日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.2, 2-8, 2016

ー総説ー

がん治療による卵巣機能低下と不妊, 国内のがん・生殖医療の現状

古井 辰郎

岐阜大学医学部産科婦人科学教室　〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1－1

要 旨： 生殖臓器を治療の対象とする婦人科悪性腫瘍においては，古くから性機能および妊孕性の温存という問題には関心が払われてきた. 具体的には, 子宮頸癌に対する円錐切除術, 広汎子宮頸部摘出術, 子宮体癌に対するホルモン療法, 卵巣癌に対する患側のみの付属器切除術などが, 症例を慎重に限定した上で許容されてきた.

高用量のアルキル化剤を用いる血液疾患, 乳がん, あるいはSLEなどをはじめとした婦人科がん以外の疾患においても性腺機能に大きな影響を与えることは以前より知られていたものの，当然のことながら原疾患の治療が最優先されるため, 治療と妊孕性という問題に十分な配慮がされてこなかった. 近年は若年がんサバイバーの増加に加えて体外受精や凍結技術をはじめとした生殖補助医療（ART）の進歩によって，がん治療と妊孕性の温存の両立が可能となった. 本邦でも2012年には出生児の24人に1人がARTにより誕生し, 特に凍結胚移植による出生児数数が新鮮胚移植による出生数を大きく上回っており, 凍結技術の進歩は目覚ましいものがある. 従来困難とされていた卵子凍結も実用段階となり, 卵巣組織の凍結保存も臨床研究の実施に至っている. 卵巣組織凍結は，排卵誘発を行わず，腹腔鏡手術で卵巣組織を採取するため, がん治療の遅れも最小限に抑える事が可能であり, さらに思春期前の女児に対しても適応可能であり今後の発展・普及が期待されている.

こういった背景により，2006年にアメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）はアメリカ生殖医学会（ASRM）と共同で「がん患者に対する妊孕性温存ガイドライン」を発表し, がん治療による妊孕性低下リスク分類, 各種妊孕性温存対策の選択肢, がん患者に対してこれらの情報提供の必要性について言及した.

しかしながら，この問題に関しては，がん治療医，生殖医療専門医のどちらか一方だけでは若年がん患者の妊孕性に関して十分な情報提供や温存対策を行う事は困難であり，患者に十分な情報提供をする事の障害となっている.

そこで欧米の動きを手本として，国内でも2012年11月に特定非営利活動法人日本がん・生殖医療研究会（JSFP）が設立され, 若年がん患者のがん治療と妊孕性に関する諸問題についての取組みを開始している. また, 岐阜県における若年がん患者に対するがん・生殖医療の医療連携の現状と実践についても紹介する.

キーワード：がん・生殖医療，AYA世代がん患者, 妊孕性温存, 岐阜モデル

1. はじめに

がん治療の進歩は, 思春期・若年成人（adolescent and young adult:AYA）世代患者では治療後の長期にわたるQOL（quality of life）をいかに向上させるかという新たな課題を提起している. 手術による性腺や子宮の摘出, 放射線治療や化学療法による性腺毒性は治療後の性機能の障害とともに妊孕性低下の原因となる. 特に女性では性交障害, 更年期障害に加え, 長期に放置すると骨粗鬆症, 高脂血症, 心血管障害などを増加させ, 適切なフォローと介入が必要である. これらは長期生存可能となった若年がん患者にとってのQOL低下の大きな原因のひとつとなる.

具体的には，アルキル化剤を代表とした化学療法，骨盤内や頭蓋内への放射線照射, 子宮や卵巣の外科的切除などは, がん治療前から治療後において何らかの対策がなされなければ高頻度もしくは確実に生殖内分泌的異常や不妊の原因となる.

これらはAYA世代のQOLを考えると，ともに非常に深刻な問題である. 内分泌異常においては，長期的なホルモン補充療法を行う事で対応は可能であるものの, 卵巣不全による不妊に関しては現在のところ根本的な対応策はなく, 子供を持ち育てたいという気持ちを叶えるためには養子縁組や卵子提供（現在本邦では議論の途中）に頼らざるを得ない. 一方，近年の生殖補助技術

受付　2016年3月10日/受理　2016年3月25日

責任著者：古井 辰郎　e-mail［furui@gifu-u.ac.jp］

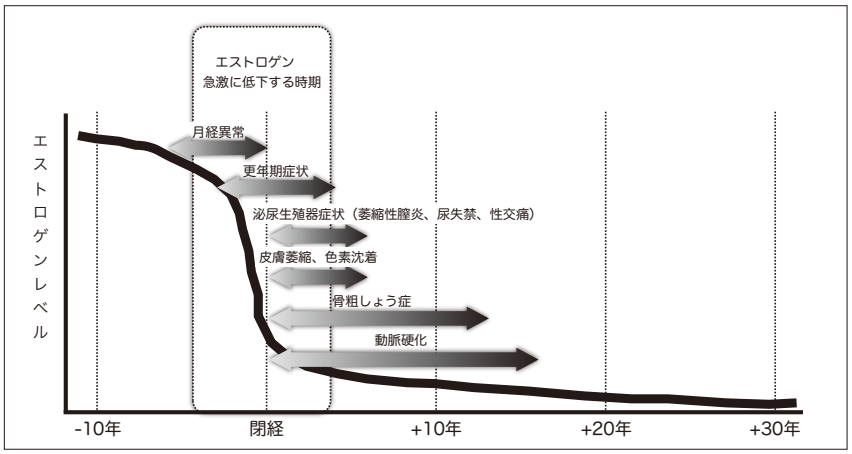


図1　閉経前後におこってくる症状や疾患（文献 [van Keep, 1990] より改変）

(assisted reproductive technology, ART)の進歩, とりわけ凍結技術の発展により, 精子凍結, 胚(受精卵)のみならず卵子や卵巣組織の凍結保存まで可能となった.

こういった背景のもと, 2006年には米国臨床腫瘍学会(ASCO)と米国生殖医学会(ASRM)が共同で若年がん患者に対する妊孕性温存に関するガイドラインを発表し若年者に対するがん治療において適切な情報提供と妊孕性温存の提案の重要性を示すに至った[1,2]. 本邦でも2012年に日本がん・生殖医療研究会（2015年から学会)が設立されたのを皮切りに全国で様々な取り組みがなされるようになってきた[3-5]. また期を同じくして, 岐阜県ではAYA世代のがん患者に対する妊孕性温存に関する医療連携（岐阜県がん・生殖医療ネットワーク)が全国に先駆けて立ち上がり, 岐阜モデルとして他地域の参考となっている.

2. 性腺機能障害について

日本人の女性は45～56歳の間に閉経を迎えるが, 20歳代や30歳代にもかかわらず卵巣機能が極端に低下して無排卵に陥ることがあり, これを早発卵巣機能不全 (primary ovarian insufficiency: POI) と呼ぶ. 高ゴナドトロピン・低エストロゲンを呈し, 抗ミュラー管ホルモン(anti-Mullerian hormone:AMH)値は通常は検出感度以下となる. POIは多岐による病因により, 不妊, エストロゲン欠乏症状, 心血管疾患や骨粗鬆症発症リスク, さらに卵巣機能が停止することに対する精神的ダメージなど女性のQOLを著しく損なう.

卵巣機能の減弱には連続性が認められ, Knauffらはまず月経は正常であるがFSHがやや高値(>10.2 IU/L)を示すincipient ovarian failure（IOF）する卵巣予備能低下症 (diminished ovarian reserve: DOR), さらに進行するとFSH 40 IU/L以上で4ヶ月以上の無月経を呈し(POI), 最終的に卵胞が枯渇, または発育を停止する病態に移行するとしている[6,7].

卵巣機能低下は性ステロイド産生低下につながり, 生殖臓器以外にも脂質・糖代謝, 骨・肝・脳・血管の機能, 心理・行動など幅広い影響が及ぶことが知られている. 生体の各臓器に作用し効果を発現する血中エストロゲンの濃度は異なるため, 低エストロゲンによって引き起こされる様々な障害の発生時期や補充に必要なエストロゲン製剤の量に違いが出ることになる[8].

更年期は女性の加齢に伴う生殖期から非生殖期への移行期であり, わが国では閉経の前後5年の合計10年間とされる. この時期にはエストロゲン欠乏による更年期障害, それ以降には皮膚・粘膜症状, 泌尿生殖器症状, 脂質代謝異常・冠動脈性心疾患や閉経後骨粗鬆症, 認知症などの様々な疾患が増加することが知られている[9] (**図1**). 骨塩量の低下, 高脂血症, 心筋梗塞の発症, 性交痛の発現頻度は閉経者の割合とともに増加し, エストロゲン補充療法が奏功することが示されている[10-14]. AYA世代がんサバイバーにおいても治療による卵巣機能不全により, これらの障害が発生しうる. そのことは, とりわけ若年者では早期介入が遅れがちとなりより大きなQOLの低下を招く. また, 若年者にとって性機能障害(性交痛や性欲の低下), 不妊といった問題は重要な問題であるものの, これらは原疾患の主治医の専門分野とは異なるため放置されることが多いと思われ, 産婦人科や総合内科との連携が重要と考えられる.

1）更年期障害

更年期障害は顔のほてり・のぼせ(hot flash), 異常発汗, 動悸, めまいなどの血管運動神経症状, 情緒不安, イライラ, 抑うつ気分, 不安感, 不眠, 頭重感などの精神神経症状, さらに運動器, 消化器症, 皮膚, 粘膜症状, 泌尿生

殖器症状など多彩な症状を呈する.

2）骨粗鬆症

がんサバイバーでは骨塩減少と骨粗鬆症は珍しくはない. 化学療法, ステロイド療法, 放射線治療の副作用として, または性腺機能低下に伴う持続的な低エストロゲン状態により起こることがある[15,16]. 卵巣機能低下に伴う２次性の骨量減少に対してはエストロゲン補充療法が奏功することが示されている[10].

3）脂質異常症・心血管障害

エストロゲンは総コレステロールやLDLコレステロールを低下させ，HDLコレステロールを増加させ，動脈硬化に対して抑制的効果を有する. また，女性の心血管疾患は, 閉経後女性に急増することが知られており, エストロゲンの欠乏が心血管疾患のリスクとなることが示唆されている[17].

4）認知機能障害

エストロゲンは認知機能や脳血流など脳機能に深く関わりがあり, 閉経直後からのエストロゲン補充療法の開始は女性のアルツハイマー病発症予防への関与も指摘されている[18].

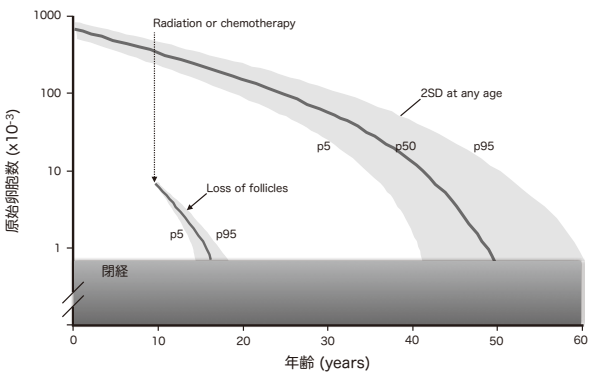
これらの卵巣機能障害に引き続いて起こる低エストロゲンは, 非常に多岐にわたることによる諸問題の原因となりAYA世代がんサバイバーのQOLを考える上で重大な問題であると思われる. 性ステロイドホルモン剤を用いた治療は非常に有効性が高いものの, これらの薬剤の投与の経路や方法，開始時期，さらに性器出血や乳房緊満などの副作用や乳がんや子宮体がんなどホルモン依存性腫瘍との関連性などの問題もあり, 婦人科との連携による対応が望ましいと考えられる.

3. 化学療法による卵巣機能障害

AYA世代の女性がん患者に対する骨盤への放射線照射，アルキル化剤を代表とする化学療法はDOR/POIの原因となる．DORの段階で，すでに治療抵抗性不妊の状態となっていることが多い．ASCOのガイドラインではがん治療による無月経発症リスクを高リスク, 中等度リスク, 低リスク, 低リスク, 極低リスク / リスクなし, 不明に分類している[2,19]. しかしながら, この分類はがん治療後の卵巣機能, 妊孕性そのものに与えるリスクを反映おらず，**図２**に示すように，卵巣予備能が高い場合には卵巣機能が障害を受けても月経再開を認め, 妊娠を希望する世代になった時点で難治性不妊と診断される可能性もある. また，若年成人においてはがん治療後に妊娠可能となるまでの期間による卵巣の加齢, 妊孕性低下が生じることも考慮に入れる必要がある.

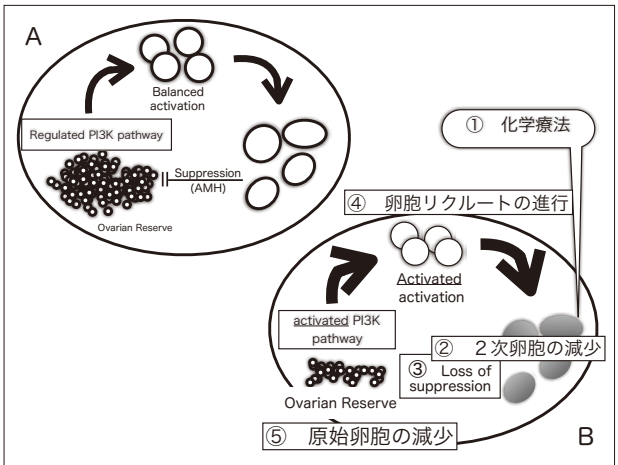
化学療法薬は, がん細胞同様に細胞分裂が活発な骨髄や毛根の細胞とともに発育卵胞の顆粒膜細胞にも影響を及ぼす. このため, 化学療法後には胞状卵胞が枯渇し, 一過性の無排卵から無月経を生じることがある. 一方, 第１減数分裂の途中で細胞周期を停止している卵胞中の卵子が, 化学療法によって受ける影響は薬剤の種類によって異なると考えられているが, アルキル化剤では卵子への直接的な影響も報告されている[20].

また, 化学療法によって最も影響を受ける前胞状卵胞や小胞状卵胞の死滅によって, 原始卵胞のプールから成熟卵胞への卵胞発育の調節の役割を担っていると考えられているanti-Mullerian hormone（AMH）の分泌も抑制されるため，原始卵胞のプールを枯渇させ，早発卵巣不全（POI）の原因となるという卵子の「燃え尽き理論（burn-out theory）」（**図３**）も提唱されている[21-23]. その



p5=5th percentile. p50=median. p95=95th vpercentile

図２　原始卵胞数の加齢およびがん治療による減少（文献 [De Vos et al., 2010; Faddy et al., 1992] より）



A：健常女性における卵巣内の原始卵胞リクルートの制御状態
B：化学療法によって２次卵胞が減少し，原始卵胞リクルートが活性化した状態

図３　原始卵胞の Burn-out theory（文献 [Meirow et al., 2010; Roness et al., 2013] より）

他, 種々の化学療法薬では卵巣皮質間質の線維化や毛細血管の障害, ドキソルビシンによる卵巣血流の減少や血管壁の崩壊, 酸化ストレスによるアポトーシスの誘導などのメカニズムも考えられている[24,25].

これらのPOI, 不妊の発症率は年齢, 使用薬剤や投与量と相関する[26]. 排卵前の卵胞の消失状態は化学療法による一時的な無月経の原因となるが, 静止状態の原始卵胞数を反映しておらず, 卵巣障害の程度を評価するのには適切とは言えない. すなわち, 無月経や臨床検査データ (FSH等) で明らかでない場合にも卵巣予備能が障害の一部が障害を受けていることが知られている[27-29].

4. がん治療後の卵巣機能評価

AYA世代のがん患者を診療する上で, 血清FSH, AMHおよび胞状卵胞数などによる卵巣予備能の評価は化学療法による卵巣機能低下の予測, 化学療法後のフォローアップとして有用と考えられている[30].

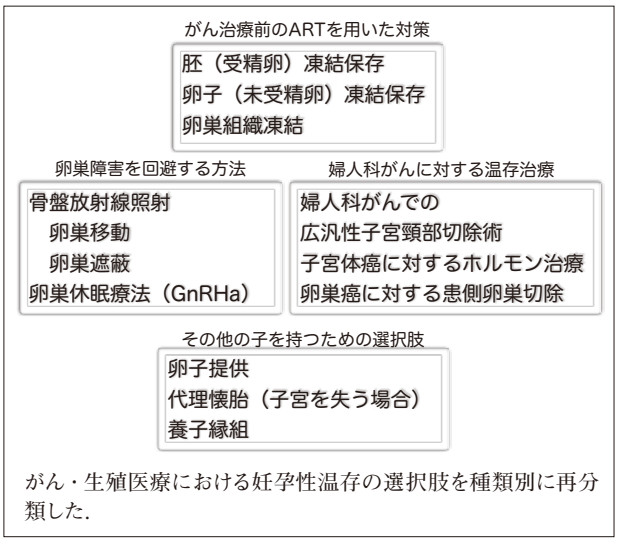
5. 妊孕性温存の実際

妊孕性低下を伴うがん治療に対する妊孕性温存対策としては, 性腺に対するダメージを回避するもの, 婦人科がんに対する温存療法, ARTを用いた配偶子や胚の凍結保存, 婦人科がんに対する温存治療などが挙げられる (**図4**). 卵巣機能障害を引き起こすがん治療に対しては, がん治療効果を担保しつつ卵巣への障害を回避するもの理想ではあるものの, 現時点で高いエビデンスが証明されたものは存在しない. そこで, がん治療後のPOIリスクを見込んで事前のARTを用いた配偶子や胚の凍結温存も広く行われるようになってきた.

1) 胚(受精卵)凍結

2012年日本産科婦人科学会の調べでは, 出生児の約4% (1/27) が生殖補助医療による妊娠で, うち, 73%が凍結胚移植によるものである[31].

本法は, パートナーを必要とすること, 排卵誘発が必要で実施までにある程度の期間を要すること, 保存できる胚の数が限定的であること, 採卵や排卵誘発に伴う合併症リスクが存在すること, 性ステロイドホルモン依存性腫瘍での排卵誘発の安全性が確立されていないことなどが問題としてあげられる. しかしながら, ARTによる不妊治療での安全性・有効性がほぼ確立した技術であり, 既婚者に対するがん・生殖医療においての第一選択となりうる[19,30]. しかしながら, 本法を行うにあたり, 生児獲得率の現状や採卵時の年齢とともに低下することをはじめとした生殖補助技術の限界 (**図5**) に関する情報提供が重要であることは論を待たない.



がん・生殖医療における妊孕性温存の選択肢を種類別に再分類した.

図4　女性の妊孕性温存の選択肢 (ASCO ガイドライン 2013 [Loren et al., 2013] より改変)

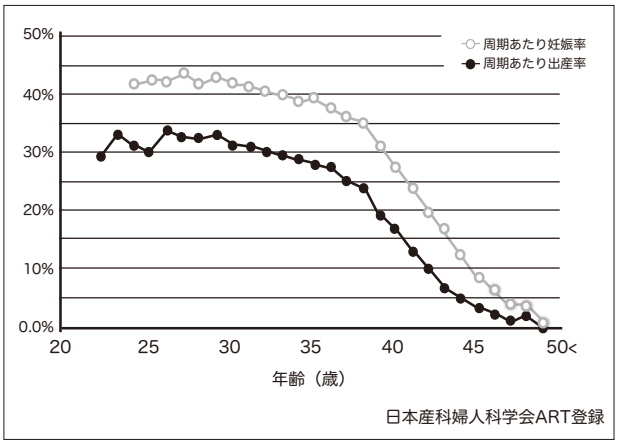


図5　ART 妊娠率・生産率 (凍結胚移植)

2) 卵子凍結

未受精卵は, 胚に比べて凍結, 融解によるダメージを受けやすいものの, 凍結技術, 特にガラス化法の進歩により2013年改定のASCOのガイドラインではMedical Statusを胚凍結と同様のStandardと位置付けられるに至っている. 本法は, 胚凍結と同様に排卵誘発, 採卵に伴う時間のロス, 合併症リスクはあるものの, 未婚女性に対応できる点が利点である.

3) 卵巣組織凍結

がん治療前の卵巣組織を凍結保存し, がん治療後に自家移植する方法で, 利点としてはパートナーが不要であること, 排卵誘発によるがん治療の遅れを考慮する必要がないこと, 多数の原始卵胞を保存することができることなどが挙げられる. 2004年のDonnezらのグループによる世界最初の生児獲得の報告[32]以来,

表1　GnRHアゴニストによる卵巣保護に関する臨床研究

試験or報告者	結論	対象	症例数	研究デザイン	観察項目	化学療法終了後の観察期間
Blumenfeldら[40]	肯	14～30歳リンパ腫	111	非ラ	月経再開	12ヶ月
Beck-Fruchterら[41]	肯	12報から乳癌，血液疾患など	579	メタ	月経再開	
Badaiwyら[42]	肯	18～40歳乳癌	80	ラ	月経再開，ゴナドトロピン値	8ヶ月
OPTION[43]	否	乳癌		ラ	月経再開	
PROMISE[44]	肯	18～45歳乳癌	281	ラ	月経再開，ゴナドトロピン値	1年
ZORO[45]	否	45歳以下乳癌	60	ラ	月経再開	6ヶ月
Munsterら[46]	否	45歳以下乳癌	49	ラ	月経再開，FSH値，インヒビン値	2年
Demeestereら[47]	否	18～45歳リンパ腫	129	ラ	月経再開，FSH値	1年
POEMS[35,36]	判定保留	50歳未満，ホルモン陰性初期乳癌	135	ラ	月経再開，妊娠，FSH値，インヒビン値，E_2	2年

肯＝肯定的　否＝否定的
ラ＝ランダム化　非ラ＝非ランダム化　メタ＝メタ解析

2013年には日本でもPOI症例に対する本法の応用による出産例も報告されるに至り，有用性の期待の大きい技術である[19,30,33,34]．しかしながら，現時点ではデータの蓄積も不十分であり方法論においても標準化されるに至っておらず，臨床研究の段階と考えられている[19]．

4）GnRHアゴニストによる卵巣休眠療法

この方法はいくつかのrandomized controlled studyや基礎研究が行われてきたものの[35,36]，肯定的結果と否定的結果と相反する報告が拮抗しており（**表1**），ASCOのガイドラインでもexperimentalとされている[19]．しかしながら，2015年に発表された257例のER陰性乳癌患者を対象とした第III相試験（POEMS試験）の結果によると，妊娠を含めた生殖機能を評価した早期閉経リスク低減効果に加え，癌の予後も改善したというインパクトのある結果が示され，missing dataが多かったことなどの問題は指摘されているものの，化学療法前の卵巣機能保護への期待が持たれている[30,37,38]．

5）医療倫理とインフォームドコンセント

標準的な治療は患者にとっての総合的な利益となると思われるが，医療行為が研究途上である場合，患者にとっての利益を注意深く考慮しなければならない．未だ発展途上の分野であるがん・生殖医療は，さらなる成績向上を目指し研究段階の技術を用いている．そのため，施設内の臨床試験審査委員会で審査された「研究途上の医療行為であることを明記した正式な説明と同意書」を用いて実施することが推奨される．AYA世代がん患者に対するがん治療のインフォームドコンセント取得にあたり，議論されるべきで項目[30]を**表2**に示す．

表2　「がん・生殖医療」における倫理的配慮とインフォームドコンセントにおいて議論すべき項目

- がん治療の将来の妊孕性に対するリスク
- 妊孕性温存の選択肢
- がん治療の遅れのリスク
- 妊孕性様々な研究的側面
- 妊孕性温存治療における現実的な成功の期待
- 妊孕性温存実施における危険性
- 妊孕性温存に於ける経費
- 配偶子や受精卵の廃棄に関して
- 死後生殖
- 配偶子提供，養子縁組，代理懐胎

6）がん・生殖医療における医療連携の重要性

がん治療と性機能，妊孕性という問題を考える上で，がん治療の現場だけでは解決できない場合が多い．2006年のASCOが提案したがん治療における妊孕性温存のガイドラインでは，がん治療において，腫瘍，生殖内分泌，精神・心理の専門医によるカウンセリングや妊孕性温存の選択肢を患者に提供することの必要性に言及した．また，これらを実施するためには診療科，施設，職種を超えた医療連携が重要であると考えられる[1,4,30,39,40]．

こういった流れの中，2006年にはドイツ語圏を中

心とした世界で初めてのがん患者の妊孕性温存ネットワーク，FertiPROTEKTがvon Wolffらによって構築された．2007年には米国で，NIHの資金を元にWoodruffらによってOncofertility Consortiumが組織された. これは腫瘍学，生殖医学そして患者の間に存在する全ての問題を解決することを目的とし, さらに国際的医師共同システム, そして基礎的・臨床的医学研究を行う内容となっている[40,41].

日本では，2012年鈴木らによって日本がん・生殖医療研究会（JSFP）がNPO法人として立ち上げられ，2015年には学会となった．JSFPでは，がん・生殖医療に関する様々な情報の患者, 医療従事者への提供, 全国的な医療連携ネットワークの構築, 人材育成, 研究・開発，ガイドライン作成などを目的として活動している. このJSFPの活動の一環として，我々は岐阜県でがん・生殖医療に関する地域連携モデルとして「岐阜県がん・生殖医療ネットワーク（岐阜モデル）」を立ち上げた. これに先立ち, 岐阜県内でがん治療医に対して実施したアンケートでも，がん治療の現場でAYA世代がん患者に対する生殖機能温存に関する医療連携を必要としていることが示され，医療連携構築後は地域でのコンスタントな施設間での患者支援が行われるようになっている[4,39].

6. まとめ

がん診療における診断・治療の進歩は患者の生命予後を飛躍的に改善し，長期生存患者のQOLという問題にも目が向けられるようになってきている. とりわけAYA世代がん患者に対する化学療法, 放射線照射, 外科的処置の結果生じる生殖内分泌異常，不妊の発症はQOLを大きく損なう. 特に早発卵巣不全（POI）は難治性不妊となる. 一方, 生殖医療の進歩によって, がん治療前の妊孕性温存の選択肢が検討可能となり, がん治療前の情報提供がより重要性と認識されるようになってきている. 本稿では, がん治療による卵巣機能低下と不妊, さらに国内のがん・生殖医療の現状について言及した.

参考文献

1) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol, 24 (18) : 2917-2931, 2006.
2) 高江正道 , 西島千絵 , 吉岡伸人 , 杉下陽堂 , 洞下由記 , 石山めぐみ , et al.: ASCO2013 最新トピック - 妊孕性温存に関する新ガイドライン概要．鈴木直 , 竹原祐志 , がん・生殖医療 妊孕性温存の診療，pp275-281, 医歯薬出版 , 2013.
3) Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JPJ, Chehin MB, Alves da Motta EL, et al.: Creating a Global Community of Practice for Oncofertility. J Global Oncol, published online ahead 1-14, 2015.
4) Furui T, Takenaka M, Makino H, Terazawa K, Yamamoto A, Morishige K : An evaluation of the Gifu Model in a trial for a new regional oncofertility network in Japan, focusing on its necessity and effects. Reprod Med Biol, First online, 08 August 1-7, 2015.
5) 清水千佳子 : 本邦における乳がん患者に対する妊孕性温存に関する取り組み . 鈴木直 , 竹原祐志 , がん・生殖医療 妊孕性温存の診療，pp 260-264, 医歯薬出版 , 2013.
6) Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, et al.: Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab, 94 (3) : 786-792, 2009.
7) 千石一雄 , 宮本敏伸 , 水無瀬学 : POI の病因と病態 . 臨床婦人科産科 , 68 (9) : 844-849, 2014.
8) 玉舎輝彦 : HRT におけるエストロゲン．玉舎輝彦 , 性ステロイドホルモンがわかる , pp 27-35, 金芳堂 , 1999.
9) van Keep PA: The history and rationale of hormone replacement therapy. Maturitas, 12:163-170, 1990.
10) Christiansen C, Christensen MS, Transbol I: Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet, 1 (8218) :459-461, 1981.
11) 山本逸雄 : 骨粗鬆症人口の推計 . Osteoporosis Japan,7 (1) :10-11, 1999.
12) 広井正彦 : 中高年婦人の性（Sex）. ホルモンと臨床 , 38:159-165, 1990.
13) 若槻明彦 : ホルモン補充療法の最新知識 - リスク・ベネフィットを今，どう考えるか，脂質異常症（解説 / 特集）. 産科と婦人科 , 79 (4) :435-440, 2012.
14) 藤田拓男 : 婦人科医のための骨粗鬆症の知識 . 43(7):677-680, 1989.
15) [監訳], 勝俣範之 , [訳], 金容壱 , 大山万容 : がんサバイバー医学・心理・社会的アプローチでがん治療を結いなおす．医学書院，2012.
16) Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. J Natl Cancer Inst Monogr, (16) :125-129, 1994.
17) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med, 133 (12) :933-941, 2000.
18) Maki PM: A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use, Ann N Y Acad Sci, 1052:182-197, 2005.
19) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al.: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol, 31 (19) :2500-2510, 2013.

20) Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Rizel S, Stemmer SM, Tzabari M, Shalgi R: Doxorubicin-induced apoptosis in germinal vesicle (GV) oocytes. Reprod Toxicol, 30(4) :566-572, 2010.
21) Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH: Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. Clin Obstet Gynecol, 53 (4) :727-739, 2010.
22) Roness H, Gavish Z, Cohen Y, Meirow D: Ovarian follicle burnout: a universal phenomenon? Cell Cycle, 12(20) :3245-3246, 2013.
23) 古井辰郎 , 竹中基記 , 寺澤恵子 , 山本晃央 , 牧野弘 , 森重健一郎 : [今月の臨床] いま注目されている早発卵巣不全(POI) . POI とがん化学療法 , 臨床婦人科産科 , 68 (9) :876-883, 2014.
24) Ben-Aharon I, Shalgi R: What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? Reproduction, 144 (2) :153-163, 2012.
25) 筒井建紀 : 化学療法による卵巣毒性 . 鈴木 直 , 竹原 祐 , がん・生殖医療―妊孕性温存の診療 , 医歯薬出版 , pp 42-51. 2013.
26) Wo JY, Viswanathan AN: Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 73 (5) :1304-1312, 2009.
27) Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A: Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. Hum Reprod Update, 7 (4) :394-403, 2001.
28) Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N: Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol, 17 (8) :2365-2370, 1999.
29) Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al.: Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer, 118(7) :1933-1939, 2012.
30) Roberts J, Ronn R, Tallon N, Holzer H: Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. Curr Oncol, 22 (4) :e294-304, 2015.
31) 日本産科婦人科学会 . 登録・調査小委員会 . ART オンライン登録 (データブック) http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/, (2016.1.27)
32) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al.: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet, 364 (9443) :1405-1410, 2004.
33) Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, et al.: Fertility Preservation in Females with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2015.
34) Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, et al.: Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. Hum Reprod, 30(3) :608-615, 2015.
35) Imai A, Furui T: Chemotherapy-induced female infertility and protective action of gonadotropin-releasing hormone analogues. J Obstet Gynaecol, 27 (1) :20-24, 2007.
36) Imai A, Sugiyama M, Furui T, Tamaya T, Ohno T: Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. Gynecol Obstet Invest, 63 (2) :102-106, 2007.
37) Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al.: Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med, 372 (10) :923-932, 2015.
38) Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle FM, Hitre E, Porter DJ, et al.: Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breastcancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance) . J Clin Oncol, 32 (18) :LBA505. 2014.
39) 古井辰郎 , 牧野弘 , 竹中基記 , 寺澤恵子 , 山本晃央 , 森重健一郎 : 特集 がん・生殖医療の連携体制構築へ向けて . 産婦人科の実際 , 64 (8) :1033-1037, 2015.
40) 鈴木直 : 海外でのがん・生殖医療の取り組みと日本がん・生殖医療研究会の役割 . 鈴木直 , 竹原祐志 , がん・生殖医療 妊孕性温存の診療 , pp250-259, 医歯薬出版 , 2013.
41) Woodruff TK: The Oncofertility Consortium--addressing fertility in young people with cancer. Nat Rev Clin Oncol, 7 (8) :466-475, 2010.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.2, 9-12, 2016

ー原著ー

胚培養士業務の簡素化とラボコーディネーター

泊　博幸，村上 真央，武内 捺美，末若 正恵，山田 彩加，野上 芹菜，森本 翔子，
紙野 あや子，川口 優妃，國武 克子，内村 慶子，竹原 侑希，早田　瞳，木下　茜，
荒牧 夏美，久原 早織，日高 直美，西村 佳与子，本庄　考，詠田 由美

アイブイエフ詠田クリニック　〒810-0001　福岡県福岡市中央区天神1丁目12－1　日の出福岡ビル6・7階

要 旨：　当院の治療周期数（採卵周期・凍結融解胚移植周期）が約400周期の頃は，3人の胚培養士で無理なく全ての培養室業務を確実に実施できた. しかし，治療周期数の増加に伴い管理業務の煩雑化が目立つようになり，さらには安全管理に対するART領域全体の意識も高まりダブルチェックシステム導入の必要性も問われる一方，胚培養士を増員しても人材養成には十分な時間が必要なことから，胚培養士の増員だけでなく業務を簡素化することの必然性にかられた. その際，胚培養士業務を原点回帰すると，やはり胚培養士は専門技術を磨くことが一番重要と考えた．ART黎明期の医師が医療という基本に立ち帰り，医師業務の中に胚培養士という新たな専門職を誕生させた様に，当院では胚培養士業務の中にラボコーディネーターという新たな職を配置した. さらに，情報処理専門の職も配置し，胚培養士業務を当院の理念である「安全な医療と確実な結果」を提供するチームとして編成した.

キーワード：ラボコーディネーター，胚培養士業務の簡素化

1. はじめに

胚培養士の主たる業務は，配偶子や胚を体外で培養するための知識を修得し，それに基づいた技術を提供することである．1978年のイギリスにおける世界初の体外受精児誕生時には，ケンブリッジ大学生理学のRobert Edwards博士がいわゆるラボラトリーワーク（ラボ業務）を担当した. すなわち，生殖補助医療（ART）は，ラボ業務専門のスタッフの介入によりスタートした.

しかし，本邦におけるART黎明期には，ラボ業務専門のスタッフは存在せず，ARTにおける全ての業務は医師が担当していた. その後，ARTの需要が高まり症例数が増加するにつれ医師業務の簡素化が求められ，ラボ業務専門のスタッフである胚培養士が誕生した. つまり，本邦におけるラボ業務の礎は，医師により築かれ胚培養士へとバトンが繋がれていった．ARTにおける医師業務が胚培養士の誕生により簡素化されてから数十年が経過し，今やラボ業務は胚培養士業務として完全に独立した部門として確立され，細部にわたる様々な「管理業務」が要求されるようになった. 管理業務には，技術や培養環境の管理は勿論のこと培養方法の妥当性の評価や使用する物品の管理，データ管理，そして安全管理など様々なものが包括される. 近年におけるART需要の増加や安全管理の要求に的確に対応するためには，胚培養士業務を確実に遂行するための人的資源（胚培養士の人数と能力）が必要となるがその確保は容易ではない.

本稿では，当院における胚培養士業務の簡素化から新たに誕生した職種“ラボコーディネーター”の役割を中心に述べる.

