

8月4日「働く女性の健康セミナー(不妊治療編)」

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科教授 高井 泰先生

(1 枚目)

埼玉医科大総合医療センター産婦人科の高井と申します。

不妊治療について説明をさせていただきます。

(2枚目)

本日の内容です。

不妊症の原因と受診施設の選び方、不妊症の検査について、不妊症の治療について、保険診療化ってというのが予定されておりますけどその影響についてお話させていただきます。

(3 枚目)

不妊症に関してです。まずは簡単に説明させていただきます。

避妊をせず定期的な性生活がありながらも、1年以内に妊娠が実現しないという状態を不妊症といいます。通常ですと、やはり9割あるいは8割が1年間で妊娠するわけで、やっぱり1年経っても妊娠しないという状況は少数ということになります。

そして不妊症の頻度は5.5組に1組といわれております。近年増加しており、日本は世界一の不妊大国といわれていて、新生児の16人に1人は生殖医療、体外受精などのことですが、そういう医療によって生まれているといわれています。

右側にありますのが、不妊症の年齢別頻度ですけれども、35歳くらいまではそれほど多くないんですが40歳くらいになりますと約3割以上、3人に1人が不妊症、45歳になりますとかなり大多数が不妊症ということで、女性の年齢35歳を超えてくるところから増えてきますので、1年経っていなくても検査治療を始めることがあります。

(4 枚目)

不妊症の原因はこれ昔から言われてることでございますけれども、ご覧のように男性が絡むものが半数といわれています。決して女性だけが原因で起こってくるわけではないということはとても大事だと思います。

そして、男性の不妊症の原因というのはご覧のように造精機能障害、すなわち精巣で精子が作られない、あるいは作られるけれども少ないというふうなことが原因のほとんどだと思います。

一方、女性の方は、例えば卵管の通りが悪い、あるいは子宮内膜症、あるいは排卵がしていないとか、いろいろ多種多様なものがあります。

ただし、これも例えば、原因不明不妊ということで、特に明らかな不妊症の原因がわからない、というものもあって、今でもよくわからない、なかなか妊娠しないっていう方々がいらっしゃるっていうのは事実で、これにはひょっとしたら卵子の老化というものも原因ではなかろうかというふうに推定されるわけです。

(5 枚目)

この卵子の老化についてお話する前に、まず卵子の数の低下ということについてお話させていただきます。

卵巣予備能という概念がありまして、その卵巣予備能というのは、卵巣の中に残っている卵子の数なんですけども、卵子の数っていうのは生まれた時が一番多くて、これ約 50 年ほどかかって減っていく、それである一定数を下回ると閉経になるわけなんですけども、生まれた時が一番多くて、しかもそれは非常に個人差が大きい数十倍の個人差があるっていうことはわかっています。

そして 25 歳の時点では生まれたときの数分の 1、35 歳の時点で生まれた時の 20 分の 1 になっているわけですが、それも非常に大きい個人差があり、その結果として、閉経の年齢も 39 歳から 60 歳と約 20 歳の個人差があるというこういう現状があります。

#### (6 枚目)

卵子の数の低下ということと、その次に、卵子の質の低下というものも加齢によって起こってきます。これは卵子の質の低下を示唆するものなんですけども、向かって左側の受精卵というものはどんどん細胞分裂を繰り返して行って胚盤胞と呼ばれる着床する受精卵になります。

一方、この右側のものは高齢女性の卵子からできた受精卵で細胞分裂が止まってしまいます。

ご覧のように年齢によって卵子の質に差が出てきます。

卵子というのは、生まれたときから女性の体の中にありますので、卵子の年齢は女性自身の年齢ということで、35 歳の女性の卵子というのはもう 35 年経った細胞ということになりますので、それだけ質が低下していると、そういうことが起こってくるわけです。

#### (7 枚目)

卵子の老化、質の低下の原因として一つはミトコンドリア仮説というものがあるって、例えば卵子の中の細胞の中のミトコンドリアの数や活性が低下するために、卵子の減数分裂という卵子を作る働きがうまく働かない、そういうことが言われています。しかしながら、このミトコンドリアの数、活性を改善させるっていうことは非常に難しいです。よくミトコンドリアを改善させるサプリメントというのも売っていますが、これは全て科学的な根拠がありません。

ネズミのような動物において、例えば実験的なことでミトコンドリアに対し影響を与えるようなものはありますけれども、実際に人において例えば、口から摂取するだけで実際に卵子のミトコンドリアが改善するという根拠は、今まで示されたものはありませんのでご注意ください。

#### (8 枚目)

もう一つの卵子老化の原因としては DNA の傷害仮説がありまして、これは卵子に限らず様々な細胞というものが周囲から放射線であるとか、変異原物質であるとか、フリーラジカルなど様々なストレスを受けていて、そのストレスの結果として DNA が傷つくと。そういうものによって DNA の変化、変異というものが蓄積されてくると実際に細胞の変化、老化として現れてくる。この DNA の変化・変異、あるいは切断を修復する機能が卵子にはあるんですけれども、この修復機能というものが、加齢とともに低下していく、その結果として加齢が起こってくると卵子の質が低下する、卵子が老化すると、そういうことが言われるようになってきているわけです。

