

生殖医療 Q&A（旧 不妊症 Q&A）

2020 年 8 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症や不育症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。

ここに不妊症や不育症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ましたら幸いです。

なお、個々人の不妊症・不育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？

【不育症】

17. 不育症とはどういうものですか？
18. 不育症の人はどのくらいいるのですか？
19. 不育症の原因にはどのようなものがありますか？
20. 不育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？

【年齢が不妊・不育症に与える影響】

21. 女性の妊娠・分娩に最適な年齢はいくつくらいですか？

- 22. 女性の加齢は不妊症にどんな影響を与えるのですか？
- 23. 女性の加齢は流産にどんな影響を与えるのですか？
- 24. 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？
- 25. 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)。

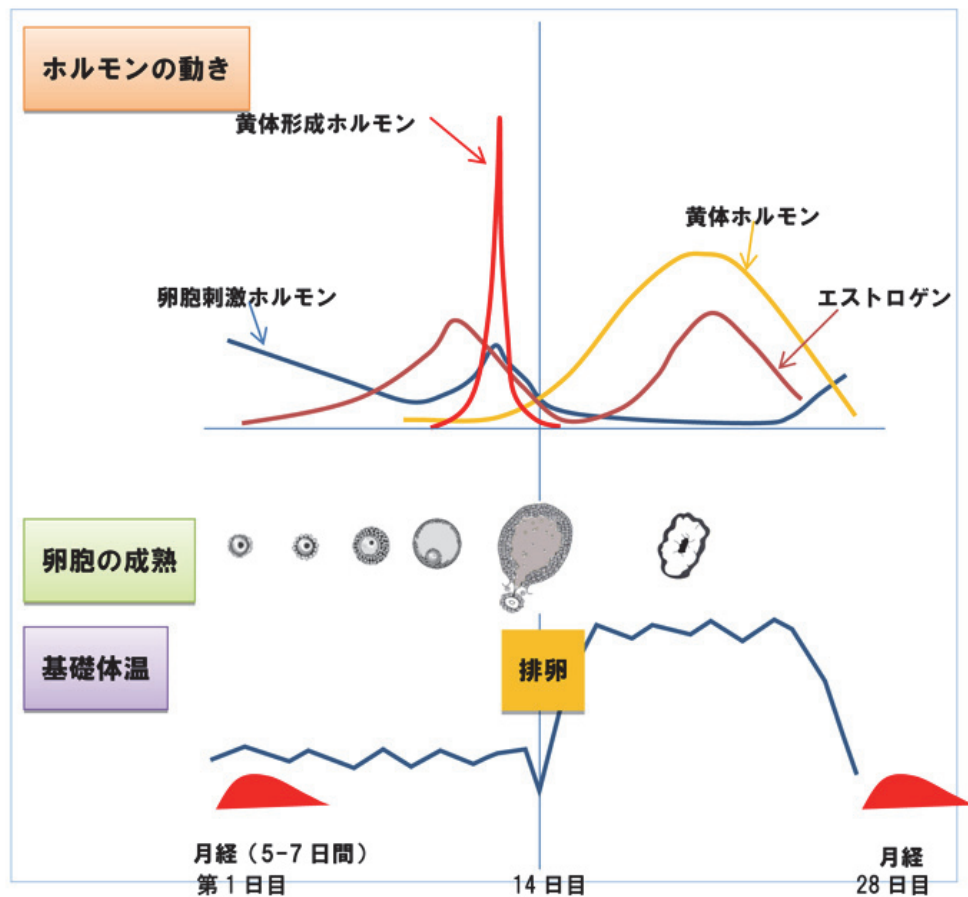


図1 排卵

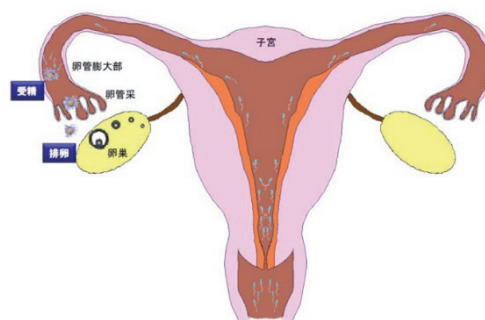


図2 受精

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)。

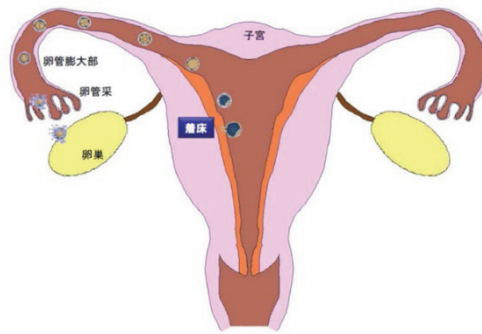


図 3 着床

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。

【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。

特に病気の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、妊娠しない期間が1年未満でも、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/>

<https://www.reproductivefacts.org/faqs/frequently-asked-questions-about-infertility/q01-what-is-infertility/>

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つ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の年齢が40代後半以降になると妊娠の可能性がきわめて低くなるため、年齢に応じて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場合があります。男性側がうまく射精ができない場合（性機能障害）にも不妊症の診断・治療が必要になります。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。

【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 歳代後半になると、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急速に上昇してくるのです。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、赤ちゃんとなって生まれてくる可能性のある卵子はできなくなってしまうために、妊娠の可能性もほとんどなくなります。

わが国では、2016 年に、女性の平均初婚年齢が 29.4 歳となり、第一子出生時の母の平均年齢は 30.7 歳となりました。約 30 年前の 1985 年には、これらの数字はそれぞれ 25.5 歳と 26.7 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おり、2017 年には日本で生まれるこどもたちの 18 人に一人は、生殖補助医療によるこどもたちです。

【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、多くの条件がそろわなければなりません。そのため、不妊症の原因は、多くの因子が重複していたり、逆に検査をしても、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(一部の子宮筋腫や子宮内膜ポリープなど)、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あるので、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、あるいは短期間にダイエットにより大幅な体重減少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、一部の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。同様に一部の子宮内膜ポリープも着床障害の原因になります。

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。

一方子宮形態異常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。この場合、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ることもあります。

原因不明不妊は従来、不妊症の 10～15%を占めるといわれてきましたが、最近は特定の不妊原因を持たない高年齢の不妊女性が増加してきたことに伴い、その頻度は大幅に増えていることが推定されています。

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機能(正常な児として成長する力)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。

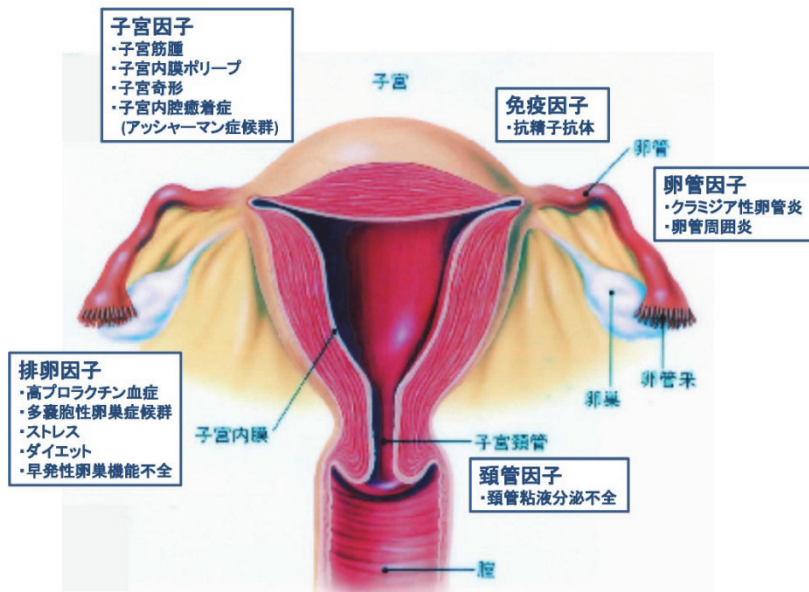


図 1 女性側の不妊原因

2) 男性の不妊症の原因

男性の不妊症の原因は、(1)射精される精液の中の精子の数が少ない、もしくは運動率が低下している、あるいはその両方の場合、(2)勃起ができず挿入できない、勃起はするが射精がうまくいかない、あるいはその両方、(3)精子は作られているものの精子の通り道(精路)のどこかが閉塞しているため精液中に精子がない、という3つに大きくわけられます。(1)については精子をつくる過程に原因があるので「造精機能障害」、(2)は性機能障害、(3)は精路通過障害と呼ばれます。

(1) 造精機能障害

精子は精巣(睪丸)の中で作られ、精巣上体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、精巣上体での成熟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、奇形率が多くなったりして、受精する力が低下します。

原因は多々ありますが多くのケースではまだ原因不明であり、漢方薬やビタミン剤、最近では抗酸化剤なども加えて治療を行います。ついで多いのが精巣の上にある血管(静脈)が怒張する精索静脈瘤で、外科的手術によって精液所見が回復する可能性があります。ほか視床下部-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精巣炎、クラインフェルター症候群(47,XXY)に代表される染色体異常、近年調べられるようになった Y 染色体の微小欠失によって判明した遺伝子異常、抗がん剤などの治療後なども造精機能の低下、消失をきたす場合があります。

