

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461544

研究課題名(和文) 小児がん経験者の性腺機能と妊孕性維持に関する研究

研究課題名(英文) Gonadal function and fertility preservation of childhood cancer survivor

研究代表者

三善 陽子 (MIYOSHI, YOKO)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：40457023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：小児がんの治療後に生じる晩期合併症のうち内分泌学的異常は主要な位置を占めている。性腺機能低下症と妊孕性低下はサバイバーシップに関わる重要な問題であるが、小児は性腺機能と妊孕性の評価が困難である。女性はがん治療により原始卵胞数が低下するが月経はみられる場合があり、早発閉経のリスク評価が求められる。本研究はがん治療による性腺障害を低減させた治療法開発と妊孕性温存を目標として、小児がん患者の性腺機能と妊孕性の現状について検討した。また小児がん患者の卵巢予備能の指標として、血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)測定の有用性と至適な評価時期について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Gonadal dysfunction and infertility are major endocrinological late effects among childhood cancer survivors. Chemotherapy and radiation have gonadotoxic effects and diminish the ovarian reserve. We have reported the endocrinological abnormalities and gonadal dysfunction of among childhood cancer survivors (CCSs). We have displayed that the serum concentration of anti-Mullerian hormone (AMH) concentration was a useful marker of ovarian reserve in CCSs. We conducted a longitudinal study to investigate the variations of AMH in evaluating the acute and chronic effects of cancer therapy on the ovary. The different patterns in the recovery phase demonstrated that the AMH levels just immediately after the end of cancer therapy is inappropriate for the evaluation of the ovarian reserve.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：妊孕性温存 小児がん 小児がん経験者 晩期合併症 性腺機能 妊孕性

### 1. 研究開始当初の背景

小児の病的な死因の第一位は悪性新生物(がん)であるが、診断と治療法の進歩により治療成績が向上し、小児がん経験者(Childhood Cancer Survivor: CCS)が増加している。がんの治療後には、がん自体、化学療法、外科的治療、放射線治療による直接的・間接的な障害である晩期合併症が生じるリスクがあり、内分泌学的異常の頻度が高い。我々は国内で先駆けて小児腫瘍医と小児内分泌医による長期フォローアップ外来を設立し、当院における内分泌学的晩期合併症の現状を報告してきた。

思春期以降に性的な成熟に伴い妊孕性を獲得する若年者にとって、がんの治療による性腺障害と妊孕性低下は深刻な問題である。CCSのフォローアップガイドラインが各国で作成され、定期的な性発育の診察とゴナドトロピンと性ホルモンの測定が推奨されている。しかし小児は妊孕性評価が困難である。近年生殖医療の進歩に伴い若年がん患者の妊孕性が注目されるようになってきた。

### 2. 研究の目的

本研究は小児がん患者の性腺機能と妊孕性の保持をめざし、治療による性腺機能障害と妊孕性低下の現状解明、性腺障害を低減させた治療法開発に向けた提言、小児患者における妊孕性評価の指標の確立を目的とした。女性のがん患者では治療により原始卵胞数が低下し月経異常や不妊となりうるが、月経は見られても早発閉経のリスクがあり、卵巣予備能の指標が必要とされている。そこで我々は血清で評価可能な抗ミュラー管ホルモン(Anti-Müllerian Hormone: AMH)の小児における臨床的有用性を確立すること、がんの治療開始時からAMHを含む性腺機能を経時的に評価することで至適な評価時期を明らかにすることを目指した。また治療による妊孕性低下のリスクの高いがん患者に対する妊孕性温存療法の普及を最終目標とした。

### 3. 研究の方法

小児・若年がん患者の治療による性腺機能障害を客観的に評価するために、前方視的・後方視的な解析をおこなう。がんの治療による性腺機能障害の進行と治療後の回復状況を治療開始時から経時的に評価し、治療内容と性腺への障害の相関を明らかにする。特に女兒では血清AMHを後方視的および前方視的に評価して、がん治療との相関を解析し、至適な評価時期を検討する。対照疾患として卵巣予備能が低下するターナー症候群の卵巣機能についても評価する。

