

日本がん・ Vol.6 No.1
2023
生殖医療学会誌

Journal of Fertility Preservation



一般社団法人

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.6 No.1 2023



一般社団法人

日本がん・生殖医療学会



日本がん・生殖医療学会誌 第6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

2022年4月、これまで自費診療であった不妊治療（人工授精および生殖補助医療）の保険診療が開始された。これによって、体外受精治療を受けるカップル、特に女性年齢が35歳未満の治療増加が期待される。

一方、“がん”または疾患治療により卵巣機能障害を被る患者への妊孕性温存は、現在でも保険診療の外である。これに関して、日本がん・生殖医療学会、日本産科婦人科学会が中心となり、妊孕性温存目的での凍結保存配偶子・胚を用いた生殖補助医療に対しても公的助成が適応される枠組みを整備した。この各学会の迅速な対応は賞賛に値する。

日本がん・生殖医療学会誌第6号では、小児・AYAがん患者および疾患治療による卵巣機能障害患者に対する公的助成システムと連動する、「日本がん・生殖医療登録システムJOFR-IIの現状」に関して、JOFRのシステム作りから運営までを統括する高井泰先生に解説いただいた。公的助成制度の理解の一助になれば幸いである。

小児がんサバイバーは多くの治療後遺症を有しており、男女問わず長期フォローアップによるヘルスケア管理が重要である。また、小児科から成人診療科への移行期医療（トランジション）はわが国の課題である。この領域の第一人者である、石田也寸志先生のグループから「小児がんサバイバーの長期フォローアップについて」総説を執筆いただいた。

岩間憲之先生からは「がんサバイバー女性における妊娠成立後の周産期予後に関するエビデンス」を海外のコホート研究から明快に解説いただいた。今後わが国から、小児・AYAがんサバイバー女性の周産期予後に関するエビデンス発信を行う上で参考となる総説である。その他、一般投稿についても活発な投稿をいただき、本誌に掲載することができた。

日本がん・生殖医療学会誌第6号の内容は、多彩な内容となっており、会員の皆様の今後の研究、診療の一助をなれば幸いである。

2023年1月吉日

目 次

論 文

総説

新しくなった日本がん・生殖医療システム(JOFR-II)の現状と課題

Current status and issues of Japan Oncofertility Registry

..... 高井 泰 6

総説

小児がん経験者の長期フォローアップについて

..... 永井 功造 13

総説

がん・生殖医療における薬剤師の役割

Role of Pharmacists in Oncofertility

..... 日置 三紀 21

原著論文

当院における子宮体がん治療後、外科的閉経におけるエストロゲン補充療法施行率と骨密度検査施行率の変遷

Changes in the rate of estrogen replacement therapy and Bone densitiometry

after surgical menopause for endometrial cancer in our hospital

..... 澤田 紫乃 25

原著論文

子宮頸癌に対する子宮頸部摘出術後症例の不妊治療の成績

Outcome of infertility treatment in patients after trachelectomy for cervical cancer.

..... 藤田 智之 30

原著論文

院内がん登録システムを用いた妊孕性温存情報提供の実態調査

Researching fertility-preservation information provision using

The Jikei University Hospital cancer registration system

..... 稲川 早苗 36

原著論文

- 乳がん女性の妊孕性温存・胚移植、出産・母乳育児への共有意思決定支援
Shared Decision-making for fertility preservation/embryo transfer, childbirth/
breastfeeding for women with breast cancer
..... 小松原 千暁 43

原著論文

- 当科における卵巣組織凍結の現状報告と北海道における小児科医の卵巣組織凍結に対する意識調査
Report on Ovarian Tissue Cryopreservation in our hospital and questionnaire survey report of
ovarian cryopreservation among pediatricians in Hokkaido, Japan.
..... 古来 愛香 49

研究報告

- 島根県院内がん登録データを用いた妊孕性温存療法対象患者数試算～がん・生殖医療ネットワークの必要性
Estimation of Cancer Patients Who Need Fertility Preservation by Using Cancer Registry Data in
Shimane Prefecture. ～ The Importance of Oncofertility Network.
..... 中林 愛恵 54

研究報告

- 手術検体を用いた修練による大学病院における卵巣組織凍結導入と維持の取り組みと実践
Efforts and Practices for introduction and maintain of ovarian tissue cryopreservation
at university hospital utilizing surgical specimen
..... 竹澤 美紀 61

その他

- 海外におけるがんサバイバー女性の周産期予後に関する知見
Findings about Perinatal Outcomes of Cancer Survivors in Foreign Countries
..... 岩間 憲之 66

—総説—

新しくなった日本がん・生殖医療システム（JOFR-II）の現状と課題

Current status and issues of Japan Oncofertility Registry

高井 泰、重松 幸佑

Yasushi Takai, Kosuke Shigematsu

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

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

抄録:

日本がん・生殖医療学会は、ドイツ・スイス・オーストラリアなどの他国の制度を参考にしながら2018年に日本がん・生殖医療登録システム(Japan Oncofertility Registry, JOFR)を稼働し、原疾患や妊孕性温存に関する情報、妊娠成績や予後に関するデータのオンライン登録を開始した。

JOFRでは卵巣組織凍結や精子凍結を含む妊孕性温存方法のほか、カウンセリングのみの症例も登録対象としている。また、小児疾患も登録するため、罹患してから20-30年以上にわたって患者の予後や妊孕性などをフォローアップでき、様々な領域の関連研究にも役立つような基盤的データベースになりうることを目指している。

2021年4月から「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」が開始され、各種の妊孕性温存療法や温存後生殖補助医療に対して国と各都道府県から公的助成が行われることとなり、患者報告アウトカムや全国がん登録と連携したJOFR(新JOFR)に登録することが公的助成の条件となった。2022年11月には、150以上の施設から8000例以上の症例が登録されている。

2022年3月に新しいJOFRシステム(JOFR-II)が稼働し、新・旧2つのJOFRを運用することによって、わが国のがん・生殖医療のアウトカム(予後、妊娠率、etc.)を発信することが、がん・生殖医療提供体制の更なる発展に寄与すると考えられる。

はじめに

2017年、日本癌治療学会から「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」が出版され、小児・AYA世代がん患者に対する妊孕性温存は徐々に一般的になりつつある。しかしながら、諸外国¹⁻⁴⁾と比較すると、我が国では妊孕性温存を検討すべき若年がん患者のうち何名が妊孕性温存を受けているかの明確な数字は得られておらず、妊孕性温存を受けた患者の妊娠成績や予後も不明である。

我が国では2016年に全国がん登録制度が構築され、2019年から研究目的に利用できるようになった。一方、日本産科婦人科学会(日産婦学会)では1992年から生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology, ART)に関する全国登録制度を開始し、近年では多くの優れた研究成果⁵⁻⁸⁾が報告されている。しかしながら、日産婦学会ART登録制度では卵子・胚凍結に関する情報を取り扱うが、精子・卵巣組織凍結に関する情報、原疾患情報は取り扱わず、全国がん登録との連携に必要な個

人情報も登録されていない。

これに対して日本がん・生殖医療学会(Japan Society for Fertility Preservation, JSFP)では、妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存療法を受けた患者を対象として、日本がん・生殖医療登録システム(Japan Oncofertility Registry, JOFR)を稼働し、原疾患や妊孕性温存に関する情報、妊娠成績や予後に関するデータのオンライン登録を2018年11月から開始した。

2021年4月からは「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」が開始され、各種の妊孕性温存療法に対して国と各都道府県から公的助成が行われることとなり、2022年4月からは凍結検体を用いたART(温存後ART)に対する公的助成が追加された。本研究促進事業では、患者報告アウトカム(patient reported outcome, PRO)や全国がん登録と連携した、新しい登録制度(新JOFR)で症例を登録することが求められている。従来のJOFR(旧JOFR)への症例登録は公的助成の必須条件ではないが、JSFPでは新旧2つのJOFRへの症例登録を推奨しているため、研究促進事業は旧JOFRを普及・

受付日: 2022年10月19日/受理日: 2022年12月19日

著者連絡先: 高井 泰

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科: 〒350-8550 埼玉県川口市鴨田1981

電話: 049-228-3681(医局) E-mail: yastakai@saitama-med.ac.jp

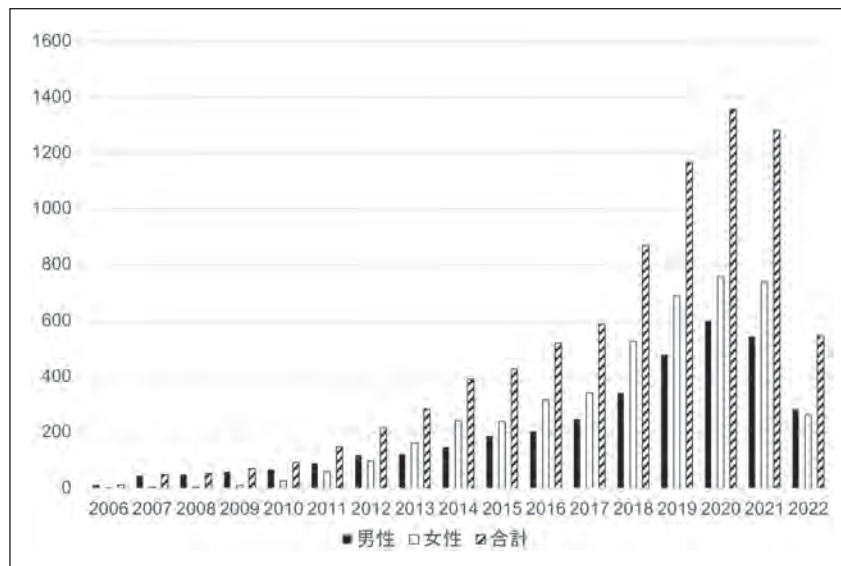


図2 新・旧JOFR への年度別登録症例数

表1 2021年症例（男性540例、女性707例）の内訳²⁵⁾

	人数	実施件数
男性		
精子凍結	484	608
TESE による精巣精子凍結	7	8
精巣組織凍結	0	1
カウンセリング+生殖機能フォロー	0	0
カウンセリングのみ	44	44
不明・調査中	5	0
	540	661
女性		
未受精卵子凍結	252	329
卵子+胚凍結	9	10
胚凍結	225	314
卵巣組織凍結	39	44
カウンセリング+生殖機能フォロー（HRT 含む）	9	9
カウンセリングのみ	151	151
GnRHa のみ	4	11
卵巣組織凍結および未受精卵凍結	1	6
不明・調査中	14	0
	704	874

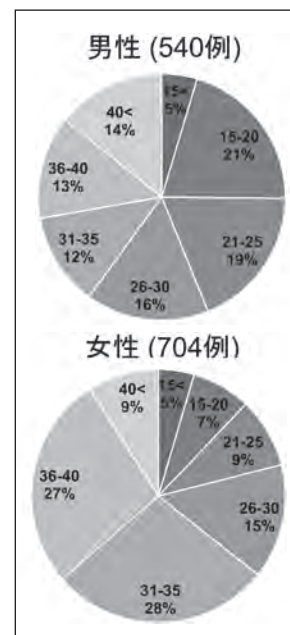


図3 2021年登録症例における年齢分布

31-40歳が半分以上を占めた。2021年に妊孕性温存療法を受けた症例は、男性が490症例、女性が540例だった。男性では、白血病、精巣腫瘍、悪性リンパ腫の3疾患で全体の半分以上を占めた(図4a)。一方、女性では、乳腺腫瘍(乳がん)が全体の3分の2を占めた(図4b)。

全症例の中で、これまでに登録された妊娠症例は356例だった。表2にその内訳を示す。

また、2021年に妊孕性温存カウンセリングを受けた患者の中で、妊孕性温存を実施した患者と実施しなかった患

者を比較したところ、女性患者に比べて男性患者が、原疾患が再発の場合より初発の場合の方が、有意に妊孕性温存が実施されていることが示された(表3)。一方、年齢、(自身やパートナーの)妊娠既往の有無、パートナーの有無は妊孕性温存実施の有無と有意な相関はみられなかった。また、47都道府県で2021年登録症例に占める妊孕性温存実施症例の割合を比較したところ、いずれも8割程度であり、有意な差は認められなかった。妊孕性温存を実施しなかった症例では、その理由をJOFR

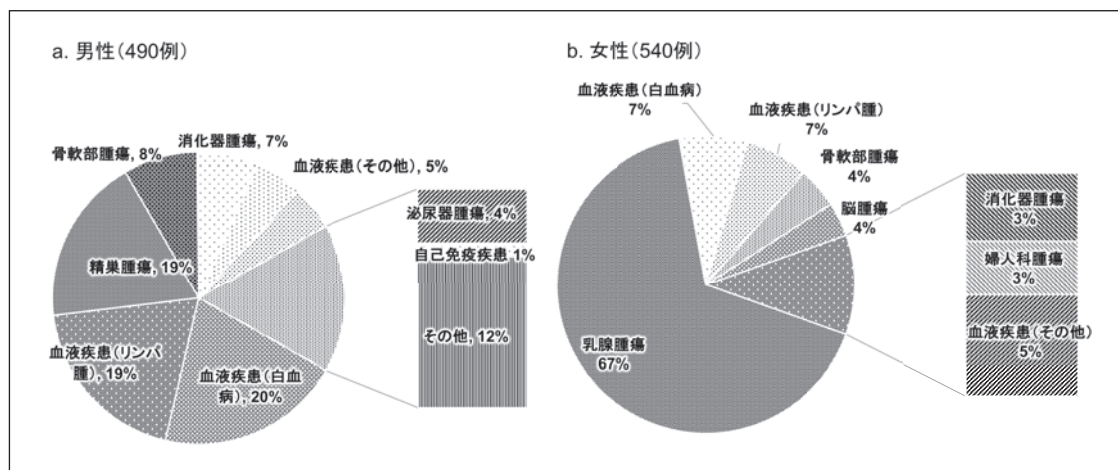


図4 2021年妊孕性温存症例における原疾患の内訳

表2 妊娠症例(356例)の内訳²⁵⁾

			妊娠症例	登録症例数
男性	精子凍結		114	3362
	TESEによる精巣精子凍結		2	57
	精巣組織凍結		0	13
	カウンセリングのみ		4	229
	詳細不明		42	92
	男性合計		162	3753
女性	未受精卵子凍結		21	1444
	卵子+胚凍結		7	58
	胚凍結		131	1225
	卵巣組織凍結		2	306
	卵巣組織+卵子凍結		2	49
	卵巣組織凍結+胚凍結		0	1
	卵巣移動		0	1
	GnRHアナログのみ		2	43
	その他(広汎頸部摘出術等)		3	8
	カウンセリングのみ		23	1303
	詳細不明		3	328
	女性合計		194	4758

登録担当者が入力することとなっているが、2021年登録症例では69%が「理由不明」であり、次いで「医学的適応が乏しい」(14%)、「将来子どもを希望しない」(12%)だった(表4)。

考 察

2017年に日本癌治療学会は『小児・思春期・若年(CAYA)がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライ

ン』を発刊した^{10) 11)}。日産婦学会が2017年に発刊した診療ガイドラインの中でも、「受精卵・卵子の凍結保存などを希望する(がん)患者に対しては、対応可能な生殖医療施設などを紹介する」を「推奨グレードB」としている。2018年3月に閣議決定された第3期がん対策推進基本計画では「適切な生殖医療を専門とする施設に紹介できるための体制を構築する」ことが国の責務とされ、これに基づきがん診療連携拠点病院等の整備指針も2018年7月に改定され、2022年8月の改定ではがん・生殖医療ネットワーク

表3 2021年登録症例における妊孕性温存実施の有無と背景因子に関する検討²⁵⁾

	妊孕性温存あり	妊孕性温存なし	P value
症例数	1016 (81.6 %)	228 (18.4 %)	
性別			
男性	491	49	<0.001
女性	525	179	
原疾患の状態			
初発	913	163	<0.001
再発	69	29	
年齢（平均±標準偏差）	31.08±0.29	32.13±0.66	0.2708
（本人またはパートナーの）妊娠既往	567	140	0.7954
パートナーあり	1012	193	0.3631

欠測データは除外した。

表4 2021年登録症例における妊孕性温存を実施しなかった理由（男性49例、女性162例）²⁵⁾

	患者数	割合
医学的適応が乏しい （全身状態不良、妊孕性温存療法を実施する時間がない、リスクが高い（血小板数減少など）、卵巣機能不良など）	30	14%
将来子どもを希望しない	26	12%
原疾患の治療を遅延させたくない	4	2%
妊孕性温存に対する精神的準備が困難	2	1%
妊孕性温存療法実施施設が遠い	2	1%
妊孕性温存療法のコストが高い	1	1%
不明	146	69%

への加入が必須とされた。

日本に先駆けドイツ・スイス・オーストリアの3か国では、101の施設(2015年当時)からなるFertiPROTEKTというがん・生殖医療ネットワークが2006年に設立された。卵子のみならず卵巣組織の凍結の適応についてのガイドラインを2011年に策定しており¹²⁾、2015年までに各々500例以上の卵子凍結および受精卵凍結、2500例以上の卵巣凍結を施行していた。オーストラリアおよびニュージー

ランドでは、オーストラリアがん・生殖医療症例登録システム(AOFR)が稼働し、患者の治療内容や予後の把握・追跡を開始した¹³⁻¹⁵⁾。米国では2006年にOncofertility Consortiumが設立され、がん・生殖医療に対する基礎研究から臨床医学、社会学に至るまでの幅広い学際的な取り組みを行っている¹⁶⁾。これら海外の制度を参考にしながら、JSFPは2018年11月にJOFRを稼働し、原疾患や妊孕性温存に関する情報、妊娠成績や予後に関するデー

タのオンライン登録を開始した。

我が国では毎年約2.3万人の小児・青年・若年成人(CAYA)が新たにがんと診断されているが、CAYA世代の妊孕性温存に関する知見や体制が脆弱であった。このため、がん治療に携わる医療者が原疾患や妊孕性温存に関する情報に基づいて治療方針を策定するがん・生殖医療提供体制の整備が、国策として取り組むべき喫緊の課題とされた¹⁷⁻²¹⁾。

2015年4月から2016年3月までの1年間にわが国で実施された悪性腫瘍患者の精子凍結に関する調査¹⁹⁾では、820例が報告された。また、2011年から2015年までに実施された女性に対する妊孕性温存療法に関するわが国で初めての調査²²⁾では、5年間で1085例の卵子または受精卵の凍結、122例の卵巢組織凍結が報告された。

また、厚生労働省の補助事業である「子ども・子育て支援推進研究事業」として2016年に実施された調査では、妊孕性温存後の生産例はまだ少なく、卵巢組織凍結保存の生産例は確認されなかった²³⁾。

これらの既報を、2020年JOFR登録症例に関する報告²⁴⁾(男性552例、女性674例)や今回の報告(男性540例、女性707例)と比べると、女性はJOFRの方が多く、がん・生殖医療の提供が増加していることが示された。

一方、男性では既報¹⁹⁾の方が多く、女性とは異なり、男性の妊孕性温存に対しては施設登録制度が存在せず、精子凍結の費用が卵子・胚・卵巢組織凍結の費用より少額であるために公的助成による症例登録のインセンティブも働きにくいことから、捕捉率が不良であることが示唆された。前述のように2022年4月から凍結精子を用いたARTに対する公的助成が始まったため、登録数の増加が期待される。

2021年に妊孕性温存療法を受けた男性の原疾患は、白血病、精巣腫瘍、悪性リンパ腫の3疾患で全体の半分以上を占めた。一方、女性の原疾患は、乳腺腫瘍(乳がん)が全体の3分の2を占めた。これらは従来の報告と同様であった。

これまでに登録された妊娠症例は356例であり、以前は確認できなかった卵巢組織凍結保存の妊娠例も確認することができた。今回の解析では温存後ARTによる妊娠転帰は確認できなかったため、日産婦ART登録データとの連携による解析が必要である。また、既婚者による胚凍結と異なり、卵子凍結、精子凍結、卵巢組織凍結では未婚者も多く、そのうち何例が妊娠を企図して凍結検体を使用したのかは不明である。JOFR-IIでは凍結検体の使用数・残存数を記録する機能を追加したため、今後の更なる解析が期待される。

妊孕性温存を実施した症例としなかった症例の比較では、女性より妊孕性温存が簡便な男性患者の方が、また予後が不良と考えられる再発症例より初発症例の方が、

有意に妊孕性温存が実施されていることが示された(表3)。また、登録症例中に占める妊孕性温存実施症例の割合はいずれの都道府県でも8割程度であり、妊孕性温存の可否に関する方針に大きな差異はないことが示唆された。その一方で、妊孕性温存を実施する意思がある患者だけがカウンセリングを受けている可能性も示唆されるため、意思の有無にかかわらずカウンセリングによる支援を受けられる体制の整備が望まれる。

JOFRには患者が妊孕性温存療法を実施しなかった理由を医療者が推測して入力する調査項目があるが、今回の調査では69%が不明だった。また、理由を選択肢の中から選ぶこととなっているがほとんどの回答が自由記載であった。今回の調査結果(表4)を参考に、より適切な選択肢を設定することを検討する必要があると思われる。

このようにJOFRを改善していくことで入力されたデータの精度が改善し、凍結検体を使用した症例が妊娠、出産に至る割合(有効性)や、妊孕性温存療法を受けた患者の原疾患治療成績(安全性)が評価できれば、その知見を踏まえて妊孕性温存に係るガイドラインを定期的に更新していくことが期待できる。

しかしながら、症例登録にあたっては、個人情報(氏名、住所、生年月日など)・要配慮個人情報(病歴、性機能、妊娠・出産に関わる情報など)、情報の正確性の担保(定期的なデータクリーニング)、患者自身によるデータ登録に伴う心理的負担への配慮(「答えたくない」権利の尊重)、患者アプリを用いた電磁的同意(小児症例が成人に達した場合や新たな研究を実施する場合など)に用いるコンテンツの開発など、解決すべき課題は少なくない。更に、患者アプリを用いることによるメリットの確保(凍結検体情報を患者自身が確認できるようにする、助成金申請にあたっての事務負担の軽減、生殖医療機関からの更新手続きに関する通知、がん・生殖関連情報の提供など)などを通じて、患者の理解と協力を求めていくことが重要である。

謝 辞

本研究は、令和二年度厚生労働省健やか次世代育成総合研究事業「医学的適応による生殖機能維持の支援と普及に向けた総合的研究」(19DA0501)の助成を受けて施行された。

JOFRにご協力戴いた共同研究施設、日本がん・生殖医療学会登録委員会事務局関係者に深謝いたします。

引用文献

- 1) Duraes M, Rathat G, Bringer-Deutsch S, et al. Fertility preservation in patients of childbearing age treated for breast cancer: A nationwide cohort study. *Breast*. 64: 121-126, 2022.

- 2) van den Berg MH, van Dijk M, Byrne J, et al. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod*. 2021.
- 3) Melin J, Tiitinen A, Hirvonen E, et al. Probability of live birth after IVF/ICSI treatments in female early onset cancer survivors: a Finnish population-based registry study. *Hum Reprod*. 36: 3131-3140, 2021.
- 4) Korkidakis A, Lajkosz K, Green M, et al. Patterns of Referral for Fertility Preservation Among Female Adolescents and Young Adults with Breast Cancer: A Population-Based Study. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019.
- 5) Nakashima A, Araki R, Tani H, et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. *Fertil Steril*. 99: 450-455, 2013.
- 6) Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 32: 125-132, 2017.
- 7) Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, et al. Pregnancy and neonatal outcomes following letrozole use in frozen-thawed single embryo transfer cycles. *Hum Reprod*. 32: 1244-1248, 2017.
- 8) Ikemoto Y, Kuroda K, Ochiai A, et al. Prevalence and risk factors of zygotic splitting after 937 848 single embryo transfer cycles. *Hum Reprod*. 33: 1984-1991, 2018.
- 9) 日本生殖医学会: 男性不妊症の診療に関するアンケート調査. 2019: http://www.jsrm.or.jp/document/danseifunin_enquete.pdf.
- 10) Ono M, Matsumoto K, Boku N, et al. Indications for fertility preservation not included in the 2017 Japan Society of Clinical Oncology Guideline for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients treated with gonadal toxicity, including benign diseases. *Int J Clin Oncol*. 27: 301-309, 2022.
- 11) Harada M, Kimura F, Takai Y, et al. Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 1. *Int J Clin Oncol*. 27: 265-280, 2022.
- 12) von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 284: 427-435, 2011.
- 13) Anazodo AC, Stern CJ, McLachlan RI, et al. A Study Protocol for the Australasian Oncofertility Registry: Monitoring Referral Patterns and the Uptake, Quality, and Complications of Fertility Preservation Strategies in Australia and New Zealand. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 5: 215-225, 2016.
- 14) Anazodo A, Laws P, Logan S, et al. How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Hum Reprod Update*. 25: 159-179, 2019.
- 15) Anazodo AC, Gerstl B, Stern CJ, et al. Utilizing the Experience of Consumers in Consultation to Develop the Australasian Oncofertility Consortium Charter. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 5: 232-239, 2016.
- 16) Moravek MB, Appiah LC, Anazodo A, et al. Development of a Pediatric Fertility Preservation Program: A Report From the Pediatric Initiative Network of the Oncofertility Consortium. *J Adolesc Health*. 64: 563-573, 2019.
- 17) Nakata K, Hiyama E, Katanoda K, et al. Cancer in adolescents and young adults in Japan: epidemiology and cancer strategy. *Int J Clin Oncol*. 27: 7-15, 2022.
- 18) Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, et al. Cancers among adolescents and young adults at one institution in Japan. *Oncol Lett*. 16: 7212-7222, 2018.
- 19) Yumura Y, Tsujimura A, Okada H, et al. Current status of sperm banking for young cancer patients in Japanese nationwide survey. *Asian J Androl*. 20: 336-341, 2018.
- 20) Shiraishi E, Sugimoto K, Shapiro JS, et al. Study of the Awareness of Adoption as a Family-Building Option Among Oncofertility Stakeholders in Japan. *JCO Glob Oncol*. 6: 2020.
- 21) Kunitomi C, Harada M, Sanada Y, et al. The possible effects of the Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 on the practice of fertility preservation in female cancer patients in Japan. *Reprod Med Biol*. 21: e12453, 2022.
- 22) Sanada Y, Harada M, Kunitomi C, et al. A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 45: 2021-2028, 2019.
- 23) Takae S, Kato K, Watanabe C, et al. A practical survey of fertility-preservation treatments in the startup phase in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 48: 1061-1075, 2022.
- 24) 重松幸佑, 高井泰. 日本がん・生殖医療登録システム (JOFR) 年次報告と今後の展望. *日本がん・生殖医療学会誌*. 5: 39-43, 2022.
- 25) Shigematsu K, Shimizu C, Furui T, et al. Current Status and Issues of the Japan Oncofertility Registry. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022. DOI: 10.1089/jayao.2022.0110

—総説—

小児がん経験者の長期フォローアップについて

永井 功造、石田 也寸志

Kozo Nagai, Yasushi Ishida

愛媛県立中央病院

1. はじめに

過去50年間で小児がんの治療成績の進歩は著しく、現在では5年生存率は80%以上に至る。これまでの小児がん治療戦略は、いかに治療成績を向上させることに専念されてきたが、小児がんを発症し治療した人で成長過程に受けた治療の影響(晩期合併症)が明らかにされ、復学、社会復帰、就労、結婚・出産などのライフイベントを迎えるにあたり、身体的な問題だけでなく心理的・社会的にも様々な問題が明らかとなってきた。小児がん経験者の生存率の改善に伴い、小児がん経験者の数は年々増加している。米国 Surveillance Epidemiology and End Results program (SEER) の調査によると、2010年1月時点ですでに、20歳未満で発症した小児がん経験者はおよそ38万人であり、750人に1人が小児がん経験者であると推定された¹⁾。本邦においても約70～80%の小児がん患者が治療すると仮定すると、20歳以上の成人の500～1000人に1人が小児がん経験者となり、全国には10万人を越す小児がん経験者が生活していることになり、既に成人期を迎えている小児がん経験者も約5万人に及ぶと予想される。

第2期がん対策推進計画では、小児がん患者の教育や自立と、患者を支える長期的な支援や配慮が必要であるとして、長期フォローアップ (Long term follow up: LTFU) の体制と共に、小児がん経験者の自立に向けた心理社会的支援について検討することが取り組むべき課題として挙げられた。さらに第3期がん対策推進計画では、思春期・若年成人 (Adult and young adult: AYA) 世代のがん患者への支援にも言及されている。そのような背景から、各施設で小児がん経験者に向けたLTFUについての体制作りが進められている。小児がん経験者のLTFUには、成長期に受けたがん治療による晩期合併症対策、成人医療への移行対策の2つの重要な側面があり²⁾、発達段階に応じて小児科から成人診療科へ移行できることが望ましいとされている。本稿では小児がん治療後長期に出現する晩期合併症、妊孕性温存、長期フォローアップ外来の体制における現状やその課題について述べる。

2. 小児がん経験者の晩期合併症

小児がんの治療が終了してからも、がん自身による、または治療の直接的・間接的な影響によって生じる長期的な合併症がありこれを“晩期合併症 (late effect)”と呼ぶ。晩期合併症には、①疾患そのものから起こるもの、②治療中に生じた合併症が重篤で慢性化、永続的なものとなり起こるもの、③治療終了時には症状や検査所見として認められなくても、時間の経過とともに顕在化する場合がある。治療の因子として抗がん剤の種類と総投与量、放射線部位と線量と、個体の因子として薬剤の感受性やどの成長発達段階で治療を受けたかによって多様な臓器に様々な程度で起こる。それらは成人とは異なる晩期合併症もあり、発育・発達障害、内分泌障害、臓器障害、性腺障害、高次脳機能障害、二次がんなどの問題が生じてくる。

北米 Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) の研究³⁾では、5年以上生存した小児がん経験者において何らかの合併症 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAEのGrade1～5) の自己申告を認めるのは、診断後5年の時点では3～4割程度であるが、その後合併症の割合は階段状に増加していき、30年後には長期的合併症を有する症例が約7割に達し、プラトーにならないと推測された (図1)。なお、その半分は要医療の適切に対応しないと生命予後に影響が及ぶGrade3～5の合併症であることが判明した。さらに、小児がんを経験していない同胞と比較し、生命に影響を及ぼす合併症のリスクは8.2倍に及ぶ。また、二次がんの発症に関しても高率で、20～30年では5%を超える累積発症割合になる。また St. Jude Children's Research Hospital からの Lifetime Cohort 研究では、1713名の小児がん経験者に対し綿密な医学的なスクリーニングを行った結果、晩期合併症の頻度はさらに高率であることが示された⁴⁾。CTCAE Grade3～5の慢性疾患を50歳までにほぼ5回経験しており、これは条件を一致させたコントロールで観察された数の約2倍であった。二次がんや心血管系、腎臓、呼吸器、内分泌など各合併症のパターンは決して一様ではなく、原疾患によって極めて多様なパターンをとっており、この晩期合併症のスペクトルの広さは、LTFUとその移行支援を困難なものにさせている。このコホートでは累積発症割合が100%

受付日: 2022年10月20日/受理日: 2022年11月3日

著者連絡先: 永井 功造

愛媛県立中央病院 小児科: 〒790-0024 愛媛県松山市春日町83番地

電話: 089-947-1111 内線6806 E-mail: kouzou5212@gmail.com

に近い。この表現では年齢的な変化や対象同胞との差が上手く表現できないことから、晩期合併症の累積数で比較する方法が取られ、50歳時点での経験者一人当たりのGrade1～5の合併症累積発症数は17.1でGrade3～5で4.7に上る(図2、表1)。小児がん経験者は若年成人から合併症罹患の可能性が高まるため、その成人診療移行期後の適切なスクリーニングや介入がより重要であることが示唆される⁵⁾。そのため、治療終了後5年たった時点で合

併症が無いからといってFUを中止/終了することは適切ではなく、長期にわたるフォローアップリスクに応じた適切なスクリーニングが必要であることを示唆している。

わが国で実施した多施設横断研究⁶⁾では、調査時年齢23歳前後の若年成人期において、小児がん経験者の女性50%、男性64%に何らかの晩期合併症が認められ、内容としては内分泌障害(21%)、低身長(14%)、筋骨格系(10%)、肝機能障害(9%)、皮膚・脱毛(7%)な

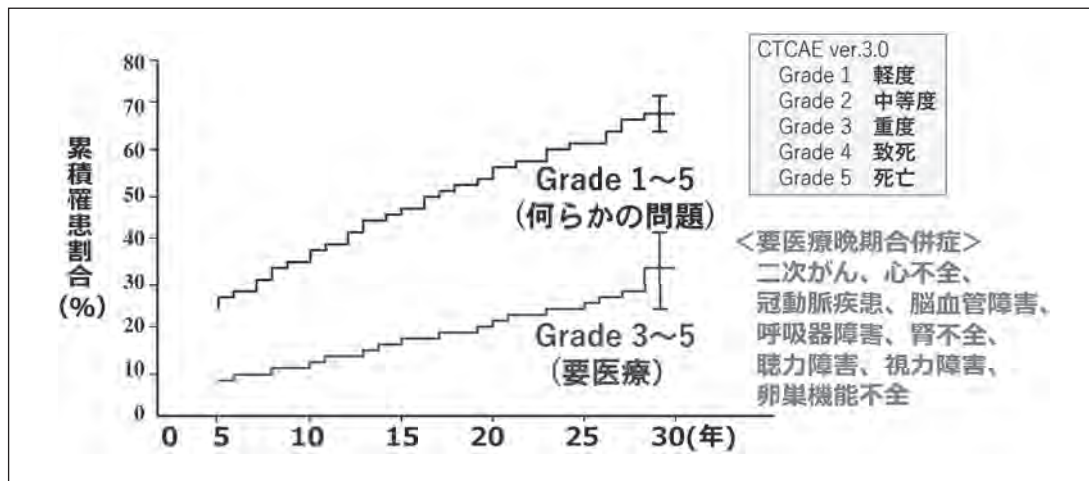


図1 小児がん経験者における慢性的健康障害 (CCSS: Childhood Cancer Survivor Study)

