

－生殖医療に関わる疑問に答える－

国際医療技術研究所 IMT College

荒木重雄

はじめに

生殖医療の発展は目を見張るものがあるが、一般の医療と異なりその医療の内容が不妊カップルが理解できる形で必ずしも開示されておらず、不妊カップルにも、また、不妊治療に関わるものにおいても不安や疑問をもたらす結果を招いている。

適切な医療とは、インフォームドコンセントに基づいて実施されなければならないとされ、そのためには適切な情報が提供される必要がある。しかし、学会誌や一般論文において、必ずしも根拠に基づいた適切なデータが提示されていないと指摘されている。

日本産科婦人科学会における ART をめぐる全国統計をみても、必ずしも不妊カップルが望む情報が提示されて来たとは言えないが、最近になって改善がはかられてきている。各医療機関の治療成績が開示され、外部評価が実施されている欧米の生殖医療に関わる状況とわが国の状況とは異なる点が多く、果たして適正な patient centered care が行われているか否かという点について不安を募らせる結果となっている。

今回は、このセミナーにおいて参加者の皆様から生殖医療に関するご質問を戴き、それに対し EBM に則った形で回答させて戴きたいと思う。今回、あらかじめ生殖医療に関わる 14 の質問を戴いているので、まず、その個々の質問に対して回答させて戴きたい。時間が許せば、理解を深めるために有用と思われる情報を図表を交え紹介させていただきたい。

質問に対する回答

1) 排卵障害がなくても、クロミフェンを使用して、タイミングもしくは人工授精をする方法が多く見受けられますが、クロミフェンを使用することで頸管粘液の量が減ったり、月経量が減ったりと、不具合が生じているように思われます。先生は、この治療法について、どう思われますか？

回答 一般不妊治療では、排卵障害がなくてもクロミフェン刺激下で IUI を試みることは広く行われている。クロミフェンは、抗エストロゲン作用と弱いエストロゲン作用を有するステロイド骨格を有しない排卵誘発剤であるが、確かに、頸管粘液量を低下させたりするなどのネガティブな影響をもたらすことがある。排卵障害が主たる不妊原因である患者にクロミフェンを投与することによって、排卵誘発率は 80% 程と高い値が得られるが、実際に妊娠に至るのは 40% 程度である。

gonadotropin 療法による排卵誘発率は低 gonadotropin 性性腺機能低下症あるいは clomiphene 抵抗性無排卵症のいずれにおいても 90% 以上、周期当たりの妊娠率は約 25%、6 周期以内の累積妊娠率は 90% にも及ぶと報告されている。

クロミフェンは排卵誘発効果が高いものの妊娠率が低いのが問題である。おそらく、クロミフェンは頸管粘液を減量させたり、あるいは子宮内膜にもネガティブな影響をもたらすことが、排卵誘発率は高くても必ずしも高い妊娠率が得られない理由となっているものと思われる。しかし、クロミフェン刺激下で人工授精を試みることによって比較的高い妊娠率を得ることができる。

自然周期で AIH を行った場合の妊娠率は約 4% と報告されているが、クロミフェン刺激下で人工授精を行った場合は約 7%、ゴナドトロピン刺激下で人工授精を行った場合には約 14% と報告されている。

患者の条件によって多少の差違はあるものの、非刺激下の人工授精あるいはタイミング法に比べ、クロミフェン刺激下の人工授精で明らかに高い妊娠率が得られることから、一般不妊治療として有力な治療法であることは広く認知されている。反復しクロミフェン刺激下で人工授精を試みても妊娠に至らない場合は、より効果的な方法へステップアップし妊娠率の向上をはかる必要がある。

2) タイミング療法で、性交日を特定されることでEDになる方がいますが、EDにならないようなタイミング指導法はあるのでしょうか？

回答 一般不妊治療でタイミング法が広く試みられているが、医師が指定した排卵日に性交をもつことは男性側にも、また、女性側にも心理的な負担をもたらすことがある。特に、男性ではEDに伴う性交障害の一因となり、それに対応するために何らかの方法が必要である。

従来、タイミング法では数日間の禁欲後に最も妊娠の高い排卵間近の日に性交をもつよう指導されて来た。しかし、最近の研究では必ずしも適切な禁欲期間を置き、一定の日に性交をもつ必要はないのではないかと考えられている。

性交日を定めずに1週間に2～3回の性交をもつよう指導したとしても、良好な妊娠率が得られると報告されている。確かに、反復して性交を試みることによって精液所見は低下し、特に、精液量や総運動精子数も減少するが、妊娠成立に必要な精子は何日も精管に貯蔵させた精子ではなく、新鮮で運動能力の高い精子が妊娠に関わっていると考えられている。

したがって、排卵直前の最も頸管粘液が増え水様透明となり、超音波診断で排卵直前の20mm前後の主席卵胞が存在している時に性交を試みるのが理想とはされているが、必ずしもその必要はない。精子は女性の内性器で数日間にわたって受精能力を保持しており、多少排卵日からずれても妊娠は成立するということを不妊カップルに説明し、特にEDの問題を抱えた男性にとって心理的な不安を取り除く必要がある。

3) ARTによる妊娠率と分娩率は、上昇（停滞・減少）の傾向にあるのでしょうか？ 今後の10年間ではどのような傾向になると予測されますか？

回答 ARTの臨床成績は欧米先進国においても、また、わが国においても毎年報告されている。ARTを施行し妊娠が成立した場合、その後ほぼ1年を経て出産に至る。従って、1年間のARTの出産後のデータも含め収集するためには、最低2年を要し、データの分析結果が公表されるのはほぼ3年後となる。

イギリス、カナダ、ヨーロッパ諸国の統計によると、妊娠率および分娩率とも徐々に上昇してきている。しかし、妊娠率や分娩率はいろいろな要因によって変化を受け、施設間の格差もある。技術のよい施設では単一胚移植も試みられているが、単一胚移植は複数の胚の移植よりも妊娠率および分娩率は低下する。さらに、凍結融解胚移植では新鮮胚移植よりも妊娠率および分娩率は低下すると報告されている。

わが国では日本産科婦人科学会の指針に従い、単一胚移植の実施率も上昇すると予想され、その結果、妊娠率や分娩率の低下が危惧される。さらに、わが国の多くの医療機関では高齢者に対してもARTが試みられており、それが臨床結果にネガティブな影響をもたらしている。高齢者に対するARTに対し、何らかの対応策を講ずる必要がある。

わが国の最近の全国統計をみると、IVFおよびICSIの妊娠率および分娩率は最近では低下傾向が認められる。欧米においては、凍結融解胚移植は新鮮胚移植よりも臨床成績は20%ほど低下すると報告されているが、わが国においては、新鮮胚移植よりも凍結融解胚移植で良好な結果が得られている。世界においてこのような現象が認められるのはわが国だけである。

わが国においては各ART施設の個々の症例のデータは報告されていない。したがって、諸外国と比較しARTの成績が低迷しているか要因を明らかにすることはできない。わが国においても個々の施設のARTの成績を公表するシステムを採用することが、ARTの成績を向上させ不妊カップルの期待に応えることになるものと思われる。

4) 高齢の方(40以上)が年々増加の傾向にあると思います。40歳以上の不妊患者の総数と流産・妊娠・分娩数は「日本産婦人科学会」などで発表されているのでしょうか？

回答 40歳以上の高齢女性に対するARTはわが国においてどの施設でも大きな問題となっている。一部の施設では高齢者であっても良好な結果が得られると主張しているが、その内容が必ずしも明確に示されていない。このような状況が高齢の不妊カップルに誤った期待を抱かせ、ARTを受けたいとする高齢者の数の増加をもたらしている。

諸外国のデータをみると、妊娠率および出産率は33歳から低下し、30代半ばでは明らかな低下を認め、38歳からは急激に低下する。40歳以上の女性がARTを望んで来院した場合、一応の目安として、40歳以上では10%以上の妊娠は望めないということを説明し、希に43歳では妊娠し出産に至ることがあるが、44歳では妊娠しても流産に至るものが多く、45歳では妊娠に到る例は極めて希であるということを説明しておく必要がある。

このようなデータは、今年の春に発表された日本産婦人科学会の報告の中には記載されている。50歳以降でも妊娠した例が報告されているが、これは卵の提供、あるいは胚の提供などを受けた例と思われるが、日本産科婦人科学会では提供卵や提供胚による治療を認めていないので、その実情は明らかにされていない。この点においても、日本のARTをめぐる環境に問題があると考えられる。

ちなみに、欧米において45歳以上の高齢女性に自己の卵を用いたARTの臨床成績の調査結果が報告されているが、生児を得る確率は1/200で、1例の児を得るために1億円以上の費用が掛かると述べられている。これをわが国に当てはめてみると、1例の児を得るためには6千万円以上の費用が掛かると推定される。このような高齢者にARTを勧める、あるいは実施する際にはこのような費用対効果に関するデータも示し、自律的決定を促す必要がある。

現在のわが国の状況をみると、高齢者でも妊娠した例がある、あるいは妊娠できると過剰な期待をもたせる医療機関が多いように思われる。日本産科婦人科学会が個々の症例のデータを各施設から収集し公表するというシステムを採用していないことがその大きな一因となっている。

あくまでも情報の提供は不妊カップルのためのものでなくてはならない。適切な情報の提供と自律的意思決定はARTの分野においても、また、その他の医療の分野においても最も尊重されなければならないということを認識する必要がある。

5) 初期胚移植と胚盤胞移植、凍結融解胚移植の妊娠率の差はありますか？どの方法で移植するのか、基準はありますか？

回答 分割期胚移植、胚盤胞移植および凍結融解胚移植において、妊娠率に差違が認められるが、その成績は施設や国によっても異なる。一般的に、最も着床率が高いものは胚盤胞移植で40%前後、次いで分割期胚移植で15～20%ある。

欧米では凍結融解胚移植によって分割期胚移植でも、胚盤胞移植でもその臨床成績は20%ほど低下すると報告されている。しかし、わが国の凍結融解胚移植の成績をみると、新鮮胚移植の成績を凌いでいる。このような結果はわが国の医療機関の格差を反映しているのではないかと考えられる。凍結融解胚移植の優れた技術を有する施設では、凍結融解胚移植を試みてもかなり良好な成績が得られていると思われ、その結果、全国の新鮮胚移植の成績を凌ぐ結果をもたらししている一つの要因となっているのではないかと予想される。

妊娠率や分娩率を同一の施設で比較した場合、また、同一の移植胚数で比較した場合、胚盤胞移植が最も妊娠率が高く、次いで分割期胚移植となる。同じ条件で比較した場合は凍結融解胚移植の成績はやや劣るのが普通である。

ARTの目的は健児を得ることである。健児とは、正期産で出産した2,500g以上の単胎児と定義される。この条件を満たす児を得るためには、最も着床率の高い胚盤胞を1個移植するのが妥当と思われる。複数の胚盤胞が存在している場合、その中から1個を選択し移植する方法を選択的単一胚盤胞移植と呼ばれる。

1個の胚盤胞しか得られず、やむを得ず1個の胚盤胞を移植する方法は非選択的単一胚盤胞移植である。分割期胚でも同様であるが、幾つかの良好胚の中から最も優れた単一の胚を選択し移植することが、健児をうるための条件である。

複数の胚が必要だとしても、必ずしもたくさんの胚が必要というわけではない。移植可能な胚が数個存在し、その中の最良好新鮮胚を1個移植し、余剰胚は凍結保存し、その後1個ずつ融解し移植するシステムが最も妥当な方法である。

今まで、ART施設では妊娠率の向上をはかるため多胎妊娠を回避する努力を怠ってきたように思う。これからは単胎生児出産率をARTの成否の指標とし、それぞれの施設の評価を行うことが必要である。

日本産科婦人科学会では35歳未満の女性においては単一胚移植を行うこととし、35歳をこえる女性においては2個胚移植を認めている。35歳未満の女性では少なくとも3回は単一胚移植を行わなければならないことになっている。

わが国の ART の一つの問題点として、多胎妊娠率の上昇よりもむしろ妊娠率の低下が問題となっている。世界の先進国の中で、わが国の ART の妊娠率および生児出産率はワースト 3 に含まれているということを改めて考える必要がある。このような状況の中で、はたして単一胚移植が患者のニーズを満たすものであるか否か慎重に考える必要がある。

6) 卵巣刺激法において、いろいろ用いられていますが、その基準は何によって決められているのでしょうか？ 妊娠率が良いのは、統計的にはどの方法でしょうか？

回答 世界で最初の IVF の成功例は自然周期で採卵した卵が用いられた。その後、自然周期で ART が試みられていたが、1980 年代前半からは調節卵巣刺激下で採卵することになり広く試みられるようになった。その結果、採卵や移植がキャンセルとなる例が減少し、優れた方法であると認識され、ART は調節卵巣刺激下で行うことがスタンダードの方法となってきた。

ゴナドトロピンなどを用いて卵巣刺激を行い、適切な成熟卵胞が得られた時点で採卵を試みようとする際に、すでに排卵に至り採卵が不成功に終わることがある。このような状況を回避するために自然排卵を阻止する方法がとられるようになった。即ち、前周期の黄体期中期から GnRH アゴニストを投与し、内因性の LH を抑制しておくことによって排卵を阻止しようとするものである。この方法では LH も FSH も低下するが、外因性 FSH を多量に投与することによって順調な胚発育が期待できる。

主席卵胞が 18mm に達した場合、外因性 hCG を投与することによって卵の成熟を促すことができる。即ち、hCG の刺激で、自然周期においては LH サージの作用で、卵は最終的な減数分裂を開始し採卵の時点では第 2 減数分裂中期 (MII 期) の受精可能な卵が得られる。このような方法をロングプロトコールと呼ぶ。この方法では内因性ゴナドトロピンが抑制されるためゴナドトロピン製剤の投与日数が延長する傾向が認められる。

卵巣に含まれる胞状卵胞数が少ない患者、あるいは採卵数が 3 個未満あるいは 5 個未満であった低卵巣反応であった患者には、ゴナドトロピンの投与開始と同時に GnRH アゴニストの投与が行われることがある。この場合、GnRH アゴニストの投与期間は短縮するが、GnRH アゴニストの投与によって数日間内因性のゴナドトロピンの上昇、特に LH の上昇が引き起こされることになる。

卵胞成熟過程において、LH の上昇は卵にネガティブな影響を与え、時には卵胞閉鎖を引き起こすことになる。ゴナドトロピン投与と同時に GnRH を投与する方法はショートプロトコールと呼ばれるが、これは卵巣予備能の低下した患者にやむを得ず行う調節卵巣刺激法である。

最近では、内因性ゴナドトロピンを抑制せずに LH サージのみを抑制する卵巣刺激法も開発されている。通常の卵巣刺激と同様にゴナドトロピンを投与し、卵胞が 14mm に至った時点から、あるいは卵巣刺激 6 日目の時点から GnRH アンタゴニストを投与する方法である。この方法では GnRH アンタゴニストを僅か 1～3 日投与すればよく、患者の負担も少ない。また、内因性ゴナドトロピンの抑制が認められないためにゴナドトロピン使用量も減少すると報告されている。

当初、この方法はロングプロトコールで反応が不良なものに使用された。その結果、GnRH アンタゴニストプロトコールの臨床成績は不良であると報告された。しかし、卵巣の反応性が良好な患者に GnRH アンタゴニストプロトコールを用いた場合は良好な妊娠率を得ることができ、今後、この方法が主流になると思われる。

GnRH アンタゴニストを用いた場合、最終的な卵の成熟を促す方法として、hCG を用いずに、GnRH アゴニストを用いて内因性 LH サージを誘発し、卵の成熟を起こすこともできる。しかし、内因性 LH サージは外因性 hCG に比較し LH としての作用期間が短く十分に黄体が賦活されず、その結果、着床率の低下を招くことがある。したがって、卵巣過剰刺激症候群のリスクのある患者に限って最終的な卵の成熟を促すために GnRH アゴニストを試みる人が多い。

7) ART で産まれた子は 17 万人と言われています。その後、ART の子の身体的・精神的発達面の追跡調査はされているのでしょうか？

回答 ART で出産する児は全出産例の 1～1.5% 程度と推定されている。この割合はそれぞれの国によって異なり、ART が普及している欧米先進国では出生児の 3% ほどが ART で出産したと報告されている。ART で出産した児を長期間追跡した例が報告されている。背景が同様な児を対象に、3歳の時点、6歳の時点および9歳の時点で身体発育と精神発達の調査を行った結果では自然妊娠の児と比べ差異は認められないと報告されている。

但し、ART の多胎妊娠率は自然妊娠の20 倍にも達するため、早産に基づく未熟児出産が増加する。周産期死亡や周産期合併症は単胎児に比べ双胎児では2倍に、3胎児では8倍にも達すると報告されている。多胎妊娠、特に高次多胎妊娠に基づく合併症には、脳性麻痺を含め中枢神経系の異常をみる頻度が極めて高いと報告されている。

