

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む

統合的運用システムに関する研究

平成 18 年度研究報告書

平成 16 年度～平成 18 年度総合研究報告書

平成 19 (2007) 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

目 次

I. 総括研究報告書

生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究 3

吉村 泰典

II. 分担研究報告書

1. 特定不妊治療費助成事業の実態に関する
医療者・患者へのアンケート調査 20
吉村 泰典
久慈 直昭
2. 海外生殖補助技術管理機構の検討 64
石原 理
3. 生殖補助医療により出生した児の予後調査のあり方 76
齊藤 英和
4. 多胎妊娠発生に関する研究 82
苛原 稔
5. 胚培養技術の安全管理ガイドラインに関する研究 91
柳田 薫
6. 生殖補助医療の遺伝学的安全性の検討
～生殖補助医療により出生した Silver-Russell 症候群患者における
H19-DMR のメチル化異常～ 103
緒方 勤
7. 関連消耗品の安全管理 105
久慈 直昭
8. 生殖補助医療におけるカウンセリング体制の整備 115
～卵子提供者へのカウンセリング体制のあり方の検討～
朝倉 寛之
9. 不妊カウンセリングの指針 160
森岡 由起子

1 0. 心理的社会的サポートシステムの構築 I	194
--------------------------	-----

森 和子

1 1. 提供型生殖補助医療を受けて生まれた子どもとその親への 心理的社会的サポートについて II	248
--	-----

岩崎 美枝子

Ⅲ. 総合研究報告書

生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究

平成 16 年度～18 年度のまとめ	289
--------------------	-----

吉村 泰典

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

総括研究報告書

生殖補助医療の安全管理および真理的支援を含む統合的運用システムに関する研究

主任研究者 吉村 泰典（慶應義塾大学医学部産婦人科教授）

（研究要旨）

本研究では配偶子提供を含む新しい生殖補助医療を前提に、生殖補助医療全体の安全管理・情報提供・関係者への心理的支援体制の整備を含む統合的運用システムを構築するための研究をおこなう。最終年度となる本年は、第一に生殖補助医療技術を担う各医療機関で実際にこれに携わる胚培養士の具備すべき実技および知識基準、培養液を含む消耗品の品質管理についての問題点を抽出し、枠組み構築のための提言を行った。第二に生殖補助技術の安全性検証のため、とくに出生児の登録制度の構築、ARTに由来する多胎妊娠の現状調査、imprinting 機構異常による IUGR 発生への実証的研究を行った。第三に、配偶子提供を含む生殖補助医療を受けるカップルと、生まれてくる子供へのカウンセリング体制を構築するため、今後あるべき不妊カウンセリングへの提言、およびとくに卵子提供に対する潜在的提供者の意識調査、さらに配偶子提供で子どもを得た親が子どもに告知するガイドブックをあらたに考案した。第四に、最近 ART 医療の枠組みを大きく改変しつつある英国を中心に、海外における ART 枠組みの動向調査を行った。また第五に、特定不妊治療助成制度について医師・患者へアンケート調査を行った。

分担研究者

石原 理

埼玉医科大学産婦人科教授

齊藤英和

国立成育医療センター周産期不妊診療科医長

苛原 稔

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野教授

柳田 薫

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授

緒方 勤

国立成育医療センター研究部・小児思春期発達研究部研究部長

久慈直昭

慶應義塾大学医学部産婦人科講師

朝倉寛之

財団法人田附興風会医学研究所第3研究部研究員

森岡由起子

大正大学人間学部人間福祉学科教授

森 和子

文京学院大学人間学部専任講師

岩崎美枝子

社団法人家庭養護促進協会大阪事務所理事

A. 研究目的

生殖補助技術（以下本技術）由来出生は全出生の1%を超えてさらに増え続けており、次世代への影響も含め本技術の品質管理・安全管理体制構築は社会的にも極めて重要である。また配偶子提供による不妊治療は、海外へこの治療（とくに卵子提供）を求めて渡航する夫婦が急増していることから、夫婦・生まれてくる子供・そして配偶子提供の提供者への精神的支援の必要性は今後急増することが予想され、体制整備が急務である。さらに生殖補助技術の体系はわが国だけでなく海外でもその構築について試行錯誤の状態であり、とくに本技術の規制・国家的統制の一つのモデルとなっていた HFEA を改組することを決定し、また 2005 年に配偶子提供の匿名性を撤廃したイギリスの状況は、世界の注目を集めている。

本研究事業最終年度となる本年度はこのような状況をふまえ、第一に本技術の品質管理のため、とくに本技術を実際に行っている胚培養士の品質管理、および直接配偶子・胚に触れることになる培養液・培養皿等消耗品の必要最小限の管理機構についての提言を行った。第二に出生児の follow up 調査のための体制構築、周産期医療へ大きな影響を及ぼしている多胎妊娠の現状調査、さらに次世代への遺伝子インプリentingを含む社会遺伝学的危険性について調査を行い、生まれてくる子供の安全を指標とした安全管理体制を考案した。第三に、これまで行ってきた不妊夫婦へのカウンセリング技法の解析、提供者へのアンケート調査、養

子縁組を含む遺伝関係のない親子関係の解析を基礎として、卵子提供者となりうる女性のアンケート調査により精子・卵子提供による治療を求める不妊夫婦、および提供者への情報提供の実際の方法、および不妊カウンセリングの方法について具体的指針を作成し、あわせて片親と遺伝的つながりのない配偶子提供による親が子どもに実際に告知するときのモデルを、養子縁組親子の経験と海外のパンフレットを参考に作成するとともに、里親・養子を含めた血縁関係のない親子関係を含めた統合的な支援機関の新たな設立も含め、民間と公的機関とが協働して支援が行える体制を考察した。第四に、前述のイギリスを中心に海外における生殖補助技術をめぐる社会的状況を調査した。