我が国の小児・若年がん患者の妊孕性温存と妊娠・分娩の現状を調査し、国内における妊孕性温存療法の普及に向けた基盤データを確立する。

### 4. 研究成果

(1) CCSの長期フォローアップ体制の整備  
我々は国内で先駆けて自施設におけるCCSの内分泌的晩期合併症の現状を検討し、性腺機能低下症の頻度が高いことを示した。CCS122名(男性62名、女性60名)のうち82名(67%)に内分泌学的異常を、性腺機能低下症を60名(49%)に認めた。骨密度を評価した98名中42名が骨密度低下、11名が骨粗鬆症の基準を満たした(Endocrine Journal, 2008)。これらの晩期合併症に関する基礎データに基づき、当院の現状を追加調査した。また長期フォローアップ体制の整備が喫緊の課題であることを関連学会で啓発した。小児内分泌学会CCS委員会の一員としてフォローアップガイドの作成と改定に参画した。院内の患者については長期フォローアップ外来のための検査フォルダを作成し、フォローアップ担当医でなくても必要な内分泌学的評価が実施できるようにした。

(2) 小児における血清抗ミュラー管ホルモン測定の有用性の確立

①小児がん患者におけるAMHの有用性の検討  
抗ミュラー管ホルモン(AMH)は卵巣の前胞状卵胞から直径6mm程度までの小胞状卵胞の顆粒膜細胞で産生され、成人女性の不妊治療において卵巣予備能の指標とされている。海外から小児の基準値が報告されたことから我々はいち早く小児の有用性を検証した。

まず日本人小児の基礎データを把握するために、当科通院中の小児152名についてAMHを検討し、AMH低値群にはCCSが多数含まれることを示した(三善 陽子, 他. 血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)測定は小児の性腺機能評価に有用である。ホルモンと臨床, 12:1093-6, 2011.)

次に対象をCCSにしぼった解析をおこない、AMH測定がCCSの卵巣機能評価に有用であることを示した。CCS女性の53%がAMH低値を示したのに対してFSH高値は30%のみであり、FSHよりもAMHが鋭敏な指標であった。がんの治療法についての解析では移植後にAMHが著明に低下していた。CCSの長期フォローアップガイドラインでは月経と血中ゴナドトロピン・性ホルモンが評価項目とされているが、月経を認める場合やFSH高値を示さない場合(思春期発来前や中枢性性腺機能低下症など)には既存の評価法では卵巣機能異常が見逃される可能性を示した。(Miyoshi Y, et al. Low serum concentrations of anti-Müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors. Horm Res Paediatr 2013;79:17-21)

②小児がん患者におけるAMH測定時期の検討  
血液疾患の女兒3名において、治療強度の異なるがんの治療開始時から前方視的に(3ヶ月毎)AMHとgonadotropin・性ホルモンの変動状態を評価し、至適な評価時期について

検討した。がんの治療開始に伴い血清 AMH は速やかに低下して感度以下となったが、治療終了後に卵巣機能障害の程度に応じて回復した。がんの治療後に AMH が安定するまでには時間を要し、症例によっては約 2 年かかることを示した。治療後に思春期が進行して月経がみられる症例で、AMH 感度以下が持続していることから、早発閉経となるリスクが示唆された。(Miyoshi Y, et al. Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment. Clin Pediatr Endocrinol, 25(4), 119-126, 2016)

### (3) 日本のがん・生殖医療の発展

#### ①国内における活動

日本小児内分泌学会、日本小児血液がん学会で研究成果を発表した。「日本癌治療学会がん診療ガイドライン作成・改訂委員会小児思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ」(委員長:青木大輔)に「小児がん」と「脳腫瘍」の領域において参加し、様々ながん種の専門家と共にガイドライン作成に取り組んだ。

#### ②海外における活動

海外の学術集会にも参加しがん・生殖医療 (Oncofertility) の最新情報を収集した。ヨーロッパ小児内分泌学会 (European Society for Paediatric Endocrinology) で上記の研究発表を行った。毎年シカゴで開催されるがん・生殖医療の国際学会 (Annual Meeting Oncofertility Conference) にも参加して、海外の研究者らと情報交換した。

Oncofertility を最初に提唱した Teresa Woodruff 博士(シカゴ、North Western 大学)の研究室を訪問して海外の現状を視察した。Teresa が監修する書籍「Pediatric and Adolescent Oncofertility」Best Practices and Emerging Technologies. に日本における取り組みについて執筆した。(Fertility preservation in Japanese Children and Adolescents with Cancer. Yoko Miyoshi and Nao Suzuki.)

