

「若年性乳がんにおける化学療法・内分泌療法に伴う  
卵巣機能抑制に関する研究」

研究責任者  
国立がんセンター中央病院  
加藤友康

研究事務局  
乳腺・腫瘍内科  
清水千佳子 田村宣子

ver. 1.0 2009/11/24 作成  
ver. 1.1 2011/5/9 作成  
ver.1.2 201/12/20 作成

## 目次

0 .	概要
1 .	背景と意義
2 .	目的
3 .	方法
4 .	予定症例数
5 .	研究期間
6 .	患者の利益と危険
7 .	個人情報保護について
8 .	倫理的事項
9 .	結果の公表
10 .	研究資金
11 .	研究組織

## 0. 概要

検討 1) AMH のコントロール作成(後ろ向き研究)

検討 2) 化学療法施行予定の乳癌患者における AMH 変動の検討(前向き研究)

→ 年齢・月経の回復など臨床情報との関連を解析

## 1. 背景と意義

## 1) 研究の背景

近年、乳がんの早期発見、化学療法・内分泌療法の発展に伴い乳癌 survivor が増加しており、初期治療後の survivorship に関する問題への関心が高まっている。特に若年乳がん患者の survivorship においては、初期治療終了後の妊娠・出産という検討課題が挙げられる。

乳癌の薬物療法は卵巣機能の低下をもたらすことが知られている。化学療法は、卵胞の直接障害により卵巣予備能を低下させ、月経異常や早発閉経をもたらす。また、ホルモン療法 (tamoxifen) は、術後補助療法としての標準的な投与期間が 5 年もの長期にわたるが、tamoxifen 治療中は催奇形性のあるため避妊しなくてはならず、この間に卵巣予備能は失われる。

患者は癌の治療と同時に初期治療後の survivorship に関して、がんの予後や副作用の情報のもとに治療を決定することになる。しかし、実際、患者の卵巣予備能を評価する具体的指標がないため、治療後の妊娠出産の可能性を推察することは難しく、治療前や治療後における妊孕性を判断する具体的指標の開発は急務である。

## 2) Anti-Mullarian hormone による卵巣機能評価に関連する背景

卵巣機能評価において、従来 LH, FSH, E2 値を用いているが、これらの数値は月経周期や薬物療法の影響をうけるため、安定した卵巣機能の指標とは言えない。それに比して AMH(anti-mullarian hormone) は月経周期に影響されづらい指標として不妊治療領域で注目されている。AMH 値は前胞状卵胞数、不妊治療で回収された卵胞数、年齢、inhibin B、FSH と相関することが分かっている。AMH 低濃度は前胞状卵胞数の低下を意味し、閉経の5年前からすでに、低値ないし検出不可までになるため、閉経の予測や卵巣予備機能を評価する上で有用と考えられる。化学療法・タモキシフェンの内服により AMH が著明に低下するといった報告はあるが、薬物療法による AMH 濃度の変動、化学療法後の月経再開との相関など、未だ不明な点が多い。

### 3) 本研究の意義

本研究では治療前・治療中・治療後の乳癌患者の血清を用いて AMH を測定し治療に伴う抑制の程度を年齢別に評価検討する。本研究は、治療に伴う卵巣機能抑制を予測し、治療後の妊娠出産の可能性を治療前に推察する上で重要な布石となると考える。また更年期女性における卵巣予備能を正しく予測することができれば、術後ホルモン療法選択に応用できる可能性がある。

## 2.目的

今回の研究目的は、乳がん患者の治療に伴う AMH の変動を検討しコントロールを作成し治療に伴う卵巣機能の低下の検討を行うこと、また治療終了後の卵巣機能回復・月経再開を評価検討し、妊孕性回復を評価することである。

## 3.方法

### 検討 1) コントロール作成(横断的、後ろ向き検討)

- ① 対象: 包括同意得られている 20-40 歳代の乳癌患者で、下記の条件いずれかを満たす。
  - 薬物療法未施行
  - 化学療法後
  - 内分泌療法中
  - 化学療法後-内分泌療法中
 上記各条件につき当院初回治療の乳癌患者で包括同意を得られている患者から 30 歳以下, 31-35 歳, 36-40 歳, 40-45 歳の患者を各 20 名/計 80 名を抽出する。
- ② 検体: 上記患者の余剰凍結保存血清より、治療開始前・治療終了後・治療終了後 2 年の計 240 検体を用いる。
- ③ 測定: EIA 法を用いて測定する(患者のカルテ番号と氏名は匿名化して測定業者である(株)BML,(株)医学生物研究所に依頼、測定値が報告される)

