

第18回
**日本IVF学会
学術集会**

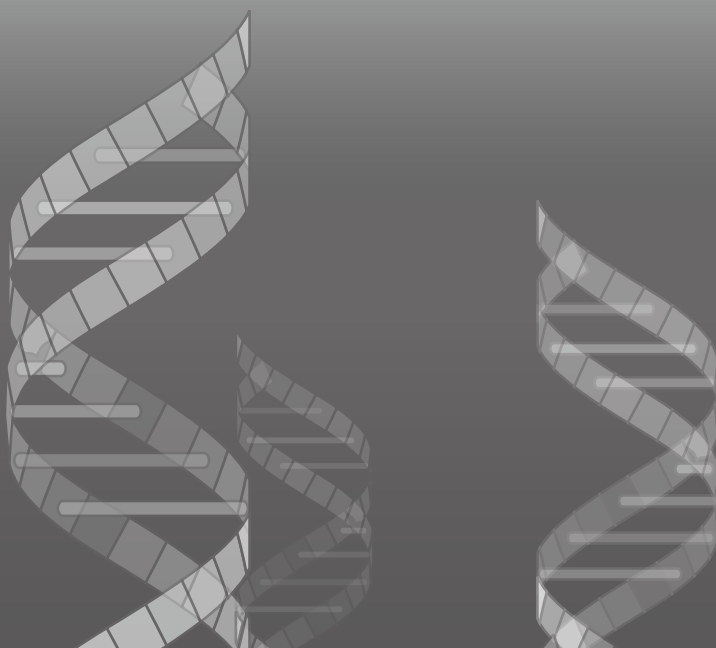
共催:日本臨床エンブリオロジスト学会

2015年9月26日(土)～9月27日(日)

会場:アクロス福岡

メインテーマ

「ARTとNetwork」



学術集会抄録集

理事長挨拶 (日本IVF学会 理事長 / 森本 義晴)	20
学術集会長挨拶 (第18回 日本IVF学会 学術集会長 / 詠田 由美)	21
Program	22
交通のご案内	24
フロアマップ	25
ポスター掲載場所	26
お知らせ	27
e-Questionについて	28

会長講演

座長: HORACグランフロント大阪クリニック 院長・IVF JAPAN CEO / 森本 義晴

ARTとネットワーク	30
------------------	----

アイブイエフ詠田クリニック 院長・理事長 / 詠田 由美

生殖医療ブレイク・スルー

座長: 近畿大学 副学長・先端技術総合研究所 所長 / 細井 美彦

人工配偶子の最前線と課題	32
--------------------	----

九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム幹細胞医学分野 教授 / 林 克彦

招請講演

座長: 県立広島大学生命環境学部 教授 / 堀内 俊孝

The role of mouse Y chromosome genes on male reproduction	33
---	----

Junior Researcher, Institute for Biogenesis Research, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, USA.

/ Yasuhiro Yamauchi

基調講演

座長: 福岡大学医学部産婦人科 教授 / 宮本 新吾

生殖医療と行政	35
---------------	----

内閣官房参与・慶應義塾大学 名誉教授 / 吉村 泰典

日本臨床エンブリオロジスト学会セッション ワークショップ「ART施設内ネットワーク構築」

座長：国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 副センター長 / 齋藤 英和
蔵本ウィメンズクリニック培養室 室長 / 江頭 昭義

患者満足度向上における院内ネットワークの重要性	36
英ウィメンズクリニック 理事長 / 塩谷 雅英	
院内人材ネットワーク	38
浅田レディースクリニック 理事長 / 浅田 義正	
培養士業務の簡素化とラボコーディネーター	39
アイブイエフ詠田クリニック培養部 部長 / 泊 博幸	

日本臨床エンブリオロジスト学会セッション 「配偶子・胚の凍結と輸送」

座長：クリニックママ 理事長 / 古井 憲司
三宅医院生殖医療センター 培養室長 / 沖津 撰

精子凍結と輸送の実際と問題点	40
恵比寿つじクリニック 院長 / 辻 祐治	
配偶子・胚の凍結と輸送の実際と問題点	41
セントマザー産婦人科医院 培養室主任 / 竹本 洋一	
配偶子・胚の凍結と輸送での臨床的課題	42
ファティリティクリニック東京 理事長・院長 / 小田原 靖	

ART update1

座長：聖マリアンナ医科大学 名誉教授・ローズレディースクリニック 院長 / 石塚 文平

Cytokine networks in embryo implantation	43
Professor, Director, The Robinson Research Institute, University of Adelaide, AUSTRALIA / Sarah A. Robertson BSc., Ph.D.	

エポック メイキング レクチャー

座長：京野アートクリニック 理事長 / 京野 廣一

子宮移植の現状と将来の展望	45
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 特任助教 / 木須 伊織	

ART update2

座長：京野アートクリニック高輪 院長 / 竹内 巧

Evidence-Based Medicine In Clinical Embryology - The Role Of Communication Between Laboratory Staff Members	46
Director, Tyho-Galileo Research Laboratories LLC., New York / Jacques Cohen, Ph.D.	

学術集会抄録集

カレントトピックス

座長：蔵本ウィメンズクリニック 院長 / 蔵本 武志

- aCGH法による着床前スクリーニングー流産率を下げて着床率を上げるためにー 48
大谷レディスクリニック 院長 / 大谷 徹郎

シンポジウム～がんと生殖医療

座長：聖マリアンナ医科大学産婦人科学 教授 / 鈴木 直

産業医科大学産婦人科 教授 / 蜂須賀 徹

- がん・生殖医療ネットワーク構築の現状(岐阜モデル) 50
岐阜大学大学院医学系研究科・産科婦人科学分野 准教授 / 古井 辰郎
若年子宮内膜がん治療における医療連携 52
久留米大学産婦人科 教授 / 牛嶋 公生

ランチタイムセッション

座長：福岡山王病院 院長 / 中村 元一

- ART時代の腹腔鏡治療ー子宮内膜症・筋腫合併不妊症に対する複合的治療戦略ー 53
山王病院 院長・国際医療福祉大学大学院生殖補助医療胚培養分野 教授 / 堤 治

教育講演

座長：東京大学大学院医学系研究科産婦人科学 教授 / 大須賀 穰

- 子宮内膜幹細胞の特性の解析 55
九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学分野 教授 / 加藤 聖子

シンポジウム～ART専門施設と周産期のネットワーク

座長：ミオ・ファティリティ・クリニック 院長 / 見尾 保幸

東邦大学医療センター大森病院東邦大学産科婦人科学講座 准教授 / 片桐 由起子

- 生殖医療の現場から 57
東京HARTクリニック 院長 / 岡 親弘
当センターにおける生殖医療後妊娠例の周産期予後および生殖医療専門施設との連携について 59
日本赤十字社医療センター副院長兼周産母子・小児センター長 / 安藤 一道
総合周産期母子医療センターの視点から見たART治療後妊娠の検討 60
福岡大学医学部産婦人科 診療准教授 / 城田 京子

ポスターセッション

- P-1 2細胞期のみ多核を認めた胚の形態と発育および妊孕性 62
松田ウィメンズクリニック / 末永 めぐみ
P-2 早発卵巣不全(POI)症例に対するホルモン補充療法の臨床成績 62
聖マリアンナ医科大学産婦人科 / 吉岡 伸人

P-3	卵丘細胞の除去時間が受精および胚発育に及ぼす影響	63
	IVF大阪クリニック / 石川 裕子	
P-4	2種類のTime-lapse観察システムにおける培養成績の比較検討	63
	英ウィメンズクリニック / 堤 由香理	
P-5	胚盤胞および初期胚の形態的評価からみた移植胚の選択	64
	ART岡本ウーマンズクリニック / 西垣 みなみ	
P-6	1前核由来胚盤胞における凍結融解単一胚移植の妊娠成績について	64
	英ウィメンズクリニック / 後藤 優介	
P-7	新規閉鎖式胚ガラス化デバイスの開発	65
	IVF大阪クリニック / 尾形 龍哉	
P-8	中空糸ガラス化法の性能の従来法との直接比較	65
	明治大学農学部 / 内倉 鮎子	
P-9	妊娠初期の黄体機能と妊娠予後の関連および排卵triggerが黄体機能に及ぼす影響について	66
	英ウィメンズクリニック / 山本 健児	
P-10	当院における胚盤胞移植の構造部位Grade別妊娠率, 流産率について	66
	荻窪病院虹クリニック / 小野寺 寛典	
P-11	卵細胞膜を吸引により穿破する卵細胞質内精子注入法において卵細胞膜の伸展性の有無は 胚発生の予測因子となるか?	67
	山近記念総合病院 産婦人科 / 拝郷 浩佑	
P-12	業務の効率化を目指した当院の取り組み～凍結受精卵および精子の管理方法について～	68
	俵IVFクリニック / 宗 修平	
P-13	中空ヒアルロン酸マイクロカプセルを用いた少数精子凍結法の確立	69
	IVFなんばクリニック / 冨田 和尙	
P-14	Letrozole Mid cycle投与は直接Estradiol産生を抑制しOHSS発生を防止する -画期的OHSS予防法の開発-	69
	ART岡本ウーマンズクリニック / 岡本 純英	
P-15	加齢に伴う妊娠率の低下は初期胚の形態的な質の低下にも起因するか? ～胚盤胞培養周期の後方視的解析による加齢と着床前胚発生能および形態良好胚盤胞の着床能との 関連性調査～	70
	三宅医院 生殖医療センター / 沖津 摂	
P-16	medium凍結時の培養胚グレードおよび胚培養数の違いがSEET施行周期の臨床成績へもたらす効果	70
	吉田レディースクリニック ARTセンター / 菅野 弘基	
P-17	当院で行っている胚培養士外来の実際	71
	英ウィメンズクリニック / 岸 加奈子	
P-18	当院におけるConventional ICSIとPiezo ICSIの比較検討	71
	蔵本ウイメンズクリニック / 水本 茂利	
P-19	BDI・HADSスコアと精液所見の関連	72
	東京慈恵会医科大学 産婦人科 / 上條 真紀子	

P-20	NIPT臨床研究と本邦の周産期遺伝カウンセリングの現状	72
	獨協医科大学越谷病院 遺伝カウンセリングセンター / 城戸 康宏	
P-21	採卵時年齢から考察した高齢患者の治療限界と胚移植時期について	73
	浅田レディース名古屋駅前クリニック / 吉村 友邦	
P-22	当院における「がん・生殖医療外来」の取り組み	73
	聖マリアンナ医科大学産婦人科学 / 西島 千絵	
P-23	ピエゾ法による顕微授精後の受精率の改善効果	74
	亀田総合病院 / 平岡 謙一郎	
P-24	当院におけるoncofertilityの現状と今後の展望	74
	倭IVFクリニック / 藤田 智久	
P-25	タイムラプスインキュベーターの臨床での運用法の検討	75
	山下レディースクリニック / 中谷 純乃	
P-26	新鮮精子を用いたARTにおいて、精液所見不良時に同日再採精を実施することの有用性	75
	陣内ウィメンズクリニック / 遠藤 圭子	
P-27	蛍光免疫染色による抗セントロメア抗体陽性者の多前核形成原因解析	76
	浅田レディース名古屋駅前クリニック / 大野 浩史	
P-28	アンケートからみた培養室見学の効果	76
	岡山二人クリニック / 川上 典子	
P-29	胚培養士によるメール相談「たまご相談室」における情報提供の役割	77
	山下レディースクリニック / 下田 美怜	
P-30	ウトロゲスタン膣座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解胚盤胞移植における血中プロゲステロン値が妊娠に与える影響についての検討	77
	KKR札幌医療センター婦人科・生殖内分泌科 / 逸見 博文	
P-31	認証ログ解析からみる電子認証システムの有用性	78
	山下レディースクリニック / 岩山 広	
P-32	ヒト胚の体外培養におけるsingle culture mediumへのヒアルロン酸添加の有用性	78
	アイブイエフ詠田クリニック / 木下 茜	
P-33	新鮮胚移植後生児を得た周期の余剰凍結胚での次子獲得予測の検討	79
	豊橋市民病院産婦人科 / 植草 良輔	
P-34	ヒト初期卵胞体外培養時の調整培地の効果	79
	岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター / 高山 修	
P-35	2種類の胚移植用ヒアルロナン含有メディウムの比較検討	80
	吉田レディースクリニック ARTセンター / 山田 健市	
P-36	GnRH (LH-RH) 負荷試験を用いて考案した指標の、GnRHアゴニストプロトコールへの応用	80
	豊橋市民病院産婦人科 / 甲木 聡	
P-37	ヒト小卵胞および中卵胞由来卵丘細胞-卵母細胞複合体の体外成熟能	81
	岡山大学大学院環境生命科学研究科 / 奥平 裕一	

P-38 当院での体外受精における異所性妊娠について	81
醍醐渡辺クリニック / 野々口 耕介	
P-39 ヒト受精卵の初期卵割時に確認される異常分割とその後の胚発育への影響	82
ミオ・ファティリティ・クリニック リプロダクティブセンター / 的場 由佳	
P-40 タイムラプス機器に依存しない顕微鏡下における前核早期消失胚と不受精胚の判別方法の構築	82
浅田レディース名古屋駅前クリニック / 中山 要	
P-41 新クリニック移転に伴う生殖補助医療の成績向上への試み	83
空の森クリニック / 上原 美奈	

学術集会 共催・協賛企業一覧	84
日本IVF学会雑誌発行における投稿論文募集のお知らせ	85
日本IVF学会雑誌 投稿規定	86
日本IVF学会会則	87
日本IVF学会役員	90
編集委員会	91

ごあいさつ

体外受精技術が不妊治療に応用されて37年を経過し、この技術による出生児が600万人になろうと推定されます。この間に、非常に特殊な先端技術と考えられていた体外受精も今ではなくてはならない中核的治療と社会に認識されるようになり、利用する患者様もそれほど緊張感もなく当たり前のように利用しています。しかしながら、実は各々の科学技術にはまだまだ詳細に検討しなければならない部分も残っております。例えば、ICSIのepigenomeへの影響などはその良い例です。私たち日本IVF学会は我が国で唯一の生殖補助医療に特化した学会としてこれらを詳らかにし、より安全な不妊治療技術を提供する義務があると考えております。幸い、学会組織の基礎固めも順調に進み、学会雑誌にも良質な論文が数多く掲載されるようになってきたことは喜びに堪えません。

さて、今回の第18回学術集会は初めて九州地区で開催されることになりました。学術集会長の詠田由美先生は、この分野を永らく牽引してこられたリーダーの一人で、卓越した才能で新しい生殖医療を切り開いてこられました。この度の学術集会では、「ARTとNetwork」をテーマに種々多彩な分野の専門家をスピーカーとして招聘され、大変魅力的なプログラムを企画されました。皆様におかれましては、本企画をお楽しみ頂き、明日からの診療の質の向上にお役立てください。

最後になりましたが、本学術集会のscientific advisorとして、強力なご支援を頂きました九州大学産婦人科の加藤聖子教授に心より深甚の謝意を申し上げます。

平成27年秋

日本IVF学会
理事長 森本 義晴

ごあいさつ

わが国の生殖補助医療（ART）は、1983年に東北大学が国内初の体外受精に成功して以来急速に発展し、実施件数、また、技術水準においても世界をリードする立場にあるといっても過言ではありません。このような本邦ARTの世界での位置づけを踏まえて、「日本IVF学会」は国内外におけるARTの有効性と安全性の向上を目的とした最新の知見を提供し、活発な議論のもとに生殖医療を担う者の研鑽を高めることを目的として活動を続けて参りました。18年の歴史を持つ日本IVF学会ですが、これまで学術集会は関東・関西での開催でしたが、今回初めて九州での開催となりました。

本邦において32年の歴史を持つARTは不妊治療の一領域として発展してきましたが、現在のARTは生体内外ならびに生殖領域を超えたNetworkなしでは解決できない広い研究領域に及んでいます。そこで今回、第18回のテーマは『ARTとNetwork』といたしました。今回の学術集会では、ART領域に広がった複雑なNetworkをテーマにして様々な領域の演者に最近の知見をご教授いただこうと考えております。

生殖医療の診療に日々携わっているわれわれでも、想像がつかないほどに生殖医療は進歩や広がりを見せています。今回の学術集会を通して、多くの情報や最新の研究結果を、生殖医療関係者のみならず、広い領域の先生方に提供できればと考えております。

今回の学術集会にご参加をいただきました方々に心より御礼申し上げますとともに、皆様の益々の御発展を心よりお祈り申し上げます。

平成27年秋

第18回 日本IVF学会
学術集会長 詠田 由美

2015年9月26日(土)

時 間	区 分	テーマ
11:45～	レジストレーション	
12:55～13:00	開会の辞	
13:00～13:20	会長講演	ARTとネットワーク
13:20～14:00	生殖医療ブレイク・スルー	人工配偶子の最前線と課題
14:00～14:40	招請講演	The role of mouse Y chromosome genes on male reproduction
14:40～15:10	基調講演	生殖医療と行政
15:10～15:30	Exhibit View / Coffee Break	
15:30～16:30	日本臨床エンブリオロジスト学会セッション ワークショップ 「ART施設内ネットワーク構築」	患者満足度向上における院内ネットワークの重要性 院内人材ネットワーク 培養士業務の簡素化とラボコーディネーター
16:30～17:20	Poster View / Coffee Break	
17:20～18:20	日本臨床エンブリオロジスト学会セッション 「配偶子・胚の凍結と輸送」	精子凍結と輸送の実際と問題点 配偶子・胚の凍結と輸送の実際と問題点 配偶子・胚の凍結と輸送での臨床的課題
19:00～20:30	バンケット (ホテルオークラ福岡 4F「平安」)	

2015年9月27日(日)

8:30～ 9:10	ART update1	Cytokine networks in embryo implantation
9:10～ 9:40	エポック メイキング レクチャー	子宮移植の現状と将来の展望
9:40～10:15	ART update2	Evidence-Based Medicine In Clinical Embryology - The Role Of Communication Between Laboratory Staff Members
10:15～10:45	カレントトピックス	aCGH法による着床前スクリーニング ー流産率を下げて着床率を上げるためにー
10:45～11:00	Exhibit View / Coffee Break	
11:00～11:50	シンポジウム ～がんと生殖医療	がん・生殖医療ネットワーク構築の現状(岐阜モデル) 若年子宮内膜がん治療における医療連携
11:50～12:40	ランチタイムセッション	ART時代の腹腔鏡治療 ～子宮内膜症・筋腫合併不妊症に対する複合的治療戦略～
12:40～12:50	年次総会	
12:50～13:30	教育講演	子宮内膜幹細胞の特性の解析
13:30～14:30	ポスター優秀演題発表	口頭発表(5演題) 7分発表3分討論 最優秀賞1、優秀賞2(基礎、臨床)、激励賞2(基礎、臨床)
14:30～14:40	Exhibit View / Coffee Break	
14:40～16:20	シンポジウム ～ART専門施設と周産期施設の ネットワーク～ 総合討論 10分	生殖医療の現場から 当センターにおける生殖医療後妊娠例の周産期予後 および生殖医療専門施設との連携について 総合周産期母子医療センターの視点から見たART治療後妊娠の検討
16:20～16:25	閉会の辞	
	次期学術集会長挨拶	

日本IVF学会 学術集会

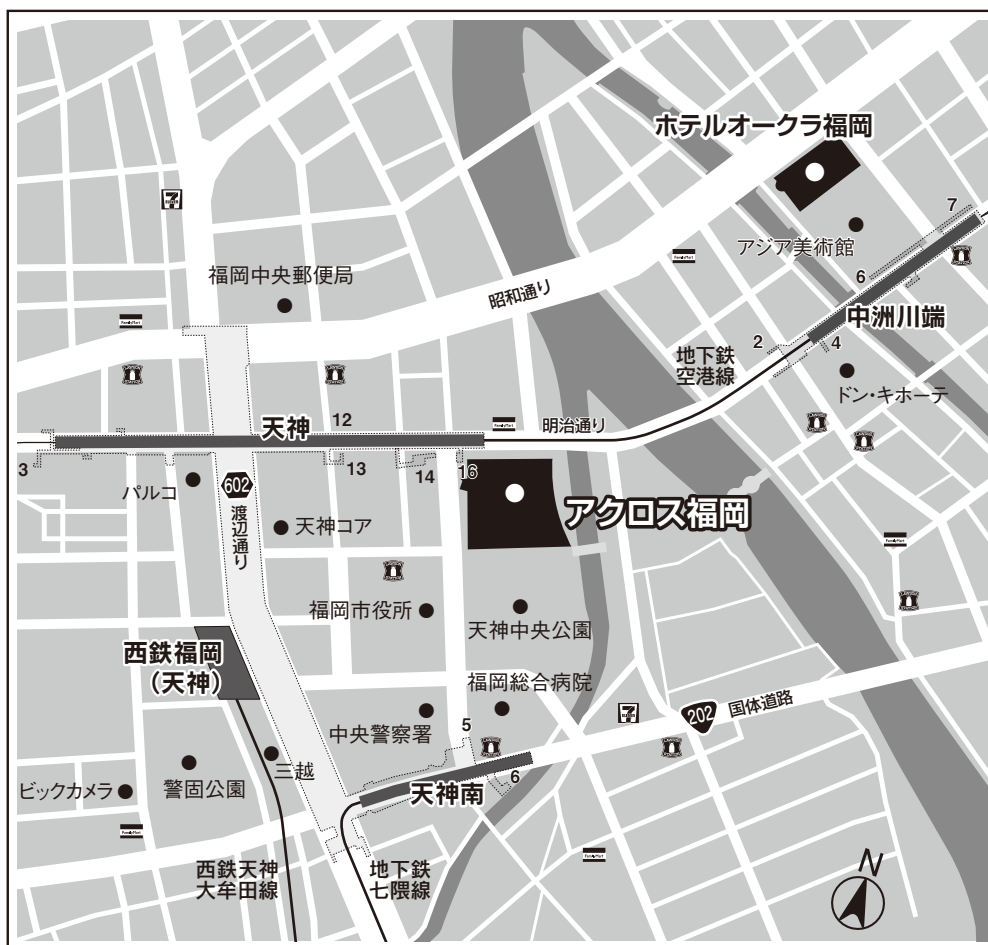
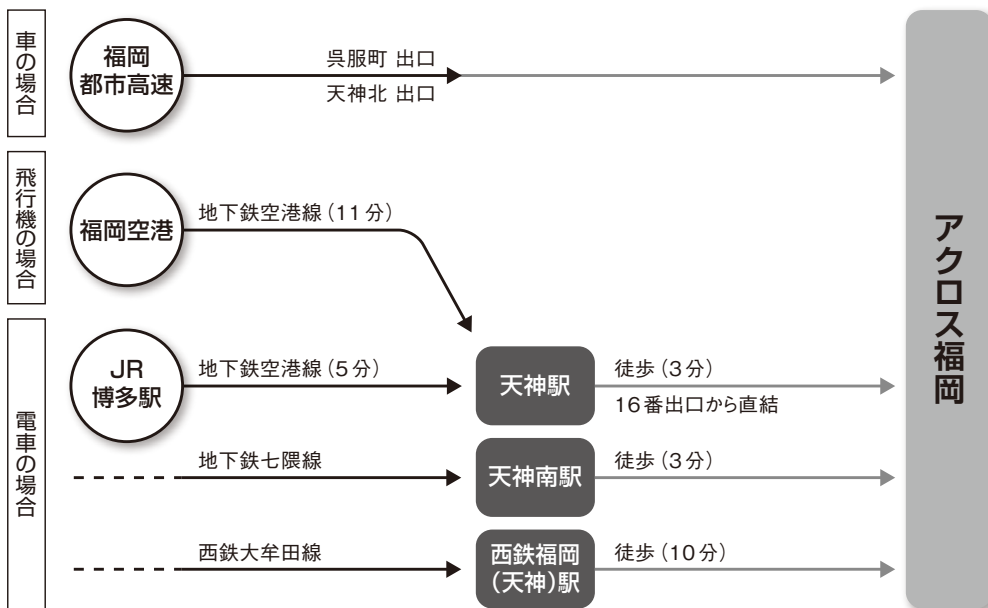
会場：アクロス福岡
共催：日本臨床エンブリオロジスト学会

www.ivf-et.net/news/

演 者	座 長
HORACグランフロント大阪クリニック 院長・IVF JAPAN CEO / 森本 義晴	
アイブイエフ詠田クリニック 院長・理事長 / 詠田 由美	HORACグランフロント大阪クリニック 院長・IVF JAPAN CEO / 森本 義晴
九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム幹細胞医学分野 教授 / 林 克彦	近畿大学 副学長・先端技術総合研究所 所長 / 細井 美彦
Junior Researcher, Institute for Biogenesis Research, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, USA. / Yasuhiro Yamauchi	県立広島大学生命環境学部 教授 / 堀内 俊孝
内閣官房参与・慶應義塾大学 名誉教授 / 吉村 泰典	福岡大学医学部産婦人科 教授 / 宮本 新吾
英ウィメンズクリニック 理事長 / 塩谷 雅英	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 副センター長 / 齋藤 英和
浅田レディースクリニック 理事長 / 浅田 義正	蔵本ウィメンズクリニック培養室 室長 / 江頭 昭義
アイブイエフ詠田クリニック培養部 部長 / 泊 博幸	
恵比寿つじクリニック 院長 / 辻 祐治	クリニックママ 理事長 / 古井 憲司
セントマザー産婦人科医院培養室 主任 / 竹本 洋一	三宅医院生殖医療センター 培養室長 / 沖津 摂
ファティリティッククリニック東京 理事長・院長 / 小田原 靖	
Professor Director, The Robinson Research Institute, University of Adelaide, AUSTRALIA / Sarah A. Robertson BSc., Ph.D.	聖マリアンナ医科大学 名誉教授・ローズレディースクリニック 院長 / 石塚 文平
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 特任助教 / 木須 伊織	京野アートクリニック 理事長 / 京野 廣一
Director, Tyho-Galileo Research Laboratories LLC., New York / Jacques Cohen, Ph.D.	京野アートクリニック高輪 院長 / 竹内 巧
大谷レディスクリニック 院長 / 大谷 徹郎	蔵本ウィメンズクリニック 院長 / 蔵本 武志
岐阜大学大学院医学系研究科・産科婦人科学分野 准教授 / 古井 辰郎	聖マリアンナ医科大学産婦人科学 教授 / 鈴木 直
久留米大学産婦人科 教授 / 牛嶋 公生	産業医科大学産婦人科 教授 / 蜂須賀 徹
山王病院 院長・国際医療福祉大学大学院生殖補助医療胚培養分野 教授 / 堤 治	福岡山王病院 院長 / 中村 元一
HORACグランフロント大阪クリニック 院長・IVF JAPAN CEO / 森本 義晴	
九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学分野 教授 / 加藤 聖子	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学 教授 / 大須賀 穰
	東邦大学 名誉教授・日本不妊予防協会 理事長 / 久保 春海
	IVF大阪クリニック 院長 / 福田 愛作
	大分大学医学部産科婦人科 教授 / 植原 久司
東京HARTクリニック 院長 / 岡 親弘	ミオ・ファティリティ・クリニック 院長 / 見尾 保幸
日本赤十字社医療センター副院長兼周産母子・小児センター長 / 安藤 一道	東邦大学医療センター大森病院東邦大学産科婦人科学講座 准教授 / 片桐 由起子
福岡大学医学部産婦人科 診療准教授 / 城田 京子	
アイブイエフ詠田クリニック 院長・理事長 / 詠田 由美	
英ウィメンズクリニック 理事長 / 塩谷 雅英	

交通のご案内

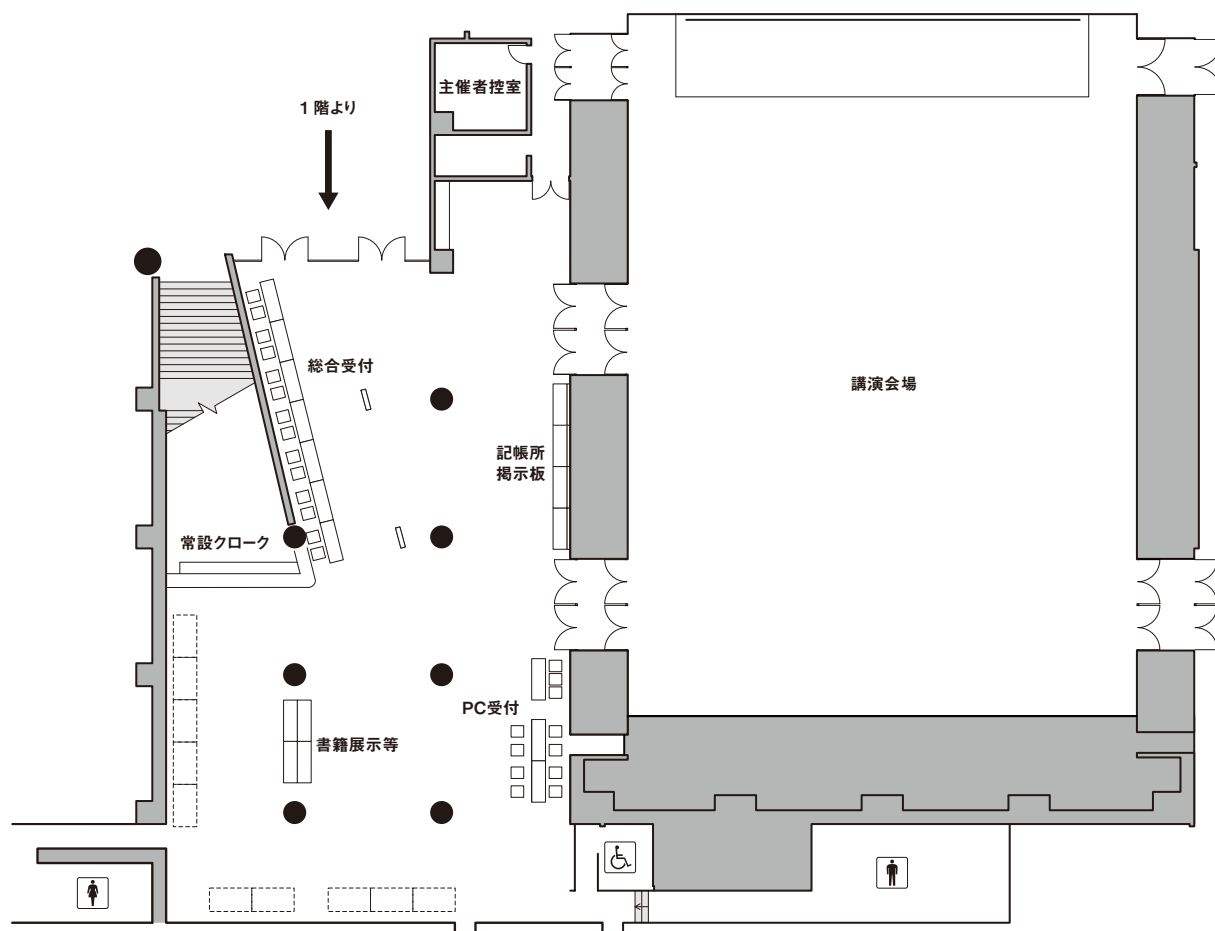
会場アクセス・周辺地図 (所要時間には乗り継ぎ時間等を含みません)



- 学術集会会場：アクロス福岡 〒810-0001 福岡市中央区天神1-1-1 Tel：092-725-9111 (代表)
- バンケット(懇親会)会場：ホテルオークラ福岡 〒812-0027 福岡市博多区下川端町3-2 Tel：092-262-1111 (代表)

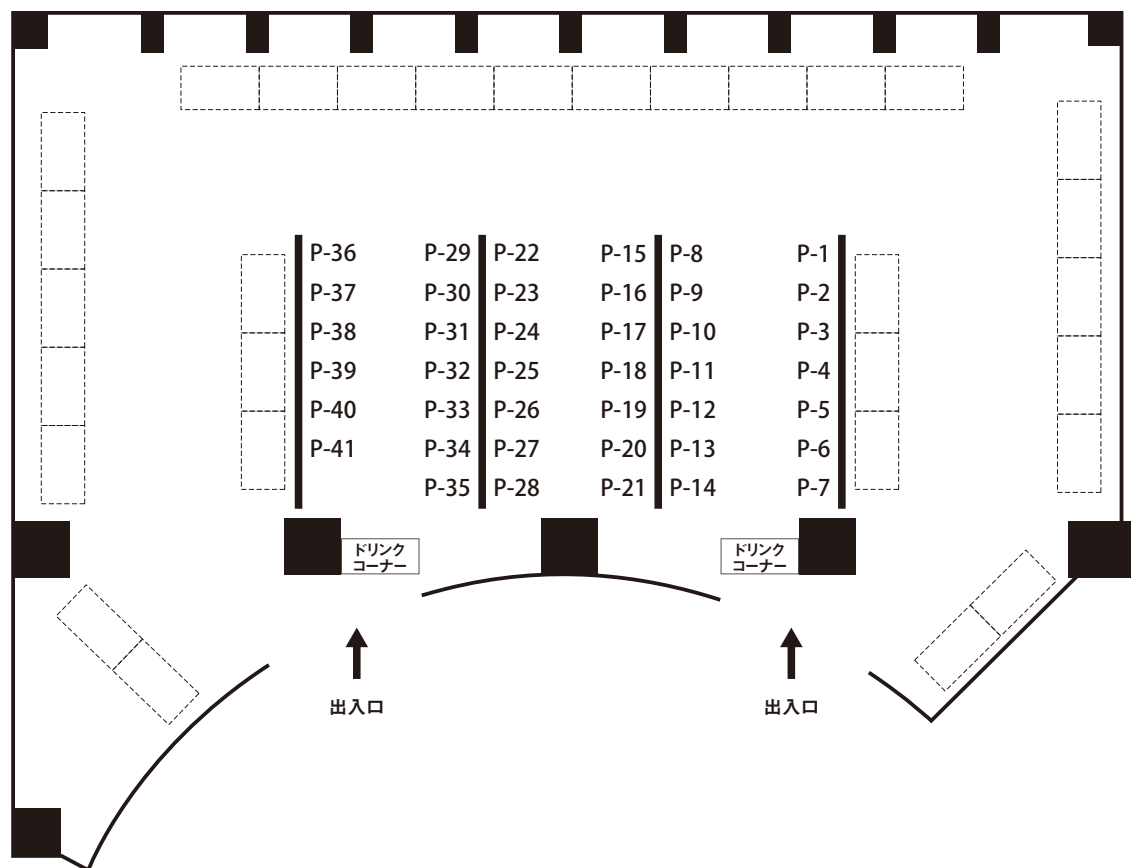
フロアマップ

講演会場 B2階 イベントホール



ポスター掲載場所

ポスター会場 2階 交流ギャラリー



P-1 末永 めぐみ 松田ウィメンズクリニック

P-2 吉岡 伸人 聖マリアンナ医科大学

P-3 石川 裕子 IVF大阪クリニック

P-4 堤 由香理 英ウィメンズクリニック

P-5 西垣 みなみ ART岡本ウーマンズクリニック

P-6 後藤 優介 英ウィメンズクリニック

P-7 尾形 龍哉 IVF大阪クリニック

P-8 内倉 鮎子 明治大学農学部

P-9 山本 健児 英ウィメンズクリニック

P-10 小野寺 寛典 荻窪病院虹クリニック

P-11 拝郷 浩佑 山近記念総合病院

P-12 宗 修平 依IVFクリニック

P-13 富田 和尚 IVFなんばクリニック

P-14 岡本 純英 ART岡本ウーマンズクリニック

P-15 沖津 摂 三宅医院

P-16 菅野 弘基 吉田レディースクリニック

P-17 岸 加奈子 英ウィメンズクリニック

P-18 水本 茂利 蔵本ウィメンズクリニック

P-19 上條 真紀子 東京慈恵会医科大学

P-20 城戸 康宏 獨協医科大学越谷病院

P-21 吉村 友邦 浅田レディース名古屋駅前クリニック

P-22 西島 千絵 聖マリアンナ医科大学

P-23 平岡 謙一郎 亀田総合病院

P-24 藤田 智久 依IVFクリニック

P-25 中谷 絢乃 山下レディースクリニック

P-26 遠藤 圭子 陣内ウィメンズクリニック

P-27 大野 浩史 浅田レディース名古屋駅前クリニック

P-28 川上 典子 岡山二人クリニック

P-29 下田 美怜 山下レディースクリニック

P-30 逸見 博文 KKR札幌医療センター

P-31 岩山 広 山下レディースクリニック

P-32 木下 茜 アイブイエフ詠田クリニック

P-33 植草 良輔 豊橋市民病院

P-34 高山 修 岡山大学

P-35 山田 健市 吉田レディースクリニック

P-36 甲木 聡 豊橋市民病院

P-37 奥平 裕一 岡山大学大学院

P-38 野々口 耕介 醍醐渡辺クリニック

P-39 的場 由佳 ミオ・ファティリティ・クリニック

P-40 中山 要 浅田レディース名古屋駅前クリニック

P-41 上原 美奈 空の森クリニック

お知らせ

第18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

●スケジュール

会期：2015年9月26日(土)～27日(日)

