

細構造を確認してから顕微授精を行う手法が紹介されⁱⁱⁱⁱ、さらにこれを用いておこなった選別精子による ICSI (Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection: IMSI) で精子の異常形態、特に頭部空胞が流産率に関連するとする報告が^vBartoov 等及び Berkovitz 等のグループによってなされた。しかしこの方法は通常 ICSI に使用するレンズではなく、油浸レンズを使用するため、油浸レンズで選別した精子を、dish を入れ替えて通常の ICSI に使用しなければならないという煩雑さがつきまとう。さらに、このような技術的な問題点に加えて、何故流産と相関があるのか、その科学的根拠は解明されないままである。精子奇形と精子染色体異常の関係はないという意見が一般的であり、染色体異常精子の注入が多くなるという仮説は受け入れがたい。そこで本研究では、IMSI の技術的問題点と有用性を検証するためにオリンパス社性高解像度精子観察システム (以下本システム) を用いて、1) IMSI システムの現在の状況と技術的な問題を検討し、2) 現在 ICSI に通常使用されている 200 倍-400 倍での観察による精子奇形と、本システムで認められる精子奇形との関係を考察、3) 加えて高解像度顕微鏡、HE 染色、および Comet 法を用いた DNA fragmentation 解析結果の相関について検討した。

第三に、我が国で公には認められていない卵子提供は、海外で治療を受け

る日本人夫婦が多く、超高齢出産や完全に非自己の胎児を妊娠・出産するという自然ではあり得ない妊娠による周産期合併症増加の危険性が問題となっている。これまでの報告は合併症例の症例報告が多く、多施設からの集計報告は少ない。そこで、全国周産期医療機関に対して、平成 16 年から 20 年に至る卵子提供妊娠・分娩の実態調査を行った。

B 研究方法

1) EU directive にみる ART の安全管理

Directive 本文の解析・関連文献調査に加え、デンマーク、オランダにおける ART 安全管理担当者に対する聞き取り調査を行った。

2) 高解像度顕微鏡による精子選別と選別精子による ICSI

ICSI に使用する 400 倍の拡大倍率で、微分干渉装置なしで形態異常あり、形態異常なしと判断した精子について、その後に油浸対物レンズを用いた微分干渉顕微鏡による観察で異常があったかどうか、確認した。また当院にて体外受精・顕微授精を行った患者 10 名の精子検体について、連続 40 匹の本システムを用いた精子形態、Kruger 評価法による精子形態、および Comet 法による DNA 安定性についての相関を検討した。Comet 法による精子 DNA 安定性については、Donnelly、Lewis らのアルカリ変性コメット法により行い^v、tail パターンを示す精子

の割合を DNA (不) 安定性の指標として用いた。

3) 卵子提供妊娠分娩に関する予後調査

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。

C 研究結果

1) EU directive にみる ART の安全管理

EU directive は、(たとえば脳硬膜や心臓弁などの) 移植組織の品質および安全管理基準を EU 内で統一して規定しようとする指針である。これらの組織の EU 内での流通を円滑にするとともに、他の国・地域より高い安全基準を設定してこれらの組織を介した感染性疾患の伝播を防ぎ、万一そのような事象が起こったときに一定のルールをもって原因解明とその後の対策が立てられるように考案されている。

EU directive に対する議論として、指針本文に対しては、医療者からの否定的意見はほとんどなく、情報の機密化と情報開示、管理責任、記録保持などを規定した本指針の趣旨は、医療者にも受け入れられるものであることを示しているといえよう。しかし技術的な規定、とくに空気清浄度(培養室内で grade A をもとめる)の規定に関しては、現時点でこのような空気清浄度 grade A の培養室をすべての ART 施設に準備することは非現実的であり、むしろ grade D、通常の手術室レベル

