

第3回着床前診断の適応に関するワーキンググループ議事録

日時：平成17年10月5日（水） 17:00～19:30

場所：ルビーホール「菊の間」

出席者：

倫理委員会委員長：吉村泰典

委員：大濱 紘三、斎藤加代子、末岡 浩、杉浦 真弓、高桑 好一、
久松 美香（不育症友の会理事）

オブザーバー：澤 倫太郎

大濱委員長「習慣流産における PGD の問題点について整理してみたので、資料に基づいて話し合います。」資料を説明された。

「習慣流産を来す転座保因者を着床前診断の適応に加えることについて

習慣流産夫婦の7～8%に染色体構造異常がみられ、4.5%が均衡型転座保因者である。2回以上の流産既往後に均衡型相互転座保因者と診断された夫婦のうち、夫が保因者の場合は次回の妊娠で流産する率は61.1%（児獲得率は38.9%）、妻が保因者である場合の流産率は72.4%（児獲得率は27.6%）であり、合計すれば流産率は68.1%になるとする報告がある。（Sugiura-Ogasawara et al.）

一方 Robertson 型転座保因者におけるその後の妊娠での流産率は36.4%（児獲得率は63.6%）であった。

これらの結果は、流産既往者に認められる転座保因者では正常者に比較して高い率で流産を来すが、習慣流産患者に占めるこのような患者の率は3～4%程度であることを示している。しかし、習慣流産患者が、さらに流産を反復することによって蒙る身体的・精神的苦痛を回避したいと望む強い気持ちは容易に理解できる。しかも、転座保因者の場合には、着床前診断がその後の流産を回避する手段として有用であるとすれば、その実施を希望する者を一様に拒絶することは適切でないと言えよう。

したがって、習慣流産を来す転座保因者を、着床前診断の新たな適応として加えることは妥当であると考えます。

その適応として以下の問題点がある。

転座保因者をすべて着床前診断の適応とするのか

習慣流産（2回以上の流産既往）患者で転座保因者である者のみを適応とするのか
相互転座のみを対象とするのか

21番染色体が関係する Robertson 型転座も対象とするのか

致死的異常（流産に帰結）に結びつく染色体転座のみを対象とするのか」

杉浦委員「患者の兄弟姉妹であれば患者の流産回数から流産が起こりうることは推測できるので、流産してからでないと認めないというのは気の毒。しかし、将来生まれてくる子供の受精卵の一部を取り除いてしまう、その長期的安全性がまだ不明であることを十分説明すれば、流産既往のない人まで PGD を行いたいと考える

とは思えない。説明が重要である。」

澤委員「流産の既往がなければ採卵の苦痛など体外受精の副作用も耐えられないだろう。ICが重要である。」

杉浦委員「当院で患者さんに着床前診断の説明をしても希望したのは2～3人しかいない現実から考えるとハードルは高いと思う。」

高桑委員「新潟でもすでに患者らは着床前診断の情報は得ているようだが、実際にPGDを希望する人はいない。」

斎藤委員から「どのようなシステムを構築して許可するかが大切。正確な遺伝カウンセリングがすべての施設で行える現状ではない。不十分な情報によってPGDを希望するすべての患者に許可するのは問題である。現時点では限られた施設で行うことにしてはどうか。」

大濱委員長から検査法について説明

「通常の場合、転座染色体の同定は中期核板を用いてなされるが、4～8細胞期の受精卵から得られる1～2細胞（割球）を材料とする着床前診断では、間期細胞核をFISH（Fluorescence in-situ hybridization）法を用いて解析することになる。その際に使用されるprobeは、染色体転座の内容毎に作成される。

体細胞核を用いたFISH法の診断精度は90%を超え、1つの割球を対象にした場合も同程度であり、着床前診断として耐え得るレベルと考えられる。」

杉浦委員「転座保因者のFISHの精度は文献的には95%としているものが多い。均衡型相互転座保因者の流産内容物ではトリソミーが見つかる場合が5%程度存在する。染色体正常で流産する場合もある。トリソミーもついでに診断してもいいのか。」

斎藤委員「染色体正常で大丈夫と思って胚移植を行っても流産することがあるということか。」

大濱委員長「流産の原因はほかにもいくつかあるから、原因を複数持つ人もいる。」

末岡委員到着

大濱委員長から実施施設としての資格要件について説明。

「転座保因者に対する着床前診断は、これまで重篤な遺伝性疾患を適応とした着床前診断の実施施設と同じ資格要件を備えた施設でのみ行われるべきであるとするのが適当と考えられる。しかし、出生可能な遺伝性疾患への対応と流産（出生不可能な染色体異常）とを同じ基準で扱うことが適切か否かに関しても、検討しておく必要がある。」

問題点（確認事項）として
臨床研究である

生殖医学に関する高度の知識・技術を習得した医師で、染色体異常に対して深い知識と出生前診断の豊かな経験を有した医師

生殖医療（体外授精・胚移植）による分娩例を有し、出生前診断に関する実績を有

し、染色体検査（FISH 法）の技術に関する業績を有する施設
重篤な遺伝性疾患を対象とする着床前診断の施設資格要件と異なるものでもよい？→ その場合の資格要件とは

