

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）  
統括研究報告書

配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と  
情報提供体制の拡充に関する研究

研究代表者 苛原 稔 徳島大学大学院医歯薬学研究部

（研究要旨）患者、夫婦の社会的変化に対応できる配偶子・胚凍結の管理態勢のあり方と、継続可能なより安全性の高い配偶子・胚凍結管理体制を確立して、より質の高いARTの実践に寄与することを本事業の目的とした。本年度は、①我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討、②COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状調査、③ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討、④不育診療患者の支援に関する指針の提案、⑤生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成を実施した。

その結果、①配偶子・胚凍結、特に未受精卵子凍結のあり方についての提言案の策定、②ART 診療において、COVID-19 に迅速に対応するために必要な要項の確認、③ART 妊娠の周産期予後について、日本産科婦人科学会が保有する ART 登録データベースと周産期登録データベースの有用性と課題の生理、④「不育症管理に関する提言」および「不育症相談対応マニュアル」の作成、⑤生殖医療ガイドラインの草案の作成などの成果が得られた。

A. 研究目的

晩婚化・晩産化のため体外受精・胚移植やそれに関連する医療技術である生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）を必要とする男女カップルが増加している。2018年ではART実施件数が454,893件、ARTによる出産が55,499件、全分娩数に占めるART分娩の割合が6.04%と、諸外国と比較し高い比率を示すことから、今後の我が国における人口動態や母子保健に及ぼす影響は大きい。

ARTは体外で配偶子（精子、卵子）を受精・培養し、得られた胚を子宮へ移植することを基本とするが、必要に応じ配偶子、胚を各

段階で凍結保存することが可能である。特に胚凍結保存は、移植後の余剰な胚の凍結や副作用回避のために行う全胚凍結により増加し、ART全妊娠の89.0%が凍結融解胚に由来している。また近年、がん治療の副作用対策として精子・卵子の凍結も普及し始め、配偶子・胚の凍結はARTに必要な不可欠な技術として全国で実施されている。

一方、ARTに関する課題として、標準的治療法が定められていないこと、およびART出生児の周産期予後について十分検討されていないことが挙げられる。また、現在ART技術を応用した医療、特に配偶子・胚凍結技術を用いた医療が実施されているが、その

取り扱いについては十分整備されていない。さらに、不妊症に比べて流産を繰り返す不育症についても、情報提供体制のさらなる徹底が求められている。

そこで、本年度は①我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討、②COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状調査、③ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討、④不育診療患者の支援に関する指針の提案、⑤生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成を実施した。

本事業の成果により、社会的変化に対応できる配偶子・胚凍結の管理体制のあり方と、継続可能で安全性の高い配偶子・胚凍結管理体制を確立し、質の高い ART の実践に寄与することを目指す。

## B. 研究方法

① 我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討では、専門家からの意見を募るとともに、WEB による全体会議を合計 2 回開催した。

② 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調査では、当初予定していた現地訪問調査が不可能な状況のため、インターネット、メール、SNS などによる情報収集により研究を施行した。

③ ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討では、日本産科婦人科学会が保有する ART 登録データベースと周産期登録データベースを用いて検討を行った。

④ 不育診療患者の支援に関する指針の提案では、平成 20～22 年度に、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）「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究」（研究代表者：齋藤滋：富山大学教授）において、「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究班を基にした不育症管理に関する提言」を作成した。

⑤ 生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成では、日本生殖医学会と連携して生殖医療 GL 作成委員会(本研究者が委員となり運営)を設置・研究遂行した。

なお、調査にあたっては、必要な倫理面での適切な配慮を行った。

## C. 研究結果

① 我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討：専門家からの意見を募るとともに、全体会議を合計 2 回開催した。会議では特に、未受精卵凍結保存の必要性とその適応範囲、および未受精卵凍結保存について一定の見解を示すことの必要性について議論された。その結果、現時点では悪性腫瘍による妊孕性低下の可能性など、明確な理由がある場合には推奨されるが、妊娠する時期を延期する方法(いわゆる社会適応)としては推奨しないとの立場を明確にすべきとの結論に至った。一方、現時点において、悪性腫瘍を対象としている現在の見解を改定する必要はないが、医学的適応の定義の範囲は今後検討する必要があるとの結論に至った。

② 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：早期にパンデミックの影響を受けた英国では、NHS の要請を受け、HFEA が、ART クリニックの一時閉鎖を指示した。また治療の延期などに対応するため凍結期間延長を 2 年延長する法改正を施行した。WHO、ESHRE、ASRM、IFFS などは ART 治療中カップルと医療者双方に対してパンデミックへの対応について具体的指示を行うとともに、ワクチンに対する情報提供を継続した。

③ ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討：ART 登録は悉皆性の高いデータベースであるが、妊娠後は多くの症例が ART 治療を受けた施設外で出産するため、分娩に関する情報の記載が不十分であることがわかった。また、周産期登録はボランティアベースの登録のため、全出生数に占める割合は低いが、入力されたデータ不備が少ないことがわかった。また、両データベースの分娩週数、出生時の性別、出生体重、分娩方法等の登録情報を活用して連結可能であることが示唆された。一方、今後は、ART 登録データベースへの登録項目も周産期登録データベースの登録症例との連結を見越して改善していくことも重要であると考えられた。

④ 不育診療患者の支援に関する指針の提案：「不育症管理に関する提言 2019」を最新の知見を反映した内容へ修正し「不育症管理に関する提言 2021」を作成した。また、「平成 24 年反復・習慣流産の相談対応マニュアル」を改訂し、「不育症の相談対応マニ

ュアル」を作成した。

⑤ 生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成：生殖医療 GL のための 40 の CQ 設定を行い各 CQ に対して研究協力者として当該分野の専門家を加え文献・情報を収集し、各 CQ に対するアンサー (A) の原案作成を完了した。CQ には生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons 医療、心理的サポート・カウンセリングなどを設定した。令和 2 年度内に生殖医療 GL 草案を委員会内で査読・校正した。

#### D. 考察

今回の事業により、未受精卵子凍結保存については、今後、適応範囲の検討や関連学会からの見解の改定の要否についての検討が必要と考えられた。また、ART 出生児の長期予後については、データベースを整備することで、より正確かつ大規模な検討が可能になると考えられた。さらに、COVID-19 の流行状況に対して、適切かつ迅速に対応するためには、海外の生殖医療管理機構に相当するような国内機関の設立が望ましいと考えられた。一方、今回の事業で得られた不妊・不育診療に関する成果物は、今後の生殖医療を実施する上で重要な役割を担うことになると思われた。

#### E. 結論

ART および ART 技術を応用した医療についての課題が浮き彫りとなった。これらについてさらなる検討が必要と考えられる。一

方、今後本事業の成果は、今後各治療を標準化する上で重要な情報になり得ると考えられる。