会場：アクロス福岡

〒810-0001 福岡市中央区天神1-1-1 TEL:092-725-9111 (代表)

学術集会参加者へのお知らせ

●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。
会場内ではホルダーに入れて必ずご着用ください。

●参加費

事前参加申し込み

会員	医師	22,000 円
	医師以外	12,000 円
非会員	医師	25,000 円
	医師以外	15,000 円
懇親会		3,000 円

※事前参加申し込みの締め切り 2015年9月12日(土) 14:00

当日参加申し込み

会員	医師	25,000 円
	医師以外	15,000 円
非会員	医師	28,000 円
	医師以外	18,000 円
懇親会		3,500 円

●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円で販売致します(数に限りがございます)。

●日本産科婦人科学会専門医シール・日本産婦人科医会研修シール

日本産科婦人科学会専門医10単位シール・日本産婦人科医会研修シールを交付いたします。参加証・領収証を係にご提示のうえ、参加記名帳にご記帳ください。

●日本生殖医学会 生殖医療専門医資格更新ポイント

参加証・領収証を係にご提示のうえ、参加記名帳にご記帳ください。旧制度5点、新制度5ポイントとなります。

Web 質問システム e-Question について

リアルタイム Web 質問システム

今学術集会では、ご自身の携帯・スマートフォンやパソコン・iPad から、講演を聞きながら演者の先生へ質問を投稿して頂けます。
投稿は講演中いつでも可能です。寄せられた質問の中から座長が選んだ内容がスクリーンに表示され、演者の先生にお答えいただきます。

QR コードまたはこちらの URL からアクセス（会期中のみご利用可能）

<https://pro.form-mailer.jp/fms/ceb828b782312>



積極的にご参加ください。



質問投稿手順

1

QR コードまたは URL を入力して
質問投稿フォームにアクセス。

2

講演名・職種を選択。
質問を 200 文字以内で入力。

3

確認画面に進み、
送信で完了。

ARTとネットワーク



詠田 由美

アイブイエフ詠田クリニック
院長・理事長

略 歴

1980年 福岡大学医学部卒業，同大産婦人科入局
1992年 福岡大学病院助手(併任講師)
1996年 福岡大学病院講師
1999年 アイブイエフ詠田クリニック開業

医学博士，福岡大学医学部臨床教授，熊本大学医学部非常勤講師，産婦人科認定医，日本生殖医学会生殖医療指導医，ASRM Reproductive surgeon 認定医，日本受精着床学会理事，日本生殖心理学会理事，日本IVF学会理事

はじめに

生化学者のEdwards博士と腹腔鏡手術のエキスパートであったSteptoe博士の見事なネットワークで，1978年世界初の体外受精児の出生報告以来，ARTは急速に全世界に普及し，産婦人科不妊症領域における有効な治療手段として確固たる地位を確立した．ARTは黎明期より領域を超えたネットワークから開始したといっても過言ではない．本邦において32年の歴史を持つARTは不妊治療の一領域として発展してきたが，現在ではARTに生体内内外ならびに生殖領域を超えた広汎なネットワークが必須となっている．本学会ではART領域に広がった複雑なネットワークをテーマにして様々な領域の演者に最近の知見をご教授いただこうと考えている．

染色体・遺伝子とのネットワーク

本来，細胞は核と細胞質，多細胞生物となった以降は，細胞間での密接な連携の下で組織を構築し，組織間の連携で臓器を構築，さらに臓器の連携の下，個体の恒常性を維持している．いずれかのネットワークが途切れた時点で，疾患という形で発現してくる．ヒトのゲノム解析が進む中，遺伝子の生体内での役割や，疾患との関連が明らかにされつつあるが，未だ十分な解析には至っていない．生殖領域においては，配偶子形成で性染色体が重要な役割演じているが，すべての機能が解明されているわけではない．本学会では，「Male ReproductionにおけるY染色体遺伝子の役割」について山内康弘先生にご講演いただく．性染色体の役割や配偶子形成研究は，配偶子欠損の絶対不妊症患者の将来の治療に関与する問題で，「人工配偶子の最前線と課題」として林克彦先生から，最新の情報を提供していただく．

遺伝子・染色体に関する研究が臨床応用される現状の中に，着床前診断が挙げられる．これまでは特定の遺伝性疾患患者や転座を有する習慣流産患者への着床前診断として行われてきた技術が，より詳細な解析法であるaCGH法の登場で着床前スクリーニングへと位置づけが変化しつつある．その最前線で臨床経験を蓄積されてき

た大谷徹郎先生には，aCGH法による着床前スクリーニングについて最新の情報をご教授いただく．

行政とのネットワーク

少子高齢化が進む本邦では，その対策の一環として，2004年より特定不妊治療助成金制度が導入され，医療の領域を超え行政との密なネットワークが構築された．しかしながら，不妊治療は個人の治療と異なり，夫婦のあり方や，現行の戸籍法の観点からも多数の問題点を包含している特殊な医療領域である．不妊症は「疾患か否か」の明確な判断がないため，保険診療の適応外となり，助成金の形式で公費援助を得る形を取らざるを得ない．個々の治療内容の要求が拡大されるのに伴い，様々な治療技術に関して医療分野を超えた有識者の見解を必要とし，生殖領域への行政の介入は今後も様々な形で生じてくると推測される．ARTに携わる医療者は，常に行政の見解・判断や執行される法について，最新の情報を収集しなければならない．本学会では，内閣官房参与として行政の動向に見識のある吉村泰典先生に，行政に関してご教授いただく．

生殖医療現場におけるPCと人材ネットワーク

医療現場では，医師・看護師・培養士・パラメディカルと密なネットワークなしでは安全な医療は迫行できない．医師が限られた時間内に患者に高度な医療技術を提供するためには，不妊治療を専門とする看護師の協力は必須であるが，同様に看護師も限られた時間内に業務を完了するためにはパラメディカルの協力が必要となってくる．また，培養士も配偶子の受精可能な限られた時間に，ダブルチェックを行いながら，多岐に及ぶART業務を迫行していかなければならない．さらに，医師，看護師，培養士の業務は独立して行われるにもかかわらず，互いの密接なネットワークを構築して進めていかねばならない．これらの状況を踏まえ，PCを介在した情報共有と，メディカルコーディネーター・メディカルアシスタント・ラボコーディネーターなどの新職種の人材育成と活用が

今後大きく期待されることとなる。ワークショップでは、実際に様々なPCや人材ネットワークを構築して実施されている演者の方々に「ART施設内ネットワーク構築」として、その経験をお話いただく。

胚・配偶子移送とネットワーク

本邦において年間約20万件施行されているARTの中で、凍結胚移植周期の占める割合が高く、多くの施設で安定した技術を提供している。また、近年ではがん生殖の領域からも胚・配偶子の凍結保存も求められるようになった。ART治療後に分娩し、余剰胚を保持する患者も多く見られるようになり、また、患者が同一地域で一生過ごすことが少なくなった現在では、患者の転居に伴い胚・配偶子の移送も日常的となってきた。一方、胚・配偶子の凍結保存の方法や器具、使用する凍結保護液も施設間で異なり、胚・配偶子の移送の際には手技の違いに関連したトラブルや施設への負担が生じていることも事実であり、移送に関するART専門施設間でのネットワークの構築も重要な課題であるにも関わらず、胚・配偶子の移送での問題点を議論する機会はなかった。本学会では、実際に本邦あるいは海外への輸送経験のある演者の方々に「配偶子・胚の凍結と輸送」をテーマに、問題点や移送に必要な情報を提供していただく。

着床とネットワーク

現在のARTにおいて着床に関する研究は緊急の課題といえる。着床に関しては胚と内膜のNetworkが存在する。子宮内膜と胚の同期と着床のネットワーク(Cytokine Networks in Implantation, Sarah Robertson先生)、子宮内膜増殖の鍵となる内膜stem cellに関する研究(子宮内膜幹細胞の特性の解析, 加藤聖子先生)、着床の主要臓器である子宮を摘出せざるを得ない症例への子宮移植の可能性(子宮移植の現状と将来の展望, 木須伊織先生)など、着床に関する研究は様々な角度からアプローチされている。また、妊娠を希望する内膜がん患者にどのように生殖医療を提供していくのか、がんの進行と患者の要求をどのように接点を見つけていくのか(若年子宮内膜がん治療における連携, 牛嶋公生先生)など、生殖医療現場では、着床に関する多数の問題点が生じている。

今回の学会では、その領域のエキスパートを一堂に会して、それぞれの角度から最新の研究結果を拝聴できる機会を得た。

生殖医療と他科とのネットワーク

生殖医療は他科との連携でより良い生殖医療を提供できる。他科との密接なネットワーク作りと情報交換は最も生殖医療の現場で重要事項としてとらえなければならない。産婦人科内部を見ても、手術療法を提供する腹腔鏡との関わりは、生殖医療が進化しても切り離せない存在であると思われる。堤治先生は腹腔鏡とARTの両者のエキスパートとして経験を積み上げられた実績から「ART時代の腹腔鏡治療」としてお話いただく。

周産期領域とのネットワークの構築は、生殖医療領域

の治療終結点として長くその関わりが重要視されており、周産期領域での問題点が生殖医療に還元され、移植胚数の制限というルールを作りだした。移植胚数の制限下でも治療成績を低下させることなく、さらに改善や進歩を行う努力があって、本邦のARTは世界をリードする技術水準を得てきた。さらなるART成績改善のためには、現在の周産期領域からの最新の情報提供が必要となってくる。「ART専門施設と周産期施設のネットワーク」と題して、今回シンポジウムを企画した。演者の先生方には、生殖医療の立場から、周産期医療の立場からと様々な角度からご講演いただく。

最後に、生殖医療技術は不妊治療領域を超え、がん患者のQOL重視を担う重要な手段としての位置を担いつつある。鈴木直先生のご尽力でがん生殖の意識はがん患者と対峙する他科の医師にも広く認識されるようになってきたが、実際に生殖医療専門機関と多岐にわたる診療科がどのように連携していくか、ネットワーク構築も今後の大きな課題である。その先駆者として岐阜でがん生殖ネットワーク構築にご尽力された古井辰郎先生に、岐阜モデルをご紹介いただく。

人工配偶子の最前線と課題



林 克彦

九州大学大学院医学研究院
ヒトゲノム幹細胞医学分野
教授

略 歴

1996年 3月	明治大学農学研究科博士前期課程修了
4月	東京理科大学生命科学研究助手
2002年 8月	大阪府立母子保健総合医療センター研究所常勤研究員
2004年 3月	理学博士取得(東京理科大学)
2005年 4月	ケンブリッジ大学ガードン研究所・博士研究員
2009年 4月	京都大学大学院医学研究科講師
9月	京都大学大学 iPS 細胞研究所特任講師(兼任)
2012年 4月	京都大学大学院医学研究科准教授
2014年 4月	九州大学大学院医学研究院教授

すべての卵や精子の起源となる始原生殖細胞 (Primordial Germ Cells: PGCs) は、個体発生の早い段階で体細胞系列と分岐したのちに様々な発生過程を経て卵や精子に分化するが、その分化機構には不明な点が多く残されている。我々はマウスを用いて PGCs の分化機構を解明する目的で、PGCs の発生過程を体外で再現する培養系の確立を試みた。生体内の PGCs は胚齢 6 日前後に多能性細胞集団であるエピブラストから BMP4 の刺激により分化する。我々はまずこの段階を再構築するために、多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞) をエピブラスト様細胞に分化させた後に、BMP4 の添加により PGC 様細胞 (PGCLCs) に分化させた。これらの細胞分化の過程は生体内における PGCs の発生過程を忠実に再現していた。また、PGCLCs は精巣へ移植すると精子に、雌の胎仔生殖巣の体細胞と共に卵巣に移植すると卵に分化したことから、機能的にも生体内の PGCs と同等であることが明らかとなった。

PGCs を分化誘導する培養系の構築は基礎的な生殖細胞の分化メカニズムの解明に大きく貢献する一方、その培養系で得られた多能性幹細胞由来の配偶子 (人工配偶子: Artificial Gametes) を応用研究や個体を得るためのツールとして利用することも期待されている。多能性幹細胞、特に iPS 細胞は様々な難治性疾患を克服するためのツールとして期待されているが、生殖細胞系列の分化過程の再構築による不妊症の病因究明や治療への貢献には様々なレベルでの議論が必要である。我々の研究が示すとおり、実験動物レベルでは人工配偶子の可能性は現実味をおびてきている。しかしながら、この技術をヒトなどの霊長類に使用可能なまでに昇華させるには、技術的にも倫理的にもまだまだ乗り越えなければいけない障壁が存在する。本会では我々の実験動物を用いた人工配偶子産生系の構築への取り組みの紹介に加えて、それらの安全性と将来的な有効利用についての展望について議論していきたいと考えている。

参考文献

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

The role of mouse Y chromosome genes on male reproduction



Yasuhiro Yamauchi

Junior Researcher, Institute for Biogenesis Research, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, USA.

2000-2003

2003-2004

2004-2005

2005-present

Hiroshima Prefectural University, Japan, Ph.D.

Department of Biology, University of Virginia, USA, Post-doc

Department of Biological Sciences, University of New Orleans, USA, Post-doc

Institute for Biogenesis Research, University of Hawaii, USA, Junior Researcher

The mammalian Y chromosome was once thought to be a genetic wasteland with testis determinant *Sry* being the only gene of importance. We now know that there are many genes on this chromosome crucial for male reproduction but their specific roles are often undefined. The mouse Y chromosome contains ~90Mb of male specific DNA and ~0.7Mb constituting the pseudoautosomal region (PAR) situated at the end of the long arm (**Figure 1**). The PAR is the region of homology with the X that mediates pairing and recombination between X and Y chromosomes. The remaining non-pairing male specific part of Y (NPY) contains several genes and gene families, many of which are known to be involved in male reproduction. On the short arm, there are 9 single copy genes and 3 gene families. On the long arm, there are multiple copies of 5 distinct genes that are expressed in spermatids. A substantial amount of work has been done to define which genes are important for maintaining sperm function under normal, in vivo, conditions. In the era of assisted reproduction technologies (ART), however, it is possible to bypass several steps of normal fertilization using immotile,

nonviable, or even immature sperm. Consequently, in the context of ART, the essential roles of the Y chromosome genes may become abrogated.

In order to define the minimum Y chromosome contribution needed for successful assisted reproduction we first investigated mice lacking entire Y chromosome long arm, in which the Y chromosome was reduced to ~3.5 Mb. These mice produced sperm but in low numbers and all with abnormal sperm headshape. Nevertheless, when we used these sperm for intracytoplasmic sperm injection (ICSI), we obtained live offspring.

Next, we have tested germ cells from males with the Y chromosome contribution limited to only two genes, the testis determining factor *Sry* and the spermatogonial proliferation factor *Eif2s3y*. These mice had meiotic and post meiotic arrests that only occasionally allowed for a formation of haploid spermatids, and never sperm. When we used these spermatids for round spermatid injection (ROSI), we generated live offspring. The ROSI efficiency, measured as proportion of offspring from embryos transferred was low, below 10%.

When ROSI was attempted with males, in which *Sry*

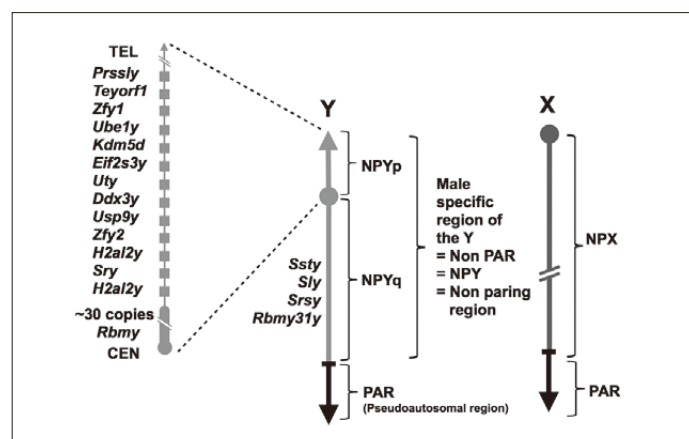


Figure1. Diagrammatic representation of the mouse X and Y chromosomes.

was substituted for the sex reversal factor *Sxr^b* encoding for *Prssly*, *Teyorf1*, *Sry*, *H2al2y*, *Rbmy* gene cluster (reduced), and *Zfy2/1* fusion gene, the efficiency increased 2-fold. Spermatogenesis progression in males carrying *Sxr^b* was also more advanced, with some of them undergoing spermatid elongation. This suggested that a gene/s encoded within *Sxr^b* provides benefit for spermiogenesis and ROSI success.

Based on gene expression pattern we hypothesized that the most likely candidate for improved spermiogenic phenotype in males carrying *Sxr^b* was the *Zfy2/1* fusion gene, and we further hypothesized that *Zfy2* would mimic the positive effect of *Sxr^b* on ART success. We therefore tested mice lacking Y chromosome and transgenic for *Sry*, *Eif2s3y* and *Zfy2*, and demonstrated that the Y chromosome gene zinc finger protein 2, *Zfy2*, is responsible for allowing sperm precursor cells, haploid round spermatids, to undergo transformation into spermatozoa, and that these sperm are capable of yielding live offspring when injected into the oocytes. Thus, we identified a novel role of the *Zfy2* gene during spermatogenesis and fertilization. Considering that sperm formation is a prerequisite for human male infertility treatment in ART clinics, our finding bears translational significance.

Altogether, our work to-date advanced the understanding of Y chromosome gene function in spermatogenesis and fertilization, and specifically defined the minimal essential Y gene contribution necessary for successful assisted reproduction.

References

- 1) Yamauchi, Y., Riel, J. M., Stoytcheva, Z., Ward, M. A.: Two Y genes can replace the entire Y chromosome for assisted reproduction in the mouse. *Science*, 343: 69-72, 2014.
- 2) Yamauchi, Y., Riel, J. M., Wong, S. J., Ojarikre, O. A., Burgoyne, P. S., Ward, M. A.: Live offspring from mice lacking the Y chromosome long arm gene complement. *Biol. Reprod.*, 81: 353-361, 2009.

生殖医療と行政



吉村 泰典

内閣官房参与
慶應義塾大学 名誉教授

略 歴

1975年 慶應義塾大学医学部卒業
1983年 米国ペンシルバニア病院research fellow
1984年 米国ジョーンズホプキンス大学instructor
1986年 藤田保健衛生大学医学部産婦人科専任講師
1990年 杏林大学医学部産婦人科助教授
1995年 慶應義塾大学医学部産婦人科教授
2013年 一般社団法人吉村やすのり生命の環境研究所代表理事
内閣官房参与(少子化対策・子育て支援担当)
2014年 慶應義塾大学名誉教授
新百合ヶ丘総合病院名誉院長

日本産科婦人科学会理事長(2007～2011)、日本生殖医学会理事長(2010～2014)、
日本産科婦人科内視鏡学会理事長(2011～2015)

わが国においては生殖補助医療に関連する法規制は全く存在せず、日本産科婦人科学会の見解に委ねられている。学会は1983年に「体外受精・胚移植」に関する見解を発表して以来、生殖補助医療に関する様々な見解を出してきた。これらの会告は、生殖補助医療の適応、実施医師や施設の要件、インフォームドコンセントなどを含んでおり、臨床実施の基盤となっている。しかしながら、学会は学術親睦団体であり、医療における施術の管理を行う組織ではない。そのため法的権限も全く存在せず、違反行為に対して適切に対処することは困難である。また、これらの見解は生殖医療に携わる医師の立場から作成されたものである。生殖医療は医療だけの問題でなく、人の生命観、家族観、倫理観など多くの問題を包含しており、見解の作成にあたっては、クライアントの人権、生まれてくる子どもの福祉、その社会的影響など、様々な観点からの検討が必要となる。

生殖医療を希望するクライアントにとって、自己完結できる場合には彼らの希望が最大限許容されるべきであり、自己決定権が尊重される。しかしながら、第三者を介する生殖医療の場合においても、子どもを持ちたいという幸福追求権は果たして保障されるべき絶対的な権利であろうか。子宮を摘出した女性が自分の子どもを持ちたいという自己決定権や幸福追求権は、憲法13条によっても保障されているというが、自己決定権だけではその是非を判断できない場合がある。子どもをつくることは、クライアントにとって保障されるべき基本的人権であるのか、あるいは生殖に関わる倫理には生まれてくる子の同意を得ることができないという特殊性があることから、社会によって規制されることもありうるのか、といった根本的命題は未だ解決されていない。

代理懐胎をはじめとする第三者を介する生殖医療は、わが国で長年築かれてきた親子・家族の社会理念を逸脱する可能性があり、生まれてくる子どもの福祉が守られるような十分な配慮が必要であることは言うまでもないことである。つまり、卵子提供や代理懐胎などの医療行為は、医学とはまったく次元の異なる問題であり、人

権、社会的倫理、法的な観点から議論されるべきである。これら施術の応用の是非は、メディカルプロフェッションとして学会において決定されるべきではなく、社会的判断が必要となり、最終的には立法府にて広く議論されるべき問題である。

現在、自民党の生殖補助医療に関するプロジェクトチームが、第三者を介する生殖補助医療に関する法律骨子素案を発表している。精子や卵子提供は一定の条件下で認め、代理懐胎については限定的に許容する案と禁止する案が両論併記されている。代理懐胎については、懐胎女性の搾取、生まれた子どもの異常による引き取り拒否、胎児の異常による中絶の強要などがおこりうることから、女性や子の福祉に反するとして否定的な意見が根強い。施術を容認する方向で社会的合意が得られる状況となった場合には、学会が医学的見地より実施のためのガイドラインを整備する必要性がでてくる。

患者満足度向上における院内ネットワークの重要性



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入局
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
2002年11月 英ウィメンズクリニック理事長

医学博士(京都大学)、日本生殖医学会生殖医療専門医、日本臨床細胞学会専門医、臨床遺伝専門医、日本IVF学会常務理事、日本生殖再生医学会評議員、日本生殖心理学会理事、日本卵子学会代議員、JISART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、神戸MARE研究会代表世話人、生殖バイオロジー東京シンポジウム世話人、JRMSS副理事長、兵庫県立総合衛生学院講師、神戸常盤大学講師

我が国の生殖補助医療(ART)の治療周期数は2007年には115,686周期であったものが¹⁾、2012年には207,337周期とほぼ倍増している²⁾。一方、ART登録施設数はどうかと言うと、2007年には全体で606施設、701周期以上を行っている施設に限ると50施設であったのに対し¹⁾、2012年には全体で589施設と減少傾向にある。そして、701周期以上を行っている施設は117施設と倍増し、3,001周期以上施行している施設が18施設もあるなど、患者の集約化、施設の大規模化が目立つようになってきている²⁾。施設が大規模化することのメリットとして、日曜・祝日を問わず患者のタイミングに合わせて治療を遂行しやすくなること、スタッフ同士が切磋琢磨し、かつ学会参加など情報収集、研修する機会を得やすく、知識・スキルのレベルアップを期待できることなどを挙げることがで

きる。その一方で、一人の患者の診療に複数の医師、多くのスタッフが関わるようになるため、治療方針や治療内容の説明に齟齬があると患者に不信感や不安感を与えてしまう、というデメリットがある。また、施設が大規模になるにつれ、施設内の部門数および職員数は必然的に増加し、部門内および部門間の情報共有が非常に重要な問題となってくる。したがって、大規模施設においては医師のみならずその他のスタッフ間で個々の患者の情報を的確にかつタイムリーに共有できるネットワーク作りが極めて重要といえる。このネットワークが円滑に動作して初めて大規模化施設のメリットが生きてくる。

当院は2011年1月、施設拡張を機に従来の紙ベースの診療から電子情報システムを利用した診療スタイルに一気に移行した。それ以降、診療の現場は基本的にペーパー

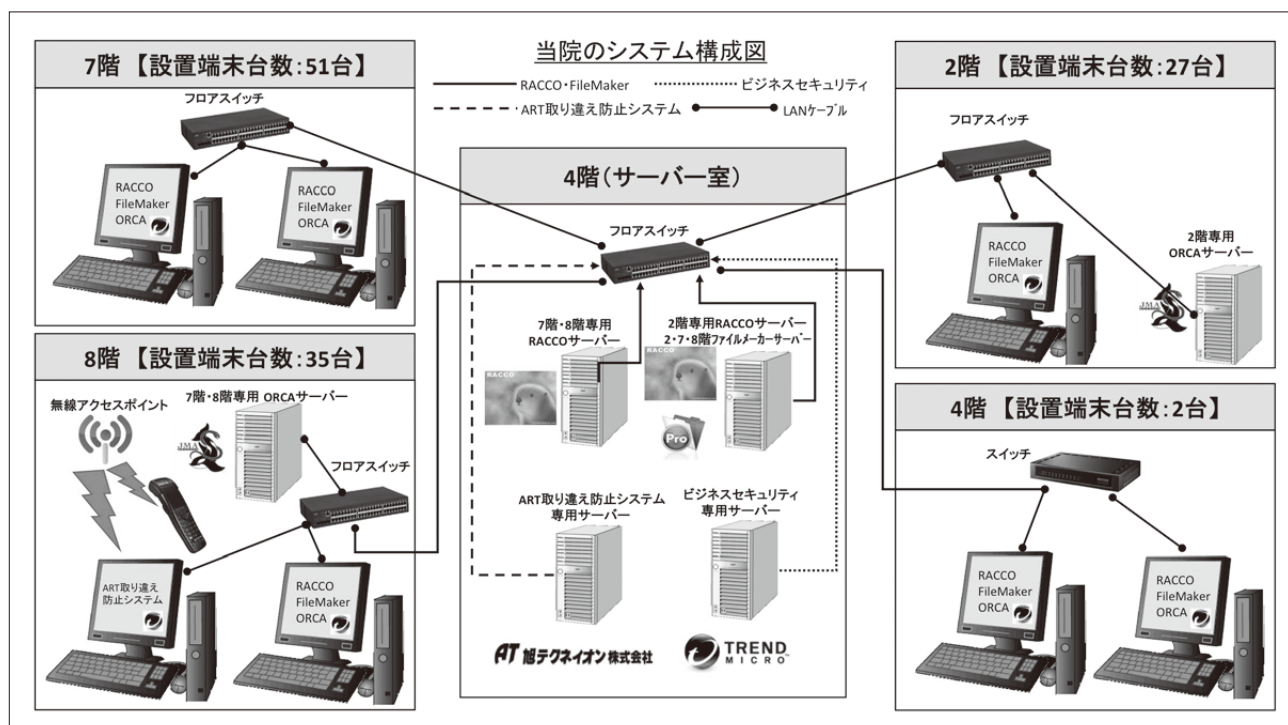


図1 当院の院内ネットワークの模式図

レスとなっている。現在導入している情報システムは、電子カルテ(システムロード社：RACCO)、データベース管理システム(ファイルメーカー)、会計システム(ORCA)、電子診察予約管理システム(アットリンク)、ART保存管理システム(旭テクネイオン)、ART取り違え防止システム(旭テクネイオン)の6システムである。これらの6種のシステムを、院内に張り巡らされた115台の端末によって形成されたネットワーク上で機動的に活用することで、スタッフ全員が一人一人の患者の治療情報を瞬時に共有し、より安全でよりきめ細かい診療を提供できるようになった(図1)。さらに、部門内や部門間の情報の共有化、臨床研究へのデータの有効活用なども一層進めることができた。紙ベースの診療ではできなかった、きめ細かくかつ高いレベルの医療を提供することができるようになったことを実感している。

次に、本講演のテーマである「これらの情報システムで構築した院内ネットワークが患者満足度向上につながったのかどうか」という点について述べたい。院内電子ネットワーク構築前後に実施したCSアンケートの結果からは、明らかに満足度が向上したという結果を得た。その理由として次の3点を挙げることができる。1.非効率であった紙ベースの診療では慢性的に患者待ち時間が長くなっており患者満足度の低下を招いていたが、ネットワーク構築後は診療手順に無駄がなくなったことや会計計算時間の大幅な短縮などによって患者待ち時間は短縮した。特に会計待ち時間の短縮は患者満足度向上に寄与したと考えられる。2.電子ネットワークによってスタッフ間で患者情報をリアルタイムに共有できるようになった。その結果、指示漏れ、誤って禁忌薬を処方する、などのミスを防ぐできるようになった。患者は自分の情報をスタッフが共有していることを実感でき、安心感につながっている。3.現在および過去の治療内容、各種検査結果、ARTの記録、さらには各種カウンセリング内容などの多様な情報へのアクセスが容易となることは診療の効率化のみならず、診療の質の向上ひいては患者満足度の向上にもつながっていると考えている。

当院では診療情報システムの導入以降も他の様々なシステムを導入し、システム間の機能分担について再検討や変更を行いながら、システム間の連携を深めてきた。将来的には、診療形態の変更に合わせた診療情報システム内部の変更を継続するとともに、診療予約システム、クラウド型診療情報記録サービスなどとの連携のもとに、その機能を一層拡充させていく予定である。以上を踏まえ、今回の発表では、当院の診療情報システム導入の経緯、特徴、診療上での実際の運用方法、今後の展望について報告する。

参考文献

- 1) 齊藤英和・石原 理・久具宏司・澤倫太郎・阪埜浩司・平原史樹・堀 太蔵・渡部 洋: 平成20年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告(2007年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2009年7月における登録施設名)。日産婦誌, 61: 1853-1880, 2009.

- 2) 齊藤英和・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: 2445-2481, 2014.

