

第6回 A-PART 日本支部
第3回 Minimal Stimulation 研究会
合同学術講演会 要旨集

2009年5月30-31日

シェーンバッハ・サボー

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6回 A-PART 日本支部、第3回 Minimal Stimulation 研究会 合同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。

わが国における生殖医療補助技術は、目覚ましい発展を遂げるとともにその裾野を広げ、確実に患者様にフィードバックされつつあります。その結果、平成 18 年度においては、14 万件弱の治療周期が実施され、1 万 9 千人の出生児を得るに至っています。これらの技術の進展は、従来の生殖医療の枠を越えて新しい可能性をもたらしています。

さて本年の A-PART 日本支部学術講演会では、4つのセッションと教育講演を行ないます。1 番目は、種々の方法による胚の客観的評価方法とその臨床成績、並びに胚の経時、非侵襲的なモニタリングによる評価方法の可能性を御紹介いただき、皆様とその有用性について検討したいと思います。2 番目は悪性腫瘍患者の妊孕性保存について、現在まで行ってきました造血疾患患者からの卵子保存の現状に加えて、乳がんの最近の治療方法と乳がん患者の妊孕性保存の現状、ならびに卵巣組織の凍結を御紹介いただき、より多くのがん患者の妊孕性保存の可能性について検討したいと思います。3 番目は、日本における着床前診断の現状を御紹介いただく予定です。4 番目は、一胚移植においても重要な胚盤胞培養についての知見もご紹介いただきます。また、教育講演として、染色体異常の生成機構についての講演を予定しております。

2 日目午後で開催されます Minimal Stimulation 研究会では、発展途上国における不妊治療の現状、日本での Minimal Stimulation 周期における卵子採取方法の改良、rec. FSH 自己注射による Minimal Stimulation、ならびに完全自然周期の考え方とその成績についての話題を紹介いただきます。これらを通してその有用性について検討していただければと考えております。

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。

2009 年 5 月 30 日

A-PART 日本支部
支部長 神谷 博文

Minimal Stimulation 研
究会
会長 寺元 章吉

第6回 A-PART 日本支部、第3回 Minimal Stimulation 研究会

合同学術講演会 開催要項

1. 開催期日、2009年5月30日 土曜日 13時 ～ 5月31日 日曜日 15時45分

2. 開催場所、シェーンバッハ・サボー（砂防会館別館）一階 会議室 利根

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-5 TEL03-3261-8386

3. プログラム

第6回 A-PART 日本支部、第3回 Minimal Stimulation 研究会 合同学術講演会

5月30日 土曜日 13:00 開会

開会の辞 神谷 博文（神谷レディースクリニック）

13:10～14:25 Session 1：「胚の客観的評価方法とその臨床応用」

座長 矢野 浩史（矢野産婦人科）

青野 展也（吉田レディースクリニック）

13:10 演題1「顕微鏡内蔵型培養装置による第1胚分割を指標とした新しい胚評価の試み」

演者 安藤 寿夫（豊橋市民病院総合生殖医療センター）

13:35 演題2「ヒト胚を用いた走査型電気化学顕微鏡(SECM)による呼吸量測定の臨床的有用性」

演者 阿部 宏之（山形大学大学院理工学研究科）

14:00 演題3「生殖補助医療を指向したバイオセンシング技術の検討」

演者 坂田 利弥（東京大学大学院工学系研究科）

14:25～14:45 協賛各社による顕微鏡観察培養器展示

14:45～15:00 coffee break

15:00～17:40 Session 2：「悪性腫瘍未婚女性患者の妊孕性温存」

座長 吉田 仁秋（吉田レディースクリニック）

河村 寿宏（田園都市レディースクリニック）

15:00 演題1「卵子凍結保存臨床研究の現状報告」

演者 青野 文仁（加藤レディースクリニック）

15:15 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）

15:55 演題3「乳がん治療の現状」

演者 坂本 正明（亀田メディカルセンター 乳腺センター）

16:35 演題4「乳がん患者における妊孕性保存の現状」

演者 佐貫 潤一（東京大学医学部附属病院第一外科）

17 : 15 演題 5 「ヒト卵巣組織凍結保存の現状」

演者 香川 則子 (加藤レディースクリニック)

17 : 40~18 : 00 招待講演 : 「The application of proximal tube occlusion for treatment of hydrosalpinx in in vitro fertilization embryo transfer cycles」

座長 長田 尚夫 (日本大学医学部産婦人科)

演者 Dr. Kuang yanping, Liqiang. (1. Department of Assistant Reproductive Medicine, Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 2. Medical Adviser of Shanghai Towako Clinic, China)

18 : 00~18 : 15 A-PART 日本支部総会

18 : 20~ 懇親会 砂防会館 地下一階「ラブリコ」

5月31日 日曜日

9 : 00~9 : 40 教育講演 : 「染色体異常の生成機構」

座長 青山 直樹 (加藤レディースクリニック)

演者 池内 達郎 (東京医科歯科大学)

9:40~10 : 35 Session 3 : 「日本における着床前診断の現状」

座長 竹内 一浩 (竹内レディースクリニック)

9 : 40 演題 1 「日本における着床前診断の現状」

演者 田中 温 (セントマザー産婦人科)

10 : 10 演題 2 「日本における着床前診断の問題点」

演者 青山 直樹 (加藤レディースクリニック)

