



**Fig. 2** Combination of the various fertility preservation methods to increase the chance of pregnancy

Radiotherapy with two Gray leads to a loss of ca. 50% of the primordial follicles [29]. The chance of premature ovarian insufficiency occurring in women aged  $\geq 20$  years is almost 100% if they receive radiotherapy with 15 Gray [30].

### Description

The mobilised ovary is usually transposed craniolaterally, fixed and marked with clips in order to achieve the greatest distance possible from the main irradiated area [31, 32]. As loss of ovarian function can occur despite transposition, additional cryopreservation of the ovarian tissue is recommended.

### Success rates

According to the published literature, there is a success rate of up to 85% with this technique in patients with regular ovulatory cycles, and also in patients under the age of 40 after radiotherapy [31].

### Risks

Unspecific post-operative abdominal discomfort has been described, which was a result of ovarian cysts or peritoneal adhesions in most cases. From a group of 51 patients, surgical revision was necessary in 9 of them to relieve pain [33].

## Fertility preservation techniques and common malignancies

### Breast cancer

#### Risk of treatment-induced amenorrhoea

The risk of chemotherapy-induced amenorrhoea can only be roughly estimated because of the limited data available.

Table 1 summarises the available studies and allows an approximate, age-dependent estimation of the risk. There is insufficient data for a risk calculation for taxanes, monoclonal antibodies, Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab), lapatinib, Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) and Gemzar<sup>®</sup> (gemcitabine).

### Fertility protection options

The fertility protection options are shown in Table 2.

In the adjuvant situation, i.e. after tumour removal, the time from diagnosis to the start of chemotherapy is usually  $\geq 2$  weeks, therefore all available methods of fertility preservation can be offered in theory. In the neoadjuvant situation, ovarian stimulation should rather not be performed, as the tumour is still present during stimulation.

There are insufficient data about the risk associated with hormonal stimulation and receptor positive breast cancer. There is a theoretical risk of tumour progression with increased estrogen levels. However, one argument against this is that patients who do not undergo fertility preservation treatments maintain their menstrual cycles until chemotherapy, and therefore continue to have an endogenous estrogen synthesis. Furthermore, a study of 91 patients who became pregnant after recovering from breast cancer showed no increased risk of relapse [34].

As the risk of relapse is still unclear, ovarian stimulation in a patient with receptor positive breast cancer must be discussed in detail with the patient after a careful risk–benefit analysis with the responsible oncologists.

Alternatively, the stimulation treatment can be combined with aromatase inhibitors [7]. The estrogen levels increase much less with this treatment. An increased risk of breast cancer relapse has not been found up to now in 79 patients who underwent this treatment [35]. If there are no concerns about giving ovarian stimulation, it can be combined with cryopreservation of ovarian tissue [27].

Treatment with a GnRHa should be possible without risk in receptor-negative breast cancer patients. If receptor-positive breast cancer is present, it cannot be ruled out that the low estradiol values present under GnRHa treatment could lead to a reduced tumour cell sensitivity to the chemotherapy. However, data concerning this theory is still lacking. As a result of this, GnRHa treatment in a patient with receptor-positive breast cancer must be discussed in detail with the patient after a careful risk–benefit analysis with the responsible oncologists.

### Hodgkin's lymphoma

#### Risk of treatment-induced amenorrhoea

The risk of chemotherapy-induced amenorrhoea can only be roughly estimated because of the limited data available.

Table 3 allows an approximate, age-dependent estimation of the risk.

#### *Fertility protection options*

Possible fertility preservation methods are shown in Table 4. Only treatments which are currently carried out by the German Hodgkin's Study Group [36] are listed.

The risk of damage to the gonads with treatment according to the ABVD-regimen is low, and in such a case, fertility preservation techniques are not usually necessary.

If the patient is undergoing treatment according to the BEACOPP or BEACOPP-escalated regimen, an individual and age-related risk–benefit analysis should be carried out with the oncologists and the patient, and fertility preservation treatment should be started if necessary.

If ovarian tissue is to be cryoconserved and the patient has a mediastinal tumour, the increased anaesthesia risk should be taken into consideration. All forms of fertility preservation methods are otherwise possible, alone or in combination, in a time frame of  $\geq 2$  weeks.

#### Borderline ovarian tumours

##### *Oncological treatment*

The standard treatment of this disease is surgical removal of the tumour including surgical staging. In the case of unilateral disease and a desire to conceive, a macroscopically unsuspecting contralateral ovary with tube and uterus can be preserved.

