

第5回 A-PART 日本支部 学術講演会 要旨集

平成20年7月20-21日

東京国際フォーラム

開会のご挨拶

会員の皆様におかれましては、ますますご健勝の段お慶び申し上げます。

この度は第5回 A・PART 日本支部学術講演会の開催に際しまして、多大なご支援を賜り誠にありがとうございます。

本年の学術講演会は、4つのセッションを企画しました。

精子をめぐるセッションでは、精子形態と微細構造に関する基礎講演をいただきますとともに、精子の形態的選別による顕微授精である、IMSI について手技とその適用についての検討を行なうとともに、各社の機種での精子の映像をご覧いただく予定です。移植をめぐるセッションでは、日本における胚移植数とその適応についての演題、ならびにスウェーデンにおける一胚移植の現状を紹介する予定です。

また、基礎講演と致しまして卵子形成過程におけるゲノミックインプリンティングの成立についての講演を予定しております。A・PART 日本支部会員施設で昨年開始いたしました悪性腫瘍未婚女性患者における卵子採取、ならびに凍結保存の臨床研究についての経過報告とその問題点、悪性腫瘍患者の化学療法による卵巣毒性の低減、また、卵子凍結保存の理論と実際の詳細を紹介いたします。

これらの講演を通して、生殖補助医療より派生した新しい可能性について、いろいろな観点から、参加者の皆様と議論を交わしたいと存じます。

平成20年7月20日

A・PART 日本支部
支部長 宇津宮 隆史

第5回 A-PART 日本支部学術講演会 開催要項

1. 開催期日、2008年7月20日日曜日 13時-7月21日月曜日（祝日）11時50分

2. 開催場所、東京国際フォーラム B5 ホール

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1 TEL 03-5221-9000

3. プログラム

7月20日 日曜日 13:00 開会

開会の辞 宇津宮 隆史（セント・ルカ産婦人科）

Session 1：「IMSI の有用性」

座長 年森 清隆（千葉大学大学院医学研究院）

吉田 淳（木場公園クリニック）

13：10

基調講演「精子形態と微細構造」

演者 年森 清隆（千葉大学大学院医学研究院）

13：40

演題1「高倍率による精子形態観察とその意義」

演者 福永 憲隆（浅田レディースクリニック）

14：00

演題2「当院における IMSI の有用性」

演者 鈴木 寛規（木場公園クリニック）

14：20

演題3「IMSI System の導入と臨床成績」

演者 武田 信好（ファティリティクリニック東京）

14：40

協賛各社による IMSI 用顕微鏡 demonstration

15：10～15：25 coffee break

Session 2：「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子凍結保存」

座長 長田 尚夫（日本大学医学部産婦人科）

神谷 博文（神谷レディースクリニック）

15：25

演題1「卵子凍結保存臨床研究の現状報告」

演者 宇津宮 隆史（セント・ルカ産婦人科）

15：45

演題2「造血疾患患者からの卵子凍結保存の問題点」

演者 寺元 章吉（新橋夢クリニック）

16：25

演題3「ヒト卵子凍結保存の現状」

演者 桑山 正成（加藤レディースクリニック 先端生殖医学研究所）

17：05

演題4「Fertility preservation in young women exposed to chemotherapy.
The role of GnRH-a and Sphingosine-1-Phosphate in addition to
Cryopreservation of Embrya, Oocytes, or Ovaries」

演者 Dr. Zeev Blumenfeld（Ramban Medical Center, Israel）

17：50

終了予定

18：00

懇親会

Gブロック（ガラス棟）7階会議室 G701号室にて開催いたします。

懇親会会場への移動は、B5ホールスクリーンに向かって右側出口から出ていただき、右奥のブリッジをご使用ください。

7月21日 月曜日(祝)

Session 3:「これからの胚移植」

座長 河村 寿宏 (田園都市レディースクリニック)

吉田 仁秋 (吉田レディースクリニック)

9:00 演題1「SET(single embryo transfer)の適応症例の検討」

演者 神谷 博文 (神谷レディースクリニック)

9:25 演題2「胚盤胞を用いた1胚移植」

演者 原 鐵晃 (県立広島病院 生殖医療科)

9:50 演題3「単一胚盤胞移植(SBT)における妊娠率向上の工夫」

演者 塩谷 雅英 (英ウィメンズクリニック)

10:15 教育講演「Reduction of twinning with remained pregnancy rate」

演者 Dr. Pia Saldeen (IVF Kliniken Cura, Sweden)

10:55~11:10 coffee break

11:10 座長 宇津宮 隆史 (セント・ルカ産婦人科)

基礎講演「生殖細胞形成過程におけるエピジェネティクス」

演者 尾畑 やよい (東京農業大学)

11:50 閉会の辞

Session1 : 「IMSI の有用性」

基調講演「精子形態と微細構造」

年森清隆

千葉大学大学院医学研究院 形態形成学

最近、IMSI(*intracytoplasmic microscopically selected sperm injection*)が conventional ICSI よりも優れた治療方法として注目されている。卵子の質の検討が困難な現在、精子形態と微細構造に注目して質の良い精子を選別し、ICSI/IMSI することは有用である。受精に必要な分子は、精子形成過程で微小な機能部位（ドメイン）内に配備される。そのため、ドメインの形成状況は、潜在的な精子機能を反映する。

先体と先体後部そして核の形態変化は重要である。特に先体の形成状況は重要であるが、ヒト精子の先体は小さいため、光顕的には解析が困難な場合も多い。先体の形成異常は頭部形態に影響を及ぼす。遺伝子欠損マウスの解析から判断すると、先体形成不全は、卵子活性化因子の蓄積や核の形態形成にも影響を及ぼす。核のリモデリングに伴い、DNA は凝縮する。凝縮に伴って核空胞が出現する。このことは、核凝縮に伴う生理的過程で自然に生じる空胞（生理的空胞）と構造的な異常として生じる空胞（構造的異常空胞）の2種類が出現することを意味する。実際には、その混合型も存在する。

精子は DNA の他に、先体反応や膜融合をするための分子を入れるわずかの細胞質そして運動のための最小限の細胞小器官を持つ。細胞質は頭部内に薄い層として存在するが、それ以外は細胞質小滴として残存する。それもやがて捨てられる。細胞質が過剰に残存する場合、核内空胞の原因になるだけでなく、ROS(*reactive oxygen species*)の産生の原因ともなる。結果的に精子核 DNA 損傷の原因ともなる。

本講演では、このような例を中心に、最近注目されてきた IMSI への応用の観点から、精子形態と微細構造の関係について解説する。

Session1 : 「IMSI の有用性」

演題1 「高倍率による精子形態観察とその意義」

福永憲隆

浅田レディースクリニック

浅田生殖医療研究所

【はじめに】

近年、本邦において「IMSI」と総称される超高倍率で観察を可能とした顕微鏡システムへの注目が高まっている。このシステムでは精子を高倍率で形態観察し良好精子を選別することが一番の目的とされている。