2. 胚培養士業務の概要（図1）

主な胚培養士業務は，検卵・精子調整・IVF・ICSI・凍結・融解・胚移植といった技術の提供であるが，これらの胚培養技術を実施するためには十分な準備が必要となる. 準備としては，様々な管理業務があり，例えば胚

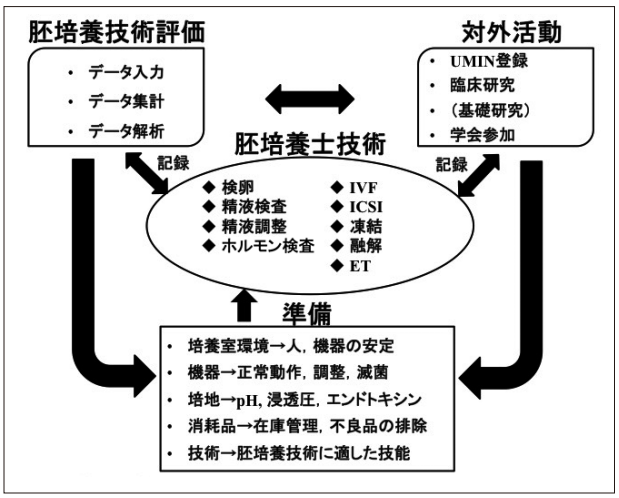


図1　胚培養士業務の概要

受付　2016年3月29日／受理　2016年5月9日
責任著者：泊　博幸　e-mail［tomazo_booy@yahoo.co.jp］

培養士の作業効率や機器の安定性に影響を及ぼす培養室環境の管理, そして配偶子や胚の培養環境に直接影響する機器や培地の管理, さらに消耗品の管理も必要となる. そして，これらの胚培養技術は誰でも実施できるわけではなく, 各技術に適した能力をもった胚培養士が必要となることから胚培養士の技術力の評価および教育も重要となる. これらの準備を土台として全ての胚培養技術は実施されている.

そして, 各々の胚培養技術を行う過程で採卵数・精子数・受精卵数といった多くの情報を得ることができる. この情報をデータベースに入力し集計・解析することも重要な培養士業務の 1 つである. この解析結果を基に情報をフィードバックすることで, その後の準備または技術の改善・維持に繋げることができる. また，対外活動として日本産科婦人科学会が集計するUMINへの臨床結果の登録業務は必須であり, 臨床研究や基礎研究を行うことで様々な治療の有効性や妥当性を明らかにすることができる. さらに，学会やワークショップに参加し多くの最新の情報または技術を修得することで自施設の培養業務のレベルアップに繋がるため, 対外活動も胚培養士において重要な業務となっている.

本来, 胚培養士業務は, 胚操作に関する技術に特化している. しかしながら，現在では元来医師が行っていた技術や対外活動を胚培養士が行い，また，看護師が行っていた材料管理や準備も培養部門に関しては胚培養士の仕事となり，受付事務が行う電子カルテへのデータベース入力もまた培養部に一部移管されているのが現状である. もはや胚培養士業務は，ART診療の一部でなく独立した配偶子および胚の診療部門としての様相を呈している. このように現在の胚培養士業務は多岐にわたり複雑化している.

3. ラボコーディネーター誕生の背景

胚培養士業務は, 治療周期数の増加に伴い相応の人的資源が必要となる. **図2**に当院の治療周期数の推移と培養室スタッフの配置を示した. 年々，治療周期数は増加しているが, 胚培養士の人数はあまり増加していない. さらに, 胚培養士を増員しても戦力となる人材養成には十分な時間を必要とし, 治療周期数の増加速度に人材養成が追い付かない. つまり，治療周期数に見合った人的資源が得難い状況が存在する. 人的資源が不足すると胚培養業務における準備と胚培養技術に専念する割合(時間)が多くなり過ぎてしまい，データの入力・集計・解析といった胚培養技術の評価が遅れてしまう. また，時間的余裕がなくなるため対外活動の実施が難しく, 治療の評価も十分に行うことができなくなる. それに伴い準備または技術の改善・維持が疎かになるという悪循環が生じてしまう. そこで当院では，胚培養士不足の解決策として胚培養士業務を細分化し, 専門的な胚培養の知識と技術を必要とする業務以外のことを少しずつ他のスタッフに移行することで胚培養士業務の簡素化を図った. つまり，胚培養士業務を胚培養士だけの業務ではなく, 複数の職種に振り分けてチームとしてラボ業務を遂行することとした(胚培養士業務の簡素化).

このような背景からラボコーディネーターは誕生した.

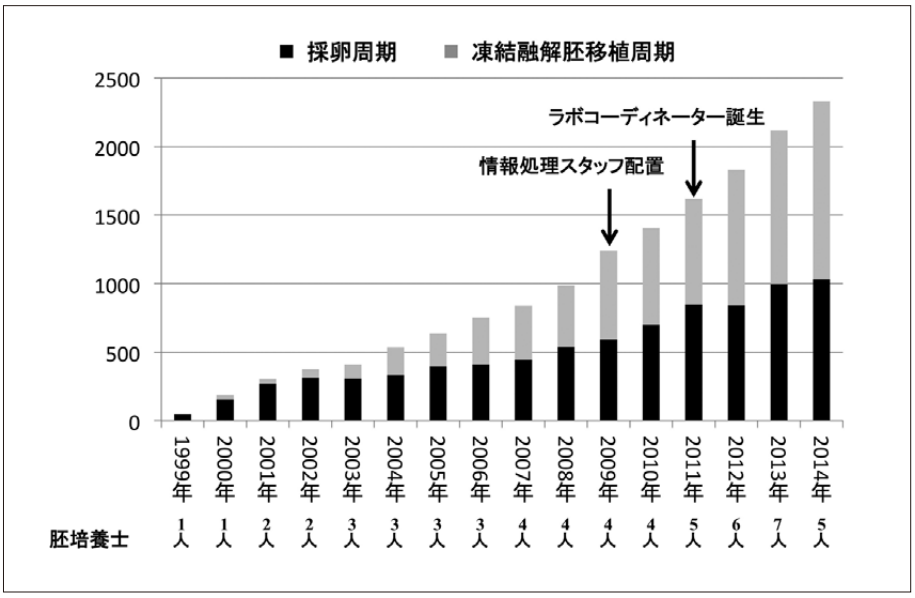


図 2　当院の治療周期数の推移と培養室スタッフの配置

4. ラボコーディネーターの役割

ラボコーディネーターは, 専門的知識と技術を要する必ず胚培養士が行うべき業務以外の情報管理など, 多岐にわたる業務に加え医療秘書の役割も担う.

1)ダブルチェック・記録

胚培養士が実施する全ての業務においてダブルチェックを実施している（**図3**). 胚凍結処理時や培地交換時には, 培地ドロップの決められた場所からきちんと凍結する胚または培地交換する胚をピックアップしているかどうかも実体顕微鏡のモニター越しにラボコーディネーターが確認しダブルチェックを行う. また, 採卵時や凍結融解処理およびICSI時などラボコーディネーターは胚培養士の背後に位置し培養士から発信される様々な情報を確実に記録するだけではなく, 実際の胚培養士の手技も録画機器を用いて動画として記録する. さらに, 採卵時や胚移植時などは, 胚培養士とのダブルチェックだけではなく診療部の看護師やメディカルコーディネーターと患者情報の照合を確実に行う. このように全ての作業を胚培養士とラボコーディネーターのペアで実施している.

2) データ入力・集計

胚培養士業務から得られた情報の入力および集計もラボコーディネーターの役割の一つである. この業務は情報処理専門のスタッフを実施責任者として実施している. また, データ入力においても全てラボコーディネーター同士または情報処理スタッフも含めてダブルチェックを行い確実に入力する. データ入力は, 全ての培養結果が出てから入力するのではなく, 情報が得られた時点で速やかにリアルタイムに入力することで, いつでも全ての培養結果および業務の途中経過をデータベース上で確認することができる.

3) 培養部内および他部署との連携

培養部内の連携においてもラボコーディネーターは重要な役割を担う. 胚培養士は多くの時間において何らかの胚培養技術または準備を行っているため, 持ち場を離れられないことが多く, 胚培養士間での情報伝達を瞬時に行うことは困難である. しかし, 当院では胚培養士の傍に常にラボコーディネーターを配置しており, ラボコーディネーターをパイプ役として瞬時に情報を伝達することができる. また, ラボコーディネーターは, 全ての胚培養士の業務進行状況を把握することにより, 手が空いた胚培養士に次の業務を誘導し効率よく胚培養士業務を実施する役割をも担っている.

また, 他部署との連携においても同様に, 胚培養士が業務の現場を離れて情報共有を行うのではなく, ラボコーディネーターを介して情報を共有することで他部署との連携を円滑に行っている.

4)その他情報管理

その他の情報管理として, 患者への移植胚の説明に供する情報やART治療の総括資料, さらにはARTで得た胚写真の情報などもラボコーディネーターが管理を担っている. また, 日本産科婦人科学会が集計するUMINへの臨床結果の登録や凍結保存胚の延長期限管理, 消耗品管理など多くの情報管理が含まれる.

5)胚培養技術のための準備

胚凍結保存の際の道具や記録用紙の準備, 消毒用エタノールや滅菌ガーゼの補充, 器具洗浄など胚培養技術のための準備業務の一部もラボコーディネーターが担う.

6)秘書業務

電話対応, 来客への接遇, 胚培養士の学会参加等のスケジュール管理および出張手配といった秘書業務もラボコーディネーターの役割である.

- 採卵時の検卵
- 精液検査
- 精液調整
- 精子凍結保存
- 精子融解処理
- ヒアルロニダーゼ処理
- IVF
- ICSI
- 胚観察
- 胚の培地交換
- 胚移植
- 胚凍結保存
- 胚融解処理
- 胚培養皿のインキュベーターからの取り出し
- 各溶液の分注
- 培地への血清添加
- 胚培養皿への患者氏名記入
- 胚の廃棄

図3　ダブルチェック・記録を実施する業務一覧

5. 胚培養士業務簡素化の評価

1)良い点

胚培養士がICSIや凍結融解といった専門技術に十分に時間を使えるようになり技術を修得する時間が早く, また技術修得後も技術の維持向上のための練習や評価に十分な時間を使える. 実際の技術評価は, ラボコーディネーターが動画として記録した個々の手技情報も活用し行っている. また, 胚培養士同士が培養に関する様々な意見交換を行う機会も増え臨床研究の計画を立てる時間も確保できるため, 少ない人数の胚培養士でも複数の臨床研究の実施が可能となり, 様々な治療の有効性や妥当性を明らかにすることができるようになった. さらに, 胚培養士単独の場合, 業務への意識が技術的方面へ偏る傾向にありデータ入力や他部署との連携といった直接技術とは関与しないが重要な部分が疎かに

なると懸念されるが, ラボコーディネーターや情報処理スタッフとチームを組むことで全ての培養室業務をより専門的に実行することができるようになった.

2)弱い点

従来, 胚培養士が行っていた業務をラボコーディネーターが担うことで胚培養士が実施する業務が軽減されるため, 胚培養士としての総合能力が低下してしまう可能性が懸念される. また, ラボコーディネーター業務は, 胚培養士業務と異なり, それぞれの業務に必要な力量を定量化することが困難で評価し難いという点に留意が必要である.

6. 培養室スタッフの教育

胚培養士業務簡素化に伴う総合能力低下を防止すべく新人胚培養士には, ラボコーディネーター業務を含めた全ての培養室業務修得を義務づけている. つまり, 各々胚培養士業務は先輩胚培養士の, ラボコーディネーター業務はラボコーディネーターまたは情報処理スタッフの, それぞれの指導のもとで培養室全体の業務を統括できるように教育する. また, ラボコーディネーターの力量評価は, ダブルチェック業務やその他の業務を毎月相互にチェックしてもらい, 改善点や良かった点をコメントしてもらうこと（他者評価）により自分の現状を知り能力の維持向上に努める. このようにラボコーディネーターは, 常に他者に自分の業務を評価され, 他者を評価する状況におかれるため業務に対する意識向上が維持される.

7. 培養室スタッフ間の情報共有と意思統一

培養部内に３つの職種を配置しているため, 部内の情報共有および意思の統一も重要となる.

1)情報共有

毎日, 朝昼２回の部内カンファレンスを開き, 朝のカンファレンスでは１日のスケジュール確認や胚培養における決定事項の確認を行う. 昼のカンファレンスでは, 午後業務の流れの再確認や翌日採卵する症例の詳細確認などを行う. また, 早番・遅番・休みといったスタッフの勤務体制も確認し, 効率よくラボ業務が行えるように午後や翌日のスタッフの動きを確認する.

2)意思統一

１ヵ月に１回培養室スタッフの全体会議を開き, 臨床成績報告・インシデント報告・リスク表協議を行う.

a)臨床成績報告

全体の患者背景や妊娠率・流産率・多胎妊娠率・受精率・分割率等のデータを集計し, 解析結果の是非を培養室スタッフ全員で検討する. また, ICSIや胚凍結融解処理, 精子調整処理等の個人成績も同様に集計し, 個人の技術レベルの現状と目指すべきレベルの意思統一を行っている.

b)インシデント報告

１ヵ月間に起きたインシデントの報告を行う. インシデントは発生当日に培養室スタッフ全員に周知するが, 全体会議で改めて報告することで再発防止としての意思統一を行っている. しかし, 報告書形式ではヒヤリ・ハットのような軽度の危険因子を表面化することが難しく, インシデントとして報告される件数は, 毎年10～20件程度と少ないのが現状ある.

c)リスク表協議

培養室スタッフ全員にリスク表の提出を義務化している. リスク表とは, 培養室業務において想定される危険因子や改善点, またはインシデントではないが実際に起きたトラブルなどを軽重問わず１人１件以上, 毎月挙げることを義務化した. 例として,「今使っている道具が使いにくい」,「ゴミ箱の位置を変更した方が良い」など, 些細な内容と思われることも多く含まれるが, 労働災害における経験則の１つとして有名なハインリッヒの法則にもあるように, ヒヤリ・ハット事例の裏には幾千もの不安全な行動や状態が存在するとされている. つまり, 幾千もの不安全な行動や状態をより安全なものへと転換する手段としてリスク表協議を実施しており, インシデント防止に繋がると考える. 年間約200件のリスク事案を協議し培養室スタッフ間の意思統一を図っている.

8. おわりに

当院では胚培養士業務を技術・知識・調整管理・情報処理の分野に細分化し, それぞれに高い専門性を持った職種である胚培養士・ラボコーディネーター・情報処理スタッフを配置することで, 当院の理念である「安全な医療と確実な結果」を提供するチームとして培養室スタッフを構成した. ラボコーディネーターは, 実際に配偶子や胚の操作は行わないが, 胚培養士と同様に患者治療に対する意識は高い. 胚培養士が専門技術の向上のために努力するように, ラボコーディネーターは培養に関する知識の修得や確実な情報管理, さらには業務間の安全な動線を考え実行する努力を継続し発展させている. このように胚培養士が専門業務に専念できる環境作りと培養室の安心・安全の向上に努めるプロフェッショナルであるラボコーディネーターという職種が, 今後のART施設のスタンダードとして位置づけられる事を期待したい.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.2, 13-16, 2016

ー原著ー

患者満足度向上における院内ネットワークの重要性「当院の院内ネットワークの実際」

塩谷 雅英, 緒方 誠司

英ウィメンズクリニック　〒650-0021 兵庫県神戸市中央区三ノ宮町 1-1-2　三宮セントラルビル 7 階

要 旨： 近年の我が国のART施設の傾向として大規模化をあげることができる．ART施設が大規模化することには多くのメリットがあるが，一方で患者情報の共有が課題となる. 当院では，電子カルテとファイルメーカーを基幹としたネットワークを構築することでこれらの課題を解決する試みを行ってきた. その結果，患者のみならずスタッフの満足度が向上している. また，ネットワークの構築に伴う患者情報の電子化によってARTに伴う複雑で膨大な情報へのアクセスが容易となり，結果的に一人ひとりの患者の状態に応じたよりきめ細かい治療を提供できるようになったことを実感している.

キーワード：ART, 電子カルテ, ファイルメーカー, 患者情報共有

諸　言

近年高度生殖補助医療（ART）を必要とする患者の増加に伴い，我が国で実施されるARTの周期数およびARTの結果出生する児は年々増加しており，日本産科婦人科学会 登録・調査委員会報告によれば[1] 2013年度における我が国の出生児1,029,816人に対し，42,554人が，ARTにて出産したことが報告されている. すなわち，我が国では24児に1児がARTによって出生していることになる. その一方で，我が国のART実施登録施設数は2009年に606施設とピークを迎えた後はここ数年減少傾向にあり，2012年には589施設となっている. このことは，一施設あたりのART周期数が増大していることを物語っており，年間700周期以上の治療を実施する施設が100施設を超えるにいたっている. このように, ART施設の大規模化が我が国の特徴である.

ART施設の大規模化には後述の通りメリットが大きいと思われるが，デメリットもある. まず，メリットとして，複数の医師がシフト制を敷くことで曜日を問わず患者のタイミングに合わせて治療できる事，（ちなみに年中無休の施設もある），スタッフ同士が切磋琢磨してより高いレベルの医療を提供できるようになる事，学会参加・研修の機会を得やすく知識・スキルのレベルアップが容易となる事，複数の医師・スタッフが一人の患者の治療に関わるようになるため多面的に治療方針を検討できる事，最新のハード・ソフトを備えやすい事，等多くをあげることができるであろう. その一方で，デメリットとしては，多くのスタッフがチームワークを組んで治療にあたることからスタッフ間での情報共有が不足するとたちまち患者に不信感を与えてしまう事が懸念される. したがって，ART施設が大規模化してもなお患者に選ばれる施設であるためには大規模化のメリットを残しつつ，そのデメリットを克服して患者満足度を向上させることが重要であり，そのためには患者情報をスタッフ間で共有できるネットワークを構築が極めて重要と考える. 本論文では，年間5,000件以上の採卵を実施している当院のネットワーク構築の実際をご紹介したい.

当院のスタッフ配置図

図1に2015年9月現在の当院のスタッフ配置図を示した. 医師20名（常勤15名, 非常勤5名）を中心として，培養部門33名, 看護部門24名, 事務部門31名, 検査部門6名, メディカルアシスタント（看護助手）部門31名, カウンセリング部門3名，不妊コーディネーター部門8名, 統合医療部門（鍼灸師等）4名, 研究開発部門3名, 総務部門6名, 合計10部門, 総勢175名のスタッフで診療に取り組んでいる. ここに示した独立した10の部門がそれぞれの特性を発揮しながら，一人一人の患者の治療に関与している. 各部門には，最小3名，最大33名のスタッフが所属しており，患者の信頼を得るためには部門内スタッフ間での情報共有が重要な課題であることは言うまでもないが，部門間での情報共有はさらに重要な課題と考えている.

受付　2016年3月31日/受理　2016年5月23日

責任著者：塩谷 雅英　e-mail［ shiotani@hanabusaclinic.com ］

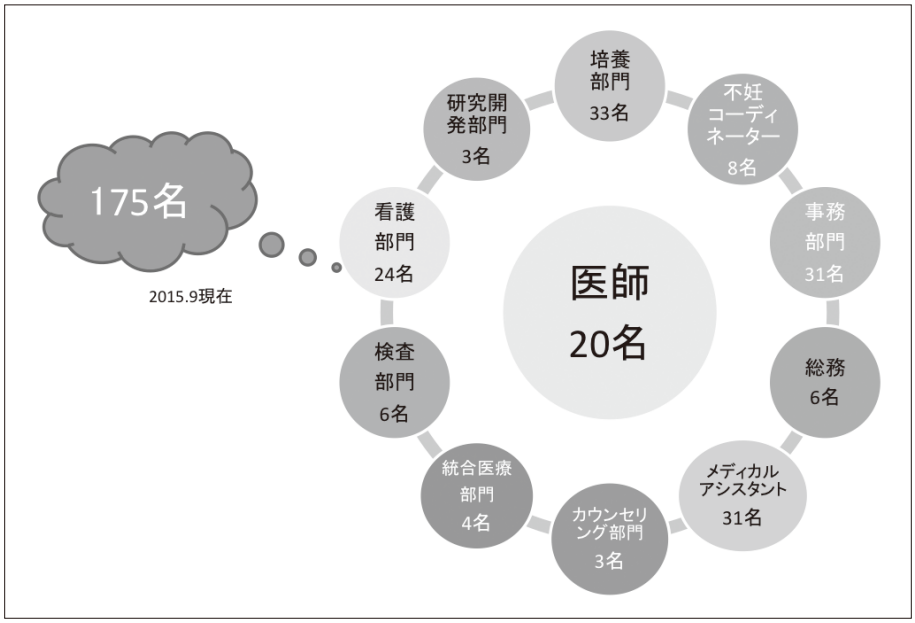


図1　当院のスタッフ配置図（英ウィメンズクリニック 2015.9）

当院のネットワーク構築の基幹を形成するもの

図2に当院のネットワーク模式図を示した. 当院のネットワークの中心は電子カルテとファイルメーカーであり，これらをインストールした131台の端末が院内各所に配置されネットワークが構築されている. 電子カルテとしては，システムロード社のRACCOを，電子レセプトには日本医師会標準ソフトORCAを採用している. 当院が電子カルテに求める特性はまずは安定性である. 診療中にシステムダウンするようなことがあればたちまち診療に支障をきたす事になる. その点，RACCOは採用以来すでに5年が経過したが満足している.

ネットワーク構築におけるファイルメーカーの役割

ARTにおいては一人ひとりの患者にひも付けられる情報が複雑でかつ膨大となり，かつリアルタイムにこ

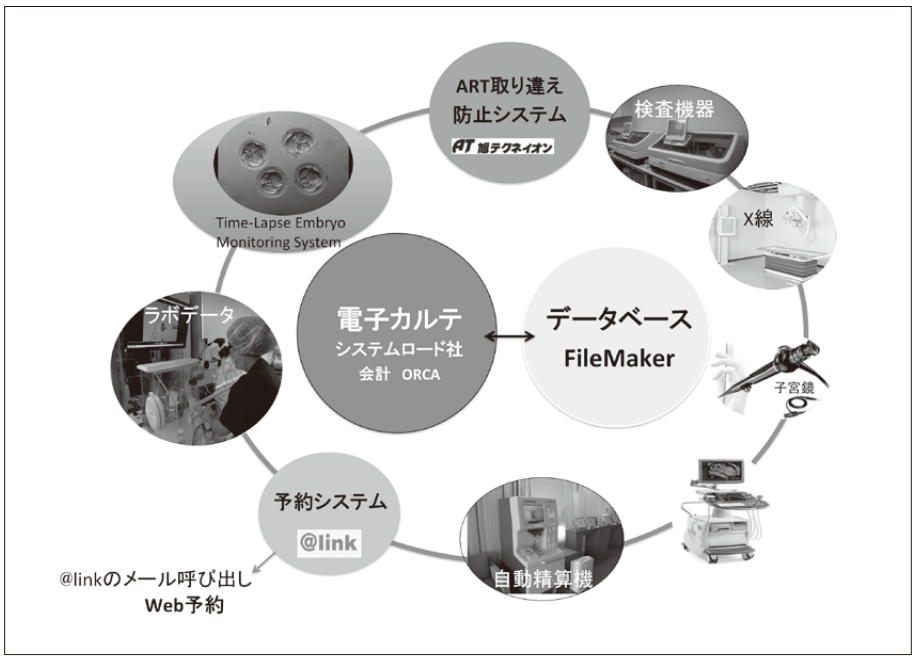


図2　当院のネットワーク模式図

れらの情報にアクセスする必要に迫られる場面が少なくない. 例えば年齢, 不妊歴, ホルモン検査データ, 精液検査データ, 排卵誘発治療の内容, 過去の排卵誘発治療に対する反応, そして, 精子, 卵子, 受精卵に関する培養室で発生するデータ, などなど. これらのデータはもちろん実施した医療行為とともに電子カルテに適切に記録されるべきものである. では, スタッフが電子カルテを通じてARTにまつわる患者情報にリアルタイムにアクセスしかつ共有しやすいかどうか, というと必ずしもそうではない. そもそもARTに特化した電子カルテは我が国には無いのが現状である. そこで, 当院では電子カルテは適切な診療記録およびレセプトを作成するためのツールとして位置付け, ARTにおける複雑でかつ膨大な情報を整理し記録するソフトとして, ファイルメーカーを採用している. 現在, ファイルメーカーでは6万人以上のデータが管理されているが, 一人ひとりのデータへのアクセスは極めて容易であり, 部門内, 部門間の情報共有に欠かせないツールとなっている.

図3に当院のファイルメーカー画面の一部を示した. 2011年4月, ファイルメーカー運用開始後間もない頃のデータ管理画面と, 使用後4年を経過した2015年5月のデータ管理画面を見比べていただきたい. 一画面で管理されている情報量が大幅に増えていることにお気づきいただけると思う. ファイルメーカーはユーザーインターフェースの構築, 変更が容易である点が特徴であり, 当院でも導入以降, 実際の診療業務と並行して, 常に診療に沿った内容へ独自でシステムを変更, 改良し続けてきた結果である.

図4に実際の診察室での運用の例を示した. 各診察室にはモニターが4台, 横に並んで配置されている. そしてそれぞれのモニターは, 医師電子カルテ用, 医師ファイルメーカー用, クラーク電子カルテ用, クラークファイルメーカー用として運用されている.

当院のネットワークの広がり

ここでもう一度, **図2**を参照していただきたい. 電子カルテとファイルメーカーを中心としたネットワークは, 多様な周辺機器に接続しており, まさに情報のネットワークを構築している.

まずは, 培養室で記録されるデータである. 卵子, 精子, 受精卵から得られるデータは正に膨大であるが, これらのデータをスタッフが共有すること, そして, 過去のデータにスムーズにアクセスできることは極めて重要な課題である. また, ARTを受けた患者にこれらの情報を適切に提供することは患者との信頼関係構築に欠かすことはできない. 当院では, 培養室で記録されるデータのほぼ全てがファイルメーカーに記録される.

ファイルメーカーはユーザーインターフェイスの構築, 変更が容易である点が特徴であり, 当院でも導入以降, 実際の診療業務と並行して, 常に診療に沿った内容へ独自でシステムを変更, 改良し続けている

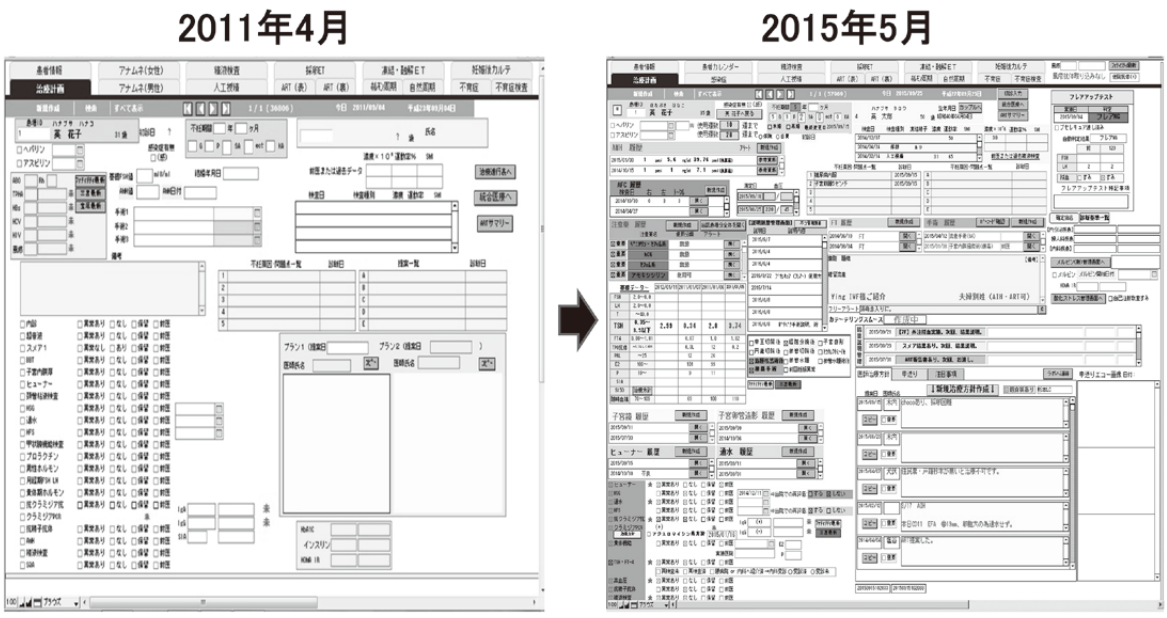


図 3　当院のファイルメーカー

図 4　診察室での実際の運用

このデータは院内にある131台の端末でリアルタイムに共有されることになる. また，タイムラプス観察下で培養を行った胚の画像もネットワークで共有され，診察室で患者に供覧することができる. 患者自身，胚培養や胚移植に用いる培養ディッシュ，精液採取容器，精液調整用チューブは全てファイルメーカー上に表示される患者のバーコードを元にして認識するシステムを導入している. このシステムには，旭テクネイオン社の「ART取り違え防止システム」を採用している. マンパワーによるダブルチェックも継続して実施しているが，取り違え防止という観点からは安心感が非常に高まったことはいうまでも無い.

ARTにおいては日々変化する膨大なホルモン検査データを適切に共有する必要がある. 当院では，院内に2台あるRoche社のCobas e 411を使用して，エストラジオール，プロゲステロン，FSH，LH，hCGの測定を行っている. この測定値は直ちに電子カルテのみならずファイルメーカーにも取り込まれ共有される.

超音波断層検査のみならず，X線透視装置を用いた子宮卵管造影検査，子宮鏡検査画像データもファイルメーカーにて共有される. その結果，これらの画像データへのアクセスが非常に容易となりスムーズな診療につながっている.

患者満足度向上に欠かせないのは，待ち時間の短縮である. 血液検査の結果待ち時間等を考えると，患者実際の待ち時間を短縮することは容易ではない. しかし，待ち時間を短縮するために努力している姿勢を持ち続けることは重要なことだと考えている. 当院では，予約システムとしてアットリンク予約システムを電子カルテと連動させ，また会計には電子カルテと連動した自動精算機を配置することで，患者待ち時間の短縮を図っている.

考　察

当院では，電子カルテとファイルメーカーを中心に据えて院内ネットワークを構築した. このネットワークにて，各部門内そして部門間の情報共有がスムーズとなり，より良い医療を提供できる体制が整ったことを実感している. また，診察待ち時間の短縮，会計待ち時間の短縮効果もみられている. さらには，ファイルメーカーの導入によってARTに伴う複雑で膨大な治療情報へのアクセスが容易となった結果，検査データや過去の治療データを参考にしてより一人ひとりの患者の状況に応じた，きめ細かい良い治療方針，よりきめ細かい治療を提案できるようになり，このことはネットワーク構築の最も重要な成果であると考えている.

謝　辞

本論文の内容は2015年9月に福岡で開催されました第18回日本IVF学会学術集会 / 臨床エンブリオロジスト学会にて講演させていただきました内容をまとめたものです. 講演の機会を与えてくださいました，大会会長の詠田由美先生ならびに森本義晴理事長に厚くお礼申し上げます.

参 考 文 献

1）平成 26 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告（2013 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2015 年 7 月における登録施設名，委員長斉藤英和）日産婦誌，67:2077-2121,2015.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.2, 17-22, 2016

ー原著ー

配偶子・胚の凍結と輸送での臨床的課題

小田原 靖，吉井 紀子，鈴木 雅美，田中 可子，三箇島 睦美，武田 信好，鈴木 寛規

ファティリティクリニック東京　〒150-0011 東京都渋谷区東3-13-11-1階

要 旨： 胚凍結周期の増加に伴い，転居などの理由で胚，配偶子を移送する事例が増加している．しかしながら胚を施設外に出すことにより損傷や紛失，取り違えといったリスクの可能性が生じる．移送を行う際には，双方の施設スタッフが胚移送について理解しかつ，様々な凍結融解法に対応できることを前提とし，両施設が緊密に連携し，凍結融解方法，胚の状態，移送の詳細について情報を共有する必要がある．輸送業者については，取り扱い実績を有し，可能なら専門の業者に委託することが望ましい．夫婦に対しては移送に伴うリスク，さらに移送に関わる胚の損傷，紛失については当施設が一切の責任を負わないということを説明したうえで承諾書を作成することが望ましい．今後ART施設の閉鎖，ART業務の中止に伴う他施設への胚移管や大規模災害時の一時的移管なども考慮して学会を中心に胚移送についての共通マニュアルの作成，システム，ネットワークの構築が望まれる．

キーワード：凍結胚移送，凍結胚海外搬送，ドライシッパー

緒　言

2013年度の日本産科婦人科学会報告によると我が国のARTによる出生児の70%強が凍結融解移植による妊娠である[1]．胚凍結技術の進歩による凍結胚数の急激な増加に伴い，転居や転勤等の理由で胚，配偶子の移動を希望する夫婦が増加している．一方で胚，配偶子を液体窒素タンクから一旦取り出して他施設に移送することは取り扱いに伴う損傷，紛失，あるいは取り違えといったリスクを増加させることになる．本来ARTは一か所の施設で治療を完結することが望ましいが，凍結胚，配偶子の移送を求められた場合，可能な範囲でその希望に応ずることもART施設の責務となりつつある．本篇では当院における配偶子移送の現況と，その問題点について検討する．

対象および方法

1）胚および配偶子移送に用いる器材

胚および配偶子の移送にはドライシッパーが用いられる．ドライシッパーは内壁に液体窒素を染み込ませる構造になっており，２重構造の大きな魔法瓶のようなもの形状である**（写真1）**．内容物に液体成分を有しないため，輸送中の状態の安定化が図れるとともに安全でもある．当院ではVoyageur2（総容器重量3.5KG，Air Liquide）を使用している．ドライシッパーは２重の殻（層）から構成され，内壁には液体窒素を吸収する物質が装着されている．そのため容器が転倒しても液体窒素が流出されることは無い．

液体窒素充填後の庫内温度はキャニスター最下部-196℃，最上部-175℃に設定されている．容器が大きい方が上部温度は安定するが，移送の便宜性，送料を考慮すればこの大きさが最適と考える．一度容器をfullに液体窒素で充填すれば環境が１週間は維持される．

2）当院における胚移送の手順

胚および配偶子移送を行う際には１）移送手順および日程，移送胚，配偶子の詳細，凍結方法，融解方法について相手側施設担当者との充分な情報共有　２）パッキングと配送管理　３）送り出し，受け取りの連絡　４）台帳の記入　５）移送に関わるリスク，費用について患者様への説明と承諾，承諾書の受け取りについて漏れなく確認・実施をする必要がある．そのためには受け入れ，送り出しの手順書，マニュアルを作成し，それに沿って手続きを進める必要がある．

写真１　ドライシッパー

受付　2016年4月7日／受理　2016年5月19日

責任著者：小田原 靖　e-mail［ fct@fert-tokyo.jp ］

送り出しの手順

移送先との打ち合わせについて，患者説明および受け入れの可否の判断は医師が，移送の詳細についての連絡は実務者である胚培養士間で行う必要がある. 凍結方法, 使用器材, 資材, 使用培養液の詳細を確認する. 施設によってはPROHを用いたslow-cooling法を行っている場合もあり，事前に情報共有を行うことが必要である. もし相手方の経験が少なかったり，技術に不安を感じたら，移送先を変えることが望ましい. 搬出時にはドライシッパー取扱いマニュアルを添付する.

表１に胚，配偶子移送の際の当院のチェックリストを示した. 手続き，書類の確認に漏れが無いよう勧めていくことが必要である. 搬出の際は業者や通関の際に提示する内容証明書および相手側施設の培養士に対して内容を記した明細書を作成，これに培養記録と紹介状を添付し送付する.

受け入れの手順

受け入れも移送と同様の手順ですすめるが, この場合も相手先の培養技術水準を把握しておく必要がある. 当院では胚，配偶子の移送経験の無い施設からの移送は基本的にはお断りしている. 相手先にドライシッパーが無い場合にはあらかじめ容器を送る必要がある. その場合はドライシッパー取扱い説明書, 液体窒素充填について記したマニュアルを添付する. 胚の情報もできるだけ多く得たいので, 可能であれば採卵時からの培養記録のコピーを添付してもらう. **表２**に受け入れの際のチェックリストを示した.

表３に胚移送の同意書を示した. クリニックを出て以降に生じた胚の紛失, 解凍成績の不良といった不利益について, 当院は一切責任を負わないということを明確にしておく必要がある.