ART で誕生した単胎児は自然妊娠の単胎児とほぼ同様や身体発育や精神発達が期待できるが、多胎妊娠に伴う児に対するネガティブな影響を過小評価すべきではない。

8) ART をされた方は、出産時、異常が多いと聞きましたが、そのようなデータ発表はあるのでしょうか？

回答 ART で成立した妊娠において、妊娠経過中および出産時に異常をみることが多いというのは事実である。たとえば、早産、未熟児出産、帝王切開による出産、多胎妊娠などが主たるものである。また、生下時体重が低い、SGA (small for gestational age) の児の出産のリスクも高いと報告されている。

ART では多胎妊娠を認めることが多く、これが妊娠合併症あるいは分娩時合併症を引き起こすのではないかと考えられたが、このような背景となる因子で補正したとしても ART の妊娠例においては合併症の発現頻度は統計的に有意な上昇が認められている。

ARTが必要となるようなカップルの背景に母児にネガティブな影響を起こす何らかの要因があるのか、また、ART の操作に、母児にネガティブな影響を起こす何らかの要因があるのかということについてはよく判っていない。しかし、選択的単一胚移植を試みることによって健児出産率が上昇することになれば、今まで報告されているような妊娠、出産に伴うネガティブな影響は低下するものと思われる。

9) 10年後、日本の生殖医療はどのようになっていると予想されますか？（不妊カップルの増減、卵提供、代理母なども含めて）

回答 日本の ART が今後どのような方向に向かうかということを必ずしも正確に予測することはできない。医療の方向性は社会が決める問題であって、決して医療者が決めるべき問題ではない。日本において意思決定が必ずしも適切に行われていない状況はどの分野においても認められる。

不妊カップルの割合はどの時代においてもほぼ一定である。不妊治療がいろいろ行われるようになり、不妊患者は確かに増えているが、その背景となる不妊患者の実数は決して増えてはいない。

現在、精子提供は歴史的にみて社会で認知され大きな問題も発生していないように思われる。しかし、卵提供に関しては公的委員会でも最終的な結論は得られていない。日本産科婦人科学会の見解では、厚生省の専門委員会の決定に基づいて卵の提供あるいは代理母などの実施も考慮するとなっている。しかし、厚生省の専門委員会で議論は行われているが、それらを容認するという結論は得られていない。

日本では日本産科婦人科学会の勧告を順守しない場合には、それに伴う罰則規定が設けられているが、学会として実施し得ることは単に会員資格の剥奪である。会員資格が剥奪されたとしても、わが国において医師は生殖医療を行っても何ら法的に問題がない。

欧米においては、ART 施設は正式に国から認可を受け、正確な個々の患者のデータを公的機関に報告し、学会と行政からなる査察官が定期的に外部監査を行うシステムもできている。わが国においては、日本産科婦人科学会は ART の望ましい体制に対する見解は発表するが、外部監査のシステムは採用していない。したがって、それぞれの医療機関でどのような医療が行われているのかという点に関して、正確な情報を有しているものはいない。

わが国では提供卵や提供胚、また、代理出産などは法的に認められているわけではなく、日本産科婦人科学会もそれを容認しているわけではない。しかし、50 歳を過ぎた女性の妊娠例が全国統計の中に含まれているという奇妙な現象が起きている。重要な問題に適切な決定を下さず、暗黙の了解のもとで物事が進行するという日本の体質が今後もわが国の ART の領域でも続くのではないと思われる。

11) 下垂体腫瘍がからむ高プロラクチンの患者さんに対して治療の選択や方法など、どの様に考えればよろしいでしょうか？（実例：プロラクチンが高くて（90 台）、MRI 検査では脳下垂体左上方 5 ミリ未満の腺腫がみつかりましたが、カバサルは一生飲み続けるように言われました。初潮以来、生理は順調で一度も乱れたことはなく、去年の 6 月結婚－9 月妊娠、5～6 週で流産したようです。本人はカバサルの長期服用に抵抗があります）

回答 高プロラクチン血症はよく認められ、排卵障害を引き起こし、時に乳漏症も引き起こすことがある。月経に対する影響は正常月経周期を示すものから、黄体機能不全症、稀発月経、無排卵周期症、さらに無月経へと進行するが、それはプロラクチンレベルと相関する。

プロラクチンレベルは 20 ng/mL 以下が正常値とされているが、それ以上の上昇が認められた場合、そのレベルに応じて種々の卵巣機能不全を引き起こされる。プロラクチンレベルが 100 ng/mL 以上の場合には下垂体腫瘍を合併していることが多く、下垂体を CT や MRI によって精査する必要がある。

下垂体に認められる腫瘍は 1cm 未満をマイクロアデノーマ、1cm 以上をマクロアデノーマと呼ぶ。マイクロアデノーマが認められる女性是比较的多く、剖検時に調べた結果では 15～20% と報告されている。すなわち、下垂体にマイクロアデノーマを有しているものは決して希ではないということである。したがって、マイクロアデノーマが存在したとしても、多くの例において身体的問題が発生しなければ治療は必要ではなく経過観察で十分である。

しかし、マイクロアデノーマに伴い月経異常が認められた場合にはカバサルなどのドーパミンアゴニストを服用する必要がある。今まで使用されていたドーパミンアゴニストは頻回に服用し、しかも悪心、嘔吐などの副作用もあるためコンプライアンスを維持することが難しかった。しかし、カバサルは週に 1 度の服用でよくコンプライアンスも高く、その有用性も高く評価されている薬剤である。

しかし、あくまでも月経周期に問題はなく正常二相性の基礎体温を有している女性においてはマイクロアデノーマが認められたとしても治療の必要はないということを理解しておく必要がある。しかし、黄体機能不全症などを認め流産を経験している女性においてはカバサルの服用を勧めるものが多いと思われる。妊娠が成立した段階でカバサルを中止することによって胎児に及ぼす影響も回避できる。しかし、仮にカバサルを妊娠中も継続し服用したとしても問題は生じないと報告されている。

12) 胎児後頸部浮腫（NT）についてお聞きます：NT の厚さとダウン症の関連性はどのように考えたらよいでしょうか？ NT が厚いからダウン症などの異常になりやすいのか？それとも胎児の発育の異常で NT が厚くなるのか？その因果関係はどうなっているのでしょうか？

回答 NT とは妊娠第 1 三半期（妊娠 10～13 週）において、超音波診断を施行し胎児の項部に浮腫が認められるものを NT と呼ぶ。一般にこの頸部の浮腫は極めて軽微であるが 90 パーセント以上、いわゆる上位 10% に入る児は NT が増大していると判定し精査が行われることが多い。

NT とは、胎児の頸部の後方の浮腫で、これが発生するメカニズムは必ずしも明らかではないが、先天的な要因によってリンパ管の流れに障害が発生し浮腫を形成するものと思われる。リンパ管の流れの停滞は静脈の血液の流れとも相関し、静脈の血管抵抗が高い症例、血流がスムーズに流れない症例などに発生すると報告されている。染色体異常などの例において、リンパ管の流れ、静脈血の流れなどに異常をきたすメカニズムが存在すると考えられている。

一般に妊娠第 1 三半期に NT が 3mm 以上であればダウン症あるいはそれ以外の染色体異常などのリスクが高くなると報告されている。したがって、3mm 以上の NT である場合、また、妊娠第 2 三半期（妊娠 14～20 週）の血清マーカー（ β -hCG、 α -fetoprotein、estriol、inhibin）などを指標としたスクリーニング、あるいは妊娠第 1 三半期における α -fetoprotein や PAPP-A を指標としたスクリーニングも行われている。

このような NT や血清マーカーで異常が認められた場合、特にそのリスクがダウン症などのリスクは 1/300 以上の場合には、妊娠 14～16 週において羊水穿刺をし胎児から剥奪した細胞の染色体を調べる方法、すなわち羊水穿刺が行われこれによって確定診断を下すことができる。

13) 子宮頸癌ワクチンと不妊症について：上記のワクチン接種で、将来不妊症になる確率がアップするとの情報がありますが、どうなのでしょう？また、接種の有効性や接種時の注意点を教えて下さい。

回答 最近、子宮頸癌ワクチン、すなわちヒトパピローマウイルスタイプ16および18に対するワクチンが頸癌の予防に有効であるとし、アメリカを中心とする先進国で使用されるようになった。使用の対象となるものは9～13歳、時には26歳までの女性である。9～13歳の初交前の女兒にヒトパピローマウイルスワクチンを接種することによって70%の頸癌が予防できると報告されている。

ヒトパピローマウイルスは極めて100種類以上存在し、その中で子宮頸癌を引き起こすハイリスクヒトパピローマウイルスは13種類くらいあると報告されている。タイプ16および18が関わるものがその中の70%を占めることから、頸癌はワクチンによって70%抑制できると考えられている。ヒトパピローマウイルスは本来それほど毒性の強いものではなく、性交経験のあるものではほぼ8割は感染し2年以内に大部分のものが抗体によって消退すると報告されている。

したがって、20代の女性において、頸管スミアで調べて異型細胞が認められたとしても、多くは上皮内癌、さらには浸潤癌へと進展することではなく自然に退行する。ごく一部のものが上皮内癌、さらに浸潤癌へと進行するが、通常ウイルス感染から十数年の潜伏期が必要とされている。したがって、30歳を過ぎて異型細胞が認められた場合にはウイルスの有無を確認し、もし陽性であれば注意深く追跡調査を行う必要がある。

アメリカにおけるCDCの報告やFDAの報告をみても将来不妊になるというデータは報告されていない。ワクチンは3回投与が必要で、初回投与後、1か月後、6か月後に接種が必要となる。現在、世界で市販されているものは外陰疣贅の2種類のウイルスであるタイプ6と11のワクチンを含む4種類のウイルスを対象とした4価のワクチン（Gardasil）とタイプ16と18を対象とした2価のワクチン（Cervarix）が市販されている。わが国においては、この2価のワクチンが認可されている。理論的には4価のワクチンの普及を図るほうが望ましいと思われる。

14) 子宮内膜増殖症の患者さんの不妊に対する処置は、病院ではどのようにされるのでしょうか？ 妊娠の可能性は？こういう方にも体外受精の排卵誘発剤等、ホルモン剤の処置をされているのですが、これで妊娠の可能性はあるのでしょうか？ かえって内膜が厚くなって、妊娠できにくくなるのではないかと思いますのですが、メカニズムを教えてください。よろしくお願いします。

回答 子宮内膜増殖症（endometrial hyperplasia）とは子宮内膜が過剰増殖した病態で一部は子宮体癌の前癌病変となる。無排卵周期症に伴って40代後半に好発し閉経後にエストロゲンの分泌が低下するため発現頻度は低下する。

持続的なエストロゲンの刺激（unopposed estrogen）が加わった状態の女性に発生する頻度が上昇する。従って、エストロゲンが過剰な状態（エストロゲン産生腫瘍、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群、肥満、ホルモン剤）にある女性は子宮内膜増殖症のリスクは高まる。

子宮内膜増殖症にはいくつかのタイプがあるが単純型子宮内膜増殖症とよばれるものは内膜の組織構造の異型や細胞の異型も伴わないものである。単純型子宮内膜異型増殖症は組織構造の異型はないが細胞に異型を認めるものである。

複雑型子宮内膜増殖症は組織構造に異型を認めるが細胞に異型は認めないものである。複雑型子宮内膜異型増殖症は組織構造にも細胞にも異型を認めるものである。

細胞異型なければ多くは自然消退し、子宮体癌に移行する確率は低い、複雑型子宮内膜異形増殖症では約30%が数年で発癌すると報告されている。

破綻出血に起因する不正性器出血を認める女性には、細胞診、内膜組織診、子宮鏡による観察などの検査が行われる。挙児希望がある場合には、細胞異形なければ経過観察してもよい。細胞異型あれば酢酸メドロキシプロゲステロンを投与し、状態をみて妊娠を促す不妊治療を試みる。体外受精や排卵誘発などによって早期に妊娠をはかる必要がある。妊娠は子宮内膜増殖症に抑制的に作用する。挙児希望がない場合、細胞異形なければ経過観察でよいが、細胞異形あれば単純子宮全摘術が勧められる。

不妊治療に対する理解を深めるための基礎的知識と最新の状況

一般不妊治療の内容とその限界

不妊治療には一般不妊治療と高度生殖医療（補助生殖医療、assisted reproductive technology、ART）がある。

一般不妊治療

一般不妊治療とは、1978年に体外受精が成功する以前から試みられてきた治療法でタイミング法、人工授精（AIH、AID）、排卵誘発、各種ホルモン療法、手術療法、薬物療法などが含まれる。従来の不妊治療は卵と精子の出会いのチャンスを高めることと着床を促すことが中心であった。

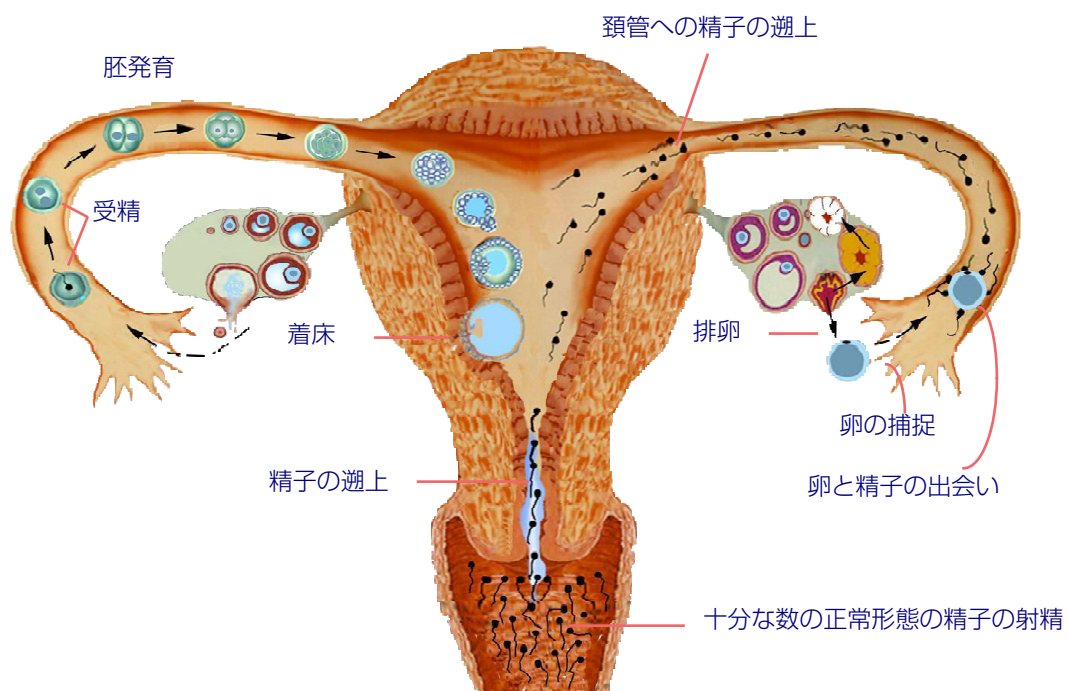
一般不妊治療の種類とその目的

- 1) 最も卵と遭遇しやすい時期に性交を持つよう指導するタイミング法
- 2) 精子が受精の場である卵管まで遡上できるようにアシストする人工授精
- 3) 複数の排卵を促し卵と精子の遭遇を促す過排卵刺激
- 4) 着床を促すホルモン療法

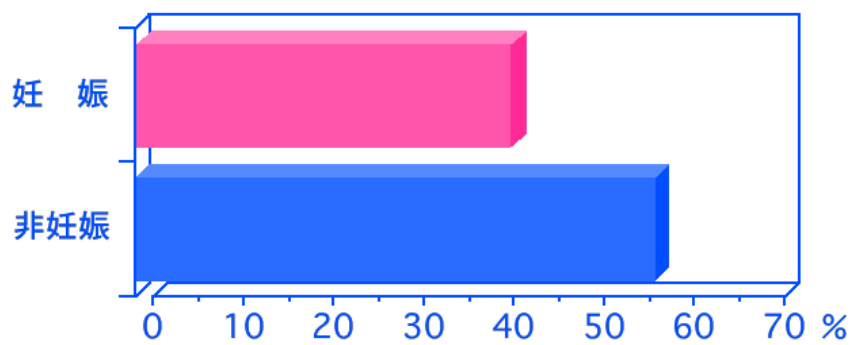
一般不妊治療の限界

妊娠は複雑なステップを経て成立するが、一般不妊治療を試みても妊娠に到るのは約半数である。一般不妊治療は約2年を目途に行われるが、もし妊娠に到らない場合には、ARTを選択するものが多い。

