

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
総合研究報告書

「妊孕性に関するコホート研究の方法論的検討」

研究分担者 大庭真梨 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 助教

研究要旨

本研究班では小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンス創出のため、原疾患並びに現在の妊孕性を調査するコホート研究の立案と解析を行った。立案時には欧米の大規模コホートの情報を参考にデザインし、対象集団、実施時期、調査方法、項目、解析方法、検出力の検討を行った。コホート研究は平成 28 年度末で終了し、粗集計が終了した。今後班員の研究者らと協議して詳細な結果を公表する予定である。

A. 研究目的

本研究班では小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンス創出のため、原疾患並びに現在の妊孕性を調査するコホート研究を行った。初年度には計画のための諸外国の方法論の調査、平成 27 年度にはコホート研究の症例数の事後的検討、最終年度である平成 28 年度には登録終了直前の集団の粗解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

平成 26 年度には米国最大の小児がん生存者（childhood cancer survivors, 以下 CCS）のコホート研究（以下 CCS study）および Pubmed 検索で得られた文献を調査し、研究デザインに必要なパラメータとして①調査方法②調査内容③アウトカム④研究内の用語の定義⑤解析手法⑥結果⑦付随研究に関する情報を抽出した。

平成 27 年度には本研究班のコホート研究の研究計画書が完成し、登録を開始した。事前に決定された症例数は実施可能性に基づく値であったため、並行して割合の差およびロジスティック回帰を実施した際の検出力を算出し、どの程度の差を検出できる統計的パワーがあるか検討した。

最終年度である平成 28 年度には本コホート研究終了に先立ち、コホートの属性を描写するための粗解析を行った。

（倫理面への配慮）平成 26 年、27 年の検討はすべて文献等に基づくものであり倫理面での問題は生じない。最終年度に粗解析の対象となったコホート研究は全ての参加施設で倫理委員会による承認がなされており、また参加者または代諾者への文書による説明と同意が実施された。

C. 研究結果

平成 26 年度の結果

文献検索の結果

研究の属性、デザイン

全てがコホート研究で、治療歴の情報は後ろ向きに収集されていた。もっとも古いものは 1945 年以降に診断された CCS を対象としていた。CCSS(N 2805~6224)、St Jude Lifetime Cohort Study(SJLIFE, N=214)、オランダのコホート(DCOG LATER-VEVO study)、フランスのコホート(Euro2K study N=706)、米国 Children's Cancer Group (CCG)の白血病臨床試験の追跡調査(N 約 200)があった。

調査方法・内容

治療歴を後ろ向きコホート研究で収集し、妊孕性に関しては研究時に対象者に質問紙を送付して調査していた。妊娠に関する調査対象期間は 15~44 歳が多かった。

アウトカムは CCS の妊娠有無、妊娠の転帰、死産/新生児死亡、早発閉経、CCS の精子濃度/無精子症/乏精子症、CCS のパートナーの妊娠、妊娠問題に関する受療行動、CCS の子について未熟児、先天的な異常、奇形等などがあった。

解析手法

アウトカムの解析は、妊娠までの期間に対するコックス回帰、修正コックス回帰、妊娠回数と観察期間に対するポアソン回帰、人年法の層別解析によって行われていた。CCS Study では各解析における解析対象期間を「15 歳または治療後 5 年経過後のうち高齢な日から、妊娠、死亡、回答終了、44 歳までのうち最も若い日まで」と定義していた。その他には年齢を時間軸とした研究があったが、明確に述べていないものも存在した。

治療歴の影響を検討する際、ほとんどの研究で CCS の同胞が対照とされていた。

CCS 同士での検討では、アルキル化剤(AA)では曝露量を量別に 3 群に分けて投与無を対照とした比較を行っていた。放射線総量も部位別、5Gy 単位(幅部位による)にカテゴリ化して検討されていた。

妊孕性をアウトカムにした重回帰分析で調整に用いられた共変量は、婚姻状況、人種、教育歴、喫煙、BMI などであった。同胞を対照とした解析では家族内相関を考慮するためにロバスト分散を用いた区間推定が行われた。CCS Study では、妊娠までの時間が欠測した症例には Multiple imputation 法による補完が行われていた。