B. 研究方法・結果

I. 生殖補助技術の品質管理と安全性確保

1) 胚培養技術の安全管理ガイドライン（柳田薫）

現在の生殖補助医療においては、体外受精・胚培養・凍結保存等を実際におこなう胚培養士が実務の中心となっており、この職種が存在しなければ、クライアントのニーズに応えることのできる生殖補助医療を安定して供給することは極めて困難である。しかし「胚培養士」という資格は公的にも、また産科婦人科学会の会告でも規定されておらず、ただ会告に「配偶子、受精卵、胚の操作、取り扱い、および培養室、採精室、移植室などの施設、器具の準備、保守の一切を実際に行う ART に精通し

た高い倫理観をもつ技術者を有することが望ましい」とあるにすぎない。このように胚培養士は、重要な職種であるにもかかわらず、明文化された資格や規定がないためにどの程度の配偶子の取扱や胚培養の知識を持っているべきなのか、ガイドラインはいままで示されていなかった。

そこで、本研究では胚培養士の質を一定レベル以上に維持するために、胚培養士が研修して修得しなければならない知識、技術をガイドラインとして考案するとともに、胚培養士によって生殖補助医療が実施される培養室について、安定した良好な臨床成績を維持するために、培養室管理ガイドラインを考案した。

研修内容に関しては、胚培養士は精液分析、運動性良好精子回収法、人工授精の準備、精子培養、採卵後の検卵、卵子の評価、卵子前培養、体外受精の媒精、顕微授精(卵細胞質内精子注入法)、受精卵培養、受精卵の評価、胚移植の準備、配偶子・胚の凍結保存、アシステッドハッチング、未熟卵子の成熟培養、着床前遺伝子診断(PGD)など生殖補助医療のすべてをカバーする知識と技術が要求される。培養室の維持、培養室内の機器の取り扱い、精液処理、採卵時の検卵および卵子処理、媒精(体外受精)と受精の評価、顕微授精、培養・胚の評価・胚移植、凍結保存法、アシステッドハッチング、精巣精子回収法による精子の調整、生殖生物学の知識、生殖医学の知識などについての具体的修得項目をガイドラインとして示した。培養室維持管理に関しては、培養室の広さ、就業する胚培養士の人

数、培養室に設置される機器の管理、データ管理、危機管理についてのガイドラインを提示した。

2) 関連消耗品の安全管理

(吉村泰典・久慈直昭)

生殖補助技術に使用される精子・卵子培養のための消耗品は、品質管理に関して特定の検査なく各医療機関で使用されている。培養液などには特定生物由来製剤を含むものもあり、感染・環境汚染などに対する安全性の把握や、品質劣化防止のための管理体制の整備は急務であるため、本研究では 1) わが国で使用されている受精卵培養液の品質を保証する文書である Certificate of Analysis の現状調査、2) 近年臨床応用が進んでいる卵子体外成熟培養に用いられる微量成分・および精子調整液についての文献的考察にくわえて、3) これらを使用する embryologist (胚培養士) の background とその資格認定に関するわが国・および諸外国の調査を行い、わが国の現状にあった消耗品管理体制の提言を試みた。

市販培養液のほとんどは製造ロットごとに pH、浸透圧、エンドトキシン濃度、MEA(マウスエンブリオアッセイ)の結果などが明記されている Certificate of Analysis が添付され、品質に関する保証がされている。この証明書は購入者が請求すれば販売業者から入手可能であるが、内容や表現方法は統一されたものでなく使用者には理解困難である。過去、ミネラルオイルのコンタミネーションや、最近ではプラスチックピットの約 10%にひび

が入った製品ロットがあるなど、この情報伝達などに関しても考慮が必要である。

培養液含有組成および添加成分の細胞（生体）障害に対する論文検索においては、卵子の体外成熟培養において培地中に添加される物質と、精子調製に使用される溶液・パーコールの使用状況を調査した。体外培養についてはヒトにおけるデータは少なく、また精子調整液としてはパーコールの代替品が使用されている事があきらかになった。異種動物成分からの環境汚染の可能性については、これまでのところ Leukemia inhibitory factor を含めて、ヒト以外の動物由来の成分が明らかにヒト体外培養に有用であるという文献はなく、ICSI に使用されるヒアルロニダーゼも遺伝子組み換えによる合成品が使用され始めている。

3) 多胎妊娠発生に関する研究

(苛原 稔)

多胎妊娠は、母体の合併症や早産、未熟児出生などの医学的な問題だけでなく、患者および家族への精神的、経済的負担やその他の社会的問題を引き起こしており、早急に解決すべき問題である。そこで本研究では、2003年～2005年の3年間における、不妊治療による3胎以上の多胎妊娠の発生状況とその転帰についての調査を実施した。方法としては日本産科婦人科学会の「体外受精-胚移植、および GIFT の臨床実施に関する登録」に登録されている全国の主な不妊治療施設 645 施設に対し、2003年1月1日～2005年12月31日までの3年間で、対象施設で成立

した自然妊娠を含む3胎以上の妊娠症例の発生数および膜性診断、妊娠の転帰、減数手術施行の有無、児の転帰などに関するアンケート調査を実施した。

アンケート調査を実施した 645 施設中、215 施設 (33.3%) より回答を得た。3胎以上の多胎妊娠の発生数は、2003年が 191 例、2004年が 162 例、2005年が 211 例であった。4胎以上に限ると、2003年が 16 例、2004年が 17 例、2005年が 22 例であった。3胎以上の多胎妊娠の発生原因は、体外受精、顕微授精によるものが 66%、排卵誘発によるものが 31.0%であったが、4胎以上に限ると、体外受精、顕微授精によるものが 21.8%、排卵誘発によるものが 78.2%であった。排卵誘発における3胎以上の多胎妊娠の発生原因の内訳は、ゴナドトロピン療法が 76%、クロミフェン療法が 24%であった。また、体外受精、顕微授精における3胎以上の多胎妊娠の多くは、3個以内の胚移植により成立していたが、4胎以上では4-5個の胚移植により成立した症例も含まれていた。3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率は、3年間の合計では 42.7% (241/564) で、2003年は 40.3% (77/191)、2004年は 41.4% (67/162)、46% (97/211) であった。4胎以上の多胎妊娠では、80% (44/55) に減数手術が施行されていた。減数手術施行例では、主に2胎への減数が行なわれていた。分娩時の胎数が3胎および4胎の症例は単胎、双胎の症例に比べ在胎週数が短く、母体合併症および新生児合併症の発生率が高かった。単胎、双胎は、自然減数の症例と減数手術を施行した症例の間に差を認めな