では、「良好精子」とはどのような精子なのか？これを明確に示したクライテリアは現在存在していないように感じる。欧米を中心に「IMSI」を行った臨床データの報告はあるが、一概に精子頭部に vacuole が存在することで非良好精子と分類することには疑問が残るとされている。

【形態観察の意義】

我々が超高倍率で観察を可能とした顕微鏡システムを導入した目的は、これまでの ICSI ではできなかった一精子毎の形態観察によりどのようなことが選別可能か検討することであった。その結果、どのような臨床成績への効果が期待できるのかという視点である。400～600 倍で行う ICSI は、その倍率で行える最大の形態選別であるが、超高倍率での観察が可能となると、更なる形態選別が可能となる。しかし形態の選別、つまり形態が受精・胚発生へどのような影響・効果を与えているか全く解明されていない。しいては、形態と精子の質の関連が全く解明されていないと言える。

そこで我々は、「精子の質」に着目し、精子の形態（頭部・頸部）と DNA Fragmentation が受精や胚発生へ与える影響について解析し臨床上有益な「良好精子の選別」のためのクライテリアを決定すべく研究に着手している。

今後の展開として、現在解析している精子頭部の vacuole の大小と数が受精・胚発生に与える影響、並びに精子の vacuole と DNA Fragmentation の関係や DNA Fragmentation そのものがどのような影響を与えるのかを解析し、「良好精子」のクライテリアと良好精子を選別するための処理方法を決定したいと考えている。

Session1 : 「IMSI の有用性」

演題2 「当院における IMSI の有用性」

鈴木 寛規

木場公園クリニック

【目的】近年、精子の形態を高倍率の顕微鏡下で観察し、より形態の良好な精子を選別採取し、顕微授精を実施する IMSI により胚盤胞到達率や妊娠率が改善したと多く報告されている。今回、我々は精巣上体精子および精巣精子を用いた IMSI の有用性について検討したので報告する。【対象・方法】対象は 2007 年 3 月から 2008 年 4 月までに、当院にて精巣上体精子、精巣精子を用いて同一症例に ICSI と IMSI を実施した妻年齢 40 歳未満、33 周期、333 個の MII 卵子とした。その内訳は、精巣上体精子を使用した群、20 周期、197 個の MII 卵子、精巣精子を使用した群、13 周期、136 個の MII 卵子である。ICSI には OLYMPUS IX70,71 または Laica DMI6000B を使用。400 倍視野にて精子を観察選別し、顕微授精を実施した。IMSI は Laica DMI6000B を用いて 100 倍の油浸対物レンズを使用。デジタルズーム処理し、約 6000 倍以上の視野で精子を観察選別し、顕微授精を実施した。【結果】精巣上体精子を使用した群の 2PN 率は、ICSI 群：68.0% (70/103)、IMSI 群：61.7% (58/94)。良好胚形成率 (Day3:均等 6~10cell+Frag. ≤ 10%) は、ICSI 群：55.7% (39/70)、IMSI 群：51.7% (30/58)。胚盤胞到達率 (Day5) は、ICSI 群：69.7% (46/66)、IMSI 群：65.9% (29/44)。胚利用率 (ET 胚数+凍結保存胚数/2PN 胚数) は、ICSI 群：65.7% (46/70)、IMSI 群：69.0% (40/58)。各項目とも両群間に有意差はなかった。また、IMSI 胚のみ、ICSI 胚のみを胚移植した周期に限定して成績を比較検討すると、平均年齢は ICSI-ET 群：34.0±4.5 歳、IMSI-ET 群：30.2±3.5 歳。平均移植胚数は ICSI-ET 群：1.4±0.5 個、IMSI-ET 群：1.4±0.5 歳。着床率は ICSI-ET 群：0.0% (0/7)、IMSI-ET 群：28.6% (4/14)。妊娠率 (胚移植当たりの胎児心拍率) は ICSI-ET 群：0.0% (0/5)、IMSI-ET 群：40.0% (4/10)。今回の検討において精巣上体精子を使用した群の ICSI-ET 群では妊娠しなかった。次に精巣精子を使用した群の 2PN 率は、ICSI 群：46.4% (32/69)、IMSI 群：55.2% (37/67)。良好胚形成率 (Day3:均等 6~10cell+Frag. ≤ 10%) は、ICSI 群：59.4% (19/32)、IMSI 群：59.5% (22/37)。胚盤胞到達率 (Day5) は、ICSI 群：75.0% (21/28)、IMSI 群：71.0% (22/31)。胚利用率 (ET 胚数+凍結保存胚数/2PN 胚数) は、ICSI 群：71.9% (23/32)、IMSI 群：64.9% (24/37)。各項目とも両群間に有意差はなかった。また、IMSI 胚のみ、ICSI 胚のみを胚移植した周期に限定して成績を比較検討すると、平均年齢は ICSI-ET 群：35.3±2.1 歳、IMSI-ET 群：32.0±3.2 歳。平均移植胚数は ICSI-ET 群：1.8±0.4 個、IMSI-ET 群：1.6±0.5 歳。着床率は ICSI-ET 群：0.0% (0/3)、IMSI-ET 群：62.5% (5/8)。妊娠率 (胚移植当たりの胎児心拍率) は ICSI-ET 群：0.0% (0/3)、IMSI-ET 群：60.0% (3/5)。精巣精子を使用した群においても ICSI-ET 群では妊娠しなかった。【考察】選択できる精子が射出精子に比べ少ない精巣上体精子、精巣精子において高倍率にて精子を選別する IMSI を実施することは ART の選択肢の一つであると考えられた。

Session1 : 「IMSI の有用性」

演題3 「IMSI System の導入と臨床成績」

武田信好

ファティリティクリニック東京

ICSI では、一個の卵子に対し一個の精子を細胞質に注入できれば、受精卵が得られる。卵子の質については、培養による改善の余地は少ないが、精子には優れたものを選択できる余地がある。ICSI では、200 倍から 400 倍の倍率で主に運動性を基準として精子が選別される。一方、IMSI では運動性に加え、より高倍率での精子頭部、頸部の形態的評価が可能である。

