St. Luke's International University Repository

遺伝医療の広がりと深まり: 生殖補助医療の立場から

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2023-02-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 久具, 宏司, Kugu, Koji メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.34414/00016703

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

【第27回聖路加看護学会学術大会：教育講演】

遺伝医療の広がりと深まり
――生殖補助医療の立場から――

久具　宏司

Ⅰ．はじめに

産婦人科医療の分野のうち，周産期医学の分野では，無侵襲出生前遺伝学的検査の実施拡大が大きな話題となっている．一方，妊娠成立より前の生殖医学の分野では，着床前遺伝学的検査の範囲が拡大されつつあり，さまざまな問題点を投げかけている．どちらも，生まれてくる可能性のある生命または生命の萌芽をあらかじめ診断して，場合によっては排除することにもつながる重大な検査である．本稿では遺伝医療に関連する２つの検査・診断について，日本における導入の過程，母体保護法との関連，今後の展望について，一部私見を交えて解説する．

Ⅱ．無侵襲出生前遺伝学的検査の導入とその後

2012年，全国紙の１面トップに，「妊婦血液でダウン症診断」という見出しが躍った．この記事には同時に，精度99％という数値がキーワードとしてついていて，血液の採取だけで確実に診断できると感じた人も多かったであろう．しかしながら，無侵襲出生前（遺伝学的）検査（non-invasive prenatal genetic test；NIPT）とよばれるこの検査は，胎児の異常を確実に診断しうる確定的検査ではない．胎児に異常ありと診断される陽性の結果が出た場合にも，それが偽陽性のこともあり，結果を確定させるためには侵襲をともなう羊水穿刺による染色体検査を行う必要がある（図１）．陽性の結果が得られた場合にそれが真に胎児の異常を示している確率，陽性的中率は検査を受ける集団における当該疾患の罹患率によって異なり，35歳妊婦におけるダウン症候群についてのNIPTの陽性的中率は約80％である．このようなことや，ダウン症候群罹患者の自然史・生活歴などについてのきめ細かい遺伝カウンセリングが必須であるとする指針の下に，要件の整った限られた認定施設において，2013年にNIPTは開始された．

数少ない認定施設では全国の妊婦の要望に対応しきれず，やがて認定外の施設，それも産婦人科や小児科ではない妊婦との関連のない施設でのNIPTが横行するようになった．結果としてかかる施設で検査を受けた妊婦，なかんずく陽性診断を受けた妊婦が不利益を被ることとなり，社会問題化した．そこで2022年から，実施施設を増やして，かつNIPTに対する遺伝カウンセリングの質を落とすことなく適切に実施する体制が整えられた．今後は，自身が通院している産婦人科で，NIPTがいかなる検査であるのか，適切なカウンセリングを受ける妊婦が増えるものと思われる．

