

不妊症 Q&A

平成 25 年 4 月



はじめに

近年の晩婚化にともない、不妊治療を受ける方が増加し、また不妊治療を受ける患者さんの年齢も年々上昇しています。日本生殖医学会では、一般の方に広く不妊に関する基礎的な知識を知っていただくことで、女性の妊娠・出産に伴う様々なリスクと健康づくりへの知識を広げていただきたいと考えています。

ここに不妊に関する一般的なよくある質問をまとめましたのでご活用いただけたら幸いです。

なお、個々人の不妊症の治療と診断については各医療機関を受診いただき、医師の指導をお受けいただきますようお願いいたします。

一般社団法人日本生殖医学会 広報部

info@jsrm.or.jp

よくあるご質問

※回答は次ページ以降に記載いたしました※

【妊娠の成立】

1. 妊娠はどのように成立するのですか？

【定義】

2. 不妊症とはどういうものですか？

【頻度】

3. 不妊症の人はどのくらいいるのですか？

【原因】

4. 不妊症の原因にはどのようなものがありますか？
1) 女性の不妊症の原因 2) 男性の不妊症の原因

【リスク因子】

5. どんな人が不妊症になりやすいのですか？
1) 女性側 2) 男性側

【検査】

6. どのくらい妊娠しないと不妊症の検査を受けたいですか？また、どこに行けば不妊症の説明が受けられますか？
7. 不妊症の検査はどこで、どんなことをするのですか？
1) 女性側 2) 男性側

【治療】

8. 不妊症の治療にはどんな方法があり、どのように行うのですか？
9. 排卵誘発薬にはどんな種類がありますか？
10. 人工授精とはどういう治療ですか？
11. 生殖補助医療にはどんな種類があり、どこに行くと受けられますか？
12. 体外受精とはどんな治療ですか？
13. 顕微授精とはどんな治療ですか？
14. 受精卵の凍結保存とはどんな治療ですか？
15. 男性不妊の場合の治療はどのようになるのですか？
16. 生殖補助医療の治療成績はどの程度なのですか？

【年齢が不妊・不育症に与える影響】

17. 女性の妊娠・分娩に最適な年齢はいくつくらいですか？
18. 女性の加齢は不妊症にどんな影響を与えるのですか？
19. 女性の加齢は流産にどんな影響を与えるのですか？
20. 加齢に伴う卵子の質の低下はどのような影響があるのですか？
21. 男性の加齢は不妊症・流産にどんな影響を与えるのですか？

【妊娠の成立】

1. 妊娠はどのように成立するのですか？

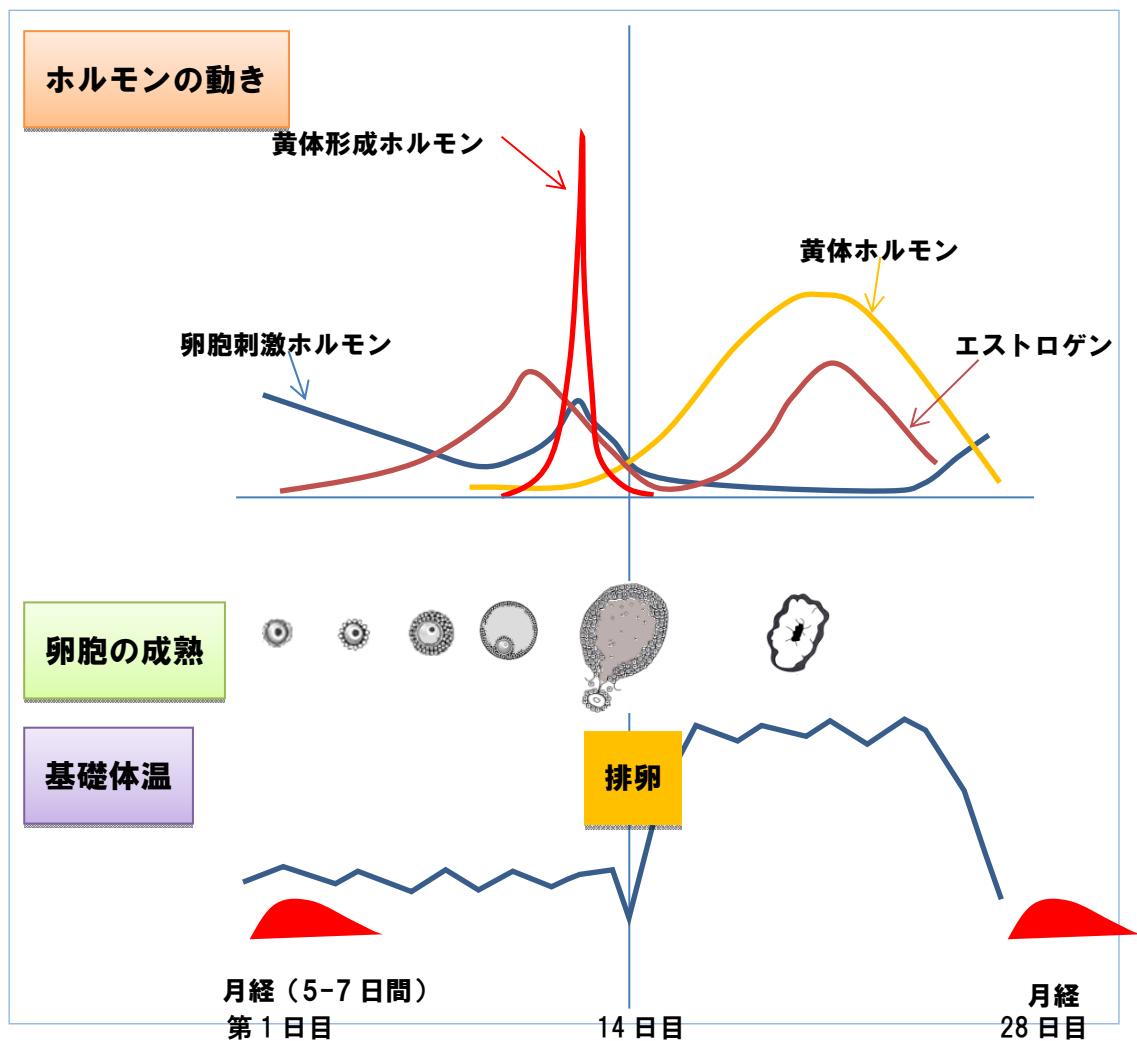
妊娠が成立するまでのおよその過程は次のようになります。

- ① 卵巣から卵子が**排卵**されます。
- ② 卵子と精子が卵管内で出会い**受精**します。
- ③ 受精卵が卵管内で成長しながら子宮に向かって移動します。
- ④ 子宮に到達した受精卵が子宮内膜に**着床**します。

これが妊娠までのプロセスで、着床から妊娠がスタートします。それでは、各プロセスについてもう少し詳しく解説しましょう。

排卵

卵子は、卵巣の卵胞という袋の中で排卵される日を待っています。脳の下垂体という器官から分泌されるホルモンの刺激によりいくつかの卵胞が成熟しはじめますが、その中から選ばれたただ1つの卵胞だけが成熟し、この成熟卵胞から卵子が排出されます。これが排卵です。



排卵は、月経周期が28日の人の場合おおよそ14日目におこります(図1)。排卵された卵子の寿命は約24時間といわれています。卵子は卵管の先にある卵管采に取り込まれ、少し奥に入った卵管膨大部という場所で精子を待ちます(図2)。

受精

受精とは、セックスによって女性の体内に精子が入り、この精子と卵子が融合して一つの細胞(受精卵)になるまでの過程をいいます。

排卵が近づくと、子宮の入り口(子宮口、頸管)には精子が通り抜けやすいように頸管粘液が満たされるようになります。

腔内に射精された精子は、この頸管から子宮内に泳ぎ上がり、卵管を通して卵管膨大部に達します。精子の女性体内での寿命は 72 時間といわれますので、この寿命期間の間に運良く卵管膨大部にいる卵子と出会って初めて受精が成立します(図 2)。

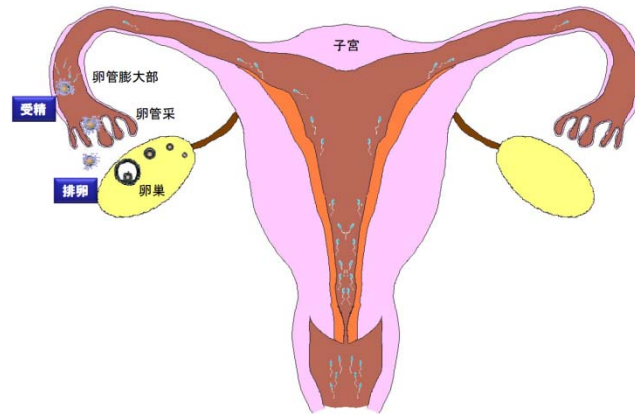


図 2

着床

受精卵は2個、4個、8個と細胞分裂をしながら、卵管の中を子宮に向かって移動してゆきます(図 3)。

この時期までに子宮では、受精卵が着床しやすいようにベッドメイキングをしています。受精後5日ほどすると、受精卵は子宮腔(子宮の中)に到達し、7日目には子宮内膜にもぐり込んで、根を張ってゆきます。これが着床です(図 3)。
通常着床を妊娠の開始と定義しています。

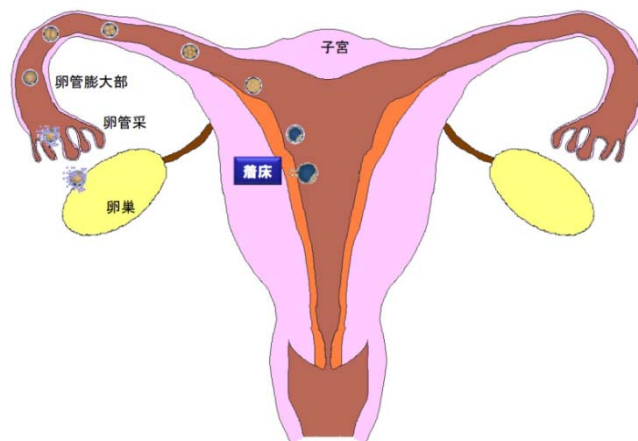


図 3

【定義】

2. 不妊症とはどういうものですか？

「不妊症」とは、なんらかの治療をしないと、それ以降自然に妊娠する可能性がほとんどない状態をいいます。

特に病気がない健康な男女が妊娠を希望し、避妊をせず夫婦生活（セックス）を営むと一定期間内に大多数の方が妊娠します。しかし一定期間を過ぎても妊娠しない場合、その後いくらタイミングを取っても自然に妊娠する可能性は低くなるため、不妊症と診断することが出来ます。

それではどのくらいの期間妊娠しなかったら不妊症と考えられるのか、すなわち「この一定期間」とはどのくらいなのでしょう。実は、不妊症と診断できる期間は、年齢によって異なっているのです。一般に、年齢が高い夫婦では妊娠できない期間（これを「不妊期間」とよぶことがあります）が比較的短くても、それ以降自然妊娠する可能性は低くなりますし、年齢が若い夫婦では不妊期間が比較的長くても、その後自然に妊娠する可能性は残っていることが多いのです。

日本産科婦人科学会では、「その期間については1年から3年までの諸説あり、2年というのが一般的でしたが、1年に短縮」としています（平成27年8月29日日本産科婦人科学会理事会決定）。しかし世界中の人々を対象とする世界保健機構（World Health Organization: WHO）では2009年から不妊症を「1年間の不妊期間を持つもの」と定義しており、さらに妊娠を考える夫婦の年齢がより高い米国の生殖医学会でも2013年に、「不妊症と定義できるのは1年間の不妊期間を持つものであるが、女性の年齢が35歳以上の場合には6ヶ月の不妊期間が経過したあとは検査を開始することは認められる」とを提唱しています。

