

別添 4

令和 2 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

COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状について

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） COVID-19 パンデミックに席卷された 2020 年度は、社会生活や経済活動において、世界中が直接的、間接的に大きな影響を受けた 1 年であった。生殖補助医療も中断を余儀なくされ、各国の公的管理運営組織や世界の学術団体が情報収集と対策にあたった。わが国ではこの経験をもとに、同様の新興感染症の再度発生を想定した体制整備を急ぐ必要がある。

A 研究目的

2019 年 12 月に中国の武漢で発生し、間もなく世界中に拡大した新たなウイルス感染症は、COVID-19 パンデミックとなり、2020 年度は世界中の社会生活や経済活動などすべての分野において、直接的、間接的な大きな影響を与えることとなった。世界中の感染者総数は 2021 年 4 月末時点で 1.5 億人を超え、死亡者数は 300 万人を超えた。

本研究においても、当初、昨年までのドイツ、デンマークおよびスウェーデンの調査に引き続き、配偶子・胚凍結に関するイギリスの調査およびスウェーデンの再調査を計画していたが、海外渡航は実行不可能となり、すべての現地調査によるインタビューは中止に追い込まれた。

したがって、本報告書では、COVID-19 パンデミックが生殖補助医療（ART）に与えた影響を、主にインターネットを用いた、またメールや SNS により得た情報に基づいて分

析し、特に各国の ART における配偶子・胚凍結に対して、COVID-19 パンデミックがどのような影響を与えたかを報告する。

B 研究方法

COVID-19 パンデミックの進行に対して、各国の ART がどのように対応したか、主に世界保健機構（WHO）、英国ヒト受精胎生学管理庁（HFEA）、米国疾病管理庁（CDC）など公的機関のホームページにおける公開資料と、ヨーロッパヒト生殖胎生学会議（ESHRE）、米国生殖医学会（ASRM）、世界生殖学会連合（IFFS）などの学会ホームページ公開資料、さらに各学会から会員あてに送付されたメール情報から分析した。また、必要に応じ各国の生殖補助医療などに従事する者からメールにより直接情報を得た。特に英国 HFEA の Peter Thompson 氏および Rachel Cutting 氏に深謝する。

本研究は、倫理面への配慮を必要とする

研究には該当しない。

C 研究結果

1) パンデミック初期の対応

世界各国のうち最も早い時期にパンデミックの影響を受け、ロックダウンを余儀なくされた英国では、2020年1月30日に、ハンコック保健相が Level 4 National Incident を宣言し、3月17日には NHS (National Health Service) が、全施設に延期可能手術を4月15日以降、30日間中止するように要請した。もちろんこの中には、ARTにおける採卵も含まれる。したがって、3月18日には、英国生殖医学会 (BFS: British Fertility Society) が治療中止を各医療機関に治療中止を要請するとともに、ART クリニックを統括する国の機関である HFEA (Human Fertilization Embryology Authority) が、全クリニックの一時閉鎖を指示した。英国ロンドンにあるクリニックの医師は、当時 Zoom による対面会議において、事実上 ART 実施が完全に停止したことを認めた。

翌3月19日には、ESHRE が声明を発出し、十分な知見のない段階における治療による妊娠の回避を推奨し、25日に COVID-19 ワーキンググループを設立した。4月2日には、ガイダンスを発表し、緊急性のあるがん生殖医療以外は延期し、特に胚移植を回避することを推奨した。すなわち、治療中の周期における胚凍結を求めた。

わが国においても、3月5日に日本産科婦人科学会が「新型コロナウイルス感染症への対応」を発出したが、生殖医療についての言及はなく、4月1日に日本生殖医学会からの声明が、はじめて延期可能な治療に

ついての延期を推奨するに至った。

2) 情報集積中の迅速対応

2020年4月23日、ESHRE は改めてガイダンスを発表し、リスク回避をしながら ART 治療を再開するように推奨した。これは感染状況がヨーロッパ内でも多様であったことを反映し、厳しすぎる規制への疑問が提示されたためである。より厳しい状況にあった英国では、5月11日に HFEA が、適切な対策とガイドライン遵守を誓約する各クリニックからの申請により ART 治療の再開を許可した。

