

明日から不妊で悩まない

—より深く知りたいあなたのために—

第9版

醍醐渡辺クリニック

名誉院長 渡辺 栄三

院長 渡辺 浩彦 著

副院長 / 不妊センター長 石川 弘伸

副院長 / 産科部長 田村 出

診療部長 山口 剛史

電話 075 - 571 - 0226 / Fax 075 - 572 - 1484

<http://www.d-w-c.jp>

e-mail@d-w-c.jp

はじめに

およそ3組に1組の夫婦は不妊に悩んでおられます。

40年程前にはどんな優秀な不妊治療施設でも、「子供を授けて下さい」と訴えて訪れるご夫婦の4割にしかご希望に応えることはできませんでした。今は違います。体外受精という方法が生まれたからです。毎年生まれてくる子供の約20人に1人はこの方法で生まれています。しかし、体外受精には費用もかかりますので、お子さんを望みながらも妊娠に結びつかない方のみ進むべき治療です。体外受精を使わなくても多くの方が妊娠されています。その使い分けが大切で、そのためには患者さんにとって適切な治療法を選ぶこと、不妊治療に精通した専門医にかかることが大切です。

醍醐渡辺クリニックは、不妊治療に精通した医師と熟練した生殖補助医療技術をもつ胚培養士スタッフを擁し、かつ不妊カウンセリング体制を整えた高度の不妊クリニックです。現在、当クリニックではタイミング療法、人工授精、体外受精に至るまで幅広く治療を展開し、毎年900人以上の方が妊娠されています。「案ずるより生むが易し」と言われています。ことに当たらなければ問題は解決しません。勇気を持って一歩踏み出しましょう。

あなたのお役に立てることこそ、私どもスタッフの喜びであり、当クリニックの誇りと自信です。

明日から不妊で悩まず、ともに目標に向かって歩んでまいりましょう。

第 1 部 不妊診療の解説

1	不妊症とは	3
2	醍醐渡辺クリニックにおける生殖補助医療の展開	4
3	不妊症の原因別頻度	5
4	不妊症の基本検査	6
5	不妊症の卵巢予備能検査	8
6	不妊症の原因別治療	10
7	男性不妊の取り扱い	11
8	治療のステップアップ	12
9	年齢別妊娠に至った治療法の割合	13
10	タイミング療法および配偶者間人工授精(AIH)	14
11	タイミング療法による累積妊娠率	15
12	配偶者間人工授精(AIH)による累積妊娠率	16
13	配偶者間人工授精(AIH)による妊娠成功例の精液所見	17
14	体外受精の生みの親	18
15	体外受精・胚移植法とは	20
16	体外受精・胚移植法(IVF - ET)の原理	21
17	顕微授精(ICSI)の確立	23
18	受精と胚発生	25
19	胚の質(クオリティ)の判定－分割期胚の評価－	26
20	胚の質(クオリティ)の判定－胚盤胞の評価－	27
21	体外受精の治療スケジュール	28
22	体外受精における治療上の問題点	30
23	体外受精の妊娠率を向上させるための特殊検査	33
24	生殖補助医療による当クリニックの成績 －妊娠率と妊娠数の年次推移－	35
25	生殖補助医療による当クリニックの成績－年齢別妊娠率－	37
26	不妊治療の現場で言われているウソ・ホント	38

1 不妊症とは

1 不妊症とは

夫婦が妊娠を希望し、避妊をせずに性交渉を行えば、1年で80%、2年で90%のカップルが妊娠すると言われています。したがって、2年経っても妊娠しなければ、妊娠を妨げる何らかの要因があると考えられるため、不妊症と診断されてきました。しかし、女性の社会進出に伴い、晩婚化が進むにつれ子供を持つとする年齢が高くなりました。残念ながら年齢が進むと、女性の生殖機能の低下、つまり妊娠する能力(妊孕能と言います)が衰え、妊娠がしにくくなります。ゆえに、早期の治療が必要なのです。現在では、不妊症と判断する期間を1年とするべきだとの意見が有力になっています。

2 不妊症は今後増えるか

不妊症は夫婦の疾患です。一時代前には不妊は女性側の責任とされ、「3年経って子無きは去る」などといった因襲的な言葉がありました。が、とんでもないことです。現在、不妊原因の約4割は男性因子と言われています。

女性不妊の場合、多くは年齢因子と考えられ、生殖機能全般が衰えるだけでなく、子宮筋腫や子宮内膜症などの不妊の原因となる疾患が増えることにもつながります。若年層であっても、実年齢と卵巣年齢に差があったり、卵管が閉塞している場合には早期治療が必要です。

一方、男性不妊の場合、心的外傷(ストレス)のほかに、先天性の遺伝子疾患によるものもありますが、精液検査ではじめて見つかるケースも少なくありません。

よって、今後ますます女性不妊・男性不妊ともに増加していくことが懸念されています。

2 醍醐渡辺クリニックにおける 生殖補助医療の展開

1978年に英国のエドワーズ博士とステプター博士が最初の体外受精児の出生に成功しました。以来、この方法は不妊治療の画期的な方法として全世界に急速に普及し、今では日本でも約20人に1人は体外受精児であるという状況にまでなりました。

当クリニックでは、先端生殖医療を積極的に取り入れるという前院長の方針のもと、京都大学産婦人科と連携して、世界初の体外受精児の誕生する2年前の1976年に、院内に体外受精の研究施設を開設し、1986年に配偶子卵管内移植法(GIFT：ギフト法)、1987年に全国で8番目に体外受精を導入しました。

その後、体外受精に関連した高度技術である顕微授精(ICSI)や胚凍結保存を導入し、1996年には京滋地区では初めて顕微授精による出生に成功しました(表1)。

現在に至るまで、受精法、胚培養法、着床促進法などに関する国内外の最新の発表を取り入れ、工夫改善し、排卵誘発法にも改良を加え、きわめて高い成功率を収めています。

表1 醍醐渡辺クリニックにおける生殖補助医療の展開

1986(昭和61)年11月	配偶子卵管内移植法(GIFT)導入
1987(昭和62)年5月	体外受精・胚移植法(IVF-ET)導入
1993(平成5)年4月	顕微授精・卵細胞質内精子注入法(ICSI)導入
1994(平成6)年3月	孵化補助法(AHA)導入
1997(平成9)年8月	胚凍結保存法(ECP)導入
2007(平成19)年7月	JISART(日本生殖医療標準化機関)加盟施設 基準認定審査合格
2011(平成23)年4月	日本生殖医学会より専門医養成のための研修 施設に認定
2019(平成31)年3月	子宮内膜着床能検査(ERA)、子宮内膜マイク ロバイオーム検査(EMMA)、感染性慢性子宮 内膜炎検査(ALICE)導入

3 不妊症の原因別頻度

不妊症の原因は、排卵、受精、着床のどの段階に異常があっても不妊となります。不妊は1つの原因で起きることもありますが、2つ以上の重複した要因が重なっていることもあるのです。原因別頻度(表2)が150%になっているのはこのためです。

原因疾患の中でとくに注目すべきは、乏精子症、精子無力症、無精子症などの男性不妊の割合が4割を占めていることです。1992年に英国とデンマークの研究者が過去50年に精子濃度が半減したという報告を行い、また1995年フランスの医師が過去20年間に精子濃度が3分の2に減少していると発表しました。そこで、世界保健機関(WHO)は現在、国際共同調査を実施していません。原因としては、ストレス、環境ホルモン(内分泌攪乱物質)、Y染色体異常などが想定されています。

表2 不妊症の原因別頻度

臓器 / 原因	疾 患	頻 度	
		平 均	当 院
卵 巢	排卵障害	25%	25%
卵 管	卵管閉塞 / 卵管癒着	10%	20%
子 宮	筋腫 / 腺筋症 / 奇形など	10%	15%
子宮内膜症	卵巣チョコレート嚢腫 / 腹膜癒着	20%	10%
受精障害	抗精子抗体 / 抗透明帯抗体など	10%	15%
着床障害	子宮内膜不全 / 免疫異常など	10%	10%
男性因子	乏・無精子症 / 精子無力症	40%	40%
原因不明		25%	15%
		150%	150%

4 不妊症の基本検査

不妊原因を特定するために最低限必要な検査です。女性の身体の状態はホルモンの影響を強く受けます。そのホルモンの動きは、基本的に28日を単位とした周期的なリズムに従っています。検査はその目的に応じた時期に実施しなければなりません。その時期は図1に示した通りです。

1 基礎体温(BBT)の測定

排卵の有無、黄体の動きを見るものです。毎朝起床後すぐにふとんの中で、基礎体温測定用の婦人体温計を用いて体温を測り記録します。

2 下垂体ホルモン検査

脳下垂体から分泌される2種類の性腺刺激ホルモン(FSH、LH)とプロラクチン(PRL)を調べる検査です。これらの下垂体ホルモンは卵巣の働きを調節しています。月経開始から2～5日の間に行います。

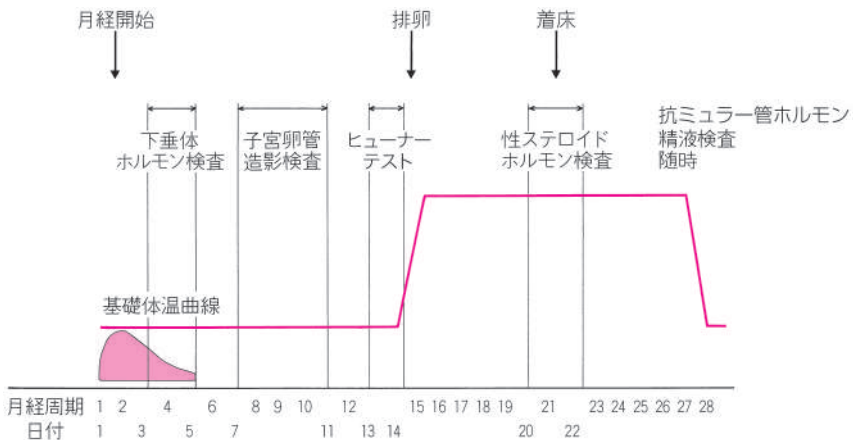


図1 不妊症の基本検査とその時期

3 子宮卵管造影検査(HSG)

