ISSN 1881-9028

# 日本IVF学会雑誌

Vol.19 No.1 2016

JSAR
Japan Society of Assisted Reproduction

日本IVF学会雑誌 Journal of Assisted Reproduction(JAR)

# 論　文

－総説－
子宮移植の現状と将来の展望 …… 3
木須 伊織
慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

－原著－
ウトロゲスタン腟座薬を用いた凍結融解初期胚移植において
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 …… 9
逸見 博文[1]，池田 詩子[1]，桑原 美佳[1]，長澤 邦彦[1]，曽山 浩明[1]，三上 朋扇[1]，
奥河 朱希[1]，遠藤 俊明[1]，本間 寛之[2]，東口 篤司[4]，齋藤 豪[3]
[1] 斗南病院　婦人科・生殖内分泌科
[2] 札幌 ART クリニック
[3] 札幌医科大学　産婦人科学講座
[4] 札幌エンドメトリウムリサーチ

－原著－
生殖医療と行政 …… 13
吉村 恭典
吉村やすのり生命の環境研究所

－原著－
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 …… 17
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

－原著－
不妊専門クリニックにおける院内人材ネットワークの構築 …… 21
浅田 義正
浅田レディースクリニック

－原著－
当院で行っている胚培養士外来の実際 …… 24
岸 加奈子，緒方 洋美，岩﨑 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

－症例報告－
単角子宮内に人工授精したことにより非交通性と考えられる
副角子宮に妊娠し，分娩に成功した１症例 …… 28
横田 美賀子[1]，横田 佳昌[1]，横田 英巳[1]，上村 るり子[1]，佐藤 節子[1]，中川 真喜子[1]，佐藤 麻紀[1]，荒木 康久[2]
[1] 横田マタニティーホスピタル
[2] 高度生殖医療技術研究所

－症例報告－
周産期－生殖補助医療ネットワーク研究会－
生殖医療の現場から治療が困難であった２症例 …… 31
岡 親弘，小柳 由利子，近藤 慎吾，外山 夏希，山本 千尋
東京ＨＡＲＴクリニック

**第19回 日本 IVF 学会学術集会 開催概要** …… 36
**日本 IVF 学会雑誌発行における投稿論文募集のお知らせ** …… 37
**日本 IVF 学会雑誌　投稿規定** …… 38
**日本 IVF 学会会則** …… 40
**日本 IVF 学会役員** …… 44
**編集委員会** …… 45

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 3-8, 2016

ー総説ー

# 子宮移植の現状と将来の展望

木須 伊織

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室　〒160-8582　東京都新宿区信濃町 35

**要 旨：** 近年，先天的もしくは後天的に子宮を失った子宮性不妊女性が自らのお腹で児を得るための1つの選択肢として，子宮移植が考えられている．海外では既に臨床研究がなされ，これまでに計13例の子宮移植が行われている．2014年10月にはスウェーデンにおいて世界で初めての生体間子宮移植後の出産が報告され，これまでに計5例の出産の成果が挙げられた．

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が，多くの医学的，倫理的，社会的問題が内包されている．現段階では，その安全性や有効性は不透明ではあり，その臨床応用にはそれらの課題を十分に議論した上で，慎重に検討されなければならない．しかしながら，この技術は子宮性不妊女性に福音をもたらすことが多いに期待され，新たな生殖医療および臓器移植医療として臨床展開されていく可能性を秘めている．

本稿では，子宮移植の現状と将来の展望について概説する．

**キーワード：**子宮移植，子宮性不妊，カニクイザル，代理懐胎，Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群

## 1．はじめに

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（2016年3月現在）に計13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，これまでに計5例の出産の成果が挙げられている．これらの報告により子宮性不妊によって子供を授か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に関する議論が急速にすすめられるようになった．

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．本稿では，子宮移植研究の現状と将来の展望について概説する．

## 2．子宮性不妊患者の現状

世界保健機関は不妊症を1年以上の期間，避妊をしていないのに妊娠に至らない病気として定義づけている．不妊症は夫婦6組に1組の割合でみられると考えられ，その原因には様々な因子が挙げられる．子宮性不妊症は子宮自体の何らかの異常による不妊や子宮が存在しない，もしくは存在しても子宮が機能しないことによる不妊が挙げられ，先天性と後天性に大別される．

先天性子宮性不妊症は，Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群（以下，MRKH症候群），子宮低形成，子宮奇形などがあげられ，MRKH症候群は女児の約4,000～5,000人に1人の頻度と報告されている[1]．そのため，日本においては厚労省の人口統計から概算すると年間約110人のMRKH症候群の患者が新たに出生することとなる[2]．

後天性子宮性不妊は，子宮悪性腫瘍，良性疾患（子宮筋腫や子宮腺筋症など），産後の大量出血などで子宮摘出を余議なくされた場合があげられる．近年若年女性の子宮悪性腫瘍（特に子宮頸癌）は増加傾向であり，子宮頸癌検診やワクチン接種の普及など対策が講じられているが，わが国においては諸外国と比して十分といえないのが現状である．日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告から概算すると，子宮頸癌及び子宮体癌の患者で40歳未満までに子宮摘出される年間新規患者数は約2,500人と推定される[3]．

これらのデータからわが国において生殖年齢（20～40歳）における子宮性不妊患者は約5～6万人いると推計され，子宮性不妊患者が自らの児を得るのは困難

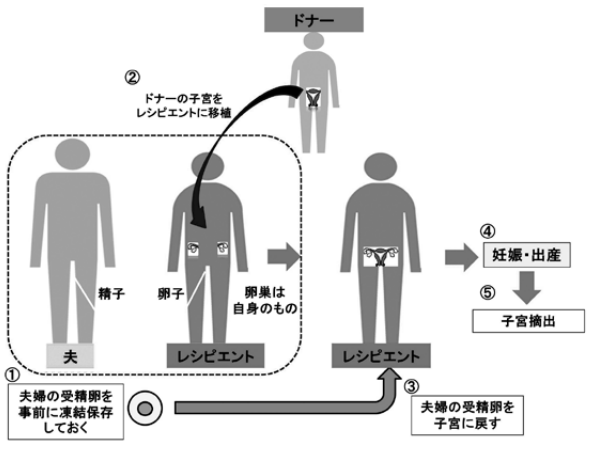
受付　2016年3月22日／受理　2016年4月8日
責任著者：木須 伊織　e-mail［iori71march@a7.keio.jp］

な状況であるのが現実である. 決して全ての患者が挙児を希望するわけではないが, 中には, 自分に児が産めないことにより, 精神的, 身体的, 社会的にQOLの低下を導くこともあり, 時には子宮を失うことで女性としてのアイデンティティーの喪失を招くこともみうけられる[6].

## 3. 子宮移植の背景

生殖補助医療技術の発展により, 我が国では体外受精による出生児は約3.7%にのぼり, 生殖補助医療技術は多くの不妊夫婦に福音をもたらしてきた. しかしながら, 子宮性不妊に対しては解決策がなく, 子宮性不妊女性が自らの子宮で児を育て, 出産することは不可能である. これらの女性が児を得るには代理懐胎や養子制度などの選択肢が残されるが, 代理懐胎に関しては多くの倫理的・社会的・法学的問題点を抱えていることにより我が国では認められていないのが現状であり, 諸外国においても同様な状況の国も多い[4]. 最近これらの患者が自らの児を得るために,「子宮移植」という新たな生殖補助医療技術が考えられるようになった. 子宮移植は, ドナーからの子宮の提供で, 子宮の移植を受けたレシピエントの妊娠及び出産が目的である. 一般的に臓器移植は, 生命維持臓器が対象であるが, 子宮移植はいわばQOL向上のための臓器移植として位置付けられる. その概要は, 次のように考えられている.

まず夫婦の受精卵を事前に凍結保存しておき, レシピエントにドナーの子宮を移植する (卵巣の移植は行わない). 次に移植された子宮がレシピエントに生着したのを確認し, 1 年以上の経過観察の後に, 夫婦の受精卵を子宮に戻す(胚移植). その後, 妊娠した場合は厳重な妊娠管理のもと, 児を帝王切開で出産する. 出産後は移植された子宮を摘出することも考慮される. 出産後に子宮を摘出した場合は, レシピエントは免疫抑制剤を一生服用する必要がなくなり, 一時的な移植ともなり得る(**図1**).




①夫婦の受精卵を事前に凍結保存しておく
②ドナーの子宮をレシピエントに移植する (卵巣は移植しない)
③子宮がレシピエントに生着した後, 夫婦の受精卵を子宮に戻す
④妊娠・出産を目指す
⑤出産後に子宮を摘出することも考慮され, 免疫抑制剤の服用は不要となる

**図1　子宮移植の流れ**

## 4. 子宮移植における対象者(レシピエント / ドナー)

子宮移植のレシピエントの候補者は, 前述の先天性もしくは後天性の子宮性不妊患者である. 後天性の子宮悪性腫瘍の治療後の患者に関しては, 免疫抑制剤による癌の再発の懸念より, レシピエントとして考慮すべきかは現在のところ議論の余地がある. 子宮移植のドナーの候補者は, 生体ドナーでは母親や姉妹などの親族間や第三者が考えられ, 死体ドナーとしては脳死・心停止ドナーが挙げられる[5].

生体ドナーに関しては, 現行の移植医療同様に, 手術に伴う身体的負担のみならず, 精神的及び心理社会的負担に配慮しなければならない. また, 性同一性障害の患者への性別適合手術 (性転換手術) の際に摘出される子宮の提供の意見もあるが, これはドナーの利益を含めた臓器提供にもあたり, これまでの献身的な提供と異なる新たな移植文化を生む可能性があることに留意しなければならない. 脳死・心停止ドナーにおいては, 子宮は骨盤内臓器であり, 腸骨血管を含めた臓器摘出となることが予想されるが, 臓器摘出時の灌流液カテーテルの挿入場所や多臓器でのグラフトとして利用される腸骨血管の摘出に関して, 従来の摘出方法を変更しなければならない問題も生じる.

## 5. 子宮移植研究の現状 (基礎実験)

子宮移植の基礎実験が盛んに進められるようになったのは, 後述する2000年のヒトでの初の子宮移植の報告以降である. 現在, 子宮移植研究を行っている国として, スウェーデン, トルコ, アメリカ, イギリス, フランス, スペイン, ベルギー, オーストラリア, 中国, シンガポールなどが挙げられる. 当初は小動物であるマウス, ラット, ウサギが中心に行われたが, その後, 大動物であるブタ, ヒツジ, 非ヒト霊長類(ヒヒ, カニクイザル)を用いた研究が報告されるようになった (**表1**). 2010年にはDiaz-Garciaらがラットにおける子宮同種移

**表１　実験動物における子宮移植の基礎実験**

| | 子宮自家 ( 同系 ) 移植 | 子宮同種移植 | 自家 ( 同系 ) 移植後の妊娠 | 同種移植後の妊娠 | 同種移植後の出産 |
|---|---|---|---|---|---|
| ネズミ | Racho El-Akouri ら (2002, 2003, 2003) | EL-Akouri ら (2006)<br>Wranning ら (2007)<br>Groth ら (2009) | Racho El-Akouri ら (2003, 2003) | ― | |
| ラット | Wranning ら (2008, 2011) | Diaz-Garcia ら (2010)<br>Groth ら (2012)<br>Akhi ら (2012)<br>Saso ら (2013) | Wranningt ら (2011) | Diaz-Garcia ら (2010)<br>Diaz-Garcia ら (2014) | Diaz-Garcia ら (2014) |
| ウサギ | ― | Sieunarine ら (2008)<br>Saso ら (2013)<br>Saso ら (2014) | ― | Saso ら (2014)<br>Saso ら (2015) | |
| ブタ | Sieunarine ら (2005)<br>Wranning ら (2006) | Avison ら (2009) | ― | ― | |
| ヒツジ | Wranning ら (2008)<br>Dahm-Kahler ら (2008)<br>Saso ら (2014) | Ramirez ら (2008, 2011)<br>Gauthier ら (2011)<br>Gonzalez-Pinto ら (2013)<br>Li Wei ら (2013) | Wranning ら (2008) | Ramirez ら (2011) | Ramirez ら (2011) |
| 非ヒト霊長類 | Enskog ら (2010)<br>Johannesson ら (2012)<br>Kisu ら (2012)<br>Mihara ら (2011, 2012) | Johannesson ら (2012)<br>Kisu ら (2014)<br>Tryphonopoulos ら (2014)<br>Kisu ら (2015)<br>Kisu ら (2016) | Mihara ら (2012) | ― | |
| ヒト | ― | Fageeh ら (2002)<br>Ozkan ら (2012)<br>Brännström ら (2014)<br>Biliang Chen ら (2015)<br>Tzakis ら (2016) | ― | Erman Akar ら (2013)<br>Brännström ら (2014)<br>Brännström ら (2016) | Brännström ら (2014)<br>Brännström ら (2016) |

植後の妊娠を[6]，2011年にはRamirezらがヒツジにおいて同様に出産の報告をしている[7]. 最近は，解剖生理学的にヒトと類似している非ヒト霊長類における基礎研究もすすめられるようになり，我々日本のグループもカニクイザルを用いて2009年より研究を行っている[8-13]. 非ヒト霊長類動物における自家移植後の出産は我々が世界で初めて報告したが[10]，免疫抑制剤を用いた同種移植後に関しては，月経の回復までの成果は挙げたものの[11]，動物での生殖補助医療技術が確立されていないことや術後管理の困難さから，妊娠・出産の成果までは得られていない. 同種子宮移植後の生理学的，免疫学的検証や妊娠における母体や胎児への影響は不透明な部分が多く，今後も引き続き非ヒト霊長類動物を用いた基礎研究のデータの蓄積が求められる.

## 6．子宮移植研究の現状（臨床応用）

子宮移植の世界初の臨床応用は，2000年にサウジアラビアにおいて生体間で行われた[14]. レシピエントは産後出血にて6年前に子宮摘出された26歳の女性で，ドナーは46歳の両側卵巣嚢腫を有した女性であった. 移植後，2度の月経が認められたが，移植子宮の骨盤内での固定が不十分であったことから，移植後99日目に子宮が腟内へ逸脱し，血管内に血栓が生じ，子宮は壊死したため摘出された. 当時は基礎実験が十分に行われていなかったことから，この報告を機に基礎実験が急速に進められるようになった.

その後，様々な動物で基礎データが蓄積され，2011年8月トルコで，世界で初めて脳死ドナーからの子宮移植が実施された[15]. ドナーは22歳の交通事故による脳死患者でレシピエントは2年前に空腸を用いて造腟術を施行した21歳のMRKH症候群の患者であった. 術後20日目に月経が再開し，著明な拒絶反応を認めず，周期的な月経がみられ，2013年4月に凍結融解胚移植による妊娠が報告された[16]. 残念ながら，妊娠初期で2度の流産に至ったが，現在も次の妊娠を計画中である.

2012年9月には，トルコを追随するようにスウェーデンにおいて世界で3例目の子宮移植が報告された. その後，スウェーデンのグループは2013年春までに計9例の生体間の子宮移植を施行している[17]．9例の対象

**表 2　子宮移植に関わる課題**

| 医学的問題 | 倫理的問題 | 社会的問題 |
|---|---|---|
| ・移植手術の安全性は担保されるか? | ・生まれてくる児の福祉が尊重されるか? | ・社会や子宮性不妊症の患者に求められる代替治療となり得るか? |
| ・子宮の虚血許容時間はどのくらいか? | ・ドナー・レシピエントの候補者の対象は? | (養子制度や代理懐胎との位置付けは?) |
| ・吻合血管はどの血管を選択すべきか? | ・ドナー・レシピエントへのリスクの対策は? | ・生殖医療や臓器移植医療における法規制の整備のもと行えるのか? |
| ・免疫抑制剤のプロトコールは? | (手術の安全性，精神的心理的負担，抑圧の配慮など) | ・手術や診療における費用はどこから負担するか? |
| ・子宮は拒絶されやすい or されにくい臓器か? | ・生命に関わらない臓器の移植が許されるか? | |
| ・拒絶反応の診断は? | (QOL向上のための移植が許容されるか?) | |
| ・免疫抑制剤の胎児への催奇形性の影響は? | ・臓器売買の斡旋や商業化につながらないか? | |
| ・移植子宮が妊娠に耐えられるのか? | | |
| ・閉経後の子宮も機能するか? | | |
| ・神経の移植は行わなくて問題ないのか? | | |

者の内訳は, レシピエントは8例がMRKH症候群，1例が子宮頸癌術後の患者であった. ドナーは5例が母親で, 姉, 義母, おば, 友人がそれぞれ1例ずつであった. 平均年齢はレシピエントが31.5歳（27-38歳），ドナーが53.0歳(37-62歳)であり，ドナーのうち5例は閉経後であった．9例中2例に術後に子宮が摘出された. 原因は各々繰り返す子宮内感染と血管内血栓による血流不全であった. 他7例に対しては，重篤な拒絶反応もみとめず，2014年2月より事前に凍結した受精胚移植を開始した. そして，ついに2014年10月に世界で初めて子宮移植後の出産例が報告された[18]. レシピエントは35歳のMRKH症候群の患者で，ドナーは61歳の閉経後の知人であった．1回の胚移植にて妊娠に至り，3剤併用による免疫抑制剤(タクロリムス，アザチオプリン，副腎皮質ステロイド)の服用のもと，妊娠中に一度は軽度の拒絶反応を認めたもののすぐに回復し，胎児の発育も順調であった. 妊娠31週5日に母体に妊娠高血圧症候群を認め，帝王切開により児(1,775g)を出産した. 早産ではあったものの，母児ともに経過は良好であった．2016年3月までに同グループは，計5例の出産を報告している.

