

日本がん・ Vol.8 No.1
2025
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.8 No.1 2025



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8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

2024年は、がん・生殖医療の取り巻く環境も黎明期から発展期を経て成熟しつつあると感じる1年になりました。2024年中には、日本癌治療学会から、「小児・AYA世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2024年12月改訂第2版」が発刊されます。日本がん・生殖医療学会の学会員の多くの先生方が執筆に関わったものとなっています。最新のエビデンスによりアップデートされた内容は、実際の診療に携わる医療関係者のみならず、患者当事者にも有益な情報を提供することでしょう。

日本がん・生殖医療学会誌第8号では、2つの総説を掲載することができました。1つ目の総説では、血液内科医で、地域のがん生殖医療のリーダーである、大阪国際がんセンターの多田雄真先生から、「血液内科医の視点から、地域での妊孕性温存を含めたAYAがんの診療実態について」執筆いただきました。地域でのがん生殖医療のあり方について、再認識する内容となっています。

2つ目の総説は、精子の体外培養にチャレンジしている小川毅彦先生のグループから、「妊孕性温存のための精巣組織凍結精巣組織の器官培養について」執筆いただきました。思春期前の男児における妊孕性温存は現在も有効な方法がありません。将来的に精巣組織からの精子形成が可能になれば、この課題も解決される可能性があります。

その他、2つの原著論文、1つの症例報告など、多くの貴重な投稿も掲載され、日本がん・生殖医療学会誌第8号は、会員の皆様の今後の研究と診療に役立つであろうことを願っています。

2025年1月吉日

目 次

論 文

総説

妊孕能温存における精巣組織凍結と精巣組織の器官培養について

Testicular Tissue Cryopreservation and Organ Culture in Fertility Preservation

..... 横井 勇毅 5

総説

AYA世代がんのサバイバーシップ向上を目指した地域における学際的連携

Interdisciplinary collaboration in the region to improve survivorship of AYA cancer survivor

..... 多田 雄真 10

原著

当院における、女性がん患者に対する妊孕性温存療法の現状把握と課題抽出に向けた実態調査：

生殖医療従事者側の視点から

Fertility preservation therapy for female cancer patients in Chiba University Hospital: a retrospective observational study and questionnaire survey to clarify the institution-specific issues in a single-center

..... 石川 博士 18

原著

乳がん術後内分泌療法後に短期間で生児を得た事例の検証

A study of cases of pregnancy occurring shortly after endocrine therapy for breast cancer

..... 洞下 由記 25

症例報告

小児がんサバイバーに対する早期の妊孕性評価によって未受精卵子凍結が可能となった早発卵巣不全の1例

A case of premature ovarian insufficiency in a childhood cancer survivor in which early fertility assessment that allowed for oocyte cryopreservation

..... 森 祐介 31

—総説—

妊孕能温存における精巣組織凍結と
精巣組織の器官培養について

Testicular Tissue Cryopreservation and Organ Culture in Fertility Preservation

横井 勇毅¹⁾、古目谷 暢¹⁾、小川 毅彦^{1) 2)}Yuki Yokoi¹⁾, Mitsuru Komeya¹⁾, Takehiko Ogawa^{1) 2)}

1) 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学教室

1) Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

2) 横浜市立大学医学研究科臓器再生医学教室

2) Department of Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

抄録：

がん治療の進歩により、がんサバイバーの数は増加している。しかし、多くの化学療法は生殖腺に毒性をもたらし、不妊症を引き起こす可能性がある。2018年に提唱された米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）の妊孕能温存の指針では、2013年の指針に引き続き、患者に不妊となる可能性を知らせ、妊孕能温存法を説明することが推奨されている。妊孕能の温存法として、性成熟した男性患者に対して精液凍結保存は確立した方法である。しかし、思春期前の性未成熟な若年男性患者は、成熟精子を持たないためこの方法が適応できない。このため、若年がん患者の妊孕能の温存法として、実験段階であるが精原幹細胞を含む精巣組織凍結保存が試みられている。凍結した精巣組織から精子を分化誘導させるには、移植により生体内に戻す（自家移植、異種移植）方法や、体外で組織の器官培養を行う方法がある。これらの方法はいずれもヒトへの応用にはまだ課題が多い。また、臨床現場では迅速な治療が必要な疾患に対して、妊孕能の温存は容易ではない。今後、臨床応用に向けて基礎研究のさらなる進展と体制の整備が求められる。

キーワード：妊孕能、凍結保存、精子形成、組織移植、器官培養

1. はじめに

近年、我が国においても妊孕能温存療法を含めたがん・生殖医療が急速に普及しつつある。特に小児と思春期・若年成人（Child, Adolescents and Young Adult, CAYA）世代では、がん治療後の人生は長く、子供をもつことは大きなライフイベントとなることが多い。それに関わらず、がんを克服した子供の約30%が、成人後に不妊症に直面する可能性がある¹⁾とされている。そのため、CAYA世代の妊孕能温存は極めて重要な課題である。2018年に提唱された米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）の妊孕能温存の指針では、2013年の指針に引き続き、患者に不妊となる可能性を知らせ、妊孕能温存法を説明することが推奨されている²⁾。思春期以降の男性には精子凍結が一般的な方法として用いられているが、思春期前の男児においては精子形成が未成熟であるため、精巣組織凍結保存が唯一の選択肢となる。本総論

では、精巣凍結組織技術の基礎研究から臨床応用に向けた課題までを概説する。

2. 精子形成について

精子形成は思春期に始まり、精原幹細胞が成熟精子へと変化する過程をいう（図1）。精原幹細胞は、精巣内の精細管内の基底膜上に存在し、増殖を繰り返しながら、自己複製を行う細胞と分化して次の段階に進む細胞の2種類に分かれる。自己複製によって将来的な精子形成を支える細胞数を維持し、分化した精原幹細胞は体細胞分裂を経て一次精母細胞となる。その後、第一減数分裂にて二次精母細胞となり、第二減数分裂にて円形精細胞に分化する。その後、核の高度な凝縮（ヒストンを中心としたクロマチン構造がプロタミンに置換され、より小さく強力に精子のDNAを巻き付ける）と細長化、アクロソーム形成、細胞質の排出、鞭毛の発生により伸長精子細胞へと分化し、最終的には運動

受付日：2024年10月26日／受理日：2024年10月29日

著者連絡先：横井 勇毅

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学教室：〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

電話：045-787-2784 E-mail：t246076f@yokohama-cu.ac.jp

能力をもつ成熟精子となる。

重要なことは、思春期前の男児において、精子形成はまだ完了していないという点である。女性の場合、出生前の時点で、卵子は第一減数分裂を経て1次卵母細胞まで到達するのにに対し、男性の場合は精原幹細胞

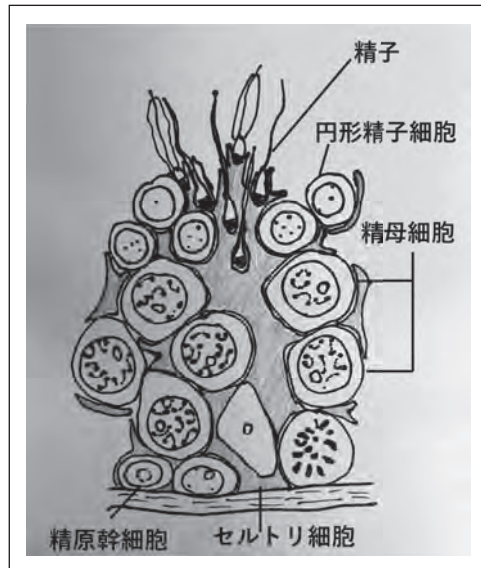


図1 精子形成

精細管基底膜から管腔側に向かって、精原幹細胞、一次精母細胞、二次精母細胞、円形精子細胞、精子へと分化していく。

で留まっている。思春期の開始とともに、ホルモンの影響で減数分裂が開始され精子形成が進行する。そのため、思春期前では基本的に成熟精子は存在しなく、精子凍結は不可能である。

以前は思春期前までは生殖細胞は増殖しない静止期と考えられていたが、現在はセルトリ細胞や精原幹細胞自体は思春期前でも継続的に分裂していることが分かっている。化学療法は分裂中の細胞に強く影響するため、子供の精原幹細胞もリスクにさらされてしまう³⁻⁵⁾。以上より、思春期以前の男児では精子凍結は不可能であり、精原幹細胞を含む精巣組織凍結などの試験的な治療法しか存在しないのが現状である。

3. 組織凍結について

生体サンプルを体外で長期間保存するには、組織の凍結保存が必要である。低温環境では、生細胞の生物学的代謝が著しく低下し、酵素や化学反応がほぼ停止する⁶⁾。一方で、組織凍結では、凍結による細胞・組織へのダメージを考慮する必要がある、特に凍結する上で温度と細胞の関係に留意する必要がある。

i) 凍結過程における温度と細胞内外の変化

図2に示した通り、冷却が進むと、細胞や組織はその培地内で浸透圧の均衡を失う。約 -5°C で細胞外の培地が凍結し始めるが、細胞質はまだ凍結されない。 -5°C から -10°C の間、細胞は過冷却状態になり、細

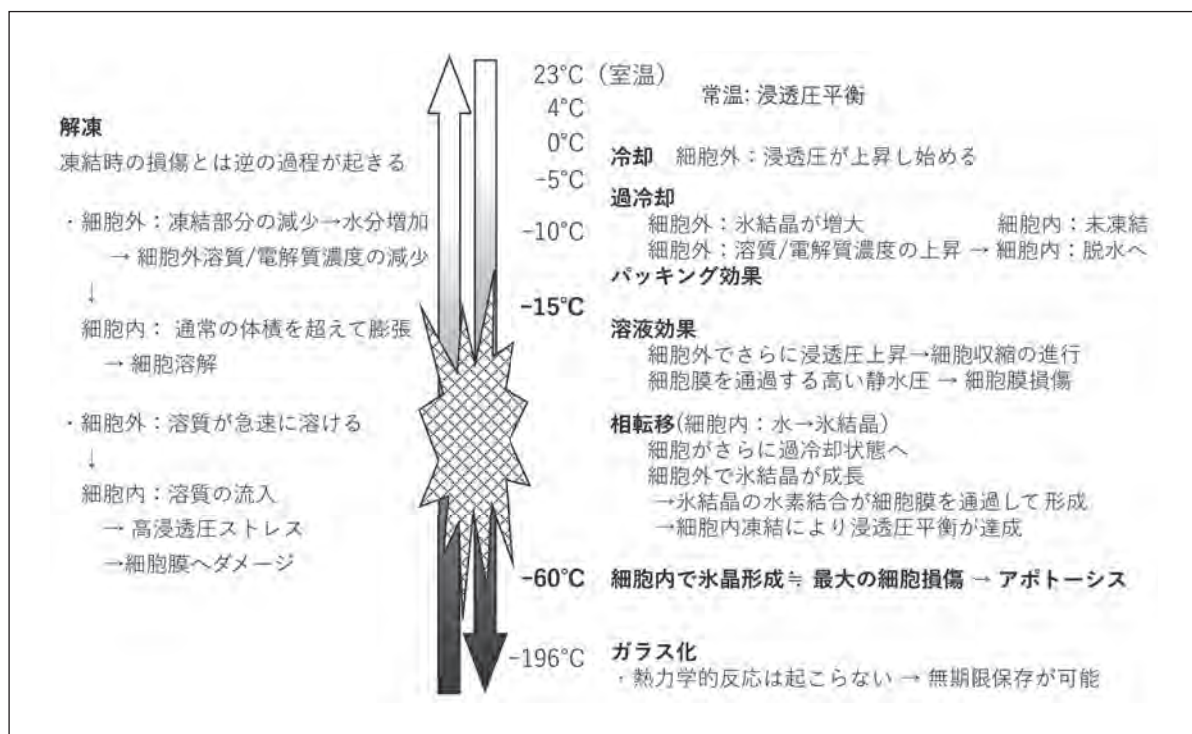


図2 凍結時の温度による細胞の変化

胞外の氷結晶が成長することで、細胞外培地の溶質（電解質）濃度が上昇する。細胞は水を失うことで培地と均衡を保ち、これにより細胞は著しく脱水し収縮する。 -10°C から -15°C の間、細胞外の氷はさらに拡大し、細胞と氷および細胞同士の接触が増加する。これによりパッキング効果が生じ、細胞損傷を引き起こす可能性がある。 -15°C から -60°C の間、細胞はますます過冷却状態になる。細胞外の氷結晶は大きく成長し、例外的に氷結晶の水素結合が細胞膜を通して組み立てられ、これにより細胞内凍結を介した浸透圧の均衡がもたらされる。細胞内の氷晶形成は、凍結保存による細胞損傷の主要な要因と考えられている。したがって、冷却および加温の過程で2度通過しなければならないこの中間領域（ -15°C から -60°C ）をなるべく避けるのが細胞ダメージの軽減にとって極めて重要となる^{7,8)}。

ii) 凍結保護剤

凍結および解凍の過程での細胞生存率を向上させるために、凍結保護剤（cryoprotective agent, CPA）の添加や凍結および解凍速度の制御が行われる。CPAには、浸透性CPA（ジメチルスルホキシド [DMSO]、グリセロール、ホルムアミド、プロパンジオール）と非浸透性CPA（ショ糖、トレハロース、デキストラン、ラクトース、d-マンニトール）および高分子化合物（ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン）がある。これらの凍結保護作用は、溶質の濃度を下げ、脱水および再水和の段階で膜の安定性を高めることによってもたらされる⁹⁾。

iii) 凍結方法（ガラス化法と緩慢凍結法）

凍結方法には緩慢凍結法とガラス化法がある。緩慢凍結法は、1-2M程度の低濃度の耐凍剤を使用して、細胞外に氷晶形成させ、 $0.3-0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ という緩慢な冷却速度で細胞内を脱水することにより細胞内の耐凍剤濃度を上昇させて、液体窒素中で細胞をガラス化する。したがって、緩慢凍結法においては、氷晶による凍結障害を完全に排除することは難しい¹⁰⁾。これに対し、ガラス化凍結法とは緩慢凍結保存液よりも高濃度の保存液に検体を浸漬させ、一気に液体窒素に漬けて検体中の水分をガラス化させる方法である。これにより容積増加を伴う氷晶形成に付随する細胞、組織損傷は理論的にはゼロである。ガラス化凍結保存法は、緩慢凍結保存に必要なプログラミングフリーザーを要さず、手間を要さないことから臨床応用において利点が多い。水を多く含む卵の凍結保存においては確立した方法として臨床応用されている。しかし、精巣組織凍結においては、明確な優劣がついておらず今後も議論が必要である¹¹⁾。

4. 精巣組織凍結による生殖医療の現状 (移植、器官培養)

前述のとおり、思春期前の精巣組織内には精原幹細胞は存在するものの成熟精子は存在しない。凍結保存された精巣組織内にある精原幹細胞から精子形成を進め、挙児を得ることが目標だが、ヒトでは成功例はまだ報告されていない¹²⁾。しかし、ヒト以外の動物では成功例の報告があり、以下に述べる。

i) 移植

精巣組織の自家移植や異種移植は、未熟な精巣組織を皮下に異所移植する技術であり、精原幹細胞を含む組織でよく研究されている。

①異種移植

免疫不全ヌードマウスの背中の皮下に移植することで、複数の哺乳類（マウス、ブタ、ヤギ、ウサギ、ハムスター、犬、猫、馬、牛、サル）由来の未熟な精巣組織から、精子形成が達成されている^{13,14)}。このうち、マウス、ブタ、サルでは、その精子を使用し実際に子孫が得られることが確認出来ている¹⁵⁻¹⁸⁾。これらの結果から、理論的にはがんを克服した思春期前の少年から得た未熟な精巣組織を動物のホストに移植して精子を生成し、体外受精にて妊娠を達成することが可能となる。しかし、異種移植ではウイルスやその他の異種生物学的物質が動物ホストからヒトに伝播する可能性や倫理的問題について、慎重に検討する必要がある。

②自家移植

異種移植に比べ、自家移植では上記に述べた懸念点が少ないこともあり、ヒトに近い哺乳類であるサルでの研究も進んでいる。凍結保存された思春期前の精巣組織を、去勢した思春期のアカゲザルに自家移植し、背部皮下または陰嚢皮下で成熟させることによって、機能的な精子を生成することができたことが報告されている¹⁹⁾。8～12か月の観察期間中、精巣移植片は成長してテストステロンを生成し、回収されたすべての移植片で完全な精子形成が確認された。移植片由来の精子は、アカゲザルの卵母細胞を受精させ、胚の初期発生、妊娠、そして健康な雌の子孫の誕生が確認された。凍結保存され解凍された思春期前の精巣組織が、同じ動物の皮下に移植されることによって体内で成熟し、機能的な精子と健康な産仔を得られたことを示した点は大きい。しかし、この研究では、精子を生成するために去勢されたアカゲザルを使用しているが、これは通常の臨床状況とは異なる。去勢する条件下でのみ精子の生成が確認されており、将来的には去勢しない状態でも同様の結果が得られるかを確認する必要がある。自家移植する上でのもう一つの注意点は、がん治療前に採取された精巣組織に悪性細胞が含まれている可能性があることである。そのため、自己移植によるアプローチ

