

ISSN 1881-9028

日本IVF学会雑誌

Vol.25 No.2

2022



論文集

論文

－原著－

- 新規 rFSH 製剤ホリトロピンデルタ (レコベル[®]) と HMG 製剤の調節卵巣刺激に関する探索的比較検討 2
花岡 正智, 花岡 嘉奈子
はなおか IVF クリニック品川

－総説－

- 先進医療 新規技術の届出から実施まで ～申請の経験から～ 9
山本 健児, 江夏 徳寿, 塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

－寄稿文－

- 保険業界における, 生殖医療と保険診療および海外と日本の実情について 13
大杉 明子
株式会社サリー・ジョイス・ジャパン

新規rFSH製剤ホリトロピンデルタ (レコベル[®]) と HMG製剤の調節卵巣刺激に関する探索的比較検討

Exploratory comparison of new rFSH preparation follitropin delta (Rekovele[®]) and HMG
for controlled ovarian hyperstimulation

花岡 正智, 花岡 嘉奈子

Masachi Hanaoka, Kanako Hanaoka

はなおか IVF クリニック 品川 〒141-0032 東京都品川区大崎1丁目11-2 ゲートシティ大崎イーストタワー 1F
Hanaoka IVF clinic shinagawa Gatecity Osaki East Tower 1F, Osaki 1-11-2, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan, 141-0032

要旨: 2021年10月に国内上市された新規遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン (rFSH) 製剤であるホリトロピンデルタ (レコベル[®]) は患者AMH値および体重をもとに1日用量が決定され、刺激期間を通して投与量調節を行わない製剤である。今回、従来刺激法とホリトロピンデルタによる刺激法における採卵成績の違いについて探索的に比較検討した。

【方法】 2021年11月から2022年2月の期間にホリトロピンデルタおよびHMG製剤による卵巣刺激により採卵を行った周期を対象とし、AMH近似値による1対1マッチングによって抽出した21周期を後方視的に比較検討した。両群とも調節卵巣刺激はGnRHアンタゴニスト法にて行い、従来法は全例HMG製剤を用いた。ホリトロピンデルタ群はAMH値および体重をもとにした個別化投与量アルゴリズムを使用し開始用量を決定し、HMG群は150IUを開始用量と設定し、その後卵巣反応に応じて用量を調節した。

【結果】 平均総投与量はHMG群1551±453IU、ホリトロピンデルタ群93.9±28.8μgであった。刺激日数はHMG群7.4日、ホリトロピンデルタ群10.1日であり、有意にホリトロピンデルタ群で長かった (p<0.01)。採卵決定時E2値はHMG群3193pg/mL、ホリトロピンデルタ群2717pg/mL、決定時P4値はHMG群1.21ng/mL、ホリトロピンデルタ群1.50ng/mLであった。平均採卵数はHMG群8.2個、ホリトロピンデルタ群9.5個であった。平均MII卵数はHMG群6.8個、ホリトロピンデルタ群7.4個であり、平均2PN数はHMG群4.7個、ホリトロピンデルタ群6.1個であった。

【考察】 ホリトロピンデルタを用いた刺激法はHMG製剤による従来法と同等以上の採卵成績が確認できた。ホリトロピンデルタ群にて投与期間が有意に長いことは薬剤特性と考えられた。客観的指標による投与量アルゴリズムは、保険診療下の治療方針決定の簡素化に寄与し得ると考えられた。

キーワード: rFSH, 排卵誘発, HMG, ホリトロピンデルタ

英文要旨: Follitropin delta (Rekovele[®]) is a new recombinant human follicle-stimulating hormone (rFSH) preparation that came on the market in Japan in October 2021. Its daily dosage is based on the patient's weight and anti-Müllerian hormone (AMH) level, and the dosage is kept constant throughout the stimulation period. An exploratory comparison of the differences in egg retrieval results between conventional stimulation methods and follitropin delta stimulation was performed. [Methods] The comparison was conducted retrospectively between 21 cycles in which follitropin delta stimulation was performed between November 2021 and February 2022, and 21 cycles selected by 1-to-1 matching that approximated AMH values from conventional stimulation cycles in which eggs were retrieved during the same period. A gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol was used in both groups, and human menopausal gonadotropin (HMG) injection was used in all cases for the conventional method. The dosage in the follitropin delta group was kept constant throughout the stimulation period according to a dosage algorithm. The dosage in the HMG group was started at 150 IU, and then adjusted based on the clinical findings. [Results] The mean total dosage was 1551±453 IU in the HMG group and 93.9±28.8 μg in the follitropin delta group. The number of days of stimulation was 7.4 in the HMG group and 10.1 in the follitropin delta group, significantly longer in the follitropin delta

group ($p<0.01$). On the trigger day, the estradiol level was 3,193 pg/mL in the HMG group and 2,717 pg/mL in the follitropin delta group, and the progesterone level was 1.21 ng/mL in the HMG group and 1.50 ng/mL in the follitropin delta group. The mean number of eggs retrieved was 8.2 in the HMG group and 9.5 in the follitropin delta group. The mean number of MII eggs was 6.8 in the HMG group and 7.4 in the follitropin delta group, and the mean number of 2PN was 4.7 in the HMG group and 6.1 in the follitropin delta group. [Discussion] With the follitropin delta stimulation method, egg retrieval results equal to or better than those with a conventional method were confirmed. The significantly longer administration period in the follitropin delta group is thought to be a characteristic of the drug. A dosage algorithm based on objective indicators may help simplify planning for treatment covered by medical insurance.

キーワード：controlled ovarian stimulation, HMG, Follitropin delta, rFSH

緒 言

ARTの調節卵巣刺激におけるゴナドトロピン製剤の初期投与量は、患者背景を指標に医師の経験に基づき決定されることが多く、刺激期間中の用量調節が必要となる症例も多い。2021年10月に国内上市された新規遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(rFSH)製剤であるホリトロピンデルタ(レコベル[®])は患者のAMH値および体重をもとに1日用量が決定され、刺激期間を通して投与量調節を行わない個別投与量アルゴリズムを有する。この個別投与量アルゴリズムはAMH値が低くなるにつれて投与量が増え、AMH値が高くなるにつれて投与量が少なくなる様になっており、至適採卵数として8個から14個の獲得を目標とした1日投与量が計算される。国内外の治験では全て新鮮胚移植で行われており、ホリトロピンデルタ群は対象群と比較してトリガー日でのE2、P4が低く、OHSSに関連する安全性リスクも低いことが証明されている。これはAMHおよび体重をもとにした個別投与量アルゴリズムを使用し開始用量を設定することで、患者毎に最適な開始用量が決定され、過剰な卵巣反応を抑制したためと考えられている¹⁻⁴⁾。

当院はできるだけ多くの良好胚を確保して全胚凍結とし、これを順次融解胚移植を施行していくことを基本的な方針としていた。この結果、多くの胚が得られ凍結胚を用いて複数の児を得た症例も見られるなどメリットが多かったと判断される。一方で下記のような問題もあった。・重症OHSSとなり入院を余儀なくされた症例が数例あった。・採卵周期の侵襲が大きく、次周期移植ができない周期が見られた。・余剰凍結胚の長期管理・廃棄に関する課題。なにより、患者の状態が明らかに非生理的であると思われる例が散見される点が課題となっていた。全胚凍結の選択は合目的性の点では妥当であるが、全胚凍結を余儀なくされているとも言える。

ホリトロピンデルタの個別投与量アルゴリズムは8～

14個の至適採卵数の獲得及び、OHSSリスクの抑制を目的に開発されていることから、各々の患者に適した内分泌環境となることが期待される。これによって、・エストラジオール値が上昇しすぎないのではないか。・プロゲステロン値が上昇しすぎないのではないか。・至適な採卵数の獲得につながり、及び新鮮胚移植の選択肢が残されるのではないか。という仮説が立てられる。本製剤は国内において従来のrFSH製剤と採卵数を主要評価項目とした第Ⅲ相試験において、非劣性が証明されている。一方で、HMG製剤に対しては国内外にて比較試験は行われていない。この度当院で、ホリトロピンデルタを用いた卵巣刺激法とHMG製剤を用いた卵巣刺激法における採卵周期の結果を探索的に比較検討したので報告する。

対象と方法

期間は2021年11月から2022年2月、対象は下記の採卵周期とした。調節卵巣刺激はGnRHアンタゴニスト法にて行い、ホリトロピンデルタを用いて採卵を行った群(27周期)と、同期間にHMG製剤を用いて採卵を行った群(36周期)を対象とし、AMH近似値による1対1マッチングによって抽出した各群21周期を後方視的に比較検討した。ホリトロピンデルタ群はAMH値および体重をもとにした個別投与量アルゴリズムを使用し開始用量を決定した。HMG群は150IUを開始用量と設定し、その後卵巣反応に応じて用量を調節した。HMG製剤は、HMG注射用フェリング[®](FSH:LH比≒1:1)、HMG筋注用「あすか」[®](FSH:LH比≒3:1)の2剤をランダムに用いた。

初回評価(採血+超音波)を刺激5日目または6日に行い、HMG群についてはこの時点での所見に従って必要と判断されれば225IUに増量とした(図1)。一方ホリトロピンデルタ群は個別化投与量アルゴリズムを使用し決定された開始用量を採卵決定まで継続とした。本方法は国内第3相試験に従った。両群とも調節卵巣刺激としてGnRH

アンタゴニスト法を用い、最大卵胞径16-18mmでアンタゴニスト（セトリレクス；セトロタイド注射用0.25mg[®]）を半量開始し（flexible法）、主席卵胞20mm程度でuHCG製剤5,000単位（HCGモチダ筋注用5,000単位[®]）とGnRHアナログ点鼻（ブセレキュア点鼻薬[®]）投与によるダブルトリガーを行い、約36時間後に採卵を行った。

評価項目は下記とした。・内分泌プロファイルとして採卵決定時E2、P4、・新鮮胚移植可能な患者割合（E2<3500pg/mL & P4<1.5ng/mL、ASRMのOHSS基準を参照し定義⁵⁾）、・採卵数、MII数、2PN数、・胚盤胞数、良好胚盤胞数。なお本検討は、生殖医療を専門として10年以上の臨床経験のある医師2人が判断を行った。

結 果

AMH近似値による1対1マッチングによって抽出した各群21周期の患者背景を表1に記す。各群の平均値について、年齢はHMG群36.6歳、ホリトロピンデルタ群36.7歳、AMH値はHMG群2.9ng/mL、ホリトロピンデルタ群2.7ng/mL、AFCはHMG群4.4個、ホリトロピンデルタ群5.0個と有意差は認めず、採卵歴(回数)、ベースラインFSH、LH値も有意差は認めなかった。

平均総投与量はHMG群1551±453IU、ホリトロピンデルタ群93.9±28.8μgであった。刺激日数はHMG群7.4日、ホリトロピンデルタ群10.1日であり、有意にホリトロピンデルタ群で長かった(p<0.01)（表1）。

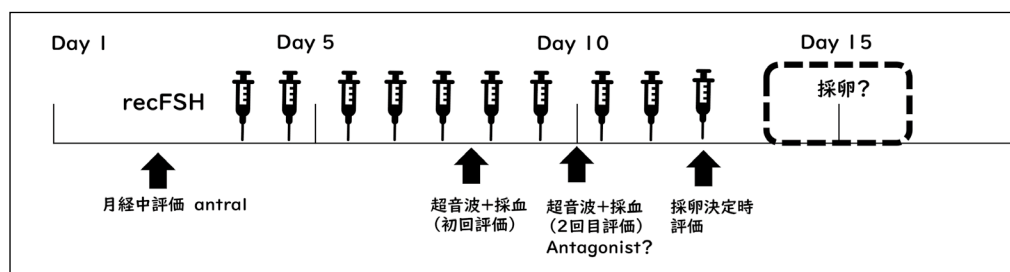


図1 GnRh アンタゴニストプロトコール

調節卵巣刺激はGnRh アンタゴニスト法にて行った。ホリトロピンデルタ群はAMH値および体重をもとにした個別投与量アルゴリズムを使用して開始用量を決定し、採卵決定時まで継続した。HMG群は150IUを開始用量と設定し、その後卵巣反応に応じて用量を調節した。なお両群とも刺激5日目または6日目に来院とし、初回評価（採血＋超音波）を行いHMG群はこの時点での所見に従い必要と判断されれば225IUに増量とした。

表1 AMH 近似値による1対1マッチングによって抽出した各群21周期の患者背景

患者背景に有意差はなかったが、刺激日数はHMG群7.4日、ホリトロピンデルタ（REK）群10.1日であり、有意にホリトロピンデルタ群で長かった（p<0.01）

平均値±SD †p<.10 *p<.05 **p<.01, Student t-test

	HMG群(n=21)	REK群(n=21)	P value
年齢	36.62±4.17	36.71±4.82	0.946
採卵歴(回)	2.10±1.81	2.71±3.30	0.456
Day2 FSH (mIU/mL)	9.24±3.07	7.97±3.43	0.228
Day2 LH (mIU/mL)	3.74±1.86	4.12±1.98	0.524
Day2 E2 (pg/ml)	178.53±527.41	26.72±17.93	0.195
AFC (個)	4.38±1.83	5.05±2.62	0.344
AMH(ng/mL)	2.94±1.30	2.65±1.31	0.470
卵巣刺激日数(日)	7.43±2.20	10.09±2.34	<0.001**

採卵決定時E2値はHMG群3193pg/mL, ホリトロピンデルタ群2717pg/mL (表2), 決定時P4値はHMG群1.21ng/mL, ホリトロピンデルタ群1.50ng/mLであった(表3). 新鮮胚移植可能な患者割合をE2<3500pg/mL & P4<1.5ng/mL (ASRMのOHSS基準を参照し定義した⁵⁾)とした際の割合はHMG群33.3%, ホリトロピンデルタ群42.9%であった(図2). 平均採卵数はHMG群8.2個, ホリトロピンデルタ群9.5個であった. 平均MII卵数はHMG群6.8個, ホリトロピンデルタ群7.4個であり, 平均2PN数はHMG群4.7個, ホリトロピンデルタ群6.1個であった(図3). 胚盤胞数, 良好胚

盤胞数はホリトロピンデルタ群で多い傾向にあるが有意差は認めなかった(図4).

考 察

ホリトロピンデルタによる卵巣刺激法は, HMG製剤による従来法と同等以上の採卵成績が確認できた. ホリトロピンデルタ群において投与期間が有意に長いことは薬剤特性と考えられた. 客観的指標による投与量アルゴリズムは保険診療下の治療方針決定の簡素化に寄与し得ると考えられた.

表2 採卵決定時 E2 値

採卵決定時 E2 値は HMG 群 3193pg/mL, ホリトロピンデルタ群 2717pg/mL とホリトロピンデルタ (REK) 群で低値の傾向であった. 平均値±SD †p<.10 *p<.05 **p<.01, Student t-test or Peason カイ二乗検定

	HMG群 (n=21)	REK群 (n=21)	P value
決定時E2(pg/ml)	3193.3±1510.4	2716.8±1547.9	0.319
	n	n	
<2000	4 (19.1%)	6 (28.6%)	
2000~<3500	5 (23.8%)	10 (47.6%)	0.079†
≥3500	12 (57.1%)	5 (23.8%)	

表3 採卵決定時 P4 値

決定時 P4 値は HMG 群 1.21ng/mL, ホリトロピンデルタ (REK) 群 1.50ng/mL であった. 平均値±SD †p<.10 *p<.05 **p<.01, Student t-test or Peason カイ二乗検定

	HMG群 (n=21)	REK群 (n=21)	P value
決定時P4(ng/ml)	1.21±0.88	1.50±0.69	0.239
	n	n	
<1.0	11 (52.4%)	4 (19.1%)	
1.0~<1.5	4 (19.1%)	6 (28.6%)	0.071†
≥1.5	6 (28.6%)	11 (52.4%)	

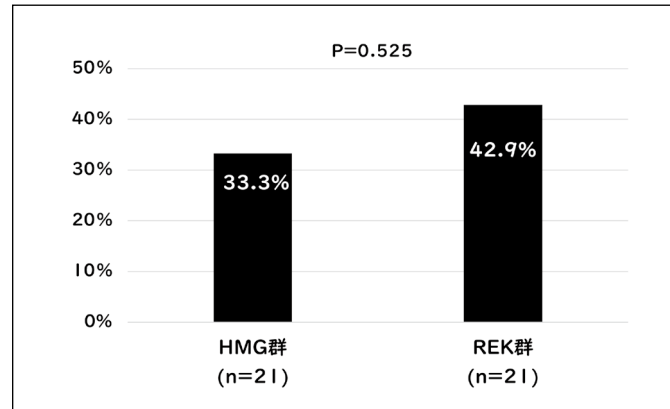


図2 新鮮胚移植可能な症例の割合
ASRMの基準に従い E2<3500pg/mL & P4< 1.5ng/mL とした場合、HMG 群 33.3% vs. ホリトロピンデルタ (REK) 群 42.9%であった。

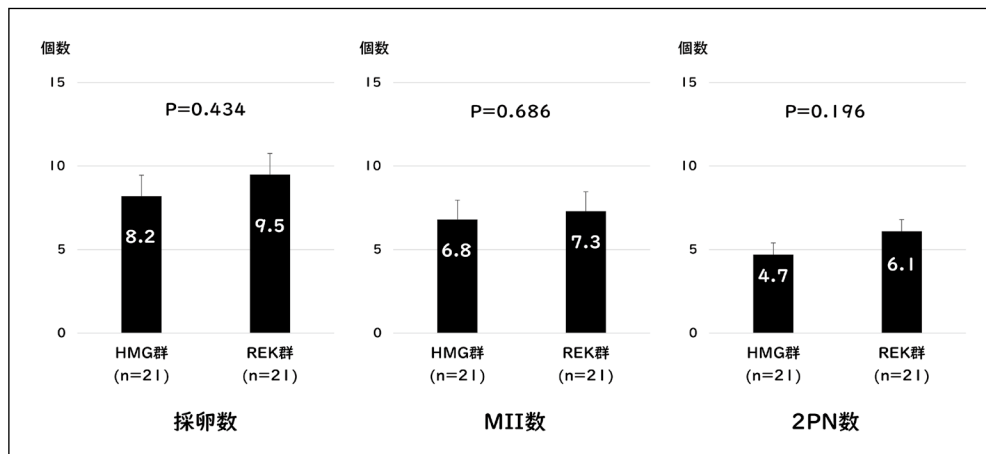


図3 採卵数 (左), MII 数 (中央), 2PN 数 (右)
P value: Pearson カイ二乗検定
採卵数, MII 数, 2PN 数は HMG 群, ホリトロピンデルタ (REK) 群で有意差を認めなかった。

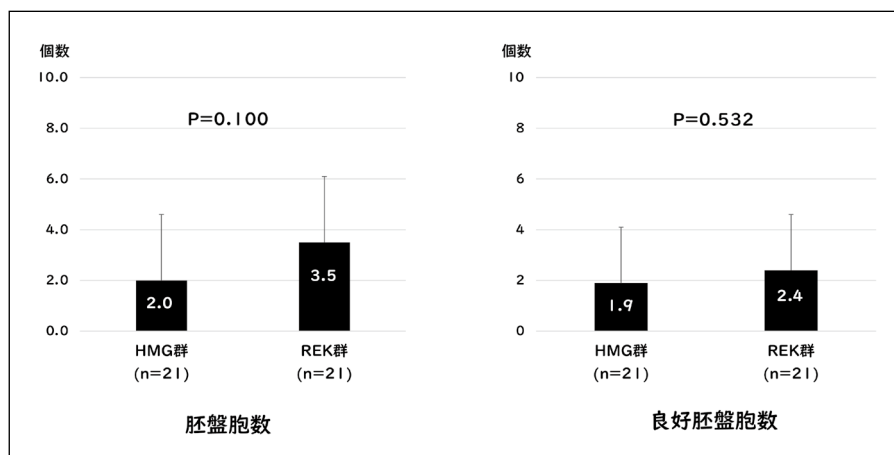


図4 胚盤胞数, 良好胚盤胞数はホリトロピンデルタ (REK) 群で多い傾向にあるが有意差は認めなかった。
P value: Pearson カイ二乗検定

今回の当院での検討によって得られた知見をまとめると下記のように言える(図5)。(i) 調節卵巣刺激を行う前：自己注射がready to useになっており患者満足度が高い(アドヒアランスの上昇)。(ii) 調節卵巣刺激を施行中に関して：HMG製剤による従来法に比べて刺激時間が長期であった。また採卵決定までの調節卵巣刺激下での血中E2値の上昇は緩やかであり、採卵決定時E2は低値の傾向であった。(iii) 調節卵巣刺激を行った後(採卵後)：採卵決定時E2が低値の傾向であるため、OHSSのリスクが顕著に減少すると予測される。患者の状態が非生理的になり過ぎず、新鮮胚移植の選択肢が残される。新鮮胚移植可能な患者割合を考慮すると、HMG群33.3% vs. ホリトロピンデルタ群42.9%であった。P4の値は1.5 ng/mL以上となる症例がホリトロピンデルタ群である程度見られ、新鮮胚移植を検討する際にはP4の値に注意が必要と考えられた。

前述したが、当院はできるだけ多くの良好胚を確保して全胚凍結とし、順次融解胚移植していくことを基本的な方針としていた。この結果多くの胚が得られ、凍結胚を用いて複数の児を得た症例も見られるなどメリットが多かった。一方で、患者の状態が明らかに非生理的であると思われる例が散見され、全胚凍結の選択は合目的性の点では妥当であるが、余儀なくされているとも言える。これは採卵周期の侵襲が影響して次周期に移植できなかった症例や、重症OHSSとなり入院を余儀なくされた症例があったこともこの事実に含まれる。本邦は

ICMART⁶⁾の報告においても他国に比べ凍結融解胚移植周期数が新鮮胚移植周期に比べて圧倒的に多い。その背景としては、治療患者の平均年齢が相対的に高いこと、単一胚移植が原則として推奨されていること、胚の遺伝学的検査(PGT-A)が公式に認められていないこと等により、移植に適した形態学的良好胚を獲得する上で、1回の採卵周期にできるだけ多数の卵子を獲得する卵巣刺激法を積極的に選択する傾向が見られた。このため、卵巣刺激中の極端に非生理的な環境は新鮮胚移植を治療オプションとして検討することが困難となり、結果的に全胚凍結を選択せざるを得なかったのではないかと考えられる。こうした治療環境において実施される新鮮胚移植周期の成績が凍結胚移植周期に及ばないことは当然の結果ではある。しかし、本邦においてこのような治療環境によるバイアスを十分に考慮した議論が行われていなかったと思われる。2022年4月より開始されたARTの保険適用は、これまでART治療へのStep upに消極的であった若年患者に対しても治療の機会が広がっている。若年患者は相対的に卵巣予備能が高く、1回の採卵周期あたりの獲得卵子数、胚盤胞数も多い。こうした保険適用に伴う治療患者層の変化は我々がこれまで慣習的に行ってきた卵巣刺激法を見直すべきタイミングと考えられ、本稿で報告したようなOHSSリスクが少なく、Time to pregnancyを重視するプロトコルへの回帰も積極的に検討すべきなのかもしれない。

この点に関しては、2020年に報告されたEUの多施

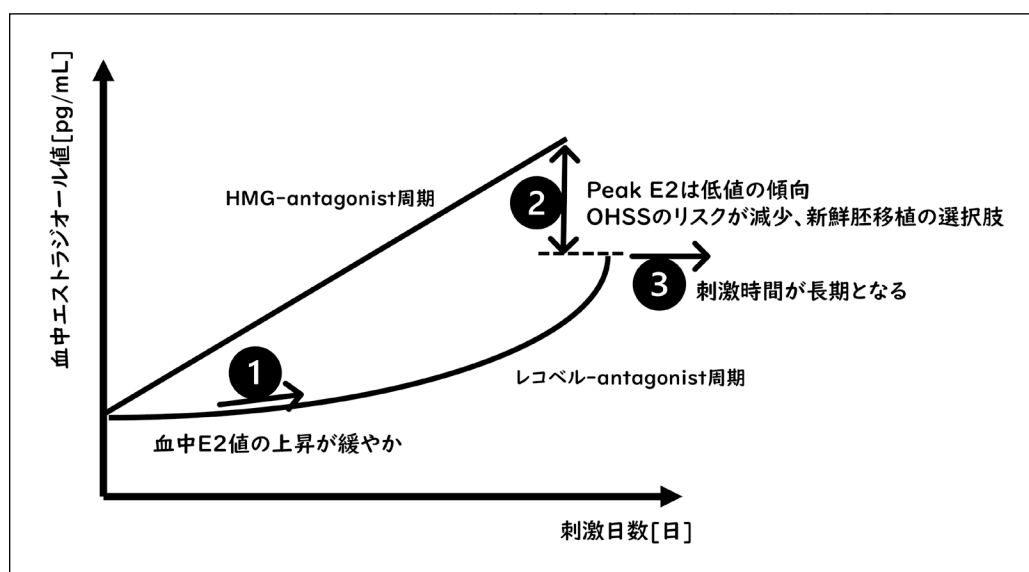


図5 当院でホリトロピンデルタを用いた GnRh アンタゴニスト法による調節卵巣刺激の経験的知見

① 採卵決定までの調節卵巣刺激下での血中エストラジオール値の上昇は緩やかであり、② 採卵決定時E2は低値の傾向であった。③ HMG製剤による従来法に比べて刺激時間が長期であった。

設共同研究を参照して論ずる⁷⁾。この報告は、ヨーロッパ3か国8施設において検討された評価者盲検による前向き無作為化比較試験を行った報告であり、初回の移植を新鮮胚移植とした場合と、全胚凍結とした場合の成績の違いについての検討を行っている。対象は18-39歳の女性で、初回から3回目までのIVF/ICSI周期を対象に、ボローニャ基準でNormal以上のAMHレベルである患者が登録されている。無作為化割付後の両群における背景については差を認めていない。卵巣刺激法についてもゴナドトロピン投与量、刺激期間、刺激に使用した治療法も同様に差を認めなかった。採卵数、獲得胚数についても同様である。この背景に基づき移植法が新鮮胚移植、または全胚凍結の2群へ無作為に割り付けされたが、採卵あたり、および移植あたりの妊娠率に有意差は認めなかった。この報告で着目すべきは、Time to pregnancy(妊娠までの期間)の観点において、新鮮胚移植周期群で明らかに期間が短かったことである。Freeze allの戦略自体は筆者も賛成の立場をとってきたが、Time to pregnancyの面から新鮮胚移植は見直されても良いかもしれない。生殖医療ガイドライン、「CQ25 新鮮胚移植の有効性は？」の項目では、全胚凍結後の凍結融解胚移植と比較し、新鮮胚移植は累積妊娠率・出生率は同等である、と記載がある。どのような背景の症例にこの項目が当てはまるかは十分検討する必要はあるが、この点も留意したい⁸⁾。

最後に本製剤のコンセプトは至摘採卵数(8-14個)を得ることを目標としており、当院でもAMH2.1ng/mL以上の症例のほとんどはこれに当てはまった。この結果は個別投与量アルゴリズムに由来した結果だと考えられる。胚はある程度の数を確保しつつ、合併症を避け、その周期での移植を考慮に入れる戦略は患者の意欲にも直結するとも考えられる。今後の課題として、刺激期間中の反応過剰例(LH、P4の上昇)、反応不良例の患者背景について事前に予測可能な因子の特定が望まれる。

参考文献

- 1) Anders Nyboe Andersen, Scott M Nelson, Bart C J M Fauser, Juan Antonio García-Velasco, Bjarke M Klein, Joan-Carles Arce, ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*, 107 (2) : 387-396. e4, 2017 Feb.
- 2) Manuel Fernández-Sánchez, Hana Visnova, Albert Yuzpe, Bjarke Mirner Klein, Bernadette Mannaerts, Joan-Carles Arce, ESTHER-1 and ESTHER-2 Study Group. Individualization of the starting dose of follitropin delta

reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod Biomed Online*, 38 (4) : 528-537, 2019 Apr.

- 3) Jie Qiao, Yunshan Zhang, Xiaoyan Liang, Tuong Ho, Hong-Yuan Huang, Sung-Hoon Kim, Marie Goethberg, Bernadette Mannaerts, Joan-Carles Arce. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod*, 36 (9) : 2452-2462, 2021 Aug 18.
- 4) Osamu Ishihara, Joan-Carles Arce, Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*, 42 (5) : 909-918, 2021 May.
- 5) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*, 106 (7) : 1634-1647, 2016 Dec.
- 6) Georgina M Chambers, Silke Dyer, Fernando Zegers-Hochschild, Jacques de Mouzon, Osamu Ishihara, Manish Banker, Ragaa Mansour, Markus S Kupka, G David Adamson. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. *Hum Reprod*, 36 (11) : 2921-2934, 2021 Oct 18.
- 7) Sacha Stormlund, Negjyp Sopu, Anne Zedeler, Jeanette Bogstad, Lisbeth Prætorius, Henriette Svarre Nielsen, Margaretha Laczna Kitlinski, Sven O Skouby, Anne Lis Mikkelsen, Anne Lærke Spangmose, Janni Vikkelsø Jeppesen, Ali Khatibi, Nina la Cour Freiesleben, Søren Ziebe, Nikolaos P Polyzos, Christina Bergh, Peter Humaidan, Anders Nyboe Andersen, Kristine Løssl, Anja Pinborg. Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*, 370:m2519, 2020 Aug 5.
- 8) 一般社団法人日本生殖医学会編：CQ25 新鮮胚移植の有効性は？ 生殖医療ガイドライン, pp94-96, 杏林舎, 2022.

