

日本がん・ Vol.4 No.1
2021
生殖医療学会誌

Journal of Fertility Preservation



特定非営利活動法人

日本がん・生殖医療学会

日本がん・生殖医療学会誌

Journal of Fertility Preservation

Vol.4 No.1 2021



特定非営利活動法人

日本がん・生殖医療学会

巻頭言



日本がん・生殖医療学会誌 第4号発刊に寄せて

高橋 俊文

日本がん・生殖医療学会 編集委員長
福島県立医科大学ふくしま子ども・女性医療支援センター長

令和2年度より日本がん・生殖医療学会誌の編集委員長を拝命しました高橋俊文と申します。本学会は医療のみならず異なったバックグラウンドを持った多職種の学会員で構成されています。この学会誌が、学術的な成果発表の場のみならず、学会員相互の情報交流の場になることを期待しております。日本がん・生殖医療学会の機関誌である本学会誌の発展に寄与していく所存でありますのでよろしくお願いいたします。

日本がん・生殖医療学会は、若年がん患者の妊孕性温存の観点から設立された学会です。若年がん患者が抱える問題は、妊孕性温存にとどまらず、がんサバイバーとしての後遺症（晩期障害）も重要な問題の一つです。小児がん患者は、成長過程でのがん治療により様々な内分泌疾患が発症します。また、女性は男性と異なり、閉経を境にして心血管系疾患や骨代謝性疾患である骨粗鬆症が増加します。若年がん患者は早発閉経になる頻度が高く、女性特有の疾患の増加が懸念されます。

本学会では、若年がんサバイバーのヘルスケアの重要性を認識し、オンコ・ウイメンズヘルス委員会を2019年に立ち上げました。今回、若年がんサバイバーのヘルスケアに注目していただくことを目的に、2名の先生に総説をご執筆いただきました。小児がん患者の晩期障害に関する総説は三善陽子先生から、女性の早発卵巣機能不全に関する総説は寺内公一先生から寄稿いただきました。さらに、原著論文と貴重な症例報告を数編掲載することができました。投稿いただきました学会員の方々および査読等に尽力いただきました関係各位にこの場を借りて御礼申し上げます。

令和2年はコロナ感染症に始まり、1年経過した現在も、未だその収束が見えていません。しかしながら、新しいワクチン開発が従来では考えられないスピード感で行われており、令和3年度は学会員の活発な交流ができることを期待して巻頭言といたします。

2021年1月吉日

目 次

論 文

総説

早発卵巣機能不全患者におけるヘルスケア

Management of women with premature ovarian insufficiency

..... 寺内 公一 6

総説

小児・AYA世代がん経験者の晩期合併症のサーベイランス

Surveillance of late effects for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors

..... 三善 陽子 12

原著論文

当院における男性悪性疾患に対する精子凍結保存の検討

Sperm cryopreservation for male malignant disease patient as fertility preservation at our clinic

..... 今中 聖悟 18

症例報告

乳癌に対する内分泌療法を中断し体外受精を施行したLi-Fraumeni症候群の治療経過

A case of Li-Fraumeni syndrome treated with in vitro fertilization during interruption endocrine therapy for breast cancer

..... 森 悠樹 25

症例報告

悪性リンパ腫に対してR-CHOP療法を施行した5年後に発症した周産期心筋症の一例

A case of peripartum cardiomyopathy that developed 5 years after R-CHOP therapy for malignant lymphoma

..... 行元 志門 30

症例報告

子宮体癌に対する妊孕性温存療法後、再発により凍結保存胚の取り扱いに苦慮した一例

A case report of difficulty in managing cryopreserved embryos due to recurrence after fertility preservation for endometrial cancer

..... 堤 春香 34

研究報告

47都道府県におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築に関する実態調査—小児・AYA世代がん患者における生殖機能温存医療支援体制の必要性について—

Fact-finding survey on the need for a support system for childhood and AYA cancer patients by establishing a public subsidy system of oncofertility in 47 prefectures in Japan

..... 洞下 由記 39

一総説一

早発卵巣機能不全患者におけるヘルスケア

Management of women with premature ovarian insufficiency

寺内 公一

Terauchi Masakazu

東京医科歯科大学 (TMDU) 大学院医歯学総合研究科茨城県地域産科婦人科学講座
Department of Women's Health, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

抄録: 40歳未満で無月経・エストロダイオール(E2) 低値・卵胞刺激ホルモン(FSH) 高値を示す病態を“premature ovarian insufficiency (POI)”と呼ぶように国際閉経学会(IMS)は提唱している。このような女性は従来想定されてきたよりも多く、世界的な頻度は2~4%と考えられる。早い初経・少産などが危険因子となることが明らかにされた。5%程度の症例において、妊孕能自然回復が期待できる。POI女性は虚血性心疾患・2型糖尿病・骨粗鬆症など多くの疾患リスクを有するため、長期にわたるヘルスケアが重要である。まず健康的な生活習慣を維持することが重要であり、そのためにカルシウム・ビタミンDの摂取と運動を勧める。結合型エストロゲン(CE) 1.25 mg相当のホルモン療法を平均的な閉経年齢まで行うことが望ましいが、状況によっては経口避妊薬(OC)の投与も可能である。

キーワード: premature menopause, premature ovarian failure, primary ovarian failure, primary ovarian insufficiency, premature ovarian insufficiency

用 語

日本産科婦人科学会編「産科婦人科用語集・用語解説集(改訂第4版)」¹⁾の「用語解説」には、「早発閉経 premature menopause」と「早発卵巣不全 premature ovarian failure [POF], primary ovarian insufficiency (failure) [POI]」の2つの語が併記されており、前者は「40歳未満で卵巣が枯渇し、自然閉経を迎えた状態」、後者は「40歳未満で卵巣性無月経となったもの。本症には早発閉経と、卵巣に卵巣が存在するのにもかかわらず高ゴナドトロピン血症性無月経を呈するゴナドトロピン抵抗性卵巣の両者を含む」と解説されているが、日常臨床では「早発閉経」と「ゴナドトロピン抵抗性卵巣」とを短時間で正確に鑑別することは難しい。「40歳未満の女性が4か月以上の無月経を呈し、1か月以上間隔をあけて測定した卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone, FSH) がどちらも閉経後の値を示す場合」を指す用語として、アメリカ国立衛生研究所(National Institute of Health, NIH)のNelsonは「“premature menopause”や“premature ovarian failure”よりも“primary ovarian insufficiency”を用いることが望ましい」とした²⁾。“menopause”や“failure”という語は断定的で不可逆性を感じさせるが、本症では卵巣機能の断続

的な回復がしばしば見られるからである。一方で国際閉経学会(International Menopause Society, IMS)は、2020年10月18日のWorld Menopause Dayに合わせてこの問題に関する白書(white paper)を発表した。それによれば、“primary ovarian insufficiency”は内分泌学の巨星Fuller Albrightがターナー症候群(Turner Syndrome, TS)の病因が卵巣にあることを示すために1942年に創出した用語であるが、本症は臨床的に医原性のものなど幅広い病態を含んでいるので、むしろ“premature ovarian insufficiency”の使用が望ましい³⁾。“premature ovarian insufficiency”の日本語訳は現時点では未定であるが、本稿では暫定的に「早発卵巣機能不全(POI)」とした。なお40歳以上45歳未満の閉経を“early menopause(EM)”と呼ぶことがある。

頻 度

POIの頻度は、1950年におけるMinnesota州Rochesterの住民1,858人のうち40歳までに自然閉経した女性が9人であったとするデータを基に「1%」とされることが多い⁴⁾。1995年に開始された多民族女性(40~55歳)から構成されるアメリカのコホート“SWAN”(Study of Women's Health Across the Nations)において

受付日: 2020年10月29日/受理日: 2020年11月5日

著者連絡先: 寺内 公一

東京医科歯科大学(TMDU) 大学院医歯学総合研究科茨城県地域産科婦人科学講座(寄附講座): 〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45
電話: 03-5803-4605 E-mail: teragyne@tmd.ac.jp

も、子宮摘出例などを除く11,652人のうち40歳までに自然閉経した女性は126人であり、40歳までの累積自然閉経リスクは1.1%であった⁵⁾。しかしながら、2012年に開始された世界中の女性コホートを統合する研究InterLACE (International collaboration for a Life course Approach to reproductive health and Chronic disease Events)の参加者のうち、人工閉経を除いて最終月経が明らかな51,450人に関する調査によれば、40歳までに自然閉経した女性は1,048人であり、40歳までの累積自然閉経リスクは2.0%、また40～45歳の累積自然閉経リスクは7.6%であった⁶⁾。また、1986～2017年に世界で発表された31研究157,734人の女性を対象とするメタアナリシスでは、40歳までの累積自然閉経リスクは3.7 [3.1-4.3] %、40～45歳の累積自然閉経リスクは12.2 [10.5-14.0] %とされている⁷⁾。なおこれらの数値は寿命・教育・所得等を統合した人間開発指数 (human development index) が高いほど低い傾向にあることが示されている。いずれにせよ世界的に見ればPOIの頻度は従来想定されていたよりも高く、2～4%と考えられる。

病態・病因・危険因子

POIの病態としては、卵巣に卵胞が存在するがそれらが正常に機能しない「卵胞の機能不全 (ovarian follicular dysfunction)」と、卵巣に卵胞が存在しない「原子卵胞の枯渇 (depletion of functional primordial follicles)」に大きく分けられる。ターナー症候群 (Turner syndrome, TS) は後者の代表である。

病因としては、(1) 遺伝性 (genetic)、(2) 代謝性 (metabolic)、(3) 自己免疫性 (autoimmune)、(4) 感染性 (infectious)、(5) 医原性 (iatrogenic) 等に分けられる^{2,8)}。TSは(1)の代表である。POIの遺伝性病因としてTSと同様に重要なのが脆弱X症候群 (fragile X syndrome, FXS) である。FXSは遺伝的な知的障害の中で最も頻度の高いものの一つであり、*FMR1* 遺伝子の異常 (CGG triplet repeat) のために神経の発育に必要なFMRP蛋白質が合成されず、知的障害・発達障害とともに特徴的な顔貌を呈する。Triplet repeat が55～200のものをpre-mutationと称するが、full mutationよりもむしろpre-mutationを持つ女性にPOIが見られる。POI孤発例の1.0～7.5%に*FMR1*のpre-mutationが存在するとされ、POI患者家族における知的障害の既往に注意する必要がある⁹⁾。代謝性としては高ガラクトース血症などが、自己免疫性としては自己免疫性副腎機能不全や自己免疫性甲状腺疾患などが、医原性としては手術・化学療法・放射線療法などが挙げられる^{2,8)}。

また上述のInterLACE研究によって、早い初経や少産がPOI/EMの危険因子であることが最近明らかにされた⁶⁾。

診 断

確立された診断方法はないが、日常診療で利用可能な一例を以下に挙げる。40歳未満で3か月以上の無月経が続いた場合に、まず妊娠反応が陰性であることを確認し、ついで甲状腺刺激ホルモンとプロラクチンの血中濃度が正常範囲にあることを確認する。血中エストラジオール(E2) 低値と血中卵胞刺激ホルモン (FSH) 高値を1か月以上の間隔をおいて2回確認する⁸⁾。

TSなどを想定して染色体検査を行う、あるいはFXSなどを想定して遺伝子検査を行う場合には、遺伝診療科との連携が重要になる。

予 後

冒頭に述べた用語の問題とも関連するが、POIの診断によって卵巣機能の低下が不可逆的であることが確定するわけではない。あるメタアナリシスによれば、8件の観察研究を併せて(N=760)、最大10年間の経過観察中に37例(=4.8%)が妊娠した、とされる¹⁰⁾。5%前後の妊孕性回復が見込まれることを念頭に置く必要がある。

健康上の問題

外科的閉経と同様に、早い年齢での閉経が様々な健康上の問題を生じることが報告されている。例えばアメリカのCancer Prevention Study IIでは、閉経年齢と死因との関係を検討し、50-54歳での閉経を基準とした時に、40-44歳の閉経が冠動脈疾患死・呼吸器疾患死・泌尿生殖器疾患死・外因死のリスクを有意に上昇させることを報告している(表1)¹¹⁾。同様のデータは当然ながらPOI女性に関しても得られており、40歳未満の閉経が、虚血性心疾患による死亡(図1)¹²⁾、2型糖尿病の発症(図2)¹³⁾、低骨密度(図3)¹⁴⁾、認知機能低下(図4)¹⁵⁾など様々な状態・疾患の危険因子であることが明らかにされている。

表1 Cancer Prevention Study II (1982-2002, N=68,154) において算出された50～54歳閉経を1とした時の閉経年齢区分ごとの各疾患のリスク比(95%信頼区間)(文献11より改変引用)

menopause	40-44y	45-49y	50-54y
all causes	1.04 (1.00-1.08)	1.02 (1.00-1.05)	1.0
CHD	1.09 (1.00-1.18)	0.98 (0.92-1.04)	1.0
stroke	0.94 (0.82-1.07)	1.04 (0.95-1.14)	1.0
cancer	0.91 (0.83-1.00)	0.98 (0.92-1.04)	1.0
respiratory	1.19 (1.02-1.39)	1.01 (0.90-1.14)	1.0
digestive	1.19 (0.95-1.50)	1.03 (0.87-1.22)	1.0
genitourinary	1.39 (1.07-1.82)	1.27 (1.04-1.55)	1.0
external	1.56 (1.21-2.02)	1.27 (1.04-1.54)	1.0

CHD 冠動脈疾患

管 理

POI女性の管理は上述した幅広い健康上の問題を念頭に行うべきだが、POIという診断が女性に強い精神的な苦痛をもたらすことも忘れてはならない。POIと診断された女性たちに、怒り・抑うつ・健康ではない・空虚・年老いた・混乱・不安・自己イメージの変化・女性らしくない・罪・希望がない・価値がない等様々な負の感情が芽生えるにも関わらず、診断後の精神的な問題に関する情報が医療者から提供される機会が10%にも満たないことをGroffらは明ら

かにしている¹⁶⁾。さらにSchmidtらは、POIと診断されるよりも前に月経周期異常の発症とともにうつ症状が見られるようになることを明らかにしており¹⁷⁾、POIの診断を告知する段階で患者がうつ状態にある可能性が高いこと、POIは長期間に亘る管理を必要とする深刻な慢性疾患であることを念頭に置かなければならない。

POI女性に対してはまず、1日1,200 mg以上のカルシウムと1日800 IU以上のビタミンDを含む食品を摂取すること、ジョギング・ウォーキングなどの規則的な運動を行うことを助言する²⁾。日本人のカルシウム摂取量・ビタミン

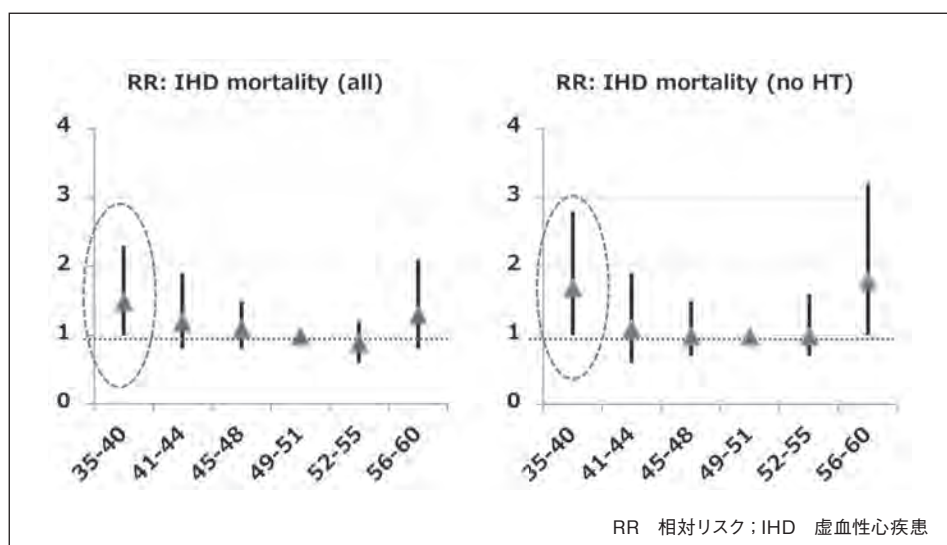


図1 Adventist Health Study (1976-1988, N=6,182) から算出された49～51歳閉経を1とした時の閉経年齢区分ごとの虚血性心疾患死亡の相対リスク(95%信頼区間)(左:全参加者 右:ホルモン療法を行っていない参加者)(文献12より改変引用)

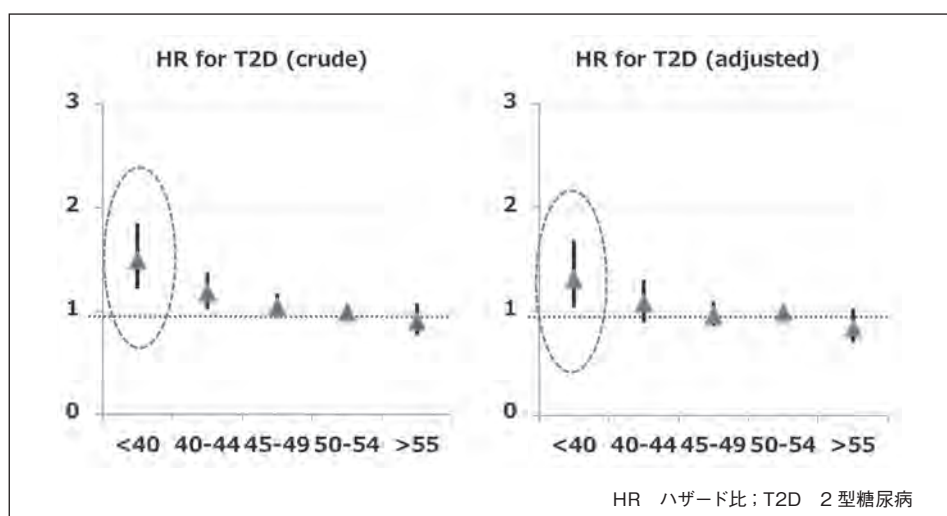


図2 EPIC コホート内の症例対照研究(1991-2007, N=7,864) から算出された50～54歳閉経を1とした時の閉経年齢区分ごとの2型糖尿病発症のハザード比(95%信頼区間)(左:粗ハザード比 右:年齢、糖尿病危険因子等により調整したハザード比)(文献13より改変引用)

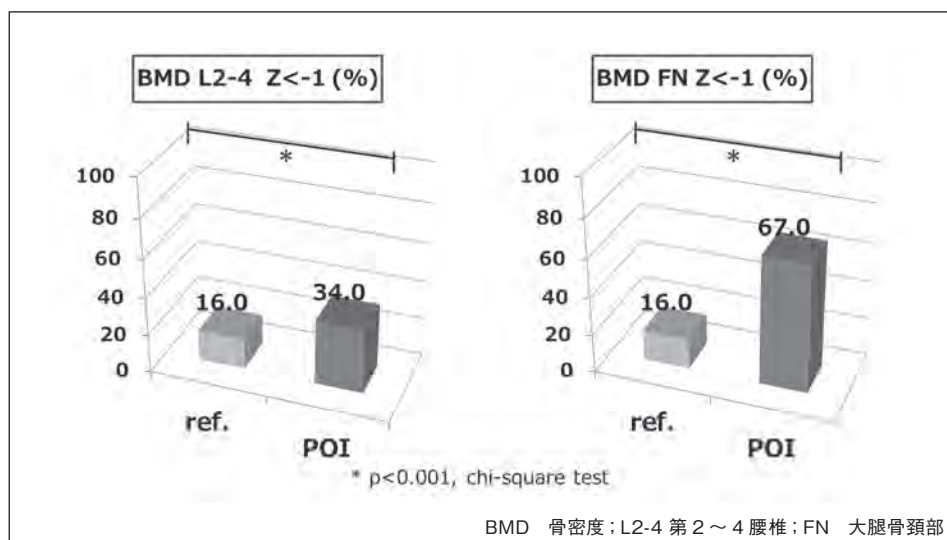


図3 骨密度がZスコア<-1である女性の比率(%)に関するPOI女性(N=89)と正常月経女性(ref.) (N=218) との比較(左:第2～4腰椎 右:大腿骨頸部(文献14より改変引用))

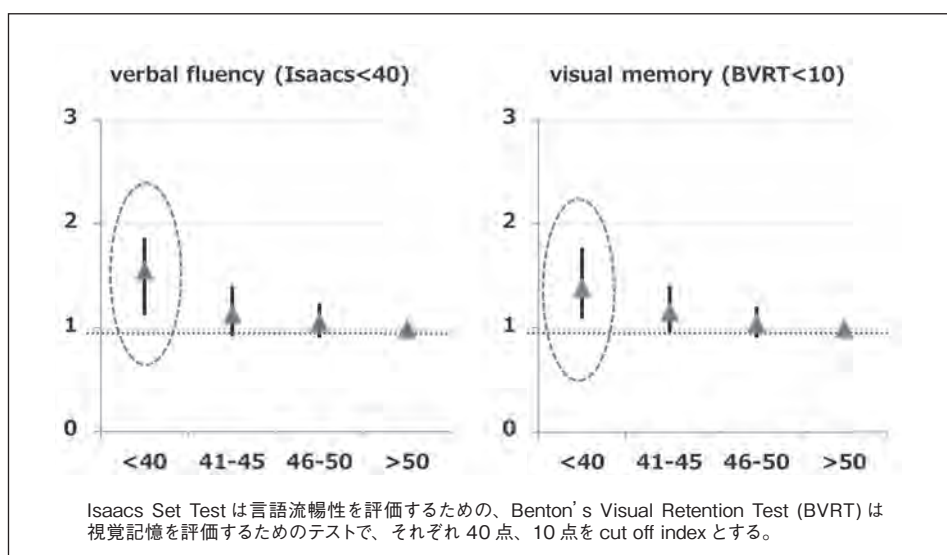


図4 French Three-City Study (age>65y, 1999～>7yrs, N=4,868) から算出された50歳以上閉経を1とした時の閉経年齢区分ごとの認知機能低下のオッズ比(95%信頼区間)(左:言語流暢性 右:視覚記憶)(文献15より改変引用)