海外搬送の手順

海外への移送・受け入れ準備も国内と基本的には同様であるが，１）国際配送業者の選定（Fedex などの一般宅配業社を使うか, 専門業社に委託するか，その場合国内か海外か）２）相手側クリニックとの外国語（主に英語）での交渉, の２点に留意する必要がある. 移送業者によっては担当が海外から担当者が直接受け取りに来る場合や一般の宅配便と同様に取り扱う場合など形態も様々であり，費用も異なる. 一般的には送り出し国の業者を使うことが多いようであるが，選定は患者本人に委ねている. 海外移送の場合，英文の①内容証明書，②税関申告書類，③セキュリティチェックでＸ線を通さないことの依頼, 説明書, ④容器を開けずにinspectionしてもらうことを依頼する文書，⑤胚・配偶子の詳細および凍結融解方法を記載した資料を用意する必要がある. 専門業者に依頼する場合は①～④については準備してくれる場合が多いが，中には費用の問題で患者本人が自分で移送し，飛行機内に持ち込むケースもある. その場合は施設で書類を作成し，資材に添付する必要がある. また, 海外の場合, 国内では一般的な凍結デバイスになじみがない場合もある. 当院では主にCryotopを用いているので，北里社製の英文マニュアルとストローのサンプルを添付している.

結　果

1）当院における胚移送の実績

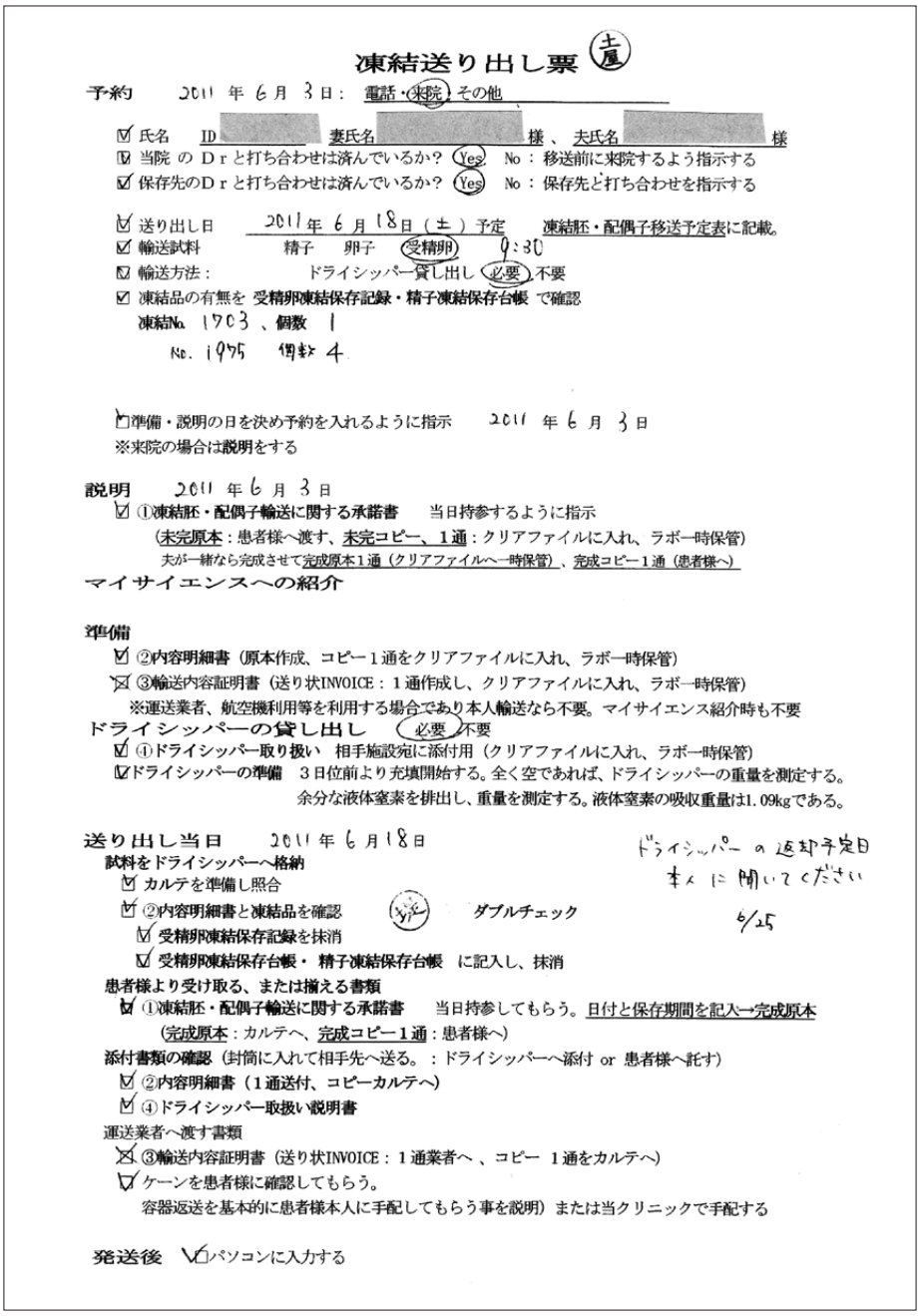
表４に当院における胚移送件数を示した. 殆どが転居, 転勤によるもの移送であったが, 中には当院の胚廃棄年齢に達したり，婚姻関係の解消が生じたため，他院への移送を希望したケースや, 代理母の可能性が否定できない海外移送（インド）なども認められた. また，移植時の内膜調整方法の異なる施設での移植を希望する症例も認められた.

2）胚移送に伴うトラブル事例

過去に受け入れを行った31件のうち融解後すべての胚が変性した事例を１例経験した. 症例はWashington DCのクリニックからCryotopにてガラス化凍結された胚盤胞４つ（G1,G1,G2,G2+と表記）を搬入，融解したところすべての胚が融解直後変性に至った. 原因は移送中の温度変化ではないかと推測されたが, 患者様に納得していただくのに非常に苦慮した症例であった（後日当院でのARTにて妊娠出産に至った）.

また, 当院から移送した胚が融解後みつからないという事例が１例あった. このときは相手側から当院のミスであるとの説明が患者様にあり, 相手先病院の医療安全管理室を通しての話し合いが持たれた. 伝え聞いた状況では“融解したらプチッと音がして泡が発生し胚が無かった”とのことで，おそらくトップ先端に僅かに付着した液体窒素が気化し, 発生した泡に胚が付着し浮き上がったと考えられた. 自院で凍結・融解した場合には, これらの現象について凍結担当者と融解担当者間の意見交換や, 過去の事例からの対応などができたのかもしれないが, 搬送先でこのような事例が起きてしまった場

表１　胚送り出しチェックリスト



凍結送り出し票

予約　2011 年 6 月 3 日：電話・来院・その他

☑ 氏名　ID [redacted]　妻氏名 [redacted] 様、夫氏名 [redacted] 様
☑ 当院 の Ｄｒと打ち合わせは済んでいるか？ (Yes)　No：移送前に来院するよう指示する
☑ 保存先のＤｒと打ち合わせは済んでいるか？ (Yes)　No：保存先と打ち合わせを指示する

☑ 送り出し日　2011年 6 月 18日（土）予定　凍結胚・配偶子移送予定表に記載。
☑ 輸送試料　精子　卵子　(受精卵)　9:30
☑ 輸送方法：　ドライシッパー貸し出し (必要) 不要
☑ 凍結品の有無を 受精卵凍結保存記録・精子凍結保存台帳 で確認
凍結No. 1703 、個数 1
No. 1975　個数 4

☐準備・説明の日を決め予約を入れるように指示　2011 年 6 月 3 日
※来院の場合は説明をする

説明　2011 年 6 月 3 日
☑ ①凍結胚・配偶子輸送に関する承諾書　当日持参するように指示
（未完原本：患者様へ渡す、未完コピー、1通：クリアファイルに入れ、ラボ一時保管）
夫が一緒なら完成させて完成原本1通（クリアファイルへ一時保管）、完成コピー1通（患者様へ）
マイサイエンスへの紹介

準備
☑ ②内容明細書（原本作成、コピー１通をクリアファイルに入れ、ラボ一時保管）
☒ ③輸送内容証明書（送り状INVOICE：１通作成し、クリアファイルに入れ、ラボ一時保管）
※運送業者、航空機利用等を利用する場合であり本人輸送なら不要。マイサイエンス紹介時も不要
ドライシッパーの貸し出し　(必要) 不要
☑ ④ドライシッパー取り扱い　相手施設宛に添付用（クリアファイルに入れ、ラボ一時保管）
☑ドライシッパーの準備　３日位前より充填開始する。全く空であれば、ドライシッパーの重量を測定する。
余分な液体窒素を排出し、重量を測定する。液体窒素の吸収重量は1.09kgである。

送り出し当日　2011 年 6 月 18 日　ドライシッパーの返却予定日 本人に聞いてください 6/25
試料をドライシッパーへ格納
☑ カルテを準備し照合
☑ ②内容明細書と凍結品を確認　ダブルチェック
☑ 受精卵凍結保存記録を抹消
☑ 受精卵凍結保存台帳・ 精子凍結保存台帳 に記入し、抹消
患者様より受け取る、または揃える書類
☑ ①凍結胚・配偶子輸送に関する承諾書　当日持参してもらう。日付と保存期間を記入→完成原本
（完成原本：カルテへ、完成コピー1通：患者様へ）
添付書類の確認（封筒に入れて相手先へ送る。：ドライシッパーへ添付 or 患者様へ託す）
☑ ②内容明細書（１通送付、コピーカルテへ）
☑ ④ドライシッパー取扱い説明書
運送業者へ渡す書類
☒ ③輸送内容証明書（送り状INVOICE：１通業者へ 、コピー １通をカルテへ）
☑ ケーンを患者様に確認してもらう。
容器返送を基本的に患者様本人に手配してもらう事を説明）または当クリニックで手配する

発送後　☑パソコンに入力する

合，胚紛失の原因追及は非常に困難である．そのため，搬送先の施設において，自院で凍結している方法の経験の有無を十分確認する必要性を経験することとなった．

3）海外移送に伴う問題

医療ツーリズム，社会のグローバル化に伴い海外への胚，配偶子移送の需要も高まっている．現在までに16例の海外移送・搬入を経験して，いくつかの問題点，課題が浮かびあがった．第一に，相手先から，自院がQuality Management Systemを有し，かつ適切に運用されていることの証明を求められることがある．日本産科婦人科学会の登録施設であるといっても認められないことがあり，国際的な認証基準であるISO9001やそれに準じた取り組みを有することが求められる．自験例では当院はISO認証を得ており，かつJISARTによる認定施設であることから，JISARTガイドラインの説明と施設認定証，英文の治療実績，ラボマニュアル，ISOの品質マニュアルを送付し，複数回のやり取りの後に許可されることがあった．バルセロナの施設との交渉では記入する政府発行の公的書類がスペイン語であり，対応に非常に苦慮した経験を得た．日本産科婦人科学会の施設認定が

表２　胚受け入れチェックリスト

凍結胚・配偶子 受け入れ票

予約　　年　月　日：電話・来院・その他

□ 氏名　ID　、妻氏名　様 、 夫氏名　様
□ 当院 の Ｄｒと打ち合わせは済んでいるか？ Yes No：移送前に来院するよう指示する
□ 保存先のＤｒと打ち合わせは済んでいるか？ Yes No：保存先と打ち合わせを指示する

□ 受け入れ日　年　月　日（　）予定　凍結胚・配偶子移送予定表に記載。
□ 輸送試料　精子 ・ 卵子 ・ 受精卵
□ 輸送方法　患者様が運ぶ ・ 宅配業者が輸送する

※来院の場合は説明をする

説明　　年　月　日（ 予約時　受け入れ当日　後日 ）
□ ①凍結胚・配偶子輸送に関する承諾書
（未完原本：患者様へ渡す、未完コピー、１通：クリアファイルに入れラボ保管）
夫が一緒なら完成させて完成原本１通（クリアファイルへ一時保管）、完成コピー１通（患者様へ）
□ ②凍結同意書（胚・卵子、精子凍結）および説明
（未完原本：患者様へ渡す、未完コピー、１通：クリアファイルに入れラボ保管）
夫が一緒なら完成させて完成原本１通（クリアファイルへ一時保管）
完成コピー２通（患者様へ渡す、ラボ用はクリアファイルへ一時保管）

□ ③凍結保存伝票：みどり
（会計用：クリアファイルに入れラボ一時保管）

ドライシッパーの貸し出し
□ ④ドライシッパー取り扱い 相手施設宛に添付

受け入れ当日　　年　月　日
試料の受取
□ カルテを準備し照合
□ 試料の取り出しについて
中が卵子・受精卵なら一旦液体窒素を充填してから取り出し、格納
□ 明細書と現物を確認
□ 受精卵凍結保存記録を作成
□ 受精卵凍結保存台帳に記入　印　印　ダブルチェック
□ 精子凍結保存台帳に記入　印　印　ダブルチェック

患者様より受け取る，または揃える書類
□ ①凍結胚・配偶子輸送に関する承諾書（完成原本：カルテ用、完成コピー１通：患者様へ）
□ ②凍結同意書（胚・卵子、精子凍結）日付と保存期間を記入→完成原本
（完成原本：カルテ用、完成コピー２通：患者様へ、ラボ引出へ保管）
□ ③凍結保存伝票：みどり（会計用：カルテへ）
□ 明細書――――胚　：原本：受精卵凍結保存記録裏に貼る、コピー：カルテへ
精子：原本：精子凍結保存台帳裏に挿入（登録ページの裏）、コピー：カルテへ

ドライシッパーの返却確認
□ 目視にて破損がないか確認

事務
□ ③に記入（ドライシッパー代・運送料・保存料）、書類①②③カルテへ挿入し返却・会計へ

より厳格になり，国際的にも学会認定施設であることでQMを証明できるようになることを期待したい．第二に胚，配偶子が非配偶者間治療，さらに配偶子売買など，我が国で認められていない治療に用いられることを予見できないことがある．生まれてくる子の権利を保障するという視点から見れば，自分の関わった治療に対する結果責任を問われる可能性がある．また最近は海外でART治療を受け，PGSを施行した胚を移送して移植してもらえないか，という問い合わせもある．生検された割球をPGS目的に海外へ送ることはすでに多く行われているようであり，生殖医療もボーダーレスの波の中にあり，その中でどのようなスタンスをとるかについて，できることと，すべきことの判別を慎重に行う必要がある．

考　察

本来，ARTは一か所の施設で治療を完結すべきものであり，胚，配偶子を施設外に移送することは決して望ましいことではない．しかしながらこれだけART症例

表 3　移送同意書

凍結胚・配偶子輸送に関する承諾書

平成　　年　　月　　日

ファティリティクリニック東京
院長　　小田原 靖 殿

夫氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印
妻氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

住所＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
TEL＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

私ども夫婦は下記の事項について説明を受け、他施設へ輸送することに同意します。

治療の名称　　凍結保存精子・卵子および受精卵の輸送

了解事項
□ 輸送中に生じる、あらゆる事故（容器の破損、容器の性能に由来するもの、紛失、X線・放射線照射なども含む）において当診療所に対する免責に同意します。

□ 当診療所以外での凍結操作または解凍操作によって生じた不利益（解凍成績の不良、胚の紛失など）に関して当診療所に対する免責に同意します。
（当院と同じ環境条件、技術力を保証できません）

□ 輸送にかかる費用の全額を負担します。

□ 借与した容器は速やかに返却します。
万一、破損した時は弁償方法を含め、当診療所と話し合いの上、対応するものとします。

□ 輸送の手配（運送会社・航空会社・その他との交渉など）に関しては一切、自らの責任において行います。
※特例事項：遠方への転居などにより、やむを得ない理由がある場合は当診療所が手配できることとします。

が増加し，胚凍結が普及すれば移送を望むカップルも当然増えることになる．

自験例から見えてきた移送の課題として，まず搬送先あるいは受け入れ先の施設のクオリティの評価がある．相互に信頼関係を有するためには相手方施設が十分な凍結融解技術を有し，ダブルチェックを含めた取り違え等に対するリスク管理が実践されているか，を確認できなければ，移送を断る決断も必要である．何か問題が起こればそれが自らの施設にも被害がおよぶことになる．一旦移送を受諾するという判断をしたら，できるだけ多くの情報を提供する必要がある．当院から搬送する際には必要に応じて融解方法プロトコールもちろん，希望があれば練習・シミュレーション用の凍結デバイスを事前に送付している．受け入れの際は事前に搬出先から情報を得てデバイスを確認し，普段用いないデバイスであればシミュレーションを十分に行っている．また，時に凍結胚の評価，グレードなどがその施設独自の基準で行われている場合がある．その場合は一般的，国際的な評価基準によるグレード表記を再度依頼することも必要である．

表 4　　当院における胚移送の実績

搬出	搬入
国内 29件　国外8件	国内 23件　国外8件
搬出理由	搬入理由
転居, 転勤 29件	転居, 転勤 27件
他施設での移植希望3件	移植方法で当院を希望（TM-ETなど）4 件
破棄希望せず移送	
年齢50歳超過 2件	
離婚　1件	
? Surrogacy	
海外搬出	海外搬入
豪 ×3	米国 ×2
米国	フランス ×2
フランス	英国
スペイン	豪州
シンガポール	ニュージーランド
インド　各1	シンガポール　各1

次に移送に伴う検体の損傷, 劣化のリスクが生じた場合, それがどの時点で発生したのかを確定できないことがある. 特に胚移送の専門業者でない配送業者（大手を含む）を用いる場合，その会社あるいは取扱い担当者が胚, 配偶子の脆弱性を十分理解していないように感じることがある. 勿論検体の紛失，劣化があった場合の施設の免責の承諾書を頂いておくが, 卵巣刺激, 採卵から培養, 凍結まで, 夫婦と施設スタッフが多くの努力を重ねて得られた胚を絶対に失いたくないというのは当然の思いであろう.

海外移送では初めて連携する施設が殆どなので, お互いの施設レベルを知ることが難しい. とくに欧米の施設からすれば“この日本の施設は聞いたことないけど胚を送って大丈夫だろうか？”と考えるのは理解できる. そのためにQMを有することを証明する手段として, 日本の学会による施設認定がESHRE,ASRMの施設認定と同等のレベルを有するものとして評価されるようにしてほしい.

我が国では500近いART施設が存在しており，ART施設閉鎖に伴う胚の他施設への移送といった事態も実際に起き始めている. さらに大規模震災での緊急避難的な胚移送も起こりうる. このような場合は搬送される検体数が非常に多くなることが予想される. このような課題に対して今後学会レベルでの制度整備が必要と考えられ, 移送についての共通マニュアルの作成, 施設間のネットワーク構築などを検討する必要があると考えられた.

謝　辞

今回第18回日本IVF学会にて発表の機会を与えていただきました詠田由美会長, 座長の労をお取りいただきましたクリニックママ理事長古井憲司先生ならびに三宅医院生殖医療センター　培養室長沖津摂先生に感謝の意を表します.

参 考 文 献

1）平成 26 年度倫理委員会　登録・調査小委員会報告（2013 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2015 年 7 月における登録施設名）日産婦誌 67 巻 9 号　http://www.jsog.or.jp

甲状腺疾患専門医の立場から－甲状腺機能と妊娠

伊藤 公一
伊藤病院
院長
医学博士(東京女子医科大学)

略　歴

北里大学医学部卒業後
1985年 5月　東京女子医科大学内分泌外科学教室入局
1990年10月　東京大学医科学研究所細胞遺伝部(1年8ヵ月国内留学)
1992年 7月　米国シカゴ大学内分泌外科(2年間留学)
1994年 7月　東京女子医科大学内分泌外科学教室助手
1995年 1月　伊藤病院着任
1998年 1月　伊藤病院院長就任

日本内分泌外科学会理事，日本甲状腺外科学会理事，日本臨床外科学会広報委員会委員，日本内分泌学会評議員，日本医療・病院管理学会評議員，全国病院経営管理学会常任理事，国際観光医療学会理事，外科系学会社会保険委員会連合（外保連）委員，厚生労働省診断群分類調査研究班班長，筑波大学大学院外科学教室非常勤講師，日本医科大学外科学教室客員教授

甲状腺疾患は極めて頻度が高いものの，特異的な臨床兆候を認めず，さらには健診項目や通常のルーチン検査に，それらの項目が含まれていないために，発見が遅れてしまうケースが多々存在する．

とはいえ，その診断技術の進歩は著しく，いったん疾患の存在を疑い，血液検査と頚部超音波検査を行えば，殆どの場合で即座に確定診断が下せるようになった．

そして，いずれの場合も圧倒的に女性に多く，妊娠可能年齢にも一致する．そこで胎児の成長には甲状腺ホルモンが非常に重要であり，機能性疾患であるバセドウ病と橋本病で問題となる．

バセドウ病は血中高感度TSH測定による甲状腺機能の正確な評価と，TSH受容体抗体測定（TRAb値）による自己免疫機序の活動性評価により，鑑別診断から重症度の把握までが容易となった．また橋本病についても自己免疫検査（TgAb，TPOAb）の定量法普及により，診断率が飛躍的に向上してきた．

さらに最近の知見で，両疾患に罹患してないまでも，甲状腺の軽微な異常が妊娠に影響を及ぼすとされ，潜在性甲状腺機能低下症が不妊症の一因として注目されてきた．実際に欧米のガイドラインでは，最も鋭敏に甲状腺機能を反映するTSHを妊娠初期に2.5μIU/mL以下にコントロールすることが推奨されている．そして潜在性機能低下症女性へのLT4投与が体外受精の受精率，妊娠率および出生率を向上させるとの報告が散見される．

しかしながら，欧米と日本では甲状腺機能に大きな影響を及ぼす無機ヨウ素の摂取量が異なり，TSH測定キットにより基準値が異なるため，妊娠希望あるいは不妊女性のTSH値の基準値について国内においては一定の結論に達していない．また，油性造影剤による卵管造影検査実施後は血中ヨウ素濃度が上昇することにより，TSHに影響を及ぼすことが明らかである．

よって我々はretrospective studyであるが，妊娠初期TSH基準値内の患者を対象に検討したところ，TSH 1.5μIU/mL以下で流産率が減少することを見出した．さらに妊娠初期TSH>2.5μIU/mLの妊婦に甲状腺ホルモン剤を投与するprospective studyを行ったところ，TSH 2.5μIU/mL以下群で，流産率が有意に低下したことが判明した．

以上の結果より，日本人でも妊婦初期はTSHが基準値内にあっても，低めにコントロールし流産の減少に繋げることとした．

本講演では甲状腺疾患専門病院で実際に行っている妊娠と甲状腺機能に係る診療の工夫を紹介する．

生殖医療の立場から - 治療成績向上のための strategy-

加藤 恵一
加藤レディスクリニック
院長
医学博士（金沢大学）

略　歴
2000年 3月　金沢大学医学部医学科卒業　金沢大学医学部産科婦人科学教室入局
2001年 1月　国立金沢病院勤務
2002年 4月　国立病院東京災害医療センター勤務
2004年 4月　金沢大学医学部付属病院勤務
　　10月　New Hope Fertility Center 協力研究員
2009年 4月　加藤レディスクリニック勤務
2011年 6月　加藤レディスクリニック診療部長
2013年 1月　加藤レディスクリニック院長

日本産科婦人科学会産婦人科専門医，日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医，日本生殖医学会生殖医療専門医，日本受精着床学会理事，日本A-PART理事，American Society for Reproductive Medicine，European Society of Human Reproduction and Embryology

甲状腺機能と妊娠については古くから報告されており，機能異常症において不妊の割合や流産率が高いことが知られている．また妊娠初期に甲状腺機能低下を伴うと将来的な児の発達障害を認めることも報告されており，妊娠前からの甲状腺機能評価と早期からの治療が重要であると考えられる．近年特に潜在性甲状腺機能低下症と不妊の関係が注目されており，甲状腺ホルモンが正常であっても積極的にホルモン剤を投与し，コントロールすることが推奨されている．

当院でも2014年8月からTSH，fT4，抗サイログロブリン抗体（TgAb）の三項目を対象に甲状腺スクリーニングを開始したが，TSHのカットオフ値は米国甲状腺学会のガイドラインに準じ2.5μg/mLとし，スクリーニング陽性患者は専門医へ紹介の上，甲状腺ホルモン療法等を行った．スクリーニング検査においてTSHの異常は22.3%に認め，スクリーニング陽性率は34.5%であった．次に2014年8月初診で，スクリーニングを実施した患者348名（A群）と，2013年8月初診で，スクリーニング未実施の患者455名（B群）を対象とし，ART治療開始後3か月間の成績を比較検討したところ，胚移植後の臨床妊娠率，心拍確認率，9週までの妊娠継続率，流産率はそれぞれ28.5％/22.6％，26.3％/19.9％，23.0％/18.1％，19.5%/19.7%であり，両群間に有意差は認めなかったが，臨床妊娠率，心拍確認率，妊娠継続率はA群に高い傾向が認められ，甲状腺スクリーニングおよびその後の治療が有益である可能性が示唆された．

今回の発表では当院におけるARTを中心とした不妊治療の中での，甲状腺スクリーニングの位置づけと流れについて概説させていただくとともに，不妊治療を進めるうえでの注意点および問題点について考察する．また，甲状腺と不妊治療に関するトピックスも紹介させていただく．

人工卵子の作製技術の最前線

林 克彦
九州大学大学院医学研究院
ヒトゲノム幹細胞医学分野
教授
理学博士（京都大学）

略　歴
1996年 3月　明治大学農学研究科修士課程修了
　　4月　東京理科大学生命科学研究所助手
2002年 8月　大阪府立母子保健総合医療センター研究所常勤研究員
2004年 3月　理学博士取得（東京理科大学）
2005年 4月　ケンブリッジ大学ガードン研究所・博士研究員
2009年 4月　京都大学大学院医学研究科講師（12年より准教授）
　　9月　京都大学大学iPS細胞研究所特任講師（兼任）
2011年10月　独立行政法人科学技術振興機構さきがけ研究員（兼任）
2014年 4月　九州大学大学院医学研究院教授

日本繁殖生物学会，日本分子生物学会，日本発生生物学会，日本生殖工学会監事，
Molecular Reproduction and Development 編集委員

胚性幹細胞（ES細胞）や人工万能細胞（iPS細胞）は体を構成するあらゆる細胞に分化する能力をもつ．生殖細胞系列も例外ではなく，ES／iPS細胞を胚盤胞に導入して得られるキメラマウスからはES／iPS細胞由来の卵子や精子が得られ，それらに由来する個体は野生型のマウスと同様に成長し，妊孕性をもつ個体となる．当然ながら理論上は体内での生殖細胞系列の分化過程を体外培養で再現すれば，ES／iPS細胞から機能的な卵子や精子を作れることになる．これまでの我々のマウスを用いた研究において，ES／iPS細胞から卵子や精子の前駆細胞である始原生殖細胞（Primordial Germ Cell：PGC）を分化誘導する体外培養法を開発した．この培養法により得られたPGCは卵巣もしくは精巣に移植すると，それぞれ機能的な卵子や精子になることが知られている．しかし，PGCは発生のごく初期の生殖細胞であり，そこから配偶子になるまでの長い期間を体外培養で再現することは容易ではない．我々はその後の研究において，ES／iPS細胞から卵子形成に至るまでの全過程を再現する体外培養系の開発を続けてきた．その結果，最近になってES/iPS細胞から多数の成熟卵子を得られる培養系を開発することに成功した（論文準備中）．本学会では，これらの卵子の機能性や問題点について議論し，今後の改良点やヒトへの応用のための技術的な課題などについて議論していきたい．

参考文献

1) Hayashi K, Saitou M：Perspectives of germ cell development in vitro in mammals. Anim Sci J, 85：617-626, 2014.
2) Hayashi K, Saitou M：Stepwise differentiation from naïve state pluripotent stem cells to functional primordial germ cells through an epiblast-like state. Methods Mol Biol, 1074：175-183, 2013.
3) Hayashi K, Saitou M：Generation of eggs from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. Nat Protoc, 8：1513-1524, 2013.
4) Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, Shimamoto S, Ohta H, Saitou M：Offspring from oocytes derived from *in vitro* primordial germ cell-Like cells in mice. Science, 338：971-975, 2012.
5) Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, Aramaki S, Saitou M：Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. Cell, 146：519-532, 2011.

Identifying the personalized window of implantation. ERA clinical results

Carlos Simón
MD, PhD.

Professor
Departmen of Obstetrics and Gynecology, Valencia University, Spain

Board Certified and Full Professor of Obstetrics and Gynecology at the University of Valencia, Spain; Adjunct Clinical Professor, Department of Ob/Gyn, Stanford University School of Medicine, USA; Adjunct Professor, Department of Ob/Gyn, Baylor College of Medicine, USA; Scientific Director of Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) and Igenomix.
Carlos Simon is author of 408 publications in international peer-review journals, adding up to an accumulated impact factor of 1,827.122. His papers have received a total of 14,096 cites with an average of 35 cites/paper. His H-Index is 65. He is editor of 18 books, inventor of 12 patents and he has been supervisor of 33 PhD Thesis.

The endometrium is a hormonally regulated organ that is non-adhesive to embryos throughout most of the menstrual cycle in humans. Endometrial receptivity refers to a hormone-limited period in which the endometrial tissue acquires a functional and transient ovarian steroid-dependent status allowing blastocyst adhesion. Functional genomic studies of human endometrium in natural cycles have demonstrated that endometrial receptivity is an active process involving up- and down-regulation of hundreds of genes (1).

Personalized medicine is a well-accepted concept in reproductive medicine except for the endometrial factor that is still neglected. Our group has developed the endometrial receptivity array (ERA) (2), a customized array of 238 genes now performed using Next Generation Sequencing (NGS) coupled to a computational predictor capable of diagnosing the window of endometrial receptivity regardless of its histological appearance (2). The accuracy of the diagnostic tool ERA has been demonstrated to be superior to endometrial histology and results are completely reproducible 29 to 40 months later (3).

The aim of this presentation is to demonstrate the diagnostic and therapeutic efficiency of the ERA in patients with implantation failure (IF), through personalization of the day of embryo transfer (pET) (4, 5). I will also present the accumulated experience in more than 8,000 patients analyzed with ERA indicating that around 30 % of all patients can be non-receptive at the expected time of embryo transfer. We are conducting an international RCT comparing ERA personalized embryo transfer versus routine fresh or frozen embryo transfer in patients undergoing ART for their first time (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01954758) to determine the position of this endometrial diagnostic intervention in the work-up for reproductive care.

We propose ERA as the first diagnostic test for the endometrial factor to guide the personalized embryo transfer.

This work was supported by the EU FP7-PEOPLE-2012-IAPP grant SARM, No. 324509.

References

1. Riesewijk A, Martin J, Horcajadas JA Polman J, Pellicer A, Mosselman S and Simón C: Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. Mol Hum Reprod. 2003;9,253–264.
2. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, Simon C. A Genomic Diagnostic Tool for Human Endometrial Receptivity Based on the Transcriptomic Signature. Fertil Steril. 2011;95:50-60.
3. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martínez-Conejero JA, Alamá P, Garrido N, Pellicer A, Simon C. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histological dating as diagnostic method for the endometrial factor. Fertil Steril. 2013;99:508-517.
4. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, Vilella F, Pellicer A, Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. Fertil Steril. 2013;100:818-824.
5. Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm. Hum Reprod. 2014;29:1244-1247.

