

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

本邦におけるがんサバイバーの周産期予後等の実態調査と  
プレコンセプションケア確立に向けた研究

研究分担者 杉山 隆 愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学 教授

研究要旨

AMED 研究事業「若年がん患者の妊孕性温存に関する研究（研究代表者：大須賀譲）」において若年女性におけるがん患者の妊孕性温存の実態に関する報告がなされた。本厚労科研研究班の研究④ 本邦におけるがんサバイバーの周産期予後等の実態調査とプレコンセプションケア確立に向けた研究では、AMED 大須賀班の調査結果をもとに、我が国におけるがんサバイバー女性の周産期転帰を検証し、さらにはがん治療が周産期転帰に及ぼす影響に関する研究を行った。その結果、若年がんサバイバーの妊娠では、高齢妊娠が多いこと、罹患したがん種として子宮頸がん、乳がん、甲状腺がん、血液腫瘍が多いことが特徴として認められた。また妊娠予後調査の結果、若年がんサバイバーの出産では早産、低出生体重の頻度が高いことが明らかとなった。

研究分担者

池田智明（三重大学産科婦人科学）

太田邦明（福島県立医科大学ふくしま子ども・女性医療支援センター）

研究協力者

安岡稔晃（愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学）

荻島創一（東北大学高等研究機構 未来型医療創成センター）

水野聖士（東北大学東北メディカル・メガバンク機構）

岩間憲之（東北大学大学病院産婦人科）

A. 研究目的

近年、がん治療の進歩によりがん患者の生存率は向上している。とくに小児期（childhood）および思春期・若年成人（adolescent and young adult）を合わせた CAYA 世代に対するがん治療の成績は、最近 30 年間で約 20%以上向上した。この向上に伴い、CAYA 世代がんサバイバーのその後のヘルスケアが注目されるようになった。特に CAYA 世代がんサバイバーの中には、が

ん治療後に生殖機能への障害を残し、不妊症で苦しむことも少なくない。

このような背景下、本邦では、男女問わず、がん治療前に妊孕性温存を目的とした生殖医療を普及させるために 2012 年に日本がん・生殖医療学会（Japan Society for Fertility Preservation (JSFP), 理事長：鈴木直）が発足した。これまでの活動により、“がん・生殖医療”の概念が全国に普及し、多くの都道府県で地域ネットワークが

発足しており、妊孕性温存への公費給付制度が始まった自治体もある。CAYA 世代がんサバイバーの妊孕性温存についてのサポート体制も次第に整備されつつあるが、妊娠・出産した後の諸問題にも目を向ける必要がある。

最近の海外のメタ解析で、がん治療を受けた後の周産期合併症に関しては放射線治療後であると早産のリスクが 2 倍 (RR 2.27 (95%-CI; 1.34-3.82)) に及ぶことが報告された (van der Kooi ALF et al. Eur J Cancer. 2019)。また厚生労働科学研究費補助金「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 (代表研究者: 三善陽子)」においても、本邦における小児期のがんサバイバーの周産期アウトカムでは放射線治療後の早産が多いことを報告されている (Sekiguchi M et al. Pediatr Int. 2018)。

一方、我が国のがんサバイバーの妊娠転帰に関する調査については、依然として不十分である。そこで我が国におけるがんサバイバー女性の周産期転帰を検証し、さらにがん治療が周産期転帰に及ぼす影響について検討することを本研究の主な目的とした。

今回の実態調査研究で、小児期のみならず成人期を含めた CAYA 世代のがんサバイバーの周産期転帰、さらにがん治療が周産期転帰に及ぼす影響を検証することにより、がん治療後のプレコンセプションケアの方策の糸口となり、conception (受胎) から成育医療への切れ目のない先制医療体制の確立に寄与することを期待したい。これは成育基本法、第 3 期がん対策推進基本計画の方向性にも合致するものである。

## B. 研究方法

AMED 研究事業「若年がん患者の妊孕性温存に関する研究 (研究代表者: 大須賀譲)」

(東京大学医学部附属病院倫理委員会により承認: 11376 号) により若年女性におけるがん患者の妊孕性温存の実態について報告がなされ、がん治療前に妊孕性温存治療を行う患者・施設が増えてきており、妊孕性温存した場合には高率で妊娠に至ることが判明した (Sanada Y et al. J Obstet Gynaecol Res. 2019)。

この先行研究においては、日本全国の産婦人科専攻医指導施設 633 施設を対象に 1 次アンケートで 2011 年 1 月から 2015 年 12 月の 5 年間の、がんサバイバーの出産例の有無を調査し、がんサバイバーの出産例有と回答のあった施設に対し、2 次アンケートを送付し症例調査を行った。