D摂取量は減少傾向にあり¹⁸⁾、若年女性ではより一層注意が必要である。

POI女性に対するホルモン療法に関してランダム化比較試験は存在しないものの、通常閉経が起こる年齢まで生理的な量のエストロゲン(E)とプロゲステロン(P)を補充することが合理的であると考えられる²⁾。問題は「生理的な量のE」がどの程度かということであるが、正常月経周期の平均血中E2濃度100 pg/mLを維持するためには、1日あたり経口結合型エストロゲン(conjugated estrogen, CE) 2.5 mgもしくは経皮吸収E2製剤200 mcgの投与が

必要である¹⁹⁻²¹⁾。血中E2濃度75 pg/mLを目標とすれば、1日あたり経口CE 1.25 mg、あるいは経皮吸収E2製剤100 mcgを投与する必要がある。これは閉経期ホルモン療法(menopausal hormone therapy, MHT)であれば「高用量」に相当する量である²²⁾。MHTの持続的投与では、CE 0.625 mgに対してはメドロキシプロゲステロン酢酸エステル(medroxyprogesterone acetate, MPA) 2.5 mgを使用することによって子宮内膜増殖症のリスクを抑制することができる²³⁾。周期的投与法では持続的投与法の2倍量を毎月12-14日間使用することが一般的であるので、血中

E2濃度 75 pg/mLを目標とすれば、1日あたり経口CE 1.25 mgもしくは経皮吸収E2製剤100 mcgに加えて1日あたりMPA 10 mgを毎月12-14日間投与する必要がある。E活性に関しては、FSHの抑制を指標とすれば、経口CE 1.25 mgと経口エツニルエストラジオール (EE) 5 mcgがほぼ等価であり²⁴⁾、1日あたりのEE投与量が周期平均で22.5-26.3 mcgである低用量経口避妊薬 (oral contraceptive, OC) を使用することで、上述のCE 1.25 mgに相当するEを補充することは十分に可能である。そのような観点から、OC・LEPガイドライン2020年度版CQ110「希発月経・無月経女性の服用に関する説明は？」では、一般の希発月経・無月経女性を対象として、「挙児希望がなければ、予期せぬ妊娠を防ぐ目的でOCを服用してもよい」としている²⁵⁾。ただし、POI女性の避妊を目的とするOCの臨床試験は行われておらず、POI女性の高いFSHをOCが抑制できない可能性があることを念頭に置く必要がある²⁾。骨量維持という観点からは、MHTはOCに較べてPOI女性の腰椎骨密度を増加させるという報告があり²⁶⁾、それはOCがMHTに較べて骨代謝回転を強く抑制するためかもしれないが²⁷⁾、一方でOCは高用量MHT (CEE 1.25 mgもしくはE2 2.0 mg) と同等の骨密度増加を腰椎と大腿骨近位部にもたらしたという報告もあり²⁸⁾、OC・LEPガイドライン2020年度版CQ601「原発性卵巣不全への投与時の説明は？」では、「HRTが好ましいが、状況によってはOCの投与も可能である。」としている²⁵⁾。

まとめ

1. 40歳未満で無月経・E2低値・FSH高値を示す女性は世界人口の約2～4%
2. 早い初経・少産が危険因子となる
3. 5%程度の妊孕能自然回復が期待できる
4. POI女性は虚血性心疾患・2型糖尿病・骨粗鬆症など多くの疾患リスクを有する
5. カルシウム・ビタミンDの摂取と運動を勧める
6. CE 1.25 mg相当のホルモン療法を平均的な閉経年齢まで行う
7. MHTを行うことが好ましいが、状況によってはOCの投与も可能である

引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会. 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版, 2018.
- 2) Nelson LM: Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360: 606-614, 2009.
- 3) Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W: Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 23: 426-446, 2020.

- 4) Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF: Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67: 604-606, 1986.
- 5) Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N: Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 18: 199-206, 2003.
- 6) Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al.: Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod* 32: 679-686, 2017.
- 7) Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z: The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 22: 403-411, 2019.
- 8) Cox L, Liu JH: Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health* 6: 235-243, 2014.
- 9) Welt CK: Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 499-509, 2008.
- 10) van Kasteren YM, Schoemaker J: Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 5: 483-492, 1999.
- 11) Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE: Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 162: 1089-1097, 2005.
- 12) Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE: Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 52: 303-307, 1999.
- 13) Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al.: Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 36: 1012-1019, 2013.
- 14) Anastasi JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM: Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 91: 12-15, 1998.
- 15) Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML: Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 121: 1729-1739, 2014.
- 16) Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, Nelson LM: Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 83: 1734-1741, 2005.
- 17) Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, Rubinow DR, Nelson LM: Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E278-287, 2011.
- 18) 厚生労働省：平成30年 国民健康・栄養調査. 2020.
- 19) Mishell DR, Nakamura RM, Crosignani PG, Stone S, Khurma K, Nagata Y, Thorneycroft IH: Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 111: 60-65, 1971.
- 20) Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL: Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 627-632, 1985.
- 21) Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Herschman JM, Alkjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL: Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 314: 1615-1620, 1986.

- 22) Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11: 108-123, 2008.
- 23) Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 275: 370-375, 1996.
- 24) Kuhl H: Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 8 Suppl 1: 3-63, 2005.
- 25) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会：低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 ガイドライン 2020 年度版. 2021.
- 26) Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J: Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 3497-3505, 2016.
- 27) Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH: Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 707-714, 2010.
- 28) Gazarra LBC, Bonacordi CL, Yela DA, Benetti-Pinto CL: Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause* 27: 1110-1116, 2020.

—総説—

小児・AYA 世代がん経験者の晩期合併症のサーベイランス

Surveillance of late effects for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors

三善 陽子

Yoko Miyoshi

大阪樟蔭女子大学健康栄養学部健康栄養学科・臨床栄養発育学研究室

Laboratory of Clinical Nutrition and Development, Department of Health and Nutrition, Faculty of Health and Nutrition,
Osaka Shoin Women's University

抄録: 近年がんの治療成績が向上して長期予後が改善するに伴い、様々な身体的合併症や心理社会的問題を抱える小児・AYA世代がん経験者の存在が問題となっている。治療から時間をおいて様々な臓器に障害が起こるリスクがあり、晩期合併症サーベイランスのための長期フォローアップが重要である。内分泌合併症の頻度が高く、性腺機能異常、妊孕性の低下・消失は治療後の生活の質 (QOL) に関わる問題となる。がん患者の晩期合併症についての啓発と専門領域を超えた診療体制の整備が喫緊の課題である。

キーワード: 小児がん経験者、AYA世代、晩期合併症、長期フォローアップ、移行期医療

1、緒 言

近年がんの治療成績向上に伴い小児がん経験者 (childhood cancer survivor: CCS) と思春期・若年成人 (adolescent and young adult: AYA) 世代がん経験者が増えつつあるが、様々な身体的合併症や心理社会的問題を抱える患者が少なからず存在することが問題となっている¹⁾。これらの若年世代はがんの治療中および治療後に就学・就労や結婚・出産など様々なライフイベントを迎えるため、医療的ケアのみならず、精神心理・社会経済面などにおいて多様な支援が必要となる。そこで国の政策として取り組むために、第3期がん対策推進基本計画の分野別施策「がん医療の充実」に「小児・AYA世代のがん」が盛り込まれた。

2、がん経験者の晩期合併症

がん患者は治療中のみならず治療後も合併症の生じる可能性がある。晩期合併症 (late effects) とは、がんの治療後における治療に関連した合併症または疾患そのものによる後遺症などを指し、身体的合併症と心理社会的問題が含まれる。合併症の頻度は同僚と比べて有意に高く、年々増加することが明らかとなっている¹⁾。がん患者の quality of life (QOL) に関わる問題となりうるが、生命予後に直接影響する最も深刻なものは二次がんである。低身長、性

腺機能異常・妊孕性低下などの内分泌代謝異常をはじめとして、心血管系疾患や腎疾患、呼吸器疾患など様々な合併症が存在する (図1)。CCSは内分泌疾患を半数以上が合併すると報告されている^{2,3)}。AYA世代にがんと診断された例では内分泌疾患のリスクが健常人に比べ70%増加するとの報告もある⁴⁾。このように身体の様々な部位において影響が生じることから、各専門領域でがん治療による臓器障害が注目されるようになった。Teresa Woodruff博士が提唱した「がん・生殖医療 (oncofertility)」⁵⁾に続き、「腫瘍循環器学 (oncocardiology)」⁶⁾、「オンコネフロロジー (onconeurology)」⁷⁾と新たな学術分野が誕生し

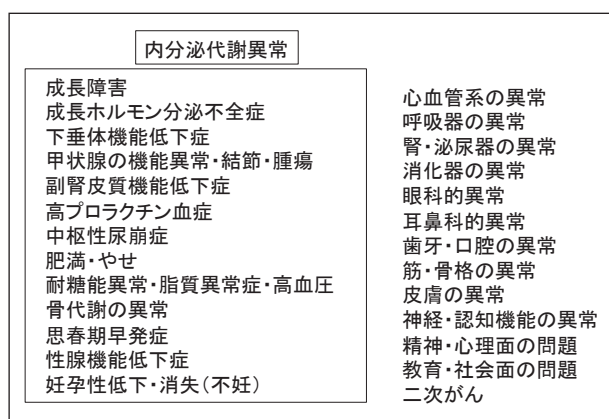


図1 晩期合併症 (Late effects)

受付日: 2020年11月2日 / 受理日: 2020年11月5日

著者連絡先: 三善 陽子

大阪樟蔭女子大学健康栄養学部健康栄養学科・臨床栄養発育学研究室: 〒577-8550 東大阪市菱屋西4-2-26

電話: 06-6723-8181 E-mail: miyoshi.yoko@osaka-shoin.ac.jp

発展を続けている。我々は腫瘍学と内分泌学的見地からがん患者を総合的に診療する「オンコエンドクリノロジー (oncoendocrinology)」の確立を目指している。

3、がん患者の長期フォローアップ

小児・AYA世代のがん患者は若年発症のため治療後の生存期間が長く、長期にわたるフォローアップを必要とする。しかし患者・家族の要因、医療側の要因、社会的・経済的な要因などによりフォローが途切れる症例が少なくない。時代によって治療プロトコルは変遷し、治療を受けた年齢や性別などにより晩期合併症は一律ではないため、どのような障害がいつ発生するか予測するのは一般に容易ではない。そこで小児がんの領域において様々な取り組みが行われてきた。海外では北米のCCS studyのような大規模な臨床研究に基づく論文が次々に発表されている。米国小児がん研究グループ (Children's Oncology Group) は小児およびAYA世代がん経験者のための長期フォローアップガイド⁸⁾を発表している。我が国においてもCCSのためのフォローアップガイドライン⁹⁾や、治療サマリーの作成、長期フォローアップ外来の整備などが行われてきた。日本小児内分泌学会CCS委員会は2011年9月に初版公開(2016年7月部分改訂)された「小児がん経験者(CCS)のための内分泌フォローアップガイド」を学会ホームページに公開中¹⁰⁾で、この全面改訂版である「小児がん内分泌診療の手引き」を公開予定である。各国で作成されたフォローアップガイドラインの統一を図るため、ハーモナイゼーショングループによる国際的なガイドライン作りが進行中で、女性がん患者の早発卵巣不全 (premature ovarian insufficiency : POI) や男性がん患者の性腺機能異常に関するサーベイランスが公開されている^{11, 12)}。晩期合併症のリスクは治療を受けた年齢、部位、治療の種類、強度により異なるため、これらのガイドラインを参考にし、患者ごとの細やかなフォローアップが望まれる。

AYA世代がんサバイバーとは、AYA世代にがんと診断された患者をさすことが多いが、小児期(15歳未満)に診断されたCCSでAYA世代まで治療継続している場合や、再発・二次がんを経験した患者も含まれる。CCSに比べて研究が遅れていたが、フォローアップの重要性が注目されるようになり、AYA世代がんサバイバーに対する診療指針が海外から発表された¹³⁾。我が国でも現在、厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「思春期・若年成人(AYA)世代がん患者の包括的ケア提供体制の構築に関する研究」班(代表:清水千佳子)が、モデル支援チームによる地域版ネットワークの構築などに取り組んでいる。また一般社団法人「AYAがんの医療と支援のあり方研究会」が、AYA世代のがんに関する情報発信や支援を積極的に行っている。我が国独自のデータベースを蓄

積することにより、晩期合併症軽減を目指した治療法の改良とフォローアップ体制の整備が今後の課題と考えられる。

4、がん患者の移行期医療

小児・AYA世代のがん患者は就学・就労、結婚・出産など様々なライフイベントを経て社会人として自立していく過程で、個別性の高い多様な問題に直面する。AYA世代の治療中の患者は、今後の将来のこと・仕事のこと・経済的なこと・診断治療のことなどについて、がんの治療後の経験者は、今後の自分の将来のこと・不妊治療や生殖機能に関する問題・仕事のこと・後遺症や合併症のことなどについて、悩みを感じていたと報告された¹⁴⁾。AYA世代の心理的支援には臨床心理士やソーシャルワーカーだけでなく、ピアサポートや患者会なども支えとなる。「国立がん研究センター がん情報サービス」などの信頼できるサイトや、全国のがん診療連携拠点病院などに設置された「がん相談支援センター」などに関する情報提供も患者支援の一つである。

がん経験者に対して適切な時期に支援を行うためには、医療機関との繋がりが切れてしまわないことが望ましい。小児期に治療を受けた患者のフォローを長期継続するためには、小児科から成人診療科へのシームレスな移行(トランジション)が必要である。日本小児科学会は2014年に「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療(小児科と成人の診療科を橋渡しするための医療の仕組み)に関する提言」を発表し、移行期医療を重要な課題として取り上げた¹⁵⁾。しかし本邦の小児・AYA世代がん患者の移行期医療は確立しておらず、患者が抱える様々な問題に十分対応できていない。そこで我々は晩期合併症として頻度の高い内分泌代謝疾患の移行期医療の現状と問題点を明らかにするため、日本小児内分泌学会評議員を対象とする全国調査を行った¹⁶⁾。評議員183名(137施設)に質問紙を郵送し、施設代表者が回答した。アンケート回収数131部、回答評議員数174名(回答率95.1%)であった。記入者131名の勤務施設は大学病院40%、総合病院37%であったが、同一施設内の存在を尋ねたところ、小児がん治療医50%、内分泌代謝内科医65%、長期フォローアップ外来44%に対し、移行支援プログラム8%、移行支援チーム7%と少数であった。内分泌異常リスクのある成人した患者は成人内分泌医を主体とした診療が望ましいと89%が回答し、診療を引き受けてくれる医師は存在すると89%が回答したが、充足していると回答したのはわずか16%で、やや不足42%、大幅に不足26%と感じていた。診療において困難を感じやすい項目の第1位は妊孕性64%で、続いて肥満症35%、妊娠分娩30%、性腺機能異常30%、二次がん27%であった(図2)。診療に負担を感じる項目として、医療者側の問題は、1位:人員や診療時間の不足、2位:

期待される診療範囲の不明確さ、3位：がんの病態や治療に関する知識不足であった(図3-1)。一方患者側の問題は、1位:複数診療科の受診が必要となること(専門分化)、2位:経済的(医療費助成の終了や交通費など)、3位:時間的負担(就学・就労との両立など)(図3-2)であり、患者家族の問題の1位は親(過保護・過干渉など)であった(図3-3)。調査結果から小児・AYA世代がん患者の円滑な移行には、医師と患者にとって負担の少ない連携システムの構築と情報共有が必要と考えられた。

次いで受け入れ側の成人診療科の現状を把握するため

に、日本内分泌学会評議員対象のパイロット調査を近畿地区で実施した。アンケート配布数230部に対し回答数170部(回答率73.9%)で、小児・AYA世代がん患者の移行期医療の経験ありは回答者の31%であった。診療の難しさとして妊娠性、妊娠・分娩、医療側の問題点として小児科と成人診療科の連携不足、患者側の問題点として時間的負担(就学・就労との両立)がそれぞれ1位に挙げられた。小児・AYA世代がん患者を診療する機会の少ない成人診療科医の理解を深めるために、がん患者の晩期合併症について啓発が必要と考えられた。

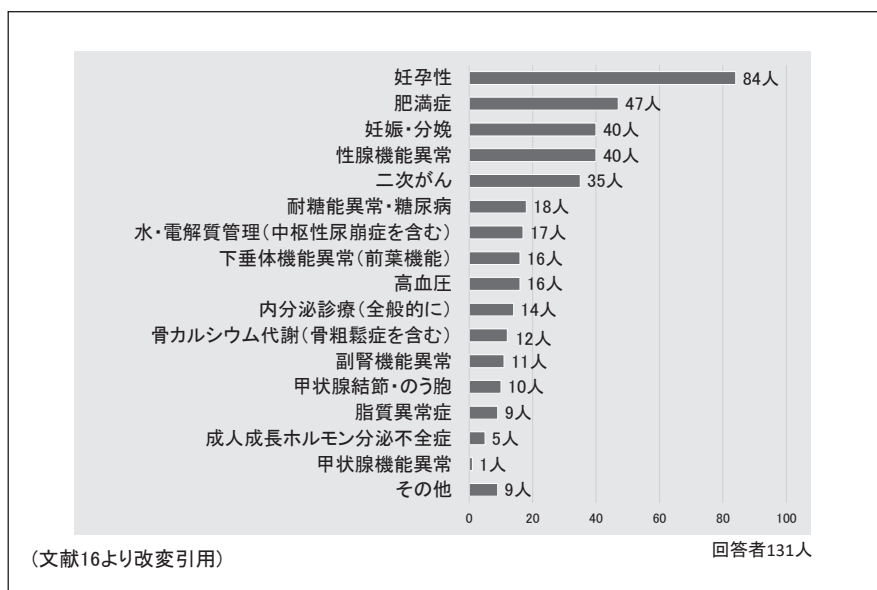


図2 小児・AYA世代がん患者の内分泌診療において、困難を感じやすい項目(上位3つ、複数回答)

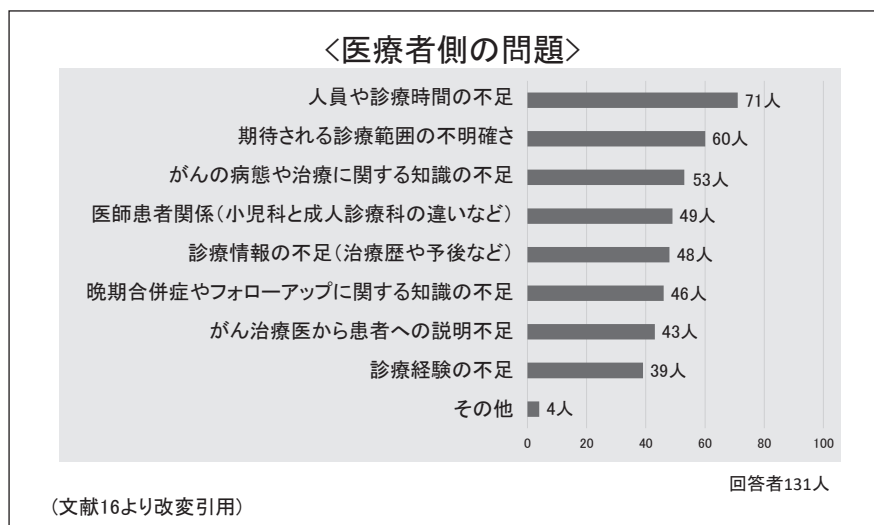


図3-1 AYA世代がん患者の診療において、医療者が負担を感じると思われる項目(複数回答可)

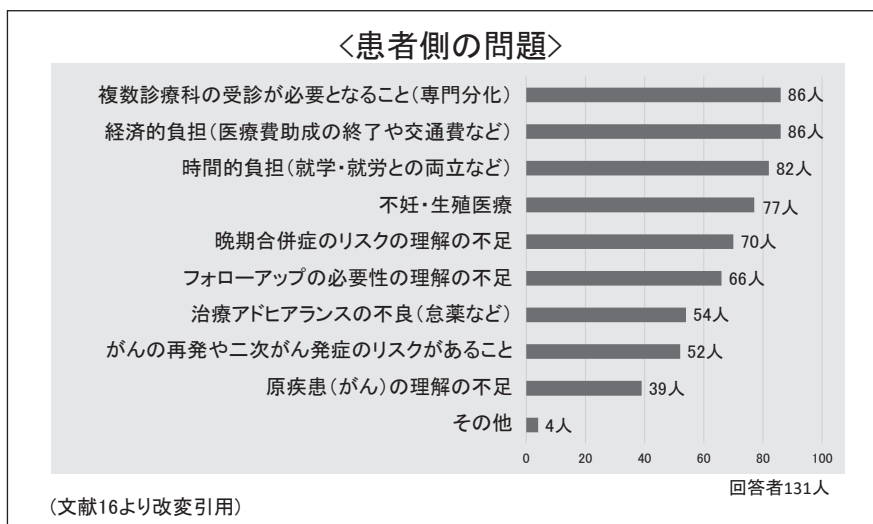


図 3-2 AYA 世代がん患者の診療において、医療者が負担を感じるとされる項目(複数回答可)

