

4

産科婦人科臨床
series collection

不妊症

総編集●藤井 知行 山王病院

専門編集●大須賀 穰 東京大学

*Science
and
Practice*

中山書店

序

生殖活動により子孫を残すことは生物にとっての本能といえる。新たな世代が維持できなければ種にとって存亡の危機となる。この本質的な命題とは別に、高度な文明をもつ人間として各個人の希望による妊娠・出産は一種の権利でもあり、社会において支えられる必要がある。しかし残念なことに不妊症の女性は偏見の対象となり、多くの不利益を被る時代があった。

このような歴史を経て、現代において不妊症は重要な疾患として認識され、原因の解明と治療法の開発が日夜続けられている。特に20世紀後半に登場した体外受精・胚移植を主体とする生殖補助医療は不妊症治療に革命的な進歩をもたらし、瞬く間に普及していった。結果、現在日本では約15人に1人が体外受精で生まれており、不妊症治療の柱となっている。しかしながら、いまだ1回あたりの治療で挙児を得るのは20%程度と低く、成功率を上げるために多くの取り組みが必要とされている。他方、生殖補助医療の登場により体外での配偶子が扱えるようになったため、長期に及ぶ配偶子保存、第三者の配偶子を用いた治療、胚の遺伝子診断、さらには遺伝子改変までが技術的には可能となり、さまざまな倫理的問題に直面している。

このように不妊症の領域においては常に飛躍的な変化がみられており、最新の理解を得るのが困難である。本書は急速に発展する不妊症の基礎から臨床、倫理に至るまで幅広くカバーしており、本書をお読みいただくことにより最新知識が整理された形で理解できるよう編集されている。1章では日本と世界の生殖医療と生殖倫理について概説いただいた。2章ではさまざまな不妊因子の検査法を解説いただいております。3章では不妊因子ごとに治療法を解説いただいた。現代の不妊治療で重要な位置を占める生殖補助医療については4章で十分な紙面を充てており、多くのステップからなる生殖補助医療のステップごとに理論から実践まで詳細に解説いただいた。最後にTOPICSとして、今後重要性を増していく最新の話題を盛り込んだ。

本書をご執筆いただいているのは、現在日本で不妊症領域の最先端でご活躍中のエキスパートの先生ばかりである。本書が読者の明日からの診療・研究に大いに役立つものと期待している。

2021年7月

専門編集 大須賀 穰

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座教授

CONTENTS

1章 生殖倫理と生殖医療の国際比較

生殖倫理と生殖医療の国際比較	石原 理	2
----------------------	------	---

2章 検査法

内分泌機能検査	金崎春彦	14
超音波検査	柿沼敏行	23
腹腔鏡検査	銘苅桂子	30
子宮鏡検査	齊藤寿一郎	35
卵管機能検査	梁 善光	41
免疫学的検査	竹下俊行	51
頸管因子検査	柴原浩章	56
子宮内膜検査	木田尚子, 岡田英孝	62
精液検査	辻村 晃	70
その他の男性不妊検査	小宮 顕, 加藤繭子, 市川智彦	78

3章 原因と治療

内分泌学的因子による不妊と治療	三宅達也, 木村 正	90
子宮因子による不妊と治療	辻 俊一郎, 木村文則, 村上 節	100
子宮内膜症による不妊と治療	谷口文紀	108
卵管因子による不妊と治療	末岡 浩	118
男性因子による不妊と治療	岡田 弘	124
免疫性不妊と治療	杉浦真弓	135
原因不明不妊と治療	原田竜也	143
生殖治療と心理サポート	小泉智恵, 大野田 晋, 杉本公平	152

TOPICS

子宮移植の今後	菅沼信彦	163
---------------	------	-----

調節卵巢刺激と trigger	久慈直昭	170
採卵	後藤真紀	181
射精障害，無精子症に対する PESA，MESA，SimpleTESE，MicroTESE	永尾光一	189
精子の凍結	湯村 寧	200
精子の調整と媒精	江夏徳寿，江夏国宏，塩谷雅英	207
顕微授精の実際	立花眞仁	213
卵・胚の培養	岸 裕司	224
受精卵・胚の観察と評価	安藤寿夫	233
新鮮胚移植	高井 泰	245
凍結融解胚移植	鈴木達也	256
胚移植の実技	加藤恵一	263
黄体補充	黒田恵司	272
卵巢組織凍結と移植	古井辰郎，寺澤恵子，竹中基記，山本晃央，森重健一郎	280
卵巢過剰刺激症候群	馬場 剛	290
ART と周産期異常，児の異常	齊藤和毅，齊藤英和	297

