

ISSN 1881-9028

日本IVF学会雑誌

Vol.25 No.1

2022

JSAR
Japan Society of Assisted Reproduction

論 文

— 原著 —

- 凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚は癒着胎盤発症のリスク推定因子となるか…………… 4
太田 志代¹, 中岡 義晴¹, 森本 義晴²
¹IVF なんばクリニック/²HORAC グランフロント大阪クリニック

— 原著 —

- 不妊を主訴とし、ART 治療施設を受診した X 染色体関連異常を認めた早発卵巢機能不全の 2 症例…………… 9
浅井 淑子, 小宮 慎之介, 姫野 隆雄, 井上 朋子, 森本 義晴
HORAC グランフロント大阪クリニック

— 原著 —

- PCOS 症例における In vitro maturation の胚培養成績…………… 15
山田 健市, 菊地 裕幸, 岸田 理英, 菅野 弘基, 品川 真澄, 片桐 未希子, 小川 誠司, 吉田 仁秋
仙台 ART クリニック

— 症例報告 —

- 乳癌治療後の早発卵巢不全症例に体外受精を施行し二児を得た一例…………… 21
花岡 正智, 花岡 嘉奈子
はなおか IVF クリニック品川

— レター —

- 移植直後に新型コロナウイルスに感染したが臨床妊娠に至った 1 症例…………… 27
山田 聡, 江夏 宜シェン, 水澤 友利, 江夏 徳寿, 苔口 昭次, 塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

第25回 日本IVF学会学術集会 開催概要	29
日本IVF学会雑誌発行における投稿論文募集のお知らせ	30
日本IVF学会雑誌 投稿規定	31
一般社団法人 日本IVF学会 定款	33
一般社団法人 日本IVF学会 役員	39
編集委員会	40

凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚は 癒着胎盤発症のリスク推定因子となるか

Is endometrial thickness at the time of freeze-thaw embryo transfer decision a risk estimator for the development of placenta accreta?

太田 志代¹, 中岡 義晴¹, 森本 義晴²

Shiyo Ota¹, Yoshiharu Nakaoka¹, Yoshiharu Morimoto²

¹IVF なんばクリニック 〒550-0015 大阪府大阪市西区南堀江 1-17-28

²HORAC グランフロント大阪クリニック 〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪タワー B15F

¹IVF namba clinic

²HORAC IVF grand front

要 旨： 癒着胎盤が発症するリスク因子として以前よりIVF、特に凍結融解胚移植による妊娠が指摘されている。本研究では凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚から癒着胎盤発症のリスクを推定しうるか検討を行った。当院で凍結融解胚移植後に出産した症例のうち、癒着胎盤発症群と対照群間で発症のリスク因子について比較検討した。発症群の移植決定時の内膜厚は対照群に比べ有意に薄く、発症リスクが上昇する子宮内膜厚のカットオフ値は10.1mmと算定された。条件付きロジスティック回帰分析でも移植決定時の子宮内膜厚10.1mm未満は子宮奇形や子宮鏡手術既往とともに有意な発症リスク因子と示された(調整オッズ比=2.63, 95% CI=1.26-3.98, $p < 0.01$)

キーワード： 子宮内膜厚, 凍結融解胚移植, 癒着胎盤

ランニングヘッド： 凍結胚移植決定時の子宮内膜厚と癒着胎盤発症リスク

英文要旨： Objective: To investigate that whether the endometrial thickness at the time of frozen-thaw embryo transfer decision is a risk estimator for the development of placenta accrete.

Design: Case-control study.

Subject: Patients undergoing freeze-thaw embryo transfer in our clinic, who delivered a live-born infant from 2011 to 2019 ($n=4,009$), were reviewed for placenta accrete at delivery.

Intervention: Cases of placenta accrete ($n=74$) were matched by age and prior cesarean section to control (1:3) without placenta accrete ($n=222$). Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine cut-off value of endometrial thickness at the time of freeze-thaw embryo transfer decision related to development of placenta accrete. The association between endometrial thickness and placenta accreta was modeled by using conditional logistic regression.

Results: In ROC analysis, endometrial thickness <10.1 mm was calculated as the optimal cut-off value and found to be predictive of placenta accrete ($AUC=0.61$).

In Univariate analysis, number of gravidity (Odds ratio [OR] 1.84, $p=0.025$), uterine anomaly (OR 12.63, $p<0.01$), prior operative hysteroscopy (OR 3.72, $p<0.01$), and endometrial thickness measured prior to embryo transfer <10.1 mm (OR 2.73, $p<0.01$) were a significant risk factor of placenta accreta. In multivariate analysis, uterine anomaly (adjusted OR 2.22, $p=0.027$), prior operative hysteroscopy (adjusted OR 3.73, $p<0.01$), and endometrial thickness measured prior to embryo transfer <10.1 mm (adjusted OR 2.63, $p<0.01$) were a significant risk factor of placenta accreta.

Conclusion: Considering both endometrial thickness at the time of freeze-thaw embryo transfer decision and another risk factor, high-risk cases that develop placenta accrete may be predictable.

キーワード： Cryopreserved embryo transfer, IVF, placenta accrete.

諸 言

癒着胎盤は全分娩の0.02-0.2%に発症するとされ¹⁻³⁾、産科大量出血の原因となる疾患である。癒着胎盤は子宮内膜が何らかの原因で欠損、菲薄化することで絨毛組織が子宮筋層内に直接侵入し発生し³⁾、発症のリスク因子として母体年齢や多産、帝王切開の既往が以前より指摘されている¹⁻⁴⁾が、その他のリスク因子としてIVF妊娠が報告されている⁴⁻⁹⁾。凍結融解胚移植が発症のリスク因子であるとの報告¹⁰⁾もあり、IVF妊娠が増加した現在では発症リスクの予見は妊娠、分娩管理に重要である。

本研究では胚移植決定時の子宮内膜厚に着目し、凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚が癒着胎盤発症のリスク推定因子となるか、検討を行なった。

対象と方法

2011年から2019年までに当院で凍結融解胚移植を行った症例のうち、癒着胎盤を発症した発症群を抽出した。さらに既知の癒着胎盤発症リスクである母体年齢、既往帝王切開の回数が一致する対照群を抽出して症例数が1対3となるよう調整し、両群で比較検討を行った。発症群は分娩施設からの分娩報告書に癒着胎盤と記載された症例を選定した。

発症群と対照群の凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚を比較、また癒着胎盤の発症のリスクが上がる子宮内膜厚のカットオフ値を算出した。

算出された子宮内膜のカットオフ値が発症のリスク因子として有意かの判断するために、他の発症リスク因子

(経妊数、経産数、子宮奇形、子宮筋腫、筋腫核出術既往、掻爬術既往、侵襲操作を伴う子宮鏡手術既往)と共に解析を行った。

統計解析

①2群間の比較は χ^2 乗検定で行い、ROC曲線を用いて癒着胎盤発症を予測しうる子宮内膜厚の基準値(カットオフ値、曲線下面積)を算定した。

②移植決定時の内膜厚は他の因子と共に、単変量解析と条件付きロジスティック回帰分析を行った。結果はオッズ比と95%信頼区間、p値を示した。

以上の統計解析はR ver3.3.2を用いて行った。

結 果

対象期間内の凍結融解胚移植により出産した症例4,009例のうち、癒着胎盤発症は74例であった(発症率1.8%)。発症群症例の既往帝王切開数と母体年齢を一致させた対照群222症例を、凍結融解胚移植後の出産症例から抽出した。母体年齢は発症群36.20(26-43)歳、対照群は36.22(26-43)歳、発症群で既往帝王切開のある症例は7症例あった。

両群の患者背景を表1に示す。発症群は対照群と比較して経妊数が多く、前置胎盤の合併、子宮奇形、子宮鏡実施の既往の割合が多い傾向にあった。

胚移植決定時に測定された子宮内膜厚を、両群間で比較を行った。発症群の移植決定時子宮内膜厚の平均は9.8mm(7.0-13.8)、対照群は10.1mm(8.0-15.6)であり、発症群の子宮内膜厚は対照群に比べ有意に薄かった($p=0.013$) (図1)。胚移植決定時の子宮内膜の

表1 癒着胎盤発症群と対照群の背景 平均(範囲) または数(%)

リスク因子	発症群 n=74	対照群 n=222
年齢	36.20 (26-43)	36.22 (26-43)
帝王切開既往あり	7 (9.5)	21 (9.5)
経妊数 (2回以上)	48(65)	111(50)
経産数 (1回以上)	35(47)	78(70)
前置胎盤	5 (6.8)	2 (0.9)
ホルモン補充周期胚移植	72 (97)	212 (95)
子宮奇形	4(5)	1(0.4)
子宮筋腫合併	5(7)	28(13)
筋腫核出術既往	3(0.4)	7(0.3)
掻爬術既往	26(35)	55(25)
子宮鏡下手術の既往	13(18)	9(0.4)

ROC 曲線を図2に示す。癒着胎盤発症のリスクが高まると予測される子宮内膜厚のカットオフ値は10.1mm、AUC 値は0.61($p < 0.01$)であった。

癒着胎盤発症のリスク因子の解析では単変量解析において経妊回数(オッズ比=1.84, 95%CI: 1.34-2.97, $p=0.025$)、前置胎盤の合併(オッズ比=7.97, 95%CI: 1.51-42.00, $p<0.05$)、子宮奇形(オッズ比=12.63, 95%CI: 1.87-21.31, $p<0.01$)、子宮鏡手術既往(オッズ比=3.72, 95%CI: 1.88-7.42, $p<0.01$)、移植決定時の子宮内膜厚 $<10.1\text{mm}$ (オッズ比=2.73, 95%CI: 1.23-2.78, $p<0.01$)が有意な発症のリスク因子と算定された(表2)。条件付きロジスティック回帰分析では前

置胎盤の合併(調整オッズ比=14.58, 95%CI: 1.51-84.7, $p<0.05$)、子宮奇形(調整オッズ比=2.22, 95%CI: 1.50-124.6, $p=0.027$)、子宮鏡手術既往(調整オッズ比=3.73, 95%CI: 2.06-14.35, $p<0.01$)、子宮内膜厚 $<10.1\text{mm}$ (調整オッズ比=2.63, 95%CI: 1.26-3.98, $p<0.01$)が癒着胎盤発症に寄与する有意な因子であった(表3)。

考 察

胎盤は脱落膜上の繁殖絨毛が発育し形成されるが、その際に脱落膜は絨毛の子宮筋層への侵入を防ぐことで、児分娩後に脱落膜が剥離しやすくなり娩出される。何らかの理由により子宮内膜が欠損、菲薄化したことで絨毛組織が直接子宮筋層内に侵入し癒着胎盤となる。よって胚移植時の子宮内膜が菲薄であれば癒着胎盤の発症リスクが上昇するであろうことは容易に想像できるが、ではどの程度の内膜厚から癒着胎盤発症のリスクが上昇するのか、凍結融解胚移植症例を用いて検討したのが本研究である。

Esh-BroderらがIVF妊娠は発症の独立したリスク因子であると報告⁷⁾して以降、同様の報告^{4-6), 8-10)}が続いている。Kaserらは、癒着胎盤発症率は凍結融解胚移植で3.20倍(aOR 3.20, 95%CI 1.14-9.02)高く、凍結融解胚移植自体が癒着胎盤の有意なリスク因子であると報告している¹⁰⁾。本邦では凍結融解胚移植周期数は増加しており、ART出生児の約8割は凍結融解胚移植により出生している¹¹⁾。本研究で凍結融解胚移植の妊娠症例を対象にしたのは、生殖医療の現状に即した検討といえる。

本研究では凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚10.1mmが癒着胎盤発症のリスク上がるカットオフ値と算定され、多変量解析においても内膜厚10.1mm未満は有意なリスク因子と示された。その他のリスク因子として前置胎盤の合併や子宮奇形、子宮鏡下手術の既往が挙げられたが、特に子宮鏡下手術は子宮内膜に直接的な侵襲があったことで将来的な子宮内膜の菲薄化をもたらした可能性があると推測される。一方、和田らは凍結融解胚移植症例において癒着胎盤発症例と非発症例を比較しても子宮内膜厚には差を認めなかったと報告しており($10.4 \pm 1.3\text{mm}$, $10.3 \pm 1.7\text{mm}$, NS)¹²⁾、子宮内膜厚と発症リスクに関しては今後更なる検討が必要である。現在普及しつつあるPRP(Platelet-Rich Plasm, 多血小板血漿)療法など、胚移植時の子宮内膜に対する介入の選択肢が増えることで癒着胎盤発症のリスクを減少できる可能性があるかもしれない。

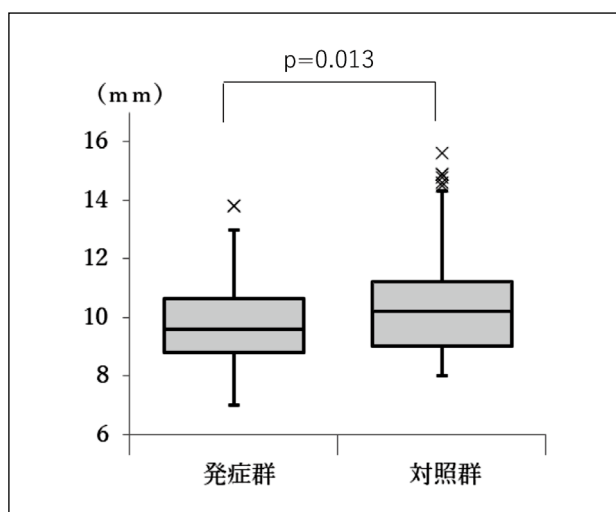


図1 胚移植決定時の子宮内膜厚の比較

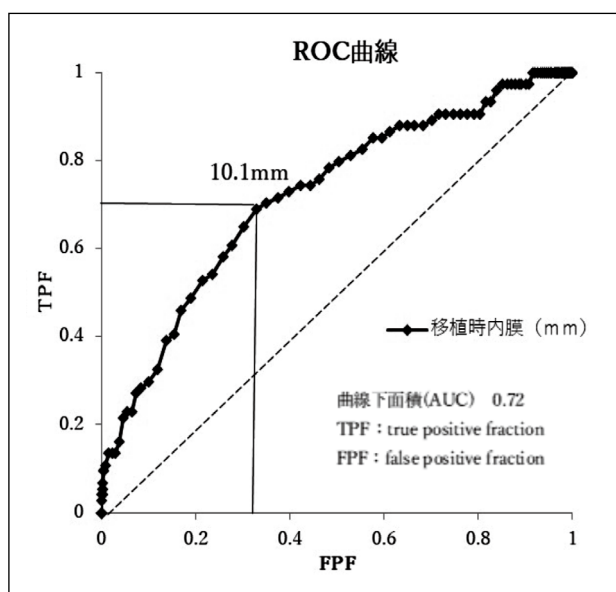


図2 移植決定時の子宮内膜厚の ROC 曲線

表 2 癒着胎盤発症のリスク因子 単変量解析

リスク因子	調整オッズ比	p 値(95%CI)
経妊数 (2回以上)	1.99	p<0.05 (1.34-2.97)
経産数 (1回以上)	1.99	p<0.05 (1.34-2.96)
前置胎盤	7.97	p<0.05 (1.51-42.00)
ホルモン補充周期胚移植	0.59	p=0.50 (0.13-2.75)
子宮奇形	6.31	p<0.05 (1.87-21.31)
子宮筋腫	0.78	p=0.31 (0.40-1.52)
筋腫核出術既往	1.31	p=0.85 (0.58-2.92)
掻爬術既往	1.42	p=0.10 (0.95-2.22)
子宮鏡下手術既往	3.74	p<0.05 (1.88-7.42)
移植決定時の子宮内膜<10.1mm	1.84	p<0.05 (1.23-2.78)

表 3 癒着胎盤発症のリスク因子 条件付きロジスティック回帰分析

リスク因子	調整オッズ比	p 値(95%CI)
経妊数 (2回以上)	1.47	p=0.48 (1.19-2.18)
経産数 (1回以上)	1.19	p =0.71 (0.97-2.18)
前置胎盤	14.58	p<0.05 (1.51-84.71)
ホルモン補充周期胚移植	0.48	p=0.50 (0.126-2.75)
子宮奇形	14.63	p<0.05 (1.50-124.6)
子宮筋腫	0.43	p=0.13 (0.13-1.30)
筋腫核出術既往	2.63	p=0.75 (0.23-5.18)
掻爬術既往	1.19	p=0.08 (0.93-2.21)
子宮鏡下手術既往	6.58	p<0.05 (2.06-14.35)
移植決定時の子宮内膜<10.1mm	2.26	p<0.05 (1.26-3.98)

またホルモン補充周期は自然排卵周期の胚移植より発症リスクが高いとする報告もある^{13, 14)}。本研究では移植法の違いによるリスク上昇を認めなかったが、症例のほとんどがホルモン補充周期で移植を実施されていたことで有意差が生じなかった可能性がある。

凍結融解胚移植決定時の子宮内膜厚は癒着胎盤発症の有意なリスク因子であると本研究で示された。Minnaらは分娩前から癒着胎盤を予測することで分娩時、産褥期の出血を減らすことができたと報告した¹⁵⁾。本研究の発症症例でも前置胎盤に合併しない、常位癒着胎盤の症例を多く認めた。常位癒着胎盤は分娩後に胎盤娩出遅延、困難があって初めて診断されるため、癒着胎盤発症リスクの高い症例の事前に予測しうることが分娩管理に有用である。

参考文献

- 1) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM: Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol, 177 (1): 210-214, 1997.
- 2) Fitzpatrick KE, S Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M: The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. BJOG, Jan; 121 (1): 62-71, 2014.
- 3) Jauniaux E, Collins S, Burton GJ: Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. AmJ ObstetGynecol, 218 (1): 75-87, 2018.
- 4) Badr DA, Al Hassan J, Salem Wehbe G, Ramadan MK: Uterine body placenta accreta spectrum: A detailed

literature review. *Placenta*, 95:44-52, 2020.