当院では 2007 年 5 月より IMSI System を導入した。ICSI と異なり、超高倍率・狭視野下での精子選別は決して容易ではなく、精子不動化処理から細胞質内注入までの時間がかかり、導入後 1 ヶ月間、治療成績は低下した。そのため改善策として、IMSI の前に、pre selection を導入することにより、大幅に時間の短縮が出来、治療成績が向上した。selection の方法はレリーフコントラスト 400 倍で形態良好精子を捕らえて軽く不動化を行い一列に並べた。次に 1000 倍で選別し、IMSI を施行した。400 倍で良好と判断した精子でも、1000 倍で形態の異常、頭部に空胞を認めるものが多く存在した。出来るだけ多くの精子に高倍率観察を行えば、良好精子の選別に有利である一方、選別に長時間を要することは、精子の質的低下をもたらすリスクがあると同時に培養室業務に負担をかけることになる。IMSI にどのような精子選別法が適切なのか、さらに検討が必要と思われる。

2007 年 6 月～2008 年 4 月までの同一周期で、IMSI/ICSI を Split に施行した成績では、受精率 84.0%/75.5% ($P < 0.005$) と有意に高く、胚盤胞到達率 47.5%/43.7%、胚利用率 41.9%/37.9%、妊娠率 50.0%/47.4%、着床率 37.8%/37.0%、流産率 10.0%/11.1% で良好な傾向を認めた。出生後の Follow up を含め、今後さらに症例数を増やし、検討していきたい。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子凍結保存」

演題 1 「卵子凍結保存臨床研究の現状報告」

宇津宮 隆史

セント・ルカ産婦人科

生殖能力を有する年齢にある悪性腫瘍患者は、生殖毒性のある化学療法や性腺に対する放射線療法により、治療後における性腺機能が著しく低下あるいは消失し、不妊となることが知られている。未婚の患者は、原疾患である悪性腫瘍の治療前に配偶子である精子もしくは卵子を採取し、凍結保存することにより、治療後の妊孕性を温存することができる。そのために必要な卵子を安全に採取、保存するための技術は、近年の生殖補助医療の飛躍的進歩によりすでに開発済みである。

われわれは、他の疾患に比べ卵巣機能廃絶の可能性が高い造血疾患未婚患者に対し、卵子採取、ならびに凍結保存を臨床治療技術として確立するために、A-PART 日本支部に所属する 10 施設において統一の Vitrification マニュアルを用いた、卵子凍結臨床研究を開始した。

本研究では、患者様同意のもと原疾患の主治医と緊密に連携をとりながらスケジュールを調整して卵子採取を行なっている。採取した卵子は、ガラス化法により凍結保存され、寛解、結婚の後に、その卵子を使用した体外受精胚移植、ならびに出生児に関するデータを収集する予定である。

2007 年 2 月から 2008 年 6 月までに 104 件の問合せがあり、43 件が臨床研究に登録された。うち 33 症例で、57 件の採卵を行ない、215 個 (3.8 個/採卵、6.5 個/症例) の卵子が保存されている。

悪性腫瘍未婚女性患者様の QOL に寄与するために、この臨床応用への 1 日も早い実現に向けて努力を続けていきたい。今や命を救う時代から、命を謳歌する時代へと変わったことを日本から世界に向けて発信する時でもある。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子凍結保存」

演題 2 「造血疾患患者からの卵子凍結保存の問題点」

寺元 章吉

新橋夢クリニック

卵巣機能の廃絶が予想される生殖適齢癌患者の未受精卵子または受精卵子の凍結保存は、絶望の中で治療する彼らに将来の挙児可能性を残し生への意欲を喚起するうえにおいて極めて重要である。この目的の完遂のためには、健常者でない患者への身体的侵襲を最小とする臨床技術、効率的な卵子凍結保存技術、治癒後の凍結融解胚移植技術の確立、そして正常卵子作成のための卵巣刺激法と準備期間確保が重要である。現在技術的な諸問題はほぼ解決しているが、“正常卵子作成のための準備期間”の重要性についてだけはまだ周知されるに至っていない。その種類により程度の差はあるものの、抗癌剤投与後は多くの例においてF SHが上昇する。このF SHの上昇は、多数回投与後は恒常の上昇を来す危険性が高く最悪無月経に至るが、最初の数回の投与でも、たとえ一時的な上昇で一定期間後正常に復するとはいえ、月経周期を乱すには十分である。また不適當なピルの服用は月経周期を深刻に攪乱し、さらに GnRHa 製剤の投与は完全な無月経を来す。いずれにしても卵子成熟化のメカニズムに対する悪影響は甚だしい。一端このような正常卵子供給のシステムが破壊された状態になると、良好卵子獲得は困難となり復旧に要する期間は2ヶ月以上となる。

しかるに卵子獲得に許された時間は、大半が2ヶ月未満なのである。ここに我々の苦悩がある。このようなこの問題に関して癌治療医と不妊治療医は、一定準備期間後の計画的採卵によってのみ良好卵子が採取可能であるという認識を共有し、原疾患の治療段階初期より互いの情報交換・意思疎通を密にする必要がある。本講演では最初に、過去加藤レディスクリニックにて行った 100 余例の造血疾患患者を主とする癌患者の採卵経験を基に、出血や感染の危険性が高い身体的弱者からの採卵法を概説する。続いて健常者の体外受精と比較し、癌治療者における良好卵子回収の問題点を解説する。そして最後に、上記諸問題を解決する上においてなぜクロミフェン周期が有効なのかを述べたい。慎重な卵子採取計画に基づいた卵巣刺激法とは何か？彼らの将来に挙児の希望を灯す術を参加される方全てと考えたい。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子凍結保存」

演題 3 「ヒト卵子凍結保存の現状」

桑山正成

加藤レディスクリニック

先端生殖医学研究所

近年、急速冷却ガラス化保存 : **Cryotop** 法の開発(Kuwayama, 2000)により、これまで長く困難とされていたヒト卵子の凍結保存の臨床応用が可能となった。

同法は、高額な凍結機を必要とせず、従来の約 5 分の 1 の時間で凍結でき、しかも生存率がほぼ 100%である革命的な生殖補助技術である。従来の方法では高生存率が困難な胚盤胞においても 100%近い生存率が得られるため、我国では世界に先駆けて広く急速に普及し、すでに多くの IVF 施設で使用されている。**Cryotop** による胚凍結症例は 100,000 件を超え、現在、日本の凍結保存技術は ART 先進諸国から群を抜いて世界最高水準にある。

Cryotop 法はさらに卵子用に液の組成や平衡法が改良され、凍結保存後の生存率 95%、胚移植後の妊娠率 41%というきわめて有効なプロトコールが完成した (Kuwayama, 2005)。同法を用いて、日本では初の挙児が 2002 年に得られ、翌年には演者が指導した施設で、ガラス化保存卵子から全米初の挙児が得られた。さらにイタリア、スペイン、メキシコなど海外の先端 IVF 施設においてそれぞれ同様のきわめて良好な成績が追試、報告され、これまで 12 ヶ国で 400 人以上の挙児が得られるなど、我が国で生まれた新しい ART が、世界へ広く技術普及しつつある。