TOPICS

未成熟卵の <i>in vitro</i> maturation	辻 勲，森本義晴	306
配偶子操作の今後	寺田幸弘，高橋和政，平川威夫	311
再生医療と生殖医学	廣田 泰	316
着床前遺伝学的検査（PGT）	岩佐 武	321

略語一覧	325
索引	332

TOPICS

子宮移植の今後

はじめに

1978年より始まった体外受精・胚移植 (*in vitro* fertilization and embryo transfer : IVF-ET) の臨床応用と、それに関連する種々の生殖補助医療 (artificial reproductive technology : ART) の発展により、不妊治療は新たな進歩を遂げ、多くの不妊カップルに福音をもたらした。しかし、これら技術をもってしても挙児を期待できない事例が存在する。配偶子が得られない、あるいは子宮が存在しない場合である。これに対し ART は新たな答えを提供した。配偶子提供や代理懐胎・代理出産という第三者が関わる ART である。しかし、とくに代理懐胎においては倫理的にも種々の問題が明らかとなり、International Federation of Fertility Societies の調査 (2016 年) においても、世界で代理懐胎を認めている国は 38% のみで、日本産科婦人科学会の見解では実施の関与を認めていない。

これに対し、2014 年 10 月、生殖医療分野における衝撃的な論文が『Lancet』に掲載された¹⁾。「世界初の子宮移植ベビーの誕生」である。

経緯と現況

子宮移植の適応

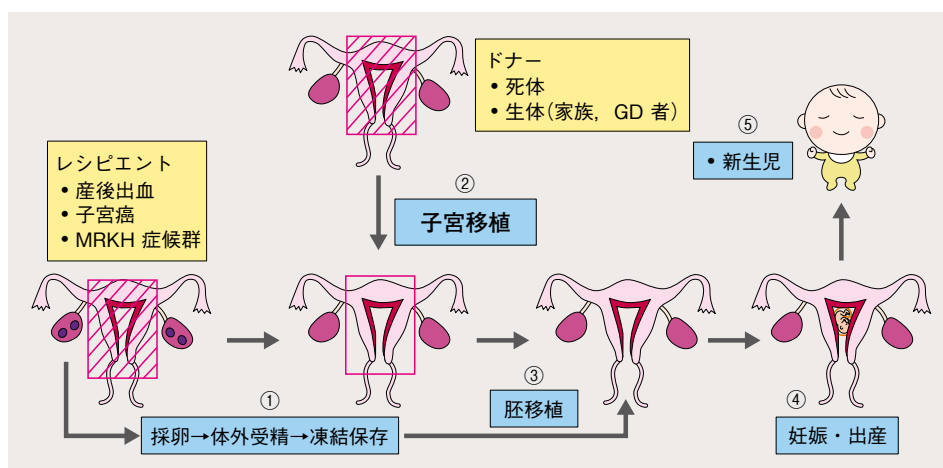
子宮移植は子宮性不妊 (uterine factor infertility : UFI) 患者で、とくに後天的に子宮を

失った場合、あるいは先天的に妊娠可能な子宮を欠損している場合の絶対的 UFI に主に適応される⁽¹⁾。日本においては不妊症診療を受けているカップルが 470,000 組あり (厚生労働省, 2015 年)、WHO によれば不妊原因の 65% が女性因子 (男性因子との合併例を含む) で、その 17.6% が UFI とされている。すなわち計算上は、わが国に 54,000 人の UFI 患者が存在すると推定される。絶対的 UFI に対する ART としては代理懐胎と同時に子宮移植があげられるが、さらに養子縁組も挙児希望に対する対応となる。

基礎研究としての動物実験

動物を用いた子宮移植研究は以前から散見されてきていたが、大きな広がりをもせた契機は、2000 年にサウジアラビアで行われた子宮移植の臨床実施における不成功にある。レシピエントは産後出血にて子宮を摘出された女性で、ドナーは両側卵巣嚢腫にて子宮摘出術を同時に施行された第三者であった。移植手術自体は成功したが、術後 99 日にて血栓形成による子宮壊死のため摘出を余儀なくされた。このチームにおいては、基礎的検討の不十分さが指摘され、以降、多くの動物種を用いた研究が開始されることになった。その結果、小動物、大動物、さらには非ヒト霊長類に至るまで、子宮移植の動物実験が行われ、移植技術、術後管理、免疫抑制法などに多くの成果が得られてきた。