は小児白血病、リンパ腫、または精巣腫瘍のがんサバイバーには適さない可能性がある。

ii) 器官培養法による凍結精巣組織の分化誘導法

自家移植と異種移植の臨床応用には、安全面や倫理面において課題があり、その課題を克服する方法として精巣組織の培養法が挙げられる。

古典的な気相液相境界部培養法を改良し、マウス精巣組織の対外器官培養法が確立している²⁰⁾。培養液に半分ほど浸かったアガロースゲルに、1～2mm大の組織片にした新生仔マウス精巣を乗せて34℃で培養すると、精巣内の精原細胞は完全に精子まで分化誘導することができた。これらのIn Vitroで分化した精子は顕微授精により妊孕能も証明されている。

この培養法を応用し、凍結保存した新生仔マウス精巣組織の器官培養による精子形成誘導も報告されている²¹⁾。新牛仔マウスの精巣組織片を緩慢凍結とガラス化凍結にて保存し、解凍したのちに培養すると、精子細胞と精子を回収できた。凍結保存した精巣から培養下で得られる精子の回収効率は、凍結を行っていない検体と相違なかった。得られた精子細胞と精子を顕微授精したところ、産仔を得ることに成功した。仔の発育は正常であり、自然交配によって孫世代まで得られた。他の分化誘導法と比べて煩雑な手技も侵襲も少なく、最も懸念されるがん細胞の再移植もないため安全面も含めて有効であると考えられた。しかし、現時点においてヒトでの凍結精巣組織から子供を得ることに成功した報告はないのが現状である²²⁾。

5. 臨床における妊孕能温存と課題

本稿では妊孕能温存および精巣組織凍結について基礎研究の視点で論じてきたが、臨床の側面ではどうか。CAYA世代に多くみられるがん腫として白血病があり、その中でも急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia, ALL）は小児期に発生する造血器悪性疾患の中で最も頻度が高い疾患である。近年、小児ALLの治療成績は向上し、長期生存率は80%を超えるようになった²³⁾。ALLは小児の他のがん に比べて診断が早いといわれている。その理由として、①病気の初期段階で発熱、疲労、出血傾向、貧血、感染症への易感染性など、全身に影響を与える症状が早期に現れやすいこと、②症状の進行が比較的早く急性の症状が出現するため、保護者がより早く医療機関に駆けつけることが多いとされている²⁴⁾。診断遅延が予後に影響を与えないとする報告がある一方で、診断から治療開始までの期間が3日を超えると、全生存率および無病生存率が低下するという報告もある²⁵⁾。このように、症状が重く進行も早い疾患に対して妊孕能の温

存を目的に精巣生検し、組織凍結を行うことは容易ではないだろう。一方、精巣組織の温存に関しては、精巣自体が体表近くにある臓器であり、生検の難易度は決して高くない。しかし、早期に化学療法を開始するためには、可能な限り低侵襲の手術が求められることを考えると、手術を行う側（泌尿器科医）にそのレベルまでの技術が十分に浸透していない可能性がある。今後、精巣組織凍結の技術が確立し、がん治療前に精巣組織を保存する意義が高まれば、低侵襲手術の需要が増加し、技術の普及に伴ってこれらの問題も徐々に解決されていくことが期待される。

6. さいごに

精子凍結ができない思春期前の男児にとって、精巣凍結組織保存は有望な妊孕能温存の手段となり得る。技術が進展し臨床応用が実現すれば、がん治療後の生活の質を大幅に向上させることが期待される。しかし、その実現にはさらなる研究と技術の確立が必要であり、引き続き基礎研究の積み重ねが求められる。

引用文献

- 1) Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, et al. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet*. 2002; 360 (9330) : 361-7.
- 2) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (19) : 1994-2001.
- 3) Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl*. 2001; 24 (1) : 2-7.
- 4) Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, et al. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25 (2) : 287-302.
- 5) Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic. *Hum Reprod*. 2013; 28 (4) : 897-907.
- 6) Onofre J, Baert Y, Faes K, et al. Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: a pivotal step in fertility preservation. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (6) : 744-61.
- 7) Mazur P. Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science*. 1970; 168 (3934) : 939-49.
- 8) Mazur P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. *Cryobiology*. 1977; 14 (3) : 251-72.
- 9) Lee YA, Kim YH, Ha SJ, et al. Effect of sugar molecules on the cryopreservation of mouse spermatogonial stem cells. *Fertil Steril*. 2014; 101 (4) : 1165-75. e5.
- 10) 元石睦郎, 小林真一郎: Vitrification法による胚の凍結保存 cryopreservation of Human Embryos by Vitrification Method. *J. Mamm. Ova Res*. Vol. 24, 65-66, 2007.
- 11) Nikmahzar A, Khadivi F, Abbasi M, et al. Testicular Tissue Vitrification: a Promising Strategy for Male Fertility Preservation. *Reprod Sci*. 2022; 30 (6) : 1687-700.

- 12) Gassei K, Orwig KE. Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility. *Fertil Steril*. 2016;105 (2) : 256-66.
- 13) Arregui L, Dobrinski I. Xenografting of testicular tissue pieces: 12 years of an in vivo spermatogenesis system. *Reproduction*. 2014; 148 (5) : R71-84.
- 14) Honaramooz A, Snedaker A, Boiani M, et al. Sperm from neonatal mammalian testes grafted in mice. *Nature*. 2002; 418 (6899) : 778-81.
- 15) Kaneko H, Kikuchi K, Nakai M, et al. Generation of live piglets for the first time using sperm retrieved from immature testicular tissue cryopreserved and grafted into nude mice. *PLoS One*. 2013; 8 (7) : e70989.
- 16) Schlatt S, Honaramooz A, Boiani M, et al. Progeny from sperm obtained after ectopic grafting of neonatal mouse testes. *Biol Reprod*. 2003; 68 (6) : 2331-5.
- 17) Shinohara T, Inoue K, Ogonuki N, et al. Birth of offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro microinsemination. *Hum Reprod*. 2002; 17 (12) : 3039-45.
- 18) Liu Z, Nie YH, Zhang CC, et al. Generation of macaques with sperm derived from juvenile monkey testicular xenografts. *Cell Res*. 2016; 26 (1) : 139-42.
- 19) Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M, et al. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science*. 2019; 363 (6433) : 1314-9.
- 20) Sato T, Katagiri K, Gohbara A, et al. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature*. 2011; 471 (7339) : 504-7.
- 21) Yokonishi T, Sato T, Komeya M, et al. Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues. *Nat Commun*. 2014; 5: 4320.
- 22) Gupta AA, Donen RM, Sung L, et al. Testicular Biopsy for Fertility Preservation in Prepubertal Boys with Cancer: Identifying Preferences for Procedure and Reactions to Disclosure Practices. *J Urol*. 2016; 196 (1) : 219-24.
- 23) 日本小児血液・がん学会 編:小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン. 2016.
- 24) Chukwu BF, Ezenwosu OU, Ikefuna AN, et al. Diagnostic delay in pediatric cancer in Enugu, Nigeria: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 32 (2) : 164-71.
- 25) Baker JM, To T, Beyene J, et al. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res*. 2014; 38 (2) : 204-9.

—総説—

AYA 世代がんのサバイバーシップ向上を目指した 地域における学際的連携

Interdisciplinary collaboration in the region to improve survivorship of AYA cancer survivor

多田 雄真

Yuma Tada

大阪国際がんセンター 血液内科/AYA 世代サポートチーム

Department of Hematology / Supportive care team for AYA generation, Osaka International Cancer Institute

抄録：

AYA 世代がんの治療成績向上に伴ってサバイバーシップ支援の必要性が高まってきた。第4期がん対策推進基本計画でも世代特有の多様なニーズに応える相談・支援体制の整備が引き続き目標として挙げられている。それぞれのがん拠点病院においてもがん相談支援センターや多職種からなるAYA 世代支援チームによる支援体制が徐々に整備されつつあり、病院内だけでは対応が難しく地域のリソースや行政との連携が必要となってきた。妊孕性温存・温存後生殖補助医療の分野では各都道府県におけるがん・生殖医療ネットワークの設置や全国一律の助成制度の開始など取り組みが進んでいる。一方で教育継続・就学・就労・復職、アピアランス、家族・遺族ケア、移行期医療、在宅療養など多くの分野では課題が山積しており、分野ごとにさまざまな社会のステークホルダーと協働して対策を推進していく必要がある。先駆的ながん生殖の分野でもがん治療後の妊娠可能時期や妊娠前のプレコンセプションケアなど新たな課題が生まれてきた。この世代は小児や壮年期以降の世代と比して経済的な支援が不足しており、アピアランスケア支援事業や介護保険に準ずる在宅療養支援事業を中心に行政に向けた政策提言も重要である。多様なAYA 世代のアンメットニーズに応え、彼らのサバイバーシップを向上するためには地域における学際的連携が必要とされている。

キーワード：AYA 世代がんサバイバーシップ、がん対策、がん相談支援センター、AYA 世代支援チーム、経済毒性

1. 緒言

AYA 世代という言葉の定義は欧米諸国によって若干の差異があるが、本邦では15歳未満で発症したがんを小児がん、15歳から39歳で発症したがんをAYA 世代がんとして定義している。本邦の最新の全国がん登録のデータによると、年に約2,300例の小児がん、約29,000例のAYA 世代がんが発症している¹⁾。小児がんでは男性がやや多い(54.5%)一方で、AYA 世代のがんでは子宮頸がんや乳がんが増加することから特に20歳以上で女性が多い(78.0%)傾向がみられる。小児がんでは白血病(30.4%)と脳腫瘍(23.0%)で過半数を占め、次いでリンパ腫(9.8%)が多く、全体の約40%を血液がんが占める。一方、AYA 世代のがんでは多様な成人がんの発症がみられ、血液がんは白血病(3.2%)とリンパ腫(3.6%)を合わせても全体の約7%を占めるに過ぎない。AYA 世代は小児や高齢者のコホートと比較

して生存率の改善が遅れがみられたが²⁾、過去50年で改善の一途をたどり、小児・AYA 世代ともに全がん種での5年生存率が約80%を超えるまでになったため^{1,2)}、成人期を迎えるサバイバーの数が増加し、彼らのサバイバーシップケアの重要性が高まってきた。本稿ではAYA 世代がんサバイバー(AYA cancer survivor; AYA-CS)のサバイバーシップ向上を目指した地域における学際的な取り組みの現状と課題について述べる。

2. AYA 世代のアンメットニーズへの施策

これらの世代は身体的、精神・心理的発達の過渡期である小児・思春期を経て、社会に進出して自身の地位を確立していく変化の時期であると言える。この時期にがんを罹患すると、がん治療や症状・副作用に対する治療、後遺症や合併症のことなど身体的な問題以外にも、学業や仕事、経済面、生殖機能・妊孕性温存、

受付日：2024年10月31日／受理日：2024年11月1日

著者連絡先：多田 雄真

特定機能病院地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 血液内科：〒541-8567 大阪市中央区大手前3丁目1番69号
電話：06-6945-1181 E-mail：yumatada@gmail.com / yuma.tada@oici.jp

家族のことなど心理・社会的な問題を含めた多くの世代特有の悩みが生じる（表1）。世代ごとの発達段階に合わせた心理・社会的な課題に対応できる相談支援窓口や専門家による多職種チームの不足、地域におけるリソースの不足、連携体制の未構築などがあげられる³⁾。

またこの世代のがんの希少性も対策の難しさの原因となっている。本邦では年間に約100万例が新規にがんと診断されているが、小児がんはそのうちの約0.2%、AYA世代がんは約2～3%を占めるに過ぎない。AYA世代のがん診療体制は小児がんのような拠点病院が未整備のため集約化が進んでおらず、患者は地域のがん拠点病院に広く受診しており、国内の主要医療機関におけるAYA世代がんの初診数は中央値で年に48例と少数である⁴⁾。AYA世代のがんは小児がんと異なり多種多様ながん種の患者が多様な成人診療科に散らばって受診するため、個々の医療機関・診療科・医療従事者が多様なAYA世代の個別のニーズに応えるだけの知識や経験を蓄積することが難しい構造上の問題がある。

こうした背景を受けて本邦では2018年3月9日に閣議決定された第3期がん対策推進基本計画では初めて、AYA世代に特化したがん対策として、年代や個々の状況に応じたニーズに対応できるような体制の整備が必要とし、AYA世代のがんの診療体制及び相談支援・就

労支援体制の検討が取り組むべき施策に挙げられた⁵⁾。同年6月には厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）堀部敬三班のメンバーが中心となって、本邦で初のAYA世代という年齢層に特化した学術団体として、AYAがんの医療と支援のあり方研究会（AYA研）が設立され、これまでに学術集会の開催や学会誌の発行、AYA世代支援について学べる研修会やセミナーの機会の提供、患者会同士の交流の促進やピアサポート研修会の開催、患者・家族のための情報を配信する公式LINEアカウントの開設など多岐にわたる取り組みが広がっている。引き続いて2023年3月28日に閣議決定された第4期がん対策推進基本計画においても小児がんおよびAYA世代のがん対策やライフステージに応じた療養環境への支援が継続して課題としてあげられ、「がん医療」の分野では妊孕性温存療法についても特記されるに至った⁶⁾。

3. がん拠点病院が求められるAYA世代へのがん対策

がん拠点病院は2022年8月の指定要件の改訂においてAYA世代の特性に応じた対応として、「就学、就労、妊孕性の温存、アピアランスケア等に関する状況や本人の希望についても確認し、自施設もしくは連携施設

表1 AYA世代のがん患者のニーズに関する包括的実態調査

現在治療中（治療中の悩み 年齢別 上位5位）										
	全体 (n=213)		15～19歳 (n=33)		20～24歳 (n=22)		25～29歳 (n=33)		30～39歳 (n=119)	
1位	今後の自分の将来のこと	60.9%	今後の自分の将来のこと	63.6%	今後の自分の将来のこと	72.7%	仕事のこと	63.6%	今後の自分の将来のこと	57.1%
2位	仕事のこと	44.0%	学業のこと	57.6%	仕事のこと	50.0%	今後の自分の将来のこと	63.6%	仕事のこと	47.1%
3位	経済的なこと	41.5%	体力の維持、または運動すること	45.5%	経済的なこと	45.5%	経済的なこと	48.5%	経済的なこと	43.7%
4位	診断・治療のこと	36.2%	診断・治療のこと	42.4%	診断・治療のこと	40.9%	不妊治療や生殖機能に関する問題	48.5%	家族の将来のこと	42.0%
5位	不妊治療や生殖機能に関する問題	35.3%	後遺症・合併症のこと	36.4%	後遺症・合併症のこと	31.8%	診断・治療のこと	39.4%	不妊治療や生殖機能に関する問題	36.1%
AYA発症のがんサバイバー（現在の悩み 年齢別 上位5位）										
	全体 (n=132)		15～19歳 (n=5)		20～24歳 (n=15)		25～29歳 (n=24)		30～39歳 (n=88)	
1位	今後の自分の将来のこと	57.6%	今後の自分の将来のこと	80.0%	今後の自分の将来のこと	80.0%	不妊治療や生殖機能に関する問題	54.2%	今後の自分の将来のこと	53.4%
2位	不妊治療や生殖機能に関する問題	45.5%	後遺症・合併症のこと	80.0%	後遺症・合併症のこと	53.3%	今後の自分の将来のこと	54.2%	仕事のこと	43.2%
3位	仕事のこと	40.9%	学業のこと	60.0%	不妊治療や生殖機能に関する問題	46.7%	後遺症・合併症のこと	50.0%	不妊治療や生殖機能に関する問題	42.0%
4位	後遺症・合併症のこと	34.8%	不妊治療や生殖機能に関する問題	60.0%	仕事のこと	40.0%	がんの遺伝の可能性について	45.8%	体力の維持、または運動すること	31.8%
5位	体力の維持、または運動すること	29.5%	仕事のこと	40.0%	結婚のこと	40.0%	仕事のこと	33.3%	後遺症・合併症のこと	25.0%

