

社会とともに歩む医療のあり方 —子宮移植

(発言順)

小林英司 麻酔科医
木須伊織 産婦人科医
櫛島次郎 生理学者

第2回

[Introduction]

子宮は臓器か？

小林英司

<http://www.organfabri.med.keio.ac.jp>

医学が社会とともに歩むべきであることは言うまでもないが、生命・医療倫理は時代とともに変遷してきた歴史がある。特に、先端的な医療は当事者と医療者の中で実施を決めてしまう面があったが、「先端的医療だからこそ社会性が必要だ」ということが昨今言われている。卑近な例として臓器移植治療があるが、きわめて社会性の高い医療である。わが国では生体臓器移植は治療を行う専門集団の自主倫理に委ねられており、脳死移植には社会的な規範が存在するというように、同じ医療行為でも社会規制から見ればアンバランスな面がある。

今回の話題は子宮移植である。「子宮は臓器か？」という観点から俯瞰し、これから日本社会で子宮移植はどう進んでいくのかを探ってみたい。また、医療倫理は理想論だけではなく現実に即して考える必要がある。臓器移植の萌芽期に見られたように、仮にわが国で子宮移植が認められなければ患者が海外で移植を受けることも起こりうるだろう。

靈長類動物を用いた子宮移植モデルを開発し臨床応用の可能性を探る産婦人科医・木須伊織氏には、子宮移植の研究と臨床応用の現状について伺った。さらに、先端的医療技術と生命倫理との関わりを追究する社会学者・櫛島次郎氏には、主に倫理的な側面から子宮移植の課題などを指摘していただいた。はたして子宮移植は日本の社会に受け入れられるのか？ 子宮移植の現在と未来を考える。

[Lecture 1]

子宮移植について

子宮移植レシピエントの対象は、自身の卵巣をもつ子宮性不妊症患者

子宮移植が模索されている背景には不妊症がある。不妊の原因は様々だが、多くは生殖補助医療技術によって解決されてきた。国際生殖補助技術監視委員会(ICMART)の発表によると、2011年までに500万人以上の子どもが生殖補助医療技術により誕生したと推定される。わが国では全出生児の約3.7%が体外受精などの生殖補助医療技術により出生している。

生殖補助医療技術の発展は不妊症患者の福音となったが、唯一、子宮性不妊症にはいまだ解決策がない。子宮性不妊症は子宮自体の異常による不妊症であり、子宮が存在しない、子宮があっても機能しない(妊娠性がない)という状態だ。子宮性不妊症は先天性と後天性とに大別される。前者は、Rokitansky症候群、子宮低形成、子宮奇形、Müller管発生異常などがある。後者は、子宮悪性腫瘍、良性疾患(子宮筋腫・子宮腺筋症)、産後の大出血による子宮摘出、Asherman症

候群などである。これらの患者は子どもが産めないこと自体による苦悩に加え、精神的、身体的、社会的にQOLが低下し、女性としてのアイデンティティーの喪失を招くこともある。

若年の子宮性不妊症患者については、生まれつき子宮のない女児は毎年約130人が出生し、子宮悪性腫瘍で子宮を摘出した新規患者は毎年約2,500人と推定される。わが国の20~30代の生殖年齢女性における子宮性不妊患者は約6~7万人と推計されている。こうした患者が自ら

の子宮で児を育て出産するための選択肢の1つが子宮移植である。子宮移植の流れを図1に示す。レシピエント候補は子宮性不妊症患者である。ただし、現在のところ卵巣は本人のものであることが前提だ。他の臓器移植との大きな違いは、妊娠・出産の目的が達成された後に移植した子宮を再び摘出することである。これにより免疫抑制薬を一生服用する必要がなくなる。したがって、子宮移植は「一時的な臓器移植」と位置づけられる。

カニクイザルの子宮自家移植 実験で靈長類動物での出産を世界で初めて報告

現在、海外で子宮移植研究を行っているのは、米国、英国、中国、スウェーデン、トルコ、フランス、スペイン、オーストラリア、シンガポールなどだ。われわれ日本のグループも非ヒト靈長類であるカニクイザルを用いて2009年から研究を行っている。