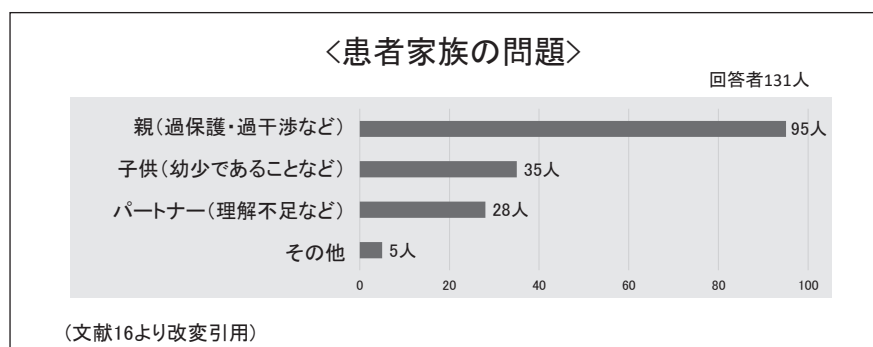


図 3-3 AYA 世代がん患者の診療において、医療者が負担を感じるとされる項目(複数回答可)

5、小児・AYA 世代がん患者の性腺機能異常と妊孕性

性腺は抗がん剤や放射線に対する感受性が高く、がん治療により障害を受けやすい。患者の性別、年齢、抗がん剤の種類や量、照射線量や照射野・分割数などによりリスクが異なるため、個別に評価を行い、性腺機能を定期的にフォローする必要がある^{8,10-12)}。女性患者では、高用量のアルキル化薬や造血細胞移植の前処置による全身照射は卵巣機能不全をきたすリスクが高い¹⁷⁾。視床下部・下垂体を照射野に含む頭蓋照射は18Gy以上では視床下部活性化による思春期早発症、30Gy以上になるとゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下症のリスクが高まる。がん治療後に月経が回復しても卵巣予備能は低下している。小児がん患者の卵巣機能評価に抗ミュラー管ホルモン(AMH)は有用であるが¹⁸⁾、治療中および治療後早期は低値を呈するため評価時期に注意を要する¹⁹⁾。思春期前の骨盤部への照射は子宮障害のリスクがある。がん経験者が妊娠・育児を希望した場合には、治療歴と合併症の有無

について確認し、慎重に母体を管理する必要がある^{20, 21)}。我々の研究班が実施したCCS女性の妊娠合併症に関する全国調査の結果²²⁾は、ハーモナイゼーショングループが2020年発表した「小児AYA世代女性がんサバイバーの産科的リスクのカウンセリングとサーベイランスの推奨」²³⁾に参考文献として引用された。

男性患者では、高用量のアルキル化薬や造血細胞移植の前処置による全身照射などは造精能低下のリスクが高い²⁴⁾。テストステロン産生能は比較的維持されやすいが、精子形成は障害を受けやすく、二次性徴が発現しても生殖能力の保持とは一致しない場合があることに注意する。

6、小児・AYA 世代がん患者の妊孕性温存

我々が日本小児内分泌学会評議員対象に行った全国調査において、小児がん患者の妊孕性温存の経験は少なく生殖補助医療への不安を抱えていること、患者本人に説明が行われていないことなど、様々な問題が存在すること

が示された^{25,26)}。また妊孕性温存に関する話し合いが十分行われていないことも報告された²⁷⁾。そこで日本がん・生殖医療学会を中心に様々な取り組みが行われるようになってきた。がん治療により妊孕性が低下もしくは消失するリスクが高い場合には、妊孕性温存療法の適応について検討し、患者に対して治療前に正確な情報提供を行い、必要に応じて適切な生殖医療を専門とする施設に紹介するための体制を構築することが望まれる²⁸⁾。

がん医療も生殖医療も急速に進歩しているため、国立がん研究センターがん情報サービスや日本がん・生殖医療学会などのサイトを通じて、絶えず知識をアップデートする必要がある。厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「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」班のウェブサイト「小児・若年がんと妊娠」²⁹⁾では、妊孕性温存に関するがん患者向けパンフレット(日本語版、英語版)とがん専門相談員向けパンフレットを公開しているのでは是非ご利用いただきたい。

女性では卵子の凍結保存(受精卵凍結、未受精卵凍結)が行われるが、初経前の女児に対しては卵巣組織凍結が唯一の方法である。初経後でも治療開始までに時間的猶予がない場合には卵巣組織凍結が考慮される。白血病など卵巣組織に腫瘍細胞の混入の危険性がある疾患では一般的に推奨されない。男性では思春期以降は射出精子の凍結保存を行う。精子採取が困難な場合には精巣内精子採取術(testicular sperm extraction: TESE)を検討する。しかし思春期前の精巣組織凍結保存は前臨床段階である。

7、おわりに

小児・AYA世代がん経験者は晩期合併症のリスクがあるため長期フォローアップが重要である。多様で個性の高い問題を抱えるサバイバーのニーズに即したサービスを提供するために、小児科から成人診療科まで専門領域を超えた多職種によるチーム医療が求められている。

引用文献

- 1) Hudson MM, Armenian SH, Armstrong GT, et al: Optimization of health and extension of lifespan through childhood cancer survivorship research. *J Clin Oncol.* 36: 2133-4, 2018.
- 2) Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, et al: Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital. *Endocrine Journal.* 55: 1055-63, 2008.
- 3) Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al: Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol.* 168: 465-72, 2013.

- 4) Jensen MV, Rugbjerg K, de Fine Licht S, et al: Endocrine Late Effects in Survivors of Cancer in Adolescence and Young Adulthood: A Danish Population-Based Cohort Study. *JAMA network open.* 1(2) : e180349, 2018.
- 5) Woodruff TK: Oncofertility: a grand collaboration between reproductive medicine and oncology. *Reproduction.* 150(3) : S1-10, 2015.
- 6) 和田健彦: Onconeurology の新展開. *日本内科学会雑誌.* 109(7) : 1432-8, 2020.
- 7) 門脇裕, 石田純一, 赤澤宏: Cardio-Oncology の現状と展望. *日本内科学会雑誌.* 109(4) : 819-26, 2020.
- 8) Children's Oncology Group: Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 5.0. <http://www.survivorshipguidelines.org>, (2020.11.01)
- 9) 前田美穂, JPLSG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ 編: 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン. 大阪: 医薬ジャーナル社. 2013.
- 10) 日本小児内分秘学会 CCS 委員会: 小児がん経験者(CCS)のための医師向けフォローアップガイド(ver1.2) (2016年7月1日改訂). <http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>, (2020.11.01)
- 11) van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, et al: Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol.* 34: 3440-50, 2016.
- 12) Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al: Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol.* 18: e75-e90, 2017.
- 13) Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, et al: Adolescent and young adult oncology, Version 2.2018, NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 16: 66-97, 2018.
- 14) 平成27-29年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「総合的な思春期・若年成人(AYA)世代のがん対策のあり方に関する研究」班 編: 医療従事者が知っておきたいAYA世代がんサポートガイド. 東京: 金原出版株式会社. 15-8, 2018.
- 15) 日本小児科学会移行期の患者に関するワーキンググループほか: 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. *日本小児科学会雑誌.* 118: 98-106, 2014.
- 16) Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, et al: A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Clin Pediatr Endocrinol.* 29(2) : 55-62, 2020.
- 17) van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, et al: Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a review. *J Clin Oncol.* 36: 2169-80, 2018.
- 18) Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, et al: Low serum concentrations of anti-Müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors. *Horm Res Paediatr.* 79(1) : 17-21, 2013.
- 19) Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, et al: Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment. *Clin Pediatr Endocrinol.* 25(4) : 119-26, 2016.

- 20 関口将軌, 三善陽子, 左合治彦: 小児がん既往妊娠. 周産期医学. 46(10):1263-1266. 東京: 東京医学社, 2016.
21. 安岡稔晃, 杉山隆: がんサバイバーと周産期リスク. 日本がん・生殖医療学会誌. 3(1):9-13, 2020.
22. Sekiguchi M, Miyoshi Y, Kikuchi N, et al: Pregnancy outcomes in female childhood cancer survivors: Nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* 60(3):254-8, 2018.
23. Anne-Lotte Lolkje Femke van der Kooi, Renee L Mulder, Melissa M Hudson, et al: Counseling and surveillance of obstetrical risks for female childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun 2; S0002-9378(20) 30614-1.
24. Kenney LB, Antal Z, Ginsberg JP, et al: Improving male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancer: Progress and future directions for survivorship research. *J Clin Oncol.* 36(21):2160-8, 2018.
25. Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, et al: Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol.* 25:45-57, 2016.
26. Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, et al: Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol.* 26(2):81-8, 2017.
27. Takeuchi E, Kato M, Wada S, et al: Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers. *Support Care Cancer.* 25(4):1079-85, 2017.
28. 一般社団法人 日本癌治療学会 編: 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 2017年版. 東京: 金原出版株式会社, 110-2, 2017.
29. 小児・若年がん妊娠. 厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業) 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: <http://www.j-sfp.org/ped/>, (2020.11.01)

—原著論文—

当院における男性悪性疾患に対する精子凍結保存の検討

Sperm cryopreservation for male malignant disease patient as fertility preservation at our clinic

今中 聖悟¹⁾、辻 勲¹⁾、藤岡 聡子¹⁾、福田 愛作¹⁾、森本 義晴²⁾

Shogo Imanaka¹⁾, Isao Tsuji¹⁾, Satoko Fujioka¹⁾, Aisaku Fukuda¹⁾, Yoshiharu Morimoto²⁾

1) IVF 大阪クリニック

1) IVF Osaka Clinic

2) HORAC グランフロント大阪クリニック

2) HORAC IVF GRAND FRONT

抄録: 日本で1年間にがんと診断される40歳未満の患者数は約2万3500人とされている。集学的治療の進歩によりがん患者の治療後生存率は飛躍的に向上し、治療後のQOL (quality of life) が新たな課題となっている。治療後の妊娠・出産を望む人が増え、女性の妊孕性温存に注目が集まっている。一方で人口の約半数を占める男性についても妊孕性温存は重要視されるべきであり、パートナーである女性の年齢によっては40歳以上でも妊孕性温存について説明を要する点に留意が必要であるが、まだ一般医療施設には浸透していない。近隣には生殖医療部門を持たない総合病院が多数存在する。そこで、生殖医療専門施設である当院が自施設内や近隣病院で妊孕性温存についての講演会を開催し情報提供を積極的に行っている。今回、当院での男性悪性疾患患者に対する精子凍結保存の現状と問題点について検討した。

キーワード: 精子凍結、悪性腫瘍、妊孕性温存、思春期・若年成人(AYA) 世代、がん生殖医療

緒 言

日本で1年間にがんと診断される患者数は毎年100万人前後であり、その中で40歳未満の患者数は約2万3500人とされている¹⁾。集学的治療によりがん患者の治療後生存率は飛躍的に向上し、治療後のQOL (quality of life) が新たな課題となっている。女性のがん罹患率は、20代では男性の1.7倍、30代では男性の2.6倍であり²⁾、治療後の妊娠・出産を望む人が増え、女性の妊孕性温存に注目が集まっている。その一方で人口の約半数を占める男性についても妊孕性温存は重要視されるべきであり、男性の場合はパートナーである女性の年齢によっては40歳以上でも妊孕性温存について説明を要する点に留意が必要である。当院は生殖医療専門施設であるが、近隣には生殖医療部門を持たないがん治療実施総合病院が多数存在する。そこで2017年1月より自施設内での集談会のみならず近隣病院でも妊孕性温存についての講演会を開催し、情報提供を積極的に行い、がん治療前の妊孕性温存を実施している。今回、当院での男性悪性疾患に対する精子凍結保存の現状と問題点について検討した。

対象と方法

1. 対象

2006年1月から2019年4月の間に、妊孕性温存を目的として他院より紹介を受け、当院を受診した男性患者85名を対象とした。調査に際し全例文書によるインフォームドコンセントを得た。精子凍結の保存状況と配偶者の妊娠出産状況に関して2019年4月時点で調査を実施した。精液所見の比較にはt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

2. 精子の凍結保存方法

十分に液化処理を行った精液をMAKLER counting chamberを用いて総精子濃度、運動精子濃度、運動率、奇形率、直進運動性を評価した。その後、精液全量を洗浄濃縮液(45%, 90% Extra Sperm Selection Medium社)の上に重層した後、400G、20分にて遠心分離処理を行い、上澄み液を廃棄した。残ったペレットに精子洗浄液(SPM: Sperm Preparation Medium, Origio社)を5mL加えて混和し400G、10分で再び遠心分離処理を行い、上澄みを廃棄し、残ったペレットにSPMを加え混濁した。その後、凍結保存液(Sperm Freeze Medium社) 500μLと洗浄処理後精子をクライオチューブ内で全量1mLになるように混和し、運動精子濃度が10万~100万/

受付日: 2020年3月9日/受理日: 2020年5月22日

著者連絡先: 今中 聖悟

ミズクリニックメイワン: 〒634-0813 奈良県橿原市四条町871-1

電話: 0744-20-0028 E-mail: shogo_0723@naramed-u.ac.jp

mL程度で最大10本に分け、液体窒素蒸気凍結法により10分間の凍結前処理を行った後に液体窒素(-196℃)に浸漬し、凍結タンクに移し保存した。

3. 凍結精子の融解と精子調整方法

凍結保存した精子は室温で融解した。融解後SPM 5mLと混和し400G、10分で遠心分離処理を行い、上澄みを廃棄した。凍結時の精子データを参考にSPMの量を調整しペレットに加え、インキュベーター(37℃、6% CO₂)内でSwim-up処理を行った。Swim-up処理で得られた精子を使用までインキュベーター内(37℃、6% CO₂、5% O₂)で保存した。当院では可能な限り最大10本に分けて精子凍結を行うため、融解後の精子濃度は低くなる傾向がある。そのため凍結融解精子の授精法にはICSI法を用いている。

結 果

紹介患者数は、2018年はやや減少しているが、全体的には増加傾向にある。2017年1月の講演会開始以前は5.1

人／年の紹介数であったが、講演会開始以降は11.6人／年と著明に増加している(図1)。

受診時の平均年齢は27.4歳であった(13-60歳)。疾患内訳は精巣腫瘍 28.2% (24症例)、悪性軟部腫瘍 23.5% (20症例)、血液疾患(白血病、悪性リンパ腫等) 20.0% (17症例)、悪性骨腫瘍 8.2% (7例)、性腺外胚細胞腫瘍 4.7% (4例)、その他の腫瘍15.3% (大腸癌、肺癌、肝臓癌、前立腺癌、膀胱癌など) (13症例)となっている(表1)。

原疾患に対して既に何らかの治療を受けた後(手術や化学療法、放射線療法など)に紹介となった患者は34名(40.0%)であった。2017年1月からの講演会開始以前と以降では、何らかの治療後に紹介となった患者はそれぞれ41.0% (23/56名)と38.0% (11/29名)であり、その割合は僅かながら減少した。紹介患者数の多い上位3科(表2)に関して原疾患治療前の比率を検討すると、泌尿器科 43.7%、整形外科 89.3%、血液内科 50.0%であり、整形外科において原疾患治療前の紹介率が高かった。

受診された85名すべての患者が精子凍結を希望した。精子凍結を実施した比率は94.1%(80/85名)であり、精子凍結が不可能であった患者は5名いた。その原因は無精

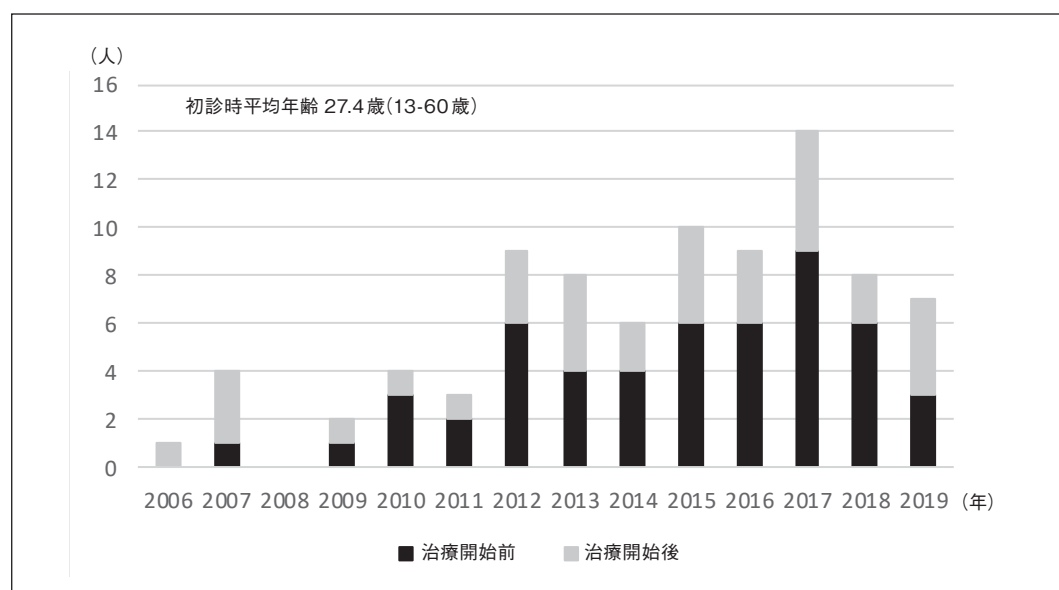


図1 紹介患者数の推移

表1 原疾患とその内訳

原疾患	人数	割合
精巣腫瘍	24	28.2%
悪性軟部腫瘍	20	23.5%
血液疾患	17	20.0%
悪性骨腫瘍	7	8.2%
性腺外胚細胞腫瘍	4	4.7%
その他	13	15.3%

表2 紹介科の内訳、ならびに紹介科ごとの治療前紹介率

紹介科	人数	紹介割合	治療前紹介人数	治療前紹介率
泌尿器科	32	37.6%	14	43.7%
整形外科	28	32.9%	25	89.3%
血液内科	16	18.8%	8	50.0%
消化器外科	5	5.9%	1	20.0%
呼吸器内科	2	2.4%	1	50.0%
小児科	1	1.2%	1	100.0%
耳鼻咽喉科	1	1.2%	1	100.0%

子症が3名、体調不良で採精困難が1名、マスターベーション未経験が1名であった。無精子症患者の内訳は、化学療法後患者2名（悪性リンパ腫1名、性腺外胚細胞性腫瘍1名）、治療前ではあるが原疾患が精巣腫瘍患者の1名であった(表3)。

精子凍結が可能であった患者で、原疾患治療開始前の患者と何らかの原疾患治療が開始された後の患者との精液所見の比較検討を行った。治療開始前患者の所見は、精液量 $2.82 \pm 1.53\text{mL}$ 、精子濃度 $52.4 \pm 56.7 \times 10^6/\text{mL}$ 、運動率 $50.1 \pm 21.8\%$ 、奇形率 $35.6 \pm 14.5\%$ 、治療開始後の受診では精液量 $2.12 \pm 1.58\text{mL}$ 、精子濃度 $55.8 \pm 83.3 \times 10^6/\text{mL}$ 、運動率 $40.3 \pm 27.3\%$ 、奇形率 $39.6 \pm 17.1\%$ であり(表4)、いずれの項目においても両群間に有意差は認めなかったが、原疾患治療開始前患者と化学療法開始後患者との間で精液所見の比較を行うと、化学療法開始後の患者では精液量 $2.48 \pm 1.87\text{mL}$ 、精子濃度 $81.8 \pm 117.3 \times 10^6/\text{mL}$ 、運動率 $20.6 \pm 23.4\%$ 、奇形率 $48.9 \pm 14.6\%$ であり、運動率と奇形率に有意差を認めた(表5)。また、原疾患治療開始前に精子凍結が可能であった患者の中

で、原疾患が精巣腫瘍患者とそれ以外の患者との精液所見の比較を行った。精巣腫瘍患者では精液量 $3.23 \pm 1.34\text{mL}$ 、精子濃度 $10.5 \pm 9.0 \times 10^6/\text{mL}$ 、運動率 $49.4 \pm 17.2\%$ 、奇形率 $41.4 \pm 20.4\%$ であったが、精巣腫瘍以外の患者では精液量 $2.69 \pm 1.61\text{mL}$ 、精子濃度 $57.6 \pm 59.0 \times 10^6/\text{mL}$ 、運動率 $49.4 \pm 23.7\%$ 、奇形率 $34.2 \pm 14.6\%$ であり、精巣腫瘍患者で精子濃度に有意の低下を認めた(表6)。

精子凍結後に融解し顕微授精に使用した症例は5例（凍結精子使用率6.3%(5/80名)）であった(表7)。2019年4月時点で5組が生児を得ている。その内訳は2組が上記凍結精子を用いたART妊娠であり、2組が自然妊娠（症例Bは凍結融解精子を用いたARTでは妊娠成立せず、その後自然妊娠が成立した）、1組が人工授精での妊娠であった。自然妊娠で出産となった症例Bの児に先天性腎症を認めたが、ART妊娠で出産となった2組に関しては児の異常は認めなかった。残りの2組に関しては児についての情報は不明である(表8)。

表3 精子凍結不可能症例

症例	受診時年齢(才)	原疾患	受診前治療	理由
1	26	悪性リンパ腫	化学療法	無精子症
2	21	精巣腫瘍	なし	無精子症
3	22	性腺外胚細胞性腫瘍	化学療法	無精子症
4	13	悪性骨肉腫	なし	マスターベーション未経験
5	40	大腸癌	手術	体調不良で採精できず