- 5) Perlman NC, Carusi DA: Retained placenta after vaginal delivery: risk factors and management. *Int J Womens Health*, 11:527-534, 2019.
- 6) Modest AM, Toth TL, Johnson KM, Shainker SA: Placenta Accreta Spectrum: In Vitro Fertilization and Non-In Vitro Fertilization and Placenta Accreta Spectrum in a Massachusetts Cohort. *Am J Perinatol*, Dec: 38 (14) : 1533-1539, 2021.
- 7) Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH: Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG*, 118 (9) : 1084-1089, 2011.
- 8) Salmanian B, Fox KA, Arian SE, Erfani H, Clark SL, Aagaard KM, Detlefs SE, Aalipour S, Espinoza J, Nassr AA, Gibbons WE, Shamshirsaz AA, Belfort MA, Shamshirsaz AA: In vitro fertilization as an independent risk factor for placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*, 223 (4) : 568.e1-568.e5, 2020.
- 9) Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M: Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*, 7 (12) : e52893, 2012.
- 10) Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, Racowsky C, Carusi DA: Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accrete. *Fertil Steril*, 103 (5) : 1176-1178, 2015.
- 11) 齋藤英和, 石原理, 久具宏司, 久保田俊郎, 桑原章, 澤倫太郎, 阪埜浩司: 平成 25 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 (2012 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2014 年 7 月における登録施設名). *日産婦誌*, 66: 2445-2480, 2014.
- 12) 和田麻美子, 笠井剛, 大木麻喜, 須波玲, 大森真紀子, 奥田靖彦, 端晶彦, 平田修司: 凍結融解胚移植妊娠の癒着胎盤のリスク因子について. *日本産科婦人科学会関東連合地方部会会誌*, 46 (3) : 309-309, 2009.
- 13) Sakai Y, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakayama M, Nakade K, Shitano Y, Yamazaki R, Fujiwara H: Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accreta spectrum. *J Obstet Gynaecol Res*, 45 (12) : 2394-2399, 2019.
- 14) Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H: Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod*, 34 (8) : 1567-1575, 2019.
- 15) Minna T, Jorma P, Mikko L, Vedran S: Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90 (10) : 1140-1146, 2011.

不妊を主訴とし、ART治療施設を受診した X染色体関連異常を認めた早発卵巢機能不全の2症例

The patient presented to the ART treatment facility with a chief complaint of infertility.
Two cases of primary ovarian insufficiency with X-chromosome related abnormalities.

浅井 淑子, 小宮 慎之介, 姫野 隆雄, 井上 朋子, 森本 義晴

ASAI Y, KOMIYA S, HIMENO T, INOUE T, MORIMOTO Y

HORAC グランフロント大阪クリニック 〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪タワー B 15F
HORAC GRAND FRONT OSAKA CLINIC

要旨: (症例1) 37歳 1年前より月経不順あり, 近医で早発卵巢機能不全の診断のもとEP剤を内服していた. ARTを勧められ当院紹介. 151cm, 56kg FSH:49.2mIU/ml, AFC 1~2, AMH<0.10ng/ml. 染色体結果46, X, t(X;14) (q23;q24.2)

(症例2) 27歳 月経順調も, 前医にてあと2年で閉経すると言われ当院を受診. 147cm, 44.5kg FSH:28.6mIU/ml, AFC 0, AMH<0.10ng/ml 染色体結果46, X, del(X) (q27) 遺伝カウンセリングにて, 卵巢機能低下は染色体が原因であり, 妊娠の可能性について説明した.

どちらも最終的にART治療を希望した. 原発性無月経症でない場合, 不妊を主訴として不妊治療施設で初めて染色体異常の診断がつき, 患者は突然に妊娠の可能性が極めて低いことを告げられる. 本疾患での告知・受容の困難さを痛感した.

キーワード: IVF, X染色体, 均衡型転座, 早発卵巢機能不全, 不妊

ランニングヘッド: 不妊主訴に診断したX染色体関連異常POIの2症例

英文要旨: Primary ovarian insufficiency (POI) is a condition in which ovarian functions are impaired in women under 40 years of age. Although Turner syndrome is the most prominent X chromosome-related abnormality that causes POI, various sex chromosome structural abnormalities can also cause it. This report presents two cases of X chromosome-related abnormalities in POI women who came for infertility treatment.

Case 1: A 37-year-old woman with irregular menstruation from around age 36 diagnosed with POF elsewhere was referred to our clinic. Her height and weight were 151cm and 56kgs, basal FSH: 49.2mIU/ml, antral follicle count (AFC): 1-2 and AMH<0.10ng/ml. Chromosome test results showed 46Xt(X;14) (q23; q24.2) which was the cause of POI. After genetic counseling, she decided to proceed with IVF with her own eggs. Though she had one embryo transfer, it failed.

Case 2: A 27-year-old woman with regular menstruation cycles and infertility for a year and a half, was informed to be in peri-menopausal stage at a fertility clinic. She came for a second opinion and further infertility treatment at our clinic. Her height and weight were 147 cm, and 44.5 kgs, basal FSH: 28.6mIU/ml, AFC: 0, AMH < 0.10 ng/ml. Chromosome test result was 46Xdel(X)(q27), which was the cause of POI. After genetic counseling, she wished to proceed to ART treatment with her own eggs, but we have no further information.

From this, we can conclude that in secondary amenorrheic cases, it is possible to diagnose chromosomal abnormality related POI at the outset in a fertility treatment facility.

キーワード: balanced translocation, infertility, IVF, POI, X chromosome

ランニングヘッド: Two cases of POI with X-chromosome related abnormalities

緒 言

一般的に不妊の原因である卵巣因子の主たるものは多嚢胞性卵巣症候群をはじめとする排卵障害である。しかし晩婚化の影響より、加齢に伴う卵巣予備能低下に伴う卵巣因子による不妊も多く取り扱うようになってきている。その中で比較的若い年齢であっても不妊治療目的の精査にて早発卵巣機能不全(POI)による卵巣因子の不妊が判明することがある。今回不妊を主訴とし当院に不妊治療目的に受診したX染色体関連異常を認めたPOIの2症例を報告する。

【症例1】37歳 0経妊 36歳頃より月経不順(月経周期60日)あり。近医産婦人科を受診し、卵巣機能不全の診断でEP合剤を内服していた。

X年10月(37歳時)結婚 2ヶ月の不妊期間あり。結婚を機に前医で体外受精治療を勧められ、当院にX年12月挙児希望で初診となる。身長151cm 体重56kg

既往歴無し 合併症無し 喫煙無し 家族歴無し
内診・超音波所見：外陰部正常 子宮正常大 両側付属器正常大 右卵巣:AFC 1-2, 左卵巣:AFC 0(図1), 血液検査:(Day3) E2:<5pg/ml, FSH:49.2mIU/ml, LH:18.3mIU/ml, AMH:<0.10ng/ml. 甲状腺機能正常, 抗サイログロブリン抗体:251倍, 精子所見:精子量3.4ml 精子濃度10,500万/ml 運動率:63.8% 奇形率:31.4%. 軽度の低身長と高ゴナドトロ

ピン血症のため性染色体異常を疑った。患者に染色体検査を提案し、同意を得て実施した。染色体検査は46,X,t(X;14)(q23;q24.2)であった(図2)。家系図を示す(図3)。同胞に妹がいるがPCOS(多嚢胞性卵巣症候群)の診断で他院にて体外受精治療を実施し、すでに1子を分娩している。本症例ではX染色体と14番染色体との相互転座を認めた。家系図より孤発発生と考えられた。このような症例では、正常Xが不活性化するか転座Xが不活性化するかにより病態は変わるが、本症例では不妊と染色体結果との間には因果関係があることが示唆されたため、遺伝カウンセリングを実施した。今回の染色体検査結果と不妊との間に関連があること、自己卵での妊娠の場合、子供にクライアントと同様の症状が遺伝する可能性とその予測の困難さ、知的障害や不妊、妊娠しても生産に至らない可能性についても説明した。クライアントの反応は情報の開示により流涙しながら受け止めており、精神的なショックを受けている様子であったが、説明内容については良好に理解されていた。その後、ご夫婦・家族と相談され、妊娠の可能性がゼロではないのなら、と自己卵でのARTを希望した。以後体外受精治療を実施した。高ゴナドトロピン状態であったためエストロゲン補充をしながら卵胞発育を待機し、3年間で2回の卵胞発育を認め、2個の卵子を獲得した。ICSIにて受精。良好形態胚(初期胚)を1個獲得し、ホルモン補充周期凍結融解胚移植を実施したが妊娠に至ら

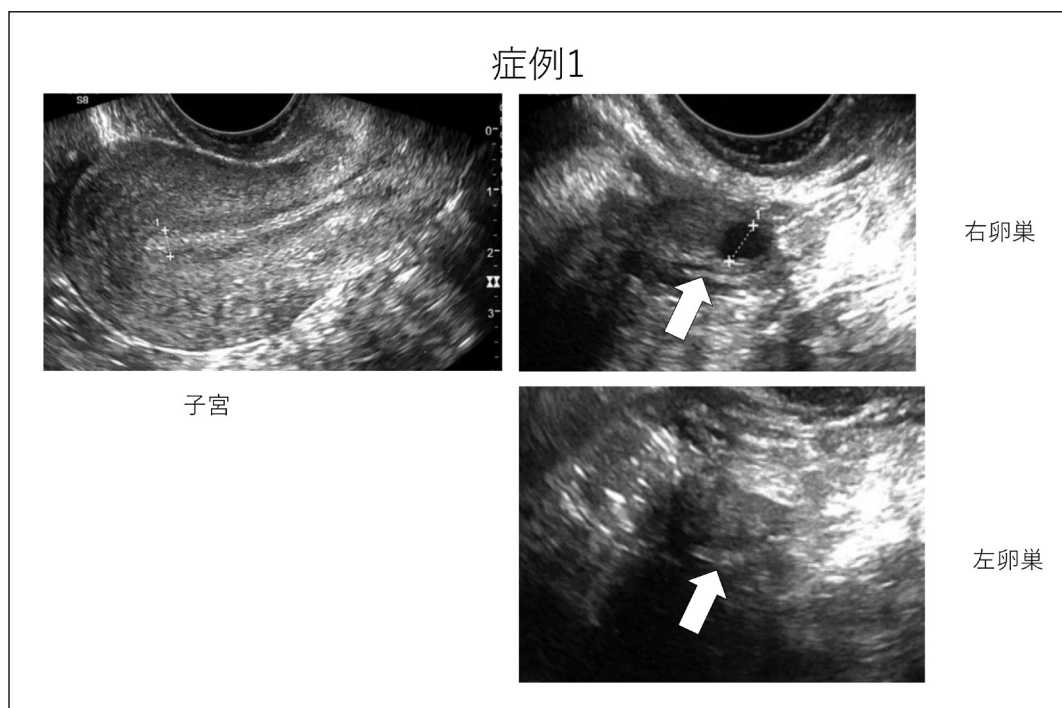


図 1

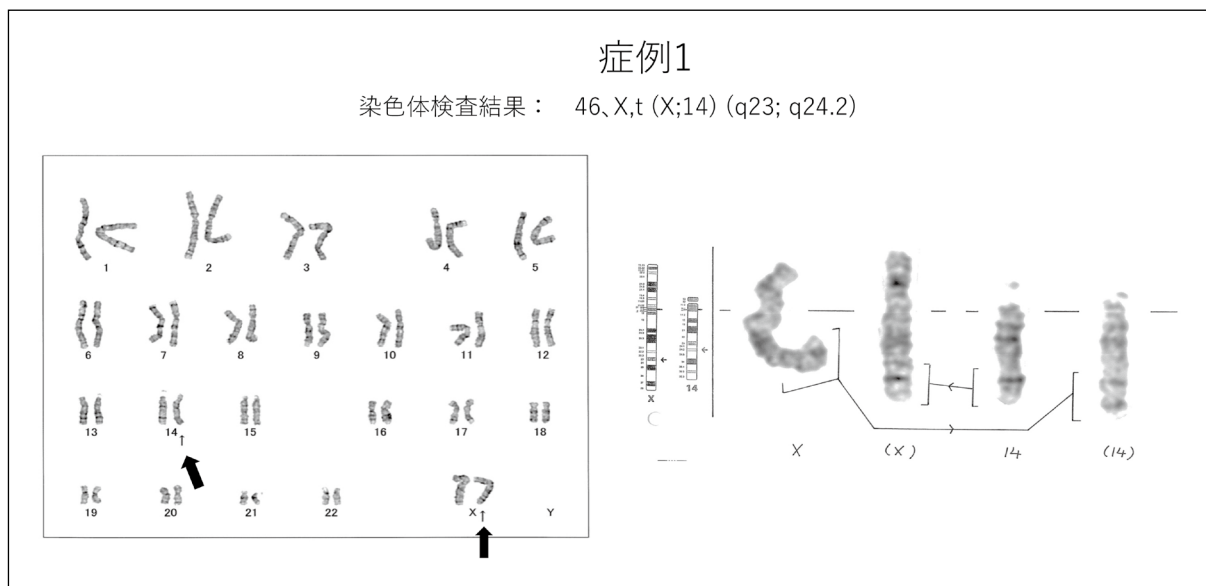


図 2

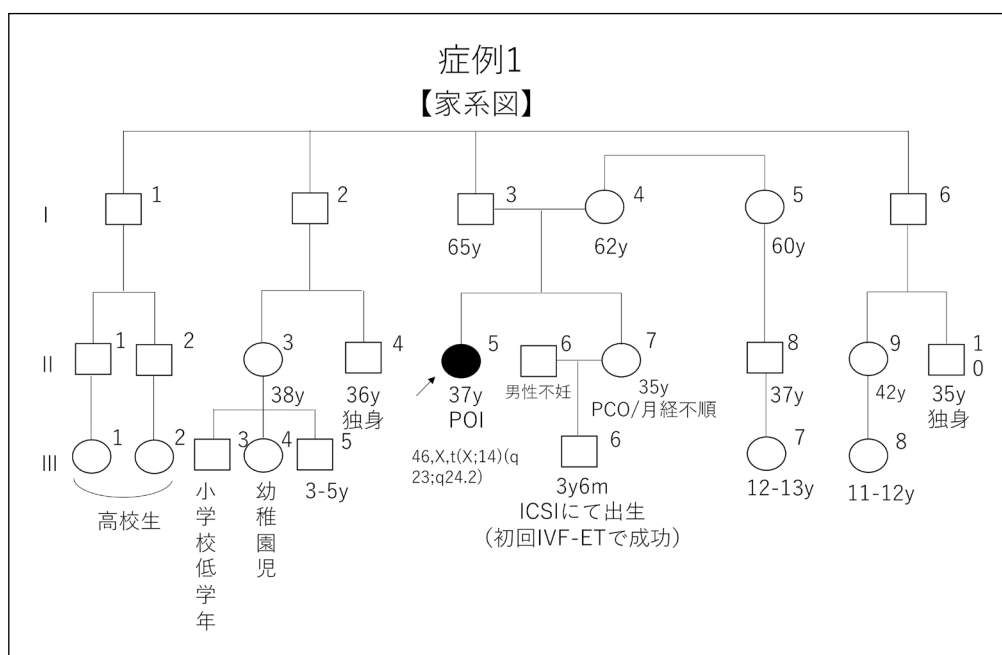


図 3

ず、しばらく通院されていたが卵子の発育を認めず、その間妹に体外受精治療で第2子が誕生したことを報告されたのち、通院は中断されたままである。

【症例2】27歳 0経妊 初潮は小学校3年、中学から高校生の頃の月経は3日間で終わり、周期は21日程度であったが概ね順調にあった。最近では月経不順傾向(17～27日)であった。

X—2年6月(24歳)結婚。月経は順調だが、1年半の不妊歴があった。

X—1年3月 A病院を受診するも3ヶ月間無月経持続のため、ホルモン剤(EP合剤)により加療された。

X年6月 B病院受診。子宮卵管造影検査：異常無し
ヒューナー検査：異常無し その後クロミフェンクエン酸塩錠(クロミッド®)-タイミング療法1周期実施。前医ではあと2年で閉経すると言われた。X年3月当院を受診。147cm 44.5kg 月経中FSH:28.6mIU/ml、AMH<0.10ng/ml。内診所見：外陰部正常 経膈超音波所見：子宮正常大、両側卵巣：ほぼ正常大、左卵巣 内膜症性