院内人材ネットワーク



浅田 義正

浅田レディースクリニック
理事長

略 歴

1982年

1992年

1993～1994年

1995年

2004年

2006年

2010年

2011年

名古屋大学医学部卒業

医学博士

The Jones Institute for Reproductive Medicine,
Eastern Virginia Medical School (Norfolk, Virginia)

米国最初の体外受精専門施設にて顕微授精(卵細胞質内精子注入法:ICSI)の基礎研究に従事

名古屋大学医学部附属病院分院にてICSIによる治療開始

同年5月, 精巣精子を用いたICSIにて日本初の妊娠例を報告

浅田レディースクリニック(現・浅田レディース勝川クリニック)開院

日本生殖医学会生殖医療専門医

浅田レディース名古屋駅前クリニック開院

生殖医療専門医制度認定研修施設指定

はじめに

当院は1998年, ナカジマクリニック不妊センターから始まった。ドクター1人, 培養経験のない臨床検査技師1人, 不妊治療経験のない産婦人科兼任スタッフで始まった。毎年, 1人ずつ胚培養士を育て, 6年後には6人の胚培養士を養成した。2004年開院の浅田レディース勝川クリニックは27人でスタートした。2010年の浅田レディース名古屋駅前クリニック開院時は90人, そして現在は非常勤を入れて150人あまりのスタッフとなった。その人材数の大きな変化の中で, 人材育成とともにいかにコミュニケーションをとり, 院内人材ネットワークを充実するかは過去においても問題であったが, 現在においても大きな課題となっている。

ナカジマクリニックから勝川クリニックへ

ナカジマクリニックは旧態依然とした典型的開業医であった。院長夫人が事務長であり, 院長が回診時に看護師長と交わした言葉がじわじわスタッフに伝わり, 「これからはこう変わるようだ」というように命令系統ではなく, いわば無神経な組織であった。その経験を生かし, 情報共有の重要性を認識し, 勝川クリニックではミーティングができるスペースを確保し, 一日に一度は顔を合わせ, 情報交換ができるランチョンミーティングにこだわった。一方, 仕事量の増加に伴い, 時間の経過とともに一堂に会することが困難になり, ラボ内でもランチョンに参加できるようモニターを設置したり, 部門ごとの連絡ノートが必要になった。

ISO 取得

人数の増加はいろいろな場所でコミュニケーション不足を生み, なんとかしなければと思っていた頃, JISARTから入会の誘いがあり, ISO9001の取得に向けた取り組みが始まった。監査に向けISO会議が立ち上がり, 徐々にではあるがISOが当院の仕事の根幹となり, 外部・内部監査, マネージメントレビュー等の取り組みで様々な不備な点が改善された。

2つのクリニック

2010年, 名古屋駅前クリニックの開院により2つのクリニックとなり, 業務のIT化, 組織の見直しが必要になった。当院の組織は主に医師部, メディカルリレーション部, 培養研究部, 法人部から成る。メディカルリレーション部の中に看護, コーディネーター, メディカルアシスタント, 受付, 薬剤師のグループがある。院内コミュニケーションツールとして, グリッディーというグループウェアを使用している。スカイプから始まった両クリニックの会議も新しいWEB会議システムを導入した。現在, ランチョンミーティングは各クリニック週1回になったが, 毎月のISO会議, 部課長会議, 医師部会とともに内部コミュニケーションの一翼を担っている。

終わりに

当院の内部コミュニケーションはまだまだ不十分であり, まだまだ発展途上と思っている。今後, 他院のシステムも参考にしながら, 人数が多くなってもコミュニケーションがおろそかにならないよう体制を構築したいと考えている。

培養士業務の簡素化とラボコーディネーター



泊 博幸

アイブイエフ詠田クリニック
培養部 部長

略 歴

2003年

広島県立大学生物資源学部卒業

2003年～現在

アイブイエフ詠田クリニック入職(培養部部長)

2007年～2012年

県立広島大学大学院総合学術研究科博士前期・後期課程修了
博士(生命システム科学)取得(指導：堀内俊孝教授)

2014年～現在

九州大学大学院(医学系学府医学専攻)入学(指導：加藤聖子教授)

管理胚培養士(日本卵子学会・日本生殖医学会認定)、日本卵子学会代議員

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

しかし、本邦におけるART黎明期には、ラボラトリーワーク専門のスタッフは存在せず、ARTにおけるすべての業務は医師が担当していた。その後、ARTの需要が高まり症例が増加するにつれて医師業務の簡素化が求められ、ラボラトリーワーク専門のスタッフである胚培養士が誕生した。つまり、本邦におけるラボラトリーワークの礎は、医師により築かれ胚培養士へとバトンが繋がれていった。当院のラボラトリーワークの礎も、詠田院長による福岡大学医学部での体外受精研究および大学病院でのART実施という基礎研究と臨床の経験によって築かれ、1999年の開業から専門職である胚培養士の育成が行われた。

ARTにおける医師業務が胚培養士の誕生により簡素化されてから数十年が経過し、今やラボラトリーワークは完全に独立した部門を確立し、細部にわたる様々な「管理業務」が要求されるようになった。管理業務には、技術や培養環境の管理は勿論のこと、培養方法の妥当性の評価や使用する物品の管理、データ管理、そして安全管理など様々なものが包括される。前述した胚培養士の主たる業務である配偶子や胚を体外で培養するための知識修得と技術提供、さらに確実に管理業務を遂行するためには相応のマンパワーが必要となる。当院においては、演者が入職した2003年頃は、治療周期数(採卵周期および凍結融解胚移植周期)が400周期程度であり、3人の胚培養士で無理なくすべての業務を確実に行うことができた。しかし、治療周期数の増加に伴い管理業務の煩雑化が目立つようになり、さらには安全管理に対するART領域全体の意識も高まり、ダブルチェックシステム導入の必要性も問われる一方、胚培養士を募集して

も十分な応募が得られないことから、胚培養士の増員だけではなくラボラトリーワークを簡素化することの必然性から見た。その際、胚培養士の主たる業務の原点に立ち戻ってみると、やはり胚培養士は専門技術を磨くことが一番重要と考えた。ART黎明期の医師が医療という原点に回帰し、医師業務の中に胚培養士という新たな専門職を誕生させたように、当院ではラボラトリーワークの中にラボコーディネーターという新たな職を配置した。さらに、情報処理専門の職も配置し、ラボラトリーワークを当院の理念である「安全な医療と確実な結果」を提供するチームとして編成した。

本講演では、当院における“チームラボラトリー”の実際についてご紹介したい。

精子凍結と輸送の実際と問題点



辻 祐治

恵比寿つじクリニック 院長

略 歴

1980年	福岡大学医学部卒業
1980～1982年	福岡大学病院臨床研修医(泌尿器科)
1982～1986年	福岡大学大学院医学研究科(医学博士)
1986～1989年	クリーブランドクリニック特別研究員
1989～1990年	福岡大学病院泌尿器科助手
1990～1996年	福岡大学医学部泌尿器科講師
1996～2003年	福岡大学医学部泌尿器科助教授
2003年	天神つじクリニック開設
2008年	恵比寿つじクリニック開設

日本泌尿器科学会専門医, 日本腎臓学会専門医, 日本超音波医学会専門医, 日本性機能学会専門医

射出精子の凍結はART治療においては日常的な手技であるので、今回は無精子症患者から回収された精子の凍結と輸送についてその実際を供覧し、問題点を明らかにしたい。

無精子症は閉塞性・非閉塞性に大別されるが、閉塞性無精子症であれば、術前診断が適切に行われていればほぼ全例で精巣／精巣上体精子が回収される。一方、非閉塞性無精子症では手術用顕微鏡を使用してのmicrodissection TESE (micro-TESE) が行われるが、その精子回収率は30～40％であり、経験のある程度積んだ術者であれば回収率に大きな差はないが、回収された精子を良好な状態で凍結処理するためには執刀医と検査士に技術が要求される。

凍結した精子は原則として患者本人が受け取り、凍結チューブを自ら確認し、ドライコンテナ(図1)を使用

して搬送する。精子の状況については回収された時点でART施設へ報告するが、実際の搬送までに検査士－胚培養士間で連絡をとり、搬送時には文書で所見を添付する。特に精子数が極端に少ない場合には融解して精子が見つからないこともありうるので、患者への十分な説明はもちろんであるが、ART施設へ詳細な情報を伝達し、十分に状況を理解しておいてもらう必要がある。

男性不妊施設とART治療施設間の凍結精子移動は相互信頼がなければ成立せず、それには胚培養士－検査士間の知識と情報の共有がもっとも重要と考えられる。



図1 ドライコンテナ

配偶子・胚の凍結と輸送の実際と問題点



竹本 洋一

セントマザー産婦人科医院
培養室主任

略 歴

1984年 3月	美萩野臨床医学専門学校卒業
4月	臨床検査技師国家資格取得
1984～1985年 4月	芳野病院在籍
1984～1987年 12月	九州臨床検査センター在籍
1988～1990年 1月	安田循環器科医院在籍
1990年 5月～現在	セントマザー産婦人科医院
2006年 5月	胚培養士認定

患者様の転居、転院に伴い配偶子・胚の輸送の必要性が近年増加している。今回、当院における凍結保存の方法について紹介し、これまで行ってきた輸送に際しての実際の手順と問題点について報告する。

凍結法

1) 精子

精子性状によって、3種の凍結法から選択する。精液からパーコール密度勾配遠心法および培養液洗浄法にて運動良好精子を回収し、その精子数が1,000個以上の場合、グリセリン・卵黄を主成分とした凍結媒液により液体窒素蒸気凍結法にて凍結する。100～1,000個の場合、当院で検討したクライオシート法により約50個を1本として凍結する。100個未満の精子の場合、クライオトップ法により1～10個を1本として凍結する。

MD-TESE, MESAで得られた精子がごく少数の場合であればクライオトップ法により凍結するが、MESAで多数の精子が回収できた場合は液体窒素蒸気凍結法にて凍結を行う。

2) 卵子・胚

凍結する胚のステージにより緩慢法とガラス化法を併用して行う。培養2日目の初期胚を凍結する場合はエチレングリコールとシュクロースを主成分とした凍結媒液を使用し、プログラムフリーザーを用いて緩慢凍結を行う。未受精卵および培養3日目から5日目の胚は北里バイオファルマのVitrification kitを用いて、ガラス化法にて凍結する。

国内輸送

患者様の同意を得て、患者様に輸送先の了解を得てから当院ラボより輸送先施設担当者へ輸送の手続きについて直接連絡を取る。患者様には輸送先の情報として、輸送先の施設名、担当者(医師、培養士、看護師など)、住所、郵便番号、電話番号、FAX番号について確認をしてもらう。その内容を確認し、当院より輸送先施設へ輸送日程等について確認FAXを送付する。日程が決まり次第ドライシッパーの冷却を行い、宅急便にて輸送先施設へ搬送する。

国外輸送

輸送先への連絡や対応は患者様自身に行ってもらい、輸送先施設の情報は国内での輸送と同様に確認を患者様にお願ひし、日程に合わせてドライシッパーを準備する。輸送にはFedExを利用するため、必要な書類の作成はFedExと打ち合わせのうえで行う。その際重要となるのは税関に提出するinvoiceと呼ばれる書類であり、この書類に不備があると目的地に指定日時に届かないばかりか、空港税関で長期間にわたり止められてしまう事につながってしまう。また、ドライシッパーの外表示ラベルも適切に行わないとX線照射を避けることができない。書類に問題がなければドライシッパーは危険物に当たらない(IATA危険物規則書・2007年第48版の4.4特別規定により規則書の対象外である)となっているため、安全に輸送が可能である。

問題点

搬入の際に輸送元の施設をお願いしているのは、凍結試料の凍結時の所見と凍結方法、融解方法についての情報を送ってもらうことである。当院での凍結方法については先述した通りであるが、その施設で開発した凍結媒液や凍結・融解方法を利用している場合、専用の融解方法が必要で、その融解方法に合った手順で融解が行われないと十分な蘇生が得られないことになる。当院から搬出する際にも同様に融解手順など詳しく記載した書類を添付している。また、必要であれば融解液も合わせて送ることができる。

国外からの輸送では、数年前に国外で体外受精を行い凍結した胚を当院へ輸送し胚移植を希望された患者様から依頼を受けたが、当時の厚労省から国外からの胚の搬入はできないと当院へ連絡があり、患者様へはその旨を伝えて凍結を行った施設での移植をお願いした。また、同時多発テロの後は海外でも貨物の輸送に対してかなり厳しくなっており、わずかでも不審な点があれば輸送が中止になるケースもあるとのことなので、十分に注意が必要である。最近ではPGSを目的とした試料の国外への輸送の際に、胚や割球など細胞の状態では受け取れないからDNAの状態ですてほしいと連絡がある施設もあり、今後このような特殊な試料の輸送には施設相互の十分な連携が必要となってくると思われる。

配偶子・胚の凍結と輸送での臨床的課題



小田原 靖

ファティリティクリニック東京
理事長・院長

略 歴

1982年
1986年
1987～1989年

1990年
1996年8月

東京慈恵会医科大学卒業
同大学院卒業
豪州メルボルン王立婦人科病院生殖生物学教室、
豪州PIVET Medical center, Murdoch大学留学
スズキ病院産婦人科科長
恵比寿にて高度生殖医療クリニック開業、現在に至る

胚凍結・融解胚移植はARTにとって必須の治療である。胚凍結数、融解胚周期数の増加に伴い、転居などの理由で配偶子・胚移送を希望されるカップルは増加傾向にある。当院では過去10年間に国内21件／国外8件の胚受け入れ、国外29件／国外8件の胚搬出、国内64件／国外4件の精子搬入、国内20件の精子搬出を施行した。

配偶子・胚移送に使われるドライシッパーは内壁に液体窒素を染み込ませる構造になっており、検体の破損や液体窒素の漏出のリスクは少ない。しかしながら、胚移送の過程で配偶子・胚の損傷や紛失のリスクが生じることが全くないとは言えない。過去、1件の胚搬入において輸送時の障害を疑わせた症例、1件の受け入れ側から胚をロストしたという報告を経験した。配偶子・胚移送においては、送り出し側と受け入れ側の双方が凍結融解について十分な技量を有し、各種凍結法および使用する様々な資材の取り扱い経験があること、輸送業者が一定の配偶子・胚取り扱い実績を有すること、患者が移送に伴うリスクを理解し、納得・承諾することが必要である。

この中でもっとも重要なことは、双方のクリニックの技術的水準が信頼するに値するかである。国内にART施設が500超存在する中、相手方が取り違え防止を含めた信頼できるラボシステムを有するかを確認できればカップルにも移送を推奨できない。本来であれば学会の施設登録が治療水準を担保するものでなければならないが、実際にはQMSの詳細に踏み込んでいないので、現時点では相手方クリニックとの個別のつながりを有し、培養士やクリニックが信頼できると判断した場合にのみ移送を受け入れている。

海外へ移送する際は、ほとんどの場合に当方のQMSを証明することを求められる。内容は各施設で異なるが、特に欧州への移送ではESHREのガイドラインに合致していることを書面で証明しろ、などの要求が出されることが多い。その場合、日本産科婦人科学会の登録施設であるということだけではほとんど受け入れてもらえない。当院では、①学会登録証、②ISO9001認定書、③JISART施設認定書、④品質マニュアル・ラボマニ

アル、を送付しているが、外国籍ですでに海外に帰国しているカップルからの過大な要望に苦慮することがある(膨大なマニュアルを英訳して送れなど)。この点からも、日本に国際的に通用する公的な施設認定基準があることが望まれる。

凍結症例の増加に伴う配偶子・胚移送、将来行われるであろうPGS検体の移送、あるいはクリニック閉鎖に伴う凍結胚・配偶子の他所搬送など、今後増加するであろう複数施設を跨ぐ治療を円滑に行うためのシステム、ネットワーク作りが望まれる。

講演では、できるだけ当院における具体的な搬入・搬出の流れをマニュアルと添付文書を含めて説明したい。

Cytokine networks in embryo implantation



Sarah A. Robertson
BSc., Ph.D.

Professor
Director, The Robinson Research
Institute, University of Adelaide,
AUSTRALIA

- Research focus is the immune response to conception and pregnancy, and its significance for fertility and child health.
- Funded by the National Health and Medical Research Council of Australia, the Australian Research Council, The Canadian Institutes of Health Research and the Gates Foundation.
- Published more than 140 peer-reviewed scientific journal papers and reviews in high impact journals, with H-index= 51.
- A member of *The NHMRC Academy*, a *Fellow of the Society for Reproductive Biology*, and has roles in the *Society for the Study of Reproduction (USA)*, and the *International Council for Reproductive Immunology*.
- She has supervised 22 PhD students and 29 Honours students.
- Was Editor-in-Chief of the *Journal of Reproductive Immunology* (2008-2013) and now a member of the Board of Consulting Editors of the *Journal of Clinical Investigation*

In the physiological situation, cytokines are important mediators of communication between the maternal reproductive tract and the embryo¹⁾. The embryo produces autocrine growth factors, but in addition there is a wide array of growth factors and cytokines secreted by epithelial cells lining the oviduct and uterus. These factors exert paracrine effects on the pre-implantation embryo to regulate proliferation, viability and metabolic activity, and to set the epigenome, as the embryo traverses the oviduct and uterus prior to implantation. Some cytokines such as GM-CSF, LIF, IGFI and IGFI exert trophic effects on the embryo and other cytokines including TNF, TRAIL and IFNG can be embryotoxic at high concentrations¹⁾. The balance between them can influence the course of preimplantation development, helping embryos to develop normally, or in some cases causing embryos to arrest development and undergo demise. Their synthesis is regulated primarily by ovarian steroid hormones, but also by introduced factors emanating from male seminal fluid, the conceptus itself or the microbial flora.

Over more than a decade we have studied in detail the role of one cytokine, GM-CSF, in development of pre-implantation embryos, and have shown that GM-CSF exposure *in vivo* or *in vitro* gives rise to blastocysts with a larger inner cell mass and improved hatching, implantation and post-implantation developmental potential²⁾. Findings from embryo transfer experiments indicate that embryonic exposure to GM-CSF is essential for normal programming of subsequent placental development, fetal growth and healthy perinatal outcome³⁾. Together our data show that GM-CSF influences viability and developmental programming in the pre-implantation embryo through regulating genes involved in protection of blastomeres from cellular stress,

which in turn influence differentiation pathways impacting later placental morphogenesis. These studies provided the foundation for investigating GM-CSF regulation of human embryo development where GM-CSF has a potent effect on supporting blastocyst development⁴⁾. These results paved the way for application of this technology in human clinical IVF where use of GM-CSF in IVF embryo development increases the rate of implantation and live birth⁵⁾.

Cytokines are more than survival factors. Optimal fetal growth and the capacity of the placenta to meet fetal demand can be influenced by cytokine environment prior to and during implantation. Endometrial cytokine expression can be influenced by systemic factors such as nutritional status, stress and neuroendocrine signals, and genetic polymorphisms in cytokine and cytokine receptor genes. There is compelling evidence that cytokines secreted from maternal cells in the oviduct and uterus confer a sophisticated mechanism for 'fine-tuning' of embryo development, influencing a range of cellular events from cell survival and metabolism, through division and differentiation, and potentially exerting long-term impact through epigenetic remodelling. The balance between 'embryotrophic' agents and 'embryotoxic' agents may be a sensing mechanism that allows embryos to adapt to varying maternal environments. In recent experiments we have demonstrated that perturbation to peri-conceptual cytokine expression induced by alteration of seminal fluid signalling or modest inflammatory insults can alter the cytokine balance and impart long term effects on fetal and placental growth, as well as health and metabolic status after birth⁶⁾. These experiments show that maternal cytokines help mediate the biological effects of embryo programming, embryo plasticity and adaptation, and maternal tract quality control. Thus

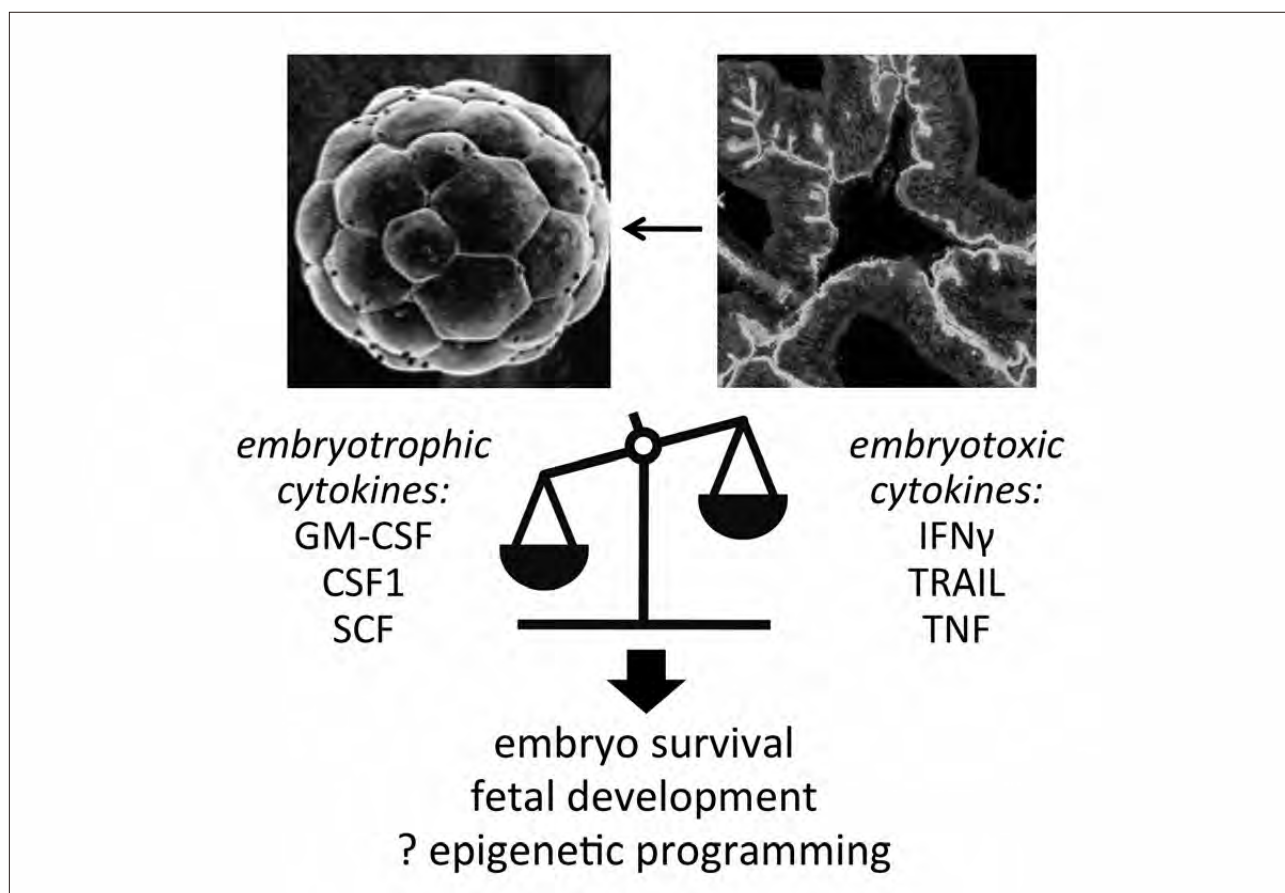


Figure 1. The balance of cytokines in the peri-conception environment can alter embryo survival, implantation and developmental potential, and may also influence epigenetic programming to impact offspring health.

cytokines exert influence not only on fertility and pregnancy progression but on the developmental trajectory and health of offspring.

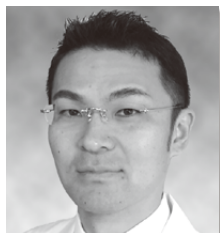
Cytokines are emerging as a key pathway through which inflammatory, infectious and chemical insults can converge and integrate, since all of these factors alter cytokine expression in the reproductive tract. We predict that cytokines operate together with availability of nutrients and physiochemical parameters to provide the signals through which embryos sense the prevailing environment and adjust their developmental program accordingly¹⁾. Defining a clear understanding of the biology of cytokine networks influencing the embryo is essential to support optimal outcomes in natural and assisted conception^{1, 7)}.

Reference

- 1) Robertson, S. A., Schjenken, J. E., Chin, P. Y., Thompson, J. G.: Female Tract Cytokines and Developmental Programming in Embryos, in *Cell Signaling During Mammalian Early Embryo Development*. Eds H Leese and D Brison, Springer, 2015.
- 2) Robertson, S. A.: GM-CSF regulation of embryo development and pregnancy. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 18: 287-298, 2007.

- 3) Sjöblom, C., Wikland, M. F., Robertson, S. A.: GM-CSF promotes blastocyst development in vitro. *Hum. Reprod.*, 14: 3069-3076, 1999.
- 4) Sjöblom, C., Roberts, C. T., Wikland, M., Robertson, S. A.: GM-CSF alleviates adverse consequences of embryo culture on placental morphogenesis and fetal growth. *Endocrinology*, 146: 2142-2153, 2005.
- 5) Ziebe, S., Loft, A., Povlsen, B. B., Erb, K., Agerholm, I., Aasted, M., Gabrielsen, A., Hnida, C., Zobel, D. P., Munding, B., Bendz, S. H., Robertson, S. A.: A randomized clinical trial to evaluate the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in embryo culture medium for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 99: 1600-1609, 2013.
- 6) Bromfield, J. J., Schjenken, J. E., Chin, P. Y., Jasper, M. J., Robertson, S. A.: Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111: 2200-2205, 2014.
- 7) Lane, M., Robker, R. L., Robertson, S. A.: Parenting from before conception. *Science*, 345: 756-760, 2014.

子宮移植の現状と将来の展望



木須 伊織

阪埜 浩司, 青木 大輔
慶應義塾大学医学部
産婦人科学教室 特任助教

略 歴

2004年3月
4月
2006年4月
2007年4月
2008年4月
2009年4月
2010年4月

2012年6月

2013年4月
2014年4月
4月

慶應義塾大学医学部卒業
慶應義塾大学病院(前期研修医)
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室(後期研修医)
稲城市立病院医員
国家公務員共済組合連合会立川病院医員
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室助教
慶應義塾大学大学院医学研究科医療科学系臨床腫瘍学博士課程入学
(文部科学省がんプロフェッショナル養成プラン)
テキサス大学MDアンダーソンがんセンター短期留学
(Department of Gynecological Oncology)
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室助教
国家公務員共済組合連合会立川病院産婦人科医員
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室特任助教

子宮性不妊女性に対する子宮移植の臨床応用は、2000年にサウジアラビアで生体間で行われて以来、約10年以上の動物実験による基礎データの蓄積を経て、2011年8月にトルコで脳死ドナーから、2012年9月にはスウェーデンで生体ドナーから行われている。これまでに計11件の人での子宮移植が行われ、2014年10月にはスウェーデンにおいて世界で初めての子宮移植後の出産が報告された。この報告により子宮性不妊によって子供を授けられない夫婦に福音をもたらし、国際的に子宮移植の臨床的展開の可能性が議論される契機となった。

子宮移植は他の生命維持臓器の移植と異なり、いわばQOL向上のための臓器移植と考えられる。本技術には産婦人科医療および移植医療の両者の立場から多くの課題が存在する。これらの課題の一部に関しては、これまでの基礎実験や人における臨床研究により検証されてきたが、未解決な課題がまだ多く残されているのが現状である。我々はこれまでに、医学的課題に関してはカニクイザルを用いて①手術技術の確立、②同種移植モデルの開発、③虚血再灌流障害の解析を主なテーマとして取り上げ基礎実験を行ってきた。手術技術においては、ドナーのリスクに配慮した子宮摘出方法、吻合血管の選択と子宮血流評価、移植子宮の骨盤内固定が重要な課題である。また、次のステップである同種移植モデル作製では、子宮移植における免疫抑制剤プロトコール作成、MHC解析サルを用いた子宮の抗原性評価、子宮の拒絶反応の診断方法を検討しなければならない。さらには、同種移植後の妊娠や周産期アウトカム、胎児への催奇形性などの検証も不可欠であるが、カニクイザルでの生殖補助医療技術(特に経頸管的胚移植)が確立されておらず、動物実験の限界も存在する。虚血再灌流障害の評価は、現在は主に温阻血許容時間を検証しており、将来の脳死・心停止ドナーからの提供を考慮した場合、これらの適格基準の決定に重要な知見となる。その他の臨床的展開を視野に入れるには、献体(cadaver)を用いた子宮移植のシミュレーションを含めた手術修練、骨盤内局所解剖を行い、安全な医療技術の習得が必要であると考え

る。また、医学的問題のみならず、子宮移植には他の生殖補助医療と同様に、倫理的、社会的問題の十分な議論が必須である。それらの問題を十分に議論した上で、解決されていない課題を明らかにしながら、その時代の生殖倫理や社会のニーズを慎重に確かめながら検討されなければならない。

子宮移植は、子宮性不妊患者が児を得るための1つの選択肢として考えられるようになり、世界では臨床応用が実現している。現在、子宮移植は臨床研究としてのいわば実験段階の位置付けであり、その安全性や有効性は不透明ではある。しかしながら、この新たな技術の臨床的展開は子宮性不妊女性に大きな福音をもたらす可能性を秘めており、十分な議論を並行させながら、我が国における臨床応用の可能性を探りたいと考える。

本講演では、我々がこれまで行ってきた子宮移植研究に触れながら、子宮移植研究の現状、課題、将来の展望について言及する。

Evidence-Based Medicine In Clinical Embryology – The Role Of Communication Between Laboratory Staff Members



**Jacques Cohen,
Ph.D.**

Director, Tyho-Galileo Research
Laboratories LLC., New York

Jacques Cohen is one of the founders of Reprogenetics, an independent PGD service based in the USA and Director of Tyho-Galileo Research Laboratories – an organization that promotes and conducts human fertilization and preimplantation research. He is a director of the ART Institute of Washington, an IVF team, which runs the joint National Institute of Health and Water Reed National Military Medical Center IVF program outside Washington DC. He is one of the founders of Life-Global/IVF-Online and Althea. He is a production consultant for Life-Global. He was trained in the 70s at Erasmus University in Rotterdam, Holland as a Reproductive Scientist specialized in *in vitro* fertilization and cryobiology. He was an embryologist at the world's first IVF clinic, Bourn Hall Clinic near Cambridge UK, where he worked with Drs. Edwards and Steptoe. He moved to the USA in 1985. He was Scientific Director of Assisted Reproduction at Reproductive Biology Associates (Atlanta GA), Cornell University Medical College (New York, NY) and The Institute of Reproductive Medicine and Science at Saint Barnabas Medical Center (Livingston, NJ). He has authored more than 300 publications, several textbooks and authored 12 patents. He is the Senior Editor of Reproductive Biomedicine Online and was the North-American Editor of *Zygote*. He was one of the founders of Alpha – Scientists in Reproductive Medicine and one of the founders of Preimplantation Genetic Diagnosis International Society - PGDIS. He is associated with several laboratories involved in IVF and PGD both in Europe and the USA. His current interests are developing technology in assisted reproduction and a suite of web-based applications for ART clinics and patients to be launched in 2016. With colleagues at Bourn Hall Clinic he was the first to freeze the human blastocyst and apply IVF to male factor infertility. In Atlanta he developed assisted fertilization and assisted hatching with Henry Malter. He was the first to apply preimplantation genetic diagnosis in the USA and chromosome screening with Jamie Grifo and Santiago Munne while at Cornell. He developed single sperm freezing, cytoplasmic transfer, CODA filtration and Global medium with colleagues while he was at Saint Barnabas Medical Center.

Retrospective data evaluation has been the backbone of new intervention analysis in assisted reproduction. Yet 'evidence-based medicine' or EBM, which is based on prospective studies, is considered the ultimate proof to show whether interventions are based on fact. In classical medical studies where subjects are patients (and not eggs or embryos), a new intervention, such as a new drug, can be clearly defined and studied accordingly. The prospective randomized controlled trial or RCT is the workhorse of EBM. It is known that EBM is less effective in complex procedures requiring skill and experience. Surgical intervention has been a prime example of this problem. Assisted reproduction clearly belongs to the complex group of interventions. Nevertheless, the RCT remains strongly advocated for studying interventions in clinical embryology (Van Steirteghem, 2008; Harper *et al.*, 2012). A recent analysis of most IVF laboratory interventions (Cohen and Alikani, 2013) has shown that the efficacy of few interventions can be proven using the typical EBM approach. The conditions for performing a reliable embryology RCT are (1) removal of technological bias, (2) randomization, (3) allocation concealment, (4) blinding and (5) analysis of data. In order to perform

these features optimally and reduce technological bias, an analysis of skill and experience of embryologists is necessary. In other words, it is necessary to approach IVF and any new intervention, such as PGS, with the aim to reduce individual differences in performance of the embryologists allocated to the study groups. An intervention may be randomized in two or more arms (one or more experimental groups and one control group for instance), but possible technological bias of embryologists needs to be assessed first. Here we will present unpublished data of an IVF laboratory in the USA, which tracked all doctors and embryologists and their performance according to the procedures they performed in the 1990's. Such staff effects have been studied before, but publications have been confined to the doctor performing the embryo transfer (Bishop *et al.*, 2013). This has been a narrow view. Significant differences in outcomes between professional staff are common for most procedures even those which are considered standard such as egg retrieval, embryo pipetting and ICSI. We postulate that the lack of uniformity of outcomes among embryologists performing procedures is mostly due to a lack of communication.

Here we will discuss the effect improved communication could have on EBM and IVF outcomes in general.