厚労科研 堀部班「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」より引用

のがん相談支援センターで対応できる体制を整備すること」が求められている⁷⁾。AYA世代の多様なニーズの受け皿としてまずは全国のがん診療連携拠点病院や小児がん拠点病院、地域がん拠点病院に設置されているがん相談支援センターで看護師や医療ソーシャルワーカー（medical social worker, MSW）が患者だけでなく家族や当該病院に通院中でない地域の住民の相談に対応している。さらにがん相談支援センターの中でも特に組織として研鑽を重ね、相談において情報の活用に注力している施設を国立がん研究センターが認定がん相談支援センターとして認定している。またがん相談に必要な一定以上の知識や技術を有している認定がん専門相談員の配置も全国で進んでいる⁸⁾。

また今後のAYA世代の相談の受け皿として多職種からなるAYA世代支援チームでの対応も提唱されており⁷⁾、実際に厚労科「AYA世代がん患者の包括的ケア提供体制の構築に関する研究（研究代表者 清水千佳子）」以後、全国のがん拠点病院におけるAYA世代支援チームの設置が進んでいる。AYA世代の多様なニーズにはそれぞれがAYA世代の支援に長けた、がん診療科の医師、看護師、薬剤師、MSW、臨床心理士、リハビリセラピストなど多職種の知識を統合した医療チームでの対応が理想的であるとされ、病院によっては妊孕性温存や温存後生殖補助医療についての意思決定を支援する日本がん・生殖医療学会認定ナビゲーターやがん・生殖医療専門心理士などの資格をもった生殖医療部門の医師・看護師・心理士や、医療環境にある子どもや家族に心理社会的支援を提供するチャイルド・ライフ・スペシャリスト（Child Life Specialist, CLS）などの専門職も配置が進んでいるが、AYA世代の初診数が少ない病院ではこうしたAYA世代に特化したリソースが充足しにくい傾向がある⁴⁾。AYA世代の多様なニーズへの対応の経験値が不足している病院におけるAYA世代支援チームのチームビルディングも課題となっており、研修の機会創出のためにAYA研が「AYA チームビルディング研修会」を開催している。

4. がん治療による妊孕性低下・喪失

「不妊・生殖機能に関する問題」はがん治療中のAYA世代、がんサバイバーとなった全年代にとって重要な悩みごととなっている（表1）。がん拠点病院の指定要件においても、がん拠点病院は、「各地域のがん・生殖医療ネットワークに加入し、『小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存研究促進事業』に参画すること」、「対象となりうる患者や家族には必ず治療開始前に情報提供すること」、「患者の希望を確認するとともに、がん治療を行う診療科が中心となって、院内または地域の生

殖医療に関する診療科とともに、妊孕性温存療法及びがん治療後の生殖補助医療に関する情報提供及び意思決定支援を行う体制を整備すること」が必要とされている⁷⁾。

本邦における妊孕性温存に係る整備は生殖医療側が主導することで、各種ガイドラインの整備、全国レジストリ（日本がん・生殖医療登録システム、Japan Oncofertility Registry, JOFR）の構築、47都道府県一律の助成金制度の開始と進んできたが、がんと診断された患者・家族にがん治療医が適切な情報提供や意思決定支援を行わないと、彼らはがん・生殖医療に到達し得ない。個々のがん治療による妊孕性喪失のリスクや妊孕性温存の必要性、治療までの時間的猶予についてがん治療医や薬剤師が統括した正しい情報を患者・家族に提供し、挙児希望の程度に合わせた妊孕性温存の意思決定支援について、彼らに十分に考える時間を与えることが出来ずに行う必要がある場合もある。専門的な意思決定支援を個々のがん治療医が行うことは困難となりつつあり、このプロセスに慣れた日本がん・生殖医療学会認定ナビゲーターなどの専門職が配備された一元化された相談窓口が院内や地域において整備されるのが望ましい。こうした相談窓口は一部のがん拠点病院やがん・生殖医療ネットワークにおいて徐々に整備されつつあるが（図1）、診療科間・施設間の格差や都市部と地方での生殖医療へのアクセスの格差が顕在化してきている。とくに血液疾患や固形がんの術前化学療法例などでは診断から治療開始までに十分な妊孕性温存の時間的猶予が取れない場合もある。普段から各都道府県のがん・生殖医療ネットワークなど活動を通してがん治療側と生殖医療側の医療者が「顔の見える」関係性を構築し、当該症例が発生したときに密な連携で迅速な意思決定支援と妊孕性温存療法へのアクセスを提供できるようネットワーキングしておくことが求められる。

がん治療が終了した後、「いつから妊娠が可能となるか」、「安全に妊娠・出産できるのか」といった悩みはAYA-CSにとって、恋愛や結婚といったパートナーシップの醸成に関わる重要な要素ともなり得る。がん治療後の妊娠可能時期については、「医薬品の避妊にかかる情報提供のあり方」（日本医療研究開発機構委託研究開発（医薬品等規制調和・評価研究事業、代表研究者 鈴木直））において、性別を問わず生殖可能な患者への医薬品投与による次世代以降に対する発生毒性及び遺伝毒性の潜在的リスクを最小限に抑えるため、投与中及び最終投与後に避妊が推奨される条件及び避妊期間に係る基本的な考え方をまとめたガイダンスが作成され、2023年2月に厚生労働省より公表された（表2）。多剤併用化学療法や連続して複数のレジメンで治療を受けた場合や、分子標的薬など新規薬剤で治療を受け

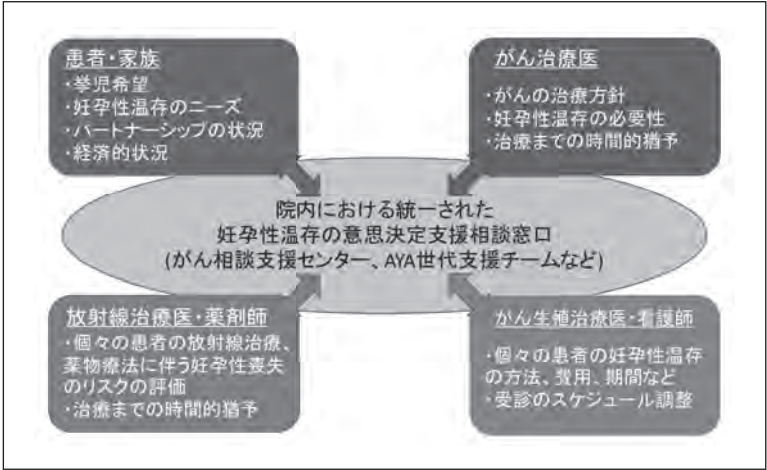


図1 多職種による妊孕性温存の意思決定支援と相談窓口の一元化

表2 薬剤の最終投与後の避妊期間

A) 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*	$5 \times T_{1/2}^{**} + 3\text{か月}^{***}$ 遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発性のみの場合で、精液移行による発生毒性リスクあり: $5 \times T_{1/2}^{**}, ****$
女性	$5 \times T_{1/2}^{**} + 6\text{か月}^{***}$ 遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発性のみの場合: $5 \times T_{1/2}^{**} + 1\text{か月}^{***}$

B) 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

* 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。
** $T_{1/2}$: 血中半減期。「 $5 \times T_{1/2}$ 」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よい。
*** 本表における「血中半減期 ($T_{1/2}$)」が、2日未満の時は、「 $5 \times T_{1/2}$ 」の期間を考慮することなく、「男性: 3か月」、「女性: 6か月 (遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発性のみの場合は1か月)」としてもよい。
**** 精液移行により想定される女性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。

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 (2023年2月16日) より引用

た場合など、個々の患者ごとに至適な妊娠可能時期は異なるため、がん治療医・薬剤師・生殖医療が協力して検討を行い、患者・家族に情報提供する必要がある。がん治療後の女性が妊娠・出産を検討する上では、アントラサイクリン系などの化学療法による心筋障害や分子標的薬による血管硬化、造血幹細胞移植などの影響で周産期の心不全や妊娠高血圧症候群など心疾患罹患率が増加することや^{9, 10, 11)}、骨盤部を含む放射線照射により癒着胎盤や早産が増えることが報告されている¹²⁾。妊娠を希望する症例では妊娠前に適切なプレコンセプションケアにつなげることが必要であり、地域ごとに妊孕性温存や温存後生殖補助医療の相談先とは別

に、がん治療後のプレコンセプションケアを担当する生殖医療機関との連携を構築しておく必要がある。

5. AYA世代の多様なニーズへの支援

がんを罹患したAYA世代は学生の場合は学習継続や進学の問題、現役世代の場合は仕事や経済面の問題を抱える。また妊孕性以外にもアビランスや家族について世代特有のケアを必要とする場合もある。彼らの悩みやニーズはがんの診断から検査の時期、がんの治療期、治療後のサバイバー期、再発・転移期それぞれの時期によって大きく変化していくため、彼らのペイ

シェントジャーニーに伴走するサポーターケアが必要となる。病院に訪れた小児・AYA世代がん患者を抽出し、彼らのつらさやニーズを特定するスクリーニングを行い、適切な情報提供と信頼関係の構築、ケアプランの策定、適切なリソースへの紹介といった一連のケアを各時期に繰り返し提供していく支援体制の構築ががん拠点病院ごとに求められている¹³⁾。連携が必要なリソースは院内のがん相談支援センターや生殖医療など各部門に限らず、院外の生殖医療機関や、教育継続支援であれば在籍校の教員や教育委員会、就労支援であればハローワークや地域若者サポートステーション（サポステ）、復職支援であれば勤務先の人事部や産業医など多岐にわたる。患者・家族のニーズに合った専門職やリソースを紹介できるよう、想定されるニーズごとに紹介フローや担当者を選定しておく必要があるが、すべてのがん拠点病院でAYA世代のあらゆるニーズに対応しきる体制を構築することは合理的ではなく、一部のニーズについては外部の都道府県がん診療連携拠点病院のがん相談支援センターや患者支援団体などにアウトソーシングして対応することも必要であり、ひいてはAYA世代支援が充実している一部のがん拠点病院へ患者を集約化していくことも検討の余地がある。

がんと診断され困惑の最中にあるAYA世代がん患者・家族が、誤ったがん治療や療養の情報に惑わされ不幸な転帰を辿ることがないように、適切な情報源に彼らをつなぐ必要がある。国立がん研究センターが運営する「がん情報サービス¹⁴⁾」のような信頼できるホームページを紹介したり、彼らのニーズに合ったツールとしてAYA研が運営する「がんと共に生きる若者を支えるLINE公式アカウント (@ayaken)¹⁵⁾」なども活用する。

AYA研LINEでは妊孕性や仕事、アピランス、患者会の情報だけでなく、AYA世代当事者の体験談をマンガや動画（YouTube「がんノート」¹⁶⁾）で観ることができ、自然に「受け身の」ピアサポートにつながれる工夫がなされている。

6. 小児・AYAがんサバイバーの包括的な健康管理と在宅療養

がん治療を終えたAYA-CSの悩みの上に「後遺症・合併症のこと」があがる（表1）。晩期合併症とはがん治療を終了したあとにみられる、がん自体、またはがん治療によって生じたと考えられる、多岐に渡る合併症のことである。晩期合併症にはさまざまな臓器に生じる身体的合併症（表3）だけでなく、経済毒性などの心理・社会的合併症も含まれる。1970年～1986年に診断され、米国のレジストリ（Childhood Cancer Survivor Study; CCSS）に登録された小児・AYA世代の5年サバイバー 20,483例を対象とした研究では治療後5年を過ぎても健康成人に比してがんサバイバーの生存率は緩やかに下がり続けることが明らかとなった¹⁷⁾。同じ患者集団を対象に死因を調査すると、再発・病勢進行による死亡は年々減少するが、2次がんや心血管系・呼吸器系疾患など晩期合併症による死亡は年々増加していた¹⁸⁾。CCSSに登録されたサバイバーのうち、調査に協力した3,555例と同胞956名を比較した研究では、サバイバーはBehavioral、Material、Psychologicalな困難さを同胞より抱えており、大学教育を受けられていない、民間保険に加入できていないなどの社会人口学的因子がこれらの困難さの増加と有意に関連していた¹⁹⁾。

表3 がん治療後に発症し得る臓器別晩期合併症

中枢神経	認知機能障害、脳血管障害、白質脳症、海綿状血管腫
感覚器	視機能低下、白内障、聴力低下、耳鳴
心血管	心筋障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患、心血管障害（高血圧、動脈硬化）、弁疾患
呼吸器	肺線維症、間質性肺炎、拘束性/閉塞性肺障害
内分泌系	肥満、メタボリック症候群、糖尿病、甲状腺機能異常・甲状腺結節
性腺・不妊	性腺障害、不妊、骨盤形成不全、子宮低形成、腔線維化、早産、低出生体重児出産
腎尿路	腎機能低下、尿細管障害、膀胱線維症、膀胱尿管逆流、水腎症
肝胆道	肝線維症、肝硬変、胆汁うっ滞
消化管	食道狭窄、慢性腸炎、腸閉塞
筋骨格・皮膚	脊柱側彎/後彎、大腿骨頭壊死、骨密度低下、リンパ浮腫
その他	二次がん 悪性：脳腫瘍、骨腫瘍、白血病、リンパ腫、乳癌、甲状腺癌、大腸癌、基底細胞癌など 良性：血管腫、外骨腫など

小児がん治療後や造血幹細胞移植後のサバイバーを対象に晩期合併症の予防や早期発見のため、継続的な診療・ケアを行う「長期フォローアップ (Long Term Follow-Up; LTFU) 外来」が全国の小児がん拠点病院や造血幹細胞移植拠点病院で整備が進んでいる。こうした小児がんやA世代がんで治療後、小児科で長期フォローアップ中の患者が、発達段階に合わせて小児期の医療から成人期の医療に移り変わって (移行; transition)、世代ごとに適切な医療サービスの提供を受けるための移行期医療体制の医療圏ごとの整備も必要とされている²⁰⁾。各都道府県に移行期医療支援センターが設置され、小児期の医療機関と成人期の医療機関との橋渡し役を務める移行期医療支援コーディネーターの配置が進んでいるが、現状は自治体ごとに設置状況に差がみられる。今後は自治体ごとの移行期医療支援を主導するネットワークングとして、小児期・成人期の医療機関だけでなく福祉関係者や小児側・成人側の相談員、医療的ケアや在宅医療の担当者、当事者 (患者会) の代表、行政担当者などを構成員とする移行期医療支援協議会の設置が検討されている。

長期的健康管理のためにはLTFU外来に通い続けることが重要である。治療から時間が経てば経つほどLTFU外来に通い続けられるAYA-CSが減っていくことがわかっており²¹⁾、LTFU外来への通院を途切れさせないための工夫が必要である。小児期やA世代で治療を受けた患者本人は意思決定の主体が親であったこともあり、原疾患既往歴や治療歴への理解が不十分な場合もある。彼らが適切な年代になった際に自身の病歴や想定される晩期合併症について理解し、年齢相応の自らの健康を管理する能力 (ヘルスリテラシー) を獲得させる支援を行っていくことで、LTFU外来に通院し続けること、医療機関との関係を断ち切らないことが重要であることを認識させることにつながる。

7. 経済毒性と社会制度

がん治療に伴う経済的な負担やそれに伴う苦痛について、身体毒性と同等に経済毒性 (financial toxicity) への対策が急務となっている。とくに年齢が若く、世帯人数が多いと経済毒性をきたしやすいとされ²²⁾、本邦でもがん治療中のAYA世代の悩みごとの上位に「経済的なこと」「家族の将来のこと」があがってくる (表1)。小児・成人血液がん患者を対象としたシステマティックレビューでも約20～50%の患者が仕事の生産性の損失や食費・交通費の負担増、貯蓄の枯渇などの経済毒性を経験しており、若年であること、低所得、失業、地方在住などのリスク因子が報告されており²³⁾、問題解決の障壁の一因として行政の政策的リソース不足が

指摘されている²⁴⁾。

本邦では15歳未満、18歳未満の発症の小児がん患者は、小児医療費助成制度や小児慢性特定疾病医療費助成制度によって保険診療の自己負担分に対する医療費がほぼ公費で負担されているが、20歳になるといずれの公的助成も対象外となり、急な経済的負担が問題となることがある。また40歳以上で末期がんなど特定の疾病と診断された患者は第2号被保険者となって介護保険から訪問介護、福祉用具貸与などのサービスを1割負担で受けることが可能である。AYA世代はこうした公的助成制度の空白の期間となっており、2021年より全国一律でのがん治療前の妊孕性温存治療費助成制度、2022年からは一般不妊に対する生殖補助医療の保険適応に合わせて保存後生殖補助医療費助成制度が「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」として開始されたが、まだ他の世代と比較して経済的な支援が乏しい現状がある。ウィッグや乳房補正具などの購入費に用いられるアピアランスケアを支援する助成事業や、介護保険に準ずる制度として終末期を迎えた若年がん患者への在宅療養生活支援事業が全国の一部の自治体で始まっており、厚労科研「小児・AYA世代のがん経験者の健康アウトカムの改善および根治困難ながんと診断されたAYA世代の患者・家族の生活の質の向上に資する研究 (研究代表者 清水千佳子)」では本事業の全国における整備状況・利用状況の実態調査を実施している。また小児がん治療後、本来の検診開始年齢よりも早く2次がんの検診を受けることが推奨されるハイリスク者に対してがん検診費用を助成する小児がん治療経験者長期フォローアップ支援事業が全国に先駆けて大阪府で開始されており、同様の制度の他地域への広がりや新たなエビデンスの確率が期待されている (図2)。