(2) 性機能障害

性機能障害には、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)と射精ができない射精障害があります。ED の原因には動脈硬化や糖尿病を一因とする神経性、血管性などもありますが最も多いのは心因性の ED といわれ、不妊の治療としてタイミング指導を行う場合性行為そのものをプレッシャーに感じてしまい ED をきたすケースもあります。同じ原因で勃起挿入はできるものの射精のプレッシャーから腔内射精ができない腔内射精障害も起こります。射精障害には射精はできているものの精液が膀胱内に逆流してしまう逆行性射精や精液がなくなる無精液症、早漏・遅漏のように射精に関する全て機能が備わっていても最終的に本人の満足のいく射精が出来ない場合もあります。原因は神経障害や糖尿病、心因性、薬剤性などさまざまです。

(3) 精路通過障害

精子は精巣内で作られた後、精巣上体、精管、射精管を経て尿道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の両側精管欠損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。本疾患については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、妊娠の可能性が出てきます。

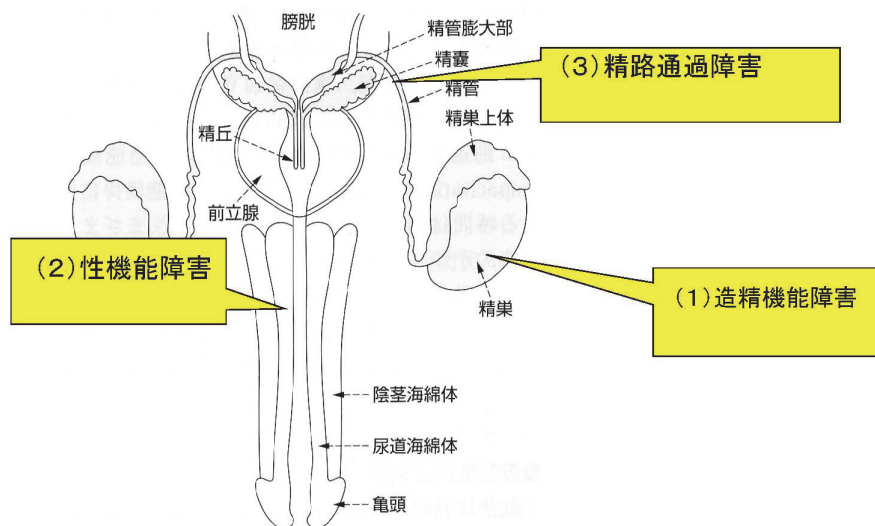


図 1 男性側の不妊原因

【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年たっ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。

(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)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、あるいはストレスでこのような月経周期の異常が起こることもあります。このような方は不妊症のリスクが高いため基礎体温を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正常の婦人に比べて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が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。子宮内膜症の患者さんの約半数は不妊症を合併し、不妊症患者の約 25～50%に子宮内膜症が診断されるといわれています。

(4) 35 歳以上の女性

女性の妊娠率の減少は 30 歳から徐々に始まり、35 歳を過ぎると加速し、40 歳を過ぎると急速に減少します。これは、加齢による卵の質の低下によるものです。

不妊症に繋がる特定の原因がなくても、加齢によって不妊症になる確率は高まるため、35 歳以上の方は不妊治療も選択肢として考えながら、早めに専門医に相談すると良いでしょう。

2) 男性側

精巣内で精子が造られますので、もっとも気にしていただくのは睾丸の大きさです。睾丸が小さくなったり、柔らかくなったりした人は精液所見が悪化している可能性があります。また、睾丸の上にもう一つ睾丸があるかのように見える複数の血管のコブ(精索静脈瘤)がある人も要注意です。陰嚢内は体温より低い温度に保たれており、睾丸は低い温度で精子を造りやすいのですが、精索静脈瘤では体温と同じ温度の血液が睾丸近くにたくさんあるため陰嚢内でも睾丸の温度が低くならないからです。精索静脈瘤は左側に多く、立位でお腹に力を入れた状態の方が確認しやすいです。

睾丸が陰嚢内の上方、あるいは尿管部に位置している人(停留睾丸)も、睾丸の温度が高くなりがちで精子を造る能力が衰える可能性があります。仮に子供の頃に停留睾丸の手術を受けた人であっても、精液所見が悪化していることがあるので、注意した方がいいでしょう。さらに、子供の頃に尿管ヘルニア(脱腸)の手術を受けた人も男性不妊症に陥る可能性があります。睾丸で作られた精子は尿管の中を通りますので、その場所を手術することで精子がうまく通らなくなる可能性があるからです。

おたふく風邪にかかった後、睾丸が腫れあがった人は、睾丸炎により精子を造る力が衰えている可能性があります。おたふく風邪にかかわらず、高熱が続いた人、とくに睾丸付近に痛みを感じたことがある人も睾丸の働きが悪くなっている可能性があります。睾丸の横に位置する副睾丸が腫れあがる副睾丸炎や、前立腺炎などにかかったことがある人も、そのために精子が通りにくくなっている可能性が考えられます。

これまでに抗癌剤治療や放射線治療を受けたことのある人は、睾丸の状態が悪くなっている可能性があります。抗癌剤を使うと、治療終了後、長期間経過した場合でも精子がうまく造れなくなってしまうことがあります。

肥満や喫煙、睡眠不足、不規則な食生活なども精液の状態に影響する可能性がありますので、注意が必要です。

少しでも不安を感じた場合は、専門クリニックや泌尿器科での検査をおすすめします。

【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？

妊娠を希望される方は、思い立ったときに不妊専門医療機関を受診されることをお勧めします。

以前は、妊娠を希望されて 2 年間子どもが出来ない場合を不妊症と定義していましたが、最近、1 年間に変更されました。日本では晩婚化に伴い急速に妊娠を希望する女性の年齢が上昇しています。一方、20 歳代前半に比べて、20 歳代の後半以降、妊娠率は確実に減少していき、妊娠した場合の合併症率も上昇していきます。従って、少なくとも 30 歳以降の妊娠を希望される方は、1 年間の待たずに、現在行っている妊娠の試みが正しいかどうか、また、妊娠する確率を高める方法はないかどうかを医療施設で確認して貰うとともに、医師と相談し、必要に応じて不妊症の検査を進めていくのが良いと思われます。ためらわずに受診してください。

妊娠希望の方は、生殖医療専門医 (http://www.jsrm.or.jp/qualification/specialist_list.html) への御相談をお勧めします。

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

産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い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子宮内へ造影剤を注入し、子宮の形や卵管が閉塞していないかを見る検査です。少し痛みをともなう検査ですが、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、大切な検査です。

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・黄体化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、などの検査前にはわ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(卵巣開孔術)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。

②MRI 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、診察・エコー検査・採血など短時間で簡単にできるので、妻の婦人科治療前または並行して行うことをお勧めいたします。

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、男性不妊の原因検索は治療方針の決定に重要で、婦人科と泌尿器科が連携することが推奨されています。

(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。病院で採るのが望ましいのです。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 精液検査の基準値（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

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。この精索静脈瘤は、精液所見の悪化、精子の DNA 損傷（人工授精・体外受精などの不成功や流産の原因）、陰嚢痛や違和感、男性ホルモンの低下などの原因になりますが、適切な治療（手術）が行われれば改善の可能性が高いです。

②超音波(エコー)検査

陰嚢にエコープローブを当てて陰嚢・精索・精巣を観察しますが、触診より違和感のない検査です。適切な治療(手術)を行えば男性機能を改善させる可能性が高い精索静脈瘤の診断に最も有用で簡便な方法です。ときどき精巣がんが発見されることもあります。

③内分泌検査(採血)

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。

④染色体・遺伝子検査(採血)

精子数が極端に少ないまたは無精子症の場合には、染色体検査や遺伝子検査(AZF検査; Y染色体微小欠失))をお勧めします。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。

⑤特殊な検査

精子の機能を調べる検査、精嚢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検、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？

不妊症の治療は、原因に応じて最適な治療法を選択して行います。治療には保険適応のものと自費のものがあります。

主な治療法には、タイミング法、排卵誘発法、人工授精、さらには体外受精などの生殖補助医療があります。不妊原因を取り除く目的で、内視鏡手術(子宮鏡・卵管鏡・腹腔鏡)も行われます。人工授精と生殖補助医療は自費で行われる治療です。選択した治療法で妊娠が得られない場合には、必要に応じて高度な治療へステップアップすることがすすめられます。(図 1)

➤ タイミング法

排卵日を予測して性交のタイミングを合わせる治療です。まず、排卵予定日より前に、経膈超音波検査で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。一般に、卵胞の直径が 20mm くらいになると排卵するため、この計測値から排卵日を推定します。補助的に、尿中や血中の排卵を促すホルモン(LH)の値を測定して、排卵日を予測することもできます。排卵日の 2 日前から排卵日までには性交渉があると妊娠しやすいと言われています。

➤ 排卵誘発法

内服薬や注射薬によって卵巣を刺激して排卵を起こさせる方法です。通常、排卵のない方や排卵が起こりにくい方に行いますが、タイミング法や人工授精の妊娠率を高めるために、あるいは体外受精などの生殖補助医療の際に使用されます。詳しくは、Q9.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。