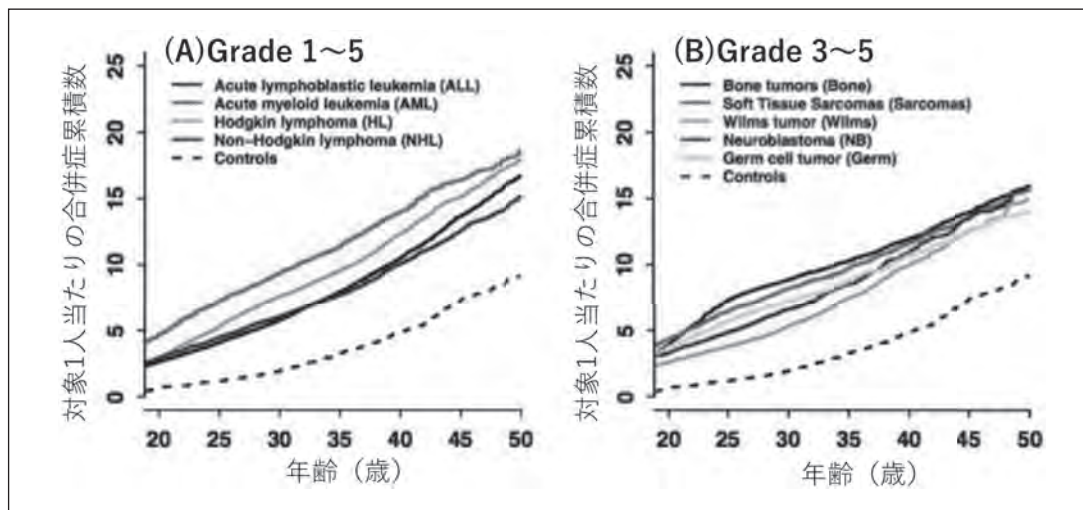


図2 小児がん経験者における慢性的健康障害累積数 St. Jude Lifetime Cohort Study

表1 50歳の時点での慢性健康障害の累積発生割合と経験数

	Grade1-5 (何らかの) 発症割合	Grade1-5 一人あたりの数	Grade3-5 (要医療) 発症割合	Grade3-5 一人あたりの数
小児がん経験者	99.9%	17.1	96.0%	4.7
対照きょうだい	96.0%	9.2	84.9%	2.3

どが多いことが明らかになった。また、わが国の若年成人期小児がん経験者において低身長ややせの問題がまれでない。それ以外に頻度は低いものの生命にも影響しかねない晩期合併症として、アントラサイクリン系薬剤の毒性、主にC型肝炎ウイルスが含まれている血液の輸血による慢性肝炎や肝硬変、治療終了後5年以上たってから多く発生する二次がんが問題となっている。さらには、適齢期の不妊の問題、心的外傷後ストレス障害 (Post-traumatic stress disorder: PTSD)、学校や就職先での不適応、生命保険加入の問題など生活の質 (Quality of Life: QOL) に関しても多くの課題が指摘されている。

一方AYAがん経験者についてKaiser Permanente Southern Californiaの後方視的検討⁷⁾では、非がん経験者群と比較して心筋症、脳卒中、早期卵巣不全、慢性肝疾患および腎不全の罹患リスクが2～3倍以上あり、10年後に2つ以上の慢性的な健康障害を有する割合は、非がん経験者の2割に対して、AYAがん経験者では4割であった。また、心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) の疫学リスク因子を検討した研究⁸⁾では、AYAがん経験者 (とくに白血病と乳がん) はCVD発症リスクが増し (調整incident rate ratio: IRR: 2.37)、CVD発症後の死亡リスクは11倍との結果が示された。University of BirminghamのBrightらは、Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study (TYACSS) において、AYAがん経験者脳血管イベントのリスクを調査した⁹⁾。脳血管イベントの標準化入院率 (standardized hospitalization ratio: SHR) は14で、がん種別では中枢神経系腫瘍 (SHR:4.6)、頭頸部腫瘍 (SHR:2.6)、白血病 (SHR:2.5) で、男性 (とくに頭頸部腫瘍) が女性よりリスクが高かった (表2)。60歳までに中枢神経系腫瘍、頭頸部腫瘍および白血病患者の9%、6%、そして5%が脳血管イベントで入院することになり、60歳を超えると中枢神経腫瘍患者の0.4%で脳梗塞が生じる一方、頭頸部腫瘍患者

の0.2%では年齢に関係なく毎年脳梗塞が発生した。日本ではAYAがん経験者の長期的な健康問題に関する調査研究はまだ十分に行われていないのが現状であるが、小児がんと同様に治療後に生じるさまざまな健康障害が注目され、LTFUの重要性に対する認識が医療者に高まっている。

3. 小児がん患者の妊孕性

小児を含む若年がん患者への治療の改善が認められ、不妊治療の進歩とがん患者の生殖細胞の保護や保存に対する取り組むべき意識の高まりから、2006年には米国臨床腫瘍学会 (ASCO) と米国生殖医学会 (ASRM) が共同で若年がん患者に対する妊孕性温存に関するガイドラインを発表し若年者に対するがん治療において適切な情報提供と妊孕性温存の提案の重要性を示された。本邦では、2013年に日本がん・生殖医療研究会 (2015年より学会) が設立され、全国で様々な活動が行われ、日本癌治療学会より「妊孕性温存ガイドライン2017年度版」が作成された¹⁰⁾。妊孕性温存の可能性のある思春期において男性は精子保存、女性では主に卵子保存の適応になる。若年成人では、女性で既婚者の場合に受精卵保存まで適応が広がる。卵巣保存が行われる施設は限られ、実施される患者はまだ少数である。小児がんに限らず若年の腫瘍は一般的に進行の早い高悪性度のものが多く、全身状態が悪い状況からの患者・家族に対するがんの診断告知に加えて、将来的な妊孕性についての説明、患者側の理解・判断の難しさ、さらには経済的な問題まで、妊孕性温存を困難にさせる要素は多い。その背景から、スムーズに患者を治療へ移行を可能にするためのネットワークの構築が急務であり、その取り組みが各地で行われている。小児、若年成人がん診療に携わるスタッフの妊孕性温存の知識や理解を進め、妊孕性温存治療が可能な医療機関の把握と、互いの円滑な連携がとれる連絡体制が取られている。さらに、

表2 AYAがんサバイバーの脳血管イベントによる標準化入院率

原発腫瘍	脳血管イベントによる標準化入院率 (SHR; 95%CI)			
	全イベント	脳出血	脳梗塞	その他
すべてのがん	1.4(1.3-1.4)	2.0(1.8-2.1)	1.5(1.4-1.6)	1.4(1.3-1.5)
乳がん	0.8(0.7-0.9)	1.0(0.7-1.3)	0.9(0.8-1.1)	0.8(0.7-1.0)
精巣がん	1.0(0.9-1.1)	1.2(0.9-1.6)	1.0(0.8-1.2)	0.9(0.8-1.2)
子宮頸がん	1.2(1.1-1.4)	2.0(1.5-2.6)	1.4(1.1-1.6)	1.4(1.2-1.6)
中枢神経系腫瘍	4.6(4.3-5.0)	8.3(7.2-9.6)	4.4(3.9-5.0)	5.1(4.5-5.8)
頭頸部腫瘍	2.6(2.2-3.1)	1.7(0.9-3.0)	3.5(2.8-4.4)	2.7(2.0-3.5)
白血病	2.5(1.9-3.1)	5.2(3.4-7.6)	2.3(1.5-3.3)	2.6(1.7-3.8)
ホジキンリンパ腫	1.6(1.4-1.8)	1.7(1.3-2.4)	2.1(1.8-2.5)	1.4(1.1-1.7)
非ホジキンリンパ腫	1.6(1.4-1.9)	2.4(1.6-3.3)	1.8(1.4-2.3)	1.4(1.0-1.9)
甲状腺がん	0.9(0.7-1.2)	0.8(0.4-1.6)	1.2(0.8-1.7)	1.0(0.6-1.4)

妊孕性保存治療が行われ、原疾患が治癒に至り不妊治療が行われるまでの産婦人科、小児内分泌科、LTFU外来を中心とした包括的なフォローアップケアも重要である。

ASCOのガイドラインでは、がん治療による女性の無月経発症リスクと男性の無精子症リスクを高リスク、中等度リスク、低リスク、極低リスク/リスクなし、不明に分類している^{11, 12)}。小児がん患者の長期合併症を考慮して、標準・低リスク小児がんの治療開発において生存率への影響を与えず晚期合併症・不妊症回避するためにエンドキサン・イホスファミドなどのアルキル化剤の蓄積投与量を抑え、恒久的心機能低下を回避するためのアンスラサイクリン蓄積投与量の抑制、腎機能低下・聴力障害を回避するためシスプラチンの総投与量を抑えるなどの対処が行われてきた。その結果、標準リスクの小児血液腫瘍・固形がんの患者において将来的に妊孕性に影響の出るリスクは低い(20%未満)。しかし、性腺あるいは骨盤腔に照射野を含む放射線治療が避けられない、再発高リスクや再発/治療抵抗性を認め治療を強化する必要がある場合、大量化学療法/造血幹細胞移植の必要がある場合で、不妊症のリスクが高いケースに妊孕性保存の対応がとられる。小児がんの実際の診療では、むしろ治療開始前ではなく、がん薬物療法中に病勢が安定し治療を一定時期中断できるタイミングで妊孕性保存治療が行われるケースが多い。

4. 長期フォローアップの現状について

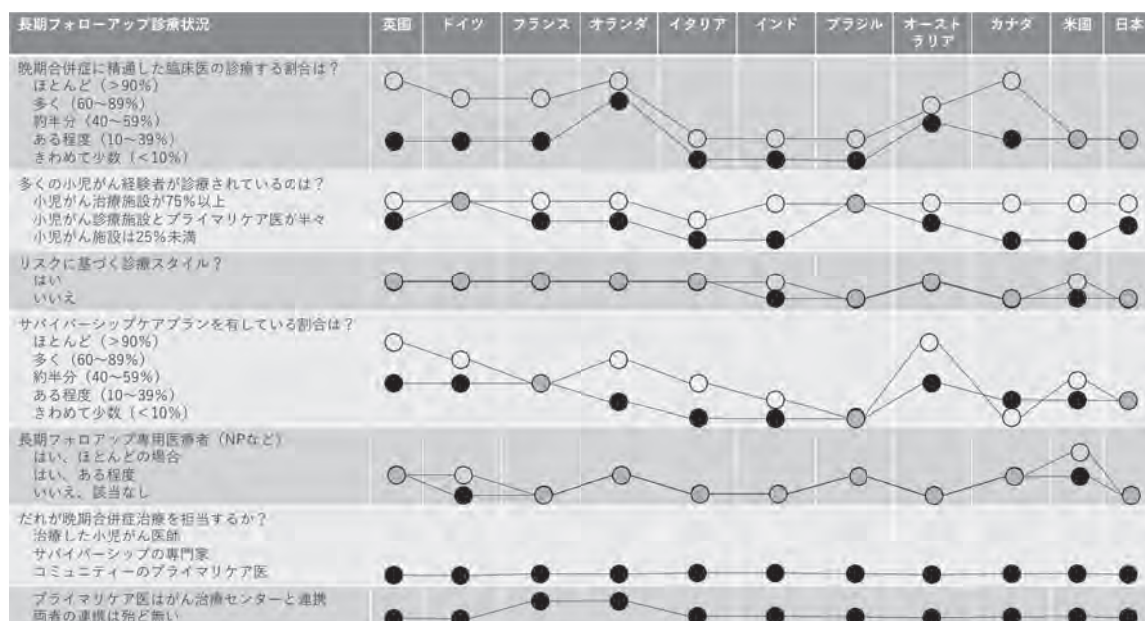
小児・AYAがん経験者の長期的な健康には、晚期合併症の発見や治療につながる定期的なフォローアップが重

要となる。また、LTFUはがん経験者の健康とQOLを向上させるだけでなく、晚期合併症の研究に寄与し、将来の小児がん患者の安全・低侵襲な治療法の確立に貢献する可能性がある。フォローアップケアの種類はがん種、治療法、遺伝性因子、患者の全般的健康状態や健康習慣によって決まる。まずは晚期合併症の徴候や症状について確認し、さらなる晚期合併症を予防または軽減する方法についての健康教育を実施する。

小児がん経験者のLTFU診療状況、成人移行に関する世界各国の状況に関して調査結果が報告されている¹³⁾。小児期の長期FUの診療状況に関して、欧米の多くの国では経験者が晚期合併症に対応可能な臨床医による診療を受けているが、イタリアやインド、ブラジル、米国、日本ではその割合は低い。本邦においてはリスクに基づく診療スタイルは十分には取られておらず、サバイバーシップケアプラン(SCP)を有している割合も比較的少数とされている。成人診療科の中で晚期合併症に精通した医療者が限られているため、成人期でもプライマリケア医ではなく小児診療医により晚期合併症の治療が行われるケースが少なくない。米国ではナースプラクティショナー(NP)が小児がんのLTFUを担当しているが、日本を含む多くの国では相当する専門職の関与は少ない。現在、プライマリケア医に対する教育体制や治療病院との連携、SCP提供を推進する体制の構築など成人移行に対する系統だった取り組みが進められている。(表3)

わが国の小児がんにおいては、これまで日本小児がん研究グループ(Japan Children's Cancer Group: JCCG)の長期フォローアップ委員会が中心となり、LTFU

表3 小児期(○)と成人期(●)の長期フォローアップ診療状況



の標準化を目的として治療サマリー、フォローアップ健康手帳、そしてわが国独自のLTFUガイドラインの作成が進められた。

第1に“治療サマリー”は、医療者と患者家族が共有できる情報源であり、晩期合併症のリスク評価やフォローアップ施設への円滑な情報伝達の強力なツールになる。治療内容から再発の情報、それらの内容から晩期合併症に対するリスクに基づいたフォローアップ計画(検査とその頻度)についての記載欄が盛り込まれる(図3)。治療のまとめの作成にあたり、実施されたプロトコールを選択すると、その治療で使用された薬剤が自動で入力されて、医療従事者の負担軽減のための工夫がなされている。

“フォローアップ健康手帳”については、治療終了までに患者自身あるいは家族が保持し、フォローアップ外来診療時の記録をつけながら、日本中どこに行ってもFU継続に役立ち、経験者自らの健康管理を主体的に行うことを目指したものである。

そして、わが国独自のLTFUのガイドラインが2013年に完成した(http://jccg.jp/about/clinicalresearch_list/tyouki-fu/)。受けた治療の内容により、晩期合併症のリスクを区分し、フォローアップレベルを6段階に設定し、それぞれに応じてフォローの場所、間隔、スクリーニング

内容が推奨されている(表4)。より実践されやすいように、晩期合併症別の解説、原疾患別の記述とフォローアップ検査の目安が含まれ、2021年には最近の知見をもとに改訂出版された¹⁴⁾。この改訂版では特に多職種の見点が多くなり、LTFUは多職種で行う事が重要視されている。ただし小児がん治療後のLTFUガイドラインでは、AYA世代に発生するがん種のすべてには対応しておらず、また同じ疾患であったとしても、成長発達の途上にある小児とAYA世代とでは治療による影響は異なるので、AYAがん患者に小児のガイドラインをそのまま当てはめることはできない。とくに、心理・社会面においては、AYAがんには世代特有の問題があることが知られている¹⁵⁾。しかしAYAがんの長期予後に関する情報が乏しい現状においては、共通項の多い小児がん経験者のガイドラインを参考にしたFUの有用性が示唆される。

5. 成人移行医療の課題

小児期ではほとんどの医療行為が小児科・小児外科の中で完結できるが、成人した小児がん経験者に対し、妊孕性、心血管系疾患、成人特有の生活習慣病、成人がんなど小児医療のみではカバーしきれず、いつかは成人診

[illegible]

図3 JCCG 長期FU 委員会版「治療サマリー」

療科へ健康ケア環境を移行（トランジション）しなければならない（図4）。その時期は、高校を卒業し大学、専門学校へ進学、就職などで県外へ出る時が多い。しかし、その頃には小児がんに対する治療を終え原疾患は治癒して何年かが経過し、晩期合併症対策が中心となる。晩期合併症についての患者教育やトランジションについて、十分に時間を割くことができないという現実もある。成人期になって新たに出現するリスクとして、生活習慣病、二次がん、成人がんの治療など、成人の病態比重が増えていくため、小児医療から成人医療への移行支援が必要となるが、多くの小児がん経験者がトランジションに失敗して

いる。中には合併症の無い低リスク～中間リスクの急性リンパ性白血病患者では、自覚される症状が無く長期経過観察が途切れやすい傾向にある、これらの患者さんの医療機関との繋がりをどのように保つかが問題となる。小児がん経験者の成人医療への移行上の問題点には、「小児がん経験者自身の問題」、「家族（特に両親）の問題」、「小児科医の問題」、「成人医療専門家の問題」の4側面があると示されており¹⁰⁾、小児がん経験者が移行の過程をうまく経過できるような支援が必要とされている（図5）。小児診療科と成人診療科の連携不足や、通院に伴う患者側の時間的負担（就学・就労との両立）などが問題点と考えら

表4 フォローアップレベル表

	分類	対象者	ケア提供者	頻度	内容
1	一般的健康管理群	機能障害を残さない外科手術	健診医 家庭医	1/Y	一般診察
2	標準FU群	低リスク化学療法*	家庭医 長期FU外来	1/Y	一般診察、合併症疑い時は専門検査
3	強化FU群	高リスク化学療法 自家移植（ブスルファン・全身照射なし） 下記以下の放射線治療あり	長期FU外来	1/Y	合併症疑い時は専門検査、成人期以降もFUが望ましい
4	高度FU群	同種移植、自家移植（ブスルファン/全身照射） 脳腫瘍、再発、遺伝性腫瘍 放射線照射（頭≥18、胸≥15、精巣≥6 Gy）	長期FU外来	1/Y	合併症疑い時は専門検査、成人期以降もFUが必要
5A	要介入群	臓器障害あり（社会参加・生活制限あり） 晩期合併症あり要治療	長期FU外来 専門外来	1/3-6M	合併症疑い時は専門検査、成人期以降もFUが必要
5B	要介入群	臓器特異的介入 （骨肉腫後の人工関節等）	専門外来	必要時	臓器特異的な外科的治療後のFU

*DXR<250mg/m²かつCPM<7.5g/m²かつCDDP<300mg/m²かつIFM<45 g/m²

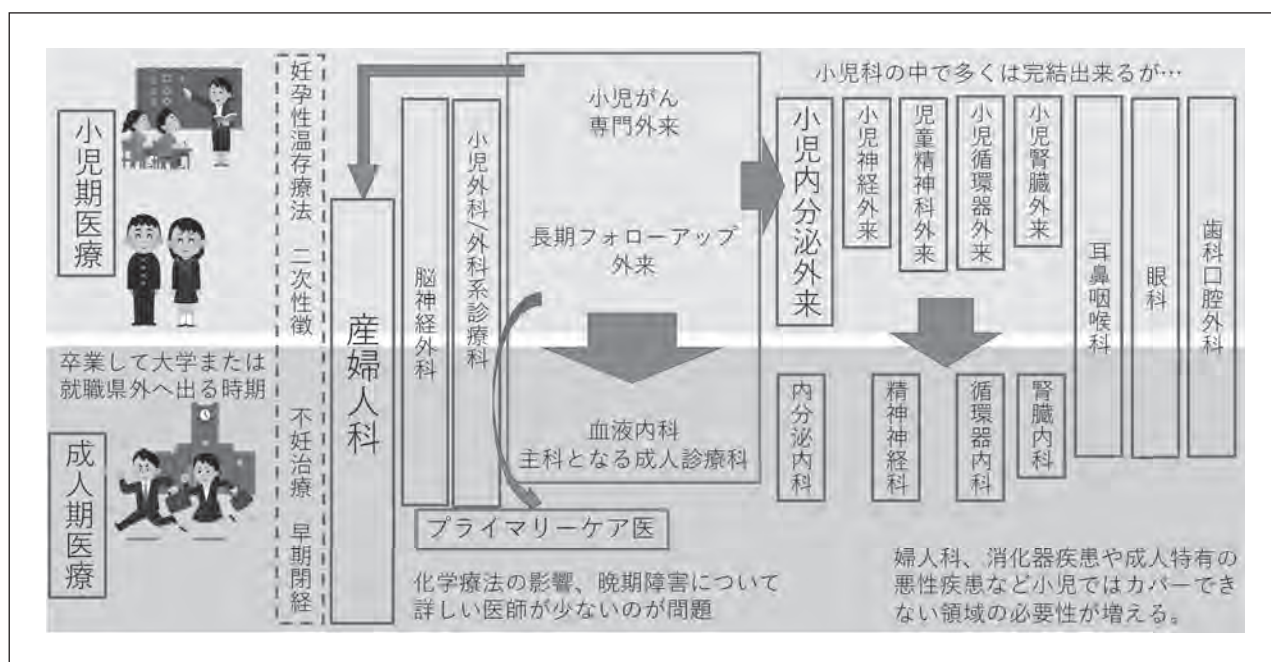


図4 小児がん患者の移行期医療

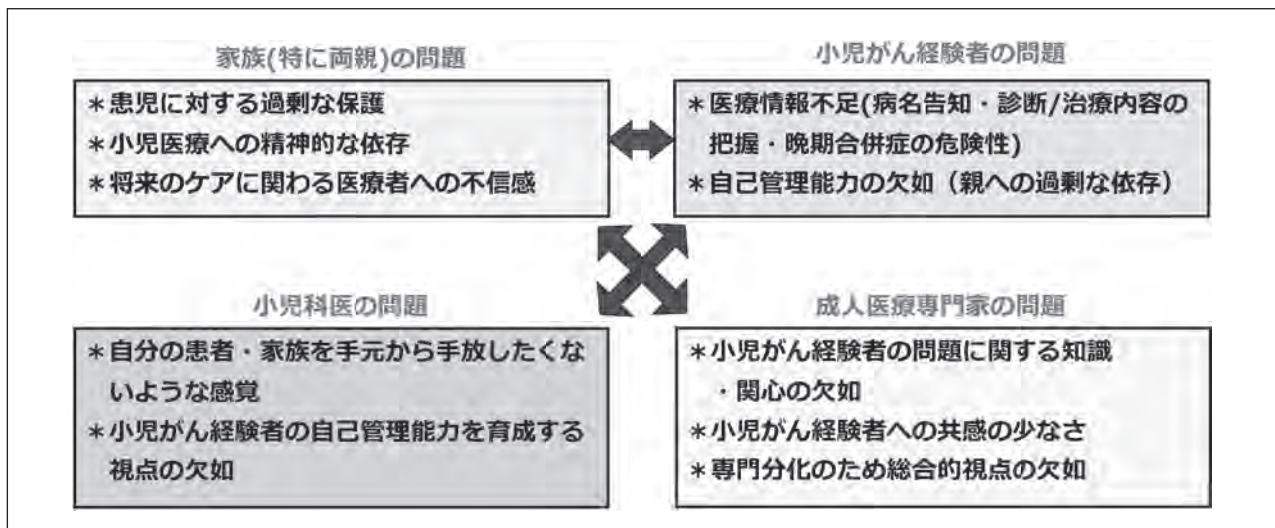


図5 成人移行の問題点

れている。成人期以降は小児慢性特定疾患の公的補助も無くなり、検査においては、特にMRIなどの画像検査に高額な医療費がかかり綿密なフォローを行うほど患者側の経済的負担が強くなるという医療制度の背景もある。成人診療科では小児科とは異なり、臓器別・疾患別の診療が行われている現状があるのに加え、小児がん経験者を診療した経験に乏しく、小児がん経験者の長期的健康管理のニーズを十分に認識できていない可能性がある。小児がんの疾患と治療、晩期合併症に関する知識を小児診療科と成人診療科が共有できず、小児がん経験者に推奨されるリスクベースの医療ケアが提供されない可能性がある。そのため、スムーズな連携を目指し、小児診療科医が治療終了後は早めに治療サマリーを作成し、LTFUガイドラインなどを利用し、フォローアップレベルの評価を行うことが求められる。さらに、円滑なトランジションのためには、“小児がん経験者が自分の健康管理に対して自立した責任を負う”ことを可能にするための支援が必要であり、経験者自身が以前のがん、その治療、および潜在的な合併症のリスクについて診断・治療開始の時点から、将来のことを考え丁寧な病名告知(truth-telling)とインフォームドコンセントを心がけ、必要な場合は本人や家族の治療法選択への関与を促し、将来の晩期合併症の可能性に関しても前向きになれるように配慮しなければならない。とくに年齢相応のヘルスリテラシー(自分で健康管理ができる能力)の獲得が重要で、病気や治療に関して説明を受けた情報を自己管理でき、自分の体調に気を配り、体調に変化があったときには医療機関を受診して医療者とコミュニケーションをとったり、家族、友人、同僚などに援助を求めたりできるなど、自立した受診・セルフケア行ができることが必要になる。そのために治療終了後も、小児がん経験者とその家族に対して多職種で組織的な支援をする体

制が必要で、経験者の年齢や理解度に合わせて繰り返しLTFU上重要と考えられる情報の提供を行い、現在および将来に起こる可能性がある諸問題に対処する方策を提供することで、予防医学的な見地から健康教育を行うとともに、小児がん経験者の自立を促し、成人医療に連続性を持たせるよう心がける。

小児がん経験者の一部は十分な病名告知を受けておらず、診断/治療内容や晩期合併症の危険性などの医療情報が不足していることがあり、親への過剰な依存から自己管理能力を欠くこともある。また患児の両親や家族には、患児に対する過剰な保護や小児医療への精神的な依存から、将来のケアに関わる成人科医療者への不信感がみられることもある。経験者の心理的な壁(不安やPTSDによる回避行動)がある場合、経験者本人の認知または発達の遅れがある場合など、長期フォローアップの継続に影響を与える可能性がある。それに対して小児診療科医自身も、何となく自分の患者・家族を手元から離したくないような感覚をもち、小児がん経験者の自己管理能力を育成する視点に乏しいことが少なくない¹⁷⁾。小児がん経験者の自立心を生み出すためにも、小児がん医療者は患者離れを上手に行いながらも、常にさまざまな問題の相談者として小児がん経験者を“陰ながら支える”という姿勢が大切である。主治医の交代や転勤でLTFUが予想されず中断されることがや、疾患や治療内容の情報が不明となり重要な医療情報が参照できなくなることがあってはならない。

6. 長期観察研究について

小児がん患者の晩期合併症に関する報告の殆どが登録体制の整った欧米によるものが多く、本邦からのデータは多数例のコホート研究は無く一部の研究グループからの

小規模の報告に限られている。前述のように全国各地で治療を終え長期経過した小児がん経験者を、それぞれのLTFU外来で経過観察と晩期合併症の対応を担っている。これらの長期経過の情報をJCCGが主導で参加施設を対象に、患者の疾患情報、治療内容、合併症を調査しデータベースに登録され3～4万人規模の大規模観察研究を立ち上げる計画がある。さらにその中で1990～2017年の5年生存者で同意を得られた患者が対象となる推定2万人規模のJCCG小児がんサバイバーレジストリーを構築して今後はそのコホートに基づき、小児がん長期生存者の内分泌異常、心血管合併症、妊孕性、二次がんなどの重要な課題についての横断研究が行われる予定になっている。本邦からの確固たるエビデンスに基づいた発信がなされ、小児がん治療戦略の方向性を決める重要な指針に繋がり、さらには経験者に起こる合併症の予防や治療への対策、健康寿命やQOLの向上に寄与することが期待される。

7. おわりに

小児およびAYA世代のがんのLTFUについて述べた。小児・AYAがんサバイバーの健やかなる生活を維持するためには、フォローアップが途絶えることがあってはならない。そのためには小児がん経験者の成人期移行医療体制、AYAがん患者のLTFUの標準化のためのガイドライン、そして彼らを支える地域医療体制の整備が必要である。移植後を除く長期フォローアップや移行期医療に関しては、まだ診療報酬が策定されておらず、小児がん経験者の増加や治療に伴う様々な健康障害に伴う、身体的・心理的・社会的問題が明るみになる中で、早い長期フォローアップ体制、移行期医療体制の構築を促す法整備も求められる。何よりもLTFU成功の鍵は、“患者自身の自立した健康管理意識（ヘルスリテラシー）”であり、診断・治療を担当する医師自身の“がんサバイバーシップ（Cancer Survivor ship）”に対する認識や共感であり、社会の小児がん経験者に対する認識や周囲の支えがその礎となる。

引用文献

- 1) Robison, LL, Hudson MM: Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(1) : 61-70.
- 2) 湯坐有希: 小児がんサバイバーに対する長期フォローアップ—晩期合併症対策, 移行医療の側面から. *癌と化学療法*. 41(1) : 15-19, 2014.
- 3) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. *N Engl J Med*. 2006; 355(15) : 1572-82.
- 4) Hudson MM, Ness KK, Gurney GJ, et al. *JAMA*. 2013; 309(22) : 2371-81.
- 5) Bhakta N, Liu Q, Ness KK, et al. *Lancet*. 2017; 390(10112) : 2569-82.
- 6) 石田也寸志、大園秀一、本田美里ら. 小児がん経験者の晩期合併症およびQOLの実態に関する横断的調査研究(第2報). *日本小児科学会雑誌*. 114(4) : 676-86, 2010.
- 7) Chao C, Bhatia S, Xu L, et al. *J Clin Oncol*. 2020; 38(27) : 3161-74.
- 8) Chao C, Xu L, Bhatia S, et al. *J Clin Oncol*. 2016; 34(14) : 1626-33.
- 9) Bright CJ, Hawkins MM, Guhaet J, et al. *Circulation*. 2017; 135(13) : 1194-210.
- 10) 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. 金原出版株式会社: 2017.
- 11) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. *J Clin Oncol*. 2013; 31(19) : 2500-10.
- 12) 高江正道、西島千絵、吉岡伸人、他. ASCO2013 最新トピックス—妊孕性温存に関する新ガイドライン概要. 鈴木直、森重健一郎、高井泰 編. *がん・生殖医療 妊孕性温存の診療*. 東京: 医歯薬出版社: 2013.
- 13) Tonorez ES, Barnea D, Cohnt RJ, et al. *J Clin Oncol*. 2018; 36(21) : 2223-30.
- 14) フォローアップレベル表, 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. 東京: クリニコ出版: 12, 2021.
- 15) HOW to create an AYA support team to create an support team. AYA世代がん患者への包括的ケアの提供を目指して, 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」. <https://ayateamip/wp-content/uploads/2021/03/How-to-Make-a-AYA-support-team.pdf>, (2021.3)
- 16) 石田也寸志. 成人した小児慢性疾患の課題 成人した小児がん経験者の課題. *小児保健研究*. 70(2) : 182-6, 2011.
- 17) 石田也寸志. 【小児慢性疾患の移行期医療-患者の抱える問題や現場で直面するトラブルなど、これからの移行期医療を探ります】各論 小児がん経験者の成人期ケアへの移行. *治療*. 93(10) : 2076-82, 2011.

