

<特集「生殖医療の進歩と小児および若年成人がん患者への適応」>

小児がん領域における妊孕性温存治療

宮地 充, 細井 創*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学

Fertility Preservation for Childhood Cancer Patients

Mitsuru Miyachi and Hajime Hosoi

Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がんは化学療法や放射線治療に感受性が高く、これらの治療と外科治療を組み合わせることにより、予後は飛躍的に改善した。しかし、治癒率の向上に伴い、小児がん経験者の長期合併症としての不妊が顕在化している。近年の妊孕性温存治療の進歩に伴い、がん治療開始前に妊孕性温存療法を行うことにより、妊孕性に影響を及ぼさずがん治療後に挙児を得ることが可能となりつつある。

小児がん領域で妊孕性に影響を及ぼす治療法としては、高用量のアルキル化剤やプラチナ製剤による化学療法、骨盤・性腺への放射線治療が挙げられ、妊孕性温存療法の適応となる。適応となる妊孕性温存療法については、思春期後の男児、女児においては、成人と同様の妊孕性温存治療が適応となる。思春期前の男児には適応となる妊孕性温存治療がなく、思春期前の女児には卵巣組織凍結保存が適応となるが、まだ研究段階の医療であることに留意が必要である。がん治療を最優先として、診断から治療開始の短い期間で妊孕性温存治療を実施するには、事前に連携体制を整えておくことが重要であり、今後、各地域において生殖専門医とがん治療専門医の妊孕性温存治療のネットワーク形成が必要である。

キーワード：妊孕性温存治療, 小児がん, 卵巣組織凍結保存, 精子凍結保存。

Abstract

Childhood cancer is sensitive to chemotherapy and radiation therapy. The use of multi-modality treatment has led to the significant improvement of the prognosis of childhood cancer. However, infertility remains one of the most common complication experienced by childhood cancer survivors because of the gonadotoxic treatment. Recent developments in fertility preservation allow childhood cancer survivors to achieve successful pregnancies.

Childhood cancer treatments which affect fertility include chemotherapy using alkylating agents and platinum compound, and irradiation to pelvis, ovary, testis and pituitary gland. Childhood cancer patients who are going to receive gonadotoxic treatments are eligible for fertility preservation treatment. Treatment options include ovarian cryopreservation for pre- and post-pubertal girls, embryo and oocyte cryopreservation for post-pubertal girls and sperm cryopreservation for post-pubertal boys. There is

平成29年7月4日受付

*連絡先 細井 創 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
hhosoi@koto.kpu-m.ac.jp

currently no fertility preservation options for pre-pubertal boys. Because ovarian cryopreservation is still considered investigational, it should be performed only in centers with the necessary expertise under IRB-approved protocols. Multidisciplinary team approach including pediatric oncologist and reproductive endocrinologist is important to provide fertility preservation treatment during short time period between diagnosis and initiation of cancer treatment.

Key Words: Fertility preservation, Childhood cancer, Ovarian tissue cryopreservation, Sperm cryopreservation.

はじめに

小児がんは化学療法や放射線治療に感受性が高く、これらの治療を導入し外科治療と組み合わせることにより、予後の改善を認めた。しかし、治癒率が向上するにしたがって、小児がん経験者の長期合併症としての不妊が顕在化している。近年の妊孕性温存治療の進歩に伴い、がん治療開始前あるいは治療中に妊孕性温存療法を行うことにより、妊孕性に影響を及ぼすがん治療後に挙児を得ることが可能となりつつある。

本稿では、小児がんにおける妊孕性温存療法について、小児がんの概論、妊孕性・生殖機能温存療法の適応となる抗がん治療、思春期前と思春期後で行う妊孕性温存治療、疾患別の妊孕性温存療法の適応、妊孕性・生殖機能温存に許容される時間と意思決定、小児がん経験者の妊娠・出産、卵巣組織移植後の妊娠・出産の順に述べる。

