

公益社団法人日本産科婦人科学会倫理委員会

PGT-A・SR 臨床研究に関する公開シンポジウム 第1回プログラム

報告書

日時：令和3年9月23日（木・祝）13:00~16:45

会場：オンライン

総合司会：永松 健（日本産科婦人科学会倫理委員）

司会

三上幹男（日本産科婦人科学会倫理委員長）

苛原 稔（日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員長）

講演者

木村 正（日本産科婦人科学会理事長，大阪大学産科婦人科教授）

三上幹男（日本産科婦人科学会倫理委員長，東海大学産婦人科教授）

苛原 稔（日本産科婦人科学会倫理委員・PGT-A 小委員長，徳島大学医歯薬学研究部長）

山本俊至（日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員，東京女子医科大学大学院医学研究科

先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野／東京女子医科大学ゲノム診療科教授）

桑原 章（日本産科婦人科学会倫理委員・PGT-A 小委員，レディスクリニックコスモス院長）

柘植あづみ（明治学院大学社会学部教授）

久具宏司（日本産科婦人科学会倫理委員・PGT-A 小委員，東京都立墨東病院産婦人科部長）

講演内容・質疑応答

I. ご挨拶（13:00~13:10）

1. 木村 正

（挨拶の冒頭において、WEB を視聴の方々に対して、日本産科婦人科学会倫理委員会主催の着床前遺伝学的検査（preimplantation genetic testing : PGT）の中の、PGT-A/SR（PGT for aneuploidy/structural rearrangement）臨床研究に関する公開シンポジウムにお集まりいただいたことへの御礼が述べられた。）本来であれば、この問題に関心のある研究者の皆様、一般市民の皆様も含めて広くご参集いただき、お目にかかっての公聴会開催をしたかったが、新型コロナウイルス感染症蔓延のため、WEB 開催にせざるを得なかった。ご理解のほどをお願い申し上げたい。

日本産科婦人科学会は会員と共に女性のリプロダクティブヘルス・ライツの向上のために日々研究を重ね、実践を行ってきた。今回の PGT-A/SR が女性のリプロダクティブヘルス・ライツの向上に貢献できるのかできないのか、意義あることなのかないことなのか、などがこれまで今ひとつ不明瞭なままであった。そのため本会は平成 31 年から臨床研究の形で、これまで形態でしか調べることができなかった受精卵の「妊娠・出産へ至りやすさ」を調べるためのパラメーターの一つとしての PGT-A/SR を厳格な適応のもとで行い、多数症例の結果を集積してきた。今回は中間報告ではあるが、それなりの数の情報が集まったため、それを皆様にお示ししたい。平成 10 年に本会が初めて「着床前診断に関する見解」を世に問うてから早や 20 年以上の歳月が流れ、社会・医療界は大きく変化している。平成 10 年にはわからなかったこと、できなかったことが数々登場した 20 年であったと思う。今回の結果を受けて、今の、今まさに子供が欲しい、と願っているカップルの皆様に対して私たちは何ができるのか、何に気をつけなければならないのか、などをご参加の皆様方と、日本の社会の皆様と、対話させていただく機会に致したい。せっかくの秋の休日ではあるが、半日の間、お付き合いのほどをお願い申し上げたい。

2. 三上幹男

今回のシンポジウムは、不妊症、不育症の患者さんを対象とする着床前遺伝学的検査、PGT-A/SR についての議論を予定している。前回行われた、重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-M) とは対象や目的が全く異なることをまずはご理解いただきたい。また本年 3 月までに 3 回行った PGT-M に関する倫理審議会では多くの皆様に参加いただき、またご意見をいただき感謝いたします。本シンポジウムでは、PGT-A 特別臨床研究の研究代表者の徳島大学苛原稔先生と司会をさせて頂く。

本日の第 1 回のシンポジウムでは、PGT-A に関しては、PGT-A 特別臨床研究の中間集計報告が出たことからまずはその報告をしていただき、臨床的な意義を考え、その後倫理社会問題について患者、専門家からお話し頂く。この WEB 上での質疑は難しいので、各演者の先生への質問や、各発表に対するご質問やご意見は、配信画面の下部の質問欄にご入力の上「送信する」ボタンをクリックしていただきたい。ご質問はどの演者に対する質問か、演者名を必ずご記載いただきたい。全てに答えることはできないので、取り上げることができなかった質問については、第 2 回公開シンポジウムにて回答させていただく (第 2 回の前に QA 集を HP に掲載する)。また、この第 1 回のシンポジウムを聞いていただいた方に対してアンケート調査を行い、さらに、ご希望のある方には本年 10 月 23 日に予定されている第 2 回のシンポジウムにおいて、発言頂く機会を設ける予定である。それでは本日はよろしく申し上げます。

