

生殖医療 Q&A 2025

2025 年 9 月

はじめに

不妊治療の保険適用拡大に伴い、早い段階で検査や治療を受ける方が増えてきた一方で、妊娠・出産計画時期の先送りにより、不妊治療を必要とする方も増加しています。

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・ダイバーシティ委員会

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流れ

妊娠は、卵子と精子が出会い、受精卵が子宮内膜に着床することで成立します。

その流れは以下ようになります。

- 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 受精卵は細胞分裂をしながら子宮に向かって移動します。
- ④ 子宮内膜に着床することで、妊娠が始まります。

それでは、それぞれのステップについて詳しく見ていきましょう。

排卵

卵巣の中には、生まれたときから、卵子が薄い膜に包まれた原始卵胞と呼ばれる構造がたくさん存在しています。これらは長いあいだ休眠状態にありますが、思春期以降、少しずつ目を覚まし、数か月かけて成熟に向けて発育していきます。月経周期の中で、月経が始まる頃には胞状卵胞と呼ばれる大きさ5mmほどの卵胞が複数見られます。これらは脳の下垂体から分泌される卵胞刺激ホルモン(FSH)の働きで成長し、その中で最も発育が進んだ1つが成熟卵胞となります。この成熟卵胞は、黄体形成ホルモン(LH)の急激な増加(いわゆるLHサージ)を受けて卵子を放出します。これが「排卵」です。排卵の時期は、月経周期が28日の人ではおおよそ14日目になります(図1)。排卵された卵子の寿命はおおよそ24時間といわれています。卵子は、卵管の先端にある卵管采に取り込まれ、卵管膨大部と呼ばれる場所に移動して精子との出会いを待ちます(図2)。

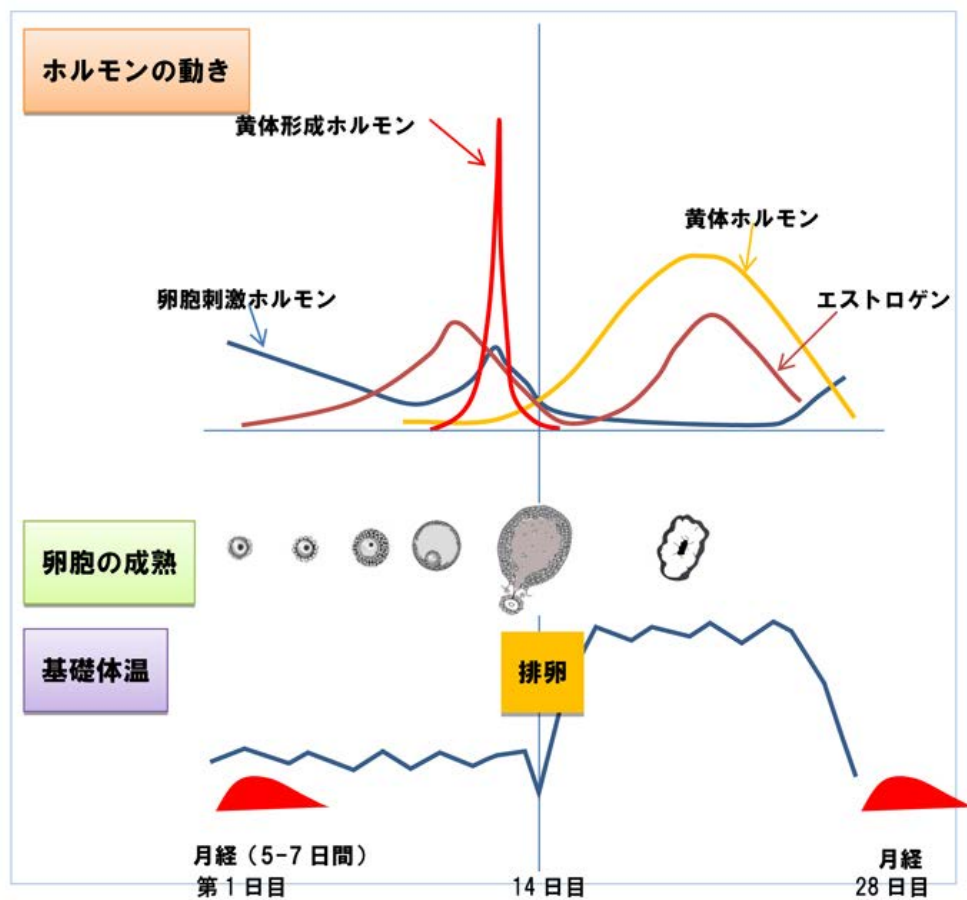


図1 月経周期と卵胞発育

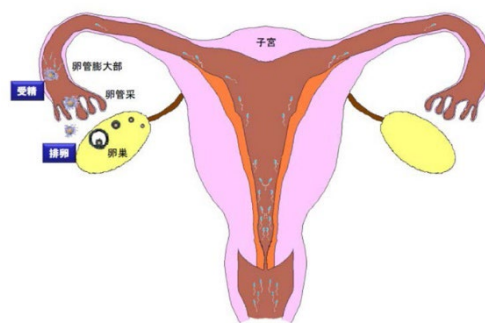


図2 精子の移動・排卵・受精

受精

一方、精子は精巣で日々新しく作られ、性行為によって腔内に射精されます。その寿命は女性の体内では通常 2～3 日、長い場合で 5 日程度といわれています。排卵が近づくと、子宮の入り口にあたる子宮頸部から透明で粘り気のある頸管粘液が分泌され、精子が子宮の中へと進みやすくなります。精子は、頸管粘液の中を泳ぐようにして子宮内に入り、さらに卵管へと進み、

