



生殖補助医療の基礎と今後の展望

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡県母性衛生学会 公開日: 2025-08-26 キーワード: 作成者: 西村, 満 メールアドレス: 所属: 西村ウイメンズクリニック
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000437

生殖補助医療の基礎と今後の展望

西村 満

Mitsuru NISHIMURA

西村ウイメンズクリニック

はじめに

1978年7月25日、世界で初めての体外受精 (In vitro fertilization : IVF) 児 (当時、試験管ベビーと呼ばれていた) がイギリスで誕生した。腹腔鏡の名手であった産婦人科医のPatric Steptoeと生理学者のRobert Edwardsが協力して成し遂げた成果であった。その功績により2010年にはRobert Edwardsに遅ればせながらのノーベル医学・生理学賞が贈られた (Patric Steptoeは1988年に、Robert Edwardsは2013年に亡くなられた) が、今や世界でIVF児は500万人ともいわれ、この技術がノーベル賞という高い評価を得たことにより不妊治療の大きな柱として認知、位置付けられるまでになったと言って良いであろう¹⁾。

この30年あまりの間に、IVFにかかわる周辺技術の進歩もあり、これらを総称して生殖補助医療 (Assisted reproductive technology : ART) と呼ばれるようになった。このARTの登場により従来の一般不妊治療までもが発展し、現代の不妊治療はARTを視野に入れたステップアップ治療が主流の考え方になっている。このART全盛時代にあってもなお、挙児希望のカップルすべてに福音をもたらすことはできず、ARTにまつわる様々な問題点も指摘されている。

本稿では、不妊治療について概説し、その中で特にARTについての現況ならびに基本的なことを述べたうえで問題点を指摘し今後を展望してみたい。

不妊症について

世界保健機関 (WHO) では、「性交があり、避妊あるいは授乳をしない状態で2年以上にわたって妊娠に至れない状態」を不妊症と定義し (2006

年)、日本産科婦人科学会も同様に定義してきた。これは、25歳前後の健康なカップルが1回の排卵で妊娠する確率が20~25%前後であることより、2年間での累積妊娠率が90%を超えるとの計算によるものである。しかし、2009年、WHOおよびInternational Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) は、不妊症の定義を「12カ月以上にわたり妊娠に至れない状態」と変更した²⁾。近年の晩婚化の時代にあっては当然のことかもしれない。いずれにしても不妊症となれば、1回の排卵での妊娠期待率はもはや20%にはならず5%以下になっている可能性があり、この妊娠期待率をいかにアップさせていくかを考えていくのが不妊治療であると言えよう。近年は、結婚期間やカップルの年齢を考慮し、早めにステップアップ治療に入っていくケースが増加している。

不妊治療への入り方

まず、系統的に不妊検査を一通り行い原因検索から入るのは言うまでもない。検査項目や検査の意義については成書³⁾に譲るが、原因が特定できた場合はそれに対する治療を考えることになる。しかし、明らかな不妊原因を特定できるとは限らず (実際にはむしろ特定できないことのほうが圧倒的に多い)、一般的にはタイミング療法より入ることになる。ここで、不妊治療の特性につき3点ほどあげておきたい。

1. 不妊治療は、いわゆる治す治療をしているわけではない。

不妊治療の当面の目標は、挙児希望カップルに妊娠していただくことである。原因検索の段階で、卵管の通過障害や腫瘍 (子宮筋腫、卵巣囊腫等)

の存在が発見された場合手術の対象になることがあるが、手術によって病変に対しては治すことができても赤ちゃんが欲しいという要望に対する応えになっているかどうかはわからない。卵巣機能などはかなり生来のものがあり、月経不順・排卵障害などを治すことは困難なため、必要に応じて排卵誘発剤を使用した治療を月経周期ごとに考えていく必要性に迫られる。結局、精子と卵子が出会うためのチャンスをいかにしてつくり上げていくかを考えながらのステップアップ治療に入ることになる。