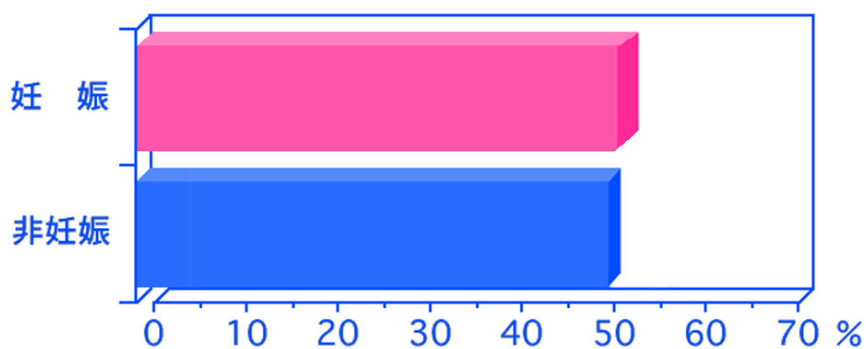
妊娠の成立までステップ



一般不妊治療開始後 2 年以内に妊娠する確率：不妊外来受診者全てを対象とした場合の妊娠率



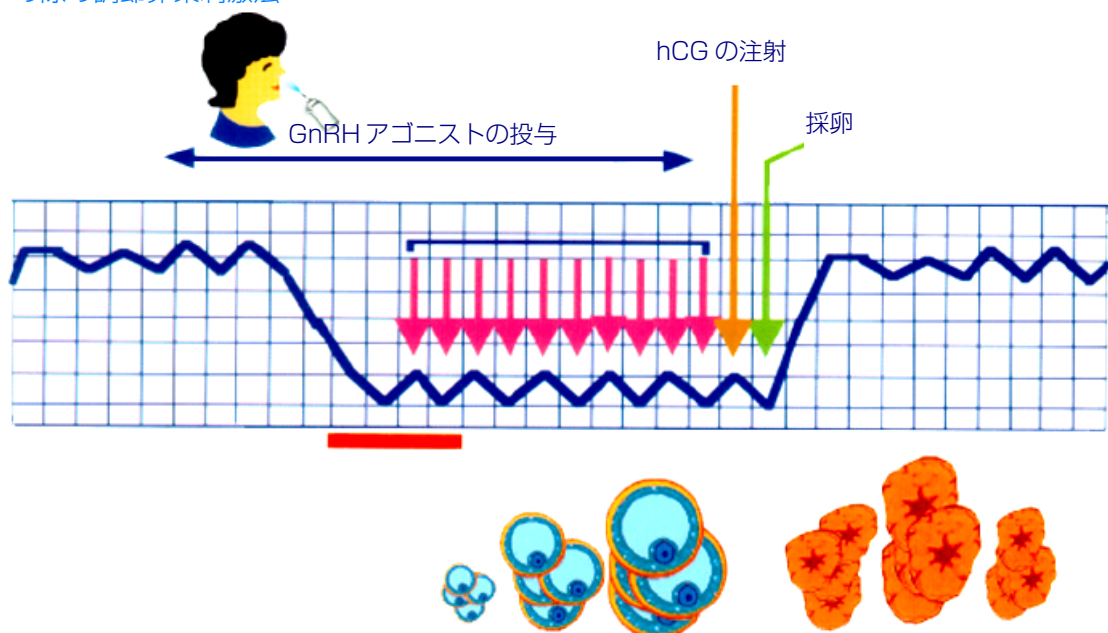
一般不妊治療開始後 2 年以内に妊娠する確率：不妊治療の既往のない受診者における妊娠率



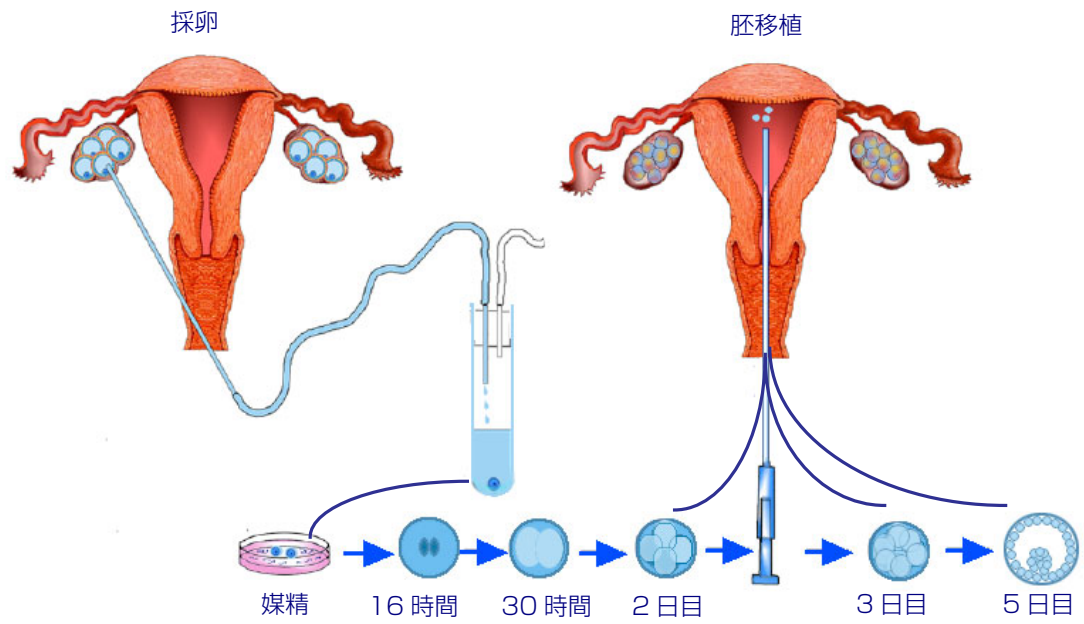
ART（高度生殖医療、補助生殖医療）

1978 年、世界で最初の体外受精-胚移植による妊娠-出産例が報告されて以来、ART は急速な進歩を遂げた。ART には体外受精（IVF）、顕微授精（ICSI）、凍結融解胚移植などがあるが、この 3 つの方法によって大部分の児が誕生している。

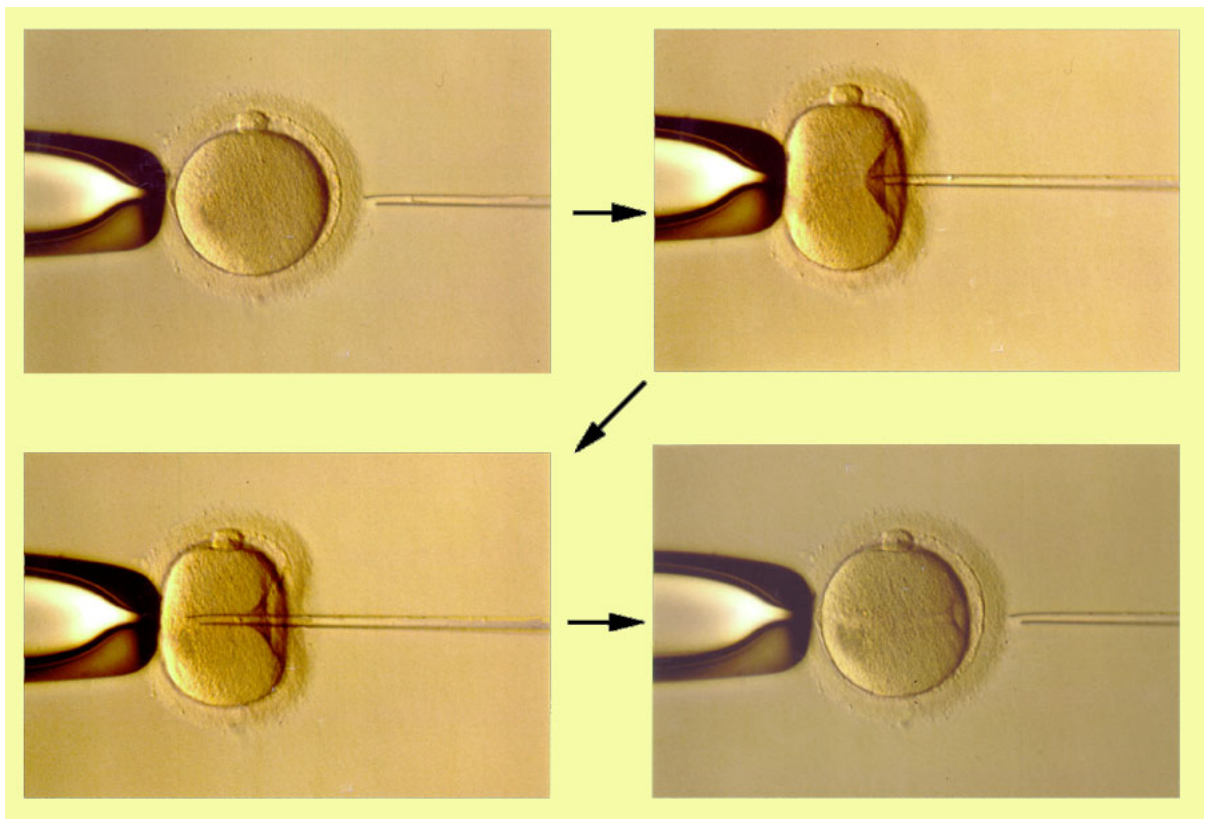
ART の際の調節卵巣刺激法



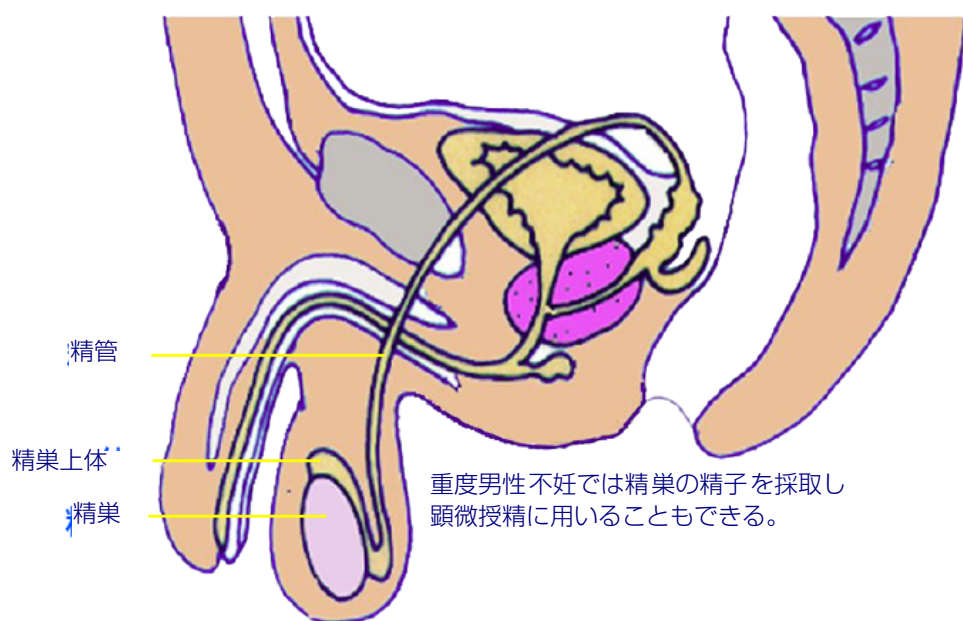
体外受精 - 胚移植



受精障害に有効な顕微授精 (ICSI)



精子の形成：顕微授精という方法を用いれば精巣内の精子を採取し ART を行うこともできる。



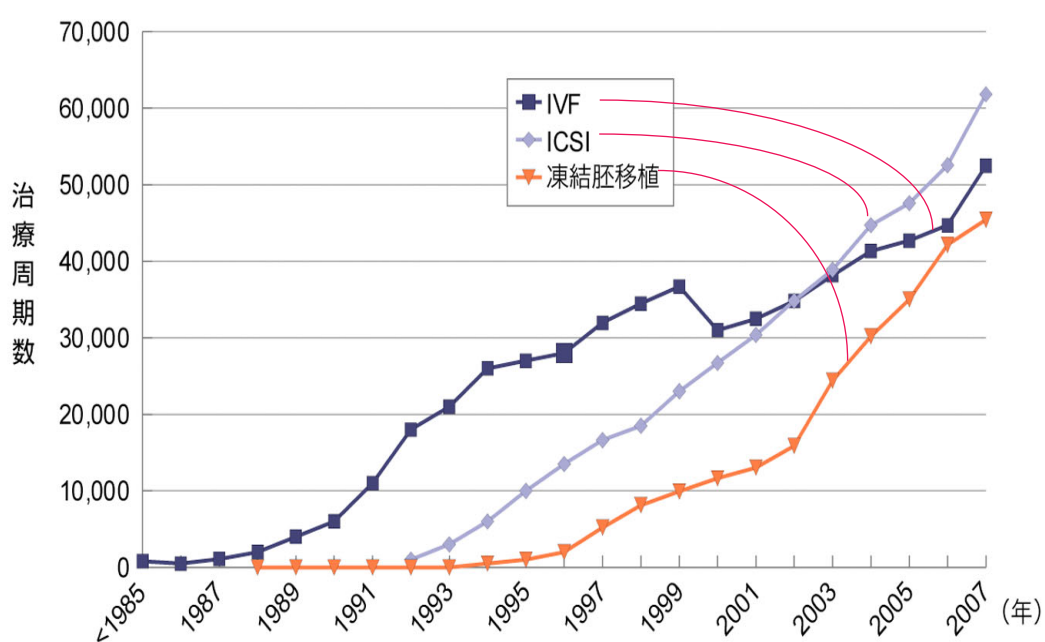
イラストでみるわが国の ART の臨床成績

1990 年、わが国の ART の臨床成績が初めて学会雑誌に掲載されたわが国の高度生殖医療（ART）を担う医療機関は、日本産科婦人科学会に登録し認可を得なければならないシステムとなっている。

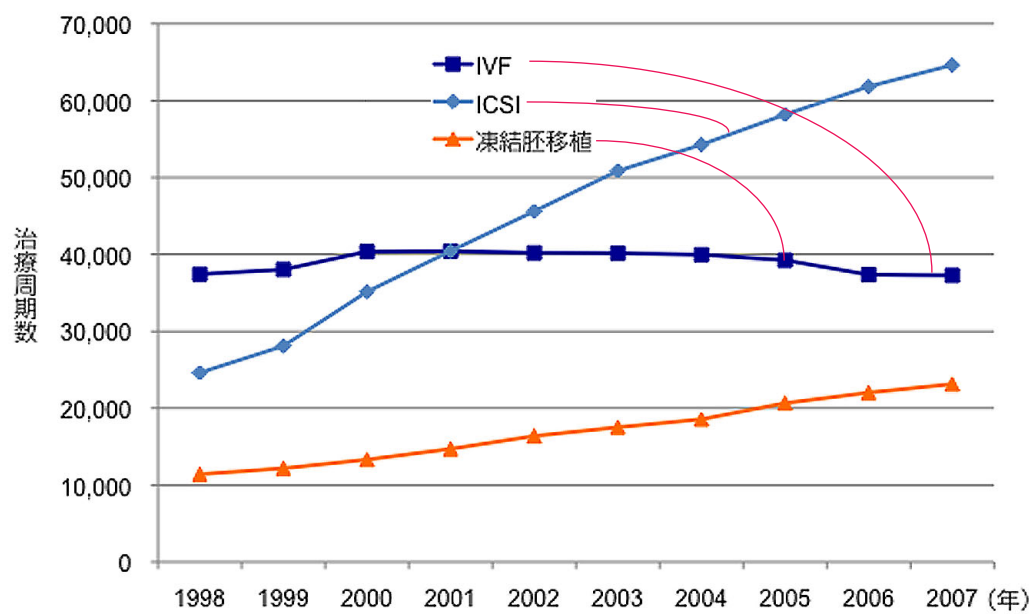
それぞれの施設の臨床成績は学会に報告され、それが年次報告として機関誌に掲載される。

1988 年に実施された ART が関わる不妊治療の臨床成績が 1990 年 4 月に、「生殖医療の登録に関する委員会報告」として、初めて日本産科婦人科学会雑誌に掲載された。

