

生殖補助医療

Assisted Reproductive Technology (ART)

群馬大学医学部附属病院

周産母子センター

岸 裕司

ARTとは

日本産科婦人科学会 用語集

生殖補助医療

不妊症の診断、治療において実施される体外受精・胚移植、顕微授精、凍結胚融解移植などの専門的であり、かつ特殊な医療技術の総称である。

※不妊原因そのものに対する治療法ではなく、あくまで拳児を目的とした医療技術

拳児を得ても不妊原因は残る

ARTの歴史

動物における体外受精 (産仔獲得)

ウサギ	1954年
マウス	1969年
サル	1973年
ラット	1973年
ウシ	1977年
ブタ	1978年
ヒツジ	1983年

ヒトにおける体外受精

- IVFによる世界で最初の児誕生
1978年7月25日 (37年前)
Edwardsら
- IVFによる日本で最初の児誕生
1983年 東北大 鈴木
- ICSIによる世界で最初の児誕生
1992年 ベルギー Palermo
- ICSIによる日本で最初の児誕生
1994年 (21年前) 柳田

不妊治療

一般不妊治療

- 性交タイミング指導
- 排卵誘発
- 手術療法
- 人工授精

生殖補助医療

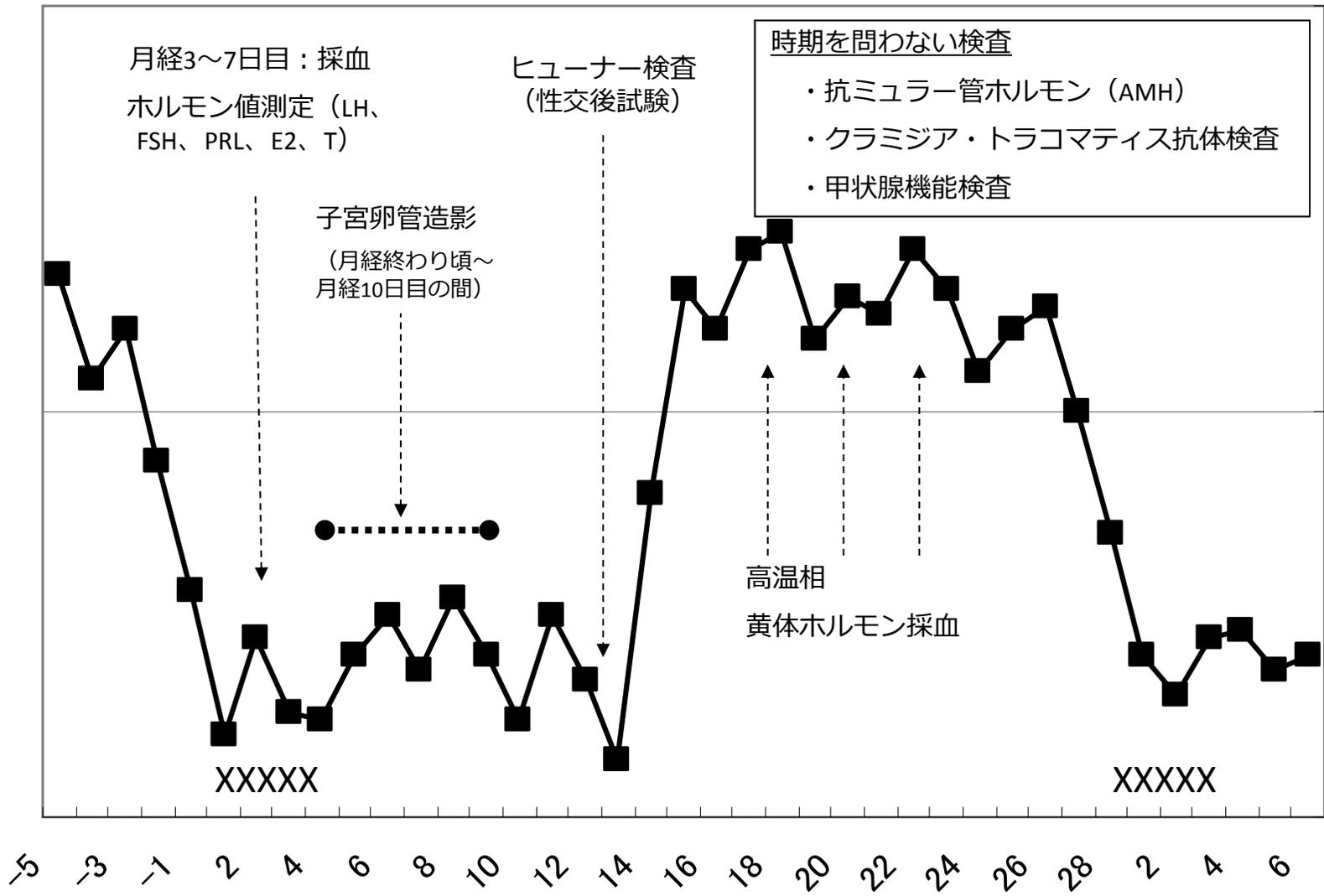
- 体外受精・胚移植
- 顕微授精
- 凍結胚融解移植

男性の検査

- ・精液検査 (2~7日の禁欲期間の後)
- ・採血検査 (ホルモン・感染症)