結婚年齢が高くなった日本でも1年以上妊娠しない場合に不妊症と診断し、年齢が高い場合にはより早期に検査と治療を開始したほうがよいという考えが一般化してきています。

<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>

http://www.asrm.org/Booklet_Infertility_An_Overview/

一方、女性側が月経不順や無月経期間が長く排卵がうまくいっていない場合、子宮内膜症や子宮筋腫があって月経が辛いなどの症状がある場合は、不妊症である可能性が高くなります。また、あとででてくるように女性が妊娠できる年齢は40代前半までと限られているため、早期に不妊症の診断や治療を開始しないとますます妊娠しにくくなることにもなります。このように病気や不安な要素がある場合には、一定期間妊娠しないことを条件とせず、早めに産婦人科で不妊について相談して頂きたいと思います。

（2014年12月15日一部内容を改訂）

(2015 年 9 月 2 日一部内容を改訂)

(2016 年 2 月 17 日一部内容を改訂)

【頻度】

3. 不妊症の人はどのくらいいるのですか？

「子どもを持ちたい」と思いつつ、なかなか妊娠しないカップルは、10 組に 1 組とも、5 組に 1 組とも言われています。たとえば、世界中の過去の調査を 2007 年にまとめた報告では、不妊症の比率は、調査された時代や国により 1.3%から 26.4%に分布し、全体では約 9%と推定しています。

「妊娠しやすさ」は、女性の年齢により大きく変化します。一般に、もっとも女性が妊娠しやすい年齢は、20 歳前後とされています。しかし、年齢が上がり、特に 30 歳台後半になると、年ごとに妊娠し難くなります。したがって、「子どもをもちたい」と思っても、なかなか妊娠しないカップル、つまり不妊症の人は、年齢が上がると共にその割合が増加してくるのです。そして、女性の年齢が 45 歳を過ぎると、たとえ排卵や生理があっても、赤ちゃんを作ることの出来る強い卵子はできなくなってしまうために妊娠の可能性はほとんどなくなります。

わが国では、2010 年に、女性の平均初婚年齢が 28.8 歳となり、第一子出生時の母の平均年齢は 29.9 歳となりました。30 年前の 1980 年には、これらの数字はそれぞれ 25.2 歳と 26.4 歳でしたから、「子どもを持ちたい」と思いつつ、なかなか妊娠しないカップルの割合は、最近になって当然上昇しているものと思われます。実際、不妊治療の中でも、体外受精などの生殖補助医療を受けるカップルは、毎年著しく増加しています。

【原因】

4. 不妊症の原因にはどのようなものがありますか？

妊娠が成立するためには、卵子と精子が出会い、受精して着床するまで、多くの条件がそろふ必要が有ります。そのため、不妊症の原因は、多くの因子が重複していたり、逆に検査しても、どこにも明らかな不妊の原因が見つからない原因不明のものもあります。

ここでは、女性、男性それぞれで認められる不妊の原因をご紹介します。

1) 女性の不妊症の原因

女性の不妊症の原因には、排卵因子(排卵障害)、卵管因子(閉塞、狭窄、癒着)、子宮因子(子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、先天奇形)、頸管因子(子宮頸管炎、子宮頸管からの粘液分泌異常など)、免疫因子(抗精子抗体など)などがあります。このうち**排卵因子、卵管因子に男性不因子**を加えた3つは頻度が高く、不妊症の3大原因と言われています。女性側の不妊原因を図1に示しました。これらを順に説明していきます。

(1) 排卵因子

月経周期が25日～38日型で、基礎体温が二相性の場合には心配ありませんが、これにあてはまらない方(月経不順)は、排卵障害の可能性が有るので、産婦人科医にご相談下さい。

排卵障害の原因は様々ですが、プロラクチンという乳汁を分泌させるホルモンの分泌亢進による高プロラクチン血症によるものや、男性ホルモンの分泌亢進を特徴とする多嚢胞性卵巣症候群によるものがあります。その他、環境の変化等に伴う大きな精神的ストレス、あるいは短期間に大幅なダイエットに成功した場合にも月経不順をきたし、不妊症になります。

日本人の女性は45歳から56歳の間に閉経を迎えますが、まれに20歳台や30歳台にもかかわらず卵巣機能が極端に低下し無排卵に陥る早発卵巣不全も不妊症の原因になります。

(2) 卵管因子

性器クラミジア感染症は、卵管の閉塞や、卵管周囲の癒着によって卵管に卵子が取り込まれにくくなるために不妊症になります。とくに女性ではクラミジアにかかっても無症状のことが多く、感染に気づかないことがあります。

虫垂炎など骨盤内の手術を受けた経験がある方にも、卵管周囲の癒着をきたしていることがあります。また月経痛が徐々に悪化し、鎮痛剤の使用量が増えている方は子宮内膜症の疑いがありますが、この子宮内膜症の方の中に、卵管周囲の癒着が見つかることもあります。

(3) 子宮因子

月経量が多く、血液検査で貧血を指摘された方は子宮筋腫、中でも子宮の内側へ隆起する粘膜下筋腫の疑いがあります。粘膜下筋腫は受精卵の子宮内膜への着床障害による不妊症に

なります。なお、子宮筋腫は着床を妨げるだけでなく、精子が卵子へ到達するのを妨げて妊娠しにくくなることもあります。同様に子宮内膜ポリープも着床障害の原因になります。子宮内腔に癒着をきたし、月経量が減少する状態をアッシャーマン症候群と呼び、着床に影響することがあります。

一方子宮奇形とは先天的に子宮が変形している状態ですが、不妊症の原因というより、むしろ反復する流産の原因となるといわれています。

(4)頸管因子

排卵期に透明で粘調な帯下(おりもの)の増加がありますが、子宮の奇形や子宮頸部の手術、子宮頸部の炎症などにより、頸管粘液量が少なくなった場合、精子が子宮内へ貫通しにくくなり、不妊症になります。

(5)免疫因子

何らかの免疫異常で抗精子抗体(精子を障害する抗体)、特に精子不動化抗体(精子の運動を止めてしまう抗体)を産生する女性では、抗体が頸管粘液内にも分泌され、例え運動性の良い精子でも通過を妨げてしまいます。また卵管内にも精子不動化抗体は分泌され、人工授精で精子を子宮腔の奥まで注入しても、卵管内でその通過が妨げられてしまいます。受精の場面でも、精子不動化抗体は精子が卵子と結合することを妨害し、不妊症になることがあります。

(6)原因不明不妊

不妊症の検査をしても、どこにも明らかな不妊の原因が見つからない場合を、原因不明不妊と呼んでいます。原因不明不妊は不妊症の 1/3 をしめるといわれていますが、本当に原因がないわけではなく、検査では見つからない原因が潜んでいます。

その原因のひとつは、何らかの原因で精子と卵子が体内で受精していない場合で、人工授精や体外受精治療の適応となります。

もう一つの原因は、精子あるいは卵子そのものの妊孕性(赤ちゃんを作る力)が低下している、あるいはなくなっている場合です。後述する加齢などがこの原因となると考えられており、その一つの証拠として原因不明不妊は夫婦の年齢が上昇すると一般に割合が高くなることが報告されています。この力は年齢とともに低下し、女性の場合おおむね 37 歳から 44 歳の間のどこかの時点で消失します。いったん精子や卵子の力が消失してしまうと、現在の医学では有効な治療はほとんどありません。そのため、そうなる前に治療を開始することが唯一の対処法となります。

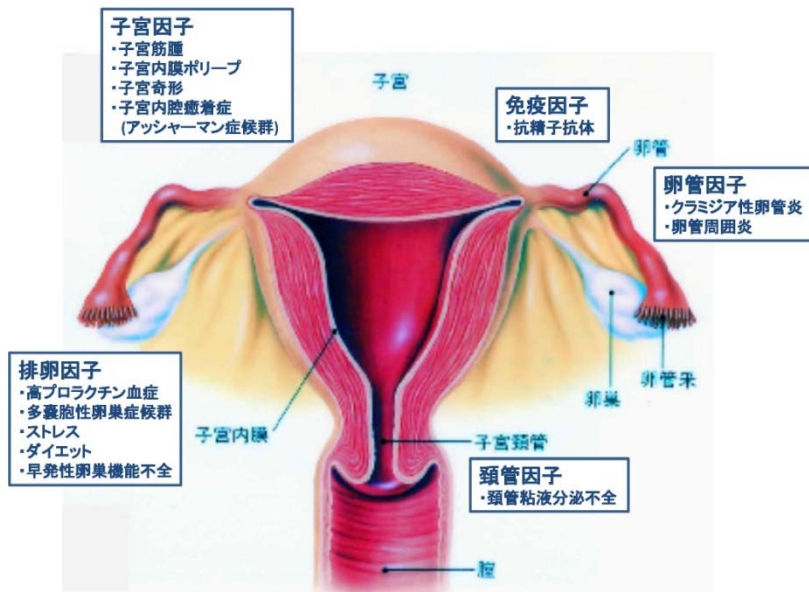


図 1. 女性側の不妊原因

2) 男性の不妊症の原因

男性の不妊症の原因は、射精がうまくいかない場合(性機能障害)と、射精される精液の中の精子の数や運動率が悪くなっている場合(精液性状低下)にわけられ、後者は軽度・中等度のものと、高度および無精子症にわけられます。

(1) 性機能障害

性機能障害には、ストレス等により、有効な勃起が起こらず性行為がうまくいかない勃起障害(ED)や性行為は出来ても腔内射精が困難な腔内射精障害があります。不妊の治療としてタイミング指導を行う場合、タイミングに固執してしまうと性行為そのものの障害を来したりする場合があります。

その他、動脈硬化や糖尿病も性機能障害の原因になります。糖尿病は軽症でも勃起障害となり、重症となると射精障害や精液量が減少し逆行性射精(一部の精液が膀胱内に射出される)や精液が出なくなる無精液症を来します。

(2) 軽度～中等度の精液性状低下

精子は精巣(睾丸)の中で作られ、精巣上体という細い管を通り抜ける間に運動能力をえて、受精を行うことの出来る完全な精子となります。精巣での精子形成や、精巣上体での運動能獲得過程に異常があると、精子の数が少なくなったり、精子の動きが悪くなったり(精子運動率低下)、奇形率が多くなったりして、受精する力が低下します。

このような病態を「造精機能障害」と呼びますが、その一部の方は精索静脈瘤が関与すると言われています。精索静脈瘤は外科的手術によって造精機能障害が回復し得る可能性があります。

(3) 高度の精液性状低下、無精子症

精液中の精子の数が極端(通常の1/100以下など)に少ない、あるいは運動率が極端に低い(20-30%以下)の場合は、高度の精液性状低下です。上記の造精機能障害のほかに、視床下部-下垂体で造精機能を司るホルモンの分泌低下による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、停留精巣の手術後やおたふく風邪による耳下腺炎性精巣炎によっても、高度の精液性状低下が見られることがあります。

無精子症とは、射出された精液の中に精子が全く見られない状態をいいますが、この中に精巣内では精子が作られているのに精液中に精子が出てこない閉塞性無精子症があります。代表的な疾患として先天性両側精管欠損症や精巣上体炎後の炎症性閉塞、鼠径ヘルニア手術等があります。一方閉塞がないのに精子が全く作られていない無精子症もあり、そのほとんどは原因不明ですが、10-19%に染色体異常であるクラインフェルター症候群(47XXY)がみられます。