10 : 35~10 : 50 coffee break

10 : 50~12 : 05 Session 4 : 「胚盤胞培養のキーポイント」

座長 桑山 正成 (加藤レディースクリニック)

福永 憲隆 (浅田レディースクリニック)

10 : 50 演題 1 「胚盤胞培養は難しい！ー続編ー」

演者 福永 憲隆 (浅田レディースクリニック)

11 : 15 演題 2 「当院における胚盤胞培養の実際」

演者 沖津 撰 (三宅医院)

11 : 40 演題 3 「Mild Stimulation における胚盤胞培養の実際」

演者 沖村 匡史 (加藤レディースクリニック)

12 : 05～12 : 15 休憩

12 : 15～13 : 10 ランチョンセミナー

「Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries」

座長 長田 尚夫（日本大学医学部産婦人科）

演者 Dr. Willem Ombet (Department of Obstetrics and

Gynaecology,

Genk Institute for Fertility Technology, Belgium)

共催 栄研化学株式会社

東ソー株式会社

13 : 10～14 : 20 Session 5 : 「完全自然周期と Minimal Stimulation の実際」

座長 越知 正憲（おち夢クリニック名古屋）

13 : 10 演題 1 「rec. FSH 自己注射による Minimal Stimulation」

演者 竹原 祐志（加藤レディースクリニック）

13 : 45 演題 2 「最新 ART における卵子採取法の改良と現状」

演者 寺元 章吉（新橋夢クリニック）

14 : 20～14 : 35 休憩

14 : 35～15 : 35 Session 5 : 「完全自然周期と Minimal Stimulation の実際」

座長 生水 真紀夫（千葉大学大学院医学研究院）

14 : 35 演題 3 「完全自然周期IVFの考え方」

演者 加藤 修（加藤レディースクリニック）

15 : 35～15 : 45 Minimal Stimulation 研究会 総会

15 : 45 閉会の辞

寺元 章吉（新橋夢クリニック）

Session1 : 「胚の客観的評価方法とその臨床応用」

演題 1 「顕微鏡内蔵型培養装置による第 1 胚分割を指標とした新しい胚評価の試み」

安藤 寿夫

豊橋市民病院総合生殖医療センター

通常タイプのインキュベーターで培養しながら、多数の患者の胚の顕微鏡画像がリアルタイムで、あるいは動画・静止画のプレーバックで得られたら、ART の日常臨床は新しい時代を迎えるのではと思います、2005 年に顕微鏡内蔵型培養装置を ART に応用した研究に着手した。その後 2007 年 6 月には当院に ART 専用に改良した本機器を導入し、同年 12 月から全症例全受精卵に対して使用している。このシステムでは膨大な画像情報の有効な処理と活用が臨床応用への課題の 1 つであったが、まず着目したのは第 1 胚分割だった。言うまでもなく、第 1 胚分割は最大体積の細胞質の分裂という 1 つのハードルである。1000 個を超える受精卵の解析において、分裂溝が不鮮明で巨大なフラグメントが形成される胚を約 25%に認めた。さらに、この現象は約 50%の患者の胚で認めた。ぐちゃぐちゃになるという意味で *crumble* と命名したこの現象は、Veeck 分類を代表とする分割期胚の *grading* に見直しを迫るものであった。そこで全症例適用開始と同時に *crumble* 胚を Veeck 分類(G1~G5)から除外して最下位グレード(G6)とし、他に候補が無い場合を除き桑実胚や胚盤胞で移植する場合も G6 を経た胚は除外した。新基準の採用により、動画による総合評価と相まって成績を低下させることなく、患者側の理解も得ながら年齢に関係なく原則全症例に単一胚移植を行うことが可能となった。一方で、*crumble* 胚の出現との有意な関連性を示した条件は、*peak E2* 高値や採卵数などで、加齢や顕微授精実施などとの関連性はなかった。今後、更に症例を重ねるとともに、*crumble* 胚とは何か、あるいは *crumble* 胚が出現することはどのような意味を持つのかについての基礎的臨床的研究が進み、至適な卵巣刺激法も含め ART 全体の考え方がより客観的理論的になっていくことが展望できる。

Session1 : 「胚の客観的評価方法とその臨床応用」

演題 2 「ヒト胚を用いた走査型電気化学顕微鏡(SECM)による呼吸量測定 of 臨床的有用性」

阿部 宏之

山形大学大学院理工学研究科

現在、不妊治療に供する卵子や胚の品質は形態的に判定されているが、この方法は判定基準が客観性に欠けるため卵子や胚の品質を厳密に判定することは困難である。卵子や胚の品質は胚移植後の妊娠率に大きく影響することから、治療成績の向上には客観的で精度の高いクオリティ評価法の開発が不可欠である。演者らは、電気化学計測技術の基盤である走査型電気化学顕微鏡 (SECM) を応用した「受精卵呼吸測定装置」を開発し、細胞の呼吸活性を指標とする独創的発想に基づく生殖細胞クオリティ診断法を開発を目指している。

