

福島赤十字病院産婦人科「ART・不妊治療」について

はじめに：

福島赤十字病院産婦人科では、不妊症治療を行う専門部門として「ART 不妊センター」を開設いたしております。当センターは、不妊、妊娠等に関する気軽なご相談から、最先端の不妊治療までを一貫して行えるスタッフ、設備を備え、不妊でお悩みの方々が少しでも早く妊娠する機会を得られますことを目的として開設いたしました。また、本ホームページをご覧くださいことにより不妊症治療に関しての理解を深めることの一助となれば幸いです。

ARTとは・・・

通常の不妊治療では妊娠に至らないような原因を有するご夫婦に対しまして、体外受精・胚移植や顕微授精といった、受精を手助けするための高度医療技術を用いた不妊治療をARTといいます。

生殖補助医療技術（Assisted Reproductive Technology）を略してARTとっております。

（後ほどの頁で詳しく説明いたします）



顕微授精用顕微鏡システム



顕微授精の実際

不妊症とは・・・

生殖年齢の男女が、妊娠を望み、ある一定の期間性生活を行っているにも関わらず、妊娠の成立をみない状態を不妊症といいます。この期間は、日本では一般に2年間といわれております。しかしながら、最近では、ご夫婦が妊娠を希望されていれば、6か月間で約80%、1年間で約90%の方が妊娠するといわれておりますので、これらの期間を経ても妊娠しない方は早めの受診をお勧めいたします。また、明らかに不妊の原因が存在する場合は不妊期間の長短に関わらず不妊症と診断されます。不妊症の頻度は、10組の男女に約1組程度といわれております。

ARTによる不妊治療は、日本産科婦人科学会に登録申請書を提出し、同学会による厳正な審査のうえ承認を得た施設のみが行えるものであります。当院も、これらの手続きを経て、2004年3月よりARTによる不妊治療を開始し、現在まで実績を積み重ねてきております。

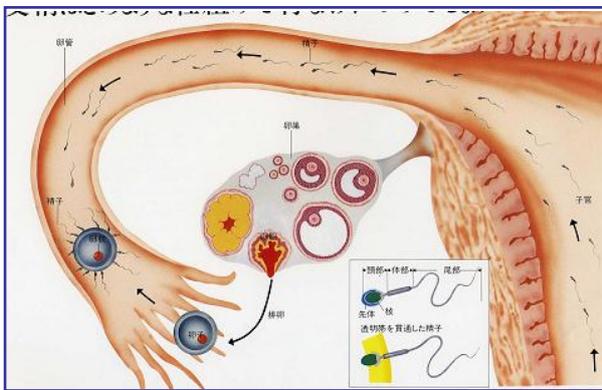
ARTによる治療は自費診療となりますが、これらの治療を受けられる方には、少子化対策の一環として一定の条件を満たされた方には、県より補助金が支給されることとなっておりますので、これによって患者様の負担軽減の一助になるものと思われれます。

当センターでは、なかなか妊娠できなくてお悩みの方々ができるだけ早くお子様に恵まれますように、スタッフ一同で一生懸命お手伝いさせていただきます。

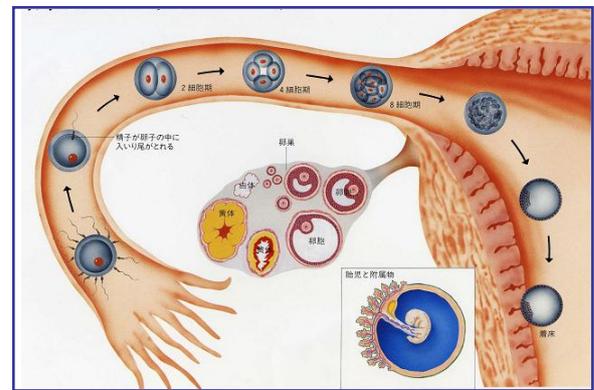
不妊症に関して少し詳しく説明いたします

自然妊娠の成立するプロセスは・・・？ (図1, 2)