小児がんの概論

小児がんは小児に発生するがんの総称である。小児の死亡原因として「不慮の事故」に次いで頻度が高く、小児期の病死順位としては第1位である。日本では、年間2000人から2500人、15歳未満の人口1万人あたり1人が小児がんと診断されている。小児がんには様々な疾患が含まれるが、頻度の多い順に白血病、脳腫瘍、骨軟部肉腫、神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫が挙げられる。発症年齢は疾患によりさまざまであり、リンパ性白血病や胎児性腫瘍（神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫）のように乳幼児期に多い疾患から、思春期に好発する骨肉腫やユーイング肉腫まで含まれる。

小児がんは進行が早く、初診時に遠隔転移を有することも稀ではない。治療においては転移の有無などにより、リスク群で層別化され治療が行われることが多い。適切な治療のために、治療開始前に画像検査などによる転移検索が必要である。生検などにより診断が確定すれば、化学療法、放射線治療、外科療法の組み合わせにより治療が開始される。前述したように小児がんの進行は早く、診断から治療開始までを速やかに行う必要がある。

小児がんの予後は改善し、急性リンパ性白血病の生存率は90%近くになっている。一方で、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、Stage 4 神経芽腫、高リスク群横紋筋肉腫、転移性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、脳幹部グリオーマなど生存率が50%以下である予後不良な一群も存在する。

小児がんが治癒した後、小児がん治療による長期的な影響が続く場合がある。これらは長期合併症と呼ばれ、この中に妊孕性の喪失が含まれる。次項以降で、小児がん領域における妊孕性温存療法について詳述する。

妊孕性温存療法の適応となる

抗がん治療

小児がんは、化学療法、放射線療法に感受性のある腫瘍が多く、外科治療と組み合わせ、集学的治療を行うことにより予後の改善を認めてきた。一方で、アルキル化剤やプラチナ製剤といった薬剤の使用や、骨盤・性腺・下垂体が照射野となる放射線治療は、妊孕性喪失の原因となりうる。小児がんにおいては、リスク群に基づいた層別化治療が行われ、化学療法、放射線治療、外科療法を併用するため、同じ疾患でも

原発部位やリスク群により、妊孕性喪失の危険性は異なる。したがって、治療前の全身検索の結果をもとに、行う予定の抗がん治療を決定したうえで、個々の症例に応じて妊孕性喪失の危険性を推測し、妊孕性温存治療の適応を判断する必要がある。

どのような小児がん治療が妊孕性喪失のリスクとなるかについては、2013年に American Society of Clinical Oncology (ASCO) より発表されたがん患者の妊孕性温存のガイドライン¹⁾、同年に発表された Children's Oncology Group (COG) の長期フォローアップガイドライン²⁾に記載されている。また、2016年の Childhood cancer survivor study (CCSS) の小児がん経験者10938人、同胞3949人の妊娠を指標とした質問紙調査の結果³⁾も踏まえて、妊孕性喪失のリスクについて、以下に男児と女児に分けて記載する。

1. 男児 (表1)

男児の妊孕性に影響を与える小児がん治療としては、シクロホスファミドなどのアルキル化剤の使用、プラチナ製剤の使用、下垂体・骨盤・性腺への照射が挙げられる。

アルキル化剤は妊孕性に影響を与える薬剤として広く知られている。男児では、ASCO, COGのガイドラインでは、シクロホスファミドの投与量が 7.5 g/m^2 を越える場合、妊孕性喪失のリスクが高い治療として記載されている¹⁾²⁾。また、CCSSの報告³⁾によると、アルキル化剤の総投与量がGreen DMらの提唱したシクロホスファミド換算式⁴⁾で 5 g/m^2 を越える場合、妊孕性喪失のリスクが生じるとしている。さらに個々のアルキル化剤としては、シクロホスファミド 5 g/m^2 、イホスファミド 25 g/m^2 、プロカルバジン 3000 mg/m^2 を越える総投与量において、妊孕性喪失のリスクが高まる結果が示された。また St. Jude lifetime cohort の報告⁵⁾では、上記

