

# 胎児由来細胞移植は有用か<sup>\*1</sup>

## Reflections on fetal transplantation : overview and proposal

栗原千絵子

Chieko Kurihara

科学技術文明研究所

Center of Life Science and Society

松本佳代子

Kayoko Matsumoto

共立薬科大学社会薬学講座

Kyoritsu University of Pharmacy, Division of social pharmacy

斉尾 武郎

Takeo Saio

フジ虎ノ門健康増進センター

Fuji-Toranomon Health Promotion Center

### Abstract

**Objective:** To summarize current clinical evidence and provide some ethical considerations on fetal transplantation, with a historical overview of abortion.

**Design :** Narrative, non-systematic review of the articles.

**Method:** First, we define the target diseases of fetal transplantation and describe their characteristics. Second, we conduct MEDLINE searches for clinical evidence on fetal transplantation and critically appraise them. Third, we present the laws, regulations, ethical standards, and historical background of fetal transplantation. And finally, we summarize the crucial issues on the application of advanced technology in fetal transplantation.

**Results :** With literatures search, we find two randomized controlled trials which fail to provide proof of the efficacy of fetal transplantations. Other reports on the application of these technologies present only some anecdotal experience of researchers. We also mention recent advancements in the cultivation of fetal stem cells, but they are not suitable for clinical trials at this time. Lastly, we show how Japan is being held back by both legal and ethical limitations on the use of fetal tissues for research, while western countries already have them.

**Conclusion :** There is no valid rationale for fetal transplantation in Japan at the moment.

### Key words

Fetal transplantation, clinical trials, ethics, central nervous system disorder

\*1 本稿は、2004年4月3日(土)に開催されたシンポジウム「再生医療の医学的評価」(研究対象者保護法制を考える会、科学技術文明研究所、くすりネット・くすり勉強会 共催)における栗原千絵子、松本佳代子のコメント、および、同シンポジウムを受けて、同年5月9日(日)に開催されたくすりネット・くすり勉強会「胎児細胞移植研究論文を読む会」における検討の結果を、発展させたものである。

# 目 次

———	第 1 部	胎児移植をめぐる提言と論拠	———
		はじめに	
		1. 背景と提言	
		2. 科学的論拠	
		3. 倫理的論拠	
———	第 2 部	方 法	———
		1. 本研究の手順	
		2. 胎児移植の標的疾患	
		3. 文献検索	
———	第 3 部	胎児移植の文献評価	———
		1. 文献評価の概要	
		2. Lindvall らの研究：症例報告，症例集積	
		3. Freed らの研究：ランダム化比較試験	
		4. Olanow らの研究：ランダム化比較試験	
		5. 総説論文	
		6. 脊髄損傷についての研究	
		7. 日本国内における研究	
———	第 4 部	胎児は「資源」となるか	———
		1. 人工妊娠中絶の歴史的背景：日本	
		2. 人工妊娠中絶の現況：日本および海外	
		3. 日本における死亡胎児の取扱いと研究利用	
		4. 考 察	
		結 語	

## 第 1 部 胎児移植をめぐる提言と論拠

### はじめに

中絶された胎児の組織・細胞を患者に移植するという方法は、世界的には1920年代から行なわれていた。最初の臨床実験はイタリアで糖尿病患者に行なわれ失敗に終わった。その後1950年代に入ってポリオや風疹のワクチン開発に使われ、1960年代にはDi George 症候群など免疫不全症への胎児胸腺・肝組織移植が行なわれた<sup>1)</sup>。1970年代から90年代初めにかけて欧米諸国では中絶胎児を利用することの倫理的問題が議論を呼び、種々の実態調査や検討を経てイギリス、アメリカ、他の欧米諸国や世界医師会などで倫理原則が作成され<sup>2)</sup>、現在でもなお論議を呼んでいる。1980年代末から90年代にはパーキンソン病についての臨床実験として胎児組織移植がさかに行なわれ、この時期に日本でも複数の疾患について実施例の報告がある。

日本では、近年の再生医学研究のブームを反映して2001年1月より開催されている、厚生科学審議会科学技術部会「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」(以下、「専門委員会」)において、胚由来の幹細胞を用いる研究は除き、「ヒト体性幹細胞」を用いる「臨床研究」についての行政指針作成のための検討が行なわれている。この中で「死亡胎児」との呼称により、中絶胎児を用いる臨床研究も含めて指針案が検討されている。

本稿では、専門委員会で十分に検討されてこなかった、中絶胎児組織を用いた臨床研究の文献評価および、中絶の歴史的動向と現状について検討した結果の一部分を報告する。第1部では、これらの検討結果から抽出された提言とその論拠を記述し、第2部に本研究の方法を記載し、第3部に第1部の科学的論拠の背景となる移植研究の文献評価、第4部に第1部の倫理的論拠の背景となる中絶の歴史と現状についての考察を述べることとする。

なお、本稿では、「胎児組織移植」「胎児細胞移植」(もしくは「胎児由来細胞移植」)の語はそれぞれに特定できる場合に用い、「胎児移植」の語は双方に共通もしくは特定できない場合に用いることとする。本稿タイトルでは、今後の研究の展望という意味で「胎児由来細胞移植」とした。

### 1. 背景と提言

#### 1) 専門委員会の動向

中絶された胎児の幹細胞を用いる臨床研究について、2004年6月17日(木)の第19回専門委員会では、死亡胎児の利用を「禁止するものではない」との合意へ導かれ、その後は実施基準についての議論に入った。これは実施基準の検討結果次第では、容認の方針は撤回される可能性も残しての、仮の合意ともいえるものである。2002年12月にも一度「容認」の方針が示されたが、国会議員を含む複数の意見書が提出され<sup>3)</sup>、その後議論が難航していた。

「禁止するものではない」というロジックは、産婦人科学会会告の、2001年12月に追加された解説<sup>4)</sup>にある「学会は死亡した胎児・新生児組織細胞の再生医療への応用研究の発展を禁止しない」という文言を踏襲したようでもある。ただし学会会告は、胎児の研究利用全般に対する見解を示しているが、専門委員

会での議論は「ヒト幹細胞臨床研究」に限定しており、基礎研究は対象外としているため、上記文言を踏襲する姿勢には無理がある。

上述したような仮の合意が示された後、専門委員会には2002年末と同様に複数の意見書が外部から提出され<sup>5)</sup>、2004年7月1日(木)の第20回専門委員会では、長沖暁子委員から「ヒト幹細胞を用いた臨床研究のあり方に関する専門委員会の進め方に対する私見」として意見書が提出され、この中で「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」ではヒト受精卵が「人の生命の萌芽」と位置付けられたのに対し、胎児をどう位置付けるのかが議論されていないという問題が指摘された。

一般紙も報道・社説等で多くの紙面を割いてこの問題を報じた。毎日新聞社説では、専門委員会の構成自体が公正さを欠くことが指摘された<sup>6)</sup>。専門委員会の動向のみならず、中絶された胎児が違法に廃棄されている事実(朝日新聞)<sup>7)</sup>、一方では脊髄損傷の患者が胎児細胞移植治療を求めて中国に渡航しているという事実(読売新聞)<sup>8)</sup>が、各紙のトップ記事として報じられるなど、中絶問題について異例の報道が続いた。読売新聞社説では、患者が国内で治療を受けられるよう早急に指針を出すべきとし<sup>9)</sup>、脊髄損傷患者のドキュメンタリーを連載<sup>10)</sup>、2004年8月5日には患者支援のためのシンポジウムも開催している。現在、朝日新聞の報道を受けて厚生労働省・環境省では胎児廃棄についての調査に着手、法律上「死体」と同様の扱いがされていない4か月未満の死亡胎児について医療廃棄物同様の扱いをすることが適切かどうか、という問題が注目されている。

## 2) 専門委員会の議論の焦点と問題点

2004年8月に至るまでの専門委員会の議論の方向性は、中絶胎児を「死亡胎児」と呼び、胎児の死亡の定義や法的位置付け等について明確にしないまま、基礎研究は規制せず、幹細胞の移植というごく限られた領域にのみ限定したルールを設け、これを容認しようとするものであった。ここに至るまでに検討されてきたルールの焦点は、①施設審査に加えて中央審査を設ける ②中絶の意思決定と提供についての意思決定を分離する ③提供意思のあることが中絶の実施方法に影響を及ぼさない ④提供相手を指定できない、などの原則をいかなる手順で実現するか、といったところにある。同意は両親の同意が必要か、女性のみでよいか、なども議論されている。専門委員会では②の原則を遵守するための手続き論から検討されているが、説明と意思確認を中絶手術前に行い、最終的な同意文書への署名を手術後に行なう、との手順によって、胎児が生きている時点から提供に同意することが非倫理的であるとの指摘を回避し、中絶と提供の意思決定の分離の原則を形式上実現しようとしている。

中絶自体と提供とを分離するという原則は欧米で1970年代から90年代にかけて胎児組織移植をめぐる議論の中で抽出されたものだが、日本の専門委員会のように基礎研究を規制せず「幹細胞臨床研究というごく限られた領域だけ厳格に規制する」という設計は他の先進諸国にはみられない。規則の全体的な体系を比較考量せずに部分だけに焦点をあて海外の規則をそのまま日本に適用するという方法は、政策全体の中でのバランスを欠く。加えて、最新の科学と倫理の議論を鑑みて、1980年代頃に形作られた原則が現代においても普遍性を持つか、という観点や、さらに国境を超えて人体資源が取引されるようになっている現状を見据えての、国際的な議論も必須である。

## 3) 日本で採るべき政策とは

以上のような問題点についての認識から、採択すべき政策として、筆者らの提案およびその論拠をTable 1

Table 1 Proposals and rationale for a policy on the use of fetus for transplantation research

<p>提案</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 胎児移植研究は禁止もしくはモラトリアムとする。</li> <li>② 既存の胎児細胞についての研究の実施基準を同審議会にて早急に厳格に規定する。</li> <li>③ 再生医学領域の基礎研究の是非、容認しうるならばその基準について同審議会にて検討する。</li> <li>④ 胎児基礎研究全般についての実施基準を別の委員会で議論する。</li> <li>⑤ 胎児の法的位置付け・死亡の定義・中絶および胎児の廃棄・埋葬に関する法規制の改訂の是非について国会レベルで議論する。</li> <li>⑥ 人体要素提供および臨床研究についての包括的法規制の検討に着手する。</li> </ol> <p>科学的論拠</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 過去の胎児組織移植研究の成果からは有用性は示唆されていない。</li> <li>2) 胎児幹細胞の基礎研究は臨床応用の段階に至っていない。</li> <li>3) 臨床試験成績の評価に要する知識と制度枠組みが不足している。       <ol style="list-style-type: none"> <li>① 文献評価 ② 実施プログラム ③ 臨床試験登録制度 ④ 薬物動態評価</li> </ol> </li> <li>4) 品質コントロールおよび適及調査が困難である。</li> <li>5) 医療経済学的分析が行われていない。</li> <li>6) 科学知識が一般に共有されていない。</li> </ol> <p>倫理的論拠</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 中絶についての法制度が胎児提供についての自発的意思決定を保証しえない。</li> <li>2) 胎児の法的位置付け・死亡の定義・死亡後の取扱い規定が不明瞭である。</li> <li>3) 研究利用についての法規制に不備がある。</li> <li>4) 中絶する女性の心身への負担とインフォームド・コンセントの限界。</li> <li>5) 闇取引を制限できない。</li> <li>6) 学際的考察が不足している。</li> </ol>
--

に示した。

筆者らの見解は、現在得られている医学的知見および日本における医学研究の現況、国際的な胎児移植研究者の動向、日本における倫理的・法的問題などから勘案して、胎児を資源とする臨床研究については少なくとも現時点では容認し難い、というものである(提案①)。提案②は、2004年4月3日「再生医療の医学的評価」シンポジウムにおける福島雅典氏・岡野栄之氏両者の合意点であり、これを支持する。③の基礎研究については、専門委員会でも十分に議論されていないが、その是非について、そして容認しうると判断した場合にはその基準を、早急に検討すべきであると考ええる。④は、アメリカの被験者保護法<sup>11)</sup>で妊婦や胎児を提供とする研究が、それら自身のための研究から他者のために「利用」する研究までを包括してどのように規制されているか、あるいはまた、イギリスの「ピール報告書」<sup>12)</sup>にもみられるように、胎児という研究資源が、これまで様々な分野の研究でどのように利用されてきたか、それぞれの科学研究の意義などについて包括的に検討すべきことを意味する。⑤は、胎児の法的位置付けを検討し、日本の既存の法体系との整合性をはかることが、再生医学研究を進めるためにも必要不可欠であることを意味する。

⑥については、直接的には胎児利用の問題とは逸れるが、幹細胞臨床研究の指針の抱える本質的な問題であり、併せて提案することとした。幹細胞臨床研究の指針では、未成年者・同意能力を欠く成人・死者などからの組織・細胞の採取も併せて規制しようとしている。これらの人々から、本人には直接の益がなく、リスクを伴う場合もある組織・細胞の採取を行うことがどこまで許されるのか、という倫理的に深い



問題については、本来、人体要素を研究用に提供する場合も含む包括的な被験者保護制度、さらには研究目的以外の提供・贈与も含む制度を創設することが、対象者の保護や生命倫理の観点のみならず、国際的な研究の水準にキャッチアップするためにも必要不可欠な課題である<sup>13)</sup>。本稿では、人体要素全般についての問題を検討することについては十分に紙数を割くことができないため、中絶胎児の移植研究にのみ焦点をあてることとした。

以下に、提案事項についての科学的・倫理的論拠を述べる。

## 2. 科学的論拠

### 1) 過去の胎児組織移植研究の成果からは有用性は示唆されていない。

日本における再生医学の解説論文などでは、2001年に*NEJM*に公表されたFreedらによるパーキンソン病についてのプラセボ対照二重盲検によるRCT (randomized controlled trial)<sup>14)</sup>を取り上げ、「60歳以下の患者に効果がみられた」とする言説がみられる。専門委員会では胎児移植は「海外ではすでに医療として行なわれている」との認識が示されてきた。中畑龍俊委員長は2004年3月の総合科学技術会議・生命倫理専門調査会における参考人としての発言の中で、FreedらのRCTに関する勝木元也委員よりの質問に答えて、「胎児の脳全体を使っている」「延命効果では」効果がみられなかった、と回答をしている<sup>15)</sup>が、実際にはFreedらの研究では胎児の中脳組織が移植されており、延命効果は測定されていない。

国際的な論議としては、胎児組織移植について最も多くの研究報告のあるパーキンソン病治療について、アメリカで連邦助成を受けてFreedら、Olanowらの研究グループが実施したプラセボ対照二重盲検RCTが、いずれも主要評価項目について有効性を証明できなかった<sup>16)</sup>ことから、海外の先進的な研究者らは胎児移植を「実験的な段階にある」として、ジスキネジアなどの副作用の問題が解決されない限り臨床応用を暫く差し控え、実験室での基礎研究に専念すべきだとの認識に達していることが、*Nature* 誌に報じられている<sup>17)</sup>。この記事の中ではOlanowがこの論調をリードし、一方最も先進的に研究を進めてきたLindvallは将来的な有用性を示唆しつつも、現在は基礎研究に専念すべきという方針に同意している。この記事に登場する研究者らは、2000年以降に実施した移植研究を報告しておらず、彼らによる幹細胞移植の実験室研究や胎児組織以外の細胞リソースについて検討する言説が種々の医学雑誌上でみられる。

### 2) 胎児幹細胞の基礎研究は臨床応用の段階に至っていない。

専門委員会における医学研究者らは、アメリカで行われたRCTのような組織移植は日本では実施するつもりはない、としている。以前は、日本の論者の間ではFreedらのサブグループ解析の結果が有効性の根拠とされていたが、2つのRCTで有効性が実証されなかったことや、パーキンソン病についての胎児移植におけるジスキネジアなどの副作用をめぐる議論が日本国内でも喚起されるに従って、FreedやOlanowらの研究を水準の低いものとみなす言説が目立ってきている。日本の研究者らは組織から幹細胞を分離し増殖させることによって、少数の胎児から多くの患者の治療に使えるような方法を開発する、という研究の方向性を語っているが<sup>18)</sup>、こうした方法は世界の最先端の研究者がまだ臨床応用を試みていない未知の領域であり、日本国内でもごく僅かの基礎研究者のみがこの方法論を模索している段階であろう。かつて胎児組織移植研究を実践してきた世界の研究者らは、組織のまま移植するという方法に固執しているわけではない。日本の医学研究者らが主張するのと同様に幹細胞を用いる実験室研究の必要性を認めつつ、それ

はまだ臨床に踏み切る段階ではないとみなしている ,というのが前述の*Nature*誌における世界的な研究者らの見解である .

専門委員会では ,胎児幹細胞のモデル動物への移植実験において効果が示されたことが ,臨床研究を容認する根拠とされているが ,動物実験を顧みる以上に ,まず ,Lindvall らのグループによる人を対象としたケース・シリーズの臨床的経過や , Freed ら , Olanow らによる RCT の臨床的経過を , 厳密に比較検討することが重要である .そして ,世界中で最も先進的に臨床研究を進めてきた Lindvall らが ,何故 ,臨床研究を差し控えているのかを綿密に検討すべきである .実験動物における効果確認は ,臨床研究の段階へと進めるべきという論拠にはならない .日本では動物実験についても人対象と同様に登録・結果公開制度がないため ,ネガティブな結果は公表され難い傾向にあることも鑑みて ,むしろ中絶胎児を用いる基礎研究の規制のあり方を検討すべきである .

### 3) 臨床試験成績の評価に要する知識と制度枠組みが不足している .

#### ①文献評価 ②実施プログラム ③臨床試験登録制度 ④薬物動態評価

日本の研究者による言説では ,1つの研究のサブグループ解析におけるポジティブな結果や ,多数の症例のうち1症例だけの著明改善例が有効性の論拠として強調される傾向が強い .そして ,「患者が待っている」といった社会的な事情や ,いわゆる「患者の自己決定権」が実験段階から臨床応用へと進むことの正当化の理由とされる .これは患者の期待を徒に喚起するだけではなく ,基礎研究を臨床応用するトランスレーショナル・リサーチの育成にも妨げとなる .以下に ,臨床試験成績の評価が適正に行なわれるための枠組みとして ,①文献評価 ②実施プログラム ③臨床試験登録制度 ④薬物動態評価 の4つの側面から考察する .

#### ①文献評価

新しい方法を人に試す際には ,過去の研究成果の系統的な情報収集と前臨床研究の評価に基づく益と危険性の確率的な事前評価が前提となることが ,アメリカで1979年にまとめられた報告書「ベルモント・レポート」<sup>19)</sup>において述べられている .この手順は ,1990年以降 evidence-based medicine (EBM) 実践の手順としてまとめられた5段階の実践方法のうち ,「Step 1 : 問題の定式化 , Step 2 : 情報収集 , Step 3 : 批判的吟味」までの手順とも共通する .研究設問を定式化し文献検索を行い ,得られた文献について確率的に評価するという方法論が研究者共同体の共通認識とされ ,政策決定に向けての議論における基礎的な資料として提供されなければならないが ,現在のところ日本の政策決定に関わる審議会においてはそのような系統的な方法論は採用されておらず ,選択基準の示されない有識者へのヒアリングによって「伝聞」に基づく議論が進められていることが問題である .

#### ②実施評価プログラム

欧米の移植研究者らは ,パーキンソン病患者への胎児組織移植研究の成果を共有し ,共通の基盤に立って相互に評価しあうためのネットワークを形成しているが ,日本の研究者は個別にこうした先進的な研究者と連絡をとっているものの ,臨床試験の実施・評価の枠組みについての検討は不十分である .国策として再生医療を推進していくのであれば ,こうした国際的な研究者共同体に日本からも研究者が参加し ,協調して研究していくことが不可欠である .欧米諸国では ,パーキンソン病の移植治療のデータを相互交換することができるように ,1992年に Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT)<sup>20)</sup> という実施評価プログラムを作成し ,これに沿って移植研究を実施してきた .先端的な研究では数少ない

症例から臨床応用を始めて、その結果を積み重ねていく以上に優れた研究方法はないため、こうした共通の枠組みに沿って症例を重ねていくことが必須である。現在まで評価に足る欧米の移植研究のほとんどはこの実施プログラムに沿って行なわれてきた。ヨーロッパでは1990年に設立されたヨーロッパ中枢神経系移植・修復ネットワーク(Network of European CNS Transplantation And Restoration: NECTAR)が1994年に倫理指針を作成<sup>21)</sup>、1997年には患者登録制度も設けられ<sup>22)</sup>、1994年から97年にかけてヨーロッパ共同体によるBiomed programmeの助成を受け、パーキンソン病およびハンチントン病に焦点をあてて移植研究を実施してきた。NECTARのグループもCAPITを使ってきたが、その後のパーキンソン治療における脳深部刺激などの方法論の進展を受けて、Biomed 2 programの中で、移植以外の手術方法の結果も同一の評価方法で測定できるよう、CAPITの改訂版であるCore Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD)が1999年に公表されている<sup>23)</sup>。Biomed Projectでは、同じプログラム内で、人の胚を用いる再生医学研究も含めて倫理的・社会的側面についての総合的評価も行っており、これによる最終報告書で示された指針<sup>24)</sup>でも、胎児組織を用いる臨床研究はコア・アセスメントの方法論に沿うことが推奨されている。

### ③臨床試験登録制度

実施手順を標準化するとともに、実施後のデータが集積されていくシステムが必須である。アメリカでは1960年代からすでにIND (investigational new drug) の届出制度がある。ヨーロッパでも一部の国では1960年代からこれと同様のIMP (investigational medicinal product) の届出制度があり、2004年以降は新規加盟国も含んでEU25か国共通の制度となった<sup>25)</sup>。これは、生物由来の化合物を含め新規の物質を人に投与する際には、新薬承認申請の資料とすることを目的としない場合にも、規制当局への届出を義務付ける制度である。この包括的な枠組みの中で、今後胎児細胞由来物質の移植研究成果も、欧米それぞれに一元管理されていくことになる。さらに、国家的資金助成によって実施される臨床試験については、実施中の研究についての情報が一般に公開され、患者がアクセスすることのできるシステムも実施されている。これに対し日本では、個別の研究のみに焦点をあてた委員会を設けて、系統的に蓄積されたデータやその評価の方法論に基づくことなく有識者による合議のもとに研究実施の可否の判断がされ、研究が進められていく方向にあり、科学的にも日本の研究者は国際的に孤立した環境に置かれることとなる。

### ④薬物動態評価

欧米のパーキンソン病についての細胞移植研究では、MRIやPETを用いて、放射性同位元素で標識した物質の脳内での動態を調べる検査が不可欠な要素となっている。ヨーロッパにおいて行われている同様の方法論には、「マイクロドーズ試験」と呼ばれる試験方法があり<sup>26)</sup>、動物実験のいくつかのプロセスを省略して早期にスクリーニング試験として微小用量を単回で人に投与する試験方法に応用するにあたってのガイダンスも出されている。日本では医薬品承認申請目的の治験のスクリーニング試験にこの方法を導入することについての検討が行われている。最近では、放射性影響研究所において既承認の薬物によってこの方法が試みられ、300人で得られるべき知見が14人で得られたとして公表された<sup>27)</sup>。こうした試験方法の基盤を整備することが医薬品試験全般で必要であるが、胎児細胞やES細胞などの臨床応用を図る以前に、まず、こうした評価の方法論や実施基準を整備しなければならない。

### 4) 品質コントロールおよび遡及調査が困難である。

中絶という行為の社会的な意味合いおよび移植研究が中絶の実施方法に影響を与えてはならないという



倫理原則が、中絶胎児の品質の最適化・標準化・管理を困難なものにしている。パーキンソン病患者への胎児組織移植の症例集積研究で顕著な成績を発表してきたスウェーデンのLindvallらのグループは、4～8体の胎児を1人の患者に移植する際に、中絶手術が行なわれてから移植手術の開始までの時間は、神経細胞の生着を良くするために後から取り入れた培養方法を用いた複数のケースを除き、新鮮な胎児組織を移植したケースにおいては、中央値が3.5時間であると報告している<sup>28)</sup>。このような方法は、中絶のタイミングを意図的に揃えることなしには実現しえないものであり、中絶自体の実施や方法を変更してはならないという倫理原則に反する可能性がある。また、こうした供給体制を可能にする施設の連携システムを構築することは日本の現状においてはほぼ不可能であろう。専門委員会では、複数の胎児を用いることなく培養技術により増殖させて用いる方向性が検討されているが、新鮮な細胞であるほど良好な移植成績が期待できるという点はいかに培養技術が進歩しようとも変わらないであろう。また、増殖させた細胞を移植に用いた際の安全性については、国際的な議論の場でエビデンスが示されてはいない。

さらに、改正薬事法では生物由来製品の遡及調査が義務づけられているが、胎児移植が薬事法の対象外の行為であるとしても、移植を受ける患者の安全性確保のためには、薬事法の規程に準じた提供者もしくは胎児の感染についての検査や遡及調査が必要である。あるいは提供者の遺伝的背景についての情報が求められる場合も十分に想定しうるが<sup>29)</sup>、中絶という特殊事情から、こうした背景情報の収集がどこまで可能であるか、という問題もある。

加えて、mifepristoneなどの経口中絶薬が欧米諸国で承認され、開発途上国でも承認されつつある。本剤は日本ではまだ開発に着手されていないが、すでに個人輸入等で入手可能であり、非公式ながら、本剤の乱用による健康被害も産婦人科医によって報告されている。この経口中絶薬が使用された場合、子宮内で胎児の死亡する時期が早まるので、移植に適した状態の胎児細胞を入手することは極めて難しくなる。あるいは逆に、内視鏡を用いて中絶することにより、中絶する女性への身体的な負荷を減らし、かつ新鮮な胎児を得る、という方法も考えられるが、これにより破損されない胎児を取り出すことが倫理的に許容されるかどうか問題となる。

このように、最新の科学の求める品質水準を確保することが、中絶という行為の特殊事情ゆえに、困難となっている。

##### 5) 医療経済学的分析が行なわれていない。

新しい医療技術の導入を検討する際には、特にその技術の利用の是非についての賛否両論が激しい場合には、医療経済学的な費用効果分析を含んだ医療技術の評価が必要不可欠である。しかしながら、日本においてはそのような技術評価のための人材も方法論も不足している。

胎児細胞・組織移植の場合には、供給源として得られる中絶胎児数と、移植医療の標的疾患の患者数との間に不均衡があるということは、誰もが直感的に感じるところであろう。胎児移植についての多くの解説論文の中にも、「一人の患者の治療に十数体の胎児を必要とするという倫理的問題から実施が難しい」等の記述が頻繁になされている。今後は細胞培養技術の進展によって、移植に必要とする胎児数を減少させることが正当化の論拠となっているが、この仮説を検証するためには数多くの基礎・臨床での実験を繰り返さなければならず、また、将来有効性が確認された場合に多数の患者に提供するためには膨大な研究資源が求められることにもなる。一方、人体組織利用についての倫理的問題に関する社会の関心が高まり規制も厳格な方向へと向かっていることを勘案すれば、胎児組織の提供を受けることはこれまで以上に