子宮内部の形や卵管の通過性を調べる検査で、月経終了後およそ2～5日の間に実施します。事前にクラミジア検査などの感染症検査を含む血液検査が必要です。

痛みを伴いやすい検査ですが、月経痛くらいの痛みで終わることが大半です。どうしても痛みが強い場合は、麻酔を使うこともできます。

4 ヒューナーテスト

排卵の時期に性交を行ったあと、精子が子宮内に侵入できているかを調べる検査です。排卵直前から排卵後1日以内で性交後およそ7～10時間に行います。

5 黄体機能検査

排卵後7日前後の着床期、つまり高温相の中間の時期に黄体(排卵後の卵胞)から分泌される黄体ホルモンと卵胞ホルモン濃度を測定します。これらのホルモンは着床を助ける作用をもっています。

6 精液検査

2日～3日間禁欲して、自宅あるいは院内の採精室で精液を採取していただき、精子濃度、運動率などを測定します。

7 甲状腺機能検査

脳下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)を測定し、甲状腺機能を調べる検査です。甲状腺ホルモンは妊娠の成立や維持に重要な役割を担っているため、甲状腺機能が低下傾向にある方は甲状腺ホルモン剤の服用を勧めています。

5 不妊症の卵巣予備能検査

卵巣予備能という言葉をお聞きになったことがあるでしょうか。あまり聞き慣れない言葉かも知れませんが、卵巣に卵子がどれくらい残っているかを表す言葉で、不妊治療の成否を最終的に左右する非常に重要な要素です。

妊娠の仕組みを考えると、妊娠するためには精子と卵子、それに子宮が必要です。このうち女性側の要因は卵子と子宮です。子宮側の加齢による機能低下も懸念されますが、若年齢の卵子を用いて60歳以上の方が何人も妊娠されている現状を見ますと、ホルモン療法を行えば子宮を若返らせることは不可能ではないようです。

問題は卵子です。卵子のもとになる原始卵胞は胎児期に作られ、その後新たに作られることはないと言われています。

具体的には妊娠20週頃に最大600～700万個に増加しますが、その後自然に減少し、出生時には200万個、思春期には30～40万個に減少します。思春期以降は毎月の排卵による消費も加わり、赤ちゃんになれる卵子の数と質、つまり卵巣予備能は年々減少していきます。この傾向は30歳以降に著明となり、45歳から50歳にかけて卵巣予備能はほぼゼロとなり、妊娠は不可能となってしまいます。卵巣予備能の低下の度合いには個人差がありますので、不妊治療を開始する時点で個々の卵巣予備能を調べておく必要があります。

当院では以下の検査を行い、総合的に卵巣予備能を評価し、不妊治療の進め方の参考にしています。

1 卵胞刺激ホルモン(FSH)基礎値

月経2～5日目の血中FSHの値を調べます。卵巢予備能が低下するにつれて、FSHの値は上昇します。

2 胞状卵胞数

経膈超音波で月経2～5日目の卵巢を観察し、数mm程度の小さな卵胞数を確認します。卵巢予備能が十分であれば、片方の卵巢にそれぞれ数個以上の胞状卵胞が観察されます。

3 抗ミュラー管ホルモン(AMH)

卵巢内では胎児期から多数の原始卵胞が眠っており、これらが思春期になると順番に発育を始め排卵に至ります。この過程の中で発育を開始したごく初期の初期の卵胞から分泌されるのが抗ミュラー管ホルモン(AMH)です。このホルモンは、発育を開始した卵胞の数が多ければ高値を示し(多嚢胞性卵巢の方はとくに高くなります)、逆に少なければ低値となるため卵巢予備能の指標になると考えられています。

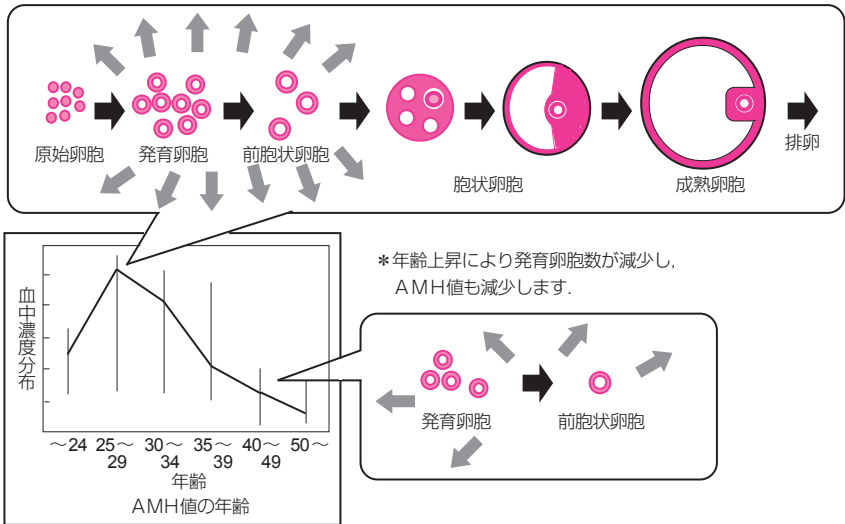


図2 発育卵胞数とAMHの年齢分布

従来の下垂体ホルモン検査(LH、FSH)や超音波検査に抗ミュラー管ホルモン検査を加えることで、より詳しく卵巢予備能が判定できるようになり、また体外受精時の卵巢刺激法を決める際にも参考になります。やや高額ですが、有意義な検査ですのでぜひ早めに受けられることをお勧めします。

6 不妊症の原因別治療

不妊の治療法は3つに大別できます。薬や注射などを用いる薬物療法(漢方も含まれる)、腹腔鏡を主とした手術療法、それに生殖補助医療(体外受精など)です。患者さんの病状や治療歴、年齢などを総合的に判断し、表3に示したように、妊娠の成立に関係した臓器の構造や機能の異常に対して、これら3つの方法をうまく使い分け、駆使することが妊娠への近道です。

以上の医学的治療に加えて不妊カウンセリングが行われるようになってきました。不妊カウンセリングが不妊相談と違うところは、医学的側面と心理的側面の両方の問題点をチェックし、解消することにあります。当クリニックでも不妊カウンセリング体制を整えておりますのでご利用ください。

表3 不妊症の原因別治療

1)下垂体性	性腺刺激ホルモン分泌不全 高プロラクチン血症	排卵誘発剤の内服 / 注射 薬物療法
2)卵巣性	排卵障害 原発性卵巣機能不全 多嚢胞性卵巣症候群 黄体機能不全	排卵誘発剤の内服 / 注射 体外受精 (IVF) 黄体ホルモン補充
3)卵管性	卵管閉塞 / 卵管周囲癒着 / 卵管水腫	腹腔鏡 / 開腹術 / IVF
4)子宮性	子宮内膜発育不全 子宮筋腫 / 子宮腺筋症 / 子宮奇形 子宮内膜症 頸管粘液分泌不全	性ステロイドホルモン剤 薬物療法 / 腹腔鏡 / 開腹術 IVF
5)免疫性	抗精子抗体 陽性	配偶者間人工授精(AIH) 顕微授精(ICSI) 副腎皮質ホルモン+AIH
6)原因不明		タイミング / AIH / IVF / ICSI
7)男性因子	乏精子症 / 無精子症 / 精子無力症	AIH / IVF / ICSI / 漢方療法 閉塞性のものは泌尿器科
8)習慣流産	不育症	夫リンパ球免疫 / 薬物療法

7 男性不妊の取り扱い

男性不妊が近年増加し、また今後も増える傾向にあることは、不妊の原因別頻度(5頁参照)のところでお話した通りです。

1 男性不妊の治療の進め方

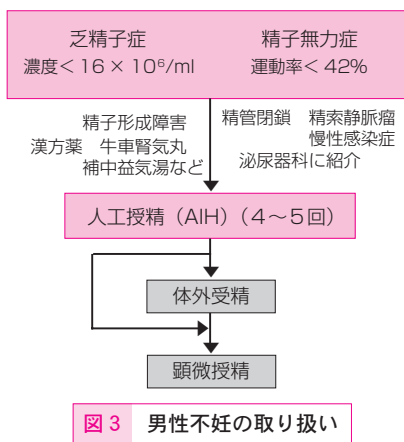
男性不妊に対する治療の進め方には、自然排卵タイミング療法→排卵誘発タイミング療法→人工授精→体外受精(顕微授精)のステップが一般的です。しかし、精液の状態や抗精子抗体が陽性の場合などは体外受精(顕微授精)の適応になります。抗精子抗体の抗体価が高いときは、子宮の頸管粘液を通り抜ける際に精子の動きを止めたり、卵管内での精子の上昇を妨げることがあるだけでなく、受精そのものを妨害してしまいます。

2 泌尿器科への紹介

男性不妊の原因は大きく分けて、精子を作る機能が低下している特発性精子形成障害(非閉塞性)と、精子が通過する管が炎症や癒着、あるいは管を取り囲む血管が異常に腫れることなどによって圧迫され、精子が正常に作られても通過できないこと(閉塞性)に分けられます。このような方は、泌尿器科での治療が必要となりますのでご紹介いたします。また、精子は温度にも敏感で、40℃くらいの発熱により死滅することもあります。精巣(睾丸)がおなかの中ではなく、身体の外に位置しているのもそのためだと考えられています。

