

第21回 日本IVF学会学術集会

共催

日本臨床エンブリオロジスト学会

メインテーマ

Future of ART

会期

2018年10月27日(土)～28日(日)

会場

名古屋マリオットアソシアホテル

学術集会抄録集

理事長挨拶 (一般社団法人 日本IVF学会 理事長 / 塩谷 雅英)	34
学術集会長挨拶 (第21回 日本IVF学会 学術集会長 / 古井 憲司)	35
Program	36
会場アクセス	38
フロアマップ	39
お知らせ	40
Web質問システム e-Questionについて	41

Current Topics

	座長: アイブイエフ詠田クリニック / 詠田 由美 名古屋学芸大学 / 菅沼 信彦 仙台ARTクリニック / 吉田 仁秋
明日から始める FT 治療: 実践をめざして	42
	IVF大阪クリニック 院長 / 福田 愛作
CineMRIが明かす生殖における子宮の役割	43
	空の森クリニック 理事長 / 徳永 義光
「着床の窓」を考察する	44
	札幌エンドメトリウムリサーチ 代表 / 東口 篤司

ART Frontline

	座長: 渋谷橋レディースクリニック / 久保 春海 醍醐渡辺クリニック / 渡邊 浩彦
Embryoscope を用いた胚培養と胚選択の新展開	45
	加藤レディースクリニック 院長 / 加藤 恵一
体外受精反復不成功 (RIF) 症例に対する我々の取り組み	46
	杉山産婦人科 新宿 院長 / 中川 浩次

日本臨床エンブリオロジスト学会 Workshop~Think of ART~

	座長: 国際医療福祉大学 / 柳田 薫 東京農業大学 / 河野 友宏
ART lab における継続的な質の改善~ Vienna consensus の KPI をクリアするために~	47
	三宅医院生殖医療センター 培養室長 / 沖津 摂
インキュベーターの違いによる培養成績の比較検討	48
	クリニックママ / 加藤 泰宏

Conventional-ICSIとPiezo-ICSIの比較	49
亀田総合病院 生殖医療科 副センター長・亀田IVFクリニック幕張 培養室長・東京医科歯科大学 非常勤講師 / 平岡 謙一郎	
今, ICSIを再考する.	50
英ウイメンズクリニック 培養部門部長 / 古橋 孝祐	

Evening Seminar

	座長: 葵鐘会 / 山下 守
開業医からみた不妊専門クリニックの未来像	51
杉山産婦人科 理事長 / 杉山 カー	

Symposium

	座長: 近畿大学 / 細井 美彦
	日本医科大学 / 竹下 俊行
網羅的手法による着床前診断の現状と問題点	52
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学研究部門 教授 / 倉橋 浩樹	
NIPT/PGTをはるかに超える胎児診断の現場からー胎児超音波画像がおりなすEBMとNBMー	53
クリフム夫律子マタニティクリニック臨床胎児医学研究所 院長 / 夫 律子	
生殖補助医療にて出生した児の予後	54
名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 病院教授 / 早川 昌弘	

特別講演

	座長: 名古屋大学 / 吉川 史隆
新しい医療を切り開く Muse 細胞の可能性	55
東北大学大学院 医学系研究科 細胞組織学分野 教授 / 出澤 真理	

Lunchtime Session

	座長: 東京大学 / 大須賀 穰
子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術のエビデンスと実際	56
群馬大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学 教授 / 岩瀬 明	

特別講演

	座長: HORACグランフロント大阪クリニック / 森本 義晴
Stem Cells and Neurological Disease	57
CHA Stem Cell Institute, Korea / Kwang Yul Cha	

Future perspective

座長：名古屋大学 / 梶山 広明
成田病院 / 大沢 政巳

日本の生殖の展望	58
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 / 齊藤 英和	
新発想ファミリープランニングARTは女性活躍推進の旗手となる	59
豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長 / 安藤 寿夫	

Technical lecture

座長：聖マリアンナ医科大学 / 鈴木 直

生殖医療での超音波の役割と3Dを用いた新たなアプローチ	60
木場公園クリニック 理事長 / 吉田 淳	

一般演題（口頭発表）

O-1 精子凍結前における分離洗浄処理の有無で融解後の精子状態に与える効果の検討	61
IVFなんばクリニック / 宮本 拓真	
O-2 外気温が精子の運動性に及ぼす影響について	61
仙台ARTクリニック / 岸田 拓磨	
O-3 冬期の精液持参中の温度低下を防ぐ工夫：フードコンテナの保温性について	62
仙台ARTクリニック / 岸田 拓磨	
O-4 3種類の密度勾配液を用いた人工授精時の精液所見と妊娠率の比較	62
英ウィメンズクリニック / 松田 彩花	
O-5 精液調整後の精子の室温保存が臨床成績に及ぼす影響	63
加藤レディスクリニック / 金子 繁	
O-6 Rapid-iを用いた少数精子の凍結法：TESE 36症例の追跡調査	63
蔵本ウイメンズクリニック / 長尾 洋三	
O-7 MHHに対し自院男性不妊外来でのhCG+FSH併用療法にて自然妊娠に至った1例	64
つばきウイメンズクリニック / 鍋田 基生	
O-8 POIで妊娠に至った症例	64
醍醐渡辺クリニック / 西村 美希	
O-9 当院で経験した挙児希望のある子宮体癌10症例における不妊治療の転帰	65
蔵本ウイメンズクリニック / 小川 尚子	
O-10 愛媛県におけるがん・生殖医療の現状	65
矢野産婦人科 / 大橋 いく子	

O-11	当院におけるPiezo-ICSIの有用性についての検討	66
	矢野産婦人科 / 小泉 あずさ	
O-12	ICSIの操作過程が卵細胞質の辺縁局所の変形におよぼす影響	66
	山下レディースクリニック / 岩山 広	
O-13	Ovarian freezing + IVM of released eggs	67
	Laboratory of Reproductive Biology at Rigshospitalet Copenhagen University Hospital and Okayama University / Dimitry Nikiforov	
O-14	PCOS症例におけるIn Vitro Maturationの有用性	67
	仙台ARTクリニック / 山田 健市	
O-15	多前核由来胚盤胞のNGSによる解析	68
	広島HARTクリニック / 後藤 優介	
O-16	マウス卵巣組織培養による卵胞発育解析とヒト卵巣への応用と展望	68
	名古屋大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座 / 邨瀬 智彦	
O-17	ヒト初期胚のミトコンドリア機能と加齢との関係	69
	IVFなんばクリニック / 森本 真晴	
O-18	卵胞液中のケトン体濃度が胚培養および発生速度に与える影響の検討	69
	古賀文敏ウイメンズクリニック / 北上 茂樹	
O-19	不妊治療における酸化ストレス測定の有用性	70
	つばきウイメンズクリニック / 大内 茉湖	
O-20	糖代謝とARTの成績に関する検討～AGEsと1.5AGについて	70
	古賀文敏ウイメンズクリニック / 和泉 杏里紗	
O-21	当院ARTにおける培養液別にみた出生児体重の比較検討	71
	田園都市レディースクリニック / 中岡 優希	
O-22	出生時における凍結胚由来児と新鮮胚由来児間に体重差が生じる原因の解析	71
	IVF大阪クリニック / 一色 納菜子	
O-23	媒精方法の違いによる出生児性比への影響について	72
	英ウイメンズクリニック / 中川 奈緒子	
O-24	採卵時卵胞径の違いによる胚発生能について	72
	クリニックママ / 奥原 彩也香	
O-25	ヒト体外受精における新たな精子調整液の検討	73
	アイブイエフ詠田クリニック / 久原 早織	
O-26	Day4で胚盤胞に至った胚における新鮮胚移植の有用性	73
	陣内ウイメンズクリニック / 大竹 由希子	
O-27	採卵後Day6胚盤胞であっても形態良好胚であれば良好な妊娠率を期待できる	74
	つばきウイメンズクリニック / 坂井 和貴	

学術集会抄録集

- O-28 移植時の子宮内膜厚測定は妊娠, 出産の予測因子となるか? 74
英ウィメンズクリニック / 岸 加奈子
- O-29 3D超音波法を用いた経膈超音波ガイド下胚移植後画像での妊娠の有無の検討 75
豊橋市民病院 総合生殖医療センター / 古井 憲作
- O-30 3D超音波法を使用した胚移植後画像を用いた胚移植部位と妊娠転帰の検討 75
豊橋市民病院 総合生殖医療センター / 甲木 聡
- O-31 胚の融解過程でみられる所見と成績の検討 76
鈴木レディスホスピタル / 沖沔 美羽子
- O-32 回復培養後の胚盤胞Gradeによる妊娠率の比較 76
クリニックママ / 小熊 惇平
- O-33 採卵時の卵胞フラッシュについての検討 77
豊橋市民病院 総合生殖医療センター / 國島 温志
- O-34 一定期間の凍結貯胚コース (SFコース) を企画して 77
ARTクリニックみらい / 村田 泰隆
- O-35 妊娠予測確率モデルの有用性の検討 78
岡山二人クリニック / 川原 結貴
- O-36 マニュアル作成ツールTeachme Bizの導入~当院培養室での運用方法について~ 78
蔵本ウイメンズクリニック / 奥田 紗矢香
- O-37 ディープラーニング技術による牛体外受精卵AI解析システムの開発 79
ソニーネットワークコミュニケーションズ株式会社 / 篠田 昌孝
- O-38 Reseeding of human decellularized ovarian tissue: prototype of a human artificial ovary 79
University of Okayama / Dmitry Nikiforov
- O-39 子宮頸部細胞診におけるデーデルライン桿菌の存在と臨床成績との関連性についての検討 80
倭IVFクリニック / 鈴木 めい
- O-40 凍結胚盤胞回復培養期間中におけるGM-CSF含有培養液の使用が妊娠に及ぼす影響 80
英ウィメンズクリニック / 山上 一樹

学術集会 共催・協賛企業一覧	81
日本IVF学会雑誌発行における投稿論文募集のお知らせ	82
日本IVF学会雑誌 投稿規定	83
一般社団法人 日本IVF学会 定款	85
一般社団法人 日本IVF学会 役員	91
編集委員会	92

ごあいさつ

日本 IVF 学会は ART を取り扱う唯一の学会として長年に渡って親しまれ、我が国の ART 臨床に大きな影響を与えて参りました。1993 年に本学会の前身である IVF 懇話会が発足した当時は、まだまだこの分野には解決すべき問題が溢れておりエキサイティングな状況でした。日本 IVF 学会も、その時々の特ピックスをテーマに掲げ、時代を先取りして参りました。そして、この日本 IVF 学会は今年で 21 回目の開催となります。この間、ART を取り巻く状況は大きく変わり、1978 年に産声をあげた ART は、今や円熟期に入ろうとしています。その一方で、幹細胞の応用や、ゲノム解析・ゲノム編集などの技術が新たな可能性を開こうとしています。古井憲司大会長はこのような ART の現況を的確に捉えた上で「Future of ART」をテーマとして掲げられました。今大会のプログラムは大きく二つに分類されます。一つは、ART の円熟期に直面している我々が「Future」に向かって準備すべきことを学ぶきっかけになるはずです。もう一つは、「Future」に起こりうる変革に我々がどのように貢献できるのかを学ぶ機会となるでしょう。どれも聞き逃したくないものばかりです。

さて、今年も 2 会場が用意され、日本臨床エンブリオロジスト学会との共催、そして優れた Oral Presentation も準備されています。開催地は、日本の中心である名古屋、しかも名古屋駅直結の名古屋マリOTTアソシアホテルです。皆さん、10 月の名古屋で一緒に「Future of ART」について語り合いましょう。多くの方のご参加をお待ちしております。

平成30年秋

一般社団法人 日本IVF学会
理事長 塩谷 雅英

ごあいさつ

日本 IVF 学会は、1998 年に設立以来、生殖補助医療（ART）に関する研究・臨床の発展に寄与して参りました。この 20 年の英知を引き継ぎ、第 21 回学術集会大会長を務めさせていただく事になり大変光栄に存じます。

今大会では、社会が ART に求めるニーズに寄与し未来に向け発展し続けるように願いを込めて、大会テーマを「Future of ART」と題しました。

ART は、卵巣刺激から始まり採卵・胚移植そして妊娠判定までを担いますが、その後の妊娠継続、出産、さらには出産後の児の健康までを考えることが、ART に従事する医療者に課せられた使命であると考えております。シンポジウムでは、着床前診断～出生前診断、さらに ART で妊娠出産した児の予後について 3 名の先生にご講演いただきます。

世情も移り変わり、2019 年 5 月には元号も変わろうとしています。時代の移り変わりとともに新たな挑戦が求められてきます。ART の分野は、社会が求めるニーズに応え新しい技術が創造されるなど、常に進化し続けることと思えます。近年、実験動物レベルでは iPS 細胞から卵子を分化誘導し、得られた卵子を受精させて個体にまで発生させることが可能になってきました。私は生殖医療の未来には、ヒト卵子・ヒト精子の作製、子宮内膜の再生など、必ずや再生医療がかかわってくると感じております。特別講演では、「Future of ART」という今回のテーマのもと、再生医療の分野でご活躍されているお二人の先生にご講演をお願い致しました。

今大会にご参加いただきました皆様にとって有意義なものとなることを願い、他にも ART の発展に情熱を注ぎ活躍されている多数の先生方にご講演いただく運びとなりました。名古屋の地で開催いたしますのは、今大会が初めてとなります。名古屋は、東京ー大阪の中間にありアクセスも良くたくさんの先生方にご参加いただき、ART のこれからについて皆様と議論を深めたいと存じます。

10 月 27 日（土）の懇親会では、ご参加いただいた皆様が着席してゆったり過ごしていただけますように考えております。また、趣向を凝らした催し物もご用意しておりますので、両日とも皆様方のご参加を心よりお待ちしております。

最後になりましたが、今大会開催にあたりご尽力いただいております関係者ならびに各企業の皆様に心より御礼申し上げます。

平成30年秋

第21回 日本 IVF 学会
学術集会長 古井 憲司

2018年10月27日(土)

第1会場

時間	区分	テーマ	演者
11:45~	レジストレーション		
13:00~13:05	開会の辞		塩谷雅英 (英ウィメンズクリニック)
13:05~13:10	学術集会長挨拶	Future of ART	古井憲司 (クリニックママ)
13:10~13:40	Current Topics	明日から始める FT 治療: 実践をめざして	福田愛作 (IVF 大阪クリニック)
13:40~13:45	Coffee break		
13:45~14:45	Current Topics	CineMRI が明かす生殖における子宮の役割	徳永義光 (空の森クリニック)
		「着床の窓」を考察する	東口篤司 (札幌エンドメトリウムリサーチ)
14:45~14:55	Coffee break		
14:55~15:55	ART Frontline	Embryoscope を用いた胚培養と胚選択の新展開	加藤恵一 (加藤レディスクリニック)
		体外受精反復不成功 (RIF) 症例に対する我々の取り組み	中川浩次 (杉山産婦人科 新宿)
15:55~16:05	Coffee break		
16:05~17:45	日本臨床エンブリオロジスト学会 Workshop ~ Think of ART ~	ART lab における継続的な質の改善 ~ Vienna consensus の KPI をクリアする為に~	沖津 撰 (三宅医院)
		インキュベーターの違いによる培養成績の比較検討	加藤泰宏 (クリニックママ)
		Conventional-ICSI と Piezo-ICSI の比較	平岡謙一郎 (亀田総合病院)
		今, ICSI を再考する	古橋孝祐 (英ウィメンズクリニック)
17:45~18:00	Drink service		
18:00~19:00	懇親会準備		
19:00~21:00	懇親会	(名古屋マリオットアソシアホテル「タワーズボールルーム」)	

2018年10月28日(日)

第1会場

時間	区分	テーマ	演者
8:50~10:50	Symposium	網羅的手法による着床前診断の現状と問題点	倉橋浩樹 (藤田保健衛生大学)
		NIPT/PGT をはるかに超える胎児診断の現場から 一胎児超音波画像がおりなす EBM と NBM	夫 律子 (クリフム夫律子マタニティクリニック)
		生殖補助医療にて出生した児の予後	早川昌弘 (名古屋大学)
10:50~11:00	Coffee break		
11:00~12:00	特別講演	新しい医療を切り開く Muse 細胞の可能性	出澤真理 (東北大学)
12:00~13:00	Lunchtime Session	子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術のエビデンスと実際	岩瀬 明 (群馬大学)
13:00~13:50	特別講演	Stem Cells and Neurological Disease	Kwang Yul Cha (CHA Stem Cell Institute, Korea)
13:50~14:00	Coffee break		
14:00~14:35	年次総会および優秀演題表彰		
14:35~15:40	Future perspective	日本の生殖の展望	齊藤英和 (国立成育医療研究センター)
		新発想ファミリープランニング ART は女性活躍推進の旗手となる	安藤寿夫 (豊橋市民病院)
15:40~16:10	Technical lecture	生殖医療での超音波の役割と3D を用いた新たなアプローチ	吉田 淳 (木場公園クリニック)
16:10~16:20	閉会の辞 / 次期会長挨拶		蔵本武志 (蔵本ウィメンズクリニック)

	座長	専門医機構 領域講習受講単位
	詠田由美 (アイブイエフ詠田クリニック)	
	菅沼信彦 (名古屋学芸大学)	○
	吉田仁秋 (仙台ARTクリニック)	
	久保春海 (渋谷橋レディースクリニック)	○
	渡邊浩彦 (醍醐渡辺クリニック)	
	柳田 薫 (国際医療福祉大学病院) 河野友宏 (東京農業大学)	

第2会場

時間	区分 / テーマ / 演者	座長
13:15~13:55	口頭演題発表 5題 (O-1 ~ 5)	蔵本武志 (蔵本ウイメンズクリニック) 矢野浩史 (矢野産婦人科)
14:00~14:40	口頭演題発表 5題 (O-6 ~ 10)	向田哲規 (広島 HART クリニック) 竹下直樹 (東邦大学)
14:45~15:25	口頭演題発表 5題 (O-11 ~ 15)	河村寿宏 (田園都市レディースクリニック) 古賀文敏 (古賀文敏ウイメンズクリニック)
15:30~16:10	口頭演題発表 5題 (O-16 ~ 20)	佐藤 剛 (名古屋市立大学) 後藤真紀 (名古屋大学)
16:15~16:55	口頭演題発表 5題 (O-21 ~ 25)	神谷博文 (神谷レディースクリニック) 野村昌男 (クリニックママ)
17:00~17:40	口頭演題発表 5題 (O-26 ~ 30)	高見澤聡 (杉山産婦人科 新宿) 中岡義晴 (IVF なんばクリニック)
16:00~17:00	理事会 (16F サルビア)	
18:00~18:50	Evening Seminar 開業医からみた不妊専門クリニックの未来像 杉山カール (杉山産婦人科)	山下 守 (葵鐘会)

	座長	専門医機構 領域講習受講単位
	細井美彦 (近畿大学) 竹下俊行 (日本医科大学)	○
	吉川史隆 (名古屋大学)	
	大須賀穰 (東京大学)	
	森本義晴 (HORAC グランフロント大阪クリニック)	
	梶山広明 (名古屋大学)	○
	大沢政巳 (成田病院)	
	鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学)	

第2会場

時間	区分 / テーマ / 演者	座長
9:00~9:40	口頭演題発表 5題 (O-31 ~ 35)	山下正紀 (山下レディースクリニック) 松田和洋 (松田ウイメンズクリニック)
9:45~10:25	口頭演題発表 5題 (O-36 ~ 40)	岡本純英 (ART 岡本ウーマンズクリニック) 浅田義正 (浅田レディースクリニック)

会場アクセス

JR 名古屋駅 構内図（1F コンコース周辺案内）



名古屋マリオットアソシアホテル
住所：〒450-6002 名古屋市中村区名駅1丁目1-4
TEL：052-584-1111

■ JR 名古屋駅

- 鉄道をご利用の場合
東京より「のぞみ」で1時間45分（東海道新幹線）
新大阪より「のぞみ」で55分（東海道新幹線）
- 飛行機をご利用の場合
セントレア《中部国際空港》より名鉄空港特急「ミュースカイ」で28分
- お車をご利用の場合
名古屋高速都心環状線「錦橋」出口より約5分

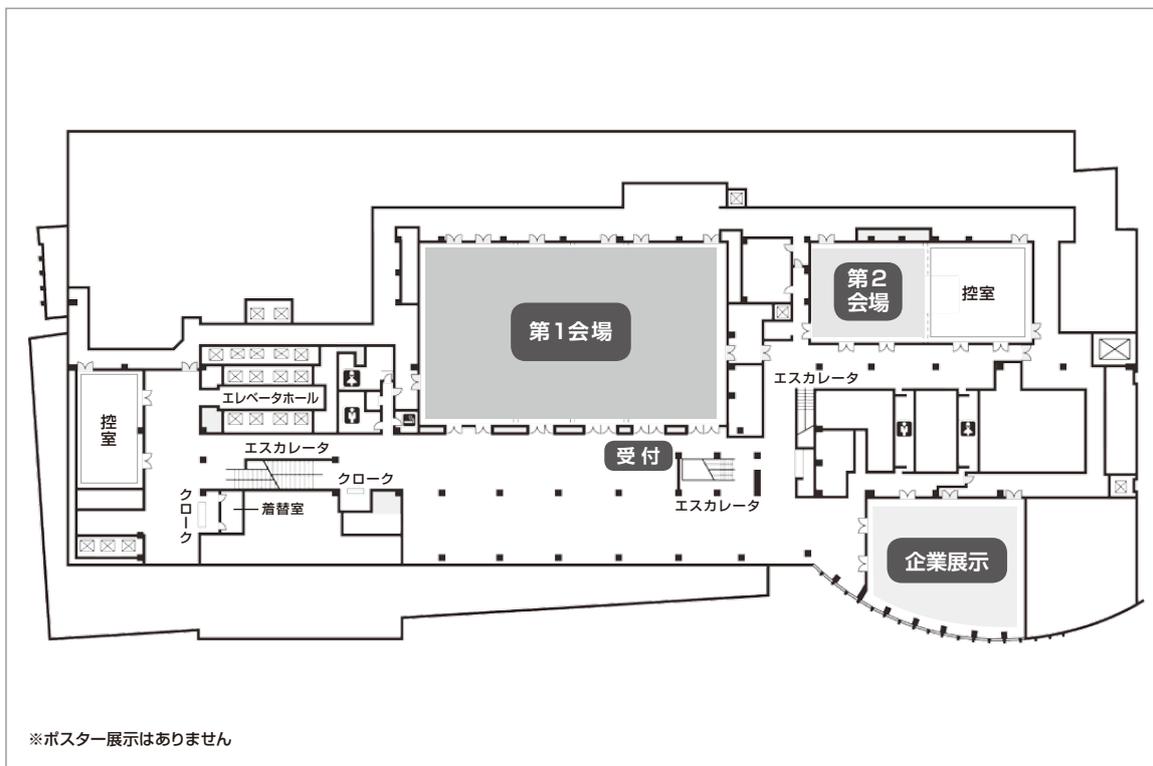
※名古屋マリオットアソシアホテルはJR名古屋駅の真上です

■ 学会受付（16F）

- ① ホテルエレベーターにて直接16Fまで
- ② 15Fまでスカイシャトルエレベーター，15Fよりホテル内エスカレーターにて16Fへ

フロアマップ

名古屋マリオットアソシアホテル 16F



お知らせ

第21回 日本IVF学会 学術集会

共催：日本臨床エンブリオロジスト学会

●概要

会期：2018年10月27日(土) 13:00～28日(日) 16:20

会場：名古屋マリオットアソシアホテル

〒450-6002 名古屋市中村区名駅1丁目1-4 TEL:052-584-1111

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

		事前参加登録割引 (2,000円割引)	当日	
大会参加費	会員	医師	20,000円	22,000円
		医師以外	10,000円	12,000円
	非会員	医師	23,000円	25,000円
		医師以外	13,000円	15,000円
懇親会	一律 3,000円			

※事前参加登録割引は2018年9月30日(日)正午までのお申込みに適用されます。

●プログラム抄録集

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

【懇親会のお知らせ】

平成30年10月27日(土)19時00分より名古屋マリオットアソシアホテル16階「タワーズボールルーム(第1会場)」にて懇親会を開催いたします。懇親会では、ご参加いただいた皆様が着席してゆったり過ごしていただけますように考えております。また、趣向を凝らした催し物もご用意しておりますので、両日とも皆様方のご参加を心よりお待ちしております。

