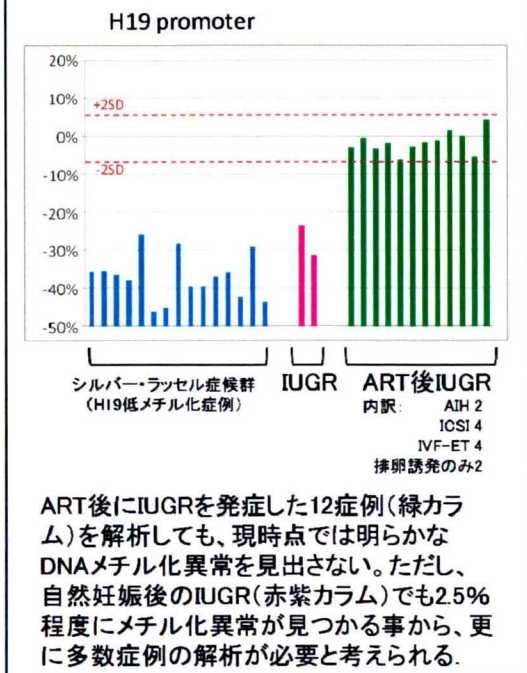


図 ART後妊娠IUGR症例のDNAメチル化解析



考察

初年度と次年度でDNAメチル化異常の網羅的かつ定量的なスクリーニング系を確立し、ART後妊娠症例の解析を進めている。DNAメチル化を初めとするエピジェネティックなゲノム機能の制御は、発生と生存に必須の機構である。一方で、エピジェネティックな修飾は可逆的な化学修飾であるため、特殊な環境因子(例えば、生殖補助医療における生殖細胞や初期胚への人為的操作や長期間の培養)が、何らかの化学的修飾の変化(エピジェネティックな変異)をもたらす可能性が懸念されている。実際に、少なくとも動物実験では、長期間の胚培養などの胚操作が、DNAメチル化に異常を引き起こし得る事が示されている。ヒトでは、DNAメチル化の異常によって起こるゲノムインプリンティング疾患の発症率が、ART後妊娠の出生児で高くなる可能性を示唆する報告がなされた。一方、これまで報告されたヒト症例の解析は、疾患と直接関連する候補遺伝子周辺のゲノム領域のみに着目したDNAメチル化解析が行われており、得

られる結論は限定的なDNAメチル化異常の有無であった。また、正常末梢血や正常胎盤の、生理的DNAメチル化状態(DNAメチル化の正常値)も明らかでないため、仮に異常なDNAメチル化状態が疾患群に観察されても、因果関係は強く示唆されるものの、確定的な結論に至ることが困難であった。そこで本分担研究では、DNAメチル化状態を網羅的かつ定量的に解析する系を確立した。この系を用い、まず正常胎盤および正常成人末梢血DNAメチル化状態を測定し、「正常値」を定義した。その上で、すでにDNAメチル化異常を有する事が確定診断されているインプリンティング疾患サンプルを用いて、試験的解析を行った。この試験的解析で、従来の診断と矛盾ない診断結果が得られる事が確認され、かつ、看過されていた稀な病態を同定することに成功した。このように、我々の分子診断系は、1)分子診断に実用可能であり、しかも、2)ゲノム網羅的解析により未知の病態を同定できる、事が示された。

今後は、本解析法を用い、ART後妊娠症例のDNAメチル化解析を進める。ART後妊娠症例に関しても、異常が存在すれば、試験的解析と同様に、感度良くかつ正確なDNAメチル化状態の定量評価が可能と期待される。実際に我々の解析系で、子宮内胎児発育遅延症例(ART後妊娠では無い症例)では、約2.5%にDNAメチル化異常を認めている。今回解析した、ART後に子宮内胎児発育遅延を認めた12症例(AIH 2例、ICSI 4例、IVF-ET 4例、排卵誘発のみ2例)には、明らかなDNAメチル化異常を認めなかった。しかし、前述のように、自然妊娠したIUGR症例でも、2.5%程度にDNAメチル

化異常を認めているが、ART 後妊娠 IUGR 症例でも、DNA メチル化異常症例が同程度の頻度であっても

結論

我々の DNA メチル化異常スクリーニング系は、正確な分子診断法として実用性があり、生殖補助医療技術が DNA メチル化異常に関与する可能性の解明に大きく寄与できると期待される。DNA メチル化異常が疑われる臨床所見を有する ART 後妊娠症例の解析を中心に、今後更に多数の症例解析が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表 (別紙にも同内容を記載)

- 1) Takashima, S., Takehashi, M., Lee, J., Chuma, S., Okano, M., Hata, K., Suetake, I., Nakatsuji, N., Miyoshi, H., Tajima, S., Tanaka, Y., Toyokuni, S., Sasaki, H., Kanatsu-Shinohara, M. and Shinohara, T. (2009) Abnormal DNA methyltransferase expression in mouse germline stem cells results in spermatogenic defects. *Biol Reprod.* 81, 155-164.
- 2) Shoji, M., Tanaka, T., Hosokawa, M., Reuter, M., Stark, A., Kato, Y., Kondoh, G., Okawa, K., Chujo, T., Suzuki, T., Hata, K., Martin, S. L., Noce, T., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sasaki, H., Pillai, R. S., Nakatsuji, N. and Chuma, S. (2009) The TDRD9-MIWI2 complex is

essential for piRNA-mediated retrotransposon silencing in the mouse male germline. *Dev Cell.* 17, 775-787.

