

20092300/A・B

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

平成 21 年度研究報告書

平成 19～21 年度総合研究報告書

平成 22 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

目 次

I	平成 21 年度総括研究報告書	
	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	3
	吉村 泰典	
II	平成 21 年度分担研究報告書	
	1. 生殖医学登録入力システムの構築	14
	苛原 稔	
	2. 生殖医学登録の解析に関する研究	31
	竹下 俊行	
	3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討	36
	梅澤 明弘	
	4. 海外生殖補助技術管理機構の検討	
	～英国における新 HFE 法の意義と ART の安全管理～	38
	石原 理	
	5. 長期予後調査に対する説明と同意	
	～特定不妊治療助成制度の効率について～	47
	齊藤 英和	
	6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究	
	～Prader-Willi 症候群発症における高齢出産と生殖補助医療の影響～	53
	緒方 勤	
	7. ART の安全性に関する研究	57
	秦 健一郎	
	8. 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	64
	久慈 直昭	
	9. 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	77
	吉村 泰典	
	久慈 直昭	
III	平成 19～21 年度総括研究報告書	
	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	97
	吉村 泰典	

IV 平成 19～21 年度総合・分担研究報告書	
1. 生殖医学登録入力システムの構築 苛原 稔	114
2. 生殖医学登録の解析に関する研究 竹下 俊行	138
3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討 梅澤 明弘	167
4. 海外生殖補助技術管理機構の検討 石原 理	171
5. 長期予後調査に対する説明と同意 ～特定不妊治療助成制度の効率について～ 齊藤 英和	184
6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究 緒方 勤	195
7. ART の安全性に関する研究 秦 健一郎	203
8. 生殖補助技術の安全・品質管理 久慈 直昭	212
9. 配偶子提供を中心とする新しい親子関係への精神的支援 岩崎 美枝子 吉村 泰典 久慈 直昭	222

平成 21 年度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）

平成 19-21 年度総括研究報告書

吉村泰典 慶應義塾大学教授

（研究要旨）

本研究では第一に、生殖補助医療由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後調査、第二に生殖補助技術の安全・品質管理、第三に配偶子提供を中心とする新しい親子関係への精神的支援という、三つの課題を実現する枠組み構築を行うことを目的とした。

ART 児の長期予後調査について、2007 年から稼働している日産婦 ART オンライン登録システムの構造と得られた情報を解析したところ、年齢別、移植胚数別などの詳細なデータを示すことが可能となり、ART 技術の標準化に寄与することが明らかとなった。しかし現行 ART 登録システムは分娩から生後 28 日までの情報しか得られず、長期予後に関する情報に関しては追加する項目を検討する必要がある。情報収集は ART 施設と分娩施設、小児医療機関、あるいは患者を含めた相互の情報共有が必要であり、データ登録を各医療施設や行政が行う、閲覧するなどのシステム構築が必要と考えられた。

長期予後調査については平成 20 年度の調査において ART 施設の 83% が必要性を認めており、一方、日産婦学会では周産期登録事業においても、生殖補助医療からの出生児に関する情報を収集している。しかし、生殖補助医療実施施設と分娩施設が異なるケースが多いわが国においては、この乖離を埋める方策が必要であるため、その方策として母子手帳への記入を検討した。現行の母子健康手帳にはない、妊娠成立過程に関する記載事項を盛り込んだ改訂版を作成した。さらに実際に ART 治療を受けているクライアントにアンケート調査を行い、ART による出生児の長期予後調査に関する意識を調査したところ、多くのクライアントは長期予後調査の必要性を認めているが、母子手帳や出生届に ART からの妊娠であることを記載することに対する抵抗が強いことが明らかとなった。

ART 出生児長期フォローアップ・データベース構築に必要な、具体的人員・ハードウェアについては、国立成育医療センター内で既に運用されている「小児慢性特定疾患治療研究事業データベース」他 7 つのデータベースについて検討

した。結果として、出生児長期予後データベース構築には、その継続性維持のために情報を取り扱う担当者の教育訓練を徹底する必要があるため、この人件費にかかる費用については公的資金など継続的資金源を考慮する必要がある。一方ハードウェアに関しては、最近話題になっているクラウドコンピューティングシステムの使用は個人情報保護、セキュリティの観点から慎重になるべきであり、逆にスタンドアローンのコンピュータ、サーバーシステムを使用する場合には初期費用が多くかかるが、セキュリティの面からは安全性は高いと考えられる。さらに海外の予後調査体制を調査した結果、国民総背番号制を導入して国主導で各科領域の保健衛生データを集積し、その一つとして ART による出生児の全数把握を実現しているスウェーデンの制度設計は調査体制としては理想的であるが、直ちにわが国で実現することは困難である。むしろベルギーで行われているように、特定のクリニックが中心となり、当該クリニックで治療を受けた症例に限定して行われている出生児フォローアップシステムを導入することは、わが国でも現実的に可能と考えられる。そのためには、英国が法改定により児と母親の情報の連結を可能にして、児の長期予後調査を実行可能としたように、わが国においても個人情報保護法を改正など、法的な裏付けを伴う政策が望ましい。

