

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26－28年度 総合研究報告書

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・分娩に関する調査

左合治彦 ----- 31

2. 小児、思春期・若年成人(CAYA)世代がん患者に対する妊孕性温存の現状と、  
CAYAがんサバイバーのQOL向上に向けた研究

鈴木 直 ----- 34

3. 男性がん患者の妊孕性温存方法の確立に関する研究

岡田 弘 ----- 44

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 ----- 48

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 ----- 68

6. がん治療施設担当、紹介元コホートの管理

藤崎弘之 ----- 73

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 ----- 77

8. がん治療病院と生殖医療機関の連携

河本 博 ----- 81

9. 妊孕性に関するコホート研究の方法論的検討

大庭真梨 ----- 91

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 ----- 95

11. 情報提供と相談支援のあり方の検討

加藤雅志 ----- 98

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 102

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、ヘルスケアプロバイダーと患者と家族の啓発、実態調査に基づくエビデンス形成により、小児・若年がん患者の包括的診療体制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 26～28 年度に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、国内拠点病院の医師（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構築し発展させた。日本小児内分泌学会、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。研究班ホームページ「小児・若年がんと妊娠」・がんと妊娠の相談窓口の開設・講演や書籍などによる情報提供を行った。がん患者向け妊孕性連携パンフレットや乳がん患者向けパンフレットの作成、「相談の手引き」によるがん専門相談員の育成、看護師向けセミナーや患者会での講演、シンポジウムや研修会の開催、がん診療拠点病院における生殖医療連携モデル構築などに取り組んだ。

（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）、CCS 女性の妊娠・分娩に関する全国調査（産婦人科医対象）、がん患者を診療する医師の意識調査、血液腫瘍の男性がん患者の妊孕性温存治療の実態調査、小児がん拠点病院の長期フォローアップ外来における実態調査、若年がん患者へのアンケート調査を実施した。②CCS 女性の性腺機能・妊孕性に関するコホート研究の pilot study を、小児がん登録室にデータセンターをおいて実施した。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ための準備を行った。④ 小児・若年がん患者における妊孕性温存治療の医療技術と安全性の確立に向けた研究などに取り組んだ。

## 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  
ロアアップに対する理解が広まる一方で、  
就職や転居・主治医の異動などに伴うフ  
ロア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。

がん治療後に妊孕性が低下・消失して  
早発閉経などの卵巣機能不全状態に陥る  
患者も少なくない。原疾患に対する治療  
を何よりも優先すべきであるが、小児・  
Adolescent and Young Adult (AYA) 世  
代の患者において治療に伴う妊孕性低下  
は QOL に大きな影響を与えることから  
早急な対策が求められる。しかし本邦で  
はその実態が把握されておらず、育児を  
希望するサバイバーを適切に評価して、  
必要に応じて医療的・心理的に支援する  
体制が確立していない。

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  
する実態調査に基づく新規エビデンスの  
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

以下の計画に基づき研究を遂行した。

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  
討と相談窓口の開設

(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」

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

⑤小児がん拠点病院における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と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・若年がん患者における妊孕性温存治療の医療技術と安全性の確立に向けた研究

(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払い、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構築し、発展させた。班会議とメールにより情報交換を行った。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。平成 26 年度は「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～」(2015 年 2 月 8 日開催、担当：三善陽子)を開催した。平成 27 年度には「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～」(2016 年 2 月 7 日開催、担当：岡田弘)、平成 28 年度は「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 日開催、担当：清水千佳子)を開催した。

(添付資料 1 参照：シンポジウム案内)

(岡田 弘：分担研究報告書参照)

(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)において三善陽子、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した。

(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が募集され、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者の理解を深めるために、学会・研究会・書籍などを通じて啓発活動に取り組んだ。研究代表者の三善陽子は別項Gに示す数多くの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。毎年11月にシカゴで開催されるAnnual Meeting Oncofertility Conferenceに平成28年度も参加して海外の研究者と情報交換した。

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で、日本小児内分泌学会評議員対象アンケート調査の結果(一次調査2015年、二次調査2016年)を発表した。

⑤小児がん経験者(CCS)の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)を実施して論文報告した。

「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」

一次調査結果: Clinical Pediatric Endocrinology. 25: 45-57, 2016

二次調査結果: 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・医療者に対する情報提供を目的としたポータルサイト「小児・若年がんと妊娠」を開設し、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に公開した。

(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

がん専門病院では妊孕性温存において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。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が少なくない。この現況を打破するため、がん専門病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、生殖医療連携のモデル作りをおこなった。両施設間の問題点を双方から挙げ、その解決策として、患者説明用の資材の共有、妊孕性温存に関する連携手帳や連携フローの作成、生殖医療医によるがん治療医向けの教育を行った。作成したパンフレット「これからがんの治療を開始される患者さまへ」は研究班 HP に公開した。

(添付資料 5 参照：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ける妊孕性に関する問題点を抽出した。国立成育医療研究センターでは、長期フォローアップ外来で使用している選択式の間診票を検討した。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い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。このような女性患者への対応には、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)

大阪市立総合医療センターでは、長期フォローアップ専門外来と長期フォローアップカンファレンスを構成要素とし、多職種がそれぞれ密接に関わる体制を構築した。同外来間診票に妊娠についての不安や相談希望・月経についての項目を追加し、性腺機能や妊孕性についてもより適切な問題把握と対応が行える体制を整備した。

(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

がん患者の妊孕性温存に関する支援には心理社会的な側面が含まれ、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によって提供されることが期待される。本研究では、がん治療医による妊孕性温存に関する支援の実態やがん患者の心配事やニーズについての実態調査を行った。その上で、コメディカルによる心理社会的な相談支援の方法について検討し、研修会の開催および効果検討を実施した。

その結果、妊孕性温存に関する話し合いについてがん治療医に問う調査では、妊孕性に関する話し合いが必ずしもすべての患者に実施されていないことが明らかになった。医師の負担を軽減させるためにも、他の職種の医療者が心理社会的な支援をする必要があることが示唆された。また、国立がん研究センター中央病院相談支援センターに開設した「がんと妊娠・出産の窓口」に相談のあったケースを分析した結果、患者はがん・生殖医療に関する一般的知識、専門的な相談ができる施設の紹介、助成金に関する情報

や、医師や家族とのコミュニケーションの取り方に関するニーズがあることが示された。

■) 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 日開催）

■) 「がん専門相談員向け手引き」

（添付資料 6 参照：研修会案内チラシ）

（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）日本の 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（がん生殖医療）」を提唱した Teresa Woodruff 博士（シカゴ、Northwestern 大学）を 2017 年 3 月訪問した。3 年間の研究成果発表を行い、日本における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 と米国におけるがん・生殖医療の体制構築までの経緯、日本と米国の医療制度や文化の違いによる診療の差異、今後取り組むべき課題などについて議論を行った。特に本研究班が国立がん研究センターに開設した「がんと妊娠の相談窓口」と全国のがん診療拠点病院の相談窓口の発展に向けて、医療連携を支える patient navigator の活動実態について生の情報を入手することができた。また今回施設内を見学して、顔を合わせて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おこなえる体制を整えた。

（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の理事と評議員 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」を実施した（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。対象 39 名全例より回答を回収した。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）の現状と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・地域間の医療格差

- 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と理解状況の差異
- 長期フォローアップの中断・終了（進学、就職、医療費）
- 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各施設の評議員以外の小児内分泌医と小児腫瘍医にも協力いただいた。この解析結果は学会で発表し、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・出産の実態調査

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て、国立成育医療研究センターで管理を行った小児がん経験者の妊娠・分娩について調査を行った。2003 年から 2013 年までに 6 例 8 妊娠であり、小児がん治療と関連する妊娠合併症を生じた症例を認めた。

次に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 妊娠であり、期待値よりも少ない結果であった。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そのよう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。

(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

## 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に関する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、解析結果を論文報告した。

「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研究分担者の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) で発表し、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。また以下の論文報告をおこなった。

「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間診票を検討した。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 に対する妊孕性に関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い。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。これらの患者への情報提供となるポータルサイトや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。データセンターを国立成育医療研究センター小児がん登録室に設置し、班員の所属する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において実施した。小児がん登録室が、Case Report Form 作成およびデータのクリーニング・集計の面から支援した。

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予定である。

(瀧本哲也：分担研究報告書参照)

### ②コホート研究の立案と解析

本研究班では小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンス創出のため、

原疾患並びに現在の妊孕性を調査するコホート研究の立案と解析を行った。立案時には欧米の大規模コホートの情報を参考にデザインし、対象集団、実施時期、調査方法、項目、解析方法、検出力の検討を行った。コホート研究は平成 28 年度末で終了し、粗集計が終了した。今後班員の研究者らと協議して詳細な結果を公表する予定である。

(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。国内では、2014 年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、若年乳癌患者に関わる医療者への啓発が進み、一部の地域においてはがん・生殖医療ネットワークが構築されつつある。しかし乳癌治療に関連した妊孕性対策に関しては、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の不足が課題である。術後ホルモン療法の中止の安全性に関しては、国際的な医師主導臨床研究として POSITIVE 試験が開始しているが、それ以外にも乳癌患者の妊孕性に関しては様々なクリニカルクエスチョンがある。本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態把握だけでなく、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についてのエビ

デンスを創出し得るデータベースを構築すべく、多角的な検討を行いながら、前向き観察研究の研究計画の素案作りを行った。

(清水千佳子：分担研究報告書参照)

### (4) 小児・若年がん患者における妊孕性温存治療の医療技術と安全性の確立に向けた研究

男性がん患者の妊孕性温存治療として精子凍結保存がおこなわれるが、思春期前の男児では精子形成が未熟で採取不可能なため、妊孕性温存の手段がないのが現状である。この現状を打開すべく、平成 26 年度は精子形成開始前の精巣を凍結保存してこれを融解後に器官培養による完全体外培養で精子を作出するための最適条件をマウスモデルで検討した。平成 27 年度からヒトでの臨床応用に向けて倫理委員会の承認を得てヒト成人精巣の体外培養系の確立に向けた研究を実施し、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。

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質が保たれていることが示された。

(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を抽出することができた。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差、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 世代がん患者の診療にかかわる様々な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。診療科と職種を超えた生殖医療ネットワークの構築により、小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関する様々な新規エビデンスが形成された。医療者と患者・家族への情報提供と相談支援、啓発活動、ガイドラインの基盤作成により、エビデンスに基づく医療が提供可能できた。性腺障害のリスクに応じた妊孕性温存治療の実施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までの連続した医療サービスが提供可能となると考えられた。

## 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  
大藪恵一（教授）  
栄養消化器・内分泌グループ  
血液腫瘍・免疫グループ
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)大藪恵一、  
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

### 3. 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

(小児グループ)

細井 創、米田光宏、副島俊典、宮地 充、末延聡一、木村文則、堀江昭史、岡田 弘、永尾光一、三善陽子

(脳腫瘍グループ)

杉山一彦、清谷知賀子、古井辰郎、西山博之、三善陽子

(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—エビデンスから実践へ—」(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（2017年3月23~26日）agenda
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) Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K. Problems during the Long-term follow-up after surgery for pediatric solid malignancies. *Eur J Pediatr Surg*. 25(1): 123-7, 2015.
- 2) 三善陽子. 小児がん患者、家族に語る生殖のこと 小児科医から. *日本不妊カウンセリング学会誌*. 2014, 13(1): 17-20.
- 3) 三善陽子. がん治療における妊孕性温存の最前線 小児がんと妊孕性温存. *医学*

のあゆみ, 253(4): 299-302, 2015.

三善陽子. トピックス 小児がん患者の性腺機能と妊孕性温存. *日本生殖内分泌学会雑誌*, 20:63-64, 2015.

4) Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 30: 608-15, 2015.

5) Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or in vitro activated technology. *Hum Reprod* 30: 2461-2, 2015.

6) Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients. *Hum Reprod* 30(12): 2853-8, 2015.

7) 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

8) 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

9) 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

10) 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

11) 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

12) 三善陽子、大藪恵一. 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

18) 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

19) 三善陽子, 安田紀恵, 宮下恵美子, 大藪恵一. 総説 小児・若年がん患者の妊孕性温存. 小児科, 57(12) : 1467-1473, 2016

20) 安田紀恵, 橘真紀子, 三善陽子, 大藪恵一. 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(抗ミュラー管ホルモンなど). 小児内科, 49 (2) : 286-287, 2017

21) 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

22) 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

23) 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

## 2. 学会発表

(講演)

1) 三善陽子. 小児がん患者、家族に語る生殖のこと～小児科医から～. 第13回日本カウンセリング学会学術集会 特別講演. 2014年5月30日(東京)

2) 三善陽子. 小児がんと晩期合併症(晩期障害). 第29回三重県小児内分泌代謝研究会 特別講演. 2014年7月17日(三重)

- 3) 三善陽子. 若年癌治療の特徴と妊孕性における問題点：小児がん経験者の性腺機能と妊孕性の問題. 第52回日本癌治療学会学術集会シンポジウム. 2014年8月29日(横浜)
- 4) 三善陽子. 小児がん患者の性腺機能と妊孕性の現状. 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～. 2015年2月8日(大阪)
- 5) 三善陽子. 小児がん患者における性腺機能と妊孕性. 第88回日本内分泌学会学術総会シンポジウム 女性医師専門医育成・再教育委員会企画：思春期の内分泌的課題：2015年4月23日(東京)
- 6) 三善陽子. 小児がん患者における妊孕性温存への取り組み. 第53回日本癌治療学会学術集会 国際シンポジウム. 2015年10月29日(京都)
- 7) 三善陽子. 思春期の子どもの診かた. 第29回近畿小児科学会アフタヌーンセミナー. 2016年3月6日(大阪)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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) 三善陽子、中尾紀恵、橘真紀子、吉田寿雄、宮村能子、宮下恵実子、橋井佳子、大藪恵一. 小児がん患者における血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)を用いた卵巣機能の前方視的解析. 第48回日本小児内分泌学会学術集会 2014年9月27日(浜松)
- 2) 三善陽子、中尾紀恵、橘真紀子、吉田

寿雄、宮村能子、宮下恵実子、橋井佳子、大藪恵一. 小児がん患者における血清抗ミューラー管ホルモン (AMH) を用いた卵巢機能の前方視的解析. 第 56 回日本小児・血液がん学会学術集会. 2014 年 11 月 29 日 (岡山)

3) 宮下恵実子、三善陽子、難波範行、斉藤広幸、吉田寿雄、宮村能子、橋井佳子、大藪恵一. RIST 施行症例における内分泌異常を含めた晩期合併症の現状. 第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015 年 3 月 6 日 (神戸)

4) 三善陽子、中尾紀恵、橋真紀子、宮村能子、宮下恵実子、橋井佳子、大藪恵一. 抗ミューラー管ホルモン (AMH) を用いた小児がん患者の卵巢機能の前方視的解析. 第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015 年 4 月 25 日 (東京)

5) 竹内恵美、加藤雅志、和田佐保、吉田沙蘭、清水千佳子、河本博、三善陽子. がん診療に携わる医師の妊孕性温存に関する話し合いの実態調査. 第 28 回日本サイコオンコロジー学会総会 2015 年 9 月 18 日 (広島) <ポスター賞受賞>