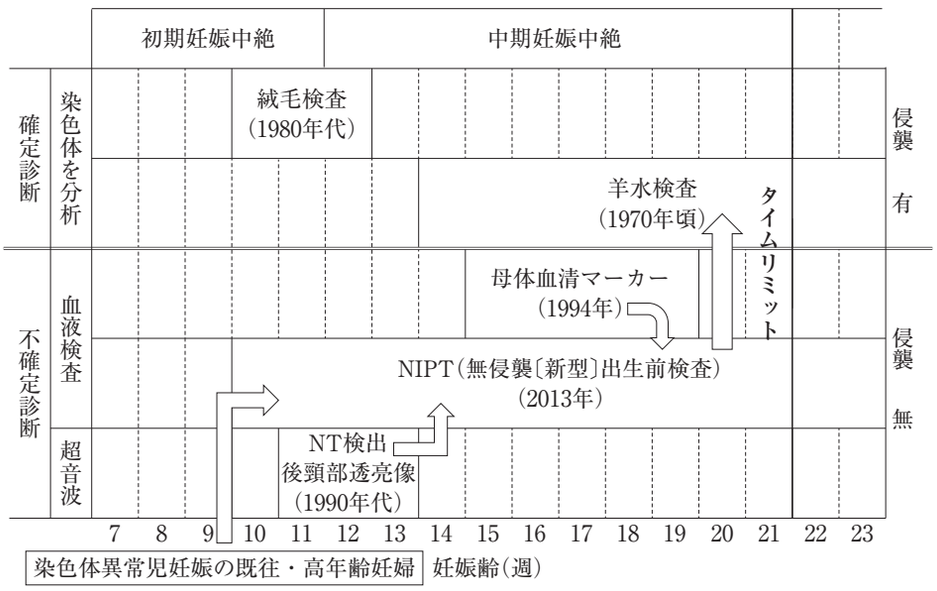
Ⅲ．体外受精の広がり

1983年，日本で初めての体外受精児が誕生した．新たな設備と高度な技術を要する治療として，限られたいくつかの施設で始まった手段ではあったが，不断の研究の成果と技術の進歩を経て，体外受精は世界のすみずみまで普及し，現在では不妊治療の中心的な治療手段となっている．2020年に日本国内で行われた胚移植の周期数は，顕微授精を含めた体外受精による新鮮胚移植と，すでに凍結保存してある胚を用いた胚移植の合計で約450,000周期に上り，その結果，出生児数は60,381人である．これは国内の全出生児数の７％を超えており，出生児の約14人に１人が体外受精を経て誕生したことになる．

このように，体外受精によって不妊に悩む夫婦に福音がもたらされたが，体外受精が切り拓いた技術にはもうひとつ，卵子や胚が体外での培養によって生き続けることが可能という点がある．精子ばかりか，卵子と胚も女性の体外に出た後にも培養液中で活性を有することから，３つのことが可能となった．男性だけでなく，女性についても第三者が生殖行動にかかわることが可能となったこと，すなわち卵子提供や代理懐胎が可能になったこと，次に，卵子と胚を凍結することにより長期にわたり保存した後に利用することが可能になったこと，そして，受精胚が体外にあっていまだ着床して妊娠が成立する前に，その受精胚の遺伝情報を検査する着床前遺伝学的検査が可能になったこと，この３つである．

このなかで，着床前遺伝学的検査は，遺伝医療の範囲をさらに広げることになり，有用である反面，応用には慎重を要するものである．

東京都立墨東病院産婦人科



NIPT 受検を考慮する妊婦として，染色体異常児妊娠既往のある妊婦，本人が高年齢と思っている妊婦，超音波検査や母体血清マーカー検査で異常を指摘された妊婦が考えられる．NIPT の結果が陽性とされた妊婦は，偽陽性の可能性もありうるので，羊水染色体検査により結果を確定させることが求められる．人工妊娠中絶は，妊娠齢22週未満で行われなければならない．各検査名下の（　）内は，日本に導入された時期を示す．

