

としての義務が生じるわけではないことなどが、広く知られたはずです。もちろん18歳になって戸口の前に子供が立っている可能性はありますが。政府にとって、匿名性廃止についての直接の動機(prompted motivation)は、出自を知ることが求める訴訟だったわけですが、心理学者やDIにより生まれた当事者からの強い要請(powerful voice)のあったことも事実です。

配偶子提供者の匿名制が失われて約10ヶ月が経過した2006.1末に、公的病院であるHammersmith病院のARTクリニックを運営する医師であるDr Trewは、提供配偶子を用いる治療の現況を以下のように述べた。

2005年4月前後で状況は大きく変わっています。たとえば精子提供を必要とするカップルは、以前は1週間以内に精子を手に入れることができました、現在では3-4週かかり、さらにマッチングで妥協する必要があります。たとえばCaucasianの場合、従来、血液型、CMVの状況、目の色、髪の色などのキャラクターをドナーとマッチすることが可能でしたが、現在は困難です。アフリカ系やアジア系では、ほとんどドナーを見出すことが不可能です。英国中で約15箇所

クリニックが精子ドナーを募集していますが、このような状況です。私たちはデンマークのCryos(筆者注:世界最大の精子バンクで各国へ匿名提供者の精子を輸出している)からの精子輸入を許可するように、現在HFEAに要請しています。

また、卵子提供については壊滅的(catastrophic)です。提供者として、姉妹からの提供、友人からの提供が現実にはこれまで多かったわけですが、まったく消滅しました。特にアフリカ系の方は姉妹や姪からの提供が数多くありました。私たちは、以前から卵子ドナーを募集していましたが、昨年はドナー年齢が上昇したため成績は著しく低下しました。Egg sharing(ART治療をうける患者が治療周期に得られた卵子の一部を提供することで、費用負担を減らす契約による提供卵子プログラム)も、レシピエントだけが妊娠して、18年後に妊娠できなかったドナーの家を、提供卵子から生まれたこどもがたずねるといふ悲劇の起こる可能性を考えてみれば、実際に希望する人が激減するのはやむをえません。

### 3) 配偶子提供者のリクルート

もちろん、政府保健省や HFEA も、配偶子提供者が減少するであろうことは、スウェーデンなどの経験から、既に想定済みのことではあった。したがって、今回の法改定にあたっては、いくつかの方策が同時に盛り込まれた。その第一が、配偶子提供者に対する補償である。

配偶子提供にともなう経費 (out-of-pocket expenses) として、英国内の移動にともなう交通費などについては以前から認められていたが、それ以外に配偶子提供により、「個人的な不便 (personal inconvenience) をきたしたことに對して、一日 £55.19 (約 11000 円)、総計 £250 (約 50000 円) までの支払いを認めた。この金額の決定にあたっては、

ドナーに対する £250 の補償については、英国の陪審員に支払われる補償額が参考にされました。HFEA にとっては、よりどころとなる数字として好適でした (good excuse)。

とのことである。しかし、この金額の妥当性について議論は尽きず、Dr Trew は以下のように語った。

£250 の支払いは精子提供者をふやすためには多少助けになるかもしれませんが。しかし卵子提供者には関係ないと思われます。適切な額は £1000 位でしょうか。

また、配偶子提供者を増加させるための NGO である NGDT を主宰する Ms Witjens も同様にこのように語った。

ドナーは 1 周期あたり £250 を上限に、仕事を休んだことなどに対して補償 (compensation) を受けることが可能となりました。しかし拘束時間の長い卵子提供に関して、この金額が十分かどうかは問題があります。

NGDT は、精子、卵子、胚の提供に対する国民の理解を増進し提供者を増加させるため、1998 年に政府の援助により設立された NGO である。特に今回の法改定直後、2004 からは英国保健省などと連携して配偶子提供に関するキャンペーンを展開してきた。Ms Witjens は現状について以下のように語った。

配偶子提供者 (ドナー) の匿名性が廃止されてから、NGDT のこの一年間の目標は、1) 配偶子の提供について、一般の人々を啓発することと、2) National Helpline を作り上げることでした。つまり、NGDT ホームページ ([www.ngdt.co.uk](http://www.ngdt.co.uk)) からのメールによる問い合わせと、フリーダイヤルによる電話問い合わせの仕組みを作りました。

私たちは、専属の donor recruitment manager を雇いました。彼女はどのクリニックが実

際に配偶子提供をおこなっているかを調査し、ドナーの匿名が失われてから、クリニック間で、リクルートがうまくいかなかった場所もあることを見出しました。Spermについては、伝統的には学生がドナーでしたが、主に25-50歳の既婚者で子供のある男性が中心となりました。卵子提供プログラムを廃止した施設もあります。まだ1年なので、この変化の影響については今後の評価が必要です。しかし、いずれにしても各クリニックにとっては、配偶子提供を受ける側（レシピエント）が顧客であり、より大切であるわけですから、配偶子提供を含むプログラムは、当然レシピエントの都合により設定され、ドナーの都合を合わせることとなります。今後、配偶子提供をよりやりやすくするためには、このあたりも問題です。

匿名制を廃止した法改定の影響を総合的に評価するためには、もちろん18年後を待たねばならない。しかし、匿名制廃止による短期的課題がきわめて大きいことは、英国だけでなくベルギーなどからも報告されており、今後の日本における政策立案過程に関してはこれら先進諸国における匿名

制廃止に対する評価をあらためて検討する必要があると考えられる。Dr Trewは以下のように語った。

私の個人的考えでは、配偶子提供者の匿名性は、本来守るべきだとおもいます。日本はまだ法律ができていないのですから、これまで各国の侵した過ちの中から学ぶことのできるよい位置にいると思います。