このステップアップ治療の基本は、一言でいえばバイパス治療ということになる。人工授精は、子宮頸管部をバイパスする。IVFは、卵管をバイパスする。さらに顕微授精は、卵子の透明帯・卵細胞質膜をバイパスして受精を試みるという治療法であり、何ら治すような治療法ではない。

2. 夫婦そろって1単位。

言うまでもないが、妻のみあるいは夫のみで成り立つ治療ではない。まさに二人三脚で治療にあたる必要があり、夫婦が同じ気持ちで同じ方向を見て治療に臨むことが重要視される。夫婦の足並みの乱れは治療を困難に陥れる可能性をはらんでいる。将来の人生設計、家庭像などにつき夫婦間でよくコミュニケーションをとることが大切である。

3. 年齢(特に女性側)とともに妊娠率が低下する。

不妊治療の発展の中で明らかになったことは、年齢とともに妊娠率が低下(流産率は上昇)するという事実である⁴⁾。卵子数が年齢とともに減少するばかりではなく、その質も低下するためであり卵子の老化現象といわれている。卵子は胎生期にもっとも多く(500万~700万個)つくられた後、出生時には200万個に、思春期には数十万個、閉経期には1000個以下になると考えられている。すなわち、卵巣は卵子の貯蔵庫であるとも言え、卵子は生後新たにつくられることなく減少する(1日に30個程度排卵されることなく消失していく)一方、出生時には第一減数分裂の前期にまで達して停止したまま排卵の指令を待つことになる⁵⁾

ため環境の影響をまともに受ける。その結果、卵子の核の異常として不分離などの分配異常が生じやすくなり、また卵細胞質は酸化ストレスによりミトコンドリアや微小管機能の低下をきたすことになる。これが卵子の質の低下の実態である⁶⁾。したがって、生殖医療は年齢の影響をまともに受けることになるため高齢者ほど不利になると言える。

以上の3点を医療者および挙児希望カップルがともに共有して治療にあたる必要がある。

ARTの歴史

ARTの歴史は、1978年7月25日に世界で初めてIVFベビーがイギリスで誕生したところから始まるが、もちろんそれに至るまでの基礎研究はさらに10年以上もさかのぼる。本邦では、それから5年ほど遅れて1983年に東北大学でIVFベビーが誕生した。1984年、オーストラリアでは凍結受精卵による妊娠・出産に成功した。1988年、シンガポールで顕微授精による妊娠・出産に成功したが、方法論的にもまだ受精率の低い方法であった。1992年、ベルギーで1個の精子を卵子に注入する新しい顕微授精(intracytoplasmic sperm injection: ICSI)で妊娠・出産に成功し、ARTが大きく飛躍するきっかけとなった。

本邦でのARTの流れをみると、1980年代は大学病院を中心に行われ、いわば“実験治療”の域を出ないもので、まだまだ妊娠率は低く効率の良い治療であったが、改良が重ねられて1990年代に入ると一般の総合病院レベルでも施行可能な治療となり、妊娠率も徐々に向上してきた。1990年代後半にはさらに変革がもたらされクリニックレベルでも施行可能な治療になり現在に至っている。

ARTの位置づけ

ARTの適応は、当初、卵管因子に限定されていたが、徐々に適応は広げられ、今や一般不妊治療で妊娠成立しない場合の、その延長線上にある治療に位置付けられている。一般不妊治療での最大の問題点は、卵管での出来事がまったく見えないことである。したがって、ある月経周期で妊娠しなかった場合どこでつまづいたのか、その状況

や部位の特定を必ずしも明らかにできないのである。ARTは、この目に見えてこない卵管で行われるはずのことをインキュベーター利用下に体外で行い、ある程度目に見える形にしたものということができる。

ARTの流れ

詳細は成書⁷⁾に譲るが、その概略および最近の動向につき記載したい。

1. 調節卵巣刺激

(controlled ovarian stimulation : COS)