先進医療 新規技術の届出から実施まで ～申請の経験から～

山本 健児, 江夏 徳寿, 塩谷 雅英

Yamamoto K, Enatsu N, Shiotani M

英ウィメンズクリニック 〒650-0021 兵庫県神戸市中央区三宮町 1-1-2 三宮セントラルビル7F
HANABUSA WOMEN'S CLINIC

要 旨： 少子化対策のひとつとして、不妊治療の保険化が令和4年4月より開始された。日本生殖医学会の生殖医療ガイドラインを踏まえ、基本的な診療については保険適用となったが、推奨レベルがCの技術については保険適用とならなかったものもある。それらの中には臨床で広く実施され、その効果の有用性を期待されるものも少なくないが、それらは4月以降は自費診療となり、保険診療と併用するためには先進医療として承認を得る必要がある。このような背景から今回我々はSEET法を含む3つの技術について先進医療の申請を行った。本稿ではその経験から、先進医療とは何か、申請の準備から承認までの流れについて述べ、さらに先進医療の実施、定期報告について、そして最後に先進医療の意義や課題についても触れてみた。今後、各医療機関において先進医療を実施するにあたり、また、新たな技術を先進医療として届出を行う際の参考になれば幸いである。

キーワード： 保険診療, 先進医療, 混合診療, 適応外使用, 臨床研究

わが国で少子化が社会問題となる中、政府もさまざまな少子化対策を打ち出してきた。令和2年5月に閣議決定された少子化社会対策大綱には不妊治療等への支援として不妊治療に係る経済的負担の軽減等が盛り込まれ、同年9月には当時の菅内閣の基本方針として不妊治療の保険適用が決定された。そして令和4年4月から、人工授精等の「一般不妊治療」、体外受精・顕微授精等の「生殖補助医療」について、保険適用されるに至っている。これは、日本生殖医学会が国内で行われている生殖補助医療及び一般不妊治療の各医療技術について有効性等のエビデンスレベルの評価を行い、取りまとめた生殖医療ガイドライン等を踏まえたものである。「生殖補助医療」については、採卵から胚移植に至るまでの一連の基本的な診療は全て保険適用された。

これまで自費診療であった生殖補助医療が保険適用となることで、治療を受ける患者の経済的負担が軽減されることとなり、これまで経済的理由により治療を断念していた方々が治療の機会を得られることが期待される。

その一方で、わが国の保険医療の制度では保険診療と自費診療を併用するいわゆる混合診療が禁止されている¹⁾ため、保険適用とならなかった治療技術や医薬品などは使用できなくなるという問題も懸念されることとなる。

そのような問題に対して、難治性疾患患者等の治療の選択の幅を広げるため、現時点では保険適用とされていないものの、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な「評価療養」については、療養全体にかかる費用のうち基礎的部分については保険給付をし、特別料金部分については全額自己負担とすることが認められている²⁾。その評価療養のひとつにこれから述べる先進医療がある。先進医療とは、法律上「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」とされている。

当院では、二段階胚移植法をいち早く実用化し、その後SEET (Stimulation of Endometrium Embryo Transfer) 法を開発して臨床での有用性を発表してきた。また、子宮内膜刺激の手技として子宮内膜スクラッチについてもその有用性を発表してきた。しかしながら、いずれの技術についても生殖医療ガイドラインにおいて推奨レベルCとなっており当初は保険適用の対象とはならない見込みとなった。

このような背景から、当院では不妊治療の保険適用

が開始されることに先立って、日本生殖医学会の助言もあり、上記の3技術について先進医療としての申請に着手した。

新規技術の先進医療の届出は、保険診療との併用を希望する医療機関の開設者が提出する³⁾とされており、学会や企業等が届出を行うことはできない。また、当該技術について自施設における実績に基づく論文が必要となる。そこで、まずは当院でも多く実施し、複数の論文報告を行っているSEET法について届出の手続きを開始することとした。

先進医療の対象となる医療技術は、先進医療Aまたは先進医療Bに分類されることとなる³⁾。その考え方の基本は未承認の医薬品もしくは医療機器の使用または医薬品もしくは医療機器の適応外使用を伴うかどうかで分かれるため、SEET法については先進医療Aに振り分けられると判断し、準備を進めることとした。計画から承認までの流れは次の通りとなる(図1)。

○先進医療実施計画の策定～倫理委員会

前述したとおり、先進医療は評価療養であり将来の保険化に向けてその技術の有用性と安全性を評価するための臨床研究として実施する必要がある。そのための臨

床研究実施計画書および患者から文書による同意を得るための同意説明文書を作成する。

SEET法においては研究デザインを前向き単施設観察研究とし、主要評価項目は臨床妊娠率、比較対照データは日本産科婦人科学会で公表されている単一胚盤胞移植による妊娠率とした。

本内容にて英ウィメンズクリニック倫理委員会において令和3年8月に承認された。

○厚生労働省保険局医療課へ先進医療実施届出書の提出

先進医療実施届出書(別紙1)は、様式第1-1号および第2号～第9号までの添付書類からなり⁴⁾、SEET法の場合およそ83ページ程度の書類となった。なお、作成にあたっては不慣れな作業もあり厚生労働省保険局医療課の担当官と密に確認を取りながら行い、令和3年8月末に受理された。

○先進医療会議におけるSEET法の振り分けと評価

令和3年9月、厚生労働省先進医療会議において、SEET法が先進医療Aに分類されることが適とされた。そして翌月10月の先進医療会議で技術の評価が行われ、「条件付き適」とされた。条件としていくつかの指摘事項を受け取った。その主な内容は、研究計画における評価方法について、比較対照とする評価項目の具体的な数値や、統計的に何をもって有用であると判断するのか等を計画書に明記すること、また、保険収載に向けたエビデンスを作るためには、多施設における共同研究計画が必要とのことで、本研究の後あるいは本研究とは別に、多施設共同研究を行う旨をロードマップに明記することなどについての指摘であった。ロードマップについては、当初は当院単施設による研究計画で十分な症例数が見込めるため検証可能と考えていたが、先進医療会議からは多施設共同研究が必要との指摘を受け、ひとまず単施設研究を実施し、その結果を評価した後あらためて必要に応じて多施設共同研究を計画することとし、回答を提出した。

令和4年2月の先進医療会議において、指摘事項への対応によりSEET法を先進医療として「適」とすることです承された(図2)。

○倫理委員会において変更内容について承認

前年8月に英ウィメンズクリニック倫理委員会で承認された内容から、変更となった部分について、倫理委員会に付議し令和4年2月19日に承認を得た。

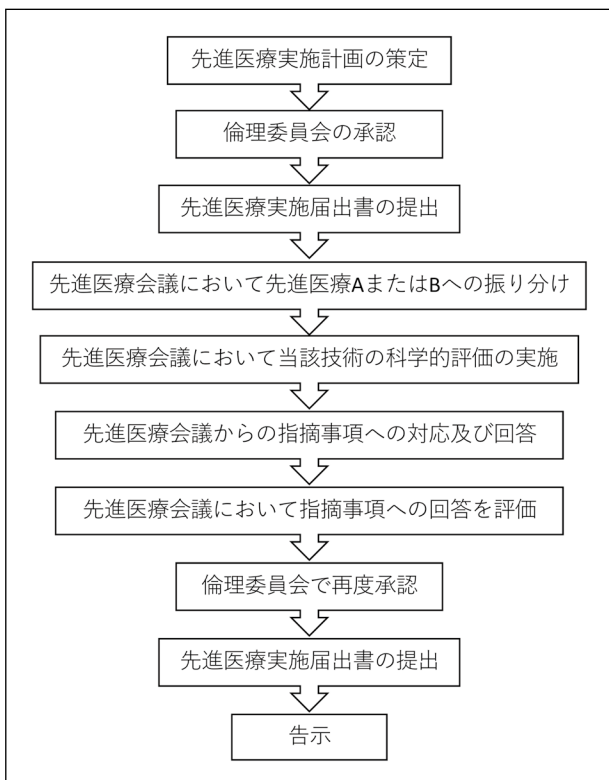


図1 新規技術の先進医療申請の流れ

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜刺激胚移植法

Stimulation of Endometrium -Embryo Transfer; (SEET法)

先進医療での適応疾患：体外受精-胚移植を必要とする不妊症（反復着床不全を含む）

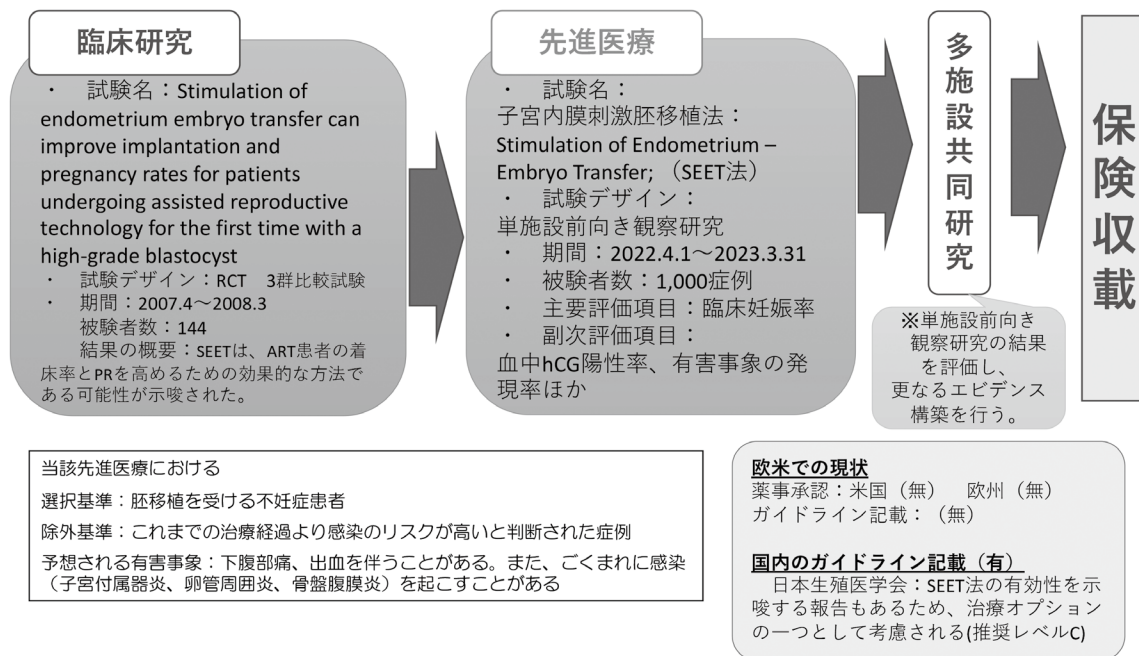


図2 承認されたロードマップ (SEET 法)

○先進医療実施届出書の提出から告示へ

倫理委員会の承認後速やかに先進医療会議において適とされた内容で先進医療実施届出書（正本1部、副本7部の計8部 添付書類含む）をあらためて作成し厚生労働省保険局医療課へ再提出を行い、受理された。

令和4年3月4日発出の厚生労働省告示第六十一号においてSEET法（公示名：子宮内膜刺激術）が4月1日より先進医療として適用されることが告示された。

このような手続きを経て一つの先進的な医療技術が「先進医療」として実施することが認められることとなったが、着手から告示まで実に約8か月を要した。今回は4月からの生殖補助医療の保険化に合わせて実施可能となることを目指したため、厚生労働省保険局医療課の担当者にも多くの協力をいただいたことも大きかったと考える。

当院より届出を行った、二段階胚移植法および子宮内膜スクラッチについてもSEET法より約1～2か月遅れで並行して手続きを行い、子宮内膜スクラッチ（公示

名：子宮内膜擦過術）についてはSEET法と同時に告示された。二段階胚移植法については、先進医療会議においてSEET法との位置づけや適応症、比較対照群及び評価方法など多くの指摘事項があり、継続審議とされた。指摘された事項に対応するため研究計画を修正し、回答を行うという作業を数回経て、令和4年4月の先進医療会議において再評価が行われ、適とされた。その結果、5月より二段階胚移植法（公示名：二段階胚移植術）も先進医療として実施可能となった。

3つの技術の申請を通して感じたのは、技術そのものの妥当性やその有効性、安全性については申請時には深く評価されるわけではなく、先進医療として実施する中でいかにエビデンスを出せる計画を立てるかに重きを置かれているということであった。研究計画の立案において、得られるエビデンスレベルと、研究の実施可能性のバランスが難しく、その点において当初想定した以上に苦勞を伴った。

令和4年6月1日現在、先進医療Aとしては26の技

術が厚生労働省から公示されているが、そのうち8つが生殖医療に関するものとなっている。保険診療で行える治療を受けたものの妊娠にいたらない患者にとって、治療の選択肢が広がるという点で大変意義があるのではないかと考える。

ただし、現時点ではこれらの技術が先進医療として実施することが妥当とされたということであり、今後は、届出時に計画した臨床研究を行ってエビデンスを構築していく必要がある。先進医療実施届において多施設共同研究が計画されているものについては、厚生労働省より日本生殖医学会およびJISART（日本生殖補助医療標準化機関）に協力要請があり、おもにJISART加盟施設を中心に研究が開始されているところである。また、先進医療を実施した保険医療機関はその実績について地方厚生局に定期的に報告する必要がある⁴⁾。これらの結果が先進医療会議において評価されることとなる。そこで有用性のエビデンスが示されれば保険導入となる。したがってこれらの技術にとってはここからが正念場と言えるかもしれない。

新しい技術が保険適用下で実施できるようになるまでには、これまで述べたような多くのプロセスが必要となるが、先進医療の仕組みは最先端の治療を保険制度のもとで行えるようにするための重要で意義のある制度である。生殖医療がすべて自費診療で行われていた状況と比べ臨床研究の実施が容易でなくなるのではないかという懸念もあるが、生殖医療の向上と発展のために先進医療の制度を大いに活用すべきであろう。

参 考 文 献

- 1) 保険診療と保険外診療の併用について。厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/heiyoku.html>, (2022.7.16)
- 2) 先進医療の概要について。厚生労働大臣の定める「評価療養」及び「選定療養」とは。厚生労働省。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryokuhoken/sensiniryo/index.html#h2_free4, (2022.7.16)
- 3) 厚生労働省医政局、医薬・生活衛生局、保険局長。局長通知 医政発 0304 第2号 薬生発 0304 第2号 保発 0304 第16号「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」。
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryokuhoken/sensiniryo/minaoshi/dl/tuuchi01.pdf, (2022.7.16)
- 4) 厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、保険局医療課長。課長通知 医政研発 0304 第1号 薬

生審査発 0304 第2号 薬生機発 0304 第2号 保医発 0304 第17号「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」。

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryokuhoken/sensiniryo/minaoshi/dl/tuuchi02.pdf, (2022.7.16)

保険業界における、生殖医療と保険診療および 海外と日本の実情について

大杉 明子

Oosugi Akiko

株式会社サリー・ジョイス・ジャパン 東京都千代田区三番町 6 番地 三番町 KB-6 ビル 5F
Sally Joyce Japan Co.,Ltd.

I. はじめに

不妊治療の保険適用が始まった事を受け、表題について、寄稿のご依頼をいただきました。5 年前から不妊治療における賠償責任保険の開発に携わってきた者として、国の制度と民間の違いはありますが、この機会に私がお伝えしたい事を述べていきたいと思います。本文では、いただいたテーマを基に下記の項目に沿って記述していききたいと思います。

- ▶患者のリスクに対する保障「生殖医療と保険診療と生命保険」
- ▶医師のリスクに対する補償「医師賠償責任保険の海外と日本の実情」
- ▶生殖補助医療向け賠償責任保険商品について
- ▶まとめ

II. 生殖医療と保険診療と生命保険

2016 年 4 月 1 日施行の「保険業法施行規則」の改定により、保険会社が特定不妊治療に関わる保険の引受けを行う事が解禁となりました。これにより、数社の保険会社から不妊治療に対する商品が開発されました。また、令和 4 年度の診療報酬改定に伴い、「一般不妊治療」、「生殖補助医療」が新設され、保険診療の対象となり、生命保険会社が取り扱う医療保険の保障範囲が広がりました。ここでは生殖医療と生命保険について述べていききたいと思います。

①医療保険について

医療保険には社会保険としての公的医療保険と、民間の医療保険があります。

民間の医療保険に加入する事で、治療費の補填ができます。保障の内容は、入院給付金、手術給付金が基本となっており、特約として通院給付金、先進医療特約等を付加する事ができます。不妊治療は、生命保険会社で

取り扱う医療保険の支払い対象となります。主に「手術給付金」と「先進医療給付金」が該当します。

<手術給付金>

2006 年以前は、生命保険会社「約款所定」の 88 種類（いくつかの手術をまとめて 1 種類として数えているケースも多く、実際には約 600 種類）の手術が給付金支払いの対象となっていました。2007 年以降になると、88 種類では公的医療保険制度の対象でも保障されない手術もあるため、公的医療保険制度で対象となる手術（1,000 種類）を対象とする医療保険が主流になってきました。

該当手術例は以下の通りです。

【該当手術例】

K コード	手術名
K838-2	精巣内精子採取術
K884-2	人工授精
K884-3	胚移植術
K890-4	採卵術
K917	体外受精、顕微受精
K917-2	受精卵・胚培養管理料
K917-3	凍結保存管理料

- ・医科診療点数表第 10 部区分コード（Kコード）が対象
- ・複数の手術を受けても受け取る給付金に制限がかかる場合がある
- ・支払事由が「約款所定」となっている医療保険に契約の場合は給付金を受け取れない

<先進医療>

「医療保険」に特約をつける事で、先進医療を受けた時にかかる技術料（実費）が支払限度内で保障されます。患者が契約している保険に「先進医療特約」が付加されている場合、給付金の請求が可能です。

先進医療として告示がされた技術（令和 4 年 8 月 1 日現在）

先進医療 A

先進医療技術名
子宮内膜刺激法
タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養
子宮内膜擦過術
ヒアルロン酸を用いた生理学的精子選択術
子宮内膜受容能検査
子宮内細菌叢検査
強拡大顕微鏡を用いた形態学的精子選択術
二段階胚移植術

先進医療 B

タクロリムス投与療法

②不妊治療向け保険商品の開発

2016年10月、生命保険業界で初めて、「出産時の給付と特定不妊治療を保障する商品」が、大手生保会社から発売されました。その後、他生命保険会社3社が不妊治療向けの保険を発売しております。

不妊治療向け商品は、発売から数年経過しましたが、積極的に不妊治療をサポートする事で、契約者のお役に立っていると思われます。しかしながら、不妊治療が終了すると解約されてしまうケースも多く、保険会社としては、社会的意義と顧客ニーズの狭間で、経営面では悩ましい状況と推察されます。

③まとめ

不妊治療の公的医療保険制度の適用により、高額療養費制度や民間の医療保険を活用する事で、治療費の補填ができるようになりました。また、損害保険会社からも、不妊治療を受けている従業員とその配偶者に、給付金を支払う商品が発売されました。今後、保険業界では不妊治療に関係するサービスや専用の保険商品の販売に力を入れる動きが広がっていくと思われます。

Ⅲ. 医師賠償責任保険の海外と日本の実情について

今回、生殖医療に関する海外事情について、様々な情報を集めました。多くの内容は、公的保険制度や経済的補助等、国の制度としての情報で、今回の主旨とは異なると考えられます。その中で、米国の医療事故訴訟と医師賠償責任保険（以下、医賠責保険）に関するレポートは、日本の実情との対比として、非常に興味深い内容でした。そこで、次項では米国の状況について述べていきたいと思います。

①米国の医療事故賠償責任(医師賠償責任)の状況

米国の医療事故訴訟にかかるコストは1970年代か

ら上昇し、1970年代半ばから2000年前半までに三度の医療事故賠償責任保険の存続危機（以下、「医賠危機」）がありました。「医賠危機」は、「賠償金の上昇等で医療事故賠償責任保険（以下、医賠責保険）が高騰」⇒「医師が医賠責保険の入手困難」⇒「医師が保険料の低廉な州へ移る」⇒「保険料を引き下げのためにハイリスクな診療をやめる」⇒「患者が医療機関にかかれなくなる」という社会問題の一つです。

第一次「医賠危機」は、1970年代半ばで、複数の保険会社が市場から撤退した事によって、医師及び病院は、医賠責保険の入手が困難となり、1975年カリフォルニア州では、医賠責保険の保険料が400%も上昇し、保険料の安定化を図る医療損害賠償改革法が成立しました。

第二次「医賠危機」は、1980年代半ばで、医療事故訴訟の頻度が再び高まり、医師及び病院は、リスクの高い診療を停止したり、廃業する事態となりました。この影響は、賠償責任保険全般に及び、社会的混乱が生じました。

第三次「医賠危機」は、2000年代前半で、2001年から2003年にかけて多くの保険会社が医賠責保険事業から撤退しました。また、ネバダ州ラスベガス地区では、米国大手保険会社が2001年12月に医賠責保険事業から撤退して以降、90人もの産科医が新たな妊婦の受け入れを中止し、テネシー州では95の郡のうち42の郡では産婦人科の研修医がいないという状況に陥りました。

2010年以降、医賠危機は起きていませんが、医賠責保険の保険料は依然として高い水準のままのようです。

②日本の実情

日本の医事関係訴訟数は、1992年370件から上昇し、2004年に1,110件に達してピークを迎えた以降、収束に転じており、2010年代前半から、新規訴訟案件はその後10年間は800件台で安定しています。

日本は米国のような「医賠危機」はなく、安定的に供給がなされています。この件について医賠責保険を専門に担当している部署へ確認したところ、米国と比較して訴訟件数が少なく、支払う賠償金額が過大でないという事が理由のようです。また、担当者へのインタビューでは、事故が起きた時の医師の真摯な対応と日々の患者からの信頼が築けているために、訴訟に至っていない点が、要因のひとつとしてあげられるとのことでした。

なお、医事関係訴訟に関しては、経験をされている先生方もいらっしゃると思います。ここでご紹介したことで、気分を害されるようなことがございましたらご容赦ください。

③まとめ

医賠責保険が、健全に供給されない事で社会の混乱

を招き、国民生活に重大な支障をきたす事を米国の歴史は語っています。

医療が混乱した原因は、容易に賠償請求を行い、高額な賠償金額を請求するという、米国社会の風潮にも一端があるのではないかと思います。米国の医賠償保険は、州、診療科目等により保険料が異なりますので、一律で保険料算出をする日本の医賠償保険とは違いがあります。しかしながら、社会を維持するために重要な保険であることに変わりはありません。

Ⅳ. 生殖補助医療向け賠償責任保険商品について

現在の医賠償保険の補償対象は、「身体に障害を与えた場合」と規定されており、民法上の「人」とは、「母体から胎児の身体が全部出てきた時」となっています。従いまして、母体への着床前の卵子、精子、受精卵に起きた事故は医賠償保険ではカバーできません。次項では、不足部分を補填するための商品について述べていきたいと思います。

①生殖補助医療向けの商品開発

2016年11月に不妊治療専門の先生から一本の電話がかかってきました。この時に初めて、卵子や精子、受精卵は、現在の医賠償保険ではカバーすることができないことを知りました。これをきっかけに私は日本初の生殖補助医療向け賠償責任保険の商品開発に携わることになりました。この不妊治療における保険の開発は、様々な課題・難題の克服が必要でした。不妊治療において生じるリスクのデータも乏しく、多くの先生方のお力をお借りして、2020年4月により商品化にたどり着きました。次項では、商品開発のプロセスをご説明していこうと思います。

②商品化までのプロセス

1. 市場分析

- 生殖補助医療事故に対して、現在の医賠償保険で補償できない項目の洗い出し
- 生殖補助医療向け保険商品の存在（開発中含む）の確認
- 卵子、精子、受精卵の紛失、取り違えが、賠償責任に該当するかの法律的理解の確認

2. 保険会社の選定と商品の試作

- 商品開発のコンセプトを説明し、ニーズにあった商品開発が可能な保険会社の選定
- データ収集のためのアンケート実施
 - ▶ 採卵、融解胚移植、人工授精の件数、事故内容や示談金支払いの有無等

※アンケートの実施に当たり、学会様、多くの先生方

のご協力をいただいた事をこの場をお借りしてお礼申し上げます

- 先生方のご意見を参考に商品化を進める

3. 生殖補助医療向け賠償責任保険の販売開始

- 国内初の生殖補助医療向け賠償責任保険（団体扱）を日本IVF学会様を通して発売開始

発売当初は、凍結保管業務に限定した商品でしたが、現在では採卵、採取～移植までと、補償が拡大しました。

③今後に向けて

商品開発を通して、人の「命」と同様、「命の源」である、卵子や精子、受精卵は、計ることのできない大切な存在です。しかしながら、ひとたび事故が発生し、賠償責任が発生した場合、お金で解決せざるを得ないという現実があります。不測の事態が起きた際には、先生方と共に考え、真摯に対応してまいりたいと思っております。

生殖補助医療向けの賠償責任保険が商品化されてから、3年目となり、本年より、採取から移植までに補償を拡大し、保険金額の支払限度額の引き上げを行いました。今後も、さらに充実した商品開発を行い、生殖医療に携わる医療従事者の方々が安心して治療ができる環境作りの一端を、微力ながら担っていききたいと思っております。

Ⅴ. まとめ

日本の少子化問題の対策の一つとして、不妊治療の保険適用が始まりましたが、この制度は、不妊治療を受けやすい環境作りに一石を投じたと思います。生命保険会社の市場調査では、20代から40代の男女にアンケートを行ったところ、約6割がこの制度が始まったことを認識しており、社会的な認知度も上がっていると思われます。このような状況下で、保険業界は、生命保険、損害保険ともに新しい商品やサービスを開発することで、社会的イメージの向上と販路の拡大に取り組み、業績に繋げていくと思います。

私たちは保険業に携わるコンサルタントとして、民間の保険については基より、公的保険制度に対してもきめ細やかな情報を伝えることで、お客様に有意義な選択肢を広げるお手伝いをしていきたいと思っております。

末筆になりましたが、このような貴重な機会をいただきました。一般社団法人日本IVF学会 理事長 塩谷雅英先生、編集委員長 高見澤聡先生、保険開発のきっかけとお力添えをいただきました。医療法人社団ひとみ会 理事長 臼井彰先生に感謝申し上げます。

第25回 日本IVF学会学術集会

共催

日本臨床エンブリオロジスト学会

メインテーマ

進化する生殖医療

～ 25年の歩みと未来を見据えて ～

会期

2022年10月15日(土)～10月16日(日)

会場

神戸国際会議場



学術集会抄録集

理事長挨拶 (一般社団法人 日本IVF学会 理事長 / 塩谷 雅英)	26
学術集会長挨拶 (第25回 日本IVF学会 学術集会 会長 / 柴原 浩章)	27
Program	28
会場アクセス・フロアマップ	30
展示会場図	32
お知らせ	33

ランチョンセミナー

座長：竹内レディースクリニック 理事長・院長 / 竹内 一浩

Individualized dosing algorithm can work in real clinical practice?	36
Center for Reproductive Medicine and Endocrinology, Frankfurt, Germany / David Sebastian Sauer	
日本での実臨床におけるビッグデータ-ART 登録研究の up to date-	37
レディースクリニックコスモス 院長 / 桑原 章	

特別講演-1

座長：IVFなんばクリニック 院長 / 中岡 義晴

生殖医療と遺伝	38
兵庫医科大学病院 遺伝子医療部 教授 / 澤井 英明	

特別講演-2

座長：三重大学大学院医学系研究科産科婦人科学 教授 / 池田 智明

ART 妊娠の周産期医療における問題点	39
神戸大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 准教授 / 谷村 憲司	

シンポジウム1「多様性が求められる未来のARTについて」

座長：仙台ARTクリニック 理事長 / 吉田 仁秋
クリニックママ 理事長 / 古井 憲司

妊娠率を向上させる未来のART	41
広島HARTクリニック 理事長・院長 / 向田 哲規	
産婦人科出身造血幹細胞研究者が想造する未来医療	42
神戸大学大学院医学研究科内科系講座 特命教授 / 宮西 正憲	
生殖医学の基礎研究や最新技術から見える未来	43
岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター・岡山大学大学院環境生命科学研究学域 准教授 / 大月 純子	
不妊症看護認定看護師が考えるY, Z世代への生殖看護	44
IVF大阪クリニック 看護部長 / 小松原 千暁	

日本臨床エンブリオロジスト学会「培養環境を考える」

座長：楠原ウイメンズクリニック 培養室長 / 沖津 摂
仙台ARTクリニック 培養室長 / 菊地 裕幸

培養環境におけるミネラルオイルの役割とクオリティーコントロールの要点	45
扶桑薬品工業(株) 研究開発センター 上席研究員 / 八尾 竜馬	
精子DNA断片化が不妊治療に与える影響	46
三重大学大学院医学系研究科産科婦人科学 助教 / 武内 大輝	
培養環境における揮発性有機化合物(VOC)の影響	47
高崎ARTクリニック 培養室 室長 / 藤村 佳子	
Growth factor (成長因子) 添加培養液の特徴と有効性について	48
アイブイエフ詠田クリニック 副院長・培養部長 / 泊 博幸	

シンポジウム2「卵巣移植 ～世界の現状からみたわが国の課題～」

座長：京野アートクリニック 理事長 / 京野 廣一
奈良県立医科大学産婦人科 教授 / 木村 文則

卵巣移植 ～国内外の比較～	49
京野アートクリニック 理事長 / 京野 廣一	
悪性リンパ腫で、ガラス化法による凍結卵巣組織移植後に妊娠・出産となった1例	50
県立広島病院 生殖医療科・ゲノム診療科 / 広島中央通り 香月産婦人科 / 原 鐵晃	
卵巣組織移植 当院での経験から	51
聖路加国際病院女性総合診療部 / 塩田 恭子	
当科における卵巣移植の現状と課題	52
兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座 講師 / 脇本 裕	

特別講演-3

座長：いしかわクリニック 理事長・院長 / 石川 元春

日本IVF学会, 25年の歩みと未来	53
HORACグランフロント大阪クリニック 理事長・院長 / 森本 義晴	

理事長講演

座長：山下レディースクリニック 理事長・院長 / 山下 正紀

「日本IVF学会の魅力」	55
英ウイメンズクリニック 理事長 / 塩谷 雅英	

会長講演

座長：大分大学 名誉教授 / 楢原 久司

「進化する生殖医療」と未来への課題 ～次世代を担うARTistsへのメッセージ～	56
兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座 主任教授 / 柴原 浩章	

特別講演-4

座長：滋賀医科大学産科学婦人科学講座 教授 / 村上 節

保険診療時代に即応した男性不妊診療開始のA to Z.....	57
獨協医科大学 名誉教授 / 岡田 弘	

特別講演-5

座長：近畿大学 学長 / 細井 美彦

受精から捉える成育医学への応用研究の展開.....	58
国立成育医療研究センター再生医療センター 生殖医療研究部 部長 / 阿久津 英憲	

シンポジウム 3「これからの IVF-ET に必要な個別化治療」

座長：IVF大阪クリニック 院長 / 福田 愛作
兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座 准教授 / 福井 淳史

MRIによる子宮評価をもとに行うARTの個別化治療	59
医療法人杏月会 空の森クリニック 理事長 / 徳永 義光	
子宮および末梢血NK細胞におけるGM-CSF産生と胚培養液選択	60
リプロダクション浮田クリニック 院長 / 浮田 祐司	
What's Next? スマートタイムラプスが導く個別化ART戦略	61
豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長 / 安藤 寿夫	
子宮内膜受容能検査補正後の着床不全から学んだ個別化胚移植	62
亀田IVFクリニック幕張 院長 / 川井 清考	

一般演題（口頭発表）

セッション 1：優秀演題賞候補（基礎）

座長：近畿大学 / 三谷 匡

O-1 Refractile body 出現メカニズムの解明 ―オートファジーとの関連―	63
岡山大学大学院環境生命科学研究科生殖補助医療学教室 / 青木 勇斗	
O-2 モザイク胚の発生プロセスの探索	63
IVFなんばクリニック / 山本 桜子	
O-3 ヒトGV 期卵における核仁周囲の染色体集積と卵細胞質面積を指標とした卵核胞崩壊(GVBD) 予測	64
岡山大学大学院環境生命科学研究科 / 浅間 勇人	
O-4 小前核を含む 3 前核由来胚盤胞の染色体解析結果から見た臨床利用	64
兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座, リプロダクションクリニック大阪 / 水田 真平	
O-5 5-HT 受容体を介するヒト精子の運動性調節	65
兵庫医科大学 / 表 摩耶	

セッション2：優秀演題賞候補（臨床）

座長：関西医科大学 / 岡田 英孝

- O-6 凍結融解胚移植の妊娠成績と子宮内細菌叢との関連性 65
つばきウイメンズクリニック / 野手 健造
- O-7 子宮内膜ポリープの数的評価は慢性子宮内膜炎の予測因子となる 66
亀田IVFクリニック幕張 / 勝又 翔子
- O-8 タイムラプス観察は分割期胚の選別に効果を発揮する 66
HORACグランフロント大阪クリニック / 堀金 聖羅
- O-9 タイムラプス動画を基にした AI による出産可能胚予測評価モデルの確立 67
英ウイメンズクリニック / 若杉 梓

セッション3：基礎研究

座長：兵庫医科大学 / 長谷川 昭子

- O-10 精子調整法別での精子ヒアルロン酸結合能および培養成績と精子 DNA 断片化の相関 67
リプロダクションクリニック大阪 / 永野 明子
- O-11 micro PN を含む 3PN 胚の形態学的所見と培養成績の解析 68
浅田レディースクリニック / 橋本 紗季
- O-12 培養液中の EDTA が ICM の接着に及ぼす影響 68
岡山大学大学院環境生命科学研究科生殖補助医療学研究室 / 園 菜々美
- O-13 SNV ジェノタイピングを用いた 1PN 由来胚盤胞の染色体解析 69
広島HARTクリニック / 後藤 優介
- O-14 化学療法後の卵巣重量と卵巣予備能の関係 69
兵庫医科大学産科学婦人科学講座 / 荻野 奈々

セッション4：男性不妊・精子-1

座長：木場公園クリニック / 吉田 淳

- O-15 男性用抗酸化サプリメントの造精機能障害患者に対する有用性の検討 70
仙台ARTクリニック / 小川 誠司
- O-16 保温性能が向上した新規精液輸送容器トランスポーター S-2 の基礎的・臨床的検討 70
つばきウイメンズクリニック / 川野 広大
- O-17 クラインフェルター症候群の核型別培養成績及び妊娠成績の比較 71
英ウイメンズクリニック / 塚本 樹里

セッション5：男性不妊・精子-2

座長：つばきウイメンズクリニック / 鍋田 基生

- O-18 M II 期狭小卵腔卵子は受精能および胚発育能が低い 71
高橋ウイメンズクリニック / 塩谷 仁之
- O-19 精子の運動パラメーターを用いた C-IVF 高受精予測因子の探索 72
浅田レディースクリニック / 生田 すみれ
- O-20 SMAS より算出されたヒストグラムから IVF における低受精率症例の予想とその有効性 72
IVFなんばクリニック / 内堀 翔

セッション6：卵子・胚培養-1

座長：獨協医大埼玉医療センター / 杉本 公平

- O-21 無加湿型培養器における粘度の異なるオイルが胚培養へ与える影響 73
京野アートクリニック仙台, 日本卵巣組織凍結保存センター (HOPE) / 宮本 若葉
- O-22 胚質不良症例における短時間媒精は有効か 73
IVFなんばクリニック / 渡部 菜美
- O-23 Biopsy 後の胚収縮形態は凍結融解成績に影響を及ぼすか? 74
松田ウイメンズクリニック / 末永 めぐみ

セッション7：卵子・胚培養-2

座長：英ウイメンズクリニック / 岡本 恵理

- O-24 低乳酸培養液を用いた Day0 ストラテジー 74
クリニックママ / 小熊 惇平
- O-25 当院における採卵時未成熟卵子の体外受精成績および凍結融解胚移植後の成績 75
三重大学医学部附属病院 / 植村 碧
- O-26 分割期での細胞質のざらつき (pit) が胚盤胞移植の妊娠率に与える影響について 75
東京医科歯科大学病院周産・女性診療科 / 村形 佐知

セッション8：不妊症・最近の話題

座長：杉山産婦人科 / 高見澤 聡

- O-27 女性年齢 45 歳以上の患者に ART は有効か? 76
仙台ソレイユ母子クリニック / 山田 健市
- O-28 不妊治療患者における保険適用後の患者の反応 76
英ウイメンズクリニック / 藤井 美喜
- O-29 日本人不妊女性における血中 25 (OH) ビタミン D 測定の臨床的意義：大規模後方視的コホート研究 77
亀田IVFクリニック幕張 / 光井 潤一郎
- O-30 妊孕性温存療法に使用する凍結保存タンクの管理に関する調査
(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業) 研究班(20EA1004)) 77
IVF大阪クリニック / 水野 里志

学術集会 共催・協賛企業・後援一覧	78
日本IVF学会雑誌発行における投稿論文募集のお知らせ	79
日本IVF学会雑誌 投稿規定	80
一般社団法人 日本IVF学会 定款	82
一般社団法人 日本IVF学会 役員	88
編集委員会	89

ごあいさつ

第 25 回日本 IVF 学会学術集会は柴原浩章大会長、そして、福井淳史副大会長、苔口昭次副大会長のもと、神戸で開催されます。本学会は、主として臨床的側面から ART を議論する唯一の学会として、長年に渡って親しまれて参りました。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と言っても過言ではありません。

柴原浩章大会長は、第 25 回のテーマとして「進化する生殖医療 ～25 年の歩みと未来を見据えて～」を掲げられました。生殖医療が凄まじいスピードで進歩を続け、新しい技術、診断方法が次々に開発される中、過去を振り返り、そこから未来に向けた新たな一歩を踏み出す良い機会となることと期待します。

今年も2会場が用意され、日本臨床エンブリオロジスト学会との共催、そして、国内のみならず海外演者による State-of-the Art のプログラムが予定されています。多数の口頭演題発表からは、今年も柳町隆造賞、森本義晴賞が選定されます。これらの賞が ART 医療を進化させる原動力となることを期待します。

振り返ってみれば、2020 年以降、COVID-19 パンデミックにより学術集会を取り巻く環境は一変しました。多くの学会、研究会が、開催中止、あるいは、オンライン開催することを余儀なくされました。もちろん、オンライン開催にもメリットはあります。しかしながら、日本 IVF 学会は、その趣旨の一つである親交を深め、リアルでの情報交換を達成するため、2020 年の向田大会長、そして 2021 年の村上節大会長ともにギリギリの判断を強いられる中で、リアル開催を実現させていただきました。現地で同じ目標を持った仲間と語り合うことの良さを改めて実感した大会となりました。今年も、COVID-19 パンデミックが収束したと言える状況ではありませんが、柴原浩章大会長の英断によって、リアル開催を実現できることになっています。皆様との再開を心から楽しみにしております。

さて、神戸は観光、ショッピング、グルメと、どれをとっても素晴らしい所です。そして 10 月の神戸は一年を通じて最高のシーズンを迎えます。どうか神戸までお越しいただき、最先端の講義を受けながら IVF の大きな流れを汲み取り、ともに「生殖医療の 25 年の歩みと未来」について語り合いましょう。プログラムを見ていただけるとお分かりいただけますが、どれも聞き逃したくないものばかりです。多くの方のご参加を切にお待ちしております。