- 3) Kobayashi, H., Yamada, K., Morita, S., Hiura, H., Fukuda, A., Kagami, M., Ogata, T., Hata, K., Sotomaru, Y. and Kono, T. (2009) Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene *Zdbf2* on chromosome 1 and its imprinted human homolog *ZDBF2* on chromosome 2. *Genomics.* 93, 461-472.
- 4) Henckel, A., Nakabayashi, K., Sanz, L. A., Feil, R., Hata, K. and Arnaud, P. (2009) Histone methylation is mechanistically linked to DNA methylation at imprinting control regions in mammals. *Hum Mol Genet.* 18, 3375-3383.

[総説 (和文)]

- 1) 秦健一郎 (2009) 「DNA メチル化の網羅的解析」医学のあゆみ 230, 553-554.

2. 学会発表

[特別講演・シンポジウム]

シンポジウム

- 1) 秦健一郎「ヒト発生異常のエピジェネティクス」胎生期エピジェネティクス研究会、東京、6月17日、2009.
- 2) 秦健一郎「胎児・胎盤分化発育異常のエピジェネティクス -網羅的ゲノム・エピゲノム解析の試み-」日本周産期新生児学会ワークショップ不育症

の新たな原因探索と治療、第45回日本周産期・新生児医学会学術集会、横浜、7月12日、2009.

- 3) 秦健一郎「異常妊娠の epigenetics」第50回日本哺乳動物卵子学会ワークショップ、東京、5月9日、2009.
- 4) Kenichiro Hata. " Roles of genomic imprinting in reproduction", The 7th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility, Taipei, August 22, 2009.
- 5) Keichiro Hata. " Epigenetics in abnormal pregnancies", The 7th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility, Taipei, August 22, 2009.

[一般演題発表]

- 1) 中林一彦、吉田亘、山澤一樹、緒方勤、秦健一郎「DNAメチル化プロファイリングによるゲノムインプリンティング領域の網羅的解析」日本人類遺伝学会第54回大会、東京、5月25日、2009.
- 2) Kazuhiko Nakabayashi, Wataru Yoshida, Kazuki Yamazawa, Maki Kusumi, Tsutomu Ogata, and Kenichiro Hata. "MeDIP-chip detection and quantitative DNA methylation analysis of differentially methylated regions in imprinted loci." The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting , Hawaii, October 22, 2009.
- 3) 吉田 亘・中林 一彦・田山 千春・久

須美 真紀・佐藤 俊・秦 健一郎
「MeDIP-Chip 法による新規 DNA メチル化可変領域 (DMR) の探索」第三回日本エピジェネティクス研究会、東京、5月22日、2009.

- 4) 吉田 亘、中林 一彦、山澤 一樹、永江 玄太、油谷 浩幸、緒方勤、秦 健一郎「DNAメチル化プロファイリングによるゲノムインプリンティング領域の網羅的解析」文部科学省特定領域研究生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク第2回公開シンポジウム、東京、11月26日、2009.
- 5) 吉田 亘、中林 一彦、田山 千春、久須美 真紀、佐藤 俊、秦 健一郎 "Identification of novel maternal differentially methylated regions (DMRs) and imprinting gene using MeDIP-Chip assays"第32回日本分子生物学会年会、横浜、12月11日、2009.
- 6) 山口裕子、鳥巢弘道、中林一彦、田辺香子、田山千春、菅原直子、佐々木裕之、森崇英、北折珠央、杉浦真弓、秦健一郎「異常妊娠のエピゲノム解析」第54回日本人類遺伝学会、東京、9月25日、2009.
- 7) 秦 健一郎、「異常妊娠のゲノム・エピゲノム解析」日本生殖再生医学会第3回学術集会、東京、3月30日、2008.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takashima S, Takehashi M, Lee J, Chuma S, Okano M, Hata K, Suetake I, Nakatsuji N, Miyoshi H, Tajima S, Tanaka Y, Toyokuni S, Sasaki H, Kanatsu-Shinohara M and Shinohara T.	Abnormal DNA methyltransferase expression in mouse germline stem cells results in spermatogenic defects.	Biol Reprod	81	155-164	2009
Shoji, M., Tanaka, T., Hosokawa, M., Reuter, M., Stark, A., Kato, Y., Kondoh, G., Okawa, K., Chujo, T., Suzuki, T., Hata, K., Martin, S. L., Noce, T., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sasaki, H., Pillai, R. S., Nakatsuji, N. and Chuma, S.	The TDRD9-MIWI2 complex is essential for piRNA-mediated retrotransposon silencing in the mouse male germline.	Dev Cell	17	775-787	2009
Kobayashi, H., Yamada, K., Morita, S., Hiura, H., Fukuda, A., Kagami, M., Ogata, T., Hata, K., Sotomaru, Y. and Kono, T.	Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene Zdbf2 on chromosome 1 and its imprinted human homolog ZDBF2 on chromosome 2.	Genomics	93	461-472	2009
Henckel, A., Nakabayashi, K., Sanz, L. A., Feil, R., Hata, K. and Arnaud, P.	Histone methylation is mechanistically linked to DNA methylation at imprinting control regions in mammals.	Hum Mol Genet	18	3375-3383	2009
秦健一郎	DNAメチル化の網羅的解析	医学のあゆみ	230	553-554	2009

