

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書
諸外国における配偶子・胚凍結の現状について

研究分担者 石原理 埼玉医科大学産科婦人科教授
研究協力者 左勝則 埼玉医科大学産科婦人科講師

（研究要旨）わが国において、今後設立される必要のある公的生殖医療管理機構が、凍結胚や凍結配偶子の管理システムを構築するための参考に資することを目的として、ドイツとデンマークの現況を調査した。胚保護法などによる法規制にもかかわらず、法解釈により胚凍結や PGT-M が行われるドイツでは、凍結の現状把握が十分にされないが、新法により精子提供者情報を国が管理することで、出生児の出自を知る権利と提供者の権利保護が実現した。デンマークでは、第三者の関与を含む様々な治療を実現するために、頻繁な関連法改正が行われ、凍結配偶子と凍結胚の管理が実現している。

A. 研究目的

1978 年のルイズ・ブラウン誕生から 40 年以上が経過し、生殖補助医療(ART)には、その間にさまざまな技術的革新があった。凍結技術については、当初、哺乳動物の胚凍結に用いられていた緩慢凍結法がヒト胚凍結に、そのまま用いられていたが、いわゆるガラス化法による急速凍結法が今日までにほぼ置き換わり、さらに未受精卵子、精子についても、この方法が有用であることが明白となった。

一方、ART の最大の医学的問題点として当初から明らかであった複数胚移植に伴う多胎妊娠は、単胚移植(SET)への移行により激減し、未熟児、低体重出生児の減少と予後改善が得られた。ことにわが国では、2007 年の日本産科婦人科学会会告が、SET を原則としたため、世界でもっとも徹底した SET を原則とする診療が標準化し、現在

では ART による多胎率が 3%程度となった。これを実現した重要な要因が、有効で簡便なガラス化法による胚凍結の普及であったことはいうまでもない。

また、近年の悪性腫瘍治療成績の著しい向上により、多くの男女がんサバイバーが、治療後の妊孕性維持を目的とした配偶子凍結保存を希望すること、そして生殖年齢を延長することを希望する女性に対する社会的卵子凍結保存を提供するために、未受精卵子の凍結保存が広く提供されるようになってきている。

このように、凍結保存は、今日の ART の根幹をなす技術のひとつとして確立したといえる。もちろん、これらの配偶子や胚の凍結には、長期間にわたり安全確実な胚や配偶子保存が行われ、プライバシーなどに十分に配慮した情報管理が行われることが前提である。しかし、わが国の現状では、こ

これらの運用はすべて各クリニックに託された状況にあり、凍結されている胚や配偶子の件数すら十分に把握されていない。そこで、本調査研究は、海外の現状について、法律やガイドラインを調査するだけでなく、現地を訪問調査しその実態を明らかにすることにより、厚生労働省など国あるいは今後設立される必要のある公的生殖医療管理機構が、わが国における凍結胚や凍結配偶子の管理システムを構築するための参考に資することを目的とした。

B 研究方法

研究初年度の対象として、特に最近、法改正やガイドライン改定により、さまざまな変更のあった、ドイツ、デンマークを調査の中心とした。

1) 事前調査および準備

両国の法制度と関連指針などの整備状況について情報を得るために、インターネット上の文書や文献検索などの手法により、両国の法制度と関連指針などの情報を得た。英文情報として入手できる文書は限定されているため、ドイツ語およびデンマーク語による基幹となる文書の一部は、すでに日本語翻訳の存在するものは日本語版を参照し、存在しないものはインターネット上の翻訳ソフトや外注翻訳を行い、英語版と日本語版を使用した。

2) 現地調査スケジュールと訪問先の選択

2019年1月27日出国、同年2月3日帰国のスケジュールで、海外訪問調査を行った。限られた日程で効率よく調査を進めるために、訪問先の選択は綿密な事前調査のもとに決定し、メールにより訪問先と日程調整を行なった。ドイツでは、現在ドイツの生殖医療レジストリー(DIR)の責任者で

ある Andreas Tandler Schneider 医師 (Fertility Center Berlin) 、 ESHRE(European Society of Human Reproduction & Embryology) の EIM(European IVF Monitoring)前責任者である Markus Kupka 教授(Fertility Center Hamburg)および Buserius Law School の法学者である Herman Pander 教授、同校で生殖医療関連法の研究をする大学院生 Maria-Theres Merrem 氏に面会聞き取り調査を行った。

