

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：32665
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2021
課題番号：18K15688
研究課題名(和文)女性小児がん経験者の妊孕性についての研究

研究課題名(英文)Fertility of female childhood cancer survivors

研究代表者

平井 麻衣子(HIRAI, Maiko)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：70726067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：成人女性小児がん経験者の妊孕性低下の頻度を明らかにし、臨床的特徴を検討した。対象は27例で年齢中央値は24.1歳、観察期間中央値は15.8年であった。妊孕性低下は16例(59.3%)に認められた。このうち(1)卵巣予備能の低下(抗ミュラー管ホルモン(AMH)低下)は16例全例に認め、(2)卵巣機能低下は11例、(3)器質的異常は1例であった。(2)(3)で妊孕性低下と判断された症例は全例AMH低下も認めた。無症候でAMH低下は5例(18.5%)に認めた。妊孕性低下のリスク因子は全身放射線照射の既往、アルケランの使用歴であった。AMHは女性小児がん経験者における妊孕性のマーカーになり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では女性小児がん経験者の妊孕性がどれくらい維持されているか、妊孕性低下のリスク因子について明らかにした。

研究結果からAMHは卵巣予備能だけでなく卵巣機能の結果も反映しており、女性小児がん経験者の妊孕性のマーカーとして有用と考えられた。これを臨床応用し、今後は女性小児がん経験者の妊孕性のスクリーニング検査として利用可能と考える。また、無月経や排卵障害がなく、無症候で妊孕性が低下している症例が存在しており、今後このような症例をスクリーニングで見つけ、早発卵巣不全のリスクについての情報提供を行うことが可能となる。リスク因子については小児がんの治療を選択する上で有用な情報となる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the frequency of decreased fertility in female childhood cancer survivors and the associated clinical characteristics. In total, 27 women were enrolled. The median age was 24.1 years old. The median follow-up time was 15.8 years. Decreased fertility was diagnosed in 16 of 27 patients (59.3%). (1) A decreased AMH level was observed in all 16 patients. (2) Decreased ovarian function was found in 11 patients. (3) Anatomical abnormalities were detected in 1 patient. Notably, 5 patients (18.5%) with a decreased AMH level did not have symptoms, such as amenorrhea. Factors affecting fertility were total body irradiation and the use of melphalan. AMH is a useful biomarker for fertility in female childhood cancer survivors.

研究分野：小児科

キーワード：小児がん 小児がん経験者 妊孕性 晩期合併症 抗ミュラー管ホルモン 卵巣予備能 卵巣機能 女性

1. 研究開始当初の背景

近年、小児がんの長期生存率は向上しており70%を超える5年生存率が得られるようになり、米国では15歳から45歳の全人口の900人に1人が小児がん経験者であると報告されている。長期生存が可能となった一方、小児がん経験者には治療後数年～十数年経過した後に小児がん治療による晩期合併症が出現することが明らかになった。なかでも小児がん経験者の不妊症の問題は小児がん経験者の中で関心が高いにも関わらず¹⁾、小児がん経験者の妊孕性がどの程度であるのかは医療者さえも把握できていないのが現状である。不妊症のリスクファクターとしてアルキル化剤、全身放射線照射(TBI)、腹部照射の既往が知られているが²⁾、それ以外の治療を受けた症例においても不妊症の小児がん経験者は存在し、小児がん経験者がどの程度妊孕性を維持できているのか未だ不明である。

2. 研究の目的

- (1) 女性小児がん経験者の妊孕性低下の頻度を調べる。
- (2) 小児がん経験者の妊孕性に影響を及ぼすリスク因子を明らかにする。

3. 研究の方法

2019年7月～2021年12月までに、当院の小児がん長期フォローアップ外来を受診した20歳以上の成人女性小児がん経験者を対象とした。尚、対象となる小児がん経験者は原疾患の治療終了後1年以上経過しており、研究への同意が得られている者とした。

(1) 女性小児がん経験者の妊孕性の評価については、卵巣予備能の低下がある、卵巣機能低下がある、経腹/経膈エコーで卵巣、子宮に妊孕性低下をきたす器質的異常を認める、のいずれかを満たす場合を妊孕性低下ありとした。

の卵巣の予備能の評価は血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)で評価を行った。血清AMHの測定にはECILA法を用いて、年齢別の基準値³⁾⁻⁵⁾以下を低値とした。