8. おわりに

本稿で示した通り、AYA世代にかかる支援についての課題は病院ごと、地域ごとに多様な現状がある。がんセンターや大学病院などの総合病院と地域の病院とでは病院機能ごとにAYA世代支援に割けるリソースにも差異がある。都市部のようにAYA世代人口が多く生殖医療機関など地域のリソースが充実しており交通の便も良い地域と、面積は広く交通の便は良くないにもかかわらず、AYA世代人口は少なく生殖医療機関などのリソースも限られている地域とでも差異がある。病院ごと、地域ごとの特性に合わせたAYA世代支援体制の構築が必要になってくるため、将来的にはがん・生殖医療ネットワークのようながん医療側と地域リソース側、行政とが参加し、相互に「顔の見える関係」を醸成できるような都道府県単位のAYA支援ネットワークが構築さ

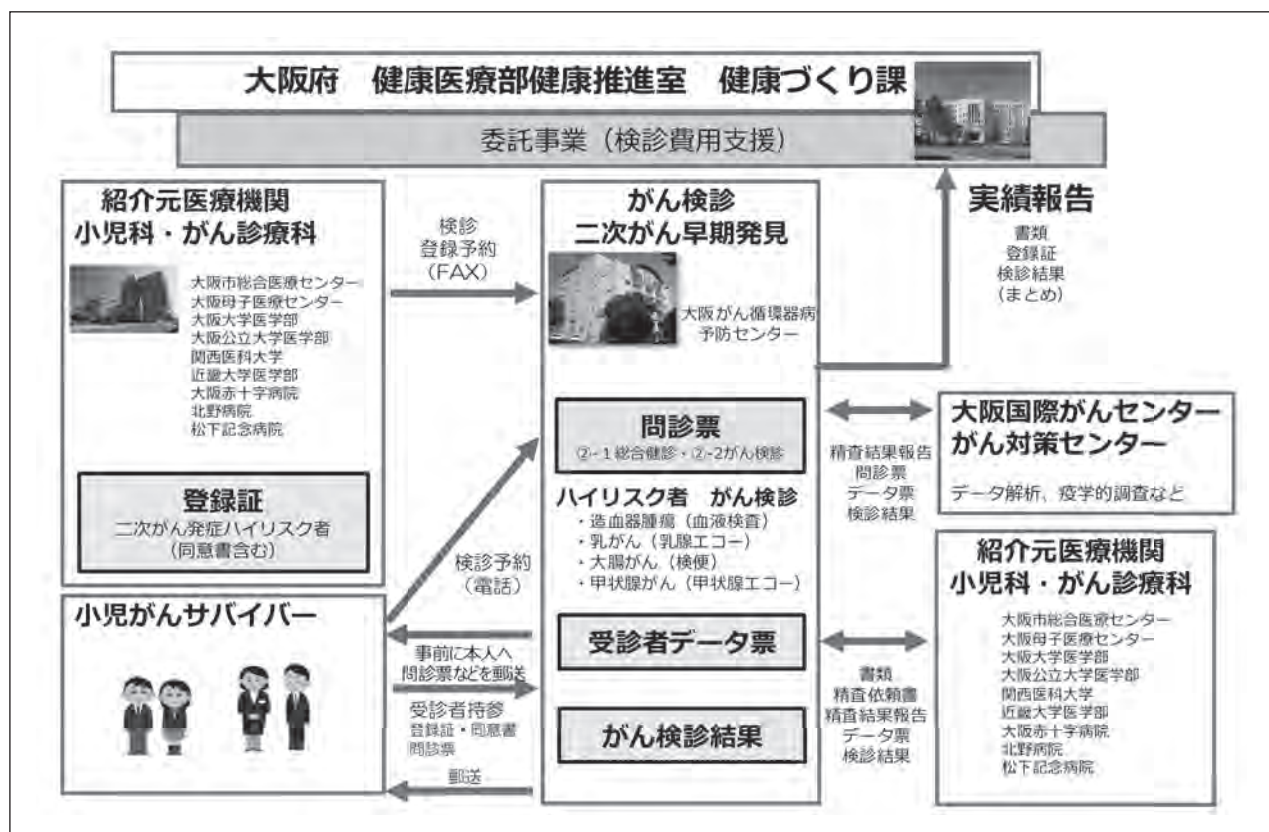


図2 小児がん治療経験者長期フォローアップ支援事業（図は向井幹夫先生から提供）

れ、地域におけるAYA世代支援の均てん化と集約化が図られることが望ましいと考える。

9. 謝 辞

このような執筆の機会を与えて頂いた日本がん・生殖医療学会雑誌編集長をはじめとする日本がん・生殖医療学会編集委員会の先生方、日頃よりご指導いただいております日本がん・生殖医療学会 高井泰理事長、古井辰郎OCJpn管理運営委員会委員長、国際妊孕性温存学会 鈴木直理事長にこの場を借りて改めて深謝申し上げます。

10. 文 献

- 1) がん情報サービス がんの統計2023. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2023_jp.html, (2024.10.31)
- 2) Nakata K, Hiyama E, Miyashiro I, et al. Cancer in adolescents and young adults in Japan: epidemiology and cancer strategy. *Int J Clin Oncol*. 27 (1) : 7-15, 2022.
- 3) 厚生労働省. 平成29年12月27日 第4回がん診療連携拠点病院等の指定要件に関するWG 資料9. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000190124.pdf>, (2024.10.31)

- 4) Ohara A, Furui T, Horibe K, et al. Current situation of cancer among adolescents and young adults in Japan. *Int J Clin Oncol*. 23 (6) : 1201-1211, 2018.
- 5) 厚生労働省. がん対策推進基本計画（第3期）〈平成30年3月〉. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196973.pdf>, (2024.10.31)
- 6) 厚生労働省. がん対策推進基本計画（第4期）〈令和5年3月〉. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001091843.pdf>, (2024.10.31)
- 7) 厚生労働省. がん診療連携拠点病院等の整備について（厚生労働省健康局長通知）（令和4年8月1日）. <https://www.mhlw.go.jp/content/000972176.pdf>, (2024.10.31)
- 8) 国立がん研究センター「認定がん専門相談員」および「認定がん相談支援センター」認定事業のご案内. <https://www.ncc.go.jp/jp/icc/cancer-info/project/certification/index.html>, (2024.10.31)
- 9) Thompson KA. Pregnancy and Cardiomyopathy After Anthracyclines in Childhood. *Front Cardiovasc Med*. 26 (5) : 14, 2018.
- 10) Armuand G, Svanberg AS, Sydsjö G, et al. Adverse obstetric outcomes among female childhood and adolescent cancer survivors in Sweden: A population-based matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 98 (12) : 1603-1611, 2019.
- 11) Zgardau A, Ray JG, Nathan PC, et al. Obstetrical and Perinatal Outcomes in Female Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 114 (4) : 553-564, 2022.

- 12) van de Loo, LEXM, van den Berg MH, Broeder ED, et al: DCOG LATER-VEVO Study Group. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil Steril*. 111 (2) : 372-380, 2019.
- 13) Can teen Australia. Adolescent and Young Adult Oncology Psychosocial Care Manual Version 1.2 https://www.canteen.org.au/sites/default/files/2022-10/AYA_Oncology_Psychosocial_Care_Manual_1.2_LowRes.pdf, (2024.10.31)
- 14) がん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html>, (2024.10.31)
- 15) 一般社団法人AYAがんの医療と支援のあり方研究会. がんとともに生きる若者を支える LINE 公式アカウント. <https://aya-ken.jp/line>, (2024.10.31)
- 16) がんノート. <https://gannote.com/>, (2024.10.31)
- 17) Mertens AC, Liu Q, Yasui Y, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 100 (19) : 1368-79, 2008.
- 18) Armstrong GT, Liu Q, Mertens AC, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 27 (14) : 2328-38, 2009.
- 19) Nathan PC, Huang I-C, Yabroff KR, et al. Financial Hardship in Adult Survivors of Childhood Cancer in the Era After Implementation of the Affordable Care Act: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 41 (5) : 1000-1010, 2023.
- 20) Escherich G, Bielack S, Dirksen U, et al. Building a National Framework for Adolescent and Young Adult Hematology and Oncology and Transition from Pediatric to Adult Care: Report of the Inaugural Meeting of the "AjET" Working Group of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 6 (2) : 194-199, 2017.
- 21) Miyamura K, Yamashita T, Inamoto Y, et al. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 3 (3) : 397-405, 2019.
- 22) Zafar SY, Peppercorn JM, Abernethy AP, et al. The financial toxicity of cancer treatment: a pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *Oncologist*. 18 (4) : 381-90, 2013.
- 23) Ouchveridze E, Banerjee R, Mohyuddin GR, et al. Financial toxicity in hematological malignancies: a systematic review. *Blood Cancer J*. 12 (4) : 74, 2022.
- 24) Sears-Smith M, Knight TG. Financial Toxicity in Patients with Hematologic Malignancies: a Review and Need for Interventions. *Curr Hematol Malig Rep*. 18 (5) : 158-166, 2023.

—原著—

当院における、女性がん患者に対する妊孕性温存療法の 現状把握と課題抽出に向けた実態調査： 生殖医療従事者側の視点から

Fertility preservation therapy for female cancer patients in Chiba University Hospital: a retrospective observational study and questionnaire survey to clarify the institution-specific issues in a single-center

石川 博士^{1,2,3,4)}、齊藤 佳子^{1,3,4)}、佐藤 明日香¹⁾、吉野 有希子^{3,4,5)}、石井 久美子^{1,4)}、
山崎 香織⁶⁾、後藤 優希^{1,4)}、小林 達也^{1,7,8)}、市川 智彦^{3,4,9)}、甲賀 かをり^{1,2,3,4)}

Hiroshi Ishikawa^{1,2,3,4)}, Yoshiko Saito^{1,3,4)}, Asuka Sato¹⁾, Yukiko Yoshino^{3,4,5)}, Kumiko Ishii^{1,4)},
Kaori Yamazaki⁶⁾, Yuki Goto^{1,4)}, Tatsuya Kobayashi^{1,7,8)}, Tomohiko Ichikawa^{3,4,9)}, Kaori Koga^{1,2,3,4)}

1) 千葉大学医学部附属病院 産科・婦人科

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

2) 千葉大学大学院医学研究院 産婦人科学

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

3) 千葉大学医学部附属病院 千葉県がん・生殖医療相談支援センター

3) Chiba Fertility Preservation Consultation Support Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

4) 千葉大学医学部附属病院 リプロダクション支援センター

4) Reproduction Support Center, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

5) 千葉大学医学部附属病院 看護部

5) Department of Nursing, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

6) 千葉大学医学部附属病院 薬剤部

6) Department of Pharmacy, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

7) 藤田医科大学 医療科学部 研究推進ユニット レギュラトリーサイエンス分野

7) Department of Regulatory Science, Research Promotion Unit, School of Medical Science, Fujita Health University, Aichi, Japan

8) 藤田医科大 羽田クリニック リプロダクションセンター

8) Fujita Health University Haneda clinic, Tokyo, Japan

9) 千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学

9) Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

抄録：

【目的】千葉大学医学部附属病院（以下当院）では2013年より医学的適応による卵子凍結・胚凍結保存を開始し、女性がん患者に対して妊孕性温存療法を行っている。本研究では当院の女性がん患者に対する妊孕性温存療法の現状と課題を明らかにすることを目的とした。

【方法】2013年1月から2023年7月までに妊孕性温存療法に関するカウンセリングを受けた58名を対象とし、診療録から後方視的に、患者の属性（年齢、原疾患、パートナーの有無、妊娠出産歴）、行われた妊孕性温存療法の種類、妊娠例の転帰を調査した。また、当院で妊孕性温存療法に従事する医師3名、看護師1名、薬剤師1名、胚培養士2名から、当院および千葉県の課題について聞き取りを行った。

【結果】2013年から年間1、2例だったカウンセリング件数は2018年から増加した。初診時の年齢の中央値は28.5歳（範囲：16-42歳）で30人はパートナーがおらず、原疾患は乳癌が20人、造血器腫瘍が17人で全体の63.7%を占め、頭頸部腫瘍（6人）、大腸癌（6人）、脳腫瘍（3人）と続いた。カウンセリング後に33人（56.8%）が妊孕性温存療法を受け、15人が卵子凍結、18人が胚凍結を行った。がん寛解後に8人が妊娠し、6人が出産した。うち2人は自然妊娠であった。凍結卵の融解は行われておらず、4人が原病死していた。院内の課題として従事するスタッフ

受付日：2024年3月21日／受理日：2024年4月20日

著者連絡先：石川 博士

千葉大学大学院医学研究院 産婦人科学：〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

電話：43-226-2121 E-mail: ishikawa@chiba-u.jp

の不足、倫理的問題を含む妊孕性温存療法の適応決定困難症例への対応、長期間の卵子・胚凍結保存への対応、男性がん患者および小児がん患者に対する支援不足などが挙げられた。さらに千葉県内の課題として卵巢組織凍結保存施行施設がないこと、妊孕性温存療法実施医療機関の地域偏在が挙げられた。

【結論】当院における女性がん患者に対する妊孕性温存療法の現状と課題が明らかとなった。今後は千葉県がん・生殖医療相談支援センター、千葉県がん・生殖医療ネットワークとの連携をさらに強め、これら課題の解決に努めたい。

キーワード：妊孕性温存、カウンセリング、卵子凍結、地域ネットワーク、患者支援

緒 言

2006年にWoodruffらがOncofertilityという新たな医療、社会学的分野を提唱し、がん・生殖医療は大きく発展した¹⁾。本邦でも、2020年に厚生労働省により全国の自治体を通してAYA(adolescent and young adult)世代の若年がん患者に対する妊孕性温存療法に助成制度が作られたこと、日本がん・生殖医療学会が中心となり全国47都道府県の地域医療ネットワークが構築されたことにより、急速に小児、思春期・若年がん患者に対する妊孕性温存療法が普及した。また、厚生労働省から2023年3月に公表された第4期がん対策推進基本計画においても、がん医療分野の分野別目標の一つに「妊孕性温存療法について」が明記され、がん・生殖医療に係る人材育成と研究促進事業を通じた妊孕性温存に関するエビデンス創出が求められている²⁾。

千葉大学医学部附属病院(以下、当院)では、2013年に院内倫理審査委員会の承認を得て、医学的適応による胚凍結、卵子凍結保存を開始した。当院はがん診療拠点病院であり、院内各診療科からがん・生殖医療に関する相談を受けている。また、2021年12月に院内に千葉県がん・生殖医療相談支援センターが設置され、千葉県内の各施設から妊孕性温存療法実施医療機関へのスムーズな患者紹介、および千葉県内でがん・生殖医療を希望する患者に対する支援を行っている。さらに、千葉県がん・生殖医療相談支援センターが千葉県がん・生殖医療ネットワーク(Chiba OncoFertility NETwork, COFNET)事務局を運営し、県内でがん治療を受ける小児・AYA世代の患者とその家族、がん治療を提供する医療機関に向けて、妊孕性や生殖機能の温存に関する情報提供、妊孕性温存療法実施医療機関の紹介、千葉県の助成金制度の紹介、妊孕性温存療法実施医療機関への診療情報提供書の書式提供などを行っている(<https://www.ho.chiba-u.ac.jp/seisyokuiryo/index.html>)。

このように当院、あるいは千葉県においてがん患者に対する妊孕性温存療法が積極的に進められている一方で、急速に発展しつつあるがん・生殖医療、がん患者に対する妊孕性温存療法に関して、医療従事者あるいは院内のシステムが追い付いていない現状がある。そこで本研究では、当院におけるがん・生殖医療の現状と課題を明らか

にするために、これまで当院で施行した女性がん患者に対する妊孕性温存療法を後方視的に振り返るとともに、現在当院でがん・生殖医療に従事している医師、看護師、薬剤師、胚培養士に聞き取り調査を行った。