II. PART1 : PGT-A・SR 特別臨床研究中間集計報告 (13:10~15:00)

1. PGT-A 研究の経緯 苛原 稔

PGT-A/SR について、これまでの経緯について説明することで、中間集計結果の前置

きとさせて頂きたい。PGT は大きく 3 つに分類される。PGT-M (PGT for monogenic/single gene defects) は単一遺伝子異常の診断を目的としており、そのあり方については、複数回にわたる倫理審議会を通して検討してきた。PGT-SR は均衡型染色体構造異常を有する患者に対する流産の防止、PGT-A は胚の染色体異数性の検出による着床率の向上と流産率の低下を目的としている。

1983 年に日本産科婦人科学会は体外受精・胚移植に関する見解を作成した。これらはあくまでも不妊治療の手段として用いられてきたが、その後、これらの技術を応用する動きがでてきた。そのため、日本産科婦人科学会は 1998 年にヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲についての見解を作成したほか、PGT に関する見解を作成し検討をすすめてきた。PGT は研究的要素が強い医療であり、臨床研究という位置付けで検討が進められてきた。最初は重篤な遺伝性疾患の回避、すなわち PGT-M が行われてきた。その後、流産に伴う身体的及び精神的な苦痛の回避を目的として、均衡型染色体構造異常に起因する習慣流産も対象となった。これは現在の PGT-SR に相当する。これらについては、その適応について一例ごとに厳格に審査してきた。その一方で、倫理的・社会的問題に配慮し、網羅的なスクリーニングを行うことは禁止してきた。2018 年時点でのまとめでは、合計で 695 名において PGT が承認されており、そのうち 176 例は遺伝性疾患を対象とした PGT-M、446 例は習慣流産を対象とした PGT-SR であった。

PGT-A の臨床研究が行われるに至った背景として、高齢の挙児希望女性の増加（これらの女性では妊娠率は低く、流産率が高いことが問題）、胚生検や遺伝子検査法の進歩、PGT-A の有用性への期待から国際的な臨床研究が開始されたことなどが挙げられる。また、従来用いられてきた胚の形態評価には限界があること、本邦では PGT-A が実質的に禁止されてきたため判断材料となる科学的根拠が無いこと、エビデンスを得るための臨床研究が必要であると考えられたことも背景として挙げられる。

日本の生殖補助医療 (Assisted Reproductive technology : ART) を受ける女性は、40 歳をピークとして 30 代後半から 40 代前半にかけての女性の割合が高く、これらの女性では妊娠率が低く、流産率が高いことが問題視されてきた。このような背景をもとに、まず PGT-A に関するパイロット試験を実施した。本臨床研究では、PGT-A の有用性だけでなく、染色体の解析を行う検査施設の選定方法などについても検討することを目的とした。対象としては、反復 ART 不成功例と原因不明反復流産症例とし、妊娠率、流産率、生産率などを検討した。2014 年 2 月に PGT-A に関する小委員会を設置し、倫理審査を通した上で 2016 年 12 月から 1 年 6 ヶ月かけて症例登録を行なった。エントリー症例は 35 歳から 42 歳までで、PGT-A 実施例のうち反復 ART 不成功 42 例、反復流産 43 例を解析対象とした。その結果、PGT-A 実施症例は非実施症例に比べて胚移植あたりの妊娠率・生産率は高く、流産率は低いことが判明した。一方、症例あたりの妊娠率・生産率には差を認めなかった。胚の検査結果については、3 分の 2 の胚は移植に適さないと判定であった。また、胚別移植可能率と症例別移植可能率ともに、年齢が高くなるほど低下するとの結果であった。これらの結果は既に欧文誌に掲載されている。

パイロット試験の結果から、PGT-A は症例ごとの出産率には貢献しないが、移植ご

との妊娠率の増加と流産率の低下には貢献できること、今まで形態に頼っていた胚の選択に客観性を持たせる検査であること、遺伝子異常を持つ胚を排除するための検査ではなく、特定の遺伝子異常の発見を目的とする PGT-M とは基本的に目的が異なることが確認された。そこで、さらに詳細な解析を行うために、現在多数の施設に参加していただき臨床試験を実施している。本臨床研究を通して、特にモザイク胚の取り扱いについて国内で検討すること、性別情報の取り扱いを明確化することが重要と考えている。本臨床研究はオープン試験の形式をとっており、反復 ART 不成功例（2 回以上の胚移植で妊娠が成立しない症例）、反復流産例（過去に臨床的流産を 2 回以上反復している症例）を対象としている。2~3 年程度の研究期間を予定しており、1,000 症例をこえた時点で中間集計する計画となっている。研究参加施設、検査受託施設ともに厳格な審査により承認しており、監査制度も敷いている。倫理審査での承認後、2020 年 1 月より研究を開始しており、2021 年 7 月に中間解析を実施した。