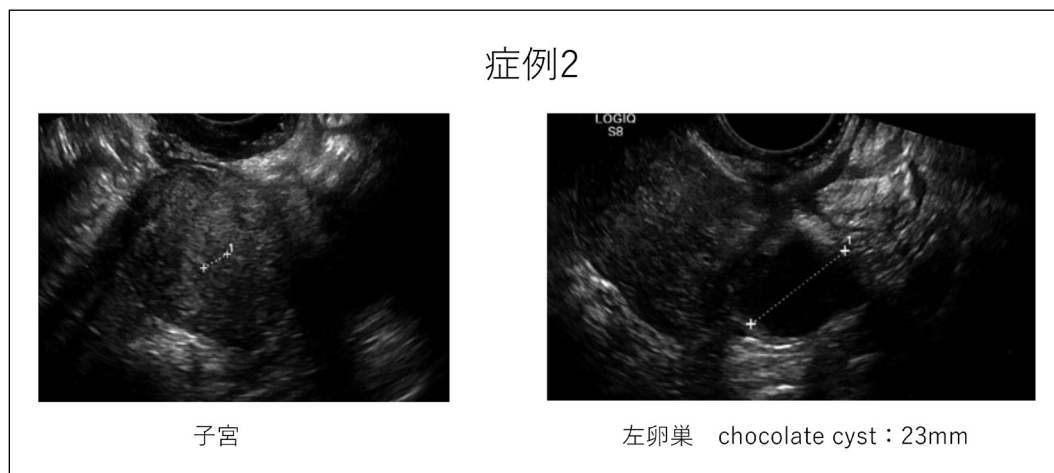


図 4

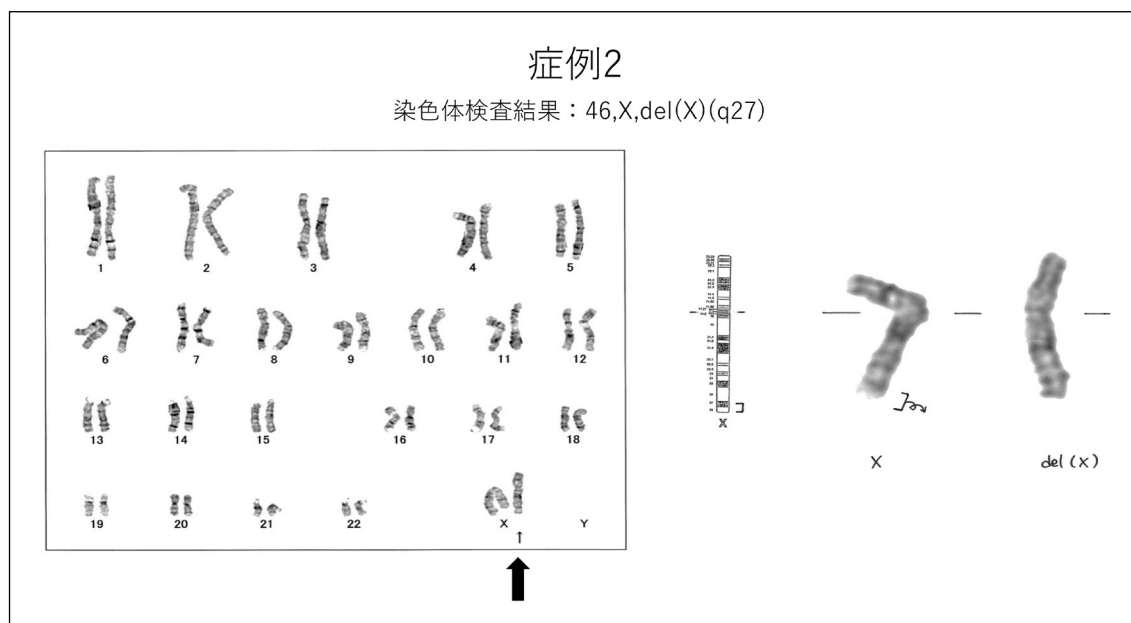


図 5

嚢胞 23mm, AFC 左右ともに 0 (図 4). 甲状腺機能：正常 ANA：80 倍 SS-A/B 抗体：陰性 マイクロゾームテスト < 100 倍 精子所見：精子量 4.0ml 濃度 510 万/ml 運動率 33.3% 奇形率 49% と男性因子も認めた。低身長と高ゴナドトロピン血症より染色体検査を提案した。染色体検査の結果は 46,X,del(X)(q27) であった(図 5)。家系図からは突然変異と考えられた。遺伝カウンセリングにて、排卵障害の原因が染色体所見に由来することや、家族歴より今回の所見は突然変異が推察されること、妊娠した場合出生児への遺伝的影響がありうること(男児であれば 50% で表現型に異常あり、女児であれば 50% で患者と同じ核型である。ただし表現型は必ずしも一致しな

いこと。) を説明した。治療困難であることなども説明したが、患者は漢方治療を併用し、体質改善を行いつつ卵子の発育を期待したい、自然妊娠が希望だが、男性因子があるので IVF 治療の方がいいのだろうか、などの発言があり、染色体検査結果の理解が十分とは感じられない部分もあった。最終的に体外受精治療を希望されたが、通院しやすい他院へ転院を希望されたため当院での体外受精治療は実施しておらず、その後の経過は不明である。

考 察

早発卵巣機能不全 (primary ovarian insufficiency:

POI) は40歳未満で卵巣機能低下をきたした状態を指す¹⁾。病態としては卵子の減少と卵胞発育の欠落、エストロゲン低下及びそれに伴うホットフラッシュや陰乾燥などの低エストロゲン症状、高ゴナドトロピン血症そして不妊であり、以前はpremature ovarian failure: POFや早発閉経 (premature menopause) など同義語として使用されていた。現在では早発卵巣機能不全 (primary ovarian insufficiency: POI) が一般的に使用されている²⁾。頻度は35歳まででおよそ250人に一人、40歳までで100人に一人とされている³⁾。原因は染色体異常、とりわけX染色体関連異常のターナー症候群が有名であるが、ターナー症候群に限らず様々な性染色体異常及び常染色体異常がPOFの原因となることが分かっている。その他自己免疫性疾患、放射線や抗癌剤などの医原性、ウイルス感染や環境要因(喫煙・大量の飲酒)などが原因となる⁴⁻⁶⁾。昨今では遺伝子解析法が進歩しPOIと関連する様々な遺伝子異常が発見されるようになった^{7, 8)}が、75～90%は原因不明である。Rebar RW⁹⁾らは、原発性無月経症を主訴とした場合、染色体異常が関連するのは55.6%であるが、すでに月経周期を確立後のPOI、つまり続発性無月経では染色体異常の関与はわずか13.3% ($p<0.01$) であったと報告しているが、POIの精査の一環として染色体検査を提案する

ことは非常に重要である。

症例1のようなX染色体と常染色体の相互転座は非常に稀である。均衡型相互転座の場合、通常表現型は正常だが、この場合性染色体の切断点とX染色体の不活化のパターンにより不妊や多発奇形・知的障害への影響は様々である。切断点は多くはX長腕の早期閉経の‘critical region’ (図6-A)¹⁰⁾と呼ばれる場所(q21.3-q27領域, q26.1-q28領域) (図6-B,C)に集中するため、約50%にPOIを認める¹¹⁾。このような相互転座を有する症例で挙児希望のある場合、PGT-SRの適応となるが、均衡型と診断した胚でも、XX胚ではX染色体の複雑な不活性化機構により表現形の推定は困難となるため胚選別には注意が必要である^{12, 13)}。症例2の欠失は早期閉経の‘critical region’ にあたり、POIの原因である。2症例ともPOI治療が根本的には困難である旨の説明をしても、自己卵での不妊治療を希望された。本疾患での告知・受容の困難さを痛感した。このような患者の多くは予期しない結果を突然突きつけられるため、大きなショックを受け、打ちのめされ、混乱を生じる¹⁴⁾。Groff AA¹⁴⁾らは、平均28歳で診断されたPOF患者の診断告知時の心理について、患者の71%は医療者の告知時の態度に不満であり、89%は告知の際に中等度から重度の気分の落ち込みを感じている。この気分の落ち込みの

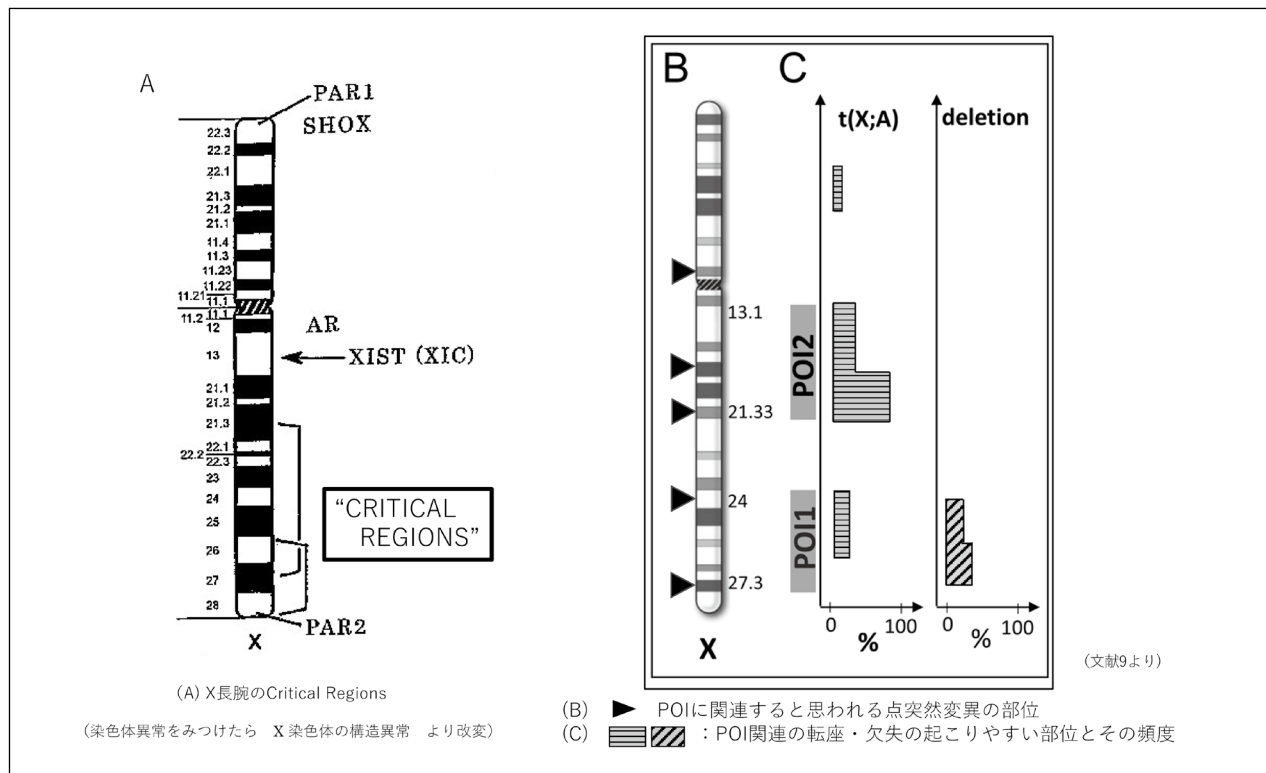


図 6-A,B,C

程度は告知の際の医療者の態度への不満の大きさと正の相関を認めている。このことから、結果説明の際は患者心理に寄り添った対応が必要である。1回のみの診察で終わることなく、数回の診察を経て病態と今後のヘルスケアを話し合うことも大事である。POI診断後も排卵を認めることもある。Nelson LM¹⁵⁾らは、POFと診断された女性の50%に卵胞発育と血清E2値の上昇が確認され、4ヶ月(中央値)の継続した診療で、排卵率はひと月当たり平均4%であったと報告している。またPOF治療としてE2補充下で自然妊娠した症例が数例報告されており^{16, 17)}、症例1においてもゴナドトロピン低下を目指し、E2補充周期中に3年間で2回の卵胞発育を認めた。POIの診断後、数年経過しての妊娠例もあることから、患者が不妊治療を希望された際は、エストロゲン製剤の補充と継続した卵胞モニター、ホルモン動態の把握が有用であるかもしれない。Y.M.van Kasteren¹⁸⁾らのシステマティックレビューではPOF患者の5～10%は妊娠しうることを報告している。もし患者が未婚で、パートナーもいないなら、妊孕性温存のための卵子凍結を検討するため情報提供をすべきかもしれない。最近では、卵巣内への多血小板療法platelet-rich plasma (PRP)がPOI治療として注目を集めている。K. Sfakianoudis¹⁹⁾らはPOI患者への卵巣PRP注入療法において、著明にホルモン状態が改善し、30人中18人が月経周期が再開し、AMH、FSH、AFCはPRP治療群で有意に改善したと報告している。今後のこうした新しい治療によりPOI患者の選択肢が広がることが望まれる。今回の2症例では、本来は女性ヘルスケアの視点から、骨塩量や血圧・脂質など長期に管理する必要があったが、十分な情報提供が行われないままに当院(不妊治療施設)での通院が終了となっている。このような症例では、長期的に健康管理する施設と連携して診療することも重要である。

参 考 文 献

- De Moraes-Ruehsen M, Jones GS: Premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 18: 440-61, 1967.
- 和泉 俊一郎・布田 孝代: 早発卵巣機能不全. *臨床婦人科産科*, 68(4): 46-48, 2014.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF: Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67(4): 604-6, 1986.
- Lawrence M, Nelson, MD: Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360(6): 606-14, 2009.
- Deepti Goswami and Gerard S Conway: Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*, 11(4): 391-410, 2005.
- Mahbod Ebrahimi M.D., Firoozeh Akbari Asbagh M.D.: Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update, *Int J Fertil Steril*, 5(2): 54-65, Jul-Sep 2011.
- T Laml, O Preyer, W Umek, M HengstschlaEger and E Hanzal: Genetic disorders in premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*, 8(4): 483-491, 2002
- Adriana Di-Battista, Mariana Moyses-Oliveira and Maria Isabel Melaragno: Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. *Reproduction*, 160: R55-R64, 2020.
- Rebar RW, Connolly HV: Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 53: 804-10, 1990.
- 染色体異常をみついたら. 日本人類遺伝学会. www.cytogen.jp/index/download.html (2022.2.14.)
- Therman E, Laxova R & Susman B: The critical region on the human Xq. *Human Genetics*, 85: 455-461, 1990.
- Fatma Ferfour, Izabel Bernicot, Anouck Schneider, Emmanuelle Haquet, Bernard Hédon, Tal Anahory: Is the resulting phenotype of an embryo with balanced X-autosome translocation, obtained by means of preimplantation genetic diagnosis, linked to the X inactivation pattern? *Fertil Steril*, 105(4): 1035-1046, 2016.
- Sandrine Chamayou, Maria Sicali, Debora Lombardo, Carmelita Alecci and Antonino Guglielmino: The decision on the embryo to transfer after Preimplantation Genetic Diagnosis for X-autosome reciprocal translocation in male carrier, *Mol Cytogenet*, 11: 63, 2018.
- Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, Nelson LM: Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 83(6): 1734-41, 2005.
- Nelson LM, Anastasi JN, Kimzey LM, et al.: Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1470-1475, 1994.
- Alper MM, Jolly EE, Garner PR: Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67: 59S-62S, 1986.
- Fernandes AM, Arruda Mde S, Bedone AJ: Twin gestation two years after the diagnosis of premature ovarian failure in a woman on hormone replacement therapy. A case report. *J Reprod Med*, 47: 504-6, 2002.
- van Kasteren YM, Schoemaker J: Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*, 5: 483-92, 1999.
- Konstantinos Sfakianoudis, Mara Simopoulou, Sokratis Grigoriadis, Agni Pantou, Petroula Tsioulou, Evangelos Maziotis, Anna Rapani, Polina Giannelou, Nikolaos Nitsos, Georgia Kokkali, Michael Koutsilieris, Konstantinos Pantos: Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med Jun*, 10: 9(6): 1809-34, 2020.