表1 男児において、妊孕性喪失の危険性のある小児がん治療

*印:妊孕性喪失のリスクの高い治療

男児	ASCO ¹⁾	COG ²⁾	Lancet oncology ³⁾
シクロホスファミド	7.5g/m ² 以上のシクロホスファミド投与*	7.5g/m ² 以上のシクロホスファミド投与* 前処置としてのシクロホスファミド投与*	5 g/m ² 以上のシクロホスファミド投与
イホスファミド	記載なし	60g/m ² 以上のイホスファミド*	25g/m ² 以上のイホスファミド
アルキル化剤	骨盤・精巣・全身への放射線照射とアルキル化剤の併用* テモゾロミドやBCNUと頭蓋照射の併用* プロカルバジンの使用*	600mg/m ² 以上のブスルファン* MOPP療法3サイクル以上*	3000mg/m ² 以上のプロカルバジン シクロホスファミド換算で5g/m ² を越えるアルキル化剤の投与、特に10g/m ² を越える場合に妊孕性喪失のリスクが高い*
プラチナ製剤	400mg/m ² を越えるシスプラチン、2g/m ² を越えるカルボプラチン投与 2-4サイクル以上のBEP療法	シスプラチン、カルボプラチン投与(投与量の記載なし)	475mg/m ² 以上のシスプラチン
下垂体、骨盤、性腺への照射	40Gyを越える頭蓋照射* 精巣への6Gy(小児)、2.5Gy(成人)を越える照射* 精巣への1-6Gyの放射線の散乱 全身放射線照射*	骨盤・精巣・全身への放射線照射とアルキル化剤の併用* 30Gy以上の頭蓋照射	

のシクロホスファミド換算式による 4 g/m^2 以下のアルキル化剤投与量では妊孕能に影響を与える可能性は低いとされている。

*シクロホスファミド換算式⁴⁾

シクロホスファミド換算投与量 (mg/m^2) = $1.0 \times (\text{シクロホスファミド総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 0.244 \times (\text{イホスファミド総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 0.857 \times (\text{プロカルバジン総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 14.286 \times (\text{クロラムブシル総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 15.0 \times (\text{カルムスチン総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 16.0 \times (\text{ロムスチン総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 40 \times (\text{メルファラン総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 50 \times (\text{チオテパ総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 100 \times (\text{ニトロゲンマスタード総投与量} (\text{mg/m}^2)) + 8.823 \times (\text{ブスルファン総投与量} (\text{mg/m}^2))$

プラチナ製剤については、ASCO, COG のガイドラインでリスクのある治療として記載されているが、アルキル化剤ほど高いリスクとして記載されていない¹⁾²⁾。ASCO のガイドラインでは、 400 mg/m^2 を越えるシスプラチン、 2 g/m^2 を越えるカルボプラチンの投与は中等度のリスク

として挙げられている。CCSS の報告では、 488 mg/m^2 を越えるシスプラチン投与量では、有意に妊娠率が低下していたことを報告している³⁾。

放射線治療については、ASCO, COG のガイドラインでは、骨盤、精巣、全身への放射線照射とアルキル化剤の併用はリスクが高いとされている¹⁾²⁾。また、下垂体を照射野に含む頭蓋照射は性腺刺激ホルモンの分泌低下の原因となり、ASCO のガイドラインでは 40 Gy を越える頭蓋照射、テモゾロミドと頭蓋照射の併用を危険性の高い治療として、COG のガイドラインでは 30 Gy を越える頭蓋照射を妊孕性喪失の危険性のある治療として位置付けている¹⁾²⁾。

2. 女児 (表 2)