長期予後調査に対する説明と同意書を作成するため、生殖補助医療を受けている患者や治療医が長期予後調査にどのような意識を持っているか調査したところ、患者は ART 児の長期予後検討に強い関心があり、医療者側も児の長期予後調査の必要性を認識していることが判明した。また日本産科婦人科学会の生殖医学登録において「妊娠後の経過不明」の割合は、2000 年より 2006 年において年々増加傾向を示していたが、各施設にデータのさらなる収集・更新を依頼したところ、前年同様の約 13%となった。さらに特定不妊治療助成制度に関しては、制度利用率は最も若い 29 歳群で高く (41.1%)、年齢が進むにつれて低下した。治療周期あたりの妊娠率・生産分娩率はともに利用群で高く、この制度が効率よく利用されていると結論できる。

ART の安全性については、第一に、生殖補助医療がインプリンティング疾患発症に及ぼす影響を、シルバーラッセル症候群とプラダーウイリ症候群を主たる対象疾患として解析した。その結果、生殖補助医療が、高齢出産のほかに、メチル化異常、体外培養、排卵誘発などを介してインプリンティング疾患発症に関与しうることを示唆するデータが得られた。第二に、異なる染色体上に散在する DNA メチル化異常の有無を網羅的に解析する系を確立し、これを用いてメチル化異常に基づく疾患例、および ART 後妊娠症例の胎盤を解析した。既知の DNA メチル化異常疾患を用いた解析では我々の解析系が臨床的実用性のあることが示されたが、現在解析終了した ART 後妊娠の子宮内胎児発育遅延 12 症例に

関しては、DNA メチル化異常が見出されていない。第三にわが国の ART 管理体制を考慮するモデルケースとして 2004 年、EU 議会が採択した「ヒト組織および細胞の提供、採取、検査、加工、維持、保存、分配のための品質および安全性の基準設定に関する指針」（生殖細胞をその範囲に含む）その現状を調査した。技術的な規定、とくに空気清浄度の規定などに関して非現実的であるという意見があり、2006 年版の EU directive では特殊な場合でその妥当性が文書で明らかにされれば、例外を認めるとされた。第四に、近年普及しつつある高解像度で精子頭部微細構造を確認、異常のない精子を選別して顕微授精を行う手法（IMSI）について、その有用性を検討した。通常 ICSI に通常使用されている 400 倍の観察で正常と認められた精子の 20-30% に高解像度観察では異常が認められ、高解像度顕微鏡観察結果と Comet 法にて評価した精子 DNA 安定性には相関が認められた。第五に、卵子提供妊娠分娩に関する調査では、我が国における卵子提供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ることが明らかになった。第五に我が国における卵子提供妊娠・分娩の四号調査の結果、そ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、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ており、母子センター担当者の過半数が卵子提供後妊娠・分娩は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。

配偶子提供によって形成される親子への精神的支援として、1) AID を受ける夫婦への情報提供の目的でのガイドブック「話してやってください」への評価解析、2) AID で親となった夫婦の告知・匿名性に対する意識変化の調査、3) AID 施行機関担当者の意識調査、の 3 研究を行った。この結果、AID で親となった夫婦のうち告知を考えている夫婦は、6 年前に比較して増えている傾向があり、またこれは AID 治療機関医師へのアンケートでも裏付けられた。2)、3) のアンケートとも、匿名性を撤廃しても告知する親が飛躍的に増えるとは考えられない結果であったが、告知を考えている親が増えていることから、出自を知る権利についても継続して議論を行う必要がある。親となった夫婦へのアンケートで告知や出自を知る権利を考える際参考となった情報源は、AID 治療を受けた病院の医師、AID が必要と診断した病院の医師に加えて、インターネット・ホームページが多く、これらの機関の医師・カウンセラーへの正確な情報提供・情報共有と、インターネット上での夫婦への基礎情報の公開が今後も必要である。

1. 生殖医学登録入力システムの構築（苛原）

本研究は我が国で行われている ART に関する情報収集を行う基礎となる ART 登録入力システム（新システム）構築のための検討を行ない、不妊治療費助成制度の効果把握に必要な情報と今後の課題に関しても検討した。さらに生殖医療により成立した妊娠、および生まれてくる児にとって最も頻度が高く、社会的にも問題とされる多胎妊娠の実情に関して、医療実施機関に対するアンケート調査を行いその動向と、今後の問題点を検討した。

2007 年から稼働している日産婦 ART オンライン登録システムの構造と得られた情報を解析したところ、年齢別、移植胚数別などの詳細なデータを示すことが可能となり、ART 技術の標準化に寄与することが明らかとなった。一方、現行 ART 登録システムは（1）登録項目は ART 治療内容が主、（2）ART 実施施設で登録、（3）助成制度開始前に開発、（4）他施設（UMIN）で管理運営、などの点で、さらなる情報収集を行い、治療助成制度の円滑な運用に寄与するためには改善が必要な点が多いことも明らかとなった。児のデータについては分娩から生後 28 日までの情報しか得られず、長期予後に関する情報に関しては追加する項目を検討する必要がある。また UMIN で運用されている現システムの変更、開発は困難であり、今後は日本産科婦人科学会とも共同しながら、次期システムを開発・運用する組織の構築を検討する必要がある。システム開発により ART 実施施設では施設内データベースとの円滑な連携や医師の負担軽減策（補助助成申請書を電子的に発行するなど）、自治体でのデータ参照などを含めた包括的運用が可能になることが期待される。

一方、米国の実情を視察し、今後のシステム開発に有用な情報を集めたところ、施設内院内データベースと学会データベースの有機的な統合を含めた SART-CORS および Gateway システムは我が国における新システム開発の参考となると考えられた。米国におけるデータの社会的 2 次利用に関しては、関心が高いが、情報の客観性、中立性を確保するためには十分な配慮が必要と考えられる。

