

厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)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」
卵子および胚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 徳島大学医発生発達医学講座女性医学分野教授 苛原 稔

(研究要旨) 非配偶者間体外受精における卵子および胚の提供に関する医学的適応基準案を作成した。

(1) 卵子提供を受けるための医学的適応基準

卵子提供を受ける者は、患者の体内に卵子が存在しないか、存在しても排卵刺激に反応しない法律上の夫婦に限るべきである。すなわち医学的適応例としては、1. 卵巣形成不全、2. 卵巣性無月経、3. 両側卵巣摘出術後、4. 放射線、抗癌剤などによる外因による永続的な卵巣機能の廃絶が挙げられる。

また、提供を受ける者が備えるべき要件として、1. 機能を有する子宮を備える、2. 妻の年齢は45歳以下に限る(夫の年齢は問わない)、3. 健康状態が良好であり出産、育児に支障がない、という3項目を満たす必要がある。なお、夫婦ともに配偶子の提供を受ける適応がある場合には胚提供の適応となり、卵子と精子の提供を同時に受けることはできない。また、卵子の提供を行うものは、妊娠率等を考慮して、35歳以下の身体的にも精神的にも健康な女性であることが望ましい。

(2) 胚提供を受けるための医学的適応基準

胚提供の医学的適応としては、1. 夫婦ともに卵子提供、精子提供をうける適応がある場合、2. 妻に卵子提供をうける適応があるが、一定期間卵子の提供者が現れない場合、3. 卵子提供または精子提供による非配偶者間の体外受精および顕微授精を受け、繰り返し受精または受精しても妊娠が成立しない場合、4. 配偶者間体外受精および顕微授精で繰り返し受精または受精しても妊娠が成立しない場合などが考えられる。

提供を受けるものが備えるべき要件は、卵子提供と同じである。付帯事項として、胚提供は余剰胚に限る。提供するための体外受精は認めない。胚の提供を行う夫婦のうちの妻は、妊娠率等を考慮して、35歳以下の身体的にも精神的にも健康な女性であることが望ましい。

今回は非配偶者間体外受精の医学的適応基準を示した。しかし、実施にあたっては解決すべき倫理的、社会的な問題が山積している。例えば、提供者の匿名性をどうするか、実の兄弟姉妹を認めるか、提供を受ける者の年齢制限(加齢による不妊例をどこまで考慮するか)などは慎重に検討すべき問題である。また、民法の改正など、実施する上での社会的基盤の整備も必要である。このように、実際の適応については、医学的に加えて、社会的・倫理的な十分な検討を行う必要がある。

共同研究者

徳島大学医発生発達医学講座女性医学分野、
講師 1)、助手 2)
松崎利也 1)、桑原 章 2)、前川正彦 1)

(3) 胚を3個まで移植することを認めるおおよその基準の作成

(4) 卵子および胚の提供者として排除した方がよい人の基準の作成

(5) 卵子および胚の提供を受ける者として排除した方がよい人の基準の作成

(6) 問題点

(1) 卵子および胚の提供を受けるための医学的基準

① 総論

卵子および胚の提供を受けることができる者は、1. 卵子及び胚の提供以外に妊娠する可能性がなく、また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

非配偶者間体外受精において、配偶子・胚の提供に関する医学的適応基準の作成は急務を要する課題である。本研究では卵子および胚の提供を受けるための医学的適応基準に関する事項を検討した。具体的な検討事項は以下うち(1)~(5)の5項目である。

(1) 卵子および胚の提供を受けるための医学的基準

(2) 卵子の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の作成

の夫婦である。さらに、子供の福祉を尊重する立場から、2. 心身共に提供を受ける者に重大な問題がなく、また妻の年齢が生理的に妊娠・出産と児の養育に適した年齢の範囲内であり、生まれてくる子供の育成に支障がないことを勧案する必要がある。以下に卵子と胚の提供を分けて検討する。

②卵子提供を受けるための医学的基準

卵子提供による非配偶者間体外受精を受けるための医学的基準(案)を表1に示した。

表1 卵子提供による非配偶者間体外受精を受けるための医学的基準(案)	
適応	卵子提供以外に妊娠する可能性がない
	1. 卵巣(性腺)形成不全
	2. 卵巣性無月経
	3. 両側卵巣摘出術後
	4. 放射線、抗癌剤などの外因による永続的な卵巣機能の廃絶
要約	
	1. 機能を有する子宮がある。染色体異常の有無は問わない
	2. 妻の年齢は45歳以下
	3. 健康状態が良好であり、出産、育児に支障がない
付帯事項	
	1. 夫の精子異常等の理由による顕微授精の実施は認める
	2. 妻が卵子提供を受ける基準を満たし、かつ夫が精子提供を受ける基準を満たす場合は胚提供を受けるものとし、卵子提供および精子提供を同時に受けることはできない
	3. 卵子を提供する者は、心身共に健康な女性であり、かつ35歳以下であることが望ましい。