—総説—

がん・生殖医療における薬剤師の役割

Role of Pharmacists in Oncofertility

日置 三紀

Miki Hioki

滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部

Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

抄録:

がん罹患数の増加・治療成績の改善を背景にがんサバイバーが増加しており、罹患後の妊孕性低下を含めた晩期合併症に関する支援が求められている。一方で、多くの施設において薬剤師のがん薬物療法に関わる機会が拡大しており、近年、薬剤師の役割は、調剤や抗がん薬無菌調製などの「対物業務」から、患者に対する抗がん薬治療内容や副作用の説明や副作用モニタリング、支持療法に関する提案や指導などのいわゆる「対人業務」へと拡充している。日々進歩し高度化していくがん薬物療法において、医療チームの一員として薬剤師が担う役割は大きく、抗がん薬・支持療法薬に関する知識・情報のみならず、患者背景も考慮した薬学的管理が求められている。

生殖可能年齢にある患者において、がん薬物療法によって生殖機能低下を起こす懸念がある場合、薬剤師には性腺毒性に関する情報の収集・評価、避妊期間の検討、患者への直接的なカウンセリングなど様々な役割が求められる。しかし、薬剤の性腺毒性や避妊期間の定義についてはまだ情報が少ないものも多い。限られた情報の科学的評価やカウンセリングには特に専門性が求められ、妊婦・授乳婦の薬物療法領域やがん薬物療法領域での認定・専門薬剤師の役割も大きい。

本稿では、がん・生殖医療のチーム医療における薬剤師の役割について概説する。

キーワード: 薬学的管理、性腺毒性、専門薬剤師、チーム医療、がん・生殖医療

緒 言

近年、がん罹患数の増加および治療成績の向上に伴いがんサバイバーが増加しており、がん罹患後の様々な課題への関心が高まっている。思春期・若年成人(Adolescents and Young Adults; AYA)世代のがん患者・サバイバーのニーズに関する研究¹⁾では、70%以上の患者が治療中に「不妊治療や生殖機能に関する情報が欲しかった」と回答している。このことは、医療従事者が患者に対して治療前に正確な情報提供を行うことの必要性を裏付けている。高度化・複雑化するがん医療では、薬剤師の担う役割は多様化しており、がん薬物療法の適正使用(安全性)のみならず、患者の意思決定支援を含めた服薬指導、丁寧な薬剤情報提供と継続的な副作用モニタリングなど幅広い患者サポートの役割が期待される。

抗がん薬の無菌調製などが中心だった薬剤師の業務は、患者に対する抗がん薬治療内容や副作用の説明や副作用モニタリング、医師等に対する支持療法に関する提案や情報提供などのいわゆる「対人業務」に拡充している。飛躍的に発展し複雑化していくがん薬物療法において、医療チームの一員として薬剤師が担う役割は大きく、抗がん薬・支持療法薬に関する知識・情報のみならず、併存疾患・併用薬など患者背景も考慮した薬学的管理が求められている。平成22年4月に発出された医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」²⁾では薬剤師を積極的に活用できる業務が具体的に示されており(表1)、医師等と協働したインフォームド Consentの実施と薬学的管理や、薬剤選択等について医師に対し積極的に提案することなどが列挙されている。

がん医療における薬剤師の役割・業務の変遷

がん医療における薬剤師の役割は、近年ダイナミックに変化してきた。元来、調剤やレジメンに基づいた処方監査、

がん領域および周産期領域に関連する
専門・認定薬剤師制度

がん領域における専門・認定薬剤師制度は、がん領域の薬物療法に関する高度な知識、技能、実践能力を備え、

受付日: 2023年1月3日/受理日: 2023年1月4日

著者連絡先: 日置 三紀

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部: 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

電話: 077-548-3611 E-mail: mhioki@belle.shiga-med.ac.jp

がん医療水準の均てん化に寄与することで、がん医療提供体制の充実、向上を図ることを目的として制定された³⁾。

一方、周産期領域では、妊娠・授乳期における薬物療法に関する高度な知識、技術、倫理観により、母体の健康に配慮するとともに、胎児・乳児等の次世代への薬物有害作用に配慮した薬物療法を担う専門・認定薬剤師認定制度がある⁴⁾。関連する専門・認定薬剤師制度を表2に示す。病院・保険薬局などでの立場の違いはあるものの、専門・認定薬剤師を中心にがん医療や周産期医療を担う多くの薬剤師が活動している。がん領域の専門・認定薬剤師と周産期領域の専門・認定薬剤師はこれまで活動を別にしてきたが、がん・生殖医療においてはこれらの専門領域間での連携が必要と考えられる。

がん・生殖医療における薬剤師の役割

近年、多くの施設で抗がん薬治療に関する副作用等に関する説明を薬剤師が担当している。そのため、がん薬物療法に伴う性腺毒性・性機能低下についても薬剤師が患者に説明を行う機会も想定される。一部の施設では、抗がん薬等による妊孕性低下に関する薬剤師によるカウンセリングが行われており⁵⁾、先進的な取り組みとして注目されている。しかし、一般的には薬剤師による患者への情報提供は治療方針決定後、治療開始直前に実施される。このタイミングでは患者の意思決定・妊孕性温存療法実施のための時間的猶予を失う可能性がある。薬剤師は、薬剤による生殖機能低下や投与後の妊娠や次世代への影響について、治療方針決定前に医療チームに情報提供を

表1 薬剤師を積極的に活用することが可能な業務（医政発0430 第1号 平成22年4月30日）

1	薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること
2	薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方提案すること
3	薬物療法を受けている患者(在宅の患者を含む)に対し、薬学的管理(患者の副作用の状況の把握、服薬指導等)を行うこと
4	薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること
5	薬物療法の経過等を確認した上で、医師に対し前回の処方内容と同一の内容の処方提案すること
6	外来化学療法を受けている患者に対し、医師等と協働してインフォームドコンセントを実施するとともに、薬学的管理を行うこと
7	入院患者の持参薬の内容を確認した上で、医師に対し、服薬計画を提案するなど、当該患者に対する薬学的管理を行うこと
8	定期的に患者の副作用の発現状況の確認等を行うため、処方内容を分割して調剤すること
9	抗がん剤等の適切な無菌調製を行うこと

表2 がん・周産期医療に関連する薬剤師の専門・認定資格

	資格	認定団体	認定者数
がん	がん専門薬剤師	日本医療薬学会	731 名(2022年2月時点)
	がん指導薬剤師	日本医療薬学会	315 名(2022年1月時点)
	がん薬物療法専門薬剤師	日本病院薬剤師会	40 名(2022年4月時点)
	がん薬物療法認定薬剤師	日本病院薬剤師会	1,029 名(2021年10月時点)
	外来がん治療認定薬剤師	日本臨床腫瘍薬学会	823 名(2022年10月時点)
周産期	妊婦授乳婦専門薬剤師	日本病院薬剤師会	160 名(2021年10月時点)
	妊婦授乳婦薬物療法認定薬剤師	日本病院薬剤師会	18 名(2022年4月時点)

行うことで、がん患者への情報提供に寄与することが求められている。

1. 薬剤の性腺毒性に関する評価

薬剤師に求められる役割として、抗がん薬の性腺毒性に関する評価と情報提供が挙げられる。基本的には日本癌治療学会による「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」⁶⁾や米国臨床腫瘍学会(ASCO)⁷⁾、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)などのガイドライン⁸⁾を参照するが、新薬などの情報はガイドラインに記載がないものも多く、別に情報収集が必要な場合もある。情報源として、論文などの一次資料や関連書籍、PMDA承認時の審査報告書などを精査する。また、医薬品添付文書やインタビューフォームも以前に比べて活用しやすくなっている。医薬品添付文書は平成31年4月より記載要項が変更され、「特定の背景を有する患者に関する注意事項」内に「9.4.生殖能を有する者」の記載が義務付けられた⁹⁾。この項目は医薬品の投与に際し、患者およびパートナーに避妊が必要な場合や医薬品による性腺、受精能および受胎能等への影響に注意が必要な場合に記載される。実際には、薬剤による性腺機能障害についてはごく一部の薬剤以外でしか機序がわかっておらず、不明な部分も多いため、薬剤師には適宜情報収集を行い、医療チーム内に共有する役割も求められる。

2. 遺伝毒性・発生毒性をもつ薬剤使用後の避妊期間の検討

遺伝毒性や催奇形性などの発生毒性を有する薬剤の使用において、その潜在的リスクを最小限に抑えるため、投与中・最終投与後の避妊の必要性について検討がなされている。非臨床試験、臨床試験、市販後の情報等から医薬品に発生毒性または遺伝毒性のリスクが認められる場合、添付文書中の「9.4.生殖能を有する者」の項に、患者およびそのパートナーにおける避妊の必要性和避妊が必要な期間について明記される。遺伝毒性を有する薬剤使用後の避妊期間については、日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業「生殖能を有する者に対する医薬品の適正使用に関する情報提供のあり方の研究」において検討され、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス(案)」としてまとめられている(表3、4)^{10) 11)}。

3. 妊娠期の薬物療法に関する情報提供

がん罹患後に患者が妊娠を希望する場合や、妊娠期にがん罹患が判明した場合、薬物療法と妊娠の両立を希望される場合がある。この場合、あくまでがんに対する標準的治療を念頭におきつつ、科学的根拠に基づいて母体の状況と胎児への影響について配慮し、方針を決めていくこととなる。妊娠中の薬物療法に関しては、薬剤自体がもつ催奇形性や胎児毒性、母体の妊娠継続に与えるリスクのほか、薬剤の使用時期や投与経路、妊婦での薬物動

表3 遺伝毒性のある医薬品：最終投与後の避妊期間

性別	避妊期間
男性***	$5 \times T_{1/2}^{**} + 3\text{ヶ月}^*$
女性	$5 \times T_{1/2}^{**} + 6\text{ヶ月}^*$

* 本表における「半減期($T_{1/2}$)」が、2日未満のときは、「 $5 \times T_{1/2}$ 」の期間を考慮することなく、「男性：3ヶ月」、「女性：6ヶ月」としてもよい。

** $T_{1/2}$ ：半減期。「 $5 \times T_{1/2}$ 」の期間は実際に医薬品が体内から消失する時間の実データがあれば、実データの期間に置き換えてもよい。

*** 避妊方法は、少なくとも接触回避が可能となるバリア法を用いる。

表4 遺伝毒性のない医薬品：最終投与後の避妊期間

性別	避妊期間	
	発生毒性あり	発生毒性なし
男性***	精液移行によるリスクあり： $5 \times T_{1/2}^{**}$ 、** 精液移行によるリスクなし：不要	不要
女性	$5 \times T_{1/2}^{**}$ 、****	不要****

* 精液移行により想定されるパートナーの曝露に安全域が確保できる期間が重要である。

** $T_{1/2}$ ：半減期。「 $5 \times T_{1/2}$ 」の期間は実際に医薬品が体内から消失する時間の実データがあれば、実データの期間に置き換えてもよい。

*** 避妊方法は、少なくとも接触回避が可能となるバリア法を用いる。

**** 染色体異数性誘発性がある場合には、 $5 \times T_{1/2} + 1\text{ヶ月}$ とする。なお、 $T_{1/2}$ が2日未満のときは、「 $5 \times T_{1/2}$ 」の期間を考慮することなく、「1ヶ月」としてもよい。

態など様々な要因に配慮し、ベースラインリスクについても考慮して評価する¹²⁾。妊娠中の薬剤使用に関するリスクについては、催奇形性データベースなどを利用して最新の情報を得ることが望ましいが、多くの施設では利用できないため、妊娠と薬情報センターの活用を勧め、必要に応じて、各都道府県に整備された「妊娠と薬情報外来」でのカウンセリングにつなげることも有用と考える。

4. 患者への妊孕性温存に関する情報提供・カウンセリング

AYA世代のがん患者に対する妊孕性温存の指針が示されている一方で、治療開始前に妊孕性温存に関する情報が伝えられていない患者が一部存在することが報告されている。情報提供が行われていない理由として、①妊孕性に関する情報を提供するための時間不足、②妊孕性温存療法に関する医療者の知識不足、③がん治療医が若年がん患者に対して妊孕性やセクシュアリティに関する情報提供を好まないこと、④患者の年齢等の背景、⑤がん治療医が治療開始の遅延や患者に不安を与える会話を好まないこと、⑥予後不良であったことなどが挙げられている^{13) 14)}。がん薬物療法による生殖機能低下と妊孕性温存の可能性について知らされず、希望する意思決定ができない患者を1人でも減らすことは重要であるが、薬剤師が独善的に情報提供を行うことは好ましくない。薬剤師は医師など医療チームと連携し、妊孕性低下に関してはより早い時期に適切な情報提供が実施されるよう、あらかじめ医療チームで情報共有を行い、コンセンサスを得た上で対応することが肝要と考える。

おわりに

がん治療後に子どもを持ちたいと希望する患者は、短期間の間に多くの意思決定を迫られる。薬剤師は適切に情報を収集・評価し、薬学的知見を活用して医療従事者および患者への支援を行う役割を担う。医師およびヘルスケアプロバイダーには、患者の妊孕性温存への支援を検討する際に、薬剤師もチームの一員として活用されることを期待する。

謝 辞

第12回日本がん・生殖医療学会学術集会において発表の機会を与えてくださった三重大学医学部附属病院産科婦人科学の池田智明先生、前沢忠志先生、同薬剤部の岩本卓也先生に厚くお礼申し上げます。また、JSFP薬剤師部門の米村雅人先生、網野一真先生、小室雅人先生にも感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 清水千佳子, 他; 思春期・若年世代のがん患者およびサバイバーのニーズに関する包括的実態調査. 平成27年度厚労科研. 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
- 2) 厚生労働省医政局長通知(医政発 0430 第1号)「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」
- 3) 一般社団法人日本医療薬学会がん専門薬剤師認定制度規則. <https://www.jsphcs.jp/nintei/cont/g-kitei.pdf>. (2022.10.31)
- 4) 一般社団法人日本病院薬剤師会 妊婦・授乳婦専門薬剤師部門. <https://www.jsph.or.jp/senmon/senmon4.html>. (2022.10.31)
- 5) 高井 泰, 長谷川まゆみ. 妊孕性温存外来における薬剤師の関わり. 東京都病院薬剤師会雑誌 (1345-7624) 71巻6号 Page311-317. 2022
- 6) 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. 金原出版, 2017
- 7) Oktay K, et al : Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guidelines update. J Clin Oncol 36(19):1994-2001, 2018.
- 8) M Lambertini, F A Peccatori, I Demeestere, et al : Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1664-1678.
- 9) 木下奈津美. 医療用医薬品の添付文書記載要領の改正について. RSMP vol.9 no.3, 175-182, Sep 2019
- 10) 根来 宏光, 西山 博之: 医薬品の投与に関連する避妊の必要性の考え方(男性). RSMP. vol.12 no.1, 55-62, Jan 2022
- 11) 高井泰, 中村永信: 医薬品の投与に関連する避妊の必要性の考え方(女性). RSMP. vol.12 no.1, 63-73, Jan 2022
- 12) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020.
- 13) Alma Linkeviciute, Giovanni Boniolo, Leonora Chiavari, et al : Fertility preservation in cancer patients: the global framework. Cancer Treat Rev. 2014 Sep;40(8):1019-27.
- 14) Rebecca H Johnson, Leah Kroon : Optimizing fertility preservation practices for adolescent and young adult cancer patients.

—原著論文—

当院における子宮体がん治療後、 外科的閉経におけるエストロゲン補充療法施行率と 骨密度検査施行率の変遷

Changes in the rate of estrogen replacement therapy and Bone densitometry
after surgical menopause for endometrial cancer in our hospital

澤田 紫乃¹⁾、杉下 陽堂^{1) 2)}、鈴木 直¹⁾

Shino Sawada¹⁾, Yodo Sugishita^{1) 2)}, Nao Suzuki¹⁾

1) 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学講座

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

2) 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

2) Department of Frontier Medicine, Institute of Medical Science, St. Marianna University.

抄録:

【緒言】外科的閉経後は、脂質異常症や心血管疾患、骨粗鬆症の発症リスクが増加し、エストロゲン欠乏による生命予後の悪化を含めた悪影響が明らかである。がんサバイバーとして健康に生きるためにエストロゲン補充療法 (Estrogen Replacement Therapy: ERT) が重要な役割を果たす。我々は2019年12月から外科的閉経患者を対象とした「がん治療後ヘルスケア外来」を開設した。当院における子宮体がんの外科的閉経後の①ERT施行率、②骨密度検査施行率が外来開設前後にてどのように変化したか、またそれらを年齢やBMIごとに解析することを本研究の目的とした。

【方法】2013年1月から2020年12月までの8年間に、有経かつ50歳未満の子宮体がん患者で、子宮全摘と両側付属器切除が施行された72例におけるERT施行率、骨密度検査施行率を診療録より後方視的に解析した。その中で子宮体がんの組織型とERT施行の関係、外来開設前後でのERT施行率の変化、ERT施行群と未施行群における年齢やBMIの違い、さらにBMIの骨密度に与える影響を検証した。

【結果】外来開設以降、ERT施行率・骨密度検査施行率は上昇傾向である。手術時の年齢をERT施行群と未施行群と比較すると施行群が有意に低かった。体重・BMIを骨密度低下群と正常群と比較すると低下群が有意に低かった。

【考察】外科的閉経後の早期子宮体がん患者に対してのERTは安全に施行できる。当院のERT施行率、骨密度検査施行率は増加傾向であり、今後も上昇が期待できる。また、医師側が若年患者のERTの必要性を重視しているため、ERT施行者年齢が低かったと考える。ERT施行率の上昇により患者の長期的なQOL向上を期待でき、骨密度検査施行率の上昇により骨粗鬆症の早期治療介入を実現し、骨折予防ができる。特にBMI低値、低体重の患者の骨密度には注意する。

【結語】外来開始から腫瘍の主治医と女性医学の医師の連携がスムーズとなりつつある。長期的なヘルスケア管理が、がん治療後患者の健康増進に繋がると考える。

キーワード: 子宮体がん、外科的閉経、エストロゲン補充療法、骨密度、骨粗鬆症

緒言

近年、子宮体がんの罹患患者数が増加傾向¹⁾であり、有経女性で両側卵巣を摘出せざるを得ない患者が増加している。

子宮全摘と両側付属器切除 (bilateral salpingo-

oophorectomy: BSO) 後にホットフラッシュなどの血管運動神経症状や不眠・不安などの精神神経症状を呈する卵巣欠落症状が出現し、QOLを低下させる原因となる。また、外科的閉経による更年期症状や心理的变化の問題は自然閉経よりも重度であることが知られている²⁾。抗動脈硬化作用のあるエストロゲン (主に Estradiol: E₂) が低下

受付日: 2022年1月31日/受理日: 2022年4月3日

著者連絡先: 澤田 紫乃

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

電話: 044-977-8111 E-mail: s2endo@marianna-u.ac.jp

することにより、高血圧や脂質異常症³⁾のリスクは増加し、心血管疾患の増加が報告されている⁴⁾。その他、急激なE₂低下による骨量減少が認められ、将来の骨粗鬆症が懸念される。また、生命予後に関しては、45歳未満でBSO後にエストロゲン補充療法(Estrogen Replacement Therapy:ERT)を未施行の患者の寿命は有意に短いという報告がある⁵⁾。E₂欠乏による様々な悪影響が明らかとなっており、外科的閉経後のヘルスケアの観点から、がんサバイバーとして健康に生きていくためにERTが重要な役割を果たす。

我々は、2019年12月から主に外科的閉経患者を対象として「がん治療後ヘルスケア外来」を開設した。当院における子宮体がんの外科的閉経後の①ERT施行率、②骨密度検査施行率がヘルスケア外来開設前後にてどのように変化したか、またそれらを年齢やBMIごとに解析することを本研究の目的とし、実施したため報告する。

方 法

2013年1月から2020年12月までの8年間に当院の婦人科腫瘍外来を受診した有経でかつ50歳未満の子宮体がん(子宮内膜異型増殖症(Atypical endometrial hyperplasia:AEH)を含む)で、子宮全摘とBSOが施行された72例を対象とした。ERT施行の有無、dual-energy X-ray absorptiometry:DXAによる骨密度検査(腰椎と大腿骨近位部)施行の有無に関して診療録を用いて後方視的に解析し検討した。またこの検討の中で、子宮体がんの組織型とERT施行の関係、ヘルスケア外来開設前後でのERT施行率の変化、ERT施行群と未施行群における年齢やBMIの違い、さらにBMIの骨密度に与える影響を検証した。外科的閉経の基準はBSO施行以前、1年以内に月経を認めており、明らかな更年期症状を認めない患者とした。ERT施行率は2020年12月の段階でERT施行歴のある者を施行者とした。ERTの導入に関して明確な基準はなく、基本的には患者にERTのメリットとデメリットを説明した上で、患者がERT導入を決定している。また、骨粗鬆症に関する定義は、DXAにて腰椎(L2-4)または大腿骨近位部においてYAM70%以下を骨粗鬆症、70%より大きく80%未満を骨量減少、骨粗鬆症と骨量減少を合わせて骨密度低下群とした。骨密度低下群の介入方法も検証した。早期子宮体がんの定義はステージI・II期とした。検定にはU-testを用いた。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会に承認を受けている(承認番号:4722)。

結 果

対象となった72例のBSO施行時年齢の中央値とBMI

の中央値は、それぞれ44.5(21-49)歳と23.1(15.5-42.2)であった。72例中、BMIが25以上の割合は47.2%(34/72)であった。

I. ERT施行率に関して

子宮体がんのうち、AEH・類内膜癌I・II期が80.6%(58/72)、類内膜癌III・IV期が13.9%(10/72)、子宮内膜間質肉腫・癌肉腫が5.6%(4/72)であった(図1)。今回、ERTを施行した20例はすべてAEHもしくは類内膜癌I・II期であった。全体のERT施行率は27.8%(20/72)であり、AEHもしくは類内膜癌I・II期に限ったERT施行率は34.5%(20/58)であった。

ERT禁忌にあたる静脈血栓塞栓症の既往は5例おり、ERTは未施行であった。ERT施行中に子宮体がんが再発した症例は認めなかった。

当院における子宮体がん術後のERT施行率の経時的な変化をみると、がん治療後ヘルスケア外来開設前(2018年12月時点)の2年間(BSO施行:2016~2017年)のERT施行率は8.3%(1/12)であったのに対し、外来開設後(2020年12月時点)の2年間(BSO施行:2018~2019年)のERT施行率は55.6%(10/18)と大幅に上昇していた。

手術時の年齢をERT施行群(20例)とERT未施行群(52例)で比較するとERT施行群が有意に低かった($p < 0.001$)。同様にBMIを比較するとERT施行群と未施行群で有意差はなかった(表1)。

II. 骨密度検査施行率に関して

2020年12月までの骨密度検査施行率は33.3%(24/72)であった。その中でも初回骨密度検査を2019年以降に施行した件数が21例と約9割であり、ヘルスケア外来開設後に増加傾向である。24例中、骨密度低下群は5例(骨粗鬆症2例、骨量減少3例)であった。身長・体重・BMIを骨密度正常群(19例)と低下例(5例)で比較した結

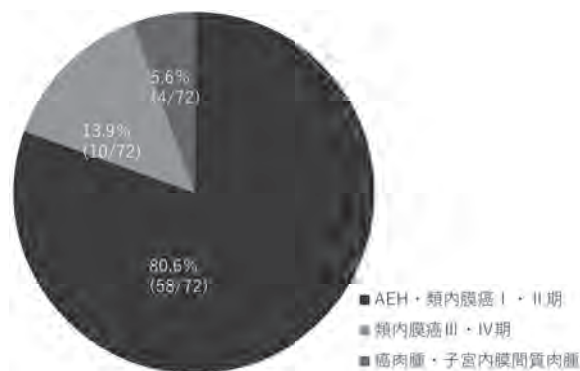


図1 子宮体がん：病理組織・進行期

表1 HRT 施行群とHRT 未施行群の比較

	ERT 施行群 n = 20	ERT 未施行群 n = 52	p-value
手術時年齢(歳)	37(21-48)	46(33-49)	<0.001
BMI	26.1(15.5-42.2)	24.5(17.1-41.3)	0.584
中央値(範囲)			
U-test			

表2 骨密度正常群と骨密度低下群の比較

	骨密度正常群 n=19	骨密度低下群 ^{*)} n=5	p-value
身長(cm)	159(150-166)	158(148-161)	0.297
体重(Kg)	70(44-106)	51(34-51)	<0.001
BMI	27.5(17.4-42.2)	19.7(15.5-20.4)	<0.001
中央値(範囲)			
U-test			

*) 骨密度低下群：骨粗鬆症+骨量低下

果、低下群で体重・BMIが有意に低かった($p < 0.001$) (表2)。骨密度低下群の治療は、ERT未施行の場合はERTを積極的に施行し、加えて活性型ビタミンD3製剤を開始していた。

考 察

I. 外科的閉経後の子宮体がんのERTについて

子宮体がんの術後ERTに関して、早期子宮体がんに対する術後ERTの施行によって再発率、死亡率の上昇を認めた報告はない⁶⁻⁸⁾。以上より2017年度版ホルモン補充療法ガイドラインでは、術後のERTは強く推奨されている⁹⁾。低異型度子宮内膜間質肉腫はERTにより再発率が上昇するため禁忌である¹⁰⁾。

海外の動向としては、北米の婦人科腫瘍学会と北米閉経学会によると早期子宮体がんに対して、国際婦人科腫瘍学会と欧州閉経学会によると早期かつグレードが低く、再発リスクの低い子宮体がんに対してのERTは可能としているが、ステージⅢ、Ⅳ期、肉腫における安全性は立証されておらず、ERT施行を推奨していない^{11) 12)}。

当院における子宮体がん全体のERT施行率は27.8% (20/72) で、早期子宮体がんのERT施行率は34.5% (20/58) であった。経時的なERT施行率の変化は8.3% (2018年12月時点) から55.6% (2020年12月時点) と2年間で大幅な上昇を認めている。2012年度版ホルモン補充療法ガイドライン¹³⁾においては「子宮内膜癌臨床進行期Ⅰ～Ⅱ期の治療後におけるERTによる再発率は低い」との記載にとどまっている。子宮体がんは以前より、主治医の中でエストロゲン依存性腫瘍との認識からERT施行によるがん再発

の危惧が根強くあり、ERT施行率はとても低い状況であった。さらに、47.2% (34/72) と肥満の割合も高く、ERT施行による静脈血栓塞栓症発症の懸念よりERTが施行しにくい状況であったと考える。2017年度版ホルモン補充療法ガイドラインが発刊され、当院においても2018年後半より腫瘍患者の主治医を対象とした外科的閉経後のヘルスケアの必要性の啓発を始め、2019年12月「がん治療後ヘルスケア外来」を開設し、女性医学を専門とする医師の介入により、ERT施行率が上昇したと考える。

具体的なERTの投与方法は、肝臓初回通過効果がなく脂質に悪影響を与えず、血栓リスクの低い経皮剤の17βエストラジオール製剤が第一選択に挙がり、子宮体がんにも多い肥満患者にも使用しやすい。これは、BMIにとらわれずERTを施行できていた理由としても挙がる。また、手術時年齢がERT施行群は未施行群と比較し有意に低かった理由は、担当医師が若年患者に対して特にERTを重要視しているからと考える。当院における子宮体がんは、ERT施行が比較的安全とされる早期子宮体がんが80.6% (58/77) と大部分を占め、再発率・死亡率ともに低い。以上の理由よりここ2年でERT施行率は大幅に上昇しており、今後さらに子宮体がんのERT施行率を延ばせる可能性があり、よりヘルスケアの向上が期待できると考える。

II. 外科的閉経後の骨密度に関して

骨密度に関して、ERTを施行しない外科的閉経患者の骨密度は1年で6.7%減少し、自然閉経の約3倍の減少にあたとされる³⁾。外科的閉経後の骨密度低下には十分に注意が必要である。

がん治療後の腫瘍外来においてはヘルスケア管理まで

行うことは困難であり、ヘルスケア外来開設前の骨密度検査はほとんど未施行の状況であった。ヘルスケア外来開設後、腫瘍の主治医より案内され、ヘルスケア外来を受診した患者には、骨密度検査を全例施行する。しかし、骨密度検査施行率は33.3%と高くはなく、ヘルスケア外来の受診率はまだ十分とは言えない状況であり、今後も外来の重要性の周知を図りたい。また、BMI低値は骨粗鬆症のリスク因子であり、今回の検討においても骨密度低下群は正常群と比較してBMIが有意に低かった。低BMI患者は特に骨密度を注意してフォローする必要がある。

2020年に公表された「癌治療関連骨減少症診療マニュアル」では、骨粗鬆症のリスクを高める悪性腫瘍治療後においては、通常の骨粗鬆症よりも骨折リスクが高く、早期に治療を開始することを勧告している¹⁴⁾。当院では外科的閉経患者の骨密度減少群には、ERTに活性型ビタミンD3製剤を追加処方している。しかし、その後も骨密度が上昇せずビスホスネート薬、デノスマブの使用を検討した場合、患者が若年である点から、副作用や長期使用の安全性に関しても十分に考慮し、慎重に薬剤選択を行う必要がある。特にデノスマブの使用に関して、最近の報告ではデノスマブ中止後、骨密度が減少するリスク因子として、若年やデノスマブの使用期間が長いことを挙げている^{15) 16)}。元々の最大骨量は個人差が大きく、骨密度の上昇だけでなく、ERT施行による骨吸収の抑制を評価した上で、骨吸収抑制薬(特にデノスマブ)の必要性を十分に検討する必要がある。がん治療後、骨密度低下群に対する早期診断・早期治療は、将来の骨折を予防でき、QOL向上につながる。

また、婦人科良性腫瘍のBSO施行者と婦人科悪性腫瘍のBSOと化学療法施行者の同年齢比較において、化学療法を施行した婦人科悪性腫瘍患者の骨粗鬆症発生率が高いことより、抗がん薬が骨密度に悪影響を与える可能性が示唆されている¹⁷⁾。さらに、化学療法では、制吐剤として使用される高用量のステロイド剤の使用が骨密度をさらに低下させる可能性がある。当院におけるTC(Paclitaxel-Carboplatin)療法6クールに使用されるステロイド量は骨量減少に関連するとされるステロイド量(プレドニゾロン450mg/3ヶ月以上投与、デキサメサゾン5.5mg/週以上)を超えている¹⁷⁾。今回、骨密度低下群5例中、化学療法(TC療法)施行例は1例であった。以上からは骨密度への悪影響は不明だが、抗がん薬やステロイド剤を施行している症例には骨粗鬆症のリスクを考慮し、骨密度測定をより重視する必要がある。

結 語

外科的閉経後のヘルスケアの観点からは、長期的な予後を考慮するとERT施行が大きな役割を果たす。ヘルス

ケア外来開始から腫瘍専門の主治医と女性医学専門の医師の連携がスムーズとなり、以前より早期にヘルスケアの観点から患者にインフォームドコンセントできるようになりつつある。今後もさらに術後のヘルスケアの重要性を発信することで確固たる外来にし、ヘルスケア外来の受診率向上に努めたい。長期的なヘルスケア管理が、最終的にがん治療後患者の健康増進に繋がると考える。

引用文献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会ホームページ [https://jsgo.or.jp/public/introduction.html]
- 2) Singh P, Oehler MK.: Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 65(3) : 190-7, 2010.
- 3) Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, et al.: Impact of surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric*. 14(4) : 445-52, 2011.
- 4) Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al.: Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 13(2) : 265-79, 2006.
- 5) Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 7(10) : 821-8, 2006.
- 6) Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al.: Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol*. 97(4) : 555-60, 2001.
- 7) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al.: Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer*. 16(2) : 805-8, 2006.
- 8) Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al.: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 24(4) : 587-92, 2006.
- 9) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会. ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版. 日本産科婦人科学会, 2017.
- 10) Chu MC, Mor G, Lim C, et al.: Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol*. 90(1) : 170-6, 2003.
- 11) Sinno AK, Pinkerton J, Febbraro T, et al.: Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol*. 157(2) : 303-6, 2020.
- 12) Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al.: European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 134: 56-61, 2020.
- 13) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会. ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版. 日本産科婦人科学会, 2012.
- 14) Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, et al.: Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women

- with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol*. 28: 100355, 2021.
- 15) Everts-Graber J, Reichenbach S, Gahl B, et al.: Risk factors for vertebral fractures and bone loss after denosumab discontinuation: A real-world observational study. *Bone*. 144: 115830, 2021.
 - 16) Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al.: Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020.
 - 17) Stavrika C, Maclaran K, Gabra H, et al.: A study to evaluate the cause of bone demineralization in gynecological cancer survivors. *Oncologist*. 18(4) : 423-9, 2013.

—原著論文—

子宮頸癌に対する子宮頸部摘出術後症例の不妊治療の成績

Outcome of infertility treatment in patients after trachelectomy for cervical cancer.

藤田 智之、吉岡 尚美、小川 尚子、蔵本 武志

Tomoyuki Fujita, Naomi Yoshioka, Shoko Ogawa, Takeshi Kuramoto

蔵本ウイメンズクリニック

Kuramoto Women's Clinic

抄録:

【目的】本邦では若年者の子宮頸癌患者数の増加と晩婚化に伴う出産年齢の高齢化により、妊孕性温存が必要とされる子宮頸癌患者は増加傾向にある。子宮頸部摘出術は子宮頸癌に対する妊孕性温存手術の一つである。子宮頸部摘出術後の妊娠については、妊娠を希望した約20%の症例で生殖補助医療 (Assisted reproductive technology, ART) を必要としたという報告もあるが、不妊治療に関する報告は少ない。今回、当院における子宮頸部摘出術後症例の不妊治療の成績について検討した。

【方法】子宮頸癌のため他院で子宮頸部摘出術を受け、2007年1月から2021年10月の期間に当院で不妊治療を行った17例を対象とし、不妊治療の内容、妊娠・生児獲得の有無、分娩週数を後方視的に検討した。

【結果】手術時年齢の中央値[範囲]は31[24-38]歳、術式は広汎子宮頸部摘出術7例、準広汎子宮頸部摘出術8例、単純子宮頸部摘出術2例であった。当院初診時年齢の中央値[範囲]は35[28-39]歳で、すべて未産婦であった。他院で不妊治療後に当院へ紹介となった症例は10例(59%)であった。17症例中、11例(65%)で妊娠が成立し、10例(59%)で生児を獲得した。分娩週数の中央値[範囲]は35[23-37]週であった。妊娠例は全例ARTであった。ARTを行った症例あたりの妊娠率は73% (11/15)であった。ART症例(n=15)において、初回採卵時年齢の中央値[範囲]は、妊娠例(n=11)で33[29-39]歳、非妊娠例(n=4)で38.5[36-39]歳であった(p=0.0210)。初回移植時の子宮内膜厚の中央値[範囲]は、妊娠例で9.8[3.7-13.1] mm、非妊娠例で7.4[6.1-14.3] mmであった(p=0.5565)。移植前に子宮口拡張を必要とした症例は4例で、移植時に静脈麻酔を必要とした症例は4例であった。

【結論】子宮頸部摘出術後症例であってもARTを行うことで、高い確率で生児を得られることが分かった。しかし、移植時に子宮口拡張や麻酔を必要とする症例もあり、通常の治療とは異なる対応も必要であった。また、妊娠例では採卵時の年齢が低かったことより、早めにARTを勧めることが重要と考えられた。

キーワード: 子宮頸癌、妊孕性温存、子宮頸部摘出術、不妊治療、生殖補助医療

緒言

本邦では若年者の子宮頸癌患者数の増加¹⁻²⁾と晩婚化³⁾に伴う出産年齢の高齢化⁴⁾により、妊孕性温存が必要とされる子宮頸癌患者は増加傾向にある。子宮頸部摘出術は子宮頸癌に対する妊孕性温存手術の一つであり⁵⁾、本邦においても子宮頸部摘出術に関する報告は増えている⁶⁻¹¹⁾。子宮頸部摘出術後症例の妊娠については、妊娠を希望した約20%の症例で生殖補助医療 (Assisted reproductive technology, ART) を必要としたという報告や¹²⁾、子宮内膜が薄い¹³⁾、子宮口狭窄による移植困難¹²⁾など、不妊治療においても問題となる場合があるが、不妊治療についての報告は少ない。今回、当院における子宮頸部摘出術後症例の不妊治療の成績について検討した。

方法

他院で子宮頸癌のため子宮頸部摘出術 (広汎子宮頸部摘出術、準広汎子宮頸部摘出術、単純子宮頸部摘出術) を受け、2007年1月から2021年10月の期間に当院で不妊治療を6ヶ月以上行った17症例を対象とした。診療録をもとに累積妊娠率、累積生児獲得率、及び妊娠・分娩転帰について後方視的に検討した。ARTを行った症例については、静脈麻酔下での子宮口拡張の有無、静脈麻酔下での移植の有無、初回妊娠までの移植の回数、移植あたりの妊娠率を評価した。またARTを行った症例を妊娠群と非妊娠群に分け、患者背景、治療結果を比較した。

当院の治療方針

年齢、過去の不妊治療歴、Anti-müllerian hormone

受付日: 2022年1月31日/受理日: 2022年6月13日

著者連絡先: 藤田 智之

蔵本ウイメンズクリニック: 〒812-0013 福岡県福岡市博多区博多駅東1丁目1-19

電話: 092-482-5558 E-mail: summer41.days39@gmail.com

(AMH)、及び患者の希望をもとに、一般不妊治療(人工授精法)を行うか、もしくはARTを行うか決めた。一般不妊治療を行う場合は3～5周期を目安とし、妊娠が成立しない場合はARTへ移行した。

各パラメータの定義

妊娠の定義は経腔超音波検査で子宮内腔に胎嚢を確認した症例とした。生児の定義は在胎週数22週以降に分娩となった症例とした。

統計学的解析

Mann-Whitney U検定、カイ二乗検定、Fisherの正確検定を行い、有意水準を0.05未満とした。解析ソフトはJMP pro15 を用いた。

倫理的側面

本研究は蔵本ウイメンズクリニックの倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号21004)。なお、子宮頸部摘出術後症例の妊娠では早産などの周産期合併症の頻度が高く¹⁴⁾、妊娠後は高次医療施設での妊娠管理が必要であること等、患者に十分なインフォームドコンセントを行った上で不妊治療を開始した。

結 果

患者背景を表1に示す。子宮頸癌に対する手術時年齢の中央値[範囲]は31[24-38]歳、術式は腹式広汎子宮頸部摘出術6例、腹式準広汎子宮頸部摘出術8例、腹式単純子宮頸部摘出術2例、ロボット支援下広汎子宮頸部

表1 患者背景

項目		
手術時年齢★	31	(24-38)
結婚年齢★	30	(26-39)
当院初診時年齢★	35	(28-39)
Body mass index (kg/m ²)★	20	(18-27)
軽妊回数, n(%)		
0	11	(65)
1	5	(29)
2	1	(6)
経産回数, n(%)		
0	17	(100)
子宮頸癌の臨床進行期分類(日産婦 2011、FIGO2008), n(%)		
IA1	2	(12)
IB1	14	(82)
不明	1	(6)
組織型, n(%)		
扁平上皮癌	5	(29)
腺癌	6	(35)
腺扁平上皮癌	1	(6)
不明	5	(29)
術式, n(%)		
-腹式広汎子宮頸部摘出術*	6	(35)
-腹式準広汎子宮頸部摘出術	8	(47)
-腹式単純子宮頸部摘出術	2	(12)
-ロボット支援下広汎子宮頸部摘出術	1	(6)
術後補助療法, n(%)		
-化学療法	2	(12)
-放射線治療	0	0
術後合併症, n(%)		
-骨髄内腫瘍	1	(6)
-腸閉塞	1	(6)
-尿管瘻	1	(6)
不妊期間(月)★	24	(0-94)
不妊治療歴あり, n(%)	10	(59)
AMH(ng/ml)★	2.4	(0.5-8.3)
当院で最初に行った治療, n(%)		
-ART	13	(76)
-IUI	4	(24)