➤ 内視鏡手術

検査としても治療としても行われます。腹腔鏡検査においては、卵管周囲の癒着や子宮内膜症などの病気がみつかることがあり、検査を行うと同時に治療を行えるメリットがあります。子宮鏡および卵管鏡は経膈的に行われます。子宮鏡手術では、妊娠の妨げになるような子宮内のポリープや子宮筋腫を切除することができます。卵管鏡手術では、閉塞している卵管にチューブを通して開通させ、自然妊娠する可能性を高めることができます。

➤ 人工授精

精子に問題がある男性不妊症が主な適応となります。採取した精液から運動している成熟精子を洗浄・回収し、それを排卵の時期にあわせて細いチューブを用いて子宮内に注入することで妊娠を試みる方法です。詳しくは、Q10.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

体外受精と顕微授精があります。いずれも膈から卵巣に針を刺して卵子を取り出し(採卵)、体外で精子と受精させて、後日受精卵を子宮内に返します(胚移植)。顕微授精は、卵子の中に直接にひとつの精子を注入して受精させる方法で、卵子と精子が自然に受精できない受精障害

の場合に行われます。いずれも、他の治療によって妊娠が得られない難治性不妊症が対象になります。詳しくは、Q12.体外受精とはどんな治療ですか？、Q13.顕微授精とはどんな治療ですか？を参考にしてください。

➤ 加齢と妊娠について

不妊原因に応じて上記の治療を行えば、誰もが必ず妊娠できる、というわけではありません。卵巣手術の既往や子宮内膜症や子宮筋腫などの基礎疾患の存在が妊娠の妨げになることもあります。誰もが避けることのできない因子が加齢の問題です。加齢が進むと、卵子や精子の数が少なくなり、質も低下することがわかっています。そのため、たとえ体外受精や顕微授精を行ったとしても、受精しない、もしくは胎児に发育できない、といった状況となり、妊娠・出産することが困難になります。それぞれの患者さんの状況に合わせた治療選択が重要であり、治療を徐々にステップアップするだけでなく、早期に体外受精をすすめることも選択肢の一つになります。

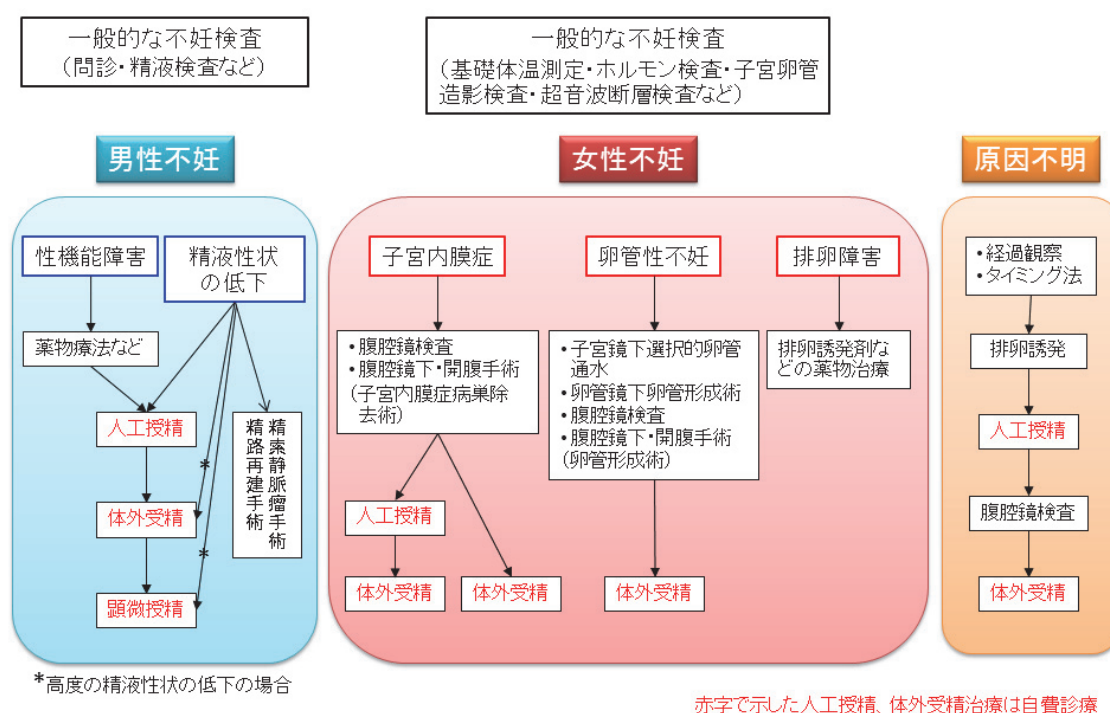


図1 不妊治療の流れ

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薬を使う場合には、(1)患者さんに排卵障害がある場合、(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。

なお、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)クロミフェンクエン酸塩製剤およびシクロフェニル製剤

クロミフェンクエン酸塩製剤(商品名:クロミッド)およびシクロフェニル製剤(商品名:セキソビッド)は性機能中枢である視床下部に作用してゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の分泌を高め、最終的に下垂体からの黄体化ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を促進します。

内服剤であり、通院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、若干の多胎妊娠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の対象疾患は、クロミフェンやシクロフェニルが無効な無排卵周期症あるいは第1度無月経および第2度無月経です。ゴナドトロピン製剤は強力な排卵誘発効果が期待されている一方で、副作用として多発排卵による多胎妊娠(周期別多胎率約20%)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の両方を含有するhMG製剤、②hMG製剤からLH成分を除去してFSHのみにした精製FSH製剤、③製剤の安定供給など見地から世界的な主流となっている遺伝子組換え型FSH製剤があります。遺伝子組換え型FSH製剤は特殊な投与デバイスを用いて自己注射が可能な製品となっています。ゴナドトロピン製剤はいずれも強力な排卵誘発効果がありますが、LHとFSHの含有量の違いや力価の違いで多様な製剤があり、患者さんの状態に応じて薬剤を選択します。

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。

表 1 代表的なhMG/FSH 製剤

製剤の種類	製剤名と単位(IU) (製造販売元・販売)	FSH:LH 含有比
①hMG 製剤	HMG 筋注用 75/150 単位「あすか」 (あすか製薬)	1:0.33
	HMG 注「フェリング」 75/150 (フェリング・ファーマ)	1:1
	HMG 筋注用「F」 75/150 (富士製薬工業)	1:0.33
②精製 FSH	uFSH 注用 75/150 単位「あすか」 (あすか製薬)	1:0.0053
	フォリルモン P 75/150 (富士製薬工業)	1:0.0053
③遺伝子組換え型 FSH 製剤	ゴナールエフ 75/150/450/900 (メルクファーマ)	1:0

(3) 高プロラクチン性排卵障害に使用するドパミン作動薬

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。このプロラクチ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性排卵障害といいます。この場合は、ドパミン作動薬であるブロモクリプチン(商品名:パーロデル)やカルベゴリン(商品名:カバサール)を投与することで血中プロラクチン値が低下すると、高い確率で排卵が回復します(症例別排卵率約 80%)。

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という物質により子宮が収縮して痛くなることがあるため、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、運動性の良い精子を選んで 0.2-0.5ml 程度を子宮に注入します。

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 万から 500 万が AIH の限界とされており、それに満たない場合は顕微授精がすすめられます。

AIH では授精のタイミングが排卵日と一緒にすることが重要で、基礎体温、頸管粘液、超音波により卵胞の大きさを測ったり、尿や血液のホルモンの値を参考にして排卵日を見つけて行います。実際には尿中のホルモンが測定できた日の翌日、hCG を投与する場合は投与後 36 時間頃までに行います。

排卵誘発剤などを使わないで行う場合のほか、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、クロミフェンやレトロゾールを使うことがすすめられていますが、ゴナドトロピン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での妊娠率は施行回数6回程度で頭打ちとなりますので、それまでに妊娠に至らない場合は体外受精を考えた方が良いと思います。AIH の副作用として出血や腹痛、熱が出たりすることがあり、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)

採卵により卵子を体外に取り出し、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)

精子の数が少ない場合や運動率が低い場合などの男性不妊や、卵子の受精障害などの体外受精では受精が難しい場合に、卵子の中に細い針を用いて、精子を1個匹だけ人工的に入れて受精させる治療法です。

(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。また、胚を凍結することにより、卵巣過剰刺激症候群の悪化を防ぐことができ、着床に適した内膜が得られた周期に移植を行うことが可能となります。

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(生殖補助医療実施医療機関)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直前に体内から取り出した卵子を体外で精子と受精させる治療です。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 日間の体外培養後胚を選んで腔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を 1 週間前後使用します。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、妊娠成立時により悪化と長期化を生じやすいので、新鮮な胚移植を回避し全胚凍結とすることがあります。