われわれが最初に着手したのは、手術手技を確立するための子宮自家移植実験だ。2012年には、自家移植ではあるが移植子宮での妊娠・出産という成果を得た。当時としては靈長類での出産は世界初の報告だった。2011年には免疫抑制薬を使った同種移植実験(生体ドナー)を開始。2015年からは、脳死ドナーを想定した子宮同種移植実験、臓器灌流実験も実施している。脳死ドナーからの臓器摘出はまず臓器灌流を行ってから臓器を摘出する。だが、通常の灌流方法は骨盤内は対象としていない。そこで、われわれは骨盤内臓器を灌流させるため、大腿動脈もしくは外腸骨動脈から灌流する方法を

検討している(図2)。さらに現在、臨床応用を視野に、献体を用いた手術手技の確認を行っている。

世界での臨床応用に目を転じると、これまで11例の子宮移植が施行された。世界初の臨床応用は2000年にサウジアラビアで行われた生体間の子宮移植だが、子宮内に血栓が生じて失敗に終わった。2011年にはトルコで世界初の脳死ドナーからの移植が行われ、妊娠に至ったものの妊娠初期で流産した。現在、最も精力的に子宮移植を進めているのはスウェーデンだ。2012~2013年までに計9例の生体間子宮移植を実施している。レシピエントはRokitansky症候群8例、子宮頸癌1例だ。ドナーは5例が母親で、他は姉、義母、叔母、友人であ

る。ドナーの平均年齢は53歳で、うち5例は閉経後の女性だった。

2014年、このスウェーデンのグループから、世界初の子宮移植の人での出産例が報告された。レシピエントは35歳のRokitansky症候群患者、ドナーは61歳の閉経後の知人だった。1回の胚移植で妊娠に至った。妊娠中に危機的状況もなく、早産ではあったが無事に出産した。スウェーデンのグループの成績を見ると、9例施行中7例が生着。うち6例が妊娠し、4例が出産に至っている。

子宮移植と通常の臓器移植との違いは新たに生まれてくる児の存在

子宮移植の課題は医学的问题、

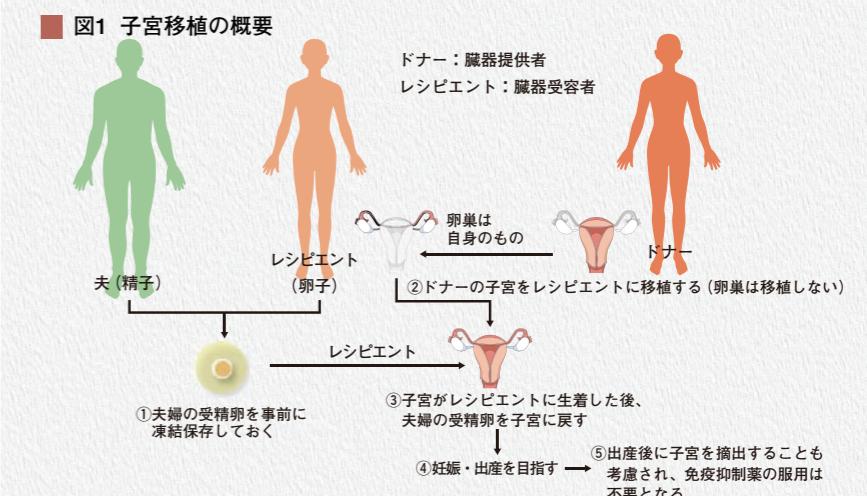
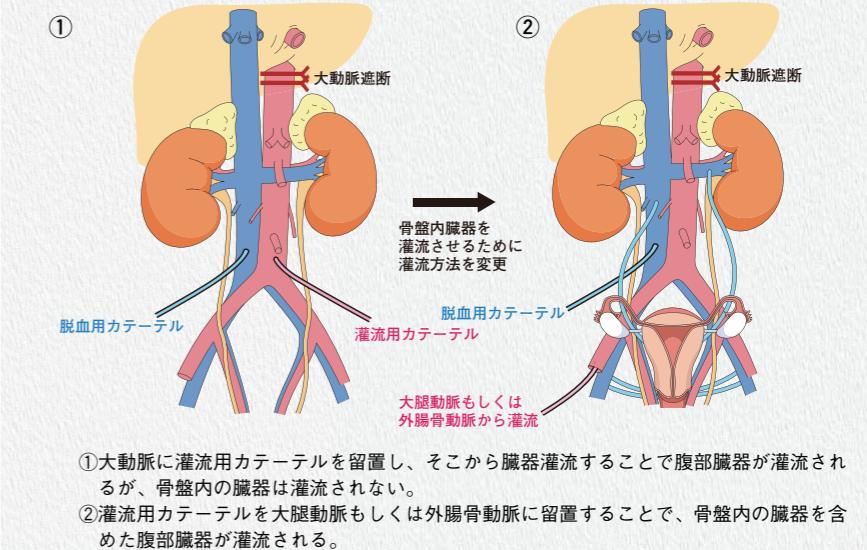