★ 中央値(最小値-最大値) *妊娠中に子宮頸癌の診断となり手術を行った1例を含む

AMH, anti-müllerian hormone ART, assisted reproductive technology

IUI, intrauterine insemination

摘出術1例であった。腹式広汎子宮頸部摘出術を行った症例のうち、1例は自然妊娠後に子宮頸癌の診断となり、妊娠中期に腹式広汎子宮頸部摘出術を受けたが、妊娠18週で流産となっていた。準広汎子宮頸部摘出術を行った症例のうち、1例は当院で不妊治療中(採卵後)に子宮頸癌と診断され、他院で手術を受けた後に当院で不妊治療を再開した。当院受診時年齢の中央値[範囲]は35[28-39]歳、すべて未産婦で、妊娠歴がある症例は6例であった。他院でARTを含む不妊治療後に当院へ紹介となった症例は10例(59%)であった。当院で最初に行った不妊治療の内訳は、ART13例(76%)、人工授精法4例(24%)であった。人工授精法は4症例に対し1～3周期行ったが妊娠例はなかった。

17症例中11例(65%)で妊娠が成立し、10例(59%)で生児を獲得した。妊娠例は全例ARTであった。手術から初回妊娠までの期間(月)の中央値[範囲]は、34[9-117]ヶ月であった。妊娠した11症例において、のべ16回の妊娠が成立した。22週以降に分娩となったのは75%(12/16)、初期流産は25%(4/16)であった。

子宮頸部摘出術後にARTを行った症例は計15例で、ARTを行った症例あたりの妊娠率は73%(11/15)であった。ARTを行った15例のうち、移植前に子宮口拡張を必要とした症例は27%(4/15)で、移植時に疼痛を訴え静脈麻酔を必要とした症例は27%(4/15)であった。症例毎の初回妊娠、もしくは治療終了時までの移植の結果を表2に示す。初回妊娠(n=11)までに要した移植回数の中央値[範囲]は3[1-7]回であった。妊娠した症例(n=11)のうち、移植時の子宮内膜厚の中央値が7mm未満であった症例は3例であった。その3例において妊娠までに要した移植

回数の中央値[範囲]は3[2-7]回であった。移植あたりの妊娠率(年齢の中央値[範囲];37[29-41])は22%(16/72)、単一良好胚盤胞(Gardner分類;BB以上)あたりの妊娠率(年齢の中央値[範囲];36.5[29-41])は25%(6/24)であった。

生児を得た治療周期の症例毎の移植結果、及び分娩転帰を表3に示す。分娩週数の中央値[範囲]は35[23-37]週であり、妊娠37週未満が75%(9/12)、37週以降が25%(3/12)であった。

ARTを行った症例を、妊娠群(P群, n = 11)、非妊娠群(non-P群, n = 4)にわけ、患者背景、及び治療結果を比較した(表4)。初回採卵時年齢の中央値はP群で低かったが(P群vs non-P群; 33[29-39] vs 38.5[36-39], p=0.0210)、子宮頸癌に対する術式、術後合併症の有無、術後治療の有無、及び年齢以外の患者背景に有意差はなかった。初回採卵時の調節卵巣刺激法や総ゴナドトロピン投与量は変わりなかった。AMH、及び調節卵巣刺激開始時のAntral follicle count、及び採卵数はP群で多い傾向にあったが有意差はなかった。成熟卵率は両群間で差はなかったが(P群vs non-P群; 78%[99/129] vs 80%[28/35], p=0.6828)、受精率はnon-P群で低かった(P群vs non-P群; 76%[75/99] vs 39%[11/28], p=0.0003)。凍結胚数はP群で多い傾向にあったが有意差はなかった(p=0.0703)。採卵時の子宮内膜厚(mm)、及び初回移植時の子宮内膜厚(mm)はP群で厚い傾向にあったが有意差はなかった(p=0.5565)。

表2 初回妊娠もしくは治療終了までの移植回数と症例毎の年齢及び子宮内膜厚

症例番号	移植回数*	年齢†	EMT (mm)‡	妊娠	転帰
1	3	29 (29-29)	8.3 (7.3-9.8)	+	分娩
2	2	31 (31-31)	11.6 (10.0-13.1)	+	分娩
3	2	31 (31-31)	8.3 (8.2-8.4)	+	分娩
4	1	32 (32-32)	8.7 (8.7-8.7)	+	分娩
5	5	33 (33-34)	9.2 (9.0-12.3)	+	分娩
6	1	33 (33-33)	12.7 (12.7-12.7)	+	分娩
7	4	35 (36-38)	11.2 (7.4-11.9)	+	分娩
8	2	36 (36-36)	3.6 (3.5-3.7)	+	分娩
9	3	38 (37-39)	5.9 (5.0-7.2)	+	初期流産
10	7	38 (37-40)	9.6 (8.5-11.8)	+	分娩
11	7	40 (39-42)	6.2 (5.7-6.8)	+	初期流産
12	2	38 (38-38)	7.3 (7.1-7.4)	-	-
13	1	39 (39-39)	7.6 (7.6-7.6)	-	-
14	12	39 (37-42)	7.2 (6.7-8.3)	-	-
15	2	40 (39-40)	11.9 (9.4-14.3)	-	-

*移植回数：妊娠例は初回妊娠までに要した移植回数、非妊娠例は当院で行った移植の総回数。

†年齢：移植した胚の採卵時年齢の中央値(最小値-最大値)

‡EMT：黄体ホルモン開始時の子宮内膜厚の中央値(最小値-最大値) EMT, endometrial thickness

考 察

Systematic review で子宮頸部摘出術後症例の累積妊娠率は55%であったと報告されている¹²⁾。我々の施設での累積妊娠率は65%であり、過去の文献と比べ変わりはない。ART 症例の比較では、妊娠症例で初回採卵時の年齢が低い結果であった。年齢は妊娠率に関わる重要な因子であり¹⁵⁾、子宮頸部摘出術後症例の不妊治療でも、年齢が妊娠率に影響すると考えられた。また、非妊娠症例で受精率が低い結果であったが、顕微授精後に受精障害を来す症例は通常の診療においても存在する¹⁶⁾。その原因は卵子活性化に問題があることが多く¹⁶⁾、子宮頸部摘出術との関連性は低いと考える。

子宮頸部摘出術後の妊娠症例では、約20%の症例でARTを必要としていたとSystematic reviewで報告されている¹²⁾。妊娠症例のうちARTを必要とした症例の割合は術式毎に異なり、腔式手術12.9%(78/606)、腹式手術45.4%(104/229)、鏡視下手術19.8%(16/81)であった¹²⁾。我々の施設で治療を行った症例の多くが腹式手術後であり、妊娠例はすべてARTであった。

子宮頸部摘出術後に不妊となる主な原因は、術後の子宮口狭窄や頸管粘液減少に代表される頸管因子である¹⁴⁾。術後の子宮口狭窄の頻度は10.5%とSystematic reviewで報告されている¹⁷⁾。今回の検討で子宮口狭窄のため静脈麻酔下で頸管拡張を必要とした症例は27%(4/15)であった。また、腔内操作時の疼痛の訴えが強く、移植時に静

脈麻酔を必要とした症例もあった。子宮頸部摘出術後に性交時痛が増強した報告もあり¹⁸⁾、子宮頸部摘出術後症例では腔内操作時に疼痛を強く訴える場合もある。

子宮頸部摘出術後妊娠症例の周産期合併症について、早産率は38%とSystematic reviewで報告されている¹⁴⁾。今回の検討でも高い確率で早産となっていた。また、子宮頸部摘出術後に子宮動脈が閉塞することが報告されており¹⁹⁾、妊娠中は子宮動脈血流低下による妊娠高血圧症候群や胎児発育不全の発症が懸念される²⁰⁾。しかし、子宮頸部摘出術後妊娠症例でそれらの合併症が増加した報告はない²¹⁾。今回の検討でも妊娠中に妊娠高血圧症候群や胎児発育不全を指摘された症例はなかった。また、分娩後異常出血(Postpartum hemorrhage, PPH)を合併した症例もあったが、ARTがPPHのリスク因子であること²²⁾や、癒着胎盤(Placenta accreta spectrum, PAS)を合併したことが影響している可能性もあり得る。移植時の子宮内膜非薄化とPASが関係しているという報告もあり²³⁾、PASを合併した2症例はいずれも移植時の内膜が7mm未満であった。

アッシャーマン症候群を含めた子宮内膜非薄化が子宮頸部摘出術後症例に起こることが報告されている¹³⁾。原因は、術後の子宮動脈血流低下に関連するものと推察されている¹³⁾。一般的な体外受精を行った集団の中で、移植時の子宮内膜厚が7mm以下の症例は、2.4%であったという報告がある²⁴⁾。今回の検討では、初回移植時の子宮内膜が7mm未満の症例が20%(3/15)であった。子宮内

表3 分娩まで至った症例の移植周期の治療内容と分娩転帰

症例 番号	移植法	子宮内膜 調整法	移植胚の胚齢 及び Grade	採卵時 年齢	移植時 年齢	EMT* (mm)	移植 回数†	分娩 週数	出生 体重	Appar Score‡	分娩 方法	分娩時 出血量	胎盤・ 臍帯異常	その他 (術後合併症など)
1	凍結	HR	胚盤胞(4BB)	29	30	8.2	3	31 週 4 日	1734g	不明	CS	不明	不明	
1	凍結	HR	胚盤胞(4CB)	33	33	10.6	5	36 週 0 日	2684g	8/8	CS	不明	なし	
2	凍結	HR	4cell (Grade2)	31	33	10.1	2	23 週 5 日	706g	2/5	CS	不明	前置胎盤	前期破水 術後感染/子宮摘出
3	凍結	HR	胚盤胞(4BA)	31	31	8.4	2	35 週 2 日	2632g	不明	CS	1700g	なし	
4	凍結	HR	胚盤胞(1AB)	32	33	8.7	1	37 週 5 日	2064g	不明	CS	不明	不明	
5	凍結	HR	8cell (Grade2)	34	34	12.3	5	33 週 5 日	1800g	8/9	CS	1350g	なし	陣痛が発来し緊急 CS
5	凍結	HR	8cell (Grade1)	36	36	11.5	3	37 週 2 日	2360g	9/9	CS	不明	なし	
6	新鮮	-	胚盤胞(4BC)	34	34	10.6	1	28 週 0 日	1030g	不明	CS	不明	不明	
7	凍結	HR	4cell (Grade1) 4cell (Grade3)	35	36	11.6	4	37 週 2 日	2680g	8/9	CS	2622g	臍帯卵膜付着	
8	凍結	N	4cell (Grade2)	36	36	3.5	2	36 週 1 日	2538g	8/9	CS	3440g	癒着胎盤	陣痛が発来し緊急 CS
9	凍結	N	8cell (Grade1)	39	39	5.7	8	32 週 6 日	2512g	7/8	CS	2070g	癒着胎盤	前期破水 術後イレウス
10	凍結	N	胚盤胞(4BB)	40	40	10.4	6	36 週 1 日	2445g	8/9	CS	1150g	なし	

HR, hormone replacement cycle N, natural ovulatory cycle EMT, endometrial thickness CS, cesarean section 凍結, 凍結融解胚移植 新鮮, 新鮮胚移植

*黄体ホルモン投与開始時の子宮内膜厚 †分娩に至るまで必要とした移植回数。症例1、5は第1子、第2子をそれぞれ獲得まで必要とした移植回数 ‡数値は1分値/5分値

表4 ART 症例における 妊娠群 (P 群)と非妊娠群 (non-P 群)の比較

項目	P 群 (n = 11)	non-P 群 (n = 4)	p value
手術年齢*	31 (27-37)	32.5 (30-38)	0.3236
結婚年齢*	29 (26-39)	33.5 (29-39)	0.1865
初回採卵時年齢*	33 (29-39)	38.5 (36-39)	0.0210
子宮頸癌に対する術式, n(%)			0.5846
-腹式広汎子宮頸部摘出術	4 (44)	2 (50)	
-腹式準広汎子宮頸部摘出術	4 (44)	1 (25)	
-腹式単純子宮頸部摘出術	1 (11)	1 (25)	
術後化学療法あり, n(%)	2 (22)	0 (0)	1.0000
術後合併症あり, n(%)	1 (11)	2 (40)	0.1538
経妊回数*	0 (0-1)	0 (0-0)	0.1296
経産回数*	0 (0-0)	0 (0-0)	1.0000
不妊治療歴あり, n(%)	6 (55)	4 (100)	0.2308
不妊期間(月)*	24 (0-66)	54 (7-94)	0.2379
Body mass index (kg/m ²)*	20 (18-27)	21 (19-27)	0.9480
調節卵巣刺激法, n(%)			0.3150
-GnRH アンタゴニスト法	9 (82)	3 (75)	
-PPOS 法	2 (18)	0 (0)	
-ショート法	0 (0)	1 (25)	
AMH(ng/ml)*	2.8 (0.8-8.3)	1.0 (1.0-4.3)	0.6206
Antral follicle count*	5 (2-17)	3 (1-7)	0.0522
hCG 投与日の E ₂ (pg/ml)*	2381 (1710-5965)	1062 (997-3066)	0.0430
hCG 投与日の EMT(mm) *	9.7 (5.0-17.4)	6.1 (5.3-14.3)	0.3275
総ゴナドトロピン投与量*	2550 (1200-3525)	2738 (1500-4650)	0.5135
採卵数*	10 (1-29)	5.5 (1-15)	0.2641
成熟卵率(採卵総数)	78% (n=129)	80% (n=35)	0.6828
媒精方法, n(%)			1.0000
conventional IVF	0 (0)	0 (0)	
ICSI	9 (82)	4 (100)	
IVF/ICSI 併用法	2 (18)	0 (0)	
受精率(成熟卵総数)	76% (n=75)	39% (n=11)	0.0003
凍結胚数*	2 (0-7)	0.5 (0-2)	0.0703
前核期胚*	0 (0-4)	0 (0-1)	0.5811
分割期胚*	1 (0-1)	0 (0-1)	0.2278
胚盤胞*	1 (0-5)	0 (0-0)	0.0295
新鮮胚移植, n(%)	1 (9)	1 (25)	0.4762
初回胚移植時の EMT(mm)*	9.8 (3.7-13.1)	7.4 (6.1-14.3)	0.5565

* 中央値 (最小値-最大値)

GnRH, gonadotropin releasing hormone PPOS, progestin-primed ovarian stimulation

AMH, anti-müllerian hormone hCG, human chorionic gonadotropin

EMT, endometrial thickness IVF, in-vitro fertilization

ICSI, intracytoplasmic sperm injection

膜非薄化症例では着床率が低下すると報告されている²⁵⁾。子宮頸部摘出術後症例のARTにおいては、良好胚を得られたとしても、妊娠及び生児を得るために複数回の移植を必要とする場合があるかもしれない。

子宮頸部摘出術後症例の初期流産に対する処置を行う場合、残存する子宮頸部への損傷や、縫縮糸の温存など、流産処置の際にも慎重な対応が求められる²⁶⁾。流産リスクを下げるため、Preimplantation genetic testing for aneuploidy(PGT-A)も選択肢として考慮され得る。今回の検討では、PGT-A症例はなかったが、妊娠後の流産率軽減のためには選択肢の一つとなるかもしれない。

子宮頸部摘出後に子宮頸癌が再発する確率は3.2%と報告されている¹²⁾。手術から6年後の再発例も報告がある

ことから²⁷⁾、長期的な経過観察も必要である。当院で不妊治療を開始した後の腫瘍学的評価は手術実施施設へ依頼し、手術実施施設と連携をとりながら不妊治療を行っている。現在のところ、不妊治療中に子宮頸癌が再発した症例の経験はないが、不妊治療を行っている症例が“がん患者”であることを念頭に診療を行う必要がある。

結 論

子宮頸部摘出術後症例であってもARTを行うことで、高い確率で生児を得られた。しかし、移植時に子宮口拡張や麻酔を必要とする症例もあり、通常の治療とは異なる対応も必要であった。妊娠例では採卵時の年齢が低かつ

たことより、一般不妊治療で妊娠が成立しない症例では、早めにARTを勧めることが重要と思われた。

引用文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a140, (2022.1.12)
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん罹患モニタリング集計[Monitoring of Cancer Incidence in Japan, MCIJ]) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14, (2022.1.12)
- 3) 厚生労働省. 平成28年度人口動態統計特殊報告「婚姻に関する統計」の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/konin16/index.html> (2022.1.12)
- 4) 厚生労働省. 人口動態統計特殊報告. 令和3年度 出生に関する統計の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/syusyo07/index.html> (2022.1.12)
- 5) Floyd JL, Campbell S, Rauh-Hain JA, et al. Fertility preservation in women with early-stage gynecologic cancer: optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(3) : 345-51.
- 6) Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(1) : 83-6.
- 7) Ishioka S, Endo T, Baba T, et al. Successful delivery after transabdominal cerclage of uterine cervix for cervical incompetence after radical trachelectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(8) : 1295-9.
- 8) Tamauchi S, Kajiyama H, Sakata J, et al. Oncologic and obstetric outcomes of early stage cervical cancer with abdominal radical trachelectomy: Single-institution experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(12) : 1796-801.
- 9) Kasuga Y, Nishio H, Miyakoshi K, et al. Pregnancy Outcomes After Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26(1) : 163-8.
- 10) Okugawa K, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22(2) : 340-6.
- 11) Shinkai S, Ishioka S, Mariya T, et al. Pregnancies after vaginal radical trachelectomy (RT) in patients with early invasive uterine cervical cancer: results from a single institute. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1) : 248.
- 12) Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, et al. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril*. 2020; 113(4) : 685-703.
- 13) Egashira K, Hiasa K, Yokota N, et al. Infertility after abdominal trachelectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(11) : 1358-64.
- 14) Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016; 106(5) : 1195-211.
- 15) Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009; 30(5) : 465-93.
- 16) Yanagida K, Fujikura Y, Katayose H. The present status of artificial oocyte activation in assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol*. 2008; 7(3) : 133-42.
- 17) Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2015; 51(13) : 1751-9.
- 18) Yahata H, Sonoda K, Okugawa K, et al. Survey of the desire to have children and engage in sexual activity after trachelectomy among young Japanese women with early-stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(11) : 2255-9.
- 19) Tang J, Li J, Wang S, et al. On what scale does it benefit the patients if uterine arteries were preserved during ART?. *Gynecol Oncol*. 2014; 134(1) : 154-9.
- 20) Cnossen JS, Morris RK, Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178(6) : 701-11.
- 21) Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka M, et al. Management of pregnancy after radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2021; 162(1) : 220-5.
- 22) Nyfløt LT, Sandven I, Oldereid NB, et al. Assisted reproductive technology and severe postpartum haemorrhage: a case-control study. *BJOG*. 2017; 124(8) : 1198-205.
- 23) Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accrete. *Fertil Steril*. 2015; 103(5) : 1176-84.
- 24) Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(4) : 530-41.
- 25) Robert FC. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011; 96(3) : 519-21.
- 26) Lavie O, Peer G, Sagi S, et al. The management of an early-missed abortion after radical trachelectomy--a case report and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(4) : 1688-90.
- 27) Plante M, Gregoire J, Renaud MC, et al. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2) : 290-7.

—原著論文—

院内がん登録システムを用いた 妊孕性温存情報提供の実態調査

Researching fertility-preservation information provision using
The Jikei University Hospital cancer registration system

稲川 早苗¹⁾、楠原 淳子²⁾、牧野 さくら¹⁾、岸 裕司²⁾

Sanae Inagawa¹⁾, Atsuko Kusuhashi²⁾, Sakura Makino¹⁾, Hiroshi Kishi²⁾

1) 東京慈恵会医科大学附属病院

1) The Jikei University Hospital

2) 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

2) The Jikei University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology

抄録:

【目的】

東京慈恵会医科大学附属病院の院内がん登録患者の中で、妊孕性低下のリスクがある治療を受けた生殖年齢患者の患者背景や妊孕性温存に関する情報提供の有無を把握し、今後の適切な情報提供体制を検討する。

【方法】

2018年に院内がん登録システムに登録された成人(男性:20-60歳,女性:20-45歳)がん患者490名の診療記録(医師記録・看護記録・看護プロフィール・入退院支援パス・病状説明用紙・手術説明用紙・化学療法や放射線療法同意書、生活のしやすさに関する質問票)から、がん治療内容や妊孕性に関する説明の有無について調査した。

【結果】

院内がん登録システムに登録された成人がん患者490名(男性367名、女性123名)中、妊孕性低下のリスクがある治療(性腺に係る手術、化学療法、放射線療法、長期ホルモン療法)を受けた患者は、男性116名(32%)、女性70名(57%)であった。そのうち妊孕性低下のリスクについて説明された患者は、男性17名(15%)、女性28名(40%)であり、実際に妊孕性温存治療を実施した患者は男性15名(88%)、女性1名(4%)であった。

一方、妊孕性低下のリスクを説明されていない患者は男性99名(85%)、女性42名(60%)であった。20代30代の患者にはおよそ50%で妊孕性温存の情報提供がされていたが、40代50代ではおよそ12%と著しく低下した。その要因は妊孕性への影響が低い治療であることや予後不良であること、また婦人科手術のように避けられない治療であることなどが考えられた。

【考察】

妊孕性低下のリスクについては、治療前の情報提供が推奨される。またそれは医療者側の判断や価値観で決めるのではなく、患者の要望に合わせ、適切な時期に正しい情報を提供することが最善と考える。今回の調査で妊孕性低下のリスクについて説明されていない患者が76%であったことは解決すべき問題点である。

キーワード: がん・生殖医療、妊孕性温存、情報提供、がん登録システム

緒 言

近年、予防医学の発展と国民のがん予防知識や健康診断をはじめとする予防行動の増加により、がんは早期発見、早期治療を目指せるようになってきた。早期発見、早期治療を行うこと、およびがん治療技術の進歩もあり5年生存率は延び、がんサバイバーが増加している¹⁾。がんサバイバーの中でも20代から40代という若年患者は、学業や就

職、結婚や育児などライフイベントの多い世代である。そのためがん治療とライフキャリアとの両立が問題点となりうるが、そのひとつに妊孕性の問題がある。

2015年の国連サミットで採択されたSustainable Development Goals(持続可能な開発目標)では、「3.すべての人に健康と福祉を」の中の7番に「2030年までに、家族計画、情報・教育および性と生殖に関する健康の国家戦略・計画への組み入れを含む、性と生殖に関する保健

受付日: 2022年3月20日/受理日: 2022年9月20日

著者連絡先: 稲川 早苗

東京慈恵会医科大学附属病院: 〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18

電話: 03-3433-1111 E-mail: inagawasanae@jikei.ac.jp

サービスをすべての人々が利用できるようにする²⁾という具体的な目標が設定されており、個々人の置かれている状況に関わらず、性や生殖に関する健康を維持するための保健サービスが受けられるよう整えることが求められている。これをがん・生殖医療の分野で考えると、すべての人に妊孕性に関する情報を適切に提供し、患者自身の希望に応じて、妊孕性温存治療やカウンセリングを受けられる環境を調整することが必要であると考えられる。

このことからがん・生殖医療の現場において、その選択肢について適切な時期に正しく情報を提供することは非常に重要なことである³⁻⁴⁾と言える。しかしそれを実現するためには、がん・生殖医療を提供する生殖領域とがん治療を提供する腫瘍領域の診療科間の連携、時には施設間の連携を行う必要があり、診療科の多い大学病院では、重要な課題の一つである。

そこで当院では、その課題解決のために2014年にがん・生殖カウンセリング外来を開設、2016年には腫瘍センター運営委員会内にJFP(Jikei fertility preservation)小委員会を設置した。JFPでは院内スタッフ及び患者への啓発活動のほか、2019年には円滑な院内連携を目的に、がん・生殖カウンセリング外来に依頼する際の手順を記した院内コンサルテーションフローを作成した。フローには依頼時の手順に加え、妊孕性温存治療にかかる費用や時間、対象など最低限の情報を記載し、必要時がん治療側の医療者から情報提供できるよう作成をした。また、2020年には化学療法同意書の改訂を行い、性腺機能への影響について説明項目を加えた。これらの対策により、妊孕性温存治療に関する情報提供が機を逃さず実施できるようシステム構築を行うべく努力している。また患者の生活過程を整える役割のある看護職への啓発活動にも力を入れており、看護職対象の講座を年数回実施、加えて2021年度からは新型コロナウイルス感染拡大により集合研修が困難となったためe-Learningを開始し、まずはスタッフへの周知を目標に継続して活動を行っている。

本研究は、当院の活動中盤にあたる2018年に院内のがん

ん治療を実施する若年がん患者の全体像から妊孕性温存情報提供の実態を把握し、今後の妊孕性温存に関する情報提供体制の改善を目的とした。

対象と方法

1. 対象

2018年1月から12月に東京慈恵会医科大学附属病院の院内がん登録システムに登録されたがん患者490名を対象とした。疾患部位は、悪性リンパ腫、白血病(急性、慢性、骨髄性、リンパ性を含む)、多発性骨髄腫、子宮頸部、子宮体部、卵巣、精巣、前立腺、乳腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、小腸、大腸、脳、咽頭、喉頭、舌、口腔、甲状腺、骨軟部の23部位とした。対象年齢は、男性20歳から60歳、女性20歳から45歳とし、「妊孕性低下のリスクあり」の定義を性腺に係る手術、化学療法、放射線療法、長期ホルモン療法とした。対象となる患者数は男性367名、女性123名の計490名であった。

2. 方法

診療記録内の医師記録、看護記録、看護プロフィール(既往歴や家族構成が書かれたプロフィール)、入退院支援パス(入院前に看護師が面談した際の記録)、病状説明用紙、手術同意書、化学療法同意書、放射線療法同意書、生活のしやすさに関する質問票の9つの記録物から、対象患者の性別、年齢、疾患、妊孕性低下のリスクに関する説明、妊孕性温存治療に関する情報提供有無、そして情報提供後の妊孕性温存治療実施状況について調査した。

結 果

男性の疾患部位別内訳は、多い順に大腸、前立腺、悪性リンパ腫、胃、直腸、咽頭、食道、甲状腺、精巣、白血病、脳・中枢神経系、肝、膵臓、小腸、舌、喉頭、口腔、胆嚢、多発性骨髄腫、乳房であった(図1)。年齢分布は、21-30歳が15名(4%)、31-40歳が25名(7%)、

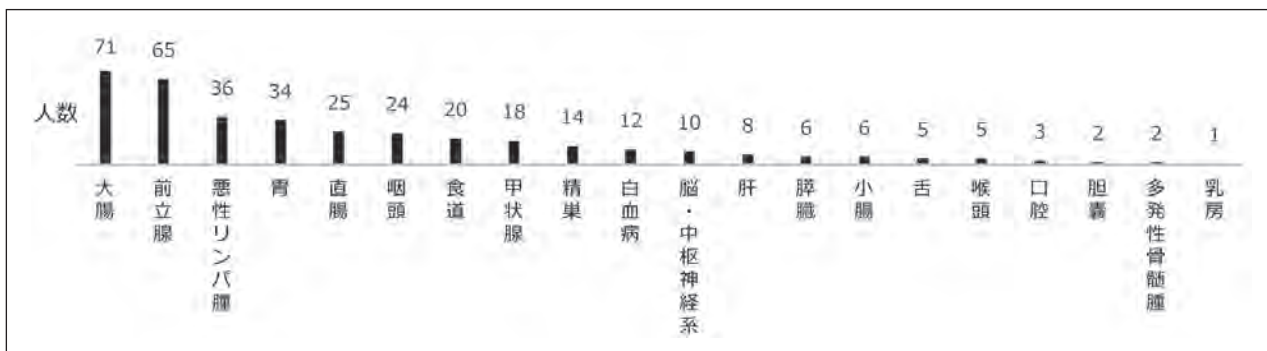


図1 男性対象患者(367名)疾患部位別

男性の対象患者367名を疾患部位別に多い順で示した。大腸が最多の71名で全体の19%、次いで前立腺が65名で全体の18%であった。

41-50歳が101名(27%)、51-60歳が226名(62%)であった(図2-(a))。続いて男性367名中、妊孕性低下のリスクがある治療を実施した患者は全体の32%になる116名であった。

妊孕性低下のリスクがある治療を実施した男性患者について述べる。疾患部位別内訳は、多い順に悪性リンパ腫、前立腺、咽頭、白血病、精巣、大腸、食道、直腸、胃、脳・中枢神経系、肝、膵臓、口腔、喉頭、多発性骨髄腫、胆嚢であった(図3)。年齢分布は、21-30歳が9名(8%)、31-40歳が12名(10%)、41-50歳が31名(27%)、51-60歳が64名(55%)であった(図2-(b))。妊孕性低下のリスクに関する説明は、全体の15%になる17名に実施されていた(図4-(a))。その疾患部位別内訳は、多い順に精巣、悪性リンパ腫、白血病、前立腺であった。年齢分布は、21-30歳が7名(41%)、31-40歳が6名(35%)、41-50歳が2名(12%)、51-60歳が2名(12%)であった(図2-(c))。妊孕性低下のリスクに関する説明後は、全体の82%にな

る14名は精子凍結を実施、2名は精子凍結の希望なく、1名は精子凍結を希望し射精を試みたが、無精子症のため凍結に至らなかった。

妊孕性低下のリスクについて説明を受けていなかった男性患者99名の疾患部位別内訳は、多い順に前立腺、悪性リンパ腫、咽頭、大腸、白血病、食道、直腸、胃、脳・中枢神経系、肝臓、膵臓、口腔、喉頭、多発性骨髄腫、胆嚢、精巣であった(図3)。その年齢分布は、21-30歳が2名(2%)、31-40歳が6名(6%)、41-50歳が29名(29%)、51-60歳は62名(63%) (図2-(d))であった。

男性における妊孕性低下のリスクに関する説明実施状況は、21-30歳の患者には78%、31-40歳の患者には50%で実施されている一方、41-50歳では6%、51-60歳では3%のみの説明実施状況と、年齢によって説明実施に差が見られた。(図5)

続いて女性の対象者123名の疾患部位別内訳は、乳

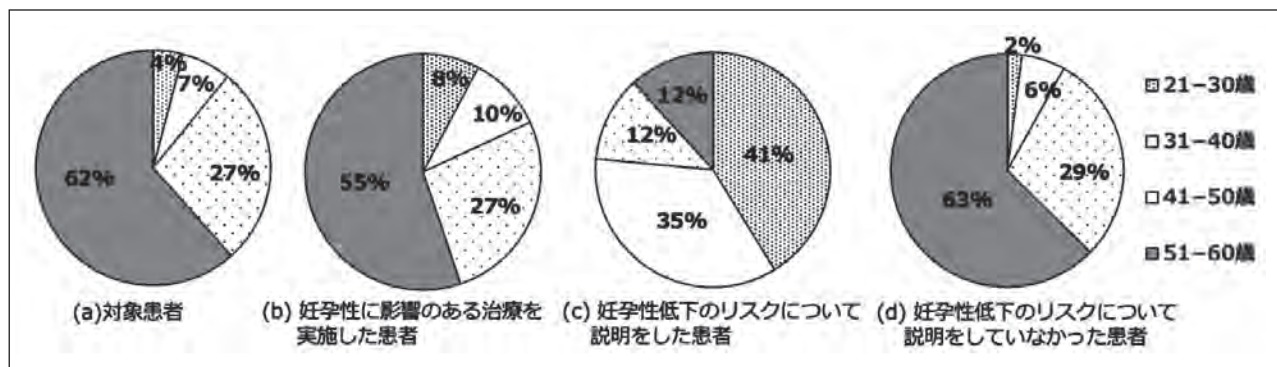


図2 男性患者の年齢分布 (a)対象患者数 (b)妊孕性に影響のある治療を実施した患者数 (c)妊孕性低下のリスクに関する説明をした患者数 (d)妊孕性低下のリスクに関する説明をしていなかった患者数

男性患者における妊孕性低下のリスクがある治療実施状況とその説明に関して、年齢分布で表した。対象患者の62%が51歳から60歳であった。21歳から30歳、31歳から40歳の患者は合わせて40名で、そのうち妊孕性低下のリスクがある治療を実施した患者は21名(53%)、そのうち妊孕性低下のリスクについて説明をしていなかった患者は8名(38%)であった。また41歳から50歳では妊孕性低下のリスクのある治療を実施した患者31名に対し29名(94%)でそのリスクについて説明をしていなかった。51歳から60歳の患者64名に対しては、62名(97%)で妊孕性低下のリスクについて説明がされていない。

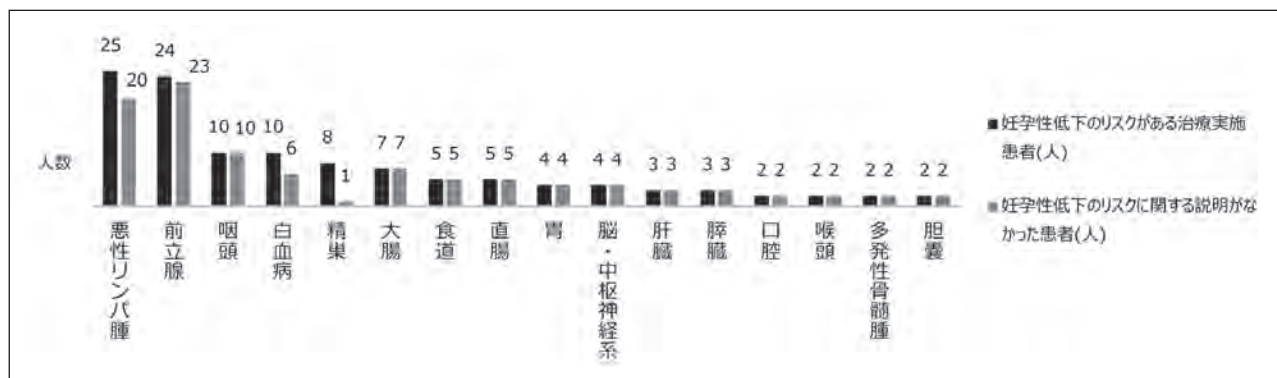


図3 妊孕性低下のリスクがある治療を実施した男性患者数と妊孕性低下のリスクに関する説明がなかった男性患者数
妊孕性低下のリスクに対する説明実施状況を疾患部位別に表した。対象患者の多い悪性リンパ腫の説明実施状況は4%と説明実施率が低い状況であった。一方で精巣の説明実施率は88%であり、疾患部位による説明実施状況に差が見られた。

房、子宮頸部、子宮体部、甲状腺、卵巣、悪性リンパ腫、大腸、白血病、胃、舌、食道、脳・中枢神経系、咽頭、膵臓であった(図6)。女性の年齢分布は、21-30歳が18名(15%)、31-40歳が42名(34%)、41-45歳が63名(51%)であった(図7-(a))。女性123名中、妊孕性低下のリスクがある治療を実施した女性患者は、全体の57%になる70名であった。

