様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月　９ 日現在

機関番号：３４４０９
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2022
課題番号：１８Ｋ０７８４２

研究課題名（和文）小児・AYA世代がん患者の晩期合併症に対する先制医療開発

研究課題名（英文）Development of preemptive medicine for late complications of pediatric and AYA cancer patients

研究代表者
三善　陽子（MIYOSHI, Yoko）

大阪樟蔭女子大学・健康栄養学部・教授

研究者番号：４０４５７０２３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：小児，思春期・若年成人（adolescent and young adult：AYA）世代のがん患者は、治療後に晩期合併症を発症するリスクがあり、内分泌代謝異常の発症頻度が高い。小児がん経験者（childhood cancer survivor：CCS）の多くは自らの健康問題のリスクを自覚しないまま、小児科から成人診療科への移行過程でフォローアップが次第に途切れ、適切な医療を受けていない。そこで本課題では、小児・AYA世代がん患者の内分泌領域における晩期合併症と移行期医療ついて調査を行い、我が国における診療の実態と問題点を明らかにした。また、がん患者の妊孕性温存療法の普及に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義
小児・AYA世代がん患者における晩期合併症の発症予防を目的に、本研究課題を遂行した。とりわけ頻度の高い内分泌異常への対策が喫緊の課題であることから、小児・AYA世代がん患者の長期フォローアップにおいて内分泌領域における包括的な診療体制構築と、適切な移行期医療の提供、妊孕性温存療法の普及に向けた支援に取り組んだ。患者の紹介側である小児科と受入側である成人診療科において、それぞれ移行期医療の現状と問題点を抽出することにより、医療現場に置いて今後取り組むべき課題が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Children and adolescent and young adult (AYA) cancer patients are at risk of late complications and have a high frequency of endocrine abnormalities. Many childhood cancer survivors (CCS) do not receive appropriate medical care due to a gradual lack of follow-up during the transition to adult care. Therefore, in this project, we conducted a questionnaire about transitional medical care in the endocrine area of pediatric cancer patients, and clarified the current situation and problems in Japan. We also worked on the dissemination of fertility preservation for cancer patients.

研究分野：小児科学

キーワード：小児がん　晩期合併症　AYA世代がん　移行期医療　内分泌異常　妊孕性温存

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

（１）小児がん経験者（CCS）の晩期合併症

小児がん患者の長期生存が可能となり、治療後の晩期合併症が注目されるようになった。内分泌異常の頻度が高く、死亡率が同胞より高い *(J Clin Oncol 2009;27:2308-18)*。我々は国内でいち早くこの問題に注目した *(Miyoshi Y et al. Endocrine Journal, 2008)*。

（２）CCS の長期フォローアップと移行期医療

CCS の晩期合併症は年々増加する *(J Clin Oncol. 32: 1218-27, 2014)*。しかし患者自身が健康問題のリスクを理解しないまま、小児科から成人診療科への移行（トランジション）過程で次第にフォローアップが途切れて、適切な医療を享受できていない。

（３）小児・若年がん患者の妊孕性温存

がん治療により妊孕性消失の危険性があるため、小児・若年がん患者に対する妊孕性温存療法が求められる時代となってきた。アメリカ癌治療学会が 2013 年ガイドラインを改定し *(J Clin Oncol 2013;31:2500-10)*、日本癌治療学会が 2017 年「小児･若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」を発表した。しかしがん患者は時間的制約のある中で適応を検討する必要があり、とりわけ小児がん患者では様々な問題があることを我々は報告した *(Miyoshi Y et al. Clin Pediatr Endocrinol,一次調査 2016, 二次調査 2017)*。

２．研究の目的

小児・AYA 世代がん患者の内分泌晩期合併症に対する診療の実態を把握し、移行期医療の現状と問題点を調査することで、早期発見・早期治療による先制医療開発を目的とする。小児・AYA 世代がん患者の内分泌診療を確立し、我が国の妊孕性温存療法の普及を目指す。

３．研究の方法

（１）小児・AYA 世代がん患者の晩期合併症の多くは成人期に発症するため、小児科と成人診療科の緊密な連携構築に向けて、小児科医を対象に移行期医療の実態調査を行う。