国内外のガイドラインにおいて、PGT-A のエビデンスは未確立とはされているが、特に反復流産症例に対しては有望であろうと位置付けられている。PGT-A/SR を臨床応用するには社会から理解される環境が必要であり、研究結果を詳細に解析することで、本技術をどのように用いるか検討するべきである。また、性別を含めた結果の通知方法、モザイク胚の取り扱い、検査受託施設のあり方など、実施体制や倫理・社会的問題についての指針が必要と考えられる。

2. 中間集計結果：検査に関する問題点 山本俊至

検査に関する問題点、要点について説明をさせていただく。

PGT は体外受精を基本としており、得られた受精卵、胚の細胞の一部を生検する。PGT-M は重篤な疾患の保因者カップルが対象となり、個別の事情による。一方、PGT-A/SR は同一のプラットフォームでの解析が可能である。具体的にはマイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて検査を行うが、次世代シーケンサーを用いる場合でも基本的には染色体の多寡を調べるのみで、単一遺伝子疾患の状態を明らかにすることはできない。すなわち PGT-M とは異なる検査法である。また、いずれの方法でも 5-Mb 以下の微細な構造異常は検出できない。なお、両法で検出の精度に差はない。

これまでは形態によって胚の評価をしていたが、グレードの高い胚を移植しても流産率が減少しないジレンマがあった。これは、グレードの高い胚の中にも染色体異常が含まれていることが原因。実際、PGT-A パイロット試験の結果から、3 割程度が正倍数性胚であり、これを移植すれば妊娠率は 67%と対照群に比べて有意に向上することが判明した。実際には胚の染色体異常は数多く発生しており、そのうちの多くは流産となる。これらの染色体異常は全ての染色体に発生しうするため、PGT-A は特定の染色体を対象とするのではなく、全ての染色体について解析する。ただし、性別に関わる染色体情報は産み分けにつながる可能性があるため、患者には伝わらないようにしている。性染色体異常があった場合は、どの染色体とは特定せずに公表するようにしている。

生まれてくる可能性のある異数性胚、すなわち単一トリソミーの割合は非常に低い

が、これをどのように取り扱うかは今後検討が必要。モザイクは正倍数性の部分と異数性の細胞が混在する状態をいうが、バイオブシーした部分と胎児に成長する部分が必ずしも一致しているとは限らない。また、モザイクといっても染色体や頻度はまちまちであり、個々に判断する必要がある。3倍体は生まれてくる可能性があるがその多くは流産となる。XY染色体のコピー数に着目すれば3倍体の3分の2は同定可能だが、実際にはその頻度は極めて低く、3倍体の検出に関する技術的な優劣をことさらに強調すべきではないと思われる。

均衡型転座の保因者は100人に1人とされ、決して稀な状態ではない。一方、保因者では染色体不均衡転座により流産を繰り返すことが多い。これらの保因者では転座染色体以外の染色体に異数性が生じる割合が高い傾向にあり、正倍数性胚が得られる可能性が低い。すなわち、転座染色体の異数性だけ調べても成績は向上しないと考えられる。

現在の臨床研究では、解析施設の精度管理は行なっているが、実際には結果の分布には施設間で差がある。特にモザイク胚の割合に大きな差がある点が気になる。これが必ずしも解析施設側の要因によるとは言えないが、今後も解析施設の精度管理は必要と考えられる。

3. 中間集計結果：研究成績 桑原 章

PGT-A/SR 臨床研究の中間集計結果について発表させていただく。本題の前に一部補足説明させていただく。体外受精で使用される成功率には、いくつかの異なる指標がある。このうち、着床率は胚移植した人に占める妊娠した人の割合、流産率は妊娠した人に占める流産した人の割合を示す。一方、累積生児獲得率はこれから体外受精を始める人が、最終的に生児を獲得できる割合を示す。また、移植あたりの妊娠率は、体外受精をした人から移植できなかった人を差し引いた人数を用いて算出している。つまり、今回示す移植あたりの妊娠率は、PGT-Aで胚を選択している分見かけ上高くなるが、その裏には移植に至らなかった症例が数多く存在することに注意が必要。

これまで、形態や発育速度による胚の評価は日常的に行われてきた。一方、PGT-Aは侵襲的評価であり胚へのダメージとのトレードオフである点、遺伝学的検査を行うことへの倫理的問題懸念を払拭する点が課題とされてきた。受精卵は通常体外で5~6日培養し形態で分類する。一方、形態によるグレード評価は主観的であり、施設間誤差などもあるため100%正しいわけではない。実際、グレードと染色体の正倍数性、異数性は一致していないことが多い。異数性胚の大半は移植しても着床しないか流産となる。一方、一部の異数性胚は出生にまで至ることがあり、このような胚の取り扱いが倫理的課題の一つとなる。我々は、PGT-Aを併用することで異数性胚を移植対象としないことは現実的に可能なのか、技術的課題はないのか、患者にメリットをもたらすのか、生命倫理的懸念にどう対処するのか、などの課題に取り組んできた。