我々の初の成功例は IVF 時の事後的精子不在症例であったが、その適応は TESE 時などの IVF キャンセル症例だけでなく、医原性不妊など、将来に予測される卵子由来不妊の回避に利用することが可能である。すなわち、卵子ガラス化保存技術の確立により、放射線、化学療法の副作用により卵巣機能不全となるガン患者の治療後の妊孕能維持が可能となった。我々は、主に未婚の血液ガン患者を対象に、卵子セルフバンク「フューチャーマザー」を東京とニューヨークに設立、これまで 100 例以上の卵子保存を実施している。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子凍結保存」

演題 4 「Fertility preservation in young women exposed to chemotherapy. The Role of GnRH-a and Sphingosine-1-Phosphate in addition to Cryopreservation of Embrya,Oocytes,or Ovaries」

Zeev Blumenfeld, M.D.,

OB/GYN, Rambam Health Care campus, Israel

Decreased secretion of the pituitary gonadotropins, by decreasing gonadal function, may possibly protect against the sterilizing effects of chemotherapy. Although previous suggestions have been made claiming that primordial germ cells fare better than germ cells that are part of an active cell cycle, this hypothesis has not been seriously tested clinically, until recently. The only prospective randomized study performed by now, have found that GnRH-a protected the ovary against cyclophosphamide-induced damage in Rhesus monkeys by significantly decreasing the number of follicles lost during the chemotherapeutic insult. A long-term follow-up of 240 children, 15 years of age or younger, treated for Hodgkin lymphoma [HL] showed azoospermia in 83% of the boys, whereas only 13% of the girls suffered POF. Since ovarian function was preserved in most long-term survivors who were treated prepubertally for lymphoma, but only in about half of similarly treated adult patients, it was clinically logical and therefore tempting to create a temporary prepubertal milieu in women in the reproductive age before and during the chemotherapeutic insult. We have administered a monthly depot IM injection of GnRH-agonistic analogue to more than 160 young patients exposed to gonadotoxic chemotherapy for malignant or non-malignant diseases, after informed consent, starting before chemotherapy for up to six months, in parallel and until the end of chemotherapeutic treatment . Less than 7% developed irreversible hypergonadotropic amenorrhea. The remaining patients (>93%) resumed cyclic ovarian function, and 35 patients spontaneously conceived 49 times. These patients were compared to a control group of over 125 patients of comparable age (15-40), who were similarly treated with chemotherapy but without the GnRH-a adjuvant. Neither the age, nor the diagnoses, ratio between HD or non-Hodgkin lymphoma differed between the two groups. Similar doses of radiotherapy exposure and ratios of patients treated by radiotherapy in addition to chemotherapy were experienced by the two groups. Moreover, the cumulative doses of each chemotherapeutic agent and the mean or median radiotherapy exposure did not differ between the groups. Our and others' results support the effectiveness of GnRH-a administration also to patients receiving cyclophosphamide pulses for SLE and other autoimmune diseases. Recently we have experienced the first worldwide reported case of spontaneous successful delivery of a healthy neonate after TWO repeated BMT's, concurrently treated with GnRH-a during the gonadotoxic chemotherapy. How can we possibly explain the beneficial effect of the GnRH-a for minimizing the gonadotoxic effect of chemotherapy, in particular that of alkylating agents? Several explanations may be put forward:

I. The hypogonadotropic state generated by the GnRH-a simulates the prepubertal hormonal

milieu. One can conceivably hypothesize that the alkylating agents may bring about an increased rate of destruction/apoptosis of the non-resting follicles, and subsequently a decrease in the secretion of sex steroids and inhibins produced by these follicles, at different stages of maturation and differentiation. The resultant decrease in sex-steroids (estrogen, progesterone, and androgens) and inhibins' secretion will decrease their plasma concentrations and subsequently the negative feedback on the hypothalamus and pituitary, resulting in an increase in FSH secretion. The increased FSH secretion may bring about an increased recruitment of preantral follicles to enter the differentiatonal one way of maturation, being furthermore exposed to the gonadotoxic effect of the alkylating agents, ending in an increased, exponential rate of follicular apoptosis and degeneration. This vicious cycle may be interrupted by the GnRH-a administration through its ability to prevent the increase in FSH concentrations.

II. Another possible explanatory mechanism to the beneficial effect of GnRH-a on decreasing the chemotherapy-associated gonadotoxicity is the decrease in the utero-ovarian perfusion due to the hypoestrogenic state, generated by the pituitary- gonadal desensitization . High estrogen concentrations significantly increased ovarian perfusion and the vessel endothelial area, in a rat model of ovarian hyperstimulation, and this effect was significantly and dose-dependently inhibited by administration of GnRH-a. The decreased utero-ovarian perfusion induced by the GnRH-a, may result in a decreased total cumulative exposure of the ovaries to the chemotherapeutic agents as compared to a "control"patient, in a normoestrogenic milieu, thus resulting in decreased gonadotoxicity.

III. It has been shown that not only rodents but also primate and human gonads contain GnRH-receptors. In an ovarian carcinoma cell line, GnRH-I and -II receptors' activation may result in decreased apoptosis. Whether the GnRH-a effect is direct on the oocyte cumulus complex, or on the granulosa cell, or possibly on another ovarian compartment in addition to its possible hypogonadotropic effect, is an open question of significant scientific interest. Most recently, a proof of a direct effect of GnRH-a, independent of the hypogonadotropic milieu, has been provided by Imai et al, who have shown a direct, *in-vitro* protection from the doxorubicin induced granulosa cell damage, by a GnRH-a.

IV. Another possibility is that the GnRH-a may up regulate an intragonadal anti-apoptotic molecule such as sphingosine-1-phosphate (S-1-P). S1P has been shown to prevent chemotherapy induced gonadotoxicity both *in-vivo* and *in-vitro*. Whether the GnRH-a adjuvant cotreatment positive effect is direct or possibly associated with an intraovarian increase in S-1-P is a question of tremendous scientific interest and clinical impact. It obviously awaits further investigation.

V. Most recently revolutionary data were presented, whereby mouse ovaries or even bone marrow may possess mitotically active germ cells that continuously replenish the pool of immature follicles. These Germline Stem Cells (GSC) may exist in the mouse ovary and/or bone marrow and regenerate the primordial follicle pool. These observations contradict the basic doctrine of reproductive biology whereby most mammalian females lose the capacity for germ-cell renewal during fetal life, such that a fixed reserve of germ cells (oocytes) enclosed within follicles is endowed at birth. One may speculate that the GnRH-a protective effect may possibly be through protection of the undifferentiated GSC,

who ultimately generates de-novo primordial follicles. Indeed, the observation of temporary, high, reversible FSH concentrations in a third of our patients, several months after the chemotherapy and GnRH-a co-treatment, even in those who spontaneously conceived later on, may point towards reversible gonadotoxicity. The possible de-novo formation of follicles by the surviving germline stem-cells brings about a decrease in FSH concentration and return of regular cycles, ovulation, and even gestations. Multicenter, prospective, randomized studies are awaited to substantiate the *in-vivo* effect of GnRH-a as an unequivocal means for minimizing follicular apoptosis.