卵管膨大部へとたどり着きます。射精時には数千万個もの精子が放出されますが、卵子と出会うのはごくわずかで、最終的に 1 つだけが卵子に入り込み、「受精」が成立します(図 2)。このとき、両親からの遺伝情報がひとつに合わさり、新しい命の設計図が完成します。

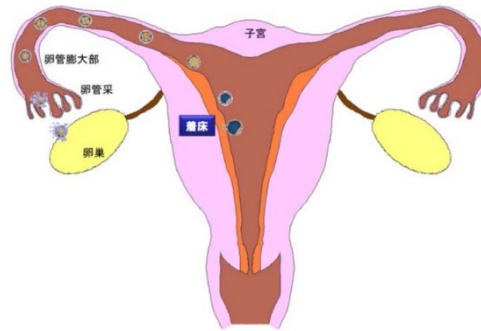


図 3 受精卵の発生・移動と着床

着床

受精した卵子(受精卵)は、細胞分裂を繰り返しながら、ゆっくりと卵管を移動して子宮へと向かいます。2 個、4 個、8 個…と分裂を続け、やがて 100 個ほどの細胞からなる胚盤胞という構造になります。その間に、子宮内では受精卵が着床しやすいように子宮内膜がふかふかのベッドのように整えられます。排卵後およそ 6 日目に胚盤胞が子宮腔に到達し、7 日目前後に内膜にもぐり込んで「着床」します(図 3)。ここからが妊娠の始まりです。

おわりに

妊娠の成立には、卵子の成長、精子の旅、受精卵の発育、そして着床までの繊細で複雑なプロセスがあります。こうした生命のしくみを知ることは、自分自身の体と向き合う大切な第一歩です。この知識が、将来に向けたさまざまな選択を考えるうえでのヒントになれば幸いです。

【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。一般的には「一定期間」は 1 年とされます。しかし、不妊症と診断できる期間は年齢によって異なっています。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。米国生殖医学会では 2023 年に、女性の年齢が 35 歳未満の場合には 1 年、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を提唱しています。結婚年齢が高くなった日本でも、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。

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)01971-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)01971-4/fulltext)

一方、女性側に多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)などがあって月経不順や無排卵期間が長い場合や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、のちに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えます。

【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」と思いつつも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、世界保健機関が過去の調査を 2023 年にまとめた報告では、不妊の人の割合は全人口のおよそ 12.6%であり、また、6 人に 1 人が生涯のいずれかの時期に不妊を経験すると推定しています。

「妊娠のしやすさ」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、「子どもを持ちたい」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するのです。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極めて少なくなるために、妊娠の可能性もほとんどなくなります。

わが国では、2023 年に、女性の平均初婚年齢が 29.7 歳となり、第一子出生時の母の平均年齢は 31.0 歳となりました。約 40 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、近年上昇しているものと思われます。実際に、厚労省の調査では 3 組に 1 組以上の夫婦は不妊について心配したことがあり、現在検査・治療中もしくは過去に検査・治療の経験がある夫婦は 4.4 組に 1 組と報告されています。また、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、2022 年には日本で生まれるこどもたちの 10 人に一人は、生殖補助医療による子どもたちです。

【原因】

4. 不妊症の原因にはどういうものがありますか？

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、多くの条件がそろう必要があります。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、卵管因子、子宮因子、頸管因子、免疫因子などがあります。このうち排卵因子、卵管因子は頻度が高く、男性因子を含め、不妊症の 3 大原因とされています。女性側の不妊原因について、図 1 に示しました。

(1) 排卵因子

月経周期が 25 日～38 日型で、基礎体温が二相性であれば排卵がおこっていると考えられますが、月経不順や無月経がある方では排卵障害の可能性があります。

排卵障害の原因としては、高プロラクチン血症(乳汁分泌ホルモンであるプロラクチンの異常分泌)、男性ホルモン分泌亢進を特徴とする多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、過度なストレス、あるいは短期間に大幅な体重減少した場合などがあげられ、不妊症の原因となります。また、20～30 歳代にもかかわらず卵巣機能が著しく低下し、排卵が起こらなくなる早発卵巣不全も不妊症の原因になります。

(2) 卵管因子

卵管が閉塞していたり、狭くなっていたり、周囲が癒着して動きが制限されることで卵子が卵管に取り込まれにくくなり、不妊症の原因になります。この卵管因子を引き起こす疾患としては性器クラミジア感染症、子宮内膜症が多く、そのほかに腹部や骨盤内の手術の既往がある方で、術後の癒着によるものもあります。

(3) 子宮因子

子宮筋腫(とくに子宮の内側に突出する粘膜下筋腫など子宮内腔を変形させるような筋腫)や一部の子宮内膜ポリープは、受精卵の子宮内膜への着床を妨げることがあり、不妊症の原因となります。また、子宮内腔に何らかの原因によって癒着をきたして、月経量が減少する子宮腔内癒着症(アッシャーマン症候群)も、着床障害による不妊症をきたします。

先天的な子宮形態異常は、不妊の原因にも成りうりますが、一般には、不妊症の原因というより、流産の原因となるといわれています。

(4) 頸管因子

排卵期に透明で粘稠なおりものが増加し、それによって精子が子宮内へ進みやすくなりますが、子宮頸部の手術や炎症によって、頸管粘液が十分に分泌されなくなると、精子が子宮内