これまでに、「受精卵呼吸測定装置」を用いて種々の動物胚の呼吸量を測定した結果、興味深い知見が得られている。多くの動物胚では桑実胚から胚盤胞期にかけてミトコンドリアが発達し呼吸量が増加すること、呼吸能の高い桑実胚は良好な胚盤胞へ発生する割合が高く、凍結保存前に呼吸測定値が大きい胚盤胞は融解後の生存率も良好であることが判ってきた。また、呼吸量測定後のウシ胚を借腹牛に移植し、胚の呼吸能と受胎率の関係を調べた結果、基準以上の呼吸活性値の胚を移植した場合、60%以上の高い妊娠率が得られている。このように、呼吸量測定は胚の品質評価法として有効であり、「受精卵呼吸測定装置」を用いることで効率良く高品質胚の選択が可能であることが示されている。

電気化学的呼吸測定法は、細胞に対して非侵襲であることからヒト胚への応用の可能性は高い。これまでに、ヒト余剰胚を用いた呼吸能解析により、呼吸計測による胚品質評価の有効性と安全性が示されている。最近、医療機関と共同で不妊治療への応用を目的とした探索的臨床研究を行っている。本講演では、呼吸能解析による胚品質評価に関する基礎と最新の臨床知見を中心に紹介する。

Session1 : 「胚の客観的評価方法とその臨床応用」

演題 3 「生殖補助医療を指向したバイオセンシング技術の検討」

坂田 利弥

東京大学大学院工学系研究科

生殖補助医療技術 (Assisted reproductive technology; ART) では体外受精-胚移植を実施する上で、いかにして良好胚を選択するかが最も重要な決定因子となる。良好な胚移植の選択には、短時間でかつ非侵襲で実施される必要があるため、顕微鏡下での形態的特徴により判断することが一般的である。しかしながら、この方法は主観的でありその後の妊娠率に対する効果については十分な確証が得られておらず、新たな客観的評価法の提案が望まれている。一方、これまでに我々の研究グループでは、新しいバイオセンシング技術として半導体を基板としたバイオトランジスタにより細胞機能解析をイオンや分子固有の電荷変化を電界効果の基本原理由に基づき電氣的に検出することに成功している。本原理を用いることにより、イオンや分子固有の電荷を検出できるため非標識での検出が可能、細胞/トランジスタ界面における電気現象を非侵襲で直接モニタリング可能、といった利点が挙げられる。以上のことから、我々は、バイオトランジスタの利点である“細胞/トランジスタ界面における電気現象を非侵襲で直接モニタリング可能”が、ART で求められている“良好な胚移植の選択には短時間でかつ非侵襲で実施される必要がある”という課題を克服する最適な技術になり得ると考えている。そこで、本課題では、受精・胚分割をバイオトランジスタのゲート絶縁膜表面で実施しその電気特性変化について調査することを目的とする。特に、受精卵の活性をウニを用いて電氣的に非侵襲でリアルモニタリング可能であることを報告し生殖補助医療技術への基礎的知見を得ている。さらに、哺乳類へ発展させるためマウス受精卵を半導体デバイスのセンシング表面で体外培養し、バイオトランジスタによるマウス受精卵の活性を電氣的に計測し評価したので報告する。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者の妊孕性温存」

演題 1 「卵子凍結保存臨床研究の現状報告」

青野 文仁

加藤レディスクリニック

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 2009 年 1 月までに 134 件の問合せがあり、54 件が臨床研究に登録された。うち 37 症例で、66 件の採卵を行ない、218 個（3.3 個／採卵、5.9 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の妊孕性温存」

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 S Hが上昇する。このF S Hの上昇は、多数回投与後は恒常的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、過去加藤レディースクリニックに行った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の妊孕性温存」

演題 3 「乳がん治療の現状」

坂本 正明

亀田メディカルセンター 乳腺センター

乳癌はあらゆる癌腫の中で最も個別化が進んでいる領域である。手術療法、放射線療法、化学療法、ホルモン療法をその患者の癌の生物学的特徴に合わせ個別化して選択する。

一般に乳癌は比較的早期の段階から癌細胞が全身を巡っており、画像では捕らえられない微小転移が存在すると考えられている。つまり、手術はあくまで局所の治療であって、化学療法・ホルモン療法に代表される全身療法が治療の軸となる。

そのような考えから手術は過去の拡大切除から乳房温存術を代表とする縮小手術へとシフトし、腋窩リンパ節切除においても、リンパ節郭清からセンチネルリンパ節生検による郭清省略へと低侵襲化が進んでいる。

いわゆる細胞毒性化学療法の歴史はたかだか数十年であるが、ホルモン療法は実に 100 年以上の歴史を持つ。乳癌治療の歴史はホルモン療法の歴史そのものとも言える。ホルモン療法は 1896 年に英国の外科医が進行乳癌患者に両側卵巣摘出術を行い奏功したと報告したところから始まる。その後、卵巣や脳下垂体ホルモン、エストロゲン受容体などの詳細が分かるとともに抗エストロゲン剤、LH-RH アゴニストの開発が進み、さらに近年アロマターゼ阻害剤の有効性が明らかになった。

そして究極の個別化治療は、トラスツズマブを代表とする分子標的薬と総称される薬剤である。既存の細胞毒性化学療法はいわゆる盲打ちであるが、トラスツズマブは HER2 と呼ばれるタンパク質を過剰に有する乳癌に対してのみ劇的な効果を発揮する。今後様々な分子標的薬が世に出るが、さらに個別化が進みいっそう複雑化することが予想される。