An ovary-damaging biopsy of the unsuspecting contralateral ovary which has shown negative histology still cannot reliably exclude that the ovary is actually affected, therefore this surgical procedure is not recommended. In the case of bilateral tumours, ovary-preserving extirpation is justifiable, after discussing the increased risk of relapse with the patient.

##### *Fertility protection options*

According to a review of the studies published up to now, the risk of relapse of a borderline tumour after ovarian stimulation treatment was 19.4% ( $n = 12/62$ ) [37]. However, none of these relapses resulted in death. Nevertheless, the patient should be informed that stimulation treatment maybe associated with an increased risk of relapse.

Cryopreservation of ovarian tissue is recommended by several teams in the international literature [38]. If the tissue is to be retransplanted at a later date, however retransplantation of borderline tissue or the de novo development of a borderline tumour cannot be excluded. The

patients must be informed about this risk accordingly and only tissue with a high probability of not containing any borderline tissue should be cryoconserved.

In principle, a pregnancy spontaneously occurring after fertility preservation surgery or ovarian stimulation is preferable to cryopreservation of ovarian tissue so that the ovarian reserve is not further reduced by the removal of ovarian tissue.

#### The network FertiPROTEKT

FertiPROTEKT ([www.fertiprotekt.eu](http://www.fertiprotekt.eu)) was introduced in 2006 and is a network of around 70 university based, hospital based and private infertility and oncology centres. Its main goal is the nationwide introduction of local fertility preservation programmes in Germany, Switzerland and Austria, involving such techniques which give the patients the highest chance to achieve a pregnancy. The techniques—performed separately or in combination—are those which can be performed by most of the infertility centres and associated hospitals such as transposition of the ovaries, ovarian stimulation, cryopreservation of oocytes, zygotes and embryos as well as cryopreservation of ovarian tissue and application of GnRH-agonists. Purely experimental techniques such as xenotransplantation of ovarian tissue and techniques which are apparently only successful in specialized centres such as In vitro Maturation are therefore not considered. Techniques, requiring highly sophisticated expertise such as cryopreservation of ovarian tissue are performed by only a few centres which fulfill certain quality criteria.

A further goal of the network is to train all involved centres in fertility preservation techniques and to perform quality control procedures.

All network members need to attend the annual conference of the network and must provide data for a register about their fertility preservation treatments, and the resulting pregnancies. These data and the number of treatments per centre are published on the website of the network to allow patients to choose those centres with the highest experience.

The network also provides information about treatments, its centres, etc. on bilingual (German and English) website (<http://www.fertiprotekt.eu>). Around 7,000 website hits are registered every month.

The recommendations described in this article have been prepared by different specialists including infertility specialists and oncologists. They had been circulated among all member of the network and have been discussed in detail at the annual conferences among the around 100 participants in detail. The recommendations were adapted according to the suggestions and were finalised by a board of infertility specialists and oncologists.

**Acknowledgments** We would like to thank the following specialists in reproductive medicine and oncologists who also contributed to the recommendations described in this paper: Behringer, Karolin; Cologne, Germany; Dorn, Christoph; Hamburg, Germany; Hirschenhain, Jens; Düsseldorf, Germany; Hoppe, Ines; Jena, Germany; Jantke, Andreas; Berlin, Germany; Kissler, Stefan; Duesseldorf, Germany; Korell, Matthias; Duisburg, Germany; Montag, Markus; Bonn, Germany; Nawroth, Frank; Hamburg, Germany; Pribbernow, Katrin; Magdeburg, Germany; Rösing, Benjamin, Bonn, Germany; Sehouli, Jalid; Berlin, Germany; Wallwiener, Diethelm; Tübingen, Germany; Weber, Wolfgang; Leipzig, Germany.