表4 精子所見 原疾患治療前と何らかの治療開始後（手術や化学療法、放射線療法など）での比較

	治療開始前 (n=49)	治療開始後 (n=31)
精液量 (mL)	2.82 ± 1.53	2.12 ± 1.58
精子濃度 ($\times 10^6/\text{mL}$)	52.4 ± 56.7	55.8 ± 83.3
精子運動率 (%)	50.1 ± 21.8	40.3 ± 27.3
精子奇形率 (%)	35.6 ± 14.5	39.6 ± 17.1

mean \pm SD. いずれも有意差なし

表5 精子所見 原疾患治療前と化学療法開始後での比較

	治療開始前 (n=49)	化学療法開始後 (n=10)
精液量 (mL)	2.82 ± 1.53	2.48 ± 1.87
精子濃度 ($\times 10^6/\text{mL}$)	52.4 ± 56.7	81.1 ± 117.3
精子運動率 (%)	50.1 ± 21.8	20.6 ± 23.4 ※
精子奇形率 (%)	35.6 ± 14.5	48.9 ± 14.6 ※

mean \pm SD. ※ P<0.05

表6 精子所見 精巣腫瘍とその他の腫瘍での比較（原疾患治療前）

	精巣腫瘍 (n=6)	精巣腫瘍以外 (n=43)
精液量 (mL)	3.23 ± 1.34	2.69 ± 1.61
精子濃度 ($\times 10^6/\text{mL}$)	10.5 ± 9.0	57.6 ± 59.0 ※
精子運動率 (%)	49.4 ± 17.2	49.4 ± 23.7
精子奇形率 (%)	41.4 ± 20.4	34.2 ± 14.6

mean \pm SD. ※ P<0.05

表 7 凍結融解精子の ART 使用症例

症例	凍結時 年齢 (才)	原疾患	凍結時 婚姻状況	保存 期間	量 (mL)	濃度 ($\times 10^6/\text{mL}$)	運動率 (%)	凍結前 治療	凍結後 治療	使用時 年齢 (才)	使用時 妻年齢 (才)	転帰
A	28	精巣腫瘍	既婚	70 日	5.2	5.4	40.7	なし	手術 化学療法	28	27	-
B	46	上咽頭癌	未婚	304 日	5	113	52.7	なし	化学療法 放射線療法	46	40	-
C	38	肝細胞癌再発	既婚	23 日	0.6	182	20.9	ラジオ波焼灼	化学療法	38	42	-
D	31	精巣腫瘍	既婚	80 日	3	4.4	22.7	なし	化学療法 放射線療法	31	25	生産
E	24	精巣腫瘍	未婚	3473 日	4	11.8	49.2	手術	化学療法	34	31	生産

表 8 妊娠症例 a) トロンボバイエチン受容体作動薬。治験薬として使用された

症例	凍結時 年齢 (才)	原疾患	妊娠方法	凍結精子 ART 使用	凍結前 治療	凍結後 治療	治療終了後～妊娠
B	46	上咽頭癌	自然妊娠	あり	なし	化学療法 放射線療法	2 年半
D	31	精巣腫瘍	凍結融解精子 ICSI	あり	なし	化学療法 放射線療法	2 か月
E	24	精巣腫瘍	凍結融解精子 ICSI	あり	手術	化学療法	7 年
F	28	再生不良性貧血	自然妊娠	なし	なし	エルトロンバグ ^{a)}	3 年
G	27	精巣腫瘍	人工授精	なし	手術	化学療法	8 年

表 9 凍結精子破棄症例

凍結精子破棄		
理由	本人死亡	6 名
	本人希望	2 名
	父親希望	1 名

表 10 精液所見再検査症例

		凍結時				再検査時						
原疾患		凍結前 治療	量 (mL)	濃度 (× 10 ⁶ /mL)	運動率 (%)	奇形率 (%)	凍結後 治療	再検 期間	量 (mL)	濃度 (× 10 ⁶ /mL)	運動率 (%)	奇形率 (%)
①	精巣腫瘍	手術	1.8	37.8	46	30.5	化学療法	2 年半	2.4	3.8	55.3	44.7
②	精巣腫瘍	無	5.2	24	47.9	26	手術 化学療法	4 ヶ月	5	7.7	54.5	29.9
③	精巣腫瘍	手術	1	31.8	16.7	71.7	化学療法	6 ヶ月	1.2	9.4	68.1	40.4
④	肝臓癌	ラジオ波	0.6	182	20.9	39	化学療法	2 年	無精子症			
⑤	精巣腫瘍	手術	4	11.8	49.2	29.8	化学療法	8 年 8 ヶ月	0.2	32.3	23	35
⑥	精巣腫瘍	手術	2	55.5	70.8	25.2	化学療法	3 年 4 ヶ月	1.2	9.6	76	20.8
⑦	精巣腫瘍	手術	1	26.8	44	43.9	無	3 年 7 ヶ月	2	59.5	66.4	18.5

凍結精子を破棄した症例は 9 例 (廃棄率 12.0% (9/75 名)) であった。その理由は本人死亡が 6 名、本人希望が 2 名、父親の希望が 1 名であった。追跡不能となり破棄になった症例はなかった(表 9)。

全ての治療終了後の精液再検査実施率は 8.75% (7/80

名) であった。再検査の結果では 4 名が乏精子症 (全例化学療法後) であり、1 名が無精子症であった。また精子濃度は正常ではあるが、精液量の著明な減少 (0.2mL) を 1 名で認めた。7 名中 6 名の患者が泌尿器科から紹介の精巣腫瘍患者であった(表 10)。

考 察

近年、がん治療の進歩によりがん治療後の長期生存者が増加している。それに伴い、がんサバイバーの妊孕性、出産が大きな課題となっている。日本医療研究開発機構の研究班による調査で、2011年から2015年までの間、がんサバイバー女性の出産は少なくとも2844人いたことがわかった。一方、その中で卵子や受精卵凍結を予め行っていたのは2%にあたる29人とどまっていた³⁾。またFuruiらは日本におけるAYA世代女性患者の妊孕性についての調査を行い報告している⁴⁾。このように女性の妊孕性温存や出産に注目が集まっている。一方で、人口の約半数を占める男性についての妊孕性温存についての報告は多くない。ASCOはがん治療前の精子凍結を推奨している⁵⁾。病態によっては治療前に精子凍結保存が実施できない場合もあるが、その際もできるだけ治療回数の少ない時期、または高リスク治療開始前に再度精子凍結保存の適応を検討することが望ましい。ただし、化学療法開始後に採取された精子の安全性はまだ確立されておらず、化学療法開始後の男性に対して精子凍結保存を実施することの是非に関するコンセンサスは得られていない⁶⁾。化学療法中や治療終了直後には精子に染色体の異数性が発生するという報告がある⁷⁾。また化学療法後の少なくとも2年間は染色体の異数性が増加するという報告もある⁸⁾。したがって、ASCOの勧告では、化学療法開始後採取の精子では遺伝的な損傷が潜在的に高くなる可能性のあることを患者に伝えるように求めている⁹⁾。一方で、がん化学療法などのがん治療歴がある男性と治療歴のない男性の子供では先天異常の発生頻度は変わらないという報告もあり^{10) 11)}、化学療法開始後の精子凍結の実施にあたっては十分な説明と同意、ならびに慎重な追跡が必要である。当院で融解使用した凍結精子はすべて化学療法施行前の精子であり、その精子を用いたART妊娠の2名ではいずれも児に異常を認めなかった。一方、化学療法後に自然妊娠が成立し、出生した児が先天性腎症と診断された1症例を認めた。また、エルトロンパグ使用後の自然妊娠1例、化学療法後の人工授精妊娠1例に関しては児の予後を追跡できていない。なお、エルトロンパグはトロンボポイエチン受容体作動薬であり、2017年8月からは再生不良性貧血にも使用適応が拡大されているが、当時は治験薬として用いられた薬剤である。この症例では、エルトロンパグの精子への影響が不明であったこと、また骨髓移植治療へと移行する可能性もあったために、原疾患治療前の精子凍結保存を患者本人が希望され、施行された。

児の予後を追跡できていない理由として、男性患者の場合、配偶者やパートナー（女性）が不妊クリニックである当院を受診していないことが多く、通常であれば妊娠成立後の産科転院時に依頼する予後調査票を渡す機会を逸して

しまうことが考えられる。このような患者夫婦に対しても、確実に母児の予後を追跡できるような体制を整えることが重要である。

当院の妊孕性温存患者では原疾患治療開始後の受診が40.0%で、国内の報告の26.1-33.1%より高い傾向にあった^{12) -14)}。2017年からの他施設での講演会実施後、患者紹介頻度は増加し、治療開始後受診率の改善は認めるものの、未だ38.0%と高率である。山口らは治療開始後受診が41.5%と高率な例を報告している¹⁵⁾。ただし、これは治療開始後受診例に血液疾患が94.1%と高率に含まれており、治療開始後に移植や再発に対する治療のため山口らの施設へ転院となつてから、精子凍結保存の情報提供を受け受診したことが、治療開始後の受診例が多い要因となっていると考察されている。我々の施設でも血液内科からの紹介では、治療開始後に紹介された患者割合は50.0%(8/16名)と高率であった。山口らの報告のように、他院にて治療が行われてから紹介医の施設へ転院し、その施設で初めて精子凍結保存の提供を受けた症例が75%(6/8名)であった。ただし、当院では治療開始後受診例の血液疾患割合は25.0%(8/32名)であり、山口らの報告に比べて低率である。これらを踏まえると当院で原疾患治療開始後の紹介が多かった要因は、がんと生殖に関する情報ががん治療病院関係者で未だ不十分であること、また同一病院内ではなく他施設との間での患者紹介であり、がん治療病院と当院との緊密かつ迅速な連携システムも未だ不十分であったためと考えられる。寺田らの報告では、単一生殖医療施設かつ、血液腫瘍が全体の56%であるものの化学療法開始前に精子凍結を行った症例は72%と高率であり¹⁶⁾、当院でも治療前精子凍結患者増加に向け改善の余地は十分にあると思われる、今後の検討課題である。さらに今回の検討では、紹介科によって原疾患治療後の患者紹介率が大きく異なることが判明した。がん治療の緊急性は診療科やがん種によって大きく異なるため、全科共通の一般的な情報提供や患者紹介システムとは別に、ホットラインのようながん生殖特別ルートによる対応を考える必要があると思われる。

精子凍結ができた患者の中で、原疾患治療開始前の患者と何らかの原疾患治療が開始された後の患者との精液所見に関して今回の検討では有意差を認めなかったが、原疾患治療を化学療法に限定すると運動率と奇形率に有意差を認めた。上述の通り化学療法開始後の精子の安全性は確立されていないことに加え、化学療法後の精液所見の悪化かつ、それに伴い精子凍結が不可能となった症例も認められたため、原疾患治療開始前、特に化学療法開始前の精子凍結が重要である。

また、精巣腫瘍患者では精液所見不良が多いと報告さ

れている^{17) 18)}。今回我々は原疾患治療前かつ精子凍結可能であった患者の中で、精巣腫瘍とそれ以外の腫瘍患者との精液所見を比較したところ、精巣腫瘍患者の精液濃度が有意差をもって低下していた。しかし凍結時の精子所見で乏精子症であった2名はその後の凍結融解精子による顕微授精 (ICSI) で児を得ることができており、凍結保存の重要性が再認識された。

当院では自施設での精巣内精子採取法 (Testicular Sperm Extraction: TESE) は施行しておらず、射出精子に対してのみ精子凍結を行っている。射出精子が獲得できず精子凍結が不可能であった5名の患者に対して、TESEに対する情報提供は、過去の患者を含めても1名のみにされおりすべての患者には行われていなかった。治療の緊急性に対する配慮があったとは思われるが、今後は射出精子が得られなかった患者や精通がない患者に対する適切な情報提供や、また追加治療先への迅速な紹介が重要と思われる。

当院の精子融解使用率は、国内外の報告の2.7-11.0%と同様であった^{16), 19) -21)}。使用率の低さの理由としては、原疾患治療が長期化している可能性に加え、未婚率の増加とその高さが考えられる。内閣府からの発表では²²⁾、2015年の25-29歳の男性未婚率は72.7%、30-34歳では47.1%、35-39歳では35.0%であった。その中でも特にAYA世代がん経験者は「今後の自分の将来のこと」、「不妊治療や生殖機能に関する問題」、「結婚のこと」に関して実際に不安に感じており²³⁾、結果として未婚の状態が続き使用率の低下につながっていると思われる。

使用率の低下に加え、精液再検査率の低さは精子凍結保存の長期化につながる。精液再検査にて精液所見が改善していることが確認できれば、通常は費用が発生する不要な精子凍結保存を継続する理由はない。当院での精液再検査率は8.75% (7/80名) であった。その7名のうち6名は泌尿器科からの精巣腫瘍患者であった。精液再検査についての情報提供が行われているかを診療科ごとに調査し、行われていないのであればその理由も調査し、再検査を促すための適切な指導が必要である。

上述のため現在凍結精子の保存期間は長期化する傾向にあり、その患者のがん治療後の追跡が重要となる。我々の施設では精子凍結後の更新を1年ごとに行っており、その際、本人または配偶者、本人の家族に連絡を取り、現状の調査を行っている。また可能な限り3年に1回程度の頻度で本人との直接面接を目的として、来院を促している。初診時から患者本人、配偶者または本人家族と、医師、看護師、や事務スタッフとの間で密接な関わりを持たせることで、現在追跡不可症例は1例もなく、患者と連絡が取れないとの理由で凍結精子破棄症例は発生していない。しかしながら今後凍結精子保存の長期化、症例件数の増加に

伴い追跡不可となる症例の出現も考えるため、そのデータ管理やシステム構築についても検討を続けるべきである。

今回の検討にあたり、手術症例に関しては具体的な術式や手術日を把握することは可能であったが、化学療法の場合、実際に行われたレジメンや投与期間、投与量に関する情報が不十分であり、また放射線治療に関しても、照射部位や照射期間、照射線量に関する情報が不十分であった。ASCOは化学療法および放射線治療による性腺毒性のリスクに関して情報提供を行っているが²⁴⁾、それに照らし合わせ、がん治療後の精液所見の低下や改善に関する詳細な検討が今回できているとは言えない。この点も同一施設内ではなく、他施設間での患者紹介の弱点と思われる。

大阪府全体としては「大阪がん・生殖医療ネットワーク」が存在し、生殖医療専門施設は多数存在する。しかしながら当院の在る大阪府東部地区には生殖医療専門施設はほとんど存在せず、その反面、大阪市内東部地区や京都府南部、奈良県からの交通の便がよい。そのため我々は、大阪府全体のネットワークと共に、地域密着型がん生殖連携ネットワークを、自施設内や近隣病院で妊孕性温存についての講演会を通じ構築を進めることで、当院へ迅速に紹介していただき、がん治療前に全例で精子凍結ができる体制を目指している。がん治療の緊急性は診療科やがん種によって大きく異なるため、がんと生殖に関する情報をいち早くがん治療病院と生殖施設が共有し、また紹介科別の対応を考えることも今後必要である。十分な情報共有や迅速な連携のためには都道府県単位でのネットワーク構築と共に、地区単位でのネットワーク構築も重要と考えられる。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス : https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/child_aya.html.
- 2) 厚生労働省 平成26年人口動態統計月報年数(概数)の概況 : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/index.html>.
- 3) <https://www.47news.jp/3541597.html>.
- 4) Tatsuro Frui, Yasushi Takai, Furuminori Kimura, et al. Fertility preservation in adolescent and young adult cancer patients: From a part of a national survey on oncofertility in Japan. *Reprod Med Biol.*; 18: 97-104. 2019.
- 5) Stephanie J.Lee, Leslie R.Schover, Ann H. Partridge, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol.*; 24: 2917-31. 2006.
- 6) 青木大輔ら. 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. 金原出版, p33, 2017.
- 7) Robbins, WA., Meistrich, M DL., Moore, D., et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat. Genet.*, 16: 74-78, 1997.

- 8) Tempest, H. G., Ko, E., Chan, P., et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum. Reprod.*; 23: 251-258, 2008.
- 9) Loren, A. W., Mangu, P.B., Beck, L.N., et al. Fertility preservation for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical guideline update. *J Clin Oncol.*; 31: 2500-2510, 2013.
- 10) Chow, E. J., Kamineni, A., Daling, J.R., et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*; 163: 887-894, 2009.
- 11) Meistrich, M. L., Byrne, J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *AmJ, Hum. Genet.*; 70: 1069-1071, 2008.
- 12) 石川博通, 岡崎雅子, 兼子智. 精子保存. 産婦人科の実際, 57: 1523-1527, 2008.
- 13) 斎藤有里, 宮谷静江, 佐々木恵子ら. 精子凍結保存を施行した悪性腫瘍等27症例の検討. 受精着床誌, 26: 73-76, 2009.
- 14) 村田紋香, 中川藍, 鈴木孝明ら. 当院における妊孕性温存のために精子凍結保存の現状について. 日生殖医学会誌, 59: 62, 2014.
- 15) 山口隆, 東梅久子, 矢野美穂子ら. 悪性疾患に対する精子凍結保存の検討. 日本受精着床学会雑誌, 32(1) : 67-71, 2015.
- 16) 寺田さなえ, 吉岡奈々子, 羽原俊宏ら. がん患者に対する精子凍結保存の有用性. 日本受精着床学会雑誌, 30(2) : 251-254, 2013.
- 17) Williams, D. H., Karpman, E., Sander, J. C., et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J. Urol.*, 181: 736-740, 2009.
- 18) Fraietta, R., Spaine, D. M., Bertolla, R. P., et al. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertili. Steril.*, 94: 2107-2112, 2010.
- 19) Lass, A., Akagbosu, F., Abusheikeha, N., et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 year' experience. *Hum. Reprod.*, 13: 3256-3261, 1998.
- 20) 鈴木康太郎, 松崎純一, 服部裕介ら. 精子凍結保存した患者のその後の経過. 泌尿器科紀要. 53: 539-544, 2007.
- 21) Kelleher, S., Wishart, S. M., Liu, P. Y., et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum. Reprod.*, 16: 2632-2639, 2001.
- 22) 内閣府 未婚化の進行: <https://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/data/mikonritsu.html>
- 23) 厚生労働省: 厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「総合的な思春期・若年成人(AYA)世代のがん対策の在り方に関する研究」. 平成28年度総括・分担研究報告書, 2017.
- 24) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2500-10.

一症例報告一

乳癌に対する内分泌療法を中断し体外受精を施行した Li-Fraumeni 症候群の治療経過

A case of Li-Fraumeni syndrome treated with in vitro fertilization during
interruption endocrine therapy for breast cancer

森 悠樹^{1) 3)}、川崎 彰子^{1) 3)}、板垣 博也¹⁾、井尻 博子¹⁾、坂東 裕子²⁾、
北 直喜³⁾、和田 篤³⁾、岡本 一³⁾

Yuki Mori^{1) 3)}, Akiko Kawasaki^{1) 3)}, Hiroya Itagaki¹⁾, Hiroko Ijiri¹⁾, Hiroko Bando²⁾,
Naoki Kita³⁾, Atsushi Wada³⁾, Hajime Okamoto³⁾

1) 筑波大学医学医療系産婦人科

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

2) 筑波大学医学医療系乳腺・甲状腺・内分泌外科

2) Department of Breast-Thyroid-Endocrine Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

3) 筑波学園病院産婦人科

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Tsukuba Gakuen Hospital

要旨:

【目的】Li-Fraumeni 症候群は若年で多臓器に悪性腫瘍を発症する遺伝性疾患である。今回我々は同疾患で乳癌に対する抗癌剤治療後に、内分泌療法を中断して早期妊娠目的の生殖医療を実施する経験をした。本治療経過を報告するとともに、発癌リスクのある患者の早期妊娠獲得のために留意すべき事項について検討する。

【症例】34歳 0妊 0産。26歳で左乳癌を発症し手術を施行。31歳で右乳癌を発症し、手術を施行した。若年かつ両側性乳癌であることおよび家族歴として癌が複数人いたため、家族性乳癌を疑い遺伝子検査を実施、tp53 遺伝子欠失を認めLi-Fraumeni 症候群と診断した。右乳癌の術後化学療法開始前に前医で採卵、胚凍結を試みたが未熟卵1個しか採取できず胚凍結できなかった。その後、乳癌術後化学療法および、内分泌療法を2年間施行した。内分泌療法は5年間以上の継続を予定していたが、早期妊娠の希望があり乳癌治療医と相談の上、内分泌療法を一時中断して、早期妊娠獲得のため当科を初診した。その時点では乳癌の再発や他癌の徴候は認められなかった。内分泌療法中断4か月後に行った初回採卵では6個採卵できたが、著しい形態異常卵ばかりで利用可能胚は得られなかった。2回目の採卵後の融解胚移植で妊娠したが、妊娠6週で流産となった。流産の3か月後に胸部CTで肺腫瘍と骨転移を認め肺生検を施行、原発性の肺腺癌 stage IVと診断されたため不妊治療を終了した。

【結語】化学療法前の採卵の方法や、内分泌療法中断後の体外受精開始時期に関して改善すべき点があった可能性がある。不妊治療中にも癌が発症するリスクが高い遺伝性癌患者において、貴重な採卵の機会を逸することがないように、癌治療医と生殖医療医の緊密な連携のもとに治療を行うことが重要である。

キーワード: アロマターゼ阻害薬、がん生殖、乳癌、妊孕性温存、Li-Fraumeni 症候群

緒 言

乳癌は日本人女性において罹患率が最も高い悪性腫瘍である。30代から罹患率が上昇し、40代前半女性における悪性腫瘍の40%以上を占めている¹⁾。近年は乳癌患者の治療成績が向上し、若年乳癌患者に対する妊孕性温存の配慮や妊娠出産のサポートは重要な課題である。

乳癌治療においては、術後の内分泌療法の有益性が示

されている。エストロゲン・プロゲステロン受容体陽性の閉経前浸潤性乳管癌患者に対する術後5年から10年間のタモキシフェン治療は標準治療となっている¹⁾。しかし発症年齢が35歳以上の患者の場合、内分泌療法を完遂後に不妊治療を行ったとしても、年齢因子のため妊娠成績は極めて不良になることが予想される。今回我々は乳癌治療後、十分なインフォームドデシジョンの上、乳癌内分泌療法を一時中断してその間に妊娠を希望する遺伝性癌家系の患

