

2016/11/8

於:福岡市

平成28年度第4回福岡県産婦人科医会

福岡ブロック会学術講演会

私の「一般不妊治療」

一般不妊治療からARTへのステップアップのタイミングはいつがいいのか？

医療法人 絹谷産婦人科 院長 絹谷 正之

本日の内容

- 1.「不妊症」とは？
- 2.「一般不妊」の実際
 - (1)一般不妊の検査
 - (2)一般不妊の治療
 - 1)タイミング指導
 - 2)排卵誘発
 - クロミフェン、セキシビッド、レトロゾール、HMG(FSH)
 - クロミフェンのメリット、デメリット
 - 3)人工授精の実際
 - 4)人工授精の成績
- 3.日本のARTの現況
 - タイムラプス、PGSの紹介
- 4.ARTの「限界」＝「卵子の老化」
- 5.まとめ

「不妊治療」とは？（私見）：

目標：「妊娠成立」ではなく、「（健康な）児を得ること」



- 「妊娠」できるか、どうすれば「妊娠」できるかだけでなく、「妊娠」し、無事に「出産」し、「育児」していけるかも含めて診る
- より「自然」に近い形での「妊娠」が望ましく、「ステップアップ」療法が「不妊治療」の基本
- しかし、個々で「妊娠」に対する「思い」はとても様々であり、その「思い」にどう応えて行くのがよいのかを常に考えなければならない
→ステップアップのタイミングの難しさ

1.「不妊症」とは？

「不妊症」の定義

不妊症とは...「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合」(日本産科婦人科学会)

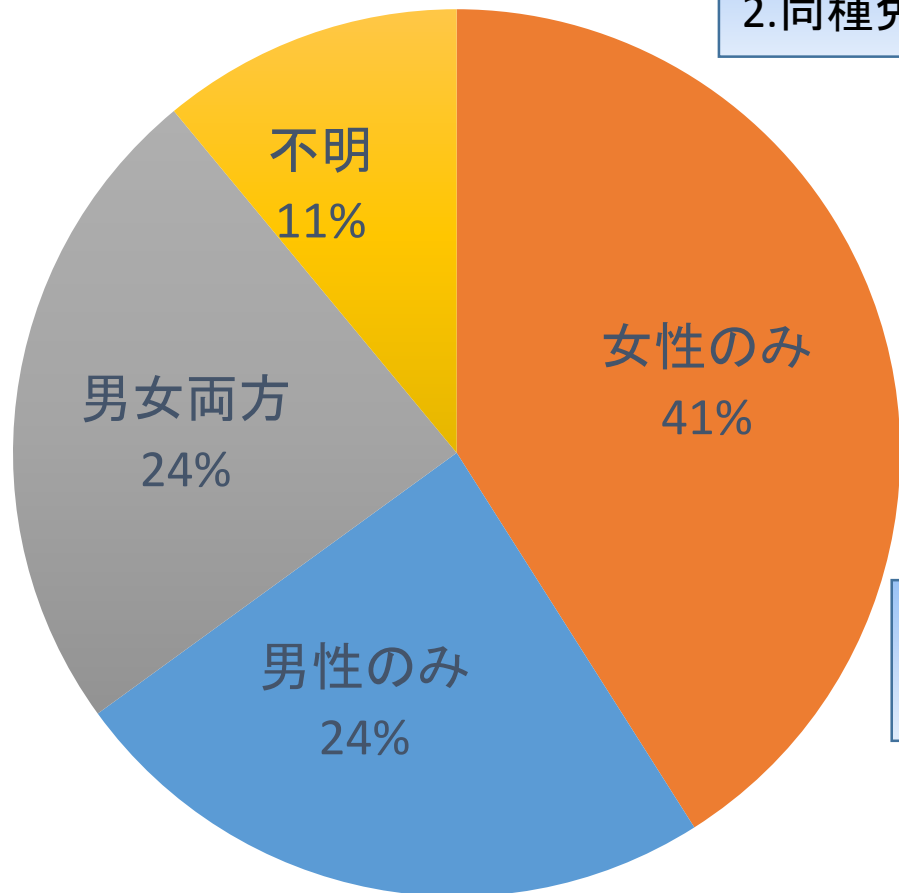
「不妊期間」の目安

| 機関 | 日産婦 | WHO | ASRM |
|------|-----|-----|-------------------------------|
| 不妊期間 | 2年 | 1年 | 1年 * 女性が35歳以上の場合は6か月を目安とする |

2015年より
一定期間については1年が一般的とし、
妊娠のために医学的介入が必要な場合は期間を問わない、と変更された

不妊原因(男女別)

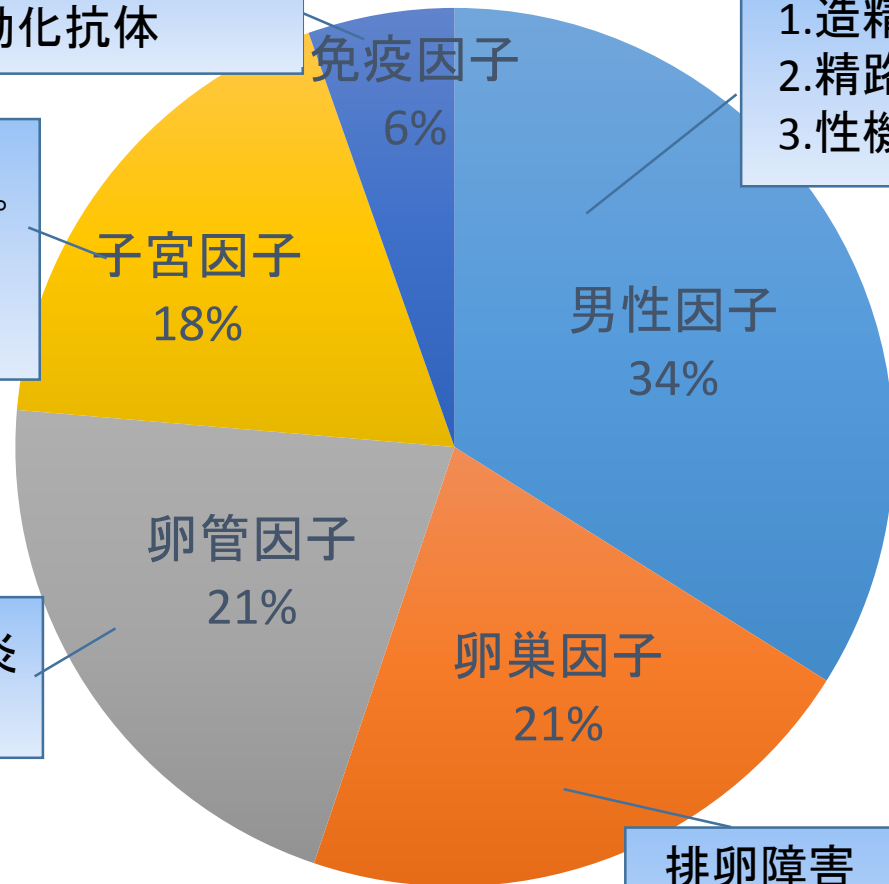
- 1.自己免疫(男性):精子減少症・無精子症
- 2.同種免疫(女性):精子不動化抗体



- 1.子宮筋腫
- 2.子宮内膜ポリープ
- 3.子宮奇形
- 4.Asherman症候群

- 1.クラミジア性卵管炎
- 2.卵管周囲炎

不妊原因の割合



- 1.造精機能障害
- 2.精路通過障害
- 3.性機能障害

- 排卵障害
 - 1.高PRL血症
 - 2.ホルモン分泌異常
 - 3.PCOS
 - 4.早発卵巣不全

女性の年齢別にみた不妊症原因の内訳

| 年齢 (n) 不妊原因 (%) | < 35歳 (35,800) | 35-37歳 (19,184) | 38-40歳 (15,267) | 41-42歳 (6,676) | > 42歳 (3,386) |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| 卵管因子 | 10.4 | 12.0 | 9.8 | 6.7 | 5.9 |
| 排卵因子 | 9.8 | 5.9 | 3.4 | 2.6 | 2.0 |
| 卵巣予備能の低下 | 2.4 | 5.1 | 11.8 | <u>22.0</u> | <u>31.9</u> |
| 子宮内膜症 | 6.6 | 5.7 | 4.0 | 2.2 | 1.2 |
| 子宮因子 | 1.0 | 1.4 | 2.0 | 1.9 | 1.4 |
| 男性因子 | <u>24.7</u> | <u>19.7</u> | 14.9 | 9.1 | 5.3 |
| その他 | 6.3 | 7.6 | 9.3 | 10.0 | 11.2 |
| 原因不明 | 12.0 | 14.2 | 13.2 | 11.2 | 7.1 |
| 複数因子(女性) | 8.8 | 10.8 | 12.6 | 15.7 | 15.1 |
| 複数因子(女性+男性) | 18.0 | 17.6 | 19.0 | 18.5 | 18.8 |

2.「一般不妊」の実際

(1)一般不妊の検査

不妊症の原因検索としての初期検査(産婦人科ガイドライン2011)

- 1.基礎体温測定(A)
- 2.超音波検査(A)
- 3.内分泌(LH, FSH, E₂, PRL, P4, T)検査(B)
- 4.クラミジア抗体検査(IgG, IgA)あるいは抗原(核酸同定)検査(B)
- 5.卵管疎通性検査(B)
 - 1)卵管通気法
 - 2)卵管通水法
 - 3)子宮卵管造影法
 - 4)超音波下卵管造影法
- 6.精液検査(B)
- 7.頸管因子検査(B)
 - 1)頸管粘液検査
 - 2)精子頸管粘液適合試験(フーナーテスト:性交後試験)
 - 3)抗精子抗体測定(保険未収載.フーナーテスト不良例に対して推奨)

推奨レベル:(A):強く勧められる (B):勧められる (C):考慮される(考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められるわけではない)

初診日の検査(女性、当院の場合)

- 1) 問診
- 2) 外診・内診
- 3) 経膈超音波検査
- 4) 子宮頸部細胞診(希望時 1回/1~2年)
- 5) 血液一般検査
- 6) 尿一般検査
- 7) 血圧測定
- 8) 子宮頸管粘液検査
- 9) HBs抗原、HCV抗体、HIV、Wa-R
- 10) クラミジア抗体IgG、IgA
- 11) 抗ミュラー管ホルモン(AMH)
- 12) プロラクチン
- 13) 風疹抗体
- 14) 甲状腺ホルモン(TSH、FT4)
- 15) HbA1c
- 16) 抗核抗体
- 17) ビタミンD

(1)問診

絹谷産婦人科 問診票

下記の質問に答えて受付にお渡しください。(あてはまるものには○印をつけてください)
診察の際に必要な調査書ですので正確に記入してください。この個人情報保護されます。

| | |
|---------------------|---------------------|
| (ふりがな) | (ふりがな) |
| (本人) 氏名 | (夫・パートナー) 氏名 |
| 生年月日: 西暦 年 月 日 (年齢) | 生年月日: 西暦 年 月 日 (年齢) |
| 住所 〒 | ①電話: |
| | ②携帯電話 (妻): |
| | ③携帯電話 (夫): |
| | ④緊急連絡先 (): |
| メールアドレス: | @ |

1. 来院の目的は

- 子供が欲しい(検査・治療)
- 癌の検査(子宮、卵巣)
- 性生活の相談
- 体外受精についての相談
- しこり(おなか、陰部)
- 性病の心配
- 月経の異常
- 陰部が痛い、かゆい
- おりものが多い
- 頭痛、めまい、のぼせ
- その他()

2. あなたの月経について

初めて月経を見た年齢(初経) ()歳
最近の月経はいつでしたか (年 月 日から 日間)
月経周期は順調ですか 順調()日周期
不順
月経は何日ぐらい続きますか ()日間
月経の量は 多い ・ 普通 ・ 少ない
月経の時痛みますか はい(部位) ・ いいえ

3. あなたの結婚、妊娠、出産について

性交(セックス)の経験はありますか はい ・ いいえ
妊娠したことはありますか はい ・ いいえ

婚姻歴: 初婚・再婚 入籍: 未 ・ 済 (西暦 年 月 (歳))

妊娠したことのある方は次にお答えください

経膈分娩(正常) ()回(年 月)(年 月)
帝王切開 ()回(年 月)(年 月)
流産 ()回(年 月)(年 月)
人工妊娠中絶 ()回(年 月)(年 月)
子宮外妊娠 ()回(年 月)(年 月)

4. 今までかかった主な病気について、以下の中から選んで記入または○をしてください。

下垂体疾患 甲状腺疾患(バセドウ病など) 過敏症(アレルギー) 糖尿病
精神疾患(パニック障害など) 卵巣手術 結核 梅毒 淋病 腹膜炎
血液疾患(血小板減少症・白血病など) 血栓症 輸血 虫垂炎(盲腸)の手術
外傷(部位:) その他()

病気にかかったり手術を受けたことがある方は記入してください。

() (年 月)
() (年 月)
() (年 月)

アレルギー体質がありますか はい ・ いいえ
ピーナッツアレルギーはありますか はい ・ なし(不明)
これまでに薬や注射で副作用を起こしたことがありますか はい ・ いいえ
これまでにショックを起こしたことがありますか はい ・ いいえ
ぜんそくにかかったことがありますか はい ・ いいえ

5. あなたの職業（ ）（パート・フルタイム）
6. 家族の中に何か特別な病気の方がいますか
 いる（遺伝病、高血圧、糖尿病、がん、その他） ・ いない
7. あなたの
 身長（ ）cm 体重（ ）kg 血液型（ ）型 Rh（ ）
8. このクリニックのことは何でお知りになりましたか
 ・知人、友人から聞いて ・ホームページを見て ・医師から紹介されて
 ・不妊症の本を見て ・看板を見かけて ・その他（ ）

☆ 以下の質問については不妊検査・不妊治療をご希望の方のみ記入をお願いします。

9. ご主人について
 年齢（ ）歳、 職業（ ）
 婚姻歴：初婚・再婚 健康ですか はい ・ いいえ
 今までにかかった病気があれば以下の中から選んで○印または記入してください。

（ご主人）下垂体疾患 甲状腺疾患（バセドウ氏病など） 糖尿病
 結核 過敏症（アレルギー） 精神疾患（パニック障害など） 梅毒
 淋病 副睾丸炎 おたふくかぜ（ ）歳の時 高熱疾患 停留睾丸
 陰部に手術を受けた 陰部外傷 ヘルニア（手術） 頭部外傷
 その他（ ）

