

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

平成２８年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三善 陽子

平成２９（２０１７）年 ３月

目 次

I. 総括研究報告

- 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

三善陽子 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 小児がん既往を有する女性の妊娠・分娩に関するアンケート調査

左合治彦 ----- 28

2. がんサバイバーのための生殖医療（女性不妊）

鈴木 直 ----- 31

3. 男性がん患者の妊孕性温存を目的とした、精子凍結保存時期に関する研究

岡田 弘 ----- 35

4. 若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に
関するデータベース構築に関するパイロット研究

清水千佳子 ----- 38

5. がん拠点病院における生殖医療連携のモデル作り

加藤友康 ----- 49

6. がん治療施設担当、紹介元コホートの管理

藤崎弘之 ----- 52

7. 小児がん治療後の女性患者を対象とした性腺機能と妊孕性についての研究

松本公一 ----- 57

8. がん治療病院と生殖医療機関の連携と若年がん患者アンケート

河本 博 ----- 61

9. コホート研究の概要

大庭真梨 ----- 71

10. 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

瀧本哲也 ----- 75

11. 情報提供と相談支援のあり方の検討

加藤雅志 ----- 80

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 85

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・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」

研究代表者 三善陽子 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 講師

研究要旨

小児・若年がんの治療成績向上に伴いサバイバーが増加している。小児がん経験者（Childhood Cancer Survivor: CCS）の晩期合併症や長期フォローアップに対する理解は深まりつつあるが、我が国の小児・若年がん患者の妊孕性の実態は把握されておらず、サバイバーは適切な情報と医療サービスを求めている。本研究は小児・若年がん患者のための生殖医療ネットワーク構築、患者・家族と医療者の啓発、各種実態調査に基づく新規エビデンス形成により、多領域のヘルスケアプロバイダーによる診療体制の構築と生殖医療ガイドラインの基盤作成を目標として、平成 28 年度は以下の研究を実施した。

（１）小児・若年がん患者のニーズに即した医療サービス提供として、拠点病院の医師（小児腫瘍、小児内分泌、産婦人科、泌尿器科、生殖医療、腫瘍内科、精神神経科）、看護師、臨床心理士、相談員による生殖医療ネットワークを発展させた。日本小児内分泌学会 CCS 委員会、日本がん・生殖医療学会、日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会などと連携して活動した。研究班ポータルサイト「小児・若年がんと妊娠」・がんと妊娠の相談窓口・講演や書籍などにより情報提供と相談支援を行った。「がん専門相談員向け研修会」や「相談の手引き」による相談員の育成、がん診療拠点病院における生殖医療連携のモデル構築、看護師向けスキルアップセミナーや患者会などでの講演、「がんと生殖に関するシンポジウム 2017～乳がん患者の妊娠・出産-エビデンスから実践へ」などを通じて啓発活動に取り組んだ。

（２）妊孕性に関するエビデンス形成として、①小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関する全国調査（日本小児内分泌学会評議員対象：二次調査）、CCS 女性の妊娠・分娩に関する全国調査（周産期医療の産婦人科医対象）、がん患者を診療する医師の意識調査（妊孕性に関する話し合い）、血液腫瘍の男性がん患者における妊孕性温存治療の実態調査の結果を解析して報告した。②CCS 女性の性腺機能・妊孕性に関する多施設コホート研究を小児がん登録室にデータセンターを置いて行った。③ 若年乳がん患者に対する suboptimal 治療の有効性と安全性・挙児可能性の治療研究の準備、④小児の妊孕性温存を目的とした未熟精巣組織凍結保存法の確立に関する研究等に取り組んだ。

研究組織

<研究代表者>

三善 陽子：大阪大学大学院医学系研究科
小児科学・講師

<研究分担者>

○左合 治彦：国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター・センター長

○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 小児がん登録室・
室長

○松本 公一：国立成育医療研究センター
小児がんセンター・センター長

○鈴木 直：聖マリアンナ医科大学 産婦
人科学・教授

○岡田 弘：獨協医科大学越谷病院 泌尿
器科・教授

○加藤 友康：国立がん研究センター中央
病院 婦人腫瘍科・科長

○清水 千佳子：国立がん研究センター中
央病院 乳腺・腫瘍内科・医長

○加藤 雅志：国立がん研究センターがん
対策情報センター がん医療支援研究部・
部長

○河本 博：国立がん研究センター東病
院・中央病院併任 小児腫瘍科・医長

○藤崎 弘之：大阪市立総合医療センター
小児血液腫瘍科・副部長

○大庭 真梨：東邦大学医学部医学科社会
医学講座医療統計学分野・助教

A. 研究目的

小児・若年がんの治療成績の向上に伴い長期生存者（がんサバイバー）が増加している。晩期合併症と長期フォローアップに対する理解が徐々に広まる一方、就職や転居・主治医の異動などに伴うフォローアップ中断が問題となっている。患者は自らの社会生活上の QOL に

関わる妊娠出産・育児に関する適切な情報と医療サービスを求めている。

Adolescent and Young Adult (AYA) 世代においてがん治療に伴う妊孕性低下は QOL に大きな影響を与えている。しかし本邦ではその実態が把握されておらず、育児希望のサバイバーを適切に評価し、必要に応じて医療的・心理的に支援する体制が確立しておらず、早急な対策が求められている。

そこで本研究班は、小児と AYA 世代のがん患者における性腺機能と妊孕性に関する各種実態調査に基づく新規エビデンス形成、情報提供と相談支援、生殖医療ネットワークへの橋渡し、啓蒙活動などにより、妊孕性温存治療からがんの治療後に健康な育児を得るまでの連続した医療サービス提供と、小児・若年がん患者のための生殖医療ガイドラインの基盤作成を目標として以下の研究を実施した。

B. 研究方法

以下の研究計画を遂行した。

1、小児・若年がん患者のニーズに即した医療サービス提供

（1）生殖医療ネットワーク構築

（2）ポータルサイトによる情報提供

（3）がん診療拠点病院における生殖医療連携のモデル作り

（4）情報提供と相談支援のあり方の検討と相談窓口の運営

（5）日本の Oncofertility と相談窓口の発展に向けた国際交流

2、小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関するエビデンスの形成

（1）小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関する実態調査

①日本小児内分泌学会理事・評議員対象

「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」二次調査

②産科医（周産期医療連絡協議会会員）

対象の CCS 女性の妊娠・分娩の実態調査

③血液腫瘍の男性がん患者の妊孕性温存に関する実態調査

④がん患者を診療する医師の「妊孕性に関する話し合い」に対する意識調査（インターネット調査）

⑤小児がん拠点病院における長期フォローアップの実態調査

⑥若年がん患者へのアンケート調査

（2）CCS 女性を対象とした性腺機能・妊孕性に関する多施設前向きコホート研究（pilot study）

（3）若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関するパイロット研究

（4）小児がん患者の妊孕性温存を目的とした未熟精巣組織凍結保存法の確立に関する研究

（倫理面への配慮）

複数の質問紙調査とインターネット調査、試験的介入や侵襲性のないコホート研究が主体である。本研究内で実施する全ての研究について、ヘルシンキ宣言第5次改訂および厚生労働省が定める疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針に遵守して実施した。個人情報のデータ管理委託先への送信が発生するが、情報送信に際して個人情報の扱いには十分に注意をはらい、連結匿名化を可能とするよう送信元の個人情報管理者を設置した。

C. 研究結果

1、小児・若年がん患者のニーズに即した医療サービス提供

（1）生殖医療ネットワークの構築

①小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性の診療に関わる医師（小児腫瘍、小児内分泌、産婦人科、泌尿器科、生殖医療、腫瘍内科、精神神経科）看護師、臨床心理士、相談員からなる多領域・多職種の生殖医療ネットワークを更に発展させて、班会議とメールによる情報交換を行った。

若年がん患者の妊孕性温存に取り組む日本がん・生殖医療学会（代表：鈴木直）と連携してがん種を超えたネットワークとしての成熟をめざした。

（鈴木直：分担研究報告書参照）

多職種による情報提供と意見交換の場としてシンポジウムを毎年開催してきた。

「がんと生殖に関するシンポジウム2015～小児・若年がん患者さんの妊孕性温存について考える～」、「がんと生殖に関するシンポジウム2016～男性がんと生殖機能の温存を考える～」に続き、平成28年度は分担研究者の清水千佳子らが「がんと生殖に関するシンポジウム2017～乳がん患者の妊娠・出産-エビデンスから実践へ-」（2017年3月5日）を開催した。

（添付資料1参照：平成28年度シンポジウム案内）

（清水千佳子：分担研究報告書参照）

看護師への啓発として、第2回看護師向けがん患者妊孕性支援スキルアップセミナー「男性がん患者とそのパートナーの支援を考える」（2016年10月8日開催）で三善陽子、鈴木直が講演した。

（添付資料2参照：スキルアップセミナー案内）

小児がん患者と家族との情報交換の場

として、研究協力者の佐藤聡美が主催する小児がん患者の親の会「エゴノキクラブ」が開催した講演会「エゴノキワークショップ4：治療後の子どもたちの未来」（2017年2月18日開催：国立成育医療研究センター）において三善陽子が講演を行った。

（添付資料3参照：ワークショップ案内）

②日本癌治療学会に設立された「日本癌治療学会がん診療ガイドライン作成・改訂委員会小児思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ」（委員長：青木大輔）に、研究班から鈴木直（副委員長：産婦人科）、岡田弘（泌尿器）、三善陽子（小児がん、脳腫瘍）、清水千佳子（乳がん）が参加し、日本癌治療学会と連携して診療ガイドライン作成に取り組んだ。平成28年度末に関連学会に対してパブリックコメントを募集し、平成29年度に公開予定である。

③各専門領域における医療関係者の理解を深めるために、学会・研究会で啓発活動に取り組んだ。研究代表者の三善陽子は別項Gに示す学術集会や研究会において講演・発表を行った。小児科学会学術集会2016年の教育講演の内容は小児科学会雑誌2017年12月号に掲載され、「JPS 小児科学会オンラインセミナー」に収載された。

④海外の学術集会にも積極的に参加して、がん・生殖医療（Oncofertility）に関する最新情報を収集した。2016年11月シカゴで開催された The 10th Annual Meeting 2016 Oncofertility Conference では海外の研究者と交流した。

本領域の第一人者である Teresa Woodruff 博士が監修する書籍「Pediatric and Adolescent Oncofertility」Best Practices and Emerging Technologies. 第20章において鈴木直・三善陽子が日本の取り組みについて執筆した。

Fertility preservation in Japanese Children and Adolescents with Cancer. Yoko Miyoshi and Nao Suzuki.

（刊行一覧参照）

研究代表者（三善陽子）はヨーロッパ小児内分泌学会 European Society for Paediatric Endocrinology（パリ）において、日本小児内分泌学会評議員対象アンケート（二次調査）結果を発表した。

⑤小児がん経験者（CCS）の長期フォローアップに関わる日本小児内分泌学会と連携して、CCS委員会との共同研究（小児内分泌学会評議員対象アンケート調査：二次調査）を実施し論文報告した。

「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」一次調査：Clinical Pediatric Endocrinology. 25: 45-57, 2016、二次調査：Clinical Pediatric Endocrinology. 26: 81-88, 2017

（2）ポータルサイトによる情報提供

小児・若年がん患者と家族・医療者への情報提供を目的として開設したポータルサイト「小児・若年がんと妊娠」を随時更新して最新情報を提供した。研究班で作成したパンフレットはホームページで一般公開した。

（添付資料4参照：HPトップページ）

（3）がん診療拠点病院における生殖医療連携のモデル作り

がん患者の妊孕性温存に関する問題点として、温存治療を希望する患者がいても生殖医療専門医が同一施設内におらず、生殖医療との連携基盤が無いために温存を断念するケースが後を絶たない。この現況を打破するため、分担研究者の所属するがん拠点病院と近隣の生殖医療機関との医療連携を円滑化するための取り組みを行った。パンフレット「これからがんの治療を開始される患者さまへ」を作成して公開した。

(添付資料 5: 若年がん患者向けパンフレット表紙)

(加藤友康：分担研究報告書参照)

小児がん拠点病院の長期フォローアップ外来において、CCS の抱える妊孕性に関する様々な問題点を抽出した。

(松本公一：分担研究報告書参照)

妊孕性に関して潜在的な問題・不安を抱えている小児がん経験者をより多く把握する目的で、長期フォローアップ外来のための問診票を改訂し、妊娠について不安があるかどうか、月経が順調かどうかについて記載する項目を設けた。

(藤崎弘之：分担研究報告書参照)

(4) 情報提供と相談支援のあり方の検討と相談窓口の開設

我が国の医療サービスは全国均一ではなく、がん患者が妊孕性について自施設で相談することができずに不安を抱えている。我々が国立がん研究センター中央病院相談支援センターに2016年2月開設した「がん医療と妊娠の相談窓口」に寄せられた相談内容を解析した。女性がん患者からの相談が多く、院外からの相談が多くを占めた。妊孕性に関する専門的知識、がん治療と妊娠分娩管理のできる

医療施設の紹介や心理社会的な支援を求めている。がん専門相談員の育成が優先事項であることから、相談員向けの研修会を開催した(がん専門相談員向け 若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会：平成28年12月4日)。また「がん専門相談員向け手引き」を作成して研究班ホームページに公開した。

(添付資料 6 参照：研修会案内)

(添付資料 7 参照：がん専門相談員向け手引き表紙)

(加藤雅志：分担研究報告書参照)

(5) Oncofertility とがん患者向け相談窓口の発展に向けた国際交流

Oncology と Fertility の両立をめざす「Oncofertility (がん生殖)」という概念を提唱した Teresa Woodruff 博士(シカゴ、Northwestern 大学)を2017年3月に訪問し、3年間の研究成果発表を行い、日本のがん生殖医療の発展に向けて情報交換を行った。添付資料の agenda に示すように、産婦人科医、癌治療医、相談員、基礎研究者、patient navigator などと、アメリカにおけるがん生殖医療の体制構築までの経緯、日本とアメリカの医療制度や文化の違いによる診療面の差異、今後取り組むべき課題などについて活発な議論を行った。特に我々がはじめて設立した「がんと妊娠の相談窓口」と全国のがん診療拠点病院における相談窓口の発展に向けて、医療連携を支える patient navigator の活動実態に関する生の情報を入手できた。今回直接顔を合わせて各スタッフと話し合う機会を得たことで、今後はインターネットを利用した情報交換が円滑に行える体制を整えた。

(添付資料 8 参照：agenda)

2、小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関するエビデンスの形成

(1) 小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関する実態調査

①小児内分泌学会評議員対象「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」二次調査

小児がん患者の性腺機能と妊孕性に関する診療の現状を把握するために、日本小児内分泌学会理事と評議員 178 名を対象に「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」を行った（有効回答数 151 名、回収率 84.8%）（Clinical Pediatric Endocrinology. 25: 45-57, 2016）。

（添付資料 9 参照：論文要旨）

このなかで CCS の挙児あるいは妊孕性温存治療のいずれかの経験ありと回答した評議員を対象に二次調査を実施した。調査対象となった 39 名全例より回答を得た。挙児あるいは妊孕性温存治療の経験がある 31 医療機関（うち小児がん拠点病院 9 施設）の診療の現状と、医療現場における様々な問題点が抽出された。

<医療・体制の問題>

- 同一施設内に専門医が不在（腫瘍、内分泌、生殖、周産期）
 - 診療録の廃棄や担当医の異動による情報の途絶
 - 施設間の医療格差
 - 地方から都市への若年者の流出
- #### <小児・若年であることによる問題>
- 病名や不妊に関する本人への説明状況と理解の状況が様々
 - 長期フォローアップの中断・終了（進学、就職、医療費負担）
 - 妊娠分娩時の母体・出生児の健康問題

（早産・低出生体重児）

- 妊孕性温存治療における小児の精神的・肉体的負担

アンケートへの回答には評議員以外の小児内分泌医と小児腫瘍医にも協力していただいた。この二次調査の解析結果は学会発表して論文報告した（Clinical Pediatric Endocrinology. 26: 81-88, 2017）。

（添付資料 10 参照：論文要旨）

②産科医対象の CCS 女性の妊娠分娩の実態調査

小児がん経験者の女性の妊娠・分娩管理では、がんの治療内容を把握し、症例毎にリスク評価することが大切である。小児がん経験者の女性における妊娠・分娩の実態把握を目的に、全国周産期医療連絡協議会の会員が所属する施設を対象として、質問紙調査による後方視的調査研究を行った。対象施設における CCS の分娩数は期待値よりも少ない結果であり、わが国における CCS の分娩は少ないと推測された。今後さらなる情報集積および支援態勢の構築が必要と考えられた。

（左合治彦：分担研究報告書参照）

③男性がん患者の妊孕性温存に関する実態調査

生殖年齢の男性がん患者における精子凍結保存の実態調査を首都圏の医療機関で実施した。2014 年 4 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日までの期間に生殖年齢（15 歳～40 歳）の男性がん患者で化学療法を導入した症例について調査した。

「A questionnaire survey on attitude toward sperm cryopreservation among hematologists in Japan がん患者の精子

凍結保存に関する日本の血液内科医の実態調査」Kobayashi T, Shin T, Nishio K, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Miyata A, Kobori Y, Arai G, Okada H. International Journal of Hematology. 105:349-352, 2017

(添付資料 11 参照：論文要旨)

(岡田弘：分担研究報告書参照)

④がん診療医の「妊孕性に関する話し合い」に対する意識調査

がん患者の妊孕性に対する医師の意識調査として、一般のがん診療医を対象にインターネットを用いた質問紙調査を加藤雅志らが実施した。解析結果は第 28 回日本サイコオンコロジー学会総会（2015 年 9 月 18 日）にて発表し、ポスター賞を受賞した。この発表内容に関して、筆頭演者の竹内恵美（臨床心理士）は 2017 年 1 月国立がん研究センター若手研究者の発表会において理事長賞を受賞した。

「Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers: がん患者を診療する医師の妊孕性温存に関する話し合い」Emi Takeuchi, Masashi Kato, Saho Wada, Saran Yoshida, Chikako Shimizu, Yoko Miyoshi. Supportive Care in Cancer. 25:1079-1085, 2017

(添付資料 12 参照：論文要旨)

(加藤雅志：分担研究報告書参照)

⑤小児がん拠点病院における実態調査

国立成育医療研究センターで診断・治療し 2 年以上経過観察した小児がん経験者 246 例(脳腫瘍 76 例、血液腫瘍 93 例、

固形腫瘍 77 例)を対象に、内分泌合併症の有無と発生時期を検討した。性腺機能低下症は、脳腫瘍の 43.4%、血液腫瘍の 12.9%、固形腫瘍の 20.8%に認められた。また多くの内分泌障害は 5 年以内に生じるが、小児では性腺機能低下症は腫瘍治療の 5-10 年後、時に 15 年以上経過後に診断されており、5 年以上の経過観察の重要性が示唆された。また長期フォローアップ外来を受診した女性小児がん経験者 18 例が記載した選択式の問診票を検討した。このような女性小児がん経験者の対応には、疾患や病態、治療時とフォローアップ時年齢に応じた細やかな情報提供と対応法の検討が必要と考えられた。

(松本公一：分担研究報告書参照)

⑥若年がん患者へのアンケート調査

若年がん患者の妊孕性に関する情報提供と妊娠・出産の現状を問う目的で、患者会(STAND UP)の協力を得て「若年 Cancer Survivor に対するアンケート調査」を実施した。治療開始前に十分な情報提供は半数程度にしかされていなかった。妊孕性の温存について「知っていれば希望した」という声もあり、インターネット検索や担当医に尋ねても十分な情報が得られないと感じた患者が多かった。これらの患者に対する情報提供が可能となるようなポータルサイト・相談窓口の開設が望ましいと考えられた。

(河本博：分担研究報告書参照)

(2) CCS 女性を対象とした性腺機能・妊孕性に関する多施設前向きコホート研究

①診療データ登録

長期的な国内データ収集と小児がん登

録制度への活用を念頭においたコホート研究の pilot study を実施した。小児がんと治療に関する情報・性腺機能と妊娠・出産の現況・生殖補助医療の関与を調査対象とした。データセンターは小児がん登録室に設置し、班員の所属施設（大阪大学医学部附属病院・国立成育医療研究センター・国立がんセンター中央病院・大阪市立総合医療センター）で実施した。がんの治療歴（治療内容）、患者背景、思春期徴候（乳房発育）と月経の状況、妊娠出産と挙児の有無、生殖補助医療の利用歴、性ホルモンと抗ミューラー管ホルモン（AMH）、子宮・卵巣の画像検査結果などの情報を収集した。平成 28 年度末で登録票の回収を終了し、平成 29 年度にデータ解析を実施する。

（瀧本哲也：分担研究報告書参照）

②コホート研究の解析

上記の『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』の登録途中での粗解析を行った。登録対象者数は 105 人、登録時年齢は平均 20 歳、治療終了時年齢は平均 9 歳であった。治療内容はアルキル化剤が最も多く、トポイソメラーゼ阻害剤、放射線が続いた。妊孕性温存療法は照射時卵巣遮蔽が 3 人で実施されていた。月経有が 86%であった。ホルモン値は 104 人で測定されており、治療有無別の集計では目視した限り大きな差異は見られなかった。治療との関連の評価には背景因子やがん種、治療の組み合わせなどを考慮した解析が必要である。また、結果が正確に公表されるよう適切な表現や解析手法を検討する必要がある。