妊娠が成立するためには、1) 正常な卵子が排卵されること (図1)、2) 卵巣より排卵された卵子が卵管内に取り込まれること (図1)、3) 正常な精液が腔内に射精されること、4) 腔内の精子が子宮、卵管を通過して受精の場 (卵管膨大部) に到達すること (図1)、5) 正常な受精が成立すること (図1)、6) 受精卵が卵管内で正常な分割を繰り返しながら子宮内に達すること (図2)、7) 子宮内膜が着床準備状態にあり、正常な位置に受精卵が着床すること (図2)、8) 排卵と射精がタイミングよく行われること、などのプロセスが全てスムーズに起こることが必要とされます。



(図1) 排卵から受精までの模式図 (＃)



(図2) 受精から着床までの模式図 (＃)

不妊症の原因は・・・？

上記の妊娠成立のプロセスの中の1つの過程にでも異常があれば妊娠は成立しないこととなります。そのため不妊の原因も多岐にわたっています。大まかな頻度は、女性因子 (排卵因子が25~30%、卵管因子が30~35%)、男性因子 (30~35%)、原因不明因子 (20~25%) といわれております。

不妊治療のプロセスを簡単に説明いたします。

1. 不妊症治療に必要な検査

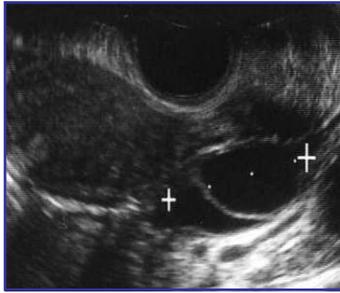
上記のように、不妊症の原因は多岐にわたっておりますので、適切な治療を行うためには、原因検索のためのスクリーニング検査を系統的に順を追って行っていく必要があります。まず、初診時には、詳細な問診 (既往歴や月経の状態など) と婦人科の一般的な検査 (内診、超音波検査、子宮がん検診、クラミジア検査など) を行います。また、基礎体温を正確に付けていただくための指導をいたします。その後は月経の周期に合わせて以下のような検査を行います。

月経中・・・採血によりホルモン検査 (LH、FSH、プロラクチン、エストロゲン、テストステロンなど) を行います。

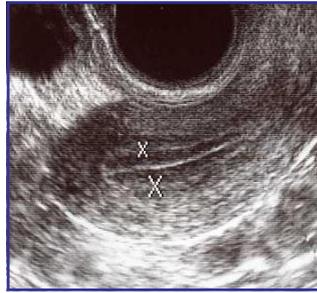
月経終了直後 (排卵が起こる前)・・・子宮卵管造影検査を行います (図5)。

排卵期・・・卵胞発育確認の超音波による計測 (図3)、子宮内膜厚の計測 (図4)、子宮頸管粘液検査、ホルモン検査 (尿または採血) などを行いません。

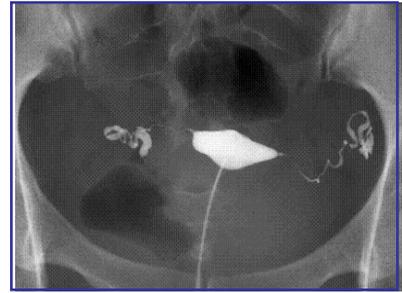
また、ご主人には、都合に合わせて精液検査を行っていただきます。



(図 3) 排卵直前の卵胞
(直径>20mm)



(図 4) 排卵期の子宮内膜
(厚さ>10mm)



(図 5) 子宮卵管造影
(両側卵管通過性のある方)

これらのスクリーニング検査において何か異常所見があった場合には、必要に応じてさらに進んだ精密検査（腹腔鏡、子宮鏡、ホルモン負荷試験、CT、MRI、染色体検査など）を行ないます。また、ご主人の精液検査所見に異常があった場合には泌尿器科へ紹介し精密検査を行っていただきます。