ART 実施施設を対象に行った多胎妊娠に関するアンケート調査では、ART における移植胚数の減少と排卵誘発治療方法の改善から多胎妊娠はやや減少していることが明らかとなった。ART においては 3 胎以上の発生はごくまれであるが、治療絶対数が多いので 2 胎を含めた多胎妊娠予防策により一層取り組む必要があると考えられた。一方、一般排卵誘発では臨床上より問題が大きく減数手術の対象ともなる 3 胎以上の発生が少数であるが減少傾向に無いため、今後も一層の注意が必要と考えられた。減数手術の実態に関しては、特に 4 胎以上の場合の実施率が 87.5% に達し、減数手術 136 例中 9 例で全ての児が流産により失われていた。

2. 生殖医学登録の解析に関する研究（竹下）

生殖補助医療（ART）による出生は年ごとに増加し、2007年までの累積出生児数は194,051人に達した。ARTの安全性はほぼ確立した感があるが、わが国での長期予後調査は未だ行われていないのが現状である。日本産科婦人科学会・登録・調査小委員会では、平成19年度より症例ごとの個別登録を推進している。この個別登録においては、症例登録番号が発行され、特定不妊治療補助金の申請に用いられている。国や各自治体は、この連結可能匿名情報により、当該事業の実態を把握することが可能となり、次年度の事業の予算見積がより正確になると考えられる。現在登録項目には出生児数、分娩様式、産科合併症の有無の他に、児の所見として児の性別、在胎週数、出生時体重、生死産の別、一卵性多胎の有無、先天異常の状況、さらに7日未満の予後、28日未満の予後について挙げられている。今後これらの調査を発展させ、児のさらなる長期のフォロー項目を加えることも検討していくべきである。一方、日産婦学会では周産期登録事業においても、生殖補助医療からの出生児に関する情報を収集している。しかし、生殖補助医療実施施設と分娩施設が異なるケースが多いわが国においては、この乖離を埋める方策が必要である。これら生殖補助医療利用者の分娩の転帰の情報、さらに早期新生児および新生児期の予後についての登録は、登録施設で追跡できた範囲内での情報の把握にとどまるため、各自治体に提出される出生届け、母子健康手帳の記載事項の改変などによる補完作業が必須である。

本研究班が行った全国614の生殖補助医療登録施設を対象にしたアンケート調査によれば、児の長期予後調査に関し83%がその必要性を感じており、調査期間は5年程度が41%と考えていることが明らかになった。しかし、実際に不妊治療施設で妊婦健診を継続して受けるケースは40%であり、さらに分娩施設はまた別の施設となることが多く、分娩まで同一施設で行うのは全体の17%に過ぎない。さらに、産科の手を離れ、乳児検診、3歳児、5歳児検診となると完全なフォローアップはきわめて難しくなる。

こうした問題の解決のために考えられる方策として、現在我が国で99%の提出率を誇る出生届けや、妊娠初期に交付される母子健康手帳の利用をはかることが挙げられる。特に、わが国で特に普及し母子の健康増進にきわめて重要な役割を果たしている母子健康手帳の有効活用は、有望な解決策の一つと考えられる。

そこで、実際にARTを受けているクライアントを対象として、長期予後調査の必要性・方法などに関するアンケートを実施した。その結果、クライアント

は ART で生まれた子供が健全な成長を遂げるかにきわめて高い関心を示し、そのためのフォローアップ調査の重要性は深く認識しているが、自分の子供に調査が及ぶことはできれば避けたいと潜在的に考えているものが多いものと推察された。その理由としては、子供が ART からの妊娠を識別する方法としては医療機関同士での連絡に委ねるクライアントが多数を占めた（4分の3）。出生届による識別を選択したものはきわめて少なく、母子手帳と回答したものは20%であった。仮に母子手帳への記入が義務化されたら、の質問には半数が記入しない、拒否すると回答した。

以上より、長期予後調査に母子健康手帳を活用するのは、アイデアとしては良いが、その実施には多くの問題が存在することが明らかとなった。今後、日産婦学会による個別症例登録番号などを活用し、関係学会、行政と協調した対策を、母子手帳活用策と並行して練ってゆくことが必要であると考えられた。

3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討（梅澤）

本研究においては、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップ・データベースの構築に必要な具体的な人員・ハードウェアに対する検討を行った。

そのモデルとして、国立成育医療センターにおいてすでに構築され、成果を上げている小児慢性特定疾患治療研究事業データベース、川崎病迅速報告システム、小児慢性疾患に関する症例情報データベース、小児がんデータベース、小児がん患者に対する長期フォローアップシステム等のデータベースについて現状を整理し、コスト、問題点についての検討を行った。

1) 「小児慢性特定疾患治療研究事業データベース」

平成10-18年度小慢事業の年度毎の各種疾患データベースを国立成育医療センターのサーバー内で縦断的に蓄積されている。そして①小慢事業に継続登録されなくなった患児の転帰を調査する質問紙を印刷・発送して、その回答結果を入力集計できるソフトを完成させ、一部の実施主体の全疾患群患児に関して調査・解析を行っている。②ホームページにそのまま載せられる内容を出力できるソフトを利用して、平成12-17年度小慢事業のデータを載せているが、ICD10とICD-0との統合等可能なソフトに改良中である。③入力時の重複症例などコンピュータ入力ミスを発見して解決するソフト、④転入前の実施主体のデータを生年月日等により照合連結するソフト、および⑤データクリーニング時にデータを修正できるソフトの作成を行っている。