令和 4 年秋

一般社団法人 日本 IVF 学会

理事長 塩谷 雅英

(英ウィメンズクリニック理事長)

ごあいさつ

日本 IVF 学会が誕生して以来、節目となる第 25 回学術集会の開催を、2022 年 10 月 15 ～ 16 日に向け神戸国際会議場で担当させていただくこととなり、大変光栄に存じています。本学会理事長の塩谷雅英先生をはじめ、役員・会員の皆様方に心より感謝を申し上げます。

この 25 年の間にも生殖医療は飛躍的に進歩しましたが、まだまだ完成への途上でもあると考え、大会テーマは「進化する生殖医療 ～ 25 年の歩みと未来を見据えて～」と致しました。共催の日本臨床エンブリオロジスト学会からもご協力をいただき、有意義な学術集会となるよう努めてまいります。理事長講演、会長講演のほか、特別講演 5 企画、シンポジウム 3 企画等を準備致しました。また一般演題にも多数ご応募いただきまして有難うございました。座長、演者の先生方におかれましては、何卒宜しくお願い致します。

開催形式につきましては、現地オンリーを予定しています。COVID-19 への感染予防対策も十分に整えてはいますが、ご参加いただく皆様方がご所属の施設におかれましては、独自の業務制限が設けられているというご事情もありかと拝察致します。実は開催者側にもそのような問題がございますために、初日の 10 月 15 日(土曜日) のプログラムにつきましては、ランチョンセミナーから情報交換会までの全企画を、副会長をお願いしています苔口昭次先生(英ウィメンズクリニック 院長) による主催とさせていただきました。2 日目の 10 月 16 日(日曜日) のプログラムにつきましては、終日私と、副会長である福井淳史先生(兵庫医科大学医学部 産科婦人科学講座 准教授) による主催とさせていただきました。なお当日の会長講演の後に、昼食休憩の時間を 30 分設けましたので、大変恐縮ではございますが、各自でお食事をお済ませいただきますよう、宜しくお願い致します。

それではどうか皆様お揃いで、海と山があり、美しい自然環境に恵まれた国際都市神戸へのお越しを一同でお待ちしています。どうか宜しくお願い申し上げます。

令和 4 年秋

第 25 回日本 IVF 学会・学術集会

会長 柴原 浩章

(兵庫医科大学医学部産科婦人科主任教授)

2022 年 10 月 15 日 (土) 主催：英ウイメンズクリニック (副会長：荅口 昭次)

第 1 会場 B1 ～ 1F メインホール

時間	区分／テーマ	演題	演者
11:00～	レジストレーション		
11:40～	開会の辞	柴原浩章 会長・荅口昭次 副会長	
11:45～12:45	ランチョンセミナー	Individualized dosing algorithm can work in real clinical practice?	David Sebastian Sauer (Center for Reproductive Medicine and Endocrinology, Frankfurt, Germany)
		日本での実臨床におけるビッグデータ - ART登録研究のup to date -	桑原 章 (レディスクリニックコスモス 院長)
12:45～12:55	休憩		
12:55～13:40	特別講演 -1	生殖医療と遺伝	澤井 英明 (兵庫医科大学病院 遺伝子医療部 教授)
13:40～14:25	特別講演 -2	ART 妊娠の周産期医療における問題点	谷村 憲司 (神戸大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 准教授)
14:30～16:00	シンポジウム 1 「多様性が求められる未来のART について」	妊娠率を向上させる未来の ART	向田 哲規 (広島 HART クリニック 理事長・院長)
		産婦人科出身造血幹細胞研究者が想造する未来医療	宮西 正憲 (神戸大学大学院医学研究科内科系講座 特命教授)
		生殖医学の基礎研究や最新技術から見える未来	大月 純子 (岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター・岡山大学大学院環境生命科学研究学域 准教授)
		不妊症看護認定看護師が考える Y,Z 世代への生殖看護	小松原 千暁 (IVF 大阪クリニック 看護部長)
16:00～16:15	休憩		
16:15～17:55	日本臨床エンブリオロジスト学会 「培養環境を考える」	培養環境におけるミネラルオイルの役割と クオリティーコントロールの要点	八尾 竜馬 (扶桑薬品工業(株) 研究開発センター 上席研究員)
		精子 DNA 断片化が不妊治療に与える影響	武内 大輝 (三重大学大学院医学系研究科産科婦人科学 助教)
		培養環境における揮発性有機化合物 (VOC) の影響	藤村 佳子 (高崎 ART クリニック 培養室 室長)
		Growth factor (成長因子) 添加培養液の特徴と有効性 について	泊 博幸 (アイブイエフ詠田クリニック 副院長・培養部長)

2022 年 10 月 16 日 (日) 主催：兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座 (会長：柴原 浩章・副会長：福井 淳史)

第 1 会場 B1 ～ 1F メインホール

時間	区分／テーマ	演題	演者
8:00～	レジストレーション		
8:30～10:00	シンポジウム 2 「卵巣移植 ～世界の現状からみた わが国の課題～」	卵巣移植 ～国内外の比較～	京野 廣一 (京野アートクリニック 理事長)
		悪性リンパ腫で、ガラス化法による凍結卵巣組織移植後に 妊娠・出産となった 1 例	原 鉄晃 (県立広島病院 生殖医療科・ゲノム診療科 / 広島中央通り 香月産婦人科)
		卵巣組織移植 当院での経験から	塩田 恭子 (聖路加国際病院女性総合診療部)
		当科における卵巣移植の現状と課題	脇本 裕 (兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座 講師)
10:00～10:10	休憩		
10:10～10:40	特別講演 -3	日本 IVF 学会, 25 年間の歩みと未来	森本 義晴 (HORAC グランフロント大阪クリニック 理事長・院長)
10:45～11:05	理事長講演	「日本 IVF 学会の魅力」	塩谷 雅英 (英ウイメンズクリニック 理事長)
11:10～11:40	会長講演	「進化する生殖医療」と未来への課題 ～次世代を担うARTistsへのメッセージ～	柴原 浩章 (兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座 主任教授)
11:40～12:10	昼食休憩		
12:10～12:55	特別講演 -4	保険診療時代に即応した男性不妊診療開始の A to Z	岡田 弘 (獨協医科大学 名誉教授)
13:00～13:20	年次総会および優秀演題表彰		
13:25～14:10	特別講演 -5	受精から捉える成育医学への応用研究の展開	阿久津 英憲 (国立成育医療研究センター 再生医療センター 生殖医療研究部 部長)
14:15～15:45	シンポジウム 3 「これからのIVF-ETに必要な 個別化治療」	MRIによる子宮評価をもとに行うARTの個別化治療	徳永 義光 (空の森クリニック 理事長)
		子宮および末梢血NK細胞におけるGM-CSF産生と培養液選択	浮田 祐司 (リプロダクション浮田クリニック 院長)
		What's Next? スマートタイムラプスが導く個別化ART戦略	安藤 寿夫 (豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長)
		子宮内膜受容能検査補正後の着床不全から学んだ個別化胚移植	川井 清考 (亀田 IVF クリニック 幕張 院長)
15:50～16:00	閉会の辞	福井淳史 副会長, 中岡義晴 次期会長	

注) 10 月 16 日の「昼食休憩」については、会場での昼食のご用意はありません。

	座長	専門医機構 領域講習受講単位
	竹内 一浩（竹内レディースクリニック 理事長・院長）	○
	中岡 義晴（IVF なんばクリニック 院長）	
	池田 智明（三重大学大学院医学系研究 科産科婦人科学 教授）	
	吉田 仁秋（仙台ARTクリニック 理事長） 古井 憲司（クリニックママ 理事長）	○
	沖津 摂（楠原ウイメンズクリニック 培養室長） 菊地 裕幸（仙台 ART クリニック 培養室長）	

	座長	専門医機構 領域講習受講単位
	京野 廣一（京野アートクリニック 理事長） 木村 文則（奈良県立医科大学産婦人科 教授）	○
	石川 元春（いしかわクリニック 理事長・ 院長）	
	山下 正紀（山下レディースクリニック 理事長・院長）	
	楢原 久司（大分大学 名誉教授）	
	村上 節（滋賀医科大学産科学 婦人科学講座 教授）	
	細井 美彦（近畿大学 学長）	
	福田 愛作（IVF 大阪クリニック 院長） 福井 淳史（兵庫医科大学医学部 産科婦人科学講座 准教授）	○

第2会場 4F 401～402号室		
時間	区分／テーマ	座長

13:00～13:45	一般講演	セッション1：優秀演題賞候補（基礎） 5題（01～05）	三谷 匡（近畿大学）
13:45～14:21	一般講演	セッション2：優秀演題賞候補（臨床） 4題（06～09）	岡田 英孝（関西医科大学）
14:21～15:06	一般講演	セッション3：基礎研究 5題（10～14）	長谷川 昭子（兵庫医科大学）
15:06～15:33	一般講演	セッション4：男性不妊・精子-1 3題（15～17）	吉田 淳（木場公園クリニック）

4F 403号室	
16:15～17:10	理事会

神戸ポートピアホテル・大輪田の間	
18:30～	情報交換会

第2会場 4F 401～402号室		
時間	区分／テーマ	座長

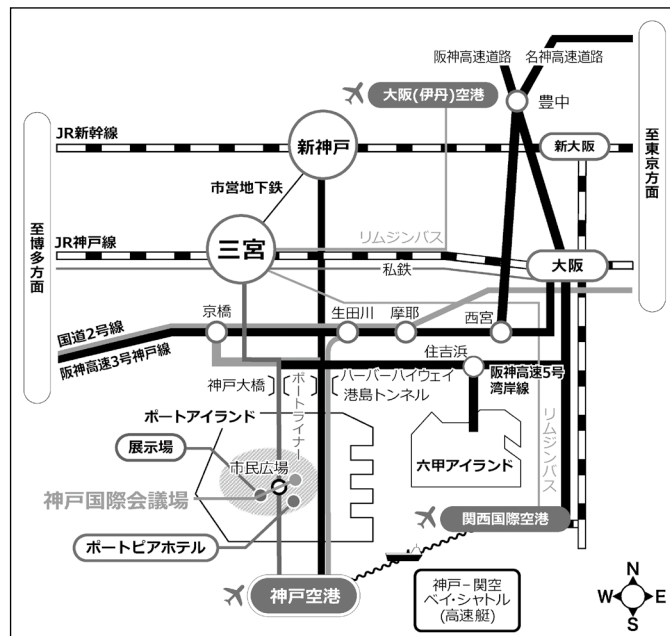
9:00～9:27	一般講演	セッション5：男性不妊・精子-2 3題（18～20）	鍋田 基生（つばきウイメンズクリニック）
9:27～9:54	一般講演	セッション6：卵子・胚培養-1 3題（21～23）	杉本 公平（獨協医大埼玉医療センター）
9:54～10:21	一般講演	セッション7：卵子・胚培養-2 3題（24～26）	岡本 恵理（英ウイメンズクリニック）
10:21～10:57	一般講演	セッション8：不妊症・最近の話題 4題（27～30）	高見澤 聡（杉山産婦人科）

会場アクセス

交通アクセス・周辺地図

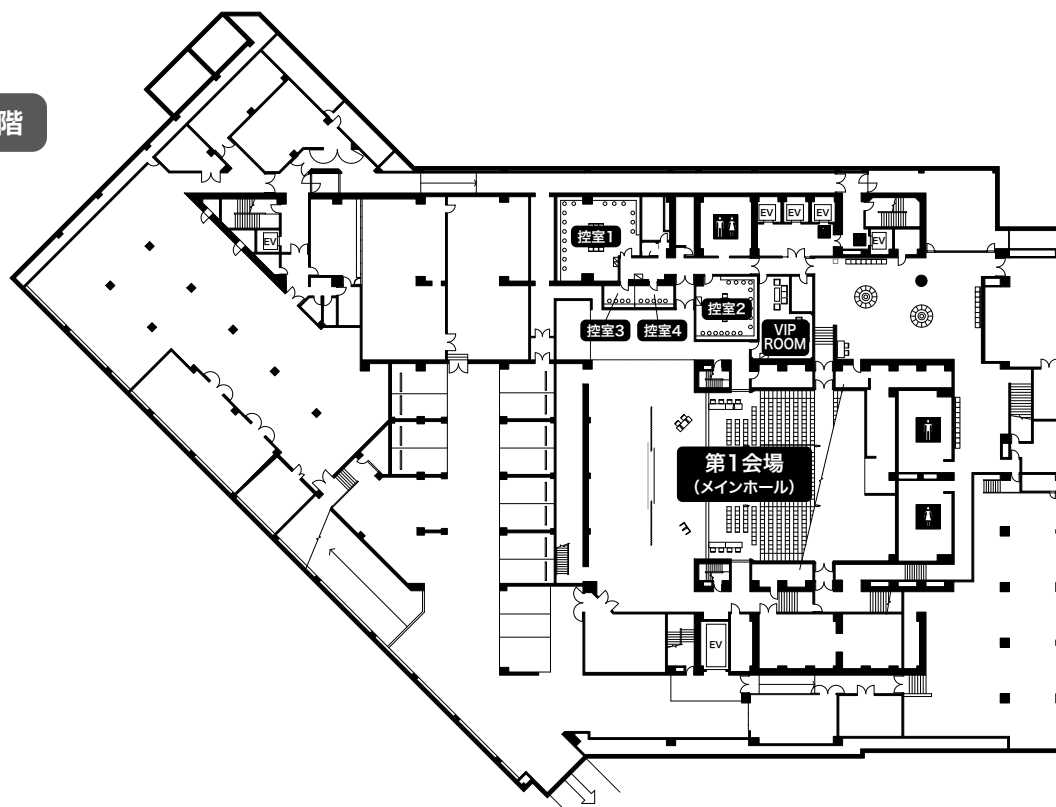
神戸国際会議場

住所：〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目9-1

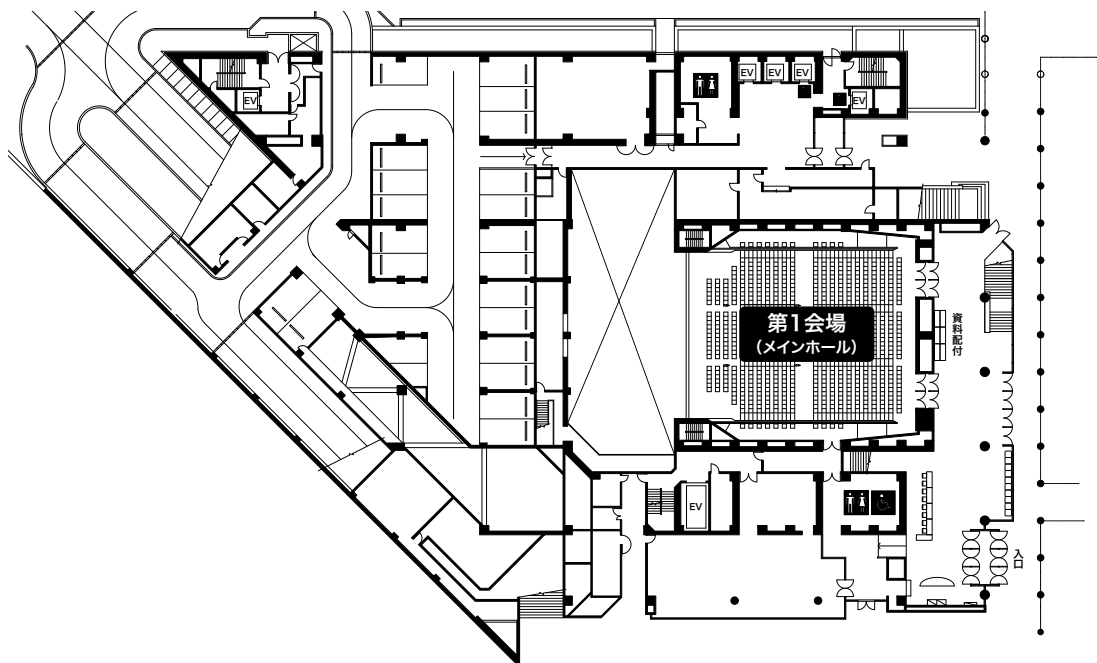


フロアマップ【神戸国際会議場】

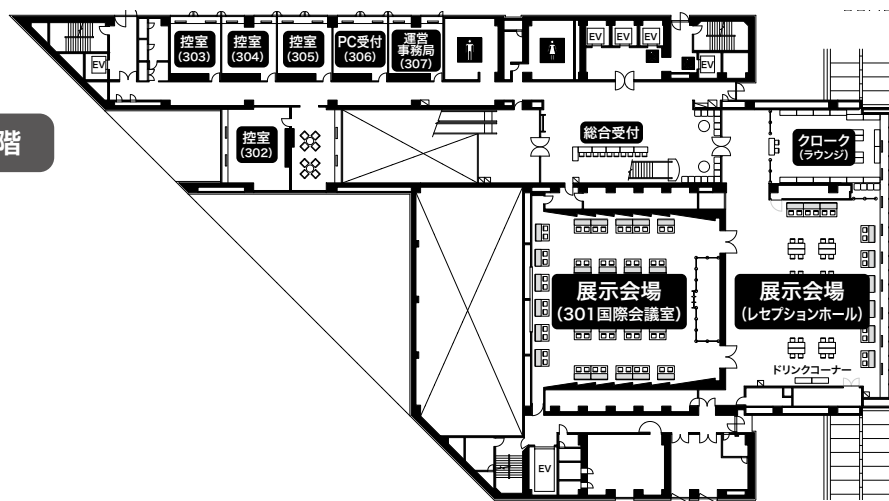
B1階



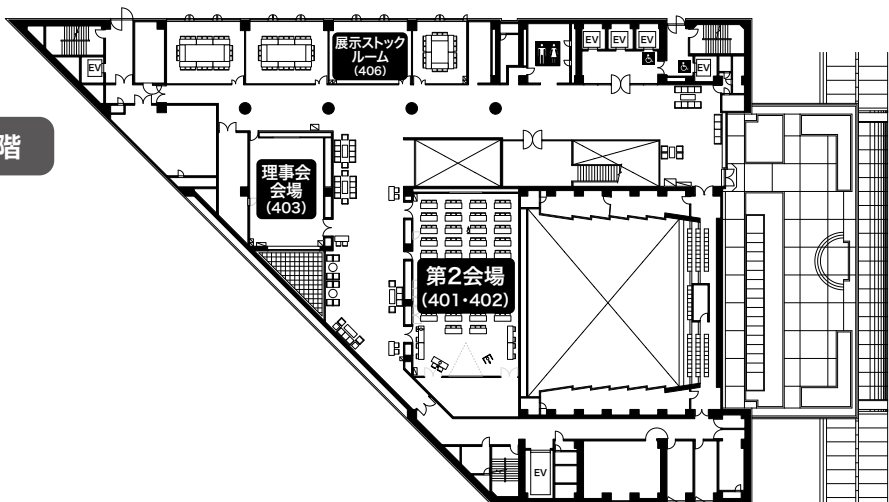
1 階



3 階

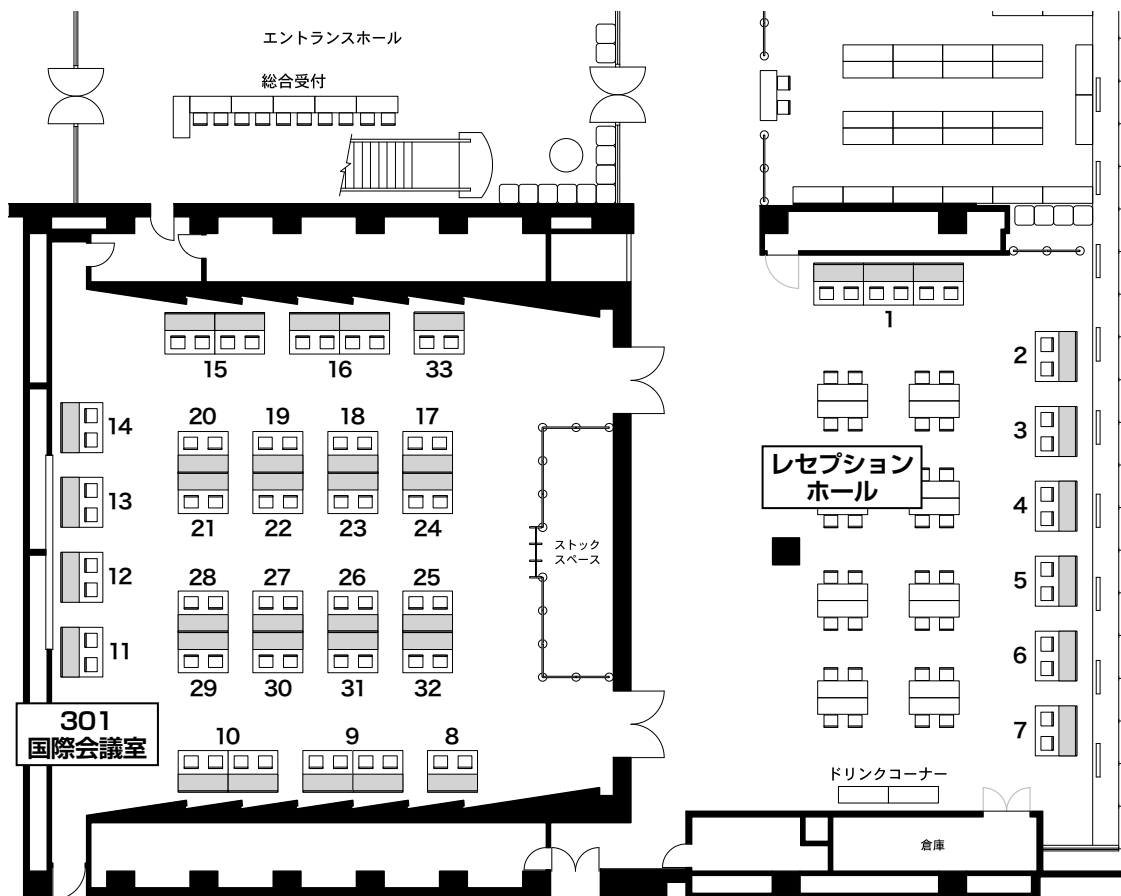


4 階



展示会場図

3 階



- | | |
|----------------------|---------------------------------|
| 1 株式会社リプロライフ | 18 株式会社メニコン |
| 2 オリジオ・ジャパン株式会社 | 19 タック株式会社 |
| 3 GEヘルスケア・ジャパン株式会社 | 20 ホロジックジャパン株式会社 |
| 4 コニカミノルタジャパン株式会社 | 21 テルモ株式会社 |
| 5 システムロード株式会社 | 22 株式会社オフショア |
| 6 株式会社ナカメディカル | 23 ロート製薬株式会社 |
| 7 株式会社健康マルシェ | 24 扶桑薬品工業株式会社 |
| 8 学会事務局 | 25 JIANG'S OBS & GYN IVF CENTER |
| 9 株式会社北里コーポレーション | 26 あすか製薬株式会社 |
| 10 ヴィトロライフ株式会社 | 27 株式会社サリージョイスジャパン・損害保険ジャパン株式会社 |
| 11 株式会社東機貿 | 28 Varinos株式会社 |
| 12 GeneTech株式会社 | 29 株式会社パートナーズ |
| 13 株式会社ファルコバイオシステムズ | 30 株式会社ユー・ディー |
| 14 富士フイルム和光純薬株式会社 | 31 株式会社ドクターズファーマシー |
| 15 フェリング・ファーマ株式会社 | 32 株式会社ベビーカレンダー |
| 16 エッペンドルフ株式会社 | 33 ノーベルファーマ株式会社 |
| 17 株式会社アイジェノミクス・ジャパン | |

お知らせ

第25回 日本IVF学会 学術集会

共催：日本臨床エンブリオロジスト学会

●概要

会期：2022年10月15日（土）11：40～10月16日（日）16：00

会場：神戸国際会議場

〒650-0046 神戸市中央区港島中町6丁目9-1

TEL: 076-302-5200 FAX: 078-302-6485

学術集会参加者へのお知らせ

●学会受付

3階…総合受付 PC受付…306号室

※新型コロナウイルス感染対策について

1. 参加者の安全性を考慮し、学術集会当日に、下記項目に該当する方の参加をお断りさせていただきます。

①当日入場時の体温が37.5℃以上の方

②会場内でマスクを着用されない方

③本学術集会の開催日より14日以内に日本の入国規制国・地域への渡航歴がある方、また、渡航歴をお持ちの方と接触された方、いずれかか該当する方。

2. 参加にあたっては以下の項を遵守されますようお願い致します。

①大声を出さないこと

②こまめな手洗いや手指の消毒をおこなうこと

③入退時および休憩時間での密集を回避する

④飲食時以外の適切なマスクの着用。飲食時は黙食をお願い致します。

⑤会場内での着席等については主催者が行う規則を遵守する

⑥会期終了後1週間以内に症状が顕在した場合は直ちに大会事務局宛報告を行う。

（会場内で配布する指定用紙に記入の上、事務局へメールまたはFAXにて送付）

※入場時の検温、有症状（発熱または風邪等の症状）等を理由に入場できなかった際は払い戻しいたします

●参加証

・参加受付時に領収証兼用の参加証を受付窓口にてお渡しいたします。

・場内ではホルダーに入れて必ずご着用ください。

●コンgresバッグ

本会では「神戸タータン・コンgresバッグ」をご用意いたしております。

参加受付時にお渡しする引換券にてバッグ受取カウンターにてお受け取りください。

●参加費

			事前参加登録	当日
大会参加費	会員	医師	20,000 円	22,000 円
		医師以外	10,000 円	12,000 円
	非会員	医師	23,000 円	25,000 円
		医師以外	13,000 円	15,000 円
情報交換会	一律 3,000 円（事前登録のみ）			

※事前参加登録参加費は 2022 年 9 月 30 日（金）までのお申込みに適用されます。

●プログラム抄録集

学会雑誌が学術集会講演抄録集を兼ねておりますので、会員の方は当日ご持参ください。お忘れの方には学会当日に 3,000 円で販売いたします（数に限りがございます）。

●専門医などの出席証明について

1) 日本専門医機構単位付与講習

「e 医学会カード」による講習受講証明を行いますので、「e 医学会カード」をご持参ください。日本専門医機構学術集会参加単位が付与されます。また、プログラム「専門医機構領域講習受講単位」に○印がついているセッション（2 日間合計 3 セッション）については、それぞれ 1 セッションごとに 1 ポイントの日本専門医機構産婦人科領域講習受講単位が付与されます。

2) 日本産婦人科医会研修参加証

研修参加証シールを発行いたします（1 日 1 枚）。

3) 日本生殖医学会生殖医療専門医

日本生殖医学会生殖医療専門医更新ポイント 5 点が加算されます。当日受付にて芳名帳を用意いたします。会員カードをご提示のうえご記名をお願いいたします。

4) 日本産科婦人科学会専門医研修出席証明

「e 医学会カード」による専門医研修出席証明を行いますので、会員の皆様は「e 医学会カード」をご持参ください。

●情報交換会

日時：10 月 15 日（土）18：30 より

会場：神戸ポートピアホテル・大輪田の間

※お申込みは事前登録のみで、当日登録は行いません。情報交換会の開催形式は全員「着座式」とさせていただきます。お席には限りがございますので、お早めにお申込み下さい。

演者へのお願い

- 講演時間は以下の通りです。

シンポジウム：質疑応答含め 90 分（20 分／人） ※総合討論は行いません。

臨床エンブリオロジスト学会：質疑応答含め 25 分

口頭演題発表：発表 7 分，質疑応答 2 分

- 講演者は各セッション開始 30 分前までに PC 受付（3F 306号室）にて試写をお済ませください。

パソコンを持参される方もセッション開始 30 分前までに受付をお済ませください。

データは専用の PC に保存させていただきますが，発表が終わり次第データは消去させていただきます。会場に用意してある PC では，パワーポイントの「発表者ツール」機能は使用できません。

【発表データをお持ち込みの方へ】

- ・ソフトは Windows 版 Power Point2010/2013/2019 をご使用ください。
 - ※ Macintosh をご使用の方は，PC 本体をお持ち込みください。
 - ※ 動画ファイルをご使用の方は，PC 本体をお持ち込みください。
- ・フォントは OS 標準のもののみご使用ください。
- ・会場スピーカーに音声は流せません。
- ・画像の解像度は，XGA（1024 × 768）でお願いします。
- ・発表データは USB フラッシュメモリーに保存してお持ちください。

【ノート PC 本体をお持ち込みの方へ】

- ・バックアップとして，必ずメディアもご持参ください。
- ・会場スピーカーに音声は流せません。
- ・画像の解像度は XGA（1024 × 768）でお願いいたします。
- ・PC 受付の液晶モニターに接続し，映像の出力チェックを行ってください。
 - ※ PC の機種や OS によって出力設定方法が異なります。
- ・プロジェクターとの接続ケーブルの端子は Dsub-15 ピンです。
- ・PC によっては専用のコネクタが必要となりますので，必ずお持ちください。
 - ※特に薄型ノート PC は別途付属コネクタが必要となりますので，ご注意ください。
- ・スクリーンセーバー，省電力設定は事前に解除願います。
- ・コンセント用電源アダプタを必ずご持参ください。
 - ※内臓バッテリー駆動ですと，発表中に映像が切れる恐れがあります。

演者・座長へのお願い

- 発表 10 分前には，各会場内前方の「次演者席・次座長席」に着席し，待機してください。

Individualized dosing algorithm can work in real clinical practice?



Dr. David S. Sauer

Center for Reproductive Medicine and Endocrinology, Frankfurt, Germany

略歴

Since 2022	Consultant Reproductive Medicine TFP Fertility Clinic Duesseldorf
2021	Consultant Reproductive Medicine Next Fertility Centre Ulm
2018 ~ 2021	Consultant Reproductive Medicine Fertility Center Frankfurt a. M.
2017 ~ 2020	Visiting Consultant Gynaecological clinic Innsbruck/ Austria
2015 ~ 2017	Fertility Center Frankfurt Gyn. Endocrinology and Reproductive Medicine Specialist for Preventive Medicine (German Society for Womens Health)
2014 ~	Attending physician (Oberarzt) Northwest Hospital Frankfurt am Main Department Gynaecology and Obstetrics
2014	Board Certificate for Gynaecology and Obstetrics (ÄK Nordrhein) Fellowship laparoscopic surgery University of Arizona Medical Center Tucson
2011 ~ 2014	Residency in Gynaecology/Obstetrics at University Hospital Düsseldorf
2010 ~ 2011	Residency in Gynaecology/Obstetrics at Alfried Krupp Hospital Essen
2009	PhD Thesis at Philipps University Marburg/Germany
2008 ~ 2009	Common trunk in General Surgery at Alfried Krupp Hospital Essen
2007	2nd State Examination and Medical License (M.D.)
2006	Practical year Auguste-Viktoria-Hospital Berlin and University Hospital Zürich (CH)
2004 ~ 2006	Medical student at Philipps University Marburg/Germany
2003	1st State Examination
2001 ~ 2004	Medical student at Heinrich-Heine-University Düsseldorf/Germany
2000 ~ 2001	Military service at Central Military Hospital Koblenz/Germany
2000	High school Diploma (Abitur Duesseldorf, 08-30-2022)

Research question:

Can efficacy and success rates of the first recombinant FSH expressed in a human cell line with an individualized dosing algorithm based on body weight and anti-Müllerian hormone (AMH) as shown in the ESTHER-1 trial be confirmed in routine clinical practice?

Design:

In eight reproductive medicine centres in Germany, observational data of 360 women who underwent ovarian stimulation with follitropin delta were evaluated as part of the quality control from January 2018 to June 2019. The data were analysed retrospectively.

Results:

Mean age of patients was 33.5 (± 3.8) years. Pretreatment AMH concentrations ranged from <0.5 ng/ml or 3.6 pmol/l (2.5%) to >5.6 ng/ml or 40 pmol/l (19.7%), with 79.7% of all AMH measurements above 2.0 ng/ml or 14.5 pmol/l. The mean number of oocytes obtained in $n = 359$ first follitropin delta cycles was 11.2 (± 6.7) oocytes with 42.1% of patients having between eight and

14 oocytes retrieved at oocyte retrieval. The average clinical pregnancy rate in the first cycle with a fresh embryo transfer was 38.2% with a mean of 1.4 embryos per transfer. The cumulative pregnancy rate was 49.4% for the first stimulation cycle (including cryopreservation cycles generated from the first stimulation cycle).

Conclusion:

The goal of obtaining an adequate number of oocytes (8–14 oocytes) using the follitropin delta dosing algorithm was reached in 42.1% of patients despite a wide range of pretreatment AMH values, while achieving very good clinical pregnancy rates. Hence, algorithm-based ovarian stimulation with follitropin delta remains highly effective in clinical practice.