妊孕性低下のリスクがある治療を実施した女性患者について述べる。疾患部位別内訳は、多い順に子宮頸部、乳房、子宮体部、卵巣、白血病、悪性リンパ腫、食道、大腸、胃、膵臓であった(図8)。その年齢分布は、21-30歳が12名(17%)、31-40歳が24名(34%)、41-45歳が34名(49%)であった(図7-(b))。妊孕性低下のリスクに関する説明は、全体の40%になる28名で実施がされていた(図4-(b))。その疾患別内訳は、多い順に子宮頸部、子宮体部、卵巣、悪性リンパ腫、乳房、大腸であった。年齢分布は21-30歳が7名(25%)、31-40歳が11名(39%)、41-45歳が10名(36%)であった(図7-(c))。妊孕性低下のリスクに関す

る説明後は妊孕性温存の希望なしが8名、婦人科疾患手術症例の子宮卵巣温存が6名、妊孕性温存の情報提供のみが5名、妊孕性温存の適応なしが4名、転院あるいはセカンドオピニオン受診が4名、受精卵凍結の実施が1名であった。

妊孕性低下のリスクについて説明を受けていなかった女性患者42名の疾患別内訳は、多い順に子宮頸部、乳房、子宮体部、白血病、卵巣、食道、胃、膵臓、大腸であった(図8)。その年齢分布は21-30歳が5名(12%)、31-40歳が13名(31%)、41-45歳が24名(57%)であった(図7-(d))。

女性における妊孕性低下のリスクに関する説明実施状況は、21-30歳の患者には58%、31-40歳の患者には46%、41-45歳では29%の説明実施状況であり、男性同様年齢によって情報提供に差が見られた。(図9)

考 察

院内がん登録システムに登録された490名のうち36%に

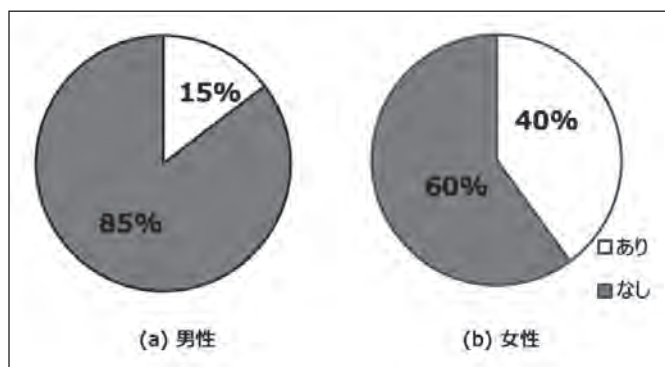


図4 妊孕性低下のリスクに関する説明の有無 (a)男性 (b)女性
男女の全年齢全疾患の妊孕性に関する説明の有無をまとめた。男性では全体の15%の患者には妊孕性低下のリスクについて説明がされていたが、85%にはその説明がされていなかった。女性では全体の40%には妊孕性低下のリスクについて説明がされていたが、60%にはそのリスクに関する説明がされていなかった。

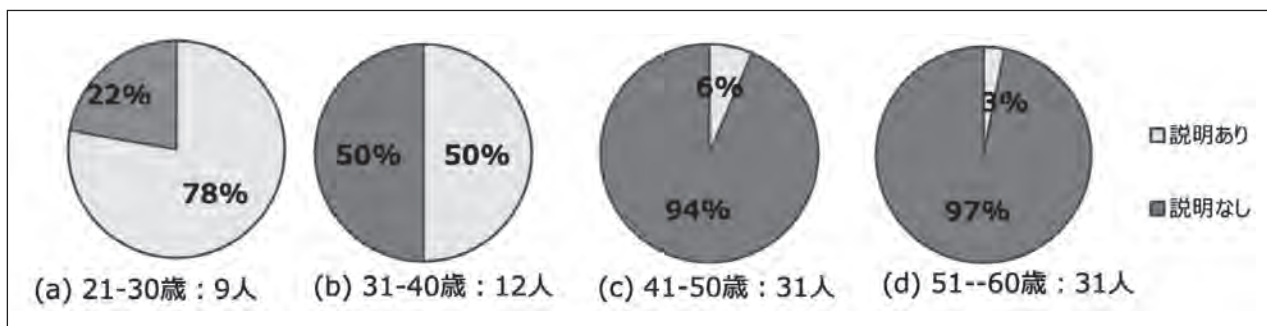


図5 男性年齢別の妊孕性低下リスクに関する説明実施状況 (a)21-30歳 (b)31-40歳 (c)41-50歳 (d)51-60歳
男性における妊孕性低下のリスクに関する説明実施状況を年齢別に表した。21-30歳の患者には78%、31-40歳の患者には50%で実施されている一方、41-50歳では6%、51歳-60歳では3%のみの説明実施状況と、年齢によって説明実施状況に差が見られた。

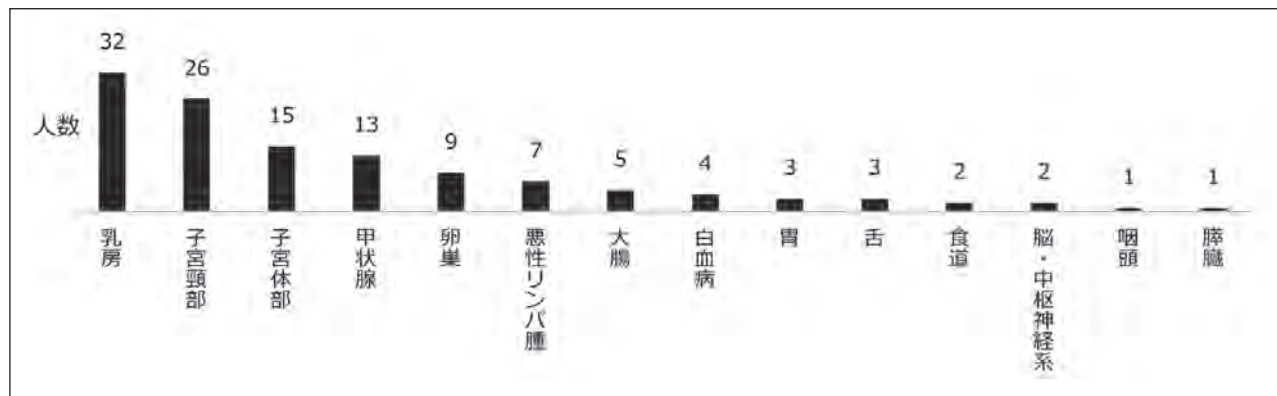


図6 女性対象患者（123名）疾患部位別

女性の対象患者 123 名を疾患部位別に多い順で示した。乳房が 32 名と最多で全体の 26%、次いで子宮頸部が 26 名で全体の 21%、子宮体部が 15 名で全体の 12%であった。

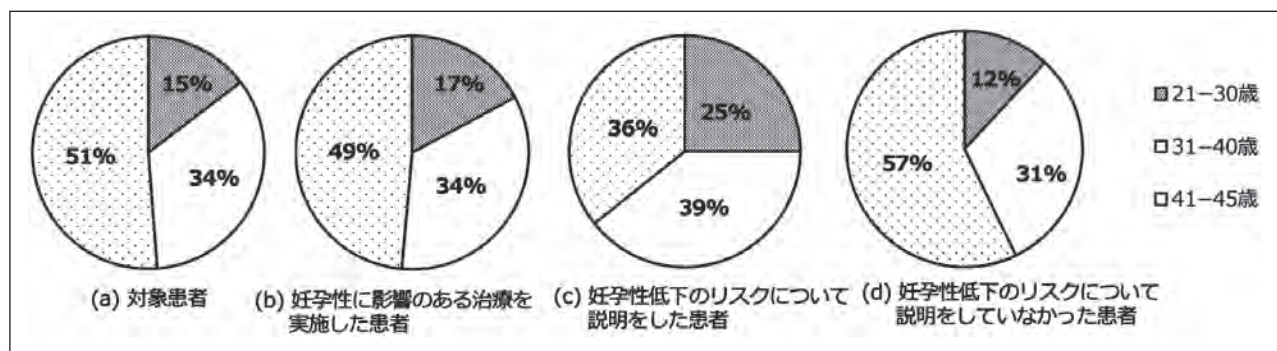


図7 女性患者の年齢分布 (a)対象患者数 (b)妊孕性に影響のある治療を実施した患者数 (c)妊孕性低下のリスクに関する説明をした患者数 (d)妊孕性低下のリスクに関する説明がなかった患者数

女性対象患者における妊孕性低下のリスクがある治療実施状況とその説明に関して、年齢分布で表した。妊孕性に影響のある治療を実施した 21 歳から 30 歳までの 12 名のうち 7 名にはその影響について説明されていたが、5 名（42%）には説明がされていなかった。また 31 歳から 40 歳では 24 名中 11 名には説明がされ、13 名（54%）には説明がされていなかった。41 歳から 45 歳では 34 名中 10 名には説明がされ、24 名（71%）には説明がされていなかった。

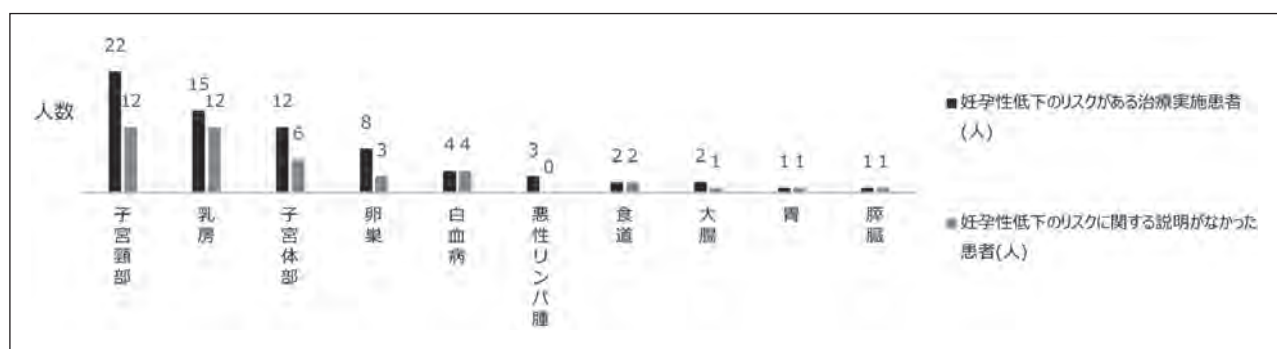


図8 妊孕性低下のリスクがある治療を実施した女性患者数と妊孕性低下のリスクに関する説明がなかった女性患者数

女性患者における妊孕性低下のリスクに対する説明実施状況を疾患部位別に表した。悪性リンパ腫は全例で妊孕性低下のリスクについて説明がされていたが、白血病では全例で説明がされていなかった。また対象患者数の多い乳房では 80% の患者にそのリスクについての説明がされていなかった。このように、疾患によって説明の実施有無に差が見られた。

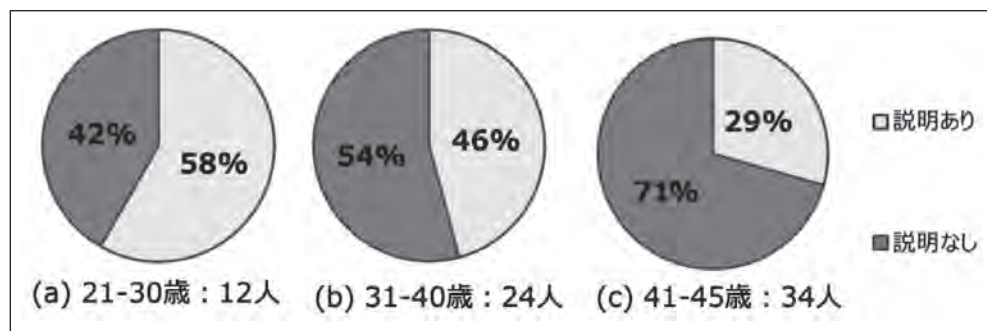


図9 女性年齢別の妊孕性低下リスクに関する説明実施状況(a)21-30歳(b)31-40歳(c)41-45歳
女性における妊孕性低下のリスクに関する説明実施状況を年齢別に表した。21-30歳の患者には58%、31-40歳の患者には46%で実施されている一方、41-45歳では29%の説明実施状況であり、男性同様年齢によって情報提供に差が見られた。

あたる186名が妊孕性低下のリスクがある治療を受けており、治療前の妊孕性温存に関する情報提供が必要であると考えられる。しかし現状、情報提供がされている患者は186名中45名(24%)であった。情報提供がされなかった要因としては、がん治療開始を待てない病勢であったことや、妊孕性への影響が少ない単独放射線療法であったこと、また予後不良でありがん治療開始わずかで死亡しているなど妊孕性温存の適応外であることが挙げられる。加えて、婦人科系ががんの手術のように、妊孕性低下のリスクは高くとも延命のためには避けられない治療も情報提供をしない要因のひとつとして挙げられ、そもそも妊孕性温存治療の施行が不可能である症例の存在が考えられた。

また、20代や30代といったAYA世代のがん患者に対する情報提供実施率が54%である反面、40代や50代の患者への情報提供実施率は12%と、男女とも年齢により情報提供実施率の差が認められた。これは医療者側が患者の年齢で情報提供の有無を判断していることが予測される⁵⁾。個々のカルテを閲覧すると40代50代のがん患者の場合パートナーも同世代で、生殖年齢を超えているため現実的な夫婦の挙児が困難と考えられるケースや、すでに成人期の実子がいるケースなど妊孕性温存の対象とならないケースも散見された。一方で、50代の男性が精子凍結を実施し、30代のパートナーがその凍結精子を用いた体外受精で妊娠出産したケースも見受けられた。つまり、妊孕性温存に関する患者の要望は、年齢で判断できるものではなく個々の生活背景によって変わるものと考えられる。そのため今後は生殖年齢に該当する男女に対し、妊孕性に関する情報提供の希望をスクリーニングしていくことが必要であると考えられる。医療者側が年齢や治療内容で妊孕性温存に関する情報提供の実施有無を判断するのではなく、患者の要望を把握し、それに合わせて情報提供をすることが求められていると考える。

本来、がん治療による妊孕性低下のリスクは治療によ

る副作用であるため、適応の有無や患者の要望に関わらず情報提供されることが推奨される⁶⁾。しかし前述した通り、病勢を考え妊孕性温存の適応がないと判断されるケースや患者の要望がないケースなど、がん治療を行う診療科で完結される場合もあると考える。そのためがん登録患者全例が生殖科へのコンサルテーションが必須であるとはいえないが、がん治療前に情報提供されるべき患者が情報提供されないままに見過ごされることがないように、医療スタッフや患者に対してがん・生殖医療に関する啓発を広く行うことが必要であると考えられる。当院では2020年より化学療法の同意書に性腺機能への影響について説明項目を加えた。現在のところ同意書変更を起因とするがん・生殖カウンセリング外来コンサルテーション数の変化は認められていないが、今後も患者の要望のスクリーニング方法について検討を続けること、そしてそれに合わせて適切に介入することが重要な課題であると考えられる。

現代社会では、さまざまな価値観が存在し、婚姻関係や家族計画も多様化している。そのため妊孕性に関する価値観や重要度は個人によって変わると推測される。医療者は、患者の年齢や実子数などで妊孕性に関する情報提供有無を判断するのではなく、患者自身が望むライフプランや価値観を知ることが重要であり、それに合わせて適切な時期に正しい情報提供を行うことが求められていると考える。

謝 辞

本研究のご指導をいただいた日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会委員長小泉智恵先生はじめ委員の皆様、また協力してくださったJFP(Jikei Fertility Preservation)の皆様、院内がん登録室の皆様にご心より感謝致します。

引用文献

- 1) がん統計年次推移のまとめ. 国立研究開発法人国立がん研究センター, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html, (2022.3.15) .
- 2) SDG グローバル指標 (SDG Indicators) . 外務省. <https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oda/sdgs/statistics/goal3.html>, (2022.3.15)
- 3) Harada Miyuki , Yutaka Osuga: Fertility preservation for female cancer patients. Int J Clin Oncol. 2019 Jan;24(1):28-33.
- 4) Harada Miyuki , Fuminori Kimura , Yasushi Takai et al : Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 1. Int J Clin Oncol. 2022 Feb;27(2):265-280.
- 5) Yoko Miyoshi , Tohru Yorifuji , Chikako Shimizu et al : A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(2):55-62.
- 6) 一般社団法人日本がん治療学会：総論：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：10-17,2017.

—原著論文—

乳がん女性の妊孕性温存・胚移植、出産・母乳育児への 共有意思決定支援

Shared Decision-making for fertility preservation/embryo transfer, childbirth/
breastfeeding for women with breast cancer

小松原 千暁¹⁾、上澤 悦子²⁾、藤島 由美子³⁾、渋谷 和代⁴⁾、北島 惇子⁵⁾

Chiaki Komatsubara¹⁾, Etsuko Kamisawa²⁾, Yumiko Fujishima³⁾, Kazuyo Shibuya⁴⁾, Junko Kitajima⁵⁾

1) IVF 大阪クリニック

1) IVF Osaka Clinic

2) 京都橘大学

2) Kyoto Tachibana University

3) 越田クリニック

3) Koshida Clinic

4) 神戸大学医学部附属国際がん医療・研究センター

4) Kobe University International Clinical Cancer Research Center

5) YuRiCa 訪問看護ステーション

5) YuRiCa Home-visit Nursing Service

抄録:

本研究は、乳がんの診断を受けた女性が、がん治療前に妊孕性温存し、治療終了(一時休薬)後に胚移植、妊娠、出産、母乳育児までの様々な経験での意思決定を後方視的半構造化面接で明らかにし、必要な支援を考察することを目的とした。調査時期は2020年8月から約1年間。対象者は、出産から2年以内の40歳代女性6名であり、3名がルミナルBタイプ、2名がルミナルAタイプ、1名がトリプルネガティブであった。全員ががん治療前の妊孕性温存を医療者の情報提供を受けて実施し、採卵数は1～11個と個人差があるが1～2回で採卵でき、未婚者1名は卵子凍結、既婚者5名は胚凍結を選択した。凍結胚(卵)の存在は、がん治療をやり遂げようとする意識に繋がっていた。ルミナルタイプの移植前の内分泌療法期間は主治医の許可のもと約2年間とガイドラインより短期間で治療中断し、胚移植を決めていた。それは出産年齢を考慮した結果であったが、休薬中の再発不安は、子ども(胎児)の存在を意識した妊娠時期に最も強く、出産後早々に内分泌療法を再開した。乳がん女性が子どもの親になるには、多職種の専門性を生かし、妊孕性温存時、内分泌療法期間と胚移植、妊娠期のフォローアップ、母乳栄養と治療再開、治療と共存する育児期での共有意思決定支援を必要としていた。

キーワード: 乳がん、妊孕性温存、胚移植、共有意思決定支援

I. 緒言

乳がん治療での一般的な化学療法は、卵巣予備能力の低下を引き起こし、閉経が予測される確率は30～70%と報告されており¹⁾、さらに長期間にわたる内分泌療法は加齢による妊孕性低下が予想されている。内分泌療法中は胎児の影響を考慮して妊娠不可能期間であり、乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン(2021)²⁾ではタモキシフェン5年投与後にタモキシフェン5年追加投

与を推奨する5～10年間の治療が推奨されている。しかしそれは、治療期間が長ければ再発リスクは低下するものの、加齢による出生率低下のジレンマが生じる状況である。最近の海外研究では、乳がん治療後の妊娠・出産は、再発リスクに応じた適切な治療が終了していれば、エストロゲン受容体陽性タイプの場合でも、乳がんの再発には影響しないという報告^{3) 4)}が多い一方で、内分泌療法を中断した場合の再発事例を症例集積研究で報告している⁵⁾。そのため、現在、挙児希望のあるホルモン受容体陽性乳が

受付日: 2022年10月25日/受理日: 2022年12月14日

著者連絡先: 小松原 千暁

IVF 大阪クリニック: 〒577-0012 大阪府東大阪市長田東1丁目1-14

電話: 06-4308-8824 内線211 E-mail: komatsubara@ivfosaka.com

んのAYA世代患者が内分泌療法を18～30か月で一時的に中断して妊娠を試みる安全性に関する国際臨床試験としてのPOSITIVE(JBCRG-23)試験がわが国でも結果が待たれている⁶⁾。また、乳がん既往の女性の妊娠・分娩経過は良好であるとの報告⁷⁾もあるが、乳がんでの化学療法既往歴があり、診断から2年以内の分娩では、早産・低出生体重児、週数相当より小さい児 (small for gestational age: SGA) 児が増えるとの報告⁸⁾もあり、秋谷は、さらに妊娠・分娩管理や妊娠期や授乳期の乳がん再発にも注意する必要があると述べている⁹⁾。また、がん治療前の妊孕性温存への意思決定支援に関する論文¹⁰⁻¹²⁾、小泉は心理社会的ケアに関する論文12件¹³⁾から、がん領域・生殖領域の医療者すべてが患者に適切な時期に正確な情報提供を行い、多職種連携により医療情報と心理支援の提供の必要性を報告している。しかし、生殖年齢が高齢となった乳がん女性のがん治療中断と胚移植時期、妊娠・出産に至る意思決定プロセスと各期の支援に関する研究はほとんど認められない。

本研究では、乳がん女性の妊孕性温存、がん治療一時休薬後の胚移植、妊娠・出産、母乳育児と治療再開について様々な意思決定したプロセスを後方視的半構造化面接による質的記述研究で明らかにし、支援方法を考察することを目的とした。

Ⅱ. 研究方法

対象者：乳がん治療前に妊孕性温存し、休薬中に妊娠・出産を経験した女性

研究期間：2020年8月から2021年9月末日

リクルート方法：A、Bの2施設にて乳がん治療前の妊孕性温存療法後に、胚移植にて出産した女性のうち、妊孕性温存から出産・子育てまでのプロセスを話すことが可能な方を口頭で募集した。

データ収集方法と分析方法：乳がんと診断後に妊孕性温存を意思決定し、その後のがん治療、治療終了後の胚移植、妊娠、出産、育児までの過程を同一研究者による2～3回の半構造化面接を行い、ICレコーダー記録を逐語録とした。一事例ごとの逐語録から、直面した出来事、行動や選択、その時の気持ちや影響要因を示す語りを内容ごとにコード化し、時系列に整理し、本領域専門家によるスーパーバイズを受け、信頼性を確保した。

倫理的配慮：研究施設の看護職者が、対象者候補者に本研究の目的、方法、参加の自由、途中辞退の権利、個人情報保護の保護、データの保管等について文書と口頭で説明し書面での同意を得た。個人情報は研究代表者のみが対応表で管理した。研究代表者の所属施設倫理委員会の承認で実施した(承認番号2020-12)。

Ⅲ. 結果

1. 対象者の背景と経過(表1参照)

対象者は関西在住の40歳代の第1子(1～3歳)を子育て中の乳がん既往(治療中)女性6名。乳がん診断時の平均年齢は38.0歳(35～43歳)、結婚から平均3.8年(1～7年)であり、1名は一般不妊治療歴があったがART(Assisted Reproductive Technology)受療中の女性はいなかった。出産平均年齢は41.2歳(39～45歳)、インタビュー時の女性の平均年齢は43.2歳(41～47歳)、夫の平均年齢は42.3歳(33～49歳)、子どもの平均年齢は1.5歳であった。乳がんのサブタイプ別では、3名(A氏・B氏・C氏)はルミナルBタイプ、2名(D氏・E氏)はルミナルAタイプ、1名(F氏)はトリプルネガティブタイプであった。がん治療前の妊孕性温存は1～2回実施され、採卵数は1～11個と個人差があったが、全員が採卵できていた。採卵時に未婚であったB氏は2個の未受精卵子を凍結し、その他の5名は胚凍結を実施していた。乳がん手術別では、3名(A・C・E氏)は乳房温存術および患側乳房の部分切除術、3名(B・D・F氏)が患側乳房全摘術を受けていた。ルミナルBタイプの3名(A・B・C氏)は、当初の治療予定期間は放射線療法と5年～10年の内分泌療法が予定されていたが、放射線療法および化学療法+2年～2年8か月の内分泌療法後に休薬許可が出て、約3か月休薬後に胚移植(B氏は提供卵子での胚移植)を意思決定し、がん診断から2年から4年後に挙児を得て、出産後に内分泌療法を再開した。一方、ルミナルAタイプのD氏は、内分泌療法が予定されていたが、患側乳房全摘手術後の化学療法のみ実施し、1年後に3回の胚移植を実施し、E氏は2年間の内分泌療法後に休薬の許可が出て、約3か月休薬後に胚移植を意思決定し、2名ともがん診断から3～5年後に挙児を得て、出産後に内分泌療法を開始していた。

トリプルネガティブタイプのF氏は、患側乳房全摘手術のみ実施し、組織検査結果から化学療法の必要性の有無に関する情報などを、3名の医師のセカンドオピニオンを受け、がん診断から2年目に胚移植を意思決定した。移植1回目で妊娠し、診断から3年後に挙児を得ていた。

胚凍結の5名の女性は、1～3回目の移植で妊娠、出産に至り、正期産での週数相当体重児(appropriate for gestational age: 以下AGA)を出産していたが、卵子凍結のB氏は、自身の凍結卵子での妊娠は成立せず、提供卵子での妊娠を選択し、妊娠、出産に至り、正期産でのAGA児を出産していた。内分泌療法期間を短縮したことで再発を懸念したルミナルタイプの4名は、出産後早々に内分泌療法の再開や実施を決め、母乳育児期間も短縮していた。

表1 乳がん診断と妊孕性温存、がん治療後の胚移植経過期間と妊娠・出産、母乳育児等の経過

	インタビュー時の 対象者の属性・背景	がん診断時期・ がん種・治療予定	妊孕性温存 採卵数、凍結数	がん治療 治療期間と方法	がん診断から凍結融 解胚移植回数、 凍結胚更新状況	がん診断から 出産期間・母乳育児
A氏	妻:40歳代前半 夫:30歳代後半 子ども:2歳	X年、30代後半。 結婚5年目 乳がんルミナルB 放射線療法+ホルモン 療法10年予定	X+0年、採卵2回 凍結胚7個凍結	X+1年、乳房温存手 術+放射線治療+2年 間のホルモン療法	X+4年、胚盤胞胚移植 1回目で妊娠 凍結胚6個更新中	X+4年、出産 正常産 適正体重児 初乳のみとしホルモン 療法再開した
B氏	妻:40歳代半ば 夫:40歳代前半 子ども:1歳	X年、30代後半。 未婚 乳がんルミナルB 化学療法+放射線療法+ ホルモン療法5年予定	X+0年、採卵1回 凍結胚2個	X+0年、患側乳房全 摘手術、化学療法、 放射線療法+2年8か 月のホルモン療法	更年期様症状あり X+3年、結婚 卵子融解、顕微授精す るも判定陰性で凍結胚 なくなった。乳房もなく、 「空っぽになった自身」 から提供卵子の提案に より、胚移植へ進み妊 娠	X+4年、出産 正常産 適正体重児 母乳は放射線治療の影響で分泌なし 出産直後よりホルモン 療法再開した
C氏	妻:40歳代後半 夫:40歳代後半 子ども:1歳	X年、40歳代前半、 結婚1年目 乳がんルミナルB 化学療法+ホルモン療法 5年予定	X+0年、採卵1回 凍結胚11個	X+0年、患側乳房の 部分切除+2年間のホル モン療法+放射線 療法	月経がなくても、避妊が 必要だったことが悲し く、閉経しないかが心配 だった。 X+2年、胚移植1回目で 妊娠。年齢を考えて凍 結胚10個の更新せず	X+2年、重症悪阻 出産 正常産 適正体重児 母乳は産後2か月まで、 患側乳房からは全く分 泌せず卒乳後、ホルモ ン療法再開した
D氏	妻:40歳代前半 夫:30歳代前半 不妊治療歴あり 子ども:1歳	X年、30歳代後半、 結婚7年目 乳がんルミナルA 化学療法+ホルモン療法 予定	X+0年、採卵2回 凍結胚7個	X+0年、患側乳房全 摘手術、化学療法	X+1年、胚移植3回目で 妊娠 凍結胚なし	X+3年、出産 正常産 適正体重児 1歳過ぎまで母乳継続 卒乳後にホルモン療法 予定
E氏	妻:40歳代前半 夫:40歳代半ば 不妊検査のみ 子ども:1歳 母親が十数年前に がん治療し健在	X年、30歳代半ば、 結婚5年目 胸のしこり生検には擬陽 性、病理結果で乳がん ルミナルA	X+0年、採卵1回 凍結胚1個	X+0年、患側乳頭乳 輪温存皮下乳腺切除 術+リンパ節郭清 X+2年、2年間のホル モン療法	X+4年、胚移植1回目で 妊娠 凍結胚なし	X+5年、出産 正常産 適正体重児 母乳は1か月で卒乳し、 ホルモン療法を再開し た
F氏	妻:40歳代前半 夫:40歳代半ば 子ども:3歳 母親が乳がん再発し 転移あるが健在	X年、30代後半、 結婚1年目 乳がんトリプルネガティブ	X+0年、採卵2回 凍結胚6個	X+0年、患側乳房全 摘+再建術	X+2年、胚移植1回目で 妊娠 年齢を考えて凍結胚 5個の更新せず	X+3年、出産 正常産 適正体重児 再建乳房のため、助産 師がひそひそやりとり 気疲れて1カ月で卒乳

2. 妊孕性温存、がん治療後の胚移植、出産までのプロセスと意思決定

対象者の思いを「」、意思決定内容を【】として表示する。

1) 妊孕性温存までの思いと意思決定

妊孕性温存するか否かの意思決定において、母親が乳がん既往の2名は、「うちの家系は必ず元気な子どもが生まれると背中を押してくれた(E)」、一方、「母親の心配が負担で相談できなかった(F)」と語った。

がん主治医や生殖医療医、各領域の看護師からの妊孕性温存の情報提供が積極的にあった。妊孕性温存は、「エストロゲンが上がることでのがん進行の不安があった(A)」「卵子凍結は妊娠の確率が低くても卵子を残すことに意味

があった(B)」「将来の妊娠率の高い方法だけを考えて(C)」「受精卵凍結は最後の頼みの綱であった(D)」と不安の中でも希望を持つことができていた。【少しの望みであっても妊孕性温存する】、【夫とともに決めた(A・C・D・E)】、【夫やパートナーを巻き込みたくなく一人で決めた(B・F)】と家族・パートナーとの関係性の葛藤のなかで意思決定していた。

2) がん治療中の凍結胚(卵子)への思い

がん治療中の胚への思いは、「胚が待っているから頑張ろう、胚を絶対使えるように再発はできないと胚が心の支えで前向きになれた(A)」「卵子をいつか迎えに行くと考えて頑張られた(B)」「凍結胚1個があるって毎日、毎日、思い出してお守りとがん治療を頑張る意欲になった(E)」と

【凍結胚(卵子)の存在は心の支えであり前向きにがん治療に進んだ】、その一方、「服薬中は妊娠できないことが辛く凍結胚は意識しないようにした(C)」も語られた。

3) がん治療(一時休薬)と胚移植時の思いと意思決定

がん治療中は、「5年間妊娠できないことで、妊娠できる元の身体に戻るのか閉経しないか、心配だった(C)」乳房もなく前向きになれず、更年期様症状もあり常にかん患者の意識のなかにいた(B)。

胚移植への意思決定は、「ガイドラインに沿って2年間投薬後の妊娠許可が出たが、がん治療を中断することの不安が強かった(A)」主治医から治療開始前に中断を2年後か3年後にするか自分で決めるよう委ねられた。毎日毎日、生存率は3年の方が高いけれど、出産年齢を考えたら、1年でも早い方がいいから悩んで悩んで2年になるギリギリに決めた。ただ、だれも正解が分からないので、2年でいこうって決めた(E)」から【悩み続けてようやく納得して胚移植を決断した】であったが、同時にがん治療を中断することに対する強い不安を語った。

移植前の対処は、「ネット情報は不安、とにかく医師からの情報以外は信じないでいた(A)」妊孕性温存し5年～10年間ホルモン治療後の情報ばかりで、凍結胚から40歳超えて出産した人の事例は少なかった。がんになったからこそ妊活を進めることができ幸運であった。お酒を控え日頃の健康に注意した(C)」から【不安なことはすべて医師に確認した】【より健康に注意した】と慎重な行動と健康行動が高まったことを語った。

特に、B氏は、2個の凍結融解卵子と夫の精子使用の顕微授精後、胚移植するも妊娠成立せず、その時の思いを、「この先はがん治療しかない空っぽになった自分」と語り、生殖医からの養子縁組と提供卵子の提案に【自分自身の子宮で胎児を育て、出産する選択は卵子提供しかない」と決心した】【友人の医療者に胚移植時期を相談した】とがん治療後妊娠への意思決定には、個人の価値観や行動意思の基で医療者の多様な支援が支えていた。

4) 妊娠・出産・育児中の思いと意思決定

「妊娠後にかん再発の不安が強くなった(A)」妊娠はすごく嬉しかったが、高齢なのでいつもなにかを心配していた(C)」障害のある子は育てられないと出生前診断を受けたが、結果が出るまで地獄のようだがんの時よりきつかった(F)」もし再発しても出産すればがん治療に専念できる(B)」から【妊娠後は一層、再発や子どもへの不安が強く検診に行った】。

「子育てで夫も両親も元気になった。子どもは人生において大事(C)」子育て3か月迄ががんのことを忘れるくらい大変だった(E)」と出産の感動と育児の大変さを語ったが、【子どものため再発させないよう産後早々にホルモン療法を

再開した】と再発への予防行動をとっていた。

5) 母乳育児と胚凍結更新の思いと意思決定

「母乳は放射線治療後の影響で分泌せず、残念だった(B)」母乳を1か月だけ頑張ることができ少しほっとした(E)」2カ月で母乳は卒乳した(C)」出産直後、副乳にしこりができ、すごく恐怖で不安になった(E)」など【ホルモン療法の再開のため母乳は早々に断念した】と母乳栄養への心残りは述べつつ、がん治療を優先していた。

胚凍結更新時は、「胚盤胞6個更新した(A)」年齢を考えると凍結胚(5～10個)の更新しない(C・F)」凍結胚はない(D・F)」から【年齢を考えると凍結胚更新の有無を決めた】と年齢要素からの選択も認められた。

