

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可能性がある。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。

がん・生殖医療は、対象が「がん患者」であることから、何よりもがん医療側のアウトカムとして、再発や生存の有無の把握が重要である。さらに、生殖医療側のアウトカムとして、妊娠・分娩に関する妊孕性温存に係るエビデンスの集積が必須となる。不妊症患者に対する、生殖医療との大きな違いは、対象患者が「がん患者」である事から、原則としてがん医療が優先されること、また原疾患に対する長期の経過観察に伴って妊孕性温存検体が長期に保管され、検体が利用される時期が不確実であることである。現在、不妊症患者に対する生殖医療における胚（受精卵）、未受精卵子、精子凍結のエビデンスは確立されているが、本邦よりも 10 年ほど早くがん・生殖医療が導入された欧米においても、凍結保存から利用まで 10 年ほどの時間がかかる本領域のエビデンスが最近集積されつつある現状である。本研究班が、本研究促進事業を全国に展開することで、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臨床データ等を収集並びに解析が可能となる。本研究の成果が、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）のエビデンスを創出することができる。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も繋がる。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。そこで、本研究班では以下の課題に関する研究を実行した；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に参画する協力施設の認定事業、② 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、③ 全国の自治体における経済的支援の実態（実数等）の把握、④ がん・生殖医療の地域格差解消に向けた施策に関する研究、⑤ 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、⑥ 43 歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究、⑦ 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。

政策提言；

- (1) がん診療拠点病院等において、がん治療医から治療による妊孕性に与える影響や妊孕性温存療法に関して、的確なタイミングで確実な情報を患者に提供できる体制の構築を強く要望する
- (2) 小児がん診療拠点病院等において、がん治療医から治療による妊孕性に与える影響や妊孕性温存療法に関して、的確なタイミングで確実な情報を医療従事者と共に患者に提供できる体制の構築を強く要望する
- (3) がん・生殖医療の地域格差解消の施策として、すでに 47 都道府県にはがん・生殖医療ネットワークが存在することから、各ネットワークの窓口となる自治体のさらなる協力を強く要望する。特に、小児・思春期がん患者に対しては、ブロック毎のがん・生殖医療連携の検討が急務である
- (4) 妊孕性温存療法に係る患者負担額は生殖医療施設によって異なるが、妊孕性温存療法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、費用の均等化、助成の継続ならびに保険適用の導入（受精胚凍結ならびに精子凍結）が望まれる
- (5) 43 歳以上の凍結融解胚移植妊娠は、周産期転帰の視点では自然妊娠群と比べリスクは高くない可能性が示唆された。周産期医療の逼迫に繋がらないよう十分に考慮した上で、本研究促進事業の年齢上限の再考が望まれる

研究分担者	中山 タラント ロバート（慶應義塾大学）
森重 健一郎（地方独立行政法人大阪府立病院	中島 貴子（京都大学）
機構大阪急性期）	藤井 伸治（岡山大学）
高井 泰（埼玉医科大学）	菊地 栄次（聖マリアンナ医科大学）
古井 辰郎（東海国立大学機構岐阜大学）	梶山 広明（名古屋大学）
小野 政徳（東京医科大学）	堀江 昭史（京都大学）
渡邊 知映（学校法人昭和大学）	原田 美由紀（東京大学）
湯村 寧（横浜市立大学）	真部 淳（国立大学法人北海道大学）
清水 千佳子（国立研究開発法人国立国際医療研	寺下 友佳代（国立大学法人北海道大学）
究センター）	安岡 稔晃（愛媛大学医学部附属病院）
片岡 伸介（国立大学法人東海国立大学機構）	桂木 真司（宮崎大学）
宮地 充（京都府立医科大学）	銘苅 桂子（琉球大学病院）
山本哲哉（横浜市立大学）	前沢 忠志（三重大学）

A. 研究目的

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。

本研究班の使命は、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、全国の自治体における経済的支援の実態（実数等）の把握、日本産科婦人科学会又日本泌尿器科学会と連携して、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）の把握、日本がん・生殖学会が管理する JOFR への登録制度（国からの委託事業）との密な連携（特に、学会認定施設の JOFR への登録状況を共有し、必要時に認定施設の代表者への登録の催促等を行