10. 日常生活について、以下の当てはまるものに○をして記入してください。

あなた <薬> ・なし
 ・あり 薬品名：〔 〕

<その他> サプリメントなどあれば記入してください。

<喫煙歴> 〔 ・なし ・過去にあり
 ・現在あり（15本/日未満） ・現在あり（15本/日以上） 〕

<お酒> ・なし
 ・あり〔 種類：ビール・日本酒・その他 _____
 飲酒の頻度：__日に1回くらい、1回平均__杯 〕

<コーヒー・紅茶> ・なし ・あり（1日平均__杯）

ご主人 <薬> ・なし
 ・あり 薬品名：〔 〕

<その他> サプリメントなどあれば記入してください。

<喫煙歴> 〔 ・なし ・過去にあり
 ・現在あり（15本/日未満） ・現在あり（15本/日以上） 〕

<お酒> ・なし
 ・あり〔 種類：ビール・日本酒・その他 _____
 飲酒の頻度：__日に1回くらい、1回平均__杯 〕

<コーヒー・紅茶> ・なし ・あり（1日平均__杯）

性生活 大体の性交回数について（ ）日・（ ）週に1回

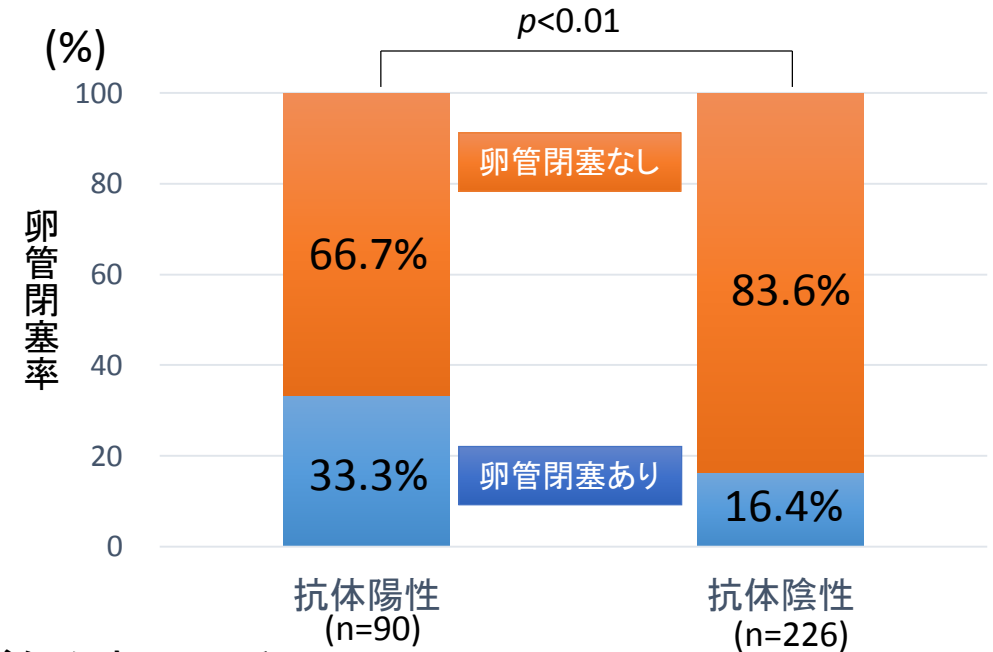
11. 今まで産婦人科で診察・検査・投薬・治療を受けたことがありましたらご記入ください。
 その他何か伝えておきたいことがあればご記入ください。

(2)クラミジア抗体検査

クラミジア感染症について

- (1) 卵管性不妊症の60%以上に*Chlamydia trachomatis*感染の関与が報告されている。
- (2) 無治療で長期持続感染すると、卵管の胚の運搬能を低下させたり、卵管閉塞を引き起こしたり、卵管水腫の原因となる。
- (3) 卵管や卵巣の周囲に炎症を起こし、癒着を引き起こすことによって、卵管采による卵子のPick up障害を引き起こす。
- (4) 妊婦においては絨毛膜羊膜炎により流早産を誘発することが知られている。
- (5) 分娩時には新生児結膜炎や新生児肺炎を引き起こすこともある。
- (6) クラミジア感染は無症候性に進行することが多いため、不妊診療時には積極的に検査を考慮すべきで、陽性の場合には感染者とパートナーを同時に治療することが重要。
- (7) **クラミジア抗体陽性**の場合は、**卵管検査(子宮卵管造影、卵管通気・通水、子宮鏡等)の前に抗生剤投与(クラリシッド、ジスロマック等)を行うことで、卵管検査後の下腹部痛、発熱(腹膜炎?)を回避できる!**

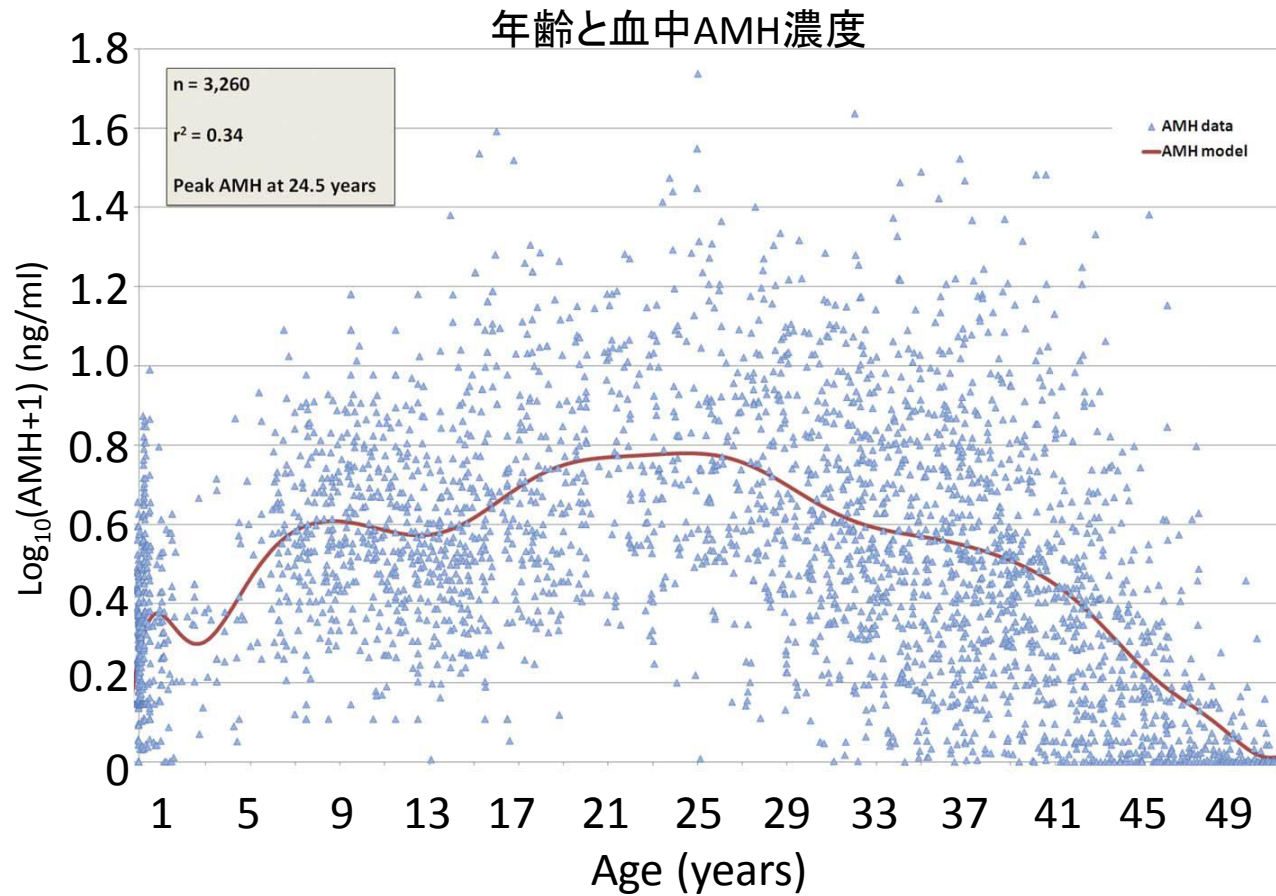
クラミジア抗体の有無と卵管通過所見



(3)抗ミュラー管ホルモン(AMH)

- (1) 原始卵胞(primordial)では発現しておらず、一次卵胞、二次卵胞、前胞状卵胞(pre-antral)と<4 mmの小胞状卵胞で発現が高い。
- (2) 排卵前の10 mmを超える卵胞では産生されず、主に胞状卵胞由来であり、胞状卵胞数とよく相関することが分かっている。**AMHは間接的に卵巣予備能を反映**と考えられている。
- (3) 排卵誘発における採卵数とよく相関し、卵巣の反応性を予測するための指標となる。
- (4) **月経周期内での変動は少なく、どの時期でも測定可能。**

年齢別平均血中AMH濃度



Kelsey TW et al., PLoS One 2011; 6: e22024.

| 年齢 | AMH (ng/ml) | n |
|-------|-------------|------|
| ≤ 27 | 5.77 | 331 |
| 28-29 | 5.58 | 498 |
| 30-31 | 5.23 | 774 |
| 32-33 | 4.61 | 1023 |
| 34-35 | 3.65 | 1383 |
| 36-37 | 3.02 | 1398 |
| 38-39 | 2.40 | 1289 |
| 40-41 | 1.72 | 1051 |
| 42-43 | 1.33 | 604 |
| 44-45 | 0.81 | 247 |
| ≥ 46 | 0.53 | 88 |

JISART、SRLによるデータ

(4) 甲状腺ホルモン (TSH、FT4) 検査

1) 甲状腺機能低下症の診断基準値 (ATA/AACE guidelines, 2012)

| Group, study, society | TSH upper normal [mIU/L] |
|-----------------------------|--------------------------|
| Pregnancy, First trimester | 2.0-2.5 |
| Pregnancy, Second trimester | 3.0 |
| Pregnancy, Third trimester | 3.5 |

Garber JR et al., Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.

* 拳児希望患者では甲状腺機能正常でも **TSH <2.5 mIU/L** とすることを推奨

2) AACE/ATA/TES consensus group, 2000 (Ladenson PW et al., Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1573-5.)

潜在性甲状腺機能低下症患者の妊娠中には、TSH値を参照値 (1st trimester: <2.5 mIU/L, 2nd trimester: 3.0 mIU/L, 3rd trimester: 3.5 mIU/L) に調整するためにT₄補充を推奨

初診日の検査（男性、当院の場合）

- 精液検査（希望時）
- HBs抗原、HCV抗体、HIV、RPR・TPHA
- 風疹抗体

精液検査

マクラー精子カウントチャンバー



1. マクラーチャンバー使用方法

- 1) 液化した精液1滴をチャンバー中央にのせ、カバーガラスをかける。
- 2) 20倍の対物レンズと10倍の接眼レンズを用いて200倍で検鏡。

2. 精子濃度(精子数/mL)

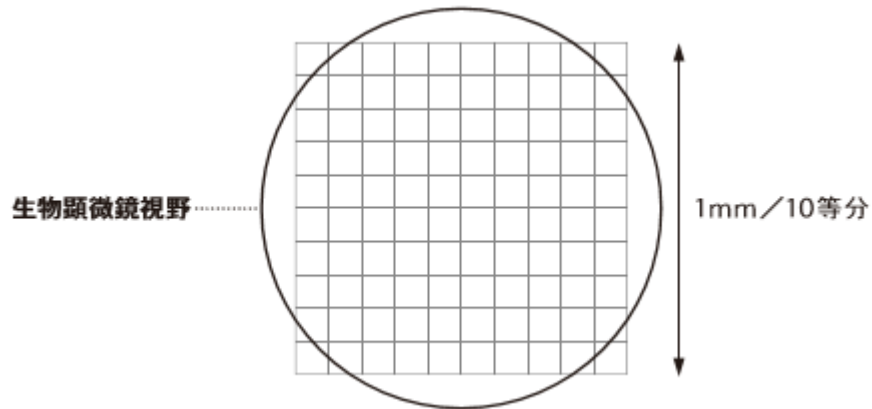
格子の横一列(正方形10個中)の精子数をカウントする。
これを1列行い、または2列行い平均を取って、この値に 10^6 を掛ける。

* 精子が少ない場合は、格子全体(正方形100個中)の精子数をカウントし、この値に 10^5 を掛ける。

3. 精子運動率

正方形9個(3X3)または16個(4X4)中の不動精子数、運動精子数を数え、以下の式より運動率を求める。

$$\frac{\text{運動精子数}}{\text{不動精子数} + \text{運動精子数}} \times 100$$



(2)一般不妊の治療

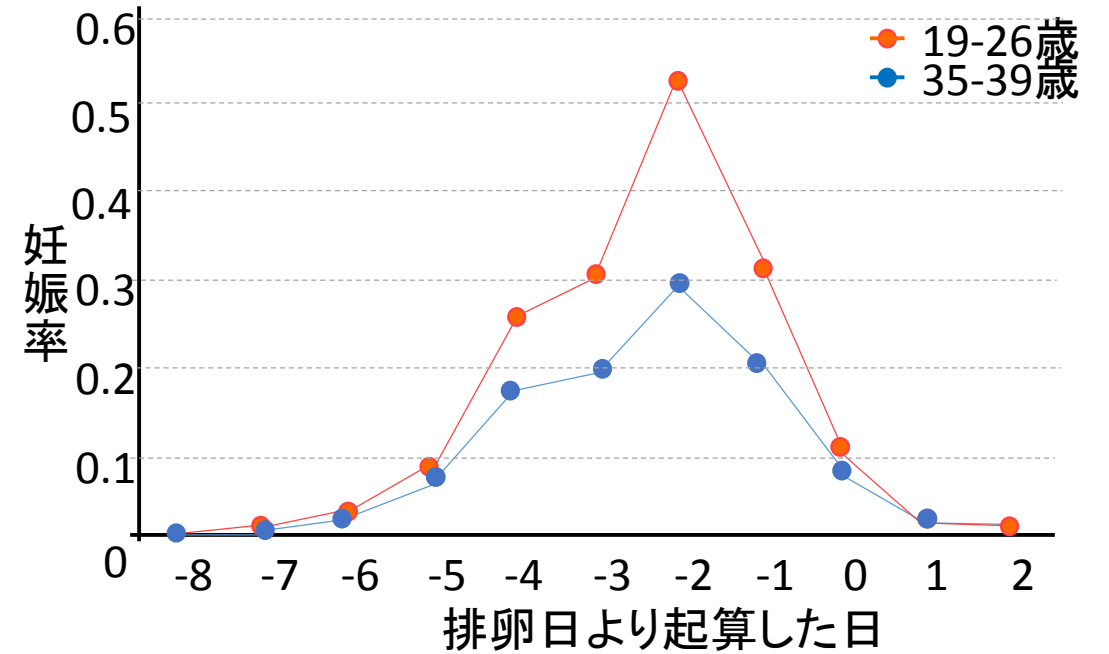
1) タイミング指導

適応

原因不明不妊や、検査で原因の候補が見つかったも、性交により妊娠の可能性があれば、第一選択として行う

治療の実際

- 1)性交後、精子は子宮頸管粘液に進入し、いったん頸管粘液に蓄えられた後に持続的に子宮腔に送り出されるとされている。したがって、排卵のタイミングと性交のタイミングを一致させる必要はない。
- 2)排卵日の5日前の性交から妊娠の可能性はあるが、排卵日の翌々日以降の性交による妊娠はない。
- 3)性交により最も妊娠しやすいのは排卵日の前々日であり、次いで前日となる。
- 4)タイミング指導を6ヶ月程度行った時点で妊娠しなければ、人工授精やクロミフェン療法へのステップアップを考慮する。



卵子と精子の寿命

- 1) 射精された精子のうち1%は女性の体内で長くて5日(平均3日程度)生存可能
- 2) 卵子が受精できる時間は、排卵後24時間程度。



2) 排卵誘発(1)

内服: 視床下部から下垂体への刺激を増やす

・クロミフェン(月経開始3-5日目から開始、
1-3T/day、5日間)

・セキシビッド(月経開始3-5日目から開始、
6T/day、5-10日間)