- ④ 解析:③で得られた数値と①の患者条件との関連について統計的解析を行う。解析は国立がん研究センター中央病院にて行う。

#### 検討 2) 薬物療法による AMH 抑制の評価(縦断的、前向き検討)

- ① 対象:当院で化学療法施行予定の 20-40 歳代の乳癌患者で、本研究へ参加の同意が得られた患者。30 歳以下, 31-35 歳, 36-40 歳, 40-45 歳の患者を 10 名ずつ(内分泌療法あり 5 名、なし 5 名)登録。
- ② 検体:通常の治療に伴う採血の中で、化学療法前、化学療法後、化学療法終了直後、6 か月後、12 か月後、24 か月後 の残余血清もしくは凍結血清を用いる。
- ③ 測定項目
- a.ホルモン値: AMH,LH,FSH,E2
- b.臨床情報:年齢、月経状況(化学療法前、化学療法後、化学療法終了直後、6 か月後、12 か月後、24 か月後)、TNM、治療内容(薬剤、dose、治療開始日)
- ④ 測定:③-a: EIA 法を用いて測定する(SRL にて測定。患者のカルテ番号と氏名は匿名化して検体提出)。
- ⑤ 解析:④の測定結果について、③-b により得られた患者背景との関連について統計的解析を行う。解析は国立がんセンター中央病院にて行う。

#### 4. 予定症例数

検討 1) 80 例      検討 2) 40 例

#### 5. 予定研究期間

症例集積・測定期間;      2010.4.8—2013.12.31  
 解析期間;                      2012.7.1—2014.6.30.

#### 6. 患者の利益と危険

本研究と対象となる患者において AMH の臨床的意義は確立していないため、原則として AMH 測定結果は開示しないが、不妊治療専門家により開示を求められた場合には可能であるが、検討であるためいかなる利益もない。本研究は、臨床診療において採取される血清より測定可能であることから、患者・家族が身体・精神・社会的不利益を蒙る可能性は極めて低い。

#### 7. 個人情報保護について

検体の送付にあたり、患者名や病院 ID など個人を得的できる情報は、研究事務局が本研究に特化した個人識別番号を割り振ることにより匿名化する。測定・解析は個人識別番号を用いて行うため、被験者が特定されることはない。また本研究結果は研究目的のみに利用され、診

療や治療方針の決定に用いられることはない。

## 8.倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日改正版 文部科学省・厚生労働省)を遵守して行う。原則として本研究についての本人からの同意は必須ではないと考え、研究の実施についての情報を公開し、患者の求めがあれば添付の説明・同意文書を用いて研究参加への再同意を得ることとする。包括同意書にて検体の提供を拒否している患者については、添付の説明・同意文書を用いて個別に説明し、同意が得られた場合にのみ本研究に登録する。準備後に患者より非同意の意思を確認した場合は、検体および臨床情報を適切に破棄し、解析対象より除く。

## 9.結果の公表

研究結果はしかるべき英語論文発表および学会発表の形で発表する。共著者は投稿前に論文内容をレビューの上発表内容に合意したものに限り。

## 10.研究資金

本研究にかかる費用は、平成21年度がん臨床研究事業「がん患者及びその家族や遺族の抱える精神心理的負担によるQOLへの影響をふまえた精神心理的ケアに関する研究」(主任研究者:清水千佳子)および平成24年度厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発(H24-3次がん-一般-010)」の研究費によって賄われる。

## 11.研究組織

研究代表者	国立がんセンター中央病院 婦人科	加藤 友康
共同研究者	国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科	清水千佳子
	国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科	田村 宜子
研究協力者	国立がんセンター中央病院 臨床試験治療開発部	藤原 康弘
	国立がんセンター中央病院 通院治療センター	田村 研治
検体測定業者	株式会社BML	臨床検査営業部 石平 和也
	株式会社医学生物研究所	情報科学事業部 小林 民雄