う）、となる。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立案するに際し、JOFR のデータ集積が進んだ後に、臨床データを用いた研究を遂行する予定である。

B. 研究方法

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に参画する協力施設の認定事業：

日本産科婦人科学会が定める、妊孕性温存療法実施医療機関（検体保存機関）の施設認定要件は以下の如くである。

- 1) 日本産科婦人科学会の医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存に関する見解に則って認定された施設
- 2) 日本がん・生殖医療学会の JOFR 参加施設（東北大学の一括倫理審査）
- 3) 都道府県の指定医療機関として、地域のがん・生殖医療ネットワークに参加する施設
- 4) 本研究班の協力施設

なお、本法を実施する施設は、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に参加することを条件とする。具体的には、妊孕性温存を実施した患者の臨床情報を JOFR に入力し、年 1 回以上定期的に患者をフォローアップして、原疾患の状態、並びに自然妊娠を含む妊娠・出産・検体保管状況等の情報を登録する。また、JOFR 登録患者全ての情報を適宜更新し、年度末までに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研究班に最新情報を報告する義務を要する。なお、登録情報の不備等に対する修正や更新に関する研究班からの依頼を受けた際には、すみやかに対応する。研究班は、本法を実施する施設または保管施設が、度重なる登録情

報の更新依頼に応じない場合、認定施設として不適切であることを日本産科婦人科学会に報告する。そこで、日本産科婦人科学会の医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存に関する見解に則って認定された施設を対象として、本研究事業の研究参加施設認定要件を示し、認定作業を行う。

さらに、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）の把握を行う；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。

② 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。令和 4 年度から、従来の妊孕性温存療法のみならず、妊孕性温存療法によって凍結保存された検体を用いた生殖医療（以下、温存後生殖補助医療）に対して経済的支援が追加されることになったことから、研究班参加施設の認定に係る申請書類の改訂と、温存後生殖補助医療に関する国民への周知（ポスターとリーフレット作成並びに website 更新）を実施する。

③ 全国の自治体における経済的支援の実態（実数等）の把握：

厚労省がん・疾病対策課より協力をいただき、前年度（令和 3(2021)年度）の各自治体における小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の助成実績の情報を把握する。把握する内容としては、1) 治療を実施した施設数、2) 助成

人数、3) 助成回数、4) 助成回数の内訳（（1）体外受精及び顕微授精による胚（受精卵）凍結に係る治療、（2）未受精卵子凍結に係る治療、（3）卵巣組織凍結に係る治療、（4）精子凍結に係る治療、

（5）精巣内精子採取術による精子凍結に係る治療）、5) 施設数の内訳（（1）体外受精及び顕微授精による胚（受精卵）凍結に係る治療、（2）未受精卵子凍結に係る治療、（3）卵巣組織凍結に係る治療、（4）精子凍結に係る治療、（5）精巣内精子採取術による精子凍結に係る治療）。なお、報告書の情報を、国、国民（website を通じて）、全国のがん診療若しくは生殖医療に係る施設、自治体に開示する。なお、厚労省がん・疾病対策課担当者からの指導で、令和 4 年度以降の助成実績の情報把握は、本研究班の事業ではなく日本がん・生殖医療学会の事業となったことから、令和 3(2021)年度のみ研究となった。

④ がん・生殖医療の地域格差解消に向けた施策：

日本がん・生殖医療学会が管理する、OCjpn（がん・生殖医療ネットワーク：Oncofertility Consortium Japan）が主催する、がん・生殖医療ネットワーク構築に課題を有する自治体をサポートするワークショップ等の協力を行う（富山県と宮崎県）。なお、厚労省がん・疾病対策課担当者からの指導で、OCjpn は本研究班の事業ではなく日本がん・生殖医療学会の事業となった、令和 4(2022)年度のみ研究となった。

⑤ 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。

⑥ 43歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究：

令和4（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。

⑦ 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：

令和4（2022）年度より、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)