#### (9 枚目)

これを示唆する一つの報告として、これは非常に有名な欧米の疫学研究なんですけども、この女性の年齢、20代前半、これは30代前半、これは30代後半、これは健康な不妊症ではない男女が1回だけ性交渉したときの妊娠率です。

ですから20代前半までの男女が1回だけ性交渉をもった時の妊娠率はなんと50%、それが30代前半になってくると40%、30代後半になってくると30%と10%ずつ下がっていくんだと。

しかも、さらに、これで男性が40歳を超えてくると更に10%下がってくると。ご覧のように加齢に伴って健康な不妊症ではない男女におきましても、妊娠率が下がってくるんだと、そういうことも言われ、わかっているわけでありまして。つまり、女性は20代の後半から、既に妊娠率が低下しはじめる。

もう一つは女性は35歳くらいまで、ここから見えることは男性は40歳くらいまでが、やはり妊娠適齢期とそういうふうに見えるのではないのかな、そういうふうに思います。

もう一つ興味深いことは、この赤い点線で示されたもの、これは基礎体温でわかる排卵日です。

実際には排卵日に性交渉をもつよりも排卵日から2日前に性交渉をもつ方が妊娠率が高いということもわかってきました。これは、排卵日ぴったりより少し余裕を持って実際に性交渉をもった方が妊娠率が高いんだと。どうして排卵日に性交渉をもつと妊娠率はむしろ低いのかいいますと、排卵して12時間ぐらいで卵子が死んでしまうんですね。

ですから、排卵したといってもその日ではなく、12時間以内、あるいはもう本当に排卵とほぼ同じくらいの時期に性交渉をもてないと、やはり妊娠率はどんどん下がっていく。それよりは、排卵の1日前、2日前の方が妊娠率が高いということも、これは非常に重要なことだと思っております。

#### (10 枚目)

また男性においてもですね精子がどんどん壊れていく、損傷を受ける。精子のDNAが損傷を受けるってこともわかっていまして、これは不妊症の男性と不妊症ではない男性、あるいは年齢によってやはりその男性の不妊症、精子に由来する不妊症というものが起こってくるということもわかっています。

#### (11枚目)

下に該当する方は、まずは検査だけでも受けてもいいんじゃないか、あるいは子供を希望しているが1年以上授からないとか、夫が40歳以上、妻35歳以上であるとか、基礎体温を測っているんだけどバラバラで排卵が不規則だからなかなかタイミングを合わせられないであるとか、生理痛がひどい、生理が多い、貧血になっているというふうに言われた。これは子宮筋腫という病気がある可能性があります。3年以上、子宮頸がん検診行っていない方はぜひ子宮頸がん検診行ってください。

あるいはセックスレスですってということも不妊というか、なかなか妊娠しないことの一つの原因になっているわけでありまして。あと時々、あのご主人さんが妊活に対して消極的、こういう場合はぜひですね、あの不妊クリニックへ連れてきていただいて、実際に医師から話を聞いて、夫婦共に取り組んでいただくということはとても大事です。

#### (12 枚目)

ではですね、受診施設はどうやって選んだらいいのか。例えばご覧のようなところで選んでいくのでしょうか。そうではなくって、例えば、体外受精を年間、少なくとも年間50件、可能であれば100件、200件、そ

れくらいやっている、そういうふうな治療をしっかりとやっていった施設をむしろ選んでいただくことはとても大事です。それから日本生殖医学会が認定する生殖医療専門医、これは通常の産婦人科よりさらにもう一段プラスアルファの専門医資格です。こういう専門医が常勤でいる、アルバイトではなくて常勤でいる、これも大事な選び方です。それから、ホームページなどで書かれていることが客観的である、実際に科学的に根拠があるってことはとても大事です。それから実際には例えば個人の方が書かれたそういう本などもいい本もあるわけですが、偏ったことが書いてあることがありますので、実際は新聞社などが発行する情報誌、ムックのようなものが施設を選ぶときの参考になると思います。

これで例えば診断内容、治療方針がちょっとかなり適切でないと治療効果が得られず、時間の浪費、これは例えば 30 代後半の方にとっては 1 年 1 年が非常に重要になってきますので、そこでしっかりとした方針を正しい根拠に基づいて立てていくというのがとても大事です。

(13 枚目)

では、検査はどんな検査があるかといいますと。

(14 枚目)

様々な検査があって結構お金がかかるわけですが、例えばこの中では超音波あるいは AMH という血液検査。子宮卵管造影あるいは精子の精液検査、こういうものは重要になってくるのではないかと、そういうふうに思います。

(15 枚目)