無精子症だからと言われて決して諦めてはいけません。閉塞した精路を再建したり、精巣内の精子を回収して顕微授精することにより、育児の可能性が出てきます。

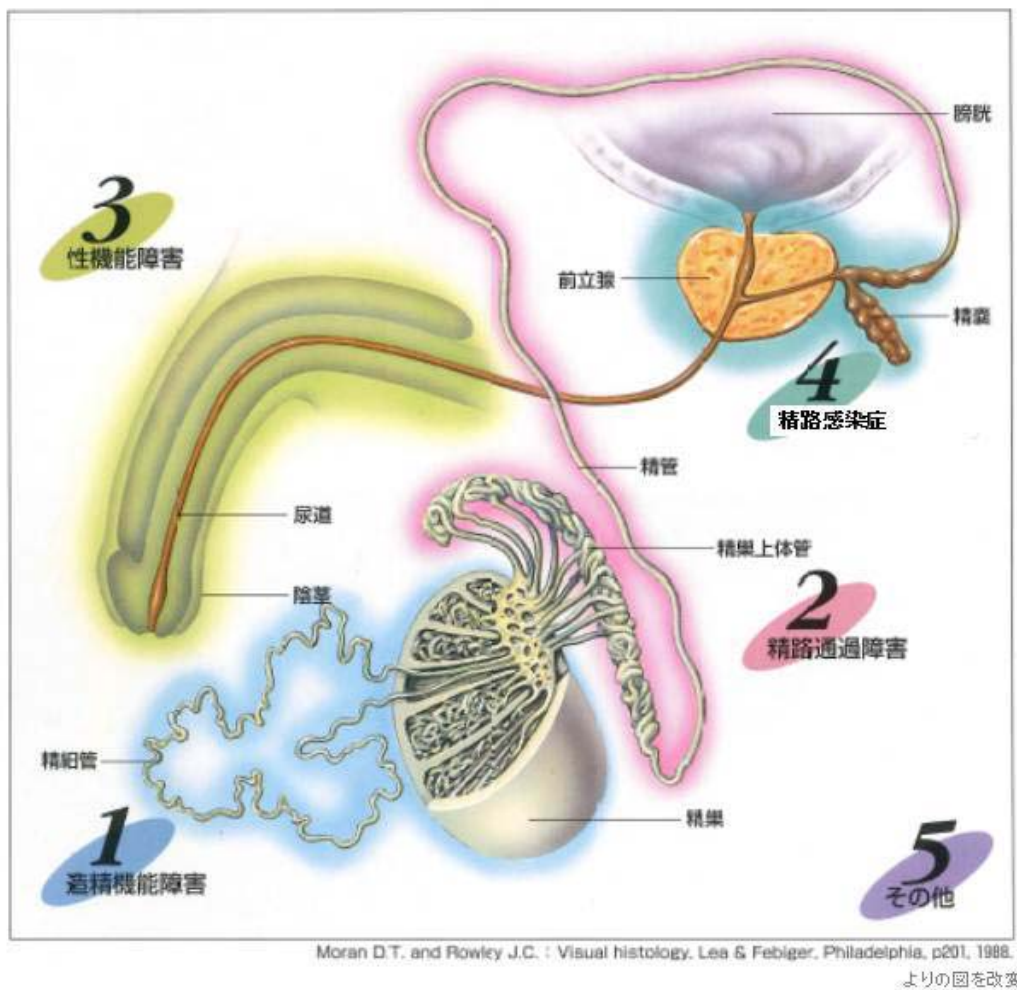


図 1. 男性側の不妊原因

【リスク因子】

5. どんな人が不妊症になりやすいのですか？

1) 女性側

一般には、結婚あるいは同居後タイミングを取り始めて1年たつて妊娠が成立しなかったときに、不妊症として病院へ行く、と考えられています。しかし、以下のような症状がある場合、病院に行けば不妊症かもしれない、という診断がついて、はやくに治療が開始されて無駄な時間を過ごす危険性がなくなるかもしれません。このような場合、6ヵ月程度妊娠しなかったら病院を受診しても良いと考えられます。また、年齢が35歳以上の場合も同様です(18. 女性の加齢は不妊症にどんな影響を与えるのですか？)

(1) 月経の異常がある女性

① 月経周期の異常：

月経の間隔が長い(39日以上あく)またはほとんど来ない(90日以上あく)方、逆に極端に短い(24日以内に来る)方は排卵をしていないことが多くあります。極端な肥満や、逆にやせ過ぎでこのような月経周期の異常が起こることがあります。このような方は不妊症のリスクが高いので基礎体温を1～2ヶ月つけて早めに受診して下さい。

② 月経量・期間の異常：

月経の量が極端に多い、あるいは長い(8日以上)方は子宮筋腫などで子宮の内腔(受精卵が着床するところ)の形が変形していることがあります。逆に月経の量が極端に少ない、あるいは短い(2日以内)方は月経があっても排卵していなかったり、過去に人工妊娠中絶や流産の処置を受けたことがある方は子宮の内腔の一部が癒着していることがあります。このような症状がある方は不妊症のリスクが高いと考えられます。

③ 月経にともなう症状の異常：

月経の際の痛みが若いころに比べてどんどん強くなる、月経時に下痢をいつも起こす、あるいはセックスの時に以前になかった痛みが出て来た、などは子宮内膜症の症状の可能性があります。子宮内膜症の方が妊娠しないわけではありませんが1周期あたりの妊娠率は1/10ぐらいと言われており、不妊症のリスクが高くなる病気です。

(2) 性感染症・骨盤腹膜炎

クラミジアや淋菌といった性行為感染症にかかったことがある方、以前に骨盤腹膜炎を起こしたことのある方は主に卵管が原因の不妊症のリスクを上昇させます。とくに、腹部の手術後で腹膜炎やイレウス(腸閉塞)を起こした既往のある方は要注意です。

(3) 以前に子宮筋腫・子宮内膜症を指摘されている場合

以前、健康診断などで子宮筋腫、子宮内膜症と言われている場合、早めの受診が適当です。とくに、子宮内膜症によるチョコレート腫がある場合には、卵子の老化が年齢より進むこともあると言われているので、要注意です。

2) 男性側

男性側の不妊のリスク因子としては、まず小児期の病気に注意する必要があります。小さい頃にヘルニアの手術や、停留睾丸の手術を受けている場合、精子を運ぶ管が詰まったり、精子の数が少なくなることがあります。また、おたふく風邪に罹患したあと、高熱が続いたり、睾丸炎を起こした既往がある場合には、精子をつくる力が低下している場合があります。子どもの頃にかん等の治療を受けている場合は、精子をつくる力が極端に減っている場合があります。

成人期の病気としては、糖尿病が重要です。糖尿病は、軽度の場合には勃起障害や射精障害と言った性機能障害を起こしますが、病気が進んでくると精子をつくる力そのものが低下します。

このような既往歴、あるいは病気がある場合には、念のため早めに泌尿器科・あるいは産婦人科で精液検査を受けておいた方がよいでしょう。

【検査】

6. どのくらい妊娠しないと不妊症の検査を受けたらいいですか？また、どこに行けば不妊症の説明が受けられますか？

ある研究では排卵日とその前 2 日ぐらいを狙ってセックスをすると、妊娠した人の 89%が 6 周期までに、99%が 12 周期までに妊娠した、と報告されています。このデータからも、妊娠を望むカップルが 1 年を経過した時点で妊娠していなかったら、不妊症の検査を受けることを勧めます。

ただし、子宮内膜症、子宮筋腫、極端な月経不順などがある場合などには、これより早くに受診するほうが、妊娠の確率は高くなると考えられます(5. 不妊のリスク因子)。とくに 35 才以上でリスク因子がある場合、あるいはリスク因子がなくても 40 才以上の場合、6 ヶ月程度タイミングを取って妊娠しない場合には産婦人科を受診したほうがよいでしょう。これは、35 才以上では、少しずつ卵子の老化によって体外受精でも妊娠しない方が増えてくるためです。

なお妊娠を望む時点で基礎体温を測定し記録しておくことは、たとえつけているうちにめでたく妊娠が成立したとしても、自身の卵巣機能のサイクルの状況を知ることに役立ちます。さらに不妊症で受診する際には、医師から求められる検査の中に必ず含まれているので、医療機関を受診する準備として基礎体温を測定・記録することを勧めます。もともと妊娠しやすい時期の推定にも応用できるので、活用していただくとよいと思います。

不妊症を疑う場合は、お近くの産婦人科または不妊専門相談センターに相談してみましょう。

7. 不妊症の検査はどこで、どんなことをするのですか？

1) 女性側

女性側の検査はほとんどの方が受ける一般的な検査と、一般的な検査で疾患が疑われる場合等に受ける特殊な検査があります。

(1) 一般的な検査

① 内診・経膈超音波検査

婦人科診察室の診察台（内診台）の上でおこないます。子宮・卵巣を産婦人科的に診察しておして痛いところがあるかどうかを見るとともに、細い（直径約 1.5-2 cm）超音波プローブを膈から挿入して子宮筋腫・卵巣のう腫・子宮内膜症などの異常がないかを確認します。

② 子宮卵管造影検査

X線造影室で行います。子宮卵管造影検査は、X線による透視をしながら子宮口から造影剤を注入し、子宮の形や卵管が閉塞していないかを見る検査です。少し痛みのある検査ですが、この検査の後自然に妊娠することもすくなくないこともあり、大変大事な検査です。

③ 血液検査

外来の採血室で血液を採取して、ホルモン検査や糖尿病など全身疾患に関係する検査を行います。ホルモン検査の中には、女性ホルモン・男性ホルモンや卵巣を刺激する卵胞刺激ホルモン・黄体形成ホルモンが含まれますが、その他にも母乳を分泌するプロラクチンや甲状腺ホルモンの検査も行います。ホルモンは月経周期によっても変化しますので、月経期・黄体期などに分けて検査します。

(2) 特殊な検査

① 腹腔鏡検査・子宮鏡検査

腹腔鏡検査は臍部からカメラをいれてお腹の中を観察する手術で、全身麻酔をかけ手術室で行います。これにより子宮・卵巣をはじめとする骨盤内臓器の状態が確認でき、子宮内膜症や卵管周囲の癒着などのいままで分からなかった不妊原因がわかることがあります。また、卵巣嚢腫や子宮筋腫などがある場合には切除することが可能で、多嚢胞性卵巣症候群の治療（卵巣多孔術）を行うこともできます。

子宮鏡検査は卵が着床する場所を直接観察する検査で、麻酔をかけずに行うことが多いため外来で行うこともできます。この検査で、ポリープや筋腫などの腫瘍性病変や内腔の癒着など確認することができます。

② MRI 検査

磁場を用いて CT 検査のように体の断面像を撮ることのできる検査で、子宮や卵巣形態の詳細な情報が得られます。そのため、子宮筋腫や子宮内膜症病変の診断に有用で、さらには卵管水腫など他の不妊原因となる疾患も見つけることができます。

2) 男性側

男性側の検査は、精液検査と、泌尿器科的な検査に分けられます。精液検査は、受診されたほとんどの方が受ける一般的な検査です。泌尿器科的な検査は、精液検査で疾患が疑われる場合等に行われます。

不妊症カップルの 50%程度には男性側の原因もあるとされており、ぜひとも泌尿器科で男性の検査を受けることをお勧めします。多くの専門の泌尿器科では、専用の精液採取室を準備するなど、プライバシーに配慮した診療が行われています。

(1) 精液検査

精液量、精子濃度、運動率、運動の質、精子の形態、感染の有無などを検討します。精液は、2-7 日の禁欲期間(射精しない期間)の後に、用手法(マスターベーション)で全量を採取します。病院で取るのが望ましいのですが、20℃から 30℃程度に保持することが出来れば、自宅で採取して 2 時間以内に検査すればほぼ病院で採取した場合と同様の結果が得られることが多いと言われています。

男性の精液性状は日に日に変動するため、悪い結果が出た場合でも、再度検査をして問題ないとされることもあります。なお基準値は、近年世界標準が変更されました(表 1)。

表 1. 精液検査の正常値(WHO ラボマニュアル-ヒト精液検査と手技-5 版より)