図１　さまざまな出生前検査，施行の時期と流れ，人工妊娠中絶との関連

Ⅳ．着床前遺伝学的検査の導入

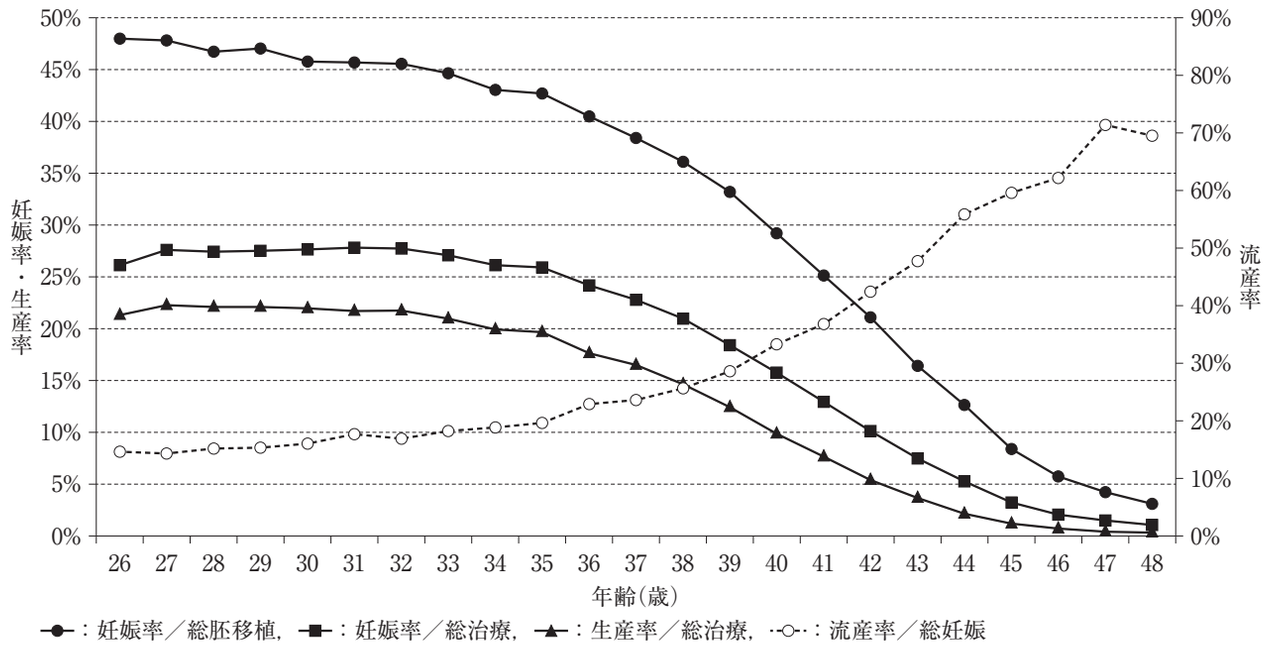
着床前の胚から一部の細胞を取り出して遺伝子診断を行い，適したものだけを胚移植する着床前遺伝学的検査は，ある特定の遺伝性疾患の有無を診断するために行う PGT-M（preimplantation genetic testing for monogenic gene defect），染色体構造異常の存在が疑われるカップルに対して行われる PGT-SR（preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangement），染色体の数の異常を診断し生殖医療の成績向上に資するとされる PGT-A（preimplantation genetic testing for aneuploidy）に大別される．

日本では，1998年に国内初の PGT-M を行うための日本産科婦人科学会（日産婦）への申請が出され，日産婦はそれに応じて「着床前診断に関する見解」を発表した．当時は PGT-M を「着床前診断（PGD）」，PGT-A を「着床前スクリーニング（PGS）」と呼んでおり，かつ「着床前診断」はそれらの総称としても使用されていた．この見解では，重篤な遺伝性疾患の家系にかぎり PGD（PGT-M）を行うことを可能とした一方，PGS（PGT-A）は禁止された．この見解はその後数回の改定を経たものの，基本的な方針は，2022年の改定まで維持されていた．

PGD の可否を判断するために，申請された例は一例ごとに日産婦内の小委員会において審査されたが，その際に当該家系の当該疾患が PGD を行うほどの重篤性があるのかという点が判断の焦点となった．この委員会での重篤と判断する根拠は，成人する前に生命が危険になるか，または日常生活を著しく損なう状態となることであり，「成人」と「生活維持」がキーワードとなっていた．審査では，申請された例の血縁者での発症状況を検証して，その例における PGD の可否の判断がなされ，具体的には神経・筋疾患や，代謝異常疾患などが承認された．2022年の改定では，重篤の判断の根拠が，「原則，成人に達する以前に」となり，成人後に病態が進行するものも審査の対象となる余地が示された．

2006年からは染色体転座による反復流産の症例も，PGD の審査の対象となり，これらは重篤の判断を必要としないため，実施される PGD のうちの多数を占めるようになった．当初の PGD が現在の PGT-M であるのに対し，2006年から加わったものは現在の PGT-SR に相当する．

一方 PGS は，すべての女性に起こり得る染色体の異数性を検出して胚移植に進める胚を選別するものであり，現に染色体異数性を有して生活する人の排除につながるものとして，日産婦は禁止した．しかしながら，一般に妊娠初期において発生する流産の多くは染色体異数性に起因するものである点を考慮すると，PGS には体外受精において流産を減らし妊娠継続率を上昇させる効果が期待された．ただし，PGS に流産の減少効果はあるにしても生児獲得率の上昇につながるか不明確であり，そのことも PGS 禁止が継続される理由となっていた．PGS は PGT-A と呼称を変えて，段階的な臨床研究の末，2022年から日産婦指定の施設で行われることになった．現在では，これらの総称は，着床前遺伝学的検査（PGT）と呼ぶことになった．



出典）公益社団法人日本産科婦人科学会（2020）：*2020年体外受精・胚移植等の臨床実施成績*．https://www.jsog.or.jp/activity/art/2020data_202208.pdf（2022/11/８）．