3 精液性状の基準値

世界保健機関(WHO)は、精液中の精子濃度が1,600万匹/mlより低い場合を乏精子症、精子運動率が42%未満の場合を精子無力症と定めていますが、実際の受精能とは必ずしも相関するものではなく、不妊治療を行う施設によっても独自に設けられている基準値に差があるようです。



8 治療のステップアップ

不妊治療は、受精方法によって大きく3段階に分かれます。卵管や精子に問題の見られない方は、排卵日に合わせて夫婦生活を行う「タイミング療法」から始めます。タイミング療法を一定期間行っても妊娠されない場合は、次のステップである「人工授精(AIH)」に移りますが、精子が少なめの方や排卵日にも頸管粘液が少ない方、まれですが精子を動けなくする抗精子抗体を持っている方などは人工授精(AIH)から、さらに両方の卵管が閉じている方、重症の子宮内膜症の方、女性の年齢が高い、男性が重症の乏精子症・精子無力症の場合には、最初から「体外受精」が適応になることもあります。

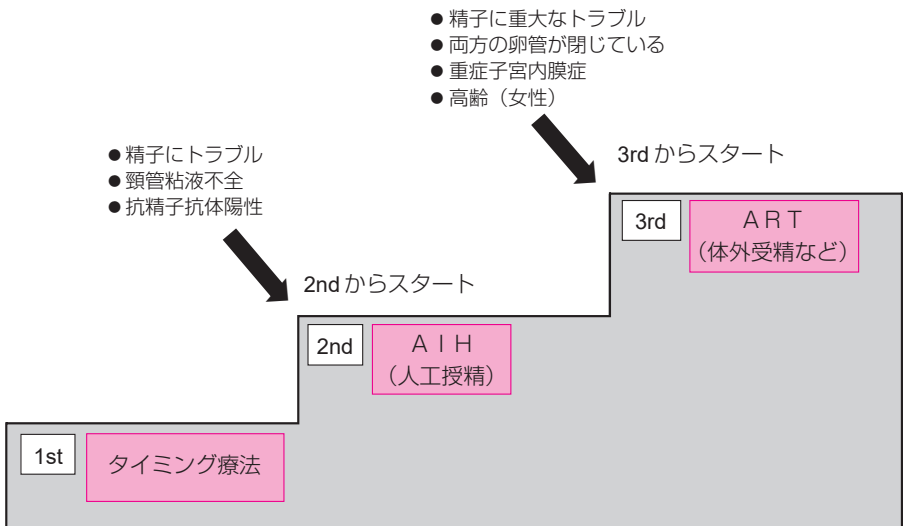


図4 治療のステップアップ

9 年齢別妊娠に至った治療法の割合

図5は、女性の年齢別にみた妊娠に至った治療法の割合を示します。20代では、およそ6割近くが人工授精(AIH)までで妊娠されていますが、40代になると妊娠された方の9割が、最終的に体外受精などの生殖補助医療(ART)を受けています。体外受精では、一度に多くの卵子を採取(卵巣機能が低下している方では多く採れないこともあります)するため、採った卵の中に赤ちゃんになれる卵子が含まれている確率が上がり、なおかつ卵子をむだなく精子と受精させることで、年齢の高い方でも妊娠しやすくなるわけです。

女性が20代でも、約4割の方がARTによって妊娠されているのは、クラミジアをはじめとする感染症による卵管のダメージや、男性側の乏精子症、精子無力症が要因として挙げられます。

治療を計画するうえで、卵巣予備能、卵管の状態、精液所見などの検査を進めるにあたり、ご自身でも、自分がどのポジションに位置するか把握していただくことも重要です。

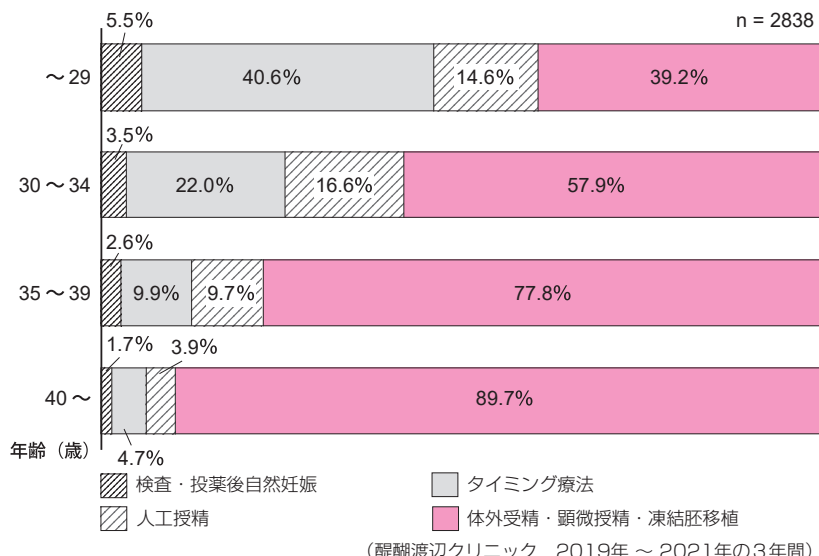


図5 妊娠に至った治療法の割合

10 タイミング療法および 配偶者間人工授精(AIH)

タイミング療法と人工授精の治療の流れはほぼ同じです。月経が始まったら月経の2～5日目(月経中)の間に超音波検査を行い、前の周期の卵胞の残り(遺残卵胞：なごり)がないか、子宮内膜がしっかりはがれて薄くなっているかを確認します。月経中の診察は不愉快かとは思いますが、不妊治療を進めるうえで大変重要です。なぜなら、前の周期の「なごり」があるのを確認せずに排卵直前だけ診察を行うと、「なごり」を排卵直前の卵胞と勘違いしてしまうからです。その後は数日おきに超音波検査を行い、卵胞の大きさと子宮内膜の厚さを見ていきます。卵胞の大きさと内膜の厚みが十分になったら、尿検査で排卵の時期を推定し、排卵予想日に合わせて夫婦生活か人工授精を行います。最後に排卵したか(卵胞が縮んだか)超音波で確認して治療を締めくくります。

治療を進めるにあたり、薬剤選択も重要です。排卵するまでに日数がかかり過ぎる場合には、卵胞の発育を促進するお薬を、また着床する時期に黄体ホルモンや卵胞ホルモンが少ない場合には、これらを補充するお薬を必要に応じて服用していただきます。

11 タイミング療法による 累積妊娠率

どれくらいの時期で治療のステップアップを考えるかの目安です。

図6のように厳密なタイミング療法を行った場合、妊娠された方の90%以上が5、6周期以内で妊娠されています。なかには11周期目で妊娠された方もおられますが、3～6ヵ月が一応の目安です。

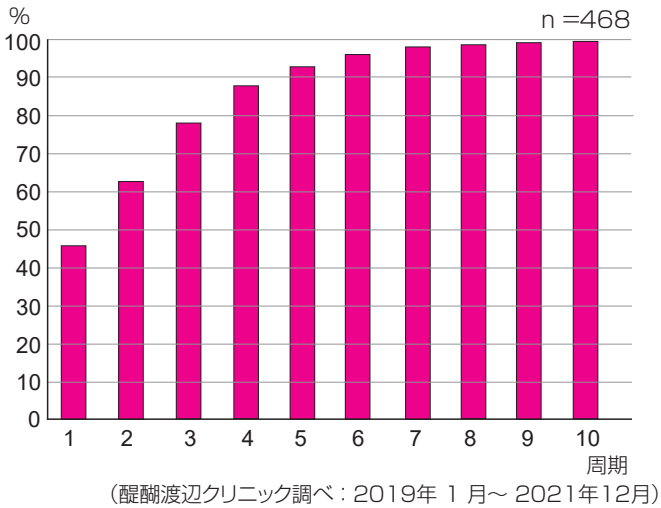


図6 タイミング療法における累積妊娠率

12 配偶者間人工授精(AIH)による累積妊娠率

配偶者間人工授精(AIH)は、主として乏精子症や精子の運動率が低い精子無力症、それから女性側に問題がある場合として、ヒューナーテストの結果が思わしくないときや、抗精子抗体が陽性でも抗体の価が低いときに行います。

なお、非配偶者間人工授精(AID)については、当クリニックでは行っていませんので、ご希望であれば実施している施設をご紹介します。

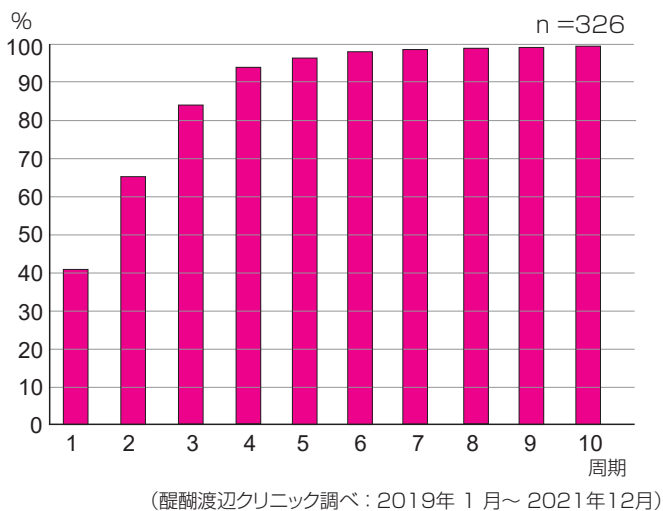


図7 配偶者間人工授精(AIH)による累積妊娠率

13 配偶者間人工授精(AIH)による妊娠成功例の精液所見

1 配偶者間人工授精

精液所見がWHOの基準(11頁参照)に満たない場合、夫の精子を妻の子宮に直接注入する配偶者間人工授精(AIH)を行います。当院のデータ(図7)によると、人工授精で妊娠される方の9割以上は4回以内に妊娠されています。このため、AIHは5回くらいを限度に体外受精へのステップアップを提案しています。もちろん10回で妊娠される方もおられますので、希望される方には実施しておりますが、ただ回数を重ねることにより年齢が高くなるのも事実です。その点を考慮して治療をお受けください。