PCOS 症例における In vitro maturation の胚培養成績

Embryo culture results of in vitro maturation in PCOS

山田 健市, 菊地 裕幸, 岸田 理英, 菅野 弘基, 品川 真澄, 片桐 未希子, 小川 誠司, 吉田 仁秋

Yamada K, Kikuchi H, Kishida R, Kanno H, Shinagawa M, Katagiri M, Ogawa S, Yoshida H

仙台 ART クリニック 〒983-0864 宮城県仙台市宮城野区名掛丁 206-13
Sendai ART Clinic

要旨： PCOS症例はOHSSリスク回避の観点から、In vitro maturation(IVM)が治療法の選択肢として考えられる。しかし、IVMの培養成績はControlled ovarian stimulation(COS)と比較し低下している。原因の一つとして卵細胞質成熟と核成熟が同期していないことが考えられる。細胞質の未成熟は卵細胞質形態異常の一つとされるCentrally located cytoplasmic granulation (CLCG)、核の未成熟は紡錘体不可視と関係しているとの報告がある。また近年、タイムラプス培養により胚の異常分割と胚発生との関係も報告されている。そこで、PCOS症例におけるIVM培養成績低下の原因を探るべく、PCOS症例のCOSと比較検討した。その結果、IVM周期はMII率、紡錘体可視率、正常受精率、Day5/6良好胚盤胞発生率が低く、異常分割率が高かった。

キーワード： 異常分割 (abnormal cleavage), 体外成熟 (in vitro maturation), 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS), 紡錘体 (spindle), CLCG

英文要旨： In vitro maturation (IVM) is a potential treatment option for PCOS patients to avoid the risk of OHSS. However, the embryo culture results of IVM are lower than those of controlled ovarian stimulation (COS). One reason for this may be that the maturation of the oocytes' cytoplasm is not synchronized with the maturation of the nucleus. It has been reported that cytoplasmic immaturity is associated with centrally located cytoplasmic granulation (CLCG), a morphological abnormality of oocyte cytoplasm, and nuclear immaturity with spindle invisibility. Recently, the relationship between abnormal embryonic division and embryogenesis using a time-lapse culture system has also been reported. We compared the IVM culture results of PCOS with those of COS to investigate the cause of poor IVM culture results in PCOS. The results showed that IVM cycles had lower MII rate, spindle visibility rate, normal fertilization rate, Day 5/6 good blastocyst development rate, and higher abnormal division rate.

キーワード： abnormal cleavage, CLCG, in vitro maturation, PCOS, spindle

緒言 (目的, 背景)

PCOS症例において、In vitro maturation(IVM)はOHSSリスク回避の観点から、治療法の選択肢として考えられる¹⁾。さらに、OHSSリスク回避だけではなく、ホルモン誘発剤の使用が軽減されることで注射による身体的、精神的、経済的な負担を軽減することができる。

IVMはPCOS症例以外でも有用である。例えば、がん治療によって妊孕性が低下する可能性が高く、原疾患の治療まで時間的猶予がなく、妊孕性温存を希望する場合においても利用される²⁾。

しかし、IVMはControlled ovarian stimulation (COS)と比較し、卵子成熟率や胚盤胞発生率が低く、臨床に広く適応されていないのが現状である³⁾。IVM成績が低下する原因として、卵細胞質成熟と核成熟が同期していないことが考えられている⁴⁾。

細胞質は、ミトコンドリア、小胞体などの細胞内小器官がある。マウス卵子のミトコンドリア動態は、卵細胞質の成熟と関連していることが報告されている⁵⁻⁶⁾。実際のヒト臨床現場では、ミトコンドリア動態を観察するためには染色をしなければならず、治療に用いる卵子を観察することは現地点では不可能である。しかし、卵細胞質の未成熟

は卵細胞質形態異常の一つとされる Centrally located cytoplasmic granulation (CLCG)⁷⁻⁸⁾は、臨床現場において倒立顕微鏡下にて観察することができる。

核成熟の観察においては、第一極体を確認することでMII期に達していると臨床現場では判断されている。しかし、第一極体放出確認の観察だけでは、核成熟確認には不十分であることが報告され、紡錘体を観察することは重要である⁹⁾。紡錘体はICSI時に、非侵襲的に観察することが可能であり、紡錘体観察によって、卵子成熟状態を確認することは卵質の状態を把握するうえで有用である。

近年、タイムラプス機器にて胚の分割動態を解析することが可能となった。この技術活用は、胚盤胞発育への予測に役立ち、異常分割が起こると、その後の胚発生率は低下することが報告されている¹⁰⁾。その胚発生の動態は、酸素濃度などのさまざまな培養条件でも影響を受ける可能性がある¹¹⁾。そこで、本研究では、PCOS症例におけるIVM培養成績低下の原因を探るべく、IVM後のCLCG、紡錘体可視、胚の異常分割および培養成績をCOSと比較検討した。

対象と方法

2018年10月から2021年6月の間、臨床研究の倫理指針に従い、研究同意が得られたPCOS症例にて採卵、ICSIを実施したIVM群38症例41周期(32.8 ± 3.5 歳, mean $\pm$ SD), COS群32症例44周期(35.0 ± 3.9

歳, mean $\pm$ SD)を対象とした。

IVM

月経開始3日目より、エストロゲン製剤(プラギノーバ[®], バイエル薬品)を経口投与し、6日目から8日目にFSH(ゴナールエフ[®], メルク)/hMG(HMGフジ, 富士製薬工業/HMGフェリング, フェリングファーマ/HMG筋注用「あすか」, あすか製薬)開始し、卵胞径が8-10mmに到達後、hCG(HCGモチダ, 持田製薬/ゴナトロピン筋注用, あすか製薬)を5,000から10,000単位を投与、約34時間後に採卵を実施した。IVM培養液は、SAGE[™] In-Vitro Maturation Media(オリジオ)を使用した。患者血清(10%), FSH(75mIU/mL), hCG(75mIU/mL)を添加し、成熟培養を行った。4ウエルディッシュ(176740, ヌンク)に、100 μ Lドロップを作成し、成熟培養液にオイル(OVOIL[™], ヴィトロライフ)をカバーした(採卵前日に平衡化実施)。なお、1ドロップあたり2-5個の卵子を入れ、26時間培養を行った。

裸化処理は、培養後、ヒアルロニダーゼ(ICSI Cumulase[®], オリジオ)を用いて裸化処理を行った。第一極体の放出を以て、MII卵子と判定した。

MII卵子の観察は、ガラスボトムディッシュ(87-453, ニプロ)にm-HTFを作成し、卵子を入れた。倒立顕微鏡(IX-73, IX-3-ICSI, オリンパス)にて、紡錘体可視を観察した。さらに、CLCGを呈しているか観察を行い(図1)、ICSIを実施した。

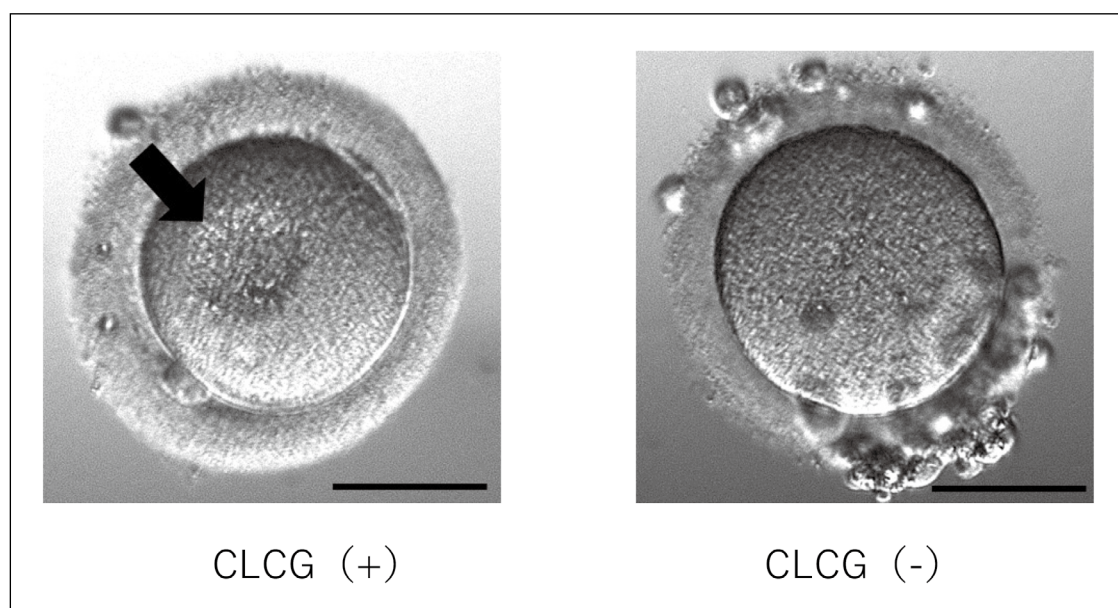


図1 CLCGを呈した卵子とCLCGを呈していない卵子。
矢印はCLCGを指す。Bar = 50 μ m。

COS

卵巣刺激は、低刺激法：クロミフェン(クロミッド、富士製薬工業) + hMG or FSH, アンタゴニスト法：GnRHアンタゴニスト(セトロタイド[®], メルク) + hMG or FSHにて実施し、卵胞径が18mmに到達後、hCG 5,000から10,000単位あるいはGnRHアゴニスト(ブセレキュア[®], 富士製薬工業)を使用した。トリガー開始、約34時間後に採卵を実施し、4ウエルディッシュに体外受精用培養液(Quinn's Advantage[™] Fertilization Medium, オリジオ)+5%血清添加(HSA-SOLUTION[™], ヴィトロライフ) 500 μ Lにオイルカバー実施し(採卵前日から平衡化済), 採卵後、約2時間前培養を行った。

裸化処理以降は、IVMと同様の方法で実施した。

精子調整

精子調整は、密度勾配遠心法にて実施した。グラディエント(Gradient[™] 80%, オリジオ)に原精液を重層し、300 $\times$ g, 20分間にて遠心分離した。その後、精子洗浄液(Sperm Wash, オリジオ)にて300 $\times$ g, 5分間にて2回洗浄した。

ICSI後の培養方法, 統計解析

ICSI実施後は、ワンステップ培養液(SAGE 1-Step[™], オリジオ)にて、タイムラプスインキュベーター(CCM-iBIS, アステック) 37.0 $^{\circ}$ C, 6% CO₂, 5% O₂, 89% N₂下で培養し、約18時間後に、受精判定を行った。その後、第三分割までの異常分割(Direct cleavage, Reverse cleavage)について観察し(図2), Day5/6まで胚盤胞培養を行った(分割期に胚移植/胚凍結実施胚を除く)。検討項目はそれぞれ、MII率, CLCG発生率, 紡錘体可視率, 正常受精率, 第三分割までの異常分割率, Day5/6胚盤胞発生率および良好胚盤胞発生率とした。良好胚盤胞はGardner分類の3BB以上と

した。検定はフィッシャーの正確確率検定あるいは, t検定を用いて, P値0.05以下を有意差ありと判定した。

結 果

患者背景を表1に示した。年齢, 採卵回数, 採卵日, AMH値, FSH/hMG投与量, 採卵決定時のE2値, 採卵数においてIVM群とCOS群間に有意差が認められた。

IVM群とCOS群のMII率は49.4% (158/320) vs 73.4% (251/342), CLCG発生率は0.6% (1/158) vs 5.6% (14/251), 紡錘体可視率は85.4% (135/158) vs 93.2% (234/251)であった(図3)。正常受精率は65.8% (104/158) vs 78.1% (196/251), 異常分割率は70.3% (71/101) vs 43.0% (83/193), Day5/6胚盤胞発生率は43.5% (40/92) vs 54.1% (100/185), Day5/6良好胚盤胞発生率は16.3% (15/92) vs 34.1% (63/185)であった(図4)。IVM群はMII率, 紡錘体可視率, 正常受精率, Day5/6良好胚盤胞発生率が有意に低く, 異常分割率が有意に高くなった。COS群はCLCG発生率が有意に高くなった。Day5/6胚盤胞発生率に有意な差は認められなかった。

考 察

本研究において、COS群に対してIVM群では正常受精率, 良好胚盤胞発生率が有意に低下していた。さらに、IVMでは第一極体の放出は完了しているものの、紡錘体が観察できない卵子が多かったことが判明した。COSにて採取された卵子を用いた研究では、紡錘体が不可視の場合、その後の受精率や胚発生率が低下することが報告されている¹²⁻¹³⁾。以上の結果から、IVMの正常受精率や良好胚盤胞発生率が低下した一因として、核の未成熟が関与している可能性が考えられた。今後、

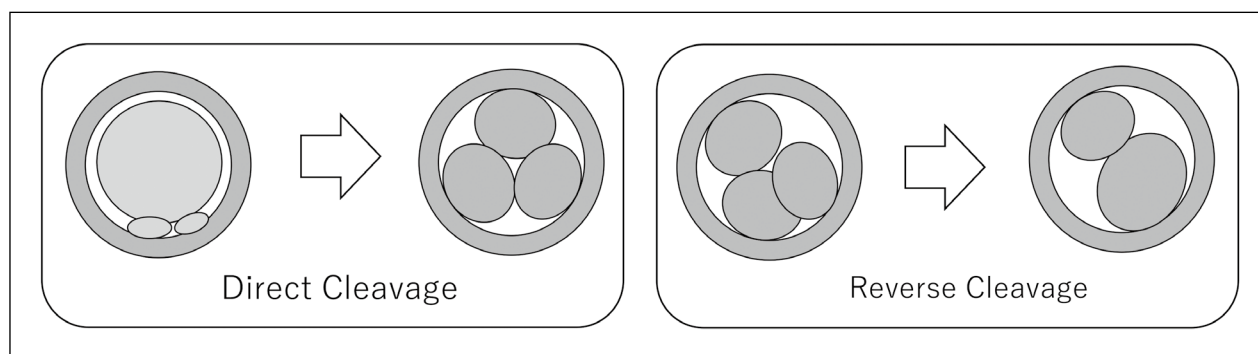


図2 異常分割の例を示した。Direct Cleavageは分割時、割球1個から3個以上に分割した胚とした。Reverse Cleavageは、2個以上の割球が融合したものとした。

表 1 PCOS 症例の IVM 群と COS 群における患者背景

	IVM	COS	P 値
周期数	41	44	
年齢 (歳)	32.8 ± 3.5	35.0 ± 3.9	<0.01
BMI 値	23.4 ± 4.2	24.4 ± 4.7	n.s
採卵回数 (回)	1.3 ± 0.5	2.8 ± 2.4	<0.01
採卵日 (日)	12.1 ± 1.8	13.6 ± 2.4	<0.01
AMH 値 (ng/mL)	12.3 ± 7.5	8.9 ± 4.7	<0.01
FSH/hMG 投与量 (単位)	676.8 ± 283.3	1213.6 ± 523.2	<0.01
採卵決定時の E2 値 (ng/mL)	640.0 ± 841.8	1201.6 ± 839.8	<0.01
採卵数 (個)	7.8 ± 4.6	9.9 ± 5.3	<0.05

mean ± SD. 検定は, t 検定を用いた. P 値, 0.05 以下を有意差ありと判定した.

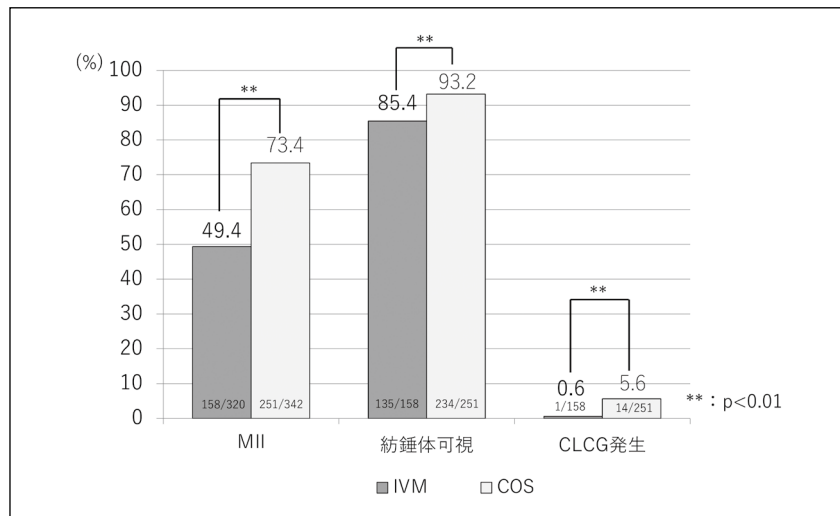


図 3 PCOS 症例の IVM 群と COS 群における MII 率, 紡錘体可視率, CLCG 発生率.

検定は, フィッシャーの正確確率検定を用いた. P 値, 0.05 以下を有意差ありと判定した.

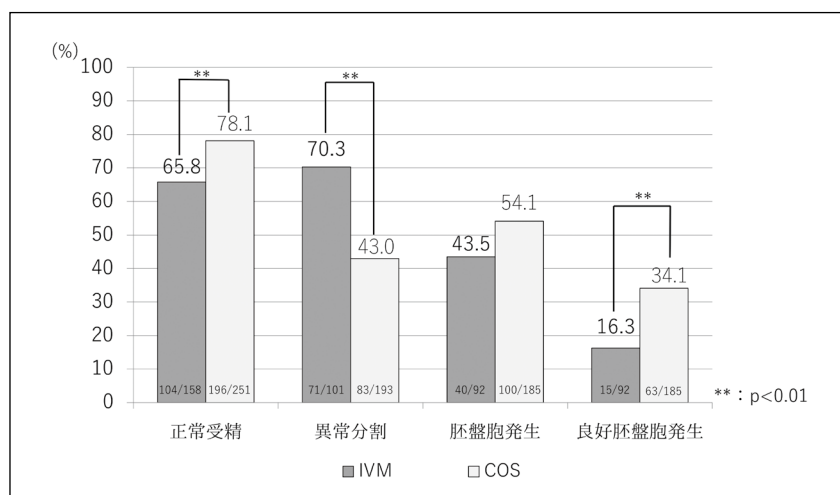


図 4 PCOS 症例の IVM 群と COS 群における正常受精率, 異常分割率, 胚盤胞発生率, 良好胚盤胞発生率.