#### 4) HFEA の改組

HFEA および HFE Act 1990 は、前述したように 1991 年からその活動と法適用が開始され、小さな変更はあったものの、その活動と存在意義は高く評価されてきた。しかし、2005 秋に保健省から提出された Public consultation 文書により、HFE Act の全面的改定と HFEA を 2008 年 4 月までに HTA (Human Tissue Authority) と合併し、RATE (Regulatory Authority for Tissue and embryos) とすることがほぼ決定した。HFEA の Chief executive Ms McNab はこう述べた。

HFEA と Human Tissue Authority (HTA) が合併して Regulatory Authority for Tissue and Embryos (RATE) とすることが、現在提案されており、数年以内に改組されると思われます。保健省による関連組織の合理化の一環ですが、これにより組織が

やや大きくなり、運用上の無駄が省けると思われます。査察対象が増えるので査察方法の見直しが必要となります。また精子を扱うことから IUI（配偶者間人工授精）を登録の対象に含める必要が生じ、どのようにするか考える必要があります。しかし規制は最小限にしたいと考えています。

このように数多くのクリニックで施行されている IUI も（精子を体外で扱うため）、ART 同様の登録と報告の対象となる可能性が高い。この背景には、越境治療の急速な増加と、治療品質の必ずしも高くない諸国への越境治療により ART や IUI による感染症が発生する危険性を未然に防ぐことを目的とした、EU 全体としての取り組みがある。

規定の見直しについては、EU の Tissue and Cell Directive が発効する 2007 春がひとつのきっかけになっています。ART 診療の基準や、精子の商業取引の禁止などが盛り込まれています。これにあわせて、さらに見直した規定を 2007 早々に、次の版の Code of practice として公表する予定です。精子の取引は、現行の法制度の外側でおこなわれていますが、早晚、規制されることになる (would be regulated) と

考えられます。

実際のところ、匿名制を廃止したことにより、被提供者が非匿名を嫌うことおよび非匿名になって配偶子提供者が激減したことが動機となり、海外へ渡航して治療を受けるカップルが急増している。Dr Trew はこう説明した。

私たちは、現在おおよそ 2 週間に一組、卵子ドナーを必要とするカップルをスペインに紹介しています。スペインのあるクリニックはロンドンにブランチクリニックを開き、英国人医師が働いています。実際に卵子や精子を操作するのはスペインですから、このクリニックは HFEA に登録する必要がありません。カップルは、まずスペインに 1 泊 2 日で出かけていき、詳細な説明を受け精液を凍結して帰ってきます。現地クリニックは卵子ドナーを調達後、カップルの精子で授精させ、受精卵を凍結します。カップルは胚移植のために再度 1 泊 2 日で渡航し、移植を受けるわけです。すべて私費ですが、ドナー年齢が若いため、成功率が高いことが感じられます。スペインでは各所にこのようなクリニックがどんどんできており、現在いくつかは活動しているのか把握できません。しか

し、多くのクリニックはきちんと治療をしています。

一方、最近はルーマニア、スロバキア、キエフのクリニックが同様の治療を提供していますが、質についてはよくわかりません。EU 全体の規制をすすめると、おそらく EU のすぐ外側でのビジネスをすすめるでしょう。インド系英国人は、最近インドのムンバイなどのクリニックへ治療を受けに行きます。彼らはインド系二世ですから、インドに行くのは生まれてはじめての人がほとんどです。さらに、インドやルーマニアでは4胚移植が普通ですので、その後の妊娠について問題が生じます。

#### 5) EU ディレクティブの影響

1999年5月にEU憲法（アムステルダム条約）が発効し、ヒト臓器や組織の品質や安全性を高く保つことがその目的の1つとされた（Article 152）。2002年2月7、8の両日、EUの保健担当相の集まりがスペインのマラガでもたれ、ヒト組織や細胞の入手および使用過程についての品質安全基準に関するヨーロッパ全体の指針を作成することで合意した。作成されたディレクティブ（Directive: EUが加盟国に出す法案指示文書）の詳細は2004年

4月に”Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells”として公表された。

ディレクティブの詳細な内容は省略するが、急速な細胞治療の進歩等に対応するため、医療に用いられるヒトに由来する組織や細胞に関する取扱いや安全性確保について、各加盟国間における著しい法的、社会的な相違を認識したうえで、感染症など患者の健康被害を防止し、組織・細胞の提供を促進することを目的としている。すなわち、末梢血幹細胞、臍帯血、骨髄幹細胞、生殖細胞（卵子及び精子）、胎児組織、成人および胎児幹細胞（ES細胞）を対象とする。なお血液・血液細胞、臓器、組織、動物由来の細胞は、他のディレクティブにより既に指示されている。

したがって、EU各国は対応するための組織（competent authority）を設立し、査察を含む管理を行なうことや、細胞・組織の使用後30年以上追跡調査可能な体制などを要求されるなど、各国における立法について、詳細な指示を受けたことになる。

英国は既にHFE Actにより殆どの体

制について十分な整備が行なわれ、(少なくとも HFEA に登録されたほとんどの) 各クリニックの診療レベルは、既に十分にこの指示を満たすものであった。しかし、HFEA はこの指示を受けて、“EU Tissues and Cells Directive Newsletter”を定期的に発行し(2004年4月以降、2005年11月までに7回)、各クリニックなど関連する施設に情報を提供した。なぜなら、ディレクティブに対応するために、いくつかの点において、制度を改変する必要が生じたからである。その代表的なポイントが IUI に関する登録と報告なのである。

#### 6) 日本における制度を考えるために

日本において IVF ベビーが生まれてから二十年あまりが過ぎたにもかかわらず、日本における不妊治療や ART を取り巻く状況はあまり変化したとはいえない。とくに今日まで ART に関連する立法がまったく行なわれていないという点では、例外的な国となった(唯一の例外はフィンランドで、立法しないことを国会で決議したが、それでも治療の品質管理はトップクラスである)。