複数の卵子を回収することにより妊娠の効率を上げることができると考えられており、排卵誘発剤 (clomiphene citrate、FSH、hMG等) を使用して複数の卵胞発育を促す方法が採用される。排卵誘発に加えLHサージを抑制する (GnRH agonist、GnRH antagonist) ことにより、施設のスケジュールに沿った調整を行うことが可能となる。hMG (FSH)-GnRH agonist (ロング法、ショート法)、hMG (FSH) -GnRH antagonist法、低刺激法 (CC-hMG等) が主な刺激法となるが、卵巣予備能が極端に低下したような症例では完全自然周期法も考慮される。

2. 採卵

かつては全身麻酔・腹腔鏡下採卵で入院が必要であったが、現在は経膈超音波下採卵が主である。これにより、比較的軽い麻酔下での採卵が可能となり、外来ベースの日帰り診療で対応できるようになっている。

3. 媒精

採卵日に合わせて採精し高速直進精子を回収すべく精子調整を行う。精子調整法には攪拌密度勾配法、swim up法が広く採用されている。通常、卵子1個当たり5~10万個の運動精子で培養し受精を試みる。乏精子症や精子無力症で十分な運動精子が回収できない場合には、ICSIで対応することで受精を期待できるようになる。

4. 受精確認および胚培養

媒精翌日には受精の有無を確認し、未受精卵や

異常受精卵を除外して正常受精卵の培養を継続することにより、胚の分割状況の確認、グレード分類を行い良好胚の選別を行う。ここで重要なのは培養環境である。培養環境を規定するのは、培養操作を受け持つ技術者 (かつては医師であったが、近年はこれを専属で行う胚培養士・エンブリオロジストが主) の技術力、培養液の品質、インキュベーターの安定性などが関係するが、全てにおいて近年は著しい向上が確認されている。さらには胚盤胞培養も可能となって良好胚選別のための手段として定着するようになった。インキュベーターも従来の加湿型から無加湿型への変更が試みられ⁸⁾、より狭い培養室スペースでも胚培養が可能になった。さらにはコマ撮り撮影機能 (タイムラプス) が内蔵されたインキュベーター (Embryo ScopeTM) も導入されるようになり、胚培養における新たな展開が期待されている⁹⁾。

なお、タイムラプス画像の分析により、受精機構の解明、胚の分割機序、ハッチング様式、一卵性双胎発生のメカニズムの解明等多くの知見が報告されるようになった。著者らも一卵性の二絨毛膜二羊膜性双胎発生のメカニズムにせまる知見をタイムラプス画像により捉えることに成功した¹⁰⁾。

5. 胚移植 (embryo transfer : ET)

従来は、培養2~3日目の4~8細胞期胚を複数個ETし、着床・妊娠を期待する方法が主流であったが、複数個ETの結果として多胎妊娠の増加を招くこととなり問題となった。そこで、妊娠率を維持しつつ多胎妊娠を防ぐ方法として胚盤胞の1個ETが広く行われるようになり、ARTによる多胎妊娠を減少させることが可能になった。

6. 配偶子、受精卵の凍結保存

かつては、胚の凍結保存はプログラムフリーザーを使用しての緩慢凍結法が主流であったが、凍結操作に3時間前後の時間を要することが最大の問題であった。これを解決させてくれたのはガラス化保存 (Vitrification) 法である。10数年前にその凍結保護剤が本邦で開発されたことによりARTに一大変革がもたらされた¹¹⁾。多胎妊娠を抑制させるべく移植胚数を減少させることは、す

なわち凍結保存すべき胚が増加することに他ならないが、Vitrification法は30分以内で凍結操作を完了させることができるというメリットがある。加えて融解後の高い生存率が得られることも証明され、本邦では凍結胚移植件数の著しい増加につながっている。また、Vitrification法は、卵子（未受精卵）の凍結保存も可能にさせている。

ARTの治療成績

ARTの治療成績により、その現況について知ることができる。なお、当クリニックのデータは全国統計の縮図のようなものとなっており、全国統計または当クリニックの統計を提示し解説したい。