⑤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。

⑥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

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に参画する協力施設の認定事業:

日本産科婦人科学会の医学的適応による未受精卵子、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解に則って認定された施設を対象として、本研究事業の研究参加施設認定要件を示し、申請等の書類を作成した(別添①-01~06)。認定した施設は、令和5(2023)年度末で計190施設となった(別添①-07)となる。

② 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:

日本がん・生殖医療学会のホームページ内にある JOFR に関するページを改変し、本研究事業の詳細とその研究成果を国民に公開できる環境を整えた (<http://www.j-sfp.org/ninnyousei-outcome/index.html>) (別添②-01~06)。又、厚生労働省がん・疾病対策課に協力をいただきながら本研究促進事業のポスターとリーフレットを作成した(別添③-01~02)。なお、本ポスターとリーフレットは、日本がん・生殖医療学会のホームページ内の研究班のサイト (<http://www.j-sfp.org/ninnyousei-outcome/index.html>) 並びに、厚生労働省のホームページのがん対策情報の「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」のサイト

(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite>

/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html) からダウンロード可能となっている。

また、本研究促進事業のポスターとリーフレットを全国の都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院(特例型)、国立がん研究センター、特定領域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院に送付した。なお令和4(2022)年度から、従来の妊孕性温存療法のみならず、妊孕性温存療法によって凍結保存された検体を用いた生殖医療(以下、温存後生殖補助医療)に対して経済的支援が追加されることになったことから、研究班参加施設の認定に係る申請書類の改訂と、温存後生殖補助医療に関する国民への周知(ポスターとリーフレット作成並びに website 更新)を実施した(別添③-03~04)。

③ 全国の自治体における経済的支援の実態(実数等)の把握:

厚労省がん・疾病対策課より協力をいただき、前年度(令和3年度)の各自治体における小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の助成実績の情報を把握した。把握する内容としては、1) 治療を実施した施設数(294)、2) 助成人数(867)、3) 助成回数(1050)、4) 助成回数の内訳((1)体外受精及び顕微授精による胚(受精卵)凍結に係る治療(325)、(2)未受精卵子凍結に係る治療(395)、(3)卵巣組織凍結に係る治療(50)、(4)精子凍結に係る治療(274)、(5)精巣内精子採取術による精子凍結に係る治療(6))、5) 施設数の内訳((1)体外受精及び顕微授精による胚(受精卵)凍結に係る治療(90)、(2)未受精卵子凍結に係る治療(96)、(3)卵巣組織凍結に係る治療(22)、(4)精子凍結に係る治療(80)、(5)精巣内精子採取術による精子凍結に係る治療(6))。なお、国、国民(websiteを通じて)、全国のがん診療若しくは生殖医療に係る施設、自治体に報告書とし情報を開示した。(別添④-01)。

④ がん・生殖医療の地域格差解消に向けた施策に関する研究：

日本がん・生殖医療学会が管理する、OCjpn (がん・生殖医療ネットワーク：(Oncofertility Consortium Japan) が主催する、がん・生殖医療ネットワーク構築に課題を有する自治体をサポートするワークショップ等の協力を行った(富山県、宮崎県)(別添⑤-01, 02)。

⑤ 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：

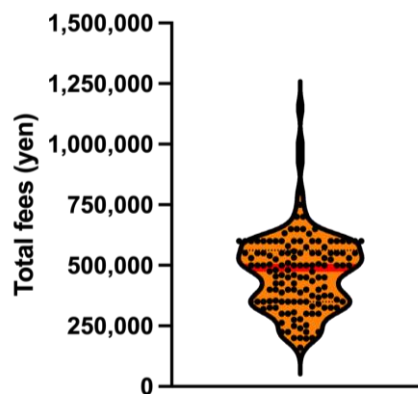
全国 186 施設中 140 施設から回答を得た(回答率：75.3%)。本邦では、妊孕性温存とそれに続く生殖補助医療にかかる費用は保険適用外であるが、一定の条件を満たせば、患者は助成金を申請することができる。現在、妊孕性温存とそれに続く生殖補助医療にかかる費用、および患者が支払う金額は施設によって異なっている。各々の医療項目の費用の中央値では約 2/3 が助成で賄われ、約 1/3 は患者自身の負担する額となっていた。