検査項目	下限基準値
精液量	1.5ml 以上
精子濃度	1500 万/ml 以上
総精子数	3900 万/射精以上
前進運動率	32%以上
総運動率	40%以上
正常精子形態率(厳密な検査法で)	4%以上
白血球数	100 万/ml 未満

(2) 泌尿器科的検査

精液検査で異常を認めた場合に行います。

①診察

不妊症に関連する病気の既往の有無、勃起や射精などの現在の性生活の状況を確認するとともに、精巣(こう丸)などの外陰部の診察、精巣サイズの測定、男性不妊症の原因として最も頻度の高い精索静脈瘤の有無などを触診で行います。

②内分泌検査

血液中の、男性ホルモン(テストステロン)や性腺刺激ホルモン(LH、FSH)、場合によってはプロラクチンなどを調べます。これによって精液異常の原因を検索することができますし、勃起障害や射精障害がある場合にもぜひとも必要です。

③染色体・遺伝子検査

精子数が極端に少なかったり無精子症の場合には、染色体検査や遺伝子検査をお勧めすることがあります。染色体の軽微な変化や遺伝子異常が、精子形成障害の原因になっていることがあるからです。また、精巣内精子採取術などの治療の可能性を検討するうえでも大切です。

④特殊な検査

精子の機能を調べる検査、精囊や射精管の形態を調べる MRI、精巣での精子形成の状態を詳しく調べる精巣生陰、勃起能力を調べる検査などが、病状によって行われます。

【治療】

8. 不妊症の治療にはどんな方法があり、どのように行うのですか？

不妊症に対しては、原因に応じた治療を行います。治療は、保険適用のものから自費のものまであります(図 1)。

排卵と受精を補助する方法には、タイミング法、排卵誘発法、人工授精、そして体外受精などの生殖補助医療があり、順番にステップアップして行われることが多いです。腹腔鏡検査は、タイミング法、排卵誘発法、人工授精などの一般不妊治療で妊娠されなかった方に対して行われます。腹腔鏡検査では、子宮内膜症などの病気が見つかることがあり、検査と同時に子宮内膜症の治療を行えるメリットがあります。

タイミング法は、排卵日の2日前から排卵日までに性交渉があると妊娠しやすいと言われているため、排卵日を診断して性交のタイミングを合わせる治療です。排卵予定日数日前に経膈超音波検査により、卵巣内の卵胞という卵子が入っている袋の大きさを測定します。卵胞の直径が20ミリくらいになると排卵するといわれているため、これを元に排卵日を推定します。補助的に、尿中の排卵ホルモン(黄体化ホルモン, LH)を検査して、排卵日を正確に予測する方法もあります。基礎体温は女性ホルモンの分泌状態や排卵を知る簡便な方法ですので、出来るだけつけるようにしてください。

排卵誘発法は、内服薬や注射で卵巣を刺激して排卵をおこさせる方法です。通常、排卵のない患者さんに排卵をおこすために使われますが、人工授精の妊娠率を高めるためや、体外受精などの生殖補助医療の際にも使われることがあります。詳しくは、9. 排卵誘発薬にはどんな種類がありますか？を参考にしてください。

人工授精は、手動的に採取した精液から運動している成熟精子だけを洗浄・回収して、上記の妊娠しやすい期間に細いチューブで子宮内にこれを注入して妊娠を試みる方法です。厚生科学研究(「生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究」)によると、人工授精で妊娠する例の80%は7回目以内に妊娠し、それまでの治療回数の平均は 4.6 ± 3.6 回でした。詳しくは、10. 人工授精とはどういう治療ですか？を参考にしてください。

生殖補助医療には、体外受精と顕微授精がありますが、いずれも経膈的に卵巣から卵子を取り出して(採卵)、体外で精子と受精させ、数日後に受精卵を子宮内に返します(胚移植)。日本では1982年から臨床応用されました。人工授精等の治療によって妊娠しない難治性不妊症に対して行われます。詳しくは治療の12. 体外受精とはどんな治療ですか？、13. 顕微授精とはどんな治療ですか？を参考にしてください。

ここで注意していただきたいのは、上記の不妊治療があくまで精子と卵子に妊孕性が残っている場合にのみ有効であるということです。たとえ体外受精や顕微授精を行っても、精子や卵子に力が消失していれば赤ちゃんを得ることはできなくなります。また不妊の原因は一つとは限らず、たとえば頸管因子があったとしても、年齢が一定以上になった場合には精子や卵子の力が

下がってくるという原因が重なって来ることもあります。このようなことから、卵子や精子の力が低下していることが疑われる場合、順を追った治療を切り上げて、早期に体外受精を考える必要があります。

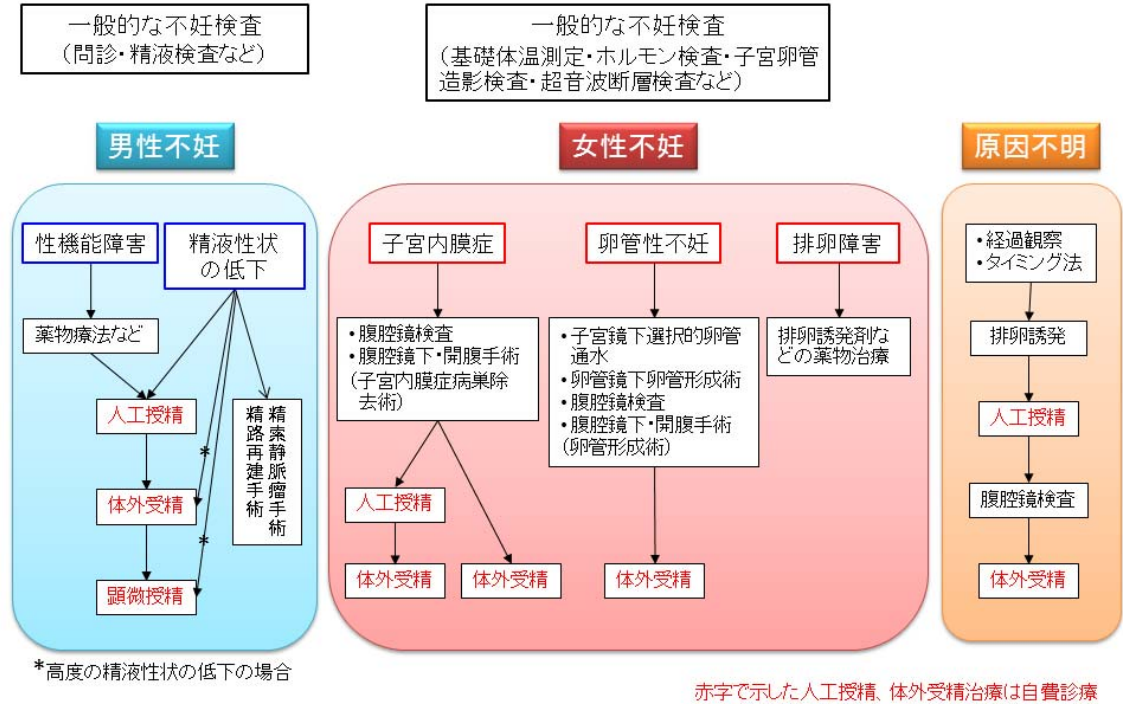


図 1. 不妊治療の流れ

9. 排卵誘発薬にはどんな種類がありますか？

不妊治療で排卵誘発剤を使う場合には、1) 排卵していない場合(排卵障害)、2) 排卵障害はないが、タイミング指導などでは妊娠しないので治療をステップアップする場合(原因不明不妊も入ります)、あるいは人工授精を行う場合、3) 生殖補助医療を行うために採卵をする場合が考えられます。

排卵障害がある場合には、その障害の発生部位と重症度で排卵誘発剤を選択します。生殖補助医療では多数の成熟卵を採取するのが目的ですから、一般的にはゴナドトロピン製剤などを用いて強力に刺激します。これを調節卵巣刺激といいます。

1) クロミフェンおよびシクロフェニル

脳から放出される卵巣を刺激するホルモン(黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH))の分泌を促進して、卵巣を刺激します。これらの薬は内服剤で、通院回数が少なく副作用が少ないので投与しやすいため、軽度から中等度の比較的軽い視床下部性排卵障害によく使われます。また、排卵があっても妊娠しないような症例、あるいは人工授精を行う周期で適切な排卵日を設定するため、などにも頻用されています。副作用は少ないですが、多胎妊娠がやや増加することが報告されています。

2) ゴナドトロピン製剤

注射剤であるゴナドトロピン製剤は、脳から放出される卵巣を刺激するホルモンそのものです。クロミフェンやシクロフェニルが無効な排卵障害に使用されます。ゴナドトロピン製剤は強力な排卵誘発効果が報告されている一方で、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巣過剰刺激症候群などの発生頻度が高いことが報告されているので、使用にあたっては十分な注意が必要です。

ゴナドトロピン製剤には、(1)閉経後の女性の尿から精製した FSH と LH の療法を含有する hMG 製剤、(2)hMG 製剤から LH 成分を除去して FSH のみにした精製 FSH 製剤、(3)遺伝子組換え型 FSH 製剤があります。遺伝子組換え型 FSH 製剤は特殊な注射器を用いて安全・簡便に自己注射が可能となっています。一般に、hMG や FSH 製剤を連日投与して卵胞の発育を促し、一定の大きさに達したら、LH 作用のあるヒト絨毛性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotropin: hCG)を投与して排卵を誘起させます。

3) 高プロラクチン性排卵障害に使用するドーパミン作動薬

産後に母乳を分泌させるホルモンをプロラクチンといいます。このホルモンが産後以外の時期に高くなると、排卵障害の原因となります。これを高プロラクチン血症といいます。この場合は、麦角アルカロイド誘導体であるブロモクリプチンやテルグリド、カルベゴリンを用います。内服により高い確率で排卵させます。

10. 人工授精とはどういう治療ですか？

人工授精(AIH)は受精の場である卵管膨大部に受精に必要な精子を届けるため子宮腔内に精子を注入する治療法です。

精液を直接注入すると感染や精漿中に含まれるプロスタグランジンにより子宮のけいれんを起こし痛みを生じる可能性があるため、普通は精液を洗浄してプロスタグランジンなどを除去し、運動良好精子を選別した後に 0.2-0.5 ml 程度注入します。

乏精子症(精子濃度 1,500 万/ml 以下)、精子無力症(運動率 40%以下)、性交障害、精子頸管粘液不適合(フーナーテスト不良)、抗精子抗体保有症例、原因不明不妊症例が適応となります。しかし、調整後の総運動精子数が 100 から 500 万が AIH の限界とされており、この場合は顕微授精の適応となります。

AIH では授精のタイミングを排卵日にできるだけ一致させることが重要で、基礎体温、頸管粘液性状、超音波による卵胞径計測、尿中 LH、血中 LH、E2 測定などを参考に排卵日を推定し実施します。実際には尿中 LH サージ陽性日の翌日、hCG を投与する場合は投与後 34-40 時間後に行います。

自然周期で行う場合のほか、クロミフェンやゴナドトロピンによる排卵誘発と併用する場合があります。原因不明不妊の周期毎の妊娠率は AIH のみに比べ排卵誘発を併用した AIH の方が高く、とくにゴナドトロピンを併用した場合が最も妊娠率が高いとされています。一方排卵誘発を併用する場合は多胎妊娠や卵巢過剰刺激症候群に対する注意が必要です。

AIH の施行回数は 6 回程度で累積妊娠率が頭打ちとなりますので、妊娠に至らない場合は体外受精を考えた方がよいと思います。AIH の副作用として出血、疼痛、感染があり、感染予防のため 2-3 日間抗菌剤を投与することもあります。

11. 生殖補助医療にはどんな種類があり、どこに行くと受けられますか？

生殖補助医療(ART)とは、体外受精をはじめとする、近年進歩した新たな不妊治療法を指します。

1) 生殖補助医療の種類

(1) 体外受精・胚移植(IVF-ET)