リアルタイム Web 質問システム

今学術集会では、ご自身で携帯・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://www.media-t.co.jp/ivf/>



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。

明日から始めるFT治療：実践をめざして



福田 愛作

IVF大阪クリニック
院長

略歴

1978年 関西医科大学卒業後に京都大学産婦人科研修医
1981年 舞鶴市民病院産婦人科医長
1984年 京都大学大学院医学研究科，東京大学医科研国内留学
1988年 京都南通信病院産婦人科部長，京都大学医学博士授与
1990年 米国東テネシー州立大学准教授(日本人唯一HCLD取得)
1998年 IVF大阪クリニック勤務(現在 院長)

1992年ASRM学会賞，1993年関西医大同窓会賞，
1998年SIGMA写真賞，2000年日本受精着床学会賞
日本受精着床学会理事，日本レーザーリプロダクション学会理事長，
日本IVF学会常務理事，日本エンブリオロジスト学会顧問

卵管鏡下卵管形成は卵管通過障害に対する健康保険適用の治療法であり，FT (Falloposcopic tuboplasty) と略語で呼ばれ近年症例数が増加している．当院ではHSGにて卵管近位部に閉塞や狭窄などの通過障害の認められた症例に対してFTを第一選択肢としている．FT後は精液所見に基づいてタイミング治療／人工授精を実施する．HSGにて卵管遠位部異常や腹腔内癒着の症例には腹腔鏡手術を考慮，腹腔鏡手術後にFTを実施する場合もあるが，あくまで最終治療はARTである．

私は腹腔鏡下に30例のFTを行った経験からFT単独で実施可能と考え2000年より日帰り手術としてFT単独での実施を開始した．FTは経腔的に卵管口近くまでディスポのガイド・カテーテルを挿入しガイド・カテからバルーンカテーテルを突出させ，卵管口から間質部を経て卵管采部に向かって進展させることにより卵管を傷つけることなく閉塞部位の開放や狭窄部位の拡張を実施する．病変通過後に卵管鏡により逆行性に卵管内腔観察が可能であり障害部位の直視評価がその後の治療方針決定に有益となる．FT実施後6か月間(年齢により前後)は一般不妊治療を実施する．

当院における4,500症例統計では対全症例で25.4% (1143/4500) に妊娠が成立，両側罹患群では24.2% (899例)，片側罹患群では31.4% (244例)であった．FT実施1年以内妊娠成立を100とすると，妊娠例の80%以上はFT実施4か月以内，90%以上が8か月以内であった．年齢別妊娠率は，30歳以下で31.3%，30～34歳で30.3%，35～39歳で21.0%，40～44歳以上で8.7%と年齢上昇に伴い低下した．以上成績より我々は34歳以下ではFT後6か月間はタイミング治療や人工授精にて経過を観察，35歳以上では3～4か月間，40歳以上ではFT後1～2回の人工授精でART実施を推奨．FT後の子宮外妊娠発生率はHSG正常群と差はなく，日産婦の自然妊娠による外妊率との間にも差は認められなかった．現在の不妊治療では卵管性不妊イコールARTという概念が既成化しているが，患者は常に自

然妊娠を希望している．女性不妊原因の中で最も頻度の高い卵管因子に対し，まずFTを試みることで患者の精神的，肉体的，経済的負担の点からも考慮すべき治療法と考えている．FTの具体的な方法やコツについても解説したい．

FTは自然妊娠を期待できるという点で，患者にとって最も優しい治療と考えられる．皆さんも明日からの診療にFTを治療の選択肢として取り入れてはいかがだろうか？

CineMRI が明かす生殖における子宮の役割



徳永 義光

空の森クリニック
理事長

略 歴

1990年 琉球大学医学部医学科卒業，琉球大学産科婦人科入局
1993年 滋賀医科大学解剖学教室助手
1999年 ローマ大学解剖学教室留学
2000年 滋賀医科大学より医学博士号授与
豊見城中央病院不妊治療センター
2003年 アドベンチストメディカルセンター産婦人科
2005年 ALBA OKINAWA CLINIC 開設
2014年 空の森クリニック開設

体外受精によって生殖医学の世界は大きな扉が開かれた。受精現象，胚発生過程などが詳細に解明されてきた。これらの知見は不妊治療という臨床の現場にも福音をもたらした。卵管因子・男性因子のカップルに自らの子孫を残す可能性を広げてくれたのである。

しかしながら，機能性不妊・原因不明不妊・習慣流産・繰り返す異所性妊娠のケースには体外受精がその原因へのアプローチにはつながらないケースも少なくない。

100 μ m程度に過ぎない胚が，着床する場所は「子宮という臓器」である。胚の大きさは種の差はさほどないが，子宮の大きさは種間で非常に異なる。したがって小さな子宮を持つ実験動物から得られた着床の機序の知見が，大きな子宮を持つ動物にそのまま当てはまるわけではない。子宮は着床の場としての機能のほかに，腔内に射出された精子を受精の場である卵管まで運ぶトランスポーターとしての役割も果たす。その過程で腔内の細菌叢を子宮内に取り込み子宮内細菌叢を形成し，着床時の免疫調整を行うという重要な役割も果たしていることが分かってきた。

これまで子宮は卵巣からのホルモンにより子宮内膜を変化させ，単に胚着床の場としての受動的な役割しか持たない臓器と考えられてきた。本当にそうであろうか？子宮という臓器のダイナミズムを見ていくと，子宮は妊娠の過程で能動的かつ中心的な役割を担っていると思われる。

われわれはcine-MRIによる子宮の収縮運動を観察することで，妊娠過程の中心的役割を果たす「臓器としての子宮」の機能を評価することが出来るようになってきた。

子宮の収縮運動はおもにコリン作動性神経による。着床期の異常な子宮収縮を抗コリン剤の投与によって調整することで，難治性の不妊症例を妊娠させることが出来た。

Cine-MRIを日常の不妊症検査に導入することで，子宮筋腫・子宮腺筋症・卵管水腫の着床への影響や，習慣流産および異所性妊娠の原因の診断が出来るように

なり，不妊原因に即した治療が行えるようになった。

Cine-MRIによる知見は，生殖医学の新たな扉を開くかもしれない。

「着床の窓」を考察する



東口 篤司

札幌エンドメトリウムリサーチ
代表

略 歴

1975年 札幌医科大学卒業
1983年 札幌医科大学大学院卒業
1987年 斗南病院産婦人科
2000年 斗南病院生殖内分泌科
2015年 斗南病院定年退職
札幌エンドメトリウムリサーチ代表

日本産科婦人科学会専門医, 日本生殖医学会生殖医療専門医,
日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医(子宮鏡)
2012年度世界体外受精会議記念賞(臨床)

「着床の窓」を考察する時、以下の1～3の項目に注意が必要である。

1. ヒトの着床は月経(修正月経)何日目から何日目に認められるのかを調べる場合、現状では、例えば月経18日目から20日目の胚盤胞移植では妊娠が認められたが、それ以前、それ以後では妊娠が認められなかった、という方法で着床の期間を推定することが多い。しかし、ここで気を付けなければいけないのは、このような結果は月経18日目から20日目まで3日間の間に着床があったことを示しているわけではなく、その間の胚移植で着床したこと、つまりwindow of transfer (WOT)を示しているに過ぎないことである。動物の胚盤胞は環境によってwindow of implantation (WOI)が開くまで子宮内で着床を待つことが出来ることが証明されている。WOIとWOTを区別することが必要である。WOIが月経何日目から何日目に認められるかに関しては諸説あり未だに確定されてはいない。
2. 仮にヒトでは月経18日目から20日目までの3日間で着床がみられた、という結果が得られたとしても、ヒトのWOIの持続期間が3日間であることを意味するわけではない。ヒト全般では月経何日目から何日目に着床が認められるということと、そのヒトのWOIは何日持続するということを区別して考える必要がある。WOIという言葉は2つの意味で使われている。ヒトのWOIは何日続くのか、ヒトによって持続期間が異なるのかどうかについては全く解明されていない。
3. WOIの時期は周期が変わっても同じ時期にあるのか、その時によって変わるのかについても未だに明らかになっていない。内膜日付診では周期によって子宮内膜の発育速度は大いに異なるという報告がある。一方で、周期によってWOIの時期は変わらないとする意見もあるが、このことを主張しているスペインのグループは7例のERA (Endometrial Receptivity Analysis) で証明しているに過ぎない。WOIの位置は変わるのだろうか? 変わらないのだろうか? WOIの時期が時によ

てその位置を変えるのならWOIの指標を明らかにすることの臨床的価値はかなり低くなることになる。

WOIの指標として、integrinなどの生化学的指標、内膜日付診、pinopodes、NCS (Nuclear Channel System)の形態学的指標、ERAの遺伝子学的指標が提唱されている。しかし、どれもが確立されたものではなく、以下1～5のように発展途上の検査であることを理解しておく必要がある。

1. Integrinなどの生化学的指標は分泌期において正規分布的な変化を示すため鋭角的な判断が難しい。
2. 内膜日付診は病理医による違い、同じ病理医でもみる時期による違いが多く、正常妊孕性群と不妊群と差がないとされ、世界的に日付診自体の信頼性が低くなっている。また判断項目が多く、どの項目でWOIを検討すべきかの判断が難しい。
3. Pinopodesはその定義が不定で、信頼できるWOIの指標としては世界的に認められない傾向にある。
4. NCSは月経19～24日目に出現すると報告されているが月経18～27日目に出現すると報告もある。電顕的な観察を含めると半世紀の間研究されているが未だ臨床応用はされていない。
5. ERAはすでに世界で3万例に施行されているとのことだが、そもそも何故LH+7遺伝子パターンではなく妊娠できる遺伝子パターンがどこにあるのかを探すのではないのか、何故LH+6、LH+8の遺伝子パターンに言及しないのか、などの疑問も多い。

本講演では、上記事項に関して何が分かっているかが分かっていないか、何を指ささなければならぬかを考察したい。

Embryoscope を用いた胚培養と胚選択の新展開



加藤 恵一

加藤レディスクリニック
院長

略 歴

2000年 金沢大学医学部医学科卒業
金沢大学医学部付属病院
2001年 国立金沢病院
2002年 国立病院東京災害医療センター
2004年 金沢大学医学部付属病院
NEW HOPE FERTILITY CENTER (ニューヨーク)
2005年 金沢大学医学部付属病院
2009年 加藤レディスクリニック
2013年 加藤レディスクリニック院長, 現在に至る

近年, ART施設において胚培養へのタイムラプスインキュベーターの使用が増加し, その臨床的有用性が多く報告されている. タイムラプスインキュベーターの胚培養への使用は, 臨床的大きな利点が2つある.

1つ目は胚をインキュベーターから取り出すことなく観察ができ, 胚培養環境の恒常性の維持が可能という点にある. 胚培養において, 胚培養環境の恒常性の維持は非常に重要である. Swainら(2012)は, 胚培養dishをインキュベーターから取り出し1分間静置した場合dish内のメEDIUMのpHは0.04低下し, その回復に40分間要したことを報告した. これは, 胚観察のためにdishをインキュベーターから取り出した場合も同様と考えられ, pHの変化による胚培養環境の恒常性の破綻が胚発生能低下の要因となる可能性が示唆される. タイムラプスインキュベーターを用いることにより, 恒常性の変化を起こさずに胚培養を継続することができ, 胚発生能の向上が期待できる. 当院においてもタイムラプスインキュベーターを用いることにより, 良好胚盤胞発生率が有意に向上する結果が得られている.

2つ目は, 胚の観察を継続的に行うことで, これまでの定時観察では, 観察することができなかった事象が見えるようになったことである. 媒精後1日目の受精確認を例に挙げた場合, 雌雄前核出現から前核消失までの培養時間は約19時間であるが, これまでの定時観察では雌雄前核出現後約15~17時間目の1点しか観察しておらず, この時点で雌雄2前核が確認できれば, 正常受精としていた. しかしながら, この前後に胚が異常な動態をきたす可能性があり, 実際我々はタイムラプスインキュベーターによる胚観察により異常な動態を示す胚を観察することができた. また, 媒精2日目および3日目における胚の分割を観察する際にも, タイムラプスインキュベーターによる胚観察を行うことで異常な動態を示す胚を確認した. その代表的な例として, early cleavage stageにて, 1つの割球から3つもしくは4つの割球に分割するdirect cleavage (DC) や割球の融合が起こるreverse cleavage (RC) がある. DCおよびRC

が起こった胚は, 起こっていない胚に比べて分割期胚移植後の臨床成績が著しく低下することがすでに多くの施設から報告されており (Liu et al., 2014; Desai et al., 2014), 当院においても, 同様の傾向が得られている.

タイムラプスインキュベーターから得られた情報を適切に判断することで, 体外受精の臨床成績の向上が期待できる. さらに, 得られた情報を詳細に解析することにより, 胚選択におけるアルゴリズムの構築も可能となる. 本講演では, 当院のデータを交えながら, タイムラプスインキュベーターの有用性と今後の展望について述べたいと思う.

体外受精反復不成功(RIF) 症例に対する我々の取り組み



中川 浩次

杉山産婦人科 新宿
院長

略 歴

1990年 自治医科大学卒業
徳島県立中央病院研修医
1992年 徳島県立三好病院産婦人科医員
1994年 木沢診療所所長
1996年 徳島大学医学部産婦人科医員
2000年 徳島大学医学部産婦人科助手
2001年 愛媛県立中央病院産婦人科医長
2002年 国立成育医療センター不妊診療科医員
2008年 杉山産婦人科生殖医療科
2018年 杉山産婦人科新宿院長

胚が子宮に着床するための条件は、「良好な胚」「十分な子宮内膜脱落膜化」「適正な母体環境」である。着床前スクリーニング検査の出現以前は、原因が特定できない体外受精反復不成功(RIF)症例の原因は胚の染色体異常として説明されて来たが、近年、euploid胚を移植しても約半数は着床しないことが明らかとなり、上記条件の胚以外の因子の検索が日常診療でも必要となってきた。当院では本年4月より「着床不全外来」を開設しRIF症例に対して系統的に原因検索を行い、原因に沿って治療を行っている。本講演ではその一部を紹介する。

・慢性子宮内膜炎(CE)の検査と治療

RIF症例に対しては、全例子宮鏡にて子宮内腔のチェックを行い、CEと診断された場合には生剤による内服療法を行う。さらにSecond LookによりCEが改善していることを確認した後、胚移植を行う。

・ビタミンDの測定

近年、ビタミンDが女性の免疫系に影響を与えていることが明らかとなり¹⁾、その不足が着床に不利な免疫状態を惹起することが懸念される。貯蔵型ビタミンDを測定し、不足している場合はビタミンDを補充し、有利な免疫状態へ改善するように努めている。

・免疫学的RIFの検索とその治療

母体にとって受精卵は半分非自己であるため、免疫学的拒絶もRIFの主因のひとつと考えられる。末梢血中の1型および2型ヘルパーT細胞の比率を検討することで、免疫学的拒絶の有無を確認し、拒絶が強いRIF症例には免疫療法を実施する²⁾。

・着床の窓(Window of Implantation; WOI)のズレ

子宮内膜が胚を受け入れることができる至適な期間には限りがあり、その期間の前でも後でも子宮内膜は胚を受け入れることができない。RIF症例の一部にはこのWOIが通常考えられている時期(胚盤胞の場合、P+5)とはズレていることがある。このズレを認めた場合、そのズレの程度を考慮して胚移植を行う。

参考文献

- 1) Ikemoto Y, Kuroda K, et al., Nutrients 2018, in press.
- 2) Nakagawa K, Kuroda K, et al., Am J Reprod Immunol 2015.

ART lab における継続的な質の改善 ~ Vienna consensus の KPI をクリアするために ~



沖津 掇

三宅医院生殖医療センター
培養室長

略 歴

1992年3月 岡山大学農学部総合科学研究科卒業
1994年3月 岡山大学大学院農学研究科修士課程修了
1995年1月 三宅医院入職
2002年7月 徳島大学医学部より学位を取得

KPI (Key Performance Indicator; 重要業績評価指標) は企業、チーム、個人などが一定の目標達成に向かって各プロセスが順調に進んでいるかどうかを点検するための最も重要な指標のことであり、ART lab に関しては2017年に“The Vienna consensus”としてESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicineによって具体的に提唱された¹⁾。KPIの各指標にはCompetencyとBenchmarkの2つの数値が設定されている。Competencyは“好業績者の行動特性”，Benchmarkは“水準点、計測指標”と訳されるが“The Vienna consensus”では、Competency valueは新人教育や各スタッフの再教育を行う際の最低限クリアすべき目標値として、またBenchmark valueは各個人、およびART lab チーム全体の業績評価における最終目標値として捉えることができる。例えば、cIVF、ICSI周期での媒精卵当たりの正常受精(2PN2Pb)率、ICSI周期での卵子変性率のCompetency valueは $\geq 60\%$ 、 $\geq 65\%$ 、 $\leq 10\%$ であり、Benchmark valueは $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\leq 5\%$ とされている。なお、胚移植後の臨床成績については、

- ・40歳未満
- ・自己の卵子を用いた治療周期
- ・射出精液を用いた治療周期
- ・cIVFとICSIの両治療周期を含む
- ・PGD/PGS (PGT) 周期は除く

上記の条件下で、例えば胚盤胞移植での着床率に対するCompetency value, Benchmark valueがそれぞれ $\geq 35\%$ 、 $\geq 60\%$ と設定されている。

寺田ら²⁾による最新の日本卵子学会認定胚培養士の資格取得者の特徴を見てみると、性別は男性が20%、女性が80%と圧倒的に女性の多い職種である。年齢分布では20～29歳の若年層が72%を占めている。また、最終学歴の専門性では、農学系(動物関連)、医療技術専門学校がそれぞれ28%、13%と大きなシェアを占めるが、工学、薬学、教育、栄養学、経済学など非常に

多岐にわたっている。さらに、受験者の48%が経験年数1～2年、29%が3～4年と入職後、より早い時期に即戦力となるように求められていることが伺え、女性が多いことも含めて、人材の入れ替わりが激しい職種であることがわかる。このような職場環境下にあつて、安定的に高い臨床成績を維持することがART lab には求められる。

採卵から胚移植、胚(卵子)凍結融解に至る培養士の受け持ち業務範囲の中で前核期胚の胚盤胞までの培養系、初期胚(未受精卵)の凍結・融解プロトコールはほぼ確立されており、またそれほど高度な手技や判断能力が必要とされないため、比較的施設間・手技者間でのばらつきは小さい。その一方で、媒精後の正常受精卵の作出効率には患者背景や手技者間による差が生じやすい。安定的に高い受精率を維持するための方法としてcIVF周期ではSplit ICSIやrescue ICSIなどが実施されており、またICSI周期ではPiezo ICSIや人為的な卵子活性化の有効性が報告されているが、rescue ICSIにおける人為的多精受精卵作出などの問題もある。本発表では特に受精率の改善に焦点を当て、当院ART labの最近の試みとその有効性について報告する。

引用文献

- 1) ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alfa Scientists in Reproductive Medicine: The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online*, 35: 494-510, 2017.
- 2) 寺田幸弘・他: 我が国における生殖補助医療胚培養士の現状2015 - 生殖補助医療胚培養士および管理胚培養士の資格審査結果の解析 -. *日本卵子学会誌*, 1 (1): 15-21, 2016. *Book 2017*; 78.

インキュベーターの違いによる培養成績の比較検討



加藤 泰宏

クリニックママ

略 歴

2011年3月 岐阜医療科学大学保健科学部卒業

4月 みたき総合病院

2015年8月 クリニックママ

臨床検査技師, 臨床エンブリオロジスト, 生殖補助医療胚培養士

ARTでは、採卵した卵子を受精させた後に体外にて培養するため、胚に対してできるだけ子宮内、卵管内に近い培養環境を提供する必要がある。インキュベーターは、生体内と同様のガス濃度、温度、湿度環境を作ることによって胚の培養において非常に重要な役割を担っている。そのために、培養士は日々、インキュベーター内のガス濃度や温度をチェックし、管理している。

現在、胚培養においてインキュベーターは大きく分けて、加湿型インキュベーターと無加湿型インキュベーターの2種類がある。胚は培養液に浸された状態で培養されるが、インキュベーター内の湿度が低ければ、培養液が蒸発し、浸透圧が変化してしまう可能性がある。そのため、インキュベーター内を水蒸気で満たす加湿型インキュベーターを用いて、胚の培養を行っている施設が多い。しかしながら加湿型インキュベーターは、インキュベーター内が高湿度で保たれているため、カビや細菌の発生、増殖が懸念され、インキュベーターのこまめな洗浄や滅菌が必要不可欠である。そこで、近年主流になりつつあるのが、無加湿型インキュベーターである。無加湿であるため、カビや細菌の発生を軽減させ、加湿型と比べインキュベーター内の洗浄、滅菌が容易になり、さらには1台で複数の患者検体を個別培養できるように設計されているものが多い。このようにメリットが大きいように見えるが、デメリットとして培養液内の浸透圧上昇が報告されている。今回、我々は、インキュベーター別の培養液の浸透圧変化についてリコオテクノ社のオズモメーターフィスケ210を用いて検討したので報告したい。

今回、当院で使用しているASTEC社の加湿型インキュベーター（パーソナルマルチガスインキュベーターAP30シリーズ）と無加湿型インキュベーター（CCM-iBIS）による培養成績を比較検討し、胚を培養するにあたってどちらがよいのかを検討した。その結果、インキュベーターの違いによる正常受精率、胚盤胞発生率、良好胚盤胞発生率、臨床的妊娠率、流産率において有

意な差はみられず、どちらのタイプも同等の培養成績が得られた。したがって、今回の検討では、どちらのタイプのインキュベーターを使用して胚の培養を行うかは、コスト、ラボ内の設置スペースなどを考慮して、選択すればよいと考えられた。当院では業務の運用上、Conventional IVFではDay1から、ICSIではDay0から無加湿型インキュベーターを使用しており、今後は全てのインキュベーターを無加湿型に変更していく予定である。しかしながら、昨年、ランダム化比較試験による検討で無加湿型より加湿型の成績が良いとの論文¹⁾が報告されており、今回の検討だけで判断することなく、継続的な検討が必要である。

引用文献

- 1) Fawzy, M. et al., Humid versus dry incubator: a prospective, randomized, controlled trial. Fertil Steril, 2017 Aug; 108 (2) : 277-283.

Conventional-ICSI と Piezo-ICSI の比較



平岡 謙一郎

亀田総合病院
生殖医療科 副センター長
亀田 IVF クリニック 幕張
培養室長
東京医科歯科大学
非常勤講師

略 歴

1998年 広島県立大学大学院修士課程卒業
2000年 絹谷産婦人科クリニック培養室長
2007年 生物生産学博士号および生殖補助医療管理胚培養士資格取得
2010年 荻窪病院虹クリニック培養室長
2014年 亀田総合病院ARTセンター副センター長
2015年 東京医科歯科大学非常勤講師兼務
2016年 亀田 IVF クリニック 幕張培養室室長兼務

ヒトのICSIにおいてConventional-ICSIとPiezo-ICSIの臨床成績を比較した論文は3報ある¹⁻³⁾。いずれの報告においても受精率はConventional-ICSIに比べてPiezo-ICSIが有意に高い(Yanagida et al.: 66% vs 79%; $P < 0.05$, Takeuchi et al.: 83% vs 90%; $P < 0.05$, Hiraoka et al. 68% vs 89%; $P < 0.05$)¹⁻³⁾ことが報告されている。

我々はこれらの報告に従い、ICSIの方法をConventional-ICSIから全例Piezo-ICSIに変更することで受精率の改善を試みた⁴⁾。また、Piezo-ICSIにおいて精子の卵細胞質内へ注入する精子の向き⁵⁾、IMSIによる精子選別⁶⁾、偏光顕微鏡を用いた紡錘体観察が受精率に及ぼす影響⁷⁾、また、これらの技術を組み合わせたPiezo-ICSIがICSI未経験者の受精率に及ぼす影響⁸⁾を検討してきた。

本講演ではこれらの比較検討の結果を報告することで、ICSI後に高率に受精させるために必要と考えられる要素および技術を提案する。

引用文献

- 1) The usefulness of a piezo-micromanipulator in intracytoplasmic sperm injection in humans. Yanagida K, Katayose H, Yazawa H, Kimura Y, Konnai K, Sato A. Hum Reprod. 1999 Feb; 14 (2) : 448-53.
- 2) Comparison of piezo-assisted micromanipulation with conventional micromanipulation for intracytoplasmic sperm injection into human oocytes. Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, Shen X, Futamura N, Toyoda N. Gynecol Obstet Invest. 2001; 52 (3) : 158-62.
- 3) Clinical efficiency of Piezo-ICSI using micropipettes with a wall thickness of 0.625 μ m. Hiraoka K, Kitamura S. J Assist Reprod Genet. 2015 Dec; 32 (12) : 1827-33.
- 4) Effect of Piezo-ICSI on training period of human ICSI for under training embryologists. Hiraoka K, Ibayashi M, Saito M, Ichihashi A, Sahara T, Kaji T. The 11th Congress of the Pacific Society for Reproductive Medicine (PSRM 2017). Abstract Book 2017; 78.
- 5) Effects of sperm direction in Piezo-ICSI on oocyte survival,

fertilization, embryo development and implantation ability in humans: A preliminary study. Hiraoka K, Kitamura S, Otsuka Y, Kawai K, Harada T, Ishikawa T. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Jul 11.

