

小児がん患者の性腺機能と妊孕性温存

大阪大学大学院医学系研究科小児科学
三善 陽子

1. はじめに

小児がんとは15歳以下の子どもに発生する悪性腫瘍であるが、その種類と治療の多様性が特徴である [1]。小児の病死死因の1位を占めているが、治療プロトコルと支持療法の改良により治療予後が改善し、5年以上生存率は小児がん全体で約8割となっている [2]。小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivors; CCS) に生じるさまざまな健康障害が近年注目され、長期フォローアップの重要性に対する認識が医療者側に高まっている。一方 CCS 側のニーズに立てば自らの社会生活に直結する妊娠出産 (妊孕性) の問題が重大で、Adolescent and Young Adult (AYA) 世代を含む挙児希望の若年がん患者の QOL に大きな影響をもたらしている。

2. 国内における小児がん患者の現状

晩期合併症 (晩期障害: late effects) は原病による侵襲や治療に起因する直接的または間接的な障害であるが、治療後年数を経てから発症する可能性があるため長期フォローアップが重要である。海外のフォローアップガイドラインとして、Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (COG-LTFU ガイドライン) が有名である [3]。とりわけ晩期合併症に占める内分泌異常の頻度が高いことから、日本小児内分泌学会 CCS 委員会により「小児がん経験者 (CCS) のための内分泌フォローアップガイド ver1.1」が作成され、学会ホームページのガイドラインの項からダウンロード可能である [4]。

小児がんの治療後に性腺機能異常や妊孕性低下が生じることは理解されてきているが、本邦におけるエビデンスは乏しい。筆者らは国内で先駆けて自施設における CCS の内分泌学的晩期合併症の現状を報告し、性腺機能低下症の頻度が高いことを示した [5]。CCS122名 (男性62名、女性60名) 中82名 (67%) に内分泌異常を認め、

性腺機能低下症を60名 (49%) (原発性51名、中枢性9名) と高頻度に認めた。次いでわれわれは成人女性の卵巣予備能の指標とされる抗ミュラー管ホルモン (Anti-Müllerian Hormone: AMH) に着目した。当科通院中の小児152名の血清 AMH 値について検討し、AMH 低値群に CCS が多数含まれることを示し [6]、次いで対象を CCS にしぼった解析により AMH 測定が CCS の卵巣機能評価に有用であることを示した [7]。CCS 女性の53% が AMH 低値を示したのに対し、FSH 高値は30%のみで、移植後患者の AMH は著明に低下していた。長期フォローアップガイドライン [3, 4] では月経、血中ゴナドトロピンと性ホルモンが評価項目とされているが、FSH 高値を示さない思春期発来前の女兒や月経を認めるサバイバー女性において卵巣機能異常が見逃される可能性を示した。

3. 海外における小児・若年がん患者の現状

海外では複数の大規模コホート研究が行われている。有名な北米の Childhood Cancer Survivor study (CCS study) では、1970-86年にがんと診断された10397名を同胞と比較した調査において晩期合併症が年々増加することを明らかにした [8]。彼らはこのコホート集団を用いてさまざまな健康障害の解析を行っており、CCS 女性は同胞に比べて妊娠率が0.81と低下し、早発閉経の頻度 (8%) が同胞 (0.8%) より高率であることを示した [9, 10]。妊娠・出産時の問題として、アルキル化剤による心毒性、放射線照射による骨盤・子宮の発育不良、流早産のリスクが報告されている。

本邦でも若年乳がん患者における妊孕性温存への配慮が近年推奨されるようになってきたが [11]、海外では学会主導でがん患者の性腺機能や妊孕性に対する取り組みを進めている。米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) が2013年改訂した診療指針 (ASCO 2013) では、がんの治療開始時から妊孕性温存について患者に説明するようにと述べている [12]。小児がん患

者に関しては、思春期以後の小児において確立した妊孕性温存療法（精子と卵子の凍結保存）を患者もしくは保護者の同意の下に実施すること、まだ研究段階ではあるが小児で実施可能な他の方法について情報を提示することなどが記載されている。また米国産科婦人科学会は2014年8月、癌の治療前後および治療中の小児や未成年の女性がん患者が抱える婦人科系の悩みを産婦人科医が認識し対処することを求める勧告を発表している。

