

A-PART 日本支部学術講演会 2007 要旨集

平成 19 年 8 月 11-12 日

東京国際フォーラム

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 A-PART 日本支部学術講演会 2007 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した。

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 16 年度においては、11 万件を超える治療周期が実施され、1 万 8 千人の出生児を得るに至っています。また、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。

A-PART 日本支部会員施設で一昨年より準備を進めて参りました、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は、本年 1 月から開始されました。本講演会では、この臨床研究の経過を報告させていただきますとともに、悪性腫瘍治療における配偶子保存をめぐる状況、日本における着床前診断をめぐる状況、ならびにアロマトーゼと不妊症という 3 つの話題を提供させていただきます。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 19 年 8 月 11 日

A-PART 日本支部
支部長 宇津宮隆史

A-PART 日本支部学術講演会 2007 プログラム

1. 開催期日、2007年8月11日土曜日 15時～8月12日日曜日 11時50分
2. 開催場所、東京国際フォーラム D7ホール (Dブロック 6Fにて受付を行います)
〒100-0005 千代田区丸の内3丁目5番1号 電話 03-5221-9000
3. プログラム

8月11日 土曜日

14:30～ 受付

15:00 開会の辞 A-PART 日本支部支部長 宇津宮 隆史(セント・ルカ産婦人科 院長)

15:05～16:15 Session 1:「悪性腫瘍未婚患者からの配偶子保存による妊孕性の維持」

座長 吉田 仁秋 (吉田レディースクリニック 院長)

河村 寿宏 (田園都市レディースクリニック 院長)

演題 1「複数施設における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の現況」

演者 宇津宮 隆史 (セント・ルカ産婦人科 院長)

演題 2「造血疾患未婚女性患者からの卵子採取の実際」

演者 寺元 章吉 (新橋夢クリニック 院長)

16:15～ Coffee break

16:30～17:45 演題 3「抗がん剤による化学療法が若年婦人がん患者の妊孕性に及ぼす影響」

演者 鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産婦人科 講師)

演題 4「悪性腫瘍患者における精子凍結保存の現状」

演者 齋藤 和男 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器腎移植科 準教授)

演題 5「骨髄移植患者におけるカウンセリング、特に不妊について」

演者 三枝 真理 (東海大学医学部付属病院 細胞移植再生医療科)

18:00～

懇親会 ロイヤルキャフェテリア

東京国際フォーラム Aブロック地下1階 03-3211-2205

8月12日 日曜日

9:00～9:15 A-PART 日本支部総会

9:15～10:30 Session 2:「着床前診断」

座長 宇津宮 隆史 (セント・ルカ産婦人科 院長)

演題 1「着床前診断をめぐる世界の動向」

演者 片桐 由起子 (東邦大学医療センター大森病院 リプロダクションセンター 助教)

演題 2「日本における着床前診断の現状」

演者 青山直樹 (加藤レディースクリニック)

演題 3「不育症患者への遺伝カウンセリングの実際」

演者 小澤 伸晃 (国立成育医療センター周産期診療部不育診療科医長)

10:30

Coffee break

10:50～11:50 特別講演 「アロマターゼと不妊症」

座長 長田 尚夫 (日本大学医学部 産婦人科 教授)

演者 生水 真紀夫 (千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学講座 教授)

11:50

閉会の辞

Session1：「悪性腫瘍未婚患者からの配偶子保存による妊孕性の維持」

複数施設における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の現況

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女性患者は、生殖毒性を持つ抗悪性腫瘍剤の使用や性腺に対する放射線治療により、原疾患治療後における妊娠の可能性が著しく低下あるいは消失することが知られている。これを回避するため、未婚の患者に対しては、原疾患である悪性腫瘍の治療前に卵子を採取し、受精前の段階で凍結保存することで治療後の妊孕性を温存することができる。個々の技術は、不妊治療の歴史の中で確立され臨床応用されている。われわれはこれらの患者に対し、卵子凍結保存による妊孕性の温存を臨床治療技術として確立することを目的に臨床研究を計画、日本産科婦人科学会に申請、受理された。