1-(1)受精胚凍結に係る治療(調節卵巣刺激料、採卵料、体外受精料、顕微授精料、培養料、胚凍結料の合計)

治療費中央値 約 500,000 円/1 回

2021 年度 46 都道府県助成回数：282 回 治療費中央値による試算 約 141,000,000 円

2022 年度 47 都道府県助成回数：458 回 治療費中央値による試算 約 229,000,000 円

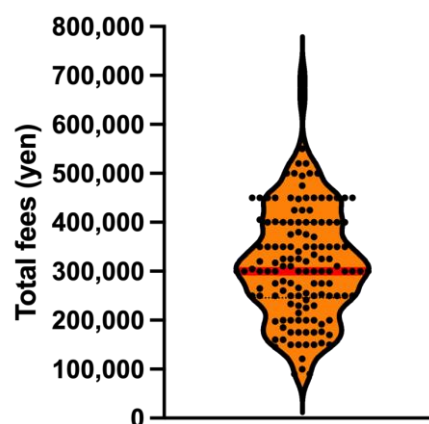


1-(2)未受精卵子凍結に係る治療(調節卵巣刺激料、採卵料、未受精卵子凍結料の合計)

治療費中央値 約 300,000 円/1 回

2021 年度 46 都道府県助成回数：337 回 治療費中央値による試算 約 101,100,000 円

2022 年度 47 都道府県助成回数：537 回 治療費中央値による試算 約 161,100,000 円

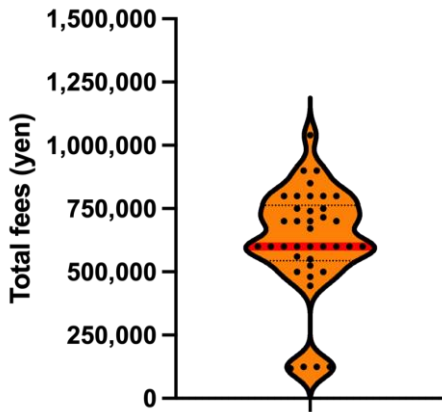


1-(3)卵巣組織凍結に係る治療(術前検査料、入院料、卵巣摘出手術料、卵巣組織凍結料、卵巣摘出時未受精卵子採取・凍結料の合計)

治療費中央値 約 600,000 円/1 回

2021 年度 46 都道府県助成回数：46 回 治療費中央値による試算 約 27,600,000 円

2022 年度 47 都道府県助成回数：80 回 治療費中央値による試算 約 48,000,000 円

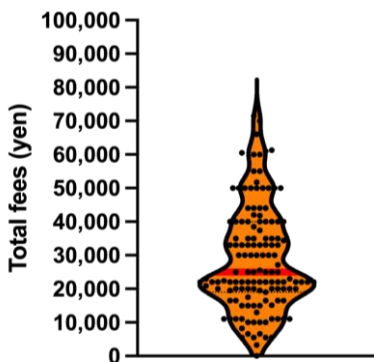


1-(4)精子凍結に係る治療(精子凍結料) 治療費

中央値 約 25,000 円/1 回

2021 年度 46 都道府県助成回数：265 回 治療費
中央値による試算 約 6,625,000 円

2022 年度 47 都道府県助成回数：472 回 治療費
中央値による試算 約 11,800,000 円

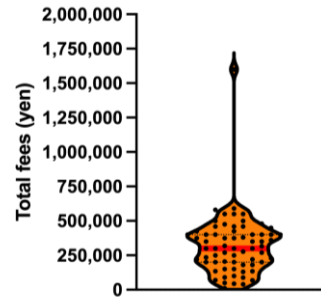


1-(5)精巣内精子採取術による精子凍結に係る治療(術前検査料、入院料、精巣内精子採取手術料、精子凍結料の合計)