デンマークでは、Danish Council of Ethics の事務局長 Henrik Kjeldgaard Jorgensen 氏、コペンハーゲン市内のプライベート IVF クリニック Vitanova の Chief Embryologist である Fiekke Lemmen 氏、別のプライベート IVF クリニック Trianglen の Karre Rygaard 医師、ESHRE 元理事長コペンハーゲン大学の Anders Nyboe-Andersen 教授に、面会聞き取り調査を行った。また、コペンハーゲンの対岸スウェーデンマルメにある Malmo University Hospital の Aleksander Giwercman 教授および Chief Embryologist である Ingela Lilqvist 氏に面会聞き取り調査を行った。

3) 倫理面への配慮

海外訪問調査における面会聞き取り調査においては、訪問の目的と内容を事前に通知し、承諾を得られた対象者に対して、インタビューを施行した。面会に際しては、特に患者個人情報の保護について万全の注意を払い、本報告書においても、該当の記載はない。

したがって、以下の研究結果は、これまでになされた各種論文、報告、発表についての調査に加え、2019年1月現在入手可能な

情報と各インフォーマントからの聞き取り内容によりアップデートを加えたものである。

C 研究結果

ドイツ

ドイツ連邦共和国は、16の連邦州からなり、人口は約8000万人である。生殖医療は全国134施設(2016年の登録施設数)のクリニックで行われ、その対象は原則として法律婚カップルだが、安定したパートナーシップの存在する異性カップルも対象となる。同性カップルおよび単身者は対象とならない。

ドイツでは1990年に制定された厳格な胚保護法により、生殖補助医療目的以外でのヒト受精胚の作成・利用は禁止されており、治療は原則として夫婦に限定される。したがって、卵子提供、また提供を目的とした胚作成は禁止されているが、夫婦間において作成された胚の第三者への提供や精子提供は禁止されていない。胚保護法が前核の融合以降を胚と定義するため、胚凍結は法律上、前核期(2PN)までに限定されるとされていたが、現在、法律の解釈により、実際には受精後5-6日目の胚盤胞まで培養継続し凍結が行われる。一方、着床前診断(PGT-M)の施行は、胚保護法で禁止されるという解釈があったが、こちらも現在は施行されている。2010年の裁判例(三重野雄太郎：着床前診断と胚保護法 早法87(4):155-163, 2012に詳しい)によりPGT-Mを施行したベルリンの医師が無罪となったことがきっかけとなり、2011年の法一部改正後はドイツ国内で行われるようになった。ただし、いわゆる着床前スクリーニング(PGT-A)は行われない。いうま

でもなく、PGT-Mには胚盤胞凍結が必要不可欠である。

ただしドイツは連邦国家であるため、州によりARTの状況が異なり、すべての地域で一律に同一の治療が行われるわけではない。一般的に南部は保守的な傾向であるという。また、州医師会ガイドラインがないミュンヘン、ベルリンなどでは、医師の裁量がより広く認められているといえる。ARTの進歩により胚保護法が現実と大きく乖離したために、その抜本的改正の必要性が広く共有されているが、実現には悲観的な意見が大勢をしめた。

今回ドイツ調査を行った直接的動機のひとつである2017年の新法(非配偶者間で精子を使用した場合における血統を知る権利の規律のための法律：以下新法)の基本的目的は、提供精子により出生した児が出自を知ることができる法律である。しかし、もう一つ重要なことは、この法律により、国が新たにドイツ医療文書及び情報研究所(der Deutsche Institute für Medizinische Dokumentation und Information:以下DMD)に精子提供者登録システムを設置したことである。すなわち、精子提供者の情報などについて、国が集中管理し、責任を持つことにしたといえる。

1)凍結の是非

ドイツでは、胚保護法の規制により胚に達していないとも解釈可能な2PNまでの段階のみ凍結可能と考えられていた。しかし、2018年現在、胚凍結に関しては、卵子を採取した周期に移植することができないという法律の解釈により、分割胚や胚盤胞の凍結が行われる。胚保護法の改正が行われたわけではない。配偶子凍結については、

これを規制する法律はない。

2) 凍結の対象

胚凍結の対象は、卵巣過剰刺激症候群の防止など医学的理由がある場合に限り、と考えられてきたが、現在は、単胚移植など移植胚数の削減にともない生じる当時は移植しない胚（いわゆる余剰胚）についての凍結も行われる。ただし、施設により平均移植胚数が異なり、分割胚移植を標準とする施設もあるため、ドイツ全体の平均移植胚数は2016年で1.9個である。PGT-Mを行う周期についても胚凍結を行う。