採卵手術は、経膈エコーで観察しながら腔から卵胞を穿刺し、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を行うか無麻酔で行うかを決定します。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(黄体賦活・黄体補充)というホルモン治療を行います。良好な子宮内膜が期待できなければ、全胚凍結を選択します。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妊娠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(を含む生殖補助医療)による出生児は全世界で 800 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生まれた子どもの異常が明らかに多くなるという証明はありません。それでも、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が多く、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」)では、精子と卵子を顕微鏡観察により体外で確実に受精させるチャンスを与えることができます。受精や受精後の発育を経時的に観察することなどにより、不妊要因が新たに明らかになる場合もあります。また、技術革新により、妊娠・出産がより高率に可能な良好胚を選んで移植または凍結できるようになってきています。十分な凍結胚が得られれば、次のお子さんを目指して、採卵時の年齢でのより高い妊娠率かつより低い流産率を期待できます。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なのか分かりません。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を漫然と続けると、妊娠時期を遅らせ、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。概ね 30 歳以上の女性で、希望する数のお子さんを、希望する時期に得ることが、年齢・仕事・併存する病気等のために困難になった場合には、精子や卵子の力がなくなって妊娠することができなくなることを避けるため、一般不妊治療を早めに切り上げるか、最初から体外受精を検討することも、医療機関でご相談ください。

13. 顕微授精とはどんな治療ですか？

顕微授精は体外受精の方法のひとつです。通常の体外受精では、女性の体内から取り出した卵子に男性の精子を振りかけて受精卵を得ますが、この方法では受精が成立しなかったり、精子の数が少ないなどの理由で成立が見込めなかったりした場合の手段として、顕微授精が考案されました。

すなわち、顕微授精とは、顕微鏡で拡大視しながら、受精の手助けを行う方法をいい、当初はいくつかの手段が提唱されましたが、いまでは主に、ひとつの精子を直接卵子に注入して受精を促す、卵細胞質内精子注入法—英語の頭文字をとって ICSI(イクシイ)と呼ばれます—が行われています。

ICSI では、形態が正常な運動良好精子をひとつ選別して、細いガラス針の中に取り込み、これを卵子に注入します。つまり、受精の最初のステップである卵子への精子の取り込みを代用する手段です。ただし、精子の注入後、すべてが受精卵として発育を進めるわけではありませんので、顕微受精とは呼ばず、顕微授精と表現されます。

当初は受精障害などを適応として行われていた顕微授精ですが、最近では通常の体外受精を凌駕する勢いで適用が広がってきています。ただし、ICSI が世界で初めて行われたのは 1992 年ですので、比較的歴史は浅く、男性の Y 染色体に起因する妊孕性の低下などが次世代に伝わる可能性など、リスクの有無については今後も検証していく必要があります。

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中で凍結し、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に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。前述のように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%程度以下)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、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治療を受ける病院・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1年ですが、ほとんどの病院・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、御夫婦から廃棄の申し出がなくても病院・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ことが多いと思われますので、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、保存を延長する場合や保存期間中に破棄する場合も、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、および離婚した場合には、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が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、サウナや長時間の入浴、ひざ上でのコンピューター使用等、精巣を長時間の高温環境におく可能性がある因子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。

(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

精索静脈瘤は、精液所見の悪化、精子の DNA ダメージ、男性ホルモンの低下、陰嚢痛などの原因になり、自然妊娠だけでなく、婦人科治療の成績を低下させます。

手術は、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精索静脈瘤手術が多く行われ、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顕微鏡下精巣上体精子採取術(MESA)

閉塞性無精子症の一部の症例では、精巣を切開せずに精巣上体から精子採取を試みる場合があります。

③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(AID)

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。本邦の AID は匿名の提供者の精子を人工授精に用いることが原則となっておりますが、AID では凍結処理をした精液を人工授精に用いるため、妊娠率は高いとは言えないのが現状です。また、無事挙児を得ることができたとしても、AID では父親と子どもに遺伝的なつながりがなくなること、将来的に子どもに AID 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(ART)を用いた治療は、2017 年には全国で 586 施設、448,210 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 52,997 周期(11.8%)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 3.4 % (8,355/249,225)、凍結融解卵・胚周期治療で 23.4 % (46,642/198,985)でありました。新鮮胚治療では難しい症例が多くなっていることと、全胚凍結周期(新鮮胚治療周期のうち、受精し発育した胚をその採卵周期に戻さずすべての胚を凍結保存する周期)(110,641)が多くなっていることが原因と推測されます。出生児数は 56,617 人であり、この数値は約 16 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2人は生殖補助医療で出生した児がいることになります。

2017 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、33 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 11.5%ですが、40 歳では 9.3%、44 歳で 1.8%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、33 歳ぐらいまでは約 15-19%で推移しますが、34 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 30.6%、40 歳で 33.6%、43 歳で 49.3%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。

ART妊娠率・生産率・流産率 2017

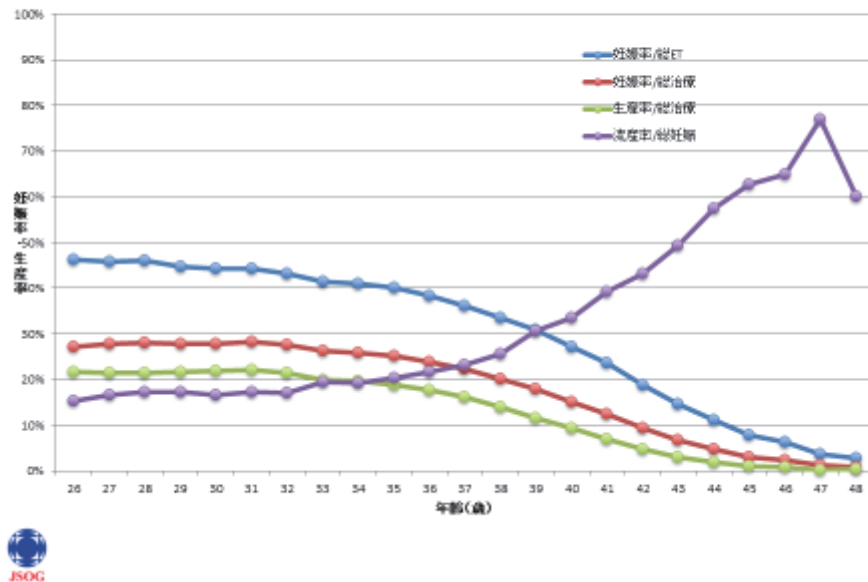


図 1 2017 年生殖補助医療(ART)の治療成績(年齢別)

ET：胚移植

日本産科婦人科学会 ART データブック 2017

http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2017data_20191015.pptx

より引用

【不育症】

17. 不育症とはどういうものですか？

「妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない(出産できない)状態」と定義されています。一般的には、原因の如何にかかわらず流産を2回繰り返すと不育症といいます。ここでいう流産とは、超音波検査などで妊娠が確認された後の流産を指します。妊娠反応は出たが超音波検査で胎嚢が確認されずに月経様の出血が来て妊娠が終了するものを生化学的妊娠(俗に化学流産などといわれます)といいますが、日本産科婦人科学会の定義では生化学的妊娠を流産回数に数えないことになっています。したがって、生化学的妊娠を繰り返しても不育症とはいいません。

一方、妊娠10週の大きさ(頭殿長で3cm)まで成長した後の原因不明の流産歴が1回でもある場合は、抗リン脂質抗体症候群の可能性があり、この場合は次の妊娠においても流産を起こすかも知れませんので、産婦人科で検査を受けることをお勧めします。

18. 不育症の人はどのくらいいるのですか？

2 回以上の流産を経験する頻度は 5%、3 回以上の流産を経験する習慣流産の頻度は約 1%といわれています。実際には不育症・習慣流産の頻度や実数を推定するのは難しいのですが、日本では 2 回以上の流産既往歴のある不育症が約 3.1 万人存在し、うち 6,600 人が 3 回以上の流産歴を持つ不育症と推定されています。

19. 不育症の原因にはどのようなものがありますか？

不育症の 4 大原因は、抗リン脂質抗体陽性、子宮形態異常、夫婦どちらかの染色体異常保因、胎児(胎芽)染色体異常です(表1)。「原因」とは、次回妊娠での流産・死産に強く影響を及ぼす因子のことです。

表 1 不育症の原因と検査法

不育症の原因	検査法	日産婦 CQ204	ESHRE RPL guideline
抗リン脂質抗体	●ループスアンチコアグラント リン脂質中和法 APTT 希釈ラッセル蛇独法 RVVT ●抗カルジオリピン抗体もしくは抗 β 2GPI・カルジオリピン複合体抗体 ※いずれも12週間持続	A	強く推奨
子宮奇形	経膈超音波検査	A	強く推奨
夫婦染色体異常 (均衡型転座)	染色体G分染法	B	日常検査として 推奨しない
胎児染色体異常	絨毛染色体G分染法 比較ゲノムハイブリダイゼーション法	C	日常検査として 推奨しない

不育症患者 1676 組を対象とした研究では、原因の割合は、抗リン脂質抗体陽性例 10.7 %、子宮形態異常形 3.2 %、夫婦どちらかの染色体異常保因 6%、糖尿病、甲状腺機能低下症などの内分泌異常 12%の頻度であり、約 70%が原因不明でした。原因不明の割合が高いことは、全ての流産症例で子宮内容物(胎児もしくは胎芽)の染色体検査が行われているわけではないことと関連があります。

胎児染色体検査が行われた不育症 482 組の原因頻度を調べたところ、41%は胎児染色体異常のみがみられ、胎児染色体正常を示す真の原因不明は 25%に留まることがわかりました(図 1)。この研究では、胎児染色体検査が複数回実施されている症例では、染色体異常は異常を繰り返し、正常核型は正常を繰り返す傾向にありました。米国の同じような研究で、胎児染色体異常が 50%、真の原因不明が 5%ということも発表されました。流産を繰り返す前に出産したことのある症例もしくは 40 歳以上の女性では胎児染色異常が高頻度であり、抗リン脂質抗体症陽性例、子宮形態異常は稀でした。