6) Miyoshi Y, Yasuda K, Miyamura T, Miyasita E, Hashii Y, Ozono K. Anti-Mullerian Hormone is a Useful Marker of Gonadotoxicity in Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). 2015.10.01-03 (Barcelona)

7) 三善陽子、佐藤亨、石黒寛之、伊藤純子、高橋郁子、長崎啓祐、藤原幾麿、堀川玲子、大藪恵一、緒方勤. 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結果. 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 2015 年 10 月 8 日 (東京) <優秀ポスター受賞>

8) 宮下恵実子、三善陽子、難波範行、安田紀恵、中川夏季、吉田寿雄、宮村能子、橋井佳子、大藪恵一. 骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植後の内分泌の晩期合併症. 第 49 回日本小児内分泌学

会学術集会 2015 年 10 月 8 日 (東京) <優秀ポスター受賞>

9) Miyoshi Y, Suzuki N, Ozono K. A questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding reproduction in pediatric and adolescent cancer patients. 9th annual meeting 2015 Oncofertility Conference. 2015.11.1-3, (Chicago)

10) 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アンケート調査. 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2015 年 11 月 29 日 (山梨)

11) 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)

12) 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)

13) 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)

14) 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)

15) 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, 大藪恵一. 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>

16) 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)

#### 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



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 日本がんサポーターケア学会  
【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 | <b>がんと生殖医療のいまそしてこれから</b><br>(日本がん・生殖医療学会 理事長 鈴木 直 先生)   |
| 13:35-14:25 | <b>男性がん患者の性と生殖</b><br>(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 | <b>小児 AYA 世代のがん患者におけるフォローアップ</b><br>(大阪大学 小児科 三善 陽子 先生)   |
| 14:55-15:25 | <b>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</b><br>(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 | <b>事例を用いたアプローチの実際</b> <ul style="list-style-type: none"><li>●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)</li><li>●産婦人科医の立場から (大分大学 産婦人科 河野 康志 先生)</li><li>●小児科医の立場から (大阪大学 小児科 三善 陽子 先生)</li><li>●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)</li><li>●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)</li></ul> |
| 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」班  
平成27年度科学研究費助成事業基礎研究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<sup>®</sup> 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
- ▶ 男性不妊パイプ
- ▶ 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。

### 参考リンク

- ▶ CureSearchWeb 日本版
- ▶ 全国骨髄バンク推進連絡協議会
- ▶ がんの子どもを守る会

### 研究班メンバー

- ▶ 大阪大学大学院医学系研究科・小児科学
- ▶ 聖マリアナ医科大学・産婦人科学
- ▶ 獨協医科大学越谷病院  
リプロダクションセンター
- ▶ 国立成育医療研究センター
- ▶ 国立がん研究センター中央病院
- ▶ 大阪市立総合医療センター

### 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。



男性向け

がん治療を  
開始するにあたって

将来お子さんを希望される男性患者さんへ



女性向け

がん治療を  
開始するにあたって<抗がん剤編>

将来の出産を希望される女性患者さんへ

## 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 | <b>Opening Remarks</b><br>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 | <b>妊孕性に関する相談支援の必要性</b><br>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 | <b>がんと生殖に関する総論</b><br>鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産婦人科学)            |
| 14:10-14:40 | <b>がん治療による妊孕性への影響</b><br>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 | <b>女性がん患者の妊孕性</b><br>鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産婦人科学)             |
| 15:25-15:55 | <b>男性がん患者の妊孕性</b><br>岡田 弘 (獨協医科大学越谷病院 泌尿器科)              |
| 15:55-16:15 | <b>妊孕性に関する相談の支援方法</b><br>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 | <b>パンフレットの活用方法</b><br>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 | <b>総合討論</b>  |

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	<b>Lisa Flaum, MD</b> Assistant Professor of Medicine (Hematology/Oncology) Feinberg School of Medicine
9:15am-10:00am 259 E. Erie St. Suite 2400	<b>Angela K. Lawson, PhD</b> 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	<b>Monica Laronda, PhD</b> 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 (10<sup>th</sup> floor)</i>
11:15-Noon 303 E. Superior Lurie 10-121	<b>Teresa Woodruff, PhD, DSc</b> 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 (24<sup>th</sup> floor)</i>
1:45pm – 2:30pm 259 E. Erie St. Suite 2400	<b>Eve C. Feinberg, MD</b> 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, 18<sup>th</sup> Floor</i>
2:45pm-3:30pm 633 N. Saint Clair 18 <sup>th</sup> Floor	<b>Mary Ellen Pavone, MD</b> Associate Professor of Obstetrics and Gynecology (Reproductive Endo and Infertility), Feinberg School of Medicine
3:30pm-4:15pm 633 N. Saint Clair 18-035	<b>Kristin Smith</b> 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	<b>Presentation of Project to Dr. Woodruff</b>

## Original Article

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

Yoko Miyoshi<sup>1,2</sup>, Tohru Yorifuji<sup>2,3</sup>, Reiko Horikawa<sup>2,4</sup>, Ikuko Takahashi<sup>2,5</sup>, Keisuke Nagasaki<sup>2,6</sup>, Hiroyuki Ishiguro<sup>2,7</sup>, Ikuma Fujiwara<sup>2,8</sup>, Junko Ito<sup>2,9</sup>, Mari Oba<sup>10</sup>, Hiroshi Kawamoto<sup>11</sup>, Hiroyuki Fujisaki<sup>12</sup>, Masashi Kato<sup>13</sup>, Chikako Shimizu<sup>14</sup>, Tomoyasu Kato<sup>15</sup>, Kimikazu Matsumoto<sup>16</sup>, Haruhiko Sago<sup>17</sup>, Tetsuya Takimoto<sup>18</sup>, Hiroshi Okada<sup>19</sup>, Nao Suzuki<sup>20</sup>, Susumu Yokoya<sup>21</sup>, Tsutomu Ogata<sup>22</sup>, and Keiichi Ozono<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>2</sup> Childhood Cancer Survivor Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology

<sup>3</sup> Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

<sup>4</sup> Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

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

<sup>7</sup> Department of Pediatrics, Isehara Kyodo Hospital, Kanagawa, Japan

<sup>8</sup> Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

<sup>9</sup> Department of Pediatrics, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup> Department of Medical Statistics, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

<sup>11</sup> Department of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

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

<sup>13</sup> Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>14</sup> Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>15</sup> Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

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

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

<sup>18</sup> Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>19</sup> Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

<sup>20</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

<sup>21</sup> Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>22</sup> 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<sup>1,2</sup>, Tohru Yorifuji<sup>2,3</sup>, Reiko Horikawa<sup>2,4</sup>, Ikuko Takahashi<sup>2,5</sup>, Keisuke Nagasaki<sup>2,6</sup>, Hiroyuki Ishiguro<sup>2,7</sup>, Ikuma Fujiwara<sup>2,8</sup>, Junko Ito<sup>2,9</sup>, Mari Oba<sup>10</sup>, Hiroyuki Fujisaki<sup>11</sup>, Masashi Kato<sup>12</sup>, Chikako Shimizu<sup>13</sup>, Tomoyasu Kato<sup>14</sup>, Kimikazu Matsumoto<sup>15</sup>, Haruhiko Sago<sup>16</sup>, Tetsuya Takimoto<sup>17</sup>, Hiroshi Okada<sup>18</sup>, Nao Suzuki<sup>19</sup>, Susumu Yokoya<sup>20</sup>, Tsutomu Ogata<sup>21</sup>, and Keiichi Ozono<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>2</sup>Childhood Cancer Survivor Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology

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

<sup>4</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

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

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Isehara Kyodo Hospital, Kanagawa, Japan

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

<sup>9</sup>Department of Pediatrics, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Medical Statistics, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

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

<sup>12</sup>Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>13</sup>Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>14</sup>Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

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

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

<sup>17</sup>Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>18</sup>Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

<sup>19</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

<sup>20</sup>Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>21</sup>Department 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 Kobayashi<sup>1</sup> · Takeshi Shin<sup>1,2</sup> · Kojiro Nishio<sup>1</sup> · Yukihito Shimomura<sup>1</sup> · Toshiyuki Iwahata<sup>1</sup> · Keisuke Suzuki<sup>1,2</sup> · Akane Miyata<sup>2</sup> · Yoshitomo Kobori<sup>1</sup> · Gaku Arai<sup>1</sup> · Hiroshi Okada<sup>1,2</sup>

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

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

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



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

Emi Takeuchi<sup>1,2</sup> · Masashi Kato<sup>1,3,4</sup> · Saho Wada<sup>4</sup> · Saran Yoshida<sup>5</sup> · Chikako Shimizu<sup>6</sup> · Yoko Miyoshi<sup>7</sup>

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

<sup>1</sup> Department of Consultation, Counseling and Support Service Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

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

<sup>3</sup> Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan

<sup>4</sup> Department of Psycho-oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

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

<sup>6</sup> Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>7</sup> 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る妊孕性のエビデンスと  
生殖医療ネットワーク構築に関する研究  
総合研究報告書

「小児がん既往を有する女性の妊娠・分娩に関する調査」

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、まず当センター（周産期・母性診療センター）で管理を行った小児がん経験者の妊娠・分娩について調査を行った。2003年から2013年までに6例8妊娠を管理し、小児がん治療と関連する妊娠合併症を生じた症例を認めた。次に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妊娠であり、期待値よりも少ない結果であった。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そのよう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**

我が国における小児がんの罹患者は年間2,000-2,500人とされ小児の主要な死亡原因である。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**

1) 2003年から2013年までに当センターで妊娠12週以降に管理を行ったCCS症例を、診療録およびデータベースをもとに抽

出し、小児がんの種類や治療内容、妊娠・分娩経過等につき後方視的に検討を行った。

2) 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

1) 当センターでの検討において、該当する症例は6例8妊娠であった。疾患の内訳は白血病2例（急性リンパ性白血病1例、急性骨髄性白血病1例）、神経芽腫1例、腎芽腫（Wilms 腫瘍）1例、軟部腫瘍2例（乳児型線維肉腫1例、Ewing 肉腫1例）であった。診断年齢は3か月から9歳、治療は手術が5例、化学療法が5例、放射線治療が3例であった。全例が自然妊娠であり、分娩時年齢は30歳から39歳であった。

妊娠中の合併症は頸管無力症が1例（2妊娠）、切迫早産が1例（2妊娠）、イレウスが1例、分娩停止が2例であった。分娩様式は経膈分娩が5例7妊娠、児頭骨盤不均衡による分娩停止での緊急帝王切開が1例であった。分娩週数は34週3日から41週3日で、早産は1例（2妊娠）であった。新生児では1例が light for gestational age であった。

2) 全国調査の一次調査では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。

全国調査の二次調査では、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（ $36.5 \pm 4.5$  vs  $38.5 \pm 2.3$ ,  $P=0.023$ ）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

小児がん経験者の妊娠においては特に放射線治療により早産や低出生体重児が増加するリスクが問題とされているが、当センターの症例での検討では症例数が少なく評価は困難であった。一方で放射線照射後はイレウスや骨盤変形という、一般的に妊娠との関連が指摘されることの多くないリスクも有することが判明した。

わが国における小児がん経験者の数は明らかでないが、全国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・一般人口の比率と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。

前述のとおり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、今回の全国調査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年に開始しており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。妊娠・分娩管理に際しては、小児がんに対して行った治療の内容を把握し、症例ごとにリスクを評価することが重要である。特に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。本研究結果より、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。

## 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

第 67 回日本産科婦人科学会学術集会  
(2015 年 4 月 9 日~12 日、横浜)  
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、思春期・若年成人(CAYA)世代がん患者に対する妊孕性温存の現状と、  
CAYA がんサバイバーの QOL 向上に向けた研究」

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**

近年の医学の進歩に伴って、小児・若年がん患者の生殖機能や妊孕性温存を考える医療である「がん・生殖医療」が 2006 年以降改めて注目され、産婦人科医が本領域へ関与する重要性がさらに増してきている。がん患者は原疾患に対する治療を何よりも優先すべきであると医療者が考えるのは当然であり、妊孕性温存の対策が後回しになってしまう事はやむを得ない。しかし実際に、がん治療が奏効して将来の妊娠を望むことができる小児、思春期・若年がん患者も少なくなく、一方がん治療後に妊孕性が消失し早発閉経など卵巣機能不全状態に陥る患者も少なくない。本研究では、小児、思春期・若年成人(CAYA)世代がん患者に対する妊孕性温存の有無に関する検討を行った。CAYA 世代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、多くの職種の医療専門家(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た、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、がんサバイバーの 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。小児科医師と連携して、産婦人科による女性ヘルスケア的アプローチを継続的にがんサバイバーに提供していく必要がある。平成 26 年度から 3 年間、「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」に、がん治療医であり産婦人科医でもある立場として、また特定営利活動法人 日本がん・生殖医療学会理事長の立場として研究に参画した。

**A. 研究目的**

CAYA 世代に発症するがんは、一般的

に進行が速く、早期から転移しやすいが、  
化学療法、放射線療法に対して感受性が



高いものが多く、手術療法、放射線療法に加えて、多剤併用化学療法や造血幹細胞移植が適用されるようになり生存率は飛躍的に向上している。一方で治療後の妊孕性低下が問題になっており、CAYA世代女性のがん治療においては、寛解、長期生存が最重要課題であるとともに、治療終了後の妊孕性温存という観点が非常に重要になる。したがって不妊症発症のリスク、将来のために選択可能な妊孕性温存療法の情報が、本人ならびに家族に提示される必要がある。しかしながら、CAYA世代のがん患者に対する妊孕性温存を行う上で問題点は多い。具体的には、特に血液疾患などでは治療開始までの時間が限られていることから妊孕性温存療法を行う時間的余裕が少ない事、CAYA世代のがん患者本人のみならずその親が短期間に将来の妊娠に備えた凍結保存に関する情報を十分に理解する事が困難な事、さらに時間的また技術的な問題から妊孕性温存療法の選択枝が少なくなってしまう事などである。これまで本邦において、小児腫瘍領域における妊孕性温存に関する議論が医師や看護師をはじめとするヘルスケアプロバイダーが一堂に会して開催されたことはほぼ皆無であった。そこで、本研究班の目的の一つを達成するために、小児科医ならびに産婦人科医を含むヘルスケアプロバイダーによる本領域に関する議論の場を構築する事を目的としてシンポジウムを開催した。

また、CAYA世代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 of 専門家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た、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。本邦の現状では、2012年に特定営利活動法人日本がん・生殖医療研究会(現学会、JSFP)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。さらに本邦においても、2015年11月に京都で開催された、日本癌治療学会にて「日本癌治療学会がん診療ガイドライン：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委員会」が立ち上がった(本研究班から鈴木直が実務担当の副委員長として、また小児領域の担当者として三善陽子医師(本研究班研究代表者)も参画している)。

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。ガイドラインなどによる本領域の啓発はもちろんのこと、我々は問題解決のスタートに立ったばかりであり、具体的な問題解決に着手できていない現状がある。CAYA世代がん患者に対して、がん・生殖医療に関する正確な情報を的確なタイミングで伝えることが出来ないことによって、①がん治療に対する悪影響→治療開始の遷延や治療拒否や②温存できる可能性があった妊孕性が失われるという、二つの大きな問題が生じることになる。本研究では、CAYA世代がん患者の妊孕性温存ならびに長期生存者のサポートに

