

HART クリニック 2015 年度の成績

高橋 克彦 (広島 顧問)

◆高齢患者の増加続く

2015 年度 (1 月～12 月) 広島、東京 HART クリニックの体外受精、顕微授精、凍結胚移植の治療成績をお知らせします。総治療人数は 1,477 人、患者さんの平均年齢は 38.8 歳でした。総治療周期数は 2,206 で、前年とほぼ同周期数でした。そのうち 40 歳以上の患者さん (高齢女性) は 636 人で総治療人数の 43.1%、治療周期数は 1,050 で総治療周期数の 47.6% の割合で、前年度に比べそれぞれ 2%、4% と微増しました。

治療法別成績を表 1 に示します。両クリニックで実施した体外受精の総数は 457 例、顕微授精 657 例、凍結胚移植 1,092 例でした。そのうち胚移植したのはそれぞれ 231 例、241 例、1,091 例の合計 1,563 例で、平均移植胚数は 1.3 個でした。その結果妊娠された (胎嚢が確認できた) のは、それぞれ 61 例、47 例、419 例の計 527 例でした。胚移植あたり (胚移植ができた周期) の妊娠率は、それぞれ 26.4%、19.5%、38.4% で平均妊娠率は 33.7% で前年度と同じでした。全胚凍結周期数は 390 例でした。凍結胚移植の妊娠数は 419 例で、総妊娠数の 8 割を占める結果でした。多胎率は 6.8% で前年度と同じでした。

年齢別で各治療法の成績を分析します。体外受精新鮮胚移植 (表 2) では 30 代まで胚移植当たりの妊娠率に差はありませんが、良質胚がなく、胚移植ができない症例 (胚移植キャンセル数) の割合は 30 代後半から増加し、高齢女性で著しく高くなります。胚移植できても、妊娠率は 13.5% と 30

代のその半分以下で流産率は 2 倍という結果は前年度と同様でした。 (次のページに続く)

表 1 治療法別成績

	体外受精	顕微授精	凍結胚移植	計
人数	362	420	695	1477
治療周期数	457	657	1092	2206
女性の平均年齢	38.4	39.9	38.3	38.8
平均採卵回数	2.1	3.6	—	3.0
平均採卵数	8.6	6.8	—	7.6
胚移植周期数	231	241	1091	1563
平均胚移植数	1.1	1.2	1.3	1.3
全胚凍結周期数	152	238	—	390
妊娠数	61	47	419	527
胚移植当り妊娠率	26.4%	19.5%	38.4%	33.7%
治療周期当り妊娠率*	20.0%	11.2%	38.4%	29.0%
流産数	16	11	105	132
妊娠当りの流産率	26.2	23.4	25.1	25.0
多胎妊娠数	1	1	34	36
多胎率	1.6%	2.1%	8.1%	6.8%

*全胚凍結 除く

表 2 年齢別成績 体外受精

	30 歳未満	30-34 歳	35-39 歳	40 歳以上	計
人数	15	61	138	149	362
治療周期数	18	62	172	205	457
平均採卵回数	1.1	1.3	2.0	2.5	2.1
平均採卵数	16.5	11.1	8.9	7.3	8.6
胚移植周期数	11	34	97	89	231
全胚凍結周期数	6	24	53	69	152
胚移植キャンセル数	1	4	22	47	74
妊娠数	3	12	34	12	61
胚移植当り妊娠率	27.3%	35.3%	35.1%	13.5%	26.4%
流産数	0	2	8	6	16
妊娠当りの流産率	0.0%	16.7%	23.5%	50.0%	26.2%

最近の話題 着床前胚染色体スクリーニング検査

向田 哲規 (広島 院長)

着床前胚染色体検査には現在、着床前診断 (PGD) と着床前スクリーニング (PGS) があり、体外受精 (顕微授精) で受精した胚 (受精卵) の染色体や遺伝子を検査し、異常がないかどうか調べる検査です。PGD は夫婦どちらかが重い遺伝性疾患を持つ方々を対象に、受精卵の特定の染色体や遺

伝子の異常を調べることが目的で、PGS はそれ以外の染色体や遺伝子の異常が原因で起こる流産を減らすことなどが目的で施行されており、欧米では PGD で遺伝病発症を回避し、PGS により流産率が減少することが証明されています。

(4 ページに続く)

