

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 講師 三善 陽子

## 1. 本年度の研究成果

小児・若年がんの治療成績向上に伴い国内のサバイバーが増加している。小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivor; CCS) や AYA 世代のサバイバーにおける長期フォローアップの重要性への理解は広まりつつあるが、社会生活上の QOL に直結する妊孕性低下への理解は不十分である。我が国において小児・若年がん長期生存者の性腺機能と妊孕性の実態が十分把握されておらず、サバイバーは適切な情報と医療サービスを求めている。これらの現状を改善し適切な医療を提供するために、我々は昨年度に続き以下の研究をおこなった。

### (1) 患者ニーズに即した医療サービスの提供

#### ① 生殖医療ネットワークの拡大

- 1) 小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性の診療に関わる医療者 (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、臨床心理士、相談員) による**多領域・多職種による生殖医療ネットワーク**を構築した。平成27年度は国立がん研究センターがん対策情報センターと成育医療研究センター小児がん登録室の医師も参加し、専門領域の垣根を超えた医療連携体制を拡大し、班会議とメーリングリストにより情報交換を行った。
- 2) 日本癌治療学会に2015年11月「**日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会小児思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ**」が設立された。研究班から鈴木直 (副委員長：産婦人科)、三善陽子 (小児がん)、清水千佳子 (乳がん)、岡田弘 (泌尿器) が参加し、癌治療学会と連携したガイドライン作成を開始した。
- 3) **国内の学術集会** (日本癌治療学会国際シンポジウム・日本小児血液がん学会・日本小児内分泌学会、日本サイコオンコロジー学会) における講演・発表を通じて啓蒙活動を行った。
- 4) **海外の学術集会** (Oncofertility Conference、European Society for Paediatric Endocrinology) に参加して研究発表を行い、がん・生殖医療 (Oncofertility) や小児内分泌領域における最新情報を入手し、海外の研究者と情報交換をおこなった。
- 5) 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連携**し、CCS委員会との共同研究 (二次アンケート調査) を実施した。CCS委員会による「腫瘍治療中の内分泌管理に関する診療ガイドライン」の「性腺」の項の作成に参加した。

#### ② 情報提供

- 1) **ポータルサイト**：小児・若年がん患者と患者家族・医療関係者に対して小児がん、性腺機能と妊孕性、妊娠出産に関する情報提供を目的としてポータルサイトを昨年度開設し、今年度は内容とリンク先を追加して、がん・生殖医療と妊孕性に関する最新情報を提供した。
- 2) **相談窓口**：国立がん研究センター中央病院相談支援センターにおいて小児・若年がん長期生存者の妊孕性に関する相談窓口の開設に向けた準備作業に取り組んだ。
- 3) **生殖医療連携モデル**：がんの治療前の妊孕性温存治療の提供を目的として、国立がん研究センター中央病院と小児がん拠点病院において生殖医療連携のモデル作りをおこなった。

## (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) **小児内分泌アンケート（二次調査）**：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と評議員178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」を昨年度実施した（有効回答数151名、回収率84.8%）。今年度はこのなかで、挙児の経験あり、妊孕性温存治療の経験あり、と回答した評議員を対象として二次アンケートを実施した
- 2) **周産期医療アンケート**：CCS女性の妊娠・出産・挙児の現状を把握するために、周産期医療連絡協議会の参加施設の産婦人科医を対象にアンケート調査（一次調査）を実施した。
- 3) **がん診療医に対するアンケート**：がん患者の妊孕性に対する医師の意識調査として一般のがん診療医を対象にインターネット調査を実施した。
- 4) **患者対象アンケート**：若年がん患者における妊孕性に関する情報提供と妊娠・出産の現状を問うアンケート調査を患者団体（STAND UP）の協力のもとに実施した。

### ② CCS女性の性腺機能・妊孕性に関する多施設前向きコホート研究

小児がんと治療に関する情報・性腺機能と妊娠・出産の現況・生殖補助医療の関与を調査項目として昨年度研究計画書の作成に着手し、今年度大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認のもとに、小児がん登録室をデータセンターとして患者登録を開始した。成育医療研究センター・国立がんセンター中央病院・大阪市立総合医療センターにおいても実施する。

### ③ 若年乳がん患者に対するsuboptimal治療の有効性と挙児可能性の治療研究

若年乳がん患者において将来の挙児の可能性をふまえた治療法について検討した。

### ④ 未熟精巣組織の凍結保存法の確立に向けた研究

小児の未熟な精巣組織の凍結保存による妊孕性温存治療の実用化に向けた研究を行った。

## 2. 前年度までの研究成果

初年度（平成26年度）は以下の研究に着手した。

- (1) CCSのニーズに即した医療サービスの提供
  - ① 生殖医療ネットワークの形成、② ポータルサイトの開設、③ シンポジウム開催
- (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（一次調査）
  - ② CCSの患者団体へのアンケート調査の準備作業
  - ③ CS女性の性腺機能・妊孕性に関する多施設前向きコホート研究の準備作業

