

はじめに

今回の不妊カウンセラー・体外受精コーディネーター養成講座において、「世界の潮流：40歳超の不妊女性への対応をめぐる」という難しいテーマを戴いた。このテーマの意図するところを自分なりに考えてみると、1) わが国の臨床統計からみて加齢は ART の臨床成績にどのような影響を及ぼしているのか、2) 欧米の臨床統計からみて加齢は ART の臨床成績にどのような影響を及ぼしているのか、3) 内外の臨床成績に差があるとした場合、その背景にどのような因子が関わっているのか、4) 児を望む高齢女性の適切な意思決定を促すためにはどのような情報を提供すべきか、5) 児を望む高齢女性にどのような対応が望ましいのか、などについて根拠に基づいて話をするように求められているのではないかと思う。そこでこれらの問題について順を追ってお話をさせていただきたい。

I. わが国における ART の臨床成績

1) わが国における ART の臨床成績に及ぼす加齢の影響

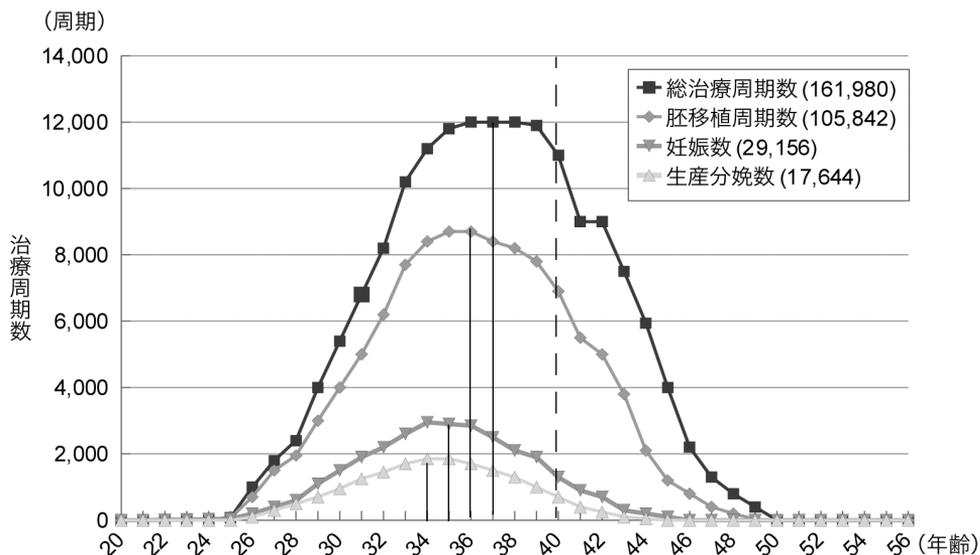
2009年9月に報告された平成二十年度倫理委員会登録小委員会（斉藤英和委員長）の報告の基礎となったデータは、2007年1月に導入された on-line 登録で得られた個々の症例の詳細なデータを反映したもので、わが国の ART の現状を反映した極めて有用な情報となっている。

その内容をみると ART の総治療周期数は 161,980 周期にも達し、胚移植周期数は 105,842 周期、妊娠が成立した周期は 29,156 周期、生産分娩に到った周期は 17,644 周期となっている。

年齢別にみた場合、総治療周期数に含まれる患者の年齢の中央値は 37 歳、胚移植に至った患者の年齢の中央値は 36 歳、妊娠に至った患者の年齢の中央値は 35 歳、生産分娩に至った患者の年齢の中央値は 34 歳となっている。