治療費中央値 約 300,000 円/1 回

2021 年度 46 都道府県助成回数：5 回 治療費中
中央値による試算 約 1,500,000 円

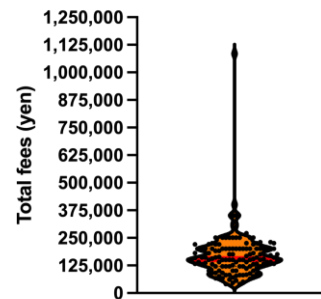
2022 年度 47 都道府県助成回数：11 回 治療費中
中央値による試算 約 3,300,000 円



2-(1)凍結した受精胚を用いた生殖補助医療 治療費

中央値 約 150,000 円/1 回

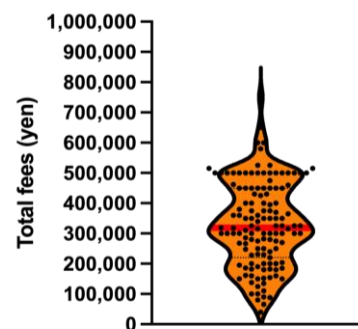
2022 年度 47 都道府県助成回数：88 回 治療費中
中央値による試算 約 13,200,000 円



2-(2)凍結した未受精卵子を用いた生殖補助医療 治療費

中央値 約 325,000 円/1 回

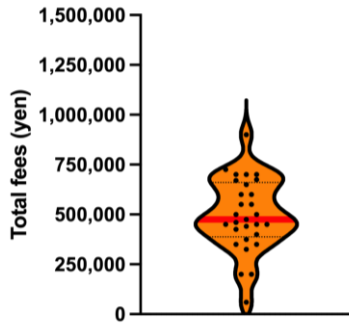
2022 年度 47 都道府県助成回数：27 回 治療費中
中央値による試算 約 8,910,000 円



2-(3)卵巣組織再移植後の生殖補助医療

治療費中央値 約 500,000 円/1 回

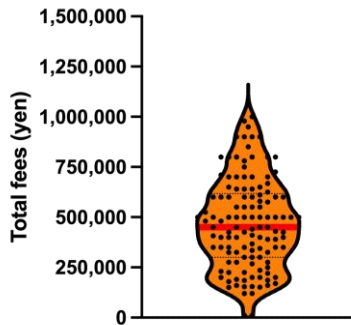
2022 年度 47 都道府県助成回数：0 回 治療費中
中央値による試算 約 0 円