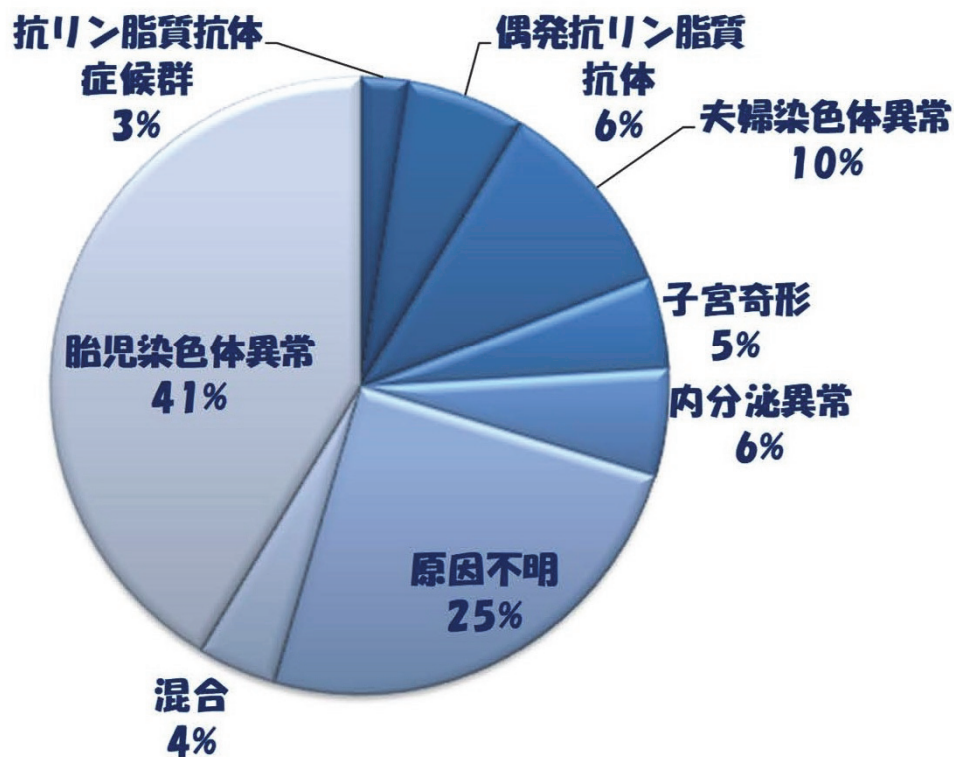


図 1 不育症の原因の頻度

日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会診療ガイドライン 2020 産科編「CQ204 反復流産・習慣流産」で述べられている、それぞれの検査を推奨するレベル（推奨する強さは A, B, C の順です）、抗リン脂質抗体 A、子宮形態異常 B、夫婦染色体検査 A でした（表 1）。

糖尿病、甲状腺機能低下症は古くから習慣流産の原因と考えられてきましたが、研究は十分ではなく、原因かどうかははっきりしていません。

生殖内分泌異常、免疫異常、血栓性疾患、遺伝子変異、精神的ストレスなどの関与も報告されていますが、直接原因になっていることを示しているわけではありません。

抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome (APS)は治療法が確立された唯一の原因であり、適切に検査することが大切です。診断基準に示されているのは、妊娠 10 週以降の胎児形態異常のない 1 回以上の子宮内胎児死亡、重症妊娠高血圧性症もしくは胎盤機能不全による 1 回以上の妊娠 34 週以前の早産、妊娠 10 週未満の 3 回以上連続する習慣流産です（表 2）。欧州ヒト生殖医学会不育症ガイドラインでは 2 回の流産でも APS の検査をすることを推奨しています。子宮内胎児発育遅延、羊水過少症、血小板減少症も APS を疑う症状です。初期流産よりも子宮

内胎児死亡が特徴です。

表 2 抗リン脂質抗体症候群診断基準

臨床所見
1、血栓症
2、妊娠合併症
(a) 妊娠10週以降の胎児奇形のない1回以上の子宮内胎児死亡
(b) 重症妊娠高血圧性腎症もしくは胎盤機能不全による1回以上の妊娠34週以前の早産
(c) 妊娠10週未満の3回以上連続する原因不明習慣流産
検査基準
1、ループスアンチコアグラント(凝固時間を用いた検出法)
リン脂質中和法(APTT試薬を用いた凝固時間測定法)
希釈ラッセル蛇毒法(RVVT試薬を用いた凝固時間測定法)
どちらか一方しか保険適用されていないが、同定される患者が異なるため両方とも実施する
2、抗カルジオリピン抗体IgGあるいはIgM陽性(中高力価)
抗 β 2glycoprotein I-カルジオリピン複合体抗体
どちらか一方の測定でよい
臨床症状が1項目以上存在し、検査項目が1項目以上存在するとき抗リン脂質抗体症候群とする
検査は疑陽性が多いため、12週間後に再検査をして陽性が持続した時に陽性と判断する。

J Thromb Haemos 2006

血液の凝固時間を延長させるグロブリンであるループスアンチコアグラント Lupus Anticoagulant(LA)の測定が特に大切です。LA の検査では 1 種類の検査では LA をみつけることができないため2種類以上の検査を行うことが推奨されています。具体的には Activated partial thromboplastin time (APTT)を用いたリン脂質中和法、Russells' viper venome time (RVVT)を用いた希釈ラッセル蛇毒法が委託検査可能であり、これらを両方とも測定します。抗カルジオリピン β 2 グリコプロテイン I 複合体抗体(抗 CL β 2GPI 抗体)と抗カルジオリピン抗体はどちらかを測定すればいいです。抗 CL β 2GPI 抗体は β 2GPI 存在・非存在の両方の測定を検査会社に依頼し、 β 2GPI 存在 > β 2GPI 非存在の時に血栓症・不育症タイプと診断します。いずれの検査も陽性の時に 12 週間開けて再検査し、陽性が持続するときに APS と診断します。

抗リン脂質抗体が不育症を起こす機序については、胎盤の血栓症が血流障害を起こすというのが主流です。代表的なものとして、Randらは、絨毛組織は凝固抑制蛋白である annexin A5 のシールドに覆われており、抗リン脂質抗体が絨毛膜表面のリン脂質に結合すると annexin A5 のシールドが剥がれて凝固亢進することを示しました。しかし、胎盤の血栓症で初期流産を説明できません。Quenby らは、抗リン脂質抗体は脱落膜螺旋動脈内に侵入した絨毛組織の分化を抑制することを証明しました。一方、Girardi らは、補体 C3,C5 の過度な活性化によって流死産を引き起こすという新たな機序を報告しました。

夫婦染色体均衡型転座

夫婦の染色体検査によって約 5%の染色体の変化がみつかります。均衡型転座(相互転座およびロバートソン型転座)が最も多く、早期流産を繰り返す方に多い傾向があります。卵子、精子が創られる減数分裂の過程で一定の割合で正常な染色体、異常な染色体となり、異常な染色体の卵子、精子が受精すると流産となります。正常な染色体の卵子、精子も発生するため、出産は可能です。均衡型転座の多くは両親から受け継いでおり、ご兄弟姉妹にも影響が及ぶため、検査実施前に結果のもたらす意味についてよく考えてから検査を受けてください。夫婦どちらに異常があるかを特定しないで説明を受けることもできます。

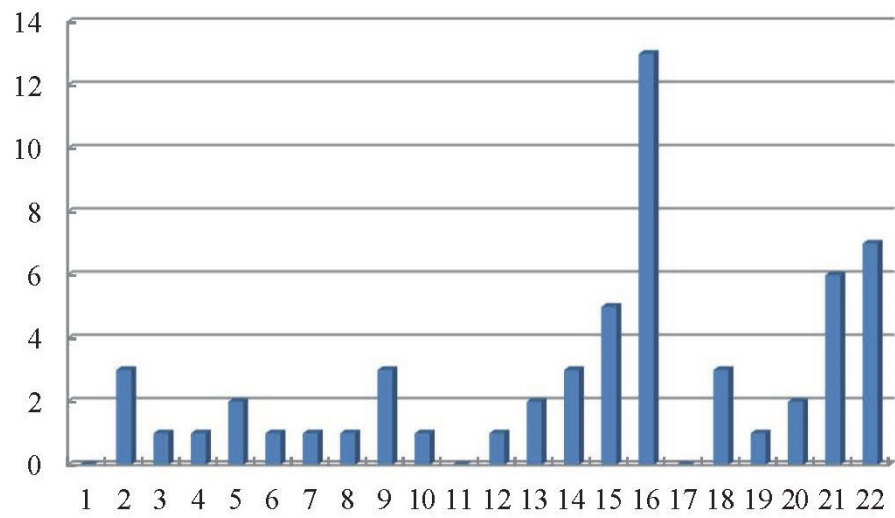
子宮形態異常

経膈超音波検査によって先天性の子宮形態異常があるかどうかをスクリーニングします。子宮形態異常がありそうな場合は MRI、子宮鏡を組み合わせで確定診断をします。中隔子宮、双角子宮、単角子宮、重複子宮は不育症患者さんの 3.2-10.4 %にみられ、子宮内胎児死亡、早産、骨盤位(逆子)とも関係します。