困難となってくるため、未だ検証されていない仮説を以って正当化の論拠とすることには無理がある。

#### 6) 科学知識が一般に共有されていない。

生殖補助医療における胚提供の場合とは異なり、中絶の実施される場では妊婦はほとんどの場合に唐突に胎児の提供を依頼されることになる。ここで研究用・他者の治療用の資源提供を求めるのであれば、その倫理的適切性のみならず、科学的妥当性を、専門家だけではなく一般社会が評価できる環境が必要である。しかしながら、専門委員会においては、外部から正規のプロセスを経ずに届けられた意見書の取扱いについて、委員に配布せずリストのみ作成して委員長に判断を委ね、委員各自からの申し出があった場合にのみ検討対象とする、という異例の判断が行なわれた<sup>30)</sup>。これは、一般社会や当事者、NGOなどの持つ local knowledge や非専門家による専門知識を政策決定に取り入れていくことにより効率化をはかろうとする欧米諸国の動向とは逆行する。

患者団体と先端医学研究者との連携の重要性を唱える研究者もいるが<sup>31)</sup>、現在のように医療技術評価の方法論が専門家集団においてさえ共有されていない段階では、患者は研究費の豊富な領域の、リスクが高く有効性の低い新規な方法へと資金力により誘導される可能性がある。連携以前に、まず政策決定プロセスに患者が参加できる環境や、一般市民による医学専門情報へのアクセスを整備・保証すべきである<sup>32)</sup>。

脊髄損傷の団体がペイン・コントロールやリハビリテーションについての調査や方法論の開発を切望している状況を鑑みるならば、例え限られた状況で臨床的效果が得られるとしても、一般化が困難な胎児細胞移植よりも、まず脊髄損傷の診療ガイドライン作成に初期段階から患者が参加し、優先順位が高く多くの患者にとって必要とされる方法に重点を置いて研究が進められるよう政策決定されることが望まれる。

### 3. 倫理的論拠

#### 1) 中絶についての法制度が胎児提供についての自発的意思決定を保障しえない。

海外の中絶胎児組織移植についてのルールでは、中絶が合法であることが前提条件とされている。日本において中絶は刑法の墮胎罪<sup>33)</sup>を構成しうるとされ、その違法性を阻却しうる要件は、母体保護法<sup>34)</sup>に基づき、①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がある場合、または、②暴行もしくは脅迫によって、または抵抗もしくは拒絶することができない間に姦淫され妊娠した場合であって、本人及び配偶者の同意(配偶者が知れない時もしくは意思表示できないときは本人のみ)を得ること、とされている。①または②に該当する女性は、自律性が非常に減弱した状態にあることが法律の文言上前提となっているので、そのような状態にある女性に、中絶の意思決定と独立して自発的意思決定に基づく研究への提供を求めることには明らかに無理がある。

人工妊娠中絶を行なった医師は、都道府県知事に届出の義務が母体保護法に規定されているが、実際には中絶は母体保護法の違法性阻却要件に該当しない場合にも数多くおこなわれており、中絶を行なった医師は、「経済的理由」から妊娠継続が著しく心身を害する恐れがある等の理由づけを行なって届出をしているのが現実である。

胎児の異常を理由とする中絶を認める優生学的人工妊娠中絶(胎児条項)については、障害者の権利を求める団体による反発があり、母体保護法では違法性の阻却要件とはされていない。しかし現実には出生前診断などで選択的中絶が行なわれている。無脳児などの場合でも、そのような胎児を懐胎し続けること

が女性の心身を害する恐れがあるということが中絶の正当化事由とされる<sup>35)</sup>。

世界的には、pro-life 派は胎児の生存権を求め中絶を容認できないものとし、pro-choice 派は中絶についての女性の意思決定権を求め、pro-choice 派は中絶胎児を研究資源とすることを容認する傾向にある。これに対し、日本における pro-choice 派は、レイプに限らず、望まない妊娠の場合の女性の自発的意思決定を法的に正当とすることを求めつつも、胎児の障害を理由とする中絶を女性の選択の権利として求めておらず、胎児を研究資源とすることにも反対している点に特徴がある<sup>36)</sup>。

胎児の週齢との関係では、欧米諸国では初期中絶（12週未満）のみ合法とされる場合が多いが、日本の母体保護法では12週から21週までの中期中絶まで可能である<sup>37)</sup>ため、仮に専門委員会で12週以上は使わないという方針が示されたとしても、週齢の高い胎児が利用される可能性は欧米諸国よりも高い。

このように、中絶についての法設計における様々な不整合を残したまま、「合法的に行なわれた中絶」の後に、中絶の意思決定と分離して、「自発的な提供についての意思決定」を保障することは困難である。

## 2) 胎児の法的位置付け・死亡の定義・死亡後の取扱い規定が不明瞭である。

刑法での墮胎罪と母体保護法は、胎児の始点を規定していないことから、保護法益が生じる始点を明確にしておらず、受精の瞬間から連続した生命として保護すべきものとされている、とも解釈可能である。民法では損害賠償、相続等に限り生まれたものとみなされるが、この場合も始点は明確ではない<sup>38)</sup>。

クローン技術規制法<sup>39)</sup>では、胎児の定義を胎盤の形成開始以後としており、胎盤その他の付属物を含むとしているが、この定義以外に、胎児に関する規定は無い。

死産の届出についての規程<sup>40)</sup>では、4か月以上についてのみ、「死産とは妊娠第四月以後における死児の出産をいひ、死児とは出産後において心臓搏動、随意筋の運動及び呼吸のいづれをも認めないものをいふ。」と、その死亡を定義し、死産は医師または助産婦の証明とともに、父またはやむをえない場合には母が届出をしなければならない、としている。これは母体保護法による医師の届出義務とは別箇である。

墓地埋葬法<sup>41)</sup>においても、4か月以上の死胎についてのみ埋葬許可証に基づく埋葬を求めており、死体解剖保存法<sup>42)</sup>においても、4か月以上についてのみ人の死体と同様の扱いとされている。

胎児の死亡後の取扱いは、4か月以上については「胞衣（えな）業者」と呼ばれる業者が引き取って火葬し、遺骨は遺族に引き渡されるか、受け取らない場合は自治体の管理する納骨堂に納められる場合もある。

4か月未満の死胎については、死亡の定義もなく、中絶の届出は要するものの死産の届出も埋葬も必要とされず、現行法では廃棄物処理法に準拠して処理することが求められている。

Table 2 Regulations of Tokyo, Osaka, and Kyoto related to dead fetus younger than four months

	東京都	大阪府	京都府
規制対象に4か月未満の胎児を含むか	含む	含む	含まない
研究利用について	研究目的で医師が施設内で処理することは容認	記載なし	記載なし

しかしながら、胎盤・臍帯・卵膜・羊水その他出産に伴う汚物及びその附着した布、綿等「産汚物」を「胞衣業者」が取扱い、特定の場所で火葬するよう規定した「胞衣及び産汚物取締条例」(東京都の条例の一つ)と題する条例(以下、「胞衣条例」とする)と同様の規程が複数の自治体に条例として存在する。その規定は自治体により様々であるが、Table 2に示すように、東京都の条例では、4か月未満の死胎児を「胞衣」に含み、学術研究目的で処理することは、医師が病院内において行なう場合にのみ認められている<sup>43)</sup>。大阪府では4か月未満の胎児を「胞衣」の定義に含み、研究利用についての規定がないため、研究利用は条例違反となる可能性がある<sup>44)</sup>。京都府では胞衣の定義の中に死胎を含んでいない<sup>45)</sup>。この「胞衣条例」の不整合から、4か月未満の胎児が医療廃棄物として扱われることを危惧する「医療廃棄物研究会」という業界団体の見解もある<sup>46)</sup>。

上述のような法規制の不整合から以下のような問題が生じる。

以下のような目的から違法な廃棄が行なわれる。

- ・法の文言上は非合法となる中絶についての届出を回避するため。
  - ・合法的中絶とみなされる場合に4か月以上に求められる手続きについて、産科医が手続きの煩雑さや廃棄料の支払いを免れようとして、中絶をした女性の届出を免れたい立場・心情を斟酌して手続きを簡略化しようとするため。
  - ・4か月未満であっても胞衣条例がある自治体でこれに準拠した手続きの煩雑さを回避するため。
  - ・4か月未満で胞衣条例がない自治体では、医療廃棄物として扱うことをも回避するため。
- 4か月未満で胞衣条例がない自治体では、違法ではないものの医療廃棄物として扱うこと自体に問題がある。

人の胚については、クローン技術規制法の中で、「人の生命の萌芽」とされ、尊厳をもって扱うべきものとされているが、胚よりも人に近い存在である胎児がこのような扱いをされている現状を改めない限り、「幹細胞臨床研究」に限定して礼意をもった扱いを指針の文言上求めても、現実の問題を隠蔽することとなる。

### 3) 研究利用についての法規制に不備がある。

上述のように、4か月以上の死胎については、死体解剖保存法に準拠し、死亡・埋葬の届出が行なわれた後に、死体と同様に遺族の承諾を得て研究の対象とすることができる。ただし、ここで想定される研究は、病理解剖および、将来の研究のための標本としての保存であり、法の制定当時は再生医学研究等、他者の益のための研究は想定されていないと考えられる。しかし、これを準用すれば研究利用が可能であると考えられている。実際の研究現場では、死亡・埋葬届出等の煩雑さを理由に4か月以上の胎児組織は利用されていない、との説明もあるが、この説明を保証する規制上の根拠は無い。

4か月未満の死胎については、上述の自治体条例もしくは廃棄物処理法に準拠し廃棄されなければならないが、廃棄せずに研究利用することが正当化できるか否かは現行法制では定かではなく、他の人体要素と同様に今後の議論に委ねられる。

胎児のEG細胞(embryonic germ cell:胚性生殖幹細胞)については、2000年3月の科学技術会議報告書<sup>47)</sup>で、「問題が検討されるまでの間は樹立研究は行わないこととする」とされた。日本では12週未満の「初期中絶」については子宮内容除去術(麻酔、子宮頸管の拡張、子宮内容の除去、子宮内の搔爬)が行わ



れ胎児の損傷が激しいため研究に使用できないことが理由となった。この論点が消されたか否かは専門委員会において検討されていない。海外の移植研究では「通常の吸引法」による中絶で採取された胎児が利用されてきたが、日本の場合は12週未満の場合に中絶に用いられる技術が異なっており、母体にとってより安全な方法が使われていない可能性自体についての検討が必要である。

なお、前述の産婦人科学会の会告では、1987年に12週(4か月)以降は死体解剖保存法に従い研究利用を認める倫理的条件が示されたが、2001年に解説が追加され、12週未満であっても倫理上の配慮をし、尊厳を侵すことのないよう取扱うよう定め、死亡した胎児・新生児組織細胞の再生医療への応用研究の発展を禁止しない、とした。この見解が厚生科学審議会における容認の方針の基盤とされているが、行政指針として公布する以上は、上述の自治体条例などの現行法制度との整合性の検討が必要であろう。

#### 4) 中絶する女性の心身への負担とインフォームド・コンセントの限界

仮に法的な問題が法整備によって解決できたとしても、中絶する女性の心身の負担およびインフォームド・コンセントの論理の限界は解決が難しい。すでに審議会や論文等で提示された問題点に筆者らの考える新たな問題点を加えて、以下に述べる。

##### ①負担が過大であるという論点

- ・中絶による心の傷は癒し難く、必要とされる中絶後のケアが十分に提供されていない現状<sup>48)</sup>、胎児組織の提供を求める場合にのみ、提供のための「コーディネーター」が説明したり、特別なケアを提供するという事になれば通常のプラクティスとの間に不均衡が生じる<sup>49)</sup>。
- ・胎児組織の提供についての説明を受けたことで中絶の意思を撤回したケースもある<sup>50)</sup>。中絶自体のカウンセリング等の実施状況およびそのあり方を先行して検討すべきである。
- ・中絶自体が不本意な状況で選択を迫られる場合があり<sup>51)</sup>、提供についての説明を聞くことや、提供したことが後にトラウマとなる可能性がある<sup>52)</sup>。
- ・中絶の手術が開始された後にも意思を撤回したいという感情が続く場合があるため、どの時点で中絶の意思決定が行なわれたとみなすかについて不明である<sup>53, 54)</sup>。
- ・女性は他者の望むような回答を出し行動する傾向があり<sup>55)</sup>、自発的な意思決定は難しく、自発的な意思決定によらず決定した場合にも、そのことが表面に出にくいという意見がある。
- ・研究への提供意思があることにより、中絶医が研究資源として適した胎児を得られるような中絶方法を選択することが考えられ、それが女性の身体に大きな負担がかかる可能性があるという懸念を払拭できない<sup>56)</sup>。

##### ②インフォームド・コンセントの限界

- ・インフォームド・コンセントのプロセスは説明同意文書に署名をする時点のみにあるのではなく、継続的な行為であり<sup>57)</sup>、胎児が母体内で生きている時点でそのプロセスを開始するため研究の対象となるのは「死亡胎児」であるといえるのが疑問であり<sup>58)</sup>、そのこと自体が非倫理的である<sup>59)</sup>。
- ・胎児には同意の能力もなく賛意や拒否の意思表示もできない。胎児は人とは定義されず、親に承諾の権利があるか否かについてコンセンサスは無い。中絶を決定した親が、本人の最大の利益を代弁すべき同意の代行者となる法的な地位にあるかどうか、あるいは承諾の権利があるかどうか、という問いは未だ解決されていない。
- ・当該妊娠に係る男女双方の同意が必要か、当該男性側の同意が得られない場合は当該妊婦の同意のみで



よいか、との問いも解決されていない。審議会では男性も同伴で来院した場合に限る、との提案もあったが、中絶に男性同伴で来院する場合にドメスティック・バイオレンスのケースもあるという。また、胎児の生物学的な親ではない男性を当該妊婦が同伴するケースもあり、その場合に本人証明を求めるのか、あるいは求めずして後から判明してしまった場合にどうするか、などの問題は解決が難しい<sup>60)</sup>。

- ・ 経口中絶薬については、すでに日本へも個人輸入可能な状態であり、研究利用のためのインフォームド・コンセントにおいて利用可能な方法についての選択肢がもれなく示されなければならないとすると、「提供コーディネーター」がこれについての情報を提供することになる。中絶医が通常の中絶において使用しない経口中絶薬についての情報を、コーディネーターが当該妊婦に提供することは妥当であろうか。また、日本で承認されていない医薬品であるという理由でこのような医薬品について情報提供しない場合、中絶医の真の意図がより研究利用に適切な胎児組織の入手のためにこうした医薬品についての情報を提供しないというものである場合にも、外形的にこの両者を判別することは不可能である。したがって、胎児細胞移植を睨んでこうした経口中絶薬についての情報を当該妊婦に提供すべきか否かの判断は困難である。

#### 5) 闇取引を制限できない。

中絶という行為や中絶胎児の廃棄についての法規制の不備・不整合・現実との不適合により、中絶胎児の廃棄も研究利用も、これまで明確なルールに沿って行なわれてこなかった。このため、再生医学研究に有用であるという見解が行政的に示され、公的・私的な研究費が動くようになると、幹細胞の臨床研究というごく限られた部分のみ規制された場合に、臨床の前段階で必要となる実験室研究が促進されることになる。上述したように手続きの煩雑さを回避することや経費削減を目的として違法な廃棄が行なわれてきたとすれば、中絶胎児の研究利用のための譲渡に価値が生じることによって、これらが有償取引へと取って代われることになる可能性が大きい。

厳格な規制を設けるほど、規制の対象範囲外の取扱いについては表面に現われにくくなり、基礎研究目的の闇取引が促進される可能性がある。さらに、国内での入手が困難になるにつれて海外に供給源を求める可能性もある。一方、臨床研究は指針により規制の対象となとしても、国内で厳格な中央審査が行なわれるのであれば、不承認となった研究計画の実施を「待っていた」患者がこれまで以上に海外に治療の場を求めることも考えられる。こうした傾向は、日本が国際的に非難を浴びている海外での臓器売買と同様の問題を生じることになるだろう。

これらの点から、中絶胎児幹細胞の臨床研究というごく限られた部分のみ厳格に規制するという政策は適切ではないといえる。中絶胎児幹細胞臨床研究を規制する以前に、中絶胎児細胞を用いる基礎研究を規制すべきであり、それ以前に、産科学や発生学など、これまでも胎児を対象とする研究が行なわれてきた領域全般における規制のあり方を検討すべきである。

#### 6) 学際的考察が不足している。

人のいのちの始まりと終わりをいかに認識しいかに定義するかについては、宗教学、哲学、文化人類学、社会学など、領域横断的な考察が必要であり、しかもそれは一般社会が受容できるものであることが不可欠である。中絶胎児という、生まれる前に生命を絶たれた存在、性愛の結果でありながらその証を残すことが出来ない存在、両方の親の様々に複雑な社会的背景を背負った存在をどのように認識するか、という

ことは、科学と法と倫理だけから答えを出すことはできない。証を残すことなく闇の中に葬りたいと当事者が考えてきた存在を、科学の目的に沿うために白日のもとに曝し、従来の届出以外に、様々な詳細な証拠文書を残すことが求められるようになる。

中絶をめぐって、墮胎や水子供養についての幾多の歴史的考察が行なわれてきた。近年の生命科学の進展に応じて、欧米諸国では個人の尊重を人の胚にも援用し保護を与えることによって研究利用を可能にしてきた。こうした動向に対して、個人の尊重というよりはむしろ、集団としてのいのちの尊さを重視するのが日本的な感情であるとした考察もある。胎児の利用では、同意の権利を持つ人を特定することは難しく、個人の自発的意思決定の理論をあてはめることが最も困難な領域である。

「宗教としてのバイオテクノロジー」と題する論考が *Nature Biotechnology* 誌に寄せられたが<sup>61)</sup>、バイオテクノロジーへの信仰が、仏教的な「輪廻転生」の一つの形態としてアジアの土壌において受け容れられるようになるのだとすれば、「同意なしの利用」もしくは「個人の同意ではない、共同体としての同意」さえも受容できるようになるのかもしれない。これは極論であるが、このような段階までの社会的合意が達成されない限り、胎児を移植医療のリソースとするというコンセプトは倫理的に重過ぎる問題を含む、というのが筆者らの見解である。「インフォームド・コンセント」の論理による個人の同意と、倫理審査委員会の方式によって解決し難い問題を、胎児移植という方法は内包しているように思われる。

## 第 2 部 方 法

### 1. 本研究の手順

第 2 部では、第 1 部の論点を導き出した筆者らの研究の手順を記述する。概要は Table 3 のようになる。筆者らはこの分野の基礎・臨床の研究に直接携わるものではなく、また、以下についてはメタ・アナリシスやシステマティック・レビューでの厳密な方法論に基づきデータを統合するものでもない。したがって、本稿では胎児移植という方法の有効性・安全性を判定することを意図してはいない。この技術の可能性を検討する契機として、可能な限り系統的な情報収集を試みた上で、特に日本国内の議論において言及された研究の原著論文や、比較的重要と思われた先行研究について検討した結果の一部を、第 3 部に紹介することとする。

Step 1 から 4 のプロセスを経て、胎児移植はここ半世紀の間で様々な疾患について行なわれてきたものの、現状で科学的評価に足る報告があるのはパーキンソン病に限られることが判明した。そこで本稿ではパーキンソン病患者への移植について、顕著な移植研究の成果を発表しているスウェーデンの Lindvall らの研究、アメリカで連邦助成を受けて実施された Freed, Olanow らの RCT の結果とそれらについての筆者らの批判的吟味を紹介することとした。

続いて、主としてパーキンソン病が対象となる胎児移植に関する総説論文を概観した後に、現在日本で胎児細胞を使った移植研究の実施が強く望まれている脊髄損傷の研究の動向、および現在までの日本の胎児移植研究の動向について、概要を述べる。脊髄損傷についてのより詳細な吟味・検討については、別稿にてあらためて述べたい。

Step 5 については「第 4 部 胎児は「資源」となるか」にまとめ、Step 6, 7 は、冒頭の「第 1 部 胎児移植をめぐる提言と論拠」の科学的・倫理的論拠の部分に盛り込んだ。第 1 部の提言と論拠は、Step 6, 7 のみならず、1 ~ 5 も含んだ今回の情報収集・文献評価等に基づく考察の結果である。

### 2. 胎児移植の標的疾患

#### 1) 標的疾患の同定

まず Step 1 として、審議会での議論、再生医学についての医学雑誌における解説論文や教科書的な書籍、

Table 3 Steps of this research on science and ethics of fetal transplantation

Step 1	胎児細胞移植の対象となる疾患を同定する。
Step 2	主たる疾患について、その病態・診断・治療・予後・疫学などを概観する。
Step 3	主たる疾患について、胎児細胞移植の研究報告を系統的かつ網羅的に検索する。
Step 4	Step 3 で得られた文献の中から、最新の総説論文 エビデンスのレベルの高い研究デザインによる論文 その他、テーマを考察するために重要と思われた論文 につき、批判的吟味をする。
Step 5	中絶胎児の研究資源としての可能性を検討することを目的として、中絶の実状を歴史的に考察する。
Step 6	中絶胎児の研究利用と関わる国内外の規制につき概観する。
Step 7	日本における胎児細胞移植研究の是非を検討する際に不可欠な論点を抽出する。

学会・シンポジウム等での議論から、胎児移植の対象とされている疾患を以下のように同定した。この解釈は Step 4 の文献検索結果によっても確認されている。

再生医学は、失われた細胞・組織・臓器を再生させることを目的とするが、神経組織は特に再生が難しいと考えられ、神経変性性の疾患、中でも中枢神経系の疾患が胎児移植の標的疾患とされてきたことは、前述の NECTAR のような移植研究ネットワークの活動状況からも確認することができる。NECTAR においては、パーキンソン病、ハンチントン病が特に標的疾患として重点的に研究されてきた。中でも、パーキンソン病は、2つの RCT およびシステマティック・レビューや多くの実験的臨床研究の症例報告が国際的に著名な学術誌に報告されてきた。ハンチントン病については、少数例の実験的臨床研究についての症例報告があるが、安全性はある程度確認されたものの有効性は明確ではなく、いまだ実験段階であるとされている<sup>62,63</sup>。脊髄損傷についても同様だが、日本では特に患者団体からの期待が高まっており、これを支援する社会的な動きもある。アルツハイマー病も検討対象として動物実験は行なわれているが、パーキンソン病のように病変部位を特定できないことから、理論的にも応用は難しいと考えられる。神経移植以外で、心筋再生などについても論じられているが、これもやはり動物実験の段階である<sup>64</sup>。これら標的疾患それぞれの薬物治療・外科治療の概要と研究段階を Table 4 にまとめた。これらに加えてリハビリテーションなども重要であるが、別の機会に十分検討したい。

Table 4 The position of fetal transplantation vis a vis other methods for treatment for diseases

	パーキンソン病	骨髄損傷	ハンチントン病	その他
薬物治療	Lドパ	早期ステロイド療法	対症療法のみ、開発中の薬剤あり (miraxion)	
外科手術	脳組織刺激については、視床破壊(治療目標: 振戦・固縮)、淡蒼球破壊(同: 無動・姿勢反射障害)、深部電気刺激などの定位脳手術	早期の脊柱再建・除圧、電気刺激	なし	
細胞・組織移植	胎児由来組織移植 国内・海外で複数の研究報告、海外で複数の RCT あり	海外で複数の研究報告あり	海外で複数の研究報告あり	国内外で複数の研究報告あり
	体性・自家の組織細胞移植 副腎髄質・交換神経節について、国内外で複数の研究報告あり 骨髄由来細胞 基礎研究が進められている	未確認	未確認	未確認
	異種移植 海外で複数の臨床研究報告あり	未確認	未確認	海外で複数の研究報告あり
	胚由来 (ES 細胞) 世界的に、樹立・分化誘導研究の段階			

いずれの疾患についても、各疾患の標準的な治療法があって、それらが無効の場合、あるいは代替的に同様の効果が期待できるとみなされた場合にのみ移植という方法が選択の対象となる。しかしながら、研究チームによって、既存の治療法をどこまで実施した上で胎児移植を実施するか、という判断はまちまちであり、CAPITでもその点は厳格に規定されていない。また、移植治療の中でも、これまでは自家移植が代替的方法としてあり、今後は同種移植の中でもES細胞か胎児か、あるいはまた異種移植など、複数のリソースの中から、いずれのリソースが最も有望であるかを見極めていくことが課題とされている。さらに、遺伝子を導入した細胞培養・細胞移植の技術も探求されている。

## 2) パーキンソン病治療の中での胎児移植の位置付け

本稿ではパーキンソン病に絞って文献の吟味を行なうこととしたが、ここで前提として、パーキンソン病の病態・診断基準・治療・予後・疫学などを踏まえて、胎児移植が個々の患者にとって最適の選択かどうか、ということを検討するための判断の基盤を整理しておく。

パーキンソン病とは、主にドパミン作動性黒質線条体系の変性によるドパミンの枯渇によって、運動、運動緩慢、筋硬直、安静時振戦、姿勢反射障害などの種々の症状を呈する特発性・緩徐進行性の中樞神経変性疾患である。診断基準としては、1)厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班(班長・柳澤信夫)1995年度報告書に掲載されているもの、2)英国パーキンソン病協会brain bank(UK PDSBBの診断基準<sup>65)</sup>、3) Calneらの基準<sup>66)</sup>、4)ミシガン大学のGelbらの基準<sup>67)</sup>、5)Deferらの基準<sup>68)</sup>、がある。重症度の評価尺度としては、1)Hoehn&Yahrのステージング<sup>69)</sup>、2)Unified Parkinson's Disease Rating Scale:UPDRS<sup>70)</sup>などがある。

治療方法には、薬物療法(L・ドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、MAO-B阻害薬、COMT阻害薬、ドパミン放出促進薬など)、手術療法(定位脳手術による選択的視床Vim核破壊術、淡蒼球内節破壊術、視床下核電気刺激術、淡蒼球刺激術など)、その他(各種の理学療法や薬物による対症療法、経頭蓋磁気刺激法、電撃療法など)がある。疫学的には、その有病率は本邦では人口10万につき、100~130人と推定されている。また、生命予後は一般人と比較して、2~5倍の死亡率であるとする報告もあるが、有意な差はほとんどないとする報告もある<sup>71)</sup>。男性では70~74歳、女性では75~79歳に有病者数のピークがある。無治療の場合、その約8割が発症後10~14年で起立・歩行が不可能になるという報告がある。日本では、2002年に日本神経学会より、パーキンソン病治療ガイドラインが公表されており<sup>72)</sup>各治療法の位置付けが示されている。

パーキンソン病は、中脳黒質ドパミン細胞がほぼ選択的に変性・脱落することから、神経移植の対象とされてきたが、そのリソースとしては、胎児の他に副腎髄質、交換神経節などによる自家移植も行なわれてきた。上記ガイドラインの中では、移植治療については、胎児移植はFreedらのRCTに言及して「判定留保」としつつも臨床的有用性については「おそらく有用。しかしdonarが胎児脳であり倫理的問題が大きい。」としている。副腎髄質移植は「無効」、交換神経節移植は「判定留保」、副腎髄質は採取の際の侵襲性が患者に負担であるが、これに対し交換神経節は侵襲性が比較的少ない、としている。

このようにパーキンソン病については過去に行なわれた移植研究から他の人体要素よりは胎児組織が有望視され、最近では骨髄由来細胞や将来臨床応用されるべきES細胞の可能性が注目されているが、その一方で、最近ではドイツのDeuschl教授が脳深部刺激療法で良好な成績が得られ、「胎児細胞の移植は現時点では論外で、基礎研究に立ち返って開発し直す必要がある。臨床試験が可能な段階に達するのはまだか



なり先のことだ」と主張した、という報告もある<sup>73)</sup>。

### 3. 文献検索

以上のように、いまだ様々な方法が模索されている状況であり、特定の疾患についての胎児移植論文を網羅的に評価することによって結論を出すことは出来ないが、それを踏まえた上で現在得られている臨床研究の内容を把握することは今後の研究の方向性を見極めるためにも必要不可欠である。

そのような視点から、上述したような標的疾患について、Medline で文献検索をした際の検索結果を Table 5 に示す。検索式および得られた文献はパーキンソン病の一部についてのみ示したが、他の疾患についての検索式はこのバリエーションである。他の検索式による検索、コクラン・ライブラリでの検索も行ったが、本件に関して Medline 検索によって得られた以外の論文はヒットしなかった。

パーキンソン病についての人を対象とする移植研究は、メタ・アナリシス 2 件、RCT が 12 件ヒットした。その内容は Table 5 に示す。脊髄損傷については、メタ・アナリシスは 0 件、RCT は 1 件ヒットしたが、この RCT は移植のリソースは胎児ではなかった。これらの検索により得られた論文から、メタ・アナリシスと RCT についての検討対象としうるもの、総説やこれ以外の文献検索で得られた症例報告の中から特に重要と思われるもののみを、今回は検討した。

なお、Lindvall らの研究については、RCT は行なわれていないため、引用文献から辿って情報を併合したことを付記しておく。

Table 5 Literature search - strategies and results

パーキンソン病についてのメタ・アナリシス

検索式とヒット数			
パーキンソン病 AND 移植			
メ タ 分 析		ヒトに絞る	ヒトに絞らず
A : 胎児に絞らない	2 件 Parkinson [ All Fields ]AND (" transplantation "[ Subheading ]OR " transplantation " [ MeSH Terms ]OR" organ transplantation [ MeSH Terms ]OR Transplantation[ Text Word ])AND Meta-Analysis[ ptyp ]AND (" human "[ MeSH Terms ]OR" hominidae " [ MeSH Terms ])	2 件	2 件
B : 胎児に絞る	0 件 (fetal tissue transplantation [ Text Word ] OR foetal tissue transplantation [ Text Word ]OR" fetal tissue transplantation [ MeSH Terms ])AND Parkinson[ All Fields ] AND Meta-Analysis[ ptyp ]AND (" human "[ MeSH Terms ]OR" hominidae "[ MeSH Terms ])	0 件	0 件
文献			
[ A でヒットした文献 ( : B でもヒット : 評価対象 ・印: ヒットしたが検討対象としない ) Polgar S , et al . <i>Brain Res Bull</i> 2003 ; 60 : 1-24 . ・ Emerich DF . <i>Cell Transplant</i> 2002 ; 11 : 1-3 . 【メタ分析ではない .】*			

\* 【 】内は今回検討対象としなかった理由 . 以下同様 .