・レトロゾール(保険適応外使用)

(月経開始3-5日目から開始、1-2T/day、5日間)

注射(筋肉注射):

下垂体から卵巣への刺激を増やす

・HMG製剤、FSH製剤(月経開始3-5日目から開始、1-2A/day、連日ま
たは隔日、1-2週間)

* FSH製剤には自己注射あり

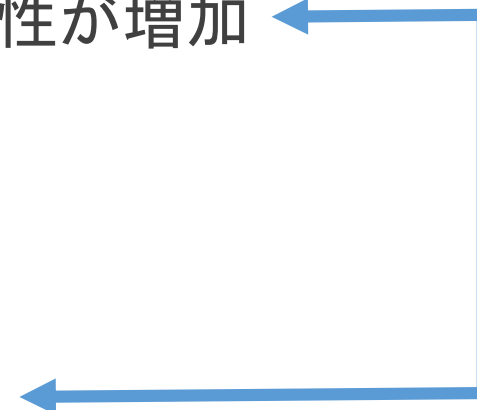
排卵誘発(2)

メリット:

- ・無月経、稀発月経の治療
- ・過排卵(複数の卵子が排卵)による妊娠の可能性が増加
- ・黄体機能が改善

デメリット:

- ・多胎妊娠→発育卵胞3個以上では避妊指示？
- ・卵巣過剰刺激症候群
- ・子宮頸管粘液分泌低下(クロミフェン)
- ・子宮内膜が薄くなる(クロミフェン)



3)クロミフェンのメリット・デメリット～レトロゾールとクロミフェンの比較

| | レトロゾール | クロミフェン |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 発売年度 | 1998 | 1960 |
| 作用機序 | アロマトラーゼ阻害剤。①女性ホルモンの一過性の低下に伴い、FSH分泌増加。②卵巣内における男性ホルモンの一過性の増加に伴い、FSH受容体増加、の両方の効果がみられ、卵胞発育を促進（比較的小卵胞から成熟卵子の獲得率上昇） | 視床下部のエストロゲン受容体を阻害し、性腺刺激ホルモンの分泌について負のフィードバックを遮断して視床下部-下垂体-性腺軸を増強する |
| 特徴 | 血中半減期が45時間と短い。子宮内膜の菲薄化、頸管粘液の減少がない。自然に近い着床環境が準備される。 | 抗エストロゲン作用で内膜への影響 |
| 誘発剤としての承認 | 適応外使用 | 承認済 |
| 奇形率 | 自然妊娠と不変 | 自然妊娠と不変 |

3)人工授精の実際(1)

AIHの適応(産婦人科診療ガイドライン2011)

1.精子、精液の量的、質的異常

- 1)精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満の乏精子症
- 2)精子運動率50%未満の精子無力症
- 3)精液量1 mL未満の乏精液症

2.射精障害

- 1)逆行性射精: 脊髄損傷、骨盤内悪性腫瘍術後(直腸癌、前立腺癌)など
- 2)勃起不全(Erectile Dysfunction, ED)

3.性交障害

- 1)強度の膣狭窄
- 2)膣痙攣
- 3)陰茎の変形

4.精子-頸管粘液不適合

- 1)抗精子抗体陽性
- 2)頸管粘液分泌不全(含円錐切除後)

5.機能性(原因不明)不妊

配偶者間人工授精(AIH)施行時の留意点(産婦人科診療ガイドライン2011)

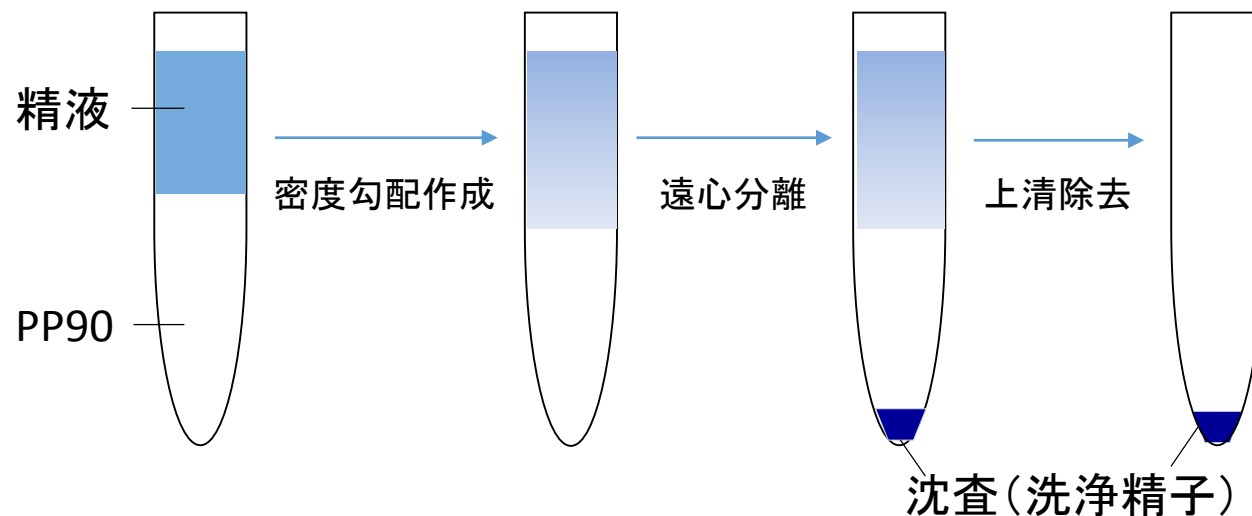
1. 排卵少し前から排卵直後までに行う(B)
2. 洗浄濃縮処理精子浮遊液を用いる(C)
3. 妊娠率向上のために、クロミフェンやゴナドトロピン製剤による排卵刺激を行う(C)
4. AIH施行でも妊娠に至らない場合には生殖補助医療を行う(C)
5. 有害事象として、出血、疼痛、感染がありうることを説明する(B)

推奨レベル:(A):強く勧められる (B):勧められる (C):考慮される(考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められるわけではない)

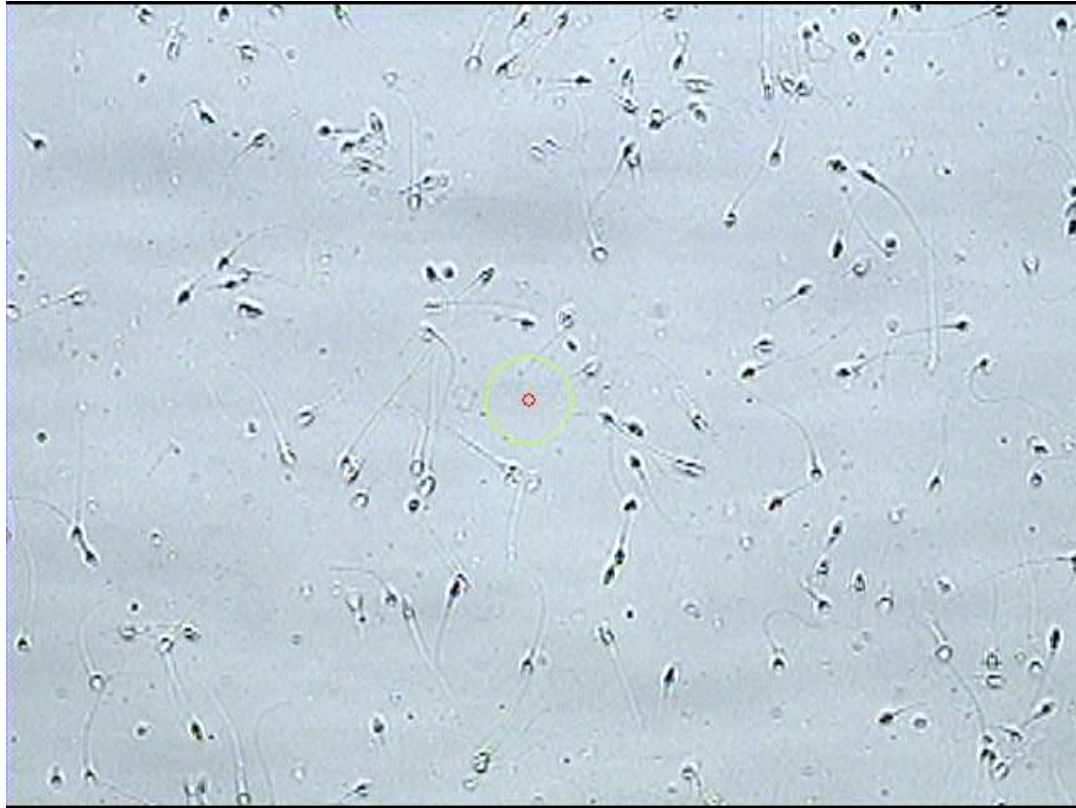
3)人工授精の実際(2)

(1)精子調整(Percoll密度勾配遠心法)

- 1) 5 mLディスポシリンジ、21G注射針にて吸引し精液量を測定。泡立てないように吸入、排出を数度繰り返し均一化。
- 2) マクラーチャンバーにて精液所見を確認し、記録。
- 3) 精液量と等量のハンクス液(37°Cに加温)を加えて精液を希釈し混和。
- 4) PP90液(ベージュ)(37°Cに加温) 3.0 mLに精液を静かに層積。
- 5) スピッツ(患者氏名・患者IDを記入)を簡易密度勾配作成装置(20°)にて10回程度回転(またはディスポ注射器の内筒で数回攪拌)。
- 6) 1,500 rpmで30分遠心後、上清除去。
- 7) Sperm Washing Medium (Irvine) 0.4 mL(21G注射針/1 mLディスポシリンジ)に沈渣を吸引し、合計0.5 mLに調整。
- 8) マクラーチャンバーにて精液所見を確認し、記録。



密度勾配法による洗浄前後の精子



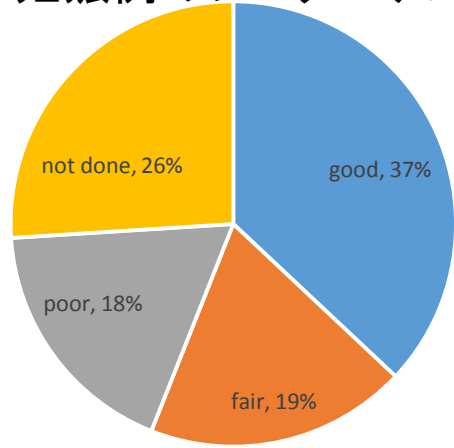
処理前の精子



洗浄・濃縮後の精子

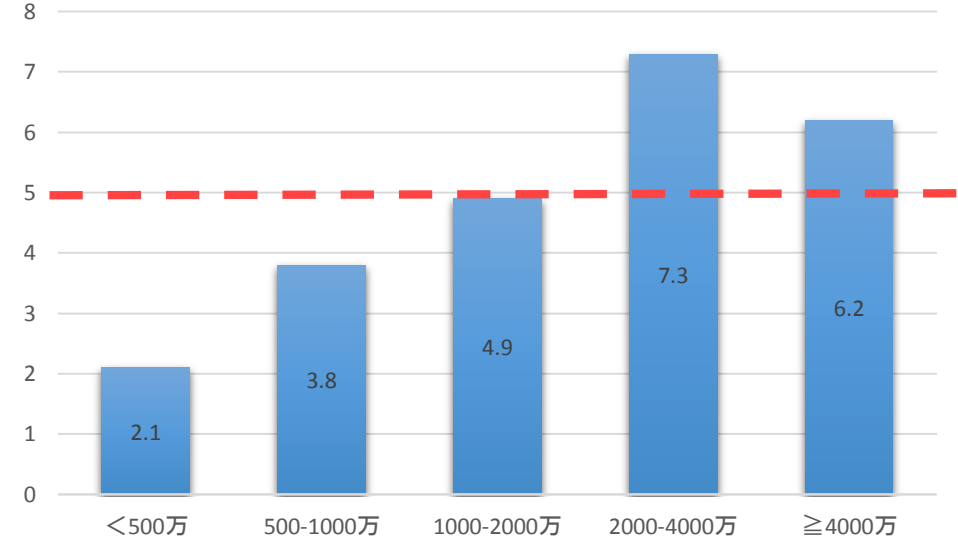
4)人工授精の成績(2)