の清浄度を確実に確保するべきという意見があった^{vi}。その理由のひとつは受精前の卵子が温度変化に敏感だからであり、grade A の清浄度をたもつため laminar-flow を用いる部屋では温度変化が卵子に与える有害作用が、非常に低い確率でおこる感染の危険より大きく、また培養液中の pH 変化を最小に抑えるために ART で頻繁に用いられる、新生児クベース型の卵・胚取り扱いチャンバーが、通常 grade A の清浄度でないことに注意しなければならない。ICSI の際には laminar-flow によるピペットの震動が操作自体を困難とする。その他、胚移植の際にも、温度変化を最小にするためには、移植する部屋へ培養皿を運んで胚移植チューブに装てんすることが行われるが、この移植室は grade A の清浄度ではない。その他に、感染症についての考え方も、ART では通常の移植組織とは少し異なる考え方をすべきとしている。卵子や精子は、通常感染症を持たない、健康な男女から採取され、また組織に含まれる細胞の量としても、非常に少ないためにここから感染が起こる可能性は一般の移植組織に比べると格段に低い。たとえばこれを死体からの移植組織の採取と比較すれば、その差は歴然であろう。このことから精子・卵子・胚を解する水平感染は特殊な場合を除いてきわめてまれであると考えられ、上記の温度変化や培養液の pH 変化による有害作用のほうがはるかに大きい害を endproduct である子供におよぼす

ことになる。さらに狂牛病などのプリオン病に対しては、移植組織を作成したり、取り扱う施設の品質管理によって水平感染を予防する有効な方策がない。そのため、この疾患に対しては現時点ではその予防のために管理基準を設定するべきでないと考えられている。このような意見を考慮して、2006年版のEU directive^{vii}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るのであれば、例外を認めるとしている（たとえば説明文第5項）。

Directiveを各国に合うように調整して普及する努力をしているユトレヒト大学のDr. Kastropによれば、さまざまな例外措置をとることによってどの国にこの指針は適用可能だという。2007年にこのdirectiveを批准したデンマークでは、小規模ではあるが改装を含む培養体系の変更をした施設が相当数あるようであるが、オーフス大学およびCRYOS精子バンクでの聞き取り調査の結果からは、大きな混乱や拒否反応はでておらず、おおむね良好にうけいれられていると考えられる。

2) 高解像度顕微鏡による精子選別と選別精子によるICSI

予備実験として オリンパス精子選別システムを用いて、我々の病院でICSIを行った患者1名の精子50匹を観察し、そこに含まれるこのシステムによる精子形態を記録し、吉田らの評価法

に従って分類した。この症例ではA群0、B群0、C群19、D群17、E群14と、他の顕微鏡システムで諸家が報告しているとおりに、射出精子の大多数に、微分干渉顕微鏡で頭部の4%以上の面積を占める空胞状構造が認められた。また、2例のICSI症例で、400倍の観察で正常と認められた精子10匹を微分干渉顕微鏡1000倍の倍率で観察したところ、おのおの3匹、2匹に大空胞（C、D、E群）が認められた。

また当院で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tailパターンを示す精子の割合解析したところ、高解像度による精子観察によってA群またはB群の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tail率が高い傾向にあった。

3) 卵子提供妊娠分娩に関する予後調査

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、回答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。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。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。

D 考察

1) EU directive にみる ART の安全管理

ART で扱われる組織がほかの移植組織と異なる点があり、その取り扱いにおける品質管理が全く同一には扱えないことは確かである。卵子や精子を取り扱う目的が、不妊症治療、すなわち健全な子どもを夫婦に授けることであるために、移植組織や薬剤製造の際の品質管理と異なって、環境に敏感な細胞を扱うことに由来する特殊性を考慮しなければならない。ただ、ARTにおいても品質管理・安全管理とその不断の改善努力が必要であることもまた、間違いがない。

EU directive は欧州共同体内で ART の品質を一定にし、共同体の住民がどこでも治療を受けたり、あるいは提供精子・提供卵子を用いた治療を受けることができることを目的として考案されている。同様に我が国で今後望まれるべき ART の管理体制も、患者が日本中どこで治療を受けても最低限の品質が保証されており、かつどのように品質管理がなされているのかを患者、そして一般社会に情報公開する手段があり、また有害な事象が発生した時に直ちに管理当局が手段を講じることができるようなシステムが必要である。