大濱委員長から Informed Consent(IC)について説明

「着床前診断の実施には、排卵誘発、採卵、胚移植、黄体ホルモン補充など患者自身への負担を強いる治療・技術を駆使する必要があり、それらの操作に伴う合併症や副作用（OHSS、麻酔の合併症、臓器・血管の損傷など）も存在する。また割球採取の胚への影響、技術的問題などに伴う正診率（診断精度）、倫理的問題、さらに経済的負担などの問題があり、これらに関する十分な説明を患者夫婦に行った上で同意を取得する必要がある。そのためには、検査実施者による説明の他に、第三者（遺伝カウンセラーなど）による説明と同意の取得も義務付ける必要がある。

着床前診断による児獲得率に関しては、ESHRE PGD Consortium(2002)長期調査の平均 3.8 回の実施で 70%になるというのが現段階で最も信頼すべき資料とされる。一方、習慣流産既往のある転座保因者におけるその後の自然妊娠での累積児獲得率は 70%（平均流産回数 1.3 回、児獲得までの期間 23 ヶ月）との報告がある。

（Sugiura-Ogasawara）

したがって IC の際には、着床前診断の利点や倫理的問題だけでなく、臨床的な問題や検査の限界などについても十分な説明を行うことが求められる。

問題点（検討事項）として

重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前診断での IC と同じ基準を設けるのか

出生児に対するカウンセリングよりも緩やかな基準でよいのか？

第三者による IC を義務付けるのか？

第三者による IC を義務付ける場合、その資格を規定するのか？

斎藤委員「生殖医療に関する高度の知識・技術を習得した医師とあるが、産婦人科学会で何か資格があるか。その資格をもつ医師が、実施者となることが望ましい。」

杉浦委員「産婦人科専門医で臨床遺伝専門医の中に特に生殖遺伝カウンセリングについて詳しい人を養成するという話し合いが現在行われているので、その資格を持つ人が適当である。」

澤委員「生殖に関する講義が 2 回行われたが終了証が発行されているが、資格として認定することを継続する方向ではない。」

杉浦委員「実施施設ではない第三者として生殖に詳しい臨床遺伝専門医がカウンセリングを行う必要はある。現在、95%流産するといった誤った情報によって着床前診断が行われている現状を踏まえると、正しい説明がどこでもできるとは思えないので、第三者機関が正確な情報を提供して自然妊娠でも児獲得可能であることも理解したうえで受けてもらうことが大切。患者にとって遠方まで遺伝カウンセリングを受けに行かないといけない点はあるが。」

末岡委員「これは遺伝情報の管理が必要なことなので人類遺伝学会のガイドライ

ンに従う必要はある。何らかの資格を有する施設でカウンセリングを受けることを明確にする必要がある。3省のガイドラインにも遺伝情報の管理について明記されていることなので。全国で約 100 施設に臨床遺伝専門医が存在するのでカウンセラーと共同で相談できる。

染色体検査について守秘管理できないといけない。つまり、管理者、管理方法を検討している施設でないといけない。遺伝情報はカルテに順ずるものとして長期間保存するなど、配慮する組織づくりが必要。」

齋藤委員「子供の将来が不明なので、実施した医師には長期的にみていく責任がある。また、臨床研究として経過観察に応じる患者さんでないといけない。実施者は生殖、遺伝に熟知した産婦人科の集団であるべきで、資格を有する施設であればそのほうがわかりやすい。いろいろな選択肢を示してクライアントが選ぶことが大切である。」

久松氏「患者にとって習慣流産の治療は良くわからないので、間違っことを説明されていてもその病院にいる限りずっとそれを信じている。説明する人はとても大切と思う。習慣流産患者にとって体外受精は高い関門。いろいろな説明をしてほしい。説明者によって違いがあると思うのでどのような人が説明するのは重要な点である。」

澤委員「産婦人科医師だけで行うのは良くないという指摘もある。」

齋藤委員「遺伝子診療部など、中立的立場がいい。臨床遺伝専門医もしくは今年度に誕生する遺伝カウンセラーがいいのでは。体外受精などについて産婦人科医の方が詳しいこともある。複数の中立的立場の人が産婦人科医師と協力して、患者さんの自己決定をうながすことが必要と思う。」

澤委員「出生前診断と人工妊娠中絶についてまったく議論されずに着床前診断だけがこれほど細かく取り上げられることに疑問視する意見もある。それと比較すれば習慣流産については議論しやすいと思う。」

末岡委員から「ダウン症について言えば、21 トリソミーの表現型はバラエティーに富む。9月に行われた人類遺伝学会において親御さんが、21 トリソミーの子供さんを合併症の治療をしながら大学に入学し、翻訳の仕事もするように育てたことを誇りに思っている、というような発表をされた。21 トリソミーの症状は幅が広いのですべて排除するのは、問題。生まれてきた子を受容するのはすばらしい。すべての人が受容できるとは限らないが。」