（２）同様の調査を成人診療科医対象に行い、紹介側と受入側の両者を比較することで、移行期医療の問題点を抽出する。

（３）小児がん患者の内分泌晩期合併症について診療の実態とエビデンスを調査し、日本小児内分泌学会 CCS 委員会の副委員長として診療の手引きを作成する。

（４）小児・AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存療法の普及に向けて啓発を行う。

４．研究成果

（１）小児科医対象の実態調査として「小児・AYA 世代がん患者の内分泌診療における移行期に関するアンケート調査」を行った。対象は日本小児内分泌学会評議員(137 施設、183 人)で、回答数 131 部 、回答評議員数（同一施設内の評議員数を合計）174 名 、回収率 95.1%であった。男性 78%、女性 22%、内分泌診療年数 20 年以上 60%、10-20 年 36%、大学病院 40%、総合病院 37%と大規模病院に多数勤務していた。施設内に小児がん治療医（50%）、内分泌代謝内科医（65%）が存在したが、長期フォローアップ外来（44%）に比べ、移行支援プログラム（8%）と移行支援チーム（7%）は少なかった。内分泌異常発症リスクのある患者が成人した場合、診療の主な担い手として望ましいのは成人内分泌医で診療を引き受けてくれる成人診療科医は存在すると 89%が回答したが、やや不足（42%）、大幅に不足（26%）と感じていた。がん患者の内分泌診療では、妊孕性（64%）、肥満症（35%）、

妊娠・分娩（30%）、性腺機能異常（30%）、二次がん（27%）について困難を感じていた。医療者が負担を感じる項目の上位に、医療者側では人員や診療時間の不足、期待される診療範囲の不明確さ、がんの病態や治療に関する知識不足、患者側では複数診療科の受診、経済的負担、時間的負担があげられた。自由記載欄に66%が意見が寄せた。これらの解析結果は関連学会で発表し、論文報告した（Miyoshi Y, et al. A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. Clin Pediatr Endocrinol. 29(2): 55-62, 2020 ）。この論文に対して日本小児内分泌学会よりCPE優秀論文賞を2021年10月受賞した。

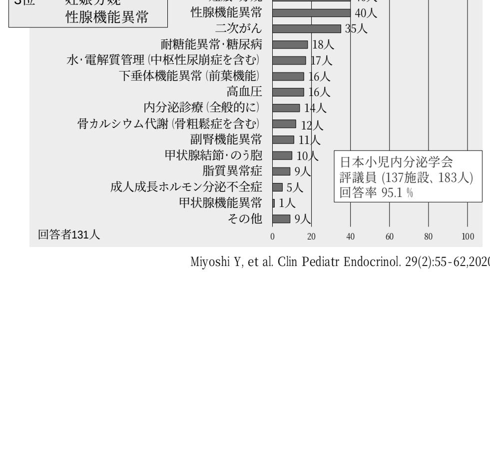
（2）小児がん患者の受入側である成人診療科医へのアンケートとして、日本内分泌学会近畿支部評議員を対象に「小児・AYA 世代がん患者の内分泌診療における移行期医療の現状調査」（配布数230部）を実施した（回答率73.9％）。小児科と成人診療科の双方の視点から比較検討し、成人診療科医の理解を深めるための啓蒙に取り組んだ。日本内分泌学会主催の臨床内分泌代謝Updateで指定講演を行い、専門医のためのe-learning教材として採用された。第95回日本内分泌学会学術集会のクリニカルアワーでは「小児・AYA 世代がん経験者の内分泌異常対策～妊孕性温存から栄養管理まで～」について講演した。

（3）日本小児内分泌学会CCS委員会副委員長として「小児がん診療の手引き」を作成し、2021年度発刊に至った。また日本小児血液がん学会の長期フォローアップ移行期医療検討委員会の委員に就任し、腫瘍医と共に晩期合併症対策に取り組んだ。

（4）2020年から新型コロナウイル感染症の流行が続き、多くの学会や研究会が延期中止となった。対面での活動が制限されたため、ホームページ（小児・若年がんと妊娠）から情報提供を行い、がん患者の妊孕性温存のためのパンフレットを更新した。長年取り組んできた小児・若年がん患者の妊孕性温存療法に対して、令和3年度から医療費助成「がん患者等妊よう性温存治療費助成事業」が開始され、令和4年度から温存後生殖補助医療費助成事業が開始された。

＜引用文献＞

Miyoshi Y, et al. A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. Clin Pediatr Endocrinol. 29(2): 55-62, 2020.