## 資料 2

若年乳がん患者の妊娠出産に関する  
ガイドライン・CQリスト

【タイトル】

若年乳がん患者の妊娠出産に関するガイドライン

【作成主体】

平成 24-25 年度 厚生労働科学研究費補助金（第 3 次対がん総合戦略研究事業）

「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」

研究代表者 清水千佳子

研究分担者 大野真司、田村宣子、津川浩一郎、坂東裕子、渡辺知恵  
浅田義正、加藤友康、鈴木直

【ガイドライン作成協力者】（50 音順）

乳腺

池田雅彦、石飛真人、片岡明美、柄川千代美、北野敦子、枝園忠彦、高野利実、千島隆司、徳永えり子、新倉直樹、原文堅、前島愛子、向原徹、山口美樹、山本春風

生殖

大須賀穰、岡本純英、小田原靖、河村和弘、北島道夫、久慈直昭、蔵本武志、高井泰、林伸旨、原鐵晃、古井辰郎、見尾保幸

放射線

師田まどか

法と倫理

有賀智之、己斐秀樹、水沼直樹

【ガイドライン評価委員会】

池田正、吉村泰典、奥田純一郎、伊藤真理

## 【序文】

### 1. ガイドライン作成の経緯

日本人女性の乳癌罹患数は年間約 60,000 人と推定され、うち 40 歳未満の若年女性は約 4,000 人に及ぶ（がん情報サービス、2008）。一方、第 1 子出生時の母の平均年齢は上昇傾向にあり、平成 23 年の統計では 30.1 歳である（平成 23 年人口動態統計）。若年女性が乳癌を発症すると、化学療法による卵巣機能障害や長期内分泌療法は妊孕性の保持を困難にし、挙児希望のある患者はライフプランの変更が余議なくされることも考えられる。

国内では、患者向けガイドライン（日本乳癌学会 2006, 2009, 2012）によって、乳癌治療後の妊娠・出産の可能性についての一定の情報提供が行われている。しかし、平成 21-23 年度 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「がん患者及びその家族や遺族が抱える精神心理的負担による QOL への影響を踏まえた精神心理的ケアに関する研究」班が行った日本乳癌学会乳腺専門医に対する意識調査（2010 年 有効回答数 434（52%））では、若年患者が診察室において自発的に妊孕性に関する話題を持ち出すと回答した乳腺専門医は 21%、妊孕性に関する問題が生じた場合に生殖医療医にコンサルテーションを行うと回答した乳腺専門医は 24%にとどまった（Shimizu et al. *Breast Cancer* 2013）。乳腺専門医の、患者への妊孕性に関する情報提供への障害として、乳癌の再発リスク、紹介・相談できる生殖医療医の不在、診療時間の制約が上位に挙げられた。一方、同研究班が行った日本生殖医学会生殖専門医に対する意識調査（2011）では、乳癌の再発リスクが高いもしくは不明なこと、乳癌の知識不足、パートナー不在が、乳癌患者に対する生殖医療の推進のうえでの障害の上位に挙げられた（Shimizu, *Int J Clin Oncol*, 2014 e-pub ahead of print）。

こうした現状から、患者への情報提供の質の向上と、癌治療医と生殖医療医との連携の推進は急務であると考え、平成 24-25 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班（以下、当研究班）では、挙児希望を有する乳癌患者への情報提供、意思決定支援、乳癌治療医と生殖医療医の円滑な協働の支援を目指して、本ガイドラインを作成することとした。

### 2. 本ガイドラインの特徴

本ガイドラインの第一の特徴は、癌治療医と生殖医療医という全く異なる専門領域の専門家が協働して作成したという点であり、単一癌腫を対象としたガイドラインとしては画期的な試みといえる。乳癌治療と生殖医療の双方の領域の専門家が、互いの疾患や治療についての共通の理解を得ることを目的とした。

第二の特徴として、乳癌患者の生殖医療に関する生命倫理的な考察に紙面を割いたことが挙げられる。治療成績に関して、乳癌治療においてはランダム化比較試験によって



検証されたエビデンスが圧倒的に多い一方、生殖医療は年齢などの生物学的な因子が絡むと同時に、未確立の技術も多く、乳癌に対する安全性に関するエビデンスは決定的に不足している。したがって実地臨床においては、妊孕性の温存が乳がんの治癒率を下げる事が懸念されるようなケース面での利害が衝突するケースが少なくないと予想される。研究班では、多職種での議論を通じ、がん医療の医学的適応と生殖医療の両立が困難な場合、がん医療と生殖医療が倫理面での利害が衝突する際、医学的情報のみで「正解」を求めることは困難であるという結論に達した。したがって、本ガイドラインでは医療者の責任は医学的アセスメントと十分な情報提供、医学的助言、意思決定の支援にあり、最終的な方針の決定は、患者の自己決定権(autonomy)を最も尊重する立場をとることとし、利用者にはガイドラインを患者との対話に役立てていただきたいと考えている。

### 3. 想定するガイドライン利用者

本ガイドラインは、若年乳癌患者の診療に関わる乳癌治療医、生殖医療医およびメディカルスタッフを対象とする。

### 4. ガイドライン作成の手順

本ガイドラインは、平成24-25年度厚生労働科学研究費補助金—第3次対がん総合戦略研究事業「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班当研究班が計画し、特定費営利活動法人日本がん・生殖医療研究会（設立代表者 鈴木直）の協力のもとに作成をすすめた。作成手順は、Minds 診療ガイドライン選定部会監修「診療ガイドライン作成の手引き 2007」の示す手順に従って実施することとした。