References

- 1) Bishop, L., Brezina, P.R., Segars, J.: Training in embryo transfer: how should it be done? *Fertil. Steril.*, 100: 351-352, 2013.
- 2) Cohen, J., Alikani, M.: Evidence-based medicine and its application in clinical preimplantation embryology. *Reprod. Biomed. Online*, 27: 547-561, 2013.
- 3) Harper, J., Magli, M.C., Lundin, K., Barratt, C.L., Brison, D.: When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory? *Hum. Reprod.*, 27: 303-313, 2012.
- 4) Van Steirteghem, A.: What next for assisted reproductive technology? A plea for an evidence-based approach. *Hum. Reprod.*, 23: 2615-2616, 2008.

aCGH 法による着床前スクリーニング —流産率を下げて着床率を上げるために—



大谷 徹郎

大谷レディスクリニック 院長

略 歴

1979 年
1984 年
1984 ~ 88 年
1992 ~ 93 年
1993 年
1995 年
2000 年
2011 年

神戸大学医学部卒業
神戸大学医学部大学院博士課程修了。医学博士
ワシントン大学医学部 post doctoral fellow
メルボルン大学医学部附属ロイヤル・ウィメンズ・ホスピタル clinical fellow
ドイツ・キール大学医学部留学
神戸大学医学部附属病院助教授
大谷産婦人科院長
大谷レディスクリニック院長

現在実施されている着床前スクリーニング (PGS) は、体外受精に際して受精卵を子宮に移植する前に染色体の数の異常の有無を検査する手技のことを指している。PGSの目的は、体外受精の着床率を上げて流産率を下げることにある。染色体の数の異常は出生してきたヒトでは稀であるが、受精卵の段階では極めて高頻度に認められる。図1は、女性の年齢と異数性の染色体異常を持った胚盤胞の割合の関係についての我々のデータを示しているが、35歳の比較的若い女性でも胚盤胞の約40%に染色体異常が認められ、41歳になると80%近くが異常を持っている。ただ、これはあくまでも平均であり、かなり個人差があることにも留意する必要がある。受精卵の段階でこれだけ多く認められる染色体の数の異常が、出生してきた児ではずっと少ないのはなぜか？これは、染色体の数の異常を持つ受精卵のほとんどが着床しないか、着床しても流産してしまうからである。染色体異常を持つ受精卵の大多数は着床せず、妊娠に至らない。そして、数的異常を持つ受精卵が臨床妊娠に至ったとしても、そのほとんどは流産してしまう。ある報告によれば、生まれてきた児に最も多く認められる21トリソミー、すなわち21番染色体が3本になった場合でも、着床した胎児の79%は流産してしまっている。逆に、流産胎児の染色体を調べると71%に染色体の数の異常が認

められる。染色体の数的異常が流産の原因の中で大きな割合を占めることは産婦人科医には周知の事実である。

ところで、体外受精を受けても必ずしも妊娠するわけではない。流産率もかなりある。日本産科婦人科学会が体外受精の毎年の全国のデータを集計して公表しているが、妊娠率は女性の年齢とともに低下し、流産率は逆に年齢とともに高くなっている。すなわち、女性の年齢が高くなると体外受精を受けても妊娠しにくくなり、妊娠しても流産しやすくなってしまっているわけである。この原因は三つ考えられ、一つは卵巣に残っている卵子の数が減ること、卵子の老化により胚盤胞まで育ちにくくなること、そして他の一つは受精卵の染色体の数の異常が増えることにある。

無論、不妊治療にあたる医師は治療後の妊娠率を上げて流産を防ぎたいと考えている。着床前診断という言葉についてまわる「命の選別」という言葉があるが、PGSは着床率を上げて流産率を下げることを目的としており、「命の選別」にはあたらない。実は、体外受精に携わるほとんどの施設が流産を避けるために染色体の数の異常のスクリーニングを実施している。すなわち、前核の数を数えて、例えば3個確認される場合にはすべての染色体が2本ではなく3本ある染色体の数の異常で、着床してもほとんどが流産するので排除している。さらに、受精卵の見かけによる選別も一般に実施されている。見かけの良い受精卵の方が着床しやすいと考えられているために受精卵にグレードを付けて選別している。しかしながら、見かけの最も良い胚盤胞でも55%に染色体の数的異常が認められ、グレードの悪い受精卵と比べて染色体の数の異常の割合はそんなに変わらないことが報告されている。

そこで、受精卵の染色体を調べて、染色体の数の異常のない受精卵を子宮に戻せば、妊娠率が上がって流産率が下がるのではないかと考えられた。この目的で始められたのがPGSである。ところが、初期のPGSでは期待されたような結果は得られなかった。流産率は下がったが、着床率が向上しなかったのである。その原因は二つあったことが判明している。一つは、バイオプシーの結果と

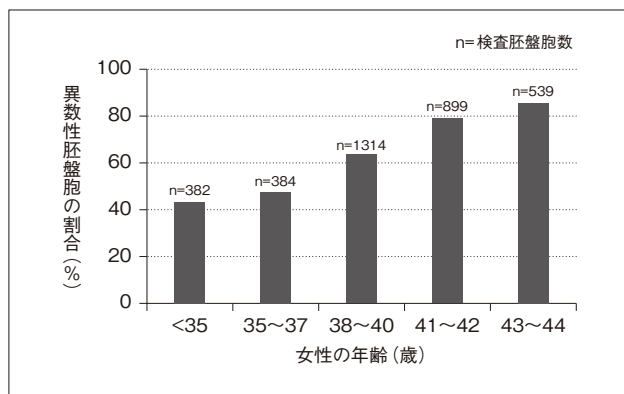


図1 女性の年齢と染色体異数性胚盤胞の割合

して受精卵の着床能が下がってしまっていたことであった。初期のPGSでは技術的問題もあり、培養3日目くらいの受精卵から1～2割球を採取していたが、この方法では着床率が下がることが判明している。拡張胚盤胞からのバイオプシーであれば着床率は下がらないので、現在は世界的に胚盤胞からのバイオプシーが主流である。極体を用いて着床前診断も可能ではあるが、廃棄物の検査で精度が悪くなってしまう。図2の通り、着床前診断は実施せず、バイオプシーした受精卵とバイオプシーをしなかった受精卵の2個を子宮に戻してどちらが着床したのかを比較した研究で、3日目の割球をバイオプシーした場合は39%も着床率が下がったのに対し、胚盤胞からのバイオプシーでは着床率に有意の影響はなかったと報告されている。一方、胚盤胞からのバイオプシーでは栄養外胚症の細胞を調べるので、その染色体の数が、後に胎児になるICMすなわち内細胞塊の染色体と同じであるかどうか問題になるが、複数の研究で97%以上の確率で同じであることが判明している。そして、旧型のPGSがうまくいかなかったもう一つの原因が染色体すべてを調べることができなかった点にある。FISH法で実施していたのであるが、最大でも前染色体の半分、12種類しか調べることができなかった。しかも、FISH法は高い技術を要し、実施する施設によって精度がかなり違っていた。最近のPGSでは、胚盤胞からバイオプシーして遺伝子チップなどを使って24種類の染色体すべてを調べることで以前のPGSの限界を乗り越えることが可能となっている。最近のすべての染色体を調べるPGSには、我々が採用しているaCGH法以外にもSNPアレイ、qPCR、NGSなど何種類かの検査法があり、それぞれに若干のメリットデメリットがあるが、流産率を下げて着床率を上げるという結果に大きな違いはない。前述のように染色体の数的異常を持つ胚盤胞の割合は年齢とともに増加する。したがって、年齢の高い患者では染色体正常の受精卵がなかなか見つからないという問題が生じる。しかしながら、染色体異常を持つ受精卵を移植して着床しないだけならまだしも、流産に終わると貴重な時間を浪費するだけではなく、場合によってはアッシャーマン等で着床障害を発症する可能性もある。

ところで、ある医療手技が有効であるかどうかを検討するにはランダム化比較試験がもっとも信頼性が高いと考えられている。すべての染色体を調べるタイプのPGSについては現時点で4本のランダム化比較試験が報告されているが、いずれもPGSが有効であるとの結果である。我々の結果でも日本産科婦人科学会の報告に比較してPGSを受けた症例では流産率が下がって着床率が上がっている(図3、図4)。今後、体外受精、特に単一胚移植で移植する胚を決定する際に、胚の染色体が正常化どうかを検討することは、流産率を下げて着床率を上げるという意味において臨床的に極めて有用であると考えられる。

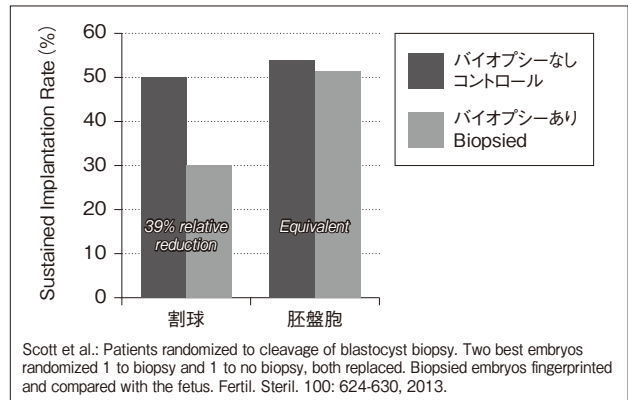


図2 割球のバイオプシーと胚盤胞のバイオプシー

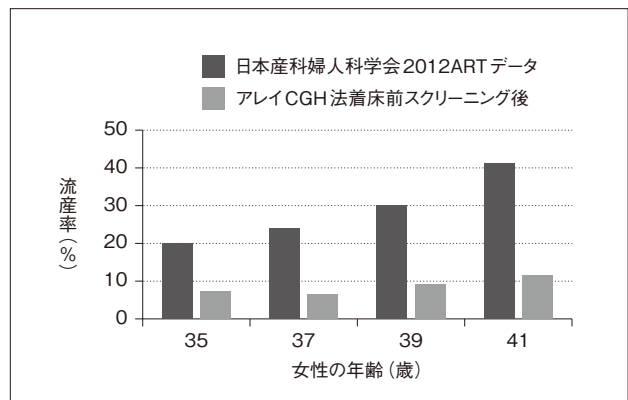


図3 流産率

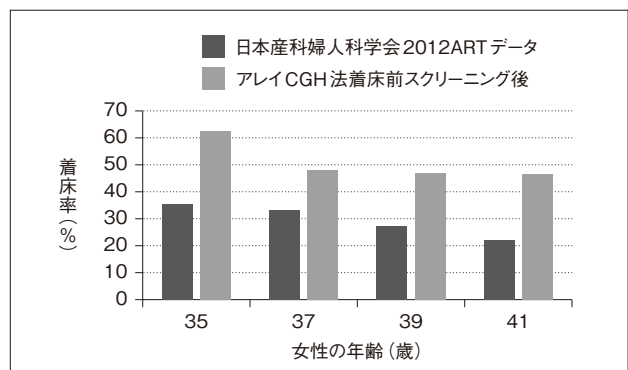
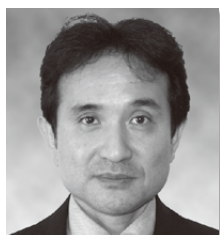


図4 胚移植後の着床率

がん・生殖医療ネットワーク構築の現状（岐阜モデル）



古井 辰郎

岐阜大学大学院
医学系研究科・産科婦人科学
分野 准教授

略 歴
1990年

岐阜大学医学部医学科卒業
岐阜大学病院研修医（産科婦人科）

1991年
1995年
同年9月
1999年2月～

岐阜県立岐阜病院産婦人科
岐阜大学大学院にて学位取得
米国テキサス大学M.D.Anderson Cancer Center（ポスドク）
岐阜大学病院、岐阜大学医学部、現職

日本産科婦人科学会専門医、日本生殖医学会専門医、日本体育協会認定スポーツドクター、
日本がん・生殖医療研究会理事、日本生殖医学会幹事

著 書

Ovarian Cancer 5 (1998), がん・生殖医療・妊孕性温存の診療 (2013), 卵巣組織凍結・移植
(2013), 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き 2014年版

乳がんをはじめとした若年がん患者の増加と、診断および集学的治療の進歩はがんサバイバーの増加をもたらした。これらががんサバイバーのQOL向上により注目が集まるようになってきている。こういった問題を考える上で、手術、化学療法、放射線療法によって生じる生殖機能の障害、とりわけ妊孕性の低下は大きな問題である。一方、これら若年がん患者は診断されてから治療までの短い期間に同時進行で多くの自己決定を強いられている。しかしながら、がん治療と妊孕性に関しては、それを専門として扱う施設や医療従事者が異なるため、患者に最適な提案を迅速に提供することを困難にしている。がん治療と生殖医療の進歩によって、がん・生殖医療の重要性はますます増加しており、国内外でも

治療前の情報提供、適切な妊孕性温存の提供の必要性が認識されるようになってきている。がん治療を最優先しつつ最適な妊孕性温存の選択肢についての決定を支援するためには、がん治療医のみならず、生殖医療専門医、看護師、心理士、薬剤師、そしてソーシャルワーカーからなるチームの存在が不可欠である¹⁾。欧米のFertiPROTEKT, Oncofertility Consortium, 国内では日本がん・生殖医療研究会 (JSFP) が若年がん患者の妊孕性に関わる支援を目的として2013年に設立され、がん・生殖医療の普及、多職種の医療従事者 (healthcare provider) の連携の構築を試みている。

全国的なネットワークに対して、各地域でのより具体的な医療連携も、がん・生殖医療を考える上で重要と考

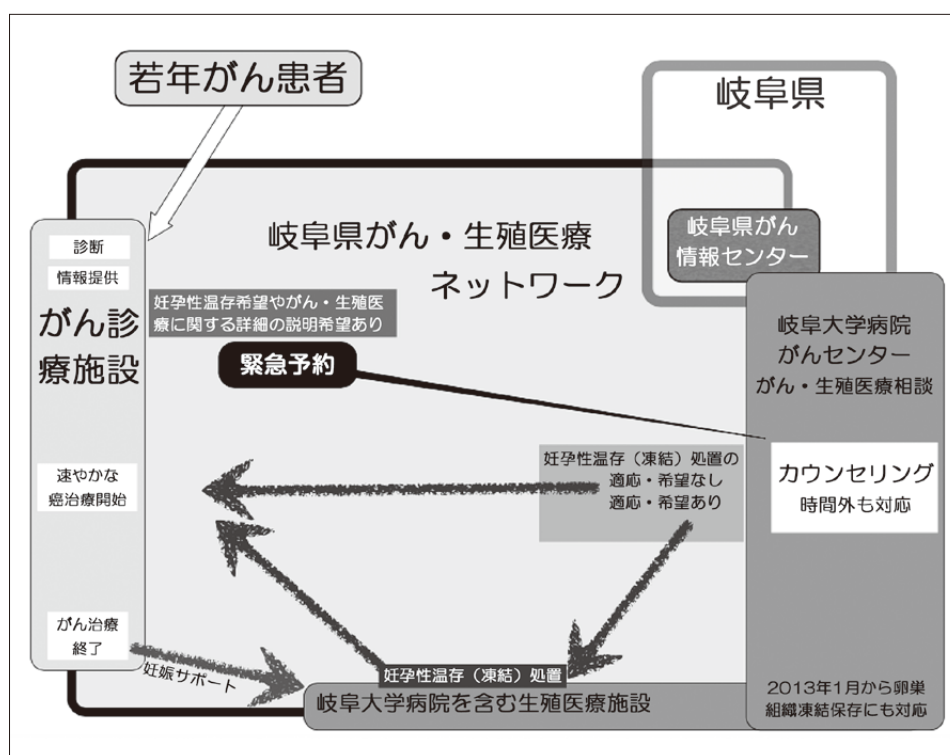


図 1

えられる。こういった発想から岐阜県がん・生殖医療ネットワーク (Gifu Patients, Oncologists and Fertility specialists : GPOFs) が³⁾、2012年2月に県内24機関 (医療機関, 研究施設, 行政等) の52部門から116名の参加を得て発足した。

GPOFsでは、がん治療医や生殖医療専門医、看護師、心理士など現場のhealthcare providerのみならず、医療倫理専門家、医療行政官なども交えてそれぞれの立場からがん・生殖医療に関する意見交換の場を設けている。実際の診療においては、**図1**に示すような流れで患者に対するカウンセリング、妊孕性温存に関する自己決定支援、実際の妊孕性温存処置などが行われている^{2,3)}。

本発表では、岐阜県でのがん・生殖医療ネットワーク (岐阜モデル) の立ち上げから現状と課題について言及したい。

参考文献

- 1) 鈴木直：29 海外でのがん・生殖医療の取組みと日本がん・生殖医療研究会の役割. 日本がん・生殖医療研究会 (監), 鈴木直・竹原祐志 (編), がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 250-259, 医歯薬出版, 2013.
- 2) ぎふがんねっとホームページ「将来の出産に備えて」 [<http://gifugan.net/byoki/syussan/>]
- 3) 岐阜大学医学部附属病院がんセンター がん・生殖医療相談 [<http://hosp.gifu-u.ac.jp/center/gan/reproduction/gan-seisyoku.html>]

若年子宮内膜がん治療における医療連携



牛嶋 公生

久留米大学産婦人科 教授

略 歴

1983年

1983年～現在

1990年

1990～1992年

2000年

2004年

2014年5月～現在

久留米大学医学部卒業

久留米大学医学部産科婦人科学教室、久留米大学病院ならびに国立佐賀病院、国立小倉病院、公立八女病院、国立久留米病院に勤務

医学博士取得

米国テキサス大学ダラス校に留学

久留米大学医学部産科婦人科学教室講師

同助教授(現准教授)

同主任教授(産婦人科学講座)

日本産科婦人科学会理事、同腫瘍委員会委員、日本癌治療学会代議員、日本産科婦人科学会専門医、日本婦人科腫瘍専門医、日本がん治療認定医

日本の子宮内膜がん罹患数が著しく増加している。浸潤がん症例数の比較では2008年以降、頸がんを上回っている。その中で40歳未満の患者も増加しており、2011年の日産婦学腫瘍委員会登録では全内膜がん8,217例中434例(5.3%)に達している¹⁾。若年子宮内膜がん患者はほとんどが月経不順や不正性器出血を認めているが、3割が不妊症のスクリーニング中に内膜がんが発見されている。

若年者子宮体がんは、大部分の症例が組織学的にはエストロゲン依存性の子宮内膜増殖症を背景とした高分化型類内膜腺がんである。そこで、妊孕性温存を必要とする患者で腫瘍が子宮内膜に局限していると思われる症例には、プロゲステロンを用いた保存的治療が行われてきた。現在、本邦で子宮内膜がんに唯一使用可能なプロゲステロン製剤はMPA (Medroxyprogesterone ヒスロンH)のみである。治療成績は報告により異なるが、日本で行われた前向き試験では600mg/日を6カ月間使用して病巣消失率67%(腺がん55%, 異型増殖症83%)という結果であった。そのうち妊娠を希望していた20症例のうち12例が妊娠し、8例に健児が得られている²⁾。

本治療法における問題点の一つは、効果判定が内膜搔爬による病理学判定に委ねられる点である。組織学的にホルモン剤による修飾が見られるため、見慣れていない病理医は誤った病理診断をしてしまう。また、組織量が十分なのか、変性した腺がviableなのかどうか、治療を中止すべきか、継続するのかの判断も悩む場合が多い³⁾。もう一点は、病巣が一旦消失しても容易に再発する点である。我々の検討では5年間の観察期間の間に半数が再発した。肥満の症例(BMI > 25)、治療終了後にホルモン剤による消退出血や排卵誘発などを行わなかった例に再発率が高かった⁴⁾。ホルモン療法を受けた若年内膜がん患者はもともとunopposed estrogen環境にあり、自然妊娠は期待し難い。妊孕性温存治療後も妊娠例は少なく、1970年から2001年までの70論文をreviewした報告でもわずか26症例であったと記載されている⁵⁾。妊娠を希望している患者の多くが病巣消失後に不妊治療を受

けたが妊娠に至らず、受診しないうちに再燃している場合が多い。近年のART技術の進歩により妊娠例も数多く認められるが、そのほとんどがIVF-ETによるものである。病巣消失後に不妊治療が開始されても、比較的年齢の若い例でははじめからIVF-ETが施行されない例が多く、また頻回の内膜搔爬とプロゲステロン投与の影響で内膜が厚くなりにくく、着床しにくいとの報告もある⁶⁾。

保存的治療が行われた若年内膜がん患者は、再発までの期間が限定されている。最も早期に妊娠成立が望める方法での不妊治療が必要であり、治療中断時も腫瘍を治療した医師の定期的な受診が求められる。妊孕性温存の目的達成のためには、十分な患者への説明と理解、婦人科腫瘍医、病理医、生殖内分泌医間の緊密な連携による早急な積極的不妊治療への移行もしくは継続的なホルモン投与による管理が望ましい。

参考文献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告。日産婦誌, 66: 1023, 2014.
- 2) Ushijima, K., et al.: A multicenter phase II study of Fertility-Sparing treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. J. Clin. Oncol., 25: 2798-2803, 2007.
- 3) Wheeler, D., et al.: Histologic Alterations in Endometrial Hyperplasia and Well-differentiated Carcinoma Treated With Progestins. Am. J. Surg. Pathol., 31: 988-998, 2007.
- 4) Park, J. Y., et al.: Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur. J. Cancer, 49: 868-874, 2013.
- 5) Jadoul, P., et al.: Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. Fertil. Steril., 80: 1315-1324, 2003.
- 6) Elizur, S. E., Beiner, M. E., Dor, J., et al.: Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. Fertil. Steril., 88: 1562-1567, 2007.

ART時代の腹腔鏡治療 ～子宮内膜症・筋腫合併不妊症に対する複合的治療戦略～



堤 治

山王病院 院長
国際医療福祉大学大学院生殖
補助医療胚培養分野 教授

略 歴

1976年 東京大学医学部医学科卒業
1984年 卵子成熟機構の研究により医学博士の学位授与(東京大学)
1985年 米国National Institutes of Health留学
1992年 東京大学医学部附属病院産科婦人科講師・病棟医長(腹腔鏡下手術開始)
1999年 東京大学医学部附属病院分院産科婦人科学講座教授
東京大学医学部附属助産学校校長
2001年 東京大学医学部附属病院産科婦人科学教室教授
東宮職御用掛
2008年 現職

日本受精着床学会理事、日本産科婦人科内視鏡学会常務理事・技術認定医、日本内視鏡外科学会理事・技術認定医、日本産科婦人科学会専門医、日本生殖医学会専門医、環境ホルモン学会理事

はじめに

我が国ではARTによる妊娠、出産は出生児27人に1人と、ART全盛時代を迎えているが、不妊症の診療において内視鏡検査治療の意義も忘れることができない。演者の所属する山王病院リプロダクション・婦人科内視鏡治療センターでは、不妊診療にARTと内視鏡の両者をバランスよく適用することを心がけている。不妊症の検査、治療には細径腹腔鏡を積極的に実施し成果を挙げ、必要な場合は年齢等も考慮してARTへのステップアップをはかる。また、不妊に関係する子宮内膜症や子宮筋腫の治療に手術療法が必要な場合、原則として全例腹腔鏡による治療を行い、開腹手術は回避する。異所性妊娠や、まれではあるが採卵後の腹腔内出血の処置にも腹腔鏡が用いられる。本講演では、当センターで行うART時代の腹腔鏡治療の実際をお示しする。

1. 不妊症検査・治療

腹腔鏡の適用となるのは、卵管性不妊が疑われる場合がメインであるが、子宮内膜症・多嚢胞性卵巣症候群が疑われる場合、さらに原因不明の長期不妊が挙げられる。不妊症検査として腹腔鏡下に通色素検査を行うのと同時に、癒着剥離や子宮内膜症病巣除去、多嚢胞性卵巣焼灼などが腹腔鏡下に実施される。

具体的に細径腹腔鏡の実際を述べる。3mm径スコープを臍部より腹腔内に直接挿入するダイレクト法によりアプローチする。通常、3mm径の操作鉗子2本を加える。子宮側より色素液(インジゴ)を注入し卵管通過性を確認する。その後、大量(300mL程度)の生理的食塩水で卵管をフラッシュする。卵管疎通性および腹腔内の環境が改善され、妊孕性改善につながると考えられる。日帰り手術も可能であるが、当センターでは1日入院で実施している。

子宮内膜症

不妊患者の腹腔内の観察により約50%に子宮内膜症が発見される。ブルーベリースポット等の腹膜病変に対し

ではレーザーないし電気メスで焼灼する。腹腔鏡の利点を生かし、微小な病変までくまなく探し出し適切な処置を行うことが重要である。卵巣や卵管周囲の癒着病変の癒着剥離も行う。手術周期は避妊せず、当該周期の妊娠例も少なくない。大きなチョコレート嚢胞の場合は細径の適応とはせず、別項で述べる。

多嚢胞性卵巣症候群

多嚢胞性卵巣症候群では腹腔鏡手術による卵巣表面の焼灼を行う。3mm径のシステムで実施する場合、卵巣表面は電気メスまたはレーザーで処置する。従来、開腹下に行われた卵巣楔状切除は、技術的には可能であるが、卵巣の容量の減少、術後癒着等の問題があり実施しない。術後速やかな排卵機能の回復が期待される。

卵管水腫

術前超音波検査で卵管水腫が疑われる場合、MRI検査により精査を加える。術前インフォームド・コンセントを十分に行い、腹腔鏡で卵管水腫が確認された場合は卵管切除を実施する。その際、卵巣の栄養血管を損傷しないよう注意する。切除術を行う場合は、鉗子挿入部1カ所を5mm径にサイズアップする。

ハイブリッド内視鏡手術

不妊症の診断治療のために腹腔鏡と子宮鏡を同時に施行する機会が増えつつある。当センターでは卵管鏡も加え「トリプル・スコープ」として不妊診療に応用している。腹腔鏡と子宮鏡の併用は単に同時に加療が行えるだけでなく、より安全な子宮鏡下手術の実施にも有用性が高い。子宮鏡下手術は子宮内腔の病変に対して行われ、主に子宮粘膜下筋腫や子宮内膜ポリープの切除、中隔子宮に対する中隔切除、アッシャーマン症候群に対する子宮内腔の癒着切離などに有用である。

2. 子宮内膜症

子宮内膜症は月経困難症を主訴とする場合もあるが、

不妊の原因にもなる。当リプロダクション・婦人科内視鏡治療センターで実施された腹腔鏡で、不妊患者ないし子宮内膜症性嚢胞を対象とするバイアスもあり、全患者の50ないし60%において子宮内膜症が存在する。不妊検査の場合、先に述べたように3mm径のシステムで焼灼などの処置を行うが、チョコレート嚢胞の場合は通常10mm径のスコープを用い5mm径の鉗子2ないし3本を使用する。

チョコレート嚢胞の術前に必要なことは、超音波検査やMRI検査などの画像診断による悪性すなわち卵巣がんの否定である。血中腫瘍マーカーCA125およびCA19-9は内膜症でも高値を示すが、極めて高値ないし急激な増加は悪性変化を疑う。卵巣予備能の事前評価としてAMH測定もルーチン化し、術後の推移を観察する。

手術の要点は、卵巣実質への侵襲を極力軽減することである。腹腔鏡の利点すなわち拡大視と無死角の操作性、様々なパワーソースの利用が挙げられる。チョコレート嚢胞はダグラス窩ないし骨盤腹膜への癒着が必発しており、剥離操作は開腹より優れる。嚢胞の卵巣実質からの剥離も拡大視により細血管を処理、実質を愛護的に操作し、止血操作も最小限にとどめる。

3. 子宮筋腫

子宮筋腫は生殖年齢にある女性の3人に1人はもつといわれるほど、頻度の高い良性疾患である。不妊に関係し、手術を必要とする子宮筋腫は粘膜下筋腫と子宮内膜を圧排、内腔を変形、拡張する筋層内筋腫が主なものである。前者は子宮鏡下筋腫核出術が適用され、後者は腹腔鏡の適応となる。

腹腔鏡下手術は開腹と異なり、腹腔内の限られたスペース内で実施するという制約があり、巨大なものや多発性のものは難度が高くなる。およそ500gを超えると難度が高まり、1kgを超えるものはより高難度で術前ホルモン療法やハンドアシストなどの工夫を加えることが多い。

子宮筋腫核出術(laparoscopic myomectomy: LM)は腹腔鏡下に切開、剥離・摘出、縫合、筋腫回収を行う。筋腫核を回収するためモセレータを使用することが必要になるが、術前の悪性腫瘍の否定が必須となる。

腹腔鏡補助下筋腫核出術(laparoscopically assisted myomectomy: LAM)は1994年演者が考案したもので、LMと区別される。3ないし4cmの小開腹創を利用し、いわゆるハンドアシスト手術として実施する。筋腫総重量2kg、筋腫個数90個など広い範囲で適用し、開腹手術を回避する。大きな開腹による患者の負担を軽減させ、術後癒着の防止にも有用である。

ハイブリッド療法

筋腫核出後の避妊期間は症例によるが、当センターでは通常3カ月程度を設定している。術前ホルモン療法を3周期実施した場合は6カ月を必要とする。年齢の高い症例においては、筋腫治療前に採卵を行い、術後に移植することが増加している。ARTと腹腔鏡を併用するこ

とから「ハイブリッド」療法と名付け、良好な成果を得ている。

4. 異所性妊娠

異所性(子宮外)妊娠は、かつて婦人科救急疾患の代表的なものであったが、鋭敏な妊娠診断薬(hCG測定法)や経膈超音波法の進歩により早期に発見されるようになった。ART妊娠では特に妊娠4週でhCG測定が実施され、5週から経膈超音波による胎嚢検出が行うため、ほぼ無症状の時期に診断され、腹腔鏡による治療が実施される。

未破裂の卵管妊娠に対しては、卵管を温存する腹腔鏡下卵管線状切開または腹腔鏡下卵管摘出術が実施される。前者の術後にはhCGの高値が継続するpersistent ectopic pregnancy (PEP) 発生の頻度が高いことや卵管妊娠の再発もまれでないことから、ART患者ではインフォームド・コンセントのもと、後者を選択することが多い。

子宮内膜幹細胞の特性の解析



加藤 聖子

九州大学大学院医学研究院
生殖病態生理学分野 教授

略 歴

1986年

九州大学医学部卒業

九州大学産科婦人科学教室に入局

1989～1992年

米国ラ・ホヤがん研究所留学

1992～1998年

九州大学生体防御医学研究所助手

1998～2009年

同講師

2009～2012年

順天堂大学医学部産婦人科講座准教授

2012年～現在

九州大学医学研究院生殖病態生理学分野(産科婦人科)教授

日本産科婦人科学会常務理事, 日本婦人科腫瘍学会常務理事, 日本がん学会評議員, Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynaecology (AOFOG) : Executive Board, The Journal of Obstetrics & Gynecology Research (JOGR) : Editor in Chief, International Journal of Clinical Oncology (IJCO) : Editorial Board

子宮内膜は初経から閉経までの間, 月経一増殖期一分泌期という変化を周期的に繰り返している。近年, 様々な成体組織やがん組織に自己複製能と多分化能を持つ幹細胞の存在が報告されており, 再生能力の高い子宮内膜には組織幹細胞の存在が示唆され, 世界中の研究室で子宮内膜幹細胞の分離・同定が試みられている。組織幹細胞を同定する手段として, DNA 結合色素Hoechst33342で細胞を染色し, UVで励起させた際, 450/600nmの波長を暗く発現している細胞集団side population (以下SP細胞) をフローサイトメトリーで分離する方法が用いられている。我々は子宮内膜よりSP細胞を分離し, 子宮内膜幹細胞の研究を続けている。

ヒト子宮内膜SP細胞の解析

まず, CD9が子宮内膜の腺上皮に, CD13が間質に優位に発現していることを確認後, 子宮筋腫で子宮摘出した患者から同意を得て採取した子宮内膜をコラゲナーゼ処理後初代培養した。CD9とCD13の抗体を用いて, 腺上皮と間質に分離後, 上記方法にてSP細胞の有無を解析したところ, 両者にSP細胞は存在した。

それぞれの子宮内膜SP細胞は長期増殖能を示し, 腺上皮と間質類似細胞に分化したことより(図1), 幹細胞様あるいは前駆細胞の性質を持つと考えられた¹⁾。

ラット子宮内膜SP細胞の解析

子宮内膜を起源とする疾患は子宮内膜症や子宮体がん

子宮内膜 SP 細胞の腺上皮様細胞への分化

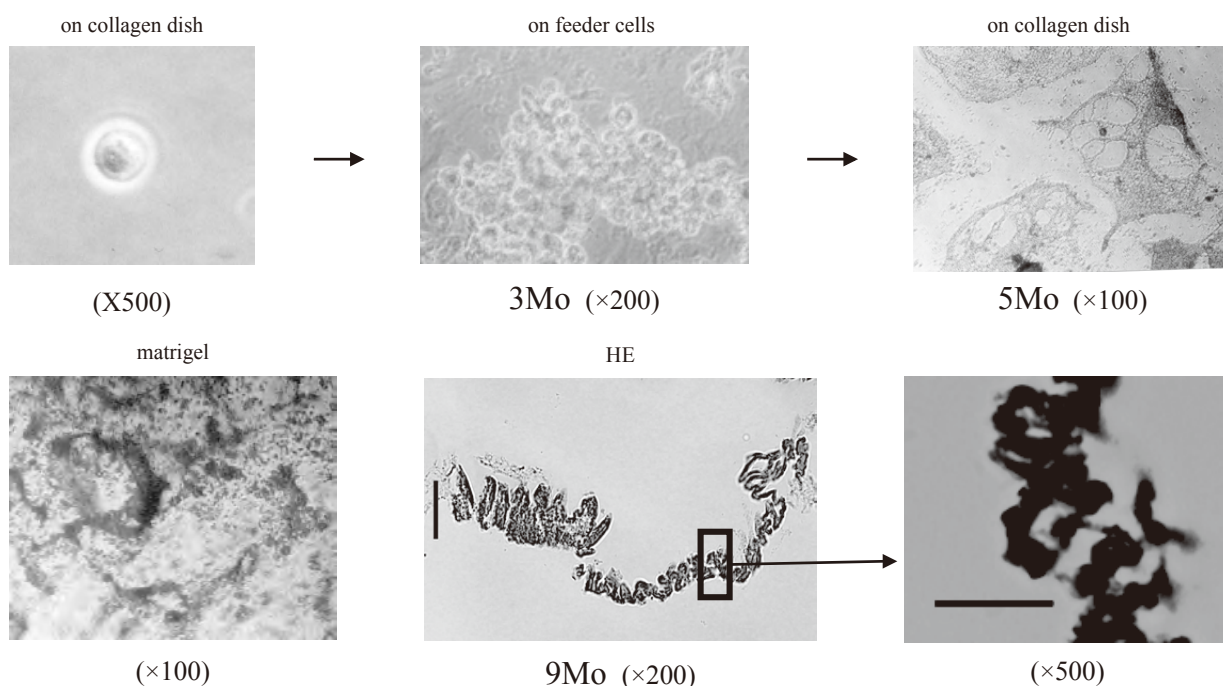


図 1

がある。また、両者はエストロゲン依存性疾患である。これらの疾患発症への子宮内膜幹細胞の関与を検討するため、不死化ラット子宮内膜細胞株であり RENT4 細胞より SP 細胞と non-SP (NSP) 細胞を分離し解析した。子宮内膜症や子宮体がんには活性化型 Ras のシグナルが関与していることが知られている。不死化ラット子宮内膜細胞株 (RENT4) より分離した SP 細胞と non-SP 細胞に活性化型 KRAS 遺伝子を導入し細胞株を樹立 (RSP-K12V 細胞と RNSP-K12V 細胞) し、それらの生物学的特性を解析した。RSP-K12V 細胞のみが、長期増殖能・継代的な腫瘍形成能を獲得し、エストロゲンレセプター活性の上昇も見られた²⁾。この結果は子宮内膜症や子宮体がん発生機構への正常子宮内膜幹細胞の関与を示唆している。

今後の展望

妊娠が成立するためには様々な条件が必要であるが、受精卵の子宮内膜への着床は最も重要なイベントである。我々は着床現象のモデルとしてコラーゲンピトリゲルを用いた 3 次元培養の解析法を試みている。絨毛細胞株 HTR8-SVneo 細胞より分離した SP 細胞は上皮間葉移行 (EMT) に関連するパスウェイが亢進しており、この EMT は子宮内膜との共培養で誘導されることを見出し、おり子宮内膜幹細胞の関与を現在検討中である。

今後は子宮内膜幹細胞の子宮内膜症・子宮体がんの発症、着床現象への関与についての解析を進めて行く予定である。

参考文献

- 1) Kato, K., Yoshimoto, M., Kato, K., Adachi, S., Yamayoshi, A., Arima, T., Asanoma, K., Kyo, S., Nakahata, T., Wake, N.: Characterization of side population cells in human normal endometrium. *Hum. Reprod.*, 22: 1214-1223, 2007.
- 2) Kato, K., Kusunoki, S., Inagaki, T., Yusuf, N., Suga, S., Terao, Y., Arima, T., Tsukimori, K., Takeda, S.: Side-population cells derived from non-tumorigenic rat endometrial cells are a candidate cell of origin for malignant endometrial tumors. *J. Stem. Cell. Res. Ther.*, doi:10.4172/2157-7633.S7-003, 2012.