採卵により未受精卵を体外に取り出し、精子と共存させる(媒精)ことにより得られた受精卵を、数日培養後、子宮に移植する(胚移植)治療法です。最初は卵管の障害が原因の不妊治療に用いられてきましたが、現在はその他の不妊原因の治療としても使われています。

(2) 顕微授精(卵細胞質内精子注入法、ICSI)

体外受精では受精が起こらない男性不妊の治療のため、卵子の中に細い針を用いて、精子を1匹だけ人工的に入れる治療法です。

(3) 凍結胚・融解移植

体外受精を行った時に、得られた胚を凍らせてとっておき、その胚をとかして移植することにより、身体に負担のかかる採卵を避けながら、効率的に妊娠の機会を増やすことができます。移植する胚の数を1つにしておけば、多胎妊娠となるリスクを減らすことができます。

2) 生殖補助医療を受けるための施設

生殖補助医療が始まった1980年代は、この治療をおこなえるのは大学病院や、大病院のような先端的な医療が可能な施設のみでした。しかし、技術が安定し、培養のための器具や試薬が一般化したことから、現在わが国においては、全国のどこの病院やART専門クリニックで治療を受けても、大きな違いがないレベルまで不妊治療は発展してきています。

日本産科婦人科学会では、生殖補助医療を行っている施設(生殖医療登録施設)の一覧を毎年発表しています(http://www.jsog.or.jp/public/shisetu_number/)。また、日本生殖医学会では、生殖医療を専門医とし資格を持つ医師(生殖医療専門医)を認定しています。(http://www.jsrm.or.jp/qualification/specialist_list.html)。

12. 体外受精とはどんな治療ですか？

体外受精は、採卵手術により排卵前に体内から取り出した卵子と精子の受精を体外で行う治療です。受精が正常に起こり細胞分裂を順調に繰り返して発育した良好胚を体内に移植すると妊娠率がより高くなることから、一般的には 2-5 日間の体外培養後に可能な限り良好な胚を選んで腔の方から子宮内に胚移植します。

採卵手術に先立ってしばしば調節卵巣刺激という方法で数個～10 個前後の成熟卵を得るべく排卵誘発剤が 1 週間前後使用されます。卵巣の反応は個人差が大きく、卵巣過剰刺激症候群という副作用が生じることもあります。この副作用は妊娠成立により悪化と長期化を生じやすいので、胚移植を回避し全胚凍結を必要とすることがあります。

採卵手術は、経腔エコーで観察しながら腔の方から卵胞を穿刺し、卵胞液とともに卵子を吸引して行います。予測される採卵数や採卵の困難さをもとに麻酔下で行うか無麻酔で行うかが決定されます。採卵手術後には、着床に適した子宮内膜を作る目的で黄体サポートという薬物投与法が行われます。良好な子宮内膜を得られなければ、全胚凍結が選択されます。日本産科婦人科学会は 2008 年 4 月に妊娠・分娩における母児リスクが高くなる多胎を防止する目的で移植胚数 1 個を原則とする見解を示しています。

体外受精による出生児は全世界で 400 万人を超えたともいわれ、世界初の成功例で生まれた女性を含めて初期の体外受精による出生児が多数成人となり、体外受精を必要とせず次世代の児を得ていることが報告されています。これまでの報告では、体外受精そのものによって明らかに生まれた子どもに異常が多くなるということは証明されていませんが、体外受精による出生児の長期予後については、その後の技術革新の影響も含めてまだまだ不明な点も多く、わが国でも大規模な出生後調査が進行中です。

体外受精(あるいは次項の「顕微授精」)の大きな特徴として、精子と卵子を確実に受精させることができることがあります。確実に受精を起こさせることができれば、精子と卵子に妊孕性が残っている限り、ほとんどの場合それ以降受精卵が正しく育ち、妊娠が成立します。つまり、精子と卵子に力があれば、体外受精をすればほとんどの場合妊娠・出産が可能なのです。これに対して他のすべての不妊治療では、妊娠しない場合にそれが体内で受精が起こっていないからなのか、それとも精子や卵子の力が落ちているからからなのかがわかりません。もし後者も原因の一つだった場合、体外受精以外の不妊治療は妊娠する時期を遅らし、出産するチャンスをさらに減らしてしまう危険性があります。このため、精子あるいは卵子の妊孕性が低下していることが疑われる場合、精子や卵子の力が完全になくなって妊娠することができなくなる事を避けるため、場合によって他の不妊治療を早めに切り上げて体外受精に進むことがあります。

13. 顕微授精とはどんな治療ですか？

体外受精を行っても受精が成立しない夫婦に対して行う治療です。

体外受精では卵子が入っている培養液に精子浮遊液を加えて受精するのを待ちますが、顕微授精では細いガラス針の先端に 1 個の精子を入れて卵子に顕微鏡で確認しながら直接注入します(卵細胞質内精子注入法、ICSI)。

1) 治療を受けるのはどんな夫婦でしょうか

体外受精を実施しても受精が成立しなかった場合と、体外受精をしても受精しないと判断される場合に顕微授精を実施します。後者は、男性の精液中の精子濃度や運動率が低い場合です。

2) 具体的な方法について

精子は運動精子回収法という処理で運動精子を集めます。採卵した時には卵子は卵丘細胞という小さな細胞に取り囲まれていますので、この細胞を酵素処理で除去します。顕微鏡で観察しながら細いガラス針に運動している精子を 1 個吸引して入れ、ガラス針を卵子に刺して精子を注入します。

一般的にこの方法での受精率は平均で 50-70%です。また卵子の細胞膜が弱いと、卵子がダメージを受けて変性することもあります。

3) 体外受精と異なるところ

体外受精では受精させるための精子を卵子が入った培養液に加え、その中の 1 個の受精できる条件を満たした精子だけが受精しますが、顕微授精ではただ単に元気に運動している形が正常な精子を 1 個捕まえて、受精させる精子として選択するのです。現状として、この選んだ精子がベストな精子かを明確に検査することができません。

以上のような点で、顕微授精は体外受精と異なりますが、現時点で、顕微授精で生まれた子供に形態異常や染色体異常が体外受精と比べて多いとは言われていませんが、まだ私たちがわからないリスクがある可能性があります。したがって、顕微授精はこの方法を行わないとどうしても受精できないという夫婦に対して実施する治療法であると考えられています。

14. 受精卵の凍結保存とはどんな治療ですか

受精卵の凍結保存は、体外受精や顕微授精で受精・発育した受精卵を凍らせて長期間保存しておく方法です。

受精卵の凍結は、受精卵を特殊な溶液に浸した後、ストローに入れた受精卵を -196°C という超低温の液体窒素に浸して凍結し、保存します。 -196°C という温度ではほとんどの化学変化が起こらないため、何十年も全く状態を変化させないままで保存することが出来ます。したがって、食品を冷蔵庫で保存する場合と異なり、保存時間が長くなるほど融解して生まれる出生児に異常が多くなることはありません。この方法を用いれば、一回の採卵で採取した複数の受精卵で兄弟姉妹を作ること考えられます。

この方法は当初は多胎妊娠を防止するために開発されました。一回の採卵で多数の卵子が採取されて多数の受精卵が発育しても、移植する胚の数をたとえば1個に制限すれば多胎妊娠を防ぐことが出来ます。最近では、採卵で得られた受精卵をその周期には一つも移植せず、全て凍結して別の周期に移植する方法もとられることがあります(全胚凍結法)。これは採卵した周期に移植すると女性に危険が及ぶと判断される場合や、凍結して移植した方が採卵した周期に(凍結しないで)移植した場合より着床率が高いと考えられる場合に行われます。受精卵を凍結しても、その凍結受精卵から生まれてくる赤ちゃんには異常は多くならないと考えられています。

凍結保存法はこのように数々の利点がある方法ですが、いくつか気をつけなければならない注意点もあります。まず、一旦凍結して融解するという、物理的に大きな変化を受精卵に起こすため、一定の確率(5-10%程度)で受精卵が凍結融解後に変性してしまうことがあります。さらに大きな変化を起こすと、受精卵そのものが破裂してなくなってしまうこともあります。また、保存温度が上昇して一旦融解してしまうと、再度凍結しても細胞は死滅してしまうため、天災や火事の場合などは受精卵を失うことになります。これらの際の取り扱いは治療を受ける際にクリニックとあらかじめ取り決めておくことになります。

受精卵の保存期間は通常は1年ですが、ほとんどのクリニックでは保存期間内に手続きをすればこれを延長することが出来ます。延長は奥様の生殖年齢の範囲内、つまり通常は閉経するまで、認められています。連絡をしないで保存期間が過ぎた場合には、御夫婦から廃棄の申し出がなくてもクリニックが廃棄するように最初に同意を取り交わしているのが普通ですので、もし将来使用する希望があるときには、忘れずに御夫婦の責任で延長の手続きをしてください。

受精卵はお二人のもので、たとえ保存期間中であっても、奥様の子宮に移植する際も、破棄する際も、お二人の同意が必要です。御夫婦のどちらか一方が同意しない場合、移植に使用することは出来ません。また現在は、御夫婦のどちらか一方がなくなった場合には、その受精卵を用いて妊娠をはかることは認められていません。

15. 男性不妊の場合の治療はどのようなになるのですか？

男性不妊の場合は、原因に応じて、内科的治療(薬物療法)や外科的治療(手術)が行われます。

1) 性機能障害

(1) 抗うつ薬

射精時、精液が膀胱に逆流する逆行性射精の症例に対して用いることがあります。

(2) PDE-5 阻害薬

勃起不全(ED)の治療薬として用いられ、ED が不妊原因の一つである場合に用います。

(3) 射精障害に対する治療

精子形成に問題がなくても、誤ったマスターベーションの方法に慣れてしまっているため、性交時に射精できない場合があります。器具を用いてマスターベーションの方法を矯正できるか試みますが、場合により人工授精を必要なこともあります。

(4) 人工授精

性機能障害の治療を行っても無効な場合、あるいは希望しない場合や高齢の夫婦で妊娠を急がなければならない場合、人工授精を行います。

2) 軽度～中等度の精液性状低下

(1) 内科的治療

① 生活習慣等、男性不妊の原因になりうる因子の除去

精子形成や射精を障害する可能性がある薬剤、喫煙、アルコール過剰摂取等、男性不妊の原因になりうると思われるものがあれば、可能な範囲で中止します。また、長時間の高温環境はできるだけ避けるべきです。

② 非内分泌療法(漢方薬、ビタミン剤、血流改善薬等)

精子の数が少ない症例や、運動率が低い症例に投与することがありますが、統計学的に精液所見や妊娠率の改善に対する明確な有効性が示された治療法は少なく、経験的治療が主体となっています。

③ 内分泌療法(hCG、FSH 療法)

脳の視床下部あるいは下垂体の機能不全が原因でおこる精巣機能不全症例(低ゴナドトロピン性性腺機能低下症)に対して行います。先天性のものと脳手術後など後天的なものがあります。定期的な注射が必要ですので、患者さん自身に自己注射をしていただく場合が多いです。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は、治療前の状態が無精子症であっても、薬物療法により著明な精液所見の改善が望める、数少ない疾患の一つと言えます。

す。

(2)人工授精

軽度～中等度の精液性状低下の場合、人工授精で妊娠することがあります。

(3)精索静脈瘤に対する手術

精索静脈瘤を有し、精子形成障害をきたしている、もしくは将来の精子形成障害が危惧される症例に対して行います。手術方法としては、逆流の原因となっている精巣の静脈を結紮しますが、その位置によって高位結紮術と低位結紮術があります。一般的には、手術用顕微鏡を用いた顕微鏡下低位結紮術が多く行われ、術後に精子形成能の改善による精液所見の改善と妊娠率の向上が期待されます。