へ進みにくくなり、不妊症の原因になります。

(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明らかな原因が見つからない場合を「原因不明不妊」と呼びます。これは本当に原因がないわけではなく、現在の検査では見つからない原因が存在している可能性があります。原因不明不妊は、以前は不妊症の約 10～15%を占めるとされてきましたが、最近では高年齢で特定の不妊原因をもたない方が増えているため、その割合は増加傾向にあると推定されています。

原因不明不妊の原因としては、大きく2つの可能性が考えられます。

・体内で精子と卵子が出会えていない

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。

・精子や卵子の機能(正常な児として成長する力)が低下もしくはなくなっている

加齢などがこの原因になると考えられており、その一つの証拠として、原因不明不妊はカップル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。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ないのが現状です。そのため、原因がわからなくても早めに治療を開始することが大切です。

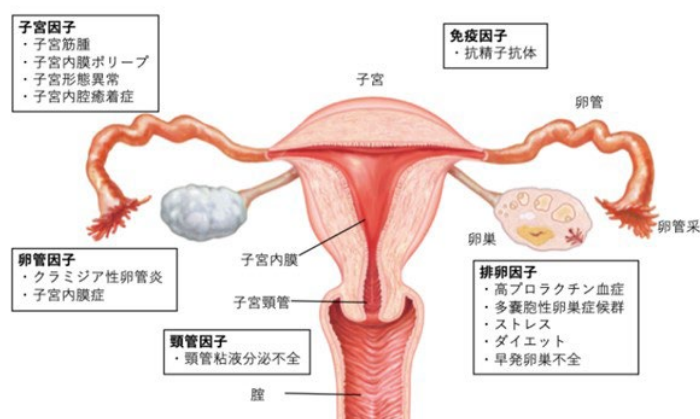


図1 女性側の不妊原因

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、(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、といふ3つに大きく分けられます。(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。

約半数のケースは原因不明とされていますが、不摂生な生活習慣、精巣の温度が上昇するような環境、射精の頻度の減少なども関係しているという説もあります。生活指導や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に代表される染色体異常、さらにY染色体上の遺伝子の微小欠失に代表される遺伝子異常、抗がん剤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、血管性などがありますが心因性のEDもあります。不妊の治療としてタイミングをとって行う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、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。ほかにも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出なくなる無精液症、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射出されます。このルートが欠損・もしくは遮断されている場合、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をきたします。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。

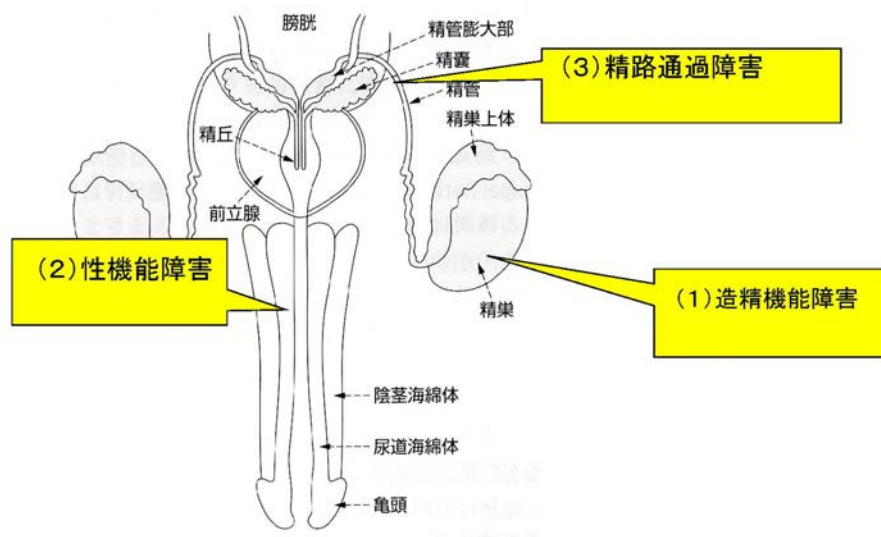


図 1 男性側の不妊原因

【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

女性における不妊症の原因はさまざまですが、以下の項目に該当する方は特に注意が必要です。ご自身に不妊の要素があるかどうか不安な場合は、年齢に関わらず早めに近隣の産婦人科や不妊専門のクリニックでご相談ください。

(1) 年齢が高い人

加齢とともに卵子数が減少し、卵子自体の質も低下します。特に 35 歳を過ぎると妊娠率が低下する傾向にあり、40 歳以上では顕著になります。また、加齢に伴い卵子における染色体異常の頻度が増えるため、妊娠しても流産する危険性が高まります。

(2) 月経が不順な人

月経が不順な方は、排卵がうまく起きていない可能性があります。排卵障害の原因として頻度の高い「多嚢胞性卵巣症候群」という病気は、月経不順や多毛を特徴とすることが知られています。

(3) 月経に関連した症状が強い人

「月経の量が多い」、「月経痛が強い」という症状のある方は、子宮や卵巣に病気を抱えているかもしれません。子宮や卵巣に異常があると、精子と卵子がうまく出会えなかったり、受精卵がうまく子宮に着床できなかったりするため不妊症の原因となります。たとえば、以下のような病気は不妊症の原因として知られています。

- ・子宮筋腫：子宮にできる良性の腫瘍で、大きさや場所によっては着床の妨げとなります。
- ・子宮内膜症：お腹の中で慢性的な炎症が起こり、卵管が周囲の臓器と癒着し閉塞する可能性があります。また、卵巣に病変ができた場合は、卵巣の機能が低下することが知られています。