2 AIHによる妊娠の可能性

では、実際にどの程度の精液状態であればAIHによる妊娠が可能なのかは、患者さんの関心のあるところです。当クリニックでAIHによる妊娠成功例の精液所見を調べた結果を図8に示しています。精液所見が不良でも妊娠されている方はおられます。ただ、その症例数はわずかであり、AIHによる妊娠をされるには少なくとも一定の基準を満たしていることが重要です。

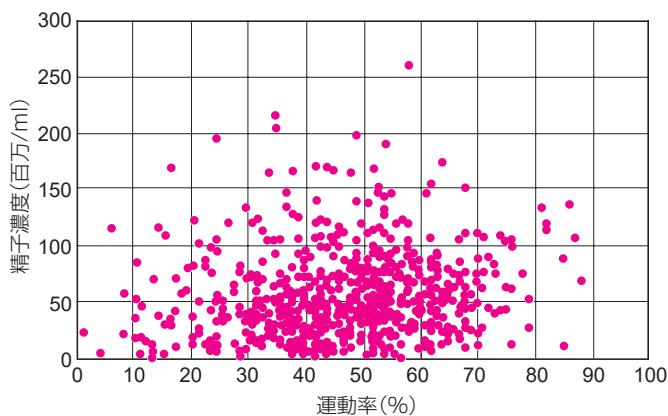


図8 配偶者間人工授精による妊娠成功例の精液所見

(2014年1月～2021年12月、醍醐渡辺クリニック調べ)

14 体外受精の生みの親

体外受精の研究は、実験動物では1800年代の後半から行われていましたが、ヒトでの研究が始まったのは1940年代からです。以後、欧米や日本で盛んに研究が行われ、1978年に英国のエドワーズ博士とステプター博士が初めての出産に成功しました。当時は神の領域を侵すものであるとの理由で、ローマのカトリック教会から激しい非難を浴びせられましたが、エドワーズ博士は少しもひるまず積極的に研究を進め、体外受精の産みの親として歴史に名を残しました。世界初の成功から32年を経た2010年にはノーベル生理学・医学賞が授与されています。

一方、日本の体外受精の産みの親といえるのが、当クリニック顧問の森崇英先生(京都大学名誉教授)です。森先生は1970年代から京都大学農学部の入谷明先生と共同で研究を開始していましたが、大学内での研究環境が悪く苦勞していました。そこで、共同研究施設として手を挙げた当クリニックの渡邊栄三名誉院長の協力を得て、1976年に当時の醍醐渡辺病院にヒト体外受精の臨床応用を目的とした研究施設を設置し、研究を本格化させました。

同時に英国のエドワーズ博士とも積極的に交流し、1982年にはエドワーズ博士が設立した世界初の体外受精専門施設であるボーンホールクリニックを視察し、日本での治療開始の準備を進めました。英国から帰国する際には、エドワーズ博士から「日本で最初の体外受精児を誕生させて下さい」と励ましの言葉を受け、その後、徳島大学に研究の場を移し体外受精の臨床応用を開始しました。体外受精を一般的な不妊治療として定着させるため、技術的な問題だけでなく倫理的な問題にも慎重に対処し、1984年に日本で3例目の体外受精による出産に成功しました。



図9 2001年10月 淡路 IVF 研究会のあとエドワーズ博士と森崇英先生

15 体外受精・胚移植法とは

体外受精・胚移植法(IVF - ET)は、卵管の通過性に問題のある卵管性不妊の方のために考案された治療法です。その後、卵管以外の不妊原因にも効果があることが明らかとなり、現在では不妊治療の切り札的な存在として広く普及するに至っています。

1 生殖補助医療技術(ART：アート)とは

妊娠が成立していく過程で卵子/精子/胚(受精卵)を体外で取り扱い、妊娠成立の手助けをする治療技術です。主に体外受精・胚移植法(IVF - ET)と、それに関連した派生技術(顕微授精・胚凍結)のことです。1978年にイギリスで初めて成功し、その後全世界に広がると同時に治療技術の改良も進み、今や不妊治療はART抜きには語れない時代となりました。

2 体外受精・胚移植法(IVF - ET)と従来の不妊治療はどこが違うのか

従来からの不妊治療(タイミング療法や人工授精)は体内での受精に依存した治療法です。妊娠成立にとって重要な「受精」が手の届かないおなかの中で行われるため、受精に対してほとんど手助けができません。これに対して体外受精は、卵子と精子を体外で取り扱いますから、受精過程に対してさまざまな手助けが可能です。また、顕微授精や胚凍結などの応用技術も開発され、従来の不妊治療よりもはるかに効果的な治療となっています。

表4 体外受精・胚移植法(IVF - ET)の適応

- 1) 両側卵管閉塞・欠如(卵管性)
- 2) 子宮内膜症
- 3) 免疫性不妊(抗精子抗体陽性)
- 4) 炎症 / 手術後の骨盤腔内癒着
- 5) 原因不明不妊
- 6) 男性不妊
- 7) 高齢不妊

16 体外受精・胚移植法 (IVF - ET)の原理

標準方式と、そこから派生した変法とに分けて、原理を説明します。

1 標準方式

卵胞(卵子を入れた袋)の発育を促進するホルモン注射を行い、複数個の卵胞を発育させます。発育した卵胞に腔から超音波ガイド下で針を進め、卵胞液を吸引し卵子を回収します。これを採卵と言います。採卵した卵子と処理した精子を同じ容器に入れ受精を促します。約18時間後に受精の確認を行い、受精した卵子(胚)は以降、数日間体外で培養し、適当な時期に子宮に移植します。

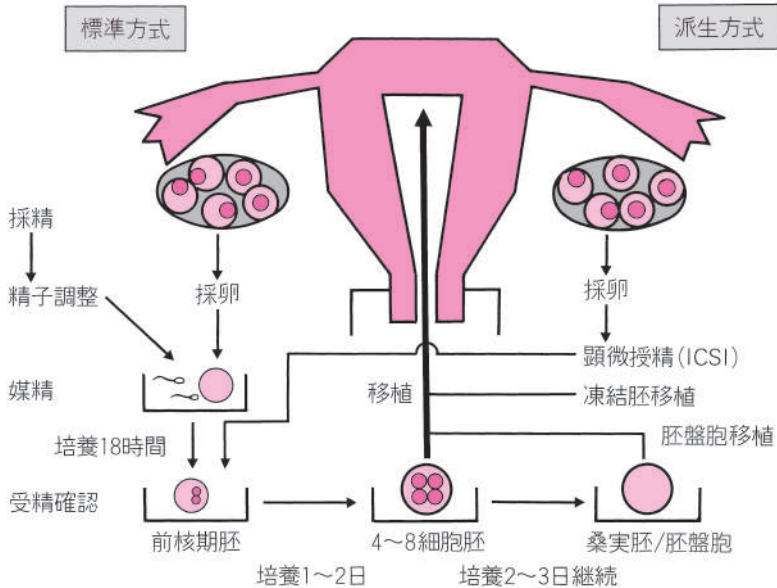


図10 体外受精・胚移植の原理

2 派生方式

派生方式には数多くあり、その一つが顕微授精法です。顕微鏡下で精子の頭部ほどの細い針で1匹の精子を直接卵細胞質に注入する方法で、とくに男性因子の場合には効果的な方法と言えます。

そして、現在体外受精の治療には欠かすことのできない胚の凍結技術の進歩により受精した胚を凍結し、その後融解して子宮に戻す凍結胚移植法が樹立しました。凍結胚移植のみ行っている施設も数多くあり、一度凍結することにより、子宮内膜環境を整えてから移植することが可能となりました。

受精操作における体外受精と顕微授精、採卵周期に移植する新鮮胚移植と凍結胚移植、初期胚移植か胚盤胞移植か、それぞれの使い分けは、主に精液所見や採卵前のホルモン値と採れた卵子の個数、過去の治療歴などによって判断します。現在では多胎妊娠を防止するため、着床前の胚盤胞になったものを1個移植する傾向にあります。

不妊治療は、卵胞発育や排卵のタイミングに合わせて治療を行うことが大切です。例えば、体外受精(IVF)では1日でもタイミングがずれると良い卵子が採れないことがあります。良いタイミングは平日にやってくるとは限りません。休日も含めて1年365日対応してもらえる施設が理想的です。

当院では、休日のみならず年末年始なども例外なく、採卵、移植をはじめとするすべての不妊治療を行える体制を整えており、今後も維持するよう努めて参ります。

17 顕微授精(ICSI)の確立

成熟した卵子と精子を培養液中に入れると、一定時間後には受精します。これが、通常言われている体外受精です。しかし、このような方法で受精ができないとき、精子が卵子に入り込みやすいよう人工的な操作を加えます。これを顕微授精と言い、この場合には「受精」ではなく「授精」という言葉を用います。