図2 脳死ドナーを想定した子宮同種移植における骨盤臓器灌流方法の変更



倫理的問題、社会的問題に分けられる(表1)。特にドナー、レシピエント、児の抱える負担やリスクについては最大限配慮されなければならない。まず、ドナーの候補は死体ドナー(脳死・心停止ドナー)を第一に考えるべきだが、実現にはまだ課題が多い。生体ドナーは母親が第一の候補となるが、姉妹間、第三者も考えられる。レシピエントはまずRokitansky症候群が対象と考えられ、有用性が確認されれば次のステップとして子宮悪性腫瘍に候補を広げていくことになる。ただし、子宮悪性腫瘍の治療後の患者は、免疫抑制薬による癌の再発が懸念される。

子宮移植が通常の臓器移植と大きく異なるのは、新たに生まれてくる児の存在である。しかも、移植を行われる時点では子どもは存在していないので、子宮移植の是非に関する子どもの選択権は考慮されない。

臨床応用へ向けての問題では表2-①、②に挙げた争点がある。こうした倫理的・社会的課題に対する

表1 子宮移植の臨床応用に関する課題点

①医学的問題	手術手技の確立 子宮摘出 虚血再灌流障害 微小血管吻合 子宮の固定 移植子宮血流評価(吻合血管の選択) 免疫抑制薬プロトコール 拒絶反応の診断方法 子宮の抗原性 免疫抑制薬による催奇形性 虚血許容時間 出口戦略*
②倫理的問題	QOL向上のための移植 ドナー・レシピエントの選択 ドナー・レシピエントのリスク 児の福祉の尊重 臓器売買・斡旋 倫理委員会の申請
③社会的問題	社会のニーズ 多額な費用の捻出 法規制の整備(生殖医療、臓器移植医療)

Kisu I et al : Fertil Steril: 2013

表2 子宮移植の臨床応用に向けての問題点

①倫理的問題（生殖倫理における争点）
生まれた児の福祉が尊重されるか？ (精子提供、卵子提供、代理懐胎に比べて尊重されやすい?)
免疫抑制薬による催奇形性はないか？（正常妊娠と有意な差はないと言われているが…）
ドナーへのリスクをどのようにとらえるか？ (安全性・精神的・心理的負担、強制圧力の配慮など)
ドナーの年齢制限は必要か？（閉経後の子宮、男性ホルモン薬投与後の子宮はよいか？）
レシピエントの安全性は担保されるか？
癌の再発が助長されないか？（子宮癌患者の場合）（無病再発期間5年以上）
生命に関わらない臓器の移植は許されるか？（いわゆるQOL向上のための移植 (顔面、四肢、喉頭移植や組織移植【角膜、骨、軟骨など】と同等に扱われるべきか？）
出産に至った後の移植子宮は摘出されるべきか？ (それにより免疫抑制薬の中止が可能、ドナーへの配慮)
②社会的問題
子宮性不妊女性が児を得るために手段として、本当に社会のニーズがあるのか？ 社会に受け入れられる治療法となるのか？
費用はどこから算出するのか？（大規模研究費、高度先進医療申請、保険承認の必要性）
法規制は？（現在のところ、生殖医療に関する法規制が整備されていない）
子宮は臓器なのか？組織なのか？
臓器移植法改正への申請は可能か？（ドナーカードへの子宮の記載の承認）