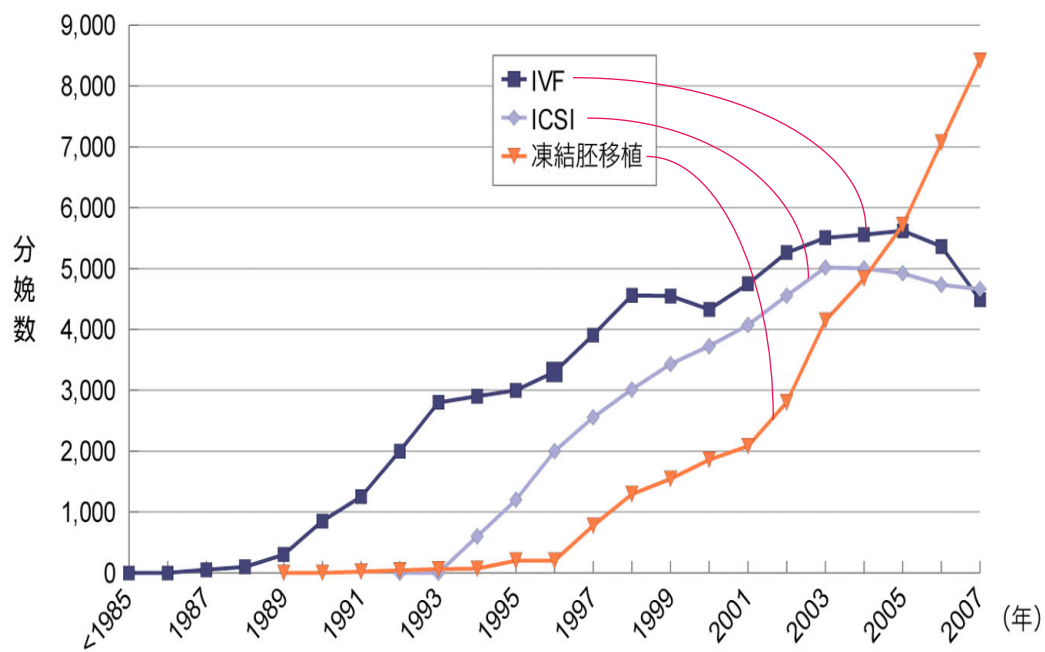
わが国の ART の治療周期数の年次推移



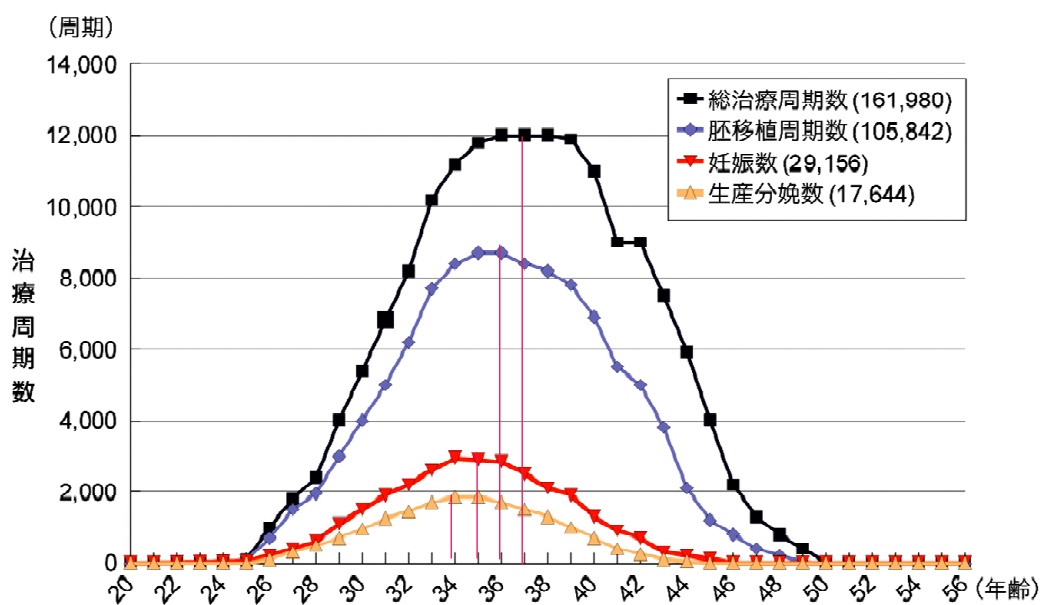
アメリカの ART の治療周期数の年次推移



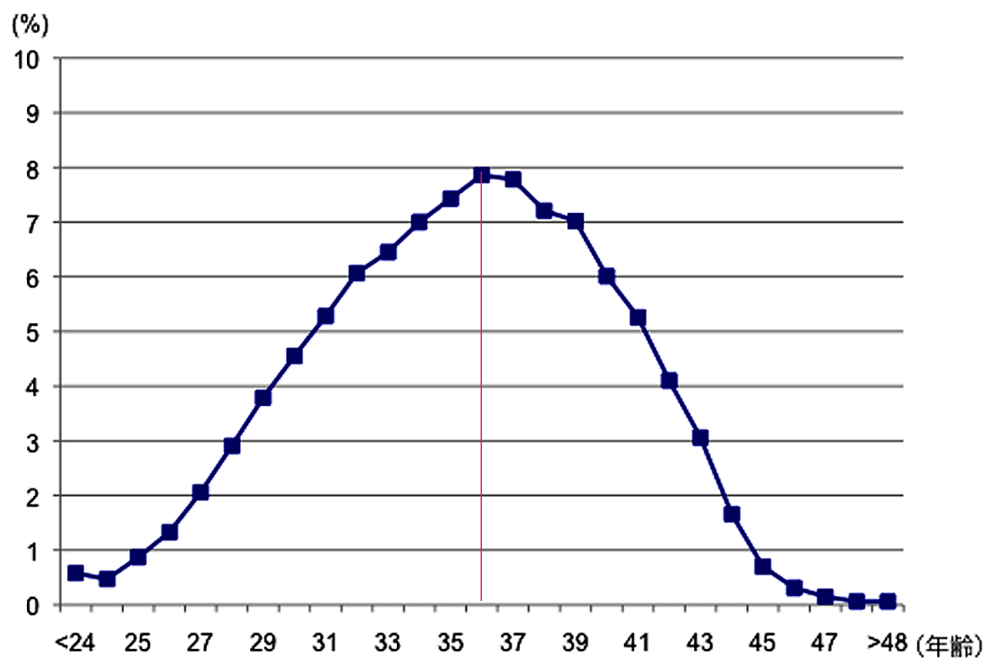
2ART による生産分娩数の年次推移



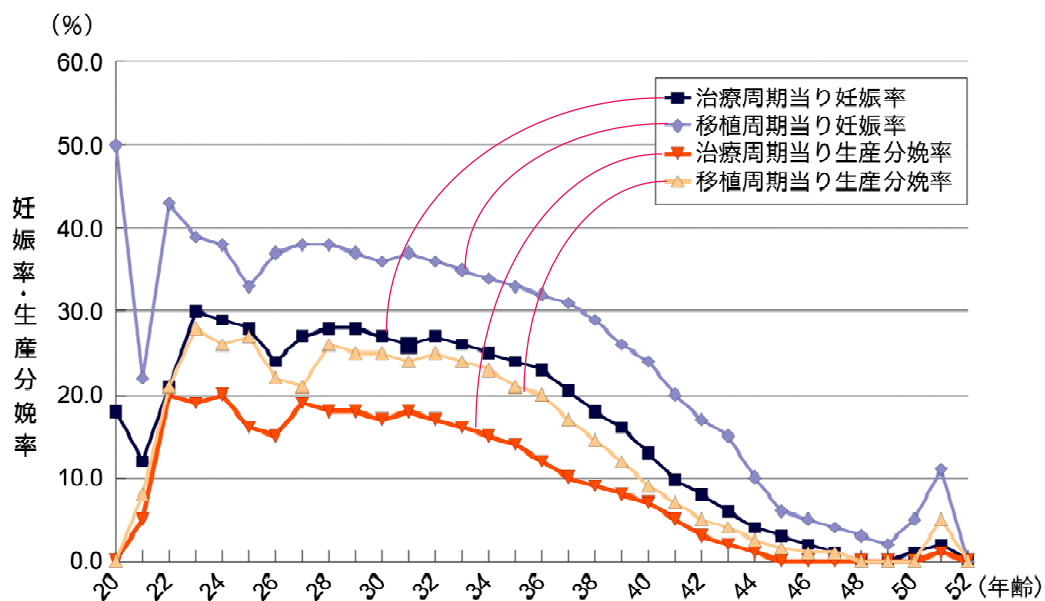
年齢別にみた ART の実施状況と治療成績



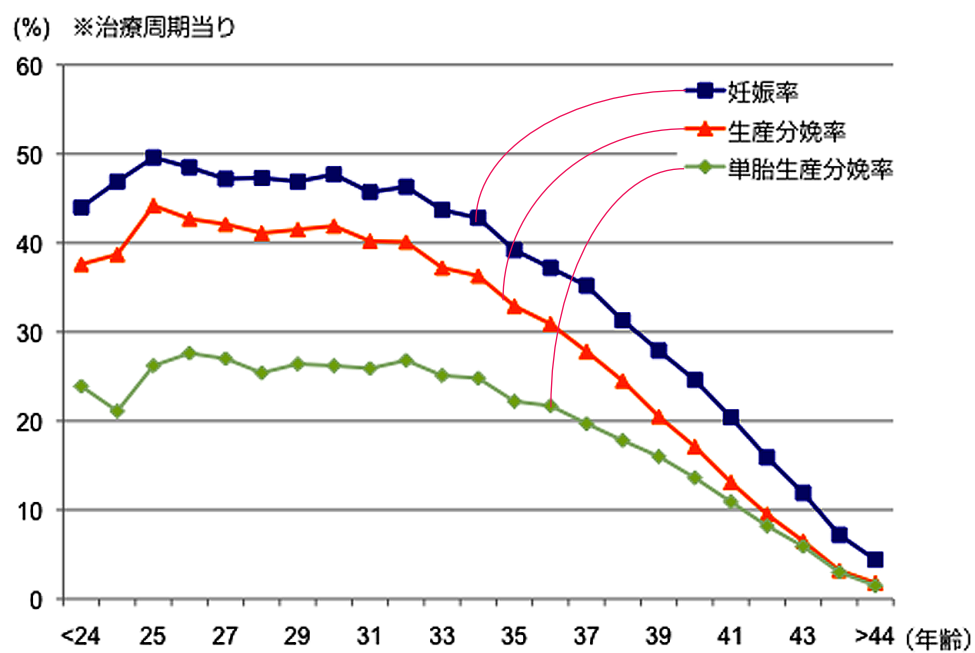
アメリカにおける年齢別にみた ART の実施状況



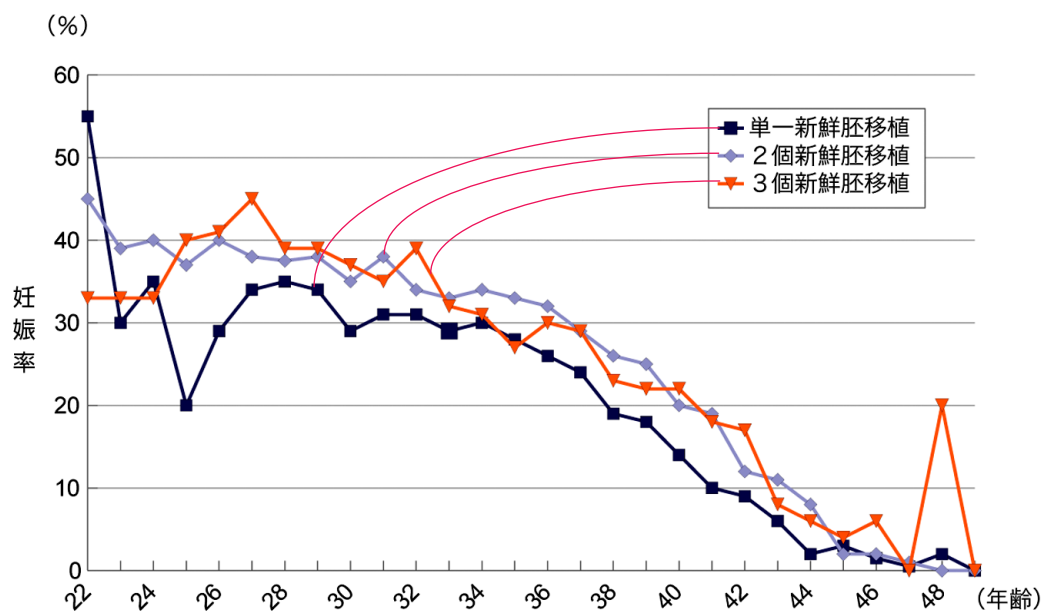
年齢別にみた ART の治療結果



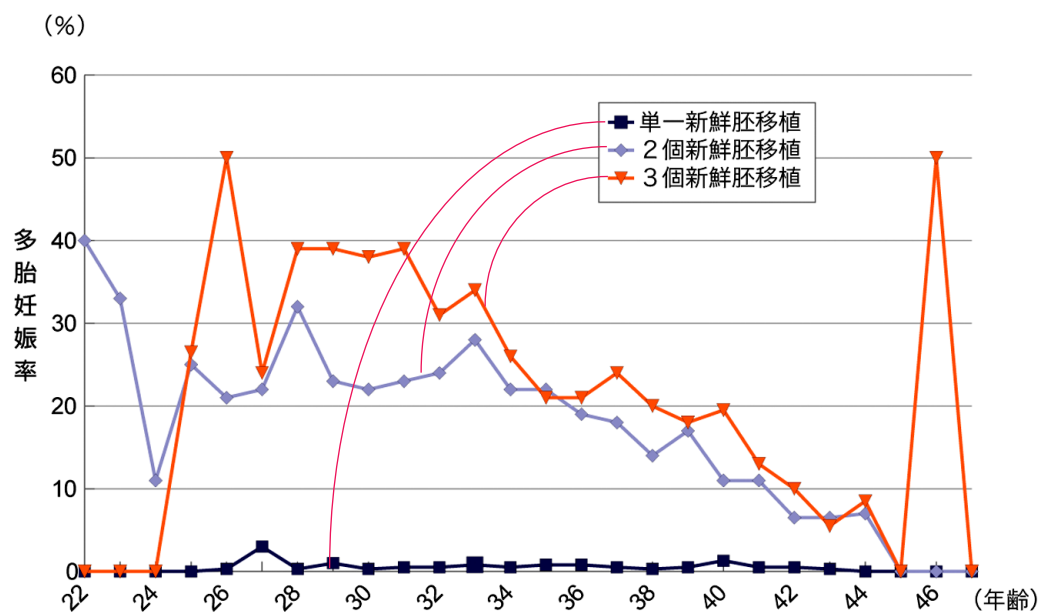
アメリカにおける年齢別にみた ART の治療結果



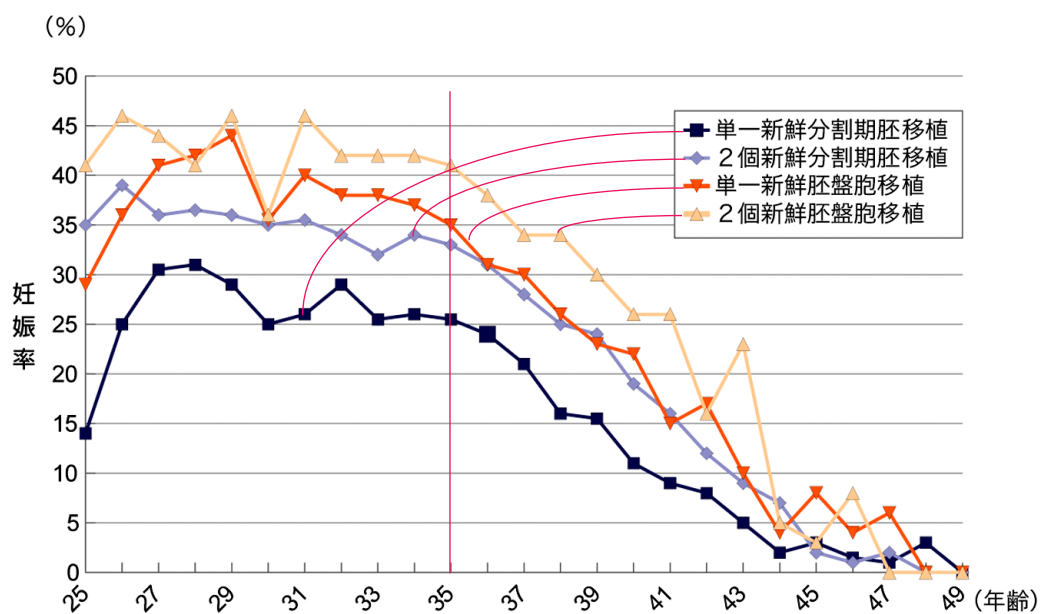
移植胚数別にみた妊娠率



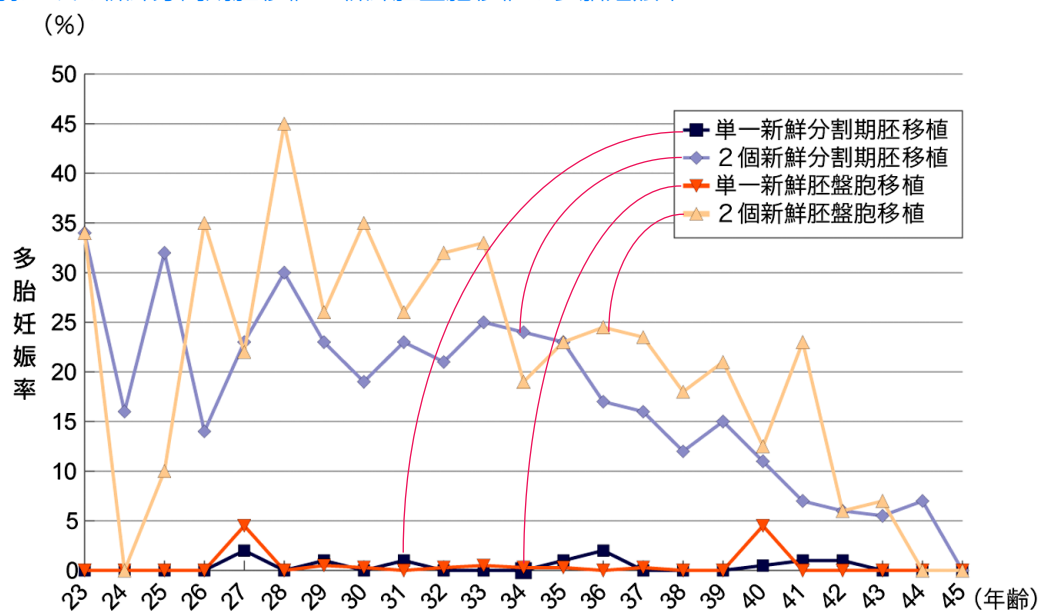
移植胚数別にみた多胎妊娠率



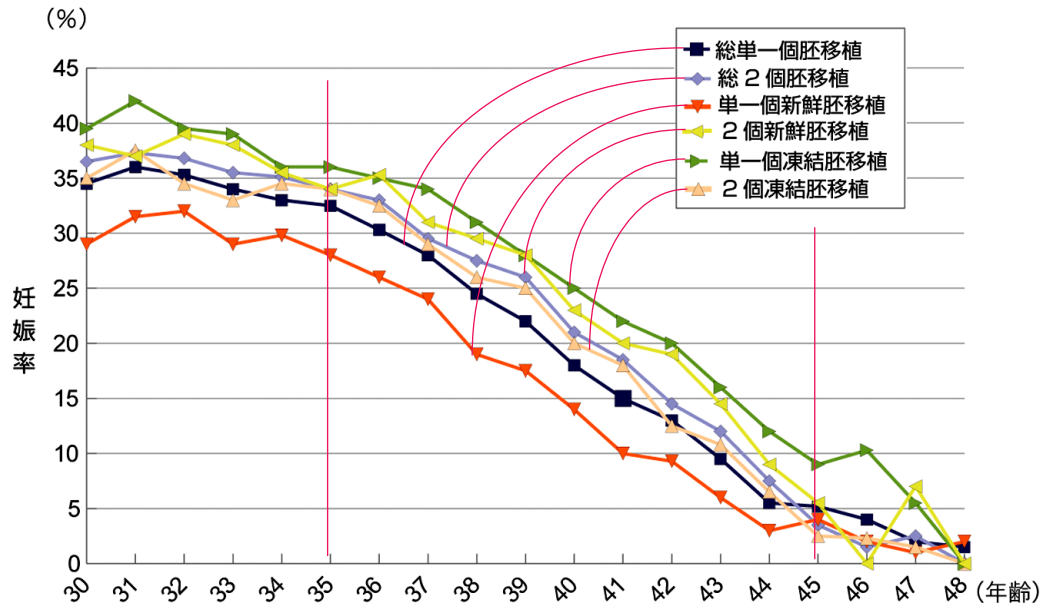
移植胚数別にみた新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の妊娠率



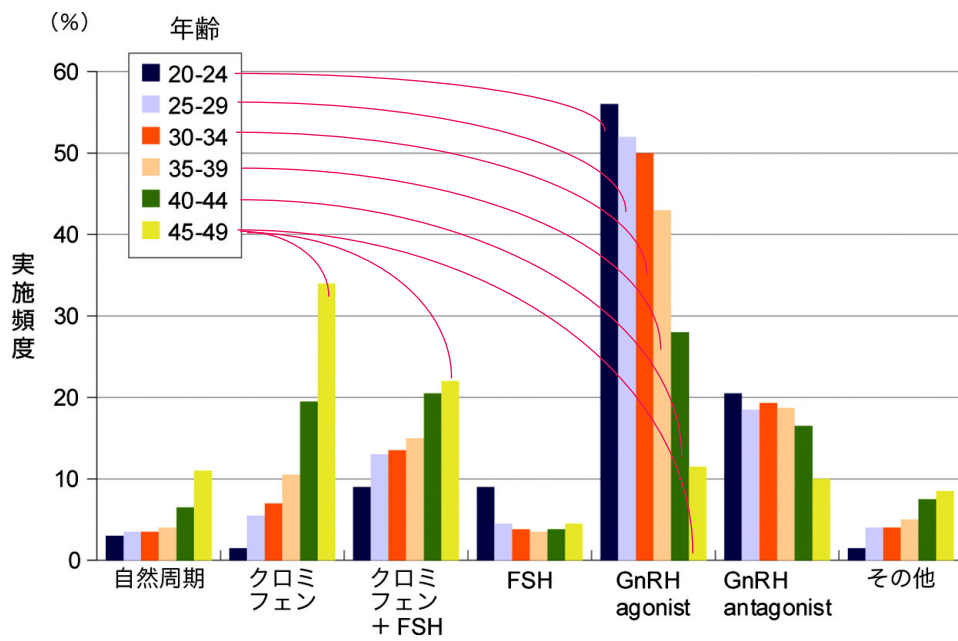
移植胚数別にみた新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の多胎妊娠率