現在広く行われている顕微授精は卵細胞質内精子注入法(ICSI:イクシー)という方法です。この方法は精子1匹を細いガラスの管に吸引し直接卵細胞に注入するため、受精障害に対して大変効果的な治療法です。ハワイ大学の柳町隆造博士らがハムスターを用いて研究し、京都大学農学部の細井美彦博士(現近畿大学学長)が哺乳動物で初めて成功させた技術です。その後、ベルギーのパレルモ博士が1992年にヒトへの臨床応用に成功しました。当初心配された胎児異常の発生率も自然妊娠や通常の体外受精と大差がないことが明らかになり、現在では不妊治療の有力な方法として普及しています。



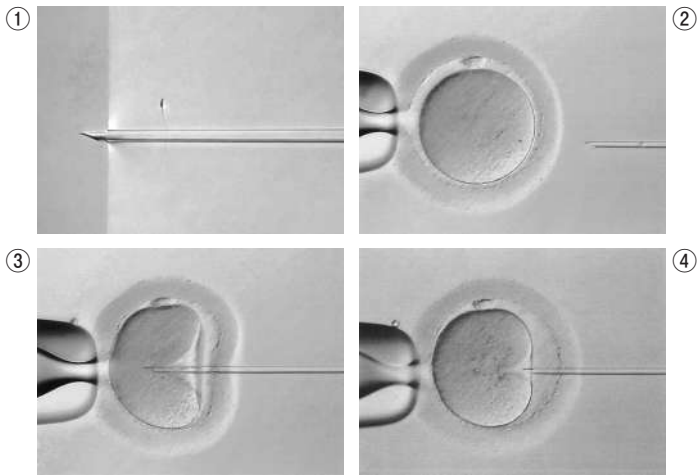


図11 顕微授精 (ICSI) の手順

- ① 精子尾部をピペットで屈曲させ不動化を行い、精子を吸引
- ② 卵子の固定・穿刺位置確認
- ③ 透明帯貫通・細胞膜を穿刺し、精子を注入
- ④ インジェクションピペット抜去

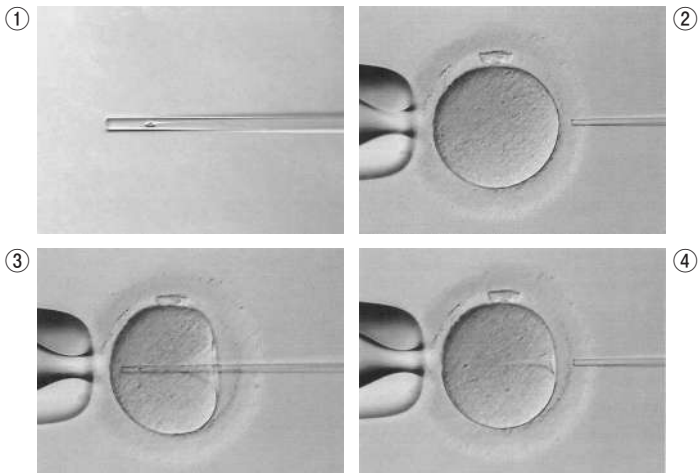


図12 piezo - ICSI の手順

- ① 精子尾部にパルスをかけ不動化を行い、精子を吸引
- ② 連続でパルスをかけながら透明帯を貫通させる
- ③ 卵子細胞膜にピペットを押し進め、パルスをかけ精子を注入
- ④ インジェクションピペット抜去

18 受精と胚発生

受精と胚の発生ステージを図13に示してあります。

卵子の中に精子が進入し受精が起こると、精子と卵子のDNA(遺伝子)が存在する核がそれぞれ1個ずつ現れます。これを雄性前核、雌性前核と呼び、この2個の核の出現により受精したと判定します。この受精直後の胚を前核期胚と言います。

受精が確認されてから1～3日培養すると、受精卵は4～8細胞期にまで発育します。さらに、培養4日目には細胞同士がくっつき桑の実のようになる桑実胚、5、6日目には将来胎児になる細胞群(内部細胞塊)と胎盤になる細胞群(栄養膜外胚葉)とに分化し、胚盤胞に達します。当クリニックの方針は胚盤胞移植が主流です。内部細胞塊は全能細胞と呼ばれ、どの細胞を一つとっても、将来人間として発育可能な能力をもっています。

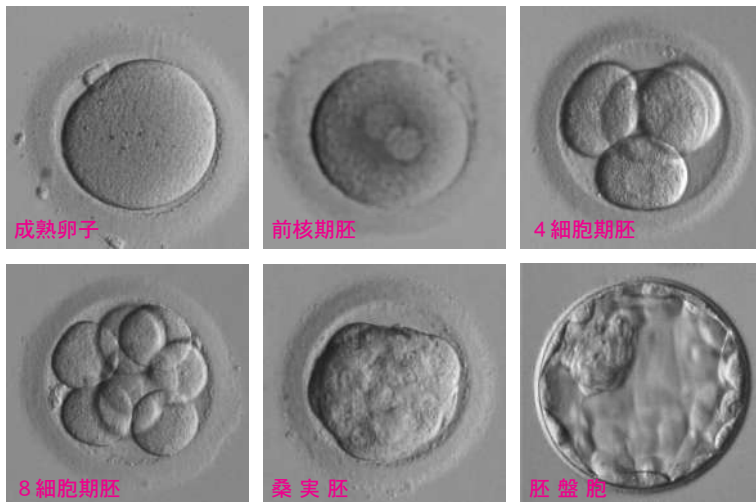


図13 受精と胚発生

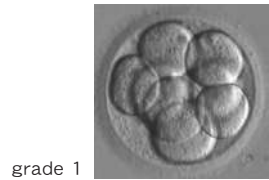
19 胚の質(クオリティ)の判定 — 分割期胚の評価 —

胚の質には卵子と精子の双方が関係します。しかし、卵子の質への依存度のほうが大きいと言われています。

胚の質は胚の形態と発育スピードで判定しますが、Veeck分類では、4～8細胞期胚を5段階に分けています。

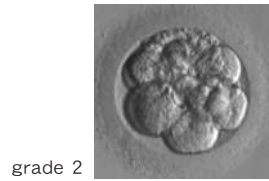
grade 1

最も良質な形態です。卵割球の大きさが均一で、細胞が壊れた欠片(フラグメンテーション)を認めない胚。



grade 2

卵割球の形態は均一であるが、わずかにフラグメンテーションを認める胚。



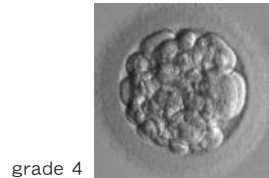
grade 3

卵割球の形態が不均一な胚。



grade 4

卵割球の形態が均一または不均一で、多数のフラグメンテーションを認める胚。



grade 5

フラグメンテーションが著しく、卵割球が不明瞭な胚。



図14 分割期胚の評価

20 胚の質(クオリティ)の判定 — 胚盤胞の評価 —

通常、受精した日から5～6日後に胚盤胞という形態になります。胚盤胞の質は胚の形態と発育スピードで判定します。

胚の形態は、**図15**に示したように分類されます。

細胞が一部盛り上がった場所が内部細胞塊(ICM)で、将来胎児になる部分です。周りを囲むような細胞が栄養膜外胚葉(TE)で、将来胎盤になる部分です。内部細胞塊がしっかり形成され、栄養膜外胚葉が細かく密であるほど胚の形態が良好と言えます。

胚盤胞形成のスピードが通常もしくは速くて形態良好であるほど妊娠する確率が高くなります。

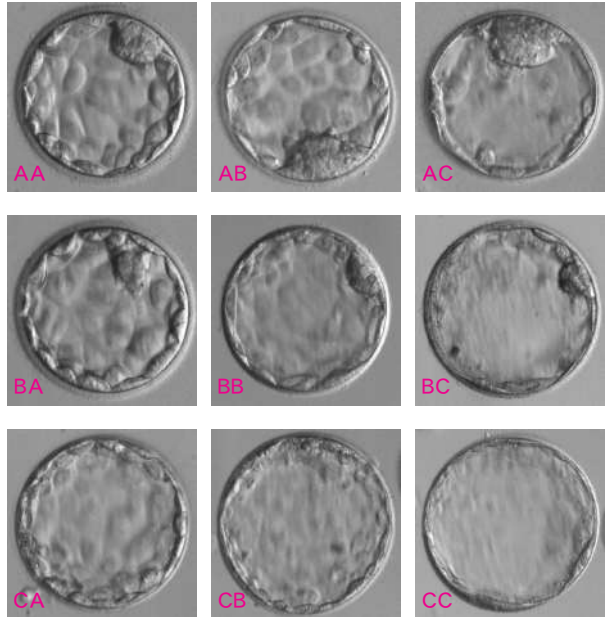


図15 胚盤胞の評価

表5 Gardnerの胚盤胞の分類	
Stage	1. early blastocyst, 2. blastocyst, 3. full blastocyst, 4. expanded blastocyst, 5. hatching blastocyst, 6. hatched blastocyst
ICM	A. 内部細胞塊(ICM)が密である B. ICMがやや均一さに欠ける C. ICMの細胞数がかなり少ない
TE	A. 栄養膜外胚葉(TE)が均一な単層を形成している B. TEは細胞数がやや少なく、均一さに欠ける C. TEの細胞数がかなり少なく、均一さに欠ける