例えば、抗ミュラー管ホルモン、AMH と呼ばれる血液検査ですが、この AMH というホルモンは、前胞状卵胞という初期の卵胞から分泌されるので、この卵子の数、卵巣の中に残ってる卵子の数と相関する、これを知ることによって、卵巣予備能を知る指標になると言われますね。この AMH が 1.0 を切ってくるような場合には卵巣予備能が低下していることが疑われるとされている。

(16 枚目)

実際に日本人についてこういうデータがありまして、加齢に伴って AMH 濃度が徐々に下がっていくんだということがわかっています。また、同じ年齢帯であっても、非常に大きな個人差があり、さっき申し上げたように実際の卵子の数に個人差があるように AMH 濃度にも個人差がある、そういうことがわかっています。そして実際に 1.0 を切ってくるような場合には、やっぱり卵巣予備能が低いんだと、そういうことになります。そういう症例っていうのは卵巣の反応が悪いんですね。卵巣を刺激する、排卵誘発剤等で卵巣を刺激する場合の反応が悪い、そうなるとう妊娠率が低下するんじゃないかというようなことがいわれています。実際には 20 代の場合には、年齢が若いということ自体が卵子の数が少なめの方であっても妊娠は十分得られると思うんですけど、やっぱり 30 代後半になってくると、卵子の数が少なめであるということは非常に不利に働くと私は思います。卵子の量というのは AMH の検査でわかる、推定できる。

では、卵子の質って何か、これはいい検査が実はありません。年齢ではなかろうかということで、AMH と年齢から卵子の量と質を推定して、治療方針に反映させるっていうのが今の不妊治療の一般的な治療だと思います。

(17 枚目)

では、実際そこで治療というのはどういうものがあるのか、ということです。

(18 枚目)

今の従来の基本的な流れとして、まず、検査をします。そして、原因を診断し、まずタイミング指導といってそういうものをやる。そして、薬物、卵巣を刺激するような排卵誘発剤と AIH と呼ばれている人工授精ですね、こういうものを合わせた、一般不妊治療をやる。これで妊娠しなかったら手術をする場合もある、そしてさらに治療が手術できるような治療をする。そしてまたタイミング指導、薬物療法、人工授精、最終的に妊娠しなかったら生殖補助医療いわゆる体外受精というものというのが従来のものだった。

ただ今わかってきたことは不妊原因を治療し、妊娠しやすい体質に改善するということには限界があるので、AMH、年齢、不妊原因から見通しを推定して、その結果としてやはり薬物療法、人工授精を繰り返し、それで3 か月から6 か月ごとに患者さんと相談しながらステップアップして行く。患者さんによってはもう原因が診断されたら直ちに生殖補助医療という場合もありますし、手術はあまり行わないようなことが最近では一般的ですね。こういう形で非常に柔軟に対応していく、患者さんと相談しながら治療方針を決めていくんだと、そういうことも大事です。ですからこれも、働き方などにも治療方針というのは影響を受ける、そういうふうに思っております。

(19 枚目)

一般不妊治療としては、例えば排卵誘発剤であるとか人工授精はそういうふうなことがあるかと思えます。

(20 枚目)

これで例えば内服薬で卵巣を刺激すると、そうしますとご覧のような形で卵胞という卵子が入った袋が育っていく。育ってきたら HCG という注射を打って排卵を起こす、これは不妊治療の第1段階として最近が行われることが多いとは思いますが、妊娠率は必ずしも高くありません。

1 か月、1 周期あたりもう 10%もないぐらいなので、3 か月から6 か月で次の段階へ進むのが望ましいとされています。また、排卵障害がないのに、このクロミッド、セロフェンなどの排卵誘発剤を飲んで卵胞を刺激しても、もうこれ単独ではなかなか妊娠率が上がるということは、どうもなさそうだ。

やはり何か別のことと組み合わせるなどしないと、この内服薬療法っていうのは限界がある、これも重要なことだと思えますので、あまりここにこだわって、こればかりやるということは避けた方がいいと思えます。

(21 枚目)

次のレベルとして例えば注射療法というのがあります。こういう自己注射製剤などがありまして、こういう形で打っていくと。これをだいたい10日間、7から10日間で卵巣を刺激していきますと、ご覧のように内服薬より若干強い反応が得られて、こういう卵胞という卵子が入った袋が3つ程度まで見えてくると。こういう形にしますと内服療法より妊娠率が高い、10%強ぐらいなんですけれども1か月あたり、1周期あたり。

ただ、卵巣過剰刺激症候群は多胎、双子、三つ子のような副作用の可能性も高いと言われているので、やはり適切な薬剤の使用とともに、緊急時のバックアップ体制、これはやっぱり専門医でないと、なかなかこうい

う使いこなせないところもありますので、漫然と内服薬、経口内服薬にとどまっている場合はちょっと要注意という感じもあると思います。

#### (22 枚目)

人工授精なんですけども、これは精液を濃縮して子宮に入れる。こういう精液を入れるので、だいたい 1 万円から 2 万円、これは今後保険診療になるって言われていますが、ただこれを無限にやっていいかっていうとそうじゃないのではなからうか。

