



専攻医教育プログラム

生殖・内分泌

生殖補助医療

岩手医科大学産婦人科

熊谷 仁

はじめに

日本で2015年に体外受精を用いた総治療数は424,151周期にのぼり、その治療による出生児数は51,001人であった。これは全ての出生数1,005,677人の5.1%を占める。



産婦人科医であれば不妊治療による妊娠・出産に関わることは避けられず、また専門医の達成目標に明記された。

(2) 不妊症

- ① 女性不妊症について検査・診断を行うことができ、治療法を説明できる。
- ② 男性不妊症について検査・診断を行うことができ、治療法を説明できる。
- ③ その他の原因による不妊症検査・診断を行うことができ、治療法を説明できる。
- ④ 高次で専門的な生殖補助医療技術について、倫理的側面やガイドラインを含めて説明し、紹介できる（生殖補助医療における採卵あるいは胚移植に術者、助手、あるいは見学者として5例以上経験する）。
- ⑤ 不妊症チーム一員として不妊症の原因検索あるいは治療に担当医(あるいは助手)として5例以上経験する。


本日の内容

1. 不妊の定義とスクリーニング検査
2. 体外受精の適応と方法
3. 顕微授精の方法
4. 無精子症の治療
5. 卵子・精子凍結



不妊症：定義と頻度

不妊の定義（2015年8月～）



生殖年齢の男女が妊娠を希望し、避妊する事なく通常の性交を継続的に行っているにも関わらず、**1年以上**経過しても妊娠をみない

頻度

（おそらく）**5組に1組**の割合

近年では、晩婚化、子宮内膜症の増加などにより増加傾向にある

不妊症のスクリーニング検査 (岩手医大の例)



1 超音波検査

子宮筋腫、子宮内膜症、子宮内膜ポリープ
卵巣の位置（経腔的に穿刺可能かどうか）
頸管の方向、屈曲度

2 精液検査 量、精子数、運動率

3 ホルモン検査

LH、FSH、E2、Testosterone、PRL
TSH、fT3、fT4、HOMA-IR

4 子宮卵管造影

5 基礎体温

6 AMH 卵巣予備能、残り卵子数と相関

AMH (anti-Mullerian hormone)



男性：セルトリ細胞から分泌 ミューラー管を胎縮

女性：胎児期は発現無し
思春期から閉経前まで血中で検出

一次卵胞から小胞状卵胞までの顆粒膜細胞から分泌



残存卵胞数に比例する



卵巣予備能の評価 (卵巣年齢)

体外受精・胚移植に関する見解 (2006年5月日本産科婦人科学会 +2014年6月 改定)



体外受精・胚移植(以下、本法と称する)は、不妊の治療、およびその他の生殖医療の手段として行われる医療行為であり、その実施に際しては、わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し、本法の有効性と安全性を評価した上で、これを施行する。

1. 本法はこれ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの、および本法を施行することが、被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする。
2. 実施責任者は日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり、専門医取得後、不妊症診療に2年以上従事し、日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植の臨床実施に関する登録施設において1年以上勤務、または1年以上研修を受けたものでなければならない。また、実施医師、実施協力者は、本法の技術に十分習熟したものとする。
3. 本法実施前に、被実施者に対して本法の内容、問題点、予想される成績について、事前に文書を用いて説明し、了解を得た上で同意を取得し、同意文書を保管する。
4. 被実施者は**拳児を強く希望する夫婦**で、心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態にあるものとする。
5. 受精卵は、生命倫理の基本にもとづき、慎重に取り扱う。
6. 本法の実施に際しては、遺伝子操作を行わない。
7. 本学会会員が本法を行うに当たっては、所定の書式に従って本学会に登録、報告しなければならない。

顕微授精に関する見解

(2006年4月 日本産科婦人科学会 改定)



顕微授精(以下、本法と称する)は、高度な技術を要する不妊症の治療行為であり、その実施に際しては、わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し、本法の有効性と安全性を評価した上で、これを実施する。本法は、体外受精・胚移植の一環として行われる医療行為であり、その実施に際して、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」を踏まえ、さらに以下の点に留意して行う。