- 6) Effect the sperm selection magnification (400x vs 1,200x) on fertilization results and embryo development in human Piezo-ICSI. Hiraoka K, Otsuka Y, Ishikawa T, Kawai K, Harada T: Fertil Steril. 2017, 108: e147.
- 7) Piezo-ICSI における紡錘体の可視/不可視が受精及び胚発育へ及ぼす影響. 平岡謙一郎, 伊林恵美, 齋藤雅人, 資延優梨, 大塚喜人, 川原麻美, 石川智則, 川井清考, 原田竜也: 日本 IVF 学会雑誌, 20: 67, 2017.
- 8) Piezo-ICSI が ICSI 未経験エンブリオロジストの ICSI 後の臨床成績に及ぼす影響. 伊林恵美, 平岡謙一郎, 齋藤雅人, 大塚紗樹, 佐藤萌, 資延優梨, 久我彰, 梶哲也, 大滝あゆみ, 栖原貴子, 大塚喜人, 石川智則, 川原麻美, 川井清考, 原田竜也: 日本臨床エンブリオロジスト学会雑誌. 2018 20 (1) : 1-8.

今、ICSIを再考する。



古橋 孝祐

英ウィメンズクリニック
培養部門部長

略 歴

2005年3月 北里大学獣医学部卒業(現：北里大学獣医学部)
4月 英ウィメンズクリニック入職
2011年4月 英ウィメンズクリニック培養部門主任
2016年4月 英ウィメンズクリニック培養部門部長

日本卵子学会認定胚培養士，日本臨床エンブリオロジスト学会認定臨床エンブリオロジスト，
日本不妊カウンセリング学会認定体外受精コーディネーター，
医療福祉検定協会認定医療環境管理士，医療福祉検定協会認定医療福祉環境アドバイザー，
第一種衛生管理者

胚培養士が習得すべき技術のなかで，顕微授精手技は最も高度な技術のひとつであることは議論の余地の無いことであろう。顕微授精手技の稚拙によって患者は得られる受精卵の数が減ることもあれば，増えることもある。このように治療結果にダイレクトに影響を与える手技であるという意味においても，その技術の習得は非常に重要である。当院では安定した高い受精率，かつ，低い変性率を達成できる顕微授精手技を3年間で習得できるよう教育プログラムを構築しており，このプログラムに基づいてトレーニングを行っている。

2000年の開院以来，当院の顕微授精操作は，Conventional ICSIを第一選択としてきた。しかし，1995年にYanagimachiらによってマウスにおけるPiezo ICSIの有用性が報告され，また，1998年には，YanagidaらによってPiezo ICSIの有用性がヒトにおいても報告されたことから，当院でもPiezo ICSIの有用性を検討してきた。最初にPiezo ICSIの有用性を検討したのは2003年であったが，この時はConventional ICSIと比較してPiezo ICSIの有用性を確認できず，Piezo ICSIを本格的に採用するに至らなかった。その後，2013年に平岡らによってUltra-thin Micropipetteを用いたPiezo ICSIの有用性が報告されたことを受けて，当院でも再度Piezo ICSIの有用性を検討した。その結果，42歳以上の高齢患者においてはPiezo ICSIで有意に高い胚盤胞発生率を認め，この結果は学会等でも発表してきた。この検討以降，老化した卵子ではPiezo ICSIが有効であると考え，2016年7月よりは，40歳以上の患者における顕微授精は全例Piezo ICSIを行うという治療方針としたが，期待したほどの受精率や胚盤胞発生率の向上がみられず，2017年からは再びConventional ICSIを第一選択に戻したという経緯がある。

その一方で，各施設から相次いでPiezo ICSIの有用性が報告されている現状を鑑み，当院における2016年のPiezo ICSIで期待したほどの成績が得られなかった理由を再考察した。その理由として，迅速に顕微授精を終了させるのを至上命題として掲げてきた当培養室

の風土と，セッティングを精緻に行うという，Piezo ICSIの性質が融和しなかったことが考えられた。Conventional ICSIを迅速に行うという技術を磨いてきたわれわれにとって，Piezo ICSIの操作性には違和感があり，Piezo ICSIを行うことで施行者間における技術のバラツキが大きくなってしまったと考察した。

ここで改めてPiezo ICSIに対してどのように向き合っていくか再考を行った。まずPiezo ICSIに対して皆さんはどのようなイメージを持っているのだろうか。セッティングが煩雑，手技に時間がかかるなどのイメージはないだろうか？ 演者は前述したようなイメージを抱いており，入職以降Conventional ICSIを約8,500個実施してきたという経験があるため，自身のConventional ICSI技術に自負があり，Piezo ICSI操作の違いに違和感を抱いたまま，払拭することが出来なかった。今回，Piezo ICSIの再検討を行うにあたり，まずはPiezo ICSIに対する先入観を払拭するため，技術の見直しをゼロから行い，技術のバラツキがないよう徹底するため手技者は一人に固定し再検討した。検討開始直後はセッティングに時間がかかり，Conventional ICSIと比較すると倍近い時間がかかってしまった。しかしながら検討を進めるとともに，作業時間も短縮され，回数を重ねる毎に事前に抱いていたPiezo ICSIへのイメージが払拭されていくのを感じた。本講演では演者が感じたPiezo ICSIならびにConventional ICSIの有用性について言及していきたい。

開業医からみた不妊専門クリニックの未来像



杉山 カ一
杉山産婦人科
理事長

略 歴

1994年 東京医科大学医学部卒業
1994～2001年 東京医科大学産科婦人科学教室在籍
2000年 北九州セントマザー産婦人科で研修
2001年 東京医科大学にて学位取得
2000年 杉山レディスクリニック開院(体外受精導入)
2007年 近隣に分娩、腹腔鏡、生殖医療の複合施設に移転(杉山産婦人科)
2011年 東京駅に杉山産婦人科丸の内開院
2018年 新宿駅に杉山産婦人科新宿開院

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

古井会長からなんと約3年前に「2018年の10月空けといてね」と言われ、「あっ……はい」と返事をした。もちろん記憶はない。それから1年前、「来年IVF学会の会長をするので講演覚えてるよね?」と言われ、「あっ……はい」と返事をした。携帯の予定表になぜか「名古屋」と書いてあった。

「学術的なことに限らず好きなことを話してください」とご指名いただき、講演はワインを飲みながらの懇親会前の余興として割り当てて頂いた。

さて、私は常々、院長(経営者)として、いかに患者様に満足をいただくか考え病院運営をしています。不妊クリニックにおける患者満足度は妊娠であることは間違いないが、妊娠に至らない患者様の満足度こそが経営手腕であると考えている。

2年前のこの学会で「開業医10年後の未来像」という講演をさせていただいた。

私は常々、日々生活している中で思い出したこと、思いついたこと、そして有名経営者の酔った時の貴重な言葉をiPhoneのメモに書き留める癖がある。気づけば莫大な量のメモができた。私の経営方針日記のような物である。2年前はこれをまとめた講演だった。

あれから2年……人生でこんなに真剣に仕事に対する自分の想いを考えたことがあったであろうか……人はなぜ開業し、経営者は何を考えどこに向かうのか、私は医師として患者様に貢献できているか、などなど、自分の莫大なメモを整理したが、メモは自分も酔っている時が多いので、意味がわからなかったり、無駄に熱いメッセージがあったり、整理していて面白かった(笑)。

数年前までは、「不妊クリニック」は設立すればすぐに波に乗り、ある程度すぐに経営が安定する不思議な職種とお話した。他の業種から見るとあり得ないほ

ど楽な職種であった。

しかし、この数年で局面が大きく変わった。

ビジネスで考えると、こんな楽な話が成り立っている方がおかしかった。要するに、個人クリニックは過当競争の時代に突入してきたのである。

では、どのようにこの競争に勝ち残っていくか、真剣に考えてみた。

1. 治療レベルの向上
2. スタッフ集め、およびスタッフ教育
3. 患者様集め
4. 治療費用の減額
5. 仕事との両立
6. 開業立地
7. 学会
- 8.

などなど……あと3ヶ月かけて、当日の講演までにきちんとまとめ、お届けする予定である。

不妊クリニック開業医は、仕事を持つ女性の治療に限界までいかに貢献できるか、あらゆる側面から考えてみる。

網羅的手法による着床前診断の現状と問題点



倉橋 浩樹

藤田保健衛生大学
総合医科学研究所
分子遺伝学研究部門
教授

略 歴

1985年 大阪大学医学部医学科卒
大阪大学医学部附属病院小児科研修医
1991年 大阪大学医学部臨床遺伝学助手
1998年 フィラデルフィア小児病院遺伝科研究員
2003年 藤田保健衛生大学総合医科学研究所分子遺伝学教授
2012年 藤田保健衛生大学病院遺伝カウンセリング室長(兼任)
2015年 藤田保健衛生大学総合医科学研究所長

小児科専門医, 臨床遺伝専門医/指導医/指導責任医
臨床細胞遺伝学認定士/指導士
日本人類遺伝学会理事, 日本小児遺伝学会理事

わが国の着床前診断は、胚盤胞生検による複数細胞の採取と網羅的ゲノム解析との組み合わせが承認され、劇的に成績が改善しつつある。染色体転座に起因する習慣流産のカップルに対しては、TE生検と、全ゲノム増幅、次世代シーケンスによる全染色体のコピー数解析という組み合わせにより、不均衡転座のみならず、減数分裂に起因する加齢依存性の染色体異数体も回避することができる。一方、検査としての精度が高いレベルになるにつれ、受精後の体細胞分裂に起因する異数体のモザイクが検出される頻度が高いことがわかってきた。ある程度の異常細胞は発生初期に淘汰されるので正常化する可能性が高いが、現実として異数体のモザイクを呈する先天異常児も存在するので、このようなモザイク受精卵を移植するの可否かは悩ましい。メンデル遺伝病の着床前診断に関しては、少数細胞からの全ゲノム増幅後の解析では、アリル脱落による誤判定の懸念があるため、必ず、責任変異自体を直接に同定する直接法と、周囲の多型を利用して責任染色体のハプロタイプを決定する間接法とを併用する。この間接法に全ゲノムSNPハプロタイピングを利用することで、前述のような染色体異数体も同時に検出することが可能であり、この方法により理論上はさらに成績が向上する可能性を秘めている。次の段階として胞胚腔液や培地を用いた非侵襲的方法の開発研究も進んでいる。一方で、着床前診断に用いる網羅的ゲノム解析方法では、全ゲノムの配列情報が得られるわけではないにもかかわらず、科学者のあいだですら、偶発的所見やデザイナー・ベビーといった問題に関する誤解が根強く残っている。ゲノム編集技術との関連も今後の議論すべき点が残っている。わたしたちは、全国規模の共同研究組織JAPCO (Japan PGD Consortium) を立ち上げ、よりよき着床前診断をわが国の生殖医療の現場に供給するべく、日夜その臨床研究に取り組んでいる。

NIPT/PGT をはるかに超える胎児診断の現場から — 胎児超音波画像がおりなす EBM と NBM —



夫 律子

クリフム夫律子マタニティクリニック
臨床胎児医学研究所
院長

略 歴

1983年 慶應義塾大学法学部法律学科卒業
1990年 徳島大学医学部卒業 / 徳島大学医学部産婦人科学教室入局
2003年 香川小児病院総合周産期母子医療センター産婦人科医長
2006年 クリフム夫律子マタニティクリニック臨床胎児医学研究所院長
Cornell大学(米国) 産婦人科客員教授
2011年 国際Dubrovnik大学(クロアチア) Human Science 教授
2013年 Pirogov国立研究医科大学(ロシア) 名誉教授
2015年 International Academy of Perinatal Medicine (国際周産期医学アカデミー) 副会長
2017年 Cornell大学, Johns Hopkins大学(米国) 産婦人科客員教授
NIH Perinatal Research Branch, Wayne州立大学(米国) 産婦人科客員教授
2018年 Wayne州立大学(米国) 産婦人科特命客員教授

わが国では母体血清中の胎児 cfDNA による NIPT (Non Invasive Prenatal Genetic Testing) が2013年に導入され、出生前診断に対する意識がかなり向上したが、諸外国のような初期スクリーニングの背景がないまま NIPT が導入された結果、耳鼻科医・精神科医・内科医が NIPT を行うといった諸外国では見られないようなあきれた現象が起きて混乱をきたしている。そのため、あらためて超音波スクリーニングや初期ママ血清マーカー組み合わせ検査が見直されるようになってるのが現状である。



妊娠11～13週超音波検査は FTS (First Trimester Scan, 第一半期検査) と言われており FTS は染色体数異常スクリーニングとしての意義が高いほか、かつては第二・第三半期に診断されていた多くの形態学的な先天異常が11～13週に診断されるようになり、もはや出生前診断において大きな位置を占めている。さらに最近では妊娠初期に子宮動脈血流や母体血清マーカーなどの組み合わせによりその後起こりうる妊娠高血圧症 (Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP) がかなり高精度で予知できるとの報告が出てきており、FTS はさらに臨床的に意義の高いものとなりつつある。つまり FTS の役割は遺伝学的スクリーニング、形態学的スクリーニングと形態学的診断、そして HDP 早期発見と周産期医学における重要な役割を担うことになる。クリフムでは妊娠13週までに詳細超音波検査により胎児スクリーニング・診断を行なっている。染色体異常が疑われる症例では絨毛検査により迅速 QF-PCR によるトリソミー診断、G-band 核型診断を行い、症例により SNPmicroarray 診断を行っており、染色体異常判明後の妊娠継続例や形態異常が認められた症例ではフォローアップスキャンを継続し、小児専門医へのコンサルテーション、紹介などのコーディネートをやっている。

よく見られるトリソミー・モノソミーは超音波評価で強疑の陽性的中率が非常に高く、その他の染色体異常のほとんどは超音波評価で染色体異常疑い例から見つかる。したがって、クリフムでは超音波検査は NIPT や PGT をはるかに超える胎児診断ツールなのである。また脳異常の一部・心臓・顔面・腹部・四肢の形態異常のほとんどの症例は初期診断されその後のフォローアップスキャンの対象となり1～3週間ごとにスキャンを行い、小児専門医へコーディネートをし分娩までのフォローを行っている。

また、クリフムの特徴でもある第二半期の“**胎児脳ドック**”ではかなり多くの脳発育障害が妊娠20週前後で確認される。脳発達異常の原因には遺伝子変異なども多いが、クリフムの神経超音波検査では脳画像を見ているとその背後に隠れている原因遺伝子が推測されることも稀ではない。さらに胎児期における胎児脳発達・変化を見ていくと胎児のもつ修復能力を垣間見ることもある。このような脳ドックで判明する事実から、長いカウンセリングを経てご両親とともに赤ちゃんのことを考えていくことになる。まさに胎児診断がゴールではなくスタートである所以である。

本講演では「高精度スクリーニングの中でも非常に信頼性が高く、胎児と真に向き合うための必要不可欠なエビデンスを提供する胎児画像診断というものが



Evidence-based な胎児診断の真髄」であること、また「胎児・ヒトの Diversity 多様性を考えた Narrative-based な胎児診断」というものがあることをできるだけわかりやすく話したい。

生殖補助医療にて出生した児の予後



早川 昌弘

名古屋大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター
病院教授

略 歴

1988年 三重大学医学部卒業
加茂病院研修医
1990年 名古屋大学医学部附属病院小児科
トヨタ記念病院小児科
1992年 大垣市民病院新生児科
1993年 名古屋大学医学部附属病院小児科
1997年 大垣市民病院新生児科
2001年 名古屋大学医学部附属病院周産期母子センター講師
2012年 名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター病院教授

1970年代に体外受精がヒトで臨床応用されるようになって以来、生殖補助医療(ART)で出生する新生児(ART由来児)は増加してきている。日本産科婦人科学会の統計によれば、2015年にARTで出生した児は51,001人である。同年の出生数は1,005,677人であるため、我が国の現状は出生20人に1人がART由来児ということになる。

ARTでは人為的操作を卵子、精子、受精卵に加えるため、ARTが胎児、新生児に与える影響は重要な検討事項であり、2000年以降に多くの研究報告がされている。周産期予後については、ART由来児では早産・低出生体重児が自然妊娠に比べて多いことが知られている。早産が多い理由として多胎妊娠があげられてが、近年では単胎にても早産出生のリスクが高いことが報告されており、その原因はARTそのものではなく、親の不妊症、遺伝的素因に関連があると推測されている。先天異常についてもART由来児では発症率が高くなるが、その原因は不妊症といった親の条件によるものと推測されている。神経学的予後については、ART由来児は自然妊娠由来児に比べて脳性麻痺となるリスクが高く、その原因として多胎、早産・低出生体重が関連しているとされている。興味深いことに、認知発達についてはART由来児の方がすぐれていると報告されている。また、ART由来児は小児期・青年期の癌発生のリスクが高いとの報告がある。

本講演では本学におけるART由来児の周産期予後の報告、過去の報告を元に短期予後および長期予後についての概説をおこなう。

新しい医療を切り開く Muse 細胞の可能性



出澤 真理

東北大学大学院
医学系研究科
細胞組織学分野
教授

略 歴

1989年3月 千葉大学医学部卒業、千葉大学医学部附属病院研修医(第三内科入局)
1991年4月 千葉大学大学院医学研究科博士課程入学
1995年3月 千葉大学大学院医学研究科博士課程修了
4月 千葉大学医学部解剖学第二講座助手
1997年4月 千葉大学医学部眼科学講座助手
2000年4月 横浜市立大学医学部解剖学第一講座講師
2003年1月 京都大学大学院医学研究科機能微細形態学助教授
2008年4月 東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野教授

1997年井上研究奨励賞, 1999年日本解剖学会奨励賞, 2003年日本顕微鏡学会奨励賞
2011年文部科学大臣賞, 2015年Everfront Award
2018年米国National Academy of Inventors(NAI) Fellow
日本再生医療学会監事, 第16回日本再生医療学会総会大会長,
日本顕微鏡学会代議員, 日本解剖学会代議員,
American Association of Anatomists, Chair of the Postdoc Fellowship Selection Committee

我々の体は日々微細な修復がなされているため組織が維持され恒常性も保たれているが、その機構に関してはよくわかっていない。

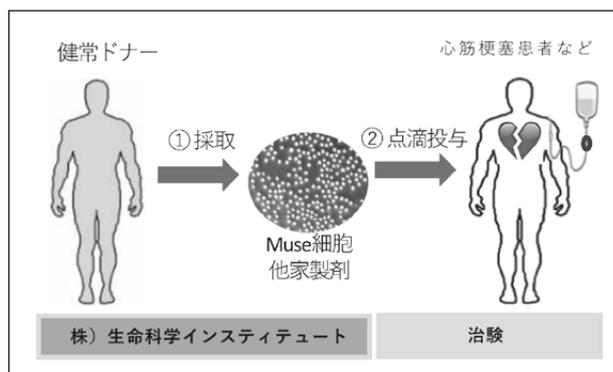
発見当初、Muse細胞は骨髄や皮膚に存在する腫瘍性の無い多能性幹細胞として位置付けられた。安全性の懸念が低く、アクセスしやすい組織から採取でき、また多様な細胞に分化する多能性を持つことから、再生医療への実用化が期待された。しかし、国内外で研究が進むうちに、この細胞の本当の重要性が明らかになってきた。それは我々の体の修復を日々行っている「生体内修復幹細胞」である、ということである。

Muse細胞は骨髄から血液に少しずつ動員され、個人差はあるものの一定の割合で血液中を巡り、各臓器に供給される。供給先の組織で傷害を受けた細胞に置き換わることによって機能的細胞を補い、様々な臓器の修復を行っている。実際、脳梗塞や心筋梗塞の患者では、発症後24時間の末梢血中のMuse細胞数が平常時の数十倍にも増加し、急性期においてMuse細胞の動員数が高い患者ほど、慢性期における治療傾向と相関することが示唆されている。しかし、基礎疾患があつてMuse細胞の活性が落ちていたり、動員数が足りない場合には、自前の細胞だけでは修復は追いつかない。ここに再生医療として健常なドナーから採取したMuse細胞を補充する意味がある。

Muse細胞は傷害組織から出される警報シグナルSphingosine-1-phosphateに対する受容体を持つ幹細胞である。従って、静脈に投与すると何処が傷害部位かを認識することができ、集積する。そして、組織に応じた細胞に自発的に分化をし、最終的に組織の一員となって組み込まれ、修復をする。また、免疫抑制作用を持つために、他者の細胞を投与しても免疫拒絶を免れる。従って、ドナー細胞の活用が可能である。

これらの特性から、Muse細胞は「点滴による再生

医療」を可能とする。再生医療には「夢はあるがコストと時間がかかるハードルの高い医療」というイメージがある。しかし、点滴で再生医療が可能になればどうだろうか。一般普及をすることができ、さらには今の医療を大きく変えることができるであろう。何より、生体に備わる修復機構を最大限に活用する医療は安全性に優れ、「自然の理にかなった」治療を可能とする。自然の理にかなった細胞はうまく生体に適合できる。これは「修復医療」という新しい考え方であり、次世代の治療概念を提示できると考えている。



子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術のエビデンスと実際



岩瀬 明

群馬大学大学院
医学系研究科産科婦人科学
教授

略 歴

1995年 名古屋大学医学部卒業
春日井市民病院
1997年 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程
2001年 コーネル大学メディカルカレッジ研究員
2003年 名古屋大学医学部附属病院
2014年 名古屋大学医学部附属病院病院教授
2018年 群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座教授

子宮内膜症性不妊に対する治療法は各国のガイドラインが整備され標準化されつつある。しかしながら、年齢・合併する不妊因子・疼痛症状などの患者背景により、臨床の場では個別化が必要な局面も多い。手術療法を考えた場合、チョコレート嚢胞単独の場合は、嚢胞摘出術による自然妊娠率の改善、ARTに先立つ手術がART治療成績を改善しないことが広く知られている。近年、嚢胞摘出術による卵巣予備能低下の報告が多く、チョコレート嚢胞摘出術が、必要以上に忌避されている懸念がある。手術の適応・術式の選択に、卵巣予備能を個別化の指標として加える試みはなされているが、いまだon going pregnancyや生児獲得をエンドポイントとした高いエビデンスレベルの報告は少ない。またチョコレート嚢胞や子宮内膜症そのものによる卵巣機能への影響も考慮する必要があるかもしれない。一方、深部子宮内膜症については、手術後の妊娠率について良好な結果を報告しているものも多いが、深部子宮内膜症自体の妊孕性に及ぼす影響については不明な点が多く、今後は多数例による深部子宮内膜症部位別の検討が必要と考えられる。また腸切除を伴う場合は、術後合併症も考慮する必要がある。本講演では、チョコレート嚢胞と深部子宮内膜症について、主に手術療法と妊孕性について最近の報告をレビューするとともに、実際の手術手技についても考察を行う。

Stem Cells and Neurological Disease



Kwang Yul Cha

CHA Stem Cell Institute,
Korea

LICENSURE & CERTIFICATION

1977 : Korean Medical License (No. 18116)
1977 : ECFMG
1983 : Diplomate, Korean Board of Obstetrics & Gynecology

EDUCATION

1973 : B.A. Department of Pre-medicine, College of Science, Yonsei University, Seoul, Korea
1977 : M.D. College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea
Graduated Summa Cum Laude
1980 : M.S. Graduate School of Yonsei University, Seoul, Korea
1984-1986 : Postdoctoral Fellowship, Keck School of Medicine
University of Southern California, Los Angeles, California, USA
2003 : Ph.D. Graduate School of Pochon CHA University, Seoul, Korea

PROFESSIONAL POSITIONS HELD

1984-1997 : President/CHA Women's Hospital, Seoul, Korea
1990-1992 : President/CHA General Hospital, Seoul, Korea
1992-1997 : Vice President/Sung Kwang Medical Foundation
1997-1998 : President/College of Medicine, CHA University, Korea
1998-2001 : Visiting Professor/Obstetrics and Gynecology Department
College of Medicine, Columbia University, New York, USA
2001-2006 : President/CHA Health Systems
2005-2006 : Chairman/CHA Hollywood Presbyterian Medical Center Los Angeles, CA, USA
2006-2017 : Chairman/CHA Health Systems
1992-Present : Clinical Associate Professor/ Obstetrics & Gynecology Department College of
Medicine, Yonsei University, Korea
2017-Present : Honorary Chairman/CHA Health Systems
2018-Present : Chair/CHA Global Institute

The CHA Stem Cell Institute has revolutionized the practical use of human embryonic cells and various adult stem cells in clinical practice. Currently, human clinical trials are underway for the clinical use of stem cells and immune cells, including Age Related Macular Degeneration and Stargardt' disease using hES-RPEs, Parkinson's disease using fetal midbrain derived neuronal progenitor cells (hmNPCs), Cerebral Palsy (CP), Aging, and Stroke using umbilical cord blood cells (UCBCs), and various cancers using Natural Killer (NK) cells.