この他，中国が2015年11月に母子生体間でロボット支援下ドナー手術により子宮移植を行い，2016年2月にはアメリカ・クリーブランドで脳死ドナーから行われ，いずれもレシピエントはMRKH症候群であった. このように世界では子宮移植は研究から既に臨床医療となりつつあるのが現状である.

## 7. 子宮移植の課題

子宮移植の目的は他の臓器移植と異なり，臓器の生着及び機能回復だけではなく，その先にある健児を得ることである. 子宮移植の人への臨床応用には，解決すべき多くの課題が挙げられ，医学的，倫理的，社会的問題を考慮する必要がある[19]（**表2**）. 通常の移植医療は，主にドナー・レシピエントに関わる問題が内包されるが, 子宮移植では, ドナー・レシピエントに加えて, 生まれてくる子の立場を考えなければならない. 特に生殖医療においては，生まれてくる子の福祉が尊重されているかは最も重要な配慮すべき事項である.

子宮移植における医学的問題は，手術手技の確立，移植子宮の血流評価方法，免疫抑制剤プロトコール，拒絶反応の診断，免疫抑制剤による催奇形性，子宮の免疫機構の解析，虚血再潅流障害などが主に挙げられる. 倫理的問題は，各国での医学的，倫理的，社会的，宗教的背景が異なり，独自の国の背景を鑑みて十分に議論されるべきである. これらには，生まれた子の福祉の尊重，ドナー・レシピエントの適格基準，ドナー・レシピエント・児のリスク，生命に関わらない臓器の移植，すなわちQOL向上のための移植の許容，臓器売買やその斡旋などが主に挙げられる. 子宮移植は，代理懐胎と比較されることが多いが，子宮移植は遺伝的な親が産みの親となる点が代理懐胎と大きく異なる. わが国では，「分娩者＝法的な母親」であるため，子宮移植は分娩者が母親であることより，生まれた子の法的地位は確立されるが，代理懐胎は分娩者が代理母であることより，依頼者

は法的な母親として認められない. また，子宮移植は代理懐胎と異なり，自分のお腹で胎児を育てることで母性や愛情が形成されやすいことも期待される. 一方では，子宮移植には複雑な技術や管理が必要であり，ドナー及びレシピエントの負担を鑑みなければならない. 社会的問題に関しては，子宮性不妊患者が児を得るための手段として，子宮移植が真に社会のニーズとして求められているのかという社会的価値を考えなければならない. これらの患者にとって，本技術は不妊症治療の向上に貢献され，女性のQOLを含めた健康維持に有益な代替技術として期待される. 子宮移植は代理懐胎や養子制度などのその他の代替手段とは重複しない技術だが，新技術だけが先走ることを回避するためにも，わが国における本技術に対する意識や社会のニーズの把握は重要である. そのためには，我々医療者側から子宮移植のメリット・デメリットを含めた情報を正確に社会へ発信する必要があり，その上で子宮移植がわが国で求められる技術であるのか，社会で議論する場を整備しなければならない. また日本では生殖補助医療を規制する法や制度は現在存在せず，日本産科婦人科学会の会告に則し，医師の自主規制のもとで生殖補助医療が実施されているのが現状である. 代理懐胎や配偶子提供は，時には家族関係を複雑にし，社会的秩序に混乱をもたらすことが時にみられることもあり，子宮移植のような新たな生殖医療技術の導入により，生命倫理から逸脱して，社会的問題を引き起こす一面も秘めており，生殖医療における法規制の整備は今後求められる課題である. 移植医療の視点においては，脳死ドナーからの提供は臓器移植法に則ることとなるが，子宮は対象臓器ではないため，法の下で脳死ドナーからの移植は行うことはできない. しかし，我が国においても社会のニーズが認められるのであれば，例えば省令やガイドラインなどの規律の下での実施の可否を厚生労働省や日本移植学会等に働きかけ，それらの機関の管理下で，社会的な体制整備が築かれていくべきである.

## 8．臨床応用を目指した今後の取り組み

子宮移植が世界でも数か国で行われるようになったことを受け，子宮移植における科学的改革や医療の進歩を担うことを目的として，2016年1月に国際子宮移植学会（International Society for Uterus Transplantation: ISUTx）の設立に向けた国際会議が開催された. この会議には，世界18ヶ国から主に産婦人科医，移植外科医の計約70人の子宮移植研究者が集結し，国際子宮移植学会の設立や国際的な子宮移植の登録制度に関する議論が行われた. 今後，国際子宮移植学会が開催されることにより子宮移植研究がなお一層推進されることが期待される.

一方，日本における我々の研究グループは，様々な専門領域のメンバーで構成され，臨床応用を目指して，基礎実験や社会的・倫理的課題の解決に取り組んでいる. 基礎実験においては，非ヒト霊長類動物における同種子宮移植後の出産の報告は世界でもなく，我々はカニクイザルを用いた子宮同種移植実験により，未解決な課題に対する検証を継続的に行う予定である. その他，臨床的展開を視野に入れ，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，安全な医療技術の開発を目指すべきと考える. また，社会的・倫理的課題の解決のために，一般市民やレシピエントならびにドナー対象者等の意識調査の実施や，日本子宮移植研究会（ホームページhttp://www.pt-ut.org/）を設立することによって，関係する医療者間の相互理解ならびに一般社会に向けての情報発信を行い，透明性を高めた社会的議論がなされることを願っている（参考：子宮移植プロジェクトチームホームページ http://www.pt-ut.org/）. さらに，既に子宮移植を臨床適用している諸外国の研究者と意見交換を行うことで，臨床的に子宮移植を実施することに対する倫理・社会的問題点を明白にし，さらなる対策に取り組みたいと考えている. 実施予定施設においては，施設内で産婦人科，移植外科，小児科，精神科，内科（感染症），麻酔科，病理部，輸血部，臨床検査部，看護師，移植コーディネーター，臨床心理士，カウンセラーなどから構成されるチーム医療体制作りが必要であり，ドナー，レシピエント，その家族，そして生まれてくる子どもの立場に立った，身体的，精神的，心理社会的なサポート体制が求められる.

## 9．おわりに

子宮移植は子宮性不妊患者が児を得るための生殖医療及び移植医療の一環として考慮される医療技術となり得ることが期待される. しかしながら，子宮移植には多くの医学的，倫理的，社会的問題が内包されており，ドナーのリスクと心理・社会的負担，法的な正当性の確保など，重い課題も多い. 特に生命倫理観は時代や技術開発と共に変化するものであり，新たな医療技術は不可測の倫理問題や社会的状況を産みだす可能性がある. しかし，世界では臨床応用がされている以上，わが国においてもその施行に関して審議しなければならな

い社会的状況がいずれ到来することが予想される．そのため，わが国での実施が考慮される際には，倫理的・法的・社会的基盤を熟慮し，子宮移植の有効性と安全性を評価するために，十分な審議が尽くされた上で，厳格に管理された臨床研究として実施されるべきであると考えられる．

## 参考文献


1) Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, Strissel PL, Strick R, Wallwiener D, Beckmann MW: Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. Hum Reprod, 21: 792-797, 2006.
2) 平成 27 年（2015）人口動態統計の年間推計．厚生労働省．http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei15/（2016.3.21）
3) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告（2010 年度患者年報：301 機関）．日産婦誌 64: 1029-1054, 2012.
4) Kisu I, Banno K, Mihara M, Iida T, Yoshimura Y: Current status of surrogacy in Japan and uterine translantation research. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 158: 135-140, 2011.
5) Kisu I, Mihara M, Banno K, Umene K, Hara H, Suganuma N, Daisuke A: Risks for donors in uterine transplantation. Reprod Sci 20: 1406-1415, 2013.
6) Díaz-García C, Akhi SN, Wallin A, Pellicer A, Brännström M: First report on fertility after allogeneic uterus transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand, 89: 1491-1494, 2010.
7) Ramirez ER, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MB, Khatamee M, Wolfson MR, Shaffer TH, Ramirez VZ, Ramirez HA: Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. J Minim Invasive Gynecol, 18: 238-245, 2011.
8) Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Yamamoto T, Araki J, Iida T, Hayashi Y, Moriguchi H, Aoki D: A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases. Arch Gynecol Obstet, 285: 129-137, 2012.
9) Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Yamamoto T, Araki J, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Banno K, Suganuma N, Aoki D, Koshima I: Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. Hum Reprod, 26:3019-3027, 2011.
10) Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Araki J, Shim T, Narushima M, Yamamoto T, Moriguchi H, Kato Y, Tonsho M, Banno K, Aoki D, Suganuma N, Kagawa N, Takehara Y, Kato O, Koshima I: Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. Hum Reprod, 27: 2332-2340, 2012.
11) Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Masugi Y, Araki J, Iida T, Yamada Y, Kato Y, Shiina T, Suganuma N, Aoki D: Uterine allotransplantation in cynomolgus macaque: a preliminary experience with non-human primate models. J Obstet Gynaecol Res, 40: 907-918, 2014.
12) Kisu I, Banno K, Mihara M, Hara H, Umene K, Adachi M, Nogami Y, Aoki D: A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand, 94:942-948, 2015.
13) Kisu I, Kato Y, Yamada Y, Matsubara K, Obara H, Emoto K, Adachi M, Umene K, Nogami Y, Banno K, Kitagawa Y, Aoki D: Organ perfusion for uterus transplantation in non-human primates with assumed procurement of a uterus from a brain-dead donor. Transplant Proc, 2016 (in press).
14) Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A: Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet, 76: 245-251, 2004.
15) Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, Gunseren F, Cincik M, Pestereli E, Kocak H, Mutlu D, Dinckan A, Gecici O, Bektas G, Suleymanlar G: Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. Fertil Steril, 99: 470-476, 2013.
16) Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, Simsek M, Gunseren F, Kocak H, Ciftcioglu A, Gecici O, Ozkan O :Clinical pregnancy after uterus transplantation. Fertil Steril, 100: 1358-1363, 2013.
17) Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Lundmark C, Marcickiewicz J, Gäbel M, Groth K, Akouri R, Eklind S, Holgersson 8, Tzakis A, Olausson M: First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. Fertil Steril, 101:1228-1236, 2014.
18) Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L: Livebirth after uterus transplantation. Lancet, 385 (9968) :607-616, 2015.
19) Kisu I, Banno K, Mihara M, Suganuma N, Aoki D: Current status of uterus transplantation in primates and issues for clinical application. Fertil Steril, 100: 280-294, 2013.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 9-12, 2016

ー原著ー

# ウトロゲスタン腟座薬を用いた凍結融解初期胚移植において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[1], 池田 詩子[1], 桑原 美佳[1], 長澤 邦彦[1], 曽山 浩明[1], 三上 朋扇[1], 奥河 朱希[1], 遠藤 俊明[1], 本間 寛之[2], 東口 篤司[4], 齋藤 豪[3]

[1]斗南病院 婦人科・生殖内分泌科 〒060-0001 札幌市中央区北1条西6丁目
[2]札幌ARTクリニック
[3]札幌医科大学 産婦人科学講座
[4]札幌エンドメトリウムリサーチ

**要 旨：** 2011年5月から2014年12月までにホルモン補充周期で凍結融解初期良好胚移植を行なった76周期を対象として, 胚齢2-3日目(Day2-3)と胚齢7日目(Day7)の血中プロゲステロン値($P_4$)が臨床的妊娠の有無に与える影響について検討を行った.

卵胞ホルモン補充はエストラーナ3枚隔日貼付固定法で, 黄体補充は胚齢0日目(Day0)よりウトロゲスタン腟座薬600mg/日を連日使用した.

Day2-3血中$P_4$ ≧10ng/ml群(n=18), $P_4$＜10ng/ml群(n=58)の臨床的妊娠率は22.2%, 24.1%, Day7血中$P_4$ ≧10ng/ml群(n=21), $P_4$＜10ng/ml群(n=49)の臨床的妊娠率は19.0%, 26.5%で有意差を認めなかった.

胚凍結時年齢, ET日胚齢, 良好胚移植数, Day2-3とDay7の内膜厚, 血中$E_2$値, $P_4$値が臨床的妊娠の有無に影響を与えている要因となるか検討する目的にロジスティック回帰分析を行ったが, 有意な要因はなかった.

Day2-3における臨床的妊娠群(n=18)と非妊娠群(n=58)の血中$P_4$中央値は11.0ng/ml, 8.6ng/ml, Day7における臨床的妊娠群(n=17)と非妊娠群(n=53)の血中$P_4$中央値は9.4ng/ml, 8.7ng/mlであり, 有意差を認めなかった.

今回の研究において, ウトロゲスタン腟座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解初期胚移植ではDay2-3, およびDay7血中$P_4$値は臨床的妊娠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.

**キーワード：** ホルモン補充周期凍結融解初期胚移植, ウトロゲスタン腟座薬, 血中プロゲステロン値, 臨床的妊娠率

## 諸 言

黄体期中期における血中$P_4$値は良好な着床環境の成立に重要な因子と考えられており, 自然周期では黄体機能不全があると着床の妨げになることがある.

自然周期では黄体期中期の血中$P_4$ 10ng/ml未満を黄体機能不全とする報告が多いが[1,2], 天然型プロゲステロンであるウトロゲスタン腟座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解胚移植においても, 血中$P_4$値が10ng/ml未満であれば着床の妨げとなるか, ウトロゲスタン腟座薬を用いたホルモン補充周期で初期良好胚移植を施行した周期において, 血中$P_4$値が臨床的妊娠の有無に及ぼす影響について検討したので報告する.

## 対象と方法

斗南病院婦人科・生殖内分泌科において, 2011年5月から2014年12月にホルモン補充周期でDay2, あるいはDay3に凍結融解初期良好胚移植を行なった全76周期を対象とした.

当院では胚移植期の正常子宮内膜厚を7.0mm以上と定義しており[3], 今回の検討ではDay2-3, あるいはDay7の内膜厚が7.0 mm未満であった移植周期, 二段階胚移植施行周期や薄い子宮内膜に対してビタミン剤や子宮血流改善薬での治療を施行した周期は解析対象外とした.

卵胞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Day0よりウトロゲスタン腟座薬600mg日連日投与し, Day2-3, Day7血中$P_4$値にか

受付 2015年12月16日/受理 2016年3月25日
責任著者：逸見 博文 e-mail [ h-hennmi@tonan.gr.jp ]

かわらず, 黄体補充法および投与量は変更せず, 胚齢14日目に妊娠判定施行した. 妊娠した場合のホルモン補充療法は妊娠7～8週まで継続した. 輸入薬剤であるウトロゲスタン腟座薬は当院倫理委員会で承認され, 患者本人にも書面で説明, 同意を得て使用した.

当院では初期良好胚を胚齢2日目に3分割以上, あるいは胚齢3日目に6分割以上で, かつfragmentationが10%未満の胚と定義して分類しており[4], 今回の検討も同基準に準じて行った.

初期胚移植期血中$P_4$値と臨床的妊娠との関係について, Day2-3およびDay7血中$P_4$値が10ng/ml以上, 10ng/ml未満であった周期の2群比較を行い, 連続変数の比較はMann-WhitneyのU検定, 頻度の比較は$\chi$二乗検定を使用して統計学的有意差について検討した. 統計学的有意水準は0.05とした.

Day2-3, Day7血中$P_4$値と臨床的妊娠の有無との関係について, 臨床的妊娠の有無を従属変数, 胚凍結時年齢, ET日胚齢, 良好胚移植数, Day2-3, Day7内膜厚, 血中$E_2$値, $P_4$値を交絡因子(confounders)として用いたモデルに投入してstat view 5.0でロジスティック回帰分析を行った.

また, 臨床的妊娠群と非妊娠群のDay2-3, Day7血中$P_4$値についても同様に統計学的有意差について検討した.

## 結果

Day 2-3血中$P_4$ ≧10ng/ml群(n=18), $P_4$＜10ng/ml群(n=58)の平均値は13.9±5.2ng/ml, 7.3±1.8ng/mlで有意差を認めたが (P<0.01), 胚凍結時年齢は39.2±3.4才, 38.6±4.7才, 内膜厚は9.93±2.67mm, 9.98±1.92mm, 血中$E_2$は189.4±120.5pg/ml, 191.5±123.8pg/ml, その他, ET日胚齢, 良好胚移植数の頻度ともに有意差はなく, 臨床的妊娠率は22.2%, 24.1%で有意差を認めなかった(**表1**).

Day7血中$P_4$ ≧10ng/ml群 (n=21), $P_4$＜10ng/ml群(n=49)の平均値は13.3±4.3ng/ml, 7.5±1.7ng/mlで有意差を認めたが (P<0.01), 胚凍結時年齢は38.4±3.8才, 38.9±4.8才, 内膜厚は12.5±3.6mm, 11.6±2.6mm, 血中$E_2$は222.1±163.8pg/ml, 194.8±126.8pg/ml, その他, ET日胚齢, 良好胚移植数の頻度ともに有意差はなく, 臨床妊娠率は19.0%, 26.5%で有意差を認めなかった(**表2**).

胚凍結時年齢, ET日胚齢, 良好胚移植数, Day2-3とDay7の内膜厚, 血中$E_2$値, $P_4$値を投入した臨床的妊娠に影響を与える要因に関するロジスティック回帰分析ではすべて有意な要因とはならなかった(**表3**).