生殖医療の現場から



岡 親弘

東京HARTクリニック 院長

略 歴

1984年

慶應義塾大学医学部卒業

1992年

慶應義塾大学病院産婦人科に入院、不妊症・不育症の研究治療を行う

1995年

中川産婦人科にて、産科・一般不妊症の治療を専門に行う

ローズレディースクリニック等々力を開設

2000年12月

広島HARTクリニックの高橋先生とスタッフの協力を得てIVF・ICSIを開始

2010年

不妊症専門クリニックである東京HARTクリニックを渋谷に開業

南青山へ移転し、現在に至る

産婦人科専門医、日本生殖医学会生殖医療専門医

近年、体外受精の治療の進歩に伴い広く多くの体外受精児が生まれており、不妊治療には不可欠な治療法になっている。しかし、画一的な治療では成功しない症例も経験し、勉強させられる。今回、治療に苦慮した症例を2例報告し考察を加えた。同様な症例は海外からも報告されている¹⁻⁴⁾。

症例1

患者(M.Y.) 38歳、2013年12月3日に人工授精1回、体外受精1回、ICSI 1回失敗し挙児希望にて当院初診。月経は37～38日型であるが、不整であることが多かった。結婚は33歳。不妊歴3年。妊娠歴はない。他院での不妊治療歴は1年間であり、人工授精1回、体外受精はクロミッド周期採卵で、トリガーは点鼻薬を使用し、採卵2回(採卵1回目；採卵数9個、媒精にて受精し、胚盤胞1個凍結。融解胚移植するも妊娠せず。採卵2回目；採卵数2個、ICSIするも移植に至らず)。AMH27.1～41.2pmol/L、精液検査；量2.5mL、濃度 47×10^6 /mL、運動率60%、他医から紹介される。原因不明不妊症と診断し、当院での体外受精を開始した。

体外受精1回目；月経開始3日目からFSH225単位連日皮下注、卵胞径が1.4cmでアンタゴニスト連日投与開始し、トリガーとして生理開始15日目のPM11時にHCG10,000単位皮下注した。卵胞は右6個、左4個であった。採卵は右1個、左2個、2個が成熟卵でICSIを行い、正常受精1個、Day2で2分割、Day5で2分割と发育停止しておりキャンセルとなった。

体外受精2回目；卵の質が悪い、かつICSIによる卵子の活性化が不十分と考え、IVF予定とし、ロング法でFSH225単位連日投与した。卵胞は右6個、左8個HCG5,000投与3日前に血中 E_2 は3,725pg/mLであった。採卵は右1個、左4個であった。媒精で2PNは1個であり、Day5には发育が2分割で停止していた。

体外受精3回目；卵の質を良くする可能性があるため1周期OCP内服し、アンタゴニスト法とし、誘発はHMG225 IU連日投与で行いトリガーはHCG10,000 IU

を投与した。卵胞は右6個、左3個であった。採卵数は3個、媒精で精子は接着しているが、正常受精は0個で分割しなかった。

体外受精4回目；ここまでの結果で、おそらく排卵の引き金の効果がHCGでは不十分なこと、受精のとき卵子の活性化が十分に起こっていない可能性があるので媒精で受精を行うことを患者に説明し、月経開始前に1週間ジュリナ(E_2) 1mg/日内服し、トリガーは点鼻薬で行うためにアンタゴニスト法で行い、卵巣刺激はHMG300連日投与で行った。卵胞は右7個、左10個であった。採卵数は9個、精子は不良であったためICSIとし、8個正常受精し、Day3で7分割1個を移植した。その他はDay3で5分割1個、4分割1個、2分割4個であった。胚盤胞にはならなかった。受精方法がconventional ICSIであったため活性化が十分起こらなかったと説明し、精子の状態が媒精での受精は難しくなっているためmodified ICSI (M-ICSI)⁵⁾にすることを説明し5回目の治療を行った。

排卵誘発は4回目と同様に行った。卵胞は右9個、左8個であった。採卵数は16個、受精は媒精にて正常受精は8個中6個、M-ICSIにて正常受精は8個中8個であった。3日目に5～8分割13個、Day5に胚盤胞1個(媒精)移植し、Day5に胚盤胞5個(M-ICSIによる3個、媒精による2個)ガラス化保存し、Day6に2個(媒精による2個)ガラス化保存した。新鮮胚盤胞移植では妊娠せず、ガラス化胚盤胞(M-ICSIによる)1個融解移植し妊娠継続中である。

症例2

患者(J.F.) 33歳、2012年6月28日人工授精10回、顕微授精1回失敗し挙児希望にて当院初診。結婚は30歳。不妊歴3年、他院でのAMH11.3ng/mL、Day3採血でFSH10.4mIU/mL、LH9.7mIU/mL、テストステロン67ng/dLであった。妊娠歴はなかった。初診時診断はPCOと男性因子であった。

当院での体外受精はアンタゴニスト法2回、ロング法

3回、いずれも低用量ピルを1周期内服し前処置を行い、すべてICSIで行った。新鮮胚移植を予定したが、OHSS回避と胚の発育が遅いため行わなかった。5回の採卵で計11個の胚盤胞(③～⑤の段階でDay5にAB×2, BB×1, Day6にBB×4, BC×2, CB×2)がガラス化保存できた。

2013年1月16日にホルモン補充(HRT)周期のDay5に2個融解移植した。2013年7月27日にHRT周期でDay5に1個融解移植した。2013年12月14日にDay6で2個融解移植した。2014年2月14日に自然排卵周期で排卵後5日目に融解移植したが、いずれも血中hCG37mIU/mLまでの値であった。着床に問題があると考え、HRT周期のDay5の子宮内膜をcurettageして、病理学的に子宮内膜日付診を行った。結果はPOD3(排卵後3日目)であった。HRT周期のDay7にガラス化胚盤胞2個融解移植し、健児を1人出産した。

考察

症例1は、HCGレセプターが十分機能していないため卵子が卵胞壁から離れ難く、採卵数が少なくなり、受精の準備が十分できていないため、正常受精率が低く、胚盤胞に到達しなかったと考えられる。さらに、conventional ICSIでは卵子の活性化が十分に誘起できなかったため受精率が低く、受精後の発達が遅く胚盤胞に到達できなかったと思われる。

他院の治療歴からGnRHアゴニストでトリガーを行いIVFで受精させれば胚盤胞ができていること、conventional ICSI周期で移植できる胚はできなかったことを深く考えていれば、もう少し早く妊娠したかもしれない。海外の論文では8回目の採卵で生児を得ていることから難しい症例なのだと思う¹⁾。GnRHアゴニストをトリガーとしmodified ICSIで胚盤胞が得られたことから、卵の活性化の効果があったと考える。

症例2については、7個のガラス化胚盤胞を自然排卵周期やHRT周期のDay5やDay6に移植して妊娠せず、Day7に移植して妊娠出産できた。同様に行い継続妊娠中の症例もあるが、稀にみられる症例と思われる。海外の論文では4回のIVFと3回の卵子提供治療に失敗した後、子宮内膜の受容能を調べるendometrial receptivity array test (ERA)を着床期内膜組織に試み、着床期ウインドウに2日のずれを認め、黄体ホルモン投与後7日目に提供卵子での胚盤胞2個を移植し、2人の健児を得ている。反復着床不成功例では4人に1人は着床期ウインドウのずれがあるとの報告もあり、子宮内膜の受容能を個別に確実に調べる方法の確立が望まれる⁴⁾。

参考文献

- 1) R. Beck-Fruchter, A. Weiss, M. Lavee, et al.: Empty follicle syndrome: successful treatment in a recurrent case and review of the literature. Hum. Reprod., 27: 1357-1367, 2012.
- 2) F. Lok, J. Pritchard, H. Lashen.: Successful treatment of empty follicle syndrome by triggering endogenous LH surge using GnRH agonist in an antagonist down-regulated IVF cycle. Hum. Reprod., 18: 2079-2081, 2003.
- 3) D. Griffin, R. Feinn, L. Engmann, et al.: Dual trigger with

gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. Fertil. Steril., 102: 405-409, 2014.

- 4) M. Ruiz-Alonso, N. Galindo, A. Pellicer, et al.: What a difference two days make: "personalized" embryo transfer(pET) paradigm: A case report and pilot study. Hum. Reprod., 29: 1244-1247, 2014.
- 5) J. Tesarik, L. Rienzi, F. Ubaldi, et al.: Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures. Fertil. Steril., 78:619-624, 2002.

当センターにおける生殖医療後妊娠例の周産期予後 および生殖医療専門施設との連携について



安藤 一道

日本赤十字社医療センター副院長
兼周産母子・小児センター長

略 歴

1981年3月 群馬大学医学部医学科卒業
1991年6月 群馬大学医学部附属病院産婦人科助手
1996年6月 群馬大学医学部附属病院周産母子センター講師
2002年4月 日本赤十字社医療センター副部長
2003年4月 日本赤十字社医療センター部長
2013年4月 日本赤十字社医療センター周産母子・小児センター副センター長
2015年4月 日本赤十字社医療センター副院長兼周産母子・小児センター長

日本産科婦人科学会産婦人科専門医・指導医，日本生殖医学会指導医，日本周産期・新生児学会暫定指導医(母体・胎児領域)，東京産科婦人科学会代議員

当センターは東京都の総合周産期母子医療センター13施設の一つで，また母体救命救急を目的としたスーパー総合周産期センター4施設の一つでもあり，東京都の周産期医療体制を支えている．当センターの分娩数は2000年から増加傾向にあり，2012年以降は3,000件を超え，2014年には3,296件に達している．

生殖補助医療技術(ART)後の妊娠で最も問題となる点は多胎妊娠で，当センターにおける1996～2014年までの分娩42,687例中，品胎分娩数は66例，双胎分娩数は1,487例で，ART後品胎分娩が22例，non-ART後品胎分娩が29例，ART後双胎分娩が443例，non-ART後双胎分娩が142例であった．品胎・双胎分娩数の年次推移をみると，ともに2000年前後をピークに減少しているが，双胎分娩数は依然として高止まりの状態である．

当センターでARTが開始されたのは平成16年10月からで，これに合わせて渋谷区内の生殖医療専門施設との病診連携を図る目的で，平成16年6月に第1回渋谷Reproduction研究会を立ち上げた．その時の参加施設は小田原レディースクリニック(現Fertility Clinic Tokyo)・東京HARTクリニック・はらメディカルクリニックおよび当センターで，設立目的は「渋谷区で生殖医療に携わる医療機関の病診連携を図り，親睦を深めるとともに，生殖医療技術の向上」であったが，同時に切れ目のない生殖医療と周産期医療との連携でもあった．本研究会は当センターの会議室で年2回開催され，紹介症例の経過報告および生殖医療・周産期医療双方向からup to dateの講演をいただいた．その後，渋谷区に限定せずより広く生殖医療専門機関(虎の門病院や木場公園クリニックなど)の参加もいただき，平成21年5月に第16回渋谷Reproduction研究会が開催されたが，その後，当センターの移転に伴い休会状態となった．その折「Ob-Reproネットワーク研究会」の設立が提案され，平成21年8月に第1回の「Ob-Reproネットワーク研究会」が開催された．本研究会も年2回開催され，平成27年3月には第12回を迎えるまでになっている．この間，生殖医療専門病院・クリニックとしては山王病院・東邦大学医療センター

大森病院・杉山産婦人科・梅ヶ丘産婦人科・聖路加国際病院・京野アートクリニック・加藤レディースクリニック・聖マリアンナ医科大学などから，また周産期医療専門病院としては，当センターのほかに日本医科大学多摩永山病院・独立行政法人国立成育医療研究センター・東邦大学医療センター大森病院・葛飾赤十字病院・武蔵野赤十字病院・都立墨東病院・愛育病院など多くの東京都総合周産期母子医療センターからの講演をいただき，生殖医療と周産期医療の顔の見える連携が可能になっている．

生殖補助医療技術の発達により高年齢妊婦や多胎妊娠の増加が指摘されて久しいが，最近では単一胚盤胞移植後の一絨毛膜性双胎の増加や50歳を超える卵子提供後妊娠など，従来の周産期医療では未経験の妊婦も増加している．これらのハイリスク妊婦を安全に管理する上では双方の情報交換が必須で，生殖医療と周産期医療が連携してあたることで母子の健康に寄与すると考える．

総合周産期母子医療センターの視点から見た ART 治療後妊娠の検討



城田 京子

福岡大学医学部産婦人科
診療准教授

略 歴

1996年3月

4月

2005年3月

2006年4月

2008年4月

2013年10月～現在

長崎大学医学部医学科卒業

福岡大学医学部産婦人科入局

福岡大学にて学位取得(医学博士)

福岡大学医学部産婦人科助手(助教)

福岡大学医学部産婦人科講師

福岡大学医学部産婦人科診療准教授

日本生殖医学会生殖医療専門医(代議員)、日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医、日本東洋医学会漢方専門医

日本初のART成功例が1983年に報告されてから30年以上が経過した。今や国内でART実施施設は600カ所にのぼり、新生児の30人に1人がART由来となった。ARTの一般化が不妊治療に大きな福音となったことは事実である。しかし、ARTの最大の副作用ともいえる多胎は周産期医療を圧迫し¹⁾、社会問題にもなった。この中で、日本では母子の安全が重視され、多胎発生の予防策として、ARTにおける胚移植数を原則1個とするガイドラインを2008年に日本産婦人科学会が世界に先駆けて示した。これにより、多胎妊娠の総数と3胎以上の顕著な減少が確認されている。

一方、我々総合周産期母子医療センターからみると、それほど多胎は減少していない。ARTに関する情報は多く、ART施行周期数が大幅に増加したため多胎率の減少ほど絶対数が減らないことや、胚盤胞移植による一卵性双胎の増加により特にハイリスクな双胎が高次施設に集約することなどが、多胎が減少しない理由としてあげられる。しかし、一般不妊治療の現状は不透明で、それが多胎数に与える影響を把握することは難しい。

福岡市は人口150万人の地方都市で、年間1.4万人の新生児が出生する。ここに総合周産期母子医療センターが2施設、近隣の市も含めると地域周産期母子医療センターが3施設配置されている。このうちの1つである我々の施設で分娩を扱った多胎妊娠を後方視的に検討することで、多胎の発生を抑制するために解決すべき問題を明らかにすることを目的とした。

2002～2013年の間に福岡大学総合周産期母子医療センターで分娩した4,484例のうち、多胎妊娠477例を検討した。問診と紹介状から、妊娠の経緯を自然妊娠・一般不妊治療・ART妊娠、の3群に分け、それぞれの多胎に占める割合の年次数位を調査した。一般不妊治療については、治療を行った施設をART実施施設と非ART実施施設に分けて検討した。また、3群の母体の出産年齢、周産期予後を調査した。

双胎 469例では自然妊娠が279例(59.5%)と最も多く、

次いでART妊娠107例(22.8%)、一般不妊治療が83例(17.7%)であった。品胎以上10例では自然妊娠が4例(40%)、ART妊娠3例(30%)、一般不妊治療が3例(30%)とほぼ同数であった。当院での全分娩数が増加傾向にあるため、多胎の絶対数ではなく、全分娩に占める割合を比較すると、多胎の割合は7.8～12.6%と12年間で増加傾向にあった。多胎の中で何らかの治療(一般不妊治療またはART)による多胎の割合は、2002年の半数を占める状態から現在では40%を下回り、わずかながら減少傾向にあった。ART、ART実施施設の一般不妊治療、非ART実施施設の一般不妊治療による多胎の割合は、それぞれ平均56.7%(40.9～76.9%)、6.3%(0～13%)、37.1%(17～52%)で推移していた。多胎妊娠で、母胎の平均年齢は、自然妊娠(30歳)にくらべてART(34.5歳)では有意に高い傾向にあったが、分娩週数はいずれも平均34週、新生児の出生時体重も平均2,000g程度で有意差はなかった。

我々の施設では、過去12年間で多胎妊娠の割合はわずかに増加しているものの、不妊治療による多胎の割合は逆にわずかに減少傾向にあった。これは、先述のとおり我が国ではリスクの高い多胎妊娠が母子の健康だけでなく、周産期医療に大きな不利益をもたらすため、学会がARTにおける胚移植数を制限し、1人1人の医師に多胎予防の意識を高めた結果と考えられる。

全分娩数に占める多胎率が増えているにもかかわらず、不妊治療による多胎の割合が減少したことは、そのまま受け取ると、自然妊娠の多胎が増えているということになる。しかし実際には、一般不妊治療で発生する多胎が大きく寄与していると考えられる。一般不妊治療による多胎がART実施施設と非ART実施施設で絶対数で6倍であることや、投与されていた薬剤が排卵誘発剤であることさえ認識していない患者がいることが、その理由である。ART登録施設の多胎発生状況は学会によって正確に把握されている一方で²⁾、一般不妊治療による多胎の実態は不明である。今後も多胎の発生を抑制し、より安全な医療を提供するためには、一般不妊治療の実

態の把握とガイドライン作成が望まれる。

参考文献

- 1) Yokoyama, Y., Shimizu, T., Hayakawa, K.: Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. Int. J. Epidemiol., 24: 943-948, 1995.
- 2) 齋藤英和, 他: 平成 24 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告 (2011 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2013 年 7 月における登録施設名) . 日産婦誌, 63: 1881-1911, 2011.

P-1 2細胞期のみ多核を認めた胚の形態と発育および妊孕性

末永 めぐみ, 篠原 真理子, 江口 明子, 川崎 裕美, 松下 富士代, 山口 弓穂, 伊藤 正信, 松田 和洋
松田ウイメンズクリニック

【目的】

Time-lapse Systemを用いた経時的観察では多核の形態は一樣ではなく、複数のパターンを認める。また、当院の培養系では多核出現率が4割であり、多核胚のうち64%は2細胞期に多核が認められた。これまで4分割期以降の多核は胚盤胞発育率が低下することを報告してきたが、2細胞期のみ多核を発現した胚の多核の形態が発育能や妊孕性にどのような影響を及ぼしているのか明らかになっていない。そこで、2細胞期の多核の形態と臨床成績について後方視的に検討を行った。

【対象および方法】

2012年6月から2014年12月の期間にEmbryoScopeにて培養し、2細胞期に2割球とも核を確認できた胚2,021個を対象とし、多核胚は2細胞期のみ多核を認めた胚とした。核の状態により片方の割球に単核、もう片方の割球に多核を認めた胚を、その形態により①-(i) micro群(3個以上の小さな核を認める多核)、①-(ii) bi群(同等の大きさの核が2個の多核)、①-(iii) BS群(大小不同の核が2個の多核)、さらに、②2

割球とも多核の群、③2割球とも単核の群の5群に分類した。対象胚の胚盤胞到達率、移植周期あたりの臨床妊娠率、流産率、正産期出生児体重について比較・検討した。

【結果】

2細胞期での核の形態別の胚盤胞到達率はmicro群、bi群、BS群、2割球とも多核の群、2割球とも単核の群の順に80.9%、91.8%、85.7%、74.9%、84.1%となり、bi群および2割球とも単核群が2割球とも多核群に対して有意に高い値を示したが、1割球のみ多核の3群間に差は認められなかった。臨床妊娠率および正産期出生児体重は5群間で差を認めなかった。流産率はmicro群、bi群、BS群、2割球とも多核群、2割球とも単核群の順で23.1%、25.0%、28.6%、21.4%、15.7%となり、有意差は認められないものの2割球とも単核群が低い傾向を示した。

【考察】

1割球のみ多核胚での多核形態による明らかな違いは認められなかった。しかし、これまで2細胞期の多核胚の多くは異数性であり、4細胞期に単核になったとしても修復されないとの報告¹⁾があり、これが今回の検討において2割球多核群は胚盤胞発育能の低下を認め、さらに、1割球でも多核を認めた胚は流産率が高くなる傾向を示したことに関連している可能性がある。移植胚の選択では2細胞期のみ多核を認めた胚は多核の形態ではなく、多核の有無で判断すべきと思われた。児の正産期出生児体重については今回の検討では多核の影響を認めなかったが、症例数が少ないため、今後も引き続き観察していく予定である。

1) P-446, ESHRE (2008)

P-2 早発卵巣不全(POI)症例に対するホルモン補充療法の臨床成績

吉岡 伸人
聖マリアンナ医科大学産婦人科

【目的】

当施設では2006年より早発卵巣不全(primary ovarian insufficiency:POI) 専門外来を開設し、POIに対する不妊治療の意義を検討してきた。POIは40歳未満で卵巣性無月経となった状態を指し、非常に難治性の不妊症を呈する。POIに対する不妊治療の成績について、大規模な報告はこれまでになく、①卵胞発育はどの程度の確立で得られるのか、②その際に採取できた胚の妊娠率について、それぞれ当院のPOI症例を対象とし検討した。

【方法・結果】

半年以上不妊治療を施行したPOI症例579例に対して、当院独自のプロトコルで過排卵刺激(controlled ovarian stimulation: COS)を施行した。一般的にPOI症例では採卵に至ることは困難であると考えられているが、35.8%(207/579人)の症例で卵胞発育し採卵に至ることが可能であった。COS周期あたりで考えると16.8%(514/3064周期)

で採卵に至ることができた。採卵可能群と採卵不可能群で症例の背景を比較すると、無月経発症から治療開始までの期間が採卵可能群で5.9±4.5年、不可能群で9.1±5.4年と統計学的有意差を認め、発症から不妊治療までの期間が短ければ採卵に至る可能性が高いことがわかった。POIの原因については、化学療法、放射線療法後や卵巣腫瘍術後などの医原性が16%、染色体異常が11%、それ以外の特発性が73%を占めた。発症年齢は医原性が他2群と比べ遅い傾向があったが、治療期間、COS周期数には差は認めなかった。COS周期あたりの採卵到達率、凍結胚獲得率は医原性、特発性、染色体異常の順に低下しそれぞれに有意差を認めた。

次に、採卵により獲得、凍結した分割期胚の胚移植による妊娠率を検討した。ホルモン補充下に分割期(early embryo)胚移植を行ったPOI群(45周期)、その他群(248周期)の妊娠率は、それぞれ約20%であり、各群間に有意差は認めなかった。35歳を境として、低年齢層と高年齢層に分けて比較しても、両群間での妊娠率に有意差は認めなかった。

【考察】

以上より、POI症例でも長期間治療を継続することで、低い確率ながら胚を獲得することが可能であり、また、獲得した胚は年齢相当の妊娠率を期待することできる。POI患者においても希望により積極的な不妊治療を検討するべきであると考ええる。

P-3 卵丘細胞の除去時間が受精および胚発育に及ぼす影響

石川 裕子¹⁾, 稲場 美乃¹⁾, 水野 里志¹⁾, 森 梨沙¹⁾,
井田 守¹⁾, 福田 愛作¹⁾, 森本 義晴²⁾

1) IVF大阪クリニック

2) HORACグランフロント大阪クリニック

【目的】

成熟や排卵、受精の過程においての卵丘細胞の役割については様々な研究がされているが、顕微授精において卵丘細胞除去のタイミングとその後の胚発育の関係を詳細に解析した報告はされていない。マウスにおいては、卵子卵丘細胞複合体を長時間共培養すると、卵丘細胞が卵母細胞のアポトーシスを促進することが報告されている。このため、採卵後の卵丘細胞除去のタイミングは、顕微授精後の胚発育に影響を及ぼす重要な因子と考えられる。そこで今回、卵丘細胞の除去時間が受精および胚発育に及ぼす影響について検討したので報告する。

【対象および方法】

当院にて2013年10月から2015年5月の間に、刺激周期において採卵決定時に血中エストラジオール値2,000pg/mL以上を示し、顕微授精を実施後、胚盤胞まで培養した39歳以下の54症例54周期を対象とした。採卵直後に卵丘細胞を除去したA群(21症例)と、採卵終了から

120分後に卵丘細胞を除去したB群(33症例)の2群に無作為に分け、その後の成熟率、受精率、異常受精率、胚盤胞到達率および良好胚盤胞到達率について、後方視的に検討を行った。

【結果】

A群では、成熟率、受精率、異常受精率、胚盤胞到達率、良好胚盤胞到達率の割合はそれぞれ、 $84.2 \pm 13.0\%$ 、 $88.4 \pm 10.2\%$ 、 $5.6 \pm 7.3\%$ 、 $62.8 \pm 30.1\%$ 、 $33.1 \pm 28.4\%$ であった。B群では、 $88.1 \pm 11.3\%$ 、 $88.3 \pm 11.4\%$ 、 $4.9 \pm 8.4\%$ 、 $73.8 \pm 23.3\%$ 、 $52.0 \pm 30.9\%$ となり、成熟率、受精率、異常受精率、胚盤胞到達率では差は見られなかったが、良好胚盤胞到達率においては、B群で有意に高い値を示した($P=0.014$)。なお、患者年齢、平均採卵数、採卵終了から顕微授精終了までの時間に、両群間で差は認められなかった。

【考察】

マウスでは卵丘細胞が卵母細胞のアポトーシスを促進することが報告されているため、採卵直後に裸化した区の方が胚発育が良いことを予測していた。しかし、今回の検討では採卵終了から一定時間卵丘細胞と共培養した区で良好胚盤胞率が有意に増加し、当初の予測と反対の結果になった。これは、マウスにおいては排卵後の卵子を回収するのに対し、ヒトでは排卵前の卵子を回収するために生じた違いであると考えられる。このことから、ヒトの顕微授精においては採卵後、卵丘細胞をすぐに除去するのではなく、ある程度の時間共培養した後に除去することが、受精やその後の胚発育に重要であることが示された。

P-4 2種類のTime-lapse観察システムにおける培養成績の比較検討

堤 由香理, 緒方 洋美, 岩崎 利郎, 片田 雄也, 佐東 春香,
波多野 佳苗, 松本 由紀子, 苔口 昭次, 塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

当院は、Vitrolife社のEmbryoScope(以下ES)とPrimoVision(以下PV)の2種類のTime-lapse観察システム(以下Time-lapse)を用いて培養を実施している。ESは培養庫とTime-lapseが一体化し、加温を行わないドライ型である。また、専用のdishを用いることで同時に6症例72個の胚の培養が可能である。PVは培養庫とTime-lapseが独立しており、BOXタイプの培養庫に設置して使用する。1台につき1症例最大16個の胚の培養が可能である。このように2種類のTime-lapseはそれぞれ特徴を有しているが、これらの培養成績を比較検討した報告はない。そこで今回我々は、2種類のTime-lapse間(ESおよびPV)の培養成績を比較検討したので報告する。

【方法】

2013年9月～2015年6月において、年齢40歳未満かつ採卵初回例でICSIおよびIVF施行卵数が4個以上の症例とした。ICSI例はES群31例231個の胚とPV群11例89個の胚を、IVF例はES群42例332個の

胚とPV群28例294個の胚を対象とした。ESおよびPVともに、ICSIはICSI後に、IVFは媒精4時間後に第2極体放出の有無を確認するために卵丘細胞を除去することから、その後にTime-lapseで培養を開始した。使用した培養液は、Day1までは両群とも同じ受精用mediumを用い、Day1以降はLifeGlobal社のGlobalMedium+10%HSAで培養した。検討項目は、良好分割率、胚盤胞発生率および良好胚盤胞発生率とした。

【成績】

ICSIおよびIVFにおいてESとPVの平均年齢に差は認めなかった。ICSIでES群とPV群における良好分割率は49.1%(81/165)、35.8%(24/67)であり、胚盤胞発生率は41.4%(53/128)、27.3%(15/55)で、良好胚盤胞発生率は28.3%(15/53)、33.3%(5/15)であった。すべての項目において有意な差は認めなかった。

IVFではES群とPV群で良好分割率は61.6%(143/232)、47.4%(81/171)であり、胚盤胞発生率は67.6%(121/179)、58.6%(78/133)で、良好胚盤胞発生率は43.8%(53/121)、44.9%(35/78)であった。良好分割率においてES群の方が有意に高くなった($P<0.01$)。

【考察】

本検討からは、IVF例で良好分割率がESにおいてPVと比較し有意に高率となったが、ICSI例を含め、胚盤胞発生率や良好胚盤胞発生率には有意な差を認めなかったことから、ESとPVにおいて現時点では培養成績には大きな差がないことが確かめられた。今後、さらに症例を増やし培養成績の検討を続けていきたい。

P-5 胚盤胞および初期胚の形態的評価からみた移植胚の選択

西垣 みなみ, 秋吉 俊明, 南 志穂, 松尾 完, 池田 聡, 上田 泰子, 福嶋 倫子, 山口 敦巳, 岡本 純英
ART岡本ウーマンズクリニック

【目的】

当院における保存胚移植では、胚盤胞の形態的評価法である Gardner 分類を用いて移植胚を選択している。一方、発生初期での形態的評価も移植胚の選択において考慮するべきではないかと考えられる。そこで我々は、胚盤胞と初期胚の形態的評価がその後の妊娠率および流産率に及ぼす影響について後方視的に検討した。

【材料】

2012年4月から2013年12月に保存胚移植を施行した293周期を対象とした。

【方法】

胚盤胞到達時における胚のグレードを Gardner 分類4BB以上および4BB未満に分けた。さらに、それらの胚を発生初期におけるグレード別

に分類した。すなわち、4BB以上の胚を Veeck 分類グレード1(A群)、グレード2以下(B群)に分類した。4BB未満の胚も同様にグレード1(C群)、グレード2以下(D群)に分類した。A、B、C、D群における妊娠率および流産率を比較した。

【結果】

妊娠率および流産率はそれぞれA群で55.1%(54/98)、25.9%(14/54)、B群で42.9%(45/105)、40.0%(18/45)、C群で28.1%(9/32)、22.2%(2/9)、D群で25.9%(15/58)、33.3%(5/15)であった。A、B群の妊娠率がC、D群と比較して有意に高くなった。A、B群間およびC、D群間の妊娠率に有意な差は認められないものの、A群がB群と比較して、C群がD群と比較して高い傾向を示した。流産率はいずれにおいても有意な差は認められなかったが、A、C群の流産率がB、D群と比較して低い傾向を示した。

【考察】

初期胚のグレードに関わらず、胚盤胞のグレードが良好であれば妊娠率は高くなった。胚盤胞のグレードが同等な場合、初期胚のグレードが良好な胚で妊娠率が高く、流産率が低い傾向にあった。したがって、胚盤胞移植では初期胚の形態的評価より胚盤胞の形態的評価を優先すべきである。胚盤胞のグレードが同等な場合、初期胚のグレードを考慮して胚の選択を行うことで、妊娠率が向上し、流産率が低下する可能性が考えられる。

P-6 1 前核由来胚盤胞における凍結融解単一胚移植の妊娠成績について

後藤 優介, 緒方 洋美, 岩崎 利郎, 中原 恵理, 井頭 千明, 松本 由紀子, 苔口 昭次, 塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

IVFおよびICSI後の受精判定時に前核を1個しか認めない胚(以下1PN胚)は、染色体異常の確率が高いものの、移植によって児を得たという報告もある。当院でも本学会(第13回)で、1PN胚であっても胚盤胞まで発生した胚の中には2倍体の胚が存在し、移植の対象となり得ることを報告した。現在、当院では1PN胚は胚盤胞まで培養することとし、胚盤胞に発生すれば移植可能胚として取り扱うという方針をとっている。移植にあたっては2PN胚から優先し、1PN胚しかない場合には移植を行うかどうか患者と相談している。今回我々は、1PN胚での治療成績について解析したので報告する。

【方法】

2009年1月～2015年3月の間に、IVF由来1PN胚盤胞を移植した83周期をIVF-1PN群とし、ICSI由来1PN胚盤胞を移植した23周期をICSI-1PN群とした。検討項目はグレード別の臨床妊娠率、流産率、

生児獲得率および先天異常率である。同期間に2PN胚由来の凍結融解胚盤胞1個移植を行った10,793周期(以下CL群)を対象とした。

【結果】

平均年齢は、IVF-1PN群、ICSI-1PN群、CL群で差は認めなかった。胚移植あたりの臨床妊娠率は、IVF-1PN群:36.1%、ICSI-1PN群:0%、CL群:40.7%で、良好胚盤胞に限定すると胚移植あたりの臨床妊娠率は、IVF-1PN群:55.0%、CL群:52.0%であった。流産率は、IVF-1PN群:13.3%、CL群:22.5%で、良好胚盤胞に限定すると、IVF-1PN群:9.1%、CL群:20.9%であった。生児獲得率は、IVF-1PN群:22.4%、CL群:30.9%となり、先天異常率は、IVF-1PN群:6.7%、CL群:1.9%であった。IVF-1PN群とCL群において臨床妊娠率、流産率、生児獲得率、先天異常率に有意な差は認めなかった。一方、ICSI-1PN群の臨床妊娠率は、他の2群より有意($P<0.001$)に低かった。IVF-1PN群の1例の先天異常は気胸であった。

【考察】

本検討より、1PN胚でもIVF由来でかつ胚盤胞まで発生すれば2PN胚と同等の生児獲得率を期待できることが示唆された。一方で、ICSI由来の1PN胚は胚盤胞へ発生しても移植後の妊娠率は低く、文献的には妊娠例が報告されているものの、当院では妊娠例はなかった。今後ICSI-1PN胚を移植の対象とできるかどうかさらに検討する必要がある。

P-7 新規閉鎖式胚ガラス化デバイスの開発

尾形 龍哉¹⁾, 水野 里志¹⁾, 稲場 美乃¹⁾, 福田 愛作¹⁾, 森本 義晴²⁾

1) IVF大阪クリニック

2) HORACグランフロント大阪クリニック

【目的】

閉鎖式凍結デバイスによる胚のガラス化保存は、胚への液体窒素を介した感染リスクを限りなく低下できるだけでなく、融解後の胚発育もオープン法と同様であると報告されている。しかし、日本の多くの施設ではオープン法(Cryo top:top)が未だ多く使用されている。その理由として、従来の閉鎖式デバイスはtopと比べてより大きな保存スペースを必要とすることや、操作が煩雑になることが考えられる。そこで、topと大差のない操作が可能で、従来法と同様の保存スペースが可能な新しい閉鎖式デバイスCryo top CL(以下CL)を開発し、ドナー胚を用いてその有用性を検証したので報告する。

【材料・方法】

topとCLそれぞれの凍結および融解速度、手技、凍結後の保存スペースの比較を行った。検討に用いる胚について、患者の同意が得られた凍結中前核期胚を融解し、無作為に選択してtopおよびCLそれぞれのデバイスを用いて再凍結した。再度融解した後、6日間CSCで培養し、再融解後の生存率、分割率、Day3における移植可能胚率、

Day5、Day6における胚盤胞到達率と良好胚盤胞率について検討した。なお、Day3のグレードは当院独自法を、胚盤胞のグレードについてはガードナー分類を用いて評価を行った。また、良好胚盤胞の定義はグレード3BB以上とした。胚の凍結、融解にはそれぞれKITAZATOのVT601-50、VT602-50を用いた。

【結果】

凍結、融解速度について、KITAZATOのデータより、topの凍結速度-23,000℃/min、融解速度42,000℃/min融解に対して、CLではそれぞれ-3,000℃/min、40,000℃/minであった。CLを用いた凍結手技について、デバイスに胚を載せるまではtopと異なる点はなく、融解の際も大きく異なる点は認められず、凍結保存スペースはtopと同様であった。再融解後の生存率はtop、CLともに100%であった。top、CLの分割率はそれぞれ96.7%、100.0%、Day3移植可能胚率は70.0%、83.3%であった。その後、top、CLのDay5胚盤胞到達率はそれぞれ43.3%、40.0%、良好胚盤胞率は30.0%、23.3%であり、Day6胚盤胞到達率はそれぞれ56.7%、53.3%、良好胚盤胞率は40.0%、50.0%であった。融解後のすべての項目について、top、CL間に有意差は認められなかった。

【考察】

CLは、液体窒素に曝露するtopより凍結、融解速度が落ちるが、生存率に影響しない範囲であることが示唆された。また、CLはtopと大差のない操作を実現できたことや、胚盤胞まではtopと同様に発育したことより、臨床応用が十分に可能と考えられる。実用性およびリスク・マネジメントの観点からもCLによる胚凍結の有用性が明らかとなった。今後は妊娠率や妊娠予後についても検討、調査する必要があると考えている。

P-8 中空糸ガラス化法の性能の従来法との直接比較

内倉 鮎子¹⁾, 中野 和明¹⁾, 松成 ひとみ^{1, 2)}, 畑江 将太¹⁾, 長嶋 比呂志^{1, 2)}

1) 明治大学農学部

2) 明治大学バイオリソース研究国際インスティテュート

【目的】

我々は既に、胚凍結法として中空糸ガラス化法を新規開発し、マウス、ブタを含む数種の動物胚に対する有効性を実証した。中空糸(HFV)法の有効性をさらに検証するため、本研究では従来法との直接比較を行った。