関する、本邦における啓発ならびに海外の現状把握を目的としている。

さらに妊孕性温存の有無にかかわらず、がんサバイバーの 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。平成 26 年度から 3 年間、以上の観点（目的）から本研究事業に携わった。

## B. 研究方法

平成 26 年度：特定営利活動法人 日本がん・生殖医療研究会（現学会、JSFP）主催（研究分担者 鈴木直：理事長）で本研究班共催にて、2015 年 2 月 8 日（日）に「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～」を大阪市北区のグランフロント大阪北館 B2 ナレッジキャピタル今グレコンベンションセンターで開催した。なお、筒井建紀医師（JCHO 大阪病院産婦人科）、井上朋子医師（HORAC グランフロント大阪クリニック）と共に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）が本シンポジウムの世話人となって会を運営した。

平成 27 年度：2006 年以降本領域の世界のトップランナーである Teresa Woodruff 博士（米国、ノースウェスタン大学）が代表を務める、Oncofertility Consortium の年次会議（The 9th Annual Meeting:2015 Oncofertility Conference November 3-4, 2015: Chicago, USA）に三善陽子医師（本研究班研究代表者）等と共に参加し、小児・若年がん患者の妊孕性温存に関する視察ならびに意見交換を行った。また、JSFP と本研究班共催にて、2016 年 2 月 7 日（日）に「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について考える～」（JSFP シンポジウム）を東京都千代田区の都市センターホテル 3F コスモスホールで開催した。本邦における、男性がんと生殖に関する現状を把握し、その問題点を共有し、意見交換を行った。そして、本年度は 3 つの英語書籍の原稿依頼を受け、原稿を作成した。

平成 28 年度：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、本邦の現状では、2012 年に JSFP 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

平成 26 年度：シンポジウムの中で、「が

ん・生殖医療に関する本邦の問題点～AYA世代の妊孕性温存を考える」と題して、本邦における本領域の問題を提起した。Green 博士らによると、AYA (Adolescent and young Adult: 小児思春期・若年) 世代のがん経験者が生涯に妊娠する確率は、同胞女兒と比較して低値であるという (JCO 誌: 2009 年)。がん治療においては、原疾患の寛解とその後の長期生存が最重要課題となるが、医学の進歩に伴って、治療終了後の妊孕性温存はがん治療開始時の重要な対策となる。しかしながら、小児・思春期のがん患者においては妊孕性温存を行う上で問題点は多い。具体的には、特に血液疾患などでは治療開始までの時間が限られていることから妊孕性温存療法を行う時間的余裕が少ない事、小児・思春期のがん患者本人のみならずその親が短期間に将来の妊娠に備えた凍結保存に関する情報を十分に理解する事が困難な事、さらに時間的また技術的な問題から妊孕性温存療法の選択枝が少なくなってしまう事などである。一方、ベルギーの Donnez 博士によるホジキン病患者に対する卵巣組織凍結・移植による世界初の生児獲得症例の報告以来 (Lancet 誌: 2004 年)、現在まで本技術によって 40 名の生児が誕生している。Wallace 博士らによると (Lancet 誌: 2014 年)、The Edinburgh selection criteria に則って AYA 世代のがん患者 410 症例 (1996 年から 2012 年) に対して卵巣組織凍結の評価を行った結果、卵巣組織凍結を行った群で有意に早発閉経が生じたとしている (HR: 56.8)。なお、卵巣組織凍結を実際に行った群からは 4 名原疾患死が認められたが、The Edinburgh selection criteria から外れた

群からは 81 名原疾患死が認められている。しかしながら、小児・思春期がんの多くを占める白血病や神経芽細胞腫は卵巣組織内にがん細胞が存在する高リスク群であり、MRD (minimal residual disease: 微小がん細胞の卵巣組織内混入による、組織移植時のがん細胞の再移入) の危険性は完全に否定できない。時間的猶予かつ技術的な観点から、また前述した Wallace 博士らの AYA 世代に対する卵巣組織凍結の評価から、小児・思春期の女兒に対しては適応を十分に検討した上で、卵巣組織凍結は将来の生児獲得が見込める妊孕性温存療法となり得るかもしれない。がん治療の中には、がん治療後の一時的な月経再開 = (イコール) 卵巣の予備能があるという誤った知識や、年齢と共に原始卵胞数が減少し一方 40 歳以降の流産率が上昇する事など生殖に関する知識不足が想定される。さらに、誤った知識の中で立案された乳がん治療の大規模臨床研究や妊孕性温存療法に関する研究も散見される現状がある。その様な中で、これからがん治療によって妊孕性が消失する可能性のある AYA 世代のがん患者に対して小児がん治療医と共に、また治療寛解後の QOL (男性として、女性として) を向上させるためにがん経験者に対して小児がん治療医や小児内分泌医と共に、産婦人科医が他職種ヘルスケアプロバイダーと共に関わっていくべきである。

なお、本シンポジウムの参加者は計 336 名であった。朝 9 時から 16 時終了まで活発な議論が展開した。

平成 27 年度: 2014 年 11 月の The 9th Annual Meeting: 2015 Oncofertility Conference のテーマは「小児腫瘍」が選

扱われた。本シンポジウムでは、小児がん患者の妊孕性温存に関するテーマを中心にしつつ、男性ならびに女性小児がんサバイバーのセクシャリティーの問題に関するテーマも取り上げられていたことが特徴的であった。妊孕性温存に関しては、倫理的観点からの議論が必要であり、インフォームドアセントの重要性と困難さが浮き彫りにされた。

2015年2月に開催した、「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について考える～」(JSFPシンポジウム)は男性がんの生殖機能を考える本邦初のシンポジウムであり、①男性がんによる生殖機能の低下のメカニズム、②男性がんによる性機能障害への対策、③男性がんによる精子形成能低下への対策、④精子凍結保存ネットワークに関する4つのテーマで、本領域の専門家12名より最新のデータを解説頂いた。なお、三善陽子医師(本研究班研究代表者)も参加され、本研究班の班員と演者との間で有意義な議論が展開されていた。後半のセッションでは、心理支援に関して臨床心理士から男性がん患者の精神的サポートの難しさや、小児がんサバイバーを含む二人のサバイバーとのパネルディスカッションも開かれ、小児がんと妊孕性温存に関するテーマの奥深さと、本邦における医療連携ネットワーク体制作りの遅れを痛感した。なお、本シンポジウムの参加者は計267名であり、他領域の医師や看護師のみならず、臨床心理士や薬剤師など多くの職種ヘルスケアプロバイダーが参加した。

本年度原稿依頼を受けた3件の英語の書籍のうちの一つは、Oncofertility Consortium 代表の Teresa Woodruff 博

士(米国、ノースウェスタン大学)が編者である Oncofertility に関する新書(Springer)であり、“the global practice of oncofertility in the pediatric setting”がそのテーマであった。本研究班研究代表者である三善陽子医師と共著で以下を作成した。

“Fertility Preservation in Japanese Children and Adolescents with Cancer”  
Yoko Miyoshi (Department of Perinatology, Osaka University) and Nao Suzuki (Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine)

平成28年度：第68回日本産科婦人科学会学術講演会では「癌と生殖」のセッションが生まれ、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

平成26年度から3年間の間に、がん・生殖医療に関する全国規模のシンポジウムなどの会を開催して、以下の問題点が浮き彫りにされた。具体的には、治療開始までの期間が短く、まずは目の前のが

ん治療を優先するために、将来の妊孕性に関する情報提供は困難な実態がある事。特に小児患者は、治療開始時期に妊孕性温存に関する理解が乏しく、一方親は子供の病気のことで精神的にも限界に達していることが少なくない事から、いつ・誰が・どのようにして情報を提供すればよいか問題である事である。平成 26 年度のシンポジウムでは、がんサバイバーの参加者から「希望を持って闘うためにも、将来の可能性（妊娠・出産）を話して欲しい。希望の道筋も示して欲しい。」との発言もあった。

一方、がん・生殖医療の対象患者はがん患者であることから、何よりもがん治療が最優先されるべきであり、時には妊孕性温存をあきらめさせなければならないケースがある。我々は、一般不妊患者を対象とした生殖医療との大きな違いを、十分に理解する必要がある。CAYA 世代の、特に CA 世代患者に対する妊孕性温存に関するインフォームドアセント、その親に対するインフォームドコンセントは、患者の疾患によって様々な場面場想定されることから、2012 年に本領域が注目されてからわずか数年である本邦においては、各施設における経験からその問題点を共有していく必要があると考察できる。また、YA 世代に対しても未婚あるいは既婚による対応の違いによる提供できる妊孕性温存療法の違いやその有効性ならびに安全性に関して、産婦人科医師のみならずがん治療医（主治医）も十分理解すべきである。

本研究事業が開始され 3 年が経過した今、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

してからも数年が経過しており、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より明らかになってきたと考える。

## E. 結論

3 年間の研究事業を通じて、①小児内分泌医と小児腫瘍医とのさらなる密な連携が依然必要であり、②一見して月経が整である中で早発卵巣不全となる可能性のある CAYA がんサバイバーに対する QOL 向上を目指して、産婦人科医によるフォローアップ体制へのシームレスな参画の必要性が強く望まれる。③また、厚生労働科学研究補助金による研究班が主体となって、日本がん・生殖医療学会などの関連学会と共同で全国規模のシンポジウムを今後も継続的に開催し、医療従事者のみならず国民に対してもがん・生殖医療の啓発を行う必要がある。

本研究班の成果として、本邦におけるがん・生殖医療の啓発がかなり進んだと理解されるが、他職種が関わり対象年齢が幅広い本領域においては、整備すべき点、共有すべき問題点と改善が山積しており、がん・生殖医療の啓発は未だスタート地点にあるものと考えている。

## 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

Nishijima C, Kawamura K, Okamoto N, Sato Y, Kawamura N, Ishizuka B, Tanaka M, Suzuki N. Regulation of P reimplantation Embryo Development in

Mice by FMS-like Tyrosine Kinase 3 Ligand. *Journal of Mammalian Ova Research*, 2014; 31(1): 45-51.

Takae S, Kawamura K, Sato Y, Nishijima C, Yoshioka N, Sugishita Y, Horage Y, Tanaka M, Ishizuka B, Suzuki N. Analysis of late-onset ovarian insufficiency after ovarian surgery: retrospective study with 75 patients of post-surgical ovarian insufficiency., *PLoS One*, 2014; 9(5): e98174.

Tarumi W, Itoh MT, Suzuki N. Effects of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone and 17 $\beta$ -estradiol on the mouse ovarian follicle development and oocyte maturation. *PLoS One*, 2014; 9(6): e99423.

Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation in young cancer patients for fertility preservation, *Reproductive Medicine and Biology*, 2014; DOI 10.1007/s12522-014-0187-z.

Takae S, Sugishita Y, Yoshioka N, Hoshina M, Horage Y, Sato Y, Nishijima C, Kawamura K, Suzuki N The role of menstrual cycle phase and AMH levels in breast cancer patients whose ovarian tissue was cryopreserved for oncofertility treatment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014; DOI 10.1007/s10815-014-0392-z.

Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K.. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with prima

ry ovarian insufficiency., *Human Reproduction*, 2015; 30(3): 608-615.

高江正道, 鈴木直. がん・生殖医療連携体制の国内外の動向, *産婦人科の実際*, 2015; 64(8): 985-990.

鈴木直. 卵巣組織凍結・移植の安全性と有効性について—エジンバラ・セレクション・クライテリア, *産婦人科の進歩*, 2015; 67(3): 317-320.

吉岡伸人, 鈴木直. がん治療と妊孕性温存療法, *BIO Clinica*, 2015; 30(10): 963-967.

岩端秀之, 鈴木直. 腫瘍・生殖医学: 胚凍結・卵子凍結・卵巣凍結の適応と注意点, *臨床婦人科産科*, 2015; 69(9): 890-894.

Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or in vitro activated technology, *Human Reproduction*, 2015; 30(11): 2461-2642.

岡本直樹, 鈴木直. 巻頭トピックス 7. Oncofertility: がん治療と生殖医療, *産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018*, 2016; 36-38.

Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JP, Chehin MB, Alves da Motta EL, Serafini P, Suzuki N, Furu 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, Jaysinghe Y, Orme L, Cohn R, McLachlan R, Deans R, Agresta F, Gerstl B, Ledger WL, Robker RL, de Meneses E Sil

va JM, Silva LH, Lunardi FO, Lee JR, Suh CS, De Vos M, Van Moer E, Stoop D, Vloeberghs V, Smits J, Tournayre 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. Current topics on fertility preservation of cancer patient- ovarian tissue vitrification, *The 5th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction*; Brisbane, Australia; 2014 Apr.

鈴木直. 若年性乳癌とがん・生殖医療-妊孕性温存の適応は?, 第22回日本乳癌学会学術総会, 2014年7月.

鈴木直. Current topics on oncofertility in Japan / がん・生殖医療の最前線, 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014年7月.

鈴木直. がん・生殖医療における問題点-妊孕性温存の的確な診療を实践するためには, 第52回日本癌治療学会, 2014年8月.

Suzuki N. Ovarian tissue vitrification and transplantation: from preclinical study to clinical application, *Fertility Preservation Society of India*; New Del

hi, India; 2014 Sep.

鈴木直. 卵巣組織凍結・移植とがん・生殖医療, 第17回日本IVF学会学術講演会, 2014年9月.

Nao Suzuki. Reactivation of follicles in ovarian tissue from patients with premature ovarian insufficiency, Reprohigh Symposium "Follicle activation-groundbreaking new information with a clinical perspective?"; Copenhagen (Denmark); 2014 Oct.

鈴木直. 女性がんと生殖に関する最近の話題—妊孕性温存療法の進歩, 第19回外科病理学会, 2014年11月.

鈴木直. がん・生殖医療の問題点—生殖医療の立場から, 第59回日本生殖医学会学術講演会, 2014年12月.

Nao Suzuki. Recent Topics on Fertility Preservation of Young Cancer Patients, National Congress of Indonesia Association of Reproductive Endocrinology and Infertility; Medan, Indonesia; 2015 Feb.

Nao Suzuki. Workshop of Ovarian Tissue Cryopreservation-The Introduction of Ovarian Cryopreservation, National Congress of Indonesia Association of Reproductive Endocrinology and Infertility; Medan, Indonesia; 2015 Feb.

Suzuki N. Ovarian tissue vitrification for young cancer patients on fertility preservation. IFFS/JSRM international Meeting 2015; 2015 Apr.

鈴木直. わが国における”がん・生殖医

療”の現況と将来展望, 第53回日本癌治療学会; 2015年10月.

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, 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, 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, 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, 2016 年 10 月.

Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation- a new technology for fertility preservation, The 32nd International Kumamoto Medical Bioscience Symposium, 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, 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-, 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

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

「男性がん患者の妊孕性温存方法の確立に関する研究」

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**

**平成 26 年度：**精子形成開始前の精巣を凍結保存してこれを融解後に器官培養による完全体外培養で精子を作出するための最適条件をマウスモデルで検討した。SCK（ステムセルキープ）を使用した硝子化法凍結法が、未熟マウス精巣組織の凍結法としては他の方法と比較し、器官培養による精子誘導の効率性ならびに誘導された精子機能の点で優れていると考えられた。今後の、ヒト未熟精巣組織凍結保存-体外精子作出方法の基礎的根拠になる結果と考えられた。

**平成 27 年度：**男性がん患者に対する妊孕性温存手段として唯一確立している精子凍結保存の実態に関して、血液腫瘍医を対象にアンケート調査を行った。妊孕性温存のための精子凍結保存の重要性は、ほぼ全ての施設で認識されていたが、患者への説明時期は統一されておらず、精子凍結保存を行ったのは、対象となる患者の 28.6%に過ぎなかった。本研究結果から、がん治療施設と生殖医療施設の連携が緊密になるネットワーク造りが急務であると考えられた。

**平成 28 年度：**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方法を確立する。

**B. 研究方法と C. 結果**

①平成 26 年度：若年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**

精子形成の始まっていない日齢 7 の B6D2F1 雄マウスの精巣を本研究に用いて、プログラムフリーザーを用いない緩慢凍結方法（Uncontrolled slow freezing；USF）と硝子化法（Vitrification；V）での融解後器官培養

における精子形成について比較した。さらに、作出された精子を用いた顕微授精での産仔獲得率を指標にして、最適な未熟精巣凍結保存法を検討した。この結果、SCKを使用した硝子化法凍結法が、未熟マウス精巣組織の凍結法としては他の方法と比較し、器官培養による精子誘導の効率性ならびに誘導された精子機能の点で優れていると考えられた。

## ②平成 27 年度：男性がん患者の妊孕性温存の実態に関する調査研究

生殖年齢の血液がん患者にたいして、抗がん化学療法を行っている首都圏を中心とするがん治療拠点施設に対して、下記の表 1 の 5 項目からなるアンケート調査を行った。対象は、2014 年 4 月から 2015 年 3 月の 1 年間に、15 歳から 40 歳の生殖年齢の男性血液がん患者とした。

表1 アンケート

Q1.	精子凍結保存は必要と感じるか
Q2.	精子凍結保存の説明を行っているか
Q3.	精子凍結保存に関する説明を行うタイミング
Q4.	化学療法を新規導入した症例数
Q5.	精子凍結保存を行った、または依頼した症例数

首都圏を中心にした、31 箇所の血液がん治療施設に対して、以下の 5 項目から成るアンケート調査を行い 22 施設 (70.9%) から回答を得た。

その結果、95.4%の施設で、男性血液がん患者に対する化学療法施行前に、精子凍結保存は必要であるとの回答を得た。精子凍結保存の説明は 66.6%の施設で行われており、その説明のタイミングは、化学療法施行前ないしは 2 コース終了時で全体の 66.5%を占めていた。アンケー

ト調査期間中に、生殖年齢の男性血液がん患者 213 例に化学療法が開始されていたが、実際に精子凍結保存したのはこのうちの 28.6%に過ぎなかった。

## ③平成 28 年度：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

男性血液がん患者において、初回化学療法前と 1 コース終了後に精液検査、いずれが凍結保存および生殖医療に用いるのが適当であるかを検討した。

10 例の血液がん患者で、化学療法前と 1 コース終了時に精液検査を行った。

### 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。

一般精液検査と精子の質の検定法である精子 DNA 断片化率の測定結果から、化学療法 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。

#### D. 考察

① 精子形成開始前の未熟精巢の凍結保存-融解-器官培養による精子作出方法が、マウスモデルで確立できた。この方法を、今後ヒトに応用すべく、小児精巢の体外培養での精子作出方法を確立する必要があると考えられた。

② 男性がん患者に対する妊孕性温存のための精子凍結保存の必要性は、周知されているが、精子凍結保存に関する説明の時期や説明方法に関しては、統一されていなかった。今後、妊孕性温存を望む全ての男性がん患者で、精子凍結保存が可能となるためには、精子凍結保存を行う生殖医療施設と癌治療施設の地域連携お構築が急務であると考えられた。

③ 精子凍結保存は、これまで考えられていた化学療法開始前だけではなく、1 コース終了時でも可能である事を指示する結果であった。今後、実際に 1 コース終了時での凍結保存精子を用いた挙児結果の集積が期待される。

#### E. 結論

小児男児がん患者を含めた、男性がん患者の妊孕性温存方法の確立に関する研究が行われた。動物モデルで確立された方法や少数例での結論のため、今後のヒトを対象とした、大規模・多施設共同研究が望まれる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### 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.

(研究代表者報告書の添付資料参照)

##### 2. 学会発表

① 男性血液疾患患者さんの妊孕性温存の将来像」がん生殖に関するシンポジウム 2014 2014 年 2 月 2 日 (東京)

② 第 52 回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム 若年がん治療の特徴と妊孕性における問題点, 泌尿器悪性腫瘍における妊孕性温存 2014 年 8 月 28 日(横浜)

③ 第 53 回日本癌治療学会 International Symposium がん生殖医療 Oncofertility がん治療と妊孕性温存の最新情報 2015 年 10 月 29 日 (京都)

④ がん生殖に関するシンポジウム 2016 男性がん生殖機能の温存を考える 2015 年 2 月 7 日 (東京)

⑤ 第 38 回日本造血細胞移植学会 造血細胞移植における妊孕性温存の検討

— 移植前後の男性不妊に対する対応

— 2016 年 3 月 4 日 (名古屋)

⑥ AUA2016 Microdissection

testicular sperm extraction in patients with azoospermia due to chemotherapy. 2016 5月6日 (サンディエゴ)

- ⑦ 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)
- ⑧ 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)
- ⑨ 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)
- ⑩ 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)
- ⑪ 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)
- ⑫ 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

(予定を含む)

### 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  
総合研究報告書

「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。国内では、2014年に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、若年乳癌患者に関わる医療者への啓発が進み、一部の地域においてはがん・生殖医療ネットワークが構築されつつある。

しかし乳癌治療に関連した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の不足が課題である。術後ホルモン療法の中止の安全性に関しては、国際的な医師主導臨床研究として **POSITIVE** 試験が開始しているが、それ以外にも乳癌患者の妊孕性に関しては様々なクリニカルクエスチョンがある。

そこで本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態を把握するだけでなく、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についてのエビデンスを創出し得るデータベースを構築すべく、多角的な検討を行いながら前向き観察研究の研究計画の素案作りを行った。

**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年生存割合は90%を超えるような時代になってきており、乳がんと診断されてからの人生をより豊かに生きたいと願う患者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もとに前向きデータベース(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。

そこで本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態を把握するだけでなく、妊娠・出産や生殖医療の安全性の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についての有用なエビデンスを創出し得るデータベースを構築すべく、前向き観察研究の研究計画を策定した。

## B. 研究方法

### (1) 海外の動向の調査

海外の乳癌患者の妊孕性に関する研究の動向を調査するため、International Breast Cancer Study Group (IBCSG)の研究者会議に参加し、同研究グループが計画している国際多施設共同試験Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer (POSITIVE)試験(IBCSG48-14/BIG8-13)

に関する情報を収集、さらに米国 Dana Farber 研究所の Ann Partridge 博士を招聘し、乳癌患者の生殖医療を中心テーマとしたがんサバイバーシップに関するシンポジウムを開催した。

### (2) 乳癌患者の生殖に関する施設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。

### (3) 前向き観察研究の計画

国内において、根治的治療を受ける若年乳癌患者に対して実施されている妊孕性対策の実態を明らかにし、さらに若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖医療の安全性を検討するための前向きデータベースを構築することを目的に、観察研究を計画した。

この観察研究は、妊孕性についての情報提供が若年乳癌患者に与える心理社会的影響について明らかにすることも目的とする[心理社会的影響に関する検討は、学術振興会学術研究助成基金助成金基盤研究(C) 課題番号 15K11642(研究代表者渡邊知映)において行う。]

本研究ではまず前向き観察研究の素案を作成した。また、研究計画のブラッシュアップを目的に、実地臨床のモデル症例を用いた多領域・多職種による症例検討を行った。

### (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の前向き研究計画は、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

乳癌患者の妊孕性に関する海外の臨床研究の動向、施設間連携の検討、多角的な検討を踏まえ、前向き観察研究の研究計画を策定した。2017年3月17日現在の研究計画は、別紙1の通りである。

### D. 考察

乳癌患者の妊孕性に関連したエビデンス創出に役立つデータベースの構築に向けて、前向き観察研究を計画した。本研究を完遂することにより、日本人若年乳癌患者の妊孕性に関する医療の実態が明らかになり、若年乳癌患者の意思決定に役立つものと思われる。

### E. 結論

本研究では、国内の乳癌患者の妊孕性に関する実態を把握するだけでなく、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についてのエビデンスを創出し得るデータベースを構築すべく、多角的な検討を行いながら、前向き観察研究の研究計画の素案を策定した。次年度、研究計画の最終案が確定次第、実際の症例集積を開始する。

### 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

Shimizu C. Breast cancer in young

women: its biological and clinical uniqueness and needs of comprehensive care. *Breast Cancer* 2014; 21: 641-642.

北野敦子、清水千佳子。乳癌患者におけるサバイバーシップの問題とその支援。*乳癌の臨床* 2014; 29: 469-480

清水千佳子。若年乳癌患者の妊孕性に関する支援。*Cancer Board 乳癌* 2014; 73:72-75

北野敦子、清水千佳子。乳がん患者における医療連携の現状と問題点。*産婦人科の実際* 64; 1009-1013, 2015。

清水千佳子。化学療法・腫瘍内科の現状 抗がん剤の晩期毒性 不妊とその対策。*医学のあゆみ* 254; 673-676, 2015。

清水千佳子。乳癌治療後の妊娠・出産。*日本医事新報* 4749; 59-60, 2015。

清水千佳子。乳癌患者と生殖医療ー「診療の手引き」の作成。*癌と化学療法* 42; 2441-2443, 2015。

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

清水千佳子。EBM 再考ー乳癌、妊孕性、サバイバーシップ、チーム医療。第23回



日本乳癌学会総会シンポジウム（東京）。  
平成 27 年 7 月。

清水千佳子。乳癌患者・サバイバーのヘルスケア。第 29 回日本女性医学学会シンポジウム（東京）平成 26 年 11 月

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 2<sup>nd</sup> 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

若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前妊孕性対策の実態と影響因子の探索

研究実施計画書

研究代表者： 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

研究事務局： 渡邊 知映

上智大学 総合人間科学部 看護学科内

〒102-8854

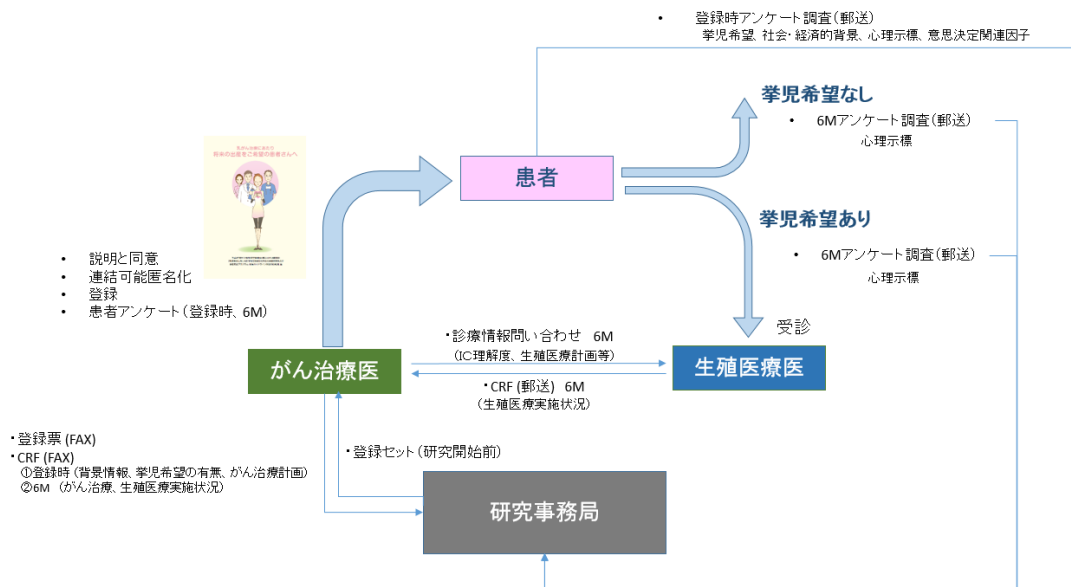
東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL:03-3238-4669[直通]

Ver 1.0 2015.06.25

Ver 1.1 2017.03.17

0 シェーマ



1 目的

- 1) 我が国における若年乳癌患者に対する妊孕性対策の実態とその影響因子について明らかにする。
- 2) 若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖医療の安全性と若年乳癌患者に与える心理社会的影響について明らかにする。
- 3) 妊孕性対策が若年乳癌患者の予後に与える影響を検討する。

2 背景と研究計画の根拠

2.1 若年性乳癌の疫学と乳癌治療後の妊娠出産について

本邦において、年間乳癌罹患者数 60000 例のうち、40 歳未満の若年女性は 4000 人に及び、なかでも 35-39 歳の年齢層での罹患者数は増加している。乳癌初期治療における薬物療法は、生命予後を改善するが、化学療法による卵巣機能障害や長期内分泌療法は妊孕性の保持を困難にするため、挙児希望のある患者のサバイバーシップにおいて大きな影響をもつ。2006 年には、American Society of Clinical Oncology からすべてのがん患者に対し、妊孕性保持の支援を推奨するガイドラインが提出された。ドイツでは、主要医療機関の癌治療医と生殖医療医により、FertiPROTEKT が組織され、ガイドラインの作成や登録システム、オンラインコンサルテーションシステムを通じて、がん患者の妊孕性保持の品質管理を目指している。

本邦においては、2012 年に日本がん・生殖医療研究会が発足され、癌治療医と生殖医療医との連携システムの構築が進みつつある。さらに、2014 年には厚労科研第 3 次対がん総合戦略研究事業清水班では「乳癌患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き」が診療ガイドラインとして刊行され、乳癌治療医および生殖医療医の相互の専門領域のエビデ

ンスへの理解が深まってきた。

## 2.2 乳癌患者に対する生殖医療について

2013年に改定された American Society of Clinical Oncology のガイドラインによれば、生殖年齢にある癌患者に対して提供される標準的妊孕性対策として、受精卵・未受精卵・卵巣組織の凍結保存等が挙げられている。国内においても、癌治療医と生殖医療医との連携体制の強化や「乳癌患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き」刊行にともない、乳癌患者に対する情報提供や生殖医療の実施が増加傾向にある。しかし、これらの生殖医療に関する選択肢は必ずしも挙児希望を有するすべての乳癌患者に提示されておらず、またこれらの生殖技術の有効性や適応条件、安全性については、十分に検討されているとはいえない。さらに、乳癌治療前に乳癌治療医より情報提供され妊孕性対策を実施に至るかどうかにかかわらずどのような患者背景・情報提供内容のありかた、および心理社会的要因が関与しているかについても明らかになっていない。