（大庭真梨：分担研究報告書参照）

（３）若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関するパイロット研究

乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、生殖医療に関するアウトカムを検証するためには、質の高いデータベースの構築が重要で、本研究はそのようなデータベースを構築するための前向き観察研究を計画した。乳癌患者のがん・生殖病院間連携についての後ろ向き研究を行うとともに、多領域・多職種の関係者により乳癌患者の妊孕性に関する症例検討を実施し、エビデンスを創出するに資するデータベースを構築するにあたっての留意点を抽出した。

（清水千佳子：分担研究報告書参照）

（４）小児がん患者の妊孕性温存を目的とした未熟精巣組織凍結保存法の確立に関する研究

血液がん患者の、精子凍結保存の時期に関して、化学療法前が推奨されているが、より実施しやすい化学療法 1 コース終了時の精子凍結保存の可能性について、一般精液検査と精子の質の検定法である精子 DNA 断片化率から検討した。1 コース終了後も、化学療法開始前と同程度の精子の質が保たれていることが示された。また平成 28 年度から症例毎の迅速審査によるヒト精巣組織凍結保存を実施可能な診療体制を整えた。

（岡田弘：分担研究報告書参照）

D. 考察

小児・若年がん長期生存者の性腺機能と妊孕性の問題に取り組む本研究により

医療現場における様々な問題点が抽出された。特に小児患者では肉体的・精神的・社会的な未熟性、希少がんの種類と治療の多様性、患者に対する説明と理解度のばらつき、治療と晩期合併症の時間的な隔たり、医療の急速な進歩（がん治療・生殖医療）への理解、地域や施設による医療格差、診療科間の連携と情報共有の必要性などが示された。

小児と AYA 世代がん患者に関わるヘルスケアプロバイダーによる本研究班の取り組みは、小児・若年がん患者の診療におけるロールモデルになると考えられる。また上記の研究結果は、がん治療による性腺障害のリスクに応じた妊孕性温存療法から治療後の長期フォローアップ、そして挙児希望例に対する生殖医療と妊娠分娩管理にいたるまでの連続した医療サービス提供に貢献するものである。

E. 結論

小児・若年がん患者の妊孕性に関する診療体制の構築と発展に向けて、生殖医療ネットワークの更なる発展が望まれる。

（研究協力者）

1. 大阪大学大学院医学系研究科小児科学
宮下恵実子、安田紀恵、北野英里子
大藁恵一（教授）
栄養消化器・内分泌グループ
血液腫瘍・免疫グループ
外来・病棟看護師
2. 大阪大学医学部附属病院保健医療福祉
ネットワーク部：心のケアチーム
吉津紀久子・白神美智恵・田口真由美
3. 日本小児内分泌学会
（理事長）緒方 勤、（副理事長）大藁恵一、
CCS 委員会（委員長）依藤 亨、（前委員

長）横谷 進、（委員）堀川玲子、伊藤純子、藤原幾麿、石黒寛之、三善陽子、高橋郁子、長崎啓祐

（添付資料）

1. 「がんと生殖に関するシンポジウム 2017～乳がん患者の妊娠・出産一エビデンスから実践へー」（2017 年 3 月 5 日）
（案内チラシとプログラム）
2. 第 2 回看護師向けがん患者妊孕性支援スキルアップセミナー「男性がん患者とそのパートナーの支援を考える」（2016 年 10 月 8 日開催）
（案内チラシとプログラム）
3. 「エゴノキワークショップ 4：治療後の子どもたちの未来」（2017 年 2 月 18 日開催）
（案内チラシ）
4. 研究班ホームページ「小児・若年がんと妊娠」トップページ
5. 若年がん患者向けパンフレット（表紙）
6. がん専門相談員向け 若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会（案内チラシ）
7. がん専門相談員向け手引き（表紙）
8. Teresa Woodruff 博士 Northwestern 大学訪問 agenda (2017 年 3 月 23~26 日)
9. 「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」一次調査
（Clinical Pediatric Endocrinology. 25: 45-57, 2016）論文要旨
10. 「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」二次調査
（Clinical Pediatric Endocrinology. 26: 81-88, 2017）論文要旨
11. 「がん患者の精子凍結保存に関する日本の血液内科医の実態調査」
（International Journal of Hematology.

105:349-352, 2017) 論文要旨

12. がん患者を診療する医師の妊孕性温存に関する話し合い」(Supportive Care in Cancer. 25:1079-1085, 2017) 論文要旨

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. Clin Pediatr Endocrinol, 25(2): 45-57, 2016

2) Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists. Clin Pediatr Endocrinol, 26(2): 81-88, 2017

3) Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, Yoshida H, Miyashita E, Miyamura T, Hashii Y, Hashimoto K, Kimura T, and Ozono K. Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment. Clin Pediatr Endocrinol, 25(4), 119-126, 2016

4) Takeuchi E, Kato M, Wada S, Yoshida S, Shimizu C, Miyoshi Y.

Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers. Support Care Cancer. 25(4), 1079-1085, 2017

5) Miyoshi Y, Suzuki N. Fertility Preservation in Japanese Children and Adolescents with Cancer. Teresa K. Woodruff, Yasmin C. Gosiengfiao 編, Pediatric and Adolescent Oncofertility: Best Practices and Emerging Technologies, Springer, 285-287, 2017

6) 三善陽子、大藺恵一. 小児・若年がん患者の妊孕性温存【ネットワークを構築し、実態調査と妊孕性温存治療の発展に向けた取り組みを行っている】. 日本医事新報 No, 4815: 48, 2016

7) 三善陽子. 【思春期の悪性腫瘍治療と妊孕性】 小児がん患者の性腺機能障害と妊孕性低下. 思春期学, 34 (3) : 299-302, 2016

8) 関口将軌, 三善陽子, 左合治彦. 【合併症妊娠における情報提供】 小児がん既往妊娠. 周産期医学, 46(10) : 1263-1267, 2016

9) 三善陽子. 【小児がんの長期フォローアップ～医療から教育支援まで～】 医師の立場から 小児がんの子どもたちの妊孕性 妊孕性の問題に直面するときに、親と子どもにとって何が課題になるのか. 小児看護, 39 (12) : 1498-1502, 2016

10) 三善陽子. 【慢性疾患児の一生を診る】 内分泌・代謝疾患 CCS (childhood cancer survivor) の晩期内分泌合併症. 小児内科, 48(10) : 1463-1466, 2016

11) 三善陽子. 特集 妊孕性温存 小児期のがん治療と生殖機能. HORMONE FRONTEIER IN GYNECOLOGY, 23(4) : 345-349, 2016

12) 三善陽子. 教育講演 小児がん経験者のフォローアップ. 日本小児科学会雑誌, 120 (12) : 1733-1738, 2016

- 13) 三善陽子, 安田紀恵, 宮下恵美子, 大藺恵一. 総説 小児・若年がん患者の妊孕性温存. 小児科, 57(12):1467-1473, 2016
- 14) 安田紀恵, 橘真紀子, 三善陽子, 大藺恵一. 特集: 小児内分泌アドバンス III. トピックス 性腺機能の評価と温存の方法 (抗ミューラー管ホルモンなど). 小児内科, 49 (2) : 286-287, 2017
- 15) 三善陽子. 特集: 白血病診療の実際-最新の診断と治療-ひとくちメモ「小児・若年白血病長期生存者に対する妊孕性」. 日本医師会雑誌, 平成29年3月号特集, 145(12), 2611, 2017
- 16) 三善陽子. 遺伝性複合型下垂体ホルモン分泌不全症に伴う性腺機能低下症. 日本小児内分泌学会 編, 小児内分泌学改訂第2版, 診断と治療社, 309-310, 2016
- 17) 三善陽子. 器質性性腺機能低下症. 日本小児内分泌学会 編, 小児内分泌学改訂第2版, 診断と治療社, 310-311, 2016
- 18) 三善陽子. 副腎白質ジストロフィー. 日本小児内分泌学会 編, 小児内分泌学改訂第2版, 診断と治療社, 395-397, 2016

2. 学会発表

(講演)

- 1) 三善陽子. 小児がん経験者のフォローアップ. 第119回日本小児科学会学術集会 教育講演. 2016年05月13-15日 (札幌)
- 2) 三善陽子. 小児・若年がん患者の妊孕性温存への取り組み. 兵庫内分泌研究会 第50回記念学術講演会 教育講演. 2016年07月23日 (神戸)
- 3) 三善陽子. 事例を用いたアプローチの実際 小児科医の立場から. 第2回看護師向けがん患者妊孕性支援スキルアップセミナー -男性がん患者とそのパートナーの支援を考える-. 2016年10月08日 (東京)
- 4) 三善陽子. Year Book その他, CCS, 高脂血症など. 第50回日本小児内分泌学会学術集会. 2016年11月16-17日 (東京)
- 5) 三善陽子. 小児がん経験者の長期フォローアップ -妊孕性について-. 第9回長崎小児内分泌懇話会. 2016年12月2日 (長崎)
- 6) 三善陽子. Opening Remarks. がん専門相談員向け 若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会. 2016年12月04日 (東京)
- 7) 三善陽子. 職種間連携の現状と問題点に関して (小児領域). Oncofertility Consortium JAPAN meeting 2016~地域完結医療連携モデルの全国展開およびがん・生殖医療における心理支援体制の構築~. 2016年12月11日 (横浜)
- 8) 三善陽子. 成長曲線を利用した疾患の早期発見. 平成28年度近畿学校保健・養護教諭担当指導主事会研修会. 2017年1月21日 (大阪)
- 9) 三善陽子. 小児科医からみたがんと教育. 平成28年度近畿学校保健・養護教諭担当指導主事会研修会. 2017年1月21日 (大阪)
- 10) 三善陽子. 小児がん経験者の成長障害を含む晩期合併症について. 大阪CCS セミナー. 2017年02月09日 (大阪)
- 11) 三善陽子. 治療を経験した子どもの妊孕性. エゴノキクラブワークショップ 4 -治療後の子ども達の未来-. 2017年02月18日 (東京)
- 12) 三善陽子. 小児がん経験者の内分泌学的晩期合併症~妊孕性について~. Meet The Specialist. 2017年03月09日 (東京)
- 13) 三善陽子. 小児・若年がん患者の晩期合併症と妊孕性温存. 小児医療センターセミナー. 2017年03月15日 (大阪)

(学会発表)

- 1) 竹内恵美, 加藤雅志, 和田佐保, 吉田沙蘭, 三善陽子. 包括的ケアに配慮した診療の実践と関連要因の検討. 第21回日本緩和医療学会学術大会 2016年06月17-18日 (京都)
- 2) 三善陽子, 関口将軌, 鈴木直, 左合治彦. 小児・若年がん患者の妊娠・分娩と生殖医療の現状に関する全国調査. 第52回日本周産期・新生児医学会 2016年07月16-18日 (富山)
- 3) 関口将軌, 三善陽子, 菊地範彦, 左合治彦. 小児がん既往を有する女性の妊娠、分娩に関するアンケート調査. 第52回日本周産期・新生児医学会 2016年07月16-18日 (富山)
- 4) Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Questionnaire surveys targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding reproduction in pediatric and adolescent cancer patients. European Society for Paediatric Endocrinology 2016 Meeting 2016年09月10-12日 (Paris)
- 5) 三善陽子, 依藤亨, 石黒寛之, 伊藤純子, 高橋郁子, 長崎啓祐, 藤原幾麿, 堀川玲子, 緒方勤, 大藺恵一. 小児・若年がん患者の妊娠・出産と妊孕性温存に関する国内の状況 (二次アンケート調査). 第50回日本小児内分泌学会学術集会 2016年11月16-17日 (東京) ＜日本小児内分泌学会内分泌学普及奨励賞受賞＞
- 6) 三善陽子, 鈴木直, 大庭真梨, 藤崎弘之, 岡田弘, 河本博, 加藤雅志, 清水千佳子, 加藤友康, 松本公一, 左合治彦, 瀧本哲也. 小児・若年がん患者に対する生殖医療に関する小児内分泌医への二次アンケート調査. 第58回小児血液がん学会学術集会 2016年12月15日 (東京)

定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予



特定非営利活動法人

日本がん・生殖医療学会

がんと生殖に関する シンポジウム 2017

乳がん患者の妊娠・出産 —エビデンスから実践へ—

日時

2017年3月5日(日)
8:55~17:00

会場

サンケイプラザ4Fホール
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-2

世話人

大野真司

(がん研究会有明病院 乳腺センター長)

津川浩一郎

(聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌科 教授)

清水千佳子

(国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 外来医長)

参加費

医療従事者 8,000円

医療従事者以外 2,000円



【主 催】 特定非営利活動法人 日本がん・生殖医療学会

【共 催】 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」班：
代表 三善陽子先生(大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

【後 援】 一般社団法人 日本がんサポートケア学会

【運営事務局】 (株) ヒューマンリプロ・K 〒226-0003 横浜市緑区鶴居6丁目19-20 Tel: 045-620-7560 Fax: 045-620-7563

第2回

看護師
向け

がん患者妊孕性支援 スキルアップセミナー

—男性がん患者とそのパートナーの支援を考える—

2016年10月8日(土) 13:00—17:00

会場

上智大学 四谷キャンパス 2号館4階414

〒102-8554 東京都千代田区紀尾井町7-1

定員

100名

看護師以外の医療従事者の方も歓迎いたします。

参加費

5,000円

事前参加登録申し込み締め切り：9月20日(火)まで

プログラム

- | | |
|-------------|---|
| 12:40 | 開場 |
| 13:00-13:05 | 開会の辞 上智大学 総合人間科学部 看護学科 渡邊 知映 先生 |
| 13:05-13:35 | がんと生殖医療のいまそしてこれから
(日本がん・生殖医療学会 理事長 鈴木 直 先生) |
| 13:35-14:25 | 男性がん患者の性と生殖
(獨協医科大学越谷病院 リプロダクションセンター 慎 武 先生) |
| 14:25-14:55 | 小児 AYA 世代のがん患者におけるフォローアップ
(大阪大学 小児科 三善 陽子 先生) |
| 14:55-15:25 | 男性に不妊要因があった場合の夫婦関係とその心理について
(木場公園クリニック 臨床心理士 中島 美佐子 先生) |
| 15:25-15:40 | 休憩 |
| 15:40-16:50 | 事例を用いたアプローチの実際 <ul style="list-style-type: none">●泌尿器科医の立場から (獨協医科大学越谷病院 リプロダクションセンター 慎 武 先生)●産婦人科医の立場から (大分大学 産婦人科 河野 康志 先生)●小児科医の立場から (大阪大学 小児科 三善 陽子 先生)●臨床心理士の立場から (木場公園クリニック 中島 美佐子 先生)●看護師の立場から (上智大学 総合人間科学部 看護学科 渡邊 知映 先生) |
| 16:50-17:00 | 閉会の辞 アンケート記入 |

主催：



特定非営利活動法人
日本がん・生殖医療学会

共催：

平成27年度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」並
平成27年度科学研究費助成事業基盤研究C「若年乳癌患者の女性性を支援する患者ナビゲーションシステムの導入と実証研究」

エゴノキワークショップ[®] 4

無料 &
予約制

テーマ：治療後の子どもたちの未来

日時：2017年 2月 18 (土) 13:00～16:00

場所：国立成育医療研究センター研究所セミナールーム

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

受付 12:30 - 13:00

開会の挨拶

13:00 - 13:05

第1部 脳腫瘍 (13:05-)

経験者の方のお話①

長期フォローアップの経験

兵庫県立こども病院 脳神経外科 河村 淳史 先生

Looking into the future：希望のよりどころ

東京慈恵会医科大学 脳神経外科 柳澤 隆昭 先生

第2部 晩期合併症 (14:40-)

経験者の方のお話②

大人の歯に生えかわるとき

国立成育医療研究センター 小児歯科 金沢 英恵 先生

治療を経験した子どもの妊孕性

大阪大学大学院医学系研究科小児科学 三善 陽子 先生

チャンスは準備のなかにある

国立成育医療研究センター 小児がん登録室 佐藤 聡美 先生

閉会の挨拶

15:50 - 16:00

詳しくは裏面へ

主催：エゴノキクラブ



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

小児・若年がんと妊娠

がん患者さんにとって自らの社会生活に直結する性腺機能や妊孕性は重要な問題であり、正しい医学的情報と適切な医療を提供するシステムが不可欠です。
そこで我々は、小児・若年がん患者さんに対して性腺機能と妊孕性、妊娠・出産に関する情報提供を目的として、このポータルサイトを開設いたしました。

研究への取り組み

妊娠・出産における問題点

若年がん患者の妊孕性の温存

他領域での取り組み

精神的な問題とそのケア

用語の説明

研究班メンバー

研究班からのお知らせ

がん専門相談員向け手引き「がんと妊娠の相談窓口」を掲載しました。
2017年2月3日

「がん専門相談員向け若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会」の動画を公開しました。
2016年12月27日

関連リンク

- ▶ 日本がん・生殖医療学会
- ▶ 若年乳がん
- ▶ 男性不妊パイブル
- ▶ がん患者さんとご家族のこころのサポートチーム
- ▶ Oncofertility Consortium (米国)
- ▶ FertiPROTEKT (ドイツ語圏)
- ▶ Fertility Preservation India (インド)
- ▶ Korean Society for Fertility Preservation (韓国)
- ▶ 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」
- ▶ 国立がん研究センターがん対策情報センター「小児がん情報サービス」
- ▶ 日本小児内分泌学会学会ガイドライン
- ▶ 小児がん経験者 (CCS) のための医師向けフォローアップガイド (ver1.1)

パンフレット＜これからがんの治療を開始される患者さまへ＞



左：女性用 右：男性用 ※ご自由にダウンロード下さい。

パンフレット＜乳がん治療にあたり 将来の出産をご希望の患者さんへ＞



※ご自由にダウンロード下さい。



がん専門相談員向け 若年がん患者の妊孕性温存に関する 相談支援研修会

日時

2016 年 12 月 4 日 (日)
13:00~17:00 12時より受付

場所

国立がん研究センター 築地キャンパス
国際研究交流会館
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

プログラム

- | | |
|-------------|--|
| 13:00-13:20 | Opening Remarks
三善 陽子 (大阪大学大学院医学系研究科 小児科学) |
| 13:20-13:40 | 妊孕性に関する相談支援の必要性
加藤 雅志 (国立がん研究センター中央病院相談支援センター) |
| 13:40-14:10 | がんと生殖に関する総論
鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産婦人科学) |
| 14:10-14:40 | がん治療による妊孕性への影響
清水 千佳子 (国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科) |
| 14:40-15:10 | 女性がん患者の妊孕性
鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産婦人科学) |
| 15:25-15:55 | 男性がん患者の妊孕性
岡田 弘 (獨協医科大学越谷病院 泌尿器科) |
| 15:55-16:15 | 妊孕性に関する相談の支援方法
宮田 佳代子 (国立がん研究センター中央病院相談支援センター) |
| 16:15-16:30 | パンフレットの活用方法
竹内 恵美 (国立がん研究センター中央病院相談支援センター) |
| 16:30-17:00 | 総合討論 |

開催： 厚生労働科学研究補助金がん対策推進総合研究推進事業「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」班

共催： 公益財団法人日本対がん協会

後援： 特定非営利活動法人 日本がん・生殖医療学会

厚生労働科学研究（がん対策研究）推進事業

がんと妊娠の相談窓口

がん専門相談員向け手引き 第2版

Agenda for Osaka Oncofertility Visitors
Friday, March 24, 2017

As part of a study supported by a Health Labour Sciences Research Grant (H26-016) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, “the Working Panel Tasked with Compiling Evidence Regarding the Fertility of Long-Term Survivors of Cancer during Childhood or Adolescence and with Developing a Reproductive Medicine Network” (organizer: Yoko Miyoshi) has opened a hotline at National Cancer Center, which provides information about Oncofertility to patients and their families, and refers patients to reproductive specialists if needed. Also, the Working Panel has explored feasibility of Oncofertility partnership programs. Through these experiences, several practical and ethical issues have been identified to further implement Oncofertility in Japan. Japanese visitors are interested in learning more about the operation, process and facilities of the Oncofertility Consortium in order to gain a better understanding of consulting services in Oncofertility in the United States.