Day2-3における臨床的妊娠群 (n=18) と非妊娠群(n=58)の血中$P_4$中央値は11.0ng/ml, 8.6ng/ml, 最大値は13.9ng/ml, 29.0ng/ml, 最小値は7.6ng/ml, 3.0ng/ml(**図1**), Day7における臨床的妊娠群(n=17)と非妊娠群 (n=53) の血中$P_4$中央値は9.4ng/ml, 8.7ng/ml, 最大値は10.7ng/ml, 26.5ng/ml, 最小値は4.8ng/ml, 3.7ng/mlで有意差を認めなかった(**図2**).

**表1　Day2-3 血中 $P_4$ 値 10ng/ml 以上群と 10ng/ml 未満群の比較**

| | 全体 (n=76) | $P_4$ ≧ 10 ng/ml (n=18) | $P_4$< 10 ng/ml (n=58) | P 値 |
|---|---|---|---|---|
| 胚凍結時年齢 (歳) | 38.7 ± 4.4 | 39.2 ± 3.4 | 38.6 ± 4.7 | 0.7787 |
| ET 日胚齢 | | | | |
| Day 2　n(%) | 8 (10.5) | 2 (11.1) | 6 (10.3) | 0.9263 |
| Day 3　n(%) | 68 (4.3) | 16 (88.9) | 52 (89.7) | |
| 良好胚移植数 | | | | |
| 1　　n(%) | 51 (63.5) | 11 (61.1) | 40 (69.0) | 0.5355 |
| 2　　n(%) | 25 (35.3) | 7 (38.9) | 18 (31.0) | |
| 内膜厚　(mm) | 9.97 ± 2.10 | 9.93 ± 2.67 | 9.98 ± 1.92 | 0.5453 |
| $E_2$ レベル (ng/ml) | 191.0 ± 122.2 | 189.4 ± 120.5 | 191.5 ± 123.8 | 0.8786 |
| $P_4$ レベル (pg/ml) | 8.9 ± 4.1 | 13.9 ± 5.2 | 7.3 ± 1.8 | < 0.0001* |
| 臨床的妊娠率 (%) | 23.7 | 22.2 | 24.1 | 0.8674 |

P 値：Day2-3 血中 $P_4$ ≧ 10ng/ml と $P_4$ ＜ 10ng/ml との二群比較，連続変数の比較は Mann-Whitney の U 検定，頻度の比較は$\chi$二乗検定を使用

**表 2　Day7 血中 $P_4$ 値 10ng/ml 以上群と 10ng/ml 未満群の比較**

| | 全体 (n=70) | $P_4$ ≧ 10 ng/ml (n=21) | $P_4$< 10 ng/ml (n=49) | P 値 |
|---|---|---|---|---|
| 胚凍結時年齢（歳） | 38.7 ± 4.5 | 38.4 ± 3.8 | 38.9 ± 4.8 | 0.4769 |
| ET 日胚齢 | | | | |
| Day 2　n(%) | 8 (11.4) | 3 (14.3) | 5 (10.2) | 0.6228 |
| Day 3　n(%) | 62 (88.6) | 18 (85.7) | 44 (89.8) | |
| 良好胚移植数 | | | | |
| 1　　n(%) | 46 (65.7) | 14 (66.7) | 32 (65.3) | 0.9125 |
| 2　　n(%) | 24 (34.3) | 7 (33.3) | 17 (34.7) | |
| 内膜厚　(mm) | 11.9 ± 2.9 | 12.5 ± 3.6 | 11.6 ± 2.6 | 0.3144 |
| $E_2$ レベル (ng/ml) | 203.0 ± 138.3 | 222.1 ± 163.8 | 194.8 ± 126.8 | 0.5051 |
| $P_4$ レベル (pg/ml) | 9.2 ± 3.8 | 13.3 ± 4.3 | 7.5 ± 1.7 | < 0.0001* |
| 臨床的妊娠率 (%) | 24.3 | 19.0 | 26.5 | 0.5035 |

P 値：Day5 血中 $P_4$ ≧ 10ng/ml と $P_4$ ＜ 10ng/ml との二群比較，連続変数の比較は Mann-Whitney の U 検定，頻度の比較は$\chi$二乗検定を使用

**表 3　臨床妊娠に影響を与える要因に関するロジスティック回帰分析**

| | | オッズ比 | 95% 信頼区間 | P 値 |
|---|---|---|---|---|
| 胚凍結時年齢 | | 0.949 | 0.842 – 1.069 | 0.3882 |
| ET 日胚齢 | Day 2 | - | - | - |
| | vs Day 3 | 1.267 | 0.169 – 5.031 | 0.9263 |
| 良好胚移植数 | 1 | - | - | - |
| | vs 2 | 2.625 | 0.884 – 7.798 | 0.0823 |
| Day2-3 内膜厚 | | 1.246 | 0.972 – 1.597 | 0.0829 |
| Day2-3 $E_2$ | <100 (pg/ml) | - | - | - |
| | vs 100 ～ 200 | 2.222 | 0.421 – 11.730 | 0.3468 |
| | vs 201 ～ 300 | 3.429 | 0.494 – 23.779 | 0.2124 |
| | vs >300 | 1.000 | 0.120 – 8.308 | >.9999 |
| **Day2-3 $P_4$ レベル** | | 0.974 | 0.846 – 1.121 | **0.7116** |
| Day7　内膜厚 | | 1.124 | 0.935 – 1.351 | 0.2135 |
| Day7 $E_2$ | <100 (pg/ml) | - | - | - |
| | vs 100 ～ 200 | 6.286 | 0.720 – 54.871 | 0.0963 |
| | vs 201 ～ 300 | 10.00 | 0.944 – 105.945 | 0.0559 |
| | vs >300 | Not Available | 0.842 – 1.069 | 0.9712 |
| **Day7 $P_4$ レベル** | | 0.931 | 0.785 – 1.104 | **0.4127** |

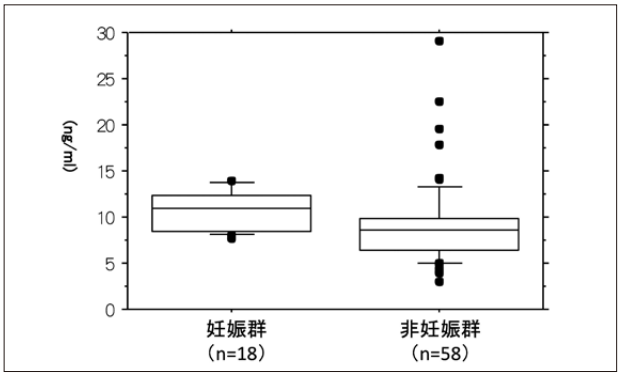



**図 1　妊娠群と非妊娠群の Day2-3 血中 $P_4$ 値の比較**

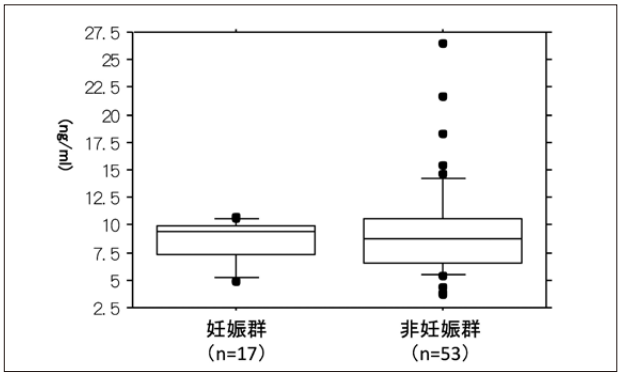



**図 2　妊娠群と非妊娠群の Day7 血中 $P_4$ 値の比較**

## 考察

体外受精は不妊症に対する治療法として確立されたものであるが, ホルモン補充周期凍結胚移植では自然の卵胞発育および黄体形成が抑制されるため, 黄体ホルモン補充投与が必要とされる.

自然周期では黄体期中期の血中$P_4$ 10ng/ml未満を黄体機能不全とする報告が多く[1,2], 治療の対象となることが多いが, ホルモン補充周期凍結胚移植において黄体補充にプロゲステロン経腟投与を行った周期では経口投与, 筋肉注射に比較して血中濃度が低い傾向にある[5]. 当院でも黄体補充にプロゲステロン経腟投与中の血中$P_4$値が10ng/ml未満となることがあるが, 自然周期に黄体から産生された血中$P_4$値が低い場合と同様に黄体補充が不十分であるとして, 血中$P_4$値を上昇させる必要があるのかどうか明確な基準がないため, 判断に迷うことが多い.

我々は2013年に自家製プロゲステロン腟座薬を使用したホルモン補充周期凍結融解初期胚移植において, 胚移植日血中$P_4$値が妊娠に与える大きな影響はないのではないかと考察した[6]. しかし, この際の黄体補充は自家製プロゲステロン腟座薬に加え, 胚移植期と着床期にオオホルミンルテウムデポー筋肉注射を併用投与していたため, 血中$P_4$値には反映されないオオホルミンルテウムデポーが着床環境に影響を与えている可能性が否定できなかった.

当院では2011年5月からホルモン補充周期凍結胚移植の黄体補充に当院倫理委員会で承認された輸入天然型黄体ホルモンであるウトロゲスタン腟座薬を単独で使用しており, 黄体補充にプロゲステロン腟座薬単剤を使用した場合の血中$P_4$値が妊娠に与える影響について, Day2-3およびDay7血中$P_4$ ≧10ng/ml群, $P_4$＜10ng/ml群の臨床的妊娠率を検討したが, 統計学的な有意差は検出されなかった.

次に, 臨床的妊娠の有無を従属変数, 胚凍結時年齢, ET日胚齢, 良好胚移植数, Day2-3とDay7の内膜厚, 血中$E_2$値, $P_4$値を交絡因子（confunders）としたロジスティック回帰分析を行ったが, 血中$P_4$値は臨床的妊娠の有無に影響を与える有意な要因ではなかった. 今回の研究において, 一般的には関連すると考えられる胚凍結時年齢が有意な関連要因とならなかったが, これは症例が少ないため, さらに比較的高齢の症例（平均38.7±4.5才）が集まり, 30歳未満の対象が2例と少なかったためと思われる.

胚移植日血中$P_4$値が臨床的妊娠の有無に影響を与える要因とはならない機序として, 経腟的に投与されたプロゲステロンには体内に吸収される過程で, 血中に入らずに直接子宮内膜に作用する, いわゆるfirst uterine pass effectがあることが考えられる[5,7,8].

本研究では臨床的妊娠群と非妊娠群のDay2-3およびDay7血中$P_4$値についても検討し, 統計学的な有意差は検出されなかったが, 妊娠群と比較して非妊娠群の血中$P_4$値は低い傾向にあった.

また, 臨床的妊娠群の血中$P_4$値の最小値はDay2-3で7.6ng/mlであったが, Day7では血中$P_4$ 4.8ng/mlでも妊娠成立しており, Day2-3およびDay7血中$P_4$値と妊娠率との関連, および妊娠に最低限必要な血中$P_4$値の有無について, さらに症例を増やして検討する必要があると思われた.

今回の研究において, ウトロゲスタン腟座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解初期胚移植では, Day2-3およびDay7血中$P_4$値は臨床的妊娠の有無に大きな影響を与えていないと思われ, 自然月経周期とは異なり, 血中$P_4$値は必ずしも子宮内膜の着床環境を反映しない可能性があると思われた.

## 参 考 文 献


1) Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR: Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use.Fertil Steril,62 (1) :54-62,1994.
2) Nakajima ST, Molloy MH, Oi RH, Ohlson KA, Azevedo RA, Boyers SP: Clinical evaluation of luteal function. Obstet Gynecol,84: 219-221, 1976.
3) 逸見博文・東口篤司・金澤朋扇・奥河朱希・斎藤学・長澤邦彦・板橋詠子 : ホルモン補充周期凍結胚移植における子宮内膜厚が妊娠率に与える影響についての検討 . 札幌市医師会医学会誌 , 293: 163-164, 2014.
4) 逸見博文・東口篤司・金澤朋扇・高階俊光・斎藤学・長澤邦彦・本間寛之・馬場剛・遠藤俊明・斎藤豪 : 胚の分割速度と妊娠率 . 受精着床誌 , 25 (1) : 81-85, 2008.
5) Ficicioglu C, Gurbuz B, Tasdemir S, Yalti S, Canova H: High local endometrial effect of vaginal progesterone gel. Gynecol Endocrinol,18 : 240-243, 2004.
6) 逸見博文・東口篤司・金澤朋扇・奥河朱希・斎藤学・長澤邦彦・板橋詠子・大西浩文・馬場剛・木谷保・遠藤俊明・斎藤豪 : プロゲステロン腟座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解胚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 . 受精着床誌 , 30 (1) : 60-64, 2013.
7) Fanchin R, De Ziegler D, Bergeron C, Righini C, Torrisi C, Frydman R: Transvaginal administration of progesterone. Obstet Gynecol, 90:396-401, 1997.
8) Waren M, Biller B, Shangold M: A new clinical option for hormone replacement therapy in women with secondary amenorrhea effect of cyclic administration of progesterone from the sustained-replace vaginal gel Crinone (4% and 8%) on endometrial morphologic features and withdrawal bleeding. Am J Obstet Gynecol,180:42-48,1999.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 13-16, 2016

ー原著ー

# 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

吉村やすのり生命の環境研究所　〒102-0093　東京都千代田区平河町1-5-15-903

**要 旨：** 近年の生殖補助医療の進歩には瞠目に値するものがあり，それら新しい技術を適切に運営するためには，ガイドラインなどの整備が必要なことはいうまでもないことである. 日本産科婦人科学会は，生殖補助医療に関する法律や倫理規定などがないわが国において，倫理的に注意すべき事項に関する見解を公表し，メディカルプロフェッションとして国民に対して安全で質の高い生殖医療を提供するために, 枢要な社会的役割を果たしてきている. しかし, 生殖医療においては, 生まれてくる子どものことを考慮すると, 社会的, 倫理的な, 法的問題を大いに包含しており, 行政の関わりが必要となってくる.
**キーワード：**生殖補助医療, 生命倫理, 法的問題, 行政

## 緒　言

英国の生理学者エドワーズと産婦人科医ステプトーが，1978年に世界で初めてヒトの体外受精・胚移植に成功し，ルイーズ・ブラウンが誕生した. 地道な生物学の成果と不妊治療が合従して登場したこの技術は宿志を実現した観があり，この生殖補助医療技術は瞬く間に全世界に普及し，生殖医学や生命科学に大きなブレークスルーを起こした. これら生殖補助医療技術の普及は, 卵管性不妊症のみならず, 男性不妊症や原因不明不妊のクライエントに大きな福音をもたらしている. この体外受精関連技術で出生した児は，世界では500万人以上に達し，わが国においても38万人を超え，2013年には総出生児数の4.13%を占めている. エドワーズ博士はこのヒト体外受精・胚移植技術を開発した業績により，2010年のノーベル生理学・医学賞を受賞した. この先端医療はそれまでまったく妊娠を望めなかった夫婦でも子どもが持てることを可能にしたが, 一方では技術の進歩に伴い，新たな医学的，社会的，倫理的, 法律的な問題を提起するようになってきている.

## 生命倫理への問題提起

エドワーズ博士は，ヒト体外受精の成功に遡ること20年程前より, ヒト受精の基礎研究を開始していた. ヒト卵胞卵の体外成熟，初期胚発育，胚盤胞の作成など，着々と実績を上げていた体外受精研究に対し，当初からローマ法王庁は人権に対する挑戦行為であると痛烈な議論と批判を浴びせていた. 公式見解として否定的立場を取ったのは，1987年3月に公表されたローマ法王庁の公式文書「生命誕生への尊敬心と出産の尊厳に関する指示書」においてである.「人間の生と死の運命をつかさどるのは神である. ・・・中略・・・試験管内で育った受精卵は既に生命を宿しているにもかかわらず，科学的物体として処理される. これは無防備な人間を殺すのに等しく，神の領域の侵犯行為である. 良心を持たない科学は人類に滅亡をもたらすだけである.」と述べ，現代医学の発展を人類の進歩と位置づける科学者に厳しい警鐘を鳴らした. もとより，この指示書の公表に至る前の体外受精の方法論の開発段階，つまり世界初の体外受精児の出産に至る研究段階から，ローマ法王庁は強い否定的見解を表明してきた.

ローマカトリックに対して，英国国教会は体外受精について一定の条件下で容認するという柔軟な立場を取っていた. イギリス保健省は，体外受精に関する諸問題を統括的かつ一元的に解決する目的で，ケンブリッジ大学哲学科教授であるワーノック女史を委員長とする「ヒト受精と胚発生に関わる医学・科学・倫理・法律について考察と勧告」の調査委員会を1982年に設置した. そして1984年，生殖補助医療と胚発生研究に関する64項目の提言を含むワーノック報告を提出している.

その報告書の中で，前胚pre-embryoという概念が提唱されている. すなわち「胚は受精後最初の2週間は存在しない」とし，中胚葉性の原始線条primitive streakの出現を以って「胚」とするべきであるとし，体外受精

受付　2015年12月25日/受理　2016年3月25日
責任著者：吉村 泰典　e-mail［ yasu@a5.keio.jp ］

卵を研究対象とすることは許されるとの考え方を示した. イギリスでは，この報告を基本として制度を整備し，1990年には「ヒト受精と胚研究に関する法律，Human Fertilization and Embryology Act（HFEA）」を制定した. そして，翌年に「ヒト受精と胚を対象とした治療と研究に関する管理局，Human Fertilization and Embryology Authority（HFEA）」が設立された. この法律や運営機関による体外受精の管理は，生殖補助医療の歴史に残る偉業との評価が高く，体外受精を行う他の実施国に対し，規制のモデルを提供してきた.