一方、体外受精っていうのは、精液を採ってくる、精子を採ってくる、そして卵巣を針で刺して、そこから卵子を吸い取って、そしてそれを体外で混ぜ合わせて受精させる、そして受精卵を子宮の中に戻すと、こういうのが体外受精と言われるものですね。これでだいたい 20 万円から 100 万円かかる、これに対して、現時点では自治体から助成金が 30 万円から 40 万円出る、この辺りも将来保険適用にしようではないかという動きが今起こっています。

#### (23 枚目)

人工授精の妊娠率、例えば自然周期と合わせただけではこれくらい、内服療法と合わせただけではこれくらい、注射療法を合わせるとこれくらいとも言われていますが、これを例えば 4 回、6 回やったから、この 4 倍、6 倍になるかという、決してそんなことはありません。実際に 1 回目ですまうまいかなければ 2 回目もうまいかないみたいなことが起こってきまして、累積妊娠率、全て足し合わせた妊娠率は 2 割から 3 割に過ぎない。5 回目以降、7 回目以降の妊娠率は更に低いので一般的には 4 回から 6 回で妊娠しなければならない。7 回目以降で妊娠するっていうのは、かえってむしろ少ないので体外受精などを考慮した方がいいだろう、そういうふうに使われています。

#### (24 枚目)

ここでなぜ、働く方、仕事と不妊治療の両立が難しいかというようなことを一般不妊治療の通院スケジュールの一例として提示したいと思います。

例えばですね、8 月 1 日に月経が来た。そういう方が、月経の 3 日目ぐらいに受診してくださいと言われてるので、実際にはいつ月経が来るのかわかって必ずしも 100%8 月 1 日にと予めわかっているわけではないわけですね。8 月 1 日に月経が来たっていうと、その 3 日目みたいなところで、まず診察を受け、そしてそこで薬、排卵誘発剤で卵巣刺激する経口であったり、注射であったり、1 週間後に来てくださいと言って 1 週間後に卵巣を超音波で見たりするわけですね。

そうすると、まだもう少しかかりますねと言って、じゃあ、次はということで、この時点で次の日を 13 日に来てくださいというような形で刺激をし続ける。それで人工授精ができるかなと思って見てみたら、いや、まだまだちょっともう少しなんぞと言われて、例えば 16 日に人工授精をするので日曜日に注射をしましょう、などと言われて人工授精を月曜日に受ける。急遽月曜日お休みとるわけですね。それで、さらに注射をこの辺で打って、ここから内服薬を飲んで、それでそして飲み終わって生理が来なければ妊娠だけど、生理が来ちゃったら残念ながら妊娠ではないみたいなことで、こういう形ですね様々な曜日で受診する、それでまた診察を受ける。こういう形ですね、適切な治療を適切にこれ卵巣に合わせなくちゃいけないので、ですから普通の治療で毎週何曜日とか毎月ずっと 2 か月後の予約を取るとかですね、そういうことはできない

ですね。ですから、こういう卵巣のタイミングに合わせるので 1 か月に数回の通院が必要でありますし、曜日が決められない、卵巣や子宮内膜の状態に合わせて曜日が決められない、これがやはり不妊治療と働き方仕事と両立が難しいということのこの状況、具体的な状況なのではないかと、そういうふう思うわけです。この一般不妊治療で妊娠が難しい、あるいはちょっと両立が難しい、(25 枚目に続く)

#### (25 枚目)

そこで、この生殖補助医療というのに進むわけです。この生殖補助医療というのは、例えば体外受精胚移植、顕微授精胚移植、あるいは受精卵凍結、最近では着床前遺伝学的検査、いわゆる受精卵の遺伝子診断ですね、こういうようなものも行われるようになってきました。

#### (26 枚目)

実際そして生殖補助医療の手順を示しますけれども、実際には、女性側は、卵子を採ってきます、卵巣を針で刺して卵子を採ってきます。その前に多数の卵子を得るために卵巣を刺激する排卵誘発というものが必要になります。

男性側はこの採れた卵子や採れるタイミングに合わせて精子をとっていただくということになります。

そしてこの多数の卵子を採るために様々な卵巣を刺激する排卵誘発法があります。

そして採れた卵子と精子を合わせる、受精させる方法は二通りありまして、体外受精といえば混ぜ合わせるだけの方法と顕微授精というように卵子に精子を注入する、この動画で示したように、卵子に精子を注入するっていう方法もあります。こういう形で針のようなものを卵子に指していく、その針の中に、これは針が筒になってまして、その中に精子があって、その精子を置いていくみたいな形で受精させる、これは顕微授精という手技になります。