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

我が国における卵子提供由来分娩に関わる実態調査及び
周産期母子センター担当者の意識調査

分担研究者 久慈直昭 慶應義塾大学医学部 講師

（研究要旨）

卵子提供は、卵子自体の妊孕性低下による不妊症に対する現在唯一の治療法であり、公式に認められていないこの治療を求めて海外に治療を求めて渡航する夫婦は増加している。今回我々は、ハイリスク妊娠・分娩を取り扱う我が国の周産期母子センター192施設の担当者に対し、2004年から2008年までに各施設で取り扱った卵子提供後妊娠について、郵送によるアンケート調査を行った。2004年から2008年までに報告された卵子提供後妊娠は23例で、これらの施設における総分娩数の10000例に1例の頻度であり、2004年から2008年の5年間で増加傾向にある平均年齢は45歳で、30代前半、37-45、49-52にそれぞれピークがあり、早発閉経・反復体外受精不成功・年齢因子によると推察された。

報告された29例の分娩例のうち、単胎は18例、双胎は11例と、双胎が38%を占めた。妊娠合併症の罹患率はいずれも高率であり、単胎に限ってもPIH(22%)が高率に合併し、低出生体重が多く(39%)、産褥期の異常出血(13%)と多かった。

周産期医療センターの医師は、過半数が卵子提供後妊娠・分娩は合併症が多く、周産期母子センターで取り扱うべきであると考えており、理由としては、「ハイリスク妊娠だから」と答えたのが28施設、以下「母胎年齢が高い」19例、「今後の解析が必要なため」13例、「社会的リスクが高い」6例であった。

共同研究者 なし

A 研究目的

卵子提供は、たとえば加齢等による卵子自体の妊孕性低下によって子どもができない夫婦にとっては自分たちの遺伝子をもった子どもを得る唯一の方法である。わが国では日本産科婦人科学会の会告では認められていないが、子どもをつくるためにこの治療を必要とする女性の数は、結婚年齢の上昇とともにこれからも増えると推測され、海外に治療を求めて渡航する夫婦は増加している。

自然ではあり得ない全く自己と免疫的に関係がない胎児を妊娠する卵子提供では、妊娠経過が自然妊娠と異なる可能性が指摘されており、周産期的なリスクが高いのではないかと考えられている。我々もこれまで卵子提供後妊娠で分娩後異常出血を認めた症例を2例認めている。しかし、従来の報告は我々の報告も含め症例報告が多いことから、合併症を認めた症例のみが pickup されている可能性があり、実際より合併症罹患のリスクを高く見積もっている可能性が否めない。さらにこれまで卵子提供による妊娠の合併症として、妊娠高血圧や分娩後異常出血が海外では報告されているが、これまで多施設を対象に合併症例を調査した報告は多いとはいえない。

そこで今回我々は、ハイリスク妊娠・分娩を取り扱う我が国の周産期母

子センターにおける我が国における卵子提供妊娠の実態調査を行い、加えて担当者が卵子提供後妊娠についてどのように考えているかを調査した。

B 研究方法

日本産科婦人科学会、周産期登録参加施設 192 施設の担当者に対し、郵送によるアンケート調査を行った。

アンケートは添付資料に示すとおりであるが、2004年から2008年までに各施設で取り扱った卵子提供後妊娠の有無と、もしあった場合にその症例毎の詳細な調査を行った。

C 研究結果

1. アンケート回収率、対象症例

アンケートの回収率は52%、2004年から2008年までに報告された卵子提供後妊娠は23例で、これらの施設における総分娩数の10000例に1例の頻度である。

平均年齢は45歳、30代前半、37-45、49-52にそれぞれピークがあり、早発閉経・反復体外受精不成功・年齢因子によると推察される(図1)。卵子提供後妊娠の取り扱いがあると答えた施設は21施設で、全体の20%であった(図2)。

