

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

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

ARTの品質管理については、採卵件数が50件以下の施設の妊娠率が低いことをはじめとして、機器の定期的な保守点検への関心がうすいことなど、改善すべき点が明らかになった。また、とくに胚培養やその設備・機器管理においてART技術の中心的な役割をはたす胚培養士の品質管理を考案する必要がある。一方ARTに使用される、培養液に代表される消耗品はほとんどを海外からの輸入に頼っており、製造者から、また使用者からの不良品や品質の変化に関する情報を遅滞なくすべての実施施設に伝達する機構が絶対必要である。

わが国のARTの安全管理において、長期予後を含む出生児の予後調査は絶対必要であり、この調査に要する最低限の継続的な経済的基盤および機構を整備する必要がある。そのためには特定不妊治療助成との連動は大きな鍵となる可能性がある。また避けられうる危険として胚移植数を原則2個と制限するなど、ARTに由来する多胎妊娠をおさえる方策が必要であるとともに、減数手術に対する実態調査をふまえた議論も必要である。

配偶子提供を中心とした不妊治療当事者への精神的支援については、提供者やその家族への出自を知る権利を行使した場合の影響や、精子提供者と卵子提供者の違い等を勘案したうえで、匿名性を最近廃止した英国など海外で起こっている事象を考慮して慎重に議論を進める必要がある。しかし、告知の重要性や告知をしなかった場合のリスクを夫婦に確実に伝える方策も必要であり、夫婦が子どもに告知をする場合のガイドブックを試作した。

不妊治療への統合的精神的支援体制には、夫婦やうまれてくる子供の幸せを考えたときに、どのようなカウンセリングを、どの時点で、どこにおいて、どのような職種の人たちがすることが適当なのかを更に調査する必要がある。また、とくに配偶子提供の様に微妙な問題において、（告知の問題をきちんと説明するなど）精神的支援を有る程度統一的な方向で行う上では、一般の不妊カウンセリングとは分けて考える必要があるかもしれない。

特定不妊治療助成制度については、その所得制限額、支給額、支給期間について患者からの改善の希望が強く、今後とも継続的な議論が必要である。

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
宮島 清
日本社会事業大学助教授
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

わが国の生殖補助技術（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、告知の問題や出自を知る権利を認めるべきかどうか、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・そして配偶子提供者への精神的支援の必要性も今後増すことが予想され、体制整備が急務である。このような生殖補助技術の枠組

みをどのように構築するかという問題は、わが国だけでなく海外でも試行錯誤の状態であり、たとえば英国が本技術の規制・国家的統制の一つのモデルとなっていた HFEA を改組することを最近決定し、また 2005 年には配偶子提供の匿名性を撤廃していることは注目に値する。

本研究事業で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、とくに本技術に必要な設備および人的資源、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問題点を抽出するとともに提言を行

った。第二に本技術の安全性を検証するため、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ンティングを含む社会遺伝学的危険性について調査を行った。第三に、不妊夫婦・うまれてきた子供あるいは配偶子提供者への精神的支援体制を、現存する児童相談所・保健所など公的機関との関係を含めて考察するとともに、配偶子提供によって親となった夫婦が子どもに事実を告知するときのガイドブックを作成した。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、枠組み変更による影響を含めて調査した。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。

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) 生殖補助技術に必要な設備・人的資源のガイドライン

現在の生殖補助医療体系における設備、人的資源、消耗品使用の現状を、平成 15 年度日本産科婦人科学会に登録された体外受精・胚移植等の実施施設 584 施設に無記名アンケートにより調査し、287 施設からの回答について解析した。27.6%が不妊専門施設で、