で、受精しましたら、それを 2 日間から 7 日間培養します。そして培養して得られたものが受精卵ということですが、胚とも言いますけれども、この胚は、これは今は全胚凍結、全て凍結する、もう戻さない、新鮮胚移植をしない。これはどうしてかって、排卵誘発直後の新鮮胚移植というのは排卵誘発剤の影響を子宮内膜が受けていて妊娠率が下がることがある。そのために凍結胚移植の方が妊娠率が高いことがあると。

そういうことで凍結する、そしてそれを 1 か月から 2 か月後に良好胚から溶かして 1 個ずつ移植するということが行われているわけです。また、この無精子症で精子が採れない症例においては、ご覧のように精巣をくるんでいる膜を切開してそこから精巣の組織を採り、その精巣組織の中に少量いるかもしれない精子を抽出してくる、こういうふうな TESE と呼ばれるものを行う場合があります。これは無精子症の場合ですね。

こういうふうな形で生殖補助医療が行われる、IVF とか、ICSI と呼ばれる顕微授精が行われるんだっていうことになります。

#### (27枚目)

では、これも仕事との両立を見てください。

例えばこのような形で、金曜日にいらしていただく、例えばこの方が金曜日、毎週金曜日が休みやすいとしましょう。例えば金曜日にいらしていただいて、そうしまして、金曜日に卵胞調節あるいは月経調節こういうことを調節するためにピルを飲んでいただく。ピルを飲んでいただくとは月経はだいたい決まった日にはくるんですね。飲むのを止める日によってこれできると。月経がこの辺できたら、ここでまた来てもらう。

そこから卵巣の刺激を始めてまた 1 週間後に来てもらう。で、そこからもうちょっとこうかかりますねといって、また刺激をして、火曜日ですね来ていただく。そしていよいよ採卵する日を決めましょうということでここに決める。こういう形で取る。取ってまた金曜日に来てもらう。金曜日で受精卵が凍結できたかどうかを確認して、うまく凍結できたら、じゃあまた次、だいたい採卵してから 2 週間ぐらい経ったら月経がくるので、また金曜日に来てもらう。

金曜日に来ていただいたら、自然周期って言って、そのまま、その薬を使わないで凍結受精卵を戻す方法があるんですが、例えば仕事との両立、なかなか予定が立てられないっていう場合にはこういったホルモン剤を使って、決めた日に来ていただいて、凍結胚移植、これはもう、この診察日でもあらかじめ 2、3 週間先まで決められてしかも、判定日まで決められます。ですので先々に予定が立てやすいというのは、これが生殖補助医療の特徴です。そしてこの妊娠判定日に残念ながら妊娠しない場合は、またもう 1 回、凍結胚があればまた次のことが決められる、ということになりますので、ホルモン製剤を多用するってことは条件になってきますけれども受診の予定が立ちやすくて、一般不妊治療より妊娠率は高い。だいたい数倍高いと言われていまして、そういう面では、逆に言うと一般不妊治療を半年やるのと、生殖補助医療を 1 回やるのはだいたい妊娠率が一緒ということが現状なので、そういうことも含めて生殖補助医療をしなければいけないってことはないですが、そういうことも考慮に入れつつ、不妊治療に臨んでいただく、見通しを持った治療ができるということも大事なことだろうと思います。

#### (28枚目)

この今の我が国の生殖補助医療、かなり数を行っていて年間 45 万件という膨大な数が行われています。これで一番受ける年齢がだいたい 40 歳、41 歳なんですね。実際その 39 歳。これって実際に妊娠するのが、この緑のラインが妊娠する周期、あるいは生産の周期はだいたい 35 歳、36 歳、やっぱりこの 40 歳前後の方々の治療が多いのだけれども、実際に妊娠、出産する方は 35 から 36 歳ってことは年齢はとても大事。そして世界第 2 位、これは中国が第 1 位なんですけども、出生児は 5.7 万人、これは新生児の 16 人に 1 人に当たるといふ数字になっています。

#### (29枚目)

それで妊娠率、これが実際に重要なんですけども、妊娠率は色んな考え方があります。例えば、この青は胚移植、子宮に戻したうち何パーセントが妊娠するか。この赤は採卵した中から何パーセント妊娠するか。緑はこれは生産(せいざん)と言って、流産を除いて生きて生まれてくる率はどのくらいか。という様々な妊娠率、生産率というものがあります。ですが、これは何々あたりというのがとても大事です。例えば 35 歳は治療、採卵あたり妊娠率 25%、流産率、この紫のライン、これは妊娠した場合の流産がこれくらい、ですから最終的に採卵あたりの生産率は 19%。40 歳になりますと、採卵あたり妊娠率は 15%、流産率はなんと 32%、結果として採卵あたりの生産率は 9%。10 回に 1 回しか実際にはお子さんが、1 回の移植で生まれることがない。もちろん、この凍結受精卵というのを使ってくるともうちょっと変わってくるわけですけども、ここで言えるのはやはり年齢ですね。やっぱり年齢 35 歳を超えたぐらいのところから、こう下がってくる、あるいは流産率が増えてくる、これも重要です。