本講演では、臨床研究の申請の経緯から、研究計画の概略、ならびに本年1月から7月末現在までに臨床研究についての問合せとその後の経過について報告いたしたい。

Session1：「悪性腫瘍未婚患者からの配偶子保存による妊孕性の維持」

造血疾患未婚女性患者からの卵子採取の実際

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、治療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FSHが上昇する。このFSH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。また不適当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？、彼女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。

Session1：「悪性腫瘍未婚患者からの配偶子保存による妊孕性の維持」

抗がん剤による化学療法が若年婦人がん患者の妊孕性に及ぼす影響

○鈴木 直、石塚 文平

聖マリアンナ医科大学 産婦人科

近年、若年婦人における乳癌や子宮癌などの婦人悪性腫瘍の罹患率が上昇傾向を示している。悪性腫瘍の治療としての化学療法や放射線療法は、癌細胞のみならず正常細胞にまで影響を及ぼすことから、卵巣機能不全などの副作用により生殖機能が失われることが多い。抗がん剤による卵巣機能不全は、稀発月経や無月経また無排卵症を呈し、化学療法誘発性無月経と称されており、その発生頻度は患者の年齢、抗がん剤の種類、抗がん剤の投与量などに依存すると考えられている。若年婦人がん患者における抗がん剤による化学療法後の卵巣機能維持は、妊孕性温存という観点のみならず女性としての QOL 保持に欠かせないものとなる。乳癌診療ガイドライン(2007年度版)によれば、化学療法施行時に LH-RH アナログを投与すると化学療法誘発性閉経の割合は減少する可能性があるとされているが、その安全性に関するエビデンスが不十分なため、現状では臨床における LH-RH アナログの併用に関して慎重に検討する必要性がある。

一方、悪性腫瘍患者の妊孕性を保持するための手段として、化学療法を行う前に卵子あるいは卵巣組織を体外に摘出し凍結保存する試みが、基礎的に臨床的に世界各国でこれまでに検討されてきた。近年、ベルギー、イスラエルそしてデンマークで、若年婦人がん患者の卵巣組織を凍結後自家移植し、生児を得たとする報告が続いている。悪性腫瘍に対する診断法や治療法の進歩に伴って、若年婦人がん患者に対する卵巣組織凍結を選択する機会がさらに増加する可能性が考えられるが、しかし妊孕性温存にこだわることによって患者の生命予後を損なうことがあってはならず、適応を十分に勝つ慎重に検討する必要性がある。

本講演では文献的考察を中心として、当院におけるラットやカニクイザルを用いた基礎的研究の成果も加えて、抗がん剤による化学療法後の若年婦人がん患者の妊孕性温存、女性としての QOL 向上の可能性に関する知見の一端を述べる。

Session1：「悪性腫瘍未婚患者からの配偶子保存による妊孕性の維持」

癌患者に対する精子凍結保存の現状と問題点

齋藤 和男

横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科

ガン化学療法の進歩により精巣癌では95%、白血病でも60%は完全治癒が見込まれます。しかし、抗がん剤投与による永久的な精巣機能障害、つまり無精子症になる危険性があります。このため、横浜市立大学では1992年より無償で精子凍結保存を行ってきました。現在まで、303例が精子凍結保存のために受診し、210例の方の精子を保存しました。残念ながら残りの93名は既に抗がん剤の投与を受けていたため、精子を見つけられず保存できませんでした。凍結保存時の患者年齢は15歳より51歳、平均30歳で、10歳代が10%を占め、全体の70%は独身者でした。

精子を凍結した方のうち、約40%は造精能が回復、20%は死亡したため、精子は廃棄されています。約10%は長期間連絡がつかないため残念ながら廃棄しました。

現在までに凍結保存された精子が使用されたのは8例(4%)に過ぎません。精子使用までの期間を見ると、精子保存時に既婚であった4名は4年以内に使用していますが、独身者では3、9、10、12年と長期間を要しています。この中で、精子使用後の経過が把握されている5例では、1名は流産、1名が妊娠継続中で、出産例はありません。

精子凍結保存は、このように実際に精子が使用される頻度は低いにもかかわらず、20年、30年間にわたり保存し続けなければならないなどの問題点が存在します。しかし、精子保存患者へのアンケート調査によると、大部分の患者は精子が保存されていることにより、闘病意欲が増し将来に希望が持てたと回答しており、精子凍結保存は精神的な意味では非常に有用であると考えられます。しかし、60%の患者は精子を凍結保存していても不妊が心配であると回答しています。この結果から今後、抗がん剤による精巣障害を軽減する方法の確立が重要だと考えられます。

