

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

本邦におけるがん領域における妊孕性温存療法の均てん化に関する調査研究  
—日本癌治療学会の小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版の  
性腺リスク分類に掲載されていない、妊孕性温存療法の適応疾患に関する研究

小野 政徳 金沢大学附属病院 講師

英国の生理学者 Edwards 博士と産婦人科医 Steptoe 博士により世界初の体外受精児である Louise Joy Brown が 1978 年に誕生した。それまでの地道な生物学と不妊治療の積み重ねから開発されたこの体外受精・胚移植の技術は、革新的な不妊症の治療として導入され、全世界に普及していった。その後胚凍結並びに卵巣組織凍結の技術改良があり、若年ホジキンリンパ腫 IV 期患者に対する卵巣組織凍結・移植による自然妊娠・分娩が 2004 年にベルギーの Donnez 博士らによって報告された。さらに 2006 年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) からがん患者に対する妊孕性温存に関する推奨が出されて以来、世界各国で若年がん患者に対する妊孕性温存の必要性が認識されると共に、がん・生殖医療が発展してきた。国際的には、米国の Oncofertility Consortium、欧州の FertiPROTEKT、国際妊孕性温存学会 (ISFP) そしてアジア妊孕性温存学会 (ASFP) が設立され、現在に至っている。本邦においても、本領域における本邦初の学術団体である日本がん・生殖医療学会 (JSFP) が 2012 年 11 月に設立され、JSFP は厚生労働省科学研究の研究班と協働してがん・生殖医療の地域連携ネットワークを全国に展開してきた。また、日本癌治療学会が「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年度版」(以下、本ガイドライン) を刊行し、がん疾患に対する妊孕性温存療法に対する取扱いを示した。特記すべき事項として、本ガイドラインはがんに対する妊孕性温存に関する臨床的疑問に対する推奨を示す世界初のガイドラインである。そして、がん治療医と生殖医療医の連携と看護師、薬剤師、心理士などの医療従事者による本領域への参画の必要性が明記され、妊孕性温存療法に対する適応が示されたことが挙げられる。

しかし一方で、本ガイドラインに記載されていないがん疾患と治療法、並びに非がん疾患と治療法に対する妊孕性温存療法の取扱いが定まっておらず、現場のヘルスケアプロバイダー(医師、看護師、臨床心理士、薬剤師、ソーシャルワーカー等)と患者双方が妊孕性温存に関する情報を個別に収集する必要があった。このような背景と妊孕性温存の技術的進歩によって、小児、思春期・若年がん患者のみならず非がん疾患等においても妊孕性喪失リスクがある患者に対して妊孕性温存療法を検討し、情報提供するニーズが高まっている。また、海外では実際に妊孕性温存療法を施行した患者の約 1 割が非がん疾患であったことが報告されている。ヘルスケアプロバイダーが非がん疾患等の患者の妊孕性温存に関する潜在的な必要性を認識することは、患者に適切なカウンセリングと情報に基づいた意思決定のための機会を提供することにつながるため、極めて重要である。

そこで今回、日本がん・生殖医療学会と協働で各領域の専門家より意見を募り文献的考察および海外ガイドライン等を交えて、本ガイドラインに掲載されていないがん等の患者に対する妊孕性温存適応疾患を検討した。なお、令和 3 年(2021 年)3 月に厚生労働省健康局がん・疾病対策課 古元重和課長に資料を提出し、国への提言を行なった。

## 研究分担者

大須賀 穰 (東京大学 大学院医学系研究科 産婦人科学)  
高井 泰 (埼玉医科大学 総合医療センター 産婦人科学)  
古井辰郎 (岐阜大学大学院医学系研究科 産科婦人科学)  
鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産婦人科学)

## 研究協力者

神田 善伸 (自治医科大学 内科学講座血液学部門)  
清水 千佳子 (国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科)  
原田 美由紀 (東京大学 大学院医学系研究科 産婦人科学)  
森重 健一郎 (岐阜大学大学院医学系研究科 産科婦人科学)  
川井 章 (国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科)  
杉山 一彦 (広島大学病院がん化学療法科)  
土田 優美 (東京大学 大学院医学系研究科 産婦人科学)  
中山 ロバート (慶應義塾大学医学部 整形外科)  
西山 博之 (筑波大学医学医療系臨床医学域腎泌尿器外科)  
藤井 伸治 (岡山大学大学病院 輸血部)  
藤尾 圭志 (東京大学 大学院医学系研究科 生体防御腫瘍内科学)  
朴 成和 (国立がん研究センター中央病院消化管内科)  
松本 公一 (国立成育医療研究センター 小児がんセンター)  
宮地 充 (京都府立医科大学 小児科学)  
村島 温子 (国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