パーキンソン病についての RCT

検索式とヒット数			
パーキンソン病 AND 移植			
R C T		ヒトに絞る	ヒトに絞らず
A : 胎児に絞らない	12 件 Parkinson [ All Fields ]AND (" transplantation "[ Subheading ]OR " transplantation " [ MeSH Terms ]OR" organ transplantation [ MeSH Terms ]OR Transplantation[ Text Word ]) AND Randomized Controlled Trial [ ptyp ] AND (" human "[ MeSH Terms ] OR " hominidae " [ MeSH Terms ])	12 件	13 件
B : 胎児に絞る	7 件 (fetal tissue transplantation [ Text Word ] OR foetal tissue transplantation [ Text Word ]OR" fetal tissue transplantation [ MeSH Terms ])AND Parkinson[ All Fields ] AND Randomized Controlled Trial [ ptyp ] AND (" human "[ MeSH Terms ] OR " hominidae " [ MeSH Terms ])	7 件	7 件
文献			
[ A でヒットした文献 ( : B でもヒット : 評価対象 ・印: ヒットしたが検討対象としない ) Gordon PH , et al . <i>Arch Neurol</i> 2004 ; 61 : 858-61 . McRae C , et al . <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2004 ; 61 : 412-20 . Olanow CW , et al . <i>Ann Neurol</i> 2003 ; 54 : 403-14 . Trott CT , et al . <i>Neurology</i> 2003 ; 60 : 1938-43 . ・ Emerich DF . <i>Cell Transplant</i> 2002 ; 11 : 1-3 . 【RCT ではない .】* Freed CR , et al . <i>NEJM</i> 2001 ; 344 : 710-9 . Kopyov OV , et al . <i>Exp Neurol</i> 1997 ; 146 : 536-45 . 【RCT ではないと思われる . 二重盲検ではない .】 Spencer DD , et al . <i>NEJM</i> 1992 ; 327(22) : 1541-8 . 【RCT ではない .】 ・ Merello M , et al . <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2001 ; 71 : 611-4 . 【電気刺激療法のオープン試験】 ・ During MJ , et al . <i>Hum Gene Ther</i> 2001 ; 12 : 1589-91 . 【遺伝子治療】 ・ Nakamura T , et al . <i>Ann Neurol</i> 2001 ; 50 : 181-7 . 【Freed CR , et al . <i>NEJM</i> 2001 ; 344 : 710-9 . と同じ患者コホートの PET 試験結果】 ・ Tsui JK , et al . <i>Neurology</i> 1990 ; 40 : 845-6 . 【副腎移植】			

## パーキンソン病についての総説

パーキンソン病 AND 移植			
総説		ヒトに絞る	ヒトに絞らず
	A : 胎児に絞らない	337件 Parkinson [ All Fields ]AND (" transplantation "[ Subheading ]OR " transplantation " [ MeSH Terms ]OR" organ transplantation [ MeSH Terms ]OR Transplantation[ Text Word ])AND Review[ ptyp ]AND(" human [ MeSH Terms ]OR " hominidae [ MeSH Terms ])	355件
	B : 胎児に絞る	156件 (fetal tissue transplantation [ Text Word ] OR foetal tissue transplantation [ Text Word ]OR" fetal tissue transplantation [ MeSH Terms ]AND Parkinson[ All Fields ] AND Review[ ptyp ]AND(" human [ MeSH Terms ]OR" hominidae [ MeSH Terms ])	164件

## 脊髄損傷・ハンチントン病・アルツハイマー病についてのメタ分析・RCT・総説

脊髄損傷 AND 移植			
メタ		ヒトに絞る	ヒトに絞らず
	A : 胎児に絞らない	0件	0件
	B : 胎児に絞る	0件	0件
RCT	A : 胎児に絞らない	1件 ・Rawlinson JN. Acta Neurochir (Wien). 1994 ; 131(1-2): 106-18. 【RCTではない。】	2件
	B : 胎児に絞る	0件	0件
総説	A : 胎児に絞らない	124件	153件
	B : 胎児に絞る	29件	39件
ハンチントン AND 移植			
メタ分析	A : 胎児に絞らない	0件	0件
	B : 胎児に絞る	0件	0件
RCT	A : 胎児に絞らない	0件	1件
	B : 胎児に絞る	0件	0件
総説	A : 胎児に絞らない	59件	63件
	B : 胎児に絞る	25件	26件
アルツハイマー AND 移植			
メタ分析	A : 胎児に絞らない	0件	0件
	B : 胎児に絞る	0件	0件
RCT	A : 胎児に絞らない	0件	1件
	B : 胎児に絞る	0件	0件
総説	A : 胎児に絞らない	52件	56件
	B : 胎児に絞る	11件	11件
注 : ここに記載した文献検索は、MEDLINEを用いて、2004年9月13日に行なったものである。本研究における文献収集は、これ以前にも行なった複数の文献検索に基づいているが、同年4月3日以降の早い段階でヒットした文献が9月13日にヒットしなくなったという事実はない。			

## 第 3 部 胎児組織移植の文献評価

## 1. 文献評価の概要

第 2 部に記述した本研究の方法により、胎児移植という介入方法の標的疾患、各標的疾患における位置付け、文献検索結果を概観した上で、本稿ではパーキンソン病についての 3 つの研究グループの研究成果に重点を置いて文献評価を行った結果を報告する。加えて、パーキンソン病についての総説論文、脊髄損傷についての概要および 1 報の研究報告、日本における研究の概略を記載する。

すでに述べたように、これらの文献評価は必ずしも有効性・安全性の厳密な科学的評価ではなく、それらを判定するものでもない。それよりもむしろ、科学的知識がどのような形で社会に提示されるのかという点や、系統的なデータ統合からは抜け落ちてしまう可能性のある興味深い研究データを掘り起こすといった点に重点を置いた。

特に、日本国内でしばしば言及される、Lindvall ら、Freed ら、Olanow らの研究については、Table 6 に示すような特徴が見出された。また、これらの研究グループ以外にも世界的には際立ったデータを発表している研究グループがあることは、後述するような総説論文から伺い知ることができる。

次節以降で、3 つの研究グループの研究成果について述べる。

Table 6 Characteristics of three research groups on fetal transplantation

研究グループ	特 徴
Lindvall ら (Lund グループ) Björklund, Lindvall らの率いる スウェーデン・Lund 大学の研究 グループ	18 症例のケース・シリーズについて報告しており、このうち 1 例は著明な改善を示した。中絶から移植開始まで数時間という新鮮な組織を使い、組織を細かく裁断して用いている点が効果を示した理由であるとも考えられている。
Freed ら (Denver グループ) Breeze, Freed らの率いるアメリカ・Denver の Colorado 大学のグループ	Olanow らとともにアメリカ連邦助成を受けた 2 つの RCT のうちの 1 つを実施したグループ。主要評価項目についての論文以外にも同じ患者コホートで 3 種類の評価指標で 3 報を、最初の報告から 2～3 年の間に続けて報告している。免疫抑制剤を使用していないこと、組織を数日置いてから塊で移植したことなどが、効果がみられなかった理由と考えられている。
Olanow ら (Tampa グループ) Freeman, Olanow らの率いるグループ。Freeman は Tampa の South Florida 大学、Olanow は New York の Mt. Sinai 大学	Freed らとともにアメリカ連邦助成を受けた 2 つの RCT のうちの 1 つを実施したグループ。研究の管理体制、独立した評価者による評価方法などが優れており、RCT 報告以外の場面でも Olanow は skeptical な姿勢で自らの成績や移植研究の成績を評価している傾向が目立つ。免疫抑制剤を使用し比較的新鮮な組織を移植している。

## 2. Lindvall らの研究：症例報告，症例集積

### 1) Lindvall らの研究の全体像

#### ① ケース・シリーズの概要 (Table 7-a, Table 7-b)

胎児組織・細胞移植研究について最も積極的に研究を進めてきたLindvallらのグループは、1987年から2000年までの間に18例のパーキンソン病患者（そのうち3例はMPTP<sup>\*2</sup>、1例はMSA：multiple system atrophy など特異性ではない症例）への胎児組織移植の報告をしているが<sup>28)</sup>、2000年以降は新たな症例に胎児組織・細胞移植研究を実施した報告を見出せなかった。対象者にNo.1から18までの番号を振り、同じ患者について様々な尺度による測定結果を報告している。これらケース・シリーズについての報告をTable 7-aにまとめ、より簡略化して改善度の高い順に並べ替えたのがTable 7-bである。

18例の患者のほとんどは40歳代から50歳代で10年以上罹患しており、比較的若く発病した患者であるといえる。1987年に移植手術を行なった最初の2例（症例1,2）<sup>74,75)</sup>は移植片の生着が悪く改善がみられなかったため追跡しなかったとある<sup>76)</sup>。いずれも胎児4体からの組織を裁断・洗浄するなどし細胞単位に近い状態にして、症状のある側と関連した脳の片側に3箇所ずつ移植している<sup>75)</sup>。続いて、1989年に移植した4例（3,4,5,6）<sup>76-81)</sup>のうち、症例3は1993年に第2回目の移植をし、9体の胎児を使っている。症例4は症状が片側のみに出ていたため片側のみに4体から移植。症例5,6はMPTPであり<sup>82)</sup>、いずれも左右に一度に4体ずつ、計8体の胎児を用いている。次に、4症例について（7,8,9,10）<sup>76,80)</sup>、1993年に1回目、1994年または1995年に2回目、という形で、左右に、それぞれ5～7箇所に移植しており、1人につき合計10～13体の胎児を用いている。

この後、症例11についての報告が不明であり、12～16の5症例<sup>83,84)</sup>は新しいシリーズとして、採取した胎児組織にfree radical scavengerの一種であるlazaroid tirilazad mesylateを加え、さらに移植3日後に患者にも静脈注射することにより、ドパミン・ニューロンの生着力が増すようにした、とある。これらの症例のほうにジスキネジアが比較的強く出たようである<sup>28)</sup>。

症例12以降の、中絶後1日以上保存したケースを除くと、新鮮な状態で移植した場合については、中絶から移植手術開始までの時間の中央値が3.5時間とある<sup>28)</sup>。多くの場合、中絶は通常の吸引法で、中絶した女性についてHIVやB型肝炎などの検査を行なったと記載されている。

#### ② 臨床的経過

これらのうち、3分の2に臨床的に有用な機能的改善がみられ、Lドパなしで3.5～5年過ごすことができた症例は3例、と報告されている<sup>85)</sup>。このうち特に著明な改善を示した症例4は、移植後4年後にoff時間が消失し10年間継続、3.5年間はLドパなしで過ごすことができた（詳細は110頁以降）。

多くの症例にジストニア、ジスキネジアなどの副作用がみられているが、重篤とはいえないものや回復したものが多くいようである。重篤な有害事象とみられるのは、脳出血による死亡が1例、入院はパラノイ

\*2 MPTPはパーキンソン病のモデル動物を作るのに使われている成分であるが、環境汚染物質などによりこれが作られパーキンソン様症状を引き起こすと推測されている。MPTPがドパミン神経系に取り込まれてグリア細胞のMAO-BでMPPに転換され、その際生じる活性酸素が膜脂質を酸化してドパミン神経系を変性させるのでは、という説がある。合成ヘロインを服用している人でもこのMPTPが代謝物として発生して起こったということがあられるようである。



Table 7-a Outcomes of the Lund Group case series - a summary(a)

No./性 施設	患者背景*1 年齢/罹病期間/薬物/重症度	移植年 / 追跡(月)	胎 児 週 齢	数	移 植*2	臨床的アウトカム (0-3の評点は Hagell 99 より)		文 献
						0: 改善なし: 臨床的価値のない移植効果 2: 臨床的価値あり 3: 著明改善		
1/ 女 Lund	48/14/ /4-5	1987	8-9	4	左・被2+左・尾1 中絶後5~6時間	1	移植片の生着悪く改善がみられなかったため、追跡せず。	Lindvall <i>Lancet</i> 88 Lindvall <i>Arch Neurol</i> 89 (Wenning 97 「追跡せず」の記載)
2/ 女 Lund	55/14/ /4	1987	7-9	4	右・被2+右・尾1 中絶後4~5時間	0.5	移植片の生着悪く改善がみられなかったため、追跡せず。	Lindvall <i>Science</i> 90 Lindvall <i>Ann Neurol</i> 92 Lindvall <i>Ann Neurol</i> 94
3/ 男 Lund	48/12/11/3 53/16/15/2.5	1989/80 1993/24	8-9	4 5	左・被3 右・被5	2	UPDRS, on-off 現象, 手足の症状など全体的に改善傾向あり。 ジストニア, 右手末梢神経の麻痺あり。 因果関係はないと思われるが, 腰痛手術2回。	Wenning <i>Ann Neurol</i> 97 Hagell <i>Brain</i> 99 Picotri <i>Nat Neurosci</i> 99
4/ 男 Lund	58/9/7/3	1989/10年	6-7	4	右・被3	3	著明な改善, 10年継続。 off 時間と固縮の消失, L,Dバ終了。	Wenning <i>Ann Neurol</i> 97 Hagell <i>Brain</i> 99 Picotri <i>Nat Neurosci</i> 99
5/ 男 (MPTP) San Jose	50/9/ /4-5	1989	6-8	4	右・被3+右・尾1 左・被3+左・尾1 4時間以内	2.5	機能の改善, 依存的な生活から独立した生活へ。 (手術以前から, 幻覚・鬱あり)	Winder <i>NEJM</i> 92
6/ 女 (MPTP) San Jose	37/7/ /4	1989	6-8	4	右・被3 左・被3+左・尾1 4時間以内	2.5	機能の改善, 依存的な生活から独立した生活へ。	
7/ 男 London	49/10/9/2 50/11/10/2	1993/41 1994/24	6-8	5	左・被5 右・被5	2.5	右ジストニア出たが改善, その他の運動機能は改善傾向。 パートタイムからフルタイムの就業可, 車の運転可となる。	Wenning <i>Ann Neurol</i> 97 Hagell <i>Brain</i> 99
8/ 男 London	43/5/5/4 45/7/7/4	1993/41 1995/18	6-8	5 8	左・被4+左・尾2 右・被5+左・尾2	1	UPDRS 悪化, ジストニア, アキネジアあり。 パラノイアを伴う抑鬱 入院。	
9/ 男 Lund	52/10/8/4 53/11/9/4	1993/29 1994/18	6-8	4 7	左・被5 右・被5	1	ジストニアあり, 運動・認知機能悪化。 脳出血死亡(最初の移植と関連する例, 最初の移植から3年後)。	
10/ 男 Lund	43/12/10/4 43/13/11/2.5	1994/34 1994/24	6-8	7 4	右・被5+右・尾2 左・被5	2.5	独立歩行・着替え・食事などの機能改善。 重症のジストニア 入院, 後に回復, 再びやや悪化, 発語障害。	
患者 NO.11 についての情報は未確認。 新しいシリーズ*4: 両側に入れる, 量が少ない, lazaroid tirilazad mesylate を使用。								
12 M/M	53/15/15/5	199 /24 1度に移植	6-8	4			ジスキネジアあり。 術後早期に混乱, 経過中軽度の抑鬱出現。 固縮の消失。 L/Dバ中止。	Brundin <i>Brain</i> 2000 Picotri <i>Ann Neurol</i> 2000
13 M/M	41/13/13/3-4	199 /24 199 /18 6月後に移植	6-8	4 5			運動機能改善。	
14 Lund	49/11/8/3	199 /24 4週後に移植	6-8	4			UPDRS の運動スコア悪化, 二回目の移植後に人格変化, 意欲の低下。 血栓静脈炎 (tirilazad mesylate によるもの。 他の患者にもみられたが当患者のみ重篤。)	
15 London	54/12/8/3	199 /18 2週後に移植	6-8	4			術後早期の混乱に続き抑鬱。術後認知機能の軽度の悪化。	
16 Lund	68/12/11/3	199 /18 1度に移植	6-8	3 4				

\*1 「薬物」は薬物治療実施期間, 「重症度」は Hoehn&Yahr 分類による。二段階記載があるものは二段目か三回目の移植。は未確認。以上, 他のカラムも同様。

\*2 数字は, 組織移植の際に顕微鏡に穴を開けて組織を注入した箇所とその数。「被」は被膜, 「尾」は尾状核, 上段は1回目, 下段は2回目。

\*3 No.10 まで。中絶手術後から移植手術開始までの時間の中央値は3.5時間, とある(文獻28))。

\*4 No.12 ~ 16 については, lazaroid tirilazad mesylate の使用以外は胎児組織の使用以外には追跡期間(月)のみ記載している。  
は記載がないため, このカラムには追跡期間(月)のみ記載している。

アを伴う抑鬱が1例，重症のジストニア1例，その他血栓静脈炎1例が報告されている。

2001年のFreedらの報告でジスキネジアが問題視されたことを受けて，自らの研究グループのデータをまとめて移植がジスキネジアの原因となっている証拠はない，とする報告もある<sup>28)</sup>。その内容の要点は次の①～③のようにまとめることができる。

- ①移植後にジスキネジアが増加したという強い傾向は無い。
- ②ジスキネジアについての総合評価指標ではoff時において移植後に有意に増加した。
- ③比較的新しい症例（No. 12以降）で，1～8日間保存したケースにおいて，新鮮組織を移植した初期のケースよりもoff時のジスキネジアが増加しているので，Freedらの4週間保存したケースでoff時にジスキネジアが強くなったことと一致している。

この報告は，FreedらのRCTでジスキネジアがみられたことにより胎児移植への反対意見が起きた際に反論としてまとめられたものとみられ，実質的な内容は移植によってジスキネジアが改善されず，増加しているケースもあるということなのだが，副作用を理由に胎児移植というコンセプトを否定すべきでない，という主張が際立った論文となっている<sup>28)</sup>。

また，FreedらのRCTと自らの研究グループのケース・シリーズの臨床的経過を比較して，Freedらの観察期間は1年であるので，長期の観察が必要であるとする主張する報告もある<sup>86)</sup>。ここで挙げられているLindvallらのグループの臨床的経過は10年追跡したのは1例のみであり，その他は本報告に示されたグラフでは移植後2年までであり，UPDRSで1年後よりも2年目でさらに改善している様子を示している。

総説におけるまとめとしては，いずれもオープン試験で対照群を置いていないためプラセボ効果や観察者バイアスの可能性を否定できるものではなく，胎児細胞移植は将来広く臨床応用できる可能性を含んでいるものの現在は実験的段階にあり，また少数の患者にのみ適用可能な方法であり，最大の問題は供給可能な細胞ソースを開発することである，そして幹細胞の機能を生かす方法はin vitroで開発すべき課題が残されている，といった趣旨のことを述べている<sup>87, 88)</sup>。

Table 7-b Outcomes of the Lund Group case series - a summary( b )

評価	No	改善度	症状の変化
改善	4	3	・ 著明改善，10年継続 ・ off時間消失したがUPDRSは完全に改善せず
	7	2.5	・ 臨床的改善
	3	2	・ 機能的，臨床的に改善 ・ ジストニアあり
	12		・ 改善 ・ ジスキネジア，術後早期に混乱，経過中軽度の抑鬱出現。
	13		・ 固縮消失，Lドバ中止
	14		・ 運動機能改善
	10	2.5	・ 重症のジストニアにより入院
(MPTP)	(5)	2	・ 改善 ・ 手術前より幻覚，抑鬱あり
	(6)	3	・ 改善
不変	1	1	・ 当初改善が報告されたが全体としては不変
	2	0.5	・ 当初改善が報告されたが全体としては不変
悪化	15		・ UPDRSと運動スコア悪化，血栓静脈炎。二回目以後人格変化，意欲低下。
	16		・ 術後早期の混乱に続き抑鬱。術後認知機能の軽度の悪化。
	8		・ UPDRS悪化，ジストニア，パラノイアを伴う抑鬱により入院
	9		・ ジストニア，運動・認知機能悪化，脳内出血により死亡

\* 改善度の評点はHagell 99より。評価の分類および並べ替えは，Hagell 99における評点と筆者らが論文から読み取った評価とを勘案したものであり，順序については推測の域を出ない。

## 2) 著明改善例：Piccini らの研究の内容

次に、Lindvall の研究の中でも、最も大きく改善を示した症例の報告であると考えられる、Piccini を筆頭とする論文<sup>81)</sup> のデータを吟味する。その内容は Table 8 にまとめた。

Piccini の報告においては、移植された胎児組織中のドパミン・ニューロンが生着し、ドパミンが放出していることを、ドパミン D2 受容体アンタゴニスト racloprid (RAC) を用いて PET で確認するという検査方法の有用性が確認されたことが報告の主たる目的とされている。このデータによれば、フルオロドパの取り込みは、移植後 3 年後以降、コントロールとしての健常人 12 人の標準偏差の域内で normal mean よりも高い位置に来ている。

この症例の移植後 3 年間の臨床的経過は、文献<sup>89)</sup> に詳細に記載されている。この期間中には、移植した右側に対応して、移植前より最も症状が強く出ている左手について改善しており、特に固縮 (rigidity) は左手で完全に消え、右手は改善した後悪化がみられるなど、明らかに移植の効果とみられる変動もある。さらに 10 年追跡した経過を報告したのが Piccini らの論文である。

移植後 4 年後に off 時間が 0 となりその後 10 年目に至るまで継続しているが、UPDRS は、ベースラインの約 50% から 4 年目の約 20% へと減少し改善しているものの、これが 6 年目には約 30% へと上昇しもとの状態に近づいている。L ドパ併用は 32 か月で終了したが、症状進行のため 74 か月から手術前の 1/3 の量で再開した、とある

Piccini らの報告はニューロン生着・ドパミン放出の観察方法については有用な知見が得られたといえる。また、1 例報告なので一般化可能性はないものの、この症例のみについては奇跡的な改善を示したとして位置付けることができるかもしれない。10 年目の時点で固縮がなく、ヒボキネジアもわずかであり、安静時振戦も軽度、on-off 現象が見られず、L ドパの使用量が激減していることは、明らかに患者の QOL が高いことを示唆する。

しかしながら、off 時間のデータと UPDRS のデータが一致していないことから、完全な症状の消失とはみなせない。on-off 時間の測定は、off 時間と on 時間の区別が明確である状態においては明確に行えるが、off 時間と on 時間の区別が不明瞭なまま、運動能力が下がった状態が続いているといった場合には、off 時間が低い、もしくは 0 の状態が持続しているものとして測定される場合もありうる。また、患者の記録に対する姿勢が変化すれば off 時間を報告しなくなる可能性も考えられる。これらの可能性を勘案しても著効であるといえるか、また、このような著効がシャム手術においても観察される確率と有意な差があるか、といったことを検討した実証的なデータではないということを、踏まえておかなければならない。

## 3) 批判的吟味

Lindvall らのシリーズについては、①報告バイアス ②プラセボ効果もしくは手術による脳組織刺激の効果<sup>88)</sup> ③薬物中止による薬物性パーキンソニズムの改善 などの可能性が否定できず、こうしたバイアスや交絡についても論文中に詳細に検討されており、バイアスの可能性を否定できている論文もあるが、考察の域を出ておらず実証的な証拠はない。

以下に、筆者らによる批判的吟味の内容を述べる。これは必ずしもここに記したようなバイアスが存在するという意味ではなく、症例報告のデータについてはいずれも、こうした skeptical な視点を持って読むべきことを意味する。

Table 8 The case report by Piccini P, et al. - a summary

著者・文献: Piccini P, et al. *Nature Neuroscience* 1999; 2(12): 1137-40.