Visitors:

Yoko Miyoshi, MD, PhD	Pediatric Endocrinologist, Assistant Professor of Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan
Chikako Shimizu, MD, PhD	Breast Medical Oncologist, Head, Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
Atsuko Kitano, MD, PhD	Breast Medical Oncologist, Chief Resident, Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
Emi Takeuchi	Clinical Psychologist and Researcher, Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Agenda:

8:15am-8:50am 259 E. Erie St. Suite 2400	Lisa Flaum, MD Assistant Professor of Medicine (Hematology/Oncology) Feinberg School of Medicine
9:15am-10:00am 259 E. Erie St. Suite 2400	Angela K. Lawson, PhD Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology (Reproductive Endo and Infertility) and Psychiatry and Behavioral Sciences Feinberg School of Medicine
10:00am – 10:15am	<i>Walk to 320 E. Superior, Searle, 13-562</i>

10:15am-11:00am 320 E. Superior Searle, 13-562	Monica Laronda, PhD Director of Basic & Translational Research, Fertility & Hormone Preservation & Restoration Program Department of Surgery Stanley Manne Research Institute, Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Assistant Professor, Department of Pediatrics, Feinberg School of Medicine
11:00am – 11:15am	<i>Walk to 303 E. Superior, Lurie 10-121 (10th floor)</i>
11:15-Noon 303 E. Superior Lurie 10-121	Teresa Woodruff, PhD, DSc Director, Oncofertility Consortium Chief of Reproductive Biology Research, Department of Obstetrics and Gynecology <i>Thomas J. Watkins Memorial Professor of Obstetrics and Gynecology</i> , Feinberg School of Medicine
Noon-1:30pm	<i>Break for Lunch</i> Atsuko Kato, MS-RSM Student
1:30pm – 1:45pm	<i>Walk to 259 E. Erie St. Suite 2400 (24th floor)</i>
1:45pm – 2:30pm 259 E. Erie St. Suite 2400	Eve C. Feinberg, MD Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology (Reproductive Endo and Infertility), Feinberg School of Medicine
2:30pm – 2:45pm	<i>Walk to 633 N. Saint Clair, 18th Floor</i>
2:45pm-3:30pm 633 N. Saint Clair 18 th Floor	Mary Ellen Pavone, MD Associate Professor of Obstetrics and Gynecology (Reproductive Endo and Infertility), Feinberg School of Medicine
3:30pm-4:15pm 633 N. Saint Clair 18-035	Kristin Smith Patient Navigator for Fertility Preservation Oncofertility Consortium
4:15pm-5:00pm	<i>Break, head back toward Lurie 10-123</i>
5:00pm-5:30pm Lurie 10-123	Presentation of Project to Dr. Woodruff

Original Article

Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists

Yoko Miyoshi^{1,2}, Tohru Yorifuji^{2,3}, Reiko Horikawa^{2,4}, Ikuko Takahashi^{2,5}, Keisuke Nagasaki^{2,6}, Hiroyuki Ishiguro^{2,7}, Ikuma Fujiwara^{2,8}, Junko Ito^{2,9}, Mari Oba¹⁰, Hiroshi Kawamoto¹¹, Hiroyuki Fujisaki¹², Masashi Kato¹³, Chikako Shimizu¹⁴, Tomoyasu Kato¹⁵, Kimikazu Matsumoto¹⁶, Haruhiko Sago¹⁷, Tetsuya Takimoto¹⁸, Hiroshi Okada¹⁹, Nao Suzuki²⁰, Susumu Yokoya²¹, Tsutomu Ogata²², and Keiichi Ozono¹

¹ Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

² Childhood Cancer Survivor Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology

³ Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

⁴ Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

⁵ Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

⁶ Division of Pediatrics, Department of Homeostatic Regulation and Development, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

⁷ Department of Pediatrics, Isehara Kyodo Hospital, Kanagawa, Japan

⁸ Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

⁹ Department of Pediatrics, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

¹⁰ Department of Medical Statistics, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

¹¹ Department of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹² Department of Pediatric Hematology/Oncology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

¹³ Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁴ Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁵ Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁶ Department of Pediatric Hematology and Oncology Research, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

¹⁷ Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

¹⁸ Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

¹⁹ Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

²⁰ Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

²¹ Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

²² Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Received: January 15, 2016

Accepted: February 17, 2016

Corresponding author: Yoko Miyoshi, Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Yamadaoka 2-2, Suita, Osaka 565-0871, Japan

E-mail: miyoshi@ped.med.osaka-u.ac.jp

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>>.

Abstract. An increasing number of pediatric cancer patients survive, and treatment-related infertility represents one of the most important issues for these patients. While official guidelines in Japan recommend long-term follow-up of childhood cancer survivors (CCSs), their gonadal function and fertility have not been clarified. To address this issue, we organized a working panel to compile evidence from long-term survivors who received treatments for cancer during childhood or adolescence. In collaboration with members of the CCS Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE), we conducted a questionnaire survey regarding reproductive function in pediatric cancer patients. A cross-sectional survey was sent to 178 JSPE-certified councilors who were asked to self-evaluate the medical examinations they had performed. A total of 151 responses were obtained, revealing that 143 endocrinologists were involved in the care of CCSs. A quarter of the respondents reported having experienced issues during gonadal or reproductive examinations. Several survivors did not remember or fully understand the explanation regarding gonadal damage, and faced physical and psychological distress when discussing the risk of becoming infertile. Pediatric endocrinologists had anxieties regarding their patients' infertility and the risk of miscarriage, premature birth, and delivery problems. Only a limited number of endocrinologists had experience with managing childbirth and fertility preservation. Many councilors mentioned the necessity for inter-disciplinary communication among healthcare providers. Both endocrinologists and oncologists should set and follow a uniform clinical guideline that includes management of fertility of CCSs.

Key words: childhood cancer survivor, adolescent, pediatric endocrinologist, questionnaire survey, fertility

Introduction

Due to improvements in the treatment and prognosis of cancer, the number of childhood and adolescent cancer survivors has increased. Consequently, physicians tend to pay more attention to late complications (late effects) (1–4). Childhood cancer survivors (CCSs) are under risk of various complications, e.g., endocrinological, cardiovascular, pulmonary, neurologic, or gastrointestinal problems. The Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, issued by the Children's Oncology Group, are recognized resources for healthcare professionals who provide ongoing care to survivors of pediatric malignancies (5). In 2011, the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE) issued a follow-up guide regarding CCS care with the aim of enabling all physicians involved in clinical

practice to continue medical examinations for endocrine disorders (6). Chemotherapy, radiation therapy, and surgery may damage the gonadal function in patients with malignant and non-malignant diseases. The issue of gonadal function is important for childhood and adolescent cancer patients because it is directly linked to their social life. Therefore, future fertility is an important consideration. In 2013, The American Society of Clinical Oncology revised its guideline for healthcare providers regarding fertility preservation in adults and children with cancer (7). Even though gonadal dysfunction and subfertility have been recognized as issues affecting long-term survivors of childhood and adolescent cancer (8–11), few surveys on this topic have been conducted in Japan (12, 13). Therefore, appropriate evaluation and treatment are still unavailable.

The aim of the present study was to gather

Original Article

Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists

Yoko Miyoshi^{1,2}, Tohru Yorifuji^{2,3}, Reiko Horikawa^{2,4}, Ikuko Takahashi^{2,5}, Keisuke Nagasaki^{2,6}, Hiroyuki Ishiguro^{2,7}, Ikuma Fujiwara^{2,8}, Junko Ito^{2,9}, Mari Oba¹⁰, Hiroyuki Fujisaki¹¹, Masashi Kato¹², Chikako Shimizu¹³, Tomoyasu Kato¹⁴, Kimikazu Matsumoto¹⁵, Haruhiko Sago¹⁶, Tetsuya Takimoto¹⁷, Hiroshi Okada¹⁸, Nao Suzuki¹⁹, Susumu Yokoya²⁰, Tsutomu Ogata²¹, and Keiichi Ozono¹

¹Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

²Childhood Cancer Survivor Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology

³Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

⁴Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

⁵Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

⁶Division of Pediatrics, Department of Homeostatic Regulation and Development, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

⁷Department of Pediatrics, Isehara Kyodo Hospital, Kanagawa, Japan

⁸Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

⁹Department of Pediatrics, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

¹⁰Department of Medical Statistics, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

¹¹Department of Pediatric Hematology/Oncology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

¹²Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹³Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁴Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁵Department of Pediatric Hematology and Oncology Research, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

¹⁶Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

¹⁷Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

¹⁸Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

¹⁹Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

²⁰Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

²¹Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Received: January 9, 2017 Accepted: February 1, 2017

Corresponding author: Yoko Miyoshi, MD, PhD, Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Yamadaoka 2-2, Suita, Osaka 565-0871, Japan E-mail: miyoshi@ped.med.osaka-u.ac.jp

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License <<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>>.

Abstract. Although existing guidelines recommend long-term follow-up of childhood cancer survivors (CCSs), their fertility has not been fully investigated in Japan. To address this issue, we organized a working panel consisting of medical specialists in foundation hospitals. We conducted questionnaire surveys targeting pediatric endocrinologists regarding reproduction in pediatric and adolescent cancer patients in collaboration with the CCS committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE). The first questionnaire was sent to 178 directors or councilors of the JSPE, and the second was sent to those who had provided answers on their experience with childbirth or fertility preservation. A total of 151 responses (84.8%) were obtained in the first survey. In the second survey, the response rate was 100% (39 respondents). There were 27 answers describing experiences with childbirth (16 from partners of male CCSs, 22 from female CCSs). A few cases of premature birth and low birth weight were reported. There were 25 answers describing experiences with fertility preservation; 21 were from male and 17 from female CCSs. It was mainly physicians who recommended fertility preservation. This nationwide questionnaire survey revealed that a limited number of Japanese pediatric endocrinologists had experience with childbirth and fertility preservation in CCSs. A further long-term follow-up study of their fertility is needed.

Key words: childhood cancer survivor, pediatric endocrinologist, questionnaire survey, childbirth, fertility preservation

Introduction

The incidence of childhood cancer is estimated as 2,000 to 2,500 cases per year in Japan. Because of improvements in the treatment and prognosis of cancer, the number of childhood and adolescent cancer survivors has increased (1). A significant proportion of survivors experience chronic health problems that result from cancer, its treatment, or both (2–4). The Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, issued by the Children's Oncology Group, are recognized resources for healthcare professionals who provide ongoing care to survivors of pediatric malignancies (5). Endocrine disorders are major problems that can occur after the cancer treatment is over (6, 7). Thus, the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE) issued a follow-up guide in 2011, with a minor revision in 2016, regarding childhood cancer survivor (CCS) care with the aim of ensuring all physicians involved in clinical

practice undertake medical examinations for endocrine disorders (8). Chemotherapy, radiation therapy, and surgery may damage gonadal function in patients with malignant and non-malignant diseases (9–12). In 2013, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) revised its guidelines for healthcare providers regarding fertility preservation in adults and children with cancer (13). Even though gonadal dysfunction, subfertility, and premature ovarian insufficiency (POI) have been recognized as important late effects in CCSs (14), few surveys on this topic have been conducted in Japan (15–18). Most CCSs in Japan do not receive outpatient follow-up care as adults, resulting in no data on their long-term prognosis. Therefore, we conducted a survey to reveal the current clinical practice among pediatric endocrinologists in order to investigate issues and unmet needs associated with gonadal function or fertility in CCSs (19). We subsequently conducted a second questionnaire survey to elucidate issues regarding childbirth and fertility preservation in CCSs; this survey



ORIGINAL ARTICLE

A questionnaire survey on attitude toward sperm cryopreservation among hematologists in Japan

Tomohiro Kobayashi¹ · Takeshi Shin^{1,2} · Kojiro Nishio¹ · Yukihiro Shimomura¹ · Toshiyuki Iwahata¹ · Keisuke Suzuki^{1,2} · Akane Miyata² · Yoshitomo Kobori¹ · Gaku Arai¹ · Hiroshi Okada^{1,2}

Received: 14 August 2016 / Revised: 31 October 2016 / Accepted: 2 November 2016 / Published online: 14 November 2016
© The Japanese Society of Hematology 2016

Abstract Advances in multimodal treatment have led to dramatic improvement in cancer treatment outcomes. It is now necessary to consider cancer patients' holistic quality of life. Fertility preservation is the top concern for cancer survivors of reproductive age. Sperm cryopreservation before treatment is recommended for postpubescent men, but many patients lose fertility without having been informed about options for fertility preservation. To determine how sperm cryopreservation is perceived and practiced in Japan, we surveyed hematologists who often treat young males. A questionnaire about sperm cryopreservation was sent to 45 major hematology institutions. A total of 22 institutions responded before the deadline. All institutions but one responded that they felt sperm cryopreservation is necessary. Only 15 institutions responded that they inform patients about sperm cryopreservation, and 12 institutions responded that they perform sperm cryopreservation before chemotherapy. A total of 213 young males started their first course of chemotherapy during the survey period, of whom 61 (28.6%) had their sperm cryopreserved. Although almost all hematologists stated that sperm cryopreservation is necessary for fertility preservation, not all institutions informed patients about it. Our findings indicate that, to promote fertility preservation in Japan, it will be necessary to

systematize sperm cryopreservation and build inter-hospital networks.

Keywords Cancer survivor · Chemotherapy · Infertility · Male · Sperm cryopreservation

Introduction

Advances in technology for the diagnosis and treatment of cancer have dramatically improved treatment outcomes. Now that over 80% of pediatric cancer patients and over 90% of testicular cancer patients reportedly survive for at least 5 years [1], it is necessary to devise treatment strategies that consider post-treatment quality of life. In the case of young cancer patients, fertility preservation is an extremely important issue. Oncofertility has recently become established as a new field of medicine [2], and clinical perspectives on fertility preservation for young cancer patients are starting to change as evidenced by new developments such as the publication of guidelines on fertility preservation for cancer patients jointly developed by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) [3, 4]. Chemotherapy and radiation therapy can impair spermatogenesis in men, but pre-treatment sperm cryopreservation is available for postpubescent men as an established method of fertility preservation. However, many patients develop permanent azoospermia after cancer treatment and have to seek treatment for male infertility without ever being informed about options for pre-treatment fertility preservation, or without understanding the information provided to them. To examine trends in sperm cryopreservation for young male cancer patients in Japan undergoing their first course of chemotherapy, we conducted a survey on sperm cryopreservation with hematologists, who often treat young male cancer patients.

✉ Tomohiro Kobayashi
hougane99@gmail.com

¹ Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50 Minamikoshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan

² Center for Reproductive Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50 Minamikoshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan



ORIGINAL ARTICLE

Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers

Emi Takeuchi^{1,2} · Masashi Kato^{1,3,4} · Saho Wada⁴ · Saran Yoshida⁵ · Chikako Shimizu⁶ · Yoko Miyoshi⁷

Received: 21 July 2016 / Accepted: 11 November 2016 / Published online: 26 November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose The aim of this study is to describe physicians' clinical practice of discussing fertility issues with cancer patients and determine the factors associated with such discussion.

Methods In this cross-sectional study, a nationwide Internet survey was conducted among physicians who provided daily medical care to cancer patients at hospitals or clinics. Participants answered a questionnaire assessing characteristics, discussion practices, attitudes, and barriers regarding fertility preservation.

Results Among the 180 participants, 42% discussed fertility issues with patients daily, and 30% had experience in referring patients to fertility preservation specialists. A multivariate logistic regression analysis showed that those who agreed or strongly agreed with the statements "physicians are responsible for discussing fertility preservation" (OR = 2.04, 95% CI

1.14–3.63, $p < 0.05$) and "patients who have an exceedingly aggressive disease and need immediate cancer treatment should not be told about fertility issues" (OR = 1.84, 95% CI 1.09–3.10, $p < 0.05$) were nearly twice as likely to discuss fertility issues with patients.

Conclusions Compared to Western countries, fertility issues are less likely to be discussed in Japan. To increase opportunities for patients to discuss fertility issues, the ASCO guidelines should be widely understood. Additionally, these results suggest that physicians who are more likely to discuss fertility issues might feel more conflicted about whether they in fact should discuss such issues with patients with poor prognosis or insufficient time for cancer treatment.

Keywords Cancer survivor · Fertility · Discussion · Barrier · Attitude

✉ Emi Takeuchi
etakeuch@ncc.go.jp

¹ Department of Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

² Center of Palliative Medicine, Keio University Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

³ Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan

⁴ Department of Psycho-oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

⁵ Graduate School of Education/Faculty of Education, Tohoku University, Sendai, Japan

⁶ Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

⁷ Department of Pediatrics, Osaka University School of Medicine, Osaka, Japan

Introduction

The development of cancer treatment has increased the survival time for cancer patients, and many of young patients may have experienced marriage, pregnancy, childbirth, and various other maternal events through their survival lives. In Japan, the 10-year survival rate among pediatric cancer patients aged 15–29 years old exceeded 65% as of 2006 [1]. The most common cancers among reproductive-age patients (i.e., under 40 years old) are pediatric, breast, gynecological, and testicular cancers. The rate of cancer diagnosis is higher among women than man in this age group [1]. For those patients of reproductive age, the impact of cancer treatment on their reproductive function is one of their concerns.

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) published the guidelines regarding fertility preservation in cancer patients. The guideline mentioned the issue that young

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
分担研究報告書

「小児がん既往を有する女性の妊娠・分娩に関するアンケート調査」

研究分担者 左合治彦
国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター センター長

研究協力者 関口将軌
同 医員

研究要旨

小児がん経験者の妊娠・分娩の実態を把握し、母体背景、妊娠・分娩および新生児の予後を検討することを目的とし、全国周産期医療連絡協議会の会員医師が所属する施設を対象に、質問紙調査による後方視的調査研究を行った。2010年から2014年における対象施設における小児がん経験者数・分娩数は61例・71妊娠であった。対象施設における小児がん経験者の分娩数は期待値よりも少ない結果であり、わが国における小児がん経験者の分娩は少ないと推測された。放射線治療を有する症例においては有意に分娩週数が早く早産率が高く、児の出生体重が軽かった。母体背景においてはC型肝炎ウイルス感染やてんかんの頻度が高かった。小児がん経験者の妊娠・分娩管理に際しては特有なリスクに注意した慎重な管理が求められると考えられるとともに、今後さらなる情報集積および支援態勢の構築が必要であると考えられた。

A. 研究目的

小児がんの治療成績向上に伴い小児がん経験者の妊娠・分娩は重要な課題である。欧米では大規模コホート研究が行われており、放射線治療と早産や低出生体重児との関連等が報告されている。しかしわが国におけるその実態は把握されていない。本研究は小児がん経験者の妊娠・分娩の実態を把握し、母体背景、妊娠・分娩および新生児の予後を検討する

ことを目的とした。

B. 研究方法

全国周産期医療連絡協議会の会員医師が所属する施設を対象とし、質問紙調査による後方視的調査研究を行った。一次調査では2010年から2014年までの分娩数、小児がん経験者の分娩の有無および数、小児がんの種類につき調査を行った。二次調査では各症例の背景や妊娠・分娩

の経過・転帰につき調査を行い、治療法（化学療法、手術、放射線療法）と母体背景・分娩予後との関連を検討した。

本研究は、当センター倫理委員会および全国周産期医療連絡協議会通信幹事会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

一次調査では166施設中115施設(69%)から回答を得、調査期間における総分娩数は375,043件であった。対象症例を有する施設は33施設(29%)であり、症例数の合計は61人、分娩数の合計は71件であった。

小児がんの種類別の症例数・分娩数は血液腫瘍30人・35件、脳腫瘍6人・8件、固形腫瘍25人・28件であった。二次調査では、C型肝炎ウイルス感染7例(11%)やてんかん7例(11%)といった小児がん治療との関連が考えられる問題を有する症例を認めた。

妊娠合併症としては妊娠高血圧症候群を4例(6%)に認めた。放射線治療歴を有する症例においては、平均分娩週数が早く(36.5 ± 4.5 vs 38.5 ± 2.3 , $P=0.023$)早産率が高く(42% vs 16% , $P=0.025$)、児の出生体重が軽かった($2,436 \text{ g} \pm 737$ vs $2,827 \text{ g} \pm 483$, $P=0.010$)。帝王切開率は各治療法の有無による差を認めなかった。新生児の先天異常は3例に認めた。

D. 考察

わが国における小児がん経験者の数は明らかでないが、今回の調査で得られた小児がん経験者の分娩件数は、米国における小児がん経験者数・一般人口の比率から期待される症例数より少ない結果であった。今回の調査は周産期医療施設へ

の調査で、小児がん経験者の分娩が一般産科施設で行われている可能性もあると考えられるが、リスクが把握されていれば周産期医療施設で管理されることが多いと推測される。小児がん経験者にとって医学的・社会的に妊娠・分娩が困難な状況が存在することが推測された。

放射線治療歴を有する患者では早産率が高いことが報告されているが、今回の結果もこれを支持するものであった。また放射線治療歴を有する患者では低出生体重児の割合が高く、妊娠週数に対して体重が軽い児の割合が高いことが報告されている。今回の検討でも前者を支持する結果であったが、後者については症例数が少なく十分な検討はできなかった。

化学療法や手術などの小児がん治療に際しては輸血や血液由来製剤を使用することも多く、C型肝炎ウイルスへの感染リスクがある。わが国においては第2世代抗体を用いた血液製剤におけるC型肝炎ウイルスのスクリーニングが1992年に、フィブリノゲン製剤におけるC型肝炎ウイルスの不活化が1994年に開始されたことでそのリスクは小さくなったが、生殖年齢にある小児がん経験者にはまだ多くのC型肝炎ウイルス感染者が存在すると考えられた。

てんかんは脳腫瘍の手術による合併症や化学療法による晩期合併症のけいれんが報告されている可能性が考えられた。コントロール不良なてんかんやけいれんは周産期における母児へのリスクとなりうるため慎重な管理を要すると考えられた。

E. 結論

わが国において小児がん経験者の分娩

は少ないと推測された。放射線治療歴を有する患者においては早産や低出生体重児に対する注意を要する。C 型肝炎ウイルス感染やてんかんといった母体合併症にも注意した管理を要する。今後更なる情報集積および支援態勢の構築が必要であると考えられた。

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

関口将軌，三善陽子，左合治彦

【合併症妊娠における情報提供】小児がん
既往妊娠

周産期医学 46 巻 10 号 東京医学社
1263-1267 (2016.10)

2．学会発表

小児がん既往を有する女性の妊娠・分娩に
関するアンケート調査

第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集
会 (2016 年 7 月 16 日~18 日、富山)

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

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

分担研究報告書

「がんサバイバーのための生殖医療（女性不妊）」

研究分担者 鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科学 教授

研究要旨

小児、思春期・若年成人(CAYA)のがん患者に対する妊孕性温存に関する諸問題を解決するためには、多くの職種の専門家（ヘルスケアプロバイダー）が一堂に会してその問題点を共有するだけでなく、新しい医療技術の安全性と有効性を十分に理解する必要性がある。さらに、その結果として CAYA 世代がん患者や家族、がんサバイバーの精神的苦痛も緩和する事の出来る医療体制を整え、各地域で完結することが出来るがん・生殖医療連携ネットワークの構築が急務である。