#### ① 当該テーマの現状の把握とクリニカルクエスチョンの作成

2012年10月31日、厚生労働科学研究費補助金—第3次対がん総合戦略研究事業「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班当研究班の班会議において、ガイドライン作成に関する作業方針を確認した。研究班により以下の5領域（計31項目）のクリニカルクエスチョン(Clinical Question, 以下CQ)を決定した：①患者への情報提供、医療者のコミュニケーションについて、②乳癌と診断された患者の将来の妊娠について、③挙児希望を有する乳癌患者のがん治療について、④挙児希望を有する乳癌患者の生殖医療について、⑤妊娠前のスクリーニング、妊娠中・出産後の管理について。

CQは、乳癌治療に関するCQ（生殖医療医の臨床的疑問）、生殖医療に関するCQ（乳癌治療医の臨床的疑問）に分類し、それぞれ乳癌治療医と生殖医療医が執

筆を担当することとした。執筆担当者は、研究班により指名をうけた当該領域について精通する乳腺外科医、腫瘍内科医、放射線治療医、生殖医療医、計 31 名。

CQ 以外に、「乳がん患者の生殖医療における倫理的問題」という項目を設定し、がん医療、生殖医療の立場から、各 1 名が法律専門家の助言を得ながら執筆を担当することとした。

## ② 文献検索・文献の批判的吟味と本文の作成

執筆担当者は CQ についての文献検索を行い、その批判的吟味にもとづき解説文原案を作成した。CQ 本文は、①CQ、②推奨文+推奨グレード、③背景・目的、④解説、⑤検索式・参考にした二次資料、⑥参考文献の順に記載することとした。

## ③ ピアレビュー

作成された原案は、3-4 名の執筆者チーム（乳腺 5 チーム、生殖 4 チーム）で、チーム内レビューを行い、さらに乳腺チーム・生殖チーム内でのチーム間レビューを 2 回実施した。

## ④ コンセンサス会議

2013 年 7 月 30 日に生殖側執筆担当者によるコンセンサス会議を、同年 8 月 3 日に乳腺側執筆担当者によるコンセンサス会議を実施し、各 CQ の推奨文・推奨グレードについてのコンセンサスを形成し、必要に応じて本文の推敲を行った。用語集の作成と、最終的な用語のチェック、全体の一貫性のチェックは研究班により行った。

「乳がん患者の生殖医療における倫理的問題」に関しては、執筆者、法律専門家および本研究班研究代表者・分担者の参加による会議を 2 回開催し、がん生殖医療におけるがん治療医と生殖医療医の役割とその責任の範囲、患者への情報提供と治療決定の主体、卵子保存・受精卵保存における国内外の倫理規範、乳がん患者の生殖医療において起こり得る具体的倫理的問題、法廷における指針の位置づけなどにつき議論を行った。

## 5. エビデンスレベル

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence に基づいて分類した。

## 6. 推奨グレード

各 CQ の推奨グレードは、原則として Minds 推奨グレード（表）を用いた。CQ の内容として臨床研究や疫学研究による裏づけをえることが不可能であるが、

実地臨床において行うように強くすすめられることのコンセンサスが得られた場合には、「推奨グレード A (Committee Consensus)」と表記することとした。

(表) Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

## 7. 評価

2014年4月、外部委員によって構成されるガイドライン評価委員により評価を受ける予定である。

## 8. 利益相反

本ガイドラインの作成は、平成24—25年度厚生労働科学研究費補助金—第3次対がん総合戦略研究事業「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」班当研究班の研究資金を利用して行った。

本ガイドラインの作成にあたり、利益相反はない。

## 9. 改訂

特定費営利活動法人日本がん・生殖医療研究会では3年後に本ガイドラインの改訂を予定している。

## 10. おわりに

本ガイドラインは医療現場での質の高く、円滑なコミュニケーションを推進する目的で作成したものであり、医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは意図していない。

また、本ガイドラインは「乳癌診療ガイドライン」や日本産婦人科学会の倫理指針など関連する国内のガイドラインとの内容に齟齬がないよう、十分に配慮したつもりであるが、メンバー、方法、時期などの相違もあり、必ずしも記載は完全に一致しないことをご了承いただきたい。今後、本ガイドラインを起点として、利用者の皆様に様々にご批評いただき、今後より内容充実させていきたいと考えている。

最後に、非常にタイトなスケジュールの中、ガイドライン執筆や会議出席に快く応じ

てくださった作成協力者の先生方、本ガイドライン作成の意義に共感していただき、評価委員としてのご参画にご快諾いただいた池田正教授、吉村泰典教授、奥田純一郎教授には心より感謝を申し上げたい。