**Conflict of interest** None.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

## References

- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K, American Society of Clinical Oncology (2006) American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24:2917–2931
- Jeruss JS, Woodruff TK (2009) Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 360:902–911
- FertiPROTEKT. Website of the “Network for fertility preservation before chemo and radiotherapy”, <http://www.fertiprotekt.eu>. Responsible: Prof. Dr. Michael von Wolff. Installed 01’ 2007, Last update 03’ 2009
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M (2007) Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 14:640–649
- von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T (2009) Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 92:1360–1365
- Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O (2009) Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril* 91:365–371
- Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H (2006) Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3885–3890
- Barritt J, Luna M, Duke M, Grunfeld L, Mukheerje T, Sandler B, Copperman AB (2007) Report of four donor-recipient oocyte Cryopreservation cycles resulting in high pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril* 87:189e13–189e17
- Cobo A, Bellver J, Domingo J, Pérez S, Crespo J, Pellicer A, Remohi J (2008) New options in assisted reproduction technology: the Cryotop method of oocyte vitrification. *RBM Online* 17:68–72
- Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, Strowitzki T, von Wolff M (2010) Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril* (Epub ahead of print)
- Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, Strowitzki T, von Wolff M (2011) Fertility preservation in >1000 patients—patients characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* (in press)
- Montag M, Tolba R, Schulz M, Sadek F, van der Ven H (2007) Untersuchungen zum Einfluss des Mediums auf den Transport von Ovarialgewebe im Rahmen der Fertilitätsprotektion. *J Reprod Endokrinol* 5:264
- Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Andersen AN, Ernst E (2008) Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 23:2266–2272
- Isachenko V, Isachenko E, Weiss JM, Todorov P, Kreienberg R (2009) Cryobanking of human ovarian tissue for anti-cancer treatment: comparison of vitrification and conventional freezing. *Cryo Lett* 30:449–454
- von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, Salle B, Sonmezer M, Andersen CY (2009) Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 45:1547–1553
- Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, Ottosen C, Andersen CY (2010) Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril* (Epub ahead of print)
- Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ (2010) Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril* (Epub ahead of print)
- Sánchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A (2009) Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 24:2238–2243
- Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra’anani H, Slysarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A, Ben Yehuda D (2008) Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 23:1007–1013
- Blumenfeld Z, von Wolff M (2008) GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 14:543–552
- von Wolff M, Kämmerer U, Kollmann Z, Santi A, Dietl J, Frambach T (2010) Combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but do not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up. *Fertil Steril* (in press)
- Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E (2008) GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 14:553–561
- Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, Bastian LA (2009) Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 18(3):311–319
- Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM (2010) Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 122:803–811
- Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T (2010) Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 95:906–914
- Olive DL (2008) Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N Engl J Med* 359:1136–1142
- Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T, Germeyer A, Stute P, von Wolff M (2010) Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently and safely combined. *Fertil Steril* (Epub ahead of print)

28. Maman E, Prokopic K, Levron J, Carmely A, Dor J, Meirou D (2009) Does controlled ovarian stimulation prior to chemotherapy increase primordial follicle loss and diminish ovarian reserve? An animal study. *Hum Reprod* 24:206–210
29. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW (2003) The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 18:117–121
30. Wo JY, Viswanathan AN (2009) Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1304–1312
31. Bisharah M, Tulandi T (2003) Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 188:367–370
32. Bloemers MC, Portelance L, Legler C, Renaud MC, Tan SL (2010) Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. A case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 31:194–197
33. Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R (1993) Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 49:206–214
34. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T (1994) Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: “healthy mother effect”. *Am J Obstet Gynecol* 170:818–823
35. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K (2008) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26:2630–2635
36. German Hodgkin study group. GHSg Studienzentrale Uniklinik Cologne Kerpener Str. 62 50924 Cologne, Germany. <http://www.ghsg.org/>
37. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, Rodolakis A (2010) Fertility preservation in borderline ovarian neoplasm (tumor of low malignant potential): ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *Gynecol Obstet Invest* 70:160–165
38. Fain-Kahn V, Poirot C, Uzan C, Prades M, Gouy S, Genestie C, Duvillard P, Morice P (2009) Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 24:850–855
39. Walshe JM, Denduluri N, Swain S (2006) Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5769–5779
40. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A, German Hodgkin’s Lymphoma Study Group (2005) Secondary amenorrhea after Hodgkin’s lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin’s Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23:7555–7564

## 資料 2 国内のガイドライン

- ① 医学的介入により造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結保存に関する見解（日本生殖医学会）

2003 年 9 月 30 日

「医学的介入により造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結保存」  
に関する日本不妊学会の見解

ヒト精子の凍結保存は臨床応用されてからすでに 50 年の歴史をもち、その技術水準が向上したため、現在では不妊治療を中心として多数の施設で実施されている。一方、悪性腫瘍に対しては、外科療法、化学療法、放射線療法などの治療法が進歩し、その成績が向上してきたものの、これらの治療により造精機能の低下が起こりうることも明らかになりつつある。そのため、本人の意思に基づき、将来挙児を確保する方法として、治療開始前に精子を凍結保存する選択肢も考えられる。

このような状況から、日本不妊学会倫理委員会ならびに理事会は「医学的介入により造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結保存」に関して検討した結果、次のような結論に達したので、日本不妊学会の見解として発表する。