### A. 研究目的

近年、本邦では自治体等による小児、思春期・若年がん患者に対する妊孕性温存療法に対する公的助成金制度が構築され、日本癌治療学会の「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版」(以下、本ガイドライン)の性腺毒性のリスク分類に掲載されている疾患のがん患者に対する妊孕性温存が普及されつつある。

一方、乳がんに対するホルモン療法の様に性腺毒性を伴わないが治療期間が長いため患者の加齢と共に卵巣機能低下する場合や、再生不良性貧血や自己免疫疾患等の非がん疾患に対して性腺毒性を有する治療が行われる場合が少なくない。そのため、本ガイドラインに掲載されていない治療開始前に妊孕性温存を考慮すべきがん疾患や非がん

疾患の患者には助成が行き届かず、これら患者は妊孕性温存の機会を損失している。

本邦では 2021 年 4 月に開始した国の研究事業の一環として、すべての患者に均等な機会を与える目標達成には、本ガイドラインの性腺毒性のリスク分類に掲載されていない妊孕性温存療法の適応疾患および治療について提示することが必要となった。そこで、本ガイドラインに掲載されていないがん等の患者に対する妊孕性温存適応疾患を提示することを目的に研究を進めた。

### B. 研究方法

日本がん・生殖医療学会と協働で、各領域の専門家である先述の研究協力者より意見を募り、文献的考察および海外ガイドライン等を交えて、本ガ

イドラインに掲載されていないがん等の患者に対する妊孕性温存適応疾患および治療法を提示した。

#### 倫理面への配慮

本研究は本ガイドラインに掲載されていないがん等の患者に対する妊孕性温存適応疾患および治療法を提示することを目的としており、個人情報、試料およびその他の個人に関する調査は含まれていない。また、本報告書に関連して開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

### C. 研究結果

#### 1. 乳腺

##### ◆ 乳がん

- ▶ ホルモン療法（標準治療は5-10年間）
- ▶ 分子標的療法（ペルツズマブ、トラスツズマブ）（1年間の投与が標準）

上記治療は性腺毒性を伴わないが治療期間が長い  
ため、患者の加齢による卵巣機能低下が問題となる  
薬物療法を記す。なお、分子標的療法は、ホルモ  
ン療法に比べて短期間であるが、加齢による妊孕  
性低下を伴う特に40歳台の患者にとっては妊孕  
性に関して大きな影響を与える1年となる。

#### 2. 泌尿器

##### ◆ 膀胱癌

若年性膀胱癌で、膀胱全摘および化学療法が必要  
な場合は、膀胱全摘で射精不能となり、将来的に  
精巣内精子採取術（TESE）が必要になる。また化学  
療法をうける場合には、治療前のTESEが推奨され  
る。

#### 3. 小児<sup>1</sup>

##### 1) 小児（造血幹細胞移植が実施されうる非がん 疾患）

##### ◆ 再生不良性貧血

日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライ  
ン 再生不良性貧血（小児）第3版, <https://ww>

[w.jshct.com/uploads/files/guideline/02\\_05\\_aa  
\\_ped03.pdf](https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/02_05_aa_ped03.pdf), (参照 2021-02-28) .

##### ◆ 遺伝性骨髄不全症候群（ファンconi貧血、ダ イヤモンド・ブラックファン貧血、先天性角 化不全症）

日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライ  
ン 遺伝性骨髄不全症候群 第2版, [https://www.  
jshct.com/uploads/files/guideline/02\\_09\\_bone  
marrow\\_failure02.pdf](https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/02_09_bone_marrow_failure02.pdf), (参照 2021-02-28) .

##### ◆ 原発性免疫不全症候群

日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライ  
ン 原発性免疫不全症, [https://www.jshct.com/  
uploads/files/guideline/02\\_08\\_pidj.pdf](https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/02_08_pidj.pdf), (参照  
2021-02-28) .