非配偶者間体外受精において卵子提供を受けることができる者の基準は、患者の体内に卵子が存在しないか、存在してもゴナドトロピンに反応しない者に限るべきである。

その医学的基準としては、1. 卵巣形成不全、2. 卵巣性無月経、3. 両側卵巣摘出術後、4. 放射線、抗癌剤などの外因による永続的な卵巣機能の廃絶が挙げられる。以下にそれぞれの項目に該当する疾患を述べる。

1. 卵巣(性腺)形成不全

ターナー症候群などの染色体異常、原発性46,XY pure gonadal dysgenesis、その他

の半陰陽、特発性の卵巣無形成および低形成が該当する。ターナー症候群の一部の症例にみられるように、排卵が一定期間認められる場合は除外する。

2. 卵巣性無月経

早発閉経、resistant ovary syndromeでは、Kaufmann療法で自然の排卵を期待する以外に有効な方法がない。一定期間の経過観察後に妊娠が成立しない場合に行う。

3. 両側卵巣摘出術後

卵巣腫瘍などで両側卵巣を摘出した症例で、原疾患は完治している場合。

子宮内膜症などで卵巣嚢腫摘出術を行い、残存卵巣が機能しない場合も含める。

4. 放射線、抗癌剤などの外因による永続的な卵巣機能の廃絶

白血病、悪性リンパ腫などの悪性疾患で骨盤への放射線照射、アルキル化剤などの抗癌剤による治療を受けたため卵巣機能が廃絶した症例で、原疾患が完治している場合。

疾患の診断は各施設の基準で行われるが、①血中ゴナドトロピン濃度が閉経期レベルに上昇していること、さらに②卵巣がある症例ではゴナドトロピン療法で卵胞発育がなく、かつエストラジオールの上昇を認めないこと、の二つは症例の適応を判断する上で必須の確認項目と考えられる。

また、要約には卵子の提供を受けることにより妊娠が期待できることを保証する条件を挙げており、まず第1に機能を有する子宮を備えることが必要である。ターナー症候群などの染色体異常の有無は問わず、また染色体上の性別も問わない。妻側の卵子提供の適応に加え夫側にも精子提供の適応がある場合には、胚提供の適応となり、卵子の提供と精子の提供を合わせて受けることはできないものとする。

卵子を提供できる者の年齢は、妊娠率等を考慮して35歳以下が望ましいと考えられる。

③胚提供を受けるための医学的基準

胚提供による非配偶者間体外受精を受けるための医学的基準(案)を表2に示した。

表2 胚提供による非配偶者間体外受精を受けるための医学的基準 (案)

適応 胚提供による体外受精以外に妊娠する可能性がない

1. 夫婦ともに卵子提供、精子提供を受ける適応がある場合
2. 妻に卵子提供を受ける適応があるが、一定期間卵子の提供者が現れない場合
3. 卵子提供または精子提供による非配偶者間の体外受精および顕微授精を受け、繰り返し受精しない場合、または繰り返し妊娠が成立しない場合
4. 配偶者間体外受精および顕微授精で繰り返し受精または妊娠が成立しない場合

要約

1. 機能を有する子宮があ、染色体異常の有無は問わない
2. 妻の年齢は45歳以下
3. 健康状態が良好であり、出産、育児に支障がない
4. 繰り返し受精しないとは、連続して3回の顕微授精をしても受精をしない場合をいう。
5. 繰り返し妊娠しないとは、連続して10回の体外受精または顕微授精をしても妊娠しない場合をいう。

付帯事項

1. 胚提供は余剰胚に限る
2. 胚を提供する夫婦の妻は、心身共に健康な女性であり、かつ35歳以下であることが望ましい。

夫婦ともに卵子提供あるいは精子提供を受ける基準を満たしている場合には、卵子提供および精子提供の適応はなくなり、胚提供の適応となる。この理由は、第1に仮に卵子と精子の提供を共に受けたとすれば、提供を受ける夫婦と生まれてくる子供の間には何ら遺伝的なつながりはなく、このような遺伝的な観点からは胚提供との医学的な差はない。第2に、第三者同士の配偶子を受精させることへの社会的、倫理的問題を凌駕するだけの絶対的な医学的恩恵が存在しないことによる。また、既に受精が完了した胚を用いる方がむしろ妊娠の成立に近い可能性があり、採卵に伴う危険がなく、実施上の煩雑さも少ない。

卵子提供は提供者本人の健康上の問題を生ずる危険があることから、提供者が現れないことも想定されており、余剰胚の提供を受けることを認めることは実状に即している。卵子の提供を受ける適応があり、登録後に一定期間卵子の提供を受けることがかなわず、夫婦の両者が胚提供を受けることを積極的に希望した場合には余剰胚の提供者を受けること