2021年7月時点での中間結果について提示する。これまで3回にわたり集計を行ってきたが、今回は4,000症例、20,000胚を対象とした4回目の集計結果を提示する。本研究には109施設が参加しており、参加施設には生殖医療専門医の常勤と必要に応じて

臨床遺伝専門医と連携できる体制を義務付けている。本研究の対象としては、ART 反復不成功症例が半数以上を占めており、次いで反復流産症例が多くを占めていた。年齢分布を見ると、反復 ART 不成功、反復流産症例ともに 40 歳前後が多くを占めていた。一方、PGT-SR については他と比べて年齢分布が異なっていた。結果として、PGT-A を実施した場合、胚移植あたりの妊娠率はおおよそ 70%、流産率は 10%であった。これは先行するパイロット研究でも同様の結果であった。PGT-A を実施した場合は、妊娠率、流産率ともに年齢による影響を受けず、通常の治療成績より良好な成績を示していた。一方、正倍数性の胚の割合は年齢とともに低下することも明らかとなった。患者別に見た場合、PGT-A によって 1 個以上の正倍数性胚を得られた割合は 26.8%であった。逆に 60%の症例では移植可能胚を得ることができていなかった。正倍数性胚（A 評価）では 60%の胚移植あたり妊娠率が得られ、モザイク胚（B 評価）では 50%程度の妊娠率が得られていた。流産率は正倍数性で 10%、モザイク胚で 20%程度であった。

すでに示した通り、PGT-A により 60%の患者では移植可能胚が得られないことが判明した。これを勘案すると、PGT-A を行っても、生児獲得率は PGT-A 非実施症例を上回ることはできない可能性がある。つまり、流産を予防することはできるが、成功率を高めることができるかについては保証されていない。妊娠できる可能性の高い胚を特定できる、もしくは移植できる胚がないことがわかるという点で、無駄な胚移植の回避や時間の節約はできると思われる。

PGT-A は現時点において有効だが、技術的課題は少なくはなく、患者さんにメリットをもたらすかどうかについては結論が得られていない。また、トリソミーやモノソミーの問題や性別情報の取り扱いなどについてさらなる議論が必要と考えられる。

ディスカッション

苛原：本臨床研究において、解析を行う施設、および結果の開示について問題点はなかったか。

山本：各検査会社の実力については、事前に十分確認している。同じ検体を全施設に送って正しい解析結果が得られるかどうかモニタリングしていること、およびそれに対する結果の表現方法のチェック・指導を行うことで、施設間の乖離は小さくなってきた。今後も引き続きモニタリングは続ける。

苛原：現在は 17 の検査会社が参加している。おしなべて同一のレベルにあると考えて良いか。

山本：現在は結果の乖離は小さく、施設間で結果の開示についても統一がなされている。

視聴者：PGT-A 非実施の方が累積妊娠率が高いのは、胚生検の侵襲が影響している可能性はないのか。非侵襲性であればこのような問題は生じないのか。

桑原：侵襲性に加え、リスクを避けるために本来育っていける胚を移植していないという可能性もある。

視聴者：性染色体の情報についても開示し、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーとの相談のもと取り扱いを決めていく必要があるのではないのか。

山本：検査依頼施設には性染色体の情報は伝わっている。これをもとに臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーとの相談のもと取り扱いを決めていくのは良いのではないかな。

視聴者：今回の結果は、PGT-A 実施後初回の胚移植の成績が多く含まれていたと思われる。今後、2 回目、3 回目の胚移植後の成績についても提示してくれるのか。

桑原：ご指摘の通り、今後累積生産率について示していく予定。

加藤恵一（加藤レディスクリニック院長）：現状、A 判定、B 判定は移植可能だが、C 判定は移植を行わないという決まりであったはず。この取り扱いについて再度確認しておきたい。

桑原：C 判定の胚を移植したい、という意向を患者が示された場合は、十分な遺伝カウンセリングのもと移植することは可能。ただし、本臨床研究のプロトコルからは脱落したという扱いになる。ただし、本法の安全性の確認という意味で、フォローアップは行う。