IVF+ICSI の年間実施件数が 50 以下の施設が 41%を占め、年間採卵件数が 201 件以上の施設は 26%であった。外来形態では 75.1%が一般産婦人科診察室と、79.9%が一般待合いと同一スペースで診療されていた。日本産科婦人科学会による「生殖補助医療の実施施設の具備すべき要件と設備(平成 17 年)」に適合する培養室を持つ施設は 48 施設(17.3%)のみと推定された。設置機器については、保守管理用機器の保有、定期点検への意識が十分でないことが明らかとなった。不妊カウンセラーと不妊コーディネーターが在籍している施設の割合はそれぞれ 41.5%、32.9%と低く、学会が認定する胚培養士は 111 施設のみに在籍していた。培養液、試薬、器具などの消耗品については、70%以上の施設で既製品を購入していた。ART 実施において、実施件数が 50 以下の施設では妊娠率が低い傾向が認められた。倫理委員会は全施設中 66.3%に設置されていた。ART 実施前の戸籍謄本の確認は 31.0%の施設でしか行われていなかった。施設、設備、スタッフについて施設間の理解、対応が大幅に異なり、それらの運用についてのガイドラインの作成が必要と思われた。

これをふまえて、本邦の生殖補助医療実施施設の設置機器、人的資源の現状をふまえて、生殖補助医療を実施するために備えなければいけない現実的な施設のガイドラインの作成を行った。施設構成としては診察室、処置室、カウンセリング室、採精室、採卵・

胚移植室、記録管理室、検査室、培養室(含む培養前室)、凍結保存室などがラインアップされる。専用培養室と専用採精室は必要である。採卵室については、分娩室や手術室との兼用もあり得る。記録保管室、培養室、凍結保存室は特に施設が必要である。培養室は分娩室レベル(準清潔区域)以上の清浄度が必要であり、陽圧仕様が望ましい。実現できるのであれば手術室レベル(清潔区域)の清浄度と陽圧仕様とすることが望ましい。余剰胚のための胚凍結保存は重要な手技で、そのための凍結保存タンクの設置は必須である。また、顕微授精システムがなければ治療周期の15%に発生体外受精の受精障害に対応できないことになるので、顕微授精システムを備えることが望ましい。

一方胚培養士という職種は歴史が浅く一般に広く認知されていない。その資格も任意学術団体が認定しているのが現状で、不妊治療を行っている施設には様々な教育背景を持つ胚培養士が存在しているのが実状である。また、生殖補助医療に必要なスタッフとして胚培養士の存在が規定されているわけでもない。しかし、胚培養士は生殖補助医療の核心と考えられる領域を担当する重要なスタッフである。よって、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規定した。また、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も作成した。胚培養士の研修内容に関しては、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。特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。実施したことすべてに対するデータ管理が必要である。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。

2) 関連消耗品の安全管理

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。

わが国において、培養液・顕微授精や凍結のための特殊溶液等に関しては、大部分は外国から輸入されている。有効期間は 35 日から 1 年間、多くは FDA の基準に準じて製造されている説明書が添付されている。輸送は空輸貨物であるが、発泡スチロールで梱包され温度や気圧の変化を防御している。国内へ到着後は冷蔵で保管、配送される。把握しうる限りで少なくとも 8 社以上が、培養液等を販売しており、運搬を含めた保存管理、品質管理は各会社の責任の下で行っている。ART に使用される培養皿等の消耗品についても、海外での製造・販売は、FDA 等により厳しく管理されているが、日本に輸入された後の管理体制や安全性については不明であり、日本での品質管理や安全性確保はこれからの課題であると考えられる。

ART 用機器・消耗品の管理について、米国では医療機器に分類され、製造および販売は FDA（米国食品医薬品局）管理下で規制されている。製造会社は年 1 回の査察を義務づけられている。豪州においては、品質管理基準（Good Manufacturing Procedures; GMP）に準拠して製造される必要があ

り、ISO 監査機関と豪国厚生省によって 1 年毎に監査されている。これに対比し、欧州各国は培養液などの管理基準について、各国が独自の基準を設けることはせず、実質的には FDA 基準を標準にしている。

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ツの約 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

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、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

