

厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）
（分担）研究報告書

医学的適応による生殖機能維持の支援と普及に向けた総合的研究
「がん生殖医療提供体制の構築」

研究分担者：原田 美由紀 東京大学医学部附属病院 准教授

A. 研究目的

まず、日本の現状を踏まえてがん生殖医療を広め患者に届く体制を検証し実現すること、がん・生殖医療において実際に妊孕性温存治療を行う生殖医療専門医のニーズを抽出すること、を目的とする。またこの際に、併せて自己免疫疾患患者に対する妊孕性温存の実態の調査も併せて開始する。がん以外の医学的適応による妊孕性温存を必要とする疾患の主たるものとして、自己免疫疾患があるが、これについてはこれまで全く実態がわからない状態のため、がんに限らず妊孕性温存を必要とする患者にこの治療を適切に行き渡らせる体制を構築するために、この調査も併せて行う。これにより、がん患者の妊孕性温存治療へのアクセスの向上が期待される。さらに、生殖医療専門医に対する教育プログラムを構築することにより、生殖医療施設において均質かつ質の高い妊孕性温存治療の提供が実現可能となる。

B. 研究方法

①. 日本産科婦人科学会ART登録施設（生殖医療医）を対象とした調査

生殖医療専門医のがん・生殖医療を実施するにあたっての課題、ニーズを抽出するために、日本産科婦人科学会ART登録施設614施設を対象とし、アンケート調査を行う。内容としては、以下の3つを含む。（1）我々の先行研究であるAMED研究「生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成」（代表者：大須賀 穰，H28-30）で行った、生殖医療施設でのがん患者への妊孕性温存の実態調査の続編、すなわちガイドライン発刊後の実態調査（2）がん患者に対する妊孕性温存治療実施に際しての生殖治療医の意識調査。また今回の研究ではがん以外の医学的適応による妊孕性温存についても包含するため、（3）自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎など）の患者の妊孕性温存の相談、診療の経験の調査、を含む。（3）は①-2.で行う調査と表裏となっている。すなわち自己免疫疾患患者の妊孕性温存の実態を生殖治療医サイドから見るのが①-1.（3）の調査、自己免疫疾患治療医サイドから見るのが①-2.となる。

②. 日本リウマチ学会教育施設（自己免疫疾患治療医）を対象とした調査

日本リウマチ学会教育施設579施設の責任者と対象として、妊孕性を低下させる可能性のある治療を行った症例数や原疾患妊孕性温存の選択肢に関する説明の有無および対応の可否などに関するアンケート調査を実施した。

C. 研究結果

①. 日本産科婦人科学会 ART 登録施設（生殖医療医）を対象とした調査

2020年7月までに督促を重ねて、619施設のうち395施設（回収率63.8%）より回答を得た。うち、2016年から2019年の4年間に、がん患者に対する妊孕性温存を行っていた施設は144施設あり、前回AMEDで行った調査（2011年から2015年の5年間の実態調査）で回答された108施設より増加していた。また、4年間で胚・卵子の凍結は2537件、卵巣組織凍結は178件施行されており、前回調査時の5年間で各々1085件、122件に比し、特に胚・卵子で著明な増加を認めていた。原疾患の内訳では、1位の乳がんが68.8%、2位の血液がんが17.8%で、占める割合は前回と著変はなかった。しかし、原疾患の種類が前回より多岐にわたっていた。また採卵時の排卵誘発法については、乳がん患者に対してエストロゲン上昇を抑制するためにアロマターゼ阻害剤併用を基本としている施設が胚で82.5%、卵子で92.4%（前回調査時各々62.9%、68.3%）と統計学的に有意な増加を認めた。同様に、血液がん患者に対して時間短縮を目的としてランダムスタート法を基本としている施設が胚で79.4%、卵子で91.5%と前回の46.9%、52.1%に比し統計学的に有意に増加していた。また、意識調査の結果は以下の通りであった。妊孕性温存を実施している、あるいは実施予定の施設を対象とした調査で、治療実施適応やプロトコールの選定に際して、しばしば悩む、ときどき悩むを合わせた回答は95%を占めていた。安定的な長期保存について不安、少し不安に感じているのは86%、凍結胚が将来的に蓄積するのを負担に感じているのは、負担、少し負担を合わせて83%にのぼった。また、がん治療医との連携や、他ART施設との連携については7割程度がスムーズと回答する一方、公的援助に関する情報へのアクセスは半数超で困難と回答された。意思決定に関わる職種は医師+看護師が半分弱、医師のみが19%である一方で、がん・生殖医療に関わる人材の確保については95%が困難を感じていた。

D. 考察

生殖医療施設、生殖医療医を対象とした調査より、まず治療件数が急速に増加していることがわかった。また、がん治療医の間でも原疾患の領域を超えて認識が広がっており、生殖医療医の側では、提供する治療法などが均質化している傾向にある。生殖医療医への調査結果から、長期保存への懸念、適応や COS 法決定に必要な医学的情報、公的情報へのアクセス、がん・生殖医療の知識を有する人材確保に対する要望 が明らかとなった。なおこの調査結果については、日本生殖医学会の official journal に掲載し、生殖治療医の啓発に寄与した (Kumitomi et al. *Reprod Med Biol* 2022)。一方で、膠原病患者に対しては、同じ医学適応による妊孕性温存治療であるが、ほぼまったく手つかずの状態であることが明らかになった。本研究により、この領域において妊孕性が問題となるケースがあり、妊孕性温存を必要とする患者が存在すること、一方で情報提供体制、院内や施設間連携の問題、膠原病治療医にとって入手可能な情報の不足が解決すべき課題として明らかになった。なおこの調査結果については日本リウマチ学会の official journal に掲載し、膠原病治療医への啓発に寄与した (Tuchida et al. *Mod Rheumatol* 2021)。

E. 結論

本研究において、医学的適応のよる妊孕性温存治療における医療提供側の問題点の洗い出すことにより、わが国における若年がん患者に対する妊孕性温存体制の安定的な発展に貢献した。また、これまで着目されてこなかった、がんではなく自己免疫疾患により妊孕性温存を必要とする患者の存在に光を当て、膠原病領域との連携の糸口を作った。

G. 研究発表

[論文]

1. Harada M, Osuga Y. Does polycystic ovary syndrome independently affect oncologic and reproductive outcomes in patients with endometrial cancer receiving fertility-sparing treatment? *J Gynecol Oncol.* 2021 32(5) E80.
2. Yasuoka T, Iwama N, Ota K, Harada M, Hasegawa J, Yaegashi N, Sugiyama T, Suzuki N, Osuga Y. Pregnancy outcomes in children, adolescents, and young adults that survived cancer: a nationwide survey in Japan. 2021. *J Obstet Gynaecol Res* 47(9). 3352-61.
3. Kunitomi C, Harada M, Sanada Y, Kusamot

o A, Fujio K, Takai Y, Furui T, Kitagawa Y, Yamada M, Watanabe C, Tsugawa K, Nishiyama H, Hosoi H, Miyachi M, Sugiyama S, Maeda Y, Kawai A, Hamatani T, Fujio K, Suzuki N, Osuga Y. The possible effects of the Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 on the practice of fertility preservation in female cancer patients in Japan. 2022. 21(1). E12453

[著書]

1. 原田美由紀: 20. 原始卵胞の体外発育—体外成熟. 鈴木直編. 新版 卵巣組織凍結・移植. 東京, 医歯薬出版, 186-190, 2021.

[学会発表]

1. 原田美由紀. 基調講演「医学的適応による妊孕性温存治療の現状と展望」第 155 回関東生殖医学会, web 2021 年 5 月
2. 原田真悠水、小西孝明、森園亜里紗、佐藤綾花、丹羽隆善、西岡琴江、鈴木智子、矢神智美、森嶋かほる、真壁友子、眞田裕子、原田美由紀、田辺真彦、瀬戸泰之. 当院における乳癌患者の妊孕性温存に対する取り組み 第 29 回日本乳癌学会 横浜 2021 年 7 月
3. 原田美由紀. シンポジウム 10 がん・生殖医療における新たな潮流「本邦における小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存のエビデンスと調査結果から見える 将来展望」第 39 回日本受精着床学会, 神戸 2021 年 7 月
4. 原田美由紀. 本邦における医学的適応による妊孕性温存—現状と今後の課題—, 第 12 回産婦人科内分泌研究会 web 2021 年 10 月.
5. Miyuki Harada. Lecture 5. Oncofertility in Japan—Past, present, and future— 1st Asian-Oceania Society Pediatric Adolescent Gynaecology (AOSPAG) meeting web 2022 年 1 月
6. 眞田裕子、原田美由紀、森嶋かほる、矢神智美、能瀬さやか、真壁友子、泉玄太郎、大須賀穰 当院における妊孕性温存外来開設後の現状報告 第 12 回 日本がん・生殖医療学会学術集会 名古屋 2022 年 2 月
7. 本城晴紀、谷川道洋 鈴木蓉子 鶴賀哲史 森嶋代 原田美由紀 平池修 大須賀穰. 子宮頸癌妊孕性温存手術の腫瘍学的及び 周産期成績と今後の課題 第 12 回 日本がん・生殖医療学会学術集会 名古屋 2022 年 2 月
8. 原田真悠水、原田美由紀、田辺真彦、大須賀穰、瀬戸泰之 乳がん患者の妊孕性温存に対する当院の取り組み 第 12 回 日本がん・生殖医療学会学術集会 名古屋 2022 年 2 月
9. 竹内亜理紗、佐竹絵里奈、田口歩、森嶋代、鶴賀哲史、原田美由紀、甲賀かをり、大須賀穰 術前に卵巣悪性腫瘍が疑われた子宮内膜症性卵巣嚢胞の後方視的検討 第 12 回 日本がん・生殖医療学会学術集会 名古屋 2022 年