IV. 考察

1. 妊孕性温存への意思決定支援

奈良(2020)¹⁴⁾は、がん診断時にかん治療と妊孕性喪失の可能性を同時期に伝えられることによる精神的混乱や、妊孕性温存をしたとしても必ず子どもが授かる保証もなく、時間的制限のあるなかで意思決定しなければならない葛藤や家族・パートナーとの関係性に関する葛藤に対して心理社会的サポートの重要性をあげている。本研究対象者6名中5名は、乳がん診断時の年齢は30歳代後半で育児希望はあったものの積極的な不妊治療も開始しておらず、妊孕性温存の知識もなかったが、がん主治医や看護師からの妊孕性温存の情報提供が積極的にあったことで早々に妊孕性温存の意思決定ができていた。一方、F氏はがん主治医からは積極的に妊孕性温存を勧められなかったものの、かかりつけ医の婦人科医師からの情報提供により妊孕性温存を決断していた。これらは、2016年から関西地区の不妊症看護認定看護師や乳がん看護認定看護師、がん看護専門看護師らが中心となり、がん専門医や生殖医療医も巻き込んだ「がん治療と妊孕性温存の勉強会」を年複数回定期的に開催し、がん領域と生殖領域の医師、看護師、助産師が顔見知りの関係を構築できていたことが早期の支援に繋がったと考える。また、特にホルモン受容体陽性乳がんでは、採卵における調整卵巣刺激に伴うエストロゲンの一過性上昇の影響の情報¹⁵⁾等での不安があったと思われるが、採卵数¹⁶⁾妊娠率¹⁷⁾生児獲得率¹⁸⁾の丁寧な情報提供により「少しでも望みがあるなら実施する」と意思決定につながっていた。さらに、乳がん女性にとって、乳がん既往者の実母の元気な姿や実母からの励ましが、パートナーに相談できなくても妊孕性温存への多大な支援になることも、本調査から明らかになった。

2. がん治療中における凍結胚(卵子)の存在意義

日本産科婦人科学会ARTデータブック(2020)¹⁹⁾年齢別

での凍結胚数と将来の妊娠率は明らかにされており、【凍結胚(卵子)の存在は心の支えであり前向きにがん治療に進んだ】と、凍結胚数やその存在が将来の子ども出産の希望につながり、がん治療を頑張る意欲になっていた。

しかし、Noyes Nら(2009)²⁰⁾の報告でも、凍結胚1個の妊娠率は30～35%、凍結卵子1個の妊娠率4.5～12%よりもかなり高率の妊娠が期待される中、2個の未授精卵子凍結を意思決定したB氏はパートナーを巻き込みたくない理由からであったが、年齢と凍結卵子数から考えると、より妊娠率の高い選択(方法)もあったと思われる。様々な家族観も絡み、意思決定の様相は複雑であり、短期間での支援の難しさを考えさせられた。

一方、本対象者らは、妊孕性温存時に30歳代後半であったものの採卵数や凍結胚数も比較的多く、移植からの妊娠・出産もスムーズだった要因は、不妊症患者ではなかった要因も大きいことが考えられた。

3. がん治療期間を短縮しての胚移植の意思決定とがん再発の不安への支援

エストロゲン受容体陽性タイプは、術後の再発率低下目的で、5～10年の内分泌治療期間が必要であるとされているが、乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン2021年度版^{前掲示2)}では、術後内分泌療法使用期間に伴う妊孕性低下と二次的な子宮内膜がんのリスクも検討すべきことも記述されている。本対象者らは、治療前に妊孕性温存目的で胚(卵子)凍結を実施しているため、妊娠・出産に対する期待も大であった。そのため、乳腺外科主治医は、移植時期の判断(許可)において、無再発生存率と再発率に関する判断と加齢による流産率の上昇、出産の産科的合併症のリスク等を慎重に考慮して、40歳前半から半ばでの妊娠・出産を実現できるよう当初予定の治療期間よりも比較的短期間の3年弱での治療中断の可能性を伝えていた。対象者らも内分泌治療における胎児の催奇性を考慮しての避妊継続と3か月間の休業期間を得て、ようやく胚移植可能な時期と判断されたものの、治療中断でのがん再発や死亡リスクへの不安と出産や子育ての年齢的タイムリミットとの葛藤のなかで、一般的なデータからの説明でなく、乳がん無発症期間や個人の価値観を重視した上での説明を必要としていた。乳がん女性に必要なエビデンスのある治療計画と子どもの親になる価値観を自らの言葉で医療者と話し合える共有意思決定(Shared decision making: SDM)支援が望まれる。それには医師のみにゆだねるのではなく、995名(2021)が登録されているがん看護専門看護師や383名(2021)の登録がある乳がん看護認定看護師²¹⁾が、個別の課題をまずは判断し、がん・生殖医療域の医師や看護師間の調整を図ることも重要な支援であった。さらに、最も再発の不安が増大したのは、胎児の存在を意識した妊娠期であることが

ら、乳房フォローアップ検査を確実に実施できるように産科医、助産師が妊婦健診時に定期的に乳腺専門医との連携し、乳がん既往妊婦の安心につなげることが重要である。妊娠中の乳がんフォローアップ検査として問診、視触診の適度な間隔での実施が勧められ、定期的なマンモグラフィーと乳房超音波検査が望ましいとされている²²⁾。

4. 乳がん女性が母親になることの支援

乳がん女性が、治療を終えて親となる意思決定には、治療との共存、がん治療の後遺症と健康不安、子育てや仕事の両立不安など乗り越えなければならない多くの課題がある。

特に本対象者は全員が40歳代での初めての妊娠であり、周産期合併症、子どもの染色体異常に関して不安を抱えていた。しかし、最も高齢であるC氏が重症悪阻を発症した以外は、Blackら^{前掲9)}報告の周産期異常や合併症も発症せず、全員が正期産、成熟児を出生できていた。これらは、妊孕性温存からがん治療、妊娠・出産に臨むためには、A氏が述べているように、がんに打ち勝ち健康増進に常に留意するために、お酒を控えるなどの生活習慣を改めるなどヘルスリテラシーを向上させる機会となっていたと考える。また、Shima(2017)²³⁾は、胚凍結中の女性は、第2子妊娠のための胚移植時期も念頭に置きつつ、母乳育児継続時期を考えていると述べているが、本対象者は乳がん手術での患側乳房全摘や部分切除、放射線療法の影響から分泌不良であったことや、内分泌療法を再開のために、初乳だけや1～2月間の母乳授乳のみで卒乳していたものがほとんどであった。しかし、「できるだけことはした」「子どものためにもがん再発予防がなによりも重要」と考えての意思決定であったが、助産師は断乳支援と母乳栄養継続中であれば、乳腺腫脹時のがん再発の早期検討、内分泌療法再開と育児負担感における夫婦の共同育児方法への継続的支援が望まれていた。

さらに、凍結胚の更新をするか破棄するかかの意思決定も、妊孕性温存実施者にとっては、大きな決断となるが、第2子出産に備えて、6個の凍結胚の更新を継続しているのはA氏のみであり、C氏・F氏は、未来の第2子よりも現実の子どもの育児を優先していた。それは、乳がん既往の高齢で親になった女性は、子どもへ自身の乳がんをどう伝えるか、子どもへ遺伝情報を求めており心理職や遺伝カウンセラーとの連携を必要としていた。これらの支援のためには、本学会主催による「認定がん・生殖医療ナビゲータ」養成が開始されるが、医師、看護師・助産師、薬剤師、認定心理士、認定遺伝カウンセラー等の多職種協働による患者の意思や価値観も尊重しつつ意思決定につなげる共有意思決定支援が重要であった。

V. 結論

生殖年齢後期に乳がんと診断された女性は、がん主治医や看護師からの積極的な妊孕性温存の情報提供により、早々に妊孕性温存の意思決定ができ、凍結胚(卵子)の存在は、心の支えとなりがん治療を前向きにやり遂げる意識に繋がっていた。ガイドラインより治療期間を短縮した医師からの胚移植の許可は、エビデンスのある情報提供であり、納得した胚移植の意思決定であったが、がん治療中断の葛藤と再発の強い不安があった。さらに妊娠後には胎児の存在ががん再発への不安を強くしており、妊娠期の乳房フォローアップ支援が重要であった。出産後は母乳授乳よりもがん再発予防のための治療再開と育児の両立への支援を必要としていた。乳がん治療を受けつつ高齢の親になる支援は、胚移植から妊娠・出産・育児過程それぞれの時期に、患者の個々の不安に寄り添い、意思や価値観を尊重しつつ、多職種での共有意思決定支援が必要とされていた。

謝 辞

研究参加者(対象者)の皆様、研究施設の医師、看護職者の皆様に感謝申し上げます。本研究は、公益財団法人SGH財団からの第1回SGHがん看護研究助成をうけて実施したものである。本研究に関する利益相反はない。

引用文献

- 1) 片岡明美, 阿部朋未, 大野真司: 新版 がん・生殖医療妊孕性温存の診療(日本がん・生殖医療学会), 医歯薬出版:70-73, 2020.
- 2) 日本がん・生殖医療学会(編): 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン2021年度版, 金原出版: 63 - 65, 2021.
- 3) Lambertin M et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. J Natl Cancer inst 110(4), 246-9, 2018.
- 4) DE Simone V et al. Pregnancy after breast cancer; hope after the storm. Minerva Ginecol, 69(6):597-607, 2017.
- 5) Takahashi Y, Shien T, Sakamoto A, et al. Current multidisciplinary approach to fertility preservation for breast cancer patients, Acta Med, Okayama, 72(2):137-42, 2018.
- 6) POSITIVE(JBCRG-23) 試験, (2021. 11. 1) https://www.google.co.jp/search?hl=ja&q=POSITIVE%EF%BC%88JBCRG-23%EF%BC%89&lr=lang_ja&gws_rd=ssl

- 7) Jacob L et al. Impact of prior breast cancer on mode of delivery and pregnancy-associated disorders; a retrospective analysis of subsequent pregnancy outcomes. J cancer Res Clin oncol, 143(6):1069-74, 2017.
- 8) Black KZ et al. Prevalence of preterm, low birthweight and small for gestational age delivery after breast cancer diagnosis; a population-based study. Breast Cancer Res, 19(1): 11, 2017.
- 9) 秋谷文: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: 204, 2019
- 10) 野澤美江子: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:18-21, 2019.
- 11) 上澤悦子:若年婦人科がん患者へのがん・生殖医療に関する看護カウンセリングの実践, 産科と婦人科, 57(10): 1219-1224, 2014.
- 12) 上澤悦子:がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 第4章 がん・生殖医療を支える医療 26 精神的アプローチ 2-看護師の立場から, 医歯薬出版: 324-29, 2020.
- 13) 小泉智恵:がん・生殖医療と心理社会的サポート, 新版 がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 医歯薬出版: 330-338, 2020.
- 14) 奈良和子:がん・生殖医療と心理社会的サポート, 新版 がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 医歯薬出版: 339-40, 2020.
- 15) 日本がん・生殖医療学会編, 乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン2021年度版, 金原出版: 34-41, 2021.
- 16) Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? Fertil Steril. 98(4):961-4, 2012.
- 17) Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, et al. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes. Gynecol Endocrinol: 32(10), 823-6, 2016.
- 18) Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol: 23(19), 4347-53, 2005.
- 19) 日本産科婦人科学会登録小委員会: 2020年ARTデータブック, (2022. 11. 1) <https://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/>
- 20) Noyes N, et al. Reprod Biomed Online. 2009;18:769-76
- 21) 日本看護協会 専門看護師・認定看護師 <https://ninte.nurse.or.jp/nursing/qualification/cn> (アクセス2022, 10)
- 22) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン2018年版VER.4, 検診・画像診断, 総説7 初期治療後フォローアップ. 3. 乳癌の制滅検査(治療後)
- 23) Shima, M., Shimada, K. Influence of 'Emotions of preconception, prenatal and breastfeeding for neonatal' on breastfeeding intention in mothers who conceived via assisted reproductive technology, Journal of Wellness and Health Care. 41(1):25-35. 2017.

—原著論文—

当科における卵巣組織凍結の現状報告と 北海道における小児科医の卵巣組織凍結に対する意識調査

Report on Ovarian Tissue Cryopreservation in our hospital and questionnaire survey report of ovarian cryopreservation among pediatricians in Hokkaido, Japan.

古来 愛香、玉手 雅人、春日 芙貴子、長尾 沙智子、西村 庸子、松浦 基樹、
久野 芳佳、馬場 剛、齋藤 豪

Aika Korai, Masato Tamate, Fukiko Kasuga, Sachiko Nagao, Yoko Nishimura, Motoki Matsuura,
Yoshika Kuno, Tsuyoshi Baba, Tsuyoshi Saitou

札幌医科大学産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical University School of Medicine

抄録:

【緒言】

小児・思春期・若年成人(children, adolescents and young adults: C-AYA)世代のがんサバイバーが増加することにもない、QOL向上の意識が高まり妊孕性温存法も発展しつつある。当科では、小児がん患者の卵巣組織凍結保存を実施してきた。今回、当院での卵巣組織凍結保存の現状報告(研究1)、および北海道内の小児科医における卵巣組織凍結に対する意識調査(研究2)について報告する。

【対象と方法】

研究1: 2012年12月～2021年6月までに当科で卵巣組織凍結保存を目的とした卵巣摘出術手術20例を対象に、年齢、原疾患、コンサルトから手術までの期間、周期期経過、合併症などの背景を集積した。

研究2: 北海道内の悪性疾患を診療する小児科医に卵巣組織凍結の認識を匿名でアンケート調査した。

【結果】

研究1: 初診時平均年齢は 18.8 ± 8.49 歳。原疾患は、血液腫瘍13例、脳腫瘍3例、乳癌2例、軟部腫瘍2例であった。手術までの期間は3-99日(平均 31.5 ± 21.5 日)、全例腹腔鏡手術であった。

研究2: アンケートは5施設18名から回収した。卵巣組織凍結について認識している人が18名(100%)、情報提供をしたことがある人が13名(72.2%)であった。卵巣組織凍結の情報提供をしたが治療の同意が得られない理由としては、経済的理由(保険適応外)、手術のリスク、原疾患治療の遅れ、エビデンスが乏しい、などがあげられた。

【結語】

卵巣組織凍結保存は微小残存がん病巣(MRD: minimal residual disease)のリスクがあるが、月経発来前の女兒に対して唯一の妊孕性温存療法である。しかし、社会的要因によって普及には至っていない。今後、凍結卵巣融解移植成績の発信や卵巣組織凍結の説明方法の均てん化などにより一層卵巣組織凍結という選択肢を提示していきたい。症例治療が滞りなく円滑に進むよう、主治医、生殖医、婦人科腫瘍医の連携が重要であり、今後尽力したい。

キーワード: 卵巣組織凍結、C-AYA世代、小児がん患者、がんサバイバー、妊孕性温存

緒言

近年、がん治療の発展に伴い若年者のがんサバイバーが増加した。それに伴い、長期的な小児・思春期・若年成人(children, adolescents and young adults: C-AYA)世代の妊孕性温存法も発展してきている。女性のがん患者の妊孕性温存法には、卵子凍結、胚凍結、卵巣組織凍結、子宮頸癌に対するトラケクトミー、子宮体癌に対するMPA(medroxyprogesterone acetate)療法等が挙げられるが、

月経発来前の女兒や原疾患治療までに期間的猶予がない場合は卵巣組織凍結保存が唯一の方法となる。

欧州ではすでに7800件以上の卵巣組織凍結保存の報告がある¹⁾。本邦でも2022年6月現在、卵巣組織凍結の実施可能施設は全国で52施設と増加はしているが、小児期より実施できる施設はまだ限られている²⁾。当科では2012年12月より卵巣組織凍結保存を実施しており、小児症例に対しても実施してきた。また、札幌市内の症例のみならず、北海道内の他地域の患者に対しても実施している。しかしその症例数はまだ少な

受付日: 2022年10月28日/受理日: 2022年12月19日

著者連絡先: 古来 愛香

札幌医科大学附属病院産婦人科: 〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16-291

電話: 090-5498-5451 E-mail: aikahanda125@gmail.com

く、今後の普及のためには、現時点での北海道内での卵巣組織凍結保存の実態を明らかにしていく必要があると考えた。

今回、当科における卵巣組織凍結保存の適応や方法に関して検討し、また現時点での北海道内の小児科医の同技術の認識について調査し、課題抽出と他職種連携を目指す活動について報告する。

対象と方法

研究1: 2012年12月～2021年6月までに当科で卵巣組織凍結保存を目的とした卵巣摘出術手術20例を対象とし、年齢、原疾患、コンサルトから手術までの期間、周術期経過、合併症などの背景を、診療録をもとに調査した。

研究2: 現在北海道内では小児がん拠点病院1カ所(北海道大学病院)と小児がん連携病院15カ所の連携が構築されているが、実際には地方病院で診断のついた患者はほぼ大学病院に紹介されることから、小児悪性疾患診療の中核となっている5病院(北海道大学病院、札幌北楡病院、札

幌医科大学附属病院、北海道立子ども総合療育センター、旭川医科大学病院)の小児科医を対象とし、卵巣組織凍結に対する認識をGoogle formを用いた匿名化アンケート調査を行った。調査項目は、①臨床経験年数 ②妊孕性温存のための卵巣組織凍結について知っているか ③卵巣組織凍結について情報提供したことがあるか ④対象疾患 ⑤紹介先 ⑥紹介から原疾患の治療開始(または再開)までの平均期間 ⑦卵巣組織凍結により合併症が生じたことはあるか ⑧治療同意が得られない理由 ⑨情報提供しない理由、とした。調査期間は2021年6月7日～25日として、施設内のアンケート回答が重複しないようにした。

結果

研究1: 当院での卵巣組織凍結実施症例を表1に示す。紹介患者数は年によってばらつきは見られるが、2021年は増加した(図1)。初診時平均年齢は 18.8 ± 8.49 歳であり、15歳以下の症例は7例であった(表1)。原疾患は、血液

表1 当院での卵巣組織凍結実施症例

	年齢	疾患名	手術	周術期経過	合併症
1	31	MDS→AML	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD5退院	
2	19	赤芽球腫	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD5退院	
3	35	乳癌	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD4退院	
4	13	MDS	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD4退院	POD1発熱(FN)
5	17	AML	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD3退院	
6	22	AML	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD2退院	
7	23	ALL	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD3退院	
8	28	脳腫瘍(神経膠腫)	腹腔鏡下左付属器切除(単孔式)	POD3退院	
9	18	悪性リンパ腫	腹腔鏡下左付属器切除(3ポート)	POD3転科	
10	22	ホジキンリンパ腫	腹腔鏡下左付属器切除(3ポート+エンドリリーブ)	POD4退院	
11	6	横紋筋肉腫	腹腔鏡下右付属器切除(左下腹部3mmポート)	POD2退院	
12	24	悪性リンパ腫	腹腔鏡下左付属器切除(2ポート+エンドリリーブ)	POD2退院	
13	17	横紋筋肉腫	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD3退院	
14	33	乳癌	腹腔鏡下右付属器切除+骨盤内臓器摘出(4ポート)	POD4退院	
15	15	脳腫瘍(髄芽腫)	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD3退院	
16	15	白血病	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD2退院	
17	6	神経芽腫(後腹膜)	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD2退院	
18	17	悪性リンパ腫	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD2退院	
19	4	若年性骨髄単球性白血病	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD2退院	
20	11	AML	腹腔鏡下右付属器切除(単孔式)	POD2退院	



図1 紹介患者数(人)

腫瘍13例、脳腫瘍3例、乳癌2例、軟部腫瘍2例であり血液腫瘍が過半数以上を占めた。紹介元は、北海道大学病院が7例、北楡病院が6例、当院が5例、その他が2例であり、地域がん診療連携拠点病院であり道内唯一の小児がん拠点病院である北海道大学病院が最多であった。当科紹介から卵巢組織凍結までの期間は、2週間未満が6例、2週間～1ヵ月が5例、1～3ヵ月が9例であり、症例ごとに差がみられた(図2)。手術による大きな合併症は認めなかった。

研究2：卵巢組織凍結の認識に関するアンケートについて示す(図3)。5施設すべて施設より回答があり、回収数は18票だった。施設内での重複回答はなかった。回答者は専門医取得後が7名(39%)、サブスペシャリティー取得後が10名(56%)、そのほか1名(5%)であった。妊孕性温存のための卵巢組織凍結について、「知っている」16名(89%)、「聞いたことはあるが詳しくは知らない」が2名(11%)で、回答者全員が認識しているという結果だった。しかし、卵巢組織凍結について「情報提供し治療の同意を得たことがある」のは8名(44%)で、「情報提供したが治療の同意は得られたことがない」5名(28%)、「情報提供していない」5名(28%)と、実際に治療に結び付けられているのは半数未満であった。対象疾患は血液腫瘍8例と固形腫瘍8例が同数、脳腫瘍4例と続いた。紹介先は当院が最多で、紹介から原疾患の治療開始までの平均期間は1-2週間が多かった。卵巢組織凍結による合併症の報告はなかった。

卵巢組織凍結の情報提供をしたが治療の同意が得られない理由としては、経済的理由(保険適応外)、手術のリスク、原疾患治療の遅れ、エビデンスが乏しい、残存病変のリスクがある、といった項目があげられた。また、卵巢組織凍結について知っているが情報提供してない理由としては、症例数が乏しい、機会がないといった項目があげられた。

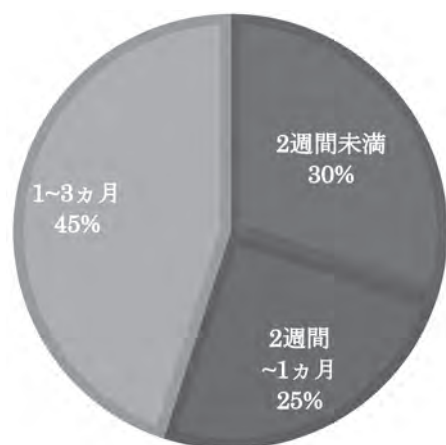


図2 当科紹介から卵巢組織凍結までの期間

考 察

女性がん患者の妊孕性温存療法の中でも、月経発来前の小児でも実施できる卵巢組織凍結は未来を見据えた治療法であり、今後のさらなる発展が期待される。しかし、今回考察する情報提供の問題、微小残存病変(minimal residual disease: MRD)の問題などを抱えていることも事実だ。

今回、当院での卵巢組織凍結保存の実態の現状把握(研究1)と、現段階での北海道内でどの程度同技術に関して認識されているか調査するべく、今回のアンケート調査(研究2)を実施した。

まず研究1について検討する。卵巢組織凍結保存の適応について、明確な適応基準は設けていないが、40歳以上は原則施行しておらず、疾患の適応は、実際には紹介元の小児科医の判断により実施されている。紹介患者数は年によりばらつきがみられるが、2021年にやや増加したことは、妊孕性温存療法研究促進事業の発足により地域ネットワークの義務化と啓発がすすみ、助成制度などが利用できるようになったことも関連している可能性がある。

卵巢組織凍結保存の方法は、腹腔鏡下片側卵巢切除術であった。具体的には、熱損傷を避けるために卵巢皮質から距離をとり、卵巢動静脈を温存しつつサイズが大きい方の卵巢を摘出している³⁾。Fundamental Use of Surgical EnergyのCertificate取得者による小児手術におけるエネルギーデバイスの注意点などをスタッフで共有し、側方熱を考慮して手術している⁴⁾。単孔式を用いている理由は、愛護的かつ迅速に卵巢搬出が可能である点と小児においては創部管理が容易である点が挙げられる。卵巢組織凍結開始当初は術者によって手技が異なっていたが、腹腔鏡技術認定医と生殖医療専門医で構成する医師が中心となることで術式を定型化して施行するようになった。今回の20症例で、年齢、疾患、ポート数によって特に合併症や在院期間に差を認めていなかったのは、このような要因が影響していると考えられる。

つぎに研究2について検討する。現在、米国臨床腫瘍学会などにより「生殖可能年齢のがん患者に対して原疾患の治療を行う前に妊孕性に関する問題を説明し、生殖医療の専門家に紹介すること」が推奨されている⁵⁾。しかし、今回の道内の小児がん治療医へのアンケートを通して、妊孕性温存のための卵巢組織凍結保存について認知はしているものの、情報提供している例が7割、実際に治療に結び付けられているのは過半数以下と少ないことが判明した。小児の卵巢組織凍結の普及のためには、まずは小児科のがん治療医からの情報提供が不可欠となるが、化学療法導入のタイミングの遅延やDose-Intensityの低下の懸念から情報提供のタイミングを逃しているケースがある。さらにチームとしての連携不足から具体的な手術のリスクを治療

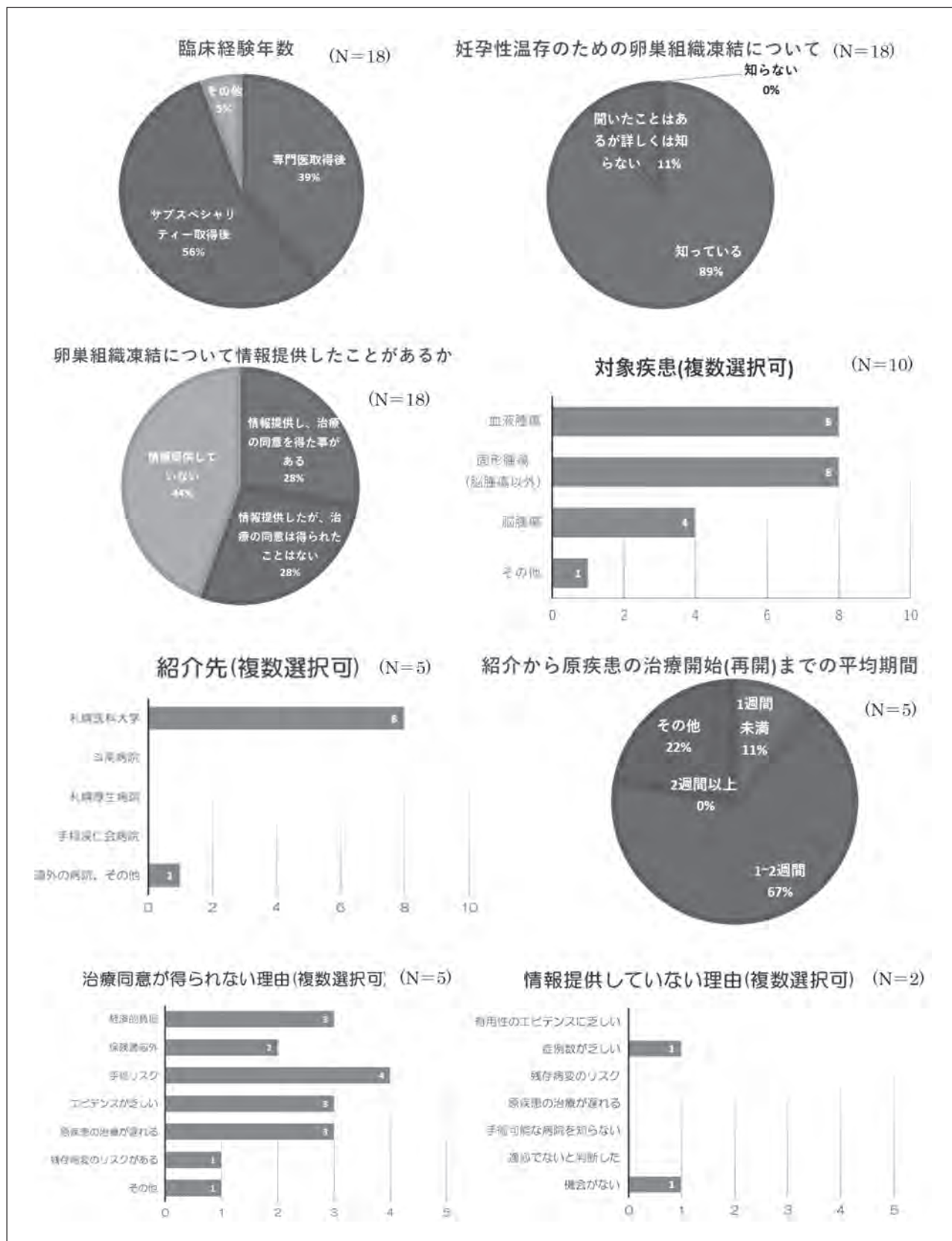


図3 北海道内の悪性疾患を診療する小児科医へのアンケート結果 (N=18)

の説明から一連の流れで行えていないという問題点がある。

全国15の小児がん拠点病院における妊孕性温存に関する診療の実態調査が行われている⁶⁾。同アンケート調査結果によると、妊孕性温存の説明を保護者に行ったが保護者が希望されなかった理由として、がん治療に集中したい、がん治療が遅れることへの懸念、本人の温存への意思が感じられない、婦人科診察や処置がかわいそうといったことがあげられていた。つまり小児科医側の視点から考えるとがん治療という大きな治療を前に妊孕性温存療法の話をするタイミングは非常に難しく、とくに相手が小児なのでなかなか理解が得づらい。患者側では、がんの告知に加え将来の不妊の可能性まで説明され、患者と家族の精神的負担は計り知れない。保護者によっては、患児への情報提供を希望しないケースもあるという。

この点に関しては、小児科医・患者・婦人科医の間に齟齬が生じている。実際には、自験例から適切な情報提供を受けられた症例に関しては、原疾患の治療を最優先にしており、治療が滞ることがなかった。さらに身体的診察・手術室への入室・入院中の創部管理に関しても配慮することで安心できたという保護者の意見も多い。

改善策として、まず情報提供の均てん化のためにわかりやすい資料の作成が重要と考える。わかりやすい資料作成のためには、学会のホームページを参考に、できる限り子どもも理解しやすいような絵やキャラクターなどを用いる等工夫が必要と考える。また、小児科医だけでなく、生殖医療医や実際に手術を行う婦人科医に関わり作成するのが望ましい。具体的には、術後診察はテープなどのドレッシング剤を用いないため、入浴や行動の制限がないことなども記載するべきだろう。また、遠方の患者にも適切な情報提供ができるよう、映像を使った資料も有用と考える。今後、そのような点をマニュアル化していくことで、情報提供者による情報の偏りがなくなり質も担保されたと考える。

また、患者や家族の精神的負担を軽減するため、医者だけでなく看護師や臨床心理士など多職種で連携して患者をサポートしていく体制を整えていくことも重要と考える。当院では具体的な取り組みはまだ実施できていないが、三重大学病院での取り組みを紹介する⁷⁾。三重大学では、婦人科医師・小児科医師・看護師・臨床心理士・薬剤師・胚培養士・チャイルドライフスペシャリスト・医療ソーシャルワーカーなどの多職種で構成されるがん・生殖医療カウンセリングチームが存在し、紹介患者が円滑に妊孕性温存療法を受けられるよう支援している。妊孕性温存療法の対象となりうる患者が入院する際は、チームによる事前検討が行われ、実際に患者が入院しがん診療医からの説明後、妊孕性温存療法希望者にはすみやかにチームが面談できる体制が整えられている。あくまでも原疾患の治療が滞ることなく遂行されることが大原則であるため、極力時間をかけずに患者と家族が最良な選択ができるよう、

チームで関わっていくことが重要である。

そして、卵巣組織凍結自体の世間での認知度を上げていくことも重要と考える。情報提供を受ける側の患者も、事前に妊孕性温存療法としての卵巣組織凍結という手段があるという知識があれば、情報を受け入れやすくなることが期待される。全国的には、市民公開講座での講演やセミナー、マスコミからの情報発信等が実施されている地域もある。当院でも、院内説明会や道内のラジオ番組で紹介等を試みているが、今後もこうした活動を広げていきたい。

最後に、北海道特有の問題として、北海道の地理的な広さや冬季間の札幌への移動が困難になる点があげられる。卵巣組織凍結の普及の障壁としてこうした問題が隠れている可能性があるが、今回の研究では北海道の地理的要因を加味したアンケート項目が欠如していた。今後の課題として追加の実態調査を行い、北海道特有の地理的なハードルがどのように影響しているのか検討したい。

結 語

卵巣組織凍結保存は、MRDのリスク等技術自体にも課題は残るが、月経発来前の女兒に対して唯一の妊孕性温存療法である。同技術の発展のためには、患者と医療者の卵巣組織凍結に対する認知・理解度を上昇させること、医療者間・施設間の連携を強化しがん・生殖医療のネットワークを構築していくこと、この2点が重要と考える。(本論文の要旨は、第12回 日本がん・生殖医療学会学術集会で発表した。)

引用文献

- 1) Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al: Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertility and Sterility* 115:1102-1115, 2021
- 2) 施設一覧、公益社団法人日本産科婦人科学会. https://www.jsog.or.jp/facility_program/search_result_facility.php (2022年6月13日アクセス)
- 3) Sara E Arian, Rebecca L Flyckt, Richard Herman, et al: Fertility preservation in pediatric female cancer patients. *Fertility and Sterility* 109:941, 2018
- 4) Takahiro Homma: Advances and safe use of energy devices in lung cancer surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*:207-218, 2022
- 5) Kutluk Oktay, Brittany E Harvey, Ann H Partridge, et al: Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 36: 1994-2001, 2018
- 6) 前沢忠志: 小児がん拠点病院での妊孕性温存療法の実情～意識調査結果より～. *日本がん・生殖医療学会誌*. 5巻1号: 113, 2022
- 7) 堀口 美穂, 島 千恵子, 赤阪 未来ら: 当院におけるがん・生殖医療カウンセリングチームの院内連携・地域連携の実践と課題. *日本がん・生殖医療学会誌*. 3巻1号: 104, 2020

—研究報告—

島根県院内がん登録データを用いた 妊孕性温存療法対象患者数試算 ～がん・生殖医療ネットワークの必要性

Estimation of Cancer Patients Who Need Fertility Preservation by Using Cancer Registry Data in Shimane Prefecture. ~The Importance of Oncofertility Network.

中林 愛恵¹⁾、折出 亜希²⁾

Narue Nakabayashi¹⁾, Aki Oride²⁾

1) 島根大学医学部医療サービス課がん登録室

1) Medical Service Division, Faculty of Medicine, Shimane University.

2) 島根大学医学部附属病院産科婦人科

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University Hospital.