ローマ・カソリック教会は，体外受精の研究の黎明期より批判的な見解を出してきたが，当時バチカンといえども，この先端医療技術がこれほどまでに家族観や社会観を大きく変えるような医療になるとは想像していなかったと思われる. この医療をめぐっては，現在社会的，倫理的，法的な多くの問題が提起されている. クライエントが希望し，治療に同意すれば医療行為を受けることは可能であるが，生まれてくる子どもは医療行為実施の場に立ち会うことができず，子どもの同意を得ることはできない特殊な医療である. 子の福祉を最優先するような倫理的な完璧性を追求できないと思われるヒト体外受精において，バチカンの生命の起源に対する一貫した立場は，瞠目に値する.

## 生殖医療の特殊性

生殖医療は人の生命の誕生にかかわる医療であることから，通常の臨床医学とは本質的に異なった倫理観が必要となる. それは生殖医療がすでに存在する個人を対象とするのではなく，生命の誕生そのものを対象とするからである[1]. 医師が患者に医療行為を施す時，「患者のために」とか「患者は待っていられない」という言葉がよく使われる. 臨床医学では，医師が患者の求めに応じてその時代における最高水準の医療を提供できる. しかしながら，生殖医療においてその治療の対象は，クライエントと生まれてくる子を含む家族である. さらに第三者の身体や身体の一部が医療手段として利用されることになれば，その提供者と家族も対象となり，患者と医師という一対一の関係だけでは完結することができない特殊性を有しているからである.

生殖医療を希望するクライエントにとって，自己完結できる場合には彼らの希望が最大限に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はいうが，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，クライエ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・家族の社会通念を逸脱する可能性もあり，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. また，これら自己完結することができない生殖医療行為に関しては，幸福追求権や自己決定権のみでは必ずしも実施できるとは思われない. 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の学会によっ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.

## 生殖医療の法的問題

わが国においては生殖補助医療に関連する法規制はまったく存在せず，日本産科婦人科学会の見解に委ねられている. 学会は体外受精・胚移植を含む生殖補助医療に関する様々な見解をだしてきた. 医療技術の進歩や時代の変化に呼応し，2006年以降，様々な会告の改訂を行っている. これらの会告は，生殖補助医療の適応や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まったく存在しないことより，違反行為に対して適切に対処することは困難である.

日本産科婦人科学会の見解は，わが国において生殖補助医療実施にあたって事実上のガイドラインとしての役割をはたしてきた. これらの見解には法的な裏づけがなく，しかも学会が生殖補助医療を実施する医師に見解を遵守させる仕組みを持っていない. これまでわが国の生殖補助医療において，一定のガバナンスを発揮し，有効な手段として機能してきたが，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はなく，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エントの人権，生まれてくる子どもの福祉，その社会的環境など，様々な観点からの検討が必要となる.

特に，第三者を介する生殖補助医療に関しては，厚生科学審議会の専門委員会および生殖補助医療部会において，1998年より5年余の年月をかけ検討され，精子・卵子・胚の提供などによる生殖補助医療の実施のためのガイドラインが作成された. また法務省法制審議会においても，出生児の民法上の親子関係についての中間試案が発表された. これらの報告書に基づく法案が，2004年の通常国会に提出されることが予定されていたが，現在まで法案は国会に提出されていない.

その後，日本学術会議は，法務大臣および厚生労働省からの連名で代理懐胎を中心とする生殖補助医療の課題についての審議の依頼を受け，代理懐胎の規制の是非について医学的側面，倫理的・社会的側面，法的側面より検討を加え，2008年4月に提言をまとめている. それによれば，代理懐胎については法律による規定が必要であり，それに基づき原則禁止とすることが望ましいとされた. 営利目的で行われる代理懐胎には処罰をもって臨み，処罰は施行医，斡施者，依頼者を対象とする厳しいものである. ただし，厳重な管理の下での代理懐胎の試行的実施（臨床試験）は考慮されてよいとされている. 母体の保護や生まれてくる子の権利，福祉を尊重し，医学的，倫理的，法的，社会的問題を把握する必要性などを鑑み，先天的に子宮を持たない女性および治療として子宮の摘出を受けた女性に対象を限定している. しかしながら，代理懐胎に関しても必要な立法化に向けての準備は開始されていない状況にある.

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（PT）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，懐胎女性の搾取に繋がる，生まれた子どもの異常による引き取りの拒否，胎児の異常による中絶の強要などが起こりうることから，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.

## 臨床医学会のあり方

生殖医療の従事者は不妊患者の直接的な対話者であることから，結果的にその代弁者となり，卵子提供や代理懐胎の実施を強く主張することになる. しかし，これらの行為には必ず第三者や生まれてくる子が存在することを常に考慮すべきである. 生まれてくる子の法的地位が不安定にならないためにも，最低限の親子関係の法の整備が臨床応用の前提条件として必要となる. これらは通常の医療ではありえないことであり，クライエント夫婦と医師の間で相互の同意が得られれば実施しても構わないという考え方が成立しないのが生殖医療であることを肝に銘ずるべきである. 学会での医学的適応に関するガイドラインの作成は，立法府の是非の判断，法的諸問題の検討の後に行われるべきものであり，専決事項ではないと考えられる.

近年の生殖補助医療の進歩には目覚ましいものがあるが，それら新しい技術を適切に運用するためには，ガイドラインなどの整備が必要なことは言うまでもないことである. 日本産科婦人科学会は，他学会に先駆けて臨床・研究を遂行する際に，倫理的に注意すべき事項に関する見解を公表し，会員各位に遵守を求めてきている. 法律や倫理規定などがないわが国において，これまで学会はメディカルプロフェッションとして，安全で質の高い医療を提供するために社会的役割も果たしてきた. しかし生殖医療においては，生まれてくる子どものことを考慮すると，社会的・倫理的な要素を大いに包含していたり，法的整備が必要不可欠であったりすることがあまりにも多い. このような生殖に関わる医療行為の是非の判断は，メディカルプロフェッションとしての学会が行うのではなく，最終的には立法府の判断が必要となる. 現在自民党のPTで第三者を介する生殖補助医療を実施にあたっての法的整備がなされようとしていることは評価できる.

現在の制度下であれば，生殖医療全般や生殖医学研究に関する諸問題は，内閣府生命倫理専門調査会などで広く議論されることが望ましい. その結果，行為規制の枠組みができれば，法的諸問題については法制審議会で，医学的・倫理的諸問題については厚生科学審議会でより詳細に議論し，わが国の生殖医療や医学研究の方向性を決定すべきである.

## さいごに

時空を超えた絶対的な倫理というものはなく，倫理観とは時代とともに，また技術開発とともに変化する

ものである. 医療技術の進歩は新たな倫理的問題や社会的状況を産みだすことになる. 医療における倫理問題は科学技術の進展と不可分であり，大きな影響を受けることになる. 第三者を介する生殖補助医療においては，生まれた子どもの法的地位保全は重要な問題であり，親子関係を含めた新たな社会的状況を考慮しなければならなくなる. 子どもは医療行為がなされる時点では現存せず，問題が顕在化する時の社会一般の状況や子の家庭的環境などは予想できないため，事前のリスク評価は困難である. そのため，考え得るあらゆる事態を想定した慎重な議論の後，子の福祉を最優先するような法益が考えられなければならない. 体外受精の医療技術の進歩は素晴らしいものがある. しかし，どのように発展させていくかは人間の智慧が問われるところである.

## 参 考 文 献


1) 吉村泰典:生殖医療の未来学―生まれてくる子どものために―. 診断と治療社 , 2010.
2) 厚生労働省科学研究 , 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 : 生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と生殖補助医療技術の標準化に関する研究（主任研究者吉村泰典）, 2013.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 17-20, 2016

ー原著ー

# 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　〒892-0844　鹿児島県鹿児島市山之口町1-10　中央ビル３階

**要 旨：** ２細胞期のみ多核胚の影響は未だ不明な点が多い. そこで２細胞期の多核の形態と臨床成績を後方視的に検討した. Time-lapse Systemにて培養し，２細胞期に２割球とも核を確認できた胚を対象とした. 核の状態により１割球のみ多核の胚をmicro群（3個以上の核を認める多核），bi群（同等の大きさの核が2個の多核），BS群（核の大きさが５μm以上異なる2個の多核）の３群と，それに２割球ともに多核群，２割球ともに単核群を追加して５群に分類し検討した. 胚盤胞到達率はbi群91.8%および２割球単核群84.1%が２割球多核群74.9%に対して有意に高い値を示したが，１割球のみ多核の３群内で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２割球とも多核群がやや高い傾向を示した. 以上のことから２細胞期での核の観察は移植胚選択に有効である可能性が示唆された.

**キーワード：**Time-lapse System, 多核, 臨床妊娠率, 流産率，２細胞期

## 緒　言

初期胚において１つの割球内に複数の核を有する多核胚は多核を有さない胚と比較して胚盤胞発育率や着床率が有意に低く，染色体異常率が高いと指摘されている[1-4]. 原因に関しては培養環境や低温[5]，精子中心体の異常[6], 卵胞中の低酸素状態[7], 卵巣刺激に伴う高濃度の$E_2$濃度[8]，reverse cleavage[9]などの報告があるが，未だ不明な点が多い.

Day2およびDay3の初期胚移植での胚選択は割球数, fragmentation量や割球の均等性[10]，early cleavage[11]などの要素を基準に形態学的に判断されるが，多核の有無も重要な要素の一つとされている[12-14]. 多核は２細胞期から胚盤胞期の全てのステージで発現するが，光学顕微鏡下での非連続的な観察では正確な多核の発生時期を見逃すことが考えられる[15]. 近年普及し始めたTime-lapse Systemにより初期胚の核の観察が容易になり，様々な胚発育ステージでの多核の出現・消失も明らかとなってきている[16]. しかしながら細胞分裂に伴い増加していく割球やfragmentationの発生により胚発育が進むほど核の観察が困難になりやすい[17]. そのため割球が大きく，fragmentationの少ない２細胞期は核を容易に観察でき，結果として多核発現率が高くなっている[1,16,18,19]. 当院でのTime-lapse Systemを用いた観察では胚盤胞期まで培養した胚の42%がいずれかの発育ステージで多核を呈しており，そのうち64%が２細胞期であった. また２細胞期の多核には複数の形態があることもわかっている[16].

今回, 我々は２細胞期のみに多核を発現した胚の核形態が発育能や妊孕能へ影響をおよぼすか明らかにすることを目的とし，Time-lapse Systemを用いて２細胞期の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月の期間に正常受精となり２細胞期に２割球とも核を確認できた胚で媒精またはICSI実施時間を０時間とし，EmbryoScopeを用いて20分間隔で撮影を行った. 発育能は100時間以上培養した434症例556周期1,594個（媒精由来358個, ICSI由来1,236個）の胚で検討を行った. 妊孕能は採卵時年齢40歳未満・採卵回数２回以内かつ単一胚移植（新鮮胚移植217周期, 融解胚移植160周期）を行った284症例377個で検討を行った. 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多核の形態別にmicro群（3個以上の小さな核を認める多核），bi群（同等の大きさの核が2個の多核），BS群（核の大きさが５μm以上異なる2個の多核）とし，さらに２割球とも多核の群，２割球とも単核の群の５群に分類し

受付　2016年3月1日/受理　2016年4月8日
責任著者：末永 めぐみ　e-mail［mwcbaiyo@icloud.com］

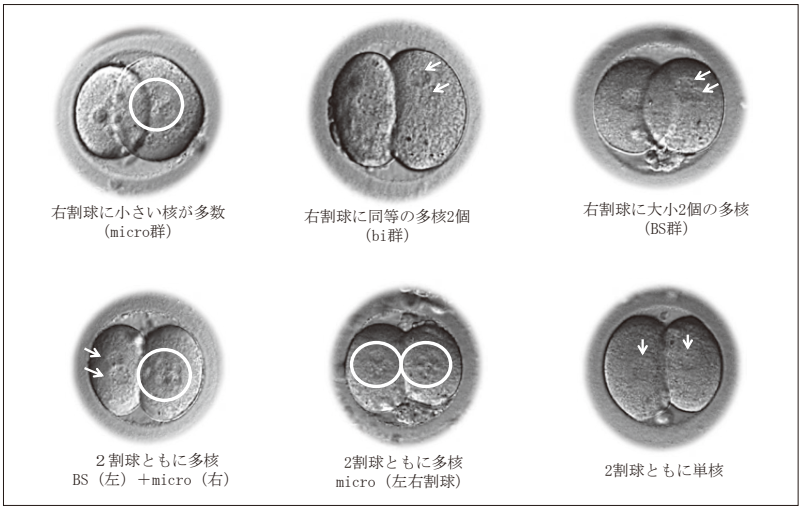



**図1　2細胞期の核の形態**

た（**図1**）. 多核胚は2細胞期のみに多核を認めた胚とし, 複数の時期に多核を確認した胚は除外した. 患者背景（年齢・採卵回数・採取卵数）, 胚盤胞到達率, 移植周期あたりの臨床妊娠率（胎嚢を認めた周期を臨床妊娠と見なした）, 流産率, 単胎児の正産期(37-41週)出生児体重について比較・検討した.

統計学的処理はSteel-Dwass法およびBenjamini-Hochberg法にて適宜行い, 全ての検討において統計的な有意差判定に用いた$p$値は5%水準とした.

## 結　果

胚盤胞培養胚1,594個のうち1割球のみ多核胚は232個（15%）, 2割球とも多核胚は247個（15%）, 2割球とも単核胚は1,115個（70%）であった. さらに1割球のみ多核胚232個のうちmicro群は110個（47%), bi群73個(32%), BS群49個(21%) であった. 受精方法別にみると媒精胚358個のうちmicro群16個(4%), bi群16個（4%）, BS群7個（2%）, 2割球とも多核胚56個（16%）であった. ICSI胚1,236個のうちmicro群94個(8%), bi群57個(5%), BS群42個(3%), 2割球とも多核胚191個（15%）となり, micro群では媒精胚がICSI胚と比較して有意に低い値を示したものの, 他の群では受精方法の違いによる出現頻度の差は認められなかった. 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胚盤胞培養を行った患者数は119人, 77人, 60人, 201人, 527人であり, その平均年齢は37.1±4.3歳, 36.6±4.0歳, 36.7±4.4歳, 36.7±4.1歳, 37.1±4.4歳と有意差は認められなかった. 同様の順で採卵回数は2.3±2.4回, 2.0±1.8回, 2.2±2.3回, 1.9±1.6回, 2.5±2.8回, 採取卵数は11.3±7.4個, 10.9±4.9個, 10.7±5.5個, 11.6±5.7個, 10.8±6.3個とともに有意差は認められなかった（**表1**）. 胚盤胞到達率は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(**表2**). 臨床妊娠率は44.8%, 37.5%, 38.9%, 41.8%, 46.8%と有意差を認めなかった(**表3**). 流産率は23.1%, 25.0%, 28.6%, 21.4%, 15.7%

**表1　2細胞期における核の形態別の患者背景（平均±標準偏差）**

| 核の形態 | 症例数（人） | 年齢（歳） | 採卵回数（回） | 採取卵数（個） |
|---|---|---|---|---|
| micro群 | 119 | 37.1±4.3 | 2.3±2.4 | 11.3±7.4 |
| bi群 | 77 | 36.6±4.0 | 2.0±1.8 | 10.9±4.9 |
| BS群 | 60 | 36.7±4.4 | 2.2±2.3 | 10.7±5.5 |
| 2割球とも多核群 | 201 | 36.7±4.1 | 1.9±1.6 | 11.6±5.7 |
| 2割球とも単核群 | 527 | 37.1±4.4 | 2.5±2.8 | 10.8±6.3 |

**表2　2細胞期における核の形態別の胚盤胞到達率**

| 核の形態 | n | 胚盤胞数 | 胚盤胞到達率（%） |
|---|---|---|---|
| micro群 | 110 | 89 | 80.9 |
| bi群 | 73 | 67 | 91.8 [a] |
| BS群 | 49 | 42 | 85.7 |
| 2割球とも多核群 | 247 | 185 | 74.9 [b] |
| 2割球とも単核群 | 1115 | 938 | 84.1 [a] |

a–b：異符号間に有意差あり（$P<0.05$）.

**表３　２細胞期における核の形態別の臨床妊娠率**

| 核の形態 | n | 妊娠数※ | 臨床妊娠率（%） |
|---|---|---|---|
| micro群 | 29 | 13 | 44.8 |
| bi群 | 32 | 12 | 37.5 |
| BS群 | 18 | 7 | 38.9 |
| 2割球とも多核群 | 67 | 28 | 41.8 |
| 2割球とも単核群 | 231 | 108 | 46.8 |

※胎嚢を確認できた周期を妊娠と定義した.

**表４　２細胞期における核の形態別の流産率**

| 核の形態 | n | 流産数 | 流産率（%） |
|---|---|---|---|
| micro群 | 13 | 3 | 23.1 |
| bi群 | 12 | 3 | 25.0 |
| BS群 | 7 | 2 | 28.6 |
| 2割球とも多核群 | 28 | 6 | 21.4 |
| 2割球とも単核群 | 108 | 17 | 15.7 |

**表５　２細胞期における核の形態別の出生時体重（平均±標準偏差）**

| 核の形態 | n | 平均体重（g） |
|---|---|---|
| micro群 | 10 | 3141.9±394 |
| bi群 | 8 | 3050.3±291 |
| BS群 | 4 | 3127.5±204 |
| 2割球とも多核群 | 18 | 2881.8±473 |
| 2割球とも単核群 | 66 | 3046.2±349 |

となり，有意差は認められないものの２割球単核群が低い傾向を示した（**表4**）. 正産期出生時体重は3141.9±394g，3050.3±291g，3127.5±204g，2881.8±473g，3046.2±349gと有意差を認めなかった（**表5**）.