顕微授精新鮮胚移植（表3）では30代の妊娠率は体外受精の妊娠率と差はありませんでしたが、高齢女性では妊娠率は低下、流産率が高くなりました。体外受精の患者数に占める高齢女性の割合は41.2%、治療周期では44.9%ですが、顕微授精ではその割合はそれぞれ51.0%、58.1%でした。この傾向はこの5年間変わらず、同じ高齢患者さんが不成功を繰り返しているということです。（平均採卵回数参照）その結果、良質胚ができないため胚移植ができなかった周期数は178周期で、キャンセル率は42.5%（体外受精は24.3%）と高率で（全胚凍結周期を除く）、40歳以上では52.7%と高くなります。

表3 年齢別成績 顕微授精

	30歳未満	30-34歳	35-39歳	40歳以上	計
人数	14	56	139	214	420
治療周期数	14	68	193	382	657
平均採卵回数	1.3	2.0	3.0	4.1	3.6
平均採卵数	13.8	8.0	7.6	5.5	6.8
胚移植周期数	7	39	79	116	241
全胚凍結周期数	7	20	74	137	238
胚移植キャンセル数	0	9	40	129	178
妊娠数	4	8	21	14	47
胚移植当り妊娠率	57.1%	20.5%	26.6%	12.1%	19.5%
流産数	0	2	4	5	11
妊娠当りの流産率	0.0%	25.0%	19.0%	35.7%	23.4%

表4 診断別顕微授精の成績

	男性因子	その他	計
人数	92	328	420
治療周期数	119	538	657
平均年齢	37.7	40.4	39.9
平均採卵回数	3.3	3.6	3.6
平均採卵数	9.8	6.1	6.8
平均受精率	72.6%	65.4%	67.0%
胚移植周期数	55	186	241
平均胚移植数	1.0	1.2	1.2
全胚凍結	47	191	238
胚移植キャンセル数	17	161	178
妊娠数	15	32	47
胚移植当り妊娠率	27.3%	17.2%	19.5%
治療周期当り妊娠率*	20.8%	9.2%	11.2%
流産数	4	7	11
妊娠当りの流産率	26.7%	21.9%	23.4%

*全胚凍結 除く

顕微授精は本来精子が少ない、運動率が悪いなど男性側の不妊原因（男性因子）解決のために開発された技術ですが、今では卵子の原因で受精しない、あるいは受精率が低い症例にも使用されるようになり、その多くが高齢女性です。表4に診断別顕微授精新鮮胚移植の結果を示します。男性因子ではその他の原因に比べて女性の平均年齢が2.7歳も若く、平均採卵数は多くなっています。受精率、移植胚数に差はありませんが全胚凍結周期例を除いた治療周期当たりの妊娠率は、それぞれ20.8%、と9.2%で大きな差となります。胚移植キャンセル率がその他の原因で46.4%と高いのが原因で妊娠率が低くなっています。このように不妊の原因が明らかに男性にある症例では女性の年齢は若く、卵子の質も良いので妊娠率も体外受精と変わりません。しかしその他の原因で顕微授精をしなければならない理由の多くが卵子の質に起因することが多く、受精しても、良質胚が出来ない、胚移植キャン

セル率が高くなる、妊娠しても流産する人が多いことを示しています。

表5 凍結胚移植の成績

	30歳未満	30-34歳	35-39歳	40歳以上	計
人数	36	125	264	273	695
治療周期数	56	160	413	463	1092
胚移植周期数	56	160	413	462	1091
胚移植キャンセル数	0	0	0	1	1
妊娠数	29	95	168	127	419
胚移植当り妊娠率	51.8%	59.4%	40.7%	27.5%	38.4%
流産数	5	9	39	52	105
妊娠当りの流産率	17.2%	9.5%	23.2%	40.9%	25.1%

凍結胚移植による成績を年齢別で見ますと、30代までの女性の妊娠率は胚移植あたり46.4%と極めて高く（表5）、高齢女性でも比較的高い妊娠率が得られています。しかし胚移植あたりの妊娠率27.5%と高いのですが、流産率が40.9%と高く、30代女性の2倍高いことは、胚の異常（主に卵子に起因する染色体異常）がそれだけ高いことを示しています。胚移植キャンセルは僅か1例（0.09%）で、HARTクリニックの胚盤胞凍結（ガラス化）法の技術が高いことを示しています。全胚凍結症例数は572で前年より増加しました。全胚凍結とは、採卵、媒精後、全ての胚を5～6日間培養して新鮮胚移植は行いません。良質の胚盤胞のみを凍結し、次の周期に子宮の着床条件を整えて融解胚移植をする方法です。凍結胚移植法の利点は、新鮮胚移植とは違う子宮の条件下で胚移植できることです。通常、新鮮胚移植時は複数の卵子を採取するため卵巣刺激をした後なので、卵巣ホルモンの血中濃度は自然排卵時のそれに比べて高くなります。その結果胚移植時における子宮内膜の状態が着床に適さない場合があります。このような人は、新鮮胚移植で妊娠しなくても自然排卵後やホルモン剤投与による子宮内膜形成後の凍結胚移植で妊娠されるわけです。