かった。

4) 生殖補助医療により出生した児の予後調査のあり方

(齊藤英和)

生殖補助医療により出生した児の予後調査の項目や調査システムについて検討した。

前2年間の本研究で、本邦における2002、2003年分の生殖補助医療を受けた症例における一卵性多胎頻度という一つの事象を検討したが、その頻度が増加していたことから、生殖補助医療は一卵性多胎頻度以外の事象でも、何らかの弊害事象の頻度を上昇する可能性があると考えられる。よって、今後生殖補助医療の与える影響を慎重に調査していかなければならないと考えられた。今後検討すべき項目を列挙すると、治療か妊娠までに関しては、患者識別番号、患者年齢、適応、卵巣刺激法、採卵法、治療に用いた卵・胚の種類、治療方法、精子回収法、精子所見、採卵数、受精卵数、融解胚数、融解卵数、胚移植時の発育段階、移植胚・卵数、凍結胚・卵数、黄体期管理、副作用の有無、妊娠の有無、特定不妊治療費助成制度の利用があげられた。

また、妊娠から出産後までに関する項目としては、患者識別番号、患者年齢、妊娠の有無、胎嚢の数、確認された胎児数、妊娠の転帰、出産児数、分娩様式、産科合併症、児の性別、在胎週数、出生時体重、生産・死産、一卵性多胎、先天異常の状況、児の予後が必要と考えられた。

登録システムとしてはこれらの検討項目をインターネットを用いて登録し、

個票で、一つ一つ登録をする場合は直接UMINに登録し、患者を一括して登録する場合は、仲立ちサーバーとして、徳島のサーバーを用いて登録するシステムを構築した。これを用い、2005年、2006年分の生殖補助医療の治療成績は試行として、後方視的にインターネットを用いた個票登録を行ない、施設ごとの登録と比較することとした。また、2007年1月1日の治療よりこの登録システムを用いて前方視的な登録を開始した。

5) 生殖補助医療の遺伝学的安全性の検討

(緒方勤)

生殖補助医療により出生した児において、低出生体重や先天奇形の発症率が高いこと、および、インプリンティング異常疾患を招くメチル化異常の発症率が有意に高いことが報告され、大きな問題となっている。しかし、生殖補助医療に伴うメチル化異常はBeckwith-Wiedemann症候群やAngelman症候群など、過成長を呈するインプリンティング疾患において認められ、生殖補助医療における低出生体重や先天奇形とメチル化異常の関連性は明確となっていない。昨年度は生殖補助医療により出生したSilver-Russell症候群(SRS)患者において、第7染色体長腕に存在するPEG1/MESTのDMR(differentially methylated region、メチル化可変領域)におけるメチル化異常の有無を解析し、1例において部分的な過剰メチル化を見出した。そこで本研究では、第11染色体短腕のH19-DMRのメチル化異常について解析した。

対象はSRSと診断された52例である。このうち1例では父親の無精子症のためにICSIが行われていることが判明している。末梢白血球からゲノムDNAを採取し、bisulphite-sequencing法により、H19-DMRを解析した。この結果、ICSIで出生した患者を含め、15例において高度の低メチル化が認められた。なお、PEG1/MESTおよび第15染色体上のDMRのメチル化パターンは正常であった。

II. 生殖補助医療におけるカウンセリング体制の整備

1) 出自を知る権利を含めた不妊夫婦・提供者への情報提供体制について (朝倉寛之)。

本邦における提供卵子によるAssisted Reproductive Technology (ART)を実施するにあたり、卵子提供者へのカウンセリング供給体制を構築する必要がある。その基礎資料として、我々は平成17年度研究として米国在住で卵子提供経験を有する日本人女性を対象に意識調査を実施したが、平成18年度は国内在住で卵子提供者の要件を満たす一般女性に意識調査を行い、望ましいカウンセリング体制のあり方について検討した。

平成17年12月に、満35歳未満の全国の成人女性を対象にアンケート調査を実施し、517名(平均29.7歳、子ども有り413名、子ども無し104名)の回答を得た。回答者の52%が卵子提供による生殖補助医療の実施に賛同し、26%が自己の卵子を提供する意思を示した。卵子提供への同意の理由としては、「不妊夫婦の役に立ちたい」という

奉仕精神が最も多く(回答者の87%が選択)、また提供をしない理由としては、採卵(48%)や排卵誘発剤の副作用(41%)への不安よりも「自己の遺伝子を引き継ぐ子どもの誕生への抵抗感」(67%)や「提供卵子によって生まれた子どもと自己の家族との関係が複雑になる」(57%)等を危惧する理由が多かった。卵子提供への報酬については賛否が均衡したが、提供に同意する者の約3分の2が金銭的または非金銭的な報酬を期待した。卵子提供に対するサポートでは、卵子提供経験者と同様に、医師、看護師、不妊コーディネーター、胚培養士らによる採卵や使用薬剤についての医学的情報、治療スケジュールの説明や生活指導だけでなく、不妊カウンセラー、メンタルヘルス専門医、ソーシャルワーカーらによる、家族の理解を得ることや卵子提供についての迷いやジレンマへ対処する際の支援、治療前後の心理カウンセリングや、卵子提供経験者の体験談や交流が望まれた。