一方、妊孕性温存の有無にかかわらず、がんサバーバーの QOL 維持ならびに向上を志向した取り組みの一環として、産婦人科医師の介入が重要となる。具体的には、「月経がある事イコール妊娠可能である事ではない」という情報をがんサバーバーに伝え、AMH 値測定や胞状卵胞数測定などの卵巣の予備能の評価のみならず子宮頸癌検診なども含めた女性ヘルスケア的アプローチを、小児科医師と連携して産婦人科医師が行っていく必要性がある。本年度は、その様な観点から本研究事業に携わった。

A. 研究目的

妊孕性温存の有無にかかわらず、がんサバーバーの QOL 維持ならびに向上を志向した取り組みの一環として、産婦人科医師の介入が重要となる。その様な観点から、本邦の現状を確認する目的で研究を行った。

B. 研究方法

第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会ならびに第 61 回日本生殖医学会学術講演会に参加し、がん・生殖医療に関するセッションに参画あるいは発表するこ

とで本邦の現状を確認した。一方、本邦では、2012 年に特定非営利活動法人日本がん・生殖医療研究会（現学会（JSFP）：理事長は研究分担者 鈴木直）が設立されて以来、本領域に関する議論が「乳がん領域」を皮切りに徐々に展開されつつある。本研究班の研究目的の一つとして、小児がん治療後の女性患者の性腺機能と妊孕性に関するエビデンス形成、生殖医療ネットワーク構築および CCS のための生殖医療ガイドラインの基盤作成がある。2016 年度は「第 2 回看護師向けがん患者妊孕性支援スキルアップセミナー（JSFP

セミナー)、がんと生殖に関するシンポジウム 2017-乳がん患者の妊娠・出産—エビデンスから実践へ—(JSFP シンポジウム)を本研究班研究代表者である三善陽子医師(大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)と共催した。さらに本研究班研究代表者である三善陽子医師が主催した、対がん協会研修会である「がん専門相談員向け 若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会」を JSFP が後援した。

C. 研究結果

第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会では「癌と生殖」のセッションが組まれ、全国 9 施設からがん・生殖医療に関する演題が発表された。また、第 61 回日本生殖医学会学術講演会ではシンポジウム「がん・生殖医療の最前線と今後の展望(婦人科腫瘍領域、泌尿器腫瘍領域)」が企画され、がん治療医(婦人科ならびに泌尿器)としての立場からの講演と、生殖医(婦人科ならびに泌尿器)としての立場からの講演があった。妊孕性温存の適応と妊孕性温存治療の問題点に関する議論が展開された。また、JSFP 関連のシンポジウムならびにセミナーではヘルスケアプロバイダーが一堂に会して本領域の問題点を共有することができた。

D. 考察

日本産科婦人科学会が医学的適応による未受精卵子あるいは卵巣組織凍結、また胚(受精卵)凍結に関する見解を出してから数年経過し、がん・生殖医療における産婦人科医師の関わり的重要性が浸透してきた感がある。

E. 結論

今後、小児科医師と連携して、CAYA がんサバイバーに対する、卵巣予備能の評価のみならず子宮頸癌検診なども含めた女性ヘルスケア的アプローチを、産婦人科医師が行っていく必要がある。

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

Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JP, Chehin MB, Alves da Motta EL, Serafini P, Suzuki N, Furui T, Takae S, Sugishita Y, Morishige KI, Almeida-Santos T, Melo C, Buzaglo K, Irwin K, Wallace WH, Anderson RA, Mitchell RT, Telfer EE, Adiga SK, Anazodo A, Stern C, Sullivan E, Jayasinghe Y, Orme L, Cohn R, McLachlan R, Deans R, Agresta F, Gerstl B, Ledger WL, Robker RL, de Meneses E Silva JM, Silva LH, Lunardi FO, Lee JR, Suh CS, De Vos M, Van Moer E, Stoop D, Vloeberghs V, Smitz J, Tournaye H, Wildt L, Winkler-Crepaz K, Andersen CY, Smith BM, Smith K, Woodruff TK.. Creating a Global Community of Practice for Oncofertility., *Journal of Global Oncology*, 2016; 2(2): 83-96.

Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and

reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists, *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2016; 25(2): 45-57.

K.Kamoshita, N.Okamoto, M.Nakajima, T. Haino, K.Sugimoto, A. Okamoto, Y. Sugishita, N. Suzuki. Investigation of in vitro parameters and fertility of mouse ovary after storage at an optimal temperature and duration for transportation, *Human Reproduction*, 2016; 31(4): 774-781.

杉本公平, 稲川早苗, 白石絵莉子, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 加藤淳子, 拝野貴之, 岡本愛光, 鈴木直. がん・生殖医療におけるサイコソーシャルケア体制の展望～Oncofertility Consortium でのインタビューレポート～, *日本生殖心理学会誌*, 2016; 2(1): 13-16.

Ito Y, Shiraishi E, Kato A, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A, Suzuki N.. The Utility of Decision Trees in Oncofertility Care in Japan, *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2016.

Takae S, Tsukada K, Sato Y, Okamoto N, Kawahara T, Suzuki N. Accuracy and safety verification of ovarian reserve assessment technique for ovarian tissue transplantation using optical coherence tomography in mice ovary., *Scientific Reports*, Published: 08 March 2017.

2. 学会発表

Suzuki N. Ovarian tissue

cryopreservation, The 6th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction; Jakarta, Indonesia; 2016年4月.

鈴木直. ケースカンファレンス「妊孕性について」, 第24回日本乳癌学会学術総会; 東京ビッグサイト(東京都); 2016年6月.

鈴木直. AYA世代がん患者の妊孕性温存に関する意思決定支援—若年乳がん患者に対する心理支援の構築を目指して—, 第21回日本緩和医療学会学術大会; 国立京都国際会館(京都府); 2016年6月.

Suzuki N. Current topics of ovarian tissue vitrification and transplantation, The 3rd Korean Society for Fertility Preservation; Seoul, Korea; 2016年6月.

Suzuki N. Basics of fertility preservation for young cancer patients, The 3rd Korean Society for Fertility Preservation; Seoul, Korea; 2016年6月.

Suzuki N. Ovarian tissue vitrification, 10th Anniversary ISFP-BOD meeting; Israel; 2016年9月.

Suzuki N. Recent topics of ovarian tissue cryopreservation using vitrification on fertility preservation for young cancer patients, 2016 ART WORLD CONGRESS; NewYork, USA; 2016年10月.

鈴木直. がん・生殖医療の背景—ガイドラインの必要性、また、海外の動向を含め—, 第54回日本癌治療学会学術集会; パシフィコ横浜(神奈川県); 2016年10月.

鈴木直. 若年がん患者に対する妊孕性温
存の現状-がん・生殖医療の実践を目指して,
日本臨床腫瘍薬学会 ブラッシュアップセ
ミナー2016 東京; 品川フロントビル会議室
(東京都); 2016 年 10 月.

なし

3. その他

なし

Suzuki N. Ovarian tissue
cryopreservation and transplantation- a
new technology for fertility preservation,
The 32nd International Kumamoto
Medical Bioscience Symposium; 熊本大学
(熊本県); 2016 年 11 月.

Suzuki N. Fertility Preservation for
young female cancer patients-recent
topics on ovarian tissue cryopreservation
and transplantation., ASGO The 4th
International Workshop on Gynecologic
Oncology; 仙台国際センター (宮城県);
2016 年 11 月.

Suzuki N. The value of ovarian tissue
frozen and transplantation in fertility
preservation and the application
situation in the asia-pacific region, The
third international summit forum of
premature ovarian failure and
preservation of ovarian function.;
Shanghai, China; 2016 年 11 月.

鈴木直. Oncofertility-本邦の潮流とこれ
から, Oncofertility-がん患者の生殖看護
を考える-; 聖路加国際大学 (東京都);
2016 年 12 月.

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

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
 分担研究報告書

「男性がん患者の妊孕性温存を目的とした、精子凍結保存時期に関する研究」

研究分担者 岡田 弘 獨協医科大学越谷病院泌尿器科 主任教授

研究要旨

血液がん患者の精子凍結保存の時期に関して、化学療法前が推奨されているが、治療の現場では実施困難な事が多い。より実施しやすい化学療法 1 コース終了時の精子凍結保存の可能性について、一般精液検査と精子の質の検定法である精子 DNA 断片化率から検討した。1 コース終了後でも、化学療法開始前と同程度の精子の質が保たれていることが示された。今後、これらの精子を用いた挙児結果が報告されることが期待される。

A. 研究目的

男性がん患者の妊孕性温存に最適な精子凍結保存時期を決定する。

B. 研究方法

男性血液がん患者において、初回化学療法前に精液検査を行い、血液疾患自体の造精機能への影響を確認する。さらに、初回化学療法後に精液検査を行い、凍結保存および生殖医療に用いることが可能な精子採取の可否を検討する。

対象症例：

生殖年齢の男性血液がん患者のうちで、妊孕性温存のための精子凍結保存を希望した患者に対して、研究の目的等を説明し承諾を得ることが出来た 30 名を 3 年間で組み入れることを目標とする。

同意取得と、それぞれの時期の観察項目を以下に示す。

	同意取得時	初回化学療法開始前	初回化学療法終了時
患者背景と妊孕性に関する事項	●		
化学療法レジメンと薬剤用量	●		
併用薬剤	●		
精巣超音波検査		●	●
血液検査			
LH, FSH, PRL, T		●	●
inhibin B			
一般精液検査		●	●
DFI		●	●
LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; T, testosterone; DFI, DNA fragmentation index			

C. 研究結果

血液がん患者において、妊孕性温存目的の精子凍結保存のための精液検査を受けた患者 10 例を対象とした。

精巣超音波検査所見

化学療法前後で変化は認められなかった。

内分泌検査・精液検査所見

①化学療法前

内分泌検査では、10 例ともに基準値内であった。

一般精液検査では、精液量 2.0ml(中央値)(1.0-4.6) (範囲)、精子濃度 3200 万/ml(1500-12000 万)、精子運動率 45%(32-50%)、正常形態精子率 1.4%(0.5-5%)であり、精子形態を除いて基準値以内であった。

DFI は 18.5%(12.5-27)であり、我々の施設での基準値以内であった。

②化学療法 1 コース終了後

内分泌検査では、10 例ともに基準値内であった。

一般精液検査では、精液量 1.5ml(中央値)(0.7-2.3) (範囲)、精子濃度 2200 万/ml(1000-5000 万)、精子運動率 38%(28-47%)、正常形態精子率 1.5%(0-4%)であり、精液量、精子濃度、精子運動率、精子形態はいずれも化学療法開始前より低値であった。

DFI は 20.2%(10.2-29)であり、我々の施設での基準値以内であった。

D. 考察

化学療法を受ける生殖年齢の男性血液がん患者にとって、確立された唯一の妊孕性温存手段は、精子凍結保存であるが、その凍結保存時期に関しては、ASCO のガイドライン (2013 年) では、初回化学療法開始前が推奨されている。

しかしながら、精子形成過程が 70 日程度かかることを考えれば、1 コース終了時の精子凍結保存でも可能かと考えられるが、これまで根拠となる研究はなかった。本研究は目標症例数 30 例の、初期改解析であるため、最終結論は今後の継続研究の成果を待たねばならない。初期症例の解析結果からは、化学療法 1 コース終了後は化学療法開始前と比較して、一般精液検査所見はやや低下するが、精子機能を反映すると考えられている、精子 DNA 断片化率(DFI)は不変であったことから、1 コース終了時点での、精子凍結保存も選択肢に加えることが可能であると考えられた。

E. 結論

本研究は、予備研究段階であるが、今後実際に化学療法 1 コース終了後の凍結保存精子を用いた不妊治療 (主に体外受精による) の結果が今後明らかになれば、今回の検討結果の強い証左となると考えられた。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi T, Shin T, Nishio K, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Miyata A, Kobori Y, Arai G, Okada H. A questionnaire survey on attitude toward sperm cryopreservation among hematologists in Japan. Int J Hematol. 2017, 105: 349-352.

2. 学会発表

① AUA2016 Microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia due to

chemotherapy. 2016 5月6日 (サン
ディエゴ)

- ② 第16回 日本 Men's Health 医学会
血液内科に対する治療前精子凍結のアンケート調査 2016年7月8日(札幌)
- ③ 第43回 尿路悪性腫瘍研究会 がん
患者の結婚と妊孕性温存 2016年7
月16日(東京)
- ④ 第54回日本癌治療学会学術集会 がん
患者の妊孕性がんと妊孕性の温存
～血液内科へのアンケート調査結果から
考えること～ 2016年10月22日
(横浜)
- ⑤ 第2回 日本泌尿器腫瘍学会学術集会
進行性精巣腫瘍(長期副作用)
妊孕性 2016年10月22日(横浜)
- ⑥ 第61回 日本生殖医学会学術講演会
がん・生殖医療の最前線と今後の展望
小児及び AYA 世代の男性がん患者で
の妊孕性温存に関する話題 2016年
11月4日(横浜)
- ⑦ 厚生労働科学研究(がん対策研究)推
進事業 がん専門相談員向け若年がん
患者の妊孕性温存に関する相談支援研
修会 2016年12月4日(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当しない

1. 特許取得

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない

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

分担研究報告書

「若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の
妊孕性に関するデータベース構築に関するパイロット研究」

研究分担者 清水千佳子 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医長

研究要旨

乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠・出産の安全性、生殖医療に関するアウトカムを検証するためには、質の高いデータベースの構築が重要であり、本研究はそのようなデータベースを構築するための前向き観察研究を計画している。次年度からの症例集積の開始をめざし、本年度は、乳癌患者のがん・生殖病院間連携についての後ろ向き研究を行うとともに、多領域・多職種の関係者により乳癌患者の妊孕性に関する症例検討を実施し、エビデンスを創出するに資するデータベースを構築するにあたっての留意点を抽出した。

A. 研究目的

女性の社会進出にともなう晩婚・晩産化の影響で、乳癌と診断された時点で妊娠・出産を経験していない若年乳癌患者も少なくない。乳癌治療に伴う不妊は、挙児希望のある若年乳癌患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな影響をもたらすことが知られている。I期、II期であれば5年生存率は90%を超えるような時代になってきており、乳がんと診断されたからの人生をより豊かに生きたいと願う患者のニーズに応えるような形で、近年、がん治療医の中でも乳癌患者の妊娠・出産、妊孕性保持といった問題への関心が高まっている。2014年には清水らの先行研究により作成した診療ガイドライン

「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」（金原出版）が刊行された。しかし乳癌患者の妊孕性対策に関しては、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスが不足しており、国内外の研究者が臨床研究に取り組んでいる。

妊娠・出産に関する意思決定は、医学的エビデンスのみによるわけではない。患者個人の価値観や、患者の置かれた社会経済的状況に大きく依存する。したがって、乳癌患者の妊孕性に関する介入の多くは、ランダム化比較試験での検証が不可能であり、様々な症例の経験を前向きのデータベース（レジストリー）を構

築し、背景因子を調整した解析を行うのが最適な方法論と考えられる。例えば、挙児希望のあるホルモン受容体陽性乳癌患者が妊娠・出産のために術後ホルモン療法を中断することの安全性を検討する **POSITIVE** 試験が **Breast Intergroup (BIG)** の前向きグローバル研究として 2014 年より症例集積を開始している。本試験には、国内からも **Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)** が参画している。

一方、我々は **POSITIVE** 試験の対象となる患者を含め幅広く癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムを検証するための、がん治療医と生殖医療医の参加する前向き観察研究を計画している。

今年度は、本観察研究に対するニーズ、実行可能性、観察研究の研究計画上で修正が必要な項目を検討するため、以下の 2 つの検討を行った。

(1) 乳癌患者のがん・生殖病院間連携についての後方視的検討

(2) 多領域・多職種による実診療の症例をモデルケースとしたケーススタディ

B. 研究方法

(1) 乳癌患者の生殖に関する病院間連携についての後方視的検討

2007 年 1 月から 2015 年 11 月までに国立がん研究センター中央病院から聖路加国際病院生殖医療センターに紹介した乳がん患者を対象に、カルテ調査による後方視的検討を行った。

(2) 多領域・多職種によるケーススタディ

「がんと生殖に関するシンポジウム

2017 乳がん患者の妊娠・出産－エビデンスから実践へ－」は、平成 29 年 3 月 5 日（日）に東京・サンケイプラザホールにて開催された。当日の参加者は 360 人であった。症例検討は、「治療（術後ホルモン療法）の中止」「HBOC 症例」「胚移植」「ハイリスク例/再発例に対する適応」の 4 つのテーマについて行った。乳癌治療医が司会とケースプレゼンテーションを行い、パネリストとして、生殖医療医、看護師、乳がんサバイバー、倫理専門家 4 名が登壇した。短時間でのケースプレゼンテーションのあと、各症例についての自由討論を 30-40 分程度実施した。ケーススタディに参加したパネリストにより、会場からの発言も含めた症例の振り返りを行った。

（倫理面への配慮）

本研究で実施した後方視的検討および計画中的前向き研究計画は、いずれも人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

C. 研究結果

(1) 乳癌患者の生殖に関する病院間連携についての後方視的検討

2008 年 4 月 1 日から 2015 年 11 月 30 日までに国立がん研究センター中央病院から聖路加国際病院生殖医療センターに紹介した患者は合計 47 人で、その後も当院で治療を継続したものは 37 人であった。この 37 人の治療継続患者の年齢は平均 36 (28-49) 歳、既婚者 19 人、未婚者 18 人で、全例が子供を有していなかった。乳癌の病期は I 期 10 人、II 期 23 人、III 期 4 人で、ホルモン感受性陽性患者が 31 人、HER2 陽性患者は 7 人であった。全例で乳房手術が施行されており、内分泌

療法を行った者は 25 人、化学療法を行った者は 26 人であった。

診断から生殖医療センターを受診するまでの期間は平均 186 (2-1478) 日で、当院から生殖医療センター受診までは平均 6 (0-67) 日であった。生殖医療センター受診後に、卵子凍結または胚凍結の妊孕性温存を実施した患者は 20 人 (54%) で、その後、妊娠した患者は 2 人 (5.4%) で 2 人とも生児獲得に至った。

生殖医療センター受診後に薬物療法を予定している患者において、薬物療法開始までに要した期間は平均 49 (4-340) 日で、妊孕性温存法を実施した患者では平均 81 日、妊孕性温存を実施しなかった患者では平均 20 日であった。

乳癌治療の遅れに関連する因子として、化学療法の非実施が抽出された($p=0.007$)。

(2) 多領域・多職種によるケーススタディ

ケーススタディの振り返りの結果を(別紙 1)に示す。以下、本稿では主要ディスカッションポイントのみを示す：

- ① 挙児希望のための術後ホルモン療法の中止
再発リスクに関する情報提供のしかた、年齢の上限とホルモン療法を中断する期間、家族の理解と不妊治療以外の選択肢
- ② HBOC 症例の妊孕性温存
遺伝情報をパートナーや家族にどこまで伝えるか、遺伝情報を他の医療機関に伝達することの妥当性、着床前診断の適応、HBOC に配慮した妊娠・出産の計画
- ③ 凍結胚の移植
術後ホルモン療法を中断する際に再

発転移検索を行う必要性、ART の安全性・児の獲得の可能性、授乳について、第 2 子を希望した場合の対応

④ 再発例に対する適応

自己決定権と児の福祉の葛藤、意思決定のプロセスの適正性

D. 考察

乳癌患者におけるがん・生殖病院間連携の検討では、紹介から生殖医療センター受診までの期間は平均 6 日と円滑な医療連携が行われていた一方で、乳癌の診断から生殖医療センター受診までに約 6 カ月経過しており、改善を要する。がん診療施設内での妊孕性に関する早期の情報提供と、情報提供後の意思決定の支援の充実が必要と考えられた。

多領域・多職種によるケーススタディでは、生殖年齢としては高齢の患者、遺伝性腫瘍の患者、生命予後が相対的に不良と考えられる患者などにおける多角的な検討が行われた。乳癌患者の妊孕性に関するエビデンスの創出に資するデータベースを構築するには、データベース作成時点で、可能な限り包括的なデータ抽出と、長期のフォローアップ、生殖医療医との密な連携が必要と考えられた。

E. 結論

本年度は、乳癌患者の生殖に関する病院間連携についての後ろ向き研究を行うとともに、多領域・多職種の関係者により乳癌患者の妊孕性に関する症例検討を実施し、エビデンスを創出するに資するデータベースを構築するにあたっての留意点を抽出した。本年度の成果にもとづき、次年度より前向き観察研究の研究計画を確定し、症例登録を開始する予定で

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

清水千佳子。若年成人がん患者の支援。癌と化学療法 2017 ; 44 : 24-27.

河知あすか、清水千佳子。抗がん剤治療後のフォローアップ①：治療がひと段落した「がんサバイバー」の身体症状と社会生活。ホスピタリスト 2016 ; 4 巻 3 号 Page 483-489.