AIH妊娠例のフナーテスト



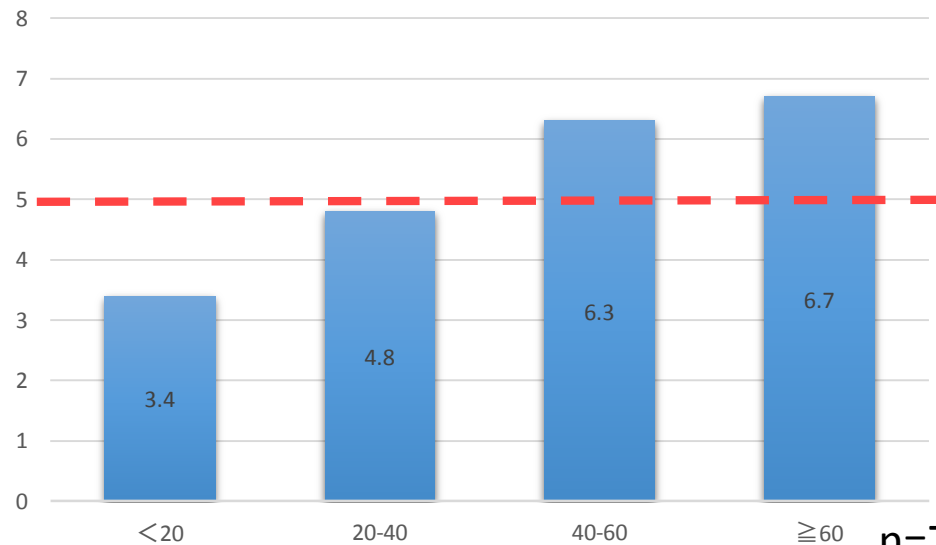
n=152

原精子濃度と妊娠率



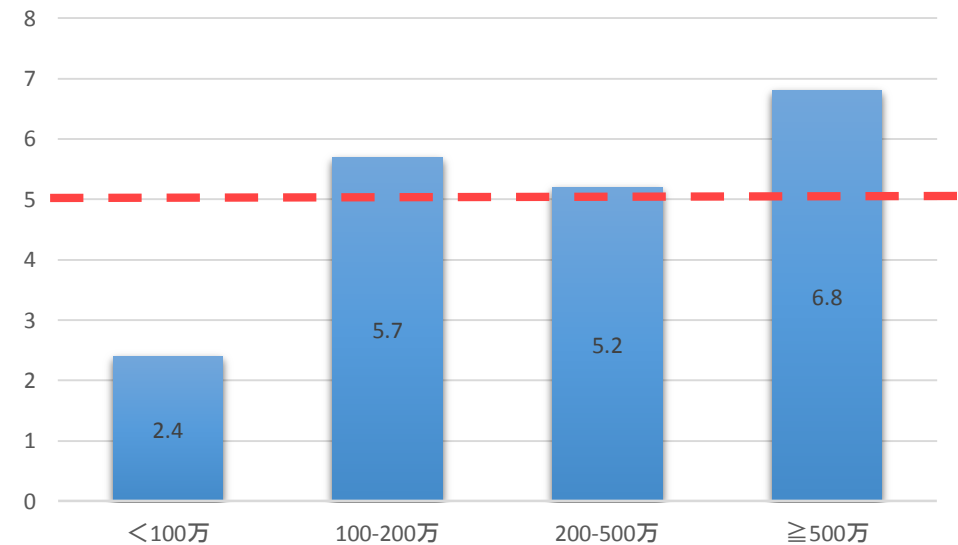
n=7,286

原精子運動率と妊娠率



n=7,286

注入精子数と妊娠率

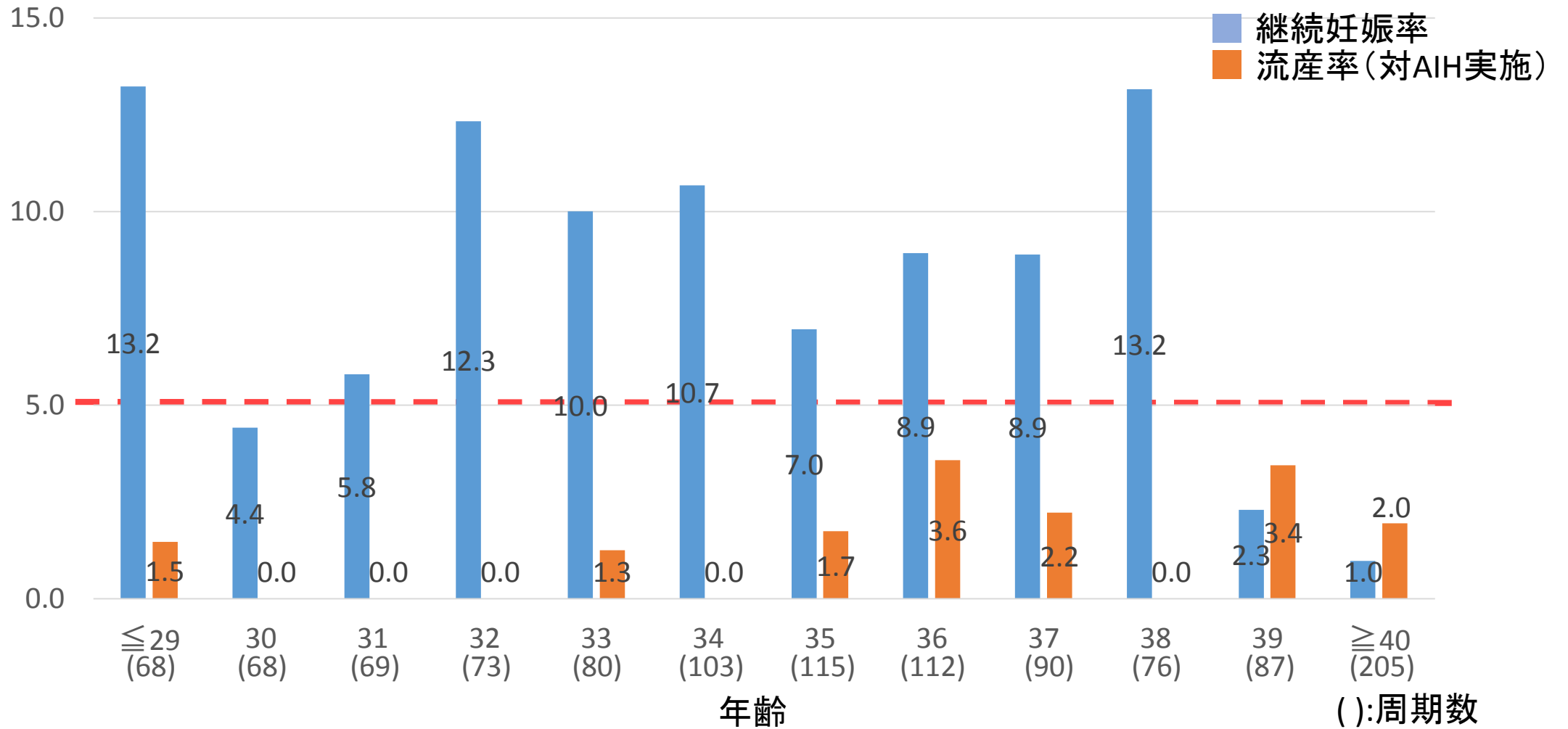


n=7,286

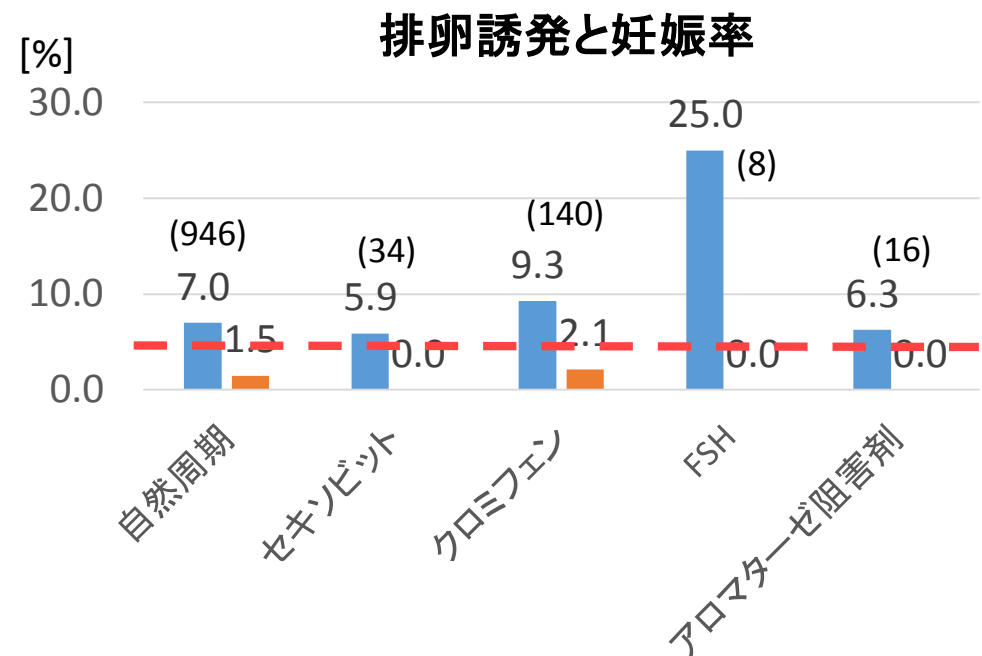
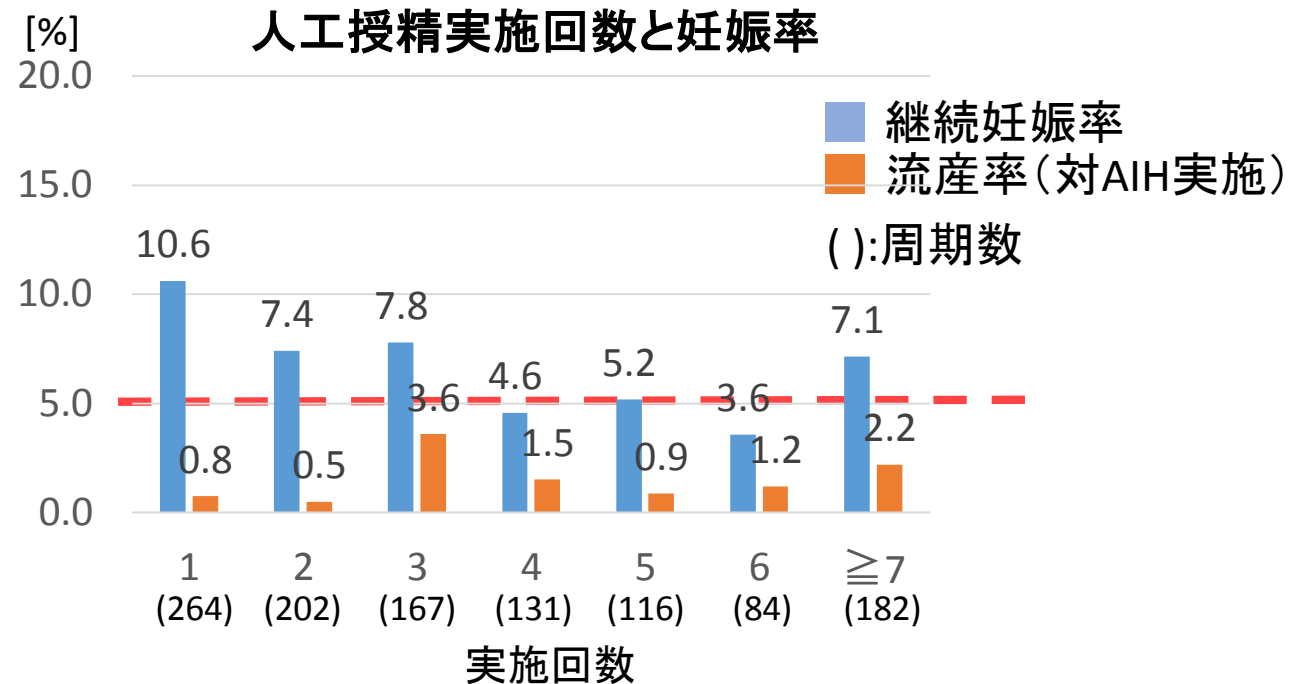
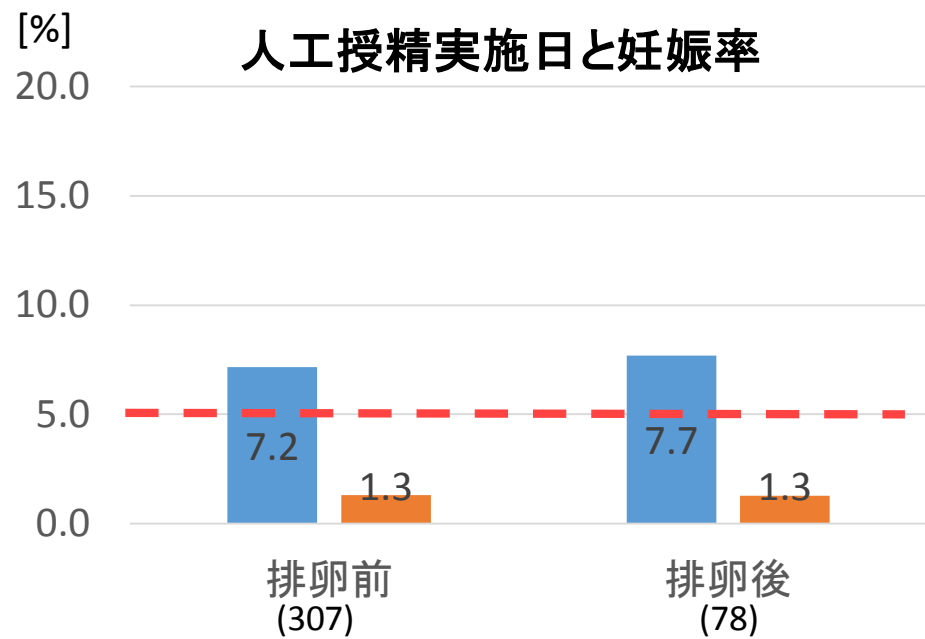
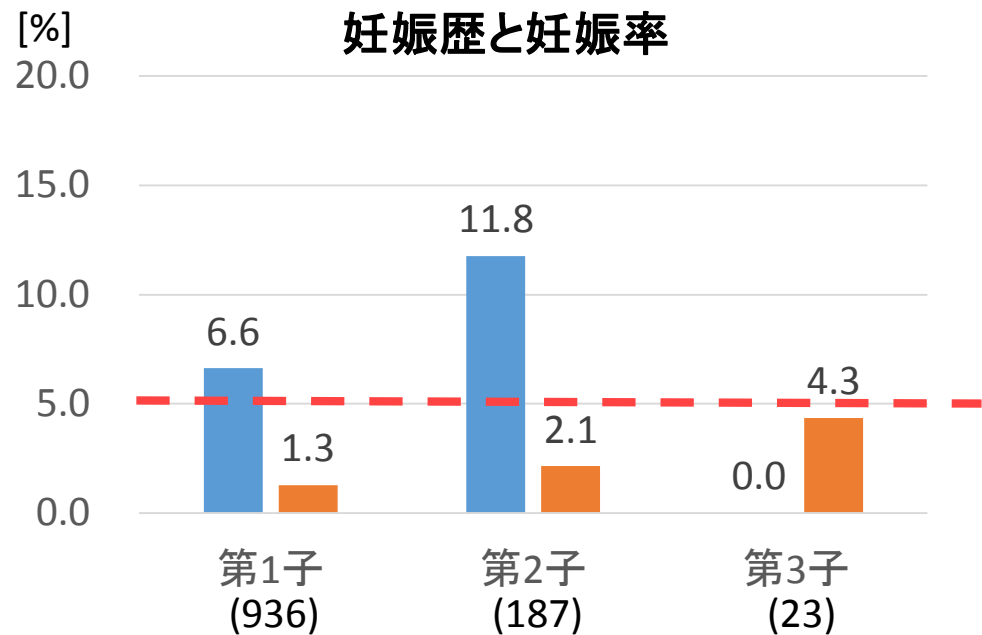
4)人工授精の成績(1)

