

厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)  
分担研究報告書

配偶子・胚提供を含む統合的生殖補助技術のシステム構築に関する研究

精子の提供を受けるための医学的適応基準に関する研究(案)

分担研究者 柳田 薫 福島県立医科大学医学部産科学婦人科学教室助教授

(研究要旨) 精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応は、成熟した精子が得られない場合、あるいは自己の精子が得られても医学的に受精・胚発生能が備わっていない精子を持つ場合である。具体的には、無精子症で精巣に成熟精子が存在しなかった人、あるいは存在しないと判断される人、数回の夫婦間の体外受精・胚移植または顕微授精で受精あるいは妊娠に至らなかった人が適応となる。妻に体外受精・胚移植の適応がなければ、まず人工授精を行う。提供精子による体外受精は卵管性不妊症や免疫性不妊症などがある場合や、非配偶者間人工授精を 10 回以上実施したが妊娠に至らなかった場合に行うことができる。提供精子による顕微授精は提供精子による体外受精・胚移植で受精卵が得られなかった場合や凍結融解精子の性状が悪い場合に行うことができる。精子提供を受ける者の順位は待機期間と子の有無を考慮する。精子の提供者として排除した方がよい人の基準、および提供を受ける者として排除した方がよい人の基準は、受ける夫婦の健康への影響や子への福祉をそれぞれ考慮する。

共同研究者  
佐藤 章 福島県立医科大学医学部  
産科学婦人科学教室教授  
片寄治男 福島県立医科大学医学部  
産科学婦人科学教室講師  
呉竹昭治 福島県立医科大学医学部  
産科学婦人科学教室助手  
両角和人 福島県立医科大学医学部  
産科学婦人科学教室  
診療医

体的な検討事項は以下の 4 項目である。

- A. 精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応
- B. 精子提供を受ける際の受けることができる者の順位を決める基準
- C. 精子の提供者として排除した方がよい人の基準
- D. 提供を受ける者として排除した方がよい人の基準

尚、顕微授精には種々の方法があり、その中で最も有効性が高いと評価が確立している方法は卵細胞質内精子注入法である。よって、この研究では顕微授精法を卵細胞質内精子注入法と限定する。

- A. 精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応

はじめに

この研究では精子の提供を受けるための適応基準を医学的な見地から検討した。実際の適応基準はこの医学的適応基準だけではなく社会的および人道的適応基準も加味されるべきと思われる。医学的適応基準に関して、具

## 1. 総論

精子提供を受けることができる者は、精子提供以外に妊娠する可能性がない夫婦で、また妻の子宮などが正常であり、妊娠の維持に問題がないと判断される法律上の夫婦である。さらに、子供の福祉を尊重する立場から、提供を受ける夫婦に心身共に重大な問題がなく、また妻の年齢が出産と育児に適した年齢であり、生まれてくる子供の育成に支障がないことを勘案する必要があり、その点から妻の年齢を45歳以下とする。

精子提供以外に妊娠する可能性がない夫婦とは、夫に成熟した精子が得られない者である。射出精子が得られなくとも、精巣組織から精子が得られることもあるので、「成熟した精子が得られない者」とは「精巣から成熟精子が得られない者」と言い換えることができる。また、自己の精子が得られても医学的に受精、胚発生能が備わっていない精子を持つ者が存在する、そのような場合でも提供を受けることができることとする。具体的に後者では以下の場合がある。その機能異常が指摘できた場合と、治療の可能性を尽くしたが妊娠に至らなかった場合である。機能異常とは精子に形態的・質的な明らかな異常があり、そのために子が得られないか、または得られないと予測される場合である。配偶子として精子を捉える場合、精子が得られない場合はもちろんであるが、配偶子としての機能を持たない精子しか得られない場合も精子が得られない場合と同等の医学的な異常と見なされるべきと考えられる。この場合には、医学的に直接的にその配偶子としての機能異常を証明することが困難であり、実地臨床では「いかなる不妊治療をおこなっても妊娠が得られない場合」として捉えられる。

以下に精子提供以外に妊娠する可能性がない場合を考察する。ただし、以下の「2) 自己の精子が存在し、夫婦で治療の可能性を尽くしたが妊娠に至らなかった人」については前述したように医学的見地から考察して、精子提供を受ける際の受けることができる者として考えたいという医学的論点から考察した。