配偶子提供を受ける夫婦や生まれた子どもとの将来の関係性については、久慈ら¹⁾の調査では、精子ドナーの場合、「(提供精子によって出生した)子供との接触はどんな形でも絶対にしたくない」が58%、(生まれた子供が強く望む場合、自分の情報について)「何も教えて欲しくない」が46%であった。我々の国内一般日本人女性への意識調査では、卵子の提供相手は匿名の夫婦であること(77%)や、生まれた子どもには卵子が提供された事実を伏せること(46%)が最も望まれ、「(提供卵子によって出生した)子どもとの接触はどん

な形でも絶対にしたくない」が43%と、自己が匿名である条件での提供を望ましいとした。しかし、卵子提供を受けるレシピエント夫婦との関係性については、64%がレシピエントに関する情報を希望し、56%は求められればレシピエント夫婦との連絡や自分の情報の提供に同意していた。そして回答者全体の28%が、卵子提供にて生まれる子どもに対し自己の匿名性が将来には保たれなくとも卵子を提供する意思を示し、提供に積極同意する場合には75%が「それでも提供する」と回答した。また全回答者では39%が「(生まれた子どもへ、自分の情報について)何も教えて欲しくない」とする一方で、「(子と親が望むなら)直接子どもと会ってもよい」(11%)、「(卵子提供で生まれた子どもが万一、尋ねてきたら)個人が特定されてもその子が精神的に成長することに協力したいと思う。」(14%)と、将来、子どもとの関わりを容認する意見もあった。

2) 不妊カウンセリングのための指針作成

(森岡由起子)

平成18年度は、ART実施にあたっての多職種がおこなう不妊カウンセリングモデルを構築するため、それぞれの立場からの不妊カウンセリングの実際を報告し、職種による役割と流れを確認する事を目的に研究会を開催し相互討議を行った(報告書第I部)。

久保(産婦人科医)は、現在の日本における不妊カウンセリングの総説と、不妊治療におけるメンタルケアにはチ

ームとしてあたることの必要性を強調した。福田は患者の求めるレベルによって適切な人材が対応してゆく方が各職種の専門性が発揮され、患者のニーズにも応えられるという一貫した立場で、現場での看護師の行う不妊カウンセリングの具体的なプロセスと支援の実際、コラボレートしてゆく場合の役割について提言した。石井はピアカウンセラー養成が開始されたことと、ピアカウンセリング体験の中で不妊治療における「喪失体験」に対してのカウンセリングが必要性であることを指摘した。臨床心理士である平山は、生殖医療というシステムにのっているうちは、患者と医療者の利害が一致するため疑問が起こらず、カウンセリングの必要性を感じにくいこと、しかし複雑な喪失と人生上の危機を経験する不妊体験者には、治療段階や精神病理の有無にかかわらず生殖心理カウンセリングは有益であり、いつでも利用できることが必要であると主張した。朝倉は、不妊カウンセリングを行う際「禁止令：(E.バーン)」のアセスメントをすることで、治療に対する抵抗感やとらわれ感を弱めることが可能で、不妊治療を肯定的にとらえる方向に変えることができることを提言した。また、非配偶者間の卵子提供者と精子提供者の意識調査結果で、卵子提供者は精子提供者にくらべ提供された子どもに会うことに関心があり、その子どもが自分にとって大切な存在という認識が高いという興味深い報告がなされた。その後実施された、多職種による相互討論の結果、ピアカウンセリングも含めた形での、医師・看護師(助産師)・臨

床心理士がおこなう不妊カウンセリングのプロセスと役割についての不妊カウンセリングモデル(案)を作成した。さらに、日本における不妊カウンセリングでの臨床心理職では第一人者の平山が、日本における不妊カウンセリングの方向を検討することを目的として米国・英国の不妊カウンセリングのガイドライン・カウンセラー資格などをわが国との比較を行い、不妊カウンセリングシステムへの提言を行った(報告書第Ⅱ部)。

3) 生殖補助医療で生まれた子ども・親への精神的支援の指針作成および社会的サポートシステム構築
(岩崎美枝子)

AID の治療について諸外国では、養子縁組に関わる専門家からの、養子と同じくできるだけ幼いうちから告知されることが子どものアイデンティティの形成のためには必要であるという働きかけから、提供型の生殖補助医療で生まれてくる子どもにも告知が必要であるという動きが活発になってきている。

我が国において告知が阻まれている要因を、これまでの先行調査研究から分析してみると、日本の風土や習慣によるところも大きいかもしれないが、医療関係者によって「告知しないこと」が伝えられてきた経過の中では、当然当事者にとっては、告知しないことが是とされている。しかし、仮想現実ではあるが、一般市民、開示を認められる年齢の当事者として調査対象になっ

た高校生達は、約半数近くが告知に肯定的であった。また、医者からの示唆をほとんど鵜呑みしてきた AID 児の親達の中から、子どもが生まれた瞬間から「似ている・似ていない」というごく素朴な質問からはじまる子育ての日常生活の中で、家族、友人、勿論成長していく子どもへ、秘密を保持しないといけないう現実によって、誰にも相談できず、苦悩している親や、偶然 AID 児であることを知らされた成人している子ども達の混乱と不信に悩む声がやっと表出されるようになり、改めて告知の必要性が認められ始めている。

そこで、筆者の養子縁組に長年関与してきた経験を踏まえ、またイギリスを中心に諸外国の文献を手がかりとしながら、告知についてのガイドブックを試作した。

4) カウンセリング供給体制の構築
(森 和子)

今年度は、第三者がかかわる生殖補助医療で生まれた子どもと家族に対して出自を知る権利を保障するために、不妊治療実施施設への調査と AID により子どもを得た家族への調査を行い国内での実態を把握し、さらにシステムが整備されているオーストラリア・ニュージーランドでの現地調査を実施した。それらの結果から抽出された①提供型治療で生まれた子ども・その親・提供者 3 者の権利を保障できるシステム、②3 者へのカウンセリング体制の整備、③提供型治療で子どもを得た家