乳癌治療は様々な臨床試験の結果をもとに標準治療が確立しているが、臨床現場ではまた違った多くの問題を抱えている。特に今回のセッションテーマにもあるように未婚女性患者の妊孕性温存の問題はその最たるものであり、非常に重大なテーマである。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者の妊孕性温存」

演題 4 「乳がん患者における妊孕性保存の現状」

佐貫 潤一

東京大学医学部附属病院第一外科

乳がんは毎年 4 万人以上が新規に診断され、最も女性が罹患しやすい悪性腫瘍である。日本の乳がんの特徴は欧米に比べ若年に多く、特に 35 歳以上の患者数が増え続けていることである。予後は比較的良好であるため、治療後の QOL の維持が大切で、妊孕性保存はもっとも重大な関心事のひとつである。

実際の治療現場では、晩婚化、高齢出産の増加、生殖年齢の乳がん患者の増加や治癒率の向上、患者・医師ともに妊娠に寛容になってきた現実から、挙児希望のある 30 代の患者が増加している。日本乳癌学会診療ガイドラインでは、妊娠による再発リスク上昇の懸念は「根拠が乏しい」としており、必要十分な治療を行ったうえで予後因子と無病期間を考慮すれば妊娠することに障壁はない。

問題は、治療に伴う数年間のタイムロスと化学療法に伴う卵巣の機能障害である。再発予防の化学療法の適応は拡大し治療期間も延長する傾向にある。さらに、35 歳以上の患者に標準化学療法を行うと無月経になりやすいことは周知の事実である。化学療法による卵巣機能不全を予防するために、GnRHa による卵巣保護が臨床試験として行われているが、未だエビデンスは確立されていない。

2008 年には日本乳癌学会総会でワークショップ「若年者乳癌をめぐる諸問題」が開催され、本年から日本乳癌学会班研究「若年性乳癌の特徴とサバイバーシップに関する研究」が始まる。乳がん患者の妊孕性保存の問題は、日本でも一定の方向性を示す時期にきているとの認識がひろがりつつある。2006 年の ASCO の女性妊孕性保存に関する勧告では、胚凍結保存は最も確立された方法とコメントされており、生殖補助医療の専門医と乳がん治療の専門医の連携が期待されている。今後 letrozole を用いた採卵や卵巣採取など、ホルモンレセプター陽性の患者に配慮した妊孕性保存が乳がんの治療スケジュールに影響を与えない範囲で行えるようになれば、挙児希望のある多くの乳がん患者に福音となろう。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者の妊孕性温存」

演題 5 「ヒト卵巣組織凍結保存の現状」

香川 則子

加藤レディスクリニック

女性にとって卵巣は女性らしさを司り、子を育み・産むために必須の重要な臓器である。血液あるいは乳がんの化学的、放射線治療による卵巣機能廃絶や、卵巣がんによる全卵巣摘出は、特に若い未婚女性にとっては、女性としての人生の質を大きく低下させる要因となる。

近年、卵巣組織凍結保存法：Cryotissue 法(Kagawa, 2007)が開発され、これまで困難とされてきたヒト卵巣組織保存の臨床応用が可能となった。同法は、超急速冷却法を用いたガラス化保存法で、凍結機や顕微鏡を必要としないため、手術室内で簡易に卵巣組織が凍結できる。

本技術の確立により、がん治療前に卵巣組織を保存することで、一度失った卵巣機能を、治療後に再開できる可能性が生まれた。また、従来廃棄されていた、がん治療や検査後の余剰卵巣組織が保存でき、組織内に存在する正常な卵母細胞や組織が将来に利用できる可能性が開かれた。

我々はすでに米国と日本で、がん患者の妊孕性維持や1卵性双子間の新鮮卵巣移植時のバックアップを目的として、19症例の卵巣組織保存を実施し、保存組織の移植を行った症例では、卵巣機能の回復に成功した。

卵巣組織の保存は、がん治療医と不妊治療医との良好な連携により、原疾患の治療を妨げることなく実施が可能である。未婚患者の不妊に対する不安を軽減し、女性として将来に向けて今やるべきことはやった、という達成感と共にごがん治療に臨むことができる。

女性研究者として、若いがん女性患者様とともにがんという人生の一大緊急事態を、卵巣組織保存による妊孕性の温存、そして女性の性の保存と再現というクレジットを通して、困難を前向きに乗り越える方法をともに考えていきたい。

招待講演：「The application of proximal tube occlusion for treatment of hydrosalpinx in
in vitro fertilization embryo transfer cycles」

Kuang yanping, Liqiang M.D., PhD.

Department of Assistant Reproductive Medicine, Ninth People's Hospital, School of
Medicine, Shanghai Jiaotong University,

Medical Adviser of Shanghai Towako Clinic, China

OBJECTIVE: To investigate the success rate of proximal tubal occlusion with
Embolization Microcoil (PTOEM) in subfertile women with hydrosalpinges, and to observe
the results of subsequent treatment with IVF.

DESIGN: Restrospective analysis, clinical study.

SETTING: University hospital and teaching hospital.

PATIENT(S): 209 women with uni- or bilateral hydrosalpinges prior to IVF.