対象施設における全妊娠にしめる割合の年次推移を見てみると、急激な増加はみられないもののこの5年間で

増加傾向にある（表1）。

2. 分娩転帰

2003年の分娩例1例、2009年の分娩例が5例を含む29例の分娩例のうち、単胎は18例、双胎は11例と、双胎が38%を占めた。平均在胎週数は35.2週で、早産が多い傾向が伺える。経膈分娩が6例、帝王切開23例で、11例の双胎全例が帝王切開分娩であることを考慮しても単胎での帝王切開率は33%と高い（表2）。

3. 妊娠・分娩合併症（表3）

妊娠合併症の罹患率はいずれも高率である。単胎であっても、PIH、耐糖能異常が高率に合併すること、低出生体重が多いこと、産褥期の異常出血が多いことも諸家の報告と一致する。

これらから、卵子提供による妊娠はやはりハイリスク妊娠と考えられる。ただ、早産傾向は（特に単胎では）認められなかった。今後、適応による合併症罹患率の相違についての検討が必要である。

諸外国の報告で、卵子提供で妊娠合併症の頻度が増加するといわれており、我が国でもリスクが高いとする過去の報告がある（表4）。しかし、多くの症例を扱っている施設も存在するものの、多くは2-3例の報告であり、合併症がある症例をpickupしているために、実際の罹患率より高く評価されている危険性はある。

4. 卵子提供後妊娠についての周産期施設の意識

卵子提供後妊娠の取り扱いについて質問した。

周産期医療センターの医師は、過半数が卵子提供後妊娠・分娩は合併症が多く、周産期母子センターで取り扱うべきであると考えている（図3）。周産期母子センターで管理する理由としては、「ハイリスク妊娠だから」と答えたのが28施設、以下「母胎年齢が高い」19例、「今後の解析が必要なため」13例、「社会的リスクが高い」6例であった。

D. 考察

卵子提供は第一に母体と胎児の間に遺伝的つながりがないこと、第二に母体となる女性が卵巣不全という自然妊娠が成立し得ない状態であることから、自然妊娠にもとづいた従来の妊娠とはことなつたメカニズムが働き、今まで見られなかった合併症が出現する可能性がある。加えて、身体的予備能が低下するため様々な合併症が発症しやすくなっている比較的高年齢の女性が受容者になることが多いことから、周産期リスクは高くなる可能性がある。

今回の調査の結果も、卵子提供妊娠女性の平均年齢は45歳と、自然妊娠が成立することがまれな年齢であつ

たが、より詳細にみてみると 30 代前半、37-45、49-52 にそれぞれピークがあった。これはそれぞれ早発卵巣不全によるもの、体外受精反復不成功例がそのまま卵子提供に移行したもの、そして海外の多くの施設が卵子提供を受ける女性の年齢上限を 50 歳程度としている施設が多いことから、最後のチャンスとして治療を行ったもの、の各群をあらわしているものと考えられる。本来、これらは病態的に異なった集団として取り扱われるべきものである。最も若齢の集団では、たとえばターナー症候群に代表されるような、遺伝因子が大きく影響することが考えられる。また、37-45 歳の群では、おそらく卵巣予備能の低下により卵子の妊孕性は失われてしまったが、全身的な体力はまだそれほど低下していない症例が多く、これに対して 49 歳以上の群ではすでに閉経期の影響が身体的にも出始めていると考えられる。卵子提供妊娠・分娩の合併症について、そのリスクが高いという報告や自然妊娠と有意な差はないという報告がある理由の一つには、このように対象そのものが、様々な群が混じているためである可能性がある。

もう一つ、体外受精がその基本技術となっている卵子提供は一回あたりの治療費が高いこともあって、移植胚数が多い傾向があり、多胎妊娠が多い

という特徴がある。今回の調査でも、報告された妊娠例 29 例のうち 11 例とほぼ 4 割を占めており、周産期リスクを考える上でこの多胎によるバイアスを考える必要がある。

母体が高年齢であることは、一般的に産科的リスクを増大させると考えられている。Sauer らは、45 才以上(平均年齢 47 才)の卵子提供による分娩 74 例のうち、妊娠中の合併症が 28 例(38%)に見られたと報告しているⁱ。内訳は早産 9 例、妊娠高血圧症候群 8 例、妊娠糖尿病 8 例、子癇前症・HELLP 症候群・IUGR 各 2 例などである。注意すべきことに、この報告は平均移植胚数 4.5 個と現在からすると 2 倍近い胚を一度に戻しているため、多胎率が高い(29 例、39.2%)。

母体合併症のうち、妊娠高血圧については、自己の卵子を用いた IVF 妊娠(平均年齢 37.7 才) 50 例と卵子提供(同じく 41.9 才)を比較した場合、単胎のみを比較しても妊娠高血圧症候群は卵子提供で多かったという報告があるⁱⁱ。また Turner 症候群による卵巣不全症例で卵子提供をおこない、妊娠に至った 9 例の臨床妊娠中妊娠高血圧症候群が 5 例、1 例の HELLP を含む子癇前症 3 例があり、このうち HELLP 症候群の症例は 33 週で死産となっているⁱⁱⁱ。このように、卵子提供に関連する妊娠高血圧症候群は、母児