も可能とする。この場合、特に精子提供の適応がないと考えられる夫の積極的な同意は極めて重要と考えられる。

適応3のように、夫婦の一方が卵子提供あるいは精子提供を受ける基準を充たし、複数回にわたり体外受精または顕微授精を実施しても受精が起きない場合は胚提供を受けることができるとした。顕微授精で受精が起きない原因として、精子の機能異常、卵子の機能異常が考えられるがこれらを明確に指摘し有効な対策を講じることは現在の臨床医学では不可能である。また体外受精または顕微授精で受精卵が得られ、胚を移植しても繰り返し妊娠が成立しない原因として、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などが考えられるが、これらを明確に指摘し有効な対策を講じることも現在の臨床医学では不可能である。これらの患者では一般に治療の可能性を尽くしたと言えるが、精子、卵子、胚の提供を受けることにより、妊娠が成立する可能性を残している。特に受精障害の患者においては胚の提供などで妊娠が成立する可能性がある。

卵子の提供では提供者が採卵に伴いリスクを負うこと、提供を受ける者は卵子の提供を明確に必要とし、その効果が医学的に明白であると考えられる患者に限られた卵子を提供すべきであることを勧告し、前述のような妊娠しない原因が明確でない患者に対しては卵子ではなく精子あるいは胚の提供を受けることが望ましい。

適応4では配偶者間の体外受精または顕微授精で受精、妊娠が成立しない患者に対しても、適応3の場合と同様に精子提供あるいは胚提供を受けることができるものとする。

適応3および4に挙げた妊娠しない原因が明らかでない場合の認定基準としては、顕微授精で3回にわたり受精が起きなかった場合、10回の体外受精または顕微授精で妊娠が成立しなかった場合とする。この根拠として、配偶者間体外受精・胚移植では5回の施行回数で妊娠例の93.9%が妊娠し、6回で97.8%が妊娠していること1)2)、卵細胞質内精子注入法では、5回の施行回数で妊娠例の93.2%が妊娠し、6回で96.6%が妊娠していること1)2)、さらに10回不成功例ではその後妊娠

する例が極めて稀であることを考慮し、体外受精・胚移植、卵細胞質内精子注入法による顕微授精ともに10回の施行で妊娠に至らないものとする。受精障害については、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3)4)という成績から、3回実施したが受精卵が得られなかったものとする。

女性の加齢に伴い妊娠が成立する率が低下し、女性が30歳を超えると妊娠する能力が徐々に低下し、40歳を超えたら妊娠が成立することは少なく、45歳以上で生理的には妊娠が成立する可能性が極めて低い。このことから、提供を受ける者の要件として妻の年齢を45歳以下としている。しかし、適応3、4で病態を明確にしえない患者を含むため、妻の年齢を45歳以下とした場合、40歳を超えて単に加齢のために妊娠が成立しないと考えられる症例が適応に入ってくることが考えられ、実際の臨床の場合においても適応1、2に比較すると適応4に該当するものが圧倒的に多くなる。しかし提供を受ける患者が40歳から45歳の場合に、加齢による不妊と診断する医学的な基準は今のところ無く、したがって加齢という理由で医学的に除外することは不可能である。このように、提供を受ける妻の年齢の上限を45歳とする限り、単に加齢による不妊の可能性が高い多数の患者適応4に該当し、非配偶者間体外受精を受けることが可能となることは明白である。倫理的、社会的な検討から加齢が原因である場合を許容し適応に含むという理念であれば45歳を上限とすることには医学的な適応上の問題は少ないが、倫理的、社会的な検討からこれを許容しないのであれば提供を受ける妻の年齢の上限を下げ、例えば40歳とすることを検討する必要がある。

胚の提供は余剰胚に限り、提供のための体外受精は行わないものとする。また、胚を提供できる夫婦の妻の年齢は、妊娠率等を考慮して35歳以下が望ましいと考えられる。

(2) 卵子の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の作成

卵子または胚の提供を受ける場合の、提供を受ける者、提供を希望する者のそれぞれの優先順位を決める基準を表3に示した。

表3 卵子または胚の提供を受ける者の順位 (案)

1. 登録制で、登録順に1回行う。
待ち時間内に、年齢が46歳となれば登録からはずれる。
2. 施行して不成功の場合は、あらかじめ登録することが可能である。
3. 戸籍上の子または養子を持つ者は登録できない。

患者が卵子の提供を受けることができる提供者の優先順位 (案)