日本 IVF 学会の過去・現在・未来

森本 義晴
日本 IVF 学会理事長
IVF JAPAN CEO

略　歴
1977年　関西医科大学卒業
1983年　関西医科大学大学院修了
1998年　IVF大阪クリニック設立，院長
2003年　IVFなんばクリニック設立，院長
2014年　HORACグランフロント大阪クリニック設立，院長

日本産科婦人科学会専門医，日本産科婦人科学会指導医，日本生殖医学会生殖医療専門医，日本IVF学会理事長，日本生殖心理学会理事長，日本受精着床学会常務理事，日本卵子学会常任理事，日本生殖医学会代議員・英文誌 RMB編集委員，ASRM（アメリカ生殖医学会）International Advisory Board・Journal of Assisted Reproduction and Genetics編集委員，第23回 日本受精着床学会総会・学術講演会 会長（2005），ASPIRE（アジア太平洋生殖医学会）President（2010-2012），PSRM（環太平洋生殖医学会）President（2015-），聖マリアンナ医科大学客員教授，近畿大学先端技術総合研究所客員教授，Pochon Cha University 客員教授，関西医科大学非常勤講師，京都大学医学部保健学科非常勤講師，三重大学医学部・医学研究科非常勤講師

日本IVF学会は，ARTを取り扱う唯一の学会として，長年に渡って親しまれて参りました．私は，この度後進に道を譲り理事長職から退任させて頂くことになりました．この機会に，本学会の果たしてきた役割を振り返り，未来のこの学会に私が託す希望を申し述べてみたいと思います．今振り返りますと，本学会の歴史の長さそして影響力の大きさを顧みますと，それは本邦のARTの歴史そのものであったように思います．

さて，本学会の前身はIVF研究会です．そしてその前身はIVF懇話会でした．1993年，我が国の初の体外受精成功から10年も経たない頃に大阪では石川元春先生（現理事）と私が，一方神戸では山下正紀先生（現常務理事）と大谷徹郎（現理事）がそれぞれ，大阪IVF懇話会，兵庫IVF懇話会を作り，どうせならということで合体したのが本学会の始まりです．当時は，まだまだ，この分野には解決すべき問題が溢れていてとてもエキサイティングな状況でした．その後，会は大きくなり1998年にはIVF研究会，そして，2007年には日本IVF学会と変遷しました．

中でも想い出深い出来事は1996年に開催されたIVF懇話会第5回大会でした．当時とても勢いが良く他の学会でよく衝突されていた，我が国を代表する三人の先生，即ち，故加藤修先生，高橋克彦先生，そして田中温先生をお呼びして関西の代表的な温泉街である有馬温泉で学会を行ったのです．この時は，本当に楽しくて朝方まで議論が続き，今でも多くの会員の記憶に残っております．さらに，日本IVF学会第4回大会も想い出に残る会でした．なぜなら，あのRobert Edwards教授をお呼びしたからです．入谷明先生の大変なご尽力があり，先生はそのときから当学会の顧問をお引き受け頂きました．その後，柳町隆造先生に顧問就任をお引き受け頂きました．

これまで，日本IVF研究会／学会としてだけでも18回を重ねましたが，入谷明先生，鈴木秋悦先生そして久保春海先生と神崎秀陽先生には顧問として大所高所からご指導頂きました．また，それぞれの年の学術集会長におかれましては，大変工夫を凝らし，極めて良質の学会を開催して頂き，どの学会も忘れることができません．ここに厚く御礼申しあげる次第です．

さて，ARTによる出生が600万人にも達し，今後この不妊治療技術は再生医療の導入などでさらに様変わりする可能性があります．そういう意味で本学会の社会における役割が今まで以上に重要になります．大きな変革に立ち向かい，社会へ患者様を利する正確な情報を発信するパワフルな学会になることを次の世代に託したいと思います．

家畜をモデルにした加齢に伴う卵子の変化とその対処方法

岩田 尚孝
東京農業大学
農学部畜産学科 教授
農学博士（京都大学）

略　歴
1990年3月　京都大学農学部畜産学科卒業
1992年3月　京都大学大学院農学研究科博士前期課程修了
　　4月　神戸市役所
2003年4月　神戸市役所産業振興局主査
2004年3月　神戸市役所退職
　　4月　東京農業大学農学部講師
2012年4月　東京農業大学農学部教授　現在に至る

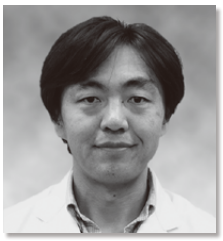
日本生殖医学会，日本繁殖生物学会，日本卵子学会，日本胚移植研究会，日本畜産学会，日本受精着床学会

動物の卵数は加齢に伴い減少しその質も低下する．ウシは加齢に伴う内分泌的変化や卵胞の選抜過程がヒトと類似しており，20年近い長い寿命を持つ．また卵巣の入手が容易で，個体情報が確認できるメリットがあるため，長期にわたり低下する妊孕性や卵子の質を研究する動物モデルとして使うことが出来る．

加齢に伴う胞状卵胞数やホルモン処理後の排卵数の減少は，様々な動物種で報告されているが，ウシ卵巣中の卵子数を切片標本から推定すると，原始卵胞の月齢に伴う顕著な減少が観察される．また胞状卵胞内の卵子では，体外受精後の正常受精率や初期発生と，ドナーの月齢間に明確な負の相関が確認でき，発生した胚も低質である．次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析では，発現が変化する遺伝子の多くがミトコンドリアに関連付けられる．ミトコンドリアは卵子中で，ATP生産やカルシウムシグナル等，重要な役割を果たしている．リアルタイムPCRを用いて卵子中のミトコンドリア数を比べると，胞状卵胞中の卵子でも初期胞状卵胞から切り出した卵子でもミトコンドリア数の有意な減少が確認できた．さらに卵子の含有する活性酸素量がドナーの老化に伴い上昇することから，ミトコンドリアは加齢に伴う卵子の質低下の対処法を考える上で，重要なターゲットであると考えられる．

体細胞内のミトコンドリアは合成と分解，融合と分裂のバランスの元，維持されている．この合成にはサーチュイン・ファミリーの一つであるSIRT1やAMP Activated Protein Kinase（AMPK）からPGC1αそしてTFAMといった経路を介して制御されており，分解にはプロテアソームやオートファジーの関与が報告されている．未経産のブタ卵子を用いた試験で，脱共役剤を用いて卵子のミトコンドリア機能を奪うと，その後SIRT1-TFAMの活性化を介して，ミトコンドリアの合成と分解の亢進が確認された．そこでSIRT1をレスベラトロールで活性化させると，同様にミトコンドリアの合成と分解が亢進され，卵子の質が向上した．そこで加齢と若齢ウシ由来卵子を対象に，脱共役剤処理でミトコンドリアの機能を奪うと，若齢ウシ由来卵子ではSIRT1の活性化が起こり，受精後の発生能力には影響しないが，加齢ウシ卵子ではSIRT1の活性化が起こらず発生率は有意に低下する．このことは加齢に伴いミトコンドリアの品質管理機構が変化していることを示唆している．発表ではこのようなミトコンドリアの品質管理機構を介した加齢個体の卵子に対するアプローチを例に，加齢に伴う卵子の質低下とこれに対する対処法を考えたい．

MTT アッセイを活用したヒト精液性状検査試験紙の開発



沖津　摂
三宅医院
生殖医療センター培養室長
岡山大学 ART center
特任教授

略　歴
1988年４月　岡山大学農学部総合科学研究科入学
1992年３月　同 卒業
４月　岡山大学大学院農学研究科修士課程入学
（家畜繁殖学教室に在籍　指導教官：丹羽皓二教授）
1994年３月　同 卒業
1995年１月　三宅医院入職
５月　徳島大学医学部医学専攻生
（産婦人科学教室指導教官：青野敏博教授，苛原稔教授）
2003年７月　徳島大学医学部より学位を取得（医学博士）

日本臨床エンブリオロジスト学会理事長，日本IVF学会理事，日本受精着床学会理事，生殖バイオロジー東京シンポジウム世話人

ARTクリニックにおいて，精液性状検査は日常的に行われる検査の一つである．広大な土地面積を有する国においては精液検査のために医療機関を訪れるのに多大なる時間と労力を要することは少なくない．また日本のような比較的土地面積の小さい国においても，男性患者にとって婦人科医療機関への受診に対して精神的苦痛を感じる方のあることは容易に推察される．そこでこの度，演者らは自宅で簡便に精液性状検査を行うことのできる試験紙の開発に向け，MTTアッセイを活用したワックスプリント試験紙の有用性を検証したのでその成果について報告する．

本臨床試験は，岡山大学および三宅医院の両倫理委員会において実施が承認された上で行われた．精液検査，あるいはARTを目的として採取された120名の男性患者の精液の一部を，インフォームドコンセントを得た上で用いた．射出精液を室温あるいは37℃で液化後，位相差顕微鏡を用いて定法に従って精液性状検査を行った．それと同時に，精液の一部（5μl）をワックスプリント試験紙のtetrazolium salt 3-（4,5-dimethyl thiazol-2-yl）-2,5-diphenyl（MTT）浸潤部分の定位置に滴下し，その30分後に色調変化をデジタルカメラで撮影した．紫色変化の程度（脱水素酵素活性の強度を示す）をデジタル化（MOT値）し，その結果と定法による精液検査結果との相関について解析を行った．有意差検定はStudent's *t*-testを用いて行った．

全提供精液を対象とした場合，運動精子濃度が1.0 x 10^7/ml以上のサンプル（n=93）とそれ以下のサンプル（n=27）における平均MOT値はそれぞれ7.5と6.1であった（p=0.055）．しかしながら，比較的液化時間の長い室温液化精液（自宅採取検体）のみを対象として解析した結果，運動精子濃度が5.0 x 10^7/ml以上のサンプル（n=11）とそれ以下のサンプル（n=41）における平均MOT値はそれぞれ7.3と5.8であり，運動精子濃度高値群で有意に高かった（$p<0.05$）．

今回の検討の結果，MTTアッセイを活用した試験紙を用いた検査結果と一般精液検査結果との間に相関が確認できた．今後はこの試験紙の実用化に向けて，液化条件（温度と時間）を固定した上でWHOの精液性状検査正常値との整合性を保ちつつ，より緻密なカットオフラインの決定を行っていきたい．

Time-lapse 観察による新奇発見と臨床応用

大月 純子
英ウィメンズクリニック
研究開発部 主任

略　歴
1995～2014年　永井クリニック体外培養室長
2007年　お茶の水女子大学大学院博士後期課程卒業，理学博士（発生生物学）
ESHRE ART Laboratory Award
2010～2014年　お茶の水女子大学大学院非常勤講師
2015年～　英ウィメンズクリニック研究開発部門主任

日本卵子学会認定生殖補助医療管理培養士，日本受精着床学会評議員，日本卵子学会編集委員・代議員，日本生殖再生医学会評議員

インキュベーター内設置型およびインキュベーター一体型顕微鏡の開発により，これまで困難であった胚発生過程の経時的変化を記録観察できるようになった．これにより，reverse cleavage，direct cleavage など様々な現象が捉えられ，胚評価および良好胚選別の一助として臨床応用されつつある．しかしながら，細胞分裂時間などの time-lapse algorithm は施設間差があり，施設ごとの評価基準が必要であることが報告され(Liu Y. *et al.*, Reprod Biol. 2015; Sato H. *et al.*, JMOR 2016)，ユニバーサルな評価法が望まれる．

本シンポジウムでは我々がこれまでに行ってきた解析結果のうち，ユニバーサルな評価が可能である以下の新奇着目点について述べる．

1. 出産に至った接合子の雌雄2前核核膜消失直前の大きさはほぼ等しい

雌雄２前核の確認は通常受精から16－18時間後に行われるが，前核の大きさは雌雄２前核核膜消失（PNMBD）の直前まで変化する．よって，タイムラプス観察によりPNMBD直前の大きさと出産に至った接合子との関連を調べた結果，出産に至った胚におけるPNMBD直前の雌雄2前核の面積はほぼ同等であることが判明した．また，出産に至った胚の雄性前核は前核消失から８時間前，４時間前の段階では雌性前核より有意に大きく，その差は経時的に縮まり核膜消失直前にはほぼ同じサイズになることが判明した．これらのことから，PNMBD直前の雌雄２前核面積が同等であることが，出産に至る胚の選別法の一つとして有用であると考えられた (Otsuki J. *et al.*, 投稿中)．

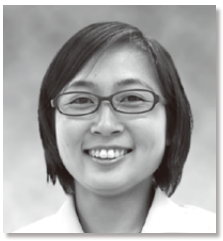
2. 胚盤胞内細胞塊のグレードと細胞間結合のゆるみが一絨毛膜二羊膜双胎に関連している

一卵性一絨毛膜二羊膜双胎 (MD双胎) はARTで起こる率が高いことが報告されている．胚盤胞までの長期培養，ICSI，AHなどが起因しているという報告がある一方，それらは関連しないという報告もあり，ARTにおいてMD双胎が起こるリスク因子は未だ確定されていない．よって，胚盤胞内細胞塊（ICM）に注目した解析を行ったところ，MD双胎のリスク因子を模索した結果，MD双胎率はICMのグレードがAの場合，ICMグレードがBまたはCの場合に比べて有意に低いことが判明した．また，一卵性MD双胎となった胚のタイムラプス記録を詳細に調べたところ，ICM細胞間結合のゆるみがMD双胎発生頻度を上げる一因である可能性が示唆された（Otsuki J. *et al.*, F&S in press）．

3. 二種類のreverse cleavage

Reverse cleavage は「細胞分裂の際に細胞数が減少する状態」，もしくは「細胞分裂後に割球が吸収される状態」と論文上で説明されている．しかし，reverse cleavage には細胞分裂が完了しているものと，細胞分裂に失敗しているものの2種類があり，区別して分析する必要がある．この点に着目した解析結果も紹介予定である．

Time-lapse 培養によって得られる情報は初期胚評価に有効か？



末永 めぐみ
松田ウイメンズクリニック
培養士主任

略　歴
2002年3月　鹿児島大学大学院農学研究科修士課程修了
4月　松田ウイメンズクリニック入職

日本卵子学会認定胚培養士，不妊カウンセリング学会認定体外受精コーディネーター

初期胚移植では，これまでVeeck分類をはじめとして主に形態を重要視した胚評価により移植胚の選択がなされてきた．しかしその精度には限界があり，グレーディングと実際の着床能の乖離が散見される．一方，タイムラプスインキュベーターは間歇的かつ連続的な画像撮影保存によって経時的な胚の形態観察を可能とした．当院ではこれまでにEmbryoscope（ES）を用いて胚発育の経時的変化を加味した初期胚評価法を考案し，報告してきた．

当院の評価法は卵子・胚の細胞質の特徴的形態および5細胞期までの分割速度を基に胚盤胞発育能や着床能を分析し，良好な順にグレードを1から5までの5段階に分類している．今回，初回採卵症例で採卵周期に選択的単一初期胚移植を行った周期を対象として，当院の評価法を用いた初期胚移植の結果を前方視的に検討したので報告する．培養器および移植胚の選別方法別に① SI-V 群；Personal incubator（ASTEC社製）で培養しVeeck分類にて選別した群，②ES-V群；EmbryoScopeで培養しVeeck分類で選別した群，③ES-M群；EmbryoScopeで培養し当院の評価法で選別した群の3群に分け，臨床妊娠率・流産率について臨床成績を比較検討した．

Day3ETの臨床妊娠率はSI-V群，ES-V群，ES-M群の順に29.9%，25.0%，53.1％とES-M群が有意に高い値を示した．流産率は有意差を認めなかった．また新鮮胚および凍結胚移植をあわせた採卵あたりの妊娠継続率は3群間で同様の値を示したものの，継続妊娠に至るまでの移植回数はSI-V群，ES-V群，ES-M群の順に1.68回，1.71回，1.29回とES-M群がSI-V群に対し有意に低い値を示し，ES-V群に対しても有意差は認められないものの，低い値を示した．以上の結果より，初期胚移植においてTime-lapse 培養によって得られる情報の有効性が明らかとなり，さらに継続妊娠に至るまでの移植回数の減少は患者の身体的・精神的負担の軽減につながると思われた．

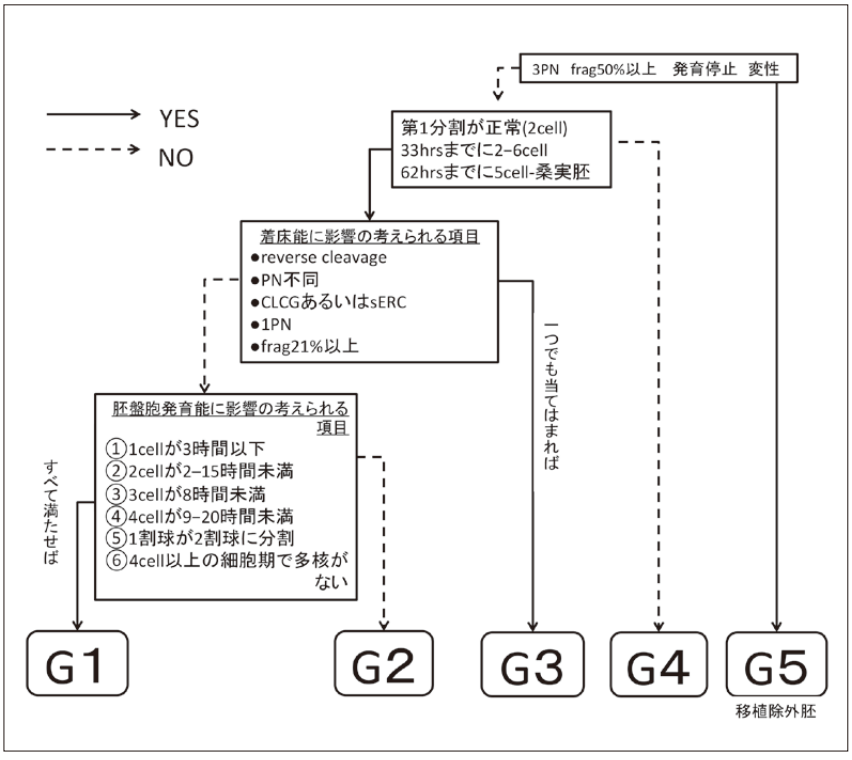


図1　当院における新分類

ARTクリニックにおけるIT化

羽原 俊宏
岡山二人クリニック 院長
医学博士（岡山大学）

略　歴
1993年 3月　鳥取大学卒業
　　4月　岡山大学医学部産婦人科医員
1996年 9月　高知県立安芸病院産婦人科部長
2000年 4月　岡山大学医学部産婦人科助手
2003年 9月　岡山二人クリニック勤務
2016年 6月　岡山二人クリニック院長

日本生殖医学会医療専門医，臨床遺伝専門医，岡山県立大学講師

IT化のメリット

情報通信技術（Information and Communication Technology：ICT）は，情報処理特にコンピュータなどの情報技術（Information technology：IT）に通信を含めた総称であり，一元化入力され，さまざまに見やすい形式に加工されたデータは，必要なときに多くの人が同時に検索してアクセスし，閲覧や追加書込みすることができ，情報共有に極めて有用である．また，入力データは統計解析に用いることも可能で，エビデンスに基づいた医療，継続的な品質管理システム改善のためにも不可欠なものになっており，電子カルテ，データ管理システム，レセコン，予約システムといった患者個人情報を取り扱う診療システムへの応用が進められている．

IT化の必要性：患者への情報提供・患者の要望把握・職員情報共有

挙児希望カップルが，自分たちで治療方針を選択できる治療環境が重要であるが，インターネットなどに情報は溢れていても，正しいとは限らず，施設ごとに見解が異なる場合も多いため，実際に治療を担当する医療機関からの情報提供が必要である．この情報発信は，一方的な情報提供に終始しないようにカップルへの質問・要望・意見を把握することが大切であり，双方向的に情報共有できるようシステム構築することが重要と考えられる．生殖医療情報は，常に追加更新されていることから，医療チームの職員は積極的に情報を把握する必要があり，医療チームの情報共有なくしてカップルへの医療提供は出来ない．このため先ず職員が最新の正しい情報を共有し，組織知識として蓄積し，情報を共有するためのシステムとコンテンツを準備して，情報共有を行う必要がある．

IT化におけるリスクとセキュリティポリシー：個人情報・組織情報管理

IT化により情報を収集・分析・共有しやすい状況が出来る反面，医療に関する個人情報は，万全な情報セキュリティ体制のもとで管理する必要がある．脆弱性はクライアントとサーバ，どちらにおいても重要な問題であるが，特にインターネットに公開しているサーバの場合には，セキュリティホールを利用した不正アクセスによって，ホームページが改ざんされたり，ウイルスの発信源になってしまったりするなど，攻撃者に悪用されてしまう可能性があるため，脆弱性は必ず塞いでおかなければならない．また，多人数で情報を共有する場合，意図的ではなくても電子メールの送り先を間違えたり，記憶媒体の廃棄の方法を誤ったり，記憶媒体の持ち出しや紛失，といった過失が発生する可能性がある．実際には，組織における情報漏洩の原因のほとんどが，このようなヒューマンエラーやITに関するリテラシーの不足によるものとされている．このため，組織の情報セキュリティポリシーを明確にし，情報管理を確実に行うことが求められる．本講演では，生殖医療におけるIT化について当院における取り組みを紹介させていただきます．

プレコンセプションの段階における意思決定支援

久保島 美佳
蔵本ウイメンズクリニック
副看護師長

略　歴

1987年	九州女子大学付属衛生看護専攻科卒業
1987年	看護師免許取得
1987年～1990年	労働福祉事業団総合せき損センター勤務
2001年8月～現在	医療法人蔵本ウイメンズクリニック
2005年6月	日本カウンセリング学会IVFコーディネーター取得
2006年7月	日本看護協会不妊症看護認定看護師取得
2008年4月	日本生殖医学会生殖医療コーディネーター取得

日本生殖看護学会，日本生殖医学会，日本受精着床学会，日本不妊カウンセリング学会

ライフスタイルの多様化や女性の社会進出に伴う晩婚化・晩産化は，妊娠・出産適齢期を先送りにさせてしまうことがある．近年では，凍結技術の進歩により，がん患者の妊孕性温存や加齢に伴う卵質の低下前に未受精卵子を凍結保存する社会的適応の凍結等が話題になっているが，本来は，将来の妊娠を考えながら女性やカップルが自身のライフスタイルや健全な生活をプランニングする機会やそれを巡る意思決定支援の機会を得ることが重要である．

コンセプション（conception）とは受胎や妊娠を意味し，プレコンセプションとはその前段階であり，将来の受胎や妊娠を考えている対象が今回のテーマである．当院では，2010年から不妊治療を受ける方の意思決定支援を目的にした不妊相談窓口「看護師外来」を行っているが，その対象を不妊治療中だけではなく，医療機関に受診していないがコンセプションをめぐる相談を必要としている人に対象の幅を拡大し，相談対応を行っている．

2010年から2016年6月までの相談件数は130件，そのうちプレコンセプションの相談は14件（10.8％）であった．相談内容は，既婚者からの相談では，妊娠の仕組み，不妊治療の流れ，一般不妊治療とART治療の違いといった基礎的なものや40歳台だが妊娠は可能なのか，タイミングの持ち方，SexLessの相談などがあった．未婚の対象に関しては，男性が，自身のパートナーが多嚢胞性卵巣症候群で悩んでいるがどうしたらよいかといった相談もあった．ライフスタイル上の問題としては，親の介護のため子供を持つ選択肢が念頭になく現在に至っていることや，夫の不妊治療への非協力，死産を経験し現在妊娠に至らないが不妊治療をした方がよいのかといった相談などもあり，通院していなくてもプレコンセプションの段階で多岐の相談が挙げられていた．プレコンセプション段階の対象には，妊娠や不妊に対する基礎知識の確認，相談者の希望，これまでの経過や今後のコンセプションに対する思いを傾聴し，思いの整理を支援することが重要であるとともに，年齢やAMH等の卵巣予備能に沿った見通しや経済的側面，ライフステージに合った選択ができるよう相談対応をすることが重要である．

相談者からは，治療開始前に妊娠や不妊の知識を持つことができ良かった，専門職に話を聞いてもらえて良かった等の評価があった．プレコンセプション段階における意思決定支援は，コンセプションに向かう行動や不妊治療をいつから開始するのか，どのような治療を行うのか等，女性やカップルが自分たちの生活や健康と向き合って自分らしい人生の選択が可能となるよう支援するために重要な時期であると考える．今後は，妊娠・出産に伴う心疾患や腎疾患のチェック，女性に多く，かつ妊娠によって悪化しやすい甲状腺疾患や流産の要因となる自己免疫疾患の血液検査，子宮がん検診，貧血等の検査も希望により行え，将来の妊娠を考えるだけでなく，それに適応できる状態かを精査できる看護師外来妊としての役割を今後は果たして行くことができればと考えている．

ステップアップの段階における意思決定支援

藤島 由美子
越田クリニック
看護師長

略　歴
～ 2006年　神戸市立中央市民病院
2006年～　医療法人越田クリニック

日本生殖看護学会，日本生殖医学会，日本不妊カウンセリング学会
不妊症看護認定看護師，生殖医療コーディネーター

近年の生殖医療，特に生殖補助医療（ART）の発展は目覚ましいものがある．日本産科婦人科学会の統計によると，2013年の日本におけるART実施周期数は約37万周期，ARTにより産まれた子どもは41,216人となり，新生児出生の約24人に1人といわれている．今や生殖医療は身近なものとなったが，生殖医療は多様であり，予測できない不確かさや時間的制限がある中でのカップル間の治療であることから，治療過程で強いられる心身の苦痛は大きくなっている．治療がうまくいかなければ，次の段階へのステップアップを提示され，今までの治療の失望感や喪失感が十分に解消されないなかで意思決定を迫られているという現状がある．

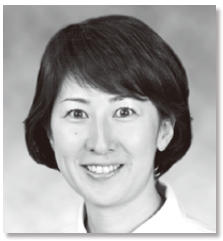
今回，ステップアップ時の対象者の心理社会的特徴を示し，当院での意思決定支援の実際，特に「看護相談」での具体例を報告し，看護の役割，課題についても考えたい．

当院でのステップアップの取り組みは，まず初診時に医師はカップルと共に検査・治療プランを立て，看護師がその方法やスケジュールについて補足説明をする．その後，治療を一定期間行っても成果につながらない場合，医師がステップアップを提案，説明し，不明点や不安について看護師が個別対応をしている．診察終了後の個別対応で不十分であれば，改めて「看護相談」を案内している．当院の「看護相談」は，毎週火曜日15時から予約制で，相談時間は1組50分，費用は1回1,000円である．相談は，不妊症看護認定看護師・生殖医療相談士・体外受精コーディネーター・不妊カウンセラーが担当している．

看護相談でのステップアップに関する相談の約半数が新たな治療段階への覚悟を決め，自分なりの見通しをつけて相談に訪れている．まずは，治療方法，スケジュール，妊娠率，コスト，メリット・デメリットなどを情報提供するが，妊娠への不安に押しつぶされそうになりながら次の治療段階への気持ちを奮い立たせ，治療継続に向けてバランスを保とうと相談に訪れている可能性があり，それを十分に理解し相談にのる必要がある．また，体外受精の情報提供を求めて看護相談に訪れるも，話していくうちに「精神的にしんどい．暗闇から抜け出せない気持ちである．体外受精をしたら抜け出せるかもしれない」との訴えも聞かれる．これは，治療後の月経のたびに落ち込み，パートナーへの申し訳なさや見えない愛情対象の喪失体験を頻回に味わうなかで，ステップアップさえすれば，この苦しみや辛さから逃れるのではないかと考えての言葉と思われる．しかし，ARTの妊娠率は一般的に周期あたり20～30%であることと，高額な治療費が必要なことで，妊娠できなかった時の落胆はより一層大きくなることを予想し，今までの不妊治療の意味やARTに進む意義について，妊娠・出産という結果だけでない何かを得たという過程となるよう，ステップアップ後も寄り添う必要がある．

ステップアップ時の看護者の役割は，今までの治療を振り返り，悲しみや怒り，喪失感を語ることができる場をつくり，次の治療段階への期待と不安も十分に理解したうえで，現実的な情報提供をし，常にそばに寄り添いながら意思決定を継続的に支えることが大切である．今後，生殖医療を受けるカップルがますます増え，選択肢が多様化する中で，医療者には倫理的感応力が求められる．生殖医療や看護に対する知識やカウンセリング技術はもちろん，人間の生殖の困難な課題を看護できる能力を磨き，困難な意思決定支援ができるよう努めていきたい．

治療終結の段階における意思決定支援



小松原 千暁
IVF大阪クリニック
看護師長

略　歴
1990年3月　北海道伊達赤十字看護専門学校卒業
1990年4月～1994年3月
北海道伊達赤十字病院勤務
2003年7月　医療法人三慧会IVF大阪クリニック入職
2008年6月　不妊症看護認定看護師取得
2010年4月　生殖医療コーディネーター取得
2014年8月　現職

日本看護協会不妊症看護認定看護師，日本生殖医学会生殖医療コーディネーター

日本産科婦人科学会のARTデータ（2013）報告では，生殖補助医療により24人に1人が出生する一方で，晩婚化に伴い不妊治療患者の高齢化も進み，総治療周期数対の生産数は11%に過ぎない．そのため生殖補助医療を繰り返し，治療期間が長期にわたることとなる．その結果，第三者からの卵子提供や養子縁組により親になれる選択さえも年齢制限の壁で閉ざされてしまうことがある．それらの現状から，当院では不妊治療カップルが「知らなかったから選択できなかった」ということがないよう，たとえ不妊治療中であっても治療終結を想定した選択肢の情報提供を行い，将来を見据え納得した意思決定ができるために，医師や他職種と協働で支援するシステムを構築したので報告する．

当院では，配偶者間の治療では妊娠が困難であると医師が予測した場合に，治療の継続や今後の家族の在り方を，ご夫婦が改めて考える機会を持てるよう情報提供と感情を整理する場を設けている．具体的な取り組みとしてまず，グループ相談では，不妊治療終結にまつわる情報提供や不安や葛藤を話し合える「茶話会Next Step」を紹介する．医師による「女性の妊孕性，着床前診断，日本の不妊治療の限界，不妊治療以外の選択肢，更年期治療」，不妊症看護認定看護師（以下CN）より「卵子提供，養子縁組，夫婦ふたりの生活」を情報提供し，その後にグループディスカッションを行う．一方，テーマ毎に開催する「茶話会LaLa Café」では，卵子提供や養子縁組を選択された方，または，ふたりの人生を選択された方を講師として招き，体験談を聞いた後にディスカッションを行っている．2つの茶話会を通じて，同じように悩み，様々な選択をした他者間で気持ちを共有できることで，孤独感から解放され，周囲への視界を広げ自己の感情整理ができるよう支援している．

また，個別相談では，診察後の看護師説明，CNや生殖医療相談士による相談を有料予約制として開催し，個別的な感情を表出でき，治療過程を振り返り，認識の再確認，未来像の再構築できる場としている．さらに，個に合わせたタイムリーな情報提供と治療終結も視点に意思決定ができるように支援している．しかし，心理的に専門性の高い支援が必要な場合には，臨床心理士と連携し，専門的な心理カウンセリングを積極的に勧めている．治療終結を意思決定するためのリソースとして，卵子提供や養子縁組に関する「卵子提供について」「養子縁組について」を看護師の相談室にて配布している．また，当院独自で作成した「治療終結を考えているあなたへ」と題した不妊治療終結へのプロセスを案内したパンフレットや卵子提供エージェンシーと養子縁組斡旋団体のパンフレットなども，患者が自由に持ち帰れるように院内に置いている．

このような他職種協働でのシステム構築を通して，たとえ長期間不妊治療を受けて望んだ結果に至らなくても，ご夫婦で様々なことを考え話し合い，最善の不妊治療に取り組んだ実感が持て，患者自身がこの選択で本当によかったと思える意思決定支援の実践と評価を積み重ねることがCNとしての役割であると認識している．

IVM (*In vitro* maturation)

福田 愛作
IVF大阪クリニック 院長
京都大学医学博士

略　歴
1978年3月　関西医科大学卒業，京都大学医学部婦人科学産科学教室入局
1980年9月　市立舞鶴市民病院産婦人科医長
1984年4月　京都大学大学院医学研究科博士課程
1989年6月　京都南逓信病院産婦人科医長
1990年7月　米国東テネシー州立大学医学部産婦人科留学
1998年7月　IVF大阪クリニック勤務
2003年4月　IVF大阪クリニック院長

日本生殖医学会生殖医療専門医，日本レーザーリプロダクション学会理事長，日本IVF学会常務理事，日本受精着床学会理事，JISART監事
1992年米国不妊学会賞(ASRM), 1993年関西医科大学同窓会賞, 1998年SIGMA科学写真賞, 2000年日本受精着床学会世界体外受精会議記念賞，2009年世界レーザー医学会Good Speaker Award

Nobel prize laureate Prof. Robert Edwards, the pioneer of IVF, thought that recovery of immature oocytes followed by *in vitro* maturation (IVM) would be a potentially useful treatment for women with infertility. IVM is a technique that differs from conventional *in vitro* fertilization (IVF) treatment. Controlled ovarian hyperstimulation is not indispensable for IVM, and then immature oocytes are collected and cultured *in vitro* until they reach the metaphase II (MII; mature) stage. IVM was first used successfully in humans in 1991 in an unstimulated donor cycle by Cha *et al.* in Korea, and the first successful clinical use of IVM in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) occurred in 1994 by Trounson *et al.* in Australia. There is no universal protocol for clinical protocol for IVM. Administration of FSH for a few days or no stimulation at all during follicular phase followed by 10,000 IU HCG or no HCG, with immature oocyte retrieval 36 hours after HCG (if administrated). The collected immature oocytes such as germinal vesicle (GV) or metaphase I (MI) stage are cultured in IVM culture media (for example. human tubal fluid medium that is supplemented with FSH 7.5 IU/mL, HCG 100 IU/mL, growth hormone 1 IU/mL, and 10% patient serum) for 20 to 28 hours. If there are MII oocytes at retrieval, they are inseminated on the same day. All oocytes matured are then inseminated with the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Either cleaved embryo or blastocyst from IVM is transferred as well as IVF. Success rate is a major concern about IVM comparing to IVF. The pregnancy rate was 21.9%-29.9% in patients with PCOS at beginning. The success rate of IVM has been improving recently. Pregnancy and delivery rates of 32%-44% and 22%-29%, respectively, are reported. Live birth rate in single blastocyst transfers after IVM in PCOS patients was reported as high as 42.4% per oocyte collection. No difference in clinical pregnancy rates between IVM and IVF in the most recent analysis in PCOS patients was reported in a retrospective case control study of 121 subjects who underwent 178 treatment cycles of IVM, but the cumulative pregnancy rate was lower in IVM compared to IVF. However, the clinical pregnancy rate of IVM in regular cycling patients has been reported to be lower than that in PCOS patients. The most advantageous point of IVM is safety such as no ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), other than anything. Moreover, low cost, simple and convenience are beneficial not only for patients, but also for medical personnel. On the other hand, there have been some concerns raised about the effects of IVM on the health of resulting offspring. However, data for the period 1999–2004 show similar complication and malformation rates in babies born after IVM and IVF procedures. More recent published data also indicated a normal pregnancy course for after IVM compared with IVF cycles, normal growth and development in 196 babies born from IVM cycles, and the delivery of 1,421 healthy infants following immature oocyte retrieval and IVM. Overall, based on the available data, it would appear that IVM is a simple, convenient, and cost effective technique that is associated with a good success rate in selected patients, such as those with PCOS. Data are also reassuring about the safety of IVM, although treatment of more patients with the use of this technique is required before definitive statements can be made in this regard. There seems to be barriers for infertility specialists to the use of IVM, such as concerns about difficulty of immature oocyte retrieval, success rate, neonatal normality, and availability of other strategies to reduce OHSS. There should be sufficient clinical data and instructional information for more IVF

specialists about IVM to overcome these barriers. Therefore, our clinical experience of IVM for 17 years is presented in this symposium along with the theme of "ART Next Generation" for this conference. We have performed 1115 cycles of IVM retrievals with clinical pregnancy rate of 22% per transfer and 100 babies (1999-2014) born so far. There were no OHSS cases reported in spite of that the majority of patients were PCOS. More detail will be presented at the conference. Anyhow, the goal of all ART is to help patients fulfill their most desire to take home a baby. IVM is a new frontier of ART in ART next generation, please step forward to choose IVM as a main treatment option of ART with courage for the patient, especially for PCOS cases.

Time lapse and preimplantation genetic screening (PGS) – Competitors or possible synergism

Marius Meintjes
Ph.D., H.C.L.D.,
Scientific Laboratory Director
Frisco Institute for
Reproductive Medicine

Dr. Meintjes completed his doctorate degree in reproductive physiology and embryo biotechnology at Louisiana State University (LSU), a renowned institution for training many leading reproductive physiologists, embryologists, reproductive scientists, laboratory directors, and leaders in the field of human infertility.
While at LSU, Dr. Meintjes participated in developing numerous new and innovative techniques in assisted reproduction and embryo biotechnology, which even today, assist in bringing some of the best treatments to infertility patients.
After graduation, Dr. Meintjes functioned in various capacities at fertility centers in Alabama, Arizona, California, Florida, North Carolina, Tennessee and Texas. More recently, he served as the Program Director and Scientific Director for the ARTS programs at Presbyterian Hospital of Dallas, Presbyterian Hospital of Plano and Harris Methodist Hospital in Fort Worth. In 2008, Dr. Meintjes was one of the founding members of the Institute of Reproductive Medicine – Frisco, where he currently serves as Scientific and Program Director.
Dr. Meintjes is board certified as a high complexity laboratory director, a human embryology laboratory director, a technical supervisor and a clinical consultant through the American Board of Bioanalysts as well as a senior clinical embryologist by the European Society for Human Reproduction and Embryology.
Dr. Meintjes serves as an advisor for numerous national and international fertility companies. In vitro fertilization (IVF) laboratories under his direction consistently rate among the best in the U.S. Dr. Meintjes is frequently featured as a national and international speaker on in vitro laboratory excellence and design, as well as on various aspects of the optimization of assisted reproduction procedures and outcomes. He has published many book chapters and papers on these topics in peer-reviewed scientific journals.

A valid question is raised which is better, time lapse or PGS? After all, time lapse is presented as non-invasive, potentially less expensive for the patient and a tool to improve clinical outcomes. On the other hand PGS is undoubtedly invasive, frequently mandates cryopreservation and is deemed more expensive. However, little doubt remains that PGS improves live births across all age groups and drastically reduces miscarriages. It should be considered that time lapse does not have to be in competition with PGS, but can augment PGS. When performing PGS, laser breaching of the zona pellucida (ZP) is required. Trophoblast biopsies are frequently performed when some trophoblast cells hatch through this breach in the ZP. Timing of trophoblast biopsy is critical and after frequent observations and incubator openings, more than one biopsy session is commonly required that may span days 5 through 6 after fertilization. With time-lapse information, only advanced blastocysts with ICM's should be hatched, greatly reducing time out of the incubator, embryo handling, embryologist labor and cost. Furthermore, access to time lapse allow for the optimum timing of a single biopsy session, routinely limiting the number of biopsy sessions to only one later on day 5. Recently, genetic testing laboratories have changed their pricing structure to a cost per embryo. Subsequently, patients regularly request a limited number of blastocyst biopsies to comply with individual budgets. The question then arises, which blastocysts to biopsy? Time-lapse information now becomes invaluable to deselect some blastocysts based on direct cleavage, reverse cleavage and multi-nucleation events. Furthermore, more precise cleavage timing events can be bused to further fine-tune the selection of limited blastocysts for biopsy. More is not necessarily considered to be better. Time lapse used in synergism with PGS now saves the patient money without compromising outcomes by allowing the best selection of limited blastocysts for trophoblast biopsy. Furthermore, time-lapse-assisted limited handling of embryos and the consequent reduction of the number of incubator openings, ensure a more stable culture environment, save cost and time by reducing the number of biopsy sessions, ultimately resulting in improved clinical outcomes at reduced cost. This discussion will aim to explore the practical integration of time lapse into a PGS program, rather than considering these newest tools in the IVF industry as mutually exclusive.