### (4) 多領域・多職種との連携

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「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」班を研究代表者として立ち上げて、本研究と連携して仕事をすすめた。様々な専門領域の医師(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)、看護師、臨床心理士、相談員によるネットワークを構築して活動した。シンポジウムや研修会の開催、ホームページ「小児・若年がん」と妊娠」開設、「がん医療と妊娠の相談窓口」開設、小児・若年がん患者の性腺機能と妊孕性に関する実態調査(小児内分泌学会評議員対象のアンケート

調査、産婦人科医対象の CCS の妊娠・分娩に関する実態調査、若年がん患者のアンケート調査、がん患者の妊孕性に対する医師の意識調査、がん患者の精子温存の実態調査)、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、がん拠点病院における生殖医療連携のモデル作り、若年早期乳癌患者における研究、小児・若年がん患者の妊孕性温存療法に関する研究に共に取り組んだ。

### (5) 教育・啓発活動

各専門領域における医療者の理解を深めるために、学術集会での講演や発表、書籍・雑誌の執筆などを通じて教育・啓発活動に取り組んだ。日本小児科学会学術集会 2016 年の教育講演は日本小児科学会雑誌 2017 年 12 月に掲載され、「JPS 小児科学会オンラインセミナー」に掲載された。

がん患者の妊孕性温存に関する支援には心理社会的な側面が含まれ、医師だけでなく看護師、ソーシャルワーカー、心理士といったあらゆる医療従事者の協力が期待される。心のケアチーム兼任教官として臨床心理士への教育と、オンコロジセンターの相談員を含む院内スタッフの啓発を目的として小児医療センターセミナーで講演した。

大阪のがん治療を行う病院の各診療科の連携および近隣の生殖医療を標榜する医療機関との連携を図るために meeting を開催した(大阪 CCS セミナー、大阪がん・生殖医療ネットワーク)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. 三善陽子. 特集:白血球診療の実態-最新の診断と治療 ひとくちメモ 小児・若年白血病長期生存者に対する妊孕性. 日本医師会雑誌, 145(12): 2611, 2017
2. Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, Yoshida H, Miyashita E, Miyamura T, Hashii Y, Hashimoto K, Kimura T, and Ozono K. Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment. Clin Pediatr Endocrinol, 25(4), 119-126, 2016 DOI: 10.1297/cpe.25.119
3. Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada

- H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K. Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Pediatr Endocrinol*, 25(2): 45-57, 2016 DOI: 10.1297/cpe.25.45
4. 三善陽子、大藪恵一. 小児・若年がん患者の妊孕性温存【ネットワークを構築し、実態調査と妊孕性温存治療の発展に向けた取り組みを行っている】. *日本医事新報* No, 4815: 48, 2016
  5. 三善陽子. 【思春期の悪性腫瘍治療と妊孕性】小児がん患者の性腺機能障害と妊孕性低下. *思春期学*, 34(3): 299-302, 2016
  6. 関口将軌, 三善陽子, 左合治彦. 【合併症妊娠における情報提供】小児がん既往妊娠. *周産期医学*, 46(10): 1263-1267, 2016
  7. 三善陽子. 【小児がんの長期フォローアップ～医療から教育支援まで～】医師の立場から 小児がんの子どもたちの妊孕性 妊孕性の問題に直面するとき、親と子どもにとって何が課題になるのか. *小児看護*, 39(12): 1498-1502, 2016
  8. 三善陽子. 【慢性疾患児の一生を診る】内分泌・代謝疾患 CCS (childhood cancer survivor) の晩期内分泌合併症. *小児内科*, 48(10): 1463-1466, 2016
  9. 三善陽子. 特集 妊孕性温存 小児期のがん治療と生殖機能. *HORMONE FRONTEIER IN GYNECOLOGY*, 23(4): 345-349, 2016
  10. 三善陽子. 第 119 回日本小児科学会学術集会教育講演 小児がん経験者のフォローアップ. *日本小児科学会雑誌*, 120(12): 1733-1738, 2016
  11. 三善陽子, 安田紀恵, 宮下恵美子, 大藪恵一. 小児・若年がん患者の妊孕性温存. *小児科*, 57(12): 1467-1473, 2016
  12. 安田紀恵, 橋真紀子, 三善陽子, 大藪恵一. 特集 小児内分泌アドバンス III トピックス 性腺機能の評価と温存の方法(抗ミュラー管ホルモンなど). *小児内科*, 49(2): 286-287, 2016
  13. 三善陽子. がん治療における妊孕性温存の最前線 小児がんと妊孕性温. *医学のあゆみ*, 253(4): 299-302, 2015
  14. 三善陽子. トピックス小児がん患者の性腺機能と妊孕性温存. *日本生殖内分泌学会雑誌*, 20: 63-64, 2015
  15. Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K. Problems during the Long-term follow-up after surgery for pediatric solid malignancies. *Eur J Pediatr Surg*: 25(1): 123-127, 2015 DOI: 10.1055/s-0034-1386639
  16. 三善陽子, 橋真紀子, 宮村能子, 宮下恵美子, 難波範行, 橋井佳子, 太田秀明, 磯部晶, 筒井建紀, 大藪恵一. 小児がん経験者(CCS)の女性における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*, 60(12): 981-984, 2014
  17. 三善陽子. 小児がん患者、家族に語る生殖のこと 小児科医から. *日本不妊カウンセリング学会誌*, 13(1): 17-20, 2014
  18. Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, Tachibana M, Miyamura T, Miyashita E, Hashii Y, Oue T, Isobe A, Tsutsui T, Kimura T, Ozono K. Low Serum Concentration of Anti-Müllerian Hormone Are Common in 53 Female Childhood Cancer Survivors. *Horm Res Pediatr*, 79: 17-21, 2013 DOI: 10.1159/000346139
  19. 橋真紀子, 三善陽子. 【理解して出そう 小児の検査-オーダー・手技・解釈】内分泌 性腺機能検査. *小児科診療* (0386-9806) 76(増): 90-96, 2013
- 〔学会発表〕(計 20 件)
1. 三善陽子. その他、CCS、高脂血症など. 第50回日本小児内科学会学術集会: 16. 11. 16-17, 東京 (Year Book)
  2. 三善陽子. 小児がん経験者のフォローアップ. 第119回日本小児科学会学術集会: 16. 05. 13-15, 札幌 (教育講演)
  3. 三善陽子. 女性医師専門医育成・再教育委員会企画: 思春期の内分泌的課題 小児がん患者における性腺機能と妊孕性. 第88回日本内科学会学術総会: 15. 04. 23-25, 東京 (シンポジウム)