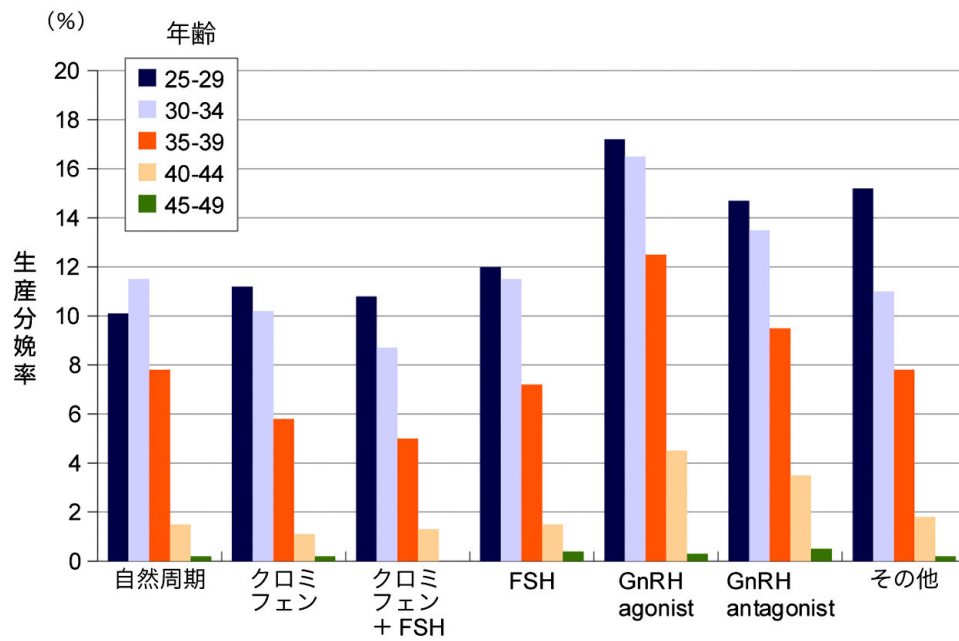
新鮮胚移植と凍結融解胚移植の成績の比較



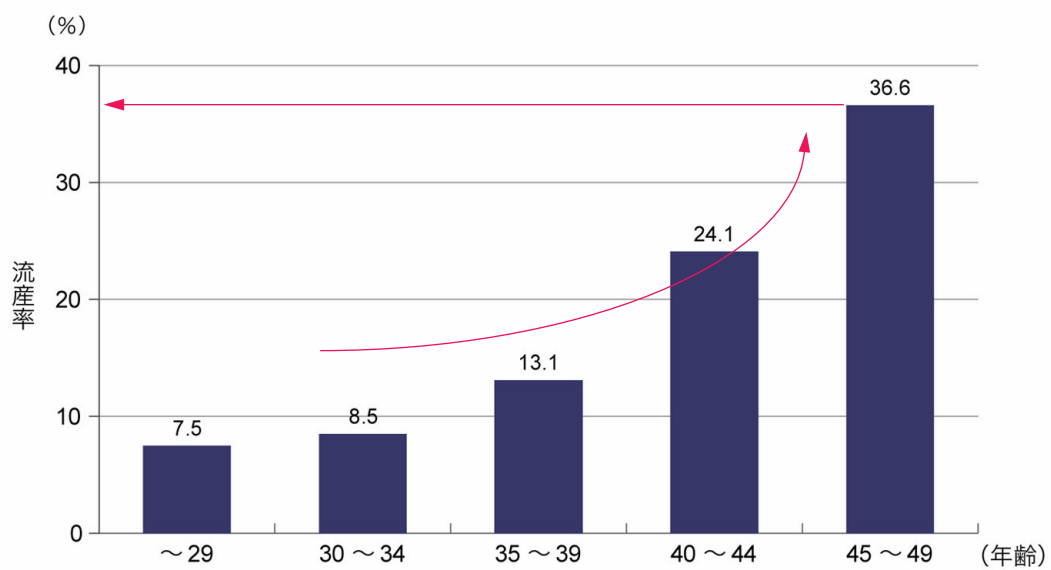
年齢別にみた調節卵巣刺激法



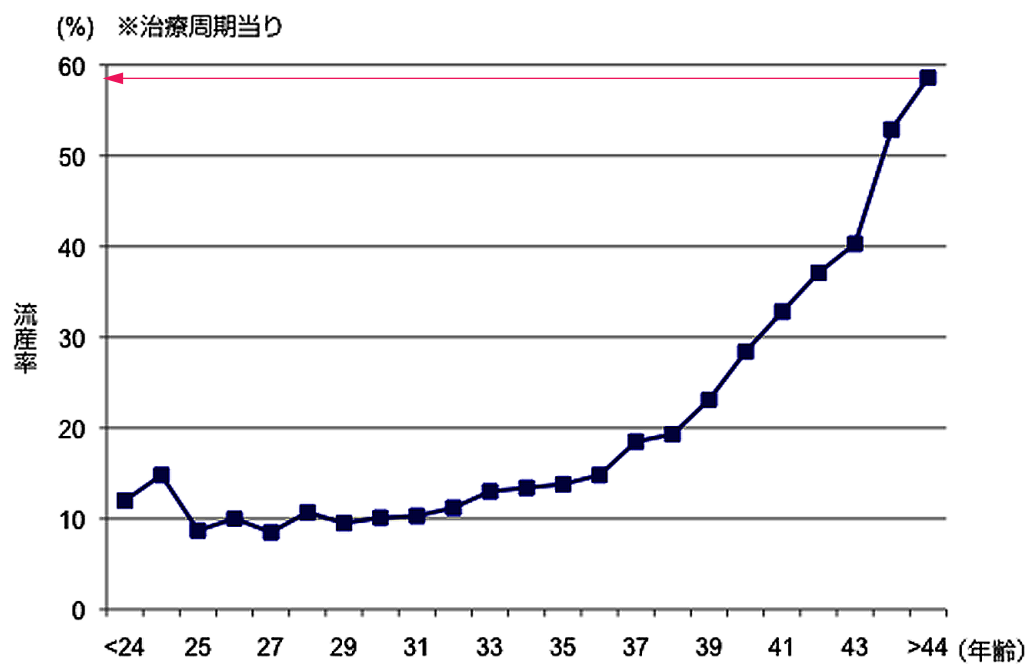
調節卵巣刺激別にみた生産分娩率の比較



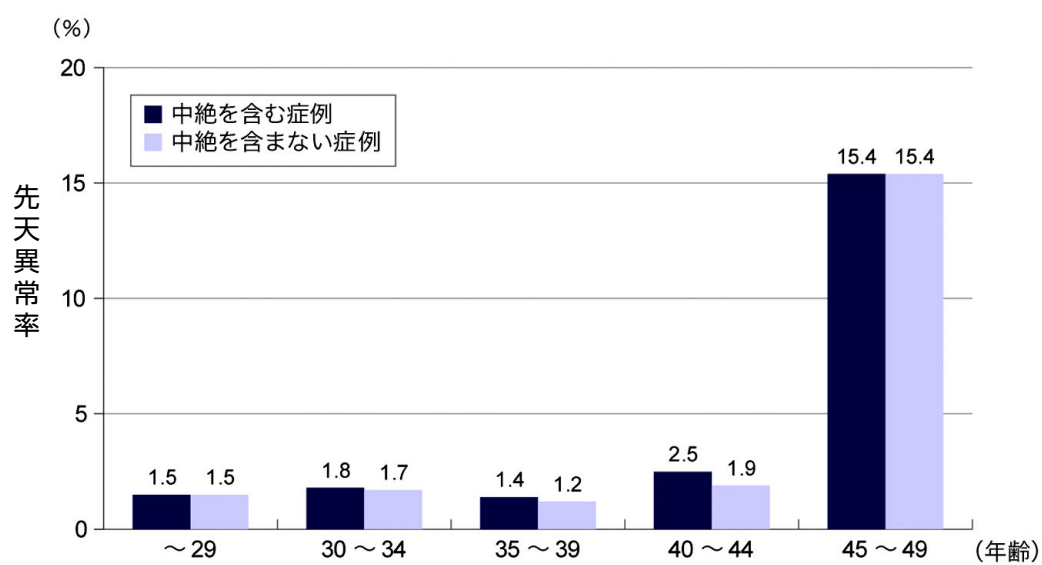
年齢別にみた流産率の比較



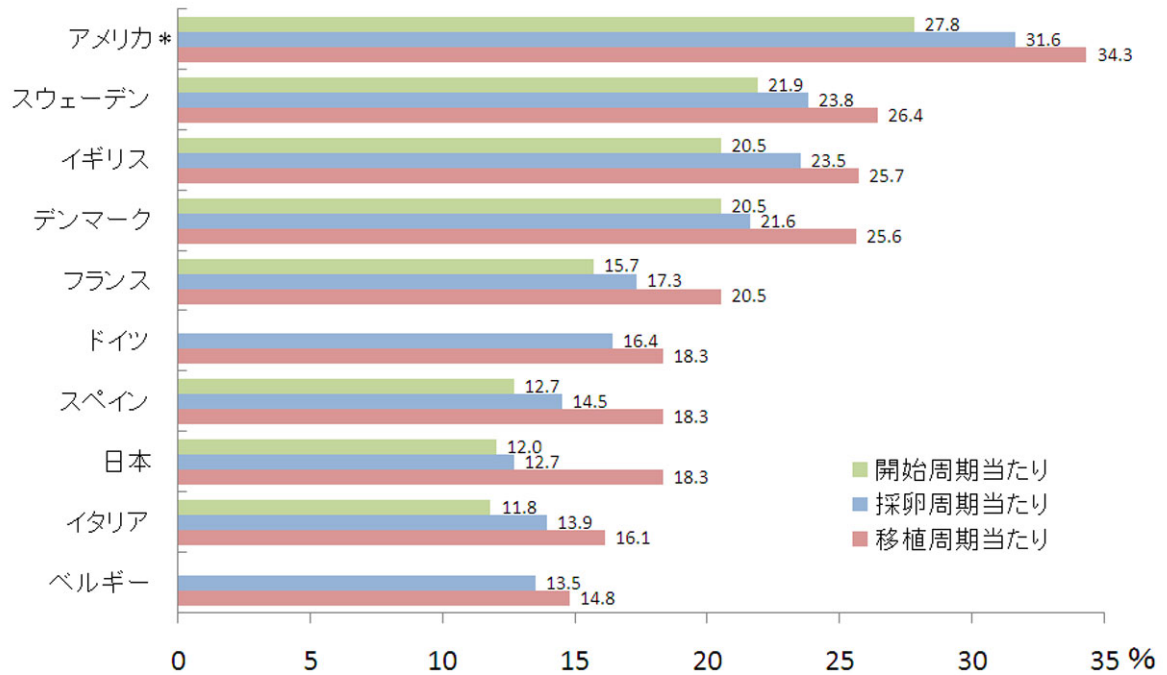