ただし時期が遅れていることが幸いなことは、Dr Trew が指摘したように、各国において行なわれた、さまざまな法整備がどのような結果を招き、

どのような新たな問題を生ずるかを、知ることのできる段階となっている。これから政策決定する有利な点も多々あるわけである。

特に ART 治療のグローバル化に対する対応は、いかに EU が全ヨーロッパ的な規制をかけようとしても困難であることは容易に予想される。HFEA の McNab 氏はこのように述べている。

不妊治療が現実にグローバル化して、南アフリカの治療に行く人々が出てきている現状で、ヨーロッパの中だけのことを考える意義は難しいところです。Reproductive tourism についても、外国にでかけることを規制することはできません。たとえば 18 歳未満の人々が、飲酒やギャンブルのために規制のない国へ旅行することを押しとどめることは困難ですね。可能なことは、国内で行われることについて安全性を保障することです。たとえば(海外の)過大な数の胚移植をするクリニックへの紹介は規制するべきであり、実際に規制可能でしょう(筆者注:治療結果から治療の問題点が明らかになるようなことは規制できるという意味)。一方、海外で PGD により性別選択をすることは、現実問題として、規制の方法がないと思われま(筆者

注：英国では単なる産み分けのための性別選択は許されていない。

ただし、日本の現況が、「不妊症」に対する社会的差別を克服することができているかを考えると、まだ疑問な部分も多い。すなわち、法的規制や経済的誘導などの政策決定にあたっては、「不妊症」と各種不妊治療に対する偏見と差別を除去する方策をまず優先する必要がある。そして、この視点から世論形成に向けて新規政策や法案を立案していくべきであろう。Ms McNab はこのように付け加えた。

英国では、この十数年間で「不妊症」であることを秘密にしておく傾向はまったくなくなりました。メディアがいろいろな有名人の不妊症にまつわるエピソードを紹介してきました。映画俳優やサッカー選手のエピソードは広く知られています。IVF についての stigma は、完全に消滅したといえると思います。その次に必要なことが、提供配偶子による妊娠について許容すること (openness) です。10 年前には、英国でもこれは不可能でした。

## 7) 引用文献

石原理、出口顯:ART の現状—わが国と世界の動向 臨床婦人科産科 60:11-15, 2006  
石原理、岡垣竜吾、梶原健 海外におけ

る卵子提供とその問題点 産科と婦人科 72:1251-1258, 2005

Craft I: Will removal of anonymity influence the recruitment of egg donors? A survey of past donors and recipients. Reprod BioMed Online 10:325-329, 2005.

SEED Report: A report on the Human Fertilisation & Embryology Authority's review of sperm, egg and embryo donation in the United Kingdom. HFEA 2005

Review of the Human Fertilization and Embryology Act. A Public Consultation. Department of Health 2005

<http://www.euractiv.com/Article?tcm:ri=tcm:29-113458&type=News>

Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cell. Official Journal of European Union: L102/48-58, 7. 4. 2004

## E 研究発表

### 1 論文発表

石原理、岡垣竜吾、梶原健、 海外における卵子提供プログラムとその問題点 産科と婦人科 72:1251-1258, 2005.

石原理、 PCOS 症例における FSH 初期投与量

の重要性 臨床婦人科産科 59:28-31, 2005.

石原理、出口顯、生殖医療をめぐる最近の話題—第三者配偶子を用いる治療の法的規制について—産婦人科治療 90:1-6, 2005.

岡垣竜吾、石原理、プロラクチン Annual Review 内分泌代謝 2005 p 185-192 中外医学社 2005

石原理、月経困難症 産科と婦人科 72 巻増刊号 p 157-160 2005

石原理、性同一性障害の診かたと治療—ホルモン療法の実際—モダンフィジシャン 25:385-389, 2005.

石原理、生殖補助医療の規制—ガイドラインか法規制か、それとも？ 医学のあゆみ 213:175-178, 2005,

石原理、脳の性分化と性同一性障害 産婦人科の実際 54:1067-1075, 2005.

石原理、岡垣竜吾、高井泰、伊東宗毅 性同一性障害の臨床—産婦人科における対応 Hormone Frontier in Gynecology 12:275-278, 2005

石原理、リコンビナント FSH の排卵誘発への応用 メディカル・サイエンス・ダイジェスト 31:444-448, 2005

岡垣竜吾、石原理、低用量ピルによる避妊 (低用量ピルの使用法、選択法) ホルモンと臨床 53:1023-1031, 2005.

岡垣竜吾、石原理、クラミジア・淋菌感染症の抗菌剤治療 産婦人科の世界 57:1063-1069, 2005.

岡垣竜吾、羽生真由子、山下真紀子、西林学、大澤洋之、三木明德、小川博和、藤村正樹、

小林浩一、小川史洋、清水道生、石原理、慢性骨盤痛の2症例 日本産科婦人科学会埼玉地方部会誌 35:7-11, 2005

石原理、子宮外妊娠に対する手術 産科周術期管理のすべて (木下勝之、竹田省編集) (分担執筆) p 174-179 メジカルビュー社 2005

石原理、頸管縫縮術 産科周術期管理のすべて (木下勝之、竹田省編集) (分担執筆) p 187-191 メジカルビュー社 2005

石原理、避妊 産科周術期管理のすべて (木下勝之、竹田省編集) (分担執筆) p 465-467 メジカルビュー社 2005

石原理、「生殖革命」の進展 現代生殖医療 (上杉富之編) (分担執筆) p20-39 世界思想社 2005

石原理、性同一性障害とそのサポート この道のプロとなるための母と子の健康教育 (中林正雄、安達知子監修) p 231-234 ライフ・サイエンス・センター 2005

## 2 学会発表

0. Ishihara: The current uncertainty of donor conception in Japan. The 2<sup>nd</sup> International Workshop on The Anthropology of Human Body Parts as Commercial Resources, Tokyo 2005. 11. 5