2. 不妊症治療

A. タイミング法

上記の検査にて異常所見がなかった場合、夫婦関係のタイミングが排卵とうまく合っていない可能性があります。最も妊娠しやすいのは、排卵前のできるだけ排卵に近い時期といわれておりますので、診察（超音波検査、頸管粘液検査）、尿検査、ホルモン検査などを行い、排卵日をできるだけ正確に予測して、その直前に夫婦関係をもっていただくように指導いたします。このような治療をタイミング法といいます。

B. 排卵誘発法

卵胞の発育と排卵は脳の視床下部・下垂体と卵巣から出るホルモンの連携作用により巧妙にコントロールされて起こりますが、これらのいずれかがうまく機能しなくなると排卵障害が起こり無排卵症となります。その障害部位や程度により、内服薬（クロミフェン療法）または注射薬（ゴナドトロピン療法）による卵胞発育、排卵誘発治療が行われます。

＊排卵誘発法の副作用：排卵誘発法の主な副作用として、多胎妊娠と卵巣過剰刺激症候群（OHSS）とがあります。多胎妊娠発生率は、クロミフェン療法で約 4.5%、ゴナドトロピン療法で約 21%といわれております。OHSS は、ゴナドトロピンの刺激により多数の卵胞が発育してしまうことによって起こる病態であり、卵巣腫大、腹部膨満から時には腹水貯留、乏尿などの重症に至り入院加療を要する場合があります。このような副作用が発症しないように十分に注意して治療を行う必要があります。

C. 人工授精 (AIH)

AIH は、ご主人より精液を採取していただき、洗浄 swim-up 法にて運動性の良好な精子だけを回収し、これを濃縮して子宮腔内に注入する治療です。精液所見に軽度の異常のある方や頸管粘液中に異常な方、また、タイミング法を繰り返し行っても妊娠に至らない方などが適応となります。上記のタイミング法と同様の検査にて排卵日をできるだけ正確に予測して行ないます。

ART に関して少し詳しく説明いたします

ART（生殖補助医療技術：Assisted Reproductive Technology）とは、配偶子（精子・卵）を人為的に操作して受精させ、初期胚発生を促し、着床まで到達させる一連の技術のことをいいます。具体的には、体外受精・胚移植、顕微授精とその関連手技（受精卵の凍結保存・融解胚移植、アシステッドハッチング法など）が含まれます。

ART による不妊治療は、通常の不妊治療では妊娠に至らないような方が適応となります。

体外受精・胚移植の主な適応は、

1. 卵管性不妊症の方
2. 中等度以上の精液所見異常を有する男性不妊症の方
3. 人工授精を繰り返しても（通常 5～6 回）妊娠に至らない方
4. 子宮内膜症が原因で妊娠に至らない方

などがあります。

さらに、顕微授精法は、重症男性不妊例、通常の外受精・胚移植で受精卵の得られない方などがその適応となります。

ART の歴史

ART の歴史は、1978 年に、イギリスの大学病院において最初の体外受精・胚移植による女兒（ルイズ・ブラウン嬢）の誕生に始まります。当時は、「試験管ベビー誕生」ということで、世界中でかなり話題になったようです。日本では、1982 年から体外受精の臨床応用が許可され、翌 1983 年に東北大学病院で最初の体外受精児が誕生しております。現在主流となっている顕微授精法（卵細胞質内精子注入法：ICSI 法）による世界で最初の成功例は、1992 年にベルギーのブリュッセルで誕生しております。日本では、この 2 年後の 1994 年 1 月に福島県立医科大学病院にて最初の ICSI 法による児が誕生しております*。

*Pregnancy and delivery after intracytoplasmic injection of an immobilized, killed spermatozoa into an oocyte., Kazuhiko Hoshi, Kaoru Yanagida, Hiroyuki Yazawa, et al., J Assist Reprod Genet, 11. 325-326, 1994.