### 1) 成熟精子が得られない人

以下の場合がある。

- ① 無精子症で精巣精子回収法を行っても成熟精子が得られなかった人
- ② 無精子症で精巣精子回収法を行っても成熟精子が得られないと泌尿器科医によって判断される人

無精子症の診断および精巣精子回収法を行っても成熟精子が得られないとの判断は泌尿器科医によってなされるべきである。

精巣組織から成熟精子が得られず、未熟精子(精母細胞、精子細胞)しか得られないことがある。未熟精子を用いた生殖補助医療技術については、遺伝的安全性について十分にコンセンサスが得られているとは言い難いので、未熟精子しか得られない場合には精子の提供を受けることができる。精子細胞の中の核伸張精子細胞(elongated spermatid)については、すでに臨床研究が行われ、妊娠例や生児が得られているところであるが<sup>120,165,178)</sup>、遺伝的安全性が十分に立証されているとは言えないので、核伸張精子細胞までの精子細胞しか存在しない例でも本人の意志があれば精子の提供を受けることができる。

### 2) 自己の精子が存在し、夫婦で治療の可能性を尽くしたが妊娠に至らなかった人

夫婦が不妊症のために不妊治療を受け、体外受精・胚移植や卵細胞質内精子注入法を反復行っても妊娠が不可能な夫婦が存在する。不可能な理由は、それらの夫婦に現在の臨床医学では診断が困難な何らかの原因が存在しているからである。妊娠に至らなかった医学的原因として、精子の機能異常、卵子の機能異常、着床環境としての子宮の異常が考えられる。前二者の異常としては現在の医学知識から想定できる原因は精子のDNAの異常<sup>9)</sup>、精子の染色体の異常<sup>10)</sup>、精子の生体反応の異常<sup>11)</sup>、精子運動の超活性化(hyperactivation)の異常<sup>12)</sup>、精子核タンパクの異常<sup>13)14)</sup>、精子中心体の異常<sup>15)</sup>、精子-卵子融合の異常<sup>13)</sup>、卵子の活性化の異常<sup>16)</sup>、卵子の透明帯の異常<sup>17)</sup>、卵子のDNAの異常<sup>9)</sup>、卵子の染色体の異常<sup>10)</sup>、卵子の紡錘体の異常<sup>18)</sup>などである。着床環境

としての子宮の因子については、欧米の借腹の臨床成績(卵子の提供者の年齢が若ければ着床率は提供を受ける女性の年齢によらないという結果<sup>19)20)21)</sup>)から、着床に関する子宮環境は体外受精・胚移植の治療に付随するホルモン補充療法で整えられていると考えてよいが、その原因を否定できるものではない。そして、現在の臨床医学からは精子の機能異常、卵子の機能異常、着床環境としての子宮の異常を明確に指摘することができない。したがって、体外受精・胚移植や卵細胞質内精子注入法を反復行っても妊娠することができない夫婦が子を持つことを望む場合には、その夫婦は治療の可能性を尽くしたといえ、精子あるいは卵子、場合によっては胚の提供を受けることが必要と考えられる。しかし、卵子提供は卵巣刺激や採卵などにより提供者本人の健康上の問題を生ずる危険があり、提供者も少ないことも想定される。したがって、卵子提供は提供を明確に必要とし、その効果が明らかであるとえられる人に限って行うべきであると考えられる。よって、不妊の原因が明らかでない人では精子あるいは胚の提供を受けることとする。この場合、夫婦が自己の遺伝的資質の継承を望むのであれば、まず精子の提供を受けることになろうし、望まないのであれば胚の提供を受けることになる。具体的には以下の場合が考えられる。

①受精を困難にする、あるいは受精の可能性をきわめて乏しくする形態的・質的な明らかな異常を精子に認めている場合

さらに、以下の場合が考えられる。

(a) Globozoospermia の人

Globozoospermia では受精に必須な精子機能異常が証明されており<sup>22)</sup>、現在までの報告では globozoospermia の人に卵細胞質内精子注入法が行われ、5人の妊娠例が報告されているのみである<sup>23)24)25)26)27)28)29)</sup>。その内3人が生児を得ているが、3人の内2人に対して人工的卵活性化法が併用されており、現時点でこの治療法は臨床研究に位置付けられる。したがって globozoospermia の人は精