## 2.3 本研究を計画した理由

本研究は、現在国内において、根治的治療を受ける若年乳癌患者に対して実施されている妊孕性対策の実態を明らかにし、生殖医療への受診契機に影響を及ぼす要因について、原疾患因子、医療者からの情報提供のあり方、患者自身の心理社会的背景等から多角的な因子構造を明らかにすることを目的として計画した。本研究によって、実際に国内の臨床現場でどのような患者に、どのような妊孕性対策が行われているのか、その実態を明らかにすることができれば、若年乳癌患者に対する妊孕性対策支援のあり方について重要な示唆が得られるとともに、今後、乳癌患者における生殖医療を利用した妊孕性保持の安全性に関する検討を行ううえで重要な基礎データとなると考えられる。

## 3 対象

40歳未満で診断をうけた初発乳癌女性患者

### 3.1 適格基準

- ① 乳癌診断時年齢が40歳未満である
- ② Stage 0期-III期
- ③ 原発性乳癌に対する治療が予定されている
- ④ 診断時に月経を認めている
- ⑤ 本研究への参加について本人の文書による同意が得られている

### 3.2 除外基準

- ① 主治医より本研究への参加が不適切であると判断された患者

### 3.3 適格基準の設定根拠

①の年齢設定については、薬物治療終了時に生殖可能年齢にあることを前提とするため、40歳未満とした。

## 4.4 研究の方法

### 4.4.1 研究デザイン

登録観察研究とし、中央登録方式で実施する。

### 4.4.2 研究の流れ

#### 4.4.2.1 乳癌に対する治療の決定

原発性乳癌に対する標準治療に準ずる。薬物療法の選択は担当医の判断に委ねる。担当医は登録後6ヶ月の時点で、乳癌および乳癌治療に関する臨床情報（臨床情報2-1）を収集し、研究事務局にFAXにて送付する。

#### 4.4.2.2 患者への情報提供と調査

癌治療についての情報提供時に、平成24年度公正労働科学研究費補助金（第3次対がん事業）「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班が作成した患者用冊子「乳がん治療にあたり将来の出産をご希望の患者さんへ」のパンフレットを用いて、癌治療による妊孕性への影響、生殖医療等妊孕性保持の意思決定にあたり必要な情報を提供する。このとき本研究についての説明を行い、参加への同意が得られた患者については登録票を用いて登録し、将来の挙児希望の有無を含め背景情報を収集する（登録時患者情報）。また患者にベースラインの調査用紙（登録時アンケート）を配布し、郵送にて研究事務局に回収する。また登録後6ヶ月の時点で、担当医より再度調査調査（6ヵ月後アンケート）を配布し、郵送にて研究事務局に回収する。

#### 4.4.2.3 生殖医療医への紹介と生殖医療に関する調査

将来の挙児を希望、あるいは不明との意思を表示した患者は、生殖医療医に紹介する。乳癌治療開始前に生殖医療を実施する期間は、術前化学療法が施行される場合は、原則として治療開始前8週間以内とする。術後補助療法開始前の場合は、最大12週まで許容される。登録後6ヶ月の時点で担当医は生殖医療医に診療内容についての情報収集を行う（臨床情報2-2）。収集した情報は研究事務局にFAXにて送付する。

## 4.5 観察項目

### 4.5.1

1) 登録前のスクリーニングとして以下の項目を調査する。

- ① 年齢、婚姻、挙児希望、経済状況、就労状況
- ② 既往歴、現病歴、家族歴、不妊治療歴
- ③ 妊娠・出産歴・月経状況
- ④ 妊孕性対策として説明された内容
- ⑤ 精神健康度 Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS 日本語版 14 項目
- ⑥ 意思決定に対する満足度 Decisional Conflict Scale :DCS 日本版
- ⑦ がん治療と妊孕性に関する意識 Reproductive Concerns After Cancer Scale
- ⑧ 母性に対する意識 母性理念尺度

#### 4.5.2 登録 6 か月後のフォローアップ項目

##### 1) 原発巣の病巣所見(登録 6 か月後のみ)

- TNM 分類、グレード分類、Ki-67 発現状況、組織学的リンパ節転移個数
- ホルモン受容体発現状況、HER2 受容体発現状況  
原発病巣に対する治療
- 手術歴、手術日
- 化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴  
再発の有無（再発確認日、確認方法 等）

#### 4.5.3 登録後 1 年後以降のフォローアップ項目（登録後 10 年目まで 1 年毎）

- ① 再発の有無、死亡の有無
- ② 妊娠の有無、妊娠の方法（自然妊娠/凍結卵・凍結胚利用）、妊娠の転帰、妊娠合併症の有無
- ③ 児の転帰
- ④ パートナーの有無、就労状況

##### 2) 妊孕性対策関連項目

乳癌治療医より紹介状とともに、以下の事項に関する調査用紙を同封し、生殖医療医が記入乳癌治療医に送付する（登録後 6 ヶ月時に回収）。継続している場合は、本研究終了時に追加報告を依頼する。

- ① 妊孕性対策の実施の有無とその主な理由
- ② 生殖医療が実施された場合は、その実施状況  
凍結保存された卵・胚・卵巣組織の種類、個数、卵巣刺激方法  
生殖医療初診日から癌治療が開始されるまでの日数  
生殖医療にともなう有害事象の有無とその内容

AMH

## 3) 心理社会的関連因子

- ① 精神健康度 Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS 日本語版 14 項目
- ② 意思決定に対する満足度 Decisional Conflict Scale :DCS 日本版
- ③ がん治療と妊孕性に関する意識 Reproductive Concerns After Cancer Scale

## 5 登録

観察研究とし、中央登録方式にて実施する。

## 5.1 登録手順

- ① 研究担当医師は、「4.1 適格基準」に合致し、「4.2 除外基準」に該当しないことを確認する。
- ② 「参加者への説明文書および同意文書」を用いて本研究への同意説明をおこない、患者が試験の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による研究参加の同意を、記名捺印または署名された同意文書により取得する。
- ③ 「患者登録票」に必要な事項をすべて記入の上、研究事務局へ FAX (メールも可) により送付する。
- ④ 事務局は適格性を確認した後、「登録確認通知書」に登録番号、を記入の上、施設責任医師に FAX (メールも可) にて連絡する。

## 5.2 研究事務局

渡邊 知映

上智大学総合人間科学部看護学科内上智大学 総合人間科学部 看護学科内

〒102-8854

東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL・Fax:03-3238-4669[直通]

受付時間：9 時～17 時

(祝祭日、土曜、日曜、年末年始 12/29~1/3 を除く)

## 5.3 登録に際しての注意事項

- ① 研究事務局で適格性が確認された後に登録番号が発行され、この通知をもって登録とする。
- ② 一度登録された患者は登録取り消しはなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

## 6 観察・検査・報告項目とスケジュール

	登録時	6か月後
属性(年齢・妊娠出産歴・家族歴・不妊治療歴・母性に対する意識)	○	
原発巣の病巣所見 TNM分類、グレード分類、Ki-67発現状況、組織学的リンパ節転移個数 ホルモン受容体発現状況、HER2受容体発現状況		○
原発病巣に対する治療 手術歴、手術日、化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴		○
予後調査 再発・転移の有無		○
月経状況・挙児希望・婚姻状況・経済状況・就労状況	○	○
生殖医療実施の有無とその主な理由 生殖医療実施状況(凍結胚、卵子、組織・卵巣刺激法・有害事象・治療後ART)	○	○
精神健康度(HADS)・意思決定への評価(DCS) がん治療と妊孕性に関する意識(RCACs)	○	○

## 6.1 評価項目

### 6.1.1 患者背景因子

- ① 年齢、婚姻、挙児希望、経済状況、就労状況
- ② 既往歴、現病歴、家族歴、不妊治療歴
- ③ 妊娠・出産歴・月経状況
- ④ 妊孕性対策として説明された内容
- ⑤ 母性に対する意識 母性理念尺度

### 6.2 乳癌治療開始前妊孕性対策関連

- ① 乳癌治療医より説明された妊孕性対策の内容と理解度
- ② 妊孕性対策の実施の有無とその主な理由
- ③ 生殖医療が実施された場合は、その実施状況
  - (ア) 凍結保存された卵・胚・卵巣組織の種類、個数、卵巣刺激方法
  - (イ) 生殖医療初診日から癌治療が開始されるまでの日数
  - (ウ) 生殖医療にともなう有害事象の内容
- ④ 月経状況・AMH・挙児希望の有無

### 6.3 心理社会的関連因子

- ① 精神健康度 Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS 日本語版 14 項目
- ② 意思決定に対する満足度 Decisional Conflict Scale :DCS 日本版
- ③ がん治療と妊孕性に関する意識 Reproductive Concerns After Cancer Scale



#### 6.4 乳癌関連因子

##### ①原発巣の病巣所見(登録 6 か月後のみ)

- TNM 分類、グレード分類、Ki-67 発現状況、組織学的リンパ節転移個数
- ホルモン受容体発現状況、HER2 受容体発現状況

##### ②原発病巣に対する治療

- 手術歴、手術日
- 化学療法歴、内分泌療法歴、放射線治療歴

##### ④再発の有無（再発確認日、確認方法 等）

#### 6.5 治療中および治療中止後のスケジュール

本研究は観察研究のため、観察・検査に関するスケジュールは規定しない。標準的な観察・検査スケジュールに従って行うこと。また、他の臨床試験に参加している場合は、その実施計画書に準ずる。

### 7 本研究で用いる基準と定義

#### 7.1 臨床病期 (stage) 分類

「乳癌取り扱い規約（第 17 版，2012 年）」を用いる。

UICC-TNM 分類（第 7 版）準拠

#### 7.2 ホルモン受容体発現状況の判定

**ER 陽性：**免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率 1%以上と判定されたものを陽性と定義する。

**PgR 陽性：**免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率 1%以上と判定されたものを陽性と定義する。

#### 7.3 HER2 発現状況の判定

HER2 発現状況について、Immunohistochemistry (IHC) 法および Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による判定基準は、トラスツズマブ病理部会作成の HER2 検査ガイド乳癌編改訂第 3 版 15)に従うこととする。

### 8 目標症例数と研究期間

#### 8.1 目標症例数

目標症例数 300 例

#### 8.2 研究期間

総研究実施期間：研究許可日より 11 年間

登録期間：1 年間

観察期間：10 年間

### 8.3 目標症例数設定の根拠

パイロット研究 300 例

症例数は研究参加 11 施設における 40 歳未満の年間初発乳癌患者数は総計 400 例ほどと見積もられ、うち 75%が本研究に同意すると仮定し、登録可能数を基に 300 例を目標とする。なお影響因子の探索に用いるロジスティック回帰モデルでは、慣習的にアウトカム人数の 10 分の 1 程度の説明変数が検討できるといわれていることから、100 人が受診すると仮定すると 10 個程度の因子を検討できる。なお、独立な説明変数を 10 個用いたロジスティック回帰ではオッズ比 1.5 の因子を統計学的有意に検出できる確率は約 75%である。

### 8.4 解析集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

全適格例：「8.1 登録手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全適格例」とする。

## 9 データ収集の方法

### 9.1 データ収集及び提出

担当医師または臨床試験コーディネーター（CRC）は、本研究に登録された全ての症例を対象として研究完了まで、研究の進捗にあわせてデータの提出を行う。CRC が記入あるいは入力を行う場合には担当医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出時期を以下に示す。

- ① 登録は各施設担当医師が適格基準・除外基準を確認後、対象者への文書を用いた同意が得られたのち、Fax で登録票を事務局に送付する。同意が得られた対象者に対して、パンフレットを用いた情報提供を行う。
- ② 事務局は適格性を確認した後、「登録確認通知書」に登録番号、を記入の上、施設責任医師に FAX（メールも可）にて連絡する。後日 CRF 一式を郵送する。
- ③ 担当医師は送付された CRF に登録時情報(上記 6.1)を記入し、事務局に送付する。
- ④ 患者アンケートは担当医より対象者に手渡しされ、後日事務局に直接郵送するように依頼する。
- ⑤ 生殖医療へ紹介する際には、担当医より生殖医に対して、本研究に参加していることと生殖医療実施状況に関する CRF を郵送する。生殖医療医は必要事項を記入し、担当医に返送する。
- ⑥ 6 か月後調査は乳癌治療状況については担当医が記載し、生殖医療実施状況については、

生殖医から返送されたものを担当医が事務局に郵送する。

患者アンケートは担当医より対象者に手渡しされ、後日事務局に直接郵送するように依頼する。

## 9.2 データマネジメント

研究事務局は別に定めるデータマネジメント計画に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また研究事務局は入力されたデータをもとにモニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成する。

## 9.3 データの保管

本研究のデータは、研究期間終了後 5 年間保管する。

## 10 統計的事項

全ての統計解析は、統計解析計画書に従って実施する。統計解析は統計解析責任者が実施する。新たな統計解析計画の必要性が生じた場合は、研究組織内で検討・承認されたうえで実施する。

- ① 主要評価項目：全適格症例における治療開始前の生殖医療の受診率
- ② 副次評価項目：生殖医療の受診および妊孕性対策の実施への関連要因
- ③ 安全性の評価：乳癌治療前に行われた生殖医療にともなう有害事象の発現件数・内容

### 10.1 主たる解析

主要評価項目である生殖医療の受診率は点推定値と信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布に基づく正確な方法で計算する。

### 10.2 副次的な解析

生殖医療の受診率の関連要因について、ロジスティック回帰モデルを用いて探索する。背景因子、乳がん関連因子、治療歴、心理社会的関連因子（各スケールの合計点、またはドメイン合計点）等を説明因子として用いる。

妊孕性対策の実施についても、受診率と同様の検討を行う。

乳癌治療前に行われた生殖医療の安全性の評価として、有害事象の発現件数・内容を因果関係・発現時期別等に集計する。

挙児希望有無別に乳がん治療内容を集計する。

## 11 倫理的事項

### 11.1 研究参加者の権利の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014年12月22日厚生労働省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。本研究で取り扱う試料・情報等は、研究責任者が連結可能匿名化したうえで、研究・解析に使用する。匿名化の方法については、試料・情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し独自の符号を付す作業を行う。個人と符号の対応表は個人情報管理責任者が保管する。

#### 11.2 インフォームド・コンセントを受ける手続等

- ①事前に倫理委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。
- ②研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会（臨床試験審査委員会）の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

#### 11.3 個人情報等の取扱い

登録患者の氏名は参加施設から登録事務局へ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、被験者イニシャル、被験者識別コードを用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。なお、本研究結果を公表の際には、患者の個人情報は一切公表されない。

#### 11.4 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本実施計画書を遵守する。

#### 11.5 倫理審査委員会の承認

##### 11.5.1 研究参加開始時の承認

本研究の参加に先立ち、施設責任医師は当該施設の倫理審査委員会において本研究への参加を承認されなければならない。施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、施設長の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は施設で保管し、コピーは研究事務局で保管する。