そこで、良質胚盤胞ができるのに新鮮胚移植を2回以上試みても妊娠しなかった人に対して、1個以上胚盤胞ができると全て凍結し、採卵周期以後の周期に融解・胚移植します。移植周期は、ホルモン剤投与による子宮内膜形成法を行います。理由は自然排卵周期では周期によって必ずしも排卵前後の状態やホルモン値（即ち卵巣機能）は同じではなく、また本来卵巣機能が悪く着床条件が悪い人も含まれるからです。ホルモン剤投与法は卵子提供体外受精の時に使用される方法で、卵子提供を受ける女性が提供する女性との採卵周期と同期化するためにこの方法で子宮内膜を作り、若い女性の卵をもらい、夫の精子で受精した胚を移植すると50%を超える高い妊娠率が得られています。このようにホルモン剤投与の方が安定した子宮内膜を作ることができ、また自然排卵と違って子宮内膜が十分厚くなるまで待つことも可能です。しかしこの方法で妊娠される方は、あくまで1個以上凍結可能な良質胚盤胞ができる人です。従って胚盤胞まで発育しない人はこの方法は使えないので、高い妊娠率は期待できません。

この方法の年齢別成績を表6に示します。402人に556周期（前年度凍結した症例も含む）の融解胚移植を試み、全周期で胚移植が可能でした。妊娠が確認されたのが213例、

妊娠率は胚移植あたり 38.3%と高率でした。患者さん当たり 53.0%と、前年度に続いて 50%を超えました。高齢者の妊娠率も患者さんあたり 37.9%と比較的高率なことから、良質胚盤胞が得られれば高齢でも妊娠は可能ということです。しかし流産率が高いのは変わりません。

表6 全胚凍結後の成績

	30歳未満	30-34歳	35-39歳	40歳以上	計
人数	17	60	138	190	402
融解周期数	19	70	191	276	556
胚移植周期数	19	70	191	276	556
平均移植胚数	1.2	1.2	1.3	1.4	1.3
妊娠数	11	46	84	72	213
胚移植当り妊娠率	57.9%	65.7%	44.0%	26.1%	38.3%
患者当り妊娠率	64.7%	76.7%	60.9%	37.9%	53.0%
流産数	1	5	16	27	49
妊娠当りの流産率	9.1%	10.9%	19.0%	37.5%	23.0%
双胎数	2	2	6	2	12

*融解未実施数 97周期86名

表7 43歳以上の成績

	体外受精	顕微授精	凍結胚移植	計
人数	45	107	105	205
治療周期数	67	212	175	454
平均採卵回数	2.9	4.5	-	4.1
平均採卵数	7.1	4.7	-	5.4
胚移植周期数	21	61	175	257
全胚凍結周期数	25	64	0	89
胚移植キャンセル数	21	87	0	108
妊娠数	1	2	32	35
胚移植当り妊娠率	4.8%	3.3%	18.3%	13.6%
流産数	0	2	20	22
妊娠当りの流産率	0.0%	100%	62.5%	62.9%

高齢女性の治療周期のなかでも、43歳以上の患者さんのみの治療成績を表7に示します。体外受精、顕微授精新鮮胚

移植での妊娠は3例でしたが、顕微授精の2例は流産に終わりました。1個以上の胚が凍結できた全胚凍結含む175周期の凍結融解胚移植で32例の妊娠が確認できましたが(18.3%)、そのうち20例は流産に終わりました(62.5%)。その結果205人の患者さんのうち継続妊娠でクリニックを卒業できたのは13人(6.3%)でした。