2. 学会発表

北野 敦子, 清水 千佳子, 加藤 友康, 塩田 恭子, 秋谷 文, 百枝 幹雄, 藤原 康弘がん

専門病院におけるがん・生殖病院連携の実際と今後の展望 充実したがん・生殖連携に向けたモデル開発。第 24 回日本乳癌学会総会プログラム抄録集 Page352(2016.06)

Kitano A, Shimizu C. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialist. The 2nd Asian Breast Cancer Conference (2016.10)

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

(別紙1)

がんと生殖に関するシンポジウム 2017

乳がん患者の妊娠・出産 ―エビデンスから実践へ― 2017年3月5日(日)

ケーススタディ

症例1 治療の中止

Discussion Point1

baseline の再発 risk が低い症例。予後の数字は患者にどうひびくのか？

- 数字が低ければ生殖医療医としては少しやりやすくなる感じ。ただし治療開始前に何らかのインフォメーションを患者にも与えるべきだし、できればその時点で生殖治療医にも話があればよい。
- でも、ライフスタイルや家族関係が治療中に変化することもよくあることなので、難しい場合もある
- 何歳まで、中止・中断を許可するのは難しい問題。

Discussion Point 2

ホルモン療法を中断する期間に limit を設けたほうがよいのではないか？

- ただ漫然とやってもどんどん妊娠するチャンスは低い。中断して比較的早期に紹介があれば時間がより有効に使えるかも。中断する前に生殖医に相談が必要かも。
- 期間をリミットとするのか、年齢をリミットとするのか。
- あくまでも”中断”として、中断後に治療を再開するというのを前提としては？
- 癌治療医としては、もう妊娠のチャンスは限りなく低いのでやめたら、とはいいいにくい。
- 生殖医療医も途中で施設を変えられたりしたら、どうなっているのか、どうなってきたのかわかりにくい。がん治療医側で情報の集約が必要か。

- 排卵誘発がL E Tでいいのか、もう一度検討が必要では？
- 年齢が重なるごとに成功率は低くなることを含め、最初にある程度の時間的条件を提供することが大切。

Discussion Point 3

家族はどの程度理解できているのか？

- 治療をやめたいということはパートナーにとっても重要な問題なので、一緒に来ていただくことが大切。別々に話すという設定もありか。
- パートナーもがん治療中断のリスクを知る方がよいでしょう。
- ライフヒストリーの中での議論が重要。
- 本人だけではなく、家族や配偶者の血縁者などが子を求めている可能性もあり、家族を含めての議論やケアが重要。
- <これだけやっても無理だった>という納得感やセルフエスティームが重要。
- 不妊治療をやめることができないことも女性にとってはつらい問題。新たな価値の形成も含めて、継続的なサバイバーシップ支援の視点も大切。
- 特別養子縁組の話は本来はこの症例で議論されるべきでした。。。

症例 2 HBOC 症例の妊孕性温存

Discussion Point1

・ 遺伝情報を、パートナーや家族にどこまで伝えるべきか？

- がん治療医は母親と来ていてなかなか深い話に突っ込めなかった。
- 看護師さんの立場としてもなかなかがんの治療の現場でそこまで踏み込めないという現状はあるしがん治療の現場にはパートナーがこないが、生殖の現場で一緒に来るというのはよくあること。
- でも本当であれば受精卵でとっておくということは 50%の遺伝の確率があるということも含めパートナーに伝えるべきだし、それをがん治療医が把握していないことは問題であると。でも、実際のところ、患者さんが相手に伝えないことを希望した場合に、事実婚ではあっても法律上結婚していないパートナーにこちら側が伝えていいのかという問題もあるし、姑なんかには確実に伝えることはできないだろうという難しさが

ある。

- 病気が原因でパートナーが結婚に踏み切ったり、それが別れの原因になることもあって、男女の仲は難しい。
- 本人がパートナーに開示することを希望しない限りは、医療者から開示することはできないのではないかな

Discussion Point 2

遺伝情報を、他の医療機関に出すことは妥当か？院内での開示方法について？

- また、がん治療医から BRCA やパートナーへのアセスメントが漏れないようにがん治療医からの紹介状もある程度必要な記載項目（ひな形）を決めておく必要がある。
- 他施設ではそのままカルテに書いてしまっているという声も
- 当院の現状としてはカルテに、施設の関係者がわかるような表記にしている。
- 遺伝のカルテは別にあるが完全に isolate してしまうと、治療に不利益が生じるのでなんらかの方法で情報共有が必要。
- 生殖医療機関に医療者から知らせることは必須なのか。

Discussion Point 3

遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対する着床前診断の適応について

- 遺伝的体質を持つ子供たちは自己肯定感が高いというデータもある。遺伝情報は患者・家族にとって必ずしも **negative** な情報とはいえない。親子の関わりが大切。
- PGD は提案してもよいのではないかな？海外ではそういう動向もあり、説明しなきゃいけない、日本も将来的には無視していくわけにはいかない、という望月先生の意見。
- でも日本でそういうことをするとほかの遺伝性疾患はどうなるんだ、という問題もあるし。遺伝の世界では、現状としてはかなりの非難的になるだろうというところがある。
- HBOC ということはアメリカなどでは個人の個性として前向きにとらえるようになってきている。マイナスとしてとらえるのではなくて、前向きにとらえる人も多いのでそういう方向でのカウンセリングも必要と。
- がんと心理についてのカウンセラーさんも必要なのではないかと。
- 自然妊娠 vsART

- 5 個から 1 個、生命を選ぶということに対する心の支援が必要
- ランダムに受精卵を戻すことが正しいことなのか？

Discussion Point 4

HBOC を考慮した妊娠・出産の計画について

- 31 歳と若いので十分に自然妊娠は望めるが早い段階で妊娠が望まれるし、子供も 2 人欲しいなどの希望がある場合もあり
- 自然妊娠を行う場合には期間を決めて、その期間が無理であれば ART で妊娠をトライする
- また、再発期間最低 2 年ということであれば治療終了後、排卵があることを確認してもっと卵子を取っておいて準備をして待っていることでもいいかもしれない。
- 卵子を追加でとった後に、妊娠する前に RRSO をして妊娠を行うことは考えないか？
- ホルモン補充療法を行うことで TNBC ではあるが乳がんに影響あるか？
→ホルモンの補充をして妊娠を継続する場合は、自然なエストロゲン値にもっていきただけなので乳がんには影響がないと考えられるが、この患者さんにとっては、妊娠をしてから卵巣をとるのでまだ時間的にも余裕があるし患者さんは RRSO をして・・・というのは受け入れられないのではないかと思います。
- 5 個の受精卵と聞くと、生殖医療側はもっととれるんじゃないかって思ってる人もたくさんいる。
- 生殖医は結構ガンガン行きたがるがなかなかそれで患者さんが引いてしまうこともある。
- RRSO を行った場合のホルモン補充についても留意する必要があるのではないか（生理的レベルであるのでよい？）
- ART をすることと、自然妊娠をすることは同じではないのではないか？（自然妊娠は薬物療法の暴露を受けた卵が受精することになる）
- PARP 治療後のウォッシュアウトに関するエビデンス

症例 3 胚移植

Discussion Point1

- ・ 内分泌療法中断の妥当性と最近の動向は？

内分泌治療中断する際に、再発転移検索はすべきか？

- 提示した症例では **POSITIVE** 試験の想定よりも長く **TAM** 治療が入っており、タイミングとして治療中断を考慮するのは良いだろう
- 移植前に再発の有無を確認する検査をすべきかどうか？
- 出産がゴールではない。
- 内分泌治療中断する際に、再発転移検索をすべきかという会場の手上げで、乳腺科医から多くの賛成意見を認めた。
- 治療中、治療後経過観察中の再発転移検索は予後の延長を **endpoint** とした際に有用性が示されなかったから、積極的にすべきではないということになっている。治療を中断して妊娠出産を試みる場合に関する検討はされておらず、**evidence** もない。出産することは一つのゴールに過ぎず、その先に子供を育て生きてゆくことまで考えるのであれば、医療者は再発転移検索をむしろ積極的にやるべきと考える。
- 胚を戻す年齢に制限はあるのか？
- なぜあと 1 年半継続したくないのかその背景にあるものを話し合うこと重要ではないか。

Discussion Point 2

ART の安全性は？

- 初期胚なので生児産まで至る可能性は高くない、11 個でも少ない。
- （他のセッションでの話として、20 個くらいは取っておきたい、という意見があった）
- **letrozole**：日本人での用量の妥当性、**progesterone** レベルが上がることへの懸念があり、ぜひ日本での **evidence** を構築すべきだ ⇒ 直先生より、臨床試験が計画されており、協力頂きたい。
- 治療を中断して妊娠・出産を考える場合、凍結胚を用いるべきか？自然妊娠に挑戦することは許容できるか？（本人たちのイメージにもよる）一例目の状況に陥らない様に、時期を決めてあげるのが良いだろう。

Discussion Point 3

出産後の TAM 再開の時期は？ 授乳はどうするか？ 2 人目がほしいといわれたら？

- 初乳をあげた方が良いという意見や、出すのも大変止めるのも大変という意見もありで、どちらが優るということにはならなかった
- 母乳の件ですが、母乳文化が日本にはあるが、「母乳以外の母親としての役割を提供、提案することが大切」と助産師さんがお話しされていました。
- TAM 再開の時期もまだ議論できるほど根拠が見当たらないのが現状といった会場の印象であった。
- もう一人、子供を作りたい といわれたらどう考えるか？ 1 人いるからもういいでしょう、とは言えない。チームでの取り組みが既にできており、それぞれの立場から意見を伝え患者家族と一緒に議論するプロセスを持つことが求められる。
- 桜井さんより、特別養子縁組の話題提供があった。生物学的に子が持てない場合も少なくない。その際社会として子を持つ方法も、選択肢にあって良いのではないか。養子縁組の際、**cancer survivor** であっても親として認められる様になった。
- ピアサポートとして、家族間での調整すべき課題の整理、産まないという選択を肯定する支援が可能。価値観を押し付けるのは不可、研修が必要。
- 次のハイリスク症例とも重なりますが、子の福祉、子を育てる親としての責務の重要性もあり、答えのない世界ではある。

症例 4 再発例に対する適応

Discussion Point 1

求められるのは患者の自己決定権か？ 子どもの福祉か？

- ゴールは子供の福祉：本人の病識はあるのか、夫や親はどう考えているか
- 予後伝えることが大事
- 生殖側としては、患者さんが来たら「できない」とは言えない。生殖側ではきめられない。
- ピアサポート：自分の考えを押し付けず、夫婦間のコミュニケーションをサポートする
- 「既にひとり子供がいる」ということで情報提供がなされなかったケース⇒「転移・再発をしている」含め、医療従事者の先入観によって情報が与えられないことは避けたい

- ハイリスク症例で子を設ける場合、その子どもが親の死に直面する可能性があることに留意し、子ども支援の観点も大切にしないといけない（フロアからの意見）
- いずれにしてもハーセプチンのウォッシュアウト期間があるため、その期間に転移巣の動向を注意深く観察しながら、患者と家族の意向を確認していったらどうか
- 生存期間 median6 年というものを母親の存在としてどのように解釈するかは、個人によって異なる。
- いち医療者と患者家族だけで話し合うのではなく、どのように意思決定に至ったか、素のプロセスを複数で共有していくことやナラティブに記述することが合意形成のプロセスとして重要なのではないか。
- 医療者の多様な考えを当事者に戻すことが大切

全体を通してその他の意見

- 患者は妊孕性温存をするかどうかの意思決定をした後に、どちらの判断をしてもずっと悩み、迷いながら治療を受けている。一次的ではなく、継続的な支援を求めている
- 個人的な感想ですが、代理母などの議論もでてくるのだろうなと思いました。
- 「医療者がこれだけ考えていること～」という患者の声は、そういった支援が行き届いていない現状を意味しています。医師ごとにもどこまで話しをしているかは微妙に分かれると思いますし、地方にいけばなおのこと環境が違うと思います。「そういうことはオンコロジーでやって」ではなく、共有していくことが大切だと思いました。この差を埋めるための努力はどうしたら良いのかなと考えています。この会にきた医療関係者ではない人たちが課題だと思います。
- （cancer survivor から）医療者が真剣に考え、医療者も葛藤していることを知らなかった。このことを患者に伝えてほしい。

厚生労働科学研究費補助金
(がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業))
小児・若年がん長期生存者に対す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
分担研究報告書

「がん拠点病院における生殖医療連携のモデル作り」

研究分担者 加藤友康 国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科 科長

研究要旨

がん患者の妊孕性温存に関して、がん専門病院では生殖医療との連携基盤がないことが問題点として挙げられる。がん専門病院内に生殖医療医が不在のため、妊孕性温存を断念するケースに歯止めが立たない。この現況を打破するため、がん専門病院である当院と近隣の生殖医療を標榜している医療機関との連携を図り、がん拠点病院における生殖医療連携の模範となるモデル作りを目的として一昨年度より研究を開始した。

がん拠点病院と生殖医療施設双方の問題点とその解決策として、患者説明用の資料の共有、妊孕性温存に関する連携手帳、妊孕性温存に関する連携フローを協議、さらには生殖医療医を招聘しがん治療医向けの講義行い、生殖医療との連携の模範となる基盤を築いた。今後は定期的な症例検討会を行い、更なる充実を図る。

A. 研究目的

がん専門病院における、がん患者の妊孕性温存に関する問題点として、

1. 妊孕性温存希望の患者は数多くいるが院内に生殖医療医が不在のため地域生殖医療施設に連携を頼らざるを得ない。
2. 妊孕性温存に関する地域連携モデルの基盤がなく、担当医あるいは患者レベルでの受診が主流となっており、結果的に妊孕性温存の至適時期を逸したり、受診予約ができないケースもしばしばある。
3. 病勢進行が速い場合は、地域の生殖医療施設に移動ができないことを理由に、妊孕性温存を断念する場合もある

などが挙げられる。

この対策としては、がん専門病院と生殖医療機関との密接でシームレスな連携が求められる(図1)。だが、その連携がこれまで取られていないのが現状である。そこで、がん専門病院がどのようにしたら生殖医療機関との連携を図れるか、そのモデル作り目的とし一昨年度より研究を開始した。

B. 研究方法

妊孕性温存に関するがん専門病院と地域生殖医療施設との医療連携パスの具体案として、以下の提案がなされた。

1. 共通パンフレットを使用した患者説

明

2. 妊孕性温存に関する連携手帳の作成
3. 各施設の医療連携を介した運用基盤の確立
4. 定期的な合同勉強会、症例検討会の開催

C. 研究結果

患者説明用のパンフレットは男性がん患者向け(図2)と女性がん患者向け(図3)に作成した。その内容は男女共通に、①生殖医療機関受診までの流れ②生殖医療機関を探す方法③費用について触れ、妊孕性温存治療前に理解したいチェックポイントを設けた。女性版には卵巣機能低下の説明と妊孕性温存方法、男性版には精巣機能低下の説明と妊孕性温存方法について触れた。このパンフレットを300部ずつ印刷し、各医療機関に配布した。また、当研究班のHPにアップし、必要に応じてダウンロードできるよう便宜を図っている。

2016/11/17には当癌センター中央病院の連携の一つである聖路加国際病院内で、生殖医療連携チームとシームレスな連携手続きについて、打ち合わせを行った。具体的には、紹介・返事用の連携フロー案の調整し、聖路加側からみた最小必要事項としてがん腫、進行期、治療内容、最終月経開始日の記入が要望された。また事務手続きの簡素化を狙いとして、紹介・返事用テンプレートの必要性が挙げられた。さらにはface to faceの会議を通して、凍結保存の成否やがんの転帰(再発、死亡)に関する情報共有の場として定期的な会議の提案が自然と挙がった。

この打ち合わせを通して実現したのが、2017年2月7日に国立がん研究センター中央病院の医師向けに妊孕性温存方法についての講義を聖路加国際病院の生殖医療医を

招聘して開催した。100名余りの医師、看護師、薬剤師、相談員の参加があり、参加者には前述の患者向けパンフレットを配付した。

D. 考察

当院の連携先として、聖路加国際病院と虎ノ門病院を候補にして、まずは聖路加国際病院との連携をモデルに進めてきた。生殖連携施設との連携は着実に進んでいると考えられる。

がん患者はがんの告知を受け間もないうち妊孕性温存対策も決めなければならないので、患者目線に立って妊孕性温存に関する相談窓口を、当院サポートセンター内開設の立案がなされた。このような基盤整備が、妊孕性温存希望する患者のなかから一人でも多く、治療後に子供を授かることに貢献できると考える。

E. 結論

腫瘍専門医療機関と生殖医療機の連携は、AYAがんの治療の一環として取り組むべき問題で、本研究はそのモデルケースを示したと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

第24回日本乳癌学会 2016/6月

がん専門病院におけるがん・生殖病院連携の実際と今後の展望 充実したがん・生殖連携に向けたモデル開発

北野 敦子, 清水 千佳子, 加藤 友康, 塩田 恭, 秋谷 文, 百枝 幹雄, 藤原 康弘

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

妊孕性温存に関するがん専門病院と地域生殖医療施設との医療連携に関する基盤開発

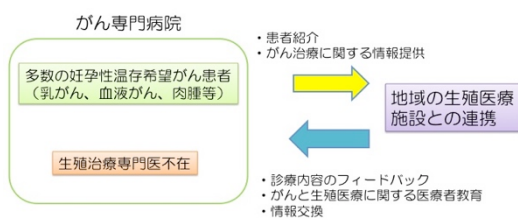


図 3 妊孕性温存に関する患者説明用パンフレット（女性用）



図 2 妊孕性温存に関する患者説明用パンフレット（男性用）



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
分担研究報告書

「がん治療施設担当、紹介元コホートの管理」

研究分担者 藤崎弘之 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 副部長

研究要旨

小児がん長期生存者において極めて深刻な生活の質の低下をもたらし得る晩期合併症である妊孕性低下の、我が国における実態把握と患者の理解の促進を目的とした本研究班のプロジェクトのうち、今年度は『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』に小児がん治療施設の一つとして参画し、研究を開始した。

また、今年度の自施設での取り組みとして、妊孕性に関して潜在的な問題・不安を抱えている小児がん経験者をより多く把握する目的で、長期フォローアップ外来での問診票を改訂し、妊娠について不安があるかどうか、月経が順調かどうかについて記載する項目を設けた。これにより、13歳以上の女性小児がん経験者30人中4人で潜在的に月経に問題を抱えていることが分かり、内分泌・婦人科専門医に紹介することが出来た。

A. 研究目的

医療の進歩に伴い我が国における小児がんの治療成績は向上し、全生存率が70～80%に達するとされ、人口の数百人に1人が小児がん経験者であるとも推計されている。そのため、疾患そのものあるいは受けた治療による晩期合併症についての長期フォローアップの重要性が増してきている。生殖機能や妊孕性の低下はそのような晩期合併症の一つであり、患者の将来に極めて深刻な生活の質（QOL = quality of life）低下をもたらさう重要な問題である。海外においては多数例での検討で、治療内容や治療時の年齢により生殖機能や妊孕性にさまざまな影響

を及ぼすことや、将来の妊娠・出産における問題が報告されているほか、治療開始前の生殖機能・妊孕性温存治療の検討もなされるようになってきている。一方、これまで我が国においては、この問題の実態はほとんど把握されておらず、小児がん患者・経験者における認識も進んでいない。このような現状を解決するためには、小児がん経験者における性腺機能低下や妊孕性低下の実態把握や、患者・経験者に対する情報提供を進めることが必要である。

B. 研究方法

前項で挙げた問題を解決することを目

的とした本研究班におけるプロジェクトのうち、今年度は、『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』に昨年度から引き続いて参加し、研究を行った。

また、妊孕性に関して潜在的な問題・不安を抱えている小児がん経験者をより多く把握し、産婦人科や生殖医療、相談・カウンセリングに適切につなげる体制を充実させる目的で、長期フォローアップ外来での問診票を改訂した。具体的には、妊娠について不安があるかどうか、月経が順調かどうかについて記載する項目を設けた（図 1）。

C. 研究結果

①『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』

本研究については昨年度までの作成・立案作業、当院倫理委員会審査・承認のあと研究を開始し、患者データの登録をおこなった。

②長期フォローアップ外来問診票の改訂（妊孕性についての不安・月経不順の記載欄の追加）

平成 28 年 3 月から 10 月までの当科長期フォローアップ外来受診者数は 100 人（男 58 人、女 42 人）で、受診時年齢が 12 歳以下であったのは 23 人、13～19 歳であったのは 42 人、20 歳以上であったのは 35 人であった。疾患は造血器腫瘍 64 人、脳腫瘍 12 人、脳腫瘍以外の固形腫瘍 17 人、その他 7 人であった。治療歴では同種造血細胞移植を受けたものが 18 人、自家造血細胞移植併用大量化学療法を受けたものが 13 人であった（図 2）。

妊娠についての記載では、不安ありとしたのが 4 人（男 1 人、女 3 人）、相談してみたいとしたのが 6 人（男 3 人、女 3 人）で、自由記載欄に妊娠に関する不安があったのが女 1 人であった（図 3）。このうち、新たに内分泌・婦人科専門医に紹介する必要があったのは、男性 1 人のみであった（図 4、5）。月経については、妊娠について記載のなかった 13 歳以上の女性において、無月経としたのが 3 人、不順としたのが 7 人で、自由記載欄に月経についての記載があったのが 2 人であった（図 6）。このうち、新たに内分泌・婦人科に紹介する必要があったのは 4 人であった（図 7）。

D. 考察

長期フォローアップ外来は、小児がん経験者における重大な晚期合併症である妊孕性低下を管理する重要な場である。しかし妊娠・月経・生殖機能ということは、患者側から言い出しにくい問題であると想像される。そこでこの問題について潜在的に不安や問題を抱えている小児がん経験者を問診票で拾い上げる試みに取り組んだ。

今回、新しい問診票により妊娠についての不安や相談希望があったのは 100 人中 11 人で、妊孕性について相談や説明をする機会が得られた。この 11 人中新たに内分泌専門医に紹介する必要があったのは男性 1 人であった。妊娠に関する記載がなく、無月経や月経不順についてのみ記載があったのは 13 歳以上女性 30 人中 12 人で、うち 4 人を新たに内分泌・婦人科専門医に紹介した。以上より、新しい問診票は特に潜在的に月経に問題を抱えている小児がん経験者の拾い上げに寄与

