

シリーズの序

わが国の生殖医療は、1983年に国内初の体外受精が成功して以来、その医療レベルは着実に進化し、現時点では国際的にも最高水準にあると言えます。この間に生殖医療はチーム医療として確立され、直接診療を担当する医師（産婦人科・泌尿器科）や看護師以外にも、専門的なスキルをもつカウンセラー（遺伝・心理）、あるいは精子、卵子や受精卵を取り扱う胚培養士などが、拳児を切望するクライアントに対してチーム一丸となり、上述のような最高水準の生殖医療を提供しています。

またいよいよ2022年4月から生殖補助医療に対しても待望の保険適用が開始されましたことから、不妊症に悩むカップルにとりましても体外受精等が以前にも増して身近な存在となりました。それらの治療効率の高さから、引き続き現在の本邦における切実な少子化問題の解決の一助として、生殖医療の全体にわたる発展が期待されています。

今回中外医学社より企画致しましたMOOKシリーズでは、各号のテーマにふさわしい、永年の研究歴を有する著名な先生方に、現時点における生殖医療の知見に対する理解を深めることを目標に、編集をご担当いただきました。今回のMOOK①「EBMから考える生殖医療」に続く今後の発刊予定としまして、MOOK②では国際医療福祉大学教授の柳田薫先生に「受精とその障害」というテーマで、またMOOK③では聖マリアンナ医科大学の鈴木直先生に「がん・生殖医療」というテーマで各々ご企画をいただき、いずれもまもなくお手元にお届けできる状況でございます。是非ご期待をいただきましたらと存じます。

本シリーズの刊行にあたりましては、企画編集の先生方をはじめ、ご多忙な中ご執筆頂いた先生方にも心より感謝を申し上げます。また本シリーズの企画以来、中外医学社の皆様方からは献身的なご協力、ご指導をいただきましたことに、深く感謝を申し上げます。

令和4年9月

兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座主任教授
兵庫医科大学病院生殖医療センター長

柴原浩章

序文

私は最近までに、生殖医療に特化したいくつかのテーマのテキストを、中外医学社から順次出版してまいりました。その時々を振り返りますと、拙い着想ではございましたが、素晴らしい執筆陣からのご協力と、出版に携わられた関係者からの温かいご支援のおかげをもち、各々が大変読み応えのあるテキストに仕上がりに、お手に取っていただいた方々のお役にたてたものと自負しています。

ところで生殖医療に留まらず、医学とは常に進歩し続ける領域であることから、生殖医療における最前線の知見を整理し、いち早くそれらの情報を広く提供することができればという思いから、このたび新たに MOOK 企画として、「生殖医療フロンタインシリーズ」を発刊する運びとなりました。MOOK とは magazine と book の混成語であり、雑誌と書籍をあわせたような刊行物ですが、スピード感を重視した出版を目指すためには、最善の戦略と考えるに至りました。

今回の「EBM から考える生殖医療」では、前半の「一般不妊治療とエビデンス」では男性不妊症、女性不妊症に関して診療でよく遭遇する場面を想定したテーマを、後半の「ART とエビデンス」では、主として難治性の症例に対する対応手段や、最近注目されるテーマを中心に、各分野のトップランナーの先生方に、ご多忙中ご執筆をいただきました。改めましてこの場をおかりし、衷心より感謝を申し上げます。

この MOOK シリーズ第 1 弾を、生殖医療の現場でご活躍されている全ての職種の皆様方、あるいは少しでもこの領域に興味をお持ちの方々に是非ご一読いただき、実診療等での一助になることができましたら望外の喜びです。