##### ◆ 先天代謝異常症

日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライ  
ン 先天代謝異常症 第2版, [https://www.jshct.  
com/uploads/files/guideline/02\\_07\\_imd02.pdf](https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/02_07_imd02.pdf),  
(参照 2021-02-28) .

##### ◆ サラセミア

小児慢性特定疾病情報センター. 血液疾患大分  
類: 遺伝性溶血性貧血 サラセミア, [https://www.  
shouman.jp/disease/details/09\\_08\\_015/](https://www.shouman.jp/disease/details/09_08_015/), (参照  
2021-02-28) .

##### ◆ 鎌状赤血球症

小児慢性特定疾病情報センター. 血液疾患大分  
類: 遺伝性溶血性貧血 鎌状赤血球症, [https://ww  
w.shouman.jp/disease/details/09\\_08\\_013/](https://www.shouman.jp/disease/details/09_08_013/), (参  
照 2021-02-28) .

##### ◆ 慢性活動性EBウイルス感染症

小児慢性特定疾病情報センター. 免疫疾患大分  
類: 慢性活動性EBウイルス感染症 [https://www.s  
houman.jp/disease/details/10\\_09\\_053/](https://www.shouman.jp/disease/details/10_09_053/), (参照  
2021-02-28) .

日本小児感染症学会監修. 慢性活動性EBウイル  
ス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン, [ht  
tp://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline\\_E  
B\\_virus.pdf](http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf), (参照 2021-02-28) .

◆ ランゲルハンス細胞組織球症

小児慢性特定疾病情報センター．悪性新生物大分類：組織球症 ランゲルハンス細胞組織球症，[http://www.shouman.jp/disease/details/01\\_04\\_024/](http://www.shouman.jp/disease/details/01_04_024/)，（参照 2021-02-28）．

◆ 血球貪食性リンパ組織球症

小児慢性特定疾病情報センター．悪性新生物大分類：組織球症 血球貪食性リンパ組織球症，[http://www.shouman.jp/disease/details/01\\_04\\_025/](http://www.shouman.jp/disease/details/01_04_025/)，（参照 2021-02-28）．

小児の造血幹細胞移植においては、前処置による妊孕性への影響が大きく、妊孕性温存療法が考慮される<sup>2</sup>。妊孕性に与える影響は、行われる前処置により異なり、ブスルファンあるいは放射線全身照射を用いる前処置では妊孕性に与える影響が大きい<sup>3</sup>。近年、骨髄非破壊的前処置が行われることがあり、その場合、妊孕性に与える影響が従来の骨髄破壊的前処置と比べて軽度である可能性がある<sup>4</sup>。但しこの場合もブスルファンを用いた場合には妊孕性に与える影響が大きく注意喚起が必要である。なお、造血幹細胞移植が実施されうる小児疾患の内、遺伝性疾患の妊孕性温存に際しては、倫理的観点からの検討が必要である。

2) 小児（アルキル化剤が投与されうる非がん疾患）

◆ 全身性エリテマトーデス

小児慢性特定疾病情報センター．膠原病大分類：膠原病疾患 全身性エリテマトーデス，[https://www.shouman.jp/disease/details/06\\_01\\_002/](https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_002/)，（参照 2021-02-28）．

◆ ループス腎炎

小児慢性特定疾病情報センター．慢性腎疾患大分類：慢性糸球体腎炎 ループス腎炎，[https://www.shouman.jp/disease/details/02\\_02\\_014/](https://www.shouman.jp/disease/details/02_02_014/)，（参照 2021-02-28）．

◆ 若年性特発性関節炎

小児慢性特定疾病情報センター．膠原病大分類：

膠原病疾患 若年性特発性関節炎，[https://www.shouman.jp/disease/details/06\\_01\\_001/](https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_001/)，（参照 2021-02-28）．

◆ 皮膚筋炎

小児慢性特定疾病情報センター．膠原病大分類：膠原病疾患 皮膚筋炎，[https://www.shouman.jp/disease/details/06\\_01\\_003/](https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_003/)，（参照 2021-02-28）．

◆ シェーグレン症候群

小児慢性特定疾病情報センター．膠原病大分類：膠原病疾患 シェーグレン症候群，[https://www.shouman.jp/disease/details/06\\_01\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_004/)，（参照 2021-02-28）．