ART由来出生児の予後調査のありかたと、その問題点を抽出するために、2002、2003年に生殖補助医療により治療され、その後出生した児の予後、特に一卵性双胎の頻度について調査するとともに、出生児の予後調査の項目や調査システムについて検討した。2002年治療分の調査では、採卵を行った22161周期(本邦での全採卵周期の33%)のうち、1個の胚を移植した3676周期について検討した。妊娠は458周期であり、1個胚移植後の多胎妊娠は双胎妊娠が18周期で品胎妊娠は1周期で一卵性多胎の発生頻度は、4.2%であった。2003年治療分の調査では、採卵を行った31826周期(本邦での

43%)のうち、1個の胚を移植した6708周期について検討した。妊娠は915周期であり、1個胚移植後の多胎妊娠は13周期で、一卵性多胎の発生頻度は、1.4%であった。これらの値は日本での一卵性双胎の自然発生率の0.402%と比較し高値を示していた。本邦における2年間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た。よって、今後も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、治療から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、胎囊の数、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、児の予後が必要と思われた。

これらの検討項目をインターネッ

トを用いて登録するシステムを実際に構築した。

5) 生殖補助医療の遺伝学的安全性の検討

生殖補助医療は、社会遺伝学的に2つの問題を伴う。第一は、不妊症の遺伝的素因を次世代に伝達する可能性である。この可能性は、不妊症が単一遺伝子疾患に起因する場合に重要な問題となり、特に、優性遺伝疾患においては、50%の確率で生じる変異遺伝子の伝達が不妊症という表現型に直結することになる。第二は、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ていることである。

そこで第一に、常染色体優性疾患として発症する不妊症における治療の有効性と、その結果としての変異遺伝子伝達リスクを検討した。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と嗅覚異常により Kartagener 症候群 (以下 KS) と診断され、ゴナドトロピン製剤 (FSH・hMG 製剤と hCG 製剤) による生殖補助医療により妊孕性を獲得した男性1例と女性2例、およびその家族を対象とした (家系 A, B, C)。これらの3家系症例において、ゴナドトロピン治療効果を判定し、KAL2 (FGFR1) の全18エクソンおよび近傍のイントロンの塩基配列を直接シークエンスで決定し、変異陽性児における KS 表現型の有無を検討した。3家系の罹患症例において、ゴナドトロピン治療がおこなわれ、家系 A の KS 男性は3名の子供を、家系 B と C の女性は各々2例の子供に恵まれた。そして、家系 A では、

父と6歳の男児においてP745S変異が同定され、変異陽性男児では、明らかなKS表現型は認められなかった。家系Bでは、母と3ヶ月の双胎女児においてG687Rが検出され、変異陽性女児では、嗅球MRIにおいて嗅球無形成が見いだされた。家系Cでは、母、15歳の男児、12歳の女児においてS107Xが同定され、変異陽性の兄は明瞭な低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と嗅覚消失を、妹は軽度低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈した。

第二にインプリンティング異常症の発症リスクを評価した。

Silver-Russell症候群(SRS)と診断された52例を対象とした。これらの患者において、bisulphite法により、第7染色体のPEG1/MEST-DMR (differentially methylated region、メチル化可変領域)および第11染色体短腕のH19-DMRのメチル化パターンを解析した。インプリンティング異常症が認められた患者では生殖補助医療施行の有無をアンケートにより調査した。SRSの1例においてPEG1/MEST-DMRの不完全な過剰メチル化が、別の1例においてH19-DMRの高度な低メチル化が認められた。

以上の成績は、2つの示唆を含む。第一に、原因療法であるゴナドトロピン治療がKAL2変異患者における妊孕性獲得に有効であることを示すと共に、ゴナドトロピン治療が次世代に変異遺伝子とKS表現型を伝達するリスクを伴うことを実証するものである。これは予測しうるリスクであるが、今後、KSにおけるゴナドトロピン療法では、この点を十分に考慮してカウンセリングを行うことが推奨される。第二に、生殖補助医療により出生した患者において、インプリンティング異常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くことを示唆する。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、今後の検討を要するが、このように生殖補助医療をより安全に行うためには、そのリスクについても十分に検討し、リスクを軽減させる手段を講じる必要があると考えられる。