### (30 枚目)

もう一つの妊娠率という統計がありますこれも日本産科婦人科学会の全国統計になります。例えば紫のライン、これは凍結胚盤胞を1個戻したときの妊娠率です。胚盤胞というのはだいたい受精卵で 50 から 60 分割の比較的発育段階が進んだもの、これより前のものは初期胚って言って、8 分割、8 細胞ぐらいの受精卵です。これは緑とか青ラインですけども、これはご覧のような妊娠率です。年齢が下にありますね。赤は何かって言うと、新鮮胚盤胞を 1 個戻した時。ご覧のように凍結胚盤胞と新生胚盤胞で 10%くらい妊娠率が凍結胚盤胞の方が高いです。これは、先ほど申し上げたように、子宮内膜が排卵誘発剤とか薬の影響で着床率が下がるので、凍結しないでそのまま戻すっていう状況だと今度卵巣を刺激した効果が子宮内膜に残っているの、妊娠率が10%くらい下がっちゃうんですね。ですから一旦凍結するんだということです。

そして、この右端は、これは全ての年齢を合わせた平均的な妊娠率で、やはり凍結胚盤胞は、年齢にもよりますが、平均すると 40%、新鮮胚盤胞は 30%、初期胚は 20%みたいな数字が 1 個の移植あたりで言える。初期胚より胚盤胞の方が高い、新鮮初期胚と凍結初期胚は同じぐらい、新鮮胚盤胞より凍結胚盤胞の方が多い。

この数字ですけども、例えば 40 歳ぐらいの方で見ると、凍結胚盤胞なら 3 割を超えている妊娠率です。あ、何か意外にいい、でもこれは少し盲点があります。すなわち、これあくまでも胚盤胞が得られた場合の妊娠率であります。高齢になると採卵をしても受精卵が得られない、あるいは授精をしても胚盤胞までいかない。こういうふうな方がドロップアウトしてしまいますので、これはあくまでも、こういう受精卵が得られたときの妊娠率であります。

ですから妊娠するっていろいろ段階があるので、やはり丁寧に説明を求めるということが大事ですし、我々医業者も丁寧に説明すべきだと思っております。

### (31 枚目)

この我が国のこの生殖医療の出生率がご覧のように緑、つまり凍結胚移植による出生児、凍結胚盤胞であったり凍結初期胚であったりすると思いますが、これが約 87%を占めると。実際にはこの 4 万人を超える赤ちゃんが 1 回凍ってから生まれてくるっていうのは、これは非常に日本の特徴。海外でもだんだんそういう感じになってきています。ご覧の形の出生児の状況であります。

### (32 枚目)

ではですね、どんな卵巣刺激が、排卵誘発法がいいのかということですけども、これは欧米のスタディですけども、採卵数が増えれば増えるほど、1 回で採卵がいっぱい採れれば採れるほど、何度も胚移植できる。これ凍結しておけば妊娠率が上がる、そういうことですね。

ですから多く採れると卵子の質が悪くなるってことはない。

安全性に配慮しながらなるべく多く採卵できる方がよい。自然周期での採卵、あるいは低刺激周期の採卵よりも、基本的には高刺激周期での採卵、やはり注射を多用して、卵をなるべく多く採る方が 1 回の卵巣刺激、1 回の採卵では、それで累積妊娠率ですけど、累積生産率、とにかく何度も戻せるので、妊娠率、最終的な合計的なものは高いというのが国際的なコンセンサスです。

ただ、その一方で、高刺激をしても低刺激でも採卵数が変わらない、高刺激してもあまり採卵ができない、卵巣機能が低下してる、これ日本人にとっても多いわけですけども、こういう症例の最適な卵巣刺激方法は

今でも不明です。

(33枚目)

こういふですね、年齢っていうか卵巣機能の低下を心配するために未婚の段階から卵子を凍結保存しておこう、昔かつて卵活などと言われたものがありました。

こういふふうなこと、例えば海外の Apple とか Google とかですね、そういう一流企業などがこういふあの女性社員の卵子の凍結に助成金を会社が出すみたいなことをやっています。

(34枚目)

じゃあ、その妊娠率はどれくらいなんだと言いますと、これはもう海外にデータがあります。

ですから、これは例えば 35 歳以下で凍結した場合と、36 歳以上で凍結した場合で妊娠率がご覧のように変わってきます。10 個凍結しておいて、10 個溶かすと、その合計妊娠率がだいたい 35 歳以下で凍結していくと 4 割、36 歳以上だと 2 割、そして 20 個溶かすと 7 割と 5 割ということで、ご覧のように 1 個あたりじゃないんですね。

ですから 10 個 20 個っていう単位で凍結保存しておいてようやく 4 割とか 7 割、とかっていう数字、それから 36 歳以上だともっと更にそれが下がるっていうことも、この卵子の凍結っていうものを不確実性というものを言えるかと思います。