わが国においても、2008 年には慶應義塾大学、東京大学、京都大学の研究者により「子宮



② 子宮移植医療のプロセス

- ① レシピエントより採卵し、移植に十分な良好受精卵を一定数確保し凍結保存する。
 - ② ドナーより子宮を摘出し、レシピエントに移植する。
 - ③ 子宮が生着したことを確認し、融解胚移植する。
 - ④ 妊娠が成立すれば分娩まで管理を行う。
 - ⑤ 出生後は新生児をフォローアップする。再度の妊娠を望まない場合は移植子宮を摘出する。
- GD : gender dysphoria, MRKH : Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

て 81 例の子宮移植が実施された。移植手術成功例は 59 例（73%）で、45 例（56%）において妊娠が成立し、33 例より 37 人の正常児が誕生している。

今後の展望と問題点

医療技術的問題

子宮移植のプロセスは、① 受精卵の調整、② 子宮移植、③ 凍結胚融解移植、④ 妊娠・出産、⑤ 新生児管理となる（②）。これまでの臨床例の検討により、移植手技や手法、移植後・妊娠期の免疫抑制ならびに感染予防管理、児の予後などに関しては多くの知見が得られてきている³⁾。さらなる症例数の追加により、より有用なグローバルスタンダードが得られると推測される。

ドナー・レシピエントの選択

子宮移植ドナーとしては死体と生体が考えら

れるが、ドナーの身体的侵襲を考慮すると死体ドナーが最適であることはいうまでもない。しかし、日本における臓器提供者数は年間ほぼ 100 件であり（日本臓器移植ネットワーク）、有用な子宮が得られる可能性は低い。生体においては、母親などの高齢者からの摘出は身体的負担も大きく、また同調圧力の回避も考慮しなければならない。そこで、性別違和（gender dysphoria : GD）者の性別適合手術時に得られる摘出子宮の適用が検討されつつある。ドナーに対する手術侵襲を低減するためにも、手術手法の改善、ロボット手術の導入などが必須である。

現時点におけるレシピエントの 95%（77 例/81 例）が MRKH 症候群である。これは初期段階として、最も安全に子宮移植を遂行するための選択であると考えられる。腹腔内の状態、術後の免疫抑制薬による一次がんの再発などを考慮すると、悪性腫瘍術後患者に対する適応は困難さが推測され、現時点では良性腫瘍などによる UFI 患者に適応が拡大されつつある。

精子の調整と媒精

背景

子宮内人工授精 (intrauterine insemination : IUI) や体外受精 (*in vitro* fertilization : IVF), 顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection : ICSI) に代表される生殖補助医療 (assisted reproductive technology : ART) において, 射出精子を原液のまま用いることはまれであり, 調整して使用するのが一般的である。精子の調整によって, 運動精子の濃縮と精漿中の異物 (細菌, 微小なゴミ, 精子以外の細胞, 非運動精子) の除去が可能となる。また, 調整過程において精子は精漿から分離される。精漿は精子が子宮頸管粘液を通過するために必要な成分を含んでいるが, その構成成分であるプロスタグランジンや亜鉛, PSA (prostate specific antigen) などの酵素は, IUI や ART など自然のバリアをバイパスしている状況においては不要であり調整により除去される。

理論

精子調整の最大の目的は, 良好運動精子の回収であるが, その理論的背景は良好運動精子のほう精子 DNA の断片化が少ないという考え方に基いている。実際に総運動精子数や直進運動率といったパラメータが精子 DNA 損傷率と有意な負の相関を認めることが報告されている¹⁾。また精子 DNA の断片化の有無と ART における妊娠率の関連性についても報告されてお

り, 精子の DNA 損傷率が高いほど IVF, ICSI における妊娠率が低下することが確認されている²⁾。このような背景から, 精子調整によって良好運動精子を回収することが妊娠率の向上に必要であると考えられている。

精子の DNA 損傷に影響を与える因子としては, 禁欲期間, 精液運搬時の環境, 精子調整時にかかる時間, 精子調整時の遠心分離などがあげられる。また, 精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction : TESE) による精子や凍結精子を用いる場合は, 凍結時の条件や融解の条件なども関与してくる。