II. 生殖補助医療におけるカウンセリング体制の整備

1) 配偶子提供における精子・卵子提供者・および潜在的精子・卵子提供者の告知・出自を知る権利に対する意識

海外のいくつかの国において、配偶子提供の匿名性を撤廃する国がでてきていること、またわが国でも匿名での精子提供で生まれた子供が、出自を知る権利を求める運動を始めていることから、今後わが国が匿名性を撤廃した場合にどのような影響が現れるかを推測する目的で、これまで精子提供を行った男女、および今後提供者となりうる一般の日本人男女にアンケート調査を行った、

精子提供者の意識調査としては、平成16年までに非配偶者間人工授精のため精子提供を行った男性120名にアンケート調査を行い、32通(27%)に返信を得た。子どもが自分の遺伝的な父親を知りたいと思うことについては67%が「仕方がない」と答えたが、「あなたの提供により生まれた子供

が会いに来る可能性があるとしたら提供しなかったか？」という問いに対しては、「提供しなかった」が67%、「それでも提供した」が30%の回答であった。「提供は匿名のままの方が良いと思いますか？」の問いに、「匿名のままが良い」が88%であり、「提供により生まれた子供が会いに来る可能性があるとしても提供した」と答えた男性においても80%が「匿名のままが良い」と答えていた。出自を知る権利を認めた場合提供者は減少し、またその特徴は変化する可能性がある。また、たとえ出自を知る権利を基本的に認めたとしても、実際に提供者を特定できるまでの情報を子どもに教えることは非常に慎重に行うべきであると考えられた。

卵子提供者に関しては、米国での提供卵子によるARTでの実施様式およびインフォームドコンセントの実態を調査し、その後米国在住で卵子提供経験を有する日本人女性および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月から翌年1月に米国ART施設にて卵子提供経験を有する在米日本人女性（ドナー）34名に意識調査を行い、13名（38%）から回答を得た。ドナーは平均28.5歳（26～33歳）、未婚11名、既婚2名であり、既婚2名と未婚のうち1名は出産経験者で、平均提供回数は2.1回であった。卵子提供に際しては、「プログラム全般のスケジュール」「排卵誘発剤など

薬に関する医学的情報」「採卵方法や危険性に関連する医学的情報」などの情報やサポートを全員が必要性を認識していた。また、「専門的な心理カウンセリング」「治療中の生活のしかた」なども多くが必要性を認識した。平成17年12月には満35歳未満の全国の成人女性517名（平均29.7歳、子ども有り413名）に意識調査を実施した。回答者の52%が卵子提供の実施に賛同し、26%が自己の卵子を提供する意思を示した。卵子提供への同意する理由として、87%が「不妊夫婦の役に立ちたい」を挙げ、また提供に同意しない理由は、67%が「自己の遺伝子を引き継ぐ子どもの誕生への抵抗感」、57%が「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」からとした。卵子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、卵子提供経験者および一般女性ともに、採卵や使用薬剤についての医学的情報の提供、治療スケジュールの説明や生活指導のほか、家族の理解を得ることや卵子提供についての迷い・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。これらの要請には、医師のみならず、治療中の生活指導においては不妊コーディネーターや看護師が、ストレスマネジメントへの援助は看護師や心理職が役割を担うことが可能と考えられた。また、心理職による専門的な心理カウンセリング

も必要となると予想される。

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、前述の精子提供者の場合、「(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%であるのに対し、在米の日本人卵子ドナーの70%は「卵子提供は匿名であるべき」としながらも、過半数に被提供(レシピエント)夫婦に関する情報を希望し、かつ自己の情報提供を容認する態度が見られた。また、提供で出生した子供が面会を求める可能性を話されていれば、精子ドナーの67%は提供しなかったとするが、卵子ドナーの69%はそれでも提供したとする。匿名下での生まれた子供との面会は、精子ドナーの88%が望まないが、卵子ドナーの54%が希望したとし、過半数が子供の精神的成長に協力すると回答した。国内一般日本人女性での意識調査でも、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%)が最も望まれたが、卵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、提供の意思が積極的であるほど提供者は自己の情報の開示に協力的であった。回答者の28%が将来、子どもに対し自己の匿名性が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。このように

