

小児科診療 UP-to-DATE

2017年8月16日放送

小児がん経験者の妊孕性について

大阪大学大学院 小児科
講師 三善 陽子

近年、日本は少子高齢化の一途をたどっています。出生数は減少し、100万人を切るようになりました。平成28年度の合計特殊出生率、すなわち、一人の女性が生涯に産む子どもの数は1.44にまで減少しています。

一方、死亡数は増加しており、死亡原因の第一位は、がんです。国民のおよそ3.5人に1人が、がんで亡くなる時代となりました。そして、子どもや若年者においても、病的な死因の第1位は、「がん」です。

小児がんとは、15歳以下の小児に発生する悪性腫瘍です。年間発生頻度は、小児人口100万人に対して100人から150人と少なく、「希少がん」に分類されます。そしてその種類は、血液腫瘍、脳腫瘍、固形腫瘍と様々です。

小児がんの治療として、抗がん剤を用いた化学療法による全身療法と、外科的治療、放射線療法による局所療法を組み合わせた、集学的治療がおこなわれます。これらの、がんの治療レジメの中に、性腺、すなわち、精巣や卵巣に負担をかけるものが存在します。このためがんの治療を受けることにより、妊孕性すなわち、妊娠する力が低下する場合があります。

小児がん経験者の妊孕性について

小児がんの現状

- ・ 小児期(15歳以下)に発生する悪性腫瘍。
- ・ 年間発生頻度:小児100万人に対し100~150人(希少がん)
- ・ 成人のがんと異なり、肉腫が多く、癌腫が少ない。
- ・ 疾患別には、白血病、悪性リンパ腫などの血液腫瘍、脳腫瘍が多く、神経芽腫、横紋筋肉腫が続く。
- ・ 化学療法による全身療法と外科的治療・放射線療法による局所療法を組み合わせた「**集学的治療**」を行う。

がんの治療レジメの中には性腺(卵巣・精巣)に負担をかけるものが存在する

近年、小児がんの治療成績が向上し、小児がん経験者が増加しています。小児がん経験者は英語で **childhood cancer survivor**、略して **CCS** とも呼ばれます。これらの小児がん経験者には、晩期合併症の生じる危険性があります。

晩期合併症とは、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を示します。この中で、内分泌学的異常、つまりホルモンの異常をきたす頻度が高いと報告されています。晩期合併症の中でも、性腺機能異常や妊孕性低下は、小児や若年がん患者の社会生活上の **QOL** に関わる、重要な問題です。

晩期合併症のリスクは、がんの治療内容や、患者さんの年齢や性別などにより異なります。がんの治療後、長い年数を経ても発症する可能性があることから、長期フォローアップが重要となります。長期フォローアップに関する診療ガイドラインとして、日本小児内分泌学会 CCS 委員会は、「小児がん経験者のための内分泌フォローアップガイド」を作成し、学会ホームページのガイドラインのページに公開しています。

海外では **children's oncology group** が作成したフォローアップガイドラインが包括的な内容で有名です。また各国のフォローアップガイドラインの調和をはかるために、2010年ハーモナイゼーショングループが結成され、疾患別にガイドラインを順次発表しています。

2013年「小児・若年がん女性の胸部照射後の乳がんスクリーニング」、2015年「アントラサイクリン心筋症のスクリーニング」、そして2016年に「小児思春期・若年がん女性の早発閉経のサーベイランス」、2017年には「小児思春期・若年がん男性の性腺機能のサーベイランス」のガイドラインを公表しています。

海外では小児がん経験者の健康問題を調査する大規模なコホート研究が多数行われています。北米の有名なコホート研究である **CCS study** は、小児がん経験者とその兄弟の比較により、様々な調査研究を行っています。

小児がん経験者の妊孕性について

小児がん経験者の晩期合併症

- 小児がんの治療成績向上に伴い、**小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivor: CCS)** が増加している。
- 晩期合併症 (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、**内分泌学的異常の頻度が高い**。
- その中でも**性腺機能異常や妊孕性低下**は重要な問題である。
- がんの治療終了後に年数を経ても発症する可能性があり**長期フォローアップ**が重要である。

小児がん経験者の妊孕性について

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

(日本小児内分泌学会 CCS委員会作成) ver1.2(2016年7月1日改訂)