1. 本法は、**男性不妊や受精障害など、本法以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断される夫婦**を対象とする。
2. 本法の実施に当たっては、被実施者夫婦に、本法の内容、問題点、予想される成績について、事前に文書を用いて説明し、了解を得た上で同意を取得し、同意文書を保管する。
3. 本学会会員が本法を行うに当たっては、所定の書式に従って**本学会に登録・報告**しなければならない。

岩手医大の体外受精（IVF） および顕微授精（ICSI）の適応



IVFの適応

1. 重度の卵管因子
2. 重度の男性因子
3. 初期治療に抵抗性
4. 妻年齢、卵巣予備能を考慮

ICSIの適応

1. 重度の男性因子
2. IVFでの受精障害・多精子受精

排卵誘発法 (conventional)



D=-7 GnRHa long法

D=1 GnRHa short法

HCG 10000IU

内因性ホルモン

FSH or HMG
75~375 IU/日

採卵 移植

黄体維持療法

妊娠判定

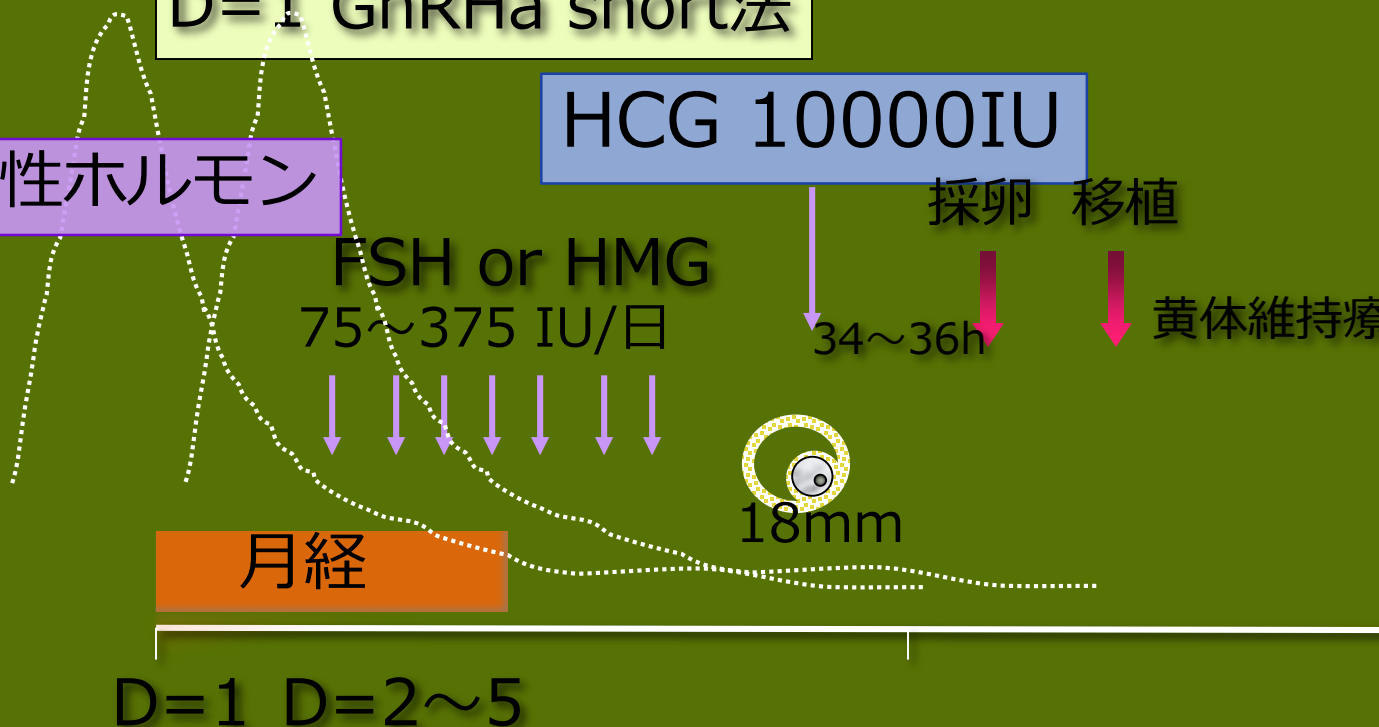
34~36h

移植後
14日

18mm

月経

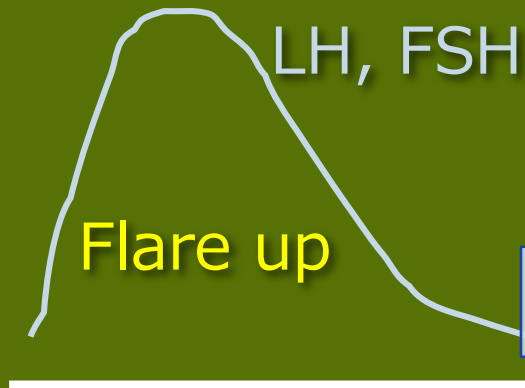
D=1 D=2~5



GnRH agonist



スプレキュア : GnRH受容体作動薬
朝昼夕3回



内因性のLHサージによる排卵抑止
hCG注射まで続ける

Down regulation

GnRH受容体の減少

LHサージ消失
卵胞発育停止

FSH製剤による排卵誘発法



- 1.rFSH(ゴナールエフ)
リコンビナントFSH
pure FSH
- 2.HMG
LHを含むFSH(1:1)

投与量決定方針:

75-300IU

AMH値、AFCにより個別に決定
基本的に225IUで開始

HCGの役割



LHサーージを起こし卵子・減数分裂の完了

hCG (ゴナトロピン) 投与後、36時間後以降に排卵

基本的に10000IU
OHSSの場合5000IU

卵巣刺激法（岩手医大の例）



GnRH agonist（スプレキュア）

ロング法（Golden standard）

ショート法

ウルトラ・ロング法（重度の子宮内膜症）

Kaufmann+ショート法

GnRH antagonist（セトロタイド）

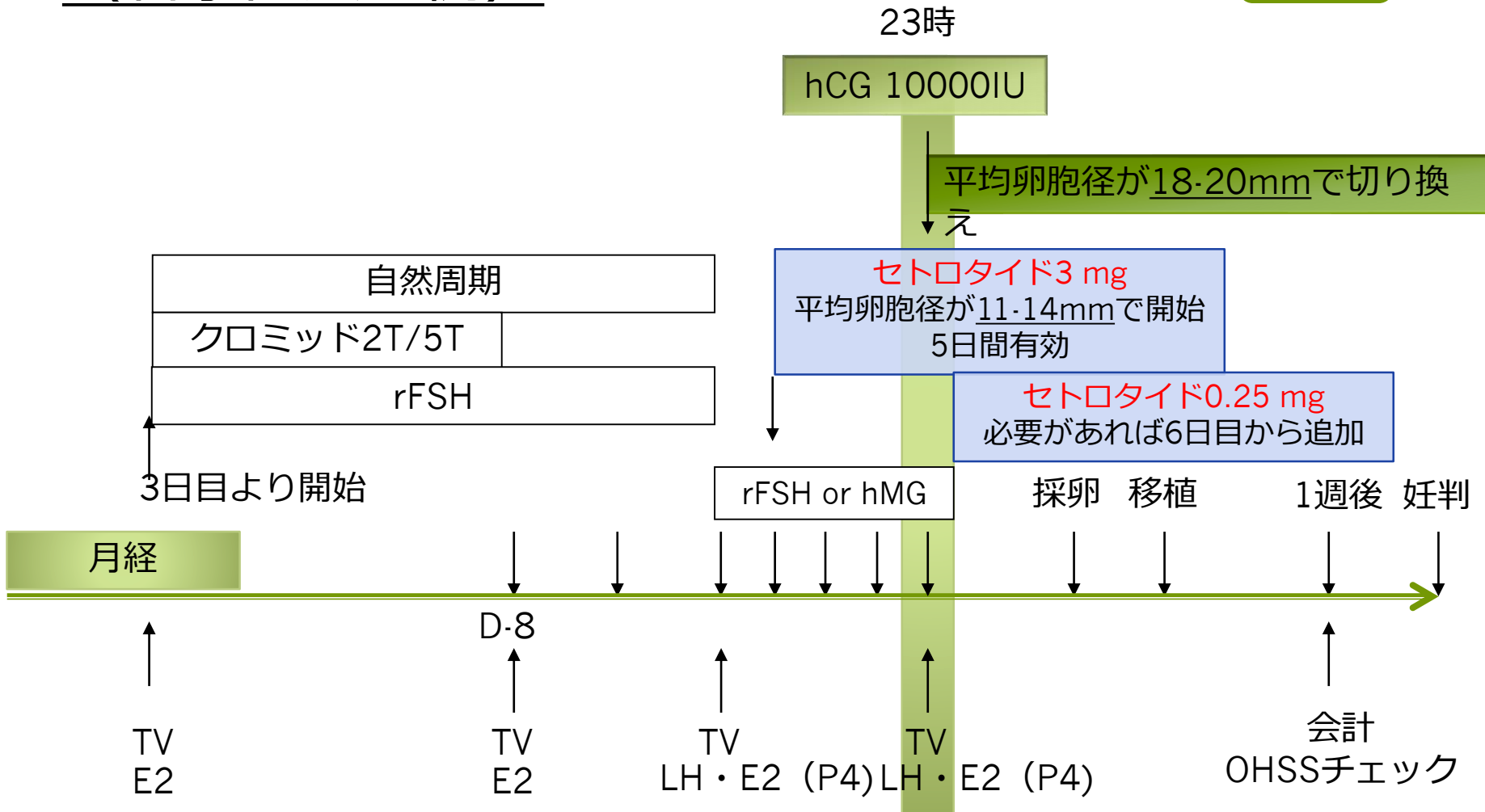
セキソビット+hMG+antagonist法

自然+hMG+antagonist法