4. 三善陽子. 思春期の子どもの診かた. 第29回近畿小児科学会アフタヌーンセミナー: 16. 03. 06, 大阪
  5. 三善陽子, 鈴木直, 大庭真梨, 藤崎弘之, 岡田弘, 河本博, 加藤雅志, 清水千佳子, 加藤友康, 松本公一, 左合治彦, 瀧本哲也. 小児・若年がん患者に対する生殖医療に関する小児内分泌医へのアンケート調査. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会: 15. 11. 27-29, 甲府
  6. Miyoshi Y, Suzuki N, Ozono K. A questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding reproduction in pediatric and adolescent cancer patients. 2015 Oncofertility Conference: 15. 11. 1-3, Chicago, Illinois
  7. 三善陽子. 小児がん患者における妊孕性温存への取り組み. 第53回日本癌治療学会学術集会: 15. 10. 29-31, 京都(国際シンポジウム)
  8. 三善陽子, 佐藤亨, 石黒寛之, 伊藤純子, 高橋郁子, 長崎啓祐, 藤原幾麿, 堀川玲子, 大藪恵一, 緒方勤. 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結果. 第49回日本小児内分泌学会学術集会: 15. 10. 08-10, 東京<優秀ポスター賞受賞>
  9. 宮下恵実子, 三善陽子, 難波範行, 安田紀恵, 中川夏季, 吉田寿雄, 宮村能子, 橋井佳子, 大藪恵一. 骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植後の内分泌的晩期合併症. 第49回日本小児内分泌学会学術集会: 15. 10. 08-10, 東京<優秀ポスター賞受賞>
  10. Miyoshi Y, Yasuda K, Miyamura T, Miyasita E, Hashii Y, Ozono K. Anti-Mullerian Hormone is a Useful Marker of Gonadotoxicity in Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE): 15. 10. 01-03, Barcelona, Spain
  11. 竹内恵美, 加藤雅志, 和田佐保, 吉田沙蘭, 清水千佳子, 河本博, 三善陽子. がん診療に携わる医師の妊孕性温存に関する話し合いの実態調査. 第28回日本サイコロロジー学会総会: 15. 09. 18-19, 広島<ポスター賞受賞>
  12. 三善陽子. 小児がん経験者の性腺機能・妊孕性の問題. 第52回日本癌治療学会学術集会: 14. 08. 28-30, 横浜(シンポジウム)
  13. 三善陽子. 小児がんと晩期合併症(晩期障害). 第29回三重県小児内分泌代謝研究会: 14. 07. 17, 三重(ミニレクチャー)
  14. 三善陽子. 小児がん患者、家族に語る生殖のこと～小児科医から～. 第13回日本不妊カウンセリング学会学術集会: 14. 05. 30, 東京(特別講演)
  15. 三善陽子, 中尾紀恵, 橋真紀子, 宮村能子, 宮下恵実子, 橋井佳子, 大藪恵一. 抗ミュラー管ホルモン (AMH) を用いた小児がん患者の卵巣機能の前方視的解析. 第88回日本内分泌学会学術総会: 15. 04. 23-25, 東京
  16. 宮下恵実子, 三善陽子, 難波範行, 斉藤広幸, 吉田寿雄, 宮村能子, 橋井佳子, 大藪恵一. RIST施行症例における内分泌異常を含めた晩期合併症の現状. 第37回日本造血細胞移植学会総会: 15. 03. 05-07, 神戸
  17. 三善陽子. 小児がん患者の性腺機能と妊孕性の現状. がんと生殖に関するシンポジウム2015: 15. 02. 08, 大阪
  18. 三善陽子, 中尾紀恵, 橋真紀子, 吉田寿雄, 宮村能子, 宮下恵実子, 橋井佳子, 大藪恵一. 小児がん患者における血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) を用いた卵巣機能の前方視的解析. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会: 14. 11. 28-30, 岡山
  19. 三善陽子, 中尾紀恵, 橋真紀子, 宮村能子, 宮下恵実子, 橋井佳子, 大藪恵一. 小児がん患者における血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) を用いた卵巣機能の前方視的解析. 第48回日本小児内分泌学会学術集会: 14. 09. 25-27, 浜松
  20. 三善陽子. 小児・思春期腫瘍と生殖. がんと生殖に関するシンポジウム2013-妊孕性温存の診療を考える-: 13. 04. 21, 東京
- 〔図書〕 (計3件)
1. Miyoshi Y, Suzuki N. Fertility Preservation in Japanese Children and Adolescents with Cancer. Teresa

K. Woodruff, Yasmin C. Gosiengfiao 編,  
Pediatric and Adolescent  
Oncofertility: Best Practices and  
Emerging Technologies, Springer,  
285-287, 2016

2. 三善陽子, 大藪恵一. 第2章 妊孕性温存を考慮すべき疾患 小児がん患者の現況. 鈴木 直・竹原祐志 編, がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 医歯薬出版株式会社, p101-107, 2013
3. 三善陽子, 大藪恵一. 成長障害治療の実際—小児がん経験者の成長障害, 横谷進 編, 成長障害のマネジメント第3版, 医薬ジャーナル社, p146-153, 2013

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三善 陽子 (MIYOSHI YOKO)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号 : 40457023

### (2) 研究分担者

筒井 建記 (TSUTSUI TATEKI)  
大阪大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 00294075

瀧内 剛 (TAKIUCHI TSUYOSHI)  
大阪大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号 : 40733358

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号 :

(4) 研究協力者 ( )