INTERVENTION(S): group 1(125 women): placement of Embolization Microcoil for
proximal tubal occlusion under X-ray monitor, group 2(13 women): laparoscopic tubectomy
/tubal ligation. group 3(71 women): no surgical intervention for hydrosalpinges.

MAIN OUTCOME MEASURE(S): pregnancy rate after IVF.

RESULT(S): The age of 3 groups were 32.7 ± 4.1 , 32.6 ± 4.0 , 32.3 ± 4.1 respectively. Previous
failure embryo transfer(ET, both fresh and frozen cycles included) cycles of group 1 and 2
were 1.59 ± 1.65 and 1.38 ± 1.38 . For group 1, 104 out of 125 women performed 235 ET cycles,
and 47 Clinical pregnancies were achieved ($47/235=20\%$). For group 2, 12 out of 13 women
performed 43 ET cycles, and 10 clinical pregnancies were achieved ($10/47=21.3\%$). For
group 3, 71 women performed 141 ET cycles, and 36 clinical pregnancies were achieved
($36/141=25.5\%$). There was no significant difference among those 3 groups for the clinical
pregnancy rate.

CONCLUSION(S): Clinical results suggested that PTOEM treatment has compatible
efficacy with laparoscopic tubectomy /tubal ligation. Compared with laparoscopic
tubectomy /tubal ligation, PTOEM is safer, cheaper and simple to perform, which could be
a substitute of tubectomy /tubal ligation.

教育講演「染色体異常の生成機構」

池内 達郎

東京医科歯科大学・東京女子大学

染色体異常には、数の異常と構造異常とがある。先天性の(個体レベルの)染色体異常でも後天性の(細胞レベルの：腫瘍・白血病などの)染色体異常でも、その生成機構に本質的な差はない。数の異常には、異数性 (aneuploidy) と倍数性 (polyploidy) とがある。

異数性 (1~数個の染色体が増減) の主な成因は、減数分裂あるいは体細胞分裂における染色体の不分離 (non-disjunction) である。不分離の誘発要因として、母体の加齢が良く知られている。女性の減数分裂は胎生期に始まり、出生時に第1分裂前期で停止した卵は、成人して排卵期に第1分裂を終え、輸卵管内で精子と遭遇 (受精) すると第2分裂が終了する。高齢者では排卵までの繫留期間が長いので、その間におこる細胞学的障害や退行変性が不分離を誘発する原因とされている。実際に、染色体数が1本多いトリソミー個体の大部分では、余分の染色体は母親由来で、その多くが減数第1分裂での不分離が原因である。倍数性には3倍性 (染色体数 69 本) と4倍性 (同 92 本) とがある。ヒトの3倍体の大部分は2精子受精が原因とされている。

染色体の構造異常は間期細胞核における DNA 損傷に対する細胞側の反応の結果として起こる。細胞周期の間期に生じた染色体 DNA への障害 (DNA 切断) は、細胞自身が持っている修復機構によって大部分が修復 (再結合) されるが、障害が修復されずに残ったり、切断端同士が誤って再結合されると、様々な染色体構造異常 (染色体切断, 部分欠失, 相互転座, 逆位など) が生成される。そして均衡型の相互転座や逆位からは、減数分裂を通して不均衡型の構造異常が生じる (結果として部分的なトリソミーやモノソミーを伴う)。

ここでは、染色体異常の成因とともに、染色体異常の集団中での頻度にも言及したい。

Session 3 : 「日本における着床前診断の現状」

演題 1 「日本における着床前診断の現状」

田中 温

セントマザー産婦人科

日本産科婦人科学会からの着床前診断 (PGD) に関する総括的な臨床成績の公式発表は、いまだ行われていない。しかし最近の報道では、①全国で 2005 年 4 月～2008 年 3 月 (3 年間) に行われた件数と結果は、8 医療機関より 107 件の申請を受け、73 件を承認。このうち夫か妻の染色体構造異常による「習慣流産」の夫婦が 57 件。44 人の女性に受精卵 64 個を胚移植し、出生児は 3 人。出産に至った 3 件はいずれも習慣流産の夫婦で、遺伝病を持つ夫婦の出産例はなかった (2008 年 12 月 13 日付け報道)、②着床前診断に関する臨床研究申請・認可について申請件数は 113 例 [承認 94 例、非承認 4 例、審査対象外 7 例、照会中 4 例、取り下げ 1 例、審査中 3 例] (平成 20 年度第 8 回常務理事会議事録) の 2 つがある。日本産科婦人科学会は、PGD を横断的臨床応用としてのコンセンサスを得るために、日本人類学会認定の遺伝専門医と日本産婦人科専門医の両方の資格を有する医師を「生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医」と認定し、各関連学会のホームページ上に公表した。さらに、着床前診断に関わる手続き上の簡略化等を検討するワーキンググループの委員を内定したとのことである。又、現在、PGD 申請時には、実施施設と異なる施設で第三者的立場からの遺伝カウンセリングが必須となっているが、必ずしも別施設での遺伝カウンセリングが適切かどうかについても論議がある。さらに、PGD 認定施設に正確に FISH 分析ができる能力があるかどうかの審査も必要であり、臨床細胞診遺伝学セミナー (人類遺伝学会主催) の認定した資格を取ることも、施設認定の際の条件とするという動きもある。要するに PGD には、3 つの要素 (高いレベルの体外受精の技術、多核を避け、単核の形の良い割球を迅速に取り出し、摘出後の胚の発育を障害しない胚生検の技術、正確な FISH の解析能力) が揃わなければ、臨床成績は十分とならず、現在の PGD が研究的臨床応用のレベルから一般臨床として定着していくには、この 3 つの要素をマスターすることが、申請時に際し求められてくるであろう。