4. 生殖医療ネットワーク構築

われわれは平成26年度より厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業）として、「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」班（研究代表者：三善陽子）を立ち上げた。小児・若年がん患者の性腺機能・妊孕性の診療に関わるさまざまな領域の医師（小児腫瘍医、小児内分泌医、産婦人科医、泌尿器科医、生殖医療専門医、腫瘍内科医、精神神経科医など）によるネットワークをまず構築した。初年度にはCCSの性腺機能と妊孕性に関する診療の現状把握を目的として、日本小児内分泌学会の理事と評議員178名を対象として、「小児・若年がん患者に対する生殖医療に関するアンケート調査」を小児内分泌学会CCS委員会の協力のもとに実施した [13]。有効回答数は151名（回収率84.8%）で、「性腺機能保持・妊孕性温存に向けて今後求めること（自由記載欄）」に対しても多くの医師が意見を記載し、小児内分泌医の関心の高さが示された。がんの治療前に性腺機能低下・妊孕性低下のリスクについて説明するのは主に腫瘍治療医であるが、フォローアップ外来で実際にこの問題に対応しているのは内分泌医や生殖医療医であり、自由記載欄では医師の連携体制が必要という意見が最も多く寄せられた。正確な情報提供、腫瘍医や内分泌医への情報フィードバック、看護師やカウンセラーなど多職種との連携などを求めている。

そこでわれわれは多職種による情報提供と意見交換の場として、「がんと生殖に関するシンポジウム2015～小児・若年がん患者さんの妊孕性温存について考える～」や、がん医療従事者向け研修会「がんサバイバーシップを科学する～がんと生殖医療～」を開催した。本研究班ではこの他にも、ポータルサイトの開設、CCS自身へのアンケート調査、がん患者の妊孕性に対する医師の意

識調査、CCSの妊娠・出産の実態調査、CCS女性の性腺機能・妊孕性に関する多施設前向きコホート研究、相談窓口の整備、若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築のためのパイロット研究、若年がん患者の妊孕性温存を目的とした未熟精巣組織凍結保存法の確立に関する研究などにも取り組んでいる。

5. おわりに

小児がん患者は治療自体が無事終了しても、思春期になってから性腺機能異常が明らかとなり、成人になってから妊孕性低下に直面する可能性がある。晩期合併症の説明はおろか病名すら本人に告知されていない場合もあり、長期フォローアップの必要性を認識しないことによる「受診の中断」をもたらし、成人後に初めて不妊の説明を受けることが問題となっている。がんの治療は「救命」することが最優先であるが、治療後の社会生活上のQOL向上を視野に入れた治療戦略も求められている。がん診療と妊孕性温存の両立をめざす「がん・生殖医療（Oncofertility）」の発展のために、診療科の枠を越えた取り組みと医療界への啓発が必要である。

引用文献

1. Steliarova-Foucher E, et al (2005) *Cancer* 103, 1457-1467.
2. Siegel R, et al (2013) *Ca Cancer J Clin* 63, 11-30.
3. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. <http://www.survivorshipguidelines.org/>
4. 日本小児内分泌学会CCS委員会. 小児がん経験者（CCS）のための内分泌フォローアップガイド. <http://jspe.umin.jp/>
5. Miyoshi Y, et al (2008) *Endocr J* 55, 1055-63.
6. 三善陽子, 他 (2011) *ホルモンと臨床* 12, 1093-1096.
7. Miyoshi Y, et al (2013) *Horm Res Paediatr*, 79, 17-21.
8. Oeffinger KC, et al (2006) *New Engl J Med* 355, 1572-1582.
9. Green DM, et al (2009) *J Clin Oncol* 27, 2677-2685.
10. Green DM, et al (2009) *J Clin Oncol* 27, 2374-2381.
11. 「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドラインの開発」班・日本がん生殖医療研究会 (2014) 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き2014年版（第1版）, 金原出版株式会社.
12. Loren AW, et al (2013) *J Clin Oncol* 31, 2500-2510.
13. 三善陽子, 他 (2015) 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業）「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書, pp. 13-20.