##### 11.5.2 倫理審査委員会承認の年次更新

施設責任医師は、年1回以上、本試験の継続について各施設の倫理審査委員会の審査・承認を得なければならない。契約の年次更新の手続きについては、各施設の規定に従う。

## 12 研究の費用負担

本研究は日常診療下の観察研究であり、既承認の薬剤を使用し日常診療の範囲で行われる。従って、研究期間中の薬剤、検査を含む診療費はすべて本研究に参加する患者の保険診療および自己負担によって支払われる。妊孕性対策として実施される生殖医療はすべて従来の不妊治療と同様に自費診療としておこなわれる。  
なお、本研究参加に対する患者への謝礼等はない。

## 13 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究に同意した後でも、疑問や不明な点があった場合は、自由に研究者への質問を受け入れる。研究者がその時点で得られる情報をもとに返答する。また、本研究の計画及び方法についての資料はいつでも閲覧可能とする。

《連絡先》

渡邊 知映

上智大学総合人間科学部看護学科内上智大学 総合人間科学部 看護学科  
〒102-8854

東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL/FAX:03-3238-4669 (平日 9:00-17:00)

## 14 臨床研究の終了と早期中止

### 14.1 試験の中止

本研究中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は、速やかに施設責任医師に試験の中止およびその理由を文書により報告する。

### 14.2 研究の終了

必要な場合、施設責任医師は当該医療機関の長に終了報告を提出する。

## 15. 研究参加者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は日常診療下の観察研究であり、本研究で実施する臨床検査は通常の経過観察で行なわれる検査及び治療目的の範囲を越えず、それによって患者が大きな不利益が生じることはない。アンケート調査は精神的負担を一時的に課す可能性はあるが、当調査の実施により若年乳癌患者の妊孕性に関するニーズの詳細な把握が可能となり、有用な情報提供へのつながるものであり本研究への参加のメリットの一つとして考えられる。本研究への参加により不安等の症状が増悪した場合には、精神腫瘍科にコンサルテーションを行うなど、適切に対応する。

本研究によって、実際に国内の臨床現場における乳癌患者に対する妊孕性対策の実態と、妊孕性保持に関する患者の心理が明らかになれば、今後の乳癌患者に対する妊孕性対策支援のあり方についての重要な示唆が得られると考えられ、その社会的利益は大きい。

## 16 研究に関する情報公開の方法

### 16.1 臨床試験のデータベース登録について

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2014年12月22日厚生労働省）を遵守して実施することから、当該臨床研究の内容を公表するため、国立大学附属病院長会議(UMIN-CTR)が設置している公開データベースに臨床研究計画の登録を行う。

### 16.2 研究資金源

本研究は、厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業（研究代表者 三善陽子）および学術振興会学術研究助成基金助成金基盤研究(C) 課題番号 15K11642（研究代表者渡邊知映）を研究資金源とする。

### 16.3 研究成果の帰属と結果の公表

研究結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

本研究結果の発表（学会発表および論文投稿）については、登録症例数など研究進捗への貢献度に応じて、共同研究者での合議の上、その分担を決定する。また発表の際には患者の秘密の保全に留意する。

## 17 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的な関係を含む。

## 18 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

### 18.1 情報の保管及び破棄の方法

被験者の本研究終了後に継続する通常医療活動において活用される従来の診療情報については、医師法等の関連法規に従い保管する。本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報については、研究責任者あるいは分担研究者の所属する施設のコンピューターを用いて移動媒体内に保存するか、外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存する。情報を取り扱う研究者は、研究情報を取り扱うコンピューター及び移動媒体をパスワード管理するなどにより、情報の紛失・漏洩等に十分配慮した取扱いの上での保管を行う。

## 18.2 情報の保管期間

研究責任者は、試験終了後、速やかに医療機関の長に試験の終了報告書を提出するとともに、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等）を、研究の中止又は終了後少なくとも 5 年間、あるいは研究結果発表後 3 年が経過した日までの間のどちらか遅い期日まで保存する。

## 19.1 研究組織

研究代表者

研究代表者： 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

## 19.2 研究実施医療機関および試験責任医師/分担医師

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 清水 千佳子

聖マリアンナ医科大学乳腺内分泌外科 津川 浩一郎/小嶋康幸

聖マリアンナ医科大学産科婦人科 鈴木 直

昭和大学医学部乳腺外科 中村 清吾

癌研有明病院乳腺センター 大野 真司/片岡明美

筑波大学附属病院乳腺甲状腺内分泌外科 坂東 裕子/岡崎舞

聖路加国際病院プレストセンター 山内 英子/北野敦子（聖路加国際大学大学院公衆衛生学研究科修士課程）

虎の門病院乳腺内分泌外科 田村 宜子

岡山大学乳腺・内分泌外科 枝園 忠彦

九州がんセンター乳腺科 徳永えり子

国立病院機構大阪医療センター乳腺外科 増田 慎三

関西ろうさい病院乳腺外科 柄川 千代美

上智大学総合人間科学部看護学科 渡邊知映

統計解析担当

東邦大学医学部医学科 社会医学講座医療統計学分野 大庭 真梨

アドバイザー

キャンサー・ソリューション 桜井なおみ

## 19.3 研究事務局

渡邊 知映

上智大学総合人間科学部看護学科内上智大学 総合人間科学部 看護学科

〒102-8854

東京都千代田区紀尾井町 7-1

TEL/Fax:03-3238-4669[直通]

[chiewata@sophia.ac.jp](mailto:chiewata@sophia.ac.jp)



## 20 参考文献

- 1) がんの統計編集委員会: がんの統計' 10
- 2) 日本癌治療学会 (2004) 悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存に関する倫理委員会の見解 [http://jsco.umin.ac.jp/outline/hozon\\_k.html](http://jsco.umin.ac.jp/outline/hozon_k.html)
- 3) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients J Clin Oncol. 31(13)2500-10,2013
- 4) Von Wolff, M., Montag, M., Dittrich, R., Denschlag, D., Nawroth, F., & Lawrenz, B. Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Archives of Gynecology and Obstetrics, 284(2) 427-35, 2011

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

「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本研究の目的とした。

がん拠点病院と生殖医療施設間の問題点を双方から挙げ、その解決策として、患者説明用の資材の共有、妊孕性温存に関する連携手帳や連携フローの作成、さらには生殖医療医によるがん治療医向けの教育を行った。本研究を通して、がん専門病院と生殖医療との医療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、そのモデル作りを目的として3年計画で本研究を開始した。

## B. 研究方法

国立がん研究センター中央病院が地域連携する生殖医療施設の候補として、聖路加国際病院と虎ノ門を挙げた。まずは2001年より生殖医療センターを立ち上げている聖路加国際病院との連携を諮った。当院の婦人腫瘍科医と乳腺・腫瘍内科医と生殖医療医、双方の医療連携担当者間で、メール、相互訪問、年2回の班会議を通して意見交換を行った。がん拠点病院と生殖医療施設との医療連携パスの作成を目標とした。

(倫理面への配慮)

## C. 研究結果

すでに聖路加国際病院へは紹介がされていたため、2年目の研究として、2007年1月-2015年11月までに紹介した患者193人を対象に後方視的に検討して問題点を探った。

年齢分布：30歳未満(男/女)86(68/18)人、30-40歳未満87(38/48)人、40歳以上21(9/12)人。

癌腫：血液がん/乳癌/肉腫/胚細胞腫瘍/その他が各60/39/44/29/22人。

診断から連携施設受診までの期間の中央値：6(0-2492)日で、185人(96%)が妊孕性に影響する治療の開始前に連携施設を受診。

受診後、妊孕性温存を実施した患者は153(113/40)人で、男性115人は全員が精子凍結を試みた。一方、女性76人中、卵子凍結/胚凍結/卵巣凍結/LH-RH analogue投与を各15/18/2/6人が実施。妊孕性温存を実施しなかった患者は37人(49%)、妊孕性温存群と非実施群の間に、年齢・がん腫の有差はなかった。

この結果から、生殖連携施設への紹介

は比較的短時間で行われており、連携がスムーズであることが窺われた。また紹介を早く行っても、妊孕性温存が全例に適応とならない結果が女性に限って示された。

この結果を受けて3年目の研究として、患者への啓蒙活動とがん治療担当医への妊孕性温存に対する教育が必要と考え、以下の提案がなされた(図2)

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

1. 共通パンフレットを使用した患者説明

患者説明用のパンフレットは男性ががん患者向け(図3)と女性がん患者向け(図4)に作成した。その内容は男女共に、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各医療機関の医療連携室に配布した。また、当研究班のHPにアップし、ダウンロードできるよう便宜を図った。

2. 妊孕性温存に関する連携手帳の作成

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、紹介・返事用の連携フロー案を検討した。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。現在このテンプレートを作成中である。

### 3. 各施設の医療連携を介した運用基盤の確立

face to face の会議を通して、聖路加国際病院との医療連携パスを作成した。

### 4. 定期的な合同勉強会、症例検討会の開催

連携を強固にするには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が提案された。2017年度に開催予定である。

## D. 考察

当院の連携先として、まずは聖路加国際病院との連携をモデルに進めてきた。本研究を通じて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ぬので、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。まだまだ解決すべき諸問題があるが、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

小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性温存の問題は、治療開始前にその対策をすべき問題であること、がん治療の一環であることを認識し、その実践には腫瘍専門医療機関と生殖医療機の連携は、欠かせない。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

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Int J Clin Oncol. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. 20;82-9:2016

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.. Clin Pediatr Endocrinol. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. 25;45-57,2016

### 2. 学会発表

若年乳がん患者における AMH と月経再開についての検討. 田村 宜子, 清水 千佳子, 加藤 友康, 坂東 裕子, 浅田 義弘, 藤原 康弘. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 22 回・300・2014

若年乳がん患者の薬物療法における卵巣機能不全と AMH 値の推移. 田村 宜子, 清水 千佳子, 加藤 友康, 坂東 裕子, 浅田 義弘, 藤原 康弘. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 22・300・2014

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. 加藤 友康, 田村 宣子, 浅田 義正, 清水 千佳子. 日本女性医学学会雑誌 (2185-8861)22・144・2014

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アンケート調査 (A questionnaire survey targeting pediatric endocrinologists in terms of reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients). 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. 日本小児血液・がん学会雑誌 52・255・2015

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 恭子, 秋谷 文, 百枝 幹雄, 藤原 康弘. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 24 回・352・2016

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 (Second questionnaire survey targeting pediatric endocrinologists in terms of reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients). 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. 日本小児血液・がん学会雑誌 53・273・2016

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし (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

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

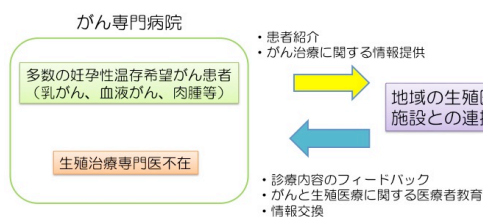


図 2

国立がん研究センター病院におけるがん患者の妊孕性温存に関する医療連携モデル



図3 妊孕性温存に関する患者説明用  
パンフレット（男性用）



図4 妊孕性温存に関する患者説明用  
パンフレット（女性用）



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し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

「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妊孕性低下は極めて深刻な生活の質の低下をもたらす得る晩期合併症である。我が国における妊孕性低下の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、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、小児がん患者・経験者に対する情報提供を目的としたポータルサイトの開設について、小児がん治療施設の一つとして参画した。自施設での取り組みとしては、まず長期フォローアップ診療体制を刷新した。すなわち、長期フォローアップ専門外来と長期フォローアップカンファレンスを2つの構成要素とし、血液腫瘍診療医だけでなく内分泌診療医を含めた関連診療科医師や看護師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士といった多職種がそれぞれ密接に関われる体制とした。さらに同外来問診票に妊娠についての不安や相談希望に関する項目や月経についての項目を追加した。これらにより、性腺機能や妊孕性についても、より適切な問題把握と対応が行える体制を整備した。また、生殖機能・妊孕性温存治療について、当院には生殖医療専門医が不在のため、精子や卵子の凍結保存における地域連携を推進した。さらに院内関係診療科との連携も進め、女性患者において腹部放射線治療による卵巣機能障害を防ぐ目的で、卵巣移動術を小児外科で行った。

**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）低下をもたらす重要な問題である。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、この間

題の実態はほとんど把握されておらず、小児がん患者・経験者においての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、妊孕性温存治療の推進を進めることが必要である。

## B. 研究方法

前項で挙げた問題解決を目的とした本研究班におけるプロジェクトのうち、『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』に参加し、研究を行った。また、小児がん患者・経験者に対する情報提供を目的としたポータルサイトの開設に参画した。

当院の診療体制においては、小児がん経験者に対するものと、これから治療をする患者に対するものの2方向から対策に取り組んだ。小児がん経験者に対する対策としては、性腺機能や妊孕性の低下を含めた晩期合併症の問題により適切に対応することを目的として、長期フォローアップ診療体制を刷新するとともに、妊孕性温存治療を目的とした関連診療科医師の連携体制の構築を行った。これから治療される患者の治療体制においては、当院には生殖医療専門医が不在のため、AYA世代の男性患者の生殖機能温存、女性患者の妊孕性温存の治療を拡充するために、地域連携の推進を進め、実行可能性を検証した。さらに、院内の診療科連携についても取り組みを進め、骨盤部への放射線治療が予定されていた女子中学生患者において、性腺機能・妊孕性の温存を目的として、卵巣移動術を行った。

## 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』

平成 26～27 年度に研究計画の立案に参画し、27 年度に当院倫理委員会での審査・承認、27～28 年度に研究参加・症例登録を行った。

### ②情報提供のためのポータルサイト

本研究班による情報提供のためのポータルサイトは、「小児・若年がんと妊娠 (<http://www.j-sfp.org/ped/>)」として平成 27 年 1 月に公開されたが、そのうち「小児がんの予後」に関する解説を担当し作成した。

### ③長期フォローアップ体制の整備

従来当院では、通常外来において、がん治療中の患者診療とともに小児がん経験者の長期フォローアップを行っていたが、平成 26 年 7 月から長期フォローアップ専門外来（毎週水曜午前）を開設するとともに長期フォローアップカンファレンスを定期的（月 1 回）に開催する体制とした。長期フォローアップ専門外来については、まず成人期に達した小児がん経験者の心理にも配慮して、診療場所を小児診療区域とは区別された区域に設置した。そして、医師の診察前に医療ソーシャルワーカーが心理社会的ニーズを聴取し、臨床心理士が心理スクリーニングを行い、担当看護師が医学的問題を含めた総合的な聞き取りを行う体制とした。長期フォローアップカンファレンスは、長期フォローアップ外来を受診する全患者について、小児血液腫瘍科医師、小児内分泌科医師、小児神経内科（発達関連）医師、担当看護師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士などで討議する場として、月 1 回実施することとした。これら



により、性腺機能や妊孕性についても、問題の把握および対応がより適切に行える体制が整備された。さらに、平成 28 年度には、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、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、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 100 人のうち、男性 1 人、女性 4 人を新たに拾い上げ、内分泌や婦人科専門医に紹介することが出来た。