Session 3 : 「日本における着床前診断の現状」

演題 2 「日本における着床前診断の問題点」

青山 直樹

加藤レディスクリニック

本邦においては 2004 年より単一遺伝子疾患を対象とした着床前診断の実施が、日本産科婦人科学会より認可された。更に 2006 年より習慣流産も対象疾患に加えられ、本稿では FISH を用いた診断を中心に問題点を考察する。

対象患者の条件は夫婦のどちらかが転座保因者であり、流産既往が 2 回以上であることに重点が置かれている。一方で転座保因者が産生する配偶子における派生染色体の組み合わせは多岐にわたり、初期胚の発生、着床までも至りにくいものから、表現型の異常を伴って出生しやすいものまで様々な形態をとる。当院でも前回の妊娠で出生前診断にて不均衡型と診断されたためやむを得ず人工妊娠中絶を選択した症例や、児の不均衡型が主因と考えられる死産、出生後の死亡、先天異常児の出産等に関しての問題を抱えていた症例が散見された。しかしながら現在の会告ではこれらの流産の前後に発生する問題は一切考慮されず診断実施の認可が得られないという状況にあり、患者側からの立場からすれば今後、対象となる条件の再検討を是非お願いしたいと考える。

また、他国の PGD の状況を鑑みれば韓国での失敗例(Prenat Diagn.2004)を反省し、カウンセリングを含め診断が適切に、正確に行われるように、ESHRE を参考とした実用的なガイドラインの作成が必要であると考えられるため、PGD 実施施設の立場から問題点を指摘したい。

また現在までの細胞遺伝学は、胎児（流産を含む）や出生児の遺伝情報に基づき構築されてきた。配偶子、着床前の胚の臨床データに関してはブラックボックスとなっていた部分も多いが、PGD はこれらの情報を明らかにする潜在能力をもっている。診断精度を高め、情報を集積することは遺伝学への貢献のみならず、将来的に遺伝カウンセリングにおける強力なツールになり得るため、単純な臨床検査として扱うべきではない。

我国での PGD は始まったばかりであり、今こそチェック体制を含めた基礎作りが必要な時期であると考ええる。

Session 4 : 「胚盤胞培養のキーポイント」

演題 1 「胚盤胞培養は難しい！ー続編ー」

福永 憲隆

浅田レディースクリニック

【はじめに】

私は、体外において胚を培養することに非常に大きなプレッシャーを感じ続けている。生殖医療における胚培養は全て我々Lab スタッフへ任せられ妊娠の成否を左右する。今日の生殖医療はその登録施設数の異常な多さからも Lab ワークを含め安易に実施されているという危惧もある。本発表は、APART 事務局と大会長の神谷博文先生のご了解の上、先の日本生殖医学会にて発表した「胚盤胞培養は難しい！」にて伝えきれなかった内容を続編としてまとめた。

【胚盤胞培養は難しい！】

私は自分達に対し、「我々の施設は胚盤胞培養ができるのか？」と問いかけ、Lab ワークと培養環境全ての見直しを行いそこから得た経験を基にまとめた。

培養環境は整っているのか

胚を培養する「培養室」は半導体を作製するレベルのクリーン度は必要ない。しかし、不潔であっては決してならない。つまり、部屋の清潔度とその部屋を管理するスタッフの清潔操作・意識が重要となる。中でも一番重要なのは管理・操作するスタッフの技量である。求められる技量は資材を購入するのとは異なり獲得は簡単ではない。培養環境整備のために、現状を把握し改善を繰り返すことが必須である。

胚の発生率を常に把握しているか

生殖医療は人に対する医療であることは言うまでもないが、胚培養は全てサイエンスであると言える。つまり、科学的に発生成績を解析し自施設の培養成績を随時解析しなければならない。胚盤胞培養では、Day3 までの発生率で良好胚率がどの程度かが胚盤胞培養を行うかどうかの指標とも言える。安定した発生成績が得られず、発生率も低率である場合は胚盤胞培養に着手しない方がよいとも考えられる。Day3 での発生率が安定する改善がまず先で、次のステップとして胚盤胞培養を行うべきであろう。