ART の技術の進歩

当初の体外受精法は、自然の排卵周期に全身麻酔下の腹腔鏡下採卵で行なわれていたためとても大掛かりで、成功率が低い治療法でした。その後、新たな改良、工夫、新しい技術や機器が次々と開発され、ART の技術は近年、飛躍的な進歩を遂げてきております。特に、卵胞発育、排卵をコントロールする調節卵巣刺激法の導入、経膈超音波下採卵法等により、予定の日いち、予定の時間に確実に、より安全で簡便（短時間）に採卵することが可能となりました。また、培養液、培養法の改良、新たな受精卵凍結保存・融解法（ガラス化法）などにより、良好な移植胚を得ることに係る成績は飛躍的に向上してきました。しかしながら、胚の着床に関しては未だ不明の点が多く、本邦での ART による妊娠率は 25～30%程度であるのが現状です（自然の妊娠でも着床率は 30%位といわれております）。

ART の安全性

ART で生まれたお子さんの先天異常（奇形）の発生に関しては、一般新生児の異常発生率と比較

して有為に高いものではないという報告が大勢を占めており、一般的には、ARTによって先天異常の発生は増加しないと考えられております。しかしながら、一方では、体外受精や顕微授精で生まれたお子さんの奇形の発生は一般のお子さんとは比べて少し高かったとの報告があるのも事実です。お子さんたちの長期的な予後（発育、発達）や次世代への影響などを含め、まだ判明していない点も多くあるのが現状といえます。

また、ARTでは、多胎妊娠の頻度が増加することや、早産や低出生体重児（未熟児）との関連性があることも問題点のひとつとなっております。

さらには、男性不妊症のうち、高度の乏精子症や無精子症の方の中に、Y染色体上にある遺伝子の異常が原因となっている場合が3～5%にあります。このような方の場合でも顕微授精を行うことで妊娠が成立し、お子さんが授かる可能性があります。生まれたお子さんが男児の場合、同じ遺伝子の異常が受け継がれ、将来男性不妊症になる可能性を含んでおります。

これらのことを十分に理解されたうえで治療を受けられることが重要となります。

施設登録と実施報告に関して

ARTによる不妊治療は、日本産科婦人科学会に登録申請書を提出し、同学会による厳正な審査のうえ承認を得た施設のみが行えるものであります。当院も、これらの手続きを経て、2004年3月よりARTによる不妊治療を行っております。また、実施施設には、同学会への実施成績の報告の義務がありますが、実施件数、成績等の報告は、個人情報保護に十分配慮された形で行われております。

体外受精・胚移植の概要

体外受精・胚移植は、卵子と精子の受精を文字通り体外で行う医療技術です。具体的には、卵子の採取、精子の培養、授精、受精卵の培養、受精卵(胚)の子宮内移植に至る一連の医療行為をいいます。

一般的な治療の流れの概要を示します。

1、治療月経周期(予約月)の決定。

*治療周期には注射のために連日の通院(約3週間)が必要になりますので、患者様のご都合に合わせて、遅くとも2ヶ月前には治療周期(予約月)を決定いたします。

2、治療月経周期(予約月)の前月経周期に来院(月経周期の第5日目以内)