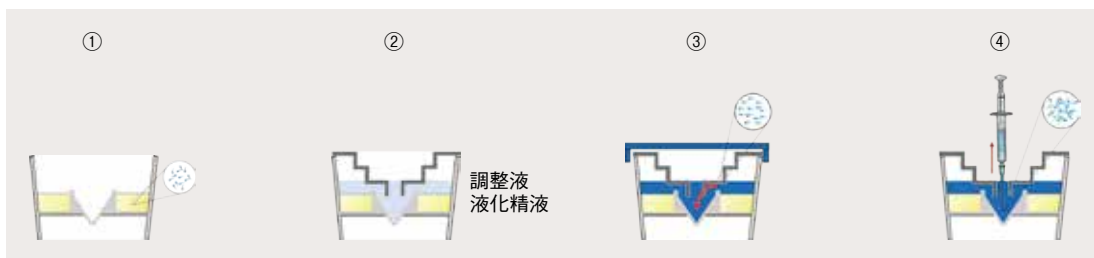
以下, より良い精子を用いて IUI や ART を行うための具体的な方法や注意点について述べる。

具体的方法

採精

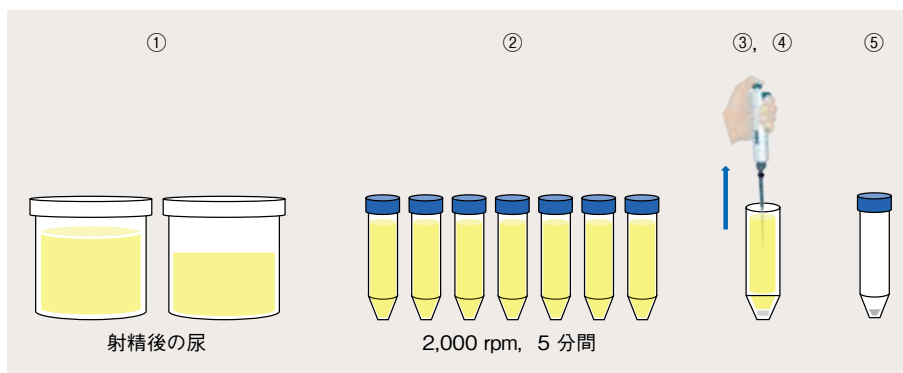
採精に際しての最適な禁欲期間は諸説あるが, おおむね1日以上7日以内が良いと考えられている。採卵が決まってから禁欲期間を伝えと禁欲期間に対応できなくなる可能性があるため, 排卵誘発開始時, 遅くとも誘発中までに伝えておくことが必要である。また乏精子症患者においては, 禁欲期間が1日だと精子数が少なくなることがあるため2日以上禁欲期間を勧めている。

採精はマスターベーション法によって行われ, 口の広い滅菌カップに採精してもらう。採



④ MS法 (Migration-Gravity Sedimentation Methods)

- ① 液状化した精液を専用の容器に注入する。液量に応じてスペーサーを使用して液面の高さを調整する。
- ② 内蓋をセッティングし、内管に精子調整液を注入し精液を完全に覆うようにする。
- ③ 外蓋をセッティングし60分間静置する。この間に運動精子が調整液を通して内管の底部に移動する。
- ④ 1 mL シリンジにプラスチック針を装着し、内管中心の底から0.4 mLの液を回収する。



⑤ 尿中精子回収法

- ① マスターベーションにて射精後、排尿してもらい尿を滅菌カップに回収する。
- ② 尿全量を15 mL 遠心管に分注し、2,000 rpm, 5分間遠心する。
- ③ デカンテーションにて上清を捨て、すべての遠心管の沈渣を1本のチューブにまとめる。
- ④ ピペットで上清を取り除き、沈渣のみをスライドガラスにのせて精子の有無を確認する。
- ⑤ 沈渣に培養液を加え、通常の精液と同様に洗浄・濃縮する。

1.06 g/mL)を用いる二層パーコール法があり、二層パーコール法のほうが回収精子数は減るが運動精子の割合が高くなる。二層パーコール法の手順を③に示す。

■ MS法

遠心分離による精子調整は細胞密度の高い精子を得ることができるというメリットがある。一方で遠心分離に伴う精子への物理的ダメージやDNA損傷率の増加が懸念されてきた。MS法は遠心分離を行うことなく運動精子を回収する方法として開発された³⁾。良好な運動精子を簡便に得られるというメリットがある一方で、