時期を問わない検査

- ・抗ミュラー管ホルモン (AMH)
- ・クラミジア・トラコモティス抗体検査
- ・甲状腺機能検査

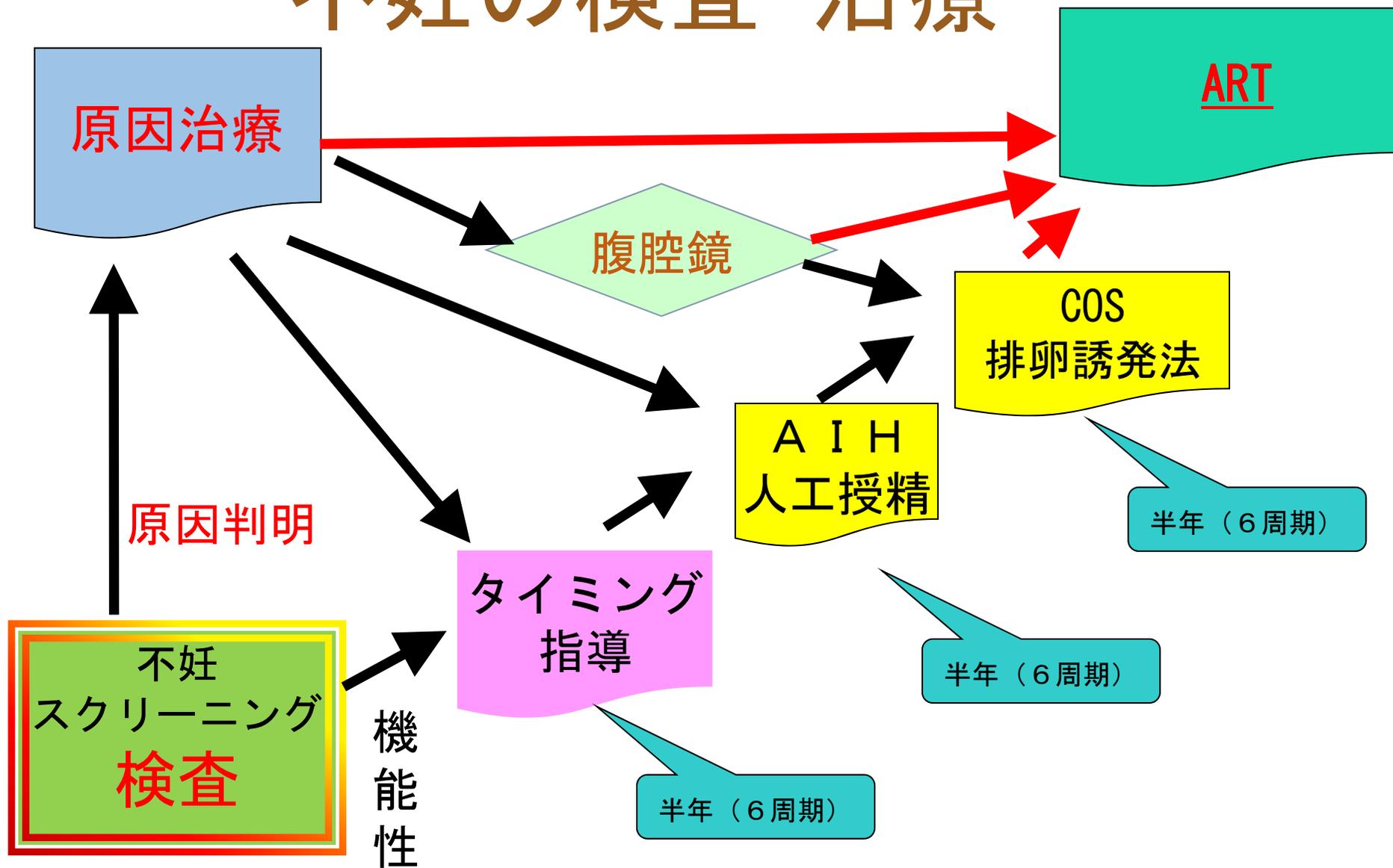


37

36.5 °C

36

不妊の検査・治療



ARTの特徴

- 体外で配偶子（卵子・精子）及び胚を取り扱う
- 生理的には卵管内で起こるイベントである、受精を体外で起こす
- 顕微授精：受精の過程を人為的顕微操作で短絡化させる

 従来不可能であった種々の診断・治療が可能に

(生理的な) 妊娠の成立

- 卵子
 - 卵胞の成熟、排卵
 - 卵管采でのpick up
 - 受精（卵管膨大部）
 - 受精卵の分割
 - 子宮内への移動
 - 胚盤胞への成長・孵化
 - 子宮内膜への着床
排卵6-7日後
- 精子
 - 腔内への射精
 - 頸管粘液内への侵入
 - 子宮内を遡上
 - 卵管内に入り膨大部へ

ARTでの妊娠

• 卵子

- 卵胞の成熟、排卵
- 採卵により、卵巣より卵子を回収（採卵）
- ~~卵管采でのpick up~~
- 体外で受精・培養
- ~~受精（卵管膨大部）~~
- ~~受精卵の分割~~
- ~~子宮内への移動~~
- 胚盤胞への成長
- 子宮内へ胚を移植
- 孵化・子宮内膜への着床
 - 採卵6-7日後

• 精子

- 精液の採取（精子の採取）
- ~~腔内への射精~~
- ~~頸管粘液内への侵入~~
- ~~子宮内を遡上~~
- ~~卵管内に入り膨大部へ~~

体外受精・胚移植に関する見解

日本産科婦人科学会

1. 本法は、これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの、および本法を施行することが、被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする。