# 『乳癌患者の生殖医療における倫理的考察』

## はじめに

日本人女性における悪性腫瘍において罹患率が最も高い乳癌は30代よりその罹患率が上昇し始め40代後半から60代にかけてそのピークを迎える。40代前半女性における悪性腫瘍においてはその40%以上を乳癌が占めており、近年の晩婚化、晩産化と相まって乳癌に対する治療時期が生殖希望時期に重なることが問題となってきた(1)。

また、近年における乳癌治療の進歩は乳癌患者の予後を改善することに大きく貢献しているが、そこで頻繁に用いられる化学療法剤はしばしば卵巣機能を減退させ不妊の原因となる他、ホルモン療法剤の内服期間が5年～10年と長期に及ぶことは適切な妊孕期間の逸失につながることもまれではない。さらに、最新の医療技術をもってしても転移性乳癌を根治することは困難とされており、転移性乳癌患者や転移の危険が高い患者の生殖希望に関しては本人の希望のみではなく家族の意向、周囲の社会環境などを含めて検討する必要がある。

子どもをもうけ、家族を形成する権利は「リプロダクティブ・ライツ (生殖の権利)」、「生殖の自由・権利」、「家族を形成する権利」などとも称され、これら『性と生殖に関する権利』は基本的人権として最も尊重されるべき権利と考えられる。また癌治療を含めた医療は患者側に『いかなる外部干渉も受けずに自由に臨床上および倫理上の判断を行うことを認識している医師から治療を受ける権利』があるのであり治療を受ける義務を患者自身が負っているわけではない。医師は医療の質の擁護者たる責任を担い、患者の自己決定がもたらす結果を知らせる役割を果たす義務がある(2)。

子どもを産み家族を形成する権利には時に不妊に対する治療を受ける権利も含まれるがこれら生殖に関する権利と乳癌治療を受ける権利は時として両立が困難であり、優先順位を決して取捨選択に臨まなければならないことがある。この優先順位は患者、パートナー及び家族の意向、生まれてくる児の将来、これらを取り巻く社会環境など多種多様な因子を鑑み患者自身で自律的に決定されるべきあり、その決定に対しては最大限の尊重が必要とされる点については論を待たない。

医師は患者がそのような決定を行う際に生命医学倫理的に妥当な判断となりうるよう適切な提案、助言を行う必要がある。生命医学倫理に基づいた判断においては Tom Beauchamp,

James Childress が記すように、道徳的人格のもと、Autonomy、Non-maleficence、Beneficence、Justice の4原則に従って考察されることが多いが(3)※注1)、乳癌治療、生殖医療が選択、実施される臨床現場においては、広範な医学的事実と個々に異なる身体的、社会的状況、多くの価値観が関わるため、複雑な倫理判断が求められる。

※注1) 生命倫理学 第5版によると、Autonomy (自律性の尊重)、Non-maleficence (無危害)、Beneficence (仁恵)、Justice (正義) との和訳が充てられている。

## 乳癌治療と生殖に関する倫理的分析方法

複雑な臨床現場で倫理的判断を行う手法の一つとして Albert Jonsen, Mark Siegler, William Winslade らは①Medical Indication (医学的適応)、②Patient Preference (患者の意向)、③QOL(Quality of Life)、④Contextual Features (社会、経済、法律、行政など患者をめぐる周囲の状況) の4つの項目によって分析する方法を提案している(4)。この4項目に沿って各症例に関する様々な事実を整理し適切な倫理原則へと関心を向けることは、倫理的問題を明確にすることに役立つ。

乳癌患者が化学療法、ホルモン療法などの妊孕性に影響を与える治療を必要とする際には、倫理的分析のために各症例における評価点、問題点を以下の4点に大別して抽出した。なお、本ガイドラインにおいてCQとして取り上げられている項目は、( ) 内にCQ番号を付した。

### ① Medical Indication (医学的適応)

1. 乳癌治療の目標は？
2. 患者の年齢、全身状態、合併疾患などから治療、妊娠、出産に制限を与える因子はあるか？  
(CQ4, 5, 6, 11, 14, 16, 18)
3. 治療目標が『根治』である場合、再発の確率はどの程度か？
4. 治療目標が『根治』である場合、再発率を低減させるためにどのような治療が選択可能か？  
またそれぞれの治療の再発率低減効果はどの程度か？(CQ7, 8, 9, 12, 13, 15, 30)
5. 転移性乳癌患者の場合転移の状況、期待予後はどの程度か？(CQ27, 29)
6. 転移性乳癌患者の場合、生命予後を延長するためにどのような治療が選択可能か？  
またそれぞれの治療の生命予後延長効果はどの程度か？
7. それぞれの乳癌治療が介入した際の妊孕性の低下はどの程度か？(CQ8)
8. 低下した妊孕性の回復の見込みはどの程度か？(CQ31)
9. 妊孕性温存のために受けることができる医療技術があるか？あるとすればその成績はどの程度か？(CQ10, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26)