1. ARTの成績¹²⁾（平成23年の全国統計より）

新鮮胚を用いた治療では、一般体外受精（c-IVF）、顕微授精（ICSI）ともに80,000周期以上の治療が行われている。採卵に至ったのはc-IVF、ICSIそれぞれ79,000、87,000あまりと少し減少し、さらに新鮮胚移植はともに32,000あまりと採卵周期の4割にまで減少する。これは、胚移植のキャンセル例が増加している可能性もあるが、新鮮胚移植をせずに全胚凍結する例が著しく増加しているためと思われる。妊娠率は、それぞれ23%、19%あまりと決して高いものではなく、流産率は、それぞれ23%、27%であり、c-IVFに

比しICSIでの妊娠率は若干劣り、逆に流産率は高くなっていた。多胎妊娠率はともに4%程度にとどまり、移植胚数制限の効果がある程度示されたものと思う（図1）。

一方、凍結胚移植も90,000周期以上行われており、妊娠率も34%あまりと新鮮胚移植に比しかなり高いものとなっている。これは、胚盤胞まで達した胚を凍結保存し、ホルモン補充周期で子宮内膜を調整しつつ移植するという方法が主流となっているためと思われる。すなわち、胚盤胞の凍結胚移植ができること自体が良好胚の移植に直結するため、妊娠率の底上げができてきていることになる。しかし、流産率は25%強と高く、ここでもかなり自然淘汰されているものと思われる。

新鮮胚を用いた治療成績

	一般体外受精	顕微授精
治療周期総数	81,991	89,109
採卵総回数	79,195	87,334
移植回数	32,534	32,400
妊娠数	7,567	6,298
妊娠率（/移植あたり）	23.26%	19.44%
流産数	1,806	1,709
流産率（/妊娠あたり）	23.87%	27.14%

図1 体外受精・胚移植の成績（平成23年の日本全国統計-1）

凍結融解胚を用いた治療成績

治療周期総数	93,527
移植回数	91,145
妊娠数	31,143
妊娠率（/移植あたり）	34.17%
流産数	8,074
流産率（/妊娠あたり）	25.93%

治療法別出生児数および累積出生児数

	治療周期総数	出生児数	累積出生児数
新鮮胚を用いた治療	71,422	4,546	106,024
凍結胚を用いた治療	95,764	22,465	117,736
顕微授精を用いた治療	102,473	5,415	80,046
合計	269,659	32,426	303,806

図2 体外受精・胚移植の成績（平成23年の日本全国統計-2）

平成23年の一年間のARTによる出生児数は、32,426名であった。同年の総出生児数1,050,806名の3.09%を占め、およそ33名の新生児中1名がART児という計算ができる。32,426名中22,465名(およそ70%)が凍結胚移植によるものであり、これが本邦におけるARTの特異な点である。

本邦における累積出生児数をみると、平成23年末までに30万名あまりがARTによる治療で生まれており、平成26年夏の時点で38万名近くに達しているものと推計される(図2)。

2. 妊娠成立周期に行った治療(当クリニックの統計より)

当クリニックにおける妊娠成立周期に行った治療の年次推移を百分比でみると、当初、タイミング療法と人工授精を合わせた一般不妊治療での妊娠がおよそ3分の2を占めていたが、徐々にARTに押されてその頻度が減少し、平成21年以降はARTでの妊娠が一般不妊治療での妊娠を凌駕するようになった。ここで注目されることは、凍結胚移植での妊娠の著しい増加であり、全国的な傾向に一致する。平成25年は、一般不妊治療での妊娠が345名であったが、まったく同数の妊娠者を凍結胚移植でも得ることができた。もうひとつ、人工授精でも毎年一定の割合で妊娠しているということをあげておきたい(図3)。