タイトル 「パーキンソン病患者の生体内における移植黒質からのドパミン放出の可視化」
背景・先行研究(文献・著者らの研究/動物・人) げっ歯類・霊長類で、線条体に胎児黒質ニューロンを移植すると、シナプスの結合・ドパミン放出・動きの改善がみられ(1,2),人では持続的症状改善と関連性のあるドパミン・ニューロン生着が剖検により確認されている(3,4)が、in vivo では確認されていない。
目的 in vivo でドパミン D2 受容体アンタゴニスト racloprid (RAC) を用いることにより、被殻内に移植した胎児黒質のシナプスからのドパミン放出を PET でモニターする。
対象患者 疾患: パーキンソン病 年齢: 69 歳 性別: 男性 患者数: 1 例 患者背景(重症度・罹病期間・適格基準): 1980 年から左手に固縮・振戦がみられた。1986 年まで L ドバ治療が有効だったが、その後 on-off 現象が増加。 標準治療についての記載:
倫理的問題 倫理委員会・インフォームド・コンセント: Imperial College School of Medicine (Piccini の所属), Hammersmith Hospital Trust の Research Ethics Committee, Lund 大学医学部研究倫理委員会の許可。英国放射活性物質諮問委員会より放射性標識リガンド投与についての許可。書面による IC。 法律・指針等についての記述: なし 胎児細胞利用自体の倫理的問題: 記載なし
移植細胞 胎児の週齢: 6 ~ 7 週 細胞の種類: 腹側中脳組織 胎児の数・採取方法: 4 体(吸引による中絶で得られた) 細胞培養の期間・方法: > 文献 9 ?
移植手術の方法(詳しくは文献 9) 移植の手技: 定位脳手術。 移植する位置: 対象者の右被殻の前・中・後の 3ヶ所 併用する方法(薬物治療など): 免疫抑制剤の投与(64 か月まで)。L ドバ併用は 32 か月で終了したが、症状進行のため 74 か月から再開(手術前の 1/3 の量)。
研究期間 移植実施時期: 1989 年に移植。参加・観察・追跡期間: 10 年間 追跡率: 100 %
研究の結果 基礎的評価 移植後に生着した細胞数: 記載なし ドパミン放出・取り込みの観察結果: [ <sup>11</sup> C]-RAC binding は、移植しない側の被殻では正常人よりも 43.7% 多く、移植した側では正常であった。移植組織からのドパミン放出を確認。ニューロンの生着から、患者の症状は神経毒によるのではなく黒質ドパミン・ニューロンにおける内在的な欠損が原因であると推測できる。 臨床評価 評価指標: 運動の変動(on-off 現象)を対象者が 30 分ごとに記録。医師による評価は薬物を投与しない期間の明けた日の朝に実施。評価方法として UPDRS の運動機能検査, timed motor task, 単用量 L ドーバ試験を用いた。評価は手術前に年間 6 回, 術後 1 年は毎月, その後は毎年年間 4 ~ 5 回。 改善度・有効性の判定: 固縮・ヒボキネジアは両側とも顕著に、特に移植した側とは反対の側で、減少した。on-off の変動は 4 年目より off 時間が消失した。L ドバ併用は 32 か月で終了したが、症状進行のため 74 か月から再開(手術前の 1/3 の量)。10 年経過して、両側とも、固縮はなく、僅かなヒボキネジア, 断続的な軽い安静時振戦, on-off 変動の消失がみられた。 総合評価: 10 年経過後の運動障害は PD 初期と同様。 有害事象(副作用): 特に記載なし。免疫抑制剤の副作用等は文献 9 か?
結論・考察 1. 黒質移植は、薬物投与によらない(basal) / 薬物によるドパミン放出を回復させる。疾患進行に対するニューロンの曝露にも関わらずこのプロセスは 10 年持続する。2. In vivo でのドパミン放出観察方法の有用性
利益相反 スウェーデン医学研究カウンシル, EU (Biomed 2), 英国パーキンソン病学会, 他財団等の助成。 コスト: 記載なし



①測定バイアス・報告バイアス：

患者の機能改善の測定はソフトなエンドポイントであり、患者自ら記載するものであるため、患者の測定に対する取り組み方の変動により、測定結果が変動することがある。このため、対照群を置かない試験においては機能的改善の報告は効果の証明とはならない。

Lindvall らの研究は、移植に至るまでの何年かを自らの施設で治療してきた症例も含み、移植の実施と評価はCAPITに従っているため、症例集積研究としては示唆に富むデータを含んでいると評価できる。報告の形態から、胎児細胞移植を実施した症例はすべて報告しており報告バイアスのない症例集積研究であると予想される。しかしながら、その点については18症例のシリーズの中から特異性でない3例を除いたとする症例をまとめた報告はあるものの、報告されたもの以外には実施していないと明記した記述は見出せず、スウェーデンにおいては人を対象とする研究の全てが漏れなく倫理審査委員会もしくは管轄当局に申請・登録されデータが蓄積されるシステムが少なくとも2000年以前には整備されていないため、結果の良くない症例について報告されていないという可能性を完全に否定することは出来ない。

②プラセボ効果もしくは手術による脳組織刺激の効果：

パーキンソン病においてプラセボ効果が大きいことは従来の薬物試験で確認されている。これは、一般的な意味での服薬による反応としてのプラセボ効果である可能性もあり、また、研究対象となることによる効果である可能性や、自己採点による作業に慣れることにより効果があるかのようにみえる可能性なども考えられる。Lindvall らの研究グループは研究を目的とした管理体制があるためケアやサポートの質が一般的な患者の置かれた外的要因とは異なる可能性がある。このため、前述のIsacsonらの報告<sup>66)</sup>でFreedらのグループよりも経過が良好であるようにみえるのは、外的要因の差異によるものであって移植の効果とはいえない可能性も否定できない。

最近では脳深部刺激療法により良好な成績が報告されており、組織移植の際の侵襲が同様の刺激と効果をもたらす可能性も推測できるが、これについても実証的な研究は入手していない。いずれにしても、症例報告でみられた改善は組織移植以外の侵襲による効果である可能性を否定できない。

③薬物中止による薬物性パーキンソニズムの改善

原疾患が薬物性パーキンソニズムの場合には、原因となった薬物を中止したことにより症状が改善した可能性も否定できない。Lindvall らの報告では、MPTP によるパーキンソニズムの症例については区別して検討されているが、これ以外に化合物が引き起こすパーキンソン様症状として、精神病治療薬のドパミン D2 受容体の遮断作用、抗パーキンソン薬自体の引き起こすものが知られている。CAPIT ではこれらの症例を除くとしていること、また、多くの場合に移植以前から通院していた患者であることなどから、薬物性のパーキンソニズムではないと鑑別されていると予想されるが、後述のOlanow らのRCTのように精神疾患の既往を除外基準に含むといった、報告における厳格さは確認できなかった。症例集積の場合は、既往歴の吟味や、ウォッシュアウト期間を置いてベースラインを観察するといった検討が報告されていない限り、鑑別診断の正確さの証明とはならない。移植後のLドパの継続・中止は、対象者の経過により様々であるが、試験参加前後で服薬状況が変化したために症状の改善が得られたという可能性を否定することはできない。

以上に述べたことは、必ずしもLindvallの研究に特有の問題ということではなく、パーキンソン病に対する細胞移植の症例報告・症例集積研究すべてに一般化できる問題である。Lindvall らの研究は複数の患者に期間を置いて二度の移植を行なって移植する胎児組織の分量を増やして反応をみたりしていることが



ら, phase 1 から phase2 に移行する段階の研究であると位置付けることもできるかもしれない。その次の段階として、仮説検証の役割を担うデザインが RCT であるのだが、こうした先端医療の領域においては、症例数が少ないこと、患者が一縷の望みを託して研究に参加すること、などから、RCT の代替となる検証力のある方法があれば、そちらを選択すべきである。その意味で、Lindvall らの研究から学ぶべきことは、詳細にわたり報告されている論文の中から、細胞培養の方法論だけではなく、臨床的経過を細密に読み取り、Freed ら、Olanow らの RCT やその他の症例報告のデータと比較検討することであろう。筆者らは非専門家の立場から Lindvall らの報告の臨床データの批判的吟味を行なったが、日本の神経細胞移植の専門家集団には、動物実験のデータばかりでなく、顕著な報告を重ねてきた先人の残している臨床データを読み取り、議論を深めてもらいたいと考える。

### 3. Freed らの研究：ランダム化比較試験

#### 1) Freed らの RCT

Freed らの RCT は、アメリカで胎児組織移植の是非が初めて公式な議題とされレーガン政権下でモラトリアムとされた後、クリントン政権下で NIH による胎児組織移植についてのガイドラインが設けられモラトリアムが解除された<sup>91)</sup>後に、連邦資金助成を受けて実施された2つのRCTのうちの1つであり、もう一方が後述する Olanow らの RCT である。

Freed らは、RCT 実施以前にも動物実験や症例報告を発表しており、自らの研究および他の研究者らの症例報告に基づき本試験を計画した。

この RCT の結果は、主要エンドポイントの Global Rating Scale で有意差なし、副次的エンドポイントの UPDRS、Schwab & England Score (SES) で60歳より若いグループに有意な改善がみられたということであったが、この副次的エンドポイントのサブグループ解析の結果に基づいて、シャム手術を受けた患者の中で希望する者に対し1年間の試験期間終了後に胎児組織移植手術が行なわれた。再手術を受けた患者も含めて胎児組織移植を受けた33例のうちの5例(15%)にジストニア・ジスキネジアなどの副作用がみられた。NIHによるモラトリアム解除が発表されると *Science* 誌にはこの段階で臨床試験に踏み切るとは他の組織移植への影響が懸念されるとの記事・投稿<sup>92-94)</sup>が出され、結果の公表以前にもプラセボ対照の倫理性などについて論争を呼び<sup>95-98)</sup>、*NEJM* 誌2001年3月8日号に結果が公表されてから1週間のうちに、5例における副作用について米国のマスメディアと学術誌上で問題視され、大きな議論を巻き起こした<sup>99-101)</sup>。

1年後にシャム手術群の中の希望者に組織移植を行なったため、比較対照コホートによる観察が不可能となったわけであるが、研究期間中に cognition<sup>102)</sup>、QOL<sup>103)</sup>、RT + MT (reaction time and movement time)<sup>104)</sup> について観察したデータについての解析結果が、2003年から2004年にかけて3報紹介されている。このうち cognition、QOL については有意差なし、RT + MT についてはのみ有意差ありとの結果が出ているが、RT + MT については60歳以上のサブグループのシャム手術群で有意な悪化を示していることによる全体としての有意差である。すなわち60歳以上についてのみ悪化を打ち消す効果があったということになり、60歳未満で UPDRS、SES が有意に改善したという結果と一致しない。

以上に述べた4報のRCT結果報告の内容について、Table 9-a ~ d にまとめた。なお、これら4報の他に、PETでのニューロン生着についてみた報告があるが<sup>105)</sup>、臨床的評価指標ではないためここで詳しく検討していない。

Table 9-a Summary of RCT by Freed et al (a)

著者・文献：Freed CR, et al. *NEJM* 2001 ; 344 : 710-9 .

<p><b>タイトル</b>「重症パーキンソン病に対する胎児由来ドパミン・ニューロンの移植」</p>
<p><b>背景・先行研究</b>（文献・著者らの研究/動物・人）                  パーキンソン病患者の脳へのヒト胎児由来のドパミン・ニューロンの移植によって薬物治療では達成できない動作のコントロールが可能とされてきたが、過去の研究はオープン試験であり、UPDRS, SES などの標準化されたスケールやCAPITの手順によって実施されてきたもの、手術方法などが研究グループにより異なり結果の比較は難しく、比較試験において効果を確認することが必要とされ、シャム手術を対照とする二重盲検ランダム化比較試験を計画した。</p>
<p><b>目的</b> 移植したニューロンが生着し、PD の症状改善をもたらすか、また年齢により効果が異なるかについて検討する。</p>
<p><b>対象患者</b>                  疾患：パーキンソン病                  組入基準                  罹病期間 7 年以上、bradykinesia、固縮、安静時振戦のうち少なくとも 2 つの症状がある重篤な特発性 PD 患者。朝のレボドパ投与により UPDRS 総スコアにて 33% 以上の改善を認め、ベースラインでの<sup>18</sup>F-フルオロドパを用いた PET の所見がパーキンソン病に一致するもの。                  除外基準                  MMSE が 24 以下のもの、レボドパ治療中に幻覚または妄想のあるもの、痙攣、脳手術の既往、重篤な抑鬱、脳血管障害のあるもの、MRI により他の神経学的障害の所見あるもの、手術が禁忌であるもの、など。                  患者背景                  罹病期間：平均 14 年（7 ~ 21 年）年齢：34 ~ 75 歳 性別・患者数：男性 21 例、女性 19 例（34 人は白人）                  標準治療についての記載：レボドパその他の薬物療法の限界がのべられている。</p>
<p><b>研究の方法</b>                  研究デザイン：治療群 20 例、対照群（シャム手術）20 例の、二重盲検ランダム化比較試験                  ランダム化の方法：年齢、性別、病期によって調整。統計家と手術チームのみ割り付けを知っていた。                  解析方法：20 名がブラインド期間を終了した際に中間解析、モニタリング委員会は試験続行を勧告。                  主要評価項目 (subjective global rating) : t 検定 副次的評価項目 (UPDRS, SES, 日誌データ) : generalized-estimating-equation method フルオロドパ測定 : t 検定                  研究期間 登録期間：1994 年 4 月 ~ 1997 年 4 月 手術期間：1995 年 5 月 ~ 1998 年 1 月 追跡期間：1 年間 追跡率：39/40（1 人は 7 か月目に事故で死亡。）</p>
<p><b>倫理的問題</b>                  倫理委員会：コロラド大、コロンビア大、ノースショア大学病院の IRB で承認。                  安全性モニタリング委員会：NIH で任命。                  インフォームド・コンセント：ドナーの女性は中絶の意思決定の後に文書により提供の同意。                  法律・指針等についての記述：連邦法の要件による手順。                  胎児細胞利用自体の倫理的問題：記載なし。</p>
<p><b>移植細胞</b>                  胎児の週齢：7 ~ 8 週 細胞の種類：ドパミン・ニューロンを含む中脳組織。                  胎児の数・採取方法：1 人の患者につき 4 体                  細胞培養の期間：4 週間 方法：人の胎盤の血漿で培養                  感染：ドナーと移植を受ける患者の双方とも、B 型・C 型肝炎、HIV1 型・2 型、梅毒について陰性。                  培養組織は、ヒト・ヘルペスウイルス、サイトメガロ・ウイルス、真菌、バクテリアにつき陰性。</p>
<p><b>移植手術の方法</b>                  移植の手法：局所麻酔、MRI で針を刺す場所を調整し移植。シャム手術群は、頭蓋骨にドリルで穴を開けたが、硬膜を貫通させない。                  移植する位置：両側の被殻に片側 2 箇所計 4 箇所、1 箇所につき胎児 1 体分の組織を移植。                  併用する方法（薬物治療など）：入院時にフェニトインを投与する。術後免疫抑制剤の投与なし                  レボドパその他の薬物療法を併用。2 群ともプロトコルに沿って投与・中止を行う。</p>
<p><b>研究の結果</b>                  基礎的評価                  移植後に生着した細胞数：死亡例の剖検で、左：18,204 個、20,188 個 右：12,523 個、11,592 個</p>

ドパミン放出・取り込みの観察結果：移植群の20症例中17症例では移植されたニューロンからの神経線維の伸張が、PETでの<sup>18</sup>F-fluorodopaの取り込みや病理解剖で確認された。

#### 臨床的評価

##### 評価指標：

主要評価項目：患者による主観的なGRS (global rating scale)。1年後の疾患の重症度の変化を主観的に総合評価したものであり、-3.0から3.0までのスケールで、症状の悪化はマイナス、改善はプラスで評価。

2次評価指標：15F-フルオドパの取り込み、UPDRS, Schwab and England スコア (SES)

3次評価指標：神経心理学的アセスメント (12ヵ月後)、1年後の投薬量の変化

##### 改善度・有効性の判定：

手術12ヵ月後の測定で、GRSは有意差なし。

治療群のうち60歳以下の症例では、off時のUPDRS, SESにおいて有意な改善がみられた。

高齢の患者では、有意な改善はみられなかった。

##### 有害事象 (副作用)：

- ・重篤な有害事象 (術後1年間に入院を要したもまたは死亡と定義) は移植群8件 (手首骨折1, 硬膜下出血1, 脳拘束1, 肩の待機手術1, 自動車事故 (死亡) 1, 自殺企図各1, 心筋梗塞2), シヤム手術群1件 (子宮切除1) で、介入との関連性が推測されるのは移植群の硬膜下出血のみ。重篤でない有害事象は313件、両群に有意差なし。移植群における死亡1件は、66歳女性で、運転中嵐で倒木による事故。
- ・同意取得時に、治療効果があればシヤム手術群にも移植治療を提供するとされ、シヤム手術群20例中14例が結果判定後に移植手術を受けた。それらの患者も含む33例中のうち5例 (15%, いずれも60歳以下) に、ジストニア・ジスキネジアなどの錐体外路系の副作用が起きた。これらの患者のドパミン作動薬を減少または中止したが、症状の改善を認めた。高齢の対象者には効果がみられず、若い対象者にこれらの症状がみられたため、シヤム手術の残り6例は移植手術を受けないよう助言を受けた。

#### 結論・考察

重症パーキンソン病患者に対してヒト胎児由来ドパミン・ニューロンを移植すると、生着し、比較的低年齢層の患者には一部臨床的に利益ある結果が得られたが、高齢の患者には利益はなかった。

利益相反 国家神経疾患・卒中研究所, 国家研究資源センター, パーキンソン病財団, パーキンソン病克服プログラムより資金助成。

Table 9-b Summary of RCT by Freed et al( b )

著者・文献：Trott CT, et al. *Neurology* 2003 ; 60( 12 ): 1938-43 .

<p>タイトル「パーキンソン病に対する胎児由来ドパミン・ニューロン両側移植における認知機能」</p>
<p>背景・先行研究(文献・著者らの研究/動物・人) 胎児中脳ドパミン・ニューロンの線条体への移植はMTPTを含むパーキンソンの動作症状を緩和すると報告され、認知機能についての報告もあるが、対照群を置かない少数例についてのオープン試験であるため結論は得られていない。手術による大脳皮質・大脳皮質下へのダメージは認知機能を低下させると考えられているが、移植により認知機能を改善させる可能性がある。</p>
<p>目的 胎児中脳ドパミン細胞の両側被殻への移植の認知機能への影響、および年齢の影響を、シャム手術を対照とする二重盲検ランダム化比較試験により確認する。</p>
<p>対象患者(親研究である Freed CR, <i>NEJM</i> 2001 を参照)</p>
<p>研究の方法 研究デザイン・ランダム化の方法(親研究を参照) 解析方法 人口統計学的データ、抑鬱、運動、薬物、認知機能について、分散解析を行った。 研究期間 移植実施時期:(親研究を参照) 追跡期間:1年間 追跡率:36/40 [移植を受けた後交通事故で死亡した66歳女性のデータは解析から除外。移植群:若齢10人/高齢9人, シャム手術群:若齢11人/高齢9人。神経精神医学的テストに基づき3人(1若齢移植, 1高齢移植, 1高齢シャム手術)は、著者らのうち2人の独立した判定により1年間の追跡期間において痴呆が進行したため多くの項目につき解析から除外。]</p>
<p>倫理的問題 (特に記載なし。親研究を参照。)</p>
<p>移植細胞 (特に記載なし。親研究を参照。)</p>
<p>移植手術の方法 (詳細は親研究に記載, とあり。)</p>
<p>研究の結果 基礎的評価 (特に記載なし。親研究に記載。) 臨床的評価 評価指標:手術の前と1年後に、21種類の神経精神医学的テスト(Mini-Mental State Examination 他)をon-medication時に実施(連続2日間)。 改善度・有効性の判定:移植群・シャム手術群の間で認知機能についての有意差はなし。 有害事象(副作用):有害事象としての記載ではないが、2例に鬱症状(若い1例は手術前より軽い症状, 高齢の1例は手術後に中程度の症状。いずれも移植群), 3例に痴呆(1若い移植, 1高齢移植, 1高齢シャム)についての記載あり。</p>
<p>結論・考察 テストの結果はいずれの群についても1年間に大きな変化は無いが、変化がある場合には低下の傾向があり、それは疾患の自然経過と考えられる。移植群の高齢グループで、UPDRS, SEとCVLT, CFLの改善, 鬱症状の減少とdrawing test(Rosen)の改善が相関する傾向がみられたが、大多数の症例は鬱症状を伴わないため、示唆的な結果に過ぎない。</p>

Table 9-c Summary of RCT by Freed et al (c)

著者・文献：McRea C, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 412-20.

タイトル「二重盲検プラセボ手術試験における QOL および医学的アウトカムに対する治療群の受け止め方のもたらす効果」
背景・先行研究(文献・著者らの研究/動物・人) 胎児ドパミン・ニューロン移植は比較的实验的な方法であるが、QOLの主観的变化に焦点をあてた研究は僅かである。パーキンソン症状改善の評価を主たる目的とする1年間のRCTはQOLについても測定する良い機会である。
目的 移植群でシャム手術群よりもQOLが改善するかどうか、また対象者がどちらの群だと思っているかによって1年後のアウトカムを確認する。
対象患者 (親研究である Freed CR, <i>NEJM</i> 2001 の基準に加えて、以下.) 患者背景(重症度・罹病期間・適格基準): 親研究にて、厳格なスクリーニングにより適格とされた患者のうちQOL研究への参加に同意した30名(移植12名, シャム手術18名)が参加。
研究の方法 研究デザイン・ランダム化の方法(親研究を参照) 解析方法: QOLの3つの側面(身体的機能, 感情的機能, 社会的機能)を形成するとされた変数間の関係を知るために、予備解析を実施。その後、分散解析を行った。 研究期間 移植実施時期:(親研究を参照) 追跡期間: 1年間 追跡率: 30/30
倫理的問題 (特に記載なし。親研究を参照。)
移植細胞 (特に記載なし。親研究を参照。)
移植手術の方法 (親研究での基準に加えて、特に本研究の目的と関連する記載は以下.) 患者は鎮静と鎮痛の処置を受け覚醒した状態で手術を受け、手術中の会話は限定されたものであったがあらかじめ用意された台本に沿ったものではなかった。
研究の結果 基礎的評価 (特に記載なし。親研究に記載.) 臨床的評価 評価指標: 身体的機能, 感情的機能, 社会的機能に焦点をあてたQOL指標で測定。ベースラインおよび手術の4, 8, 12か月後に測定。対象者が医学的評価を受けるためCPMP(Columbia-Presbyterian Medical Center)に来院した1週間後に質問票が郵送され、対象者自身が記入し返信する。身体的機能については、UPDRSを患者自ら採点する。1回の質問票記入ごとに25ドルが支払われる。医学的評価については、CPMPにおいて、薬物治療のon時とoff時にGlobal Rating Scale, UPDRS, Schwab and England Activities of Daily Living Scale, Hoehn and Yahrスケールを測定。3~4日間かけ神経学者および2人の看護師のうちの1人が測定する。測定者は割り付けについては知らされていない。 対象者が移植群かシャム手術群のどちらだと思っているか、手術の7日後および、4, 8, 12か月後の評価の1週間前に郵送で尋ねられ、その結果はCPMPの生物統計家が受け取るが医学的スタッフは知らされない。 改善度・有効性の判定: 移植群・シャム手術群の間で有意差があったのは、4か月目の時点での「社会的接触」のみであり、移植群での成績が低かった。全体としては12か月を通して改善、両群に有意差はなし。対象者がどちらの群だと思っているかによる違いについては、移植を受けたと思っている患者でのスコアが有意に改善していた。 有害事象(副作用):(親研究を参照)
結論・考察 社会的交流について移植群の成績が低かったこと理由は明確ではないが、第一種の過誤かもしれない。PD患者にはプラセボ効果が出やすいことは以前から知られており、この試験においても、対象者が移植を受けている場合と改善する傾向があった。これは、改善の傾向があったために移植群であると思ったと解釈することもできる。本試験のデザインがプラセボ対照であることの是非が議論されたが、この試験デザインの価値が示された。



Table 9-d Summary of RCT by Freed et al (d)

著者・文献：Gordon P, et al. Arch Neurol 2004 ; 61 : 858-61 .