*治療のための打ち合わせを行います。

*採血によりホルモン検査を行います。

*スプレキュアの経鼻スプレーを処方し月経周期の21日目より開始します。

これは注射する排卵誘発剤の効果を安定なものにするために、患者さん自身が分泌するホルモンを抑制する目的で使います。

3、予約月の月経が発来したら来院していただきます。

* 月経周期の第 5～7 日頃に来院してください。

* 排卵誘発剤の注射を開始します。卵胞が成熟するまで毎日注射します。

4、採卵日の決定

* 検査で卵胞が成熟していれば、採卵日が決まります。

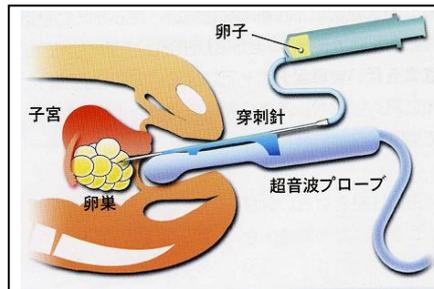
* 予定採卵時刻の 35 時間前に HCG の注射を行います。

5、採卵

* 静脈麻酔下で経膈超音波検査を行いながら経膈的に採卵を行います。



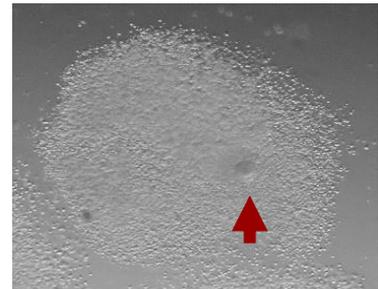
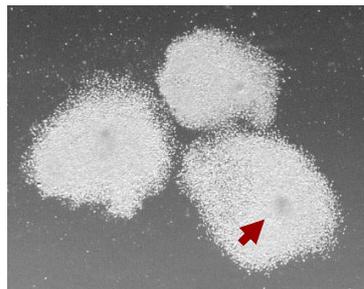
多数発育した卵胞



経膈超音波ガイド下採卵（#）



卵子を捜す顕微鏡



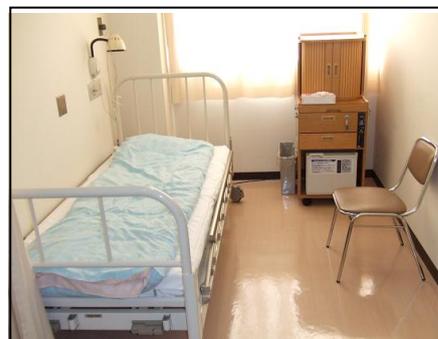
採取された卵（顆粒膜細胞に包まれて中央部に見えるのが卵子です）

6、精液採取・処理

* 採卵の直後に精液を採取していただき、洗浄、swim-up 法という方法で運動性の良好な精子を回収します。

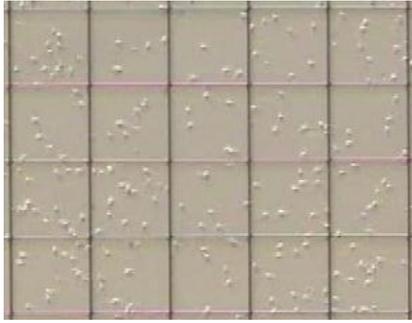


精液採取のためのお部屋です

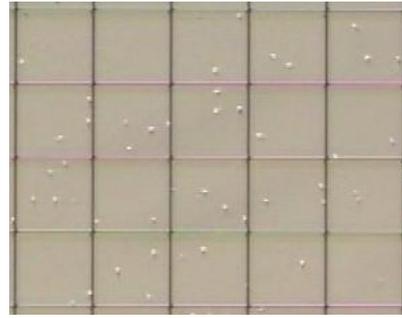


回復室（採卵後に休んでいただくお部屋）

* 洗浄、swim-up 処理後に、顕微鏡下で 1cc 当たりの運動精子数をカウントします。十分な精子数が得られれば通常の体外受精を、精子数が少ない場合は顕微授精を選択するようになります。



