

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

## 「小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究の支援」

分担研究者 瀧本哲也 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター

データ管理部 小児がん登録室長

研究協力者 大庭真梨 東邦大学医学部 社会医学講座医療統計学分野 助教

### 研究要旨

小児がん治療に伴う重要な合併症のひとつである性腺機能・妊孕性の異常の実態を調査する「小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究」について、Case Report Form 作成およびデータのクリーニング・集計の面から支援した。2016年11月30日の時点で115例（調査票回収数105例）の登録が得られた。解析の結果、①一部の例外的な場合を除いて、体格には大きな異常が見られないことが多い、②月経の発来率は必ずしも低くないが、約1/4の例で治療開始後に月経停止が生じていた、③妊孕性に関連する内分泌学的異常を持つ例が少なくない、④子宮・卵巣の画像検査を実施した患者では高率に異常がみられる、⑤現時点でも約1/5の例がエストロゲン治療を受けている等、小児がんを経験した女性において高率に性腺機能・妊孕性に異常がある可能性を示唆するデータが得られた。今後はより大規模に情報を収集して、適切な対策に結び付けていく必要があると考えられた。

### A. 研究目的

本分担研究は「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」の一環である「小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究（以下、本研究）」をデータ管理の面から支援することを目的とする。

### B. 研究方法

本研究は小児期（15歳以下）にがんの治療として抗がん剤/放射線照射を受け、2年以上経過して寛解状態にある8歳以上

45歳未満の女性を対象として、卵巣機能と

妊孕性の現状を評価し、思春期徴候、妊娠/出産に関する臨床情報を収集することを目的としている。研究計画書に記載された項目を効率よく収集できるように Case Report Form (CRF) の作成を支援するとともに、登録開始後はデータセンターとして回収された CRF の内容をチェックし、必要に応じて問い合わせを行ってデータクリーニングを実施したうえで、データの集計を行った。

年齢等によって正常範囲が複雑に変化

する内分泌学的異常については専門医である研究代表者に確認した。

(倫理面への配慮)

データ管理業務を担当する者は個人情報の保護にかかわる教育を受けており、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理している。この他の面についても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施した。

## C. 研究結果

### 1. CRF 作成支援

本研究での収集項目は、原疾患および治療内容のほか、身長・体重・年齢などの身体情報、性腺機能(Tanner 分類、月経の状況、エストロゲン治療歴の有無、LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロン、抗ミュラー管ホルモン (AMH)、子宮・卵巣に関する画像検査結果)、生殖能(妊娠・出産歴、妊娠・出産・出生児の異常、生殖補助医療の利用歴)、社会生活(就学・就労の状況、結婚の有無、喫煙の有無)等、多岐に及ぶ。これらの情報を、症例登録票、性腺機能・妊孕性に関する臨床情報調査票、がん治療歴調査票、妊孕性調査票(登録時)、性腺機能・妊孕性に関する調査票(追跡期間中)の5種類の症例調査票で収集できるようにCRF作成を行った。

### 2. 集計結果

2016年11月30日の時点で参加施設数は

4、症例登録数115、調査票回収数105であった。疾患分類は各種の固形腫瘍が49例(46.7%)、造血器腫瘍が43例(41.0%)、脳脊髄腫瘍が13例(12.4%)、登録時年齢は平均19.5歳(8.3歳~33.8歳)、中央値18.5歳で、治療開始年齢は平均7.0歳(0.0~19.9歳)、中央値6.8歳であった。

治療内容は多岐におよぶが、妊孕性への影響が大きいとされるアルキル化剤は95人(90.5%)、造血幹細胞移植は40例(38.1%)に施行されていた。一方、放射線治療は52人(49.5%)に施行されていたが、腹部・骨盤腔は7人(6.7%)、TBIを含めても12人(11.4%)であり、今回の調査目的である妊孕性への影響という面では必ずしも大きくはない可能性がある。なお、8人(7.6%)に骨盤内・卵巣周辺手術歴があった。

調査の時点で治療終了後平均128.3ヶ月(23~316ヶ月)、中間値114ヶ月が経過しているが、平均身長は152.8cm、平均体重は46.3kgで、成長曲線にてらしても、一部の例を除いて体格の面では大きな逸脱のない例が多かった。

乳房発育 Tanner 分類ではI度(思春期前)が6人(5.8%)、II~IV度が33人(31.7%)、V度(成人型)が65人(62.5%)で、II度以上の87.8%に月経が発来していた。ただし、月経が開始していた86人中21人(24.4%)が月経停止を経験しており、また全体のうち23人(21.9%)がエストロゲン治療を受けている。なお結婚歴があるのは6人(5.7%)のみでそのうち2人に出産歴があった。

一方、妊孕性に関連する内分泌学的データについてはFSH 30/102例(29.4%)、エ

ストラジオール 7/102 例 (6.9%)、LH 11/102 例(10.8%)、AMH 46/101 例(45.5%) (異常の疑い含む) に異常が見られ、子宮・卵巣に関する画像検査の異常(子宮発育不良、卵巣萎縮など)は検査を実施した 28 例中 23 例 (82.1%) にみられた。

#### D. 考察

小児がんの治療成績の向上に伴い、小児がんの治療に伴う長期的合併症が問題になっている。これには内分泌系、心血管系、腎泌尿器系、呼吸器系、神経系、感覚器、筋骨格系などの臓器の障害、認知機能障害、いじめやひきこもり、復学困難等の社会心理的な問題、さらに二次がんなど多岐にわたる問題が含まれ、小児がん経験者の成長・発達に多大な影響を及ぼすが、とりわけ性腺機能・妊孕性の異常は大きな問題のひとつである。しかしながら本邦における実態は十分把握されているとはいえない。

本研究班で実施した実態調査は、このような意味において本邦初の取り組みであり、その意義は大きいと考えられる。

本研究では特に、①一部の例外的な場合を除いて、体格には大きな異常が見られないことが多い、②月経の発来率は必ずしも低くないが、約 1/4 の例で治療開始後に月経停止が生じていた、③29.4%に FSH 異常、45.5%に AMH 異常など、妊孕性に関連する内分泌学的異常を持つ例が少なくない、④子宮・卵巣の画像検査を実施した患者では高率 (82.1%) に異常がみられる、⑤現時点でも 21.9%がエストロゲン治療を受けている等、小児がん経験者の妊孕性について、きわめて重要なデータが得られた。

もちろん本研究は症例数も多くなく、ま

た追跡期間も短いほか、妊孕性に影響し得るような放射線治療例が多くない等、結果にバイアスがかかっている面も多いと思われる。したがって、今後はより対象施設を増やすとともに、前向きに、より系統的にデータ収集を行うことによって、小児がん経験女性の卵巣機能と妊孕性の現状を明らかにし、その対策を講じるための基礎資料とする必要があると考えられる。

本研究の結果などを通して本邦における小児がん長期生存者の性腺機能と妊孕性についてエビデンスを蓄積し、最終的には生殖医療ネットワーク構築や小児がん経験者のための生殖医療ガイドライン作成等につなげていくことが重要である。

#### E. 結論

「小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究」を CRF 作成支援およびデータのクリーニング・集計の面から支援した。症例数や観察期間等の点でいまだ十分とは言えないが、それでも無視できない比率で小児がん経験者に妊孕性の異常を示唆する内分泌学的異常がみられた。今後はより大規模に情報を収集して、適切な対策に結び付けていく必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

該当なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

該当なし