

研究課題名：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

課題番号：H26-がん政策-一般-016

研究代表者：大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教 三善 陽子

1. 本年度の研究成果

小児がんの治療成績向上に伴い、小児がん経験者(Childhood Cancer Survivor; CCS)が増加している。晩期合併症や長期フォローアップの重要性に対する認識が医療者側に高まる一方、CCS側のニーズに立てば自らの社会生活に直結する妊娠出産・育児の問題が重大であり、適切な情報と医療提供を求めている。がんの治療後に性腺機能低下症や妊孕性低下が生じることは認識されてきているが、本邦の小児・若年がん長期生存者の性腺機能と妊孕性に関する実態は把握されていない。代表者らは国内で先駆けてCCSの晩期合併症において性腺機能低下症の占める割合が高いことを示した(Endo J, 2008)。またCCS女性において抗ミューラー管ホルモンを用いた性腺機能評価が有用であることを示した(Horm Res Paed, 20013)。しかしながら本邦のCCSの妊孕性に関するエビデンスは未だ不十分で、患者ニーズを満たす医療サポート体制は確立していないのが現状である。これらの状況を改善するため、我々の研究班では平成26年度(初年度)に以下の研究をおこなった。

(1) CCSのニーズに即したサービスの提供

① 生殖医療ネットワークの形成

- 1) 小児・若年がん患者の性腺機能・妊孕性の診療に関わる様々な専門領域の医師(小児腫瘍医、小児内分泌医、産婦人科医、泌尿器科医、生殖医療専門医、精神科医)による生殖医療ネットワークを構築し、班会議・メーリングリスト・シンポジウムなどによる情報交換を行った。小児がん以外の領域(乳がんなど)の若年がん患者に対する妊孕性温存の取り組みや海外のガイドライン(ASCOガイドライン2013)などを参考としながら実施した。
- 2) 学会やシンポジウム(日本癌治療学会・不妊カウンセリング学会・日本小児血液がん学会・日本小児内分泌学会など)での講演・発表を通じて、医療関係者(医師・看護師・カウンセラーなど)に対する啓蒙活動を行った。
- 3) CCSの長期フォローアップに関わる小児内分泌医が所属する日本小児内分泌学会とも連携し、CCS委員会との共同研究(アンケート調査)を実施した。また今年度より開始する「腫瘍治療中の内分泌管理に関する診療ガイドライン」の作成に「性腺」の分野に三善が参加した。
- 4) 「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)を共催した。CCSの診療にかかわる医師(小児腫瘍医・小児内分泌医・産婦人科医・泌尿器科医・生殖医療専門医)・看護師・カウンセラー・法律家・小児がん経験者などが参加して、多職種間での情報交換と相互理解の場を設けた。

② ポータルサイトの開設

小児・若年がん患者と患者家族・医療関係者への情報提供を目的として、小児がん、性腺機能と妊孕性、妊娠・出産などについて、各専門領域の医師が分担して解説した。国内の小児がんや生殖に関わるポータルサイトの他に、国内外のがん生殖医療(Oncofertility)の団体をリンク先とすることにより、がん生殖医療と妊孕性温存に関する最新の情報提供を行った。

(2) CCSの妊孕性に関するエビデンスの形成

① CCSの性腺機能と妊孕性に関する実態調査

- 1) 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理事および評議員178名（男性139名、女性39名）を対象として、「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。調査方法は自記式記名式質問紙を郵送、返信用封筒にて返送とし、2014年9月から2014年12月までを調査期間とした。本アンケートの有効回答数は151名、回収率は84.8%と高く、設問「性腺機能保持・妊孕性温存に向けて今後求めること（自由記載欄）」には71名（47.0%）から意見が寄せられ、小児内分泌医の関心の高さが示された。
- 2) CCSの患者団体（STAND UP：約300名在籍）の協力のもとで患者自身に対する実態調査として「若年Cancer Survivorの方に対するアンケート調査」を企画した。妊孕性に関する情報提供がどの程度おこなわれているか、妊娠・出産の現状を問う内容で、回答依頼中である。
- 3) 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の準備作業（研究計画書と調査票の作成）をおこなった。患者の罹患した腫瘍および治療内容に関する情報と性腺機能（乳房発育・月経）と妊娠・出産の状況、生殖補助医療の関与を調査項目とした。倫理委員会の承認を得た後、個人情報保護と倫理面に配慮して、国立成育医療研究センターをデータセンターとして来年度に実施予定である。

② 若年がんに対するsuboptimal治療の有効性と挙児可能性の治療研究

今後国内施設からの参画を模索しているInternational Breast Cancer Research Group (IBC SG)のPOSITIVE試験の研究計画を参考に、国内の挙児希望を有する若年乳癌患者における臨床研究のテーマを模索した。POSITIVE研究に附随した心理社会的な研究とデータがブリッジ可能な、国内の患者を対象とした妊孕性保持に関連する心理社会的な研究を立案中である。

2. 前年度までの研究成果

26年度採択

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

CCSの性腺機能と妊孕性の問題に取り組む本研究により、CCS側の生殖に関するニーズに即した医療サービスが提供可能となる。生殖医療に要する不適切かつ過剰な医療資源の投資を削減することができる。患者ニーズにより近い視点から問題に取り組むことにより、現行の長期フォローアップにおいて最大の問題となっている「受診の中断」による患者不利益を回避することができる。CCSが直面している生殖に関する問題を解決することにより、肉体的・精神的負担を軽減し、よりQOLの高い充実した社会生活を送るためのサポートが実現する。