(35枚目)

また最近話題になってきた、その着床前遺伝学的検査ですが、これどんなものかっていうと、受精卵がだいたい 50、60 分割くらいで胚盤胞から 5、6 個細胞を採ってきました。この 5、6 個の細胞を次世代シーケンサーというもので分析をすると、この細胞の遺伝子の状況あるいはその染色体の状況がわかるということですね。

海外では色んなことができるんですが日本はまだ色んなそういう倫理的な縛りが強いんです。

ですがその中で我が国の対象疾患は従来は重篤な遺伝性疾患、生死がかかってくる遺伝性疾患と習慣流産のみだったんですが、最近、不妊症症例にも研究という枠組の中でかなり幅広く実施されています。

(36枚目)

これはどういう根拠に基づくものかって、これはもう海外のものなんですけど海外ではもう数年前からはずっと PGT-A というものをやってるんですが、そうしますとですね、染色体を調べるという検査が非常に一般的なんですね。それで正常な染色体胚の割合は、年齢が上がってくると、ご覧のように下がってきます。

それから、採卵あたりの正常染色体胚の個数っていうのも、正常な個数が下がってきます。

年齢が上がると下がるんですが、もう一つは、非常にですね、これも同じように年齢でかなり違う。

個数も違う、1 回 1 回かなり違うんですね。異常な染色体だとそもそも妊娠しなかったり、あるいは妊娠しても途中で流産あるいは早産、あるいは、場合によって一番軽いケースだと生まれてきてお子さんに少し病気が出てしまう。そういうことがあり得ることですね。

実際には生まれるよりは流産とか、あるいはそもそも妊娠しない場合が多いんですが、37 歳以降は半数以上の胚盤胞で、非常に綺麗な胚盤胞で見かけは良くても染色体異常、そもそも妊娠しない。

正常染色体胚の割合は採卵周期ごとではそういうことで、こういうですね、この見た目だけでの不確実性ということがわかってきたわけですね。綺麗に受精卵があっても、必ずしも妊娠できないっていうのはこういうことだと。どうしたらいいのかっていうことですけども、若い方でいっぱい受精卵があるときに選べるんじゃないか。ではあんまり若いとそもそもほとんどが正常なんで選ぶだけのちょっと意味があるのかですね、あるいは40歳以上になるとそもそも、もう採れてきたものがほとんどが、約9割が異常、1割程度ぐらいしかそもそも正常な染色体の受精卵がなかったりすると。そうすると結果として妊娠率が高まらないとかですね、様々なことが言える。まだまだここは結構ジレンマがあるというのが現状です。

(37 枚目)

では、保険診療というものについて触れたいと思います。

(38 枚目)

保険診療のスケジュールですけども、実際にはこのガイドラインというものが作られておりまして、私もそのガイドラインの作った作成委員の1人ですがこれがもう完成しております。

そして中医協で議論をして、だいたい年明けぐらいの保険適用を決定し、そして、実際には22年の4月から保険適用になるのではないかと、そういうふうな形で報道されています。

今はこの補助金制度、助成制度っていうことですね。体外受精やります1回30万円、35歳未満の方で40万円といった形。あるいは所得制限撤廃とか1人の子につき、2人目からまた6回とかですね、これはかなり拡充されていて決してこれも悪い制度じゃないんですが、これ保険適用になるとどうなっていくのかっていうことですね。4月以降。

(39枚目)

4月以降、これは体外受精にかかる費用、これ様々、非常に安いところだと20万円ぐらい、高いところで100万円ぐらいになってきます。だいたいですね40万円から50万円ぐらいがボリュームゾーンということで。そして、この保険診療にするということはこれを一律に決めるということになります。全国で一律料金にすると、例えば採算を取るために診療水準を下げる、なるべく安くしよう、一方、例えばこの辺りの施設の場合、ちょっとこれが保険診療で必ずこの辺(の金額)となったら、赤字がどんどん出て行くことになりかねません。そうすると例えばこういうところは、うちは高級クリニックということで保険診療を行わないみたいな海外みたいな状況も出てくる可能性あるんで。これはですね、だから、どれぐらいの金額に設定されるかということで安ければ安いほどいいという、あの患者さんにとっていいのかもしれませんが採算を取るための不妊クリニックの状況というのも切実なものがありますので、そうやってきたときにかえって患者さんが望ましい治療が受けられなくなる可能性すらあるんじゃないかとちょっと心配しているところです。

(40 枚目)

これはさっき言ったガイドラインですね。これガイドラインってどういうものかっていうと、まだ出版はされていないんですが、もうすぐ出ますね。様々な生殖医療に関する検査や治療の有効性を検討したもので有効性を三段階に分けました。A っていうのはもう強く勧められる、とにかく有効性が高い、B はそこそこ勧められる、C はちょっと有効性が完全には証明されにくいので考慮されるって言ってるんですけど、これで A と B が