#### ④生殖機能・妊孕性温存治療における地域連携の推進

生殖機能・妊孕性温存治療である精子・卵子の凍結保存を拡充させるために、地域連携を推進した。保存治療施設としては、初診時より当院で治療している患者では、吹田市内の生殖医療クリニックと連携し、造血細胞移植目的に紹介されてくる患者では事前に前医より施設紹介をした。何れも通常的地域連携システムを利用して患者紹介を行えた。結果は 2015 年 1 年間に保存の提案を行ったり希望があったりした患者 9 例（男 5 例、女 4 例）のうち 5 例（男 3 例、女 2 例）で保存が行えた。5 例は全て AYA 世代で、うち骨髄破壊的造血細胞移植予定者が 4 例、骨髄破壊的造血細胞移植予定者が 1 例であり、前者は AYA 世代の骨髄破壊的造血細胞移植予定者全例であった。

#### ⑤性腺機能・妊孕性温存を目指した院内診療科連携

性腺機能や妊孕性温存を目指した院内診

療科連携も行った。骨盤悪性腫瘍のため骨盤部への高線量放射線治療が予定されていた女子中学生患者において、当院小児外科・放射線腫瘍科と連携し、性腺機能・妊孕性の温存を目的として、骨盤腫瘍摘出時に卵巣の放射線照射野外への腹腔鏡下移動術・チタンクリップによるマーキングを併施した。

#### D. 考察

小児がん患者・経験者の妊孕性に関する診療介入としては、治療前・治療中の妊孕性温存治療と長期フォローアップの際の内分泌学的治療・妊孕性評価・相談が考えられる。治療前・治療中の妊孕性温存治療については、当院のように生殖医療専門医が不在であっても通常的地域連携で対応可能と考えられた。ただし、当院は都市部にあるために連携が容易であった側面はあるので、非都市部においてはより強力なネットワーク作りが必要と思われる。実際、岐阜県や滋賀県などたくさん地域でネットワーク作りが進んできている。また、今回当院が連携したのは民間の生殖医療施設であったが、精子・卵子の保存が長期間にわたることや患者の費用負担が高額であることを考えると、公的な保存施設が整備されることが望ましい。妊孕性温存のための院内診療科連携としては、今研究期間中には小児外科・放射線腫瘍科との連携があったが、今後も症例に応じて同じような連携を実施する必要がある。長期フォローアップ体制については、専門外来やカンファレンスの整備で内分泌や婦人科専門医との連携が促進出来た。本研究班でのコホート研究での結果など今後の新しい知見をフォロー体制に反映させていく必要

がある。

## **E. 結論**

小児がん患者・経験者の妊孕性に関する診療のため、治療前・治療中の妊孕性温存治療や長期フォローアップの体制整備を行った。

## **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**

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

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

「小児がん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】** 国立成育医療研究センターで長期フォローアップ中の10歳以上の小児がん女性長期生存者144名に対する予備的調査を行った。血液腫瘍疾患のおよそ半数が合併症なしであるのに対して、18歳以上の固形腫瘍、10歳以上の脳腫瘍長期生存者のほとんどが、何らかの合併症を有していた。性腺障害を有する割合は、固形腫瘍、脳腫瘍の方が、血液腫瘍よりも高かった。25歳以上の10例中5例が結婚しており、1例に挙児を認めた。疾患毎、あるいは、それぞれの病態に応じた長期フォローアップを行う必要がある事が明らかになった。次の調査では、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。また当センターの長期フォローアップ外来で使用している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。また、疾患によって、治療の影響は異なっていることが推察されているが、その実

態は明らかではない。

今回の研究では、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。

#### B. 研究方法

##### (1) 小児がん経験者の予備的調査

2014年12月から2015年11月までに国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の女性患者144名を対象に、

診療録を後方視的に解析した。

### (2) 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、内分泌晚期合併症について診療録を後方視的に解析した。

### (3) 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

### (1) 小児がん経験者の予備的調査

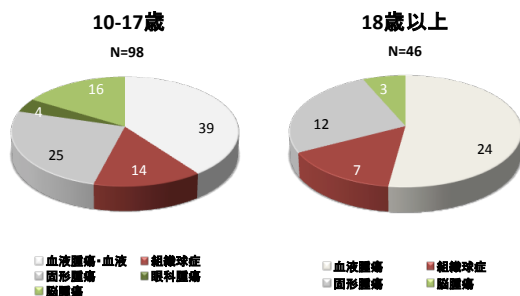


図1. 2014年12月から2015年11月までに、国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の小児がん女性患者の疾患分布

2014年12月から2015年11月までに、国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の小児がん女性患者は、144名である。そのうち18歳以上が46名(32%)を占めている。疾患は、図1に示すように、血液疾患および組織球症が多く、18歳以上のほぼ2/3を占める。これは、疾患の治療率が大きく影響していると考えられる。

妊孕性に大きく影響するアルキル化剤に関し

ては、血液疾患で用量は比較的少なく、固形腫瘍、脳腫瘍で10g/m<sup>2</sup>以上使用した症例が多い事がわかった。その頻度は、固形腫瘍患者では、37例中16例(43%)、脳腫瘍患者では、19例中8例(42%)であった。表1に各グループが過去に使用したレジメン毎のシクロフォスファミド用量を示す。超危険群以外のシクロフォスファミド用量は比較的少ない量であることが分かる。さらに、新しい治療ほどシクロフォスファミドの使用量が減っていることが分かる。

表1 白血病に対するシクロフォスファミド用量(レジメン別)

グループ名	レジメン	リスク	CY量
JACLS	ALL97	SR	0
		HR	4800
		ER	10200
	ALL02	SR	1500
		HR	7600
		ER	8200
TCCSG	L99	SR	2000
		HR	4000-5000
		HEX	3600-5600
	L95	SR	2000
		HR	4000
		KYCCSG	AL 96
HR	2400-8400		
AL 02	SR		0
	HR		2400

血液腫瘍疾患の女性長期生存者のおよそ半数が晚期合併症なしであるのに対して、18歳以上の固形腫瘍、10歳以上の脳腫瘍長期生存者のほとんどが、何らかの合併症を有している事が特徴的であった。しかも、固形腫瘍、脳腫瘍の場合、合併症の半数が身体合併症であり、その割合は血液疾患と比較して高い。性腺障害を有する割合も、固形腫瘍、脳腫瘍の方が、血液腫瘍よりも高い(図2)。これらは、大量化学療法、放射線療法およびエンドキサンに積算量に影響していると考えられた。

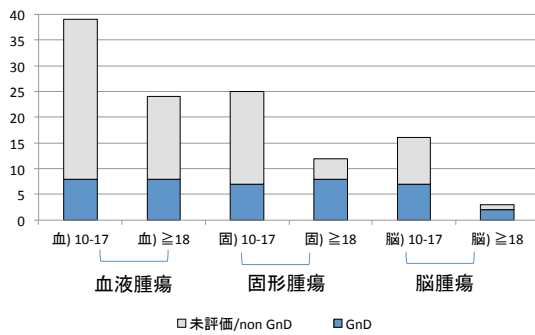
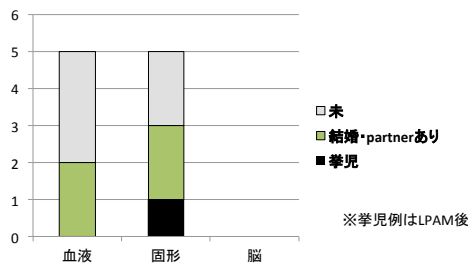


図2. 小児がん女性長期生存者の性腺障害の頻度

25歳以上で、婚姻の有無、妊娠出産の状況について調査した。対象10例中5例が結婚していた。5例中1例に挙児を認め、LPAMを含む大量化学療法を施行した固形腫瘍の長期生存者であった(図3)。



- 1) 固形の他の例はGnDないし身体合併症++
- 2) 血液の「未」例は、いずれも仕事をfull timeで行い、合併症もほとんどない  
最近では早発閉経を鑑みた卵巣保存の希望がでてくるようになった

図3. 小児がん女性長期生存者の婚姻・挙児情報

## (2) 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%)であった。

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。

これらの内分泌障害は、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(図4)。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年を越える長期のフォローアップの重要性が示唆された。

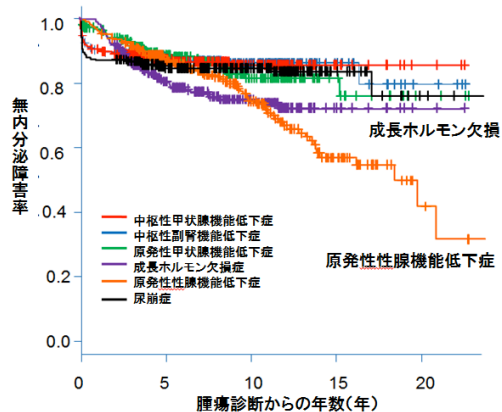


図4: 国立成育医療研究センターの小児がん経験者における無内分泌障害率

### (3) 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10g/m<sup>2</sup>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られた。

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。

## D. 考察

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2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。

表2：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

	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊孕性温存治療の臨床試験</li> <li>移植レジムの選択</li> <li>照射上の配慮</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>他の合併症の評価</li> </ul>	
思春期	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療と不妊リスクの説明</li> <li>卵巢凍結</li> <li>妊孕性温存治療の臨床試験</li> <li>移植レジムの選択</li> <li>照射上の配慮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存 vs 妊孕性</li> <li>認知機能 vs 妊孕性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本人への情報提供・理解の確認</li> <li>卵巢凍結・(不)妊孕性評価</li> <li>不妊リスク・不妊の受容</li> <li>本人の決断の受容</li> </ul>	(理解不足)
成人			<ul style="list-style-type: none"> <li>心理的支援</li> <li>人生設計</li> <li>代替手段の情報</li> </ul>	(成人後まで問題未消化の場合)

## E. 健康危険情報

なし

## F. 学会発表・論文発表

- 1) 清谷知賀子, 松本公一 [長期予後と成人後の医学的問題] 小児がん 日本医師会雑誌 143 巻 10 号 2130-2134
- 2) 松本公一 AYA 世代、小児がんに対する対策 小児・思春期・若年成人がん医療の課題 腫瘍内科 16 巻 5 号 445-449, 2015
- 3) 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

## G. 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

「がん治療病院と生殖医療機関の連携」

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。具体的には、小児がん患者の妊孕性温存からサバイバーの妊娠・出産に至るまで必要な情報提供を行うこと、これらの問題に対応可能な生殖医療機関とがん診療病院との間にネットワークを形成し患者との橋渡しを行うことで CCS 側のニーズに即した生殖医療サービスを提供すること、CCS の性腺機能や妊孕性に関する evidence を形成するためのコホート研究を行うことを目標としている。最終的には CCS の妊孕性に関するエビデンスに基づき、がんの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、がんの治療後に挙児を希望する際には適切な生殖医療の介入ができるようなシステム構築を目標とする。

分担研究者として我々は、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思春期・若年成人の妊孕性確保のための実地臨床上の施設内研究体制整備、相談窓口の開設支援、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について、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おこなった。③若年がん患者の患者会（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。

**A. 研究目的**

- ①CCS の妊孕性や妊娠・出産の問題に関するニーズを把握し、ニーズに即して必要な情報提供および相談・受診が可能ながんー生殖ネットワークを構築する。
- 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アンケート調査により把握する。

**B. 研究方法**

- ①平成 26 年度から院内の診療体制を構築し、相談窓口の開設準備をおこなった。平成 28 年度からは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

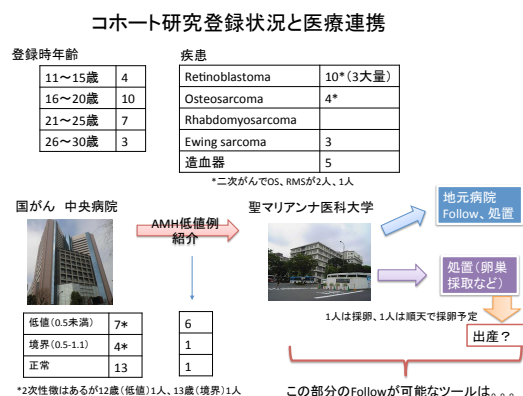
①平成26年度は院内の診療体制を構築し、相談窓口の開設準備をおこなった。相談窓口に関しては、当センターの患者相談支援センター長（分担研究者）と協働して、国立がん研究センター患者相談支援センター内に相談員を2名選定した。この2名には、患者からの相談内容を十分に把握し、適切な生殖医療機関に紹介できるように、乳がん患者など成人を対象にすでがん罹患者の生殖医療を実施している聖マリアンナ大学付属病院での研修を実施した。また、相談時の対応アルゴリズム作成にむけて、小児がん診療

医と定期的にカンファレンスを設けることとした。

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。



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？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」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、患者さんたちが挙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挙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、挙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が)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

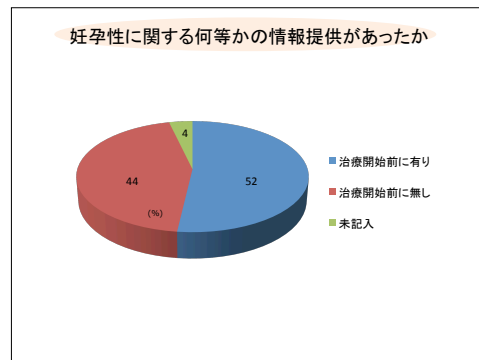
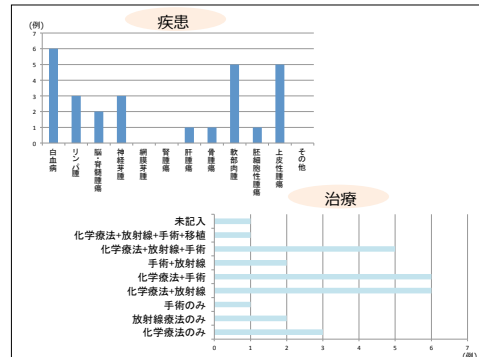
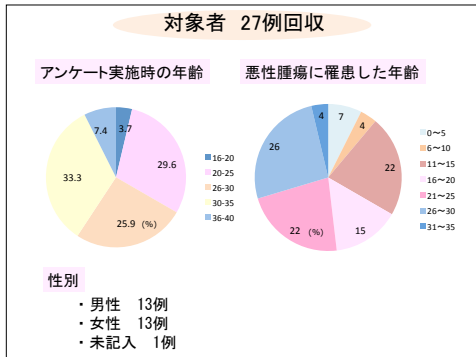
⑪で「パートナーがいらない」と答えた方にお尋ねします。