◆治療成績より

高齢患者が増加していることは、HARTクリニックだけでなく世界的傾向でもあります。2013年度にわが国で実施された体外受精及びその関連技術(ART)の症例数は36万件を超え、出生児数は4万人を超えて、全出生児24人に1人がART児という結果が報告されましたが、わが国は世界最大のART実施国なのです。その理由として、女性の晩婚化の影響でART症例数のうち年齢が41歳以上の女性が占める割合が32.0%と1/3を占め、出産に至った割合は治療周期当たり2.9%と40歳以下のそれの14.8%と比較して極めて低いのです。このことは高齢による卵子の老化が原因で妊娠する可能性が低い女性が、何度もARTを繰り返している結果、症例数は増え世界一の症例数となり、出産率は先進国中最低となっています。人口が約3倍の米国では2013年度実施された約17万件のART症例数のうち41歳以上の女性の占める割合は11.0%で、出産に至った割合は13.3%でした。このことは米国では高齢女性は何度も可能性の低い治療を受ける女性は少なく、他の選択肢、諦める、養子縁組、卵子提供などを選んでいるようです。文化の違いなどが背景にあり単純に比較することに意味はないかも知れませんが、我が国の実情が特殊であることを知っておいてください。

第13回日本生殖心理学会・学術集会(2016年2月21日 東京)

平山 史朗 (東京 カウンセラー)

日本生殖心理学会は、不妊の方に対する心理支援の研究と実践のため活動しています。年に一度の学術集会では、さまざまな講演やシンポジウム、研究発表が行われ、今年も300名以上の参加者が熱心に学びの時を過ごされました。今回は大会長の原利夫先生(はらメディカルクリニック、東京)のお考えで非常に多彩なプログラムとなりました。その中から、私の印象に残ったものをいくつかご紹介し、当日の雰囲気を想像していただければと思います。

まず、依存症の心理カウンセリングで著名な信田さよ子先生のお話からは、どこにもまだ救い上げられていないニッチ(隙間)な問題を扱うことこそがカウンセラーの専門性で、医師にはできない援助であるということ、カウンセラーは家族の中での相対的弱者の立場に身を置くことなど、まだまだ日本では地位の低い心理カウンセラーが患者に信頼され生き残るための実際的なヒントを頂いたと感じました。次に、信州大学遺伝子診療部の金井誠先生のお話では、遺伝性疾患は10,000種類以上あり、誰も6から10程度の遺伝病の

保因者である、“人類みな保因者”であるという認識に立ち、人の多様性を大切にすることの必要性があるとお考えに共感しました。そして、精神腫瘍医として長年がん患者さんとのかかわってこられた大中俊宏先生は、ご自身の医師としての挫折と患者さんに寄り添うことで、そこから自己を再生された感動的な体験をお話してくださいました。大中先生は、がん医療の目標を「治療」ではなく「患者と家族が幸せになること」とおっしゃられ、これは生殖医療にも通じる大切な考え方であると思いました。また、多様な価値観という複雑な情報は一個人の処理能力を上回ってしまうのが常で、パターンリズムに陥らないためには多職種でのチーム医療が必要であること、そのチーム医療も日本で多いトップダウン型のチーム医療ではなく相互乗り入れ(transdisciplinary)型のチーム医療が必要であることなど、非常に示唆に富むお話しでした。

今回の学術集会は、2017年2月19日(日)、名古屋市で開催されます。また、本学会では、生殖医療従事者や臨床心理士が不妊心理を学ぶための生殖医療相談士・生殖心理カウンセラーの養成講座も開講しています。詳しくは学会ホームページ(<http://www.jsrp.org/>)をご覧ください。

(1 ページより)

人間の染色体は 46 本あり通常 2 つで 1 対となっており、受精したり細胞分裂が起こる際にうまく分離できなかったり、ほかの染色体と一部が入れ替わったりすることが、染色体異常が起こる原因となり、このような染色体異常は実は驚くほど高い頻度で起きています。その染色体上に並んでいるのが遺伝子で、それぞれの細胞がどんな働きを持つかを規定する情報が書き込まれている設計図であり、その異常が病気の発症と密接に関係しています。

表はアメリカのリプロジェネティクス社という遺伝情報診断センターで、不妊治療目的で調べられた約 6 万個の胚盤胞において、染色体の数的異常を解析した結果を示します。不妊ではなく年齢が比較的若い卵提供ドナーの女性では、6 割の胚盤胞は染色体数正常ですが、38-40 歳では 3 分の 1 の割合、41-42 歳で 2 割、42 歳以上では 1 割強の胚盤胞しか染色体数が正常ではないことを示しています。言い換えれば、確率的にみて 42 歳以上の不妊女性が正常染色体の胚盤胞を得るには 8 個から 10 個の胚盤胞を得なければならない状態を示しています。