保険適応という方向になっています。そうすると C ですね。でも、これ結構行われてるんですね。現在広く行われていて有効性が確立していない検査治療とはどんなものか。

#### (41 枚目)

これについて、ここ先ほどから出ているけど野村総研で調査研究をやってたんですが、ちょっと検索していただければダウンロードできますので、これを見ていただければいいんですが、これ細かい字で書いて様々なものがオプションとしてあります。これらは必ずしも絶対やらなきゃいけないというものでなくても、妊娠率を高めるためということで行われています。じゃあ、これの有効性はどうかというご覧のような形です。ほとんどが C ですね。つまり症例によって有効かもしれないけど症例によっては有効じゃない。B はわずかですね。おおむね有効みたいなのが B。A はかなりもうほとんどの方にとっていいだろうと。そういうふうな形ですね、ただ C が多くなってますね。

そうすると、この保険適用外になる C と、こういうオプションの検査治療と保険診療と併用できるのかどうかは非常にポイントになってきます。そして、こういう費用って結構高いものは高いです。こういうものがオプションなんで、これ保険外ですとなったときに、これが従来の公的助成金というのはこういうのができるのかどうか、この辺もポイントになってくるのかなというふうに思っております。

その中で、問題になるオプションとしては、タイムラプスと PGT っていうものがあるかと思えます。

#### (42 枚目)

このタイムラプスっていうのは特別なこういう培養装置のことですね。

ご覧のように今のガイドラインでは「多くの情報を取得できる」が、「妊娠出生率が改善する」のは C ということで、改善するとは必ずしも言えないということで保険適用にならないんじゃないか、そういう情報が入っています。ご覧のようにこういう形で多くの施設が何台も、そうこれ 1 台ですね、1000 万円以上します。こういうものをずらっと揃えている施設が結構あります。こういう場合、もう多額の投資をしているということになりますので、これが保険適用にならなくて実際には料金として取れないってということになってくると、これ大問題です。だからそういうふうなこともあって、これはちょっとまだ不透明ですね。

#### (43 枚目)

もう一つですね。PGT って先ほど言った着床前遺伝学的検査、この中の PGT-A というのがあって受精卵の染色体を調べるという遺伝子の検査。染色体の状況を遺伝子を調べる遺伝学的手法で調べる方法です。これは例えば累積妊娠率、累積出生率を改善する明確な根拠はないという形になってますので、ここまで書いてくると保険適応にはならないんじゃないか。一方で反復流産の流産回避に対しては有効であるってことで、すると妊娠率を改善するって目的で PGT-A をやっても保険適用にならない。そうすると今でも 5 万円から 10 万円、1 個ですよ、受精卵を 1 個診断する。3 個したらもう 30 万円とかなっちゃうってこういうものが保険適用にならないとなってくると、それはどうやって支払っていくのか、あるいはやらなくていいのか、というそういうふうなところが今後ちょっと問題になってくるのかなというふうに思っています。

#### (44 枚目)

最後にですね、私達、実際にはその患者様自身が何をしたらいいか。これは例えば生活習慣の改善というこ

とはこれ大事だと思います。例えば禁煙とか、アルコールの制限、コーヒーの制限、体重は、これ一番大事で、20 から 24 位がベストだと言われています。食事で葉酸、ビタミン D を採っている。運動する、ストレスを軽減させた方が妊娠率にはいいとされる論文等もありますし、何よりもやっぱり不妊治療を受けるっていうことはもともとストレスが高いので、どうやってうまく継続していくか。やはりそこは非常にですね、妊娠をしない、あるいは妊娠しても流産してしまうと、もう大変なストレスがかかります。ですから、これをどうやって乗り切っていくのかっていうことを私達不妊治療医と一緒に考えていければと、そういうふうに思っています。

(45枚目)

本日のまとめとなります。

まずはとにかく早めに(専門医に)かかっていたかく。

若いうちにかかっていたければと。AMH などの検査だけでも受けてみてはどうでしょうか。

女性は 35 歳から男性 40 歳ぐらいから、実際もう 20 代後半からなんですけど、概ねこの数字ってあげておきます。

そして、楽で、安くて、妊娠率が高い治療なんていうのはないです。しかも、もう一つは仕事との両立を図る上では見通しを持った計画、こういうものを柔軟に考えてもらえるクリニック、医師というのは良い医師なんだろうと思っています。結構融通が利くという考え方はあると思います。ここが腕の見せ所だと私は思います。これを十分に相談しましょう。

それから肥満、高血圧、乳がんというご自身の健康管理、とても大事です。高血圧は症状が出ませんので、ぜひ血圧計などを買う、あるいは血圧を測るようなクリニックだと、小まめに測ってみるってことが大事です。

当然、体重管理は大事です。

実はですね、お産というのは命がけなんです。ですから妊娠がゴールではなくて、出産ないしは安全に出産することがゴールです。ですから、適切な妊娠・分娩管理は適切な不妊治療より大事かもしれません。

以上