◆ ネフローゼ症候群

日本小児腎臓病学会編．小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013，[http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/Nephrosis/CPGs\\_INSC.pdf/](http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/Nephrosis/CPGs_INSC.pdf/)，（参照 2021-02-28）．

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班編．エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017，<https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence-02-Nephrotic-syndrome.pdf>，（参照 2021-02-28）．

◆ 血管炎症候群

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班．血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版），

[https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017\\_isobe\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf)，（参照 2021-02-28）

アルキル化剤が使用されうる小児良性疾患としては、自己免疫疾患が挙げられる。自己免疫疾患においては、近年、生物学的製剤が使用されるようになり、アルキル化剤（シクロホスファミド）の使用は減少しつつあるが、その治療にシクロホスファミドが使用される場合、妊孕性への影響が生じうる。米国や欧州のガイドラインでは、思春期後の男性では精子凍結保存が推奨されており、思春

期後の女性では GnRH アゴニストによる妊孕性温存療法が記載されている。また、生殖補助医療技術による妊孕性温存療法を行う場合、その手技により、これらの疾患の病勢が増悪することがないように、病勢の安定している時期以外の実施は避けることが推奨されている。高エストロゲン状態を誘発する卵巣刺激法についても、疾患の病勢の増悪の懸念があり、配慮が必要である。抗リン脂質抗体陽性の場合、アスピリン内服や抗凝固療法の併用についても考慮することが記載されている<sup>5,6</sup>。思春期前の小児において、シクロホスファミド投与量に応じて、疾患の病勢が落ち着いている時期に妊孕性温存療法の実施は考慮されるが、思春期前の小児の自己免疫疾患における妊孕性温存療法の検討は乏しい。生物学的製剤の導入により、シクロホスファミド投与量は減少しており、妊孕性温存療法の適応について、慎重に判断されるべきである。

#### 4. 造血器（若年成人）

- ◆ 骨髄異形成症候群
- ◆ 骨髄増殖性腫瘍
- ◆ 慢性リンパ性白血病
- ◆ 原発性マクログロブリン血症
- ◆ 形質細胞腫瘍（アミロイドーシス、POEMS 症候群）
- ◆ 血球貪食症候群
- ◆ 慢性活動性 EB ウイルス感染症
- ◆ 組織球性および樹状細胞性腫瘍
- ◆ 免疫不全関連リンパ増殖性腫瘍

化学療法並びに造血幹細胞移植を実施する可能性のあるがん疾患を上記に示した。これらの疾患に対する初期治療はいずれも化学療法であるが、難治例に対しては造血幹細胞移植が実施される。これらの疾患の治療方針に関しては、日本血液学会・造血器腫瘍診療ガイドライン(2018年版補訂版)、日本造血細胞移植学会・造血細胞移植ガイドライン（いずれも学会のHPで公開 <https://www.jshc>

[t.com/modules/guideline/index.php?content\\_id=1](https://www.jshc.com/modules/guideline/index.php?content_id=1))で見ることができる。

これらの疾患に対する化学療法の多くは性腺障害の低リスク治療として位置付けられているが、アルキル化剤を含むレジメンも多く注意を要する。

#### 5. 骨軟部

##### ◆ 骨巨細胞腫（中間悪性）<sup>7-9</sup>

近年、中間悪性に分類される骨巨細胞腫に対するデノスマブ療法の有効性が確立している。小児・AYA 世代の切除不能骨巨細胞腫患者に対して、継続的にデノスマブ療法を行うことがあり、妊孕性に与える影響が問題となっている。

##### ◆ デスマイド（中間悪性）

ガイドライン：腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン 2019 年版

[https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl\\_pdf/G0001130/4/desmoid.pdf](https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001130/4/desmoid.pdf)

中間悪性軟部腫瘍に分類されるデスマイド（デスマイド型線維腫症）において、腫瘍の増大や疼痛など治療を要する症状が出現した場合、メソトレキセート-ビンブラスチン(MTX-VBL)療法や分子標的薬であるパゾパニブなどの抗腫瘍薬剤が実臨床において使用される場面が増えており（保険適用外）、妊孕性に与える影響が問題となっている。