2) 高解像度顕微鏡による精子選別と選別精子による ICSI

微分干渉顕微鏡によって精子頭部の微細構造、とくに空胞様構造を観察し、そうして選別した精子を顕微授精する手法は、とくに ART の 50% を占めるようになった ICSI 成功率の改善に期待が持たれている^{viii}。しかしその一方、これらの空胞様構造は精子頭部表面の陥凹にすぎず、電子顕微鏡で認められる空胞様構造は微分干渉顕微鏡では検出困難であるため、精子由来の受精卵遺伝子異常との関連が不明であるとの意見も見られる^{ix}。空胞様構造を認める精子を IMSI により避けて顕微授精することによって妊孕性が改善する理由については、今のところ有力な仮説がない。渡邊らは、高解像度顕微鏡で選別した精子をマウス卵子へ ICSI してその染色体異常の頻度を調べているが、構造的染色体異常の頻度は空胞様構造の有無にかかわらず一定であったと報告しており^x、少なくとも染色体異常だけがその理由ではなさそうである。実際に我々の検討でも、高解像度顕微鏡では 400 倍の倍率では確認できなかった空胞様構造のみでなく、それ以外の頭部の異常に大きな精子、球形精子なども明瞭に観察でき、前述の渡邊らも述べているように（精子頭部の形態異常をより明確に確認できるために）空胞様構造以外の形態異常による妊孕性低下を回避できている可能性が示唆される。

空胞様構造は、精子の DNA 安定性に関係しているのではないかという仮説もある。これまで、精子核クロマチン構造に関連する sperm chromatin structure assay (SCSA) や DNA フラグメンテーションを検出する TUNEL 法により、その結果と妊孕性・流産との関連が示唆されている^{xixixixixiv}。また SCSA と TUNEL 法の間にも相関が見出されており^{xvxxvi}、核クロマチン構造異常の精子では DNA 損傷の頻度が高いことが推測される。このように核クロマチン異常や DNA 安定性の減少は妊孕性低下と関係があると考えられるが、今回我々が得た結果でも、A, B 群の精子が少ない症例では comet 法で評価した場合の精子の DNA 安定性が少なく、これを裏付ける結果であった。DNA の不安定性、あるいは損傷は単に妊孕性ばかりではなく、次世代への遺伝的負荷となる可能性も指摘されている。ART が人類の社会遺伝学的な負荷をもたらす可能性も秘めていることを考慮すると、IMSI に代表される精子選別に代表される非侵襲的な精子検査法が今後も必要になることは疑いがない。今後、精子形態と DNA 安定性の関係を検討するとともに、精子 DNA 安定性を高解像度顕微鏡で選別した単一精子で評価する方法を開発する必要がある。

3) 卵子提供妊娠分娩に関する予後調査

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ったが、より詳細にみても 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。また、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^{xvii}。また Turner 症候群による卵巣不全症例で卵子提供をおこなない、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 を含む子癰前症 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^{xviii}。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^{xix}。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。

E 結論

情報の機密化と開示、管理責任、記録保持を厳密に定めた EU directive とその成立に係わる議論、そしてその現在の普及状況の検討は、わが国の ART 品質管理体系を考察する上で貴重な情報となると考えられ、directive の影響について、継続的に調査・解析をすべきであると考えられた。

また、高解像度顕微鏡による精子の観察では、ICSI 患者の多くに空胞上構造が認められ、また空胞状構造と comet 法で評価した場合の精子の DNA 安定性が少なく、これを裏付ける結果であった。今後精子形態と DNA 安定性の関係をさらに詳細に検討するとともに、精子 DNA 安定性を高解像度顕微鏡で選別した単一精子で評価する方法を開発する必要があると考えられた。

卵子提供については、全分娩に対する割合は漸増する傾向があるが、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が、全体として見た場合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 Commission directive 2006/86/EC of 24 October 2006. Implementing Directive 2004/23/EC of the European parliament and of the council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006;L294/32.