2-(4)凍結した精子を用いた生殖補助医療

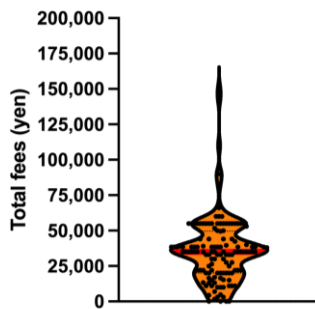
治療費中央値 約 500,000 円/1回

2022 年度 47 都道府県助成回数：53 回 治療費中央値による試算 約 26,500,000 円



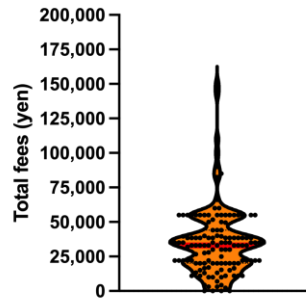
3-(1)受精胚の凍結保存維持料

治療費中央値 約 35,000 円/1回



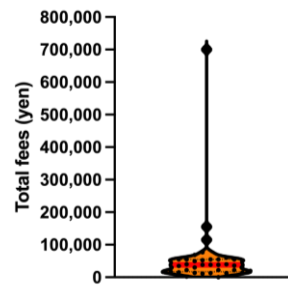
3-(2)未受精卵子の凍結保存維持料

治療費中央値 約 35,000 円/1回



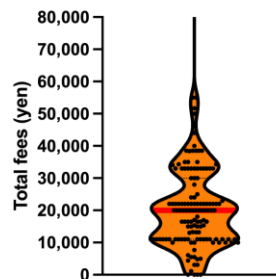
3-(3)卵巣組織の凍結保存維持料

治療費中央値 約 35,000 円/1回



3-(4)精子の凍結保存維持料

治療費中央値 約 20,000 円/1回



妊孕性温存の助成と費用

2021 年度

助成額による試算：

$$98,700,000 + 67,400,000 + 18,400,000 + 6,625,000 + 1,500,000 = 191,125,000$$

治療費中央値による試算：

$$141,000,000 + 101,100,000 + 27,600,000 + 6,625,000 + 1,500,000 = 317,825,000$$

2022 年度

助成額による試算：

$$160,300,000 + 107,400,000 + 32,000,000 + 11,800,000 = 311,500,000$$

0+3, 300, 000=314, 800, 000

治療費中央値による試算：

229, 000, 000+161, 100, 000+48, 000, 000+11, 800, 000

0+3, 300, 000=453, 200, 000

以上より、現状は費用の 2/3 は助成され、1/3 は患者自身の支払いとなっている。

温存後生殖補助医療の助成と費用

2022 年度

助成額による試算：

8, 800, 000+6, 750, 000+15, 900, 000=31, 450, 000

治療費中央値による試算：

13, 200, 000+8, 910, 000+26, 500, 000=48, 610, 000

以上より、現状は費用の 2/3 は助成され、1/3 は患者自身の支払いとなっている。

⑥ 43 歳以上の妊娠・分娩転帰に関する研究：

ET 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。

⑦ 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。

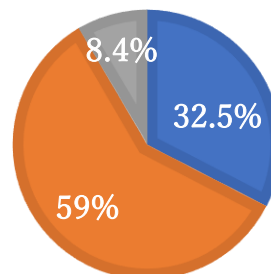
1) 本事業の認知度

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

■ 公的助成事業の内容を説明できる

■ 公的助成事業の内容を説明できないが助成事業があることは知っている

■ 公的助成事業を知らない、聞いたことがない



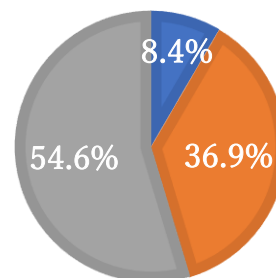
2) 妊孕性温存実施施設による登録制度、専用アプリ「FS リンク」の認知度

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

図 2 ■ どのような制度なのか説明できる

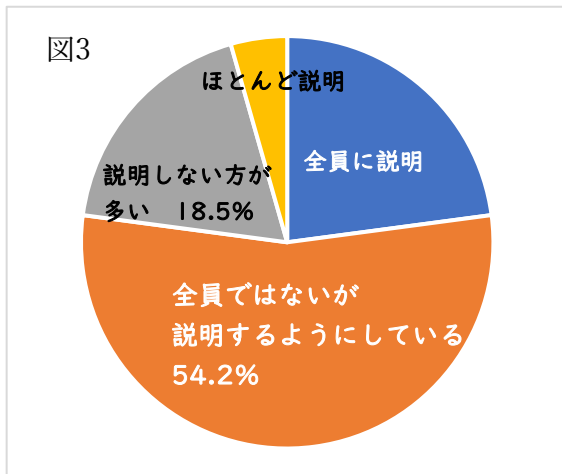
■ 説明できないが聞いたことはある

■ 聞いたことがない・知らない



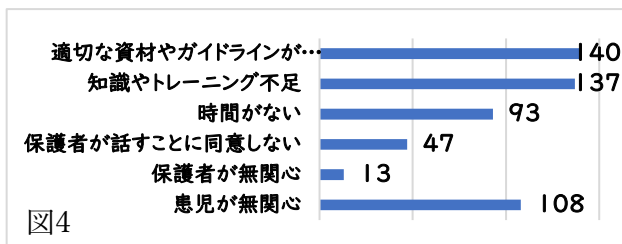
3) 患児に対する「性、生殖」に関する情報提供

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は回答したのは 46 人、ほとんど説明していないとは回答したのは 11 人であった (図 3)。