【まとめ】

90 年代初期に Lab スタッフが抱いていた胚の培養、特に「胚盤胞培養は難しい」という考

えをもう一度思い出し、決して満足のいく完璧な技術ではない現状を謙虚に受け止める必要があると考えている。

Session 4 : 「胚盤胞培養のキーポイント」

演題 2 「当院における胚盤胞培養の実際」

沖津 摂

三宅医院

近年の多胎回避を目的とした単一胚移植法という強い追い風を受け、胚盤胞移植が広く普及してきている。一般的に ART に使用される培養液は初期分割期における良好胚率、胚盤胞形成率、着床率、流産率などを指標として選択される。しかし市販培養液を調べてみると、含有量まで含めた具体的な組成を公表しているものはほとんどない。中にはインシュリンのような成長因子を含むとされる培養液も販売されている。そのような中、最近では **Epigenetic disorder** についての報告が散見されるようになった。畜産分野、特にウシにおいては古くより知られていることだが、体外生産胚由来産仔が体内生産胚由来産仔と比較して巨大傾向になることについてその原因は **Epigenetic disorder** であり、具体的には体外培養期間中に培地へ添加されるタンパク源や **Growth factors** あるいは **IVM** の操作そのものが原因であるなどの仮説が有力視されている。この初期分割期における遺伝子発現については未だ基礎研究段階であり、体内生産胚と体外生産胚における遺伝子発現の相違部位を調べる段階にとどまっている。そのような遺伝子発現にとって最も重要な時期に行われる生殖細胞への操作は極めて慎重に行われなくてはならないが、現時点で可能な対処法は限られている。少なくとも周産期医療施設との間で ART 出生児についての情報が十分に共有化され、使用した培養液の種類や培養条件などといった詳細な ART ラボ情報と参照できるシステム作りが必要である。さらには臨床の間である生殖補助医療分野において推奨される胚培養の基本コンセプトの一つとして、培養環境をできる限り *in vivo* に近づけるという選択肢が考えられる。今発表ではこの”**Friendly culture**”の視点に立った当院における取組みと現時点における結果の一部をこの場で紹介させていただきたい。

Session 4 : 「胚盤胞培養のキーポイント」

演題 3 「Mild Stimulation における胚盤胞培養の実際」

沖村 匡史

加藤レディスクリニック

はじめに

当院では、患者様の身体への負担をできるだけ少なくするためにMild stimulationによるIVFを行っているため、採卵卵子数は一般の刺激周期法に比べて少ない。胚移植キャンセル率を最小限に抑え、高率な妊娠成立を得るためには、高水準の胚盤胞培養技術が必然である。本講演では、当院で開発した胚盤胞培養技術の詳細、および当院での最新の体外受精成績を紹介する。

当院での胚盤胞培養は、高妊娠率、多胎防止の実現を目的として、1999年に導入された。その後、より品質の高い胚盤胞をより高率に作出するシステムを構築するために様々な改良を加え、今日の胚培養システムが確立された。

まず、受精した卵子が本来発育する場所、すなわち卵管内環境と類似した、胚に適した酸素分圧下で胚培養を行う、低酸素培養法をヒト胚の体外培養（胚盤胞培養）に用いた。

次に、免疫システムを持たない胚を、体外下においてすべて無菌状態で管理、処理するためのクリーンルーム施設を導入。さらにこのクリーンルームでは、空気の清浄度のみならず、有害な紫外線を除去した照明システム、胚培養に最適な温度、湿度の24時間完全制御を可能にした。

続いて、高純度窒素ガス製造装置の開発により、低酸素培養に大量に必要な窒素ガスの安定供給を実現、従来のガスボンベ導入による施設汚染リスクを失くし、安定、省コストな大量胚培養システムを可能とした。

最適な胚盤胞培養液の選択をするために、世界中で市販されている胚盤胞培養液の組合せから、アニマルモデル試験や臨床研究の結果、常に最適な培養液の選定を行ってきた。

まとめ

これまでの培養環境の改良により、胚培養における外部環境の整備は十分に整い、採卵卵子数が少ないMild stimulationにおいても、高い移植率を維持でき、臨床レベルに利用することが可能となった。しかしながら、培養液に関しては市販のものを使うしかないのが現状であり、

当院では、現在、独自に培養液開発を進めている。

ランチョンセミナー

「Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries」

Willem Ombelet M.D., PhD.

Department of Obstetrics and Gynaecology, Genk Institute for Fertility Technology,
Belgium

BACKGROUND: Worldwide more than 70 million couples suffer from infertility, the majority being residents of developing countries. Negative consequences of childlessness are experienced to a greater degree in developing countries when compared with Western societies. Bilateral tubal occlusion due to sexually transmitted diseases and pregnancy-related infections is the most common cause of infertility in developing countries, a condition that is potentially treatable with assisted reproductive technologies (ART). New reproductive technologies are either unavailable or very costly in developing countries. This review provides a comprehensive survey of all important papers on the issue of infertility in developing countries.

METHODS: Medline, PubMed, Excerpta Medica and EMBASE searches identified relevant papers published between 1978 and 2007 and the keywords used were the combinations of ‘affordable, assisted reproduction, ART, developing countries, health services, infertility, IVF, simplified methods, traditional health care’.

RESULTS: The exact prevalence of infertility in developing countries is unknown due to a lack of registration and well-performed studies. On the other hand, the implementation of appropriate infertility treatment is currently not a main goal for most international non-profit organizations. keystones in the successful implementation of infertility care in low-resource settings include simplification of diagnostic and ART procedures, minimizing the complication rate of interventions, providing training-courses for health-care workers and incorporating infertility treatment into sexual and reproductive health-care programmes.

CONCLUSIONS: Although recognizing the importance of education and prevention, we believe that for the reasons of social justice, infertility treatment in developing countries requires greater attention at National and International levels.