## ②Patient Preference (患者の意向)

1. 患者がどのような乳癌治療を選択したいと考えているか？ (CQ1)
2. 患者は乳癌治療による妊孕性の低下に関してどの程度許容できるか？ (CQ1)
3. 患者は乳癌治療による利益とそれに伴う妊孕性低下のリスクについて情報を与えられ、理解し、同意したか？ (CQ1)
4. 患者の精神的対応能力、法的判断能力は十分であったか？
5. 患者は十分に自己決定ができる状況であったか？
6. 総じて、倫理的法的に許される限り患者の選ぶ権利が尊重されているか？

## ③QOL (Quality of Life)

1. 乳癌治療を行った場合と行わなかった場合の妊娠出産の可能性は？ (CQ31)
2. 乳癌治療を行った場合と行わなかった場合の QOL の見通しは？
3. 妊娠、出産、育児を行っていくうえでの患者の QOL は許容の範囲か？
4. 乳癌治療による妊孕性の低下がどの程度の精神的ストレスになるか？
5. 医師の評価が患者の QOL にバイアスをかけてみていないか？
6. 選択された乳癌治療により、患者がどのような身体的、精神的、社会的不利益を被るか？

## ④Contextual Features (社会、経済、法律、行政など患者をめぐる周囲の状況)

1. 治療の決定に影響を与える家族の問題があるか？
2. 治療の決定に影響を与える医療提供者側の問題があるか？ (CQ2, 3)
3. 財政的、経済的な問題があるか？
4. 宗教的、文化的な問題があるか？
5. 治療決定の法的な意味あいとは？
6. 医療提供者や施設間の利益上の葛藤があるか？ (CQ3)

### 患者の自律的決定支援

倫理的分析を上述の評価点、問題点から行い、その分析情報を患者と共有したうえでいづれの点を優先するべきか、何が最も適切かについて協議する。その際、現在までに蓄積された医学的データやそれらから得られる臨床上的推論のもと、不確実さを可及的に減じたうえで倫理的になされる臨床判断は医師が患者にできる最良の努力と考えられる。しかしながら、生命現象における不確実性を完全に排除することはできず、更には十分な医学的データの無い問題点も多い現状からは如何に思慮された臨床判断といえども普遍的な絶対的判断とはなりえない。

患者の自律的決定を支援するという基本に立ち返れば医療者は思いやり、識別力、信頼、正直さ、良心的なことといった道徳的人格のもと最善の選択を患者ができるよう提案、助言を行っていく必要があると考えられる。また、現場での倫理判断が困難な状況において

は、可能な限り、医の倫理委員会など第三者専門家組織による支援を仰ぐことが望ましいと考えられる。



## がん・生殖医療における医療者の役割

### —癌治療の立場から—

#### 適切な情報提供

適切な『がん・生殖医療』を行っていくうえで重要な点は、治療戦略が決定される過程において、生殖医療に関する情報、特に妊孕性温存に関する情報が提供されることである。一般の生殖医療と異なり『がん・生殖医療』においては現病の治療も同時に行っていく必要があることから生殖医療に関する説明と理解を短期間のうちに迅速かつ正確に行う必要があり、生殖医療を行う場合にも限られた時間の中でできるだけ現病に影響を与えない方法で行うなどの制約をうける。

乳がん治療の専門医が必ずしも生殖医療の知識に長じているわけではないので、妊娠可能性の評価や生殖補助技術についての具体的、専門的判断は生殖医療を担当する医師に委ねることになるが少なくとも以下の点は治療決定前に、乳がん治療医より情報提供されるべきであると考えられる。

- 乳がん診断時の一般的な妊孕性評価（年齢、不妊治療歴など）
- 化学療法による妊孕性の低下、恒久的な妊孕性の喪失の可能性
- 至適治療期間後における妊孕性の低下、喪失の可能性
- 妊孕性温存方法の概要と現病治療に与える影響
- 妊孕性温存の時間的許容度
- がん・生殖医療専門医へのアクセス方法

#### 他職種との連携

乳がんの治療と並行して妊孕性温存施行の是非を図り、実際に行っていく際には乳がん治療専門医、生殖医療専門医との連携の他に、癌治療・生殖医療に関わる多職種とも緊密かつ円滑な連携をとる必要がある。乳がん治療、生殖医療に造詣の深い看護師を始め、生殖医療に特化した心理カウンセラー、エンブリオロジスト、薬剤師、ソーシャルワーカー、コーディネーター、アドバイザーなど妊孕性温存から乳がん治療、その後の妊娠、出産までサポートを行う多職種による支援チームの存在が何よりも不可欠となる。