Session 3 : 「これからの胚移植」

演題1 「SET (single embryo transfer) の適応症例の検討」

神谷博文

神谷レディースクリニック

【目的】

胚盤胞移植は良好胚の選別が容易なため、当院では day5 での eSET を検討してきた。その結果、当院の eSET 基準を 34 歳以下、IVF2 回以内、Gardner 分類 3BB 以上の良好胚 2 個以上獲得と設定し、患者の同意が得られた症例に対し SET を実施している。今回、eSET 基準設定前後の成績を比較し有効性の確認をした。また、適応症例の拡大を目的として DET (2 胚移植) 周期の検討をした。

【方法】

day5 で新鮮胚移植を実施した eSET 基準設定前 : 2005 年 1 月～2006 年 3 月 229 症例 302 周期、設定後 : 2006 年 4 月～2007 年 12 月 364 症例 496 周期を対象とし、臨床的妊娠率、流産率、多胎率を比較した。また、同期間で DET を施行した 266 症例 380 周期を対象 (eSET 基準症例の 30 周期は除外) とし、年齢別・回数別の再検討をした。

【結果】

eSET 基準設定前後の妊娠率は各々 22.5% (68/302)、23.2% (115/496)、流産率は 19.1% (13/68)、21.7% (25/115) と変化はなかった。多胎率は 23.5% (16/68) から 9.6% (11/115) と有意に減少した ($p < 0.05$)。eSET 基準群の妊娠率は 40.4% (21/52) で有意に高かった ($p < 0.01$)。37 歳以下で IVF3 回以下の DET 妊娠率は 35.1% (53/151)、多胎率 28.3% (15/53)、流産率 17.0% (9/53) と他群に比べ妊娠率・多胎率ともに高い傾向を認めた。

【結論】

当院で設定した eSET 基準の有効性が確認された。また、年齢・IVF 回数に関して、基準を拡大できる可能性が示唆された。しかし、eSET 基準群であっても妊娠しない症例があるため、現在、胚発育を段階的に観察することで良好胚の定義の見直しを検討している。

Session 3 : 「これからの胚移植」

演題 2 「胚盤胞を用いた 1 胚移植」

原 鐵晃

県立広島病院 生殖医療科

生殖補助医療による多胎妊娠を減少させるには選択的単一胚移植(eSET)が適応となる。当院では、新鮮胚盤胞 2 個移植と 1 個移植の成績を患者年齢と胚質の面から検討し、平成 15 年に選択的単一胚盤胞移植(eSBT)の基準を 1) 35 歳以下、2) 3AA の新鮮胚が 2 個以上、3) 移植回数 2 回とした。この条件で eSBT を行うと、妊娠率を低下させることなく多胎率は減少したが、35 歳以上でも胚質がよい時は 2 個移植により多胎となることがあり、凍結胚移植で 2 個移植が増える傾向にあった。そこで、さらに多胎率を低下させるため、平成 19 年 11 月からは、新鮮胚であっても凍結胚であっても、1) 38 歳以下、2) 3BB 以上の胚、3) 移植回数 2 回のときは、単一胚移植の適応としている。

新鮮胚移植は、受精確認後 5 日目に桑実胚以上であれば行い、3BB 以上の余剰胚は超急速ガラス化法で凍結して、胚融解時には補助孵化を行った。胚移植は経膈超音波断層法モニター下に、子宮底部の 6mm から 10mm の位置に行った。この条件で採卵と胚移植を 114 例(年齢 36.5 ± 4.2 才; 27 ~ 45 才)に行い、採卵数 9.0 ± 7.2 個(0 ~ 28 個)、平均移植胚数 1.1 ± 0.3 個(新鮮胚 1.1 ± 0.3 個、凍結胚 1.2 ± 0.4 個)であった。妊娠率は β -hCG 陽性率 54.7%、臨床妊娠率 41.5%であった。

このように、新鮮胚であっても凍結胚であっても、単一胚盤胞移植を行うことにより妊娠率が低下することはなく、しかも、2 個移植と比較して多胎率は減少する。ただし、これからデータが蓄積するまでは、胚質がよくない時、患者年齢が 39 歳以上の時は 2 個移植でもよいと考えている。選択的胚盤胞移植の適応をこのように決定してきた経由を、妊娠率と多胎率を中心とした治療成績と合わせて発表する。

Session 3 : 「これからの胚移植」

演題 3 「単一胚盤胞移植(SBT)における妊娠率向上の工夫」

塩谷雅英

英ウィメンズクリニック

「はじめに」多胎妊娠は ART の副作用の一つであり、その抑止は重要な課題である。多胎を減少させるためには単胚移植 (SET) を積極的に推進していく必要があるが、その結果妊娠率が低下するならば治療を受ける側にとっては受け入れがたいものとなろう。従って SET を定着させるためには移植胚を 1 個にしても妊娠率を維持する努力が必要である。今回は移植胚数を減らすために当院が歩んできた過程をご紹介します、かつ SBT での妊娠率向上の工夫について報告する。「SET への当院の取り組み」2005 年度当院の平均移植胚数は 1.9 個であり、多胎率は 16.2%であった。そこで 2006 年度後期よりは症例を選び原則 SET とするという方針を立て、移植胚数の減少に取り組んできた。その結果、平均移植胚数は 1.2 個前後、多胎率は 5%前後に低下し、SET 周期は、30%から 80%へと増加した。一方この間、移植周期当たりの妊娠率は 35%前後で推移しており大きな低下は無かった。「初期胚移植から SBT へ」近年、SET では初期胚よりも SBT が有利であるとする報告が増えてきている。移植する胚の選別が容易で着床率が高いことがその理由である。当院でも積極的に SBT を取り入れてきた。このことが、妊娠率を維持できている重要な要因と考えている。「新鮮胚よりも凍結胚へ」当院の成績では、新鮮胚周期よりも凍結胚周期での着床率が一貫して高い。このことから移植胚を 1 個に制限する場合、凍結胚移植とする方が有利である。2005 年度には全妊娠例の 54%が凍結胚移植で得られたが、2007 年度からは 80%以上の妊娠が凍結胚移植によるものとなっている。「子宮内膜刺激胚移植法 (SEET)」移植した胚の着床過程については不明な事が多いが、胚と子宮内膜の相互作用が重要な役割を果たしているという報告が多く見られる。そこで胚を培養した培養液に着目し、胚盤胞の移植に先立ってこの培養液を子宮内に注入する (SEET) ことで着床率が高まるかどうか検討した。その結果、SEET では妊娠率が顕著に高まるという結果を得た。そこで、SEET 群と BT 群さらに ST 群 (胚を培養していない培養液を注入) の 3 群間の妊娠率を RCT で比較した。その結果、G3AA 以上の胚盤胞を移植した場合、妊娠率は、SEET 群、ST 群、BT 群の順に高く、SEET 群と BT 群の間には有意差を認めた。G3AA 以上の胚盤胞は、着床条件さえ整えば着床する可能性が高い胚であることから、SEET には着床促進効果があることが示唆され、SBT を実施する上で有効な手段であると考えている。

Session 3 : 「これからの胚移植」

演題 4 「Reduction of twinning with remained pregnancy rate」

Pia Saldeen, M.D., Ph.D.