総治療周期と生児出産に含まれるそれぞれの患者の年齢の中央値には 3 歳の差があるが、これは年齢が若いほど生児出産に到る可能性が高いことを示唆している。

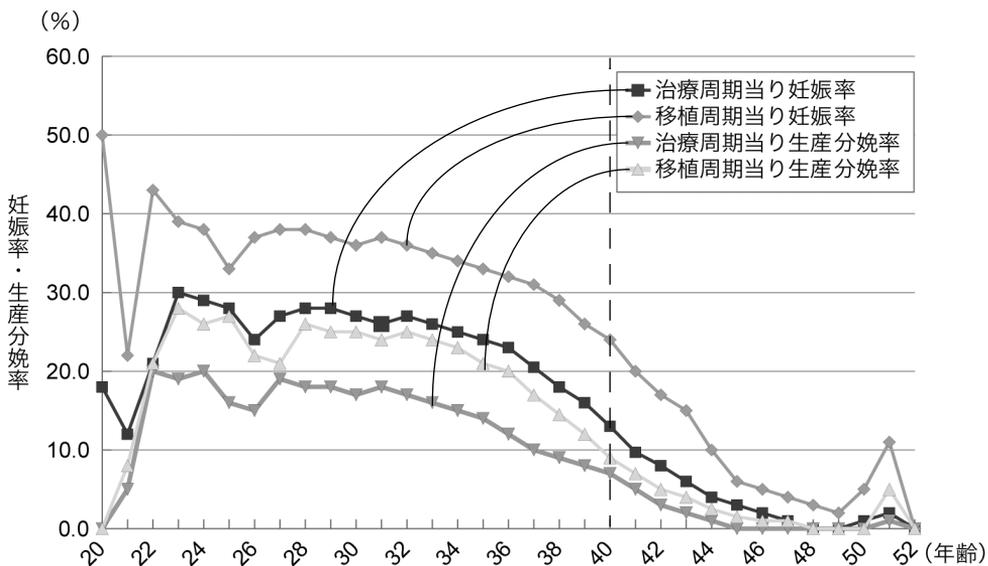
年齢別にみた ART の実施状況と治療成績



斉藤英和日産婦誌2010 : 62 (3): 939~748からデータ引用・改変

年齢が妊孕性にどのような影響を与えているかということに関しては、年齢別に妊娠率と生産分娩率を比較することによってさらに明らかとなる。

年齢別にみた ART の治療結果



斉藤英和日産婦誌2010 : 62 (3): 939~748からデータ引用・改変

20代の治療周期当たり妊娠率（治療を開始した周期に対する妊娠率）は28%前後であるが、30代前半から緩やかな下降を示し、30代後半からは急激に低下し、41歳では10%未満となっている。

治療周期当たりの生産分娩率も妊娠率と同様に、加齢に伴って顕著な低下が認められる。20代から30代前半においては18%前後であるが、30代半ばから顕著に低下し39歳では10%未満となっている。

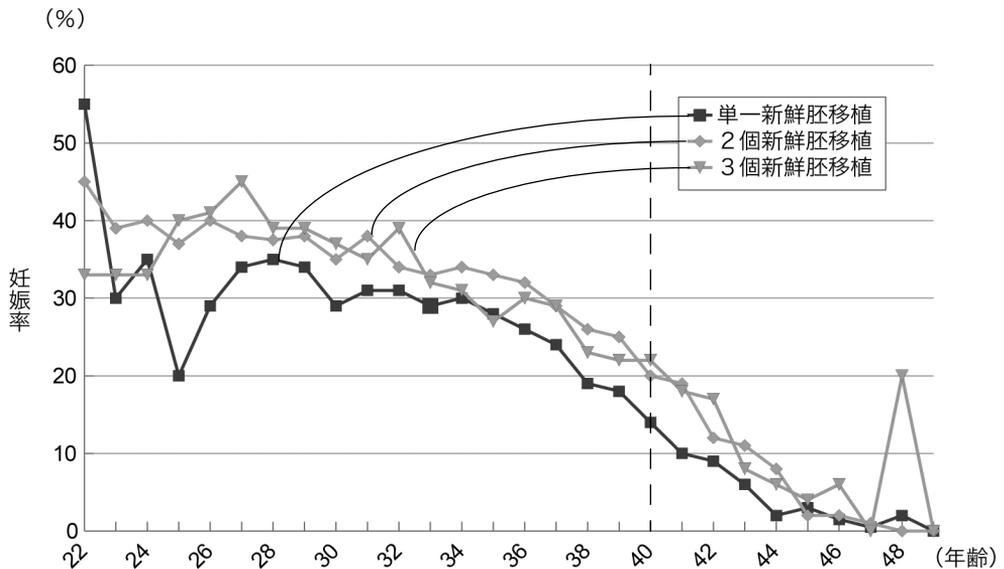
移植周期当たりの妊娠率および生産分娩率も治療周期当たりの妊娠率および生産分娩率と類似したパターンを示し、加齢に伴って顕著な低下が認められる。

比較的高齢の女性がARTを望む場合、このような臨床データを基に40歳以降では生児出生率は10%を下回り、43歳で生児出生に到るのはごく少数で、その後は生児出生は望めないということを明確に伝える必要がある。

2) 加齢に伴う移植胚数別にみた妊娠率と多胎妊娠率の変化

新鮮胚移植の際に、単一胚移植、2個胚移植および3個胚移植で臨床成績にどのような差があるかを検討した結果が報告されている。どの年齢の患者においても、単一胚移植よりも2個胚移植のほうが5%ほど高い妊娠率が得られているが、高齢になるとこの差は消失し2個胚移植のメリットは認められない。