We have established that allogeneic umbilical cord blood has therapeutic potential for treating Cerebral Palsy (Stem Cells, 2013). In that study, we observed that UCB treatment ameliorated motor and cognitive dysfunction in children with CP undergoing active rehabilitation, accompanied by structural and metabolic changes in the brain.

We transplanted human fetal mesencephalic dopamine neuronal precursor cells (FMDNPCs) into 10 Parkinson's disease and observed significant improvement in performance in PS and MTP

measuring fine motor functions using CAPSIT-PD test. This observation and the analysis of the study is still ongoing.

CHA Stem Cell Institute has recently achieved considerable success in the generation of human embryonic like stem cells from dermal fibroblast via somatic cell nuclear transfer (SCNT), which marked SCNT as a valuable strategy for regenerative medicine (Cell Stem Cell, 2014). Using both SCNT development and hES-RPE (or neuronal) differentiation techniques CHA Hospital has investigated the effect of autologous transplantation of patient SCNT derived RPE which the first trial in the world to embark on the personalized stem cell medicine such as patient-tailored stem cell therapies for age-related macular degeneration and neural degenerative diseases.

In the present lecture, I will introduce the current status of our clinical applications using fetal, adult, embryonic and SCNT-based therapies, and discuss the future directions of stem cell application in regenerative medicine.

日本の生殖の展望



齊藤 英和

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

略 歴

1979年6月	山形大学医学部付属病院助手(産科婦人科学講座)
1995年4月	山形大学医学部助教授(産科婦人科学講座)
2002年3月	国立成育医療研究センター周産期母性診療センター不妊診療科医長
2013年11月～	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
2007年度～	東京農業大学大学院客員教授
2011年度～	近畿大学先端技術総合研究所客員教授
2017年度～	昭和大学医学部・客員教授

審議会等

2013年3月	内閣府「少子化危機突破タスクフォース(第一期)」委員
2013年8月～	内閣府「少子化危機突破タスクフォース(第二期)」座長

この講演のときには、皆さんも2016年のART治療総数が44万件台であることを、すでに知っていると思う。2016年も前年に比較すると上昇した。統計を取り始めてから、一度も減少することはなく、常に上昇している。しかし、前年からの上昇差も2万件台であり、最近数年間の中では最も少ない伸びとなっている。不妊治療数に影響を及ぼす因子には、生殖年齢人口、結婚・平均出産年齢、未婚率などいろいろな要因が関与しており、ARTの未来の傾向を予測するのは不可能に近い。

しかし、2018年6月の2017年人口動態統計(概数)では、2017年には約94万人の出生数があった。第2次ベビーブームの出生数209万人(1973年)であったので、2017年はピーク年に比較すると45.2%の出生数となる。ピーク年に生まれた方は現在45歳であり、今後45年間に45歳の年齢の方は45.2%まで減少するため、生殖年齢にある人口も同様に減少することになる。特に、1973年から1986年までの16年間の減少は急で、1989年はピーク時の59.6%の出生数となる。

結婚に関しても、結婚する年齢は近年男女とも遅くなっている。男性女性では1980年が27.8歳・25.2歳であったが、2015年には31.1歳・29.4歳と35年間に3.3歳・4.2歳高齢化している。また、第1子出産平均年齢も1980年が29.2歳・26.4歳であったが、2015年には32.7歳・30.7歳と35年間に3.5歳・4.3歳高齢化しており、晩婚・晩産化が進んでいる。

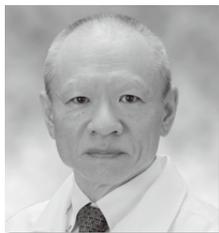
また、人生の在り方に対する多様な考え方が浸透してきており、結婚をしないことを選択する男女もでてきている。どの年齢層でも未婚化が進んでいるが、特に男女の妊娠適齢期の25～29歳では1960年の未婚率が男性46%、女性22%であったが、2015年には男性72.7%、女性61.3%に上昇した。また、35～39歳の群においても2015年で男性35.0%、女性23.9%が未婚であり、未婚化が進行している。

このような日本の現状の中で、生殖補助医療は増えており、特に生殖補助医療においても、症例の高齢化

が問題になっている。2007年の生殖補助医療の治療は症例ごとのオンラインとなり、詳細な状況を検討することができるようになった。日本における年齢群ごとの出生数を検討してみると、年齢群が高くなるほど、生殖補助医療による出生率が高くなっている。これ以外にも解析することにより、生殖補助医療で今後考慮していかなければならない点についてもあきらかとなってきた。

本講演では、このような日本の現状や生殖補助医療の現状、問題点を解説し、日本の生殖の今後の在り方について、展望したい。

新発想ファミリープランニングARTは 女性活躍推進の旗手となる



安藤 寿夫

豊橋市民病院
総合生殖医療センター
センター長

略 歴

1987年 名古屋大学医学部医学科卒業
市立岡崎病院(現：岡崎市民病院)研修医
1993年 名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了
Washington University (St. Louis) Research Associate
1995年 名古屋大学医学部産婦人科学講座助手
2002年 名古屋大学医学部附属病院産科婦人科講師
2006年 名古屋大学医学部附属病院産科婦人科助教授
豊橋市民病院不妊センター部長
2007年 豊橋市民病院総合生殖医療センター部長
2010年 豊橋市民病院総合生殖医療センター長/産婦人科(生殖医療)部長

たとえば子どもの頃には3人くらい子どもがほしいなあと夢を描いていても、結婚する頃には2人くらいが現実的と妥協し、不妊という現実と直面すると先が見えなくなる。不妊症はカップルの病気であり、かつて治療手段は限られていた。しかし、この半世紀で飛躍的に発展してきた生殖補助医療(ART)により、世界中で800万人以上の新しい生命が誕生し、少なくとも1,300万人以上の不妊症患者の希望がかなえられた。

我が国のART治療総周期数は世界一であり、人口比でもアメリカの4.6倍、ヨーロッパの1.7倍と断然トップであるが、高い医療水準の割には生産数で伸び悩んでいる。その主な要因は、対象カップルの高年齢化であり、仕事に打ち込みながら職場に迷惑をかけまいと必要最小限の休暇を取得して治療に励む女性に対して、比較的マイルドな調節卵巣刺激を経て周産期負荷の少ない単胚移植(SET)を選択する治療方法にある。

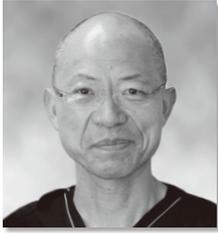
医療において治療とは、病気で健康が損なわれた状態をその時々で改善する行為である。しかし、最近では健康長寿をいかに得るかという中長期的戦略が医療界全体に醸成されつつある。ARTの特殊性は、不妊症における病態を改善していないことにある。特に生殖に与える加齢の進行や加齢に関連した生殖周産期疾患や生活習慣病が加わると、1人目がARTであれば2人目以降がARTとなる可能性は極めて高くなる。また、1人目の治療にどれだけの期間を費やしたかも影響し、1人目がARTでなかったとしても2人目以降でARTを必要とする可能性が30代後半以上では高まることになる。

生殖医療では時間軸は重要であり、最後の子どもを西暦何年何歳の時に産み終えるか、その時の夫の年齢は何歳か、更には子どもが人生の節目を迎えるときに家族の年齢は、生存や健康状態がどうなっているかに至るまで展望する時代が急速に訪れている。なるべく生殖医療に頼らず、生殖医療の中でもARTを必要と

せず、各々のreproductive life planに沿った人生となれば理想である。しかし、人生の時間軸が少なからず受動的とならざるを得ないのが文明社会であり、少子化による労働力人口減少という危機的転換点を迎えている我が国において、女性活躍を社会が必要としている矛盾がフラストレーションを形成しているように感じる。

ファミリープランニングARTは、子どもを何人望み最後の子どもを健康に産み終えるのは何歳かを積極的にカップルに考えてもらい、その医学的妥当性を精査したうえで、逆算してそのカップルに対する生殖医療のトータルプランを提示して、最後の子どものためのARTを前倒して今行うことも効果的な選択肢とする新発想である。女性への心理的・身体的負荷を軽減し女性活躍を推進する社会的貢献の旗手として、凍結技術や胚評価技術を向上させてSETを推進してきた我が国の歴史的強みを生かしながら、ARTを行う我々医療者がファミリープランニングARTの具体的ストラテジーを確立していく新たな時代を迎えている。

生殖医療での超音波の役割と3Dを用いた新たなアプローチ



吉田 淳

木場公園クリニック
理事長

略 歴

- 1986年 愛媛大学医学部卒業
東京警察病院産婦人科
- 1991年 池下レディースチャイルドクリニック
- 1993年 高度医療研究所・中央クリニック非常勤医師
- 1994年 東邦大学医学部第一泌尿器科学講座特別大学院研究生
- 1999年 木場公園クリニック院長

産婦人科専門医，医学博士(男性不妊症と染色体異常)，生殖医療専門医，臨床遺伝専門医
1997年日本不妊学会賞受賞

晩婚化や結婚の多様化が進む社会背景もあり，不妊症は増加傾向をたどる．不妊症の7つの基本検査として，内診・視診，超音波検査，基礎体温，頸管粘液検査，子宮卵管造影，精液検査，ホルモン検査があるが，なかでも超音波検査は重要な項目であり，生殖医学領域の画像診断の中心であることは言うまでもない．初診時超音波検査に始まり妊娠確認まで，超音波検査は重要な役割を担い，我々臨床医の目である．その超音波診断装置は分解能が向上し高画質で観察できるようになり，また2Dでの観察にとどまらず3Dが主流となる時代となった．今回の講演では生殖医学領域での超音波の役割を再度確認しながら3Dを用いた新たなアプローチを紹介する．

0-1 精子凍結前における分離洗浄処理の有無で融解後の精子状態に与える効果の検討

宮本 拓真¹⁾, 佐藤 学¹⁾, 中岡 義晴¹⁾, 森本 義晴²⁾

1) IVF なんばクリニック

2) HORAC グランフロント大阪クリニック

【目的】

生殖補助医療において精子凍結保存は必要不可欠な技術であるが、凍結融解後の精子死滅による全体数の減少や浸透圧の変化によって精子の膜が膨張してしまう等、精子への負荷もかかってしまう。精子数の減少のため当院での凍結精子の使用は顕微授精のみに限定している。これは、患者へのコスト的負担を大きくするだけでなく、原精液の精液所見が悪い患者の場合、使用可能精子がなくなる可能性がある。通常精子凍結は洗浄後に行われることが多いが、精漿に含まれるたんぱく質が凍結時の精子保護になる報告があり、融解後精子の改善に繋がる可能性が考えられる。そこで今回凍結前に洗浄処理の有無で融解後の精子状態が変化するか検討を行った。

【方法】

精液検査後の余剰精液で精液量が2ml以上の同意の得られた30症例を対象とした。同一症例の精液を1mlずつ分け、精液を凍結保護剤(Sperm maintenance medium, Irvine)と3:1で混合、凍結し、精液

群とした。もう一方は、精液1mlをIsolate(Irvine)で密度勾配遠心(300G, 20分, 以下DGC)を行い、遠心洗浄後に同様に凍結して洗浄群として以下の検討を行った。検討①融解後に両群とも遠心洗浄法で処理して比較。検討②融解後に精液群はDGC後に洗浄処理、洗浄群は融解後に遠心洗浄後に比較。検討③融解後に精液群はDGC+Swim-up法を行い、洗浄群は遠心洗浄+Swim-up後に比較。それぞれ10症例ずつ精子回収率、運動精子回収率、凍結融解前後での奇形増加率の検討を行った。

【結果】

全ての検討に用いた原精液の所見に差はなくWHO基準を満たしていた。検討①奇形増加率が洗浄群(1561.3%)に比べ、精液群(87.5%)は有意に低かった。精液群において融解処理後に精子の凝集塊が生じていた。検討②では洗浄群の精子回収率94.4%、運動精子回収率37.5%に比べ、精液群は精子回収率12.2%、運動精子回収率7.9%と有意に低かった。検討③では両群間に差は認められなかった。

【考察】

検討①で精液群において奇形増加率が下がったものの精子の凝集が目立ち、とくに検討②および③ではDGCの遠心分離による精子分離に障害が生じた。本検討では精液で凍結することで精子膨化発生は抑えられたものの精子数の確保が課題となった。遠心分離前に稀釈混合するなど前処理することで精子凝集発生を抑えることができるかもしれない。精子凍結前に遠心分離を省くことは遠心分離に要するトータル時間を短縮でき、精子への物理的負荷を軽減するメリットもあると考えられる。

0-2 外気温が精子の運動性に及ぼす影響について

岸田 拓磨, 菊地 裕幸, 山田 健市, 菅野 弘基, 岸田 理英, 佐藤 那美, 馬場 由佳, 結城 笑香, 片桐 未希子, 吉田 仁秋

仙台ARTクリニック

【目的】

当院では、患者が精液を自宅等で採取し持参(以後、持参)する場合、タオル等で包み保温するように指導している。しかしタオルで包んでも、受付の際に容器が冷たく感じる検体がある。精液が冷却されることで精子の運動性に影響を及ぼす場合、冬期中の持参方法の改善に取り組む必要がある。そこで今回我々は、同一症例の冬期と夏期に自宅あるいは院内で採取した精液の検査結果を比較し、精液が低温に曝されることで精子の運動性に影響を及ぼすかどうか検討した。

【方法】

2016年1月から2018年2月の間、宮城県仙台市の月間平均気温を参考に、6月から9月(月平均気温:18.5~24.2℃)を夏期、12月から3月(月平均気温:1.6~4.9℃)を冬期とした。(検討1)夏期と冬期の両期間中にそれぞれ持参精液を用いてAIHを実施した99症例を対象に、同

一症例の夏期と冬期に持参した精液の検査結果を比較した。(検討2)冬期中に院内採取と持参の精液をそれぞれ使用してAIHを実施した24症例を対象に、同一症例の冬期における院内採取精液と持参精液の比較を行った。比較項目は精子調整前の精液量、精子濃度、運動率、調整後の総運動精子数とした。なお、精子調整は密度勾配遠心処理後、沈渣を精子洗浄液で洗浄し、最終調整量を0.2mlに濃縮することで実施した。

【結果】

(検討1)夏期と冬期の持参精液を比較すると、精液量と精子濃度には有意な差は見られなかったが、運動率(夏期平均:52.5% vs. 冬期平均:42.0%)と調整後の総運動精子数(夏期平均:750万個 vs. 冬期平均:380万個)に有意な差が見られた。(検討2)冬期中において院内採取精液と持参精液を比較すると、精液量、精子濃度には有意な差は見られなかったが、運動率(院内採取平均:48.5% vs. 持参平均:34.2%)と調整後の総運動精子数(院内採取平均:410万個 vs. 持参平均:180万個)に有意な差が見られた。

【考察】

持参中に精液が冷気に曝されることで精子の運動能が低下し、調整後の運動精子数が減少することが示された。AIHにおいて、子宮内に注入する精子数の減少は妊娠率に影響することが推測される。また、今回の結果から、タオル等で容器を包む指導方法では保温機能が低いことが判明したため、今後は保温方法の改善に取り組むたい。

0-3 冬期の精液持参中の温度低下を防ぐ工夫：フードコンテナの保温性について

岸田 拓磨, 奥村 麻弥, 戸内 宣子, 菊地 裕幸,
片桐 未希子, 吉田 仁秋
仙台 ART クリニック

【目的】

当院ではこれまでに患者が自宅等で採取し当院へ持参するまでに精液が低温に曝されることで、精子の運動性が低下することを示してきた。さらに、今回の予備研究として精液を入れた容器をタオルやアルミホイルで包むことによる保温効果を検討してきたが、それらの保温性能は低く、精子の運動性の低下を抑制することはできなかった。今回、フードコンテナを保温容器として用いることで、精液の保温性を高め、精子運動性を維持することができないか検討を行った。

【方法】

検討1) 精液の持参方法を把握するため、自宅から当院までの移動時間と移動中の携帯方法についてアンケート調査を実施した。対象は2018年1月から2月に精液を持参した患者(100名)とした。

検討2) サーマス社製のフードコンテナの保温効果について調査した。精液検査後の同意が得られた余剰精液(12症例)を3等分し、5mlチュー

ブに入れて以下の条件下で60分間保存した。(1) フードコンテナ内に入れ、冬期の外気温を想定して5℃に設定した冷蔵庫で保存(5℃コンテナ群)、(2) 冷蔵庫でそのまま保存(5℃群)、(3) 室温(約25℃)でそのまま保存(室温群)。保存後、精液温度、高速直進運動(20μm/秒)精子濃度(以後、PMSC)、運動精子濃度(MSC)、精子調整後の運動精子濃度(以後、調整MSC)を測定し、各群間で比較した。なお、精子調整は密度勾配遠心処理後、沈渣を精子洗浄液で洗浄し、最終調整量を0.2mlに濃縮することで実施した。

【結果】

検討1) 当院までの移動時間は平均34.8分(最短:1分, 最長:210分)であり、60分以内との回答が全体の90%を占めた。携帯方法は、「バッグ」が58.2%、「服の間やポケット」が41.8%であった。

検討2) 60分保存後の平均精液温度は5℃コンテナ群が20.7℃、5℃群が11.4℃、室温群が25.2℃であった。5℃群は他の2群と比較してPMSCとMSC、調整MSCにおいて有意な低下が見られた。一方、5℃コンテナ群と室温群を比較した場合、PMSCとMSC、調整MSCに有意な差は見られなかった。

【考察】

保温容器としてフードコンテナを使用することで、アンケートで90%の患者が移動時間として回答した60分以内であれば、低温に曝しても精液中の温度低下を緩和し、精子の運動性を保持した状態で保存できることが示された。今後、患者に対して精液を保温することの重要性を啓蒙していきたい。

0-4 3種類の密度勾配液を用いた人工授精時の精液所見と妊娠率の比較

松田 彩花, 岸 加奈子, 横田 梨恵, 古橋 孝祐, 江夏 徳寿,
辻 優大, 伊藤 宏一, 水澤 友利, 松本 由紀子, 苔口 昭次,
塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

精子調整には様々な種類が存在し、精子調整方法も施設によって異なる。

2層密度勾配遠心法はswim-up法に比べると、臨床妊娠率が有意に高いという報告がある。

当院では人工授精を実施するにあたり、密度勾配分離法を用いて精液の調整を行っている。精子調整液の違いによって精液所見や妊娠率に差が生じるのか調べるために、今回我々は精子調整用に市販されている比重が異なる3種類の調整液(以下A液、B液、C液(パーコール))を用いて、精液調整前後の運動精子濃度とその濃縮率、調整後の平均直線速度分類良好精子濃度、また人工授精後の化学的妊娠率を比較検討したので報告する。

【方法】

2016年8月～2017年11月に人工授精を実施した患者のうち、原精液の総運動精子数が 10×10^6 以上を検討対象とした。周期数はA液:608、B液:561、C液:978で、計2,147周期であった。検討項目として、各

群の調整前後の運動精子濃度を算出し、その濃縮率、調整後の平均直線速度分類良好精子濃度、また化学的妊娠率について比較した。密度勾配液の調整法は、A液とC液はヒト血清アルブミンを10%添加したハンクス液を等倍で希釈し、B液はB液専用の調整液を等倍希釈した。調整方法は、3群の調整液に原精液を重層し、遠心分離(300g×20分)を行った後、上清を除去し、ヒト血清アルブミンが10%添加されたハンクス液、またはB液専用の調整液を0.5ml加えた。調整後、精子を測定し、人工授精を施行した。比重は標準比重計を用いて測定を行い、A液:1.106、B液:1.118、C液:1.124となり、A液が一番比重が低かった。また調整前後の精子の測定にはSMAS(精子運動解析装置)を用いた。

【結果】

調整後の運動精子濃度は調整前と比較して、A液51.9%、B液27.3%、C液15.6%に濃縮され、A液及びB液の濃縮率はC液に比べて有意に高かった($p < 0.05$)。調整後の平均直線速度分類良好精子濃度はA液がB液とC液に比べて有意に高かった($p < 0.05$)。また人工授精後の化学的妊娠率は、A液7.4%、B液7.0%、C液6.5%であり、3群間での有意な差は認めなかった。

【考察】

今回の結果より、調整後の運動精子濃度の濃縮率はC液に比べて比重が低いA液及びB液が有意に高く、運動精子をより多く回収する為に有用な密度勾配液であることが示唆された。人工授精後の妊娠率は密度勾配液による差を認めなかった為、今後は子宮内膜症や子宮筋腫合併症などの女性因子、また人工授精施行回数なども考慮し、より良い精子調整を模索していく必要があると考えられた。

0-5 精液調整後の精子の室温保存が臨床成績に及ぼす影響

金子 繁, 上野 智, 内山 一男, 沖村 匡史, 小林 保,
加藤 恵一
加藤レディスクリニック

【目的】

精巣の温度は、精子の形成および保存のために体温より2～3度低くなっていることはよく知られている。近年、精液調整後の精子を体温と同じ温度で長時間保存することによって活性化酸素およびDNA fragmentationが増加することが報告されているが、臨床成績との関連を示した報告は少ない。今回、精液調整後の精子の室温保存が臨床成績に及ぼす影響を後方視的に検討した。

【方法】

2017年10月から2018年5月の間に、クロミフェン単独による低卵巣刺激周期にて採卵を行った採卵施行回数3回以下の患者で、新鮮射出精子を使用し、c-IVFおよびICSI施行となった成熟卵子を対象とした。媒精までの間、精液調整後の精子を加温されていない加温型インキュ

ベーターにて保存したものを室温群、従来通り37度に加温された加温型インキュベーターにて保存したものを37度群とした。それぞれの群におけるc-IVF(室温群:172周期, 平均年齢38.2±3.5, 37度群:166周期, 平均年齢38.5±3.5)およびICSI(室温群:307周期, 平均年齢37.9±4.0, 37度群:309周期, 平均年齢37.7±4.0)施行後のday2単一新鮮胚移植における臨床妊娠率(胎嚢確認)および流産率を比較した。また、それぞれの群の余剰胚における、胚盤胞発生率および良好胚盤胞発生率を比較した。