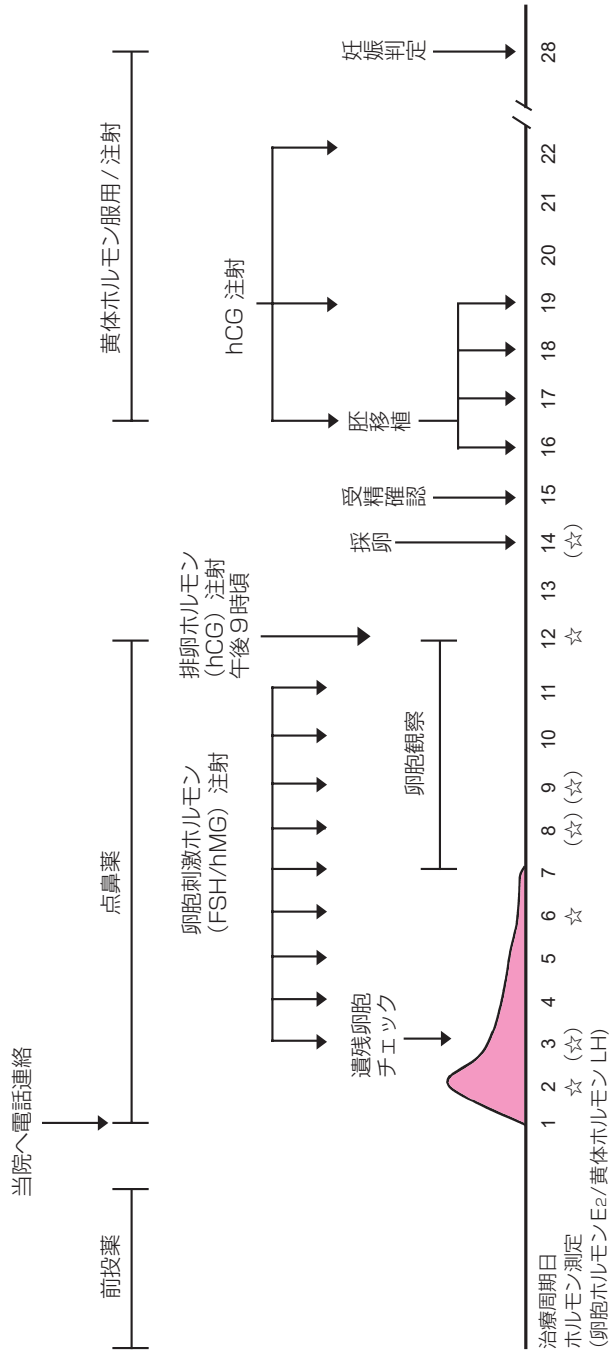
21 体外受精の治療スケジュール

医師と相談のうえ、体外受精を受けることを決めた場合、治療を始める前周期の月経2～5日目に注射、6日～1週間後に14日間薬を服用します。これはできるだけ多くの卵子を均一に育てるためのものです。点鼻薬(ブセレリン)を前もってお持ち帰りください。

前投薬の服用終了後3～6日で月経が始まりますので、当院の診療時間内にお電話をしてください。診療時間外に生まれれば翌日で結構です。電話の際、医師から点鼻薬の確認や来院の指示がありますので必ず聞いて下さい。月経周期の3日目に来院していただき、前周期の遺残卵胞のチェック(超音波検査)とホルモン測定、卵胞発育刺激ホルモンの注射を開始します。注射は毎日行い(遠方の方は他院でお願いすることも可能です)、7日目頃から超音波検査による卵胞測定を開始します。卵胞の大きさやホルモンの値により卵胞が十分に成熟したと判断されれば、その夜に排卵を促す注射を行います。この注射から34～36時間前後に採卵を実施、採れた卵子と処理した精子をその日のうちにかき合わせます。これを媒精と言います。

翌日受精を確認し、受精した卵を5日培養、胚盤胞に達した1個を子宮に戻します。その日から黄体ホルモンの内服薬と腔錠を開始し、採卵日から14～17日目に妊娠の判定を行います。必要に応じて2回の着床補助ホルモンの注射(hCG)をこの間に行います。

なお、当院ではショート法やロング法、PPOS法、アンタゴニスト法などの刺激周期採卵のほか、マイルド(低刺激)法(クロミッド・アロマトーゼ阻害剤)、自然周期採卵など、さまざまな方法で体外受精を行っています。



注) ホルモン測定は上記3回のほか、卵胞の数・大きさにより随時実施します。
 採卵日は卵胞の数・大きさとホルモン値により決めるので、周期14日目とは限りません。
 採卵日午前中に採精のため、ご主人に来院いただきます。来院できない場合には自宅で採精のうえ持参していただくか、顕微授精なら、あらかじめ凍結保存が可能です。

図16 ショート法による治療周期のスケジュールの一例

22 体外受精における 治療上の問題点

治療上の問題点で主なものを7つ挙げました。

1 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)

できるだけ多くの卵子を採るため、体外受精では卵巣刺激を加える結果、両側の卵巣が大きく腫れ、おなかの中に水(腹水)が溜まる現象です。症状としては、下腹部やおなか全体が膨れ、腹痛や尿量の減少、ときには胸腔中にも水が溜まり(胸水)、呼吸困難をきたすこともあります。また、腫れた卵巣が捻じれ(茎捻転)、緊急手術が必要になることがあります。症状が進行すると、まれに血液が固まりやすくなり血栓症を起こすこともあります。

通常、採卵のための排卵ホルモンを注射したあと、3～5日で症状が出ることが多いのですが、これより遅れて妊娠成立により胎盤からこのホルモンが大量に出ることによって起こることも少なくありません。また、卵巣の表面の膜が厚くなっている多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)で起こりやすいことも分かっています。いずれにしても、OHSSの発症の可能性がある場合、厳重に警戒したうえで患者さんに十分説明し、点滴などの治療を必要に応じて行います。

2 高齢不妊

卵巣の反応が悪く、発育する卵胞の数が少ない状態が卵巣低反応です。高齢不妊の方に多いですが、卵の素である細胞(原始卵胞)が生まれつき少ない方では、若年でも低反応状態が起こります。低反応では発育する卵胞の数が少ないだけでなく、受精能力あるいは受精後の胚の質も悪いことが多いのです。胚の細胞質の老化(エイジング)が原因とされていますが、対策はとても困難です。個々の患者さんの状態に応じて、卵巣刺激法の工夫により発育する卵胞の数を増やしたり、卵の質を良くするための薬の服用などを行っていきます。

3 体外受精反復不成功

同一の患者さんで治療周期あたりの成功率は、3回目までは着実に向上しますが、4回目以降はやや低下するのが一般的な傾向です。その原因としては、胚の質が悪い場合と、子宮内膜が薄いなどの内膜不全、あるいはその両方が考えられます。

また、通常の検査では胚、内膜ともに主な原因が見つからないこともあります。このようなとき、着床に関与する免疫異常を調べたり、子宮内膜に対する特殊検査を行うことがあります。

1) 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)	卵巣過剰反応 多嚢胞性卵巣症候群
2) 高齢不妊	卵巣低反応 卵子の老化による胚の質の劣化
3) 体外受精反復不成功	胚の質 内膜不全

4 多胎妊娠

体外受精では、妊娠率を上げるため1個の受精卵だけを子宮に戻すのではなく、複数個(2~3個)の受精卵を移植することがあります。この場合、双子や三つ子などの多胎妊娠が生じることがあります。多胎妊娠は早産になりやすく、その結果、脳性麻痺などの重篤な症状が起きることが懸念されますので、双子の場合は厳重な妊娠管理により出産できることもあります。必要な場合には減数手術を行い、胎児数を減らすこともあります。

5 異所性妊娠(子宮外妊娠)

卵管に問題のある方や、クラミジアの感染歴のある方に多く見られます。子宮外妊娠を防ぐ決め手はありませんが、着床直前の胚(胚盤胞)を卵管の入り口から少し離れたところに移植するなどの工夫を行っています。また、妊娠成功後も詳細な超音波検査を行い早期発見に努めます。

6 胎児染色体異常・胎児奇形

これらの問題はまだ結論が出ていませんが、自然妊娠の場合、出生時の染色体異常の頻度は約1.8%であるのに対して、体外受精では通常法・顕微授精ともに約2%と少し高くなっています。また、体外受精による妊娠の流産率は自然妊娠の場合より高いことから、体外受精の過程で胚が何らかの障害を受けている可能性があります。当院では、ご希望の方には妊娠中に胎児の染色体異常を調べる絨毛検査や羊水検査を行っています。胎児奇形については、現在のところ体外受精が奇形率を高めることはないと考えられています。

7 高度乏精子症

精子の数が極端に少ない方の中に、Y染色体上に遺伝子異常をお持ちの方がおられると言われています。このような場合でも顕微授精により妊娠できる可能性があります。遺伝子異常がお子さん(男の子)に引き継がれてしまう場合があります。

23 体外受精の妊娠率を向上させるための特殊検査

体外受精の成績を向上させるためには、質のよい受精卵を作り着床に適した子宮内膜に移植することが何より重要です。よい受精卵や子宮内膜を用意するために最大限の努力をしますが、それだけでは限界もあります。近年、治療成績を上げるための受精卵・子宮内膜双方に対する特殊検査が登場してきましたので紹介します。

着床前検査：PGT-A

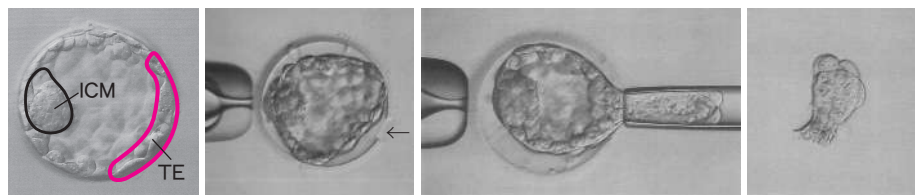
胚移植を行う前に胚(胚盤胞)を構成する細胞の一部(将来胎盤になる部分)を5-6個採取し、染色体異常(数的異常)の有無を確認する検査です。染色体異常のないことを確認してから移植できるため、妊娠率の向上と流産率の低下が期待できます。結果判明まで約3週間を要するため、検査を実施した胚はいったん凍結保存することとなります。なお、本検査は健康保険の適用となりませんので、検査を希望される場合は、卵巣刺激を含めて一連の体外受精治療に関わる費用が全額自己負担となります。また、日本産科婦人科学会の規定に則って行いますので、ご希望に沿えない場合があります。