ⁱⁱ Bartoov, B., Berkovitz, A., Eltes, F., Kogosovsky, A., Yagoda, A., Lederman, H. Artzi, S., Gross, M. and Barak, Y. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. Fertil Steril 2003; 80:1413-1419

ⁱⁱⁱ Berkovitz, A., Eltes, F., Yaari, S., Katz, N., Barr, I., Fishman, A. and Bartoov, B. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. Hum Reprod 2005;20:185-190

^{iv} Berkovitz, A., Eltes, F., Ellenbogen, A., Peer, S. Feldberg, D. and Bartoov, B. Does the presence of nuclear vacuoles in human sperm selected for ICSI affect

pregnancy outcome? Hum Reprod 2006 : 21;1787-1790

^v Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. The effect of ascorbate and alpha-tocopherol supplementation in vitro on DNA integrity and hydrogen peroxide-induced DNA damage in human spermatozoa. Mutagenesis. 1999 ;14(5):505-12.

^{vi} Mortimer D. A critical Assessment of the impact of the European Union Tissues and Cell Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception. RBM Online 2005;11:162-176

^{vii} Commission directive 2006/86/EC of 24 October 2006. Implementing Directive 2004/23/EC of the European parliament and of the council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006;L294/32.

^{viii} Hazout A, Dumont-Hassan M, Junca AM, Cohen Bacrie P, Tesarik J. High-magnification ICSI overcomes paternal effect resistant to conventional ICSI. Reprod Biomed Online. 2006;12(1):19-25.

^{ix} 年森清隆、伊藤千鶴。ヒト精子の超微形態と妊孕性。J Mammal Ova Res 2008;25:232-239

^x 渡邊誠二、水沼英樹、藤井俊策、福

井淳史、木村秀崇、福原理恵、中村理果、山田健市。強拡大下で観察される精子頭部空胞様構造と染色体異常の関連性。J Mammal Ova Res 2008;25:240-245

^{xi} Sailer BL, Jost LK, Evenson DP. Bull sperm head morphometry related to abnormal chromatin structure and fertility. Cytometry. 1996; 24:167-73.

^{xii} Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, Jost LK, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. Hum Reprod 2000; 15:1717-22.

^{xiii} Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril 2004;81:1289-95.

^{xiv} Borini, A., Tarozzi, N., Bizzaro, D., Bonu, M.A., Fava, L., Flamigni, C. and Coticchio, G. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. Hum Reprod 2006; 21:2876-81.

^{xv} Erenpreisa, J., Erenpreiss, J., Freivalds, T., Slaidina, M., Krampe, R., Butikova, J., Ivanov, A. and Pjanova, D. Toluidine blue test for sperm DNA integrity and elaboration of image cytometry algorithm. Cytometry 2003;52:19-27.

^{xvi} Erenpreiss, J., Jepson, K., Giwercman,

A., Tsarev, I., Erenpreisa, J. and Spano, M. Toluidine blue cytometry test for sperm DNA conformation: comparison with the flow cytometric sperm chromatin structure and TUNEL assays. Hum Reprod 2004;19:2277-2282.

^{xvii} 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.

^{xviii} 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.

^{xix} 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.

厚生労働科学研究費補助金（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 慶應義塾大学医学部 教授

分担総合研究報告書

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

(平成 19 年；配偶子提供における情報提供)

(平成 20 年；精子提供により子どもを得た日本人夫婦の告知に対する意見～第 2 報)

(平成 21 年；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 岩崎美枝子 社団法人家庭養護促進協会理事
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)

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のための研究として、本研究では研究期間内に、1) 配偶子提供における情報提供（パンフレット「話してやってください」に対する反響の解析）、2) AID で親となった夫婦の告知・匿名性に対する意識調査(平成 20 年度)、および 3) AID 施行機関担当者の意識調査(平成 21 年度)、の 3 研究を行った。

パンフレット「話してやってください」に対しては、多くの読者からガイドブックの必要性を肯定する評価があり、また新聞でガイドブックのことが報道されたことにより、AID で妊娠中の夫婦から告知についての情報を知りたいという問い合わせがあった。医療関係者からは今後 AID を希望する夫婦にこの情報も含めて説明する必要性を感じたとの意見があった。

