

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ーがん政策ー一般ー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

小児がん経験者(Childhood Cancer Survivor : CCS)とAYA世代のサバイバーの長期フォローアップの重要性は理解されつつあるが、サバイバーシップに直接関わる妊孕性の問題への理解は不十分である。本邦の小児・若年がん長期生存者の妊孕性と挙児の実態は把握されておらず、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するために我々は平成26年度から研究班を構築し、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発展

- 1) 小児・若年がん患者の診療にかかわる医療関係者(小児腫瘍医、小児内分泌医、腫瘍内科医、産婦人科医、泌尿器科医、生殖医療専門医、精神科医、看護師、臨床心理士、相談員)からなる生殖医療ネットワークを発展させ、情報交換を行い、診療レベルの向上に努めた。
- 2) 日本癌治療学会「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」に鈴木直(副委員長)、清水千佳子(乳がん)、岡田弘(泌尿器)、三善陽子(小児がん・脳腫瘍)が参加し、がん種を超えたガイドライン作りに取り組んだ。
- 3) 国内および海外の学術集会(小児血液がん学会・小児内分泌学会、周産期新生児学会、癌治療学会、ヨーロッパ小児内分泌学会、Oncofertility Conferenceなど)に参加して研究発表を行い、がん・生殖医療にかかわる最新情報を入手し、他施設の研究者と情報交換した。
- 4) 日本小児内分泌学会と連携してCCS委員会と共同研究(評議員対象アンケート)を実施し、論文報告した。小児内分泌学会学術集会で二次調査の結果報告と講演(Year Book)を通じて問題点を提起した。多数の医学雑誌や書籍を通じて幅広く医療者への啓蒙に取り組んだ。

② 情報提供

- 1) ポータルサイト「小児・若年がんと妊娠」：小児・若年がん患者と家族・医療関係者に対して、小児がん、性腺機能と妊孕性、妊娠出産に関する様々な情報を提供した。
- 2) パンフレット：乳がん患者向け、これから抗がん剤治療を始める患者向け(男性用と女性用)、がん専門相談員向けのパンフレットを、サバイバーの協力を得て作成しHPに公開した。
- 3) 「がん医療と妊娠の相談窓口」とがん専門相談員の育成：国立がん研究センター中央病院相談支援センターで全国からの相談に対応し、がん専門相談員を研修会で育成した。
- 4) 生殖医療連携モデル：妊孕性温存治療の円滑な提供を目的に班員の所属する施設において、生殖医療連携のモデル作りを行った。温存治療と患者背景・予後との相関について解析した。
- 5) シンポジウムや研修会の開催・患者会との交流
小児がん、男性がん、乳がんをテーマに「がん生殖に関するシンポジウム」を開催した。看護師向け「がん患者妊孕性支援スキルアップセミナー」、がん専門相談員向け「若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会」を開催し、小児がん患者の家族会と交流した。

(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) 小児内分泌診療における実態調査：小児内分泌学会評議員対象に「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」（回収率84.8%）を実施し、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論文報告した。この中で挙児または妊孕性温存治療の経験ありの回答者を対象として二次調査を実施し、解析結果を学会報告した。
- 2) 小児がんの既往を有する女性の妊娠・分娩に関する実態調査：周産期医療連絡協議会の会員166施設の産婦人科医対象にアンケート調査を実施し、切迫早産と早産の傾向を認めた。
- 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、解析結果を論文報告した。

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

大阪大学医学部附属病院、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、CCS女性を対象としたコホート研究を実施した。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などについて調査した。

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 卵巣および未熟精巣組織の凍結保存法の確立に向けた研究

小児の未熟な性腺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

(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 ポータルサイトの更新、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・妊娠出産の実態調査、② 若年がんサバイバーへのアンケート
- ③ 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、④生殖医療の基礎研究