【材料・方法】

ヒト胚および動物胚のガラス化に汎用されているCryotop(CT)法を、HFV法との比較対象とした。HFV法は、セルローストリアセテート製中空糸(内径185μm、膜厚15μm、長さ25mm)内に胚を収容し、ガラス化・融解を行う方法である。

両法において、平衡液(7.5% DMSO+7.5% ethylene glycol:EG)、ガラス化液(15% DMSO+15% EG+0.5M sucrose)、融解液(1M sucrose、37.5または38.5℃)、希釈液(0.5M sucrose)の種類と処理時間は同一とした。HFV法が多数の胚のガラス化に適するのに対し、CT法は本来少数の胚の保存に適した方法であることを考慮し、それぞれ3胚/デバ

イスをガラス化した。

BDF1マウスの2細胞期胚および体外成熟卵由来のブタ単為発生胚(4~8細胞期、桑実期)を実験に供し、融解後の胚盤胞への発達率を比較した。さらに、中空糸を保存容器(クライオチューブ、ストローなど)に安全に収容するためのアプリケーションを開発し、ブタ単為発生桑実胚を用いてその有効性ならびにLN非接触型への拡張性を検証した。

【結果】

マウス胚のガラス化においては、HFV法、CT法ともに胚盤胞への発達率は100%であった。しかし、ブタ単為発生桑実胚のガラス化では、HFV法では80.0%(24/30)の胚盤胞形成率が得られたのに対し、CT法では有為に低く36.7%(11/30、 $P<0.05$)であった。さらに、より耐凍性の低いブタ4~8細胞期胚を用いた場合、両区の差は一層顕著であった(45.5%、15/33 vs. 0%、0/33; $P<0.05$)。胚のガラス化にアプリケーションを使用した場合も、高い胚盤胞率が得られた(87.4%、90/103 vs. 不使用84.2%、64/76)。アプリケーションを使用し、LN非接触ガラス化を試行した結果、LN浸漬法と遜色ない胚盤胞率(77.8%、21/27 vs. 80.0%、32/40)であった。

【考察】

本研究の結果は、低温感受性の高いブタ単為発生胚を用いることにより、ガラス化法の性能をより厳密に評価し得ることを示す。HFV法は、代表的な汎用法であるCT法に比して、より優れた性能を有することが示された。HFV法は、特にヒト胚の保存で求められるLN非接触型にも適用可能である。

P-9 妊娠初期の黄体機能と妊娠予後の関連および排卵 trigger が黄体機能に及ぼす影響について

山本 健児, 片山 和明, 緒方 誠司, 苔口 昭次
英ウィメンズクリニック

【目的】

妊娠初期の黄体機能と妊娠予後の関連について検討するとともに、排卵 trigger の有無およびその方法、黄体補充の有無およびその方法が黄体機能に及ぼす影響について検討した。

【方法】

2011年1月より2014年4月にかけてAIHにより妊娠し、妊娠判定時(妊娠3週6日～5週0日)に血清ホルモン(エストラジオール: E_2 、プロゲステロン: P, hCG)を測定した457例を対象として、

- ①各血清ホルモン値と流産率の関連および各血清ホルモン値間の相関について検討した。
- ②排卵 trigger の有無およびその方法と黄体機能との関連について検討した。排卵 trigger としてはGnRH アゴニスト(ブセレリン酢酸塩)あるいはhCG 5,000単位を使用した。
- ③黄体補充の有無やその方法と黄体機能との関連について検討した。黄体補充は中用量ビル(エチニルエストラジオール+ノルゲストレル)

あるいは結合型エストロゲン+クロルマジノン酢酸エステルあるいはジドロゲステロンを使用した。

【結果】

- ① $E_2 < 100\text{pg/mL}$ あるいは $P < 10\text{ng/mL}$ の黄体機能不全群および $\text{hCG} < 100\text{mIU}$ の群の流産率は、それぞれ63.3%, 66.2%, 67.6%といずれも高率であった。 E_2 とPの間には正の相関がみられたが、hCGと E_2 あるいはPとの間には相関はみられなかった。一方で、 E_2 やPが非常に低値の症例であっても適切な黄体補充により妊娠を継続できた症例がみられた。
- ②排卵の trigger としてGnRH アゴニストを用いた群は、排卵 trigger なしや排卵 trigger としてhCGを用いた群と比べ、黄体機能低不全の割合がやや高いものの有意な差はみられなかった。
- ③黄体補充として中用量ビルを用いた場合、 $E_2 < 100\text{pg/mL}$ あるいは $P < 10\text{ng/mL}$ となる割合がそれぞれ55.9%, 47.1%であり、結合型エストロゲン+クロルマジノン酢酸エステル群の16.2%, 8.0%, ジドロゲステロン群の15.4%, 7.7%に比し有意に高率であった。

【考察】

今回の検討から、妊娠判定時の E_2 は 100pg/mL 以上であることが望ましく、Pは 10ng/mL 以上が望ましいと考えられた。排卵 trigger としてのGnRH アゴニストは黄体機能不全を有意に増加させるものではなかった。黄体補充として中用量ビルを用いた場合には黄体機能不全を起こす割合が高く、卵巣機能をより強く抑制することが示唆された。妊娠判定時に高度の黄体機能不全を示す症例でも、早期に黄体補充を行えば症例によっては妊娠継続が可能と考えられた。

P-10 当院における胚盤胞移植の構造部位 Grade 別妊娠率、流産率について

小野寺 寛典¹⁾, 曾根田 洋子¹⁾, 伊藤 舞¹⁾, 大西 雅子¹⁾, 花田 麻衣子¹⁾, 与那嶺 正行²⁾, 菅原 かな²⁾, 村越 行高²⁾, 呉屋 憲一²⁾, 宇都 博文²⁾, 吉田 宏之²⁾, 北村 誠司¹⁾

1) 荻窪病院産婦人科
2) 荻窪病院産婦人科

【目的】

胚の形態を視覚的に評価することは非常に重要である。特に、胚盤胞の形態と妊娠・流産率にはある程度の相関があると考えられている。一般的には胚盤胞グレードが良くなるにつれて妊娠率が上昇、流産率が低下することが示唆されている。特に近年、内部細胞塊(ICM)に比べて栄養外胚葉(TE)の評価が妊娠・流産率に相関しているという発表が散見され、TE評価の重要性が唱えられている。当院では胚盤胞を視覚的に評価する方法としてGardner Scoreを用いており、その評価によって移植胚の優先順位を決定している。今回、当院がGardner Scoreを用いて評価した胚が妊娠につながっているか確かめることを目的として、グレードごと、特に構造部位であるICMおよびTEのGrade別に妊娠・流産率を検討した。

【対象と方法】

2010年1月から2015年5月までに当院で融解胚盤胞移植を行った1,103症例について、ICMおよびTEのGradeごとに妊娠・流産率を評価した。平均年齢は 38.0 ± 4.0 であった。

【結果】

妊娠率(妊娠数(GS+)/移植胚数)は、高い順にAA:41.7%(171/410), BA:33.3%(26/78), AB:29.0%(75/259), CB:25.0%(4/16), BB:20.6%(54/262), BC:10.9%(6/55), AC:9.1%(2/22), CA:0%(0/1)だった。さらに、ICM全体ではA:35.9%(248/691), B:21.8%(86/395), C:23.5%(4/17), (AvsB; $P < 0.01$), TE全体ではA:40.3%(197/489), B:24.8%(133/537), C:10.4%(8/77), (AvsB; $P < 0.01$, BvsC; $P < 0.01$, CvsA; $P < 0.01$)だった。流産率(流産数/妊娠数)は、ICM全体ではA:20.6%(51/248), B:25.6%(22/86), C:0%(0/4), TE全体ではA:19.8%(39/197), B:24.1%(32/133), C:25.0%(2/8), (P value; n.s.)だった。

【考察】

様々な発表で報告されている通り、ICMに比べてTEの評価が妊娠率に大きく影響していることが示唆されたが、Grade Cも約1割の妊娠率を示しており、当院においては移植胚として利用可能であることが考えられた。流産率はそれぞれについて有意差は見られなかったが、TEではGradeが低くなるにつれて流産率が上昇する傾向が見られた。今後、症例数を増やし検討を続けていくとともに、発育速度なども考慮しながらさらに詳細な分析を行っていきたい。

P-11 卵細胞膜を吸引により穿破する卵細胞質内精子注入法において卵細胞膜の伸展性の有無は胚発生の予測因子となるか？

拝郷 浩佑, 林 雅人, 佐々木 尚輝, 中川 博之, 本田 育子
山近記念総合病院 産婦人科

【目的】

卵細胞質内精子注入(ICSI)では、卵細胞膜に伸展性がなくICSIピペットの挿入のみで破膜する卵子がある。Piezo-ICSIにおいて、卵細胞膜に伸展性のない卵子は伸展性のある卵子に比べ、ICSI後の生存率は低い胚発生能には差がないとする報告がある。一方で、卵細胞膜を吸引して穿破するICSI法での卵細胞膜の伸展性の有無とICSI後の成績に関する報告はない。今回、卵細胞膜を吸引して穿破するICSI法において、ICSI時の卵細胞膜の伸展性の有無と胚発生率との関係を調べ、ICSI時の卵細胞質膜の伸展性の有無は胚発生の予測因子となるか検討した。

【方法】

2008年8月から2015年4月に当院でICSIを実施した459周期(平均

年齢37.8歳)から得られた1,355個の成熟卵子を、ICSI時に卵細胞膜の伸展性がない卵子(A群:68個)と伸展性がある卵子(B群:1,287個)に分類し、ICSI後の変性率、生存卵子あたりの正常受精率、Day3良好胚率、Day5胚盤胞形成率と良好胚盤胞率を比較した。卵細胞膜の穿破は、卵子を第1極体が12時の方向になるように保持し、3時の方向からICSIピペット(先端内径5 μ m, 先端外径7 μ m)を卵細胞質に押し込み、その後吸引することで行った。Day3良好胚は7~9細胞でfragmentationが10%以下の胚、良好胚盤胞はGardnerらの分類を一部修正した当院の基準でCを含まない胚盤胞以降の胚とした。Day5胚盤胞率と良好胚盤胞率はDay3で発育不良胚を除く培養継続胚あたりで算出した。

【結果】

ICSI後の変性率は、A群で17.6%(12/68)、B群で2.9%(37/1287)となり、A群で有意に高かった($P<0.001$)。生存卵子あたりの正常受精率は各82.1%(46/56)、84.4%(1055/1250)で有意な差はなかった。Day3良好胚率は各21.7%(10/46)、38.7%(408/1055)となり、A群で有意に低かった($P=0.021$)。Day5胚盤胞率と良好胚盤胞率はA群で31.3%(5/16)と12.5%(2/16)、B群で37.5%(163/435)と22.8%(99/435)となり有意な差はなかった。

【考察】

卵細胞膜を吸引によって穿破するICSI法では、ICSI時の卵細胞膜の伸展性の有無は初期胚発生の予測因子になると考えられた。

P-12 業務の効率化を目指した当院の取り組み～凍結受精卵および精子の管理方法について～

宗 修平, 藤田 智久, 山本 裕子, 森本 藍, 中山 理紗,
高木 さや香, 石上 夕紀子, 桑田 千帆, 望月 汐美,
田島 浩子, 山口 和香佐, 俵 史子
俵IVFクリニック

【目的】

現在, 当院で凍結保存している受精卵の数は約2,500個, 凍結精子数は約150チューブであり, 該当患者数はそれぞれ約850人と約40人に相当する。当院では, 受精卵および精子の凍結保存は1年更新の最大5年と定めており, 1年毎に更新に必要な書類を該当患者へ送付し, 意志確認を行っている。しかしながら, 開院から8年を迎え, 院内で管理する凍結受精卵および凍結精子の増加により, 多い時で1カ月に100件にのぼる更新書類の作成は大きな業務負担となっていた。さらに, 凍結更新に必要となる情報が複数の情報源に由来するため, 内容の転記ミス, 書類の送付忘れや二重送付など人為的過誤がしばしば生じることが大きな問題であった。このような背景から, 我々

は①転記ミスをなくすることが可能であり, ②誰でも簡単に使用でき, ③凍結保存更新に必要な情報が一元化されたデータベースの構築に取り組んだ。

【方法】

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

【結果】

データベースは患者情報, 凍結保存日, 凍結受精卵もしくは精子の状態, 凍結保存料金, 過去の凍結更新の状況など, 更新書類の作成に必要な情報がすべて患者IDで結びつくよう設計した(図1, 2)。そのため, いくつかのフォーマットの中から該当患者に即した書類を選択するだけで必要情報の自動転記が可能となった。このシステムにより転記ミスがなくなり, 更新書類の作成業務に費やす時間を大幅に短縮させることができた。また, 送付書類は印刷時に自動的にデータサーバーへPDF保存されるよう設定し, 署名済み同意書も同データベースでPDF管理するよう運用を取り決めた(図2)。これにより, 患者から問い合わせがあった場合でも迅速な対応が可能となった。

【考察】

本取り組みにより当院では業務の効率化に一定の成果を得たが, 受精卵等の凍結保存のルールは各施設で異なることから, 自院に適した管理方法を見出し, 対策を講じることが重要だと考える。

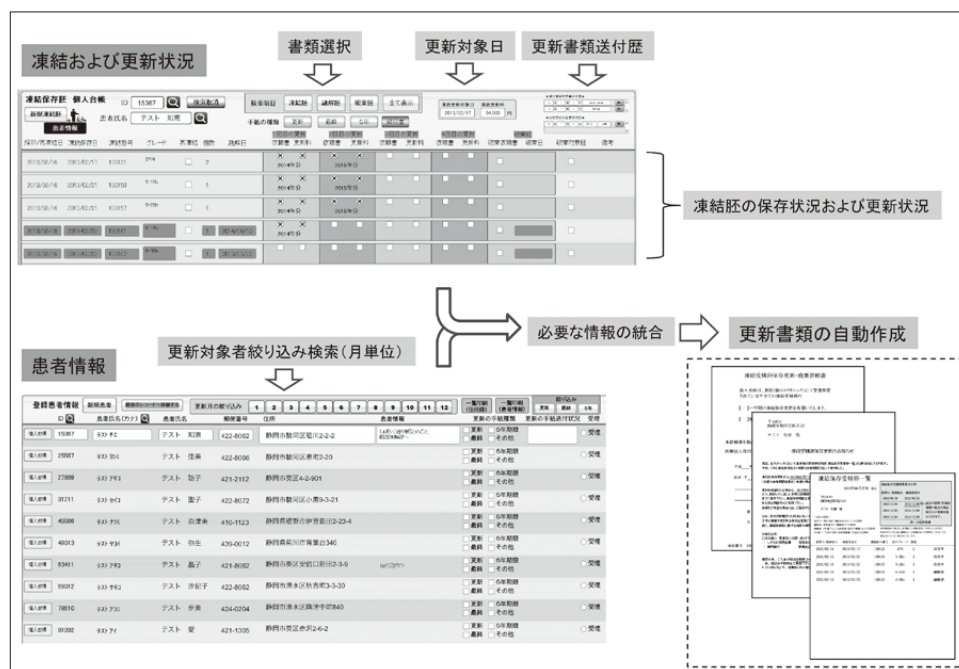


図1 凍結更新データベースの概要

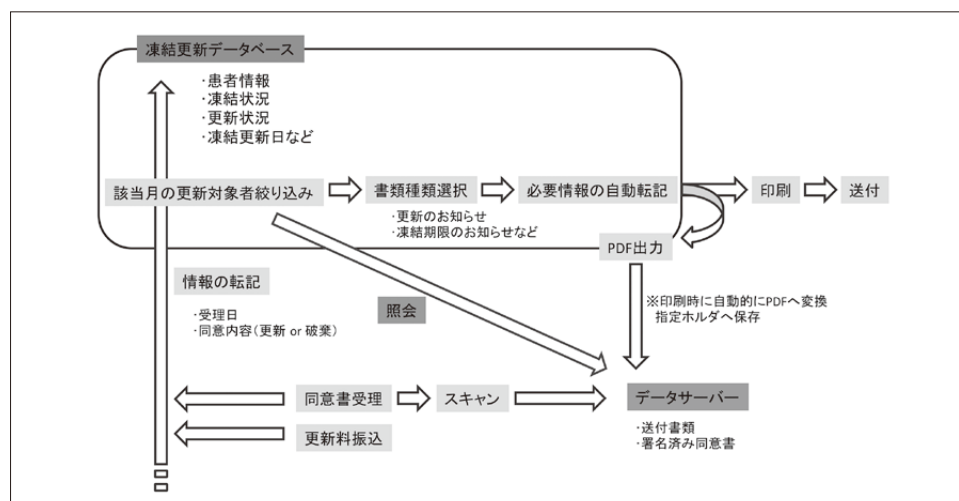


図2 凍結更新書類作成および同意書受理事業の流れ

P-13 中空ヒアルロン酸マイクロカプセルを用いた少数精子凍結法の確立

富田 和尙^{1,2)}, 境 慎司³⁾, Mehdi Khanmohammadi³⁾, 矢持 隆之¹⁾, 佐藤 学¹⁾, 橋本 周¹⁾, 中岡 義晴¹⁾, 田谷 正仁³⁾, 細井 美彦²⁾, 森本 義晴⁴⁾

1) IVFなんばクリニック

2) 近畿大学大学院生物理工学研究科

3) 大阪大学大学院基礎工学研究科

4) HORACグランフロント大阪クリニック

【目的】

高度乏精子症や精巣内精子を用いて顕微授精を行う症例では、精子探索に長時間を要する場合がある。これらの症例では採卵周期前に凍結保存した精子を用いることが一般的である。凍結融解後、探索に時間を要する理由は下記の通りである。1. 融解後の精子運動率が低いこと。2. 精子の損失を避けるため、精子以外の細胞との分離をせず凍結を行うことから、顕微授精時に多種の細胞の存在下で探索を行う必要があること。3. 顕微授精で一度に探索できる検体量は数μLほどであるが、Cryotubeやstrawを用いた凍結では、融解後の精子は数百μLほどの培養液に希釈されることが挙げられる。第2および3の問題は少数の精子のみを凍結融解でき、マニピュレーター下で精子を回収できる容器があれば解決される。そこで本研究では、直径数百μmの中空カプセル中にマニピュレーターを用いて精子を注入し、凍結融解後、精子の回収率を検討した。

P-14 Letrozole Mid cycle投与は直接Estradiol産生を抑制しOHSS発生を防止する一画期的OHSS予防法の開発ー

岡本 純英, 上田 泰子, 秋吉 俊明, 福嶋 倫子, 南 志穂, 松尾 完, 西垣 みなみ, 池田 聡, 山口 敦巳

ART岡本ウーマンズクリニック

【目的】

調節卵巣刺激(COS)後に合併する卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の防止はART究極の課題である。OHSSの発症には卵巣過剰反応体質、排卵誘発剤投与量、estradiol過剰産生、HCG投与、VEGF増加による腹水産生と血液濃縮および多数の黄体嚢胞による卵巣腫大などの因子が関与する。Gonadotropin高反応性を示すhigh risk症例において、COSに伴うestradiolの過剰産生を直接controlできればOHSS発生予防に直結し、かつ充分成熟させた良好卵を受精させ良好胚盤胞を獲得する。すなわち、Mid cycle letrozole投与で直接卵胞顆粒膜細胞aromatizing enzymeを抑制し、estradiolの過剰産生を抑えOHSSを防止するCOSを考案した。

【対象】

AMH高値、高LH反応性、卵巣Necklace signおよび月経不順を示すOHSS high risk症例に注目した。2015年1月より7月までの期間のART COS 243周期で、GnRH antagonist-agonist法の197周期においてletrozoleを投与した125周期を抽出した。77周期ではFresh ETを実施できた。危険回避目的で全胚保存を選択した48周期のうちで既にHRT下CPETに着手した21周期について後方視野的に検討した。

【方法】

COSはGnRH antagonist agonist法とし、triggerのGnRH agonist

【方法と材料】

ゲルの材料としてヒアルロン酸を選択した。層流原理を用い、カプセル芯部がゼラチンゲル、被膜がヒアルロン酸ゲルのカプセルを調製した。0.4%トリプシンEDTAによりカプセル芯部を分解し、中空ヒアルロン酸ゲルカプセル(HA-CAP)を調製した。HA-CAPにマニピュレーターで体外受精後の余剰の運動精子を1カプセルあたり3細胞注入した。次に、カプセルを0.1 Mスクロースを耐凍剤とする凍結液とともにCryotop上にのせ、LN₂蒸気上で2分間インキュベート後、LN₂中に24時間以上保存した。37℃の培養液で融解し、カプセルを10μLの40 IU/mLヒアルロニダーゼドロップ中で分解した。対照区は顕微授精後、未受精となった卵子から細胞質を除いた透明帯に精子を注入し、凍結融解後、精子を吸引し回収したものとした。カプセル分解後の精子回収率、運動率を比較した。

【結果】

カプセルの平均直径は218.6±18.4μm、HAゲルの厚さは29.8±6.5μmであった。一般的な顕微授精用マニピュレーターを用いてカプセル内に精子を注入できた。凍結-融解後のHA-CAP区におけるカプセル回収率は100.0%、精子回収率90.9±15.5%、精子運動率15.1±17.4%であり対照区と比べ有意差はなかった(100.0%、97.0±10.0%、21.2±16.8%、N=11)。

【考察】

凍結融解後の精子回収率は90%以上であった。卵子への精子注入を模して操作を行うことで高率な回収率が得られたと考えられた。一方、融解後の精子運動率は約20%であり、改善する必要がある。動物の精子では非浸透型と浸透型凍結剤を組み合わせる方法で高い運動率が得られていることから、ヒト少数精子の凍結に応用できるか検討する必要がある。

にはleuprolide acetateを用いた。HCGは一切投与しなかった。COS中は随時estradiol値を測定した。High estradiol症例にはletrozoleを投与しestradiol過剰産生を抑制した。Agonist投与日にはletrozole投与2時間後のestradiol値を再測定し、抑制効果確認後triggerを投与した。腹水産生抑制にcabergolineを追加投与しVEGF産生を抑制した。

【結果】

Fresh ET 77周期のうち、結果待ち6周期を除く71周期中、妊娠は7例で、妊娠継続中が1例、流産2例、異所性妊娠4例と非妊娠が64例であった。全胚保存例ではHRT下CPETを実施した21周期において、11例が妊娠(52.4%)したが、うち2例が流産(18.2%)し、残りの9例が妊娠継続中である。21例全例ともOHSSの重症化はなかった。例えば、AMH値16.0ng/mLを示した27歳の症例ではtrigger投与前のestradiol値は11,119pg/mLを示したが、letrozole投与後2時間で2,947pg/mLまで減少し、38個採卵し保存胚盤胞13個を得て初回の単一保存胚盤胞移植で妊娠が成立した。また、AMH値13.0ng/mLを示した34歳の症例では、trigger投与前estradiol値は7,720pg/mLを示したが、letrozole投与後2時間で3,909pg/mLまで減少し、35個を採卵し保存胚盤胞13個を得て初回単一保存胚盤胞移植で妊娠が成立した。一方、AMH6.0ng/mLを示した35歳の症例では、trigger投与前のestradiol値は4,484pg/mLで、letrozole投与後2時間値は3,474pg/mLまで減少し、34個を採卵し保存胚盤胞13個を得て初回単一保存胚盤胞移植で妊娠が成立した。他の症例もほぼ同様の経過である。

【考察】

従来、letrozoleはclomiphene citrateに代わる排卵誘発剤として期待されてきた。私どもは、固定観念にとらわれることなくletrozole本来の卵胞顆粒膜細胞芳香化酵素抑制作用に注目した。OHSS high risk、gonadotropin高反応性卵巣ART症例において、COS Mid cycle letrozole投与によりestradiol過剰産生を抑えOHSS発症を防止した。多数の良好成熟卵を得て、良好胚盤胞を個別にガラス下保存し、HRTで内膜環境を整えcryopreserved elective single blastocyst transferで単胎妊娠成立をめざす画期的方法を確立した。

P-15 加齢に伴う妊娠率の低下は初期胚の形態的な質の低下にも起因するか？ ～胚盤胞培養周期の後方視的解析による加齢と着床前胚発生能および形態良好胚盤胞の着床能との関連性調査～

冲津 摂, 小見山 純一, 清川 麻知子, 小田 隆司, 三宅 貴仁, 三宅 馨
三宅医院 生殖医療センター

【目的】

女性の妊娠能は30歳代後半より徐々に低下し、流産率は上昇していくこと、そしてその主たる原因は卵子の染色体異常発生頻度の上昇によることが広く知られている。一方で、子宮の胚受容能は40歳代半ば頃まで低下しないことも知られている。そこで今回、ARTにおける加齢に伴う胚の着床率低下が移植胚の形態的な質の低下によるものか、もしくは他の理由によるものかを明らかにすることを目的として後方視的な臨床データの解析を行った。

【対象と方法】

当院において培養液の種類や培養方法など、胚の培養条件を比較的長期間一定に保っていた2008年12月から2014年9月までの採卵周期のうち、作出された正常受精卵のすべてをDay5まで培養した周期を対象とし、

妻の年齢別(～29歳, 30～34歳, 35～39歳, 40～45歳)に分割期(Day2)形態良好胚(Veeck分類でG1, 2で4細胞以上、かつ多核割球が認められない胚)率、胚盤胞到達率および形態良好胚盤胞(Gardner分類における4BB以上)率を調べた。さらに同期間中の新鮮胚移植周期のうち、形態良好胚盤胞移植周期における年齢別の臨床成績を調査した。

【結果】

調査期間中の全治療周期(1,248周期)のうち、調査対象となったDay5培養周期は691周期だった。Day2形態良好胚率には加齢に伴う胚の形態的な低下は確認されなかった(44.1～49.0%)。一方で、胚盤胞到達率と形態良好胚盤胞率は加齢に伴って低下傾向がみられ、いずれも39歳以下の3群(50.0～57.4%と27.0～33.6%)と比較して40～45歳の群(42.8%と20.3%)で有意($p<0.01$ at least)に低下した。また、cIVF周期とICSI周期を合わせた形態良好胚盤胞単一移植周期における胚移植周期あたりの妊娠率を年齢別に比較した結果、40～45歳の群(6/32)において、30～34歳(25/60)、35～39歳の群(32/79)と比較して有意($p<0.05$)に低下した(18.8% vs 41.7, 40.5%)。なお、流産率には有意差は認められなかった(0～16.1%)。

【考察】

今回の調査結果より、加齢に伴って分割期形態良好胚率はあまり影響を受けないが、胚盤胞到達率および形態良好胚盤胞作出率は徐々に低下することがわかった。また、形態良好胚盤胞単一胚移植周期においても加齢(40歳以上)によって胚の着床率が徐々に低下していくことが明らかとなった。提供卵を用いたARTの成績より、45歳までは子宮の胚受容能の低下はみられないことが知られているので、今回の調査で確認された加齢に伴う胚の着床率の低下には移植胚側の着床に関する機能低下も関与していることが示唆された。

P-16 medium凍結時の培養胚グレードおよび胚培養数の違いがSEET施行周期の臨床成績へもたらす効果

菅野 弘基, 菊地 裕幸, 山田 健市, 岩佐 由紀, 若生 麻美, 佐藤 那美, 馬場 由佳, 内田 麻美, 結城 笑香, 片桐 未希子, 野田 隆弘, 吉田 仁秋
吉田レディースクリニック ARTセンター

【目的】

ARTにおいて形態良好胚を複数回移植しても妊娠に至らない症例があり、その原因の一つに子宮内膜胚受容能の低下が考えられる。SEET(Stimulation of Endometrium Embryo Transfer)は、胚盤胞まで培養したmediumの上清を胚盤胞移植前に子宮内に注入することで胚由来因子が子宮内膜に働きかけ、着床環境の改善・胚受容能の向上を期待する治療法である。これまでに我々は、SEET mediumにおいて培養の有無で比較し培養後凍結したmediumが反復不成功例に有効であると報告したが、どのようなmedium凍結時の培養条件が有効であるかは明らかになっていない。そこで反復不成功例において、SEET凍結時の培養胚グレードおよび胚培養数の違いでSEET施行周期の臨床成績に差が見られるか比較検討を行った。

【方法】

2012年1月から2015年4月までの間に凍結融解単一胚盤胞移植を行った症例のうち、移植回数3回目以上の184症例265周期において、1)培養に用いていないmediumをSEETに用いた新鮮群、単一もしくは集合培養を行い、1個でもGardner分類Blasto 3BB以上の良好胚が得られ

たmediumをSEETに用いた凍結良好群、すべてBlasto 3BB未満の不良胚であったmediumをSEETに用いた凍結不良群、において臨床的妊娠率、流産率を比較した。2)新鮮群、培養時50μLドロップ内に2個以上の胚を培養し、胚盤胞凍結時に凍結保存したmediumを用いた集合群、50μLドロップ内に1個のみ培養を行い、胚盤胞凍結時に凍結保存したmediumを用いた単一群において同様に比較した。

【結果】

1)新鮮群、凍結良好群、凍結不良群の患者平均年齢は37.3歳、35.2歳、36.4歳で、新鮮群と比較し凍結良好群が有意に低かった。新鮮群、凍結良好群、凍結不良群の妊娠率は28.0%、38.0%、28.6%、流産率は27.5%、20.0%、10.0%で有意な差は認められなかった。また、年齢を考慮した場合にも同様の傾向が見られた。

2)新鮮群、集合群、単一群の患者平均年齢は37.3歳、35.0歳、36.2歳で、新鮮群と比較し集合群が有意に低かった。新鮮群、集合群、単一群の妊娠率は28.0%、33.3%、35.7%、流産率は27.5%、9.1%、25.0%で有意な差は認められなかったが、新鮮群、単一群と比較し集合群の流産率が低かった。また、年齢を考慮した場合にも同様の傾向が見られた。

【考察】

SEET凍結時の培養胚グレード別では、培養の有無、ドロップ内の胚質に関わらず同等の成績であったため、SEETにおいて有効性は胚質とは関連が低いことが示唆されたが、今後さらに検討する必要がある。SEET凍結時の胚培養数別では、培養に用いていない、またはドロップ内に単一で培養を行った場合と比較し、複数で培養を行った場合、流産率の低下が見られた。よって、培養時の胚数の増加により胚由来因子が増加し、反復不成功例において子宮内膜環境の改善・胚受容能の向上への効果が上昇することが示唆された。今後は症例数を増やし高齢患者や出生率への効果も検討していきたい。

P-17 当院で行っている胚培養士外来の実際

岸 加奈子, 緒方 洋美, 岩崎 利郎, 古橋 孝祐, 後藤 優介, 片田 雄也, 角本 知世, 松浦 まき, 松本 由紀子, 苔口 昭次, 塩谷 雅英

英ウィメンズクリニック

【目的】

当院では配偶子および受精卵について患者へ情報提供を行うことを重視しているが、胚培養士が直接患者に説明する機会は少なかった。そこで、2011年から胚培養士が配偶子および受精卵の情報を直接患者に説明する場として、胚培養士外来を開設している。今回、当院の胚培養士外来の現状を考察したので報告する。

【方法】

検討①2011年10月～2015年7月に胚培養士外来を訪れた959人の患者に、A:患者内訳、B:外来所要時間、C:具体的な質問内容について集計した。検討②2012年4月～2013年3月および2015年6月以降に胚培養士外来を受診した156人の患者に、外来受診後の感想や胚培養士の説明および対応についてアンケートを実施した。検討③胚培養士外来担当者を対象にアンケートを実施し集計した。

【結果】

検討① A:患者の内訳は、妻のみ384人、夫婦286組、夫のみ3人であった。B:平均所要時間は妻のみ39.1±17.8分、夫婦41.5±18.7分、夫のみ16.7±5.8分であった。C:質問内容は、受精卵の状態についてが最も多く、次は今後の治療であった(図1)。検討②アンケートでは、A:外来受診後

の感想:とても良かった79.7%、まあまあ良かった19.6%、どちらでもない0.7%であった。B:胚培養士の説明について:とてもよく分かった80.4%、まあまあよく分かった18.8%、どちらでもない0.8%であった。C:胚培養士の対応については、非常に丁寧だった94.2%、まあまあ丁寧だったが5.8%であった。検討③胚培養士外来を担当して、A:直接患者の声を聞くことで胚培養士としてのやりがいを感じるとの意見が多かった。B:胚培養士外来のメリットは、患者の考え方を直接感じること。C:デメリットは、医師と相談が必要な質問に対してその場での回答が難しいことが挙げられた。

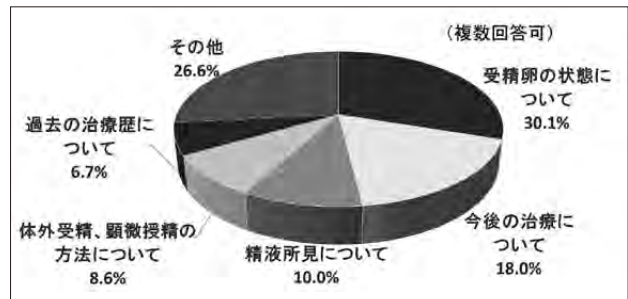


図1 患者からの質問内容について

【考察】

患者に対して実施したアンケートではいずれの質問に対しても高評価を得たことから、胚培養士外来での情報提供が患者にとって治療の一助となっていることが示唆された。一方、胚培養士にとっては、胚培養士外来で患者と向き合い、その思いを受け止めることで、胚培養士としてのモチベーション向上につながっている実態が浮かび上がった。今後も、アンケートなどを通じて患者が求める胚培養士外来のあり方を模索しつつより良い外来として行きたいと考えている。

P-18 当院におけるConventional ICSIとPiezo ICSIの比較検討

水本 茂利

蔵本ウィメンズクリニック

【目的】

ピエゾマイクロマニピュレーターを用いたICSI(Piezo-ICSI)は、一般に用いられているようなスパイク様のICSI針を用いたICSI(Conventional ICSI:以下C-ICSI)よりも、卵に及ぼす物理的ダメージが小さいことが知られている。当院においても、卵細胞膜の伸展性が不良・脆弱であるような症例は、Piezo-ICSIに切り替えることでICSI後の生存率が向上することを示している(第31回 日本受精着床学会)。しかしながら、他の症例における有効性は明らかではない。そこで今回、C-ICSIとPiezo-ICSIの比較を目的とし前方視的検討を行ったので報告する。

【対象および方法】

2013年6～12月、ART初回にICSI適応となった症例のうち、成熟卵が4個以上得られた場合を検討対象とした(53症例;平均年齢36.1歳)。対象症例は、同一手技者がC-ICSIとPiezo-ICSIを半数ずつ行い、