(4) やせや肥満の人

体重の増減も排卵に影響を与える場合があります。たとえば、栄養不足になるような極端なダイエットをしていると、脳から排卵に必要なホルモンが分泌されにくくなります。一方で、肥満もホルモンバランスの乱れを引き起こし、排卵障害の原因となるため注意が必要です。

(5) 性感染症や骨盤腹膜炎の既往がある人

過去にクラミジアなどの性感染症にかかったり子宮周囲の炎症を起こした経験がある方は、卵管が炎症を起こして閉塞している可能性があります。自覚症状がないまま進行していることも多く、若い頃の感染が後になって不妊の原因になることがあります。

(6) 喫煙・過度な飲酒習慣がある人

たばこに含まれる有害物質は卵巣機能を低下させ、卵子の質にも悪影響を与えることが知られています。さらに、妊娠中の喫煙はさまざまな周産期合併症のリスクを上昇させます。また、

過度な飲酒はホルモンバランスを乱す恐れがあります。将来の妊娠を考えるなら、生活習慣を見直すことも重要です。

2) 男性側

(1) 年齢と精子の質

男性も年齢を重ねると、精子の質に影響が出ます。一般的に、35 歳を過ぎると精子の数や運動率が徐々に低下し、DNA の損傷率も高くなるといわれています。これにより、妊娠しづらくなるだけでなく、流産や胎児の先天的な問題のリスクも高まります。したがって、年齢は男性不妊の大きな要因の一つと考えられています。

(2) 生活習慣の乱れ

喫煙、過度の飲酒、肥満、睡眠不足といった生活習慣の乱れは、精子の質を著しく低下させることが知られています。特に喫煙は、精子の DNA に損傷を与えることが研究で明らかになっており、禁煙が推奨されます。また、過度な飲酒はホルモンバランスを乱し、精子形成を妨げることもあります。肥満は体内のホルモン環境を変化させ、精巣の働きを低下させる要因となります。運動により減量することで精液所見が改善したという報告もあり、運動不足も精液所見を悪化させる要因になるとされています。

(3) ストレス

精神的なストレスも、男性不妊に大きな影響を与えます。ストレスが続くと、テストステロン（男性ホルモン）の分泌が低下し、精子の数や運動率の低下につながります。さらに、ストレスは性欲や性機能にも影響を及ぼすため、性生活そのものにも支障が出る可能性があります。近年、妊活を試みる比較的若い世代での性機能障害が増加しています。仕事や家庭のプレッシャーが多い人は、ストレスマネジメントも重要です。

(4) 精巣温度の上昇

精子は高温に弱いので、精巣が長時間高温にさらされると、精子形成に悪影響を及ぼします。たとえば、長時間のサウナや熱いお風呂、ノートパソコンを膝の上で使用する、ピッチとした下着を日常的に着用することなどは、精巣温度の上昇を招きます。デスクワークや車の運転時間が長い人も注意が必要です。

(5) 精索静脈瘤やその他の疾患

男性不妊の原因は不明（特発性）のものが一番多いですが、原因が判明しているものの中で最も多いとされるのが「精索静脈瘤」です。これは、精巣の周りにある静脈が拡張し、血流が滞ることで、精巣の温度が上昇し、精子の質が低下する疾患です。精索静脈瘤は自覚症状が少ないため、不妊検査を受けて初めて発見されることも少なくありません。左側に生じることが多く、精巣の上にもう一つ精巣があるように見える場合は精索静脈瘤の可能性があります。また、クラミジアをはじめとする性感染症やホルモン異常、遺伝的な疾患も不妊の原因となることがあります。

(6) 環境的な要因

近年注目されているのが、化学物質や電磁波など、環境因子による影響です。たとえば、農薬やプラスチックに含まれる環境ホルモン(内分泌かく乱物質)は、精子形成に悪影響を及ぼす可能性がある指摘されています。また、携帯電話をズボンのポケットに長時間入れておく習慣も、精巣に悪影響を与えるとの報告もあります。これらはまだ研究段階ですが、過度な接触は避けるのが無難です。

(7) 過去の病歴や外科手術

幼少期に「停留精巣(精巣が陰嚢に降りてこない状態)」だった人や、思春期に精巣捻転やヘルニアの手術を受けた人は、将来的に精子の数や機能に問題を抱える可能性があります。また、抗がん剤治療や放射線治療を受けた経験のある人も、精巣機能が低下する場合があります。

男性不妊症になりやすい人には、さまざまな特徴があります。もし妊娠を望んで一定期間経っても成果が出ない場合は、女性だけでなく男性も積極的に検査を受けることが大切です。生活習慣の見直しや適切な治療によって、改善が見込めるケースも多いため、早めの対応が望まれます。

【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、ためらわずに不妊専門医療機関に相談されることをお勧めします。妊娠を希望して1年たっても子どもができない場合を「不妊症」と定義しています。ただし、卵管が詰まっていたり精子の数が少なかったりなど、治療をしないと妊娠できない状態の場合は、期間にかかわらず不妊症にあたります。しかしそうした異常があるかどうかは、検査をしてみないと分かりません。

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。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ます。とくに女性の年齢が35歳以上で6ヶ月以上妊娠が成立しないカップルは不妊症検査を受ける対象とされています。従って、少なくとも30歳を過ぎて妊娠を希望される方は、1年間を待たずに、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もらうとともに、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。