Preimplantation genetic diagnosis and screening of embryos: Technical and clinical practice update

Santiago Munné
Ph.D.,
President
Reprogenetics

Education
1991 : Ph.D. in Human Genetics. University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA.
1987 : "Licenciado en Ciencias Biologicas" (Equivalent to a Master in Science). University of Barcelona, Barcelona, Spain

Past and present appointments
- President of Reprogenetics, a CooperSurgical company: From 8/11/2015 to date.
- CEO of Reprogenetics: From 12/15/2014 to 8/10/2015.
- President of Reprogenetics: From 12/31/01 to 12/15/2014.
- Director Preimplantation Genetics at The Institute for Reproductive Medicine and Science, Saint Barnabas Medical Center, from 5/1/95 to 12/31/03.
- Instructor of Genetics in OB/GYN at Cornell University Medical College, Department of OB/GYN, from 7/1/93 to 4/30/95.

Entrepreneurial activity
・Founded Recombine in 1/2012 with Alex Bisignano and Kelly Ketterson.
・Founded Reprogenetics in 12/2001 with Jacques Cohen and David Sable, and sold it to CooperCompanies Inc (NYSE: COO) on 8/2015.

In the last few years improvements in embryo culture, vitrification and micromanipulation techniques combined with genomic technology moved PGD and PGS from day 3 biopsy to blastocyst biopsy, and from FISH and PCR testing of a few chromosomes and markers to whole genome screening.

Currently, the vast majority of PGS and PGD cycles performed in the US are biopsied at blastocyst stage, combined with vitrification and replacement on a thaw cycle. This is because blastocyst biopsy of 5-10 cells has been shown not to be detrimental for embryo development.

Of the indications for genetic selection of embryos, aneuploidy accounts for the vast majority of cases. Aneuploidy increases with advancing maternal age and by itself explains the decrease in implantation rates observed with advancing maternal ages. Because couples are postponing reproduction to pursue career and education, more couples become infertile by delaying reproduction. PGS v2 techniques (aCGH, SNP arrays, qPCR, Next Generation Sequencing (NGS)) can analyze all chromosome aneuploidies and combined with blastocyst biopsy, if euploid embryos are replaced, they implant equally well at any age, therefore PGS v2 eliminates the maternal age effect on implantation.

In addition several clinical randomized trials, using PGS v2 and blastocyst biopsy, have shown a significant improvement in ongoing pregnancy rates. These trials included mostly good prognosis patients, but a larger and more comprehensive trial is about to finish and is expected to show similar results. Other indications for PGS, in addition of aneuploidy are recurrent pregnancy loss, since most aneuploidies that implant result in miscarriage.

Although all aneuploidies are detectable with PGS v2 techniques, only NGS can detect mosaicism. Mosaic embryos have two or more cell lines with different chromosome content, and they have been reported to implant less and miscarry more than euploid embryos, but some have a normal ICM and can make babies. Therefore, we recommend classifying them as a third category of embryos and consider them for replacement if there are no available euploid embryos.

Chromosome abnormalities are not only caused by meiotic errors and increase with maternal age but some, specially mosaicism, are iatrogenic, caused by culture conditions or treatment related, and its rate varies from center to center. This means that treatments can be improved to reduce them and enrich the pool of euploid embryos available for transfer. In this fashion, PGS can be used as quality control to improve treatments.

In addition of chromosome abnormalities, carrier screening of couples allows for the detection of hundreds of gene defects (thalassemia, Cystic fibrosis, etc.). About 2% of couples are carriers of one of the gene defects currently screened with these tests. These carrier couples have 25% chance of conceiving a baby affected by these devastating diseases. By using PGD, embryos can be screened and non-affected embryos replaced. The most advanced method for PGD is called Karyomapping and consist of analyzing

hundreds of thousands of SNPs to determine the haplotypes present in the embryo and identify those that are affected, without having to develop a specific test for each family, as we used to do with PCR. In Addition, this test can be combined with PGS to screen also for chromosome abnormalities.

In addition of gene and chromosome defects, we have described the presence of mitochrondrial DNA copy number abnormalities. The test, MitoGrade, quantifies mitochondrial DNA and our prospective and retrospective studies show that above a certain threshold, euploid embryos with elevated MitoGrade levels do not implant. By screening off these embryos a further improvement in implantation rates can be obtained.

The next frontier in PGD / PGS will be to determine if whole genome sequencing of embryos as well as gene editing techniques such as CRISPR are useful and doable at the gamete / embryo level.

Mitochondrial DNA disease : Can we break the cycle of maternal transmission

Mary Herbert
Professor
Reproductive Biology at
Newcastle University, UK

Mary Herbert is Professor of Reproductive Biology at Newcastle University, UK. She is also an Honorary Consultant Clinical Embryologist at Newcastle Fertility Centre. She leads a team of clinical and research scientists working side by side on a program of basic and clinical research. Her group's research is currently focused on (i) Developing IVF-based techniques to prevent transmission of mitochondrial DNA disease (ii) Understanding the molecular basis for female age-related infertility.

Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, Newcastle Fertility Centre, Institute of Genetic Medicine, Biomedicine West Wing, Centre for Life, Times Square, Newcastle upon Tyne.

Mitochondrial DNA (mtDNA) mutations are maternally inherited and are associated with a broad range of debilitating and fatal diseases. Reproductive technologies designed to uncouple the inheritance of mtDNA from nuclear DNA may enable affected women to have a genetically related child with a greatly reduced risk of mtDNA disease. To this end, we have performed preclinical studies to test the safety and efficacy of pronuclear transplantation (PNT). Surprisingly, techniques developed using abnormally fertilized human zygotes are not well tolerated by those that undergo normal fertilization. We have therefore developed an alternative approach based on transplanting pronuclei shortly after completion of meiosis rather than shortly before entry into the 1st mitotic division. We find that this early PNT (ePNT) technique promotes efficient development to the blastocyst stage with no detectable effect on aneuploidy or gene expression. Following optimisation, mtDNA carryover during ePNT was reduced to <2% in the majority (79%) of PNT blastocysts. However, we found that～20% of hESC lines derived from ePNT blastocysts showed an unexpected increase in heteroplasmy due to mtDNA carryover. While the relevance of this to development in vivo is unclear, the finding underscores the importance of reducing mtDNA carryover to the lowest possible levels. In conclusion, we propose that the PNT procedures we have developed have the potential to reduce the risk transmitting mtDNA disease. Our ongoing work is focused on further reducing this risk by further minimizing heteroplasmy due to mtDNA carryover.

Weeding out inherited mitochondrial disease: 配偶子系列遺伝子治療の幕開け

立花 眞仁
東北大学病院
産科 講師
医学博士（東北大学）

略　歴
1999年4月　日本大学医学部卒業，東北大学婦人科学産科学教室入局
2002年4月　東北大学大学院医学系研究科医科学専攻入学
2006年3月　東北大学大学院医学系研究科医科学専攻修了，医学博士
　　4月　東北大学婦人科学産科学助教
2008年7月　Oregon Health & Science University, Oregon National Primate Research Center, Postdoctoral Research Fellow
2009年7月　同Senior Research Associate
2011年7月　同Staff Scientist 1
2013年9月　みやぎ県南中核病院産婦人科科長
2014年4月　同産婦人科部長
2015年7月　東北大学病院産科助教（院内講師）
2016年4月　東北大学病院産科講師（現職）

日本産科婦人科学会専門医，日本生殖医学会，日本産婦人科内視鏡学会，日本卵子学会，日本産科婦人科学会専門医指導医，生殖医学会宮城県代議員
First Prize for Technical Achievement in Video 2010,American Society for Reproductive Medicine（ASRM）annual meeting 2010, Colorado, Denver

ミトコンドリア遺伝子異常に起因するミトコンドリア遺伝病は，進行性で，現在有効な治療は存在しない．母系遺伝を示すミトコンドリア遺伝病は卵子形成過程におけるボトルネック効果などの未解明な機構から，その伝搬，発症を予測する事は困難である．そこで，患者家族にとってはミトコンドリア遺伝病の伝搬防止が有効と考えられ，現在２つのアプローチが提唱されている．一つは着床前診断（PGD）であり，他方は我々が提唱した紡錘体置換法（ST法）や前核置換法（PNT法）に代表される変異ミトコンドリアの排除を目的とした配偶子系列遺伝子治療である．我々はこれら２つのアプローチの有用性と安全性を確認すべく，核移植技術を用いて着床前期，着床期および，着床後におけるミトコンドリア遺伝子の遺伝的浮動（Genetic drift）を検討した．

まず，PGDの検討として，意図的に作成した50％のヘテロプラスミー卵子を用いて，初期分割胚，着床期胚盤胞，胚性幹細胞（ES細胞），および胎児においてヘテロプラスミーの変化を検証した．我々の検討では着床前

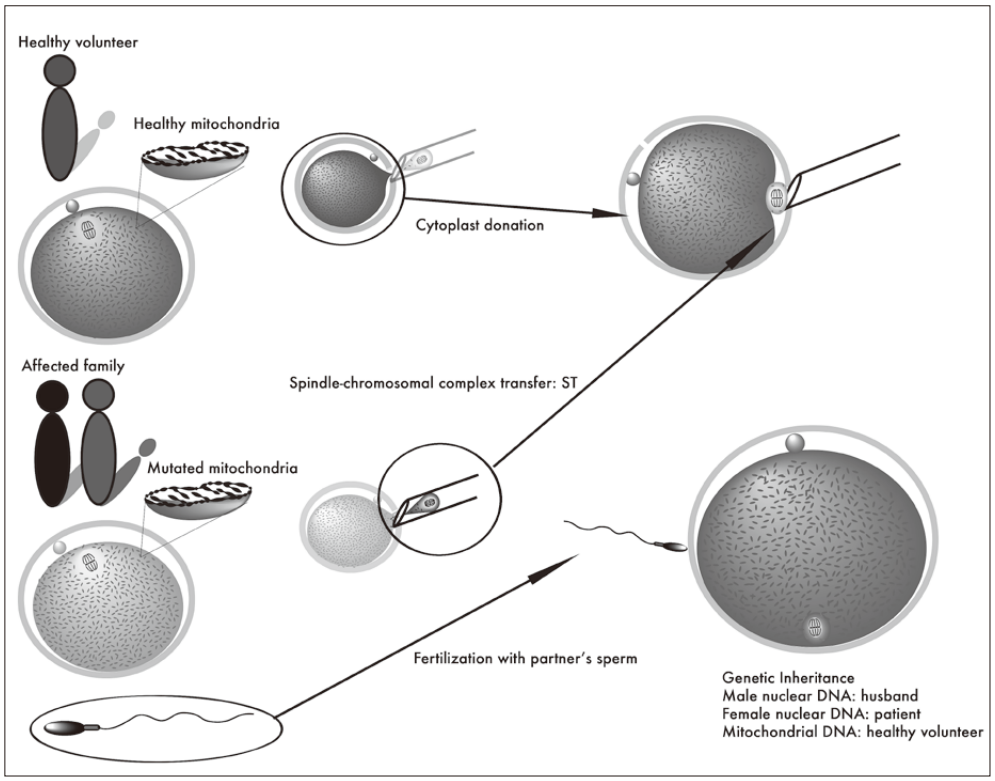


図１　ST Schema copy

期の分割期胚におけるミトコンドリア遺伝子の遺伝的浮動は予測不能であり，サンプリングされた胚の一部が残りの胚のヘテロプラスミーを反映しないという結果であった．対して，胚盤胞期における検討では，サンプリングされる栄養外胚葉は元の卵子のヘテロプラスミー（50%）を反映していた．ところが，これらの卵子（胚）より樹立されたES細胞や胎児において，ヘテロプラスミーの割合は大きくシフトしており，元のヘテロプラスミー（50%）と一致しなかった．つまり，サンプリングの時期にかかわらず，サンプリングされた胚の一部は児のヘテロプラスミーを反映しないという結果であり，着床前診断への懸念が残る結果であった．これに対し，ST法により作成された胚より樹立したES細胞，およびアカゲザル産仔のミトコンドリア遺伝子は，ほぼ排他的に細胞質ドナー卵子由来のホモプラスミー状態であった．アカゲザルにおける追跡調査では，生後もホモプラスミー状態を維持しており，発達も正常であった．臨床上問題となる排卵誘発の同期に関しても，紡錘体ドナー卵子（患者卵子）はST法に先立って凍結を行う事が可能であり，新鮮細胞質ドナー（健常ドナー卵子）の使用が成功のキーポイントであった．最後に，ヒト卵子における検討でもその実現可能性が示され，異常受精の増加はあるものの，正常受精卵よりは染色体正常ES細胞が樹立可能であった．

しかるに，変異ミトコンドリアの次世代への確実な伝搬防止にはST法が有望であると考えられる．これを受けて，昨年，英国ではクリニカルトライアルが認証され，近い将来，配偶子系列遺伝子治療による児の誕生が見込まれている．しかるに，治療が配偶子や初期胚に対して行われる時代の幕開が空けようとしている．

参考文献

1) Lee HS, *et al*.: Rapid mitochondrial DNA segregation in primate preimplantation embryos precedes somatic and germline bottleneck. Cell Rep, 1: 10, 2012.
2) Tachibana M *et al*.: Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. Nature, 461: 367-372, 2009.
3) Tachibana *et al*.: Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. Nature, 493: 627-631, 2013.

クリニック，10 年後にめざすもの

杉山 力一
杉山産婦人科 院長

略　歴

1994年	東京医科大学医学部卒業
1994～2001年	東京医科大学産科婦人科学教室在籍
2000年	北九州セントマザー産婦人科で研修
2001年	東京医科大学にて学位取得
	杉山産婦人科にて体外受精導入
2007年	世田谷に分娩，腹腔鏡，生殖医療の複合施設に移転
2011年	杉山産婦人科丸の内

日本産婦人科医会幹事，日本受精着床学会常務理事，日本生殖医学会生殖医療専門医

ちょうど１年前，塩谷会長より，１通のメールをいただいた．

塩谷「来年IVF学会の会長をするので講演をしてほしい」

杉山「私は学術的な講演をするのはあまり得意ではないのでお断りしたい，，，」

塩谷「いや，学術的なことに限らず好きなことを話してください」

杉山「はい，かしこまりました！」

塩谷「クリニック，10年後にめざすもの」と題名を頂き，こうして私の１年が始まった．

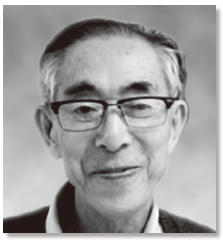
私は常々，院長（経営者）として，いかに患者様に満足をいただくかを考え病院運営をしています．不妊クリニックにおける患者満足度は妊娠であることは間違いない．

さて，クリニックが10年後，どのような状況になっているのかこの１年間，真剣に考えてみた．日々，生活している中で思い出したこと，思いついたことをiphoneのメモに書き留め，気づけば莫大な量のメモができた．私の経営方針日記のような物である．人生でこんなに真剣に仕事に対する自分の想いを考えたことがあったであろうか，，，非常に充実した１年であった気がする．人はなぜ開業するのか，経営者は何を考えどこに向かうのか，私は医師として患者様に貢献できているか，メモは莫大過ぎるので，あと３ヶ月かけて，当日の講演までにきちんとまとめ，お届けする予定である．

近年ベンチャー企業の台頭で，多くの会社が設立されているが，その8割が10年後には閉鎖している．不妊クリニックが開業して10年後に閉鎖していることは先ずない．これは異常なことでは無いかと考えた．不妊クリニックが乱立してきているのに経営がなりたっているのは，それ以上にパイ（患者様）が増えているからに他ならない．日本の「世界最大の採卵数で世界最低の妊娠率」がこの異常な現象を支えている．ビジネスで考えると，こんな楽な話が10年後に成り立っている訳が無い．要するに，10年後には個人クリニックは過当競争の時代に突入しているであろう．では，どのようにこの競争に勝ち残っていくか，あと３ヶ月真剣に考える．

一方，10年後の生殖医療は間違いなく「生命倫理」が問われる時代がくる．生命倫理とは，生と死に医療がどう関わるべきかの考え方であり，体外受精，遺伝子診断，などの発展で，我々開業医ですら日々対応に悩まされている．現実的なところでは受精卵着床前診断．現在は学会規制があるが法的規制は無い．もし私が患者なら，間違いなくこの診断を希望するであろう．国として10年後に指針が出ていることを切に願うが，おそらく結論が出ずに，学会規制という中途半端な体制が取られていることが想定される．10年後も世界スタンダードな生殖医療をするのに，海をわたらないと医療を受けられない時代が終わっていることを期待する．

Research of human fertility and infertility : Personal view and advice to young researchers



Ryuzo Yanagimachi
Professor Emeritus,
University of Hawaii Medical School

Received his B.Sc. from Hokkaido University, Japan in 1952 and his D. Sc. from Hokkaido University in 1960 where he conducted research on herring fertilization and reproduction of parasitic cirripeds. He was a postdoctoral fellow at Worcester Foundation for Experimental Biology from 1960-64 to begin mammalian fertilization study and a Professor at the University of Hawaii Medical School since 1966. Yana has been emeritus since 2004. For nearly four decades, his research has focused on gametes and fertilization biology. His work has advanced not only basic knowledge of mammalian fertilization, but also contributed to the development of assisted fertilization technologies, such as in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection(ICSI), which are widely used in human infertility clinics. He also contributed to the field of transgenesis and cloning. In 2000, he founded and was the first Director of the Institute for Biogenesis Research, housed in the Department of Anatomy, Biochemistry and Physiology at the University of Hawaii. Under his leadership, research in the institute expanded to include stem cell biology, genome structure and its role in embryogenesis, transgenesis technology, and the elucidation of molecular mechanisms during normal and abnormal embryo development. Yana was elected as a member of the National Academy of Sciences in 2001.

There are two kinds of lives: the life of individuals and the life of species. Without germ cells, our species would vanish from the surface of the Earth very quickly. Infertility is a disease of germ cells, their united product (zygote), and somatic cells that support the development of germ cells and zygotes. Research of fertility and infertility is of fundamental importance to secure the continuation of our own species.

We must expect that ground-breaking research of fertility and infertility will meet opposition and harsh criticism from laymen and even from colleagues in our own field. We cannot blame them because people's fear of the unknown is very natural. We must remember that all pioneers of human reproduction research were those who withstood harsh criticisms and pursued what they believed in.

Young starters need mentors. Choose one who did, is doing or planning big and important things, never the one who is subordinate to authorities and current establishments.

Think about what would flourish 10-30 years from now. Many important things which will flourish in the future have been ignored, underestimated, or even unnoticed by others. Do not follow the bandwagon. Leave that to others.

Science is not success after success. Success is like a flower in the desert of failure. A failure tells us what we thought was wrong. It is a success. Keep approaching the problem in different ways or with different ideas and tactics, then you will suddenly find a breakthrough. Failures often stem from wrong concepts, misunderstandings and/or wrong dogma.

You owe a lot to other researchers. You have learned very many things, directly or indirectly, from researchers around the world in the past and today. When you find something new and important, let others know about it. Speaking at a meeting is fine, but the audience is limited. Do not consider your work as complete until you publish a full paper that anyone in the world can read. Currently, English is the common language of natural science. It is not necessary to write a paper with "flowery" sentences, and in fact we Japanese cannot. However, you can write a paper with indisputably good data. This is the way you can beat other researchers whose mother tongue is English.

不妊と不育
—免疫学的トレランスの破綻からみた着床不全と流産—

齋藤 滋
富山大学
大学院医学薬学研究部
産科婦人科 教授
附属病院長
医学博士（奈良県立医科大学）

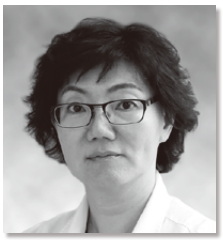
略　歴
1984年 4月　奈良県立医科大学助手（産婦人科）
1990年10月　奈良県立医科大学講師（産婦人科）
1997年 1月　奈良県立医科大学助教授（産婦人科）
1998年 4月　富山医科薬科大学医学部（現：富山大学）教授（産科婦人科）
2013年 4月　富山大学教育研究評議会評議員
2016年 4月　富山大学附属病院病院長

日本産科婦人科学会指導医，日本周産期・新生児医学会周産期（母体・胎児）指導医，日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍指導医，富山県産科婦人科学会会長，日本生殖免疫学会理事長，日本妊娠高血圧学会理事長，日本周産期・新生児医学会理事・副理事長，日本産科婦人科学会理事・広報委員長，産婦人科漢方研究会代表世話人，日本胎盤学会常務理事，日本産婦人科・新生児血液学会理事，日本産科婦人科栄養・代謝研究会理事，腎と妊娠研究会理事

胎児は母体にとって異物であるため，免疫学的トレランスがなければ拒絶されてしまう．着床時には，胚の周囲に多くの母体リンパ球が集簇しているため，胎児は母体に認識されていると考えられる．事実，ヒトにおいても絨毛外トロホブラスト上に発現する父親由来HLA-C抗原数が多い程，脱落膜中の活性化T細胞が多くなることより，胎児抗原は確実に母体に認識されている．マウスでは着床時に免疫学的トレランスを誘導する制御性T細胞（Treg）を除去すると，着床不全となる．ヒトにおいては原因不明不妊症例では子宮内膜中のTregのmaster遺伝子であるFoxp3 mRNA発現が低下していることが報告されている．またTh1/Th2比の高い着床不全例に免疫抑制剤であるタクロリムスを投与することで，良好な生児獲得率が得られることも判明してきている．

妊娠初期にTreg細胞が子宮に集簇する機序として，精漿が重要であることをS. Robertsonや我々は報告している．我々はさらに精漿の暴露がTregを誘導するtolerogenic DC（トレロジェニック樹状細胞）を誘導することを見い出している．さらにTregを妊娠初期に除去すると，マウスでは流産が生じるが，ヒト流産で胎児染色体正常例では脱落膜中のTregが減少しており，活性化T細胞が増加していることを見い出した．これらの事実はTreg細胞の誘導不全によりヒトでも着床不全や流産が生じることを示している．即ち免疫をターゲットとした新しい治療法の可能性が考えられる．

中国における生殖医療の現状と未来



董 曦
上海復旦大学附属中山病院
生殖医学センター
生殖医学センター長
医学修士（横浜市立大学）

略　歴
1983年～1989年　上海市第二医科大学医学部卒業
1990年～1992年　日本外国語学院日本語専攻修了
1992年～1995年　日本横浜市立大学大学院医学科産婦人科内分泌専攻
1995年　上海医科大学にこの学歴は修士として認める
1998年4月～8月　米国GIVF研究所に研究員
1989年～1990年　上海交通大学附属第六人民病院産婦人科
1995年～1998年　上海復旦大学附属中山病院産婦人科
1998年～2014年　上海復旦大学附属産婦人科病院上海集愛不妊センター IVF第一部部長
2015年1月～　上海復旦大学附属中山病院生殖医学センター長

中華医学会上海中西医結合生殖医学分会委員，中国国家労働社会保障職業技能鑑定センター，中国国家職業技能鑑定評議員，中国国家心理カンセラー審定評議員

1978年に体外授精による世界初の子供が生まれて以来，何万もの不妊に悩む夫婦が生殖補助技術により子供を得て，幸せな家庭を築いてきました．この例に比べると，中国の生殖補助技術は世界から10年ほど遅れ，1988年に張麗珠教授を初めとする北京大学第三附属病院のチームが，最初の成功を果たしました．その後，中国では1996年にICSI，2000年にPGDによりそれぞれ最初の子供が生まれました．中国における生殖補助技術発展のスピートはかなり速く，現在まで全国の生殖補助治療センターは既に350箇所を超え，多くの不妊症患者に良い治療を提供しています．統計のデータによれば，中国におけるIVFの治療サイクル数は1998年～2004年の7万件から2005年～2011年には39万件にまで増加し，同じ時期におけるICSIの治療サイクルは2万件から16万件にまで増加しました．

以上のデータから見ると，中国で不妊症治療が必要なカップル数は膨大であることが分かります．中国における不妊症についての調査報告書によれば，不妊症の発生率は15%であり，これは4,000万人以上の患者が生殖補助技術による治療を求めていることを示しています．昨年には，中国のある省で3万件近い治療サイクルに対応して生殖補助治療センターが完成した．2016年1月1日から中国政府が35年間の長さにわたって実行してきた一人っ子政策を解除した結果，多くの二人目が欲しい夫婦の中でも40歳代の高齢患者数が特に急増しています．このような事情の中で，中国における生殖補助機関はチャンスとチャレンジが併存する新しい時代を迎えています．

自1978年世界第一例试管婴儿的诞生以来，数以万计的不孕不育夫妇借助辅助生殖技术实现了生育需求，获得后代和完满家庭．相比全球首例而言，中国晚了十年，在1988年由张丽珠教授带领的北京大学附属第三医院团队成功完成首例．随后1996年中国完成首例第二代试管婴儿，2000年完成首例第三代试管婴儿．中国的辅助生殖技术发展相当迅速，到目前全国已有350余家辅助生殖中心，为广大中国的不孕患者提供优良的服务．统计数据显示，中国完成IVF的周期数从1998-2004年的7万多例上升到2005-2011年的39万多例，而ICSI周期数则从2万多上升到16万多[1)]，由如此庞大的数量可见，中国不孕患者的需求相当巨大．根据中国不孕不育现状调研报告，中国的不孕发病率在15%左右，这意味着在中国有超过4000万的患者需要寻求辅助生殖技术的帮助．仅仅在去年，中国其中一个省的某个辅助生殖中心就完成了将近3万的周期数．2016.01.01起中国解除了长达35年的独生子女政策，大量生育二胎夫妇中70年代的高龄患者数增加的最多，这对中国辅助生殖机构来说将遇到一个斩新的时代，机遇和挑战并存．

参考文献

1）Qiao J and HL Feng: Assisted reproductive technology in China: compliance and non-compliance. Transl Pediatr, 3: 91-97, 2014.

卵胞発育　up-to-date

長谷川 昭子
兵庫医科大学
産科婦人科 講師

略　歴
1977年　大阪大学大学院薬学研究科卒業
　　兵庫医科大学産科婦人科入職
1989年　兵庫医科大学産科婦人科助教
2001年　兵庫医科大学産科婦人科講師
2013年　兵庫医科大学生殖医療センター兼任

日本産科婦人科学会，日本卵子学会，日本生殖医学会，日本受精着床学会（評議員），日本生殖免疫学会（評議員），日本生殖再生医学会（評議員），日本実験動物学会，国際生殖免疫学会

卵胞発育には，ゴナドトロピン依存性の時期と，非依存性の時期があることはよく知られています．ゴナドトロピン非依存性の初期卵胞発育の機序の解明は，未発育卵母細胞を培養系で発育させ成熟に導く技術開発の基礎となります．この技術開発は，早発卵巣不全（POI）や，がん治療前に実施される卵巣凍結の分野で期待されています．培養による発育誘導の最大のメリットは，卵巣内で通常は消滅する運命にある多くの卵母細胞を有効に利用できることです．またがん寛解後の妊孕性回復においては，凍結保存した卵巣組織を移植せずに培養系で卵胞を発育させることで，悪性腫瘍細胞の混入による原疾患の再発を回避することができます．

我々はこれまでに初期の卵胞発育を促進する培養法の開発に携わってきました[1]．ゲル培養と液体培養を組み合わせた2-step培養法を考案することにより，マウスの一次卵胞から産仔を得ることに成功しました．しかし成功率は低く，さらなる改善が必要でした．そこでマウス卵胞発育系を用いた遺伝子発現解析を行い，オートクライン・パラクライン因子として卵母細胞が発現するGDF9，BMP15 をはじめ，IGF1，KITL，BMP4，PDGFなどが高い発現を示すことを明らかにしました．しかし実際の培養系に添加して，初期卵胞発育を著明に促進する因子を見つけることはできませんでした[2]．重要なのは単一分子の発現量ではなく，細胞活動を活性化シグナルの視点からとらえる研究であると考えられました．

その観点から，Reddyらにより画期的な発見がなされました．彼らはタンパクのリン酸化抑制酵素の一種である PTEN（Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10）のノックアウトマウスにおいて，卵胞発育が幼若期に著しく亢進し，その以後POIに陥ることを報告しました[3]．この研究はPTENがAKT のリン酸化を阻害することにより，原始卵胞の休止状態を維持することを明確に証明しました．これを基礎にPI3K-AKT関連パスウェイの活性化が，人の不妊症治療に応用できるか検討されています．また最近私たちは，ヒト卵巣に発現するGremlin-2が卵胞発育阻害に関与する可能性を示しました．この分子は顆粒膜細胞に存在するBMP レセプターに拮抗してSmad1/5/8 系の細胞内パスウェイを抑制し，結果として卵胞発育を抑制していました[4]．Gremlin-2の阻害，またはSmad1/5/8 パスウェイの抑制解除が，卵胞発育促進のカギになるか今後検討していく必要があります．

卵胞発育は促進作用と抑制作用により制御されますが，培養系でそのバランスを促進方向にシフトさせることは容易ではありません．促進因子の探索ならびに抑制解除にかかわる分子群を，シグナルパスウェイを基軸に検証することが画期的なブレイクスルーにつながると考えています．

参考文献
1) Mochida *et al*.: Live births from isolated primary/early secondary follicles following a multistep culture without organ culture in mice. Reproduction, 146:37-47, 2013.
2) Hasegawa *et al*.: Gene expression profile during ovarian folliculogenesis. J Reprod Immunol, 83:40-44, 2009.
3) Reddy *et al*.: Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. Science, 319:611-613, 2008.
4) Ikeda *et al*.: Effects of gremlin-2 on the transition of primordial follicles during early folliculogenesis in the human ovary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 203:72-77, 2016.

O-1 採卵時に未熟卵であった症例の臨床成績について

人見 裕子，野々口 耕介，木下 勝治，田中 亜理佐，西村 美希，田畑 慧，田村 出，山口 剛史，石川 弘伸，渡邉 由美子，渡邉 浩彦
醍醐渡辺クリニック

【目的】

体外受精では採卵時にMⅡ卵を得るのを目的に卵巣刺激を行っているが，自然周期などではLHサージを監視することが難しく採卵日を決めるのに苦慮することがある．特に患者の高齢化で発育卵胞数が少なく主席卵胞が1つである場合，MⅡ卵が取れないこともある．体外成熟の技術は進歩しているがMⅡ卵と比較すればその成績は低いのが現状である．そこで当院で採卵数が1個である症例でMⅡ卵が採取できずMⅠ卵またはGV卵の未熟卵であった症例について，その後の臨床成績などについて後方視野的に検討した．

【方法】

2014年と2015年の2年間の採卵のなかで採卵数が1個の症例のうち未熟卵子に対し，体外成熟を行った症例についてMⅠ卵，GV卵それぞれで成熟率，ICSIの受精率，胚盤胞到達率，臨床妊娠率などについて同じく採卵数が1個でMⅡ卵であった症例と比較した．

【結果】

2年間の採卵数3,383周期のうち採卵数が1個であった症例は変性卵などを除くと576周期でMⅡ卵が466周期，MⅠ卵が82周期，GV卵が28周期であった．

平均年齢はMⅡ卵で41.8歳，MⅠ卵で42.6歳，GV卵で42.6歳と各群に有意差はなかった．成熟率は採卵日にMⅡ卵になったものはMⅠ卵で26周期(31.7%)，GV卵で1周期(3.5%)．翌日にMⅡ卵になったのはMⅠ卵で39周期(47.6%)，GV卵で20周期(71.4%)．2日後にMⅡ卵になったのはMⅠ卵で2周期(2.4%)，GV卵で2周期(7%)であった．体外成熟でもMⅡ卵にならずキャンセルになったのはMⅠ卵で15周期(18.3%)，GV卵で5周期(17.8%)であった．受精率は採卵時にMⅡ卵が77.1%，MⅠ卵で46.8%，GV卵で40.9%だったが異常受精率はMⅡ卵で9.7%，MⅠ卵で3.2%，GV卵で27.3%であった．胚盤胞到達率はMⅡ卵で32.9%，MⅠ卵で13.8%，GV卵で22.2%だった．臨床妊娠率は新鮮胚移植あたりでは，MⅡ卵で44.7%，MⅠ卵で25%，GV卵では確認できなかった．流産率はMⅡ卵で22.2%，MⅠ卵で100%であった．

【考察】

採卵時に未熟卵であった卵子はMⅡ卵と比較すると，検討したパラメーターすべてにおいて低い結果となった．新鮮胚ではなかったがGV卵において1例，凍結胚移植で出産まで至った症例があった．しかしその症例も患者年齢が31歳であったことから採卵の割合を多く占める40歳以上で特に主席卵胞が1つしかない症例では採卵時にMⅡ卵を確保することが重要であると示唆された．

O-2 ピエゾICSIが技術習得期間におよぼす影響

平岡 謙一郎[1,2,3,4]，齋藤 雅人[2]，梶 哲也[2]，市橋 あゆみ[2]，栖原 貴子[2]，大塚 喜人[2]，石川 智則[3,4]，大内 久美[2]，原田 竜也[1]，川井 清考[1,2,3,4]
1) 亀田IVFクリニック幕張 生殖医療科
2) 亀田メディカルセンター 生殖医療科
3) 東京医科歯科大学 産婦人科
4) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

【諸言】

生殖補助医療において顕微授精(Intracytoplasmic sperm injection; ICSI)は必須の基幹技術である．ICSIは先端が尖ったICSI針を卵細胞質内に穿入して卵細胞質を吸引して破膜をしてから精子を注入する方法(従来法)が広く行われている．破膜をする際のICSI針内への卵細胞質の吸引操作技術の習得，均一化が難しいため生存率・受精率は培養士毎にバラつきがあると考えられる．

近年，先端が平坦なICSI針を卵細胞質内に穿入してICSI針の中に卵細胞質を吸引せずにピエゾパルスにより破膜後に精子を注入するピエゾICSIの有用性が報告されている．これにより，経験年数に関係なく一定の操作を再現出来る．ピエゾICSIは従来法に比べて操作にバラつきが少なく技術習得が早いと考えられるが，これまでにピエゾICSIの技術習得の早さについて検討した報告はない．そこで今回，我々はピエゾICSIがピエゾICSI未経験者の技術習得の早さにおよぼす影響を検討した．

【対象および方法】

2014年7月から2016年2月までの間，亀田メディカルセンターにてピエゾICSIを行った500個の成熟卵子を対象とした．ピエゾICSIの指導者(ピエゾICSIの経験年数4年)が亀田メディカルセンター就任後の始めの100個の20個区切りの累積(1-20，1-40，1-60，1-80，1-100個目)の生存率および受精率を，ピエゾICSI未経験者の技術指導後の4名のピエゾICSIを始めてからの100個の20個区切りの累積(1-20，1-40，1-60，1-80，1-100個目)の生存率および受精率を比較した．

【結果】

ピエゾICSI指導者とピエゾICSI未経験者の全体の生存率は97%(97/100)と95%(378/400)，受精率は84%(84/100)と81%(323/400)となり，生存率，受精率いずれにおいても有意差は認められなかった．ピエゾICSI指導者とピエゾICSI未経験者の始めの100個の20個区切りの累積(1-20，1-40，1-60，1-80，1-100個目)の生存率はそれぞれ(90%，93%，95%，96%，97%)と(92%，95%，96%，96%，95%)，累積の受精率はそれぞれ(85%，83%，85%，85%，84%)と(79%，83%，83%，82%，81%)であった．

【考察】

今回の検討結果より，ピエゾICSI未経験者の生存率及び受精率はピエゾICSIを始めた最初の20個から指導者と同等の成績が得られたことから，ピエゾICSI卵子に対して低侵襲である技術習得は早い優れた技術であることが示された．今後，ピエゾICSI指導者が随時いない施設でも同様の成績，技術習得の早さが実証されるか検討が必要と考えられる．