Miyoshi Y, et al. Clin Pediatr Endocrinol. 29(2):55-62,2020.

N=159 (小児科以外)
第21回日本内分泌学会近畿支部学術集会
2020.11.07発表

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計8件（うち査読付論文　6件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　6件）

1．著者名	4．巻
Harada M, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, Satoh T, Tozawa A, Sugimoto K, Saji S, Shimizu C, Akiyama K, Bando H, Kuwahara A, Furui T, Okada H, Kawai K, Shinohara N, Nagao K, Kitajima M, Suenobu S, Soejima T, Miyachi M, Miyoshi Y, et al.	27(2)
2．論文標題	5．発行年
Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 1.	2022年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Int J Clin Oncol	265-280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1007/s10147-021-02081-w.	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
Tozawa A, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, Satoh T, Harada M, Sugimoto K, Saji S, Shimizu C, Akiyama K, Bando H, Kuwahara A, Furui T, Okada H, Kawai K, Shinohara N, Nagao K, Kitajima M, Suenobu S, Soejima T, Miyachi M, Miyoshi Y, et l.	27(2)
2．論文標題	5．発行年
Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 2.	2022年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Int J Clin Oncol	281-300
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1007/s10147-021-02076-7.	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, Muroya K, Ito J, Horikawa R, Yokoya S, Ozono K.	29(2)
2．論文標題	5．発行年
A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors.	2020年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Clin Pediatr Endocrinol	55-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1297/cpe.29.55.	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている（また、その予定である）	－

1．著者名	4．巻
三善陽子	193
2．論文標題	5．発行年
「うぶ声」小児・AYA世代がん患者の晩期合併症と妊孕性温存	2020年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
大阪小児科医会会報	3-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
なし	無
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	－

1．著者名 橘真紀子、三善陽子	4．巻 51
2．論文標題 AYA世代がんサバイバーのかかえる内分泌代謝異常	5．発行年 2020年
3．雑誌名 糖尿病・内分泌代謝内科（特集）糖尿病・内分泌代謝疾患における妊娠と出産	6．最初と最後の頁 224-230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Miyashita E, Miyoshi Y, Namba N, Ohta H, Yoshida H, Miyamura T, Hashii Y, Ozono K.	4．巻 7(3)
2．論文標題 Endocrine late effects following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Journal of Hematopoietic Cell Transplantation	6．最初と最後の頁 90-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Takeuchi E, Kato M, Miyata K, Suzuki N, Shimizu C, Okada H, Matsunaga N, Shimizu M, Moroi N, Fujisawa D, Mimura M, Miyoshi Y.	4．巻 26(10)
2．論文標題 The effects of an educational program for non-physician health care providers regarding fertility preservation	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Support Care Cancer	6．最初と最後の頁 3447-3452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00520-018-4217-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Kitano A, Shimizu C, Yamauchi H, Yamauchi T, Akitani F, Shiota K, Miyoshi Y, Ohde S.	4．巻 4(2)
2．論文標題 Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialists	5．発行年 2018年
3．雑誌名 ESMO open	6．最初と最後の頁 e000459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/esmoopen-2018-000459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計25件（うち招待講演　13件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 三善陽子
2．発表標題 AYA世代における妊孕性温存について
3．学会等名 大阪東部地域　がん・生殖医療連携会議 第2回セミナー（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 三善陽子
2．発表標題 小児・AYA世代がん患者の内分泌フォローアップと妊孕性
3．学会等名 熊本内分泌代謝フォーラム（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 三善陽子、依藤享、大月道夫、高橋裕、位田忍、赤水尚史、清水千佳子、大薗恵一
2．発表標題 内分泌診療における小児・AYA世代がん患者の移行期医療の受入側の実態調査
3．学会等名 第54回日本小児内分泌学会学術総会
4．発表年 2021年

1．発表者名 三善陽子
2．発表標題 移行期医療（トランジション）内分泌疾患・小児がん経験者（CCS）の移行期医療の現状と課題
3．学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update（指定講演）（招待講演）
4．発表年 2021年