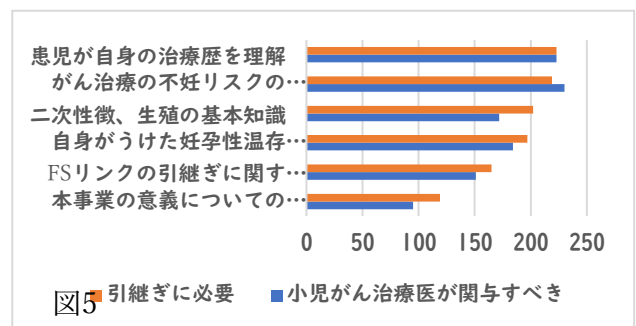
4) 性、生殖について説明する際の困難と障壁

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

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に参画する協力施設の認定事業:

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に参画する協力施設の認定事業を円滑に進めることで、小児・AYA 世代がん患者等の経済的負担軽減に大いに寄与することができた。

② 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:

本研究事業の詳細とその研究成果を国民に公開できる環境を整え、本研究促進事業のポスターとリーフレットを作成し、全国のがん診療拠点病院等に送付することで、本研究事業の啓発を進めることができた。

③ 全国の自治体における経済的支援の実態(実数等)の把握:

課題としては、厚労省がん・疾病対策課より協力をいただき、前年度(令和3(2021)年度)の各自治体における小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業の助成実績の情報を把握したものの、1自治体が個人情報保護の観点から詳細な情報提供をいただくことができなかつたことである。本案件に関しては、厚生労働省がん・疾病

対策課の担当者とも情報と今後の対策等を共有した。

④ がん・生殖医療の地域格差解消に向けた施策に関する研究：

本研究促進事業への参加施設は、当初の予想通りの施設数で推移したが、自治体によっては、自治体の協力体制が弱く、さらに妊孕性温存実施施設の認定施設が無い自治体も存在している。そこで引き続き、日本がん・生殖医療学会が管理する、OCjpn（がん・生殖医療ネットワーク）と密な連携を継続し、地域の患者の不利益とならないようブロック単位でのがん・生殖医療ネットワーク構築に向けた施策を講じる必要があると考えられた。そのような意味で、本研究班が富山県と宮崎県におけるワークショップ開催に協力できたことは大きな収穫となった。

⑤ 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：

妊孕性温存療法および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状況を把握し、この医療を持続可能な形で継続させることを目的として本研究を実施した。全国186施設中140施設から回答を得た（回答率：75.3%）。現在本邦では、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。今回の調査で、妊孕性温存およびそれに続く生殖補助医療にかかる費用と患者が支払う金額は施設によって異なっていることが明らかになった。また各医療費の中央値では、約2/3が助成で賄われ、約1/3は患者自身の負担となっていた。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。

⑥ 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。

⑦ 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。

3 年間の研究成果毎の政策提言を、本研究の結論として以下に記す。

- ✓ がん診療拠点病院等において、がん治療医から治療による妊孕性に与える影響や妊孕性温存療法に関して、的確なタイミングで確実な情報を患者に提供できる体制の構築を強く要望する
- ✓ 小児がん診療拠点病院等において、がん治療医から治療による妊孕性に与える影響や妊孕性温存療法に関して、的確なタイミングで確実な情報を医療従事者と共に患者に提供できる体制の構築を強く要望するがん・生殖医療の地域格差解消の施策として、すでに 47 都道

府県にはがん・生殖医療ネットワークが存在することから、各ネットワークの窓口となる自治体のさらなる協力を強く要望する。特に、小児・思春期がん患者に対しては、ブロック毎のがん・生殖医療連携の検討が急務である

- ✓ 妊孕性温存療法に係る患者負担額は生殖医療施設によって異なるが、妊孕性温存療法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、費用の均等化、助成の継続ならびに保険適用の導入（受精胚凍結ならびに精子凍結）が望まれる
- ✓ 43歳以上の凍結融解胚移植妊娠は、周産期転帰の視点では自然妊娠群と比べリスクは高くない可能性が示唆された。周産期医療の逼迫に繋がらないよう十分に考慮した上で、本研究促進事業の年齢上限の再考が望まれる

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