少しでも不安があれば、遠慮せず医療機関を受診してください。

▼詳しく相談されたい方は

生殖医療専門医一覧(日本生殖医学会)

http://www.jsrm.or.jp/qualification/specialist_list.html

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

外来で可能な一般的な検査から、疾患が疑われる場合等で必要な方に追加する検査があります。はじめは外来で簡便にできる検査から行います。

(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。内診では、子宮や卵巣の大きさや痛みがないかを触って診察します。経膈超音波検査では、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、子宮内膜ポリープなどの異常がないかを確認します。また、月経周期に合わせることで排卵の有無を検査することができます。

② 子宮卵管造影検査

月経終了後から排卵までの時期に、X 線透視室で行います。X 線により透視しながら子宮内へ造影剤を注入し、子宮の形の異常や子宮内の癒着、卵管の閉塞、卵管の腫大などがなければ観察する検査です。この検査の後には自然に妊娠しやすくなる可能性もあります。

③ 血液検査

外来の採血室で血液を採取します。糖尿病など全身疾患に関係する一般的な検査と月経周期にあわせて行うホルモン検査があります。検査するホルモンは、卵胞刺激ホルモンや黄体化ホルモン、卵巣から分泌されるエストロゲンやプロゲステロン、男性ホルモンなどがあります。母乳の分泌に関連するプロラクチンや甲状腺ホルモンの検査も排卵障害など関わるため測定します。ホルモンの値は月経周期により変化するため、ホルモン検査は月経中や排卵後の黄体期に複数回行います。また、卵巣内に残っている卵子の数や排卵誘発薬への反応性の目安として抗ミューラー管ホルモン（AMH）を測定します。

(2) 必要な方に追加する検査

① 子宮鏡検査

子宮鏡検査はカメラを使用して、子宮の内側を直接観察する検査です。細いカメラを使用する場合、外来の診察台（内診台）で麻酔をせずに行うこともでき、妊娠や流産に影響する子宮内膜ポリープや子宮筋腫、子宮内腔の癒着があるか確認します。外来での子宮鏡検査で子宮内膜ポリープや癒着を取り除くことができる場合もあります。

② MRI 検査

MRI 検査は、磁気と電波を用いて体の断面像を描出する検査であり、放射線検査室で実施されます。子宮や卵巣の形態を詳細に観察できるため、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症、卵巣腫瘍などが疑われる場合に行われます。

③ 腹腔鏡検査

腹腔鏡検査は全身麻酔をかけ手術室で行う検査で、カメラをお腹の中へ入れて子宮や卵巣、卵管など状態を直接観察します。この検査により、子宮内膜症や卵管周囲の癒着など、不妊

症の原因となる病変が見つかることがあり、治療方法を決める際の大切な情報となります。さらに、子宮内膜症や癒着を取り除くことで同時に治療を行うこともでき、術後に妊娠しやすくなる可能性があります。

2) 男性側

男性不妊症かどうかを調べる最も基本的な検査は、精液検査です。不妊症の約 50%は男性側に原因があるとされており、男性不妊症の原因検索は、女性側の検査と並行して進めていくことが望まれます。精液検査は、男性にとって心理的なハードルが高い検査ですが、男性不妊症を評価する上で極めて重要な検査です。現在のところ、妊孕性(にんようせい)を評価する方法としては精液検査しかなく、今後は精液検査以外によるスクリーニング法の開発が期待されています。精液検査で異常がみられた場合には、さらに詳細な検査が必要となります。

(1) 精液検査

精液検査は、不妊治療を専門とするクリニックや病院で受けることができます。一般の泌尿器科クリニックや病院では、精液検査を実施していない場合もあるため、事前の確認が必要です。検査を受ける際は、2～7 日 の禁欲期間を保つようにしましょう。精液はマスターベーションによって採取します。採精方法には、自宅で採取して持参する方法と、医療機関内で採精する方法があります。どちらを選べるかは施設によって異なるため、詳細は医療機関に問い合わせてください。一般的には、院内で採精した方がより正確な結果が得られます。精液検査では、主に精液量、精子濃度、精子運動率などを測定します。正常値の下限は WHO マニュアル 2021 に基づいており、基準を下回る項目がある場合には、さらに詳しい男性不妊症の検査が必要となります(表 1 参照)。なお、精液の状態は体調などにより変動するため、2 回以上の検査を行い、総合的に判断することが推奨されています。

精液量	1.4mL 以上
精子濃度	1,600 万/mL 以上
精子(総)運動量	42%以上
正常形態率	4%以上
白血球数	100 万/mL 未満

表 1 WHO マニュアル 2021 における精液検査の正常下限値

(2) 泌尿器科学的検査

男性不妊症かどうかを精査する方法は、問診、身体診察、陰嚢超音波検査、ホルモン検査、染色体検査などがあります。

① 問診

既往歴(停留精巣、精巣捻転、性感染症、精巣外傷、手術歴など)や生活習慣(喫煙、飲酒、ストレス)、薬剤の使用歴(特に男性型脱毛症の薬)などを確認します。また、性行為の頻度やタイミング、勃起・射精機能も重要な情報です。

② 身体診察

精巣の大きさ・硬さ・左右差を触診し評価を行います。次に精索を触診し、静脈が拡張している場合は精索静脈瘤の疑いがあり、これが精子形成に影響している可能性があります。精索静脈瘤は解剖学的に左側に多いのが特徴です。

③ 陰嚢超音波検査

非侵襲的な検査で、精巣の大きさや内部構造(腫瘍、精巣萎縮など)を視覚的に確認できます。特に、精索静脈瘤の評価(血流や逆流の有無)に有効で、身体診察だけでは不明な病変も検出可能です。