0. Ishihara, T. Takeuchi: Repeated implantation failure in Sjogren syndrome: Implications for endometrial dysfunction. 15<sup>th</sup> Lake Shirakaba Conference, Copenhagen 2005. 11. 28

Y. Uchijima, 0. Ishihara: Masculinizing



hormonal therapy for the female to male transsexuals. 8<sup>th</sup> International Congress of Andrology, Seoul 2005.6.14

石原理、妊娠と感染症 平成16年度埼玉県医師会家族計画・母体保護法伝達講習会及び日産婦研修会(浦和) 2005.3.5

石原理、生殖医学の national と global 生殖セミナー(米子) 2005.3.17

岡垣竜吾、保母順造、三木明德、石原理、アンドロゲン投与のヒト乳腺に及ぼす影響の解析 第57回日本産科婦人科学会(京都) 2005.4.5

石原理、生殖医療の national と global 第57回日本産科婦人科学会ランチョンセミナー(京都) 2005.4.5

石原理、OCの最新情報 日本家族計画協会OC啓発セミナー(新潟) 2005.6.5

石原理、排卵の基礎と新しい誘発剤の展望 生殖バイオロジー東京シンポジウムランチョンセミナー(東京) 2005.7.24

石原理、PCOの診断と治療 第23回日本受精着床学会 Round Table Discussion(大阪) 2005.8.4

梶原健、三木明德、岡垣竜吾、石原理 子宮内膜間質細胞における脱落膜化・月経発来制御にたいするFOXO1の役割 第23回日本受精着床学会(大阪) 2005.8.4

石原理、現代生殖医療—多様な価値観を共有するために— IVF研究会(大阪) 2005.9.18

石原理 性同一性障害における臨床内分泌学的解析と検討 第10回日本生殖内分泌学会シンポジウム「性分化異常の基礎と臨床」(東京) 2005.11.3

石原理 ホルモン補充療法の意義と限界について—とくに SERM との使い分けについて— 川越市医師会講演会(川越) 2005.11.4

石原理 ヒトクローン胚研究のための卵子提供者について 文部科学省ヒトクローン胚研究利用作業部会(第9回)(東京) 2005.11.4

石原理、特例法以後の課題—生殖医療と胚研究について— 第2回特例法勉強会(東京) 2005.12.11.

着床前診断における説明と同意

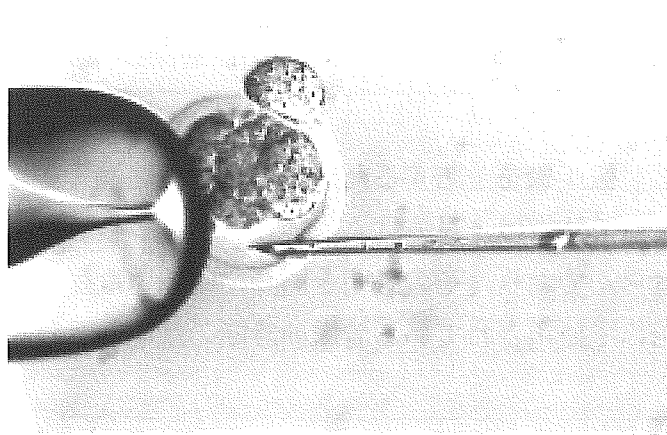
分担研究者 吉村 泰典(慶應義塾大学医学部産婦人科 教授)

(研究要旨)

着床前診断は非常に重篤な遺伝疾患を予防するため、限られた範囲で応用される医療技術である。しかしこの技術は、見方によってヒトとなりうる胚を選別するという倫理的問題をはらんでおり、その説明と同意には慎重な配慮を必要とする。そこで、当院において使用されている着床前診断の説明と同意の書式を以下に紹介する。

# 着床前診断の実際について

## 説明書/同意書



慶應義塾大学病院 産婦人科

# 目次

<b>【A】着床前診断臨床研究プロトコール</b>	272
1) 目的・意義	
2) 対象	
3) 方法	
4) 予測される効果・危険性および診断の限界	
5) 臨床研究への参加について	
6) 同意した後の中止について	
7) その他人権にかかわる不利益をこうむりません	
8) 着床前診断、出生前診断に関するカウンセリングについて	
9) 外来日についてのお問い合わせ	
<b>【B】着床前診断と代わりうる診断法</b>	273
1) 着床前診断	
2) 出生前診断	
3) 診断の選択肢	
<b>【C】着床前診断の方法</b>	275
1) 着床前診断の流れ	
2) 体外受精	
3) 胚生検	
4) 遺伝子診断法	
5) 診断の精度と安全性	
<b>同意書</b>	282

## 【A】着床前診断臨床研究プロトコール(研究計画の概要)

近年分子生物学の発展によりヒトの遺伝子が解析され、病気をひきおこす遺伝子が明かになりつつあります。

着床前診断は受精卵を取り扱う先端技術ですので、慎重な対応が求められています。日本産科婦人科学会において1996年8月～1998年7月まで着床前診断について議論がなされてきましたが、1998年7月にその臨床研究が承認されました。実施施設では各施設の倫理委員会で確認した上で、研究を開始することになります。この説明書および同意書は慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認されたものです。

### 1) 目的

本研究の目的は、生まれてくる子供の遺伝子をあらかじめ受精卵(胚)の段階で安全かつ正確に診断する技術を確立するためのものです。

### 2) 対象

①デュシェンヌ型筋ジストロフィーその他の重篤な遺伝子疾患の患者または保因者のうち、着床前診断を行う

ことに夫婦間で合意が得られた方を対象とします。

②戸籍上のご夫婦に限ります。

③依頼者ご自身が遺伝子検査を受けていることを条件とします。

④着床前診断を行うに先だって体外受精が必要となりますので、体外受精の条件に合致していることが条件となります。

### 3) 方法

#### a. 着床前診断

体外受精後2日目に4～8細胞期胚から1～2細胞(なるべく1細胞)をとり、疾患遺伝子を診断します。

また卵子が成熟する際に放出され、いらなくなった極体も無駄なく採取して診断をすることによって、より安全かつ確実な診断方法を採用します。体外受精の費用は患者負担

とします。胚生検および遺伝子診断の費用は無料(研究費で負担)です。

#### b. 妊娠後の羊水検査

患者の自由意思によりますが、希望した場合は採取料は患者負担とし、診断料は無料(研究費で負担)とします。

#### c. 出生後の追跡調査

##### (1) 出生時の調査

出生児の遺伝子型を検索します。(検査費用は研究費負担)