III. 休息（15:00~15:15）

IV. 倫理社会問題について

1. 患者側からのご意見

1) ART 反復不成功により PGT-A を受けた患者の意見（音声付きスライド配信）

（患者の希望により PGT-A 実施施設のスタッフが代読）30 代後半かつ進行性の子宮疾患を有しており、顕微授精を行なっていたが、胚移植を 3 回連続しても妊娠に至らない状態が続いていた。妊娠できない理由が、着床障害によるのか、加齢による受精卵の染色体異常によるのか知るために PGT-A を希望した。また、妊娠成立後、染色体異常による初期流産の不安に苛まれながら過ごす心理的ストレスや流産した場合の治療中断を回避するため本臨床研究に参加した。移植可能と判定された胚の初回移植で妊娠、出産に至った。妊娠成立後、少なくとも染色体数の異常による流産の不安を回避できたことは PGT-A を受けた大きなメリットであった。生検結果が返ってくるのに時間がかかる点については、致し方ないとは言え、改善していただきたい。また、研究参加前に凍結した胚を PGT-A に使用できないのは、もったいないと感じた。生検による侵襲など課題はあると思うが、PGT-A を受ける妥当性のある患者さんが希望した場合、すぐに受けられるよう検査体制を拡充していただきたい。検査費用についても追加出費という形で負担が増すので、何らかの公的補助があればありがたい。より出産に至る可能性の高い胚を移植できるというメリットは、検査費用や判定までの時間がかかるというデメリットを大きく上回っており、何回胚移植しても妊娠できない、または流産を繰り返す方には適した検査と思われる。興味を持った方は PGT-A 臨床研究への参加を検討してみていただきたい。

2) 習慣流産により PGT-A を受けた患者の意見（音声付きスライド配信）

子宮内膜症、両側卵管閉塞のため体外受精を受けていたが、第一子を出産した後続発性不育症となった。最後の望みをかけて PGT-A 臨床研究に参加することに

した。40歳での採卵だったが、幸い移植可能胚が得られ、初回の胚移植により妊娠成立し出産に至った。出産できたことが本臨床研究に参加してよかった点。逆にデメリットとしては、胚盤胞まで育たなければ検査に出せない点、および高額な費用があげられる。自身の場合、顕微授精代や PGT-A の検査代がかかったため、数回が限界と感じた。ただし、PGT-A を行わなければ、移植不適合胚に対しても凍結費用や移植費用、および凍結延長代がかかるため、PGT-A をする意義は大いにあると思われる。40歳での成功率を考えると、今回本臨床研究に参加していなければ赤ちゃんを抱くことはなかったかもしれない。結果として、臨床試験に参加できたことは幸運であり感謝している。自身にとって、2度の流産は本当につらい経験であった。流産後は精神的負担に加え、治療を中断しなければいけないことで、ますます追い詰められた。年齢を重ねるごとに妊娠率が低下し、治療を諦めた方もこれまで数多くいたはず。希望する方は全例が PGT-A を受けられる体制となれば良いと思う。日本においても、保険適用など不妊治療に対する費用負担軽減の議論がされていることはありがたいことだが、不妊治療に伴う身体的、精神的負担については注目されていない。この点については日本産科婦人科学会が中心となって、体外受精における PGT-A の位置付け、取り決めについて議論していただき、早急に体制づくりがなされることを望む。若い方でも治療に困難を来している方や、異数性胚の率が上がる年齢の方には PGT-A を選択の一つとして良いと思う。今回の臨床研究に参加している方には様々な背景や事情があり、それぞれに大事な人生や周りで支えてくれている家族の存在がある。今回、お話をする機会をいただき感謝している。小さな声ではあるが、これがきっかけとなって大きな動きにつながってくればよいと思う。多様性の時代にあって、産む選択もあれば産まない選択もあって良いと思う。その中で、一人でも多くの方が理想の家族計画を実現し、愛情を持って子どもを育てることを社会全体でサポートするような日本になって欲しい。

3) 日本性分化疾患患者家族会連絡会 代表 ヨ・ヘイル

（苛原稔が代読）日本性分化疾患患者家族会連絡会は、日本唯一、当事者の立場からみた DSDs（体の性の様々な発達（性分化疾患））の情報を発信している支援団体として、現在では、DSDs 専門医療・ケア関係者、臨床心理職、海外で人権活動に関わっている人、生命倫理研究者などの協力をいただきながら、患者家族会連絡会として活動している。

性分化疾患という用語、ご存じのことと思う。性分化疾患（DSDs）とは、外性器や内性器、X・Y 染色体の構成など、いわゆる「体の性のつくり」が、生まれたときから一般的な発達とは一部異なる体の状態を指す。

世間にはまだ誤解があり、「両性具有」や「男でも女でもない」「男女中間」「男女両方の特徴をもつ」などという偏見があるが、現実の当事者の大多数は、自分が男性もしくは女性であることにほとんど全く疑いを持ったこともなく、自分の性別がどちらと感じるかなどと自問自答することもない。むしろ他人が自分を完全な男

性・完全な女性として見てくれるかどうか不安に思っていて、切実に自分をただの男性・女性と見てほしいと思っている。

今回議論される PGT-A/SR 等の受精卵着床前検査では、X・Y 染色体のモノソミー、トリソミー、またはそれ以上、あるいはモザイク等の DSDs が関わる可能性がある。

正直なところ、この意見書を書くにも、当事者・家族団体として、躊躇いや葛藤の気持ちがある。流産の可能性があったり、それを体験されてこられた女性の皆さんやご家族の皆さんの不安・恐れ、そして深い悲しみを考えると胸が潰されそうになる。一方で、この検査の対象となりうる染色体バリエーションのある人々、子どもたち、そしてその家族の皆さんの立場を考えると、心が非常に重い気持ちになる。染色体バリエーションがあり、かつ検査を受ける複雑な立場に立つ方もいるはず。