表1 治療別内分泌合併症一覧表

	成長ホルモン	性腺系	副腎系	甲状腺系	糖尿病	骨代謝	骨代謝	骨代謝	骨代謝	骨代謝
放射線照射										
大腸 (130 Gy)	◎	◎	○	◎	◎	○				△
中等量 (118 Gy)	◎	◎*	△	◎	◎	○				△
少量 (75-118 Gy)	△			△	△	△				△
頭部照射		◎		◎						△
全身照射 (TBI)	△	○		○	△	△	○			△
アルキル化剤**		◎								△
アントラサイクリン		○								△
メトトレキサート							○			△
塩化ビスマ							○			○
スチロイド製剤							○			○
トラスチズマブ										△

◎: 可能性が高い ○: 可能性が充分ある △: 可能性があり得る
* 中核性思春期早発症の可能性があるが、次第に性腺機能低下に移行する場合もある。

日本小児内分泌学会ホームページ「学会ガイドライン」よりダウンロード可能

小児がん経験者の妊孕性について

Children's Oncology Group (COG) 長期フォローアップガイドライン

Establishing and Enhancing Services for Childhood Cancer Survivors
LONG-TERM FOLLOW-UP PROGRAM RESOURCE GUIDE



Children's Oncology Group Nursing Discipline Clinical Practice Subcommittee/Survivorship in collaboration with the Late Effects Committee
CureSearch
Version 4.0 (October 2013)

Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) ホームページに Ver3.0 日本語版掲載

がんの治療後に生じる晩期合併症には、様々な種類があります。低身長、甲状腺機能異常、性腺機能異常などの内分泌異常以外に、心血管系、呼吸器、腎尿路、消化器、眼、耳、歯、筋肉や骨格、皮膚など、全身の臓器に様々な問題の生じる可能性があります。

また、二次がん、のリスクもあります。今回はこの中で、性腺機能と妊孕性をとりあげて、お話させていただきます。

男性のがん患者では、がんの治療に対する精巣への影響には差があります。男性ホルモンを産生する Leydig 細胞は、がんの治療に対して比較的強いいため、治療後も男性ホルモンをつくる力は比較的残される傾向にあります。

声変わりやひげなどの二次性徴がみられるため、医療者も患者さん本人も、異常に気付いていない場合があります。一方、精子のもととなる細胞は、がんの治療に対して脆弱です。化学療法や放射線治療をうけた小児がん経験者の診察においては、精巣の容積や硬さ、血液検査で FSH の上昇がないかなど、チェックする必要があります。

成人の男性患者では、子どもを作る力を調べるために、精液検査をおこなう場合があります。ただしがんの治療後、時間をかけて精子数の回復する場合があることに、注意が必要です。

女性のがん患者では、抗がん剤や放射線治療により、女性ホルモンを作る力が低下すると共に、卵巣の中の原始卵胞が減少し、卵巣予備能が低下します。がんの治療が終わった後に、月経が普通におきていても、一般の女性よりも早くに月経が終わってしまう、早発閉経がおこる場合があります。

さきほど述べた北米の有名なコホート研究である CCS study において、小児がん経験者は同胞と較べて、早発閉経の頻度が高く、妊娠率が低下すると報告されています。

小児がん経験者の妊孕性について

晩期合併症 (Late effects)

- 成長障害(低身長)
- 下垂体機能低下症
- 成長ホルモン分泌不全症
- 甲状腺機能異常・結節・腫瘍
- 副腎皮質機能低下症
- 高プロラクチン血症
- 中枢性尿崩症
- 肥満、やせ
- 耐糖能異常・脂質異常症、高血圧
- 骨代謝の異常
- 思春期早発症
- 性腺機能低下症
- 妊孕性低下・早発閉経

- 心血管系の異常
- 呼吸器の異常
- 腎・尿路系の異常
- 消化器の異常
- 眼科的異常(視覚)
- 耳鼻科的異常(聴覚)
- 歯牙・口腔の異常
- 筋・骨格の異常
- 皮膚の異常
- 神経・認知面の異常
- 精神・心理面の問題
- 教育・社会面の問題
- 二次がん

内分泌異常

小児がん経験者の妊孕性について

性腺機能低下症(男性)

- 感受性の違い: Leydig細胞(男性ホルモン産生)(治療に強い)
胚細胞(精子形成)(治療に弱い)
- 危険因子: 化学療法、放射線治療
- 診断: 外性器發育(男性化はすすむので見逃されやすい)
血液検査(FSH, LH, テストステロン)
精液検査(治療後に精子数回復の可能性)
- 精巣の容積と硬度に注意: 障害度を反映(精細管が75%を占める)
- 治療: 男性ホルモン補充(注射: テストステロン、hCG、rhFSH)