日本での実臨床におけるビッグデータ - ART 登録研究の up to date -



桑原 章

レディスクリニックコスモス
院長

略 歴

1990年 徳島大学医学部医学科卒業
1995年 徳島大学大学院医学研究科博士課程修了
1998年 米国ユタ大学医学部産婦人科研究員
2000年 徳島大学病院助手
2006年 徳島大学病院講師
2013年 徳島大学病院准教授
2020年 徳島大学大学院専門研究員(非常勤)
レディスクリニックコスモス(高知)院長

日本産科婦人科学会専門医, 日本生殖医学会生殖医療専門医,
日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医, 日本産婦人科内視鏡学会技術認定医,
日本産科婦人科学会臨床倫理監理委員会委員(登録・調査小委員会委員)

1985年から始まった日本におけるART登録研究は最新版の2020年データで35年目を迎えた。特に2007年から始まった個別登録により、より詳細なデータが集積され、その概要は毎年、日本産科婦人科学会誌に掲載されるとともに、ARTデータブックとして学会HPで公開されている。加えて、これらのデータは学会員からの申請・許可を経て、二次利用可能であり、様々な学術論文として解析されてきた。本講演では、これらの膨大なデータをレビューしつつ、これまでART登録が果たしてきた成果と今後の重要性を検討する。

生殖医療と遺伝



澤井 英明

兵庫医科大学病院
産科婦人科・遺伝子医療部
教授

略 歴

1984年 3月 高知医科大学医学部卒業
6月 兵庫医科大学産科婦人科学入局
1988年 1月 九州大学生体防御医学研究所感染防御学分野国内留学
1991年10月 アメリカ合衆国ペンシルバニア州ピッツバーグ大学病理学海外留学
2006年 1月 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻
遺伝カウンセラー・コーディネータユニット准教授
2017年 4月 兵庫医科大学病院遺伝子医療部教授(産科婦人科学兼任)

学位：
医学博士

専門医等：
産婦人科専門医，生殖医療専門医，臨床遺伝専門医，臨床細胞遺伝学認定士

生殖医療は受精という遺伝の本質に近い領域を扱う医療であり，その点から生殖医療と遺伝医療は密接な関連がある。しかし，かつての“不妊治療”の時代は長らく卵管通過性の確保や排卵誘発，そして人工授精までがその守備範囲であり，生殖補助医療ARTが導入されるまでは，実際は直接的に受精を扱うことはなかった。そのため生殖医療と遺伝医療はそれぞれ別々に発展してきたが，この転機となったのが体外受精・胚移植である。その後の顕微授精，そして着床前遺伝学的検査にいたる過程で生殖医療は遺伝医療と密接な関連を持つようになった。

染色体異常などの遺伝的要因が妊娠に及ぼす影響を考えると，これらを原因とする不妊症・不育症・先天異常児の妊娠は同じ原因の影響度の差であることがわかる。たとえば染色体異常の及ぼす影響が大きな異常であればそもそも受精ができず不妊症となり，中等度の異常であれば妊娠はするが途中で流産（反復すると不育症）となり，軽度の異常であれば妊娠は継続して先天異常を有する児として出生する。このように胎児の状態を説明する上で生殖医療における遺伝医療の視点は重要である。

ARTによる治療は標準的な不妊治療として広く臨床応用され，その成績を大きく向上させており，保険適用にもなり，高い治療効果は明らかである。しかし，いくつかの遺伝医学的な課題があり，ARTによる治療を実施するうえであらかじめ対応を考えておくのが適切である。いくつかの定型的な課題とその対応を示す。(1) 不妊症や習慣流産の原因としてカップルのいずれかが染色体異常保因者である可能性，(2) ART妊娠で出生した児の先天異常のリスク，(3) ゲノム刷り込み現象（インプリンティング）の異常による疾患発症について，(4)

顕微授精と染色体異常妊娠との関連性（重症乏精子症の適応で顕微授精を実施した場合には染色体異常を有する児の出生率が上昇する可能性），(5) 重度乏精子症や無精子症におけるY染色体の微小欠失と次世代への伝播の問題。こうした課題は生殖医療を行ううえで必要な「生殖遺伝カウンセリング」として新たな領域を確立しつつある。

不妊治療を受けるカップルにとってARTの遺伝的リスクや未解明の点を理解するという点がもちろん重要である。しかし実際にはARTを提供する医療者側にとっても，一定の確率で生まれる先天異常や染色体異常のリスクをあらかじめ理解してもらうことで，実際にそうしたことが起こった場合のトラブルを未然に防ぐという意味もある。これまで情報提供は臨床遺伝専門医や生殖医療専門医などの医師によることが多かったが，近年は生殖遺伝カウンセリングとして認定遺伝カウンセラーや不妊専門看護師がART施設で活躍を始めており，ART治療のメリットとリスクについての充実した生殖遺伝カウンセリングがカップルの不妊治療の支援となっている。認定遺伝カウンセラーの資格は従来は看護師や理系の学部卒業者が取得していることが多かったが，最近では胚培養士の取得者も増加しつつある。

ART妊娠の周産期医療における問題点



谷村 憲司

神戸大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター

略 歴

1999年 3月 神戸大学医学部医学科卒業、神戸大学産科婦人科研修医
2004年 3月 神戸大学大学院医学系研究科卒業、医学博士
6月 神戸医療センター産婦人科医員
2006年10月 加古川市民病院(現、加古川中央市民病院)産婦人科副医長、医長
2010年 7月 神戸大学医学部附属病院産科婦人科特定助教
2011年 1月 神戸大学医学部附属病院周産母子センター産科病棟医長
7月 神戸大学大学院医学研究科産科婦人科助教
2012年 3月 大阪大学微生物病研究所免疫化学分野招聘教官
2014年 7月 神戸大学附属病院周産母子センター講師、神戸大学産婦人科外来医長
2015年 9月 神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野診療科長補佐
2018年11月 神戸大学医学部附属病院周産母子センター
(現、総合周産期母子医療センター)准教授

現在に至る

日本産科婦人科学会のARTデータブックによると2020年における生殖補助医療(ART)による妊娠から出生した児(ART児)は、約6万人であり、同年の出生児(約84万人)の7.2%をART児が占めることになる。さらに、2020年の総ART実施数の40%を40歳以上女性が占める。今後も、晩婚化が進むにつれて、周産期的にハイリスクである40歳以上のART妊娠がさらに増加することが予想される。妊娠前からハイリスク妊娠になることが明らかな不妊女性がART妊娠した場合に、ART実施施設と周産期管理施設の間で軋轢が生じることがある。逆に、ART、周産期医療に携わる医療従事者がともにART妊娠の周産期における問題点を理解しておくことで不妊患者により安全なARTならびに周産期医療を提供することが可能になる。

一方、我々の施設では、流産を繰り返し生児が得られない、所謂、不育症の診療を行っている。不育症の原因としてカップルどちらかの染色体均衡型転座保因、胎児染色体異数性が含まれる。前者に対しては着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)、後者に対しては着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)を併用したARTが理論的には生児獲得率向上に寄与しそうだが、残念ながら、それらの有用性についてのエビデンスは今のところない。

本発表では、ART妊娠における妊娠高血圧症候群(HDP)、妊娠糖尿病(GDM)、早産、Placenta accrete spectrum(PAS)などの産科合併症発生リスク、児への短期・長期的影響について、主に、最近のシステマティック・レビュー、メタ解析などの研究報告や自験例を基にレビューする。

①ARTと産科合併症

a) HDP: 自然妊娠 vs ART妊娠ではART妊娠、新鮮

胚移植(fresh ET) vs 凍結胚移植(FET)ではFET、自然周期のFET(NC-FET) vs ホルモン補充周期のFET(HRC-FET)ではHRC-FETで、それぞれHDP発生リスクが高いという報告が多い。また、卵子提供ではHDP発生リスクが特に高いとの報告もある。

b) GDM: 自然妊娠 vs ART妊娠ではART妊娠、自然妊娠 vs IVF妊娠ではIVF妊娠、NC-FET vs HRC-FETではNC-FETで、それぞれGDM発生リスクが高いとする報告がある。一方、自然妊娠 vs ICSI妊娠、ならびに、fresh ET vs FETではGDM発生リスクに有意差はないとの報告がある。

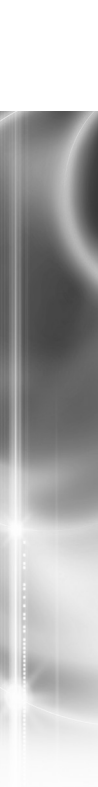
c) 早産: 自然妊娠 vs ART妊娠ではART妊娠、fresh ET vs FETではfresh ETで、それぞれ早産リスクが高いという報告がある。

d) PAS: 前置胎盤を合併しない場合、ART妊娠がPASの最大のリスク因子であるとの報告がある。また、自然妊娠 vs IVF妊娠ではIVF妊娠、fresh ET vs FETではFET、NC-FET vs HRC-FETではHRC-FETで、それぞれPAS発生リスクが高いとする報告が多い。さらに、自然妊娠に合併したPASよりもIVF妊娠に合併したPASの方が分娩前診断は困難であるとの報告がある。

②ARTが児に及ぼす影響

a) 低出生体重(LBW): 自然妊娠 vs ART妊娠ではART妊娠、fresh ET vs FETではfresh ETで、それぞれLBW児発生リスクが高いとの報告がある。

b) 先天異常: 自然妊娠とART妊娠の比較で、心臓、中枢神経系、泌尿生殖器系、筋骨格系のそれぞれの形態異常発生リスクは、いずれもART妊娠で高かったが、染色体異常発生リスクには有意差がなかったとの



報告がある。また、imprinting異常症の一つである Beckwith-Wiedemann 症候群は、ART において相対危険度 9 との報告もあるが否定的な意見もある。

c) 発達障害：自然妊娠との比較で ART 妊娠は脳性麻痺の高リスクであり、他方、IVF は自閉症発生リスクを高めず、ICSI は高めると報告されている。

d) メタボリック症候群：臨床研究や動物実験で、ART 児は、糖や脂質代謝異常、高血圧などから心血管疾患に罹患しやすい、所謂、メタボリック症候群の高リスクとなる危険性が示されている。

妊娠率を向上させる未来のART



向田 哲規

広島 HART クリニック
理事長・院長

略 歴

1985年 高知医科大学医学部産科婦人科学教室入局
1988年 マイアミ大学医学部生化学教室と生殖医学教室へ留学：排卵機構の研究および体外受精 (IVF) の基礎と臨床の知識習得
1989年 帰国し、高知医科大学医学部産科婦人科助手として勤務
1990年 産婦人科専門医認定、ダイヤモンド不妊クリニックへ留学 (Diamond Institute for Infertility, New Jersey, USA) 生殖補助医療のラボディレクターとして勤務し、臨床研究も行う。
1995年 5年間の留学研修の後帰国し、広島HARTクリニックに勤務：院長として高度生殖補助医療の症例を管理し、基礎・臨床研究にも従事、ヒト胚の低温保存法 (ガラス化法)、高倍率精子選別による顕微授精法 (ICSI/IMSI)、持続胚観察システム (タイムラプス) バーコードを用いた生殖補助医療 (ART) 安全管理システム等の提唱・導入など
2002・2003年 日本受精着床学会、世界体外受精会議記念賞
2005年 ガラス化胚盤胞移植法のビデオがASRMのビデオ部門優秀賞
2010年 ガラス化胚盤胞移植の周産期成績に関する抄録が、ESHREの口頭発表のClinical Science Awardの候補となる。
2013年 広島HARTクリニック、理事長・院長
(社) 日本産婦人科学会認定専門医、(社) 日本生殖医学会認定生殖医療専門医
日本受精着床学会理事、RBM OnlineのEditorial Board、日本IVF学会常務理事

未来のART医療がどのようなアプローチになっているかを考慮する際参考になるのは、今までART医療がどのように発展してきたかの過程であり、1978年に世界初の体外受精による児が報告されて以来44年が経過し、ART医療の両輪ともいえるべき臨床部門、ART Labo部門は他の医療現場以上に、社会的・倫理的状況の変化、科学技術の進化・発展に伴って劇的に進化し、そのレベルは遙かに向上してきた。臨床面ではやはり誘発薬剤の種類及びそれを用いたプロトコルが大きく変化し (PPOS法等)、また不妊原因検索のための検査も多岐に渡り、子宮内膜受容能検査、内腔の細菌叢検査などは以前全く考慮されなかった分野である。

それと同様に、ARTラボにおいても1990年付近の通常の媒精による体外受精と初期胚移植しかなかった創成期には考えられなかった顕微授精、培養液及びそのシステムの変遷、ガラス化低温保存、タイムラプス観察・培養、PGTなどが加わり受精率・胚盤胞発達率・着床率は目覚ましく向上した。ARTラボ技術の変遷において着床率の改善に大きく寄与した技術革新には、緩慢凍結法からガラス化低温保存法への進化、従来の顕微授精からPIEZO ICSIへの進化、通常のIncubator内で培養 (1～2回/日の観察のみ) からタイムラプス観察・培養への進化の3つがある。

胚培養士、今ではART臨床医にとってこの3つの中で最もインパクトが大きいと考えている技術が、タイムラプス観察である。卵が受精し、その後の分割経過、胚盤胞までの発達経過を培養環境に負荷をかけず何時でも観察でき、その画像を遡ってReview観察が可能になった点は、良好受精卵 (胚盤胞) を得ることが最大目標であるART医療にとっては画期的である。

現在、ART診療施設の多くがこのタイムラプス観察・培養機器を導入し臨床使用しており、これにより定点観

察では見逃していた早期の前核形成、異常な分割経過が判明し、PGTへの細胞生検時期の適切な判断など、胚観察・選択の重要なToolである。このタイムラプス機器を観察・胚選別に使うという受動的 (Passive) な使用方法から、この機器を利用して胚発達及び着床能を改善するという能動的 (Active) な利用の仕方も今後の展開としてはあり得る。その例として広島HARTクリニックが数年前より積極的に施行しているのが、「Embryo Plasty」であり、これは胚盤胞形成に関係せず、妨げになるフラグメントや遊離細胞片を除去することで、その後の胚発達の改善を目的としている。方法の動画は講演にて供覧するが、フラグメントや遊離割球がある部分の透明帯を大きくレーザーで除去し、胞胚腔の拡大につれてそれらが胞胚腔の外に押し出され、胚盤胞を形成する細胞同士の接着・融合が促進され、これにより通常培養状況では変性に至る可能性が高い胚をHatchedした胚盤胞まで発達させることが出来る技術である。その他、現在通常に施行していることに何か加えて有用性を高める一つにPGT-Aの際にSNVジェノタイプピングも併用する点がある。これは胚盤胞の外細胞層の細胞を5～7個程度採取し、その染色体異数性の状態を調べるPGT-Aは細胞生検という胚にとって最も侵襲的な操作が必要であるため、得られる受精卵の染色体に関する情報はCNV解析による異数性解析だけでなく、SNVを用いた倍数性解析の結果も加えてより精度を高めることは有用である。

「妊娠率を向上させる未来のART」の技術には、NGSの技術の汎用化がPGT-AのART医療利用を一般化したように、生命科学に関する技術が進化することでART医療が飛躍的に進化し妊娠率の向上に寄与する面と、前述したように現在行っている技術を見直し進化させることの積み重ねがもたらす面があり、何か良い方法は?と情報収集する姿勢が重要である。

産婦人科出身造血幹細胞研究者が想造する未来医療



宮西 正憲

神戸大学大学院医学研究科
内科系講座
小児科学分野
造血幹細胞医療創成学
特命教授

略歴

1999年 京都大学医学部卒業
京都大学医学部婦人科学産科学教室入局
2009年 京都大学大学院医学研究科修了(医学博士取得)
京都大学大学院医学研究科医化学教室GCOE特定研究員
2011年 京都大学大学院医学研究科医化学教室助教
米国スタンフォード大学医学部博士研究員
2016年 ネクスジェン株式会社共同創業
2017年 理化学研究所生命機能科学研究センター臨床橋渡しプログラムリーダー
2022年 現職

約30億塩基対にもものぼるヒトゲノム配列の完全解読を目指した「ヒトゲノム計画」は、生命科学の発展のみならず、医学の発展に大きく寄与したことは疑いの余地がない。1990年に始まったこの壮大なプロジェクトから得られた大量の遺伝子情報をもとに、様々な難病の原因やがんの発生メカニズムなど数多くの知見がもたらされた。また最近では、これらの解析結果を利用した将来の疾患発症リスク予測を謳う遺伝子診断ビジネスが社会現象化しつつある。しかし、これらの遺伝子診断がもたらす医学的意義は、疾患発症予防リスクの低減を目指した生活習慣改善など、一定の効果は期待されるものの、医療業界全体への影響はまだ限定的であると予想される。その理由としては、遺伝子診断から得られる知見が、病態メカニズムの解明には至っていないことや、原因が明らかになったとしても遺伝子治療自体が技術的に困難であることなどが挙げられる。産科領域における遺伝子検査を含む出生前診断などが、その良い例である。

その一方で、「ヒトゲノム計画」は、様々な技術的革新をもたらしてきた。単一細胞レベルでの細胞情報の抽出および解析技術、特に遺伝子発現を網羅的に計測可能なシングルセルRNA-seq解析(scRNA-seq)は、新たな生命科学、医学研究の扉を開きつつある。2016年に発足したHuman Cell Atlasと呼ばれる国際プロジェクトでは、scRNA-seq技術を用い人体を構成する約37兆個全ての遺伝子発現パターンを明らかにすることを目標としている。本プロジェクトは、細胞レベル、臓器レベルでの細胞情報の不均一性を1細胞レベルで解き明かし、未来の個別化医療に向けた人体地図を描くという壮大な計画であるが、極めて膨大な情報量から人種等の違いを超えた共通ルールを個体全体で高精度に理解するのは容易ではないと思われる。また想定

される人体地図を用い実際に個別化医療へと展開するには、技術的な安定性、経済的な問題、臨床現場への技術導入方法など、解決すべき課題は少なくない。

我々の研究室では、個別化医療実現の鍵を血液細胞およびその解析技術が握っていると予想している。人体を構成する37兆個の細胞のうち約7割を血液細胞が占めること、また血液細胞の産生自体は主に骨髄内で行われるものの、産生された血液細胞の殆どが血流を介し臓器間の情報の仲介役や恒常性の維持役を担っていることから、我々の予測以上に生体に起こりうるあらゆる現象、さらには疾患の発症そのものが、血液細胞により強く制御されていることが予測される。抗PD-1抗体、抗CD20抗体、抗CD47抗体のように、異なる血液細胞をターゲットとし、異なるメカニズムで細胞制御することで、数多くの疾患がこれまでとは異なる機序で治療可能であること示した実例は、その良い例である。本シンポジウムのテーマであるARTに関しても、異なる個体由来の細胞融合(受精)や胚の成育に免疫寛容が必須であるなど、血液細胞、特に免疫細胞による関与は重要であることが伺える。

本発表では、最近の血液解析技術や科学的知見の紹介も含め、血液細胞の持つ可能性のみならず、次世代型血液細胞解析技術が、疾患診断から病態解明、さらには治療技術開発へと展開可能か、また未来のARTに貢献しうるかを議論したい。

生殖医学の基礎研究や最新技術から見える未来



大月 純子

岡山大学生殖補助医療技術
教育研究センター
岡山大学大学院 環境生命科学学域
英ウィメンズクリニック

略 歴

2007年
1996年～2015年
2015年～2017年
2017年～現在

お茶の水女子大学人間文化研究科博士後期課程修了 理学博士
永井クリニック(現・永井マザーズホスピタル)培養室長
英ウィメンズクリニック研究開発部門主任
岡山大学 生殖補助医療技術教育研究センター准教授
岡山大学大学院 環境生命科学研究学域准教授 兼担
英ウィメンズクリニック 兼業

＜生殖医学の基礎研究から見える未来＞

卵成熟機構には未解明の部分が存在し、不妊原因が卵の異常によるものである場合には現在の医療では治療できないことが多い。ARTを何回も行い妊娠に至らない患者が少なくない現状にて、生殖医学の基礎研究の殆どは治療に繋げるための研究であるが、治療を終えるための研究も必要であると考えている。

卵成熟過程にはさまざまな遺伝子や分子が関与しており、これらの関連する遺伝子の異常が不妊を惹起することが近年の研究により明らかになりつつある。変異原性薬剤であるENU (N-ethyl N-nitrosourea) を用いて遺伝子変異を起こしたマウスのうち、減数分裂中の交叉異常のために不妊を呈し、*RNF212*が原因遺伝子であることが判明している*repro57*雄マウスでは、精子細胞から精子が形成されず不妊となることが報告されている¹⁾。一方、雌では卵形成・排卵・受精に異常は見られないが、MII期卵母細胞では姉妹染色体の動原体が不対または距離が離れている頻度が高いことから、染色体分離異常が生じ、多くの胚発育が4細胞から8細胞期で停止することが判明した(論文執筆中)。よって*repro57*雌マウスと同様な表現型を有する患者や、多前核、卵成熟異常など減数分裂時の異常を呈するなど、遺伝子変異を疑う患者を対象に、*RNF212*遺伝子をはじめとする遺伝子変異に起因する不妊原因を明らかにすることは、不妊治療へ新しい展開をもたらすと期待される。我々は現在これらの患者を対象に遺伝子変異を網羅的に解析し、未知の不妊原因究明を目指している(科研20K09620)。現時点において、体外受精3回以上反復不成功患者25名と自然妊娠により出産した10名を対象とした網羅的な遺伝子解析が完了し、タンパク質合成に重大な悪影響を与える可能性があるフレームシフト変異、スプライス部位変異等のうち自然妊

娠出産者に存在しない遺伝子変異をふるいにかけ、7つの遺伝子変異が抽出された。本講演ではこれらの遺伝子変異のうち、新たな不妊原因となりうるものが推測される変異について文献考察を含めて解説する。

＜生殖医学の最新技術から見える未来＞

生殖医学の発展には動物実験を用いた最新技術の開発が著しい一方、ヒト特異的な現象を用いた最新技術の開発は困難となる。我々は2007年にヒト卵母細胞以外には見られない減数分裂時の染色体凝集塊による細胞質置換法(核移植)を報告したが²⁾、動物実験ができないこと、ヒト卵の受精実験が国の倫理指針で認められていなかったことから胚発生能の検証が不可能であった。マウス卵母細胞では通常起こらない染色体凝集塊がcAMPを上昇させる薬剤であるIBMXの高濃度添加培養液で培養することにより染色体凝集が可逆的に起こることを見出し、動物実験による染色体凝集塊置換法の道が開けた。ミトコンドリア病患者をはじめ、卵細胞質置換を必要とする患者の未来へと繋げたい。

参考文献

- 1) Fujiwara Y, Matsumoto H, Akiyama K, Srivastava A, Chikushi M, Ann Handel M, Kunieda T. An ENU-induced mutation in the mouse *Rnf212* gene is associated with male meiotic failure and infertility. *Reproduction*. 2015; 149:67-74. PMID: 25342176
- 2) Otsuki J, Nagai Y, Sankai T. Aggregated chromosomes transfer in human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28:401-4. PMID: 24316045

不妊症看護認定看護師が考える Y, Z 世代への生殖看護



小松原 千暁

IVF 大阪クリニック看護部長
不妊症看護認定看護師

略 歴

1990年3月	北海道伊達赤十字看護専門学校卒業
2003年7月	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
2013年4月	看護師長
2020年4月	現職

看護師、不妊症看護認定看護師、生殖医療コーディネーター
日本生殖看護学会理事、日本生殖心理学会評議員、日本IVF学会評議員
関西がん治療と妊孕性温存の勉強会代表

Y世代とは、アメリカにおいて1980年代前半から1990年代中頃までに生まれた世代で、日本では「ゆとり世代」に相当する。Z世代とは、1990年代中頃から2010年代前半までに生まれた世代で、日本では「脱ゆとり世代」といわれている。これらの世代の共通点は、デジタルネイティブという点である。ネットリテラシーが高く、情報収集力が非常に優れている。また、コスト・パフォーマンスやタイム・パフォーマンスを重要視するという特徴をもっている。一方、育ってきた時代や社会情勢は、その世代の考え方や価値観に影響を及ぼし、Y世代とZ世代の間にはジェネレーションギャップがあるといわれている。近年、職場や教育現場においては、各世代の特徴や世代間の違いを理解し、各世代に応じた対応が進められている。現在、不妊治療を受けている患者のほとんどはY世代である。そして、医療を提供する医療従事者はY世代より更に世代が上のX世代と認識しておく必要がある。近い将来不妊治療を受ける患者はY世代からZ世代に移行するため、不妊診療においても各世代に応じた対応が必要だと考えられる。

私が不妊症看護認定看護師として行う看護支援は「患者の感情に寄り添う」、「正確な情報を分かりやすく提供する」、「二人の未来を一緒に考える」の3つを基本としている。患者が妊活中に抱く感情は様々であり、その気持ちを吐露できる場を提供し、妊活背景をアセスメントした上で感情に寄り添う。そのために患者との面談時には適度なパーソナルスペースを設けることを心掛けている。次に患者が納得のいく治療選択ができるよう、正確な情報を提供することが重要であると考え実践している。最近はインターネット等で簡単に情報を収集できるが、その情報が必ずしも正しいとは限らない。患者が誤ったり偏ったりした情報に惑わされないよう、正しい情報を提供しなければならない。また、不妊治

療には専門的な内容が多いため、患者が理解することは非常に困難である。できるだけ専門用語を使わず、分かりやすい言葉で説明し、患者が理解できるように努めている。しかしながら、前文にも述べたように、医療者がX世代、患者がY, Z世代になる為、ここでも大きなジェネレーションギャップが生じている事を理解して、情報提供を行う必要がある。初診時にはデジタルネイティブな患者がネットの情報をどのように、どこまで理解しているのか、情報を引き出し、正しい情報と不正確な情報を医療者側が即座にアセスメントを行い、軌道修正を行っていく事が大切だと感じる。更に、患者が「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に、たとえ不妊治療中であっても自己配偶子以外の選択肢として卵子提供や養子縁組、また二人の生活をも想定した幅の広い選択肢の情報提供を行う。これらの多くの情報をもとに“二人の未来を一緒に考える”ことに責任感を持って携わり、患者を中心とした患者ファーストの看護支援を実践している。本講演では、近い将来不妊治療を受ける患者がY世代からZ世代に移行することを想定し、当院で現在実践している“先を見据えた生殖看護支援”を解説すると共に“これからの看護支援”について説明する。

培養環境におけるミネラルオイルの役割と クオリティーコントロールの要点



八尾 竜馬

扶桑薬品工業株式会社
研究開発センター

略 歴

2002年

大阪薬科大学大学院薬学研究科博士前期過程修了

扶桑薬品工業株式会社研究開発センター研究員

2008年

扶桑薬品工業株式会社研究開発センター主任研究員

2013～2015年

大阪大学微生物病研究所 伊川正人研究室に出向

2020年～現在

扶桑薬品工業株式会社研究開発センター上席研究員

2012年～現在

国際医療福祉大学生殖補助医療胚培養分野非常勤講師

2015年～現在

近畿大学生物理工学部 山縣一夫研究室研究員

2021年～現在

横浜市立大学医学研究科 小川毅彦研究室客員研究員

ミネラルオイルは、石油を精製することで得られる常温で液状の炭化水素類の混合物である。無色澄明度においや味がなく、安全性が高いことから、軟膏やクリーム、湿布剤などの医薬品、ベビーオイルやハンドクリームなどの化粧品、食品製造機械の潤滑油など、安全性に配慮が必要な種々の製品に多用されている。

ミネラルオイルを用いた着床前胚のマイクロドロップ培養法の歴史は古く、1960年代前半に発案され (Tarkowski, A. K., *Nature*, 1961; Brinster, R. L., *Exp Cell Res.*, 1963; Gwatlin, R. B. L., *PNAS*, 1963), その有効性が報告されている。培養液をミネラルオイルで覆うことで浸透圧やpH変動を抑制し、コンタミネーションを防止できる。また、マイクロドロップ中で胚培養するとオートクライン、パラクライン因子の拡散が抑制され、発生率が向上すると考えられている (Wale, P. L., & Gardner, D. K., *Hum. Reprod. Update*, 2016)。その他にも微小環境に配偶子や胚を留めておけるため顕微操作や観察が容易になるといった利点があり、多くの不妊クリニックはミネラルオイルを用いている。一方、ミネラルオイルの品質にはばらつきがあり、胚発生を阻害する場合があることが報告されている (Sifer, C., et al., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2009; Morbeck, D. E., et al., *Fertil. Steril.*, 2010)。その原因として、ミネラルオイル中の不純物の関与や (Fleming, T. P., et al., *Fertil. Steril.*, 1987)、過酸化による経時的な品質低下が挙げられている (Otsuki, J., et al., *Fertil. Steril.*, 2007)。すなわち、生殖補助医療を実施する際は、高純度のミネラルオイルを選択し、過酸化が進まないよう適切に管理することが肝要である。

そこで本講演では、我々が構築・運用しているミネラルオイルの純度と過酸化の評価法を紹介した後、劣化

を予防するための保管法の要点を実際のデータを交えて論ずる。また、培養液の浸透圧やpHの変化をできる限り抑制するには、どのようなミネラルオイルを選択し、どのように使用すれば良いか議論したい。

精子DNA断片化が不妊治療に与える影響



武内 大輝

三重大学大学院
医学系研究科産科婦人科学

略 歴

2014年3月

7月

2014年4月～現在

5月～2015年1月

2015年5月～現在

京都大学大学院医学研究科単位取得満期退学

学位取得(医学博士)

三重大学大学院医学系研究科産科婦人科学助教

IVF なんばクリニック技術研修

三重大学医学部附属病院高度生殖医療センター胚培養士長

体外授精で治療する不妊患者の中には反復で胚質不良となり、胚移植に至らないケースが一定数存在する。近年、胚質不良の原因の1つに、精子DNA fragmentation (Sperm DNA Fragmentation: SDF) が関与している報告が散見される。SDFは受精、胚発生、着床、妊娠に影響を及ぼす可能性があり、SDF値が10%以上である場合は受精率が下がることが報告されている。加えて飲酒や喫煙などの生活習慣がSDFを増加させることも報告されており、体外受精成績の向上のために、SDF値を正確に測定した上でSDF値を低減させる手法を選択・開発することが重要となっている。

SDF検査法にはSperm Chromatin Structure Assay (SCSA)法、Halosperm法、TdT-mediated dUTP nick-end-labeling (TUNEL)法などがあるが、当院では高感度なSDF検査として、TUNEL法とフローサイトメトリーを組み合わせた(TUNEL-FCM法)検査を2020年より導入し、臨床で提供している。当院では、体外受精前に全症例に対して密度勾配遠心(density gradient centrifugation: DGC)法によって調整された精子について本検査を実施しており、そのSDF値が基準値を上回る場合は非遠心法による精子調整を推奨している。

我々はこれまで、TUNEL-FCM法とSCSA法の相関性、DGC法よりも非遠心法で選別した精子のSDF値が低減すること、DGC法と非遠心法による体外受精成績に与える影響などを、生殖医療に関連する様々な学会で報告してきた。本発表では、SDFに係る検査法の基礎的な原理、当院がSDF検査法としてTUNEL-FCM法を採用した経緯、当院におけるこれまでのSDFに関連した研究の結果のまとめから、現在実施中研究の一部について発表するとともに、SDFの最近の状況についても述べる。

培養環境における揮発性有機化合物 (VOC) の影響



藤村 佳子¹⁾

荒木 泰行²⁾, 上村 るり子¹⁾,
山口 貴史¹⁾, 久保 祐子¹⁾,
佐藤 雄一¹⁾
1) 高崎 ART クリニック
2) 群馬パース大学
医療技術学部
検査技術学科

略 歴

2003年

北里大学獣医畜産学部動物資源科学科卒業

東京 HART クリニック

2004年

セキールレディースクリニック主任

2007年

高崎 ART クリニック

2010年

同培養室主任

2019年～現在

同培養室室長

2021年に日本生殖医学会が刊行した生殖医療ガイドラインによると、採卵室・培養室の備えるべき条件として「培養室の大気質の最適化のためHEPAフィルターを設置し、または揮発性有機化合物 (VOC) を制御すること」との記載がある。しかし現在、ART施設におけるVOC濃度の適正基準はなく、培養室内のVOC濃度を低くすることが漠然と望まれているだけである。VOCは大気中に容易に揮発し、多量のVOCは人体において有害であると共に、人体への曝露限度をはるかに下回る量であったとしても、VOCから生じる粒子を吸引し続けると人体に有害であるとの報告がある (VOCについて、施設整備地域連絡協議会資料2000、環境省、VOC排出インベントリ作成書に関する調査業務報告書2019)。また、ラボラトリー内においてVOC濃度が高いと胚に悪影響があり、VOCを極力除去することで胚発生率や妊娠率の向上につながったという報告もある (R.Y.Khoudja.et al.J.Reprod 2013, Nupur Agarwal.et al.J.Reprod 2017)。そして、我々胚培養士が普段ARTで使用しているプラスチック製品には細胞毒性があることが以前より指摘されているが、それら製品の多くが臨床的な胚培養目的で製造されている訳ではない (DeHaan. et al. 1971, Bavistor. et al. 1995)。VOCが培養室にどのくらい存在し、ルーチンで使用しているプラスチック製品にはVOCがどのくらい残存しているのか、そしてVOC濃度が高く検出された製品を使用することでラボワークにどのような影響があるかについては、未だはっきりと解明されていないのが現状である。

そこで、我々は培養環境におけるVOCの影響を調べる為に、VOC Meter ver. 20(RI)を使用し、①培養室内のVOC濃度の測定、②加湿・ドライインキュベーター内のVOC濃度の測定、③消毒用エタノール

噴霧時のインキュベーター内のVOC残留濃度の変動、④5種の15mL遠心チューブ内のVOC残存量、⑤チューブ内のVOCが精子運動性に及ぼす影響について検討した。①②③については、培養室にVOCがどのくらい存在し、場所によって差があるのかを検討した。またVOCを発生させる要因と、その発生したVOCがインキュベーター内で培養している卵や胚に影響を及ぼさないように当院で取り組んでいることについて述べる。④については、普段使用している15mL遠心チューブをメーカー、材質別でVOC残存量を測定し、チューブの蓋を閉めた状態、蓋半開き、蓋なしで一定時間放置後に測定した場合と、チューブ内に培養液を分注し蓋を締めてからの時間経過におけるVOCの変動を報告する。⑤では、各種チューブにおける精子運動解析システムSMAS (D1TECT) を用いた精子サバイバルテストの結果を解析する。

培養環境におけるVOCの影響を詳しく知ること、ラボワークでのVOCを極力制御することが可能になり臨床成績の向上へとつながていけると我々は考えている。

Growth factor (成長因子) 添加培養液の特徴と有効性について



泊 博幸

アイブイエフ詠田クリニック
副院長・培養部長

略 歴

2003年 広島県立大学生物資源学部生物資源開発学科卒業
アイブイエフ詠田クリニック培養部入職
2004年 アイブイエフ詠田クリニック培養部部長
2009年 県立広島大学大学院総合学術研究科生命システム科学専攻博士前期課程修了
2012年 県立広島大学大学院総合学術研究科生命システム科学専攻博士後期課程修了
博士(生命システム科学) (指導:堀内俊孝教授)
2020年 九州大学大学院医学系学府医学専攻(生殖病態生理学)博士課程修了
博士(医学) (指導:加藤聖子教授)
2022年 アイブイエフ詠田クリニック副院長(兼任)

認定資格

生殖補助医療管理胚培養士(日本卵子学会・日本生殖医学会認定)

役職

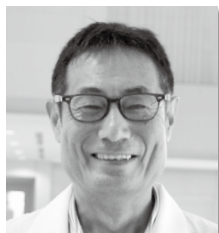
日本受精着床学会(評議員・幹事), 日本卵子学会(理事), JISART(培養部門副部門長),
日本がん・生殖医療学会(培養部門委員長, 理事)