1. 悪性腫瘍の治療などによって造精機能の低下をきたす可能性のある場合には、精子を凍結保存することができる。
2. 希望者が成人の場合には本人の同意に基づいて、また未成年者の場合には本人および親権者の同意を得て、凍結保存を実施することができる。
3. 実施にあたっては、以下の事項について口頭および文書にて十分に説明し、インフォームドコンセント（IC）を得ること。…注釈
4. 凍結精子は本人から廃棄の意志が表明されるか、あるいは本人が死亡した場合、直ちに廃棄する。廃棄する凍結精子は研究目的には使用しない。
5. 本人および親権者は、凍結精子を第 3 者に提供することはできない。

## 注釈

IC は患者治療に係わる医師（主治医 泌尿器科医または産婦人科医）が以下の諸点について説明する。

- (1) 罹患疾患の治療と造精機能の低下との関連

- (2) 罹患疾患の治癒率
- (3) 精子凍結保存の方法ならびに成績
- (4) 凍結保存精子の保存期間と廃棄
- (5) 凍結した精子を用いた生殖補助医療に関して予想される成績と副作用
- (6) 費用、その他

平成 15 年 9 月 30 日  
社団法人日本不妊学会  
理事長 伊藤 晴夫

② 胚提供による生殖補助医療についての見解（日本産科・婦人科学会）

10APR2004

会 告

学会会員 殿

本会倫理委員会は、胚提供による生殖補助医療に関して、かねてより慎重な協議を重ねてまいりました。本会会員および各界の意見を十分に聴取しました結果、本見解をまとめ理事会に答申致しました。理事会（平成 15 年度第 2 回、平成 15 年 6 月 28 日）はこれを承認し、さらに第 56 回日本産科婦人科学会総会（平成 16 年 4 月 10 日）においても承認されましたので、会告として会員にお知らせします。

平成 16 年 4 月

社団法人 日本産科婦人科学会  
会 長 藤井 信吾

## 胚提供による生殖補助医療に関する見解

わが国には現在まで生殖補助医療に関し法律やガイドラインによる規制はなく、生殖補助医療は日本産科婦人科学会（以下本会）の会告に準拠し、医師の自主規制のもとにAIDを除いて婚姻している夫婦の配偶子により行われてきた。しかし、平成12年12月の厚生科学審議会・先端医療技術評価部会・生殖補助医療技術に関する専門委員会の『精子・卵子・胚の提供による生殖補助医療のあり方についての報告書』において、「第三者からの精子・卵子または胚の提供を受けなければ妊娠できない夫婦に限って、第三者から提供される精子・卵子による体外受精および第三者から提供される胚の移植を受けることができる」と報告され、本件は現在、厚生科学審議会生殖補助医療部会で審議が続いている。この胚の提供による生殖補助医療に関する議論により、わが国の胚提供による生殖補助医療の是非の問題に対し、社会的関心が高まった。

胚提供による生殖補助医療は生まれてくる子とその家族のみならず社会全体にとって、倫理的および法的な種々の問題を内包していると考えられる。このため本会は平成13年5月、胚提供の是非について本会倫理審議会に諮問し、平成14年6月4日に答申を受けた。これをもとに本会倫理委員会は本会会員からの意見募集を経て、以下の見解をまとめた。

---

### 「胚提供による生殖補助医療に関する見解」

#### 1. 胚提供による生殖補助医療について

胚提供による生殖補助医療は認められない。本会会員は精子卵子両方の提供によって得られた胚はもちろんのこと、不妊治療の目的で得られた胚で当該夫婦が使用しない胚であっても、それを別の女性に移植したり、その移植に関与してはならない。また、これらの胚提供の斡旋を行ってはならない。

#### 2. 胚提供による生殖補助医療を認めない論拠

- 1) 生まれてくる子の福祉を最優先すべきである
- 2) 親子関係が不明確化する

## 胚提供による生殖補助医療に関する見解とこれに対する考え方

### 1) 生まれてくる子の福祉を最優先するべきである

#### [解説]

胚提供による生殖補助医療の結果生まれてくる子には、遺伝的父母と、分娩の母および社会的父という異なる二組の親がいることになる。兄弟姉妹についても理念的には二組存在することになる。精子・卵子ともに提供され体外受精させた胚を用いるとしたら、不妊治療で用いられなかった胚を用いる場合よりも、さらに問題は複雑になる。胚提供によって生まれた子は、発達過程においてアイデンティティーの確立に困難をきたすおそれがあり、さらに思春期またはそれ以降に子が直面するかも知れない課題（子の出生に関する秘密の存在による親子関係の稀薄性と子が体験し得る疎外感、出自を知ったときに子が抱く葛藤と社会的両親への不信感、出自を知るために子の生涯を通して続く探索行動の可能性）も解明されてはいない（参考文献 1, 2）。