国内では2012年11月にNPO 法人 日本がん・生殖医療研究会が発足し、がん治療医と生殖専門医の連携を推進している。<http://www.j-sfp.org/>

## がん・生殖医療における医療者の役割

## —生殖医療の治療の立場から—

がん・生殖医療は、生命予後だけでなく、治癒後の生活の質（QOL; quality of life）を考え、がん治療が与える将来の妊娠の可能性（妊孕性）に配慮して将来の妊娠の可能性を守ることを目的とする。がん医療専門医および生殖補助医療に携わる医療スタッフが共同してその任を負い、その実践にあたっては倫理的配慮が必要である。

救命が目的である一般の治療医学では、患者に治療を行う場合の医学的適応と倫理的妥当性は矛盾なく両立すると考えられる<sup>i</sup>。これまでもがん医療に携わる専門医の努力により妊孕性の低下・喪失に対する配慮は行われて来た<sup>ii</sup>。乳がんにおいても、インフォームドチョイスに従って、生殖腺への毒性の少ない抗がん剤の選択、後治療の必要としない術式の選択、後治療期間の短縮など生殖医療を必要としない方法により妊孕性温存への配慮が可能である。この場合、温存された生殖器・生殖細胞はがん患者の体内にあり、温存された機能は患者の生殖年齢ないし生命の寿命とともに終了する。生殖補助医療が介入しなければ自己完結型であり、妊孕性の温存は現疾患の治癒に影響を与えない限り倫理的な問題はない。

一方、通常の生殖医学では人命の発生を目的とし、その結果生まれてくる子およびその子が所属する家族・共同体・社会の将来のあり方に影響を与える。従って、日本において生殖細胞の取り扱い場合には、日本の倫理規範を遵守することが望まれる。また、生殖補助医療が介入する妊孕性温存では、生殖細胞・組織をがん患者の体外に取り出し、凍結保存し、がんの治癒後に本人の生殖に利用することとなる。現疾患のがんが治癒しなければ、温存した生殖細胞は利用されず死後に残ることからより慎重な倫理的配慮が必要である。乳がん患者のがん・生殖医療を実践するにあたって遵守すべき倫理、直面する倫理的問題点を生殖医療専門医の立場から考察する。

### 1) 生殖医療で遵守すべき倫理原則

西洋医学での医の倫理に対する考えかたは、米国生命倫理学とヨーロッパ型生命倫理学の2つに大別される。米国生命倫理学では、人間として存在することだけでなくどのように存在するかという生命の質に倫理的価値を求め、自由主義の原則に基づき自己決定権を尊重する。その場合インフォームドコンセントが重要となるが、妊孕性への配慮が現疾患の治癒率を下げる可能性がある場合にも、適切なインフォームドコンセントが得られれば倫理的に問題ないと言える。現在の臨床の場面では、がん治療に従事する乳がん専門医の多くはこの倫理規範に従っていると思われる。

一方、人間であることに絶対的価値を置くカソリック生命倫理学に基づき人間の尊厳を重視するヨーロッパ型生命倫理学では、社会的コンセンサスも尊重し、実用的なガイドライン、ルールを作成して人間の行為を規制する。日本でも生殖の領域ではこのヨーロッパ型

生命倫理学を志向していると思われる<sup>iii</sup>。この考えに従う生殖医療専門医は、妊孕性の温存が現疾患の治癒率に影響を与える可能性を考慮して、一定のガイドラインに従って治療の妥当性を判断しようとすると思われる。

生殖医療が介入するがん・生殖医療では、一般の治療医学で求められる医療倫理に加え、生殖医療に関する倫理の遵守が求められる。日本では現在、国が定める生殖に関する法令に基づく規制はクローン規制法以外存在せず、一方日本産科婦人科学会と日本生殖医学会などの生殖に関連する学会が自主規制の見解を出しており、しかしながらそれらは罰則規定を有していない<sup>iv</sup>。日本において乳がん患者のがん・生殖医療を実践するにあたっては、生殖医療に携わってきたこれまでの産婦人科医と同様に自主規制を遵守することが専門的・道徳から望まれる。