2) 「子どもの病気に関するインターネットを利用した情報提供」

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）に関する医療情報提供のためのインターネット上の Web サイト構築に当たり、専門医が作成した様々な医療情報の資料を、患者家族が情報提供を受ける側として望ましい形に編集し、さらにそれに専門医が加筆・修正するという複数回の情報交換による協働作業を行っている。

3) 「川崎病迅速報告システム」

リアルタイムな川崎病の流行状況をモニタリングするために、Web 登録システム（「川崎病迅速報告システム」）のプログラムを開発し、平成 19 年度は、平成 19 年 1 月に実施した第 19 回川崎病全国疫学調査の登録数の上位の医療機関から、各都道府県最低 3 施設となるように合計 200 施設を選び、川崎病迅速報告システムの実証実験を開始している。平成 19 年度 12 月末現在で 110 施設の登録があり、順調に稼働している (<http://www.kawasaki-disease.net/kawasakidata/>)。

4) 「小児慢性疾患に関する症例情報データベース」

平成 17～19 年度に構築した「小児慢性特定疾患治療研究事業データベース」をモデルとして、小児慢性疾患に関する症例情報データベースを構築するためのプログラム開発に必要な時間・人的資源を試算すると共に、そうしたデータベースを長期に渡り維持・管理しつつ新規開発プログラムを加えていくための、新しい人材育成も含めた持続可能性を担保するための時間・人的資源について検討を行っている。

5) 「小児がんデータベース」

小児難治性疾患の代表的疾患である小児がん（小児悪性新生物）を小児疾患登録データベース構築ならびに検討の具体例として、小児難治性疾患登録データベース構築における疫学的検討ならびに倫理的・法的諸問題について検討を行っている。本データベースにおいては、小児がん登録を一次登録としての発症登録と、二次登録としての症例登録とに整理し、各々について疫学的検討ならびに倫理的・法的検討を進めている。

6) 「小児がん患者に対する長期フォローアップシステム」

小児がんを克服した者たちが、様々な晩期障害（長期合併症）を抱えていることが明らかになっているが、これらに対する継続的な支援システムとして長期フォローアップシステムの構築を進めている。

7) 「小児がん検体バンクデータベース」

小児がん臨床研究グループとの連携により国立成育医療センター研究所内に小児がん検体バンク（仮称）が構築されつつある。この検体バンクで保存される検体は、中央病理診断等の臨床診断における余剰検体と、研究のために採取された検体の 2 種類があり、これらの検体保存の同意の適切なあり方についての倫理的・法的検討を進めている。

生殖補助医療により出生した児の長期予後データベース構築は、継続性がもっとも重要であるため、これらの情報を取り扱う担当者の教育訓練を徹底する必要がある。これら人件費にかかる費用についてはもっとも継続性が要求され、国家プロジェクトとしての位置づけを検討する必要がある。

ハードウェアに関しては日進月歩で技術革新がめざましいため、ハードウェアの進歩を柔軟に取り入れ定期的な見直しをすることはランニングコスト削減につながる可能性がある。最近話題になっているクラウドコンピューティングシステムも導入に値するシステムの一つになりつつあるが、個人情報の保護、セキュリティの観点からこれらのシステム導入には慎重にならざるを得ない。スタンドアローンのコンピュータ、サーバーシステムを自前で用意する場合、初期費用が多くかかるが、セキュリティの面からはよほどのことがない限り安全性は比較的高い。

4. 海外における情報収集システムの現況（石原）

より安全で安心できる生殖補助医療（ART）をわが国で提供していくためには、ART 先進諸外国における ART の安全確保と、ART による出生児長期予後調査の実情を知ることが重要と思われる。そこで、わが国における今後の政策決定の資料とするために、2006-2009 年度の間に 3 回にわたり、スウェーデン、ベルギーおよび英国に渡航し、ART の現場に働く医師、胚培養師、看護師、さらに ART 管理機構である HFEA、スウェーデン統計局、法律事務所などの関係者にインタビュー調査を施行した。

その結果、国をあげてさまざまな領域の保健衛生データを集積し、ART による出生児の全数把握を実現しているだけでなく、他の情報との連結を可能としているスウェーデンの制度設計はきわめて理想的であるが、基本的な法制度と国民性の相違から、これに類似した制度を直ちにわが国で実現することは困難であると思われた。むしろベルギーで行われているように、特定のクリニックをベースとして、限定された対象について行われている ART による出生児の徹底的なフォローアップシステムを導入することは、わが国でも現実的に可能と思われた。

しかし、そのためには、英国が最近の法改定により児の情報と母親の情報の連結を可能にして、児の長期予後調査を実行可能としたように、わが国においても、出生児のフォローアップへの財政的な支援だけでなく、個人情報保護法を改正するなど、有効な調査をより容易に行えるようにする法的な裏付けを伴

う政策が同時に必要であると考えられた。

一方、ARTの安全管理については、英国において、精子や受精胚の取り違えなど、さまざまな事件を契機にして導入されたRFIDなどの先進的システムが有効であることはいうまでもない。ダブルチェックなど、基本的な「お作法」を再点検し、再徹底することは、もちろん重要であるが、わが国においても、人的資源を充実させ設備投資をいっそう促進するためには、これらに伴って必要となる費用を十分まかなうだけの多角的な財政的な支援と同時に、システム整備のための制度的な支援がおこなわれることが重要と考えられる。これには、合理的な胚培養師養成システムと資格認定法の検討、各クリニックに対する臨床と分離したラボ責任者任用の義務化や制度化、各クリニックの設備や人員要件と運営実態の実質的で反復する把握・評価が必要であろう。