また、胚提供によって生まれた子が、障害をもって生まれ、あるいは親に死別するなど予期せぬ事態に遭遇した場合、前者では社会的親に、後者では事情を知るその親族に、その子の養育の継続を期待することは難しくなる可能性があり、子は安定した養育環境を奪われる危険にさらされるかもしれない。生まれてくる子の福祉に関するこれら諸問題に対応する継続的カウンセリング制度などの社会的基盤がなお未整備である我が国の現状においては、子の福祉がともすれば軽視される恐れがあるといわざるを得ない。

### 2) 親子関係が不明確化する

#### [解説]

実親子関係は遺伝的なつながりがあるところに存在する。そのようなつながり（たとえ親の一方とだけだとしても）に、子に対する自然の情愛と撫育の基盤があると感じるのが一般的な捉え方であろう。我が国の民法 798 条においても、「未成年者を養子とするには、家庭裁判所の許可を得なければならない。但し、自己又は配偶者の直系卑属を養子とする場合は、この限りでない。」と規定されており、実親子関係における遺伝的つながりの重要性はこの法律からも窺い知ることができる。

胚提供における法的親子関係については誰が親であるのか（遺伝的親なのか、分娩の母とその夫なのか）が必ずしも自明ではない。親となる意思をもたない配偶子提供者を親とせず、その意思のある分娩した女性とその夫を親とするためには、以下の二つの根拠付けが想定される。

- ・「分娩者が母である」というルールに従って、分娩した女性を母とし、さらに AID の



場合の父の確定方法に則って施術に同意した夫を父とするという考え方である。この場合の父の確定方法は、実親子概念に対して変則を設けることになる。このような変則を父だけでなく、母とも遺伝的関係がない子の場合にまで及ぼすことは実親子概念の度を越えた拡大であり、容認することは難しい。

・「分娩者が母である」というルールによって母を確定したうえで、分娩した女性の「直系卑属」である子を夫が養子とするという考え方である。この場合は、社会的父母と、そのいずれとも遺伝的関係のない子との間に家庭裁判所の関与なしに親子関係を成立させることになる。これは現行の特別養子制度（民法 817 条の 2～11）との整合性からみて問題である。子と遺伝上の親およびその血族との親族関係を断絶して、胚の提供を受けた夫婦との間に法的親子関係が形成されるためには、特別養子制度に類似した制度（例えば家庭裁判所の審判を要するとする）を新設するなど、子の福祉に反する関係の成立を排除するための機構を設ける必要がある。また、受精後のどの時期をもってヒトとしての個体の始まり（生命の萌芽）とするかについては一概に決定することは極めて難しく、この点からも胚提供の場合には特別養子制度類似の制度を創設して対処するのか、公的第三者機関の関与を介在させるか等の検討が必要である。

ただし、いずれの考え方を立法化するとしても、親子概念に全く別の要素を取り込むことになり、1) に上述した子の福祉の見地から、胚提供による生殖補助医療を許容する意義を認めることは難しい。

---

#### 参考文献 1

A. J. Turner, A. Coyle.

What does it mean to be a donor offspring? The identity experiences of adults conceived by donor insemination and the implications for counselling and therapy. European Society of Human Reproduction and Embryology, Human Reproduction 2000 ; 15 : 2041-2051

#### 参考文献 2

A. McWhinnie.

Gamete donation and anonymity Should offspring from donated gametes continue to be denied knowledge of their origins and antecedents? European Society of Human Reproduction and Embryology, Human Reproduction 2001 ; 16 : 807-817

---

## 付帯事項

### 1) 本会倫理規範の自主的遵守の重要性

本会はこの胚提供による生殖補助医療が生まれてくる子とその家族のみならず社会全体にとって倫理的・法的な種々の問題を内包している点を会員各位が認識し、会員各位が高い倫理観を持ち、専門家職能集団としての本会倫理規範を遵守することを強く要望する。