る取り組みとして、2009年に「子宮移植プロジェクトチーム」(慶應義塾大学、東京大学、京都大学)が、2012年に「子宮移植の臨床応用に関する研究会」が発足された。2014年には子宮移植プロジェクトチームが『子宮移植の臨床研究に際しての指針(案)』を発表。同年、「日本子宮移植研究会」も設立された。

また、われわれは2014年に、社会的な合意形成を探るためにインターネットによる一般市民へのアンケート調査を実施した。対象は25～39歳の女性3,712名である。

まず、「子宮移植が可能となつた場合の適切なドナー候補」について尋ねたところ、最も多かったのが脳死・心停止ドナーで

32.2%、次が母親で19.7%だった。以下、姉妹、性同一性障害の人、匿名の第三者と続く。「子宮移植が可能となった場合の適切なレシピエント候補」については、生まれつき子宮がない人が最も多く52.5%だった。さらに、「ご自身が若くして子宮を失った場合、

あるいは生まれつき子宮がない場合、子宮移植を希望するか?」との問い合わせに対して「希望する」と答えた人に、その理由を聞くと「自分たちと血の繋がった子どもが欲しいから」「子宮性不妊で悩む女性に少しでも希望を持たせられるから」との答えが多かった。逆に「希望しない」という人の理由は「自分や他人の身体に危険をおかしてまで妊娠・出産はしたくない」「手術そのものが心配」「免疫抑制薬の子どもへの影響が心配」との声が多くあった。

興味深いのは、「子宮移植、代理母、養子制度のうちどの手段を支持するか?」との質問に対して、養子制度(59.6%)、子宮移植(33.9%)、代理母(18.0%)と養子制度への支持が高かった点である。

われわれは3～5年以内の臨床応用を目標とし、今後慶應義塾大学病院内にワーキンググループを立ち上げる予定であり、院内での議論を経て指針を作成するとともに、関係学会や行政などへのアプローチも進めていく予定である。

[Lecture2]

倫理的側面から子宮移植を考える

櫻島次郎

子宮移植の性格・目的から
考えると生殖補助医療の
倫理規定を適用すべき

最先端医療には生命倫理の問題が常に付いて回る。まず、生命倫理の対象となる先端的医療の全体像を考えてみる(図3)。生殖医療、移植医療、遺伝子治療/遺伝子診断はそれぞれ独立した1つの分野だが、互いにオーバーラップする部分がある。以前から移植医療と生殖医療の領域で重なっていたのは、卵巣の自家移植・他家移植など生殖腺移植の技術である。ここへ新たに子宮移植が加わろうとしている。

倫理面から見た子宮移植の課題は、大きく5つのポイントに分けられる。すなわち、①まだ実験研究段階である、②移植か？不妊治療か？③移植を受けられる女性（レシピエント）の条件、④提供できる女性（ドナー）の条件、⑤代替法との倫理性の比較、である。

して考えた場合、保護すべき被験者の多面性ということが挙げられる。すなわち、移植を受ける者だけでなく、子宮の提供者、生まれてくる児も被験者として保護されなければならない。

最も問われるのは、「生まれてくる児の長期フォローをどう保障するか」である。生まれてくる児はケアの対象としても、研究データとしても非常に重要になる。レシピエントからは、生まれてくる児を長期に観察することについての同意を事前に得なければならない。