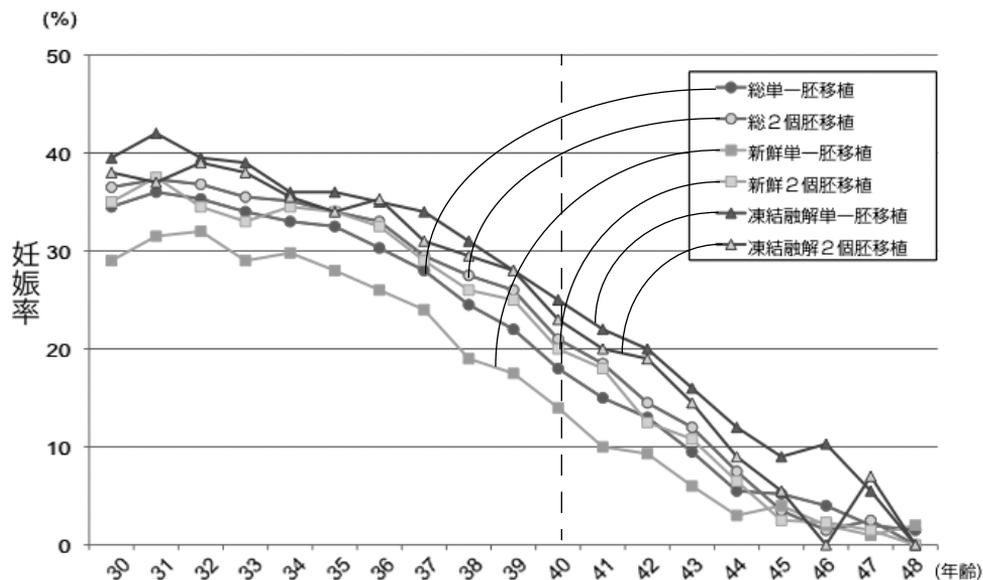
加齢に伴う移植胚数別にみた妊娠率の変化



斉藤英和 日産婦誌2010 : 62 (3) : 939~748からデータ引用・改変

2個胚移植と3個胚移植の成績を各年代ごとに比較してみると、妊娠率にはほとんど差違は認められていない。単一胚移植において、34歳までは30%以上の妊娠率が維持されているが、それ以上の年代の患者においては妊娠率は明らかに低下し40歳前後で10%程度となり、40歳半ばではほとんど妊娠は期待できないという結果が得られている。

加齢に伴う新鮮胚移植と凍結融解胚移植の成績の比較



斎藤英和日産婦誌2010；62（3）：939～748からデータ引用・改変

凍結融解単一胚移植においてもこのように高い妊娠率が得られることは、わが国の凍結融解胚移植の技術が優れていることを示しており、敢えて新鮮胚移植にこだわる必要はなく、単一新鮮胚移植と凍結単一融解胚移植を併用することによって良好な成績を維持することができるのではないかとと思われる。

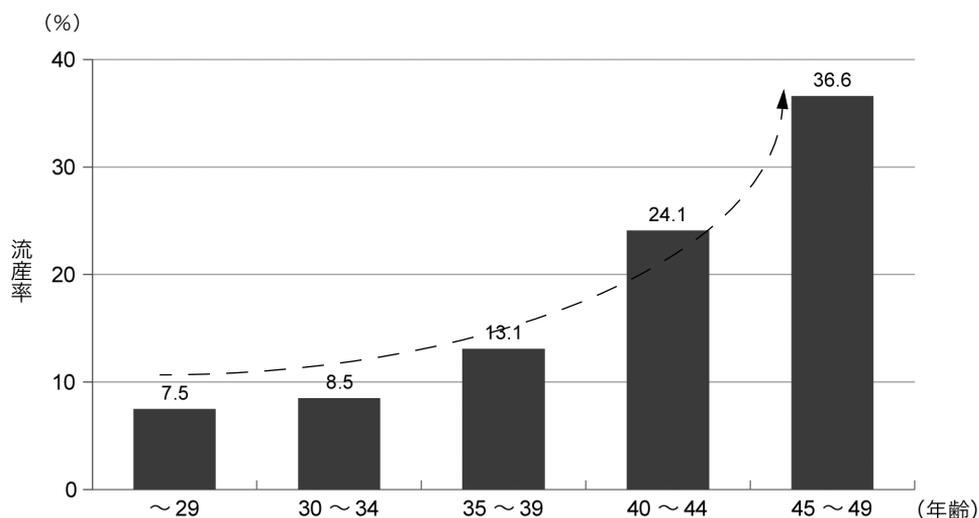
3) 加齢に伴う流産率の変化

新鮮胚移植を試み妊娠が成立したとしても、年齢によって流産率は異なる。20代および30代前半の女性では流産率はそれぞれ7.5%と8.5%で、10%を下回っている。しかし、35～39歳では13.1%とやや上昇し、40～44歳では24.1%と顕著な上昇が認められている。

さらに、45～49歳では36.6%と妊娠が成立したとしてもかなりのものが流産に終わるという結果が示されている。加齢に伴うこのような変化も考慮しARTの有用性を検討する必要がある。

しかし、この流産率は結果が判明したものに限った統計であり、結果が不明の例もかなり認められると報告されている。他の論文によると、45歳以上の女性で、たとえ妊娠が成立しても生児出産に到るのは希であると報告されている。