方 法

本研究のうち当院における女性がん患者に対する妊孕性温存療法の結果解析は後方視的観察研究であり、研究計画は千葉大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号:HK202310-02、2023年10月承認)。研究参加者の本研究参加への意思確認はオプトアウトにて行った。対象は、2013年1月から2023年7月までに当院で妊孕性温存療法を希望し、生殖医療に従事している産婦人科医からカウンセリングを受けた58名とした。診療録から後方視的に、患者の属性(年齢、原疾患、未婚/既婚、妊娠出産歴)、カウンセリング後の妊孕性温存療法施行の有無と行われた妊孕性温存療法の種類、抗がん治療終了後の妊娠転帰、原病死の有無を調査した。また、当院でがん・生殖医療に従事する医師3名、看護師1名、薬剤師1名、胚培養士2名に対し、当院における妊孕性温存療法の課題、千葉県における課題、およびそれらの課題に対する対処、解決方法に関して記名式、自由記載形式で聞き取り調査を行った。統計解析は、JMP ver15.0を用いて行った。連続変数は中央値(範囲)で表し、連続変数の2群間の比較はWilcoxonの順位和検定を用いた。また、2値のカテゴリカル変数の2群間の独立性の検定は χ^2 乗検定を用いて行った。 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。なお、当院における妊孕性温存療法施行基準は、小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版に準拠して決定している³⁾。また、当院にてがん患者に対する妊孕性温存療法に従事する医師、および医療スタッフは、日本産科婦人科学会の「医学的適応による未受精卵子、胚(受精卵)および卵巢組織の凍結・保存に関する見解」の理念を十分に理解した上で、遵守している⁴⁾。なお、原疾患に対する治療内容に関しては疾患ごと患者ごとに異なるだけでなく、紹介機関によっても異なることから本論文での記載は割愛した。

結 果

カウンセリングを受けた女性とカウンセリング後に妊孕性温存療法を受けた女性の年齢分布、原疾患を図1に、患者背景を表1に示す。カウンセリング施行時の患者年齢の中央値は28.5歳（範囲：16-42歳）で、カウンセリングを受けた58人のうち33人（56.8%）が妊孕性温存療法を受けた。

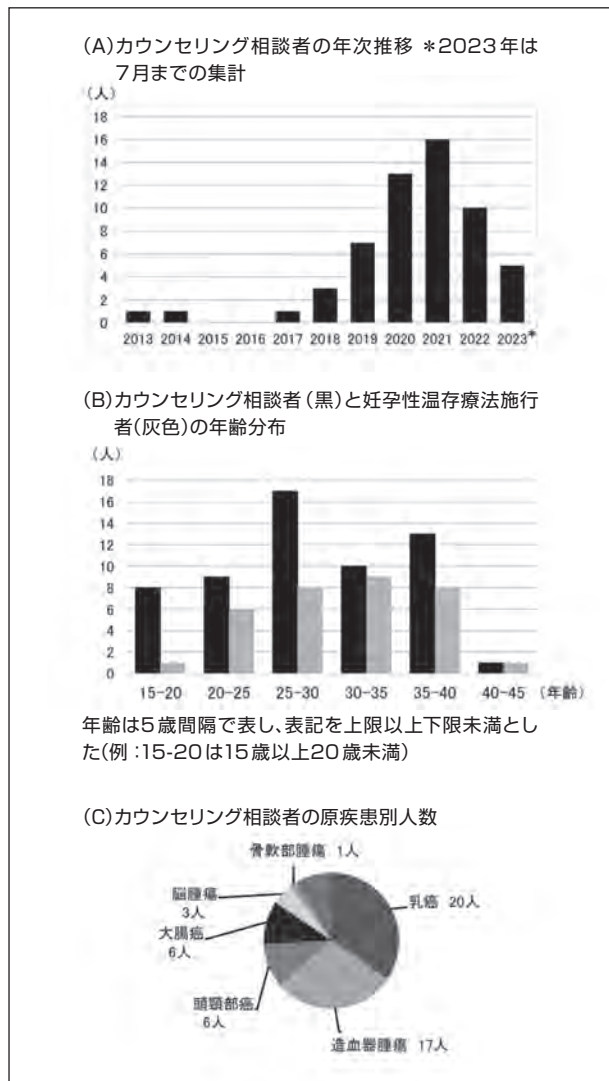


図1 カウンセリング相談者の年次推移と年齢分布、原疾患別分類

妊孕性温存療法施行時の患者年齢の中央値は30歳（範囲：18-42歳）であった。原疾患は乳癌が最も多く20人、次いで造血器腫瘍が17人で全体の63.7%を占めていた(図1C)。妊孕性温存療法の内訳は、卵子凍結が15人、胚凍結が18人であった。対象期間中に胚凍結保存を行っていた10人が妊娠を試み、8人が妊娠し6人の女性が7人の生児を獲得した。このうち6人は凍結保存してあった胚を移植して妊娠し、4人が生児を獲得した。2人は抗がん治療終了後に月経が再開し、胚・卵子凍結保存はしていたが自然妊娠で生児を獲得した。また4人が原病死していた。凍結卵子を用いた体外受精-胚移植は行われていなかった。

次にカウンセリング相談者数の多かった乳がん罹患女性（20人）と造血器腫瘍罹患女性（17人）の属性、妊孕性温存療法の種類、抗がん治療終了後の転帰を比較した。カウンセリング相談者の比較を表2、妊孕性温存療法実施者の比較を表3に示す。乳がん罹患女性は造血器腫瘍罹患女性と比較して、カウンセリング受診時の年齢は有意に高く、パートナーがいる女性の割合も高かった。また、カウンセリング受診後に妊孕性温存療法を受けた女性の割合も有意に高かった。一方、造血器腫瘍罹患女性では、抗がん治療がすでに始まっている状態でカウンセリングを受けた割合が有意に高かった。妊孕性温存療法実施者の検討では、造血器腫瘍の患者年齢が上昇したものの、依然として乳がん患者の年齢が有意に高かった。一方、パートナーがいる女性の割合が造血器腫瘍罹患女性で上昇した結果、乳がんと造血器腫瘍罹患女性でパートナーありの女性の割合に有意差は認められなかった(表3)。乳がん3人、造血器腫瘍1人を含む6人の出産例が認められた。分娩様式は自然頭位分娩が4人、帝王切開分娩が2人であった。乳がん罹患女性のうち1人は、妊孕性温存療法にて2人の生児を獲得していた。

次に当院で妊孕性温存療法に従事する医師3名、看護師1名、薬剤師1名、胚培養士2名から当院の妊孕性温存療法の課題に関する聞き取り調査を行った。それぞれの意見の概要を表4に示す。医師は全員産婦人科医でうち2名が生殖医療専門医で、看護師は不妊症看護認定看護師、胚培養士は1名が生殖補助医療胚培養士であった。ただし、当院にはがん・生殖医療ナビゲーター、がん・生殖医療専門心理士の有資格者はいなかった。職種間を超

表1 患者背景

年齢の中央値 (範囲)		28.5 歳 (16-42)
結婚歴	未婚・パートナーなし	30 人
	未婚・パートナーあり	10 人
	既婚	18 人
妊娠・出産歴	妊娠歴なし	45 人
	妊娠歴あり	13 人
	出産歴あり	9 人

表2 乳がんと造血管腫瘍罹患女性の比較（カウンセリング相談者）

	乳がん (20人)	造血管腫瘍 (17人)	p 値
年齢の中央値（範囲）	34.5 歳（25-42）	23 歳（16-33）	<0.0001
パートナーあり（割合, %）	14 人（70%）	6 人（35.2%）	0.0348
妊娠歴なし（割合, %）	14 人（70%）	13 人（76.5%）	0.7393
妊孕性温存療法施行（割合, %）	16 人（80%）	7 人（41.2%）	0.0152
抗がん治療開始後の カウンセリ ング相談者（割合, %）	2 人（10%）	10 人（58.8%）	0.0016

表3 乳がんと造血管腫瘍罹患女性の比較（妊孕性温存療法実施者）

	乳がん (16人)	造血管腫瘍 (7人)	p 値
年齢の中央値（範囲）	34 歳（25-42）	28 歳（18-30）	0.0119
パートナーあり（割合, %）	12 人（75%）	4 人（57.1%）	0.3918
胚凍結（割合, %）	8 人（50%）	3 人（42.9%）	0.1663
出産例	3人	1人	
死亡例	0人	1人	

表4 当院の課題とその改善策

	当院の課題	改善策・要望
共通の意見	卵子・胚の長期間保存管理の不安 設備不足 人員不足	施設ごとの管理には限界があり、一括した管理が望ましい（千葉県、あるいは国が主体で）
	院内に同職種の相談相手がいない	月1回 COFNET を通じてセミクローズドの会を開催 遺伝子診療部、亀田 IVF クリニック 幕張
医師	多診療科の抗がん治療薬の卵巣毒性、 遺伝毒性に関する情報不足	院内血液内科医師との連携
	カウンセリングに割く時間が足りない 初回に渡す書類が多すぎる	
	男性クライアントに対応できていない	
看護師	病棟勤務であり、一般業務の合間に対応しているため、時間が足りない	結果として休日、夜勤明けに対応せざるを得ない
	男性がんサバイバーに対して治療法を提示することができない	
薬剤師	他の業務があつてカウンセリングに立ち会う時間がない	
胚培養士	保管スペース不足、保管容器の耐用年数を超えた老朽化	タンクの液体窒素完治システム導入、培養設備の増設
	記録の保管 現在紙媒体のみ	電子カルテと連携した管理記録
	一度に多数の卵子が取れた場合の取り扱いに時間を要する	培養設備の増設

えた共通の意見として、当院でのがん・生殖医療に従事する人手不足が挙げられた。また、カウンセリングを担当する医師、看護師は倫理的あるいは医学的適応で迷う事例があった時に、すぐに相談できる相手、あるいはカンファレンスがほとんどないことを挙げていた。また、薬剤師、看護師は1名ずつしかいないこと、医師もカウンセリングを主に担当しているのは1名であり、胚培養士も一般不妊治

療の生殖補助医療と並行して妊孕性温存療法を行っていることが課題であると考えられた。院内でのがん・生殖医療従事者間のつながりは良好であったが、各専門で担当しているものが自分しかない、ということに充実感よりも危機感を感じていた。胚培養士は、妊孕性温存療法は一般不妊よりも長期間の胚、卵子凍結保存が要求されることに対する、設備面に関する不安を訴えていた。職種別

では、医師はカウンセリングに多くの時間を割かなければならず、通常の外来診療の範囲内ではカウンセリングの時間が大幅に不足していると回答した。また、当院では臨床心理士が妊孕性温存療法に関与しておらず、クライアントの心理面でのサポートが不十分である、特に小児がん患者の妊孕性温存療法に関しては支援体制が不足している、との回答があった。

千葉県全体の課題として、原疾患医療機関における妊孕性温存療法に関する知識の差、一般市民に対する普及、啓発の遅れ、県内の妊孕性温存療法実施医療機関の偏在化、などが挙げられた。千葉県内における妊孕性温存療法実施医療機関の所在地を図2に示す。これらの院内、千葉県全体の課題を解決するためにどうしたらよいか、との問いに、各職種の担当者を複数名にするために、後輩の育成を行う必要がある、千葉県全体に妊孕性温存療法を周知するために、千葉県の多職種を対象にした講演会などで妊孕性温存療法をテーマとして扱う、県民公開講座の出席者で医療従事者が多かったので、医療従事者向けの講演会の開催などが挙げられた。



図2 千葉県内の妊孕性温存療法実施医療機関の分布

考 察

2013年から開始した当院における女性がん患者に対する妊孕性温存療法のこれまでの進捗状況を後方視的に検討した。その結果、当院で妊孕性温存療法に対するカウンセリングを施行した患者の原疾患は乳癌、造血器腫瘍が多く、全体のおよそ3分の2を占めた。若年のパートナーがいない患者ではカウンセリングを行った後、妊孕性温存

療法を施行しない例が目立った。凍結保存した胚をがん寛解後に子宮に移植し妊娠・出産例がみられたが、卵子凍結は全例凍結保管中であった。

カウンセリングを受けた後に妊孕性温存療法を受けなかった理由として、当院で医療従事者が患者から聞き取ったものの中に、妊孕性温存療法で支払わなければならない金銭的負担、妊孕性温存療法が原疾患および原疾患に対する治療に及ぼす影響、妊孕性温存療法で行う卵巣刺激や採卵への恐怖、といった現状の妊孕性温存療法のネガティブイメージに関連するものがあった。一方、これから原疾患に対して行われる予定の抗がん治療で使用する薬剤の卵巣毒性が少なく、卵巣機能が廃絶する可能性が極めて低いと認識したため、妊孕性温存療法を行わないことを決意した、という意見もみられた。がん・生殖医療の中心は言うまでもなく妊孕性温存療法である。一方、時間的制約とがんの告知を受けて間もない精神的ストレスが多い状況で、がん患者ががん・生殖医療の正しい知識を得て、自分の意思で妊孕性温存療法を施行することを決断するにはカウンセリングは欠かすことができない。患者の意思決定支援には、妊孕性温存療法を行わなかったときの他の選択肢、妊孕性温存療法の実際の手技と成績、リスクとベネフィットを医療従事者が説明するカウンセリングが極めて重要であると思われた。

妊孕性温存療法で凍結保存された卵子による凍結融解胚移植は当院でまだ行われておらず、本邦の多くの施設でも同様の状況であると考えられる。海外からの報告では、非腫瘍学的理由で卵子凍結保存を行った120人の女性の累積妊娠率は、10個の卵子を凍結保存した場合、卵子凍結時に35歳未満では60.5%、35歳以上では29.7%であった⁵⁾。また、単施設で78人の卵子凍結保存を行った女性の後方視的観察研究では、卵子1個当たりの生産率は30歳未満で5.03%、30-34歳で5.61%、35歳以上で3.57%であり、1生産あたりに必要な受精卵の数は30歳未満で13.72個、30-34歳で14.43個、35歳以上で21.0個であった⁶⁾。本邦からの凍結卵子を用いた妊娠出産例に関する報告は少なく、症例報告にとどまる^{7,8)}。今後本邦において長期保管した卵子・胚を用いた胚移植が行われて、妊娠帰結、周産期予後が明らかになることが期待される。特に一般不妊治療ではほとんど行われていない凍結卵子を用いた妊娠帰結、周産期予後が明らかになることが期待される。

当院では卵巣組織凍結保存、および男性がん患者に対する妊孕性温存療法は行っていない。卵巣組織凍結保存は対象となる患者が少ないため、組織凍結手技の技術的側面の安定化に問題があること、準緊急の腹腔鏡手術に対して、手術室が完全には対応できないことから首都圏の対応可能な高次施設に紹介している。また、男性がん患者に対する精子凍結保存は近隣に医療提供機関が存在

するためそちらに紹介している。院内でこれらの実施体制を構築するには、現在の従事者のマンパワーでは限界があり、今後の課題であると言える。

観察期間中に4人が原病死していた。本人が原病死した場合、凍結保管していた卵子、胚は廃棄処分となるため、本人の生存確認は胚・卵子の凍結保管に極めて重要である。当院では胚・卵子凍結保管を行った次の年から原則年に1回、患者本人に婦人科外来を受診してもらい、そこで凍結期間の延長希望を聞いている。しかしながら、本人が原病死した場合、必ずしも我々生殖医療従事者に家族もしくは主治療診療科担当医から連絡が入るわけではなく、主治療診療科医師と生殖医療従事者との連携が不可欠であると考えられた。一方、抗がん治療終了後に月経が再開し、自然排卵で妊娠、出産に至った女性が2人いた。このうち1人は胚凍結、もう一人は卵子凍結をしており、今後凍結保管胚・卵子の取り扱いに関しては患者と十分相談して決める必要がある。

カウンセリング患者数の多かった乳がんと造血器腫瘍罹患女性の比較では、乳がんは患者年齢が高く、既婚者あるいは未婚でもパートナーがいる患者が多く、カウンセリングを受けたほとんどの患者が妊孕性温存療法を受けていた。一方、造血器腫瘍罹患女性は発症年齢が低く、未婚でパートナーがいない患者が多かった。カウンセリングを受けた約半数は妊孕性温存療法を行わず、原疾患の治療を継続した。造血器腫瘍は急性発症が多く、発症時に全身状態が不良であること、まずは原疾患の病勢を抑えるために化学療法を行わざるを得ないことが関係していると考えられた。さらに、全身状態が不良の中での妊孕性温存療法に関するインフォームドコンセント、インフォームドアセントが必ずしもうまくとられていない可能性が考えられた。