絹谷産婦人科 2015.8-2016.7

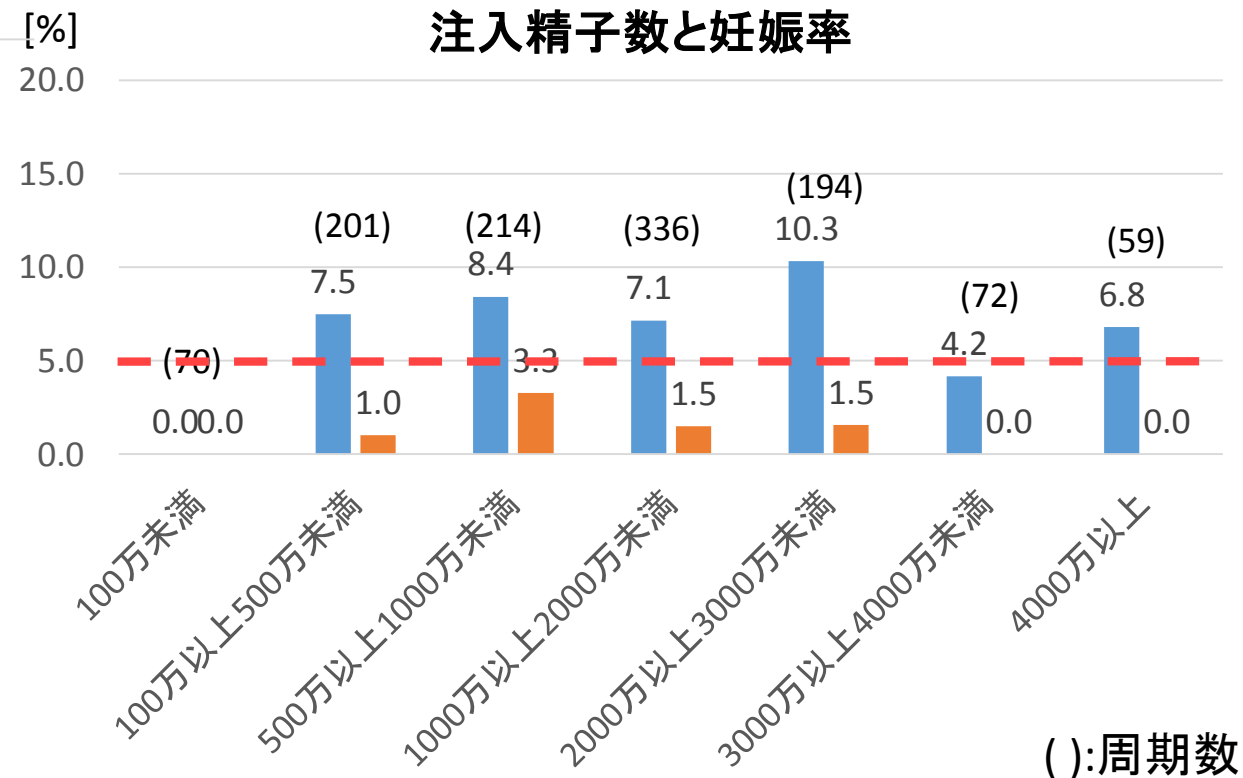
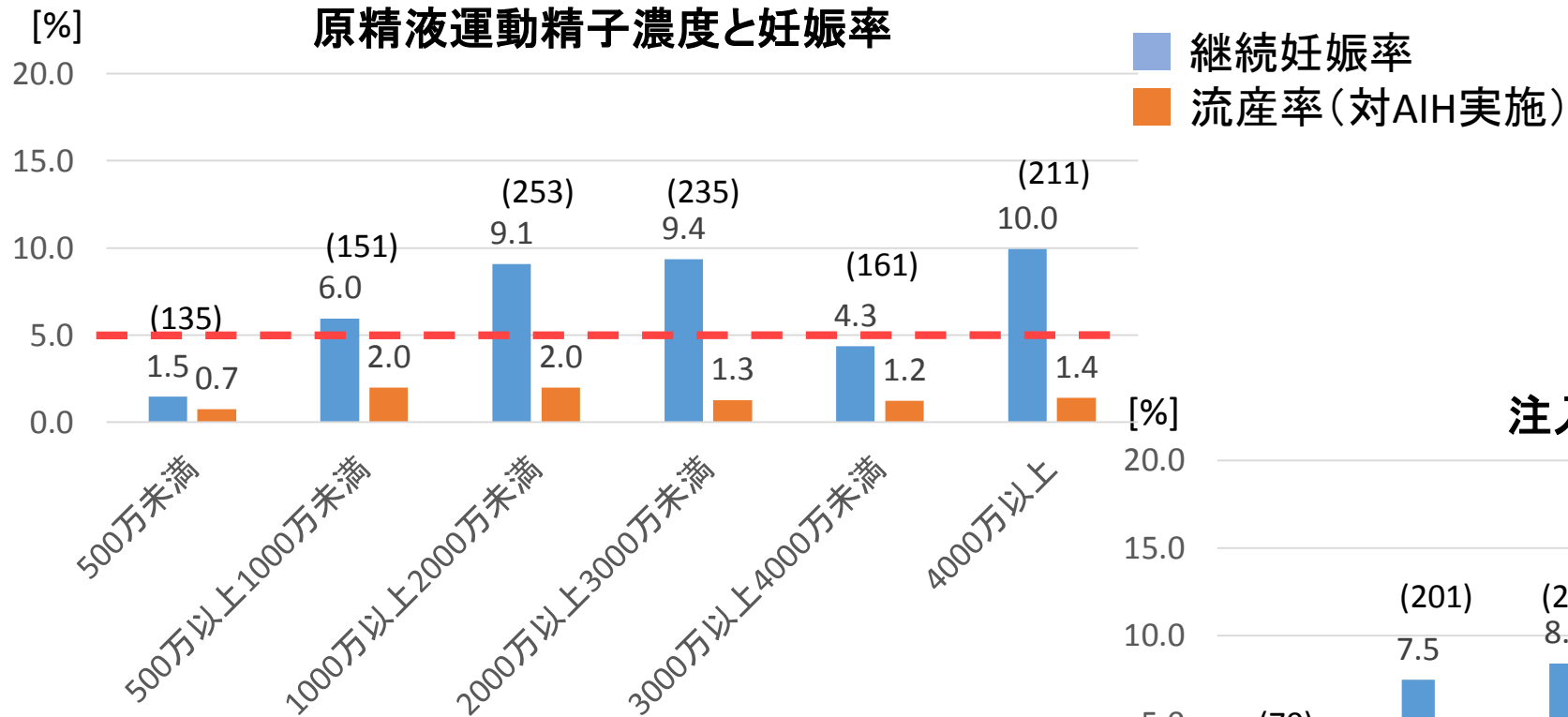
[%] 20.0



4)人工授精の成績(2)



4)人工授精の成績(3)



():周期数

「人工授精」成功の目安:

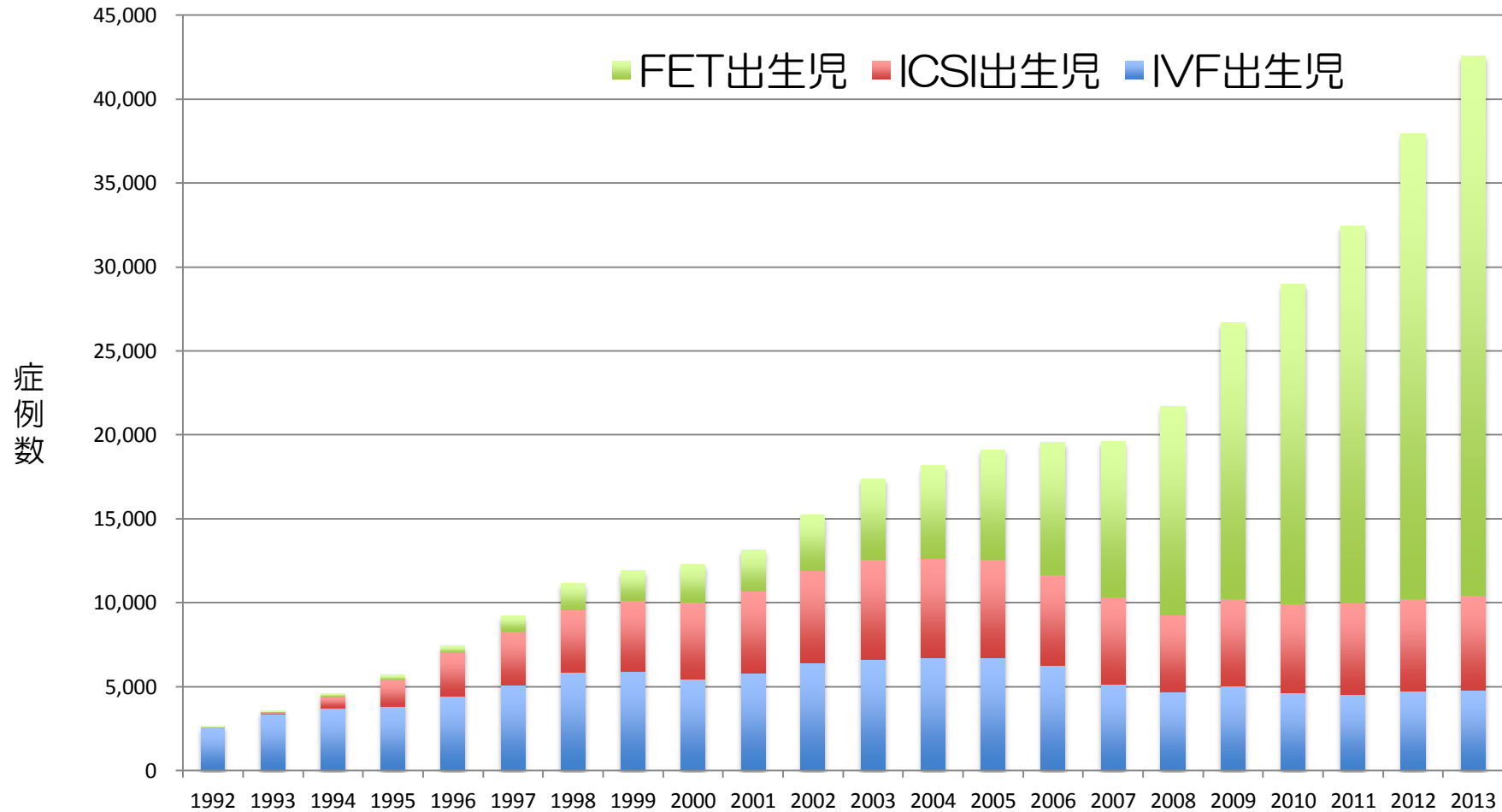
- ✓ 原精子濃度: 1000万/mL ~ 2000万/mL以上
- ✓ 原精子運動率: 40%以上
- ✓ 注入精子数: 100万個以上
- ✓ 年齢: 38才以下
- ✓ 実施回数: 5-6回程度
- ✓ 時期: 排卵後でも行う意味は十分ある(12時間以内が望ましい?)
- ✓ 排卵誘発併用: 有用

| 項目 | 基準値 |
|---------|------------------------|
| 精液量 | 1.5 mL以上 |
| 精子濃度 | 15×10^6 /mL以上 |
| 総精子数 | 39×10^6 以上 |
| 精子運動率 | 40 %以上 |
| 前進運動精子 | 32 %以上 |
| 精子生存率 | 58 %以上 |
| 正常精子形態率 | 4 %以上 |