したと考えられた。

E. 結論

長期フォローアップ外来の問診票を改訂することで、潜在的に月経に問題を抱えている小児がん経験者の拾い上げに寄与した。

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

該当なし

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. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

初回・2回目以降

長期フォローアップ外来問診票 1

受診日：平成 年 月 日

・名前： ☐男 ☐女

・年齢： 歳（生年月日： 年 月 日）

・連絡先： （自宅・本人携帯・母親等・父親等・その他： ）
今後の検査等についてご連絡する場合があります。つながりやすい番号をお願いします

・病名：

・発症年齢： 歳 治療終了年齢： 歳

・治療内容：☐手術 ☐化学療法 ☐放射線 ☐移植（ ）

・治療した病院：☐当院 ☐他院（ ）

・病状について告知：☐済み（☐再度説明希望）☐未（☐告知希望 ☐希望しない）

・現在当院でかかっている他の診療科：☐あり（ ）☐なし

・他のかかりつけ医：☐あり（ ）☐なし

・身体の具合が悪いなと思うところはないですか？ ☐あり ☐なし
（いつから： ）
（どこが： ）
（どんな症状： ）

・妊娠について：☐不安あり ☐特に気にしていない ☐相談してみたい

・女性の方にお聞きします。月経：☐あり（順調） ☐あるが不順 ☐未

・気になることや不安なことがあれば何でもご記入ください

長期フォローアップ外来問診票 2

受診日：平成 年 月 日

・家族構成

・学校について
☐小学校 ☐中学校 ☐高校 ☐大学 （ ）年

・仕事について
職種（ ） 仕事内容（ ）

・今、困っていること・悩んでいること

・手帳・制度活用の有無
☐身体障害者手帳 ☐精神障害者保健福祉手帳 ☐療育手帳 ☐特定疾患
☐小児慢性特定疾患 ☐乳幼児医療 ☐健康保険（3割負担） ☐生活保護受給

体温： ℃ 脈拍： 回/分 血圧： / mmHg SpO2 %（看護師が記入）
身長： cm 体重： kg

大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍内科

大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍内科

図1 長期フォローアップ外来問診票

	女	男	計
《受診者数》	42	58	100
《受診時年齢》			
0-12歳	12	11	23
13-19歳	19	23	42
20歳-	11	24	35
《疾患》			
造血器腫瘍	29	35	64
脳腫瘍	5	7	12
固形腫瘍(脳腫瘍を除く)	6	11	17
その他	2	5	7
《同種移植/大量化学療法》			
同種造血細胞移植	7	11	18
自家造血細胞移植併用大量化学療法	4	9	13

図2 平成28年3月から10月の長期フォローアップ外来受診者

	診断	診断時 年齢	化学 療法	HDC allo SCT	放射線治療	
28y F	胚細胞腫瘍(頭蓋内)	17y	あり	なし	腫瘍局所(下垂体)	婦人科受診中
17y F	急性リンパ性白血病	2y	あり	なし	なし	経過観察
15y F	急性骨髄性白血病	3y	あり	UCBT	全身	内分泌科受診中
11y F	急性リンパ性白血病	6y	あり	なし	なし	経過観察
9y F	急性骨髄性白血病	5y	あり	UBMT	なし	内分泌科受診中
6y F	神経芽腫	1y	あり	HDC	腫瘍局所(副腎)	内分泌科受診中
5y F	腎芽腫	0y	あり	なし	なし	経過観察

図3 妊娠についての不安・相談希望あり(女性)

	診断	診断時 年齢	化学療法	HDC allo SCT	放射線治療	
17y	急性リンパ性白血病	2y	あり	なし	なし	経過観察
17y	神経芽腫	4y	あり	HDC	なし	内分泌科受診中
14y	急性リンパ性白血病	0y	あり	UCBT	なし	内分泌科紹介
12y	神経芽腫	1y	あり	HDC	なし	内分泌科受診中

図4 妊娠についての不安・相談希望あり(男性)

	診断	診断時 年齢	化学療法	HDC allo SCT	放射線治療	
30y	急性リンパ性白血病	0y	あり	なし	頭蓋24Gy	内分泌科受診中
25y	悪性リンパ腫	14y	あり	なし	なし	経過観察
21y	急性リンパ性白血病	1y	あり	UCBT	なし	内分泌科紹介
18y	急性リンパ性白血病	1y	あり	なし	なし	婦人科紹介
16y	原始神経外胚葉腫瘍	10y	あり	HDC	全脳全脊髄39Gy 腫瘍局所48Gy	内分泌科受診中
16y	急性リンパ性白血病	0y	あり	UCBT	なし	内分泌科受診中
16y	急性リンパ性白血病	3y	あり	なし	なし	経過観察
16y	上衣腫	3y	あり	なし	腫瘍局所55.8Gy	内分泌科受診中
15y	急性リンパ性白血病	5y	あり	なし	なし	経過観察
14y	横紋筋肉腫	5y	あり	HDC	骨盤45Gy	内分泌科紹介
13y	胚細胞腫瘍(卵巣)	9y	あり	なし	なし	内分泌科紹介
13y	急性骨髄性白血病	2y	あり	なし	なし	内分泌科受診中

図5 月経不順・無月経の記載あり(妊娠不安に関する記載のない13歳以上の女性)

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
分担研究報告書

「小児がん治療後の女性患者を対象とした性腺機能と妊孕性についての研究」

分担研究者 松本 公一 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

研究協力者 清谷知賀子 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

〔研究要旨〕 小児がん治療後には、多様な疾患、病態、年齢に応じた評価と対応が重要であり、小児がん経験者の性腺機能・妊孕性の実態把握や、認識の把握とともに、対応の指標が必要である。今回我々は、国立成育医療研究センターで診断・治療し2年以上経過観察した小児がん経験者246例（脳腫瘍76例、血液腫瘍93例、固形腫瘍77例）を対象に、内分泌合併症の有無と発生時期を検討した。化学療法は90%、放射線治療は50%、造血細胞移植は33%の症例で行われ、性腺機能低下症は、脳腫瘍の43.4%、血液腫瘍の12.9%、固形腫瘍の20.8%に認められた。また多くの内分泌障害は5年以内に生じるが、小児では性腺機能低下症は腫瘍治療の5-10年後、時に15年以上経過後に診断されており、5年以上の経過観察の重要性が示唆された。また我々は当センターの長期フォローアップ外来を受診した女性小児がん経験者18例が記載した選択式の間診票を検討し、患者と初対面でも比較的容易に経験者個別の問題点や不安の把握ができることや、小児がん経験者は性腺機能・妊孕性に不安を感じても必ずしも積極的に情報収集しない場合があることを認識した。このような女性小児がん経験者の対応には、疾患や病態、治療時とフォローアップ時の年齢に応じた細やかな情報提供と対応法の検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

小児がん経験者における、内分泌障害、妊孕性の問題は、最も頻度が高く重要な問題でありながら、国内における実態把握が十分であるとは言えない。小児がんは希少疾患の集合であり、治療時年齢も乳幼児期からAYA世代まで幅広いため、同じ腫瘍治療であっても、身体、心理社会、性腺・妊孕性に与える影響やニーズは大きく異なる。

今回、国立成育医療研究センターにおいて小児がん経験者の内分泌障害の実態を調査し、今後のフォローアップ方法を検討した。また当小児がんセンター長期フォローアップ外来を受診

した女性小児がん経験者の間診票記載内容を検討することで問題やニーズと対応法を検討した。

B. 研究方法

（1）小児がん経験者の内分泌合併症

2002年から2014年までに国立成育医療研究センターで小児がんと診断し治療を受けた、診断当時18歳未満の小児がん経験者で、2年以上の長期フォローアップを受けた例を対象に、内分泌晩期合併症について診療録を後方視的に解析した。解析にあたっては21-trisomyなど先天性症候群を合併した小児がん経験者は除外した。

（2）女性小児がん経験者に対する妊孕性の情

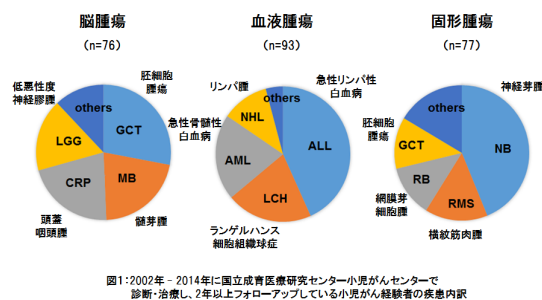
報提供と対応法の検討

国立成育医療研究センター小児がんセンターで2015年7月に開設した長期フォローアップ外来を受診した12歳以上の女性18例が記載した選択式問診票について、選択内容を検討し問題点と対応法について考察した。

C. 研究結果および考察

(1) 小児がん経験者の内分泌合併症

2002年から2014年に、国立成育医療研究センター小児がんセンターで小児がんの診断・治療を受け、2年以上の長期フォローアップを受けた診断当時18歳未満の小児がん経験者は246名（男性113名、女性133名）で、診断時年齢の中央値は4.2歳（0-17.1歳）、最終フォローアップ年齢の中央値は13.9歳（2.2-33.5歳）、フォローアップ期間の中央値は8.2年（2.0-22.7年）である。疾患は、脳腫瘍76例（30.9%）、血液腫瘍93例（37.8%）、固形腫瘍77例（31.3%）で、疾患内訳は図1に示す如くだった。



治療内容は、化学療法223名（90.7%）、腫瘍切除術132名（53.7%）、放射線治療125名（50.8%）だった。放射線治療のうち、全身照射（TBI）は26名（10.6%）、頭部への照射は104名（42.3%）、脊髄への照射は62名（25.2%）である。造血細胞移植は81名（32.9%）で行われた。

続いて内分泌障害について検討した。

成長ホルモン欠損は、脳腫瘍40例、血液腫瘍

7例、固形腫瘍10例に、甲状腺機能低下症は、脳腫瘍33例（原発性8例、中枢性25例）、血液腫瘍12例（原発性7例、中枢性5例）、固形腫瘍16例（原発性14例、中枢性2例）に認められた。

性腺機能低下症は、補充療法を要する例およびFSH>11の例を原発性に分類すると、脳腫瘍28例（原発性10例、中枢性18例）、血液腫瘍29例（原発性28例、中枢性1例）、固形腫瘍31例（原発性31例、中枢性0例）に認められた。原発性性腺機能低下症は、COX 比例ハザード回帰法による検討では、アルキル化剤使用例（HR=31.4, p=0.0007）、造血細胞移植例（HR 6.1, p<0.001）で有意に高かった。また思春期早発症は、最終フォローアップ時期が男子9歳以上、女子7.5歳以上の経験者のうち、脳腫瘍では67例中15例、血液腫瘍では80例中3例、固形腫瘍では56例中2例に認められた。

そのほか、副腎機能低下症は、脳腫瘍76例中28例（すべて中枢性）、血液腫瘍93例中2例（すべて中枢性）、固形腫瘍77例中7例（うち原発性5例、中枢性2例）、尿崩症は、脳腫瘍76例中29例、血液腫瘍93例中8例に認められた。

これらの内分泌障害は、図2に示すように、多くが診断から5年以内に発症したが、乳幼児期に治療した小児がん経験者など、5-10年経過した後に内分泌障害が明らかになる例もあった。原発性甲状腺機能低下症や性腺機能低下症のなかには診断15年以上経過した後に診断される例もあり、5年を超える長期のフォローアップの重要性が示唆された。

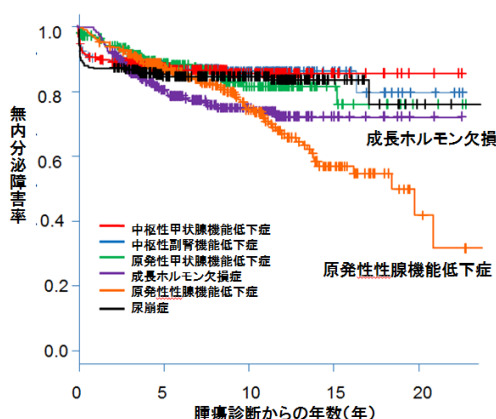


図2:国立成育医療研究センターの小児がん経験者における無内分泌障害率

(2) 女性小児がん経験者に対する妊孕性の情報提供と対応法の検討

小児がん経験者の晩期合併症では、多様な患者背景を考慮する必要がある。女性小児がん経験者に対する情報提供と対応法を検討するため、12歳以上の女性小児がん経験者18例が記載した選択式の問診票を検討した。18例いずれもが治療終了後の小児がん経験者で、遺伝性腫瘍の例は含まれていない。

18例中11例が12-18歳、7例が19歳以上だった。18例中8例が造血細胞移植またはシクロホスファミド換算累積 $10\text{g}/\text{m}^2$ 以上の投与を受けており、これらの症例が不妊高リスク、他の10例は不妊低リスクに相当すると考えられた。

12-29歳の14例中4例が「腫瘍の遺伝性が心配」としていたが、いずれにも妊娠・出産に対する不安や、妊孕性に関する情報提供の希望はなかった。一方で30歳以上では、4例中3例で、「妊孕性に関する情報提供の希望」や、「妊娠出産の不安」を選択していたが、遺伝性への不安を積極的には選択していなかった。

12-29歳では妊娠出産の現実性が低いが漠然と不安を有していること、30歳以上で現実性は増すものの、不妊の受容が困難であったり、2例で身体・経済状態は良好だが具体的な予定がないために卵子温存を希望するなど、現在の社

会情勢を反映する様子が見えてきた。他の低リスク例1例は、晩期障害で心不全を生じたため妊娠出産に不安がある例だった。また造血細胞移植経験者5例中2例は、不妊を受容したうえでの生活設計を考えていた。

このように問診票を用いることで初対面の小児がん経験者であっても、比較的容易に経験者の問題点が把握でき、有用だった。

今回の経験者が治療を受けた時代は、治療前の情報提供に乏しく、また予測される不妊リスクに対しても、予め可能な処置は皆無に等しかった。現在は治療開始時から不妊リスク情報も含め予測される晩期合併症情報を伝え、治療選択ができるような配慮が行われている。

さらに国立成育医療研究センター小児がんセンターでは、小児がん経験者や家族が必要な時に晩期合併症情報を得ることができるよう、図3のような晩期合併症情報リーフレット・シリーズを作成して外来に配置し、ホームページからのダウンロードも可能にして、情報提供の随時性、迅速性、情報アクセスの容易性に配慮した対応を開始した。



図3:晩期合併症情報提供リーフレット「治療が終わった後のこと～女の子のからだ～」

女性小児がん患者/経験者の問題点は、小児がん罹患時、治療終了後、多様な疾患と病態、診断時年齢、対応時年齢などによって異なるため、医療従事者が、当事者の年齢や妊孕性リスクに従った配慮と対応をすることが重要である。女性小児がん患者/経験者の性腺機能・妊孕性の問題点は概ね表4のように分類できるため、問題点を適切に整理し、円滑な医療連携などの解決策につなげることが重要と考えられた。

	治療開始時		治療終了後	
	不妊リスク大	リスク小	不妊リスク大	リスク小
思春期前	- 妊孕性温存治療の臨床試験 - 移植レジメの選択 - 照射上の配慮 生存 vs 妊孕性 認知機能 vs 妊孕性		- 身体・疾患・腫瘍治療・晩期合併症などに関する情報提供と理解の確認 - 他の合併症の評価	
思春期	- 治療と不妊リスクの説明 - 卵巣凍結 - 妊孕性温存治療の臨床試験 - 移植レジメの選択 - 照射上の配慮 生存 vs 妊孕性 本人の治療選択権の尊重 卵巣保存上のリスク？		- 本人への情報提供・理解の確認 - 卵巣機能・（不）妊孕性評価 - 不妊リスク・不妊の受容 - 親/本人の決断の受容 - 心理的支援 - 人生設計 - 代替手段の情報 (理解不足)	
成人			(成人後まで問題未消化の場合)	

図4: 小児がん罹患時および治療終了後の小児がん経験者の不妊リスクと対応法

D. 健康危険情報
なし

E. 学会発表・論文発表

1) 清谷知賀子. 慢性疾患児の一生を診る-小児固形腫瘍の寛解後. 小児内科 vol.48 No.10, 1575-1579, 2016

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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
分担研究報告書

「がん治療病院と生殖医療機関の連携と若年がん患者アンケート」

研究分担者 河本 博 国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 医長

研究要旨

本課題は、近年予後が改善し増加している小児・若年がん患者の妊娠や出産の問題に取り組む研究である。平成 28 年度は、①がん治療病院と生殖医療機関のネットワーク形成および妊孕性確保のための実地臨床上の整備、②小児がん診療施設として小児がん経験者（CCS）を対象としたコホート研究の実施、③若年がん患者の妊孕性に関するアンケート調査を行った。

①関東近県での生殖専門施設との間で、思春期・若年成人の卵巣保存可能な実地臨床上のネットワークを構築した。②コホート研究について、施設内研究体制を整備、実施計画書に従った施設説明同意文書の作成を行い、IRB の承認後に患者登録を進めた。③若年がん患者の団体患者会（STAND UP）の協力を得て実施した「若年 Cancer Survivor を対象とした妊孕性についてのアンケート調査」結果において、治療開始前に十分な情報提供は半数程度にしかされていなかった。妊孕性の温存について「知っていれば希望した」という声もあり、インターネット検索や担当医に尋ねても十分な情報が得られないと感じた患者が多かった。これらの患者に対する情報提供が可能となるようなポータルサイト・相談窓口の開設が望ましいと考えられた。

A. 研究目的

- ①がんと生殖ポータルサイトで紹介可能ながん・生殖専門施設間のネットワーク形成
- ②生殖医療サービスを提供する上で必要となる国内 CCS の妊孕性に関する evidence を収集する。
- ③若年がん患者の妊孕性に関する現状とニーズを把握する。

B. 研究方法

①主に千葉ネットワークとして国立がん研究センター東病院、順天堂大学浦安病院、聖マリアンナ医科大学付属病院の 3 病院において連携を図った。妊孕性温存治療の適応の判断、説明・同意の取得、抗がん治療を考慮した転院スケジュールの打ち合わせなど詳細に手順を検討し、ネットワークのモデルとして確立した。また、女性ホルモン低下を認めた症例を聖マリアンナ医科大学産婦人科へ紹介し、相談体制を確立した。

②小児がんの既往の8歳～45歳の女性を広く対象とし、主たるアウトカムを思春期徴候、卵胞刺激ホルモン（FSH）、抗ミューラー管ホルモン（AMH）として、分担研究施設において多施設共同の前向き調査のpilot studyを実施することとなった。予定症例数は全体で150例、2017年3月末まで登録期間とした。国立がん研究センター中央病院では登録数30例以上を見込み、2015年12月院内の倫理審査を終了して研究を開始した。

③35歳までにがんにかかった若年性がん患者のための団体（STAND UP!!）の協力を得て、「若年 Cancer Survivor を対象とした妊孕性についてのアンケート調査」を実施した。定期集会においてアンケート用紙を配布し、匿名で回収した。

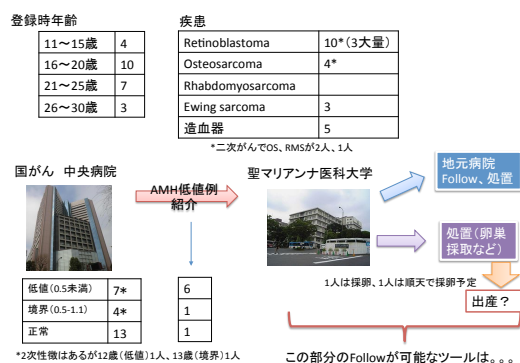
（添付資料1：アンケート用紙）

C. 研究結果

①平成27年度は初発の肉腫4例（14歳～34歳）に対して妊孕性温存治療の適応を検討し、1例（14歳、外陰部原発の横紋筋肉腫）に卵巣凍結保存を実施した。平成28年度は卵巣凍結、精子凍結保存の対象症例はなかった。

②国立がん研究センター中央病院の外来で経過観察中の女性患者24例をコホート研究に登録した。問診と患者背景、女性ホルモンやAMH等の内分泌データ等を含む調査票を作成し、データセンターへ送付した。これらの患者のAMHの結果から妊孕性に関して問題あると考えられた症例は、生殖医療機関へ紹介した。

コホート研究登録状況と医療連携



③「若年 Cancer Survivor を対象とした妊孕性についてのアンケート調査」

（添付資料2：アンケート結果）

1) 患者背景

回答者27名の性別は、男性13名、女性13名、性別記載なし1例であった。アンケート実施時の年齢、悪性腫瘍に罹患した年齢、疾患名、治療内容を図に示す。

治療開始前に妊孕性に関するなんらかの情報提供があったか？という質問に対して、あり（52%）、なし（44%）、不明（4%）であった。

治療開始前に情報提供が「なし」の回答者に対して、妊孕性に関してどのような情報提供があれば有用だったと思うか？と尋ねたところ、「卵子保存について情報を教えてもらえば余裕があれば保存を希望した」、「精子保存が出来る事を教えてもらえば精子採取をしていた」、「同じがん罹患し同じような治療をした人が出産出来たかどうか？どの程度出産の可能性はあるか（2名）」、「子供にも分かるような説明があれば良かった」「薬の副作用について」という回答が得られた。

妊孕性に関するなんらかの情報提供が「あり」の回答者にどのような手段で得たのかを尋ねたところ、「医師から説明をうけて知った（72%）」、「インターネットなどで情報を自分で収集した（17%）」、