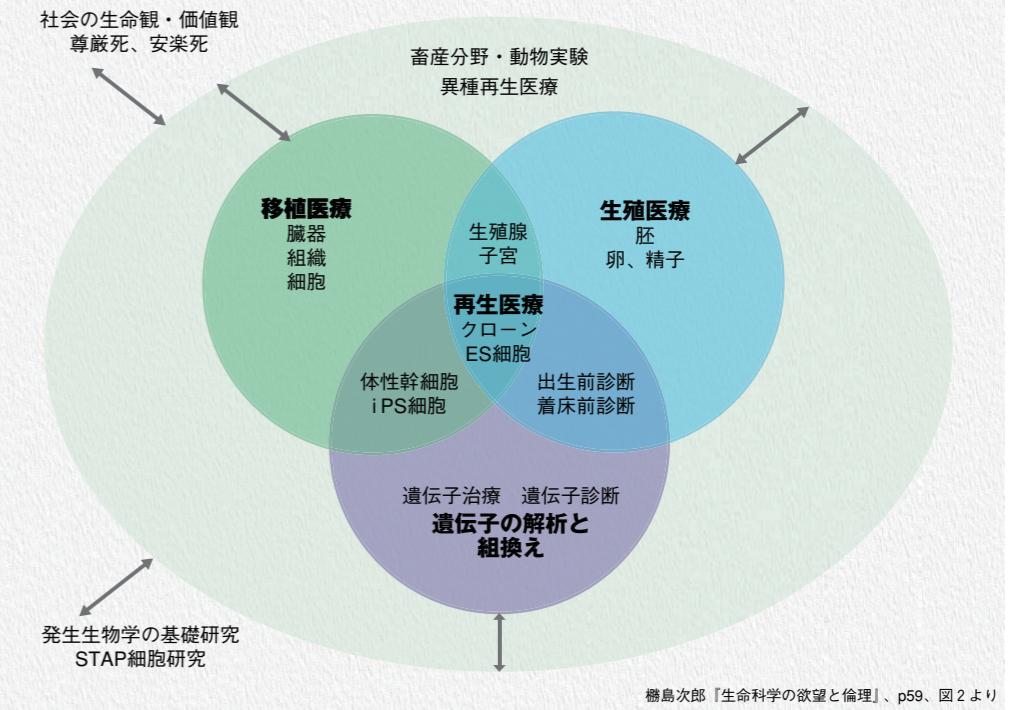
では、子宮移植は臓器移植なのか？生殖補助医療なのか？ここを明確に仕分けしておく必要がある。その際、子宮が臓器か組織かという問い合わせあまり重要ではない。organという語は本来、生物学的

これは「器官」と訳される。「臓器」と「組織」を区別するのは医学だけである。

子宮が臓器であるかどうかはともかく、子宮移植が通常の臓器移植とは性格も目的も違うことは明らかだ。臓器移植は生命の維持のために行われる治療だが、子宮は vital organ (生命の維持に必要不可欠な器官・臓器) ではない。その目的は病気の治療ではなく、あくまでも拳児である。現在のことら、臓器移植法にも日本産科婦人科学会の倫理会告にも子宮移植に関する規定はない。

子宮移植はその性格・目的を考えると移植医療ではなく、生殖補助医療技術に位置づけられる。したがって、生殖補助医療の倫理規定の適用が求められる。

図3 生命倫理の対象となるテーマの全体像



提供できる女性の条件をどこまで認めるか

子宮移植プロジェクトチームによる『子宮移植の臨床研究に際しての指針(案)』には、レシピエントとドナーの条件が示されている。まず、レシピエントは子宮性不妊症とされるが、検討すべき課題は、原因不明の不妊や不育症はどう扱うのかという点だ。さらに、生殖補助医療の倫理で常に問題とされる、加齢やいわゆる社会的適応を認めるのかどうかも検討事項である。たとえば、キャリアを重ね出産適齢期を過ぎた女性が、妊娠・出産を望んだ場合に子宮移植を認めるのかということである。すでに、社会的適応による未受精卵子や卵巣組織の凍結・自家保存は便宜的に認められている。子宮移植に関しては医学的適応を前提に検討されている。脳死でも生体でも第三者を巻き込むことなので、将来も、社会的適応にまでは広げないこととするのが妥当だろう。