受付日: 2020年4月1日/受理日: 2020年4月9日

著者連絡先: 森 悠樹

筑波大学医学医療系: 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

電話: 029-853-3900 E-mail: mappy-rapid@hotmail.co.jp

者に対して不妊治療を行った。本患者の治療経過をまとめ、家族性癌家系の乳癌患者に対する癌の管理と、乳癌治療後の生殖医療がどのように行われるべきかについて検討した。なお、本稿における発表については患者から文書での同意を得た上で行っている。

症 例

35歳 0妊0産。既婚。家族歴として癌が複数人おり、一部に重複癌の同胞も存在していた。再発性乳癌であること、家族歴と遺伝性癌家系であることが疑われたため、当院遺伝診療部にて患者本人の遺伝子検査を実施した。Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification法 (MLPA法) によりtp53遺伝子のエクソン1-11の広範な領域の欠失を検出し、若年性多発性癌の原因となるLi-Fraumeni症候群(以下、LFS)と診断した。

26歳時に左非浸潤性乳管癌を発症し、近医で胸筋温存乳房全摘術と腋窩リンパ節郭清術を施行した。術後化学療法、内分泌療法は実施しなかった。30歳で結婚後は自然妊娠を試みたが妊娠に至らなかった。31歳時には、右浸潤性乳管癌進行期分類IIAを発症し、近医で右乳房全摘術を施行した。術後病理診断上エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2受容体は全て陽性であった。術後エピルビシン・シクロホスファミド(EC療法)およびドセタキセル・トラスツズマブによる化学療法を行う方針となった。初回化学療法の開始前に、近医生殖医療施設で胚凍結を試みた。2回の乳癌の既往かつホルモン受容体陽性症例であるという理由から、排卵誘発剤の使用を行わずに自然周期採卵したが、未熟卵1個しか採取でき

ず、受精卵の凍結には至らなかった。31歳時に当院乳腺外科に転院。GnRHアゴニストによる卵巣保護を行った上で化学療法を施行後、GnRHアゴニストとタモキシフェンを組み合わせた内分泌療法を開始した。33歳で患者から妊娠の希望があり、乳腺外科主治医と十分な相談の上、2年間のホルモン療法後に内分泌療法を中断して妊娠を試みることとなった。内分泌療法中断中の再発および癌の新出モニタリングは1-2年ごとの脳MRI、2-5年ごとの大腸内視鏡、半年に一度の胸部単純撮影で実施した。34歳時に内分泌療法中断中に早期妊娠をはかる目的で当院生殖外来を受診した。不妊症検査では、超音波検査上子宮付属器に異常を認めず、内分泌検査上FSH 4.9mIU/ml、LH 0.6mIU/ml、E2 <20pg/ml、抗ミューラー管ホルモン (AMH) 0.31ng/ml、精液検査所見は量3.1ml、濃度199*10⁶/ml、運動率75%であった。結婚後の不妊期間が約4年8ヶ月あったこと、さらに内分泌療法を中断する期間を短期間にとどめることを重視して、タモキシフェンのwash out期間終了後、ただちに体外受精(IVF)を開始することにした。

1回目のIVFでは、自然月経は未発来であったため、エストロゲン・プロゲステロン合剤で消退出血を起こして、出血2日目からレトロゾールとHMG療法を併用し、GnRHアンタゴニスト法で調節卵巣刺激を開始した。がん生殖患者であること、および前医での自然周期採卵が不成功に終わったことを踏まえて、過排卵誘発を行う方針とした。6個採卵できたが、受精卵を獲得できず、全ての卵が空胞多数の異常形態を呈していた(図1、図2)。1回目のIVF不成功後、患者からしばらく治療を休止したいと希望があった。休止中の半年間で月経が回復し、AMHは

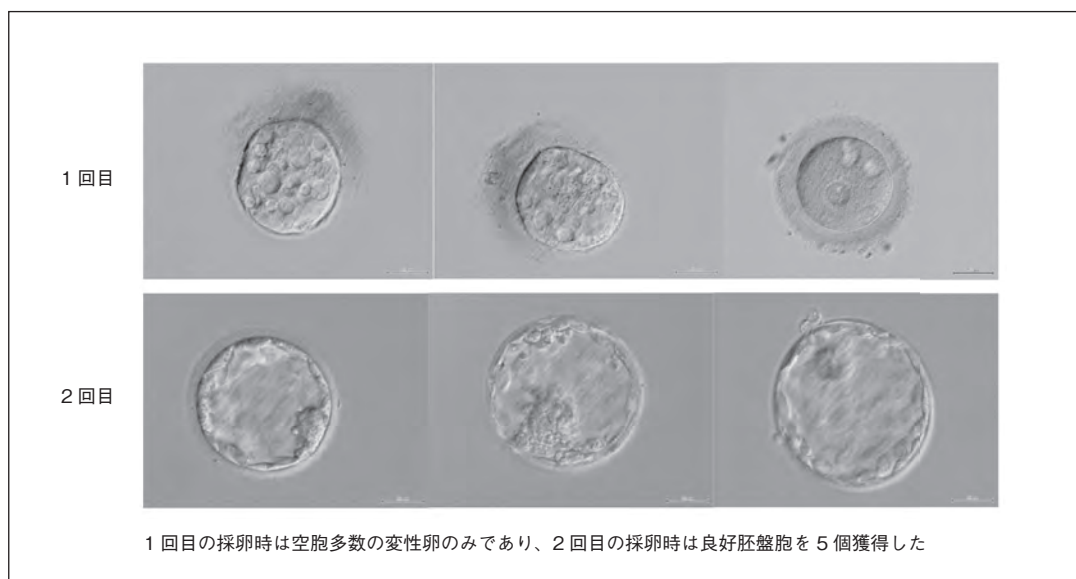


図1 1回目と2回目に採卵した卵と胚の比較

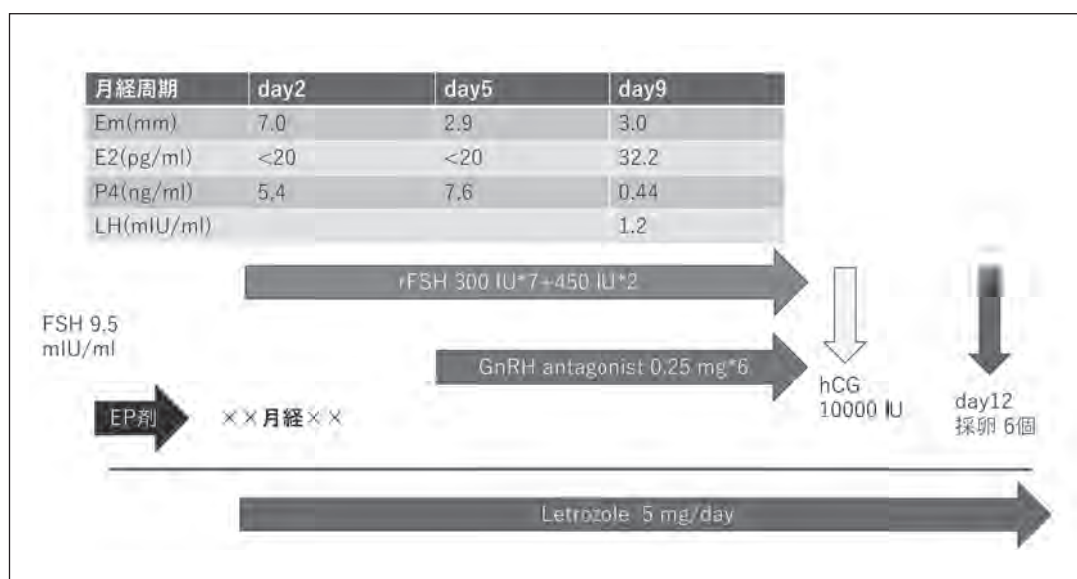


図2 1回目の採卵経過

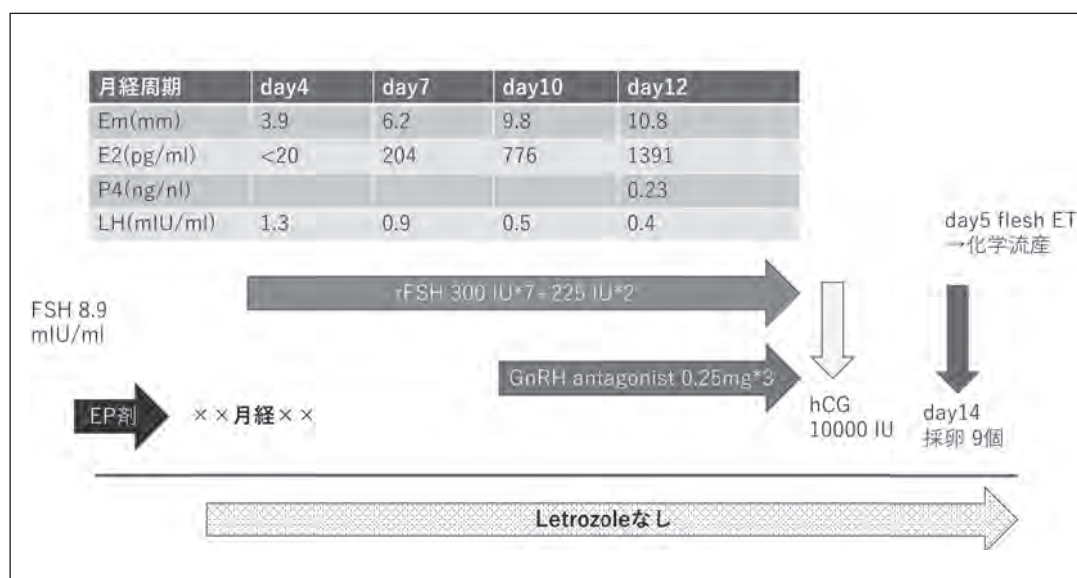


図3 2回目の採卵経過

0.31から1.57ng/mlまで上昇した。2回目のIVFでは、月経2日目からレトロゾールを併用せずにHMG療法を用いたGnRHアンタゴニスト法で調節卵巣刺激を開始した。9個採卵でき、培養5日目に形態良好な胚盤胞を計5個獲得し、4個を凍結、1個を新鮮胚移植の方針とした(図3)。

新鮮胚移植ではGardner分類4AA胚盤胞を1個移植したが、biochemical pregnancyとなった。移植時の子宮内膜は10.8mmであった。凍結融解胚移植(FET)では、Gardner分類4AA,4AA胚盤胞を2個移植し、移植27日後に胎嚢を確認したが、妊娠6週で完全流産となった。FET実施時の子宮内膜は8.6mmであった(図4)。FET実施の3ヶ月後、採血でCEAの上昇を認め、PET-CT検

査を施行したところ、肺と骨に腫瘍病変の新出を指摘され、経気管支肺生検で原発性の肺腺癌と診断された。骨転移のある肺腺癌stage IVのため、不妊治療を終了した。以後は癌の治療に専念することとした。

考 察

Li-Fraumeni症候群とは、生殖細胞系列(17p13.1)に位置するtp53遺伝子の変異によって、若年での各種発癌リスクが高くなる常染色体優性の遺伝性疾患である。tp53遺伝子は癌抑制作用を有するため、この変異によって発癌リスクが増すとされる。これまでに世界で400家系程度に

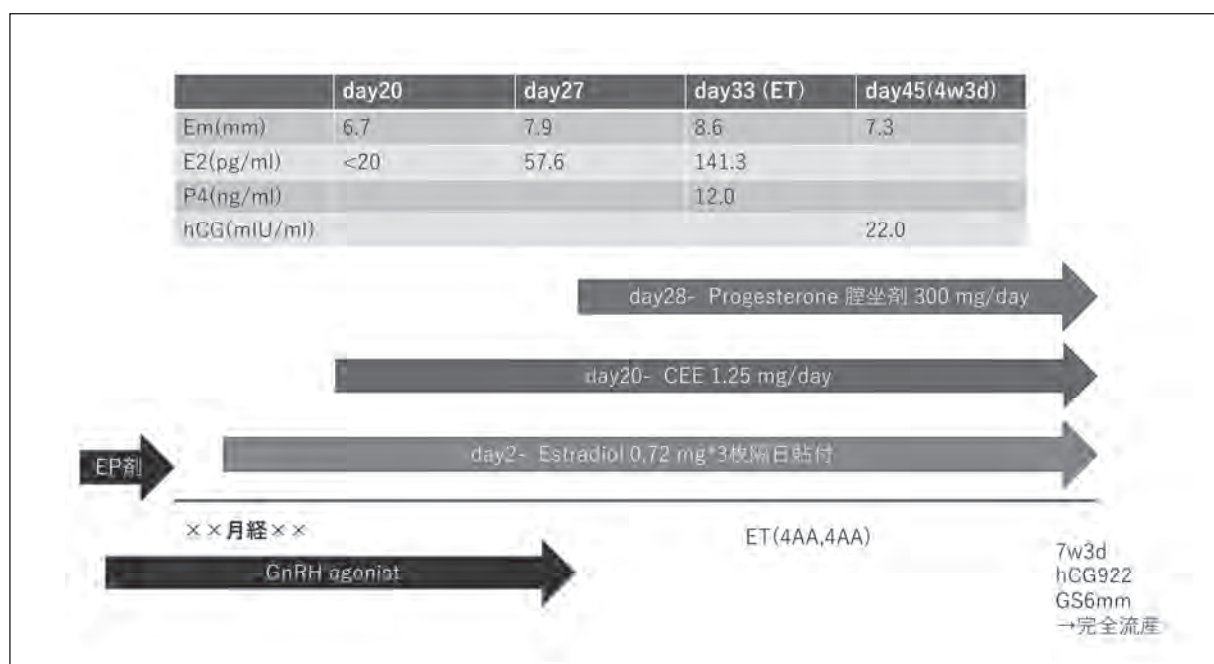


図 4 FET

報告されており、tp53変異自体の頻度は2万人に1人程度とされる。癌の発症リスクとしては、30歳までに50%、60歳までに90%程度と言われている²⁾。LFS患者での乳癌発症リスクは、各種癌の中で最も頻度が高く、53%に上るとの報告もある³⁾。

LFSの管理については、乳腺では毎年の乳腺MRI検査および半年に一度の乳房診察が推奨されており、予防的乳房切除も検討できるとされる⁴⁾。LFSにおけるtp53遺伝子変異の様式には、全体の75%を占めるミスセンス変異や、ナンセンス変異などがある。ミスセンス変異が最も若年で発癌するリスクが高いため、遺伝子変異ごとに管理方法を層別化する試みもあるが、まだ確立されたものではない。本症例においては、両側乳癌により両側乳房切除後であったため、乳房に対する定期的な検査はなく、転移および新規癌の発症サーベイランスが行われていた。

乳癌患者の妊孕性温存療法の適応としては、標準治療を行い長期予後が期待できるStage 0-IIIの患者で考慮される⁵⁾。遠隔転移を伴うstage IVもしくは再発乳癌患者は適応とはならない。日本では成人女性のがん罹患率1位は乳癌であり、毎年9万人の新規患者がおり、45歳未満の患者は全体の約15%にあたる⁵⁾。タモキシフェンに代表される内分泌療法は、術後5年から10年間の継続が推奨されるが、服薬中は正常な月経周期が消失して妊娠が困難となり、薬剤が催奇形性を有することを考慮して、内分泌療法中は避妊が望ましい。長期間の内分泌治療終了後に患者が高齢化して妊娠が困難になる事態を改善する試みとして、妊娠を希望するホルモン療法感受性乳癌の若年女性にお

ける内分泌療法中断の安全性及び妊娠転帰を評価する試験(JBCRG-23(POSITIVE試験))⁶⁾があり、結果の解析が期待される。今回のように、乳癌患者において術後の内分泌療法の一時中断を積極的に試みるのが妥当かどうかについて、近い将来に医学的根拠が示されるであろう。

1回目と2回目のIVFの結果がなぜ異なったかについては、①ゴナドトロピン非依存性発育の、前胞状卵胞までの回復に3か月から6か月程度は要すると考えられるのに、内分泌療法終了後、自然月経再開を待たずに調節卵巣刺激を開始した点、②レトロゾール併用で、エストロゲンが極めて低い値に抑制されていた点、などが考えられる。乳癌患者の調節卵巣刺激でのレトロゾール使用に関しては、レトロゾールを使用すると、採卵数が有意に減少する～有意差はないというreview⁷⁾や、妊娠率が有意に低下する～有意差はないというreview⁸⁾もあり、体外受精の成績についての見解は一定していない。こうした報告があることに加えて、1回目採卵の培養経過が極度に不良であったこと、最後の採卵の機会と考えていたことから、2回目の過排卵誘発の方法はレトロゾール不使用とした。レトロゾールを使わない排卵誘発は、使う排卵誘発と比べて治療終了後の乳癌リスクを有意に増加しないとする報告⁹⁾はあるものの、ホルモン受容体陽性乳癌治療後の患者では、排卵誘発中に内因性エストロゲンを高濃度にするのを避けるべきという意見は広く認識されている。2回目の採卵ではレトロゾールを使用せずに凍結胚の獲得に至ったが、レトロゾールを外した判断が妥当であったかについては検討の余地がある。

2回の胚移植が不成功に終わったことについて、2回目

のFETでは移植1週間前の診察時の内膜厚が7.9mmと移植許容限界の厚さ¹⁰⁾であった。長期間の内分泌療法の影響で子宮が萎縮していることが関係していたと考えられる。そのため移植前のカウフマン療法の実施や、より高用量のエストロゲン負荷など子宮内膜を十分に厚くする処置が必要であった可能性がある。今回の経験から、乳癌内分泌療法後の排卵誘発は、終了後半年程度待機して、月経の再開や内因性エストロゲンやAMHの上昇などを指標として開始すると、質の良い卵の獲得につながる可能性があると考えた。一方、本患者のように、再発リスクに加えて、新発癌リスクも高い場合においては、待機が望ましくない状況も想定される。さらには、乳癌患者において、限られた期間の調節卵巣刺激においては乳癌再発リスクを高めないとする報告もある¹¹⁾が、高エストロゲンに曝露される期間が長期に及ぶことが、内分泌療法を中断しているエストロゲン受容体陽性乳癌再発リスクを高める可能性に留意すべきである。今回、発癌リスクが極めて高い患者への生殖医療を経験した。生殖医療が原疾患に与える影響を考慮しつつ、適切に妊孕性温存医療を行うことが重要であった。乳癌内分泌療法を中断して妊娠を試みることに关しては、どこまで許容されるかに関して慎重な判断が必要である。癌治療側と生殖医療側の緊密な連携と患者とのディスカッションが重要であり、今後両者のさらなる意思疎通の拡大が望まれる。

引用文献

- 1) 一般社団法人 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編 2018年版. 金原出版株式会社
- 2) Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. J Clin Oncol. 20; 33(21) : 2345-52, 2015.
- 3) Lynch HT, Mulcahy GM, Harris RE, et al. Genetic and pathologic findings in a kindred with hereditary sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, lung, laryngeal, and adrenal cortical carcinoma. Cancer. 41(5) : 2055-64, 1978.
- 4) Kratz CP, Achatz MI, Bruquieres L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res. 1; 23(11) : e38-e45, 2017.
- 5) 一般社団法人 日本がん治療学会編 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2017年版. 金原出版株式会社
- 6) Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Estrogen Responsive Breast Cancer (POSITIVE) . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308085>, (2020.4.16)
- 7) Rachel J, Geoffrey D, Juliette K, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in woman with early breast cancer:a systematic review. Human Reproduction. 32(5) : pp.1033-1045, 2017.
- 8) Antonio R, Julio H, Jose L, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update 2008;Vol.14,No6 pp.571-582.
- 9) Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K, et al. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer:a prospective controlled study. J of clinical oncology. 1;26(16) :2630-5, 2008.
- 10) Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 45(5) : 951-960, 2019.
- 11) Munoz E, Gonzalez N, Munoz L et al. Ovarian stimulation in Patients with breast cancer. Ecancermedicalscience. 3; 9: 504. 2015.