AID で親となった夫婦の告知・匿名性に対する意識調査では、2002 年に我々が行った調査時点と比較を行った。アンケート依頼の返信率 59%、アンケートに協力する意志を示したものがその 58%と、前回よりやや低い結果であった。告知に対して、過半数の夫婦は「絶対に話さない方がよい」と答えたが、将来実際に告知すると答えたのは夫 2 名 (8%)、妻 2 名 (7%) と少数であるが、割合としては 2002 年の調査 (夫 3%、妻 5%) より増加したが、匿名性を撤廃しても告知する親の割合はほとんど変わらなかった。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 治療機関の医師、

AIDが必要と診断した不妊治療機関の医師に加えて、インターネット・ホームページが多かった。

AID 施行機関担当者の意識調査では、AID 施行医療機関 15 施設中、8 施設から回収したアンケートの結果、現在我が国の AID 治療施設で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り、一部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

AID における告知や出自を知る権利については、匿名性を維持する国もある一方で、20 年以上前から匿名性を廃止しているスウェーデンや、2004 年になって匿名性を廃した英国のような例もあるように、海外でも様々な対応がある。しかし、出自を知る権利の前提となる告知については、どの国でも、親の自主性を尊重しながら、状況が許すなら夫婦に勧める、という方向が多いようである。わが国でも AID についてもっと知ってほしい、あるいは子どもの出自を知る権利を、少なくとももっと理解してほしいという運動も広がってきている。AID の体系は生まれてくる子どもと、両親の幸せをこそ考えるべきであるのはいうまでもないが、このような新しい要求を真剣に受け止めるとともに、とくに遺伝医学などの科学技術の発展に関しては 15 年、20 年先を見据えて関係者とともに考えていく必要がある。

そこで本研究では、我が国における告知の現状を、親・医療者といった子供が生まれるまでの当事者の意識をもとに解析することを目的とした。具体的には我々が作成した AID を希望する夫婦に告知をすすめるためのパンフレット「話してやってください」への評価を検討するとともに、精子提供で子どもを得ることができた日本人夫婦が、AID の事実を児に告知することについてどのように考え、また親たちに影響をあたえている情報源はどのような人物・媒体であるのかにつき調査を行った。また、全国の AID 治療機関の担当者が夫婦にどのように告知や出自を知る権利について伝えているか、調査した。

B 研究方法・結果

1) パンフレット「話してやってください」に対しては、多くの読者からガイドブックの必要性を肯定する評価があり、また新聞でガイドブックのこと

が報道されたことにより、AID で妊娠中の夫婦から告知についての情報を知りたいという問い合わせがあった。医療関係者からは今後 AID を希望する夫婦にこの情報も含めて説明する必要性を感じたとの意見があった。

2) AID で親となった夫婦の告知・匿名性に対する意識調査

対象は慶應病院産婦人科において、前回の調査を行った 2002 年以降に妊娠が成立、AID により生児を得た夫婦、連続した 154 例とした。まず配偶子提供を含む不妊症に関するアンケート調査票を送付して良いかという協力の意思確認の手紙を郵送、協力の意志を確認した夫婦のみに対して匿名のアンケート調査票を郵送した。質問は、一部前回調査と全く同じ質問と回答の選択肢を提示し、一部は前回行わなかった質問を付け加えた。

夫婦へ連絡できたと考えられるアンケート依頼 123 通中、73 通に返信（返信率 59%）、うち 42 通がアンケートに協力する意志を示しており（応諾率 58%）、回収数は夫 27 通、妻 30 通であった（回収率は夫 64%、妻 71%）。返信率、応諾率、回収率はいずれも 2002 年の調査に比較して低下する傾向にあった。

「AID の事実を子どもにいつか知らせるべきか」という意見に対して、前回の調査同様過半数の夫婦は「絶対に話さない方がよい」という意見であったが（夫 63%、妻 59%）、話したほうがよいという意見は少数ながらも夫 1 名（4%）、妻 3 名（10%）に見られた。さらに、「わからない」という意見が夫 5 名（21%）、