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。

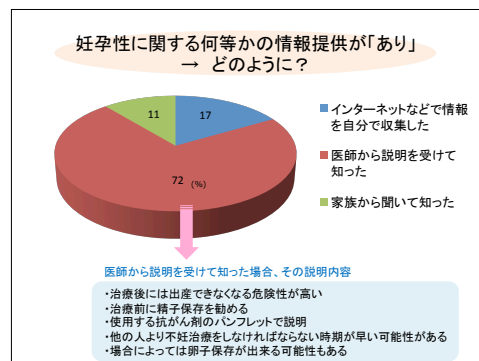
## 添付資料 2



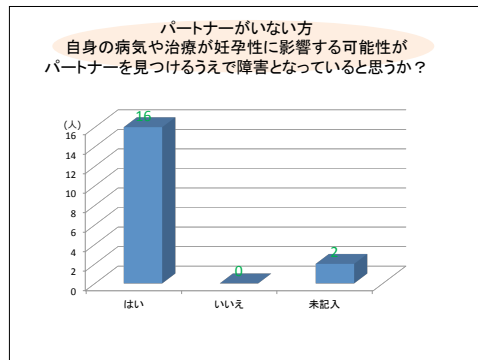
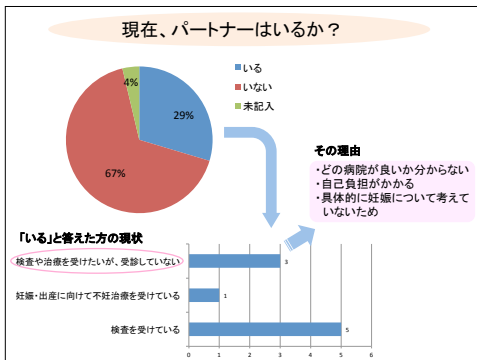
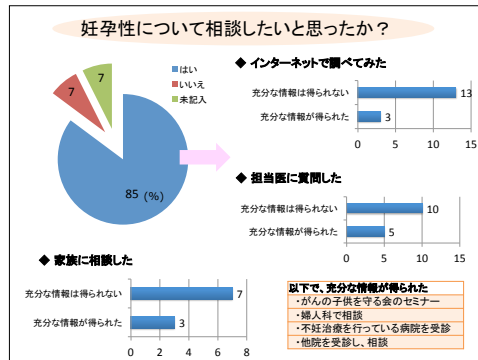
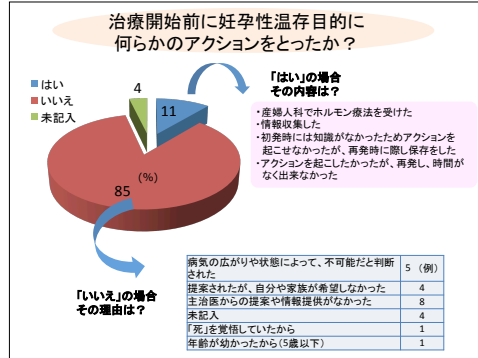
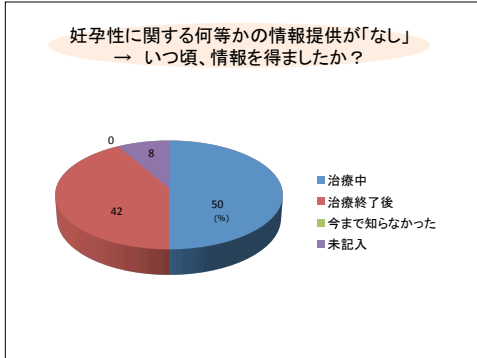
### 情報提供が「なし」の方

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



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る妊孕性のエビデンスと  
生殖医療ネットワーク構築に関する研究  
総合研究報告書

「妊孕性に関するコホート研究の方法論的検討」

研究分担者 大庭真梨 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学 助教

**研究要旨**

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

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

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

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

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

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

**C. 研究結果**

## 平成 26 年度の結果

### 文献検索の結果

#### 研究の属性、デザイン

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

#### 調査方法・内容

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

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

#### 解析手法

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

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

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

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

#### 結果の概要

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

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

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

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

## 平成 27 年度の結果

本コホート研究の研究計画書を完成した。調査方法は先行研究と同様、治療歴

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

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

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

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

## 平成 28 年度の結果

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

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

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

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

ホルモン値はばらつきが大きく、アル

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

## D. 考察

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

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

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

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

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

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

## **E. 結論**

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

## **F. 健康危険情報**

(総括研究報告書にまとめて記入)

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 学会発表**

なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと

生殖医療ネットワーク構築に関する研究

総合研究報告書

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

分担研究者 瀧本哲也 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター

データ管理部 小児がん登録室長

研究協力者 大庭真梨 東邦大学医学部 社会医学講座医療統計学分野 助教

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

45歳未満の女性を対象として、卵巣機能と

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

年齢等によって正常範囲が複雑に変化

する内分泌学的異常については専門医である研究代表者に確認した。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### 1. CRF 作成支援

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

### 2. 集計結果

2016年11月30日の時点で参加施設数は

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

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

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

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

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

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

#### D. 考察

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

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

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

もちろん本研究は症例数も多くなく、ま

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

該当なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

該当なし

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  
総合研究報告書

「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**

がん患者の妊孕性温存に関する支援には心理社会的な側面が含まれ、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によって提供されることが期待される。本研究では、がん治療医による妊孕性温存に関する支援の実態やがん患者の心配事やニーズについての実態調査を行った。その上で、コメディカルによる心理社会的な相談支援の方法について検討し、研修会の開催および効果検討を実施した。その結果、妊孕性温存に関する話し合いについてがん治療医に問う調査では、妊孕性に関する話し合いが必ずしもすべての患者に実施されていないことが明らかになった。医師の負担を軽減させるためにも、他の職種の医療者が心理社会的な支援をする必要があることが示唆された。また、国立がん研究センター中央病院相談支援センターに開設した「がんと妊娠・出産の窓口」において相談のあったケースを分析した結果、患者はがん・生殖医療に関する一般的知識、専門的な相談ができる施設の紹介、助成金に関する情報や、医師や家族とのコミュニケーションの取り方に関するニーズがあることが示された。最後に、がん専門相談員向け研修会の効果検討においては、研修会後に自信および知識の点数が有意に高かったことが示された。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。

**A. 研究目的**

がん治療による妊孕性の低下は、将来挙児を希望する若年がん患者においては重大な問題の一つである。がん治療開始前の妊孕性温存を目的とした治療方法の検討が必要とされる。

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ガイドラインを発表し、がん治療を始める前に生殖機能に及ぼす影響や妊孕性温存方法についての情報提供を推奨して



いる。2013年の改訂版では、支援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)。本研究では、がん治療医による妊孕性温存に関する支援の実態やがん患者の妊孕性温存に関する心配事やニーズについて実態調査を行った。その上で、コメディカルによる心理社会的な相談支援の方法について検討し、研修会の実施および効果検討を実施した。具体的には次の通りである。はじめに、がん治療に携わる医師に対して妊孕性温存に関する話し合いの実態調査を行った。次に、国立がん研究センター中央病院相談支援センターに「がんと妊娠および出産の相談窓口」を開設し、相談内容について検討した。最後に、研究の成果や窓口で培ったノウハウ、専門家からの意見を反映して、がん専門相談員向け研修会を開催し、その効果検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 医師に対するアンケート調査

インターネット調査機関に登録する医師を対象に調査協力を求めた。適格基準として、がん診療を専門とする医師とした。調査項目は①診療場面での姿勢(6項目)、②考え方(20項目)、③診療の妨げとなる障害(11項目)であった。

### 2. 相談窓口での相談内容

2015年3月から2017年2月の間において国立がん研究センター中央病院支援相談センターにがん患者の妊孕性に関する相談をした者を対象とし、相談者、相

談者とがん患者との関係、がん患者の背景や治療内容、相談内容などについて相談記録をもとに情報収集を行った。

### 3. がん専門相談員向け研修会の効果検討

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とする研修会を開催し、その前後にて質問紙調査を行った。

### 4. 倫理面への配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会にて承認を得て実施した。また、医療者を対象とする調査については当委員会から申請不要との回答を得て実施した。

## C. 研究結果

### 1. 医師に対するアンケート調査

調査対象者は180名(平均年齢 $48.5 \pm 9.1$ 歳、男性163名、女性17名)の医師であった。妊孕性に関する話し合いをいつもあるいは時々すると答えた医師は全体の42.7%であった。また、23%が生殖医療の専門施設に紹介していると答えた。ロジスティック回帰分析により話し合いに関連する要因を検討した結果、「医師は妊孕性温存に関する話し合いを患者にする責任がある」( $OR=2.04$ ,  $95\%CI$  1.14-3.36,  $p<.05$ )、「病気の進行が速く、早急に治療を開始する必要があるときは、妊孕性の問題について話すべきでない」( $OR=1.84$ ,  $95\%CI$  1.09-3.10,  $p<.05$ )との関連が示された。

### 2. 相談窓口での相談内容

調査対象者は46名であった。対象者の

27名(59%)は患者本人であり、その他は患者の母親(8名, 17%)、患者と家族(6組, 13%)、パートナー(4名, 9%)、医療者(1名, 2%)であった。患者の個人属性については、男性が22%、女性が78%であり、年齢は30代が54%と最も高かった。婚姻状況については、未婚が52%、既婚が39%、不明が9%であった。がん種は乳がん(20%)が最も多く、次に子宮頸がん(17%)、卵巣がん(15%)、白血病(9%)と続いた。

相談内容について内容分析を実施したところ、4カテゴリー、15サブカテゴリーが抽出された。カテゴリーは、「妊孕性の専門施設」、「妊孕性に関する情報」、「社会的資源」、「コミュニケーション」が抽出された。

### 3. がん専門相談員向け研修会の効果検討

がん専門相談員向け妊孕性相談研修会に参加した者のうち適格基準を満たした者は、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( $t=-12.8, p<.01$ )および知識の点数( $t=-13.2, p<.01$ )が有意に高かった。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、本邦における若年がん患者に対する妊孕性温存についての支援がどの程度おこなわれているか、またどのようなニーズがあるかについて明らかにした上で、その研究結果をいかして、がん専門相談員向けの相談支援研修会を実施した。

妊孕性温存に関する話し合いについて

医師に問う調査を実施したところ、妊孕性に関する話し合いが必ずしもすべての患者に実施されていないことが明らかになった。また本調査の結果により、話し合いを行う医師のほうが、病気の進行が速く治療を急ぐ患者に対して妊孕性に関する話し合いを行うべきではないと考えることから、一部の患者に対して話すことにためらいを感じていることが示唆された。医師の負担を軽減させるためにも、看護師やソーシャルワーカー、心理士による心理社会的な支援が必要であると考えられる。

次に、「がんと妊娠・出産の窓口」に相談のあったケースを分析した結果、患者はがん・生殖医療に関する一般的知識やがん患者専用の妊孕性温存について相談できる施設に関する情報を求めている。他にも、助成金に関する情報や、医師や家族とのコミュニケーションに困難をもつ患者がいることが示された。

最後に、がん専門相談員向け研修会については、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

本研究により、若年がん患者の妊孕性温存に関する支援の必要性が明らかになった。また、がん患者の妊孕性温存に関する悩みやニーズを明らかにした上で、

その研究結果をいかして、がん専門相談員向け研修会を開催し、その効果を示すことができた。がん患者の妊孕性温存に関する支援や情報提供を行う上で、がん専門相談員が正しい知識を身につけ、適切な施設やリソースを紹介することが今後も重要であると考えられる。

## 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、清水千佳子、河本博、三善陽子. がん診療に携わる医師の妊孕性温存に関する話し合いの実態調査 第 28 回日本サイコオンコロジー学会学術集会 広島 2015
- 2) 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
- 3) 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

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
岡本直樹, 鈴木 直	Oncofertility: がん治療と生殖医療	吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	36-38
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
Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K.	Problems during the Long-term follow-up after surgery for pediatric solid malignancies.	Eur J Pediatr Surg.	25(1)	123-7	2015
三善陽子	小児がん患者、家族に語る生殖のこと 小児科医から.	日本不妊カウンセリング学会誌.	13(1)	17-20	2014
洞下由記, 鈴木直	卵巣組織凍結・移植-新しい妊孕性温存療法	医学のあゆみ	249(1)	123-129	2014

河村和弘, 杉下陽堂, 鈴木直	未受精卵子凍結保存の現状	臨床婦人科産科	68(8)	812-816	2014
高江正道, 鈴木直	がん患者に対する生殖医療の現状と課題	保健の科学	56(9)	99-608	2014
吉岡伸人, 鈴木直	わが国におけるがん・生殖医療の現状と展望	産科と婦人科	81(10)	1169-1174	2014
西島千絵, 鈴木直	Oncofertility (がん・生殖医療)	産婦人科の実際 臨時増刊号	63(11)	1471-1480	2014
Shimizu C.	Breast cancer in young women: its biological and clinical uniqueness and needs of comprehensive care.	Breast Cancer	21	641-642	2014
北野敦子, 清水千佳子	乳癌患者におけるサバイバーシップの問題とその支援	乳癌の臨床	29	469-480	2014
清水千佳子	若年乳癌患者の妊孕性に関する支援	Cancer Board 乳癌	73	72-75	2014
清谷知賀子, 松本公一	[長期予後と成人後の医学的問題]小児がん	日本医師会雑誌	143(10)	2130-2134	2015
三善陽子	がん治療における妊孕性温存の最前線 小児がんと妊孕性温存	医学のあゆみ	253(4)	299-302	2015
三善陽子	トピックス 小児がん患者の性腺機能と妊孕性温存.	日本生殖内分泌学会雑誌	20	63-64	2015

Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K.	Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency.	Hum Reprod	30	608-615	2015
Suzuki N.	Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or in vitro activated technology.	Hum Reprod	30	2461-2462	2015
高江正道, 鈴木直	がん・生殖医療連携体制の国内外の動向	産婦人科の実際	64(8)	985-990	2015
鈴木直	卵巣組織凍結・移植の安全性と有効性について—エジンバラ・セレクション・クライテリア	産婦人科の進歩	67(3)	317-320	2015
吉岡伸人, 鈴木直	がん治療と妊孕性温存療法	BIO Clinica	30(10)	963-967	2015
岩端秀之, 鈴木直	腫瘍・生殖医学：胚凍結・卵子凍結・卵巣凍結の適応と注意点	臨床婦人科産科	69(9)	890-894	2015
Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H.	Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients.	Hum Reprod	30	2853-2858	2015
慎武, 宮田あかね, 新井学, 岡田弘	がんサバイバーの妊孕性「精巣腫瘍患者の妊孕性」	癌と化学療法	42(3)	267-271	2015
岡田弘, 慎武, 新井学	治療における妊孕性温存の最前線「妊孕性温存の最前線（男性がん）」	医学のあゆみ	253(4)	283-288	2015
北野敦子, 清水千佳子	乳がん患者における医療連携の現状と問題点	産婦人科の実際	64(8)	1009-1013	2015

清水千佳子	化学療法・腫瘍内科の現状 抗がん剤の晩期毒性不妊とその対策	医学のあゆみ	254(9)	673-676	2015
清水千佳子	乳癌治療後の妊娠・出産	日本医事新報	4749	59-60	2015
清水千佳子	乳癌患者と生殖医療－「診療の手引き」の作成	癌と化学療法	42	2441-2443	2015
松本 公一	AYA世代、小児がんに対する対策3)小児・思春期・若年成人がん医療の課題	腫瘍内科	16(5)	445-449	2015
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、大藪恵一	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、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, 大藪恵一	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, 大藪恵一	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, 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	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-小児固形腫瘍の寛解後	小児内科	48(10)	1575-1579	2016