卵子提供経験者および国内の一般女性の大多数は、提供時の匿名性の保持を希望したが、レシピエント夫婦とのお互いに関するある程度の情報共有への関心と、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も許容的な態度が見られ、精子ドナーとは異なる心理的サポートの要請を認識する必要性が見出された。

一方、生まれてきた子供とこれを育てる夫婦、そして提供者とそれを取り巻く人たちが出自を知る権利や告知の問題をどのように受け止めるかについて、実際に配偶子を提供可能な一般日本人男女の意識調査を行った。第一に子どもの立場への考え方としては「自分の遺伝的な父親・母親を知りたいと思うのは仕方がない」との答えが男女とも48%、45%と半数近くを占め、また「あなたが提供精子・卵子で生まれた子供だったら」にも、男女ともほぼ2/3が「遺伝的な親を知りたい」と答えたが、「提供は匿名で行うべきか」には、「提供者の事情も考え、提供者が同意しなければ知らせない」が男性38%、女性53%と最も多く、子どもの知る権利を無条件に認めるべきと言う意見は男性29%、女性22%と少数であった。第二に精子提供で子どもをもつ親の責任については、「提供で生まれた事実を子どもに話すべきか」に対して、「親の選択の問題」あるいは「話さない方がよい」という回答が合計で男性78%、女性75%と多く、「話すべき」は男性21%女性19%と少数であった。第三に「匿名でない

としたら、提供した精子・卵子で生まれた子供に会ってみたいか？」には、「会いたい」と答えた男性が40%、女性44%と相当数存在し、「夫婦の情報を知りたい」「自分が提供する精子・卵子は一組の夫婦に提供して欲しい」「提供をうける夫婦に会って話したい」という回答が相当数、とくに女性で多い傾向にあった。結論として、匿名でないのであれば自分が提供をして生まれた子どもには会ってみたいという感情は男女とも少なからず存在することが今回のアンケートで明らかになり、また出自を知る権利や告知、提供そのものへの考え方には男女で微妙な差が存在する。親が告知を考えると、あるいは今後もし子どもにその出自を知る権利を認めるシステムを構築する際には、これらのことを十分考慮した、非常に慎重な配慮が望まれる。

また、海外で「出自を知る権利」を行使しうる年齢に対応するわが国の高校1年生(367名)を対象として、非配偶者間の生殖補助医療技術使用と「出自を知る権利」についてのリーフレットを使用した説明後に質問調査を実施した。受療・事実告知については、平成15年の久慈の報告と同様、「受ける・受けない」「告げる・告げない」はそれぞれ半数ずつであったが、「伝える」「遺伝上の親を知りたい」は、比較対象とした大学生(161名)より高校生が有意に高い値を示した。また、出自を知ることの権利が付帯されたことには、多くの高校生が賛成し、

15歳という年齢に対しては「早すぎる」「ちょうど良い」が半数ずつであった。

2) 配偶子提供で生まれた子ども・親への告知を中心とした精神的支援の指針作成

配偶子提供で生まれた子ども・親への精神的支援について、初年度はどんな支援が必要なのかを探るために、実際に非血縁の子どもの育児経験のある、不妊治療を経験している養親に、提供型生殖補助医療の認容、「子どもの出自を知る権利」、告知への是非と、養育で困った時の相談先、どんな問題に支援が必要なのかアンケート調査を行なった。養親たちは養子への告知については、95%がすでに告知したあるいはするつもりと答えており、その理由も「親子関係をより確かなものにするため」と答えている。その養親達に配偶子提供で生まれた子どもの親だとしたら、と仮定しての質問では、「子どもの出自を知る権利」については、「ドナーを特定できる情報」に「提供で生まれたことのみを伝える」も含めると68%が認めており、その61%が「子どもには知る権利がある」と答えている。告知する年齢も養子よりは高齢ではあるが48%は小学生のうちにと答えている。一方調査対象の65%が相談に応じてもらえる支援機関やサービスを必要としており、支援の必要な問題としては、疾病の治療のために遺伝的な背景が気になった時、子どもが