図２　体外受精による妊娠率・生産率・流産率の年齢による差

Ⅴ．着床前検査 A の問題点

PGT-A は，不妊治療として体外受精を行う場合に，単に胚の子宮内膜への着床だけでなくその後の妊娠継続を確かなものにするために有用とみなされる．これは初期流産を防止することでもあり，治療を受ける女性にとって有益であることはいうまでもない．海外では体外受精の治療過程のひとつとして女性に提示するのが当然とされている国も多い．女性の年齢が上昇すると卵子の質が低下し，流産へと進むことが多くなるが，今後体外受精を受ける女性の年齢の上昇にともない，この傾向はさらに強くなるであろう（図２）．このような状況下で，PGT-A はますます必要な技術とされていくであろう．

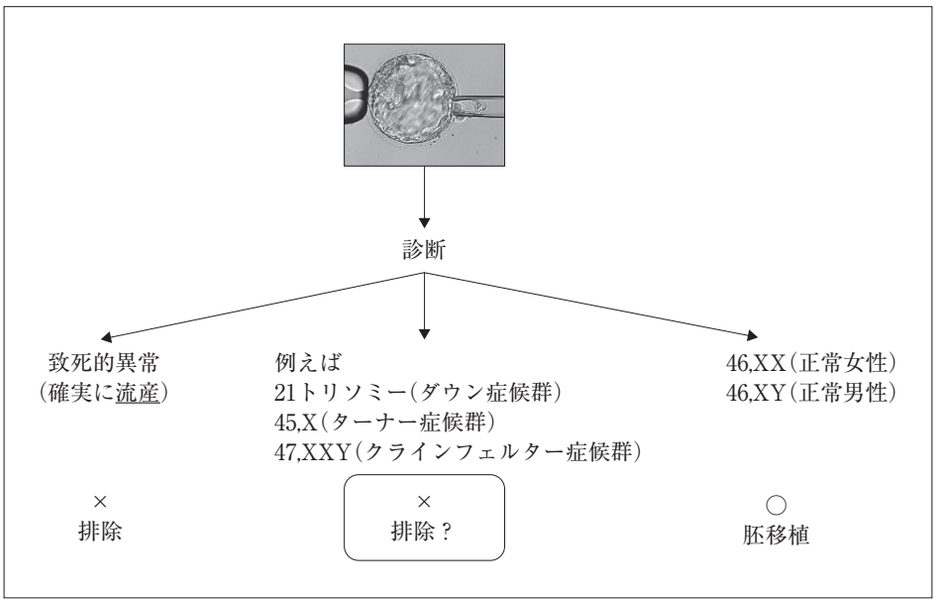
ところが日本では，長い間，PGT-A の実施は認められなかった．その理由は，PGT-A が流産を防ぐことにより女性が生児を得ることに寄与すると同時に，障害を有する胚を排除することにつながることについて，日本での社会的合意が得られているか否か明確でないためである．診断された胎児の染色体の構成が正常の男性または女性（図３の右）ならば胚移植され，染色体の構成が正常でなければ排除されることになる．正常でない染色体構成の胎児がすべて必ず流産する（図３の左）のであれば問題は起こらないが，実際は，正常でない染色体構成であっても流産するとは限らない（図３の中央）．

図３に例として示されている，21トリソミー，45,X，47,XXY の染色体をもつ胚の多くは流産するが，すべてが流産するとは限らない．生まれてきた場合は，それぞれ，ダウン症候群，ターナー症候群，クラインフェルター症候群とよばれる．疾患を有するとはいえ生まれてきて社会生活を送るはずの胚が，染色体の構成が正常でないことを理由に着床の前に排除されてしまうことの是非が日本における PGT-A の議論の論点である．疾患を有する胚を排除することへの社会的合意が得られているかが問題なのである．しかしながら，議論の進展がみられないまま，生殖医療の有用性を高める目的を優先して，積極的に行われることになった．