わが国においても5月18日に日本生殖医学会から通知が出され、不妊治療の再開を考慮するように推奨された。

3) 対応法の国際協調

COVID-19 感染が、妊娠分娩に与える影響が次第に明らかになる中、2020年5月25日に、ART の実行について ASRM、ESHRE、IFFS の共同声明が出された。その内容の概要は以下の通りであり、いずれもその後の対応の基本的指針となるものである。

- 患者の幸福を擁護する
- 地域の状況を監視する
- サービス再開前に、予防的リスク評価をする
- 限られたリソースの使用を慎重に割り当てる
- 治療延期を含む、すべての選択肢について患者に助言する
- 積極的なリスク軽減戦略を遵守する
- 患者とスタッフの安全を最大限にする
- 新しい医学的所見について常に最新情報を入手する

- 緊急計画を作成または改善する
- 必要な場合は、医療を中断する準備をする

4) 具体的な制度変更

COVID-19 パンデミックに対して、わが国では治療延期を余儀なくされる女性のいる可能性を念頭に、2020年4月9日に厚生労働省が特定不妊治療支援事業の年齢制限を43歳から44歳に引き上げた。

英国では、2020年7月1日に、卵子、精子、胚凍結期間の制限である10年間をさらに2年間延長した。また NHS 病院への緊急的紹介を回避するために OHSS 発生を極力避ける治療とすることを求め、OHSS 例の全例報告を義務付けた。これは、全胚凍結への強い動機付けとなる。

5) 利用者への配慮

COVID-19 パンデミックに関連して、各国における ART 利用者からのもっとも頻度の高い質問のひとつは、ワクチン接種に対する不安と疑問であった。ウイルス蛋白をコードする mRNA を用いる新しいタイプのワクチンが現在、米国をはじめ世界中で投与されており、妊娠直前あるいは妊娠初期に投与することに対する不安は、当然のものであった。HFEA はワクチンに対する見解を頻繁に発表・更新し続け、各学会も同様に情報のアップデートを継続した。

また、わが国を含む各国において、治療周期のキャンセルや延期についての不満も数多くあり、それらは十分理解できるものであった。さらに、外国で提供卵子などを使用する治療を受けたが、渡航ができなくなったため凍結胚の胚移植ができなくなったという問題もわが国では生じた。

D 考察

COVID-19 パンデミックの結果、当初目的とする研究は実行不可能であったが、各国の行政や学会などのパンデミックへの対応を観察することにより、わが国の現況について課題と考えるべき、いくつかの重要なポイントが自動的に浮かび上がってきた。

第一に、想定されていない状況に対応するための最重要ポイントは、最新情報の収集、解析である。生殖補助医療に関連する世界の状況についても、web 会議やメールによる情報交換が可能な昨今は、十分な情報収集が可能であることが明確となり、学術団体を含むさまざまな組織が、早期に情報を拡散することが可能であった。しかし、情報解析後の方針決定と施行については、混乱が生じた部分があった。特に、一時的な治療中止については、当時の状況ではきわめて当然の判断であったにもかかわらず、一部メディアによるネガティブな報道が残念であった。

第二のポイントは、あらためて HFEA や CDC に相当する国の責任機関が存在しないことが、わが国の危機管理上きわめて問題であることが、明白となったことである。もちろん、専門知識に基づく政策決定に、このような常置機関が必要であることは言うまでもない。しかし、今回明らかとなったのは、生殖補助医療を利用するカップルに対して、HFEA など公的機関が詳細で適切な情報を継続的に提供していたことである。わが国においても、日本産科婦人科学会や日本生殖医学会が情報発信をしてきたが、国や厚生労働省からは、生殖補助医療についての情報提供はなかった。国と学術団体の発出する情報が異なる性格を持つべきこと

は言うまでもない。

E. 結論

COVID-19 パンデミックにより、各国の生殖補助医療を利用するカップルは大きな影響を受けた。この経験をもとに、同様の新興感染症の再度発生を想定した体制整備を急ぐ必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tochigi H, Ishihara O: Endometrial microRNAs and their aberrant expression patterns. *Med Mol Morphol.* 2020 Sep;53(3):131-140. doi: 10.1007/s00795-020-00252-8. Epub 2020 Apr 29.

Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, De Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F. ART utilization: an indicator of access to infertility care. *Reprod Biomed Online.* 2020 Jul;41(1):6-9. doi:10.1016/j.rbmo.2020.03.007. Epub 2020 Mar 14.

Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O: Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2020

Dec;114(6):1198-1206. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.032. Epub 2020 Oct 17.