## 2) 生殖の特徴と日本の生殖補助医療の特殊性

乳がん患者の妊孕性温存に携わる場合には、生殖や日本における生殖医療についての基本的な知識を持つ必要がある。男女の生殖の機能には大きな差があること（表1）、生殖には男女の配偶子が必要であること、温存には生殖補助医療の介入が必要なこと、日本の生殖補助医療は生殖年齢の夫婦（事実婚を含む）を対象にしていること、日本では生まれてくる子の福祉も考慮していることを忘れてはならない。その実施にあたって日本産科婦人科学会の見解（表2）等の自主規制を遵守することが求められる。一方、配偶子および胚の提供による生殖補助医療、凍結保存された配偶子・胚を死後に生殖補助医療技術により利用する死後生殖、また胚を第3者の子宮に移植する代理懐妊は、親子関係の問題、生まれくる子どもの権利、代理懐妊する女性への倫理的配慮が必要であり現時点で日本では認められていない。従って、乳がん患者の妊孕性温存では、凍結された胚・卵および卵巣組織が1) 原則として治癒が見込まれ、2) 生存中に、3) 生殖年齢の間に、4) 夫婦間で利用される必要があり、その条件を守れば妊孕性温存が乳がん治療の予後に影響を与えない限り倫理的問題点は起きないと思われる。

## 3) 女性乳がん患者の妊孕性温存

臨床的に現在利用可能な生殖補助医療が介入する女性乳がん患者の妊孕性温存法は、卵凍結、胚凍結と卵巣組織の凍結である。胚凍結と融解胚移植は一般の不妊治療でも標準的な技術であり、胚凍結を用いた妊孕性の温存は確立した方法と言える。卵凍結もガラス化法による凍結技術の改善と融解後の顕微授精により研究段階から広く臨床応用される技術となっている。卵巣組織の凍結はまだ研究段階の技術である。現時点では、卵子凍結と卵巣組織の凍結は倫理委員会の審議が必要な臨床研究として実施されることが求められている。

がん治療により卵巣の機能が低下する場合の医学的対応に関しての学会の見解、ガイドラインは日本においてこれまで存在しなかったが、現在「医学的適応による未受精卵子お

よび卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」(案)が作成され検討中である。男性に関しては、平成15年に日本生殖医学会の前身である日本不妊学会が「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」に関する見解として(表3)、インフォームドコンセント(IC)の詳細を示している。成人では本人の同意に基づいて、未成年者の場合は本人および親権者の同意を得て実施し、本人が死亡した場合には直ちに廃棄することが求められる。ICでは、①罹患疾患の治療と造精機能の低下との関連、②罹患疾患の治療率、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医療に関して予想される成績と副作用、⑥費用、その他を説明することとなる。用手法による採取が可能な「男性の精子の凍結保存」に必要なICを、採卵による卵子の採取と受精による胚の産生・凍結あるいは外科的な卵巣組織の採取が必要な女性乳がん患者のICに単純に置き換えることは出来ないが、ICの詳細は参考にすべきであろう。

ICにあたっては、未婚者ではご本人が主体となるが、既婚者ではパートナーにも説明することが必要になる。妊孕性温存の説明は将来の妊孕性が残る希望を与える一方で、死後廃棄されることを説明することも必要であり、ご本人だけでなくパートナーないし家族に大きな悲しみをもたらす。また、臨床の場面では予後不良症例も紹介されるが、予後不良を理由に妊孕性温存を断ることは医療者として困難なことが多い。従って、凍結された胚・卵及び卵巣組織の利用と廃棄に関するICには十分な配慮が必要である。死とも向き合うがん・生殖医療では、精神的サポートを専門とするスタッフ(臨床心理士、看護師など)とともにICを行うことが望まれる。

既婚者であれば、確立している技術であり、妊娠の効率が高いことから胚凍結が現時点では推奨さえる。胚凍結に至る、卵巣刺激、採卵、体外受精・顕微授精、胚培養・胚凍結に関わる技術は通常の不妊治療で臨床応用されていることから、現疾患の治療計画および治療に影響を与えない限り乳がん患者への実施を妨げる倫理的制約はないと考える。しかし、一般的には乳がんはエストロゲン感受性の腫瘍に分類されることから、卵巣刺激の安全性に関してはエビデンスに基づく評価が必要とされるが結論は出ていない。

胚の産生には、患者本人だけでなく配偶者の同意も必要であり、廃棄にあつては患者本人からの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だけでなく、配偶者からの廃棄の意志が表明されるか、あるいは配偶者が死亡した場合、婚姻関係が解消した場合に直ちに廃棄することとなる。第三者を介する体外受精と死後生殖が認められていない現況では、移植前に夫の生存と婚姻関係の継続を確認する必要があるが、確認に際してはプライバシーへ配慮しなくてはならない。また、乳がん患者の場合には、女性の象徴的外生殖器の喪失に対する心理的負担も大きく、その後の婚姻関係の維持に不安定要素がある(ことから、)。卵(未受精卵)より胚の方がその後の妊娠予後は高いが、不測の婚姻関係の破綻に配慮して既婚者であっても卵の凍結も考慮する必要があるかもしれない。

未婚者の場合は、成人では本人の同意に基づいて通常卵凍結が選択される。凍結した卵