(他施設で分娩した場合は臍帯血を採取して送ってもらうこととなります)

出生時の週令、体重、身長、性別、Apgar Score、体表奇形の有無など。

##### (2) 成長時の経過調査

身長、体重の変化など(出生後から6歳頃まで)。

首のすわり、寝返り、つかまり立ち、一人立ち、一人歩きの時期など。

#### 4) 予測される効果・危険性および診断の限界

胚の遺伝子診断をすることで、生まれてくる子供がその疾患を発病するかどうかを妊娠前に知ることができます。ただし、疾患の遺伝子によっては調べられるものと調べられないものがあります。また、一つの細胞の微量な遺伝子から診断を行うという難しさのため、診断の確実性は100%ではありません。現在、他の細胞を用いた研究では、正確に診断できる率(正診率)は単一遺伝子診断で約80%、性別診断で99%です。従来より行われている出生前診断(絨毛検査・羊水検査)を妊娠後に受けることによって、診断がより確実になります。

着床前診断のためには、まず体外受精を行うこととなりますが、全てが妊娠できるというわけではありませんし、卵巢過剰刺激症候群などの副作用も全くないとはいえません。合併症に関する医療費は患者負担となりますが、健康保険が適用されます。

またこれまでに妊娠・分娩に至った諸外国の報告では、

着床前診断の後で奇形率が上がるという報告はありません。2002年のVerlinskyらの報告では5.4%(1416件の着床前診断後260分娩のうち)、同じく2002年の欧州ヒト生殖学会の報告では6.6%(1670件の着床前診断後269分娩のうち)と、いままで報告されている従来の体外受精による奇形率(約2.8-6.6%)と比較して有意差はないと考えられています。ただし、新しく導入された技術なので、長期にわたる子供への影響がまだ明らかにされておらず、今後の検討が必要です。着床前診断、出生前診断の選択肢が増えるなどの新しい情報が得られた際には、お伝えするよう努力します。

#### 5) 臨床研究への参加について

着床前診断臨床研究に、参加するかしないかはご夫婦の自由です。ただし体外受精の手技は、女性の側に、より負担がかかる検査ですので、ご夫婦でよく相談して決めて下さい。参加しないことで、今後、医師との関係が気まづくなったり、適切な医療が受けられなくなるなどの不利益は全く生じません。

妊娠中の検診や分娩は、どの医療機関でなさっても結構です。

着床前診断の後、出産された方に対しては、お子さんの追跡調査に協力して頂くことをお願いします。

#### 6) 同意した後の中止について

あなたは、着床前検査を受けることに同意した後でも、いつでもこれを辞退することができ、それにより不利益を受けることはありません。

また、卵胞発育や受精での障害など、着床前診断が困難となった場合に中止することがあります。

#### 7) その他人権にかかわる不利益をこうむりません

着床前診断を受けることは自発的なものですから、ご夫婦の意志を大切に検査は行われます。検査に関してわからないことや、検査を受けている間に何か気になることがありましたら、いつでも遠慮なく担当医に申し出て下さ

い。

この検査の結果は、臨床研究責任者が許可する医師のみ、記録を知ることができます。医師法にもとづく守秘義務に従い、個人がわかるような形では、いかなる状況においても公表しません。ただし、医学の発展にとって重要な知見が得られた時は、匿名で学会発表させて頂くことがあります。

#### 8) 着床前診断、出生前診断に関するカウンセリングについて

カウンセリングは、毎週水曜日・午後の「遺伝相談外来」で行っています。

予約が必要です。通常の外来で予約を行っています。

担当責任医師:末岡 浩

#### 9) 外来日等についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学病院産婦人科外来

Tel. 03(3353)1211 内線 63140

#### **【B】着床前診断及びそれと代わりうる診断法**

出生前診断が妊娠判定後に行われるのに対し、着床前診断は受精卵の段階で行われるのが大きな違いです。ただし、着床前診断も出生前診断も疾患によっては診断できないものがあります。

#### 1) 着床前診断

体外受精を行って、受精卵の段階で行う検査です。体外受精の為に排卵誘発剤を毎日注射し、入院が必要となることがあります。4-8細胞期に成長した初期胚から、1-2細胞を取って検査します。この胚の操作を行っても、ヒトやマウスなどの胚発生には影響がないことが多くの論文で発表されています。ただし、1細胞が取られたものより2細胞が取られたものの方が、若干着床する能力が低下することも指摘されています。PCR、FISHという遺伝子検査法により、疾患遺伝子の有無の他、性別も診断可能です。これまでの一つの細胞を用いた実験では、筋ジストロフィー

疾患遺伝子診断の正診率は約 80%です。診断は胚移植までの間に行いますので、数時間以内に行う必要があります。通常採卵後 2-3 日目に胚生検を行い、同日または翌日までに遺伝子診断を行い、結果を確認してその後胚移植を行います。胚の遺伝子診断をすることで、その子供がその疾患を発病するかどうかを妊娠前に知るのが着床前診断で、羊水検査などの方法を用いて妊娠後に知るのが出生前診断です。

世界中では、現在までのところ既に 4000 件以上の着床前診断が行われ、従来の体外受精と同等の妊娠率 (18.5% - 23.9%) にて、500 人以上の疾患非罹患児が誕生しています。安全性が確認されてきたこと (P.21 参照) や、技術が確立してきたこと、染色体異常の検索などにも適応が拡大してきていることから、特にこの 3 年間で着床前診断の施行件数は急増しています。