乏精子症や精子無力症では精子回収率が低下するという問題点もあり、それを理解したうえで適応を決める必要がある。

現在、調整器具としてミグリス[®]（メニコン）とZyMot[®]（DxNow）が市販されている。④にミグリス[®]の調整手順を示す。

■ 尿中精子の調整

逆行性射精は糖尿病や骨盤内手術、脊髄損傷、経尿道的前立腺手術などに伴って起こり、後部尿道から膀胱に精液が逆流する病態である。治療として、三環系抗うつ薬であるアモキサピンやイミプラミンの抗コリン作用による治

受精卵・胚の観察と評価

はじめに

単胎妊娠を経て健康な児の出産をめざす生殖補助医療（ART）は世界中に多くの恩恵をもたらしているが、移植胚決定に科学的根拠を与える受精・胚発生基礎・臨床研究はいまだ十分とはいえない。受精卵・胚の観察と評価は、体外培養環境に与える安全面での悪影響を最小限にして良好胚を選び出す重要プロセスであり、発展を続ける ART 周期の増加などによって近年多数の知見が集積している。

本項では、受精卵・胚の観察法と評価法について基本をふまえて的確に理解することを目的とする。とくに今後ますます標準的方法になっていくであろう胚盤胞培養とタイムラプス観察・評価については、日々の業務に問題意識を持ち続けてもらえるよう内容を吟味した。受精卵・胚の観察と評価における歴史的経緯、顕微鏡観察の理解、受精の確認と評価、胚発生各時期の観察と評価、タイムラプス観察による評価、今後の課題と発展について、産婦人科学と生殖医学・医療を学び専門家として活躍をめざす 21 世紀の若者に向けて他書に記述されていない視座で紹介する。