族と子ども本人へのサポートの3点を分析枠組みとして、日本におけるサポートシステムの望ましいあり方を考察した。

システムを整えるためには、不妊治療実施施設の認可施設の数も制限することや、医療関係者の研修提供型医療を実施する医療関係者の認識を変えていけるような研修を行う必要性がある。出自を知る権利を保障するためには、提供者・提供型治療で生まれた子どもとその家族、3者の情報を管理し、それぞれの住所や状況の変更も随時記録更新して保管するための公的管理運営機関の設立が必要となる。しかし公的管理運営機関1ヶ所で、情報管理以外に、国内の提供型治療で生まれた子どもに関する相談に対応し、支援していくことは不可能と考える。その相談支援機関の窓口として、各都道府県に子どもの権利擁護センター(仮称)を設置して、管轄する都道府県内に居住する提供型治療を希望するカップルのカウンセリングや、事前研修も併せて行う機能をもたせる。センターは情報開示の直接の窓口となり、公的管理運営機関に情報開示を要請する。その後、申請者が求めた場合、出自を知るための支援を継続的に行うことも役割とすることも必要であろう。

本研究から、生まれた子ども・その親・提供者へのカウンセリング体制を整える重要性も示唆された。提供型治療を決断するまでの期間における、カウンセリングは極めて大事である。提供型治療を受けようと考えている夫婦に対し、何故子どもを欲しているのか、また子育てをする適性や環境が整って

いるのかを見つめる必要があるからである。治療を受けることを決定する前に、子どものいる家族をイメージした上で判断できるような事前研修を提供し、子どもの福祉を主眼においた選択ができるように支援していかなければならない。

カウンセリングのあり方として、①夫と妻個別のカウンセリングを経て、②夫婦同席のカウンセリング、さらに③子どもを含めた家族全員のカウンセリングや、必要に応じては夫婦の親族のカウンセリングも行い、個別のカウンセリングから家族が統合するためのカウンセリングへと、丁寧に提供することが示された。そのためには不妊カウンセラーの専門家養成が不可欠となる。情報開示が実施されるようになった場合は、提供者へのカウンセリングも必要になるかもしれない。

Ⅲ 海外生殖補助技術管理機構の検討 (石原理)

英国では、ART に対しても、他の疾病治療と同様に公的保険 (NHS) から支払われることが原則だが、実際には自治体の財政的問題などにより、私費による診療が大半である。また、2005 年 4 月より、配偶子提供者の匿名制が廃止され、提供配偶子により出生した児が 18 歳に到達した時点で、提供者の住所氏名を含む情報を知ることが可能となった。これにより、英国の提供配偶子を用いる不妊治療事情には著しい変化が生じている。さらに 1990 年以來、英国の ART クリニックを統括し、質の高い治療を提供するために機能してきた HFEAct (Human Fertilisation Embryology Act: 生殖医療を規制する法律) が、近い将来改正され、同時に HFEA (Human Fertilisation Embryology Authority) が廃止改組されることになった。

そこで HFEA 担当官および英国の不妊治療クリニック医師ら、英国医師会 (British Medical Association: BMA) 担当者、さらに ART に対する公的支出と人口の変化について調査を行っているシンクタンク RAND Europe の担当者に直接インタビューし、グローバル化の進む不妊治療の現況における、わが国の今後の政策立案のために、情報収集を行った。

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) とすることが提案された。HFEA および HFEAct については、5 年毎に小さな改訂を繰り返してきたにもかかわらず、15 年経過すると抜本の見直しが必要であるという共通の認識が、既得権や規制に対して立場を異にする人々にすら広く共有されていることが感じられる。

法改正により臨床の現場に大きな影響を与える部分は、少ないがサロゲートについての改定が注目される。英国ではいわゆる代理懐胎 (IVF サロゲート) について、1984 年の Warnock Report で違法とすべきとされ、1985 年に The Surrogacy Arrangement Act 1985 により商業的アレンジと広告が禁じられた。しかし、非商業的な活動と代理母に対する支払いは禁止されておらず、1988 年に英国における初の IVF Surrogacy による児が誕生した。今回の改正で非営利団体による代理懐胎する女性を求める広告を解禁したことは、より現実に即して、リクルートの透明性、公開性を高めることを選択したと考えられる。

英国では、2005 年 4 月 1 日以後の配偶子提供者は、提供配偶子による児が 18 歳になった時点で、氏名と住所、誕生日や外見を含む情報が提供されることに同意する必要が生じた。一方、配偶子提供者に対しては、自分の配偶子提供の結果、出生した児の数 (男児と女児の数) と出生年が提供される。配偶子提供者の匿名制が失われた結果、ドナーが不足し治療

に提供配偶子を必要とするカップルの待機期間が延長していたが、関係者の努力にもかかわらず事態は悪化している。各クリニックは国内での非匿名精子提供者が確保できないため、HFEA の許可を得て、米国やデンマークから非匿名精子を輸入して治療に用いており、ドナーのリクルート費用が高額になるため、その価格も高額となっている。また匿名精子を求めるカップルが海外渡航して治療を受けるようになり、卵子ドナーを求める場合と同様の状況となった。

卵子提供についても事情は悪化する一方で、渡航する理由として、単純にドナーがいなくても、anonymous な卵子を求めて渡航する例が多い。提供精子を得るための渡航も、その理由は anonymous な精子を得ることが大きな要因となっている可能性が高いという。法改定により、生まれた児が 18 歳で出自を知る権利を得たわけだが、実際にはその実効性が疑問視されている。

日本同様、ヨーロッパ各国も出生率の低下が深刻化し、各国政府は働く女性をサポートするためのさまざまな総合的施策を行っている。ART については、北欧を代表とする先進諸国では各国の医療保健制度の一部として、ほとんどの国において一定の条件のもとに費用が公的に支出されている。しかし、その実態の詳細を比較すると、異なる部分も多いことに注目し、特に英国とデンマークにおける公的支出と出生率の比較検討が行なわれている。その結果、ART に対する政府財政支出が、出生率の上昇に関与する可能性が示唆され、今後の研究の進展が期待