精子数が十分にあり通常の体外受精を行ったケースです。

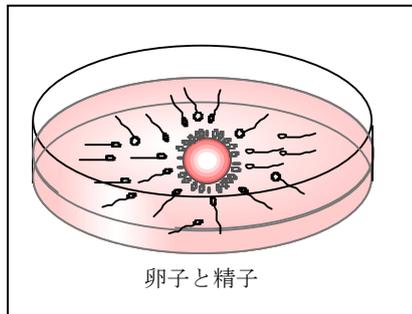


精子数が少なく顕微授精を行ったケースです。

7、授精（媒精）

*シャーレの中で卵子と精子を一緒にします（通常の体外受精）。

*顕微授精が必要な場合はこの時点で行います（後述）。



卵子と精子



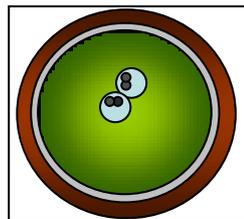
通常の体外受精の場合、卵子の入った培養液中に一定数の精子を入れます（媒精）

8、受精の確認

*翌日、顕鏡で観察して受精を確認します。



前核期卵（受精卵）



卵細胞の中心に雌雄両前核が見えます



4細胞期胚（受精後2日目）

9、受精卵の発育の状態の確認

* 胚移植が行えるような良い受精卵を選択します。



8細胞期胚（3日目）



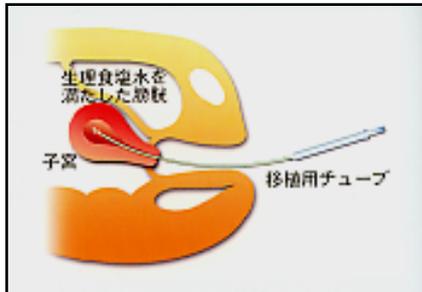
胚盤胞（4日目）



拡張胚盤胞（5日目）

10、胚移植

- * 受精卵を子宮内に移植します。
- * 胚移植日は採卵の3～5日後に行います。
- * 日本産婦人科学会の勧告により、移植する胚は原則として1個（場合によっては2個）になります。



胚移植には麻酔は必要ありません（＃）

＃；「インフォームドコンセントのための図説シリーズ、苟原稔、医薬ジャーナル社」より引用いたしました。

11、黄体補助療法

- * 受精卵の着床を補助するため採卵の日から約2週間、黄体ホルモンの注射を行います。

12、妊娠反応の検査

- * 胚移植後10～14日目に来院し尿または血液で検査します。

13、妊娠後の検査

- * 妊娠反応が陽性になれば引き続き黄体ホルモンの注射を行います。胎児発育が順調であるかどうかを超音波検査で確認いたします。

以上、不妊症の検査、一般的治療の流れと当院産婦人科でのART不妊症治療の概要につきましてお示しいたしました。不妊症治療に関しまして何か不明な点やご質問等がございましたら、医師またはスタッフまでお気軽にお問い合わせ下さい。

その他、体外受精・胚移植の関連手技としまして、「顕微授精法」「受精卵の凍結保存」に関してはこの後の項でさらに詳しく説明いたします。

さらに詳細な手順やその他のART関連手技（Assisted hatchig, 胚盤胞移植など）につきましては、産婦人科外来にパンフレットをご用意しておりますので、ご利用下さい。

*この写真は、当院でのARTによる治療で最初に妊娠、出産された双子の赤ちゃんです。



顕微授精法による不妊治療

顕微授精法とは

男性不妊症（精子減少症、その他男性側の原因のために妊娠できない方）の中でも、障害の程度が高度である場合は、通常の体外受精でも受精が起こらず妊娠は期待できない場合があります（**重症男性不妊症例**）。また、男性不妊症と診断されていない方の中にも、何らかの原因により通常の体外受精では受精卵が得られないために妊娠に至らない場合があります（**受精障害例**）。

顕微授精法は、このように、通常の体外受精では受精卵が得られない方だけに適応される、受精を補助する方法です。具体的には、顕微鏡下で元気な精子を1個、細い針を使って採卵後の卵子の中に注入して受精させる方法です。

顕微授精にはいくつかの方法がありましたが、現在では、1個の卵子の中に1個の精子を注入する方法である卵細胞質内精子注入法（Intracytoplasmic sperm injection : ICSI）が主流であり、当院でもICSIを採用しております。