## 考　察

多核の発現時期は２細胞期から胚盤胞期まで多岐にわたっているが，患者年齢と多核には相関関係がないことが明らかとなっている[1,8,19]. 本研究においても２細胞期における核形態での患者年齢に相違はなかった. 多核の発生機序は細胞質分裂不全に伴う核の分裂，核のfragmentation，有糸分裂の染色体分配不全など[20]が考えられている. 多核胚は体内成熟卵より体外成熟卵において有意に増加することから多核と卵子の成熟度との関連も指摘されている[21,22]. Van Blerkom[7]らは卵胞内の低酸素環境による染色体不分配により２細胞期多核が起こると示している. 十分に成熟していない卵子では胚盤胞発育率の低さも知られており[23]，本研究での２割球ともに多核胚での低い胚盤胞発育率は卵胞内環境や卵子の成熟度との関連の可能性が考えられる.

細胞核の形態と染色体異常についてはStaessen and Van Steirteghem[24]らが３probe FISHを用いて２細胞期にbiまたはmicro形態の多核であったとしてもその後の発育で娘細胞が単核であれば必ずしも遺伝的に異常ではなかったと報告している. 一方Hlinka[25]らは８probe FISHにより2細胞期多核から4細胞期単核となった胚の83%は異数性であり，４細胞期に単核になったとしても染色体異常は修復されないことを明らかにしている. さらに５probe FISHによるMerianoらの研究[16]では，２細胞期胚の多核の形態別での正常胚率はbi形態32.1%に対しmicro形態では3.7%と有意に低くなっていた. 本研究では２細胞期の核形態と臨床妊娠率に違いを認めなかったものの，１割球でも多核を認めた胚の流産率が高くなる傾向を示した. 多核胚の核形態の違いがおよぼす妊孕性への影響や胚の正常性は報告により大きく異なっており，２細胞期に２割球ともに多核を有し，４分割期と８分割期の３ステージで多核を認めた胚を融解胚移植したところ，結合双生児を妊娠したとの報告もある[26]. 多核形態の詳細はいまだに解明されておらず，多核胚の取り扱いに関しては更なる研究の必要がある.

本研究において，１割球のみ多核胚での多核形態による発育能や着床能に明らかな違いは認められなかった. 流産率は症例数が少ないため，有意差は認められなかったものの，１割球でも多核を認めた胚は２割球とも単核胚よりも流産率が高い傾向にあった. 多核胚の選択は最良好胚の選択にはなり得ないが，着床し，正常児の出産につながる可能性があるため，Time-lapse systemを用いた２細胞期での核の確認は移植胚の選択，延いては患者にとって有益であると思われた.

## 参考文献


1) Van Royen E, Mangelschots K, Vercruyssen M, De Neubourg D, Valkenburg M, Ryckaert G, Gerris J : Multinucleation in cleavage stage embryos. Hum Reprod, 18: 1062-1069, 2003.
2) Alikani M, Calderon G, Tomkin G, Garrisi J, Kokot M, Cohen J : Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in-vitro. Hum Reprod, 15: 2634-2643, 2000.
3) Kligman I, Benadiva C, Alikani M, Munne S : The

presence of multinucleated blastomeres in human embryos is correlated with chromosomal abnormalities. Hum Reprod, 11:1492-1498, 1996.
4) Pelinck MJ, De Vos M, Dekens M, Van Der Elst J, De Sutter P, Dhont M : Embryos cultured in vitro with multinucleated blastomeres have poor implantation potential in human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod, 13:960-963, 1998.
5) Winston NJ, Braude PR, Pickering SJ, George MA, Cant A, Currie J, Johnson MH : The incidence of abnormal morphology and nucleocytoplasmic ratios in 2-, 3- and 5-day human pre-embryos. Hum Reprod, 6:17-24. 1991.
6) Palermo G, Munne S, Cohen J : The human zygote inherits its mitotic potential from the male gamete. Hum Reprod, 9:1220-1225, 1994.
7) Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R : The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid : association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. Hum Reprod, 12:1047-55, 1997.
8) De Cássia Savio Figueira R, Souza Setti A, Paes De Almeida Ferreira Braga D, Iaconelli A Jr, Borges E Jr : Blastomere multinucleation: Contributing factors and effects on embryo development and clinical outcome. Hum Fertil(Camb),13: 143-150, 2010.
9) Liu Y, Chapple V, Roberts P, Matson P: Prevalence, consequence, and significance of reverse cleavage by human embryos viewed with the use of the Embryoscope time-lapse video system. Fertil Steril, 102: 1295-1300. e2, 2014.
10) Veeck L : An Atlas of Human Gametes and Conceptuses, pp 156-157, Parthenon Publishing Group, NY, London, 1999.
11) Tomari H, Honjou K, Nagata Y, Horiuchi T: Relationship between meiotic spindle characteristics in human oocytes and the timing of the first zygotic cleavage after intracytoplasmic sperm injection. J Assist Reprod Genet, 28: 1099-1104, 2011.
12) Rienzi L, Ubaldi F, Iacobelli M, Romano S, Minasi MG, Ferrero S, Sapienza F, Baroni E, Greco E : Significance of morphological attributes of the early embryo. Reprod Biomed Online, 10: 669-681, 2005.
13) Scott L, Finn A, O'Leary T, McLellan S, Hill J: Morphologic parameters of early cleavage-stage embryos that correlate with fetal development and delivery: prospective and applied data for increased pregnancy rates. Hum Reprod, 22: 230-240, 2007.
14) Holte J, Berglund L, Milton K, Garello C, Gennarelli G, Revelli A, Bergh T : Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. Hum Reprod, 22: 548-557, 2007.
15) Hnidia C, Agerholm I, Ziebe S: Traditional detection versus computer-controlled multilevel analysis of nuclear structures from donated human embryos. Hum Reprod, 20: 665-671, 2005.
16) Meriano J, Clark C, Cadesky K, Laskin CA: Binucleated and micronucleated blastomeres in embryos derived from human assisted reproduction cycles. Reprod Biomed Online, 9: 511-520, 2004.
17) Fauque P, Audureau E, Leandri R, Delaroche L, Assouline S, Epelboin S, Jouannet P, Patrat C : Is the nuclear status of an embryo an independent factor to predict its ability to develop to term? Fertil Steril, 99: 1299-1304. e3, 2013.
18) Cook CA, Clarke R, Ye Z, Berrios R, Veeck LL, Zaninovic N :Blastomere multinucleation and subsequent preembryo development. Fertil Steril, 80(Suppl 3): 162-163, 2003.
19) Balakier H, Cadesky K : The frequency and developmental capability of human embryos containing multinucleated blastomeres. Hum Reprod, 12: 800-804, 1997.
20) Rienzi L : Significance of morphological attributes of the early embryo. Reprod Biomed Online, 5: 669-681, 2005.
21) De Vincentiis S, De Martino E, Buffone MG, Brugo-Olmedo S : Use of methaphase I oocytes matured in vitro is associated with embryo multinucleation. Fertil Steril, 99: 414-420, 2003.
22) Balakier H, Sojecki A, Motamedi G, Librach C: Time-dependent capability of human oocytes for activation and pronuclear formation during metaphase II arrest. Hum Reprod, 19: 982-987, 2004.
23) Jahromi BN, Mosallanezhad Z, Matloob N, Davari M, Ghobadifar MA: The potential role of granulosa cells in the maturation rate of immature human oocytes and embryo development: A co-culture study. Clin Exp Reprod Med, 42: 111-117, 2015.
24) Staessen C, VanSteirteghem A : The genetic constitution of multinuclear blastomeres and their derivative daughter blastomeres. Hum Reprod, 13: 1625-1631, 1998.
25) Hlinka D, Weber V, Kosarova M, Siruckova K, Sobotka V, Mardesic T : The correction of multinucleation after the second cleavage does not repair aneuploidy state of 4-cell human embryos .ESHRE, P-446 Poster, 2008.
26) Mankonen H, Seikkula J, Järvenpää T, Jokimaa V:A case of conjoined twins after a transfer of a multinuclear embryo. Clin Case Rep, 3:260-265, 2015.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 21-23, 2016

ー原著ー

# 不妊専門クリニックにおける院内人材ネットワークの構築

浅田 義正

浅田レディースクリニック　〒450-0002　愛知県名古屋市中村区名駅4-6-17　名古屋ビルディング4階

**要 旨：** 近年，医療現場でも急速な電子化が進み，院内人材ネットワークも大きく変化した. 今回，当院の10年以上にわたる経験を，人材ネットワークという視点から見直した. 当初27名でスタートしたスタッフは, 現在150名余りとなった. ISO9001認証取得が, 新たなコミュニケーションの場をつくり, 重要な仕事のツールになった. フラットなチームとして機能する組織を目指し，現在では，医師部・メディカルリレーション部・培養研究部・浅田生殖医療研究所・法人部の5部門となった. ホワイトボードの電子化, 待ち時間管理システム，ラボシステムを構築し，ランチョンミーティングに替わる内部コミュニケーションツールとして，グループウェアを使用し，WEB会議システムも導入した. 院内人材ネットワークの充実は，組織にとって一番重要な課題である. 当院の内部コミュニケーションは，まだ不十分であり発展途上である. コミュニケーションが疎かにならないよう, 継続して充実したシステムを構築したい.
**キーワード：** 院内人材, ネットワーク, 内部コミュニケーション, 電子化，ISO9001

## 緒　言

近年，医療の現場だけでなく，社会のあらゆる分野において急速なIT化が進んできた. 医療分野では，カルテの電子化だけでなく, 医療現場の様々な部署に否応なくIT化の波は押し寄せて来た. こうした急速な変化の中で, 院内人材ネットワークも大きく変化しつつある. 旧来のコミュニケーションとは違った, 新しい院内人材ネットワークの構築が望まれている.

今回，当院における10年以上にわたる経験を，人材ネットワークという視点から見直しまとめた.

## 当院の規模拡大

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名，培養経験のない臨床検査技師1名，不妊治療経験のない産婦人科兼任看護師で始まった. 毎年1 名ずつの胚培養士を育て，6年間で6名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名でスタートした．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名, そして現在は非常勤を入れて150名余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させるのかは，過去において，また現在も引き続き, 大きな課題になっている.

## ナカジマクリニック不妊センターから浅田レディース勝川クリニックへ

ナカジマクリニックは家族経営の開業医院であり, 情報は指示系統なくゆっくりと波及する体制であった.

その経験から情報共有の重要性を認識したため, 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，一日に一度は全員が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. 早朝すぐに採卵が始まる不妊症専門クリニックにとって, 従来の朝礼でなく，米国留学で経験した，昼食時の時間を有効に使えるランチョンミーティングが適すると考えたからだ. しかし，歳月の経過とともに仕事量が増加し，スタッフ全員が一堂に会することが困難になったため, 培養室内で業務中にもランチョンミーティングが見られるようにモニターを設置したり, 部門ごとの連絡ノートを作成したりすることが必要になった.

## ISO 認証取得のための取り組み

スタッフ数の増加は, いろいろな部署でコミュニケーション不足を引き起こしていた. その頃，JISARTからの入会の誘いがあり，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，外部監査・内部監査, マネジメントレビューといった新たなコミュニケーションの場ができ, 組織上多数あった不備が改善された. ISOは当院の重要な仕事のツールになり,

受付　2016年3月25日/受理　2016年4月20日
責任著者：浅田 義正　e-mail［ y_asada@ivf-asada.jp ］

その後も維持審査, 更新審査を欠かさず実施してきた. クリニック全体の治療方針も手順書にて統一し,「ドクターにより治療方針や話すことが違う.」と言われることがないように配慮した. また, 治療方針は, 医師部全員でエビデンスを検証した上で決定し, 手順書の書き換えを行う, という過程を経て変更してきた. 各部門, それぞれ手順書にて業務の透明性と継続性を高め, また, 教育カリキュラムの実施により, 業務レベルの維持向上が可能になった.

## 当院組織の特徴

少人数でのスタート時から, 縦割りでなく, また国家資格等にとらわれることなく, ピラミッド型ではないフラットな組織を目指してきた. 全員が情報を平等に共有でき, チームとして機能する組織を理想とした. ISOの最初の組織図では, 診療部門・培養検査部門・コーディネート部門・看護部門・事務部門の5部門であったが, 2015年には, **図1** に示すように医師部・メディカルリレーション部・培養研究部・浅田生殖医療研究所・法人部の5部構成となった. メディカルリレーション部はコーディネート・メディカルアシスタント・看護・受付・薬剤師の5つのグループで構成され, 従来からの, フラットなチーム, という組織のコンセプトを継承している. 現在では電子カルテの導入に向けて専門の人員を配置するため, 受付を医療事務とメディカルクラークの2グループに分け, 教育中である. また, 法人部には専門のシステムエンジニア2名, 培養研究部には医療情報処理として7名が所属し, IT化における専門職種として入職している.

## 二つのクリニック

2010年浅田レディース名古屋駅前クリニックの開院により, クリニックは二つになった. 必然的に, 業務のIT化と組織の大幅な見直しが必要になった. 当院の電子化は, 予約システムから始まった. 診療の予定や予約は, ホワイトボードやノートで行っていたが, 大勢のスタッフが二つのクリニックで情報を共有するため, ホワイトボードの電子化と, カルテの流れに沿った待ち時間管理システムの構築を始めた. ランチョンミーティングに替わる内部コミュニケーションツールとして, グループウェアの使用も始めた. グーグルから始まったが, 現在はグリッディーというグループウェアを使用している. 各グループ両クリニック間のコミュニケーションは, スカイプから始まったが, 現在はWEB会議システムを導入している(**図2**).

## 培養研究部のコミュニケーション

日常顔を合わせている他部署と違い, 培養室内の業務が主である培養研究部では, ともすれば, 他部署とのコミュニケーションが疎かになりがちである. したがって培養研究部では, 意識的に他部署とのコミュニケーションに努めている. 院内スタッフ向けのセミナーも開催し, 当院の方針の共有と, 培養業務で経験される「感動」の共

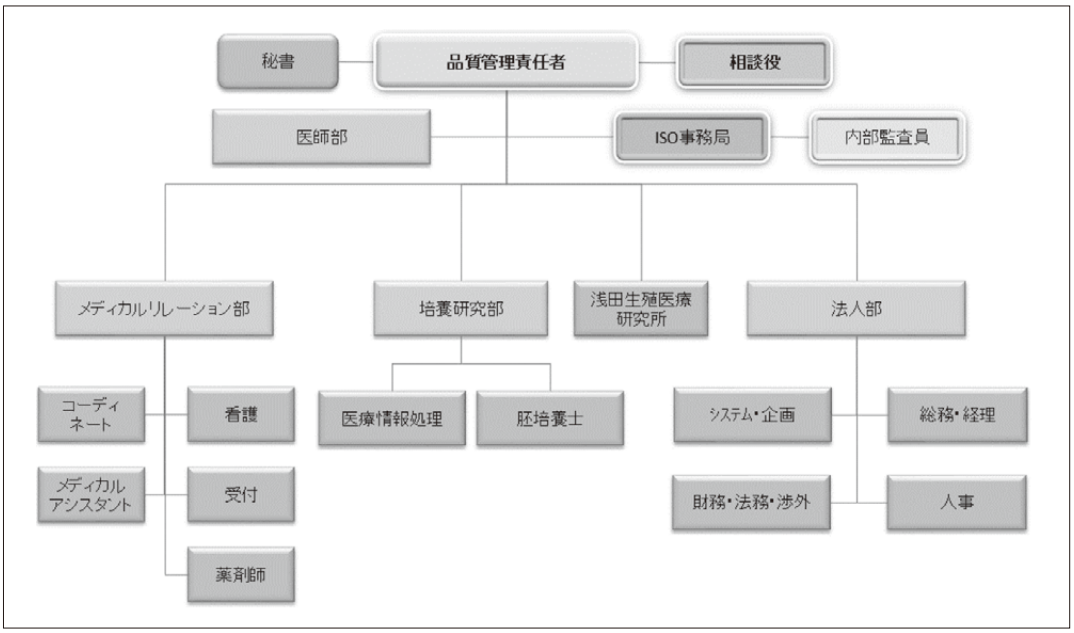



**図1　浅田レディースクリニック組織図 2015 年**

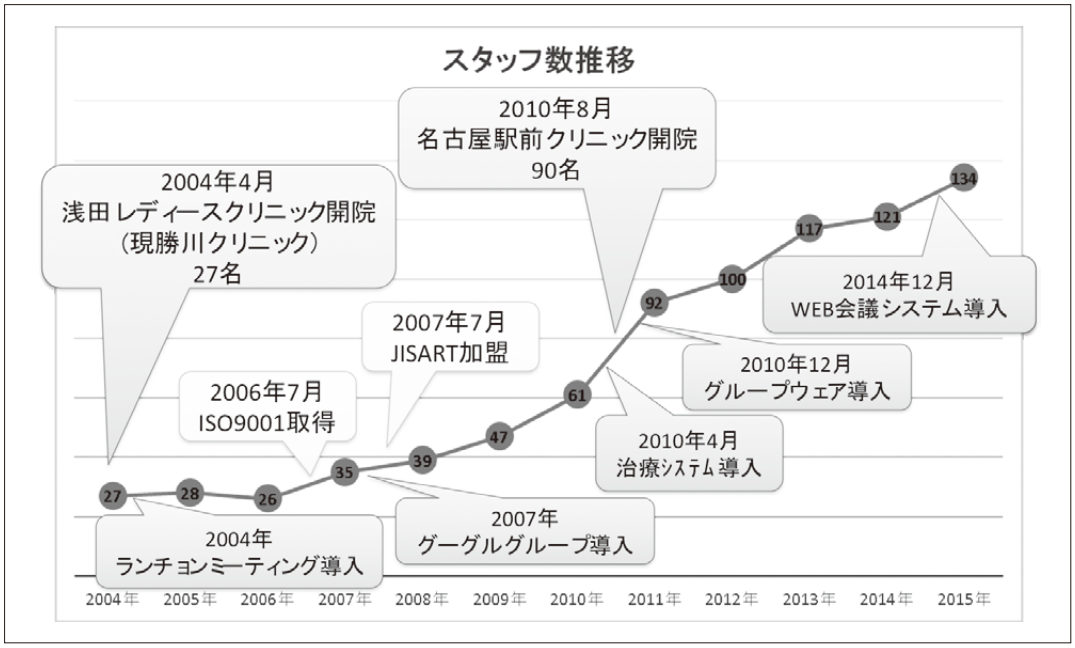



**図 2　浅田レディースクリニックスタッフ数推移 2015 年**

有に力を注いでいる. 院外セミナーとして，年2回開催される勝川ART研究会では, 外部講師の講演とあわせて, 培養研究部も学会発表の報告を行い, 院内スタッフだけでなく参加の方々に紹介する機会も設けている.