出自について知りたい時や告知に関わる問題を抱えたときをあげている。

2 年目は不妊当事者のセルフ・ヘルプグループである「NPO 法人 Fine」の協力で、患者の立場からほぼ初年度と同じ調査を行なった。「子どもの知る権利」については、同じく「ドナーを特定できる情報」に「提供で生まれたことのみ」も含めると女性は 73% と高率で認めており、男性でも 60% であった。告知の年齢については、明らかに養親と比べて高齢で男女共に 28% が成人してからと答えている。養親は年少の子どもでも告知を理解しうる予測が経験的にできているということだろう。支援を必要とする問題は、養親の場合と同じだが、特に告知や遺伝性の問題を必要とする回答割合がより高くなっている。

現実に、AID で生まれた子どもで成人してから偶然にその事実を知って、混乱と親への不信で苦悩していることを表出する子どもたちや、AID で育児を得た親の中から子どもにも家族にも AID という事実を隠したが故に苦悩している報告も聞かれるようになってきた。それには、当事者の声をもっと聞かなければならないと、長沖らを中心にした DI 研究会の活動が大きい。また彼等の支援で、AID 親の会や非配偶者間人工授精で生まれた人の自助グループ (DOG) が誕生しており、そこから多くの示唆を得ることができた。

3 年目には、より告知をすることの理解を深めるために、養子への告知の

経験に諸外国の告知についての解説書や子どもの理解を進めるための絵本などを参考に、告知についてのガイドブックを試作した。告知を阻んでいる大きな原因はまず医療関係者からの「子どもへは勿論家族にも AID については秘密にするように」と示唆されてきたことにあると考えられる。しかし、少しずつ日本社会でも本人にとっては伝えられることが当然とする認識が進みつつあり、生殖補助医療でも当事者が勇気を持って開示していくことが、社会の認識を高め、偏見を克服する力になると推察できる。

3) 児童相談所・保健所など現存する公的機関との協力を含む不妊治療全体への精神的支援体制の構築

平成 16 年度の調査では、生殖補助医療により生まれた子どもたちに対する、社会的支援ののぞましいあり方を検討するため、子どもの権利擁護、子どもと家族への援助方法や技術、子どもの社会的養護 (養子制度を含む)、子どもの虐待防止、母子保健と児童福祉等に関わる学会や研究会に参加して資料を収集し検討を重ねた。今後実施されなければならない具体的なサポート体制をどこが、どのように担っていくべきかについて、現在母子保健機関および児童福祉機関の状況を勘案しつつ、検討した。平成 17 年度の調査ではさらに、生殖補助医療により子どもを得た親子の現状や意識を明

らかにするため、親子の支援を行っている児童福祉機関である児童相談所と福祉事務所と母子保健機関にかかわる保健所や保健センターなどの公的相談援助機関において職員を対象にアンケート調査ならびにヒヤリング調査を実施した。また、それらの機関で相談業務に従事する職員の生殖補助医療についての研修・教育の現状や職員の生殖補助医療についての意識も把握することにより今後の支援のあり方を検討した。調査の結果、生殖補助医療と子どもの関係に関する問題が相談として相談機関まで、浮上してきていないことが明らかになった。児童福祉機関と母子保健機関では、現状で担っている業務を遂行するのが手一杯の状況であり、提供型生殖補助医療に関する親子への支援の役割を期待することは困難であると考えられる。児童福祉機関と母子保健機関の抜本的改革ができない場合は、新たに機関を設立する方途も考える必要があると思われた。