異常分割は, 第三分割までの Direct Cleavage, Reverse Cleavage とした. 良好胚盤胞は Gardner 分類の 3BB 以上とした. 検定は, フィッシャーの正確確率検定を用いた. P 値, 0.05 以下を有意差ありと判定した.

IVMの正常受精率や良好胚盤胞発生率の改善を図るためには、卵子の核成熟タイミング、すなわちICSIのタイミングを最適化することが重要であると考えられる。

つぎに、卵細胞質成熟との関与が報告⁷⁻⁸⁾されているCLCG発生率は、IVM群に対してCOS群で有意に高く、これまで考えられていたIVM由来卵子の細胞質が未成熟であるという見解とは一致しなかった。CLCGは、Serhalら¹⁴⁾によって最初に定義されたが、未だ不明な点がある。Mervielらは、CLCGを呈する卵子が多い患者では、その後のICSI臨床転帰に悪影響があるとしている¹⁵⁾。しかし、一方で、Yiらは、CLCGの有無は培養や臨床成績に影響はなく、卵子の正常形態である可能性を示唆している¹⁶⁾。したがって、CLCGのみを卵細胞質の成熟指標として用いるのは難しいと考えられる。今後、細胞質成熟の指標を非侵襲的に観察する手法の開発によって、IVMの卵細胞質成熟の最適化を図ることが必要である。

近年、タイムラプス機器の導入により、胚分割の動態観察が行われている。IVM群は、COS群と比較し、異常分割率が高くなった。異常分割を引き起こす原因は、未だ研究段階である。核成熟の観点では、ICSI時の紡錘体存在の可否によって、三分割へ起こる割合や融合する割合が増加し、胚分割動態に影響することが報告されている¹⁷⁾。さらに、異常分割は卵細胞質の未熟が関与している報告もある¹⁸⁾。異常分割は、培養環境など、さまざまな要因によっても引き起こされている可能性がある¹¹⁾。以上のように、異常分割を引き起こす原因は多岐に渡っているのが現状であり、今後もさまざまな角度から検証し、IVMにおいても妊娠や児の転帰や長期的な影響を追跡調査する必要がある。IVMにて受精させた胚の分割動態をタイムラプスにて観察した報告¹⁹⁾もあるが、ごくわずかである。今後、異常分割の様式や分割時間などもさらに検討し、データ蓄積をしなければならない。

IVMは、核成熟、細胞質成熟の同期化が課題であり、それらを改善することで、IVMの培養成績が向上することが期待できる。現在、核成熟と細胞質成熟の同期化を図る方法として、CAPA-IVM(Pre-IVM)が注目されている。CAPA-IVMとは、受精能獲得とそれに続くIVM培養の組み合わせである。これらは、生理学的に関連する成分の使用に基づいており、ヒトにおいてもCAPA-IVMの有用性が報告されている²⁰⁾。CAPA-IVMを実施した卵子においても、本研究と同様に卵子成熟度を観察し、ICSI最適化を図ることは、さらなる胚培養成績向上のためには重要であると我々は考える。

本研究の結果から、IVMはCOSと比較し、紡錘体可視率が低く、異常分割率が高くなることで、IVMの胚発

生率が低下したと考えられる。本研究では、卵細胞質成熟の指標を見いだすことができなかった。さらに、IVM卵子全体としての検討であるため、卵子個々における誘発方法の解析やPCOS重症度別でも詳細に検討する必要があると考えられる。今後、卵細胞質成熟の指標を非侵襲的に観察することが可能になることはIVM発展にも重要である。また、細胞質成熟の指標は、IVM症例に留まらず、COSで採取した卵子の評価にも活用することができる。COSにて採取される卵子の卵胞径はさまざまであり、卵胞径が小さな卵子ではIVM卵子と未熟性が近いと考えられる。そのため、COSでも指標を見いだすことで未熟性解決に有益な情報が得られる可能性があり、ARTが不成功に終わった患者の次回におけるCOS治療方針決定へのフィードバックにも役立つと考えられる。IVMの受精率、胚発生率を向上するためには、IVMの培養方法や誘発法の改良は当然ながら、それに伴う、至適な成熟タイミング下でICSI実施をする必要がある。IVMはPCOS症例だけにとどまらず、妊孕性温存の効率化も期待され、今後のさらなる発展が望まれる。

利益相反状態の開示

今回の論文に関して開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Cha KY, Chung HM, Lee DR, Kwon H, Chung MK, Park LS, Choi DH, Yoon TK: Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 83 (5) : 1461-1465, 2005.
- 2) Creux H, Monnier P, Son WY, Tulandi T, Buckett W: Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril*, 107 (1) : 198-204, 2017.
- 3) Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: jgoldstein@asrm.org: In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*, 115 (2) : 298-304, 2021.
- 4) Coticchio G, Dal Canto M, Mignini Renzini M, Guglielmo MC, Brambillasca F, Turchi D, Novara PV, Fadini R: Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. *Hum Reprod Update*, 21 (4) : 427-454, 2015.
- 5) Wakai T: Mitochondrial Localization in Mouse Oocytes. *J Mamm Ova Res*, 29 (4) : 155-160, 2012.
- 6) Udagawa O, Ishihara T, Maeda M, Matsunaga Y,

- Tsukamoto S, Kawano N, Miyado K, Shitara H, Yokota S, Nomura M, Mihara K, Mizushima N, Ishihara N: Mitochondrial fission factor Drp1 maintains oocyte quality via dynamic rearrangement of multiple organelles. *Curr Biol*, 24 (20) : 2451-2458, 2014.
- 7) Kahraman S, Yakin K, Dönmez E, Samli H, Bahçe M, Cengiz G, Sertyel S, Samli M, Imirzalioglu N: Relationship between granular cytoplasm of oocytes and pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 15 (11) : 2390-2393, 2000.
 - 8) Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG: Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Reprod Update*, 14 (2) : 159-177, 2008.
 - 9) Montag M, Schimming T, van der Ven H: Spindle imaging in human oocytes: the impact of the meiotic cell cycle. *Reprod Biomed Online*, 12 (4) : 442-446, 2006.
 - 10) Zhan Q, Ye Z, Clarke R, Rosenwaks Z, Zaninovic N: Direct Unequal Cleavages: Embryo Developmental Competence, Genetic Constitution and Clinical Outcome. *PLoS One*, 11 (12) : e0166398, 2016.
 - 11) Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Ingerslev HJ: Effect of oxygen concentration on human embryo development evaluated by time-lapse monitoring. *Fertil Steril*, 99 (3) : 738-744.e4, 2013.
 - 12) Wang WH, Meng L, Hackett RJ, Odenbourg R, Keefe DL: The spindle observation and its relationship with fertilization after intracytoplasmic sperm injection in living human oocytes. *Fertil Steril*, 75 (2) : 348-353, 2001.
 - 13) Cohen Y, Malcov M, Schwartz T, Mey-Raz N, Carmon A, Cohen T, Lessing JB, Amit A, Azem F: Spindle imaging: a new marker for optimal timing of ICSI?. *Hum Reprod*, 19 (3) : 649-654, 2004.
 - 14) Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Khadum IM: Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 12 (6) : 1267-1270, 1997.
 - 15) Merviel P, Cabry R, Chardon K, Haraux E, Scheffler F, Mansouri NB, Devaux A, Chahine H, Bach V, Copin H, Benkhalifa M: Impact of oocytes with CLCG on ICSI outcomes and their potential relation to pesticide exposure. *J Ovarian Res*, 10 (1) : 42, 2017.
 - 16) Yi XF, Xi HL, Zhang SL, Yang J: Relationship between the positions of cytoplasmic granulation and the oocytes developmental potential in human. *Sci Rep*, 9 (1) : 7215, 2019.
 - 17) Faramarzi A, Khalili MA, Agha-Rahimi A, Omid M: Is there any correlation between oocyte polarization microscopy findings with embryo time lapse monitoring in ICSI program?. *Arch Gynecol Obstet*, 295 (6) : 1515-1522, 2017.
 - 18) Yang ST, Shi JX, Gong F, Zhang SP, Lu CF, Tan K, Leng LZ, Hao M, He H, Gu YF, Lu GX, Lin G: Cleavage pattern predicts developmental potential of day 3 human embryos produced by IVF. *Reprod Biomed Online*, 30 (6) : 625-634, 2015.
 - 19) Walls ML, Ryan JP, Keelan JA, Hart R: In vitro maturation is associated with increased early embryo arrest without impairing morphokinetic development of useable embryos progressing to blastocysts. *Hum Reprod*, 30 (8) : 1842-1849, 2015.
 - 20) Sánchez F, Lolicato F, Romero S, De Vos M, Van Ranst H, Verheyen G, Anckaert E, Smitz J E J: An improved IVM method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances oocyte competence and embryo yield. *Hum Reprod*, 32 (10) : 2056-2068, 2017.

乳癌治療後の早発卵巣不全症例に体外受精を施行し 二児を得た一例

A case of successful deliveries of two babies conceived by in vitro fertilization in a patient with premature ovarian failure following breast cancer treatment.

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, Chuo-ku, Tokyo, 141-0032,
Japan

要旨： 乳癌は我が国の女性が罹患するがんの第1位であり、40代前半における悪性腫瘍においてはその40%以上を乳癌が占めており、近年の晩婚化・晩産化と相まって乳癌に対する治療時期が育児を希望する時期に重なることが問題となってきている。今回、乳癌化学療法後無月経となり、早発卵巣不全の診断となった症例に対して体外受精を行い、凍結融解胚移植により二児を得た症例を経験したので報告する。

症例：38歳、未婚妊、左外上乳癌(T1bN1M0 stage II A, エストロゲン受容体(ER)陽性。術後実施された化学療法後1年以上無月経であった。FSH：81.3mIU/mL, AMH < 0.10ng/mLと早発卵巣不全の状態であった。ER陽性乳癌のため、排卵誘発時のエストロゲン値上昇抑制を目的としてアロマターゼ阻害薬を使用した。さらに、高ゴナドトロピン状態の改善目的にGnRHアンタゴニストを使用した。妊娠に至った採卵周期は月経周期43日目に卵胞が出現し、50日目に採卵となり、5日目胚盤胞(3BA)を得て凍結保存を行った。その後、ホルモン補充周期にて凍結融解胚移植周期にて妊娠に至り、無事分娩となった。分娩後タモキシフェンの再開はなく、分娩後1年半で第2子希望にて来院され、凍結確保してある胚を同様の方法で移植し、第2子も無事分娩となった。現在乳癌の再発は認めていない。結論：ER陽性乳癌化学療法後の早発卵巣不全症例にアロマターゼ阻害薬とGnRHアンタゴニストを用いて採卵を実施し、その後凍結融解胚移植で妊娠に至った症例を経験した。このような症例では、卵胞が突然出現する周期があり、採卵の好機を逃さないことが重要である。

キーワード：エストロゲンレセプター (ER), 乳癌, レトロゾール

英文要旨： Introduction: Breast cancer is the number one type of cancer in women in Japan, accounting for at least 40% of malignant tumors in women in their early 40s. Additionally, due to the recent trend of later marriage and childbirth, overlapping of cancer treatment age with desired childbearing age is becoming an issue. We report a case of successful deliveries of two babies conceived by in vitro fertilization and frozen-thawed embryo transfer in a patient who became amenorrheic following breast cancer chemotherapy and was diagnosed with premature ovarian failure.

Case: The patient was a 38-yr-old nulligravida with left upper outer breast cancer (T1bN1M0 stage II A, estrogen receptor (ER) positive). She had been amenorrheic for at least one year after postoperative chemotherapy. Her FSH and AMH levels were 81.3 mIU/mL and < 0.01 ng/mL, respectively, indicating premature ovarian failure. Since the cancer was ER-positive, an aromatase inhibitor was used to suppress estrogen increase during ovulation induction. Furthermore, GnRH antagonists were used to improve the hypergonadotropic condition. In the egg retrieval cycle that led to pregnancy, follicles appeared on day 43 of the menstrual cycle, eggs were retrieved on day 50, and blastocysts (3BA) were obtained on day 5 after egg retrieval and cryopreserved. Thereafter, pregnancy was achieved by frozen-thawed embryo transfer in a hormone replacement cycle, and the baby was delivered safely. Tamoxifen was not resumed following delivery. One and a

half years after delivery, the mother came back to the hospital desiring to have a second baby, and following successful pregnancy after thawing and transferring a securely frozen embryo by executing the same method, the second baby was safely delivered. Currently, no recurrence of breast cancer has been observed. Conclusion: We experienced a case in which an aromatase inhibitor and GnRH antagonists were used to retrieve the eggs of a patient with premature ovarian failure following ER-positive breast cancer chemotherapy, resulting in successful pregnancy using frozen-thawed embryo transfer. Since such patients have cycles in which follicles appear suddenly, it is important not to miss the opportunity for egg retrieval.

キーワード：breast cancer, estrogen receptor, letrozole

緒 言

乳癌は我が国の女性が罹患するがんの第1位であり、40代前半における悪性腫瘍においてはその40%以上を乳癌が占めている。近年の晩婚化・晩産化と相まって乳癌に対する治療時期が挙児を希望する時期に重なることが問題となってきた¹⁾。また、ホルモンレセプター陽性の閉経前乳癌患者において、術後タモキシフェン投与は強く推奨され、再発リスクの軽減を考えるのであれば、5年未満のタモキシフェン内服中止は積極的には勧められていない²⁾。この「妊娠・出産と乳癌治療を両立させるためにはどうしたらよいか」、という問題は世界中で取り組むべき課題となってきた。この問題に関してはPOSITIVE試験（妊娠を希望するホルモン療法感受性乳癌の若年女性における妊娠転機及びホルモン療法中断の安全性を評価する試験：解析結果の発表は未）の結果が待たれる。

乳癌症例に対して生殖医療を行う際、エストロゲンレセプター陽性乳癌の場合には血中エストロゲン濃度の上昇を避けるため、排卵誘発の方法に制限を受けるということに注意が必要である。アロマターゼ阻害薬は血中エストロゲンを上昇させない卵巣刺激が可能であり、エストロゲンレセプター陽性乳癌患者の卵子獲得に有用であり勧められる^{3, 4)}。

今回、乳癌化学療法後無月経となり、早発卵巣不全の診断となった症例に対して体外受精を行い、凍結融解胚移植により二児を得た症例を経験したので、文献的考察を行い、報告する。

症 例 報 告

症例：38歳 G0P0 既婚

左上外乳癌 (cT1N0M0 stage I) 術後、化学療法後、ホルモン治療中断中の卵巣機能不全

主訴：原発性不妊、続発性無月経

既往歴・家族歴に特記すべきことなし。

現病歴：本診断に対して、癌専門施設にて左乳房部分切除術、およびセンチネルリンパ節生検を施行。術中のリンパ節転移を認めたため腋窩リンパ節廓清を施行した。病理診断：浸潤性乳管癌、浸潤径7mm, n1/17, 断端陰性、エストロゲンレセプター；ER(+), プロゲステロンレセプター；PgR(+), human epidermal growth factor receptor 2;HER2(-), 術後診断はpT1bN1M0 stage II Aとなった。化学療法施行前に、凍結受精卵確保のため体外受精の方針となり、乳癌主治医より都内生殖医療専門機関に紹介となった。その際、夫に低ゴナドトロピン性の無精子症を認めたため、卵子凍結(未受精卵凍結)を行うこととなった。術後の化学療法として、AC(Adriamycin・Cyclophosphamide)療法4コース、ドセタキセル4コースを施行した。その後、温存乳房照射(50+16Gy)を施行し、タモキシフェン内服開始となった。他方、その間に夫はホルモン療法が施行され、治療が奏功した。このため術後2年目でタモキシフェン内服を中止とし、同前医で凍結卵子を用いた体外受精を施行したが妊娠に至らず、当院に紹介となった。

来院時現症：身長155cm、体重41.8kg、診察所見：受診時すでに1年以上月経を認めなかった。

内診にて子宮は触知するも、子宮腔部は小さく、子宮全体が萎縮していると推定された。経腔超音波断層法所見：子宮はやや萎縮しており、両側卵巣は同定されるがやや不明瞭であり、antral follicleは認めなかった。血清学的所見：FSH：81.3mIU/mL、LH：42.1mIU/mL、エストラジオール(E2) < 20.0pg/mL、anti-Mullerian hormone；AMH < 0.10ng/mL、以上の所見から早発卵巣不全の状態であり、乳癌化学療法後無月経(卵巣性無月経)の診断となった。精液所見は以下であり、精液量：1.1mL、精子濃度：600万/mL、総精子数：660万/mL、精子運動率：46.7%、前進運動率：33.3%と、精子は認めたものの、重症乏精子症の診断となった。なお卵管通過性の評価は超音波子宮卵管造影法にて行い、両側卵管の疎通性を確認した。