相関が免疫学的に自然妊娠と異なることがその病因の一つである可能性はある。

卵子提供のあまり知られていない母体合併症に産科出血がある。Abdallaらは、卵子提供による151例の分娩例のうち、16例に産後異常出血が認められ、そのうち9例が輸血を必用としたと報告している^{iv}。うち3例は癒着胎盤と考えられ、また異常出血をおこした16例の年齢は特に高齢女性ばかりではなく、出血を起こさなかった群と年齢差を認めなかったという。

児の異常に対して、母体年齢45才以上の場合、新生児合併症は5%におこると言われているが、卵子提供では新生児死亡や大奇形の発生は特に増加しないと言われており、提供卵子が通常30才以下の女性に由来していることを考えれば理解できる結果である。

前述のAbdallaらは、232例の卵子提供による妊娠例の解析から、閉経後の妊婦で子宮内胎児発育遅延の合併が多いことを報告している。また、早産率は単胎13%、双胎56%、品胎100%、低出生体重児率は単胎15%、双胎31%、品胎78%と、新生児の合併症、とくに低出生体重は多胎によることが多く、移植胚数は2個以下、できれば単一胚移植が望ましいと報告

している。

E 結論

周産期母子センターに対して行った調査の結果、我が国における卵子提供妊娠・分娩の全分娩に対する割合は漸増しており、その割合は10000例に1例程度である。卵子提供妊娠はその年齢分布からも、およそ3つの適応の異なる対象群に分けられる可能性がある。全体として見た場合、卵子提供妊娠では妊娠高血圧の合併が多く、また異常出血の頻度が高いことが示唆された。母子センター担当者の過半数が卵子提供後妊娠・分娩は合併症が多く、周産期母子センターで取り扱うべきであると考えていた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし。

ⁱ Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA.

Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. Hum Reprod. 1996 Nov;11(11):2540-3.

ⁱⁱ Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization--a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):2002-6; discussion 2006-8.

ⁱⁱⁱ Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillen JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod.* 2006 Mar;21(3):829-32.

^{iv} Abdalla HI, Billett A, Kan AK, Baig S, Wren M, Korea L, Studd JW. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105(3):332-7.

添付資料1. (アンケート)

我が国における卵子提供後分娩実態調査へのご協力をお願い

平素大変お世話になっております。

不妊治療の中で卵子提供は日本では正式に認可されておらず、多くの患者さんは米国・アジア諸国など海外で治療を受け、帰国して我が国の産科医療機関でお産を行っています。

ご承知のように卵子提供後妊娠は、母体が高齢であることが多いことから、妊娠糖尿病・妊娠高血圧などの合併症が多いといわれており、また分娩時の異常出血が多い可能性を指摘する意見もあります。

我が国では、これまで数々のこれら海外での卵子提供後妊娠・分娩に関する報告がなされていますが、これまで統合されたデータは解析されていません。しかし、ハイリスクである卵子提供後妊娠・分娩の動向と、実際の周産期リスク、関与する因子などの検討は、周産期システム管理上も、またこれから卵子提供治療を考えている不妊夫婦にとっても、有益かつ必要な情報です。

そこで、この度厚生労働省班研究*にて、我が国における地域の中核的周産期母子医療機関に対し、卵子提供の実態調査を行わせていただきたいと思います。

日々の診療でご多忙中、このようなお願いをするのは誠に心苦しい限りですが、なにとぞご協力いただけますよう、伏してお願い申し上げます。

平成 21 年 11 月 10 日

慶應義塾大学医学部産婦人科
吉村泰典、久慈直昭

*厚労省子ども家庭研究「生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究」(主任研究者；吉村泰典)

〇〇周産期母子センター様

(アンケート本文2枚、および別表1枚、都合3枚を同封の封筒にて、12月10日までにご返信いただくよう、お願い申し上げます。分娩台帳等をもとに、わかる範囲で書いていただければ結構です。)

アンケート本文

1. 差し支えなければ、貴院の2004年-2008年の分娩総数をお教えてください。

出産総数

2004年 () 例
2005年 () 例
2006年 () 例
2007年 () 例
2008年 () 例

2. 貴施設では、卵子提供後の妊娠・分娩を取り扱った経験がおありですか？

1) はい → 3. へ
2) いいえ → 5. へ

3. はいの場合、もしおわかりでしたら上記2004年から2008年の間にあった卵子提供後流産・分娩例数をご教示ください(わかる範囲で結構です)。

卵子提供後流産・分娩数

2004年 () 例
2005年 () 例
2006年 () 例
2007年 () 例
2008年 () 例

4. もし可能でしたら、各症例について合併症の有無をご教授ください(別紙「症例の詳細」に、該当する合併症のあったもの欄に○を記入してください；わかる範囲で結構です)。
またもし、死亡例、あるいは後遺症の残った例がありましたら、併せてご教授ください。