平成 18 年度は、配偶子提供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、さらに生殖補助医療システムとサポート体制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求め、考察を進めた。これらの国のシステムから推察されることは、システムを整えるためには配偶子提供を実施する施設数を制限し、配偶子提供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も見出された。また出自を知る権利を実際に保障するためには、提供者・生まれた子どもと家族の 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ヶ所ですべてを対応していくことは不可能であり、その窓口として、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事が考えられ、情報開示の窓口と相談の場としても機能させる事が可能かもしれない。また生まれた子ども・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。その中で、とくに配偶子提供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。治療を受けようと考えている夫婦に対し、何故子どもを望んでいるのか、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、子どものいる家族のイメージを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を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夫婦と子どもや必要に応じては夫婦の親たちのカウンセリングと個別から統合カウンセリングへ丁寧に提供する必要があることが示された。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。さらに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。

2) 不妊カウンセリングのための指針作成

平成 16 年度に臨床心理士、看護職など様々な職種が実施する不妊カウンセリングの特徴と、そのあり方について検討したところ、国内のいくつかの団体で進められている養成システムは、遺伝カウンセラーの養成プログラムと比較すると、研修内容・臨床的実習などで多くは十分とはいえ、特に今後検討されるであろう非配偶者間の生殖補助医療技術のクライアント（不妊夫婦）のアセスメントにおいては不十分であると考えられた。また平成 17 年度は、高度生殖補助医療技術実施施設の不妊カウンセリングの実際について、担当職種と不妊カウンセリングの実施内容についての実態

調査を行った。回答のあった 292 施設（回収率 47.6%）のなかで、不妊カウンセリングを実施しているのは 135 施設（51.0%）であり、IVF-ET+ICSI を年間 50 件以上実施している施設ではほとんど不妊カウンセリングが実施されていた。また、未実施の施設の 42/7% は「今後実施予定」と回答していた。不妊カウンセリングの実施者は、医師・看護師・助産師・エンブリオロジストがそれぞれ約 20% で、臨床心理士は約 10% であった。「実施している」不妊カウンセリング内容は、医師はインフォームドチョイスの支援と治療全体のコーディネートを担当し、看護師・助産師は不妊相談・患者心理の理解と支援におおくかかわり、臨床心理士は患者の理解と支援を中心としてインフォームドチョイスにも重点を置いたかかわりをしていた。

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。その結果から、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

をわが国と比較検討した。

Ⅲ 海外生殖補助技術管理機構の検討

生殖補助技術を管理するシステムの実情を調査するため、第三者に由来する配偶子を用いる生殖補助医療(ART)に関する法的規制について、最近改定が行われた国を2004年から2007年にかけて定期的に訪れ、提供配偶子を用いるARTの実情に対する法改定の背景と影響を調査した。

スウェーデンでは従来第三者に由来する配偶子(卵子あるいは精子)を体外受精に用いることが禁じられていた。その結果、同国の不妊カップルが国外で治療を希望する事例が増加し海外渡航による治療が多数行なわれてきたが、法改正により、2003年1月から国内での治療が可能となった。また、同国においては、提供配偶子により出生した児が18歳に達すると出自を知る権利が保障され、提供者はボランティアでも兄弟姉妹や友人でもかまわない。しかし、完全な匿名提供者を希望するカップルは今も海外での治療を受ける。

英国では、従来から第三者配偶子を用いるARTが行われてきたが、法改正により2005年4月以後に治療を受けて出生した児が18歳に達すると出自を知る権利を持った。提供者の激減することを予想し、提供者に対する250ポンドまでの金銭的補償を認めるとともに、保健省とHFEA(Human Fertilisation Embryology

Authority)のHTA(Human Tissue Authority)は、NGOなどと協力し、国民的なキャンペーンを行ったが効果は限定的であった。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、その価格も高額となった。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し、渡航する理由として、単純にドナー不足だけでなく、anonymousな卵子を求めて渡航する例が増加した。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。法改正により、生まれた児が18歳で出自を知る権利を得たが、実際にはその実効性が疑問視される。