「家族から聞いて知った (11%)」という経過であった。医師から説明を受けて知った回答者にその内容について尋ねたところ、「治療後には出産できなくなる危険性が高い」、「治療前に精子保存を勧める」、「使用する抗がん剤のパフレットで説明」、「他の人より不妊治療をしなければならぬ時期が早い可能性がある」、「場合によっては卵子保存が出来る可能性もある」といった内容であった。

一方、治療開始前に妊孕性に関するなんらかの情報提供が「なし」の回答者に対して、「いつ頃情報を得ましたか？」と尋ねたところ、「治療中 (50%)」、「治療終了後 (42%)」、「未記入 (8%)」、「今まで知らなかった (0%)」という回答であった。

治療開始前に妊孕性温存目的に何らかのアクションをとったか？という質問に対して、「はい (11%)」、「いいえ (85%)」、「未記入 (4%)」と回答された。アクションをとった回答者の具体的な内容は、「産婦人科でホルモン療法を受けた」、「情報収集した」、「初発時には知識がなかったためアクションを起こせなかったが、再発時に際し保存をした」、「アクションを起こしたかったが再発し、時間がなく出来なかった」であった。一方アクションをとらなかった理由は、「病気の広がりや状態によって不可能だと判断された (5 例)」、「提案されたが自分や家族が希望しなかった (4 例)」、「主治医からの提案や情報提供がなかった (8 例)」、「未記入 (4 例)」、「「死」を覚悟していたから (1 例)」、「年齢が幼かったから (5 歳以下) (1 例)」であった。

治療終了後の患者に、妊孕性について相談したいか？と尋ねたところ、「はい

(85%)」、「いいえ (7%)」、「未記入 (7%)」という結果であった。相談したいという回答者に十分な情報が得られたか質問したところ、「インターネットで調べてみた」患者では情報が得られた 3 例、得られない 13 例、「担当医に質問した」患者では情報が得られた 5 例、得られない 10 例、「家族に相談した」患者では情報が得られた 3 例、得られない 7 例、と感じていた。十分な情報が得られたと回答した患者の情報源は、「がんの子どもを守る会のセミナー」、「婦人科で相談」、「不妊治療をおこなっている病院を受診」、「他院を受診し相談」であった。

現在パートナーがいるか？との質問に対して、「いる (29%)」、「いない (67%)」、「未記入 (4%)」と回答された。パートナーがいると答えた回答者に現状を尋ねたところ、「検査や治療を受けたいが受診していない (3 例)」、「妊娠出産に向けて不妊治療を受けている (1 例)」、「検査を受けている (5 例)」と回答した。受診していない理由を尋ねたところ、「どの病院が良いか分からない」、「自己負担がかかる」、「具体的に妊娠について考えていないため」と記入していた。

パートナーがいないと答えた回答者に、自身の病気や治療が妊孕性に影響する可能性がパートナーを見つけるうえで障害となっていると思うか？と尋ねたところ、「はい (16 例)」、「いいえ (0 例)」、「未記入 (2 例)」と回答した。

現在、妊孕性に関して知りたいこと、困っていることを尋ねたところ、「小児がんや若年性がん経験者で子供を授かった人数や方法 (具体的なデータ)」、「不妊治療の病院の情報」、「心理カウンセラー」、「検査にはどれくらいの費用がかかる

か」、「受けた治療によりどのくらい妊娠の可能性があるか」、「どこに相談すればよいか」、「妊孕性について主治医にもう少し勉強してもらいたい」と回答した。

自身もしくはパートナーの方が出産された方は？という質問に対して、1例経験ありと回答した。

D. 考察

がん専門診療と生殖医療の臨床現場において、がん患者の生殖医療に対する意識はさまざまであり、医療体制においても地域格差が存在する。医療者、患者に対してポータルサイトから生殖医療情報の提供を充実させ、協力可能な施設によるネットワーク形成を拡大していく必要がある。我々の取り組んでいる千葉ネットワークはこれらの一つのモデルとなることを目指しているが、同時にこれらのネットワークを全国に拡大し恒常的に維持していくシステム（事業化など）が必要となろう。我々の実施している研究より導かれるがんと生殖に関するevidenceを蓄積し、より正確で豊富な情報を発信していくことも重要な要素である。

若年がん患者を対象としたアンケート調査からは、治療開始前に十分な情報提供が半数程度しかされておらず、妊孕性温存について「知っていれば希望した」という声もあり、インターネット検索や担当医に尋ねても十分な情報が得られないと感じた患者が多かった。必要とする情報を得るためにどのような病院にアクセスしたらよいか、費用負担はどのくらいか、過去の病気が影響して妊娠・出産できないかもしれない（パートナーが作れない）など不安を抱えた患者に対して、

これらの情報提供が可能となるポータルサイト・相談窓口の開設が望ましいと考えられた。

E. 結論

小児・若年がん患者の妊孕性や妊娠・出産の問題に関するニーズを把握し、患者ニーズに応じた必要な情報提供を行うため、インターネット上に専用ポータルサイトを設置し、相談窓口を開設することが必要と考えられた。これらのニーズを満たす生殖医療サービスを提供する上で、土台となるCCSの妊孕性に関するevidenceを構築する研究が求められる。生殖ネットワークモデルとして3病院間で千葉ネットワークを形成したが、今後はさらなる拡大と恒常的な維持に向けた検討が必要である。

患者の生の声をアンケート調査を通じて把握することができた。患者自身のQOL向上のために患者団体との積極的な情報交換が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

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

特記事項なし

(研究協力者)

国立がん研究センター東病院小児腫瘍科・

医員 安井 直子

(報告書作成・文責)

研究代表者：三善陽子

添付資料 1

はじめに

小児がんは 70-80% 治癒するレベルに治療成績が向上したことから、長期生存する小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivor: CCS) 数は増加しています。

このような患者さんには、治療の影響による性腺機能低下症が多いことが認識されつつあります。「長期フォローアップ」といって、治療終了後も定期的に外来通院し経過観察するシステムは近年確立しつつありますが、患者さんたちが育児希望された場合に、生殖医療機関に紹介し医療介入に至るシステムは十分に確立していません。

若年がん患者を対象とした国内調査では育児希望者に対して生殖専門医の紹介に至ったのは 15% 未満であり、欧米の研究では本来出産可能な患者さんたちにも適切な介入がされていない可能性が示唆されています。

われわれは、このような現状を改善するため、患者さんたちに簡潔に情報提供するポータルサイトをインターネット上に形成すること、がん専門医療機関と生殖関連医療機関から成る生殖医療ネットワークへの橋渡し、小児がん経験者の方々の妊孕性に関するデータを整理し、より良い生殖医療につなげようとする研究を立ち上げました。

長期的には、患者さんたちの妊孕性に関するデータに基づき、診断時から不妊リスクを評価し、治療開始前から妊孕性温存に取り組み、育児を希望する際にスムーズに適切な生殖医療への介入移行ができるようなシステムの構築を目指すものです。

まずは現状とみなさんのニーズを把握するため、今回のアンケート調査を行うことになりました。

ご協力、お願いいたします。

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 安井直子、河本博



添付資料 1

若年 Cancer Survivor の方に対するアンケート調査

◆あなたの病気のことを教えてください

- ① 現在の年齢、性別 : () 歳、 男・女
- ② 病名 ()
- ③ 治療を開始した年齢 () 歳
- ④ 治療内容 化学療法、放射線、手術、その他(わかる範囲で結構です)

化学療法 (使用した抗がん剤・コース数などがあれば記載してください) _____

放射線治療 (部位・線量がわかれば記載してください) 部位: _____, 線量 _____ Gy

手術(部位がわかれば記載してください) 部位: _____

◆妊孕性に関する情報提供がどのくらい行われているかについてお聞かせください

- ①一部の抗がん剤、放射線治療(生殖器に)、手術(子宮、卵巣、精巣など)などのがん治療を行うと、妊孕性(妊娠のしやすさ)が低下する危険性があることを、治療開始前に知っていましたか? ☐で囲んでください。
・はい ☐いいえ

①で「はい」と答えた方にお尋ねします。

②→どのように知りましたか? 該当するものを○で囲んでください。

- ・インターネットなどで情報を自分で収集して知った
- ・医師から説明を受けて知った
- ・家族から聞いて知った
- ・知らない
- ・その他

②で「医師から説明を受けて知った」と答えた方にお尋ねします。

- ③ 治療開始前に、主治医やその他の医療関係者から妊孕性に関する、どのような情報提供がありましたか?
(例: 治療後には出産できなくなる危険性が高い、治療前に精子保存をお勧めする、など)

①で「いいえ」と答えた方にお尋ねします。

- ④どの時点で、妊孕性低下の危険性について知りましたか? 該当するものを○で囲んでください。

・治療中 ☐ 治療終了後 ☐ 今まで知らなかった ☐

①で「いいえ」と答えた方にお尋ねします。

- ⑤治療開始前に、妊孕性に関するどのような情報があれば有用だったと思われますか?

もしくは、実際に事前に知っておいて役に立ったと思われる情報があれば教えてください。

- ⑥治療開始前に、妊孕性を温存する目的に何かアクションをとりましたか? (精子保存に行ったなど)

・はい ☐ いいえ ☐

⑥で「いいえ」と答えた方にお尋ねします。

- ⑦その理由について該当するものを○で囲んでください。

- ・病気の広がりや状態によって、不可能だと判断されたため(治療を優先した)
- ・提案されたが、自分や家族が希望しなかった
- ・主治医からの提案や情報提供がなかった、知らなかった

添付資料 1

- ⑧治療開始後に、妊孕性を温存する目的に何かアクションをとりましたか
(抗がん剤の休業期に精子保存をした、など)

- ⑨治療終了後、ご自身の妊孕性が実際に残っているかどうかについて知りたい、相談したいと思ったことはありますか？

・はい ・ いいえ

- ⑨で「はい」と答えた方にお尋ねします。

- ⑩現在のご自身の妊孕性について情報を得ることができましたか？ 該当するものを○で囲んでください。

・インターネットなどで調べてみた → ・ 十分な情報が得られた ・ 得られない
・担当の医師に質問してみた → ・ 十分な情報が得られた ・ 得られない
・家族に相談してみた → ・ 十分な情報が得られた ・ 得られない
・その他(具体的に記載してください: _____) → ・ 十分な情報が得られた ・ 得られない

◆妊娠、出産などの現状についてお聞かせください

- ⑪ 結婚、妊娠、出産などを考えているパートナーの方がいらっしゃいますか？もしくは、すでにお子さんがいらっしゃいますか？該当するものを○で囲んでください。

・パートナーはいない ・パートナーがいる ・妊娠 () 回、 出産 () 回を経験している

- ⑪で「パートナーがいる」と答えた方にお尋ねします。

- ⑫すでに(ご自身もしくはパートナーの方の)妊娠や出産のために産婦人科や内分泌科などで検査を受けたり、治療を受けていらっしゃいますか？

・検査を受けている ・妊娠・出産に向けて不妊治療を受けている
・検査や治療を受けたいが、受診していない
(理由: どの病院に受診すればよいかわからない、など _____)
・特に心配なことがないので受診していない

- ⑬(ご自身もしくはパートナーの方) ご出産された方

・自然妊娠でしたか? → ・ はい ・ いいえ
・何等かの不妊治療を受けられましたか? → ・ はい ・ いいえ

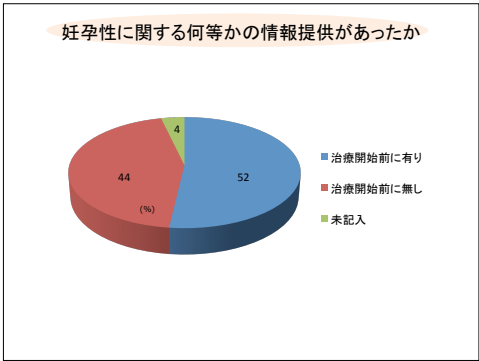
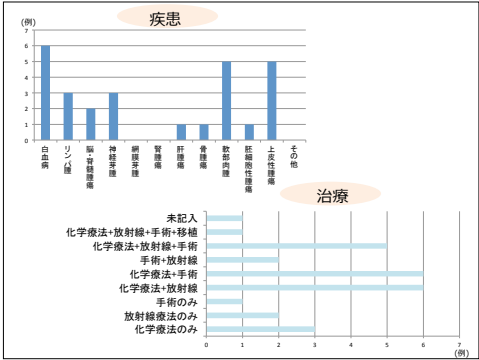
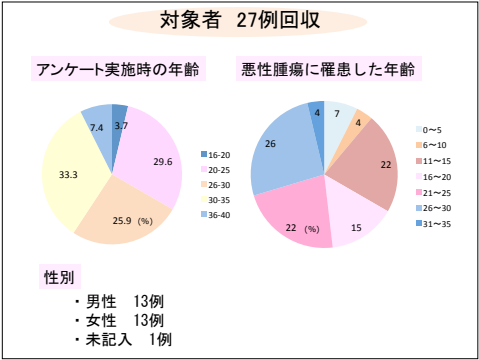
- ⑪で「パートナーがいない」と答えた方にお尋ねします。

- ⑭ パートナーを見つける上で、ご自身のご病気のことや、治療が妊孕性に影響があるという点が、多少なりとも影響すると思われますか？

・はい ・ いいえ

- ⑮その他、あなたが現在妊孕性に関して知りたいと思うことや困っていることなどを具体的に記載してください。

添付資料 2



情報提供が「なし」の方

治療開始前に妊孕性に関するどのような情報提供があれば有用だったと思うか

- ・卵子保存について情報を教えてもらえば、余裕があれば保存を希望した
- ・精子保存が出来る事を教えてもらえば、精子採取をしていた
- ・同じがんに罹患し、同じような治療をした人が、出産出来たかどうかの程度、出産の可能性はあるか (2名)
- ・子供にも分かるような説明があれば良かった
- ・薬の副作用について

妊孕性に関する何等かの情報提供が「あり」

→ どのように？

■ インターネットなどで情報を自分で収集した

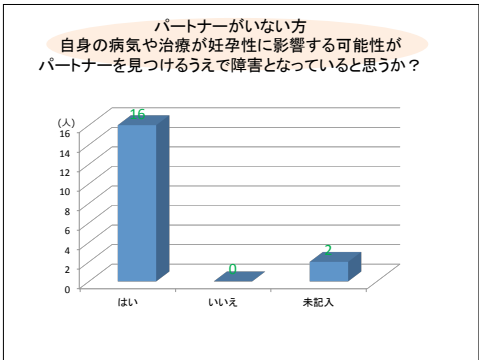
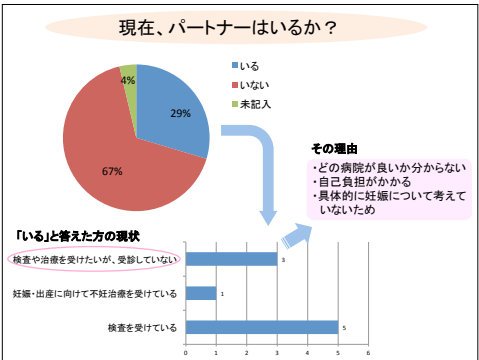
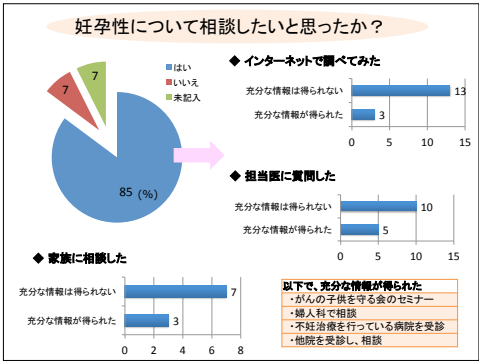
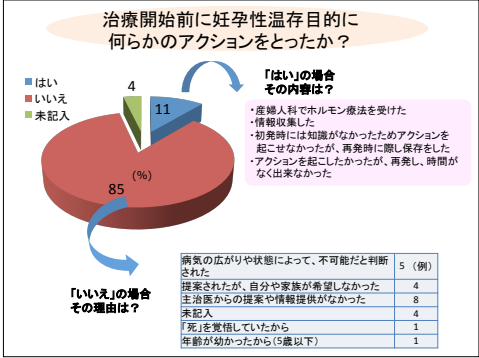
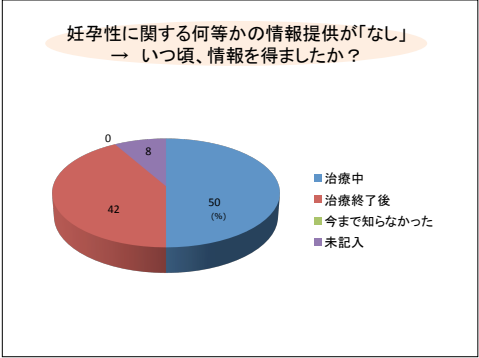
■ 医師から説明を受けて知った

■ 家族から聞いて知った

医師から説明を受けて知った場合、その説明内容

- ・治療後には出産できなくなる危険性が高い
- ・治療前に精子保存を勧める
- ・使用する抗がん剤のパンフレットで説明
- ・他の人より不妊治療をしなければならぬ時期が早い可能性がある
- ・場合によっては卵子保存が出来る可能性もある

添付資料 2



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
分担研究報告書

「コホート研究の概要」

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
三善陽子 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
瀧本哲也 国立成育医療研究センター研究所
小児がん疫学臨床研究センター 室長

研究要旨

本研究班の活動の一環である『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』の粗解析を行った。登録対象者数は 105 人、登録時年齢は平均 20 歳、治療終了時年齢は平均 9 歳であった。治療内容はアルキル化剤が最も多く、トポイソメラーゼ阻害剤、放射線が続いた。妊孕性温存療法は照射時卵巣遮蔽が 3 人で実施されていた。月経有が 86%であった。ホルモン値は 104 人で測定されており、治療有無別の集計では目視した限り大きな差異は見られなかった。治療との関連の評価には背景因子やがん種、治療の組み合わせなどを考慮した解析が必要である。また、結果が正確に公表されるよう適切な表現や解析手法を検討する必要がある。

A. 研究目的

本研究班の活動の一環として、『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、本コホート）を平成 27 年にデザインした。開始から現在までに参加施設において 100 人を超える患者登録と調査が行われ、国立成育研究センターデータセンターにおいてデータ管理されてきた。登録や調査は平成 28 年度で終了予定である。本報告書では登録された集団の背景および各ホルモン値について粗解析を行い、今後の方向性を考察する。

B. 研究方法

本コホートの対象集団は以下の基準を満たす患者とした。①小児または小児期からフォロー中成人患者、②40 歳未満、③女性、④本人または代諾者から同意が得られた患者。

調査項目はがん治療から現在までの病歴、治療歴および妊孕性に関する項目についてであった。倫理的配慮として、本人または代諾者への文書を用いた説明と同意確認および、調査施設における倫理委員会での承認を必須とした。

背景因子（疾患分類、登録時年齢、疾患分類ごとの原発部位）を集計した。がん治療を集計した。現在までの生活歴、体格、月経や妊孕性に関する項目を集計した。エストロゲン治療の有無、月経の有無別に血清データをまとめた。

C. 研究結果

2016年11月までに105人が登録された。対象者背景を表1に示す。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（表2）。

調査時点で月経開始を経験した割合は84%、出産経験者は2%であった。

がん治療有無別のホルモン値の中央値と範囲を表3に示す。いずれのパラメータも分布のばらつきがおおきかった。

D. 考察

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。登録された集団について、その特徴を記述する解析を行った。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、欧米では現在進行形の大規模研究が複数存在するものの、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、妊孕性温存がほとんどなされておらずその効果について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、後方視を含むデザインの性質上、アウトカム（妊孕性）に基づいて対象者が選択された選択バイアスの可能性や原疾患による治療－妊孕性関係の交絡も排除できない。今後はバイアスを最小限にするための調整した解析やサブグループ解析、バイアスの存在を踏まえ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、妊孕性と線形の量反応もない。基準範囲内/基準範囲未満/基準範囲超など分類する方法を予定している。また治療の影響評価に関しては、使用薬剤量の詳細が得られているためこれらを生かした分析をする。ただし、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

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粗解析を行った。

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし (予定を含む)

表 1. 対象者背景（解析対象人数 105 人, 2016 年 11 月）

		人数	割合
疾患分類	固形腫瘍	49	47%
内訳の一部*	横紋筋肉腫	12	
	網膜芽腫含む	11	
	腫瘍性血液疾患等	43	41%
	急性リンパ性白血病	15	
	非ホジキンリンパ腫	8	
	脳・脊髄腫瘍	13	12%
	髄芽腫	9	
登録時年齢	平均（標準偏差）	20(6)	

*各疾患分類で主要なもののみ記載

表 2. がん治療情報

		人数	割合
治療開始時年齢	平均（標準偏差）	7(5)	
治療終了時年齢	平均（標準偏差）	9(5)	
治療*	アルキル化剤使用	94	90%
	トポイソメラーゼ阻害剤使用	85	81%
	放射線治療	52	50%
	造血幹細胞移植	40	38%
妊孕性温存療法	照射時卵巣遮蔽	3	3%

*30%を超えたもののみ記載

表 3. がん治療有無別 AMH 値の要約値

	なし		あり		他部位にあり	
	Med	Min,Max	Med	Min,Max	Med	Min,Max
アルキル化剤	3	0, 9	1	0, 16		
トポイソメラーゼ阻害	2	0, 16	1	0, 11		
頭部ふくむ照射	0.7	0, 11	2.4	0, 11	0.0	0, 16
骨盤内照射(一人)	2	0,11	0	-	0.1	0,16

*治療内容について欠測により範囲が異なる場合がある。略語は Med 中央値、AMH 抗 Muller 管ホルモン。

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
分担研究報告書

「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、データ管理の面から支援した。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、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