<p>タイトル「パーキンソン病に対する胎児細胞移植後のRT + MT」</p>
<p>背景・先行研究（文献・著者らの研究 / 動物・人） 胎児黒質細胞移植はパーキンソン病の画期的な実験的治療であり，論争を喚起し継続的に評価されている。Reaction time (RT) と Movement time (MT) の解析は，動作についての客観的な生理学的マーカーとなると思われる。</p>
<p>目的 動作の変化を測定し，生理学的な測定結果が臨床的アウトカムと相関性があるかどうかを確認する。</p>
<p>対象患者（親研究である Freed CR, NEJM 2001 を参照）</p>
<p>研究の方法 研究デザイン・ランダム化の方法（親研究を参照） 解析方法：分散解析を行い，その後，対応のある t 検定を行った。 研究期間 移植実施時期：（親研究を参照）追跡期間：1 年間 追跡率：39/40（移植を受けた後交通事故で死亡した 66 歳女性のデータは解析から除外。）</p>
<p>倫理的問題 （特に記載なし。親研究を参照。）</p>
<p>移植細胞 （特に記載なし。親研究を参照。）</p>
<p>移植手術の方法 （特に記載なし。親研究を参照。）</p>
<p>研究の結果 基礎的評価 （特に記載なし。親研究に記載。） 臨床的評価 評価指標：四肢についての Reaction time (RT) と Movement time (MT) を，手術前，4 か月目，12 か月目の off 時に測定。測定者は割り付けを知らされていない。 改善度・有効性の判定：移植群とシャム手術群それぞれの RT + MT の中間値には有意差があった (<math>P = 0.005</math>)。60 歳以上については特に有意差が大きかった (<math>P = 0.003</math>)。UPDRS との相関性は，60 歳未満の対象者について，4 か月，10 か月目にみられた。12 か月目においてシャム手術群に有意な悪化がみられた (<math>P = 0.03</math>) が，これは 60 歳以上における自然経過による悪化によるものと考えられる (<math>P &lt; 0.001</math>)。 有害事象（副作用）：</p>
<p>結論・考察 主要な臨床的アウトカムの結果は 2 つの RCT（Freed CR による試験と，Olanow CW による試験）ともネガティブであったが，サブグループ解析も含めて副次的解析を行なうことによりベネフィットの可能性が示唆された。基礎研究および生理学的評価指標の開発が望まれる。</p>

## 2) 批判的吟味

Freed らの研究は，様々に社会的意味合いを読み取ることができる。前述したように RCT の計画公表時・結果公表時に賛否両論の論争を喚起し，胎児を利用することのみならず，シャム手術対照試験を行なうことや効果の確立していない手術を行なうことへの批判があった。最初の報告および続いて公表された第 3 報には，これらの批判に対する反論としての色彩が強く出ている。

### ①第 1 報：総合評価と機能評価（親研究）(Table 9-a)

第 1 報の主要評価項目において有意差がみられなかったとする報告は，初めてシャム手術対照二重盲検 RCT で測定したことの科学的意義は大きいですが，抄録や結論の部分で若いサブグループにおける副次的評価

項目の有意差を強調するような記載となっているため、この論点が一人歩きすることになった点が懸念される。

薬物治療は患者に合わせているため手術による介入のアウトカムに対して confound になる可能性がある、と論文中に記載があるが、この点は他の研究グループのデータについても共通する問題である。この報告では移植した細胞の生着が確認されているので、細胞の生着が必ずしも臨床的改善をもたらさないことも明らかにされたといえる。低年齢の対象者で UPDRS, SES が有意に改善していたものの低年齢の対象者に副作用がみられたこと、また、因果関係は推測できないとされているものの移植群に重篤な有害事象 8 件あり、シャム手術群には 1 件であることなどから、この報告からは総合的には移植の効果は期待できないものとみなすべきである。

また、シャム手術対照については、すでに定位脳手術などの介入方法が標準治療としてあるため倫理的観点からはこれを対照とすべきであるが、active 対照ではより多くの症例数が必要になる。このディレンマは先端技術の検証試験において必然的に伴うものであるが、そうであるからこそ歴史対照や観察研究が robust な方法論によって実施されることが求められることになる。

#### ②第2報：認知機能 (Table 9-b)

第2報の認知機能について有意差なしという報告では、手術が認知機能を低下させるリスクに対する批判を退けるように、認知機能の全体的な悪化傾向は疾患の自然経過であると説明している。3例の痴呆発症例のデータはテストが遂行できなくなったため多くの項目の解析から除外されていることはやむを得ないとしても、選択バイアスの要素としては大きい。ブラインド化されているため、顕著な観察バイアスは見出せないが、on-medication 時に測定しているため、多くの測定値が薬物治療の影響を含んでいる。

#### ③第3報：QOL (Table 9-c)

第3報のQOL指標について有意差なしという報告では、プラセボ効果が大きいことから、シャム手術対照試験の重要性を強調している。しかし、著者自身も述べているように、対象者が移植を受けたと思うことと、改善傾向との原因・結果の推論には無理がある。「どちらだと思うか」の問合せを評価時よりも前に行なうという計画自体に作為が入り込んでしまう。評価を行なった後に「どちらだと思うか」と問い合わせれば、対象者の返答は異なっていたかもしれないし、研究者も対象者の状態が思い込みの原因であるとして解釈することになったかもしれない。また、親研究の40名中、試験参加に同意しなかった者および鬱症状・痴呆のある者・事故で亡くなった者、の合計10名が除かれた成績であるため、全体の改善傾向については選択バイアスが考えられる。

パーキンソン病におけるQOL指標としては、PDQ (Parkinson's Disease Questionnaire)・39<sup>106)</sup>などの本疾患用に開発されたものやSF (Short Form)・36 Health Surveyなどの健康関連の広範な問題に対応し、しかもすでに本疾患での妥当性も様々に検討されているものもあり<sup>107)</sup>、本研究でのQOLの評価方法には比較可能性と言う点で大きな難がある。

#### ④第4報：RT + MT (Table 9-d)

第4報のRT + MT指標による報告は、60歳以上のサブグループでシャム手術群が有意に悪化したことが主たる要因となって、全体で有意差がみられたという結果であったが、UPDRSやSESが60歳未満で改善したという第1報との不整合から第1種の過誤を推測するよりは、高齢のサブグループにおける有意差を強調する記載となっている。しかも、抄録の冒頭に胎児細胞移植は“novel treatment for PD”と書かれており、この論文に対するeditorialのタイトルが“Positive potential of fetal nigral implants for Parkinson

disease”<sup>108)</sup> となっており、結果報告とは直接的に関係のない遺伝子技術の導入について多くを語り、“Golden age of neurology is coming!” と結んでいる点が興味深い。

⑤問題点

Freed らの研究グループによる第 2 報から第 4 報のいずれの評価項目も、手術前においても測定されているため、プロトコルに記載されていた項目であると推測されるが、どの評価項目も第 1 報の中で明記されておらず、CAPIT の中で推奨される評価指標にも含まれないため、数多くの指標について評価した中のどの指標による評価結果を論文として発表するか、についての恣意が入り込んでいる可能性がある。しかも、3 報とも 2001 年 3 月に第 1 報の結果が公表され論争を喚起した後の投稿と思われる（第 4 報については、投稿日の記載がない）(Table 10)。結果公表する評価指標の選択と刊行時期の根拠が記載されていないため、不利な結果を報告せず出版バイアスをもたらしている可能性を否定できない。

しかも、1 年間観察した結果に基づいてシャム手術群にも組織移植を行なった点については、効果が検証されない実験的介入を二度行なった点において倫理的に批判されるべきであるとともに、貴重なランダム化比較試験の経過観察を、両群を比較しながら 1 年以上持続することをあらかじめ不可能なデザインにしているという科学的論点からも批判されるべきである。終了後組織移植を提供するという条件が誘引になった可能性を批判する論文もあった<sup>95)</sup>。

4. Olanow らの研究：ランダム化比較試験

1) Olanow の批判的視点

Olanow らの報告は結果の解釈について critical な視点を含む記述がしばしばみられ、そのような姿勢が RCT の管理のあり方にも現われている。これは必ずしも移植の成績が優れているということの意味しないが、結果の解釈と社会とのバランスのとりの公正さという点から評価できる。

冒頭で述べた Nature 誌の記事においても、現段階では臨床研究をこれ以上実施すべきではなく、実験室研究に集中すべきだという議論を Olanow がリードしている。また、臨床研究を差し控えるべきであると考え理由についての筆者（栗原）からの問い合わせに対しては、私信として「胎児移植の問題点は二重盲検試験で有意なベネフィットがみられず、管理の難しい深刻な副作用が伴っていたことです。」(The problem with fetal transplant is that it did not provide significant benefit in double blind trials and was

Table 10 The timing of submissions and publications of the RCTs by Freed et al.

	投 稿	最終稿受理	刊 行
第 1 報 (GRS)	記載なし (早くても追跡期間終了の 1999.1 以降)	記載なし	2001.3.8
第 2 報 (cognition)	2001.12.7	2003.3.9	2003.6
第 3 報 (QOL)	2002.9.30	2003.10.21	2004.4
第 4 報 (RT + MT)	記載なし	2004.2.27	2004.6

associated with serious side effects that were not readily controlled in some) と回答している<sup>109)</sup>。

2003年に発表されたRCT以前にも、1999年に自らの6症例についてまとめた報告を発表している<sup>110)</sup>。臨床的経過についての報告は他の研究報告と大きな差はなく、機能的改善や、重篤ではないジスキネジアなどの副作用がみられたことを記載している。その中で、6症例のうちの2例の死亡について、1例は肺血栓、1例は摂食直後の死亡で窒息と不整脈との関連性が示唆されるとしている。双方とも移植との関連性は否定しながらも、後者について、移植により嚥下機能が改善しなかった可能性についても慎重に述べている点が興味深い。これらの死亡例について行なった剖検では80,000個から135,000個のニューロンが生着していたと述べている。

## 2) Olanow らのRCT (Table 11)

Olanow らの二重盲検RCTは、Freed らの結果が発表されてから約2年半後の2003年秋に発表された。日本においては、2003年9月の日刊業紙でパーキンソン病への胎児脳細胞移植で効果がみられなかったとして報じられたが、専門委員会ではこうした研究報告について取り上げられることはなかった。

Olanow らのRCTは、1人の患者につき胎児1体分を移植した群、4体分の群、プラセボ群の3群にランダム割付しており、用量反応試験のようでもある。その報告は、背景の部分の記載が論理的に明確であり、ランダム化の方法の記載がある、手術医以外は割付を知らないなどの記載があること、臨床データについての詳細な記載があることなど、臨床試験の管理・評価についての厳格さを感じさせる。すでに述べたように精神科の既往を除外基準に含んでおり、抗精神薬による薬物性パーキンソニズムの患者が含まれる可能性を排除している。また、考察では、Freed らの研究で60歳以下の群に改善がみられたとあるが、自らの研究では60歳以下に有意差がみられず、症状の軽い群に改善がみられ、Freed らの研究の若い群について症状が軽かったかどうかについて興味深い、としている点などに論理的な思考が伺える。

Table 11 Summary of RCT by Olanow et al(d)

著者・文献：Olanow CW, et al. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 403-14.

<p>タイトル「パーキンソン病に対する両側胎児黒質組織移植二重盲検比較試験」</p>
<p>背景・先行研究(文献・著者らの研究/動物・人)          パーキンソン病の薬物治療には限界があり、黒質ドパミン・ニューロン移植は以下の点で合理性がある:(1)PDではドパミン・ニューロンの選択的欠損があること(2)ドパミン・ニューロンによる線条体の調節機能や標的レセプターへの刺激が明らかであること(3)下流にある基底核のニューロンが比較的保たれていること(4)過去の研究成果があること。非盲検試験では臨床的改善が報告され、PETでフルオロドパの取り込み、病理解剖で10万のニューロンの生着が確認された報告もある。Freed らのRCTでは効果が検証できず15%に副作用がみられた。動物実験ではニューロンは生着、動作の回復が確認されている。</p>
<p>目的 進行したパーキンソン病患者に胎児黒質細胞を移植し、二重盲検RCTで、ベースラインと最後の来院時でoff時のUPDRSを主要評価項目として測定し改善度に差があるかどうかを評価した。本報告はFreed らに次ぐ、2つ目の二重盲検プラセボ対照RCTの結果である。(「目的」の項目なし)。</p>
<p>対象患者          疾患：パーキンソン病          組入基準 30～75歳の病状の進んだパーキンソン病患者。振戦、固縮、bradykinesiaのうち2つ以上の症状があり、Lドパ、一定の用量の抗パーキンソン薬には反応するが薬物療法ではコントロールできない運動障害がある。          除外基準 非定型的PD、精神病、痴呆(ICが得られない)、臨床的に意味のある医学的異常や臨床検査値の異常、抗精神薬を使用しているもの、頭蓋内手術の既往。          患者背景          罹病期間：記載なし 年齢：30～75歳 性別・患者数：男性24例、女性10例</p>



**研究の方法**

**研究デザイン:** プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 (34 症例を、①両側の後交連性被殻に対して、一側に付き胎児 1 体由来する黒質組織を移植した群 (11 例) ②同・胎児 4 体由来する黒質組織を移植した群 (12 例) ③同・プラセボ群 (11 例) の 3 群にランダム割付)  
**ランダム化の方法:** コンピュータで発生させた単純ランダム化であり、層別化しない。手術医のみが割り付け内容を知っており、他のメンバーはブラインドされている。  
**解析方法:** ITT 解析。その他種々の解析方法・補正についての記載あり。  
**主要評価項目** off 時における UPDRS 副次的: 日誌における on 時間の長さ。  
**参加期間・追跡率:** 2 年間の研究期間では全員。その後も追跡しており、終了後 29 か月の死亡についての記載あり。

**倫理的問題**

**倫理委員会** すべての参加施設の IRB と NIH の安全性モニタリング委員会でプロトコルの承認を得た。  
**インフォームド・コンセント:** 患者 (母) が選択的中絶手術 (elective abortion) の承諾書に署名した後に研究利用への同意。金銭その他の誘引はなし。レシピエントについても同意の記載あり。  
**法律・指針等** についての記述: 連邦・州・自治体の法令を遵守。  
**胎児細胞利用自体の倫理的問題:** 記載なし

**移植細胞**

**胎児の週齢:** 6 ~ 9 週 **細胞の種類:** 中脳組織を分割したもの。  
**胎児の数:** 大脳半球片側につき 1 または 4 体。  
**細胞培養の期間・方法:** 8 で 2 日未満の保存。培養は行なわない。  
**感染:** 中絶した女性のドナーと胎児組織の双方につき感染スクリーニングを行なった (詳細は文献引用)。

**移植手術の方法**

**移植の手法:** すべて 1 人の脳神経外科医が行なった。(詳細は文献引用)  
**移植する位置:** 1 週間間隔をあげ 2 回移植。片側に 8 箇所 5mm 以下の間隔で等分の量。  
**併用する方法 (薬物治療など):** broad-spectrum の抗生物質を術前投与、細菌培養が陰性の場合は抗生物質の投与は中止する。フルコサスの抗生剤投与は、感染の証拠があった場合に行なう。プラセボ群は頭蓋骨の内側まで貫かない。シクロスポリンの計画的投与。抗パーキンソン薬は、好ましくない症状が表れた場合、副作用が出た場合に術前の用量で、ブラインド化して使用。

**研究の結果**

**基礎的評価**  
**移植後に生着した細胞数:** 5 名の死亡例 (溺死, 心筋梗塞, 呼吸不全, 肺癌, 肺炎) を剖検。うち胎児 4 体からのレシピエントが 2 名, 胎児 1 体からのレシピエントが 2 名, プラセボ手術を受けたものが 1 名であった。胎児 4 体からのレシピエント群では確実な細胞の生着が確認された: 片側につき計 70,000 ~ 120,000 個のドバミン・ニューロンが存在した。胎児 1 体からのレシピエント群では片側につき約 30,000 個が生着していた。  
**ドバミン放出・取り込みの観察結果:** 線条体におけるフルオロドバの取り込みを PET で観察したが、両群で有意な増加が認められ、病理解剖所見ではドバミン・ニューロンが確実に生着していることが確認された。  
**臨床的評価**  
**評価指標:** ベースラインと、移植後 1,3,6,9,12,15,18,21,24 か月目に、実用的に定義された on 時と off 時の UPDRS スコアで評価。  
**主要評価項目:** off 時における UPDRS スコアのベースライン受診時と最終受診時の変化。  
**副次的評価項目:** 日誌における on 時間の長さ。  
**改善度・有効性の判定:** 主要評価項目では有意差なし。症状の重症度により層別化したところ、軽症のグループに改善がみられた。  
**有害事象 (副作用):**  

- 研究期間中に 2 名死亡 (溺死, 心筋梗塞)。研究期間終了後 29 か月の間に 3 名死亡 (呼吸不全, 肺癌, 肺炎: 術後 43, 47, 53 か月)。(これらについては有害事象としての記載ではなく、術後病理解剖の結果報告として記載されている。いずれも治療との因果関係はなく、肺炎は原病に関連したものと推測される。)
- 副作用について詳細報告あり。特に、ジスキネジアはベースラインでは off 時にはいずれの患者にもみられなかったが、13 人 / 23 人 (56.5%) にみられ、ドバミン作動薬を 1 晩中止しても続いた。プラセボ群では 0 だった。

**結論・考察**

薬物を投与しない期間 (off-medication) のジスキネジアが移植群の 50% 以上にみられたということから、胎児細胞移植は推奨できない。サブグループでは、Freed らの研究では 60 歳以下の群に改善がみられたとあるが、筆者らの研究では 60 歳以下では有意差みられず、症状の軽い群に改善がみられた。Freed らの研究の若い群について症状が軽かったかどうかについて興味深い。

**利益相反**

NIH の助成。研究者の利益相反はない。  
**コスト:** 記載なし



Lドパを患者の症状に合わせて投与しているので、RCTとしての意義が薄れるように思われるが、これについてはLindvallら、Freedらなど、他の研究グループも同様である。ジスキネジアは23人中13人(56.5%)にみられ、プラセボ群では0人であったとしている。副作用がコントロールできないことを理由に移植を差し控えるべきとする論拠はこうしたデータからくると思われる。脳への移植はこれまでの研究では免疫副作用はほとんど問題にならないとされてきたが、今回の研究で重大ではないけれども免疫拒絶反応がみられるのは他の研究ではみられない経験であった、と記載している。免疫抑制剤を使用しなかったFreedらの成績と比べると、剖検でみられた生着細胞数ははるかに多い。

## 5. 総説論文

### 1) 総説論文の概要

以上で、Lindvallら、Freedら、Olanowらの3つの研究グループの報告の概要を紹介したが、これら以外にも多くの研究グループがこの方法に取り組んでおり、それらを専門的視点から系統的にまとめた総説論文も数多く刊行されている。Lindvallら、Freedら、Olanowらもそれぞれに自らの研究グループの成績を、他の研究グループの成績と合わせてまとめた総説論文を発表している。臨床的データに対する解釈は著者によって様々であるが、いずれにおいても共通しているのは、以下のような点である。

- ①パーキンソン病の治療としての胎児移植は実験的段階にある。
- ②副作用（特にoff時のジスキネジア）をどのようにコントロールするかが課題である。
- ③限られた患者について著効を現すので、移植に適した患者の選択が課題である。
- ④胎児細胞の品質管理が課題である。
- ⑤他の細胞リソースによる代替可能性を検討すべきである。

今回筆者らが文献検索をして得られた、パーキンソン病への胎児移植についての総説論文のうち、Lindvallら、Freedら、Olanowらが自らの成績をまとめたもの以外では、4報の論文<sup>111-114</sup>)を検討した。これら4報を検討対象として選んだ理由は、そのうち1報はシステマティック・レビューであること<sup>114</sup>)、残りの3報のうち2報は先行研究データの一覧がまとめられており引用文献が網羅的であること<sup>111,112</sup>)、最後の1報は通常の総説論文ではなく「フォーラム」欄での掲載であるが、先進的な研究者らが見解を寄せ合っており比較的新しい文献<sup>113</sup>)であること、などである。フォーラム欄での議論は各研究グループの特徴が垣間見られて興味深いものではあるが、臨床データについて特に注目すべき情報は見当たらないため、ここでは、第三者が比較的系統的にまとめたものとして、残りの3報の内容を概観する。

### 2) Redmond論文、Bellら論文

まず、Redmondの単著である2002年の総説<sup>111</sup>)は、1989～2002年に発表された350報近くの論文をレビューしており、14の研究グループによる279症例についての研究が4ページにわたる一覧表となっている。ただし、重複してカウントしている症例もあるようである。カナダを含む欧米先進諸国以外には、キューバ(16症例)、中国(1症例)なども含まれているが、OlanowのRCTは本論文の公表以前のものであるため、含まれていない。本論文中で検討されている報告はいずれも国際的な学術誌に掲載されたもの

であり、日本の医学中央雑誌で検索できる1980年代に行なわれた胎児組織移植研究などもこの総説では検討対象となっておらず、言語バイアスが存在する。

本論文中で検討されている各々の報告の観察期間は10年が1報、6年が1報(いずれもLundグループ)、4年が1報、その他は半年から3年ほどである。ベネフィットとしてはUPDRSが一覧に記載されているが、ほとんどが対照群を置かないものであるため移植の効果が評価できるデータは示されていない。リスクとしては、ジスキネジアの発生が記載されており、合併症にはジストニア、混乱、抑鬱、痙攣(死亡例)、硬膜下出血(死亡例)、幻覚(死亡例)、出血(死亡例)などがある。これらの合併症は移植との関連性が推定されるものも、そうでないものもある。死亡例の合計は279例中12例であり、これらは原疾患(パーキンソン病)が原因と思われるものもあれば、手術の合併症もしくは移植に起因すると推定されるものもある。中でもイギリスのグループでは12例中5例が死亡している。

これらの合併症や死亡例についての詳細な検討が、ジスキネジアなどの副作用の検討と同様に必要であろう。僅かな確率で著名な改善がみられる一方、重篤な手術の合併症が生じる可能性のある方法を選択するか、薬物治療のみで管理するか、という選択肢を、個々の患者もしくは医師が検討できるような情報基盤が必要である。

使用している胎児細胞はほとんどが9週以下、11～19週が5報(Birmingham)、キューバ・中国がいずれも10.4週である。

Belle, Svendsen による2002年の総説<sup>112)</sup>は186報を引用文献として記載し、1989年から2002年までの45の研究を一覧表にまとめている。症例数の合計は298症例になる。ほとんどがパーキンソン病で、一覧表の中の5報がハンチントン病である。レビューの内容は基礎データについての記載が多く、臨床的データの解釈についての記載は少ない。

いずれの総説論文も、世界中で行なわれている、査読誌に掲載された研究を一覧し、UPDRSなど主たる評価指標の改善の有無、合併症や副作用などの有害事象が記載されていればその様子を概観することはできるが、効果・安全性に関する量的・確率的データとしては十分なものではない。

### 3) システマティック・レビュー

パーキンソン病全般についての2002年に刊行されたシステマティック・レビュー<sup>115)</sup>では、Freedらの研究を含めて4つの胎児細胞移植研究を取り上げ、結果が多様であるため結論を出せないと述べている。

パーキンソンに対する神経再生についての2003年に刊行されたシステマティック・レビュー<sup>115)</sup>では、Medline, EMBASE, CINAHLを用いた系統的な文献検索およびAmerican Society for Neural Transplantation and Repair conferenceの会議録をハンドサーチして得られた文献から以下の基準により文献を選択し、95症例を同定した。

#### 文献の選択基準

- ・査読誌に掲載された。
- ・1993年以降に移植手術を受け、最適とされるドナーの特徴を持つ。
- ・副腎髄質ではなく、ヒトまたはブタの胎児中脳移植を受けている。
- ・開頭手術ではなく定位脳手術を受けている。
- ・CAPITのプロトコルに従って評価している。

Lund (Lindvall ら), Creteil, Tampa (Olanow ら), Los Angeles, Boston, Denver (Freed ら)の研究

グループごとに成績をまとめ、共通して測定されているデータを統合しているが、有効性についての結論は出せないとしている。個別の症例としては、Lundの症例3, 4, 7については著明な機能的改善があったとしている。

総じて、すでに報告されている研究の方法論にバラツキがあるためシステマティック・レビューとしても系統的なデータ統合は行なわれておらず、また、OlanowらのRCTやFreedらの2001年のRCT以降の異なるエンドポイントについての解析の報告は検討されていないため、2004年の時点でこの論文をみると情報不足の感があるが、研究に直接携わったのではない第三者による客観的な評価という意味では意義ある報告であると考えられる。

## 6. 脊髄損傷についての研究

### 1) 研究報告の概要

脊髄損傷に対しては、治療法の開発が強く期待されているものの、有効性や安全性についての評価に足る、人対象の移植研究の報告は現在のところみられない。現在利用可能な治療法としては、中村らの2003年の解説論文では①二次損傷を抑制するための早期ステロイド療法、②損傷後比較的早期の脊柱再建・脊髄除圧、③残存する機能を最大限に利用するための髄移行術や機能的電気刺激療法などが挙げられている<sup>116)</sup>。本解説論文に言及されている先行研究は動物実験の段階である。胎児細胞移植については、これまでは1人の患者の治療に10体の胎児脊髄が必要であることから実現不可能と考えられていたが、近年の幹細胞研究の進展により、神経幹細胞移植の可能性が開けてきていることを指摘している。

筆者らは、脊髄損傷についての2003年に発表された3報の総説論文<sup>117~119)</sup>と、同年に刊行された、人を対象とした胎児移植の報告1報<sup>120)</sup>を検討したが、この領域については、治療法の開発を望む患者の声は際立つ一方、十分な臨床のデータがなく、また報告の質にもバラツキがあるため、本稿では詳述することを差し控え、別稿において検討結果を報告したい。総説論文においては、いずれも、特定の方法についての有効性や安全性については明確に述べておらず、様々な方法の可能性を、非臨床の実験室研究の成果に基づいて概観したものとなっており、いずれも、リハビリテーションや薬物治療との組み合わせや全人的なアプローチの必要性について述べている。本稿においては、今後の参考となるよう、ロシアで行なわれた胎児組織移植のデータのみを記載する。

### 2) Rebinovichらの報告<sup>120)</sup>(Table 12)

Rebinovichらの報告では、22週齢までの胎児細胞が使われている点が、欧米諸国のほとんどの場合に9週齢までである点とは異なっている。週齢が大きく、成長した細胞を用いることが有効性に影響するのかが否かは不明であるが、日本のように、母体保護法の阻却要件の範囲が狭いことは別として、合法的に中絶できる胎児週齢の期間が欧米諸国よりも長い環境においては、このような週齢の胎児を利用することを倫理的に容認しうるのかが否か、またその科学的な可能性についても検討しておかなければならない。仮に効果が期待されるとした場合に、正式審査を受けない闇の行為が広まった場合の提供者が負うリスクはより大きいからである。

この報告で症例として掲げられている4つのケースでは、いずれも杖歩行もしくは膝立ちが可能となっており、臨床的に意味のある、QOLの高い改善例であると報告のみからは読み取れる。しかしながら、本

論文のみを以ってただちに本法が臨床的に有用であるとは判断することはできない。1 施設のみからの報告であり、同じ研究グループによるこれ以外の症例報告も今のところみられないので、他施設からの報告、よりエビデンス・レベルの高い報告を待つ以外にない。後続の臨床研究を注意深く検討していくべきである。

Table 12 Summary of case report by Rabinovich et al(d)

著者・文献：Rabinovich S, et al. *Biomed Pharmacother* 2003 ; 57(9): 428-33.