O-3　再穿刺ICSI法で救済された卵子の生体外内における発生能および出生児の評価

岩山 広，石山 舞，下田 美怜，中谷 絢乃，林 篤史，山下 正紀
山下レディースクリニック

【目的】

卵細胞膜の低伸展性がもたらすICSI後の変性死に対抗する有力な手法は長らく存在していなかった．我々は初回穿刺で低伸展を示した場合，あえて精子を注入せずに複数回の再穿刺を試み，より高伸展性を示した部位から精子注入することで卵子生存率を劇的に改善させる手法を考案した．しかし，この再穿刺法が発生に及ぼす影響あるいは由来する出生児についての知見は乏しい．そこで，本研究では，再穿刺法と生体外内における発生能との関係を評価すること，および，判明している出生児の情報を開示することを目的とした．

【方法】

ICSI法の分類は，伸展性と穿刺回数より“低伸展/単穿刺”，“低伸展/再穿刺”および“高伸展/単穿刺”とした．体外発生能において，ICSI後に生存した卵子の胚盤胞発生(n=2114/4431)とICSI法，母体年齢(～34，35～39，40～歳)，ICSI実施者(4名)および卵子成熟度(MII，遅延MII)との関係を評価した．体内発生能において，凍結胚盤胞の継続妊娠(n=172/579)とICSI法，母体年齢，ICSI実施者，グレード(良好，不良)および凍結時期(Day 5, 6)との関係を評価した．多変量解析を用いて，調整済オッズ比(Adjusted Odds Ratio: AOR)および95%信頼区間(95% Confidence Interval: CI)が1より大きく，p<0.05となる要因を危険因子であると判定した．

【結果】

胚盤胞発生に対して，ICSI法“低伸展/再穿刺”はネガティブ要因として検出されず，母体年齢“35～39歳”(AOR=1.23，95% CI: 1.07-1.42)，“40～歳”(AOR=1.56，95% CI: 1.33-1.82)および“遅延MII”(AOR=4.15，95% CI: 2.46-7.00)が危険因子として検出された．継続妊娠に対しても，ICSI法“低伸展/再穿刺”はネガティブ要因としては検出されず，母体年齢“40～歳”(AOR=4.61，95% CI: 2.61-8.14)，グレード“不良”(AOR=1.51，95% CI: 1.03-2.22)および凍結時期“Day 6”(AOR=1.96，95% CI: 1.05-3.69)が危険因子として検出された．また，再穿刺法に由来する児(n=8)について先天異常は認められていない．

【考察】

低伸展型卵子に対する再穿刺という操作は非常に大きなダメージを伴うイメージがあった．しかし，生存率を改善しかつ胚発生能や(今のところ)産児正常性を損なわない結果を考慮すると，低伸展性を示した卵子には積極的に試みるべきであると思われた．そして，再穿刺ICSI法は，卵細胞膜の低伸展性がもたらすICSI後の変性死に対抗する常法となる可能性が示された．

O-4　培養システムの異なるタイムラプスインキュベーターによる胚発生能の違い

北山 静香[1)]，中野 達也[1)]，佐藤 学[1)]，中岡 義晴[1)]，森本 義晴[2)]
1) IVFなんばクリニック
2) HORACグランフロント大阪クリニック

【目的】

近年，様々なタイムタプス観察ができるインキュベーターが開発，改良されている．また，インキュベーターごとに胚培養用Dishの種類や観察システムの仕様は異なる．しかしながら，インキュベーターごとの培養システムによる胚発生能の違いはわかっていない．当院ではASTEC社のiBISとVirtoLife社のPrimo visionの2種類の異なるシステムのタイムラプスインキュベーターを用いて観察をしている．iBISは無加湿型インキュベーターで培養Dishは個別drop培養となっている．Primo visionは加湿型インキュベーターで培養DishはWell of the Well（WOW）Dishによる共培養となっている．また，使用する培養液量も異なり，個別drop培養は30μl/1dropに1個，WOWDishによる共培養は100μlに最大16個と設定している．そこで，本研究では2種類のタイムラプスインキュベーターによる胚培養が発生に及ぼす影響を後方視的に比較した．

【方法】

2016年1月～6月までに当院において低刺激周期または刺激周期で採卵し，採卵時母体年齢39歳以下及び採卵個数が10個以上24個以下の症例131周期(iBIS：99周期，Primo vision：32周期)を対象とした．受精確認後から培養を開始し，iBISで1,056個，Primo visionで372個を6日目の胚盤胞まで培養継続した．検討①では2群における移植可能分割期胚率，移植可能胚盤胞率を比較した．検討②では同一dropで培養する個数の影響を調べる為Primo Visionの共培養胚の個数を6個以下(Primo-6↓)と7個以上(Primo-7↑)に分け，2群における移植可能分割期胚率，移植可能胚盤胞率を比較した．

【結果】

各群間における平均年齢，平均採卵個数，顕微授精胚の割合に差はなかった．検討①：iBIS群及びPrimo群の移植可能分割期胚率(/受精卵)に差はなかった(77.7% vs. 77.2%)．移植可能胚盤胞率(/移植可能分割期胚数)にも差はなかった(49.8% vs. 47.8%)．検討②：移植可能分割期胚率(/受精卵)に差はなかった(Primo-6↓：78.3%，Primo-7↑：76.1%)．移植可能胚盤胞率(/移植可能分割期胚数)にも差はなかった(Primo-6↓：49.3%，Primo-7↑：46.8%)．

【考察】

本検討により，2種類のタイムラプスインキュベーターによる胚培養が発生に及ぼす影響はないと考えられる．また，WOWDishは胚16個までを100μlの培養液で共培養しているが，共培養の個数による影響も少ないと思われる．以上のことから，個別Drop培養と共培養に差はないと示唆された．

O-5 2種類のTime-lapse観察システムにおける培養および妊娠成績の検討

堤 由香理，大月 純子，辻 優大，岩﨑 利郎，片田 雄也，佐東 春香，波多野 佳苗，古橋 孝祐，苔口 昭次，塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

当院は，Vitrolife社のEmbryoScope（ES）とPrimoVision（PV）の２種類のTime-lapse観察システム（TL）を用いた培養を実施している．ESは専用dish（ES-dish）を用いた無加湿下の個別培養で気相の回復が早く，PVはwell of well（WOW-dish）を用いた加湿下のグループ培養である．今回我々は，異なる特徴を有する２種類のTLの培養成績について比較検討を行ったので報告する．

【方法】

2013年９月～2015年12月における，40歳未満かつ採卵初回，IVF / ICSI施行卵数４個以上の症例を対象に，ES群154症例1214個，PV群136症例1,316個を解析した．検討項目は，胚盤胞発生（BL）率，妊娠率，異常分割率，ならびに前核消失から2cell ～ 5cell，8cellまでの時間（tpnb2 ～ tpnb5，tpnb8），2cell ～ 3cell（cc2），3cell ～ 4cell（s2），5cell ～ 8cell（s3）までの時間とした．培養dishの検討にはマウス前核期胚（CN57BL/6NCrSlc）を用いた．なお，各dishの対照群は60mm dishに150 を１スポット（WOW対照群），ならびに25μlを12スポット（ES対照群）滴下した群とした．

【結果】

ES群とPV群の平均年齢に差はなかった．ES群とPV群におけるBL率（57.6% vs 53.3%），良好BL率（G3BB≦：26.4% vs 26.3%），異常分割率（10.1% vs 7.1%），ならびに化学妊娠率（66.7% vs 61.4%），臨床妊娠率（60.9% vs 50.9%）に差は認められなかった．同様に，各時間（h）：tpnb2（2.4±1.1 vs 3.1±5.3），tpnb3（13.0±2.9 vs 13.1±7.2），tpnb4（14.1±2.6 vs 14.7±7.1），tpnb5（26.3±5.3 vs 26.3±8.9），tpnb8（33.9±7.8 vs 34.5±9.6），cc2（10.6±2.9 vs 9.9±3.7），s2（1.1±2.0 vs 1.4±2.4），s3（7.6±7.3 vs 8.0±7.1）に差は認められなかった．一方，dishの比較に用いたマウス胚のBL率は，ES-dish；30.4%，ES対照群；36.4%，WOW-dish；78.1%，WOW対照群；31.3%であり，他群に比べてWOW-dishは有意に高かった（p<0.01）．

【考察】

マウス胚の結果から，WOW-dishの有用性が改めて示された．しかしながら，ヒト胚ではグループ培養であるPV群と，個別培養であるES群で差が認められなかった．この理由については，今後の検討課題である．

O-6 ヒト初期胚の動的観察時における異常卵割とその後の胚発育との関連

宮崎 翔，岩田 京子，湯本 啓太郎，杉嶋 美奈子，溝口 千鶴，山内 至朗，田中 藍，岡田 直緒，経遠 智一，中岡 実乃里，見尾 保幸
ミオ・ファティリティ・クリニック リプロダクティブセンター

【目的】

Time-lapse組み込み型培養器の普及により，卵割時に３細胞以上への異常卵割を呈する胚の動的観察が可能となった．しかし，異常卵割が胚発育にどのような影響を及ぼすかについては，未だ十分な解析が行われていない．そこで我々は，異常卵割の発生とその後の胚発育との関連の解明を目的に，種々の検討を行った．

【方法】

ICSI実施患者から得られた正常受精卵1,722個を対象とし，第一卵割時および第二卵割時に異常卵割が認められた胚について，その後の胚発育を正常卵割胚と比較検討した．本検討を行うにあたり，まず，割球としての判断基準を設けるため，卵割後の細胞核保有率と最小直径を検討した．胚の動的観察はICSI施行後，EmbryoScopeにて行った．

【結果】

卵割後の細胞核保有率と最小直径の検討より，最小直径が40μm以上において，核保有率が78.0%になることから，本検討では，細胞質の最小直径40μm以上を割球とした．正常受精卵のうち，11.6%（200/1722）で異常卵割が認められた．そのうち，第一卵割時の異常卵割は，78.0%（156/200），第二卵割時の異常卵割は14.0%（28/200）で認められた．ICSI施行からsyngamy到達までの胚発育速度は，正常卵割胚（22.7±4.6時間）に比して，第一卵割時の異常卵割胚（23.3±2.3時間），第二卵割時の異常卵割胚（25.6±4.8時間）と，異常卵割胚で有意に遅延した（p＜0.01）．また，syngamyから第一卵割までの発育速度は，正常卵割胚（2.9±1.3時間）に対し，第一卵割時の異常卵割胚（6.6±5.2時間），第二卵割時の異常卵割胚（4.8±5.1時間）と，第一卵割時の異常卵割胚で有意に遅延していた（p＜0.01）．さらに，多核出現率は正常卵割胚で21.1%（321/1522），異常卵割胚では30.0%（60/200）と有意に高率であった．胚利用率は，正常卵割胚の71.0%（1082/1522）に対し，異常卵割胚では30.5%（61/200）と有意に低率であった（p＜0.01）．

【考察】

本検討から，異常卵割の有無は胚の発育速度および多核形成に影響することが示された．また，本検討では，第二卵割時の異常卵割胚で1例妊娠が得られたが，臨床における異常卵割胚の使用については，今後更なる検討が必要である．

O-7　ヒト胚第一卵割時における不均等分割の動的解析とその後の胚発育

岡田 直緒，岩田 京子，湯本 啓太郎，杉嶋 美奈子，
溝口 千鶴，山内 至朗，田中 藍，宮崎 翔，経遠 智一，
中岡 実乃里，見尾 保幸
ミオ・ファティリティ・クリニック リプロダクティブセンター

【目的】

生殖補助医療において，良好胚への発育を予測することはきわめて重要であるが，早期に胚の予後を予測可能な形態学的評価基準は未だ十分に確立されていない．今回，我々はhigh-resolution time-lapse cinematography（hR-TLC）より得られた知見から，臨床上頻回に遭遇する第一卵割時の割球の不均等性に着目した．本研究では，不均等な卵割がその後の胚発育にもたらす影響を追い，早期における形態学的評価基準確立のための一助とすべく種々の検討を行った．

【方法】

本研究への同意が得られたICSI実施患者の正常受精卵124個を対象とし，第一卵割後の2細胞期において，それぞれの割球の最大断面積を測定した．検討は，その後の胚発育［胚の形態，多核割球（multinucleated blastomere; MNB），胚の転帰］と第一卵割時の面積差の後方視的解析で，hR-TLCもしくはEmbryoScopeを用いて行った．また，胚評価はイスタンブールコンセンサスに基づき評価した．

【結果】

胚発育と二割球の面積差との関連において，形態不良胚（n=41）の面積差は，形態良好胚（n=83）に比して有意に大きかった（1325.1±1169.0 μm^2 vs. 700.6±554.4 μm^2; P<0.01）．また，MNBが認められた胚［MNB（+）; n=28］の面積差は，MNBが認められなかった胚［MNB（-）; n=96］に比して有意に大きかった（1323.5±1346.2 μm^2 vs. 785.7±610.1 μm^2; P<0.05）．更に，治療に利用不可胚（n=20）の面積差においても，治療に利用可能胚（n=81）に比して有意に大きかった（1695.1±1357.9 μm^2 vs. 819.3±667.6 μm^2; P<0.01）．加えて，二割球の面積差を400 μm^2毎に細分し，胚発生との関連の結果から，形態不良胚は面積差が1,600 μm^2以上で増加し，また，MNB胚出現率は，面積差2,000 μm^2以上で，著明に増加した．

【考察】

今回の検討から，二割球の面積差の増加が形態不良胚および多核胚の増加，ならびに，胚利用率低下との関連が示され，第一卵割時における二割球の面積差の評価は，その後の胚発育を予測する上で重要な指標となる可能性が示唆された．また，この不均等分割の発生は細胞分裂や核分裂を制御している微小管や紡錘体位置，細胞骨格の異常などに起因していることが推測され，更なる検討が必要である．

O-8　胚盤胞における胚生検（biopsy）方法の違いが受精卵に与える影響についての検討

松浦 まき，大月 純子，向井 美紗，後藤 優介，辻 優大，
古橋 孝祐，岩﨑 利郎，苔口 昭次，塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

着床前スクリーニング（PGS）は染色体の数的異常の検出を目的に，海外では広く取り入れられており，①精液所見不良，②高齢妊娠，③着床不全，④反復流産，ならびに⑤卵巣予備能が低下している患者への適応が推奨されている（PGDIS conference 2016）．一方，わが国では技術の安全性，有効性などについて検討を行う臨床研究の段階とされている．このように，PGSを一般的な不妊治療の手法として用いるためには，倫理的な議論とは別に，技術の安全性確立が不可欠である．特に胚生検（biopsy）技術は診断を左右する重要な技術といえる．現在，biopsyを行う上で主流となっている方法は，レーザーを用いた手法であるが，同時にレーザーによる周辺細胞への影響も懸念される．そこで本検討では，安全で簡便なbiopsy法の技術確立を目的に，異なる2種のbiopsy法について比較検討を行ったので報告する．

【方法】

研究使用に同意が得られた廃棄予定の凍結胚盤胞（Day5, G3BB≦）を対象に，融解後に孵化が認められた15個の胚盤胞を検討に用いた．検討群として，従来通りの方法で胚盤胞の孵化部分をレーザーによりbiopsyを行ったレーザー群，ならびにレーザーを使用せずに孵化部分を物理的に切り取ったメカニカル群の2群を用いた．次いで，各群から得られたbiopsy後の細胞（胚盤胞本体，およびbiopsyサンプル）に対し，細胞蛍光染色法を用いた死細胞の割合について比較検討を行った．なお，染色には細胞膜透過性を有するHoechst33342（青色；総細胞），ならびに細胞膜透過性を有さないpropodium iodide（赤色；死細胞）を用いた．

【結果】

Biopsy後の胚盤胞本体の細胞数ならびにbiopsyサンプル数はレーザー群（n=10）ならびにメカニカル群（n=12）に差は認められなかった（72.5±15.6 vs 81.8±14.5，ならびに6.4±2.2 vs 2.5±1.4）．同様に，biopsy後の胚盤胞本体における死細胞の割合（6.9% vs 5.6%; p=0.68），ならびにbiopsyサンプルにおける死細胞の割合（50.0% vs 42.1%；p=0.31）にそれぞれ差は認められなかった．

【考察】

本検討結果から，レーザー法とメカニカル法によるbiopsyにおいて，胚盤胞本体あるいはbiopsyサンプルに対する細胞損傷の割合に差はないことが示された．メカニカル法はレーザーを使用する必要がないため，レーザーを所持していない施設でも胚盤胞期におけるbiopsyが可能になるのではないかと考えられた．今後，より詳細な検討を重ね，安全で簡便な技術の確立を目指していきたい．

O-9 ICSI後の1PN由来胚が妊娠に至らない原因の探索

井頭 千明，大月 純子，古橋 孝祐，片田 雄也，辻 優大，岩﨑 利郎，松本 由紀子，苔口 昭次，塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

cIVF-1PN由来胚は，２倍体の正常胚である場合があり健常児が生まれる一方，ICSI-1PN由来胚は，ほとんどの胚に染色体異常があり妊娠に至らないことが報告されている．よって本研究ではcIVF-1PN由来胚およびICSI-1PN由来胚の臨床成績を解析すると同時に，ICSI-1PN由来胚において染色体異常率が高くなる原因模索のため，1PNの大きさに着目し検討することを目的とした．

【方法】

2011年１月～ 2014年12月に凍結融解単一胚盤胞移植を行った7,589周期の後方視的解析を行った．cIVF-2PN由来胚盤胞を移植した5,332周期，ICSI-2PN由来胚盤胞を移植した2,165周期を対照とし，cIVF-1PN由来の胚盤胞移植72周期，ICSI-1PN由来の胚盤胞移植20周期の臨床妊娠率，流産率，生児獲得率，先天異常率の比較検討を行った．さらに，2013年１月～ 2015年２月の期間にタイムラプス観察を行った胚のうち，1PNであった79個において，核膜消失直前の1PN面積をcIVF由来（39個），ICSI由来（40個）別に算出し比較検討を行った．

【結果】

7,589移植周期中3,084周期が臨床妊娠（40.6%）に至り，それぞれの臨床妊娠率はcIVF-1PN: 36.1%，cIVF-2PN: 42.1%，ICSI-1PN: 0%，ICSI-2PN: 37.6%であった．cIVFにおける流産率はcIVF-1PN: 16.0%，cIVF-2PN: 23.8%，生児獲得率はcIVF-1PN: 29.6%，cIVF-2PN: 31.7%，先天異常率はcIVF-1PN: 5.9%，cIVF-2PN: 2.7%であり，いずれもcIVF-1PNとcIVF-2PN間に有意差を認めなかった．一方，ICSI-1PN由来胚からの妊娠は得られず，臨床妊娠率はICSI-2PNと比べ有意に低い結果となった（P=0.001）．1PNの平均面積はそれぞれICSI-1PN: 666.4μm^2（±105.2），cIVF-1PN: 720.8μm^2（±114.4）であり，ICSI-1PNの平均面積はcIVF-1PNに比べ有意に小さかった（P=0.028）．

【考察】

cIVF-1PN接合子は胚盤胞まで発生すれば2PNと同等の生児獲得率が得られたが，ICSI-1PN接合子は胚盤胞へ発生しても移植後の妊娠例は得られなかった．ICSI-1PNのサイズがcIVF-1PNのサイズと比べ有意に小さいことから，ICSI-1PN由来胚が妊娠に至らない原因はICSI時の紡錘体穿刺（吸引）による紡錘体-染色体複合体損傷と関連する可能性が考えられる．

O-10 妊娠率および流産率からみた移植用培養液の比較検討

西垣 みなみ，秋吉 俊明，南 志穂，松尾 完，金子 亜絵理，古川 晋也，上田 泰子，福嶋 倫子，山口 敦巳，岡本 純英
岡本ウーマンズクリニック

【目的】

移植用培養液の組成や価格は各製品によって様々である．高濃度のヒアルロン酸添加培養液は，胚の子宮内膜への着床を促進させるとの報告がある．一方で，ヒアルロン酸の濃度は妊娠率に影響しないという報告もある．そこで，保存胚移植の妊娠率および流産率について，２つの移植用培養液の比較検討を後方視的に行った．

【方法】

2015年1月から2016年４月までに単一保存胚盤胞移植を施行した535周期を対象とした．

移植用培養液として，A社（A群）およびB社（B群）の培養液を使用した．A社の培養液は高濃度ヒアルロン酸添加培養液と呼称され，B社の培養液と比較して高価であった．妊娠率および流産率についてA群とB群を比較検討した（検討①）．さらに，対象を35歳未満，35歳～ 39歳および40歳以上の3群に分け，それぞれの妊娠率，流産率についてA群とB群を比較検討した（検討②）．次に，グレード別に分けて比較検討を試みた．すなわち，Gardner分類のCを含まないBB以上の群（以下：BB以上）とCを含むBB未満の群（以下：BB未満）に分け，それぞれの妊娠率および流産率についてA群とB群を比較検討した（検討③）．

【結果】

＜検討①＞A群およびB群における妊娠率はそれぞれ42.5%，42.9%であり，流産率はそれぞれ27.3%，31.3%であった．A，B群間に有意な差は認められなかった．

＜検討②＞35歳未満の妊娠率はA群50.7%，B群55.8%であり，流産率はA群19.4%，B群27.6%であった．35歳～ 39歳の妊娠率は，A群44.8%，B群41.5%であり，流産率はA群34.8%，B群22.2%であった．40歳以上の妊娠率はA群24.1%，B群28.2%であり，流産率はA群30.0%，B群63.6%であった．35歳未満，35歳～ 39歳および40歳以上のいずれにおいてもA，B群間に有意な差は認められなかった．

＜検討③＞A群およびB群におけるグレードBB以上の妊娠率は，A群46.7%，B群53.5%であり，流産率はA群25.2%，B群28.3%であった．グレードBB未満の妊娠率は，A群33.9%，B群30.0%であり，流産率はA群33.3%，B群38.1%であった．グレードBB以上，BB未満ともに有意な差は認められなかった．

【考察】

A，B両群における①，②および③の検討結果より，A社およびB社の移植用培養液は，妊娠率および流産率に影響しないことが確認された．年齢の違いや，胚のグレードの違いによっても同様であった．B社の培養液はA社と比較して安価にもかかわらず，A社と同等の成績が得られた．したがって，コスト面において，B社の培養液が優れていると考えられた．

O-11 レーザー法による補助孵化療法における透明帯開孔方法の検討

魏 興強，井頭 千明，片田 雄也，古橋 孝祐，辻 優大，大月 純子，岩﨑 利郎，松本 由紀子，苔口 昭次，塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

移植前の胚盤胞に対し，レーザー光照射による透明帯開孔を行うことで，胚移植後の妊娠成績が改善することが報告されている．一方，透明帯の開孔方法と，その後の胚発育に及ぼす影響について詳細な検討を行っている報告は少ない．そこで本研究では，異なる２種の開孔方法が，孵化するまでの胚発育にどのように影響するかについて検討した．

【方法】

研究への使用に対して，同意が得られている廃棄予定の採卵5日目の凍結良好胚盤胞（Gardnerのグレード分類3BB以上）を用いて検討を行った．レーザー光照射による透明帯の開孔を行わなかった群を対照群（n=42）とし，透明帯全体の1/4を扇形に開孔した群（扇形群，n=44），同じく1/4を直線的に開孔した群（直線群，n=41）を透明帯開孔群とした．それぞれの胚は透明帯を開孔した後，Time-lapseによる経時的観察を行った．検討項目は，融解後の胚盤胞が再拡張してから孵化開始まで（検討1），と再拡張から孵化終了までの時間（検討2）とした．また，再拡張してから孵化終了までの間に起こった収縮回数および完全孵化率について，それぞれを比較検討した（検討3）．

【結果】

検討1に要した平均時間は，対照群，扇形群，直線群で，それぞれ18.5±9.4h，0.4±1.4h，0.3±0.5hであり，対照群に比べて扇形群，直線群では有意に短かった（p＜0.01）．検討２では，それぞれ26.2±10.1h，12.5±7.3h，10.9±7.2hで，扇形群，直線群が対照群より有意に短かった（p＜0.01）．一方，両検討において，透明帯開孔群間に差は認められなかった．検討3において，再拡張後に起こる収縮の平均回数は，それぞれ1.3±1.0回，0.7±1.0回，0.5±0.7回であり，対照群が他群に比べて有意に多かった（p＜0.01）．同様に，完全孵化率は，45.2%（19/42），93.2%（41/44），100%（41/41）であり，対照群は他群に比べて有意に低かった（p＜0.001）．

【考察】

開孔方法に関わらず，レーザー光照射による透明帯の開孔は，胚盤胞の孵化を促進することが示された．また開孔群間に差はなかったことから，融解後の胚盤胞の拡張状態に応じた透明帯の開孔方法を採択することが可能と思われる．

O-12 卵胞液中の活性酸素量が卵子の極体放出と紡錘体の局在に与える影響

中嶋 直綱[1)]，中田 久美子[2)]，河野 博臣[1)]，吉田 雅人[1)]，早川 繁[1)]，山下 直樹[1,2)]
1）山下湘南夢クリニック
2）山下湘南夢クリニック 高度生殖医療研究所

【目的】

活性酸素種（ROS）は，反応性の高い酸素分子誘導体で細胞のDNA損傷に関与することが知られるが，卵胞液中にはROSを消去する酵素などが存在し卵子をROSから保護している． しかし，ROSの消去機能が低下すると卵子の質の低下などが報告されている．一方，卵胞液中のROSと卵子紡錘体との関連性は報告がない．そこで，本研究では卵胞液中の活性酸素値，紡錘体と胚発生への影響を後方視的に解析した．

【対象と方法】

2015年11月から2016年３月の期間で，当院で採卵を行った患者の卵胞液（n=38）を測定対象とした．卵胞液を遠心分離（600*g*，7分）し，上清400μLとルミノール10μLを混和後，ルミノメーター（Berthold社）で各サンプルの1秒あたりの発光量（cps:count per second）を3回測定し，平均値を当該卵胞液の活性酸素値とした．患者年齢を≦34（n=7），35-39（n=15），40-44（n=13），45≦（n=3）と区分し，活性酸素値と穿刺卵胞あたりのMII獲得，受精，分割，Day5胚盤胞発生率を比較した．紡錘体の確認は顕微授精を施行した患者（n=29）を対象とし，顕微授精直前に紡錘体可視化装置（OLYMPUS社）を用いて行った．第一極体を中心として左右0−29°の範囲内に紡錘体形成されている場合を極体直下群とし，30-180°の範囲で形成された場合を極体非直下群，紡錘体形成の未確認群を非形成群とした．

【結果】

年齢ごとの活性酸素値は，＜34で58.5±11.3，35-39で 81.6±24，40-44 で79.8±28.2，45＜で174.8±164で年齢とともに上昇する傾向が見られたが有意差はなかった．受精率は各年齢間で有意差は見られなかったが，Day5胚盤胞発生率において，44.4，43.5，17.6，20%となり，40-44歳が有意に低かった（P <0.05）．極体直下群（n=19），極体非直下群（n=8）および極体非形成群（n=3）の平均年齢は37.3，38.3および37.3であり，年齢の差はなかった．紡錘体の形成において，極体非直下群（n=8，卵子数53）の活性酸素値は85.8±25.5であり，極体直下群（n=19，卵子数36）の67.1±17.9と比べて有意に活性酸素値が高かった（P <0.05）．紡錘体非形成群（n=3，卵子数 11）の活性酸素値は82.3±16.2であったが，他の２群との有意差はなかった． この時の受精，分割，Day5胚盤胞発生率に有意差はなかった．

【考察】

本研究において高齢患者で活性酸素値が高値を示す傾向が見られたが有意差はなかった．しかし，活性酸素値が高い卵胞液に極体非直下型の紡錘体を有する卵子が多かったことから，活性酸素が第一減数分裂時の極体放出に影響を与えている可能性が示唆された．

O-13 少数採卵症例における紡錘体観察が受精および胚質に及ぼす影響

佃 笑美[1)]，松本 由香[1)]，佐藤 学[1)]，橋本 周[1)]，
中岡 義晴[1)]，森本 義晴[2)]
1）IVFなんばクリニック
2）HORACグランフロント大阪クリニック

【目的】

紡錘体可視化システムを用い非侵襲的にヒト卵子の紡錘体を観察できる．近年，紡錘体と受精率や胚質との関連が報告されている．また，卵子のエイジングに伴い紡錘体の伸長と面積増加が明らかとなっているが，年齢による紡錘体の可視とその後の発生については明らかとなっていない．そこで今回Oosight Imaging Systemを用い，採卵数が少ない症例で年齢別に，紡錘体が受精率および胚質に影響するか後方視的に検討した．

【対象】

2013年２月から2016年6月にICSI施行前に紡錘体の観察を行った446症例632周期の1,133個のＭⅡ卵子を対象とした．

【方法】

年齢39歳以下（A群）と40歳以上（B群）に分け，紡錘体可視率，紡錘体のレターダンスおよび長径，紡錘体可視と不可視での受精率と胚質，採卵時成熟卵子（体内成熟卵）と採卵時未熟で顕微授精までに成熟した卵子（体外成熟卵）の受精率と胚質との間に違いがあるか検討した．

【結果】

紡錘体可視と不可視の受精率（80.2 vs. 56.0）は可視の方が高かった（p<0.01）．次に，紡錘体可視率は，A群（75.3）とB群（73.6）で差はなかったが，紡錘体のレターダンスはA群（1.6nm）に比べB群（1.5nm）で低かった（p<0.01）．紡錘体の長径はA群（12.2μm）に比べB群（13.3μm）で長かった（p<0.01）．

A群とB群の受精率は，可視群と不可視群に分けても差はなかった．紡錘体可視の場合の両群の分割期胚での胚移植可能胚率（74.4 vs. 76.8）と胚盤胞到達率（63.8 vs. 54.4）に差はなかった．不可視の場合の両群の分割期胚での胚移植可能胚率(66.7 vs. 72.8）と胚盤胞到達率（50.0 vs. 40.0）に差はなかった．

また，体内成熟卵の両群の可視率（82.8 vs.77.2）と体外成熟卵の両群の可視率（28.6 vs. 45.0）で成熟度での可視率に年齢による差はなかった．体内成熟卵の可視の場合の両群の受精率（82.9 vs.80.5）と分割期胚での胚移植可能胚率（75.2 vs. 77.4）で差はなかった．体外成熟卵の可視の場合の両群の受精率（62.5 vs. 55.6）と分割期での胚移植可能胚率（40.0 vs. 60.0）で差はなかった．不可視の場合も同様に年齢による差はなかった．

【考察】

少数採卵症例では，加齢により紡錘体のレターダンスは低下し，長径が長くなった．しかし，紡錘体の形態と胚質には関連がなかった．顕微授精前に紡錘体が可視化できる場合は，受精率は向上するが，可視不可視に関わらずその後の胚発生には影響しないと考えられた．

O-14 WOW培養における発生率向上に寄与した培養胚数とパラクライン効果の関係

渡邊 紘之[1)]，中山 要[2)]，辻 暖永[1)]，浅野 恵美子[1)]，
福永 憲隆[2)]，浅田 義正[2)]
1）浅田レディース勝川クリニック
2）浅田レディース名古屋駅前クリニック

【目的】

WOW dishは受精卵を個別に管理しながら同一Well内でグループ培養し，オートクライン，パラクライン効果による培養成績の向上を目的として開発された．当院ではこれまでにWOW dish（LinKID培養dish，DNP）を用いた連続培養（WOW培養）により，drop培養と比較して培養成績が向上することを報告してきた（渡邊他，福永他，2014日本生殖医学会）．本研究ではWOW培養における培養胚数と培養成績の関連性を検証することを目的として，異なる培養胚数での胚培養成績を算出し，drop培養との比較を行った．

【対象と方法】

2014年6月-2015年12月に当院で採卵し，胚盤胞培養を行った936周期を対象とした．培養胚数ごとにWOW培養のa群（-5個，217周期），b群（6-10個，457周期），c群（11-15個，81周期），d群（16-20個，37周期），e群（21-25個，22周期）の5群を実験区として設定し，drop培養のa`群（-5個，41周期），b`群（6-10個，63周期），c`群（11-15個，10周期），d`群（16-20個，5周期），e`群（21-25個，3周期）の5群を対象区として設定した．WOW培養はグループ培養で培養液交換を行わず，drop培養は単一胚培養でDay3，5での培養液交換を行った．

培養成績はDay5での良好胚盤胞率を比較し，Gardner分類で3BB以上の胚を良好胚盤胞とした．統計解析にはKruskal-Wallis検定を使用し，培養胚数と培養成績の相関解析にはCochran-Armitage検定を使用した．

【結果】

良好胚盤胞率はWOW培養ではa，b，c，d，e群でそれぞれ35.5%，37.3%，39.7%，45.5%，48.2%で，a-d，a-e，b-d，b-e，c-e群間に有意差（p<0.05）が確認できた．drop培養のa`，b`，c`，d`，e`群ではそれぞれ37.5%，35.4%，39.4%，36.3%，31.1%で，各群間に有意差は確認できなかった．WOW-drop培養間ではe-e`群間で有意差(p<0.05)が確認できた．

また，Cochran-Armitage検定により，WOW培養では培養個数の増加に伴い有意（p<0.01）に培養成績が向上することが確認できたが，drop培養では同様の結果は確認できなかった．

【考察】

本研究の結果から，WOW培養では培養胚数の増加と培養成績の間に正の相関があることが確認できた．また，培養胚数が16個以上の実験区で培養胚数が少ない実験区と比較して培養成績が有意に向上することが確認できた．培養成績の向上には，培養胚数の増加にともなう培養密度の上昇により，胚培養に効果的なパラクライン因子の濃度が高まることが寄与していると考えられる．

O-15 胎盤性黄体ホルモン値測定によるホルモン補充下凍結胚移植における補充終了時期の検討

荒川 修, 大橋 浩衛, 石川 佐知子, 内山 洋子, 住吉 香穂, 細野 玉枝
荒川大桃エンゼルマザークリニック

【目的】

本邦においては，近年，体外受精特に凍結胚移植による妊娠例が急増している．そしてプロゲステロン（P_4）腟錠等が続々と市販されつつある．しかし，ホルモン補充下凍結胚移植（HR-FET）の治療終了時期の確実な決定因子はなく，外国のデータを参考にいまだ手探りの状況であり各施設でも苦慮しているのが現状である．当科では最近までP_4腟錠使用患者の血中P_4測定し終了時期を模索したが解決できなかった．血中P_4を測定してもP_4腟錠を投与すると患者から産生される胎盤性P_4と混在しているので終了時期決定の因子にならない．そこで経口薬と注射薬の黄体補充を行うことで，初めて胎盤性P_4のきれいなデータが確認された．このデータから終了時期と臨床的切迫流産率も併せて検討し報告する．

【方法】

2016年４月～７月まで経口薬及び注射薬によるHR-FETを施行し，臨床妊娠成立し12週以降まで心拍が確認できた単胎症例８例とした．月経３日目よりエストラーナまたはプレマリンを投与した．凍結胚移植前に，E_2, P_4，エコーにて自然排卵のないことを確認した．経口薬剤はルトラール６～12mg併用下に凍結胚移植行った．判定は妊娠５週前後に行い，内服は原則８週０日までとした．５週より毎週プロゲステロン125mg2Ａ筋注とE_2とP_4の測定とエコーで胎児の発育を確認した．終了はP_4値15ng/ml以上とした．

【結果】

８例の平均年齢は36.0歳（年齢範囲32～42歳）であった．移植胚は４分割胚２例，胚盤胞６例であった．血中胎盤性P_4の推移は5週で0.125±0.19ng/ml，6週で1.04±0.53ng/ml，7週で3.64±1.03ng/ml，８週で7.51±2.30ng/ml，9周で11.66±4.86ng/ml，10週で16.04±6.22ng/ml，11週で19.35±7.47ng/ml，12週で23.18±8.85ng/mlであった．切迫流産兆候は2/8例（25%）であった．

【考察】

本邦で初めて，妊娠黄体と薬剤性のP_4の影響のない状態での胎盤性P_4の血中濃度を測定した．その結果，胎盤からのP_4の上昇は７～８週に5ng/mlとなり10週で15ng/ml，11～12週で20ng/ml以上となることが判った．従って切迫流産兆候を防ぐためには，血中P_4が15ng/ml以上になる最低10週，または安定する12週まで投与すれば，黄体機能不全の心配なく安心して妊娠経過を観察できる可能性が示唆された．