本研究は小児がん経験女性の卵巣機能と妊孕性の現状の評価および思春期徴候、妊娠/出産に関する実態を明らかにする目的のもとに、小児期（15歳以下）にがんの

治療として抗がん剤投与/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、施設の主治医から情報を収集する。回収されたCase Report Form（CRF）の内容はデータセンターでチェックされ、必要に応じて問い合わせを行うことによ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。なお、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

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する。

C. 研究結果

本研究の収集項目は、身長・体重・年齢などの身体情報や原疾患および治療内容のほか、思春期徴候（乳房発育、月経）の異常の有無（早発閉経を含む）、卵胞刺激ホルモン（FSH）値の異常の有無、抗ミュラー管ホルモン（AMH）値の異常の有無、妊娠・出産歴およびその問題点の有無、生殖補助医療の利用の有無等、多岐に及んでいる。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。

表 1. 基礎疾患

疾患分類	診断名	人数	パーセント
固形腫瘍	Ewing肉腫/未熟神経外	7	14.29
	その他の固形腫瘍	1	2.04
	横紋筋肉腫	12	24.49
	肝芽腫	3	6.12
	骨肉腫	4	8.16
	神経芽腫	3	6.12
	腎芽腫	6	12.24
	未熟型奇形腫	1	2.04
	網膜芽腫	8	16.33
	網膜芽腫/横紋筋肉腫	1	2.04
	網膜芽腫/骨肉腫	1	2.04
	網膜芽腫、骨肉腫	1	2.04
	卵黄嚢腫瘍	1	2.04
腫瘍性血液疾患等	ホジキンリンパ腫（HL）	2	4.65
	非ホジキンリンパ腫（	8	18.6
	ランゲルハンス組織球	2	4.65
	急性リンパ性白血病（	15	34.88
	急性骨髄性白血病（AM	7	16.28
	骨髄異形成症候群（MD	3	6.98
	再生不良性貧血	5	11.63
	その他の造血器腫瘍	1	2.33
脳・脊髄腫瘍	PNET	1	7.69
	髄芽腫	9	69.23
	胚細胞性腫瘍	3	23.08

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%）で、本邦での小児がんの疾患別頻度（固形腫瘍49.1%、造血器腫瘍38.6%、脳脊髄腫瘍12.3%）と概ね一致していた（表1）。

本研究への登録時年齢は平均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。

表 2. 治療内容

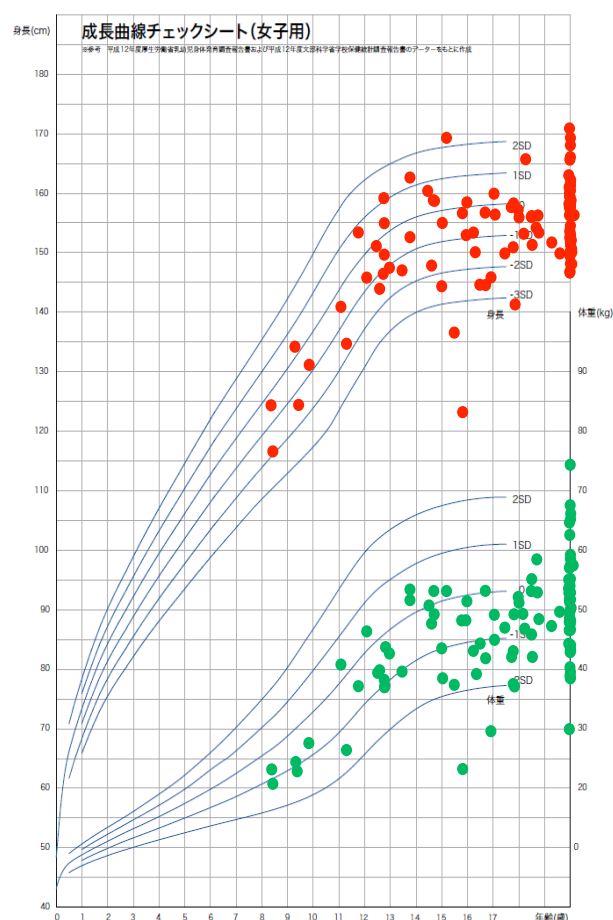
がん治療		人	%	
妊孕性温存療法	照射時卵巣遮蔽	3	2.86	
使用薬剤	アルキル化剤	94	89.52	
	非古典型アルキル化剤の使用状況	1	0.95	
	白金製剤	46	43.81	
	トポイソメラーゼ阻害剤	85	80.95	
視床下部・下垂体周辺の手術歴		2	1.9	
骨盤内・卵巣周辺手術歴		8	7.62	
造血幹細胞移植		40	38.1	
移植回数	1回	32	80	
	2回	6	15	
	4回	1	2.5	
放射線治療		52	49.52	
放射線治療部位	頭部	19	36.54	
	頭部脊髄	8	15.38	
	脊髄	3	5.77	
	TBI	5	9.62	
	TAI	4	7.69	
	腹部	6	11.54	
	骨盤内	1	1.92	
	（以下自由記載）	TLI	1	1.92
		鞍上部	1	1.92
		右眼	4	7.69
		右眼か上顎洞	1	1.92
		下腿	1	1.92
		眼窩（含、眼球）	4	7.69
		胸壁	1	1.92
		頸部	1	1.92
		頸部と縦隔	1	1.92
		左下腿	1	1.92
		左眼	4	7.69
		左前頭	1	1.92
		左鼠蹊部	1	1.92
		小脳	1	1.92
		上肢軟部組織（含、一部腋窩リンパ	1	1.92
		仙髄	1	1.92
		全脳室	1	1.92
		全肺	1	1.92
		肺	1	1.92
		鼻、副鼻腔	1	1.92
		鼻、副鼻腔、頸部	1	1.92
		頸部（含、リンパ節）	1	1.92
		PALN	1	1.92
		頸部	1	1.92
		橋	1	1.92
		原発巣	1	1.92

登録例の治療内容（表2）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・卵巢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(図1)。

図1. 成長曲線



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。研究対象者のうち97人(92.4%)が就学あるいは就労していた。

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・卵巢に関する画像検査の異常(子宮発育不良、卵巢萎縮など)は検査を実施した28例中23例(82.1%)にみられた(表3)。

D. 考察

小児がんの治療成績の向上により、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。内分泌学的異常はその主たるもののひとつであり、とりわけ性腺機能・妊孕性の異常は患児のQOLにとって大きな問題であることは論を俟たない。にもかかわらず、これまで本邦における実態は十分把握されてこなかった。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・卵巢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

[illegible]

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

このような体制の整備は、近年整備された日本小児がん研究グループ（JCCG）や、小児がん中央機関・拠点病院ネットワーク等の小児がん診療・研究に関わる全国的な組織との連携で実施することによって、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も発展していくことが期待される。

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」をデータ管理面から支援した。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な異常がみられた。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

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
分担研究報告書

「情報提供と相談支援のあり方の検討」

研究分担者 加藤雅志 国立がん研究センターがん対策情報センターがん医療支援部長
研究協力者 竹内恵美 国立がん研究センター中央病院相談支援センター

研究要旨

【目的】がん治療による妊孕性（将来の妊娠・分娩の可能性）の消失は、若年がん患者にとって悩みのひとつである。がん患者は、がん治療開始前に、妊孕性温存治療の実施について検討する必要がある、限られた時間のなかでの意思決定が求められる。妊孕性温存に関する支援は、医師だけでなく看護師やソーシャルワーカー、心理士などの医療者がチームになって提供されることが重要とされる。そこで、本研究では、妊孕性温存に関する相談の支援ができる人材を育成するため、がん専門相談員を対象に研修会を実施し、その研修会の効果を評価した。

【方法】対象者はがん専門相談員向けに開催した妊孕性相談研修会に参加した者（124名）であった。適格基準は、質問紙の全項目に回答した者とした。がん・生殖医療に関する基礎知識および支援方法に関する講義を主にする研修会を開催し、その前後にて(1)妊孕性相談を受ける上での自信、(2)がん患者の妊孕性温存に関する認識、(3)がん・生殖医療に関する知識について質問紙調査を行った。

【結果】最終的な分析対象者は121名であった。全体のうち70名が看護師であり、88名ががん相談支援センター所属であった。対応のある t 検定を行った結果、研修会前に比べて開催後のほうが、自信および知識の点数が有意に高かった。

【考察】研修会後に自信および知識の点数が上がったことから、研修会の効果が示されたと考えられる。妊孕性温存に関する相談支援ができるがん専門相談員の育成を今後も継続していくことが求められる。

A. 研究目的

がん患者が罹患後に抱える問題の一つとして、がん治療による生殖機能の低下が挙げられる。がん治療の方法によっては、性腺機能不全、妊孕性（妊娠・出産のしやすさ）の消失、早発閉経など生殖

機能の問題が引き起こる可能性があり、小児がん経験者や若年がん患者の中には、妊孕性の低下を心配する者もいる。

欧米では、2006年に米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology ; ASCO）が妊孕性温存に関する

るガイドラインを発表し、2013 年の改訂版では、支援の提供者はがん治療医だけでなく、看護師、ソーシャルワーカー、心理士といったあらゆる医療従事者であると定義され、患者が妊孕性の消失の可能性によって心理社会的な苦痛を感じる場合にはその専門の支援者を紹介することが推奨されている (Loren et al, 2013)。しかし、本邦において心理社会的な支援を行うための体制は不十分であり、今後体制を構築していくことが求められる。

そこで、本研究では、がん専門相談員（看護師、ソーシャルワーカー、心理士の資格を背景として持ち、がん患者の支援に従事するがん専門相談員）を対象に、がん患者の妊孕性相談研修会を開催し、その研修会の効果を評価する。

B. 研究方法

1. 調査手続き

1) 予備調査

研修会の教材の草案を作成し、各治療を専門とするがん治療医 7 名、精神科医 1 名、看護師兼ソーシャルワーカー 1 名、臨床心理士 1 名の合計 10 名により編集を行った。さらに、がん専門相談員に対してフォーカスグループインタビューを半構造的に実施し、教材の評価および質問紙項目の検討を行った。再度、10 名の医療者により最終確認を得た上で最終版とした。

2) 本調査

匿名化された自記式質問紙調査法による単群前後比較調査を実施した。研修会では、がん・生殖医療に関する基礎知識（がん治療が与える影響や妊孕性温存など）や支援方法についての講義を 4 時間実施した。研修会開始直前に会場にて書面および口頭にて調査の協力依頼・調査

趣旨を説明した。質問紙は開始前後に行い、研究会後に質問紙を回収した。

2. 対象者

対象者はがん専門相談員向け妊孕性相談支援研修会に参加した者であった。アンケート用紙のすべての項目に回答している者を適格基準と定めた。

3. 倫理面への配慮

本調査を実施するにあたって、国立がん研究センター研究倫理審査委員会にて人権や安全への配慮について検討された結果、医療者を対象としているため審査不要であることという回答を得ている。しかし、本研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）をもとに、対象候補者に対して倫理的配慮を実施した。

4. 調査項目

研修会前に、1) フェイスシート、2) 妊孕性相談件数、3) 自信、4) 知識について、研修会後では 3) 自信、4) 知識について回答を得た。

1) フェイスシート（性別、年齢、職種、臨床経験年数、がん患者に対する臨床経験年数、がん患者の妊孕性に関する相談に携わってからの機関、現在若年がん患者の臨床に携わっているかどうか）

2) 半年間の妊孕性相談件数

3) 自信

予備調査で作成した、自信に関する質問項目について、4 件法（1 全くそう思わない～4 とてもそう思う）にて回答を得た。

4) 知識

予備調査で作成した、知識に関する質問項目について、3 件法（○・×・わ

からない)にて回答を得た。

C. 研究結果

がん専門相談員向けに開催した妊孕性相談研修会に参加した者は124名であった。そのうち適格基準を満たした者は、121名であった(Table 1)。全体のうち70名が看護師であり、88名ががん相談支援センター所属であった。対応のあるt検定を行った結果、研修会前に比べて開催後のほうが、自信($t=-12.8$, $p<.01$)および知識の点数($t=-13.2$, $p<.01$)が有意に高かった(Table 2, 3)。知識の点数の平均値は $50.1 \pm 22.6\%$ から $75.6 \pm 13.9\%$ に上がっていた。

D. 考察

本研究では研修会のプロトコールおよび教材を開発し、その効果について評価検討を行った。その結果、研修会後に自信および知識の点数が上がったことから、研修会は、がん専門相談員のがん・生殖医療に関する知識を深め、相談業務を行う上での自信を育む効果があることが示された。がん専門相談員が正しい知識を得ることで、患者やその家族が必要とする情報や社会的リソースを正しく判断し、適格な施設や情報を紹介することができると考えられる。今後も、妊孕性温存に関する相談支援ができるがん専門相談員の育成を継続していくことが求められる。

E. 結論

がん患者の妊孕性温存に関する支援は、医師だけでなく看護師やソーシャルワーカー、心理士などの多職種チームになって支援することが求められる。本研究では、相談支援ができるがん専門相談員の育成方法について評価検討を行い、その

効果を示すことができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi E, Kato M, Wada S, Yoshida S, Shimizu C, Miyoshi Y. Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers. Supportive Care in Cancer. 25: 1079-1085, 2017

2. 学会発表

- 1) 竹内恵美, 加藤雅志, 和田佐保, 吉田沙蘭, 三善陽子. 包括的ケアに配慮した診療の実践と関連要因の検討第21回日本緩和医療学会学術大会 京都 2016年6月
- 2) 竹内恵美, 加藤雅志, 宮田佳代子, 鈴木直, 清水千佳子, 岡田弘, 後藤直子, 清水麻理子, 藤巻由美子, 諸井夏子, 三善陽子. がん専門相談員向け若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会の効果検討 第22回緩和医療学会学術大会(横浜) 2017年6月予定

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. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Table 1 参加者の属性 (N=121)

職種		臨床経験年数	
看護師	70	なし	2
ソーシャルワーカー	38	1-9 年	22
心理士	5	10-19 年	47
助産師・保健師	4	20 年以上	48
その他	4	未記入	2
所属施設		がん患者の妊孕性相談にかかわってからの期間	
総合病院	57	なし	38
大学病院	42	1 年未満	17
がん専門病院	16	1-4 年	41
その他	6	5 年以上	21
		未記入	4
所属（複数回答）			
がん相談支援センター	88	相談件数	1.53 ± 3.09 (0-20)
看護部	29	0 件	62
各診療科	7	1-4 件	44
産科/生殖医療部門	4	5-9 件	7
その他	20	10 件以上	5
		未記入	3

Table 2 がん・生殖医療に関する知識の研修会前後での変化

研修前		研修後		95%CI		<i>t</i>	<i>p</i>
<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	下限	上限		
50.1	22.6	75.6	13.9	-29.3	-21.6	-13.2	0.0

Table 3 妊孕性温存に関する相談業務に対する自信の変化

	研修前		研修後		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
1 がん患者の妊孕性に関する相談を受けることができる	2.5	1.2	3.7	0.8	-13.5	0.0
2 がん治療による妊孕性低下の可能性を評価することができる	2.4	1.3	3.4	1.0	-10.5	0.0
3 卵子・精子・胚凍結保存といった生殖医療について説明することができる	2.6	1.3	3.6	0.9	-11.5	0.0
4 患者のニーズに合わせて、生殖医療等の専門家を紹介することができる	3.0	1.4	3.8	1.0	-8.0	0.0
5 妊孕性温存の希望が叶わなかった患者の心理的支援ができる	2.8	1.2	3.5	0.9	-7.9	0.0
total	13.4	5.7	18.0	3.8	-12.8	0.0

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Miyoshi Y, Suzuki N.	Fertility Preservation in Japanese Children and Adolescents with Cancer.	Teresa K. Woodruff, Yasmin C. Gosiengfiao	Pediatric and Adolescent Oncofertility: Best Practices and Emerging Technologies	Springer	Switzerland	2017	285-287
		Nao Suzuki, Jacques Donnez	Gonadal Tissue Cryopreservation in Fertility Preservation	Springer	Japan	2016	1-192
三善陽子	遺伝性複合型下垂体ホルモン分泌不全症に伴う性腺機能低下症	日本小児内分泌学会編	小児内分泌学改訂第2版	診断と治療社	日本	2016	309-310
三善陽子	器質性性腺機能低下症	日本小児内分泌学会編	小児内分泌学改訂第2版	診断と治療社	日本	2016	310-311

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K.	Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Clin Pediatr Endocrinol	25(2)	45-57	2016

Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K.	Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Clin Pediatr Endocrinol	26(2)	81-88	2017
Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, Yoshida H, Miyashita E, Miyamura T, Hashii Y, Hashimoto K, Kimura T, and Ozono K.	Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment.	Clin Pediatr Endocrinol	25(4)	119-126	2016
Takeuchi E, Kato M, Wada S, Yoshida S, Shimizu C, Miyoshi Y.	Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers.	Support Care Cancer	25(4)	1079-1085	2017
三善陽子、大藁恵一	小児・若年がん患者の妊孕性温存【ネットワークを構築し、実態調査と妊孕性温存治療の発展に向けた取り組みを行っている】	日本医事新報	4815	48	2016
三善陽子	【思春期の悪性腫瘍治療と妊孕性】小児がん患者の性腺機能障害と妊孕性低下	思春期学	34(3)	299-302	2016
関口将軌, 三善陽子, 左合治彦	【合併症妊娠における情報提供】小児がん既往妊娠	周産期医学	46(10)	1263-1267	2016

三善陽子	【小児がんの長期フォローアップ～医療から教育支援まで～】医師の立場から 小児がんの子どもたちの妊孕性 妊孕性の問題に直面するときに、親と子どもにとって何が課題になるのか	小児看護	39(12)	1498-1502	2016
三善陽子	【性疾患児の一生を診る】内分泌・慢代謝疾患 CCS (childhood cancer survivor) の晩期内分泌合併症	小児内科	48(10)	1463-1466	2016
三善陽子	特集 妊孕性温存 小児期のがん治療と生殖機能	HORMONE FRONTEIER IN GYNECOLOGY	23(4)	345-349	2016
三善陽子	教育講演 小児がん経験者のフォローアップ	日本小児科学会雑誌	120(12)	1733-1738	2016
三善陽子, 安田紀恵, 宮下恵美子, 大藺恵一	総説 小児・若年がん患者の妊孕性温存	小児科	57(12)	1467-1473	2016
安田紀恵, 橘真紀子, 三善陽子, 大藺恵一	特集: 小児内分泌アドバンス III. トピックス 性腺機能の評価と温存の方法 (抗ミューラー管ホルモンなど)	小児内科	49(2)	286-287	2017
三善陽子	特集: 白血病診療の実際-最新の診断と治療-ひとくちメモ「小児・若年白血病長期生存者に対する妊孕性」	日本医師会雑誌	145(12)	2611	2017

Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JP, Chehin MB, Alves da Motta EL, Serafini P, Suzuki N, Furui T, Takae S, Sugishita Y, Morishige KI, Almeida-Santos T, Melo C, Buzaglo K, Irwin K, Wallace WH, Anderson RA, Mitchell RT, Telfer EE, Adiga SK, Anazodo A, Stern C, Sullivan E, Jayasinghe Y, Orme L, Cohn R, McLachlan R, Deans R, Agresta F, Gerstl B, Ledger WL, Robker RL, de Meneses E Silva JM, Silva LH, Lunardi FO, Lee JR, Suh CS, De Vos M, Van Moer E, Stoop D, Vloeberghs V, Smits J, Tournaye H, Wildt L, Winkler-Crepaz K, Andersen CY, Smith BM, Smith K, Woodruff TK.	Creating a Global Community of Practice for Oncofertility.	Journal of Global Oncology	2 (2)	83-96	2016
Kamoshita K, Okamoto N, Nakajima M, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A, Sugishita Y, Suzuki N.	Investigation of in vitro parameters and fertility of mouse ovary after storage at an optimal temperature and duration for transportation.	Human Reproduction	31 (4)	774-781	2016
Suzuki N.	Oncofertility in Japan: advances in research and the roles of oncofertility consortia.	Future Oncol	12 (20)	2307-11	2017
岡田弘、鈴木啓介、慎武、宮田あかね、小堀善友、新井学	特集 思春期の悪性腫瘍治療と妊孕性 思春期に好発する悪性腫瘍と治療戦略—小児科領域 思春期悪性腫瘍患者の妊孕性温存—男性疾患—	思春期学	34 (3)	312-317	2016

岡田弘、鈴木啓介、慎武、宮田あかね	特集 妊孕性温存 各種がん生殖機能温存 (4)泌尿生殖器がん	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	23 (4)	53-58	2016
Kobayashi T, Shin T, Nishio K, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Miyata A, Kobori Y, Arai G, Okada H.	A questionnaire survey on attitude toward sperm cryopreservation among hematologists in Japan.	Int J Hematol	105 (3)	349-352	2017
Shin T, Kobayashi T, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Tanaka T, Fukushima M, Kurihara M, Miyata A, Kobori Y, Okada H.	Microdissection testicular sperm extraction in Japanese patients with persistent azoospermia after chemotherapy.	Int J Clin Oncol	21 (6)	1167-1171	2016
河知あすか、清水千佳子	抗がん剤治療後のフォローアップ①：治療がひと段落した「がんサバイバー」の身体症状と社会生活	ホスピタリスト	4	483-489	2016
清水千佳子	若年成人がん患者の支援	癌と化学療法	44	24-27	2017
清谷知賀子	慢性疾患児の一生を診るー小児固形腫瘍の寛解後	小児内科	48 (10)	1575-1579	2016