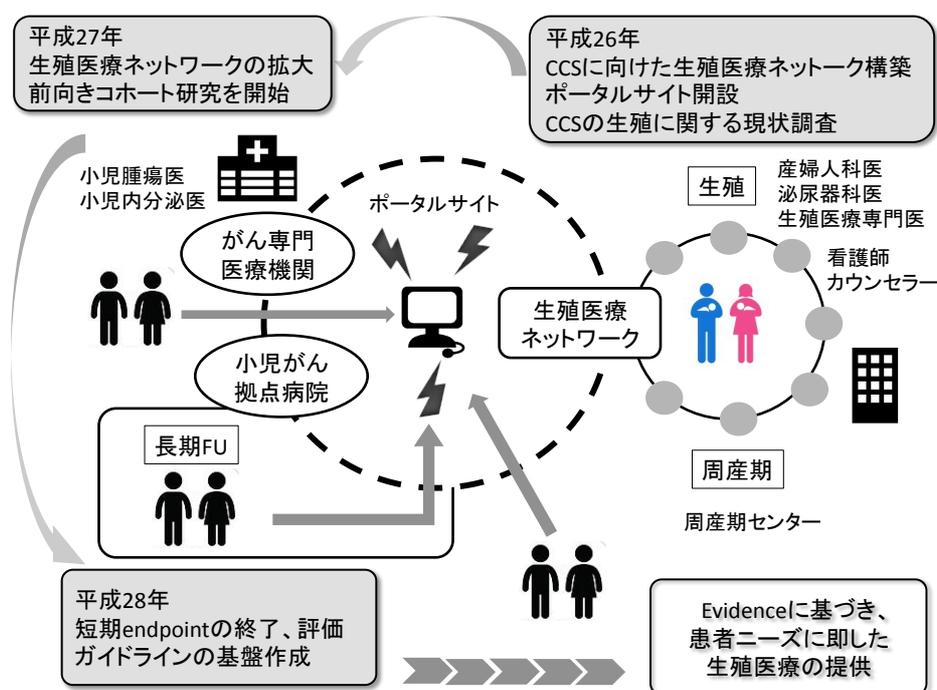
小児がん患者の診療に関わる複数の診療科および小児内分泌学会 CCS委員会や若年がん患者の妊孕性温存を目的とした既存の生殖医療ネットワークなどと連携することにより、小児がんに限らずがん種を超えたネットワークとして成熟し、より広域なサービス提供が可能になるとともに、国内最大規模の情報集積手段となる。CCSの生殖に関するニーズを再確認し、医療者側にとって有益なCCSの妊孕性に関する最新の情報となり得る。これらの研究結果に基づいて、小児がんの診断時から診療科間で情報を共有して妊孕性温存に取り組み、挙児を希望する際には円滑に生殖医療へ移行できるようになる。

4. 倫理面への配慮

試験的介入や侵襲のない質問紙調査およびコホート研究を実施する。本研究計画内で実施する全ての研究について、個人情報保護に十分に配慮し、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する。個人情報のデータ管理委託先への送信が発生する。データ管理委託先への情報送信では個人情報の扱いは十分に気をつけ、連結匿名化を可能とするように送信元の個人情報管理者を各施設に設置する。

5. 発表論文

- 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 2014 Aug 21. [Epub ahead of print]
- 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 13: 17-20, 2014.
- ③ Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation in young cancer patients for fertility preservation, Reproductive Medicine and Biology 2014; DOI 10.1007/s12522-014-0187-z.
- ④ 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.
- ⑤ Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. Int J Clin Oncol 2014 Feb 22. [Epub ahead of print]



6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
三善 陽子	総括 小児内分泌学的検討	大阪大学大学院医学系研究科・小児内 分泌学 (大阪大学大学院医学系研究科)	助教
左合 治彦	生殖ネットワークの総括	国立成育医療研究センター・胎児医 学・周産期医学・臨床遺伝学 (国立成育医療研究センター周産期・ 母性診療センター)	周産期・母 性診療セン ター長
鈴木 直	サバイバーのための生殖医 療(女性不妊)	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学・ 生殖医学・婦人腫瘍学 (聖マリアンナ医科大学附属病院)	教授
岡田 弘	サバイバーのための生殖医 療(男性不妊)	獨協医科大学越谷病院泌尿器科・男性 不妊症、泌尿器腫瘍 (獨協医科大学越谷病院泌尿器科)	主任教授
清水千佳子	若年性がんの治療開発、 治療中の妊孕性の検討	国立がん研究センター・乳腺腫瘍 (中央病院乳腺腫瘍内科)	医長
加藤 友康	がん治療施設担当、 紹介元コホートの管理	国立がん研究センター・婦人腫瘍学 (中央病院婦人腫瘍科)	病棟医長
藤崎 弘之	がん治療施設担当、 紹介元コホートの管理	大阪市立総合医療センター・血液疾患、 白血病、小児癌、脳腫瘍、免疫不全等 (小児血液腫瘍科)	副部長
松本 公一	がん治療施設担当、 紹介元コホートの管理	国立成育医療研究センター小児がんセ ンター・小児血液・腫瘍・移植 (国立成育医療研究センター小児がん センター)	小児がんセ ンター長 移植・細胞 治療科 医 長 センタ ー長
河本 博	臨床開発：総括	国立がん研究センター・小児臨床腫瘍、 治療開発方法論 (中央病院小児腫瘍科)	医員
大庭 真梨	研究デザイン担当	横浜市立大学大学院医学群・臨床統計 学・疫学(横浜市立大学附属 市民総合 医療センター)	助教