一症例報告一

悪性リンパ腫に対して R-CHOP 療法を施行した 5 年後に 発症した周産期心筋症の一例

A case of peripartum cardiomyopathy that developed 5 years after
R-CHOP therapy for malignant lymphoma

行元 志門、安岡 稔晃、杉山 隆

Shimon Yukimoto, Toshiaki Yasuoka, Takashi Sugiyama

愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Graduate School of Medicine

キーワード：周産期心筋症、R-CHOP 療法、アントラサイクリン

緒 言

小児・思春期・若年成人 (childhood, adolescent and young adult : CAYA) 世代のがん治療成績は向上しており¹⁾、またがんの妊孕性温存療法及び生殖補助医療技術 (assisted reproductive technology : ART) も進歩している²⁾。そのため、がんサバイバー女性の妊娠・出産は増加すると考えられる。一方、がんに対して薬物療法が施行され、その後妊娠に至ったがんサバイバーの妊娠合併症のリスクについては、未解明の部分が多く、最近注目されている。

アントラサイクリン系薬剤のアドリアマイシンでは、投与後1年以上経過した後に現れる慢性心毒性が知られているが、妊娠後の容量負荷により周産期心筋症 (peripartum cardiomyopathy : PPCM) のリスクを上昇させることを示唆する報告がある³⁾。

今回我々は、悪性リンパ腫に対して R-CHOP 療法を施行した5年後に発症した PPCM の一例を経験したので報告する。

症 例

<症例>

40歳、1妊0産、自然妊娠後、近医で妊婦健診受診

<主訴>

呼吸困難

<既往歴/併存疾患>

EBV 関連びまん性 B 大細胞型リンパ腫 (35歳、R-CHOP 療法)、自己免疫性溶血性貧血 (29歳、プレドニゾロン内服)、アデノイド増殖症 (5歳、扁桃切除術)、喘息 (21歳

時に1回指摘) 膣・会陰部 B 群溶血性連鎖球菌：陽性、不規則抗体：陽性

<内服薬>

プレドニゾロン (プレドニン®) 2.5 mg/日、H₂ 受容体拮抗薬 (ファモチジン®) 10 mg/日

<アレルギー歴>

薬物：なし、食物：なし

<嗜好品歴>

喫煙歴：なし、飲酒歴：なし

<現病歴>

200X年6月より、悪性リンパ腫に対して R-CHOP 療法が開始された。同年10月に6回目の投与が終了し、以降は外来通院で経過観察されていたが、その後5年経過して自然妊娠が成立し、近医で妊婦健診を受診していた。

明らかな自覚症状なく妊娠管理されていたが、妊娠37週2日頃より両下肢の浮腫が著明となり、妊娠38週5日頃より軽労作での息切れや臥位での呼吸困難が出現した。症状増悪のため、妊娠39週0日の夜間に近医を受診し、著明な酸素化不良のため同日前医へ搬送となった。母体適応の緊急帝王切開術目的で、妊娠39週1日に当院搬送となった。

【搬送後経過】

<搬送時現症：妊娠39週1日>

身長:151 cm、体重:56 kg (妊娠前:40 kg)、BMI:24.6 (妊娠前:17.5)、心拍数:158 /分・整、収縮期血圧:110 ~ 120 mmHg、呼吸数:27回/分、SpO₂:90% 台前半 (非侵襲的陽圧換気療法 / non-invasive positive pressure ventilation : NPPV)、起坐呼吸、肺音：両側で著明な

受付日：2020年10月16日 / 受理日：2020年11月13日

著者連絡先：行元 志門

愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

電話：080-1998-3365 E-mail：simonsimon110simonsimon@yahoo.co.jp

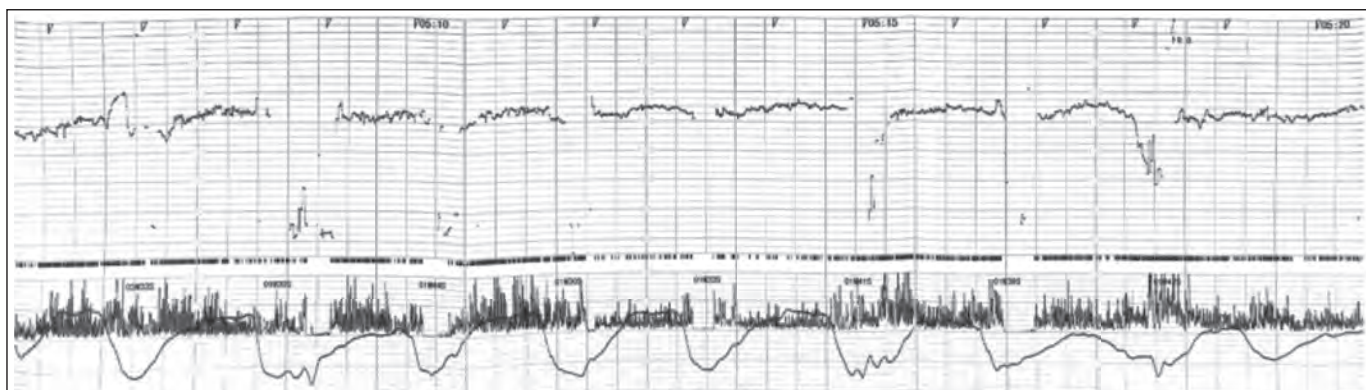


図1 胎児心拍陣痛図

wheezeを聴取、両下腿・足背部浮腫著明、子宮口5 cm 開大、陣痛を認め前期破水あり、羊水混濁あり

＜搬送時検査所見＞

血液検査：WBC 13,900/ μ L、RBC 468万/ μ L、Hb 11.9 g/dL、PLT 23.7万/ μ L、PT 69.4%、INR 1.12、APTT 29.9 sec、CK 74 U/L、CK-MB 6 U/L、LD 393 U/L、AST 148 U/L、ALT 122 U/L、T-bil 0.4 mg/dL、ALP 388 U/L、 γ -GT 19 U/L、BUN 18 mg/dL、CRE 0.59 mg/dL、Na 137 mEq/L、K 4.4 mEq/L、Cl 109 mEq/L、ALB 2.4 g/dL、CRP 2.75 mg/dL、GLU 97 mg/dL、BNP 772 pg/mL、トロポニンI 105.9 pg/mL
血液ガス分析(NPPV)：pH 7.332、pCO₂ 32.8 mmHg、pO₂ 125 mmHg

心臓超音波検査(坐位)：左室駆出率(left ventricular ejection function：LVEF) 10～20%、重度のびまん性収縮能低下

胎児超音波検査：胎児心拍確認、胎児心拍数 140 bpm、羊水最大深度 2 cm、胎盤後血腫や胎盤肥厚は認められなかった。

胎児心拍数陣痛図(図1)：基線細変動中等度、陣痛は頻収縮(子宮収縮：1～1.5分間隔)で軽度変動一過性徐脈を認めた。

3時55分に病院に到着したが、NPPVでSpO₂：90% 台前半であり、加えて陣痛のため極度の不穏状態であった。重症心不全のため、全身麻酔下での緊急帝王切開術の方針となったが、麻酔の影響で後負荷が下がり、循環動態が悪化する可能性を考慮し、経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support：PCPS)を準備した上で手術室に搬入することとした。また不規則抗体：陽性であったため、クロスマッチの結果も待ち、病院到着から1時間30分後に手術室搬入となった。手術室でも極度の不穏状態のため、仰臥位を保持することができず、末梢ルートや圧波形ラインを確保することも困難であった。まずプロポフォールによる鎮静とレミフェンタニルによ

る鎮痛で仰臥位とし、全身麻酔の導入を進め、気管内挿管やPCPSシース・中心静脈カテーテルの挿入を並行して行った。麻酔直前の胎児心拍数は、胎児超音波心音計で90 bpm前後と徐脈を呈し、直ちに手術を開始した。病院到着から2時間11分後に男児を娩出した(体重：2,602 g、Apgar score：0/4点、臍帯動脈血pH：6.784)が、娩出直後は心拍を認めず、手術室で新生児科による胸骨圧迫・マスク換気により蘇生を開始し、気管内挿管が施行された。手術時間は30分、出血量は200 gであった。手術中はレミフェンタニルによって麻酔が維持されたが、調節性が非常に高いため、循環動態の変化に速やかに対応することができた。

術直後の胸部X線写真(図2)は、臥位での撮影ではあるが、著明な心陰影の拡大や肺野の透過性低下を認め、肺水腫と診断した。未覚醒・未抜管のままICU入室となり、人工呼吸管理の下、カテコラミンの投与が行われた。また、術後より心不全の治療も開始した。BNPの推移と心不全



図2 術直後の胸部X線写真

の治療の経過については図3に示す。一方、児は蘇生後速やかに自発呼吸を認め、気管内挿管チューブは抜去され、その後の経過は良好であった。原因検索のため術後23日目に心筋生検が施行されたが、原因を示唆する所見は得られなかった(アントラサイクリン系薬剤の過去の使用との関連も不明)。術後33日目に退院したが、術後1年以上経過した現在でも心不全の再増悪は認めておらず、退院時にLVEF:35%であった心機能はLVEF:60%程度まで改善している。

考 察

PPCMは、心筋疾患の既往のない妊産婦が、左室収縮能の低下に伴い心不全を発症する、未だ原因不明の心筋症である。我が国における頻度は約1.5万分娩に1例と少ないが、母体死亡に直結する疾患であり、妊産婦に心不全症状を認めた場合には、念頭に置いて診療に当たる必要がある⁴⁾。診断基準は、1971年に初めて提唱された項目を基に設定され、分娩前1ヶ月から5ヶ月以内に新たに心不全の症状が出現し、心疾患の既往がない、他に心不全の原因がない、LVEFが45%未満と定義されている⁵⁾。また心筋組織の病理所見では、心筋細胞変性や間質浮腫、線維化が高率にみられるとされる⁶⁾が、いずれも非特異的であり、本症例も上記の所見に加えて、心筋細胞の配列の乱れや部分的な錯綜配列といった非特異的な病理学的所見であった。PPCMに対する確立した治療法はなく、一般的

な心不全に対する対症療法が広く行われている。

本症例では5年前にR-CHOP療法が施行されたが、本療法で用いられたアントラサイクリン系薬剤であるアドリアマイシンに心毒性があることは広く知られており、急性心毒性と慢性心毒性に大別される⁷⁾。急性心毒性は、投与数日以内に不整脈や心電図異常(非特異的ST-T変化や左軸偏位、QRS電位の減高)が出現するものであるが、通常一過性であり、心不全または心筋症への進展を反映するものではないとされる。一方、慢性心毒性による心不全は、最終投与日から平均30日で発症するが、累積総投与量と発症率が相関しており、10年以上経過した患者で、遅発性に認める場合があるとされている。その相関は、400 mg/m²:3~5%、550 mg/m²:7~26%、700 mg/m²:18~48%という報告⁸⁾があるが、対象は妊産婦ではない。本症例における累積総投与量は、約50 mg/m²/回×6回=289.5 mg/m²であるが、妊娠中に循環血漿量が増加し、循環動態がダイナミックに変化する妊産婦では、累積総投与量が400 mg/m²以下であっても、発症率が上昇する可能性は否定できない。また妊娠前から既にアントラサイクリン系薬剤による心機能障害があり、妊娠中の生理学的な変化によって増悪する可能性もある。

アントラサイクリン系薬剤の投与歴がある妊産婦で、妊娠後の容量負荷により、PPCMのリスクが上昇することを示唆する後ろ向きコホート研究があり、Chait-Rubinek LらはCAYA世代がんサバイバーのPPCMのリスク増加を報告している³⁾。小規模ではあるものの、この報告では、

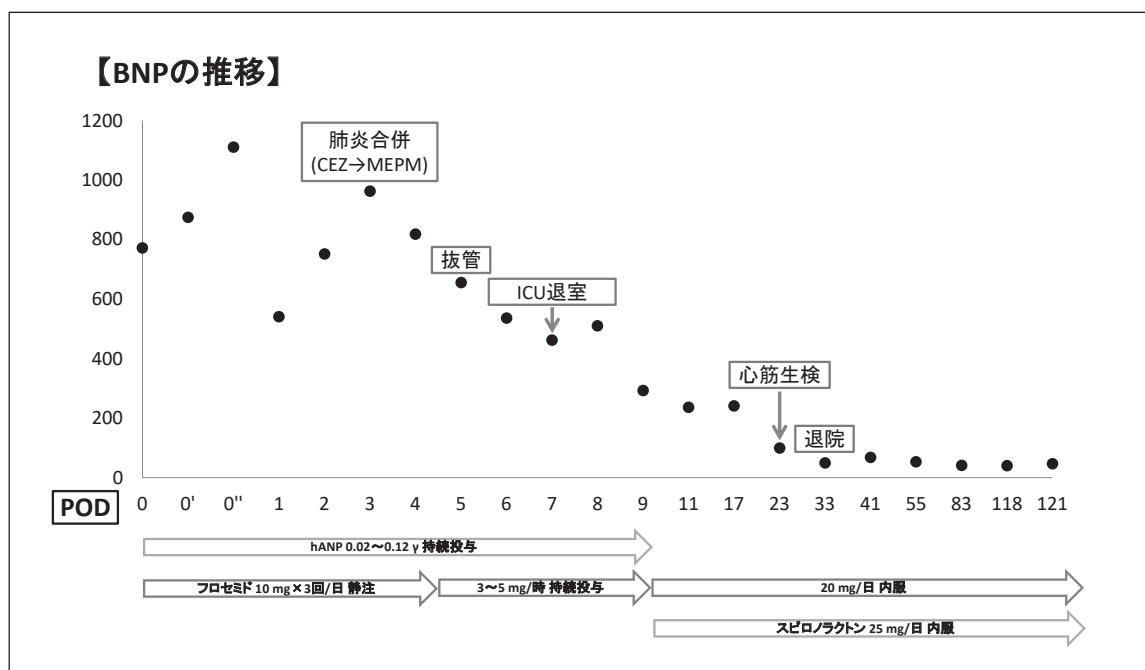


図3 BNPの推移と心不全の治療の経過

64人の内5人(7.8%)が分娩前後の心臓イベントを起こし、PPCMのリスクが推定55倍(95%信頼区間[confidence interval: CI]: 6.6-192.0)に増加し、一般集団で報告されている3,000人に1人のバックグラウンドリスク^{9, 10)}よりも明らかに高かった。ただし5人の内2人は無症候性心機能障害であり、それは妊娠中あるいは出産後5ヶ月以内に異常な心機能(左室内径短縮率<28%、LVEF<50%)を伴うものとしている。更にそのリスク因子の分析では、がん診断時の年齢が若く、アントラサイクリン系薬剤の投与量が多いことを挙げている。Thompson KAらも、妊娠は、研究集団全体における心毒性リスクの2.35倍の増加(95% CI: 1.02-5.41, p=0.025)と関連し、これはアントラサイクリン系薬剤の投与量を調整した後に有意に増加した(オッズ比: 2.80, 95%CI: 1.14-6.86, p=0.025)と報告している¹¹⁾。

また本症例では、心不全に伴い心肺機能が急速に低下したことに加え、麻酔導入に際して、仰臥位が更なる母体の低酸素をきたし、その結果、胎児の低酸素が生じたことが推察された。陣痛が頻収縮であった影響も示唆されるが、その原因は明らかでなく、常位胎盤早期剥離や児頭骨盤不均衡を疑う所見は認めなかった。したがって、母体の心不全が進行する際の帝王切開では、母体のみならず胎児の状態も、胎児心拍数陣痛図を用いてモニタリングしながら、麻酔を含めた迅速な対応が必要であると考えられた。

化学療法による治療歴を有するCAYA世代がんサバイバーの、PPCMのリスクに関するデータは依然として限られているが、本症例では、アントラサイクリン系薬剤投与歴が心不全発症に寄与した可能性があり、PPCMの発症は極めて稀であるものの、心毒性を有する化学療法で治療された既往のあるCAYA世代がんサバイバーにおいて、潜在的に深刻な母体合併症である。本症例における心臓超音波検査による心機能の評価は治療開始前にしか行っていないが、アントラサイクリン系薬剤による治療歴を鑑み、無症状であっても妊娠前に心臓超音波検査による心機能の評価を行い、妊娠後も定期的なフォローアップができていれば、重症化する前に治療介入できたかもしれない。アントラサイクリン系薬剤による治療歴を有するがんサバイバーでは、妊娠が判明した際、妊娠中の心臓超音波検査による心機能のフォローアップが重要であろう。

結 語

過去のアントラサイクリン系薬剤の投与により、PPCMの発症に寄与した可能性がある症例を経験した。今後更なるがん治療成績の向上や、がんの妊孕性温存療法及び

ARTの進歩によって、CAYA世代のがんサバイバーの妊娠例は増加することが予想される。既往歴から周産期リスクを評価することが重要であり、本症例のようにアントラサイクリン系薬剤による治療歴を有するがんサバイバーの場合、心毒性による心機能障害やPPCMの発症リスクを念頭に置き、高次医療機関において他科連携の下で、周産期管理を行う必要があると考えられる。

引用文献

- 1) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. 2020 April 15. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/
- 2) ART オンライン登録. 日本産科婦人科学会 倫理委員会 登録・調査小委員会. <https://plaza.umin.ac.jp/~jsog/~art/>
- 3) Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, et al. A Retrospective Evaluation of Risk of Peripartum Cardiac Dysfunction in Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Malignancies. *Cancers (Basel)* . 11(8) : 1046. 2019 Aug.
- 4) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al: Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J*. 75 : 1975-1981. 2011.
- 5) Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 12 : 767-778. 2010.
- 6) Felker GM, et al: Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J*. 140 : 785-791. 2000.
- 7) Cardinale D, et al: Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 131 : 1981-1988. 2015.
- 8) Zamorano JL, et al: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) . *Eur Heart J*. 37 : 2768-2801. 2016.
- 9) Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, et al. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int. J. Cardiol*. 118(3) : 295-303. 2007.
- 10) Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin. Perinatol*. 38(5) : 309-317. 2014.
- 11) Thompson KA, Hildebrandt MA, Ater JL. Cardiac Outcomes With Pregnancy After Cardiotoxic Therapy for Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 69(5) : 594-595. 2017 Feb 7.

一症例報告一

子宮体癌に対する妊孕性温存療法後、 再発により凍結保存胚の取り扱いに苦慮した一例

A case report of difficulty in managing cryopreserved embryos due to
recurrence after fertility preservation for endometrial cancer

堤 春香^{1) 2)}、和田 篤¹⁾、北 直喜¹⁾、枝元 直子¹⁾、
森 悠樹^{1) 2)}、岡本 一¹⁾

Haruka Tsutsumi^{1) 2)}, Atsushi Wada¹⁾, Naoki Kita¹⁾, Naoko Edamoto¹⁾, Yuki Mori^{1) 2)}, Hajime Okamoto¹⁾

1) 筑波学園病院産婦人科

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Tsukuba Gakuen Hospital

2) 筑波大学医学医療系産科婦人科学

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

要旨： 2006年米国で提唱された「がん・生殖医療」の概念は世界中に広まり、わが国においても近年急速に普及しつつある。この「がん・生殖医療」の主たる目的は、小児、AYA世代の治療前がん患者に対して、がん治療医、生殖医療医および看護師、薬剤師、心理士など多職種からなるヘルスケアプロバイダーが連携して妊孕性温存療法の選択の支援を行い、さらには治療中、治療後の長期にわたりサポートを行うことである。ただし「がん・生殖医療」の普及にはまだ地域や施設間格差があるため認識の程度に個人差があること、またがん治療終了後に初めて挙児希望を持ち生殖医療を開始したがんサバイバーに対しては十分な支援が提供されない可能性があるなどの問題点がある。

今回、子宮体癌にてMPAおよびEP配合剤による妊孕性温存(子宮温存)療法を実施、完全寛解後より生殖医療を開始し体外受精による凍結胚を得るも原疾患の再発にて子宮全摘となった患者に対して、凍結胚を廃棄するか凍結保存継続するかで混乱が生じた事例を経験した。混乱の主な原因はがん治療医と生殖医療医間の不十分な連携により双方が患者に対して異なった方針を提供したことであり、「がん・生殖医療」の現状における問題点が露呈された事例であった。

これらの問題点を解決するには、挙児希望のあるがん患者に関わるあらゆる関係者に「連携することの重要性」を認識してもらうことであり、そのための取り組みについて本症例提示に加えて報告する。

キーワード：がん・生殖医療、ヘルスケアプロバイダー、妊孕性温存療法、がん・生殖医療ネットワーク、子宮移植

緒 言

2006年、米国にて提唱された「がん・生殖医療」は世界中に広がりを見せ、日本においても2012年日本がん・生殖医療研究会(現 日本がん・生殖医療学会)が発足、2014年日本産科婦人科学会(以降、日産婦学会)より「医学的適応による未受精卵、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解」の発出、2017年日本癌治療学会より「妊孕性温存に関する診療ガイドライン」の発刊、そして地域単位での医療機関連携体制による「がん・生殖医療ネットワーク」の構築など急速に普及が進んでいる^{1) 2)}。

しかし現状においてはまだ「がん・生殖医療」の概念の認知に地域や施設間格差があるため、医療連携が不十分となり患者に適切な支援がされないまま妊孕性温存療法や

生殖医療を実施される例も少なくない。

今回子宮体癌に対してメドロキシプロゲステロン酢酸エステル(medroxyprogesterone acetate: 以降MPA)およびノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤(norgestrel ethinyl estradiol: 以降EP配合剤)による妊孕性温存療法を実施、完全寛解後に当院不妊外来にて生殖医療を開始し体外受精による胚を凍結保存するも、間もなく原疾患の再発が判明し子宮体癌根治術を実施した患者において、子宮全摘後の凍結胚取り扱いを巡り混乱が生じた事例を報告する。がん治療医と生殖医療医との連携不足が混乱の主要原因であり、それに対する反省と対策および「がん・生殖医療」における課題も加えて考察する

受付日: 2020年11月2日/受理日: 2020年12月4日

著者連絡先: 堤 春香

筑波学園病院産婦人科: 〒305-0854 茨城県つくば市上横場2573-1

電話: 029-836-1355 E-mail: hk.2vcjule@gmail.com

症 例

患者：40歳 1経妊0経産(自然流産1回)

既往歴，家族歴：特記事項なし

現病歴(図1)：27歳時、他院にて子宮体癌旧分類臨床進行期IA期(endometrioid carcinoma, G1)と診断、妊孕性温存療法を選択し高用量MPA療法(600 mg/日, 3か月)を開始、引き続き低用量MPA療法(10 mg/日, 月経周期12日目より12日間, 9か月)を行い、MPA療法終了後EP配合剤内服(プラノバール® 1錠/日, 21日間内服7日間休薬, 7年7か月)にて寛解維持療法を実施した。36歳時に完全寛解と判断され妊娠許可となった。

妊娠許可1か月後に挙児希望にて当院不妊外来を紹介初診となった。不妊原因を検索後、原因不明不妊として一般不妊治療(タイミング法, 人工授精)を1年6か月実施するも妊娠に至らないため、39歳時に体外受精胚移植(in vitro fertilization and embryo transfer; 以降IVF-ET)にステップアップし受精卵(胚)3個を凍結保存した。胚凍結2か月後にホルモン補充周期下で凍結胚1個を利用して凍結融解胚移植(freeze-thaw embryo transfer; 以降FET)を実施するも妊娠に至らなかった。