3)高度の精液性状低下・無精子症

(1)精巣精子採取術＋顕微授精

様々な方法を試みても精液中から精子を回収することができない場合に行います。これらの方法で採取した精子は生殖補助医療(顕微授精法)で卵子と受精させることになります。

①精巣精子採取術(simple-TESE)

陰嚢の皮膚を小さく切開し、精巣組織の一部を採取する方法です。採取した精巣組織に精子が確認できれば、顕微授精に使用します。閉塞性無精子症の症例で、精路再建術が困難もしくは不成功であった症例に行います。閉塞性無精子症の場合は精巣内での精子形成が盛んなため、多くの場合は精子の採取が可能です。

②顕微鏡下精巣精子採取術(micro-TESE)

非閉塞性無精子症の場合は、精巣内での精子形成が極度に障害されていることが多いため、陰嚢の皮膚切開から精巣を体外に出し、手術用顕微鏡を用いて精子形成のある場所を綿密に探し、精子の採取を試みます。非閉塞性無精子症の場合は、この方法を用いても残念ながら精子を採取できないこともあります。

(2)精路再建手術

精路(精子の通り道)に閉塞がある場合にその部を取り除いて精路を再建します。その閉塞部位によって方法が異なります。精路再建手術は、精路通過障害を解除できれば、射出精液中に精子が認められ、自然妊娠が期待できる治療法です。

①精管精管吻合術

パイプカット術後や鼠径ヘルニア術後など、精管の閉塞が原因で無精子症を呈している症例に行います。閉塞部位の末梢側と中枢側の開通している精管同士をつなぎあわせる顕微鏡下精管精管吻合術が行われます。閉塞していた期間や原因等にもよりますが、術後には約 80-90%の症例で精液中に精子の出現が認められます。

②精管精巣上体吻合術

精巣上体炎後等、精巣上体での閉塞が原因で無精子症を呈している症例に行います。精巣上体の一部を切開し、精管とつなぎあわせる顕微鏡下精管精巣上体吻合術が行われます。閉塞の原因にもよりますが、約 40%程度の症例で、術後に精液中に精子が出現します。

③射精管解放術

前立腺嚢胞等が原因で、射精管（前立腺にある精液が尿道に出てくる部位）の閉塞がある症例では、経尿道的内視鏡を用いた射精管解放術を行います。これにより、精液量と精液所見の改善が見られます。

(3) 非配偶者間人工授精

精巣精子採取術を行っても精子の得られない無精子症や、高度の精液性状の低下・無精子症の方で(1)、(2)に示したような治療をおこなっても妊娠に至らない場合、御夫婦の強い希望があれば非配偶者(夫以外の提供者)の精子を用いた人工授精治療を考慮することも出来ます。ただ、この治療法では父親と子どもに遺伝的なつながりがなくなること、子どもにその事実を伝えるかどうかなど、子どもが出来てからも考え続けなければならない問題が多く、どの御夫婦にも勧められる治療法ではありません。専門医に相談して、施行するかどうか慎重に考えて下さい。

16. 生殖補助医療の治療成績はどの程度なのですか？

日本産科婦人科学会の調査によると、生殖補助医療を用いた治療は、2010 年には全国で 552 施設、242,161 治療周期が行われました。このうち生産分娩にまで至った治療周期は 27,682 周期(11.4%)でした。

新鮮胚治療周期と凍結融解卵・胚治療周期の治療に分けると、新鮮胚治療周期で生産分娩にまで至った治療周期は 6.0% (9,471/158,391)、凍結融解卵・胚周期治療で 21.7% (18,211/83,779)でありました。新鮮胚治療では難しい症例が多いことが推測されます。出生児数は 28,945 人であり、この数値は約 36 人に一人が生殖補助医療で出生していることになります。これは小学校の1教室に1人は生殖補助医療で出生した児がいることになります。

2010 年の治療成績について治療を受けた女性の年齢によって分け分析しました。治療成績の表現には、成績の分子、分母に用いられている項目が異なるので注意が必要です。図1には、治療開始周期あたりの生産率(児が生きて産まれる率)または妊娠率、胚移植周期あたりの妊娠率と妊娠周期あたりの流産率を記載しました。妊娠率・生産率は若い年齢では高く、年齢が高くなるにつれて低くなりました。治療あたりの生産率でみると、32 歳ぐらいまではほぼ一定で、約 20%の生産率がありますが、32 歳より高齢になると徐々に下降し(約 1%/歳)、37 歳からは下降率も急激(約 2%/歳)となっています。39 歳では治療開始周期あたりの生産率は 10.2%ですが、40 歳では 7.7%、44 歳で 1.3%と 40 歳を超えると生殖補助医療での生児獲得もかなり厳しくなります。また、妊娠後の流産率をみると、31 歳ぐらいまでは約 16-18%で推移しますが、32 歳から徐々に上昇し 37 歳ぐらいからは急激な上昇となります。39 歳で 30.4%、40 歳で 35.1%、43 歳で 55.2%となっています。

このように生殖補助医療の治療成績は、年齢がその成績に大きく影響していることがわかります。生殖補助医療を受ける場合でも可能ならばより若い時期に受けることが大切になります。

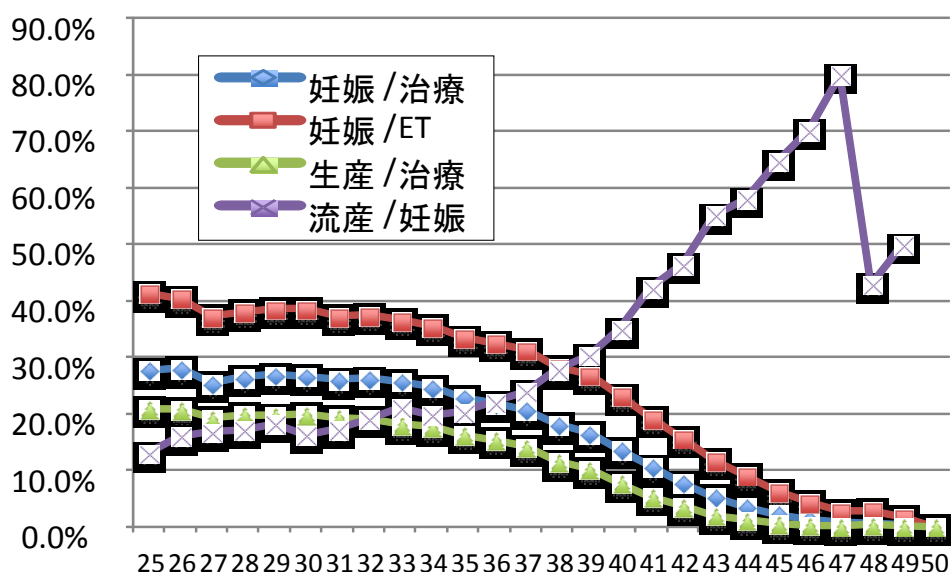


図 1. 2010 年生殖補助医療の治療成績(年齢別)

ET:胚移植

<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2010data.pdf> より引用

【年齢が不妊・不育症に与える影響】

17. 女性の妊娠・分娩に最適な年齢はいくつくらいですか？

女性が妊娠・分娩を考えると、自分自身の就学状況、婚姻（またはパートナー）の状況、就労状況など、多くの家庭や社会の周囲の要因を考慮して、個別に計画を立てていくことが重要です。しかし、健康な子どもを自然に授かるということだけに目を向けて、純粋に生物学的にみると、妊娠・分娩に最適な年齢は 20 歳代、おそくとも 35 歳までと考えられます。

30 歳を超えると女性が自然に妊娠する可能性は少しずつ低下し、35 歳くらいから急激に低下します。自然妊娠を強く望むのであれば、できるだけ 30 才前に妊娠・分娩する事をおすすめします。45 歳を過ぎると体外受精や顕微授精を行っても妊娠することはほとんどありません。また、35 才以上では流産や、ダウン症などの胎児異常がおおくなることから、35 才までには妊娠・分娩をおこなうことが望ましいと考えられます。

子宮内膜症や子宮筋腫等の場合は、より早くに妊娠を考えた方が無難です。とくに内膜症では、卵巣機能が低下する年齢は、内膜症がない女性より低いと考えられていることから、主治医の先生と妊娠の時期についてよく相談することがすすめられます。

注：妊孕能、卵巣予備能について

どれくらいの卵胞が残っているかをさまざまな方法で推定する工夫がなされていて、総称として卵巣予備能と呼ばれています。血液中のホルモンなどの物質（卵胞刺激ホルモン(FSH)、インヒビン、抗ミュラー管ホルモン(AMH)など）を測定したり、超音波検査を用いて、卵巣の大きさや卵胞数を計測したりする方法です。また、体外受精がさかんに行われるようになりましたから、その診療の過程で採取できた卵子の個数や受精して妊娠に至った率などの検討から研究が進みました。それによると、女性の卵胞の数は年齢とともに徐々に減っていくけれども、30 歳代の後半からはその減り方が特に急になっていくことがわかってきました。ここでいう卵胞は 1 個ずつ卵子を容れているわけですから、卵胞の数は卵子の数を表していることになります。

卵子は胎児期に作られ、出生後には新しく作られることはないことから、後から排卵される卵子はそれだけ年数を経た、いわば古い卵子ということになります。卵子には「質」という因子もあり、上に述べたような理由で年齢とともに「卵子の質」も低下していくことが示唆されるようになりました。しかし、「卵子の質」を正確に表す指標は、現在のところありません。

卵子の数と質の両面からみて、妊孕能（妊娠のしやすさ）は若い人ほど高いと言えます。

18. 女性の加齢は不妊症にどんな影響を与えるのですか？

1) 女性は年齢が増加すると妊孕性(妊娠する力)が低下します

女性の加齢と不妊症を考えるデータとして、避妊法が確立されていない17～20世紀における女性の年齢と出産数の変化について調べた研究があります。出産数は30歳から徐々に減少し、35歳を過ぎるとその傾向は顕著になり、40歳を過ぎると急速に減少します(図1)。つまり、女性の年齢による妊孕性の低下は、平均寿命がのびてもあまりその変化は変わらない現象であることがわかります。このような年齢の上昇による妊孕力の低下は、必然的に不妊症を増加させることとなります。具体的には、不妊の頻度は25歳～29歳では8.9%、30～34歳では14.6%、35～39歳21.9%、40～44歳では28.9%と報告されており、30歳から不妊症が増加、つまり自然に妊娠する確率が減っていることがわかります。

女性の年齢の影響を見るには、もうひとつ、非配偶者間人工授精(AID)の治療成績が適しています。この治療は夫が無精子症の場合に健康な男性から提供された精子を用いて妊娠をはかるもので、女性はほとんどの場合不妊ではないと考えられます。しかし前に述べた自然妊娠の場合と同様に、AIDによる妊娠率は女性の年齢の増加に伴い低下し、35歳以上ではその低下は顕著に認められます。