2. 実施責任者は、日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり、専門医取得後、不妊症診療に2年以上従事し、日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植の臨床実施に関する登録施設において1年以上勤務、または1年以上研修を受けたものでなければならない。また、実施医師、実施協力者は、本法の技術に十分習熟したものとする。
3. 本法実施前に、被実施者に対して本法の内容、問題点、予想される成績について、事前に文書を用いて説明し、了解を得た上で同意を取得し、同意文書を保管する。
4. 被実施者は、拳児を強く希望する夫婦で、心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態にあるものとする。
5. 受精卵は、生命倫理の基本に基づき、慎重に取り扱う。
6. 本法の実施に際しては、遺伝子操作を行わない。
7. 本学会会員が本法を行うにあたっては、所定の書式に従って本学会に登録、報告しなければならない。

平成26年6月

体外受精(IVF-ET)の適応

- 卵管性不妊症
- 乏精子症、無精子症
ホルモン療法、薬物療法、精索静脈瘤手術、AIH無効時
- 重度の子宮内膜症
特に卵管を巻き込んだ病変
- 免疫性不妊症
精子不働化抗体の存在
- 長期の原因不明難治性不妊

顕微授精(ICSI)の適応

1. 本法は、男性不妊や受精障害など、本法以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断される夫婦を対象とする。

日本産科婦人科学会 顕微授精に関する見解 2006年

具体的な適応

- IVFで受精障害となった例
- IVFで受精障害が予測される例

高度男性不妊症例

射精精液に正常な運動精子が極めて少ないか認められない

精子無力症

TESE、MESA症例（無精子症）

高度奇形精子症

治療の実際

- 卵巣刺激（排卵誘発）
- 採卵
- 媒精
（顕微授精）
- 胚移植
- 黄体補充
- 妊娠判定
- 胚凍結

卵巣刺激（排卵誘発）

- 排卵誘発剤の使用

 - クエン酸クロミフェン(経口)