本年度の我々の研究では、この AMED 研究班の調査結果をもとに周産期転記について検討すべく、2 次アンケート送付 255 施設中 199 施設 (回収率 78.0%) から回答を得た 2,196 例の単胎のサバイバー出産を対象とし解析を行った。(愛媛大学医学部附属病院倫理委員会により承認: 1909020 号)

## C. 研究結果

解析対象者を絞り込み (図 1)、対象者の背景や罹患したがん種、妊娠前治療法、周産期合併症、早産・低出生体重について解析した。その結果、若年がんサバイバーの妊娠では、高齢妊娠が多いことや (表 1)、罹患したがん種としては子宮頸がん、乳がん、甲状腺がん、血液腫瘍が多いことが特徴として認められた (表 2)。治療内容については表 3 に示すとおりである。これらの治療法が単独か、組み合わせか、あるいは併用かなど詳細は不明であった。

母子保健の主なる統計 (公益財団法人 母子衛生研究会発行) によると、本邦における 2010 年以降の単胎の早産率は 5.6%~5.7%、低出生体重率は 8.1%~8.4% で推移

しているが、今回の妊娠予後調査では、がんサバイバーの出産では早産率 16.0%、低出生体重率 18.5%と頻度が高かった(表 4)。これらの結果は、現在論文準備中である。

図 1 : 対象者の絞り込み

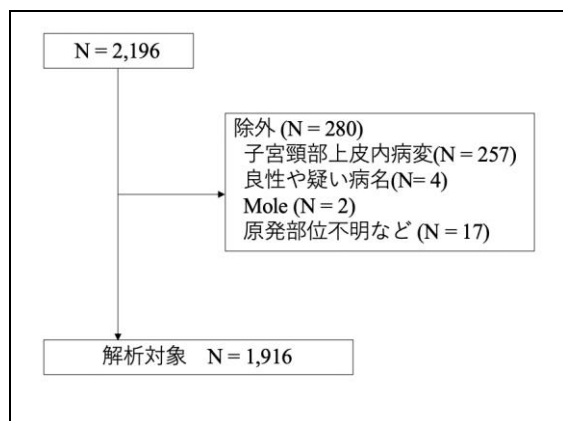


表 1 : 対象者の背景

| 背景                                       | N(%)         |
|--|--------------|
| <b>母体年齢(胎嚢確認時)</b>                       |              |
| <25 歳                                    | 70 (3.7)     |
| 25-29.9 歳                                | 272 (14.2)   |
| 30-34.9 歳                                | 574 (30.0)   |
| 35-39.9 歳                                | 701 (36.6)   |
| >=40 歳                                   | 228 (11.9)   |
| 不明                                       | 71 (3.7)     |
| <b>性機能障害</b>                             |              |
| なし                                       | 1,761 (91.9) |
| あり                                       | 22 (1.2)     |
| 不明                                       | 133 (6.9)    |
| <b>原病治療前または治療中に保存した凍結未受精卵子、胚、卵巣組織の使用</b> |              |
| なし                                       | 1,863 (97.2) |
| 自然妊娠                                     | 1,295 (69.5) |
| タイミング法                                   | 114 (6.1)    |
| 人工授精                                     | 88 (4.7)     |
| 体外受精                                     | 272 (14.6)   |
| 不明                                       | 94 (5.1)     |
| あり                                       | 30 (1.6)     |
| 顕微授精                                     | 5 (16.7)     |
| 体外受精                                     | 25 (83.3)    |
| 不明                                       | 23 (1.2)     |
| <b>悪性腫瘍と診断された年齢</b>                      |              |
| <15 歳                                    | 94 (4.9)     |
| 15-39.9 歳                                | 1,702 (88.8) |
| >=40 歳                                   | 50 (2.6)     |
| 不明                                       | 70 (3.7)     |

表 2 : 悪性腫瘍の原発部位

| 悪性腫瘍の原発部位 | N(%)       |
|-----------|------------|
| 子宮頸癌      | 435 (22.7) |
| 甲状腺       | 341 (17.8) |
| 乳         | 331 (17.3) |
| 血液        | 178 (9.3)  |
| 卵巣 (悪性)   | 163 (8.5)  |
| 卵巣 (境界悪性) | 100 (5.2)  |
| 大腸        | 62 (3.2)   |
| 子宮体癌      | 54 (2.8)   |
| 胃         | 50 (2.6)   |
| 骨・軟部      | 30 (1.6)   |
| 腎臓        | 20 (1.0)   |
| その他       | 152(8.0)   |