加齢に伴う流産率の変化



斉藤英和日産婦誌2010: 62 (3): 939~748からデータ引用 改変

4) 加齢に伴う先天異常の発生率の変化

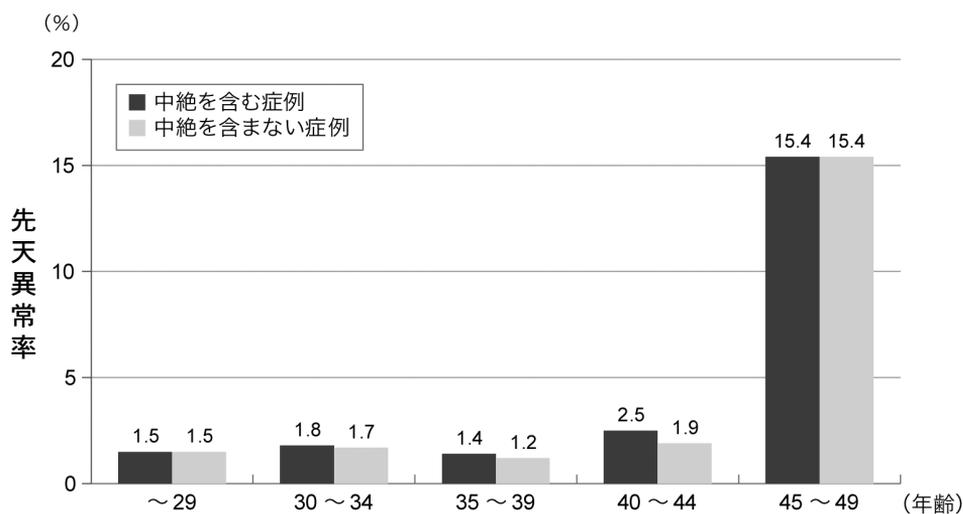
新鮮胚移植後に成立した妊娠において、年齢別の先天異常率が示されている。生産児と死産児を含めた先天異常率と生産児 + 死産児 + 妊娠中絶を含めた先天異常率が示されている。

生産児 + 死産児における先天異常の発現率は29歳までは1.5%、30~34歳では1.7%、35~39歳では1.2%、40~44歳では1.9%、45~49歳では15.4%と報告されている。

また、生産児 + 死産児 + 妊娠中絶を含めた先天異常の発現率は29歳までは1.5%、30~34歳では1.8%、35~39歳では1.4%、40~44歳では2.5%、45~49歳では15.4%という結果が得られている。

このように40代後半において先天異常率は極めて高く、一般に報告されている先天異常の発現率を数倍も上回る頻度である。このような結果を踏まえ、ARTを選択するカップルにはARTに伴いいろいろな問題が関わっていることを認識し自律的決定を下す必要がある。

加齢に伴う ART における先天異常率の変化



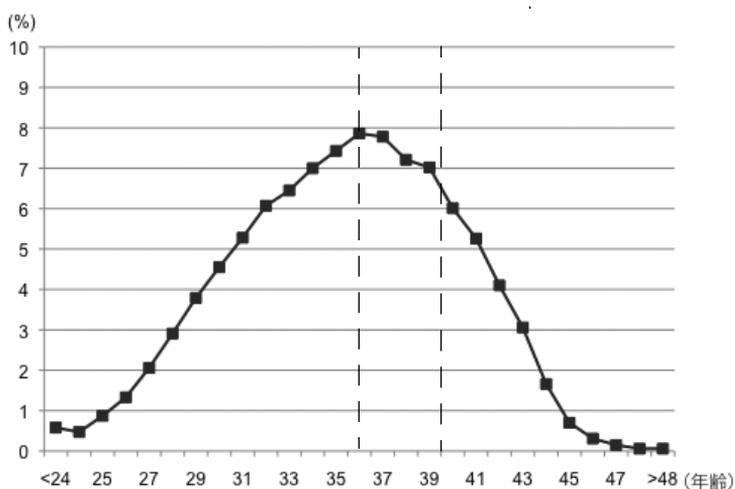
斎藤英和日産婦誌2010: 62 (3): 939~748からデータ引用-改変

II. アメリカにおける臨床統計からみた ART の臨床結果に及ぼす加齢の影響

1) ART を受けた患者の年齢分布

年齢別にみた場合、総治療周期数に含まれる患者の年齢のピーク値は36歳、胚移植周期数に含まれる患者の年齢の中央値は36歳、40歳以降には急激に減少している。45歳以降でARTを受けるものはごく少数である。