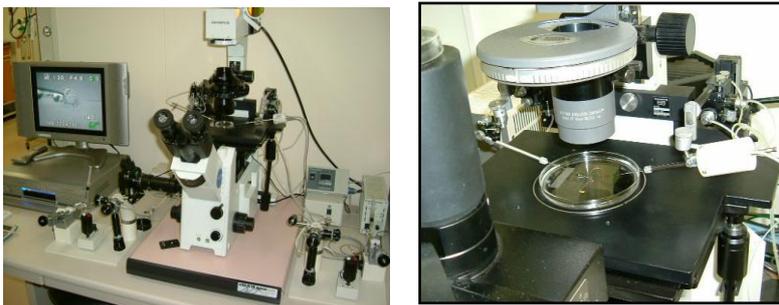
顕微授精の安全性について

現在までのところ、顕微授精を行うことによって、先天奇形、産科的合併症、周産期リスクなどの点で有為な上昇はないといわれておりますが、お子さんたちの長期的な予後（発育、発達）や次世代への影響などを含め、まだ判明していない点も多くあるのが現状といえます。

顕微授精法の実際

採卵された卵子は、ヒアルロニダーゼという酵素を用いて周囲の卵丘細胞を除去した後、顕微鏡下で、吸引保持した卵子の細胞質内に細いガラスニードル（直径 $5\mu\text{m}$ ）を刺入し精子を卵子内に直接注入する方法です（図1、図2）。

顕微授精による受精率は通常70～80%程度です。良好な胚が得られれば、妊娠率は通常の体外受精の場合と同じ（20～25%）です。



（図1）顕微授精用の顕微鏡システムと顕微鏡のステージ上に setting したチャンバー（卵と精子の入った培養液を載せたシャーレ）。



(図2) 精子の入った培養液中から運動性良好な正常形態の精子を1個ピペットに吸い込みます(左図)。精子を培養液中でよく洗浄し不動化という処理を行います(中央図)。ピペットを卵細胞質内に直接刺入して精子を注入します(右図)。
(卵子の直径は約1/10mm、精子を注入するピペットの内径は約5/1000mmです)

* 男性の造精機能関連遺伝子検査について

医学的背景：

精子濃度や精子運動率の極端な低下を認める場合、無精子症の場合には男性の染色体に異常があることがあります(一般的には約5%の頻度です)。また、造精機能をつかさどる遺伝子群にも異常が発見されることがあります(一般的には10~15%の頻度です)。染色体異常や遺伝子異常が認められる男性が体外受精や顕微授精を受けて成功し男児を獲得した場合、それらの染色体異常や遺伝子異常がお子さんに継承される可能性があります。つまり、お子さん(男性)が将来父親と同じように造精機能障害を持つ可能性があります。

男性因子のために不妊治療を行う場合、体外受精や顕微授精を実施する前に、これらの染色体異常や遺伝子異常を検査し、異常があった場合には、遺伝的に継承される可能性を知った上で治療を受ける(場合によっては夫婦の意思によって治療の中止もあり得る)ことの重要性が主張されております。したがって、当院でも、体外受精や顕微授精を受けられる方で、これらの検査の対象となる方にはこの検査を原則として受けていただきたいと考えております。

検査実施の目的：

男性が精子濃度や精子運動率に極度の低下を認める場合や無精子症の場合などに、体外受精や顕微授精で生まれる男児に将来不妊症となる可能性があるかどうかを調べ、治療前にその可能性を把握し夫婦に情報を提供することが目的です。

検査の対象：

体外受精や顕微授精を予定している男性で、精子濃度の極度の低下を認める場合、無精子症の場合などが検査の対象となります。

検査方法：

染色体検査、遺伝子検査とも血液で検査しますので、来院の上採血を行います。

検査の費用：

検査会社への委託検査になります。

染色体検査・・・約8000円

遺伝子検査・・・約15000円 となります。

受精卵（胚）の凍結保存と融解胚移植法

受精卵（胚）の凍結保存について

多胎妊娠の予防のために、原則として1回に胚移植する受精卵は1個（場合によっては2個）としております。

1回の採卵で多数の卵が回収され、多数の受精卵が得られた場合には、余剰の受精卵を凍結保存することが可能です（保存に値する良好な受精卵が2個以上残っている場合に実施します）。ご希望の方は申し出てください。治療周期が不成功に終わった際には、保存された受精卵を次の機会に再度移植することができ、採卵をせずに妊娠を期待できる方法です。