自然周期

+メトフォルミン
+副腎ステロイド

GnRH antagonist法 (岩手医大の例)



採卵 (岩手医大)



1. 静脈麻酔
(ソセゴン15mg+ミダゾラム5mg)
局所麻酔 (1%キシロカイン)
2. 経腔超音波ガイド
3. 19G、30cm長の採卵針で穿刺し、
用手吸引

副作用

1. 採卵後出血、血腫
2. 採卵後感染(ケフラル内服)
3. キシロカインショック
4. 呼吸抑制

培 養



培養環境

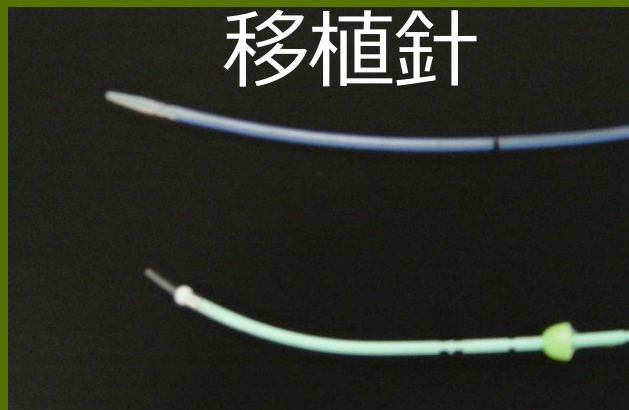
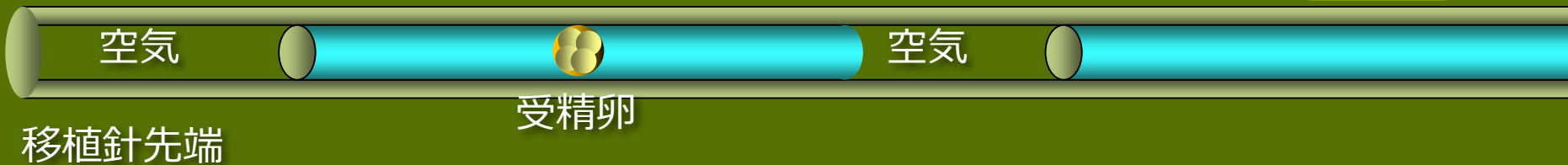
温度：37.0°C、pH：7.4、浸透圧：285m osm