Session1：「悪性腫瘍未婚患者からの配偶子保存による妊孕性の維持」

同種造血幹細胞移植を受ける患者への支援 ～セクシュアリティーに関して～

三枝 真理

東海大学医学部附属病院 細胞移植再生医療科

同種造血幹細胞移植は、大量抗がん剤投与、全身放射線照射という前処置を用い、白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍に対する根治療法として行われる。移植後の長期生存者が増加し、QOL（生活の質）が問われるようになってきたが、強力な移植前処置と、慢性GVHD（移植片対宿主病）の発症が長期的QOLに影響を与える。中でも性的問題・性腺障害/不妊については患者の受ける精神的苦痛は大きく、移植後のQOLを著しく低下させる。

「悪性疾患である」「リスクの高い移植治療を受ける必要がある」と告知を受けた時、誰でも大きな衝撃と不安を感じる。繰り返される化学療法の中で、患者は目の前の苦痛、疾患への不安から焦燥感、落ち込みなどを感じる。加えてドナーの獲得、合併症、高額な医療費、家族や仕事など移植に付随する不安も尽きない。身体的、精神的ゆとりのない状況下において、患者は長期的な展望を持ちにくく、「不妊」というボディイメージの変化を容認することも含め、QOLについて熟慮する時間は少なく、そこに支援者が必要である。

移植患者のセクシュアリティーについて、当院では主治医をはじめ婦人科医師、看護師と共に移植コーディネーターが支援を行っている。「移植をしたら女じゃなくなるの？」患者から発せられたこの悲しく辛い言葉に私は言葉をなくした。疾患や移植を理由に、これまで当然でかけがえのなかったものを諦めなければならないのか？「不妊」は自尊心の低下、孤立、悲しみにつながる。特に、日本の文化・社会の中で「女性はこどもを産むのが当たり前」という社会通念が、減少傾向にはあるものの、存在することは事実であり、精神的苦痛は更に大きい。この「不妊」という大きな問題に対して、私と患者に希望を与えてくれたものの1つが未受精卵保存であった。

当院で経験した卵子・精子保存の事例を含め、造血幹細胞移植患者に対する支援について述べさせていただきたい。

Session2 「着床前診断」

着床前診断をめぐる世界の動向

片桐 由起子

東邦大学医療センター大森病院

産婦人科 リプロダクションセンター

着床前診断(PGD: Preimplantation Genetic Diagnosis)は 1990 年に伴性遺伝性疾患に対して行われ報告されて以来、現在各国で施行されている。そもそも重篤な遺伝性疾患を有する児の出生を回避するために母体が人工妊娠中絶を繰り返すことで受ける身体的精神的負担を軽減することが目的ではじまった着床前診断であったが、現在では異数性(aneuploidy)診断を目的とした着床前スクリーニング(PGS: Preimplantation Genetic Screening)がその多くを占めており、着床前診断の適応も大きく変化している。ドナー獲得を目的とした HLA タイピングや男女産み分け等議論される点も少なくない。また着床前スクリーニングでは、流産で淘汰される妊娠の回避による生児獲得率向上をめざした不妊治療への応用も、着床前スクリーニングが非常に多くなった要因であると考えられる。

着床前診断の社会的広がりや程度は、もはやそれぞれの国の持つ技術的な差ではなく、社会的背景や倫理観によるところが大きい。ある一定の割合で産まれてくるはずの様々な形質の誕生がスクリーニングにより操作されることは、着床前診断の適応が致死的遺伝性疾患であればその形質の社会的分布は最終的には変化を受けないということになるが、致死的でない要素に関してはその発生の程度や分布は影響を受けることとなり、それらをすでに問題として抱え始めた国もある。

技術的には先進国であったはずの日本でもようやく着床前診断が始まり今後広がっていくであろう現在、日本の進むべき方向性を見極める一助となるべく各国の着床前診断の動向について報告したい。