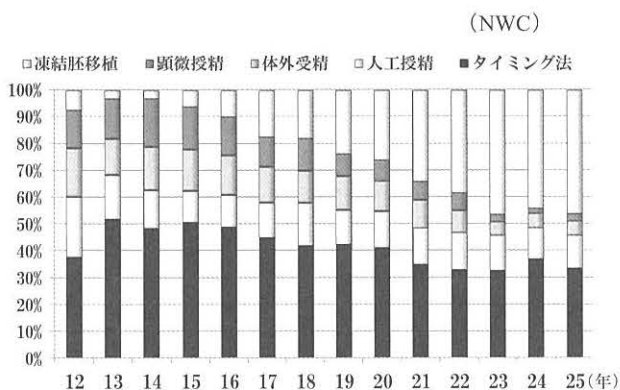


図3 妊娠成立周期に行った治療(年次推移)

3. ARTの治療法別妊娠率の年次推移(当クリニックの統計より)

当クリニックにおいては、新鮮胚移植は35%の妊娠率で推移しており全国データを上回る比較的

安定した妊娠率となっている。全国的な傾向と一致してICSIに比しc-IVFのほうが妊娠率の点でやや良好な妊娠率となっている。

一方、凍結胚移植も最初の3年間を除いて45~50%の高い妊娠率で推移し、これまた全国データを上回る安定した妊娠率となっている。新鮮胚移植よりも10%前後高い妊娠率となっており、全国傾向と同様な底上げができてきている(図4)。



図4 生殖補助医療成績-4
(治療法別妊娠率の年次推移)

ARTにおける問題点

1. 多胎妊娠発生頻度の増加

胚移植においては従来から、妊娠率の向上を期待して複数胚が移植されてきた。その結果、多胎妊娠が増加し周産期医療を圧迫させたことは記憶に新しい。その反省から各ART治療施設では自主的に、また、日本産科婦人科学会からは2008年に会告として移植胚数の制限が提示された。これにより、ARTにおける多胎妊娠の発生は著明に減少し、ある程度の解決をみたといつてよいであろう。

ひとつ問題として残されたのは、凍結胚盤胞の融解胚移植により一卵性双胎の発生危険率が高くなることが指摘されていることである。実際、自験例でもオッズ比にしておよそ7倍の発生率と

・自然妊娠例(発育卵胞数1個確認例)

2731例中一卵性双胎6例(0.22%)

・凍結胚盤胞単一胚移植妊娠例

1263例中一卵性双胎20例(1.58%)

図5 一卵性双胎の発生頻度(2000~2012年:NWC)

なっている。しかし、その発生頻度は1.5%前後であり、周産期医療を圧迫するほどのものではないと思われるが問題点として残される（図5）。

2. 晩婚化、晩産化の影響

晩婚化、晩産化の影響で近年のARTでの妊娠率は、2003年頃をピークに低下傾向となっている（図6）。本邦における35歳以上の高齢出産年齢の推移をみると1985年では8%程度であったものが、2010年には25%にまで増加している（図7）。

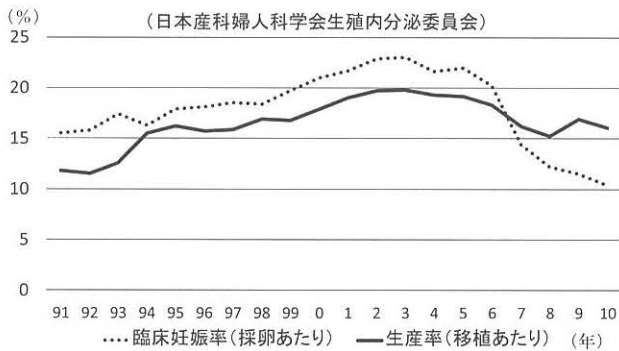


図6 体外受精・胚移植の妊娠率・生産率の年次推移 (全国データ)