【結果】

室温群および37度群における、day2単一新鮮胚移植後のc-IVF由来胚の臨床妊娠率(27.3% vs.20.5%)および流産率(9.4% vs.17.1%)、ICSI由来胚の臨床妊娠率(23.8% vs.23.0%)および流産率(12.0% vs.8.9%)に有意差は認められなかった。また、c-IVF後の余剰胚の胚盤胞発生率(72.4% vs.68.8%)、良好胚盤胞発生率(59.0% vs.56.3%)、ICSI後の余剰胚の胚盤胞発生率(66.5% vs.67.7%)および良好胚盤胞発生率(56.5% vs.56.7%)に有意差は認められなかった。

【考察】

今回の検討では、両群において同等の臨床成績が得られた。しかしながら37度で精子を保存することにより、ネガティブな報告もあるため、今後症例の増加とともにさらに詳しく分類し検討していく。

0-6 Rapid-iを用いた少数精子の凍結法: TESE 36症例の追跡調査

長尾 洋三, 水本 茂利, 渡辺 瞳, 田中 啓子, 奥田 紗矢香,
仲宗根 巧真, 村上 正夫, 蔵本 武志
蔵本ウイメンズクリニック

【背景】

ARTでは、重度の男性不妊症に有効な少数精子の凍結法の関心が高いが、報告例が少なく、生児獲得も症例報告に限られる。当院は2011年に報告した新規法を臨床で継続使用しており、ここでは更新データを報告する。

【方法】

2011年11月～2018年1月、閉塞性無精子症(14症例, A群)、非閉塞性無精子症(9症例, B群)または重度乏精子症(13症例, C群)患者のTESE後に回収した精子A, 647個(運動率93.0%); B, 298個(運動率82.6%); C, 283個(運動率86.6%)をRapid-iの容器(1-14個/本)に凍結保存した(5-81個/患者)(凍結剤: K-SISCまたはSperm Freeze)。融解精子をICSIに用い、受精卵を凍結保存した。2018年3

月までに融解胚移植を行った周期の周産期状況を含む臨床データを調べ、本法の有効性を検討した。

【成績】

回収率/融解精子、運動率/回収精子、2PN胚率/ICSIは、A群(40周期)がそれぞれ87.5%、65.3%、47.1%、B群(14周期)が89.6%、42.8%、29.3%、C群(16周期)が89.2%、65.7%、40.0%だった。凍結胚数(2PN、D2/3、D5/6)はA群がそれぞれ14、24、15個、B群が9、12、1個、C群が13、6、3個だった。臨床的妊娠率/ETと流産率/妊娠はA群がそれぞれ(23周期)47.8%と27.3%、B群が(13周期)30.8%と50.0%、C群が(10周期)60.0%と16.7%だった。継続妊娠/生児獲得の件数は8(A)、2(B)、5(C)名だった。A群の7名(双胎2名)(男児3名、女児6名、在胎週数38.3±0.8週、体重2704.0±159.9g)とC群の5名(双胎1名)(男児3名、女児3名、在胎週数38.4±1.0週、体重2796±214.5g)が生児を得た。生児のうち、A群の1名に副耳が見られた。

【結論】

本簡易法は融解精子の回収率が高く、ICSI後に正常受精と良好胚を確認した。これまで生児も15名得ており、重度の男性不妊症に有用であると考えられた。これにより本法の長所として、精子回収の時間と労力の大幅な軽減、反復TESEの弊害、採卵当日に精子が見つからない等のリスク回避が大いに期待できることがあげられる。現在も症例数の蓄積と予後の追跡により有効性の検証を続けている。

0-7 MHHに対し自院男性不妊外来でのhCG + FSH併用療法にて自然妊娠に至った1例

鍋田 基生¹⁾, 大内 茉湖¹⁾, 松本 綾香¹⁾, 長谷川 麻理¹⁾, 坂井 和貴¹⁾, 伊木 朱有美¹⁾, 岩端 威之²⁾, 岡田 弘²⁾

1) つばきウイメンズクリニック
2) 獨協医科大学埼玉医療センター

【緒言】

手術時の下垂体部損傷に起因する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 (male hypogonadotropic hypogonadism: MHH) による無精子症患者に対し自院男性不妊外来にてhCG + r-hFSH併用療法を行い自然妊娠に至った1例を経験したので報告する。

【症例】

28歳男性(妻26歳)。2011年4月、近医脳神経外科において下垂体近傍の頭蓋咽頭腫に対して経鼻的経蝶形骨洞的腫瘍摘出術が施行された。手術後より汎下垂体機能低下症の診断にて副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンの補充療法が開始され、現在も継続されている。術後、射精障害を認め、近医泌尿器科にてテストステロン補充療法により射精可能となった。2015年12月、挙児希望目的に妻が産婦人科クリ

ニックである当院を受診した。当院での精液検査にて無精子症であったため、当院男性不妊外来を受診した。精巣容量は左右ともに8mLと矮小であった。血液検査はLH 0.8mIU/mL, FSH 2.6mIU/mLと正常範囲であった。近医にてテストステロン補充療法を継続されており、テストステロンは4.21ng/mLであった。LH-RHテストでは反応性を認めなかった。以上より下垂体部損傷による後天性MHHと診断された。2016年9月よりテストステロン補充療法からhCG + r-hFSH併用療法に変更したところ、3か月後の11月末には精液検査で正常基準値の精子が確認され、さらに3か月後の2017年2月には、自然妊娠が成立した。2017年11月、3,138gの女児を経産分娩した。母児ともに経過良好である。

【考察】

通常は若年のMHH症例には、挙児希望が無くとも将来の挙児希望を考慮して、生理的なhCG補充療法でまず治療を開始して男性化を促し、挙児希望が出た時にhCG + r-hFSH併用療法に切り替える。MHHは治療可能な男性不妊症であり、本症例でもhCG + r-hFSH併用療法の有効性が確認された。挙児希望の無精子症の中にMHHが潜んでいることがあり、男性不妊専門医による早期の診断、治療が重要である。また産婦人科クリニックにおける男性不妊外来の重要性、およびアンドロロジーに精通した泌尿器科医との連携の必要性が認識された。

【結語】

MHHによる無精子症患者に対し自院男性不妊外来でのhCG + r-hFSH併用療法にて自然妊娠に至った1例を経験した。

0-8 POIで妊娠に至った症例

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

早発卵巣不全(POI)の症例では排卵誘発をしても卵胞が育たないことや採卵までに時間を有することも多い。当院ではGnRHa点鼻薬(以下点鼻薬)の長期投与とhMG投与の排卵誘発、またクロミフェンとhMG投与の排卵誘発を行い妊娠に至った症例を経験したので報告する。

【症例1】

31歳, AMH 0.10ng/mL未満, FSH 84.0IU/L. IVF2回目, Kaufmann療法を2周期行うもFSH低下せず。点鼻薬投与後、小卵胞を認めた時点でhMGを連日投与しcd71の採卵において、卵子を1個回収したがGVの為IVMへ、翌日MIIとなりICSI施行、Day5胚盤胞で凍結保存。ホルモン補充周期に移植し妊娠成立、3,416gの女児を出産。

【症例2】

37歳, AMH 0.10ng/mL未満, FSH 50.71IU/L. IVF3回目, cd3にて小卵胞確認した時点で点鼻薬, hMGの投与を開始するもcd8に卵胞確認できず, hMG投与を中止し点鼻薬のみ継続。cd65にて再び小卵胞確認した為hMGを投与開始。cd70に採卵, MII1個回収しICSIを行った。Day6にて胚盤胞となった為凍結保存。ホルモン補充周期に移植し妊娠成立、3,200gの女児を出産。

【症例3】

35歳, AMH 0.10ng/mL未満, FSH 33.91IU/L. IVF2回目, cd3より点鼻薬開始しcd31に小卵胞確認した為hMG投与開始。cd40に採卵, MII1個回収, ICSI行うも胚盤胞にならず。その後プレマリンにて誘発するも胞状卵胞は出現せず。点鼻薬投与後cd15に小卵胞確認しhMG開始。cd33に採卵, MII1個回収しICSIを行い、Day5にて胚盤胞獲得。新鮮胚移植し妊娠成立、2,960gの男児を出産。

【症例4】

34歳, AMH 0.10ng/mL未満, FSH 35.03IU/L. IVF5回目, 自然発育で様子をみた後, cd22で小卵胞を確認しクロミフェンの服用を開始。cd29よりhMG投与を開始した。cd34に採卵, MII1個回収しICSIを行いDay5で胚盤胞を獲得。新鮮胚移植し妊娠成立、3,384gの男児を出産。

【症例5】

27歳, AMH 0.30ng/mL. 無月経の為他院にてKaufmann療法していたが、結婚後挙児希望となり不妊治療開始。IVF4回目, Kaufmann療法を2周期後, cd3に小卵胞確認しクロミフェン服用とhMG投与開始。cd13に採卵, MII4個回収, ICSIを行いDay6にて胚盤胞となった為凍結保存。ホルモン補充周期に移植し妊娠成立したが、GS確認後に流産。

【考察】

GnRHaの長期投与による排卵誘発はPOI症例に対して有効である可能性が示唆された。また、クロミフェンを用いることで短い誘発期間でも妊娠例を確認できたことから、POI症例に対する誘発方法の選択肢が広がります患者への負担も減らすことができる可能性が示唆された。

0-9 当院で経験した挙児希望のある子宮体癌10症例における不妊治療の転帰

小川 尚子, 加藤 裕之, 大塚 未砂子, 吉岡 尚美,
水本 茂利, 村上 貴美子, 蔵本 武志
蔵本ウイメンズクリニック

【目的】

子宮体癌は我が国において増加傾向にあり、多くは閉経後に発症するが、比較的若年者に発生することもあり、挙児希望がある場合には妊孕性温存療法が強く望まれる。妊孕性温存療法後に、当院で不妊治療を希望する患者も増加傾向にあるため、当院で経験した挙児希望のある子宮体癌の症例の検討を行った。

【方法】

2009～2018年に当院で経験した子宮体癌の10症例について後方視的に検討した。挙児希望で不妊治療目的に当院を受診したのち子宮体癌の診断に至った症例が7症例、子宮体癌と診断され妊孕性温存療法(高用量MPA療法+全面掻爬術)を施行された後に不妊治療目的に当院を初診した症例が3症例であった。10例の症例背景および子宮体癌に対する治療、不妊治療の成績等について検討を行った。

【結果】

子宮体癌の診断時年齢は、29～43歳(平均35.6歳)、経産は1例の

みで、平均BMIは23.4、月経不順を認めた症例は5症例、そのうちPCOSは2症例であった。

他院で子宮体癌と診断されMPA療法を施行された後に、不妊治療目的で当院を初診したのは3例、その他の7例は挙児希望で当院を初診したが、経膈超音波断層法で子宮内膜の不整や子宮内膜ポリープを疑い、子宮鏡手術や子宮内膜細胞診を施行したことを契機に診断となった症例であった。不正出血を自覚している症例はなかった。

MPA療法後に当院で不妊治療を行ったのは7例で、1例は現在MPA療法中、1例はMPA療法後に転居、1例は妊孕性温存療法の適応外と判断され子宮全摘出術を施行された。不妊治療を行った7例中6例(ART:5例、一般不妊治療:1例)で臨床的妊娠が成立した。そのうち1例は、ARTで3回妊娠し3回出産したが、全ての出産で癒着胎盤の所見を認め、最終的に子宮全摘出術を施行された。1例は子宮内膜の菲薄化および癒着を認め、現在もARTを行っているが妊娠は成立していない。現在のところ、当院の不妊治療中における子宮体癌の再発例は認めていない。

【考察】

通常の挙児希望症例の中にも、子宮体癌の症例が隠れている可能性がある。早期発見により、妊孕性温存療法が可能であった症例が殆どだが、中には子宮全摘出術を余儀なくされた症例も認めた。子宮内膜全面掻爬術を併用する高用量MPA療法後の症例では、子宮内膜の菲薄化や癒着により不妊治療に苦慮する症例も見られるが、必要に応じて早めにARTを行うことで、高い不妊治療成績が得られることがわかった。ただし、MPA療法は再発率の高い治療であるため、再発症例の早期発見および治療のためには、腫瘍治療施設と密に連携を行いながら不妊治療を行うことが重要である。

0-10 愛媛県におけるがん・生殖医療の現状

大橋 いく子¹⁾, 景浦 瑠美¹⁾, 小泉 あずさ¹⁾, 徳本 愛佳¹⁾,
平尾 綾子¹⁾, 矢野 浩史¹⁾, 杉山 隆²⁾

1) 矢野産婦人科

2) 愛媛大学医学部産婦人科

がん患者の予後向上に伴い、QOL改善として妊孕性温存は重要な課題である。挙児の可能性を喪失する精神的ショックは、がん治療に対する意欲を無くし、生きる希望も失いかねない。当院は2007年から日本A-PARTによる「血液疾患未婚患者における卵子採取ならびに凍結保存」の臨床応用に参加し、がん生殖医療に取り組んできた。未婚

者には卵子の、既婚者には受精卵の凍結保存(保存)を行っている。未婚者は白血病、MDSなどの血液疾患、既婚者は乳がんがほとんどであり、一組の乳がん患者夫婦に児が得られている。

最近のがん治療の進歩は目覚しく、更に卵巣組織の新たな凍結融解技術の登場により、多くのサバイバーががん・生殖医療の恩恵を受ける事となった。また、2017年に発刊された「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン(日本癌治療学会)」は、がん専門医にとって、がん生殖医療は不可避なものとなった。個々の施設の努力だけでは、がん生殖医療には対応できない。地域で対象となるがん患者に適切な情報を提供して効率的な医療を提供するためには、多施設にわたるがん専門医と生殖医療専門医との連携が必要であり、全国的にネットワークの構築が始まっている。愛媛県では愛媛がん生殖医療ネットワーク(Ehime Oncofertility Network: EON)(代表:愛媛大学杉山隆教授)が立ち上がり活動を始めた。愛媛県におけるがん生殖医療の現状について報告する。

O-11 当院におけるPiezo-ICSIの有用性についての検討

小泉 あずさ, 平尾 綾子, 徳本 愛佳, 大橋 いく子,
矢野 浩史
矢野産婦人科

【目的】

当院では顕微授精の際、スパイクがついたICSI針で透明帯を貫通し細胞膜を吸引することで破膜する方法（従来法）を行ってきた。対して、Piezo-ICSI（ピエゾ法）はインジェクションピペット先端に微弱な振動を与えることで、透明帯及び細胞膜を破膜するICSIの一つの手法である。我々は更なる成績改善を図るため、2017年よりピエゾ法を導入した。今回、従来法とピエゾ法の受精および培養成績の比較を行い、ピエゾ法の有用性について検討した。

【方法】

2016年1月～2018年4月において、従来法を行った221周期675個、ピエゾ法を行った156周期476個の成熟卵を対象とした。従来法とピエゾ法の正常受精率、変性率、胚利用率を比較した<検討1>。さらに、ICSI時のピペット刺入後、卵子中央まで押し進める間に破膜せず十分伸展した卵子（高伸展卵子）と、伸展されないうちに細胞膜が破れた卵

子（低伸展卵子）に分け、正常受精率、変性率、胚利用率について従来法とピエゾ法で比較した<検討2>。

【結果】

正常受精率（従来法 vs ピエゾ法）は71.9% vs 77.7%、変性率11.3% vs 6.3%、胚利用率37.3% vs 42.0%であり、ピエゾ法において有意な正常受精率の上昇と変性率の低下を認め（ $p < 0.05$ ）、胚利用率は上昇傾向を示した<検討1>。高伸展卵子における正常受精率（従来法 vs ピエゾ法）は74.2% vs 82.0%、変性率8.8% vs 0.8%、胚利用率37.6% vs 45.7%となり、ピエゾ法において有意に正常受精率、胚利用率が上昇し、変性率は低下した（ $p < 0.05$ ）。低伸展卵子では正常受精率49.2% vs 58.0%、変性率34.9% vs 30.7%、胚利用率33.9% vs 25.3%となり、正常受精率、変性率に改善傾向を認めたが、有意差はなかった<検討2>。

【考察】

ピエゾ法の導入により、従来法と比べて有意に受精成績が改善した。特に、高伸展卵子では、ピエゾ法を行うことで卵細胞膜突破時の細胞質の吸引を回避できるため、卵子への負荷が低減され、変性率が低下したと考えられた。その結果、正常受精率が上昇し、より多くの移植可能胚を得ることができたピエゾ法は有用であると考えられた。また、低伸展卵子においても受精成績の改善傾向を認めたが培養成績には差はなかった。今後、卵細胞膜の伸展性の低い卵子に対するICSI技術を改良することで、さらなる受精および培養成績の改善が期待できると思われる。

O-12 ICSIの操作過程が卵細胞質の辺縁局所の変形におよぼす影響

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

【背景と目的】

ICSIでのピペット操作に伴う卵細胞質の変形は避けることのできないものである。一連の操作過程での紡錘体への影響を最小限に抑えるために第1極体（あるいは可視化された紡錘体）をピペットの軌道である卵子赤道面から最も遠位に、つまり6時あるいは12時方向に配置しICSIを実施することが定石となっている。しかし、紡錘体の位置する卵子辺縁局所の細胞質が、ICSI操作に伴って機械的にどのような影響を受けるのかは明らかでない。そこで、本研究では、ICSI操作に伴う卵細胞質の辺縁局所の空間的な変形を定量化し比較することを試みた。

【対象と方法】

通常のICSI症例における19個の卵子を対象とした。ICSIの操作過程は一般的な光学系をもつ倒立顕微鏡とデジタルカメラで動画撮影された。測定点は、穿刺の開始される3時方向を0度とし、30度（2時）から150度（10時）までの範囲で15度毎に卵細胞膜から10 μ mの位置とした。モーション解析ソフトウェアを用いて測定点がトラッキングされ座標の変化が取得された。

例えば、30～60度の角度範囲においては、卵子円周に対する水平方向の伸縮は30度と60度との測定点の座標を結ぶ線分（L: Line）の長さで表された。また、垂直方向の伸縮は45度の測定点の座標からLへの垂線（PL: Perpendicular line）の長さで表された。ピペット挿入開始時のLおよびPLの長さを100として、それらに対する相対値の増減を伸縮度として定義した。

これらより算出された卵細胞質の局所的な伸縮度を各々の角度範囲（30～60度、60～90度、90～120度、20～150度）の間で比較した。

【結果】

Lの伸縮度（中央値）において、角度範囲90～120度（6.1）が30～60度（20.8）、60～90度（11.0）および120～150度（10.1）に対して有意（ $p < 0.05$ ）に低値を示した。PLの伸縮度（中央値）において、角度範囲90～120度（55.0）が30～60度（144.4）より有意（ $p < 0.01$ ）に低く、60～90度（94.6）と120～150度（54.9）との中間の値であった。

【考察と結論】

本研究では、30～60度の卵子辺縁の細胞質の変形は明らかに大きく、60～90度に比べて90～120～150度のその変形はより小さくなる傾向が示された。ピペット進行時の漏斗形状の形成が細胞質の移動を促す様子も観察されており、“漏斗形成から遠位である”という要因がこの傾向に貢献しているのかもしれない。実際のICSIにおいては、11時あるいは10時方向へ傾けた第1極体（望ましくは可視化された紡錘体）の配置を検討しても良いのかもしれない。

O-13 Ovarian freezing + IVM of released eggs

Dimitry Nikiforov¹⁾, Cheng Junping²⁾,
Pors Susanne Elisabeth²⁾, Kristensen Stine Gry²⁾,
Andersen Claus Yding²⁾

1) Laboratory of Reproductive Biology at Rigshospitalet Copenhagen University Hospital and Okayama University

2) Laboratory of Reproductive Biology, University Hospital of Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

【目的】

Can immature oocytes found in the medium after cortical tissue preparation for cryopreservation, constitute a reliable source of mature eggs?

【方法】

A total of 25 patients with the mean age 28, who had one ovary excised for fertility preservation, were included. After

collection, oocytes were divided into 3 groups: COCs with large amount of cumulus, small ones and naked oocytes. After maturation measurements of egg's cytoplasm were taken and related to the maturation outcome.

【結果】

36 immature oocytes per patient were collected with the range of 7-100 cells. 31 % (N=277) of all oocytes matured to the MII stage within 48 hours. On average each patient had 11 mature oocytes. Maturation rate for the oocytes from large COCs was 52%, small COCs matured with the rate of 22.7%, while success rate for the naked ones was only 12 % (p<0.001). Oocytes matured to MII had a significantly larger diameter than MI and GV ones (p<0.001).

【考察】

The unexpected developmental capacity of immature oocytes from small antral follicles is likely to augment chances for conception for some patients. The use of IVM oocytes collected from small antral follicles during normal IVF may be of interest in the future.