子の提供を受けることができるものとする。Globozoospermia は奇形精子症の特異的一型であるが、通常の奇形精子症では、高度であっても健児が得られているので、この場合では精子の提供を受けることができない。

(b) 死滅精子症(necrozoospermia)で精巣精子回収法によって生存精子が得られない人

死滅精子では退行性変化のために染色体やDNAが断片化している。よって、死滅精子症で精巣精子回収法によって死滅精子しか回収ができず、生存精子が得られない場合には精子の提供を受けることができる。

3) 夫婦間の体外受精・胚移植を9回前後実施したが妊娠に至らなかった人

夫婦間の体外受精・胚移植の成績では、5回の施行回数で妊娠例の93.9%が妊娠し、8回の施行回数で97.8%が、9回の施行回数で100%が妊娠していた<sup>30)</sup>。また、体外受精・胚移植の施行回数が増加すれば、妻が体外受精に伴う卵子の採取のために排卵誘発剤の投与、経膈採卵法を行う必要があり、排卵誘発剤の投与による卵巣過剰刺激症候群等の副作用、採卵の際の卵巣、子宮等の損傷の危険性等の身体的リスクを負う可能性が増加する。よって、そのリスクを鑑み体外受精・胚移植を9回前後実施したが妊娠に至らなかった人は配偶子の提供を受けることができるものとする。その理由は、数回の体外受精・胚移植で妊娠に至らなかった医学的原因として、精子の機能異常、卵子の機能異常、着床環境としての子宮の異常が考えられる。さらに前二者の異常としては、精子のDNA異常、精子の染色体の異常、精子の生体反応の異常、精子核タンパクの異常、精子中心体の異常、精子-卵子融合の異常、卵子の活性化の異常、卵子の透明帯の異常、卵子のDNAの異常、卵子の染色体の異常、卵子の紡錘体の異常、卵細胞質の機能異常などである。しかし、現在の臨床検査をもってしても精子あるいは卵子に明確に原因を求めることは困難である。また、着床環境については欧米の借腹の臨床成績(卵子の提供者の年齢が若ければ着床率は提供を受ける女性の年齢によらないとい

う結果)から着床に関する子宮環境は体外受精・胚移植の治療に付随するホルモン補充療法で整えられていると考えてよいが、その原因を否定できるものではない。したがって、子を得るためには精子あるいは卵子、場合によっては胚の提供を受けることが必要であるが、このような場合には上述した理由により、精子あるいは胚の提供を受けることができることとする。

4) 夫婦間の卵細胞質内精子注入法を 9 回前後実施したが妊娠に至らなかった人

夫婦間の卵細胞質内精子注入法の成績から、5 回の施行回数で妊娠例の 93.2%が妊娠し、8 回の施行回数で 96.6%が、9 回の施行回数で 100%が妊娠しているとの報告がある<sup>303)</sup>。卵細胞質内精子注入法の施行回数が増加すれば、妻が卵子の採取のために排卵誘発剤の投与、経腔採卵法等の方法による採卵針を用いた卵子の採取等を行う必要があり、排卵誘発剤の投与による卵巣過剰刺激症候群等の副作用、採卵の際の卵巣、子宮等の損傷の危険性等の身体的リスクを負う可能性が増加する。よって、そのリスクを鑑み 9 回前後実施したが妊娠に至らなかった人は配偶子の提供を受けることができるものとする。この場合「夫婦間の体外受精・胚移植を 9 回前後実施したが妊娠に至らなかった人」と同様に、数回の卵細胞質内精子注入法で妊娠に至らなかった医学的原因として、精子の機能異常、卵子の機能異常、着床環境としての子宮の異常が考えられる。さらに前二者の異常としては、精子の DNA 異常、精子の染色体の異常、精子中心体の異常、精子-卵子融合の異常、卵子の活性化の異常、卵子の透明帯の異常、卵子の DNA の異常、卵子の染色体の異常、卵子の紡錘体の異常、卵細胞質の機能異常などである。しかし、現在の臨床検査をもってしても精子あるいは卵子に明確に原因を求めることは困難である。また、着床環境についても前述したように、その原因を否定できるものではない。したがって、子を得るためには精子あるいは卵子、場合によっては胚の提供を受けることが必要であるが、このような場合には上述した理由により、精子あるいは胚の提供を受けることができることとする。