費用負担については、1 回約 50 万円の費用が体外受精にかかりますが、ご自身でご負担いただきます。但し胚を戻せないことがあり、その時にはそこまでにかかった費用の実費のみを請求します。遺伝子診断の費用については研究費で賄います。

## 2) 出生前診断

出生前診断は、妊娠成立後に行う検査で、大きく分けて、絨毛検査と羊水検査があります。どちらも染色体核型分析、性別判定、遺伝子の検査をすることができます。結果がわかるまでにかかる期間は 3-4 週間です。

### (1) 羊水検査

妊娠 15-18 週頃に腹壁から子宮内の羊水腔へ超音波下に穿刺し、羊水を 15ml 程吸引採取します。妊婦や胎児

に対する安全性は高く、流早産や破水の誘因と考えられた例は 0.1-0.3% の頻度であることが報告されています。性別診断、単一疾患遺伝子診断とも、PCR で診断可能な遺伝子タイプはほぼ確実な診断が可能であり、通常外来通院で検査できます。羊水検査の費用は約 8 万円ですが、診断のために細胞を培養する必要がある時は培養料 2 万円が追加されます。

じゅうもう

### (2) 絨毛検査

妊娠 9-11 週頃の妊娠早期に、子宮頸管から子宮内に細い管を挿入して絨毛組織を採取します。妊娠早期に診断できますが、流産の危険率は 2-3% で、羊水検査の約 10 倍です。また、脱落膜など母親由来の細胞が混入して、検査結果に影響することがあり、正診率は羊水検査よりやや劣ります。また、検査のために入院が必要となることがあります。絨毛検査の費用は約 13 万円です。

## 3) 診断の選択肢

診断をする場合、

① 出生前診断のみ

② 着床前診断のみ

③ 着床前診断をした後に妊娠成立後、羊水検査や絨毛検査などの出生前診断をして確認する

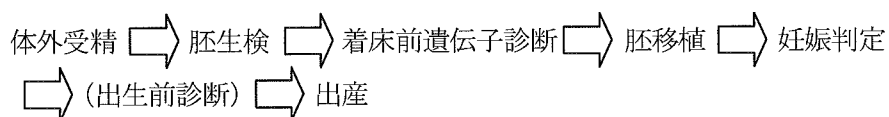
という 3 つの選択肢から、必要性和希望に応じて選ぶことができます。

(表 1) 着床前診断と出生前診断の比較

	着床前診断	出生前診断	
		絨毛診断	羊水診断
実施時期	受精卵 (4~8細胞期)	妊娠 9~11 週	妊娠 15~18 週
判定方法	疾患遺伝子の有無	疾患遺伝子の有無 染色体核型分析、性別判定	
判定所要時間	2~3 日	3~4 週間	
精度	単一遺伝子診断 80% 性別診断 99%	羊水検査より やや劣る	単一遺伝子診断、 性別診断とも 99%
長所	妊娠成立前に 診断可能	診断精度が高い	
短所	体外受精が必要 診断精度が低い	母体細胞の混入に よる誤診	妊娠週数が高い
安全性	確率されてない	流産率 2~3%	流産率 0.1~0.3%
費用	約 50 万	約 13 万	約 8~10 万

## 【C】着床前診断の方法

### 1) 着床前診断の流れ



胚生検による着床前遺伝子診断は、体外受精技術の上で成立するもので、得られた受精卵(胚)に対して診断を下すことになります。以下に、体外受精、胚生検、遺伝子診断法について説明します。

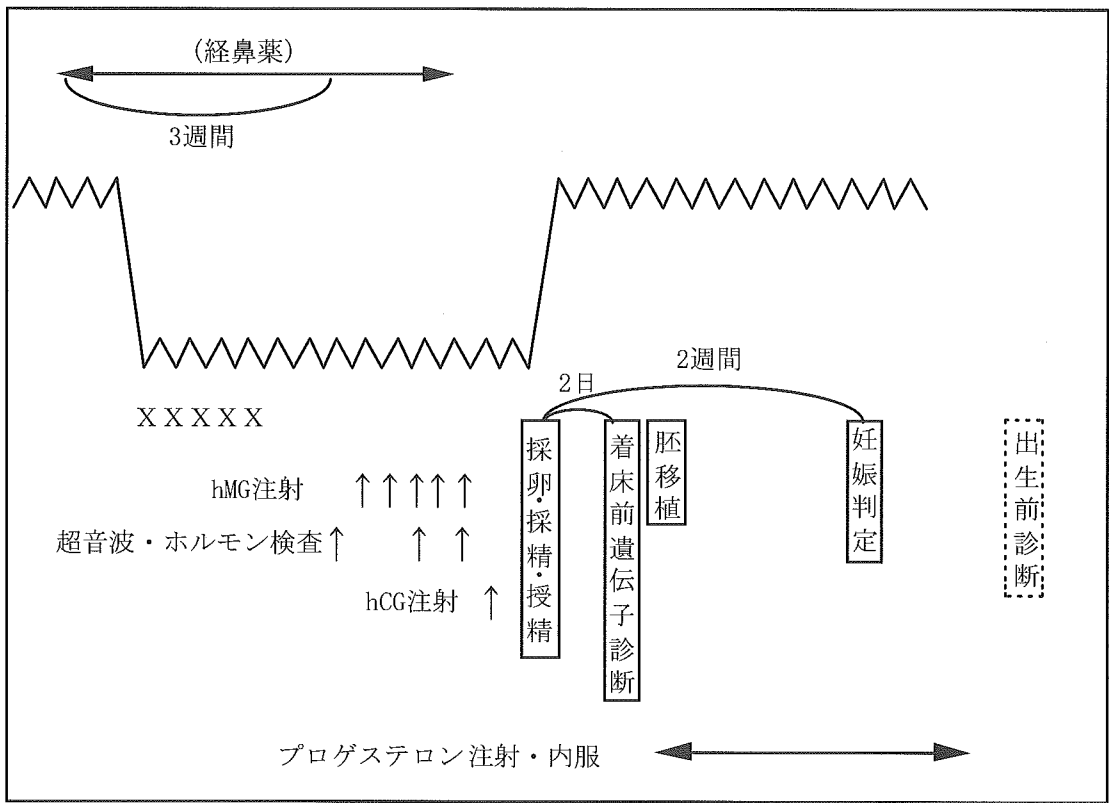
せ、これを子宮または卵管に戻して妊娠を成立させる方法で、不妊治療で用いられる技術です。