O-14 PCOS 症例における In Vitro Maturation の有用性

山田 健市, 菊地 裕幸, 菅野 弘基, 岸田 拓磨, 岸田 理英,
佐藤 那美, 馬場 由佳, 結城 笑香, 片桐 未希子,
吉田 仁秋

仙台 ART クリニック

【目的】

現在、In vitro maturation (IVM) は未だ発展途上であり、アメリカ生殖医学会では実験的な研究段階として位置づけられている。一方で、近年 IVM の症例報告は増加しており、有用性が示唆されている。特に、PCOS 患者においては OHSS を回避できる可能性があり、IVM は身体的、精神的、時間的、経済的負担を軽減することができる。そこで本研究では、PCOS 症例における IVM 周期と通常 Controlled ovarian stimulation (COS) 周期の臨床成績を比較検討することを目的とした。

【方法】

当院にて 2014 年 1 月から 2018 年 6 月の期間、PCOS 症例で ART 適応となり、採卵を実施した IVM 61 周期、通常 COS 64 周期を対象とした。それぞれの周期における、採卵数、成熟卵獲得率、正常受精率、

Day3 良好胚率、胚盤胞発生率、良好胚盤胞発生率、胚利用率について比較検討を行った。また、凍結融解胚移植を実施した IVM 35 周期、通常 COS 72 周期の妊娠率、流産率についても比較検討を行った。

【結果】

IVM 周期、通常 COS 周期における採卵数 (mean ± SD) は 7.6 ± 4.3 個、8.8 ± 5.7 個、成熟卵獲得率は 70.3%、77.4%、正常受精率は 72.7%、83.3%、Day3 良好胚率は 38.0%、50.1%、胚盤胞発生率は 30.1%、52.5%、良好胚盤胞発生率は 9.8%、30.4% であり、成熟卵獲得率、正常受精率、Day3 良好胚率、胚盤胞発生率、良好胚盤胞発生率において、IVM 周期で有意に低下した。胚利用率は、24.2%、20.0% であり有意な差はみられなかった。凍結融解胚移植における IVM 周期と通常 COS 周期の妊娠率は 42.9%、44.4%、流産率は 26.7%、28.1% と有意な差はみられなかった。

【考察】

PCOS 症例における IVM 周期は、通常 COS 周期と比較し採卵数は同等であった。しかしながら、その後の成熟卵獲得率、正常受精率、Day3 良好胚率、胚盤胞発生率、良好胚盤胞発生率の胚培養成績は有意に低下した。一方で、凍結融解胚移植における、妊娠率、流産率の臨床成績には有意な差がみられなかった。このことから、今後、IVM 培養液や培養方法を改善することで、妊娠性の高い成熟卵を多く得ることができれば、胚培養成績の向上、延いては胚移植後の妊娠率の上昇も期待できると考えられる。今後、IVM 技術改良の研究と共に PCOS 症例にとどまらず、IVM 臨床応用の可能性を検討していきたい。

O-15 多前核由来胚盤胞のNGSによる解析

後藤 優介, 寄田 朋子, 渡邊 華, 戸水 桐子, 田口 新,
原田 祐紀, 福岡 希衣, 向田 哲規
広島HARTクリニック

【目的】

受精確認時に前核が3個以上確認できる多前核胚については染色体の倍数性異常の可能性が高いことから、治療に用いないことが一般的であり当院でも同様の方針をとっている。しかしながら、培養を継続した場合、一定の割合で胚盤胞への発生を認めることがあり、形態学的に多前核を認めた胚においても染色体異常がない可能性については完全には否定できない。今回、患者から研究の同意を得られた多前核由来胚盤胞に対して、次世代シーケンサー (NGS: Next generation sequencer) を用いて解析を行ったので報告する。

【方法】

2016年9月～2018年4月までにIVFもしくはICSIを施行し、採卵翌日の受精確認時に多前核を認め、胚盤胞に発生した20症例21個の胚に対して、胚生検 (biopsy) を行いNGSにより解析を行った。胚の培養

にはPrimo Vision™ (Vitrolife社) とEmbryoScope+ (Vitrolife社) を用いた。多前核を認めた場合、正常受精卵と同様に培養を継続し、胚盤胞へ発生した胚について biopsy を行った。WGA, NGSに関しては外部の検査会社へ委託した。

【結果】

平均年齢は38.2歳だった。NGSによる解析の結果21個の胚のうちNormal-XY が14.3% (3/21), Normal-XX が4.8% (1/21), polyploid-XXY が28.6% (6/21), Abnormal-XY が14.3% (3/21), Abnormal-XX が33.3% (7/21), 判定不能が4.8% (1/21) だった。

【考察】

NGSの解析では常染色体のコピー数が3(3倍体)であった場合でも、専用ソフトでの解析時に補正が入り3倍体と2倍体の区別はつかない為、Normalと結果がでた胚に関しても倍数性異常の可能性を完全に否定することはできない。しかしながら今回の検討により形態的に多前核を認めた胚の中にも正倍数性の胚が存在する可能性は十分に考えられた。これにより多前核胚でも移植をすることで挙児を得られる可能性はあるが、現在国内ではPGSは認められていない為、臨床上で多前核胚を解析したうえで治療に供することはできない。また3倍体の胚は胎状奇胎になる可能性もあり、臨床上の取り扱いには十分注意しなければならないと考えられる。倍数性の判定を行うためにはSNP arrayを用いることで判定も可能になる為、今後より詳細な検討を行っていきたい。

O-16 マウス卵巣組織培養による卵胞発育解析とヒト卵巣への応用と展望

邨瀬 智彦¹⁾, 岩瀬 明²⁾, 林 祥太郎¹⁾, 村岡 彩子¹⁾,
仲西 菜月¹⁾, 笠原 幸代¹⁾, 永井 孝¹⁾, 中村 智子¹⁾,
大須賀 智子¹⁾, 後藤 真紀¹⁾, 吉川 史隆¹⁾

1) 名古屋大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

2) 群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

【目的】

Oncofertilityの分野で卵巣組織凍結が実用化されてきている。これは多くの原始卵胞を保存できる反面、自家移植の際に微小残存病変の再移入リスクがある。そこで摘出卵巣組織から成熟卵子を得る技術が確立できたらIVF-ETを施し、がん細胞の再移入を回避できる。我々はマウス卵巣組織培養法を開発し、種々の増殖因子を添加して卵胞発育の経時的評価を行っている。一方、我々が樹立したヒト不死化顆粒膜細胞株 (HGrC1) でin vitro実験を行い、卵巣組織培養で得られた結果の機序を検証している。GDF-9は卵子に特異的な成長因子で、卵胞の産生、発育に寄与する。今回、この実験系で得られた卵胞発育解析結果およびGDF-9とAMHレセプターとの関係についての知見も呈示する。

【方法】

4週齢マウスの卵巣を4片に切り分け、GDF-9, AMH, GDF-9 + AMH添加群およびコントロール群に分けて14日間培養しつつ、1日1回静止画を撮影し卵胞面積等を計測した。また、培養器一体型顕微鏡

を用いて30分毎のタイムラプス撮影を行った。培養後の組織からRNAを回収しAMH2型受容体発現を評価した。組織から放出された卵母細胞の減数分裂期も評価した。一方、HGrC1にも同様に添加し細胞内シグナル発現解析を行った。実験結果を踏まえAMH受容体ブロッカーを卵巣組織に添加し同様に卵胞発育を評価した。さらに施設内倫理委員会の承認下で、ヒト卵巣組織培養を行い卵胞発育、viability等を評価した。

【結果】

GDF-9添加群では卵胞発育の促進を認め、GDF-9にAMHを添加した群ではGDF-9添加群よりも卵胞発育が抑制された。AMH単独添加群では卵胞発育は低調であったが、viabilityは保たれていた。マウス卵巣組織、HGrC1共にGDF-9添加群ではAMH2型受容体の発現低下を認めた。AMH添加下にHGrC1を培養するとSmad 1/5/8のリン酸化が亢進したが、同時にGDF-9を添加すると濃度依存的にSmad 1/5/8のリン酸化が抑制された。さらに、AMH受容体ブロッカー添加で卵胞発育促進を認めた。ヒト卵巣では培養下の経時的な卵胞発育評価が困難であり、約30日間の培養で細胞死が顕在化した。

【考察】

マウス卵巣組織培養法は、卵胞発育、卵母細胞放出等の挙動を経時的に評価できる。HGrC1を用いた細胞内シグナル解析を併用することで各増殖因子の効果の裏付けが可能となった。今回はGDF-9による卵胞発育促進の背景にAMH受容体の発現低下が存在し、AMH受容体ブロッカー添加で卵胞発育が促進することを示した。ヒト卵巣組織培養では卵胞密度が少なく、卵胞発育に要する時間が長い。今後はviabilityの保たれた長期培養法および原始卵胞から前胎状卵胞への発育を促進する培養法の開発に注力する。

0-17 ヒト初期胚のミトコンドリア機能と加齢との関係

森本 真晴¹⁾, 橋本 周²⁾, 森本 篤³⁾, 山中 昌哉¹⁾, 中岡 義晴¹⁾, 柴原 浩章⁴⁾, 森本 義晴⁵⁾

- 1) IVF なんばクリニック
- 2) 大阪市立大学大学院医学研究科臨床医学専攻 寄附講座 リプロダクティブサイエンス研究所
- 3) IVF 大阪クリニック
- 4) 兵庫医科大学産科学婦人科学講座
- 5) HORAC グランフロント大阪クリニック

【背景】

女性の加齢に伴う妊孕能の低下は広く知られており、その主な原因として胚質の低下が挙げられる。近年、本邦における不妊患者の年齢は年々上昇傾向にある。本研究では提供を受けた受精卵における加齢マーカーの抽出と改善方法の提案を目指す。

【目的】

加齢に伴う変化の一つとして、細胞にエネルギーを供給するミトコンドリア機能に着目した。ミトコンドリア機能の低下は細胞機能の低下、すなわち「胚の老化」につながると考えられる。

提供胚を用いた研究では凍結受精卵を融解し、ミトコンドリア機能を十分に回復させた後、酸素消費量、ミトコンドリアDNAコピー数を計測し、桑実期胚と胚盤胞期胚におけるミトコンドリア機能とドナー年齢との関連性を調べた。次に、培養液にカルニチンを添加し、ミトコンドリア機能が回復するかどうか、また胚盤胞への発育を改善するかどうか検討した。また、桑実期胚から胚盤胞への発育能とドナー年齢との関連性を臨床

データから解析した。

【方法】

単一の施設において不妊治療を既に終了している患者に対し、十分なインフォームドコンセントによる同意を得た後、廃棄が決定した凍結受精卵の提供を受けた。受精後3日目の凍結受精卵を融解した後、桑実期と胚盤胞期における酸素消費量を測定した。次に、受精卵を破壊した上でreal-time PCRによりミトコンドリアDNAコピー数を測定した。これらのデータとドナー年齢との相関についてスピアマンの相関解析により相関分析を行った。また、同一患者から得られた凍結受精卵において培養液内へのカルニチン添加群と未添加群に分け、融解後の酸素消費量を測定し、t検定により両群の酸素消費量への影響について調べた。胚の形態変化を連続撮影した臨床データを使用して、桑実期胚から胚盤胞への発育能とドナー年齢との関連性を解析した。さらに、不妊治療中の同一患者から得られた受精卵において培養液内へのカルニチン添加群と未添加群に分け、両群の培養成績についてx²検定により比した。

【結果】

融解後の桑実期胚における酸素消費量は患者年齢の上昇と共に減少した(R²=0.492, P<0.05)。これは桑実期胚でのミトコンドリア機能が加齢に伴い低下することを示した。一方でミトコンドリアDNAコピー数に変化は認めなかった。胚盤胞期胚では年齢による影響は認められなかった。培養液内へのカルニチン添加により、桑実期胚での酸素消費量は増加した(P<0.05)。また、カルニチン添加により良好胚盤胞率は上昇した(P<0.05)。ドナー年齢の上昇に伴い、桑実期胚の胚盤胞への発育能は低下した(P<0.05)。

本研究の結果よりドナー年齢の上昇に伴い、桑実期胚の酸素消費量が低下すること、カルニチン添加により桑実期胚の酸素消費量が改善すること、カルニチン添加により形態良好胚盤胞率が上昇することが示された。

0-18 卵胞液中のケトン体濃度が胚培養および発生速度に与える影響の検討

北上 茂樹, 永石 綾, 黒岩 しおり, 植村 智子, 和泉 杏里紗, 松山 茜, 土井 香奈子, 萩原 美聖, 古賀 剛, 古賀 文敏
古賀文敏ウイメンズクリニック

【目的】

卵胞液には胚培養に影響する様々な成分が含まれている。近年、脂肪酸を分解してできるケトン体がエネルギー源として注目されている。胎児や新生児に高濃度のケトン体が検出されており、エネルギー源として利用されているのではないかと考えられている。胚発生においては、これまでの研究でマウス胚では脂肪酸、ウシ胚ではケトン体をエネルギー源として利用可能なことが報告されている。我々の研究でヒト卵胞液および卵管液にケトン体は含まれていることが明らかになっている。今回ヒト胚においても胚発生にケトン体がエネルギー源として利用されている可能性を考え、胚培養に与える影響およびタイムラプスシステムEmbryoScope[™](以下、ES+)による胚発生の動的解析を行ない、卵胞液中のケトン体濃度が採卵後の胚培養と発生速度に与える影響を検討した。

【方法】

当院にて2016年11月から2018年3月にARTを実施し、採卵時の卵

胞液のケトン体濃度(β-ヒドロキシ酪酸、アセトアセテート)を測定した334周期を対象とした。

検討1: 採卵時の卵胞液のケトン体濃度を100μmol/l以上の高ケトン体群(52周期)、99-50μmol/lの中ケトン体群(46周期)と50μmol/l未満の低ケトン体群(34周期)に分け3群間の胚培養の成績を比較した。

検討2: 採卵時の卵胞液のケトン体濃度で胚を120μmol/l以上のA群(204個)と120μmol/l未満のB群(100個)に分け胚発生速度をES+により比較した。また、前核消失から胚盤胞期までをDr. Markus Montagにより提唱されたKIDScore[™]D5 v2モデルを用いて解析し、比較した。

【結果】

検討1: 高ケトン体群、中ケトン体群、低ケトン体群で卵子成熟率は81.4%、82.1%、84.2%と有意差は見られなかった。Day3良好胚率は62.0%、56.6%、53.5%と有意差は見られなかったが高ケトン体群で高い傾向だった。良好胚盤胞率は28.3%、16.5%、8.4%と高ケトン体群で高く低ケトン体群間で有意に高かった(p<0.01)。そして、累積妊娠率は51.9%、32.6%、26.5%と有意ではないが高ケトン体群で高い傾向だった。

検討2: A群とB群間で発生速度を比較した結果、前核消失後から胚盤胞期までは、88.9時間、91.5時間とA群で早い傾向にあった。さらに、拡張胚盤胞期までは91.3時間、99.2時間とA群で有意に早い結果となった(p<0.05)。KIDScore[™]D5 v2は5.1、4.3とA群が高い傾向にあった。

【結論】

卵胞液中のケトン体濃度の違いにより良好胚率、妊娠率や発生速度が影響を受けることから胚発生にはこれまで知られているエネルギー源以外にケトン体が利用されている可能が示唆された。

0-19 不妊治療における酸化ストレス測定の有用性

大内 茉湖, 松本 綾香, 庵原 聖末, 長谷川 麻理,
坂井 和貴, 須賀 真美, 鷗久森 夏世, 兵頭 慎治,
伊木 朱有美, 鍋田 基生
つばきウイメンズクリニック

【目的】

酸化ストレスは生活習慣病など多くの疾患形成や老化促進と関連している。しかし、不妊症との関連は明確ではない。近年、血清中の酸化ストレス値(d-ROMs)および抗酸化力値(BAP)が簡便に測定できるようになり、当院でも不妊治療目的に受診した患者のスクリーニング検査にd-ROMおよびBAPテストを組み込み、酸化ストレスの評価を行っている。今回、血清中の酸化ストレスと受精および胚発育との関連について調べ、不妊治療における酸化ストレス測定の有用性について検討した。

【方法】

2016年11月15日から2017年12月18日までに当院で採卵を実施した125症例、185周期を対象とした。回収した卵はConventional-IVF(c-IVF)またはICSIを行った。d-ROMs / BAP x 100の値を酸化スト

レス度(Oxidation Stress Index : OSI)とし、13.0未満を正常・軽度、13.0以上18.0未満を中等度、18.0以上を強度の酸化ストレス状態と仮定し、それぞれの受精率・初期胚形成率・胚盤胞到達率を比較した。

【結果】

OSIが「正常・軽度」、「中等度」、「強度」におけるc-IVFでの正常受精率は各63.6% (56/88), 58.9% (178/302), 58.1% (133/229), ICSIでは各77.8% (63/81), 78.9% (224/284), 78.9% (195/247), 初期胚形成率は各98.3% (117/119), 94.8% (381/402), 95.1% (312/328)となり、いずれも有意な差は認められなかった。胚盤胞到達率は各67.0% (63/94), 56.2% (187/333), 50.2% (119/237)となり、「正常・軽度」に比べ「強度」において有意に低くなった。良好胚盤胞到達率は各25.5% (24/94), 20.7% (69/333), 15.6% (37/237)となり、有意な差はなかったがOSIが高くなるにつれて低下する傾向にあった。

【考察】

血清中のOSIが高い2群において、胚盤胞および良好胚盤胞到達率が低下したことから、酸化ストレスと胚発育には関連がある可能性が示唆された。血清の酸化ストレス値は卵胞液の酸化ストレス値と正の相関があると報告されており、卵胞液の酸化ストレスが受精後の胚発育能に影響を及ぼしているのではないかと考えられた。これらのことから、血清中の酸化ストレスと胚発育には関連性がある可能性があり、不妊治療において酸化ストレス測定は、より良い胚を育てるために有用となると考えられた。

0-20 糖代謝とARTの成績に関する検討～AGEsと1.5AGについて

和泉 杏里紗, 北上 茂樹, 永石 綾, 黒岩 しおり,
植村 智子, 松山 茜, 土井 香奈子, 萩原 美聖, 古賀 剛,
古賀 文敏
古賀文敏ウイメンズクリニック

【目的】

高齢化がすすむ日本では、ARTの成績が器質的疾患ではなく、Agingを原因とする胚の質に大きく左右されることが知られている。近年Agingをもたらすものとして、タンパク質の糖化によって体内に生成される物質、終末糖化産物(Advanced Glycation Endproducts: AGEs)が注目されている。そこで今回終末糖化産物測定器(以下、AGEsセンサ)を用いて皮膚上のAGEs蓄積量を測定し、AGEsとART成績の関連性について検討した。また、糖化ストレスがARTに及ぼす影響を調べるために、血糖変動の指標である1.5AGに着目した。1.5AGは、血中濃度がほぼ一定値を示し、軽微な血糖変動をモニターできるため、1.5AGとART成績について検討した。

【方法】

2018年1月から2018年6月に当院でARTを行った127周期を対象とし、AGEsセンサを用いてAGEsを測定した。対象女性を39歳以下(54周期)

と40歳以上(73周期)の2群に分け、さらにAGEsスコアが0.35以下のA群、0.36～0.49のB群、0.5以上のC群に分け、胚質と妊娠率について検討した(検討1)。また同期間中に1.5AGを測定し、18 μ g/mL未満のA群(36周期)と18 μ g/mL以上のB群(30周期)に分けて検討した(検討2)。さらに、39歳以下と40歳以上に分けてAGEsと1.5AGの相関について検討を行った(検討3)。

【結果】

検討1: 40歳以上におけるA, B, C群間で良好胚盤胞率: 23.5%, 19.9%, 19.4%, 胚盤胞到達率: 41.2%, 35.7%, 31.3%, 妊娠率: 71.4%, 20.8%, 22.2%となり、A群間で高い傾向が見られた。また、39歳以下におけるA, B, C群間で良好胚盤胞率: 27.6%, 24.1%, 25.2%, 胚盤胞到達率: 58.6%, 33.1%, 46.7%, 妊娠率: 50.0%, 29.4%, 41.7%であり、相関は認められなかった。

検討2: A, B群間において良好胚盤胞率: 20.3%, 26.4%, 胚盤胞到達率: 30.9%, 47.9%となり、糖代謝のコントロール良好なB群が高い傾向にあった。

検討3: AGEsと1.5AGについて検討を行ったところ、40歳以上の群で弱い相関が見られた。

【結論】

39歳以下ではAGEsとARTの成績に相関はみられなかったが、40歳以上において胚質と妊娠率について一定の傾向が得られた。高齢女性においては、1.5AGの結果からも糖化ストレスを避ける生活習慣の改善がARTにおいて胚質と妊娠率に好影響を与える可能性がある。今後さらに着床環境への影響を検討したい。

O-21 当院ARTにおける培養液別にみた出生児体重の比較検討

中岡 優希¹⁾, 己斐 秀樹²⁾, 有地 あかね¹⁾, 大村 直輝¹⁾, 村松 裕崇²⁾, 佐々木 博¹⁾, 大原 基弘²⁾, 依光 毅¹⁾, 清水 康史¹⁾, 河村 寿宏¹⁾

1) 田園都市レディースクリニック

2) 田園都市レディースクリニックニ子玉川

【目的】

生殖補助医療(ART)において胚の培養の際には、様々な種類の培養液が用いられているが、培養液の違いが出生児の平均体重に与える影響は明らかではない。そこで当院ARTに用いている培養液の違いが妊娠、出産に至った症例の出生児平均体重に影響があるか後方視的に比較、検討を行った。

【方法】

2004年2月～2016年12月に当院の凍結融解単一胚盤胞移植にて単胎妊娠し、正期産で自然分娩、第1子分娩報告のあった1,517周期を対象とした。培養液はLifeGlobal社 global medium(GL群: 537周期), global total medium(GLT群: 523周期), Cook社 cook medium(CO

群: 321周期)及びOrigio社 MediCult medium(MC群: 136周期)を用い、出生児の男女別に比較、検討を行った。

【結果】

各群における母体の移植時平均年齢は、男児でGL群: 34.8±3.6歳, GLT群: 35.2±3.7歳, CO群: 34.7±3.8歳, MC群: 34.6±3.5歳、女児でGL群: 35.0±3.5歳, GLT群: 35.1±3.8歳, CO群: 34.8±3.8歳, MC群: 33.9±3.5歳であった。平均在胎日数は男児でGL群: 277.3±8.1日, GLT群: 276.9±7.4日, CO群: 276.2±7.1日, MC群: 274.8±8.1日、女児でGL群: 278.7±7.5日, GLT群: 279.0±7.3日, CO群: 278.8±6.6日, MC群: 278.0±7.5日であり、母体の移植時平均年齢および平均在胎日数に有意差は認められなかった。出生児平均体重においても男児でGL群: 3137.6±363.9g, GLT群: 3155.6±368.5g, CO群: 3197.6±361.9g, MC群: 3108.4±319.8g、女児でGL群: 3038.2±364.1g, GLT群: 3072.5±331.9g, CO群: 3094.5±324.9g, MC群: 3021.2±337.8gであり有意な差は認められなかった。

【考察】

本検討に用いた培養液の違いは、出生児体重へは影響を与えないことが示唆された。今後も症例数を集積し、さらなる検討を行うとともに、近年ARTに用いられる培養液はその種類も組成も多様化していることから、検討対象を本検討に用いた培養液以外にも広げていく必要があると考えられる。

O-22 出生時における凍結胚由来児と新鮮胚由来児間に体重差が生じる原因の解析

一色 納菜子¹⁾, 水野 里志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】

生殖補助医療の安全性を検証するうえで、出生時の予後を調査することは非常に重要である。これまで生殖補助医療の出生児への影響として、凍結融解胚移植由来の出生児の出生時体重は新鮮胚移植由来の出生児のそれと比べて重くなることが報告されている(F. Belva et al, 2008)。当院でも同様に、凍結胚由来児の出生時体重の方が新鮮胚のそれと比べて重くなっている。今回、我々は出生時調査より凍結胚由来児の体重が重くなる原因を解析したので報告する。

【方法】

2008年1月から2016年12月の間に新鮮胚移植(Fresh群)及び凍結融解胚移植(Cryo群)を施行し単児出産に至った2,893児を対象とした。まず検討1として、Fresh群2,203児とCryo群690児の出生時の体重、身長、在胎週数を両群間でそれぞれ男女別に比較した。次に検討2として以下の検討を行った。検討1の両群を媒精法別に一般体外受精由来児のIVF

群と顕微授精由来児のICSI群の2つに分けた。Fresh群とCryo群のそれぞれの群内で媒精法間の、出生時の体重、身長、在胎週数をそれぞれ男女別で比較した(Fresh-IVF群 vs Fresh-ICSI群, Cryo-IVF群 vs Cryo-ICSI群)。

【結果】

検討1では、女児において出生時体重がCryo群にFresh群に比べて有意に重くなった(2989.86±480.5g vs 2920.14±419.4g p<0.01)。検討2では、女児においてCryo-IVF群がCryo-ICSI群に比べて出生時体重、身長、および在胎週数が有意に高い値を示した(3053.44±467.4g vs 2967.78±481.9g p<0.05, 48.74±2.4cm vs 48.19±2.6cm p<0.01, 39.07±1.9週 vs 38.69±2.0週 P<0.01)。検討1, 2ともに上記以外の、体重、身長、在胎週数に有意な差は認められなかった。

【考察】

凍結融解胚移植由来の出生時体重は新鮮胚移植由来の出生児のそれと比べて重くなることが報告されている。今回の検討では、女児の出生時体重はCryo群の方がFresh群に比べて有意に重くなった。さらに、媒精法別の解析から女児においてCryo-IVF群の出生時体重、身長、および在胎週数がCryo-ICSI群に比べて有意に高い値となった。一般的に在胎週数が長くなるほど出生時の体重が重くなるため、女児のCryo-IVF群では在胎週数が長くなったことに起因して、出生時の体重が重くなったと考えられた。このため、出生時における凍結胚由来児と新鮮胚由来児の体重差は、一般体外受精-凍結胚移植由来女児の在胎週数が長くなったことに起因している可能性が示唆された。今後は女児のCryo-IVF群で在胎週数が長くなった原因を解析する予定である。

0-23 媒精方法の違いによる出生児性比への影響について

中川 奈緒子, 岸 加奈子, 古橋 孝祐, 岩崎 利郎,
伊藤 宏一, 水澤 友利, 松本 由紀子, 苔口 昭次,
塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

厚生労働省の「出生に関する統計」によると、日本の出生児性比は毎年1.05～1.06と、やや男児が多い。ARTにより生まれた児の性比について、さまざまな検討がされており、以前当院では、胚盤胞移植における胚の成長速度、移植する胚の種類が出生児性比に影響を及ぼすことを報告した(緒方ら, 2012)。その他にも、媒精方法の違いが出生児性比に影響するという報告もあることから、今回我々は、当院でのART時の媒精方法(c-IVF又はICSI)の違いに着目し、それぞれの出生児性比への影響について後方視的に検討を行ったので報告する。

【方法】

2011年1月から2016年9月に当院にて単一胚盤胞移植で分娩に至り出生後の調査により性別が判明した3,825児を比較検討した。c-IVF群は2,613児、ICSI群は1,212児であり、両群間において採卵時年齢(c-IVF群34.2±9.6歳 vs. ICSI群34.3±9.7歳)、移植時年齢(c-IVF

群35.1±9.6歳 vs. ICSI群34.9±9.7歳)に有意な差は認めなかった。出生児性比は、女児を1.0としたときの男児の比率で示した。出生児性比を比較するにあたり2016年の日本の出生児性比を基準とした。また、有意差検定には χ^2 検定を用い、双胎妊娠であったものは除外した。