 - ゴナドトロピン（hMG、FSH：皮下注・筋注）

 - （アロマターゼ阻害薬）

 - 自然周期（排卵誘発無し）

- 早発排卵の防止（内因性LHサージの抑制）

 - GnRHアゴニスト

 - 連日の点鼻により、下垂体の脱感作を誘導（数日を要する）

 - GnRHアンタゴニスト

 - 下垂体GnRH受容体を競合的に阻害（即効性）

 - （クエン酸クロミフェン内服）

 - 抗エストロゲンとしての性質により、LHサージを抑制

採卵

経膈超音波ガイド下採卵

無麻酔

局所麻酔

静脈麻酔

経腹超音波ガイド下採卵

子宮の増大や癒着等により、経膈的な穿刺が困難な例

腰椎麻酔

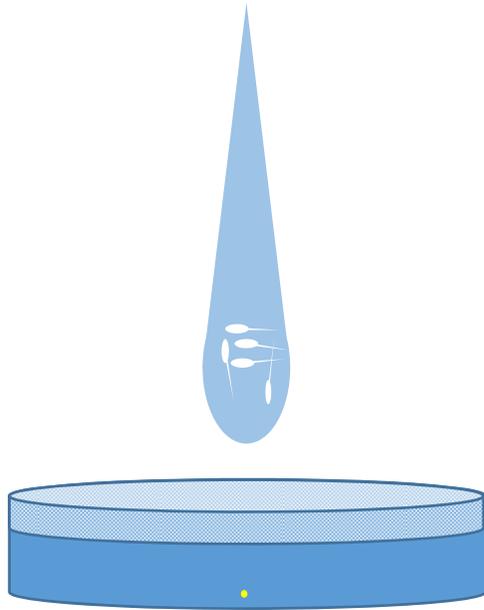
(腹腔鏡下採卵)

全身麻酔

媒精

Conventional法

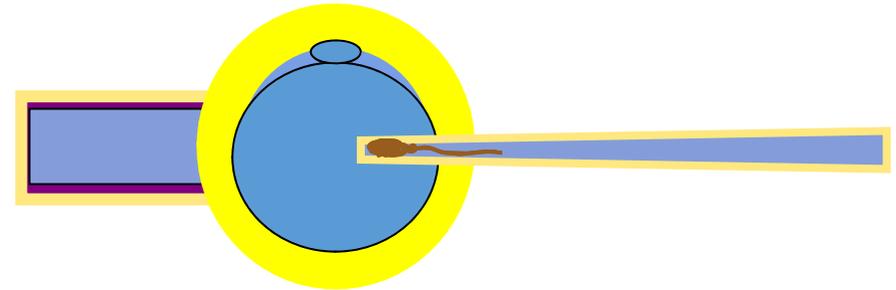
卵子と調整した精子（卵1個
辺り運動精子数万）を混和



顕微授精

ICSI (Intra-cytoplasmic sperm
injection) :