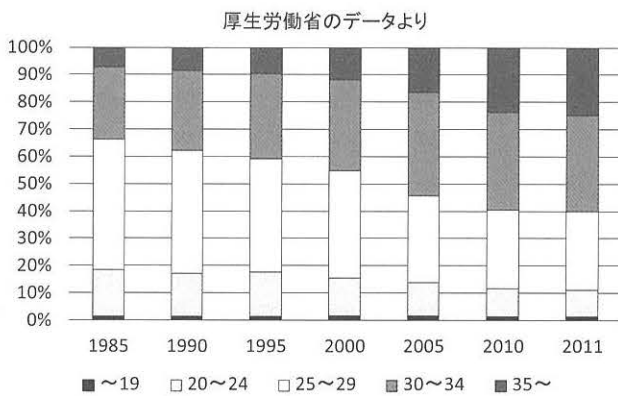


図7 本邦における出産年齢の推移

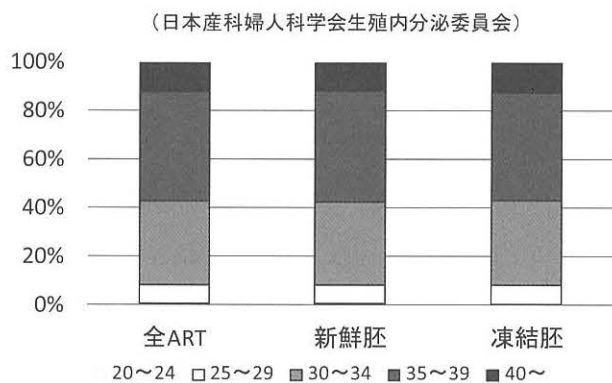


図8 ARTによる妊娠例の出産年齢の分布 (2010年)

一方、ARTによる妊娠例の35歳以上の高齢出産の比率は2010年で60%を占め、ARTではいかに高齢出産が多いかがわかる（図8）。年齢とともに妊娠率は低下する理由は既述したとおりであるが、別な見方をすればARTは妊孕能が低下した高齢者でも妊娠期待率をある程度高めることができる治療になっていると言えるかもしれない。

3. ARTで異常児は増加しないのか？

2010年の日産婦のART統計によれば、高齢者ほど異常児出産の頻度が高くなっている（図9）。若年者での異常児出産は1.5%前後であり自然妊娠とほとんど差異を認めない。したがって、ART自体は異常児出産の危険率を高めるものではなく、妊娠しにくくさせている要因あるいは年齢が大きくかかわっていると考えられる。そもそもARTによる妊娠者の出産年齢は高齢に偏っているために異常児出産が目立つのかもしれない。周産期医療従事者には、ARTイコール異常児という先入観をこの際排除していただき、年齢が大きくかかわっているとの認識で対応していただくことを希望したい。

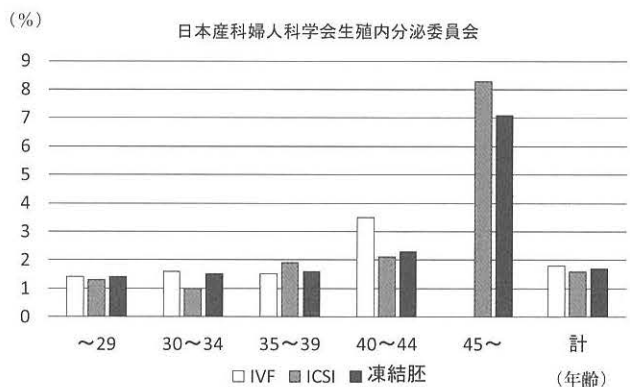


図9 ART児の先天異常率 (2010年)

4. ARTは保険外診療、高額医療である。

当初よりARTには保険は適応されず高額医療となっており、受診者の経済的負担には大きなものがある。そのために治療を受けられずに挙児をあきらめざるを得ないカップルも多数存在する。そこで、少しでも受信者の経済的負担を軽減できるよう2004年から助成金制度が発足した。特定不妊治療支援事業では拡充の方向であったが、不妊治療受診者の高齢化に歯止めがかからず、公的助

