

## 子宮移植の現況

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室  
木須 伊織

### はじめに

生殖補助医療技術の発展により、わが国では体外受精による出生児は3%以上にもものぼり、生殖補助医療技術は多くの不妊夫婦に福音をもたらしてきた。しかしながら、子宮自体の異常が原因である子宮性不妊の女性が、自らの子宮で児を育て、出産することは不可能である。これらの女性が児を得るには代理懐胎や養子制度などの選択肢が残されるが、代理懐胎に関しては多くの倫理的・社会的・法学的問題点を抱えていることによりわが国では許容されていないのが現状であり、諸外国においても同様な状況である国が多い。最近これらの患者が自らの児を得るために、「子宮移植」という新たな生殖補助医療技術が考えられるようになってきた。本稿では、子宮移植研究の背景や現状について言及する。

### 子宮性不妊患者の現状と子宮移植の背景

世界保健機関は不妊症を1年以上の期間、避妊をしていないのに妊娠に至らない病気として定義づけている。不妊症は現在は夫婦6組に1組の割合でみられると考えられ、その原因にはさまざまな因子が挙げられるが、多くの原因は生殖医療技術により解決されてきた。しかしながら、子宮因子による子宮性不妊症は解決策がなく、これまで置き去りにされてきたといえる。子宮性不妊症は先天性と後天性に大別される。先天性子宮性不妊症は、Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 症候群（以下、ロキタンスキー症候群）、子宮低形成、子宮奇形などが挙げられ、ロキタンスキー症候群は女兒の約4,500人に1人の頻度と報告されている[1]。そのため、日本においては厚労省の人口統計から概算すると年間約120人のロキタンスキー症候群の患者が新たに出生することとなる[2]。後天性子宮性不妊は、子宮悪性腫瘍、良性疾患（子宮筋腫や子宮腺筋症など）、産後の大量出血などで子宮摘出を余議なくされた場合が挙げられる。近年若年女性の子宮悪性腫瘍（特に子宮頸癌）は増加傾向であり、子

宮頸癌検診やワクチン接種の普及など対策が講じられているが、わが国においては諸外国と比して十分といえないのが現状である。日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告から概算すると、子宮頸癌および子宮体癌の患者で40歳未満までに子宮摘出される年間新規患者数は約2,500人と推定される[3]。これらのデータからわが国において生殖年齢（20～40歳）における子宮性不妊患者は約6～7万人いると推計され、子宮性不妊患者が自らの児を得るのは困難な状況であるのが現実である。

そのような背景のなか、自らの子宮で児を育て、出産するための技術として、子宮移植が考えられるようになった。子宮移植は、提供者（ドナー）からの子宮の提供で、子宮の移植を受けた受容者（レシピエント）の妊娠や出産を可能にさせるという臓器移植と考えられる（図1）。

### 子宮移植における対象者（レシピエント/ドナー）

子宮移植のレシピエントの候補者は、前述の先天性もしくは後天性の子宮性不妊患者である。後天性の子宮悪性腫瘍の治療後の患者に関しては、免疫抑制剤による癌の再発の懸念より、レシピエントとして考慮すべきかは現在のところ議論の余地がある。子宮移植のドナーの候補者は、生体ドナーでは母親や姉妹などの親族間や第三者が考えられ、死体ドナーとしては脳死・心停止ドナーが挙げられる[4]。生体ドナーに関しては、現行の移植医療同様に、手術に伴う身体的負担のみならず、精神的および心理社会的負担に配慮しなければならない。脳死・心停止ドナーにおいては、子宮は骨盤内臓器であり、腸骨血管を含めた臓器摘出となることが予想されるが、臓器摘出時の灌流液カテーテルの挿入場所や多臓器でグラフト血管として利用される腸骨血管の摘出に関して、従来の摘出方法を変更しなければならない問題も生じる。