【結果】

2016年の日本の出生児性比は1.06(男児501,880人 vs. 女児475,098人)であった。ICSI群では1.03(男児616人 vs. 女児596人)となり、日本の出生児性比と比べ有意な差は見られなかった($p=0.70$)。c-IVF群では1.16(男児1,403人 vs. 女児1,210人)となり、日本の出生児性比と比べ男児が有意に多い結果となった($p=0.018$)。また、c-IVF群とICSI群で比較したところ、有意差はないもののc-IVF群で男児が多い傾向にあった($p=0.098$)。

【考察】

c-IVF群と日本の出生児性比を比べると男児が有意に多い結果となった。これについては、体外培養によりXX胚がXY胚に比べて着床後、発生停止しやすくなる(Ellis et al., 2014)、グレードの良い胚は出生児性比が高い(緒方ら, 2012)などの報告がある。これらのことから、体外培養でかつ、胚移植においてグレードの良い胚を優先的に移植するARTは、出生児性比の上昇につながったと考えられる。一方で、c-IVF群においては有意差があり、ICSI群では有意差がない結果となった。これについては、透明帯糖タンパク質がY精子に感受性が高い(Grant et al., 2010)という報告があることから、c-IVFとICSIでの受精の過程が異なることが原因と考えられ、c-IVFにおいて、Y精子が選別されやすいメカニズムの存在が示唆された。

0-24 採卵時卵胞径の違いによる胚発生能について

奥原 彩也香, 小熊 惇平, 加藤 泰宏, 佐藤 渚, 小川 奈津,
野尻 由香, 松浦 大創, 野村 昌男, 古井 憲司
クリニックママ

【目的】

小卵胞から採取した卵子の多くは未成熟卵子であるが、その中の一部は成熟した卵子も含まれることが知られている。そこで、採卵時卵胞径別に、大卵胞、中卵胞、小卵胞に分類し、採取できた卵子の採取率、成熟率、未熟率、変性率、受精率、胚盤胞発生率、良好胚盤胞発生率を比較し、今後の採卵時における小卵胞採取の意義を検討した。

【方法】

2018年3月～8月に採卵を行った208症例を対象とした。採卵施行時、

卵胞径が18mm以上を大卵胞、12mm～18mm未満を中卵胞、12mm未満を小卵胞とした。各卵胞から得られた卵子に体外受精または顕微授精を施行し、個別に培養し、各群における採取率、成熟率、未熟率、変性率、受精率、胚盤胞発生率、良好胚盤胞発生率を比較した。

【結果】

大卵胞・中卵胞・小卵胞各々の採取率は、77.3%、66.8%、43.0%。成熟率は、75.1%、64.4%、35.8%。未熟率は、5.7%、24.2%、52.6%。変性率は、19.2%、11.5%、11.6%であった。大卵胞・中卵胞・小卵胞各々の受精率は81.7%、79.9%、74.2%。胚盤胞発生率は49.4%、34.9%、24.7%。良好胚盤胞発生率は39.0%、25.6%、21.9%であった。

【考察】

小卵胞由来の卵子は大卵胞・中卵胞由来の卵子に比べ、採取率、成熟率、受精率は有意に低下したが、小卵胞から採取できた成熟卵子は中卵胞由来の成熟卵子と比較して胚盤胞の発生に有意な差を認めなかった。よって、12mm未満の小卵胞も可能な限り採取する意義があることが示唆された。

0-25 ヒト体外受精における新たな精子調整液の検討

久原 早織, 泊 博幸, 國武 克子, 内村 慶子, 竹原 侑希, 荒牧 夏美, 榎藤 咲紀, 齋藤 研祐, 本庄 考, 詠田 由美
アイブイエフ詠田クリニック

【背景】

近年、ヒト体外受精における精子調整は、運動良好精子の回収だけではなく、精子の生理的機能に関しても注目されている。本研究は、生体内での精子の生理的環境を模したORIGIO® Gradient System™ (OGS)に着目し、その臨床的有用性を検討した。

【方法】

検討1：2016年2月から10月までの期間に当院にて実施したIVF87周期を対象とした。精子調整液は、80%Percollを使用した周期(従来群)とOGSを使用した周期(OGS群)の2群に無作為に割り付けした。精子調整後回収した精子を媒精に供し、両群の受精率、胚発生能および胚移植後の妊娠率を比較した。

検討2：同一症例の精液を等量にわけ、精子自動分析装置を用いて従

来群とOGS群の精子運動機能を評価した。

【結果】

検討1：従来群とOGS群の正常受精率は、各69%、78%、分割率は、各99%、97%、Day2良好胚率は、各38%、50%、胚盤胞率は、各58%、64%であり、正常受精率とDay2良好胚率がOGS群で有意に高かった($p < 0.05$)。新鮮胚移植周期の妊娠率は、各15%、24%、凍結融解胚移植周期は、各18%、27%でありOGS群で高くなる傾向がみられた。

検討2：精子調整後1時間毎に精子機能を評価し、直線速度、曲線速度、平均速度、頭部振幅、頭部振動数は両群間に有意差はなかった。直進性は4時間以降でOGS群において有意に低かった($p < 0.05$)。直線性は5時間以降でOGS群において有意に低かった($p < 0.05$)。hyperactivationの指標の一つとなるフラクタル次元D値は5時間以降でOGS群において有意に高かった($p < 0.05$)。

【考察】

OGS群において正常受精率とDay2良好胚率が有意に高かったことより、IVF周期の精子調整には運動良好精子の分離だけではなく精子機能を考慮した手法が有用であり、OGSの臨床的有用性が示唆された。また、OGS群においてフラクタルD値が高かったことから、媒精時の精子のhyperactivation率が受精や胚発育に影響している可能性が考えられた。

0-26 Day4で胚盤胞に至った胚における新鮮胚移植の有用性

大竹 由希子, 井上 須美子, 樋本 美穂, 石垣 菜月, 鮫島 沙織, 市村 智子, 今野 莉子, 村田 安里紗, 陣内 彦良

陣内ウィメンズクリニック

【目的】

一般的に胚盤胞はD5～6で形成されるが、稀に発生速度が速いD4で胚盤胞に至る場合がある。一方、近年ではOHSSの予防や排卵誘発の影響による子宮内膜の着床時期のずれなどにより、凍結融解胚移植の方が新鮮胚移植よりも妊娠率が高いため、全胚凍結が主流になりつつある。そのためD4胚盤胞の新鮮胚移植を検討している施設は少なく、その有用性については未知である。当院ではより自然な妊娠を望む患者が多く、主に低刺激での採卵を行っているため得られる胚も少ない。その胚を有効活用するためにも、新鮮胚移植か融解胚移植かを慎重に検討する必要がある。そこで、D4で胚盤胞に至った胚が新鮮胚移植において有効かどうかを検証するために、D5で胚盤胞に至った胚と比較して、新鮮胚移植と融解胚移植の臨床成績を後方視的に検討した。

【方法】

2014年1月～2018年5月に当院でcIVFまたはICSIを行い、D4また

はD5で胚盤胞に至った40歳未満症例の胚564個を用いた単一胚移植周期を対象とした。なお、融解胚移植は自然排卵後5日目の移植日に融解し、約3時間の回復培養を行った胚のみとした。D4で新鮮胚移植を行った群(D4新鮮群:39周期)、D5で新鮮胚移植を行った群(D5新鮮群:200周期)、D4で凍結融解胚移植を行った群(D4融解群:5周期)、およびD5で凍結融解胚移植を行った群(D5融解群:320周期)の4群に分け、臨床妊娠率、流産率について検討した。

【結果】

臨床妊娠率、流産率はそれぞれD4新鮮群:43.6% (17/39)、23.5% (4/17)、D5新鮮群:22.5% (45/200)、20.0% (9/45)、D4融解群:40.0% (2/5)、0% (0/2)、D5融解群:44.7% (143/320)、17.5% (25/143)であった。D4新鮮群とD5新鮮群では、臨床妊娠率においてD4新鮮群が有意に高い値となった($P < 0.01$)。また、D5新鮮群とD5融解群間においてD5融解群の臨床妊娠率が有意に高い値となった($P < 0.01$)。D4新鮮群とD5融解群では有意差はなかった。

【考察】

39歳以下の新鮮胚移植ではD4の臨床妊娠率がD5よりも高く、D4で胚盤胞に至った胚では、新鮮胚移植でも融解胚移植でも同等の妊娠率が得られる傾向にあったが、D4融解胚の症例が少ないため今後数を増やして検討する必要がある。しかし、より自然な妊娠を希望する患者において選択肢が広がったことにより、D4新鮮胚移植の有用性が示唆された。一方、D5で胚盤胞に至った胚は、新鮮胚移植よりも融解胚移植の臨床妊娠率が高いことから、新鮮胚移植を行わず凍結した方が良いと考えられた。40歳以上については胚盤胞凍結率が下がるため別途検討が必要であると考えられる。

O-27 採卵後Day6胚盤胞であっても形態良好胚であれば良好な妊娠率を期待できる

坂井 和貴, 大内 茉湖, 松本 綾香, 庵原 聖未,
長谷川 麻理, 須賀 真美, 鶴久森 夏世, 兵頭 慎治,
伊木 朱有美, 鍋田 基生
つばきウイメンズクリニック

【目的】

かつては新鮮胚移植が一般的であったが、現在は凍結胚盤胞移植が移植の半数以上の割合に増えてきた。その際、凍結胚盤胞移植において採卵後6日目に胚盤胞に至った胚を移植した場合は、5日目胚盤胞に至った胚を移植する場合と比較して妊娠率が低下するという報告がある。採卵後Day6胚盤胞であっても形態が良好であれば十分な妊娠率が期待できるか検証した。

【方法】

2016年7月から2018年3月に患者同意のもと凍結単一胚盤胞移植を行った471周期を対象とした。移植はホルモン補充周期もしくは自然周期下に行った。至った胚盤胞の日数にかかわらず、ホルモン補充周期では黄体ホルモン投与より5日後に、自然周期では排卵から5日後に移植した。融解した胚盤胞はLaser Assisted Hatchingを併用し透明帯

を30%開孔して移植した。形態良好胚盤胞はGardner分類において3BB以上の胚と定義した。統計にはFisher's exact testを用いた。

【結果】

5日目胚盤胞を移植した場合、妊娠率は50.6% (199/393) であった。6日目胚盤胞を移植した場合、妊娠率は25.6% (20/78) であった。5日目胚盤胞を移植した場合は6日目胚盤胞を移植した場合と比較して妊娠率が有意に高かった。形態良好胚盤胞を移植できた周期は対象周期全体の56.1% (264周期) であった。5日目の形態良好胚盤胞は移植244周期のうち135例(妊娠率55.3%)で妊娠が確認された。6日目の形態良好胚盤胞は移植20周期のうち10例(妊娠率50.0%)で妊娠が確認された。この両群に有意差は見られなかった。

【考察】

胚盤胞のうち採卵後6日目で得られた胚盤胞では形態良好胚は25.6% (20/78) であり、採卵後5日目の胚盤胞では形態良好胚は62.1% (244/393) で比較して少なかった。しかしながら6日目胚盤胞に至った胚であっても形態良好胚盤胞であれば5日目に至った形態良好胚盤胞を移植した場合と同程度の妊娠率を得ることができた。かつて新鮮胚盤胞移植では5日目の胚盤胞と比較して6日目胚盤胞の妊娠率が低かったことはImplantation Windowが採卵6日後では適してなかったと考えられる。

【結語】

採卵後Day6胚盤胞であっても形態良好胚であれば良好な妊娠率を期待できる。

O-28 移植時の子宮内膜厚測定は妊娠、出産の予測因子となるか？

岸 加奈子, 江夏 徳寿, 古橋 孝祐, 岩崎 利郎, 松本 由紀子,
苔口 昭次, 塩谷 雅英
英ウイメンズクリニック

【目的】

子宮内膜厚は7mm前後で移植可能とされるのが一般的であり、当院でも移植可否についての指標の1つとしている。しかし、移植時の子宮内膜厚(EMT)による臨床妊娠率の予測や出産の予測については、有用性はないという報告も見られる。そこで我々は、EMTが臨床妊娠率や流産率、移植周期数あたりの出産率(出産率)の予測因子として有用性があるかを後方視的に検討した。

【方法】

2011年1月～2016年12月の間、当院でホルモン補充周期にて良好胚盤胞(Gardner分類 \geq G3BB)を移植した凍結融解単一胚移植5414周期を検討対象とした。

まず、EMTと臨床妊娠率、及び出産率の傾向を分析し、それぞれにおけるEMTの閾値をROC解析にて算出した。続いてEMTを6mmから12mmの間を1mm間隔で7群に分け、それぞれが臨床妊娠率と有意な相関を示すか解析を行った。更に妊娠率、出産率を予測する独立した因子を求めるために、採卵時年齢、移植時年齢、血中エスト

ラジオール(E_2)値、血中プロゲステロン(P_4)値、EMTの各因子においてロジスティック回帰分析を行った。

【結果】

EMTが増加するにつれ臨床妊娠率と出産率は、それぞれ上昇傾向を示したが次第に横ばいになった。妊娠ならびに出産した患者のEMTのカットオフ値はそれぞれ、10.8mmと10.5mmであり、EMTの分布としては、約半数がカットオフ値未満であった。EMTを7つの群に分けた検討において、臨床妊娠をエンドポイントにして年齢補正を加えた単変量解析を行ったところ、8mm以上から有意な相関を認めた(オッズ比1.46, 95%信頼区間1.15-1.84, p 値 $<$ 0.01)。更に、 E_2 値、 P_4 値、採卵時年齢、移植時年齢、EMT8mm以上の各因子が臨床妊娠率、流産率、出産率それぞれの予測因子となり得るか、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、臨床妊娠率と出産率は採卵時年齢とEMT8mm以上で有意な相関が認められた。一方、流産については、全ての因子で相関が認められなかった。

【考察】

ROC解析で得られた臨床妊娠、出産した患者のカットオフ値を基準とすると約半数の患者がカットオフ値未満であった。一方で単変量解析によって有意な差が得られたEMT8mm以上を基準とした場合、95%の患者がEMT8mm以上であった。更に、単変量解析の結果では、EMT11mm以上で最も高い有意差が得られ、ROC解析で得られたカットオフ値とほぼ同等の値であった。これらのことから、臨床的なEMTのカットオフ値としては8mm以上が適当と考えられ、臨床妊娠率、及び出産率を予測する独立した因子であると示唆された。

0-29 3D超音波法を用いた経膈超音波ガイド下胚移植後画像での妊娠の有無の検討

古井 憲作, 甲木 聡, 山下 絵美里, 國島 温志, 皆元 裕子, 鈴木 範子, 安藤 寿夫
豊橋市民病院総合生殖医療センター

【目的】

経膈超音波ガイド下での胚移植において、当院では2016年10月より3D超音波法を併用している。それにより、後方視的に胚移植部位に関するデータ収集が可能となった。今回、胚移植部位と妊娠率の相関について検討した。

【方法】

2016年10月から2017年12月までの期間に胚移植を施行した症例を対象とした。胚移植前後に3D超音波法にて撮影した画像は、のちにSurface modeを用いて子宮内膜と胚移植部位を描出し、子宮内膜の境界となる内子宮口をA点、右卵管角をB点、左卵管角をC点と座標軸に推定し、同様に移植部位をD点とし、AB間、AC間、BC間、AD間、BD間、CD間の距離を3Dエコーの計測機能を用いて測定した。対象症例を新鮮胚移植と融解胚移植に分類し、さらにそれぞれの妊娠した群(以下妊娠群)と妊娠しなかった群(以下非妊娠群)に対して、①ABCの面積、②直線BCからD点の距離、③左右卵管角B点およびC点から胚移植部位D点の距離(BDおよびCD)の左右差、④子宮内

膜の厚さについて妊娠の有無を比較検討した。子宮内膜の厚さに関しては子宮の矢状面で最も子宮内膜が厚い部分の計測をしている。検討には1検定を用い、妊娠群と非妊娠群について、前述の①～④の比較項目に関して有意差があるかを調査した。

【結果】

対象症例は260例であった。その内、子宮筋腫、子宮筋腫核出術後などにより正確に内膜を描出できない71例は除外とした。妊娠群52例(うち新鮮胚移植21例、融解胚移植31例)、非妊娠群137例(うち新鮮胚移植67例、融解胚移植70例)を比較した。ABCの面積に関しては、融解胚移植および新鮮胚移植いずれにおいても、妊娠群が有意に大きかった。直線BCとD点の距離に関しては、融解胚移植においては妊娠群が非妊娠群よりも短いという相関を認められたが、一方で新鮮胚移植では有意差は認められなかった。BDとCDの距離の差に関しては、妊娠群と非妊娠群に差を認めなかった。子宮内膜の厚さに関しては、融解胚移植と新鮮胚移植いずれにおいても、妊娠群が非妊娠群よりも厚かった。

【結論】

今回の検討では、ABCの面積と子宮内膜の厚さが妊娠しやすさに関連していることが示唆されたが、移植部位そのものに関しては、融解胚移植では直線BCとD点の距離のみ差を認め、その他では有意な差を認めなかった。後方視的に胚移植部位の検討が可能であったことは、胚移植を行った手技を指導する場合に有用であるかもしれない。実際に、妊娠群、非妊娠群で移植部位に大きな差が出ていないことは、当施設において胚移植を適切に行っていることの結果と推測できる。今回行った3D超音波法を併用した胚移植部位の計測はまだ新しい試みであるため、今後更に改善していきたいと考える。

0-30 3D超音波法を使用した胚移植後画像を用いた胚移植部位と妊娠転帰の検討

甲木 聡, 古井 憲作, 山下 絵美里, 國島 温志, 皆元 裕子, 鈴木 範子, 安藤 寿夫
豊橋市民病院総合生殖医療センター

【目的】

超音波機器の進歩により、経膈的にも3D/4D超音波法が可能となった。当院では以前より経膈エコーガイド下にて胚移植を行っており、2016年より3D超音波装置を採用したため、胚移植の全症例に胚移植前後の子宮内腔の3D超音波画像の撮影を開始した。胚移植後に分娩に至った症例が蓄積してきたため、それらを検討し報告することを目的とした。

【方法】

2016年10月から2018年3月の期間に胚移植を施行した症例のうち、胎嚢を確認した症例を検討の対象とした。胚移植前後に3D超音波法にて撮影した画像はのちにSurface modeを用いて子宮内膜と胚移植部位を描出し、内子宮口をA点、右卵管角をB点、左卵管角をC点と座標軸に推定し、同様に移植部位をD点とし、それらの距離を計測した。それぞれの距離関係により妊娠転帰が異なるかを検討した。機器

はVoluson P8およびRIC5-9A-RSプローブ(GEヘルスケア・ジャパン)を用いた。

【成績】

対象症例は72症例であった。そのうち、分娩に至った例が44例(61.1%)、妊娠中13例(18.0%)、流産が14例(19.4%)、異所性妊娠(卵管妊娠)が1例(1.3%)であった。分娩に至った例のうち、早産(母体・胎児適応による人工早産を除く)は2例であった。子宮内膜の描出が困難であったものは8例あり、子宮筋腫核出術後または子宮筋腫合併例を含んでいた。異所性妊娠例は多発子宮筋腫を合併しており、全症例中最もBCD間の面積が広がった(子宮底から離れていた)。D点は多くがB・C点を結んだ線とA点までの距離の3割以下(子宮底寄り)に存在しており、前置胎盤症例はなかった。早産症例と距離との関連は認められなかった。

【結論と考察】

今検討において、胚移植部位を客観的かつ立体的に考察することが可能であることが明らかとなった。また、胚移植部位が卵管角と離れている例でも異所性妊娠となりうる事が判明した。今検討では分娩に至った症例数が少なく、移植部位と妊娠転帰の関連性を見出すことはできなかった。しかしながら、今後の症例の蓄積により関連性を見出すことが可能となるかもしれない。また、客観的な検討が可能であることから、他施設間での比較検討が可能になると考えられた。同一患者において移植部位の差異で妊娠転帰に差を認めるかどうかといったことも検証可能である。移植部位と着床部位が同一であるかどうかは、今後の課題として現在検討中である。

0-31 胚の融解過程でみられる所見と成績の検討

沖澤 美羽子¹⁾, 鈴木 康夫¹⁾, 辻 敏徳¹⁾, 中野 明華¹⁾, 安田 晴香¹⁾, 西 修²⁾

1) 鈴木レディスホスピタル
2) 西ウイミンスクリニック

【目的】

当院では胚の凍結はガラス化法で行い、凍結液及び融解液は北里コーポレーションのVT507・VT508を使用している。融解は企業推奨のプロトコル、①液(融解液:TS)37℃1分間、②液(希釈液:DS)3分間、③液(洗浄液1:WS1)5分間、④液(洗浄液2:WS2)1分間の手順で行っている。融解過程において多くの胚は、①液投入後TOPから速やかに剥離し、②液終了時点ではディッシュの底に沈み収縮した状態である。しかし稀にTOPからの剥離が困難であったり、②液終了時点で浮上している胚や、胞胚腔が拡張し凍結前の状態まで回復している胚がある。また④液終了時点でも胚によって回復度合いは異なる。そこで今回、融解過程において観察される4つの所見に着目し移植成績との関連について検討した。

【対象・方法】

当院において2017年8月から2018年3月までに単一凍結胚盤胞移植を行った症例の内、検討可能であった153周期を対象とした。融解過程でみられる4つの所見を、所見1;①液におけるTOPからの剥離(容

易群 vs. 困難群)、所見2;②液終了時点での回復の有無(有群 vs. 無群)、所見3;②液終了時点での浮上の有無(有群 vs. 無群)、所見4;④液終了時点での回復の有無(有群 vs. 無群)とし、それぞれ妊娠率、流産率、生産率を比較した。また②液終了時点での回復有群と他3所見を組み合わせ、それぞれ妊娠率、流産率、生産率を比較した。

【結果】

移植時の平均年齢は34.3±4.3歳であった。各所見のそれぞれの頻度は、所見1; 困難9.2% vs. 容易90.8%, 所見2; 有22.9% vs. 無77.1%, 所見3; 有17.0% vs. 無83.0%, 所見4; 有49.0% vs. 無51.0%であった。各所見におけるそれぞれの生産率は、所見1; 困難35.7% vs. 容易41.4%, 所見2; 有58.3% vs. 無35.6%, 所見3; 有33.3% vs. 無42.5%, 所見4; 有46.7% vs. 無35.4%であり、②液終了時点で回復していた胚で生産率が有意に高かった。そこで②液での回復有と、他3所見を組み合わせたとこ、該当する周期が存在したのは5通りであった。それぞれの生産率は、剥離容易+②液浮上無+④液回復無: 75.0%, 困難+浮上無+④有: 75.0%, 容易+浮上無+④有: 63.6%, 容易+浮上+④有: 40.0%, 困難+浮上+④有: 0.0%であり、②液浮上無を含む組み合わせで有意に高い生産率が得られた。

【結論】

本検討により、融解過程において②液終了時点で完全に回復した胚では、回復しなかった胚に比べ有意に高い生産率が得られた。また②液終了時点で完全に回復し、さらに浮上しなかった胚で有意に高い生産率が得られ、これらの所見は移植予後に関連している可能性が考えられる。今後、②液で完全に回復し、かつ浮上しない胚の条件について検討する予定である。

0-32 回復培養後の胚盤胞 Grade による妊娠率の比較

小熊 惇平, 加藤 泰宏, 奥原 彩也香, 佐藤 渚, 小川 奈津, 野尻 由香, 松浦 大創, 野村 昌男, 古井 憲司
クリニックママ

【目的】

凍結胚を融解後、3時間の回復培養を行った後に胚盤胞が完全に回復または拡張しGrade評価ができる胚と、回復が遅延し収縮してGrade評価できない胚がある。そこで、本検討は融解胚移植時に胚盤胞の回復状態が妊娠に影響するの比較検討した。