5. 長期予後調査に対する説明と同意、および特定不妊治療助成制度の効率について（斉藤）

長期予後調査に対する説明と同意書を作成するためには、現在、生殖補助医療を受けている患者や医療を行っている医師が長期予後調査にどのような意識を持っているか調査した上で、説明と同意書を作成することが大切であり、患者・医療者にアンケート調査を行った。また、日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植等の臨床実施成績に関する報告を検討し、特に特定不妊治療助成制度が生殖医療にどのような効果を与えているか検討した。

ARTを受けた患者、受けることも考えている患者にとっては、今後の生殖補助医療により出生した児の長期予後を検討することに関して強い関心があった。さらに、医療者側も児の長期予後調査を実施することについて、その必要性があると考えていることが判明した。

日本産科婦人科学会の生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の割合は、2000年より2006年において年々増加傾向を示していた。2007年前半調査では、急上昇したが、その後半年をかけ、各施設にデータのさらなる収集・更新を依頼し、ブラッシュアップしたところ、前年と同様の約13%となった。また、特定不妊治療助成制度を利用した症例のほうが妊娠後の経過不明症例の割合が低かった。

2007年に生殖補助医療を行った161,992治療周期のうち44,393周期(27.4%)が特定不妊治療助成制度を利用しており、残りの周期は、この制度を利用していないか、または利用の有無が不明であった。制度を利用した治療周期を「利用治療周期」、制度利用を利用しない、または利用が不明な治療周期を「非利用治療周期」として、全体を2群に分けて検討した。

全治療周期を年齢群に分けると、実数としては35-39歳群が16639周期において特定不妊治療助成制度を利用しており、最も多かった。続いて30-34歳群が14894周期であった。しかし、各年齢群別の制度利用率は最も若い-29歳群で高く(41.1%)、30-34歳群(35.8%)、35-39歳群年齢(27.9%)、40-44歳群(18.7%)、45歳群(10.9%)と、年齢が進むにつれて低下した。これは年齢が若い層では、比較的所得が低い方が多く、特定不妊治療助成制度を利用する夫婦が多いと推察される。

治療周期あたりの妊娠率は新鮮胚治療群、凍結胚治療群に分け検討したが、どちらも特定不妊治療助成制度利用治療群で高かった。さらに治療周期あたりの生産分娩率も特定不妊治療助成制度利用治療群で高かった。また治療成績が特定不妊治療助成制度利用治療群で高いのは、特定不妊治療助成制度利用治療群には比較的妊娠しやすい若い症例が多いことが影響している可能性もあり、妊娠率が下降しない34歳までの症例で治療周期あたりの生産分娩率を検討したが、この検討でも特定不妊治療助成制度利用治療群で高かった。このことから、特定不妊治療助成制度利用治療群で生産分娩率が高いのは、比較的妊娠しやすい治療開始の初回、2回目の治療周期に特定不妊治療助成制度が利用されることが多いためであると考えられる。このことより、この特定不妊治療助成制度が、効率よく利用されていると結論できた。

6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究(緒方)

近年、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。そこで、生殖補助医療がインプリンティング疾患発症に関与するか否かをシルバーラッセル症候群(SRS)患者およびプラダーウイリ症候群(PWS)患者の解析から検討した。SRSは母親性ダイソミーと第11染色体上インプリンティング遺伝子IGF2-H19の発現パターンを支配するH19-DMR(differentially methylated region)の低メチル化により発症する疾患である。また、PWSは、第15染色体長腕近位部のインプリンティング領域の異常に起因疾患であり、従来から患者の70%程度で父性由来15番染色体q11-13領域の欠失が、25-30%で15番染色体母性片親性ダイソミー(UPD: uniparental disomy)が、5%未満で15番染色体上のインプリント調節領域の異常が認められるとされている。そして、UPD発症機序のひとつに、相同染色体を2つ持つ卵子が正常な精子と受精した後、父親由来の当該染色体が除かれ、母親由来の相同染色体のみが残った結果UPDとなるものが知られている(trisomy rescue)。異数性を有する卵子の形成は減数分裂時の不分離に起因しており、この過程には母親の高年齢の関与が大きいと考えられている。さらに、

生殖補助医療の影響や発症原因と臨床像との関連を解析した報告はほとんど見られない。

1) シルバーラッセル症候群 (SRS)

患者は、全国から集積した 104 例の SRS 患者を対象とした。遺伝的原因を明確とし、生殖補助医療の有無との関連について検討した。

その結果、3 例が注目された。症例 1 は、生殖補助医療により双胎第 2 子として出生した SRS 女児である。双胎第 1 子の女児は正常である。両親の生殖補助医療の原因は不明で、10 年間妊娠しなかったために *in vitro fertilization* を受けた。症例 1 では、PEG1/MEST 遺伝子の DMR において、父親に軽度の過剰メチル化 (4/31) が児にやや高度の過剰メチル化 (8/31) が認められた。