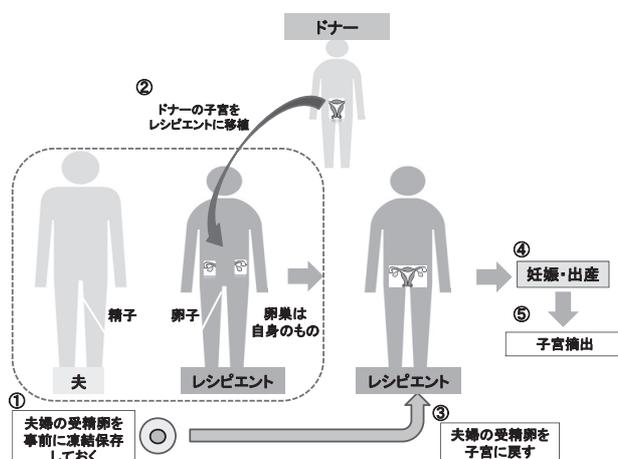


図1 子宮移植の流れ

- ①夫婦の受精卵を事前に凍結保存しておく。
- ②ドナーの子宮をレシピエントに移植する（卵巣は移植しない）。
- ③子宮がレシピエントに生着した後、夫婦の受精卵を子宮に戻す。
- ④妊娠・出産を目指す。
- ⑤出産後に子宮を摘出することも考慮され、免疫抑制剤の服用は不要となる。

## 子宮移植研究の現状（基礎実験）

子宮移植の基礎実験が盛んに進められるようになったのは、後述する2000年のヒトでの初の子宮移植の報告以降である。現在、子宮移植研究を行っている国として、スウェーデン、トルコ、アメリカ、イギリス、フランス、スペイン、オーストラリア、中国、シンガポールなどが挙げられる。当初は小動物であるマウス、ラット、ウサギが中心に行われたが、その後、大動物であるブタ、ヒツジ、非ヒト霊長類（ヒヒ、カニクイザル）を用いた研究が報告されるようになった。2010年には Diaz-Garcia らがラットにおける子宮同種移植後の妊娠を [5]、2011年には Ramirez らがヒツジにおいて同様に出産の報告をしている [6]。最近では、解剖生理学的にヒトと類似している非ヒト霊長類における基礎研究もすすめられるようになり、われわれ日本のグループもカニクイザルを用いて2009年より研究を行っている [7-10]。非ヒト霊長類動物における自家移植後の出産はわれわれが世界で初めて報告したが [9]、免疫抑制剤を用いた同種移植後に関しては、月経の回復までの成果は挙げたものの [10]、動物での生殖補助医療技術が確立されていないこともあり、妊娠・出産の成果は得られていない。同種子宮移植後の生理学的、免疫学的検証や妊娠における母体や胎児への影響は不透明な部分が多く、今後も引き続き

非ヒト霊長類動物を用いた基礎研究のデータの蓄積が求められる。

## 子宮移植研究の現状（臨床応用）

子宮移植の世界初の臨床応用は、2000年にサウジアラビアにおいて生体間で行われた [11]。レシピエントは産後出血にて6年前に子宮摘出された26歳の女性で、ドナーは46歳の両側卵巣嚢腫を有した女性であった。移植後、2度の月経が認められたが、移植子宮の骨盤内での固定が不十分であったことから、移植後99日目に子宮が腔内へ逸脱し、血管内に血栓が生じ、子宮は壊死したため摘出された。当時は基礎実験が十分に行われていなかったことから、この報告を機に基礎実験が急速に進められるようになった。

その後、さまざまな動物で基礎データが蓄積され、2011年8月トルコで、世界で初めて脳死ドナーからの子宮移植が実施された [12]。ドナーは22歳の交通事故による脳死患者でレシピエントは2年前に空腸を用いて造陰術を施行した21歳のロキタンスキー症候群の患者であった。術後20日目に月経が再開し、著明な拒絶反応を認めず、周期的な月経がみられ、2013年4月に凍結融解胚移植による妊娠が報告された [13]。残念ながら、妊娠初期で流産に至ったが、現在も次の妊娠を計画中である。