されている。

IV 特定不妊治療費助成事業の実態に関する医療者・患者へのアンケート調査

吉村泰典・久慈直昭

特定不妊治療助成制度（以下本制度）において、治療をうける夫婦のストレスを可及的に緩和し、子供をつくる意志をそこなうことなく、かつ最終的な総妊娠数を増加させるために、今後どのような助成のあり方が望ましいかを模索するため、ART 実施医師および現在治療中の患者に郵送でのアンケート調査を行った。

医師調査の結果からは、患者に特定不妊治療費助成事業の利用を勧めない理由は「所得制限等により資格がない」が多かった。妥当な支給金額は「年間 30 万円」及び「年間 20 万円」がそれぞれ 4 割程度、妥当な支給期間は「3 年」が 30%、10 年が 38%（図 10）、妥当な所得制限額としては、1,000 万円迄が 42%、800 万円までが 35%であった。

一方現在 ART 治療中の夫婦 449 組中、過半数（59%）が本制度を利用していなかった。利用しなかった理由は、79% が所得制限のためであり、この 8 割以上が所得制限額の引き上げを希望していた。利用した夫婦がよかったと思うことは「経済的に助かる」が 98%、改善点として、「支給回数が少ない」が 87%、「支給金額が安い」が 83%であった。今後充実させていくべき国・自治体の援助として、「助成金の支給金額の引き上げ」（86%）、「現行 5 年よりさらに支給期間を延長」（60%）の他、「（保険適用となる一般の）不妊治療の自己負担分の出費についても助成金の対象とする」（53%）が多か

った。一方「患者へのカウンセリング等精神的なサポートへの援助を充実すべき」は22%であり、医師アンケートの結果(36%)より少なかった。

C. 考察

生殖補助医療(以下ART)の安全管理・およびカウンセリング体制整備を目的として、本年度は; 1) ARTの品質管理としてとくに胚培養士の具備すべき知識についてのガイドライン作成、培養液を含む消耗品の品質管理のあり方の検討、2) 生まれてくる子供の身体的・精神的な発育・発達のfollow up体制整備(安全性確保)、3) ARTのカウンセリング体制、特に治療を受けるカップルと、生まれてくる子供へのカウンセリング体制の整備や、わが国における配偶子提供に対する日本人男女の意識調査と告知をすすめるための指針作成、および4) 2005年に配偶子提供の匿名性、およびART治療そのものの規制体制を大きく変化させた英国の状況について、検討を行った。

1) ARTの品質管理

胚培養士の研修内容に関しては、胚培養士は精液分析、運動性良好精子回収法、人工授精の準備、精子培養、採卵後の検卵、卵子の評価、卵子前培養、体外受精の媒精、顕微授精(卵細胞質内精子注入法)、受精卵培養、受精卵の評価、胚移植の準備、配偶子・胚の凍結保存、アシステッドハッチング、未熟卵子の成熟培養、着床前遺伝子診断(PGD)など生殖補助医療のすべてをカバーする具体的な実務経

験とともにそれを裏付ける知識が要求される。さらに日々の業務ばかりでなく、培養室の維持、培養室内の機器の取り扱い(メンテナンスや保守管理)、データ管理、危機管理などについて幅広い知識が必要とされる。とくに培養室に設置される機器の中ではインキュベーターとクリーンベンチの管理が重要である。インキュベーターは卵子、胚、精子が長期培養される機器であり、その管理・メンテナンスは治療成績を左右するほど重要で、庫内温度、ガス濃度の設定管理、定期的な洗浄・消毒が大切である。クリーンベンチも配偶子・胚操作を可能な限り清潔な環境で行なうため使用される。使用前の手洗い、使用前後の消毒用エタノールでの清拭が大切である。さらに実施したことすべてに対するデータ管理が必要であり、このような定期的な成績の検証を行うことは問題点の早期発見に役立つ。今後、本報告でまとめた研修内容をもとに、何らかの形で必要最低限研修すべき項目をART実施責任者・協力者に周知徹底することが必要であろう。

一方生殖補助技術に使用される消耗品はそのほとんどを海外からの輸入に頼り、またその品質管理も海外での管理基準を流用しているのが実情である。しかし培養液等は、どんなに品質管理をしても一定の確率で良品と不良品がでてきてしまう。このような状況で安定した成功率を維持するためには、どこかで発信された有用な情報(培養液の効率低下や消耗品に関する製造者からの情報)を迅速に使用者へ伝達するシステムが必須である。しかし製造者、輸入業者、そして時には実

施責任者をとおしてしか胚培養士が情報を得られないという煩雑さに加え、英語を中心として供給される情報への言語障壁の問題が、この情報伝達を妨げている主因である。そのため第一に代用している管理機構や製造業者等から発信された情報をわかりやすい形で使用者へ伝達すること、第二に使用者である胚培養士が疑問あるいは問題点を見いだしたときに、迅速に製造者にそのことをきくことのできるシステムの構築、そして第三に我が国においてこれらの製品が本当に安定して妊娠を成立させているのかの定期的なモニター調査が必要であろう。これらの消耗品の情報をもっとも必要としているとともに、何かの問題が起きたときに真っ先にその事実を知る立場にある胚培養士が、直接前項で述べたような消耗品の情報にアクセスできるためには、個々の胚培養士と製造者をつなぐ第三者機関の設置も一つの解決策かもしれない。

2. ARTの安全管理

生殖補助医療により出生した児の予後調査は、本技術の安全性を確保する上で極めて重要である。いままでの自然妊娠とは異なる妊娠成立機構であるARTが社会や家族に与える影響を考える上では、「児の予後」という言葉の中には、単に出生時に異常がなかったかどうかばかりでなく、本技術とは密接な関連がある多胎の問題や、児童期までの長期予後、あるいはうまれた子供が将来妊娠する場合の第三世代への影響の検討も必要となる。周産期医療に大きな負担となる3胎以