胎児(胎芽)染色体異常

卵子は減数分裂によって染色体数を 46 本から 23 本に減らしますが、女性の加齢に伴って、染色体が不均等に分離して染色体数の少ない卵子(22 本)や多い卵子(24 本)が形成される頻度が高くなります。流産内容物である胎児(胎芽)の 70-80%に染色体異常がみつかります。流産では常染色体の 16 番が 3 本ある 16トリソミーの胎児が最も多く見つかります(図 2)。受精卵(胚盤胞)の染色体を診断した研究では肉眼的に良好胚でも染色体数的異常が多いことがわかってきました。

G 分染法と比較して、比較ゲノムハイブリダイゼーション、次世代シーケンサーによる検討ではさらに多くの胎児染色体数的異常が確認されており、遺伝子・エピゲノムレベルまで含めると胎児異常による不育症は相当多いことが推定されます。



流産児にTrisomyがみられた常染色体番号

図 2 流産児にトリソミーがみられた常染色体番号

20. 不育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？

抗リン脂質抗体症候群に対する低用量アスピリン・ヘパリン療法

流死産予防としては低用量アスピリン・未分画ヘパリンを妊娠初期から投与するのが標準的治療法であり、出産率は 70-80%です。これは予防であって、早発型妊娠高血圧症候群、胎児機能不全を発症してから投与しても児の救命はできないので、妊娠初期から開始します。

妊娠 4 週から低用量アスピリン内服と未分画ヘパリン(5000 単位× 2 回/日、皮下注射)の自己注射を開始します。抗体価が高い場合は妊娠前から内服による抗凝固療法を行う場合もあります。妊娠 36 週 0 日でアスピリンを中止、ヘパリンは分娩の前日まで持続します。分娩後は血栓症予防のためにヘパリンを再開します。治療の開始、終了時期に関する臨床試験は行われていませんので、投与開始、中止の時期は主治医の指示に従ってください。なお、アスピリンは日本の医薬品添付文書では妊娠 28 週以降禁忌とされていますが、母児への影響はあまり見られないことがわかっています。

なお、抗リン脂質抗体陰性で抗核抗体だけが陽性の場合、治療の必要はありません。

夫婦染色体均衡型転座に対する着床前染色体構造異常検査

Preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangement (PGT-SR)

染色体検査を行う前に遺伝カウンセリングを受けてください。

着床前検査 Preimplantation genetic testing (PGT)とは、体外受精によって得られた受精卵の細胞の一部を採取して診断し、正常もしくは均衡型の受精卵を胚移植することで流産を予防する方法です。現在、着床前染色体構造異常検査 Preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangement (PGT-SR)と呼ばれています。着床前検査に対しては、生命の選別であり、優生思想につながるという批判があり、日本産科婦人科学会は極めて高度な技術を要し、高い倫理観のもとに行われる医療行為として重篤な遺伝性疾患に限って実施してよいとする見解を策定しています。

PGT-SR による出産率は 14-58%と報告されています。一方、実施しない場合の(自然妊娠の)出産率は診断後初回妊娠で 32-65%、累積的には 64-90%であり、PGT-SR の自然妊娠に対する優位性は示されていません。

日本で行われた研究では、PGT-SR と自然妊娠の比較において累積出産率に差は認められませんでした。PGT-SR を行うと、出産できない人が出産できるようになる、という意味ではありません。

子宮形態異常奇形に対する手術

中隔子宮、双角子宮、単角子宮、重複子宮では不育症、早産、骨盤位と関係することがわかっています。双角子宮に対する形成手術、中隔子宮に対する子宮鏡下中隔切除が行われていますが、手術をしなくても出産できる方は多く、手術の出産率改善への効果ははっきりしていません。

これは、薬の知見と異なり、手術の効果を科学的に確かめる方法に限界があるからです。いくつかの研究では、中隔子宮に対する子宮鏡下中隔切除術では出産率が改善する傾向が認められました。双角子宮に対する形成手術は出産率の改善はみられませんでした。一方、最近報告された国際共同研究では、257 例の 1 回以上流産歴のある中隔子宮を持つ女性の次回妊娠帰結を調べ、中隔切除群では 53% (80/151)、非手術群では 71.7% (76/106) の出産率であり、出産率は改善せず、流産率、早産率も減少しませんでした。手術の効果は今のところはっきりしていません。

胎児染色体数的異常に対する着床前染色体異数性検査

preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A)

不育症患者さんにおいて、他の異常がなく胎児染色体異常が認められた症例は 41% を占めました。胎児染色体異常がみられたときの次回妊娠の出産率は、胎児染色体が正常であった時よりも有意に高率でした (62% vs 38%、オッズ比 2.6)。胎児染色体異常が原因の場合は今後出産に至りやすいという意味です。

欧米では、原因不明習慣流産に対して着床前染色体異数性検査 (preimplantation genetic testing for aneuploidy: PGT-A) が行われています。

原因不明習慣流産に対する PGT-A と非 PGT-A の観察研究では、出産率は 32% (63/198)、34% (68/202)、流産率は 20% (18/88)、24% (25/104) であり、出産率、流産率ともに改善されませんでした。この研究では、過去の流産において、胎児 (胎芽) 染色体は調べてありませんでした。

日本産科婦人科学会は、PGT-A を倫理的な理由から禁止してきましたが、高齢妊娠の増加に伴いニーズが増加したため、2017 年から 2018 年 6 月までの間に、原因不明習慣流産に対する臨床研究を実施しました。対象は、不妊症のために体外受精を既に行っており、2 回以上の臨床的流産既往があり、過去の流産において胎児 (胎芽) 染色体異数性を認めた症例でした。その結果、PGT-A は出産率を改善することではなく、流産率も減少させませんでした。胚移植あたりの出産率は上昇し、生化学妊娠は減少しました。

PGT-A の効果はいまのところはっきりしていません。

原因不明不育症に対する薬物療法

胎児 (胎芽) 染色体が正常の原因不明不育症に対する治療法は確立されていません。必ずしも薬剤投与の必要性はなく、出産可能です。

原因不明習慣流産に対し低用量アスピリン、アスピリン・ヘパリン療法、プロゲステロン膣座薬の効果は認められていません。夫リンパ球免疫療法、ステロイド、G-CSF の効果も否定的であり、免疫グロブリン、タクロリムスなども効果ははっきりしていません。これらを投与する場合は、研究的な治療であり、適応外使用であるため倫理委員会の承認と患者さんの同意を得ることが臨床研究法で定められています。

原因不明不育症に関する遺伝子は 187 個報告されており、“流産しやすい体質“があることがわ

かってきました。たくさんの遺伝子で制御されているため、そのうちの一つを調べても意味はありません。体質は治せませんが、危険因子である加齢、喫煙、肥満には注意しましょう。

【年齢が不妊・不育症に与える影響】

21. 女性の妊娠・分娩に最適な年齢はいくつくらいですか？

妊娠が成立しやすいかどうか、いわゆる生物としての妊孕能^{にんようのう}という面からみると、妊娠するのは若ければ若いほどよいといえます(注)。ただし、初潮を迎えてからの数年間は排卵が起こっていないことも多く妊娠が成立しやすいと一概には言えません。

一方、分娩するためには、成人女性としての成熟した身体になっていることが必要です。この観点からみると、十代の女性の身体は発育の途上にあるので、出産に適しているとは言えません。また、逆に年齢が上昇すると、分娩時の児の通り道(産道)の組織の弾力性が失われていく点や、年齢に伴う全身性の疾患(生活習慣病など)や、子宮の疾患(子宮筋腫など)の頻度が高くなり、妊娠・分娩にリスクが伴いやすくなります。

以上の点から、妊娠・分娩に最適な年齢は20歳代と言えましょう。遅くとも30歳代半ばまでに第1子を出産するのが望ましいと考えますが、上に述べた生物学的な条件の他に、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。

このような個人の状況も踏まえて、子宮、卵管、卵巣の所見を元に、主治医の先生と妊娠の時期についてよく相談することをお勧めします。

(注)妊孕能^{にんようのう}、卵巣予備能について

卵巣にどれくらいの卵胞(卵子)が残っているかを卵巣予備能と呼び、さまざまな方法で推定する工夫がなされています。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、抗ミューラー管ホルモン[AMH]など)を測定したり、超音波検査により、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、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き、特に30歳代後半からはその減り方が急になっていくことがわかってきました。ここでいう卵胞はその中に卵子が1個ずつ入っ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。

卵子は胎児の時に作られ、出生後に新しく作られることはないので、年齢が上がってから排卵す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、年齢とともに「卵子の質」は低下していくことが示唆されています。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^{にんようのう}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るのです。

22. 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になります。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、提供精子を用いた人工授精(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。