体内でのヒト胚の発生は、卵子と精子が卵管内で会うことで開始し、卵管内の環境および着床前の子宮内の環境に制御され進行する。ヒト胚の体外培養に用いられる培養液は、この体内環境成分を模倣することで体外において受精卵を着床前の胚盤胞まで発生させることを可能とした。しかし、現在の胚培養液の大部分には、母体生殖管から分泌される成長因子などは含まれておらず、完全に体内環境を再現するには至っていない。実際にヒトを含めた様々な哺乳動物種における研究により、数多くの成長因子のリガンドとその受容体が着床前胚と母体生殖管共に発現していることが示されており、胚の発生速度や胚盤胞発生、さらに細胞数やアポトーシス制御に影響を与えることが示されている。

現在、生殖補助医療において市販されている成長因子添加培養液としては、インスリン含有培養液と顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF)含有培養液がある。インスリンは、糖の代謝を調整するホルモンとして知られており、体外培養胚の代謝活性や細胞増殖を促進することが報告されている。ヒト胚の体外培養においてもインスリン含有培養液を用いることで、胚発生能と胚移植後の臨床妊娠率が改善されることが報告されている。一方、GM-CSFは、ヒト胚の体外培養において近年最も注目されている成長因子の一つであり、主に卵管や子宮内膜の上皮細胞で分泌され、胚発生と着床環境それぞれに対する作用が報告されている。胚に対しては、細胞の増殖や分化またはアポトーシス制御に作用し、胚盤胞への発生を促進することや細胞数が増加することが報告されている。また、着床環境に対しては、免疫応答制御因子として胚着床

の場である子宮内膜に作用し、子宮内膜の免疫応答を寛容に調節することで胚の着床を促進することが報告されている。実際に他施設共同ランダム化比較試験においてGM-CSF含有培養液は、胚移植後の臨床成績を改善させることが示されており、中でも流産歴のある症例において有用性が高いことが報告されている。われわれも、GM-CSF含有培養液を流産歴のある分割期凍結融解胚移植に用い、継続妊娠率が改善される結果を得た。また、新たな試みとして子宮内膜刺激胚移植法の様にGM-CSF含有培養液による子宮内膜刺激の臨床的有用性について凍結融解胚盤胞移植周期において検討し、GM-CSF含有培養液による子宮内膜刺激は、胚の着床を促進し流産を軽減させ、妊娠継続率が高くなる結果を得た。本講演では、主としてGM-CSF含有培養液の特徴と有効性について、当院での使用方法と臨床成績を含めてご紹介する。

卵巣移植 ～国内外の比較～



京野 廣一

日本卵巣組織
保存センター (HOPE)

略 歴

医療法人社団レディースクリニック京野理事長
(日本卵巣組織保存センター (Human Ovarian-tissue Preservation Enterprise HOPE)・
京野アートクリニック仙台・京野アートクリニック高輪・京野アートクリニック盛岡)
日本生殖医学会代議員／日本産科婦人科遺伝診療学会代議員／日本生殖発生医学会理事／日
本不妊予防協会理事／JISART (日本生殖補助医療標準化機関) 理事／日本受精着床学会理事・
倫理委員／生殖バイオロジー東京シンポジウム顧問／日本IVF学会功労会員／日本卵子学会功
労会員／日本産科婦人科学会産婦人科専門医・指導医／生殖医学会生殖医療専門医・指導医

卵巣組織凍結 (OTC) のEndpointは卵巣組織移植 (OTT) 後の健児の出産である。世界ではOTC/OTTにより2004年以降、200例以上の出産報告があり、徐々にその臨床的有効性が示されつつある。OTC/OTTの領域を牽引する欧州5施設の285例の成績 (2021年) では、移植当たりの妊娠率37% (106/285)、生産率26% (75/285) と報告されている。また、米国の単施設の報告では13例のOTT実施後、10例が自然妊娠し、妊娠率77% (10/13)、生産率69% (9/13) であり、国内の出産例は早発卵巣不全に対する2例である。ここで、国内のOTCに関する懸念点である凍結法について改めて取り上げたい。世界でOTT後の出産が報告された症例のうち、97%以上は緩慢凍結法によるものであるが、Sanadaらによる2011-2015年の国内アンケート調査では、27施設中25施設でガラス化法によるOTCが採用されている。122例のOTC実施、及び7例 (4施設) のOTT実施が報告されたが、妊娠例は0例、詳細は不明である。また、重松・高井 (2022年) の報告においても、OTC実施232例、妊娠0例とされている。ただ、OTT後の採卵で「採卵できた卵胞・卵子の由来は不明」であり、OTT後の妊娠で「真の意味での卵巣組織移植の有効性を実証するまでには至っていない」と同グループの報告もあり、移植した卵巣からの卵子による妊娠か否かの判断も曖昧なままである。2021年4月、国による小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業が開始された。日本では明確なエビデンスの無いまま、多くの施設でガラス化法が採用され、今も実施され続けている。ここでいったん立ち止まり、日本でOTC/OTTを実施された方々の検証、ならびに各ガイドライン策定の経緯を学び、これからの日本の進むべき方向を決定するべきではないだろうか？ また、OTC/OTT実施後の妊娠が移植した卵巣組織

由来の卵子による妊娠である証明はOTC/OTTのエビデンス構築のために重要である。そこで、これまでのOTC/OTTによる妊娠出産例から抜粋した必要不可欠な項目を記載する。

① OTCの適応、② OTC時年齢、③ OTT時年齢、④ OTC方法 (Cryosupport=Ova Cryo Device TypeM®, Cryotissue, SF法)、⑤ OTC時の卵胞密度、viability test、悪性腫瘍細胞の再移入の検査、⑥ 原疾患治療の詳細 (手術、化学療法、放射線療法など)、⑦ 患者の妊娠希望と腫瘍専門医の移植許可、⑧ 移植部位、⑨ 移植切片数 (サイズ、卵胞密度)、⑩ 移植決定時の血中FSH、LH、E2、P、AMH、AFC、月経、排卵の有無、無月経の期間、⑪ OTT時の卵巣残存 (原始卵胞の有無を確認するための生検) の有無や卵管の疎通性とpartnerの精液所見、⑫ 移植後の定期的なホルモン検査 (LH、FSH、E2、P) と移植部位からの卵胞発育 (USG)、⑬ 月経や移植部位からの排卵 (USG、E2、P) の有無、⑭ 妊娠 (自然妊娠 or IVF妊娠: β -hCG、USG)、出産と児の情報、⑮ 母児の継続的なフォローアップ、⑯ OTT後の卵巣機能の持続期間

これらが適切に記録されれば、OTC/OTTによる妊娠出産が移植卵巣組織切片からの卵子であることを立証するために有効となり得る。本講演では、上述したOTC/OTT実施の根本的な課題や今後の解決策について概説したい。

悪性リンパ腫で、ガラス化法による凍結卵巣組織移植後に妊娠・出産となった1例



原 鐵晃

県立広島病院生殖医療科、
広島中央通り香月産婦人科
生殖遺伝部

略 歴

1980年 広島大学医学部医学科卒業
1983年 呉共済病院産婦人科
1988年 米国コロンビア大学産婦人科麻酔科留学
1999年 広島大学助教授医学部附属病院(周産母子センター)
2007年 県立広島病院産科医療センター生殖医療科主任部長
2022年 県立広島病院生殖医療科・ゲノム診療科、広島大学医学部遺伝子診療科、
広島中央通り香月産婦人科生殖医療部、土谷総合病院産婦人科勤務

専門医

日本生殖医療学会生殖医療専門医、指導医
日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医
日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医(腹腔鏡/子宮鏡下手術)

最新のメタアナリシス(Hum Reprod Update, 2022; 400-416)によると、世界中で卵巣組織移植(OTT)を受けた少なくとも547名の女性の予後として、184名の女性が妊娠し、189人の生児が誕生、凍結卵巣組織による生児獲得率は28%と報告された。わが国の卵巣組織凍結(OTC)は200例を超えるが、OTT後生産例に関しては、OTT11例で4例が妊娠し、うち2例が計3回の健常児を出産したことを金森らが初めて報告した(本年度日産婦日本語ポスター95)。原疾患はすべて乳がんであった。この度、悪性リンパ腫化学療法前にガラス化法でOTCを行い、原疾患治療後OTTを行い、ARTにより挙児獲得となった1例を経験したので報告する。

患者は初診時34歳、3妊0産。既往歴として、X-1年、子宮頸部円錐切除術(病理検査Ib1)、その後結婚。同年、ロボット支援腹腔鏡下広汎子宮頸部切除術(倉敷成人病センター)。X年縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫のため広島大学病院受診、妊孕性温存目的にて当科紹介初診となった。DA-EPOCH療法予定で、猶予期間2週間と短期間のため十分なIC後、OTCとした。腹腔鏡下に、周囲癒着がない右卵巣を摘出し、超急速ガラス化法にて薄切皮質15片(1切片10×10×1mm)を凍結した。

化学療法後寛解状態となり、2年間の避妊後血液内科および産婦人科で妊娠許可となり、X+3年当科再診した。月経は28日周期で、月経3日目、AMH 0.27ng/mL、FSH 9.4 mIU/mL、LH 4.0 mIU/mL、E2 9.2 pg/mLであった。OTT前に採卵を試み、5ヶ月間に自然・低刺激周期4回、アンタゴニスト法1回の計5回卵巣刺激を行ったが、2回は採卵キャンセル、2回は卵子回収できず、卵子回収できた1回も変性卵であった。

以上の経過から残存卵巣から成熟卵子回収は困難と

判断し、①子宮頸癌再発徴候がなく、2) MRD検索として①原発悪性リンパ腫発生部位は縦隔で卵巣からは遠隔であり、②摘出卵巣の免疫染色で、CD3、CD20、CD79a陽性細胞は認めず、悪性細胞遺残の可能性は低いと判断しOTTの適応とした。X+4年腹腔鏡下に、残存左側卵巣に卵巣組織9片を同所性移植した。凍結卵巣組織片を融解後、3片ずつ皮質面を合わせて縫合連結後、腹腔内に導入し、卵巣を長軸に沿って切開し、皮質面が表になるように切開面に配置し縫合固定した。手術時間219分、出血量20gと少量であった。卵巣組織片にはHE染色で多数の原始卵胞を認めた。OTT54日後に月経再開、OTT90日で排卵を認め、hot flushも軽快した。その後、3回の排卵を確認後、卵巣刺激を開始した。アンタゴニスト法2回、自然周期・低刺激法4回を行い、分割期胚4個(4G1、8G1、9G1、10G1)を凍結した。ホルモン補充周期で融解胚移植を行い、2回目に化学妊娠したが挙児獲得には至らず、再度、自然・低刺激で採卵し新鮮分割期胚(10G1)を移植したが着床しなかった。その後、自然・低刺激で採卵し、新鮮胚盤胞移植(5AA)を行ったところ妊娠が成立した(胚移植後12日目hCG 787mIU/mL、OTT後1004日)。

胎児発育および胎児心拍確認後、周産期センター紹介。妊娠36週4日に選択的帝王切開術で女兒(体重2828g、Ap:8/9、臍帯動脈pH7.348)を出産した。

移植前に排卵は認め、同所性移植のため、採卵できた卵胞の由来は不明で移植切片由来卵子の妊娠とする根拠はない。しかしながら、OTTにより凍結可能胚を採卵できた周期は有意に増加しており($p<0.05$)、機序は不明だが卵巣の内分泌環境がOTTにより改善されたと考えられる。OTTが卵巣の内分泌環境に与える影響は、今後の重要な検討課題である。

卵巣組織移植 当院での経験から



塩田 恭子

聖路加国際病院
女性総合診療部・生殖医療センター

略 歴

1989年3月	横浜市立大学医学部卒業
4月～	虎の門病院産婦人科
2001年4月～	聖路加国際病院女性総合診療部
2014年4月～	同医長
2022年4月～	生殖医療センター長

【はじめに】がん治療の進歩にがん治療はがんの治癒のみではなく、その後のQOLについても重要視されるようになった。その1つに妊孕性温存治療がある。若いがん患者等が希望をもって病気と闘い、将来子どもをもつことの希望を繋ぐ取り組みの全国展開を図ることを1つの目的とした小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業が2021年4月より開始し、今後さらに妊孕性温存療法を希望する症例が増加すると考えられる。米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインでは、女性の妊孕性温存治療には推奨に胚凍結、卵子凍結、研究段階に卵巣組織凍結が挙げられている。このように、妊孕性温存治療として卵巣組織凍結は近年増加しているものの、まだまだ確立したものとは言えない。さらにはその凍結した卵巣組織を融解、移植をして、妊娠につなげた症例は、ごく少数にとどまる。今回当院で行った以下の卵巣組織移植症例2例より、今後の卵巣組織凍結・移植について考える。

【症例1】18才時に第7胸椎レベルの原始神経外胚葉性腫瘍のため手術。術後化学療法となる。化学療法1クール後腹腔鏡下に右卵巣を摘出時、緩慢法で29片に細切し、卵巣組織凍結を施行。化学療法終了後、月経発来なく、19歳時よりホルモン療法を施行していた。25歳で結婚し、挙児希望出現。左卵管間膜内に卵巣組織10片移植。卵巣組織移植後ホルモン療法下に卵巣刺激を行うも、反応せず。26歳時に再度卵巣組織を移植することとした。8片を融解し、1片をさらに1/2に切断し、16片とした。左右の広間膜後葉を切開し、後腹膜内に5-0プローリンにて数珠状につないだ卵巣組織を8片ずつ移植した。術後卵巣刺激により卵胞発育しICSIを行うも2回化学的流産となるが、挙児には至っていない。

【症例2】38歳時に乳癌のため術前化学療法予定とな

る。妊孕性温存を希望して外来を受診。既婚であり、胚凍結を試みたが採卵できず。卵巣組織凍結を強く希望し、腹腔鏡下に左卵巣を摘出した。卵巣は年齢に比して小さく、14片にわけて緩慢法で卵巣組織凍結を行った。乳癌について化学療法、術後妊娠を考え、不妊治療を施行したが、早発卵巣機能不全と診断され、卵胞の発育なし。40才時に卵巣組織移植希望となった。凍結した卵巣組織14片全部を融解し、5mm角に切断する。5-0プローリンにて6-7個を数珠状につなげたものを左広間膜後葉剥離部2連と右卵管間膜内に1連移植した。術後、何回か卵巣刺激を行うが、卵胞発育せず、採卵には至っていない。

【考察】2例を通じ、いかに卵巣機能を維持できるよう卵巣組織凍結・移植を行うか、その技術を考えていく必要性を強く感じた。今回の2症例はともに緩慢凍結であるが、近年卵巣組織凍結もガラス化法による凍結が多く行われている。また移植の方法も、移植部位や切片の大きさなど様々な方法があり、今後どの方法がより卵巣機能を維持できるかを検討していく必要がある。

当科における卵巣移植の現状と課題



脇本 裕

兵庫医科大学医学部
産科婦人科学講座

略 歴

2007年 兵庫医科大学卒業
2008年 兵庫医科大学病院卒後
臨床研修センター
2010年 兵庫医科大学病院
産科婦人科学講座入局
2013年 兵庫医科大学病院
篠山医療センター助教
2014年 明和病院産婦人科医員
2015年 兵庫医科大学産科婦人科助教
2018年 兵庫医科大学産科婦人科学内講師
2018年 コペンハーゲン大学博士研究員
2020年 兵庫医科大学産科婦人科学内講師
2021年 兵庫医科大学産科婦人科講師
現在に至る

所属学会

日本受精着床学会、日本生殖医学会、
日本生殖免疫学会、日本卵子学会

資格

2008年4月30日 医師免許（医師登録番号
第四七五六一九号）
2013年10月1日 日本産科婦人科学会
産婦人科専門医
2017年9月10日 母体保護法指定医
2018年4月1日 生殖医療専門医

学位

2018年3月22日 医学博士

化学療法や放射線療法などのがん治療は早発卵巣機能障害をきたし、妊孕性に影響を及ぼす。卵巣組織凍結（OTC：ovarian tissue cryopreservation）が妊孕性温存方法として用いられ、融解移植（OTT：ovarian tissue transplantation）後の妊娠、出産例が相次いで報告されている。当科においては、がん治療医と生殖医療医が迅速で緊密な連携が可能となるよう2016年1月に県内で「がん・生殖医療ネットワーク」を設立し、2017年からOTCに取り組んできた。OTCは1997年に臨床応用され、2004年に自家移植のうえ世界初の出産例が報告された。現在のところ諸外国を中心として、約200名以上の出産例が報告され、移植当りの妊娠率は約38%で生児獲得率は約26%と報告されている。諸外国においては緩慢凍結法（slow freezing法）が主に用いられ、本邦においてはガラス化法（vitrification法）が主に用いられている。当科においても、ガラス化法を採用しているため、妊娠率と生児獲得率は今後の課題である。

当科では、2017年2月から2022年8月までで、医学的適応によるOTCを32例で実施した。凍結卵巣をOTTした症例は平均凍結保存期間3年となるが未だ経験していない。現在のところ、世界でも凍結卵巣の使用率は約5%から10%前後とされ、必ずしも凍結卵巣の使用頻度は高いわけではない。コペンハーゲン大学の報告によると、OTCは1999年から開始され2020年までに1186例実施され、OTTは平均凍結保存期間8年間で計117例実施されている（凍結保存卵巣の使用率は10%）。

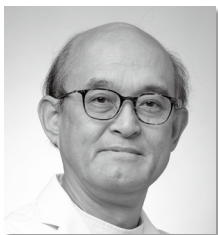
OTTの問題点の一つにOTTの際に悪性腫瘍細胞の微小残存病変（minimal residual disease; MRD）の混入による原疾患の再発の可能性が指摘されている。

当科においても、OTC目的に摘出した卵巣にMRDを認めた1例を経験した。MRDの問題解決に向け、OTC時に得られる未成熟卵と卵子卵丘細胞複合体（cumulus-oocyte complex; COC）の体外培養が考えられる。すなわち、OTCのために卵巣摘出した際、摘出卵巣から胞状卵胞が見られる場合には、注射針で卵胞を穿刺し、卵胞液を吸引する。回収された未成熟卵を体外成熟培養（IVM: In Vitro Maturation）に供する。さらに、卵巣皮質をハサミやメスを用いて薄切した後、皮質切片は凍結保存されるが、その際に卵巣皮質と髄質から培養液内に剥がれたCOCを顕微鏡下に回収してIVMに供する。成熟誘導によって得られた卵子で妊娠成立すれば、OTTは不要であるためMRDの再移入の可能性はなく生児獲得が期待できる。

ところで、白血病患者にけるOTCは、MRDのリスクが高い。このため、寛解導入療法後のOTCが推奨されている。しかしながら、化学療法による凍結卵巣内における原子卵胞の影響が懸念される。そこで、当科におけるOTC施行例を化学療法の暴露の有無で血清anti-müllerian hormone（AMH）値、卵胞密度を比較したところ、化学療法暴露群は平均血清AMH値は有意に低値であったが、平均原始卵胞密度が有意に増加していた。したがって、化学療法後であっても妊孕性温存法としての卵巣凍結の有効性は期待される。

当科で初めての医学的適応による卵巣凍結からは5年6ヶ月が経過した。凍結卵巣の使用は長期保管後となるため、融解移植例の経験はまだない。本講演では、上述した内容を中心に当科の卵巣移植の現状と今後の課題について概説する。

日本IVF学会，25年の歩みと未来



森本 義晴

HORAC グランフロント大阪
クリニック

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

役歴：客員教授

三重大学，岡山大学，聖マリアンナ医科大学，近畿大学先端技術総合研究所，
CHA University (韓国)

所属学会

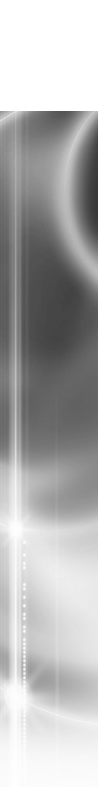
日本IVF学会 監事，生殖バイオロジー東京シンポジウム 理事長，日本受精着床学会 常務理事，日本生殖工学会 常務理事，日本生殖内分泌学会 常務理事・評議員，日本生殖心理学 監事，日本卵子学会 監事，日本生殖医学会 功労会員・代議員・英文誌 編集委員，ISIVF (世界体外受精会議) President, PSRM (環太平洋生殖医学会) Past President, ASPIRE (アジア太平洋生殖医学会) Past President, Honorary Membership, Editorial Board Member "Fertility and Reproduction"

本学会は4名のメンバーによって創設されました。まず『大阪IVF懇話会』を私と石川元春先生が立ち上げ、大阪の大和屋という料亭で第1回目の会合を開きました。さらに、兵庫県では大谷徹郎先生と山下正紀先生が『兵庫IVF懇話会』を立ち上げたのです。実は、その頃私と、山下、大谷両先生は六甲アイランドに住んでいるという偶然もあって、初期の段階で二つの懇話会を一つにしようじゃないかと話がまとまり、翌年にはIVFの創始者であるRobert Edwards 教授のおられたBourn Hall ClinicからPeter Brinsden院長をお迎えして、第2回の『大阪・兵庫IVF懇話会』が開催されました。その当時は、IVF技術そのものが真新しく、未知の分野で満ちていて、これに携わろうとする者全てが好奇心と冒険心に満ちていました。丁度、大学間のIVF妊娠出産の成功レースが東北大学の勝利で決着がつき、この技術が私たち実地医家の中で躍動を始めた時期でした。『大阪・兵庫IVF懇話会』は計8回続きましたが、なんと言ってもこの時代のハイライトは、1996年第5回大会を有馬温泉で催したことです。その当時、私たちの分野では第一世代といえる故加藤修先生、高橋克彦先生そして田中温先生が、学会で熾烈な医学的、科学的論争を繰り広げておられました。この方々を一堂に集めて、関西では有数の温泉地で夜通し戦わせたらさぞ面白いだろうというアイディアで行われました。加藤修先生は文字通り朝まで議論が続けられたそうです。

さて、学会はいよいよ第2ステージへと進みます。手弁当で創ってきた『大阪・兵庫IVF懇話会』は、参加者も増え全国レベルの会へ発展させようということで、

『IVF研究会』という名称に変更されました。この研究会の講演会のポリシーは、「面白くない話をする方は呼ばない」、「自分が研究せず机上の空論を展開する方は偉い人でも呼ばない」でした。また、必ず一人は海外からその時の旬の先生を招聘しました。その厳格な講演者選択が功を奏して、参加者はぐんぐん増えてゆきました。この時代で特筆すべきは淡路島夢舞台国際会議場で細井美彦先生によって行われた第4回大会でした。この会では、私たちの悲願であった英国のRobert Edwards教授を招聘できたことです。Edwards教授は世界中から引っ張りだこの売れっ子スーパースターでしたから、参加者の期待と興奮は相当なものでありました。その折り、Edwards先生には柳町隆造先生とともに本研究会の顧問を引き受けて頂きました。故鈴木秋悦先生、入谷明先生、久保春海先生と本会はゴージャスな顧問団に恵まれてきました。さて、その後研究会の名称は自然発生的に『日本IVF学会』となりました。これは、名実ともに全国レベルの学会として認知されてきた所以であると考えられます。また、2012年には日本IVF学会雑誌第1号が発刊され、柳田薫先生が初代編集長、そして2015年には高見澤聡先生が第二代編集長として多大な貢献をされ、今では数少ないこの分野の和文誌の一つに成長しております。

そして、ついに2016年11月1日には任意団体から『一般社団法人日本IVF学会』として法人格が認定されました。これで当会は、法的にも一人前の資格を得ました。この法人化には、当初より事務局を担当して頂いているヒューマンリプロ・Kの久保忠彦氏のご努力に負うところが大きいです。



時代は移り、いよいよ永年私が務めた理事長職を塩谷雅英現理事長が継承されました。塩谷理事長は誰が見てもパワフルな人格者です。それを、アイディアマンの古井憲司副理事長が補佐し、若手の有能な常務理事が活躍する盤石な執行部ができました。また、昨年日本生殖医学界理事長をお務めの大須賀穰先生に副理事長として本会運営に参画頂いたことは本会にとって慶事であります。対外的にも、不妊治療保険化では塩谷理事長が中心となって全国をまとめるというめざましい活躍をしております。

また、海外交流も盛んとなっております。我が国を代表するARTを主とする学会として、米国生殖医学会でJSAR Symposiumを開催、豪州生殖医学会とは定期交流を行っております。

ここまでの本学会の発展に貢献したのは、理事会、評議員会の先生方、そして記念に残る学術集会を主催頂いた歴代の会長の先生方です。中でも福田愛作先生には3回もの素晴らしい会を主催頂きました。そして、忘れてならないのは事務局の久保忠彦氏、敦氏、また、こよなく学会を愛してサポートして頂いた企業の方々のご尽力の賜です。本学会の発展に寄与された全ての方に深謝申し上げます。

「日本 IVF 学会の魅力」



塩谷 雅英

英ウィメンズクリニック
理事長

略 歴

1985年3月 島根医科大学卒業、京都大学医学部婦人科学産科学教室
1988年9月 京都大学医学部婦人科学産科学教室医員
1994年4月 神戸市立中央市民病院産婦人科医長
2000年3月 英ウィメンズクリニック開設

医学博士(京都大学)、日本産科婦人科学会専門医・指導医、日本生殖医学会生殖医療専門医・指導医、臨床遺伝専門医、日本臨床細胞学会専門医

日本IVF学会 理事長、日本卵子学会 理事、日本受精着床学会 理事、日本生殖心理学会 理事、日本生殖医学会 特任理事、日本生殖発生医学会 理事、日本生殖医療支援システム研究会 理事長、日本レーザーリプロダクション学会 副理事長、JISART副理事長、生殖バイオロジー東京シンポジウム 理事、近畿産婦人科学会 内分泌・生殖研究部会委員、兵庫県産婦人科学会 学術委員

日本IVF学会は、我が国のIVFの草創期であった平成5年(1993年)に前理事長の森本義晴先生、山下正紀先生、石川元春先生、そして大谷徹郎先生の4名の先生方が大阪・兵庫IVF懇話会を立ち上げて以来、30年の歴史を刻んで参りました。この30年間に本学会が果たした役割は小さいものではなかったと言えるでしょう。急速に発展・進化するARTについて知識を深めるため、国内外から一流の講師を招き講義をしていただくことで最先端の情報を学びつつ我が国のARTの発展に寄与してきました。同時に会員同志の親睦を深め、密な情報交換の場としての役割も果たしてきました。本講演では特に過去6年の学術集会およびその他の活動をご紹介しつつ、「日本IVF学会の魅力」を皆様に再認識していただきたいと考えております。

2016年、第19回大会は神戸で開催されました。特にSimon教授のERAに関する講演、Munne教授によるPGTに関する講演、英国でのミトコンドリア移植を牽引しているHertbert教授による講演など、まさに時代の最先端の講義を聴くことができました。2017年、第20回大会は仙台で開催されました。Hsueh教授による卵胞発育の話題、Chian教授によるIVM、Turek教授によるNOAの講義、Norman教授からはARTの未来について、というテーマで講義を聞くことができました。2018年、第21回大会は名古屋で開催されました。この大会は、オール日本の大会、国内から選りすぐりの演者による質の高い講演が繰り広げられました。参加者が過去最高を記録したことからわかるように大成功を収めた大会となりました。2019年は福岡で開催されました。海外から3名の講師が来日、特にSimon教授のERAに関する講演は注目を集めました。2020年は広島で開催されました。COVID19パンデミックの

ため多くの学会が中止、あるいはオンラインとなる中リアル開催に踏み切り、あらためてリアルの良さを再認識した大会となりました。ジャパネット高田の高田明会長の情熱のこもった講演は記憶に新しいところです。2021年は滋賀で開催されました。やはりまだまだCOVID19パンデミックの影響が懸念されましたが会長の英断によってリアル開催となり、会員の交流を大いに深めることのできた大会でした。この大会では我が国の不妊治療保険適用を控える中、保険適用で先行していた韓国の状況をChoo教授の講演を拝聴できました。

このように、日本IVF学会学術集会はまさに時代が求めるものを取り上げて参りました。また、FSA(オーストラリア)との講演交換プログラム、およびASRMにおけるJSARシンポジウムの開催など、我が国と海外との交流の窓口としての役割も果たしています。2017年から設けられた柳町隆造賞、森本義晴賞は、ARTの進歩に寄与する仕事をしている会員に授与して参りました。これらの賞が会員の皆様のモチベーションを高めることに貢献出来たものと自負しております。本講演を通じて、皆様が日本IVF学会の魅力を感じとってくださり、本学会をさらに身近に感じていただけると幸いです。

「進化する生殖医療」と未来への課題 ～これからの ARTists へのメッセージ～



柴原 浩章

兵庫医科大学医学部
産科婦人科主任教授
兵庫医科大学病院
生殖医療センター
センター長

略 歴

1984年 高知医科大学(現・高知大学)医学部卒業(第1期生)
兵庫医科大学病院産婦人科研修医
1990年 米国 Eastern Virginia Medical School 生殖免疫学講座研究員(半年)
1996年 米国 University of Virginia 細胞生物学講座助手(1年4カ月)
1998年 兵庫医科大学産科婦人科学講座学内講師
1999年 自治医科大学産科婦人科学講座助教授
2007年 自治医科大学産科婦人科学講座教授
自治医科大学附属病院生殖医学センター教授
2013年 兵庫医科大学産科婦人科学講座主任教授
兵庫医科大学病院生殖医療センター長
2022年 兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座に名称変更

本邦では1983年にIVFを初成功したが、その後もARTは進化・発展し今日に至る。私は医学部6年生の時この初成功の快挙を目の当たりにし、産婦人科医となり不妊治療に携わることを決意した。翌年本学に入職当時、難治性の精子不動化抗体陽性不妊女性に対する治療としてIVFを成功させるという目標に向け、磯島晋三教授のもと教室員が一丸となりIVFに取り組み、1985年に初めての分娩に成功した。今日までの間にICSI等の様々な治療法が開発され、今やARTなくして生殖医療は成り立ちえない。本講演では医育機関で生殖医療を研鑽する医師の育成に永らく携わる立場から、未来を担うARTistsにメッセージを伝えたい。

1. 少子化問題の解決は最大のミッション

本邦では2021年の出生児数は84万人台と過去最少であった。COVID-19感染拡大に伴い婚姻数は減少し、また妊娠を控える動きによる影響もある。ARTの動向は2020年に実施されたIVFにより6万381人が誕生し、少子化問題解決に大貢献していると言える。最近ARTが保険適用となり不妊治療を受けるカップルは増加し、我々が果たすミッションへの期待は大きい。

2. 不妊カップルの多くは自然妊娠を願う

全ての疾患の治療には医学的適応があり、不妊治療も然りである。何となくART、何でもARTという診療姿勢はありえない。ただし近年の晩婚化、妊活開始の遅れは診療する我々の憂いであり、例えば38歳以上の女性のスクリーニング結果から原因不明と診断しても、女性が妊娠可能な時期を鑑み時間的余裕はないという理由でARTを勧めることは否定しない。クライアントに差し迫る状況の理解を得るのに苦労することもあるが、逆に30歳以下の女性が即ARTを申し出ることもあり、ケースバイケースでの対応能力を養いたい。

3. 医師が培養業務を担当した時代

今やARTはチーム医療で、特に胚培養士の存在は不可欠である。2002年に日本卵子学会が胚培養士資格認定制度を発足したが、それ以前は医師が培養業務も担当した。そのような実務経験は今も診療に際し貴重な財産であり、培養業務の重みを理解できる程度の経験は積んでおいてもよい。生殖医療の道を志すからには学位取得にも目を向け、配偶子等の扱いに習熟しても損はない。

4. ミクロで様々なプロセスを想像

自分が行う医療行為から生じるプロセスを、マクロでなくミクロで考えることは重要である。例えばエコーで見た卵胞から、いかに卵子が排出され卵管採にピックアップされるのか、AIHした精子が何故、どのように卵管に向かうのか、精子を迎えた卵管の役割はどうなのか。また採卵の際にもただ卵胞液を吸引するのではなく、卵胞壁のどこかに付着する卵子をうまくこすりとれるか想像する。IVFならば媒精後の受精課程はどう進むのか、もし予想外の受精障害があれば培養皿で何が起こったのか考える。採卵数や受精率等の単なる結果にだけ興味を持つレベルなら、まだまだ伸びしろは満載である。

5. 臨床をサイエンスのレベルに

私の師・磯島教授は、「臨床をサイエンスのレベルに押し上げんとあかん」というのが口癖であった。当時はEBMの概念もなく、先見の明とも言えるお考えであった。最近ガイドラインが出版され、多くの治療法のエビデンスレベルを知りうる。例えばRIFには多様な病態が関与し、様々な治療法が開発されてきた。短期的な有効性を示しても、母児の安全性は長期的な観察を要する。従って定期的に自らのデータを反省し、再現性や安全性の担保がなければ軌道修正する姿勢を持ちたい。

保険診療時代に即応した男性不妊診療開始の A to Z



岡田 弘

獨協医科大学埼玉医療センター
国際リプロダクションセンター

略 歴

1980年 神戸大学医学部医学科卒業
1985年 神戸大学大学院医学研究科博士課程修了
神戸大学医学部附属病院助手(泌尿器科)
1992年 神戸大学医学部附属病院講師(泌尿器科)
2002年 神戸大学医学部助教授(泌尿器科)
2003年 帝京大学医学部泌尿器科助教授
2007年 獨協医科大学越谷病院泌尿器科主任教授
2018年 獨協医科大学埼玉医療センター病院長
2020年 獨協医科大学特任教授 学長補佐
獨協医科大学名誉教授
国際リプロダクションセンター・チーフディレクター
2021年 (株)みらい生命研究所代表取締役

令和4年(2022年)4月から、生殖医療の保険医療導入がなされました。

これまで、多くの体外受精実施施設において、保険外診療(自費診療)として行われていたことが、保険診療の枠組みのなかで実施することに、努力と工夫が必要な時代となりました。

本シンポジウムにおいては、主に体外受精を行うART施設においては、取り扱われることが比較的少なかった男性不妊診療について、現行の保険診療と自費診療の両立を図ってゆく方策について、以下の順に概説します。

①男性不妊とは

男性不妊患者の疫学・どのような疾患があるのか

②男性不妊の診断方法

問診のコツ・検体検査のコツ(一般精液検査・精子機能検査)・画像診断のコツ・遺伝子検査のコツ

③男性不妊の治療法

カウンセリングのコツ・薬剤やサプリメント使用のコツ・最新の手術療法

④どこまで保険・どこから自費問題

対応困難事例の紹介

受精から捉える成育医学への応用研究の展開



阿久津 英憲

国立成育医療研究センター
研究所再生医療センター
生殖医療研究部部長

略 歴

1995年弘前大学医学部卒業後、福島県立医科大学産婦人科へ入局。99年から2年間半、ハワイ大学医学部柳町隆造研究室研究員。2002年福島県立医科大学で博士号を取得、産婦人科助手。その後、米国国立老化研究所遺伝学研究室およびハーバード大学分子細胞生物学部研究員。05年国立成育医療研究センター研究所室長、14年より現職。