成への見直しが検討され、2016年からは助成が受けられるのは42歳までという年齢制限が加えられることになった。

おわりに

以上、ARTの基礎について述べ、さらに今後を展望すべくARTの抱える問題点を指摘してきたが、ARTの創成期と現在の大きな違いのひとつに、ARTに携わる職種の多様さがある。当初、医師のみが集まって業務をこなしていたところに胚培養を専属で行う臨床検査技師、農学・畜産系技師(のちに胚培養士、臨床エンブリオロジスト)、専属でART関連の看護業務にあたる看護師、体外受精コーディネーター、そして精神面を支える不妊カウンセラーなどが加わって行われる医療に変化してきた。また、ここまでARTが発展してきた背景には周産期医療施設の強力なバックアップがあってこそであり、大勢のARTあがりのハイリスクの妊婦さんを安全に分娩まで導いてくださっている周産期医療施設のスタッフの方々に紙面を借りて御礼を申し上げておきたい。このように、現代のARTはチームワーク医療であることをしっかりと認識しておく必要がある。

一方、晩婚化、晩産化の現状を打破するための即効性のある方策を見つけることは困難であるが、少し長い目で対応を考えておく必要がある。ここで担当職種の方々への提言であるが、学校教育の場で女性の卵巣機能の自然史について啓蒙していただきたいということである。性教育の一環として加えていただくのも良いかもしれない。また、この問題解決のためには政治的な問題になるかも知れないが、社会全体としての取り組みも重要な課題になるものと思われる。日本の未来が明るいものになることを祈念し稿を終わりたい。

謝辞

伝統ある静岡県母性衛生学会で講演の機会をお与えくださいました静岡県母性衛生学会会長、静岡県立こども病院周産期センター長、西口富三先生、座長の労をお取りくださいました静岡県産婦人科医会会長、レディースクリニック古川院長、古川雄一先生に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) 鈴木秋悦: 今日の不妊治療の流れー概論. 新版, 今日の不妊診療 (鈴木秋悦編集), pp2-5, 医歯薬出版, 2013.
- 2) 北井啓勝: 不妊症の臨床統計. 新版, 今日の不妊診療 (鈴木秋悦編集), pp35-40, 医歯薬出版, 2013.
- 3) 荒木重雄: 不妊治療ガイドンス. 医学書院, 1996.
- 4) ARTデータブック2011年 <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2011data.pdf>
- 5) 岡村均, 大場隆: 卵胞発育, 排卵と卵成熟の基礎知識. 図説ARTマニュアル, 改訂第2版 (森崇英, 久保春海, 岡村均編集), pp25-31, 永井書店, 2006.
- 6) 高橋俊文: 卵の加齢のメカニズム. 日産婦誌, 2014, 66: 1328~1334.
- 7) 荒木重雄, 福田貴美子: 体外受精ガイドンス. 医学書院, 2002.
- 8) 兼子由美, 飯泉文香, 土屋翔太郎, 他: 当院における無加湿型インキュベーターの培養成績. 日本生殖医学会雑誌. 2012, 57: 363.
- 9) 兼子由美, 飯泉文香, 土屋翔太郎, 他: 当院におけるEmbryoScope™の培養成績について. 日本受精着床学会雑誌. 2014, 31: 27-31.
- 10) Nishimura, M., Tsuchiya, S., Kaneko, Y., et al.: Observation of a Frozen-Thawed Blastocyst Dividing via Time-Lapse Cinematography and a Possible Mechanism for a Dichorionic-Diamniotic Pregnancy. The Journal of Clinical Embryology. 2014, 17, Issue2: 191-195.
- 11) Kuwayama, M., Kato, O.: All round vitrification of human oocytes and embryos. J. Assist. Reprod. Genetic. 2000, 17(8): 477.
- 12) 日本産科婦人科学会平成24年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告 (2011年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2013年7月における登録施設名). 日産婦誌. 2013, 64: 2083-2115.