当院で妊孕性温存療法に従事する医療従事者からの聞き取り調査から、当院、さらに千葉県特有の課題が浮き彫りとなった。当院ではがん・生殖医療に従事する臨床心理士がいない。このため、妊孕性温存療法に対するカウンセリングを受けたクライアントが、がん告知など精神的なショックの中で妊孕性温存療法を行うかどうかを短時間で決断しなければならない状況に対して十分な支援が行われていなかった可能性がある。クライアントへの心理的支援は看護師、医師だけでは不十分なことも多く、心理士の介入が必要であると考えられる。さらに医師、看護師、薬剤師等すべての職種で他の業務と並行してがん・生殖医療に従事しなければならず、クライアントに寄り添い、話を傾聴し、相談に乗りたくても、十分な時間を割くことができないジレンマが発生していた。本来カウンセリングは数回に分けて行うべきであるが、妊孕性温存療法施行までの時間的制約から、ほとんどが1回のみカウンセリングしか行うことができず、クライアントの意思決定に影響を及ぼすと考えられた。また、千葉県内での妊孕性温存療法

実施医療機関は千葉市内に当院を含めて3施設、市川市、浦安市、鴨川市に1施設の6施設である。東京都に隣接し人口密度も高い県北西部、成田空港があり茨城県に隣接する県北部、九十九里浜のある太平洋に面した県北東部には妊孕性温存療法実施医療機関は存在しない。全国的にも都市部に妊孕性温存療法実施医療機関は多い一方で地方では施行施設が非常に少なく地域ごとのがん・生殖医療提供体制の整備が望まれる。さらに、今回のアンケート調査は当院でがん患者の妊孕性温存療法に携わる生殖医療従事者のみに行われた。がん・生殖医療は原疾患診療科の医師、がん専門看護師などがん治療側と生殖医療側との協働が必須であり、今後は原疾患診療科の医師あるいはがん専門看護師に対する意識調査も必要であると考えられた。

2019年に開始された自治体による妊孕性温存療法に対する助成制度の広がり、都道府県レベルでのがん・生殖医療ネットワークの構築、主診療科主治医の認知度の上昇により、がん・生殖医療、妊孕性温存療法は急速に普及してきている。一方で、診療体制がこの急速な変化に対応できていない施設が多いと考えられる。当院でも妊孕性温存療法に従事する生殖医療従事者の中に、がん・生殖医療ナビゲーター、がん・生殖医療専門心理士の資格を有する者はおらず、これらの有資格者の養成とがん・生殖医療への参加が急務と考えられた。今回抽出された当院の課題の多くは、他の妊孕性温存療法実施医療機関にも当てはまると考えられる⁹⁾。本邦で地域ネットワークの先進的役割を果たしている岐阜県からの報告によると、生殖医療従事者の中でもがん・生殖医療に興味があっても敬遠する医師が多いのかもしれない¹⁰⁾。卵子凍結、胚凍結、卵巣組織凍結の適応、原疾患の予後予測による妊孕性温存療法の適応、未婚、既婚、パートナーの有無による妊孕性温存療法の選択など、妊孕性温存量を施行する上での倫理的問題は十分に解決されておらず、カウンセリングを行う医師の負担にもなっている。がん・生殖医療が急速に普及したことに対し、がん・生殖医療従事者のマンパワーが追い付いていないこと、病院内での立場はまだまだ確立されておらず、すべての職種が兼業せざるを得ない実情は、今後の継続性を考えた場合大きな問題であると考えられる。胚・卵子の凍結保存は非常に長いスパンで考える必要があり、持続可能性のあるシステムの構築が求められる。日本がん・生殖医療学会あるいは、地域の医療ネットワークを通じて、当院あるいは千葉県内のがん・生殖医療の均てん化、持続可能性のあるシステムの構築に解決すべき課題に関してこれからも積極的に取り組んでいきたいと考える。

本論文の要旨は第14回日本がん・生殖医療学会学術集会で発表した。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、適切な助言をいただいた千葉県がん・生殖医療相談支援センター構成員の皆様、千葉大学医学部附属病院産科・婦人科、金子明夏先生、山本敬介先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Woodruff TK. Oncofertility: a grand collaboration between reproductive medicine and oncology. *Reproduction*. 2015; 150(3): S1-10.
- 2) 第4期がん対策推進基本計画について 厚生労働省健康局がん・疾病対策課 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001091843.pdf> (2024. 3. 1)
- 3) 一般社団法人 日本癌治療学会編 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017年版 金原出版: 10-21, 2017
- 4) 倫理に関する見解. 公益社団法人日本産科婦人科学会 <https://www.jsog.or.jp/medical/576/> (2024. 4)
- 5) Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017; 377(17): 1657-65.
- 6) Li S, Nong Y, Wang F, Li Z, Liu W, Xie Y, et al. Clinical efficacy analysis of oocyte cryopreservation: A propensity score matched study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022; 48(12): 3152-9.
- 7) 千田康敬, 井上大地, 南洋佑ら: がん妊孕性温存未受精卵子凍結後のARTにより妊娠した2例. *東海産科婦人科学会雑誌*. 59: 405-410, 2023.
- 8) 高江洲朋子, 大石杉子, 宜保敬也ら: 妊孕性温存目的に卵子凍結を行いがん治療後に胚移植に至った2例. *沖縄産科婦人科学会雑誌*. 43: e115-118, 2021.
- 9) 竹中基記, 古井辰郎, 高江正道ら. がん・生殖医療連携未整備地域24ヶ所の現状と課題 地域格差を解消するための施策. *癌と化学療法*. 47(12): 1691-1696, 2020.
- 10) 古井辰郎, 竹中基記. 助成金制度下におけるがん・生殖医療の実態 がん・生殖医療ネットワークの意思決定支援機能の質的均てん化とSustainabilityの向上をめざしてOncofertility Consortium Japanの取り組み. *癌と化学療法*. 50(12): 1253-1259, 2023.

—原著—

乳がん術後内分泌療法後に短期間で生児を得た事例の検証

A study of cases of pregnancy occurring shortly after endocrine therapy for breast cancer

洞下 由記¹⁾、岩端 秀之¹⁾、古谷 菜摘¹⁾、中村 健太郎¹⁾、田雑 瑞穂²⁾、鈴木 由妃¹⁾、
杉下 陽堂¹⁾、本吉 愛²⁾、高江 正道¹⁾、津川 浩一郎²⁾、鈴木 直¹⁾Yuki Horage¹⁾, Hideyuki Iwahata¹⁾, Natsumi Furuya¹⁾, Kentaro Nakamura¹⁾, Mizuho Tazo²⁾, Yuki Suzuki¹⁾,
Yodo Sugishita¹⁾, Ai Motoyoshi²⁾, Seido Takae¹⁾, Koichiro Tsugawa²⁾, Nao Suzuki¹⁾

1) 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学

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

2) 聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科

2) Division of Breast and Endocrine Surgery, Department of Surgery, St.Marianna University School of Medicine

抄録：

目的：タモキシフェン（TAM：Tamoxifen）投与後の適切な避妊期間について検証する目的で、TAM内服後の妊娠例における最終投与から妊娠までの期間と先天異常の有無について検討した。

方法：2010年から2023年12月までに、聖マリアンナ医科大学病院のがん・生殖医療外来にて乳がんの術後内分泌療法後に妊娠した51症例55回の妊娠を対象として、診療録からの後方視的検討を行った。

結果：全症例における妊娠日までの期間の中央値は276日（93-1506日）であり、TAM投与最終日から避妊推奨期間である9ヶ月（270日）以内の妊娠は47.3%（26/55）を占めた。

TAM投与最終日から9ヶ月以内に妊娠した26回のうち、88.5%（23/26）が妊孕性温存目的に凍結された胚の融解移植による妊娠であった。残りの3回は自然妊娠であり、全症例において胎児・先天異常は認めなかった。TAM投与最終日から9ヶ月以降に妊娠した29回においても胎児・先天異常は認めなかった。

結論：本研究結果は単一施設での検討であるが、TAM投与後3ヶ月～9ヶ月の妊娠において、先天異常の発生率は上昇しなかった。乳がん治療後または中断中の生殖医療においては、加齢による周産期リスクやTAM中断期間の延長による再発リスク、妊孕性温存胚により妊娠に至らなかった場合の生殖医療許容期間の短縮に十分考慮し計画することが求められる。がん治療前に保存された遺伝毒性のリスクがない凍結胚がある場合には、融解胚移植を不要に待機することは避けるべきである。今後も引き続き丁寧な症例蓄積をもとに妊孕性温存の有無、年齢、卵巣予備能等を考慮した適切なTAM投与後の避妊期間について検証し、有効性と安全性の高いがん・生殖医療を確立していくことが重要である。

キーワード：乳がん、タモキシフェン、避妊期間、妊孕性温存、催奇形性

緒言

乳がんは若年がん患者（30～39歳）において最も疾患別罹患率が高く¹⁾、近年の晩婚化と初産年齢の高齢化に伴い治療の前後において妊娠を希望する患者は多い。乳がんの術後内分泌療法として使用されるタモキシフェン（TAM：Tamoxifen）とGnRHアゴニストはESHREガイドラインの無月経リスク分類においては“非常に低リスクまたはリスク無し”に分類されているが²⁾、術後再発予防として5年から10年の長期間行われることが多く、治療中の加齢による妊孕性低下が懸念される。また、乳がんの初回化学療法で頻用されるシ

クロホスファミドなどのアルキル化剤は卵巣毒性が高い薬剤であり、加齢とともに永続的無月経のリスクが高くなる²⁾。そのため、がん治療開始前に卵子や胚、卵巣組織を凍結保存しておく妊孕性温存療法が行われることが多い。その後、手術、化学療法、放射線療法、術後内分泌療法が行われ、乳がん主治医の妊娠許可後に生殖医療を開始することになるが、薬剤による生殖機能への様々な影響が懸念されている。

2023年2月に厚生労働省から「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」が提示され、次世代以降に対する発生毒性及び遺伝毒性の潜在的リスクを最小限に抑えるための薬剤投与における避妊推

受付日：2024年9月14日／受理日：2024年11月11日

著者連絡先：洞下 由記

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

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

奨期間に関する基本的な考え方が示された^{3,4)}。「催奇形性」とは正常な胚・胎児発生を阻害し先天的な形態異常に至る可能性がある事象であり、「遺伝毒性」とはDNAや染色体に作用しそれらの構造的又は数的な異常を誘発する可能性がある事象とされている。本ガイドスでは、遺伝毒性のある医薬品における最終投与後の避妊期間は、発育途上の精子や卵子へ影響を考慮し、男性は5×半減期+3ヶ月、女性は5×半減期+6ヶ月が推奨されている。

乳がんの術後内分泌療法で使用されるTAMは、催奇形性と遺伝毒性のリスクがある薬剤である。TAMの半減期は20.6～33.8時間であるが、薬理活性のある本剤の代謝物であるN-デスメチルタモキシフェンの半減期は14日と長いため、上記ガイドスに基づき2023年5月にノルバデックス®の添付文書が改訂され女性における避妊推奨期間は2ヶ月から9ヶ月に変更された。米国においても2019年に「Oncology Pharmaceuticals. Reproductive toxicity testing and labelling recommendations guidance for industry」が策定されたことを踏まえ、同様の変更がなされている。

しかし、妊孕性温存目的にがん治療前に凍結した胚の融解移植に関しては薬剤投与前に採卵した卵子由来の受精卵であり遺伝毒性はない。従ってTAMの催奇形性のみに配慮し、従来通りに中断後2～3ヶ月の避妊期間をもって凍結胚移植を行なっても良い可能性がある。

今回我々はTAM投与後の適切な避妊期間について検討する目的で、当院におけるTAM内服後の妊娠例における最終投与から妊娠までの期間と先天異常の有無について検討した。

対象と方法

2010年から2023年12月までに、聖マリアンナ医科大学病院のがん・生殖医療外来にて乳がんの術後内分泌療法後に妊娠した51症例55回の妊娠を対象として、診

療録からの後方視的検討を行った。がん治療前に妊孕性温存目的に胚凍結を施行していた症例は41症例であり、残りの10例は妊孕性温存を行っていなかった。妊娠例の内訳は、妊孕性温存胚の融解胚移植による妊娠36回出産26回、温存胚移植以外の妊娠19回出産16回であった(図1)。妊娠出産の転帰については、本人からの聴取と分娩施設からの報告により確認を行った。妊娠目的にTAM中断を希望された症例においては、乳がん主治医の許可のもと、画像診断により遠隔転移再発がないことを確認した上で中断を開始した。中断することによる乳がん再発リスクの上昇の可能性は否定できず、出産もしくは中断期間2年をもってTAMを再開することを徹底した。統計学的解析はStudent's t検定、Fisher's exact testで行った。なお、本研究は当院の生命倫理委員会の承認を得て行った(承認番号：6080)。

結 果

1：対象者の背景

対象者の平均年齢は 36.8 ± 4.8 歳、中央値は38.0歳(24-45)であった。乳がんのサブタイプは全例Luminalタイプ(ホルモン受容体陽性)であり、そのうちの6例はLuminal-HER2タイプであった。術後内分泌療法の施行期間の中央値は838日(547-2019日)であり、全例でTAMが使用されていた。51例中16例は主治医から指示された期間(多くは5年)の術後内分泌療法を終了していた。残りの35例は、術後内分泌療法を最低2年間は行った上で妊娠目的に中断しており、出産後に再開する予定であった。中断症例における術後内分泌療法の施行期間の中央値は760日(547-1117日)であった。なお、観察期間中に乳がんの遠隔転移再発を認めた症例が1例あり、原癌死の患者はいなかった。

2：TAM投与最終日から9ヶ月以内妊娠(短期群)と9ヶ月以降妊娠(長期群)との比較(表1)

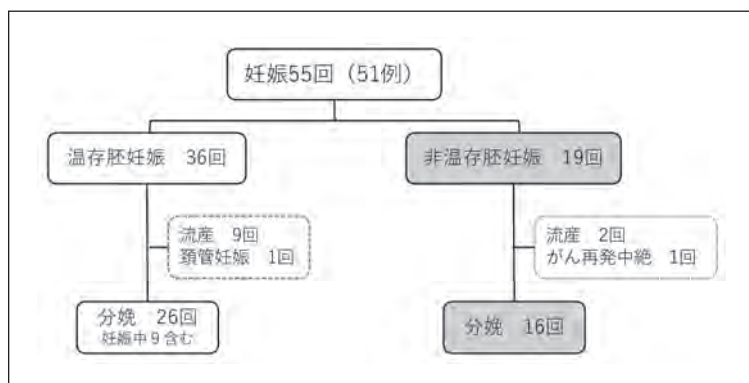


図1 乳がん内分泌療法後の妊娠出産例

表1 TAM最終投与日から妊娠日までの期間と妊娠転帰

TAM最終投与～妊娠までの期間 (平均期間)	短期群 9ヶ月以内 (178±53日)	長期群 9ヶ月以降 (523±279日)	p value
症例数	26	29	
平均年齢(歳)	37.3±3.9	39.7±4.0	p<0.05
平均TAM投与期間(日)	1021±406	1230±500	n.s.
TAM中断症例	76.9%(20/26)	58.6%(17/29)	n.s.
化学療法施行	46.2%(12/26)	51.7%(15/29)	n.s.
がん治療前凍結胚による妊娠	88.5%(23/26)	44.8%(13/29)	p<0.01
流産率	26.9%(7/26)	14.8%(4/27*)	n.s.
出産率	73.1%(19/26)	79.3%(23/29)	n.s.
胎児異常・先天異常	0%	0%	
妊娠合併症	前置胎盤(1) IUFD(1) HDP(1)	双胎妊娠(2) 前置胎盤(1) HDP(1)	
早産率	12.5%(2/16)	10.5%(2/19)	n.s.
帝王切開率	31.3%(5/16)	57.8%(11/19)	n.s.
帝王切開理由	分娩停止(3) 前置胎盤(1) HDP(1)	分娩停止(7) 双胎妊娠(2) 筋腫核出後妊娠(1) 前置胎盤(1) HDP(1)	

*異所性妊娠1例、がん再発による中絶1例を除く

1) 患者背景・妊娠方法

妊娠日を妊娠判明日(妊娠4～6週)とし、TAM最終投与日から妊娠日までの期間を算出した。全症例における妊娠日までの期間の中央値は276日(93-1506日)であった。TAM投与最終日から9ヶ月以内妊娠(短期群)26回の妊娠までの期間の中央値は183日(93-269日)と9ヶ月以降妊娠(長期群)29回の妊娠までの期間の中央値は421日(276-1506日)であった。短期群と長期群において、TAM投与期間、TAM中断症例数、化学療法施行数に有意差はなかったが、長期群において平均年齢が有意に高かった(37.3±3.9 vs 39.7±4.0, p<0.05)。

短期群の妊娠26回の内訳は、温存胚の融解移植による妊娠が88.5%(23/26回)、偶発的な自然妊娠が1回(初期流産)、タイミング療法による妊娠出産が2回であった。長期群の妊娠29回の内訳は、温存胚の融解移植による妊娠が44.8%(13/29回)、温存胚以外の妊娠が16回であった。短期群において温存胚の融解移植による妊娠が有意に多かった。