WHO 5th (2010)より

3.日本のARTの現況

年別 ART出生児数



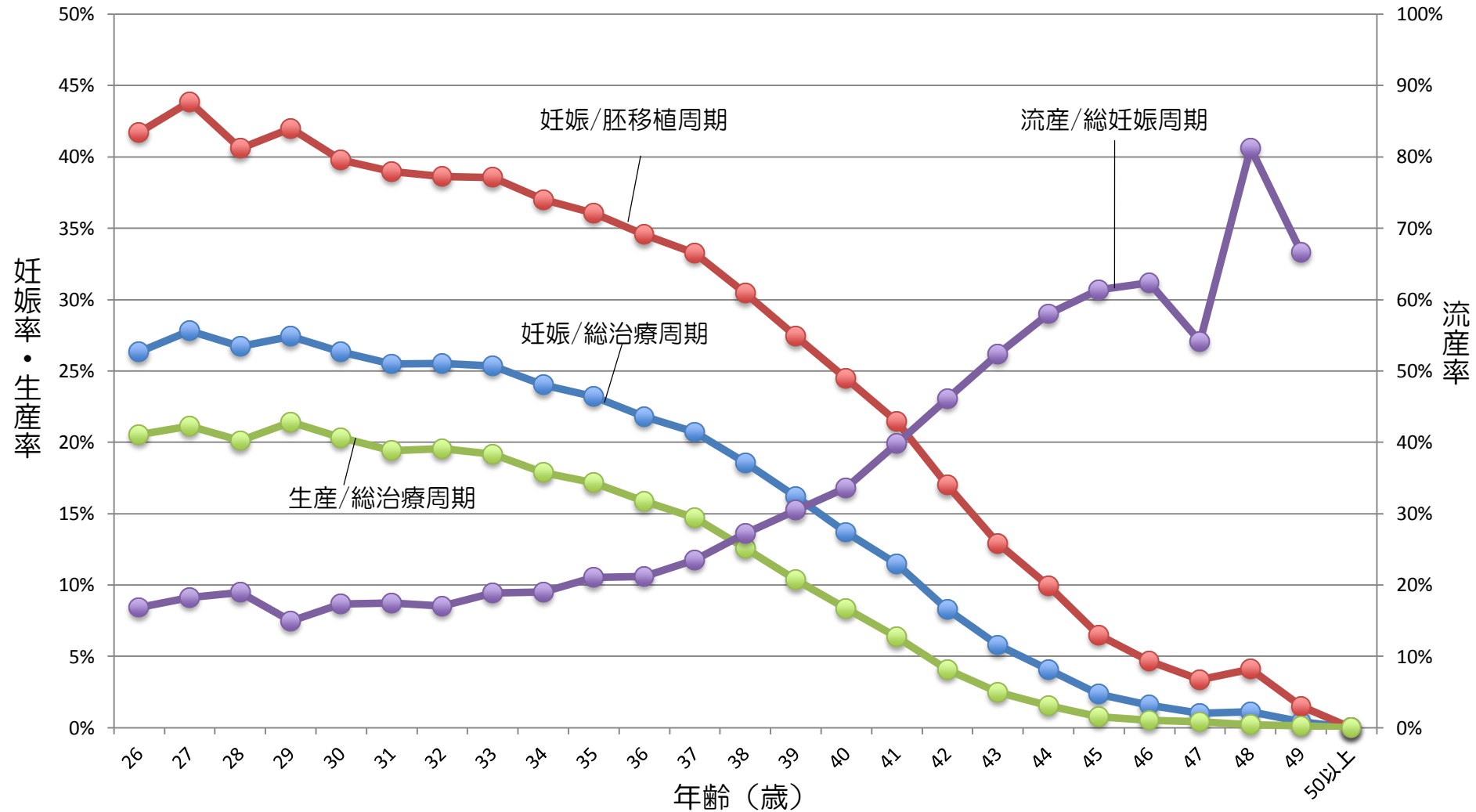
西暦

http://plaza.umin.ac.jp/~isog-art/2013data_201601.pdfより引用



現時点(予測): **約20人に1人が体外受精**によって誕生

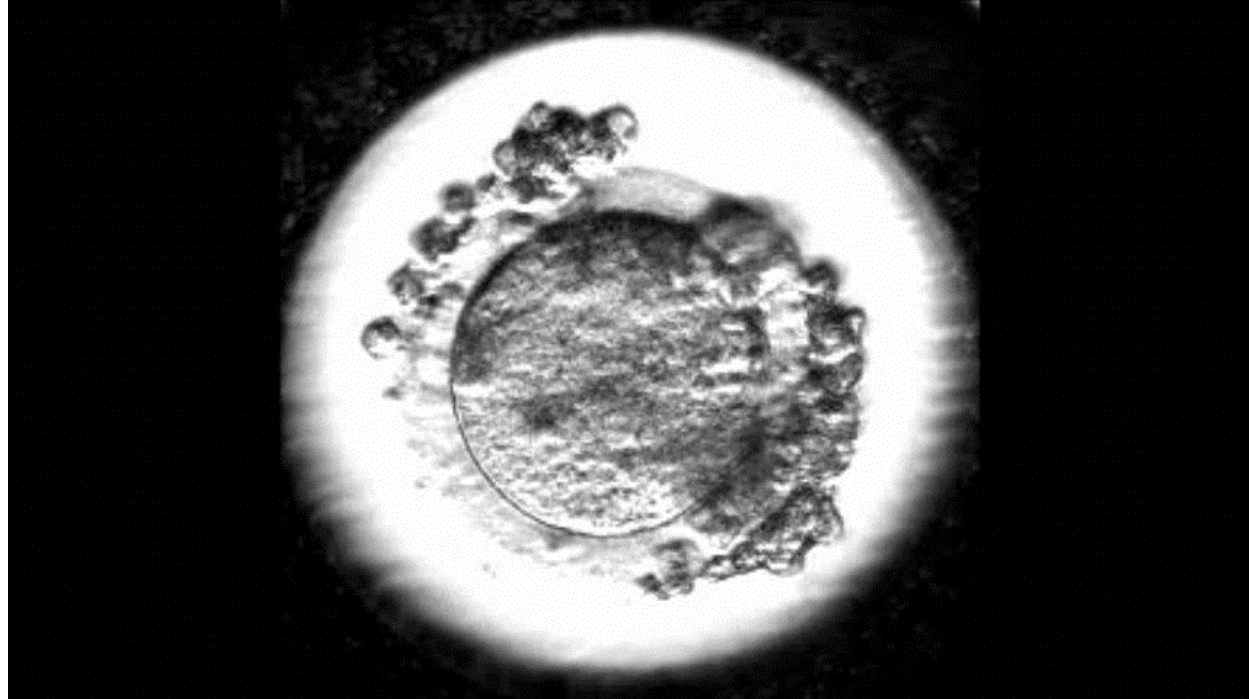
ART妊娠率・生産率・流産率 2013



受精卵の発育の様子



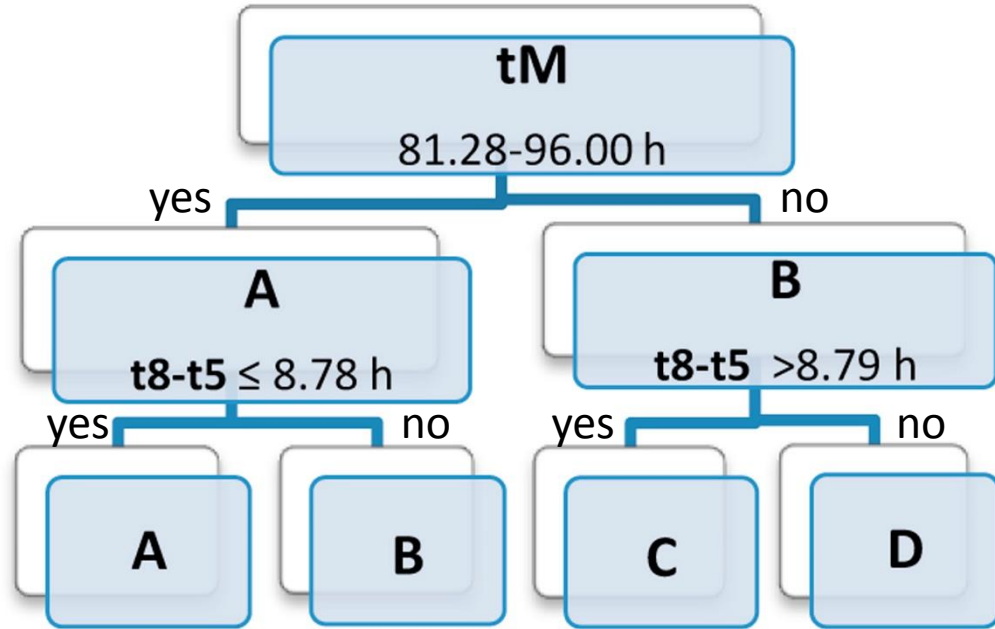
胚盤胞に発育した受精卵



胚盤胞に発育しなかった受精卵

Time-lapse systemによる胚分割時間の解析と胚盤胞形成の予測（胚質評価）

胚分割時間によるカテゴリー分類



tM: 桑実胚形成時間
t8-t5: 5細胞→8細胞所要時間

カテゴリー別胚盤胞形成率

| カテゴリー | 胚数 | 胚盤胞数 | 胚盤胞形成率 (%) (95% CI) |
|-------|-------|-------|------------------------|
| A | 1,624 | 1,370 | 84.4 (82.64-86.16) |
| B | 1,461 | 1,095 | 75.0 (72.89-77.1) |
| C | 960 | 276 | 28.8 (26.6-31.0) |
| D | 3,438 | 474 | 13.8 (12.12-15.48) |

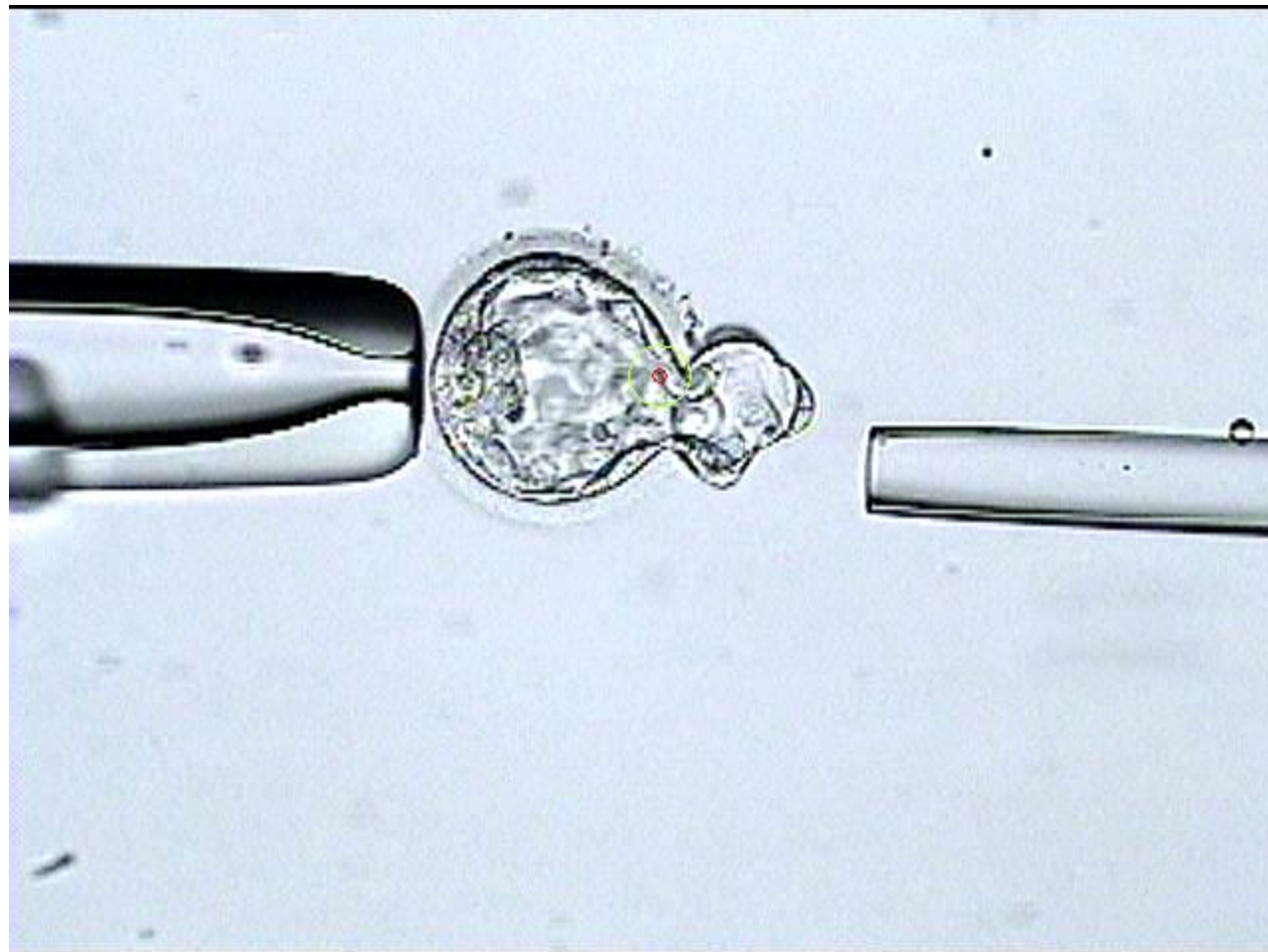
カテゴリー別着床率

| カテゴリー | 移植胚数 | 着床数 | 着床率 (%) (95% CI) |
|-------|------|-----|---------------------|
| A | 36 | 26 | 72.2 (57.56-86.84) |
| B | 65 | 43 | 66.2 (54.70-77.70) |
| C | 147 | 82 | 55.8 (47.77-63.83) |
| D | 584 | 232 | 39.7 (35.73-43.67) |

2)移植胚の選択(2)～PGS (Pre-implantation genetic screening)

| PGS法 | aCGH | SNP array | qPCR | NGS |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 検出能 全染色体 片親性ダイソミー 家族性均衡型染色体再配置 半数性・倍数性 部分的異数性 (検出限界) | ○ × × △ ○ (5-6 Mb) | ○ ○ ○ ○ ○ (2.4-5 Mb) | ○ ○ × ○ × | ○ × × △ ○ (～3 Mb) |
| 利点 | 医療分野で広く利用 | 検出可能な染色体異常が最も多い | 所要時間が短い(～4時間) | ①ライブラリー調整の自動化 ②モザイク検出能の上昇 |
| 欠点 | モザイク検出に限界あり | 比較的高費用 | 染色体上の解析部位が少ないため、分析能が劣る | 解析費用が高い |

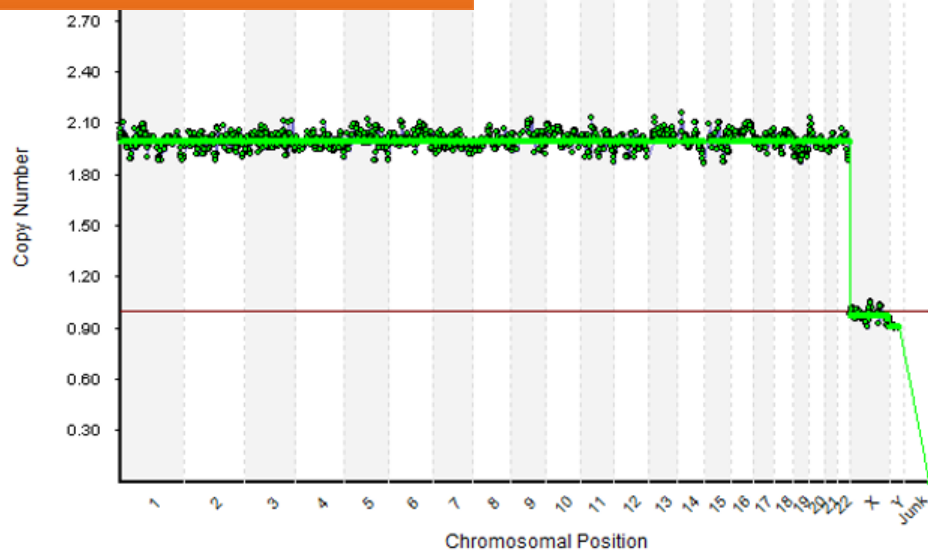
PGSのための胚盤胞(栄養外胚葉)の生検



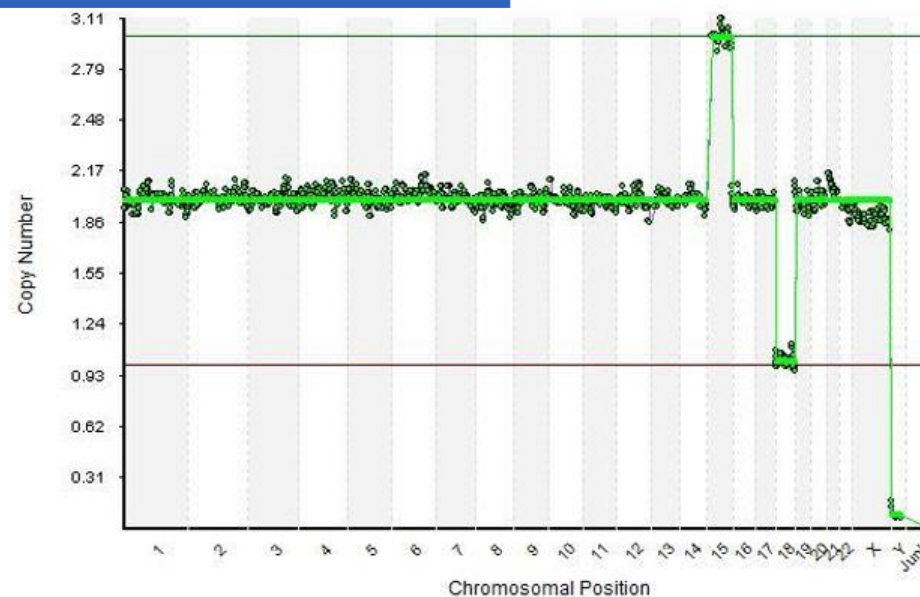
全ゲノムシーケンスによるPGS結果例

NGS (Next-generation sequencer)

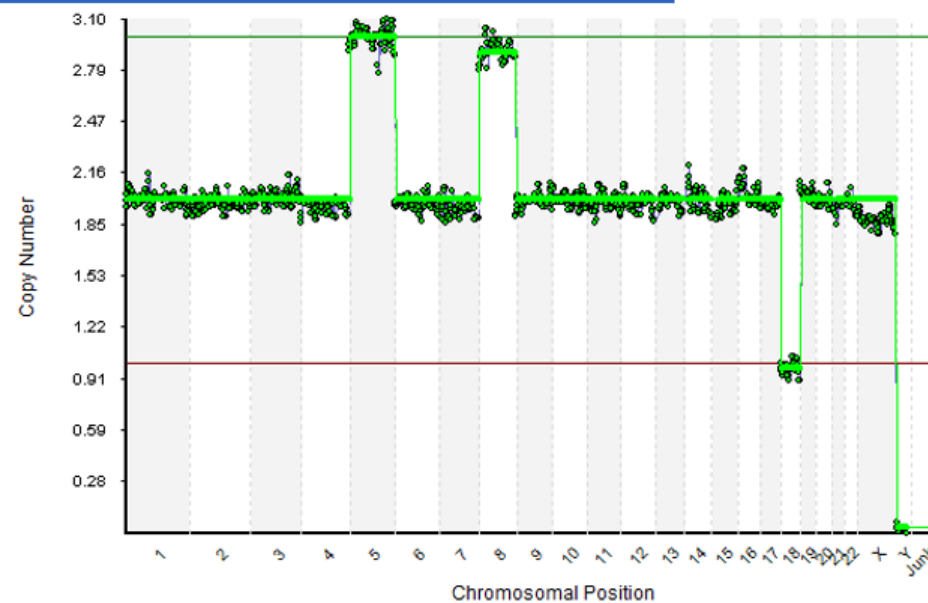
正常染色体胚 (46, XY)