ところがFET 3か月後に子宮体癌の再発が認められ子宮全摘が不可避となり、生殖治療を中止するようにがん治療医より依頼があった。がん治療医は子宮移植や現在日産婦学会会告で禁止されている代理懐胎が将来容認される可能性もあるため、子宮摘出後も凍結胚2個の凍結保存継続が望ましいことを事前に我々生殖医療側に情報提供することなく患者夫婦に提示、彼らもその方針に強く同意した。一方、我々生殖医療側は子宮喪失により妊孕性

が消失するものとして胚廃棄をすべきであるという見解を提示したところ、患者側より受け入れられないとの意思表示があった。その後、数回にわたり不妊カウンセラーを介して子宮移植や代理懐胎における日本の現状および里親制度、特別養子縁組制度について患者夫婦に情報提供および心理的支援を行ったが、胚凍結保存継続の意思は変わらなかった。

方針未決定のまま、再発判明4か月後にがん治療施設で子宮体癌根治術を実施した。その2か月後、患者夫婦が当院に再来院し最終意思確認を行ったが、凍結胚の保存継続希望に変わりはなかった。結局、再発による子宮摘出の可能性があるにも関わらずIVF-ET治療前に患者夫婦に対して子宮喪失時の凍結胚取り扱いの方針を提示しなかったこと、がん治療医との不十分な医療連携により双方が異なる方針を提示し混乱させてしまったこと、そして凍結胚は夫婦2人に帰属するとした日産婦学会の見解より選択権は患者側にあるとして凍結保存継続を容認した。なお後に患者の強い希望により他施設に胚移送となった。

考察

本症例は、我々の「思い込み」やがん治療医との連携不足による情報共有の欠如が原因として生じた事例であり、反省すべき点が多い。

まずは反省点を論じる前に日本における凍結胚の保存および廃棄条件の現状について述べる。わが国では凍結胚の保存条件に関する法整備はなく日産婦学会会告により実質的に規制されている。その会告の1つである「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」の中で、胚の凍

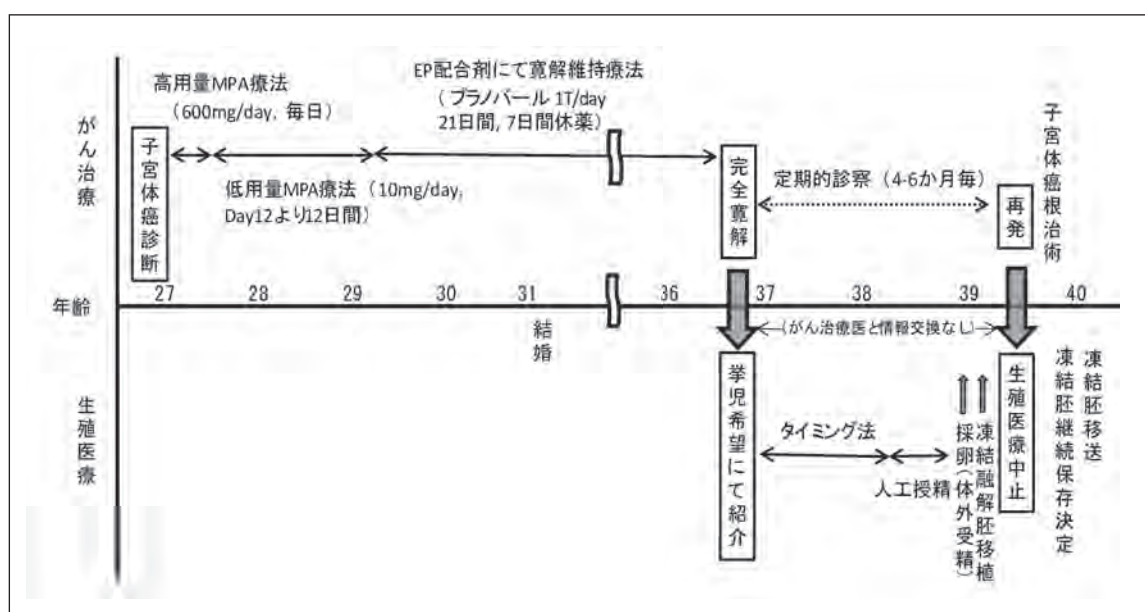


図1 子宮体癌の診断から凍結胚移送までの経過

結保存可能期間は「夫婦として継続している期間かつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこと」が条件とされ、子宮の有無についての制限はない³⁾。また「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」においても凍結胚の廃棄条件に子宮喪失は含まれていない⁴⁾(表1)。つまり子宮の有無による凍結胚の扱いは会告において直接的には言及されていない。しかし両会告ともに「凍結融解後の胚は卵子採取を受けた被実施者のみに移植される」と書かれており、本症例においてその条件を満たすには子宮移植しか方法はない。ただし日本において子宮移植はまだ研究段階であり臨床応用はされていない⁵⁾。

また夫婦由来の凍結胚を使用した代理懐胎も法的規制はないものの日産婦学会会告で禁止されているため、子宮喪失後に患者夫婦由来の凍結胚を利用した胚移植はわが国において実質的に困難であるのが現状である⁶⁾。

従って我々は子宮喪失した場合は凍結胚を廃棄することに異論はないだろうという「思い込み」のもとIVF-ETを実

施してきた。また患者に対しても日本の現状を説明することでやむを得ないとして廃棄に同意するだろうという「思い込み」があったため、IVF-ET治療前説明の際も子宮摘出のリスクが高いにも関わらず日産婦学会会告内の条件以外は提示しなかった。結局、これらの「思い込み」により患者との認識の相違があったまま治療に進み、今回の混乱が生じてしまったことが反省点の1つである。

ところで、アメリカ生殖医学会(ASRM)より、不要となった患者の凍結余剰胚を廃棄、研究や別の不妊患者に寄付するのではなく、妊娠の可能性が非常に低い時期や場所に余剰胚を自分の体内に移植する、“compassionate transfer”という概念が近年提唱されている⁷⁾。この概念には患者への意図しない妊娠や骨盤感染、子宮外妊娠などのリスクがあるという倫理的問題を孕んでいる一方で、患者の希望や価値観を反映できる可能性があり、今後日本でも胚廃棄に代わる選択肢として普及していくか注目される。

次にもう1つの反省点である生殖医療医とがん治療医間の連携不足について考察する。女性生殖器系のがんの場合、「がん・生殖医療」の提唱以前より妊孕性温存として子宮温存療法が行われている。従って治療法の選択は主にがん治療医と患者間のみで決定し、がん治療が終了し妊娠許可が出た時点で初めて生殖医療医が介入することが多い。そのため生殖医療医はがん治療前から患者に関わることが少なく、その結果不妊症患者として生殖医療だけを実施すればいいという意識が強くなり、生殖医療医とがん治療医とが希薄な関係性になりがちである。実際本症例においてもがん治療医とは当科紹介時と再発時の2回文書によるやり取りがあったのみで積極的にコミュニケーションを取ることはなかった(図2)。

しかしこうした「がん治療」と「生殖医療」の横のつながり

表1 日産婦学会会告「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」より保存条件に関する事項を抜粋

- (卵子・胚の保存)
- 凍結されている未受精卵子はその卵子に由来する被実施者に帰属する。凍結されている胚はそれを構成する両配偶子の由来する被実施者夫婦に帰属する。
 - 保存された未受精卵子、胚は以下のいずれかの場合に廃棄される。
 - (1) 被実施者、夫婦から廃棄の意思が表明された場合
 - (2) 被実施者が生殖年齢を超えた場合
 - (3) 被実施者、被実施者夫婦のいずれかが死亡した場合
 - 凍結された胚の保存期間は、被実施者夫婦が夫婦として継続している期間であって、かつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。

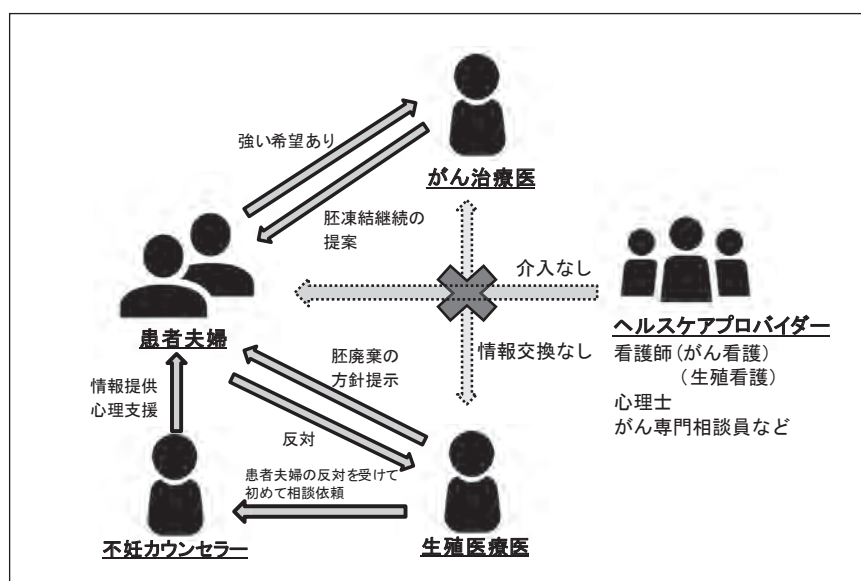


図2 本症例における医師、カウンセラーおよびヘルスケアプロバイダーの支援体制

の脆弱性を改善するために、2006年米国で「がん・生殖医療」の概念が提唱され、わが国でも2012年日本がん・生殖医療研究会(現 日本がん・生殖医療学会)が発足、当学会主導のもと地域単位もしくは各医療機関間で「がん・生殖医療ネットワーク」の構築・稼働が急速に進められている⁸⁾。当院所在地である茨城県においても2018年「茨城県がん生殖ネットワーク(iOFnet)」が開設され、稼働に向けシステムを構築中である⁹⁾。本論文執筆時(2020年9月)までに計4回のiOFnet主催のがん生殖医療ネットワークシンポジウムを開催し、参加対象者を医師だけでなく看護師、カウンセラー、心理士、薬剤師、ソーシャルワーカーなどからなるヘルスケアプロバイダーおよび行政担当者や学生まで門戸を広げ、医療連携の必要性の啓発活動を行っている¹⁰⁾。

また2017年に癌治療学会より日本初のがん・生殖医療に関するガイドラインである「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2017年版」が発刊された。当ガイドライン発刊の目的の中に「治療開始前から治療後長期にわたって、がん治療医と生殖医療を専門とする医師との密な医療連携が重要である」との記述がある¹¹⁾。また推奨グレードは付かないもののクリニカルクエスチョン(CQ)の1つに「医療連携すること」が推奨されている(表2)。さらに当ガイドライン作成の際に二次資料として参考にされたNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドラインには「ヘルスケアプロバイダーは妊孕性温存の希望もしくは適応のあるAYA世代のがん患者を24時間以内に生殖医療専門施設へ紹介することが望ましい」と書かれていることにより、医師だけではなく関連のある全てのスタッフが、「迅速に医療連携を構築していく」意識を持ち実践することが「がん・生殖医療」において最も重要であるといえる¹²⁾。

ただし、こうした「がん・生殖医療」の取り組みにも現状において課題点がある。ネットワークやガイドラインの主たる対象は小児・AYA世代の初回治療前のがん患者であり、妊孕性温存の選択支援だけでなくがん治療中や終了後も多面的なサポートを得ることが可能である。一方で本症例のような十分な支援を受けることなく妊孕性温存療法や生殖医療を実施されたがんサバイバーは、今後とも対象外とし

て十分なサポートを得られない可能性がある。

「がん・生殖医療」の概念の歴史はまだ浅く、わが国においても支援体制の全国的な均てん化が喫緊の課題である¹³⁾。現在は支援対象が限定されているが医療者の意識や支援体制が確立し熟成期に入った際には、挙児希望のある全てのがんサバイバーが支援対象となることを期待したい。

結 語

本症例を経験して「がん・生殖医療」を実践するには、「医療連携の意識」が大切であることを実感した。関連スタッフ1人1人が「連携しお互いコミュニケーションをとり共通認識を持つ」ことが今後の「がん・生殖医療」発展の要であると考えます。

謝 辞

本症例に関わった筑波学園病院リプロダクションチームのスタッフの皆様、患者さんの挙児希望を叶えるために提案していただいたがん治療医の先生、我々の葛藤を受容し協力していただいた胚移送先施設のスタッフの皆様、そして本論文の作成にあたり快諾していただいた患者さんに深く感謝いたします。

引用文献

- 1) Woodruff TK. The Oncofertility Consortium addressing fertility in young People with cancer. Nat Rev Clin Oncol. 7 (8) . 466-75, 2010.
- 2) 鈴木直, 高井泰, 野澤美江子ら: ヘルスケアプロバイダーのためのがん・生殖医療. メディカ出版: 2-5, 2019.
- 3) 日本産科婦人科学会会告. 「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」. 日産婦誌 72(1) . 9, 2020.
- 4) 日本産科婦人科学会会告. 「医学的適応による未受精卵、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解」. 日産婦誌 72(1) . 10-12, 2020.
- 5) 日本産婦人科医会: 研修ノートNo.100 産婦人科医療の近未来: 23-29, 2018.
- 6) 日本産科婦人科学会会告. 「代理懐胎に関する見解」. 日産婦誌 72(1) 55-56, 2020.
- 7) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Compassionate transfer: patient requests for embryo transfer for nonreproductive purposes. Fertility and Sterility. 113(1) : 62-65, 2020
- 8) がん治療と妊娠 地域医療連携活動について. 日本がん・生殖医療学会. <http://j-sfp.org/cooperation/about> (2020.9.27)
- 9) がん治療と妊娠 地域ネットワーク 茨城県 日本がん・生殖医療学会. http://j-sfp.org/cooperation/data/OFCjpn_research_ibaragi_0824.pdf (2020.9.27)
- 10) 第4回茨城県がん生殖医療ネットワークシンポジウムの開催. 関東がん専門医療人養成拠点. <https://kanto-ganpro.net/news/> (2020.9.27)
- 11) 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診療ガイドライン2017年版. 金原出版. 2017.

表 2 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 総論 CQ より

CQ) 挙児希望を有するがん患者に対して、どのような妊孕性に関連する情報を提供すべきか？
1. がん治療医は、何よりもがん治療を最優先とする。
2. がん治療医は、がん治療によって生殖可能年齢内に不妊になる可能性およびそれに関する情報を患者に伝える。
3. 挙児希望がある場合、がん治療医は、可能な限り早期に生殖医療を専門とする医師を紹介する。
4. がん治療医は、生殖医療を専門とする医師との密な医療連携のもと、妊孕性温存療法の有無やその時期を考慮する。

12) Adolescent and Young Adult Oncology, ver.2 2014.
Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr
Canc Netw. 12: 21-32, 2014.

13) 小児・AYA世代のがん・生殖医療の課題とは？鈴木直 この人に聞きたい. 日本医事新報社 [https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=12162\(2020.9.30\)](https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=12162(2020.9.30))

— 研究報告 —

47 都道府県におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築に関する実態調査—小児・AYA 世代がん患者における生殖機能温存医療支援体制の必要性について—

Fact-finding survey on the need for a support system for childhood and AYA cancer patients by establishing a public subsidy system of oncofertility in 47 prefectures in Japan

洞下 由記¹⁾、清水 千佳子²⁾、古井 辰郎³⁾、高井 泰⁴⁾、堀部 敬三⁵⁾、鈴木 直¹⁾

Yuki Horage¹⁾, Chikako Shimizu²⁾, Tatsuro Furui³⁾, Yasushi Takai⁴⁾, Keizo Horibe⁵⁾, Nao Suzuki¹⁾

1) 聖マリアンナ医科大学産婦人科学

1) Department of Obstetrics and Gynecology, St.Marianna University School of Medicine

2) 国立国際医療研究センター腫瘍内科

2) Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital

3) 岐阜大学大学院医学系研究科/医学部産科婦人科学

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Graduate School of Medicine

4) 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

4) Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University,

5) 国立病院機構名古屋医療センター小児科

5) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

要旨： 2012年に日本がん・生殖医療研究会（現学会：JSFP：Japan Society for Fertility Preservation）が設立されて以降、本邦においても小児・AYA世代（AYA：Adolescent and Young Adult）がん患者に対する妊孕性温存に関する支援体制が構築されつつある。一方で、高額な治療費用のために妊孕性温存を諦めざるを得ない患者が存在するという経済格差は、喫緊に解決すべき課題の一つとなっている。そこで本邦における小児・AYA世代がん患者のサバイバーシップ向上とがん・生殖医療連携のネットワークにおける経済格差是正を志向して、「全国の自治体におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築によるAYA世代がん患者支援体制の必要性に関する意識調査」を計画立案し、全国47都道府県の担当部署を対象に2回の実態調査を施行した。調査は自記式回答にて行った。2019年1月と2020年1月の2回の実態調査の結果、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築を検討中の地域は9カ所から13カ所に増加し、構築の計画の予定が無い地域は6カ所から2カ所に減少した。構築の予定が無い理由としてはがん・生殖医療連携体制の未整備や予算額の問題が挙げられた。多くの地域において、第1回目の調査では実態やニーズを把握し、地域の情報を収集する段階だったが、第2回目の調査においては地域のがん・生殖医療ネットワークとの協議が開始されていた。本研究の成果として、47都道府県全てにおいて行政とがん診療施設と生殖医療施設との連携が進んだこと、2020年10月現在全国21府県と4市において、がん・生殖医療に関する公的助成金制度が構築されたことが明らかとなった。しかし、地方自治体レベルの取り組みでは、自治体ごとに施策の優先順位が異なるため、がん・生殖医療に関わる費用助成の実施やその条件、助成額に格差が生じうる。したがって国内のすべての患者に均等な機会を与えるためには、特定不妊治療費助成金と同様に国が支援を行うことが望ましいと考える。

キーワード： がん・生殖医療、妊孕性温存医療、公的助成金制度、小児・AYA世代がん患者

緒言

2012年に日本がん・生殖医療研究会（現学会：JSFP：Japan Society for Fertility Preservation）が設立されて以

降、本邦においても小児・AYA世代（AYA：Adolescent and Young Adult）がん患者に対する妊孕性温存に関する支援体制が構築されつつある。JSFPならびに平成27-29年度厚労科研堀部班の調査¹⁾では、現在までに全国23地

受付日：2020年11月2日／受理日：2020年12月28日

著者連絡先：洞下 由記

聖マリアンナ医科大学産婦人科学：〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2丁目16-1

電話：044-977-8111 E-mail：y2okutsu@marianna-u.ac.jp

域にがん・生殖医療連携のネットワークが構築されているが、依然本領域において地域格差が存在している。堀部班の全国調査の結果、AYA世代がん患者の74%の患者は治療中の医療費の負担が大きく、3%の患者が経済的理由により治療内容や治療法を変更せざるを得なかったと答えている。がん治療開始前に妊孕性を温存する治療を受けなかった理由の一つとして、妊孕性温存療法が自費診療で費用が高額であることが挙げられた。さらに、2017年に施行されたAYA世代乳がん患者493名対象としたがん・生殖医療に要する時間および経済的負担に関する実態調査²⁾では妊孕性温存を実施した患者(対象の17%)の半数が妊孕性温存療法の費用として50万円以上を支払っており、がん治療費に加え妊孕性温存に要する費用が患者の経済的負担になっている事実を明らかにしている。近年本邦においても、全国にがん・生殖医療連携のネットワークが確実に構築されつつあるが、高額な治療費用のために妊孕性温存を諦めざるを得ない患者が存在するという経済格差が存在しており、喫緊に解決すべき課題の一つとなっている。

鈴木らは、がん・生殖医療の有効性に関する調査研究³⁾にて、(1) がん治療医と生殖専門医の密な医療連携体制構築の必要性 (2) がん・生殖医療の啓発と情報発信の必要性 (3) がん・生殖医療情報に関する登録制度の必要性 (4) 妊孕性温存治療に対する公的助成金補助制度の必要性 (5) がん・生殖医療に関わるヘルスケアプロバイダー(看護師、心理士、薬剤師など)育成の必要性を示してきた。2017年には、「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2017年度版」が日本癌治療学会から刊行された。ガイドラインは各自治体における助成金対象の要件に引用されており、京都府は2017年度以降「京都府がん患者生殖機能温存療法助成制度」を開始しているが、その助成金対象はガイドラインに基づき、がん治療により生殖機能が低下する又は失う恐れがあると医師に診断された者とされている。

このような背景から、現在本邦における小児・AYA世代がん患者に対するがん・生殖医療における課題「経済的負担に対する支援:地方自治体から国へ」を解決すべく、「全国の自治体におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築によるAYA世代がん患者支援体制の必要性に関する意識調査」を計画立案した。

方 法

全国47都道府県におけるがん疾病対策の担当部署を対象として「全国の自治体におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築によるAYA世代がん患者支援体制の必要性に関する意識調査」(図1)を行った。調査は自記式回答にて行い、書類を聖マリアンナ医科大学産婦人

科学講座宛の返信用封筒を同封して郵送し、第1回目は2019年1月に、また同じ調査を第2回目として2020年1月に施行した。なお、それぞれ回収率100%となるまでの期間を設けた。

第1回目の結果を評価し、さらに第2回目の意識調査結果と第1回目の結果を比較し、2020年10月の段階における本邦47都道府県自治体におけるがん・生殖医療連携の実状と、公的助成金制度構築によるAYA世代がん患者支援体制の現状を検証した。