2) 流産率・出産率・先天異常率

長期群において、1例は異所性妊娠(子宮頸管妊娠)であり、1例は妊娠5週で乳がんの遠隔転移再発を認め人工妊娠中絶に至った。流産率は短期群26.9%(7/26)、長期群14.8%(4/27)、出産率は短期群73.1%(19/26)、長期群79.3%(23/29)であり、有意差を認めなかった。流産率が短期群でやや高い傾向にあるが、対象症例51例のうち4例が1回目の妊娠で流産に至り2

回目の妊娠で出産しており、短期群に流産症例が多く含まれたと考えられる。胎児異常・先天異常は両群ともに認めなかった。

3) 妊娠出産転帰

短期群における妊娠合併症は、前置胎盤1例、原因不明IUFD1例、HDP1例であった。長期群における妊娠合併症は、双胎妊娠2例、前置胎盤1例、HDP1例であった。

早産率は短期群12.5%(2/16)、長期群10.5%(2/19)と有意差を認めなかった。帝王切開率は短期群31.3%(5/16)、長期群57.8%(11/19)と有意差は認めなかったが、長期群で高い傾向にあった。短期群の帝王切開の適応は、分娩停止3例、前置胎盤1例、HDP1例、長期群の帝王切開の適応は分娩停止7例、双胎妊娠1例、筋腫核出後妊娠1例、前置胎盤1例、HDP1例であった。

3: TAM投与終了日から妊娠日までの期間

全症例におけるTAM最終投与日からの妊娠日までの期間を図2に示す。最終投与日から期間が経つほどに温存胚移植が減少し、TAMに暴露された残存卵巣を使用した妊娠(自然妊娠、タイミング妊娠、ART妊娠含む)が増加した。避妊推奨期間である9ヶ月以内の妊娠は全体の47.3%を占めた。そのうちの88.5%(23/26)はがん治療前の凍結胚による妊娠であり、遺伝毒性が懸念される妊娠は3回であった。1回は初期流産に至り、2回は出産に至ったが先天異常は認めなかった。

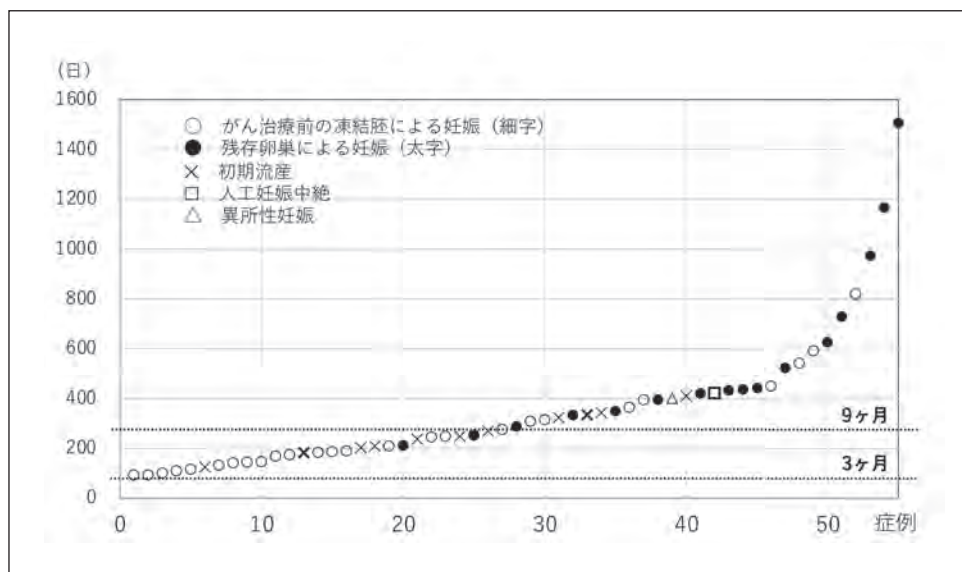


図2 TAM最終投与日から妊娠日までの期間と妊娠転帰

考 察

閉経前のホルモン受容体陽性乳がんに対する5年間の術後内分泌療法は再発リスクと死亡リスクを減少させることが示されており、この傾向は年齢、リンパ節転移の有無、化学療法の併用の有無に関わらず同じである^{5,6)}。また、TAMの内服期間として1～2年間で5年間で比較した場合、再発割合は0.74から0.56まで低下し、乳がん死亡割合も0.82から0.66まで低下することが示されており⁶⁾、特別な理由がない限りTAMの5年未満での内服中止は避けるのが妥当である。しかし、妊娠を希望する若年乳がん患者が術後内分泌療法終了まで妊娠を待機すると加齢とともに妊孕性は低下し、妊娠時の周産期リスクは増加するため、術後内分泌療法を一定期間行った後で中断し、妊娠出産後に再開する方法が選択されることがある。

このような妊娠目的に術後内分泌療法を中断する方法の安全性と妊娠評価に関して、2014年から国際共同研究として単群前向き医師主導国際臨床試験（POSITIVE試験）が行われている⁷⁾。対象は、妊娠を希望する42歳以下のホルモン受容体陽性乳がん患者であり、術後内分泌療法を18～30ヶ月行った後に、3ヶ月のwash out期間を経て妊娠を試み、最長中断期間を2年として内分泌療法を再開する臨床試験である。なお、2年の中断期間内に妊娠成立した場合には、出産後に内分泌療法を再開することになっている。主要評価項目は乳がん無発症期間（再発の有無）であり、副次評価項目として、月経回復、妊娠とその転帰、授乳の有無、生殖補助医療の利用が評価される。516名の患者が登録され、2019年までの初回解析

結果（中央観察期間41ヶ月）では、中断による予後への影響はなく、74%の患者が少なくとも1回の妊娠を経験したという結果であった⁷⁾。ただし、観察期間がまだ短期間であることから、今後の長期観察による慎重な解釈が必要である。この研究では、術後内分泌療法後に350回の妊娠と365人（単胎335、双胎15）の生児が誕生しており、有害な出産転帰として低出生体重が7.9%（29/365）、先天異常は2.2%（8/365）と報告された（表2）。先天異常8例の内訳は、停留精巣、強舌症、小頭症、単一臍帯動脈、ヒルシュプルング病、僧帽弁逆流、心房中隔欠損および心室中隔欠損、プラダーウィリ症候群、クラインフェルター症候群（遺伝性疾患）であり、特徴的な傾向は認めなかった。なお、この報告においてTAMの最終投与日から妊娠までの期間は2年以内であるが、詳細は不明である。また、対象者のうち43.3%（215/497）が生殖補助医療を使用していて、

表2 POSITIVE試験における有害な出産転帰

低出生体重児(<2500g)	7.9%(29/365)
先天異常	2.2%(8/365)
内訳	停留精巣+強舌症 小頭症 単一臍帯動脈 Hirschsprung 病 Prader-Willi 症候群 心房中隔欠損および心室中隔欠損 僧帽弁逆流 Klinefelter 症候群

Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1645-56.

がん治療前に卵子・胚凍結した症例が35.4% (183/517) 含まれているが⁸⁾、妊娠手段別の先天異常の頻度は示されていない。そのため、卵胞発育期間中にTAMに暴露された卵子の遺伝毒性についての評価は困難であるが、TAM最終投与後2年以内の妊娠において先天異常の増加はないことが示された。

本検討において対象症例の約半数が、改訂後のTAMにおける避妊推奨期間である9ヶ月以内に妊娠が成立していた。しかしその88.5% (23/26) はがん治療前に凍結保存した胚移植による妊娠であり、遺伝毒性の可能性を有さない症例であった。乳がん治療の中断または終了後の生殖医療において、がん治療前に妊孕性温存医療（胚凍結）が行われている場合には、早期の妊娠成立を目指してまず凍結胚移植が選択されることが多い。残存卵巣機能を用いた生殖医療は、妊孕性温存医療を行っていない場合や凍結胚移植で妊娠に至らなかった場合に行われるため、結果としてTAMに暴露された卵巣由来の妊娠19回のうち16回はTAM最終投与後9ヶ月以上が経過してからの妊娠であった。

2020年のTAMの催奇形性に関するレビュー⁹⁾では、妊娠中にTAMを内服していた母体から出産した68名の児において、先天奇形は20.5% (14/68) であったと報告されている。そのうち4名はラットの発生毒性研究においても報告されている生殖器の奇形であり、また3名が頭蓋顔面奇形であった（表3）。胎児奇形の可能性による人工妊娠中絶が含まれていないこと、TAMに暴露されていた妊娠期間にばらつきがあることなどから、奇形発生頻度の評価は困難であり最終的な結論を引き出すことはできないが、妊娠中の使用は禁忌であ

り偶発的に暴露されたケースには個別に対処する必要があるとされている⁹⁾。

日本乳癌学会「乳癌診療ガイドライン2022年版」ではTAMの半減期は20.6～33.8時間と長く、代謝産物が体内から検出されなくなるまでには内服終了後約2ヶ月を要するとされるため、その期間は妊娠を避けるべきであると示されている¹⁰⁾。また、ESMOのガイドライン2020では、TAM内服後に妊娠を希望する場合には3ヶ月のwash out期間を設けることが示されている^{11, 12)}。これらはTAMの「催奇形性」を考慮した避妊推奨期間であり、今回のガイダンスにおいて避妊推奨期間を9ヶ月にした根拠となる「遺伝毒性」については考慮されていない。

乳がん術後内分泌療法の中断症例においては、短時間で妊娠出産を完了し、早期にTAM内服を再開することが望まれる。TAM最終投与後からの避妊期間が長くなれば長くなるほど、生殖医療を行うことができる期間は短縮し、中断2年間での累積出産率に影響を及ぼし得る。また、TAMの中断期間が長くなることによる乳がん再発率の上昇も懸念される⁶⁾。本検討において、ARTで妊娠成立したものの妊娠5週で遠隔転移再発を認め人工妊娠中絶に至った症例は、乳がんLuminalタイプStage 2Aで全身検索にて再発転移がないことを確認後TAMを中断しており、中断から妊娠までの期間は422日であった。

さらに、妊娠時年齢が高くなることによる周産期合併症の増加が危惧される。ESMOのガイドライン2020では、がん治療後から妊娠までの期間が短いほど産科的合併症（早産、低出生体重児、帝王切開率）が多い¹¹⁾とされているが、本検討においては長期群において帝王切開率が高かった。適応は分娩停止が多く、背景として長期群が有意に高齢であったことが考えられる。本検討は51症例と小規模な研究であり、結果の一般化にはより大規模研究での一般化された背景での比較検討が求められる。

当院では、2014年11月から乳腺内分泌外科と産婦人科の合同カンファレンスを月1回開催しており、妊孕性温存療法の適応、術後内分泌療法中断の是非、再発症例における妊娠許可などについて、症例ごとに慎重に検討を行っている。2023年12月に開催された本カンファレンスにおいてTAM内服後避妊推奨期間について議論し、当院においては「9ヶ月の避妊期間は遺伝毒性を鑑みて推奨された期間であり、事前の凍結胚による妊娠は3ヶ月のwash out期間をもって移植することは許容される」という結論に至った（図3）。

本検討において、TAMの避妊推奨期間である最終

表3 TAM内服中の妊娠における先天奇形

TAM中妊娠の先天奇形14例	
1994	頭蓋顔面奇形（コカイン・マリファナも併用症例）
1997	生殖器奇形（半陰陽）
2008	ビエールロビン症候群（小顎症）＋骨形成不全
2009	生殖器奇形（陰核肥大）
AZ1	生殖器奇形（性器肥大XXX） 特発性乳び胸
AZ2	手奇形
AZ3	頭蓋顔面奇形
AZ4	口蓋裂
	耳奇形
	21トリソミー
	口唇癒合
	頭蓋顔面奇形（顔面欠損） 生殖器奇形（陰核肥大）

AZ:アストラゼネカ安全性データベース

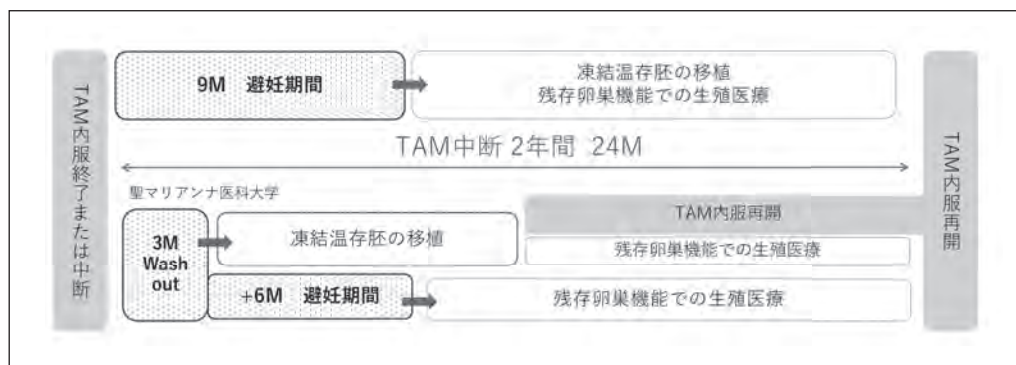


図3 当院におけるTAM内服後の生殖医療

投与後9ヶ月以内に妊娠出産した19例（妊娠中7例を含む）および、9ヶ月以降に妊娠出産した23例（妊娠中2例を含む）において、全例で胎児異常、先天異常を認めなかった。本研究結果は単一施設での小規模な検討であるが、POSITIVE試験の中間報告とともにTAM投与後の妊娠における安全性を支持するものである。がん治療前に凍結保存した胚がある場合には遺伝毒性に配慮する必要はないため、加齢による周産期リスク、TAM中断期間の延長による再発リスク、妊孕性温存胚により妊娠に至らなかった場合の生殖医療許容期間の短縮リスク等を考慮し、融解胚移植を不要に待機することは避けるべきであると考え。今後も引き続き丁寧な症例蓄積により、妊孕性温存の有無、年齢、卵巣予備能等を考慮した適切なTAM投与後の避妊期間について検証し、有効性と安全性の高いがん・生殖医療を確立していくことが重要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, et al. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2017; 47 (8) : 762-71.
- 2) Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020 (4) : hoaa052.
- 3) 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について（令和5年2月16日 薬生薬審発0216第1号・薬生安発0216第1号）2023.
- 4) Suzuki N, Takai Y, Yonemura M, Negoro H, Motonaga S, Fujishiro N, et al. Guidance on the need for contraception related to use of pharmaceuticals: the Japan Agency for Medical Research and Development Study Group for providing information on the proper use of

- pharmaceuticals in patients with reproductive potential. *Int J Clin Oncol*. 2022; 27 (5) : 829-39.
- 5) Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378 (9793) : 771-84.
- 6) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365 (9472) : 1687-717.
- 7) Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388 (18) : 1645-56.
- 8) Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Colleoni M, et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast*. 2021; 59: 327-38.
- 9) Buonomo B, Brunello A, Noli S, Miglietta L, Del Mastro L, Lambertini M, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15 (2) : 148-56.
- 10) Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 129 (2) : 309-17.
- 11) van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019; 111: 126-37.
- 12) Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 2018; 124 (22) : 4401-7.