レシピエントの年齢やカップルの形式を適応条件に含めるかどうかも考えなければならない。まず、レシピエント候補には生殖年齢であることと条件とすべきではないか。カップルの形式については、日産婦の倫理会告(体外受精)に合わせて事実婚まで認めるのかどうか、カップルの安定度や年限は課さないのかも議論になるだろう。スウェーデンでは3年以上、安定した共同生活をしていることを条件としている。将来的には、同性カップルや単身者、性転換パートナーをどうするかという問題にも発展していく可能性もある。この点でも生殖補助医療の倫理規定の進展に合わせて、適用するかどうかを

明確に定めていく必要があろう。

さらに、子宮移植による挙児の同意は実施医側との間で取り交わすだけでよいのだろうか。フランスでは裁判所での同意の公証が法律で義務づけられている。臨床研究を前提にしているので難しい面があるが、生まれてくる児の利益の保護を考えれば安定した保証が必要だと考える。

次に、ドナーについてである。脳死者をドナーとする場合、最も重要なのはコーディネーションの問題だ。臨床研究である以上、医療としての臓器移植からは完全に切り離して、研究としての説明と同意取得手続きを行う必要がある。

生きている人をドナーとする場合に問題となるのは、提供できる女性の続柄の範囲をどう定めるかである。

日本移植学会の生体移植の倫理規定では、続柄の範囲が血縁者6親等、姻族3親等と非常に広く、非血縁者でも倫理委員会の承認があれば可能である。これを子宮移植の倫理規定に適用するのは難しい。非血縁者からの子宮移植はスウェーデンで実施されたが、これをどこまで認めるか議論が必要だ。友人、ボランティア、性転換手術患者からの提供も認めるのだろうか。驚いたのはスウェーデンで男性パートナーの母からの提供例があることだ。2015年にフランスの医学アカデミーから出された報告書では、義母からの提供を認めると自然生殖ではないものの近親相姦になる恐れがあると指摘している。

生体ドナーの年齢制限も検討が必要だろう。さらに、独身者でもいいのか、婚姻や出産経験などの条件を課すのか、カップルの男性パー

トナーの同意も求めるかなどもプロトコールの中で定めるべきである。

他の代替法と比べて倫理的に優れているか

他の代替法との倫理性の比較も必要である。他の生殖補助医療と比べて倫理的に子宮移植の方が優位にあるという結論を出せるのであれば、子宮移植のアドバンテージになる。

代替法の1つが「代理懐胎」である。子宮移植では、代理懐胎のデメリットである親子関係の錯綜、代理懐胎を引き受ける女性の搾取という問題は回避できる。一方で、レシピエントやドナーのリスクが伴わないという点では代理懐胎の方が優るとも考えられる。

もう1つの代替法が養子、とくに新生児の特別養子である。養子の選択への接続は不妊治療全般での課題だ。不妊治療を長く続けるほど年齢も上がってくる。日本は養子縁組みの条件が厳しく、不妊治療を続けているうちに養子を取れる年齢を超してしまうことがある。したがって、不妊治療の現場では養子の選択となるべく早く提示すべきだが、わが国ではそうした配慮がなされていない。フランスでは不妊治療を行う際には事前説明で養子の選択を提示するよう法律で定められている。子宮移植を考える場合も、新生児の特別養子という選択も考慮すべきではないだろうか。

こうした子宮移植の臨床応用にあたって山積する課題を解決するためには、やはり子宮移植は移植医療ではなく、生殖補助医療の倫理規定を適用すべきではないかと考える。

Discussion

子宮移植の医療としての位置づけ

小林 「移植」には、①心臓移植や肝臓移植のように生命を維持するためのものと、②腎臓移植や脾臓移植のように透析やインスリン補助療法などの不十分とはいえた代替治療が可能なものの、③顔面・四肢移植のようにQOL向上を目的とするもの、があります。ところが、子宮移植はこの3つのクライテリアのどれにも入りません。はたして子宮移植は臓器移植なのか生殖補助医療なのか。木須先生はどうお考えですか。