15 trisomy, 18 monosomy



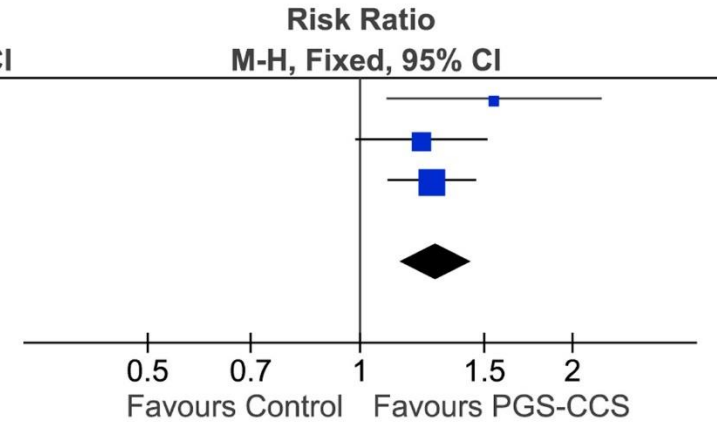
5 trisomy, 8 trisomy, 18 monosomy



PGSによる胚選択と着床率・継続妊娠率

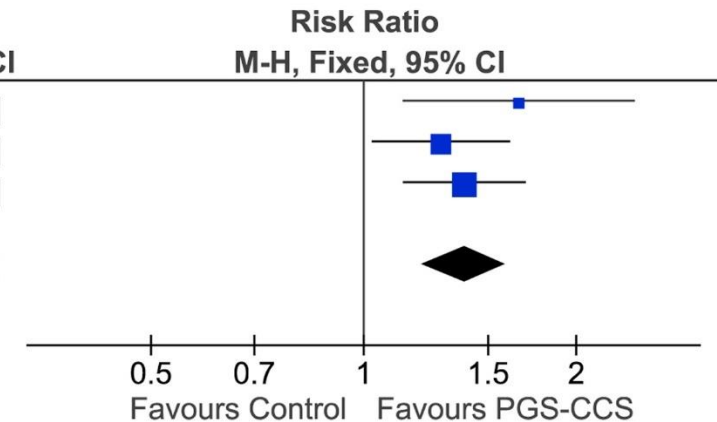
Clinical implantation rate

| Study or Subgroup | PGS-CCS | | Control | | Weight | Risk Ratio |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|---------|------------|---------------|--------------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | M-H, Fixed, 95% CI |
| Yang et al. 2012 | 39 | 55 | 22 | 48 | 13.3% | 1.55 [1.09, 2.20] |
| Forman et al. 2013 | 55 | 87 | 89 | 172 | 33.9% | 1.22 [0.98, 1.52] |
| Scott et al. 2013 | 107 | 134 | 103 | 163 | 52.7% | 1.26 [1.09, 1.46] |
| Total (95% CI) | | 276 | | 383 | 100.0% | 1.29 [1.15, 1.45] |
| Total events | 201 | | 214 | | | |
| Heterogeneity: Chi ² = 1.34, df = 2 (P = 0.51); I ² = 0% | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 4.27 (P < 0.0001) | | | | | | |



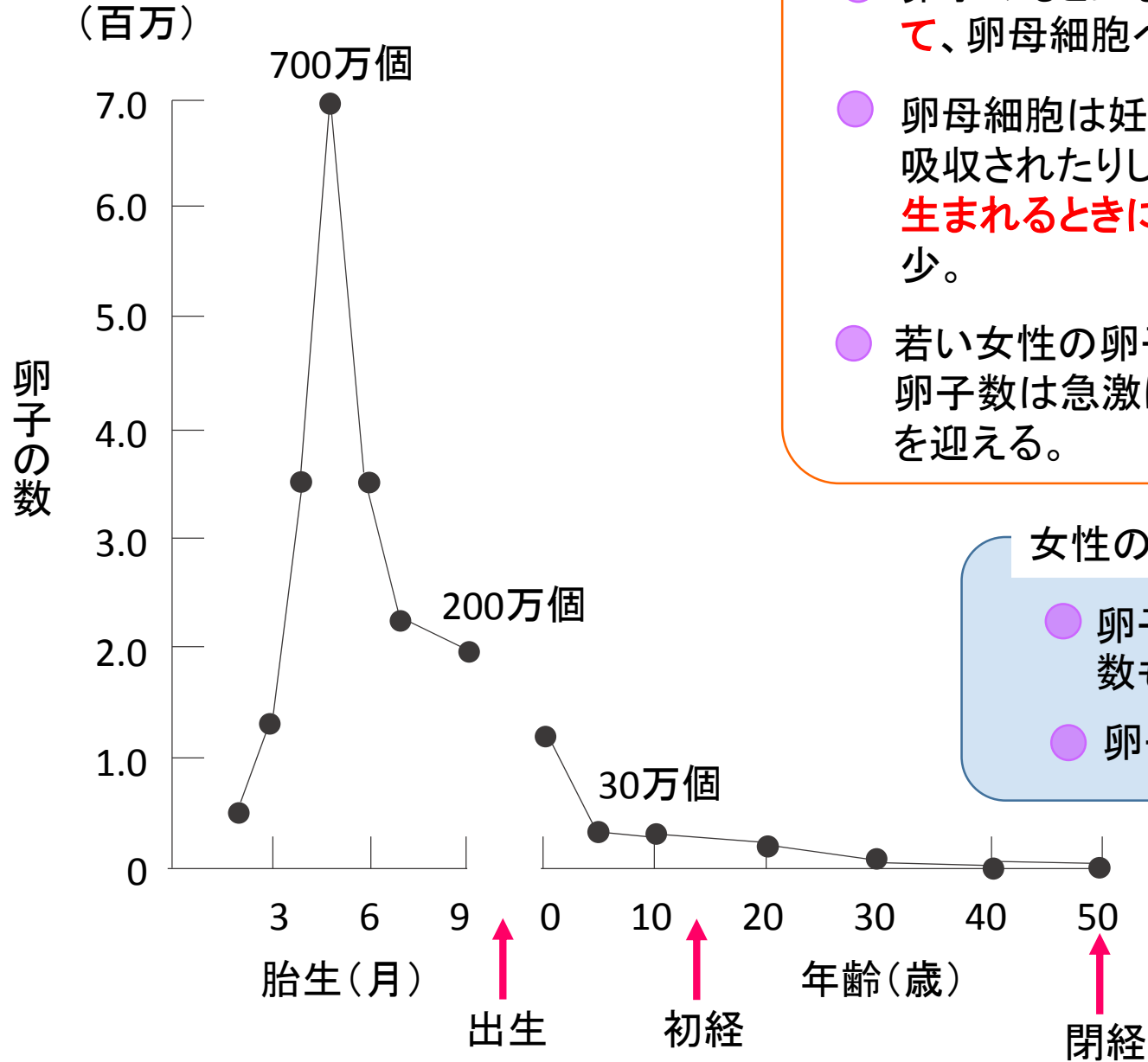
Sustained implantation rate (> 20 weeks gestation)

| Study or Subgroup | PGS-CCS | | Control | | Weight | Risk Ratio |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|---------|------------|---------------|--------------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | M-H, Fixed, 95% CI |
| Yang et al. 2012 | 38 | 55 | 20 | 48 | 14.5% | 1.66 [1.14, 2.42] |
| Forman et al. 2013 | 54 | 87 | 83 | 172 | 37.8% | 1.29 [1.03, 1.61] |
| Scott et al. 2013 | 89 | 134 | 78 | 163 | 47.7% | 1.39 [1.14, 1.70] |
| Total (95% CI) | | 276 | | 383 | 100.0% | 1.39 [1.21, 1.60] |
| Total events | 181 | | 181 | | | |
| Heterogeneity: Chi ² = 1.29, df = 2 (P = 0.53); I ² = 0% | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 4.61 (P < 0.00001) | | | | | | |



4.ARTの「限界」=「卵子の老化」

(1)女性年齢と卵子数

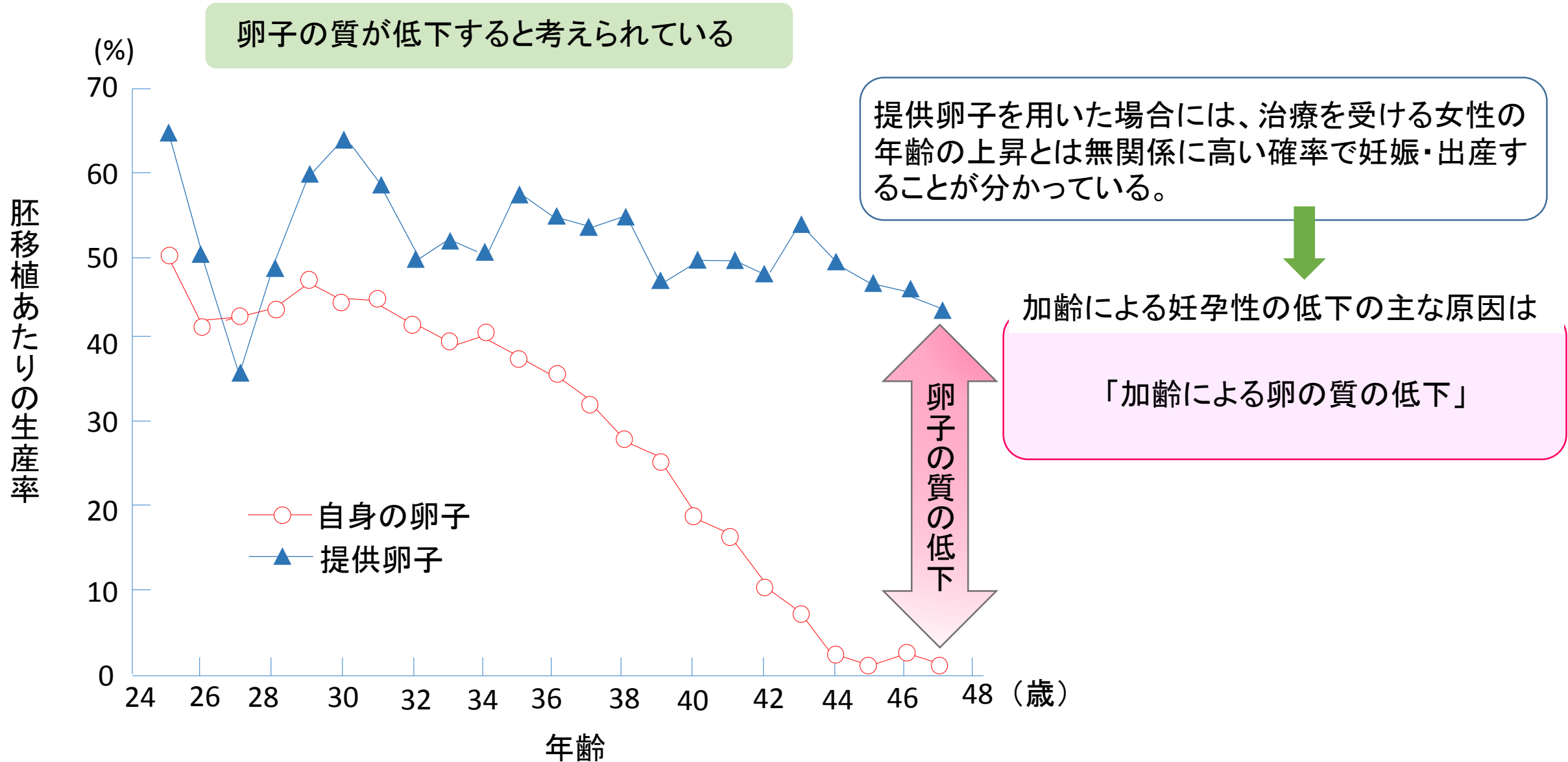


- 卵子のもとになる細胞(始原生殖細胞)は、**妊娠3週目に現れて**、卵母細胞へと成長。
- 卵母細胞は妊娠5か月で最も多く、その後は自然消滅したり吸収されたりして急速に減少。**生まれるときには200万個、初経のころには30万個**にまで減少。
- 若い女性の卵子は**毎月約1,000個ずつ減っており**、37歳頃から卵子数は急激に減少し、**残り約1,000個になった50歳頃に閉経**を迎える。

女性の加齢とともに・・・

- 卵子の数が減少し、妊娠につながる良い卵子の数も減少する
- 卵子も同じように「加齢」する

(2) 卵子の「質」と「加齢」



5.まとめ

妊娠成立機序

検査

一般不妊治療

ART

ブラックボックス

2.ピックアップ(卵子取り込み)

3.精子上昇

4.精子待機

5.受精

6.胚分割

7.着床

1.排卵

基礎体温、頸管粘液検査
超音波検査(卵胞発育観察)
ホルモン検査

排卵誘発

子宮卵管造影検査、腹腔鏡検査

体外受精

精液検査、フナーテスト

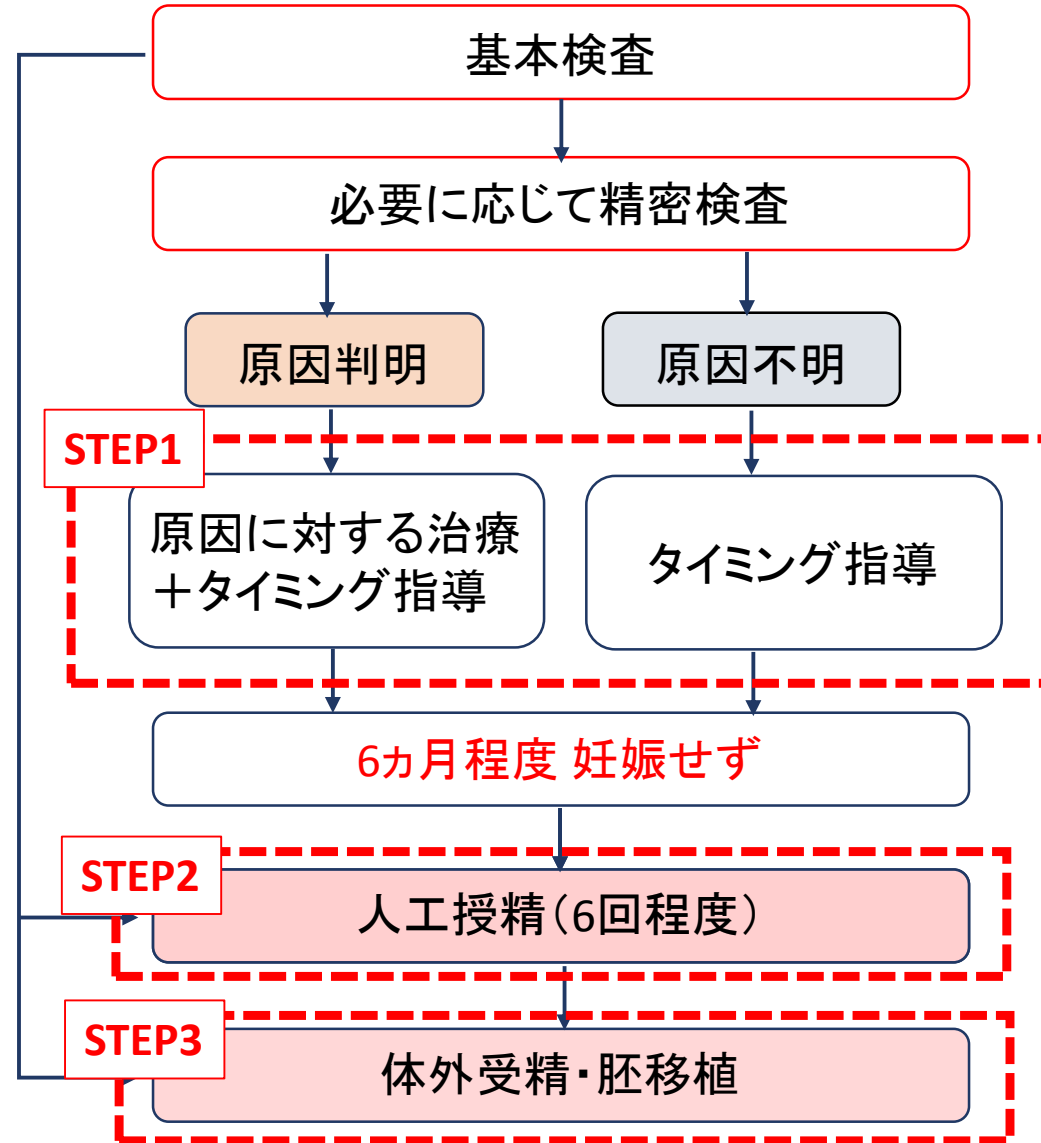
タイミング指導、人工授精

子宮鏡検査、ホルモン検査
超音波検査(内膜厚観察)