Saito R, Kajihara T, Takamura M, Tochigi H, Sato T, Ishihara O: High stretch cycling inhibits the morphological and biological decidual process in human endometrial stromal cells. *Reprod Med Biol.* 2020 Jul 20;19(4):378-384. doi: 10.1002/rmb2.12341.

Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, DeMouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F: Identifying suitable indicators of access to infertility care—a discussion. *Reprod Biomed Online.* 2020 Sep 17: S1472-6483(20)30514-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.009.

de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S, Kupka M, Adamson GD: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2012. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1900-1913. doi: 10.1093/humrep/deaa090.

Tamura S, Jwa SC, Tarumoto N, Ishihara O: Septic shock caused by *Fusobacterium Necrophorum* after sexual intercourse during recovery from infectious

- mononucleosis in an adolescent: A case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020 Oct;33(5):566-569. doi: 10.1016/j.jpag.2020.06.018. Epub 2020 Jun 26.
- Ichikawa D, Jwa SC, Seto T, Tarumoto N, Haga Y, Kohno K, Okagaki R, Ishihara O, Kamei Y: Successful treatment of severe acute respiratory distress syndrome due to Group A streptococcus induced toxic shock syndrome in the third trimester of pregnancy—effectiveness of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Jan;46(1):167-172. doi: 10.1111/jog.14138. Epub 2019 Oct 8.
- Ishihara O, Klein BM, Arce JC: Randomized, assessor-blind, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. *Fertil Steril* 2020 Nov 30:S0015-0282(20) 32631-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.059.
- Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y: Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2020 Nov 20 doi: 10.1002/rmb2.12358
- 石原理 性分化疾患と性同一性障害（性別違和） 今日の治療指針 2020 〈福井次矢ら監修〉〈分担執筆〉 p1337-8 医学書院 2020
- 石原理 非典型的な性分化・性成熟の女性 今日の診断指針 2020 (永井良三総編集) (分担執筆) p1781-4 医学書院 2020
- 石原理 少子高齢化社会 未来からの問い—日本学術会議 100 年を構想する (「未来からの問い」検討委員会編) (分担執筆) P133-4 日本学術会議 2020
- 石原理 生殖医療倫理 産婦人科専門医のための必修知識 2020 年度版 (日本産科婦人科学会編集) (分担執筆) C64-66 日本産科婦人科学会 2020
- 石原理 海外における生殖医療とわが国の法的状況 日本医師会雑誌 148(120):24232426, 2020
- 石原理 女性 QOL 向上のためのささやかで多価なしかけ 奈良県産婦人科医会誌 63:22-24, 2020
- 石原理、山田満稔、米村滋人、加藤和人 ゲノム編集 年報医事法学 35:36-47, 2020
- 学会発表等
Adamson GD, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Ishihara O, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M: ICMART Preliminary World Report 2016. ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen

(Virtual) 2020.7.7

Ishihara O, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M, Adamson GD: Single embryo transfer (SET) in a global perspective: Regional similarities and differences? ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.7

Jwa SC, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O: Superiority of cumulative live birth rates after GnRH antagonist cycles relates to ovarian response. ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.7

Ishihara O, Kitamura M, Arce J.-C: A randomized, assessor-blind, controlled phase 3 non-inferiority trial assessing the efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese IVF/ICSI patients. ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.6

Ishihara O, Nyboe-Andersen A, Nelson SM, Arce J.-C: Similar ovarian response with individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.19

Ishihara O, Arce J.-C: Similar dose-

response profiles for follitropin delta in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.19

Ishihara O, Arce J.-C: Reduction in OHSS incidence in Japanese IVF/ICSI patients when applying individualized dosing with follitropin delta. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.21

石原理 生殖医療の転換点 大宮産婦人科医会講演会 (大宮) 2020.1.30

石原理 これからの生殖医療の倫理的課題 第10回日本がん・生殖医療学会 (大宮) 2020.2.15

石原理 生命倫理と法規制 埼玉県医師会母体保護法指定医師講習会 (浦和) 2020.3.1

石原理 厚生労働省不妊・不育相談支援研修—生殖医療の最新情報 (Web) 2020.8.15

石原理 ARTの動向と倫理 第38回日本受精着床学会 (Web) 2020.10.1

石原理 医療に何ができるか 日本学術会議学術フォーラム 人口縮小と「いのちの再生産」—コロナ禍を超えて持続可能な幸福社会— (Web) 2020.11.25

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