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

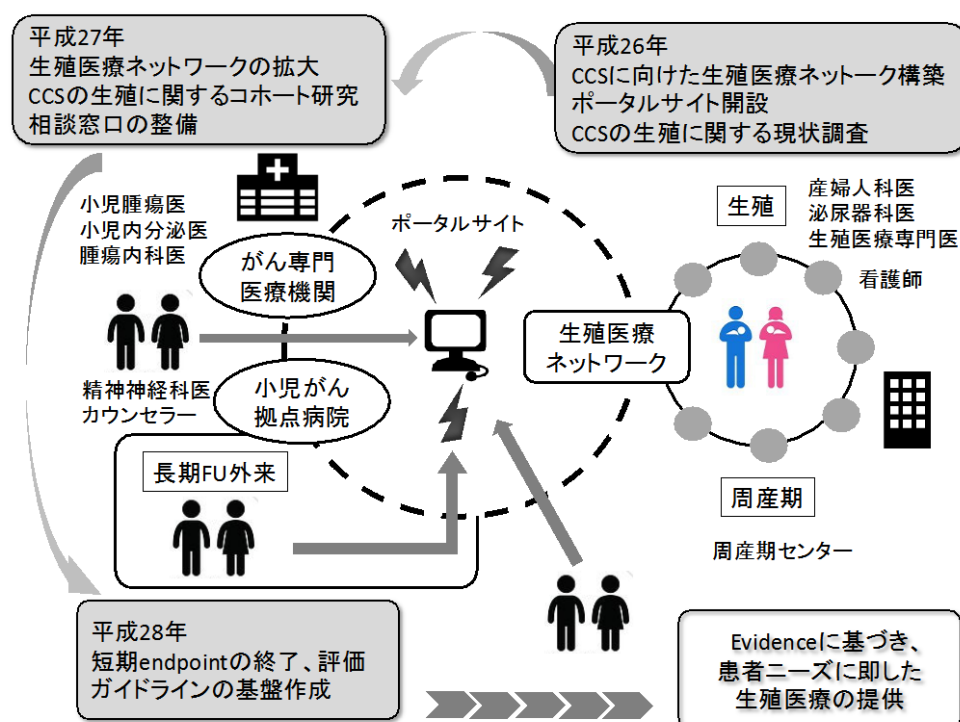
小児・若年がん長期生存者の性腺機能と妊孕性の問題に取り組む本研究により、サバイバー自身のニーズに即した医療サービス提供が可能となる。患者ニーズにより近い視点から問題に取り組むことで、生殖医療に要する不適切かつ過剰な医療資源の投資を削減し、長期フォローアップにおいて最大の問題である「受診の中断」による患者不利益が回避可能となる。社会復帰したサバイバーが直面する妊孕性の問題に適切に対応することにより、肉体的・精神的負担を軽減し、QOL の高い充実した社会生活を送るためのサポート体制が実現する。生殖医療ネットワークはがん種を超えた国内最大規模の小児・若年がん患者の妊孕性温存のための医療連携体制に成熟する。本研究成果によりエビデンスに基づいたがん対策事業が円滑に遂行される。

#### 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。個人情報のデータセンターへの情報送信においては個人情報の取り扱いに十分注意し、連結匿名化を可能とするよう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. 三善 陽子, トピックス 小児がん患者の性腺機能と妊孕性温存, 日本生殖内分泌学会雑誌, 63-64, 2015年08月
2. 三善 陽子, がん治療における妊孕性温存の最前線 小児がんと妊孕性温存, 医学のあゆみ 医師薬出版株式会社, 299-302, 2015年04月
3. Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or in vitro activated technology. Hum Reprod 30: 2461-2, 2015.
4. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. Hum Reprod 30: 608-15, 2015.
5. Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients. Hum Reprod 30(12): 2853-8, 2015.



## 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	研究総括 生殖医療ネットワーク総括 内分泌学的検討	大阪大学大学院医学系研究科小児科・ 小児内分泌学 (大阪大学大学院医学系研究科)	講師
左合 治彦	周産期医療における検討	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	若年性乳がんの治療開発、 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)	乳腺腫瘍内 科外来医長
加藤 友康	がん治療施設担当、 婦人科がんの治療開発	国立がん研究センター・婦人腫瘍学 (中央病院婦人腫瘍科)	婦人腫瘍科 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
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・小児血液 腫瘍学(小児血液腫瘍科)	小児血液腫 瘍科副部長
河本 博	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・小児臨床腫瘍、 治療開発方法論(東病院小児腫瘍科、 中央病院小児腫瘍科併任)	医長
大庭 真梨	研究デザイン担当	東邦大学・臨床統計学、疫学 (東邦大学医学部医学科 社会医学講 座医療統計学分野)	助教
瀧本 哲也	コホート研究のデータ管理	国立成育医療研究センター・小児血液 腫瘍学(臨床研究開発センター小児が ん登録室)	室長
加藤 雅志	情報提供と相談支援のあり 方の検討	国立がん研究センターがん対策情報セ ンター がん医療支援研究部・精神腫 瘍学(がん対策情報センターがん医療 支援研究部)	がん医療支 援研究部長