女児の妊孕性に影響を与える小児がん治療としては、シクロホスファミドなどのアルキル化剤の使用、下垂体・骨盤・性腺への照射が挙げられる。

アルキル化剤については、ASCO のガイドライン¹⁾ では、 7.5 g/m^2 以上のシクロホスファミド投与がリスクの高い治療であるとしている。

表 2 女児において、妊孕性喪失の危険性のある小児がん治療

*印:妊孕性喪失のリスクの高い治療

女児	ASCO ¹⁾	COG ²⁾	Lancet oncology ³⁾
シクロホスファミド	7.5 g/m^2 以上のシクロホスファミド投与 (20歳未満)*	骨盤・全身照射とアルキル化剤の併用*	11.3 g/m^2 以上のシクロホスファミド投与
アルキル化剤	骨盤・全身照射とアルキル化剤の併用* テモゾロミドやBCNUと頭蓋照射の併用* プロカルバジンの使用 (MOPP療法3サイクル、BEACOPP療法6サイクルを越える)*	アルキル化剤の使用 (投与量の記載なし)	ブスルファン投与 411 mg/m^2 以上のロムスチン投与
プラチナ製剤	シスプラチン (投与量の記載なし)	シスプラチン、カルボプラチンの使用 (投与量の記載なし)	有意な妊孕能の低下なし
下垂体、骨盤、性腺への照射	40 Gy を越える頭蓋照射* 思春期前 15 Gy 、思春期後 10 Gy 、成人 6 Gy を越える全腹、骨盤照射* 思春期前 $10\text{-}15 \text{ Gy}$ 、思春期後 $5\text{-}10 \text{ Gy}$ の全腹、骨盤照射 全身放射線照射*	30 Gy 以上の頭蓋照射	

また、CCSSの報告では、11.3 g/m²以上のシクロホスファミド投与を受けた患者集団では、投与のない患者集団と比較して、不妊のリスクとなることが報告された³⁾。同じCCSSの報告では、ブスルファンと411 mg/m²以上のロムスチンが妊孕性喪失のリスクとなることが報告されている³⁾。

プラチナ製剤については、ASCOやCOGのガイドラインでは妊孕性喪失の危険性がある治療とされている¹⁾。一方で、CCSSの報告では、有意な妊孕性喪失の危険性を認めなかったことが報告されている³⁾。ドイツの報告では、単変量解析ではプラチナ製剤が有意に妊孕性喪失のリスクの高い薬剤とされたが、多変量解析では有意なリスク増加は認めなかった⁶⁾。女兒におけるプラチナ製剤については、妊孕性喪失のリスクに関わる一定の結果が出ておらず、今後の検討が待たれる。

また、放射線治療については、ASCOのガイドラインでは、骨盤、卵巣、全身への放射線照射とアルキル化剤の併用はリスクが高いとされている¹⁾。思春期後10 Gy、思春期前15 Gyを越える全腹、骨盤照射もリスクの高い放射線治療であるとしている¹⁾。また、下垂体を照射野に含む頭蓋照射は性腺刺激ホルモンの分泌低下の原因となり、ASCOのガイドラインでは40 Gyを越える頭蓋照射、テモゾロミドやカルムスチンと頭蓋照射の併用を危険性の高い治療として¹⁾、COGのガイドラインでは30 Gyを越える頭蓋照射を妊孕性喪失の危険性のある治療として位置付けている²⁾。

卵巣組織凍結保存の適応として、Edinburgh selection criteria⁷⁾があり、この基準を満たした症例と満たさない症例を比較した際に、満たした症例で有意に早発閉経が多かったことが報告されている。Edinburgh selection criteriaを以下に示す。

- ・35歳未満。
- ・15歳以上の場合、化学療法、放射線治療歴がない。
- ・15歳未満の場合、性腺毒性のない軽度の化学療法は許容される。

- ・5年以上生存する見込みがある。
- ・50%を越える卵巣機能不全の危険性がある。
- ・患者、家族からインフォームドコンセントを受けている。
- ・HIV、梅毒、B型肝炎について、血清学的に陰性。
- ・妊娠しておらず、子どもがいない。

このEdinburgh selection criteriaでは、50%を越える卵巣機能不全の危険性をきたす具体的な治療内容に言及していないが、どのような症例を卵巣組織凍結保存の適応と考えるべきかについて、参考とすることができる。

思春期前と思春期後で行いうる 妊孕性温存治療

小児がんにおける妊孕性温存治療の特徴として、思春期前と思春期後で適用しうる治療の種類が異なることが挙げられる。

思春期前の男児には生児の出産につながった妊孕性温存治療は現段階では存在しない。精巣組織凍結保存は思春期前の男児を想定した妊孕性温存治療であるが、まだ前臨床段階である。思春期後については、成人と同様、精子凍結保存が行いうる。また、射精障害を有する場合や、低年齢の思春期後の男児などでマスターベーションによる精子採取が困難な場合、精巣内精子回収術(TESE)も選択肢となりうる。どれくらいの二次性徴の段階であれば精子形成が開始されており精子採取が可能かどうかについて定まった報告はないが、Tanner 2度では3例中全例で精子採取が不可能であったが、Tanner 3度では9例中、4例で精子採取が可能であったという報告がある⁸⁾。マスターベーション、TESEのいずれによる精子保存も実施に要する時間は短く、実施後、速やかに抗がん治療開始が可能である。