O-16 採卵後5日目の初期胚盤胞を黄体期4日目に単一融解胚移植した妊娠率について

魚住 卓矢，古橋 孝祐，辻 優大，大月 純子，岩﨑 利郎，伊藤 宏一，水澤 友利，松本 由紀子，苔口 昭次，塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

採卵後６日目（Day6）に得られた胚盤胞を凍結保存し，次周期以降の黄体期５日目（Luteal 5）に融解胚移植を行うことで，着床率が向上することが報告されている（Mukaida *et al.*, 2003）．この報告は，妊娠成立において子宮内膜と胚の状態を同期させることの重要性を示す知見である．そこで本研究では，初期胚盤胞（G1，G2）を発生が遅延している胚と捉え，従来通りLuteal 5に融解移植するよりもLuteal 4に融解胚移植を実施した方が，妊娠率が向上する可能性があると考え，前方視的検討を行った．

【方法】

2015年３月から2016年３月までにホルモン補充周期で単一融解胚移植を実施した症例のうち，凍結時（Day5）にG1，G2であった周期を対象とした．患者IDの末尾が奇数であった333症例（G1：114症例，G2：219症例）には従来通りLuteal 5に融解胚移植を実施し，末尾が偶数であった153症例（G1：61症例，G2：92症例）には研究への同意を得たうえで，Luteal 4に融解胚移植を実施した．なお，全ての症例に対し，胚の融解直後にレーザー光照射による補助孵化療法を施行した．検討項目として，各移植群から得られた臨床妊娠（GS）率，ならびに胎児心拍（FHB）率について比較検討を行った．

【結果】

移植時の年齢はG1のLuteal 5とLuteal 4，G2のLuteal 5とLuteal 4で36.9±4.8歳および37.8±4.9歳，ならびに37.1±4.4歳および36.6±3.9歳であり，有意な差は認められなかった（p=0.48）．

G1の胚盤胞をLuteal 5とLuteal 4に移植したGS率（21.9% vs 24.6%; p=0.69），およびFHB率（16.7% vs 19.7%; p=0.62）は，Luteal 4に移植した群が高い傾向にあったが，各群間に有意な差は認められなかった．G2の胚盤胞をLuteal 5とLuteal 4に移植したGS率（32.9% vs 41.3%; p=0.16），およびFHB率（28.3% vs 35.9%; p=0.18）は，同様にLuteal 4に移植した群が高い傾向にあったが，各群間に有意な差は認められなかった．

【考察】

採卵後５日目に凍結したG1およびG2の初期胚盤胞は，Luteal 5で融解移植するよりも，Luteal 4に融解移植することで治療成績が向上する可能性が示唆された．今後，より詳細な検討ならびに解析を行うことで，初期胚盤胞の最適な移植時期の特定を目指す．

O-17 カテーテルおよびガイドの選択が胚移植困難症例の着床に及ぼす影響

下田 美怜，岩山 広，石山 舞，中谷 絢乃，林 篤史，山下 正紀
山下レディースクリニック

【目的】

胚移植の際に子宮頚管の狭窄または屈曲のために子宮底にアクセスすることの難しい症例が存在し，このことは着床率を低下させる要因の1つであると考えられる．我々は，通常ではカテーテル6Fr(ソフト)を直接挿入する方法をとっているが，胚移植困難症例に対しては，数種の異なる硬さや太さのカテーテル用ガイドとカテーテルを使用している(北里メディカル社製)．また，着床にはその他に患者因子や胚因子が影響している．本研究では，胚移植困難症例の異なるカテーテルおよびガイドの使用がカテーテル6Fr(ソフト)と比較して着床に及ぼす影響を多変量解析を用いて後方視的に検討した．

【方法】

単一胚盤胞移植を行った1,039個を対象とした．そのうち512個の着床が確認できた．胚移植にはカテーテル6Fr(ソフト)のみ，カテーテル3Fr(ソフト)・ガイド(細)，カテーテル6Fr(ソフト)・ガイド(太)，カテーテル3Fr(ハード)・ガイド(細)を用いた．また，患者因子として採卵時年齢(34歳以下，35～39歳，40歳以上)，胚移植時内膜厚(8mm未満，8mm以上)，胚因子として受精手技(IVF，ICSI)，グレード(良好，不良)，胚移植因子として移植周期(新鮮胚，凍結融解胚Day5，凍結融解胚Day6)，超音波でのカテーテル先端確認(確認，確認できず)，再移植実施(有り，無し)について，着床との間に有意な関係があるかを検定した．

【結果】

各カテーテルおよびガイドの調整済オッズ比(Adjusted odds ratio: AOR)と95% 信頼区間(95% Confidence interval: 95% CI)は以下の通りであった．カテーテル3Fr(ソフト)・ガイド(細)(AOR: 1.15，95% CI: 0.78-1.71)はカテーテル6Frのみ(ソフト)(参照因子)と比較して有意な差は見られなかった．一方で，カテーテル6Fr(ソフト)・ガイド(太)(AOR: 1.99，95% CI: 1.50-2.65)，カテーテル3Fr(ハード)・ガイド(細)(AOR: 3.90，95% CI: 2.46-6.28)は危険因子として有意な関係を示す要因だった．その他，着床に有意な影響を及ぼすとして同定された因子は採卵時年齢 35～39歳および40歳以上，グレード不良，移植周期が凍結融解胚Day6および新鮮胚であった($p<0.05$)．

【考察】

胚移植困難症例のカテーテルおよびガイドの選択は他の因子と同様に着床に影響を及ぼす可能性が示された．また，太いガイドおよびハードカテーテルの使用は着床に対して負の要因となることが示唆された．このうちカテーテル3Fr(ハード)・ガイド(細)の使用が最も着床の危険因子となり，改善の余地があると考えられた．

O-18 当院におけるAMH1.0未満のARTの年齢別の妊娠率や採卵数の検討

國島 温志，安藤 寿夫，鈴木 範子，高柳 武志，植草 良輔，松尾 聖子，矢吹 淳司，藤田 啓，甲木 聡，岡田 真由美，河井 通泰
豊橋市民病院 産婦人科・総合生殖医療センター

【目的】

近年，卵巣予備能マーカーとして，AMH(anti-Muellerian hormone)が注目を集めている．今回，当院で施行されたARTにおいてAMH値に注目し，採卵数や妊娠率，初回妊娠に至るまでの累積周期数などについて検討したため報告する．

【方法】

2013年4月から2016年3月に当院で採卵を行い，かつ採卵前にAMH<1.0[ng/ml]であった95人327周期を対象とし，採卵時点の年齢別に妊娠率や採卵数などの比較検討を行った．また，AMH≧1.0の例と比較した妊娠率や採卵数においても同様に検討を行った．

【結果】

対象95人の採卵時点の年齢の中央値は39歳(28-48)であった．これらを年齢別にA群(28-35歳：19人50周期)，B群(36-40歳：41人107周期)，C群(41-48歳：35人170周期)に分類した．本検討対象症例における平均AMHは，A群0.46，B群0.41，C群0.30であった．期間内における平均治療周期数は，A群2.63周期/人，B群2.61周期/人，C群4.86周期/人であった．平均採卵施行数は，A群2.37回(45/19)，B群2.37回(97/41)，C群4.46回(156/35)であった．初回妊娠に至るまでの累積周期数は，A群3.22周期(29/9)，B群4.73周期(71/15)，C群5.45周期(60/11)であった．妊娠に至ったETに用いた卵の採卵時における採卵個数の平均値はA群4.78個(43/9)，B群3.87個(58/15)，C群2.36個(26/11)であった．また，対象期間内に採卵をおこなった全例においてAMH:1.0以上と未満に分けて上記3群の年齢別に周期あたりの妊娠率と採卵施行数あたりの採卵個数を比較したところ，妊娠率はA群ではAMH1.0以上26.3%(71/270)，1.0未満18%(9/50)，B群では1.0以上20.5%(63/307)，1.0未満14.0%(15/107)，C群では1.0以上3.9%(12/311)，1.0未満6.5%(11/170)であった．平均採卵個数はA群では1.0以上10.2個(1837/180)，1.0未満3.47個(156/45)，B群では1.0以上10.3個(1702/165)，1.0未満2.60個(252/97)，C群では1.0以上8.92個(847/95)，1.0未満2.15個(336/156)であった．

【結論】

AMH<1.0の症例において，年齢に比例して治療周期数は長くなり，採卵個数は少なくなる傾向にあった．またAMHの大小によって平均採卵個数は大きな差がみられたが，妊娠率においてはあまり差を認めなかった．AMHは卵巣予備能を反映し卵の個数の指標とはなるが，必ずしも卵の質の指標にはならず，AMH低値症例においても適切に採卵・胚移植を行うことで妊娠を期待できると思われた．

O-19 早発卵巣不全(POI)症例に対する治療の臨床成績

髙橋 由妃, 吉岡 伸人, 西島 千絵, 高江 正道, 洞下 由記, 河村 和弘, 鈴木 直
聖マリアンナ医科大学

【目的】

早発卵巣不全(POI：primary ovarian insufficiency)は，40歳未満の女性において高ゴナドトロピン性の無月経を認めることで診断される．POI症例では自然排卵がほとんどおこらず，不妊治療に抵抗性を示し，確実な治療方法は提供卵子による体外受精のみとされている．当施設では2006年よりPOI外来を開設し，POI症例に対する不妊治療を行っている．そこで今回我々は，POI症例に対する当院における体外受精の治療成績に関する検討を行った．

【方法】

2009年1月～2016年3月までの間，当院にて半年以上不妊治療を施行したPOI症例における，採卵率，胚移植あたりの妊娠率を後方視的に検討した．次にPOI症例を，若年群：27-35歳，中間群：36-40歳，高齢群：41-46歳と年齢別に分類し，融解胚移植あたりの妊娠率を一般不妊治療の症例の成績と比較検討した．なお，本臨床試験は聖マリアンナ医科大学倫理委員会の認可のもと行われた．

【結果】

調査期間におけるPOI症例は579例であり，その発症年齢は29.0±6.5歳，当院での治療開始年齢は34.9±4.0歳であった．それらに対してホルモン補充療法下にshort法による調節卵巣刺激(合計3,064周期)施行した結果，35.8%(207/579人)の症例で卵胞発育を認め，採卵率(総採卵回数/治療周期総数)は16.8%(514/3064周期)であった．また，POI群(212周期/156人)と一般不妊治療(266周期/148人)群における分割期胚による融解胚移植周期の妊娠率はそれぞれ約20%と有意差を認めず，年齢調整後の比較においても同等の成績であった．最後に，患者背景別の採卵可能群と不可能群の比較検討を行った結果，採卵不可能群ではPOI発症年齢が早く(31.6±5.0 vs 27.6±6.7歳)，発症から治療開始までの期間が有意に長い傾向(5.9±4.5 vs 9.1±5.4年)であることが示された．

【考察】

一般的にPOIでは妊娠に至ることは困難であると考えられているが，POI症例でも粘り強く複数回の調節卵巣刺激を行うことで，低い確率ながら胚を獲得することが可能であり，また獲得した胚は年齢相当の妊娠率を期待することができることが示唆された．より若年での発症，治療開始の遅延が採卵率低下に寄与すると考えられるため，POIの病歴及び病因を考慮し，積極的な不妊治療を早期に検討するべきであると考える．

O-20 若年乳がん患者の妊孕性温存を目的とした卵巣刺激時AI併用プロトコルの有用性の検討

中嶋 真理子[1)]，西島 千絵[2)]，川越 雄太[1)]，高橋 由妃[2)]，吉岡 伸人[2)]，杉下 陽堂[2)]，高江 正道[2)]，洞下 由記[2)]，河村 和弘[2)]，鈴木 直[2)]
1) 聖マリアンナ医科大学病院 生殖医療センター
2) 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学

【目的】

当院では若年がん患者に対して，がん治療を最優先とする中でがん治療開始前に妊孕性温存を目的とした配偶子凍結や卵巣組織凍結を行っている．しかし，卵巣刺激による血中エストロゲン濃度の増加はLuminal型乳がんを増悪させるリスクが想定される．そこで，我々はAromatase inhibitor(AI)併用により血中エストロゲン濃度を増加させない卵巣刺激法で採卵を行っている(臨床試験承認番号:2873)．本研究では乳がん患者の妊孕性温存を目的としたAI併用卵巣刺激プロトコルにおける，採卵率，受精率，胚発生率を比較し有用性を検討した．

【対象】

2014年から2016年6月までに当院にてIVFを行った患者を対象に，採卵率(採卵卵子数/穿刺卵胞数)，受精率(2PN胚数/成熟卵子数)，培養2日目での胚発生率(分割率：分割期胚数/2PN胚数)について，AI使用患者(AI群，n＝15)とそれ以外の患者(Control群，n=219)で比較した．培養2日目での胚発生率はVeeck分類でGrade3以上を良好胚として良好胚率(良好胚数/分割期胚数)を比較した．

【結果】

対象とした患者の平均年齢はAI群38.1歳(31-43歳)，Control群38.1歳(31-42歳)であった．採卵決定時の血中エストロゲン濃度はAI群297.8±60.3pg/ml，Control群1639.0±57.2pg/mlとAI群で有意に低値であった．患者あたりの採卵卵胞数はAI群7.2±1.9個/患者，Control群9.7±0.6個/患者と両群で同程度であった．卵胞あたりの採卵率はAI群(71.4%/患者)，Control群(71.7%/患者)と両群で差を認めなかった．また，卵子成熟率はAI群(86.1%/患者)，Control群(80.3%/患者)と有意な差は認められなかったが，受精率はAI群(53.7%/患者)，Control群(70.2%/患者)とAI群で低値を示した．分割率および培養2日目における良好胚率はそれぞれ，AI群(分割率：73.0%/患者，良好胚率：56.9%/患者)，Control群(分割率:83.0%，良好胚率:52.6%/患者)と同等であった．

【考察】

本研究の結果から，AI群ではControl群と比較して血中エストロゲン濃度が有意に低値に抑えられたが，採卵卵胞数や卵胞あたりの採卵率に差が認められなかったことから，AIは卵胞発育に影響を及ぼさないと考えられた．今後，症例を追加しさらなる検討を加えていく．

O-21 マウスの卵胞培養過程で生じる細胞死を利用した評価基準の作成

藤村 雪乃[1)]，玉置 幸嵩[1)]，西 佐知[2)]，山縣 一夫[2)]，細井 美彦[2)]
1）近畿大学大学院 生物理工学研究科生物工学専攻
2）近畿大学 生物理工学部遺伝子工学科

【背景】

近年，不妊治療を受ける人は増加傾向にある．卵巣内に存在する未成熟な卵胞は年齢の増加に伴って減少し，その多くは成熟・排卵に至ることなく退行してしまう．そのような卵胞を体外で培養し卵子を得ることができれば，不妊の原因のひとつである卵子数の減少に向けた治療になる可能性がある．このような点からも卵胞培養分野は今後注目すべき分野と考えられる．しかしながら，現段階では培養系の評価として卵子成熟率や胚発生率，産仔獲得率のみが使用されている場合が多く，培養過程で卵胞の評価を行うことは主流ではない．卵胞が退行や閉鎖を起こす原因のひとつとして顆粒膜細胞のアポトーシスが報告されている．これまでの研究ではサンプルの固定が必要なTUNEL染色等によってアポトーシスを検出しており，それが卵母細胞の成熟率やその後の胚発生率にどのような影響を与えるかは不明である．そこで細胞の固定を必要とせず細胞死を観察できる色素を用いて卵胞のライブセルイメージングを行い細胞死の経時的な観察を試みた．この研究は，培養過程で生じる細胞死を指標として卵胞培養過程における新たな評価基準を作成することを目標とした．

【方法】

卵胞の培養はHasegawaらによって報告された二段階発育培養法を元にして行った．二段階目の8日間の培養に細胞死を検出するPropidium iodideおよびNucGreenを添加して卵胞における細胞死を検出した．観察は2日ごとに行い，卵胞の明視野画像と蛍光画像を得た．得られた写真はImageJを用いて解析した．CV1000(横河電機)を用いて卵胞のライブセルイメージングを行った．

【結果】

Day4およびDay6においてGV卵子が得られた卵胞と比較してGVBD卵子が得られた卵胞では，卵胞の染色率が有意に高いという結果が得られた．(Day4 GVBD:2.16%，GV:1.42%，P<0.05 ; Day6 GVBD:1.70%，GV，1.42%，P<0.05) MII卵子が得られた卵胞では，GVBDとGVのどちらの卵子が得られた卵胞とも染色率に有意差はみられなかった．また，GVBD卵子が得られた卵胞では，Day2からDay4において染色率が有意に上昇し，Day4からDay6において卵胞の染色率が有意に減少した（Day2 :1.60% - Day4 :2.16% - Day6 :1.70%，P<0.05）．さらに同様の期間でライブセルイメージングを行った結果，3種類の卵胞の発育パターンが観察された．そのうち，卵胞腔が小さく卵胞の中心がほぼ染色されていないパターンにおいてMII卵子が得られた．

【結論】

以上の結果から，卵胞における細胞死の割合によって卵子成熟度が変化することが示唆された．よって，細胞死を卵胞培養の評価基準として用いることができる可能があると考えられる．

O-22 グルタチオンエチルエステルは加齢により低下したウシ卵子の胚発生能を向上させる

真方 文絵，小牧 春奈，出田 篤司，小西 正人
JA全農ET研究所

【目的】

様々な生物種において，加齢による卵子の質の低下が報告されている．我々の研究においても，120 ヶ月齢以上のウシから採取した卵子では体外受精後の胚発生能が低下することが明らかとなった．加齢による発生能低下機序の一つとして，ミトコンドリアの機能低下による酸化ストレスの悪影響が示唆されている．本研究では，抗酸化物質であるグルタチオンエチルエステル（GSH-OEt）が老齢牛由来卵子の体外受精後の胚発生能に及ぼす影響について検証した．

【方法】

食肉処理場にてホルスタイン種経産牛より個体別に卵巣を採取し，若齢区（50 ヶ月齢未満，39.9±5.4 ヶ月齢）および老齢区（120 ヶ月齢以上，135.2±14.2 ヶ月齢）の卵丘細胞－卵母細胞複合体を試験に供した．5mM GSH-OEtを添加した培地を用い，38.5℃，5%CO_2，95%空気の環境下で23時間の体外成熟培養を行った．培養後の卵子はヒアルロニダーゼ処理により卵丘細胞を剥離し，アセトオルセイン染色をして核相観察を行った．第二減数分裂中期（MII期）に達したものを成熟卵子として核の成熟率を算出した．体外受精後，38.5℃，5%CO_2，5%O_2，90%N_2の環境下で8日間の体外発生培養を行い，卵割率および胚盤胞期胚への発生率を評価した．

【結果】

若齢区において，成熟培地へのGSH-OEt添加は核成熟率および胚盤胞期胚への発生率に影響を及ぼさなかった（非添加区 69.5%および39.4%，GSH-OEt添加区 75.5%および45.0%）．一方老齢区では，MII期に達した卵子の割合はGSH-OEt添加区で80.6%であり，非添加区（64.8%）と比べて有意に増加した（P<0.01）．さらに，卵割率，胚盤胞期胚への発生率および良好胚盤胞発生率は非添加区で50.6%，22.5%および20.0%であったのに対し，GSH-OEt添加区ではそれぞれ70.6%，48.3%および43.3%であり，いずれも有意に高かった（P < 0.01）．

【考察】

ウシ卵子において，GSH-OEt添加は核成熟を促進し，加齢による胚発生能低下を改善する可能性が示唆された．

O-23 原因不明不妊とFOXO遺伝子との関係について

山本 輝[1)]，山下 能毅[2)]，斎藤 奈津穂[1)]，林 篤史[1)]，林 正美[1)]，寺井 義人[1)]，大道 正英[1)]
1）大阪医科大学
2）宮崎レディースクリニック

【目的】

FOXO（Forkhead Box O）はForkhead転写ファミリーのサブグループであり，哺乳類ではFOXO1, 3, 4, 6が存在している．FOXOは細胞周期に極めて重要な相互作用を持っており，アポトーシスや細胞周期，抗酸化を調整する遺伝子の発現を編成している．不妊に関しては，FOXO1，FOXO3が卵胞発育周期に関与していることがわかっており，FOXO3ノックアウトマウスでは早期に多くの卵胞，卵母細胞が活性化するが，発育できず，最終的にPOI，不妊に至ってしまうことが報告されている．ヒトにもFOXOの存在は証明されているが，どのような意義をもっているのかは解明されていない．我々はしばしば，明らかな不妊原因が見つからないにも関わらず，最終的にIVF-ETまでstep upする原因不明症例に遭遇する．今回，我々はFOXOと臨床的パラメータ（FSH基礎値，採卵数，受精率，妊娠率等）との関連性を原因不明症例で検討を行った．

【方法】

2012年7月から2013年10月まで当施設でIVF-ETを施行された32人（原因不明：14人，男性不妊：18人）を対象とした．適応条件として，①40歳未満②規則的な月経周期③血清AMH値：0.5ng/ml以上④内分泌疾患なし，とした．除外条件は①内膜症等の卵巣腫瘍合併②卵巣腫瘍手術既往あり③卵巣機能不全を疑わせるFSH高値，とした．採卵時に採取した主席卵胞から顆粒膜細胞を抽出，リアルタイムPCRでFOXO1，FOXO3 mRNA発現量を測定し，臨床的パラメータ（AMH値やFSH基礎値，採卵数等）との相関を検討した．また原因不明群とコントロール群（男性不妊）の2群間の比較・検討も行った．

【結果】

FOXO3 mRNA発現量は採卵数と正の相関を認めたが，FOXO1は採卵数と相関を認めず，hMG投与量とのみ相関を認めた．年齢やFSH基礎値，血清AMH値とはどちらも相関がみられなかった．2群間の比較では，原因不明群はコントロール群に比べて採卵数が有意に少なかったが，受精率，良好胚率，着床率，妊娠率に有意差を認めなかった．また原因不明群では，有意にFOXO3 mRNA発現量が低かった．

【考察】

ヒトでも，FOXOは卵胞形成に重要な役割を担っている可能性がある．原因不明不妊では，FOXO3 mRNA発現量低値であることが卵胞発育が不十分である原因となりえることが示唆された．

O-24 ヒト精液所見における季節変動と媒精法別の受精率との関係

辻 暖永[1)]，加藤 道高[2)]，香ノ木 早紀[2)]，浅野 恵美子[1)]，福永 憲隆[2)]，浅田 義正[2)]
1）浅田レディース勝川クリニック
2）浅田レディース名古屋駅前クリニック

【目的】

冬季の精液検査中に精子の運動性が悪い症例が散見されたことから，精液所見は季節変動を受けることが示唆された．しかし，これまでにヒト精液所見における季節変動についての報告は少なく，その変動がARTにどのような影響を及ぼすか知ることは，1つでも多くの受精卵を得るために有益な情報になりうる可能性がある．そこで本研究ではヒト精液所見における季節変動と媒精法別の受精率との関係について検討を行った．

【方法】

2013年1月～2015年12月に新鮮射出精子を用いてARTを施行した4,229症例10,083周期を対象とした．月ごとの精液量・精子濃度・総精子数・運動率を算出し季節変動があるか検討した．同様に月ごとのConventional-IVF（cIVF）ならびにICSI後の受精率を算出し季節変動があるか検討を行った．尚，受精率の算出は採卵時の妻の年齢を30～35歳に限定した．統計解析にはANOVAならびにx^2検定を用い有意水準5%で有意差検定を行った．

【結果・考察】

精液量・精子濃度・総精子数は月ごとに大きな変動は見られなかった．しかし運動率においては8月をピークとした明瞭な変動が確認できた．これを2013年1月～2015年12月における名古屋の月ごとの平均気温と比較したところ，非常に強い正の相関が見られた．

月ごとのICSI後の受精率は81.9～84.7%で非常に安定した値を示し，季節的な変動は全く見られなかった．一方でcIVF後の受精率は月ごとで大きくばらついた（60.8～71.0%）．これを季節変動の見られた運動率で3区（高：6.7.8.9月，中：4.5.10.11月，低：1.2.3.12月）に分けて比較したところ，驚いたことに運動率が低かった区におけるcIVF後の受精率は他の2区と比較して有意に高かった（$p<0.05$）．これは当院のcIVFを施行する基準である「100万運動精子/ml以上」を下回る症例の割合が運動率の低い区で高く，他の時期に100万運動精子/mlに辛うじて達していた症例が淘汰された結果かもしれない．また，冬の精子はダメージが少なく，総運動精子率は低いものの高速運動精子率が高く，更に正常形態精子率も高いことが報告されており（Levitas *et al.*, Am J Obstet Gynecol. 2013.），今回の運動率が低い月（1.2.3.12月）でcIVF後の受精率が高いという結果は，その裏づけとなる可能性がある．

【総括】

ARTにおけるヒト精子の運動率は外気温と強い正の相関があり，季節の変動があることが明らかになった．またcIVF後の受精率は冬に高いことが示唆された．しかし，ICSIはcIVFと比較して高率で尚且つ安定的に受精卵が得られていることから，ICSIを媒精法の第一選択にすることが望ましいと考えられる．

O-25 精子凍結前の冷却方法についての検討

加賀 朝子, 石川 聖華, 中山 順樹, 向江 真璃, 白築 章吾, 中村 好佑, 佐久間 友香, 毛利 汐菜, 荒井 勇輝, 原 利夫
はらメディカルクリニック

【目的】

現代の不妊治療において，患者のニーズに合わせた治療を行うための精子凍結保存は有用である．現在ヒト精子凍結の方法にはプログラムフリーザー法や液体窒素蒸気凍結法が主に使用されている．プログラムフリーザーと液体窒素蒸気凍結法を比較すると冷却過程での温度管理がすぐれているプログラムフリーザーのほうが融解後精子の生存率が高いと考えられている．しかし，機械自体が高価であることや大量の検体を一度に凍結するには手技が煩雑である．そのため臨床では液体窒素蒸気凍結法が広く用いられている．本検討では冷蔵庫内で緩慢に冷却した後凍結を行うことで，プログラムフリーザーでの凍結過程における温度変化に近づけた際の精子の融解後運動率および高速運動率を従来法と比較検討した．

【方法】

2016年2月～2016年7月までに研究の同意を得られた患者(36名)を対象とした．精子は単層パーコール法を行い濃縮洗浄後，精子浮遊液を作製した．精子浮遊液とSperm Freeze (Ferti Pro)を1:1の割合で混ぜた．これを半量ずつ分け，家庭用冷蔵庫内(4℃)で3時間冷却後凍結を行った群(A群)とすぐに凍結を行った群(B群)とに分けた．これらの融解後の運動率と高速運動率をt検定にて比較検討をした．

【結果】

融解後運動率の平均はA群23.00%，B群21.53% (p=0.10)．高速運動率の平均はA群8.91%，B群7.45% (p=0.03)だった．運動率において，2群間に有意差は認められなかった．高速運動率では有意差(p<0.05)が認められA群がB群よりも高速運動率が高いという結果となった．

【考察】

精子を凍結保存しておくことは不妊治療において有用性が高い技術である．しかし，融解後精子生存率は低下するデメリットがある．本検討の結果から，運動率，高速運動率ともに冷蔵庫内で冷却したほうが従来法よりも高い傾向がみられ，特に高速運動率は有意に高かった．凍結前に冷蔵庫内で冷却することで，プログラムフリーザー同様，緩慢な冷却が可能となったためと考えられる．

【結論】

本検討により，凍結保存前の温度変化を緩慢にすることで，従来の方法に比べ高速運動率が有意に高くなることが示された．今後はさらに症例数を増やし，新たな凍結条件を探索と凍結精子の融解後所見向上を目指したい．

O-26 自発的先体反応誘起に着目した媒精時における精子調整方法の検討

下中 麻奈美[1)]，大川 莉歩[1)]，鈴木 望文[1)]，榎本 恵[1)]，石井 鈴奈[1)]，藤田 陽子[1)]，庄田 亜紀子[1)]，堀川 道晴[1)]，島田 昌之[2)]，根岸 広明[1)]
1) ウィメンズ・クリニック大泉学園
2) 広島大学大学院 生物圏科学研究科

【目的】

現在当院では，体外受精に用いる精子をIsolate-Swim up法により回収し，媒精まで37℃，6%CO_2条件で血清添加培養液中にて2～3時間培養する．先体反応は本来，受精過程で誘起されるが，37℃の血清添加培養液中では，精子は自発的先体反応を起こすことが知られている．そのため，Swim up後，媒精まで長時間を要する場合，媒精前に精子が自発的先体反応を起こし，受精能力が脆弱化している可能性がある．そこで本研究では，Isolate-Swim up後の培養と先体反応との関係を調べ，媒精まで自発的先体反応を抑制するための調整方法について検討を行った．

【方法】

インフォームドコンセントを得て，2016年5月～7月までに当院で精液検査を行い，精液所見がWHO基準値を満たした症例を対象とした．

精液を2層Isolate法にて遠心分離し，回収したペレットを実験1，2に用いた．

実験1．ペレットを5%HSA添加HFF99培養液中に沈め，Swim up法を実施した．回収した精子を37℃，6%CO_2条件下で3時間保管した．この3時間保管した精子を受精用培養液でさらに3時間培養する擬似的媒精条件下において，精子の運動性と先体損傷率(FITC-PNA染色法により測定)を評価した．

実験2．ペレットをHSA無添加HEPES-HFF99培養液で懸濁，室温下で3時間静置した．その後，実験1.と同様にSwim up法を実施し，回収した精子を擬似的媒精環境下にて3時間培養した．

【結果】

実験1．Isolate-Swim up法にて回収した精子は，運動率は100%，先体損傷率は14.2%であった．しかし，3時間37℃で保管した結果，運動性は低下し，先体損傷率は増加した．この精子を擬似的媒精環境で先体反応を誘起した精子はわずかであり，運動性も低下した．すなわち，3時間の保管で精子の受精能が低下したと考えられた．

実験2．3時間保管後であっても，その後swim up法により回収した精子は先体を保持し運動率も維持されていた．その後の3時間の擬似的媒精環境により，先体反応が誘起され，高い運動率も維持されていた．

【考察】

今回の検討から，Swim up後に血清添加培養液中，37℃，6%CO_2条件下にて長時間培養することにより，自発的先体反応が誘起されるために，媒精環境での受精能が低下する可能性が示された．一方，Isolate法実施後に室温下で血清無添加培地中に精子を再懸濁しておくことで，充分な受精能を保持した状態で少なくとも3時間保管することができたことから，精子調整から媒精までに時間を要する場合，Isolate法実施後，室温にて血清無添加培養液中で精子を保存し，媒精直前にSwim up法を実施することにより，運動率性および先体を維持した精子を媒精に用いることができると考えられた．

O-27 極少数精子凍結保存用デバイス“MAYU”を用いた精子保存条件の検討

中田 久美子[1)]，河野 博臣[2)]，吉田 雅人[2)]，早川 繁[2)]，吉田 薫[3)]，吉田 学[4)]，山下 直樹[1, 2)]
1）山下湘南夢クリニック 高度生殖医療研究所
2）山下湘南夢クリニック
3）桐蔭横浜大学 医用工学部生命医工学科
4）東京大学大学院 理学系研究科附属臨海実験所

【目的】

高度乏精子症患者や無精子症でTESEにより精子を獲得した患者に対して極少数精子の確実な凍結法の開発が必要とされている．我々は，極少数精子を簡便かつ確実に凍結保存するデバイス（MAYU）を独自に開発し報告した（特許出願中）．今回，MAYUを用いた精子凍結保存液の比較，凍結液のVolumeの検討を行った．

【方法】

実験1：研究用に提供された凍結前の運動性が50%以上の28名の精子を用いた．検討する凍結保存液としてSperm Freeze（オリジオ，以下SF），TYB（日鉱日石JXエネルギー），TYBを10%混合したSF（以下，ST）の3種を用意した．それぞれの保存液を精子懸濁液と等量混和し，クライオチューブ（以下，チューブ）とMAYUにて凍結した．チューブの凍結は液体窒素蒸気に5分暴露後，液体窒素に浸漬した．MAYUの凍結は-80℃（毎分- 3℃，35分）までProgram Deep Freezerにより緩慢凍結後，液体窒素に暴露し，凍結した．チューブの融解は37℃の温水中で行い，MAYUの融解は37℃のホットプレート上で行った．融解直後の精子の運動率測定はMakler chamber，運動性の比較解析はSCAを用いて行った．

実験2：研究用に提供された凍結前の運動性が50%以上の3名の精子を用いた．MAYUでの凍結液dropのVolumeを0.1，0.3，0.5，1μlとし，各ドロップ2個にICSI用のガラスキャピラリーで吸引した運動精子を1匹ずつ入れた．実験1と同じく凍結融解を行った．融解後の回収精子数とEosinYによる生存率を測定した．

【結果】

実験1より，チューブを用いた凍結融解精子（n=22）の運動率は，SF 23.1±14.9%，TYB 29.1±21.5%，ST 43±23.8%となり，STを保存液として用いた場合が有意に高かった（P<0.05）．MAYU（n=5）の凍結融解後の運動率はSF 7.1±3.5%，TYB 8.5±3.8%，ST 8.2±3.8%となり，有意差は見られなかった．同じ患者の精子（n=11）をMAYU とチューブでSTを用いて凍結融解した後の精子の運動性を比較したところ，有意差は見られなかった．

実験2より，すべての凍結ドロップで融解後，精子を回収できた（24/24，100%）．また，EosinYによる染色の結果，全精子の生存が確認できた（24/24，100%）．

【考察】

実験1より，MAYUではSTの使用によりチューブと同等の有効性が確認できた．実験2より，MAYUを用いた精子凍結保存において，凍結液のVolumeが0.1もしくは0.3μlの方が融解後の精子の確認がより迅速に行えた．

【結論】

MAYUを用いた精子凍結保存法は高度乏精子症患者精子，TESE患者の精子に応用可能であることが示唆された．

O-28 当院における妊孕性温存目的の精子凍結の現状について

中村 祐介，五十嵐 秀樹，京野 廣一
京野アートクリニック

【目的】

近年，医療の発達によりがんを克服する患者（がんサバイバー）が増加してきている．一方，生殖可能年齢の患者に対する抗がん剤使用および放射線照射は生殖機能を著しく低下させ，がん治療後の妊孕性の低下と消失が問題となっている．しかし，妊孕性温存目的での精子凍結は広く認知されず，限られた施設のみで行われているのが現状である．今回我々は，当院で妊孕性温存目的に精子凍結を行った症例について検討を行った．

【方法】

1997年1月から2016年6月までに当院で妊孕性温存を目的に精子凍結を行った173症例を対象とした．来院時の患者の状況，がん治療終結後の不妊治療の実際，凍結精子の保存の状況などについて検討を行った．

【結果】

精子凍結希望者の年齢は平均30.1±8.1歳（中央値29歳，15-55歳）であった．来院時の患者の状況は以下の通りであった．61名(35.3%)が既婚，112名（64.7%）が未婚であった．化学療法前が119名（68.8%），化学療法後が40名（23.1%），全身放射線治療前（骨髄移植前）が9名（5.2%），その他が5名（2.9%）だった．がんの種類別では精巣腫瘍 41.0%，白血病 23.1%，悪性リンパ腫 6.9%，骨髄異形成 4.6%，直腸がん・大腸がん 3.5%，縦隔腫瘍2.9%，前立腺がん 2.3%，その他 15.7%であった．がん治療終結後の不妊治療は，当院でのARTが26症例に行われ，そのうち19症例（73.1%）が妊娠に至った．妊娠症例の内訳は妊孕性温存で凍結した精子を使用した症例が8症例，化学療法後の新鮮射出精子を使用が7症例，化学療法後にMicro TESEによる回収精子を使用が3症例，その他1症例（詳細不明）であった．一方，自然妊娠は1症例のみであった．現在の精子凍結状況は凍結継続78症例（45.1%），他院へ搬送1例，廃棄94症例（54.3%）となっている．廃棄理由の内訳は死亡6症例，患者からの廃棄申請のあった症例が18症例，凍結期限が切れた症例が70症例であった．がん治療終結後に生児を獲得した症例が12症例，精液所見の回復がみられた症例が10症例，無精子症となった症例が9症例みられた．