症例 2 は、乏精子症のために ICSI が行われ、双胎第 2 子として出生した SRS 男児である。症例 2 では、H19-DMR の低メチル化が認められた。

症例 3 は双胎児の解析から、片方のみがシルバーラッセル症候群表現型を呈する双胎女児として見出された。この双胎は自然妊娠であり、胎盤の血管吻合は認められていない。マイクロサテライト解析により一卵性双胎であることが確認された。同時に、シルバーラッセル症候群を招く第 7 染色体母親性ダイソミー、子宮内発育不全を招く第 14 染色体母親性ダイソミーが否定された。そして、H19-DMR のメチル化パターンが患者では低メチル化、健常姉妹では正常であり、エピ変異が同定された (図 3)。患者の低メチル化の頻度は、およそ 1 : 3 であった。

今回の結果は、生殖補助医療がインプリンティングのリスク因子である可能性を示唆する。そして、現在までに知られている生殖補助医療に伴うメチル化異常が、卵の低メチル化とそれに伴う Beckwith-Wiedemann 症候群や Angelman 症候群など、過成長を呈する疾患において認められていることと異なり、精子におけるメチル化異常の存在が成長障害を有するシルバーラッセル症候群において同定されてことが注目される。

さらに、今回の成績は、不妊症自体がインプリンティング疾患発症に関連する可能性を示唆する。症例 1 では、父親において軽度のメチル化異常が存在し、症例 2 では乏精子症が存在した。さらに症例 2 では ICSI が行なわれており、これは、最近、乏精子症患者の精子においてさまざまな DMR のメチル化異常が存在することが明らかとされていることから、このような精子を受精させることが直接的にインプリンティング異常症発症を招く可能性が危惧される。

症例 3 のデータは、一卵性姉妹の片方のみ H19-DMR の低メチル化が生じ、その結果、シルバーラッセル症候群が発症したことを示す。その原因として、4-8 細胞期に DNMT1 によるメチル化維持が阻害されたことが推測される。事実、低メチル化の頻度がおよそ 1 : 3 であったことは、この概念に一致する。そし

て、この DNMT1 が X 染色体不活化のためのメチル化維持にも用いられることから、双胎女児において、DNMT1 の相対的不足が生じやすく、そのために、このようなインプリンティング異常が発症しやすいと考えられる。なお、今回の症例では、胎盤の血管吻合がなかったために、末梢血で低メチル化が検出されたが、血管吻合があると正常児の細胞移行のために、マスクされることになり、この場合、細胞移行が生じない皮膚繊維芽細胞などを解析する必要がある。この成績は、生殖補助医療における多胎（特に双胎）妊娠が、インプリンティング異常症の原因の一つである可能性を示唆する。このようなインプリンティング異常の発症は、生殖補助医療において出生した双胎児（特に女児）において、皮膚繊維芽細胞などを用いて解析する必要があると考えられる。

2) プラダーウイリ症候群 (PWS)

獨協医科大学越谷病院小児科でフォロー中の PWS 患者 156 名を対象とした。全例において遺伝的発症機序を明確とした。その結果をもとに、30 歳以上の母親から生まれた児の数が、20-29 歳の母親より生まれた児の数を上回った 2003 年前後における各々の発症病因の割合を比較した。また、生殖補助医療との関連について解析した。

2002 年以前に出生した患者では欠失が 83%、trisomy rescue を介した UPD (trisomy rescue type UPD) が 14% に認められたのに対し、2003 年以降に出生した患者では欠失が 60%、trisomy rescue type UPD が 28% に認められ、2003 年以降出生群において UPD 比率の増加を認めた ($p=0.014$)。母親の年齢が上昇するほど、または児の出生年次が最近であるほど、trisomy rescue type UPD の割合が増加していた (図 4)。2002 年以前と 2003 年以降出生群の母親年齢を比較すると、2003 年以降で上昇 (2002 年以前中央値 30 歳 (19-48) vs. 2003 年以降中央値 35 (23-45), $p=0.00041$) していたが、trisomy rescue type UPD 群でのみ母親の出産年齢の上昇を認めた ($p=0.031$)。さらに、少なくとも 11 名の患者が生殖補助医療で出生し、この頻度が一般集団の生殖補助医療による出生児の割合よりも有意に高いこと (したがって、本排卵誘発を含む生殖補助医療がリスク因子となりうること) が判明した。

今回の成績は以下のことを示唆する。第一に、本邦における晩婚化を背景とした出産年齢の高齢化は、trisomy type UPD 患者の割合の増加に強く関与しているものと考えられる。しかし、母親年齢の上昇が trisomy rescue type UPD 発症を招く詳細な機序や、出産年齢の上昇以外に UPD 患者の比率を上昇させる要因については、さらなる検討が必要である。第二に、生殖補助医療により生まれた患者が優位に多いことは、高齢出産とは別の生殖補助医療に関わる因子が PWS の発症に関連することを示唆する。その候補として、体外培養や排卵誘発剤の使用が危惧される。

7. ARTの安全性に関する研究（秦）

DNAメチル化をはじめとするエピジェネティックな遺伝子発現制御は、哺乳類の発生と生存に必須の生命機構である。特にDNAメチル化は、ゲノムインプリンティング現象（特定の遺伝子群が自身の親由来を識別し、常に片親性に発現する現象。インプリンティング遺伝子の多くが、胎児や胎盤の発生発育分化に深く関与している事が示されている）の制御に直接関与する分子の実体である。DNAメチル化が異常をきたすと、ゲノムインプリンティングが破綻し、胎児の発育遅延あるいはその逆に過成長を呈する。ヒトでも実際に、インプリンティング異常を伴う先天奇形症候群の多くが、胎児期の発育異常を伴う。