の卵巣機能の評価には血清卵胞刺激ホルモン(FSH)値を用いて評価した。血清FSHの測定にはECLIA法を用い、性周期によらずFSH 10 mIU/ml以上または既にホルモン補充療法(HRT)を導入している場合を卵巣機能低下ありとした。

卵巣・子宮の器質的疾患や構造異常の確認には子宮・卵巣超音波検査(性交経験のある者は経膈それ以外は経腹)を用いて判定した。

(2) 妊孕性低下に影響を及ぼすリスク因子については、診療録を用いて後方視的に検討した。診療録では、年齢、小児がんの発症年齢、治療後経過年数、疾患の種類、手術の有無と内容、抗がん剤の種類と累積投与量、放射線治療の照射部位および照射量、造血幹細胞移植の有無などと妊孕性の関係について後方視的に検討し、妊孕性低下をきたすリスク因子について統計学的解析を行った。

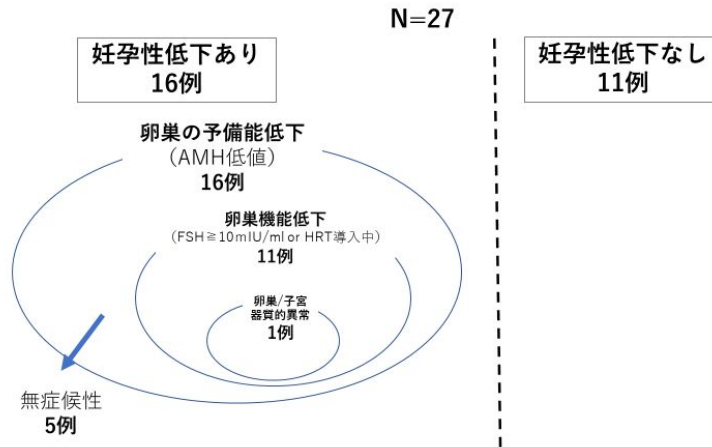
4. 研究成果

(1) 研究期間に外来受診した小児がん経験者の女性は60名、そのうち20歳以上で同意が得られた27名が対象となった。

27名の対象の年齢中央値は24歳2か月(20歳5か月～35歳2か月)、観察期間の中央値は15年10か月(2年11か月～27年11か月)であった。原疾患の内訳は造血器腫瘍14例、固形腫瘍7例、血液疾患3例、その他1例であった。27例全員が化学療法を受けており、27例中14例が造血幹細胞移植を受け、16例が放射線治療を、15例が外科治療を受けていた。HRTを導入している症例は27例中11例に認められた。

妊孕性低下は27例中16例(59.3%)に認められた。このうちAMHの低下は16例全例に認められ、卵巣機能低下は11例、器質的異常は卵巣凍結保存のため片側性卵巣を認めた1例であった。で妊孕性低下と判断された症例は全例AMH低下も認めていた。無症候でAMH低下が認められたのは5例(18.5%)であった(図1)。

妊孕性低下がみられなかった11例のうち1例が自然妊娠をし、経膈分娩で出産をした。周産期異常は認められなかった。一方、妊孕性低下を認めた16例で経過中に妊娠を認めたものはいなかった。



(2) 妊娠性低下に影響を及ぼす因子について単変量解析の結果、造血幹細胞移植の既往、全身放射線照射 (TBI) の既往、アルケラン (LPAM) の使用歴、頭蓋照射歴で有意差を認め (図 2)、多変量解析の結果 TBI の既往 ($P < 0.01$) とアルケラン使用歴 ($P = 0.02$) が独立した妊娠性低下のリスク因子であった。

図 2 .

小児がん治療背景	妊娠性低下なし 11例	妊娠性低下あり 16例	P値
年齢中央値	25.3歳 (35.2-20.4歳)	24歳 (29.9-21.2歳)	$P = 0.23$
治療年齢中央値	8.5歳 (2.4-17.2歳)	6.2歳 (0.6-18.3歳)	$P = 0.77$
治療後経過期間中央値	15.8年 (2.9-24.9年)	14.5年 (2.5-23.3年)	$P = 0.47$
基礎疾患			$P = 0.35$
造血器腫瘍	7例	8例	
固形腫瘍	4例	4例	
良性血液/その他	0例	4例	
外科治療	5例	10例	$P = 0.38$
アルキル化剤			
シクロホスファミド (CPA)	9例	13例	$P = 0.58$
イホスファミド (IFM)	4例	4例	$P = 0.19$
ブスルファン (BU)	0例	3例	$P = 0.24$
アルケラン (LPAM)	0例	5例	$P = 0.04$
放射線			
TBI照射歴	0例	13例	$P < 0.01$
TBI 10-12Gy	0例	10例	$P < 0.01$
TBI 3Gy	0例	3例	$P = 0.04$
IOR	2例	1例	$P = 0.32$
CI	3例	0例	$P = 0.03$
その他 (卵巣以外)	1例	2例	$P = 0.78$
造血幹細胞移植			
移植歴	1例	13例	$P < 0.01$
RIC/MACレジメン	0例/1例	2例/12例	$P = 0.57$