ICSI後の生存率、正常受精率、Day3良好胚率の比較を行った。当院では、良好胚が複数得られた場合、Day3以降集団培養を行っている。本検討では、単一培養を行いDay3以降も追跡可能である胚について胚盤胞到達率を比較した。また、凍結融解胚移植周期における臨床成績を比較した。

【結果】

C-ICSIとPiezo-ICSIの間に、ICSI後の生存率(92.4%[194/210] vs 87.9%[188/214])、正常受精率(84.5%[164/194] vs 87.2%[164/188])、Day3良好胚率(62.0%[101/163] vs 56.9%[87/153])と、それぞれに差は見られなかった。なお、本検討においてDay3以降引き続き単独培養適用となった胚は、共に発生不良胚のみであった。それらの胚盤胞到達率はC-ICSIが有意に高い結果となった(C-ICSI: 58.6%[34/58] vs Piezo-ICSI: 40.7%[22/54])。凍結融解胚移植周期における臨床的妊娠率・流産率は、Day3分割期胚(C-ICSI vs Piezo-ICSI妊娠率: 25.0%[2/8] vs 16.7%[1/6]、共に流産なし)、胚盤胞(妊娠率: 80.0%[4/5] & 流産率: 25.0%[1/4] vs 80.0%[4/5] & 25.0%[1/4])共に、ICSI方法による差は見られなかった。

【結論】

ICSI施行の際は、より多くの有効利用胚を得るためにConventional ICSIを第一選択とし、卵細胞膜が脆弱である様な症例に対してPiezo-ICSIを用いるべきである。

P-19 BDI・HADSスコアと精液所見の関連

上條 真紀子, 拝野 貴之, 川崎 友貴, 石澤 亜希, 稲川 早苗, 斉藤 三和, 佐藤 琢磨, 笠原 佑太, 白石 絵莉子, 大野田 晋, 鴨下 桂子, 伊藤 由紀, 加藤 淳子, 杉本 公平, 岡本 愛光
東京慈恵会医科大学 産婦人科

【目的】

一般不妊治療において夫の精液所見は特に重要である。現在、不安・抑うつ状態の評価として Beck Depression Inventory (BDI) スコアおよび Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) スコアは医療界において広く汎用されている。今回我々は、夫の精液所見と精神状態スケール評価との間に関連があるようであれば、特に一般不妊治療においては夫側へのなんらかの介入サポートが必要になるのではないかと考えた。

【方法】

2014年4月～2015年6月の間に当院不妊治療外来へ一般不妊治療を目的として通院する患者のうち、不妊原因を男性因子とするものを除き、かつ夫からの了解が得られた45人より精液採取当日の夫BDI・HADSスコアリングアンケートを回収した。得られた精液の調整前後の精子数および同運動率との関連を単回帰分析により検討した。

【結果】

夫BDI平均値: 2.71 ± 2.63 (S.E.), 夫HADS平均値: 5.11 ± 3.28 , 処理前精液(精子数: $62.1 \pm 41.7 \times 10^6$ /mL, 運動率: $59.1 \pm 14.2\%$), 処理後精液(精子数: $47.8 \pm 46.8 \times 10^6$ /mL, 運動率: $87.7 \pm 8.91\%$)であった。BDI値, HADS値それぞれについて精液所見各変数との相関を見ると, HADS値と処理前運動率($r = -0.272$)・処理後運動率($r = -0.262$)間に弱い負の相関を認めた。

【考察】

今回の調査結果は、一般不妊治療において夫の不安・抑うつ状態と精液所見との間に関連性を示唆するものであった。症例の積み重ねにより、より強い傾向が認められるかどうかを注視していき、夫への心理的サポートを視野に入れた診療体制を整えていきたい。

P-20 NIPT 臨床研究と本邦の周産期遺伝カウンセリングの現状

城戸 康宏¹⁾, 藤原 有基¹⁾, 下村 之人^{2,4)}, 鈴木 啓介^{2,4)}, 岩端 威之^{2,4)}, 小林 知広^{2,4)}, 慎 武^{2,4)}, 大野田 晋³⁾, 宮田 あかね⁴⁾, 浜田 佳伸³⁾, 高倉 聡³⁾, 岡田 弘^{1,2,4)}

1) 獨協医科大学越谷病院 遺伝カウンセリングセンター

2) 同 泌尿器科

3) 同 産婦人科

4) 同 リプロダクションセンター

【はじめに】

新型出生前診断(Non-Invasive Prenatal Testing, 以下, NIPT)は、2012年に米国で臨床試験が開始され、2013年以降、欧米では臨床検査として広く普及が進められている。本邦では、2013年に多施設共同としてNIPTの臨床研究が開始された。当院では2015年2月からNIPTコンソーシアムの一員として、NIPTの多施設臨床研究に参加している。当院は他施設からのNIPT希望症例の依頼を積極的に承っており、希望者数は急激に増加している。

【目的】

当院で行なったNIPT300症例の、患者背景と検査結果および当院の現状を検討することによって、本邦での周産期遺伝カウンセリングの課題を明らかにする。

【方法】

2015年2月から2015年9月までの約8カ月間に本研究に同意した300症

例について後方視的に検討を行なった。検討項目は紹介施設、患者背景(来談経緯、出生前診断を含めた周産期の知識、カップルの年齢、既往歴、妊娠方法、過去の妊娠歴および家族歴など)、NIPT検査結果および確定検査、妊娠転機などとした。

【結果】

対象症例は、2015年2月4例、3月13例、4月38例、5月49例、6月64例と急激な増加を認め、関東圏以外からの来談者も認められた。また、対象例の多くは当院を受診されるまでに複数のNIPT実施施設に受診希望を行っていた。対象例の来談経緯および適応は、高年妊娠が圧倒的に多数であった。13・18・21トリソミーの妊娠および出産既往の来談者には、非常に慎重な遺伝カウンセリングを要した。不妊期間の長い症例や習慣流産を認めるカップルも多く、NIPTとは別に一般的な生殖補助医療に対する遺伝カウンセリングの必要性も高かった。

【考察】

本邦では、周産期の遺伝カウンセリングの整備が遅れているために、5年間の臨床研究期間を設けた臨床研究としてNIPTが開始されている。NIPT実施施設は当初7施設、現在でも50施設程度であり、実施施設が存在しない県もあり、需要に対しての供給が十分とはいえない状況である。当院では遺伝カウンセリングセンター専任の臨床遺伝専門医1名、遺伝カウンセラー1名が対応しているが、当院でのリプロダクションセンター開設に伴い、今後さらに需要が増加してくるものと考えられる。本検討の結果からも、本邦では生殖補助医療や高年妊娠カップルへの適切な遺伝カウンセリング体制の整備は急務と考えられる。当院では、産婦人科、泌尿器科、リプロダクションセンター、遺伝カウンセリングセンターといった各分野の専門医が密に協力して診療を行っており、本邦での適切な生殖補助医療実施へ貢献していく。

P-21 採卵時年齢から考察した高齢患者の治療限界と胚移植時期について

吉村 友邦, 福永 憲隆, 北坂 浩也, 田村 総子, 中山 要, 長谷川 望, 辻 暖永, 浅野 恵美子, 香ノ木 早紀, 小島 正愛, 桜木 ちあき, 浅田 義正

浅田レディース名古屋駅前クリニック

浅田レディース勝川クリニック

浅田レディース生殖医療研究所

【目的】

当院が開院した2004年では採卵時年齢40歳以上の症例は11.4%だったのに対し、10年後の2014年では37.2%と年々高齢化が進んでいる。この患者背景の変化により、高齢患者に対する治療終結や治療法など様々な対応を考える必要がでてきた。そこで今回、高齢患者に対する治療成績をまとめ、治療終結時期と胚移植時期について考察した。

【対象および方法】

採卵時年齢43歳以上、未経産症例に限定し、2013年1月から2015年3月に当院にてクロミフェン採卵を施行した494症例1,410周期、凍結融解胚移植を施行した441症例593周期を対象とした。採卵時年齢を43, 44, 45, 46, 47歳の5群に分けてAMH値、受精率、発生率、妊娠率、流産率を比較検討した。

【結果】

成熟卵子が獲得できた採卵周期の平均AMH値は年齢順に0.90ng/

mL, 1.00ng/mL, 0.73ng/mL, 0.53ng/mL, 0.58ng/mLであり、年齢が高くなるにつれてAMH値は低下していた。ICSIの正常受精率は年齢順に84.3%, 80.8%, 81.8%, 88.0%, 74.8%であり、年齢が受精率に影響する結果とはならなかった。Day3良好胚率は年齢順に24.8%, 26.8%, 24.1%, 21.2%, 19.7%であり、各年齢群に有意差は認めなかったが、低下傾向であった。Day3に凍結融解胚移植を行った症例の妊娠率(GS)は、年齢順に14.8%, 11.9%, 10.0%, 3.0%であり、47歳以上で妊娠が確認できた症例はなかった。流産率は年齢順に40.7%, 76.9%, 75.0%, 100%であった。胚盤胞移植の妊娠率は43歳7.5%, 44歳4.2%であり、45歳、46歳の群では妊娠が確認できなかった。また、妊娠に至った症例もすべて流産という結果であった。

【考察】

採卵時年齢が43歳以上の高齢患者においても、成熟卵子を複数個獲得できればICSIにて正常受精卵を獲得し、胚移植を施行することができる。しかし、46歳以上の症例は妊娠に至ってもその後流産になり、出産までたどり着くことができなかったことから、治療の限界は採卵時年齢45歳までであることが示唆された。ただし、45歳であっても妊娠後に経過が良好であった症例はわずか2症例(2.5%)と低率なため、患者には治療開始前に妊娠に至る可能性について十分な説明が必要であると考えられる。胚移植時期については、一般的に培養成績は年齢を追うごとに低下するため、高齢患者において胚盤胞移植を第一選択した場合には移植中止率の増加が考えられる。また、妊娠率の結果より、高齢患者においては必ずしも胚盤胞移植が良好な成績を得るわけではなく、分割期胚移植の方が妊娠に至る可能性が高いことが示唆されたことから、胚移植の中止を防ぐためにも高齢患者の胚移植時期は分割期胚移植が最適な治療と考えられた。

P-22 当院における「がん・生殖医療外来」の取り組み

西島 千絵, 岩端 秀之, 吉岡 伸人, 杉下 陽堂, 高江 正道, 洞下 由記, 河村 和弘, 鈴木 直

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

【目的】

近年がんに対する集学的治療の進歩に伴い、がんを克服するcancer survivorが増加している。若年がん患者は、生命の危機だけでなく妊孕性喪失の危機にも直面し、限られた時間の中で多くの意思決定を行う必要がある。聖マリアンナ医科大学産婦人科(以下、当科)では、2010年1月より「がん・生殖医療外来」を開設し、院内外の腫瘍専門医から依頼を受け、若年がん患者における妊孕性温存に対する診療を行っている。

【方法】

2010年1月から2015年6月までに当科「がん・生殖医療外来」を受診した患者の転機について、診療録から後方視的に検討した。

【結果】

当外来を受診患者総数は429名であり、がん治療前の妊孕性温存を目的とした患者は347名(男性44名, 女性303名)、がん治療後の不妊治療

を目的とした患者は82名であった。がん治療前の男性患者のうち、43名は精子凍結を施行した。がん治療前の女性患者のうち、妊孕性温存を希望した患者は104名(34.3%)、相談のみの患者は142名(46.9%)、適応外と判断した患者は57名(18.8%)であった。妊孕性温存を希望した患者のうち、31名が胚凍結、54名が卵巣組織凍結、19名が卵子凍結を選択した。妊孕性温存を目的とした受診患者の原疾患の内訳は、男性では精巣腫瘍が14名(31.8%)、女性では乳がんが203名(67.0%)と最多であった。

【考察】

「がん・生殖医療外来」の受診患者数は年々増加しており、腫瘍専門医の妊孕性温存に対する認知も広まってきていると考えられ、当外来では原疾患主治医と綿密な連携を図るよう努めている。当科では、2010年から聖マリアンナ医科大学倫理委員会によって承認された臨床試験「若年女性がんおよび免疫疾患患者のQOL向上を志向した卵巣組織凍結ならびに自家移植」のもと卵巣組織凍結を施行しており、がん治療開始までの時間的猶予のない患者やホルモン感受性陽性腫瘍である乳がん患者にとっては良い選択肢となっている。一方で、約5割弱の患者は相談のみであり、患者自身が妊孕性温存を選択しないという意思決定を行っている。また、がん・生殖医療はがん治療を優先することが原則であり、たとえ患者が妊孕性温存を希望しても原疾患主治医の妊娠許可が下りない場合や、原疾患の状況によっては不妊治療を中断または終了せざるを得ない状況となることもある。我々は、的確な時期に正確な情報を提供し、また生殖医療の限界についても伝えつつ、患者自身の意思決定に寄与できるよう努めていく必要がある。

P-23 ピエゾ法による顕微授精後の受精率の改善効果

平岡 謙一郎, 梶 哲也, 山口 翔, 市橋 あゆみ, 栖原 貴子, 川原 麻美, 木寺 信之, 石川 智則, 大内 久美, 高木 清孝
亀田総合病院

【目的】

顕微授精は不妊治療において必須の基幹技術である。2014年の日本の不妊治療14施設の顕微授精後の平均受精率は80%(岩山ら, 2015)であることが報告されている。しかし、亀田総合病院の2014年2月から9月までの顕微授精後の受精率は65.7%と80%を大きく下回っていた。そこで、今回我々は顕微授精後の受精率の改善を試みるために顕微授精の方法を従来法(ICSI ピペットの先端にスパイクがあり、卵細胞質膜を破るために卵細胞質をICSI ピペット内に吸引する方法) からピエゾ法(ICSI ピペットの先端は平坦で、圧電効果を利用して卵細胞質膜を破るためICSI ピペット内に卵細胞質を吸引する必要がない方法) に変更して、ピエゾ法の有用性を比較検討した。

【材料】

対象は2014年2月から2015年6月までに亀田総合病院にて顕微授精を行った363周期の1,373個の成熟卵子とした。このうち、2014年2月から9月までの間、109周期513個の成熟卵子に対して従来法により、また、

2014年10月から2015年6月までの間、254周期860個の成熟卵子に対してピエゾ法により顕微授精を行った。従来法とピエゾ法の顕微授精後の受精確認時の正常受精率(卵細胞質内に2前核形成)、卵子変性率、0PN率(卵細胞質内に前核形成が認められなかったもの)、1PN率(卵細胞質内に1前核のみ形成)、 ≥ 3 PN率(卵細胞質内に ≥ 3 前核形成)、異常分割率(受精確認時、既に細胞分裂が認められたもの)を比較した。統計処理にはFisher's exact testの両側検定を用い、有意差の判定に用いたP値は5%水準とした。

【結果】

従来法とピエゾ法の正常受精率は65.7% (337/513)と82.4% (709/860)、卵子変性率は7.8% (40/513)と5.1% (44/860)、0PN率は16.3% (84/513)と5.6% (48/860)、1PN率は5.7% (29/513)と2.7% (23/860)、 ≥ 3 PN率は3.7% (19/513)と3.7% (32/860)、異常分割率は0.8% (4/513)と0.5% (4/860)となり、正常受精率、卵子変性率、0PN率、1PN率において両群の間の有意差が認められた($P < 0.0001$, $P = 0.0483$, $P < 0.0001$, $P = 0.0079$)。

【考察】

顕微授精の方法を従来法からピエゾ法に変更することにより、顕微授精後の受精率は65.7%から82.4%へととなった。今回の結果から、ピエゾ法は従来法に比べて卵子変性率、0PN率、1PN率を下げることで受精率を改善していたことから、ピエゾ法は顕微授精後の受精率を改善出来る有用な方法であることが示唆された。

P-24 当院における oncofertility の現状と今後の展望

藤田 智久¹⁾, 山本 裕子¹⁾, 森本 藍¹⁾, 中山 理紗¹⁾, 高木 さや香¹⁾, 石上 夕紀子¹⁾, 桑田 千帆¹⁾, 望月 汐美¹⁾, 宗 修平¹⁾, 山口 和香佐¹⁾, 田村 直顕^{1,2)}, 金山 尚裕²⁾, 望月 修³⁾, 俵 史子¹⁾

1) 俵IVFクリニック

2) 浜松医科大学 産婦人科

3) 聖隷三方原病院 産婦人科生殖診療科

【目的】

がん治療の進歩により、多くの患者ががんを克服できるようになってきた。また、近年の女性の晩婚晩産化により、生殖年齢のがん患者がART施設を受診する機会が増している。妊娠を希望する若年がん患者にとって、がん治療後の凍結融解胚移植が可能な環境が、がん治療の継続へ強い励みとなり得ることが考えられる。近年、oncofertilityへの取り組みが重要視され、当院でも若年がん患者に対する胚凍結を行うようになった。当院での若年がん患者症例をもとに、現状と今後の展望について報告する。

【方法】

2011年から2015年の4年間にART治療した9例の既婚若年がん患者について、治療経過と妊娠予後について検討を行った。

【結果】

挙児希望あり自院通院中ながんの診断を受けた4例、がん治療施設からの胚凍結目的で紹介を受けた5例の計9例のがん患者に対し、胚凍結を施行した。年齢は30～40歳で既婚夫婦を対象とし、採卵・胚凍結・凍結保存に関してインフォームドコンセントを行った。

採卵時のAMH値は1.16～13.6pg/dLであった。卵巣刺激法はCC-hMG法3例、short法2例、antagonist法4例、アロマターゼインヒビター併用が2例で、採卵数は1～11個、凍結胚数は1～7個であった。ホルモンレセプターの存在が事前に判明している症例については、可能な範囲でE₂値の過度な上昇を抑える誘発方法を選択した。採卵による明らかな合併症はなく、がん治療の遅延をきたした症例も皆無であった。がん治療後に融解胚移植を行った2例は妊娠成立し、1例は生児を出産、もう1例は妊娠継続中である。その他の症例は術後化学療法、ホルモン療法後に凍結胚移植を行う予定である。

【結語】

がんの早期診断や治療の進歩から、世界的に妊孕性温存療法の重要性が指摘されている。わが国でも2012年に日本がん・生殖医療研究会(JSFP)が設立され、啓蒙活動が開始された。静岡県においては2015年1月「静岡がん生殖医療ネットワーク」(SOFNET)が立ち上がり、今後、各施設・各科間での連携体制の整備を行い、がん患者に対し正確な情報に基づく医療の提供がスムーズに行えるネットワークづくりが進むと思われる。当院もこのネットワークに参画し、若年がん患者のさらなるQOL向上に寄与するため、今後は未婚女性の卵子凍結を含めた妊孕性温存治療を積極的に行っていく予定である。

P-25 タイムラプスインキュベーターの臨床での運用法の検討

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

【目的】

タイムラプスインキュベーターの臨床での運用に際しては、高コストで複数台の設置が難しいこと、培養5～6日目までの培養スペースを専有する等状況から、すべての症例に適用することが難しいことが予想される。そこで、全症例をカバーするための運用法の1つとして、培養2日目の第2分割までをタイムラプスインキュベーターで培養し、以降は通常インキュベーターで培養するという方法が考えられる。そこで、本研究では、タイムラプスインキュベーター (CCM-iBIS, アステック) の性能評価も兼ねて、初期分割期までに限ったタイムラプス観察と以降の通常インキュベーター (APM-30DR, アステック) の培養の組み合わせた運用が胚発生に及ぼす影響を検討した。

【方法】

本研究における臨床データの解析は患者同意のもとに行われた。同一症例内でスプリット培養することで、タイムラプスから通常インキュベーターの培養法 (培養法Ⅰ; n=208) と通常インキュベーターのみの培養法 (培養法Ⅱ; n=204) とに正常受精卵子を分配した。そして、正常受精卵

子からの良好胚盤胞までの培養効率、良好胚盤胞発生率 (対胚盤胞数)、胚盤胞のICMグレード比 (ガードナー分類; A,B,C), TEグレード比 (A,B,C) および拡張度の割合 (S; 140μm 未満, M; 140μm 以上180μm 未満, L; 180μm 以上) を指標に比較検討を行った。

【結果】

正常受精卵子から良好胚盤胞までの培養効率は、両培養法の間に有意な差は認められなかった。しかし、良好胚盤胞発生率 (対胚盤胞数) においては、培養法Ⅰ (32.6%) が培養法Ⅱ (16.3%) に対して有意 ($p<0.05$) に高くなった。そして、発育した胚盤胞においては、ICMと拡張度の各グレードの出現比率は変わらないものの、TEのグレードAにおいて、培養法Ⅰ (12.8%) が培養法Ⅱ (3.4%) に対して有意 ($p<0.05$) に高くなった。

【考察】

本研究では、第2分割までのタイムラプス観察を目的とした培養法を試みた。結果としては、得られる良好胚盤胞数を押し上げるかたちとなり、少なくともCCM-iBISの運用にネガティブな要素はないことが示された。このように部分的にしかタイムラプス観察を実施しない場合、培養環境を極力変化させないというタイムラプス観察のメリットの1つを失うことになる。しかし、治療戦略を考える上で胚盤胞への発生能や胚の着床能を予測することは重要である。そして、そのための有用なパラメーターを得る方法があるのであれば、全症例がその恩恵に与えることが望ましいと思われる。それ故に、初期分割までのタイムラプス観察と通常の培養法を組み合わせた方法は、臨床において有益な運用法のひとつになるかもしれない。

P-26 新鮮精子を用いたARTにおいて、精液所見不良時に同日再採精を実施することの有用性

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

【目的】

精液の所見は様々な因子により変動するため、普段良好な精液所見が得られている患者でも採卵当日に所見不良となることが稀にある。当院では採卵当日に精液を密度勾配遠心分離法によって調整し、調整後の運動精子濃度が500万/mL未満だった場合は未受精の可能性を回避するため、ICSIを第一選択としている。しかし、これまでの検査等では良好な精液所見結果が得られていたことから、ICSIではなくcIVFを希望する患者もいる。そこで、同日に再採精を実施することが有用であるか検討した。

【対象および方法】

2014年7月1日から2015年6月30日までに新鮮精子を用いてARTを行った患者のうち、1回目採精精液が所見不良のため同日に再採精を行った8症例を対象にした。妻年齢は30～42歳、夫年齢は30～66歳。精液は採卵時間の3時間以内に自宅で採精、もしくは来院後院内にて採精し、密度勾配遠心分離法で調整した。精液の所見がこれまでの検査で得られた結果より著しく不良であった場合に、夫の再採精を実施した。その結

果により受精方法を決定し、cIVF/ICSIを行った。翌日に2PNが確認できたものを正常受精とし、その後の発生について検討した。

【結果】

1回目採精での禁欲期間は1日から10日であり、8件のうち6件が4日以内だった。精液採取場所は6件が自宅、2件が院内であった。液量、濃度、運動率、前進運動率、奇形率の平均はそれぞれ2.1mL, 4,112.5万/mL, 8.6%, 5.2%, 86.3%であった。調整後運動濃度の平均は135.0万/mLであった。2回目はそれぞれ1.3mL, 4,925.0万/mL, 32.2%, 24.0%, 83.4%であり、すべての症例において調整後運動濃度500万/mL以上となった。その後、7症例でcIVFを行い、正常受精率は100% (14/14)であった。また、1症例でSplit媒精を行い、正常受精率は100% (cIVF 4/4, ICSI 3/3)であった。6症例でDay3～5に新鮮胚移植を行い、2名の妊娠反応が得られた。また、BC以上のグレードで5個の胚盤胞を凍結した。胚盤胞到達率は60.0%、良好胚盤胞到達率は10.0%であった。

【考察】

すべての症例において再採精することにより所見が改善し、ICSIを望まない患者に対してcIVFを施行することができた。採精時刻から精液処理時刻までの時間が短い院内採精であっても再採精することにより精液所見の改善が見られたことから、不妊要因が男性因子ではない場合の再採精が精液所見の改善に有用であると考えられる。採精1回目での禁欲期間は概ね4日以内であり、1回目の採精精液の所見不良の要因ではないと考えられる。精液所見の各値においては、液量は減少がみられたものの、それ以外の値はすべて改善していた。今後は症例数を増やしていく予定である。

P-27 蛍光免疫染色による抗セントロメア抗体陽性者の多前核形成原因解析

大野 浩史, 福永 憲隆, 野老 美紀子, 青柳 奈央,
園原 めぐみ, 立木 都, 小島 正愛, 浅野 恵美子, 浅田 義正
浅田レディース名古屋駅前クリニック
浅田レディース勝川クリニック
浅田レディース生殖医療研究所

【目的】

抗セントロメア抗体(anti-centromere antibody: ACA)は、抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)の1つであり、染色体上のセントロメアを特異的に認識する抗体である。近年、ACAは卵子成熟や胚発生に影響を与え、ACA陽性者は多前核形成率が高いことが報告されている。しかしながら、ACA陽性者において多前核形成率が高くなる原因は明らかになっていない。本検討では、ACA陽性者から得られた多前核胚および未成熟卵子を蛍光免疫染色によって解析し、多前核形成の原因を考察した。

【対象・方法】

2014年8月から2015年2月までの期間に、抗核抗体検査を行った1,290症例を対象とした。検査結果からACAが陽性であったACA(+)群、ACAを除くANAが陽性であったANA(+)群、ANAが陰性であった

ANA(-)群に分け、多前核形成率を比較した。ACA陽性者から得られた多前核胚および未成熟卵子は、雌雄染色体を検出するためH3K9me2抗体を使用した蛍光免疫染色により雌雄前核を判別し、多前核形成の原因を解析した。

【結果】

抗核抗体検査の結果、ANA陽性者366人のうちACA陽性者は12人(3.3%)であった。採卵周期あたりの多前核形成率は、ACA(+)群51.3%、ANA(+)群3.3%、ANA(-)群4.2%であり、ACA(+)群は有意に高かった($P<0.01$)。ACA(+)群の多前核胚を蛍光免疫染色した結果、ICSI由来のすべての胚(52/52)およびcIVF由来の85.7%(12/14)は、雄性前核が1つと雌性前核が2つ以上存在していた。さらに、未成熟卵子(MI期卵子)62個を染色したところ、75.8%(47/62)の卵子で雌性由来の染色体が卵子細胞質に散在している状態であった。

【考察】

ACA(+)群の多前核形成率は、ANA(+)群、ANA(-)群に比較して有意に高く、ACA(+)群から得られたICSI由来の多前核胚はすべて、雌性前核が複数存在していることが明らかになった。通常、cIVFにおける多前核胚の原因は多精子受精であるが、ACA(+)群ではcIVFにおいても雌性前核が複数存在していたことから、ACAは雌性染色体に異常をきたし多前核形成を引き起こしたと考えられる。さらに、ACA(+)群から得られた未成熟卵子の75.8%で、雌性染色体が卵子細胞質内に散在していた。これらの結果より、ACA陽性者は卵子成熟期に雌性染色体が卵子細胞質内に散在するために、高頻度に多前核が形成されることが示唆された。

P-28 アンケートからみた培養室見学の効果

川上 典子, 青井 陽子, 川原 結貴, 新藤 知里, 斉藤 寛恵,
平田 麗, 羽根 俊宏, 林 伸旨
岡山二人クリニック

【目的】

体外受精操作を実施する培養室は清潔度を高く保つ必要があり、このため関係者以外は立ち入ることができない。このため患者は、どのような環境で卵子、精子および受精卵が取り扱われているか知ることができず、このことは不安要因の一つになると考えられる。

当院では2011年3月の新施設建設にあたり、培養室をガラス張りの窓から見るようにし、患者見学を可能としている。2013年の日本臨床エンブリオロジスト学会にて、月一回の院内での体外受精説明会参加者の培養室見学のアンケート調査結果を報告したが、今回は説明会参加者に限らず培養室見学を行った患者にアンケート調査を実施した。

【方法】

2013年4月～2015年3月に、培養室見学を希望した通院患者に15分程度の説明案内を胚培養士が行い、培養室の設備について、胚培養について、胚培養士の仕事についてのアンケート調査を実施した。アンケートは一部選択式とし、また自由記載欄を設けた。

【結果】

見学者117名に対して44名(37.6%)のアンケートを回収した。当院での体外受精の既往採卵回数は、未実施 59.1%、1回 22.7%、2回 4.6%、3回 2.3%、4回以上 6.8%、未回答 4.6% で、採卵未実施者が半数以上を占めていた。「胚培養士を知っていたか」という設問に対しては、「知っていた」52.3%、「知らなかった」34.1%であった。「見学前の培養室(体外受精を実施する部屋)のイメージ」についての自由記載設問では、「清潔」、「暗い部屋」、「小さな個室」、「顕微鏡や機器が一杯」、「整頓されている」、「想像ができない」などの回答であったが、「見学後の印象」では、「清潔」、「イメージがつかめた」、「管理が徹底されている」、「見学前のイメージだった」などの回答があり、「安心した」という内容が多くみられた。「見学内容について」の設問については、満足52.3%、ほぼ満足22.7%、普通11.4%、やや不満0%、不満0%、未回答13.6%であった。「体外受精に対する気持ちの変化」については、積極的45.5%、少し積極的25.0%、判らない11.4%、少し消極的0%、消極的4.6%、未回答13.6%であった。

【結論】

体外受精予定の有無に関わらず見学会を実施したが、見学内容に対する満足度が体外受精説明会参加者(満足16.1%、ほぼ満足15.1%、普通45.2%)に対して高く、培養室や胚培養士についての関心が得られたと考えられる。培養室を実際に見ること、さらに胚培養士が培養室での業務を説明することで、患者の不安感はいわゆる結果であり、今後もこうした取り組みを継続していきたい。

P-29 胚培養士によるメール相談「たまご相談室」における情報提供の役割

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

【目的】

ARTでは一般不妊治療に比べて患者の心理的, 身体的, 経済的負担が大きくなるとされている。治療に対する心理的な負担を軽減するためには患者自身が治療内容を理解したうえで, 治療を選択してもらうことが重要であり, そのためには医療者側から適切な情報提供を行うことが必要である。当院では患者への情報を提供する場の1つとして, 胚培養士にメールで相談できる「たまご相談室」を2013年5月より開設している。本研究では, ここで受けた相談内容から, 患者が胚培養士からどのような時期に, どのような情報を得たいと感じているかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

2013年5月から2015年6月までにたまご相談室に寄せられた相談118件を対象とした。当院のホームページに作成した専用のフォームより, 記名形式で相談内容を送信してもらった。相談時期は①採卵予定周期, ②採卵から新鮮胚移植まで(全胚凍結を含む), ③新鮮胚移植後(妊娠判定まで), ④凍結融解胚移植予定, ⑤凍結融解胚移植後(妊娠判定まで), ⑥妊娠判定陰性直後, ⑦ART検討中, ⑧その他に分類した。相談内容は(A)過去の治療, (B)培養または移植・凍結した受精卵, (C)今後の治療, (D)精液所見, (E)その他に分類し集計した(重複を含む)。

【結果】

利用した患者の平均年齢は34.5歳であった。相談時期は採卵周期(①~③)が55%を占めた。平均採卵回数は1.8回で, 1回目の患者が57%と最も多くを占めた。全体の相談内容は(B)培養または移植・凍結した受精卵に関する相談が最も多かった(42%)。各時期の相談内容では, ②~⑥は(B)受精卵に関する質問の割合(33~57%)が最も多く, ②採卵から新鮮胚移植までは(D)精液所見が2番目に多かった(26%)。また, ⑥妊娠判定陰性直後では受精卵に関する質問(33%)に次いで, 過去の治療(33%), 今後の治療(27%)が占めた。

【考察】

採卵周期での相談, 特に採卵回数1回での相談が多いことから, 初めてのARTで心理的な負担は大きくなっている可能性が考えられた。相談内容は, 培養または移植・凍結した受精卵や精液所見に関するものが多数であったことから, 採卵後から移植前後において胚培養士から患者へのこれらの説明を強化する必要があると示唆された。また, 妊娠判定陰性直後の妊娠に至らなかった原因に関する相談や, 今後の治療方針に関しての相談では, 文章のみでの返信に苦慮することもあり, 直接の説明の必要性を感じた。

医師の診察では話をする時間に制約があり, 受精卵の状況等に関して詳しい説明を受けることは難しい。メールは患者自身の都合の良い時に時間を問わず相談できるため, 診察の補足と, 次回の診察までの培養状況等の確認として有用な情報提供の方法であると考えられる。よって, このメールによる「たまご相談室」も1つの情報提供の手段として活用しつつ, 今後, 患者に対して胚培養士が直接の説明する機会を設けていくことも必要であると考えられた。

P-30 ウトロゲスタン膣座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解胚盤胞移植における血中プロゲステロン値が妊娠に与える影響についての検討

逸見 博文, 金澤 朋扇, 奥河 朱希, 池田 詩子, 長澤 邦彦, 曾山 浩明, 桑原 美佳

KKR札幌医療センター婦人科・生殖内分泌科

【目的】

ホルモン補充周期凍結融解胚移植周期において, 血中progesterone値が妊娠率, 生児獲得率に与える影響について検討したので報告する。

【方法】

2013年1月から2014年12月までにホルモン補充周期で凍結融解良好胚盤胞を移植した70周期を対象として, Day5およびDay7の血中プロゲステロン値(P_4)が臨床的妊娠, 生児獲得の有無に与える影響について検討

を行った。

卵巣ホルモン補充はエストラーナ3枚隔日貼付固定法で, 黄体補充は胚盤0日目よりウトロゲスタン膣座薬600mg/日を連日使用した。妊娠したときにはホルモン補充療法は妊娠7~8週まで継続した。

【結果】

Day5血中 $P_4 \geq 10$ ng/mL群($n=27$), $P_4 < 10$ ng/mL群($n=43$)の臨床的妊娠率は48.1%, 51.2%, 生児獲得率は37.0%, 41.9%で有意差を認めなかった。

Day7血中 $P_4 \geq 10$ ng/mL群($n=22$), $P_4 < 10$ ng/mL群($n=41$)の臨床的妊娠率は45.5%, 53.7%, 生児獲得率は31.8%, 43.9%で有意差を認めなかった。

次に, 胚凍結時年齢, 内膜厚, 血中 P_4 値が臨床的妊娠, 生児獲得の有無に影響を与えている要因となるかどうか検討する目的に多重ロジスティック回帰分析を行ったが, 年齢以外は有意な要因とはならなかった。

【結論】

今回の研究において, ウトロゲスタン膣座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解胚盤胞移植において血中 P_4 値は臨床的妊娠, 生児獲得の有無に大きな影響を与えていない可能性が考えられた。