##### ◆ 悪性末梢神経鞘腫瘍（通常型、低分化型）

#### 6. 脳

##### ◆ 中枢神経系悪性リンパ腫

脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版 <https://www.jsn-o.com/guideline3/index1.html>

代表的脳腫瘍で発症年齢が比較的若く、ゴナドトロピン分泌不全が問題となる疾患であるが、妊孕性温存療法が必要となることは稀である。

#### 7. 消化器

##### ◆ 炎症性腸疾患 炎症性腸疾患 (IBD)

診療ガイドライン 2020 日本消化器病学会（編）

## 8. 膠原病等の疾患（若年成人）

### ◆ 全身性エリテマトーデス

ガイドライン：全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班 [https://www.ryumachi-jp.com/kaiin/pdf/guideline\\_sle.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/kaiin/pdf/guideline_sle.pdf)

全身性エリテマトーデスに伴う重要臓器障害に対しては長年シクロホスファミドが使用されてきた。腎炎など一部の臓器障害においては、他の免疫抑制剤の有効性が確立しつつあるものの、神経精神ループスなど一部の臓器障害においては現在もシクロホスファミドが第一選択となっている。上記で述べた臓器障害以外にも、良質なエビデンスはないものの、肺胞出血や血栓性微小血管症（TMA）などでもステロイドに加えてシクロホスファミドが使用されることが多い。多くの臓器障害において、シクロホスファミドの投与プロトコルとして確立したものはなく、個々の患者の病態や合併症、治療反応性などに応じて投与量や投与回数調節されていることが多い。アルキル化剤を含めた治療を実施することが代表的な臓器障害として下記が挙げられる。

### ◆ 多発性筋炎・皮膚筋炎<sup>10</sup>

ガイドライン：多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（2020年暫定版）厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班 <http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf>

多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対しては、ステロイドに免疫抑制剤（シクロスポリン、もしくは、タクロリムス、アザチオプリン、シクロホスファミド）を併用する。抗MDA5抗体陽性の皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に関しては、発症早期からステロイドにシクロホスファミド、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリンもしくはタクロリムス）の3剤での治療を行う<sup>10</sup>。多発性筋炎・皮膚

筋炎に伴う皮膚症状や筋症状に対してアルキル化剤が使用される頻度は少ないが、間質性肺炎ではシクロホスファミドを使用する場合も多い。

### ◆ 強皮症<sup>11</sup>

全身性强皮症・限局性强皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業

<http://derma.w3.kanazawa-u.ac.jp/SSc/pamphret/pdf/guidelines2.pdf>

間質性肺炎が進行性の場合や進行が予測される場合には、シクロホスファミド（経口投与もしくは間欠大量静注療法）もしくはミコフェノール酸モフェチルによる治療が行われる。中等量以下のステロイドの併用する場合もある。強皮症では、皮膚硬化に加えて、間質性肺炎や肺高血圧、消化管病変などの臓器障害を合併することがあり、間質性肺炎ではシクロホスファミドによる治療を行う場合もある。最近ではミコフェノール酸モフェチルの有効性も報告されており、ミコフェノール酸モフェチルが選択されることも増えている。シクロホスファミドは、強皮症の皮膚硬化に対する有効性も報告されており、ガイドライン上「治療の選択肢の1つ」と記載されているものの、実臨床で皮膚硬化に対して使用されることは少ない。

### ◆ 血管炎症候群<sup>12</sup>

ガイドライン：血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 [https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017\\_isobe\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf)

血管炎の種類および罹患臓器や重症度に応じて、ステロイドや免疫抑制剤（シクロホスファミド、メトトレキサート、アザチオプリンなど）もしくは生物学的製剤（リツキシマブ、トシリズマブなど）を併用する。シクロホスファミドの使用頻度

が高い血管炎としては、腎炎や肺胞出血などの重要臓器障害を伴う ANCA 関連血管炎（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）や、消化管病変など重要臓器障害を伴う結節性多発動脈炎などがある。その他、高安動脈炎などにおいても難治例を中心にシクロホスファミドを使用する場合がある。

◆ 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧

ガイドライン：結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧診療ガイドライン 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

[http://jpcphs.org/pdf/guideline/ketugou\\_guideline.pdf](http://jpcphs.org/pdf/guideline/ketugou_guideline.pdf)