上の多胎妊娠の最近3年間における発生数はほぼ一定であり、多胎妊娠の発生数自体は増加していない。3胎以上の多胎妊娠全体の発生原因は、体外受精、顕微授精によるものが66%と多かったが、このうち4胎以上のものに限ってみてみると、逆に排卵誘発によるものが78%と大部分を占めていた。前回の調査結果と比較すると、体外受精、顕微授精では4胎以上の妊娠の占める割合が減少傾向にあったが、排卵誘発では変化が無かった。このように体外受精、顕微授精では移植胚数3個以内の制限が定着し、4胎以上の多胎妊娠発生が少なくなっている一方、排卵誘発では依然として多発排卵が予防できていない。従って今後3胎以上の多胎妊娠の発生を減少させるためには、生殖補助医療で移植胚数の上限を原則として2個に制限するとともに、排卵誘発では発育卵胞数の少ない排卵誘発とキャンセル基準の普及をすすめる必要があると考えられる。また3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率は前回とほぼ同率で、特に4胎以上で高率に施行されていた。減数手術を施行した場合、早産のリスクや母体合併症を減少させることができることから、3胎以上の多胎妊娠が発生した場合に本手術が多用されていると考えられるが、母体の心理的問題や、減数児の選択など解決困難な問題があり、減数手術はやはり緊急避難的な選択肢と位置付けるべきであろう。

次にART出生児の予後調査の基礎となる登録システムについて、検討項目すべき項目を考案し、登録システムを実際に構築して、2005年、2006年分の生殖補助

医療の治療成績は後方視的にインターネットを用いた個票登録を行ない、これまで日本産科婦人科学会に登録された施設ごとの登録と比較することとした。さらに、2007年1月1日の治療よりこの登録システムを用いて前方視的な登録を開始している。このシステムを運用し、各施設からの登録を蓄積する過程で、今後登録精度を上げ、生殖補助医療が本邦の人口動態に及ぼす影響についても検証していく予定である。ここで登録率やその正確性を上げるためには、児の予後調査に係わる最低限の人員・費用の確保とともに、実施機関で入力にかかる手間をできるだけ減らす工夫や実施機関が入力する際に現実的にメリットがあるようなシステム上の考慮、公的補助として普及しつつある特定不妊治療助成制度との情報共有、そして不妊夫婦が安心してこれに協力できるようなプライバシーへの配慮とともに、子供が生まれる前にどれだけの情報を提供してもらうかの informed consent のひな形作成が必要となってくる。その上で、今後少なくとも就学時までの児の状態を検討できるシステムを追加構築していくことが重要となるが、これは今後の重要な検討課題である。

さらに ART の遺伝学的安全性の検討として、今年度 ART 出生児における低出生体重や先天奇形とメチル化異常の関連性について、第 11 染色体短腕の H19-DMR のメチル化異常について解析した。本来メチル化されている父親由来の H19-DMR の低メチル化は、現在 SRS の約 30% を占めることが知られており、今回の成績とほぼ同様の出現率であった。この低メチ

ル化は、妊娠早期において IGF2 産生を障害し、その結果、胎盤発育不全や胎児発育不全を招くとされており、今回 ICSI により出生した患者において、この低メチル化が同定されたことは、生殖補助医療がインプリンティング異常を介して成長障害や先天奇形発症を招きうることを示唆する結果であったが、一方その発症頻度が生殖補助医療により出生した SRS 患者において、一般集団よりも高いか否かは不明であり、今後の検討が必要である。

3. 生殖補助医療におけるカウンセリング体制の整備

卵子提供は現在わが国では行われていないが、国内の一般女性の過半数がランして今日による生殖補助医療に賛同した。提供しても良いと応えた女性の大多数が匿名性保持を希望したが、レシピエント夫婦、および提供によって出生した児との交流の可能性に関しては精子ドナーに比べてより許容的な態度が見られ、精子ドナーと卵子ドナーでは必要な心理的サポートが異なる可能性がある。

精子提供・卵子提供など配偶子提供による生殖補助医療では、告知は大きな問題である。この問題は「出自を知る権利」と密接な関係があるが、たとえ出自を知る権利が確保されているとしても、親が子どもに告知するにあたっての支援が他者からなされない限り非常に困難であることは、1980年代から出自を知る権利を認めているスウェーデンにおいてさえも告知が進んでいないことから明らかである。今回分担研究者岩崎が作成した告

知についてのガイドブックは、少なくともわが国では初めて作成されたこの種のガイドブックであり、特に告知などありえないと思っている医療関係者や親達に、告知とはどういうことであるのか、するとしたらどのような方法があるのかを知らせる事が可能であろう。

配偶子提供では、夫婦がこの治療を受けることを考えてから、実際に治療するかどうか判断し、治療を受け、妊娠出産を経て、さらに生まれた子どもが成長していく過程において、様々な課題が出てくる可能性があり、その時々をサポートが必要である。このような精神的支援を行う機関として、公的管理運営機関のもと、実施治療機関と連携して、支援を行う第三者機関の設立は、その一つの解決となる可能性がある。このような機関はまた、提供型治療で生まれた子どもの出自を知る権利を保障するため、告知について夫婦への支援を行うことや、生まれた子供への、自助グループとの交流による支援等が組み込まれたカウンセリング、あるいは提供者へのカウンセリング体制を構築していくことができるかもしれない。しかし誰が、どのような形で、何を目的として行うのかについては、今後さらに慎重な議論が必要であり、あくまで夫婦・提供者・子どもに必要な情報提供をしたうえで、最終的には当事者の自主的な判断を尊重することが極めて重要である。