<p>タイトル「脊髄損傷患者についての移植治療」</p>
<p>背景・先行研究(文献・著者らの研究/動物・人) 従来,成人の重症の中脳神経損傷における回復能は限定的なものであると考えられてきた。近年,中脳神経の修復機構の解明が進み,1)神経線維の成長を促す方法,2)細胞移植により破壊されたニューロンを機能のある神経細胞と置換する方法,が考えられ,この両者の考えを活かす方法として,胎児由来細胞の移植という方法がある。</p>
<p>目的 外傷性脊髄損傷患者に対する胎児由来細胞の移植の有用性の評価。</p>
<p>研究の方法 研究デザイン：症例集積研究 研究期間・追跡期間・追跡率：15例を1.5～3年間追跡。</p>
<p>対象患者 疾患：頸椎・胸椎レベルの外傷性脊髄損傷 年齢：18～52歳 性別：15例中4例のみ記載されており,いずれも男性。 患者数：15例 重症度・罹病期間：重篤(Frankel scoreのAグレード：運動,感覚の完全麻痺)・1ヶ月～6年間。 標準治療についての記載：リハビリテーション。</p>
<p>倫理的問題 倫理委員会・インフォームド・コンセント：ロシア医学校臨床免疫学研究所のScientific CouncilおよびEthics Committeeの許可,および研究対象者全員からインフォームド・コンセントを取得。 法律・指針等についての記述：なし。 胎児細胞利用自体の倫理的問題：記載なし。</p>
<p>移植細胞 胎児の週齢：16～22週 細胞の種類：胎児の脳神経組織,肝造血組織,脊髄片,嗅神経鞘細胞(OEC)。 胎児の数・採取方法：使用胎児数は不詳。くも膜下腔への移植細胞数<math>2 \times 10^8</math>個(脳神経細胞：肝造血組織細胞=10:1),嗅神経鞘細胞<math>2 \times 10^5</math>個。細胞培養の期間・方法：培養期間不明,BSAを使った通常の培養法で,凍結保存,用時調整後注入生細胞としての数をそれぞれ<math>2 \times 10^8</math>個,<math>2 \times 10^5</math>個に調整,その他,胎児の精髄断片を損傷部位に注入。</p>
<p>移植手術の方法：くも膜下に注入(詳しくは他の文献) 移植の手法： 移植する位置：腰椎穿刺にてくも膜下腔に胎児細胞を計1～4回注入する。この他,移植を受けた15名のうち11名では,脊髄結合組織性嚢胞を手術的に破壊し,嗅神経鞘細胞<math>2 \times 10^5</math>個を胎児脊髄片とともに移植した。 併用する方法(薬物治療など)：記載なし。</p>
<p>研究の結果 評価指標：Frankel score(文献3)： 改善度・有効性の判定：Frankel scoreの改善。 有害事象(副作用)：数人の患者に38.5度の発熱を伴う髄膜炎が見られた。移植に伴う長期的な合併症は認めず。</p>
<p>結論・考察 細胞移植治療を実施した患者のうち,15名中11名が改善した。全員が移植前にはFrankel score*のAグレードであったが,移植後にはBグレードが2名,B/Cグレードが3名,Cグレードが5名,C/Dグレードが1名(自力歩行可能)となった。移植手術を行わず通常の治療で1.5年間フォローした5名の患者(いずれもAグレード)のうち,2名がBグレードへと改善していた。外傷性脊髄損傷患者への胎児神経細胞の移植は有用である可能性がある。</p>

\*注：論文中にあるFrankel scoreのグレードの記載は,A：完全な運動・感覚機能障害 B：完全な運動機能障害,不完全な感覚機能障害 C：運動・感覚機能の不完全な障害 D：補助手段を必要とする,あるいは必要としない,有用な運動機能 E：運動感覚障害なし,を意味する。



## 7. 国内における研究

### 1) 情報収集

日本国内における研究については、Medlineや国内雑誌データベースである医学中央雑誌を検索しても、実際に国内で胎児移植を臨床応用した研究報告は1980年以降で10件以内しか入手できなかった。日本の国内データベースが整備されていないこともあり、系統的な検索によって原著論文を特定することができなかったため、何種類かの検索式により検索を行ない、タイトルから実際に臨床応用を行なった報告とみられるものを探し出した。このように情報が整備されておらず、自主研究の審査体制や法規制も存在しない日本においては、文献検索で得られる情報は実際の実施例の中のごく僅かであると考えられるべきであろう。

この他、最近の再生医学についての解説論文から得られた情報、および、2003年12月12日の第16回専門委員会における中畑委員長による施設アンケートからの報告により、日本における胎児移植研究の実施状況の概要を記す。

### 2) 日本国内の胎児移植の実施概要

日本においては、1980年代から1990年代初めにかけて、胎児の胸腺や肝臓を免疫不全症の小児に移植するという研究が複数報告されており、原著論文として確認できたのは合計4例ほどである。静岡県立こども病院における瀬戸らの重症免疫不全症に対する胎児肝細胞移植についての良好な成績を示したとする報告<sup>121, 122)</sup>、久下によるDi George症候群についての成功例の報告<sup>123)</sup>などがある。

慶應義塾大学の井関らによる短四肢小人症を伴う免疫不全症(Gatti-Lux症候群)についての胎児胸腺・肝細胞移植を行った1985年の症例報告<sup>124)</sup>は、5歳女児に対して、胎児胸腺・肝細胞を腹腔内に移植したものであるが、移植2週後より発熱、発疹、腹部膨満の増強、肝機能障害、graft versus host (GVH)反応がみられ、移植細胞が着生したと判断されたが免疫学的検査所見および臨床症状は改善せず、5ヵ月後に間質性肺炎により死亡した。死亡後の剖検の承諾は得られなかった、とある。子宮全摘術で得られた7および10週の胎児の組織を細分し、細胞浮遊液を洗浄し、注射針を通して濾過したものを移植している。倫理委員会についての記述はない。

熊本大学の樋口らのグループによる1991年の報告<sup>125, 126)</sup>では、T細胞欠損による複合型免疫不全症の男児生後6か月と26か月に照射胎児胸腺移植を行ない、6歳3か月まで観察して異常なく生活している、としている。この研究では、妊娠14および16週の胎児から得た胸腺組織が利用されている。これも倫理委員会についての記述はない。

パーキンソン病については、胎児移植の代替的方法として副腎からの移植について新聞報道があった<sup>127)</sup>他、和歌山県立医科大学の垣下らのグループは交換神経節移植を35例に実施してきている<sup>128)</sup>が(ただしこれより前の論文で50例としている)<sup>129)</sup>、胎児移植については見出すことができなかった。

一方、専門委員会で発表された中畑委員長によるアンケート調査<sup>130)</sup>では、大学を主とした1,441施設に送付し606の回答が得られた。この中で、「ヒト死亡胎児」を用いた再生医療に関する基礎研究については「現在までに行った」が15、「計画している」が21、という数字が得られた。臨床応用を目指した研究については、「近いうちに臨床応用をする」が7、「計画している」が12、であり、7の中には実際に臨床応用したというケースも入っているということである。倫理委員会の承認を得て、胎児から培養表皮のシート



を作成して実際に患者に投与し、見た目には十分ではないが皮膚欠損修復という意味では満足すべき結果が出ている、ということである。このアンケートの中でも、10年以上前に胎児の肝臓や胸腺を用いた移植を行ったと回答した施設が1施設あり、現在は行っていないと報告していた。この他に臨床応用を目指した研究としては、脊髄損傷に対してヒト胎児由来神経幹細胞のサルへの移植を実施しており、人への臨床応用に耐える安全で機能十分なヒト神経幹細胞の培養技術およびその設備を検討中、という回答があった。これと同一のものかどうかは未確認であるが、脊髄損傷サルでの成功例は一般紙でも報じられている<sup>131)</sup>。

このように、日本における臨床研究は、学術誌に公表される水準の実施例は非常に少なく、公表されたものはいずれも症例報告であり、かつて実施していたグループに後続する研究者がないため、論文として公表された研究は良好な成績を得られていても、一般化できる方法ではなかったのではないかと予想される。反面、再生医学のブームに対応して、臨床を目指した基礎研究を実施しようとするグループは増えているようである。中畑委員長は、アンダーグラウンドで行なわれることを懸念して、幹細胞臨床研究を規制する体制を作ろうとしているが、臨床研究のみを厳格に規制すれば、有用性が示唆された形にもなり基礎研究がアンダーグラウンドで進むことも懸念される。組織移植の段階で、科学面も倫理面も国際的議論にキャッチアップしてこなかった日本が、他の先行研究者らが踏み切っていない幹細胞臨床研究に進むことが妥当であると判断できる根拠は乏しい。このような日本の研究の背景事情と現況に照らせば、臨床研究はモラトリアムとして基礎研究を規制する体制を作るべきという結論が容易に得られるのではないかとと思われる。

## 第4部 胎児は「資源」となるか

### 1. 人工妊娠中絶の歴史的背景：日本

#### 1) 近代化以前

第3部までで、臨床研究論文から胎児移植の可能性を検討したが、第4部では、中絶された胎児が、研究あるいは移植研究、将来的には臨床応用の「資源」となりうるか、ということを検討するために、中絶や胎児の扱いについての歴史的動向を考察する。

人工妊娠中絶（墮胎）は、間引きとともに日本では古くから行われている<sup>132)</sup>。間引きとは、墮胎あるいは人工妊娠中絶と出産後の嬰兒殺しを総称するが<sup>133)</sup>、本稿では、出産後の嬰兒殺しとしての間引きと墮胎とは区別して記載した。

古くは、「古事記」上の巻の伊那那岐命と伊那那美命の項の、島々の生成の条に記された、子水蛭子（ミコヒルコ）を葦の船で流したとの文が嚆矢であるとされる<sup>134)</sup>。平安時代の医書である「医心方」の中にも墮胎のための呪方や墮胎薬についての記載があり、同じく平安時代「今昔物語」<sup>135)</sup>の中に「懐妊せるに流産の術を求めて毒を服す」といった記述が見られ、当時から墮胎と流産の術、すなわち墮胎の方法があったと思われる。江戸時代に入って盛んになり<sup>136)</sup>、江戸時代中期移行では間引きが盛んに行われ、元禄、宝永の頃には墮胎術が公然の秘密となり、産科医および取上婆の手によって行われた。

西欧社会のように生命や人格の始点を宗教的教義により明確に規定することのなかった日本の産育習俗<sup>136)</sup>の中で、間引きや墮胎を肯定する社会的風潮が続いていた。近世に入ると、6世紀に伝来した儒教が庶民の生活の中に世俗化し、日常生活の中の道徳思想として広まり、墮胎は道徳的規範に反すると考えられるようになった、とする論説がある<sup>134)</sup>、この経緯については諸説がある。1646年には三代将軍家光が中条流女医者の墮胎禁止の町触れを出し、1680年には五代将軍綱吉が墮胎禁止の町触れを出している。

江戸時代は戦乱が無く平穏な時代ではあったが、墮胎や間引きが盛んに行われていた。その理由は二つある<sup>137)</sup>。一つは、貧困という経済的理由である。第二に、社会の平安に伴って、風俗が爛熟し、性生活が放縱となったことがあげられる<sup>132)</sup>。人工妊娠中絶は、胎児の生命を人為的に終了させることであり、どこかで中絶という言葉説を正当化するために、その行為を肯定しなければならない。この時代にすでに経済的・社会的に子供の養育が難しいものは産児制限が可能であるという思想があった<sup>132)</sup>。

当時、墮胎の方法には、薬剤によるものと機械によるものがあった<sup>132)</sup>。当時の墮胎薬に“月水早流し”があり、当時の蕎麦の値段が16文であった時代には、372文であった。中条流が墮胎の代名詞となっていたが、中条流が用いていた挿し薬は檳榔子の粉を薄荷の煎じ汁で練って丸め、それを細く伸ばした先に水銀を付けたもので、当時の薬剤による墮胎は薬物中毒によるものであった。墮胎は女性の身体に大きな負担がかかることもあり、間引きも多く行われていた。

当時、上記の墮胎法の他に、人々は、一文の費用もかからない避妊法として、名前に末の字をつけたり、鍋についた煤を服用するなどのまじないを用いるなどしていた。

#### 2) 明治から昭和期第二次大戦まで

明治政府の近代化政策の中で、危険な墮胎薬や、効果のない墮胎薬が多く出回っていたことが懸念され、

1868年(明治元年)には墮胎薬の販売が禁止され、翌1869年(明治2年)に産婆の墮胎・売薬の取扱いが禁止された。

一方、海外では1907年3月9日、アメリカのインジアナ州において世界ではじめて優生学的断種法が制定され、やがてヨーロッパでも同様の法令が制定されるようになった。また、スイスなど、優生学的中絶を認める国々もあらわれた。

時期を同じくして、1907年(明治40年)に日本では、現行刑法の中でも規定されている墮胎罪が公布されている。これにより、医師が墮胎を行うことができるのは母体の生命の危険を避けるための医学的中絶に限定され、厳格に墮胎が規制されることになった<sup>139)</sup>。

1910年代からは、医学者、生物学者、心理学者、教育学者も優生学を重要視し、日本の人種改良、優生学も実用化され、しだいに国威発揚、民族発展にまで利用されるようになった。「劣等者の出産制限には何人も異論のないところであるにしても、一般的な制度は優生種も失う危険があり、またいわゆる産児制限は主として上層、有識階級に行われ、最も必要な貧民の間に普及しにくいので、民族資質の劣悪化を招く」と、逆淘汰を危惧する思想がこの時すでにあった。その後民族優生保護法案を国会に何度も提出するが通過しなかったが、1940年(昭和15年)に国民優生法がついに制定され、翌年1941年(昭和15年)に施行されるに至った。1940年3月、総力戦体制のもとで成立した国民優生法<sup>136, 140, 141)</sup>であったが、断種法制定の是非をめぐっては法案が議会に提出される以前から賛否両論があった。当時のマスコミや論壇は、断種法を時局に適った政策として歓迎する一方で、各界の識者による反対論も積極的に取り上げた。反対論は様々で、子種を絶つ断種は日本の「国是」である家族国家主義や多産奨励に反するという国体論者もいれば、社会悪の生物学的側面を誇張するものだという社会主義者、断種政策は実効性に乏しいとする遺伝学者、精神病は遺伝だという世間の偏見を助長するという精神科医もあった。この意見の対立は帝国議会に持ち込まれ国民優生法案の審議では反対意見が相次ぎ、法案通過が危ぶまれた。そのため、政府は譲歩を余儀なくされ、強制断種条項は残すものの、当面実施はしないこととした。優生学的理由による中絶条項も法文から削除された。国民優生法は、優生目的の断種(不妊手術)の対象を「遺伝性精神病」等、遺伝性疾患という概念枠内に限定しており、第6条の「公益上特に必要」の場合に実施するいわゆる強制断種は終戦まで実施されなかった。国民優生法は、徹底的な人口増加策の一環として施行され、従来医師の裁量にまかされていた医学的理由による中絶までもが、厳しく監視されることになった。その結果、女性は一層危険なヤミ墮胎に追い込まれるようになった。

### 3) 第二次大戦後

その後、優生保護法が敗戦3年目の1948年に制定され、戦前の国民優生法よりもさらに「優生思想」が色濃くなっている。優生保護法案は敗戦直後の占領期に、産婦人科医と産児制限運動家である社会党議員(福田昌子、加藤シヅエ、太田典礼)3名によって提出された。法律制定の最も切実な動機が、中絶規制の緩和にあったが、彼らは大正期以来の優生運動の影響を受けた優生主義者でもあった。まだ保守的な倫理観が支配的であった当時は、「母体保護」と共に「優生保護」、すなわち「不良な子孫の出生を防止する」という建前が、中絶を合法化する理由として存在していた。その結果、優生保護法案では、断種対象が非遺伝性疾患にまで拡大された。当時の国会では、戦前とは対照的に断種政策に対する批判はなく、優生保護法案は無修正で通過した。産児調節運動を進めていた加藤シヅエは、1947年の衆議院での優生保護法案の提案理由のなかで「予防医学を全面的に採用して、母体を保護し、優良な子孫を生みたいということの主

張する」と述べている<sup>142)</sup>。

その後、1947年から1949年にかけて、復員兵や疎開者が帰ってきてベビーブームがおきている。1948年には、人口問題審議会が産児調節の必要性を訴え、GHQも、日本の過剰人口を産児制限によって解決するよう進言する。急増する人口を安定させるための手段として、避妊、そしてその延長線上に人工妊娠中絶も考えられていた。1948年7月に薬事法が新しく公布され、その規定により、改正前の薬事法で禁止されていた避妊の効果を標榜する医薬品の製造ができるようになったため、避妊を目的とする薬の製造許可申請が20数件出されている<sup>143)</sup>。この避妊薬を薬としてどのように扱うのが議論されている。これらの避妊薬は、オキシアン水銀系、フェニル水銀アセタート、オキシヒノリン系が主成分である殺精子剤で、オキシアン水銀系のものは性病予防薬の主成分として使われていた。この当時の受胎調節の実施率は20%～25%であり、そのうち四分の一は人工妊娠中絶によるものと推測されている<sup>144)</sup>。

1952年には政府としても受胎調節を奨励することになった。しかし、各地で小さな受胎調節を推進するための運動は起こったものの、全国的にはその動きは見られなかった。受胎調節の強化よりむしろ、不適格者の断種や不妊手術といった優生政策の規定が強化されていった。1952年の優生保護法改正では「遺伝性のもの以外の精神病又は精神薄弱」が、断種対象に新たに加えられた。この当時はまだ経口避妊薬など効果の高い避妊法は海外でも開発されておらず、殺精子剤など失敗率の高い避妊方法が中心であり、また、悪徳な商品が出回るなども影響し、人口抑制のための有効な手段として受胎調節よりもむしろ人工妊娠中絶が大きな位置を占めていた。1960年に経口避妊薬が米国で承認され、日本も追随して承認する動きは見られたものの承認には至らず、1999年まで日本には失敗率の低い避妊法がなかった。

一方、中絶の技術については、戦後に行われた多数の人工妊娠中絶により、必然的に技術の向上と新しい術式がもたらされていた<sup>145)</sup>。人口妊娠中絶の安全性を向上させる目的で吸引法を推奨していたが、ホルモンその他薬剤による安全な中絶が望まれていた<sup>146)</sup>。また、この当時は麻酔剤による安全性が問題となっており、いかに安全に麻酔を施すかの議論が多くなされている<sup>147,148)</sup>。戦後に技術の向上は見られたが、妊娠中期の中絶の術式は一定しておらず、各医師の好みによって実施されていた<sup>145)</sup>。

1960年代における国会での議論では、「人工妊娠中絶の弊害が著しいが、大体その弊害のおもなものは不妊症、あるいは子宮外妊娠、習慣性流産等の後障害を起こしている。」、「人工妊娠中絶後のリスクについては、産婦人科学会で研究しており、実際にはそういう例はまだはっきりわからない。」と、医学的リスクについてはまだ不明とされる部分があり、一方、社会的リスクははっきりと発生しており<sup>148)</sup>、「医者この乱用権を乱用させて、墮胎する婦女は相当の驚くべき金を出して自分の不品行を隠蔽することが多い。また、墮胎した胎児、四カ月なり五カ月たっている胎児を一所のごみの中に捨てておいて、それを一まとめにして川に流すとか焼く」<sup>150)</sup>といった中絶の乱用、中絶胎児の死体遺棄について参議院内閣委員会で話し合われている。

その後、優生保護法改正案が1972年5月25日の第68回衆議院社会労働委員会に提出されたが、それ以前にも国会でこれにかかわる答弁がなされている。1972年(昭和47年)4月4日の参議院予算委員会<sup>151)</sup>で、「優生保護」についての質問に対し、当時の斎藤昇厚生大臣の答弁は、改正を進める側の意識を示している。この答弁の中でまず、「胎児を人工的に中絶することが悪であるという意識も薄くなっている。これは経済成長の影響だろう」と指摘し、生命尊重に反するので、是正しないといけないと述べている。同時に、中絶をどうしてもやったほうがいい場合があって、それは奇形児・重症の心身障害児の場合であると述べ、障害者不幸論を出し、胎児を理由とする中絶の正当化についての意見が述べられているが、多くの



反対があり、結局、胎児条項は組み込まれなかった。

1984年5月30日には、妊娠中期の中絶を目的とした gemeprost (商品名プレグランディン) が世界で初めて承認され、小野薬品工業で生産体制に入った。これを横流ししないようにチェックシステムの強化、これを承認することによる中期中絶の安全性の確保などが当時議論されていた<sup>152)</sup>。この当時、中期の中絶に対して、手術より安全性の高い薬剤を用いた中絶として話題となった。その後、1996年に、gemeprost による子宮破裂などが報告されたことを受け、緊急安全性情報が出されている。

1984年の gemeprost の承認にあたり、「人工流産剤を認可するよりも、避妊薬やあるいは避妊器具を認可する方が、母体の健康や生命倫理の上から見て先ではないか。なぜピルやIUDを認可しないのか」といった意見があった一方で、「ピルは日本ではまだ解禁されていないが、gemeprost を日本民族だけが持っているのではなく、広く世界の人類に提供することを考える必要がある。」とした意見もあり<sup>152)</sup>、受胎調節の2つの柱となる避妊と中絶に関する薬剤について議論がなされている。

その後、障害者差別など優生思想に関する議論が高まり、1996年6月14日には、法律名を優生保護法から母体保護法に改め、法律の目的中「優生上の見地から不良な子孫の出生を防止するとともに」を「不妊手術及び人工妊娠中絶に関する事項を定めること等により」に改めることなどが提案され、1996年6月26日の公布に伴い、法名称および法目的の変更が行われた。この時に遺伝性疾患防止および精神疾患患者などに対する本人の同意によらない不妊手術および人工妊娠中絶の実施が廃止された。

## 2. 人工妊娠中絶の現況：日本および海外

### 1) 人工妊娠中絶の現況：日本

平成14年度の人工妊娠中絶総件数は329,326件で前年と比べて12,262件減少し、実施率(15歳以上50歳未満人口千対)は11.4で0.4ポイント低下している<sup>153)</sup>。一方、平成13年度<sup>154)</sup>の20歳未満の実施率は13.0と前年より0.9ポイント上昇しており、増加している。

日本で行われている中絶の方法は初期と中期で異なり、Table 13のように行っているところが多い<sup>155)</sup>。中期に用いられている薬剤は子宮収縮薬であり、抗黄体ホルモン作用を持つ経口中絶薬であるmifepristoneは日本では承認されていない。初期に行う方法では胎児の形はくずれるが、中期の方法は薬を繰り返し膣に入れて陣痛を誘導してふつうの出産のように娩出することになるため娩出された胎児はそのままの形をとどめており、研究利用により利用しやすい状態となる。母体保護統計<sup>153)</sup>で届けられている中絶では、初期の中絶が94%を占めており、各年齢別にみみるとTable 14の通りである。20歳未満は人工妊娠の時期が遅くなりがちで、中期に行うケースが他の年齢より高い。

### 2) 人工妊娠中絶の現況：海外

ここで海外に目を向けると、宗教上の理由などにより中絶を認めていない国や規制を非常に厳しくしている国があり、日本とは異なる論争の歴史と現況がある<sup>156)</sup>。米国では中絶反対派が中絶を施行する産婦人科クリニックを放火するなど、pro-life と pro-choice の対立が激しい。また、米国大統領選の争点ともなっており、中絶の是非について、共和党は反対、民主党は容認という基本的な立場をとっている。日本では一度決定されると多くの場合それを評価し見直すということがされにくい。米国では中絶が政治の焦点の一つとなり、それに伴って中絶の合法性およびそれに伴う研究倫理のあり方にも影響を与えることにな



る。実際に米国では政府からの研究補助金に大きく影響する。

先進国だけでなく、開発途上国でも中絶は深刻な問題であり、安全でない中絶は依然として公衆衛生上の問題である<sup>157)</sup>。毎年4,600万件の中絶のうち、世界で推定1,900万件の安全でない中絶が行われているが、その結果約6万8,000人が安全でない中絶により死亡している<sup>158)</sup>。中絶を非合法とすれば、その行為がヤミで行われることになり、その他のリスクが出てくるという構図はこの国においても共通の問題である。開発途上国ではヤミ中絶は大きな問題であるが、合法的に行われている中絶でも劣悪な環境下での中絶は女性にとってリスクは大きい。そこで、注目されているのが、mifepristone (RU486) という経口中絶薬である。

Table 13 Methods for abortion in Japan and their physical and psychological effects<sup>155)</sup>\*1

時 期	方 法	身体的リスク	精神的リスク
11週まで(頭臀長約50mm, 児頭横径約20mm)	全身麻酔下で、子宮口(子宮頸管)をラミナリア*2または頸管拡張器で広げ、胎盤鉗子を子宮内に挿入し、胎児あるいはその付属物を挟み引き出す。これを繰り返した後、キュレット(鈍匙)で子宮壁に付着している付属物を掻き出す。その他、吸引による方法も行われている。	手術： 子宮頸管裂傷・子宮穿孔，子宮内感染，続発性不妊など  薬剤： 1) 麻酔薬 超短時間型バルビツール酸系の静脈麻酔は，呼吸抑制・停止，嘔吐，喉頭気管支痙攣など 2) 子宮収縮剤 悪心・嘔吐，頭痛，高血圧，虚血性心疾患，子宮破裂，子宮頸管裂傷など 3) 抗生物質 胃腸障害，下痢など	抑うつ，行為傷害や情動変化，罪悪感や自責の念，性機能不全，不定愁訴など
12週から21週(頭臀長約150mm, 児頭横径約50mm)	ラミナリアを子宮頸管に挿入後，3時間毎にgemeprostの腔坐薬を投与。陣痛が誘発され胎児が娩出，続いて胎盤が娩出される。		

\*1 医療機関によって実施している方法が異なることがある。表は文献<sup>155)</sup>より改編。

\*2 ラミナリアは、海草の根を削り、乾燥させて作った棒状のもので、子宮頸管内に挿入放置することで、頸管内の水分を吸収し徐々に膨化し頸管を開大させる。

Table 14 Numbers and proportions of abortion according to the ages of the women and weeks of the fetus after conceptions<sup>153)</sup>\*1

		総 数	20歳未満	20～24歳	25～29歳	30～34歳	35歳以上
初期	満7週以前	185,310 (56.3)	21,373 (47.5)	42,361 (53.5)	38,762 (56.4)	37,548 (59.3)	45,226 (62.0)
	満8週～11週	125,251 (38.0)	19,021 (42.3)	32,094 (40.5)	26,312 (38.3)	22,877 (36.1)	24,907 (34.1)
中期	満12週～21週	18,576 (5.6)	4,569 (10.2)	4,729 (6.0)	3,659 (5.3)	2,843 (4.5)	2,766 (3.8)
総 数		329,326	44,987	79,224	68,766	63,293	72,942

\*1 カッコ内は各週数の割合を示す。なお、年齢および週数が不明のものが総数のみ含まれている。

mifepristone は、1980年フランスで開発され、1988年にフランスと中国で承認され、その後は欧州を中心に27ヶ国（2003年1月時点）で使用されている（Table 15）<sup>159</sup>。これまで100万人以上が使用しており、中絶の中核的な手法として本剤の使用は増加している<sup>160</sup>。mifepristoneは妊娠維持に必要な黄体ホルモン作用を抑制し、人工妊娠中絶させる薬剤である。その後、母体内で死亡した胎児を娩出するため子宮収縮剤である misoprostol を投与し体外に娩出する。mifepristone および misoprostol の使用方法は各国により異なっており、投与可能期間は米国やフランスでは49日までとしているが、56日や63日まで可能としている国がある。また、mifepristone の投与量は200mgでも充分との報告があるが600mgを用いている国が多く、子宮収縮剤である misoprostol は医療機関で使用するものとしている国が多い一方で自宅でも可能としている国がある、など違いがある<sup>161, 162</sup>。

これらの薬剤が承認されると、中絶胎児の研究利用にはどのような影響が及ぶだろうか。もし、自宅での胎児の娩出が行なわれるとすると胎児の確保はできない。また、抗黄体ホルモン作用を持つ同薬を用いた場合、胎児の品質も問題となり、子宮内で死亡してから数日経過した胎児が娩出されることになる。

本剤はフランスの Roussel-Uclaf 社で開発され当初の販売元はドイツのヘキスト・マリオン・ルセル社（現アベンティス・ファーマ）であったがカトリックや右派勢力の反発がありイギリスやスウェーデンへ販

Table 15 Countries where mifepristone has been approved<sup>159</sup>

承認年	国名	投与可能期間				投与量*1	備考*2
		49日	56日	63日	未確認		
1988	フランス					600mg	不可
	中国					600mg	不可
1991	イギリス						不可
1992	スウェーデン						
1999	オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ルクセンブルク、オランダ、スペイン*3						
	スイス						
	イスラエル						
2000	ノルウェー						
	ロシア						
	台湾						
	ウクライナ						
	アメリカ合衆国					600mg	不可
2001	ニュージーランド						
	南アフリカ、チュニジア						可能
2002	インド						
	ベトナム						
不明	アゼルバイジャン						
	ウズベキスタン						