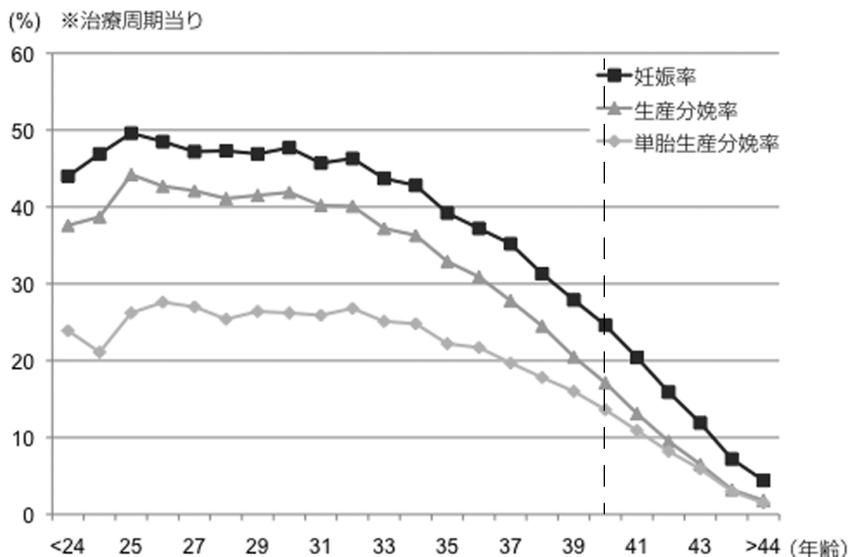
新鮮卵を用いた ART を受けた患者の年齢分布



2) 加齢に伴う妊娠率と生産分娩率の変化

加齢が妊孕性にどのような影響を与えているかということに関しては、年齢別に妊娠率と生産分娩率を比較することによってさらに明らかとなる。

年齢別にみた ART の治療結果



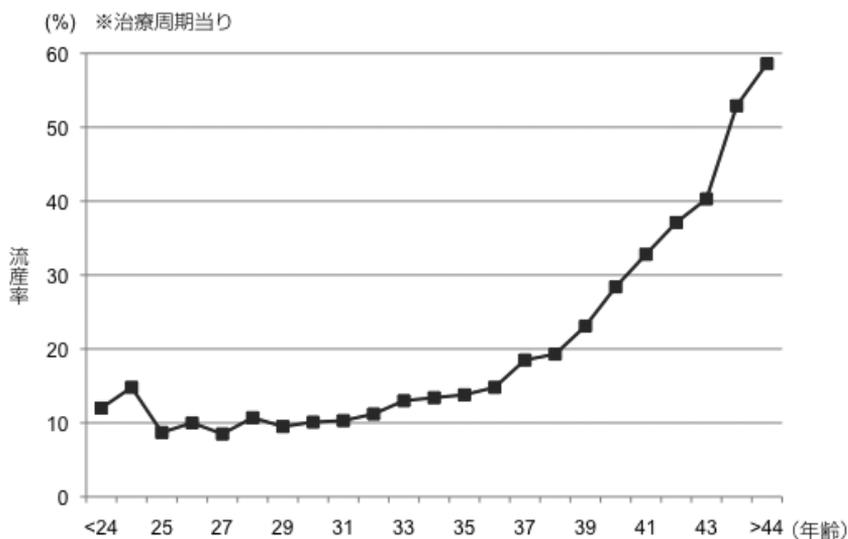
アメリカにおける自己の新鮮卵を用いた ART の成績はわが国の成績をかなり上回っている。20 代の治療周期当たりの妊娠率（治療を開始した周期に対する妊娠率）は 47%前後であるが、30 代前半から緩やかな下降を示し、30 代後半からは急激に低下し、42 歳では 10%程度まで低下している。

また、治療周期当たりの生産分娩率も妊娠率と同様に加齢に伴って顕著な低下が認められる。20 代から 30 代前半においては 40%前後であるが、30 代半ばから顕著に低下し 39 歳では 10%未満となっている。44 歳をこえて生児出産に到るのは希である。

3) 加齢に伴う流産率の変化

新鮮胚移植を試み妊娠が成立したとしても、年齢によって流産率に大きな差が認められる。流産率は 20 代および 30 代前半の女性では 10%前後であるが、35 歳では 13%、39 歳では 23%とやや上昇し、40 歳で 29%、43 歳では 40%、45 歳以上ではほぼ 60%と顕著な上昇が認められる。加齢に伴うこのような変化も考慮し ART の有用性を検討する必要がある。