X・Y 染色体バリエーションの受精卵の中には、流産の可能性が低いものから、流産の可能性が高くないものもある。ですが、ご存知のように、実際に X・Y 染色体バリエーションの女の子たち、男の子たちは現に誕生し、自分の人生と生活を、他の皆さんと同じく、懸命に、そして生き生きと生きている。全ての受精卵が流産するわけではないが、PGT-A/SR 検査は、X・Y 染色体バリエーションの受精卵を選別することになりえる。

PGT-A/SR 検査が、現に生まれている X・Y 染色体バリエーションの当事者とその家族の皆さんの存在自体を決して損なうことが無いよう、決して差別や偏見を助長したり心傷つけることが無いよう、そして、決して人間の命そのものが軽んじられ、その根本の価値が損なわれることが無いよう、果たしてどのような選択がなされても、検査を受けた方の非常に重い決断にいたる想いが損なわれることが無いよう、検査に関わる正しい情報提供やカウンセリング、その後のフォロー体制の確立をお願いしたい。

いかなる染色体バリエーションのある子どもたち、人々の存在も、その家族の皆さんの存在も、決して何かの間違ひではない。

そのような考えが決して広まることが無いよう、十分な議論を尽くし、ご配慮頂きますようお願い致します。

2. 倫理的・社会的課題（1） 柘植あづみ

PGT-A/SR について、もし自身が本法を受けるか受けないか考える立場に立たされていたらどうなのかという視点、また、誰もが生きられる多様性のある社会を目指す立場としての視点から意見を述べさせていただく（この後、自身のプロフィールを紹介）。

PGT-A/SR の実施を願う人が求めていることは、胚を選別することではなく、妊娠したい、出産したい、ART で妊娠できないのを避けたい、流産したくないなどの願いであるはず。今までの ART では、形態によってグレードをつけて移植胚を選択してきたが、グレードの高い胚を移植しても結果が出なかった場合、一体何が悪いのかと自分の

体に自信をなくし、自分自身を追い詰めていく方がいる。医学的知見は進んでいるが、これらの説明の仕方には工夫が必要であり、患者や世間にいかに正確な情報を伝えていくかは医師の責務と考えていただきたい。PGT-A に関してではないが、ART をしていた方に自身がインタビューをした中には、うまくいかなかった場合にその理由をしっかりと説明されなかったと訴える患者が数多くいた。医師はうまくいかなかった理由について、科学的根拠をもとにしっかりと説明する必要があると感じた。PGT-A 臨床研究の結果から、着床率が高まり流産率が減ることはとても良いことと思う一方で、60%の症例では移植できる胚が得られないことや胚の侵襲性について、事前に正確に説明しておくべきだと感じた。また、先の結果説明において、結果を得るまでの時間は短縮できるということは説明されていたが、一方で、費用の負担については大きくなるのがあまり述べられていなかったように思う。この点もしっかりと説明すべきだと思う。

倫理的観点から考えた場合、生まれてくる可能性のある胚も本臨床研究的には移植可能胚からはずすということについて疑問を持っていた。これについて、先程の山本先生の説明として、十分なカウンセリングのもとに研究からは脱落するが移植はできると伝えていることが伺え安心した。もう一点、性別の問題については、米国では基本的には性別を伝えないと記憶している。これは同国が性差別への感受性が高いことの表れだと思う。性別に関する情報の提供について配慮が必要と感じる一方で、結果を開示しないことの問題についても説明ならびに慎重に議論していく必要があると思う。

流産した場合の心理的負担に対するカウンセリング体制が確立していないので、是非整備していただきたい。また、中絶ピルによる流産後の処置の導入や、処置を行う際の器具の工夫などにより、流産に伴う身体的・心理的負担を軽減してほしい。これまでの医療は、流産に対する心理的・身体的配慮が足りなかったと思う。

PGT-A/SR の実施を願う人に対して、医療技術を勧めるだけに注力すべきではない。例えば、特別養子縁組などについても選択肢の一つとして提示するような医師もいらっしゃる。しっかりと説明し選択肢を提示できているかどうか、常に振り返る必要がある。

コメント

三上：医師の一言が患者を傷つけることがあり、また、検査に誘導してしまうという可能性があることを指摘頂いた。中立的な立場でメリット、デメリットを正確に伝えていくことが、PGT-A/SR には求められている。この点について、第二回のシンポジウムでは情報提供のあり方について提示する予定。この検査に関してメリット、デメリット、問題点があるので、この点を患者に開示し、十分に理解した上で実施するかどうか選択していただくよう努めていく必要がある。