小児がん経験者の妊孕性について

性腺機能低下症(女性)

- 危険因子:
 - 放射線治療: 部位、年齢、線量により異なる
頭部(30Gy以上)、腹部・骨盤・全身照射
 - 化学療法(アルキル化剤など)、外科的治療
- 診断: 乳房發育、月経
血液検査(FSH, LH, エストラジオール)、骨盤エコー
- 治療後に月経が回復しても卵巣予備能は回復しない。
- 早発閉経(POI: Premature ovarian insufficiency)
- 治療: 女性ホルモン補充(経口・経皮)

小児は発育の途中段階なので、性的に未熟です。思春期になると頭のホルモンセンターが目覚めて、卵巣や精巣に信号を送り出しますが、思春期が始まる前の小児では、性腺機能と妊孕性を評価するのは困難です。

我々のグループは成人の不妊治療の現場で利用されている、抗ミューラー管ホルモンと呼ばれる卵巣予備能の指標の有用性について、報告しています。

がんの治療によって妊孕性を消失することへの対策として、がん患者における妊孕性温存療法が、注目されるようになりました。ただし、あくまでがん治療が優先であって、これらは腫瘍医の許可を得て行われるものです。

がん診療と妊孕性温存の両立をめざす新しい概念として、**oncology** と **fertility** を融合させた「**oncofertility** : がん生殖医療」を、アメリカの **Teresa Woodruff** 先生が提唱し、世界各国で広まりつつあります。

アメリカ臨床腫瘍学会、**ASCO** の 2013 年改定のガイドラインでは、がんの治療開始時に妊孕性温存治療について患者に説明をするようにと、記載されています。

また様々な専門家の関与の重要性を強調する目的から、**オネコロジスト**、という言葉の廃止して、**Health care provider**、という言葉の使用を提唱しています。この論文には、化学療法および放射線療法の性腺毒性によるリスク分類の表が掲載されていて有用です。

日本においても、若年の患者が比較的多い乳がんにおいて早くに取り組みがはじまりました。妊娠を考える年齢にがんを発症することから、医師も患者も対応に悩むことから、診療の手引きが作られました。

今年の7月に、改訂版である「乳がん患者の妊娠出産および生殖医療に関する診療の手引き」が出版されました。

日本産科婦人科学会の作成した「産婦人科診療ガイドライン 2017」においても、「悪性腫瘍に罹患した女性患者に対する妊孕性温存について尋ねられたら？」というクリニカルクエストが加わりました。この回答は、「妊孕性温存の適否について、日本産科婦人科学会の見解などに従って、原疾患担当医と検討する。」という内容で、**levelA** として示されています。

そして日本癌治療学会も、ガイドライン作成ワーキンググループを作りこの問題に取り組んできました。「小児思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン」を最近発表したところですが、これは8領域のがん種を扱った豊富な内容で、小児がん、もその中に含まれています。

今年度から、新しいがん対策として、「第3期がん対策推進基本計画」が始まります。がん治療の充実として、小児がん、AYA世代のがん、ライフステージに応じたがん対策、相談支援、などが課題として取り上げられています。この基本計画においても、がんの治療による生殖能への影響と対応について言及されており、国を挙げての取り組みが、今まさに始まろうとしています。

次に、妊孕性温存療法について説明します。男性と女性で、治療内容が異なります。

男性では、一般に射出精子の凍結保存が行われます。精液中に精子が見つからない場合、精巣組織から精子を取り出す治療が行われる場合もあります。しかし思春期が始まる前の男児では、精巣組織自体が未熟なため、精子の保存は実施できず、また精巣組織の凍結保存もまだヒトでは研究段階です。

女性では、受精卵凍結、未受精卵凍結が一般に行われています。思春期が始まる前の女児では、これまで妊孕性を温存する方法がありませんでした。しかし生殖医療の進歩に伴い、卵巣組織の凍結保存が可能となりました。

現段階では倫理委員会で承認された国内の一部の施設において、臨床研究としてはじまっていますが、小児を対象としている施設はまだ少数です。今後適応を慎重に検討しながら、発展していくことが望まれます。

これらの妊孕性温存療法は、がんの治療予後に支障を与えるものであつてはなりません。病状からみて、妊孕性温存療法の実施が可能なのか、腫瘍医と患者さんがきちんと話し合う必要があります。がん治療との優先順位の兼ね合いで患者さんが葛藤する場合があります、精神的負担、経済的負担などへの配慮も必要です。女性では、卵子を採取する際の出血や感染のリスク、卵巣組織への腫瘍細胞浸潤のリスクにも注意を要します。