生殖補助医療後に妊娠した児では、ゲノムインプリンティング異常症（DNAメチル化異常に伴う先天奇形症候群）の発症率が高くなる可能性を示唆する報告がなされ、生殖補助医療との関連が懸念された。実際に、モデル動物を用いた研究では、長期の胚培養など的人為的操作は、胚のDNAメチル化状態に変化をもたらし、その結果ゲノムインプリンティング異常症と同様にゲノムインプリンティングが破綻する事が示されている。ヒトでも同様に、生殖補助医療に関連する手技操作が、生殖細胞や初期胚へ何らかの影響を及ぼし、DNAメチル化の変化とゲノムインプリンティングの破綻を来す可能性は否定できない。これらの因果関係を検証するには、ヒト症例を用いてDNAメチル化異常の有無を解析する必要がある。しかしこれまで報告されたヒト疾患のDNAメチル化解析は、特定の疾患関連遺伝子周辺領域に限定したもので、ゲノム全域の網羅的かつ定量的なDNAメチル化異常が解析されておらず、疾患関連遺伝子が不明の疾患では、解析が困難であった。

本分担研究では、生殖補助医療後妊娠症例のDNAメチル化異常の有無を、網羅的かつ定量的に解析することを目的とし、我々は第一に、臨床的分子診断に資するDNAメチル化解析系の確立を行った。具体的には、異なる染色体上の、異なる生理的機構によってメチル化される領域を、解析対象に選定した。既にヒトでインプリンティング遺伝子と報告されている領域全てに加え、ヒトでは同定されていないが、マウスゲノム配列との比較から、インプリンティング遺伝子領域であると推定される領域も解析対象領域とした。また、反復配列（組織では通常高度にメチル化されている領域）、X染色体（X染色体不活性化に伴いメチル化される領域）、胎盤特異的メチル化遺伝子領域、を含む合計33箇所を網羅した解析対象領域を設定し、成人末梢血と正常胎盤組織由来のゲノムDNAを用い、解析条件を詳細に検討した。DNAメチル化測定は、バイサルファイト法・制限酵素切断法・キャピラリー電気泳動法を組み合わせで行った。条件検討の過程で、以前の他家からの報告ではメチル化インプリント領域（片親

由来の DNA メチル化領域) と報告されていたが、我々独自の解析では追試できない領域が複数認められた。最終的に、27 領域を解析対象とした網羅的定量的 DNA メチル化解析系を確立した。

上記解析系で、既知の DNA メチル化異常疾患 (DNA メチル化異常を伴う事が既に示されているゲノムインプリンティング異常症) を試験的に解析し、我々の解析系が従来の診断と矛盾無く臨床的に実用性のあること、従来の診断より感受性と定量性に優れている事を確認した。また、この試験的解析における我々の網羅的 DNA メチル化解析結果をきっかけとし、非常にまれな発生異常である父ゲノム二倍体モザイク症例および母ゲノム二倍体モザイク症例の同定に貢献する事ができた。すなわち、我々の解析系は、未知の DNA メチル化異常を正確に同定可能である事が示された。

前述の様に、モデル生物では胚培養等の操作が胚の DNA メチル化状態を変化させる事が示されている。仮にヒトでも、胚培養などの生殖補助医療技術が DNA メチル化やゲノムインプリンティングへ影響した場合、重篤な影響を受けた胚はゲノムインプリンティング異常症等を発症すると予想される。一方、軽微な影響であれば、胎児発育に影響を及ぼす可能性がある。そこで現在我々は、本分担研究で確立した DNA メチル化解析系を利用して、生殖補助医療後に妊娠が成立し、かつ子宮内胎児発育遅延を呈した症例の解析を行っている。これまでに解析した 12 症例では、幸いにも DNA メチル化異常を疑う所見が見出していないが、関連性の評価には、今後さらに多数症例の解析が必要であると考えられる。

8. ART の品質管理と安全管理 (久慈)

第一に、今後わが国の ART 管理体制を考慮するモデルケースとして 2004 年、EU 議会が採択した「ヒト組織および細胞の提供、採取、検査、加工、維持、保存、分配のための品質および安全性の基準設定に関する指針」(生殖細胞をその範囲に含む) その現状を調査した。技術的な規定、とくに空気清浄度の規定に関しては、高い空気清浄度をすべての ART 施設に準備することは非現実的であるという意見があった。このような意見を考慮し、2006 年版の EU directive では、原則的に組織を扱う区域の清浄度は grade A が求められるが、特殊な場合でその妥当性が文書で明らかにされれば、例外を認めるとされた。

第二に、近年普及しつつある、油浸レンズとモニタ画面上での拡大により高解像度で精子頭部微細構造を確認、異常のない精子を選別して顕微授精を行う手法 (Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection: IMSI) について、その有用性を検討した。その結果、現在 ICSI に通常使用されている 400 倍の観察で正常と認められた精子 10 匹を高解像度 1000 倍で観察したと

ころ、おのおの 3 匹、2 匹に異常が認められた。さらに当院で ICSI を行った 5 症例の 1) 高解像度顕微鏡観察結果、2) Kruger の診断基準による精子正常形態率、そして 3) Comet 法にて正常パターンを示す精子の割合を示した。結果として、高解像度による精子観察によって空胞のない形態良好精子を認めるものは Kruger 基準による正常形態率が高く、また Comet 法により DNA 正常精子率が高い傾向にあった。