治療方針：(1)乳癌術後のタモキシフェン内服に関し

ては、その施行期間が5年以内の場合は再発のリスクが高くなることを乳癌主治医に説明されていた²⁾。しかし、内服開始2年目で挙児希望のため内服中止となっていた。当方から再度乳癌主治医と方針の確認を行い、1年程度を目途に治療を継続する方針とした。なお、その後凍結胚が複数確保できたことで本人が治療継続を強く希望したため、主治医と数か月に1度の受診の際に下記の方針を再確認しながらの継続となり、後述の当院での治療経過は約2年となった。

主治医の属する癌専門施設において、下記のごとく本人の希望を十分に聞いたのちの説明と同意がなされた。

- ・再発するということは治療が今後も継続して必要になる。今は治ることができる段階である。一方で半年ごとに検査を行っても再発は起こりえる。また薬を内服しても、再発することはあり、何かが起こったときはその事実を受け止めて対応していきましょう(医師)。
- ・薬を飲んでも再発することがあるのなら、年齢のことを考えると今産みたい(本人)。

当院は、当初はタモキシフェン内服中止による再発リスクを懸念していたが、癌専門施設での説明と同意があり、リプロダクティブヘルスライツの観点から治療開始の方針とした。後述のように、ホルモンレセプター陽性乳癌のため血中エストラジオールが高値となるような誘発方法や継続した外因性エストロゲンの投与は避ける方針とした。

(2) 排卵誘発、並びに胚移植の方針は以下とした。排卵誘発はランダムスタート法を基本とし、定期的にアロマターゼ阻害薬であるレトロゾール(フェマール[®]錠2.5mg、ノバルティスファーマ株式会社、東京、日本)による卵巣刺激とした。これは(i)乳癌患者に対して高エストロゲン環境を避ける、および(ii)排卵誘発に対してのpoor responderへの対応、という2つの目的で行った。高ゴナドトロピン血症に対しては、GnRHアンタゴニスト製剤であるガニレリクス酢酸塩注射(ガニレスト[®]皮下注0.25mgシリンジ、MSD株式会社、東京、日本)にて抑制した。また、卵胞の発育が見られた際には乳癌へのリスクが少ないと推定されるクロミフェンクエン酸塩(クロミッド[®]50mg、富士製薬工業株式会社、富山、日本)を用いた。採卵が視野に入ってきた際にはhMG製剤(HMG注射用フェリング[®]、フェリング・ファーマ株式会社、東京、日本)を適宜用いた。卵子成熟法については、採卵後に卵子が得られることもあったが未熟卵が続いたため、当初はMaturation triggerをgonadotropin-releasing hormone (GnRH) アナログ点鼻のみとしていたが、より確実に成熟卵を得るためにhCG製剤5,000単位(HCGモチダ[®]筋注用5,000単位、富士製

薬工業株式会社、富山、日本)を併用し、dual triggerとした。採卵は主に36時間後に行った。卵胞の発育が認められない状態が60-90日程度継続した際には、月経を誘導する方針とした。胚の凍結・融解はCryotop[®](北里コーポレーション、静岡、日本)のキットを用いたvitrification法で行った。胚移植は、自然排卵がほぼ期待できない状態のため、ホルモン補充周期にて移植とした。またその際の外因性エストロゲン補充のリスクに関しても説明を行った。なお、上記方法を継続して行い以下の胚を凍結確保するに至った。採卵3日目：初期胚(Veek分類：9cell G2, 12cell G2, 6cell G3, 7cell G2**)。採卵5日目：胚盤胞(Gardner分類：4BB, 3BA*)、以上を凍結した。なお各周期の一覧を表1に示した(*第1子の胚、**第2子の胚)、さらに凍結胚が確保できた周期の一覧を図1に記した。具体的臨床経過を以降に示す。

妊娠に至った胚(3BA*：5日目胚盤胞)が得られた採卵周期の詳細を以下に記す(表：採卵周期23◆)。月経周期4日目、血清学的所見はFSH：35.2mIU/mL、LH：26.4mIU/mL、エストラジオール：29.9pg/mL、経腔超音波断層法下にantral follicleは認めなかった。レトロゾール2.5mg(フェマール[®])5日間内服にて誘発開始とし、内服後に評価するも卵胞は認めなかった。その後も定期的に受診を促すもFSH値が40mIU/mL前後であり、誘発困難な状態が続いた。月経周期33日目、LH：52.8mIU/mL、エストラジオール：40.9pg/mL、プロゲステロン：0.10 ng/mL、卵胞は認めなかった。高ゴナドトロピン血症に対してはGnRHアンタゴニスト製剤であるガニレリクス酢酸塩注射0.25mg(ガニレスト[®])にて抑制し、月経周期43日目に来院とした。その際、右卵胞径10mm、左卵胞径8mmと卵胞の出現を認めたため、クロミフェンを50mg/dayを5日間再度内服とし、月経周期50日目に来院した際に以下の所見が得られた。LH：43.1mIU/mL、エストラジオール：217.9pg/mL、プロゲステロン：1.70 ng/mL、右卵胞径21mm、左卵胞径12mm、子宮内膜厚8mmと十分な卵胞発育を認めたため、Maturation triggerとしてGnRHアナログ点鼻(ブセレキュア点鼻薬[®])および、uHCG製剤5,000単位(HCGモチダ筋注用5,000単位[®])を投与し、36時間後に採卵を行った。受精方式は顕微授精とし、胚は培養5日目で凍結した(凍結時評価Gardner分類：3BA*)。

同胚の移植周期(表：移植3*)を以下に記す。移植は一定期間エストロゲンを補充せざるを得ないため、この点も乳癌主治医に確認し、本人にリスクを説明したのちに施行した。3回目の胚移植(5日目胚盤胞：3BA*、詳細上記)にて妊娠に至り、都内大学病院に紹介となった。

表1 各採卵周期・移植周期の一覧

* 第1子の胚, ** 第2子の胚

	FSH[mIU/mL]	誘発方法	採卵	獲得卵子	凍結胚	転機詳細
AMH検査施行:0.01未満						
採卵周期1	8.4	レトロゾール	◎	1		未熟卵
採卵周期2	60.1	hMG/FSH antagonist				誘発に反応せず
採卵周期3	49.8	hMG/FSH antagonist	◎	1		未熟卵
採卵周期4	10.4	完全自然周期	◎	1		受精せず
採卵周期5	33.3	完全自然周期				E2感度以下で、P4上昇
採卵周期6	46.3	完全自然周期				排卵後、P4上昇
採卵周期7	測定なし	完全自然周期	◎	0		卵子確認できず
採卵周期8	測定なし	完全自然周期				卵胞出現せず、P4上昇
採卵周期9	13.4	クロミフェン-hMG	◎	2		異常受精
採卵周期10	20.3	レトロゾール-hMG antagonist	◎	1		異常受精
採卵周期11	7.8	完全自然周期	◎	1		分割せず
採卵周期12 (胚凍結成功)	10.2	クロミフェン	◎	1	◎	9cell G2 (3日目初期胚)
採卵周期13	55.5	完全自然周期				卵胞出現せず、P4上昇
採卵周期14	17.4	完全自然周期	◎	1		顕微授精後変性
採卵周期15 (胚凍結成功)	18.8	レトロゾール	◎	2	◎	12cell G2, 6cell G3 (3日目初期胚)
・移植1 (ホルモン補充融解胚移植) 12cell G2→妊娠せず						
・移植2 (ホルモン補充融解胚移植) 9cell G2・6cell G3→妊娠せず						
AMH検査施行:0.01未満						
採卵周期16	25.2	完全自然周期				卵胞出現せず、P4上昇
採卵周期17 (胚凍結成功)	36.7	レトロゾール-クロミフェン	◎	2	◎	7cell G2 (3日目)**妊娠/分娩(第2子)
採卵周期18	25.4	完全自然周期	◎	0		卵子確認できず
採卵周期19	測定なし	完全自然周期	◎	0		卵子確認できず
採卵周期20	11.6	完全自然周期	◎	0		卵子確認できず
採卵周期21 (胚凍結成功)	測定なし	レトロゾール	◎	1	◎	4BB (6日目胚盤胞)
採卵周期22	測定なし	完全自然周期	◎	0		卵子確認できず
採卵周期23 ◆(胚凍結成功)	35.2	レトロゾール-クロミフェン	◎	1	◎	3BA (5日目胚盤胞)*妊娠/分娩(第1子)
採卵周期24	測定なし	完全自然周期(月経中採卵)	◎	0		卵子確認できず
採卵周期25	29.5	完全自然周期				排卵後、P4上昇
・移植3 (ホルモン補充融解胚移植) 3BA*→妊娠・第1子分娩						
・移植4 (ホルモン補充融解胚移植) 4BB (第2子希望にて分娩後1年半で来院)→妊娠せず						
・移植5 (ホルモン補充融解胚移植) 7cell G2**→妊娠・第2子分娩						

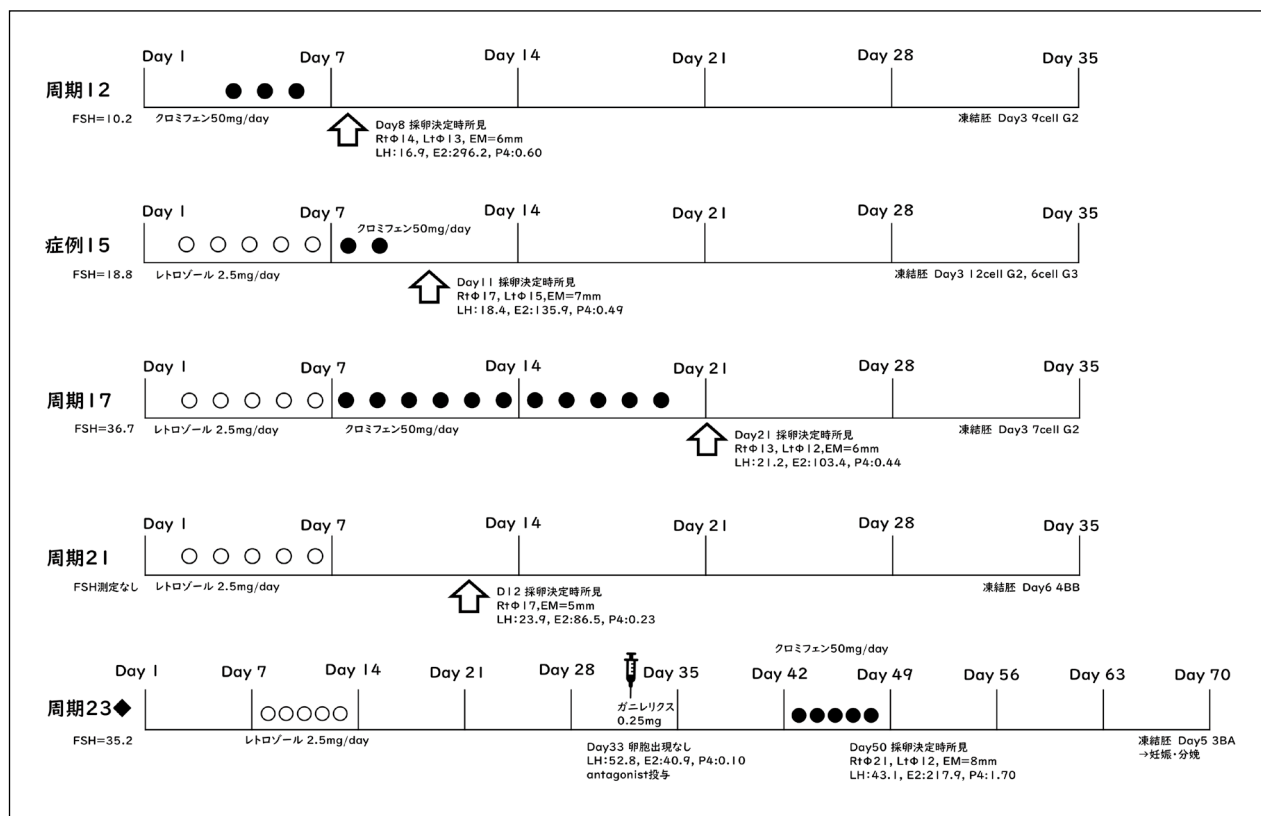


図1 凍結胚が確保できた周期の一覧

妊娠中の経過は順調であり、妊娠39週4日、分娩誘発下に無痛分娩の方針となっていたが、分娩停止のため緊急帝王切開となった。児体重：2,440 g 女児 Apgar score：8/9 臍帯血pH：7.214であった。

分娩後タモキシフェンの再開はなかった。分娩後1年半で第2子希望にて来院され、凍結確保してある胚を同様の方法でホルモン補充周期にて融解胚移植後を施行した。2回目の移植後（表：移植5，3日目初期胚：7 cell G2*）に妊娠に至り、第2子も無事分娩となった。妊娠38週0日、既往帝王切開後妊娠のため帝王切開となった。児体重：2,390 g 女児 Apgar score：8/9 臍帯血pH：7.308であった。現在乳癌の再発は認めていない。

なお、診療情報の2次利用に関しては、書面で同意を得ており、院内倫理規定に沿って対応した。

考 察

今回当院では乳癌化学療法後無月経（早発卵巢不全）の診断となった症例に対し、体外受精を行い2児を得た症例を経験した。本症例はエストロゲンレセプター陽性乳癌の術後症例のため排卵誘発には制限があった^{3, 4)}。また、高ゴナドトロピン状態を抑制するためのホルモン補充療法を安易に行うことができないため、対応が困難な症例であった。月経周期60日近くで卵胞が出現した周期や、採卵後に月経に至らないまま採卵となった周期もあり、予想外の卵胞の出現を見逃さないための定期的な観察が求められた。また、卵胞径は小さくても排卵する周期が多くあり、従来の解釈に基づかない本症例特有の判断が求められた。

月経中のFSH値は以下の傾向が見られ、採卵に至った周期は、至らなかった周期に比してFSH値は低値の傾向があった。採卵に至らなかった周期(n=6)：41.7±14.4 (mean±SD) > 採卵に至った周期(n=13)：20.4±13.0≒胚凍結に至った周期(n=4)：25.2±13.0となった。各周期の月経中のFSH値を表に記した。一方採卵までの期間に関しては、提示した周期のようにDay52に採卵に至った周期もあり、月経から時間が経過しても卵子が得られた周期も見られた。

今回排卵誘発に主に用いたレトロゾールは、血中エストラジオール値を上昇させない卵巢刺激が可能であり、自然周期より有効であると推定され、エストロゲンレセプター陽性乳癌患者の卵子獲得に有用であり勧められる方法といえよう^{2, 3)}。また、レトロゾールには卵巢内のアンドロゲン濃度を上昇させることにより、poor responderに対してより効果的に誘発を行えるとする報

告もあり、この面での効果にも注目したい⁵⁾。

不妊治療に際しての排卵誘発であるが、排卵誘発に伴うエストロゲンレベルの上昇が乳癌発症リスクを増加させるのではないかと危惧されるが、2016年に発表されたアメリカ生殖医学会(ASRM)のガイドラインでは、「不妊治療に用いられる薬剤は乳癌リスク増加に関連していないという適正なエビデンスがある」⁶⁾とされている。「乳癌診療ガイドライン2疫学・診断編 2018年版」FQ1 不妊治療における排卵誘発は乳癌発症リスクを増加させるか?」においては、海外の検討では排卵誘発は乳癌発症リスクを増加させていないが、今後日本人での検討が望まれるとしている⁷⁾。また排卵誘発のプロトコルは日々進歩しており、継続した検討が求められる。本症例に照らし合わせてみると、ここでは再発リスクに関して言及されておらず、前述したが治療後の乳癌症例に対しての排卵誘発は手段が限定されている。さらに、「生殖補助医療が乳癌治療後の女性の予後に及ぼす影響」に関して評価した報告が限定されている点も、今後検討されるべき問題である。

今回、エストロゲンレセプター陽性乳癌の術後早発卵巢不全症例に対して、困難な状況下で体外受精を行い二児を得た。本症例でも試みられているが、胚・卵子の凍結保存の有効性・安全性はほぼ確立している。妊娠可能年齢の乳癌症例で、将来的に早発卵巢不全になるリスクがあり、患者が挙児を希望する場合には速やかな治療介入が望ましい。その際にはがん治療施設と生殖医療施設が一体となり、悪性疾患の治療前に胚凍結・卵子凍結という選択肢の提案が多くの症例に対してなされるよう願っている。「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン2021年版」が出版されているが、これは、がん治療と生殖医療の橋渡しというべきガイドラインである。本書は乳癌治療に携わる者と生殖医療に携わる者の両者にとって非常に有益な情報が集約されており、この分野での今後の進展を期待してやまない。

参 考 文 献

- 1) がん統計. がん情報サービス. https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html, (2022.4.1.)
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); C Davies, J Godwin, R Gray, M Clarke, D Cutter, S Darby, P McGale, H C Pan, C Taylor, Y C Wang, M Dowsett, J Ingle, R Peto: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 27; 378(9793): 771-784, 2011.
- 3) Juan A Garcia-Velasco: The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 98: 1356-1358, 2012.