Ⅵ．母体保護法の理念

PGT-A の是非にかかわる議論が進まないのは，日本における母体保護法の下での人工妊娠中絶の実施の拠り所となる理念と深くかかわっている．母体保護法は，女性が人工妊娠中絶を受けるための要件，人工妊娠中絶手術を実施するための医師の要件等を定めた法律であり，1996年に旧優生保護法を改定する形で制定され，同時に法律の名称も改められた．優生保護法の下での不良な子孫の出生を阻止するという優生思想に基づく行動規範は，母体保護法においては退けられ，あくまで女性が妊娠の継続を自らの意思に従って決定するとともに，安全な人工妊娠中絶の実施という，リプロダクティブヘルス・ライツの理念に基づく法律となっている．

母体保護法において人工妊娠中絶が許可されるのは，暴行による妊娠の場合を除けば，妊娠の継続または分娩が身体的または経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもののみであり，その処置は母体の妊娠齢が22週に達する前に行われなければならない．ここ



出典）久具宏司（2021）：*近未来の〈子づくり〉を考える；不妊治療のゆくえ*．春秋社，東京．
図3　PGT-A の問題点はどこにあるのか？

には胎児の異常，もしくは生まれてくる児に障害が予想される場合など，児の異常を直接的な理由とする人工妊娠中絶を認める記述はみられない．日本で行われる人工妊娠中絶は，母体の健康を著しく害することを回避することが理由であり，胎児異常を理由とする人工妊娠中絶は，日本では建て前上，行なわれていない．このように，現行の母体保護法の下では，胎児の異常や出生児の障害を意識的に排除することのないように，妊婦のおかれた経済的事情を理由とする人工妊娠中絶に置き換えるというデリケートな対応をしている．

着床前診断の対象である胚は，母体保護法によって規定される対象では無論ない．しかし，着床する前の胚を，その胚の有する障害という所見を理由にして排除することの是非については，母体保護法と同等の理念が及ぶとも考えられる．すでに受精が成立し，配偶子から一歩進んだ胚は，明らかに生命の萌芽とよべるものであり，排除することについては，着床後の胎児同様，ていねいな議論を展開させる必要がある．

Ⅶ．着床前検査 A と出生前検査

胚は，染色体異常などの異常を有していても，流産することなく順調な妊娠経過を送ることも少なくない．このような場合に妊娠中期に羊水検査などの出生前検査により胎児の異常が確定することがあり，妊婦は悩んだ末に人工妊娠中絶を選択することがある．もしも胚が着床する前に PGT-A を受けていれば，このような障害のある胚を着床前に排除することができ，人工妊娠中絶を回避することができる．これは，妊婦にとって朗報であるばかりでなく，産婦人科医にとっても人工妊娠中絶術を行なわなくて済むことになり，好都合である．これは疑いようのない真実であろう．

しかしながら，この考え方は，妊婦および医師の立場からみた場合の真実であり，一面的なものといえる．排除される側に立つと，胎児というヒトの形をとり心拍や体の動きが出現することもなく着床する前に排除されてしまう PGT-A という処置は，妊娠中絶による排除と比較すると，より残酷な処置とみなすこともできる．PGT-A を行なうことによって，人工妊娠中絶にともなう母体の身体的，精神的苦痛を回避できるという利点は，言い換えると，何の代償を払うこともなく障害のある胚を排除できるということである．排除される胚の立場としては，より一層残酷さが増すともいえる．着床する前の胚が，その立場というものを顧慮されるべき存在であるか否かは大いに議論すべき点であり，この議論によって，PGT-A の是非の判断も変わってくるであろう．

Ⅷ．胎児の遺伝情報を知ることの是非

生殖医療に PGT-A を導入している国においては，胚の性別を選択して胚移植を行なうことがしばしば行なわれている．依頼カップルの希望する性別の子どもを選択することが可能となる．いわゆる男女産み分けは，古来さまざまな手段で試みられてきていたが，いずれも不確実なものであった．しかし PGT-A を行なえば，100％確実に産み分けられる．日本でも，PGT-A が導入された現在，胚の性別の選択は比較的容易に行なわれるものと推測される．技術を手掛ける医師にとっては，希望する性別の胚を移植して依頼夫婦に喜んでもらいたい．性別の選択という，健康維持とは直接関係しない，いわば男

女どちらであってもよい性を選択するのは，倫理的価値判断を働かせる必要のない行為であり，容易に行われるかもしれない．良好胚のなかから選ぶのであるから，障害者排除につながるという後ろめたさを感じることもないであろう．しかし，この段階で，PGT-A は，「排除」から一歩進んだ「選択」を行なうことになってしまう．