④ ホルモン検査

LH(黄体化ホルモン)、FSH(卵巣刺激ホルモン)、テストステロン、プロラクチン、エストラジオール(E2)等を測定します。これにより、視床下部・下垂体・精巣のいずれのレベルに障害があるかどうかを判別できます。

⑤ 染色体検査

常染色体・性染色体に異常があると、精子の産生が極端に低下することがあります(例:クラインフェルター症候群(47,XXY)、Y染色体微小欠失など)。特に、精液所見で無精子症や高度乏精子症が見られた場合に実施します。

【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、妊娠の妨げとなっている原因に合わせて、もっとも適した方法を選びながら進めていきます。妊娠しにくい原因には、女性側では「排卵がうまくいかない(排卵因子)」「卵管が詰まっている(卵管因子)」「子宮に問題がある(子宮因子)」「胚の受け入れや維持がうまくいかない(免疫性)」などがあり、男性側では「精子の数が少ない・動きが悪い(造精機能障害)」「精子の通り道に問題がある(精路通過障害)」「性機能に関する問題(性機能障害)」などがあります。ただし、詳しく検査しても原因が見つからない「原因不明の不妊症」も、全体の10～30%ほどあると言われています。こうした原因に対して治療を行っても妊娠に至らない場合は、ある程度の期間で治療方法を次の段階に進める(ステップアップ)ことが勧められます。

治療は、身体的・経済的に負担の少ない「タイミング法」、排卵時期に合わせて子宮内に精子を注入する「人工授精」、体外受精や顕微授精といった「生殖補助医療」があります。適切な時期に性交した場合、累積妊娠率は6周期で高止まりします。同様に、人工授精でも4～6回を目安に効果が頭打ちになるため、それ以上うまくいかなければ次の治療法に進むことになります。

治療の進め方は、女性の年齢や卵巣予備能、男性の精液所見などを参考にしながら決めていきます(図1)。

・35歳未満で卵巣予備能も十分な場合は、タイミング法→人工授精→生殖補助医療と、順番に進めながらステップアップしていきます。

・35歳以上の方や、35歳未満でも卵巣予備能が低下している方は、タイミング法・人工授精合わせて6周期程度に限定し、本人およびパートナーと相談の上、適宜早めの生殖補助医療へのステップアップが推奨されます。

・40歳以上の方では、生殖補助医療が推奨されます。

また、持病をお持ちの方などは、個別の事情に応じて、相談しながら進めていくこともあります。

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とされており、この計測値から排卵日を推定します。さらに、排卵の引き金となる黄体化ホルモン(LH)の尿中または血中の値を測定することで、排卵のタイミングをより正確に把握することができます。排卵日の2日前から排卵日当日までに性交渉があると妊娠しやすいと言われています。

2) 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。

3) 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。

4) 生殖補助医療

体外受精/顕微授精・胚移植は生殖補助医療に含まれます。膣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、後日受精胚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。

5) 加齢と妊娠について

不妊症の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、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、もしくは胎児に発育できない、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、早期に生殖補助医療をすすめることも選択肢の一つになります。

6) 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腔的に行われます。子宮鏡手術では、妊娠の妨げになるような子宮内膜ポリープや子宮粘膜下筋腫を摘出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。

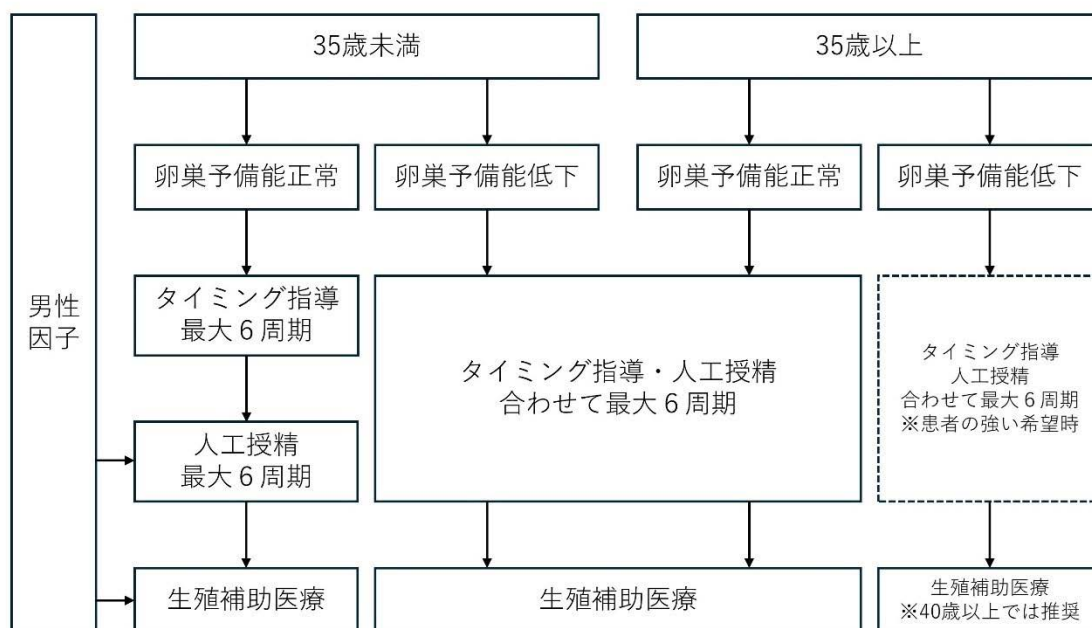


図1 不妊治療の基本方針

9. 排卵誘発薬にはどんな種類がありますか？

排卵誘発薬は(1)排卵障害がある場合、(2)タイミング指導で結果が得られず治療をステップアップする場合や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に用いられます。一般不妊治療では内服薬が第一選択薬として用いられ、生殖補助医療では注射薬が多く用いられます。このうち、内服薬は脳から分泌されるホルモンを増やして、自分の力で卵胞を育てるのを助けます。一方、注射薬はそのホルモン自体を体の外から補い、卵巣を直接刺激して卵を育てます。薬剤によって複数の卵胞が発育すると、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群のリスクが高まるため、使用に際しては十分な注意が必要です。