全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病、原発性シェーグレン症候群に伴う肺動脈性肺高血圧に関しては、中等量以上のステロイドとシクロホスファミド間欠大量静注療法での治療が行われる。状況に応じて、選択的肺血管拡張薬を併用する。肺動脈性肺高血圧を伴いやすい結合組織病としては、全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病、強皮症、原発性シェーグレン症候群などが挙げられる。強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧は一般的には免疫抑制治療の有効性は報告されていないが、全身性エリテマトーデスや混合結合組織病、原発性シェーグレン症候群に伴う肺動脈性肺高血圧に関しては免疫抑制治療の有効性が報告されており、ステロイドとシクロホスファミドを使用する場合がある。

◆ ベーチェット病<sup>13,14</sup>

ガイドライン：ベーチェット病診療ガイドライン 2020 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） ベーチェット病に関する調査研究班 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0426/G0001177>

病変の種類、重症度に応じて、ステロイド（全身投与もしくは局所投与）、コルヒチン、免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン A、シクロホスファミドなど）、生物学的製剤（主に TNF 阻害薬）が使用される。

◆ ループス腎炎

◆ ネフローゼ症候群

◆ 急速進行性腎炎症候群

近年、生物学的製剤が使用されるようになり、アルキル化剤（シクロホスファミド）の使用は減少しつつあるが、重要臓器に障害を伴う病態では最もエビデンスがある治療として選択されることがある。膠原病およびその類縁疾患においては、グルココルチコイドが治療の中心であるが、シクロホスファミドは確実な免疫抑制効果の期待できる併用薬として豊富なエビデンスを持つ。近年、免疫抑制剤の利用の拡大や、生物学的製剤や JAK 阻害薬などの開発が進んだことで、シクロホスファミドの使用は減少しつつあるが、重要臓器に障害を伴う病態では、最もエビデンスがある治療として未だ選択されることも多い。シクロホスファミドが使用される場合、妊孕性への影響が生じうる。生殖可能年齢の男性では精子凍結保存が推奨されている<sup>5,6</sup>。生殖可能年齢の女性では GnRH アゴニストによる妊孕性温存療法が推奨されるが、血栓症リスク、特に抗リン脂質抗体症候群の存在に注意する必要がある。抗リン脂質抗体陽性の場合、アスピリン内服や抗凝固療法の併用についても考慮する。また、生殖補助医療技術による妊孕性温存療法を行う場合、その手技により、これらの疾患の病勢が増悪することがないように、病勢の安定している時期以外の実施は避けることが望ましい。高エストロゲン状態を誘発する卵巣刺激法は、疾患の病勢の増悪の懸念があり、配慮が必要である<sup>5,6</sup>。前述の通り、現在はシクロホスファミド以外の治療選択肢が拡大しており、シクロホスファミドを使用しない治療方針も選択しやすくなりつつある。リウマチ専門医と産婦人科医は常に連携

し、最新の報告を確認しつつ治療を選択していく必要がある。

## 9. その他の非がん疾患

1) 造血幹細胞移植を実施する可能性のある非がん疾患（若年成人）

- ◆ 再生不良性貧血
- ◆ 発作性夜間ヘモグロビン尿症
- ◆ サラセミア
- ◆ 自己免疫疾患（全身性強皮症，全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，皮膚筋炎，多発性硬化症，クローン病など）
- ◆ 先天代謝異常（副腎白質ジストロフィー、大理石骨病など）
- ◆ 原発性免疫不全症
- ◆ 遺伝性骨髄不全症候群（Fanconi 貧血など）
- ◆ 鎌状赤血球症
- ◆ 低ホスファターゼ症
- ◆ 表皮水疱症
- ◆ 副腎脊髄ニューロパチー
- ◆ リソソーム病

「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」において、厚生労働省で定める疾病として挙げられている疾患のうち、非がん疾患を挙げた。これらの疾患における初期治療は様々であるが、根治療法として造血幹細胞移植が実施されることがある。このうち、本邦において少なくとも疾患の治療方針については、日本造血細胞移植学会・造血細胞移植ガイドラインに記載されている。

2) アルキル化剤が使用される非がん疾患（若年成人）

- ◆ 赤芽球癆
- ◆ 自己免疫性溶血性貧血
- ◆ 血栓性血小板減少性紫斑病
- ◆ 後天性血友病

非がんの血液疾患のうち、治療としてアルキル化

剤（主にシクロホスファミド）を使用する可能性のある疾患を挙げた。赤芽球癆、自己免疫性溶血性貧血については、「特発性造血障害に関する調査研究班」が、血栓性血小板減少性紫斑病は「血液凝固異常症等に関する研究班」が診療ガイドを発表している。また、後天性血友病については、血栓止血学会の診療ガイドラインが参考になる。

以下に、参考文献を記す。

### 参考文献

1. Condorelli M, Demeestere I. Challenges of fertility preservation in non-oncological diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):638-646.
2. Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(10):1406-1415.
3. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):271-276.
4. Panasiuk A, Nussey S, Veys P, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br J Haematol*. 2015;170(5):719-726.
5. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family



- planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-485.
6. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556.
  7. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1719-1729.
  8. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):901-908.
  9. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):275-280.
  10. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):488-498.
  11. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-1339.
  12. Nakano N, Mori M, Umebayashi H, et al. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children: Nation-wide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2018;28(4):697-702.
  13. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, et al. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behcet's disease: longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(4):444-452.
  14. Barnes CG. Treatment of Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(3):245-247.
- D. 考察
- 本邦で2016年に初めて滋賀県は、小児・AYA世代がん患者に対する妊孕性温存療法への公的な助成金制度を開始した。また、日本癌治療学会による本ガイドラインが発刊されたことを契機に、京都府は本ガイドラインに則ってがん治療医と生殖医療医の密な連携を条件に「京都府がん患者生殖機能温存療法助成制度」を2017年に開始し、がん患者が経済的理由から妊孕性温存をあきらめないで済むようなサポート体制を構築している。その後も、全国各地の地方自治体において本事業が拡がりつつある。また近年、全国にがん・生殖医療連携の地域ネットワークが構築されつつあり、患者に対する情報提供や意思決定支援体制の整備は進んできている。
- 一方で、保険適用のない生殖補助医療を用いる妊孕性温存という医療に要する費用は小さくなく、高額な治療費用（がん治療と妊孕性温存療法の費用）のために、温存できたかもしれない生殖機能（妊孕性）温存を諦めざるを得ない患者が存在す

るという実態が生じていて、喫緊に解決すべき課題の一つとなっている。

さらに、妊孕性温存の有無と、がん医療ならびに生殖医療の観点からのアウトカムと有効性の検証は必須であり、がん治療医と生殖医療医によって長期にわたる密な経過観察がなされるべきである。そこで、日本がん・生殖医療学会では、妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けたがん患者等を対象として、データの収集を行う登録事業：日本がん・生殖医療登録システム（JOFR：Japan Oncofertility Registry）を2018年11月から開始した。現在、全国のがん・生殖医療に関わる公的助成金制度の助成条件として、JOFRへの登録が必須とされている。JOFRでは、妊孕性の問題に直面するがん患者等のために有用な情報を継続して収集することを目的としており、本邦における妊孕性温存療法（妊孕性温存カウンセリング、妊孕性温存治療と凍結保存を含む）提供体制の実態や治療成績（がん治療成績と子どもの有無や妊娠・出産経過など）が明らかとされることが期待される。

本研究の成果は、がん疾患のみに限定せずに小児、思春期・若年患者で妊孕性温存を要する疾患及び治療を明らかにしており、妊孕性温存を要する患者に必要な治療を提供することに繋がると考えられ、重要な情報源となり得ると予想できる。

## E. 結論

これまでの継続的な調査で収集された妊孕性温存を要した症例は、がん等の悪性疾患に限定されず、造血幹細胞移植を要する血液疾患や自己免疫性疾患等の本ガイドラインに掲載されていない疾患及び治療が登録されていることが判明している。これと同期して海外の妊孕性温存のガイドラインはがん疾患に限定することなく、治療法による性腺毒性の分類を公表し、治療法ベースでの妊孕性温存に関する診療ガイドラインへのシフトも始まっている。このように、がん疾患のみに限定せずに小児、思春期・若年患者で妊孕性温存を要する疾

患及び治療を明らかにすることは妊孕性温存診療の充実と発展に資すると考えられる。本報告に記載したがん等の疾患における妊孕性温存療法の妥当性に関しては、今後も医学の進歩と並行して検証を続ける必要がある。

## 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  
投稿準備中
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