### 2) 将来の検討課題

胚提供による生殖補助医療は認められない。平成 11 年に発表された『生殖補助医療技術についての意識調査』（厚生科学研究費特別研究 主任研究者 矢内原巧）によれば、不妊患者に対する「第三者からの受精卵の提供を利用するか否か」との質問に対して、84.1%が「配偶者が望んでも利用しない」と回答している。このことは不妊患者も「第三者からの胚提供」の利用には抵抗感を抱いていることを示している。

しかしながら、以下の二つの理由から提供胚をもって生殖補助医療を行うこともやむを得ないとの考え方もある。

- ・ 不妊治療に用いられなかった胚の提供による生殖補助医療は、卵の採取など提供する側に新たな身体的負担を課するものではない。そのため、胚を提供する夫婦と、これを用いて不妊治療を受ける夫婦の双方に対してそれぞれ十分な説明を行ったうえで、自由な意思による同意を得て行われるのであれば、医学的見地からはこれを認めないとする論拠に乏しい。

- ・ 卵子の提供が想定されにくい日本の現状に鑑みれば、卵子提供があれば妊娠できる夫婦に対しても、提供胚をもって生殖補助医療を行ってもよい。

これらの状況を考慮すると、将来において社会通念の変化により胚提供による生殖補助医療の是非を再検討しなければならない時期がくるかもしれない。ただし、その場合には、以下の二つの規制機関について検討がなされなければならない。

- (1) 医療としての実施を規制するための機関（登録または認可された医療機関内倫理委員会、公的第三者機関等）

- (2) 血縁的遺伝的親とのつながりを法的に断絶し、分娩の母とその夫を法的親とすることの是非を判定する機関（公的第三者機関、家庭裁判所等）

この際にも生まれてくる子の福祉が最優先されるべきであることから、上記の規制機関の整備の他、以下の条件が充足される必要がある。

- ・ 確実なインフォームドコンセントの確保
- ・ カウンセリングの充実
- ・ 無償原則の保障

- ・ 近親婚防止の保障
- ・ 子の出自を知る権利の範囲の確定とその保障

③ 胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解（日本産科婦人科学会）

**ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解**

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植（以下、本法と称する）は、体外受精・胚移植や顕微授精の一環として行われる医療行為である。その実施に際しては、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」を踏まえ、さらに以下の点に留意して行う。

2. この見解における凍結保存と移植の対象は、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」に基づいて行われた体外受精・胚移植または顕微授精等で得られた胚および卵子である。

3. 本法の実施にあたって ART 実施登録施設は、被実施者夫婦に、本法の内容、問題点、予想される成績、目的を達した後の残りの胚または卵子、および許容された保存期間を過ぎたものの取り扱い等について、事前に文書を用いて説明し、了解を得た上で同意を取得し、同意文書を保管する。

4. 凍結されている卵子はその卵子の由来する女性に、また凍結されている胚はそれを構成する両配偶子の由来する夫婦に帰属するものであり、その女性または夫婦は、当該 ART 実施登録施設に対し、凍結卵子または胚の保管を委託する。

5. 胚の凍結保存期間は、被実施者夫婦の婚姻の継続期間であってかつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年

齡を超えないものとする。凍結融解後の胚および卵子は、卵子採取を受けた女性に移植されるものであり、ART 実施登録施設は施術ごとに被実施者夫婦または女性の同意を取得し、同意文書を保管する。

6. 本法の実施にあたって ART 実施登録施設は、胚および卵子の保存やその識別が、安全かつ確実に行われるように十分な設備を整え、細心の注意を払わなければならない。

7. 本学会会員が本法を行うにあたっては、所定の書式に従って本学会に登録、報告しなければならない。

平成 22 年 4 月 22 日改定

④ 体外受精・胚移植に関する見解（日本産科婦人科学会）

(19MAY2006)

### 体外受精・胚移植に関する見解

体外受精・胚移植(以下,本法と称する)は,不妊の治療,およびその他の生殖医療の手段として行われる医療行為であり,その実施に際しては,わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し,本法の有効性と安全性を評価した上で,これを施行する。

1. 本法はこれ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの,および本法を施行することが,被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする。
2. 実施責任者は日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり,専門医取得後,不妊症診療に2年以上従事し,日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植の臨床実施に関する登録施設(注)において1年以上勤務,または1年以上研修を受けたものでなければならない。また,実施医師,実施協力者は,本法の技術に十分習熟したものとする。
3. 本法実施前に,被実施者に対して本法の内容,問題点,予想される成績について,事

前に文書を用いて説明し,了解を得た上で同意を取得し,同意文書を保管する.