1. 匿名の第三者
2. 本人の実姉妹
複数の姉妹が、同じ様に希望している場合は、以下の選択基準で行う。
まず、出血傾向異常、血栓症の既往など、健康上の問題がある者は除外する。
 1. 既に複数の子が出生し、妊孕能の明らかな提供者を優先する
 2. 既婚で配偶者の同意が得られている者を優先する
 3. 妊娠率を考え、35歳未満のものを優先する

(卵子または胚の提供を受ける者の順位)

適応のある患者間に子をもつ権利の軽重はありえないと考えられるので、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。

順番待ちの間に年齢が46歳に達したなど、適応が無くなった場合には登録からはずれる。意志を確認する意味で登録の更新を1年ごとに行い、更新の無かった者は登録からはずす。卵子または胚提供を受けたが妊娠が成立しなかった者は、希望があれば新たに登録が可能である。卵子または胚の提供は少ないと考えられ、需給のバランスがとれないことが想定されるので、制度の主旨から当面は戸籍上の子または養子を既に持つ者の登録を制限する方が望ましいかもしれない。

(患者が卵子の提供を受けることができる提供者の優先順位)

卵子の提供者は本来は匿名の第三者に限るべきである。しかし、現時点での卵子提供は提供者に危険、侵襲を伴うものであり、提供者が現れない可能性が高い。

一方、Turner 症候群の「ひまわりの会」のように、姉妹が提供を申し出ている場合もあり、議論の余地があるもののこれを容認することがあるとすれば、提供希望者が複数存在する時に卵子の提供者を選ぶ基準、患者およ

び提供者に推奨する基準を決めておく必要がある。この場合、医学的に成功率を考えるばかりでなく、社会的な面も配慮する必要がある。既に複数の子を持つ者を提供者として優先し、提供希望者に複数の子を持つ者がいない場合は、既婚で配偶者の同意が得られている者を優先し、未婚者の順番は最後にまわす。上記の基準で同等の場合は、妊娠率の観点から35歳未満の提供希望者を推奨する。

(3) 胚を3個まで移植することを認めるおおよその基準の作成

現在の生殖補助医療では胚盤胞移植が行われるようになり、多胎妊娠を防ぐために移植胚数は2個とするのが主流である。非配偶者間体外受精の患者は提供を受ける立場であり、医学的に妊娠に必要な数以上の胚を移植する必然性はない。この意味で2個の胚を原則とすることでよいと考えられる。例外的に3個移植を認める基準を設けるとすれば、着床率が低い患者で、3個移植することにより妊娠率が向上する可能性のある場合になる。3個の胚を移植する場合には医学的な基準に加えて、3胎が発生した場合の育てる意思を文書で確認する必要がある。表4におおよその基準を示した。

表4 胚を3個まで移植することを認めるおおよその基準(案)

医学的基準

1. 妻の年齢が35歳以上(精子提供の場合)
2. 余剰凍結胚の提供による移植
3. 反復不成功例

社会的基準

品胎が出生しても育てる意志と良好な経済状態を確認できる場合に限る。

勘案する必要は少ない。一方、精子提供の場合では、提供を受ける夫婦の妻の年齢と妊娠率が相関し、また、過排卵刺激、採卵を受けたの自らの卵子でもあり、妻の35歳以上では十分なカウンセリングを受けた上で、妊娠率の向上を考えて3個の胚の移植を容認する。

胚提供では凍結された余剰胚の提供を想定しているが、新鮮胚の移植に比べて着床率が低いので3個移植を可能とする。

上記以外の反復不成功例では、着床の問題が大きいと考えられるが、移植胚数を増やすことで妊娠率が若干向上することを否定できないので、患者からの要望が強く、かつそのときに提供がない場合に廃棄される場合には、胚を有効に利用する観点から3個の移植を容認する。

しかし、移植数が2個から3個に増やすことで妊娠率が劇的に上昇することは考えにくいので、上記の基準に該当する場合でも2個までの移植を原則とし、3個移植は提供をうける夫婦の希望が強く、また万一3胎が発生した場合に育てる意志が確認できた場合に限ることと、さらに十分なカウンセリングを行う必要がある。

(4) 卵子および胚の提供者として排除した方がよい人の基準の作成

アメリカ生殖医療学会のガイドライン、平成13年度厚生科学研究費補助金(特別研究事業)「諸外国の卵子・精子・胚の提供等による生殖補助医療に係る制度及び実情に関する調査研究」(主任研究者 松田晋哉)を参考とし(5-8)、心理的な側面や、犯罪歴などの面から、卵子および胚の提供者として排除した方がよい人の基準を作成した(表5)。

卵子または胚を提供した夫婦の妻の年齢は妊娠率に影響を及ぼすが、その件を考慮し提供者の年齢の上限を35歳までとしているので、3個移植の条件として勘案する必要性は少ない。また、卵子または胚の提供を受ける夫婦の妻の年齢については妊娠率に大きな影響を及ぼさないで、3個移植の条件として