\*1 空欄は未確認。国名で同じカラムに入れた地域は未確認の情報については必ずしも等しいとは限らない。

\*2 misoprostol の自宅投与の可・不可について記載した。空欄は未確認。国名が同じカラムのみ確認情報については\*1に同じ。

\*3 EU加盟国をまとめたが、未確認の情報について必ずしも等しいとは限らない。なお、拡大EU以前の加盟15か国では、アイルランド、イタリア、ポルトガルが未承認。

路を求めたものの、同社製品の不買運動が起き、1999年に撤退、販売権はフランスで開発者が設立したエクセルジン社に委譲された。その後EUで左派が政権をとり各国で認可されたのである。

米国でも早くからこの薬剤の承認に対する動きは見られたが、中絶推進派と反対派との議論が行われ、長い間承認に至らなかった。その後、クリントン政権下にあった2000年9月28日に米食品医薬品局(FDA)はmifepristoneの使用を承認した。米国では抗がん剤であるmethotrexateが適用外に一部の中絶に用いられてきた歴史があり<sup>163)</sup>、それよりも安全性の高いmifepristoneが承認された。米国ではmifepristoneは妊娠初期の49日目まで用いることができ、医師の処方によって服用するもので、薬局などでの販売は行われない。中絶を希望する女性は、薬の処方から中絶の確認まで3回通院する必要がある。同薬を処方できるのは、「中絶手術を行うことができる」などの条件をクリアした医師に限られるほか、各州の中絶に関する既存の法律も適用されるため、Center for Reproductive Rights Announces the ResignationのJanet Benshoofは、米国内のどの薬よりも多くの規制に直面するとしているコメントを述べている<sup>164)</sup>。例えば、全米では32の州が、未成年者の中絶にあたっての保護者への通知または同意を必要とすることを定めた法律を制定しているが、バージニア州は同薬を使用する場合にも同法を適用することを決定している<sup>165)</sup>。「RU486は米国での中絶のあり方を根本的に変える」というのが中絶賛成、反対両派に共通した見解である。米国では承認以来25万人以上が使用しており、使用者は年々増加している<sup>165)</sup>。しかし、2004年4月1日には胎児を人間として規定し、妊娠した女性に危害を加えた場合、母親と胎児双方への加害として別々に罰することを定めた法案(Unborn Victims of Violence Act)が米国でブッシュ大統領の署名で成立しており<sup>166)</sup>、米国の中絶の環境は急速に変化している。

mifepristoneという薬による中絶が安易であることが、逆に中絶という行為自体またその前進である行為自体を安易にさせるのではとの懸念が一方では提起されているが、フランスなどでは同薬が認可されて以降も中絶件数に大きな変化はないとしており、スウェーデンでは1990年に比べ1999年では中絶率は減少している<sup>167)~169)</sup>。

現在、mifepristoneは日本では承認されていない。日本の中絶はmifepristoneの使用が可能な49日(7週)以前の中絶が半数以上となっている(Table 14)。また、現在、インターネットには多くの広告が薬事法違反であるにも関わらず掲載されており、中国経由で個人輸入という形で実際に経口中絶薬が入手できる。個人輸入による薬剤の使用は、医師が必要と認め、適切な診断によって処方した場合には、国内で承認されていなくともその使用は合法的に行なえる。個人が自己の責任に基づいて入手することについても合法であり、後者の場合は、医療従事者の介入がないことが多い。

mifepristoneを個人輸入して使用した場合、値段は様々であるが実際に産婦人科で中絶するよりコストの面での負担が軽く、また入院する必要がない、誰にも知られずに実行できるなど、中絶を希望する女性にメリットと受け止められるものである。しかしながら、実際には、妊娠週数がはっきりしない状態で使用される可能性がある、医療機関に受診しない限り完全に中絶が行えたかを確認する手段がない、服用による出血、偽造医薬品である可能性など、様々なリスクもあり、個人輸入により使用することははなはだ危険である。また、mifepristoneは、服用したが中絶が失敗し、そのまま妊娠が継続した場合に、胎児が奇形となる可能性があると添付文書でも明記されており、一時的なメリットやリスクだけでなく、中絶に対する認識の変化など社会的なことも含め将来にわたるメリットやリスクについても考慮すべきである。

海外では厳密な管理のもとで使用されている薬剤が日本では実際に入手でき、効果を期待し手軽に使用されてしまう環境がある。日本で行われている他の中絶法と比較検討した上で承認すべきかどうかの議論

は喫緊の要である。また、パッチや注射法による避妊薬や緊急避妊薬も承認されておらず、経口中絶薬の承認を考慮する前に、リプロダクティブ・ヘルス全体に薬をどのように位置づけるかの総合的な議論が必要である。

### 3. 日本における死亡胎児の取扱いと研究利用

#### 1) 死亡胎児の埋葬と廃棄：歴史的背景

ここまでで中絶自体の方法と法規制の変遷を述べた。では、中絶された胎児の取り扱いについては、どのような歴史的背景と現状があるのだろうか。摘出され死亡した胎児は、4か月以上であれば死亡届・埋葬許可証が必要とされ埋葬が義務づけられているが、4か月未満の胎児については、自治体により取扱いがまちまちである。自治体による規定が特になくはない場合には、感染性廃棄物として、廃棄物処理法とこれに基づく通知<sup>170)</sup>に準拠して処分されることはすでに第1部で述べたので、ここでは補足的な事柄と背景事情について述べる。

墮胎や間引きを容認してきた日本の文化的風土の中では、中絶された胎児・死産児・間引きとして殺された新生児・出産の際の胎盤その他の産汚物の取扱いは、地方により様々であり、また時代により変遷を遂げてきたが、4か月未満の中絶胎児という存在は、取扱いについての規制の狭間にあり、不明瞭なまま今日に至っている。届出義務がないということは、望まない妊娠、もしくは育児が不可能な環境にある場合の妊娠において、中絶する女性の心理からは救いともなる可能性があるが、中絶反対論者や生命の尊厳を重視する立場からは、胎児の存在を闇に葬ることは容認し難いことであるかもしれない。あるいは、女性の立場のみに立つとしても、胎児の存在を意識化し葬ることを通して癒される、罪悪感から解放される、とする考え方もあるだろう。

明治期に至るまでは、墮胎した胎児・間引きした新生児は、川に流す・夜間に山野の地中に埋める・床下や縁の下に埋める、などの処理が行なわれていた<sup>171)</sup>。一方、正常に出産した際の胎盤等は「胞衣」(えな)と呼ばれ、地方によっては襦に入れて、戸口の下に埋める・辻に埋めるなどの風習が古くからあった。胞衣を大切に扱わないと他の子供にも影響すると考える信仰はアジア・南太平洋・ヨーロッパ諸国に同様に見られる。死産児は、かわいそうだからと家の軒下に埋められる場合もあれば、邪神がついているとして荒縄で縛りつけたり海辺の岩窟に叩きつけたり五寸釘を頭に打ち込んだりする習俗もあったという<sup>172)</sup>。

処理の仕方がまちまちであった「胞衣」については、明治期頃から墓地に埋めたり共同の胞衣塚・胞衣捨場などに埋められるようになった。明治20年から40年頃にかけては全国の自治体で公衆衛生上の取締規則が定められ、この規則が成立した自治体においては、胞衣については所定の場所で処分されるようになった。この期間に定められた各地の「胞衣産穢物取締規則」をみると、いずれも規制対象となっているのは「胞衣」「産穢物」であって、中絶された胎児は含まれていない。

第二次大戦後には、ポツダム宣言受託に伴う勅令により「死産の届出に関する規程」が施行され、ここでは4か月以上の死胎のみ死産届が必要とされることになった。死産には中絶の場合も流産の場合も含まれる。かくして、4か月未満の胎児は規制の狭間に置かれることとなったわけであるが、地方自治体によっては明治期に定められた取締規則を第二次大戦後に自治体条例として定め、その中に4か月未満の胎児も含むことによって、一般の医療廃棄物とは異なる処理を義務づけたところもある。



## 2) 死亡胎児の埋葬と廃棄：現況と今後

中絶された胎児が品位を欠く取扱いをされてきた事件については中絶自体の是非や倫理的問題についての論争、優生保護法の改正をめぐる論争の中でも議論されてきた。中絶自体に反対する言論の中で、中絶された胎児が機械で粉碎される様子、看護婦が医師に命じられて胎児を一寸刻みにして便所に流していたという証言などが紹介された<sup>173)</sup>。2004年後半になって、再生医学研究の資源としての中絶胎児をめぐる議論、横浜市の伊勢佐木クリニックが中絶胎児を一般ゴミとして捨てていたとする違法廃棄をめぐる新聞報道などの影響を受け、4か月未満の胎児の扱いが特に注目を浴びている。

伊勢佐木クリニックの事件については、環境省は「12週未満の胎児は感染性廃棄物に該当する」との見解を示した<sup>174)</sup>。その一方で、東京都医師会が12週未満の死亡胎児や胎盤などを廃棄物として処分するのではなく、都の許可を受けた専門業者に回収するように求める通知を出すことを決定した<sup>175)</sup>。また、厚生労働省と環境両省が全国の自治体条例を調査し、多くの自治体では4か月未満の胎児についての規定がなく、廃棄物として扱われている実状が明らかになった<sup>176)</sup>。

今般の胎児廃棄問題の報道によって、今後は4か月未満の胎児も一律に死亡届や埋葬が義務づけられるという方向へと向かうのか否か、それと同時に研究利用についても新たな制限が設けられることになるのか否か。4か月未満の胎児を使用する再生医学研究の倫理的正当性ととともに、研究利用のあり方を国会レベルで再考すべきことが求められている。

## 3) 中絶胎児の研究利用に関する国会議員による議論

ここで、国会レベルで再生医学研究と関係した中絶胎児の利用に関する議論がどの程度行なわれてきたかについてここ数年の議事録から概観しておく。平成14年(2002年)以降、衆議院文部科学委員会、衆議院厚生労働委員会において議論が行われているが、平成14年5月29日に行われた衆議院文部科学委員会においては、北川れん子議員による中絶胎児の研究利用についてのきっちりした議論と法的根拠というものを持たなければあやふやに利用されるのではないかと質問に対し、遠藤(昭)政府参考人が産婦人科学会の会告に死亡した胎児、新生児の臓器等を研究に用いることは、それ以外に研究の方法がなく、かつ期待される研究成果が極めて大きいと思われる場合に限られるべき等の4つの条件が示されており、これに従って現実に動いていると説明した上で、現状ではこれが望ましいと意見を述べている<sup>177)</sup>。平成14年6月5日にも同委員会では北川れん子議員が中絶胎児の研究の議論がないまま実験が行われていることへの危惧について質問している<sup>178)</sup>。平成14年12月25日には、ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会宛に、阿部知子議員、北川れん子議員、福島瑞穂議員の連名にて、中絶胎児細胞の幹細胞臨床研究への利用についてパブリック・コメント版の作成以前の質問状が出されている<sup>179)</sup>。その後、北川れん子氏は落選により政界から離れ、議論は中断された。その後、平成16年6月11日に行われた衆議院厚生労働委員会において、阿部知子議員が2001年11月に中絶した胎児からとられたヒト細胞が競売にかかり1億6千万で競り落とされた事件を例に出し、中絶胎児の解禁が言われていることに対し、ヒトの体に由来するものについて研究などが進んでいく一方で、そのことにかかわる倫理規範というものが国民との間にわかりやすい形で示されていないとし、倫理規範の充実について質問している。それに対して坂口厚生労働大臣は生命倫理として正しい扱い方であるかどうかについては省庁を超えて全体で決定をしていかなければならない問題である<sup>180)</sup>と回答している。

法律の制定については、国会で議論されるが、法制化以外の議論については、国会議員の当落により議



論の継続性が影響される。省庁を超えての議論という意味では、内閣府の総合科学技術会議に置かれた生命倫理専門調査会がそのための場として設けられたが、人の胚の取扱いだけではなく死体を含めた人体要素の取扱いについても検討課題とされていたはずなのに、実際には人クローン胚研究の解禁のみを目的として議事運営されてきた。中絶胎児の移植研究への利用という、倫理的に重い問題を抱える課題は、人の胚についての研究以上に、実態調査を伴う領域横断的な議論が必要であることを重ねて強調したい。

#### 4. 考察

##### 1) 社会的背景と中絶をめぐるルール

このように日本では胎児の生命を人為的に終了させる中絶の正当化について、時代ごとに特徴的な議論が行なわれてきた。優性思想が強い時代もあり、中絶という行為自体が女性の健康を守ることだけではない事情から正当化されてきた歴史を持つ。女性の健康、権利を考える上で社会的に大きな意味を持つ中絶に胎児利用研究はどのような影響をもたらすのであろうか。中絶に関する議論の長い歴史において、多くの女性が議論に参画し、その議論は非常に長期に渡っており、いったん決定されるとその後の見直しにまた長い時間を要している。生殖に関する議論は宗教観、個人の価値観など多くのことに影響され、特に中絶という行為は女性自身の個人の権利や価値観と社会的な価値観をある一定の基準を設け認めている行為であるため、その基準は社会的な価値観の変動を受けて変動するものであり、一般化することは難しい。長い間、中絶に関して公開の場での議論が行なわれてきたが、現場での実施状況はなかなか表に出ない側面もあり、埋葬のための業者委託や廃棄については法規制や自治体条例があっても、医師個人の倫理性に依存していた部分が大きい。医療機関から出される医療廃棄物一般と同様に、中絶胎児の廃棄問題についても以前から問題があると指摘されてきたが、廃棄に関する現状が実態調査などにより把握されることがないままに研究用の資源の適正な確保を考えることはできない。

様々な意味で、胎児の研究利用は時代・国家を超えた共通の基準としては確立できないものであり、文化的背景の異なる欧米諸国の基準を、その背景となった議論や他の法体系を顧みず、また制定された時代と現在とでは変動してきている状況をも顧みずに、日本に適用するという現在の専門委員会の議論の進め方は非常に安易であり危険である。

##### 2) リプロダクティブ・ヘルスの視点

もう一つ特徴的な点として、他の先進国と異なり、日本は望まない妊娠を避けるための方策が非常に遅れている。失敗率が低い近代的避妊法へのアクセスが長い間保障されない状況が続いた。経口避妊薬が世界中で使用されている一方で、日本では約40年間承認されずにきた歴史がある。医薬品は疾病を治療する、また公衆に益をもたらすものでなければならぬという普遍的な哲学が基本的にある。しかし、経口避妊薬は、疾患の治療を目的としたものではなく、健康な女性が服用し、避妊するといった特性をもっている。また、生殖に関わる問題は、他の医薬品とは異なり文化、価値観に左右されやすく、リスクとベネフィットだけでの評価ではなく、社会的なインパクトを大きく受ける。それでいて生殖に関することは個人の問題とするとならえ方が強く、公衆の益があるとは受け止められにくい。

妊娠は女性にしかない機能であり、性行為によって妊娠した場合に身体的に大きな負担を背負うのは女性である。しかし、リスクを負う女性自身が妊娠を防ぐ手段である避妊という行為に対して、日本では長

い間、選択権が保障されずに来た。望まない妊娠の場合には、妊娠という身体的負担だけではなく、中絶という身体的・精神的リスクを女性が負ってきたことをここで再考してほしい。

UNDP（国連開発計画）が人類の進歩を測るために、経済成長に変わる指標として開発した人間開発に関する指標が3つある。そのうちの一つであるGEM（ジェンダー・エンパワーメント測定：Gender Empowerment Measure、女性が積極的に政財界などに参加し、意思決定に参加できるかどうかを測るもの）が、日本では他の2つの指標に比べ低い。このような現状の中で、中絶胎児の研究利用も、人の胚を利用する研究の議論も「提供者」とはならない男性が多数を占める審議会が進められていることには強い違和感がある。

ここ数年起こっている学校教育における性教育のあり方の議論を見ても、中絶数の減少につながる対策として大きな役割を担う性教育自体を否定する動きが強い。性に関する情報があふれる一方で、性をオープンにしないことを道徳的であるとする日本の文化が大きく影響している。長い時間をかけてこういった文化が構築されてきたが、それに比して科学の進展は非常に速い。それにもかかわらず、科学の成果として世界で使用されている緊急避妊薬や、使用が増えつつある経口中絶薬mifepristoneは日本では承認されていない。生殖を研究利用する議論が進む一方で、生殖に大きな影響を持つ薬剤は承認されていないのである。

現在、研究利用のための中絶胎児の提供施設を厳格な管理が可能な医療機関に限定するという案が出されている。しかし、そういった機関こそ、例え承認外であっても、厳格に管理すればより安全性が高いとされるmifepristoneについての情報を中絶する女性に提供すべきではないか。それ以前に、中絶を考えて来院した女性に、どのような情報を提供すべきかということをも十分検討すべきではないか。ある産科医は、胎児の心拍があり「生きている」ということを女性に伝える<sup>35)</sup>、としている。かつての時代と大きく異なるのは、胎児が生きていることを容易に女性が知ることのできる医療技術が現在はある、ということだ。また、中絶自体についてのカウンセリングが必要だとの意見も高まっている。研究利用に関する中絶胎児提供のインフォームド・コンセントについて専門委員会において議論されているが、中絶に関するインフォームド・コンセントのスタイルさえ、日本では確立されていない。日本は中絶の手技の技術は高いと言われているが、中絶が実施されている環境、吸引法や薬理学的中絶などオルタナティブな方法との比較考量などの点から、ケアとしての中絶が世界標準に達しているのかどうかは疑問である。

中絶胎児の幹細胞研究への利用という突出した限られた論点についてのみ検討するのではなく、リプロダクティブ・ヘルスの視点から中絶というケアのあり方全体を検討することが先行すべきである。

### 3) 生命倫理の始点

本稿では、臨床医学・薬学的な事実を、社会的視点から考察することに重点を置いたが、中絶胎児の研究利用という課題は、本来は生命倫理の核心に触れるものである。専門委員会においては、「すでに死んでいるから」ということで、倫理上の問題は少ないものとみなされてきたが、これまで規制の狭間に置かれた4か月未満の胎児という存在について考察することが、生命倫理という学問分野において新たに課された課題であると言える。

中絶をめぐる複雑な事情から、規制の狭間に置いておくことが適切であったのかもしれない。しかしながら、科学の要請は否応なしに、闇の領域で均衡を保ってきたのかもしれない存在に光をあてる。かつての中絶をめぐる論争で、「人権」と「生命の尊厳」の緊張関係の中で胎児という存在が論じられてきたが、

ここに新たに「科学的有用性」あるいはもう一人の「人権」を主張する「移植を受ける患者」という存在が現われ、その交差する位置に「4か月未満の胎児」という法的にも倫理的にも不安定な存在が立ち現われてくる。このような、不安定で脆弱であり両義的な存在を、いかに語り、社会的にどのように位置付けるのか。この問いに、立ち向かわなければならない時に来ている。

## 結 語

本稿では胎児組織の中樞神経系への移植の科学性および倫理性を包括的に検討した。臨床における介入研究は患者にとって有用性の高い治療法を開発するために行われる patient-oriented research であることが必要であり、本治療法についても治療者側からの評価のみならず、患者側からみたQOLについての検討が十分に行われる必要があるであろう。この場合、評価の高い既存のQOL指標を用いることはもちろんであるが、その解釈に際しては個々の症例の診療録や患者や家族の語りなどを含め、十分に triangulation を行い、立体的かつ総合的な評価を行う必要がある。本治療法は実験性の高い治療法であり、確かに客観性の高い資料としてPETなどの画像診断や病理標本などのデータ、あるいは臨床評価指標としてのUPDRSやSESなどの提示は重要である。しかし、今回、本治療法に関わる諸報告を概観して思うことは、その多くが症例集積研究でありながら、「患者の姿が見えない」ということである。実験性の高い治療であるからこそ、症例を集積する以前に、症例を細かく記載することが必要なのではないかと。すなわち、科学性を追究するに先立って、個々の症例で治療者が何を想い、何を行ない、患者や家族とどのように交流したのが述べられていなければ、研究者ではない臨床家が本治療法を臨床応用したり、研究機関に患者を紹介する際の参考にするには全く以って不十分である。ここにおいて、本治療法に関わる質的研究の必要性が浮かび上がった。それは本稿で示したように本治療法が治療材料としての「他者」である胎児の組織を提供するものであるという点から倫理的に見て重大な問題を含んでいるという問題以外にも、本治療法が当事者間に倫理的な問題を孕んでいることを示唆する。もちろん、中絶自体や胎児提供に伴う質的研究も求められ、さらにはそうした研究実施が求められることの是非についても学際的立場から問われなければならない。

本治療法の存在が患者や家族の心理、ひいては治療者・看護者・介護者らの心理にいかなる影響を与え、そうした人々の社会的な役割(病院という小社会の中での各プレイヤーの役割など)にいかなる変化をもたらすのかといった問題を考慮することなしに治療法の採否を判断することは、治療者としても、政策決定者としても不可能であろう。すなわち、本治療法の評価には、まだまだ情報が不十分であり、それは単に心理学的、あるいは社会学的研究を行えば良いというものではなく、おそらくはこうした治療法を研究する者、治療を受けた者が、これからこの治療法を実施しようとする者、受けようとする者、そして、見識ある市民たちと不断の交流を続ける中で評価は定まっていくものである。このように考えていくと、今我が国で本治療法の研究の可否を論じるために、何が欠如しているのかは自ら明らかである。少なくとも臨床研究を行なうに先立って、本治療法を臨床応用した諸外国の研究者たちの複数の団体、そして本治療法を受療した患者らと十分な意見交換をする必要がある。そして彼らの語った通りなのかどうかを現地を訪れて検証する必要がある。

そのような実態調査の中でも、諸外国において、中絶胎児の組織・細胞を利用することによって疾患の回復を願う患者の思いや、中絶する女性の立場を代表する人々との議論、交流がどのような形で報告書や

倫理指針として実を結んでいったのか、自ずと明らかになるだろう。西欧諸国においては日本以上に様々な確執があったことが予想され、出来上がった指針の中の原則を部分的に適用すれば問題が解決するというものではない。中絶の現場については各国様々な実状があり、そしてその実状は mifepristone などの薬剤の登場により刻々と変貌しているはずである。

本稿はそうした実態調査の予備調査でしかなく、筆者らの出発点にあった「胎児由来細胞移植は有用か」という問いに明確な回答を与えるものではない。しかし、情報の足りない現時点で何らかの判断をせねばならないのであれば、最低限、本稿に述べた範囲の知見を踏まえ上で議論を進めるべきであろう。本治療法はレベルの高いエビデンスを容易には入手しえない医療技術に対して、いかに評価研究を進めるべきなのかについての範例となるべき事例であり、evidence-based medicine の方法論の未開拓な場所である。そして、中絶という不確かな要素を多分に含む領域において何を根拠に判断すべきかを考察するためには、僅かな材料を提示しているに過ぎない。諸賢の今後のさらなる貢献を期待している。

### 謝 辞

本稿執筆にあたり、別府宏園氏（新横浜ソーワクリニック院長）には神経内科医の立場から、堀口貞夫氏（中林病院）には産婦人科医の立場から、貴重なご教示をいただきました。ここに深く感謝いたします。また、文献検索に協力いただいた平田智子氏（くすりネット・くすり勉強会）、勉強会における文献評価シート作成に協力をいただいた廣島彰彦氏（株式会社CSI）、浅野泰世氏（アイデアフォー）に、謝意を表します。

### 付 記

本研究は、筆者らの日常的な研究活動の中での所属施設における研究費による文献複写等以外には、一切の資金助成を得ることなく実施した。

### 参考文献・注

- 1) Coutts MC. Fetal Tissue Research. *Kennedy Inst Ethics J* 1993; 3(1): 81-101.
- 2) 玉井真理子. 中絶胎児組織の研究利用：アメリカでのモラトリアム時代. 環境・生命・科学技術倫理研究Ⅷ 2003.
- 3) 国会議員3名（阿部智子, 北川れん子, 福島瑞穂）からも連名の意見書および、SOSHIREN 女のからだから、優生思想を問うネットワーク よりの意見書.
- 4) 社団法人日本産婦人科学会 会長 飯塚理八. 死亡した胎児・新生児の臓器等を研究に用いることの是非や許容範囲についての見解. 昭和62年1月. に対する解説追加. 平成13年12月15日.
- 5) 京都大学探索医療センター検証部・福島雅典教授, SOSHIREN 女のからだから、優生思想を問うネットワーク より.
- 6) 社説：中絶胎児利用 公正な組織で徹底議論を. 毎日新聞 2004 Jul 20. 19人中女性は4人, 委員長自身が再生医療研究を進める研究者で, 胎児細胞を使う研究者を含め医学系の委員が10人以上いる, と指摘している.
- 7) 朝日新聞 2004 Jul 20.
- 8) 読売新聞 2004 Jul 22.
- 9) ルールなしには実施できない. 読売新聞 2004 Jul 23.
- 10) 2004年8月31日から9月3日にかけての連載記事. シンポジウムは, 読売医療フォーラム「脊髄損傷を考える」(日本せきずい基金後援)として, 8月5日府中グリーンプラザにて開催.