木須 産婦人科の立場から考えると「生殖補助医療」と考えざるをえません。しかし、臓器移植の専門家からすると「子宮は臓器だから移植」だという意見になります。私自身は中立的な立場で考えています。

櫻島 治療ではなく、挙児が目的なので生殖補助医療と位置づけるべきではないでしょうか。すべての不妊治療がそうですが、不妊でも子どもが欲しいと思わなければ、いかなる医学的バックグラウンドがあってもその人は病気ではありません。子宮移植もそうした生殖補助医療の性格を持っています。また、臓器か組織か、移植か不妊治療かという議論は、要するに臓器移植法の規制を受けるかどうかという問題になります。臓器移植法は大きな欠落を抱えています。①主要臓器しか対象にしていない点、②人体組織は臓器移植法の対象外とされている点です。ですから、「子宮は臓器ではなく組織だ」とあまり強く主張すると、臓器移植法の規制を避けるためではと邪推される恐れがあります。

小林 木須先生が実施されたアンケートでは代理母や養子といった代替法についての言及もありましたが、その点についてもう少し詳しく教えてください。

木須 アンケートではどの手段を支持するかを尋ねていますが、子宮移植は代理母や養子と比べるべきものではなく、あくまでも同列に位置するオプションだと私は考えています。

櫻島 Rokitansky症候群の患者会などで、代理懐胎や養子は検討されていますか。

木須 患者会は子宮移植を第一に推すわけではなく、代理母の選択も残した上で日本社会の環境整備をしてほしいと主張しています。

櫻島 Rokitansky症候群の患者さんで実際に養子を取っている例はありますか。

木須 あると思いますが、私の知る限りでは海外へ代理出産に行くケースが多いでしょう。

小林 新しい医療技術が生まれても、日本で受けられなければ患者さんは海外へ治療を受けに行くことがあります。臨床研究で有用性を評価し、子宮移植の社会的な合意形成を進めることが必要ですね。

櫻島 レシピエントにとっては免疫抑制薬の催奇形性も気になります。臨床研究でその点を明らかにすべきですが、免疫抑制薬の催奇形性については臓器移植を受けた女性で出産した例がたくさんあり、そうしたデータが援用できます。フランスの医学アカデミーは臓器移植で出産した女性のデータから催奇形性のリスクはさほど問題にならないと報告しています。もう一つ興味があるのは、子宮の免疫拒絶性についてです。子宮は免疫拒絶反応が強い臓器だという話も聞くのですが、そういったデータがないと子宮移植の免疫抑制のプロトコールも作れません。

木須 その点に関しては2つの見解があり、子宮は胎児という異物を受け入れる臓器なので拒絶されにくいという意見と、子宮は腔を通じて外界と接している臓器で免疫機能が発達しているので逆に拒絶されやすいという意見があります。スウェーデンのグループは、拒絶反応が起きた7例中5例は弱い拒絶で、子宮は拒絶されにくいという見解を示しています。

小林 免疫制御に関しては、子宮内膜の線毛細胞に表出されているHLA-G抗原や、胎児が着床すると分泌されるEPF(early pregnancy factor: 初期妊娠因子)が、母体の免疫系を抑制していると考えられてきました。子宮そのものは拒絶が強いと考えられますが、こうしたメカニズムで母体は免疫応答性が低くなっているのではないかでしょうか。

櫻島 私は胚由来の胎盤が母体の胎児に対する免疫対応に重要な役割を果たすと理解していましたが、子宮移植の臨床研究が妊娠維持の免疫学的機構の解明にも発展するのであれば、医学への貢献度は大きなものがあります。

小林 子宮という“臓器”をつくる再生医療にも可能性があると思います。最近、血管構造をもつ機能的なヒト臓器を創り出す研究が進み始めています。いずれにしても、子宮移植の臨床研究が今後どう進展し、どんな可能性を見てくれるのか、研究者としての興味は尽きません。しかし、医師として患者やその家族と向き合いながら、社会全体で考えることも必要だと強く感じました。本日はありがとうございました。