卵細胞質内精子注入法



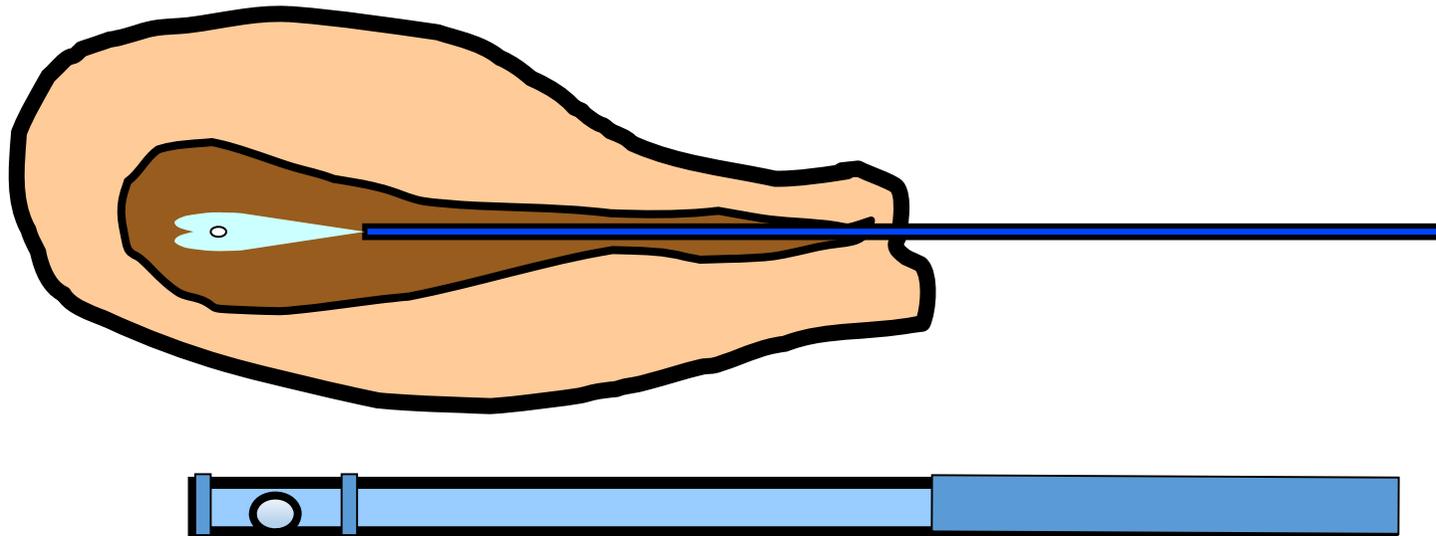
胚移植

- 経腹超音波ガイド下

膀胱を満たした状態で、経腹超音波ガイド下に、胚移植

- 経腔超音波ガイド下

子宮口から外筒を挿入し、経腔超音波ガイド下に、内筒を挿入し、胚移植



胚凍結

余剰胚は凍結し、液体窒素内で保存

- 緩慢法

プログラムフリーザーを用いて凍結

- ガラス化法

特別は機器は必要としない。

急速に冷却する事により、細胞内での氷晶形成を抑制し、胚の生存率向上をはかる

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解（抜粋） 日本産科婦人科学会

3. 凍結されている卵子はその卵子の由来する女性に、また凍結されている胚はそれを構成する両配偶子の由来する夫婦に帰属するものであり、その女性または夫婦は、当該ART実施登録施設に対し、凍結卵子または胚の保管を委託する。
4. 胚の凍結保存期間は、被実施者が夫婦として継続している期間であってかつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。凍結融解後の胚および卵子は、卵子採取を受けた女性に移植されるものであり、ART実施登録施設は施術ごとに被実施者夫婦または女性の同意を取得し、同意文書を保管する。

黄体補充

- ART治療周期では、通常、黄体補充療法が行われる
- 特にホルモン補充周期を用いた凍結胚融解移植治療では必須
- 採卵周期であっても、殆どの場合に施行される

従来、黄体ホルモンの連日筋肉注射が中心に行われてきたが、黄体ホルモン腔坐薬が利用できる様になり、通院負担は軽減された。

妊娠判定

- 採卵日を2週0日とし、その2週後、4週0日以降に、妊娠判定が行われる。

ARTの合併症

- 多胎妊娠
- 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）
- 出血
- 腹痛
- 感染

OHSSの症状

- 卵巣の増大、腹水、胸水の貯留
- 体重腹囲の増加
- 尿量の減少
- 呼吸困難、起坐呼吸
- 血液濃縮、血栓症（脳血栓、肺血栓塞栓症）
- 低アルブミン血症
- 卵巣茎捻転

OHSSの治療

- 安静
- 補液
- 低用量ドパミン療法
- アルブミン補充
- 腹水穿刺（濾過濃縮後静脈内還流）

妊娠していなければ採卵後1週間頃より軽快
妊娠した場合や遅発型は長期化

多胎妊娠

- 体外受精開始後多胎妊娠の症例の急増
- 早産の増加
- 妊娠高血圧症候群
- 母体心疾患
- 育児負担の増大

生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解
日本産科婦人科学会 2008年4月12日

- 生殖補助医療の胚移植において、**移植する胚は原則として単一とする**。ただし、**35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性**などについては、**2胚移植を許容する**。
- 治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず提示しなければならない。