ひとたび「選択」が行なわれると，胚のもつさまざまな遺伝的特徴を選択して胚移植を行なう，という行動につながるであろう．性別の選択というハードルの低い行為は，同時に“滑りやすい坂”に立つことでもある．将来は，PGT-A により得られるさまざまな遺伝情報により，その胚がどのような人間に成長するのか，予測ができるようになるかもしれない．病気にかかりやすい，ということがわかれば，その胚は遠ざけられ，より健康に生きられそうな胚が選ばれるであろう．健康か否かだけでなく，さまざまな能力や容姿が PGT-A によりわかるようになり，人々はより能力が高く容姿の優れた子どもをもちたいと願うようになるかもしれない．このように PGT-A があらゆる「選択」に用いられるようになったとき，はたして人類は幸福なのであろうか．性別の選択が行われる現状に対してさえも，人為的に性別を選択することは，ともすれば男女比の有意な偏りをもたらしかねないと警鐘を鳴らす研究者もいる．

しかしそもそも，これから生まれてくる子のさまざまな遺伝的特徴の情報を，親が先行して取得する権利を有しているのであろうか．人の遺伝情報はあくまでその人に付随する究極の個人情報といえる．たとえ自分の子であってもその遺伝情報を親が取得することには一定の制限があるのではないか．子が生まれる前にその子の健康状態やさまざまな能力についての遺伝情報を親が知っているとしたら，必要以上に活動を制限されたり，逆により高度の成果を期待されるなど，本来その子が試すはずのあらゆる分野でのオープンな可能性が閉ざされることになってしまう．これは，その子にとっては不幸なことといえる．

Ⅸ．ゲノム編集へ

最も新しい技術のひとつである「ゲノム編集」は，胚の遺伝子の改変を可能にし，胚の段階での遺伝子治療を可能にするかもしれない．ここでもまた，どのような疾患がゲノム編集による遺伝子治療の対象となるのか，ということが問題になるであろう．どのような疾患が重篤か，というジレンマに再び陥るかもしれない．現在 PGT-M の対象について交わされている議論はゲノム編集が臨床応用されるときの予備的議論ともなりうるのである．ゲノム編集は胚の治療であって，PGT のような胚の排除ではない．したがって，ゲノム編集がひとたび容認されれば，重篤性というあいまいで相対的な基準を議論の拠り所としている限り，対象となる疾患は，PGT よりも容易に拡大するかもしれない．

さらにゲノム編集は病気の治療にとどまらず，胚の段階におけるさまざまな形質の変更につながる可能性がある．こうなると，胚の「選択」からさらに進んで胚の「創造」になる．つまり，好みとする子，デザイナーベビーを創造することになる．着床前遺伝学的検査の導入は，このような胚への人為的操作の入口に一歩足を踏み入れたことを意味すると自覚しておくべきであろう．

Ⅹ．おわりに

従来，周産期医学は出生前検査の有用性を重視して，さまざまな技術の確立を追求してきた．より早く，より正確に生まれてくる児の状態を把握して，的確な処置・治療に備えることが目的であるとともに，致死的な異常に対してはより早期に排除する，一見合理的な処置に否応なくつながっていた．体外受精により初めて可能となった着床前遺伝学的検査は，出生前検査の合理性を妊娠成立前まで突き進めた結果であり，そこには胚移植をするか排除するかの二者択一しかなく，治療に結びつける選択肢はない．

これから着床前遺伝学的検査を行うにあたっては，体外受精の成功率の向上という生殖医療の当然ともいえる目標に糊塗された優生思想の具現化であることを認識する必要がある．しかしながら，多くの生物の生殖行動をみるとき，生殖行動自体が優生行動であるともいえる．生殖行動には本能ともいうべき優生思想が常につきまとうのかもしれず，どう折り合いをつけていくのかが試されている．

引用文献

久具宏司（2021）：*近未来の〈子づくり〉を考える：不妊治療のゆくえ*．春秋社，東京．

公益社団法人日本産科婦人科学会（2020）：*2020年体外受精・胚移植等の臨床実施成績*．https://www.jsog.or.jp/activity/art/2020data_202208.pdf（2022/11/８）．