１．発表者名
三善陽子

２．発表標題
クリニカルアワー5 間脳下垂体腫瘍経験者の長期フォローにおける問題点：小児・AYA世代がん患者の妊孕性温存

３．学会等名
第93回日本内分泌学会学術総会（招待講演）

４．発表年
2020年

１．発表者名
三善 陽子、依藤 亨、清水 千佳子、長崎 啓祐、川井 正信、石黒 寛之、岡田 賢、菅野 潤子、田久保 憲行、室谷 浩二、伊藤 純子、堀川 玲子、横谷 進、大薗 恵一

２．発表標題
小児・AYA世代がん患者の内分泌診療における成人診療科への移行の現状と問題点

３．学会等名
第93回日本内分泌学会学術総会

４．発表年
2020年

１．発表者名
三善 陽子、依藤 亨、長崎 啓祐、川井 正信、石黒 寛之、岡田 賢、菅野 潤子、田久保 憲行、室谷 浩二、伊藤 純子、堀川 玲子、横谷 進、大薗 恵一

２．発表標題
小児・AYA世代がん患者の内分泌診療における移行期医療（全国調査結果）

３．学会等名
第123回日本小児科学会学術総会

４．発表年
2020年

１．発表者名
三善陽子、清水千佳子、大月道夫、高橋裕、依藤享、位田忍、赤水尚史、大薗恵一

２．発表標題
小児・AYA世代がん患者の内分泌診療における移行期医療の現状調査

３．学会等名
第21回日本内分泌学会近畿支部学術集会

４．発表年
2020年

１．発表者名
前田美穂、三善陽子、清水千佳子

２．発表標題
プライマリーケア医のAYA世代がん経験者の長期フォローアップに関する意向とニーズ

３．学会等名
第3回AYA研学術集会

４．発表年
2021年

１．発表者名
Yoko Miyoshi

２．発表標題
Meet the Professor：Endocrine complications of childhood cancer survivors

３．学会等名
第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名
三善陽子

２．発表標題
Cancer Survivorへのヘルスケア ： 小児・AYA世代がん患者の晩期合併症と妊孕性

３．学会等名
第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名
三善陽子

２．発表標題
シンポジウム7．小児がんの内分泌診療：現場のニーズとガイドライン．小児がん患者の妊孕性対策の現状

３．学会等名
第53回日本小児内分泌学会学術集会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名 依藤亨，三善陽子，石黒寛之，伊藤純子，岡田賢，川井正信，菅野潤子，堀川玲子，田久保憲行，長崎啓祐，室谷浩二
２．発表標題 シンポジウム7．小児がんの内分泌診療：現場のニーズとガイドライン.新：小児がん内分泌診療の手引きについて
３．学会等名 第53回小児内分泌学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 三善陽子
２．発表標題 基調講演：小児・AYA世代の女性がん患者の妊孕性とヘルスケア
３．学会等名 第141回近畿産科婦人科学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 三善陽子
２．発表標題 Meet the Expert: 小児・AYA世代がん経験者、何を見落としたらいけないか？
３．学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Miyoshi Y, Yorifuji T, Yokoya S, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, Muroya K, Ito J, Horikawa R, Shimizu C, Ozono K
２．発表標題 Nation-wide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in pediatric and adolescent and young adult (AYA) cancer survivors
３．学会等名 The 58th Annual European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Meeting
４．発表年 2019年

1．発表者名 三善陽子，依藤亨，横谷進，長崎啓祐，川井正信，石黒寛之，岡田賢，菅野潤子，田久保憲行，室谷浩二，伊藤純子，堀川玲子，清水千佳子，大薗恵一
2．発表標題 小児・AYA世代がん患者の内分泌診療における移行期に関する全国調査結果
3．学会等名 第53回日本小児内分泌学会学術集会
4．発表年 2019年

1．発表者名 Miyoshi Y, Higuchi A, Suzuki T, Isoyama K, Kawai Y, Tatara R, Tokunaga E, Ishida Y, Iguchi M, Suzuki N, Kiyotani C, Ozawa M, Yamamoto K, Ishida Y, Horibe K, Shimizu C
2．発表標題 A multi-center questionnaire survey regarding acceptance of long-term follow-up in AYA cancer patients
3．学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4．発表年 2019年