5) 夫婦間の卵細胞質内精子注入法を 3 回実施したが受精卵が得られなかった人

夫婦間の卵細胞質内精子注入法を 2 回実施したが受精卵が得られなかった人の精子は精子が持っている卵子を活性化させる因子の異常を原因とする場合が多く、その場合では常に受精卵が得られない<sup>1532)</sup>。もちろん、精子が持っている卵子を活性化させる因子の異常を原因としない場合もありうる。また、妻が卵子の採取のために排卵誘発剤の投与、経腔採卵法等の方法による採卵針を用いた卵子の採取等を行う必要があり、排卵誘発剤の投与による卵巣過剰刺激症候群等の副作用、採卵の際の卵巣、子宮等の損傷の危険性等の身体的リスクを負う可能性が増加する。よって、そのリスクを鑑み 3 回実施したが受精卵が得られなかった人は、子を得るためには精子あるいは卵子、場合によっては胚の提供を受けることが必要と考えられる。そのような場合には上述したように、精子あるいは胚の提供を受けることができることとする。

以上を総合すると具体的な精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応は表 1 のようになる。

表 1. 精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応

1) 無精子症で精巣精子回収法を行っても成熟精子が存在しなかった場合
2) 無精子症で精巣精子回収法を行っても成熟精子が存在しないと泌尿器科医によって判断される場合
3) Globozoospermia の場合
4) 死滅精子症で精巣精子回収法によって生存精子が得られない場合
5) 夫婦間の体外受精・胚移植を 9 回前後実施したが妊娠に至らなかった場合
6) 夫婦間の卵細胞質内精子注入法を 9 回前後実施したが妊娠に至らなかった場合
7) 夫婦間の卵細胞質内精子注入法を 3 回実施したが受精卵が得られなかった場合

## 2. 各論

総論をふまえて、非配偶者間人工授精、提供精子による体外受精・胚移植、提供精子による卵細胞質内精子注入法を行う具体的な医学的適応について以下に述べる。

### 1) 非配偶者間人工授精を実施する医学的適応

総論で述べた精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応がある人で、女性に不妊の原因としての卵管性不妊症と免疫性不妊症などの明らかな女性因子がない人である。排卵因子を持つ女性では排卵誘発法を実施することもある。

### 2) 提供精子による体外受精・胚移植を実施する医学的適応

総論で述べた精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応があり、女性に体外受精を受ける医学上の理由がある人が適応となる。体外受精を受ける医学上の理由とは卵管性不妊症あるいは免疫性不妊症があることである。また、非配偶者間人工授精を繰り返し 10 回以上受けたが子を得ることができなかった人も含まれる(表 2)。

表 2. 提供精子による体外受精・胚移植を実施する医学的適応

精子提供を受ける医学的適応があり、尚かつ以下の場合
1) 女性に体外受精を受ける医学的適応がある場合
2) 非配偶者間人工授精を繰り返し 10 回以上受けたが子を得ることができなかった場合

◎非配偶者間人工授精を 10 回以上行ったが妊娠に至らなかった人に関して

非配偶者間人工授精で妊娠した人の 83 %が 10 回までに妊娠していることから、その有効性評価の回数を 10 回とした<sup>37)</sup>。提供精子は妊孕性が確認されているが、受精および胚発生

は精子と卵子の相互作用で成立するので、卵子側に子を得られない原因があるとは限定することができない。したがって、精子または卵子の提供を受けて体外受精を行うか、あるいは胚の提供を受けることが考えられる。しかし、総論で述べたように卵子提供は卵巣刺激や採卵などにより提供者本人の健康上の問題を生ずる危険があり、提供者も少ないことも想定される。したがって、卵子提供を明確に必要とし、その効果が明らかであると考えられる人に限られた卵子を提供すべきであると考えられる。よって、このような場合では精子あるいは胚の提供を受けることとする。この場合、夫婦が自己の遺伝的資質の継承を望むのであれば、まず精子の提供を受けることになる。