- 4) Jhansi Reddy, Kutluk Oktay: Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*, 98 : 1363-1369, 2012.
- 5) Juan A Garcia-Velasco, Luis Moreno, Alberto Pacheco, Alfredo Guillén, Luis Duque, Antonio Requena, Antonio Pellicer: The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril*, 84 : 82-87, 2005.
- 6) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertility drugs and cancer: a guideline. *Fertil Steril*, 106 : 1617-1626, 2016.
- 7) FQ1 不妊治療における排卵誘発は乳癌発症リスクを増加させるか? . 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2018 年版, pp83-85, 金原出版, 2018.

移植直後に新型コロナウイルスに感染したが 臨床妊娠に至った1症例

A case of clinical pregnant patient by ART after suffered from covid-19

山田 聡, 江夏 宜シエン, 水澤 友利, 江夏 徳寿, 苔口 昭次, 塩谷 雅英

Satoshi Yamada, Yihsien Enatsu, Yuri Mizusawa, Noritoshi Enatsu, Shoji Kokeguchi, Masahide Shiotani

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
Hanabusa Women's Clinic Sannomiya central Building7F, 1-1-2, Sannomiya-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, 650-0021, Japan

要旨: 新型コロナ感染症は2020年1月に本邦で第一例が確認以来急速に拡大し、現在でも第6波のオミクロン株の流行はまだ終息していない。そのような中、難治性不妊を治療中の患者がホルモン補充周期移植直後に新型コロナウイルスに感染したが、臨床妊娠に至った症例を経験した。症例は40歳で、初期胚移植後4日目に38度台の発熱が1日だけ認められたが症状は軽微であった。発症後10日目(解熱後9日目)で受診となったが、新型コロナウイルス感染症の再燃はなかった。妊娠5週1日、胎嚢を経腔エコー下に確認し妊娠8週に胎児心拍を認め卒院した。妊娠13週の胎児初期精密検査では胎児発育も良好で明らかな胎児奇形は認めなかった。

キーワード: 新型コロナウイルス感染, 生殖医療, 妊娠

ランニングヘッド: 胚移植直後に新型コロナに感染し妊娠した1症例

新型コロナウイルス感染症は2020年1月16日に本邦で第一例が確認されて急速に拡大した。2年以上経過した後、2021年11月24日に南アフリカでWHOへ最初のオミクロン株感染例が報告されてから世界的に感染拡大し、日本でも第6波のオミクロン株が市中感染¹⁾、2020年4月1日に日本生殖医学会から新型コロナウイルスの急速な拡大の危険性が消失するまで、あるいは妊娠中の使用可能な予防薬および治療薬が開発されるまで、不妊治療の延期が提唱された²⁾。しかし、すぐに同年5月18日に同学会から感染防御と感染拡大防止の対策を可能な限り施行した上で、不妊治療の延期患者に対して治療を再開するように提言された³⁾。しかし、国民および不妊治療に携わる医師にも十分な情報が直接得られず、新型コロナウイルスが不妊治療にどの程度影響するのか不安を有している。そのような中で今回、ホルモン補充周期移植直後に新型コロナウイルスに感染したが38度の発熱を1日認めただけの軽症で経過し、臨床妊娠に至った1症例を経験したので報告する。

患者は40歳で2021年1月に初診であった。また、初診までの不妊期間は2年6ヶ月であった。2019年に自然妊娠したが妊娠10週で流産している。初診時の経腔エコー検査にて1cm程度の子宮筋腫を複数個認めた。

スクリーニング検査を行ったところ、橋本病の診断がされたが軽度であるために治療せず経過観察となった。また子宮鏡にて子宮内膜ポリープが存在することが判明し、子宮内膜搔爬術を施行した。その後、アンタゴニスト法を用いて排卵誘発を計2回行い、29個の卵子が得られた。IVFを用いて受精させた結果、Gardner分類でG3BB以上の良好胚3個を含め13個の胚が得られ、これらを用いて計4回の移植を行った。

移植方法は自然排卵周期およびホルモン補充周期による良好胚を用いたSEET法、自然排卵周期で初期胚と胚盤胞、また胚盤胞2個による二段階胚移植を行ったがいずれの方法でも妊娠しなかった。リュープロレリン酢酸塩(1.88mg)を用いて2ヶ月間偽閉経療法を行ったのちに、ホルモン補充周期での初期胚と胚盤胞の2段階胚移植を実施することとなった。患者は新型コロナウイルスワクチン接種を2021年8月と9月に受けた。

新型コロナワクチン2回目接種の約4ヶ月後の2022年1月26日に、初期胚移植を実施し、続けて1月30日に胚盤胞移植の予定であったが、当日朝に38度台の発熱があり胚盤胞移植はキャンセルとなった。新型コロナウイルスのPCR検査にて陽性となり、新型コロナウイルス感染症と診断された。翌日以降は発熱も治まり、また

症状もなく保健所の指示で解熱後8日目の2月7日に自宅療養解除となり、その翌日に当クリニックを受診し妊娠陽性が判明した。妊娠4週1日で血清hCGは461.9 mIU/mlであった。妊娠5週1日に胎嚢を経膈エコー下に確認し、妊娠8週に胎児心拍を認め卒院した。胎児初期精密検査の希望があり妊娠13週0日で来院した。胎児発育とwell beingも良好で明らかな胎児奇形は認めなかった。超音波機器はGEヘルスケア・ジャパン社製volusonE 10を用いた。

新型コロナウイルスは細胞のACE2に結合することにより標的に侵入し、ACE2、Ang IIは卵巣の卵胞発育に影響を及ぼすため、子宮内膜組織や胚の発育を変化させる⁴⁾。したがって、新型コロナウイルスは女性の生殖機能に影響を及ぼすと考えられる。一方、新型コロナウイルス感染後の精液中にはウイルスは検出されていなかったが、症例によっては精子数の減少、運動精子比率の減少など精液所見に対する影響も報告されており⁵⁾、新型コロナウイルス感染の生殖機能への影響が危惧されている。しかしながら胚移植後に新型コロナウイルスに実際に感染した患者が、妊娠可能かどうかについては本邦では筆者らの知る限りされて報告されておらず、担当する医療関係者および患者にとっては判断の手掛かりに難渋するところである。本症例では初期胚移植後に新型コロナウイルスのPCR検査が陽性で、38度台の発熱があり本来の治療が完遂出来なかったにも関わらず臨床妊娠したことは、今後の新型コロナ感染症における不妊治療に対する新しい知見を与えると思われる。

参 考 文 献

- 1) 内閣官房内閣広報室、新型コロナウイルス対策本部。
https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon_r_20220218.pdf, (2022.2.19)
- 2) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する日本生殖医学会からの声明 (2020.4.1).
<http://www.jsrm.or.jp/announce/187.pdf>, (2022.2.19)
- 3) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する日本生殖医学会からの声明.
<http://www.jsrm.or.jp/announce/195.pdf>, (2020.5.18)
- 4) Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C: Mol Hum Reprod, 26: 367-373, 2020.
- 5) Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, Kruessel J-S, Biefeld A: Fertil Steril, 114: 234-239, 2020.

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

ご挨拶

日本IVF学会が誕生して四半世紀を迎えましたが、その節目となる第25回学術集会の開催を担当させていただき、粛々と開催準備を進めています。こ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。

COVID-19への感染予防対策も十分に整え、昨年の滋賀医科大学・村上節会長による現地開催を踏襲し、2022年10月15-16日にかけ神戸国際会議場での現地オンリーでの開催を予定しています。副会長をお願いしました苔口昭次先生(英ウイメンズクリニック院長)、福井淳史先生(兵庫医科大学医学部産科婦人科准教授)にもご尽力をいただき、ま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。

ところで早いもので開催まで半年を切り、参加登録と一般演題の募集を開始する時期になりました。多数の皆様方のお揃いでのご参加と、この機会に日頃の臨床経験や研究成果のご発表をお待ちしていますので、何卒宜しくお願い申し上げます。

末筆になりましたが、このような名誉ある機会を頂きまして、塩谷雅英理事長をはじめ、関係の皆様方に感謝を申し上げます。皆様、神戸で是非お会いしましょう！

第25回 日本IVF学会学術集会長

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)

学会開催概要

●スケジュール

会期：2022年10月15日(土)～10月16日(日)

会場：神戸国際会議場

(兵庫県神戸市中央区港島中町6-9-1)

●学術集会長

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)

●学術集会副会長

苔口 昭次 (英ウイメンズクリニック院長)

福井 淳史 (兵庫医科大学医学部産科婦人科准教授)

●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～

●その他ご案内

懇親会や会場などのご案内、参加登録の詳細は

学会ウェブサイト (<https://www.jsar.or.jp/>) にてご案内予定です。



日本IVF学会雑誌発行における 投稿論文募集のお知らせ

2012年より、日本 IVF学会では学会雑誌を発行致しております。本雑誌は体外受精-胚移植に関する基礎的研究、臨床的研究に関する論文を掲載し、新たな知見を広く世界に知らせることを目的としています。

対象読者は、体外受精-胚移植に関連するすべての研究者、臨床医、技術者で、体外受精という技術を集学的に理解し、評価し、そして高めることに目標を置き、編集発行されます。

関係者の皆様には、ふるってご投稿をよろしくお願いいたします。次号の発行は 2022 年 9 月 を予定いたしております。因みに原稿の締め切りは 2022 年 7 月 29 日（金）とさせていただきます。

取り扱いテーマ

妊娠および不妊、IVFおよび生殖補助、生殖内分泌学、生殖生理学、受精、配偶子提供、卵母細胞および卵巣発生学、精母細胞および精巣発生学、着床前遺伝子診断（PGD）、胎児の遺伝性疾患、着床および器官形成、妊娠、胎児、出産、倫理、カウンセリング

詳細はウェブサイト
(<https://www.jsar.or.jp/dissertation/submission/>)
をご覧ください。



一般社団法人
日本IVF学会

1. 本誌の目的と対象読者

本誌は生殖医療に関連する基礎研究、臨床研究に関する論文を対象とし、新たな知見を広く世界に知らせることを目的とする。対象読者は生殖医療に関わる全ての研究者、臨床医、技術者、培養士、検査技師、看護職、心理士等である。

2. 投稿資格

著者は原則として本学会会員に限る。ただし、編集委員会が認めた場合はこの限りでない。

3. 投稿内容と種類

投稿論文は原著、短報、総説、レター、症例、その他とし、他誌に発表、掲載されていない学術論文に限る。

4. 倫理的配慮

研究に際しては「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、および外科関連学会協議会「症例報告を含む医学論文および学会発表における患者プライバシー保護に関する指針」などの倫理指針を遵守し、投稿に際しては倫理委員会の承認を得たことを論文中に記載する。

5. 利益相反

投稿者は本会にて定める「利益相反に関する指針」に従い、利益相反状態を明らかにするため、所定の申込書に記入し、投稿論文とともに提出し、開示すべき利益相反関係があれば論文中に記載する。

6. 投稿論文の採否

論文は編集委員会において審査・査読を行い、採用決定したものを掲載する。審査の結果、原稿の修正を求めることがある。

7. 著作権

本誌掲載論文の著作権は本学会に帰属する。

8. 執筆要項

- 1) 原稿は、原則としてパーソナルコンピュータ上のWordで作成する。
- 2) 原稿は原則として日本語とし、A4版横書き、11ポイント、1ページに約1,200字（40字×30行）とする。
- 3) 投稿原稿の1編は、本文、文献、図表を含めて以下の枚数以内とする。

原著論文	8枚（約9,600字以内）
総説	8枚（約9,600字以内）
研究報告	8枚（約9,600字以内）
短報	4枚（約4,800字以内）
症例報告	4枚（約4,800字以内）
レター	2枚（約2,400字以内）
その他	8枚（約9,600字以内）

<原著論文／研究報告>

原著論文は、表紙、要旨・キーワード、本文、参考文献、図・表・写真およびその説明文から構成される。※（和文・英文）

- 1) 第1ページに表題^{*}、著者名^{*}、所属^{*}、住所、連絡先（氏名、所属、住所、電話番号、FAX番号、Eメールアドレス）を記載する。表題には略語を使用しない（以下の略語は本文中も含め使用可とする：AID, AIH, ART, BT, E2, ET, FSH, hCG, hMG, ICSI, IMSI, IVF, LH, MESA, OHSS, P4, PCO, PCOS, PESA, PRL, TESE, MD-TESE）。
- 2) 第2ページには和文要旨(400字以内)、キーワード(5個以内、50音順) およびランニングヘッド(25字以内)を記載する。
- 3) 第3ページには英文要旨(250ワード以内)、キーワード(5個以内、a b c順)を記載する。
- 4) 第4ページ以降の本文は緒言（目的、背景）、対象と方法、結果、考察、（謝辞）、参考文献の順に記載する。
- 5) 参考文献は引用順に記載し、本文中にも同じ文献番号をつける。著者名は全員とし、下記のように記載する。雑誌名については、原則として省略法で記載する（例：日IVF会誌、日受精着床会誌、日産婦誌、Hum Reprod, Fertil Steril等）。

①雑誌

著者名：表題、雑誌名、巻（号）：頁一頁、発行年（西暦）。※（号数）の記載については有／無いずれも可とする。

〈例1〉三宅麻喜・笠井剛・藤江道子・平田修司・星和彦：アルギネート包埋法またはマイクロピペットを用いた極少数精子の凍結保存法について。日受精着床会誌，22：58-61, 2005。

〈例2〉Nakamoto T, Okada H, Nakajima T, Ikuta A, Yasuda K, Kanzaki H: Progesterone induces the fibulin-1 expression in human endometrial stromal cells. Hum Reprod, 20: 1447-1455, 2005。

②書籍

著者名：表題、編集者名、書名、pp頁一頁、発行所、発行年（西暦）。

〈例1〉森崇英：ARTの倫理と体制。森崇英・久保春海・岡村均編、図説ARTマニュアル，pp 9-17, 永井書店，2002。

〈例2〉Okamura H, Katabuchi H, Nagai R: Ultra-structure of human ovulation: histofunctional parameters. In: Motta, PM., ed. Microscopy of reproduction and development: a dynamic approach, pp 155-161, Antonio Delfino Editore, 1997。

③ウェブサイト

そのページの題名、ウェブサイト名、入手先URL、
(入手日付)

〈例1〉倫理に関する見解、公益社団法人日本産
科婦人科学会、

<http://www.jsog.or.jp/ethic/index.html>,
(2015.10.1)

④ウェブサイトから入手した文献

著者名、文献名、版表示、出版年、入手先URL、
(入手日付)

〈例1〉厚生労働省編、最近の医療費の動向（年
次版）、平成26年度、2015、

[http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/
year/14/index.html](http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/14/index.html), (2015.10.1)

⑤学会ガイドライン

インターネットから引用した場合は④（ウェブ
サイトから入手した文献）を、雑誌から引用し
た場合は①（雑誌）を参照のこと。

6) 図・表・写真：図・表はパワーポイント、写真
はjpegデータで作成する。個々に符号をつけ、本
文中に挿入位置（図1、表1、写真1など）を
明示する。掲載時のサイズは編集委員会に一任
とする。写真は白黒印刷で掲載される。

7) 表記が規定の通りではない原稿について、再提
出をお願いする場合がある。

<総説>

最近における内外の研究または理論的技術的知識
を総合してまとめたもので、できるだけ解説的な内
容とする。

原著論文と形式は同様であるが項目分けについ
ては特に定めず、著者の自由な構成とする。本文の
後に謝辞、文献、表、図の順に記載する。

<短報／症例報告>

論文のうち臨床症例やより簡潔な形での研究の報
告が可能なものについては症例報告ないし短報とす
る。

- 1) 第1ページには原著論文と同様な内容を記載する。
- 2) 第2ページには要旨(250字以内)、キーワード(3
語)およびランニングヘッド(25字以内)を記
載する。
- 3) 第3ページ以降、症例報告では緒言、症例報告、
考察の項目に分け、短報はこれらの区分をつ
けないこととする。
- 4) 参考文献は10編以内とする。

<レター>

レターは原著や症例報告より簡潔な形で報告が可
能なもの、また検査・診断・治療などの技術に関
する新知見や、臨床に関する興味深い経験を簡潔に
解説したものとする。

- 1) 第1ページには原著論文と同様な内容を記載する。
- 2) 第2ページ以降にはキーワード(3語)および
ランニングヘッド(25字以内)ならびに本文を
項目分けせずに記載する。
- 3) 参考文献は5編以内とし、文献の表題を省く。

9. 原稿の送付方法

投稿論文は、「投稿フォーマット」に準じて記載した
ものを、日本IVF学会の論文投稿用指定アドレス宛に、
E-mailにて投稿する。

詳細はウェブサイト

(<https://www.jsar.or.jp/dissertation/submission/>)を
ご覧ください。

10. 別刷申し込み

別刷を希望する場合、初校の校正時に必要部数を申
し出ること。記入がない場合は別刷不要とみなし、掲
載後の別刷希望には応じられない。別刷料金は50部
10,000円(税抜)とする。

一般社団法人 日本IVF学会 定款

第1章 総 則

(名 称)

第1条 当法人は、一般社団法人日本 IVF 学会と称する。学会の英文名称は、Japan Society of Assisted Reproduction (略称 JSAR) とする。

(目 的)