アメリカにおける年齢別にみた流産率の比較



1 ART に伴う年齢別の先天異常率



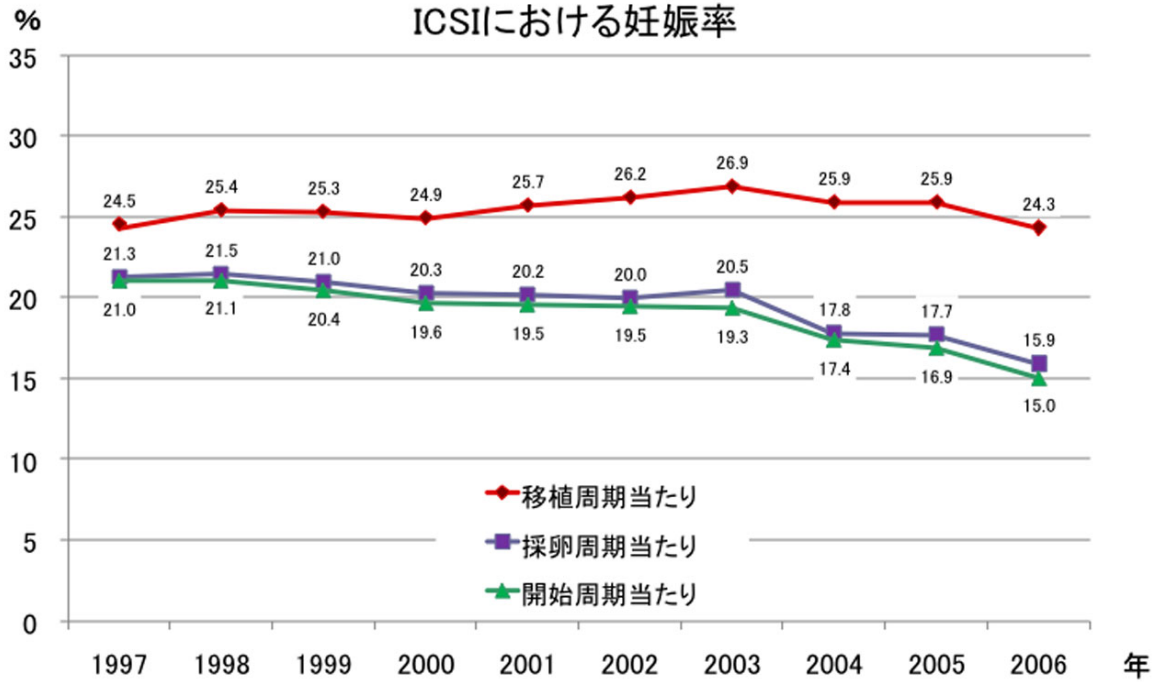
国別にみたIVFの分娩率の比較

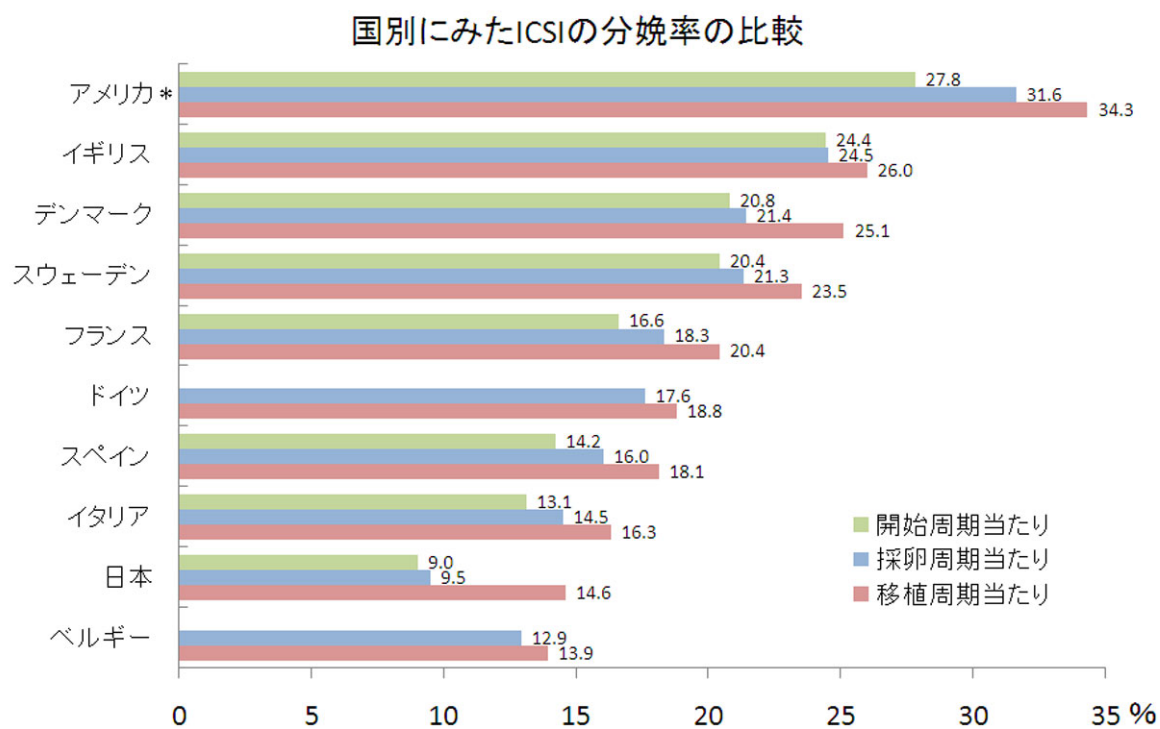
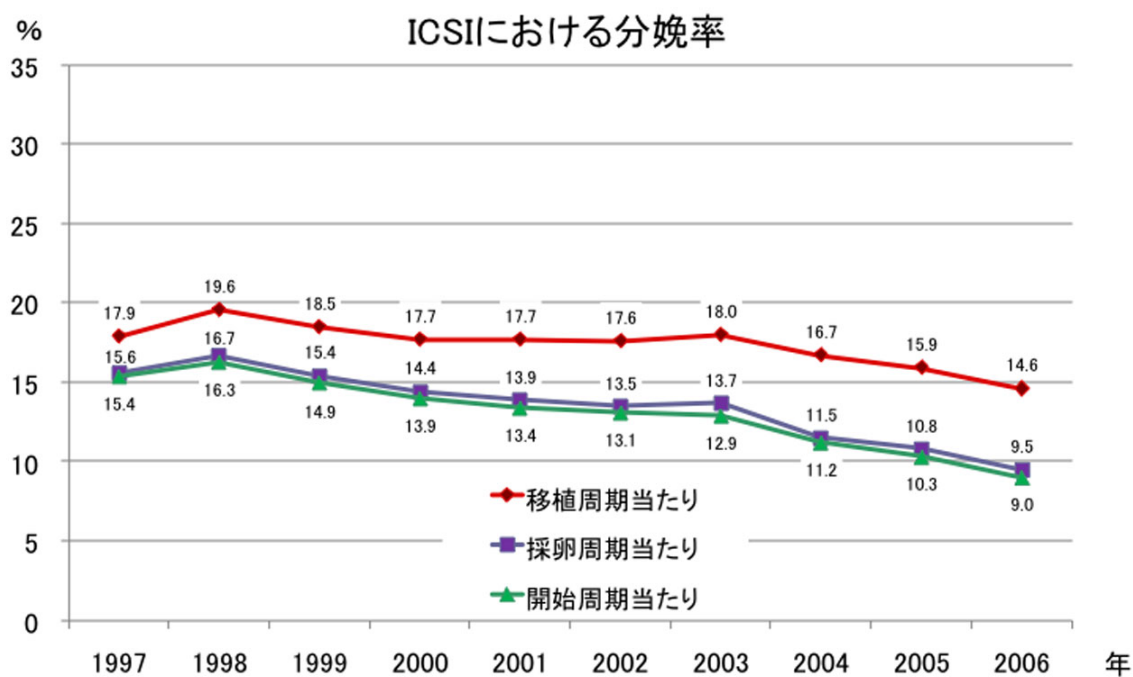


*アメリカの数値はIVFとICSIを合わせた数値である。

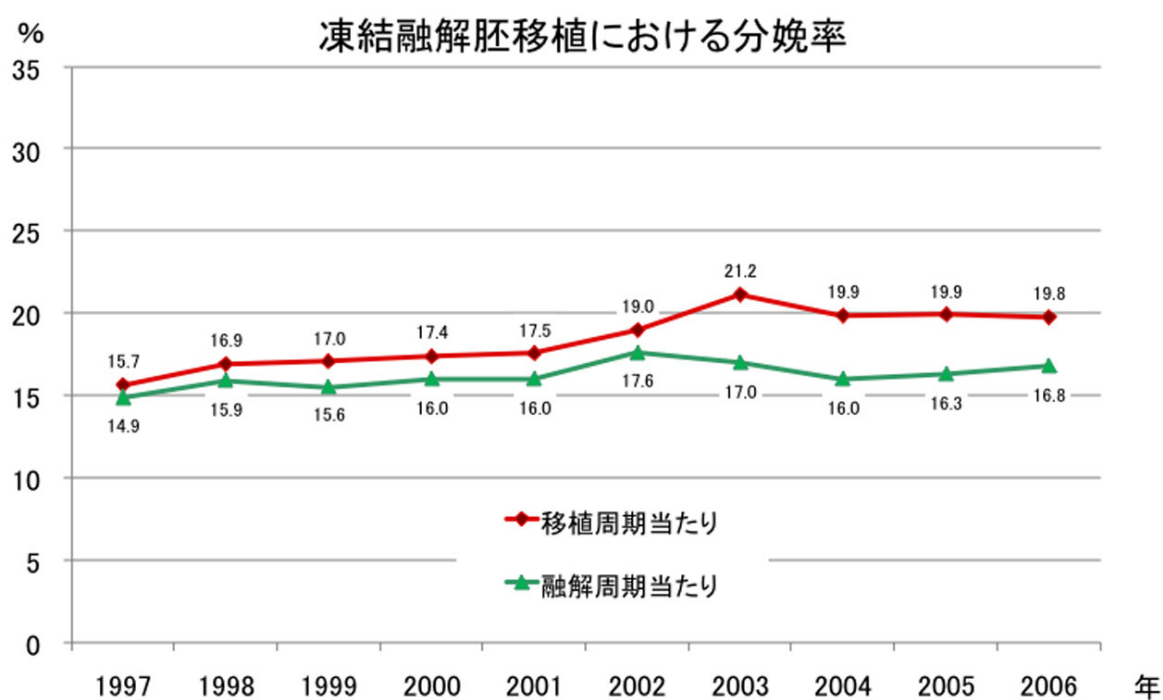
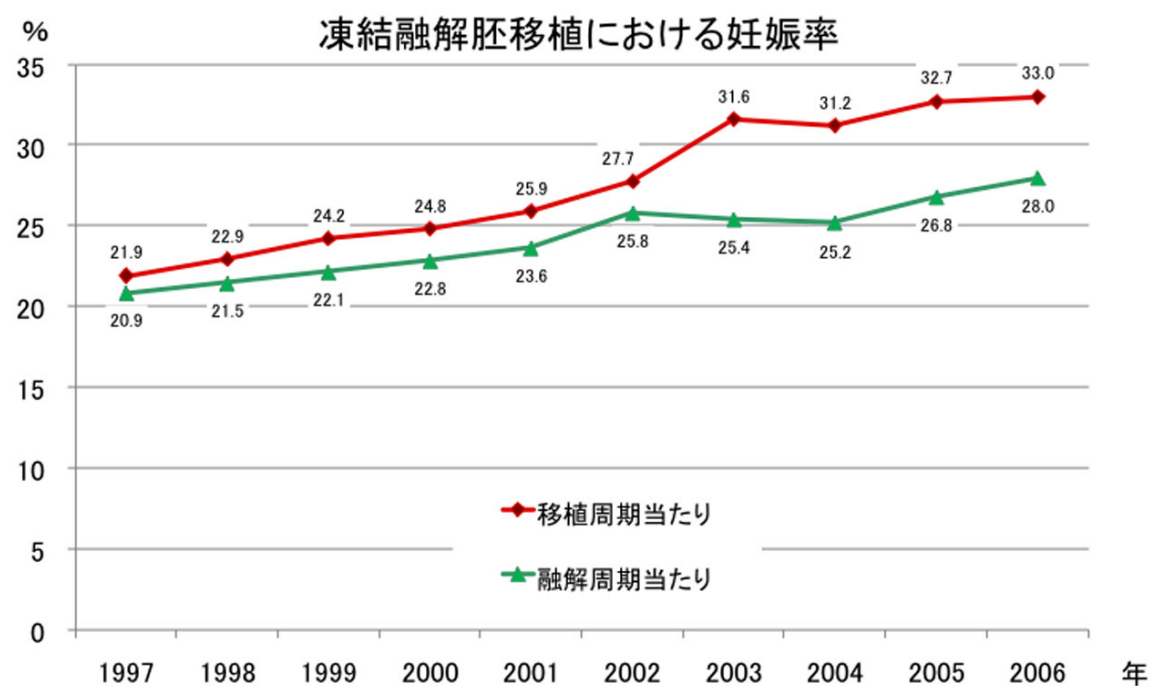
2