5. 先生は、卵子提供後分娩は合併症が多いとお考えですか？

- 1) はい
- 2) いいえ

6. 先生は、卵子提供後妊娠は一般産婦人科医院ではなく、周産期母子センターで分娩を行うべきだとお考えでしょうか？

- 1) はい
- 2) いいえ

(理由)

アンケートは以上です。ご協力、ありがとうございました。

図1. 卵子提供後妊娠の周産期予後

全国周産期登録施設への
アンケート調査
(2004年～2008年分娩症例)

アンケート回収率
104/192施設 (54.0%)

卵子提供後分娩の頻度
23/251271 (0.01%)

分娩症例の年齢
平均年齢45.6歳 (31-55)

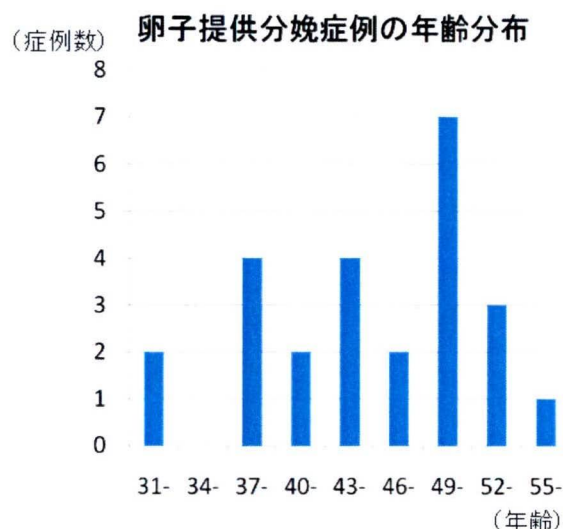


図2. 卵子提供後妊娠の取り扱い経験

(施設数)

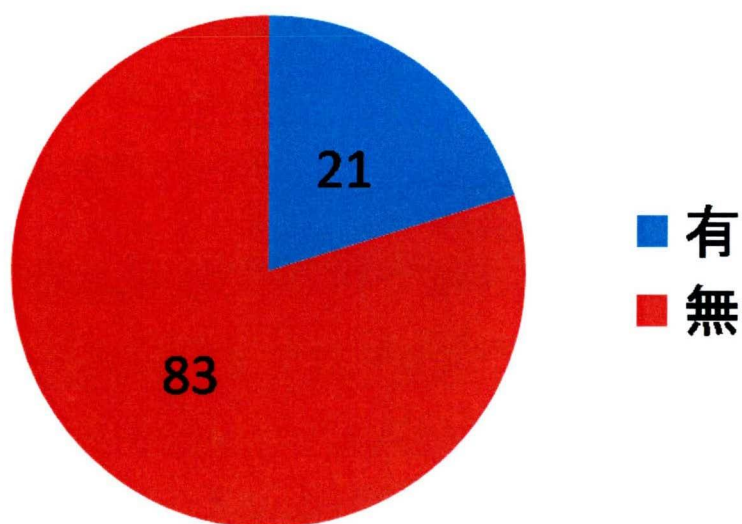


表1. 卵子提供後妊娠・分娩の年次推移

年	総分娩数	卵子提供後分娩数	%
2004	46533	1	(0.002%)
2005	45968	2	(0.004%)
2006	49993	4	(0.008%)
2007	52453	7	(0.015%)
2008	56325	9	(0.017%)
計	251272	23*	(0.010%)

*2003年1例、2009年5例

表2. 卵子提供後分娩の転帰 (全国周産期母子センター104施設)

	(症例数)
分娩	29
単胎	18
双胎	11
母体平均年齢	45.5 (31-55)
平均分娩週数	35.2 (28-38)
経膈分娩	6
帝王切開	23

表3. 妊娠合併症

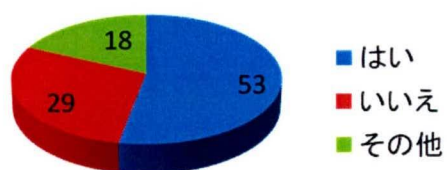
合併症	本調査における罹患率(%)			Sauer et al. (1996)	Abdalla et al. (1998)
	単胎 (n=18)	双胎 (n=11)	合計 (n=29)	(n=78)	(n=140)
PIH	4 (22)	3 (27)	7 (24)	8 (10)	16 (11)
耐糖能異常	3 (17)	1 (9)	4 (14)	8 (10)	-
早産 (<37 週)	2 (11)	9 (82)	11 (38)	9 (12)	-
低出生体重 (<2500 g)	7 (39)	11 (100)	18 (62)	2 (3)	-
産褥期異常出血	2 (13)	2 (18)	4 (11)	-	16 (11)
輸血	3 (17)	2 (18)	5 (17)	-	9 (6)