癌患者などで妊孕能温存のための未受精卵子凍結、精子凍結が各クリニックで行われ、Fertiprotectというレジストリーがある。未受精卵子の社会的凍結は行われているが、まだ数は少なくレジストリーもない。いずれの場合も、国の関与や法律やガイドラインによる規制はない。

提供精子による人工授精に用いるための精子は、従来、各クリニックにおける提供者確保とデンマークからの凍結精子の輸入が主な入手法だった。しかし、新法の施行により、出自を知ることのできる精子を国内で確保するために、国内の精子バンク整備が必要となり、コペンハーゲンのEuropean Sperm Bankと提携して、ドイツ国内に精子バンクを設立する方向という。

3) 凍結期間

凍結胚の保管期間は10年である。凍結卵子については、凍結期間の制限はない。凍結胚の第三者への提供が胚保護法で禁止されているため、本人が使わない場合、破棄する必要がある。

4) 凍結配偶子・凍結胚の管理システム

従来、各クリニックにおいて凍結胚、凍

結配偶子に関する情報は管理され、その期間は、一般的な医療記録保存期間と同じ30年である。しかし、新法の施行により、提供精子を使用して妊娠し分娩に至った場合に限り（中絶や死産の報告義務はない）、提供者情報や治療情報などをDMDに報告する義務が生じ、DMDにおいて110年間情報保管が行われることになった。2018年の新法施行により、提供精子により生まれた子供の権利が確保されたと同時に、精子提供者には生まれた子供に対するいかなる権利も義務もないことが、法的に明確になった。

デンマーク

デンマークは立憲君主国で、その人口は約570万人である。ARTは全国24施設のクリニックで行われ、人口あたりのクリニック数と施行周期数で見ると、世界でもっともARTが普及している国のひとつといえる。その対象は法律婚カップルに限らず、安定したパートナーシップの存在する異性カップルや同性カップル、独身女性も対象となる。また、生殖医療に対するリベラルな規制とアクセスが良いことから、外国からの渡航治療が広く受け入れられている国である。特に2015年の法改正（Vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion 2015.10.29）で、治療における多様な選択を可能とする法改正が行われ、たとえば第三者配偶子を使用する治療では、匿名あるいは非匿名の配偶子を選択することが可能である。一方、胚提供と商業的代理懐胎は禁止されている。ただし、2018年の法改正により、卵子と精子双方の提供を受けて妊娠すること（Double donation）が認められた。すなわち

自らの卵子の使用が困難となった独身女性やレスビアンカップルがART治療を受けることが可能となった。提供精子の運用に関しては、国内にある精子バンクがドナーリクルートから、感染症などドナーの健康状態のチェック、提供者情報と治療結果データを保存することまで、管理業務が義務づけられている。

1) 凍結の是非

デンマークでは、胚や配偶子の凍結の是非について、独自の法律やガイドラインによる制限や規制はない。ただし、EU Tissue and Cells Directive に準拠する必要がある。

2) 凍結の対象

胚、配偶子、卵巣組織、精巣組織の凍結が行われる。

3) 凍結期間

受精胚の凍結期間は5年間あるいは46歳に到達する前日までとされる。

未受精卵子の凍結は5年間であるため、社会的凍結はあまり積極的に行われたい。しかし癌などの疾患治療の場合は、46歳未満の範囲で5年まで再度延長が可能である。卵巣組織には期間制限はないが、いずれにしても女性の年齢が45歳を超えたときに、凍結してある卵子や胚、卵巣組織をすべて廃棄する必要がある。

一方、精子や精巣組織の凍結期間については、特に制限はない。夫やパートナーの死亡時に凍結保存してある精子の廃棄を求めていた規定は、2015年の法改正により削除された。すなわち死後生殖が一定条件下で可能となった。

4) 凍結配偶子・凍結胚の管理システム

原則として、各クリニックにおける管理であるが、1年に一度、凍結されている胚の

数などを国に報告する義務がある。EU指令により、すべての医療記録は30年間保存する義務があるが、情報をまとめる中央組織はない。一方、民間クリニックが、何らかの理由で閉鎖に追い込まれるケースを想定し、他のクリニックと情報データベースを共有する契約を結んでいる。提供精子については、精子バンクにも提供者と出生児について同一情報の記録が存在する。いずれの情報管理についても政府は直接関与していないが、クリニックや精子バンクには、国への報告義務がある。