Session2 「着床前診断」

日本における着床前診断の現状

青山 直樹

加藤レディスクリニック

日本における着床前診断(PGD)は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー保因者に対し、臨床研究として2004年より始まった。実施には日本産科婦人科学会からの承認が必要であり、分子生物学的手法を用いてのPGDは現在までに10症例が認められ、既に2児が得られている。一方このような単一遺伝子疾患に対する診断とは別に、細胞遺伝学的手法を用いた転座保因者への習慣流産に対する診断は、2006年より始まり、15症例程が承認を得て臨床研究として実施されていると推測される。本稿では、細胞遺伝学的手法を用いたPGD(以下PGD)に焦点を当て、日本の現状について考えたい。

PGD実施には、施設の認定を得ること且つ、患者が対象者の条件に合致しなければならない。先ず実施医療機関の資格要件として、実施者は細胞遺伝学、体外受精診療に習熟した医師であることそして、体外受精とFISHにおいて、知識と技術を有する者が必要であることが示されている。さらに、臨床遺伝専門医等による適切な遺伝カウンセリングが提供できることおよび、施設内の倫理委員会の承認も必要である。また、PGDの対象患者は、2回以上の流産歴を有し、夫婦のどちらかが染色体転座保因者であること、流産絨毛の染色体分析を行なっていること、不育症検査が陰性であることが必要とされている。これらの結果より、流産の主な原因が染色体転座によるものと考えられる症例のみに限られていて、特に注目できる点として、スクリーニング検査は対象外であることが挙げられる。

現在、ESHRE加盟施設だけでも年間3000周期のPGDが実施されている状況の中、日本でのPGDは、まだ始まったばかりである。これから問題となる点は、高い検査精度を維持すること、児の予後も含めPGDにおける成績を集積し、解析すること、更にそれにより得られた知見を公表することが速やかに行えるなどの体制作りが必要と考える。

Session2 「着床前診断」

不育症患者への遺伝カウンセリングの実際

小澤 伸晃

国立成育医療センター 周産期診療部 不育診療科

自然流産の約 50～70%には染色体異常が認められ、偶発的に生じた配偶子や胚の遺伝学的異常は流死産の最大の原因である。流死産を繰り返す不育症患者においても、染色体異常の頻度はやや少ないものの約 30～50%と報告されており、染色体異常が妊娠予後を決定する最大の要因であることに変わりはなく、流産検体の遺伝学的検索に基づく遺伝カウンセリングは次回妊娠のための動機付けとしても不可欠である。さらに治療戦略の決定のためにも流死産の遺伝学的情報は重要であり、我々は流死産検体に対して従来の染色体検査に加えて CGH マイクロアレイ法による遺伝学的検索も試みている。本法により、染色体検査が不可能であった症例や正常核型を示した症例などに対しても詳細な遺伝学的探索が可能になれば、不育診療はさらに充実したものになると期待できる。

また、不育症患者では相互転座やロバートソン転座などの染色体異常が原因となり、一定の確率のもとに生じる不均衡型配偶子により必然的な流産が繰り返されている場合がある。これまで染色体異常合併不育症患者に対しては均衡型胚が自然妊娠することを期待するだけであったが、近年体外受精に応用された着床前診断（PGD）により均衡型胚のみを選択して移植することも可能となっている。我が国では 2006 年に重篤な遺伝性疾患に加えて染色体異常に起因する習慣流産も PGD の審査対象となることが学会レベルで承認され、実際の臨床例も増加してきている。ただ現況では PGD は技術的にも倫理的にも様々な問題を抱えており、症例の重篤性に関しても明確な統一規準を定めることが困難となっている。また自然妊娠の治療成績との比較からすべての症例に PGD が有用であるかどうかは疑問であり、今後は症例ごとに核型や臨床経過から自然経過と PGD とどちらを選択すべきか判断することが必要で、その決定の際には適切な遺伝カウンセリングが重要である。

特別講演

アロマターゼと不妊症

生水 真紀夫

千葉大学大学院医学研究院 生殖機能病態学講座

アロマターゼは、アンドロゲンをエストロゲンに転換する酵素である。15番染色体長腕に存在する CYP19A1 という遺伝子によりコードされるタンパク質で、細胞質のミクロソーム膜に局在する。

アロマターゼは、エストロゲン合成に必須である。したがって、その遺伝性欠損の女性は無排卵性不妊となる。男性患者にも造精機能の低下が認められる。逆に、アロマターゼの発現亢進を示す家系も知られている。これまでに知られている限りにおいて、アロマターゼ発現亢進の男性に造精機能の障害は認められていない。また、症状の比較的軽い家系では、女性の妊孕能も保たれているようである。