表4. 卵子提供後妊娠の 妊娠高血圧症候群(PIH)発症率 (過去の報告)

報告者	症例数	合併症	(PIH発症率)
合阪ら	単胎28例、双胎3例 計31例	PIH 9例 耐糖能異常 8例 切迫早産 15例	29.0%
合阪ら	単胎11例、双胎2例 計13例	PIH(軽症) 2例 切迫早産 4例	15.4
神谷ら	4例	PIH 2例 新生児死亡1例* * 原因不明の心停止	50.0
三澤ら	3例	PIH 1例 辺縁前置胎盤	33.3
(今回の報告)	単胎18例、双胎11例 計29例	PIH 7例	24.1

図3. 卵子提供後分娩への意識

卵子提供後分娩は合併症が多いと考えるか？



卵子提供後妊娠・分娩は（一般産婦人科医院でなく）周産期母子センターで行うべきか？

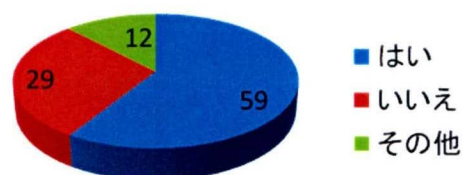
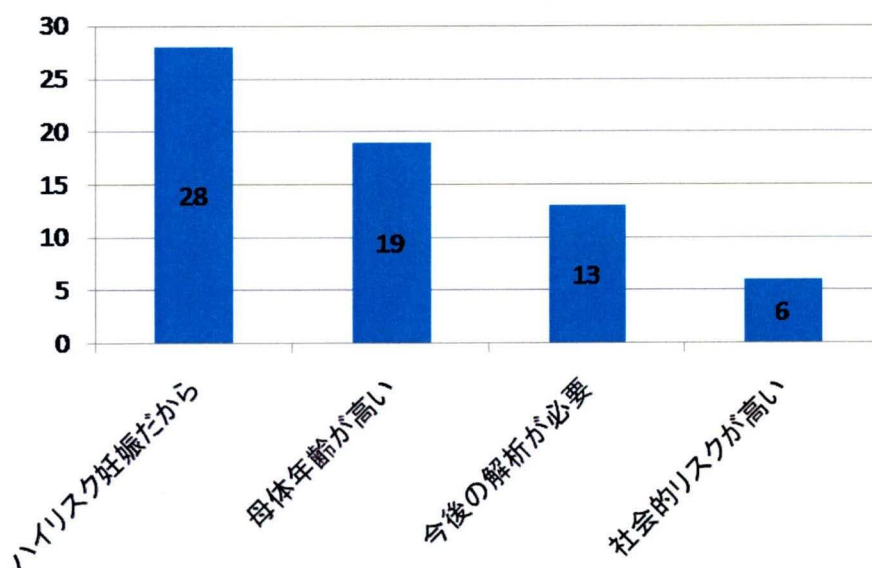


図4. 周産期母子センターで管理する理由

(回答総数=104)



厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

我が国における非配偶者間人工授精実施機関における出自を知る権利・告知に
関する意識調査

分担研究者 吉村泰典 慶應義塾大学医学部 教授
久慈直昭 慶應義塾大学医学部 講師

（研究要旨）

AID を実際に施行している我が国の医療機関責任者に対して郵送によるアンケートを行い、施行医療機関 15 施設中、8 施設からアンケート結果を回収した（53%）。精子提供者は、20 歳代が 141 名で 61%と多数であり、以下 30 代が 61 名 26%、40 歳代 30 例 13%に過ぎず、50 歳代はわずか 1 例であった。「治療開始前に告知や出自を知る権利についての説明をしているか？」との問いに、全ての施設が「説明をしている」と回答し、主に説明を行っているのは 8 施設中 7 施設が医師で、1 施設では医師およびカウンセラーであった。4 施設で医師以外にカウンセラーが説明を行っていた。

匿名性については、全ての施設の担当者が「匿名性のままがよい」と答え、その理由として「提供者が減少する」が 5 施設、「将来のトラブル防止」が 2 施設であった。「告知を積極的にすすめていますか」という問いには、「いいえ」が 6 施設であり、また匿名であるかないかは告知をすすめるかどうかにはあまり影響しないことが確認できた。

AID を希望する夫婦の中で、「告知を考えているご夫婦の割合について、8 施設中 6 施設が 10%未満と答えたが、2 施設の担当者は 10-50%と答えた。

結論として、現在我が国で AID を行っている施設で、実際に告知や出自を知る権利を夫婦に説明しているのは医師が主であったが、医師以外に半数の施設でカウンセラーが同時に説明をしていた。説明は、告知・出自を知る権利の重要性を全ての施設において夫婦に説明していたが、告知の最終的な判断は夫婦に任せる傾向があり、医療者としては中立的な立場をとるようにつとめていることが伺われた。一方、告知を考えている夫婦は全ての施設で少数だが認められることが推察された。