## 電子媒体だけでは完結しないコミュニケーション

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, それでも大切な内部コミュニケーションの一翼を担っている．IT化が進み, いろいろな電子媒体が登場しても，ISO会議, 運営会議, 医師部会等, 実際に顔を合わせて話をすることは大切だと考える. 不定期ではあるが，講師を招いて院内セミナーを開催し，コーチングやアンガーコントロールの講演も拝聴している. 両クリニックでの治療に差がないことが当院の特徴のひとつであるが, 二つのクリニックでコミュニケーションが不足すれば，お互い理解が深まらず違いが生じる. 差が生じないように，両クリニックの手順書を統一し，スタッフ，とりわけ医師，胚培養士は常に両クリニック間を行き来している. このように，いまだ人的交流はコミュニケーションの根幹であると考える.

## おわりに

院内人材ネットワークの充実は, 組織にとって一番重要な課題である. 内部コミュニケーションで，チームワークの強化と，一人一人の生産性を向上することで, 仕事のスピードアップをはかり, 情報資産をデータベース化し, 予防・是正処置と継続的改善を実施していくことが求められる.

電子メール，グループウェア，イントラネット，SNSなど，情報の伝達手段が多様化し便利になる一方で，リスクも増えている. 情報漏洩というと，ウイルス感染や不正アクセスなど, 外部からの攻撃による事故をイメージしやすいが, 実際には人為的ミスに起因する情報漏洩が約80%で断然多い，と報告されている[1]. しっかりとしたルールを作り, 適切な管理方法でリスクを最小限に抑えて運用しなければならない. その根幹となる院内人材ネットワークを, どのように構築するか今後も考えていきたい. 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，発展途上だと思っている. 今後他院のいろいろなシステムも参考に，人数が増加してもコミュニケーションが疎かにならないような, システムを構築したいと考えている.

## 参 考 文 献

1）特定非営利活動法人日本ネットワークセキュリティ協会（JNSA）：2013 年　情報セキュリティインシデントに関する調査報告書 ,12,2015.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 24-27, 2016

ー原著ー

# 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，岩﨑 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　〒650-0021　兵庫県神戸市中央区三宮町 1-1-2　三宮セントラルビル 2・7・8 階

**要 旨：** 当院では配偶子及び受精卵について患者への情報提供を行う事を重視しているが，胚培養士が直接患者に説明する機会が少なかったため，胚培養士外来を開設した. 相談を受けた患者の内訳は，妻のみ56.7%，夫婦42.9%，夫のみ0.4%であった. 外来の平均所要時間は39.4±18.4分であった. 主な質問内容は，受精卵の状態及び妊娠率についてであった. また，患者と胚培養士外来を担当する胚培養士にアンケートを実施した. 患者には，胚培養士外来の感想，胚培養士の説明と対応を質問し，いずれも高評価を得た. 胚培養士に対するアンケートでは，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強く感じるとの意見が多かった.

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，直接患者と向き合うことで，胚培養士としてのモチベーションの向上につながる実態が浮かび上がった.

**キーワード：**胚培養士

## 緒　言

近年，生殖補助医療技術（Assisted reproduction technology ; ART）で生まれる子供の割合は増え続けている[1]. それに伴い，生殖補助医療に携わる職種は，医師，看護師，心理カウンセラー，遺伝カウンセラー等，多岐にわたる. その中で，胚培養士という職種は，不妊治療の臨床面において生殖細胞の操作に特化した技術者である. 胚培養士は，精子調整から体外受精，顕微授精などのART業務のすべてを行う[2]. そのため，ARTにおいては胚培養士の存在が必要不可欠である.

胚培養士が備えるべき資質および役割は① 不妊カップルについて理解と愛情を持っていること，② 生殖生物学上の基礎的な知見について理解していること，③ 生殖細胞（卵子・精子），初期胚や生物材料（精液・卵胞液・顆粒膜細胞・血液など）を，その本来の目的に応じて正しく取り扱うことができること，④ 胚培養に関する基本的な原理ならびに手順を習熟していること，⑤ 培養室の成績を常に監視するとともに，統計成績を解析・評価できること，⑥ 生殖医療を取り巻く社会医学的環境を理解し，生命倫理に関して自覚をもっていることなどが挙げられる[3].

実際の生殖医療の現場において，このような資質と役割を担う胚培養士が積極的に患者に情報を提供することは非常に有意義であると考えられるが，現在のところ生殖医療に携わるコメディカルの中においても，胚培養士が直接患者に接する機会は比較的少ないのが現状であると思われる. 以前，古橋ら[4]が発表したように，当院では，胚培養士が直接患者に情報提供できる場を設ける目的で，2011年6月に胚培養士外来を開設した. 本稿では，前回の検討から更に蓄積されたデータを報告するとともに，新たな検討も行ったので報告する.

## 対象と方法

2011年6月より1日1組の完全予約制で，入職5年目以降の胚培養士スタッフ計16名の当番制として胚培養士外来を開始した. 患者のプライバシー考慮のため，外来は周囲に声が聞こえない個室で行った. 院内のイントラネットに接続されているコンピューター上に，受精卵等の患者の情報を表示し説明した. 一般的な体外受精・顕微授精の方法及び受精卵の培養方法等の質問に関しては，説明教材を診察室に準備し必要に応じて使用した（**表1**）.

患者への具体的な説明方法として，受精卵の形態学的評価については分割期胚の評価はVeeckの分類[5]を用い，また，胚盤胞の評価はGardnerの分類[6]を用いて説明を行った. 過去及び今後の治療についての質問に関しては，今までの治療歴を患者とともに見直しを行い，次回の治療について検討を行った. また，その際に浮かび上がっ

受付　2016年3月30日/受理　2016年4月20日
責任著者：岸 加奈子　e-mail［kishi@hanabusaclinic.com］

**表１　説明教材リスト**

| | |
|---|---|
| 1 | 当院での不妊治療パンフレット　全66ページ |
| 2 | 分割期胚及び胚盤胞におけるグレードについて<br>（分割期胚の評価はVeeckの分類）、胚盤胞の評価はGardnerの分類を使用した） |
| 3 | 桑実期胚のグレード分類について(Tao評価法) |
| 4 | 補助孵化療法の方法について |
| 5 | Day5胚及びDay6胚を用いたSBTの臨床妊娠率と流産率 |
| 6 | 胚盤胞の発生段階別の妊娠率・流産率 |
| 7 | 内細胞塊形態別の妊娠率・流産率 |
| 8 | 栄養外胚葉形態別の妊娠率・流産率 |
| 9 | 年齢別流産率について |
| 10 | 子宮内胚移植の方法について |
| 11 | ART出生児における先天異常発生率について |
| 12 | 体外受精及び顕微授精後に見られる1前核胚について |
| 13 | 受精卵が4個以上得られた際の年齢別妊娠率 |
| 14 | 体外受精・顕微授精における費用一覧 |
| 15 | 体外受精教室テキスト　全47ページ |

た次回の治療計画を胚培養士からの提案として, 医師に伝えるため電子カルテ上に申し送りを行った.

2011年10月から2015年12月までに行われた, 775回の胚培養士外来を受診した患者延べ1,079人を対象とした. 外来を担当した胚培養士が下記の設問①～④について回答し(複数回答可とした), その後回答結果を集計し検討した. 設問は① 受診した患者の内訳 (妻のみ・夫婦・夫のみ), ② 受診患者の年齢・採卵回数・胚培養士外来受診回数, ③ 胚培養士外来に要した時間, ④ 患者からの具体的な質問は何かについて（A: 受精卵の状態について，B: 今後の治療について，C: 精液所見について，D: 体外受精・顕微授精の方法について，E: 過去の治療歴について，F: 受精卵の培養方法について, G: 配偶子・受精卵の凍結方法について，H: その他）であった.

また, 胚培養士外来を受診した患者及び胚培養士外来を担当した胚培養士それぞれを対象にアンケート調査を実施した. 2012年4月から2013年3月及び2015年6月から2015年12月までに，胚培養士外来を受診した患者200人を対象とした. 胚培養士外来終了後，以下の設問(1) ～ (4)について患者にアンケートを行った. 設問は（1）胚培養士外来を受診したきっかけ（A: 医師からの勧め，B: ホームページ，C: 院内の案内文書，D: 看護師からの勧め，E：胚培養士外来を受けた友人，F: その他），(2) 胚培養士外来の感想について（A:とても良かった, B:まぁまぁ良かった, C:どちらでもない, D:あまり良くなかった, E:がっかりした），(3) 胚培養士の説明について（A: とてもよく分かった，B: まぁまぁ分かった，C: どちらでもない，D: あまり分からなかった，E:全く分からなかった），(4) 胚培養士の対応について(A: 非常に丁寧だった, B: まぁまぁ丁寧だった, C: どちらでもない，D: あまり丁寧ではなかった，E: 全く丁寧ではなかった)であった. 次に, 胚培養士外来を担当している胚培養士には以下の設問で自由記載形式のアンケートを行い，回答結果を集計し検討した. 設問は<1>胚培養士外来をして良かったと感じること．<2>胚培養士外来のメリット，<3>胚培養士外来で困ったこと, であった.

## 結　果

受診患者の内訳は, 妻のみで来院56.7% (428/755), 夫婦で来院42.9% (324/755)，夫のみ来院が0.4% (3/755) であった. 外来を受診した妻の平均年齢（±SD)は38.2±4.9歳, 平均採卵回数(±SD)は2.7±3.8回，平均胚培養士外来受診回数(±SD) は1.4±1.6回であった. 胚培養士外来の平均外来時間(±SD)は, 妻のみ38.5±17.6分, 夫婦41.5±17.0分, 夫のみ16.7±5.8分であり，全体の平均外来時間は39.4±18.4分であった. もっとも短時間であったのは15分であり, もっとも長時間は125分であった.

外来中に受けた具体的な質問内容は, “受精卵の状態”が29.7% (407/1370)と最も多く, 次に“今後の治療について”が17.7% (242/1370)，更に，“精液所見”が10.3% （141/1370)，“体外受精, 顕微授精の方法”が9.1% (124/1370)，“過去の治療歴”についてが 6.8% (93/1370)，“受精卵の培養方法” についてが6.0% (82/1370)，そして“配偶子・受精卵の凍結方法”についてが3.4% (46/1370) であった（**図1**). 残りのその他についての質問は, 配偶子, 受精卵の保存の延長, 中止に関する相談や移送に関する相談等であった.

胚培養士外来を受診した患者のアンケート結果の回収率は91.0% (182/200)であった.

胚培養士外来を受診したきっかけは，“医師からの勧

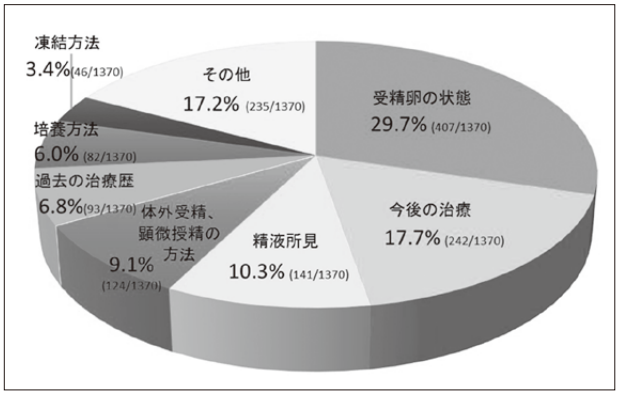



**図１　患者からの具体的な質問**

め”が37.4%（78/182）と最も多数で，続いて“当院のホームページを見て”が24.7%（45/182），“院内の案内文書”は16.5%（30/182），“看護師からの勧め”が4.4%（8/182），“胚培養士外来を受けた友人”が2.7%（5/182）であった（**図2**）．胚培養士外来の説明について“とてもよかった”が78.6%（143/182），“まあまあよかった”が20.9%（38/182），“どちらでもない”が0.5%（1/182）であったが，“あまりよくなかった”と“がっかりした”とした回答はなかった．設問（3）の“胚培養士の説明について”，設問（4）の“胚培養士の対応について”も，同様の評価が得られた（**表2**）．

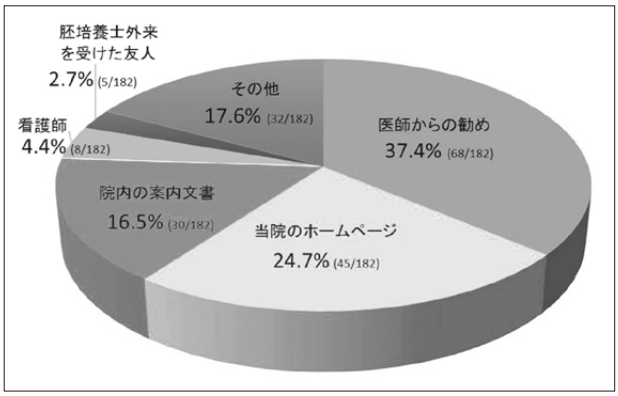



**図2　胚培養士外来を受診したきっかけ**

**表2　胚培養士外来を受診した患者を対象としたアンケート**

| | とても良かった | まぁまぁ良かった | どちらでもない |
|---|---|---|---|
| 胚培養士外来の感想について | 78.6%<br>(143/182) | 20.9%<br>(38/182) | 0.5%<br>(1/182) |
| 胚培養士の説明について | 81.9%<br>(149/182) | 17.6%<br>(32/182) | 0.5%<br>(1/182) |
| 胚培養士の対応について | 95.6%<br>(174/182) | 4.4%<br>(8/182) | 0.0%<br>(0/182) |

**表3　胚培養士外来を担当している胚培養士を対象としたアンケート**

| | |
|---|---|
| 胚培養士外来をして良かったと感じる事 | ・治療の内容が分かっていない人に理解してもらえた。<br>・受精卵の状態を話した時に感謝された。<br>・患者から、受けてよかった。内容があまり分からず治療していたが理解できた。と言われた時、治療に対する不安や心配を軽減できたかもしれないと感じた。 |
| 胚培養士外来のメリット | ・患者が現在の状況を把握し、分からない点をなくすことで安心できる。また、情報や知識を深める事で、今後の治療方針が考えやすくなる。<br>・時間をかけて詳しく話すことで患者に安心感を与えられる。<br>・患者がどういった治療を求めているかわかる。<br>不安、心的ストレスを和らげることがわかる。 |
| 胚培養士外来で困ったこと | ・外来にきてもらったにもかかわらず、反復不成功例など、明快な回答が出来なかった事。<br>・卵巣刺激法の選択や採卵の時期など医師との話で決まる内容に及ぶと回答に苦慮する。<br>・配偶子、胚においては未だよく分かっていないこともあり、患者に回答ができない場合がある。 |

胚培養士外来を担当している胚培養士のアンケート結果は**表3**のように，“胚培養士外来をして良かったと感じる事”，“胚培養士外来のメリット”ともに，患者の声を直接聞ける点，直接向き合えるという意見が多かった．“胚培養士外来で困ったこと”に関しては，回答に苦慮する場合がある事についての意見が多かった．

## 考　察

胚培養士外来は，1日1組と完全予約制にしており，患者が納得いくまで十分に時間をとることのできる体制にしている．平均外来時間は約40分であるが，15分と短時間で終わる場合もあれば，125分かかる場合もある．しかし，比較的短時間の患者も少なくなく，これは患者の疑問，不安に対して，当院が蓄積し解析した多くのデータに基づいて説得力のある説明ができるためではないかと考えられた．

また，採卵時の卵子，受精卵の詳細な状態，それに伴う妊娠率を質問するケースが目立った．当然予測されることであるが，患者は妊娠，出産に直結する受精卵の状態に，非常に強い関心を抱いていることが改めて示された．したがって，反復不成功例など成果を得られず悩んでいる患者には，胚培養士だけで対応するのではなく，医師，看護師，カウンセラーとの連携を図ることが重要である．

胚培養士外来を受診するきっかけとなったのは医師からの勧めが最も多く，医師が多忙な診察を行う中で，受精卵のより詳しい情報を患者に提供する必要があると感じているためであることが示唆された．また，胚培養士外来は患者アンケートの結果から高い評価を得られ，自由記載のコメント欄にも「治療に対する不安が取れた」，「ゆっくり話が聞け，よく理解する事ができた」等の感想があることから，胚培養士外来は患者の治療に対する不安や疑問を軽減に役立っている事が判明した．これは，医師や看護師，あるいはカウンセラーとはまた異なる視点・立場から治療内容を説明することで患者満足度の向上に寄与できていると考えられた．

同時に，胚培養士のアンケートからは，日常，培養室の中で患者の表情や思いを感じとる事が出来ない胚培養士が，患者と向き合いそして患者の思いを受け止める機会を得ることで，胚培養のプロフェッショナルとしてのモチベーションを高めることにつながっていることが示唆された．

今後はさらに胚培養士としての技術習得および知識の向上に努め, より満足度の高い胚培養士外来を行いたいと考えている.