視聴者：PGT-A における性別の開示は、米国でも地域ごとにまちまちで、ファミリー・balancing という観点から開示しているケースもある。

3. 倫理的・社会的課題（2） 久具宏司

これまでの日本における生殖医療の歴史を供覧する（AID、ART の成功、顕微授精、代理出産、卵子提供など）。これらの事象に対して、日本産科婦人科学会は常に見合った見解を示してきた。着床前診断については、1998 年に PGT-M の初の申請があり、これに対して日本産科婦人科学会が見解を出した。2006 年に PGT-M による初の妊娠出産があり、同年染色体転座に起因する習慣流産が適応に追加された。習慣流産が追加されて以降、これを適応とした申請が増加してきた。一方、2014 年以降、PGT-A 規制下における実施施設の増加が懸念されたため、見解改定とともに PGT-A の臨床研究が必要と考えられるようになった。

（妊娠の機序と体外受精の意義について説明）体外受精はもともと卵管性不妊に対して行われてきた。現在は、第三者が関わる生殖医療や PGT などにも応用されている。PGT は目的によって PGT-M、PGT-SR、PGT-A に分類される。PGT-M は遺伝性疾患の家系に限り実施され、PGT-SR は染色体構造異常に起因する習慣流産の女性に実施される。一方、胚の染色体数的異常は誰にでも起こり得るので、PGT-A はあらゆる女性が対象となり得る。PGT-A の問題点として、障害者の排除につながる可能性、着床前の胚の遺伝情報を知ることの妥当性とその先におこりえることについての懸念が挙げられる。前者に関して、例えば 21 トリソミーや 45,X、47,XXY などの胚の移植を回避することは、流産の回避とやっているが、障害胚の排除をしていることと同一ではないかという意見がある。このように、PGT-A という全く同一の操作であっても、それを見る視点によって異なる解釈となることが問題となる。一方、我々が目指す目標は生児獲得であり、これには、より良い胚を選んで胚移植をするということが必要である。もともとは視認による胚のグレード分類が行われてきたが、より確実性を求める方法として PGT-A が行われ始めた。これにより確実性が増した一方で、障害胚を特定できることになり、障害胚の排除という見方も明確になった。

出生前診断は行えるのに、PGT-A が行えないのは、ダブルスタンダードではないかとの議論があるが、出生前診断は現在の妊娠を継続するか中断するかを選択、PGT-A は多くの胚の中から適したものを選択するという点で大きく異なる。出生前診断では人工妊娠中絶との関連が生じるが、PGT-A はその可能性が低い（ただし、人工妊娠中絶は胎児の異常の有無をもとに行われることはないのが、母体保護法の理念である）。その点で、母体側からみればメリットは大きいと思われるが、胎児側からみれば胚の段階で排除されるともいえる。胎児の排除についての考え方が胚に適応されるか否かについては、妊娠していない女性は母体保護法の対象でないことから適応されないと考えられる。一方、生まれてくる子の異常を妊娠の中断の理由とは認めない一方で、妊娠の成立阻止の理由にはなり得るのかという点については、生まれてくる子という意味で、胎児と胚に差はないと思われる。いずれにせよ、PGT-A は異なる見方が成り立つということを双方に立つ側が認識することが大切。

良好胚を選択するというのであれば、複数の中からさらに良好胚を選択しても良いのではないかとの考えが生じる可能性がある。例えば、男女産み分けについても正常胚

の中から選択するのであれば、本人の希望に合わせて良いのではとの意見がある。一方、これを行うと性比に偏りが生じる可能性があることや、胚の選択が許されるという思想への傾斜が生じるのではないかと懸念がある。さらに、ゲノム編集が絡めば、胚の選択でなく創造に繋がる可能性もある。将来的に、PGT で得られる情報が拡張され、疾患や健康とは関係のない個人の特徴や特性がわかる可能性があり、デザイナーベビーなどにつながる恐れがある。そもそも、生まれてくる子の遺伝情報を知る権利を親が有しているか否かについては未解決な問題。これにより、生まれてくる子が、本来自分が行使することが可能な権利を奪われたり、リスクを前提とした生活に制限され、将来の可能性が閉ざされることも起こり得る。また、全ての体外受精を受ける女性に PGT がオプションとして提示されるようになった場合、PGT を目的として体外受精が行われる可能性がある。さらに、それが流産の回避だけでなく、胎児の障害を同時に回避するための手技として用いられる可能性がある。PGT-A の拡がりをもたらす懸念として、希望する全ての症例に対して PGT-A が実施されるようになること、PGT を受けることが標準とみなされ障害者への支援制度が疎かになること、胚の選択・改変に対するハードルが下がる可能性などが挙げられる。体外受精とその周辺技術をどのように使用していくかについて結論は得られていないが、優生思想などにつながらないように国民全体で議論していく必要がある。

ディスカッション

三上：これまでの臨床研究の結果において、胚移植をできれば着床率は上がり、流産率は下がるという点で PGT-A/SR のメリットは大きく、流産を回避できるという点では、患者さんの精神的、肉体的負担を減らすことができると考える。一方、移植できる胚が得られなくても患者さんと科学的データをもとに今後のことを相談していけることの意義は大きいと思う。