気相：90% N₂, 4%CO₂, 6%O₂

培養液

水質が重要（超純水）、HTF、アミノ酸、アルブミンなど

移植



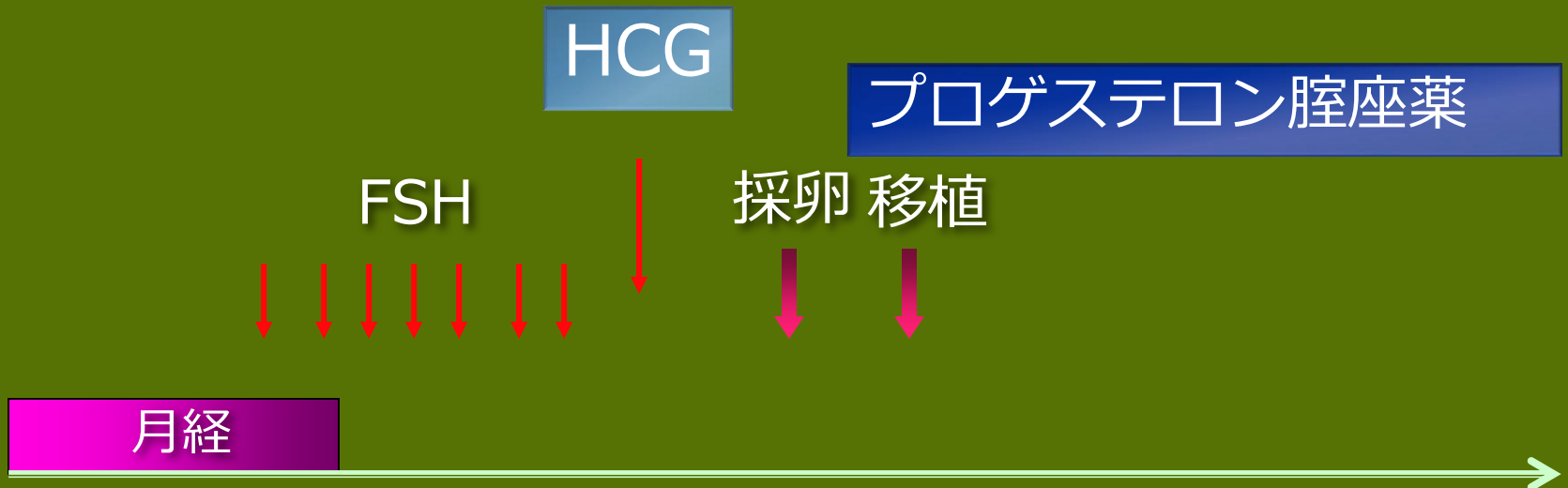
経膈超音波ガイド下の移植



黄体維持療法



体外受精時にGnRH agonistや採卵の影響により黄体機能が相対的に低下する



胚凍結



胚凍結法

ガラス化凍結法

胚凍結の技術的問題

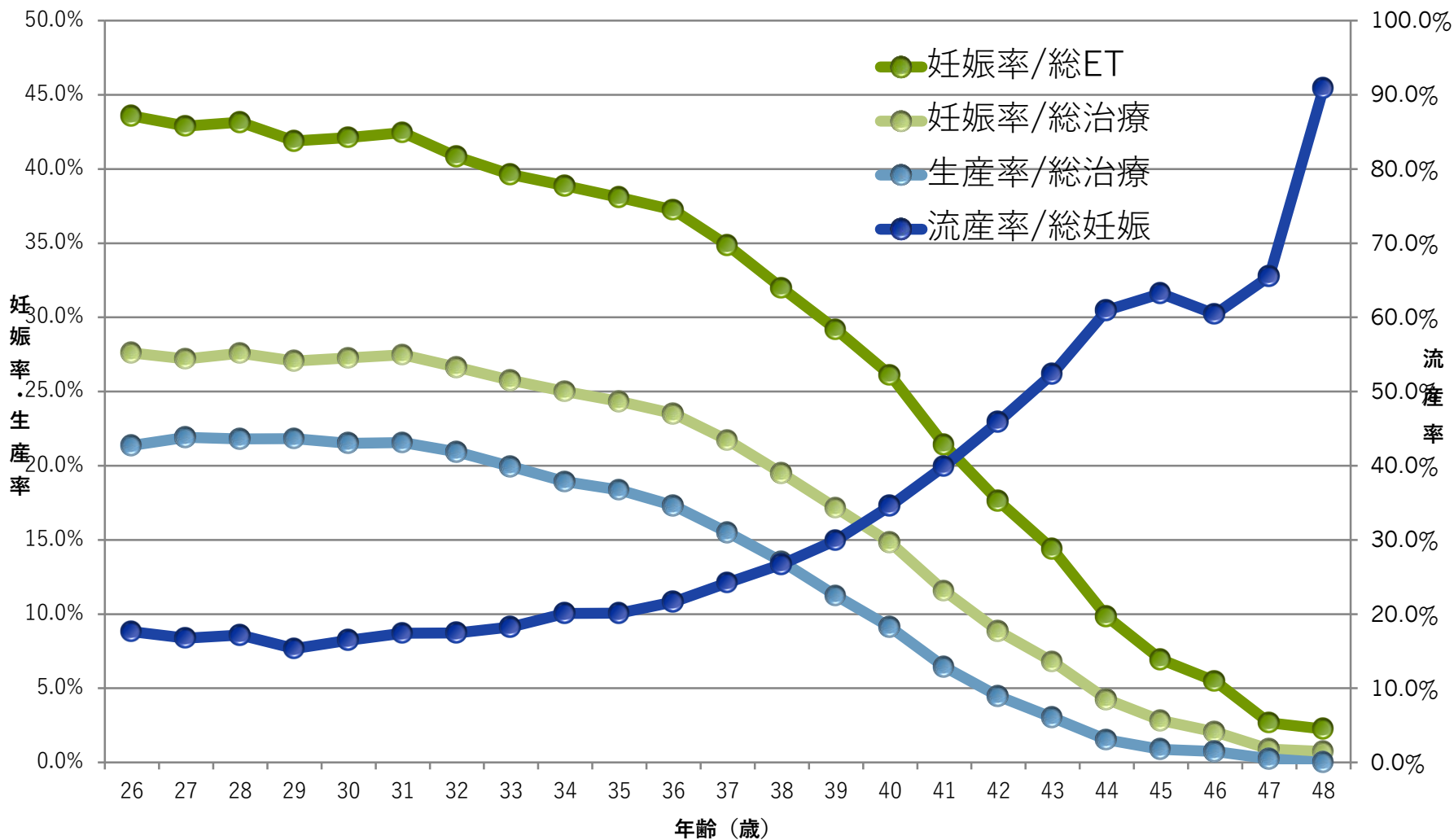
1. 体積が増加すること
2. 氷晶による障害

胚凍結の倫理的問題

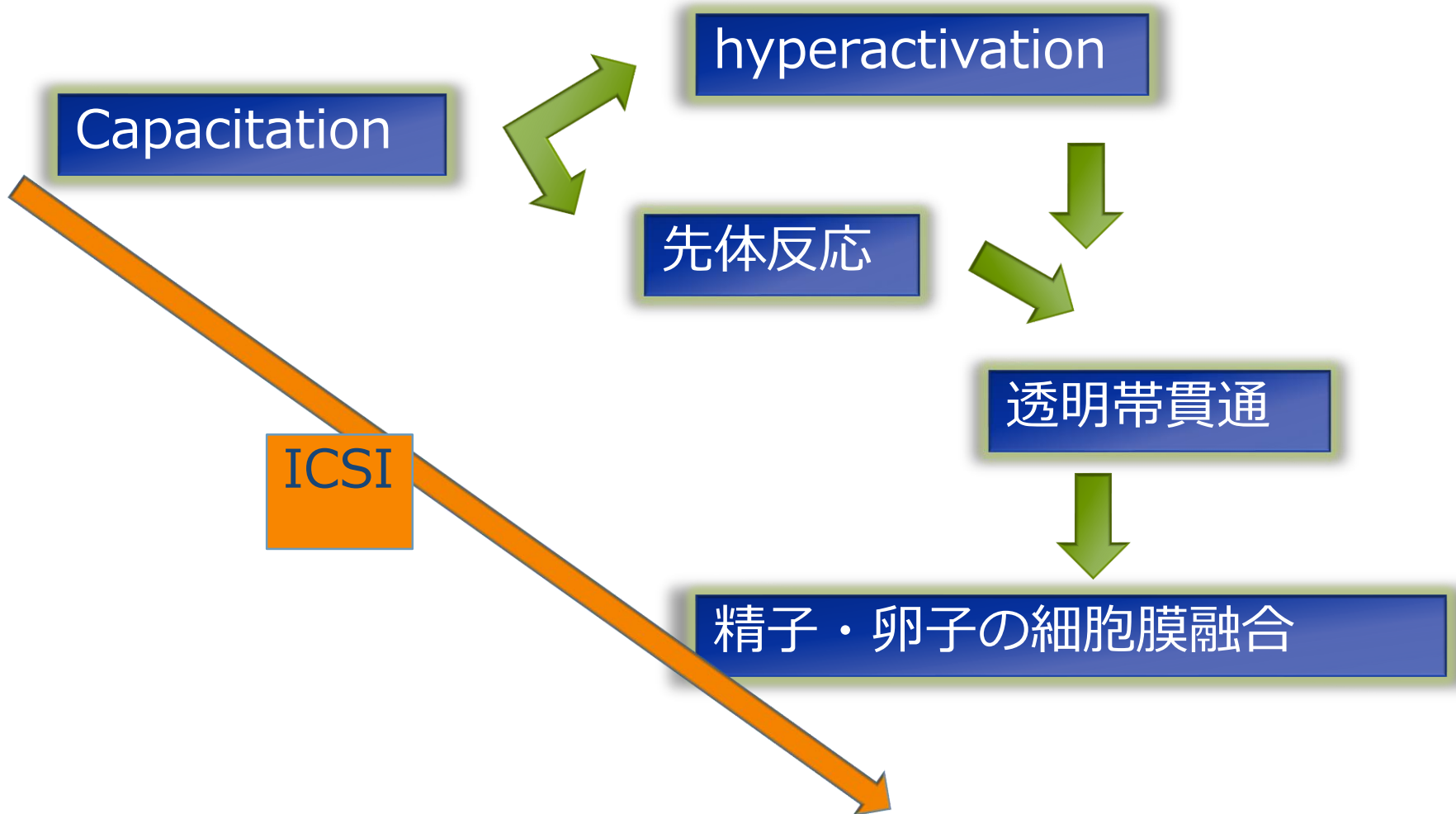
1. 胚の生存性
2. 異常胚の出現
3. 保存期間
4. 所有権の問題