表 3 : 原病に対する治療法

| 原病に対する治療法(妊娠前) | N(%)         |
|----------------|--------------|
| <b>手術</b>      |              |
| なし             | 257 (13.4)   |
| あり             | 1,582 (82.6) |
| 不明             | 77 (4.0)     |
| <b>化学療法</b>    |              |
| なし             | 1,399 (73.0) |
| あり             | 440 (23.0)   |
| 不明             | 77 (4.0)     |
| <b>ホルモン療法</b>  |              |
| なし             | 1,659 (86.6) |
| あり             | 180 (9.4)    |
| 不明             | 77 (4.0)     |
| <b>放射線治療</b>   |              |
| なし             | 1,572 (82.1) |
| あり             | 267 (13.9)   |
| 不明             | 77 (4.0)     |
| <b>造血幹細胞移植</b> |              |
| なし             | 1820 (95.0)  |
| あり             | 19 (1.0)     |
| 不明             | 77 (4.0)     |
| <b>その他</b>     |              |
| なし             | 1722 (89.9)  |
| あり             | 117 (6.1)    |
| 不明             | 77 (4.0)     |

表 4：妊娠合併症

| 妊娠合併症          | N (%)        |
|----------------|--------------|
| 切迫流産           |              |
| なし             | 1,760 (91.9) |
| あり             | 110 (5.7)    |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 流産             | 42 (2.2)     |
| 切迫早産           |              |
| なし             | 1,480 (77.2) |
| あり             | 406 (21.2)   |
| 不明             | 30 (1.6)     |
| 早産(<妊娠37週)     | 307 (16.0)   |
| 妊娠高血圧症候群       |              |
| なし             | 1,777 (92.8) |
| あり             | 93 (4.9)     |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 妊娠糖尿病          |              |
| なし             | 1762 (92.0)  |
| あり             | 108 (5.6)    |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 前置胎盤/低置胎盤      |              |
| なし             | 1,824 (95.2) |
| あり             | 46 (2.4)     |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 多胎             |              |
| なし             | 1,842 (96.1) |
| あり             | 28 (1.5)     |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 胎児発育不全         |              |
| なし             | 1,804 (94.2) |
| あり             | 66 (3.4)     |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 胎児形態異常         |              |
| なし             | 1,842 (96.1) |
| あり             | 28 (1.5)     |
| 不明             | 46 (2.4)     |
| 低出生体重(<2500 g) |              |
| なし             | 1,458 (79.2) |
| あり             | 341 (18.5)   |
| 不明             | 42 (2.3)     |

#### D. 考察

最近の海外のメタ解析では、がん治療を受けた後の周産期合併症に関しては放射線治療後であると早産のリスクが2倍 (RR 2.27 (95%-CI; 1.34-3.82)) に上がることが報告された (van der Kooi ALF et al. Eur J Cancer. 2019)。また厚生労働科学研究費補助金「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 (代表研究者：三善陽子)」においても、本邦における小児期のがんサバイバーの周産期アウトカムでは放射

線治療後の早産が多いことを報告している

(Sekiguchi M et al. Pediatr Int. 2018)。

本研究においても同様にがんサバイバーの出産では早産、低出生体重が多いことが判明した。本結果は、我が国の成人期を含めた CAYA 世代のがんサバイバーの周産期データとして最も症例数の多い解析結果である。

ただし、以下に述べる研究の限界がある。

#### 1) 研究デザイン、対照群について

当初、日本産科婦人科学会の周産期データベースを利用し悪性腫瘍の既往のない妊婦を抽出し対照群として、AMED 研究班の調査で得られた悪性腫瘍既往のある妊婦の周産期転機を比較検討することを計画した。しかし日本産科婦人科学会の周産期データベースにはがん既往の調査項目がないため、対照群から解析対象を除外することが不可能であった。そのため本研究は最終的に比較対照なしの横断研究となった。

#### 2) 解析対象について

AMED 研究班の調査結果では、原発部位が明らかでない症例など、背景の情報に制限があり、解析するのに除外する必要があった。また、子宮頸がんは円錐切除以上の治療が行われていることは明白であり、早産など周産期アウトカムと直結する可能性が高いため分けて考える必要があると思われた。また、初産/経産や、児の性別データが無いため、在胎不当過小 (SGA: Small for Gestational Age) 等を検討することは不可能であった。

#### 3) 原発部位の分類や治療内容について

本データベースはがん治療内容も詳細不明であるため、症例数の少ない原発部位の分類は簡素化した。また本データベースは手術や化学療法、放射線治療が単独か否か不明であり、また放射線治療に関しては照射部位が不明なため解析には限界があった。

## E. 結論

若年がんサバイバーの妊娠では、若年がん患者の妊娠では高齢妊娠が多いことや罹患したがん種として子宮頸がん、乳がん、甲状腺がん、血液腫瘍が多いことが特徴として認められた。妊娠予後調査では、がんサバイバーの出産では早産、低出生体重の頻度が高かった。

## 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

安岡稔晃, 杉山隆. がんサバイバーと周産期リスク, 日本がん・生殖医療学会誌, 3(1); 9-13: 2020.

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案

該当なし

### 3. その他

該当なし