(1) レトロゾール、クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル

レトロゾール(商品名;レトロゾール錠, フェマール錠)、クロミフェンクエン酸塩(商品名;クロミッド錠)およびシクロフェニル(商品名;セキソビッド錠)は脳の中央部にある「視床下部(ししょうかぶ)」という性機能を調整する中枢に作用します。視床下部は、排卵や月経をコントロールするホルモンの起点となる部位であり、ここに作用することで、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。内服薬で使用が簡便なため、軽度から中等度の排卵障害に対して第一選択薬として用いられています。一方、重度の排卵障害では効果が得られないため、適用とはなりません。

(2) ゴナドトロピン製剤

内服薬が無効な症例には、注射薬であるゴナドトロピン製剤が適用となります。排卵誘発効果が高い一方、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群などのリスクも高く十分な注意が必要です。FSHとLHの両者を含有するものとFSHのみ含有するものがあり、後者の一部は自己注射に適した剤型となっています。

(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。産後以外の時期でプロラクチンが高くなると排卵障害が引き起こされます。この場合、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し80%の症例で排卵が回復します。

10. 人工授精とはどういう治療ですか？

人工授精(AIH:Artificial Insemination with Husband's semen)は、洗浄・濃縮処理を施した運動性の良好な精子を、排卵のタイミングに合わせて子宮内に直接注入する不妊治療法です。精液中には、死んだ精子、炎症細胞、細菌、プロスタグランジンなどが含まれており、これらは子宮収縮や子宮内膜炎などの炎症の原因となるため、洗浄処理によって除去されます。

AIH は以下のような症例に適応があります。

- ・ 乏精子症(精子濃度 1,600 万/mL 未満)
- ・ 精子無力症(運動率 42% 未満)
- ・ 性交障害、射精障害
- ・ 精子-頸管粘液不適合
- ・ 抗精子抗体陽性
- ・ 原因不明不妊

AIH は自然周期で行うこともありますが、排卵誘発剤(クロミフェン、レトロゾール、ゴナドトロピンなど)を併用することで妊娠率が上昇します。ただし、多胎妊娠や卵巢過剰刺激症候群(OHSS)のリスクもあるため、医師による慎重な卵胞のモニタリングと個別調整が必要です。洗浄後の精子は通常より受精能力がある時間が短くなることより、排卵前日から当日に AIH を行うことが望ましいとされています。

AIH は安全性の高い治療ですが、まれに有害事象がみられることがあります。処置後に下腹部の痛みや不快感、わずかな出血が起こることがありますが、多くは自然におさまります。ごくまれに感染やアレルギー反応が起きることもありますが、適切に対応すればほとんどの場合は改善します。

AIH の妊娠率は 1 周期あたり約 5～10% (排卵誘発を併用した場合で 10～15%)とされています。調整後の総運動精子数が 500～1000 万未満の場合、妊娠率が著しく低下するため、体外受精(IVF)への移行が推奨されます。また AIH の施行回数については、3～6 回を上限とするのが一般的です。6 回以上繰り返しても妊娠に至らない場合は、治療ステップアップの検討が必要です。

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、採卵や採精で得られた卵子や精子を体外で受精させ(体外受精や顕微授精)、得られた受精卵(胚といいます)を体外で培養したのちに、子宮の中に移植する(胚移植)、といった不妊治療のための一連の医療技術のことをいいます。生殖補助医療は、全国の不妊治療を専門におこなっている施設(不妊治療も行っている大学病院や総合病院、不妊治療専門のクリニックなど)で受けることができます。

1) 生殖補助医療の種類

(1) 体外受精・胚移植(IVF-ET)

採卵により得られた卵子を、体外で精子と共存させ(媒精といいます)受精をさせる方法を、体外受精といいます。得られた受精卵(胚)を、数日間、専用の培養器の中で培養したのち、子宮の中に移植する治療法を、胚移植と言います。当初は、卵管の障害が不妊の原因であると診断された方に対して、この治療が用いられてきましたが、現在は、その他の原因による不妊症に対する治療としても行われています。

(2) 顕微授精(卵細胞質内精子注入法、ICSI)

顕微鏡下で細いガラスの針を用い、精子を1匹だけ捕まえて、その精子を卵子に入れることにより受精を目指す方法を、顕微授精といいます。特に、精子を卵子の細胞質に入れる方法を ICSI(卵細胞質内精子注入法)と呼び、これが現在主流となっています。顕微授精は、原則的にこの治療法でないと受精が難しい場合に行うこととなっています。具体的には、男性不妊(精子の数が少ない場合や運動率が低い場合など)や受精障害などが適応となります。