澤委員「その子供さんのほうは大人になるまでダウン症であることを知らされなかったことを怒っていると聞きましたが。」

齋藤委員「着床前診断において 21 を含めたトリソミーのスクリーニングをどんどん行うことは心配である。」

澤委員「21 トリソミーが原因で流産する割合もかなりある。」

齋藤委員「小児科でダウン症の子供たちを見ていると症状はバラエティーに富むが、ほとんどの家族が子供を受容している。すばらしいことと思う。しかし、まだ見たことのない胎児を受容できるかどうかは難しいだろう。産婦人科医師は大変な思いをしていると思う。」

澤委員「患者さんの自己決定権を尊重せざるを得ない。最初は絞られた施設で行っていくのがいいと思う。」

末岡委員から「カウンセリングの問題として、家族が協力してくれる人しかやりたくないというのが本音。」

吉村倫理委員長到着

高桑委員「最初はまず狭い範囲で行ってはどうか、つまり習慣流産患者であること。デメリットにかんがみたとき今のところ患者に絞るべきではないか。」

末岡委員「不妊、一回の流産で転座がわかってしまった人は染色体検査の前に遺伝カウンセリングがなされるべき。習慣流産の患者と限定すると現場では混乱すると思う。」

大濱委員「まず、習慣流産から考えてはどうか。」

高桑委員「患者でない場合は、そのデメリットから着床前診断を積極的に進めるべきではない。」

吉村委員長「実際に習慣流産患者でない場合はまれですね。」

杉浦委員「患者の姉妹、不妊患者などたまにあります。」

高桑委員「患者の子供たちがそろそろ受診するかもしれない。」

久松氏「患者としては流産歴がないならすごくハードルが高いと思う。患者でいいと思う。流産の大変さしかわからない。習慣流産で行って基盤を築いてから適応を拡大するほうがいいと思う。」

末岡委員「実際の申請が出たら、徐々に適応を拡大することを考えたらどうか。」

久松氏「流産の症例から初めていくのがわかりやすい。」

大濱委員長「21を含む転座であっても区別しなくてもいい。」

吉村委員長「まず習慣流産患者から始めることにしたらどうか。具体的に申請があがったときに検討していくことでよいのではないか。適応は、まず習慣流産患者で転座保因者でよいが、既往流産2回の症例を含めて不育症にしますか。」

大濱委員長「反復流産も含む、でどうでしょうか。」

斎藤委員「第三者の説明施設としては臨床遺伝専門医あるいは指導医のいる施設がいい。」

末岡委員「3省のガイドラインに従ってと明記したほうがいい。」

斎藤委員「遺伝学的検査のガイドラインは着床前診断についての記載は少なく、日本産科婦人科学会の会告に従うとしている。日本産科婦人科学会の責任は大きく、期待されている。」

吉村委員長「第三者として臨床遺伝専門医および指導医の遺伝カウンセリングを受けることを条件とする。」

大濱委員長から申請手続きについて説明。

「重篤な遺伝性疾患を適応とする出生前診断の実施に際しては、症例毎に、日本産科婦人科学会の倫理委員会の下に設けられた審査小委員会で審査してきた。習慣流産の転座保因者を対象にする出生前診断は優生思想との関りが薄いとは言え、手技などに関してはほぼ同じであることを考慮すれば、これまでと同様な手続きや審査法を適用するのがよいと考える。ただし、これまでの経験を踏まえ、手続きの簡略化や審査の迅速化は可能な限り図る必要がある。

検討課題

① 申請手続き

症例の概要報告

流産既往（妊娠歴、分娩歴を含む）

染色体分析結果（患者夫婦、既往流産児）

流産に関連する諸検査成績

施設内倫理審査委員会の審議内容・審議結果

ICの内容（担当者、説明書、同意書）

② 施設資格要件と資格認定

実績を示す書類

生殖医療に関する実績

遺伝性疾患、染色体異常、出生前診断に関する実績（担当者と施設）

③ 審査小委員会の設置

従来の重篤な遺伝性疾患に対する審査小委員会と類似のもの

④ 実施報告書の提出

従来の重篤な遺伝性疾患に対するものと同じ（考え方、データの蓄積）

1. その他

関連事項についての検討

「日本産科婦人科学会の倫理審議会の答申内容（平成16年4月）との整合性を図る必要がある

これまでに日本産科婦人科学会から出された生殖補助医療や出生前診断などに関連する各種の会告との整合性（→会告の変更？）を図る必要がある

関連する学会に報告（通知）しておく必要がある

学会員やマスコミへの公表

学会員の納得・承認を得る

学会執行部のこの件に関する基本的な考え方をしっかりしておく」

吉村委員長から「適応疾患については、習慣流産を含めて3年ごとにみなおす。学会の各種会告を現在見直しているところである。重篤な遺伝性疾患に限るという部分を変更する必要がある。会告を変える手続きとして総会の承認を得る必要があるため、次回の総会までは申請症例を認可できないことになる。」

以上で終了した。