成育医学は、受精から始まるヒト発生の流れの中、包括的に線で捉える学問と考える。近年のバイオテクノロジーの進展、特にゲノム編集の応用は医療へも広がりを見せている。

ヒトゲノムのドラフトシーケンスの解析結果が2001年に報告され、今年が20年目になる。ヒトゲノムに関する膨大な知識の集積、ゲノム医療の進展など社会全体としてもゲノム認知度が高まっている。その趨勢のなか、シングル細胞解析技術などの解析技術の向上とともにヒトゲノムの探索がヒトの初期胚の領域まで入ってきた。わが国では、ヒト胚は「人の生命の萌芽」とされ、ヒト受精胚を損なう取扱いとは認められていない。一方で生命科学的、医学的な観点から、全能性を有する受精胚について分子生物学的に知識を深めることは重要であると思われる。ゲノム編集技術の活用でヒト初期胚発生の分子プログラムを解明していく期待があったなか、ゲノム編集技術の不適切な生殖医療への応用により双子のゲノム編集ベビーの誕生が中国で報告された。その後、WHOなど国際的な枠組みでヒト受精卵ゲノム編集について議論が進められている。ゲノム編集技術の生殖細胞への適応の可能性と倫理的、社会的および医学的観点も含めた課題についても述べていきたい。

国立成育医療研究センターでは、組織設立当初から小児の難病研究、治療法開発のために受精胚からのヒトES細胞樹立研究を実施している。2010年にヒトES細胞（成育ES細胞:SEES）の樹立を報告した。ヒトES細胞による再生医療研究を進め、国立成育医療研究センターでは2020年5月に、ヒトES細胞を活用した先天性高アンモニア血症に対する再生医療の成功を報告した。ヒトES細胞による再生医療はわが国初であり、肝臓への移植、さらに新生児に対するES細胞-再生医療は世界初の事例となった。本講演では、ヒト

多能性幹細胞の成育医療への貢献として、再生医療と新たなバイオモデルの創生についても報告する。

MRI による子宮評価をもとに行う ART の個別化治療



徳永 義光

空の森クリニック理事長

略 歴

学歴

1990年 琉球大学医学医学科卒業
1999年～2000年 ローマ大学[LA SAPIENZA]解剖学教室留学
2000年 滋賀医科大学より医学博士号授与

職歴

1990年 4月～1991年 6月 琉球大学産婦人科教室
1991年 7月～1993年 6月 沖縄県立那覇病院および那覇市立病院産婦人科
1993年 7月～2000年 1月 滋賀医科大学解剖学文部教官助手
2000年 2月～2005年 9月 豊見城中央病院およびアドベンチスト・メディカルセンター
2005年10月～2014年10月 ALBA OKINAWA CLINIC 院長
2014年11月～現在 空の森クリニック理事長

所属学会・役職

日本産科婦人科学会, 日本生殖医学会, 日本受精着床学会, 日本生殖内分科学会評議員,
日本 IVF 学会常務理事, 日本生殖心理学会理事

今から80年前1940年代からヒトの体外受精研究は行われ、数々の失敗を経たのち1978年にEdwardsとSteptoeによって世界初の体外受精児が誕生した。日本では1983年に東北大学にて国内初の体外受精児の誕生が報告された。その後採卵方法が腹腔鏡下から経膈超音波ガイド下に変わり、HMGによる卵巣刺激の開発や、GnRH agonist・antagonist 製剤併用による調節卵巣刺激など目覚ましい進歩があった。顕微受精も幾多の変遷を経て、1992年にPalermoらによってICSIが開発された。これによりTESEで得られた精子でも受精が可能となり、無精子症患者にとって大きな福音をもたらした。1990年に最初の報告が行われた着床前診断はその後次世代シーケンサーの登場により飛躍的に進歩し、PGTとしてARTの大きな補助技術となりつつある。ここまでのARTの進歩は配偶子・受精・胚発生という体内で起きていたブラックボックスを覗く過程であったといえる。一方で胚が子宮内膜に着床する過程に関する研究は不育症研究をベースに行われ、自己抗体・凝固異常・免疫担当細胞の機能障害・子宮内フローラ異常などが臨床応用されている。最近では子宮内膜の菲薄化に対するPRP療法が注目されている。

これまで主に実験動物から得られた知見をヒトに応用する形で生殖医学は発展してきた。ところがどの種もほぼ同じサイズの胚が着床する子宮は、種によってそのサイズ・形状は大きく異なる。胚と接する子宮内膜の外側には子宮筋層が存在し、多くの血管や神経が分布する。つまり胚は子宮という臓器に着床すると言える。これまで子宮は単なる器と考えられてきたが、MRI特にcinema-mode MRIを用いた解析で、子宮には月経周期に伴って異なる収縮が起こっていることが分かってき

た。卵胞期には子宮頸部から底部に向かう収縮、排卵期には子宮角部から子宮体部に向かう収縮と頸部から上昇する収縮、黄体期にはこれらの子宮収縮がほぼ完全に停止し、月経期には上行性・下行性に激しく収縮する。これらの子宮の動きは①精子の遡上を促し、②卵子や胚を子宮内に移送させ、③着床の場を提供し、④脱落膜化した内膜を次周期のため剥離させることに寄与する。つまり子宮は臓器として生殖過程の中心的な働きをしている。また臓器には正常と病態が存在する。子宮筋腫や子宮腺筋症をもつ症例では器質的障害だけでなく機能的障害もMRIにて診断でき、婦人科治療の適応が判断できる。

生殖医療保険化に伴いARTの標準化が進むと予想されるが、臓器としての子宮には婦人科的病態の存在や、筋層におけるホルモンや神経反応性の差異など個人差が認められる。MRIによる子宮の静的動的評価はARTにおける個別化治療に大きく寄与すると考える。

子宮および末梢血 NK 細胞における GM-CSF 産生と胚培養液選択



浮田 祐司^{1), 2)}

福井 淳史¹⁾, 佐伯 信一朗¹⁾,
福田 愛作³⁾, 松山 毅彦⁴⁾,
池田 智明⁵⁾, 柴原 浩章¹⁾
1) 兵庫医科大学医学部
産科婦人科
2) リプロダクション
浮田クリニック
3) IVF 大阪クリニック
4) 厚仁病院
5) 三重大学

略 歴

2009 年 兵庫医科大学卒業
兵庫医科大学病院臨床研修医
2011 年 兵庫医科大学病院産科婦人科医局入局
生長会府中病院・兵庫医科大学篠山医療センター
2015 年 兵庫医科大学病院産科婦人科助教
2020 年 英ウィメンズクリニックを経て、リプロダクション浮田クリニック院長

【目的】遺伝学的に非自己である受精卵が子宮内膜に着床し成長していくためには、その受精卵の受容を可能とする精妙な免疫機能の調整機構が介在し、さらに胎芽の拒絶を阻止しその発育を保証できる機構の存在が必要である。細胞傷害性リンパ球の一種であるNK細胞は、末梢血ばかりか子宮内膜にも存在し、子宮内膜における免疫機構の維持に重要な機能を果たしていることが明らかにされている。子宮NK細胞は妊娠初期局所において絨毛・胎児を拒絶することなく外敵から守り、絨毛細胞の増殖に必要なサイトカインを分泌して妊娠維持のために積極的に働いている。このうち、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor : GM-CSF) は、胚の発育や着床、子宮内膜環境調節に関与していると考えられる。流産経験のある患者では末梢血 GM-CSF 濃度が低下していることが示されているが、それらの患者の子宮内膜あるいは末梢血NK細胞が産生する GM-CSF については明らかではない。そこで着床周辺期における末梢血および子宮内膜NK細胞 GM-CSF 産生と臨床成績との関連を検討した。

【方法】倫理審査委員会の承認および患者への説明と同意のもと以下の2つの検討を行った。①体外受精・胚移植 (IVF-ET) 施行前周期黄体中期に末梢血、子宮内膜を採取し、GM-CSF 産生性NK細胞をフローサイトメトリーで測定したうえで、IVF-ETを施行した。②凍結胚移植 (FET) 時に末梢血を採取し、GM-CSF 産生性NK細胞をフローサイトメトリーで測定した。この時、胚培養・胚移植にはGM-CSF 加胚培養液あるいはGM-CSF 不添加胚培養液を使用した。また、GM-CSF 加胚培養液を使用した群およびGM-CSF 不添加胚培養液を使用した群をそれぞれ、末梢血のGM-CSF 正常値と低値に分けて検討した。

【成績】①GM-CSF 産生NK細胞は妊娠成立の有無では差を認めなかった。2回以上の流産既往を有する不育症患者では有意にGM-CSF 産生CD56^{dim}細胞が低値であった ($p < 0.05$)。さらに末梢血と子宮内膜のGM-CSF 産生NK細胞との間に有意な正の相関 ($r^2 = 0.379$, $p < 0.01$) を認めた。②末梢血GM-CSF 産生NK細胞の割合から高値群、低値群に分け、さらに使用した培養液から4群に分けて検討すると、GM-CSF 産生低値かつGM-CSF 不添加胚培養液を使用した群で他の3群に比して有意に妊娠率が低値であった ($p < 0.05$)。

【結論】GM-CSF 産生性NK細胞に関して、末梢血と子宮内膜の状態には相関を認めた。すなわち末梢血を検討する事により子宮内膜の状態を知りうる可能性が示唆された。さらに末梢血および子宮内膜のNK細胞が産生するGM-CSFがその後の妊娠の成立・維持に対し役割を有している可能性が示唆された。

What's Next? スマートタイムラプスが導く個別化 ART 戦略



安藤 寿夫

豊橋市民病院
総合生殖医療センター
センター長

略 歴

1963年 名古屋市生まれ
1987年 名古屋大学医学部医学科卒業 医師免許取得
市立岡崎病院(初期研修・産婦人科研修)
1991年 国立岡崎共同研究機構 基礎生物学研究所(国内留学) 江口吾郎教授師事
1993年 名古屋大学大学院医学研究科修了 友田豊教授師事 医学博士号授与
米国ワシントン大学(St. Louis, Missouri) Prof. Irving Boime 師事
1995年 名古屋大学医学部・同附属病院産婦人科学 助手・講師・助教授
2006年 豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長 現在に至る

専門医・指導医：
日本産科婦人科学会，日本生殖医学会

兼職：
豊橋創造大学客員教授，名古屋大学臨床講師

Time to pregnancy/live birthという概念が我が国でも注目されるようになってきた。生殖補助医療(ART)が2022年4月に保険適用となり、生児獲得を早期に実現するpowerfulな選択肢として明確に位置付けられた。男性の参加と胚移植の回数制限に象徴される保険診療の制度設計には、患者夫婦(カップル)の望む家族のかたち(ファミリープランニング)を短期間で実現してほしいという意図が読み取れる。この仕組みの中で効率的かつ効果的な戦略を練り直す必要が、ART実施保険医療機関に求められることとなった。

タイムラプス胚培養法が『タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養』という先進医療技術名で保険と併用可能となった事は喜ばしい事である。しかし、残念ながらタイムラプスで臨床成績が良くなるのかという事や胚選択の精度ばかりに注目が集まっていて、エビデンス重視の保険診療との相性の悪さが感じられた。タイムラプスは患者中心ケア(patient-centered care)の主役となり得るツールであると私は考えてきた。タイムラプスにより、それまで胚培養士や医師等に限定されていた胚画像情報が、患者に対しても『見える化』され情報共有された意義は大きい。しかし、この『見える化』と情報共有が症例毎に生殖における問題点を『胚培養検査結果』として浮き彫りにし、生殖と密接に関係する病態や生活習慣の不具合についての理解や次回への対策に役立っていることは、意外と知られていない。

全例タイムラプスを15年間続けてきた中で、地元在住者のみを対象とし男女両方の受診を必須としていた当院は、地域の拠点病院であることも手伝って不成功の場合や次子希望の場合のリピーターが非常に多かった。タイムラプスを始めた頃の時代背景としては、いわゆる医療介入なしに生児獲得可能な20歳代のカップル

をゴールドスタンダードとした『生殖生理』に基づく不妊症学に意義を唱えるように、卵子減数分裂時の加齢による染色体不分離がもたらす妊娠率低下と流産率上昇が国民全体に啓発されてきた。しかし、タイムラプスARTを行う当院では、染色体不分離と違い解決可能な様々な問題点がタイムラプス胚培養によって『見える化』された。さらに最近では自動アルゴリズム化による客観的評価も加わったスマートタイムラプスが、What's Next?の個別化戦略に納得のいく患者説明データとなった。女性側の代表的なものとしては、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、肥満、亜鉛欠乏による胚発生異常がクローズアップされた。さらに、採卵直後の説明に必ず配偶者男性を受診させることにより男性の喫煙(初診で指導しても継続)や肥満や精液中の細菌が反復不成功や流産の要因となっていることもクローズアップされた。

本講演では、タイムラプス胚培養結果に予期せぬ問題点が生じたときに、どのようにWhat's Next?の戦略を練り、実践した後どのように胚発生が改善して良い結果が得られたかの実例を4,000例超のタイムラプス実験例の中から時間の許す限り示したい。タイムラプスは問題点を的確にクローズアップしてくれて、患者さん(カップル)が納得して主体的となり、生児獲得のみならずTime to pregnancy/live birthを短縮するツールであることが、この講演をきっかけに実証されていくことを願う。

子宮内膜受容能検査補正後の着床不全から学んだ 個別化胚移植



川井 清考

亀田 IVF クリニック幕張
院長

略 歴

旭川医科大学医学部卒業
2008年 東京医科歯科大学附属病院／総合病院土浦協同病院産婦人科
2010年 4月 亀田総合病院産婦人科医師として着任
2014年12月 亀田総合病院不妊生殖科部長・ARTセンター長兼務
2019年 4月 亀田IVFクリニック幕張院長・生殖医療事業管理部部長兼務
東京医科歯科大学非常勤講師 千葉大学客員研究員

資格・専門医

医学博士(2018.3 東京医科歯科大学附属病院大学院医歯学総合研究科博士課程修了)
日本産科婦人科学会産婦人科専門医
日本生殖医学会生殖医療専門医

着床不全の原因の多くは女性の年齢に起因する胚の異数性にあるとされている。しかし、反復着床不全では、そのほかの要素が関わっており、原因を特定し治療成績を向上させることは容易ではない。亀田IVFクリニック幕張において、2016年5月開院時より2022年3月までに胚移植をおこなった患者別に妊娠継続群と不成功群を調査した。胚移植を実施した2,267名中、胚移植2回までに1,141名(50.3%)、3回までに1307名(57.8%)が妊娠継続転院していた。3回胚移植をおこない不成功に終わった480名のうち、反復流産患者は27名(5.6%)、生化学妊娠＋流産がtotal 3回以上の不育症リスク患者は35名(7.3%)であり、一度も着床しなかった患者は178名(37.1%)であった。3回胚移植不成功に終わった患者のうち、4回目以降に治療継続した367名では187名が妊娠継続転院となっている。3回以上の反復着床不全を示す患者には、患者年齢以外にも子宮形態異常、甲状腺機能異常、夫婦染色体構造異常、先天性・後天性凝固素因、嗜好歴を含めた生活スタイル、BMI、PCOS、男性素因など不育症原因を共通して有する場合が多い。しかし、別途、着床不全原因と考えられている慢性子宮内膜炎・子宮内膜胚受容能異常、子宮内細菌叢異常などの因子が存在する。当院では、比較的早期より子宮内膜胚受容能検査を反復着床不全患者に実施してきた。2022年3月現在、370名の患者に実施し、84名(22.7%)に子宮内膜胚受容能検査後の黄体補充個別調整による着床不全改善が期待できる異常を認め、成績改善に寄与している(Pre-receptive 61名; 16.5%, Late Receptive 13名; 3.5%, Post-receptive 10名; 2.7%)。しかし、近年の17件の研究(患者数7,052人, RCT 4件, コホート研究 13件)のメタアナリシス(HP Tran, et al. F&S Reviews. 2022)からもわかるように、子宮内膜胚受

容能検査が反復着床不全患者の生殖医療成績の向上につながるかどうかは議論が分かれるところである。

子宮内膜胚受容能検査後の個別化胚移植を行い妊娠に至らなかった患者において、凝固治療・免疫治療などのアドオン治療の使用経験と治療成績について文献的考察を踏まえて報告する。

O-1 Refractile body出現メカニズムの解明 ―オートファジーとの関連―

青木 勇斗¹⁾, 田崎 秀尚^{1), 2)}, 中塚 幹也³⁾, 大月 純子^{1), 2)}

1) 岡山大学大学院環境生命科学研究科生殖補助医療学教室

2) 岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター

3) 岡山大学大学院保健学研究科

【目的】

Refractile body (RB) はヒト卵母細胞質内で見られる主な異常形態の一つであり、我々の以前の研究で、RBは顆粒状物質や脂質の混合物であり、リボフスチンと類似していることが判明している。また、直径5 μ m以上のRBを有する卵母細胞はIVF受精率、胚盤胞発生率、妊娠率が低く、同一患者に繰り返し確認される傾向があることが報告されているが、詳細な発生原因は未だ不明である。よって本研究では、臨床的に問題のある直径5 μ m以上のRBを有する卵母細胞と年齢の関係を調べると同時に、オートファジーとエンドサイトシスの両観点からのRB出現メカニズム解明を目的とした。

【方法】

2018年から2022年の間に岡山大学病院にて卵巣摘出手術を行った性同一性障害の当事者のうち本研究におけるインフォームドコンセントの得られた27名(平均年齢 $\pm$ SD; 31.1 $\pm$ 6.9)から摘出卵巣を得た。卵巣から100個以上の原始卵胞を分離し、RBの大きさを記録した。直径5 μ m以上のRBを有する原始卵胞の割合を算出し、27名それぞれを比較した。Lysotracker Red DND-99を用いて原

始卵胞のリソソームを染色し、リソソームの局在を調べるとともに、RBの蛍光輝度を解析した。さらに、原始卵胞をオートファジーのマーカーであるLC3と後期エンドソームのマーカーであるRAB7による蛍光免疫染色を行い、透過型電子顕微鏡観察(TEM)にて原始卵胞内卵母細胞の微細構造を調べた。

【成績】

分離された全ての原始卵胞に大小不同のRBが確認された。直径5 μ m以上のRBを有する原始卵胞の割合は0.7%から73.6%(平均 $\pm$ SD; 23.1 $\pm$ 18.3)と幅広く、年齢との関係性は認められなかった($p = 0.211$)。Lysotracker Red DND-99による染色の結果、蛍光はRBのみに局限していた。無染色区と染色区でRBの蛍光輝度を比較した結果、有意な輝度差が認められた($p < 0.001$)。TEMの結果、0.1 $\sim$ 1 μ mのリソソームがRBに内在もしくは周辺に散在し、RBの前駆体様構造が確認され、細胞内の所々に隔離膜様構造が見られた。また蛍光免疫染色観察の結果、RBとLC3は部分的な共局在があるのに対し、RAB7との関連はみられなかった。

【結論】

今回の結果から、RBは原始卵胞内で形成されていることが判明し、採卵時に繰り返し出現するRBは、原始卵胞の段階で既に形成されているためであることが明らかとなった。また、RBの出現は体細胞のリボフスチンと異なり、加齢による卵の老化に起因せず、患者特異的な卵巣環境あるいは卵内環境が関係することが示唆された。Lysotracker染色、抗LC3抗体による蛍光免疫染色、TEMによる結果から、RBは原始卵胞内の不要なタンパク質のオートファジーによる分解産物、もしくは原始卵胞内卵母細胞の栄養飢餓に起因するオートファジー分解産物である可能性が考えられる。

O-2 モザイク胚の発生プロセスの探索

山本 桜子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】

PGT-Aでは胚盤胞から5-10個程の細胞を生検する解析方法が主流であるが、胚盤胞には一部の細胞の染色体構成が異なるモザイク胚が生じる。現在、モザイク胚の発生原因としては、初期卵割時の染色体の分配エラーが考えられている。しかし、どの時点でモザイク胚が発生しているかはまだよくわかっていない。そこで本研究では、初期卵割時の異常卵割と初期卵割の所要時間がモザイク胚へ影響をもたらすのかをタイムラプスシステムを用いて後方視的に検討した。

【方法】

2020年4月～2021年12月に、同意を得て一般体外受精または顕微授精施行後PGT-Aを行った99周期279個の胚盤胞を対象とした。胚観察はタイムラプスインキュベーター(CCM-iBIS, ASTEC)を用いて、15分間隔で撮影を行った。解析結果から正倍数性と異数性とモザイクの3群に分け、検討1では初期卵割異常を認めた胚の割合をそれぞれ比較した。検討2では第一卵割、第二卵割の所要時間をそれぞれ比較した。検討3では第三卵割の所要時間をそれぞれ比較した。

【成績】

検討1では初期卵割異常を認めた胚の割合は、正倍数性と異数性とモザイクそれぞれで有意な差はなかった(20.4% vs15.5% vs13.3%)。検討2では、第二卵割において正倍数性vsモザイク、異数性vsモザイクでモザイク胚に遅延が認められた(10.0h vs12.8h, 10.5h vs12.8h, $p < 0.05$)。検討3では第三卵割の所要時間は3群間で有意な差はなかった。

【結論】

以上のことから、胚のモザイクは第二卵割の過程で生じていると考えられた。

O-3 ヒトGV期卵における核仁周囲の染色体集積と卵細胞質面積を指標とした卵核胞崩壊(GVBD)予測

浅間 勇人¹⁾, 橋爪 淳子²⁾, 田崎 秀尚^{1), 3)}, 上林 大岳²⁾, 道倉 康仁²⁾, 大月 純子^{1), 3)}

1) 岡山大学大学院環境生命科学研究科

2) 金沢たまごクリニック

3) 岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター

【目的】

調節卵巣刺激周期に採卵された卵の約10-15%は未成熟なMI期やGV期卵であることが知られている。MI期卵の場合、数時間の追加培養後にMII期に到達した卵は当日のICSIが可能となるが、GV期卵の場合はMII期到達までに時間を要す。またGV期卵には卵核胞崩壊(GVBD)が起こらず核成熟が停止する卵が存在し、核成熟のタイミングが不定かつ受精後の胚発生率が低いことからGV期卵の多くは廃棄となり、GV期卵の追加培養後にICSIを施行した報告は少ない。ヒトGV期卵の核仁周辺には染色体の集積(perinucleolar chromosome accumulation: PNCA)が存在する(Otsuki et al., RBMO, 2007)ことから、本研究ではPNCAと卵細胞質面積を指標としGVBDを予測することを目的とした。

【方法】

2021年4月15日から2022年4月30日の期間にEmbryoScope Flex (VitroLife)にてタイムラプス観察を行ったICSI症例のうち、GV期卵を有した124症例(PCO症例除外)を対象とした。採卵時にGV期であった166個におけるPNCAとの関連を患者年齢、使用した2種の培養液を交絡因子としロジスティック回帰分析を行った。また、細胞質面積計測が可能であった129個のGV期卵母細胞において、PNCAが起きる条件をROC曲線解析により算出した。なお、本研究は岡山大学のIRB承認(研2205-011)を得て行った。

【成績】

PNCA(+)のGV期卵148個のGVBD率とMII期到達率はそれぞれ92.6% (137/148)と82.4% (122/148)であり、PNCA(-)のGV期卵18個ではそれぞれ11.1% (2/18)と5.6% (1/18)であり、多変量解析の結果、PNCA(+)のGV期卵におけるGVBD率、MII期到達率は共に有意に高率であった($p < 0.001$)。また、PNCA(+)となる卵細胞質面積のカットオフ値は $9611\mu\text{m}^2$ であり(AUC: 0.757)、卵細胞面積が $9611\mu\text{m}^2$ 以上の場合のPNCA率92.7%(102/110)に対し、卵細胞面積が $9611\mu\text{m}^2$ 未満の場合のPNCA率57.9%(11/19)は有意な低率を示した($p < 0.001$)。

【結論】

本研究において、PNCA(+)のGV期卵はGVBD後MII期に到達し、翌日のICSI施行まで繋がる可能性が高いことが判明した。また、採卵時に細胞質面積が $9611\mu\text{m}^2$ 以上のGV期卵は高率にPNCA(+)であることから、PNCAとGV期卵母細胞質成熟度との関連が示唆された。

O-4 小前核を含む3前核由来胚盤胞の染色体解析結果から見た臨床利用

水田 真平^{1), 2)}, 李 優奈²⁾, 松林 秀彦²⁾, 石川 智基²⁾, 柴原浩章¹⁾

1) 兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座

2) リプロダクションクリニック大阪

【目的】

3前核(3PN)胚は3倍体のリスクが高いとされ一般的に胚移植に用いられない。しかし3PN胚には正常2倍体も存在し、特に小前核を含むいわゆる2.1PN由来の胚盤胞の染色体解析では85.7～100%が2倍体とされ、正常2倍体胚の移植で健児が得られた報告もある。今回、小前核を含む3PN由来胚盤胞の2倍体頻度とその予測が可能かどうか調べるため、染色体および形態学的解析を行った。

【方法】

2019年7月から2022年6月にリプロダクションクリニック大阪で、小前核を含む3PNが確認された胚盤胞80個(cIVF 9個, ICSI 71個)を対象とした。対象胚の妻平均年齢は 39.2 ± 4.8 歳(22-47歳)、平均最小PN直径 $12.7 \pm 2.8\mu\text{m}$ (8.5-19.7 μm)であった。倒立顕微鏡下で内細胞塊(ICM)と栄養外胚葉細胞(TE)に分離後にNGSおよびSNP解析を用いた染色体解析を行い、タイムラプス画像解析による

胚発生評価との相関を解析した。本研究は両施設における倫理委員会の承認を得て、廃棄胚としての研究について患者から同意を得た上で実施した。

【成績】

3倍体が8.7%、2倍体が91.3%(正常18.7%、異数体61.3%、モザイク11.3%)であった。ICMを採取できた胚は64個で、ICMとTEの解析結果の不一致は15.6%に認めたが主にモザイク率の違いであり、3倍体と正常2倍体の結果は全て一致していた。3倍体、正常2倍体、異数体、モザイクの最小PN直径はそれぞれ $15.2 \pm 4.1\mu\text{m}$ (8.5-19.7 μm)、 $12.3 \pm 2.1\mu\text{m}$ (9.2-16.1 μm)、 $12.8 \pm 2.8\mu\text{m}$ (8.5-18.9 μm)、 $11.4 \pm 2.1\mu\text{m}$ (9.7-16.3 μm)で3倍体がやや大きい傾向を認めた。妻年齢はそれぞれ 41.1 ± 5.1 歳(32-47歳)、 36.0 ± 6.3 歳(22-44歳)、 40.6 ± 3.5 歳(31-46歳)、 35.2 ± 3.6 歳(29-39歳)で異数体が正常とモザイクより有意に高く、3倍体も高い傾向であった。受精方法の違い、異常分割頻度や胚発生速度、胚盤胞グレードは差を認めなかった。

【結論】

小前核を含む3PN由来胚盤胞の約9割が2倍体で既報と同等であった。また約2割に正常2倍体を確認できた。特に最小前核のサイズが小さい場合に2倍体が多く、妻年齢が若い場合に正常2倍体とモザイクの割合が高かった。本結果より、両指標を基に胚移植に使用でき得ることが示されたが、 $8.5\mu\text{m}$ (37歳)の非常に小さい前核を有した胚盤胞からも3倍体を認めており、胚移植の実施は慎重に進める必要があり、染色体倍数性解析が推奨されると考えている。

O-5 5-HT 受容体を介するヒト精子の運動性調節

表 摩耶, 長谷川 昭子, 杉山 由希子, 脇本 裕,
柴原 浩章

兵庫医科大学医学部産科婦人科

【緒言】

不妊症のうちWHO(世界保健機関)では約50%は男性因子とされている。本研究では5-HT(5-hydroxytryptamine:セロトニン)と精子機能に着目した。5-HTは必須アミノ酸のトリプトファンからトリプトファン水酸化酵素(TPH)を介し合成される。生体内では様々な生理機能を調整しモノアミン系神経伝達物質として作用し、腸管蠕動運動、血管収縮、血小板凝縮を担い、松果体ではメラトニンの前駆物質でもある。生殖器官ではホルモン合成と分泌の調節、配偶子の形成や機能調節に関わる。精子においては、ハムスターで先体反応誘起(Meizel and Turner, J Exp Zool 1983)や、超活性化促進(Fujinoki, Reproduction 2011)が観察され、またマウスの超活性化惹起と体外受精における受精率の向上が報告されている(Sugiyama, et al. J Reprod Dev 2019)。さらにヒトにおいて運動速度を上昇させる報告もある(Jiménez-Trejo, et al. Reproduction 2012)。また、5-HT受容体は主に中枢神経系において14種類が発見されている。生殖器官においてはハムスター精

子から5-HT₂と5-HT₄受容体(Meizel and Turner 1983; Fujinoki 2011)が、マウス精子から5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇受容体が検出されている(Sugiyama, et al. 2019)。また、ヒトとウマ精子から5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃受容体が検出されている(Jiménez-Trejo, et al. 2012; Jiménez-Trejo, et al. Histol Histopathol 2018)。本研究では、ヒト精子でのTPH発現と5-HT受容体の発現を検討し、また運動性に影響する5-HT受容体を検討した。

【方法】

スィムアップ法で運動性良好精子を回収して用いた。TPHと5-HT受容体は免疫染色法により検出した。精漿中の5-HTは酵素結合免疫吸着検査法で測定した。5-HT受容体拮抗薬の精子運動性への影響はCASAで解析した。

【結果】

ヒト精子においてTPHは中片領域に局在していた。5-HT受容体のうち、5-HT_{1B}, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, 5-HT₇受容体は頸部領域に局在した。さらに、5-HT_{2A}, 5-HT_{3A}および5-HT_{5A}受容体は、ヒト精子の赤道部に局在していた。運動性に関しては、5-HT_{2A}受容体拮抗薬は精子の運動性、速度、頭部振幅を有意に減少させた。

【結論】

ヒト精子は5-HTを産生し、5-HT_{2A}受容体を介して運動性を調節していることが示唆された。

O-6 凍結融解胚移植の妊娠成績と子宮内細菌叢との関連性

野手 健造¹⁾, 伊木 朱有美¹⁾, 長谷川 麻理¹⁾, 坂井 和貴¹⁾,
田中 克²⁾, 荒井 渉²⁾, 嶋田 美穂²⁾, 鍋田 基生¹⁾

1. つばきウイメンズクリニック

2. Varinos 株式会社

【目的】

近年、それまで無菌と考えられていた子宮内にも細菌が存在することが分かり、子宮内細菌叢(子宮内フローラ)と不妊症の関連性が注目されている。特に*Lactobacillus*属の占有率と妊娠成績は深く関連しており、反復着床不全の症例において*Lactobacillus*属占有率が90%以上である時、妊娠率、生児獲得率が有意に高いことが報告されている。我々は、凍結融解胚移植(FET)において妊娠群で*Lactobacillus*属占有率が有意に高いことを報告した。本研究では、症例を追加しFET周期における子宮内細菌叢と妊娠成績の関連性について後方視的に検討した。

【方法】

インフォームド・コンセントを得て2018年12月から2021年1月までに当院にてFETを実施し、臨床妊娠の成否が明らかになっている802周期を対象とした。FET実施以前に子宮内膜を採取し、次

代シークエンサーを用いて子宮内細菌叢検査を行った。解析は患者背景を比較検討し、子宮内細菌叢以外で妊娠の成否に関わる要因を除外した後、検査結果が得られかつ臨床妊娠の成否が明らかな463周期を対象として*Lactobacillus*属占有率と妊娠成績との関連性を検討した。

【成績】

全FET周期をFET妊娠群(305周期)とFET非妊娠群(497周期)に分け、*Lactobacillus*属占有率を解析すると平均占有率は妊娠群70.2%、非妊娠群63.5%となり、妊娠群で有意に高かった($p=0.007$)。さらにFET妊娠群とFET非妊娠群において患者背景の比較を行い、有意差があった年齢と難治性慢性子宮内膜炎の有無を考慮し、最終的に38歳未満の症例かつ難治性慢性子宮内膜炎を除外した周期(463周期)を対象に絞って*Lactobacillus*属占有率を比較した。FET妊娠群(229周期)とFET非妊娠群(234周期)の*Lactobacillus*属の平均占有率はそれぞれ72.1%、61.1%であり、妊娠群で有意に高かった($p=0.003$)。

【結論】

本研究の解析の結果、年齢や難治性慢性子宮内膜炎といった子宮内細菌叢以外の要因を除いた場合でも、妊娠群と非妊娠群で*Lactobacillus*属占有率に有意差がみとめられた。FET周期において、*Lactobacillus*属占有率が高いとより妊娠しやすいと考えられ、子宮内細菌叢の改善は妊娠成績の向上に非常に重要であることが示唆された。

O-7 子宮内膜ポリープの数的評価は慢性子宮内膜炎の予測因子となる

勝又 翔子¹⁾, 高柳 裕子¹⁾, 名古 ゆり恵¹⁾, 田島 麻記子¹⁾, 光井 潤一郎²⁾, 大内 久美³⁾, 林 正路³⁾, 川井 清考¹⁾, 石川 智則⁴⁾

1) 亀田 IVF クリニック 幕張

2) 東京医科歯科大学大学院 生殖機能協同学

3) 亀田総合病院 産婦人科

4) 東京医科歯科大学病院 茨城県小児・周産期地域医療学

【目的】

子宮内膜は短期間で増殖・剥脱を繰り返す臓器であるものの、持続的な炎症を基盤とした慢性子宮内膜炎(CE)が着床を阻害することが知られている。また、子宮内膜ポリープ(EP)は大きさ・部位などにより不妊原因となることがわかっている。近年、EPとCEの関連が報告されている。CE治療は抗菌薬治療が主流であったが、EPをふくめた子宮内病変に対しては手術療法が妊娠率改善に有効であることがわかってきた。EPに対する子宮鏡手術療法は患者にとって侵襲的介入となるため、CEを加味したEPの手術介入基準が必要である。EPの状態におけるCE有病率を把握することを目的に、EPの数的評価とCEとの関連性を検討した。