2001年に Mitwally らにより、排卵誘発目的でのアロマターゼ阻害剤の投与が報告された。その後、海外を中心に PCOS による無排卵症・クロミフェンで妊娠に至らない不妊症例・子宮内人工授精時の排卵誘発法などへの臨床応用が検討された。クロミフェンに比較して、①内膜の菲薄化が起こりにくいこと、②排卵数が少なくなるが妊娠率は同等かむしろ高くなること、③クロミフェン無効例や FSH 製剤に対する poor responder にも有効な場合があること、さらに④FSH 製剤の投与量を減らし、OHSS の回避や低コスト化を計るなどのメリットが示唆された。これらの報告を受け、2005年の Cochrane review では排卵誘発に有効である可能性がある薬剤とされた。

ところが、同年の ASRM においてレトロゾールの催奇形性を疑わせるデータが報告された。これをうけて日本でも同薬剤の排卵誘発目的での使用に対する警告が出された。その後、2006年にレトロゾールに有意の催奇形性は認められないとする反論が *Fertility and Sterility* に掲載された。

本公演では、これらの経緯を振り返りながら排卵誘発剤としてのアロマターゼ阻害剤についてレビューする。

第 1 回 Minimal stimulation 研究会

2007 年 8 月 12 日
東京国際フォーラム

第1回 Minimal stimulation 研究会開催のお知らせ

謹啓、盛夏の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

過去30年余の間に生殖補助医療は生殖工学技術開発により目覚ましい発展を遂げ、不妊症治療を医学の大きな一分野として築くに至っています。日本においては少子化の問題とも相俟って、社会的にも非常に脚光を浴びる分野になりました。これはひとえに生殖補助医療に従事され日夜研究に携わられてきた多くの先生方の成果であります。

さて、近年の不妊治療において、受診される患者様の肉体的にも精神的にも負担を軽減する方向が生まれつつあります。私どもの行なってきましたクロミフェンを用いた卵巣の最小刺激方法による採卵は、既に米国にて実績を出しており、ヨーロッパにおきましても取り組みの兆しが見えてきております。

また、一胚移植もその一例と確信しております。私どもの施設では数年前から移植胚数の一胚化に勤めてきましたその結果、2年前から全例が1胚移植となりました。時期をあわせるかのように、北欧から始まった一胚移植の波は、いまやヨーロッパを包み込もうとしています。

卵子採取のための刺激法、体外受精と体外培養技術、移植方法の改良によって、これからの不妊治療は、より自然の妊娠に近づいていくことが求められていると考えます。このような新しい流れに対し私たちが日本から世界に向けて、新しい生殖補助医療技術を発信するために、このような研究交流の場を設けさせていただくことを提案します。

また、本会の開催にあたり、昨年12月に第1回の国際学会が開催されました、International Society of Mild Approaches in Assisted Reproduction (ISMAAR) の会長である Geeta Nargund 先生、および International Federation of Fertility Society の Medical Education Director である Ian Cooke 先生をお招きすることになりました。Geeta Nargund 先生には、ISMAR の設立の経緯と今後の活動計画を、また、Ian Cooke 先生には、minimal stimulation をもちいた低コスト IVF の応用をご紹介いただく予定です。

盛夏の時期の開催でございますが、生殖補助医療における新技術、新情報のご収集、および意見交換を楽しまれるために、万障お繰り合わせの上ご臨席賜りますようお願い申し上げます。