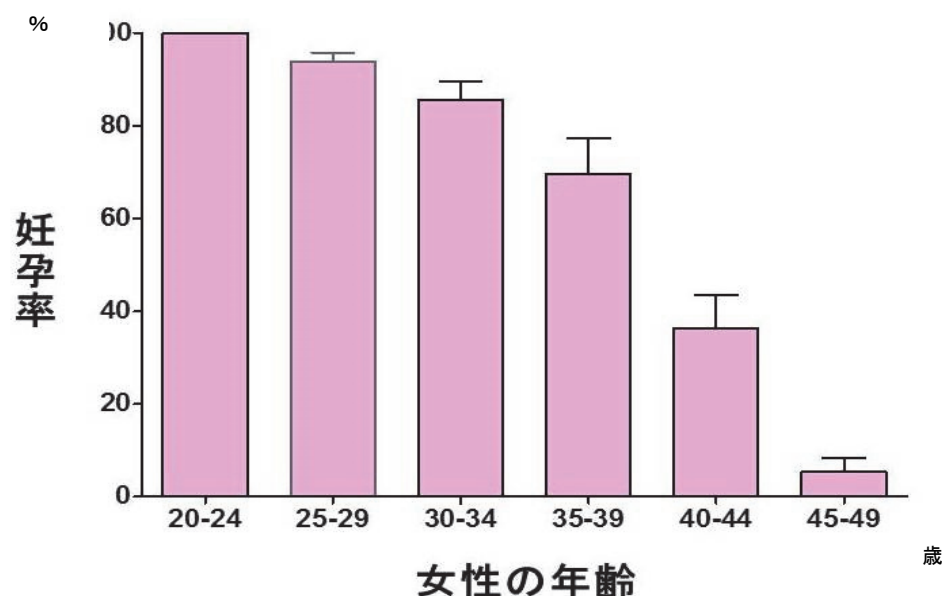


図 1 女性の年齢と妊孕力の変化

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胚の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着床や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、妊娠率・生産率は低下します(図2)。

ART妊娠率・生産率・流産率 2017

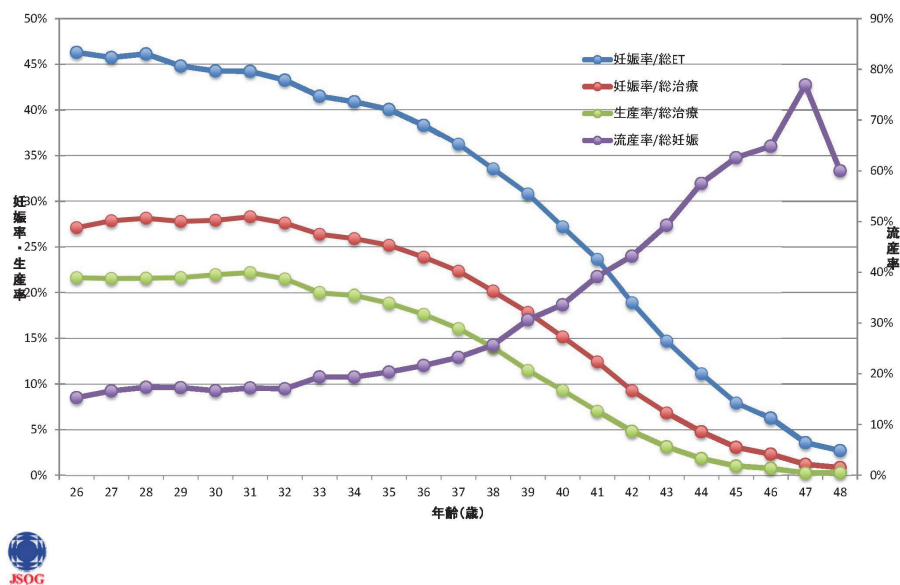


図2 年齢別生殖補助医療の治療成績

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/2017data_20191015.pdf)。

日本産科婦人科学会 ART データブック 2017)。

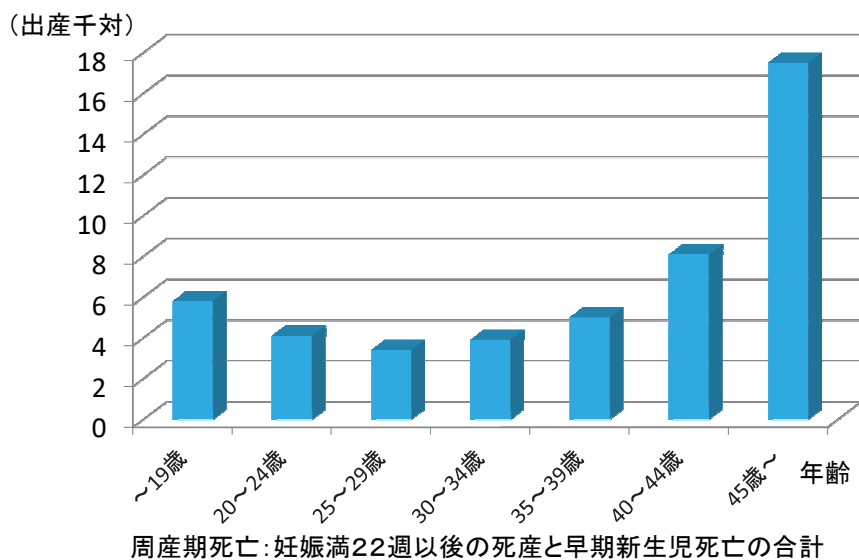
年齢の増加に伴い(特に 35 歳以降)妊娠率・生産率の低下と流産率の増加が認められる。

ET: 胚移植。

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

23. 女性の加齢は流産にどんな影響を与えるのですか？

一回の妊娠における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)。特に 40 歳以上では妊娠の約半数が流産します。散発流産の 70-80%は胎児(胎芽)染色体異常によって起こります。これは夫婦の染色体が正常でも起こります。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、卵子は胎児期に卵母細胞が作られた後、新たに形成されません。減数分裂の途中で卵子形成が止まっており、排卵の直前に減数分裂が再開して成熟します。そのため、排卵までの時間が長い(高齢になってから排卵する)と、染色体分配エラーが起こるため、それらの卵子が受精すると染色体が 3 本あるトリソミーや 1 本しかないモノソミーといった染色体数異常が発生することがあります。モノソミーの受精卵の多くは妊娠に至りません。トリソミーの受精卵の一部は妊娠しますが、途中で発生が止まります。その結果が流産となります。女性の加齢とともに不妊症、流産ともに増加します。

50 歳前後で閉経するまでに卵子数は減少し、しかも残っている卵子も加齢とともに妊娠能力がなくなるのであって、月経がある限り妊娠できるわけではありません。

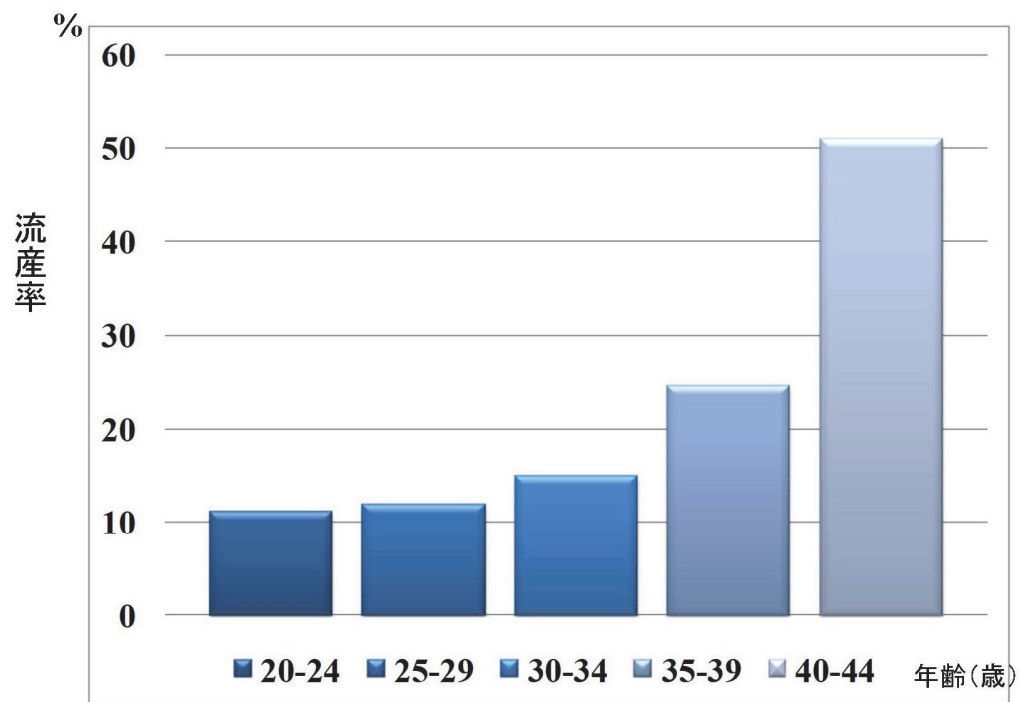
なお、欧米では高齢女性に対して染色体異数性を調べる着床前染色体異数性検査 preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A)が実施されています。日本では日本産科婦人科学会が倫理的な理由から禁止してきましたが、2017 年 1 月から 2018 年 6 月の間に、①反復流産・習慣流産の患者さんと②胚移植を 3 回以上行っても妊娠に至らない反復体外受精不成功の患者さんを対象として、ふたつの臨床研究を実施しました。いずれも 35-42 歳で、体外受精を受けている患者さんたちでした。①では、過去の流産の胎児が染色体異数性であることがわかっている方に限定しました。その結果、どちらの患者さんでも、患者あたりの出産率は変わらず、流産率も減少しませんでした。どちらの患者さんも胚移植あたりの出産率は PGT-A を行うことでよくなりました。