妻 8 名（28%）にみられ、2002 年の調査時の夫 9%、妻 15%とくらべて増加する傾向にあり、告知を考えている親は増えている。

話した方がよいという理由は（複数回答）、「嘘や隠し事が家族にあると家族関係が悪くなると思う」（夫 1 名）「隠しておいて偶然わかってしまった場合にかえってこまると思う」（夫 1 名、妻 2 名）「子供の基本的な権利であると思う」（妻 2 名）、一方「話さない方がよい」の理由としてあげられたのは（複数回答）、「子どもを作り、家族を守っている男性が本当の父親だと思う」（60%、71%）が男女とももつとも多く、またもつとも強い理由に挙げるものが多かった（33%、35%）。また「遺伝的な父親でないことがわかると家族関係が悪くなると思う」（47%、29%）という意見がある一方で、「AID の事実を知っても子供は精子提供者を捜す事が出来ないなど、話すとかえって子供がかawaii そうだと思う」（33%、41%）という意見が、2002 年の調査（夫 12%、妻 8%）にくらべて確実に多くなり、告知をしないという親の中でも出自を知る権利の問題を考える親が多くなりつつある。

「将来子どもに AID の事実を伝えようとおもっていますか」という問に対して、「伝えるつもりである」と答えているのは夫 2 名（8%）、妻 2 名（7%）とやはり少数であるものの、割合としては 2002 年の調査（夫 3%、妻 5%）より増えてきている。ただここでは「精子提供者を捜すことが出来るとしたら、子供に AID の事実を話しますか」という質問に、「話す

つもりである」と答えているのは夫3名(13%)、妻1名(3%)、一方話さないという意見が夫87%、妻96%と、少なくとも今回の結果では匿名性を撤廃しても「伝える」という親が飛躍的に増えるとは考えられない。

提供者のプライバシー保護について、もしわが国が将来匿名性を撤廃したとして、子どもが提供者を知りたいと言った時に提供者がこれを拒否したらどうすべきか、と質問を行った。妻の中に一人(3%)、匿名ではないという条件で提供に同意したので知らせるべきだ、という意見があったが、夫、妻とも個人を特定できない情報のみ伝えるのがよい(夫26%、妻33%)、あるいは特定の機関で判断すべきと考えるものが多かった(夫22%、妻23%)。その決定をする機関としては、夫は裁判所(2名;9%)・児童相談所(2名;9%)・病院(2;9%)、妻は児童相談所(2名;7%)、病院(5名;17%)であった。

告知や子どもの出自を知る権利を考える際参考となった情報源について、夫では、AID治療を受ける病院、すなわち当院の医師と(12名;回答者の44%)、AIDが必要と診断した病院の医師(11名;41%)が多かったが、妻側ではAIDが必要と診断した病院の医師(15名;50%)、インターネット・ホームページ(13名;43%)、AID治療を受ける病院の医師(27%)の順であった。

3) AID 施行機関担当者の意識調査

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(慶応慶應義塾大学

病院を除く)に、精子提供の現状調査と、匿名性・告知についての意見について、郵送・匿名でのアンケートを依頼した。

8 施設から回収できたアンケート結果から(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。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。

「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?」との間に、全ての施設が「説明をしている」と回答した。主に説明を行っているのは8施設中7施設が医師で、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。告知や出自を知る権利について説明する時間については、30分以内が7施設中6施設、3施設は10分以内であった。

「精子提供は、匿名のままがよいと思いますか?」との間に、全ての施設の担当者が「匿名性の方がよい」と答えた。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。

「子供が生まれた後、両親にAIDの事実を子どもに話すよう、積極的にすすめていますか」という問には、「いいえ」が6施設で、全体として情報としては伝えるが、医師としては中立の立場で、親の判断に任せる、という意向が強かった。また「非匿名となったら、こどもにAIDの事実を話すよう、いまより積極的に勧めますか?」という問には、「いいえ」が

4 施設で、ここでも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 を希望するご夫婦の中で、「告知を考えているご夫婦は、どの程度の割合でしょうか？」という問いに対しては、8 施設中 6 施設が 10%未満、2 施設の担当者は 10-50%と答え、告知を考えている夫婦はある程度存在し、それを各施設の担当者が認識していることが明らかとなった。

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。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。