第三に、卵子提供妊娠分娩に関する予後調査では、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。卵子妊孕性低下による不妊症の治療手段は卵子提供しか存在せず、この治療は今後増加することが強く予想される。しかし、数的にはまだ少ないこと、リスクが実際に高い可能性があることから、匿名で情報を得ることが出来るインターネット等を通じて、卵子提供により妊娠した夫婦に対して可能であれば周産期母子センターでの分娩を選択するように情報提供してもよいと考えられる。

9. 配偶子提供を中心とする新しい親子関係への精神的支援 ～非配偶者間人工授精（以下 AID）と告知・出自を知る権利～ （岩崎・吉村・久慈）

AID で生まれてきた子どもは、父親と遺伝的なつながりがない。そのため、様々な理由から子どもに AID の事実をずっと話さずに隠しておくという夫婦が多いが、この場合偶然子どもが AID で生まれた事実気づくと、いままで重要なことを隠されてきたという裏切られた気持ちと、血のつながりがないという事実から、子どもは極めて不安定な状態となる。少なくとも AID の事実を話さないでいることの危険性、さらには話すこと（告知）でより強固な親子関係を形成することが出来る可能性を親となる夫婦に伝える必要がある。また、こうして偶然に、あるいは親から告知されて AID により生まれた事実を知った子どもたちが、提供者の情報を知る権利（出自を知る権利）を求めている事実があることから、我が国で精子提供を匿名のまま行うことの是非も議論していく必要がある。そこで本研究では、（将来親となる）AID 治療を希望する夫婦に告知の重要性を知らせるパンフレット「話してやってください」を改訂するとともに（平成 19 年度）、に告知の重要性を伝える AID により親となった夫婦が告知・出自

を知る権利についてどう考えているかを、我々が6年前におこなった同様の調査と比較することにより解析するとともに（平成20年度）、実際にAID治療を施行している機関担当者がこの問題をどのようにとらえ、夫婦に説明しているか調査した（平成21年度）。

夫婦の告知・出自を知る権利に対する考え方についての調査では、まず前回とかわらず、現在も大多数の両親がAIDをうけたという事実について可能な限り秘密にしておきたいと考えていることが、アンケートに対する回収率、協力すると答えた夫婦の割合などから明らかになった。しかし告知に関する考え方は、夫婦とも「絶対に話さない方がよい」という意見が（それでも6割あるが）割合として減り、知らせるべきかどうか「わからない」と答えた親が男女とも増え、多くの夫婦が自分たちの子どもは本当にAIDの事実を知らされなくて良いのか、考えはじめたことを表していると思われる。のような夫婦が告知や出自を知る権利について参考にした情報源については、治療機関である当院の医師、男性不妊であることの診断を受けた不妊医療機関の医師、が最も多かったが、三番目に参考になった情報源としてインターネット・ホームページがあげられていた。

AID施行機関担当者の意識調査では、回答のあったAID施行医療機関の全てにおいて告知・出自を知る権利の重要性を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、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。さらに重要なことは告知や出自を知る権利を夫婦に説明しているのは主に医師であるが、約半数の施設でカウンセラーが同時に説明をしていたことである。回答した全ての機関で、告知を考えている夫婦は少数だが認められることが確認できた。

告知は条件が整えば合理的な選択である。しかし実際にいつ、どのように告知するか、それに付随する家族間のさまざまな問題をどう処理していくかというノウハウは歴史や文化によって様々に異なり、どうしても我が国独自の体系が必要である。このノウハウは、継続的で、権威的ではない情報提供から生まれる夫婦とのやりとりの中から経験的に蓄積していく他はなく、AID治療施設の医療者が情報を共有し、得た情報を新たなAID希望夫婦に向かって発信していくことによってさらに情報が蓄積され、改善されていくものと考えられる。さらに告知するかしないかを、夫婦に自分たちの状況をふまえて選択させることが出来るようになると考えられる。これを担当する医療者としては、治療を受け持つ医師以外の職種が望ましく、その意味で看護師・カウンセラーが説明を行っている施設が増えることは望ましいことであると考えられる。

提供者の匿名性の是非も大きな問題である。諸外国の例と同じく、もし匿名性を廃止した場合に提供者が一時的にでも減少し、提供者の平均年齢が高くな

るなどその集団が変化することは予想され、これを懸念する声も多い。また、提供者を特定できるようにすることによって、提供者と子ども、あるいは両親との間で様々な葛藤が生まれてくるという懸念も払拭されていない。もし仮に子どもが15才になって出自を知る権利を行使するとき、提供者は15年前におこなった同意に基づいて氏名を開かすことになり、この間提供者の事情（たとえば結婚、自分自身の子どもを作るなど）が変わっていることは十分考えられる。今回の調査で「匿名性を廃止したとき、（権利の発生した子どもが情報を知りたいのに）提供者がどうしても名前を明かすことはできないと言った場合どうするか」との問いに、AIDで親となった夫婦の多くは、氏名を特定できない情報を与える、あるいは匿名にするかどうかを病院や児童相談所が決める、等が良いと考えていた。また告知を考えている親のだけれも、15年以上前の同意を絶対のものとは考えていなかった。

このような調査は何らかの形で継続して行い、告知を夫婦が十分な情報を元に選択できる体制の整備と、精子提供の匿名性の是非について議論していく必要があるだろう。