山本：自分自身は小児科医であり、流産の悩みを直接聞いたことはないが、PGT-A/SR によって移植できる胚を得られなかったとしても、気持ちを切り替えて次のステップに進めるというメリットはあるのではないかと考える。移植可能胚が得られなかったからといって意味がないとは言えないと思う。

桑原：PGT-A/SR をすることで流産を避けられる点は、患者さんの心身の負担を軽減できるという点で良い方法と考えている。一方、結局は再度行うことを強制してしまう医療であるとも言える。しっかりとした説明をせずに、次またしまししょうと勧めることは慎まなければならない。

木村：PGT-A/SR において、胚移植をできた方においては着床率を高め、流産率を低下させられるという結果はこれまで言われていた通り。一方、本法を用いても、最終的に生児を得られるかどうかについては変わらない可能性がある。これらの情報を患者の皆さんにしっかりと伝え、どのように用いていくかについて医療者と患者の間で十分議論することが大切。患者さんに不都合な「これでは妊娠しません・あるいは流産します」という事実を言いにくい風潮の中で不妊治療を行う医療者と受ける患者側が過ごしている中で、今回の結果は

一つ情報を与えたのではないかと考える。

V. これからの進め方（16:35~16:45） 三上幹男

この後、視聴者にはアンケートにお答えいただく。さらに第2回での発言希望、意見抄録提出希望の方の募集を行う。回答期限は2021年10月11日で、希望する方からはご意見として抄録や音声ファイルを提出していただく。第2回のシンポジウムで紹介するが、応募が多数となった場合、応募者の属性に応じて選択をさせていただく。第2回は2021年10月23日を予定している。

PGT-Mに関する倫理審議会で委員全員で一致したことは、「健康とは、病気でないとか、弱っていないということではなく、身体的にも、精神的にも、そして社会的にも、すべてが満たされた状態にあること」という考えであった。PGTに関しては、視点によって意見が全く異なることはあり得ると思われる。しかし、今回のシンポジウムが、お互いの意見をよく聞きながら、相互に理解しあうなど、ポジティブな方向を目指すものであることを期待する。

公益社団法人日本産科婦人科学会倫理委員会

PGT-A・SR 臨床研究に関する公開シンポジウム
第1回プログラム

日時:令和3年9月23日(木・祝)13:00~16:45

会場:オンライン

総合司会:永松 健((日本産科婦人科学会倫理委員)

司会 三上幹男(日本産科婦人科学会倫理委員長)
苛原 稔(日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員長)

I. ご挨拶(13:00~13:10)

1. 木村 正(日本産科婦人科学会理事長)
2. 三上幹男(日本産科婦人科学会倫理委員長)

II. PART1:PGT-A・SR 特別臨床研究中間集計報告(13:10~15:00)

1. PGT-A 研究の経緯 苛原 稔(日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員長)
2. 中間集計結果:検査に関する問題点 山本 俊至(日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員)
3. 中間集計結果:研究成績 桑原 章(日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員長)

III. 休息(15:00~15:15)

IV. 倫理社会問題について(15:15~16:35)

1. 患者側からのご意見
2. 倫理的・社会的課題(1) 柘植あづみ(明治学院大学教授)
3. 倫理的・社会的課題(2) 久具宏司(日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員)

V. これからの進め方 (16:35~16:45)

三上幹男(日本産科婦人科学会倫理委員長)

【ご視聴の皆様方へ】

以下の注意事項を必ずお守りいただきますようお願いいたします

1. 録音、録画はお控えください。
2. 各発表に対するご質問やご意見は、配信画面の下部の質問欄にご入力の上「送信する」ボタンをクリックしてください。ご質問はどの演者に対する質問か、演者名を必ずご記載ください。第2回公開シンポジウムでの回答とさせていただきます。

(敬称略)

講演者のご紹介

木村 正(きむら ただし):日本産科婦人科学会理事長
大阪大学産科婦人科教授

三上幹男(みかみ みきお):日本産科婦人科学会倫理委員長
東海大学産婦人科教授

苛原 稔(いらはら みのる):日本産科婦人科学会倫理委員・PGT-A 小委員長
徳島大学医歯薬学研究部長

山本俊至(やまもと としゆき):日本産科婦人科学会 PGT-A 小委員
東京女子医科大学大学院医学研究科先端生命医科学系専攻
遺伝子医学分野／東京女子医科大学ゲノム診療科教授

桑原 章(くわはら あきら):日本産科婦人科学会倫理委員・PGT-A 小委員
高知コスモスレディースクリニック院長

柘植あづみ(つげ あづみ):明治学院大学社会学部教授

久具宏司(くぐ こうじ):日本産科婦人科学会倫理委員・PGT-A 小委員
東京都立墨東病院産婦人科部長