加齢に伴う流産率の変化



III. 欧米における児を望む高齢の女性への対応

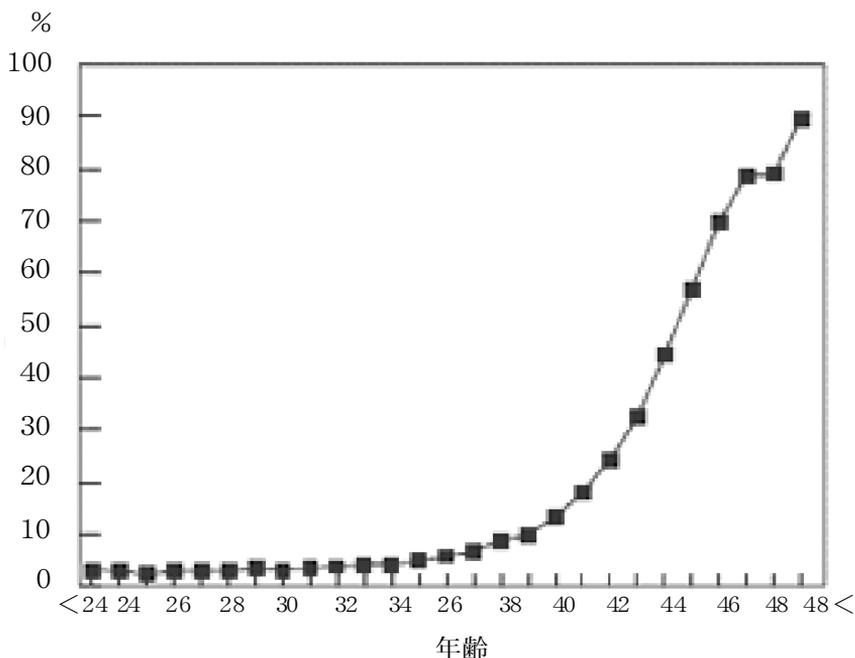
1) アメリカにおける児を望む高齢女性への対応

アメリカにおいては提供卵/提供胚による妊娠を望む女性に対し、疾病管理センター (CDC) はいろいろな情報を Q&A の形で提供している。以下、その内容を紹介する。

Q. ART を受ける比較的年齢の高い女性において、提供卵あるいは提供胚を用いた ART が行われる頻度は高いのだろうか。

A. 高年齢の女性から得られた卵は着床能力が低く流産の割合が上昇する。従って、若い女性よりも高年齢の女性において提供卵を用いた ART が用いられることが多い。提供卵や提供胚は 2008 年の統計においては ART の 12% に試みられている。40 歳未満の若い女性も提供卵を用いることがあるが、提供卵を用いた ART の割合は 40 歳から顕著な上昇をみている。48 歳をこえる女性においては ART 周期の 90% に提供卵が用いられている。

年齢と提供卵を用いた ART の実施頻度



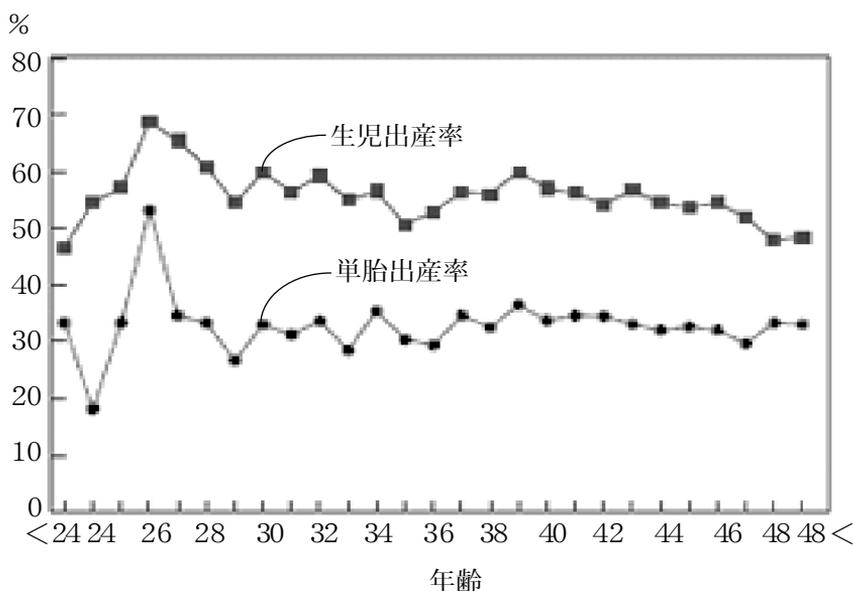
Q. 自己の卵を用いた ART と提供卵を用いた ART において、胚移植当たりの生児出生率に差は認められるのだろうか。

A. 受精した卵が着床する能力は卵を提供した女性の年齢に依存する。自己の卵を用いた ART における生児出生率は年齢の上昇とともに低下する。しかし、20代あるいは30代の女性から卵の提供を受けた場合、移植当たりの生児出生率は極めて高く、卵の提供を受けた24歳以上の大部分の女性において50%以上という結果が得られている。即ち、提供卵を用いた場合には加齢にともなう生児出生率の低下は認められない。

Q. 提供卵を用いた場合、どのような結果が期待できるか。

A. 提供卵から得られた新鮮胚を移植した場合、生児出生率は平均55%であるが、単胎生児出生に限った場合にはそれより低く平均33%である。ARTを成功か否か評価する際には、単胎分娩が多胎分娩よりも望ましいと考えられている。多胎分娩に比べ単胎分娩において、児のリスクは有意に低下し未熟児出生、低出生体重児出生、障害児あるいは新生児死亡などのリスクは低下すると報告されている。