女兒では、思春期前では卵巣組織凍結保存、思春期後では卵子凍結保存、受精卵凍結保存、卵巣組織凍結保存が行いうる妊孕性温存療法である。卵子や受精卵の凍結保存は確立された妊孕性温存治療であるが、少なくとも二週間は必要となり、治療前に行う必要がある。一方で、

卵巣組織凍結保存は排卵誘発の必要がなく、腹腔鏡手術により短時間で実施でき、抗がん治療の開始も速やかである。保存時期は必ずしも治療前に限られず、化学療法剤の総投与量が少ない治療初期でも行いうる。このため、進行が早く治療開始を急ぐ小児がんにおいては、卵巣組織凍結保存が適応となることが多い。ただし、卵巣組織凍結保存は研究段階の治療であることに留意が必要である。また、がん細胞の混入のリスクがあり、特に白血病など造血器腫瘍は腫瘍細胞の混入のリスクが高く、一般的に自家移植を前提とした卵巣組織凍結保存は適応とならない⁹⁾。

小児がんでは、骨盤への放射線治療が行われることが多い。女兒においては、卵巣移動術により、線量の低減が図れる可能性があり、検討が必要である¹⁰⁾。また、男児においても精巣の移動術が適応となる場合がある。

疾患別の妊孕性温存療法の適応

1. 横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、非横紋筋肉腫軟部肉腫

化学療法において、アルキル化剤の投与量が多く、かつ、原発巣の部位によっては骨盤や性腺近傍への放射線治療が行われる場合があり、妊孕性温存療法の適応となりうる¹¹⁾。

2. 骨肉腫

化学療法において、プラチナ製剤の投与量が多いため、妊孕性温存治療の適応となりうる¹¹⁾。

3. 腎芽腫

女兒において、全腹照射を必要とする場合に妊孕性低下のリスクがあることが報告されている¹²⁾。また側腹部の照射を受けた場合に、高血圧合併妊娠、胎位異常、早産・低出生体重児が多いことが報告されており、注意が必要である¹³⁾。

4. 神経芽腫

高リスク神経芽腫においては、寛解導入療法でのアルキル化剤、プラチナ製剤使用、大量療法でのブスルファン使用がある場合に、妊孕性の喪失、早発閉経のリスクについて検討が必要である。一方で、低年齢の患者が多く、確立さ

れた妊孕性温存治療がないことも事実である。女兒の卵巣組織凍結保存は選択肢として挙がるが、まだ研究段階であり、確立された妊孕性温存治療ではないことに留意が必要である。

5. 頭蓋外胚細胞腫瘍

アルキル化剤、プラチナ製剤が用いられるため、妊孕能喪失のリスクがありうる治療となる。ASCOのガイドラインでは、BEP療法2~4サイクル以上で無精子症が遷延、永続することがあるとしている¹⁾。

6. 肝芽腫

治療においてプラチナ製剤が用いられるため、投与量によっては妊孕性喪失のリスクがある治療となりうる。

7. 脳腫瘍

髄芽腫や胚細胞腫瘍においては、アルキル化剤、プラチナ製剤が用いられることがあり、妊孕能喪失のリスクがありうる治療となる。その他、下垂体を照射野に含む放射線治療が行われる場合も妊孕性喪失の危険性がある治療となる。ただし、化学療法は行われず、下垂体を照射野に含む放射線治療のみの場合、ホルモン補充療法により妊孕性を維持することが可能な場合があることに留意が必要である。

妊孕性・生殖機能温存に 許容される時間と意思決定

小児がんは、その特徴として進行が早いことが挙げられ、治療開始前の時間が限られていることが多い。また、男性の精子凍結保存、女性の受精卵凍結保存、卵子凍結保存については、小児がん治療開始前に行う必要がある。このため、主治医は、診断から治療開始までの短い時間で妊孕性温存療法の検討を行い、生殖医療専門医と連携し、①妊孕性喪失のリスク、②行いうる妊孕性温存治療の方法と合併症、③小児がん治療への影響について、患児や家族と十分に話し合い、意思決定支援を行う必要がある。