抄録:

院内がん登録データを用いて島根県におけるがん・生殖医療ネットワークにおける潜在的な対象患者数を試算し、がん治療医、生殖医療医及び行政担当者等関係者への現状認識の一助とし、がん・生殖医療ネットワークの必要性への意識啓発を目的とした。

人口約70万弱の小規模県である本県において、0～42歳のがん登録患者は年平均241.2名だった。そのうち妊孕性温存療法の対象は68.0名(28.2%)で、対象外a(切除の可能性がある生殖関連臓器)は5.8名(2.4%)、対象外b(自然妊娠可能)は154.4名(64.0%)で、対象外c(卵子または精子採取困難)は13.0名(5.4%)だった。

乳がん、消化器がん、血液腫瘍、甲状腺がん、脳・中枢神経系腫瘍など多くの部位に対象患者が存在した。乳がんが多いため女性患者が多いが、消化器がんなどそれ以外のがんは男性患者も存在した。年齢区分が進むほど対象患者が増加した。

島根県院内がん登録集計参加12病院中9病院に妊孕性温存療法の対象となる患者が受診していた。そのうち島根県がん・生殖医療ネットワークに参加しているのは6病院で、3病院は対象患者が存在するが島根県がん・生殖医療ネットワークに参加していない。妊孕性温存療法が実施できるのは2病院のみであるため、各病院の対象患者が妊孕性温存療法を希望する場合は紹介する必要がある。妊孕性温存療法が可能な病院では、それぞれ年平均24.4人、9.4人の対象患者がいたが、それに対して妊孕性温存療法を実施した患者は4人であった。また、妊孕性温存療法を実施していない施設の対象患者数は合計34.2名だったが、そこから紹介された患者はいなかった。

妊孕性温存療法の対象となるのは婦人科ばかりでなく多くの診療科にまたがっており、妊孕性温存療法を実施していない施設にも対象患者が存在した。患者を適時に紹介するためにも、各地域のがん・生殖医療ネットワークが必要である。

キーワード: 妊孕性温存療法、がん登録、がん・生殖医療ネットワーク、Fertility Preservation, Cancer Registry

緒言

がん患者が治療後の人生を納得して過ごすためには、十分な情報を得て自ら選択する必要がある。がん治療が妊娠機能(妊孕性)を損なうことが不可避、あるいは、妊孕性を損なわないならばその旨を伝え、そして妊孕性温存が可能であり、そのための治療を希望するならば、がん治療医から生殖医療を行う医師に、適時に患者を紹介する

必要がある。

がん診断・治療の向上により生命予後が改善し、がんサバイバーが増加した。がん患者がその人らしく納得して人生を送ること、すなわちがんサバイバーのQuality of Life(QOL)についても、がん対策として注目されるようになった。がん治療によって妊孕性が影響を受け、妊娠が困難、あるいは、不妊になり、子供を産みたいという希望が叶えられないことはがんサバイバーのQOLを低下させ

受付日: 2022年4月24日/受理日: 2022年9月8日

著者連絡先: 中林 愛恵

島根大学医学部附属病院医療サービス課がん登録室: 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

電話: 0853-20-2587 E-mail: naka6081@med.shimane-u.ac.jp

る。そして、精子、胚(受精卵)、卵子、卵巣組織凍結などの生殖補助技術が向上したため、妊孕性を損なう治療を受けるがん患者に妊孕性温存療法の実施が可能になった¹⁻⁴⁾。

一方、妊孕性温存療法が実施されるようになったのは近年であるため、妊娠可能な年代のがん患者すべてが妊孕性温存に関する情報を適時に得て治療を受けられているとは限らない⁵⁾。がんは婦人科臓器に限らず、男女問わず様々な部位に発生するため、多くの場合がん治療を行う医師と産婦人科を中心とする生殖医療を行う医師は異なる。がん治療医と生殖医療医との連携を円滑にするため、多くの県でがん・生殖医療ネットワークがはじまった⁶⁻⁷⁾。がん・生殖医療の連携ネットワークとは、各都道府県におけるがん治療病院、生殖医療病院及び行政機関の連携体制であり、生殖医療を行う医師ばかりでなく、多くのがん治療医によって支えられる。島根県でも令和3年にがん・生殖医療ネットワークが構築された⁸⁾。島根県は、人口約70万弱の小規模県であるが、地形は東西に長く離島を有しており、医療資源の偏在が見られる。がん治療を行う病院は2次医療圏を中心に整備が進められているものの、生殖医療を担う病院は県内2箇所に限られており、まだ生殖医療の実施数は少ない。

がん治療医ががん患者の診療を行っていても、がん治療の妊孕性への影響や利用可能な生殖医療について認識が不足していれば、患者への情報提供や生殖医療担当医への紹介に至らない。まずがん治療医が、それぞれの専門部位にどれだけ妊孕性温存の必要があるがん患者がいるかを認識する必要がある。

目 的

本稿では、院内がん登録データを用いて本県におけるがん・生殖医療ネットワークにおける潜在的な対象患者数を性別、年齢区分別、病院別に試算し実際に妊孕性温存が行われた実数と比較することで、がん治療医、生殖医療医及び行政担当者等関係者への現状認識の一助とし、がん・生殖医療ネットワークの必要性への意識啓発を目的とした。

方 法

1. 対象とした院内がん登録データ

本県に限らず、各都道府県のがん・生殖医療ネットワークの構築、運用のために妊孕性温存療法対象患者数試算は必要であるため、どこでも利用可能な情報源として院内がん登録データ⁹⁾を用いる。

がん登録には、がん登録等の推進に関する法律により義務化され悉皆性が高い、国により実施される全国がん

登録と、専門的ながん医療の提供を行う病院により病院単位で行われる院内がん登録の2種類がある。それぞれの収集項目において前者は少なく、後者は詳細である⁹⁾。本稿では、ステージや治療開始日等、全国がん登録では収集していない項目を判別に用いるため、院内がん登録データを用いた。院内がん登録はがん診療連携拠点病院の指定要件で実施するよう定められており、その他のがん医療を行っている病院でも標準定義に従って行われている。院内がん登録データは当該病院で診断または治療を行った腫瘍全てを登録することになっている。島根県院内がん登録実施12病院の集計参加データ数は県内の全国がん登録の約80%の高いカバー率を占める。2016年から2020年の5年間に診断された院内がん登録データを用いた。

がん登録の対象は、上皮内癌を含む悪性腫瘍、中枢神経系腫瘍、消化管間質腫瘍及び一部の境界悪性卵巣腫瘍である。子宮頸部の高度異形成扁平上皮腫瘍CIN3もがん登録に含まれている⁹⁾。なお、妊孕性温存療法はがん患者ばかりでなく、性腺毒性のある薬剤で治療される難病患者も対象になるが、がん登録データには含まれないので、本試算には含まれない。

2. 妊孕性温存治療対象の判定基準

複数病院に受診した患者の重複の影響を最小限にするため、自施設で初回治療を開始された患者のデータを用い、それ以外の症例区分のデータは除外した。妊孕性温存療法対象か否かの適応判定は表1の基準に従って、対象、対象外a、対象外b、対象外cの4つに分類した。詳細を以下に述べる。

2-1. 年齢

年齢は院内がん登録時点での年齢を選択基準とし、厚生労働行政推進調査小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業で妊孕性温存療法助成の対象年齢とされている0歳～42歳以下¹⁰⁾を対象とし、それ以外を対象外とした。

2-2. がんの部位

対象疾患は、他の条件を満たすがん登録に登録される原発性悪性新生物やその他の政令で定める疾病とした。

一方、生殖関連臓器自体をがん治療で失う場合は、がん治療が終わった後も妊娠が難しいため、対象外a(切除の可能性がある生殖関連臓器)とした(表1)。妊孕性温存に関する診療ガイドラインから、広汎子宮全摘出術が必要な子宮頸部がんIB2期以上、子宮体部がんIB期以上の場合と両側卵巣の切除が必要な卵巣がんIB期以上を対象外aと判別した⁴⁾。精巣については切除術の前に精子採取が可能のため、本判別に含めていない。

2-3. がん治療

妊孕性温存の対象としては、化学療法、内分泌療法、放射線療法のいずれかを受ける患者を対象とした。性腺

毒性は厳密に言えば薬剤や照射量によって異なり、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の2013年のガイドラインでは高リスク、中間リスク、低リスク、超低リスクまたはリスクなしの4段階に分類している²⁾。しかし、院内がん登録には使用した薬剤の種類や照射量のデータがないため、化学療法等の有無で判別した。

化学療法、内分泌療法、放射線療法のいずれも行わない場合は自然妊娠が可能なために、妊孕性温存療法の対象外b(自然妊娠可能)とした。

2-4. 精子採取または卵子採卵可否

男性の場合は、思春期前は精子採取ができず、精巣凍結も研究段階であるため、妊孕性温存療法の対象外c(卵子または精子採取困難)とし、思春期後は時間的猶予に関わらず精子採取可能なため、妊孕性温存療法の対象と判別した。がん登録データでは思春期前か後かは区別できないため、診断時年齢0～15歳を思春期前とみなして対象とした。

女性の場合は、診断から化学療法等の治療開始までが14日未満の場合は妊孕性温存療法の対象外c(卵子または精子採取困難)とし、14日以上ある場合を妊孕性温存療法の対象と判別した。卵巣凍結の場合、時間的猶予は必要ないが、現段階では限られた病院のみでしか行えないため、本試算では14日とした。逆に排卵誘発剤を使用せず自然排卵を待つ場合は必要な時間的猶予は30日となる。診断から治療開始までの期間は、診断日と治療開始日の日数差で求めた。なお、院内がん登録の定義で診断日は生検などの最も診断根拠の高い検査の検査日⁹⁾であ

り、治療開始日は、化学療法、放射線療法、内分泌療法のいずれか最も早く実施された治療の開始日である。

3. 検討方法

このような条件で得られた妊孕性温存療法の対象患者を部位、性別、年齢区分別、病院別に分けて試算した。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」では年齢や患者の背景によって推奨される妊孕性温存療法が異なる。思春期前は排卵誘発剤が使用できないため、卵子凍結ではなく研究段階であるが卵巣凍結が考慮される。パートナーがいる場合は胚凍結保存が推奨されるが、パートナーがいない場合は未受精卵子凍結保存が推奨される⁴⁾。また、対象年齢であっても、すでに出産経験があるなど育児希望がない場合もある。このようなことから、本試算では、年齢区分を0～15歳、16～25歳、26～35歳、36～42歳と年代をわけて示した。

がん治療医が自施設の診療科で関係する妊孕性温存療法の適応となる患者の概数が認識しやすいよう病院と部位に分けて示した。小児・AYA世代という罹患数が少ない年代のため、集計区分によってはたまたま対象者がいない場合があり、今回の試算では2016年から2020年の5年分のデータを用いて、1年当たりの平均値で示した。

本研究の解釈上の限界として、治療薬のリスク評価や治療開始までに時間的猶予が許容されるか否かは、実際には臨床的判断が考慮される可能性がある。

本研究は島根大学医学部医の倫理審査委員会20201217-1号で承認を得て実施した。

表1 院内がん登録からの妊孕性温存療法対象の算出条件

算 出 条 件				判 別	
症例区分	卵巣がん IB（両側）以上 子宮体がん IB（筋層浸潤）以上 子宮頸部がん IB2期以上			対象外 a	切除の可能性がある 生殖関連臓器のがん
30 他施設診断 自施設治療	上記以外のがん （包含） 精巣がん 卵巣がん IA（片側）まで 子宮体がん IAまで 子宮頸部 IB1まで 各部位の癌腫 血液腫瘍 脳腫瘍	化学療法 内分泌療法 放射線療法	いずれもなし （包含）観血的治療のみありの場合	対象外 b	化学療法等の実施なし 自然妊娠可能
		化学療法 内分泌療法 放射線療法 いずれかあり		【女性】 診断～化学療法等開始まで 14日未満 【男性】思春期前	対象外 c
					【女性】 診断～化学療法等開始まで 14日以上 【男性】思春期後
症例区分=10診断のみ、21自施設診断自施設初回治療継続、 31他施設診断自施設初回治療継続、40初回治療終了後				除外	重複のため解析対象外

結 果

結果1 妊孕性温存療法の対象患者数

妊孕性温存療法の対象患者数を表2に示す。

0～42歳のがん登録患者すべては年平均241.2名だった。いずれも年平均で、対象外a(切除の可能性がある生殖関連臓器)は5.8名(2.4%)、対象外b(自然妊娠可能)は154.4名(64.0%)で、対象外c(卵子または精子採取困難)は13.0名(5.4%)で、妊孕性温存療法の対象は68.0名(28.2%)だった。

妊孕性温存療法の対象は、乳がんが一番多く11.3%、大腸がんなどの消化器がん4.3%、血液腫瘍4.1%、甲状腺がん2.0%、脳・中枢神経系腫瘍1.1%と続いていた。乳がんの内分泌療法は5～10年など治療終了まで年数がかかり、治療終了後には妊娠が難しい年齢に達してしまうことがある。

0～42歳の患者数が多いのは子宮頸がんであるが、

CIN3で円錐切除術のみで化学療法の必要がなく自然妊娠が可能な対象外bになる患者が多いため、妊孕性温存療法の対象にはならなかった。白血病や悪性リンパ腫等の血液腫瘍の中には化学療法をすぐに始めないといけなため妊孕性温存治療を行う時間的余裕がない対象外cの患者が多かった。

結果2 性別、年代別妊孕性温存療法の対象

性別、年齢区分別に妊孕性温存療法の対象患者数を表3に示す。男性より女性で対象患者が多く(男性：女性＝20.8人：47.2人)、年齢区分が進むほど対象患者が多くなっていた。0～15歳(男性0.0名、女性1.8名)、16～25歳(男性3.2名、女性2.8名)、26～35歳(男性6.2名、女性10.0名)、36～42歳(男性11.4名、女性32.6名)だった。

結果3 病院別妊孕性温存療法の対象

病院別に妊孕性温存療法の対象患者数を表4に示す。島根県院内がん登録にデータ提出された12病院中9病院に妊孕性温存療法の対象となる患者が受診していた。そ

表2 妊孕性温存療法の対象患者数

	温存療法対象		対象外a		対象外b		対象外c		計	
	妊孕性温存療法可能		生殖関連臓器切除可能性あり		化学療法等実施なし 自然妊娠可能		卵子または精子採取困難			
	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合
口腔・咽頭	2.0	(0.8%)	0.0	(0.0%)	2.4	(1.0%)	0.0	(0.0%)	4.4	(1.8%)
食道	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.1%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.1%)
胃	2.4	(1.0%)	0.0	(0.0%)	5.0	(2.1%)	0.2	(0.1%)	7.6	(3.2%)
大腸	7.8	(3.2%)	0.0	(0.0%)	10.4	(4.3%)	0.4	(0.2%)	18.6	(7.7%)
肝臓	0.2	(0.1%)	0.0	(0.0%)	1.2	(0.5%)	0.4	(0.2%)	1.8	(0.7%)
胆嚢・肝外胆管	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.1%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.1%)
膵臓	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.2%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.2%)
喉頭	0.2	(0.1%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.1%)
肺	1.4	(0.6%)	0.0	(0.0%)	2.0	(0.8%)	0.2	(0.1%)	3.6	(1.5%)
骨・軟部	1.0	(0.4%)	0.0	(0.0%)	1.6	(0.7%)	0.0	(0.0%)	2.6	(1.1%)
皮膚	0.4	(0.2%)	0.0	(0.0%)	1.8	(0.7%)	0.0	(0.0%)	2.2	(0.9%)
乳房	27.2	(11.3%)	0.0	(0.0%)	8.0	(3.3%)	1.6	(0.7%)	36.8	(15.3%)
子宮頸部	2.0	(0.8%)	1.8	(0.7%)	77.8	(32.3%)	0.0	(0.0%)	81.6	(33.8%)
子宮体部	1.2	(0.5%)	1.0	(0.4%)	2.4	(1.0%)	0.0	(0.0%)	4.6	(1.9%)
卵巣	1.2	(0.5%)	3.0	(1.2%)	4.8	(2.0%)	0.0	(0.0%)	9	(3.7%)
精巣	1.2	(0.5%)	0.0	(0.0%)	3.2	(1.3%)	0.0	(0.0%)	4.4	(1.8%)
膀胱	0.6	(0.2%)	0.0	(0.0%)	0.8	(0.3%)	0.0	(0.0%)	1.4	(0.6%)
腎・腎盂・尿管	1.2	(0.5%)	0.0	(0.0%)	2.4	(1.0%)	0.0	(0.0%)	3.6	(1.5%)
脳・中枢神経系	2.6	(1.1%)	0.0	(0.0%)	15.6	(6.5%)	2.0	(0.8%)	20.2	(8.4%)
甲状腺	4.8	(2.0%)	0.0	(0.0%)	8.6	(3.6%)	0.8	(0.3%)	14.2	(5.9%)
悪性リンパ腫	6.2	(2.6%)	0.0	(0.0%)	1.2	(0.5%)	1.2	(0.5%)	8.6	(3.6%)
多発性骨髄腫	0.6	(0.2%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.2%)
白血病	2.6	(1.1%)	0.0	(0.0%)	0.4	(0.2%)	4.4	(1.8%)	7.4	(3.1%)
他の造血器腫瘍	0.6	(0.2%)	0.0	(0.0%)	1.2	(0.5%)	0.4	(0.2%)	2.2	(0.9%)
その他	0.6	(0.2%)	0.0	(0.0%)	2.6	(1.1%)	1.4	(0.6%)	4.6	(1.9%)
計	68.0	(28.2%)	5.8	(2.4%)	154.4	(64.0%)	13.0	(5.4%)	241.2	(100.0%)

表3 性別・年齢区分別妊孕性温存療法の対象患者数

	男性										女性										男女計	
	0-15歳		16-25歳		26-35歳		36-42歳		計		0-15歳		16-25歳		26-35歳		36-42歳		計			
	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合		
口腔・咽頭	0.0	...	0.0	0.0%	0.4	0.6%	1.0	0.5%	1.4	2.1%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.2	0.3%	0.6	0.9%	2.0	2.9%
胃	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.6	0.9%	0.6	0.9%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	1.4	2.1%	1.8	2.6%	2.4	3.5%
大腸	0.0	...	0.0	0.0%	1.2	1.8%	3.6	5.3%	4.8	7.1%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.4	0.6%	2.2	3.2%	3.0	4.4%	7.8	11.5%
肝臓	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%
喉頭	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%
肺	0.0	...	0.2	0.3%	0.4	0.6%	0.6	0.9%	1.2	1.8%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	1.4	2.1%
骨・軟部	0.0	...	0.4	0.6%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	0.6	0.9%	1.0	1.5%
皮膚	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.4	0.6%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%
乳房	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	4.6	6.8%	22.2	32.6%	27.2	40.0%	27.2	40.0%
子宮頸部	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.6	0.9%	1.4	2.1%	2.0	2.9%	2.0	2.9%
子宮体部	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.8	1.2%	0.4	0.6%	1.2	1.8%	1.2	1.8%
卵巣	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.8	1.2%	1.2	1.8%	1.2	1.8%
精巣	0.0	...	0.2	0.3%	0.8	1.2%	0.2	0.3%	1.2	1.8%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	1.2	1.8%
膀胱	0.0	...	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	0.4	0.6%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	0.6	0.9%
腎・腎盂・尿管	0.0	...	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.6	0.9%	0.4	0.6%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.6	0.9%	1.2	1.8%
脳・中枢神経系	0.0	...	0.4	0.6%	0.4	0.6%	0.4	0.6%	1.2	1.8%	0.6	0.9%	0.2	0.3%	0.4	0.6%	0.2	0.3%	1.4	2.1%	2.6	3.8%
甲状腺	0.0	...	0.0	0.0%	1.0	1.5%	0.2	0.3%	1.2	1.8%	0.0	0.0%	1.0	1.5%	1.2	1.8%	1.4	2.1%	3.6	5.3%	4.8	7.1%
悪性リンパ腫	0.0	...	1.4	2.1%	1.4	2.1%	0.8	1.2%	3.6	5.3%	0.4	0.6%	0.4	0.6%	0.4	0.6%	1.4	2.1%	2.6	3.8%	6.2	9.1%
多発性骨髄腫	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.6	0.9%	0.6	0.9%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.6	0.9%
白血病	0.0	...	0.4	0.6%	0.4	0.6%	1.6	2.4%	2.4	3.5%	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	2.6	3.8%
他の造血器腫瘍	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.2	0.3%	0.4	0.6%	0.6	0.9%
その他	0.0	...	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.4	0.6%	0.4	0.6%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.0	0.0%	0.0	0.0%	0.2	0.3%	0.6	0.9%
計	0.0	...	3.2	4.7%	6.2	9.1%	11.4	16.8%	20.8	30.6%	1.8	2.6%	2.8	4.1%	10.0	14.7%	32.6	47.9%	47.2	69.4%	68.0	100.0%

のうち島根県がん・生殖医療ネットワークに参加しているのは6病院で、3病院は対象患者が存在するが島根県がん・生殖医療ネットワークに参加していない。妊孕性温存療法が実施できるのは2病院のみであるため、各病院の対象患者が妊孕性温存療法を希望する場合は紹介する必要がある。

妊孕性温存療法が可能な2病院の対象患者は、それぞれ年平均24.4人、9.4人だった。島根県がん・生殖医療ネットワーク参加だが、妊孕性温存療法を実施していない4病院の対象患者は、18.4～2人であり、島根県がん・生殖医療ネットワーク不参加3病院の対象患者は、1.4～0.2人であった。特に乳がんや胃がん、大腸がんは多くの病院でAYA世代を中心にがん治療が行われていた。

考 察

0～42歳のがん登録患者241.2名に対し、妊孕性温存療法の対象は68.0名(28.2%)であり、小児・AYA世代にがんを発症する患者の全てが妊孕性温存療法の対象になるわけではないため、診断時年齢のみではなく、がんの部位、患者の年齢、治療方法、治療開始までの期間など、妊孕性を考慮する際に必要な条件で判別して、妊孕性温存療法の対象となる可能性のあるがん患者数を試算する必要があると考えられた。

稲川らは、単施設の2018年院内がん登録データから診療記録の調査により妊孕性リスクのある治療が行われた患者を抽出した。登録者490名(男性：20-59歳、女性：

20-45歳)の内、妊孕性リスク有りは166名で、33.87%にあたる¹¹⁾。本報告では2016年から2020年院内がん登録データをもとに部位、ステージや治療法の条件により妊孕性リスクを判別した。登録者数年平均241.2名(男女：0-42歳)の内、妊孕性リスク有りは86.8名(妊孕性温存療法の対象患者と切除可能性がある生殖関連臓器の対象外aと卵子または精子採取困難な対象外cの合算)で、35.98%だった。登録者の年齢が異なるものの、33.87%に対し35.98%と両者は近い割合を示しているため、本報告の部位、ステージや治療法の条件による妊孕性リスクの判別は妥当性があると考えられた。

<部位>

子宮がんや卵巣がんなど主に婦人科医ががん治療を行う部位ばかりではなく、乳がんをはじめ消化器がんや血液腫瘍などがん治療が行われる様々な診療科で妊孕性温存療法の対象患者が存在することが試算された。診療科が異なるため、がん治療医から産婦人科を中心とする生殖医療医等へタイミングを逃さずに患者を紹介する必要がある。また、婦人科以外の診療科のがん治療医が、生殖医療に関する認識を向上し、診断早期からの情報提供をする必要がある。

そして、妊孕性温存療法の対象となる場合はもちろん、そうでない場合においても、個別性に応じた情報提供を行うことが重要である。対象外a生殖関連臓器の切除が必要な患者や対象外c化学療法の開始まで期間がなく妊孕性温存療法ができない患者には、患者の精神状態に配慮しながらがん治療の必要姓と将来の妊娠可能性につい

表4 病院別妊孕性温存療法の対象患者数

	a病院		b病院		c病院		d病院		e病院		f病院		g病院		h病院		i病院		計	
	★	☆	★	☆	★	☆	★	☆	★	☆	★	☆	★	☆	★	☆	★	☆	患者数	割合
	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合	患者数	割合
口腔・咽頭	0.8	(1.2%)	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.6	(0.9%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	2.0	(2.9%)
胃	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.8	(1.2%)	0.6	(0.9%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	2.4	(3.5%)
大腸	2.0	(2.9%)	1.2	(1.8%)	1.6	(2.4%)	1.0	(1.5%)	1.2	(1.8%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	7.8	(11.5%)
肝臓	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)
喉頭	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)
肺	0.8	(1.2%)	0.0	(0.0%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	1.4	(2.1%)
骨・軟部	1.0	(1.5%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	1.0	(1.5%)
皮膚	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.4	(0.6%)
乳房	6.6	(9.7%)	4.4	(6.5%)	9.4	(13.8%)	3.0	(4.4%)	1.4	(2.1%)	1.2	(1.8%)	1.2	(1.8%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	27.2	(40.0%)
子宮頸部	1.2	(1.8%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	2.0	(2.9%)
子宮体部	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	1.2	(1.8%)
卵巣	0.6	(0.9%)	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	1.2	(1.8%)
精巣	0.6	(0.9%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.4	(0.6%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	1.2	(1.8%)
膀胱	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.9%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.9%)
腎・腎盂・尿管	0.6	(0.9%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	1.2	(1.8%)
脳・中枢神経系	1.6	(2.4%)	0.6	(0.9%)	0.0	(0.0%)	0.4	(0.6%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	2.6	(3.8%)
甲状腺	3.2	(4.7%)	0.0	(0.0%)	1.0	(1.5%)	0.4	(0.6%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	4.8	(7.1%)
悪性リンパ腫	3.2	(4.7%)	1.2	(1.8%)	1.6	(2.4%)	0.0	(0.0%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	6.2	(9.1%)
多発性骨髄腫	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.9%)
白血病	1.0	(1.5%)	0.2	(0.3%)	1.4	(2.1%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	2.6	(3.8%)
他の造血器腫瘍	0.0	(0.0%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.9%)
その他	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.0	(0.0%)	0.6	(0.9%)
計	24.4	(35.9%)	9.4	(13.8%)	18.4	(27.1%)	8.0	(11.8%)	3.8	(5.6%)	2.0	(2.9%)	1.4	(2.1%)	0.4	(0.6%)	0.2	(0.3%)	68.0	(100.0%)

★：妊孕性温存療法可能病院、☆：島根県がん・生殖医療ネットワーク参加病院、●：地域がん診療連携拠点病院

て説明する必要がある。そして対象外b将来の自然妊娠が可能な患者は、0～42歳のがん患者の64%と多いが、患者が自分の妊孕性を誤認している可能性もあるため、将来妊娠可能な旨を説明する必要がある。

<性別、年代別>

妊孕性温存療法の対象患者に乳がんが多いため、女性患者が多いが、消化器がんや脳・中枢神経系腫瘍、血液腫瘍などそれ以外のがんは男性患者も存在するため、性別によらず当該患者の妊孕性を配慮する必要がある。

患者の年齢が若く生殖年齢に達していない場合、患者本人やその家族から将来の妊孕性リスクに関する質問が出てこないかもしれないが、医療者からがん治療等に加えて妊孕性リスクについても十分な情報提供を行い、患者の希望を聞くことが重要である。パートナーの有無により卵子凍結か受精卵凍結かの方法が異なる。既に出産経験があり育児希望がない場合や、出産経験があっても育児希望がある場合など、患者家族の状況により思いは一律ではなく、個別性に応じた情報提供が重要である。年齢区分はあくまでも目安であるが、ライフステージを考慮した情報提供の参考になる。

<病院別>

妊孕性温存療法が可能な病院では、それぞれ年平均24.4人、9.4人の対象患者がいたが、それに対して令和3年度の妊孕性温存療法を実施した患者は4人であった。また、妊孕性温存療法を実施していない施設の対象患者数は合計34.2名だったが、そこから紹介された患者はい

なかった。ただし、島根県がん・生殖医療ネットワーク構築初年度であり、対象患者の全てが妊孕性温存療法の情報提供を受けても希望するとは限らないため、解釈に注意を要する。

各都道府県で「地域がん・生殖医療ネットワーク」が構築されてきており、令和元年10月現在、22府県で構築されている⁷⁾。島根県でも令和3年に島根県がん・生殖医療ネットワークが構築された。がん治療病院は6病院が掲載されているが、日本産科婦人科学会医学的適応による凍結・保存に関する登録病院は2病院しか掲載されていない。1病院は自病院の受精卵・未受精卵凍結のみで、1病院はネットワーク内病院の受精卵・未受精卵、卵巣凍結に対応している⁸⁾。がん患者を適時に妊孕性温存療法が可能な病院に紹介するために、これらのネットワークをますます活用していく必要がある。

妊孕性温存の必要がある患者がすべて妊孕性温存療法実施病院に受診するわけではない。対象患者が存在するが、がん・生殖医療ネットワークに参加していない診療科や病院を中心に勉強会や情報提供などの啓発を行い、どこでも安心して患者が自らの将来の妊娠の可能性について自己決定ができることが望まれる。

結 論

がん治療医はがん治療を最優先として考えると同時に、がんサバイバーのQOLの向上のため、がん治療によって

妊孕性を損なう可能性がある場合は、その情報を患者に伝える必要がある⁴⁾。がん・生殖医療を成功させるためには、がん治療医から生殖医療医へ患者の紹介が円滑に行われなければならない。そのためにはがん治療医がそれぞれ専門の部位にとりだけ妊孕性温存療法の対象になる患者がいるか、また、妊孕性温存療法の対象でなくても将来の妊娠可能性に不安を抱く患者がどれだけいるかを認識することが重要である。

院内がん登録データを利用した対象患者試算からは妊孕性温存療法の対象となるのは婦人科ばかりでなく乳がんをはじめ多くの診療科にまたがっており、妊孕性温存療法を実施していない施設にも対象患者が存在した。患者を適時に紹介するためにも、各地域のがん・生殖医療ネットワークが必要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

謝 辞

院内がん登録データ集計にご協力いただいた各病院に感謝する。

引用文献

1) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 24: 2917-2931, 2006.

2) 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 31: 2500-2510, 2013.

3) Oktay K, Harvey BH, Partridge AH, et al: Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018; Vol39, num19.

4) 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. 東京: 金原出版株式会社: 2017.

5) Furui T, Takai Y, Kimura F et al: Fertility preservation in adolescent and young adult cancer patients: From a part of a national survey on oncofertility in Japan, Repro Med Biol. 2019. DOI: 10.1002/rmb2.12256.

6) 古井 辰郎, 牧野 弘, 竹中 基記他: AYA 世代がん患者の性腺機能障害, 妊孕性低下に関する諸問題と医療連携の重要性, The Japanese Journal of Pediatric Hematology/ Oncology, vol53(3) :212-218, 2016 年 53 巻 3 号 p. 212-218. <https://doi.org/10.11412/jspho.53.212>

7) がん治療と妊娠 地域医療連携. 日本がん・生殖医療学会ホームページ <http://j-sfp.org/cooperation/> access2022/1/19

8) 島根県がん・生殖医療ネットワーク, 島根大学医学部附属病院, <https://www.shimane-u-gankyo.jp/network/pmn> access2022/1/19

9) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター: がん診療連携拠点病院等院内がん登録標準様式2016年版, 2015 (最新改定 2019) .