提供卵を用いた ART における年齢別生児出産率と単胎出産率



Q. 新鮮提供卵を用いた ART において多胎妊娠あるいは多胎分娩に伴ってどのようなリスクがあるか。

A. 多胎分娩においては母児のいずれにとってもリスクは上昇する。例えば、帝王切開率、未熟児出産、低出生体重児出産、障害児の出産あるいは新生児死亡などのリスクは上昇する。

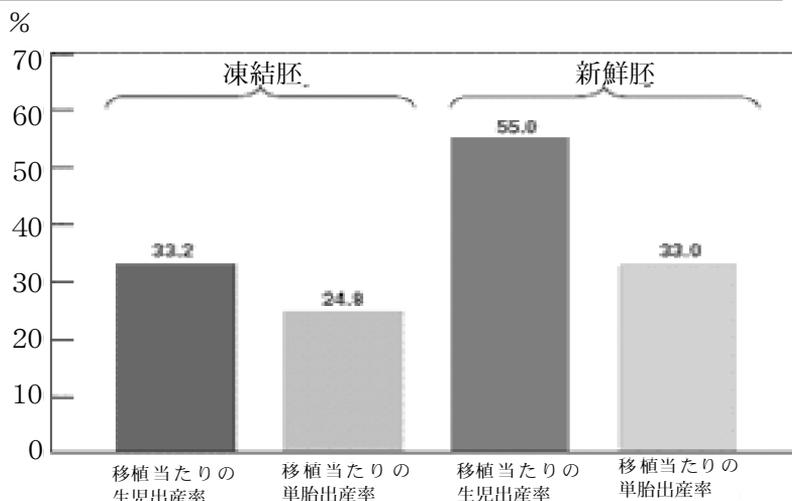
提供卵から得られた新鮮胚の移植によって 6,843 例もの妊娠が成立しているが、そのほぼ 52%が単胎妊娠、39%が双胎妊娠、3%をややこえるものが 3 胎以上の高次多胎妊娠となっている。

それらの中の 5,894 例が生児出産に至っているが、約 40%が多胎分娩である。アメリカ全体における多胎分娩の割合は 3%をわずかにこえる程度である。多胎妊娠と多胎分娩はほぼ同様な割合であるが、高次多胎分娩率よりも高次多胎妊娠率の値が高くなっている。これは高次多胎妊娠が発生した場合、双胎妊娠あるいは単胎妊娠に自然に減数されるか、あるいは減数手術の結果を反映しているものと思われる。しかし、アメリカにおける体外受精の統計を取り扱っている CDC（疾病管理センター）においては減数手術に関する情報は収集していない。

Q. 凍結融解提供胚を用いた場合と新鮮提供胚を用いた場合で、移植当たりの生児出産率に差はあるのか。

A. 新鮮提供胚を用いた ART よりも凍結融解提供胚を用いた ART において、移植した胚が同様な数であっても移植当たりの生児出産率あるいは単胎生児出産率は低下する。従って、胚凍結は妊娠の成立と生児出産に至る割合はやや損なわれるものと思われる。しかし、最近では胚凍結の技術が進歩しており、新鮮胚移植と凍結融解胚移植の臨床成績に差はないとされている。

凍結融解提供胚を用いた場合と新鮮提供胚を用いた場合の出産率の比較



以上述べたように、アメリカにおいては高年齢の女性における ART の成績を高めるために提供卵を用いた治療が広く行われている。ヨーロッパにおいても提供卵を用いた ART を実施している国は少なくない。

2) ヨーロッパにおける児を望む高齢女性への対応

ヨーロッパ諸国の 2/3 の国で提供卵を用いた ART が行われている

ヨーロッパ生殖医学会 (ESHRE) の年次報告を見ると、ART に関する調査の対象となった国は 32 개국、その中で提供卵を用いた ART が行われている国は 21 개국である。即ち、ヨーロッパの国々において 2/3 の国においては提供卵による ART が容認されていることになる。

提供卵を用いた ART が広く実施されている国は数か国に限られる

比較的少数の実施例の国もあり、実際に提供卵を用いた ART が広く行われている国は数か国に限られている。その中にはベルギー、チェコスロバキア、フィンランド、フランス、ポーランド、ロシア、スペイン、スウェーデンなどが含まれている。この

ような提供卵を用いた ART の実施をめぐるには必ずしも世界的なコンセンサスが得られていないことがその背景にあるものと思われる。即ち、社会的な問題、倫理的な問題、宗教的な問題など、いろいろな要因の影響が示唆される。

IV. わが国における児を望む高齢女性への対応

日本産科婦人科学会のガイドラインでは提供卵や提供胚を用いた ART は認められていない

わが国においては提供精子を用いた人工授精は数十年の歴史があり、日本産科婦人科学会でも提供精子を用いた人工授精の実施を認めている。しかし、日本産科婦人科学会のガイドラインによると、ART は婚姻関係におけるカップルに限られ、提供卵や提供胚を用いた ART は試みてはならないことになっている。これに違反した場合には会員資格を剥奪したりするなどの対応も取られている。

日本においても提供卵を用いた ART は認められるべき時期に来ているのではないか

われわれ不妊カップルを支援する立場から、どのような方向に進むべきかということに関して確かな考え方を有する必要がある。私的な考え方ではあるが、日本においても提供卵を用いた ART は認められるべきである。また、それは日本産科婦人科学会のガイドラインに逸脱するものではあるが、日本生殖医学会の考え方に沿うものである。