謹白

2007年8月吉日

加藤レディースクリニック

院長 加藤 修

第1回 Minimal stimulation 研究会

1. 開催日時 2007年8月12日(日曜日) 12時-15時
2. 会場 東京国際フォーラム D7ホール (Dブロック 6Fにて受付を行います)
〒100-0005 千代田区丸の内3丁目5番1号 電話 03-5221-9000
3. プログラム
 - 12:00 開会の辞 「Minimal stimulation 研究会設立に寄せて」
加藤 修 (加藤レディースクリニック 院長)
 - 12:05-12:25 挨拶 「Minimal stimulation 研究会設立に寄せて」
「Introduction of International Society Mild Approaches in Assisted Reproduction」
Dr. Geeta Nargund (President of International Society Mild Approaches in Assisted Reproduction.) (日本語通訳有)
 - 12:25-13:50 Session 「Minimal Stimulation」
座長 生水 真紀夫 (千葉大学大学院医学研究院 生殖機能病態学講座 教授)
長田 尚夫 (日本大学医学部産婦人科教授)
演題 1 「PCOs患者のOHSSと多胎予防のための新治療法 (NEP)」
演者 竹原 祐志 (加藤レディースクリニック診療部長)
演題 2 「クロミフェン周期における胚培養」
演者 内山 一男 (加藤レディースクリニック 培養室長)
演題 3 「新治療法 Ultra minimal stimulation」
演者 加藤 修 (加藤レディースクリニック 院長)
 - 13:50-14:05 Coffee break
 - 14:05-14:40 座長 Ian D. Cooke (Medical Education Director of International Federation of Fertility Society)
竹原 祐志 (加藤レディースクリニック 診療部長)
演題 4 「Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate」
演者 寺元章吉 (新橋夢クリニック 院長)
 - 14:40-15:00 挨拶 「Minimal stimulation 研究会設立に寄せて」
「Applications of low cost IVF using natural minimal stimulation」
Dr. Ian Cooke (Director, Medical Education of International Federation of Fertility Society) (日本語通訳有)
 - 15:00 閉会の辞 寺元 章吉 (新橋夢クリニック 院長)

Session 「Minimal Stimulation」

PCOs患者のOHSSと多胎予防のための新治療法（NEP）

竹原 祐志

加藤レディースクリニック

PCO患者における問題点は1) 排卵遅延による卵の質の低下、あるいは無排卵、2) HCG 使用による重症OHSS、3) 妊娠時における品胎以上の多胎が挙げられる。

1) に関し、私共のIVF採取卵における卵の質は、経験上あまりにも遅い排卵（20日目以後の排卵）は赤ちゃんになれる卵がほとんどなく、たとえ妊娠しても流産することが多いと考えている。そこで、月経周期16（d16）－18日間での排卵に導くために排卵誘発剤の使用が必要であり、かつClomidの抗エストロゲン作用による頸管粘液の量低下を考慮して、d3より朝夕1錠ずつ5日間だけ使用、その後はd8から一日おきにhMG75単位を投与して主席卵胞が18－20mm以上になるように誘発を行う。

2) に関して、重症OHSSはhCG注射によって誘発されることが確実で、GnRH agonistによる切り替えでほぼ100%重症OHSSは避けられる。

3) に関しては、PCO患者における排卵遅延に基づく卵の質の低下のみが不妊の原因であったとすれば、d16-18日目までの排卵誘発、性交渉後のHuhner Test良好を見届ければ自然妊娠する筈である。その場合、GnRH agonist 使用時に存在する16-17mm以上の卵胞数に近い数の多胎妊娠が発生する可能性がある。卵胞径が16mmを越える卵胞数が4－5個以上ある場合には、排卵直前（GnRH agonist 使用から34-36時間後）に左右1個ずつの主席卵胞を残して採卵し、採取した卵は受精させて凍結保存する。妊娠が成立しなければ、卵管采部で卵のpick up 障害が起きているために精子と卵が出会えていない等の別の不妊事由を推測して、2－3ヶ月後、ホルモン補充周期に凍結卵の解凍胚移植を行っている。以上がPCO患者におけるOHSSならびに多胎予防の最良の治療法（NEP）である。

Session 「Minimal Stimulation」

クロミフェン周期における胚培養

内山 一男

加藤レディースクリニック

生殖補助技術（ART）の進歩を背景とし、患者への肉体的、経済的負担の軽減などの観点から、卵巣刺激を自然に近い手法で行なう施設が増えつつある。当院は低卵巣刺激による不妊治療の先駆けであり、今回クロミフェン周期下の体外受精、胚培養について紹介する。

2006年の採卵は6,345症例、18,124周期に実施し、卵子獲得周期は13,725周期、平均獲得卵子数は1.56個であった。体外受精は通常法（IVF）で7,089周期、顕微授精法（ICSI）が6,569周期（両法併用187周期）であった。胚移植は9,748周期で、分割胚移植が5,429周期、胚盤胞移植が4,319周期、平均移植胚数は1.02個であった。