また本シリーズの企画以来、中外医学社の皆様方からは献身的なご協力、ご指導をいただきましたことに、深く感謝を申し上げます。

令和 4 年 9 月

兵庫医科大学医学部産科婦人科学講座主任教授
兵庫医科大学病院生殖医療センター長

柴原 浩章

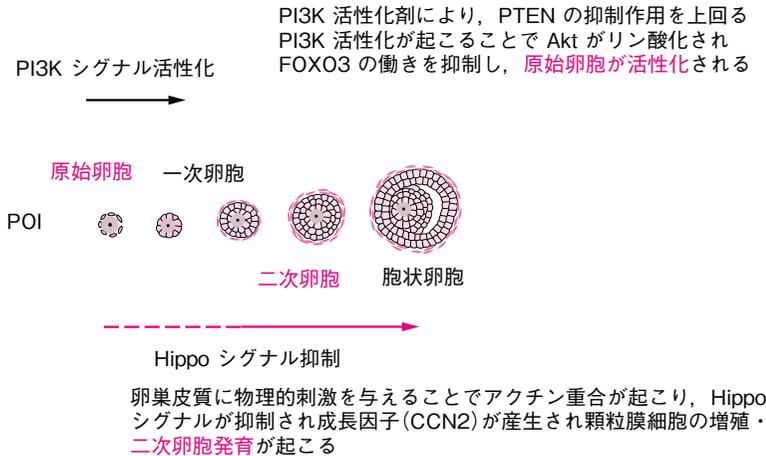


図1 初期卵胞発育の人為的制御



2. 最新のスタンダード

前述の卵巣刺激により発育促進効果が認められるのは胞状卵胞以降であり、これまで原始卵胞を活性化、および初期卵胞の発育を促進する方法は存在しなかった。われわれはPOI患者の卵巣を腹腔鏡下に体外へ摘出して原始卵胞の有無を確認し、原始卵胞が残存する場合には卵巣皮質を小断片化してPTEN抑制剤・PI3K活性化剤を用いた体外培養を行った後、再度腹腔鏡下に卵巣自家移植を行うことで原始卵胞の人為的活性化に成功してきた〔卵胞活性化療法：*in vitro* activation (IVA)〕[図1](#)。さらにIVAの開発研究において、卵巣皮質の小断片化によってHippoシグナル抑制を介した二次卵胞の発育が誘導されることを明らかにした。IVAには、PI3Kシグナルの活性化による休眠原始卵胞の活性化と、Hippoシグナルの抑制による二次卵胞の発育促進の2つの卵胞発育に関する作用があることが示された[図2](#)。さらに、ごく早期のPOIやdiminishing ovarian reserve (DOR)症例を対象とした、二次卵胞発育促進を目的とする卵巣皮質小断片化・自家移植を行うdrug-free IVAを開発した[図3](#)。われわれはIVAに対して国際特許を取得し、現在は臨床研究として実施している。



3. エビデンス

■ IVA

POI患者では、卵巣内に休眠原始卵胞が残存していても、体内では活性化せず卵胞が発育しない。われわれは、休眠原始卵胞を活性化する細胞内シグナルを賦活化するための体外培養を行い、自己卵子で妊娠可能となる方法を開発した。

*PTEN*および*FOXO3*遺伝子のノックアウトマウスでは、原始卵胞が自発的に活性化し、生後2～5週目で卵巣が大きくなり多数の発育卵胞が認められ、生後16週では卵巣内の卵胞が喪失し、卵巣が萎縮するという報告⁴⁾から、FOXO3は原始卵胞の活性化を抑制する働きがあり、PI3K-Aktシグ

4

卵管性不妊症の診断と治療法



1. 概要

卵管は重要な女性生殖器の一部であり、その構造は子宮から卵巣に向けて、卵管間質部、卵管峡部、卵管膨大部、卵管采からなる。卵管間質部～峡部は精子の通過路と受精卵の発育、胚の子宮内への輸送の場として、卵管膨大部は受精の場、卵管采は卵子のキャッチアップを行う。卵管は妊娠成立において重要な役割を果たすが、女性不妊症の原因として、卵管因子は約30%と頻度が高いことが知られている¹⁾。原因として、クラミジア感染症による卵管閉塞や卵管周囲癒着、子宮内膜症や手術による骨盤内癒着、子宮筋腫や子宮内膜ポリープによる卵管圧排などがある。

卵管性不妊症の診断の第一選択としては、子宮卵管造影法（hysterosalpingography：HSG）がある。HSGは、卵管通過性や卵管水腫、子宮内病変の診断のほか、拡散像により卵管周囲癒着の評価を行うことができる。ほかに、超音波造影剤による卵管通過性検査（hysterosalpingo contrast sonography：HyCoSy）や通水検査などがある。また、診断かつ治療が行える方法としては、卵管鏡下卵管形成術（falloposcopic tuboplasty：FT）や腹腔鏡がある。



2. 最新のスタンダードとエビデンス

■ 子宮卵管造影法（hysterosalpingography：HSG）

既存の報告では、HSGの正診率は約70%とされ²⁾、卵管性不妊症診断のスクリーニング検査として広く普及している。経腔的に子宮内にヒスキャス[®]または外子宮口に嘴管を挿入し、X線透視下に造影剤を注入して子宮内腔と卵管通過性を確認する。その後、時間をおいて拡散像を撮影して骨盤内癒着を評価する方法である（図1～4）。

1) 造影剤の種類

日本でHSGに用いる造影剤として保険適用があるのは、水性造影剤のイソビスト[®]と、油性造影剤のリピオドール[®]である。

a) 水性造影剤の特徴

- ・注入後すぐに卵管を通過するため卵管所見の評価がやや不良だが、粘性が低く拡散しやすいため拡散像を10～15分後に撮影できる。
- ・腹膜からの吸収排泄が速やかなため、骨盤内に造影剤がとどまることがない。
- ・血管内塞栓が生じにくい。

b) 油性造影剤の特徴

- ・造影能がよく診断性に優れるが、粘性が高く拡散に時間を要するため拡散像の撮影が翌日以降に

1 PGT-A の有効性



1. 概要

着床前遺伝子診断は、1990年にイギリスの Handyside らが性別診断を行って以来、世界中で行われるようになってきた¹⁾。1995年にはアメリカで初めて、PCR法を用いて Tay-Sachs 病の PGT が成功した²⁾。また同年、すでにアメリカではコーネル大学で FISH を用いて染色体異常を対象とした PGT が成功している³⁾。