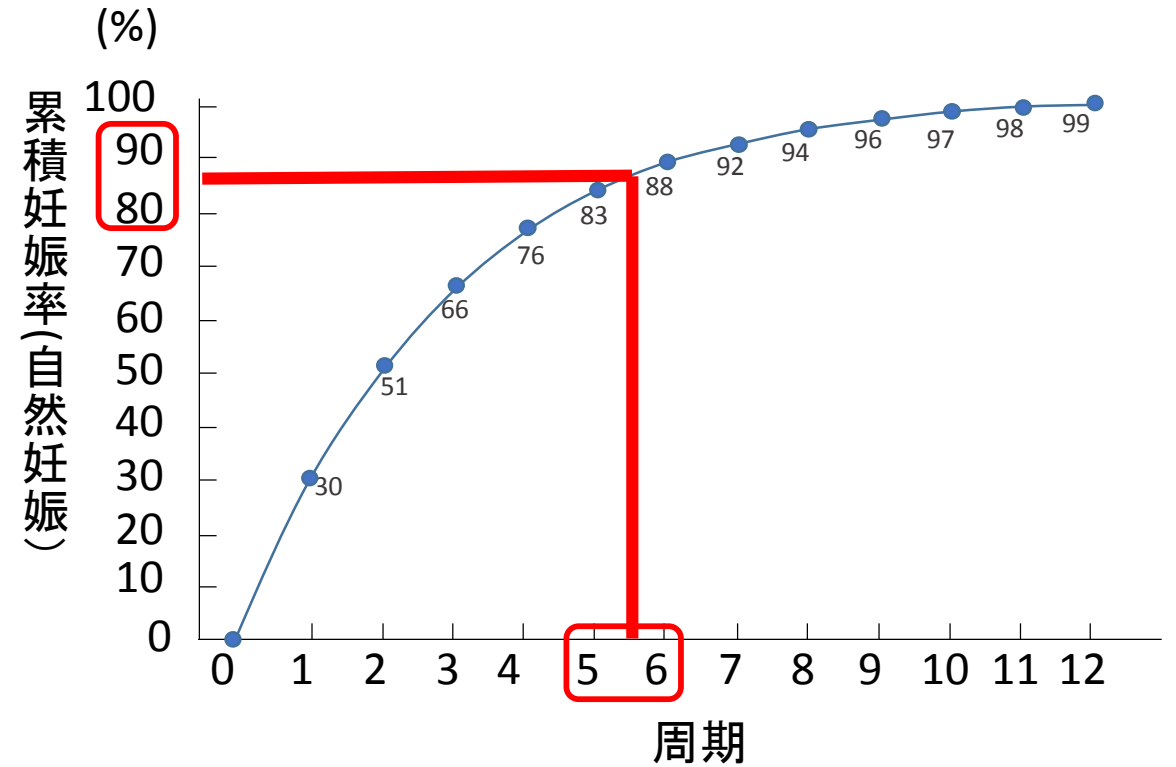
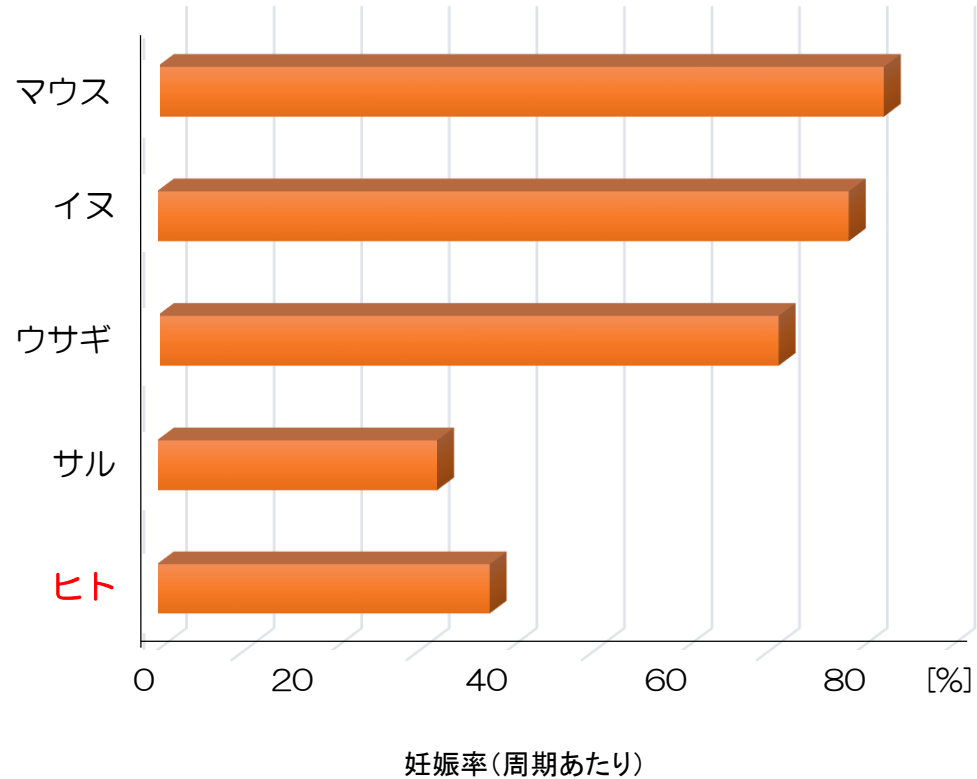
黄体ホルモン補充

体外受精、顕微授精

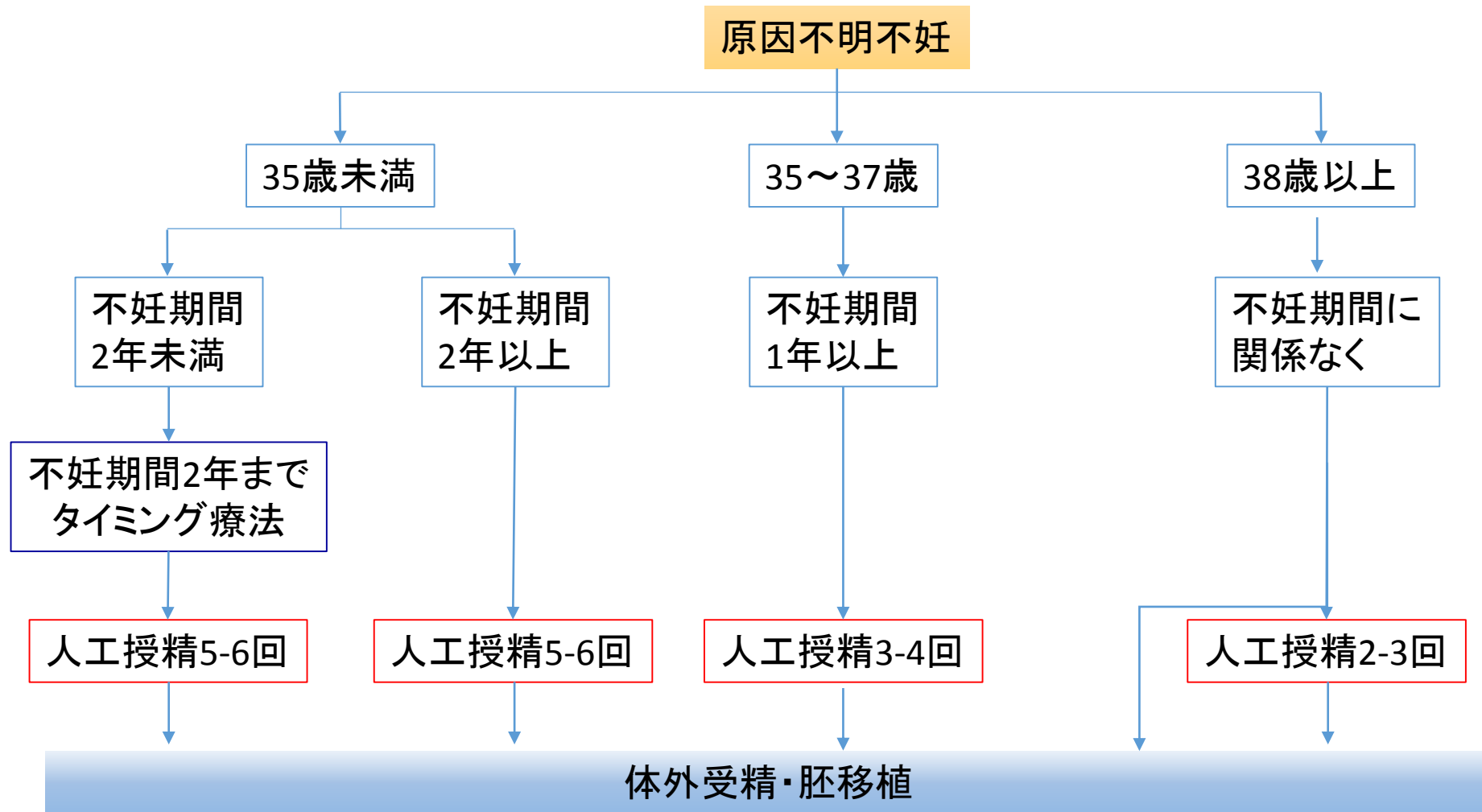
不妊治療の流れ



「5-6回でステップアップ」の根拠



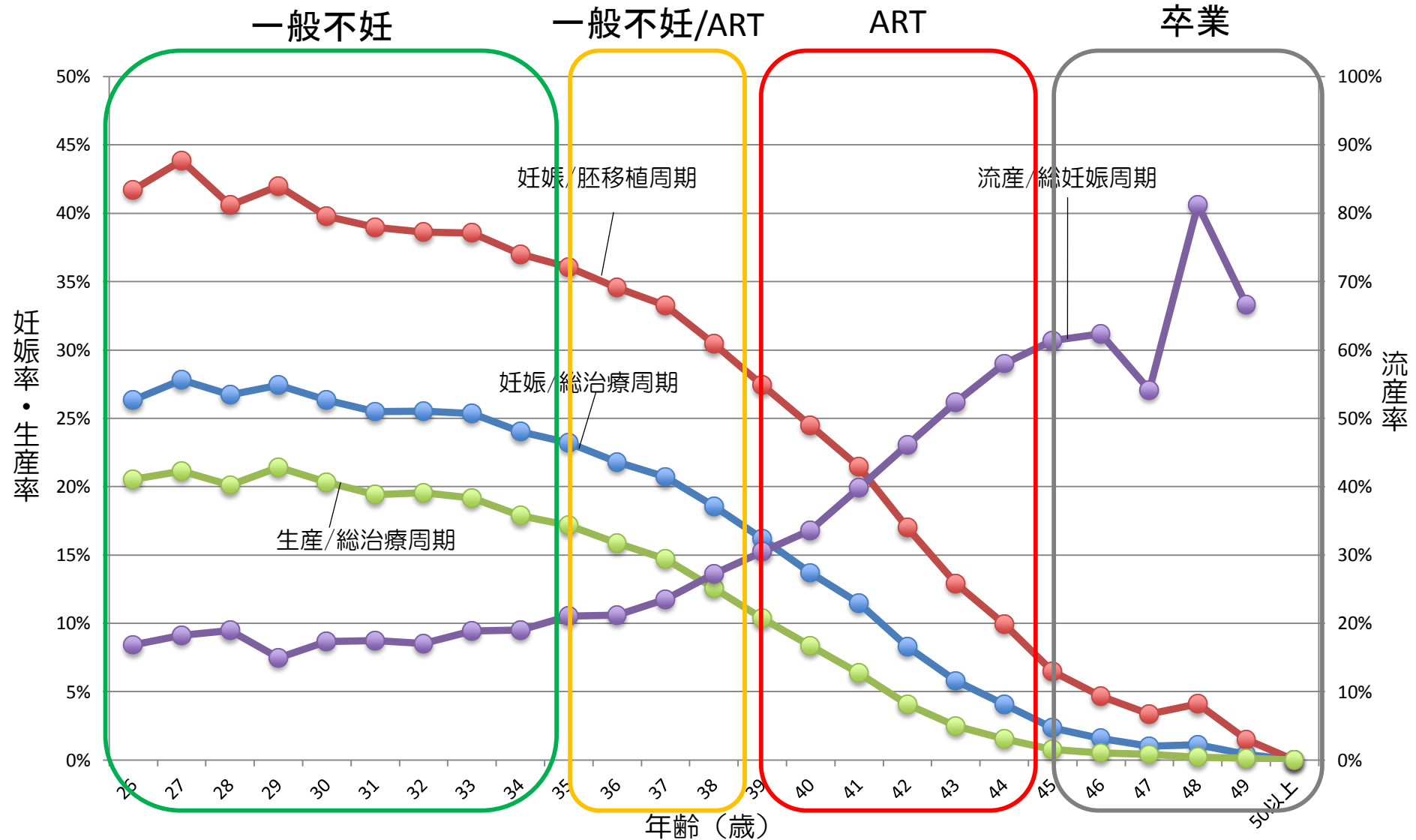
原因不明不妊の治療フローチャート



「一般不妊」から「ART」へのステップアップのタイミング（私見）：

- ✓ 「一般不妊」治療期間は1年～1年半程度（少なくとも2年以内にはARTへ！）
- ✓ AIH実施回数：5-6回程度（できれば、排卵誘発併用を2-3回は試みる。ただし多胎妊娠に要注意！）
- ✓ 年齢：37-38才以上は即ARTも考慮！
- ✓ 若くても（30代前半）も不妊期間が2年以上は要注意！
- ✓ 子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症合併は早めにステップアップ！

ART妊娠率・生産率・流産率 2013



参考文献

- 1)大須賀 穰・京野 廣一・久慈 直昭・辰巳 賢一. 生殖医療ポケットマニュアル. 医学書院、2014.
- 2)日本生殖医学会. 生殖医療ガイドブック2010. 金原出版、2010.
- 3)鈴木 秋悦. 今日の不妊診療. 医歯薬出版、2013.
- 4)日本産婦人科学会・日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2011. 日本産婦人科学会事務局、2011.
- 5)精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ. 精液検査標準化ガイドライン. 金原出版、2003.
- 6)吉村 泰典. 不妊症 臨床と研究の最前線. 医歯薬出版、2008
- 7)堤 治・藤原 敏博 山王病院 不妊診療メソッド, 金原出版, 2013.
- 8) Broer SL et al., Hum Reprod Update. 2014 Sep-Oct; 20(5):688-701.
- 9) Kelsey TW et al., PLoS One 2011; 6: e22024.
- 10) Garber JR et al., Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
- 11) Ladenson PW et al., Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1573-5.
- 12) Motato et al., Fertil Steril. 2016 Feb;105(2):376-84.e9.
- 13) Kane SC et al., Fetal Diagn Ther. 2016 Sep 29.
- 14) Dahdouh EM et al., Fertil Steril. 2015 Dec;104(6):1503-12.
- 15) Qublan H et al., Hum Reprod. 2006 Aug;21(8):2110-3. Epub 2006 Apr 13.

謝 辞

この度は、「平成28年度第4回福岡県産婦人科医会福岡ブロック会
学術講演会」にて講演する機会をお与えいただき、福岡県産婦人
科医会福岡ブロック会 会長 長野 英嗣 先生並びに座長の労をお
引き受けいただいた藤 伸裕 先生に心より深く感謝を申し上げます。