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。

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。

C 考察

1) AID で親となった夫婦の告知・匿名性に対する意識調査

AID で子どもを得た夫婦に対する今回のアンケートで、6 年前の 2002 年に行ったアンケートと比較して、まず前回とかわらず明らかになったことは、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であった。予備調査に返信してくれた夫婦の 42% (前回調査では 28%) がはっきりと協力できない旨を意思表示してきたことから、このことは明らかである。

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」という意見が今回もほぼ 6 割とまだ過半数であるが、前回この割合が 75%以上だったのと比べるとその割合が減っている。さらに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ており、AID 治療を行った親自身が、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。

提供者の匿名性を廃止したとき、懸念される一つの問題は、提供者のプライバシー保護についてである。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、この間に提供者の事情(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。匿名性を廃止したとき、子どもは情報を知りたいのに上記のように提供者がどうしても名前を明かすことはできない、匿名にしたいと言った場合、どうするのが適切かとの間には、多くの親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。特に、告知を予定している父親二人のうち一人、母親三人のうち二人は、「個人を特定できない容姿、仕事、趣味などのみ伝える」と答え、一人の父親は「その他;子どもにまかせる」、ひとりの母親は「遺伝病の診断や治療の場合には判断する機関が必要」としていた。少なくとも、告知を考えている親のだれも、15年以上前の同意を絶対のものとは考えていなかった。

また告知や出自を知る権利について参考になった情報源については、父親(夫)は治療機関である当院の医師、母親(妻)は診断を受けた不妊医療機関の医師、が最も多かった。夫婦ともやはりインターネットや書籍ではなく、信頼できる、あるいは相手が専門家だと信じられる人間から直接話を聞くことが、もっともその考え方に影響するという事実は興味深く、AIDを受ける夫婦に告知や出自を知る権利について考えてもらうには、この治療についての豊富な知識を持ち、かつ何らかの信頼感を得ている医療関係者(医師・カウンセラー)が、直接夫婦に話しかけることの重要性を示している。一方、AIDが必要であることを不妊治療機関の医師から聞いて影響を受けた妻が、次に参考になった情報源としてインターネッ

トをあげていることから、インターネットや各種のホームページは基礎的な情報源として有効出ることが推測できる。治療開始前で秘密保持に極めて神経質となっている夫婦にとって、自分の名前を明かさずに情報を得ることができるインターネットは、安心してゆっくり医療関係者から聞いた情報を確認したり、自分のペースで理解を深めるためには非常に有用な情報源である。

2) AID 施行機関担当者の意識調査

まず、提供者の年齢分布を見てみると、現在の精子提供は結婚するかしないかの若い年齢の提供者から精子提供をうけていることが明らかである。もちろん、これは精子提供者の加齢による、生まれてくる子どもへの遺伝的な悪影響をさけるためのものであるが、このことが匿名性破棄により精子提供者の激減を懸念する声に結びついていると考えられる。

一方、出自を知る権利、告知については、すくなくともこういった議論が存在すること、説明すべきことであること自体は全ての施設の担当者が認識しており、AIDを希望する夫婦に説明していた。従って、我が国でAIDを受ける夫婦のほとんどは、告知や出自を知る権利の重要性について、治療開始前に認知しており、以前のように「AIDの事実は絶対子どもに話さない方がよい」というような誘導は、少なくともこれらの施設では全くないと考えてよいと思われる。

ただ、告知に対しては、親の意見を尊重する、というスタンスが圧倒的で、子どものためにその重要性を主張する、と

いうニュアンスとはすこし異なっているかもしれない。もちろん告知は強制すべきものではなく、以前から言われているようにあくまで親の自主的な選択にまかされるべきであるがⁱ、告知をすることは親子・家族関係をかえって良くする事が多いことや、告知をしない家庭で時におこる確執の事実は、最低限の情報として伝えていくことを確認・推進する必要があるだろう。