P-31 認証ログ解析からみる電子認証システムの有用性

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

【目的】

臨床において卵子、精子や胚を取り扱う上で取り違えを起こさないことは最重要課題である。近年のIT化により不妊治療施設でもバーコードやRFID(radio frequency identifier)を利用した電子認証システムの導入が広がってきている。このような電子認証システムには、人間型認証以上に迅速で正確な認証で検体取り違え防止の安全性を担保してくれるというメリットがある。また、その他に認証ログの誤認記録を分析することにより、検体取り違えの原因と成り得る要因を洗い出せる可能性を持っている。本研究では、当院において3年間で蓄積された約30,000件の電子認証記録をもとに、ラボ業務においてどのような状況が取り違えの原因となるべく検体誤認に影響を及ぼしているのか、探索的な解析を試みることで電子認証システムの有用性を検討した。

【方法】

本研究における臨床データの解析は患者同意のもとに行われた。2012

年6月から2015年6月の3年間で、2次元バーコードを用いた電子認証より蓄積された30,743件の認証ログを対象とした。検体の移動元と移動先とが異なると判定された場合を検体誤認と定義した。解析の対象とした要因は、「月(1~12月)」、「曜日(月~日曜日)」、「処置実施時間帯(7~15時)」、「処置実施者(A~F; 6名)」および「処置内容(採卵、精子調整、媒精、卵丘除去、ICSI、受精確認、培地交換、胚移植、凍結、融解)」とした。統計解析には、 χ^2 乗検定($k \times l$ 表)およびライアン法(多重比較)を用いて $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

【結果と考察】

認証ログのうち27件(0.088%)が検体誤認であった。要因別の誤認率は、月(0.035~0.218%)、曜日(0~0.142%)、処置実施時間帯(0.041~0.229%)および処置内容(0~0.149%)となり、これらには有意差は認められなかった。処置実施者において、F(0.556%)がDおよびE(ともに0%)より有意($p < 0.01$)に高い誤認率となった。しかし、本研究の範囲では数万件に十数例という頻度の事象であり、数値上の有意差や傾向に意味を見出すことは難しく、実際には誤認要因の特定は困難であるように思えた。むしろ、どのような状況でも誰にでもランダムに起こりうると考えるほうが自然かもしれない。それ故に、どのような状況においても誰が実施しても一定の精度での認証を行え、取り違えに繋がる検体誤認を摘み取ることのできる電子認証システムは非常に有用であると考えられた。

P-32 ヒト胚の体外培養におけるsingle culture mediumへのヒアルロン酸添加の有用性

木下 茜, 泊 博幸, 國武 克子, 内村 慶子, 竹原 侑希, 早田 瞳, 荒巻 夏美, 久原 早織, 村上 真央, 日高 直美, 西村 佳与子, 本庄 考, 詠田 由美
アイブイエフ詠田クリニック

【目的】

近年, EmbryoGlueやUTMとして知られるヒアルロン酸(hyaluronic acid:HA)を含んだ胚移植用培地の臨床的有用性が報告されている。HAは卵胞・卵管・子宮等に存在し、細胞間の接着補助因子であることから、胚と子宮内膜の接着促進効果が期待されている。われわれも、EmbryoGlueとUTMの臨床的有用性を検討し、胚移植後の臨床妊娠率および着床率が改善されることを報告した。しかしながら、EmbryoGlueとUTMでは基本培地が違うためHAのみの効果とは断定できない。そこで本研究では、同一の基本培地にHAを添加することで凍結融解胚移植周期におけるHA単体の着床促進効果を検討した。さらに、受精から胚移植まで同一培地で体外培養することを目的とし、HAが胚発生に及ぼす影響を調べた。

【方法】

検討1: 当院で凍結融解胚移植を施行した404症例563周期を対象とした。胚移植方法は分割期胚移植183症例212周期、胚盤胞移植111症例126周期、2段階胚移植178症例225周期であり、全症例融解後に孵化補助を施行した。胚移植時に基本培地であるGlobal(Life Global)にHA

を添加した培地を使用した周期をHA群、HA無添加の培地を使用した周期をcontrol群とした。使用する培地は無作為に振り分け、control群とHA群の臨床妊娠率および着床率を比較した。

検討2: 当院で新鮮胚移植を施行した284症例328周期から得られた正常受精卵1,907個を対象とした。検討1と同様にHA群とcontrol群をもうけ、使用する培地は同一周期内で無作為に振り分けた。Control群とHA群の分割率、良好胚率(第一卵割が早く、4細胞時の形態良好胚)、胚盤胞率を比較した。

【結果】

検討1: すべての胚移植方法において両群間の患者背景に有意差はなかった。凍結融解胚移植全周期でのcontrol群とHA群の臨床妊娠率は各27%/32%、着床率は各19%/21%であった。胚移植方法別では、control群とHA群の分割期胚移植での臨床妊娠率は各22%/28%、着床率は各17%/21%。胚盤胞移植での臨床妊娠率は各29%/40%、着床率は各29%/40%、2段階胚移植での臨床妊娠率は各30%/32%、着床率は各17%/18%であり、すべての胚移植方法で両群間に有意差はないもののHA群において臨床妊娠率および着床率が高くなる傾向がみられた。

検討2: Control群とHA群の分割率は各99%/99%、良好胚率は各41%/40%、胚盤胞率は各51%/53%であり、両群間に有意差はなかった。

【考察】

すべての胚移植方法においてHA群の臨床妊娠率および着床率が高かったことから、HAによって着床が改善される症例が存在することが示唆された。さらに、体外培養においてHAの添加は胚発生に負の影響を及ぼさないことが示された。以上のことから、胚移植時にHA含有培地を用いることは臨床的に有用であり、single culture mediumにHAを添加することで受精から胚移植までのすべての培養を同一培地で継続できる臨床的有用性の高い培養系を確立した。

P-33 新鮮胚移植後生児を得た周期の余剰凍結胚での次子獲得予測の検討

植草 良輔¹⁾, 安藤 寿夫²⁾, 鈴木 範子²⁾, 高柳 武志²⁾, 皆元 裕子²⁾, 國島 温志¹⁾, 松尾 聖子¹⁾, 甲木 聡¹⁾, 藤田 啓¹⁾, 矢吹 淳司¹⁾, 北見 和久¹⁾, 池田 芳紀¹⁾, 吉田 光紗¹⁾, 河合 要介¹⁾, 高野 みずき¹⁾, 梅村 康太¹⁾, 岡田 真由美¹⁾, 河井 通泰¹⁾

1) 豊橋市民病院産婦人科
2) 豊橋市民病院総合生殖医療センター

【目的】

新鮮胚移植後に生児を得た場合に余剰良好凍結胚があれば、それを用いて次子を目指すのが最も有利で身体的負担の少ない条件といえるが、十分な予後調査は行われていない。今回、このような患者が余剰凍結胚を用いて次子を得ることがどの程度可能か、当院での成績をまとめ予測因子を検討したので報告する。

【方法】

当院でタイムラプスが導入された2007年7月以降に採卵を行い、新鮮胚移植(単胚移植)により生児を得た後に次子を目指して当該周期での凍結胚を融解/解凍した患者を抽出し、凍結胚移植により生児を得た群(獲得群)と、凍結胚をすべて解凍しても次子を得られなかった群(非獲得群)に分け、女性年齢・体格指数(BMI)・凍結胚数・出産から初回融解までの日数(出産後日数)・媒精方法について検討した。また、以下に述べる当院オリジナルの凍結胚スコアの合計についても検討した。この凍結胚スコアは、一般的な胚凍結基準にて凍結した胚凍結時の胚発生ステージと、

1前核受精卵(1PN)由来胚あるいはタイムラプス動画による第1胚分割異常(G6)由来胚であるかによりスコア化したものである。分割期胚を1点、桑実胚を2点、胚盤胞を3点、1PNまたはG6由来の分割期胚を0点、同桑実胚を0点、同胚盤胞を2点、1PNかつG6由来の胚盤胞を1点とした。数値は平均±標準偏差にて示し、Mann-Whitney U testなどを用いて検定した。

【結果】

獲得群は18例(30.0%)、非獲得群は42例(70.0%)だった。年齢は獲得群 32.8 ± 0.6 歳・非獲得群 32.3 ± 0.5 歳($P=0.75$)、BMIは獲得群 20.9 ± 0.6 ・非獲得群 21.7 ± 0.8 ($P=0.87$)、凍結数は獲得群 4.8 ± 0.9 個・非獲得群 3.5 ± 0.3 個($P=0.31$)、出産後日数は獲得群 432.1 ± 54.0 日・非獲得群 453.1 ± 23.2 日($P=0.22$)だった。また、獲得群ではIVF9例(50.0%)・ICSI6例(33.3%)・split3例(16.7%)で、非獲得群ではIVF16例(38.1%)・ICSI25例(59.6%)・split1例(2.3%)だった。IVFとICSIとの比較では、両群間に有意差を認めなかった($P=0.23$)。凍結胚スコアは、獲得群で 6.0 ± 1.1 点、非獲得群で 4.6 ± 0.4 点となった($P=0.48$)。

【考察】

今回の検討では、新鮮胚移植で生児を得た場合にその周期の余剰凍結胚が存在すれば3割の確率で改めて採卵をしなくても次子が得られるという見込みを示すことができた。獲得群の方が凍結胚数が多く凍結胚スコアも高い傾向にあったものの、有意差を示すことができなかった理由として症例数が十分でないこともあるが、挙児に至る可能性が高い凍結胚は1つでもあれば十分なわけであり、タイムラプス観察を含めた種々の要因をあてはめてもその予測は容易でない可能性が示唆された。ART患者の高年化と単胚移植の推進により、余剰凍結胚の次子獲得への効率的な利用は今後ますます重要となっていくと考えられる。対象を広げて、さらなる検討を行う必要がある。

P-34 ヒト初期卵胞体外培養時の調整培地の効果

高山 修¹⁾, 本橋 秀之¹⁾, 奥平 裕一²⁾, Pillar Ferre²⁾, Rukmali Athurupana²⁾, Bui Thi Tra Mi²⁾, 中塚 幹也^{1,3)}, 舟橋 弘晃^{1,2)}

1) 岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター
2) 岡山大学大学院環境生命科学研究科
3) 岡山大学大学院保健学研究科

【目的】

がん患者の妊孕性温存のため、卵巣組織の凍結保存に関する研究が進んでいるが、白血病等の血液性悪性腫瘍患者の卵巣組織移植は、がん細胞の再移入リスクが高まるため適切ではない。卵胞の体外培養(IVG)はそのリスクが回避できるが、直径100 μ m以下のヒト初期卵胞から成熟卵の獲得例は未報告である。我々は、初期卵胞のIVGは可能だが、長期培養に解決すべき課題が多いことを報告した。本研究では、卵巣内に大量に存在する初期卵胞の直径に着目し、卵胞包埋用アルギン酸ゲル濃度とマウス胎児繊維芽細胞(MEF)との調整培地(CM)の有効性を検討した。

【方法】

本研究は岡山大学倫理委員会の承認後に実施した。インフォームド・コンセントを行い、同意を得た患者12名(平均年齢 28.7 ± 3.5 歳)から医学的理由により摘出された卵巣の一部を使用した。細切卵巣表層片をコラゲナーゼ(2mg/mL)処理後、セルストレーナーにて直径100 μ m以下の

初期卵胞を単離した。その後、アルギン酸(AL)ゲル包埋し、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ in air の気相条件下で培地交換と卵胞直径の計測を2日毎に行い、14日間培養した。CMは、MEFをT-25フラスコに 3.5×10^4 cells/cm²の濃度で播種し、サブコンフルエント状態でIVG用培地に置換し、2日間培養後の回収液を供試した。卵胞直径は、採取時直径65～75 μ m(S区)と75～100 μ m(L区)に分けて解析した。試験区はAL濃度(0.5%, 2%)とCM使用の有無((+), (-))の2 $\times$ 2区を設定した。統計解析は、Easy Rにて2way-ANOVAで解析した。

【結果】

合計76個の直径100 μ m以下の初期卵胞(直径平均 $81.3 \pm 10.1 \mu$ m)を単離した。培養中に全試験区で卵胞直径が増大したが、培養6日目から一部の卵胞で変性が見られ、平均直径が減少した。S区の培養2、4日目でCM(+)区の卵胞直径がCM(-)区より大きかった($P<0.01$)が、L区では差は認められず、培養6～14日目でCM(+)区で多くの変性が見られ、CM(-)区の卵胞直径より小さくなった($P<0.01$)。L区の培養8日目でAL濃度0.5%区の卵胞直径は2.0%区より大きかった($P<0.05$)。S区の6日目でAL濃度とCMの有無に交互作用($P<0.05$)がみられ、卵胞直径は、他区に比べてAL濃度0.5%+CM(+)区で大きかった。

【考察】

2%より0.5%のAL濃度がIVGに適している。CMはS区で培養4日まで卵胞発育を促進したが、L区で培養6日目以降漸進的に卵胞変性を促進した。これは、MEFの分泌因子がS区卵胞の培養初期に発育促進効果を引き出すが、同時期のL区卵胞にその効果はなく、培養後期でMEF中の老廃物が悪影響を及ぼした可能性が考えられる。今後、S区の初期卵胞発育促進因子を詳細に解析したい。

P-35 2種類の胚移植用ヒアルロンン含有メディウムの比較検討

山田 健市, 菊地 裕幸, 岩佐 由紀, 若生 麻美, 菅野 弘基, 佐藤 那美, 馬場 由佳, 内田 麻美, 結城 笑香, 片桐 未希子, 野田 隆弘, 吉田 仁秋

吉田レディースクリニック ARTセンター

【目的】

胚移植時にヒアルロンンを含んだメディウムを使用することで、胚の保護効果やCD44を介した子宮内膜への接着促進効果が期待されているが、各製品のヒアルロンンの濃度や分子量は各々である。そこで、2種類のヒアルロンン含有メディウムにおいて臨床成績を比較検討した。

【方法】

当院にて2013年から2014年までの間、ホルモン補充周期による凍結融解単一胚盤胞移植時を行った388症例490周期を対象とし、ヒアルロンンを含んだA社(I群)およびB社(II群)のメディウムを30分～2時間の培養後胚移植に用いた。1) Gardner分類グレードAを含む胚(AA, AB, AC, BA, CA), Bを含む胚(BB, BC, CB), Cのみの胚(CC), 2) 患者年齢35歳未満, 35～39歳, 40歳以上における臨床的妊娠率, 流産率を比較検討した。

【結果】

患者平均年齢±SDはI群36.3±3.8歳, II群35.5±4.1歳で, I群が有意に高かった($P<0.05$)。1) グレードAの妊娠率はI群49.6%(70/141), II群50.7%(76/150), 流産率はI群22.9%(16/70), II群9.2%(7/76), グレードBの妊娠率はI群41.5%(39/94), II群35.4%(28/79), 流産率はI群17.9%(7/39), II群17.9%(5/28), グレードCの妊娠率はI群5.9%(1/17), II群11.1%(1/9), 流産率はI群100%(1/1), II群0%(0/1)であり, グレードAにおいてII群で流産率が低い傾向にあった。グレードCにおいてII群のみ, 妊娠継続例が見られた。2) 35歳未満の妊娠率はI群44.9%(35/78), II群45.1%(41/91), 流産率はI群17.1%(6/35), II群4.9%(2/41), 35～39歳の妊娠率はI群53.2%(67/126), II群42.9%(48/112), 流産率はI群22.4%(15/67), II群10.4%(5/48), 40歳以上の妊娠率はI群16.7%(8/48), II群45.7%(16/35), 流産率はI群37.5%(3/8), II群31.3%(5/16)であり, 35歳未満および35～39歳においてII群で流産率が低い傾向にあり, 40歳以上においてII群で妊娠率が有意に高かった($P<0.005$)。

【考察】

ヒアルロンンを含む製品間においても臨床成績に差があることが分かった。このことから、ヒアルロンン濃度および分子量の違いは明らかにされていないが、それらの違いが物理的保護効果(粘稠性)および接着促進効果によって、流産率や高齢症例における妊娠率向上に影響している可能性があると考えられる。しかし、移植培養液に含まれるヒアルロンン濃度は妊娠率に影響しないとの報告もあり、今後さらに症例数を増やすと共に、適応症例について検討する必要がある。

P-36 GnRH(LH-RH)負荷試験を用いて考案した指標の、GnRHアゴニストプロトコールへの応用

甲木 聡¹⁾, 安藤 寿夫²⁾, 鈴木 範子²⁾, 高柳 武志²⁾, 皆元 裕子²⁾, 植草 良輔¹⁾, 國島 温志¹⁾, 松尾 聖子¹⁾, 藤田 啓¹⁾, 矢吹 淳司¹⁾, 北見 和久¹⁾, 池田 芳紀¹⁾, 吉田 光紗¹⁾, 河合 要介¹⁾, 高野 みずき¹⁾, 梅村 康太¹⁾, 岡田 真由美¹⁾, 河井 通泰¹⁾

1) 豊橋市民病院産婦人科

2) 豊橋市民病院総合生殖医療センター

【目的】

GnRH負荷試験(別名: GnRHテストまたはLH-RHテスト)はGnRH負荷によりゴナドトロピン分泌を誘発して排卵障害の部位を推定する保険適用の検査である。抗ミューラー管ホルモンや胞状卵胞数に関しては、体外受精における採卵数予測や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症予測に関し高い有用性があると報告されているが、下垂体機能のスクリーニング検査として行われるGnRH負荷試験に関しては、OHSSや卵巣予備能(OR)の指標としては注目されてこなかった。今回、生殖補助医療における調節卵巣刺激(COS)への応用を目的とした新規検討を行った。

【対象】

当院にて施行されたCOSのうち、shortプロトコール(S法)87周期およびlongプロトコール(L法)195周期に関して評価した。S法の平均年齢は34.7歳(24歳～40歳)、平均刺激日数は9.5日間、L法の平均年齢は33.9歳(27歳～40歳)、平均刺激日数は9.8日間であった。

【方法】

GnRH 100 μ g投与の直前と30分後の血清FSH・LH値(以下bFSH, bLH, FSH30', LH30' と表記)を測定済みで、(1)当該刺激法での初回採卵周期、(2)40歳以下、(3)FSH30'<1.0IU/L、(4)刺激日数 $\geq$ 8日間、の全てを満たす症例をS法およびL法を実施した症例より抽出した。GnRHテストの結果を参考に、計算式: $(bLH + LH30') \div (bFSH + FSH30')$ を指標とした。上記計算式と未熟卵を除く採卵数やHCG注射時の血清エストラジオール値(以下, PeakE₂)との相関関係を求めた。ROC曲線、ピアソンの相関係数の検定等を用いた。

【結果】

S法, L法それぞれにおいて計算式の値とPeakE₂および採卵数との散布図を作成し、近似曲線および相関係数を求めた。PeakE₂と採卵数に関しそれぞれ、S法で $r=0.486(P<0.001)$ と $r=0.486(P<0.001)$, L法で $r=0.264(P<0.001)$ と $r=0.205(P<0.01)$ となり、L法よりもS法でより強い相関となった。一方、bFSHのみを指標とすると、S法およびL法において、PeakE₂では $r=-0.058$ と $r=-0.09$, 採卵数では $r=-0.183(P=0.11)$ と $r=-0.151(P=0.03)$ と、いずれも相関を認めなかった。また、PeakE₂ $\geq$ 3,000pg/mLとなる場合をOHSSハイリスクとし、計算式の値とのROC曲線を作成したところ、カットオフ値が、S法で1.48以上、L法では1.43以上でPeakE₂ $\geq$ 3,000pg/mLとなるリスクを示した。

【考察】

今回考案した数式 $(bLH + LH30') \div (bFSH + FSH30')$ は、S法ならびにL法におけるOHSSやORの予測に有用であった。特にS法におけるflare-upは内因性FSH分泌を誘発するという意味においてGnRH負荷試験同様の機序であり、今回の結果は理論的にも新規指標の有用性を裏付けている。また、GnRH負荷試験は保険適用の検査であり、初期のスクリーニング検査と並行して行うことが可能であるため、患者負担も少なく、COSの予測指標としての利用価値も高いと考えられた。

P-37 ヒト小卵胞および中卵胞由来卵丘細胞-卵母細胞複合体の体外成熟能

奥平 裕一¹⁾, 高山 修²⁾, BUI Thi Tra Mi¹⁾, Pilar Ferre¹⁾, 本橋 秀也²⁾, 若井 拓哉¹⁾, 中塚 幹也^{2,3)}, 舟橋 弘晃^{1,2)}

1) 岡山大学大学院環境生命科学研究科

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】

卵巣表層には大小様々な胞状卵胞が存在し、それらの未成熟卵母細胞を効率的に体外成熟(IVM)できれば、雌性生殖細胞の高度利用が可能となる。本研究では、無刺激下の卵巣に存在する小卵胞(SF:直径1~3 mm)および中卵胞(MF:直径3~6 mm)の分布と、それら由来の卵丘細胞-卵母細胞複合体(COC)のIVM能を調べた。

【材料および方法】

本研究は岡山大学倫理委員会の承認を得て行った。医学的理由により卵巣摘出手術を受けた患者のうち研究の同意が得られた10名(平均年齢31.2±7.3歳)の卵巣を使用した。ノギスを用いて卵胞直径を測定後、COCを18 G針と10-mLシリンジで吸引採取し、TL-HEPES-PVA液中に移した。回収したCOCは、50μM β-メルカプトエタノール、10 IU/mL eCG, 10 IU/mL hCG, 1 mM dibutyl cAMPを添加したIVM培地に入れ、37℃, 5% CO₂, 5% O₂, 90% N₂の気相条件下

で20時間培養した。その後、50μM β-メルカプトエタノールのみを含むIVM培地でさらに24時間培養した。IVM培地は2種類の完全合成培地:修正ブタ卵成熟用培地(mPOM)または、ヒト卵胞液組成を参考にmPOMを修正して作成したヒト卵成熟用培地(HOM)を用いた。IVM 44時間後にヒアルロニダーゼを用いて卵丘細胞を除去し、裸化卵母細胞をHoechst 33342で染色後、蛍光顕微鏡下で核相を観察した。統計解析はカイニ乗検定によって行い、有意水準が5%以下である場合に統計的に差があるとみなした。

【結果】

20個の卵巣に合計227個(平均22.7±10.3個, MF:95個, SF:132個)の胞状卵胞を認めた。それらから合計205個(平均20.5±8.0個)のCOCが回収でき、形態が正常な171個(MF:71個, SF:100個)をIVMに供した。IVMの結果は、mPOMを用いた場合(n=6)では、MFの体外成熟率に比べてSFのそれは有意に低かった(MF:42.0%(21/50個) vs. SF:24.1%(14/58個), P<0.05)。一方、HOMを用いた場合(n=4)では、MFとSF間に差はなかった(MF:42.9%(9/21個), SF:40.5%(17/42個), P>0.05)。

【考察】

無刺激下の卵巣であっても平均22個の胞状卵胞の存在が確認でき、それらから高確率でCOCの回収が可能であった。HOMをIVMに用いると、どのサイズの卵胞からでも一定の割合で成熟卵を得ることができた。しかし、その体外成熟効率は他の動物種に比べて低く、さらなる培養条件の検討が必要である。

P-38 当院での体外受精における異所性妊娠について

野々口 耕介, 田中 亜理佐, 人見 裕子, 西村 美希, 田畑 慧, 木下 勝治, 渡邊 由美子, 山口 剛史, 田村 出, 石川 弘伸, 森 崇英, 渡邊 浩彦

醍醐渡辺クリニック

【目的】

異所性妊娠は全妊娠の約1%にみられる異常妊娠であるが、体外受精においてはその発生率が2.1~8.6%に上がるとされている。胚移植での培養液の量や胚移植個数の増加によって異所性妊娠の危険性は高まるが、培養技術や凍結融解技術の発達により初期胚移植よりも胚盤胞移植、新鮮胚移植よりも凍結胚移植でその発生率は低下するとされており、胚盤胞での凍結胚移植では全妊娠の発生率1%よりも低くなるという報告もある。そこで、当院での体外受精における異所性妊娠の発生率について検討した。

【方法】

2011年7月から2015年6月までの4年間で行った新鮮胚移植と凍結胚移植における異所性妊娠の発生率と各症例について調べた。

【結果】

4年間で行った新鮮胚移植1,578周期、凍結胚移植2,587周期で移植周期は胚盤胞移植に限定した。妊娠率は新鮮胚移植で48.8%(770/1578)、凍結胚移植で56.8%(1469/2587)、そのうち異所性妊娠の発生率は新鮮胚移植において0.39%(3/770)、凍結胚移植において0.75%(11/1469)であった。また、内外同時妊娠が凍結胚移植で1症例あった。異所性妊娠14症例のうち卵管妊娠が13症例、着床部位不明が1症例であった。患者年齢層は29歳以下が2名、30~34歳が7名、35~39歳が3名、40歳以上が2名であった。新鮮胚移植での卵巣刺激はhMG-hCG法、short法、クエン酸クロミフェン-hMG-hCG法が各1症例ずつあった。凍結胚移植では自然周期が3症例、ホルモン補充周期が8症例であった。異所性妊娠が発生した移植周期数は新鮮胚移植では3症例すべてが胚移植1回目であり、凍結胚移植では1~3回目が多く、6回目で異所性妊娠した症例では以前に異所性妊娠の既往歴があった。また、移植胚個数では新鮮胚移植3症例すべて単一胚移植であったのに対して凍結胚移植では5症例が単一胚移植、6症例は複数胚移植であった。

【考察】

異所性妊娠の発生率は、新鮮胚移植0.39%、凍結胚移植0.75%と1%を下回る数字となった。卵巣刺激による子宮/卵管環境への影響から、新鮮胚移植では凍結胚移植と比較して異所性妊娠の発生率は高くなるという報告が多い。当院でも卵巣刺激は主に刺激周期で行っているが、異所性妊娠は凍結胚移植より低い数字となった。移植胚個数が原因の一つかもしれないが、今後の検討課題になるだろう。

P-39 ヒト受精卵の初期卵割時に確認される異常分割とその後の胚発育への影響

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

【目的】

Time-lapse 組み込み型培養器の使用により初期胚の連続観察が可能となり、臨床現場で正常受精後の初期卵割時に偶数性を伴わない異常分割を呈する胚に頻回遭遇し、臨床上、その処遇に苦慮する機会が少なくない。しかし、初期胚培養期間中の動的観察は未だ十分な検討が行われておらず、この異常分割とその後の胚発育との関連や発生機序については未だ不明である。そこで今回我々は、異常分割発生機序の解明の一助とし、また、臨床上の異常分割胚の処遇を検討する目的で、異常分割発生時期とその後の胚発育への影響について解析した。

【方法】

2012年8月から2014年12月までの期間において、当院にてICSI適応となった患者の成熟卵子(n=2,274)を対象とした。研究対象胚をTime-lapse 組み込み型培養器(EmbryoScope, Unisense)で培養し、正常受精確認後の第一卵割時および第二卵割時に異常分割の確認された胚につ

いて、その後の胚発育速度、多核割球出現率、胚利用率を正常分割胚との間で比較検討した。

【結果】

ICSI後の正常受精率は79.9% (1818/2274)であり、その13.5% (246/1818)で異常分割が認められた。異常分割は、第一卵割時に58.5% (144/246)、第二卵割時に36.2% (89/246)、第一、第二両卵割時に5.3% (13/246)認められた。胚の発育速度の比較では、ICSIからsyngamy到達までの所要時間は、正常分割胚の23.0 ± 3.6時間に対し、第一卵割時の異常分割胚は24.5 ± 4.3時間、第二卵割時は24.6 ± 3.1時間、また、第一、第二両卵割時の異常分割胚で26.8 ± 5.6時間と、いずれの時期においても異常分割胚において発育速度は有意に遅延した($p < 0.01$)。Syngamyから第一卵割までの所要時間は、正常分割胚の2.8 ± 1.4時間に対し、第一卵割時の異常分割胚では4.7 ± 3.6時間、第二卵割時で3.1 ± 1.8時間、第一、第二両卵割時で3.8 ± 1.9時間と、第一卵割時の異常分割胚で有意に遅延した($p < 0.01$)。また、多核割球発生率も、正常分割胚の21.2%(333/1571)に対し、異常分割胚では63.8%(157/246)と有意に高率であった($p < 0.01$)。さらに、胚移植ならびに凍結保存可能であった胚の割合は、正常分割胚では68.7% (1080/1571)であったが、異常分割胚では12.4% (31/249)と有意に低率であった($p < 0.01$)。

【考察】

初期卵割時に認められる異常分割は胚発育遅延を伴い、多核割球形成や胚クオリティ低下との関連が明らかとなった。したがって、異常分割の発生は細胞骨格や紡錘体形成異常、あるいはその機能低下に起因していることが推察され、今後はそれらに対する種々の解析を進め、発生機序の解明を目指したい。

【対象・方法】

2013年3～7月に採卵した47周期を対象として、ICSIで得られた受精卵(514個)をDay0～7までタイムラプス機器を用いて連続培養を行った。タイムラプス観察より、各胚の動態と前核が消失した平均時間(PN fading: PNF)および2細胞を形成した平均時間(t2)を検討した。

【結果】

タイムラプス機器による観察の結果、2PN胚409個はPNFが 24.4 ± 6.4 時間(h)、t2が 27.0 ± 5.1 hであった。このうち、媒精後20hまでに前核が消失した前核早期消失胚は31個(6.0%)存在し、t2が 21.8 ± 1.0 h(最長23.6h、最短19.8h)であった。また、観察した胚のうち39個(7.6%)は不受精胚であり、これらのうち4個(0.8%)はt2が 7.4 ± 1.6 hと極めて早期に分割したが、35個(6.8%)はその後分割はみられなかった。

【考察】

タイムラプス観察により、6.0%の胚で前核の早期消失がみられ、これらの胚は2PN胚と比較して早期(媒精後約21.8h)に2細胞形成がみられた。また、不受精胚は一部の胚で極めて早期の分割がみられたが、多くの胚はその後分割が観察されなかった。これらの結果から、媒精後18～20hでの受精確認においてOPNと判断された胚は、さらに媒精後23～25hで再度観察することにより、前核早期消失胚および不受精胚の判別が可能であると考えられた。したがって、タイムラプス機器を所持していない施設でも、顕微鏡下の受精確認時にOPN胚と判断された胚を媒精後23～25hで再観察し、前核早期消失胚と不受精胚を判別することによって、前核早期消失胚の見逃しを防止できることが示唆された。

P-40 タイムラプス機器に依存しない顕微鏡下における前核早期消失胚と不受精胚の判別方法の構築

中山 要, 福永 憲隆, 北坂 浩也, 吉村 友邦, 田村 総子, 浅野 恵美子, 野老 美紀子, 浅田 義正
浅田レディース名古屋駅前クリニック
浅田レディース勝川クリニック
浅田レディース生殖医療研究所

【目的】

一般的に受精確認は各施設で決められた時間に顕微鏡で行われているが、観察時に前核が確認できない胚が存在する。我々はこれまでタイムラプス機器を用いた経時的な観察により、受精確認時に2前核(2PN)が確認できず前核非形成と判断された胚(OPN胚)の中に、胚盤胞を形成する胚が存在することを明らかにしている。したがって、顕微鏡下の受精確認で判断されたOPN胚は、不受精胚だけでなく前核早期消失胚である可能性が考えられる。しかしながら、どちらも前核が確認できないため、これらの胚を見分けることは難しい。そこで本検討では、顕微鏡下において前核早期消失胚の見逃しを防ぐため、タイムラプス機器を用いなくても、前核早期消失胚と不受精胚を見分けられる方法を検討した。

P-41 新クリニック移転に伴う生殖補助医療の成績向上への試み

上原 美奈, 佐喜眞 斉, 中島 章, 瑞慶覧 美穂, 前泊 直樹,
宮里 友子, 仲村 亜里沙, 鳩間 咲子, 赤嶺 実紗, 寺田 陽子,
徳永 義光, 佐久本 哲郎
空の森クリニック

【目的】

当院は2014年11月にALBA OKINAWA CLINICから空の森クリニックへと移転した。移転に伴い、生殖補助医療(以下ART)の成績向上を目指し、配偶子および胚の管理における電子カルテの新規導入、採卵時間帯の移動による業務時間の変更、顕微授精関連機器の変更および培養機器とスマートステーションの新規導入を行った。これらの変更がARTの治療成績にどのように影響したのか顕微授精を中心に検討した。

【方法】

採卵する時間帯を旧クリニックの11:30～13:00より新クリニックでは8:30～10:30へ移動し、顕微授精前の前培養時間を平均2時間半から4時間に延長した。また、新クリニックではインジェクター装置をオイルタイプインジェクター(IM-9B NARISHIGE, 以下OIL)から空圧タイプインジェクター(IA-1 株式会社S, 以下AIR)へ変更した。胚の観察をクリーンベンチの倒立顕微鏡から気相温度管理が可能なスマートステーション内の実体顕微鏡下で実施するよう変更した。胚の評価の個人間での曖昧さを極力排除するため、細胞数、フラグメンテーションの割合、割球の大小不同を細かく入力することによりDay3胚の質を電子カルテ内で機械的に分類する方法を取り入れた。

2014年1月から2015年5月に顕微授精を行った卵子(2,898卵子、平均年齢40.1歳)を対象とした。①前培養時間について2014年1月から2014年9月(ALBA群)、2014年11月から2015年5月(空の森群)に分け、両群間でのMⅡ率、正常受精率、Day3良好胚率、胚盤胞到達率を比較検討した。②インジェクター装置は2014年1月から2014年9月(OIL群)、2014年11月から2015年1月(OILからAIRへの移行群、以下移行群)、2015年2月から2015年5月(AIR群)の3群で正常受精率、未受精率、変性率、個人での正常受精率を比較検討した。

【結果】

①前培養時間の延長では、MⅡ率はALBA群83.5%、空の森群82.9%、正常受精率は59.5%と69.8%で、Day3良好胚率は57.4%と52.2%で、胚盤胞到達率は27.8%と36.6%であり、正常受精率、胚盤胞到達率において空の森群が有意に高かった。②インジェクター装置では、正常受精率はOIL群59.8%、移行群72.4%、AIR群68.0%であり、OIL群と移行群で有意差が認められた。未受精率は19.2%、14.5%、15.2%ですべての群間において有意差は認められなかった。変性率は14.6%、3.7%、8.7%でOIL群と移行群、OIL群とAIR群で有意差が認められた。個人での正常受精率はOIL群より移行群で有意に高かった($P=0.027$)。

【考察】

前培養時間の延長によりMⅡ率に有意差は認められなかったが、正常受精率と胚盤胞到達率の上昇が認められたため、卵の成熟をさらに高められたと考えられる。Day3良好胚率は低下した一方、胚盤胞到達率の上昇が認められたが、これは新クリニックでのDay3胚の胚評価がより厳格になったことが影響したと考えられる。また、インジェクター装置の変更は正常受精率が大きく上昇し、変性率が有意に低下したことから空圧タイプインジェクターの有用性が示唆された。これらのことから、移転に伴いARTの成績は向上できたと考えられた。