妊孕性温存治療に要する時間を短くするために、事前に小児がん治療専門医と生殖医療専門医の連携体制を整え、対象症例を認めた場合、すみやかに対応できるよう準備しておくことが

望ましい。また、本人、家族は診断後の大きな心理的負担の中、短期間の間に妊孕性温存治療に関する意思決定を余儀なくされるため、医療者側の配慮が必要である。

卵巣組織凍結保存については、小児がん治療開始後も実施可能であり、診断から治療開始までの時間が短い小児がんにおいては実施可能性の高い妊孕性温存治療であるが、まだ研究段階の医療であることに留意が必要である。

小児がん経験者の妊娠・出産

小児がん経験者が、小児がん治療開始前、あるいは治療中に行われた生殖補助医療により、小児がん治療後に妊娠、出産に至った例の報告は限られており、妊娠、出産に及ぼす影響は未だ不明な点が多い。したがって、本項では小児がん経験者が小児がん治療後に妊娠・出産に至った際の報告について述べる。

子宮に対して5 Gyを越える線量が照射された場合、低出生体重児のリスクが高いことが報告¹⁴⁾されており、注意が必要である。また、アントラサイクリン系薬剤の投薬を受けた患者において、妊娠中の心不全が報告されており注意が必要である¹⁵⁾。

一方で、小児がん経験者の妊娠において、先天異常のリスクは増加しないことが報告されている¹⁶⁾。放射線治療、抗がん剤治療後の妊娠における先天異常について不安を感じる患児、家族は多く、小児がん治療後の妊娠、出産について話し合う際に、重要な情報である。

女兒において、治療後、無月経から回復せず妊孕性を喪失する急性閉経となることは6.3%と稀であり¹⁷⁾、月経が開始、あるいは再開することが多い。しかし、早発閉経のリスクが高い治療後に拳児希望がある場合、早発閉経のため加齢により妊孕性が低下する可能性があることについて説明が必要である。すなわち、妊孕性が保たれている期間が短いことを伝え、妊娠・

出産の計画に留意するように指導が必要である。

卵巣組織自家移植後の妊娠・出産

卵巣組織自家移植後の卵巣内分泌機能の回復、妊娠・出産については、イスラエル¹⁸⁾、ベルギー¹⁹⁾、デンマーク²⁰⁾から報告がある。デンマークからの報告²⁰⁾は、卵巣組織自家移植により拳児が得られた既報を後方視的に検討し、未発表の自験例を加えて報告しており、凍結保存された卵巣組織の自家移植から86例の出生があったとしている。40例の出生についての情報があり、平均在胎週数39週、平均出生体重3168g、およそ半数は自然妊娠であった。また、化学療法の影響を受けた卵子の質の低下が示唆されているもの²¹⁾、化学療法開始後に凍結保存された卵巣組織の自家移植により、10例中4例で拳児を得た報告があり¹⁸⁾、化学療法開始後の卵巣組織凍結保存の有用性が証明されている。また、同じ報告で移植前に無月経であった16例中15例で月経が再開したとされており、高率に内分泌機能が回復することも報告されている¹⁸⁾。更なる症例集積により、卵巣組織凍結保存・自家移植による卵巣組織の生着、内分泌機能の回復、妊娠、出産に関する知見が増えていくことが期待される。

結 語

日本での小児がん領域における妊孕性温存の取り組みは始まったばかりである。今後、小児がん治療を最優先としながらも、小児がん治療に並行して、妊孕性温存治療をどのように行っていくかについての検討が不可欠である。妊孕性温存治療をすみやかに提供できるように、各地域で小児腫瘍医と生殖専門医を含む生殖医療連携体制の整備が望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L,

Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH,

- Oktay K, American Society of Clinical O. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500-2510.
- 2) Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 4.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group; October 2013; Available on-line: www.survivorshipguidelines.org 2013.
 - 3) Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS, Ginsberg JP, Kenney LB, Levine JM, Robison LL, Shnorhavorian M, Stovall M, Armstrong GT, Green DM. 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 Oncol* 2016; 17: 567-576.
 - 4) Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, Neglia JP, Sklar CA, Kaste SC, Hudson MM, Diller LR, Stovall M, Donaldson SS, Robison LL. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 53-67.
 - 5) Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA, Chemaitilly W, Pui CH, Klosky JL, Spunt SL, Metzger ML, Srivastava D, Ness KK, Robison LL, Hudson MM. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1215-1223.
 - 6) Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerak M, Holzhausen S, Muller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 2071-2078.
 - 7) Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1129-1136.
 - 8) Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertil Steril* 2014; 101: 805-811.
 - 9) Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010; 116: 2908-2914.
 - 10) Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013; 14: e601-608.
 - 11) Mansky P, Arai A, Stratton P, Bernstein D, Long L, Reynolds J, Chen D, Steinberg SM, Lavende N, Hoffman K, Nathan PC, Parks R, Augustine E, Chaudhry U, Derdak J, Wiener L, Gerber L, Mackall C. Treatment late effects in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 192-199.
 - 12) Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, Thomas PR, Green DM, D'Angio G J, Breslow NE. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1364-1368.
 - 13) Green DM, Lange JM, Peabody EM, Grigorieva NN, Peterson SM, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2824-2830.
 - 14) Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, Robison LL, Boice JD, Jr. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1453-1461.
 - 15) van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2549-2553.
 - 16) Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD, Jr. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 239-245.
 - 17) Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer

- treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2374-2381.
- 18) Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, Amariglio N, Schiff E, Orvieto R, Dor J. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril* 2016; 106: 467-474.
- 19) Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, Dolmans MM. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod* 2017; 32: 1046-1054.
- 20) Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 325-336.
- 21) Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Stemmer SM, Ben-Haroush A, Freud E, Kravarusic D, Sapir O, Fisch B. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod* 2016; 31: 750-762.

著者プロフィール



宮地 充 Mitsuru Miyachi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・助教

略 歴：2001年3月 京都府立医科大学医学部卒業

2001年4月 京都府立医科大学附属病院小児科研修医

2006年4月 京都府立医科大学大学院入学（専攻小児発達医学）

2010年3月 医学博士（京都府立医科大学甲 1318号）

2010年4月 京都府立与謝の海病院副医長

2012年4月 京都府立医科大学小児科学教室病院助教

2013年4月～現職

専門分野：小児がん

- 主な業績：1. Tsuma Y, Miyachi M, Ouchi K, Tsuchiya K, Iehara T, Naitoh Y, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. Neoadjuvant Treatment With Cyclooxygenase-2 Inhibitor and Prednisolone Allows Conservative Surgery for Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Bladder. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: e283-285.
2. Ouchi K, Miyachi M, Tsuma Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. FN1: A novel fusion partner of ALK in an inflammatory myofibroblastic tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 909-911.
3. Miyachi M, Watanabe E, Watanabe N, Tsuma Y, Kawashima-Goto S, Tamura S, Imamura T, Ishida H, Hosoi H. MRD detection of leukemia relapse using HLA typing by FACS in combination with FISH after mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr transplant* 2014; 18: E180-184.
4. Yoshida H, Miyachi M, Ouchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Iehara T, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. Identification of COL3A1 and RAB2A as novel translocation partner genes of PLAG1 in lipoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53: 606-611.
5. Yoshida H, Miyachi M, Sakamoto K, Ouchi K, Yagyu S, Kikuchi K, Kuwahara Y, Tsuchiya K, Imamura T, Iehara T, Kakazu N, Hojo H, Hosoi H. PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells. *Oncogene* 2014 33; 5601-5608.
6. Miyachi M, Tsuchiya K, Yoshida H, Yagyu S, Kikuchi K, Misawa A, Iehara T, Hosoi H. Circulating muscle-specific microRNA, miR-206, as a potential diagnostic marker for rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 400: 89-93.
7. Miyachi M, Kakazu N, Yagyu S, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tsuchiya K, Iehara T, Hosoi H. Restoration of p53 pathway by nutlin-3 induces cell cycle arrest and apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Clinical Cancer Research* 2009; 15: 4077-4084.