4. 海外における生殖補助技術管理機構の状況

ヨーロッパでは、ART に一定の財政支出がおこなわれている国が多いが、ART の歴史が四半世紀を超え、治療における十分な質的管理や安全管理、さらに患者により優しい治療が主として求められてきたが、最近になって新たな視点が出現しつつある。とくに英国では、2005年4月より、配偶子提供者の匿名制が廃止され、提供配偶子により出生した児が18歳に到達した時点で、提供者の住所氏名を含む情報を知ることが可能となった。配偶子提供者の匿名制が失われた後に、どのような状況となるかは、同様に匿名性を堅持していたわが国をはじめとする各国の注目を浴びていたが、今回の調査で見ると、ドナー不足、非匿名精子輸入、匿名精子を求めるカップルの海外渡航など、匿名性を保持しようとする不妊夫婦自身の希望が強いことが明らかになってきており、またこれが卵子提供でも同様の結果であることから、匿名性撤廃だけで全ての問題点が解決するわけではない事が少なくとも明らかになってきている。またこのことは前項の告知など、配偶子提供の問題を議論する上では非常に参考となる情報であり、法的な整合性や理想論が解決とならない可能性を常に考慮する必要がある。いずれにしても今後も欧州での動きは、わが国の枠組みを考える上で注意深く情報収集していく必要がある。

また、1990年以來、英国のARTクリニックを統括し、質の高い治療を提供するために機能してきた HFEAct (Human Fertilisation Embryology Act: 生殖医療を規制する法律) が、近い将来改正され、

同時に HFEA (Human Fertilisation Embryology Authority) が廃止改組されることになった。このことは、世界の ART 枠組みの模範ともいわれたこの機構でさえ、それだけで ART から生じる問題の全てを解決する事ができなかったことを表している可能性があり、これも注目に値する事項であろう。

5. 特定不妊治療費助成事業の実態に関する医療者・患者へのアンケート調査

本調査を見る限り、現在高度生殖補助医療をうけている夫婦 449 組のうちでこの制度を利用しているものは 4 割にすぎず、過半数である 6 割は利用していなかった。本制度の存在を知っており、かつ治療を助成期間内に受けて支払いを済ませた 136 例中の実に 79% が所得制限のために支給を受けられなかったことになる。所得制限のために支給を受けられなかったものの 8 割以上、医師の 7 割以上が本制度における所得制限額の引き上げを希望していることを考えても、所得制限の緩和を考慮する必要はある。

回答してくれた夫婦の治療費年間負担額は 50~100 万円のもの最も多かった。医師側の調査でも年間 3-4 回まで行くと答えていた医師が多かったことを考えると、一回の治療を 35 万円として 3 回で 100 万円強と、夫婦が一年間に支出する治療費としては年間 100 万円程度が妥当なところと考えられる。

治療期間については、今回の調査対象では 2 年までのものが 6 割と多かった。しかし、これらの夫婦は今治療中（おそらく妊娠していない）であることを考慮する必要があり、実際に夫婦がこれから治療を受ける期間はこれより多くなることは間違いない。夫婦がこれ以降考

えている治療期間を、治療の上限と考えている年齢から現在の年齢の差と考えると、その差は 2 年までが 46%、5 年までが 80% で、12 歳までの答えがあった。この事から、多くの夫婦は（とりあえず一人子どもを授かるまでの期間として）これからの治療期間を少なくとも 5 年くらいに考えているといえよう。

現行の助成制度に対する夫婦の意見としては、支給額を増加してほしいとの意見が 8 割以上、支給期間を 5 年よりさらに延長してほしいが 6 割と多かった。支給額については、前項で夫婦が治療に使う費用が年間 100 万円程度であることを考えると、助成額年間 20 万円はその 2 割にしか当たらないことになり、やはり十分とはいえない。

治療期間についても、夫婦の要望としては助成を受けられる年限を 5 年よりさらに延長してほしいという希望がかなり強かった。今回の調査では治療期間 2 年までのものが 6 割と多かったにもかかわらず、このような意見が多かった理由は、幾つか考えられる。第一は、特に妻が仕事を持っている場合（回答者の 5 割以上が仕事を持っている）、治療に専念する期間をつくるために夏期・冬期休暇を利用、あるいは有給休暇を利用せざるを得ないものが少なくないため、一年のうちに行う治療回数を制限する必要があるためである。第二に、比較的収入の少ない若年層が、一年の負担額を少なくして数年間かけて治療を行おうと考える場合もある。第三に夫婦が望む子どもの数が約 2 人であることを考慮すると、第二子も又生殖補助医療でなければ望むことができない症例が多く含まれている可能性もある。第四に、両親の介護等で治療

を中断することがあっても、その後すぐにまた治療を再開できる様にとの希望もあるかもしれない。実際にこれら4つの状況には、臨床の場で頻繁に遭遇する。妻が仕事をもつ夫婦が子どもをつくる意欲を持続させるためにも、治療効果の高い（すなわち妊娠率の高い）若年層から治療を受けられるようにするためにも、またすでに妊娠・出産の実績のある夫婦が第二子をこの治療で希望する気持ちを尊重する上でも、このように本制度でカバーする期間を長くすることにはこの助成制度の効率（得られる最終的妊娠数の増加）を高める上でも一定の意義があると考えられる

D. 結論

我が国の生殖補助技術は、現行の枠組み内では全体として支障なく行われているが、品質管理や安全管理では、今後長期的には誰にでもわかりやすいガイドラインを作成し、品質管理や安全管理に必要な様々な情報を遅滞なく必要な部署に伝達し、その結果を不妊夫婦や社会に明らかにしていく枠組み構築が必要である。また、特に配偶子提供による不妊治療を受ける夫婦や、うまれてきた子供へのカウンセリングについては、これから早急に支援体制を整備する必要があるとともに、また海外でおこっている状況について今後も注目していく必要があることが明らかになった。特定不妊治療助成制度も現行の制度が完全ではないことが明らかになり、今後の議論が必要であろう。