第2条 当法人は、生殖補助医療である体外受精法 (In Vitro Fertilization (以下「IVF」という。)) 及びその関連領域に関する研究の発展、知識の交流を図り、もって医学の進歩に寄与することを目的として、次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) 各種の学術的調査、研究
- (3) 内外関連学術団体との連絡及び提携
- (4) 学会雑誌の発行
- (5) その他当法人の目的達成に必要な事業

(主たる事務所の所在地)

第3条 当法人は、主たる事務所を横浜市に置く。

(公告方法)

第4条 当法人の公告は、官報に掲載して行う。

(機 関)

第5条 当法人は、当法人の機関として社員総会及び理事以外に理事会及び監事を置く。

第2章 社員及び会員

(会員の資格及び種別)

第6条 当法人の会員は、当法人の目的に賛同する医師、エンブリオロジスト (胚培養士)、臨床検査技師、看護師、薬剤師、臨床心理士、研究者又は理事会の承認を得た者とし、次の4種に分類する。なお、名誉会員及び功労会員の資格並びにその他の事項については、本定款に定めるもののほか、理事会の定める規則による。

- (1) 正会員 当法人の目的に賛同して当法人の活動に参画するために入会した個人
- (2) 名誉会員 当法人の目的に賛同して入会した会員のうち、IVF に関する研究の発展に関する貢献が顕著な者
- (3) 功労会員 当法人の進歩発展に特別の功績があり、当法人の発展に功労があった者
- (4) 賛助会員 当法人の目的に賛同し、当法人の事業を賛助するために入会した団体又は法人。なお、法人の代表者、生殖医療管理責任者、又は個人開業医が正会員の場合は、同会員が所属する団体又は法人は自動的に会員資格を保有するものとする。

(社 員)

第7条 一般社団法人及び一般財団法人に関する法律 (以下「法人法」という。) 第11条第1項第5号等に規定する社員は、正会員の中から理事会において選定された者とする。

2 社員は、法人法第35条以下に規定する社員総会を組織し、当法人の重要事項を審議、議決する。

(入 会)

第8条 当法人の会員となるには、当法人所定の入会申込方法により入会の申込みをし、会費を納入のうえ、理事長の承認を得なければならない。再入会の場合も同様とする。

(会 費)

第9条 会員は、当法人の目的を達成するため必要とする経費として、別途定める規則に従い会費を支払う義務を負うものとする。ただし、名誉会員は会費を納めることを要しない。

(正会員の権利)

第10条 正会員は次の権利を有する。

- (1) 当法人の主催する学術集会に定められた参加費で参加することができる。
- (2) 当法人の雑誌に投稿することができる。

(退社又は退会)

第11条 社員は、次に掲げる事由によって退社する。

- (1) 正会員の資格を喪失したとき。
- (2) 社員本人の退社の申し出。退社の申し出は1か月前にするものとするが、やむを得ない事由があるときは、会費をすべて支払った後にいつでも退社することができる。なお、既に支払った会費の払い戻しはしないものとする。
- (3) 死亡
- (4) 除名

2 会員は、次に掲げる事由によって退会する。

- (1) 会員本人の退会の申し出。ただし、既に支払った会費の払い戻しはしないものとする。
- (2) 死亡又は解散
- (3) 会費の不払い（期限を定めて催告した場合に限る。）
- (4) 除名

3 社員の除名は、正当な事由があるときに限り、法人法第30条及び第49条第2項第1号の定める社員総会の特別決議によってすることができる。

4 会員の除名は、正当な事由があるときに限り、理事会の決議によってするものとする。

(社員名簿及び会員名簿)

第12条 当法人は、社員及び会員の氏名及び住所を記載した社員名簿及び会員名簿を作成し、当法人の主たる事務所に備え置くものとする。社員名簿をもって法人法第31条に規定する社員名簿とする。

2 当法人の社員及び会員に対する通知又は催告は、社員名簿及び会員名簿に記載した住所又は社員及び会員が当法人に通知した居所にあてて行うものとする。

第3章 社員総会

(招 集)

第13条 当法人の定時社員総会は、毎事業年度末日の翌日から3か月以内に招集し、臨時社員総会は、必要に応じて招集する。

2 社員総会は、法令に別段の定めがある場合を除くほか、理事会の決議に基づき理事長がこれを招集する。理事長に事故若しくは支障があるときは、副理事長がこれを招集する。

3 社員総会を招集するには、会日より1週間前までに、社員に対して招集通知を発するものとする。

4 前項の招集通知は、書面による通知の発出に代えて、社員の承諾を得て、電磁的方法により通知を発することができる。

(招集手続の省略)

第14条 社員総会は、社員全員の同意があるときは、招集手続を経ずに開催することができる。

(議長)

第15条 社員総会の議長は、理事長がこれに当たる。ただし、理事長に事故若しくは支障があるときは、副理事長又はその他の理事が当たる。

(決議の方法)

第16条 社員総会の決議は、法令又は定款に別段の定めがある場合を除き、総社員の議決権の過半数を有する社員が出席し、出席した当該社員の議決権の過半数をもって行う。

2 書面による議決権の行使は、議決権行使書面に必要な事項を記載し、当法人に提出して行う。

3 電磁的方法による議決権の行使は、当法人の承諾を得て、議決権行使書面に記載すべき事項を当法人に提供して行う。

4 前2項の規定によって行使した議決権の数は、出席した社員の議決権の数に算入する。

(社員総会の決議の省略)

第17条 社員総会の決議の目的たる事項について、理事又は社員から提案があった場合において、その提案に社員の全員が書面又は電磁的記録によって同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の社員総会の決議があったものとみなす。

(議決権の代理行使)

第18条 社員は、当法人の社員又は議長を代理人として、議決権を行使することができる。ただし、この場合には、社員総会ごとに代理権を証する書面を提出しなければならない。

2 前項の社員又は代理人は、代理権を証明する書面の提出に代えて、当法人の承諾を得て、同書面に記載すべき事項を電磁的方法により提供することができる。

(社員総会議事録)

第19条 社員総会の議事については、法令に定める事項を記載した議事録を作成し、議長及び議事録署名人が署名又は記名押印して10年間当法人の主たる事務所に備え置くものとする。

2 議事録署名人の選定は、議長が出席した社員の内1名を指名し、出席した当該社員の議決権の過半数をもって行う。

第4章 役員

(役員等)

第20条 当法人に次の役員を置く。

- | | |
|----------|-----------|
| (1) 理事長 | 1名 |
| (2) 副理事長 | 若干名 |
| (3) 常務理事 | 20名以内 |
| (4) 理事 | 3名以上45名以内 |
| (5) 監事 | 2名以内 |

(役員等の職務)

第21条 当法人の役員等の職務は次のとおりとする。

- (1) 理事長は、法令及び本定款で定めるところにより、当法人を代表し、業務の執行を統括する。
- (2) 副理事長は、理事長を補佐し、理事長が事故その他の事由により職務を執行できないときはその職務を代行する。
- (3) 常務理事は、理事会において別に定めるところにより、当法人の業務を分担執行する。

(4) 理事は、理事会を構成し、法令及び本定款で定めるところにより、当法人の業務を執行する。

(理事の資格)

第22条 当法人の理事は、当法人の社員又は会員若しくはその関係者の中から選任する。ただし、必要があるときは、上記以外の者から選任することができる。

(理事及び監事の選任の方法)

第23条 当法人の理事及び監事の選任は、社員総会において総社員の議決権の過半数を有する社員が出席し、出席した当該社員の議決権の過半数をもって行う。

2 副理事長及び常務理事の選任規程は別に定める。

(代表理事)

第24条 当法人に理事長1人を置き、理事会において理事の過半数をもって選定する。

2 理事長は、法人法上の代表理事とする。

3 理事長は、当法人を代表し会務を総理する。

4 他の理事は理事長を補佐し、理事長に事故があるときは、理事長があらかじめ理事会の承認を得て定めた順位に従いその職務を代行し、理事長が欠けたときはその職務を行う。

(理事及び監事の任期)

第25条 理事及び監事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。

2 任期満了前に退任した理事又は監事の補欠として選任された者の任期は、前任者の任期の残存期間と同一とする。

3 増員により選任された理事の任期は、他の在任理事の任期の残存期間と同一とする。

(報酬等)

第26条 理事及び監事の報酬、賞与その他の職務執行の対価として当法人から受け取る財産上の利益は、社員総会の決議によって定める。

(監事の職務及び権限)

第27条 監事は、理事の職務の執行及び会計を監査し、法令の定めるところにより、監査報告を作成する。

2 監事は理事に対して、いつでも事業の報告を求め、当法人の業務及び財産の状況を調査することができる。

第5章 理事会

(招 集)

第28条 当法人の理事会は、年2回招集し、臨時理事会は、必要に応じて招集する。

2 理事会は、理事長がこれを招集し、会日の1週間前までに各理事及び各監事に対して招集の通知を発するものとする。ただし、緊急の場合にはこれを短縮することができる。

3 理事長に事故若しくは支障があるときは、副理事長がこれを招集する。

(招集手続の省略)

第29条 理事会は、理事及び監事の全員の同意があるときは、招集手続を経ずに開催することができる。

(議 長)

第30条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。ただし、理事長に事故若しくは支障があるときは、副理事長がこれに代わるものとする。

(理事会の決議)

第31条 理事会の決議は、法令又は定款に別段の定めがある場合を除き、議決に加わることができる理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

(理事会の決議の省略)

第32条 理事が理事会の決議の目的である事項について提案をした場合において、当該提案につき議決に加わることができる理事の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたとき（監事が当該提案に異議を述べた場合を除く。）は、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

(職務の執行状況の報告)

第33条 理事長は、自己の職務の執行の状況を理事会に報告するものとする。

(理事会議事録)

第34条 理事会の議事については、法令に定める事項を記載した議事録を作成し、出席した代表理事（代表理事に事故若しくは支障があるときは議長たる副理事長）及び監事がこれに署名又は記名押印し、10年間主たる事務所に備え置くものとする。

第6章 会 計

(事業年度)

第35条 当法人の事業年度は、毎年8月1日から翌年7月31日までとする。

(計算書類等の定時社員総会への提出等)

第36条 理事長は、毎事業年度、法人法第124条第1項の監査を受け、かつ同条第3項の理事会の承認を受けた計算書類（貸借対照表及び損益計算書）及び事業報告書を定時社員総会に提出しなければならない。

2 前項の場合、計算書類については社員総会の承認を受け、事業報告書については理事がその内容を定時社員総会に報告しなければならない。

(計算書類等の備置き)

第37条 当法人は、各事業年度に係る貸借対照表、損益計算書及び事業報告書並びにこれらの附属明細書（監事の監査報告書を含む。）を、定時社員総会の日の2週間前の日から5年間、主たる事務所に備え置くものとする。

(剰余金の不配当)

第38条 当法人は、剰余金の配当はしないものとする。

第7章 解散及び清算

(解散の事由)

第39条 当法人は、社員総会の決議その他法令で定められた事由により解散するものとする。

(残余財産の帰属)

第40条 当法人が清算をする場合において有する残余財産は、社員総会の決議を経て、公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律第5条第17号に掲げる法人又は国若しくは地方公共団体に贈与するものとする。

第8章 附 則

(設立時社員の氏名及び住所)

第41条 当法人の設立時社員の氏名及び住所は、次のとおりである。

神戸市	塩 谷 雅 英
神戸市	森 本 義 晴
岐阜県大垣市	古 井 憲 司

(設立時役員)

第42条 当法人の設立時理事、設立時監事及び設立時代表理事は、次のとおりとする。

設立時理事	塩 谷 雅 英
設立時理事	古 井 憲 司
設立時理事	石 川 元 春
設立時理事	沖 津 撰
設立時理事	藏 本 武 志
設立時理事	高見澤 聡
設立時理事	詠 田 由 美
設立時理事	福 田 愛 作
設立時理事	細 井 美 彦
設立時理事	向 田 哲 規
設立時理事	山 下 正 紀
設立時理事	吉 田 淳
設立時理事	吉 田 仁 秋
設立時代表理事	塩 谷 雅 英
設立時監事	森 本 義 晴
設立時監事	久 保 春 海

(最初の事業年度)

第43条 当法人の最初の事業年度は、当法人成立の日から平成29年7月31日までとする。

(定款に定めのない事項)

第44条 この定款に定めのない事項については、すべて法人法その他の法令の定めるところによる。

上記は当法人の定款に相違ありません。

一般社団法人日本 IVF 学会
代表理事 塩 谷 雅 英

令和4年4月1日 改訂

一般社団法人 日本IVF学会 役員

Japan Society of Assisted Reproduction

■理事長	塩谷 雅英	(英ウィメンズクリニック 理事長)
■副理事長	大須賀 稔 古井 憲司	(東京大学 産婦人科学 教授) (クリニックママ 理事長)
■常務理事	石川 元春 岩瀬 明 岡田 英孝 沖津 撰 梶山 広明 蔵本 武志 柴原 浩章 杉山 カー 高見澤 聡 徳永 義光 中岡 義晴 詠田 由美 福田 愛作 細井 美彦 向田 哲規 村上 節 山下 正紀 吉田 淳 吉田 仁秋 渡辺 浩彦	(いしかわクリニック 理事長) (群馬大学大学院 医学系研究科 産科・婦人科学 教授) (関西医科大学 産婦人科 教授) (楠原ウィメンズクリニック 培養室 培養部長) (名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学 教授) (蔵本ウィメンズクリニック 理事長) (兵庫医科大学医学部 産科婦人科学 主任教授) (杉山産婦人科 理事長) (杉山産婦人科 新宿 副院長) (空の森クリニック 理事長) (IVFなんばクリニック 院長) (アイブイエフ詠田クリニック 理事長・院長) (IVF大阪クリニック 院長) (近畿大学 学長) (広島HARTクリニック 理事長・院長) (滋賀医科大学 産科学婦人科学講座 教授) (山下レディースクリニック 院長) (木場公園クリニック 理事長・院長) (仙台ARTクリニック 理事長) (醍醐渡辺クリニック 院長)
■理事	浅田 義正 東口 篤司 安藤 寿夫 岩崎 利郎 大谷 徹郎 岡本 純英 河村 寿宏 北脇 城 古賀 文敏 菅沼 信彦 鈴木 直 竹内 一浩 竹下 直樹 戸枝 通保 中山 貴弘 植原 久司 西村 満 藤原 敏博 藤原 浩 松田 和洋 三谷 匡 矢野 浩史	(浅田レディースクリニック 理事長) (札幌エンドメトリウムリサーチ 代表) (豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長) (英ウィメンズクリニック 研究開発部長・東京農工大学名誉教授) (神戸ARTレディースクリニック 院長) (ART岡本ウーマンズクリニック 理事長・院長) (田園都市レディースクリニック 理事長・院長) (京都府立医科大学 産婦人科学教室 教授) (古賀文敏ウィメンズクリニック 理事長・院長) (名古屋学芸大学 看護学部 看護学科 教授) (聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 教授) (竹内レディースクリニック 理事長・院長) (東邦大学医療センター佐倉病院 臨床遺伝診療センター 教授) (ARTレディースクリニックやまうち 顧問) (足立病院 生殖内分泌医療センター長) (大分大学医学部 産科婦人科学 特任教授・名誉教授) (西村ウィメンズクリニック 理事長・院長) (フェニックスアートクリニック 院長) (金沢大学 医薬保健研究域医学系 産科婦人科学教室 教授) (松田ウィメンズクリニック 理事長・院長) (近畿大学 生物理工学部 遺伝子工学科 学科長・教授) (矢野産婦人科 理事長・院長)
■監事	久保 春海 森本 義晴	(東邦大学 名誉教授／日本不妊予防協会 理事長) (HORACグランフロント大阪クリニック 院長／IVF JAPAN CEO)

(50音順)

■事務局	〒226-0003 神奈川県横浜市緑区鴨居6-19-20 株式会社ヒューマンリプロ・K 内 TEL: 045-620-7560 FAX: 045-620-7563 E-mail: info@ivf-et.net
------	--

(2021年11月11日改訂)

編集委員会

- 編集委員長 高見澤 聡 (杉山産婦人科 新宿)
- 副編集委員長 沖津 摂 (楠原ウィメンズクリニック)
竹下 直樹 (東邦大学医療センター佐倉病院)
竹内 巧 (リプロダクションクリニック東京)
- 編集委員 岩崎 利郎 (英ウィメンズクリニック)
緒方 洋美 (オガタファミリークリニック)
菅沼 信彦 (名古屋学芸大学)
平岡 謙一郎 (亀田総合病院)
福永 憲隆 (浅田レディースクリニック)
古井 辰郎 (岐阜大学大学院)
細井 美彦 (近畿大学)
水野 里志 (IVF大阪クリニック)

(50音順)

- 編集委員会事務局 〒226-0003 神奈川県横浜市緑区鴨居6-19-20 株式会社ヒューマンリプロ・K 内

(2021年11月11日改訂)

-
- 発行責任者 理事長 塩谷 雅英

発行日：2022年6月22日 制 作：株式会社デュナミス
発行者：一般社団法人 日本IVF学会 印刷所：株式会社イーステージ



日本IVF学会雑誌

Vol.25 No.1

www.jsar.or.jp