通常 PGT の適応は、① single gene detect (単一遺伝子疾患)、② 習慣流産 (均衡型相互転座、ロバートソン転座)、③ 性別診断 [伴性潜性 (劣性) 遺伝病など]、④ preimplantation genetic screening (PGS) が考えられる。わが国においても、2004年以降、デュシャンヌ型筋ジストロフィー症 (DMD) や single gene defect に、さらには習慣流産の原因となる均衡型相互転座症例に対して承認されるようになった。元々 1990年代は embryo biopsy and genetic diagnosis とよんでいたが、その後、preimplantation genetic diagnosis (screening) (PGD, PGS) とよばれるようになった。近年ヨーロッパ不妊学会 (ESHRE) にて preimplantation genetic testing (PGT) と総称され、PGT はさらに aneuploidy screening (PGT-A)、均衡型相互転座や挿入などの構造異常 (PGT-SR)、monogenic disease (PGT-M) に分類されている。

2020年、日本産科婦人科学会は大々的に PGT-A の有効性について検証を開始した。

当院での臨床成績では、PGT-A が極めて有効であるというデータが得られている。当院での成績について述べた後、海外の文献も交えて PGT-A の有効性について検証する。



2. 最新のスタンダード

2017年の ESHRE PGD consortium によると、PGT-A の主な適応は、① advanced maternal age (AMA)、② recurrent miscarriage、③ recurrent IVF failure、④ oocyte donation、⑤ no-medical indication などが考えられ、ここ数年特に増加していると考えられる。なかでも AMA が最も多く、全体の 51% を占めている。

PGT-A の有効性については、以前から数多くの報告がみられる。特に診断対象が、分割期胚から胚盤胞生検に変更になったことで single cell ではなく、多くの細胞が解析に使える点があげられる。Harton⁴⁾らは、PGS (PGT-A) は胚盤胞期では分割期胚に比べてモザイクが少ないことをあげ、解析は分割期胚ではなく胚盤胞期で施行すべきであると報告している。

PGT-A: preimplantation genetic testing for aneuploidy (着床前胚染色体異数性検査)

PGT-SR: preimplantation genetic testing for structural rearrangement (着床前胚染色体構造検査)

PGT-M: preimplantation genetic testing for monogenic (着床前胚遺伝学的検査)



1. 概要

ICSI に人為的卵活性化処理を併用するのは、通常の ICSI で卵活性化が起きない場合（受精障害）である。受精障害とは ICSI 後の受精率が低い状態である。受精障害には完全受精障害と低受精率があり、低受精率の具体的な数値のコンセンサスは無いが、文献上低受精率と定義しているのは 35～50%以下であることが多い。完全受精障害の頻度は ICSI 症例の 1～5%と報告されている¹⁾。完全受精障害が起きた後に、別周期で実施した ICSI で再度完全受精障害となる頻度は約 13%であった²⁾。



2. 受精障害の原因

正しく ICSI が実施されたにもかかわらず受精が成立しない場合には、精子と卵子の双方の原因が考えられる。精子側は精子がもつ卵活性化因子（phospholipase C zeta：PLC ζ ）の異常、精子 DNA 断片化、精子核蛋白異常、卵子側は刺激伝達系の異常（詳細な報告はない）などであり、精子側と卵子側の原因はそれぞれおおよそ 50%と考えられている³⁾。それらの中で、精子側の卵活性化因子の異常による受精障害に対して人為的卵活性化処理（artificial oocyte activation：AOA）が有効と考えられる。



3. 人為的卵活性化処理の適応と方法

■ 適応

通常の ICSI で受精障害を示したケースが適応となる。受精障害には、低受精率（35～50%以下としていることが多い）と完全受精障害があり、それらの場合、次に行う ICSI で AOA を併用する。先に述べたように、卵活性化障害の原因の約半数が精子側の原因と思われるが、そうでない原因の場合には卵活性化の併用は有効ではない。また、受精障害の既往例では次に行う通常の ICSI で受精が成立する可能性があるが、貴重な少数の卵子に対して再度受精障害となることを避けるために AOA を行うことになるが、この場合、正常に受精が成立する ICSI 卵に対して AOA を行う可能性があることに留意する。この点に関して、Nazarian らは、精子に含まれる PLC ζ を免疫蛍光染色法を用いて PLC ζ 陽性精子の割合が 60%未満例を PLC ζ 異常例として AOA を行い、対照と比較し有意に受精率が高いことを示した⁴⁾。不動精子しか得られないケースで、精子生存も確認できない場合には AOA を適用する。