さらに、今回の調査から告知や出自を知る権利について話しているのは主に医師であった。これらの施設は開設からの年数をみても、知識・経験とも十分で、AID に関係する問題に対する造詣が深いとは考えられるが、やはり忙しい外来の合間を縫っての説明であることは、説明時間として10-30分が多かったことから伺えるが、8施設の中で実に4施設で、医師以外にカウンセラーが説明をしていると回答したことは明るい材料である。医療者の努力によって自発的に告知を行う親が増えてくると言う事実もありⁱⁱ、AID を選択するとき話し合わなければならぬ事の多さに絶望して、考えたり話し合ったりすることを躊躇している夫婦に対し、その時々になんか少しずつ考えていけばよいこと、ほとんどの夫婦は自分たちなりの解決を見つけていることを伝え、そうして考えて話し合うことが家族の幸せをより大きくする事を伝えて、夫婦自身が継続的に考える力を絶やささないような精神的なサポート体制を実現できる潜在的能力を持っている施設は数多くあると考えられる。さらに、告知はその時期や、方法、夫婦や子どもといった当事者

以外の家族や周囲への対応など、個別、継続的なサポートが必要であることから、このような傾向は望ましい傾向であるといえる。

また告知を考えている夫婦は、これらの施設全てをみても、少なくとも「そういう夫婦が存在している」ことは全施設とも認識しており、2施設では10-50%と、少なからぬ夫婦が告知を考えていると答えてことから、治療を受ける夫婦の中で告知を考えている夫婦は確実に増えていると推察される。その理由は、「嘘をつきたくない」「他人から(AIDの事実が偶然わかると困る)」ということであった。

D 結論

パンフレット「話してやってください」は不妊夫婦、これに関わる医療者、それに一般のひとたちから様々な反響を呼び起こした。これは、告知や出自を知る権利を求めて声を上げた子どもたちへのメッセージともなっていると考えられる。一方、AID で親になった夫婦は前回調査と同様AIDを秘密のままにしておき、告知を避ける傾向があった。しかし回答した夫婦の中では、告知を考えている夫婦や、出自を知る権利を考える夫婦は増えてきていることが推測された。また、夫婦が告知や出自を知る権利を考える上で、医療関係者からの働きかけと同時に、インターネットが重要な位置を占めていることが明らかになった。一方我が国で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。これらのことから、今後我が国ではこれまで以上に、親に対する告知・出自を知る権利について、子供が生まれた後も含めた長期継続的な情報提供が必要であることが明らかになった。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

英文論文発表

なし

総説 (和文)

久慈直昭 (慶應義塾大学 医学部産婦人科), 持丸佳之, 山田満稔, 浜谷敏生, 吉村泰典。【不妊治療ハンドブック】 総論 生殖倫理。産婦人科の実際 (0558-4728) 58 巻 11 号 Page1587-1592 (2009. 10)

学会発表

1. 久慈直昭 (慶應義塾大学 医学部産婦人科), 持丸佳之, 高野光子, 山田満稔, 浜谷敏生, 末岡浩, 吉村泰典。AID によって親になった不妊夫婦の出自を知る権利・告知に関する意識調査 (第二報)
Author: 日本生殖医学会関東地方部会

(2009. 06 千葉)

2. Changes in the attitude towards disclosure among Japanese DI parents
Mochimaru Y., Kuji N., Takano M., Shinozaki K., Sato S, Yamada M, Hamatani T., Sueoka K., Yoshimura Y.
25th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology- Amsterdam 28th June - 1st July, 2009

3. 持丸佳之 (慶應義塾大学 医学部産婦人科学教室), 久慈直昭, 奥村典子, 高野光子, 佐藤卓, 山田満稔, 浜谷敏生, 末岡浩, 吉村泰典。精子提供を受けて親になった不妊夫婦の出自を知る権利・告知に関する意識調査。日本生殖医学会 (2009. 10 金沢)

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

ⁱ Patrizio P, Mastroianni AC, Mastroianni L. Gamete donation and anonymity: disclosure to children conceived with donor gametes should be optional. Hum Reprod. 2001;16(10):2036-8.

ⁱⁱ Leeb-Lundberg S, Kjellberg S, Sydsjo G. Helping parents to tell their children about the use of donor insemination (DI) and determining

their opinions about open-identity
sperm donors. Acta Obstet Gynecol
Scand. 2006;85(1):78-81