着床前診断では、体内に戻す前の胚(割球細胞)で遺伝子診断をすることになります。

### 2) 体外受精

体外受精とは、卵子・精子を体の外に取り出して受精さ





(1) 体外受精の方法

排卵直前の成熟卵を卵巣から吸引して採取(採卵)し、夫から採取した精子と培養液中で受精させ(体外受精)、一定期間の培養の後に胚の分割発育を確認して、胚を子宮または卵管に戻します(胚移植)。

体外受精の開始から終了までを基礎体温表に合わせて示すと下記の図のようになります。

① 卵巣刺激

良好な成熟卵を採取するために、GnRH 製剤(経鼻薬、または皮下注射)、hMG-hCG 注射などの卵巣刺激を行います。GnRH 製剤は投与期間によって3種類の使用方法があり、月経前から開始する長期間投与方法、月経第1日から開始し、採卵前まで続ける短期投与方法、3日しか使用しない超短期投与方法があり、状態に応じて選択します。(図は、長期間投与方法です)hMG 注射は GnRH 製剤を3週間使用したのち毎日、外来で行います。

経鼻薬・排卵誘発剤の効果は個人差があります。同じ量の薬でも良く効く人と、あまり効かない人がいます。したがって、一律に何回注射を打ったら手術になると決めることはできませんが、hMG の注射開始より約 10 日程で採卵手術になる人が多いです。

② 採卵時期の決定

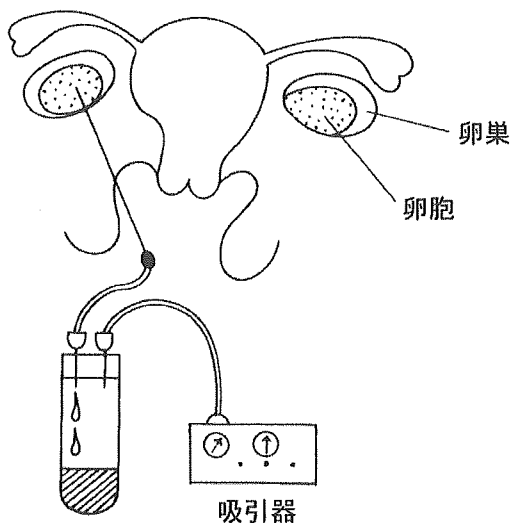
卵子が成熟したかどうかは、ホルモン採血や、超音波検査などにより調べます。

③ 採卵(図 1)

卵子が成熟したと診断されると、hCG 注射を夜 10 時頃に行い、翌々日の朝、採卵を行います。hCG 注射から 34～36 時間後、すなわち午前 8:00～10:00 頃に静脈麻酔の下で膣から細い針を卵巣に穿刺し、卵胞から卵を吸引します。麻酔のため朝は一切飲食は禁止です。麻酔は軽いので安全ですが、眠っているかうっすらと意識がある程度で

す。麻酔時は点滴をして血管確保を行います。

(図1)  
卵胞の吸引 (採卵)



④卵の前培養(図2-a)

採取した卵子は、培養器の中で数時間培養し、体外での成熟を待って受精を行います。

⑤精子の採取、培養(図2-b)

採卵と同時に御主人の精液を原則として院内でとってもらい、これを洗浄処理して運動良好な精子を回収し、精子と卵子を一緒にします(培養)。従って御主人の来院する必要のある日はこの日の朝です。(精子はこの治療前に検査をしておきます)

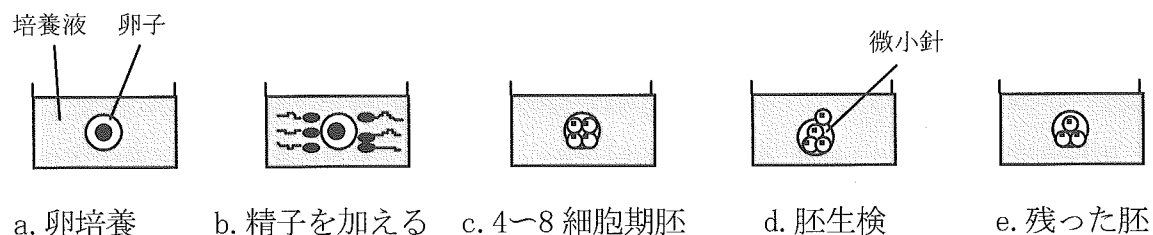
⑥受精と胚の培養(図2-c)

受精後卵は前核期、2細胞期、4細胞期、8細胞期...と分割発育していきます。

⑦着床前診断

胚移植前の4〜8細胞に分割した胚から1あるいは2つの割球を採取(胚生検、図2-d)して行います。胚生検、着床前(遺伝子)診断の詳細については後述します。

(図2)

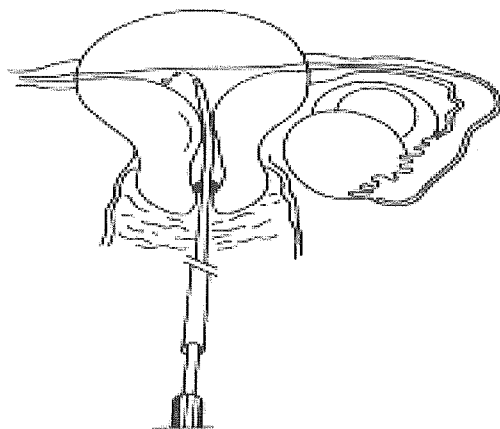


⑧胚移植(図3)