培養業務はまさに卵管の役割を果たす事にある。そのため培養は外部および内部環境を最良の状態に保ち、可能な限り体内環境に近づける改善が重要となる。気相、温度、および紫外線などの影響を受け難い外部環境の改善。スクリーニング試験の実施により、高品質で、高い胚盤胞発生を有する培地の選択、培養システムの確立などが内部環境の改善にあたる。

胚培養は一般的にオートクライン、パラクライン機構により複数胚培養が有効とされている。平均獲得卵子数が1.56個では望むべき状況ではないが、36歳以下 grade:1 の分割胚を複数と個別で培養した結果、胚盤胞発生率はそれぞれ83.7%（n=877）と81.2%（n=575）で有意差を認めなかった。

クライオトップを用いたガラス化凍結保存法は胚移植の手法に大きな変化をもたらした。凍結による胚のクオリティーの低下を防ぐことは不可能である。しかし、胚盤胞の新鮮胚移植と凍結胚移植では明らかに凍結胚移植の妊娠率が高く、胚移植の約半数は凍結胚へと変わった。培養業務は技師の技術、能力に支えられている。治療成績の改善、維持には技師の育成システムを確立し、業務のマニュアル化、そしてクオリティーコントロールの実践である。体外培養で胚の質は改善されない。胚の質低下を如何にくい止めるかが培養技師の役割であり、卵管を目標に業務の改善、確立を図って行くことが重要である。

Back to the nature on ART

-自然周期採卵の変遷と Ultra minimal stimulation-

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、複数胚の移植という更なる弊害を生じ多胎妊娠を増加させた。このことは、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ている。

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？それは自然の卵巣機能により本来排卵されるべく選抜されたたった一つの卵子であると考ええる。

原因不明不妊の多くは、受精のプロセスの欠如である。それは **Huner test** を含む種々の検査結果が示す、どこにも異常がないのに妊娠できない患者において容易に検証される。すなわち、原因不明不妊の患者において、体外受精を第一の選択肢とすることで容易に妊娠を成立させうることである。

これらの考えに基づいて追求してきたのがクロミフェン周期である。少数の良好卵子を得ることができるクロミフェン周期の確立は、患者にとって肉体的負担が少なく結果を出すことができる唯一の治療法となった。今回、このクロミフェン周期に基づくさらなる new ART の戦略を提唱し、それについて皆様とともに考えてみたい。

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

Minimal Ovarian Stimulation using Clomiphene Citrate

寺元 章吉

新橋夢クリニック

Clomiphene Citrate は Estrogen に拮抗し、結果として下垂体からの FSH 分泌を増加させる薬剤である。この作用を卵巣刺激として利用し、複数個の卵子を排卵させることが可能である。卵胞成長が遅く排卵までに時間を要する場合には、成長を促進させ至適なタイミングで排卵させるのに有効である。またこの薬剤は通常月経 5 日目より 5 日間使用するが、それを超えて長期間使い続けると至適サイズに至っても排卵が起こり難くなることがわかっている。これも Estrogen に対する拮抗作用の結果である。この傾向は自然妊娠を望むカップルには不都合であるが、採卵を前提とする IVF-ET においては自然排卵を回避する上で好都合である。今回報告するのは、Clomiphene Citrate のこのような性格を有効に活用した Minimal Ovarian Stimulation 法による、4 万件を超える IVF-ET の解析結果である。もっとも懸念される排卵によるキャンセル率は 0.1% と非常に低く、この薬剤の排卵抑制における可能性が示唆された。また注目される生産率は治療開始周期に対して約 11%、移植周期に対して 23% であり、患者平均年齢が 38.9 歳と高齢者を多く含むことを考えれば従来の Controlled Ovarian Stimulation 法に比して遜色ない成績であった。

今 IVF-ET 評価の指標は、生児獲得に至るまでの身体的負担の強さと総投資額の多寡に移ろうとしている。過重な卵巣負荷は 2 回目、3 回目・・・の IVF-ET の成績に影響する。患者の積算妊娠率が数回の治療周期を重ねただけで頭打ちになることは多くの治療者の頭痛の種である。今不妊治療の現場で低負荷卵巣刺激、すなわち Minimal Stimulation 法が求められる真の理由はこの点にある。