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

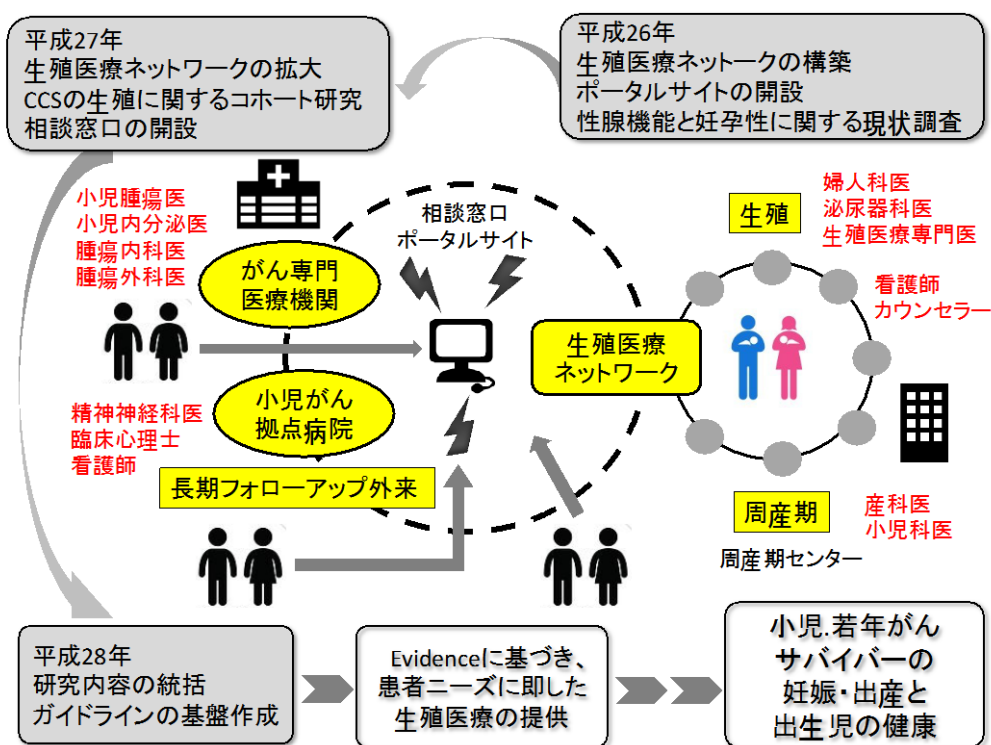
本研究で小児と若年がん患者の妊孕性低下の問題に包括的に取り組んだ結果、がん種を超えた多領域・多職種からなる医療連携体制が初めて構築されたと言える。多数の実態調査により小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性、妊娠出産の現状が明らかになったことから、今後はエビデンスに基づいたがん対策事業が円滑に遂行されると思われる。ポータルサイトやパンフレット、相談窓口により情報提供を行った結果、小児・若年がん患者が直面する妊孕性の問題に適切に対応でき、QOLの高い充実した社会生活への支援体制が構築された。本研究で明らかとなった各種の問題点に一つ一つ対応することが、今後の医療の改善につながると思われる。

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. Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. Clin Pediatr Endocrinol, 25(2): 45-57, 2016.
2. Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, Yoshida H, Miyashita E, Miyamura T, Hashii Y, Hashimoto K, Kimura T, and Ozono K. Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment. Clin Pediatr Endocrinol, 25(4): 119-126, 2016.
3. Kamoshita K, Okamoto N, Nakajima M, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A, Sugishita Y, Suzuki N. Investigation of in vitro parameters and fertility of mouse ovary after storage at an optimal temperature and duration for transportation. Hum Reprod, 31(4): 774-81, 2016
4. Kobayashi T, Shin T, Nishio K, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Miyata A, Kobori Y, Arai G, Okada H. A questionnaire survey on attitude toward sperm cryopreservation among hematologists in Japan. Int J Hematol. 2016 Nov 14. [Epub ahead of print]
5. Emi Takeuchi, Masashi Kato, Saho Wada, Saran Yoshida, Chikako Shimizu, Yoko Miyoshi. Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers. Supportive Care in Cancer, 2017 (accepted).



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 学・小児内分泌学（大阪大学大学院医 学系研究科小児科学）	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 科大学附属病院産婦人科）	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 （国立がん研究センター中央病院乳腺 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 （国立がん研究センター中央病院婦人 腫瘍科）	婦人腫瘍科 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 （大阪市立総合医療センター小児血液 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 センター長
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（国立がん研究センタ ー東病院小児腫瘍科）	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（国立成育医療研究センター臨 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 がん医療支援部・精神腫瘍学 （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部）	がん医療支 援部長