【方法】

2015年1月から2017年12月まで、移植時年齢が39歳以下でHRT周期にて単一融解胚移植を行った612周期を対象とした。凍結胚の回復培養は融解後3時間とし、移植直前にGradeの評価を行った。胚の評価が出来た群(以下回復群)と収縮してGradeが判断出来なかった群(収縮中群)のそれぞれG1G2, G3, G4, G5における妊娠率につい

て比較検討を行った。胚の評価はGardner分類で行い、収縮中群のGradeは凍結時のGradeで分類した。

【結果】

妊娠率は、回復群でG1G2 38.3% (18/47), G3 61.5% (59/96), G4 66.7% (198/297), G5 72.5% (29/40), 収縮中群でG1G2 27.3% (3/11), G3 45.0% (9/20), G4 50.5% (51/101)であった。回復群のG3, G4, G5とG1G2で有意差があった($p < 0.05$)。回復群のG4と収縮中群のG4で有意差があった($p < 0.05$)。

【考察】

本検討より、凍結時、融解後にかかわらず胚盤胞のGradeが高くなるにつれて妊娠率が上昇することが示唆された。さらに、Grade4で完全に回復した胚盤胞と回復が遅延していた胚盤胞の妊娠率に有意差があった。このことから、凍結をする際はGrade3以上の胚盤胞で行い、それに加えて、融解胚移植の際はGrade3以上の完全に回復した胚盤胞を移植することが望ましいと考えられる。今後は凍結時に胚盤胞がGrade3以上になるまで待つ凍結することまた、融解胚移植時に収縮中の胚盤胞は、回復培養時間を延長して胚盤胞がGrade3以上に回復するのを見極めた後に胚移植をすることによって妊娠率が改善するか検討をしていきたい。

0-33 採卵時の卵胞フラッシュについての検討

國島 温志, 古井 憲作, 山下 絵美里, 鈴木 範子,
皆元 裕子, 甲木 聡, 安藤 寿夫
豊橋市民病院総合生殖医療センター

【緒言】

挙児希望患者の高年齢化に伴い、ARTの受療者は増加傾向にあり、確実に採卵する意義はますます高くなっている。当院では採卵手術における卵の獲得率を上げるために、卵胞液(以下オリジナル: ORと言う)に卵が認められなかった場合、卵胞液量の過半量の培養液を卵胞内に注入して再度吸引する操作(以下フラッシュ: Fと言う)を適宜行っている。Fの有無や回数は卵胞の数や卵の採取数などを考慮して決めているが、卵胞液量による基準は設けていない。また、同様の研究が散見された時代に比べ患者背景もエコーの視認性も穿刺針の太さも変わったことから、今回あらためて検討することを目的とした。

【方法】

直近の採卵手術82名179周期を対象とした。採卵時年齢、卵胞数、卵胞液量、卵(変性卵も含む)の獲得率、Fの有無と回数などについて検討した。

【結果】

179周期の採卵時年齢は中央値39歳(26～51)、周期毎の卵胞数は

中央値7個(1～39)、179周期の総卵胞数は1,709個、卵1個あたりの卵胞液量は中央値3.0ml(0.1～41)であった。ORの卵獲得率は43.1%、F1回目から6回目(以下F1、F2、…、F6と言う)の卵獲得率はそれぞれ22.7%、22.1%、14.5%、19.0%、18.2%、15.4%であった。採卵後に穿刺針とチューブの管内に残った液(約0.6ml、以下管内と言う)からの獲得率は26.6%、合計の卵獲得率は70.9%であった。穿刺済卵胞由来の卵の管内残存の可能性を除外するため、周期毎の初回穿刺と管内提出直後の穿刺に限って検討すると、対象卵胞は318個であり、その内F有173卵胞、F無145卵胞であった。F有ではORから10個、F1からF6で87個、管内から3個の卵が得られ、F無ではORから104個、管内から0個だった。年齢別では、36歳以下、37歳以上41歳以下、42歳以上に分け、ORでそれぞれ43.8%、32.2%、32.7%、F1で42.4%、20.6%、24.6%、F2で17.6%、28.9%、27.3%、管内で25.0%、14.3%、16.7%であった。卵胞液量別の卵獲得率は、1.0ml以下ではOR、F1、F2、管内でそれぞれ15.8%、8%、16.7%、14.3%であり、1.1ml以上3.0ml以下では同様に25.5%、37.3%、26.8%、14.3%、3.1ml以上では同様に47.1%、23.9%、29.8%、0%であった。

【結論】

Fの有無で卵獲得率や出生率は変わらないという既報告もあるが、当院の採卵手術ではFが卵獲得率に寄与する結果となった。36歳以下ではF1までが比較的高くF2以降で低下し、37歳以上ではF2までが比較的高くF3以降で低下する傾向にあった。卵胞液量1.0ml以下の卵胞はORもFも卵獲得率が低めであり、1.1ml以上の卵胞ではORもFもある程度の卵が得られFを繰り返しても卵獲得率はあまり低下しなかった。以上より、Fは卵獲得率の向上に寄与し、高年齢症例や卵胞液量1.1ml以上の症例ではFの有用性が存在する可能性が示唆された。

0-34 一定期間の凍結貯胚コース(SFコース)を企画して

村田 泰隆, 織田 文香, 清水 雅司, 石橋 双葉, 佐藤 菜々子,
村田 朋子
ARTクリニックみらい

【目的】

妊娠治療は時間との闘いである。女性の年齢上昇とともに妊娠率は低下、流産率は上昇し挙児を得るチャンスは縮小する。そこで少しでも若いライフステージの一定期間内に、可能な限りの卵子を搾り出し(squeeze)、一定能力のある受精卵を凍結保存(freeze)、そして最後に融解移植を行うSFコース(当院称)を企画し、希望者を募って実施した。その結果、意義を振り返りたい。

【方法】

卵巣予備能低下者(AMH1.0ng/ml以下)、高年齢者(40歳以上)、低反応者(過去の卵巣刺激で反応不良)らを対象とした。治療期間は3か月間とし、期間中AFが見えれば月経周期を問わず採卵を検討、受精し発育した胚(原則胚盤胞)を凍結保存、採卵期間終了後に融解移植とした。

【結果】

2017年6月より26名に対し計120周期の採卵を行い、連続採卵後半、黄

体期採卵周期の成績非劣性を確認したが(SF1期)、2018年1月よりさらに21名に対してコースを実施(SF2期)、症例数を増やして再検討を行った。1期2期あわせて47名がコースに参加(3名が重複参加)し計216周期の採卵を行った。治療期間22～128日間に、平均4.6回(2～7)の採卵を実施、1コース一患者あたり平均で13.8個(1～34)採卵、正常受精卵8.8個(1～23)を得て、培養後4.9個(0～17)の胚を凍結保存した。コース終了後に融解移植を行い、エントリー44名中、17名が臨床妊娠、うち13名が継続妊娠、継続妊娠に至らず治療を終結した方が5名、治療継続中が26名である(2018.7時点)。連続採卵を行って後半に成績が低下しないか、採卵1～2回目群(94周期)と3回目以降群(122周期)とに分けて比較したところ、胚利用率はそれぞれ32.5%と38.0%で差がなかった。月経中から卵胞刺激を開始した従来スタート群(163周期)と、それ以外の時期から開始したランダムスタート群(53周期)とで比較したところ、胚利用率はそれぞれ33.6%と44.1%で、ランダムスタート群でより胚利用率が高く、有意差があった。

【考察】

終結予備群を含む難治症例を対象とした治療で、3か月間で平均4.9個の胚を凍結、その後一定症例が継続妊娠に至った。短期間に採卵を繰り返して行っても、ランダムスタートで黄体期に採卵を行っても成績低下は見られず、より早いライフステージの一定期間内に、移植に先行して採卵を繰り返すsqueeze & freeze法は、挙児獲得のチャンスを高める一手法となりそうである。また連続採卵が患者に与える肉体的・精神的・経済的負担にも配慮が必要と感じた。SF法に対する患者の関心度は高く、引き続き症例を重ねて検討を行いたい。

0-35 妊娠予測確率モデルの有用性の検討

川原 結貴¹⁾, 平田 麗¹⁾, 井上 聖子¹⁾, 田口 可奈¹⁾,
新藤 知里¹⁾, 斉藤 寛恵¹⁾, 青井 陽子¹⁾, 川上 典子¹⁾,
羽原 俊宏¹⁾, 宮木 康成²⁾, 林 伸旨¹⁾

1) 岡山二人クリニック
2) Medical Date Labo

【目的】

早期の妊娠成立のためには、妊娠の可能性がより高い胚を選択して移植する必要がある。当院では、過去のデータをもとに胚盤胞融解移植の妊娠予測モデルを作成し、その有用性を検討した。

【方法】

2009年から2016年6月まで当院にて採卵し、融解移植した4,717個の胚盤胞のデータをもとに妊娠予測確率関数を作成した。次に、このモデルの有用性を検証するために2016年7月から2017年12月までに単一胚盤胞融解移植を行った2,092周期を対象とし、妊娠予測確率別の妊娠率及びグレード別の妊娠率を実際の妊娠率と比較した。また、妊娠予測確率の受診者動作特性(ROC)曲線の曲線下面積(AUC)を指標として、モデルを適用した場合と移植時胚グレード別の妊娠率を適用した場合との比較を、上記2,092個の胚盤胞について行った。

【結果】

単変量解析で得られた妊娠関連因子は、胚盤胞直径、凍結時胚齢、移植回数、採卵時女性年齢、AMH、凍結時の胚グレード、採卵後3日目の胚グレード、採卵時女性BMIであった。これらの因子を用いて多変量ロジスティック回帰モデルにより妊娠予測確率関数を算出した。妊娠予測確率別と実際の妊娠率の検討では、予測確率0-10%: 9.3%, 10-20%: 14.9%, 20-30%: 31.1%, 30-40%: 48.2%, 40-50%: 58.2%, 50-60%: 61.9%, 60-70%: 66.4%, 70-80%: 70.5%, 80-90%: 64.5%, 90-100%: 87.5%で予測と実際はほぼ適合していた。また、グレード別に予測確率と実際の妊娠率の比較では、AA: 58.8% vs. 65.2%, AB: 45.0% vs. 53.7%, BA: 47.6% vs. 58.1%, BB: 34.3% vs. 40.3%, AC: 32.6% vs. 34.8%, BC: 23.5% vs. 27.2%, CA: 36.9% vs. 50.0%, CB: 28.2% vs. 34.8%で、妊娠予測確率と実際の妊娠率はともに、Aグレードを含む胚では高く、Cグレードを含む胚では低い結果であった。妊娠予測確率関数を適用し妊娠を予測した場合のAUCは0.71、95%信頼区間[CI] 0.69-0.73は、年齢および胚グレード別の妊娠率を適用した場合のAUC 0.66、95% CI: 0.63-0.68 よりも高値であった($p < 0.0001$)。

【結論】

過去のデータをもとに作成した妊娠予測モデルは実際の妊娠率とは強い相関にあり、グレード別の比較も同様であった。また、この予測モデルは女性年齢および胚グレードのみの妊娠率の予測よりも高い妊娠予測精度であることが示された。妊娠予測モデルを用いることにより、妊娠できる可能性の高い胚を選択することが可能となると考えられる。

0-36 マニュアル作成ツール Teachme Bizの導入～当院培養室での運用方法について～

奥田 紗矢香, 水本 茂利, 渡辺 瞳, 田中 啓子,
戸野本 知子, 長尾 洋三, 仲宗根 巧真, 後藤 美緒,
一木 巴恵, 蔵本 武志
蔵本ウイメンズクリニック

【背景】

Teachme Bizは、タブレットやスマートフォンを用いて動画や写真の貼付が可能なスライド形式のマニュアル等を作成・共有できるクラウドサービスを利用したアプリケーションである。働き方が重視され始めている現代において、「業務マニュアル作成ツール」という視点から、「生産性向上」・「業務効率化」・「人材育成」の三つに焦点を当て、働き方改善を目的としている。

当院では2017年にTeachme Bizを導入し、業務マニュアルの作成

に取り組んでいる。本演題では、当院培養室におけるTeachme Bizの運用法と、導入後のアンケート結果について報告する。

当院培養室における運用法：当院培養室では、トレーニング中のスタッフが手技の予備学習を兼ねてマニュアル作成を行っている。Teachme Biz導入後は、実際の手技を撮影してマニュアルを作成し、シニアスタッフが確認、次にマニュアルをもとに業務を行うスタッフが補足・改善する、というサイクルを繰り返している。

【運用後のアンケート結果】

当院の胚培養士8名から、「導入してよかった」との回答を得た。導入後のメリットに関する回答は9項目、デメリットは7項目であった。メリットとして、「従来の文字中心のマニュアルと比較して視覚的に捉える事が出来る」点が多く見られる一方で、「説明文が短い分、ポイントを押さえる必要がある」、「実際の手技の見学を疎かにするのでは」との回答が見られた。

【結論】

使用経験、アンケートの結果よりメリットと同等数のデメリットも挙げられ改善の余地があると考えられた。今後もマニュアル作成をTeachme Bizに移行していく上で更なる検討・改善をしていく。

O-37 ディープラーニング技術による牛体外受精卵AI解析システムの開発

篠田 昌孝¹⁾, 岩田 未菜¹⁾, 大橋 武史²⁾, 出田 篤司³⁾

1) ソニーネットワークコミュニケーションズ株式会社

2) ソニー株式会社

3) 全国農業協同組合連合会

【目的】

タイムラプス撮影とディープラーニング解析により、受精卵の定量的、客観的な発育段階や品質状態の自動評価が可能になりつつある。我々は、牛体外受精卵のタイムラプス画像を、4つの解析アルゴリズム(認識解析、動き解析、形態解析、数値解析)により、クラウド上で自動AI解析できるシステムを開発した。

【方法】

この牛受精卵AI解析システムは、①インキュベータ内に設置されたタイムラプス観察装置、②牛受精卵専用培養ディッシュ、③クラウド上のAI解析ソフトウェア、④ブラウザ閲覧が可能なWebダッシュボードで構成される。

タイムラプス観察装置は、20分間隔で、5つの焦点位置(18ミクロンステップ)、最大6つの培養ディッシュを連続撮影することが可能である。撮影のための光学倍率、撮影時間間隔、焦点位置数、ステップ数などの撮影条件は、撮影による光毒性の低減、胚培養士の所見評価に

必要な光学的解像度、ディープラーニング解析に必要な画素数により最適化されている。撮影されたタイムラプス画像は、培養ディッシュID番号、撮影時刻などと紐づけられて、自動的にクラウドに転送が行われ、個別の受精卵ごとに、受精卵ID番号が付与され、ディープラーニング解析、画像解析、データベース化が行われる。

【結果】

クラウド上のAI解析ソフトウェアは、ディープラーニング技術を利用しており、受精卵の特定の領域を認識することが可能な認識解析、受精卵の発育段階や品質状態を認識することが可能な形態解析などが可能である。

認識解析では、撮影した受精卵画像の解析したい特定領域を、胚培養士が形状情報として数千枚ラベリングすることで、特定領域の形状の特徴量(教師データ)を学習させた。これにより、例えば、受精卵全体の形状を認識させて、受精卵の形状、直径、面積、真円度、個別培養ウェル内での受精卵位置などを、時系列データとして解析することが可能である。また、受精卵内部の細胞塊の形状を学習させて、内部細胞塊の面積を、時系列データとして解析することが可能である。この内部細胞塊の面積の時間変化を評価することで、桑実胚におけるコンパクト現象を、この面積の変化(S字カーブ)により検出することが可能である。また、胚盤胞期の内部細胞塊の面積を学習させて、胚盤胞期の内部細胞塊の面積の時間的な変化を評価することにより、収縮現象における収縮時刻、面積差、強度、回数、周波数などを評価することが可能である。

今後、様々な画像解析技術、ディープラーニング解析技術、数値解析技術の進展により、タイムラプスで撮影された受精卵画像の形態学的な解析ばかりでなく、時系列的な解析や、大量の受精卵解析データによる統計的な解析が進むことが期待される。

O-38 Reseeding of human decellularized ovarian tissue: prototype of a human artificial ovary

Nikiforov, Dmitry^{1,2)}; Pors, Susanne Elisabeth¹⁾; Kristensen, Stine Gry¹⁾; Landgaard, Katrine¹⁾; Ramløse, Maja¹⁾; Andersen, Claus Yding¹⁾

1) Laboratory of Reproductive Biology, University Hospital of Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

2) University of Okayama, Okayama, Japan

Ovarian tissue cryopreservation with subsequent transplantation is becoming an established method for fertility restoration in cancer patients. However, for some patients with blood borne cancers or cancers originating in the ovary the transplanted tissue might carry a risk of re-introducing malignant cells. The aim of the current study was to create an artificial ovary - a biological model of the organ, in which follicles will be able to grow from pre-antral stages into pre-ovulatory follicles containing oocytes capable of sustaining fertilization and further development. If possible this could not only bring new opportunities for patients, but also advance our understanding of early follicular development.

In order to mimic the cellular environment including the extracellular matrix surrounding the follicles, we used surplus ovarian tissue from patients undergoing cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation. Surplus medullary tissue was collected from three women aged 26-36 years. The tissue was decellularized using 0.1% SDS, subsequently treated with DNase and analysed for the absence of nuclear material and preservation of the original architecture/morphological

properties. Another pieces of medulla were chopped into a pieces around 1mm thick and digested enzymatically with a mixture of Collagenase IV and Liberase TM in purpose to isolate follicles from them. Remaining pieces of the tissue were treated with an enzymatic cocktail described above and with added trypsin in it in purpose to obtain a cellular suspension from medulla tissue containing a mixture of ovarian stroma cells (OSCs). Then the mixture was left overnight in petri dish and OSCs attaching to the bottom were cultured and passaged while non-attached cells and red blood cells were discarded. The decellularized tissue were combined and reseeded with a single cell suspension of OSCs and cultured for up to 4 weeks and evaluated histologically.

Co-culture of the decellularized ovarian tissue and ovarian stroma cells showed an attachment of the cells to the surface of the scaffold making up a cellular monolayer after one week. Histological samples of haematoxylin eosin stained scaffolds, cultured with OSCs for one month, demonstrated integration of the cells into the internal fibrous matrix of the scaffold and redistribution within it. These results show biocompatibility between scaffolds and the OSCs. Histological evaluation of the combined follicles and reseeded scaffold showed follicles present inside the reseed scaffold. Co-habitation of OSCs and follicles on an ovarian scaffold could provide necessary cellular material for recruiting theca cells. This is a critical point of creating an artificial ovary since the follicles are being isolated without most of the theca cells that normally surround them. The decellularized ovarian tissue is likely to provide physiological environment for the OSCs and follicles and may constitute a suitable environment to support follicular development. Moreover, OSCs free of malignant cells is possible to obtain from the in-situ postmenopausal ovary shortly before transplantation combined with isolated pre-antral follicles on reseeded decellularized scaffolds of ovarian tissue. This combination will constitute a safe de-novo created structure for an artificial ovary.

0-39 子宮頸部細胞診におけるデーデルライン桿菌の存在と臨床成績との関連性についての検討

鈴木 めい, 中山 理紗, 榊原 由佳, 宗 修平, 宮野 奈緒美, 村林 奈緒, 山口 和香佐, 俵 史子
俵IVFクリニック

【目的】

膣内は細菌叢が形成されており、中でも乳酸桿菌であるデーデルライン桿菌は膣内の環境を整える役割をしていることが知られている。近年着床環境としての子宮内細菌叢に注目が集まっている一方で、膣内の細菌叢と臨床成績との関連性についての報告はまだ少ない。今回子宮頸部細胞診の際に同時に評価したデーデルライン桿菌の有無に着目し、臨床成績との関連性を後方視的に検討した。

【方法】

2016年8月から2017年12月の期間で子宮頸部細胞診を行った584症例を対象とした。デーデルライン桿菌の有無の評価は標本中にまったく見られないものを一群、一部分に見られるものを十群、全体に見られるものを十十群として、各群における臨床成績を後方視的に検討した。

【結果】

584症例における内訳は一群、十群、十十群それぞれ28%、25%、

47%であった。十十群を陽性とした陽性率を年齢別にみると30歳未満では80%、30～34歳で73%、35～39歳で69%、40～44歳で69%、45歳以上で56%と、デーデルライン桿菌と年齢の間に負の相関がみとめられた。凍結融解胚移植888周期における妊娠率は一群で36%、十群で44%、十十群で43%であった。さらに単一良好胚盤胞移植478周期における妊娠率は一群で43%、十群で51%、十十群で51%とデーデルライン桿菌をみとめた群で高い妊娠率となった。35歳未満と35歳以上の2群に分け再検討を行ったところ、凍結融解胚移植における妊娠率は35歳未満では一群で36%、十群で50%、十十群で57%とデーデルライン桿菌が存在するほど妊娠率は高い傾向にあり、特に一群と十十群の間では有意な差をみとめた($p<0.05$)。一方で35歳以上群での単一良好胚盤胞移植における妊娠率は36%、42%、34%と、群間において差は見られなかった。単一良好胚盤胞移植妊娠率においても同様の傾向がみとめられた。流産率は一群で37%、十群で41%、十十群で32%であった。また2回以上の流産率は一群で21%、十群で23%、十十群で17%であった。

【結論】

子宮頸部細胞診におけるデーデルライン桿菌の陽性率と年齢には負の相関がみとめられ、加齢により膣内のデーデルライン桿菌が減少していくことが確認された。今回35歳未満群においてデーデルライン桿菌陽性者における妊娠率は陰性者に比べて高い結果となり、加齢とは別の因子としてデーデルライン桿菌の存在が妊娠に影響を与えている可能性が考えられた。流産率はデーデルライン桿菌の有無によって有意な差は認められず、今回の結果からは流産とデーデルライン桿菌の有無との間に関連はみられなかった。今後さらにデーデルライン桿菌が与える影響について検討を重ねていきたい。

0-40 凍結胚盤胞回復培養期間中におけるGM-CSF含有培養液の使用が妊娠に及ぼす影響

山上一樹, 魚住 卓矢, 古橋 孝祐, 辻 優大, 岩崎 利郎, 岡本 恵理, 水澤 友利, 松本 由紀子, 苔口 昭次, 塩谷 雅英
英ウィメンズクリニック

【目的】

近年、流産経験のある患者では、妊娠期間中の血中顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)濃度が流産未経験者と比較して低値であることが報告され、GM-CSF欠乏が流産の一因となることが示唆されている。GM-CSFは分割期胚凍結融解胚移植において融解後の回復培養および移植時に培養液に添加することによって流産率が低下したと報告されている。一方、GM-CSF含有培養液を用いた胚盤胞凍結融解胚移植については報告が無い。そこで本検討では、SAGE 1-Step medium®(Origio社)を対照とし、凍結胚盤胞融解後の回復培養および移植におけるGM-CSF含有培養液BlastGen®(Origio社)の使用が妊娠に及ぼす影響について検討した。

【方法】

2017年4月から6月までに当院にて単一凍結融解胚盤胞移植を行った症例を対象とした。融解後の回復培養に用いる培養液をGM-CSFを含まないSAGE培養群(S群; n=59)とGM-CSFが2.0 ng/mlの濃度で添加されているBlastGen培養群(B群; n=60)の二群にランダムに振り分け、各群における化学妊娠率、臨床妊娠率、心拍陽性率、化学流産率および流産率を比較検討した。BlastGenには2.0 ng/mlのGM-CSFが添加されている。融解後の胚盤胞は約3時間の回復培養を行った後、約20 μ lの培養液とともに移植用カテーテルに吸引、患者子宮腔内へ移植した。

【結果】

S群およびB群における化学妊娠率(61.0% vs 51.7%, $p=0.30$)、臨床妊娠率(37.3% vs 40.0%, $p=0.76$)、心拍陽性率(32.2% vs 35.0%, $p=0.75$)、化学流産率(38.9% vs 22.6%, $p=0.15$)および流産率(31.8% vs 33.3%, $p=0.91$)に有意な差は認められなかった。

【考察】

本検討において、凍結胚盤胞融解後の回復培養および移植におけるBlastGenの使用は化学妊娠率、臨床妊娠率、心拍陽性率、化学流産率および流産率に影響しないことが明らかになった。GM-CSFは初期胚培養に効果的であるとの報告が多数みられることから、胚発生初期に重要である一方で胚盤胞への発生以降の成長および着床には大きく影響しないのではないかと考えられた。