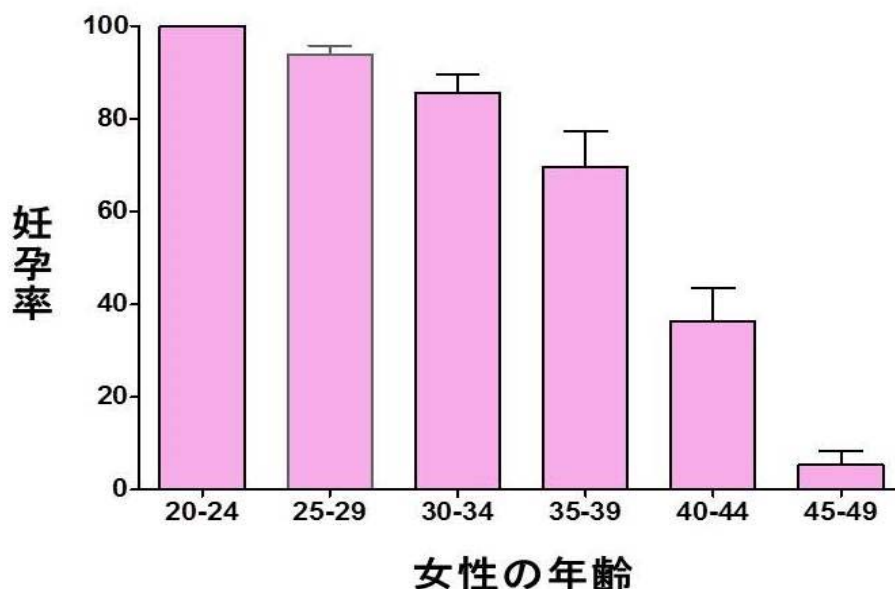


図1. 女性の年齢と妊孕力の変化

妊孕率は、女性1,000人あたりの出生数(17～20世紀のアメリカ、ヨーロッパ、イランなど10ヶ所のデータ: Henry, L. (1961). Some data on natural fertility. *Eugenics Quarterly*, 8(2), 81-91.)を元に、20-24歳を100%として計算した。年齢の増加に伴い(特に35歳以降)妊孕率の低下が認められる。データは平均±標準偏差で示した。(2016年12月12日一部内容を改訂)

2) 女性は年齢が増加すると婦人科疾患の罹患率が増加します

年齢が増加すると、卵管炎、子宮筋腫、子宮内膜症等に罹患する確率が増し、長期化して増悪し、形態学的異常のリスクが増大すること考えられています。クラミジアなどによる卵管炎においては、卵管やその周囲の炎症が起こり、卵管が狭くなったり、塞がったり、または、卵管周囲の癒着が生じるため、卵管妊娠や卵管因子による不妊が起こります。子宮筋腫は年齢とともに罹患率が増加し、筋腫核が増大し、子宮腔内に突出して着床や成長を障害することが考えられます。子宮内膜症においても、卵管周囲の癒着により、卵管の動きが制限され、卵子が卵管に入れなくなることが考えられます。また、子宮内膜症における骨盤内環境の悪化が胚の成長や着床を障害することが指摘されています。

3) 女性は年齢が増加すると生殖補助医療による妊娠率・生産率が低下します

女性は、30歳以降妊娠率が低下します。35歳前後からは、妊娠率の低下と流産率の増加が起こり、たとえ体外受精や顕微授精などの生殖補助医療を行って受精を起こさせることができても、妊娠率・生産率は低下します(図2)。

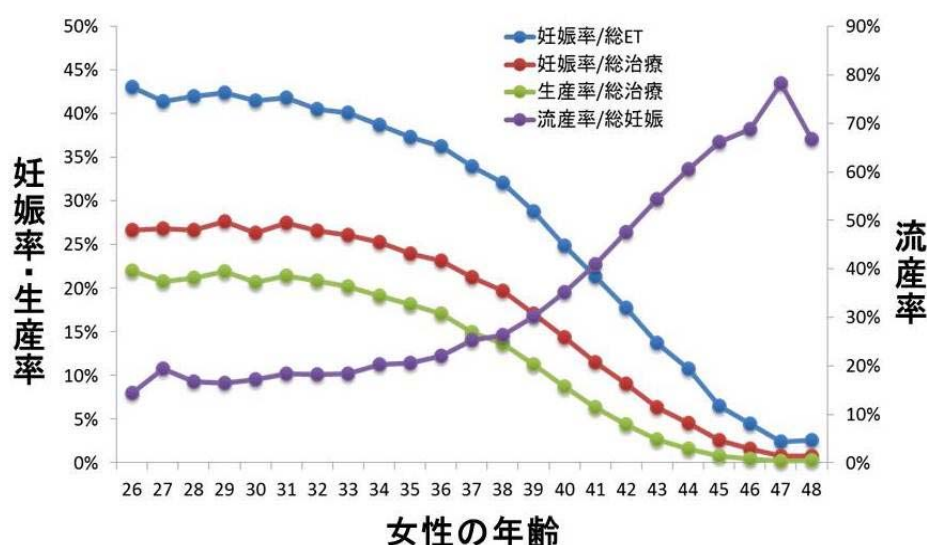


図2. 年齢別生殖補助医療の治療成績

わが国における生殖補助医療による治療成績を示した

(http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2014data_201609.pdf)。

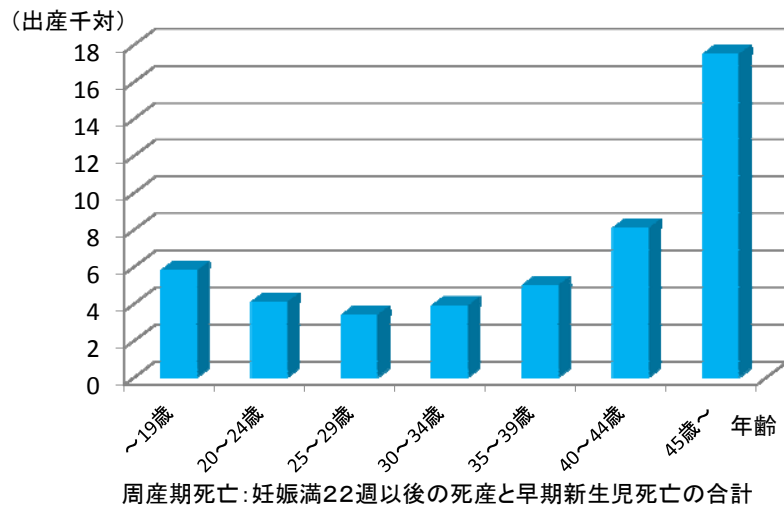
年齢の増加に伴い(特に35歳以降)妊娠率・生産率の低下と流産率の増加が認められる。ET: 胚移植。

(2016年12月12日一部内容を改訂)

4) 女性は年齢が増加すると赤ちゃんの死亡率が上昇します。

女性の年齢が上昇すると、周産期死亡率(妊娠22週以降の胎児や生後1ヶ月以内の新生児の死亡率)が上昇します。もっとも、周産期死亡率が低いのは、25～29歳です(図3)。

周産期死亡率は25～29歳で最低で、母の年齢が高くなると周産期死亡率も高くなる。



資料: 厚生労働省人口動態統計(平成22年)

図 3. 母の年齢と周産期死亡率

19. 女性の加齢は流産にどんな影響を与えるのですか？

流産の頻度は平均的には 15%ですが、加齢とともに増加します(図 1)。40 歳代前半では 50%という報告もあります。

流産の 80%は胎児染色体異常によって起こります。卵子・精子は染色体減数分裂を経て成熟します。精子が生涯作られ続けるのに対し、卵子は発生(減数分裂)の途中で形成が止まっており、そのままの形で何十年もじっとしています。その時間が長いと、染色体の構造が不安定になって、染色体異常が発生しやすくなるといわれています。

染色体の異常にはその程度が大きいものと小さいものがあり、異常が大きい卵子は着床する前の早い時期に死滅してしまうために妊娠に至りません。異常が小さいと妊娠しますが、着床後発生が止まり、その結果が流産となります。このような理由から、女性の加齢とともに不妊症、流産ともに増加します。

このように、卵子は存在するだけでなく、染色体異常を起こさない強い力を持っている間だけ赤ちゃんを作ることができます。従って 50 歳で閉経するまでに卵子数は充分あったとしても、その卵子は妊娠能力をもたないので、月経がある限り妊娠できるわけではありません。卵巣機能は生命維持に直結しない代わりにヒトの臓器の中で最も早く廃絶します。

なお、欧米では高齢女性に対して体外受精を施行する場合、染色体異常を調べる受精卵診断(着床前診断)が実施されています。これは異常な受精卵を廃棄するだけで、高齢女性の正常卵が増加することはありませんから、出産できるようになる技術ではありません。一見よさそうなのに欧米で流行しましたが、高額な割に出産に結びつかないことが理解され、減少し始めたところ です。

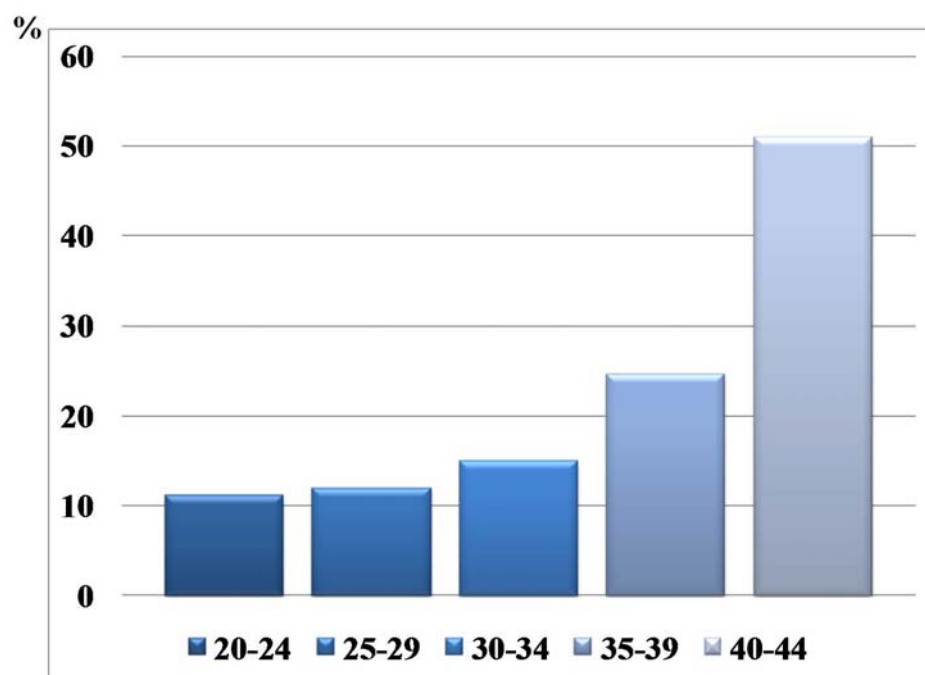


図 1. 加齢による流産の頻度

Andersen AMN et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 320:1708–1712, 2000 よりデータを引用し作成

20. 加齢に伴う卵子の質の低下はどのような影響があるのですか？

女性は 35 歳以上になると、妊娠率の低下だけでなく流産率が増加します。これは、加齢による卵の染色体異常や受精後の胚発育の悪化により起こると考えられています。メカニズムは明らかではなく、残念ながらその予防方法もないのが現状です。

女性の年齢の増加による妊孕力の低下の主な原因は、卵子の質の低下です

自身の卵子を用いた治療では、女性の年齢の増加に伴って、妊娠率・生産率は低下しますが、年齢の若い女性から卵子提供を受けると、女性の年齢の増加による妊娠率・生産率の低下は見られなくなります(図 1)。つまり、女性の年齢の増加に伴う妊孕力の低下は、加齢による「卵の質の低下」が主な原因であることがわかります。

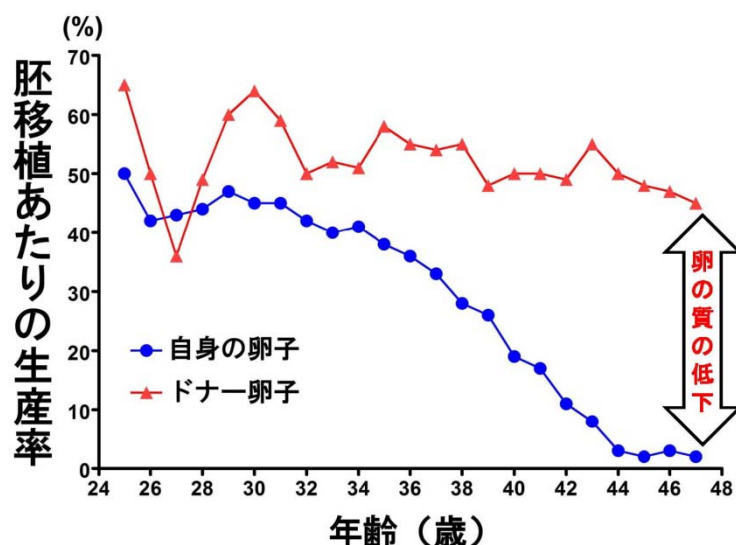


図 1. 提供(ドナー)卵子と自身の卵子を用いた生殖補助医療による治療成績

患者自身の卵子を用いた場合(青色)と若年女性からの提供(ドナー)卵子を用いた場合(赤色)の生殖補助医療による生産率を示した。患者自身の卵子を用いた場合は、年齢の増加に伴い生産率は低下しますが、ドナー卵子を用いた場合は、年齢による生産率の低下は認められません。アメリカ疾病予防管理センター(CDC)が発表した 2003 ART Success Rates in USA のデータを用いて作成。