2012年9月には、トルコを追跡するようにスウェーデ

表1 子宮移植に関わる課題

医学的問題	倫理的問題	社会的問題
<ul style="list-style-type: none"> <li>・移植手術の安全性は担保されるか？</li> <li>・子宮の虚血許容時間はどのくらいか？</li> <li>・吻合血管はどの血管を選択すべきか？</li> <li>・どの種類の免疫抑制剤を使用すべきか？</li> <li>・子宮は拒絶されやすい臓器なのか？</li> <li>・ドナー・レシピエント間でのHLAほどの程度適合させるべきか？</li> <li>・免疫抑制剤の胎児への催奇形性の影響は？</li> <li>・移植子宮が妊娠に耐えられるのか？</li> <li>・閉経後の子宮も機能するか？</li> <li>・神経の移植は行わなくて問題ないのか？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生まれてくる児の福祉が尊重されるか？</li> <li>・ドナー・レシピエントの候補者の対象は？</li> <li>・ドナー・レシピエントへのリスクの対策は？</li> <li>（手術の安全性、精神的心理的負担、抑圧の配慮など）</li> <li>・生命に関わらない臓器の移植が許されるか？</li> <li>（QOL向上のための移植が許容されるか？）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・社会や子宮性不妊症の患者に求められる代替治療となり得るか？</li> <li>（養子制度や代理懐胎との位置付けは？）</li> <li>・生殖医療や臓器移植医療における法規制の整備の下、行えるのか？</li> <li>・手術や診療における費用はどこから負担するか？</li> <li>・臓器売買の斡旋や商業化につながらないか？</li> </ul>

ンにおいて世界で3例目の子宮移植が報告された。その後、スウェーデンのグループは2013年春までに計9例の生体間の子宮移植を施行している [14]。9例の対象者の内訳は、レシピエントは8例がロキタンスキー症候群、1例が子宮頸癌術後の患者であった。ドナーは5例が母親で、姉、義母、おば、友人がそれぞれ1例ずつであった。平均年齢はレシピエントが31.5歳（27-38歳）、ドナーが53.0歳（37-62歳）であり、ドナーのうち5例は閉経後であった。9例中2例に術後に子宮が摘出された。原因は各々繰り返す子宮内感染と血管内血栓による血流不全であった。他7例に対しては、高度な拒絶反応も認めず、2014年2月より事前に凍結した受精胚移植を開始した。そして、ついに2014年10月に世界で初めて子宮移植後の出産例が報告された [15]。レシピエントは35歳のロキタンスキー症候群の患者で、ドナーは61歳の閉経後の知人であった。1回の胚移植にて妊娠に至り、3剤併用による免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン、副腎皮質ステロイド）の服用の下、妊娠中に一度は軽度の拒絶反応を認めたもののすぐに回復し、胎児の発育も順調であった。妊娠31週5日に母体に妊娠高血圧症候群を認め、帝王切開により児（1775g）を出産した。早産ではあったものの、母児ともに経過は良好であった。また、帝王切開時には、患者と夫の意思を尊重し、子宮の摘出は行われなかった。さらに2014年12月に同グループは、子宮頸癌術後の患者、ロキタンスキー症候群の患者からいずれも母親からの提供により、2例の出産を追加報告している。

### 子宮移植の課題

子宮移植が通常の臓器移植の概念と大きく異なるの

は、ドナーおよびレシピエントだけでなく、新たに生まれてくる児の存在である。また、臓器移植は生命の維持のための治療として行われるが、子宮は生命維持臓器ではないため、いわばQOLの向上のための移植ともいえる。さらに、通常の臓器移植は移植後、一生免疫抑制剤を服用しなければならないが、子宮移植は出産後に子宮を摘出することで、免疫抑制剤の服用はその後不要となり、一時的な臓器移植とも考えられる。