【方法】

2014年3月から2022年5月の間に生殖医療実施2施設で子宮鏡下内

膜ポリープ切除術を施行された329人の不妊女性を対象として、2個以上の多発ポリープと単一ポリープにおける慢性子宮内膜炎の有病率に差があるかを検討した。CEスコアはCD138免疫染色を主体としたMcQueen2015分類(スコア1:軽症, スコア2:中等症, スコア3:重症)を用いた。患者背景はStudent-t検定, 慢性子宮内膜炎の有病率比較にはFisherの正確確率検定を行った。

【成績】

多発EP群174例, 単一EP群86例を認めた。年齢が多発EP群36.1(±4.2SD)歳, 単一EP群36.8(±4.6SD)歳, BMIが多発EP群22.1(±3.6SD), 単一EP群21.9(±4.1SD), 妊娠回数が多発EP群0.3(±0.6)回, 単一EP群0.3(±0.6)回, 出産回数が多発EP群0.1(0.3)回, 単一EP群0.1(±0.3)回といずれの背景因子も有意差を認めなかった。McQueen分類のスコア1以上では多発EP群(67.2%)と単一EP群(67.4%), スコア2以上は多発EP群(23.0%)が単一EP群(10.5%)であった。スコア2以上の割合は多発EP群が単一EP群より増加した(P=0.0178)。

【結論】

EP多発群は単一群と比較し、中等度以上のCEの有病率が高いことが明らかになった。多発EPはCE加療の観点からも子宮鏡手術が好ましいと考えられる。一方、単一EPは現在考えられているように大きさや部位などが手術判断基準であり、CE加療を意図した手術が必要ないかもしれない。CEを加味したEPの手術介入基準には、EPの大きさやCE特有の子宮鏡所見(発赤・間質浮腫・マイクロポリープ)を加味した分類が必要と考える。今回の我々の検討は、CE・EPに対する適切な治療介入の一助になる可能性が示唆された。

O-8 タイムラプス観察は分割期胚の選別に効果を発揮する

堀金 聖羅¹⁾, 佐藤 学²⁾, 森本 義晴¹⁾

1) HORAC グランフロント大阪クリニック

2) IVF なんばクリニック

【目的】

異常卵割により発生能が低下するという報告は多数ある。しかし異常卵割胚でも移植に有用という報告もあり、どの胚を移植するべきか見分けるのは未だ難しい。また、本年より不妊治療の保険化も始まり、タイムラプスは先進医療として保険診療との併用が認められている。今回タイムラプス観察により、正常卵割胚と異常卵割胚の移植に適した時期を比較し、改めてタイムラプス観察が有用であるか検討した。

【方法】

2020年1月～2021年12月に受精後3日目の分割期胚を単一移植した525周期、または受精後5、6日目の胚盤胞を単一移植した604周期を対象とした。タイムラプス観察にはCCM-iBIS(アステック)を用い30分間隔で撮影した。第一および第二卵割が正常な胚を正常卵割胚(NC胚)とし、それ以外を異常卵割胚(AC胚)とした。年齢を29歳以下(A群)、30-34歳(B群)、35-39歳(C群)、40-42歳(D群)、43歳以上(E群)とし、各群の妊娠率を比較した。検討1:単一分割期胚移植(SET)でのNC胚とAC胚の妊娠率を比較。検討2:NC胚を用いたSETと単一胚盤胞移植(SBT)の妊娠率を比較。検討3:2020年

1月～2021年12月に採卵し胚盤胞まで培養した3362個の胚を分割様式ごとに胚盤胞到達率を比較した。

【成績】

検討1:A群66.7%(10/15) vs. 0.0%(0/8), B群50.0%(24/48) vs. 4.8%(1/21), C群30.3%(36/119) vs. 11.4%(4/35), D群12.4%(13/105) vs. 17.0%(8/47), E群6.1%(5/82) vs. 4.4%(2/45)となりA, B, C群でNC胚が有意に高かった(p<0.05)。D, E群では差はなかった。検討2:SETとSBTの妊娠率はそれぞれA群66.7%(10/15) vs. 67.6%(23/34), B群50.0%(24/48) vs. 52.1%(87/167), C群30.3%(36/119) vs. 51.4%(144/280), D群12.4%(13/105) vs. 46.0%(46/100), E群6.1%(5/82) vs. 21.7%(5/23)となりA, B群では差はなかった。C, D, E群ではSETが有意に低かった(p<0.05)。検討3:胚盤胞到達率はNC胚91.2%(1291/1416), AC胚45.6%(888/1946), 移植可能な胚盤胞到達率はNC胚66.8%(946/1416), AC胚17.2%(335/1946)となりNC胚が有意に高かった(p<0.01)。

【結論】

検討1より全群でAC胚のSET妊娠率は極めて低く、SETの場合はNC胚を移植することが好ましい。一方40代ではSETによる妊娠は難しいことが示唆された。検討2より全群でSBTが妊娠率は高く、胚盤胞移植が優先されるべきではあるものの、34歳以下ではNCのSETもSBT同等の妊娠率であった。検討3よりAC胚はNC胚に比べ胚盤胞到達率は低いものの、妊娠が期待できる胚になり得ることが分かった。以上より、分割期胚移植はNC胚を用いることで妊娠が期待できるのでタイムラプス使用は特に分割期胚の選別に有用である。また、AC胚は分割期での移植は妊娠の期待が薄いものの、胚盤胞培養して移植胚として有用であるか見定めることができる。

O-9 タイムラプス動画を基にした AIによる出産可能胚予測評価 モデルの確立

若杉 梓¹⁾, 魏 興強¹⁾, 宮塚 功²⁾, 山上一樹¹⁾,
岸 加奈子¹⁾, 片田 雄也¹⁾, 古橋 孝祐¹⁾,
江夏 徳寿¹⁾, 大月 純子¹⁾, 塩谷 雅英¹⁾

1) 英ウィメンズクリニック

2) ネクスジェン株式会社

【目的】

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)は生検を必要とすることから胚への侵襲を避けることが出来ない。また、保険適用外であることから経済的負担は小さく無い。一方、雌雄前核それぞれの大きさを観察・比較することで、出産の可能性が高い胚を非侵襲的に予測することが可能であるという報告がある(大月ら, 2019 Fertil Steril)。しかしながら、この手法は雌雄前核の観察に多大なマンパワーを必要とすることから、臨床上の運用には問題があった。そこで、人工知能を用いて前核出現からPNMBDまでの動的な解析を自動化し、臨床上実用可能な出産可能胚予測評価モデルの確立を試みた。

【方法】

2020年1月～2020年9月の期間、当院において、単一凍結融解胚

盤胞移植を行った369周期を対象とし、後方視的検討を行った。

人工知能(AI)が、タイムラプス培養器で得られた画像を用いて、前核出現からPNMBDにいたるまでの両前核の面積を経時的に測定し、PNMBD直前と8時間前の両前核の面積をそれぞれ比較することで、出産可能胚を予測した。予測した胚の臨床妊娠・出産率の正解率には混同行列を用いた。

【成績】

AIが出産可能胚と判断したのは、365個中112個(369個のうち前核消失時探知不能4個)であった。この112個の胚の移植あたり臨床妊娠率(陽性的中率)は52.3%(58/112)となった。一方、AIで出産できないと判断された胚による移植後の非妊娠率(陰性的中率)は54.7%(139/254)であった。混同行列を用いた正解率は54.0%であった。また、AIが出産可能胚と判断した112個の胚の移植あたりの出産率は43.2%(48/112)であった。一方AIで出産できないと判断された胚による非出産率は62.6%(159/254)であった。混同行列を用いた正解率は56.7%であった。

【結論】

AIの陽性的中率は、日本産婦人科学会が実施しているPGT-A特別臨床研究の中間報告よりやや低い値だった。一方、出産率の陰性的中率が62.6%であることから、まだ改善の余地はあるものの、AIを用いる事によって非侵襲的かつ低コストで移植胚を選別できる可能性が示唆された。AIは未だ開発途中のものであり、AIへの教師データを増やしていき学習を深めることで正解率の上昇が期待される。今後、AIを用いた前方視的研究とPGT-A特別臨床研究の出産率の比較により、より有意義な検討を行っていきたい。

O-10 精子調整法別での 精子ヒアルロン酸結合能および 培養成績と精子DNA断片化の相関

永野 明子, 小牟禮 志帆, 水田 真平, 松林 秀彦,
石川 智基

リプロダクションクリニック大阪

【目的】

近年、精子DNA損傷の少ない良好精子を選別する目的で様々なデバイスが開発されている。ヒアルロン酸に結合した精子を用いたICSI(HB-ICSI)を行うことで、精子DNA断片化のリスクが低い成熟精子を選別できる可能性が報告されており、我々は前周期において培養成績が不良であった症例に対してHB-ICSIを行うことで胚盤胞率が改善したことを報告した。そこで今回2層密度勾配遠心法、非遠心型精子調整法(ZyMot®)の2種の精子調整法別でのヒアルロン酸結合能(付着率)および培養成績を比較し、精子DNA断片化率(SDF: Sperm DNA Fragmentation rate)との相関についても解析した。

【方法】

2021年12月から2022年1月に当院で採卵を行い、精液量2.0mL以上、運動精子100万/mL以上かつ卵子が6個以上獲得できた39周期424個を対象とした。精子調整は2層密度勾配遠心法+swim up法(DGCS群)、非遠心型精子調整法(ZM群)の2種で行い、原精液、

2群の精子調整後のSDFおよび付着率をそれぞれ測定し相関性を調べた。さらに両群間での培養成績(受精率、胚盤胞率、良好胚盤胞率)を比較検討し、付着率(65%以上と65%未満の群)で差異があるか解析した。SDFはフローサイトメトリー、付着率はHBA®Assay(Cooper Surgical社)を用いて測定した。非遠心型精子調整デバイスはZyMot Multi™(850μL)スパームセパレーター(DxNow社)を使用した。

【成績】

DGCS群の付着率平均値は68.8%、ZM群68.3%、原精液51.7%でありDGCS群、ZM群は原精液よりも有意に高かった($P<0.05$)。DGCS群のSDF平均値は3.5%、ZM群1.1%、原精液13.3%でありDGCS群、ZM群は原精液よりも有意に低く($P<0.05$)、ZM群はDGCS群より低率であった($P<0.05$)。原精液、各精子調整後において付着率とSDFの相関はみられなかった。培養成績について、IVFでは原精液での付着率65%以上の群の2PN率(64.3%)は65%未満の群(47.7%)より有意に高かった($P<0.05$)。調整法に関わらず胚盤胞率、良好胚盤胞率は有意差を認めず、ICSIでもいずれの項目においても有意差を認めなかった。

【結論】

2種の精子調整を行うことで原精液よりもヒアルロン酸結合精子、DNA損傷の低い精子を高率に回収できることが分かった。また非遠心型精子調整を行うことで2層密度遠心勾配法およびswim up法よりもDNA損傷の少ない精子を回収できることが分かった。ヒアルロン酸結合能と精子DNA損傷との相関はみられなかったが、IVFにおいてはヒアルロン酸結合能が高い方が受精率は高くなり、受精能の予測となり得ることが示唆された。

O-11 micro PNを含む3PN胚の形態学的所見と培養成績の解析

橋本 紗季¹⁾, 木田 雄大¹⁾, 北坂 浩也¹⁾, 吉村 友邦¹⁾, 福永 憲隆^{1), 2)}, 浅田 義正^{1), 2)}

1) 浅田レディースクリニック

2) 浅田生殖医療研究所

【目的】

媒精後、形態学的に3個以上の前核(PN)を有する胚は、倍数性異常のリスクを有するため、異常受精卵として移植対象外となる。近年、2PN以外に小さな前核(micro PN)を有する3PN胚においては、胚盤胞まで発生し妊娠・出産した例が報告されており、臨床的有用性が議論されている。しかし、micro PNにはサイズなどのバリエーションが存在し、基準が確立されていないために倍数性異常を有する3PN胚との境界が不明確である。そのため、移植の際には倍数性解析が推奨されており、簡便に正常胚を見分ける方法は無い。一方、同様に形態学的には異常受精胚である1PN胚においては、胚盤胞移植を行うことで2PN胚と同様の臨床成績が得られることから臨床的有用性が確認されており、胚盤胞培養によって正常胚をある程度選別できると考えられる。

そこで本検討では、micro PNを含む3PN胚を移植対象胚として簡便に選択する方法の探索を目的とし、受精後のタイムラプス画像を用いてmicro PNのサイズ及び雌雄の由来によって培養成績に影響が見られるか解析を行った。

【方法】

ICSIを施行後、受精確認時にmicro PNを含む3PN胚と評価され、

タイムラプス観察にてmicro PNの雌雄由来を解析できた27個を対象とした。micro PNの雌雄の判別は極体直下から雌性前核に連なって形成したものを雌性とし、雄性前核付近に隣接して形成したものを雄性とした。媒精後17時間のmicro PNの直径計測を行いサイズ及び由来によって2群に分け、それぞれのDirect cleavage(DC)率、胚盤胞到達率、良好胚盤胞率、Day5胚盤胞到達率・良好胚盤胞率を比較した。

【成績】

micro PNの雌雄由来を解析した結果、雌性:85.1%(23/27)、雄性:14.8%(4/27)であり、雌性由来の割合が高かった。それぞれのDC率:39.1%(9/23) vs 0%(0/4)、胚盤胞到達率:26.0%(6/23) vs 100%(4/4)、良好胚盤胞率:26.0%(6/23) vs 50.0%(2/4)、Day5胚盤胞率:26.0%(6/23) vs 75%(3/4)、Day5良好胚盤胞率:26.0%(6/23) vs 25.0%(1/4)であり、胚盤胞到達率で雌性由来が有意に高かった($P<0.05$)。

micro PNの最大・最小直径は15.00 μ m、6.65 μ mであり、中点値の10.83 μ mで2群に分類した。10.83 μ m未満、10.83 μ m以上それぞれのDC率:25.0%(4/16) vs 45.4%(5/11)、胚盤胞到達率:31.2%(5/16) vs 45.4%(5/11)、良好胚盤胞率:31.2%(5/16) vs 27.3%(3/11)、Day5胚盤胞率:25.0%(4/16) vs 45.4%(5/11)、Day5良好胚盤胞率:25.0%(4/16) vs 27.3%(3/11)であり、2群間に差は無かった。

【結論】

micro PNの雌雄由来によって胚盤胞培養成績に差があることが明らかとなった。そのため、雌雄由来が正常胚選択の指標の一つとして利用できる可能性が考えられる。しかし、本検討では染色体解析は行っていないため、簡便に正常胚を選択する方法の解析としては不十分である。今後は胚盤胞まで成長した胚の染色体解析を行い、micro PNの雌雄由来によって倍数性異常の3PN胚との区別が可能か検討していきたい。

O-12 培養液中のEDTAがICMの接着に及ぼす影響

園 菜々美¹⁾, 田崎 秀尚^{1), 2)}, 大月 純子^{1), 2)}

1) 岡山大学大学院環境生命科学研究科生殖補助医療学研究室

2) 岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター

【目的】

一絨毛膜二羊膜(MD)双胎は胚盤胞までの長期培養で頻度が高くなることが多数報告されているが、その要因は未だ不明である。我々はICM細胞間の緩み(割球化)がICMの分離を誘起し、MD双胎の原因に繋がる恐れがあることを報告してきた。培養液に添加されている物質のうち、EDTAは胚発生を阻害する重金属をキレートし、発生率の向上に寄与するとされる。一方、 Ca^{2+} ・ Mg^{2+} をキレートすることで細胞間結合が弱まる可能性が否めない。よって本研究では、培養液中のEDTAがICMの細胞間接着に及ぼす影響を調べることを目的とした。

【方法】

実験1:8-12週齢のICR雌マウスと9-15週齢のICR雄マウスを実験に供した。過排卵刺激により採卵し、体外受精にて得られた受精卵をEDTA濃度の異なる0.1%BSA添加KSOM-AA培地(EDTA:0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 20 μ M)にて培養し、各濃度区の胚盤胞発生率を評価した。実験2:従来使用されているEDTA濃度

(10 μ M)を対照区とし、実験1の低濃度群において最も発生率が高かった2.5 μ Mを低濃度区とし以下の実験を行った。抗Oct4抗体を用いた蛍光免疫染色にてICMを識別し、二区間におけるICMの散在・分離状態を調べた。実験3:対照区と低濃度区における胚盤胞を抗E-cadherin抗体を用いて蛍光免疫染色し、蛍光輝度を比較検討した。実験4:透過型電子顕微鏡(TEM)にてICMの細胞間結合の微細構造を調べた。

【成績】

今回作製した培養液において、各EDTA濃度区における胚発生率に有意差はみられなかった($P=1.000$)。Oct4陽性であるICM細胞の散在・分離異常がみられた胚の割合は対照区で40.6%(41/101)、低濃度区で16.2%(18/111)であり、EDTA濃度10 μ Mの対照区にて有意に高いことが判明した($P<0.001$)。対照区と低濃度区におけるE-cadherin蛍光輝度に有意差はみられなかった($P=0.178$)。TEMの結果、両区のICMに間欠的なギャップ結合が確認された。

【結論】

本研究により、従来のEDTA濃度(10 μ M)ではICM細胞が散在・分離する確率が有意に高くなることが判明し、長期培養で高率となるMD双胎は培養液中の過剰なEDTAに起因している可能性が示唆された。従来のEDTA濃度より低濃度であっても胚発生に影響を及ぼさないことが判明したことから、MD双胎は、培養液中のEDTA量を減少させることで阻止できる可能性が考えられる。また、EDTA濃度とE-cadherin蛍光輝度に関連はみられず、電顕像から間欠的に存在するギャップ結合が観察されたことから、今後はギャップ結合部位数の変化を検討予定である。

O-13 SNVジェノタイピングを用いた1PN由来胚盤胞の染色体解析

後藤 優介, 寄田 朋子, 梶田 新, 戸水 桐子, 原田 祐紀,
近藤 希衣, 永井 徹, 和田 龍, 向田 哲規
広島 HART クリニック

【目的】

受精判定時に前核を1個のみ認める1PN胚は、正倍数性の胚が存在するという報告や、正常な分割経過を経て、移植後妊娠出産に至った報告も多くあるが、形態的な観察のみではUPDを含む1倍体などの倍数性異常の可能性を完全に排除できないため、臨床上の取り扱いには慎重に行わなければならない。そのため通常のPGT-Aに用いる異数性CNV解析では、倍数性の異常の検出には限界があり、今回1PN胚由来胚盤胞について異数性解析に倍数性解析(SNVジェノタイピング; SNV)も併用し臨床上的有用性を検討したので報告する。

【方法】

本研究に同意が得られ廃棄予定となった1PN由来胚盤胞21個に対してNGSによる解析を行った。21個のうちIVF胚は10個、ICSI

胚は11個だった。胚培養・観察にはVitrolife社のEmbryoScope+を使用し、IVF症例は媒精後4時間から、ICSI症例はICSI直後から採卵5日目もしくは6日目まで培養観察を行なった。NGS解析はVarinos社に委託し、倍数性解析にはSNVを用いた。

【結果】

解析した胚の前核面積はIVF胚が $756.0 \pm 91.7 \mu\text{m}^2$ 、ICSI胚 $746.8 \pm 137.9 \mu\text{m}^2$ であった。異数性解析の結果はIVF胚がNormal:6個(60.0%)、mosaic:1個(10.0%)、Abnormal:3個(30.0%)、ICSI胚はNormal:6個(54.5%)、mosaic:1個(9.1%)、Abnormal:4個(36.4%)だった。SNVジェノタイピングによる倍数性解析の結果は、IVF胚が2倍体:9個(90.0%)、1倍体:1個(10.0%)、ICSI胚は2倍体:5個(45.5%)、1倍体:6個(54.5%)だった。

【結論】

本検討から1PN胚において正倍数性の胚が存在することが確認された。NGSによる通常のCNV解析では倍数性異常の判定はY染色体を有する場合などを除いて判定できないため、SNVを用いた倍数性解析を併用することでより正確な判定が可能となる。また近年はタイムラプスインキュベーターで培養を行うことにより従来の定点観察より正確な受精判定が可能になっているが、形態観察だけでは倍数性異常の判定は困難であり、倍数性解析を含めた染色体解析は1PN胚の移植の可否を決めるうえで重要な判定方法であると考えられる。

O-14 化学療法後の卵巣重量と卵巣予備能の関係

荻野 奈々, 脇本 裕, 中川 公平, 長谷川 昭子, 柴原 浩章
兵庫医科大学産科学婦人科学講座

【目的】

若年がん患者の妊孕性温存方法として、卵巣組織凍結(Ovarian tissue cryopreservation)は卵巣刺激を必要としないため、初経前の患者や早急な化学療法を要する疾患に対し有用とされている。化学療法により、卵巣組織は傷害を受け、卵巣予備能が低下するだけでなく、重量にも影響を及ぼすと報告されている。そこで化学療法後の血清AMH値と各発育段階の卵胞密度との関係、化学療法後の卵巣体積と血清AMHの関係、発育卵胞が体積に及ぼす影響、化学療法が卵巣へ及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

当院において2020年6月から2021年9月までに化学療法施行後にOTCをうけた患者10例において、年齢、初経の発来の有無、原疾患、摘出卵巣の重量、血清AMH値、使用した化学療法の種類を調査した。また摘出卵巣組織をHE染色し、発育段階ごとに卵胞を分類し、皮質面積を測定して密度を計算し、血清AMH値との

相関を検討した。また化学療法による卵巣組織への傷害の評価をするためにマッソントリクローム染色を施行した。

【成績】

対象患者における平均年齢は 16.9 ± 8.41 歳であり、全員未婚であった。原疾患の内訳としては白血病7例、胚細胞腫瘍1例、ユーイング肉腫1例、脳腫瘍1例であった。平均の血清AMH値は $0.72 \pm 1.11 \text{ ng/ml}$ であり、摘出卵巣の平均重量は $5.97 \pm 7.06 \text{ g}$ であった。各発育段階の卵胞密度とAMHの相関は、原始卵胞密度とは負の相関を認め($r = -0.14$)、移行卵胞密度と正の相関を認め($r = 0.59$)、1次卵胞密度とも正の相関を認め($r = 0.72$)、2次卵胞密度とも正の相関を認めた($r = 0.21$)。また体積と血清AMHも正の相関を認め($r = 0.85$)、体積と発育卵胞密度も正の相関を認めた($r = 0.42$)。化学療法後の卵巣においてはマッソントリクローム染色にて卵胞周囲の線維化を認めたが、多数の原始卵胞を認めた。

【結論】

化学療法施行後であっても卵巣予備能と体積は正の相関を示した。化学療法後の卵巣予備能の評価として卵巣体積は有用なマーカーの一つであると言える。本研究では発育卵胞のうち、移行卵胞と二次卵胞において血清AMHと正の相関を認めたが、原始卵胞数は正の相関を認めなかった。

また化学療法後であっても多数の原始卵胞が存在していたことにより、妊孕性温存法としてのOTCの有用性が示唆された。今後もし症例をかさねた検討が必要であると考えられる。

O-15 男性用抗酸化サプリメントの造精機能障害患者に対する有用性の検討

小川 誠司¹⁾, 太田 邦明²⁾, 岸田 理英¹⁾, 菅野 弘基¹⁾, 菊地 裕幸¹⁾, 西澤 圭織¹⁾, 品川 真澄¹⁾, 片桐 未希子¹⁾, 小林 秀行³⁾, 吉田 仁秋¹⁾

1) 仙台 ART クリニック
2) 東京労災病院産婦人科
3) 東邦大学医学部泌尿器科学講座

【目的】

不妊原因の半数は男性側にあるとされ、その8割が造精機能障害である。造精機能障害患者の中には精液の酸化ストレスが高い患者も多く、酸化ストレスが精子のDNA障害を引き起こし、受精率の低下や胚発生不良の一因となると報告されている。そこで今回我々は男性用抗酸化サプリメント（メネビット®）摂取が精液の酸化ストレスに与える影響及び治療成績への相関を前方視的に検討した。

【方法】

2020年10月から2022年3月までに当院で不妊治療を行なっている

患者を対象に男性用抗酸化サプリメント（メネビット®）摂取群（47名）と非摂取群（45名）に分け、摂取前、3ヶ月後、6ヶ月後の各種精液のパラメーター、精液酸化ストレス指標である酸化還元電位（sORP）、8-OHdG、DNA断片化指標（DFI）の変化、及び研究期間中の両群での受精率、胚盤胞発生率、臨床妊娠率などの体外受精の治療成績との関連性について解析を行った。

【成績】

各種精液のパラメーターはサプリメント摂取前後で有意な変化は認められなかったが、sORPは摂取群では3ヶ月後に有意に低下し（摂取前：7.05 摂取3ヶ月後：1.36； $P=0.012$ ）、8-OHdGは摂取6ヶ月後に有意に低下した（摂取前：16.3 摂取6ヶ月後：12.1； $P=0.0011$ ）。さらにsORP $1.90 \text{ mV}/10^6\text{sperm/ml}$ 以上の酸化ストレス高値患者では、サプリメント摂取群で3ヶ月後以降に精液濃度は有意な改善を認めた（摂取前： $8.08 \times 10^6/\text{ml}$ 摂取6ヶ月後： $19.7 \times 10^6/\text{ml}$ ； $P=0.039$ ）。また両群間で受精率、胚盤胞発生率に差は認められなかったが、臨床妊娠率はサプリメント摂取群で高い傾向にあった（摂取群：65.4%、非摂取群：33.3%； $P=0.0646$ ）。

【結論】

男性用抗酸化サプリメントの摂取は、精液の酸化ストレスを低下させ、臨床妊娠率にも影響を与えることが示唆された。このことから造精機能障害患者において酸化ストレスをターゲットとした抗酸化サプリメントの摂取は有効であると考えられた。

O-16 保温性能が向上した新規精液輸送容器トランスポーター S-2の基礎的・臨床的検討

川野 広大¹⁾, 岡田 弘^{2), 3)}, 岩端 威之^{2), 5)}, 上村 慶一郎⁴⁾, 伊木 朱有美¹⁾, 鍋田 基生¹⁾, 杉本 公平²⁾

1) つばきウイメンズクリニック
2) 獨協医科大学埼玉医療センター国際プロダクションセンター
3) 株式会社みらい生命研究所
4) 久留米大学医学部泌尿器科
5) 獨協医科大学埼玉医療センター泌尿器科

【目的】

ART施設において人工授精や体外受精に用いられる精子は、自宅で採精したものを患者自ら持ち込むことも多い。院内採精であれば精子の運動率に異常がなかった症例でも、自宅採精の場合は施設に搬入するまでに時間を要するため、外気温に左右され運動率の低下が起こることがある。温度変化による精子への影響を避けるため、長時間の輸送に適した保温効果のある採精容器の必要性が高まっている。今回、従来のトランスポーター S (TPS) を改良し保温性能が向上したトランスポーター S-2 (TPS-2) を開発したので、その基礎的性能と臨床現場での使用結果を報告する。

【方法】

基礎検討：妊孕性の確かめられた男性（正常対照）9例の精液を通常の採精容器、TPS、TPS-2に入れ、10℃の冷蔵庫内で3時間保管した際の温度変化を連続測定した。正常対照5例と男性不妊

外来通院中の患者9例から得られた精液を、通常の採精容器とTPS-2に分注し、室温25℃で2時間静置した場合と、10℃の冷蔵庫内で2時間保管した際の精子パラメータの変化を比較した。臨床現場での検討：同意を得られた男性不妊外来通院中の患者30例を対象とした。外気温が10℃以下の冬季において、通常の採精容器、TPS-2を用いて精液を1-2時間かけて搬入した際の各々の精子パラメータを測定した。

【成績】

10℃で3時間保管した場合、通常の採精容器を用いると容器内の精液の温度は20分程で10℃付近まで低下し、TPSでは通常の採精容器よりは温度低下が緩徐であったが2時間ほどで10℃付近まで低下した。しかし、TPS-2の場合は容器内の精液の温度は非常に緩徐に低下し、3時間後でも20.1℃であった。精液を10℃で保管した場合、通常の採精容器とTPS-2を比較すると、正常対照の精液の場合は精子運動率 median 8%（範囲3-58）vs.63%（61-71）となり、TPS-2を使用した場合の運動率が有意に高かった（ $P<0.05$ ）。男性不妊患者精液の場合も同様に、精子運動率 median 0%（範囲0-4）vs.3%（1-48）と、TPS-2で有意に高い結果となった（ $P<0.05$ ）。いずれも精子濃度、正常形態精子率、s-DFI、ORPに有意差はなかった。外気温が10℃以下の条件で患者精液を搬入した場合、精子運動率と総運動精子数は通常の採精容器と比較してTPS-2が有意に高値であった（ $P<0.001$, $P=0.014$ ）。

【結論】

TPS-2を用いて精液を輸送することで、冬季のような低温環境下においても容器内の温度低下を緩やかにし、精子運動性の低下を軽減することができると示唆された。

O-17 クラインフェルター症候群の核型別培養成績及び妊娠成績の比較

塚本 樹里¹⁾, 中原 恵理¹⁾, 古橋 孝祐¹⁾, 岩崎 利郎¹⁾, 江夏 徳寿^{1), 2)}, 千葉 公嗣^{2), 3)}, 岡田 桂輔^{2), 3)}, 水澤 友利¹⁾, 岡本 恵理¹⁾, 苔口 昭次¹⁾, 塩谷 雅英¹⁾

1) 英ウィメンズクリニック

2) 英メンズクリニック

3) 神戸大学大学院医学研究科泌尿器科

【背景・目的】

当院では、婦人科だけでなく男性不妊専門のクリニックを併設し、連携することで様々な症例に対応している。2015年には男性不妊担当の江夏らが、精巣内精子回収法 (Testicular sperm extraction: TESE) におけるクラインフェルター症候群 (Klinefelter syndrome: KS) の精子回収率について報告を行ったが、その後の治療成績については解析を行っていなかった。その為、今回我々はKSの核型に着目し、TESEにて精子を回収できた症例において培養成績及び妊娠成績を比較したので報告する。

【対象・方法】

2011年1月から2021年12月において、当院にてTESE精子が回収できた非モザイク型KS;20症例(38周期)、モザイク型KS;7症例(25

周期)の培養成績と、移植成績について診療記録をもとに解析を行った。

【結果】

非モザイク型とモザイク型において、顕微授精における運動精子使用率は、51.3%(143/279) vs 100.0%(70/70)であった($P<0.001$)。培養成績は、受精率79.9%(223/279) vs 75.7%(53/70) (N.S), 2PN率44.4%(124/279) vs 65.7%(46/70) ($P<0.01$)、分割率50.7%(113/223) vs 96.2%(51/53) ($P<0.001$)、D5胚盤胞発生率27.2%(25/92) vs 44.7%(17/38) (N.S)となった。移植を行ったのは非モザイク型で10症例(26周期)、モザイク型で4症例(12周期)であり、単一胚盤胞移植において化学妊娠率57.7%(15/26) vs 58.3%(7/12)、臨床妊娠率30.8%(8/26) vs 33.7%(4/12)、流産率11.5%(3/26) vs 16.7%(2/12)、出産率19.2%(5/26) vs 16.7%(2/12)となった(N.S)。

【考察】

非モザイク型とモザイク型を比較すると、受精率には差がないが、運動精子使用率、2PN率、分割率において非モザイク型が有意に低くなった。非モザイク型であっても精子さえ獲得できれば、モザイク型と同様の受精率が得られていた。しかしながら、非モザイク型では運動精子を使用できない症例が多く、2PN率が低い原因となっている可能性が示唆された。一方、非モザイク型症例であっても胚盤胞まで成長を認めればその後の妊娠成績において両群に差は認められず、TESEにおいて運動精子を確保することが最終的な妊娠率向上に重要であることが示唆された。今後も症例数の蓄積と解析を継続し検討していく予定である。

O-18 MⅡ期狭小囲卵腔卵子は受精能および胚発育能が低い

塩谷 仁之, 飯塚 千明, 岡部 美紀, 中野 俊, 杉浦 朝治, 明石 佐奈子, 山内 久美子, 小島 勝志, 藤田 真紀, 高橋 敬一

高橋ウィメンズクリニック

【目的】

採卵後卵子には囲卵腔が極めて狭いMⅡ期卵子(狭小囲卵腔卵子[narrow perivitelline space: NPVS])が一定数確認されるが、受精能、胚発育能の報告は少ない。NPVSの顕微授精後の成績を評価した。

【方法】

2018年1月から2021年10月までに顕微授精(PIEZO-ICSI)を行った、11,149個のMⅡ期卵子を対象とした(平均年齢 36.1 ± 4.8 歳)。

細胞質と透明帯の間に十分な囲卵腔がなく、NPVSと判断された卵子($n=570$)と、囲卵腔が認められた卵子(non-NPVS, $n=10,579$)の受精能、胚発育能、移植成績(単一胚移植)を比較した。ロジスティック回帰分析で患者背景を調整したオッズ比(aOR)を算出した。

【成績】

Non-NPVSと比べNPVSでは顕微授精後の変性率(6.1% vs 9.1%, $aOR=1.52[1.12-2.06]$)が高く、正常受精率(75.0% vs 70.7%, $aOR=0.77[0.64-0.93]$)、分割率(97.7% vs 95.8%, $aOR=0.52[0.31-0.87]$)、胚盤胞形成率(グレード $\geq$ CC: 45.8% vs 32.2%, $aOR=0.56[0.45-0.70]$)、グレード $\geq$ BB: 33.8% vs 23.1%, $aOR=0.59[0.46-0.76]$)はNPVSで低くなった(全て $p<0.01$)。臨床妊娠率(43.1% vs 31.1%, $aOR=0.52[0.22-1.22]$, $p<0.13$)に有意差はないが、NPVSのグレードAA胚以外では妊娠例がなく(0%, $n=0/15$)、グレードAA胚のみで妊娠が確認された(58.8%, $n=10/17$)。

【結論】

NPVSでは受精、分割、胚盤胞形成の各発生過程において成績が低い。またグレードAA胚以外では妊娠例がないことから、移植胚選択においても指標となる可能性がある。

O-19 精子の運動パラメーターを用いたC-IVF 高受精予測因子の探索

生田 すみれ¹⁾, 辻 暖永¹⁾, 浅野 恵美子¹⁾, 福永 憲隆^{1), 2)}, 浅田 義正^{1), 2)}

1) 浅田レディースクリニック

2) 浅田生殖医療研究所

【目的】

ARTにおける最適な受精方法の選択はより多くの正常受精卵の確保につながる。当院では精液処理後の運動精子濃度が $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の症例にはC-IVFとICSIを併用した受精操作を行っているが、ICSIと比較してC-IVFの受精率は低いのが現状である。そこで精子の運動パラメーターからC-IVFの受精率がICSIと同等以上になる因子を探索することで、より多くの正常受精卵を得ることができる。本検討では、精子の運動パラメーターからC-IVFで高受精となる予測因子を探索し、最適な受精方法選択基準を定めることを目的とした。