この意味は、たくさんの良好な胚が得られる患者さんにとっては胚移植回数を減らすことができるという意味であり、出産できない人が産めるようになる、という意味ではありません。欧米でもたくさんの良好な胚が得られる患者さんでは出産率がよくなるという報告がある一方で、出産率、流産率もよくならないという報告もあり、効果は定まっていません。

PGT-A や薬剤投与をしなくても、40 歳代不育症女性の半数以上が出産に至っており、流産にくじけないことが大切です。

経済的理由によって妊娠を先送りにされる方もみえますが、先送りの結果不妊症になった場合、体外受精は高額ですから、早期に出産した方が得策です。“適齢期”という言葉は女性は嫌いますが、安全な妊娠を考えれば 20 代が妊娠適齢期です。いつか子供を持ちたいと考えておられる女性は妊娠適齢期を考慮した人生設計を考えることをお勧めします。

図 1 女性の加齢による流産の頻度



Andersen et al. BMJ 2000を基に作成した

24. 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。

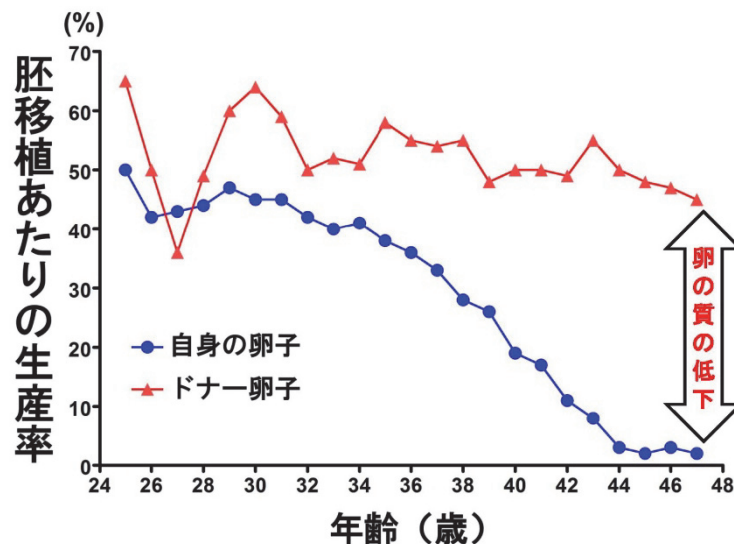


図 1 提供(ドナー)卵子と自身の卵子を用いた生殖補助医療による治療成績

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、排卵が起こ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。

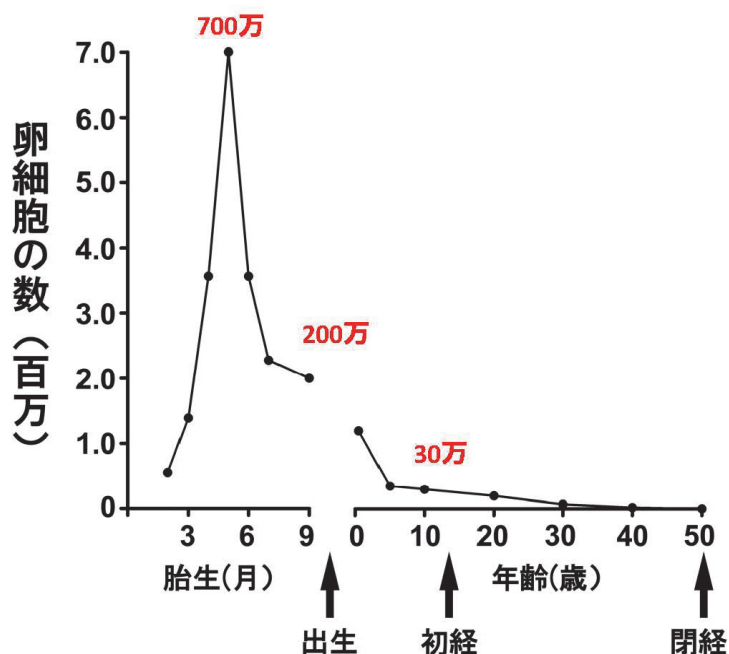


図 2 年齢による卵細胞数の変化

卵細胞は妊娠 5 ヶ月まで 700 万個(両側卵巢)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、卵巢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。

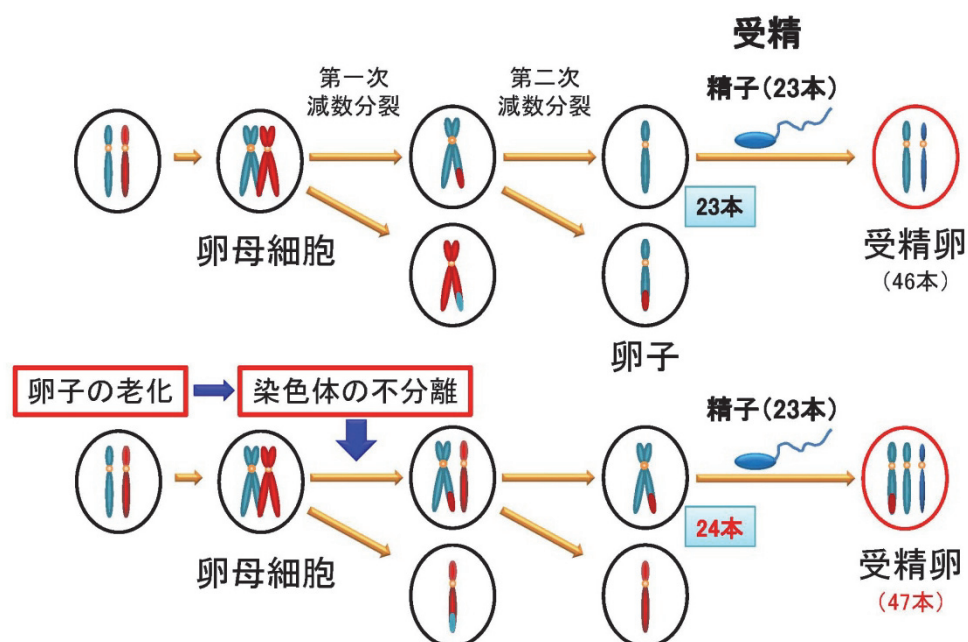


図3 染色体の不分離による卵子の染色体異常

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。

25. 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。最近の報告を参考に、現在考えられていること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。精子運動率や精子正常形態率は加齢とともに低下すると報告されています。過去の報告のまとめでは、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医療による受精率や妊娠率が低下する可能性があります。精子 DNA の断片化の比率が加齢とともに上昇するとの報告もあります。さらに、女性の年齢のみでなく、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との報告もあります。しかし、男性の加齢が生殖補助医療の成績に及ぼす影響については様々な意見があり、現時点では結論は出ていないと考えられます。

3) 流産や生まれてくる児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。生まれてくる児の健康に様々な形で影響するとの報告もありますが、一般的には頻度が低く、その意義について一定の見解はありません。

参考文献 Mazur DJ & Lipshultz LI. Infertility in the Aging Male. Cur Urol Reports 19:54,2018.

執筆一覧(敬称略)

安藤 寿夫	豊橋市民病院総合生殖医療センター・産婦人科(生殖医療)	部長・センター長
石原 理	埼玉医科大学産科婦人科学	教授
市川 智彦	千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学	教授
苛原 稔	徳島大学大学院医歯薬学研究部	研究部長
岩瀬 明	群馬大学医学系研究科産科婦人科学	教授
大須賀 穰	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学	教授
片桐 由起子	東邦大学医学部産科婦人科学講座	教授
岸 裕司	東京慈恵会医科大学産婦人科学講座	准教授
北脇 城	京都府立医科大学産婦人科学教室	教授
久具 宏司	東京都立墨東病院産婦人科	部長
久慈 直昭	東京医科大学産科・婦人科学教室	教授
齊藤 英和	梅ヶ丘産婦人科 ART センター	長
柴原 浩章	兵庫医科大学 産科婦人科学	教授
杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学	教授
佐藤 剛	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学	准教授
千石 一雄	旭川医科大学医学部産婦人科学講座	教授
竹下 俊行	日本医科大学産婦人科学	教授
田中 守	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室	教授
田村 博史	山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座	准教授
辻村 晃	順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科	教授
寺田 幸弘	秋田大学大学院医学系研究科医学専攻機能展開医学系	産婦人科学講座 教授
永尾 光一	東邦大学医学部泌尿器科・リプロダクションセンター	教授
檜原 久司	大分大学医学部附属病院産科婦人科学	教授
西井 修	帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科	教授
原田 省	鳥取大学医学部産科婦人科学分野	教授
林 裕子	東邦大学医学部産科婦人科学講座	助教
廣田 泰	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学	准教授
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
藤原 浩	金沢大学附属病院産婦人科	教授
村上 節	滋賀医科大学産科学婦人科学講座	教授
湯村 寧	横浜市立大学附属市民総合医療センター	生殖医療センター泌尿器科 准教授

生殖医療 Q&A

2020 年 8 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。