子宮移植の課題には、多くの医学的、倫理的、社会的問題が挙げられる（表1）[16]。そのなかでも特にレシピエント、ドナー、児の抱える負担やリスクは最大限配慮されなければならない課題であり、新たな医療技術の導入はこれらに十分留意したうえで検討されるべきと考える。さらに、子宮移植は手術前の準備、手術、術後のドナーおよびレシピエントのフォローや生まれた子どもなど多岐にわたるケアが求められ、さまざまな領域にまたがる医療であり、幅広い職種で構成されたチーム医療体制が必要とされる。産婦人科医や移植外科医のみならず、形成外科医、精神科医、小児科医、内科医、麻酔科医、泌尿器科医、移植コーディネーター、看護師、助産師、薬剤師、カウンセラーなどの十分なサポート体制の基盤が構築されたうえで考慮されるべき医療と考える。

### おわりに

現在、われわれの子宮移植研究グループは、さまざまな専門領域のメンバーと協力しながら、臨床応用を目指して、基礎実験や倫理的・社会的課題の解決に取り組んでいる（参考：子宮移植プロジェクトチームホームページ <http://www.pt-ut.org/>）。

子宮移植は、子宮性不妊患者が子どもを得るための1

つ選択肢として考えられ、世界ではすでに臨床応用が実現されている。子宮移植には、医学的、倫理的、社会的問題が内包されており、その臨床応用にはそれらを十分に議論する必要がある、その時代の生殖倫理や社会のニーズを慎重に確かめながら検討されなければならない。子宮移植は現段階では臨床研究としての位置付けであり、その安全性や有効性は不明瞭であるが、この新たな生殖補助移植技術および移植医療技術により子宮性不妊患者に多いに福音をもたらすことが予想され、今後の本研究の進捗に期待したい。

#### 引用文献

1. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, Strissel PL, Strick R, Wallwiener D, Beckmann MW (2006) Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 21, 792-797.
2. 2013年度厚労省人口動態統計 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikai13/>
3. (2012) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告 (2010年度患者年報: 301機関). *日産婦誌* 64, 1029-1054.
4. Kisu I, Mihara M, Banno K, Umene K, Araki J, Hara H, Suganuma N, Aoki D (2013) Risks for donors in uterine transplantation. *Reprod Sci* 20, 1406-1415.
5. Diaz-Garcia C, Akhi SN, Wallin A, Pellicer A, Brännström M (2010) First report on fertility after allogeneic uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89, 1491-1494.
6. Ramirez ER, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MB, Khatamee M, Wolfson MR, Shaffer TH, Ramirez VZ, Ramirez HA (2011) Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *J Minim Invasive Gynecol* 18, 238-245.
7. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Yamamoto T, Araki J, Iida T, Hayashi Y, Moriguchi H, Aoki D (2012) A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases. *Arch Gynecol Obstet* 285, 129-137.
8. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Yamamoto T, Araki J, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Banno K, Suganuma N, Aoki D, Koshima I (2011) Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. *Hum Reprod* 26, 3019-3027.
9. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Araki J, Shim T, Narushima M, Yamamoto T, Moriguchi H, Kato Y, Tonsho M, Banno K, Aoki D, Suganuma N, Kagawa N, Takehara Y, Kato O, Koshima I (2012) Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod* 27, 2332-2340.
10. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Masugi Y, Araki J, Iida T, Yamada Y, Kato Y, Shiina T, Suganuma N, Aoki D (2014) Uterine allotransplantation in cynomolgus macaque: a preliminary experience with non-human primate models. *J Obstet Gynaecol Res* 40, 907-918.
11. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A (2004) Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 76, 245-251.
12. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, Gunseren F, Cincik M, Pestereli E, Kocak H, Mutlu D, Dinckan A, Gecici O, Bektas G, Suleymanlar G (2013) Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril* 99, 470-476.
13. Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, Simsek M, Gunseren F, Kocak H, Ciftcioglu A, Gecici O, Ozkan O (2013) Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril* 100, 1358-1363.
14. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Lundmark C, Marcickiewicz J, Gäbel M, Groth K, Akouri R, Ekland S, Holgersson J, Tzakis A, Olausson M (2014) First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* 101, 1228-1236.
15. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L (2015) Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 385 (9968), 607-616.
16. Kisu I, Banno K, Mihara M, Suganuma N, Aoki D (2013) Current status of uterus transplantation in primates and issues for clinical application. *Fertil Steril* 100, 280-294.