10) 小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業. 厚生労働行政推進調査事業費 小児・AYA 世代がん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を志向した研究. <http://www.j-sfp.org/ninnyousei-outcome/index.html>

11) 稲川 早苗 (東京慈恵会医科大学附属病院), 楠原 淳子, 坪野 貴之他, 院内がん登録システムを用いた妊孕性温存情報ニーズの把握, 日本がん・生殖医療学会誌 (2433-7528) 4 巻 1 号 Page123(2021.02)

— 研究報告 —

手術検体を用いた修練による大学病院における
卵巣組織凍結導入と維持の取り組みと実践Efforts and Practices for introduction and maintain of ovarian tissue cryopreservation
at university hospital utilizing surgical specimen

竹澤 美紀、志賀 尚美、渡邊 善、八重樫 伸生、立花 眞仁

Miki Takezawa, Naomi Shiga, Zen Watanabe, Nobuo Yaegashi, Masahito Tachibana

東北大学病院

Departments of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Hospital

抄録:

2004年にDonnezらによりヒトで初めて卵巣組織凍結融解後、自家移植で生児を得たと報告された。本邦でも日本がん・生殖医療学会を中心とした普及活動に加え、2021年度より厚生労働省が主導する妊孕性温存療法研究促進事業と助成制度が開始され、卵巣組織凍結保存を導入する施設が増えている。今回、当院では安全でスムーズな導入に向け、卵巣組織凍結技術向上を目的とした研究を行った。当院倫理審査委員会の承認のもと、2020年8月から2022年7月に当院で良性婦人科疾患のため卵巣を摘出した症例のうち研究同意が得られた卵巣を用いて卵巣組織凍結を行った。症例数は7例、年齢は平均55.8(49-66)歳であった。原疾患は良性卵巣腫瘍(嚢胞腺腫や成熟嚢胞性奇形腫)であり、開腹または腹腔鏡下両側付属器切除術を施行した。5例はすでに閉経していたが、2例は術前に偽閉経療法(GnRH analog)を行っていた。すべてOva Cryo Kit Type M[®]を用いたガラス化法で凍結、Ova Cryo Closed Device[®]で保管した。凍結前・融解後において卵巣組織の病理組織探索を行い、悪性腫瘍細胞がないことが確認された。融解後の全ての切片において髄質が適切に除去されていることを確認した。今回の研究を通じて事前に物品などの準備状況や組織処理における適切な髄質の除去や皮質の厚みなどを確認することができ、当院初の卵巣組織凍結を安全かつスムーズに施行することができた。

本研究では良性卵巣腫瘍手術での摘出検体を用いて卵巣組織凍結の技術向上に取り組み、事前のシミュレーションや手順書のブラッシュアップに有用であることが確認された。また、実臨床において定期的な診療機会が確保されず技術的に熟練を要する本技術の診療の質の担保、並びに若手の育成にも有用と考えられた。

キーワード: 卵巣組織凍結、妊孕性温存療法、若年がん、妊娠

緒 言

近年、がんの早期診断や治療の進歩により若年がん患者の完全寛解率は向上した。若年がんサバイバーの増加により治療後のサバイバーシップについての議論が活発になっている。若年がん患者の妊孕性については原疾患に対する化学療法や放射線療法によって妊孕性を喪失してしまうこともあり、Quality of life向上のためがん患者の妊孕性温存療法が重要となってくる。卵巣組織凍結(以下、Ovarian Tissue Cryopreservation; OTC)は原疾患治療前に開腹または腹腔鏡下手術で卵巣を切除・凍結保存し、原疾患治療終了後に切片を融解し、移植することで妊娠が可能となる妊孕性温存療法である。妊孕性温存希望のがん患者に対しては原疾患の治療が最優先でありその治療が遅れることなく遂行することが大原則であるが、OTCであれば排

卵誘発が不要であるため、短期間の準備で施行でき、比較的早期に原疾患の治療開始が可能となる。

宮城県がん生殖医療ネットワークは2016年に発足し、当院を含め4施設で連携して宮城県内のがん生殖医療にあたっている。発足から2021年12月までの宮城県でのがん生殖カウンセリングを受けた患者は179名であり、男性が79名、女性が100名で、妊孕性温存実施率はそれぞれ89%と49%であった。女性の内訳は、20歳未満が8名(妊孕性温存実施率38%)、20歳台が30名(妊孕性温存実施率47%)、30歳台が50名(妊孕性温存実施率60%)、40歳台が7名(妊孕性温存実施率56%)であった。宮城県の令和2年の14歳以下の人口が約26万人であり、2009年～2011年のがん統計に基づく小児がん(0～14歳)の罹患率(粗罹患率)は12.3(人口10万人あたり)であることから考えると、14歳以下の小児だけでも年間約32人ががん罹

受付日: 2022年10月21日/受理日: 2022年12月19日

著者連絡先: 竹澤 美紀

東北大学病院産婦人科: 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

電話: 022-717-7254 E-mail: mii.mk.ctg.123@gmail.com

患している。この半分が女兒とすれば発足から5年間で約80名の患者がいたと推定され、14歳以下の女兒に限定した場合でも、カウンセリングに至った症例は約10人に1人以下であったということになる。この20歳未満の若年患者の少ないカウンセリング数と低い妊孕性温存実施率は、妊孕性温存のニーズがあるにも関わらず応えられていない状況であったと考えられ、その主要な要因は宮城県におけるOTCの未整備であると考えられた。実際、問い合わせの段階でOTC未対応を理由にカウンセリングを見送る判断をされる主治医が少なくなかった。

2004年にDonnezらによりヒトで初めてOTC・融解後、自家移植で生児を得たと報告され¹⁾、国内でOTCを導入している施設は、2013年では7施設であったが、2021年には約50施設まで増加している。また2021年4月からは厚生労働省が主導する「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」が開始され、それらは小児・AYA世代がん患者等に対する妊孕性温存療法のエビデンス確立を志向した研究の推進と国と自治体による各都道府県におけるがん・生殖医療ネットワーク構築や公的助成制度から構成されている²⁾。こうした社会的認知の向上や金銭的負担の軽減により、OTCのニーズは更に増加すると考えられる。

一方、OTC導入への課題は多い。特に原疾患の治療が遅れないよう、妊孕性温存治療実施の決定から可能な限り短期間で実施しなければならないことから事前の技術修練や体制整備が重要となる。これは、OTCは一般臨床とは異なり、頻度が極端に低く、施行時期の予測が

困難であり、事前の準備期間も疾患によって異なることに起因する。一般的に新規医療技術の修練に関してはアニマルラボやドライラボ、専門家を招いての講習会参加、臨床研究が挙げられる。今回、導入時期にコロナ禍となり、講習会が中止となり、専門家による技術指導も困難であった。そこで、当院でOTCを導入・維持するにあたり、OTC技術向上を目的とした研究を行った。その研究の計画および実施過程で、OTCを実施するにあたって関連する他部門との連携調整や多職種への啓発を行い、当院でのOTCの体制整備に取り組んだ。

方 法

当院倫理審査委員会の承認のもと、卵巢組織凍結技術の向上を目的とした臨床研究(登録番号:2019-1183)を行った。2020年8月から2022年7月に当院で良性婦人科疾患のため卵巢を摘出した症例のうち選択基準(20歳以上・女性・良性卵巢腫瘍・付属器切除術)と除外基準(境界悪性卵巢腫瘍・悪性卵巢腫瘍)を満たし、研究同意が得られた7症例を対象とした。評価方法はコントロール片(髓質除去前卵巢組織)と卵巢皮質片において髓質が除去されているかを定性的に判断することとした。また、初回の実臨床OTC症例の凍結保存が問題なくできたか否かを評価した。

症例の選定、手術検体の採取と組織処理の手順など研究プロトコルを図1に示す。具体的には、手術で摘出

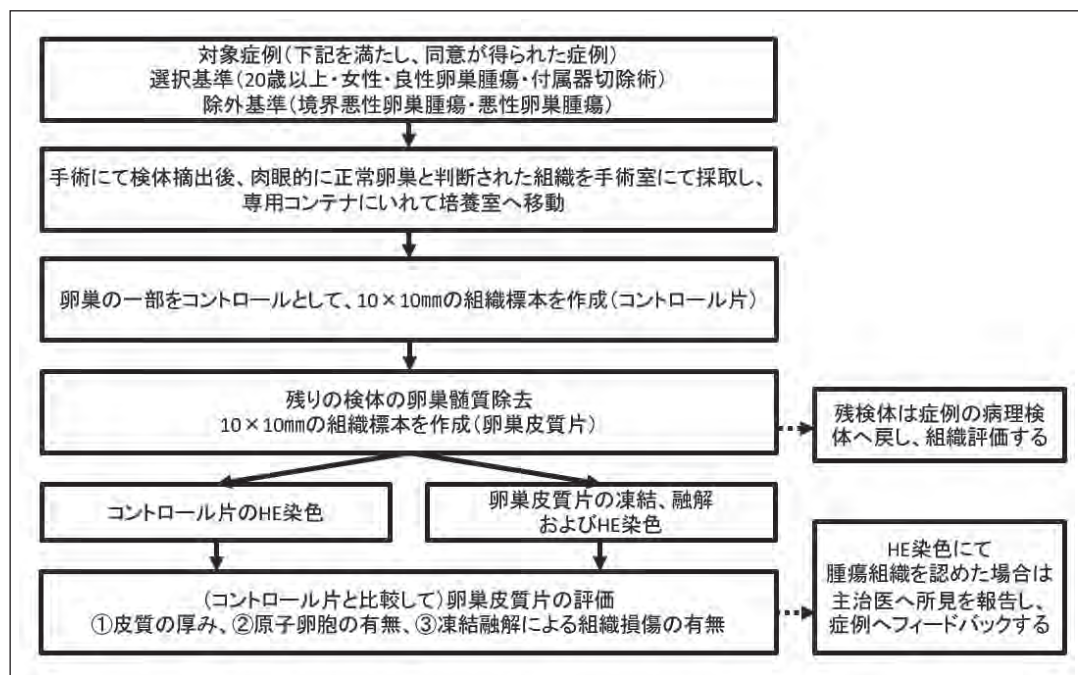


図1 卵巢組織凍結技術の向上を目的とした研究プロトコル

対象症例において手術で摘出された卵巢組織のうち肉眼所見で組織診断に不要であり、正常卵巢と判断される組織、もしくは健常側の一部を研究検体とし、卵巢組織凍結・融解を行った。

された卵巣組織のうち肉眼所見で組織診断に不要であり、正常卵巣と判断される組織、もしくは健常側の一部を研究検体とした。最低20×20mm程度以上の卵巣片となるように一部切除した。研究用検体からメスを用いて10×10mmの切片を作成した。一部はホルマリン固定とヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)を行い、凍結融解を行わないコントロール片として、腫瘍組織の有無を確認した。切片作成後の厚みをメジャーで測定し、皮質部分が1mmとなるように眼科用クーバー曲鋭と形成用クーバー曲を用いて髓質を除去し、卵巣皮質片とした。また、組織凍結を行う切片においても除去した髓質はホルマリン固定とHE染色を行って腫瘍組織の有無の評価を行った。髓質を除去した卵巣皮質片はKITAZATOのOva Cryo Kit Type M®(北里コーポレーション、静岡、日本)を用いたガラス化法で凍結、Ova Cryo Closed Device®(北里コーポレーション、静岡、日本)を用いて液体窒素で凍結し、一連の操作でOva Thawing Kit Type M®(北里コーポレーション、静岡、日本)を用いて組織融解を行った。その後、ホルマリン固定し、融解後の組織もHE染色標本作成を行い、原始卵胞の有無と髓質除去について、コントロール片と比較した。組織切片中の原始卵胞及び腫瘍細胞の有無の確認と、組織厚の計測は産婦人科病理診断経験を持ち、日本臨床細胞学会細胞診専門医、教育研修指導医、生殖医療専門医の資格を持つ産婦人科医を含む2名の産婦人科医にて行った。

結 果

症例の詳細を表1に示す。リクルート症例数は7例で全例より同意を得た(同意取得率100%)。症例の平均年齢は55.8(49-66)歳であった。原疾患は良性卵巣腫瘍(嚢胞腺腫や成熟嚢胞性奇形腫)であり、開腹または腹腔鏡下付属器切除術を施行した。5例はすでに閉経していたが、2例は術前に偽閉経療法(GnRH analog使用)を行っていた。術後病理診断はすべて良性腫瘍であった。症例あたりの凍結切片(10×10mm)作成可能枚数の平均は11.6枚(3-24)であった。症例1、3、5においては片側卵巣腫瘍に対して両側付属器切除が施行されたため、健常側卵巣検体も使用可能であった。症例7より得られた健常部位における髓質除去前後、ならびに腫瘍近傍の代表的なHE染色像を図2に示す。除去前の健常部位においては、髓質がはっきりと確認され、皮質部分と合わせて約1300μmの厚みがあった(図2、A)。操作後においては髓質が適切に除去され皮質が約500μm残っていることを確認した(図2、B)。一方、腫瘍近傍から得られた検体においてはもともと髓質が菲薄化していた(図2、C)。なお、凍結前・融解後において卵巣組織の病理組織探索を行い、悪性腫瘍細胞がないことが確認された。また全ての症例(切片)において皮質組織中を検索し、原始卵胞や発育卵胞は確認できなかった。

当院では、5例のOTC研修終了後の2021年7月に初め

表1 研究対象症例の患者背景と凍結切片数

	年齢	原疾患	術式	術後病理診断	月経の状態	総切片数 (10×10mm、枚)
1	57	左卵巣腫瘍	開腹両側付属器切除術	mucinous cystadenoma	42歳閉経	24
2	49	両側卵巣腫瘍 子宮筋腫	開腹子宮全摘術 両側付属器切除術	leiomyoma, Lt mucinous cystadenoma, Rt simple cyst	術前偽閉経療法 (GnRH antagonist)	17
3	61	右卵巣腫瘍	腹腔鏡下両側付属器切除術	Rt serous cystadenoma	52歳閉経	13
4	45	右卵巣内膜症性嚢胞	腹腔鏡下子宮全摘術 両側付属器切除術	Rt endometriotic cyst, Leiomyoma	術前偽閉経療法 (GnRH agonist)	8
5	66	右卵巣腫瘍	開腹子宮全摘術 両側付属器切除術	Rt mucinous cystadenoma	閉経(年齢不明)	3
6	64	両側卵巣腫瘍	腹腔鏡下両側付属器切除術	Mature teratoma	閉経(年齢不明)	5
7	49	右卵巣腫瘍	腹腔鏡下右付属器切除術	Mature teratoma	48歳閉経	11

でのOTCを施行した。症例は17歳、原疾患は再生不良性貧血・骨髓異形成症候群、予定治療は造血幹細胞移植であった。本症例は原疾患の治療開始まで時間的余裕があり、生殖カウンセリングののち、本人の意思決定から4週間の準備期間でOTCを問題なく施行できた。切片を17枚作成し、凍結保存中である。その後実症例はないが、研修の7例中2例は初回の実臨床OTC症例の約1年後に行った。

考 察

OTCは助成制度を利用してもなお経済的な負担が大きく、1回の手技で患者の将来の妊孕性温存の可否が決まる責任の重大さを伴う。OTCにおいて卵巣切除自体は産婦人科領域において技術的には難易度は高くないが、それ以外の卵巣組織を凍結する技術は、一般産婦人科診療において類似性がなく新規技術にあたる。その意味では、高難度医療技術の定義である「当該病院で実施したことのない医療技術であって、その実施に患者の死亡その他重大な影響が想定されるもの」に準じた準備が必要であると考えた。厚生労働省では高難度新規医療技術の導入にあたり以下の5項目を確認することを推奨しており³⁾、OTC導入においても同様の慎重さが求められる。その5項目とは、① 患者の病態等を踏まえた既存技術の限界・問題点、② 高難度新規医療技術と既存技術とを比較した場合の優位性(合併症等の可能性・程度等の安全性の観点を含む)、③ 術者の技術レベルが十分であること、④ 必要な設備・体制(集中治療室、麻酔科医師との連携等)、⑤ 当該技術を導入するに当たっての患者へのインフォームド・コンセント、である。今回OTCを導入するにあたり、③・④の準備に本研究が適切であると考えた。

体制整備に向けた準備活動の一環として、当院医師・手術看護師による国内におけるOTCパイオニア施設への視察を行い、当院でのマニュアルを作成した。本来は実

臨床の初回においては、専門家を当院へ招いての体制整備が望ましいと考えられた⁴⁾が、昨今のコロナ禍において県外への移動を伴う専門家の招請が困難であったため、本臨床研究を計画した。導入前に自施設でのシミュレーションを行うことで、連携組織(麻酔科医師・小児科医師・手術室スタッフ等)との事前調整や実臨床における手順書改訂と多職種や他科との診療連携の強化ができた。また本研究を通して適切な料金の設定や他科(関連科)への啓発活動も可能となった。

OTCのニーズはこれから増加すると考えられるが、多くても国内で年間400例程度とされ⁵⁾、施設あたりで考えると年間数例程度である。卵子凍結や胚凍結といった他の妊孕性温存手技は不妊治療手技の延長線上にあるが、OTCは全く異なる特殊な技術であるため、日常診療での修練は困難である。OTCにおいては原始卵胞が存在する皮質部分へのダメージを少なく髓質を除去することと融解後に生存する原始卵胞を確保することが重要である。

本研究では、健常部位を用いた組織切片においては適切な髓質除去について評価・確認できた。しかしながら、腫瘍近傍においては、皮質と腫瘍壁との間の髓質が薄く、腫瘍組織を核出術に準じて除去する作業自体が髓質除去に相当するため、良いOTC研修の材料とは言えなかった。また、本研究にリクルートされた7例は周閉経期であり、残念ながらこれまでに作成した組織切片内に原始卵胞は確認できなかった。このため、凍結・融解操作における原始卵胞の生存性を確認するというもう一つの目的の評価に至らなかった。今後は原始卵胞の確認を目指した症例の選択も課題である。具体的には根治術(子宮と付属器の全摘術)を必要とする重症子宮内膜症症例で健常側を有する症例や、比較的若年で有経者の巨大卵巣腫瘍にて正常皮質をトリミングせざるをえない症例などがあれば、診断に影響のない範疇でリクルートを考えている。

OTCにおいては可能な限り凍結時のダメージにより失う原始卵胞を少なくすることが重要である。そのため本研

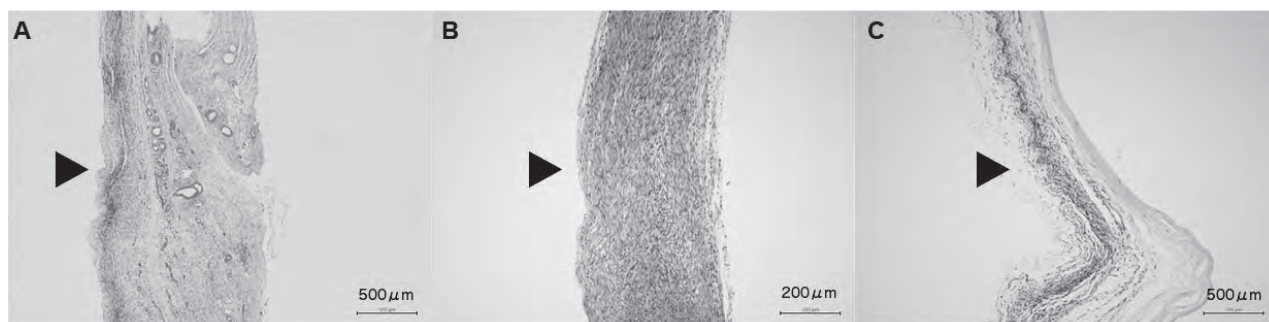


図2 卵巣組織片の髓質除去前後のHE染色像による組織厚比較

症例7の健常部位の髓質除去前(A)と髓質除去後(B)、ならびに腫瘍近傍(C)のHE染色を示す。Aでは厚く残存する髓質部分(皮質と合わせて約1300μm)が、髓質除去後のBでは完全に除去され、皮質部分は約500μmとなっている。Cでは皮質と腫瘍の間に髓質はほとんど認められない。矢頭は皮質側を示している。観察倍率はA、B、C、それぞれ×40、×100、×40である。

究においては、卵巣皮質部分を1mmの厚さにすることを徹底した。原始卵胞は皮質部分の表面から0.75mm以内に存在することから、0.75-1.0mmの厚さが推奨されている⁶⁾。また凍結組織が厚く、凍結試薬への浸漬が不十分であると氷晶形成の原因となってしまう、細胞を傷害してしまう。しかし凍結試薬は化学的毒性のある耐凍剤を含んでおり、浸漬は必要以上に多くないことが好ましい。凍結試薬への浸漬時間を最小限にするためにも1mm程度の厚さにすることが望まれる。

本研究では本邦で一般的となっているガラス化法を用いた。ガラス化法は欧州などで多く採用されている緩慢凍結法と比較し、凍結にかかる時間も短く、プログラムフリーザーなどの高価な機器を要しないことから安価に行えることが利点であるが、不適切な組織処理による凍結時の氷晶形成や凍結を短時間でを行うための操作に熟練を要することなどが課題である。本研究では髄質の除去において皮質部分を1mmの厚さにすることや凍結試薬への浸漬時間を正確に行うこと、スムーズに凍結までの操作を行うことに重点をおいてトレーニングを行った。本研究のように臨床検体を用いた手技の向上を目的とした研究では、実際の手術検体採取から凍結、融解にいたる一連の作業を確認し、卵巣組織の処理や凍結試薬の使用などの手技や必要機材の確認、手順書をブラッシュアップすることが可能であった。

本研究の7症例のうち2症例は初回の実臨床OTC症例の導入後に実施した。頻度が想定よりも少なく、大学病院はスタッフの入れ替わりが多いという特色がある。手術検体を用いたOTC研修は、若手教育や定期的なフローの確認、技術の維持にも有用と考えられる。今後も年に1回は継続していく予定である。

結 論

本研究では良性卵巣腫瘍手術での摘出検体を用いて卵

巣組織凍結の技術向上に取り組み、事前のシミュレーションや手順書のブラッシュアップに有用であることが確認された。また、実臨床において定期的な診療機会が確保されず技術的に熟練を要する本技術の診療の質の担保、並びに若手の育成にも有用と考えられた。今後は技術の点から、髄質の除去のみではなく原始卵胞の確認も課題となる。

謝 辞

当院でのOTC導入にあたり、視察や技術指導をしていただいた聖マリアンナ医科大学 産婦人科学教室の鈴木直先生、高江正道先生、杉下陽堂先生に深謝致します。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) J Donnez, M M Dolmans, D Demille et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue Lancet. 2004 Oct 16-22;364(9443)
- 2) 小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業 | 厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html (2022/8)
- 3) 高難度新規医療技術導入プロセス (イメージ) (mhlw.go.jp). <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000110813.pdf> (2022/9)
- 4) 「高難度新規医療技術の導入に当たっての医療安全に関する基本的な考え方」について - 日本医学会 (med.or.jp). <https://jams.med.or.jp/news/043.html> (2022/9)
- 5) 京野廣一, 中村祐介, 宮本若葉: 世界情勢から見る日本の小児がんの妊孕性温存の方向性. 日本小児血液・がん学会雑誌. 58(2): 118-123, 2021
- 6) Noriko Kagawa, Sherman Silber, Masashige Kuwayama et al: Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue Reproductive. BioMedicine Online. 18(4):568-577, 2009.

—その他—

海外におけるがんサバイバー女性の 周産期予後に関する知見

Findings about Perinatal Outcomes of Cancer Survivors in Foreign Countries

岩間 憲之

IWAMA NORIYUKI

東北大学病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Hospital

東北大学大学院医学系研究科 女性ヘルスケア医科学共同研究講座

Women's Health Care Medical Science, Tohoku University Graduate School of Medicine

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門 分子疫学分野

Division of Molecular Epidemiology, Department of Preventive Medicine and Epidemiology,
Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University

抄録:

小児・思春期・若年 (childhood, adolescent, and young adult: CAYA) 世代のがん患者の生命予後は改善傾向であり、将来的に妊娠や分娩を希望されるCAYA世代のがん患者の増加が予想される。したがって、がんの診断・治療と将来の周産期予後に関する知見は重要である。本ワークショップでは、海外で実施された研究内容を概説する。海外で実施された疫学研究において、腹部への放射線照射の既往は、妊娠高血圧症候群 (Hypertensive disorders of pregnancy: HDP)、妊娠糖尿病 (Gestational diabetes mellitus: GDM)、母体貧血、分娩後異常出血、流産、早産、低出生体重児、Small for gestational age児のリスクが高かった。初経前の子宮への放射線療法は、初経後のそれと比較して早産、死産、新生児死亡との関連がより強かった。放射線照射の既往と児の形態異常リスクとの関連は否定的であった。頭部への放射線照射既往や頭部・腹部以外の放射線照射既往は、周産期予後不良との関連は乏しかった。また、化学療法の既往は周産期予後不良アウトカムとの関連が乏しいが、アントラサイクリン系の化学療法既往の妊婦は周産期心筋症のリスクに注意が必要である。以上より、がんサバイバー女性が妊娠した場合、ハイリスク妊娠と考えられる。特に、腹部の放射線照射既往に注意が必要と考えられる。したがって、慎重な周産期管理が必要であり、高次医療機関での管理が望ましいと考えられる。しかし、日本人のがんサバイバー女性の周産期予後に関する知見は限られているため、さらなる研究が必要である。

キーワード: CAYA、がんサバイバー、妊娠、周産期予後

1. はじめに

近年、小児・思春期・若年 (childhood, adolescent, and young adult: CAYA) 世代のがん患者の生命予後は改善傾向である。米国がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) の報告によると、CAYA世代のがん患者の5年生存率は80%台と報告されている¹⁾。我が国においてもCAYA世代のがん患者の死亡率は改善傾向であるとともに、がんサバイバーのQOLや長期的な健康状態への関心が高まっている²⁾。特に、将来的に妊娠や分娩を希望されるCAYA世代のがん患者は増加していくものと推定

される。そのため、がんサバイバー、および、周産期管理を担う医療従事者にとって、がんの診断・治療と将来の周産期予後に関する知見は重要である。

2. がんサバイバー女性の周産期予後に関する 研究デザイン

では、がんサバイバー女性における周産期予後を検討するための研究を実施するにあたり、どのようにデザインすれば良いだろうか。当然、理想的な研究デザインは前向きコホート研究と考えられる。CAYA世代のがん患者を登録し、がん種や治療内容などの曝露情報を収集し、追

受付日: 2022年10月13日/受理日: 2022年10月17日

著者連絡先: 岩間 憲之

東北大学病院産婦人科: 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1番1号

電話: 022-717-7251 E-mail: noriyuki.iwama@med.tohoku.ac.jp / noriyuki.iwama.a3@tohoku.ac.jp

跡する。そして、がんサバイバー女性がセクシュアリティの問題を乗り越え妊娠した場合は、周産期予後のデータを収集する。一方で、CAYA世代のがん患者と同年代、かつ、がんにならな女性も研究に登録・追跡する。そして、将来妊娠した際に周産期予後に関するデータを収集する。さらに、がんサバイバー女性とがんにならな女性とで周産期予後を比較することで、がんサバイバー女性における周産期予後不良アウトカムのリスクを推定し、エビデンスを創出する。しかしながら、がんを診断されてから妊娠・分娩するまで長期間にわたる追跡を要すること、がんにならな女性も妊娠・分娩するまで追跡することが困難なため、前向きコホート研究の実施は極めて困難である。したがって、本稿執筆時点では、がんサバイバーと周産期予後に関する先行研究のすべてが後ろ向き研究であり、前向きコホート研究の報告はない。そのため、多くの先行研究で曝露情報やアウトカム、調整項目の欠測といった限界を有している。しかしながら、後ろ向き研究の限界を踏まえつつも、がんサバイバー女性の周産期予後に関する知見を把握しておくことは、妊娠前後のカウンセリングや周産期管理の一助になると思われる。

3. がんサバイバー女性における放射線照射の既往と周産期予後

がんサバイバーと周産期予後について、海外で実施された複数の先行研究があるが、代表的な研究は英国のBritish Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS)と北米のThe Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)である³⁻⁵⁾。いずれも研究デザインは後ろ向きコホート研究である。

英国のBCCSSでは、がん登録データベースからがんサバイバー女性を抽出した。英国に在住し、1940年から1991年に悪性腫瘍と診断され、診断時の年齢が14歳以下、診断後、5年以上生存している症例である³⁾。また、医療機関のデータベースからランダムに非がんサバイバー女性を抽出し、Referenceとした。そして、放射線照射の既往と妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、母体貧血、低出生体重児、早産などとの関連について、一般化推定方程式を使用したlog-binomial回帰分析で検討された。この研究では、血液腫瘍、骨軟部腫瘍、中枢神経腫瘍の割合が高かった。放射線照射の既往と妊娠高血圧症候群 (Hypertensive disorders of pregnancy: HDP)、妊娠糖尿病 (Gestational diabetes mellitus: GDM) との関連については、頭部への放射線照射既往や頭部・腹部以外の放射線照射既往はHDPやGDMと有意な関連は認められなかった。しかし、腹部の放射線照射既往はHDPやGDMのリスクが有意に高く、その調整リスク比はそれぞれ2.4 (95% 信頼区間: 1.7-3.5)、2.7 (95% 信頼区間: 1.7-4.2)であった。放射線照射の既往と母体貧血と

の関連については、頭部への放射線照射既往や頭部・腹部以外の放射線照射既往は母体貧血と有意な関連を認めなかったが、腹部の放射線照射既往は母体貧血のリスクが有意に高く、その調整リスク比は2.1 (95% 信頼区間: 1.3-3.5)であった。放射線照射の既往は分娩後異常出血と有意な関連を認めなかったが、腹部の放射線照射既往における分娩後異常出血の調整リスク比は1.3 (95% 信頼区間: 0.9-1.9)であり、リスクが高い傾向を認めた。なお、この研究を含めたメタアナリシスでは、がんサバイバー女性には分娩後異常出血のリスクが高く、リスク比は1.18 (95% 信頼区間: 1.02-1.36)という報告がある⁶⁾。BCCSSは、放射線照射既往と流産、早産、低出生体重児との関連についても報告している⁷⁾。一般化推定方程式を使用したロジスティック回帰モデルで解析され、頭部への放射線照射既往や頭部・腹部以外の放射線照射既往は、流産、早産、低出生体重児と有意な関連が認められなかった。しかし、腹部の放射線照射既往は流産、早産、低出生体重児のオッズが有意に高く、それらの調整オッズ比は1.4 (95% 信頼区間: 1.0-1.9)、3.2 (95% 信頼区間: 2.1-4.7)、1.9 (95% 信頼区間: 1.1-3.2)であった。

北米のCCSSにおけるがんサバイバー女性は、アメリカ合衆国がカナダに在住し、1970～86年に悪性腫瘍と診断され、診断時21歳未満で、25施設の小児がん専門病院で治療を受け、5年以上生存した症例である。また、がんサバイバー女性と最も年齢が近い同胞を非がんサバイバー女性とした。CCSSもBCCSSと同様に、血液腫瘍、骨軟部腫瘍、中枢神経腫瘍が多かった。過去に受けた放射線量と早産、児の出生体重との関連について、一般化推定方程式を使用したロジスティック回帰モデルで解析された⁴⁾。その結果、子宮への放射線量が多いと、低出生体重児とSmall for gestational age (SGA) 児のオッズは有意に高かった。子宮への放射線量が2.5-5.0 Gy、>5.0 Gyでの低出生体重児出生の調整オッズ比はそれぞれ4.3 (95% 信頼区間: 1.4-12.8)、6.8 (95% 信頼区間: 2.1-22.2)であり、子宮への放射線量が>5.0 GyでのSGA児出生の調整オッズ比は4.0 (95% 信頼区間: 1.6-9.8)であった。また、子宮への放射線量が多いと、妊娠37週未満の早産のオッズが高かった。さらに、放射線照射の時期を初経前と初経後に層別した解析も実施された。その結果、初経前の放射線照射は早産のリスク因子だったのに対して、初経後は早産の有意なリスク因子ではなかった。つまり、初経前の放射線療法は、初経後と比較して早産との関連がより強いことが示唆された。

CCSSはがんサバイバーのみを研究対象者として、子宮・卵巣への放射線量と、死産・新生児死亡との関連も報告している⁵⁾。一般化推定方程式を使用したポアソン回帰モデルで解析された。その結果、子宮への放射線量が10 Gy以上の症例では死産・新生児死亡のリスクが高く、そ

の調整リスク比は9.1(95% 信頼区間:3.4-24.6)であった。さらに、放射線照射の時期で初経前と初経後に層別した解析では、初経前の放射線照射は死産・新生児死亡の有意なリスク因子だったのに対して、初経後の放射線照射は有意なリスク因子ではなかった。したがって、初経前の放射線療法は、初経後と比較して死産・新生児死亡との関連がより強いことが示唆された。

ここで、症例報告ではあるが、白血病に対して全身の放射線照射既往がある症例で、子宮の手術既往が無いにも関わらず、妊娠17週で子宮破裂し、原因は穿通胎盤であった報告がある⁸⁾。この症例報告は、腹部への放射線照射既往が癒着胎盤と関連する可能性を示唆している。

腹部の放射線照射既往と周産期予後との関連を説明する機序は不明な点も多いが、図1に示すようにいくつかの仮説がある。腹部への放射線照射による慢性的な腎障害で、高血圧のリスクが高くなり、腎性貧血の原因ともなる。また、子宮の萎縮、線維性変化、血管形成障害、内膜障害により、分娩後異常出血や癒着胎盤のリスクが上昇する可能性がある。さらに、卵巣機能不全も相まって、子宮容量が低下、子宮の伸展性が低下することで流産、早産、低出生体重児、SGA児のリスクが高くなる。これにより死産・新生児死亡のリスクも高くなる。また、膵臓の炎症、線維化からインスリン分泌能が低下し、妊娠糖尿病のリスクが上昇する機序が推定される。

メタアナリシスでは、子宮への放射線照射既往と児の形態異常とに有意な関連は認められず、放射線照射既往は児の形態異常の強いリスク因子ではないと考えられる⁶⁾。

4. がんサバイバー女性における化学療法の既往と周産期予後

化学療法の既往と周産期予後についても、複数の先行研究があるが、周産期予後との関連は否定的な報告が多い。化学療法の既往は流産、低出生体重児、SGA児、死産、新生児死亡、児の形態異常との間に有意な関連は認められなかった^{9) 4) 5) 10)}。しかし、アントラサイクリン系は心毒性により、周産期心筋症のリスクが高かったとする報告がある。比較的小規模な研究であり信頼区間は広いが、general populationと比較して、周産期心筋症のリスクが高く、そのオッズ比は55(95% 信頼区間:6.6-192.0)であった¹¹⁾。したがって、アントラサイクリン系の化学療法既往の妊婦は、周産期心筋症のリスクに注意が必要と思われる。

5. 海外のガイドラインから

海外において、複数人のエキスパートにより作成されたガイドラインがPublishされている¹²⁾。①生殖年齢に達したCAYA世代がんサバイバー女性において、医療従事者は、過去の治療内容に基づき周産期予後を議論すること。②生殖年齢に達したCAYA世代がんサバイバーと医療従事者は、過去の治療で児の形態異常のリスクが上昇するというエビデンスは無いことを認識すること。③腹部放射線照射の既往があるCAYA世代がんサバイバー女性では、流産・低出生体重児リスクの上昇を認識すること。④腹部放射線照射の既往があるCAYA世代がんサバイバー女性では、早産や低出生体重児リスクが高いので、

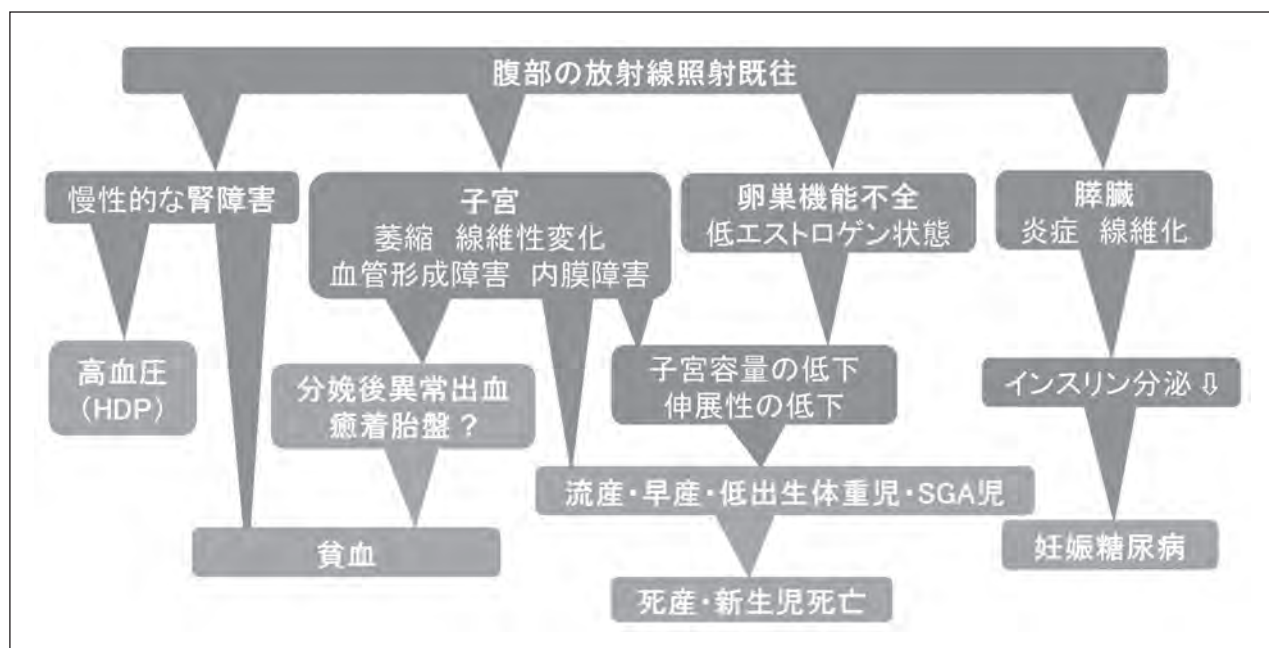


図1 腹部の放射線照射既往と周産期予後との関連を説明する機序

注意深い管理が推奨されること。⑤胸部の放射線照射既往やアントラサイクリン系の抗がん剤は心筋症のリスク因子なので、これらの既往がある場合は、妊娠前あるいは1st trimesterに心筋症の有無を評価しておくことは妥当である、と記載されている。

6. おわりに

海外からの報告によると、がんサバイバー女性が妊娠した場合、ハイリスク妊娠と考えられる。特に、腹部の放射線照射既往に注意が必要と考えられる。したがって、慎重な周産期管理が必要であり、高次医療機関での管理が望ましいと考えられる。しかしながら、我が国でのがんサバイバー女性の周産期予後に関する知見は限られているため、今後は日本人のがんサバイバーを対象とした検証も必要である。

謝 辞

本内容は、第12回日本がん・生殖医療学会学術集会のシンポジウム「わが国発のがんサバイバーと妊娠に関する研究」で発表した内容に修正を加え執筆した。最後に、第12回日本がん・生殖医療学会学術集会会長の池田智明先生、座長の労をお取り頂きました杉山隆先生に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014; 120(16): 2497-506.
- 2) 大須賀 穰, 鈴木 直. がん・生殖医療ハンドブック. 大阪市: メディカ出版; 2017.

- 3) Reulen RC, Bright CJ, Winter DL, et al. Pregnancy and Labor Complications in Female Survivors of Childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(11).
- 4) Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(20): 1453-61.
- 5) Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2010; 376(9741): 624-30.
- 6) van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019; 111: 126-37.
- 7) Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(8): 2239-47.
- 8) Norwitz ER, Stern HM, Grier H, et al. Placenta percreta and uterine rupture associated with prior whole body radiation therapy. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(5 Pt 2): 929-31.
- 9) Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(4): 1070-80.
- 10) Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(3): 239-45.
- 11) 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)*. 2019; 11(8).
- 12) van der Kooi ALF, Mulder RL, Hudson MM, 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*. 2021; 224(1): 3-15.