Session 5 : 「完全自然周期と Minimal Stimulation の実際」

演題 1 「rec. FSH 自己注射による Minimal Stimulation」

竹原 祐志

加藤レディスクリニック

患者本人が自己注射可能なペン型製剤フォリスチムペンが発売されて各地で使用されている。Minimal Stimulation と完全自然周期採卵を基本骨格としている当院でも、クロミフェンの作用を補充する形で少量を加える方法で使用したのでその結果を報告する。同時に患者に対して行った使用経験に基づくアンケート調査結果も紹介する。

排卵誘発の方法は月経周期が 28 日から 30 日型の正常周期を有する平均年齢 38.6 歳の患者に、月経 3 日目からセロフェン 50mg/日を連日で経口投与し、同じく月経 3 日目から一日おきにフォリスチムペン 25mg/日を患者本人に自己注射してもらった。月経 11、12 日目に来院してもらい E2、LH、FSH、P4 測定と卵胞計測を行って採卵日を決定した。採卵件数は 355 名で、採卵率 85.9%、採卵決定時の平均 E2=825、LH=18.1、P4=0.6 であった。Regular Insemination 410 個の卵子の受精率は 76.3%、正常受精率は 67.8%、分割率は 97.1% (正常受精当たり)、胚盤胞発生率 63.0%、妊娠率 18.6%、流産率 36.4% であった。一方 ICSI 282 個の卵子の受精率は 85.5%、正常受精率は 80.9%、分割率は 97.8% (正常受精当たり)、胚盤胞発生率 52.2%、妊娠率 23.2%、流産率 7.7% であった。このデータは同時期の完全自然周期採卵の妊娠率 40.2%(regular insemination)、36.0%(ICSI)と比較して明らかに低く、また、完全自然周期の流産率 14.1% (regular insemination)、6.5%(ICSI)と比較すると regular 受精群の流産率が明らかに不良であった。アンケートから、患者の側からはフォリスチムペンの自己注射はかなり支持されているが、使用量を極限に抑えている我々の minimal stimulation の補助としての役割は低く、むしろ drug free で体外受精を行ったほうが患者の負担も無く、成績良好であるという結論に至った。

Session 5 : 「完全自然周期と Minimal Stimulation の実際」

演題 2 「最新 ART における卵子採取法の改良と現状」

副題 「ART における採卵技術の工夫」

寺元 章吉

新橋夢クリニック

採卵は体外受精胚移植の諸工程のうちもっとも身体的侵襲を伴う処置である。安全・確実に遂行するには痛みの緩和、感染と出血の予防、そして卵子の回収と発見が要諦となる。

痛みの緩和は麻酔と針操作の巧拙に依存するであろう。歯科における伝達麻酔・浸潤麻酔の例を挙げるまでもなく、的確な局所麻酔は確実に疼痛を軽減する。巧みな針操作は、卵胞位置の三次元的把握に基づき無理のない穿刺経路を計画することを意味し、これにより患者のストレスは大いに軽減される。

感染の予防は清潔操作の履行と卵胞洗浄の廃止により達成できる。採卵時機が適当なら、卵胞液の完全回収により卵胞洗浄が不要となることは容易に理解できるであろう。なぜなら排卵時には、卵子は卵胞液と共に腹腔内に射出されるからである。従って卵胞液の回収操作が確実なら卵子は1回の吸引のみで獲得できることになる。

出血の予防には巧みな針操作も重要であるが、器具の改良はさらに重要である。針は細いほど出血が少なくなることは自明の理であるが、吸引速度が低下し“しなり”のために操作性は低下する。これら相反する要件を満たす技術的改良が針の細径化には不可欠である。

前述の如く卵子の確実な回収は卵胞液の完全な回収と同義である。卵胞は吸引と伴にしぼみ不整形となり、回収不能な残留液が発生する。これを防ぐには針先を卵胞内最下点付近に位置するように操作すると同時に、卵胞壁を吸着しないように、そして吸着した際の針と吸引圧の調整が重要となる。

培養技師による卵子の発見を困難とするのは、卵胞壁細胞および小泡などの混入と血餅による卵子吸着である。したがって術者は卵子卵丘細胞複合体のみが回収卵胞液に浮かぶような清明な状態で卵胞液を回収する必要があり、不純物が混入ないように穿刺操作しなければならない。

以上の各要諦の積み重ねが確実な卵子の獲得に繋がる。本講演では、その具体的手順を解説する。

Session 5 : 「完全自然周期と Minimal Stimulation の実際」

演題 3 「完全自然周期 IVF の考え方」

加藤 修

加藤レディースクリニック

不妊治療はその黎明期からより多くの卵子を一度に獲得することに情熱が傾けられてきたと言っても過言ではない。その結果、**Controlled Ovarian Hyperstimulation** は不妊治療の主流になった。またこの **COH** は、**OHSS** という副作用を有するだけでなく、複数胚の移植という弊害を生じ多胎妊娠を増加させ、患者のみならず出生してくる児に対してもリスクを増大させる結果になった。

果たして多数の卵子を得ることが **ART** で結果を出すことにつながるのでしょうか。答えは **NO** である。妊娠の成立に必須の条件とは、良好な卵子が得られることに他ならない。良好な卵子とは何か？私はまさに自然妊娠と同様の体が選んでくれた毎月の 1 個であると考えます。

今回は確実な 1 個の良好卵採取に関し、ホルモン動態の解析と採卵の **timing** について解説したい。

究極の new **ART**、**Single Follicle-Single Embryo Transfer; SF-SET** は、世界を席卷する **ART** の主流となるであろう。