IVF kliniken CURA, Malmö, Sweden

The most frequent complication to IVF is multiple pregnancy. Sweden undertook legislative measures for the introduction of single embryo transfer (SET) policy in 2003. SET by legislation was regarded necessary since no voluntary agreement had been reached.

In an article in *Human Reproduction*, 2005, we presented a retrospective study on the effects of the SET legislation. The study comprised three periods, depending on which transfer policy was in force. The study showed that it was possible to implement SET in 73% of all cycles, with a maintained viable pregnancy rate of 34 % and a reduction of twinning from 23% to 6%.

The key factors in proceeding to eSET are embryo selection and patient selection.

Selecting the best embryo is of crucial importance when moving to eSET. In an article presented in 2005 (Saldeen and Sundström, *Fertil Steril*, 2005) we demonstrated that the pregnancy rate was significantly higher after SET with a day-2 preembryo with 4 cells and with all blastomeres being mononucleated (MNB) compared with SET with a preembryo having 4 cells but with only 0-3 visible MNBs..

The ovarian reserve has been suggested to influence the results. 'Poor response' to controlled ovarian hyperstimulation is undefined. When defined as ≤ 5 follicles at ovum pick up, the prevalence of poor responders in our clinic is 17%. We have reported on the astonishing poor results in poor responders ≥ 37 years (Saldeen et al, *Acta Obstet Gynecol*, 2007) and significantly lower pregnancy rate/OPU in young poor responders compared to young normo-responders (14% and 34.5% respectively, $P < 0.005$). Poor responders might not be the target group for SET.

Although eSET is an effective method in women < 36 years, the effectiveness of eSET in older women is not as well elucidated. In an oral presentation at ASRM, New Orleans, 2006, a study comparing the pregnancy rate after eSET in women 36-39 years with women of the same age treated when a DET policy was presented. The study showed that after implementation of eSET in approximately 50% of women aged 36-39 years, the pregnancy rate was not significantly reduced in comparison with previous routines with DET in the same age group. The overall twinning rate was reduced to 6% within this age group.

Despite an increasing number of publications on SET, very few reports exist on the cumulative delivery rate after SET. Lack of studies on cumulative delivery rates after SET in primarily unselected patients might be one of the reasons for the skepticism some researchers express about SET. In an article submitted (2008) we present an observational study, based on an unselected cohort of public health patients, with results on the cumulative delivery rate for a

series of three fresh, primarily SET cycles for patients referred to our clinic for IVF. In summary, we identified a 66% cumulative delivery rate among 370 public health patients within three fresh ET cycles and a SET rate of 90%.

The only solution to reduce the number of twins is by a substantial increase in SETs. In Sweden, the implementation of the SET policy turned out to be easier than expected. National data from 2004 and onwards indicate an overall increase in SET to 70% of all fresh IVF cycles, and a reduction in the multiple birth rate to 6%.

教育講演「生殖細胞形成過程におけるエピジェネティクス」

尾畑やよい

東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科

私たちはこれまでに、体外で成長・成熟したマウス卵母細胞の核を体内で成長・成熟した卵細胞質に核移植した後、体外受精を行うことで、高効率に産仔を得ることに成功してきた。(少なくとも私たちの実験系では) 核移植を行わずに、体外で成長・成熟した卵母細胞から産仔を得ることはできないので、核移植が生殖細胞の高度利用に、非常に有効なことがわかる。

一方、ほ乳類の生殖細胞形成過程では、精子および卵子特異的な DNA メチル化 (インプリント) が生じることにより、受精後の胚発生過程において父親 (精子) に由来した場合のみ、あるいは母親 (卵子) に由来した場合のみ発現するインプリント遺伝子が存在する。インプリント遺伝子には胚発生に必須の遺伝子が含まれる他、Prader-Willi 症候群や Angelman 症候群、Beckwith-Wiedemann 症候群などの原因遺伝子も含まれている。近年、補助生殖医療 (assisted reproductive technology; ART) が進展・普及し、インプリント遺伝子をはじめとする様々な遺伝子のエピジェネティック修飾に、ART が影響するのか否かが話題となっている。その最終的な答えは、私たちも持ち合わせていないが、本シンポジウムでは、核移植技術による生殖細胞高度利用方法を紹介させていただくとともに、エピジェネティック修飾の変異について考察する。

第2回 Minimal stimulation 研究会

1. 開催日時 2008年7月21日(月曜日・祝) 12時-16時
2. 開催場所、東京国際フォーラム B5ホール
〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-5-1
3. プログラム
 - 12:00 開会の辞
 - 12:05 座長 竹原 祐志(加藤レディースクリニック)
ランチョンセミナー
「Modified natural cycle. Indications and results」
演者 Dr. Rene Frydman (Hôpital Antoine Bécélère, France)
 - 12:55 Session 1 「Minimal stimulation における卵巣刺激と採卵の実際」
座長 生水 真紀夫(千葉大学大学院医学研究院)
 - 12:55 演題1 「当院における Minimal Stimulation」
演者 会田 拓也(高崎 ART クリニック)
 - 13:20 演題2 「採卵における排卵誘起処理時期の検討」
演者 松本 恒和(新橋夢クリニック)
 - 13:45 演題3 「当院におけるクロミフェン周期採卵の実際」
演者 越知 正憲(おち夢クリニック名古屋)
 - 14:10 演題4 「Nasal hMG スプレーによる IVF」
演者 竹原 祐志(加藤レディースクリニック)
 - 14:45 ~ 15:00 休憩
 - 15:00 Session 2 自然周期採卵における胚移植の検討
座長 越知 正憲(おち夢クリニック名古屋)
 - 15:00 演題1 「自然周期採卵・胚移植(SF-SET)の検討」
演者 宮内 修(加藤レディースクリニック)
 - 15:25 演題2 「単一卵子周期における体外受精、胚移植成」
演者 沖村 匡史(加藤レディースクリニック)
 - 15:50 設立総会
 - 16:00 閉会の辞

ランチョンセミナー : 「**Modified natural cycle, Indications and results**」

René Frydman, M.D.^{1,2,3}, Claire Basille, M.D.^{1,2}, Abdelwahab El Aly, M.D.^{1,2},
Nelly Achour-Frydman, Pharm.D.^{2,3,4}, Laetitia Hesters, Pharm.D.^{2,3,4},
Rénato Fanchin, M.D., Ph.D.,^{1,2,3}

¹AP-HP, Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Antoine Béchère, Clamart, F-92141

²Univ Paris-Sud, Clamart, F-92140

³INSERM, U782, Clamart, F-92140

⁴AP-HP, Service d'Histologie-Embryologie Cytogénétique, Hôpital Antoine Béchère, Clamart, F-92141

In-vitro fertilization without stimulation, in natural or modified natural cycles IVF (“FIV-NAT”) offers an interesting alternative to controlled ovarian hyperstimulation (COH) for some patients.