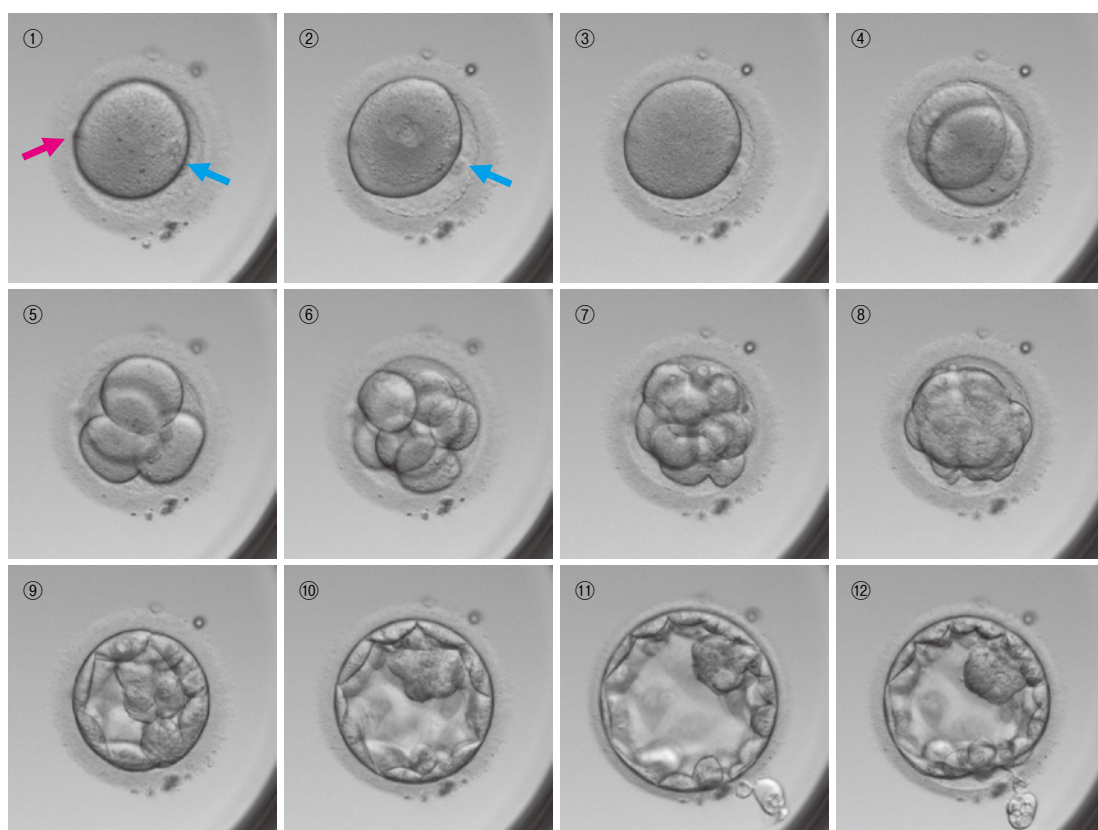
歴史的経緯

動物実験を基礎とした体外受精（IVF）研究の歴史は 19 世紀後半が端緒となるが、受精の評価が不十分な時代が長く続いた。ヒト IVF の

最初の報告とされる 1944 年、1948 年の Rock と Menkin らによる研究報告¹⁾にしても、27 時間の培養で 138 個の卵から得られたという 2 細胞期 2 個・3 細胞期 2 個の「胚」が、正常受精を経て 2 回もしくは 3 回の細胞分裂で得られた分割期胚という証明はない。単に未受精卵の変性的一种である断片化を観察したにすぎなかったかもしれないともいえる。1951 年に米国の Chang がウサギで、オーストラリアの Austin がラットで精子の受精能獲得（capacitation）という概念を提唱すると、*in vitro* における受精の確認への関心も高まり、Smith が雌雄両前核（PN）の形成とその融合、Chang が第 2 極体（PB）の形成を受精成立の判定条件として提示したことが、ART のその後のラボワークの発展に大いに役立った。

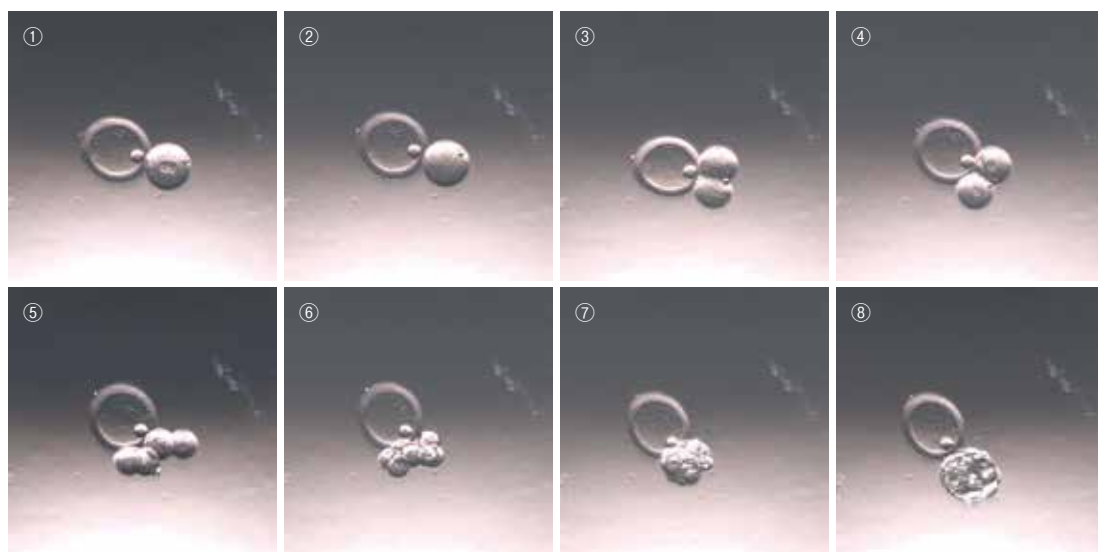
培養液の研究が進み多種の哺乳動物で続々と受精卵・分割期胚・産仔の獲得といった成功例が報告され、培養液の改良が進んで IVF の歴史が大きく動いたのは 1970 年代である。この分野の先駆者に日本人研究者が多く含まれていることは末永く記憶にとどめておきたい。当時の採卵は、経腔プローブが存在せず経腹法でも超音波断層法は画像が不鮮明だったため、全身麻酔で時にはミニラパ（小切開法）も加えて腹腔鏡下で行われたが、内視鏡や周辺機器も原始的ともいえるものだった。

英国において婦人科医として最初に腹腔鏡を日常診療に取り入れた Steptoe と協力して、オックスフォード大学の生理学者 Edwards（その功績により 2010 年ノーベル賞受賞）は、1969



⑥ 受精から胚盤胞に至るタイムラプス経時的画像

精巣精子を用いた ICSI 直後からタイムラプス観察を行い、新鮮胚移植により生児を得た。①の→は第 1 極体，①，②の→は第 2 極体を示す。compaction 直前 (⑦) は 14 細胞だった。



⑦ タイムラプス観察が可能だった透明帯脱出胚

ICSI 翌朝透明帯外に自然脱出していた 2PN 胚をタイムラプス観察した。撮影当時 (2014 年) は受精確認を行ってからタイムラプス観察を開始していた。興味深いことに、割球はひとつながりになっており、互いに引き寄せあうように桑実胚を形成した。