ICSIにおける妊娠率

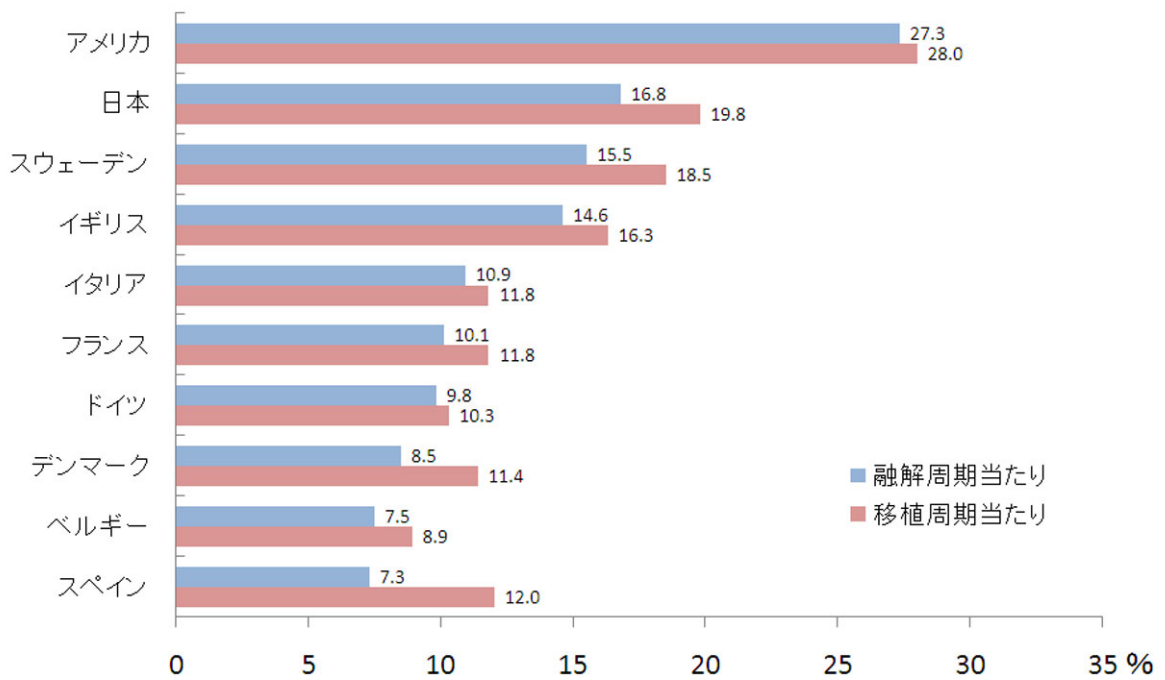




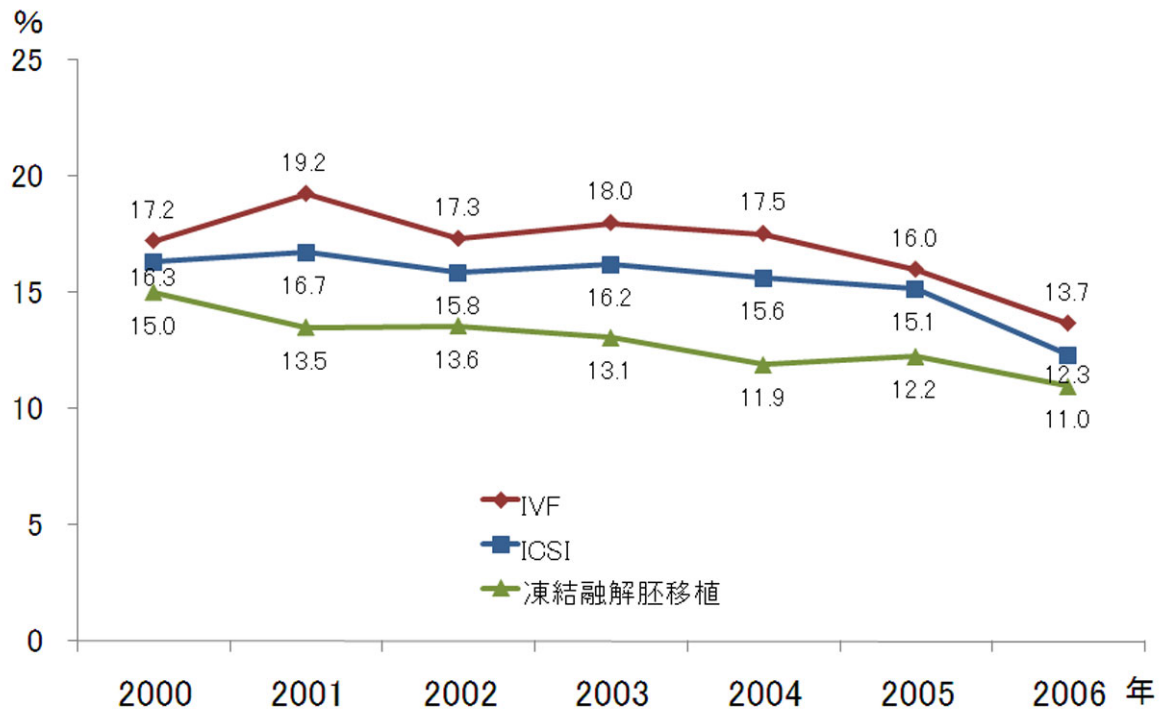
*アメリカの数値はIVFとICSIを合わせた数値である。

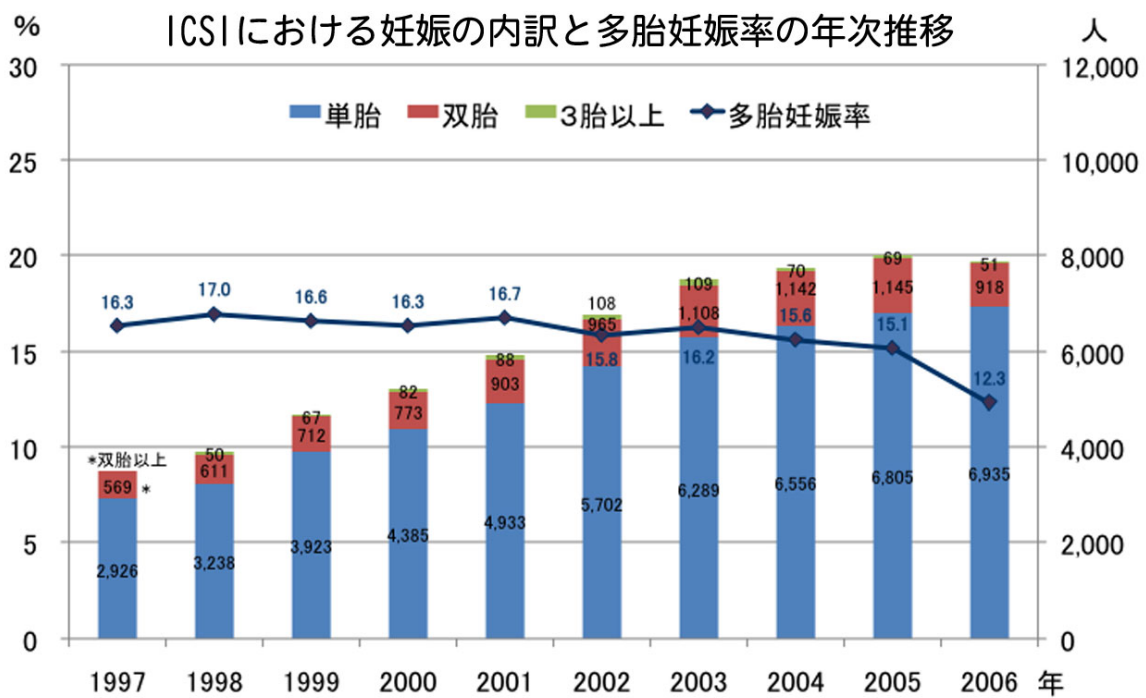
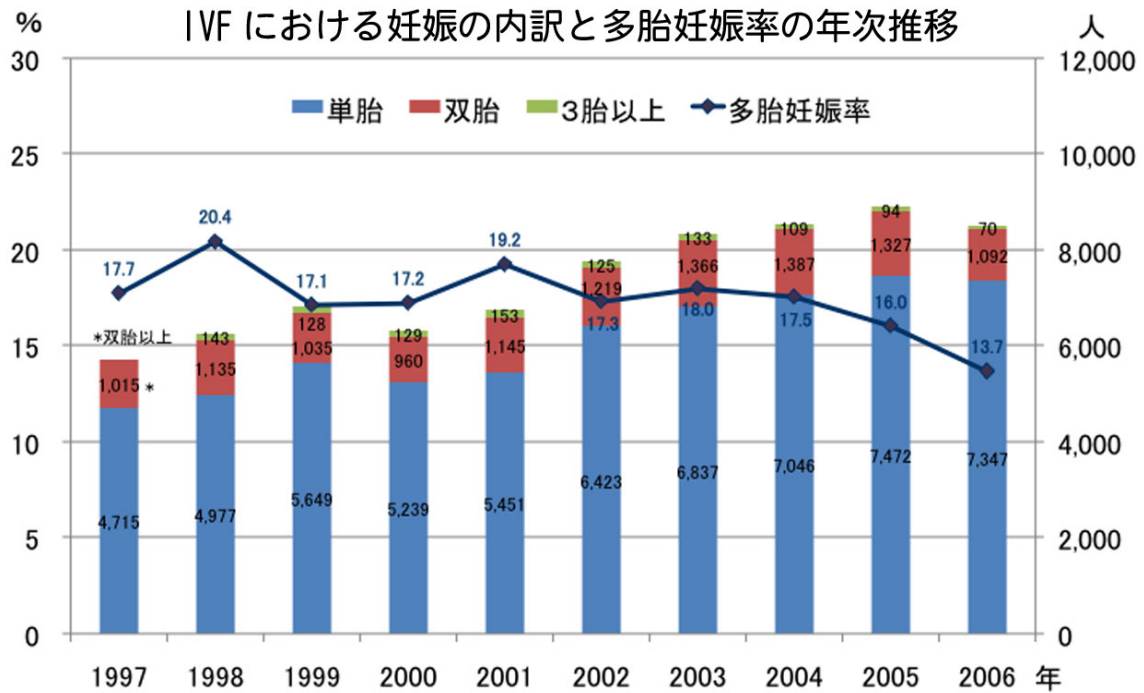


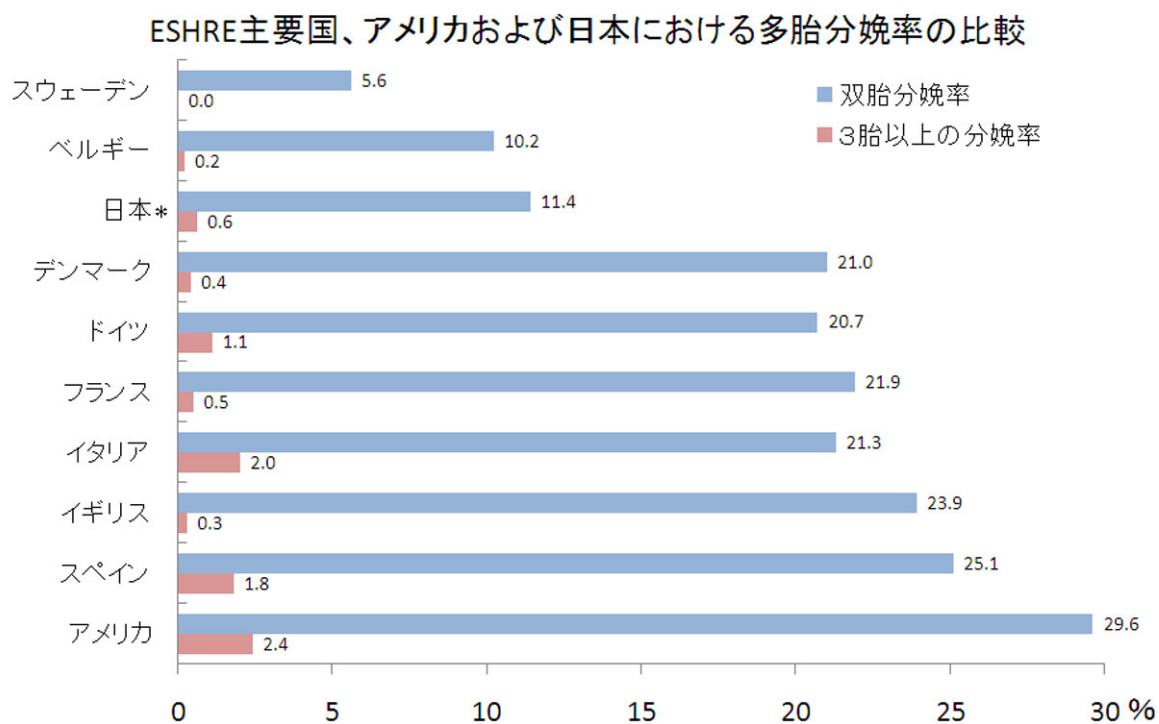
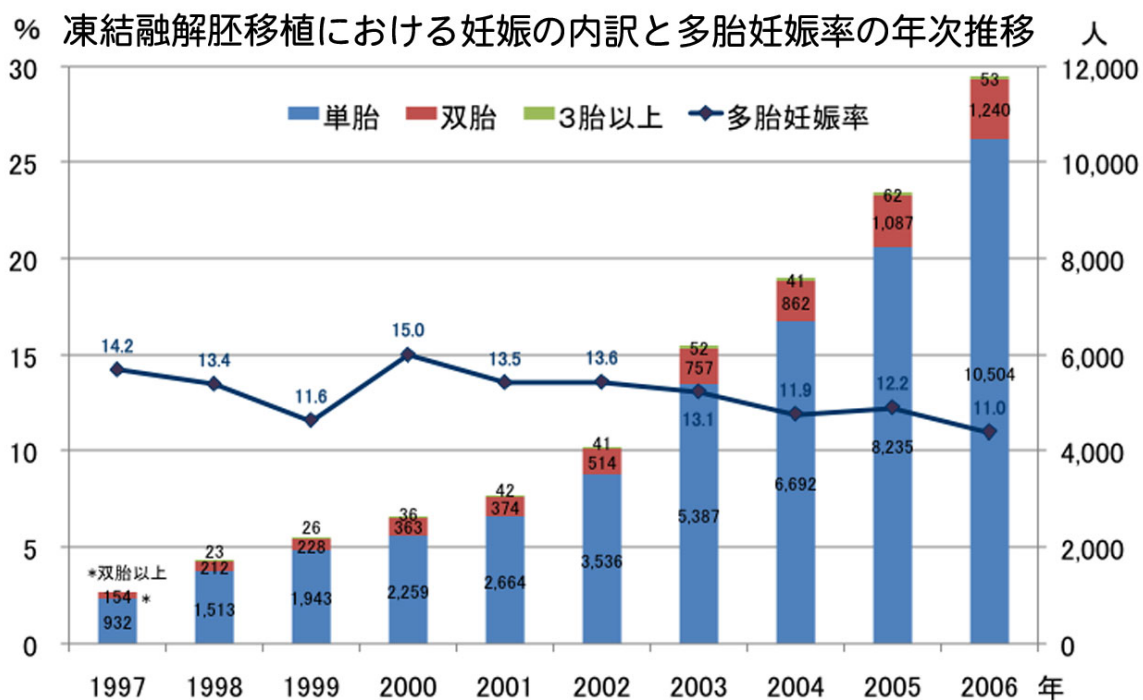
国別にみた凍結融解胚移植の分娩率の比較



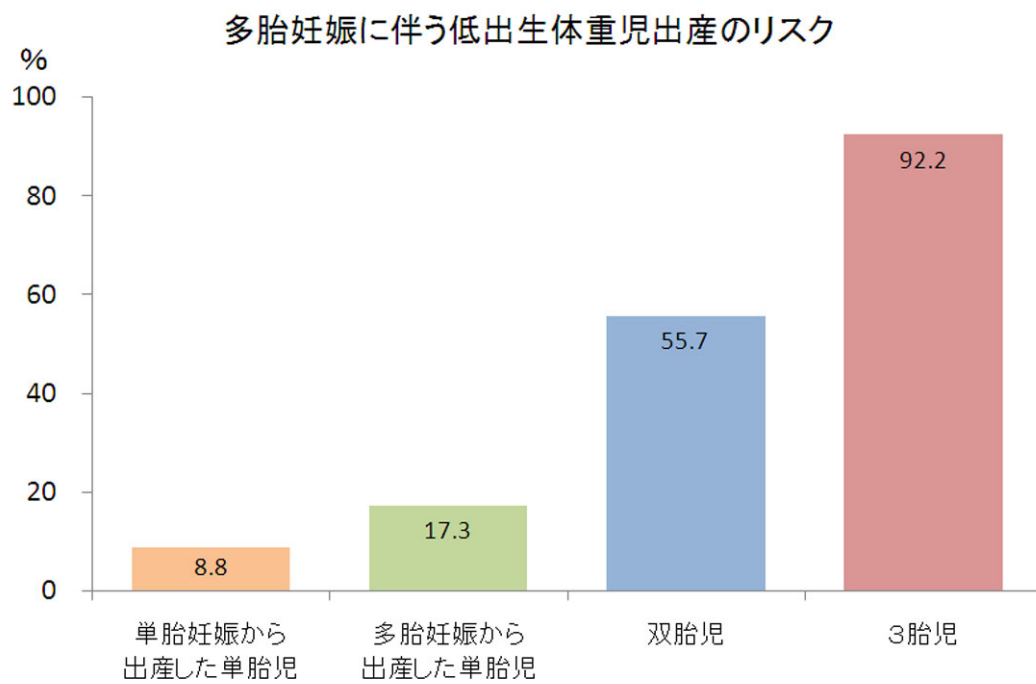
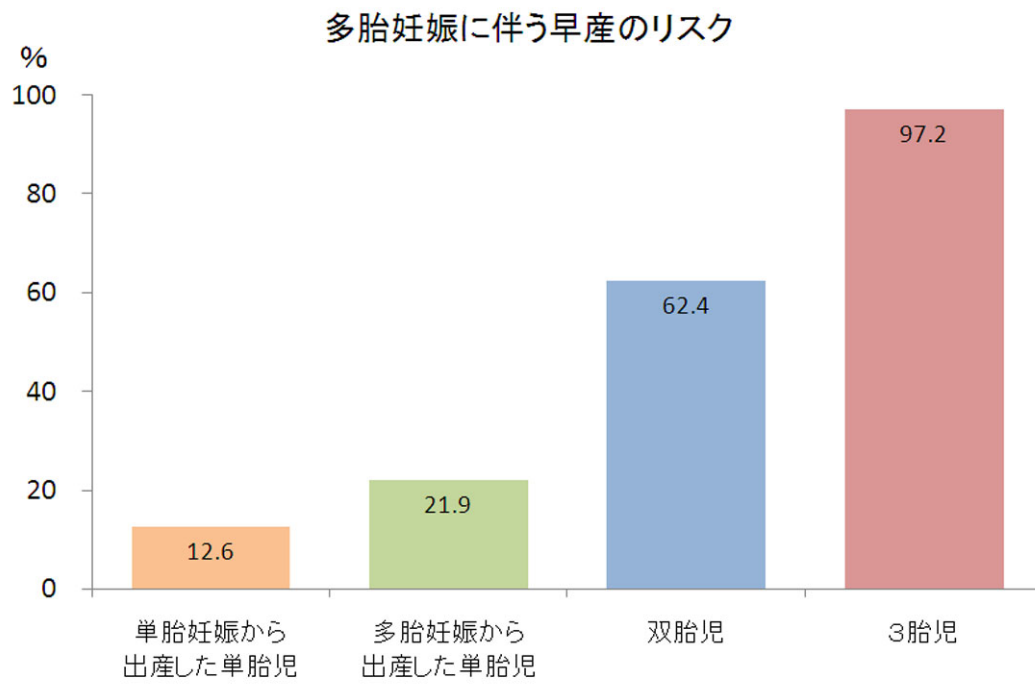
多胎妊娠率の推移







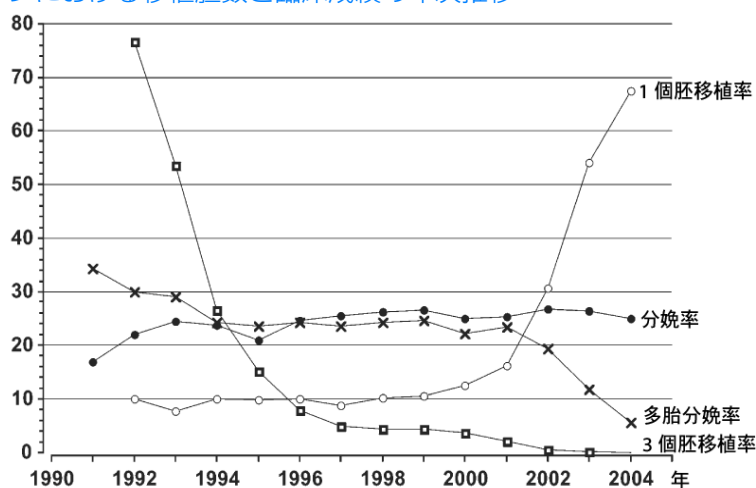
*わが国の数値は妊娠率である。



無作為対照試験のメタアナリシスの結果（初回の ART のみを対象とした検討）

比 較	オッズ比（95%信頼区間）
選択的2個胚移植 対 選択的単一胚移植	（選択的2個胚移植が上回っている場合は1をこえる）
臨床的妊娠率（241/453：158/456）	2.16（1.65－2.82）
分娩率（197/453：130/456）	1.92（1.47－2.55）
多胎妊娠率（67/264：3/254）	23.55（8.00－69.29）
選択的2個胚移植 対 選択的単一胚移植 ＋ 単一凍結融解胚移植	（選択的2個胚移植が上回っている場合は1をこえる）
臨床的妊娠率（174/331：158/330）	1.21（0.89－1.64）
分娩率（142/331：128/330）	1.19（0.87－1.62）
多胎妊娠率（47/142：1/128）	62.83（8.52－463.57）