## 参考文献


1) 齊藤英和 : わが国における生殖補助医療（ART）の現状 . 母子保健情報 , 66: 13-17, 2012.
2) 荒木康久 : エンブリオロジストの社会的地位の現状 . J Mamm Ova Res, 22: 251-254, 2005.
3) 久慈直昭・田中雄大・兼子智・吉村泰典：精子の凍結保存法. 日本哺乳動物卵子学会編, 生命の誕生に向けて, 生殖補助医療（ART）胚培養の理論と実際, pp 4-5, 近代出版株式会社, 2005.
4) 古橋孝祐・片岡信彦・緒方洋美・十倉陽子・山田聡・緒方誠司・水澤友利・松本由紀子・岡本恵理・苔口昭次・塩谷雅英 : 当院で実施している胚培養士外来について . J Mamm Ova Res, 29: 187-190, 2012.
5) Veeck LL: Atlas of the human oocyte and early conceptus, 2, pp 151-153, Williams & Wilkins, 1991.
6) Gardner DK, Schoolcraft WB: Towards reproductive certainty: Fertility & Genetics Beyond. The Plenary Proceedings of the 11th World Congress on In Vitro Fertilization & Human Reproductive Genetics, pp 347-371, CRC Press, 1999.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 28 - 30, 2016

ー症例報告ー

# 単角子宮内に人工授精したことにより非交通性と考えられる副角子宮に妊娠し，分娩に成功した1症例

横田 美賀子[1], 横田 佳昌[1], 横田 英巳[1], 上村 るり子[1], 佐藤 節子[1], 中川 真喜子[1], 佐藤 麻紀[1], 荒木 康久[2]

[1] 横田マタニティーホスピタル　〒371-0031　群馬県前橋市下小出町1-5-22
[2] 高度生殖医療技術研究所　〒371-0105　群馬県前橋市富士見町石井909-21

**要 旨：** 片側腎欠損を伴う非交通性副角子宮症例の単角子宮に人工授精(IUI)したところ，副角子宮に妊娠し帝王切開術にて満期出産した極めて稀な症例を経験した．

患者の初診時年齢は33歳であった．前医で核磁気共鳴画像法（MRI）とX線コンピューター断層診断法（CT）により副角子宮と指摘された．腎無形成を伴うClass U4a/Hemi Uterus-Type by ESHRE(2013)，もしくはASRM分類TypeII（b）であった．患者は副角子宮と単角子宮が非交通性であるにもかかわらず，長期間，月経痛を経験していなかった．副角子宮と単角子宮とは完全に非交通性であることより，本症例の受精・着床の成立機序は不明であるが，妊娠は副角子宮内で妊娠38週1日まで継続した．帝王切開術にて満期出産した．児の体重は2,130 g，身長47.5cmで先天的奇形異常は認められなかった．患者は帝王切開術後，健児を得て副角子宮を切除した．

副角妊娠は自然妊娠のみならずIUIでも起こる．自覚症状の訴えが無い場合，副角子宮奇形の診断を見落とす可能性がある．本症例は副角妊娠で満期産に至った極めて稀な一例である．

**キーワード：** 人工授精，子宮奇形，副角子宮妊娠，片側無形成腎，帝王切開術

## 緒　言

生殖器と泌尿器の形成は発生学的に密接に関係している．子宮奇形は胎生期のミューラー管の分化，発育，癒合不全により発生すると考えられている．副角子宮奇形は発生過程で生じる子宮奇形の一つである．副角子宮は副角妊娠や副角子宮留血腫形成などを引き起こす可能性がある[1)]．

今回，我々は一側の腎欠損かつ単角子宮と非交通性の副角子宮を有する患者に人工授精(IUI)したところ副角子宮に妊娠が成立した．最終的に副角子宮内で満期まで発育し健常な生児を得た極めて稀な症例を経験したので報告する．

## 症　例

患　者：年齢33歳，0経妊0経産
主　訴：挙児希望
既往歴：平成21年 乳がん手術，右腎欠損症．

患者は平成22年，31歳の時，結婚し翌年に他施設で乳がん手術後の定期検診を受けた際，核磁気共鳴画像法（MRI）とX線コンピューター断層診断法（CT）により副角子宮が疑われた．

月経歴：初経14歳，25日型，初経時より特に不正出血や腹痛は認められなかった．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成23年に挙児希望により当院を受診した．

他施設からMRI(**図1**)とCT画像の提供を受け，今後の治療方針について患者に十分な情報提供と患者の同意のもと腹痛が生ずれば直ちに来院することを条件として治療を開始した．最初，クロミフェン投与によるタイミング指導を7周期行った．平成24年にクロミフェン＋hMG投与によるIUIを5周期行った．その結果，5周期目に妊娠が成立した．超音波断層診断の結果，排卵は副角子宮側と反対側の卵巣から起こったと推測された．妊娠7週0

**図1　核磁気共鳴画像法（MRI）**

受付　2015年6月23日/受理　2015年9月19日
責任著者：横田 美賀子　e-mail［kensa@yokotamaternity.jp］

**図２　副角子宮内の胎嚢（GS）と胎児**
**（図の GS に対して右側が主体の単角子宮）**

日の時点で副角子宮内に胎嚢・胎児が確認された（**図2**）. 改めて副角妊娠のリスクについて説明したが，患者の挙児希望が強かったため, 経過観察を続けた.

定期的に妊婦健診を行ったが，特に妊娠経過に異常所見は認められず良好であった. 平成25年6月に帝王切開術のため入院, 翌日に妊娠38週1日で選択的帝王切開術が施行された. 油性造影剤（リピオドール）を用いた子宮卵管造影(HSG)の所見でも交通性は認められず，帝王切開時の手術中，副角子宮と単角子宮間には組織的内腔の通過を思わせる所見はなく，索状に両者は表面組織で接続していたが鉗子で固定して容易に切除分離できた. 従って副角子宮を摘出する際にも単角子宮とは完全に通過しているとは考えられず，手術の所見から完全な独立した副角子宮であり非交通性であったと推測される. また, 子宮壁の脆弱など特に異変所見は認められなかった.

分娩所要時間57分, 女児, 体重2,130g, 身長47.5cm, 頭囲33.5cm，胸囲27.0cm，出血量802g，胎盤重量510g, 臍帯長71cm，Apgarスコア（1分8点，5分9点, 10分9点）であった. 胎位は頭位であった. 児の娩出後, 副角子宮は単角子宮より切除した.

術後は順調に経過し，8日目に母児ともに退院となった. 分娩36日後の健診で終診となったが，1年後に自然妊娠が成立し, 平成27年3月, 第2子を帝王切開により分娩した.

## 考　察

子宮，卵管および膣の上2/3は発生学的にMüller管が胎生6週頃に形成され，左右のMüller管が癒合することにより形成される. このMüller管の癒合はWolff管によって誘導されるため, 一側のWolff管の発育障害によって同側のMüller管の癒合不全が生じ, 子宮奇形と伴にWolff管の発育障害による尿管，腎，腎血管系の異常が合併すると考えられている[1]. これには卵巣から分泌されるanti-müllerian hormoneが関係しているとの報告もある[2]. 副角子宮はこれらに起因した子宮奇形の一種であり片側無形成腎を伴うものが比較的多い[3].

我々が経験した症例は副角子宮と同側腎欠損で非交通性の副角を伴う単角子宮であった. アメリカ生殖医学会の分類[4]によるII型bに相当する単角子宮・副角子宮である. ヨーロッパ生殖医学会の分類[5]ではクラスU4a/hemi Uterusに相当すると考えた（**図3**）.

副角子宮による重大な合併症として副角妊娠, 副角子宮留血腫がある. 副角子宮に機能性内膜を有する場合,

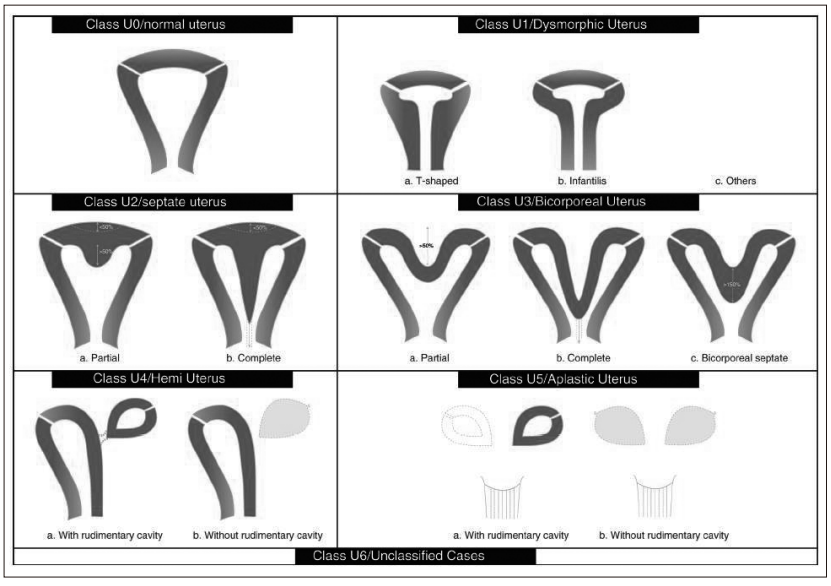



**図３　子宮奇形の分類**
**Class U4a/Hemi Uterus-Type by ESHRE（2013）（図左下，左）**

月経血が副角内に貯留して留血腫を起こすと月経困難症を伴い, 月経血が卵管を介して腹腔内に逆流し子宮内膜症を発症する可能性がある. 副角妊娠を放置すれば50%が破裂すると報告されている[6,7]. 破裂に至ると母体死亡率は5.1%と高く[6], 妊娠継続は危険であるため診断に至った場合は手術による副角切除・摘出が原則であると考えられている[8,9].

副角子宮は月経開始した後, 留血腫などによる腹痛所見から診断されることが多い. しかし, 月経があっても腹痛を伴うことなく自然妊娠後, 副角子宮と診断されることもある[3,11]. 最近, 後藤[9]らは自然妊娠以外の例として不妊治療中IUIにより副角妊娠例を報告しているが, 妊娠8週で左卵管と併せて切除している. このように妊娠継続のリスクを考慮し妊娠初期に胎児と子宮を切除・摘出することが一般的である. ところが, Nahumら[10]による副角妊娠588症例の報告によれば, 出生率が6.0%(34/568)もある. このことは従来, 副角妊娠は高いリスクを伴うものと考えられていたが, ある頻度で妊娠第3半期まで発育する可能性を示すものといえる. 特殊な症例ではあるが単角子宮と副角子宮同時妊娠による満期まで発育した双胎分娩成功例の報告もある[11].

副角子宮ではないが重複子宮で無腎形成のWunderlich syndromeにおける患部側子宮に妊娠した出産例の報告例がある[12,13]. 同様に我々の経験した本症例は, Wunderlich syndromeのごとく副角子宮側の腎臓が無形成であった. 患者の月経周期は25日型で整順であり, 副角子宮と非交通性であるにも関わらず激痛を伴う腹痛の自覚症状は一度もなかった. このことが妊娠成立前の診察で副角子宮に気付けなかった一因だったと考えている. 妊娠後も経過は順調で妊娠満期まで継続できた. これまで継続が難しいと考えられた副角妊娠の継続が妊娠38週まで継続できたことは注目すべきと思われる.

本症例は単角子宮側の卵巣で卵胞が確認されていることより, 単角子宮側卵巣から排卵したと推測される. 従って, 妊娠は副角子宮と反対側で受精した受精卵が, 副角子宮の卵管采に取り込まれて副角子宮に着床したのか, あるいは精子と卵子がそれぞれ浮遊・遊走し副角子宮の卵管采に取り込まれて受精した可能性がある[11,14,15]. また, 何故, 留血腫など兆候がなかったのか? 何故, 着床に耐えるだけの子宮腔内環境が維持されたのか, 不明点は残るものの, 自然妊娠以外で副角子宮に妊娠が成立し満期まで継続し分娩・出産できた極めて稀な症例であることは間違いない.

これまでの報告例からして, 副角妊娠を継続させることは大きなリスクを伴い, 早期に妊娠した副角子宮を胎児ともに摘出することが母体の安全性から勘案し望ましいと考えるのが一般的である. 本症例の1例で他の患者に当てはめることはできないが, 副角子宮妊娠であっても満期産まで継続できたことは, 副角妊娠を考える一助になると思われる. しかし, 繰り返すが厳重な妊娠経過観察が必要であることは言うまでもない. 今後, 副角妊娠を考える場合, 貴重な1例を経験したので報告した.

## 参考文献


1) Nahum GG: Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases. J Reprod Med,47: 151-163, 2002.
2) Josso N, Legeai L, Forest MG,Chaussain JL, Brauner R: An enzyme linked immunoassay for anti-Mullerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. J Clin Endocrinol Metab, 70: 23-27, 1990.
3) Fedele L, zamberletti D, Vercellini P, Dorta M, Candiani GB: Reproductive performance of women with unicornuate uterus. Fertil Steril, 47: 416-419, 1987.
4) 牧野田 知 他 : 内性器の奇形・位置異常 . 武谷雄二 他 , 新女性医学大系 17, pp 254-268, 中山書店, 2002.
5) Grimbiziz GF, Gordts S, di Spiezio Sardo A, Brucker S, Angelis CD, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brolmann H, Gianaroli L, Campo R : The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod, 28: 2032-2044, 2013.
6) Nahum GG: Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases. J Reprod Med, 47: 151-163, 2002.
7) 吉田英明 他 : 副角子宮―症例ならびに本邦の文献的考察―. 産科と婦人科 , 45: 1818-1824, 1978.
8) 赤石美穂・五十嵐 司・佐藤佝子・斎藤彰治・田邊康次郎・林千賀・横溝 玲・渡辺孝紀 : 当院にて経験した副角妊娠及び副角切除妊娠の 2 例 . 仙台市立病院誌 , 33: 25-28, 2013.
9) 後藤健次 : AIH により副角妊娠を来した一例 . 日受精着床会誌 ,31: 91-93, 2014.
10) Nahum GG: Rudimentary Uterine Horn pregnancy. J Reprod Med, 47:151-163, 2002.
11) Nanda S, Dahiya K, Sharma N, Aggarwal D, Sighal SR, Sangwan N : Successful twin pregnancy in a unicornuate uterus with one fetus in the non-communicating rudimentary horn. Arch Gynecol Obstet, 280:993-995, 2009.
12) 成瀬勝彦・吉村恵美・大西泰彦・徳井 宏 : 一側完全膣閉鎖と腎欠損を伴う重複子宮の無治療の閉鎖側に自然妊娠し帝王切開下に正期産に至った1例 . 日産婦誌 , 53: 1221-1224, 2001.
13) 櫻井信行・羽田智則・立岡和弘・松本光之 . : 膣中隔の開窓術を施行後, 患側子宮に妊娠し分娩に至った Wunderlich 症候群の 1 例 . 産婦人科の実際 , 57: 2211-2214, 2008.
14) Ross JA, Davison AZ, Sana Y, Appiah A, Johns J, Lee CT: Ovum transmigration after salpingectomy for ectopic pregnancy. Hum Reprod, 28: 937-941, 2013.
15) Nahum GG, Stanislaw H, McMahon C: Preventing ectopic pregnancies: how often does transperitoneal transmigration of sperm occur in effecting human pregnancy? Br J Obstet Gynecol, 111: 706-714, 2004.

日本IVF学会雑誌 Vol.19, No.1, 31-35, 2016

ー症例報告ー

# 周産期ー生殖補助医療ネットワーク研究会ー 生殖医療の現場から治療が困難であった２症例

岡 親弘，小柳 由利子，近藤 慎吾，外山 夏希，山本 千尋

東京ＨＡＲＴクリニック　〒107-0062 東京都港区南青山5-4-19 ジ・アッパーレジデンシィーズ・ミナミアオヤマ１Ｆ

**要 旨：** 近年体外受精の治療の進歩に伴い多くの体外受精児が生まれており，不妊治療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を経験することもあり, 勉強させられる. 今回は体外受精で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ー体外受精治療で，HCGのトリガーでは卵子の受精の準備が不十分なため採卵数が少なく，受精率が低く, 受精卵の発育が遅く, 胚盤胞に到達しない原因不明不妊患者に，GnRHアゴニストをトリガーにして，媒精あるいはmodified ICSIによる卵子の活性化の誘起により受精を行い，複数の胚盤胞を得て妊娠に至った症例.

症例２ー原因不明不妊で, 胚盤胞は得られるが反復着床障害の患者に, 組織学的子宮内膜日付診を行い, その結果をもとにホルモン補充周期のDay7にガラス化胚盤胞を融解移植し妊娠に至った症例.