女性の卵巣内にある卵子は生まれる前に作られ、その後新たに補充されることはありません

卵子の元になる卵母細胞は、女児がまだ母体内にいる胎生5ヶ月頃に最も多く、約 700 万個作られますが、その後急速にその数が減少し、出生時には、約 200 万個となり、排卵が起り始める思春期頃には、30 万個まで減少します(図 2)。そのうち、排卵する卵子の数は 400~500 個(1%以下)です。つまり、排卵する卵子の年齢は実年齢とほぼ同じであることになります。このように卵母細胞の数は増加することではなく、37 歳頃を過ぎると急速に減少し、卵母細胞の数が約 1,000 個以下になると閉経します。

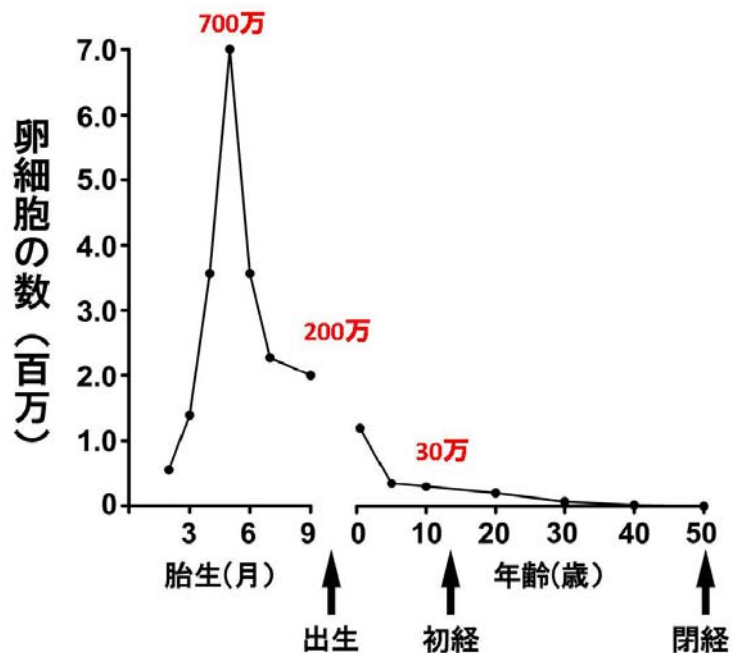


図 2. 年齢による卵細胞数の変化

卵細胞は妊娠 5 ヶ月まで 700 万個(両側卵巣)と著しく増加するが、その後減少し、出生時には約 200 万個となる。さらに、初経の時期には 30 万個まで減少する。Baker の論文(Baker TG. A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 158: 417-433, 1963)を改変し図を作成。

加齢に伴い卵子の染色体異常が増加します

体の細胞は 46 本の染色体を持っていますが、卵子や精子の染色体は各々 23 本であり、受精して受精卵になると染色体は 46 本になります。卵母細胞が排卵する卵子になるまで、2 回の分裂(第一・第二減数分裂)を経て 23 本の染色体になります。卵母細胞は排卵周期が開始するまでの間、第一減数分裂の途中で停止しています。女性の年齢の増加に伴い、卵巣内で卵子が老化すると、卵子の第一減数分裂の異常である染色体不分離という現象が認められるようになり、染色体異常が増加すると考えられています(図 3)。

卵子の質が低下するメカニズムは現在のところ不明です

女性の年齢の増加により卵子の質の低下が起きていることは様々な事実から明らかです。ミトコンドリアは細胞内のエネルギー調節を行う重要な細胞内小器官であり、細胞のエネルギー源であるアデノシン三リン酸(ATP)を産生します。ミトコンドリアの機能低下と「卵子の老化」を関連付ける研究結果が報告されています。しかしながら、「卵子の老化」の詳細なメカニズムは現在のところ不明です。

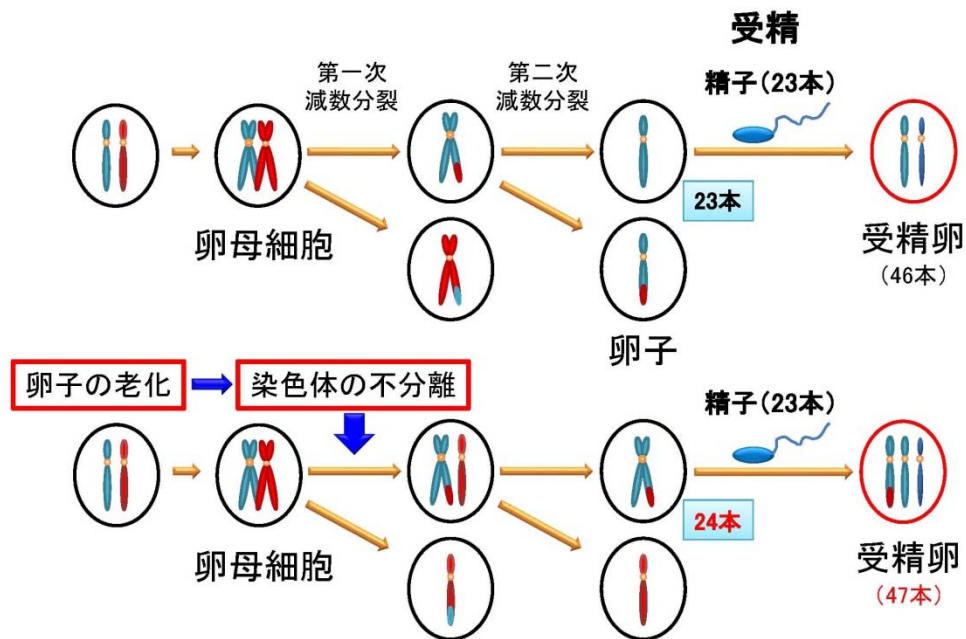


図 3. 染色体の不分離による卵子の染色体異常

卵母細胞は2回の分裂(第一・第二減数分裂)を経て23本の染色体になります。23本の染色体を持った精子と受精すると、受精卵の染色体は46本となります。一方、卵子の老化により染色体の不分離が起こることが知られていますが、染色体の不分離の起こった卵子の染色体は24本となります。23本の染色体を持った精子と受精すると、受精卵の染色体は47本となり染色体異常の受精卵ができます。

21. 男性の加齢は不妊症・流産にどんな影響を与えるのですか？

成人男性の精巣では、生涯を通じて精子がつくられますが、加齢とともに少しずつその機能が低下します。精巣の大きさも少しずつ小さくなり、男性ホルモンをつくる力も緩やかに低下しますが、両方の精巣が無くならない限り「去勢」状態になることはありません。女性でみられる閉経のような変化が無いことや、個々の健康状態にも違いがあることから、男性では年齢で不妊症に区切りをつけることはなかなかうまくできません。体外受精や顕微授精などの生殖補助医療の成績と男性の加齢との関係について様々な報告がされています。その中のいくつかを簡単に紹介します。

1) 精子数は減るのでしょうか？

1 日あたりにつくられる精子数は加齢とともに減少するとされていますが、精液量も減ってしまうため精子濃度はあまり変わらないとされています。最近の報告例を表1に示します。過去の報告をまとめたものでも、30 歳代と比較すると 50 歳代では精液量は 3～22%、精子運動率は 3～37%、精子正常形態率は 4～18%低下すると報告されています。一般に高齢の男性の配偶者は高齢であることから、精液所見の低下がどの程度不妊症に関係するかを知るのは難しいと考えられます。また、運動精子を認めれば体外受精や顕微授精などで妊娠出産を期待できますので、精子減少と不妊症を結びつけるのはさらに複雑です。

2) 体外受精や顕微授精の成功率は下がるのでしょうか？

運動精子が存在しても、その精子の機能が低下していれば、体外受精や顕微授精などの生殖補助技術による受精率や妊娠率が低下する可能性があります。男性の加齢と生殖補助技術の成績に関する過去の報告には、加齢により成績が低下するというものもあればあまり変わらないとするものがあり、統一された見解がないのが現状です。配偶者の年齢も考慮する必要がありますが、最近の報告の中には女性と同様、男性でも 35 歳を過ぎると生殖補助医療による出産率が低下するものもみられています。

3) 流産に影響を与えてしまうのでしょうか？

比較的多数の症例対照研究によると、女性の年齢や他の要因の影響を除いても、男性の加齢によって自然流産の確率が上昇すると報告されています。また、45 歳より高齢の男性では 25 歳未満と比較して自然流産の確率が約 2 倍になるとするものや、自然流産に与える影響は男性の 40 歳以上は女性の 30 歳以上に相当するとの報告もあります。

表 1. 年齢階層別の精液所見 (平均±標準偏差)

年代	< 40 歳	40～49 歳	≥50 歳
人数	233	323	116
年齢	35.5±2.9	44.1±2.9	54.3±4.5
精液量 (mL)	3.7±8.5	2.7±1.5	2.1±1.5
精子濃度 (10 ⁶ /mL)	76±55	76±63	59±57
精子運動率 (%)	57±14	53±16	43±18
総運動精子数 (10 ⁶)	262±116	160±163	110±152

Stewart AF and Kim ED. Fertility concerns for the aging male. Urology 78:496-499, 2011
よりデータを引用し作成

執筆者一覧(敬称略)

安藤 寿夫	豊橋市民病院総合生殖医療センター センター長
石川 博通	東京歯科大学市川総合病院泌尿器科 教授
石原 理	埼玉医科大学産婦人科学 教授
市川 智彦	千葉大学医学部泌尿器科学 教授
苛原 稔	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部産科婦人科学分野 教授
岩本 晃明	国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター男性不妊部門 教授
木村 正	大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 教授
久具 宏司	東邦大学医療センター大橋病院産科婦人科学講座 教授
久慈 直昭	慶応義塾大学医学部産婦人科 講師
久保田 俊郎	東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学 教授
倉智 博久	山形大学医学部産科婦人科学 教授
齊藤 英和	国立成育医療センター周産期診療部不妊診療科 医長
柴原 浩章	兵庫医科大学産科婦人科 主任教授
菅沼 信彦	京都大学大学院医学研究科人間健康科学科(産婦人科学) 教授
杉浦 真弓	名古屋市立大学医学部産婦人科学 教授
千石 一雄	旭川医科大学医学部産婦人科学産婦人科学講座 教授
竹下 俊行	日本医科大学産婦人科学 教授
堤 治	医療法人財団順和会 山王病院 病院長
檜原 久司	大分大学医学部産科婦人科学 教授
原田 省	鳥取大学医学部女性診療科 教授
藤澤 正人	神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野 教授
松田 公志	関西医科大学腎泌尿器外科 教授
峯岸 敬	群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学 教授
柳田 薫	国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター 教授

不妊症 Q&A

平成 25 年 4 月

作成:一般社団法人 日本生殖医学会 広報部

©一般社団法人日本生殖医学会

掲載されている情報、写真、イラストなど文字・画像等のコンテンツの著作権は日本生殖医学会に帰属します。
本内容の転用・複製・転載・頒布・切除・販売することは一切禁じます。