This protocol may be proposed to patients suffering from altered ovarian status (AOS) with encouraging results. A second indication might be patients presenting with repeated implantation failure (IMF). FIV-NAT allows avoiding possible adverse effects of COH on the endometrium. Results are respectively 15.4% and 16.6% clinical pregnancy rate per oocyte retrieval for AOS and IMF. FIV-NAT can also be particularly interesting when COH is contra-indicated because of cancerologic reasons, as a history of hormono-dependant cancer or cryopreservation program before surgery for ovarian tumor.

Newer indications of modified natural cycles could emerge in the future.

Session : 1 「Minimal Stimulation における卵巣刺激と採卵の実際」

演題1 「当院におけるMinimal Stimulation」

会田拓也

高崎アートクリニック

生殖補助医療を行うほとんどの施設で、体外受精における排卵誘発法はlong protocolなどの過排卵刺激が中心となっている。しかし近年、卵巣に対する負担、卵巣過剰刺激症候群や多胎といったリスクの観点から、低刺激周期採卵に対する注目が集まってきている。

当院は2007年1月の開院以来、一貫して自然周期または低刺激周期採卵、そして移植は単一胚のみをおこなっている。

また当院では月経周期が正常、両側卵管通過障害がない、性交後試験良好で2年以上の不妊期間がある、いわゆる原因不明不妊症例は体外受精の適応としている。このような症例は、卵管内で互いの配偶子が遭遇する機会が充分にあると考えられ、にもかかわらず妊娠しないということは互いの配偶子が卵管内で遭遇、受精していない可能性が強く示唆されるからである。

そしてこのような症例では、不妊原因が、卵管内での互いの配偶子非遭遇にあるだけなので、そこを補助するだけでよいと考えている。つまり一切の排卵誘発を行う必要はなく、自然周期採卵、単一胚移植が適している。この考えを踏まえて、当院では月経周期が順調である体外受精適応症例に対し、はじめに必ず自然周期採卵を試みている。

当院では、主に①自然周期②clomiphen-hMG周期③letrozole-hMG周期④clomiphen-hMG周期 (nasal spray) といった排卵誘発法をおこなっているが、それらのhMG総投与量は0~450IUでの低刺激周期であり、long protocolなどの過排卵刺激は一切施行していない。

今回、それぞれの適応や具体的な方法を示し、その成績（採卵率、採卵キャンセル率、平均採卵数、受精率、hCG陽性率等）を検討する。

Session : 1 「Minimal Stimulation における卵巣刺激と採卵の実際」

演題 2 「採卵における排卵誘起処理時期の検討」

松本恒和

新橋夢クリニック（前大阪赤十字病院産婦人科）

目的：自然周期・Minimal Stimulation 周期採卵は、その簡便さや、来院日数の少なさ、費用の軽減、患者の身体・精神的負担の軽減、副作用の少なさなどの多くの面でメリットがあるにもかかわらず、卵回収の不確実性のため、一般的には普及が進んでいないのが現状である。卵の回収の不成功は患者にとって大きなストレスと失望感を与えるため、これらの方法において卵を確実に回収する技術や排卵コントロールの確立が広く普及する上で重要と思われる。卵回収をより確実にするタイミングを明らかにするため、これまでに自然周期・Minimal Stimulation 周期採卵で卵回収に成功した排卵誘起処理時期の条件について検討した。

方法：今回、加藤レディースクリニックの全面的協力を得て、自然周期およびクロミフェン周期採卵での卵回収の成功例及び不成功例の排卵誘起のタイミング時期についてホルモン値（E2、LH、P）や卵胞径などの面から検討し、回収卵の成熟度や受精率などについても検討を加えた。

結果：自然周期採卵では排卵誘起時のホルモン値や卵胞径において制限条件が比較的厳しいのに対し、クロミフェンによる採卵周期は Gn-RH アゴニストやアンタゴニストなどの高価な薬品を用いずとも成熟卵を得るための排卵誘起時の制限条件も緩やかであり、排卵コントロールが比較的容易であった。自然周期採卵と同様に毎周期採卵が可能であり、成熟卵を得やすく、今後更に普及し得る採卵法と考えられた。

Session : 1 「Minimal Stimulation における卵巣刺激と採卵の実際」

演題 3 「当院におけるクロミフェン周期採卵の実際」

越知 正憲

おち夢クリニック名古屋

当クリニックでは 2004 年の開院以来不必要な排卵誘発剤を使用しない minimal stimulation 排卵誘発もしくは完全自然周期体外受精を行っている。minimal stimulation 排卵誘発は加藤らの方法に従いクロミフェンを月経 3 日目より 50mg で連日投与し、複数卵胞が発育していれば 8 日目より HMG もしくは r-FSH を 75 から 150 単位で隔日投与をし、卵胞径 17mm にて GnRH α で LH サージを誘起、34 時間後に採卵を行っている。新鮮胚移植は全例、単一初期胚移植を、胚盤胞は全例 1 個ずつガラス化法で凍結後、後日単一融解胚盤胞移植を行っている。1) 2004 年 5 月より 2008 年 3 月までに ART を施行した 1427 症例 4151 周期について検討を行った。当クリニックでは IVF を基本とし精子数が正常である症例は受精障害が見られる場合のみ ICSI を施行し、採卵数の少ない為の ICSI や split ICSI などは一切行っていない。しかし、受精障害による患者負担は大きく、1day old ICSI の成績が不良であることは周知の事実である。そのため、当クリニックでは媒精 6 時間後の第 2 極体放出などによる受精予測を行い、採卵当日の rescue ICSI を行っている。1 個以上の成熟卵子が回収された 3522 周期を IVF、rescue ICSI、ICSI の 3 群に分け、正常受精率、分割率、良好胚盤胞発生率、凍結融解胚盤胞移植の妊娠率の比較を行った。2) 2005 年 1 月から 2007 年 12 月の間に minimal stimulation で排卵誘発を行い、成熟卵が得られ ART を施行した 38 歳以下の全症例 888 症例 1373 周期について多胎妊娠予防のための単一胚移植を行い、その有用性について検討した。