V. 高齢女性における提供卵の活用に関して考慮すべき点

法的には卵の提供を受け出産した母親はその児の親となり、夫もその児の父親となる

倫理的な問題や法的な問題を考慮に入れたとしても、われわれは提供卵を用いた ART を進めるべきである。わが国においては母児関係は出産の状況によって決定される。女性が出産した児はその女性とその夫の児であるが、代理出産によって出産した児は遺伝的な親との関係は否定されている。しかし、卵の提供を受け出産した母親は法的にはその児の親となり、その夫はその児の父親となると定められている。

わが国に卵の提供を否定する法律は存在しない

卵の提供を否定する法律は存在しない。われわれは法治国家として法的な規制を遵守しなければならない。しかし、その上にさらに専門団体が規制を加えることはその専門団体の意図を反映したものであり、決して人々の自律的決定を尊重し、法律を遵守しようという姿勢から発したものではない。

卵の提供は商業主義的なものではなく愛他主義に基づいて行われるべきものである

但し、商業主義的な卵の提供を認めることは世界のどの国においても規制されている。あくまでも卵の提供は愛他主義に基づいて提供されるべきものとされている国は多い。そこで卵の提供はあくまで純粋な第三者からの提供を受けるのではなく、高齢女性の関係者からの愛他主義的な卵の提供に留めるべきであるとも考えられる。

提供卵を用いた ART を実施したとしても決して法律に背くことではない

提供卵を用いた ART を実施したとしても日本産科婦人科学会のガイドラインには沿うことではないが、決して法律に背くことではなく、また、出産児とその出産した親との親子関係は築かれ、その後の親子関係や児の発達にネガティブな影響を与えるものとは思われない。このような卵の提供は高齢女性に限ったことではなく、欧米でもみられるように早発閉経などの自らの卵を用いることができない例にも実施されてよいのではないかと思われる。

多胎妊娠に伴う母児の問題を回避するためには、提供卵を用いた ART においても単一胚移植が望ましい

スペインで調査された提供卵を用いた 10,538 周期の治療結果が報告されている。その結果をみると、移植当たりの臨床的妊娠率は 50.3%、流産率は 19%となっている。移植当たりの継続妊娠率は 40.2%と極めて高い値であるが、双胎妊娠が 39%、高次多胎妊娠は 6%となっている。これは胚移植数が 3.6 個と比較的多数の胚を移植した結果発生したものである。

従来、提供卵を用いた ART においては早期の妊娠を望み、比較的多い胚の移植が試みられている。しかし、多胎妊娠に伴う母児の問題を回避するためには単一胚移植を今後進める必要がある。最近の統計によると、新鮮胚移植と凍結融解胚移植で妊娠率や生児出産率には差はないとされており、胚の凍結保存は不妊カップルにとってデメリットにはならないことを考えておく必要がある。

提供卵を用いた ART の適応は多様で高齢女性、低卵巣反応、早発閉経、反復着床障害、閉経女性、遺伝的疾患などがある

ここで考えなければならないことは、提供卵を用いた ART の適応である。スペインで行われた調査では、提供卵を用いた ART の適応は多様で 40 歳をこえる女性が提供卵を用いた割合は 27%、低卵巣反応の患者において提供卵を用いたものが 24%、早発閉経が 15%、反復着床障害 6%、閉経後の女性 3%、遺伝的疾患が 3%となっている。これらのいずれの適応も理解できる。しかし、提供卵を用いた ART の急速な拡大は社会からの批判を招きかねないという点も考慮し、当面、高齢女性に限って提供卵を用いた ART は施行されるべきである。

40 歳をこえても 43 歳までは自らの卵で妊娠し出産する可能性はあるが、45 歳以上の出産例は極めて少ない

40 歳をこえても 43 歳までは自らの卵で妊娠し出産する例は稀ではない。しかし、44 歳においては妊娠が成立しても流産に至る割合は上昇し、生児出産に至る割合は低下する。45 歳では妊娠することすら難しいと報告されている。そこで 43 歳までは原則として自己の卵を用いた ART を一定の期間に限って試み、もしそれが不成功に終わった場合には提供卵を用いた ART を試みるのも一つの選択肢である。

44 歳あるいは 45 歳以上の女性においては早期に提供卵を用いた ART を試みるのは妥当な選択肢と思われる

44 歳あるいは 45 歳以上の女性においては自己の卵で妊娠、出産が望めないと判断された場合には、早期に提供卵を用いた ART を試みてもよいとするのは妥当な選択肢ではないかと思われる。

おわりに

わが国における不妊カップルへの対応は世界のスタンダードに沿っているものなのか、倫理的な面から考え問題はないのか、不妊カップルの自律的決定を尊重しているだろうか、現行の法律に背いてはいないだろうか、など多様な面から慎重に考慮し、現在の不妊治療を考えてみる必要がある。高齢女性における提供卵を用いた ART は、決して法律を無視したものではないということを理解し、われわれは不妊に悩む高齢女性を支援すべきである。