ART妊娠率・生産率・流産率 2015

日本産科婦人科学会ART登録 データ集より



顕微授精（ICSI）の受精過程の特徴



ICSIによる受精過程の違い



- **卵活性化**

 - 精子・卵子の膜融合から開始

- **精子核の脱凝縮の遅れ**

 - 精子細胞膜の存在

- **先体酵素の導入**

 - アクロシン、ヒアルロニダーゼなど

- **胚発生率・胚盤胞形成率低下**

無精子症の治療



- 薬物療法・・・ほぼ無効
- 精巣上体精子採取 (MESA)
- 精巣内精子採取 (TESE)

ここまでで無効な場合、根本的治療無し!!
最近、泌尿器科医師の協力により

- MD- TESE (顕微鏡下)

MD-TESE (顕微鏡下)



手術場

手術開始

泌尿器科医師

3-4箇所 生検

追加生検

手術終了

IVFルーム

精細管細切
精子検索

そのまま凍結

後日、採卵
解凍・遠心・ICSI



胚・配偶子の凍結保存技術



- **受精卵（胚）** ガラス化凍結法
96%の生存率
- **精子** 液体窒素蒸気凍結法
畜産分野での膨大なデータ
以前からAIDが行われている
- **精巣** 液体窒素蒸気凍結法
受精率70%、TESEでの妊娠・出産例あり
- **卵子** ガラス化凍結法
近年の技術開発により約50%の生存率 出産率は10%
- **卵巢** 研究段階
細切し、腹膜下に移植、体内で卵胞発育



卵子の凍結・解凍後

- 生存率は約50%
- 顕微授精による受精率は70%
- 着床率は卵子凍結年齢に依存
20代～30代 : 40～25%
- 流産率は30%



全て考慮すると、

凍結卵子1個あたりの生児獲得率は約8%と推測