多胎妊娠の予防と、妊娠率の向上（採卵当たりの）のため、ARTを行う施設では必須の手技となっております。

受精卵凍結保存の安全性について

現在までのところ、凍結-融解胚の移植と新鮮胚移植を比較して、先天奇形、発育の異常、産科的合併症、周産期のリスクなどの点で有為な差は認められないといわれておりますが、お子さんたちの長期的な予後（発育、発達）や次世代への影響などを含め、まだ判明していない点も多くあるのが現状といえます。

受精卵凍結保存の実際

受精卵の凍結保存法にはいくつかの方法がありますが、当院では、ガラス化法（vitrification）という方法による胚凍結法を採用しております。凍結保護剤という薬剤を用いて胚を損傷から守り、 -196°C の液体窒素中に保存します。

凍結-融解胚移植

凍結-融解胚の移植は、採卵周期で妊娠が成立しなかった場合、次周期以降に行うことができます。この移植周期は、ホルモン補充周期または自然周期で行います（排卵誘発剤の使用は必要ありません）。

保存期間

-196°C で保存された細胞は、生物学的には半永久的に保存可能ではありますが、倫理的な問題もあり保存期間を限定することが必要になります。当院では、現時点では、**保存期間は3年間**（ご夫婦の婚姻関係が維持されていることが必要条件になります）に限定させていただいております。



凍結受精卵の保存容器

ART 不妊治療に要する費用について

現在のところ、ARTによる不妊治療は保険適応外の診療となっております。このためARTの全ての治療は自費診療（健康保険の効かない診療）となります。当院でのARTに要する費用は、各手技ごと（卵巣刺激、採卵、卵・精子の培養、胚移植、顕微授精、胚盤胞移植、受精卵凍結保存など）に個別に設定させていただいております。概ね以下の表のように設定いたしております。

手 技	料金（円）	備 考
卵巣刺激（点鼻薬込）	65000～75000	薬剤の使用量により変わります
採卵	53500	2回目以降；31500
卵培養	52500	
精子培養	21000	
胚移植	31500	
顕微授精	31500	
受精卵（胚）凍結保存	42000	
受精卵（胚）融解	21000	
胚盤胞移植	31500	

（平成24年4月1日現在）

この他、治療周期に行う、血液検査（感染症、ホルモン検査等）、胚移植後の黄体ホルモン注射等の費用も別にかかります。

ご参考までに、通常の体外受精を行い、胚移植に成功した場合（点鼻薬＋排卵誘発＋採卵料＋卵培養料＋精子培養料＋胚移植料）、それらの合計は、約25万円程度の請求額となります。顕微授精＋胚凍結保存を行った場合には約7万円の加算、凍結保存していた胚を融解して移植する際（胚融解＋胚移植）には、約6万円の請求額となります。

これらの治療を受けられる方には、少子化対策の一環として一定の条件を満たされた方には、県より補助金が支給されることとなっておりますので、これによって患者様の負担軽減の一助になるものと思われまますので是非ご利用下さい。

おわりに：

以上、不妊症の検査、治療の一般的な流れと、当院産婦人科でのART不妊症治療の概要につきましてお示しいたしました。本ホームページが不妊でお悩みの患者様が、治療に関する理解を深めて、少しでも早く妊娠される機会を得られることの一助となれば幸いです。

不妊症治療に関しまして何か不明な点や質問等がございましたら、医師またはスタッフまでお気軽にお問い合わせ下さい。

実施責任者：矢澤浩之

（日本生殖医学会認定医）