① 拡張胚盤胞

② 透明帯開口(AHA)

③ 細胞吸引・採取

④ 生検した細胞



ICM：内細胞塊
TE：栄養膜外胚葉

図17 着床前検査(PGT-A)の行程

子宮内膜胚受容能検査

子宮内膜が胚の着床に適した状態にあるか調べる検査です。問題点があれば対処してから胚移植をすることで治療成績の向上が望めます。当院では3種類の検査を行っています。

1. 子宮内膜着床能検査 ERA : endometrial receptivity analysis

子宮内膜は月経周期の間目まぐるしく変化し、胚着床に適した状態に変化していきます。その中で胚にとって最も着床しやすい環境が整う時期のことを「着床の窓」と呼びます。ERA 検査ではご自身の「着床の窓」をしらべることにより、着床率が最も高まる時期を知ることができます。

2. 子宮内細菌叢検査 EMMA : endometrial microbiome metagenomic analysis

健康な子宮内膜には乳酸桿菌が豊富に存在し、乳酸桿菌の割合が高いと着床・妊娠率が上昇するといわれています。EMMA 検査では子宮内膜の細菌の種類を調べ、乳酸桿菌がどの程度存在するかを知ることができます。

3. 感染性慢性子宮内膜炎検査 ALICE : analysis of infectious chronic endometritis

慢性子宮内膜炎は不妊の原因の1つであり、不妊症患者の約30%が罹患しているとされています。なかでも反復着床不全や反復流産の方での罹患率は66%に上ります。

ALICE 検査では慢性子宮内膜炎の原因菌を検出することで、適切な抗生剤と治療法を提案することができます。

本3検査は国の定める先進医療に認定されていますので、検査費用は自己負担となりますが保険診療に平行して行うことができます(混合診療が可能です)。

24 生殖補助医療による 当クリニックの成績(1)

妊娠率と妊娠数の年次推移

体外受精の治療成績は、どのような方を対象に行っているかによって大きく変わります。当クリニックの治療成績は、タイミング療法や人工授精を行っても妊娠されない方、ほかの施設で体外受精を受けられて不成功だった方を対象にしたものですが、全国平均を大きく上回っています。

過去21年間における当クリニックの妊娠率と妊娠数の年次推移を図18に示しました。

移植周期あたりの妊娠率は、2001年以降徐々に上昇し、2007年には50%を超す成績(対移植あたり)になっています。妊娠数も当然のことながら毎年増え続けており、2017年には年間677名の方が体外受精により妊娠されています。

このように高い妊娠率が得られるようになった理由としては、排卵誘発法の個別化、良好な精子を選別するための特殊処理、超音波ガイド下で行う正確かつ丁寧な胚移植など、体外受精における各ステップでのさまざまな工夫と、パーソナルインキュベーターを導入し培養システムを一新したところにあると思われます。この両者の積み重ねの結果が高い妊娠率をもたらしたと言えます。

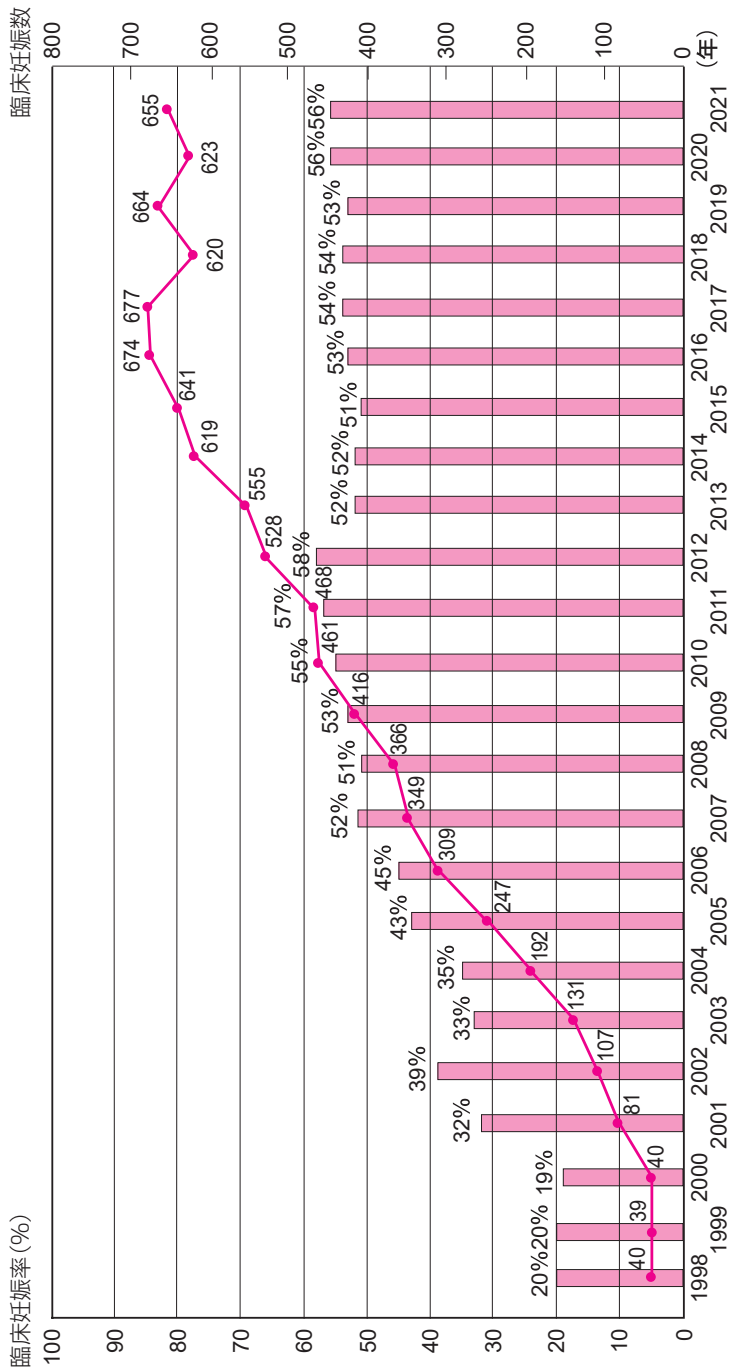


図18 生殖補助医療による妊娠率と妊娠数の年次推移

醍醐渡辺クリニック調べ：1998年～2021年(対移植あたり)
 臨床妊娠とは、子宮内に胎嚢が確認された場合を言い、妊娠反応のみに終わった方や子宮外妊娠の方は含みません。

25 生殖補助医療による 当クリニックの成績(2)

年齢別妊娠率

体外受精の妊娠率に与える年齢因子の要素がいかに大きいかを図19で確認できます。

妊娠率の低下とともに流産率は著明に高くなるため、出産までたどりつくのは容易なことではないのです。

しかし、暦の上での年齢(実年齢)と妊孕能力は必ずしも一致するとは限りません。年齢が高いからといって悲観したり、若いからと楽観視するのではなく、自分がどの程度の妊孕能力があるのかを治療にあたり早めに調べておくことが大切です。

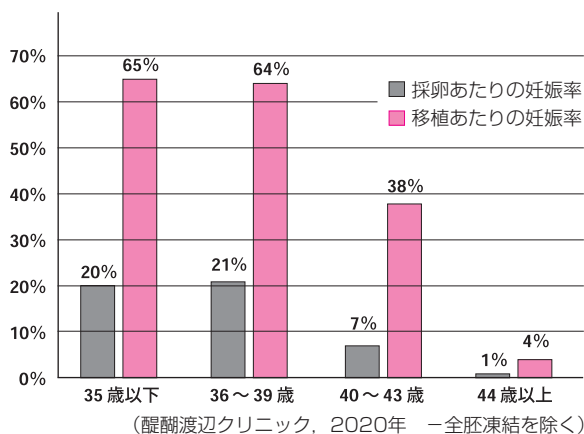


図19 年齢別妊娠率

26 不妊治療の現場で言われているウソ・ホント

不妊治療の現場では、よく間違ったことが本当のように言われています。表7にまとめましたので、医師の技量を知るための参考になればと思います。

表7 不妊治療の現場で言われているウソ・ホント

- 1) 排卵しているので本日の人工授精は無駄である。
- 2) クロミッドを飲むと頸管粘液が減る。子宮内膜が薄くなる。
- 3) 子宮筋腫を取ると、手術の癒着でかえって妊娠しにくくなる。
- 4) ひとり子供がいるので精子は大丈夫。
- 5) 連日射精すると精子が薄くなって良くない。
- 6) 排卵まで日数がかかると卵子が古くなって良くない。

◆ 1)は間違いです。当日の基礎体温がまだ低温相で、午前中の人工授精の際に超音波で見たら排卵しているという時期が、よく妊娠に結びつきます。

◆ 2)も必ずしも当てはまりません。クロミッドを服用することによって子宮頸管粘液が減ったり、子宮内膜が薄くなる方もごく一部おられます。しかし、クロミッドを服用したときの成熟卵胞は、通常の20mmより大きく25～30mmです。卵胞径が20mmの時点では、たしかに頸管粘液も少なく子宮内膜も薄いのですが、卵胞が成熟するまで待てば、多くの場合良くなります。ただし、クロミッドを毎周期続けて半年以上服用した場合などは、このような副作用が出るケースが増えてきます。