受精から2日程度培養した後、割球を採取した4〜8細胞期の胚を子宮内へ細いカテーテル(管)で移植します。痛みはありませんので麻酔は必要なく、数時間の安静をと

ったあと、帰宅できます。胚移植後、胚の着床を助けるためにプロゲステロン(黄体ホルモン)の注射および内服薬が投与されます。

(図 3)  
子宮腔内へ胚移植



#### (2) 卵子、胚(受精卵)の凍結保存について

多胎妊娠を防止するために、多数の卵子が採取されても全ての胚を移植する訳ではなく、通常移植する胚は日本産科婦人科学会の会告により3個以内と決められています。採卵したその周期に胚移植をしないで残った胚は、凍結保存してその後の周期に胚移植する事ができます。

#### (3) 顕微授精について

顕微授精とは、精子の数が極端に少ないなど、通常の体外受精を行っても受精卵が得られない場合に、精子が卵に入るのを手助けする治療法です。卵子細胞質の中に精子を直接いれます(ICSI法)。

#### (4) 成功率

体外受精の成功率は個々人によって大きく異なりますが現時点では、全体として採卵周期に対して20～30%の妊娠率です。ただし流産が30～40%あるため、1回の体外受精による挙児率は15%～20%です。よって妊娠、出産までに体外受精を何回か試みて頂かなければならない可能性があります。

#### (5) 問題点

体外受精は急速な技術の進歩により、さらに確実に、安定した方法になりつつありますが、いくつかの問題点を下

に列挙します。身体の不調を感じたときは、いつでも担当医にご連絡下さい。

① 多胎：妊娠率を上げるために複数(通常3ヶまで)の受精卵を戻す必要があります。したがって双子や三つ子ができることがあります。双胎の確率は約20%、三つ子の確率は3～4%です。多胎の場合早産が多く、注意が必要です。37週以降が正期産になりますが、双胎の平均分娩週数は36週、三つ子の平均は34週です。

② 流産：早期流産は自然妊娠の場合に比べて多く、30～40%あります。

③ 子宮外妊娠：体外受精においても子宮外妊娠の可能性は0ではありません。

④ 胎児への影響：先天性奇形の発生については体外受精により特に増加するという報告はありません。

⑤ 卵巣過剰刺激症候群：排卵誘発剤(hMG)の刺激により、お腹が腫れて、放置して重篤になると非常に稀ですが死亡に至る場合もあります。これはhMGの作用により卵巣が大きくなり、腹水や胸水が貯留して腹部が膨満し、その結果血液が濃縮して

血栓ができやすくなるためです。尿が少なくなったり、お腹が腫れた場合には入院

して点滴などの管理が約1%の頻度で必要になることがあ

りますが、このような場合でも通常は時間が経過すれば自然に軽快します。

### (6) 体外受精に関する規約

体外受精は、日本産科婦人科学会が定めた体外受精に関するガイドラインに従って行われます。残った胚を研究のために使うことについても同ガイドラインに従い、ご夫婦の同意が得られた場合に限り使用いたします。

体外受精の対象となるのは、婚姻した夫婦に限られ、夫婦以外の提供者からの卵子、精子、胚を用いて行うことは現在のところ認められていません。胚の凍結保存期間は、夫婦の婚姻の期間に限られ、また母体の生殖年齢を超えないことが規定されています。

### (7) 費用

体外受精に対する費用は患者さんの負担になります。体外受精は保険医療では認められていませんので、自費負担になります。自費負担は外来通院、手術、胚移植、その後の注射などの全処置を含めて約50万円です。なお、凍結保存(5万円)、顕微授精(5万円)は全ての患者さんに行うわけではないので、施行した場合のみ費用が加算さ

れます。

### 3) 胚生検

胚生検は、4〜8細胞期に成長した初期胚から、1〜2細胞を採取することです。こうして、同一の遺伝子情報を有する複数割球のうち、一部の割球を診断に使い、残った割球を成育させ、胚移植するのです。

胚細胞の採取は正確な診断のために大変重要です。顕微鏡下での顕微操作が要求され、その後は精子などの混入がなく、確実に単一細胞であることを確認することが必要です。

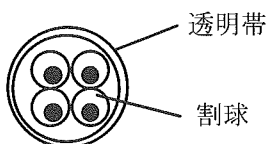
胚生検には割球の圧出法や吸引法など色々な方法があり、侵襲が少ない技術で行われます。割球圧出法を図に示しますが、透明帯を切開し、切開したところから割球を押し出して採取する方法です(表紙写真、図4)。

初期胚から採取できる割球には制限があり、採取割球数が多くなることで胚の成育に影響を及ぼしやすくなるため、通常は1〜2個の割球を採取します。

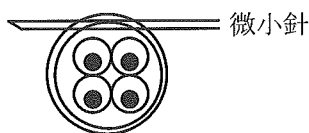
※ 極体生検による補助診断: 卵子が成熟する際に放出され、いらなくなった極体も無駄なく採取して診断をすることによって、より安全かつ確実な診断方法を採用します。

(図4) 割球圧出法

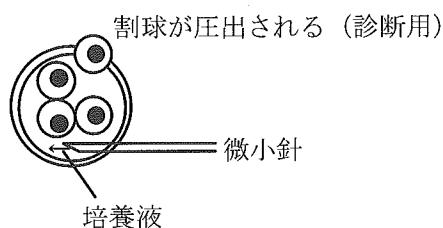
- 初期胚 (4〜8分割卵)



- 透明帯切開



- 培養液の注入



- 残った胚を子宮に戻す