得られた胚盤胞数	染色体数が正常な胚盤胞の割合					
	卵提供の女性	35歳未満の不妊女性	35-37歳の不妊女性	38-40歳の不妊女性	41-42歳の不妊女性	43歳以上の不妊女性
1-3	60%	58%	47%	35%	21%	13%
4-6	64%	55%	47%	34%	19%	14%
7-10	65%	55%	47%	33%	18%	11%
>10	66%	56%	43%	33%	21%	11%
全体	65%	56%	46%	33%	19%	13%

10,852 症例の 58,798 個の胚盤胞において、染色体数分析をアレイCGH法で行った結果 (2012 年に RBM Online という科学雑誌から 著書 :S.Munee らより)

このような結果から流産を繰り返す場合や、なかなか着床しない難治性の場合は胚の染色体スクリーニング (PGS) を受けて正常染色体胚を選別して移植すると、着床率の上昇、流産率の低下が期待できます。

「着床前胚染色体診断」は、妊娠中の胎児の異常を調べる「出生前診断」と違い、妊娠が成立する前の受精卵の段階で異常の有無を調べることができるため、産むべきか中絶すべきかと苦渋することはなく、また中絶によるリスク、羊水検査で流産に至るリスクも回避できます。また流産を繰り返すことで、子宮が傷つき子宮内癒着を起こし着床しにくくなることも回避できますし、流産を繰り返し年齢が進むことによる卵の質の更なる低下も防ぐことが可能となります。

また、左記の表では縦軸に得られる胚盤胞数別の結果も記載されていますが、胚の数と染色体異常の割合に変化はなく、排卵誘発により多くの卵を採取することと卵、胚の質の低下とは関係ない点も示しています。

この着床前胚染色体診断技術は、染色体異常に起因する遺伝子疾患の可能性を考えて子供を持つことをあきらめていた夫婦に新たな可能性を示すことが出来るため、内閣府の総合科学学術会議の一組織である生命倫理専門委員会での最終報告では、この技術の利点として、1) 流産を繰り返すことによる母親の負担の軽減、2) 遺伝病の子を持つ可能性のある両親が実施を断念しなくてすむ、3) 出生前診断の結果として行われる中絶手術の回避を挙げています。現在の染色体解析。遺伝子診断は次世代シーケンサー (NGS) という精度が高く詳細に判定できる機器が汎用されるようになり不妊治療にも積極的に用いられています。PDG、PGS に興味を持たれている方は、生殖医療専門医にご相談されることをお勧めします。

広島HARTクリニック ~今井医師就任挨拶~

今井 裕美 (広島 医師)



はじめまして、2016 年 4 月より広島 HART クリニックで勤務させて頂くことになりました今井裕美と申します。出身地は東京で、大学は東京慈恵会医科大学を卒業しました。大学時代はゴルフ部に所属しておりました。卒業後は都立広尾病院で初期臨床研修を行い、特に救急医療を中心に研修を行い、ドクターヘリに搭乗して小笠原諸島などの救急患者を搬送するなど貴重な体験を経験しました。

結婚を機に 2012 年より福岡に転居し、九州大学産科婦人科学教室に入局しました。産婦人科の研修を行う中で不妊症に悩むカップルがこんなにも多いのかと驚き、その方々の悩みに触れるうちに生殖医療への興味がわいてきました。そして、生殖医療を自分なりに勉強する中で、より高度な生殖医療を勉強したいという思いが強くなりました。

主人の転勤で 2016 年より広島に転居することが決ま

り、かねてより学会などで講演を拝聴させて頂いていた広島 HART クリニックの向田理事長とお会いする機会を頂き、クリニックを見学させて頂くことができました。ラボで胚移植などを見学し、培養師の方々に色々説明して頂き、今まで一般不妊治療しか経験がなかった私には見るもの全てが新鮮でした。また、高橋顧問、向田理事長の外來も見学させて頂き、懇切丁寧に説明して頂きました。そして、看護師の方々、事務の方々も笑顔で勤務されており、日々、カンファレンスなどを行い、チームでより良い医療を提供できるように向上心を持って勤務されていました。

このような恵まれた環境で高度生殖医療を研修させて頂きたいという思いが強くなり、広島 HART クリニックで勤務させて頂くこととなりました。現在はまだ生殖医療の入り口に立ったばかりで何も分からない状態ですが、一組でも多くの不妊症に悩むカップルに妊娠、出産への手助けをしていけたらと思っております。これからよろしくお願いたします。