- 11) Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office for Protection from Research Risks. Code of Federal Regulations Title 45 Public Welfare. Part 46 Protection of Human Subjects.
- 12) The use of fetuses and fetal material for research. Department of Health and Society, Report of the Advisory Group. [イギリス保健社会保障助言者集団による報告書。胎児および胎児由来試料の研究利用。ピール報告書。1970年日本語訳は以下。玉井真理子, 編。ヒト胎児組織の研究利用をめぐる倫理的法的社会的問題に関する資料集(1)平成15年度厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業 ヒト胎児組織の供給システムのあり方と胎児組織提供コーディネーターの役割に関する研究 2003年度中間報告書。]
- 13) 光石忠敬, 棚島次郎, 栗原千絵子。研究対象者保護法要綱案試案: 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として。臨床評価 2003; 30(2, 3): 369-95.
- 14) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-9.
- 15) 総合科学技術会議第29回生命倫理専門調査会。平成16年3月30日。議事録は次の回の配布資料にあり。
- 16) Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann of Neurology* 2003; 54: 403-14.
- 17) Chick E. Fetal tissue trial raises stem cell questions: Parkinson's transplant therapy faces setback. *Nature* 2003; 424: 987.
- 18) Cyranoski D. Japan sets rules for stem cell research. *Nature Medicine* 2004 Jul 22; 763.
- 19) 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子, 訳。ベルモント・レポート。臨床評価 2001; 28(3): 559-68. [原本: The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979 Apr 18.]
- 20) CAPIT Committee: William JL, Winder H, Goetz C, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT). *Movement Disorder* 1992; (1): 2-13.
- 21) Boer GJ, on behalf of the Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 1994; 242: 1-13.
- 22) Winder H, for the NECTAR Registry Contributing Members. The NECTAR registry for neural transplantation in Parkinson's disease. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Neural Transplantation Meeting. San Diego, CA: 1997 Feb. p.54.
- 23) Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M, and the Conference Participants. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders* 1999; 14(4): 572-84.
- 24) EC Biomed Project. Ethical guidance on the use of human embryonic and fetal tissue transplantation: Final report (Part B). 2002. [Available from: URL: [http://europa.eu.int/comm/research/biosociety/pdf/bmh4\\_ct98\\_3928\\_partb.pdf](http://europa.eu.int/comm/research/biosociety/pdf/bmh4_ct98_3928_partb.pdf) 指針部分の日本語訳は文献12)の玉井編による報告書にあり。]
- 25) 栗原千絵子。EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則。臨床評価 2004; 31(2): 351-422.
- 26) 馬屋原宏。「単回 microdose 臨床試験」(EU型スクリーニング Phase I 試験)とその実施のための非臨床安全性試験。臨床評価 2004; 31(2): 331-50.
- 27) 放医研, 新しい抗うつ薬の画像を用いた治験を実施 人への臨床用量設定目的の治験に, わが国で初めて陽電子放射断層撮像 (PET) を導入。平成16年6月30日独立行政法人放射線医学総合研究所プレスリリース。
- 28) Hagell P, Piccini P, Bjorklund A, Brundin P, Rehnström S, Winder H, Crabb L, Pavese N, Oertel WH, Quinn N, Brooks DJ, Lindvall O. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience* 2002; 5(7): 627-8.
- 29) 2002年8月2日(金)第5回厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(以下、「専門委員会」とする)で, 岡野・鍋島両委員, 金村米博参考人ら研究者の間で議論されている。また,



2004年8月26日(金)第21回委員会においても、中畑委員長が、連結可能匿名化として遡及調査を可能とすることが望ましいと述べている。

- 30) 2004年7月1日(木)第20回専門委員会における議論。
- 31) 西川伸一・研究者と患者は連帯して。朝日新聞 2004 Aug 22。
- 32) ミュア・グレイ JA。患者は何でも知っている：EBM時代の医師と患者。中山書店；2004。〔原本：Muir Gray JA。The resourceful patient。Oxford：eRosetta press；2002。〕
- 33) 刑法第29章 墮胎の罪。
- 34) 母体保護法 平成8年6月26日改正 法律第105号。
- 35) 第49回くすり勉強会「人工妊娠中絶は何故、どのようにして行なわれるか」講師・堀口貞夫氏の発言より。
- 36) SOSHIREN 私の中からだから (<http://www.soshiren.org/index.html>) 意見書は、「死亡した胎児の利用についての要求」として第10回専門委員会に向けて2002年12月20日提出。
- 37) 母体保護法では母胎外で生命を保護できない時期の人工妊娠中絶は他の要件を満たせば違法性を阻却しうるとされ、この時期は1991年の通知により22週未満とされているが、周産期医療の発達により現在は22週目未満も生存可能となっている。
- 38) 生物学上、胎児期とは「ヒトでは妊娠2か月(8週)以後」をいう(岩波生物学辞典)。ここから、海外の移植研究では8週以前の胎児が使われている場合に embryo として記載されている。
- 39) ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律。平成13年12月。
- 40) 死産の届出に関する規程。昭和二十一年九月三十日厚生省令第四十二号。(最終改正：平成一三年一二月一二月法律第一五三号)ポツダム宣言受諾後の「ポツダム宣言受諾二件ヒ発スル命令ニ關スル件」(昭和20年勅令第542号)により制定され、「ポツダム宣言の受諾に伴い発する命令に関する件に基く厚生省関係諸命令の措置に関する法律」(昭和27年4月28日法律第120号)を根拠法令とする。
- 41) 墓地、埋葬等に関する法律。昭和23年5月31日 法律第48号。
- 42) 死体解剖保存法。公布：昭和24年6月10日 法律第204号
- 43) 胞衣及び産汚物取締条例。昭和23年4月1日 条例第48号。
- 44) 大阪府産汚物等取締条例。昭和23年10月11日 大阪府条例第92号。
- 45) 胞衣産汚物取締条例。昭和24年4月1日 京都府条例第22号。
- 46) (株)医療廃棄物研究所。医療 NEWS 2004 Aug 1；(143)。
- 47) 科学技術会議生命倫理委員会ヒト胚研究小委員会「ヒト胚性幹細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方(平成12年3月6日)」なお、2002年8月2日(金)第5回専門委員会においては、ヒト胚小委員会の議事録(第8回、第14回)が資料として提出された。
- 48) 平成16年3月18日(木)第17回専門委員会での長沖暁子氏の意見。
- 49) 平成15年12月12日(金)第16回専門委員会における長沖暁子氏の意見。
- 50) 平成15年12月12日(金)第16回専門委員会における山崎参考人の報告。
- 51) 塚原久美。人工妊娠中絶の社会問題的側面。日本ウーマンズヘルス学会誌 2004；3：37-43。
- 52) 塚原久美。「中絶胎児の研究利用」が開いたパンドラの箱。人倫研ニューズレター 2003；No.12。
- 53) 平成16年3月18日(木)第17回専門委員会における長沖暁子氏の意見。
- 54) 京都大学生命・医療倫理想話会。
- 55) 平成15年12月12日(金)第16回専門委員会における柘植あづみ氏の見解。
- 56) 優生思想を問うネットワークより2002年12月に提出された意見書。
- 57) 岡本珠代、栗原千絵子。被験者の同意継続と医師・依頼者・IRB・支援組織の役割 「継続的な研究参加のための同意」翻訳解説に代えて。臨床評価 2003；31(1)：141-4。
- 58) 平成15年12月12日(金)第16回厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会における齋藤由紀子氏の見解。
- 59) 文献5)の福島雅典氏の見解。

- 60) 平成 16 年 7 月 1 日・8 月 26 日の専門委員会において検討されたが、明確な判断基準は示されていない。
- 61) Turner L . Biotechnology as religion . *Nature Biotechnology* 2004 ; 22( 6 ): 659-60 .
- 62) Rosser AE , Barker RA , Harrower T , Watts C , Farrington M , Ho AK , Burnstein RM , Menon DK , Gillard JH , Pickard J , Dunnett SB , for the NEST-UK consortium . Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease : NEST-UK safety report . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 73 : 0-8 .
- 63) Rosser A , Dunnett S . Neural transplantation in patients with Huntington's disease . *CNS Drugs* 2003 ; 17( 12 ): 853-67 .
- 64) 福田恵一 , 澁谷功 . 体性幹細胞を用いた心筋細胞の再生と心臓のティッシュエンジニアリング . *実験医学* 2001 ; 19( 15 ): 74-9 . 以下の文献が引用されている . Leor J , Patterson M , Quinones MJ , Kedes LH , Klöner RA . Transplantation of fetal myocardial tissue into the infarcted myocardium of rat . A potential method for repair of infarcted myocardium? *Circulation* 1996 Nov 1 ; 94( 9 Suppl ): I1332-6 , および Li RK , et al . *Circulation* 1997 ; 96 : I1179-86 .
- 65) Gibb WR , Lees AJ . The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 ; 51( 6 ): 745-52 .
- 66) Calne DB , Snow BJ , Lee C . Criteria for diagnosing Parkinson's disease . *Ann Neurol* 1992 ; 32 Suppl : S125-7 .
- 67) Gelb DJ , Oliver E , Gilman S . Diagnostic criteria for Parkinson disease . *Arch Neurol* 1999 ; 56( 1 ): 33-9 . [ 参考 : Diagnostic Criteria for PD ; [http://neuro-www.mgh.harvard.edu/forum\\_2/ParkinsonsDiseaseF/10.6.991.02PMDiagnosticCr.html](http://neuro-www.mgh.harvard.edu/forum_2/ParkinsonsDiseaseF/10.6.991.02PMDiagnosticCr.html) ]
- 68) Defer GL , Widner H , Marie RM , Remy P , Levivier M . Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD) . *Mov Disord* 1999 ; 14( 4 ): 572-84 .
- 69) Hoehn MM , Yahr MD . Parkinsonism : onset progression and mortality . *Neurology* 1967 ; 17( 5 ): 427-42 .
- 70) Fahn S , Elton R , Members of the UPDRS Development Committee . In : Fahn S , Marsden CD , Calne DB , Goldstein M , editors . *Recent Developments in Parkinson's Disease* . Vol 2 . Florham Park, NJ : Macmillan Health Care Information ; 1987.p.153-63 , 293-304 .
- 71) 久野貞子 . パーキンソン病の歴史と疫学と予後 . In : 水野美邦 , 近藤智善 , 編 . よくわかるパーキンソン病のすべて . 大阪 : 永井書店 ; 2004.p.207-15 .
- 72) 日本神経学会 . パーキンソン病治療ガイドライン . 2002 . Available from : URL : [http://www.neurology-jp.org/guideline/parkinson/2\\_01.html](http://www.neurology-jp.org/guideline/parkinson/2_01.html)
- 73) *Medical Tribune* 2004 Jul 25 .
- 74) Lindvall O , Rehn Cron S , Gustavii B , Brundin P , Astedt B , Winder H , Lindholm T , Björklund A , Leenders KL , Rothwell JC , Frackowiak R , Marsden CD , Johnels B , Steg G , Freedman R , Hoffer BJ . *Lancet* 1988 ; 1483 .
- 75) Lindvall O , Rehn Crona S , Brundin P , Gustavii B , Astedt B , Widner H , Lindholm T , Björklund A , Leenders KL , Rothwell JC , et al . Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease . A detailed account of methodology and a 6-month follow-up . *Arch Neurol* 1989 Jun ; 46 ( 6 ): 615-31 .
- 76) Wenning GK , Odin P , Morrish P , Rehn Crona S , Widner H , Brundin P , Rothwell JC , Brown R , Gustavii B , Hagell P , Jahanshahi M , Sawle G , Björklund A , Brooks DJ , Marsden CD , Quinn NP , Lindvall O . Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease . *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 95-107 .
- 77) Lindvall O , Brundin P , Winder H , Rehn Crona S , Gustavii B , Frackowiak R , Leenders K , Sawle G , Rothwell J , Marsden D , Björklund A . Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's

- disease . *Science* 1990 ; 247 : 574-7 .
- 78 ) Lindvall , et al . *Ann of Neurol* 1992 ; 31 : 155-65 . Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease : 1-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants .
- 79 ) Lindvall , et al . Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease . *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 172-80 .
- 80 ) Hagell P , et al . Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease : effects of the second graft . *Brain* 1999 ; 122 : 1121-32 .
- 81 ) Piccini P , Brooks DJ , Björklund A , Gunn RN , Grasby PM , Rimoldi O , Brundin P , Hagell P , Rehncrona S , Winder H , Lindvall O . Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient . *Nature Neuroscience* 1999 ; 2( 12 ): 1137-40 .
- 82 ) Winder H , Tetrad J , Rehncrona S , Snow B , Brundin P , Gustavii B , Björklund A , Lindvall O , Langston JW . Bilateral mesencephalic grafting in two patients with Parkinsonism induced by MPTP . *N Engl J Med* 1992 ; 327 ( 22 ): 1556-63 .
- 83 ) Brundin P , et al . Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazardoids in Parkinson's disease . *Brain* 2000 ; 123 : 1380-90 .
- 84 ) Piccini P , Lindvall O , Björklund A , Brundin P , Hagell P , Ceravolo R , Oertel W , Quinn N , Samuel M , Rehncrona A , Winder H , Brooks DJ . Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts . *Ann Neurol* 2000 ; 48 : 689-95 .
- 85 ) Lindvall O , Hagell P . Cell therapy and transplantation in Parkinson's disease . *Clin Chem Lab Med* 2001 ; 39 ( 4 ): 356-61 .
- 86 ) Isacson O , Björklund L , Pernaute RS . Parkinson's disease : interpretations of transplantation study are erroneous . *Nature Neuroscience* 2001 ; 533 .
- 87 ) Lindvall O , Hagell P . Clinical observations after neural transplantation in Parkinson's disease . *Progress in Brain Research* 2000 ; 127 : 299-320 .
- 88 ) Björklund A , Lindvall O . Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nature Neuroscience* 2000 ; 3( 6 ): 537-44 .
- 89 ) Lindvall O , Sawle G , Winder H , Rothwell JC , Björklund A , Brooks D , Brundin P , Frackowiak R , Marsden CD , Odin P , Rehncrona S . Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease . *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 172-80 .
- 90 ) Sladek JR , Shoulson I . Neural transplantation : A call for patience rather than patients . *Science* 1988 ; 240 : 1386 .
- 91 ) 玉井真理子 . 中絶胎児組織の研究利用 : アメリカでのモラトリアム時代 . 環境・生命・科学技術倫理研究Ⅷ 2003 : 63-90 .
- 92 ) Cohen J . New fight over fetal tissue grafts . *Science* 1994 ; 263( 4 ): 600-1 .
- 93 ) Thompson L . Fetal tissue research on the rebound . *Science* 1994 ; 263( 4 ): 601 .
- 94 ) Widner H . ( Letters ) NIH neural transplantation funding . *Science* 1994 ; 263( 4 ): 737 .
- 95 ) Freeman TB , Vawter DE , Godbold JH , et al . Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease . *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 988-92 .
- 96 ) Maclin R . The ethical problem with sham surgery in clinical research . *NEJM* 1999 ; 341 : 992-5 .
- 97 ) Weiner WJ . ( Correspondence ) Placebo surgery in trials of therapy for Parkinson's disease . *N Engl J Med* 2000 ; 342( 5 ): 353 .
- 98 ) Weiner WJ , Burris JF , Freed CR , Horisberger J , Freeman TB , Macklin R . ( Correspondence ) Placebo surgery in trials of therapy for Parkinson's disease . *N Engl J Med* 2000 ; 342( 5 ): 353-5 .
- 99 ) Vogel G . Fetal cell transplant trial draws fire . *Science* 2001 ; 291 : 2060-1 .

- 100) Gillet GR . Unnecessary holes in the head . *IRB : ethics and human research* 2001 ; 23( 6 ): 1-6 .
- 101) Gropman J . Doing no harm in Parkinson's treatment research . *New York Times* 2001 .
- 102) Trott CT , Fahn S , Greene P , Dillon S , Winfield H , Winfield L , Kao R , Eidelberg D , Freed CR , Breeze RE , Stern Y . Cognition following bilateral implants of embryonic dopamine neurons in PD : a double blind study . *Neurology* 2003 Jun 24 ; 60( 12 ): 1938-43 .
- 103) McRae C , Cherin E , Yamazaki TG , Diem G , Vo AH , Russell D , Ellgring JH , Fahn S , Greene P , Dillon S , Winfield H , Bjugstad KB , Freed CR . Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial . *Arch Gen Psychiatry* 2004 Apr ; 61( 4 ): 412-20 .
- 104) Gordon PH , Yu Q , Qualls C , Winfield H , Dillon S , Green PE , Fahn S , Breeze R , Freed CR , Pullman SL . Reaction time and Movement time after embryonic cell implantation in Parkinson Disease . *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 858-61 .
- 105) Nakamura T , Dhawan V , Chaly T , Fukuda M , Ma Y , Breeze R , Greene P , Fahn S , Freed C , Eidelberg D . Blinded positron emission tomography study of dopamine cell implantation for Parkinson's disease . *Ann Neurol* 2001 ; 50( 2 ): 181-7 .
- 106) Jenkinson C , Fitzpatrick R , Norquist J , Findley L , Hughes K . Cross-cultural evaluation of the Parkinson's Disease Questionnaire : tests of data quality , score reliability , response rate , and scaling assumptions in the United States , Canada , Japan , Italy , and Spain . *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56( 9 ): 843-7 .
- 107) Jenkinson C , Fitzpatrick R , Peto V . Health-related quality-of-life measurement in patients with Parkinson's disease . *Pharmacoeconomics* . 1999 ; 15( 2 ): 157-65 .
- 108) Rosenberg RN . Positive potential of fetal nigral implants for Parkinson disease . *Arch Neurol* 2004 ; 61( 6 ): 837-8 .
- 109) 2004 年 5 月 7 日の Warren Olanow 氏よりの私信を承諾を得て掲載 .
- 110) Hauser RA , Freeman TB , Snow BJ , Nauert M , Gauger L , Kordower JH , Olanow CW . Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease . *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 179-87 .
- 111) Redmond DE . Cellular replacement therapy for Parkinson's disease : Where we are today? *The neuroscientist* 2002 ; 8( 5 ): 457-88 .
- 112) Belle J , Svendsen C . Stem cells for neurodegenerative disorders : Where can we go from here? *Cell Therapy* 2002 ; 16( 6 ): 389-401 .
- 113) Björklund A , Dunnett SB , Brundin P , Stoessl AJ , Freed CR , Breeze RE , Levivier M , Peschanski M , Studer L , Barker R . Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease . *Lancet Neurol* 2003 ; 2( 7 ): 437-45 .
- 114) Polgar S , Morris ME , Reilly S , Bilney B , Sanberg PR . Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease : a systematic review and preliminary meta-analysis . *Brain Res Bull* 2003 ; 60( 1-2 ): 1-24 .
- 115) Olivier Rascol , Christopher Goetz , William Koller , Werner Poewe , Cristina Sampaio . Treatment interventions for Parkinson's disease : an evidence based assessment . *Lancet* 2002 ; 359 : 1589-98 .
- 116) 中村雅也 , 戸山芳昭 . 脊髄損傷に対する神経幹細胞移植 . *日本臨床* 2003 ; 61( 3 ): 463-7 .
- 117) Chimidi CE , Leach JB . Neural tissue engineering : Strategies for repair and regeneration . *Annu Rev Biomed Eng* 2003 ; 5 : 293-347 .
- 118) Houle JD , Tessler A . Repair of chronic spinal cord injury . *Experimental Neurology* 2003 ; 182 : 247-60 .
- 119) Jones DG , Anderson ER , Galvin KA . Spinal cord regeneration : Moving tentatively towards new perspectives . *NeuroRehabilitation* 2003 ; 18 : 339-51 .
- 120) Rabinovich S , et al . Transplantation treatment of spinal cord injury patients . *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003 ; 57 : 428-33 .
- 121) 瀬戸嗣郎 , 三宅健 , 平尾敬男 . 重症複合免疫不全症における胎児肝細胞移植の生着例 . *臨床免疫* 1983 ; 15( 2 ):

155-65 .

- 122) 平尾敬男, 太田邦明, 河盛重造. 重症複合免疫不全症 (SCID) における胎児肝細胞移植生着例. 治療学免疫薬理 1984 ; 2(4): 535-40 .
- 123) 久下順子. 胎児胸腺移植が成功した Di George 症候群の一例. 日本小児科学会雑誌 1987 ; 91(2): 374 .
- 124) 井関幹郎, 番場正博, 倉辻忠俊. 胎児胸腺・肝細胞移植を行った短四肢小人症を伴う免疫不全症の1例. 日本臨床免疫学会誌 1985 ; 8(2): 117-22.
- 125) 樋口重典, 柳辺安秀, 中村倫恵, 他. T細胞減少を伴う免疫不全症男子例における胸腺ホルモンおよび放射線処理胎児胸腺移植の治療効果. 小児科 1991 ; 32(8): 851-8 .
- 126) Higuchi Shigenori, Yanabe Y. T細胞欠損による複合型免疫不全症の患者における照射胎児胸腺の移植の1例. Acta Paediatrica Japonica 1993 ; 35(1): 39-44.
- 127) パーキンソン病治療に脳へ副じん組織移植. 東京朝刊 1988 Aug 5. 福井赤十字病院で行なわれ, 過去にも2例行なわれたこと, 10年以上前からの重症パーキンソン病患者が寝たきりの状態から歩行可能になっていたことなどが報じられた .
- 128) 垣下浩二, 中尾直之, 板倉徹. 神経疾患に対する細胞移植療法: パーキンソン病, アルツハイマー病, ハンチントン舞蹈病を中心に. 日本臨床 2003 ; 61(3): 457-62 .
- 129) 中尾直之, 上松右二, 垣下浩二, 中井易二, 中井國男, 板倉徹. パーキンソン病に対する胸部交感神経節の脳内移植. 機能的脳神経外科 1999 ; 38: 30-1 .
- 130) 平成15年12月12日(金) 第16回専門委員会において中畑龍俊委員長より発表. なお, このアンケートの内容は, 同年3月18日(火), 神戸大学にて開催された, 文部科学省・科学研究費補助金「人体利用等にかんする生命倫理基本法」研究プロジェクトの主催によるワークショップ「人体実験論: 新薬治験・実験的医療等のための人体各フェイズにおける「人体資源利用」をめぐる基本法・提言に向けて」においても発表された .
- 131) ヒト胎児の神経幹細胞移植: サルのせき髄, 機能回復. 朝日新聞 2002 Dec 11 .
- 132) 高橋梵仙. 墮胎間引の研究. 中央社会事業協会社会事業研究所 ; 1936 .
- 133) 日本歴史大辞典. 河出書房新社 ; 1985 .
- 134) 國本恵吉. 産育史: お産と子育ての歴史. 盛岡タイムス社 ; 1996 .
- 135) 源隆国. 今昔物語 第十二巻 .
- 136) 石原力. 助産婦の歴史(2). ペリネイタルケア 1983 ; 2(1): 77-83 .
- 137) 櫛島次郎. 日本における「人格」の発生と消滅の論理. ニュースレター生命・人間・社会 1989 ; 3(2): 8-12 .
- 138) 宅馨. 国際化時代における人工妊娠中絶を考える おもに江戸時代の性風俗と比較して . 周産期医学 1990 ; 20(12): 1755-8 .
- 139) 太田典礼. 日本産児調節百年史. 出版科学総合研究所 ; 1976 .
- 140) 国民優生法 (昭和15年法律第107号) .
- 141) 藤目ゆき. 性の歴史学. 不二出版 ; 1997.p.268-77, 345 .
- 142) 第一回国会衆議院厚生委員会議事録 第三五号 (1947年12月1日): 273-4 .
- 143) 005回-衆-厚生委員会-04号議事録 1949年4月2日 .
- 144) 005回-衆-本会議-13号議事録 1949年4月6日 .
- 145) 石井次男. 妊娠中期の人工中絶法. 日本産科婦人科学会雑誌 1958 ; 10(10): 1375-83 .
- 146) 佐々木計, 他. 人工妊娠中絶法の一考案 (吸引除去法). 日本産科婦人科学会雑誌 1955 ; 7(8): 1027-31 .
- 147) 足高善雄, 他. 人工妊娠中絶時の麻酔とその危険防止に就いて. 日本産科婦人科学会雑誌 1959 ; 11(4): 453-6 .
- 148) 織田 明. 初期妊娠中絶におけるオーロパンソダの使用経験. 日本産科婦人科学会雑誌 1952 ; 4(12): 1154-6 .
- 149) 043回-衆-予算委員会第二分科会-06号議事録 1963年2月22日 .
- 150) 038回-参-内閣委員会-24号議事録 1961年5月9日 .
- 151) 参議院予算委員会会議録第4号 昭和47年4月4日 .
- 152) 101回-参-決算委員会-閉03号 1984年10月17日 .



- 153) 厚生労働省 . 平成 14 年度衛生行政報告例 . 384-5 .
- 154) 厚生労働省 . 平成 13 年度母体保護統計報告 .
- 155) 栗原千絵子 , 松本佳代子 , 光石忠敬 . 改正薬事法と研究倫理 中絶胎児研究のリスク・ベネフィット評価 .  
*Yakugaku Zasshi* 2003 ; 123(3) : 91-106 .
- 156) Population Division of the United Nations Secretariat World . *Abortion Policies* 1999 .
- 157) UNFPA . 世界人口白書 . 2003 年 .
- 158) WHO . Unsafe abortion - Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000 - 4th edition .
- 159) Ipas . Medical Abortion Implication for Africa .
- 160) Jones R , Henshaw S . Mifepristone for Early Medical Abortion : Experiences in France, Great Britain and Sweden . *Perspectives on Sexual and Reproductive Health* 2002 ; 34(3) : 154-61 .
- 161) Newhall E , Winikoff B . Abortion with Mifepristone and Misoprostol : Regimens, Efficacy, Acceptability and Future Directions . *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183(2) : S44-53 .
- 162) Mifepristone/Misoprostol Regimen . Available from : URL : <http://www.medicationabortion.org/mifepristone/>
- 163) Finer L , Henshaw S . Abortion incidence and services in the United States in 2000 . *Perspectives on sexual and Reproductive Health* 2003 ; 35(1) : 6-15 .
- 164) 米国 【経口中絶薬の認可で波紋】 「人を殺す薬」-保守派は非難- 決定はゴア候補に有利-背後に政治圧力 ?  
.The World News Mail . Available from : URL : <http://www.melma.com/mag/42/m00001142/a00000107.html>
- 165) Medical Groups Call on FDA to Use Scientific Evidence In Evaluating Availability of Early Abortion Option June 1 , 2004 . Available from : URL : [http://www.pcca.org/cgi-bin/print\\_article.pl?number=277](http://www.pcca.org/cgi-bin/print_article.pl?number=277)
- 166) Bush signs “ Unborn Victims of Violence Act ” : legislation targets abortion rights . Available from : URL : <http://www.wsws.org/articles/2004/apr2004/vict-a09.shtml>
- 167) Henshaw SK , et al . 2000, op. cit, Table2 ; and ONS, 2001, op. cit, Table1 .
- 168) NBHW . 2000, op. cit, Table1 .
- 169) ISD . 2001, op. cit, Table7 .
- 170) 厚生労働省 . 廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル .
- 171) 恩賜財団母子愛育会 , 編 . 日本産育習俗資料集成 . 第一法規出版株式会社 ; 1775 .
- 172) 木下 忠 . 埋嚢 : 古代の出産習俗 . 雄山閣出版株式会社 ; 1981 .
- 173) 生天目昭一 . 闇に哭く胎児たち : 人工妊娠中絶 . 泉文社 ; 1980 .
- 174) 12 週未満は感染性廃棄物 中絶胎児で立件へ . Available from : URL : <http://news.aol.co.jp/story/news.date = 20040908130155&company = 40&genre = 05&sub = 001&article = 0000a423.html>
- 175) 死亡胎児は専門業者に 東京都医師会が指導徹底へ . Available from : URL : <http://www.asahi.com/national/update/0906/015.html>
- 176) 中絶胎児 , 半数の都道府県が「ごみ」扱い 初の全国調査 . Available from : URL : <http://www.asahi.com/national/update/0908/002.html>
- 177) 衆議院文部科学委員会議事録第 12 号 平成 14 年 5 月 29 日 .
- 178) 衆議院文部科学委員会議事録第 13 号 平成 14 年 6 月 5 日 .
- 179) 阿部知子 , 北川れん子 , 福島瑞穂 . 中絶胎児細胞の幹細胞臨床研究への利用についてパブリック・コメント版の作成以前の質問状 . Available from : URL : <http://www.mi-net.org/rights/others/ikensyo021224.html>
- 180) 衆議院厚生労働委員会議事録第 22 号 平成 16 年 6 月 11 日 .