◆ 3)は、丁寧な手術をすれば癒着で妊娠しにくくなることはありません。むしろ明らかに妊娠の妨げになっている筋腫はとるべきです。当クリニックでは手術のあとも多くの方が妊娠されています。

◆ 4)は、精子の状態はストレスや感染症などで低下することもあります。二人目をご希望の方も、前妻との間に子供がいる場合も必ず一度調べるべきです。

◆5)は、卵管の中にいつでも精子がいて、卵が来るのを待ち構えているのが理想とも言われています。タイミング療法もそうですし、当クリニックでは人工授精を体温が上がるまで2日続けて行うことがあります。精子の数は若干減るものの、受精に大切な運動率は2日目のほうが良い場合が多いのです。

◆6)も間違いです。基礎体温の低温相が長くても、卵胞が発育前の段階で休んでいる期間が長いわけです。発育し始めてからおよそ2週間以内に排卵すれば問題ありません。しかし、排卵日まで日数がかかると、年間のチャンスは減ることになります。

第2部 受診記録

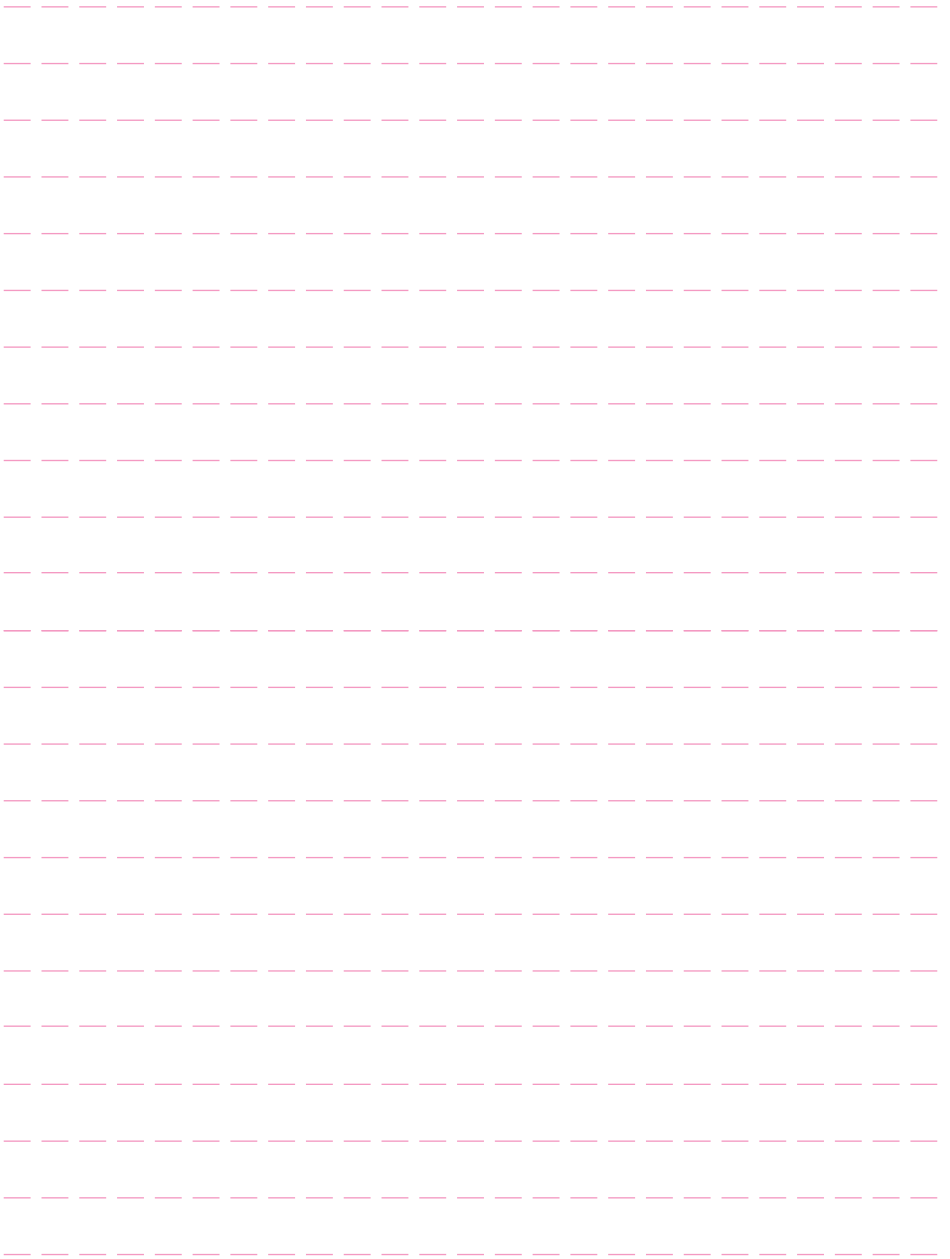
診療を受けられたときのメモを失ったり、記録が曖昧だったりすることがよくあります。

そこで、受診されたときの記録を残しておく、転院したときや担当医が変わったときに大変便利で、検査をやり直したり、それまで受けられた治療の記録を担当医に話することができます。

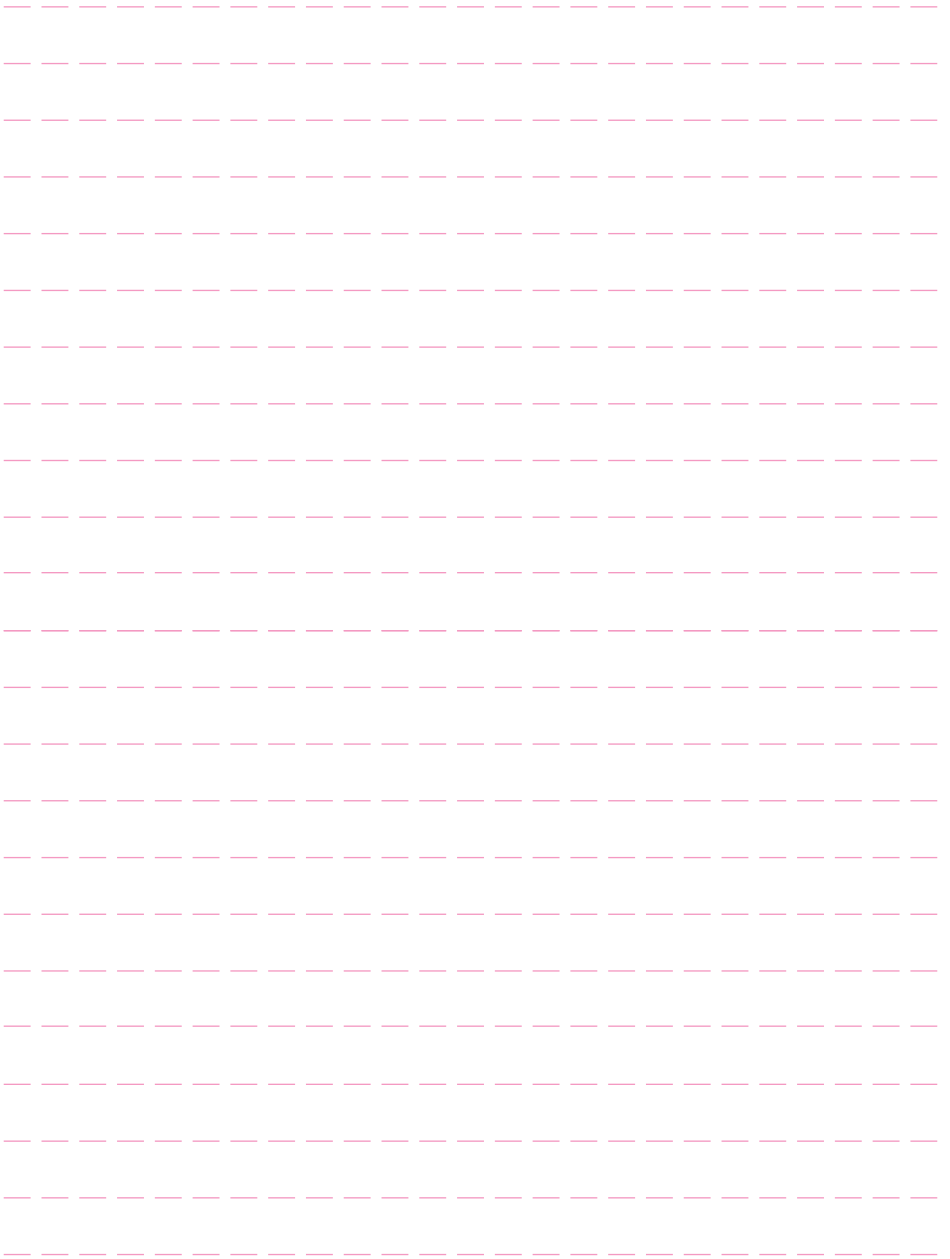
面倒でも受診されたときの記録を残しておきましょう。
第2部はあなたのメモ帳としてご活用ください。













非売品

平成15年1月20日 第1版発行
平成18年12月20日 第2版発行
平成21年10月1日 第3版発行
平成23年7月1日 第4版発行
平成24年12月1日 第5版発行
平成27年4月10日 第6版発行
平成29年4月1日 第7版発行
令和2年5月20日 第8版発行
令和5年5月25日 第9版発行

著者 渡辺 栄三
渡辺 浩彦
石川 弘伸
田村 出
山口 剛史

企画 森 崇英

発行者 醍醐渡辺クリニック

〒601-1375 京都市伏見区醍醐高畑町30-15

制作協力 株式会社 永井書店

印刷所 やまかつ株式会社