Session : 1 「Minimal Stimulation における卵巣刺激と採卵の実際」

演題 4 「Nasal hMG スプレーによる I V F」

竹原祐志

加藤レディスクリニック

目的：現在一般的に行われている体外受精は、費用、時間、筋肉注射による疼痛等たくさんの負担を患者に強いてきている。我々はクロミフェンと少量の hMG を用いた最小限の排卵誘発方法と完全自然周期における体外受精を行ってこれらの問題に取り組んできて良好な成績を得てきた。しかし、遠方者や仕事や育児を持つ患者にとってはなおも制約が大きいという意見があり改良を求める声がしばしば見受けられている。そこで我々は筋肉注射薬の hMG を敢えて点鼻投与する方法により、最小限の hMG 製剤の投与量、患者の筋肉注射もしくは皮下注射の苦痛からの開放、通院が不要な自己点鼻による時間負担の著しい緩和を行うことができたのでここに報告する。また、クロミフェンと hMG 筋肉注射で 4 回体外受精に失敗し、nasal hMG spray で新鮮胚移植での妊娠に一度不成功後、凍結胚盤胞で妊娠に至った例を紹介する。さらに、多くの受精卵が必要とされる PGD においても、日本産科婦人科学会から認可された習慣性流産の症例に対して hMG スプレーにより正常妊娠、出産に成功した例も紹介する。

結果とまとめ：移植あたりの妊娠率には有意差が生じなかったが、採卵数、採卵率、成熟卵数、分割卵数、E2 値において hMG スプレー群に有意に良好な差が生じる群があり、hMG スプレー群の年齢がクロミフェン単独群より高いことも含めて、鼻へ噴霧した極微量と思われる hMG が体内に吸収されて作用していると思われた。また、内膜に対する影響は見られなかった。

年齢別の検討において採卵率は nasal hMG spray 群が他の 2 群よりも優れている傾向が有り、特に 44 歳以上の患者には有意に高い有効率が示された。分割胚獲得率では全ての年齢で nasal hMG spray 群の成績が上回っていた。44 歳以上の臨床妊娠率は nasal hMG スプレー群が有意に高くこの手法が low responder とされる患者に有効であると推察された。

Session : 2 「自然周期採卵における胚移植の検討」

演題1 「自然周期採卵・胚移植 (SF-SET) の検討」

宮内 修

加藤レディースクリニック

体外受精における排卵誘発剤の多用は、不妊患者に対して身体的及び経済的な負担が大きい。各採卵周期に自然周期採卵・胚移植 (SF-SET) を行っていくことが理想である。今回我々は、SF-SET の利点について1個胚移植 SET と自然周期採卵の2項目に分けて検討を行った。①SET と2個胚移植 DET の比較。方法：2003年11月～2006年7月に当院で初回体外受精を施行した39歳以下の886症例。クロミフェン-hMG で排卵誘発を行い2個の分割胚(1個以上のGrade良好胚)が得られ、SET群452例とDET群434例を比較検討した。SET群の余剰胚は、次周期以降に解凍胚移植を行なった。結果：新鮮胚移植の妊娠率は、SET群33.4%、DET群38.5%と差は認めなかった。SET群の非妊娠例において余剰胚の解凍胚移植によるSET群の累積妊娠率は50.0%となり、DET群38.5%と比べて有意差を認めた。累積多胎妊娠率は0.0%vs14.7%と有意差を認めた。結論：SETはDETより優位な移植方法である。②自然周期採卵とクロミフェン周期の受精着床成績の比較。方法：2005年2月～2007年8月に38歳以下で自然周期およびクロミフェン周期において卵子が1個得られた3264症例。自然周期群749例、クロミフェン群2515例の受精率、顕微授精率、分割率、新鮮分割胚移植後の着床率、妊娠21週までの流産率を比較検討した。結果：受精率81.8% (自然周期群) vs81.6% (クロミフェン群)、分割率74.4%vs75.7%と差を認めなかった。顕微授精率45.7%vs33.8%と自然周期群が高かった。着床率44.9%vs35.0%と自然周期群が高かった。流産率30.9%vs36.7%と自然周期群が低い傾向が見られた。結論：自然周期採卵はクロミフェン周期より着床に優位であり、流産率も低い傾向がある。

Session : 2 「自然周期採卵における胚移植の検討」

演題2 「単一卵子周期における体外受精、胚移植成績」

沖村匡史

加藤レディスクリニック

【目的】本来ヒトは単体動物であるため自然に排卵される卵子は周期あたり1個である。しかしながら体外受精においては卵巣刺激により複数の卵胞から卵子を回収しており、回収されたそれらの卵子が同じ発生能を有しているのかどうかは明らかにされていない。今回、当院低刺激採卵により回収された卵子の対外培養および胚「移植後」の成績を回収卵子個数別にレトロスペクティブに解析し、卵子1個あたり挙児に至る可能性を検討したので報告する。

【対象】2006年1月から2007年11月までの間に当院を受診し、インフォームドコンセントの得られた患者で、卵胞液量3.0ml以上の卵胞から回収された正常卵子数が1、2、および3個であった7491周期（患者平均年齢 39.3 ± 4.7 歳）を対象とした。

【方法】当院低刺激採卵法(Teramoto, 2007)にて、回収された卵子は、1、2、および3個の3群に分け、C-IVFあるいはICSIにより媒精し、雌雄両前核の確認後、胚盤胞発生までのIn vitroの成績を検討した。胚移植においてはDay2における新鮮単一胚移植によりIn vivoの成績を検討した。

【結果】各群における受精率はそれぞれ81.7、76.9、および77.5%、分割率は91.5、91.2、および92.0%、胚盤胞発生率53.9、53.1、および54.0%であり、受精率、分割率、胚盤胞発生率においては各群間で有意な差を認めなかった。Day2における新鮮胚単一胚移植後の各群における妊娠率(GS)、ならびに出産+継続中の率はそれぞれ、22.2、18.4、および21.1、ならびに17.4、13.3、および10.6であり、妊娠率においては各群間で有意な差を認めなかったが、Day2新鮮胚単一胚移植後の出産あるいは妊娠継続中の率は、回収卵子数1個の群が、他の群に比べて有意に高かった。(p<0.05)

【結論】低刺激採卵周期で得られた卵子は、In vitroにおいては回収卵子個数にかかわらず、高い発生能を有することが明らかとなった。さらに回収卵子1個あたりの出生率は、1個群において最も高く、卵巣刺激は最小限で十分であることが示唆された。