【方法】

2018年7月～2022年3月に採卵を行い、C-IVFを5個以上実施した30歳から35歳の322周期を対象とした。なお、精子の運動パラメーターの解析には精子運動解析システム(SMAS)を用いた。当院でのICSI正常受精率を基準とし、C-IVF正常受精率80%以上を高受精と定義した。精液処理前後のSMASで得られた運動パ

ラメーターを説明変数として、ロジスティック回帰分析を行いC-IVFの高受精と関係する項目を検索した。次にこれらの項目がC-IVF高受精の予測因子となり得るか後方視的に検討した。

【成績】

ロジスティック回帰分析の結果、処理前曲線性と処理前頭部振動数においてC-IVFの高受精との関係が示唆された。これらの項目の閾値は、処理前曲線性は0.707、処理前頭部振動数は9.026Hzであった。これら2つの条件を満たした場合の正常受精率は満たさない場合と比較して有意に高かった(78.2% vs. 69.1%, $P < 0.01$)。また、処理前曲線性0.707未満かつ処理前頭部振動数9.026Hz以上の条件におけるC-IVF正常受精率が80%以上となる周期は68.5%、上記条件以外での高受精となる周期は48.0%であり、条件を満たすことで高受精になる割合は高くなるものの($P < 0.01$)、条件を満たさない場合でも約半数の周期で高受精となった。比較として、ICSIにおける高受精の周期は同条件下で85.1%、それ以外では83.3%であり有意差はみられなかった。

【結論】

精子の運動パラメーターにおけるC-IVFの正常受精率と関係する項目として、処理前曲線性と処理前頭部振動数が候補に挙げられた。これらの項目が予測因子となり得るか検討したが、絞り込んだ条件以外でも高受精となる症例が半数近くみられたことから、精子の運動パラメーターから精度の高いC-IVF高受精の予測を立てることは現状難しい。そのため精液処理時に得られる精子の運動パラメーターから全てC-IVFを実施する選択を行うよりも、Split ICSIやすべてICSIを行う選択の方が多くの正常受精卵を得られ、より早期に妊娠出産につながると考える。

O-20 SMASより算出されたヒストグラムからIVFにおける低受精率症例の予想とその有効性

内堀 翔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】

体外受精における受精方法の適切な選択は、受精率低下を防ぐことにつながる。受精方法の選択に基準はなく、施設独自に設定していることが多いため、精子濃度や運動率を指標に決められることが一般的である。しかし精子濃度や運動率だけでは受精率の予測には不十分であり、精子単位での運動性を評価するためには目視での評価には限界がある。そこで、精子運動解析装置(SMAS、ディテクト社)を用いることで、計測データから低受精率となりうる症例を予想できるのではないかと考えた。本検討では、採卵当日に採取された精液をSMASにおいて計測し、算出されたパラメーターから受精率の予想因子になり得る条件を後方視的に検討した。

【方法】

検討1. 2021年1月から2022年6月に採卵を行い、c-IVF予定で精液を調整・受精操作をした症例のうち、成熟卵数が5個以上であり、受精率が50%未満となった27症例(低受精率群)と受精率上位27症例(高受精率群)の計54症例を対象とした。群ごとにSMASから算

出されたパラメーターから直線速度、曲線速度、平均速度、直進性、直線性、曲線性、頭部振幅、頭部振動数についてヒストグラムを描き、低受精率群と高受精率群における精子の分布を比較した。検討2. 2022年7月に採卵を行い、c-IVF予定で精液を調整・受精操作をした症例のうち成熟卵数が5個以上の30症例を対象とした。検討1で得た結果から分布に違いが見られたパラメーターにおいて基準を設定し、症例を低値群と高値群に分け、受精率、胚盤胞形成率を比較した。

【成績】

結果1. 各パラメーターのうち、直線速度、平均速度、曲線性、頭部振動数においては低受精率群、高受精率群ともに分布図に違いはなかった。一方、曲線速度、直進性、直線性、頭部振幅において、割合が高い分布が異なった。結果2. 曲線速度(40 $\mu\text{m/s}$ 未満 v.s. 40 $\mu\text{m/s}$ 以上)、直進性(0.6未満 v.s. 0.6以上)、直線性(0.4未満 v.s. 0.4以上)、頭部振幅(0.7 μm 未満 v.s. 0.7 μm 以上)をそれぞれ低値群、高値群に分け、受精率、胚盤胞形成率を比較し、直進性、直線性を群分けに用いた比較では受精率、胚盤胞形成率に差はなかった。一方、曲線速度を群分けに用いた比較では受精率(53.8% v.s. 86.4%)、胚盤胞形成率(24.2% v.s. 61.6%)に差を認めた。また頭部振幅を群分けに用いた比較でも受精率(63.2% v.s. 88.2%)、胚盤胞形成率(35.1% v.s. 64.0%)に差を認めた。

【結論】

精子濃度や運動率の数値以外に原精液の曲線速度、頭部振幅の分布の割合から低受精率となる可能性がある症例を予想できることが示唆された。目視の評価では得ることができないパラメーターを活用することで、受精方法選択の一助になることが期待できる。

O-21 無加湿型培養器における粘度の異なるオイルが胚培養へ与える影響

宮本 若葉^{1), 4)}, 服部 裕充^{1), 4)}, 青野 展也^{1), 2), 3), 4)}, 小泉 雅江¹⁾, 戸屋 真由美¹⁾, 五十嵐 秀樹¹⁾, 朝山 雄太⁵⁾, 八尾 竜馬⁵⁾, 京野 廣一^{1), 2), 3), 4)}

1) 京野アートクリニック仙台, 2) 京野アートクリニック高輪
3) 京野アートクリニック盛岡, 4) 日本卵巣組織凍結保存センター (HOPE)
5) 扶桑薬品工業株式会社

【目的】

生殖補助医療実施下でタイムラプス機能を持った無加湿型培養器の使用が増加している。無加湿型培養器は浸透圧変化が大きいと言われており、シングルステップメディアを使用する場合は胚発生に影響する可能性がある。本研究では、粘度の異なる2つのミネラルオイルの品質検査、pH、浸透圧変化およびART成績への影響について検討を行った。

【方法】

オイルの品質検査は硫酸呈色物試験と過酸化水素試験を行った。検討1: EmbryoScopeTMを用い、Light oil (LO), Heavy oil (HO)を使用した際の培養液のpHを培養Day1 (D1), Day3 (D3), Day6 (D6)、浸透圧変化をインキュベーター前、D3、D6で比較した。オイルの添加量は、LOは1.6mL、HOは1.6mLと3.0mLの3群で比較した。検討2: 2019年1月から2021年12月までに採卵した症例を対象とした。2019年から2020年11月までの2799症例は1.6mLのLO (L群) を、検討1の結果をもとに2020年12月から2021年12月までの1308症例は3.0mLのHO (H群) を使用し、両群における培養成績、臨床成績の

比較を行った。着床前遺伝学的検査を実施した症例は除外した。全症例最長7日間胚培養を行った。統計解析はFisher's exact test, Mann-Whitney U testを用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意差とした。

【成績】

硫酸呈色物試験の結果、吸光度はLOで0.2377、HOで0.2317と差はなかった。過酸化水素試験の結果では、100°C、90分加熱において、LOで0.278meq/kgの過酸化水素の上昇が認められたが、HOでは変化がなかった。検討1: pHはD1で3群ともに変化はなく、D3まで同様のpHを維持した。D6ではLOで0.012、1.6mLのHOで0.007、3.0mLのHOで0.002といずれも上昇したが、3.0mLのHOで最も上昇幅が小さかった。浸透圧はD3、D6でそれぞれ経時的に上昇したが、D6までの上昇幅はLOで16.2mOsm/kg、1.6mLのHOで14.0mOsm/kg、3.0mLのHOで11.7mOsm/kgと、3.0mLのHOで最も上昇幅が小さかった。検討2: L群とH群において妻年齢に有意差はなかった(38.4 ± 4.5歳 vs 38.4 ± 4.5歳)。胚発生について、胚盤胞到達率とD5胚盤胞到達率は両群に差はなかったが[58.9% (5533/9398) vs 60.2% (2817/4677); 41.1% (3867/9398) vs 40.7% (1902/4677)]、D6胚盤胞到達率はH群で有意に高かった[17.7% (1666/9398) vs 19.6% (915/4677)]。また、良好胚盤胞率はH群で有意に高かった[28.5% (2679/9398) vs 30.5% (1428/4677)]。臨床妊娠率、流産率は両群で差はなかった[46.9% (1096/2336) vs 48.4% (469/969); 24.0% (263/1096) vs 23.0% (109/469)]。

【結論】

無加湿型培養器では粘度の高いオイルを多い容量で使用することでpHや浸透圧を制御できることが明らかとなった。オイルによって胚盤胞到達率に差はなかったが、良好胚盤胞率が3.0mLのHeavy oilで有意に高かったことから、オイルを使用する際には粘度と容量を考慮することで、より安定した培養環境を保つ可能性が示唆された。

O-22 胚質不良症例における短時間媒精は有効か

渡部 茉美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】

c-IVFでは卵子を多数の精子と共培養するため、活性酸素種などによる卵子へのダメージが懸念される。精子は通常媒精後2～3時間で卵細胞膜に到達できることから、3～5時間の短時間c-IVFの実施により妊娠率の向上が報告されている。当院で多数の採卵個数が確保できた患者を対象に行った検討では、胚質不良症例において短時間媒精を行うことで正常分割胚率と胚盤胞到達率が上昇を示した(日本生殖医学会, 2021)。今回、過去の採卵にて胚質不良を認める患者を対象とし、短時間媒精による胚質改善が有効であるか検討した。

【方法】

過去の採卵において胚盤胞到達率が40%以下であった患者で、2021年10月～2022年6月に採卵した12症例を対象とした。同意を得て採卵し、運動精子濃度が 10×10^4 /mlになるよう媒精した。媒精

後3時間で裸化・培地交換し、媒精後20時間で受精確認を行った。過去採卵(20h群, 14周期, 採卵131個)と短時間媒精(3h群, 21周期, 採卵105個)それぞれの成熟率、受精率およびDay 3までの胚発生を比較した。Veeck分類を用いて、grade 2以上かつ7cell以上を良好胚、grade 3以上かつ5cell以上を凍結可能胚とした。

【成績】

裸化直後の成熟率に差はなかった(86.3 vs. 85.7, $p=0.90$)。そのうち正常受精率にも差はなかったが(73.5 vs. 65.6, $p=0.22$)、異常受精率は20h群よりも3h群が低くなった(15.0 vs. 5.6, $p<0.05$)。Day3での分割率に差はなかった(96.4 vs. 96.6, $p=0.66$)³、3h群の凍結可能胚率(37.5 vs. 55.4, $p<0.05$)と良好胚率(7.5 vs. 26.8, $p<0.01$)が高くなった。また、第二分割までの正常分割率(18.8 vs. 31.5, $p=0.08$)も3h群で高い傾向があった。

【考察】

胚質不良症例において成熟率と正常受精率に差は無く、異常受精率が低下したことから、媒精時間の短縮による正常受精への影響は少なく、むしろ多精子侵入を防止できたと考えられる。対象を胚質不良症例としたためBL培養予定の症例が少なく、BL到達率の算出はできなかったものの、分割期における3h群の胚質向上がみられた。このことから精子との長時間培養で卵子は何らかのダメージを受けていることが示唆された。よって、媒精によるストレスを減らすことで胚質が改善し、治療利用胚の増加につながる可能性がある。

O-23 Biopsy後の胚収縮形態は凍結融解成績に影響を及ぼすか？

末永 めぐみ, 篠原 真理子, 上拾石 富士代, 脇野 弓穂, 山本 芳樹, 岩下 夢美, 日高 直美, 伊藤 正信, 松田 和洋
松田ウイメンズクリニック

【目的】

PGT-Aの臨床研究の始まりに伴い、Biopsy後の胚を凍結する機会が増えた。当院はD4に透明帯(ZP)にレーザーにて10μmの穴をあけ、その後Hatchingした胚にBiopsyを行い、1時間以内に凍結を行っている。Biopsy後の胚は収縮するが、Hatching部分がZP内に全て収まる胚もあれば、細胞がZPに挟まれた状態で収縮している胚もある。そこでBiopsy後の胚の収縮形態が凍結融解後の成績に影響を及ぼすのか、後方視的検討をおこなった。

【方法】

2020年から2021年の期間に当院にてBiopsy後、凍結を行った27症例41周期76個の胚盤胞を対象とした。凍結時の収縮形態別にZP内に細胞がすべて収まっているshrink群、細胞質の一部がZPに挟まれているcrack群の2群に分類した。検討1ではHatching

の収縮形態に影響を及ぼしている要因について検討した。検討2では2群間の融解後の再拡張率、ならびに正倍数体と判定された凍結融解胚移植周期における臨床妊娠成績を比較した。

【成績】

検討1では患者年齢、Biopsy実施日の割合は2群間で違いを認めなかった。Hatching時のZP開口幅はshrink群 $35.2 \pm 10.9 \mu\text{m}$ 、crack群 $30.6 \pm 10.5 \mu\text{m}$ と有意差は認められなかった。Biopsy前のICMの位置をZP外側、内側、狭間に分けて比較したところ、ZP外側にICMが存在した胚は全てcrack群であった。狭間ではshrink群、crack群の比率は同等であった。内側での比率はshrink群が71%と高い傾向であった。検討2での再拡張率はshrink群87.8%、crack群92.6%と同等であった。しかしTEグレード別に比較した再拡張率はグレードA、Bの順にshrink群100%、78.6%、crack群100%、86.7%とどちらの群もグレードAと比較してグレードBが低下していた。臨床妊娠率はshrink群68.4%、crack群62.5%と同等であった。

【結論】

Hatching時のICMの位置によりBiopsy後の胚の収縮形態は影響を受ける可能性が示唆された。しかし収縮形態に関わらず、融解後の再拡張率や臨床妊娠率は同等であったことから、Biopsy後の収縮形態を移植胚の選択基準の一要因とする必要は無いと考える。

O-24 低乳酸培養液を用いたDay0ストラテジー

小熊 惇平, 早川 夢乃, 鎌倉 沙樹, 佐藤 渚, 小川 奈津, 野尻 由香, 野村 昌男, 古井 憲司
クリニックママ

【目的】

卵子、初期胚はピルビン酸を主なエネルギー源として代謝をしている。よって、ピルビン酸の代謝効率を改善することが培養成績の向上につながると考えられている。低乳酸培養液下でマウスの正常受精卵を培養した際に、ピルビン酸の代謝効率の向上が報告されている。そこで精子調整、採卵後の前培養、胚培養に低乳酸培養液(CSC-NX, IrvineScientific)を用いた培養成績とそれ得られた胚盤胞を移植した移植成績より、Day0から低乳酸培養液を使用する有用性を検討した。

【方法】

採卵後にPiezo-ICSI施行し、ドライインキュベーター(iBIS, ASTEC)で胚盤胞まで培養を行ったものを検討に用いた。

【検討1. 培養成績の比較】2022年2月から2022年6月に精子調整、前培養、胚培養にCSC-NXを用いた群(CSC群)と2021年1月から

2021年12月に精子調整、前培養にUniversal IVF(SAGE)、胚培養に1-step(SAGE)を用いた群(1-step群)で培養成績を比較検討した。【検討2. 移植成績の比較】上記期間、方法で培養を行い、得られた胚盤胞を用いてHRT周期にて単一凍結融解胚移植を施行した移植成績を比較検討した。融解後の回復培養にはCSC群にはCSC-NXを1-step群には1-stepを用いた。

【成績】

【検討1】CSC群と1-step群における採卵時39歳以下の2PN2PB率(87.0%vs83.1)、3PN以上率(1.0%vs1.6%)、良好胚盤胞発生率(42.5%vs42.2%)に有意差は認められなかった。採卵時40歳以上の2PN2PB率(85.4%vs74.3)、3PN以上率(1.6%vs5.5%)、良好胚盤胞発生率(33.3%vs32.1%)はCSC群で2PN2PB率が有意に高く、3PN以上率が有意に低かった($p < 0.05$)。【検討2】CSC群と1-step群における39歳以下の臨床的妊娠率(61.4%vs58.4%)、40歳以下の臨床的妊娠率(26.7%vs41.9%)に有意差は認められなかった。

【結論】

採卵時40歳以上のCSC群が1-step群に比べて正常受精率が有意に高く、異常受精率が有意に低いことが認められた。また、両群間の良好胚盤胞発生率に有意差は認められなかった。Day0から低乳酸培養液を用いた培養方法は採卵周期あたりの良好胚盤胞発生数を増加する可能性が示唆された。今後、有効性については症例数を増やして検討していく予定である。

O-25 当院における採卵時未成熟卵子の体外受精成績および凍結融解胚移植後の成績

植村 碧¹⁾, 寺田 堅斗^{2), 3)}, 立花 亮太^{2), 3)}, 真柄 栄梨²⁾, 東本 誠也²⁾, 西岡 美喜子^{2), 4)}, 前沢 忠志^{2), 4)}, 池田 智明^{2), 3), 4)}, 武内 大輝^{2), 3)}

1) 三重大学医学部附属病院

2) 三重大学医学部附属病院高度生殖医療センター

3) 三重大学大学院医学系研究科産科婦人科

4) 三重大学医学部附属病院産科婦人科

【目的】

卵巣刺激周期において成熟卵を得る際に、ホルモン剤等により成熟刺激にさらされているにも関わらず、採卵時に未成熟卵子が得られることがある。当院では採卵当日中に成熟した卵子に対して顕微授精を実施している。一方で、成熟が遅延した卵子由来の胚は、異性性が増えることが報告されている。そこで、卵子の成熟の遅延が、受精、発生、妊娠および生産などの成績に影響を及ぼすのか、後方視的に検討した。

【方法】

2019年1月～2022年6月にかけて採卵を行った周期のうち、採卵

時に成熟卵子と未成熟卵子の両方が得られた147周期を対象に、採卵時成熟卵子と当日中に成熟した卵子の体外受精成績(顕微授精の受精率、分割率、良好胚盤胞率)および移植後の成績(臨床妊娠率、生産率)を比較した。

【成績】

採卵時にMⅡであった卵子(MⅡ卵)(n=725)の受精率は88.6%、採卵時にMⅠであった卵子(MⅠ卵)(n=255)は67.5%、MⅡ卵の分割率は87.3%、MⅠ卵は64.6%、MⅡ卵の良好胚盤胞率は35.9%、MⅠ卵は14.2%であった。受精率、分割率および良好胚盤胞率はMⅠ卵に比してMⅡ卵で有意に高い結果となった($P<0.05$)。そのうち凍結融解胚移植に至った胚はMⅡ卵が129個、MⅠ卵が23個であった。臨床妊娠率はMⅡ卵で37.2%、MⅠ卵で26.1%、生産率はMⅡ卵で45.8%、MⅠ卵で66.7%であり、統計学的有意差は認められなかった。また複数回凍結融解胚移植をおこなった患者(n=16)の中で、MⅡ卵とMⅠ卵どちらも移植したことのある方の成績を比較したところ、臨床妊娠率はMⅡ卵で35.1%、MⅠ卵で26.1%、生産率はMⅡ卵で35.3%、MⅠ卵で66.7%であり、統計学的有意差は認められなかった。

【結論】

採卵時に未成熟である卵子は、成熟した卵子と比べ、体外受精後の成績が有意に低下することが示された。一方で、臨床妊娠および生産率には有意な差は認められなかった。このことから凍結融解胚移植において、採卵時の卵子成熟度は、良好胚盤胞胚を用いた移植後の成績に影響しないことが示唆された。

O-26 分割期での細胞質のざらつき(pit)が胚盤胞移植の妊娠率に与える影響について

村形 佐知, 野中 美幸, 石川 智則, 齊藤 和毅, 岩原 由樹, 中筋 貴史, 小竹 涼子, 宮坂 尚幸

東京医科歯科大学病院周産・女性診療科

【目的】

現在、胚盤胞の評価はGardner分類など形態学的に行われることが多い。しかし、グレードが良いと判断した胚盤胞でも妊娠に結び付かないことがあり、その原因を探るため分割期での状態に注目した。分割期胚では、割球の細胞質にpitと呼ばれる顆粒状のざらつきが見られることがあり、本研究では分割期でのpitの有無が胚盤胞移植の妊娠率に影響するかについて解析した。pitの出現の判断にはタイムラプスの画像を用い、タイムラプスで得られる知見が胚の選択に有効かどうかについても検討した。

【方法】

2019年10月から2021年5月までに単一融解胚盤胞移植を行った110周期を対象に、受精後の培養時にpitが現れたかどうかをタイムラプスインキュベーターの画像を用いて、後方視的に解析した。分

割期にpitが出現したものをpit(+), 出現しなかったものをpit(-)として、臨床妊娠率を比較した。また、pit(+)とpit(-)における採卵時の女性の年齢の比較を行い、受精方法(cIVFまたはICSI)におけるpit(+)の割合も比較した。統計は、フィッシャーの正確確率検定またはt検定を用いて解析した。

【成績】

単一融解胚盤胞移植の臨床妊娠率は、pit(-)は50.0%(12/24)であるのに対し、pit(+)は26.7%(23/86)と有意に低下した($p<0.05$)。また、採卵時の女性の平均年齢は、pit(-)は37.3歳、pit(+)は36.2歳であり、有意な差はなかった。受精方法(cIVFまたはICSI)におけるpit(+)の割合は、cIVFは72.4%(42/58)、ICSIでは84.6%(44/52)とICSIで高い傾向が見られたが、統計学的に有意な差はなかった。

【結論】

分割期にpitが出現した胚盤胞では、pitが出現しなかった胚盤胞と比較して有意に妊娠率が低下した。pitの出現において、採卵時の妻の年齢や受精方法の影響はなかった。このことから、移植胚の選択時に分割期でのpitの出現の有無が指標の一つになりうる可能性が示唆された。また、タイムラプスの画像からpitの出現の判断が可能であったことから、タイムラプスで得られる知見が胚の選択に有効であると考えられた。

今後は症例数を増やして解析を進め、pitの正体および出現の原因についても追及していきたい。

O-27 女性年齢45歳以上の患者にARTは有効か？

山田 健市, 加藤 雅弘, 岩佐 由紀, 加茂野 倫子, 若生 麻美, 力丸 由佳, 遠藤 茉里奈, 村川 晴生
仙台ソレイユ母子クリニック

【目的】

女性年齢45歳以上のART有効性は乏しく、周産期管理など様々な観点から、採卵時や胚移植時の年齢制限を設けている施設がある。しかし、当院のように45歳以上でも採卵を受け入れている施設も散見される。日本産科婦人科学会のART症例登録システムにおいて、2020年実施成績では、採卵後の経過が示され、45歳以上での妊娠、出産報告もあるが、培養成績の報告は未だ少ない。また、近年、社会的卵子凍結需要も増加している。日本生殖医学会は、社会的卵子凍結の採卵時年齢は40歳以上では推奨しないとしているが、40歳以上でも卵子凍結を実施している施設もある。そこで、本研究は、採卵時女性年齢が45歳以上のARTは有効であるかどうか比較検討を行った。

【方法】

2019年から2022年6月の期間、当院において、採卵を実施した40歳以上の653周期を対象とした。検討1) 採卵時の年齢を、40-42歳、

43-44歳、45歳以上の三区とし、正常受精率、多前核形成率、Day3良好胚率、Day5/6胚盤胞発生率、Day5/6良好胚盤胞発生率について比較検討を行った。検討2) 検討1で得られた胚から凍結融解胚移植を実施した414周期について、妊娠率、流産率の比較検討を行った。

【成績】

検討1) 採卵時年齢40-42歳、43-44歳、45歳以上の正常受精率は77.4%、76.4%、78.5%であった。多前核形成率は3.4%、3.4%、5.8%であった。Day3良好胚率は45.9%、50.4%、54.3%であり、45歳以上で有意に高くなった。Day5/6胚盤胞発生率は61.0%、59.6%、38.1%、Day5/6良好胚盤胞発生率は31.1%、32.4%、17.5%であった。45歳以上は他区と比較し、Day5/6胚盤胞発生率および良好胚盤胞発生率が有意に低くなった。検討2) 採卵時年齢40-42歳、43-44歳、45歳以上の妊娠率は23.0%、10.6%、0%であり、45歳以上は他区と比較し、有意に低くなった。採卵時年齢40-42歳、43-44歳の流産率は30.6%、33.3%であった。

【結論】

採卵時年齢が45歳以上になると、Day3まで良好に胚発育するものの、その後、胚盤胞へ至る割合が少なくなった。凍結融解胚移植を実施した結果、採卵時年齢が45歳以上では、当院での妊娠例はなかった。以上のことから、挙児を希望する場合、なるべく早く採卵を行い、45歳以上では培養、臨床成績について現状をよく理解した上でARTを実施しなければならない。さらに、採卵時年齢にかかわらず胚移植時には、高齢妊娠・出産のリスク、出産後のサポート体制を整えることも必要である。

O-28 不妊治療患者における保険適用後の患者の反応

藤井 美喜, 犬伏 美喜, 山本 健児, 江夏 徳寿, 塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

2022年4月から人工授精などの一般不妊治療、体外受精・顕微授精などの生殖補助医療について、新たに保険適用されることになった。保険適用のメリットは治療の負担軽減、デメリットは最先端の医療や薬剤の使用ができないなどがあるが、実際患者の反応がどの程度みられたか知ることで、今後の情報提供や治療・ケアに役立てる機会とした。

【方法】

2022年5月～6月に不妊治療を受けている患者を対象に不妊治療保険適用に関する内容をWebにてアンケートを実施した。Webでの返信にて、アンケートを承諾したとみなした。

【結果】

無記名にて計290名から回収した。年齢は36.8歳(±4.8歳)、不妊治療期間は3.1年(±2.3年)であった。4月以降に保険適用の治療を行った患者は71.7%で、「一般不妊治療」46.6%、「生殖補助医療」42.3%、「両方」11.1%であった。「保険適用に年齢制限がある」こと

を知っている人は88.6%であった。年齢制限があることに対して42.4%の人が「妥当でない」と回答しており、「妊娠の可能性があるなら制限しないでほしい」「平等でない」との意見が多かった。「妥当でない」と回答した人を年齢別に比較すると、「40歳未満」「40-42歳」「43歳以上」でそれぞれ36.1%、51.0%、67.6%であった($p<0.01$)。保険適用後に「経済的負担感が軽減した」と回答した人は、86.5%であり、治療別に比較みると「一般不妊治療」86.6%、「生殖補助医療」87.5%、「両方」82.6%であった($p=0.83$)。4月から保険適用されるに当たって、開始を4月まで延期していた人は38.0%であった。保険適用治療に関して、「治療計画書がわかりにくい」が12.5%で、「不妊治療の説明がわかりにくい」と回答した人は16.9%であった。保険適用のメリットは「高額療養制度を利用することによって自己負担額を抑えることができる」が最も多く、次に「次の治療を考えやすくなった」であった。デメリットは「保険適用での年齢や胚移植の回数が決められている」が最も多く、次に「先進医療が限られている」であった。

【考察】

保険適用による経済的負担感はいくつかの人が軽減しており、治療別の負担感には変わらなかった。保険適用に年齢制限があることに対して「妥当でない」と約4割の患者が回答しており、年齢が増すほど妥当でないと感じていた。また、保険適用治療に関して、「治療計画書がわかりにくい」「不妊治療の説明がわかりにくい」と回答した人は約1割おられたことから、今後、保険適用治療に関する内容の理解を深めるために、動画作成や説明文章や方法、相談できる窓口の検討を考えたい。

0-29 日本人不妊女性における血中25(OH)ビタミンD測定 of 臨床的意義 : 大規模後方視的コホート研究

光井 潤一郎¹⁾, 太田 邦明^{1), 2), 3)}, 高橋 俊文²⁾, 高柳 裕子¹⁾, 田島 麻紀子¹⁾, 名古 ゆり恵¹⁾, 川井 清孝¹⁾

1) 亀田IVFクリニック幕張

2) 福島県立医科大学

3) 東京労災病院

【目的】

25(OH) ビタミンD(VD) は骨への作用が中心であったが、近年ではその様々な作用が注目されており、特に生殖医療において卵子成熟や着床に対して重要な因子であることが解明されてきた。一方で、生殖可能女性の血中VDを測定すると日本を含む多くの国で、殆どの女性がVD不足であるという報告が多い。そのためVDの生殖医療における測定意義の真偽について議論されている。今回、我々はVDと生殖医療に用いられるパラメーターを後方視的に検討し、不妊女性におけるVDの生殖医療マーカーとしての意義について検討した。

【方法】

不妊を主訴に受診した女性患者(2029名)に、初診スクリーニング検査として問診(年齢、職業、不妊期間、喫煙、VDサプリメント内服の有無)、超音波検査、子宮卵管造影、生殖機能パラメーター

として月経3日目ホルモン値(FSH, LH, E2), AMH, TSH, T4, VD, Th1/Th2比を測定した。VDと生殖機能パラメーターの相関関係はKruskal-Wallis また Jonckheere-Terpstra で解析した。

【成績】

年齢: 34.5 ± 4.5 歳, BMI: $14.8 \sim 40.9$ kg/m², 不妊期間: 22.7 ± 18.5 ヶ月であった。また、VDサプリメント内服者は10.8%、喫煙者は15.2%であった。不妊因子は卵巣機能不全: 20.7%, 排卵障害: 24.1%, 子宮因子: 40.8%, 卵管性因子: 18.2%, 子宮内膜症: 11.7%, 男性因子: 42.2%であった。ホルモン基礎値の平均はFSH: 8.2 ± 5.2 IU/mL, LH: 7.4 ± 5.7 IU/mL, E2: 50.8 ± 59.8 pg/mL, AMH: 3.6 ± 3.1 ng/mL, TSH: 1.7 ± 1.1 μ IU/mL, T4: 1.3 ± 0.2 ng/dLであった。平均VD値は 18.2 ± 7.0 ng/mL (4.1-46.6 ng/mL) で、57.0%が欠乏(<20 ng/mL), 28.0%が不足(20-30 ng/mL), 6.0%が充足(≥ 30 ng/mL)であった。VDと生殖機能マーカー(AMH, FSH, TSH)には、有意な相関関係はなかったが、季節ごとのVDでは冬(12, 1, 2月)が有意に低値であった(P<0.001)。VDとTh1/Th2比には相関がなかった(Pearson R = -0.0182)が、VD値が最も低値の冬のVDとTh1/Th2比は逆相関する傾向を認めた(Pearson R = -0.192)。

【結論】

今回、我々の報告では、94%がVD不足であり、これまでの既存の生殖機能マーカーとの相関関係は認めなかった。一方で、VDは季節変動性があることが明らかとなり、今後VDの測定時期を検討する必要があると考えられた。本報告は国内外の既存の報告よりも大規模な検討となっており、生殖医療領域において、VD測定の意義を再検討する貴重な報告と考える。

0-30 妊孕性温存療法に使用する凍結保存タンクの管理に関する調査

(厚生労働科学研究補助金(がん政策研究事業)研究班(20EA1004))

水野 里志¹⁾, 泊 博幸²⁾, 沖津 摂³⁾, 菊地 裕幸⁴⁾, 沖村 匡史⁵⁾, 古山 紗也子⁶⁾, 藪内 晶子⁷⁾, 谷口 憲⁸⁾, 田村 功⁹⁾, 太田 邦明¹⁰⁾, 福田 雄介¹¹⁾, 洞下 由記⁶⁾, 鈴木 直⁶⁾

1) IVF 大阪クリニック, 2) アイブイエフ詠田クリニック, 3) 楠原ウイメンズクリニック,

4) 仙台ARTクリニック, 5) 加藤レディースクリニック, 6) 聖マリアンナ医科大学,

7) STEMCELL Technologies, 8) 谷口眼科婦人科, 9) 山口大学,

10) 東京労災病院, 11) 東邦大学

【目的】

がん・生殖医療で凍結された生殖細胞は、凍結保存タンク内に長期保存されるため、タンクの管理は非常に重要である。がん・生殖医療におけるタンクの管理は、生殖医療におけるタンク管理と同様と考えられるが、その現状は明らかでない。本調査では、妊孕性温存療法実施施設におけるタンク管理の現状を明らかにするために、不妊治療施設に対してアンケート調査を実施した。

【方法】

本調査は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得て(第5093号)、日本産科婦人科学会ART登録622施設を対象に行われた。調査はオンラインで行い、妊孕性温存療法における生殖

細胞の保存に関する93の質問が設けられていた。今回はその中で、タンク管理に関する項目、液体窒素残量の監視方法と頻度、タンクの使用期限、タンク警報機の有無、タンクに異常があった場合の対応について集計した。

【結果】

352施設から回答があった。液体窒素残量は、72.2%の施設が液面、5.1%が重量、10.5%が液面と重量の両方により監視していた。これに対して12.2%は、残量の監視なしに補充のみ行っていた。監視頻度は、92.0%が週に1回以上監視していることに対して、8日以上に1回が2.6%、頻度を決めていないが5.4%であった。最長の間隔は、一ヶ月に1回であった。タンクに使用期限を設けている施設は8.5%で、その期限は、5年未満が3.3%、5年以上～10年未満が50%、10年以上が46.7%であった。タンクに警報機を付けている施設は9.7%であった。タンクに異常が生じた時の対応を決めている施設は45.2%で、その対応内容は、責任者へ報告、予備タンクへの移動、保険への加入、患者から同意を得るであった。

【考察】

自然蒸発でタンク内の液体窒素が満タンから空になるまで数か月である。このため、回答通りの運用ができていのであれば、回答施設では自然蒸発によるタンク事故は起きないと考えられる。一方、半分以上の施設でタンクに異常が発生した場合の対応が決められていないことが明らかにされた。さらに、対応が決められていると回答した施設であっても、対応内容が生殖細胞の継続保存を意図したものは「予備タンクへの移動」のみであった。このように、タンクの異常を想定した運用は全ての施設に浸透しておらず、今後、事故を想定したタンク管理についての啓発や安全指針の作成が必要と考えられた。



日本IVF学会雑誌

Vol.25 No.2

www.jsar.or.jp