結果の概要

全ての研究で、アルキル化剤による治療および骨盤内照射は妊孕性が低下させる結果であり、用量反応性も明確であった。

CCS の子については、女性の骨盤内照射で流産リスクの増加や未熟児(出生体重 2500g 未満)の増加はあるものの、先天的な異常は同胞と同程度であった。

男性については、CCS で同胞よりパートナーの妊娠が少なかった研究と、対照と差がなかった研究が存在した。前者では、アルキル化剤や放射線治療の増加、白血病の診断、ホジキンリンパ腫等がリスク因子であった。

AMH が CCS の妊孕性を正しく反映するかを検討した報告では、がん治療の晩期毒性である肥満は AMH と負の相関を示すため肥満やインスリンが AMH の代用になる可能性がある一方、AMH だけでは AFC を反映しない可能性があるとの情報が得られた。

平成 27 年度の結果

本コホート研究の研究計画書を完成した。調査方法は先行研究と同様、治療歴

を後ろ向きに収集し、妊孕性を登録時に調査することとした。先行研究と違う点は長期追跡ができないこと、比較対照がないことである。

症例数は参加施設の研究者らとの議論をへて実施可能絵師に基づき 150 人となった。推定する割合 (AMH 基準値以上の割合など) の信頼区間の幅は下式で計算される (α : 有意水準 5%、N : 症例数、 $z_{1-\alpha/2}$: 標準正規分布の z 値、 \hat{p} : 割合の推定値)

$$2 \frac{z_{1-\alpha/2} N^{1/2}}{N + z_{1-\alpha/2}^2} \left(\hat{p}(1 - \hat{p}) + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4N} \right)^{1/2}$$

割合 \hat{p} の実現確率に依存してこの幅は変動するが、真の異常割合 $p=0.3$ 、 $N=100$ 人のとき信頼区間の幅が 0.2 に収まる確率が十分高く (90%以上) 保てることを確認した。

平成 28 年度の結果

2016 年 11 月までに 105 人が登録され治療歴は使用した薬剤、薬剤の用量、照射回数、照射部位、移植回数、前後処置などの詳細な情報が報告された。

固形腫瘍、腫瘍性血液疾患がそれぞれ 47%、41%、登録時年齢は平均 (標準偏差) 20(6)歳であった。

がん治療開始・終了年齢の平均 (標準偏差) はそれぞれ 7(5)歳、9(5)歳であった。治療内容はアルキル化剤が最も多く、次いでトポイソメラーゼ阻害剤、放射線治療であった。妊孕性温存療法としては卵巣遮蔽が 3%で実施されていた。

調査時点で月経開始を経験した割合は 84%、停止や不規則を経験した人数は少なく、出産経験者は 2%であった。

ホルモン値はばらつきが大きく、アル

キル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤使用、頭部への照射濃霧で分けたところ中央値はあまり変わらなかった。

D. 考察

欧米では複数のコホート研究が維持されており、女性の妊孕性、男性の妊孕性、CCS の子の検討、調査指標の妥当性、と次々とエビデンスが発信されていた。論文中にはデザインが明確に定義されていたため、本研究班のコホート研究計画にも有用な情報となった。

先行研究の報告内容として、アルキル化剤や骨盤内照射に関しては一定の報告が揃っていたが、アジア人のエビデンスがなく、本研究がこれらの側面を補うものとなる可能性は十分に高い。本研究班でコホート研究を実施することの重要性が改めて認識された。

本研究班および研究班で構築されたネットワークにより多施設共同コホート研究が実施され、100 人を超える小児・若年がん長期生存者が登録された。今後、原疾患 (がん) やがん治療や背景因子と、妊孕性指標の関連を学会や論文にて報告する予定である。

詳細な疾患分類と過去のがん治療とホルモン値が収集されたコホート研究は、日本では初めてであり、今後小児・若年がん患者に情報提供する根拠となる重要な成果である。一方で、妊孕性温存の効果の評価ができない点、目標症例数に届かなかった点、今後の妊娠以降のアウトカムの追跡が困難な点が限界である。

本報告書で報告した内容はコホート研究の全症例を含まない予備的解析であり、詳細な結果や検定の結果 (P 値) は明記していない。また、バイアスの存在を踏

また解釈を行う必要がある。ホルモン値の解析の手法については、そもそも月経周期や年齢によって変動する値であり、また、妊孕性と単純な量反応がない。数値が誤解されず、正しく理解される表現方法を模索していく必要がある。

E. 結論

欧米の先行研究を調査して本邦初の妊孕性調査コホート研究をデザインした。コホート研究は順調に実施され、その結果がまとまりつつある。100人を超える貴重な情報であり、誤解なくつたわる情報提供を心掛ける必要がある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし