

厚生労働行政推進調査事業費補助金（がん対策推進総合研究事業）

総括研究報告書

小児・AYA 世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を目指した研究
—安全性（がん側のアウトカム）と有効性（生殖側のアウトカム）の確立を目指して

鈴木 直 聖マリアンナ医科大学 主任教授

小児・AYA 世代がん等の患者の妊孕能（生殖機能）が、がん治療によって低下又は喪失する場合があります。本邦では、がん・生殖医療領域に特化した唯一の学術団体である日本がん・生殖医療研究会（現一般社団法人学会）が 2012 年に設立され、2014 年以降、厚生労働省科学研究費研究班と共同で、(1) 全国のがん・生殖医療ネットワークの構築、(2) がん・生殖医療に関わる人材育成（認定がん・生殖医療ナビゲーター制度やがん・生殖医療専門心理士認定制度の構築等）、を通じて本領域の均てん化を推進してきた。さらに、がん・生殖医療の二つのアウトカム（がん側と生殖側）を検証することによって、患者の命を守り（安全性）かつ技術革新（有効性）を図るための登録制度（日本がん・生殖医療登録システム（JOFR: Japan Oncofertility Registry））を 2018 年に構築した。一方、日本癌治療学会が本領域の診療ガイドラインを 2017 年に刊行して以来、地方自治体によるがん治療と妊孕性温存療法に要する費用が経済的な負担となる患者に対する妊孕性温存療法への経済的支援が進み、2021 年 4 月から公的な研究促進事業としての経済的支援（小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業）が開始された。そして、2022 年 4 月からは新たに、温存後生殖補助医療に対する経済的支援が追加された。

令和 5 年（2023）年度は以下の 3 つの研究を実行した；研究① 国の小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の円滑な牽引と国民への周知、研究② 日本産科婦人科学会又日本泌尿器科学会、日本がん・生殖医療学会と連携して、本事業に参加する各々の学会が認定する認定施設（学会認定施設）の本事業協力施設認定、研究③ 日本がん・生殖医療学会が進める国の委託事業（JOFR、FS リンク等）に関連する研究。

研究分担者

森重 健一郎（地方独立行政法人大阪府立病院
機構大阪急性期）
高井 泰（埼玉医科大学）
古井 辰郎（東海国立大学機構岐阜大学）
小野 政徳（東京医科大学）
渡邊 知映（学校法人昭和大学）
湯村 寧（横浜市立大学）
清水 千佳子（国立研究開発法人国立国際医療研
究センター）
片岡 伸介（国立大学法人東海国立大学機構）

宮地 充（京都府立医科大学）
山本哲哉（横浜市立大学）
中山 タラント ロバート（慶應義塾大学）
中島 貴子（京都大学）
藤井 伸治（岡山大学）
菊地 栄次（聖マリアンナ医科大学）
梶山 広明（名古屋大学）
堀江 昭史（京都大学）
原田 美由紀（東京大学）
真部 淳（国立大学法人北海道大学）
安岡 稔晃（愛媛大学医学部附属病院）

桂木 真司 (宮崎大学)
銘苺 桂子 (琉球大学病院)
前沢 忠志 (三重大学)
洞下 由記 (聖マリアンナ医科大学)
前田 尚子 (国立病院機構名古屋医療センター)
寺下 友佳代 (国立大学法人北海道大学)

A. 研究目的

本邦のがん・生殖医療における安全性 (がん医療側のアウトカム) と有効性 (生殖医療側のアウトカム) に繋がるエビデンスの集積、適切な長期検体保存体制の検証ならびに構築、がん・生殖医療に係わる全国の医療機関の医療の質向上を目的とする。

B. 研究方法

研究① 国の小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の円滑な牽引と国民への周知: 1) 研究班の website の「妊孕性温存実施施設 (研究協力施設) を探す」 (<http://outcome2021.org/>) のページの更新業務を実施する。2) 研究班参加施設の認定事業を実施する。

研究② 日本産科婦人科学会又日本泌尿器科学会、日本がん・生殖医療学会と連携して、本事業に参加する各々の学会が認定する認定施設 (学会認定施設) の本事業協力施設認定: 1) 日本産科婦人科学会臨床倫理監理委員会のがん・生殖医療施設認定小委員会

(https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=186)

2) 日本泌尿器科学会 (<https://www.urol.or.jp/society/cryopreservation/>)、3) 日本がん・生殖医療学会 JOFR 管理運営委員会 (<http://www.jsfp.org/about/registry.html>) と連携し、本研究促進事業に参加する施設情報を共有する。そして、適宜「妊孕性温存実施施設 (研究協力施設) を探す」 (<http://outcome2021.org/>) のページの

更新を行う。

研究③ 日本がん・生殖医療学会が進める国の委託事業 (JOFR、FS リンク等) に関連する研究: 以下の二つの研究を実行する。

研究③-1 妊孕性温存に係る治療費 (カウンセリングと維持費を含む) 並びに温存後生殖補助医療等に係る治療費等の調査研究: 小児・AYA 世代がん等の患者の妊孕能 (生殖機能) が、がん等の治療によって低下又は喪失する場合がある。このため小児・思春期・若年成人患者の妊孕性温存やその後の生殖補助医療の重要性が認識されつつある。本邦では、国と地方自治体によるがん治療と妊孕性温存療法に要する費用が経済的負担となる患者に対する妊孕性温存療法への経済的支援が普及し、2021 年 4 月から公的な研究促進事業としての経済的支援 (小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業) が開始された。そして、2022 年 4 月から新たに温存後生殖補助医療に対する経済的支援が追加された。

他方、医療における費用対効果という点を評価することは、必要な患者に適切な経済的支援を提供するために重要である。このような背景の元、妊孕性温存療法ならびに温存後生殖補助医療認定施設に対する患者支払い額の医療費調査を行うことで、本邦における適切な妊孕性温存療法への助成を把握し、本医療を持続可能な形で継続させる目的で本研究を行った。

小児・AYA 世代がん患者等に対する妊孕性温存療法研究促進事業に参加する、日本産科婦人科学会と日本泌尿器科学会の認定施設に調査票を郵送配布し、妊孕性温存療法及び温存後生殖補助医療にかかる患者支払い額を調査した。主要評価項目は、施設における受精胚・未受精卵子、卵巣組織、精子等の凍結保存、保存維持および温存後生殖補助医療に係る初診料・再診料、処方料、院外処方の薬剤料なども含めた患者負担料金とした。又、副次評価項目は、妊孕性温存療法および温存後生殖

補助医療への公的助成の妥当性とした。

研究③-2 43 歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究：本研究は、2022 年度より、わが国において生殖補助医療の保険適用が開始された。それに伴い小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の一環として、温存後生殖補助医療についても経済的支援が開始された。保険適用の対象となる治療や温存後生殖補助医療の治療にはいずれも年齢や回数の制限が設けられており、治療開始時点の女性の年齢によって、①40 歳未満：子ども 1 人につき最大 6 回の胚移植まで、②40 歳以上 43 歳未満：子ども 1 人につき最大 3 回の胚移植まで、と定められている。保険適用による凍結胚の保存や妊孕性温存後生殖補助医療が普及し、今後は 40 歳前後で凍結保存した胚を用いて 43 歳以上で妊娠・出産する例が増加することが考えられる。そのため、本研究では 43 歳以上の凍結融解胚移植による妊娠の周産期転帰を明らかにすることを目的とする。対象と方法は、日本産科婦人科学会 ART 登録事業データベースより 2016 年 1 月～2019 年 12 月までの間に 43 歳以上で凍結融解胚移植によって妊娠し、妊娠 22 週以降の分娩に至った単胎症例を抽出し対象とした。一方、日本産科婦人科学会の周産期登録データベースを用いて、同期間に自然妊娠または non-ART 妊娠し妊娠 22 週以降の分娩に至った 43 歳以上の単胎症例を対照群とした。凍結融解胚移植妊娠（FET 群）4,828 名、自然妊娠/non-ART 妊娠（NA 群）11,191 名において、NA 群を基準とし FET 群の各周産期転帰との関連をロジスティック回帰分析で解析した。

研究③-3 FS リンクを含む国の本研究促進事業に関する小児がん治療医の意識調査研究：2021 年 4 月より、がん治療前の妊孕性温存療法ならびに温存後生殖補助医療に対する助成事業（以下本事業）が開始された。本事業はエビデンス創出のための研究という側面があり、専用アプリを用いて年 1 回、患者から臨床情報等のデータ収集

を行う。小児患者の場合、妊孕性温存実施時には保護者の同意により専用アプリの使用が開始されるが、患児が 16-18 歳になる頃にアプリの引継ぎを行い、18 歳に達した時点で研究に対する書面または電磁的同意を取得する必要がある。専用アプリの引継ぎには、生殖医療担当者のみならず小児がん治療医の協力があることが望ましいと考えられる。そこで本事業と研究の説明同意に関する小児がん治療医の意識調査を実施した。意識調査期間の期間は、2023 年 10 月 5 日から 10 月 31 日とし、対象は日本小児血液・がん学会会員医師に対して、Web アンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

研究③-1 は、東京医科大学病院倫理委員会により承認（T2023-0129 号）を受けて倫理面に配慮して研究を進めた。

研究③-2 は、愛媛大学医学部附属病院倫理委員会により承認（2207009 号）を受けて倫理面に配慮して研究を進めた。

C. 研究結果

研究① 国の小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の円滑な牽引と国民への周知：1) 研究班の website の「妊孕性温存実施施設（研究協力施設）を探す」

（<http://outcome2021.org/>）のページの更新業務を行った。2) 研究班参加施設の認定事業を実施した。本年度は、13 施設を新たに研究班参加施設として認定した、参加施設は計 190 施設となった（資料①-01）。なお、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会並びに日本がん・生殖医療学会と、本研究班の協力施設に関する情報を共有した。

研究② 日本産科婦人科学会又日本泌尿器科学会、日本がん・生殖医療学会と連携して、本事業に参加する各々の学会が認定する認定施設（学会

認定施設) の本事業協力施設認定：日本産科婦人科学会臨床倫理監視委員会のがん・生殖医療施設認定小委員会、2) 日本泌尿器科学会、3) 日本がん・生殖医療学会 JOFR 管理運営委員会と連携し、本研究促進事業に参加する施設情報を共有した。又、「妊孕性温存実施施設（研究協力施設）を探す」(<http://outcome2021.org/>) のページの更新を行った。

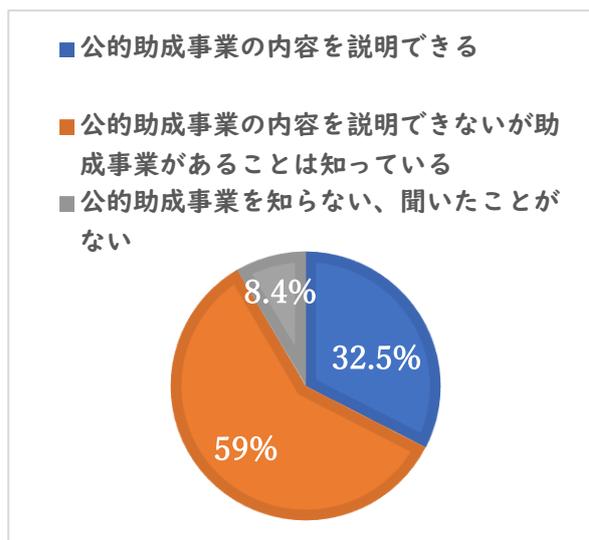
研究③-1 妊孕性温存に係る治療費（カウンセリングと維持費を含む）並びに温存後生殖補助医療等に係る治療費等の調査研究：全国 186 施設中 140 施設から回答を得た（回答率：75.3%）。本邦では、妊孕性温存とそれに続く生殖補助医療にかかる費用は保険適用外であるが、一定の条件を満たせば、患者は助成金を申請することができる。現在、妊孕性温存とそれに続く生殖補助医療にかかる費用、および患者が支払う金額は施設によって異なっている。各々の医療項目の費用の中央値では約 2/3 が助成で賄われ、約 1/3 は患者自身の負担する額となっていた。

研究③-2 43 歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究：FET 群の周産期アウトカムにおける調整済みオッズ比は、正期産低出生体重児：0.60 [95% CI: 0.52-0.69]、37 週未満の早産：0.68 [95% CI: 0.61-0.77]、死産：0.32 [95% CI: 0.19-0.51]、妊娠高血圧症候群：0.65 [95% CI: 0.57-0.73]、妊娠糖尿病：0.54 [95% CI: 0.48-0.61]、常位胎盤早期剥離：0.15 [95% CI: 0.08-0.25]、前置胎盤：0.57 [95% CI: 0.43-0.75]と有意な負の関連を認めた。

研究③-3 FS リンクを含む国の本研究促進事業に関する小児がん治療医の意識調査研究：249 名より回答があった。249 名中 160 名が長期フォローアップ(LTFU)外来診療に従事していた。

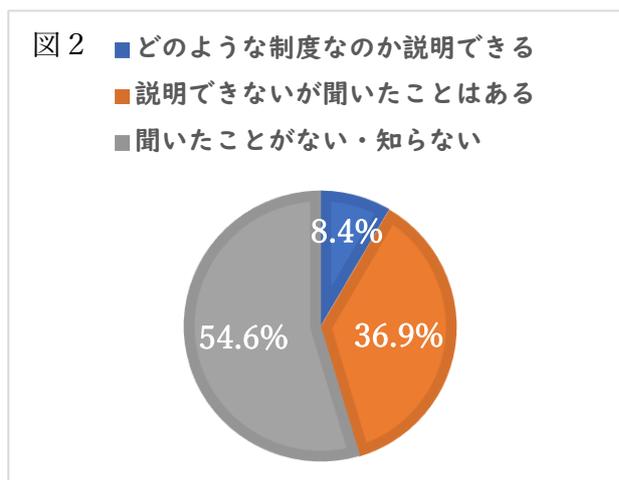
1) 本事業の認知度

249 人中 228 人 (91.6%) が知っている と回答したが、21 人 (8.4%) は知らない と回答した (図 1)。



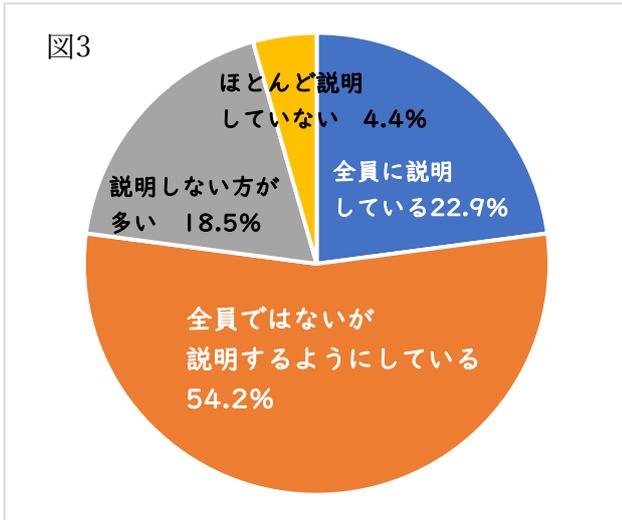
2) 妊孕性温存実施施設による登録制度、専用アプリ「FS リンク」の認知度

249 人中 113 人 (45.4%) が認知していたが、54.6% は知らない と回答した (図 2)。



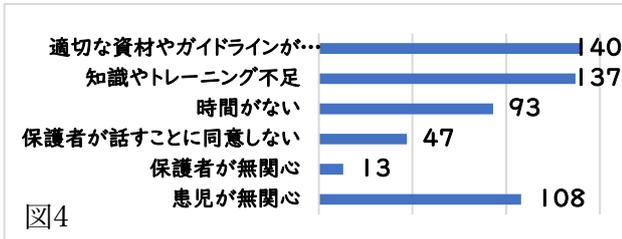
3) 患児に対する「性、生殖」に関する情報提供

249 人中 192 人 (77.1%) が全員またはなるべく多くの患児に説明していると回答した。説明しない場合が多いと回答したのは 46 人、ほとんど説明していないと回答したのは 11 人であった (図 3)。



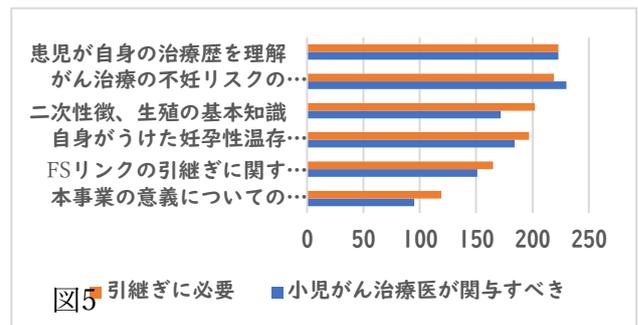
4) 性、生殖について説明する際の困難と障壁

249 人中 42 人 (14.1%) が大いに困難、172 人 (69.1%) が少し困難であると回答、全く困難ではないとしたのは 35 人 (16.9%) であった。患児への説明の障壁として、①適切な資材やガイドラインがない、②知識やトレーニング不足、③患児が無関心である、④時間がない、などが挙げられた (図 4)。



5) 専用アプリ引継ぎへの準備とがん治療医の関与についての考え

専用アプリ引継ぎのために必要なこととして、①治療歴の理解、②がん治療による不妊リスク、③性、生殖に関する基本的知識、④患児自身が受けた妊孕性温存療法については回答者の多くが同意し、小児がん治療医が関与すべきと考えていたが、「患児がアプリ引継ぎについて理解すること」は約 60%、「患児が本事業の意義について理解すること」は半数以下が関与すべきと答えるにとどまった (図 5)。



6) 希望する説明用資材

小児がん治療医向け、患児本人や保護者向けの説明用資材を希望するとの回答が多かった。紙媒体と動画とでは、紙媒体を希望する者が多かった。

D. 考察

研究③-1 妊孕性温存に係る治療費 (カウンセリングと維持費を含む) 並びに温存後生殖補助医療等に係る治療費等の調査研究: 現在、妊孕性温存やその後の生殖補助医療にかかる患者支払い額は施設毎に異なっており、患者が関連費用のために必要な医療へのアクセスが出来ない自体を回避することが重要である。さらに、患者と医療施設にとって本医療を継続可能な価格設定と保険適用が、患者と施設の双方にとって重要であると考えられた。

研究③-2 43 歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究: ART による妊娠は、周産期リスクが高いことが知られている。我が国のエコチル調査においても、ART 妊娠女性では、自然妊娠群と比べて前置胎盤、癒着胎盤、帝王切開、輸血、ICU 管理、早産のリスクが高い (Nagata C, et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2019)。又、それらは海外においても複数の systematic review / meta-analysis で報告されている。しかし、本研究において 43 歳以上の FET 群に限って解析すると、周産期登録データベースを対照群とした場合、FET 群で低出生体重児、早産、死産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤の調整オッズ比は有意に小さかった。43 歳という年齢の基準は、わが国の制度上の問題であるが、我々の知る限り高齢女性の凍結融解胚移

植における周産期アウトカムを non-ART 妊娠と比較した研究はない。本研究結果を支持する高齢妊娠についての先行研究として、本研究に使用したデータベースと同じである、日本産科婦人科学会の周産期データベースを使用した Ogawa らの研究がある (Ogawa K et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2017)。それによると、母体年齢が高いと、若い女性に比べて、特に帝王切開、妊娠高血圧腎症、重症妊娠高血圧腎症、前置胎盤などの母体合併症について、出産時の有害事象のリスクが高いことを示している。しかしその研究において特筆すべきは、緊急帝王切開、重症妊娠高血圧腎症、早産のリスクに対する高齢の影響は、ART 妊娠に比べて自然妊娠した女性で有意に大きくなった、ということである。さらに、妊娠方法や出産経験の有無によって、年齢の上昇に伴う周産期アウトカムが異なることが示されている。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、前述の妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などの妊娠合併症の結果に影響を与えると考えられる社会経済的地位、妊娠分娩歴、肥満度 (BMI)、喫煙習慣、飲酒、不妊期間、不妊の原因、妊娠前の合併症などの患者特性は、データベースの精度に限界があるため、本研究ではこれらのパラメータを検討することはできなかった。又、周産期登録データベースは、日本の全出生数の約 10 分の 1 を含むデータベースで、43 歳以上分娩では約 3 分の 1 が含まれている。周産期登録データベース専攻医指導施設による入力であり、一般集団よりはリスクの高い集団である可能性が高い。そのため、43 歳以上の分娩した女性においても、特にリスクの高い集団であった可能性が高い。さらに、ART 登録データベースは、合併症の入力が少ないことが問題点として挙げられる。今回収集したデータベースでは、合併症の入力が自由記載であった。反対に、周産期データベースは選択式の入力方法であり、入力率に差がある可能性がある。また、分娩週数不明が約 200 例 (4%) あり除外した。これは少数であるため、解析

結果の影響は許容範囲と考えている。さらに、ART 登録データベースでの大きな弱点としては、初産/経産データが 7 割以上欠損していることが挙げられ、そのため初回の帝王切開率については、解析を断念した。BMI も 7 割もデータが欠損しているため、BMI による検討ができなかった。

研究③-3 FS リンクを含む国の本研究促進事業に関する小児がん治療医の意識調査研究：小児がん治療医の多くは本事業の存在を知っていたが、助成金を受けるための「研究参加」とそのシステムについての認知度は低かった。又、回答者の 2/3 は LTFU 外来診療に従事しており、妊孕性をはじめとする晩期合併症に関する関心が高い層であると推定されるが、そうした医師においても専用アプリを利用した研究について半数以上が知らなかった。今回の結果からは、小児がん治療に携わる医療者全体としては、未だ本事業や研究についての認知度はそれほど高くはないと考えられる。

E. 結論

本厚労科研研究班が本研究促進事業を牽引することで、本邦における小児・AYA 世代がん患者等に対する妊孕性温存療法に係る研究促進事業により収集した臨床データ等を解析し、本邦におけるがん・生殖医療における安全性 (がん医療側のアウトカム) と有効性 (生殖医療側のアウトカム) に繋がるエビデンスの集積が完遂されることになる。さらに、10 年を超える長期におよぶ検体保管と経過観察によって本邦のエビデンスが JOFR に集積されることによって、適切な長期検体保存体制の検証ならびに構築に繋がる。その結果、「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」の質の向上と、「長期にかかる妊孕性温存検体保存のガイドライン」の作成に繋がり、最終的にがん・生殖医療に係わる全国の医療機関の医療の質向上に資することが期待される。なお、研究促進事業としては、「がん・生殖医療における妊孕性温存療法 (精子凍結保存 (TESE を含む)、未

受精卵子凍結保存、胚（受精卵）凍結保存、卵巣組織凍結保存）に関するエビデンス創出」がその目的となっているが、本研究班が臨床データを利用した研究を行うものではない。令和6（2024）年度以降は、JOFRの臨床データを用いた研究を遂行する。

以下に研究③-1、③-2そして③-3に関する、研究成果の結論を記す。

研究③-1 妊孕性温存に係る治療費（カウンセリングと維持費を含む）並びに温存後生殖補助医療等に係る治療費等の調査研究：本邦において小児・AYA世代がん等の患者の妊孕性温存ならびにその後の生殖補助医療に関連する費用の約3分の2が公的助成であり、残りの約3分の1が患者負担であることを明らかになった。現在、患者負担額は生殖医療施設によって異なるが、本医療を必要とする患者の医療へのアクセスを確保するためには、費用均等化、助成の継続ならびに保険適用の導入が望まれる。

研究③-2 43歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究：43歳以上の凍結融解胚移植妊娠は、周産期転帰の観点ではNA群と比べリスクは高くない可能性が示唆された。凍結融解胚を移植する際に、その女性が43歳以上であっても、またさらに、がんサバイバーであっても、本研究結果をカウンセリングの際に情報提供できると考える。ただし、がん治療による周産期アウトカムへの影響は、今後の長期的な研究が必要である。

研究③-3 FSリンクを含む国の本研究促進事業に関する小児がん治療医の意識調査研究：小児がん治療に携わる医療者に対して、本事業ならびにエビデンス構築のための研究について、さらに啓発を行う必要があると考えられた。

周知方法として講演会、パンフレットの作成・配布を実施していく方針とした。そこで、年度内に「エビデンス創出のためのePRO-患者アプリ「FSリンク」における小児がん治療医の関わり」（日本小児がん研究グループ、厚生労働省がん対策推進

総合研究事業鈴木班共催 JCCG会員向けセミナー）を令和6（2024）年3月26日にWeb開催した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

前田尚子. 小児がん患者におけるがん・生殖医療の現状と課題, 癌と化学療法, 50巻12号, 1264-1268, 2023

2. 学会発表

安岡稔晃, 鈴木直, 杉山 隆. 凍結融解胚移植により43歳以上で妊娠した女性の周産期予後～日本産科婦人科学会のデータベースを用いた調査研究～, 第68回日本生殖医学会学術講演会, 2023.11.10, 金沢市

前田尚子. エビデンス創出のためのePRO-患者アプリ「FSリンク」における小児がん治療医の関わり 日本小児がん研究グループ、厚生労働省がん対策推進総合研究事業鈴木班共催 JCCG会員向けセミナー 2024.3.26 Web開催にて

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

特記すべき事項なし