### 3) 提供精子による卵細胞質内精子注入法を実施する医学的適応

総論で述べた精子提供を受ける際の受けることができる者の医学的適応がある人で、卵細胞質内精子注入法を行わなければ受精が得られない医学上の理由がある人が適応となる。医学上の理由とは提供精子による体外受精・胚移植で受精卵が得られなかった人である。具体的には表 3 の場合がある。

表 3. 提供精子による卵細胞質内精子注入法を実施する医学的適応

精子提供を受ける医学的適応があり、尚かつ以下の場合
1) 提供精子による体外受精・胚移植で受精卵が得られなかった場合
2) 提供精子による体外受精・胚移植が計画され、実施中に凍結融解精子の性状が悪く体外受精・胚移植に適さないと医師が判断した場合

(1) 提供精子による体外受精・胚移植で受精卵が得られなかった場合

提供精子は妊孕性が確認されているので精子機能が正常と考えられる。この精子を用いて体外受精・胚移植を行い受精卵が得られなかった医学的原因としては卵子の機能異常が強く考えられるが、受精は精子と卵子の相互作用で成立するので、卵子側に子が得られない原因があるとは限定できない。したがって、精子または卵子の提供を受けて体外受精を行うか、あるいは胚の提供を受けることが考えられる。しかし、総論で述べたように卵子提供は卵巣刺激や採卵などにより提供者本人の健康上の問題を生ずる危険があり、提供者も少ないことも想定される。したがって、卵子提供を明確に必要とし、その効果が明らかであると考えられる人に限られた卵子を提供すべきであると考えられる。よって、このような場合は精子あるいは胚の提供を受けることが考えられる。さらに、提供精子による体外受精・胚移植で受精卵が得られなかった場合には、次に行う提供精子による体外受精・胚移植を行って受精が成立しないリスクを排除できるものではないので、次に試みる生殖補助医療は精子提供による卵細胞質内精子注入法とする。この場合、夫婦が自己の遺伝的資質の継承を望むのであれば、まず精子の提供を受けることになる。望まないのであれば胚の提供を受けることになる。

(2)提供精子による体外受精・胚移植が計画され、実施中に凍結融解精子の性状が悪く体外受精・胚移植に適さないと医師が判断した場合

提供精子による体外受精・胚移植が計画され、実施中に凍結保存精子を融解するが、この時に融解精子の性状が予測に反して悪い場合も想定される。この原因は凍結あるいは融解処理によって精子が傷害されたことが考えられ、このような事態は事前に予知することが不可能であるために、凍結融解精子の性状が悪く体外受精・胚移植に適さないと医師が判断をした場合には卵細胞質内精子注入法を行うことができる。

## B. 精子提供を受ける際の受けることができる者の順位を決める基準

適応のある患者間に軽重はないので、提供を受ける公平な順番は登録順以外には作成し得ない。提供状況については、精子は卵子ほど提供者が少ないという状況が考えにくい。よって、戸籍上の子または養子を持つ者にも精子提供を受けることを認めるとしたい。基準を決める際のパラメーターとして待機期間と子の有無のみを考慮する。下記のように点数を付け評価する。

表 4. 精子提供を受けることができる者の順位を決定するスコアリング

1) 子の有無	
子がいない場合	10 点
子がいる場合	0 点
2) 待機期間	
登録日を 0 日とした待機日数について、下記計算式により点数を求める。	
待機期間による点数 = (待機日数 / 365) × 10 (小数点以下は切り捨てる)	
(注)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・登録制で点数が高い順に提供を受けることができる。</li> <li>・待機期間は登録日から起算する。</li> <li>・待機期間が 1 年を越える場合には、1 年を過ぎる前に提供希望者の登録情報が更新されなければならない。</li> <li>・1 年以内に更新が行われず、1 年を越えた後に更新を行う場合には、更新ではなく再登録とし、その時から待機期間を起算する。</li> <li>・同点の場合には登録日が早い者を優先する。</li> <li>・登録を行い、待ち期間の間に妻の年齢が 46 歳となれば登録を取り消す。</li> </ul>	

## C. 精子の提供者として排除した方がよい人の基準

満 55 歳未満の成人に限り提供できる。同一