【考察】

がん治療は使用する薬剤や放射線照射などの治療方法によって，永続的な無精子症となる可能性がある．治療終結後に無精子症または乏精子症，精子無力症となる症例も見られ，がん治療終結後の妊娠症例の半数が妊孕性温存で凍結した精子を用いたARTによるものであった．がん治療終結後の患者のQOLの見地から，がん治療前の妊孕性温存目的の精子凍結は必須であると考えられる．

O-29 二重筒式遠沈管(ラピッツ)を用いた精子処理方法の臨床的有用性の検討

木下 茜，泊 博之，國武 克子，内村 慶子，竹原 侑希，下瀬 瞳，荒牧 夏美，久原 早織，本庄 考，詠田 由美
アイブイエフ詠田クリニック

【目的】

現在，成熟精子の回収には密度勾配液を用いた遠心分離法が広く実施されている．当院においても精液の調整にPercoll 液を用いPercoll単層法または連続密度勾配法で処理を行っているが，遠心後の上清除去操作に時間がかかるとチューブ壁面の夾雑物が流下してしまうことや，上清除去操作技術の習得に時間がかかることなどの改善すべき課題が生じている．そこで本研究では，遠心分離後の上清除去が簡便な遠沈管である，二重筒式遠沈管(ラピッツ)を用いてその臨床的有用性を検討した．

【方法】

患者の同意を得られた精液検査後廃棄予定となった精液を供試検体とした．運動精子濃度別にPercoll単層法と(検討1)と連続密度勾配法(検討2)で処理した．遠心用デバイスに15ml コニカルチューブを使用した群を従来群，ラピッツを使用した群をR群とし，同一精液を等量に分けて処理した．遠心後，従来群ではスポイト吸引にて，R群では内筒を引き抜き上清を除去した．それぞれ精子ペレットを0.5mlの培養液で回収し，精子数のカウントを行った．両群の運動精子濃度，精子運動率および遠心後から精子回収に要した時間(処理時間)を比較した．

【結果】

検討①処理前の精液量は 2.3±1.3ml，運動精子濃度は4.4±2.7×10^6/ml，精子運動率は31.3±10.0%であった．(n=19) 処理後の従来群とR群の運動精子濃度(×10^6/ml)は1.9±2.4，1.7±2.1，精子運動率 (%)は42.4±21.2，56.9±21.4，処理時間(秒)は51.1±9.2，41.3±8.3 であり，精子運動率と処理時間で有意な差がみられた．($P<0.05$)
検討②処理前の精液量は2.5±1.1ml，運動精子濃度は29.1±18.5×10^6/ml，精子運動率は53.1±26.2% であった．(n=36) 処理後の従来群とR群の運動精子濃度(×10^6/ml)は14.0±12.1，12.2±11.2，精子運動率 (%)は74.8±14.6，85.1±14.9 ，処理時間(秒)は49.6±7.5，36.9±5.8 であり，精子運動率と処理時間において有意な差がみられた．($P<0.01$)

【考察】

ラピッツは遠心後の上清除去操作が簡便であり，精液処理時間が有意に短縮した．また，ラピッツにおいても従来法と同等の運動精子を回収でき精子運動率の有意な改善が見られたことから，ラピッツの使用により上清除去時に夾雑物が流下することを防いだと考えられた．技術習得に関しては試験できていないが遠心後の精子ペレットの回収が非常に容易になったため，精子処理に慣れていない術者でも容易に質の高い精子処理技術を習得することが可能と思われる．以上のことより，精子処理にラピッツを用いることの臨床的有用性が示唆された．

O-30 マウス精子成熟における遺伝的背景の影響について

渡邊 仁美，竹田 理恵，廣田 圭司，近藤 玄
京都大学 再生医科学研究所附属再生実験動物施設

【目的】

我々は，以前の研究で受精能獲得過程にある精子ではGPIアンカー型タンパク質(GPI-AP)遊離とラフトの局在変化が連動的に起こり，これが受精に重要な反応であることを見出した．本研究では，実験用近交系マウスで妊よう性に差があるC57BL/6系統とBALB/c系統に着目し，2系統間の精子受精能獲得過程における分子挙動(GPI-AP遊離，ラフトの局在変化，先体反応，コレステロール遊離など)を比較し，受精能との相関を検討した．

【方法】

①受精能獲得誘導によるGPI-AP遊離の観察.
精子受精能獲得の誘導物質であるメチルベータシクロデキストリン(M-β-CD)を培養液に加え，蛍光顕微鏡を用いEGFP-GPI遊離の観察を行った.
②受精能獲得誘導に伴うラフトの動きの観察.
上記の条件で培養した精子を蛍光標識したコレラトキシンBフラグメントにより染色し，GM1の挙動を蛍光顕微鏡にて観察した.
③先体反応の観察.
上記の条件で培養した精子をIzumo1の免疫染色を行い，先体反応の進行を観察した.
④精子膜からのコレステロール遊離の測定.
コレステロール結合試薬であるfilipinで精子を染色しFACSを用い，受精能獲得時のコレステロール遊離を測定した.
⑤体外受精率と産仔率の測定.
両系統で体外受精を行い，体外受精率と受精卵移植後の産仔率を測定した.
⑥同一場での受精能の比較.
両系統の精子を様々な比率で混合して体外受精を行い，引き続いて偽妊娠マウスに全ての受精卵を移植し，得られた産仔の眼色から両系統精子の優位性とその度合を測定した.
⑦体内におけるGPI-AP遊離とラフトの動きの観察.
BALB/c Tg雄マウスを野生型雌マウスと交配し，卵管膨大部を採取して卵を回収する．卵透明帯に接着した精子のGPI-AP遊離の有無とラフトの挙動を観察した.

【結果】

両系統間でラフトの挙動に差が認められ，これが受精能の違いを反映していることが示唆された.

【考察】

BALB/c系統の産仔数は，C57BL/6系統の約80%と有意に低いことが知られていた(日本クレアホームページ)．実際に今回の体外受精実験でもC57BL/6系統の50%程度の体外受精率であった．この原因としては，これまで精子の奇形率の違いで説明されてきたが，同一場での体外受精実験では，BALB/c精子がC57BL/6と同等以上の受精能を示すには約9倍量の精子数が必要なことから，この低受精率は，奇形率の違いだけでは説明できない．本研究で我々は新たに，両系統間でラフトの可動性の違いを見出し，受精の効率的な進行に寄与している可能性が示唆された．ラフト可動性の観察は，ヒトにも応用可能なので，これにより，今後新たな男性不妊症診断法の確立が期待される.

O-31 Cryptzoospermia症例における射出精子とTESE精子の比較

奥山 紀之[1)]，青野 展也[1, 2)]，岡 奈緒[1)]，小幡 隆一郎[1)]，前川 紗耶香[1)]，小倉 友里奈[1)]，相良 恵里[1)]，永尾 光一[3)]，竹内 巧[1)]，京野 廣一[1)]
1）京野アートクリニック高輪
2）京野アートクリニック
3）東邦大学医療センター大森病院 リプロダクションセンター

【目的】

Cryptozoospermiaでは射出精液中に認められる極少数の精子が顕微授精に用いられているが，精巣から回収した（TESE）精子を使用した治療も行われており，その有効性が議論されている．今回，胚の発育状況や妊娠率について射出精子とTESE精子の比較検討を行った．

【方法】

2012年9月から2016年6月にcryptozoospermiaと診断され，射出精子のみを用いてICSIを行った7症例，TESE精子のみを用いた8症例，加えて射出精子およびTESE精子の双方を使用した7症例を含む計22症例を対象とし，患者背景，受精率，胚盤胞発生率，および妊娠率を射出精子とTESE精子の間で比較した．このうち，同一採卵周期内で双方の精子を用いてICSIを施行した4症例は，さらにサブグループとして成績を比較した．

【結果】

射出精子で22周期，TESE精子で23周期にICSIを行った．夫の平均年齢は射出・TESE精子でそれぞれ38.2±6.7 vs. 39.6±6.3歳で有意差を認めなかったが，LH（mIU/ml）は8.8±1.5 vs.5.1±2.3，FSH（mIU/ml）は14.2±2.8 vs. 9.0±6.0，T（ng/ml）は3.5±0.8 vs. 4.7±1.9で，射出精子群で有意（P<0.05）にLHとFSHが高かった．妻の平均年齢は射出・TESE精子で34.7±6.1vs 36.1±5.6歳で有意差を認めなかった．受精率は63.2%（120/190）vs. 51.2%（104/203），胚盤胞率は43.7%（45/103）vs. 46.0%（40/87），新鮮および融解胚移植での累積妊娠率はそれぞれ18.8%（3/16），30.0%（9/30）であった．受精率は，射出精子が有意（P<0.05）に高かったが，胚盤胞率と妊娠率は両群間に有意差はなかった．出産例は射出精子群2例，TESE精子群で5例であった．同一採卵周期に射出およびTESE精子の両方を使用したのは4症例5周期の受精率は，射出精子とTESE精子で87.5%（14/16）vs. 66.7%（12/18），胚盤胞率は50.0%（6/12）vs.44.4%（4/9），新鮮および融解胚移植による累積妊娠率は，射出精子で0%（0/4），TESE精子では66.7%（2/3）であったが，統計的な有意差はなかった．

【考察】

射出精子の方が受精率は高かったが，妊娠，出産数はTESE精子で多い傾向にあり，Cryptozoospermiaの患者においてはTESE精子の積極的な使用で生産率が向上する可能性が示唆された．

P-1 0PN胚および1PN胚の臨床利用の可能性

石垣 菜月, 井上 須美子, 樋本 美穂, 岩崎 遥, 松本 貴重, 飯島 圭子, 松岡 瞳, 打越 沙織, 陣内 彦良
JWC 陣内ウィメンズクリニック

【目的】

当院では媒精から18～19時間後に受精判定を行い，2PN胚を正常受精としているが，近年0PN胚や1PN胚の中にも正常受精している胚があるとの報告もある．しかし，経時的連続観察が可能なタイムラプスを導入していない施設では，0PN胚や1PN胚の正常性を判断するのは難しい．また，当院では低刺激周期を主としており，周期を無駄にしない為に，0PN胚または1PN胚であっても，通常の成長が見られる胚は患者にリスクを説明，同意を得た場合のみ，新鮮胚移植や凍結融解胚移植を行っている．そこで，当院における0PN胚，1PN胚の成績について検討を行った．

【方法】

2013年1月～2016年5月までに当院にてIVFまたはICSIを行った551症例624周期を対象とし，1）0PN，1PN胚の割合，分割胚率，Day3良好分割胚率（Veeck分類にてG2-6cell以上），胚盤胞率，良好胚盤胞率（Gardner分類にてBB以上）を検討した．2）さらに，0PN胚または1PN胚の新鮮胚および凍結融解胚移植の妊娠率を同期間中の2PN由来胚と比較した．

【結果】

1）0PN胚は全体の17.4%，1PN胚は6.4%を示し，IVF-0PN，ICSI-0PN，IVF-1PN，ICSI-1PNはそれぞれ23.4%，36.8%，86.9%，92.3%が分割を開始した．良好分割胚率は，25.8%，29.9%，32.1%，31.3%で有意差はなかった．また，胚盤胞率は43.2%，44.6%，25.9%，22.2%と1PN胚の胚盤胞率が有意に低かった（P<0.01）．良好胚盤胞率は21.1%，20.0%，17.1%，10.0%で有意差は認められなかった．

2）0PN胚，1PN胚，2PN胚の新鮮胚移植の妊娠率はそれぞれ18.5%，22.7%，20.4%，凍結融解胚移植の妊娠率は34.3%，27.3%，34.7%といずれも差は見られなかった．ICSI-1PNの移植でも，2例で妊娠に至った．

【考察】

本検討からは，IVF-0PN，ICSI-0PN，IVF-1PN，ICSI-1PNの分割胚率，良好分割胚率，良好胚盤胞率に有意差はなかったが，胚盤胞率においては，1PN胚が0PN胚よりも有意に低い値を示した．また，妊娠率は症例数が少ない為，0PN胚，1PN胚，2PN胚で有意差は見られなかったものの，0PN胚や1PN胚を移植し妊娠に至った症例が確認された．したがって，胚盤胞まで成長した0PN胚や1PN胚の移植も選択肢の一つとして視野に入れることも必要であると思われたが，出産まで検討していない為，今後さらなる検討を行いたい．

P-2 患者年齢は媒精法により培養成績へ影響をあたえるか

菅野 弘基, 菊地 裕幸, 山田 健市, 若生 麻美, 佐藤 那美, 馬場 由佳, 片桐 未希子, 野田 隆弘, 福井 淳史, 吉田 仁秋
仙台ARTクリニック

【目的】

cIVFにおいて受精障害は，原精液所見が正常であっても，13.5%に見られる．当院では，完全受精障害による治療キャンセルを防ぐため，初回採卵で精液所見が正常な場合は，split-ICSIを選択している．妻年齢が高くなることが，卵子の老化・質の低下により，cIVFにおける低受精率，多前核形成率やICSIでの変性率に影響があるか，また40歳以上の症例において，媒精法の違いが受精率や胚発生率に影響を与えるか探ることを目的に，原精液所見正常症例において培養成績の検討を行った．

【方法】

2013年9月～2016年4月の間に初回採卵を行った原精液所見正常症例245周期において，採卵後cIVF，ICSIに振り分けた未熟卵を含む全卵子を対象とした．1）年齢をA群:35歳未満，B群:35-39歳，C群:40歳以上に分類し，cIVFの低受精率（30%以下），多前核形成率，ICSIの変性率について比較した．2）同様の年齢区分で，split-ICSIを行った症例におけるcIVFとICSIの正常受精率，Day3良好胚率，良好胚盤胞発生率について比較した．Day3良好胚は，6cell以上かつVeeck分類Grade3以上，良好胚盤胞は，Day3移植・凍結症例を除いたGardnar分類Blasto 3BB以上とした．

【結果】

患者平均年齢は35.7±4.2歳，患者背景は，卵管性21.6%，内膜症13.9%，原因不明59.2%，PCOS 1.2%，複合4.1%であった．1）A群，B群，C群におけるcIVFの低受精率症例の発生頻度は，1.6%，7.7%，4.5%，多前核形成率は，6.8%，8.2%，7.9%，ICSIの変性率は，3.2%，3.6%，5.7%と有意な差は見られなかった．2）A群，B群，C群の正常受精率は，cIVFで68.9%，61.7%，72.3%，ICSIで65.1%，68.5%，70.8%，Day 3良好胚率は，cIVFで42.4%，32.2%，43.8%，ICSIで37.5%，37.8%，42.5%，良好胚盤胞発生率は，cIVFで42.6%，23.0%，29.6%，ICSIで33.1%，32.1%，19.2%であり，全年齢区分において有意な差は見られなかった．

【考察】

本検討では，妻年齢の上昇によるcIVFの低受精率，多前核形成率やICSIの変性率等のリスク増加は見られなかった．また，40歳以上の症例においても，正常受精率，Day3良好胚率，良好胚盤胞発生率は，cIVFとICSIで同等であった．よって，妻年齢の上昇に伴う卵子の老化・質の低下は，媒精法の違いにおいて受精率や胚発生率に影響を与えなかった．

P-3　当院において独自開発したシステム運用の効果 ー培養士の視点からー

髙木 さや香，藤田 智久，中山 理紗，石上 夕紀子，
望月 汐美，清水 菜穂，青島 和沙，植田 健介，宗 修平，
山口 和香佐，俵 史子
俵IVFクリニック

【目的】

遺伝的情報や胚のタイムラプスデータなど情報の種類が多様化する中で，これをどのように管理・活用していくかは，生殖医療機関の大きな課題であるとともに，自院に適した情報の管理方法を考えていくことはとても重要である．当院は2015年３月の移転を機にシステムロード社の『RACCO電子カルテシステム』を導入した．本システムはデータベースとして優れた機能を持つファイルメーカー（FM）をベースとした『ART記録管理システム（FFM）』と連動し，電子カルテでは管理が難しかった幅広いART情報を管理可能で且つ，カスタマイズも容易であり，自院に適した形で情報を管理可能である．今回，本システムの導入から1年が経過し，培養士の視点から情報管理の重要性やデータベースの作成方法，実際の使用感について報告する．

【方法】

FileMaker13を使用し，FFMとリンクする方法で，培養業務に合わせカスタマイズや修正を行い，当院スタッフで独自のシステムを構築した．

【結果】

培養記録の入力は培養業務と並行して行うため，出来るだけ簡単かつ正確に情報を記録することが求められる．培養業務はルーチン業務が多く入力項目をチェックボックスやリスト形式にすることが可能なため，当院では”記述項目”を極力減らし，可能な限り”選択項目”を増やした．選択式にすることで，のちに情報の抽出と二次利用が容易となる．胚の画像管理方法では，撮影画像のファイル名を「患者ID+日付」で統一し，院内PCとネットワークでつなぐことで，該当胚の画像を院内ネットワーク下のPCであれば，どこからでも閲覧できるようにした．上述の入力情報は患者への報告書作成時に日常的に利用される．以前は状況に応じた報告書を文書作成ソフトで管理しており，作成時に内容を報告書テンプレートへ手動で転記していた．これらの報告書テンプレートをFMで管理することで，報告書が選択された時点で胚画像を含む必要情報を全て自動で転記されるように構築した．本システムを用いることで，培養業務に携わらない培養アシスタントでも培養報告書を作成出来るようになった．また，当院オリジナルのFMデータベースとして凍結保存胚の1年更新の際に対象者を抽出し，更新の手紙を作成するシステムを構築した．この業務は労力の大きなものであったが，本システムの採用により負担が大きく軽減したと感じている．

【考察】

システム移行の準備や移行直後は大きな労力を必要としたが，システム導入1年を経て，確実に培養士の業務の負担は軽減し，転記ミスなどの人為的過誤がなくなった．また，培養条件や移植結果の情報は二次的利用が容易な形で蓄積されるようになり，今後は後方視的な研究により素早く診療にフィードバックできると考える．

P-4　Day3胚の形態評価について

石井 鈴奈，根岸 広明，堀川 道晴，庄田 亜紀子，
藤田 陽子，下中 麻奈美，榎本 恵，大川 莉歩，鈴木 望文
ウイメンズ・クリニック大泉学園

【目的】

当院でのDay3胚の評価は，胚のfragmentation（以下frag.）の程度，割球の数と形態から評価し，割球数6細胞以上かつfrag.10%以下を良好胚とし，移植対象胚としている．しかし近年，タイムラプスでの動的解析により，frag.や割球の均一性は経時的に変化することが報告されている．そこで今回，Day3において従来通りの断片的な観察で形態評価をするに当たり，frag.の程度と割球の均一性を別々に考慮することの意義について検討した．

【方法】

2014年１月から2016年６月までに胚盤胞培養を行った39歳以下で，Day3で割球数が6細胞以上であった471周期1,582個の胚を対象とした．Day5又は6でGardnerの分類をもとにサイズ３以上，グレードBCまたはCB以上を良好胚盤胞として凍結した．その内移植を行った胚は502個であった．今回の検討でDay3における胚の評価は，グレード1（以下G1）：frag.が0%で割球が均一，グレード2（以下G2）：frag.が1%-10%で割球が均一，グレード3-1（以下G3-1）：frag.が0%で割球が不均一，グレード3-2（以下G3-2）：frag.が1%-10%で割球が不均一，グレード4-1（以下G4-1）：frag.が11%-50%で割球が均一，グレード4-2（以下G4-2）：frag.が11%-50%で割球が不均一の6群に分類し，胚盤胞凍結率と臨床的妊娠率について検討した．

【結果】

胚盤胞凍結率は，G1，G2，G3-1，G3-2，G4-1，G4-2でそれぞれ，76.2%（154/202），69.7%（545/782），48.1%（13/27），38.1%（69/181），58.4%（170/291），29.6%（29/98）であった．胚盤胞凍結率は多変量解析において，割球の均一性，frag.の程度のオッズ比はそれぞれ，3.27（P=3.70e-18），1.49（P=7.59e-06）であった．胚盤胞凍結率の倍率はそれぞれ，7.29倍，4.87倍，0.69倍，0.46倍，1.47倍，0.14倍であった．臨床的妊娠率はそれぞれ，42.7%（35/82），48.0%（134/279），75.0%（6/8），54.8%（17/31），38.6%（34/88），33.3%（5/15）であり，有意差はなかった．

【考察】

今回の検討では，割球の均一性が最も胚盤胞凍結率に寄与し，次いでfrag.の程度であった．割球の均一性とfrag.は断片的な観察では，一時的なものかは判断できないが，ある程度の予測が出来た．胚盤胞まで発育すれば妊娠率には有意差はなかった．Day3における胚の評価として，６細胞以上の胚では割球の均一性に重きを置いた評価法が胚盤胞凍結率を予想するのに適していると考えられた．

P-5　当院におけるBMIとART臨床成績の関連性

浅間 勇人，橋爪 敦子，前多 亜紀子，西出 博美，
丹羽 幸子，星野 智佳，谷内 文佳，北川 真悠子，
上林 大岳，道倉 康仁
金沢たまごクリニック

【目的】

やせや肥満は妊娠や流産に影響を与える要因の一つとされている．そこで今回，BMIを指標として当院のART臨床成績を検討した．

【方法】

2016年1月1日から2016年5月31日の間に当院にて単一胚移植を行なった536周期を対象とした．BMIが20未満をA群163周期(30.4%)，20以上25未満をB群309周期(57.7%)，25以上をC群64周期(11.9%)とした3群に分類し，妊娠率(GSの確認をもって妊娠とした)と流産率を比較検討した．さらに年齢別(採卵時38歳未満，39歳以上)，移植周期別(新鮮胚移植，凍結融解胚移植ホルモン補充周期以下HR移植)で妊娠率と流産率を比較検討した．

【結果】

A・B・C群の妊娠率はそれぞれ16.0%(26/163)，19.7%(61/309)，15.6%(10/64)，流産率は19.2%(5/26)，21.3%(13/61)，0%(0/10)であった．38歳未満における妊娠率は22.6%(21/93)，25.2%(43/171)，19.1%(4/21)，流産率は23.8%(5/21)，16.3%(7/43)，0%(0/4)であった．39歳以上における妊娠率は7.1%(5/70)，13.0%(18/138)，14.0%(6/43)，流産率は0%(0/5)，33.3%(6/18)，0%(0/6)であった．年齢別での妊娠率にA・B群で有意差を認めた($p<0.05$)．新鮮胚移植の38歳未満におけるA・B・C群の妊娠率はそれぞれ13.9%(5/36)，14.1%(12/85)，25.0%(3/12)であった．39歳以上におけるA・B・C群の妊娠率は3.1%(1/32)，15.9%(7/44)，26.3%(5/19)であった．39歳以上のA群とC群で妊娠率に有意差を認めた($p<0.05$)．HR移植の38歳未満におけるA・B・C群の妊娠率はそれぞれ28.1%(16/57)，36.1%(31/86)，11.1%(1/9)であった．39歳以上におけるA・B・C群の妊娠率は10.5%(4/38)，11.7%(11/94)，4.2%(1/24)であった．年齢別での妊娠率にA・B群で有意差を認めた($p<0.05$)．また，すべての群で流産率に差が認められなかった．

【考察】

新鮮胚移植においては，39歳以上でBMIの減少に伴う妊娠率の低下がみられた．HR移植において，BMI25以上で年齢による差が認めなかったのは，38歳未満のBMI高値での妊娠率の低下が要因であると考えられる．今回の検討から，移植周期や年齢によって異なる結果が認められたものの，当院においても，やせや肥満が妊娠率を低下させる要因となることが示唆された．だが，流産率には関連性が認められなかった．今後はさらに症例数を増やし，移植周期や年齢によって結果が異なる要因を検討していきたい．

P-6　当院の培養士相談について

石川 聖華，中山 順樹，向江 真璃，白築 章吾，永島 美樹，
佐久間 友香，中村 好佑，加賀 朝子，毛利 汐菜，
荒井 勇輝，原 利夫
はらメディカルクリニック

【目的】

培養士は患者の配偶子を取り扱い，胚に最も近い立場でありながら，その情報を直接患者に伝える機会は数少ない．当院では患者からの「胚培養士から直接説明を受けたい」という希望に応えるべく，培養士や看護師が患者からの質問を受け付ける「IVF振り返り相談」という相談枠を設けている．この「IVF振り返り相談」の相談内容，アンケートをまとめることにより，患者がどのような説明を求めているかを調査するとともに，相談枠の問題点，必要性を考察した．

【方法】

2016年1月～2016年6月の期間に当院にて「IVF振り返り相談」を受診した患者88名を対象とし，①相談内容，②患者アンケートの2点を集計し考察を行った．

アンケートの設問は【1】スタッフの回答は満足できる内容でしたか？【2】説明の能力はいかがでしたか？【3】態度，話の速さや声の大きさはいかがでしたか？【4】再度，IVFふり返り相談を受けてみたいと思いますか？【5】ご意見やご感想などございましたら教えてください．の計5問であり，【1】～【4】の設問は「はい」または「いいえ」の二択での回答とした．

【結果】

検討①　患者の質問で最も多かった内容は，胚，培養についての解説であり，次いで採卵誘発について という結果であった．

検討②　【1】～【4】の設問全てにおいて，95%以上が「はい」の回答であり，高評価の結果となった．アンケートの具体的な意見として多かった内容は「分かり易く説明・アドバイスをもらえた，勉強になった」「不安が消え前向きになれた，スッキリした」「話しやすい，楽しい」と満足度の高い回答が殆どであった．少数ではあったものの改善が必要とされる内容として，「もう少し時間が欲しかった」「予約が取りづらい」といった意見があった．

【考察】

患者にとって，実際に配偶子や胚を扱う培養士から培養の説明を受けることには意味があり，医師や看護師等から受けるものとはまた異なるようである．

また，培養士からの説明を希望する患者とは別に，医師に聞きづらい内容を確認するために相談枠を利用する患者がいることや，普段の生活では打ち明けられない悩みを話すことができる貴重な機会にもなっていることからも，説明，相談の機会を設けることの必要性をあらためて考えさせられる結果となった．

さらに，培養，誘発方法，移植について，生活の仕方など，質問の内容は幅広く，培養士，看護師の枠を超えた内容も多い為，患者に対応した検討を充分に行うことや，患者と話すことにより得た情報を治療で生かすため，スタッフ間の連携の重要性も感じた．

今後も，患者が求める情報の提供に着目し，改善に努めていきたい．

P-7　精子選択時にSpermMobilを用いたTESE-ICSIの発生成績

中山 順樹，石川 聖華，向江 真璃，佐久間 友香，
中村 好佑，加賀 朝子，荒井 勇輝，毛利 汐菜，白築 章吾，
原 利夫
はらメディカルクリニック

【目的】

生殖医療の発達により，無精子症の患者でも精巣から採取した（TESE）精子を使用することで，挙児を得ることが可能となった．しかし，TESE精子を用いたICSI（TESE-ICSI）では，運動精子を見つけることが困難な症例が多々あり，稀にまったく観察されない症例もある．当院ではこのような症例の場合，GM501 SpermMobil（SM）を用いて精子の運動を促し，精子の選択を行っている．このSMがICSI後の胚の培養成績にどのような影響を与えるかを後方視的に検討した．

【方法】

2014年7月～2016年6月の間にTESE-ICSIを施行した39症例を対象とした．採卵後の卵丘卵子複合体をHyaluronidaseで処理し，ピペッティングにより卵丘を除去した．卵子の成熟確認後，凍結しておいたTESE精子を融解し，ICSIに供した．精子の選択をする際，運動精子が確認された場合はそれらの精子をPVP内に移し，不動化後に穿刺を行った（Non-SM群：NSM群）．30分以上の観察の後運動精子が確認されなかった場合は，SMを精子懸濁液と混和し，10分間静置した．その後運動が確認された精子をICSIに供した（SM群）．それぞれの群のICSI後の受精率，胚盤胞形成率，良好胚盤胞率を比較した．

【結果】

卵丘除去時，成熟が確認された卵子は168個あり，NSM群は68個（22症例，平均年齢39.3歳），SM群は97個（18症例，平均年齢37.5歳）であった．SM群のICSI後の受精率（70.0%）は，NSM群のそれ（81.0%）と比べて若干低い傾向であった（有意差なし）．SM群のICSI後の胚盤胞形成率（42.0%），良好胚盤胞率（25.0%）は，NSM群のそれら（33.8%，24%）と同等であった．SM群の受精後の胚盤胞形成率（60%），良好胚盤胞率（36%）は，NSM群のそれら（41%，29%）と比べて若干高い傾向であった（有意差なし）．

【考察】

本検討において，SMを用いてTESE-ICSIを行った場合，SMを使用しなかった場合に比べて，受精率が低い傾向にあった．SMを用いた症例は，融解後の運動精子が確認できず，SMを使用しなかった症例に比べて精子の状態が不良であると考えられる．そのため，受精率に影響したのかもしれない．一方で，受精後の胚盤胞形成率，ならびに良好胚盤胞率は，SMを使用した場合の方が，SMを使用しなかった場合に比べて高い傾向が見られた．SMを使用することで，精子選択に要する時間が短縮される傾向があり，採卵後から顕微授精を行うまでの時間も短縮され，胚盤胞形成に影響を与えた可能性が考えられる．今後は運動精子が確認された場合にもSMを用いることで，SMを用いなかった場合と比べてTESE-ICSI後の発生が改善するかを検討する．

P-8　受精卵および精子の凍結保存更新データベースの運用 ～1年間の運用で見えてきたこと～

宗 修平，植田 健介，中山 理沙，高木 さや香，
石上 夕紀子，粂田 千帆，望月 汐美，清水 菜穂，
藤田 智久，山口 和香佐，俵 史子
俵IVFクリニック

【目的】

当院では受精卵および精子の凍結保存は1年更新の最大5年間と定めており，1年毎に更新に必要な書類を該当患者へ送付し，意思確認を行っている．しかしながら，院内で管理する凍結受精卵および凍結精子の増加により，多い時で1ヵ月に100件にのぼる更新書類の作成は大きな業務負担となっていた．さらに，凍結更新に必要となる情報が複数の情報源に由来していたため，内容の転記ミスなど人為的ミスがしばしば生じることが大きな問題であった．このような背景から我々は凍結保存胚および凍結精子の情報管理を効率よく行うために，昨年からファイルメーカーで作成したデータベースを用いている．本データベースは更新書類の作成に必要な情報が全て患者IDで結びつくよう設計されているため，いくつかの更新書類の中から送付したい書式のものを選択するだけで，必要情報の自動転記が可能となった．これにより転記ミスがなくなり，更新書類の作成業務に費やす時間を大幅に短縮させることができた．今回，1年間の凍結保存更新データベースの運用において良かった点や改良点について報告する．

【方法】

データベースの構築にはFileMaker社のFileMaker13を用いた．

【結果】

凍結保存更新データベース運用において書類作成にかかる作業時間の短縮に加え，更新書類作成時の人為的なミスは一切なくなった．また，患者問い合わせに対してもデータベース使用以前に比べて迅速な対応ができた．現在，当院で保管する凍結受精卵数は2,693個，凍結精子は150チューブであり，該当患者数はそれぞれ886名と107名に相当する．データベース運用開始の2015年2月から2016年6月までに送付した凍結受精卵の更新書類は917通，凍結精子の更新書類は130通であった．一方で，同期間に更新書類の返答期限を経過したが，返答のない患者は凍結受精卵が91名，凍結精子が28名であった．また，カルテ記載の住所へ手紙を送付したが，35件は「あて所に尋ねあたりません」となり返却とされた．これらの結果を踏まえ，本年度から新たに「凍結更新未受理」および「音信不通者情報」のデータベースを本機能に付帯させた．前者は更新の手紙を送付済みで，返答期限を経過した患者を抽出し，後者は郵便物が宛名不明で返却された患者を抽出する．これらの機能を用いることで，対象患者を抽出し，適切な時期に再連絡をとることや，通院中の患者であれば，来院時に伝え忘れがないよう診察画面で凍結保存更新状況を確認することが可能となった．

【考察】

凍結保存更新データベースの運用により，業務効率および患者問い合わせに対する初期対応が改善した．また，データベース利用により特定の条件に当てはまる患者を抽出することが容易となり，更新書類未受理者など再度対応すべき患者を必要に応じて抽出することが可能となった．

P-9　胚移植後の妊娠分娩経過が不良であった3症例

矢吹 淳司, 安藤 寿夫, 高柳 武志, 鈴木 範子, 國島 温志, 植草 良輔, 松尾 聖子, 甲木 聡, 藤田 啓, 岡田 真由美, 河井 通泰
豊橋市民病院

【緒言】

当院は総合周産期母子医療センターにも指定されている生殖補助医療実施医療機関である．したがって，自院のみならず他院で生殖補助医療（ART）により妊娠した症例の周産期管理を行っている．今回，胚移植後の周産期管理に難渋した3症例を提示する．

症例1，40歳　2経妊1経産．他院にて9回胚移植施行され9回目のT－ET施行後妊娠．子宮筋腫合併妊娠で当院紹介となった．来院時子宮頸部後壁に8cm大の漿膜下筋腫を認めた．18週頃より腹部緊満感が増強し，子宮収縮抑制剤を最大量まで使用したが改善しなかった．以前の受診記録から子宮底部筋腫であった事が判明し子宮筋腫のダグラス窩嵌頓を疑い，開腹子宮筋腫嵌頓整復術施行した．術後張りは徐々に落ち着いてきたが，22週6日破水後に分娩に至った．

症例2，40歳　2経妊1経産．身長160㎝　45.8㎏　BMI 17.9とやせが強く体重増加を指示したが体重増加不良であった．採卵手術を施行し，3回目の胚移植で妊娠．11週0日，絨毛膜下血腫を認め，40㎏まで体重減少を認め妊娠悪阻で入院となった．BMIは15.6．その後体重は42㎏となり退院となった．23週0日，胎胞突出で救急搬送された．子宮口全開大，骨盤位であり超緊急帝王切開となった．術後も性器出血が多くDICとなり子宮全摘術を施行した．

症例3，29歳．初産　特発性大腸穿孔で開腹手術歴あり．近医でのIVF-ETにて妊娠成立．中期に部分前置胎盤と診断され別の病院にて分娩予定であった．31週2日，里帰り中に性器出血，前期破水を認め，患者希望で当院へ救急搬送され帝王切開となった．子宮周囲に高度の癒着を認め腸管など癒着をすべて剥離したが，その後の止血処置も非常に困難であった．

【考察】

症例1では筋腫が認知されていたが妊娠を優先し不妊治療を行った結果，22週で分娩となった．筋腫を優先して治療するかどうかの線引きは難しいが，治療によっては早産を防げた可能性のある症例であった．症例2では当院では肥満や極度のやせなどからの合併症を防ぐため，体重に関しても制限を設け，一定基準を満たさないと治療は開始しないこととなっている．悪阻も合併し極度のやせが絨毛膜下血腫やその後の早産の原因になった可能性は否定できず，妊娠後の体重変動も考慮しさらに厳格な妊娠前の体重コントロールが重要と考えられた．症例3は当院未受診の状態での搬送であり，術前のリスク評価が不十分なまま手術となった．開腹所見で高度の癒着を認め治療に難渋した．前置胎盤と既往歴から非常にハイリスクな症例であり，過去の手術歴も症例によってはリスクとなるため，妊娠前のリスク評価は重要と考えられた．

不妊治療においては，ただ妊娠を目指すだけではなく，妊娠後の周産期リスクの評価を正しく行うよう積極的な取り組みが必要である．