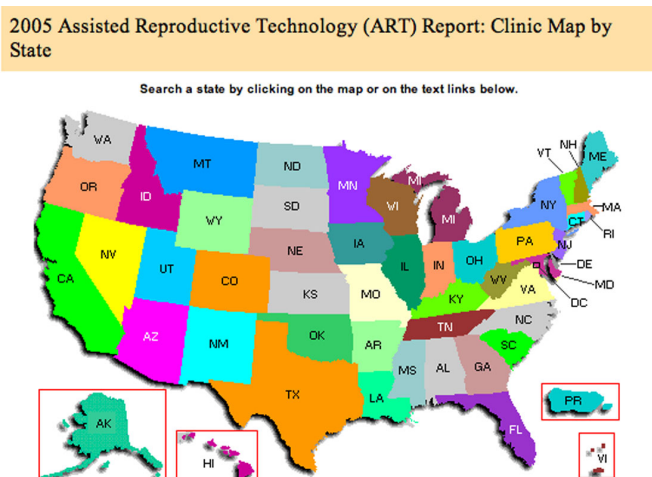
スウェーデンにおける移植胚数と臨床成績の年次推移



ART に関する情報の開示の必要性

アメリカにおいては、「各医療機関の ART に関する情報を収集し公開することを定めた法律」が1992年に発効した。その結果、CDCのホームページに全国統計と共に各医療機関の ART の成績が毎年掲載されるようになった。

ART 施設の検索：希望の州をクリックすると施設の一覧表が表示される。



2005 Assisted Reproductive Technology (ART) Report: State Clinics List

[Back to State lookup page](#)

Clinic Name	Clinic City	Clinic State
ALBANY IVF, FERTILITY AND GYNECOLOGY	ALBANY	NEW YORK
LEADING INSTITUTE FOR FERTILITY ENHANCEMENT (LIFE)	ALBANY	NEW YORK
GENESIS FERTILITY & REPRODUCTIVE MEDICINE	BROOKLYN	NEW YORK
THE FERTILITY INSTITUTE AT NEW YORK METHODIST HOSPITAL	BROOKLYN	NEW YORK
INFERTILITY & IVF MEDICAL ASSOCIATES OF WESTERN NEW YORK	BUFFALO	NEW YORK
DIVISION OF REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY SUNY STONY BROOK	EAST SETAUKET	NEW YORK
MONTEFIORE'S INSTITUTE FOR REPRODUCTIVE MEDICINE AND HEALTH	HARTSDALE	NEW YORK
NORTH SHORE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER FOR HUMAN REPRODUCTION	MANHASSET	NEW YORK
REPRODUCTIVE SPECIALISTS OF NEW YORK	MINEOLA	NEW YORK
ADVANCED FERTILITY SERVICES	NEW YORK	NEW YORK
AMERICAN FERTILITY SERVICES, PC	NEW YORK	NEW YORK
BETH ISRAEL CENTER FOR INFERTILITY & REPRODUCTIVE HEALTH	NEW YORK	NEW YORK
BROOKLYN/WESTSIDE FERTILITY CENTER BROOKLYN FERTILITY CENTER	NEW YORK	NEW YORK
COLUMBIA UNIVERSITY CENTER FOR WOMEN'S REPRODUCTIVE CARE	NEW YORK	NEW YORK
IVF NEW YORK	NEW YORK	NEW YORK
MANHATTAN REPRODUCTIVE MEDICINE	NEW YORK	NEW YORK
MEDICAL OFFICES FOR HUMAN REPRODUCTION CENTER FOR HUMAN REPRODUCTION (CHR)	NEW YORK	NEW YORK
NEW HOPE FERTILITY CENTER	NEW YORK	NEW YORK
NEW YORK FERTILITY INSTITUTE	NEW YORK	NEW YORK
NYU FERTILITY CENTER NEW YORK UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE	NEW YORK	NEW YORK
OFFICES FOR FERTILITY AND REPRODUCTIVE MEDICINE	NEW YORK	NEW YORK
REPRODUCTIVE CARE OF NY	NEW YORK	NEW YORK
REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY ASSOCIATES OF ST. LUKE'S ROOSEVELT HOSPITAL CENTER	NEW YORK	NEW YORK
REPRODUCTIVE MEDICINE ASSOCIATES OF NEW YORK, LLP	NEW YORK	NEW YORK

2005 Assisted Reproductive Technology (ART) Report: Clinic Data by State

ALBANY IVF, FERTILITY AND GYNECOLOGY

ALBANY, NEW YORK

A comparison of clinic success rates may not be meaningful because patient medical characteristics and treatment approaches vary from clinic to clinic.

2005 ART CYCLE PROFILE

Type of ART ^a	Patient Diagnosis	
IVF	100%	Procedural Factors:
GIFT	0%	With ICSI
ZIFT	0%	Unstimulated
Combination	0%	Used gestational carrier
		Tubal factor
		Ovulatory dysfunction
		Diminished ovarian reserve
		Endometriosis
		Uterine factor
		Male factor
	24%	Other factor
	9%	Unknown factor
	25%	Multiple Factors:
	1%	Female factors only
	<1%	Female & male factors
	15%	

2005 PREGNANCY SUCCESS RATES

Data verified by Peter M. Horvath, MD

Type of Cycle	Age of Woman			
	<35	35-37	38-40	41-42 ^d
Fresh Embryos from Nondonor Eggs				
Number of cycles	83	45	31	11
Percentage of cycles resulting in pregnancies ^b	39.8	28.9	16.1	1 / 11
Percentage of cycles resulting in live births ^{b,c}	19.3	15.6	3.2	0 / 11
(Confidence Interval)	(11.4–29.4)	(6.5–29.5)	(0.1–16.7)	
Percentage of retrievals resulting in live births ^{b,c}	19.8	16.3	3.7	0 / 10
Percentage of transfers resulting in live births ^{b,c}	21.1	17.1	4.8	0 / 7
Percentage of transfers resulting in singleton live births ^b	10.5	14.6	4.8	0 / 7
Percentage of cancellations ^b	2.4	4.4	12.9	1 / 11
Average number of embryos transferred	2.8	2.8	2.9	2.6
Percentage of pregnancies with twins ^b	36.4	2 / 13	0 / 5	0 / 1
Percentage of pregnancies with triplets or more ^b	15.2	2 / 13	0 / 5	0 / 1
Percentage of live births having multiple infants ^{b,c}	8 / 16	1 / 7	0 / 1	
Frozen Embryos from Nondonor Eggs				
Number of transfers	12	5	2	3
Percentage of transfers resulting in live births ^{b,c}	0 / 12	0 / 5	1 / 2	0 / 3
Average number embryos transferred	2.7	2.6	2.5	3.0
All Ages Combined ^e				
Donor Eggs	Fresh Embryos		Frozen Embryos	
Number of transfers	11		2	
Percentage of transfers resulting in live births ^{b,c}	3 / 11		0 / 2	
Average number of embryos transferred	3.0		3.5	

イギリスにおける情報開示

ART 施設の臨床成績：（例）King's College Hospital における臨床成績

Assisted Conception Unit, King's College Hospital

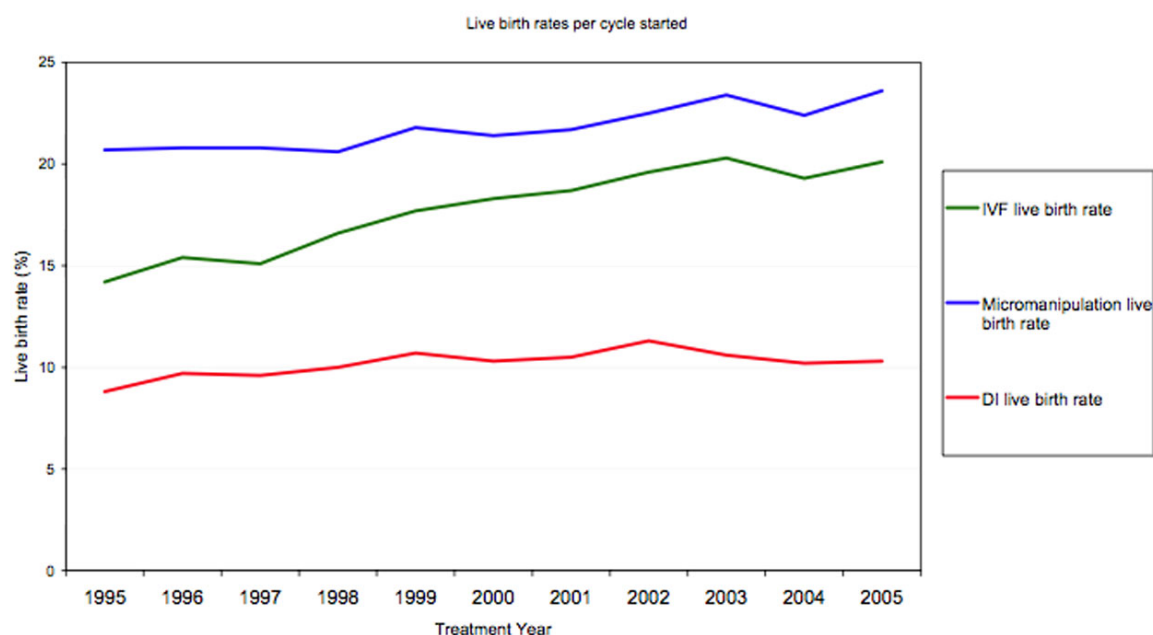
▶ Clinic details	▶ Services offered	▶ Success rates	▶ National success rates
IVF & ICSI graph	IVF & ICSI data	IVF & ICSI donated eggs	Donor Insemination
Pregnancy rates	Compare to national success rates	Key to symbols	

IVF & ICSI live birth rate - own eggs
 Percentage of ICSI (54%) vs IVF (46%).
 Live Birth Rate (per cycle started) - 2005 Data

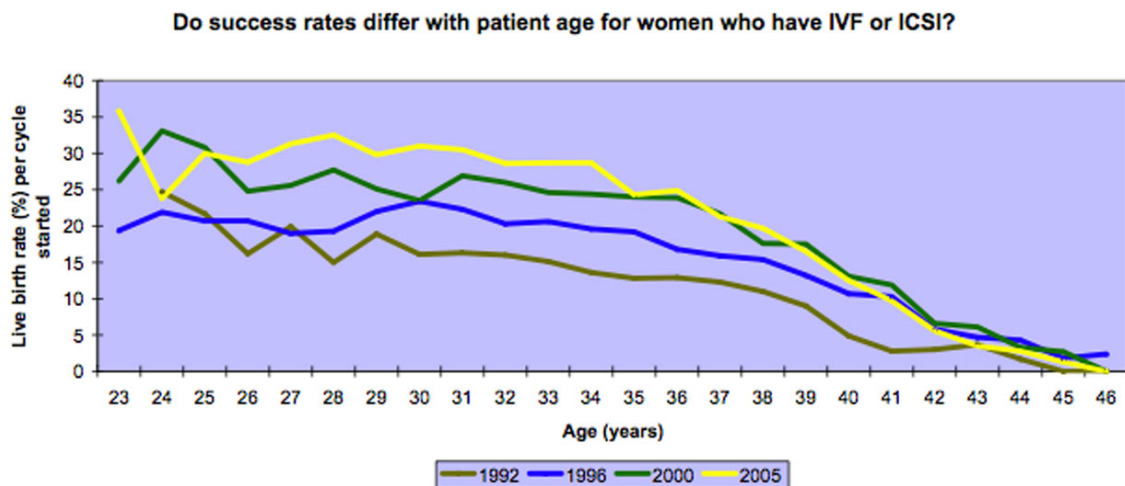
Fresh eggs	Below 35	35-37	38-39	40-42	43-44	Over 44
Cycles started	19.2% (53/276)	16.8% (24/143)	14.5% (11/76)	3.6% (2/55)	++ (0/4)	++ (0/5)
Egg collections	24.1% (53/220)	19.7% (24/122)	15.5% (11/71)	++ (2/49)	++ (0/4)	++ (0/4)
Embryo transfers	25.4% (53/209)	20.5% (24/117)	16.2% (11/68)	++ (2/42)	++ (0/4)	++ (0/4)
Implantation rate ?	22.1% (89/402)	17.4% (39/224)	11.9% (15/126)	4.1% (4/97)	++ (0/10)	++ (0/7)
Singleton live births	13.8% (38/276)	11.9% (17/143)	11.8% (9/76)	1.8% (1/55)	0	0
Twin live births	5.1% (14/276)	4.9% (7/143)	2.6% (2/76)	1.8% (1/55)	0	0
Triple & higher live births	0.4% (1/276)	0	0	0	0	0

Frozen embryos	Below 35	35-37	38-39	40-42	43-44	Over 44
Thaw cycles	++ (3/20)	++ (2/12)	++ (0/7)	++ (2/4)	++ (1/2)	N/A
Embryo transfers	++ (3/20)	++ (2/12)	++ (0/7)	++ (2/4)	++ (1/2)	N/A
Implantation rate ?	++ (6/37)	++ (3/22)	++ (0/12)	++ (2/8)	++ (1/5)	N/A
Singleton live births	++ (2/20)	++ (2/12)	0	++ (2/4)	++ (1/2)	0
Twin live births	++ (1/20)	0	0	0	0	0
Triple & higher live births	0	0	0	0	0	0

イギリスにおける ART の臨床成績の年次推移

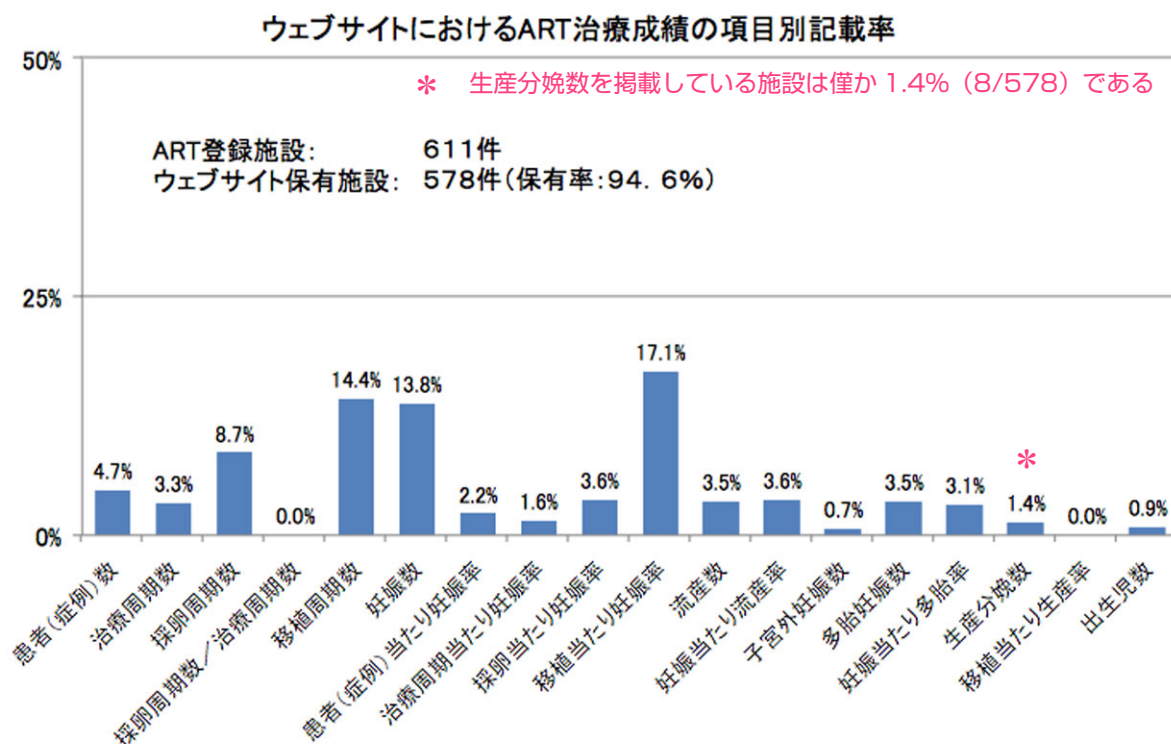


年齢別にみた IVF および ICSI の開始周期当たりの生児出生率



わが国の ART 施設の情報開示：医療機関のホームページの内容の分析からみて

わが国では ART 施設は日本産科婦人科学会への登録と臨床成績の自主報告が義務付けられている。しかし、各 ART 実施施設の情報は開示されていない。ART 登録施設において適切な情報をホームページに掲載しているわが国の ART 登録施設は極少数である。



不妊カップルの自決的意思決定を尊重するという視点から、欧米で採用されている各医療機関の個別的情報の開示も求められるのではないかとと思われる。

おわりに

ARTの実施にあたっては、科学的根拠に則った見通しを示し、不妊カップルの理解を得る必要がある。そのためには、出産までの見通しと、費用対効果を示し、不妊カップルの理解と同意、即ち、インフォームド-コンセントが必須の条件である。

わが国ではARTの登録施設の中で日本産科婦人科学会の会告を順守し、不妊カップルに適切なケアを提供できる施設は約8割、しかし、質の高いケアを提供できる施設は必ずしも多くはないのではないかとと思われる。今後、ARTに関する適切な情報を開示し、不妊カップルに無用な不安と過剰な期待を与えないシステムを整える必要がある。