共同研究者

なし

A 研究目的

我が国の AID 治療は、現在日本産科婦人科学会の会告に従って、匿名の精子提供によって行われている。匿名で行われてきた理由はいくつかあるが、ひとつには親たちが、AID で授かったという事実を子どもに伝えない傾向が強く残っていたことから、匿名であっても、非匿名であっても影響がなかったことがあげられる。さらに、精子提供を献血と同様、善意、匿名の提供という枠組みの中に納め、もし匿名でなかった場合に起こりうる提供者と子どもたちが会った後で起こるかもしれない不測の事態を未然に回避する目的があったと思われる。

しかし、AID 治療で生まれた子どもたちの中で、親から積極的、あるいは消極的に告知を受けたり、あるいは偶然自分が AID で生まれた事実を知った子どもたちの中から、自分がどのような提供者から生まれたのかわからないばかりでなく、「知ろうとしてはならない」という状態が理解できない、

(それが生物学的には父親であり、また自分にとって重要な人物であるから) 提供者の情報をすることは人間として当然の権利である、という声が 20 世紀に入ってから、聞かれるようになってきた。近年、遺伝的な情報は自身の健康を守るためにも極めて重要になりつつあり、平等の原則から AID で生まれた子どもたちにだけ遺伝的な

親を認めないという姿勢は、少なくとも法的な立場からは事実上主張できなくなってきた。

このため、2005 年 4 月から子どもが出自を知る権利を全面的に認める方向へ法改正を行った英国に象徴されるように、それまで匿名であった精子提供を非匿名とし、あわせて告知を奨励する動きが海外では高まっている。

我が国でも、子どもの出自を知る権利について、これを認めるべきであるという議論が続いており、また子どもたち自身の出自を知る権利を守りたいとの運動もあって、様々な動きがある。

このような現状をふまえて、我々は AID を実際に施行している医療機関の責任者に対してアンケートを行い、我が国の AID がどのような治療体系で行われており、また施行している医療者がどのような意識を持って治療を行っているかについて調査したので報告する。

B 研究方法

日本産科婦人科学会に登録している AID 施行医療機関 15 施設（慶応義塾大学病院を除く）に、郵送にて匿名でのアンケートを依頼した。アンケート内容は精子提供の現状調査と、匿名性・告知についての意見である（文末、添付資料 1）。

C 研究結果

1. アンケート集計結果

8施設からアンケート結果を回収できた(53%)。施設の内訳は、大学病院1、総合病院の産婦人科1、産婦人科病院に付設された、あるいは分娩も取り扱っている不妊専門クリニック2、産科診療を行わない不妊専門クリニック5である。施行症例数は年間50例未満が2施設、50例以上200例未満が5施設、200以上が1施設である。AID治療を開始してからの年数は、5-10年が2施設、11-20年が3施設、21年以上が3施設であった。

2. 精子提供者の年齢分布

全ての施設の精子提供者を合計したところ、20歳代が141名で61%と多数であり、以下30代が61名26%、40歳代30例13%に過ぎず、50歳代はわずか1例であった(図2)。匿名性と精子提供者について、全ての施設が「匿名でなければ精子提供者は減ると思う」と答えていた(図3)。

3. 告知や出自を知る権利についての受容者への説明

「治療開始前に告知や出自を知る権利についての説明をしていますか？」との問いに、全ての施設が「説明をしている」と回答した(図4)。主に説明を行っているのは8施設中7施設が医師で、1施設では医師およびカウンセラーが行っていた(図5)。医師以外に説明を行っている職種とし

ては、カウンセラーをあげた施設が4施設であった。

4. 精子提供の匿名性についての意見

「精子提供は、匿名のままがよいと思いますか？」との問いに、全ての施設の担当者が「匿名性のままがよい」と答えた(図6)。匿名性を維持した方がよいという理由は、「提供者が減少する」が5施設、「将来のトラブル防止」が2施設であった。

しかし「個人的に、AIDで子供が生まれた後、両親はこどもにAIDの事実を話すべきだとあなたは思いますか？それは、現在の匿名の提供でも、今後非匿名で提供することになった場合で異なるでしょうか？」との問いに対しては、匿名でも非匿名でも話すべきだという意見が2施設、「それは親が決めるべき」という施設が4施設であった(図7)。前者の理由としては「将来の自身の病気や近親婚の問題から。ただし現在は2に近いと思う」、また後者の理由としては「情報は提供するが、われわれが方向性を決める問題ではないと思います」「出自を知る権利やDI研究会の事実について説明する必要があるが実際にどうするかは親が決めることとなると思います」などであった。1施設の医師のみは「親子関係を壊すから」という理由で匿名でも非匿名でも話す必要はないと個人的には考えており、「匿名であれば話す必要はないが、非匿名であれば話すべきである」という意見はなかった。