**キーワード：**GnRHアゴニスト, トリガー，empty follicle syndrome, 着床期ウィンドウ, 子宮内膜日付診

## 緒　言

Empty follicle syndrome（EFS）は，IVF周期で卵巣は過排卵刺激に対して適切な反応があり適切な卵胞数が発育するが, 細心の注意を払って採卵を行っても卵が採れない状態であり，その原因は明らかでない. 現在までの報告では患者の0.045%～3.5%であり, 稀に起こる病態である[1]．EFSは，“genuine”すなわち「真の」EFS（GEFS）と，“false”すなわち「偽りの」EFS（FEFS）に分けられる．GEFSは，卵胞発育も正常で成熟卵胞もありE$_2$値の上りもよく採卵日の血中hCGも最適だが, 卵が採れないと定義される. 一方，FEFSは，HCGの誤った投与かhCGの生物活性が低いため，採卵日の血中hCGが低くて卵が採れないと定義される.

卵子成熟化目的でのGnRHアゴニストの使用は，LHサージのみでなく，FSH サージも引き起こす点で，極めて生理的である．GnRHアゴニストをトリガー目的で用いた場合にHCGを用いた場合と比べて，成熟卵子の割合が増加することは今までにも報告されている. 前周期に成熟卵子採取の割合が低かったHCG単独投与患者に対して，デュアルトリガーを用いることにより，成熟卵子数の割合が改善されるとの報告もある. 症例１は，5回目の採卵でGnRHアゴニストをトリガーに用いた体外受精で胚盤胞を得て妊娠に至った，さらにICSIでは卵子の活性化が十分に起こっていない症例である.

次に，胚の着床は，胚盤胞が着床期のウィンドウ（window of implantation; WOI）としてよく知られている子宮内膜の胚受容期に, 内膜に接着する必要がある. 以前からすべての女性のWOIの時期は，一定の時期に発現すると考えられてきた. しかし，子宮内膜の胚受容能を分子学的に分析した研究によると, 反復着床障害に苦しんでいる患者の４人に１人は，WOIがずれていると報告されている. そのような症例では，個別的に子宮内膜検査をする必要があると考える. 症例２は反復着床障害の患者に子宮内膜日付診を行いDay7にガラス化胚盤胞を融解移植して出産に至った症例である.

## 対象と方法

### 症例１

患者（A）38歳，他院で人工授精１回，体外受精１回，ICSI１回失敗し挙児希望にて2013年12月３日に当院初診. 生理は37～38日型であるが，不順であることが多かった. 結婚は33歳. 不妊歴３年. 妊娠歴はなし. 他院での不妊治療歴は１年であり，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）. AMH 27.1～41.2 pmol/L, 精液検査；量2.5 ml, 濃度47 X106/ml,

受付　2016年4月11日/受理　2016年5月10日

責任著者：岡 親弘　e-mail［ admin@tokyo-hart.jp ］

運動率60 %，当院での治療を希望し，他院から紹介される. 原因不明不妊と診断し，当院での体外受精を開始した.

体外受精1回目；生理開始3日目からFSH 225単位連日皮下注，卵胞径が1.4 cmに達した時点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PM 11時にHCG 10,000単位皮下注した. 卵胞数は右6個, 左4個であった. 採卵数は右1個, 左2個, うち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分割と発育停止しておりキャンセルとなった.

体外受精2回目；卵の質が悪く，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FSH 225単位連日投与した. 卵胞数は右6個，左8個，トリガーとしてのHCG 5,000単位投与3日前に血中$E_2$は3,725 pg/mlであった. 採卵数は右1個，左4個であった. 媒精で2PNは1個であり，Day5には発育が2分割で停止していた.

体外受精3回目；卵の質の改善目的で1周期OCPを内服し，アンタゴニスト法とし，誘発はHMG 225単位連日投与で行いトリガーはHCG 10,000単位を投与した. 卵胞数は右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，受精の際の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，生理開始前に1週間卵胞ホルモン剤($E_2$)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HMG 300単位連日投与で行った. 卵胞数は右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分割胚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であったため卵子の活性化が十分に起こらなかったと考えられ，精子の状態が媒精での受精では難しくなっているためmodified ICSI[5]にすることを患者に説明し，5回目の治療を行った.

体外受精5回目；排卵誘発は4回目と同様に行った. 卵胞数は右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，modified 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（modified ICSIによる3個, 媒精による2個），Day6に2個（媒精による2個）をガラス化保存した. 新鮮胚盤胞移植では妊娠しなかったため，Day3からOCP 3週間内服し，ホルモン補充周期（以下HRT周期）でガラス化胚盤胞（modified ICSIによる）を1個融解移植し妊娠継続中である.

**症例1　治療経過**

| 採卵回数 | 前周期投薬 | 卵巣刺激法 | トリガー | 受精方法 | 発育卵胞数 | 採卵数 | 正常受精卵数 | 胚盤胞数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | なし | アンタゴニスト FSH225 | HCG10000 | ICSI | 10 | 3(-1) | 1/2 | 0 |
| 2 | なし | ロング FSH225 | HCG5000 | IVF | 14 | 5 | 1/5 | 0 |
| 3 | OCP 21日間 | アンタゴニスト HMG225 | HCG10000 | IVF | 9 | 3 | 0/3 | 0 |
| 4 | $E_2$(1mg) 7日間 | アンタゴニスト HMG300 | GnRH アゴニスト | ICSI | 17 | 9 | 8/9 | 0 |
| 5 | なし | アンタゴニスト HMG300 | GnRH アゴニスト | Modified ICSI IVF | 17 | 16 | 8/8<br>6/8 | 3<br>4 |

**症例2**

患者(B)33歳, 他院にて人工授精10回, 顕微授精1回失敗し挙児希望にて2012年6月28日当院初診. 結婚は30歳，不妊歴3年，他院でのAMH 11.3 ng/ml, Day3採血でFSH 10.4 mIU/ml，LH 9.7 mIU/ml，テストステロン67 ng/dlであった. 妊娠歴はなし. 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OCPを1周期内服し前処置を行い，すべてICSIで行った. OHSS回避と，胚の発育が遅いため，新鮮胚移植は行わなかった．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，D6にBB×4，BC×2，CB×2）がガラス化保存できた.

2013年1月16日に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hCG 37 mIU/mlまでの値で，臨床的妊娠に至らなかった. 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，組織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. その結果から子宮内膜に黄体ホルモン投与から2日の遅れがあると考え，HRT周期のDay7にガラス化胚盤胞2個融解移植し妊娠，健児を1人出産した.

## 考　察

症例1は，採卵前のトリガーをHCGからGnRHアゴニストに変更し，受精方法をconventional ICSI からmodified ICSIに変更したことで妊娠に至った例である.

本症例では, 採卵数が少ないものの卵は採れていたことや, 精子による卵子の活性化の問題も重なったため, 問題点を明らかとするのに時間を要した. 発育卵胞数の割に採卵数が少ない場合や, 受精後の卵の発育が良好でない場合, 卵の質の問題に注目しがちであるが, 採卵のトリガーが適切であるかという点や, 受精方法がICSIで良いのか（卵子の活性化に問題がないか）という点にも着目する必要がある. トリガーをHCGからGnRHアゴニストに変更することが有効であった例は海外からも報告されている. そのうちの2例をここに紹介する. 一例目は24歳の患者で, 調節卵巣刺激周期でHCGをトリガーとして7回採卵し, 卵巣の反応は良いが4回は卵子が全く採れず, 3回は質の悪い卵子が1～4個採れたのみであった. 8回目の採卵でトリガーとして採卵40時間前にGnRHアゴニストを, その6時間後にHCGを追加投与し, 18個採卵し16個が成熟卵でありICSIで11個受精し, 2個移植して生児を得た[1]. また, もう一例は34歳の患者で, 既往歴に2回の自然妊娠で1回の初期流産と1回の子宮外妊娠があり, 卵管性不妊と考えられ, 3回のIVFを行った. 1回目の採卵はアンタゴニスト法でrFSH 200単位only, トリガーは採卵35時間前HCG 10,000単位, 採卵数0個／卵胞15個. 2回目はロング法, rFSH 200単位, トリガーは1回目と同じHCG 10,000単位. 採卵数は0個, さらに違うバッチのHCGを5,000単位追加投与し, 24時間後に採卵したが, 採卵0個であった. 3回目はアンタゴニスト法, トリガーはbuserelin（GnRHアゴニスト）200 μgを皮下注射後36時間に採卵し, 9個採卵, 8個正常受精, 7分割胚を2個移植し, 4個凍結保存した[2].

諸家の報告から, トリガーとしてHCGを投与し, 有効と思われる採卵日の血中hCGレベルのカットオフ値は40 mIU/mlと考えられ[6], EFSの発生率は0.045～3.4%である[1]. このように報告により差がある理由としては, 多くの場合EFSには未熟排卵や卵巣反応不良あるいはHCGに関係した間違いで説明されるFEFSが含まれるためと考えられる[7]. しかし, 適切なタイミングで十分量と考えられるHCGを投与したとしても, 患者によってはトリガーとしての効果が十分でない場合もある. その理由としては, HCGの吸収効率やHCGに対する卵胞反応の閾値の個体差や, 卵子と卵丘細胞複合体が成熟するのに必要なHCGにさらされる時間の長さに多様性が存在すること, またはHCG製剤の生物活性の本質的欠陥による生体内利用が低いことなどが原因であると考えられる[8,9]. つまり, 採卵日の血中hCGレベルが正常であったとしても, HCGの効果が十分でない例もあり, このような例は厳密な意味でのGEFSには相当しないかもしれない.

GEFSの原因は, 現在のところ明らかではないが, 卵子の成熟や卵丘膨張の過程における欠陥が疑われる. すなわち, 卵子の老化によるものやアポトーシスの増加や卵胞閉鎖による卵胞形成不全, 顆粒膜細胞機能欠損や卵子発達・成熟欠損や卵丘細胞複合体の卵胞壁への結合が強いこと, 排卵誘発不全や遺伝子欠損などによるものである[10-12]. 複数の著者は, アポトーシスの遺伝子発現の増加と, 卵胞発育に重要な物質の転写物の減少は, GEFSの原因であることを示唆している[13].

EFSへの対策として, 方法にかかわらずARTを繰り返し行うことや[14], 片方の卵巣を採卵して採卵数が0であり, 血中hCGが低い場合, 違うバッチのHCGを再投与して, 日を改めて, 他方の卵巣を採卵するあるいは同じ卵胞を再採卵することを推奨している著者がいる. 尿由来HCGをリコンビナントのHCGに変えることや[15,16], 未熟卵の体外培養成熟を行い成功した症例もある[17]. また, トリガーから採卵までの時間を長くすることが有効である場合もある[18].

GnRHレセプターは広い多様性を持って排卵前の顆粒膜細胞を含む人の組織で同定されている. 哺乳動物の卵子は, 誕生から思春期のゴナドトロピン（LH）のサージまで第一減数分裂の前期でとどまっている. この長い期間, 卵母細胞内のcAMPやcGMPが減数分裂の再開を妨げている. LHに反応してcGMPレベルは下がり減数分裂は再開する[19]. 自然周期では卵胞破裂の34～36時間前にLHサージが開始する. 減数分裂はLHサージの開始後18時間で再開する. LH濃度は卵母細胞の成熟を最大にするため14～27時間閾値を超えて維持される. 卵胞破裂や卵母細胞の成熟は時間に依存しており, 患者によって異なっている. 卵胞壁から卵子を引き離す卵丘膨張は, ある患者ではより長い時間を要するかもしれない. それらの症例では, 採卵がhCG投与の34時間後に行なわれると, EFSとなる可能性がある[1].

一方, 本報告のように排卵の引き金としてHCGではなくGnRHアゴニストを利用しなければ良好な卵子が獲得できない症例も存在する. HCGは長い間LHサージの代わりに使われてきたが, GnRHアゴニストも排卵のトリガーとして利用可能であり, GnRHアゴニストのトリガーの利点はFSHサージも同時に誘導することである[20]. FSHサージの役割はすべてが明らかとなっているわけではないが, FSHは黄体化中の顆粒膜細胞にLHレセプターを誘導したり, 卵子の核の成熟を促したり, 卵丘膨張を誘導すると報告されている[21]. 卵丘膨張は, 排卵前に卵母細胞―卵丘細胞塊を卵胞壁から引き離す. HCGトリガーの際にFSHを加えることは,

採卵数を増やし, 受精を改善するという興味深い報告もある[22].

このようなことから，GEFSは卵胞に卵がないということではなく, 適切な刺激で採卵して卵を採ることができると考えられる．HCGの投与量・時間を見直してもなお採卵数が改善しない場合, トリガーをGnRHアゴニストに変更することを選択肢として考えることも重要である.

今回の症例1の病態としては，トリガーにHCGを投与すると，HCGレセプターが十分機能していないため卵丘膨張が不十分なため, 卵子が卵胞壁から離れ難く採卵数が少なくなり, さらに卵の成熟(受精の準備)が十分にできていないため，正常受精率が低く，胚盤胞に到達しなかったと考えられた. さらにGnRHアゴニストをトリガーに用いても，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考えられた. 他院の治療歴からトリガーをGnRHアゴニストの点鼻薬で行い, 媒精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, もう少し早く妊娠に至ったかもしれない.

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に移植しても妊娠せず，Day7に移植して妊娠出産できた. 反復着床障害の患者で同様に行いDay7やDay6.5に融解胚盤胞移植して継続妊娠中の症例もあるが, 稀にみられる症例と考える.

海外の報告によると，4回のIVFと3回の卵子提供治療に失敗した後，子宮内膜の胚受容能を調べるendometrial receptivity array test（ERA）を着床期内膜組織に試み，WOIに2日の遅れを認め, 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[4]. 反復着床不成功例では4人に1人にはWOI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) Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, Geslevich Y, and Shalev E: Empty follicle syndrome: successful treatment in a recurrent case and review of the literature. Hum Reprod, 27 (5) :1357-1367, 2012.
2) Lok F, Pritchard J, Lashen H: Successful treatment of empty follicle syndrome by triggering endogenous LH surge using GnRH agonist in an antagonist down-regulated IVF cycle. Hum Reprod, 18 (10) :2079-2081, 2003.
3) Griffin D, Feinn R, Engmann L, et al.: Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. Fertil Steril, 102 (2) : 405-409, 2014.
4) Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simon C: What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: A case report and pilot study. Hum Reprod, 29 (6) : 1244-1247, 2014.
5) Tesarik J, Rienzi L, Ubaldi F, Mendonza C, Greco E: Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures. Fertil Steril, 78 (3) : 619-624, 2002.
6) Stevenson TL, Lashen H: Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review. Fertil Steril, 90:691-698, 2008.
7) Aktas M, Beckers NG, van Inzen WG, Verhoeff A, de Jong D: Ooytes in the empty follicle: a controversial syndrome. Fertil Steril, 84:1643-1648, 2005.
8) Hirshfeld-Cytron J, Kim HH: Empty follicle syndrome in the setting of dramatic weight loss after bariatric surgery: case report and review of available literature. Fertil Steril, 90:1199.e21-3, 2008.
9) Vutyavanich T, Piromlertamorn W, Ellis J: Immature oocytes in 'apparent empty follicle syndrome' : a case report. Case Report Med, 2010:367505, 2010.
10) Lorusso F, Depalo R, Tsadilas S, Caradonna F, Di Gilio A, Capotorto MT, Vacca M, Nappi L, Selvaggi L: Is the occurrence of the empty follicle syndrome a predictor that a subsequent stimulated cycle will be an unfavourable one? Reprod Biomed Online, 10:571-574, 2005.
11) Desai N, Austin C, AbdelHafez F, Goldfarb J, Falcone T: Evidence of 'genuine empty follicles' in follicular aspirate: a case report. Hum Reprod, 24:1171-1175, 2009.
12) Yariz KO, Walsh T, Uzak A, Spiliopoulos M, Duman D, Onalan G, King MC, Tekin M: Inherited mutation of the luteinizing hormone/ choriogonadotropin receptor (LHCGR) in empty follicle syndrome. Fertil Steril, 96:e125-e130, 2011.
13) Inan MS, Al-Hassan S, Ozand P, Coskun S: Transcriptional profiling of granulosa cells from a patient with recurrent empty follicle syndrome. Reprod Biomed Online, 13:481-491, 2006.
14) Ben-Shlomo I, Schiff E, Levran D,Ben-Rafael Z, Mashiach S, Dor J: Failure of oocyte retrieval during in vitro fertilization: a sporadic event rather than a syndrome. Fertil Steril, 55:324-227, 1991.
15) Krishna D, Rajashekar L, Patil M: Empty follicle syndrome-Still an enigma. J Hum Reprod Sci, 1:86-89, 2008.
16) Reixhman DE, Hornstein MD, Jackson KV, Racowsky C: Empty follicle syndrome-does repeat administraton of hCG really work? Fertil Steril, 94:375-377, 2010.
17) Hourvitz A, Maman E, Brengauz M, Machtinger R, Dor J: In vitro maturation for patients with repeated in vitro fertilization failure due to 'oocyte maturation abnormalities'. Fertil Steril, 94:496-501, 2010.
18) Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S: Recurrent empty follicle syndrome. J Assist Reprod Genet, 20:390-392, 2003.
19) Sun QY, Miao YL, Schatten H: Towards a new

understanding on the regulation of mammalian oocyte meiosis resumption. Cell Cycle, 2741-2747, 2009.
20) Fauser BC, de jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG: Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab, 87:709-715, 2002.
21) Humaiden P, Kol S, Papanikolaou E: on behalf of the 'The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group' : GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? Hum Reprod Update, 17:510-524, 2011.
22) Lamb JD, Shen S, McCulloch C, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP: Follicle-stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization cycles: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril, 95:1655-1660, 2011.