4. 被実施者は婚姻しており,挙児を強く希望する夫婦で,心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態にあるものとする.

5. 受精卵は,生命倫理の基本にもとづき,慎重に取り扱う.

6. 本法の実施に際しては,遺伝子操作を行わない.

7. 本学会会員が本法を行うに当たっては,所定の書式に従って本学会に登録,報告しなければならない.

(注) 今回の改定以前からの登録施設に関しては,「体外受精・胚移植,および GIFT に関する登録施設」と読み替えるものとする.

# ガイドラインの骨子(案)

- 基本的な考え方
  - 乳癌の治療について
  - 生殖医療について
  - 乳癌患者の妊孕性支援における医療者の役割・責任
  - 治療選択の主体: 患者?
- 必要な体制
  - 施設内・施設間ネットワーク
  - (カウンセラー?)
- 本文形式  
(日本医療機能評価機構(Minds)の推奨形式)
  - Clinical Question  
⇒evidence  
⇒level of recommendation
  - 生殖専門医から乳腺専門医へのCQ
  - 乳腺治療医から生殖専門医へのCQ
- Controversy
  - 未確立の生殖医療技術
  - 生殖医療技術のQC/QA
  - 倫理的問題

CQの書き方:

〇〇に〇〇は有用か?

〇〇に〇〇は勧められるか?

Minds  
Medical Information Network Distribution Service

# 診療ガイドライン 作成の手引き 2007

監修 Minds 診療ガイドライン選定部会

編集 福井次矢 吉岡雅博 山口直人

医学書院

## 6. クリニカル・クエスチョンの作成

### 1) クリニカル・クエスチョンとはどのようなものか

医療者が臨床現場で直面する疑問をクリニカル・クエスチョン (clinical question) として提示し、これに対するエビデンス検索を行い、それらへの答えのかたちで推奨文を作成する。したがって、クリニカル・クエスチョンは、ガイドラインの内容を方向づけするものであり、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成の核をなすものである。

臨床現場の医療者に役立つガイドラインとするためには、重要な領域のクリニカル・クエスチョンを過不足なく、かつ適正に設定することが大切である。

### 2) クリニカル・クエスチョン作成法

クリニカル・クエスチョンの具体的な文章構成には、「どのような対象に、どのような治療を行ったら、治療を行わない場合に比べて、どれだけ結果が違うか」という下記の「PI(E)CO形式」を用いると作成しやすい。

P : patient, population, problem (どのような対象に)

I(E) : intervention, indicator, exposure (どのような治療を行ったら)

C : comparison, control (治療を行わない場合に比べて)

O : outcome (どれだけ結果が違うか)

作成されたクリニカル・クエスチョンは、その一覧を作成グループ全員で検討するとともに、可能であれば関係者 (臨床現場の医療者、各領域の専門家、患者など) による評価も参考にし、過不足のないものとし、かつ文章が適正で具体的な表現となるよう心がける。

### 3) クリニカル・クエスチョンとリサーチ・クエスチョンについて

リサーチ・クエスチョン (research question) は、クリニカル・クエスチョンのうち研究対象となるものをいう。つまり、多々あるクリニカル・クエスチョンのうち、倫理的、経済的、臨床的にさまざまな条件を満たしたもののみがリサーチ・クエスチョンとなり、研究が行われる。



## 7. 文献検索

評価の高い診療ガイドラインがすでに作成されている場合には、その診療ガイドラインを参考にするとともに、それ以降に報告された文献を検索することとしてもよい。

プライマリ・データベースである MEDLINE や EMBASE、医学中央雑誌だけでなく、The Cochrane Library などの二次的情報源も有用である。研究デザインに応じて、使い分けるのが望ましい。

この際、ガイドラインを使用する者や将来ガイドラインを改訂する者が検索を再現できるように、用いた検索式、検索対象フィールド、検索対象期間などをデータベースごとに明記する。出版バイアスが入るのを避けるため、可能な限り、出版されていない研究についても調査する。

文献検索にあたっては、専門家として医学図書館員に参加を求めることもできる。

### 具体的な文献検索方法

クリニカル・クエスチョン単位で検索する。検索式を用い、網羅的・系統的に検索する必要がある。この場合、疾患名を含めたさまざまなキーワードを用いて検索する方法が用いられる。

付録 1 (22 頁) に検索方法例を示した。

## 8. 文献選択—採用と不採用

得られた文献について、クリニカル・クエスチョンとの関連性を中心に一定の基準に則って、診療ガイドライン作成に採用するもの (included study) と採用しないもの (excluded study) とに分ける。