1．発表者名 三善陽子，依藤亨，横谷進，長崎啓祐，川井正信，石黒寛之，岡田賢，菅野潤子，田久保憲行，室谷浩二，伊藤純子，堀川玲子，清水千佳子，大薗恵一
2．発表標題 小児・AYA世代がん患者の内分泌診療における移行期医療の現状（日本小児内分泌学会全国調査）
3．学会等名 第10回日本がん・生殖医療学会
4．発表年 2020年

1．発表者名 三善陽子，安田紀恵，宮下恵美子，大庭真梨，藤崎弘之，加藤雅志，清水千佳子，加藤友康，鈴木直，左合治彦，岡田弘，松本公一，瀧本哲也，大薗恵一
2．発表標題 小児がん経験者（CCS）女性の性腺機能と妊孕性に関するコホート研究
3．学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4．発表年 2018年

１．発表者名
　三善陽子，橘真紀子，安田紀恵，窪田拓生，中川夏季，吉田寿雄，宮村能子，橋井佳子，橋本香映，香川尚己，大月道夫，高間勇一，奥山宏臣，大薗恵一

２．発表標題
　小児がん経験者の女性における卵巣機能と身長予後の解析

３．学会等名
　第52回日本小児内分泌学会

４．発表年
　2018年

１．発表者名
　香川尚己，平山龍一，橋井佳子，三善陽子，木下学，有田英之，原純一，貴島晴彦

２．発表標題
　中枢神経系胚細胞腫瘍および視神経視床下部神経膠腫の病態と治療

３．学会等名
　第29回日本間脳下垂体腫瘍学会

４．発表年
　2019年

１．発表者名
　三善陽子

２．発表標題
　小児・AYA世代がん患者の妊孕性温存

３．学会等名
　日本放射線腫瘍学会　小児がん講演会2018 放射線腫瘍医のために（招待講演）

４．発表年
　2018年

１．発表者名
　三善陽子

２．発表標題
　小児AYA世代がん・脳腫瘍サバイバーの妊孕性と移行期医療

３．学会等名
　第29回日本間脳下垂体腫瘍学会（招待講演）

４．発表年
　2019年

１．発表者名
三善陽子

２．発表標題
小児・AYA世代がん患者の妊孕性温存と長期フォローアップ（教育講演）

３．学会等名
第41回日本造血細胞移植学会総会（招待講演）

４．発表年
2019年

〔図書〕　計6件

１．著者名
石黒 寛之、伊藤 純子、岡田 賢、川井 正信、菅野 潤子、田久保 憲行、長崎 啓祐、堀川 玲子、三善 陽子、室谷 浩二、依藤 亨．日本小児内分泌学会［編］

４．発行年
2021年

２．出版社
診断と治療社

５．総ページ数
148

３．書名
小児がん内分泌診療の手引き

１．著者名
三善陽子、橘真紀子

４．発行年
2021年

２．出版社
東京医学社

５．総ページ数
6

３．書名
Childhood Cancer Survivors（CCS）と内分泌異常．小児内科2021年53巻増刊号．小児疾患診療のための病態生理2 改定第6版

１．著者名
三善陽子

４．発行年
2020年

２．出版社
医歯薬出版株式会社

５．総ページ数
440

３．書名
新版 がん・生殖医療　小児・思春期がん患者の晩期合併症と長期フォローアップ

１．著者名 三善陽子	４．発行年 2018年
２．出版社 ファルマシア	５．総ページ数 5
３．書名 AYA世代がん患者の治療とその問題点	

１．著者名 三善陽子	４．発行年 2018年
２．出版社 日本内分泌学会雑誌	５．総ページ数 2
３．書名 長期機能予後からみた神経下垂体部胚細胞腫瘍の診断と治療～小児内分泌医の立場から	

１．著者名 橘真紀子,三善陽子	４．発行年 2018年
２．出版社 診断と治療社	５．総ページ数 7
３．書名 小児臨床栄養学 改訂第2版 血液疾患・悪性腫瘍	

〔産業財産権〕

〔その他〕

小児・若年がんと妊娠
http://www.j-sfp.org/ped/

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関