いずれの国においても、第三者配偶子を用いて出生した児が出自を知る権利について、各種調査に基づいて国民的な理解を高める努力が従来から行なわれてきた。しかし、法改定後においても、完全な匿名を求めるカップルについては、海外渡航による治療選択肢を確保していることに注目する必要がある。

一方、EU全体の生殖医療の品質管理を目的とするEU directiveが2007年4月に発効するため、GIFT(配偶子卵管内移植)やIUI(配偶者間人工授精)の管理を含めたシステムが必要になる。英国はこの機会に合わせ2008年にHFEAとの廃止改組と法改正を行う。

これは、時代的変遷による必然で技術の進歩と人々の胚研究と生殖医療の受け入れに対応するためと受け取られている。5年毎に小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広く共有されている。

この法改正が臨床の現場に影響を与える部分は少ないが、代理懐胎(IVFサロゲート)の際に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、この方法を必要とする女性が一定数存在する現実を直視し、むしろ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。一方、胚研究における Therapeutic cloning については、2007年2月現在、国会で審議中で結論が出ていない。

本研究期間中、日本と同様にヨーロッパ各国でも出生率低下の深刻化が注目され、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、国により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、日本の政策立案上か

らも、今後の研究の進展が期待される。

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

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

1) ARTの品質管理

わが国の生殖補助技術(ART)の現状で諸外国と大きく異なる点のひとつに、国民ひとりあたりのART実施施設が非常に多いことが挙げられる。実施施設が多いことは、共働きの場合が多い不妊夫婦が治療を受ける際に、アクセスがよいために治療を受けやすいというメリットがある反面、最低限の品質管理をしなければ妊娠効率が容易に低下し、不妊患者、あるいはこれをささえる社会の負担が多くなる懸念される。

本研究の結果から、採卵件数が50件以下の施設の妊娠率が低いことをはじめとして、機器の定期的な保守点検への関心がうすいことなど、改善すべき点が明らかになった。確実に妊娠率に影響すると考えられる因子をさらに注意深く検討したうえで、各実施施設に注意を喚起するとともに、立ち入り検査など最低限のチェック機構や妊娠率などの情報開示を義務づける必要があるかもしれない。ただ、いたずらに施設数を少なくするために不妊施設の基準を厳しくするだけでは、かえって様々なニーズをもつ不妊夫婦の自由な選択をそこなったり、医師・胚培養士の motivation や通院する患者の利便性を低下させる危険

性があり、合理的な解決にならないことにも注意を払う必要がある。

また、とくに胚培養やその設備・機器管理においてART技術の中心的な役割をはたす胚培養士は、具備すべき実技・知識レベルが明確に規定されておらず、またその育成についても各医療機関に全面的に任されているのが現状である。前項で述べたようにARTを実施する各施設は最低限、なにが妊娠効率に影響を与える因子なのかを理解し、水準以上の技術レベルをクリアしているとともに、日進月歩の生殖医学の知識のすべてではないにしても、ART医療に必要な最低限の知識を継続的に学習していく必要があり、これは実施責任医師以上に胚培養の実務に毎日携わる胚培養士の品質管理をおこなうことによるのみ達成されると考えられる。

一方ARTに使用される、培養液に代表される消耗品はほとんどを海外からの輸入に頼っており、公的な規制がない状態で使用されている。informed consentのもと、実施医師と患者の自己責任で慣習的におこなわれているこの体制を早急に改善することが理想ではあるが、そのような製造業者と品質維持機構をわが国独自で作成するには膨大な時間と労力がかかる。従って、少なくともアメリカを中心とする消耗品製造国では機能しているこの品質管理レベル、すなわち妊娠効率や安全性を維持していくのが現実的な解決法である。しかし、胚培養士を中心とする使用者は情報