## 9. 文献の批判的吟味と アブストラクト・フォームの作成

文献の批判的吟味とは、個々の研究論文について、対象患者での結論がバイアスや偶然のために真実とは異なる可能性はないかどうかを判断するプロセスをいう。

批判的吟味は、採用した文献1つひとつについて、研究デザイン〔表3（付録2，24頁）〕を含むあらかじめ作成したチェック項目（付録3，26頁）に則って行う。

アブストラクト・フォーム（abstract form）は、ガイドライン作成者が個々の研究論文などの要約を書き出し、ガイドライン作成のために用いるものである。

① 書誌事項，② 構造化抄録（structured abstract），③ アブストラクターのコメントなどからなる。

表3 研究デザインの分類（「エビデンスのレベル分類」15頁参照）

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. データ統合型研究(メタアナリシス、決断分析など)</li><li>2. 実験研究<ol style="list-style-type: none"><li>1) ランダム化比較試験</li><li>2) 非ランダム化比較試験</li></ol></li><li>3. 観察研究<ol style="list-style-type: none"><li>1) 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究など)</li><li>2) 記述研究(症例報告やケース・シリーズなど)</li></ol></li></ol> |
|---|

※付録2（24頁）に、詳細な研究デザインの名称と分類を示した。

## アブストラクト・フォームの構成

## (1) 書誌事項

外国語論文についてはそのタイトルの日本語訳も記す。日本語論文について英文タイトルを示す必要はない。なお書誌は、下記「メモ」に示すいわゆるバンクーバースタイルに従って記す。

## メモ

## 引用文献の記載スタイル(いわゆるバンクーバースタイル)

国際的に標準化されている投稿の際の引用文献などの記述スタイル。採用する文献、採用しない文献すべてについて、いわゆるバンクーバースタイルに従って書誌情報〔著者名、タイトル、雑誌名、年月日；巻(号)：最初のページ—最後のページ。〕を記載する。

世界の各種雑誌の投稿規定は、以下の website、論文でみることができ、このなかにはいわゆるバンクーバースタイルも含まれる。

## ○各種雑誌の投稿規定

(1) <http://www.icmje.org/>

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated February 2006

(2) 中山健夫, 山崎茂明, 津谷喜一郎, 福井次矢, 稲葉一人, 野村秀樹, 他. 生物医学雑誌への統一投稿規程：生物医学研究論文の執筆と編集③ (2003年11月改訂版). 医学のあゆみ. 2004 ; 210(13) : 1055-1061.

※付録4 (30頁)に「文献リスト」の作成例を示した。

## (2) 構造化抄録

通常の一次研究は、①目的、②研究デザイン、③研究施設、④対象患者、⑤介入、⑥主要評価項目とそれに用いた統計学的手法、⑦結果、⑧結論の8項目からなる。またシステマティック・レビューないしメタアナリシスの論文は、①目的、②データソース、③研究の選択、④データ抽出と質の評価、⑤主な結果、⑥結論の6項目からなる。

## (3) アブストラクターのコメント

ガイドライン作成にあたっての研究論文の妥当性と質を評価して記す。末尾にアブストラクターの氏名を記す。

Mindsで使用しているフォームと比較して、よいと思われるフォームを採用する。

付録5-1, 2, 3 (32～38頁)に一次研究のアブストラクト・フォームと構造化抄録作成フォームの例を示した。

## 10. アブストラクト・テーブルの作成

採用する文献については、一定のフォーマットで一覧表〔アブストラクト・テーブル (abstract table)〕を作成する。アブストラクト・テーブルはガイドラインを利用する者が、そのもととなる研究について要約した情報を得るためのものである。研究デザインごとに分けて作成する。基本的に4項目からなる。

以下にRCT (randomized-controlled trial) の場合の例を示す。

- ① 論文コード：筆頭著者と発表年
- ② 患者情報 (patient)：疾患名，組み入れ基準，対象者数〔比較試験の場合には以下の③介入・曝露 (intervention/exposure) の項目に記すことも可〕，研究施設（3次病院，2次病院，1次病院，小病院，診療所，在宅など）
- ③ 介入・曝露 (intervention/exposure)：治療法，診断法，検査法など。
- ④ アウトカム (outcome)：観測された効果指標。統計量 ( $P$  値，信頼区間，NNT など)。

他の研究デザインにおいては，それに応じた項目名を用いる。

付録6（39頁）にアブストラクト・テーブルの作成例を示した。