これらの妊孕性の問題以外にも、女性の小児がん経験者では、妊娠から分娩まで、リスクに応じたフォローアップが必要です。小児期に腹部や骨盤に放射線治療を受けた場合、照射線量などによるリスクの違いはありますが、流産の危険性が高まると、報告されています。妊娠中は循環血液量が増えるため、胸部照射後や抗がん剤としてアルキル化剤を使用した母体では心機能異常に、白金製剤を使用した場合は腎機能異常に注意します。

このように小児がん経験者は、がんの治療が終了した後も、健康面のチェックをきちんと受け続けることが大切です。そこで長期フォローアップの啓発が重要となります。

これらの取り組みには、がんを専門とする医師だけでなく、内分泌、産婦人科、泌尿器科など多領域の医師と、看護師、心理士、相談員など、多職種ヘルスケアプロバイダーの理解と支援が必要です。

小児がん経験者の妊孕性について

がん患者の妊孕性温存治療

男性患者

1) 精子凍結

* 精巣組織凍結(ヒトではまだ研究段階)

女性患者

1) 受精卵凍結

2) 未受精卵凍結

3) 卵巣組織凍結(IRB承認施設での研究段階)

* 放射線治療時の卵巣遮蔽・卵巣移動術

* LHRHアナログ(効果には議論あり)

小児がん経験者の妊孕性について

妊孕性と挙児における問題

- ・ 男性: 精子の凍結保存
射精への心理的負担、未熟な精巣組織による限界
- ・ 女性: 受精卵・未受精卵の凍結保存、卵巣組織凍結保存
採取に要する時間と侵襲、腫瘍細胞浸潤のリスク
- ・ 妊娠・分娩管理
放射線照射による子宮の発育不良→流産のリスク
アルキル化剤、胸部照射→母体の心機能異常
白金製剤→母体の腎機能異常
- ・ 次世代への影響(胎児奇形、癌)
遺伝性疾患を除き否定的との報告

そこで私たちは、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「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」をすすめてまいりました。

この研究成果の一つである、「乳がん治療をうける患者さん向け」、「これからがん治療を開始する患者さん向け」、「がん専門相談員向けの手引き」を、研究班のホームページ「小児・若年がんと妊娠」で公開しています。

また、全国どこの施設で治療を受けている患者さんでも、無料で相談できるように、「がん医療と妊娠の相談窓口」を国立がん研究センター中央病院 相談支援室に開設しました。

小児がん患者さんには様々な配慮が必要です。

小児はからだも心も発育の途上です。

小児がんは種類も治療も多様です。

本人への説明と理解が不十分です。

治療と晩期合併症の発症までには時間的な隔たりがあります。

死後生殖や生まれる子どもの権利などの倫理的問題もあります。

成人診療科へ円滑に移行するために、診療科間・多職種間の連携が必要です。

今回は妊孕性を中心にお話しをいたしました。小児がん経験者ご自身が、ご自分の受けた治療内容を理解し、健康管理にこころを配り、長期フォローアップの大切さを理解していただくことが、何よりも大切です。治療を乗り越えた小児がん経験者の皆様の健康と幸せな人生を、今後も応援していきたいと思ひます。

HPによる情報提供

相談窓口の開設

「小児・若年がんと妊娠」

「がん医療と妊娠の相談窓口」

国立がん研究センター中央病院 相談支援室

毎週金曜日:午後1-4時
料金:無料

2016年2月5日より開設

お電話での相談ならびに外来での面談も受け付けています。面談での相談をご希望の方はお電話にてご予約をお取りください。

厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」(代表者:三善陽子)

乳がん治療を受ける患者さん向け

これからがん治療を開始する患者さん向け

がん専門相談員向け相談の手引き

女性用

男性用

研究班HP「小児・若年がんと妊娠」よりダウンロード可能

小児がんにおける問題点

- ・ 小児は発育の途上(肉体的・精神的・社会的)
- ・ 小児がんは種類も治療も多種多様
- ・ 本人への説明と理解が不十分
- ・ 治療と晩期合併症の時間的な隔たり
- ・ 倫理的問題(死後生殖、生まれる子どもの権利など)
- ・ 診療科間・多職種間の連携の必要性
- ・ 成人診療科への移行(トランジション)

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>