TBI の既往のある症例は全例妊娠性が低下していたが、TBI を高線量 (10Gy 以上) 照射している症例は全例卵巣機能低下を認めるのに対し、低線量 (3Gy) 照射している症例では、卵巣機能低下はないが全例 AMH の低下がみられ卵巣の予備能は低下していた。

これまで無月経、生理不順などの自覚症状や性ホルモンの検査異常、Tanner stage 異常などの他覚的所見を認めていない症例で AMH 低値を認めた症例が 5 例 (18.5%) 存在していた。追加の検討として、これら 5 例に基礎体温の測定を行ったところ、5 例中 4 例は 2 相性を確認できたが、1 例が 1 相性で排卵が起こっていなかった。AMH が低値で卵巣の予備能が少ない症例は早発閉経などを引き起こす早発卵巣不全 (POI) のリスクがあり、現時点で排卵が来ていてもその状態が長期間維持されるわけではないため、拳児を希望する場合は計画的な妊娠や生殖医療への連携が必要である。今後このような症例を把握し、POI のリスク等の情報提供を行ってゆく必要がある。

本研究の結果、血清 AMH 値は卵巣予備能だけでなく卵巣機能の結果も反映しており、女性小児がん経験者の妊娠性のマーカーとして有用であることが判明した。これまでも同様の報告があり⁶⁾、今後、小児がん経験者の妊娠性のスクリーニング検査として血清 AMH 測定が有用であると考える。

本研究では妊娠性低下のリスク因子として TBI の既往、アルケランの使用歴が挙げられた。TBI、アルケランはいずれも造血幹細胞移植の前処置で使用される治療法や薬剤である。TBI 照射は小児がん治療の移植前処置として低線量 (3~4Gy) から高線量 (10~12Gy) まで使用されるが、骨髄非破壊的前処置で使用される低線量であれば妊娠性は保たれるという認識で、これまで主に良性血液疾患の移植前処置で選択されてきたが、本研究の結果から低線量で卵巣機能は保たれたとしても卵巣の予備能は低下していることが判明した。卵巣機能が保たれていれば HRT 導

入の必要もなく月経初来をするため、一見妊孕性は問題ないように見える。そのため AMH の検査をしない限りは妊孕性が低下しているかはわからないため注意が必要である。

本研究で判明した妊孕性低下に影響を及ぼすリスク因子を考慮し、今後は小児がんの移植前処置を選択してゆく必要がある。

補足事項

本研究では 20 歳以上の成人女性を対象に解析を行ったが、元々『女性小児がん経験者の妊孕性についての研究』は年齢制限を設けずに対象者を登録している。全年齢で登録された症例数は 55 名で、そのうち 20 歳以上が 27 名（今回の解析での対象者）、20 歳未満が 28 名である。20 歳未満の女性に対しては小児の AMH 基準値が確立されていない点や二次性徴前の女兒を成人女性と同時に評価することが適切でないことから、20 歳未満の解析には追加の補足研究が必要である。そのため今回は 20 歳以上の成人女性小児がん経験者を対象として解析を行っており、20 歳未満の 28 名に対しては今後補足研究を別途おこない解析をする予定である。

参考文献

- 1) 厚生労働省科学研究補助金「がん対策推進総合事業」「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」 研究代表者：堀江敬三
- 2) Chow EJ, et al: Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet. 2016 May;17(5):567-76
- 3) 浅田正義, 他: 医学と薬学 . 72 (1): 109-118, 2015
- 4) 浅田正義, 他: 臨床婦人科産科 . 66 (7): 526-531, 2012
- 5) Jopling H, et. al : Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH assay. Endocrinol Diabetes Metab. 2018 Jul 18;1(4)
- 6) 三善陽子, 他: 小児がん経験者 (CCS) の女性にお血血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) 測定の有用性 . ホルモンと臨床 vol 60 p7-10

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------