

「着床前診断に関する見解」について

着床前診断は、平成 10 年 10 月に見解を発表して以来、申請された症例ごとに実施施設における倫理委員会および本会の審査小委員会で審議し、臨床研究としての実施の可否を決定してまいりました。このたび染色体転座に起因する習慣流産に対して着床前診断の審査基準を明確にいたしましたので、「平成 10 年 10 月見解」について考え方を追加いたします。

平成 18 年 2 月

社団法人 日本産科婦人科学会
理事長 武谷 雄二
倫理委員長 吉村 泰典

習慣流産に対する着床前診断についての考え方（解説）

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妊娠で流産する率は 61.1%（生児獲得率は 38.9%）、妻が保因者である場合の流産率は 72.4%（生児獲得率は 27.6%）であり、夫婦の少なくとも一方が保因者である場合の流産率は 68.1%になるとする報告がある。一方、2 回以上の流産既往のある非転座保因者についてはその流産率は 28.3%と報告されている（Sugiura-Ogasawara et al. 2004）。

これらの結果は、習慣流産に占める染色体転座保因者の率は決して高くないものの、流産既往のある染色体転座保因者は非転座保因者に比して高い率で流産を反復することを示している。一方、染色体転座に起因する習慣流産症例に対する着床前診断実施後の生児獲得率 68.0%（ESHRE PGD Consortium の長期調査）は、染色体転座に起因する習慣流産症例における自然妊娠での累積生児獲得率 68.1%（Sugiura-Ogasawara et al.）と現時点ではほぼ同率である。

しかしながら、このような流産の反復による身体的・精神的苦痛の回避を強く望む心情や、着床前診断を流産を回避する手段の選択肢の一つとして利用したいと願う心情は十分に理解しうる。

近年、着床前診断技術は急速に進歩しており、全世界で 4,000 周期以上が実施され、診断技術の向上に伴って、その科学的なデータが蓄積されるようになってきている。また、現在、本会の着床前診断に関する小委員会における審査制度も十分に機能している。さらに臨床遺伝専門医などによる着床前診断を希望するクライアントに対する遺伝カウンセリング体制も充実してきている。

これらの諸状況を総合的に検討した結果、染色体転座に起因する習慣流産（反復流産を含む）の着床前診断の審査基準を明確にする必要があると結論した。

要 件

1. 審査対象

染色体転座に起因する習慣流産（反復流産を含む）を着床前診断の審査の対象とする。

2. 実施医療機関の資格要件

染色体転座に起因する習慣流産に対する着床前診断は臨床研究と位置づけられ、これを実施する医療機関は、現在の重篤な遺伝性疾患を適応とする場合と同じ資格要件を備える必要がある。本法を実施するにあたって、実施者は、1) 染色体転座保因者の正確な細胞遺伝学的診断ができる知識と技術を有する者、2) 体外受精の診療に習熟した医師、3) 体外受精における検査室での手技に習熟した者、4) 間期細胞核 FISH 法 (fluorescence in-situ hybridization) を実施することのできる知識と技術（プローブの選択を含む）を有する者、5) 単一細胞による CGH Micro-array 技術を有する者、であることを要し、さらに情報管理者の関与が必須である。本法の実施責任者は実施分担者を組織し、精度管理の責任を負う。本法の実施責任者は生殖医学や不育症医療に関する高度の知識・技術を習得した医師であり、かつ遺伝性疾患や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することを必要とする。

3. 遺伝カウンセリング

着床前診断の実施には、排卵誘発、採卵、胚移植、黄体機能支持など母体への負担を強いる治療・技術を駆使する必要がある、それら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）、倫理に関する問題、

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クライアント夫婦に行った上で同意を得る必要がある。そのためには本法の実施責任者による説明の他に、臨床遺伝学に精通した者（臨床遺伝専門医等）による児の予後などを含めた遺伝カウンセリングが実施される必要がある。

その中で、染色体転座に起因する習慣流産症例に対する着床前診断実施後の生児獲得率は現在のところ（ESHRE PGD Consortiumの長期調査：68.0%）、染色体転座に起因する習慣流産症例における自然妊娠での累積生児獲得率（Sugiura-Ogasawara et al. : 68.1%）とほぼ同率であり、染色体転座に起因する習慣流産に対する着床前診断の優位性は確立していないこと、親の均衡型染色体構造異常に由来する染色体異常以外の原因による流産が起こる可能性なども含め、本法の意義や限界についても言及しておく必要がある。

4. 検査法

出生前診断において不均衡型染色体構造異常を同定する際には十分量の細胞を得るべく培養を行い、分裂中期核板を作成し、複数の細胞を解析するのが一般的であるが、4～8細胞期の受精卵から得られる1～2細胞（割球）のみを材料とする着床前診断では、間期細胞核を用いたFISH法により、目的とする染色体の量的変化の有無を解析することになる。その際に使用されるプローブは、染色体転座保因者の転座の内容によって選択される。

間期細胞核を用いたFISH法の診断精度には限界があり、プローブによっても精度が異なるため、本法を実施する際には、事前に当該転座保因者において不均衡型染色体構造異常の検出が可能かどうか予備実験を含め十分検討しておく必要がある。

最近、単一細胞の全ゲノムを数 μ lまで増幅しCGH Micro-array法を行うことにより、全ての染色体情報が得られるようになった（Wells D et al. Nucleic Acids Res. 1999）。この方法を用いれば転座に関連した均衡型、不均衡型の診断に留まらず、均衡型保因者で問題となるinter-chromosomal effectに由来するトリソミーの診断も可能であり、FISHでは検出できない精度の高い染色体情報も得ることができる。ただし、一個の細胞の全ゲノムを満遍なく増幅するには高度の技術を要するので、前もって最適の増幅法を習熟しておく必要がある。

5. 申請手続き

現在の着床前診断は臨床研究の段階にあり、重篤な遺伝性疾患を適応とする場合は、現段階では症例ごとに、本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いる。染色体転座に起因する習慣流産を適応とする着床前診断は、手技などに関して現在の重篤な遺伝性疾患を適応とする場合と同じであることを考慮すれば、これまでと同様の手続きや審査法を適用すべきである。ただし、これまでの実績やクライアントへの配慮から、手続きの簡略化や審査の迅速化を図る必要がある。

申請書類には、①症例の概要（妊娠歴、流産歴、分娩歴、夫婦および流産児の染色体分析結果、不育症関連の諸検査成績、その他）、②施設内倫理審査委員会における審議内容および審議結果、③インフォームド・コンセントの内容（説明者、説明書類、同意書、その他）、④施設および実施者の資格要件に関する書類（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、その他）、⑤遺伝カウンセリング体制、内容および担当者の実績（資格、経験等）、を含める。

本学会は、着床前診断に関する本学会の見解や資格要件、手続きなどを定期的（3～5年ごと）に見直し、技術的進歩や社会的ニーズを適切に反映したものにする必要がある。

6. 審査小委員会

本学会は、現在の着床前診断の申請例に対するものと同様の審査小委員会を設置し、症例ごとに対応する。

参考文献

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N and Suzumori K
Poor prognosis of recurrent abortions with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 81,367-373, 2004.
2. ESHRE PGD Consortium Steering Committee (2001) ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium; data collection III. *Hum Reprod* 17, 233-246, 2002.
3. Wells D, Sherlock JK, Handyside AH and Delhanty JDA Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome

amplification and comparative genomic hybridization. *Nucleic Acids Res*
27, 1214-1218, 1999.