結 果

自記式回答書類の回収率は、第1回目が2019年5月に、第2回目が2020年5月に100%に達した。なお、2019年1月調査開始時に既にがん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されていた自治体は、滋賀県、京都府、岐阜県、埼玉県、広島県の5カ所であり、47都道府県の10.6%であった。各質問に対する回答を都道府県数で表1にまとめた。

1. がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築の計画に関して

第1回目の調査で、2019年度に構築する予定あり(既に着手している)の地域が2カ所、2019年度に構築予定を検討中の地域が4カ所、そして次年度以降に構築する予定ありの地域が3カ所であった。以上より、少なくともがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築を検討・予定していると回答があった地域は9カ所であった。第2回目の調査では、2020年度に構築する予定あり(既に着手している)の地域が11カ所、2020年度に構築予定を検討中の地域が1カ所、そして次年度以降に構築する予定ありの地域が1カ所であり、合計13カ所に増加した。一方、構築する予定無し¹⁾の地域は第1回目の調査で6カ所であったが、第2回目の調査では2カ所に減少した。なお、現段階では不明と回答した地域は、第1回目、第2回目それぞれ、27カ所、21カ所あった。

2. がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築の計画について予定が無いまたは不明な理由に関して(対象:第1回33カ所、第2回23カ所)

質問1にて構築の予定が無いまたは不明と回答した理由に関して、がん・生殖医療連携のネットワークが存在していないためと回答した地域は、第1回目の調査では12カ所、第2回目の調査では8カ所に減少した。一方、予算額の問題からと回答した地域は、第1回目の調査では11カ所、第2回目の調査では8カ所であった。その他の理由に関する自由記載を表2に示す。「全国共通の課題であり国で対策すべき」「ニーズが不明」「他の都道府県の動向による」などの回答が多かった。

都道府県名 ()

以下の3つの問いにお答え下さい。該当する番号一つに○を付けて頂ければ幸いです。ご協力頂ければ幸甚に存じます。

質問1：小児・AYA世代がん患者に対する生殖機能（妊孕性）温存療法に関する公的助成制度（滋賀県、京都府、岐阜県、埼玉県、広島県）を、貴部署において構築する予定等に関してご意見をお聞かせ下さい。

1. 2019年度に構築する予定あり（既に着手している）
2. 2019年度に構築する予定あり（検討中）
3. 2020年度以降に構築する予定あり
4. 構築する予定無し
5. 現段階では不明

*4. 構築する予定無し、5. 現段階では不明を選択された方は、質問2もお答え下さい。

質問2：4. 構築する予定無し、5. 現段階では不明を選択された方のみお答え下さい。

問1：お答えされたその理由をお聞かせ下さい。

1. 自治体内のがん・生殖医療連携ネットワークが存在していないため（がん・生殖医療連携体制の未整備）
2. 自治体内のがん・生殖医療連携ネットワークと連絡を取る手段が無いため
3. 予算額の問題（観点）から
4. その他：【自由記載】

質問3：貴部署と貴自治体のがん・生殖医療連携ネットワークとの関係性についてご意見をお聞かせ下さい。該当する番号一つに○を付けて頂ければ幸いです。ご協力頂ければ幸甚に存じます。

1. がん・生殖医療連携ネットワークと連絡を取り、生殖機能の温存に関する情報を共有する体制の整備を進めている
2. がん・生殖医療連携ネットワークと連絡を取っておらず、生殖機能の温存に関する情報を共有する体制の整備をまだ進めていない
3. がん・生殖医療連携ネットワークの存在を知らない
4. 連絡する予定無し
5. 現段階では不明

以上となります。ご協力誠にありがとうございました。

図1 全国の自治体におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築によるAYA世代がん患者支援体制の必要性に関する意識調査

表1 全国の自治体におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築によるAYA世代がん患者支援体制の必要性に関する意識調査結果

		2019年	2020年
質問1	1. 本年度構築する予定あり（既に着手）	2	11
	2. 本年度構築する予定あり（検討中）	4	1
	3. 次年度以降に構築する予定あり	3	1
	4. 構築する予定無し	6	2
	5. 現段階では不明	27	21
質問2	4.5 理由 がん・生殖医療連携体制の未整備	12	8
	4.5 理由 予算額の問題	11	8
質問3	1. ネットワークと連絡を取り整備中	17	27
	2. ネットワークと連絡なく未整備	7	1
	3. ネットワークの存在を知らない	8	2
	4. 連絡する予定無し	0	0
	5. 現段階では不明	13	12

回答した都道府県数で示す

3. 各自治体とがん・生殖医療連携のネットワークとの関係性に関して

第1回目の調査で、がん・生殖医療連携のネットワークと連絡を取り生殖機能の温存に関する情報を共有する体制の整備を進めている地域が17カ所だったが、第2回目の調査においては27カ所に増加した。がん・生殖医療連携ネットワークと連絡を取っておらず、体制の整備をまだ進めていない地域は、第1回目の調査では7カ所であったが、第2回目では1カ所まで減少し、がん・生殖医療の連携ネットワークの存在を知らないと回答した地域は第1回目の調査で8カ所、第2回目では2カ所まで減少した。さらに、現段階では不明と回答した地域は第1回目の調査で13カ所、第2回目では12カ所であった。

表 2 妊孕能温存療法に関する公的助成制度構築予定無し・不明の理由（自由記載）

第 1 回目（2019 年 1 - 5 月）
 <国で対策すべき>
 ・ AYA 世代等の患者の経済支援は全国共通の課題であり、本来は国が全国同一制度の基で推進すべきもの
 ・ 助成制度についてのニーズや国の動向を注視していきたい
 ・ 各都道府県で実施する公的負担制度の創設等については、自治体の財政力やマンパワー等により新たな地域格差を生ずる恐れがある
 ・ 自治体で実施する必要性が明らかでない
 <構築整備中>
 ・ がん・生殖医療ネットワークの構築に向け、がん診療連携協議会地域連携研究部会で検討予定、上記検討にて助成制度の構築について議論予定
 ・ 必要性については理解しており、県内拠点病院の従事者等と H31.2 月勉強会にて今後の体制について検討する予定
 ・ H30 に小児・AYA 世代のがん患者等を対象に療養生活を送る課題について実態調査を実施、限られた予算等であるため必要性和優先順位を検討
 <情報収集段階>
 ・ 支援を検討中だがニーズ把握が不十分であり、患者体験調査結果をふまえ、必要な支援を実施していく予定
 ・ 公的助成制度については、情報収集に努めているが実施の有無も含め詳細については未定
 ・ ネットワークの存在は把握しているが、まだ情報を共有する段階には至っておらず、実態把握に努め、必要な制度について検討していく
 <検討段階>
 ・ 医療関係者との情報共有をこれから開始する段階
 ・ 今後、妊孕性を含め AYA 世代に対応した診療や支援の整備について、国の動向を踏まえながら検討
 ・ 他の都道府県の取組み状況を注視した上で、制度の利用状況も加味しながら検討
 ・ 今後ニーズを把握したうえで構築を検討
 ・ 県内のがん患者のニーズを踏まえ、拠点病院等関係者の意見などを聴いた上で検討
 ・ 助成制度についてのニーズや国の動向を注視していきたい
 ・ 他県の先進事例等の情報収集を行いたい
 ・ 予算にも関与してくるが、ニーズ把握ができておらず実態が不明でどのようにすればよいのかも悩ましい
 ・ 県内の医療機関間でネットワーク化の動きがあるときいている

第 2 回目（2020 年 1 - 5 月）
 <国で対策すべき>
 ・ 全国共通の課題であり、本来は全国共通の制度として推進すべき
 ・ 県毎の実施の場合、財政力やマンパワーの差により格差が生じる
 ・ 全国共通の課題であることから、国による助成制度の創設が適当だと考えているため（国への働きかけ検討）
 <構築整備中>
 ・ 大学病院において検討が進められており、県内においても検討を始めている
 ・ H30 に医療従事者向けの研修会を開催し医療従事者への更なる理解促進や連携強化の取組みを進めている
 ・ 公的助成制度の予算化予定だが現段階で時期は未定
 ・ 生殖機能温存に関する相談支援体制の充実や、普及啓発の促進などの問題と一体的に検討を進めていく予定
 ・ 県内に医学的適応登録施設がなく生殖医療専門医が常勤で勤務する医療機関がないため、医療提供体制を整える必要があり時間を要する
 <情報収集段階>
 ・ 実施の可否も含め検討を始めるところ
 ・ 今後ネットワークと情報交換しながら、制度の導入について検討していく
 <検討段階>患者ニーズが不明
 ・ 医療機関や患者のニーズが不明
 ・ 助成制度についてのニーズや国の動向等を注視して検討したい
 ・ 県内でネットワークが構築に向けた動きがある段階であると聞いている
 ・ 予算額の問題と構築の要望がないこと、及び当該療法を実施している医療機関がない
 ・ 他県の状況や国の動向を把握した上で検討したい

考 察

1. 全国の自治体におけるがん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築の計画

第 1 回目の調査で、2019 年度に構築する予定ありとした 2 カ所で、2019 年に予定通り公的助成金制度が構築された。また、2019 年度に構築予定を検討中とした 4 カ所においても、2019 年に 3 カ所、2020 年に 1 カ所で予定通り公的助成金制度が構築された。2020 年度以降に構築する予定ありとした 3 カ所では現在までの公的助成金制度は構築

されていない。以上より、第 1 回目の調査で構築予定ありの 66.6% (6/9 カ所) で新たにがん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されたことになる。2020 年度以降に構築を予定していると回答した 3 カ所のうち、2 カ所において第 2 回目の調査にて「不明」に方針が変更されていた。しかし、その内容は「がん・生殖医療のネットワークはないが、大学病院で検討が進められたことから公的助成金制度の構築を検討する方針」「地域のがん診療連携拠点病院で医療従事者向けの研修会が開催され、連携を強化し予算化に努めていく予定であるが時期は未定」で有り、がん・生殖医

療に関わる公的助成金制度に構築に対しておおむね前向きの回答であった。

第2回目の調査において2020年度に構築する予定ありとした12カ所のうち、2020年10月現在、91.7%(11/12カ所)の地域でがん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されており、各地域における計画策定からの実現化は加速していると思われる。「次年度以降に構築する予定あり」と前向きな姿勢を示した1カ所は、第1回目の調査では「他県の取り組みを注視し、制度の利用状況を加味しながら検討する」と回答していた地域であり、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築された地域が増えると、それらをモデルに連鎖的に広まることが示された。

第1回目の調査施行時に、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度が既に構築されていた地域は5カ所(滋賀県、京都府、岐阜県、埼玉県、広島県)であったが、本研究班の調査後16の地域(香川県、神奈川県、静岡県、福岡県、三重県、山梨県、和歌山県、秋田県、大分県、高知県、佐賀県、徳島県、兵庫県、福島県、福井県、宮城県)が追加され、2020年10月の段階で21府県へと増加した(図2)。なお、千葉県いすみ市(2016年)、千葉県館山市(2019年)、岡山県真庭市(2020年)、山口県周南市(2020年)においては、都道府県単位ではなく、市町村単位においてがん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構

築されていた。4つの市に加え、愛知県名古屋市も2021年1月から助成金制度開始予定である。以上より、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されている地域が増加し、本領域が少しずつ全国展開しつつある現状が考察される。しかし、第1回目で27カ所、第2回目で21カ所の地域が「助成金制度について現段階で不明」と回答しており、地域格差解消に向けて啓発を続ける必要性が示された。

2. がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築の計画の予定が無い、または不明な理由

がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築の計画の予定が無いと回答した地域は、第1回目の調査の6カ所から、翌年には2カ所に減少した。第1回目の調査で構築する予定が無いと回答した6カ所の理由として、「地域にがん・生殖医療のネットワークが存在していない」が3カ所、「予算額の問題」が2カ所、その他の1カ所の理由は、「がん患者に対して様々な助成の要望がある中で、特定の要望に限っての公的な支援は妥当ではない」であった。ネットワークが存在していないと回答した3カ所のうち1カ所は2020年度に地域がん・生殖医療のネットワークが設立され、同時にがん・生殖医療に関わる公的助成金制度も構築された。しかし、もう1カ所は第2回目の調査でも「実施施設

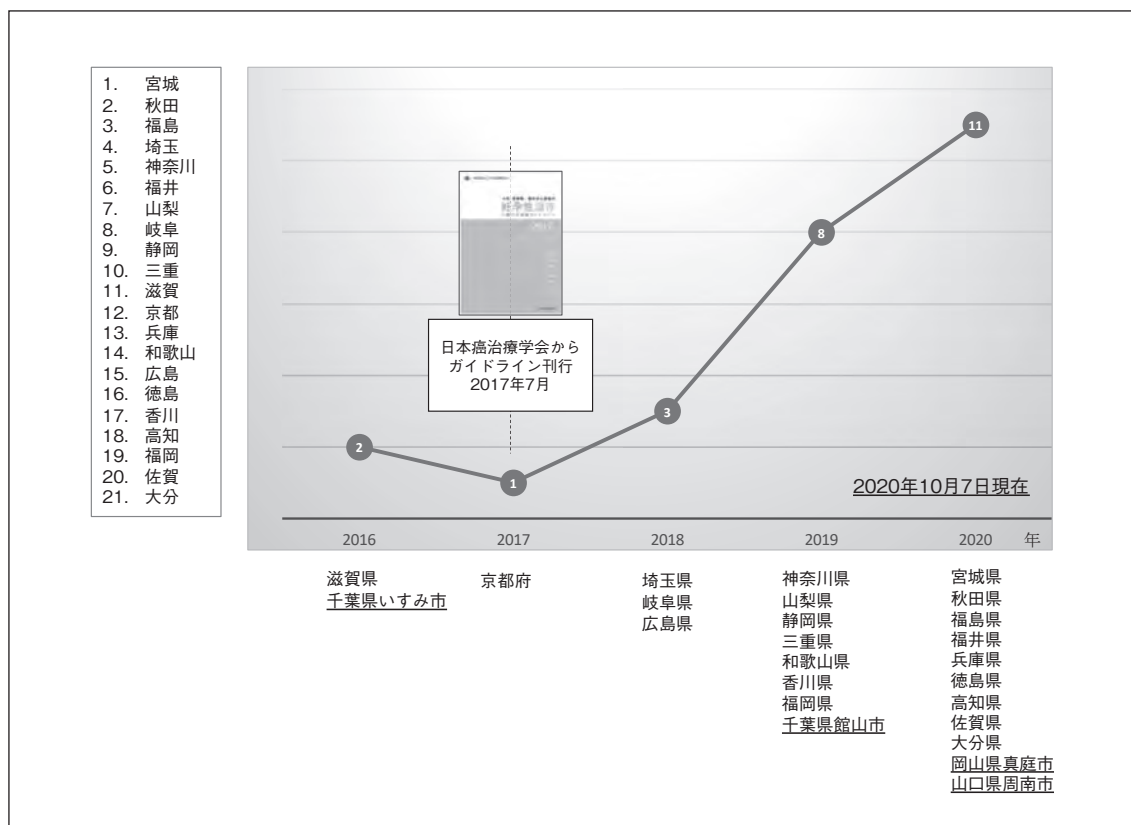


図2 全国のがん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されている地域

が無く県内から構築の要望がない」と回答した。予算額の問題と回答した2カ所のうち、1カ所においては2020年度にがん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されたが、もう1カ所は、第2回目の調査でも「予算額の問題から現段階では不明」と変わらなかった。したがって、このような地域において公的助成金制度を構築するためには、地域内の患者のニーズと対象疾患の内訳に関する詳細な調査が行われ、予算に見合う制度となりうるかの検討が必要と考えられる。

第1回目の自由記載では、「実態やニーズを把握し、他地域の情報を収集する」などの情報収集段階または検討段階の意見が多かったが、第2回目の調査において、これらの記載は減少した。第2回目の自由記載では「地域のネットワークと協議を開始した」「研修会を開始した」などの活動に関する記載が増加した。これらは、各地域において、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築の必要性の検証が進んだ結果であると判断できる。しかし、「全国共通の課題であり、国の動向を注視したい」という意見は第2回目の調査においても変わらず、国への働きかけの必要性が示された。

3. 自治体とがん・生殖医療連携のネットワークとの関係性

「がん・生殖医療連携ネットワークと連絡を取り、生殖機能の温存に関する情報を共有する体制の整備を進めている」と回答した地域は第1回目の調査で17カ所であったが、第2回目では10カ所増加し27カ所となった。一方、「がん・生殖医療連携ネットワークと連絡を取っておらず、生殖機能の温存に関する情報を共有する体制の整備をまだ進めていない」と回答した地域は第1回目は7カ所であったが、第2回目は1カ所まで減少した。ただし、この1カ所は、2020年度にがん・生殖医療に関わる公的助成金制度を構築している。

妊孕性温存治療の生殖医療ネットワークを全国的に均てん化するため、鈴木らの研究班⁴⁾は、第1回目調査終了時にがん・生殖医療連携のネットワークの未整備地域であった24地域を対象に、2020年1月に「地域がん・生殖医療ネットワーク構築を考える会」を開催し、行政担当者と地域のがん治療に携わる医師ならびに生殖医療を専門とする医師との連携の場を設けた⁵⁾。このような取り組みは、がん・生殖医療連携の未整備地域において議論を開始する契機になったと考えられ、第2回目の調査時におけるがん・生殖医療連携ネットワーク整備を進めている地域の増加につながったと考えている。

4. 自治体と日本がん・生殖医学会との連携

日本がん・生殖医療学会では、妊孕性温存希望がん患者（相談のみの症例も含む）を対象とした登録事業「思春期・若年がん患者等を対象とした日本がん・生殖医療登録システム（JOFR：Japan Oncofertility Registry）を

2018年11月から開始した。この登録事業により、今後がん医療と生殖医療の両者の観点から妊孕性温存療法のアウトカムの検証が可能となり、小児・AYA世代がん患者の安全をより担保する医療となりうると考えている。また、2020年から学際的かつ多領域多職種にまたがるがん・生殖医療の充填を目的として、認定がん・生殖医療ナビゲーター制度と、がん・生殖医療施設の認定制度を開始している。認定がん・生殖医療施設は、日本がん・生殖医療登録システム（JOFR）に登録し5例以上の実績があること、認定がん・生殖医療ナビゲーターが常勤していることが要件であり、日本癌治療学会の「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」に則って診療を行っていることが求められている。公的助成金構築制度においては、妊孕性温存療法のガイドラインを遵守し確実な登録制度を構築するために、助成の対象施設を認定がん・生殖医療施設とすることが望ましい。がん・生殖医療に関わる公的助成金制度を開始する地域は増加し、現在21府県4市の25自治体で導入されているが、がん治療に関わる治療費に加えて妊孕性温存の治療費も捻出しなければならないがん患者の経済的負担を軽減するためには、地域格差なく全国47都道府県において構築されるべきである。

結 語

本研究によって全国に公的助成金制度を構築するにあたって地域毎の問題点と課題が抽出され、本制度構築に対する温度差が明確になり、改めて本領域における地域格差が大きい事実が明らかになった。しかし2回にわたる意識調査により、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度が構築されている地域が、調査開始前の5地域（都道府県単位）から調査後の2020年10月までに21地域まで増加したことは、本研究が各地域の行政に対して本件を検討する一助となったものと確信している。本研究の成果として、小児・AYA世代がん患者に対する生殖機能温存に関する情報共有体制の整備が進み、がん・生殖医療に関わる公的助成金制度構築による患者支援体制の議論が進んだと言える。

今後の課題としては、引き続き各地域における医療機関と患者のニーズの組み上げを行うこと、47都道府県全ての地域において行政とがん診療施設と生殖医療施設との情報共有体制を整備すること、がん・生殖医療における医療資源と金銭的負担の地域格差を無くしていくことが挙げられる。地方自治体の取り組みでは、限られた予算の中で自治体ごとに施策の優先順位が異なるため、がん・生殖医療に関わる費用助成の実施や条件、助成額に格差が生じうる。がん・生殖医療に関わる公的助成金制度の構築は全国共通の課題であり、国内のすべての患者に均等な機

会を与えるためには、特定不妊治療費の助成金と同様に国が支援を行うことが望ましいと考える。

謝 辞

本研究にご協力くださった研究協力者および調査対象の皆様、聖マリアンナ医科大学産婦人科学 中島ひろみ様に感謝いたします。なお、本研究は平成30年ならびに平成31年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「思春期・若年成人(AYA)世代がん患者の包括的ケア提供体制の構築に関する研究」(研究代表者 清水千佳子、研究分担者 鈴木直、研究協力者 洞下由記)の助成を受けて施行しました。

引用文献

- 1) 平成27-29年度厚労科研堀部班「総合的な思春期・若年成人世代のがん対策のあり方に関する研究」研究代表者：堀部敬三
- 2) がん治療後に子どもをもつ可能性を残す思春期・若年成人がん患者に対するがん・生殖医療に要する時間および経済的負担に関する実態調査 <https://www.fpcr.or.jp/pdf/p11/H28mihune.pdf> (2017.7)
- 3) 平成28年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業「若年がん患者に対するがん・生殖医療(妊孕性温存治療)の有効性に関する調査研究」研究代表者：鈴木直 <https://www.marianna-u.ac.jp/houjin/disclosure/child-care-support/file/h28kosodatekekka.pdf> (2017.3)
- 4) 令和元年度厚生労働科学研究費補助金(がん政策研究事業) 小児・AYA 世代がん患者の妊孕性温存治療の生殖医療ネットワークを全国的に均てん化するための研究(研究代表者 鈴木直、研究分担者 古井辰郎、高井泰)
- 5) 竹中基記, 古井辰郎, 高江正道ら：がん・生殖医療連携整備地域24箇所の現状と課題-地域格差を解消するための施策, がんと化学療法. 47(12) : 2020, in press