一症例報告一

小児がんサバイバーに対する早期の妊孕性評価によって
未受精卵子凍結が可能となった早発卵巢不全の1例A case of premature ovarian insufficiency in a childhood cancer survivor in which early fertility
assessment that allowed for oocyte cryopreservation森 祐介¹⁾、楠原 淳子^{1,2)}、稲川 早苗³⁾、篠田 あかり¹⁾、笠原 佑太¹⁾、
白石 絵莉子¹⁾、岸 裕司¹⁾Yusuke Mori¹⁾, Atsuko Kusuvara^{1,2)}, Sanae Inagawa³⁾, Akari Shinoda¹⁾, Yuta Kasahara¹⁾,
Eriko Shiraishi¹⁾, Hiroshi Kishi¹⁾

1) 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

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

2) 楠原ウィメンズクリニック

2) Kusuvara Women's Clinic

3) 東京慈恵会医科大学附属病院

3) The Jikei University Hospital

抄録:

集学的治療の進歩により、小児がん全体の予後はここ数十年で飛躍的に改善してきており、5年生存率は80%に達するとされている。成人期を迎えた小児がんサバイバーは若年成人の400～1000人に1人と言われ、近年では小児がんサバイバーの妊孕性を含めた晩期合併症への対応について関心が高まっている^{1,2)}。

小児がんに対する集学的治療は、医原性の早発卵巢不全(POI: Premature Ovarian Insufficiency)の原因になりうるとされ、通常、小児期にPOIと診断された場合、思春期からカウフマン療法を開始し、本人の挙児希望があるまで妊孕性についての積極的な評価を行わないことが多い³⁾。

今回我々は、小児期における小脳虫部髄芽腫に対する化学放射線療法により、前医大学病院小児科で14歳時にPOIと診断され、カウフマン療法開始となっていたが、経過観察中のホルモン採血の変動により自発卵胞発育を疑ったことで当院紹介となり、早期の治療介入により未受精卵子凍結に成功した症例を経験したため報告する。

症例は19歳0妊0産。1歳時にふらつき、嘔吐症状を主訴に前医受診し、頭部MRIで第四脳室～小脳虫部に腫瘍を認めたため、後頭蓋窩開頭腫瘍摘出術を施行した。病理組織学的検査で小脳虫部髄芽腫と診断され、術後20日目より後療法として、化学放射線療法(ICE療法・後頭蓋窩照射)、末梢血幹細胞移植を施行した。その後の1年ごとの経過観察で再発は認めなかった。14歳時に原発性無月経の原因としてPOIと診断され、前医でカウフマン療法(エストラジオール貼付剤+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル)を開始した。以後、小児科において定期的な卵巢ホルモン評価を行っていたが、年1回Estradiol(E₂)値の上昇を認めることから、自発卵胞発育の可能性が考慮された。19歳時に未受精卵子凍結の希望も含めて妊孕性相談のため当院紹介受診となった。

当院において、エストロゲン補充療法を開始し、卵胞発育を認めれば採卵し未受精卵子凍結を目指す方針とした。卵胞発育を自然周期で1週間ごとに確認し、発育を認めた周期において採卵を施行することにより12カ月(8周期)の継続的治療で2個の成熟卵子を採取、凍結することができた。

医原性POIのリスクを持つ患者の長期フォローアップにあたっては、ホルモン値の変動や卵巢径、AFC、AMHなどを測定し総合的に卵巢機能を評価することで、積極的な妊孕性評価を行い可能であれば未受精卵子凍結等を選択肢として提示する事が、患者の妊孕性温存の観点より重要と考える。

キーワード: 早発卵巢不全、小児がん、髄芽腫、化学放射線療法、卵子凍結

緒 言

小児がんは15歳未満人口1万人あたり1～1.5人の罹患率と言われているが、集学的治療により小児がん全体の予後はここ数十年で飛躍的に改善してきており、5年生存率は80%に達するとされている。成人期を迎えた小児がんサバイバーは若年成人の400～1000人に1人とわれ、近年では小児がんサバイバーの妊孕性を含めた晩期合併症への対応について関心が高まっている^{1,2)}。

小児がん治療の主体は、外科療法に化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療であり、性腺組織はそれらによる影響を受けやすく、時にその障害は永続的となりうる。特に、シクロフォスファミドに代表されるアルキル化剤を使用した抗癌剤治療は、卵子および顆粒膜細胞に与えるダメージが大きいとされ、卵巢機能不全になるリスクが高いとされている⁴⁾。通常、小児期にPOIと診断された場合、思春期からホルモン補充としてカウフマン療法を開始し、本人の挙児希望があるまで妊孕性についての積極的な評価を行わないことが多い³⁾。

今回我々は、小児期の化学放射線療法によりPOIと診断された後、前医大学病院小児科でカウフマン療法を施行され、経過観察中のホルモン採血の変動により自発卵胞発育を疑ったことから当院に紹介となり、早期の治療介入により結果として未受精卵子凍結することが可能であった症例を経験したため報告する。

症 例

患者：19歳、0妊0産。

既往歴：1歳小脳虫部髄芽腫

家族歴：特記すべきことなし

前医経過：

1歳時に突然よろめきや歩行時の転倒が増加し、さらに嘔吐が出現したため前医を受診した。頭部MRIで、第四脳室から小脳虫部にかけて径4.5×3.0 cmの腫瘍を認めたため、小脳虫部腫瘍に対し、後頭蓋窩開頭腫瘍摘出術・脳室ドレーン挿入術を施行した。病理組織学的検査で小脳虫部髄芽腫と診断された。髄液細胞診ではclass III bと髄膜播種が疑われた。後療法として化学放射線療法、末梢血幹細胞移植を行なった。化学療法はICE 5コース（イフォスファミド25.4 g/m²＋シスプラチン80.8 mg/m²＋エトポシド2969.7 mg/m²）、放射線療法は後頭蓋窩への照射（計24 Gy）を施行した。治療後の経過は順調だったため退院となり、その後は脳神経外科・小児科併診で1年ごとに術後評価を行い、再発は認めなかった。

14歳時に無月経を主訴に前医小児科を受診し、採血でLH 27.7 mIU/mL、FSH 71.1 mIU/mL、E₂<10 pg/mlと卵巣性無月経と考えられる結果を認め、既往歴より医原

性のPOIとしてカウフマン療法（エストラーナテープ® 0.72 mgを2日に1回3週間、プロベラ® 5mg/日を1週間）が開始された。その後、小児科において定期的なホルモン採血を行っていたが、年1回一過性のE₂上昇を認めることから、自発卵胞発育の可能性が考慮された。（図1）

19歳時に未受精卵子凍結の希望も含めて、妊孕性についての相談のため当院産婦人科生殖内分泌外来に紹介受診となった。

当院治療経過：

未受精卵子凍結希望のため、エストロゲン持続投与療法を開始し、卵胞発育があれば採卵を行う方針とした。

エストロゲン持続投与（エストラーナテープ® 0.72 mgを2日に1回）を実施し、自然周期で1週間ごとに卵胞発育のモニターを開始した。14mm以上の卵胞発育を認めた場合には、FSH（ゴナピュール注用® 225単位）もしくはHMG製剤（HMG注テイゾー® 300単位）の連日投与により発育を促進し、同時にセトロリクス酢酸塩製剤（セト

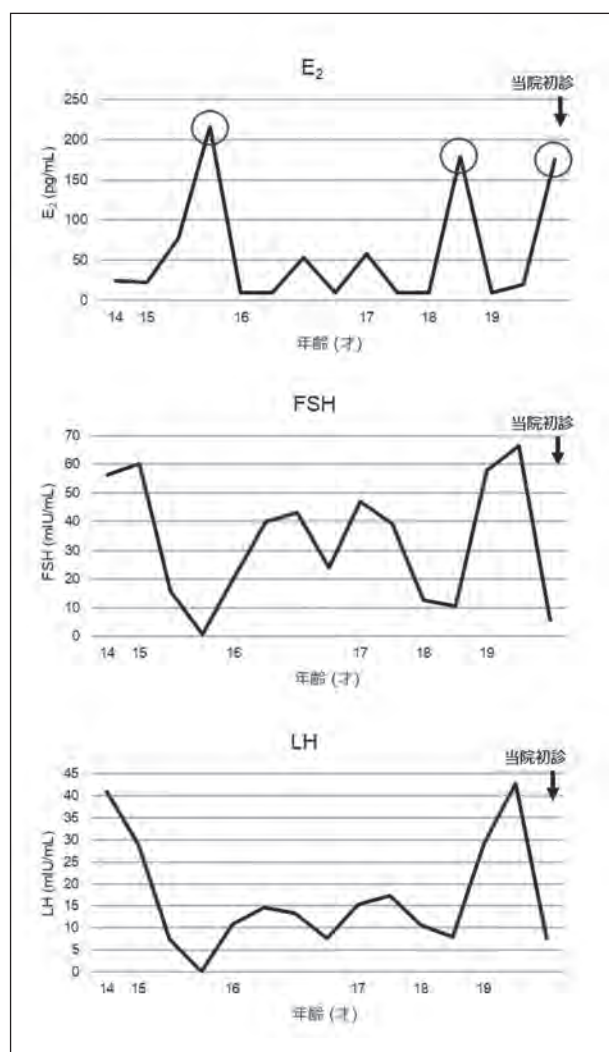


図1 カウフマン療法開始後のE₂、FSH、LHフォローアップ散発的なE₂上昇を認めた。

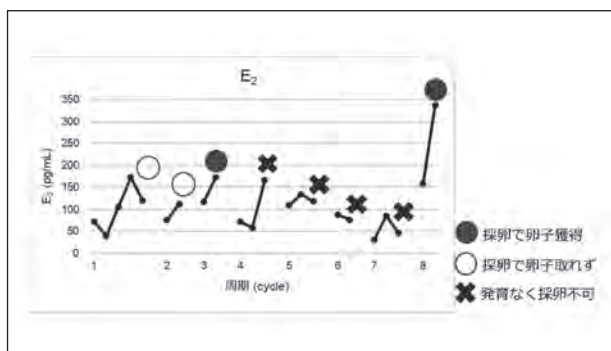


図2 エストロゲン補充療法開始後のE₂変動
2ヶ月間で8周期をホルモン採血・経陰超音波検査で経過観察したところ、卵胞発育を4回認め、4回採卵した。そのうち2個の成熟卵子の凍結を行なうことが可能であった。

ロタイド® 0.25mg) の連日投与による排卵抑制を併用しつつ、最終的にHCG製剤10000単位投与することで排卵誘発を行い採卵施行とした。卵胞発育を認めなかった場合は、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(プロベラ®) 5mg/日を14日間投与し、消退出血を誘導した。

12ヶ月間で8周期をホルモン採血(FSH、LH、E₂、P₄)および経陰超音波検査で経過観察したところ、卵胞発育が4周期において認められ、4回の採卵を施行した。この結果、2個の成熟卵子の凍結を行なうことができた。(図2) 血中AMH(anti-Müllerian hormone) 値は0.02 ng/ml(採卵後)であった。

考 察

小児がんの集学的治療における治療成績の改善により、近年では小児がんサバイバーの晩期合併症について注目されるようになってきている。中でも、医原性POIリスクのある治療後の性腺機能や妊孕性に関する長期フォローアップは重要な課題である。POIとは、40歳未満で卵巣性無月経となったものであり、現在では、欧州生殖医学会(ESHRE)のガイドラインに示されている診断基準として、①40歳未満、②4か月以上の無月経、③血中FSH値 ≥ 25 mIU/mL、によって診断されることが多い⁵⁾。発症頻度としては、30歳未満の0.1%、40歳未満の1%に見られる⁶⁾。POIの中でも、手術、化学療法、放射線療法などの医原性によるものは15%を占めるとされる⁷⁾。

髓芽腫は、小児における原発性脳腫瘍の代表的な疾患であり、発症割合は100万人あたり5人前後である。好発年齢は、6歳前後をピークとし、15歳以下に好発するとされる⁸⁾。治療の第一は腫瘍摘出術だが、その後3つの要素(年齢・残存腫瘍の多寡・播種病変の有無)により、リスク分類し後療法を検討する。いずれの場合も、白金製剤とアルキル化剤を中心とした化学療法と放射線療法が主体となる。本症例では、3歳未満のpoor risk群に分類さ

れ、化学療法としてはICE療法が施行された。ICE療法は、各薬剤とも5日間(Day1-5)投与で、これを1コース28日とし、3-6コース施行することが一般的である。使用されるイフォスファミドは性腺毒性高リスク群に属するアルキル化剤であり、本症例での医原性POIのリスクは高いと考えられる¹⁾。

POI患者の自然妊娠率は4.4%と低く、またその多くは診断後から1年以内であるという報告がある^{9,10)}。卵胞発育を認める頻度は低く、また、散発的であることから、その時期の予測は難しく、不妊治療の際には難渋するケースも多い。POIと診断されてから1年以内のフォローアップでは70%で卵胞発育が見られたが、それ以降では卵胞発育は乏しかったとの報告¹¹⁾もあり、より早期の診断と早期の治療介入は重要と考えられる。海外では、POI患者の不妊治療では卵子提供が選択肢として挙げられるが¹²⁾、日本の現状ではこの治療法のハードルは高く、挙児希望のあるPOI患者の不妊治療には標準的な治療法がないのが現状である。ゆえに、患者自身の卵胞発育を補足し、治療につなげていくためには、根気強く患者の状態を観察していく事が必要であり、また、このような治療を継続する場合には、患者が自身の状態を理解し積極的に治療に参加する事が重要となること。また、時に治療は長期間におよびストレスの高いものであり、心理的なサポートも重要であること等、医原性POIリスクのある治療後の小児がんサバイバーにおける性腺機能や妊孕性に関する長期フォローアップを含めた管理が重要となってくる。

小児がん長期フォローアップガイドラインでは、卵巣機能に影響を及ぼす可能性のあるがん治療を受けた人は、年1回の思春期発来、月経歴、妊娠歴、性機能などを経過観察とし、問題が疑われる場合に、血液検査でホルモン値(FSH、LH、E₂)を調べることを推奨としており、血液検査は必須項目となっていない¹³⁾。本症例は、すでにPOIが疑われた症例ではあったが、血液検査によるホルモン経過をみていたことで自発卵胞発育の可能性を疑うことができ、最終的に早期介入で卵子凍結が可能であったことから、血液検査もフォローアップとして有用であることが示唆される。小児がん治療後は、POIと診断されない場合でも、同胞と比較して年齢経過とともにPOIのリスクが増加すると報告されている¹⁴⁾。15歳以下でがんの診断を受けた18歳以上の小児がん治療後の70%が正常月経であったにも関わらず、同年齢のコントロール群と比べて、卵巣径の減少とAFC(Antral Follicle Count)の減少を示したとの報告もあり¹⁵⁾、月経周期やホルモン値の変動だけではなく、卵巣径や卵胞数などを経時的に評価することも、妊孕性評価に有用であると考えられる。また現在では、AMHの測定も有用な検査と考えられており¹⁶⁾、これらを総合的に評価することが重要である。

通常、小児期にPOIと診断された場合、思春期からカウフマン療法を開始し、本人の挙児希望があるまで妊孕

性についての積極的な評価を行わないことが多い。本症例においては、小児科における定期的な卵巢ホルモン評価を契機に自発卵胞発育を疑い、本人の卵子凍結希望もあり、早期治療介入により最終的に若年での未受精卵子凍結を達成することができた。積極的な妊孕性評価を行うことで、必要によっては未受精卵子凍結など早期治療介入することも考慮されうることが示唆された。しかしながら、今回のような事例の報告はほとんどみられず、同様の症例のほとんどが卵子凍結の機会を見逃されているものと推察される。今後はがんサバイバーを診療する小児科医の妊孕性温存に対する認識について調査を行い、同様の症例の卵子凍結の機会を逃さないための啓発方法を確立していく必要があると考える。

既報では、未受精卵子凍結を使用した融解卵子あたりの臨床妊娠率は4.5～12%とされている¹⁷⁾。また本邦における未受精凍結融解卵子を用いた胚移植あたりの生児獲得率は13.6%との報告もあり¹⁸⁾、理論的には生児獲得に10個の凍結が目安と考えられる。しかし、本症例のようなPOI症例では、長期に渡る治療になることが考慮されたため、本人の継続意思を確認した。本人継続希望もあり、さらなる継続的な卵子凍結を目指している。

結 語

小児期の化学放射線療法によりPOIと診断された後、経過観察中のホルモン採血の変動により自発卵胞発育を疑ったことで、早期の治療介入により結果として未受精卵子凍結することが可能であった症例を経験した。医源性POIリスクの患者の長期フォローアップには、ホルモン値の変動や卵巢径、AFC、AMHなどを測定し総合的に卵巢機能を評価することで積極的な妊孕性評価を行うことが有用であると考えられた。

なお、本症例報告におけるすべての著者は開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 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: 93-112, 2017.
- 2) 石田也寸志: 小児がん経験者の長期フォローアップ. 日本小児血液学会雑誌. 22: 133-142, 2008.
- 3) 日本小児内分科学会編: 小児がん, 経験者 (CCS) における晩期内分泌合併症. 小児内分泌学改訂2版. 診断と治療社: 603-606, 2016.
- 4) Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Options on fertility preservation in female cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38: 354-61.
- 5) Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of woman with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016; 31: 926-937.
- 6) Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of

- premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986; 67: 604-606.
- 7) 日本生殖医学会編: 生殖医療の必修知識2023. 早発卵巢不全. 日本生殖医学会: 211-215, 2023.
- 8) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan(2001-2004), 13th edition. *Neurol Med Chir*. 2014; 54(Suppl 1).
- 9) Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 3864-3872.
- 10) Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020; 23: 426-446.
- 11) Sato T, Kusuhara A, Kasahara Y, et al. Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency. *Reprod Med Biol*. 2021; 20: 234-240.
- 12) Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360: 606-614.
- 13) Children's Oncology Group: Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 6.0. October 2023.
- 14) Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2677-2685.
- 15) Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5307-5314.
- 16) La Marca A, Spada E, Grisendi V, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 163: 180-184.
- 17) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013; 99: 37-43.
- 18) 日本産科婦人科学会令和4年度臨床倫理監理委員会 登録・調査小委員会報告(2021年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2023年7月における登録施設名). 日産婦誌 2023; 75: 883-904.