D 考察

本年の調査研究では、ARTについてヨーロッパ諸国の中で、もっとも制限的、規制的な管理が行われていると考えられているドイツと、もっとも非制限的で自由度の高い管理が行われているとされるデンマークを対象とした。ここでは、いくつかのポイントに焦点を絞って考察する。

1) 胚・配偶子凍結の規制

ドイツでは、1990年の胚保護法の厳格な規制により、ARTにおける標準的技術のひとつである胚凍結を施行できない状況があった。そのために前核期胚(2PN)凍結という、グレーな段階での凍結がおこなわれた。しかし、法律におけるヒト胚の定義上の問題に加え、技術的な進歩、周辺諸国への渡航治療の増加などを背景に、国内における医学的に合理性のあるPGT-M治療提供を可能にする判決などをきっかけとして、抜本的な法改正はなされないままに、胚盤胞までの胚凍結が日常的に施行されるようになった。法改正がないまま、この日常診療上の変化がおきたことについて、体外受精クリニックの現場の声は、大勢として法律

の解釈（Interpretation）が変更されたという理解であった。

一方、デンマークを含む多くの国においては、もとより胚凍結について、制限的な法規制は存在せず、むしろ次項の凍結期間やパートナーの死亡時の取り扱いなど、凍結保存を前提として、その結果として新たに生ずる問題点が課題となってきたといえる。

配偶子の凍結については、キリスト教国においても、特別の地位を与えることはないため、凍結保存の是非について問題化することはなく、むしろ血液や細胞組織と同様に、EU Tissue and Cells Directives に対応する必要性が議論される。

わが国においても、胚や配偶子の凍結の是非そのものについては、過去にとりわけ大きな議論となったことはないと筆者らは了解している。

2) 胚・配偶子凍結の期間

配偶子や胚凍結については、法規制やガイドライン規制のあるほとんどの国で、期間制限が行われている。また、不妊治療の一環としてという考え方から、凍結された配偶子や胚を使用するにあたり、使用者について一定の年齢制限のある国が多い。

ドイツにおいては、胚保護法によりさまざまな規制が行われているが、凍結期間は10年と定められている。一方、凍結期間が5年であるデンマークでは、この期間を超える凍結を要する場合もしばしばあると考えられる配偶子凍結や卵巣組織凍結との関連で、凍結期間の延長を求める動きがあると聞いた。

わが国では、日本産科婦人科学会の会告においても、今日まで、凍結期間について

は明確な上限設定がされていない。そのため、各クリニックまた凍結の利用者も、凍結を中止するための明確なきっかけがないため、長期保存となる傾向がある。わが国においても、凍結件数の把握と同時に、今後は一定の凍結期間を示す必要性が示唆される。

3) 胚・配偶子凍結の管理機関

英国の HFEA(Human Fertilisation & Embryology Authority)に相当する生殖医療を総合的に管理する公的機関は、今回の調査対象となった両国には現在のところ存在しない。しかし、今回の調査における主な目的であった凍結配偶子と凍結胚の管理については、この両国に大きな相違点があり、その理由は、基本的にドイツでは胚凍結ができないことを基準とした管理であり、デンマークでは、提供精子を用いるなど第三者の関わる生殖医療を基準とした管理であるところに起因すると思われる。

ドイツでは、胚保護法の抜本改正をせずに、その解釈変更により、現場で胚凍結が広く行われるようになったことは、凍結胚管理の公的制度が整備されていないことにつながっている。一方、精子提供における子の出自を知る権利と提供者の権利を明確にしたことにより、精子提供に関連する情報管理について、大きな進歩があったものの、全体として新たな変化についての対応が十分できていない状況が見て取れた。一方、デンマークでは、独身者や同性カップルを含む多様な治療を求める人々に対して、提供できるさまざまな治療を確保するために、各クリニックと精子バンクなどに法的な義務を課すことで管理をしていることが感じられた。ただ、このような管理方針を

選択した場合、時代の変化や技術の進歩に対応するためには、法改正を頻繁に繰り返す続けなければならないことが明白であり、実際に頻繁な改正が実行されている。

E. 結論

配偶子および胚凍結について、わが国においても、管理体制を整備することは喫緊の課題である。第三者提供を考慮に入れた場合、わが国の人口や ART 周期数などの規模を考慮すると、選択できる可能性のあるシステムは限定される。まず、出生した子の権利と提供者保護を特例法などにより法的に規定することが第一である。また、ドイツのような提供者個人情報を含む公的レジストリーを整備すること、生殖医療に関連する全般を専門に担当する管理機構を設立すること、さらにわが国における立法状況を考慮すると、頻繁な法改正をなるべく避けるために、必要な基本法と指針から成り立つ法体系を整備することが適切であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Jwa SC, Jwa J, Kuwahara A, Irahara M, Ishihara O, Saito H. Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 (In Press).

Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H. Neonatal outcomes following different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer. *Sci Rep*. 2019 Feb 28;9(1):3076. doi:

10.1038/s41598-019-38724-2.

Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1067-1080. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.039.

Kimura M, Kajihara T, Mizuno Y, Sato T, Ishihara O: Loss of high-mobility group N5 contributes to the promotion of human endometrial stromal cell decidualization. *Reprod Med Biol*. 2018 Aug 16;17(4):493-499. doi: 10.1002/rmb2.12226. eCollection 2018 Oct.

Bothun AM, Gao Y, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Karger B, Tilly JL, Woods DC: Quantitative proteomic profiling of the human ovary from early to mid-gestation reveals protein expression dynamics of oogenesis and folliculogenesis. *Stem Cells Dev*. 2018 Jun 1;27(11):723-735. doi: 10.1089/scd.2018.0002. Epub 2018 May 29. Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Ishikawa T, Kugu K, Sawa R, Banno K, Irahara M, Saito H: Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2016 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2018;1-10, wileyonlinelibrary.com/journal/rmb DOI: 10.1002/rmb2.12252.

木村真智子、石原理 女性不妊の原因
Modern Physician 38(7):719-721, 2018

- 石原理 生殖補助医療の潮流 日本産科婦人科学会雑誌 70(9):1807-10, 2018
- Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Ishihara O: The impact of legislation and socioeconomic factors in the access to and global practice of assisted reproduction. Textbook of Assisted Reproductive Technologies 5th Edition volume 2, p908-918, CRC Press 2018
- 左勝則、梶原健、石原理 卵巣過剰刺激症候群 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.3 「内分泌症候群(第3版) -その他の内分泌疾患を含めて-」 p233-8 日本臨牀社 2019
- 石原理 不妊症—挙児希望患者の取り扱い 今日の治療指針 2018(福井次矢ら監修)(分担執筆) p 1287-8 医学書院 2018
- 石原理 生殖補助医療 医事法辞典(甲斐克則編集代表)(分担執筆) p331-2 信山社 2018
- 学会発表等
- Adamson GD, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Ishihara O, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G: ICMART Preliminary World Report 2014. ESHRE 34th Annual Meeting. Barcelona 2018.7.3
- Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H: Ovarian Stimulation Using Clomiphene Citrate and Adverse Perinatal Outcomes in Pregnancies Following Fresh Single-Embryo Transfers. ASRM 2018 Scientific Congress & Expo. Denver 2018.10.6-10.
- Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H: Impact of ovarian stimulation protocols on perinatal outcomes in fresh single-embryo transfers: Analysis of 36,469 singleton deliveries in Japanese Assisted Reproductive Technology Registry between 2007 and 2013. 第70回日本産科婦人科学会学術講演会. 2018. 5.10-13
- 石原理 生殖補助医療と倫理 第17回日本卵子学会生殖補助医療は医培養士講習会(東京) 2018.4.21
- 石原理 生殖補助医療の潮流 第70回日本産科婦人科学会学術講演会(仙台) 2018.4.13
- 石原理 生殖医療のポリテイクスー法・倫理・ガイドライン—第13回広島生殖医療研究会(広島) 2018.6.9
- 石原理 生殖医療の過去・現在・未来 第60回ホルモンと生殖医学研究会(浦和) 2018.7.21
- 石原理 生殖医療の最新情報とくに不妊症と習慣流産について 厚生労働省不妊・不育相談支援研修会(福岡) 2018.8.10
- 石原理 生殖医療の最新情報とくに不妊症と習慣流産について 厚生労働省不妊・不育相談支援研修会(東京) 2018.8.14
- 石原理 家族形成のための生殖医療 日本学術会議人口縮小社会における問題解決のための検討委員会(東京) 2018.10.30
- 石原理 英国 Human Fertilisation and Embryology Authority について

内閣府ゲノム編集タスクフォース

2018.11.19

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他 該当なし