ARTが児に与える影響

- 現在まで、ARTが産まれてくる児の先天異常、染色体異常に対して及ぼす影響に関して、種々の報告があるものの、リスクが増加する、との明確な証拠は得られていない。しかし、問題が無い事を意味する訳では無く、今後もデータの蓄積と出生児のフォローアップが必要となる。
- Y染色体上の造精機能関連遺伝子欠失
AZFa, AZFb, AZFcなど
- エピジェネティクス異常との関連
Prader-Willi症候群
Angelman症候群
Beckwith-Wiedemann症候群

ARTオンライン登録

- 日本産科婦人科学会会員でARTを行うものは、その治療内容について、全例登録を行っている。
- この結果は、順次ホームページ上で公表されている。

<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/>

ARTによる出生児数の推移

年	体外受精出生児数(人)	総出生児数(人)	割合
2004年	18,168	1,110,721	1.64%
2005年	19,112	1,062,530	1.80%
2006年	19,587	1,092,674	1.79%
2007年	19,595	1,089,818	1.80%
2008年	21,704	1,091,156	1.99%
2009年	26,680	1,070,035	2.49%
2010年	28,945	1,071,304	2.70%
2011年	32,413	1,050,806	3.08%
2012年	37,953	1,037,000	3.66%
2013年	42,554	1,031,818	4.12%

ARTの応用

- 着床前診断（PGD）
臨床研究として症例毎に審査の上で施行されている
- 着床前スクリーニング（PGS）
臨床研究として症例を限定し施行予定
- 第三者の配偶子・胚を用いた生殖医療
日本産科婦人科学会では
AID：実施を認めている
卵子提供によるART：慎重な姿勢
代理懐胎・胚提供によるARTは認められない
- 医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の
採取・凍結・保存

ARTに関する法律

- わが国には現在まで生殖補助医療に関し法律やガイドラインによる規制はなく、生殖補助医療は日本産科婦人科学会の会告に準拠し、医師の自主規制のもとにAIDを除いて夫婦の配偶子により行われてきた。

臨床・研究遂行上倫理的に注意すべき事項に関する会告

日本産科婦人科学会

- 生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解 2015年4月改定
- 「体外受精・胚移植」に関する見解 2014年6月
- 顕微授精に関する見解 2006年4月改定
- 「体外受精・胚移植／ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」における「婚姻」の削除について 2014年6月
- 医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解 2014年4月
- ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解 2014年6月改定
- 精子の凍結保存に関する見解 2007年4月
- 「XY精子選別におけるパーコール使用の安全性に対する見解」の削除について 2006年4月
- 提供精子を用いた人工授精に関する見解（旧「非配偶者間人工授精」に関する見解） 2015年6月改定
- ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解 2013年6月改定
- 「生殖補助医療における多胎妊娠防止」に関する見解 2008年4月
- 「ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲」についての見解 1998年10月
- 「着床前診断」に関する見解 2015年6月改定
- 代理懐胎に関する見解 2003年4月
- 胚提供による生殖補助医療に関する見解 2004年4月

不妊に悩む方への特定治療支援事業 厚生労働省

生殖補助医療は健康保険ではカバーされず、その治療の全ては自費診療として行われている。これに対し、特定治療支援事業が行われている。

- **対象治療法**
体外受精及び顕微授精（以下「特定不妊治療」といいます）
- **助成の対象者**
特定不妊治療以外の治療法によっては妊娠の見込みがないか又は極めて少ないと医師に診断された法律上の婚姻をしている夫婦
- **給付の内容**
1回15万円（凍結胚移植及び採卵で卵が得られない等中止したものは7.5万円）
年間及び期間の限度無し
妻の年齢が、初回40歳未満は通算6回まで、初回43歳未満は通算3回まで
妻の年齢が43歳以上の場合、女性対象外
- **所得制限額**
730万円（夫婦合算の所得額）
- **事業実施主体**
都道府県、指定都市、中核市

※平成28年1月20日以降に治療が終了したもののから、助成額の拡充あり

(1)初回の治療に限り30万円までを助成

(2)特定不妊治療のうち精子を精巣又は精巣上体から採取するために手術を行った場合は、1回の治療につき更に15万円まで助成