(3) 凍結胚・融解移植

体外受精や顕微授精を行った時に、得られた胚を凍らせて保存をすることを、胚凍結保存と言います。また、凍結した胚をとかって子宮内に移植することを、融解(胚)移植と言います。凍結・融解胚移植を行うことにより、① 子宮内膜が着床に適した状態になった周期に移植を行うことが可能となります。② 採卵・媒精により複数の胚が得られた場合でも、移植する胚以外の胚(余剰胚)を凍結保存することで、移植する胚の数を1つにすることができます。これにより、多胎妊娠(双子以上の妊娠)のリスクを低下させながら、かつ、複数回の採卵を行わずに、効率的に妊娠の機会を増やすことができます。③ 採卵後に重症の卵巣過剰刺激症候群となる恐れがある場合、全ての胚を凍結し胚移植を行わないことがあります。そうすることによって、卵巣過剰刺激症候群の重症化を防ぐことができます。

上記の治療方法については、次の Q&A 以降に、その詳細が説明されています。是非、そちらもご覧ください。

なお、生殖補助医療は不妊の原因そのものに対しての治療法ではありません。そのため、お

子さんを出産されたあとも、その不妊の原因は残ってしまうことが一般的です。不妊の原因となるような病気をお持ちの場合は、その病気の治療や定期的なフォローも重要になってきます。

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 年代では、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、現在では、不妊治療の技術が安定し、培養のための器具や試薬が一般化してきました。そのため、わが国においては、不妊治療を専門におこなっている病院やクリニックの治療レベルは、大きな違いがないレベルまで発展しています。

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 (https://jsog.members-web.com/hp/search_facility)。

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。

生殖医療専門医制度 認定者一覧 (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法です。体外で正常に受精し、順調に育った胚（受精卵）は、妊娠につながりやすいといわれています。そこで一般的には、2～6 日間体外で育てたうえで、状態のよい胚（良好胚）を選び、腔から子宮の中に戻します。

1) 治療の流れ

採卵手術の前には、多くの場合調節卵巣刺激とよばれる方法で、数個から 10 個前後の成熟した卵子を採取できるように、排卵誘発剤を 1 週間ほど使用します。排卵誘発剤には内服や注射製剤があり、個別の状況に応じて薬剤や量を調整し、反応を見ながら採卵日を決定します。卵巣の反応は個人差が大きく、発育卵胞数が予想よりも少ないことや、卵巣過剰刺激症候群という副作用が生じて状態によっては入院加療が必要になることもあります。

採卵手術は、経膈超音波検査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。移植では、採卵手術後に引き続き移植を行う新鮮胚移植と、得られた胚を一旦凍結保存する凍結融解胚移植があります。凍結融解胚移植では、次の月経周期以降にホルモン補充を行って、もしくは自然の月経周期において、妊娠に適した子宮内膜の発育を確認し凍結胚を融解して移植します。日本産科婦人科学会は 2008 年 6 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。

2) 体外受精の現状

体外受精（を含む生殖補助医療）による出生児は全世界において 2024 年時点で 1,300–1,700 万人に達したともいわれ、本邦では 2022 年に生まれた子どものおよそ 10 人に 1 人が体外受精で生まれたと発表されています。一方で、一度の治療で必ずしも妊娠に至るとは限らず、何度か挑戦が必要になることもあり、時間や費用、身体への負担も伴います。しかし、2022 年 4 月から基本的な生殖補助医療が保険適応となったことで、経済的な負担が低減しています。また、多くの医療機関が通いやすい工夫をしており、現在は働きながら治療を受ける方も増えています。年齢や健康状態、治療の経過によって最適な治療法は異なるため、医師とよく相談しながら無理のない形で進めることが大切です。

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受精させるチャンスを設けることができます。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。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。また、タイムラプス培養やアシステッドハッチングなど、胚の選別や着床率向上を目指す技術の導入も進み、先進的な検査や技術が日々更新されています。

年齢とともに妊娠率は低下することがより明らかになってきました。仕事や家庭環境・併存する病気などのために、希望する数のお子さんを希望する時期に得ることが困難なことがあります。

精子や卵子の力が低下する前に、一般不妊治療を早めに切り上げることや、最初から体外受精を検討することも、選択肢の一つとして前向きに知っていただけたらと思います。医療機関でご相談いただけたら幸いです。

13. 顕微授精とはどんな治療ですか？

顕微授精とは生殖補助医療における受精方法のひとつです。体外受精では、採卵により女性の卵巣から取り出した卵子に男性の精子を振りかけて受精させますが、顕微授精では、顕微鏡下で1匹の精子を直接卵子に注入して受精させます。英語では Intracytoplasmic Sperm Injection(卵細胞質内精子注入法)といい、この頭文字をとって ICSI(イクシィ)と呼ばれます。

顕微授精の対象は精子の数が少ないなどの男性因子や体外受精で受精がうまくいかない受精障害となります。顕微授精は 1992 年に初めて行われた技術で、男性不妊や受精障害に限らずその使用が広がっている現状がありますが、近年では男性不妊や受精障害以外での顕微授精の使用で受精率の向上を認めるものの生産率の向上は示さないことが指摘されており、顕微授精の適応拡大には疑義が生じています。

顕微授精の出生児は体外受精の出生児と比較して染色体異常や先天的な形態異常などを増加させるという明らかな根拠は示されていません。しかし、近年の報告では、顕微授精の出生児で先天的な形態異常のリスクの僅かな上昇が報告されており、顕微授精の安易な適応拡大は避けるべきであるとされています。また、顕微授精が必要となる Y 染色体微小欠失を伴う男性因子に関しては出生児が男児である場合 100%遺伝し、次世代においても男性不妊となる可能性があることに留意しなければなりません。これらのケースでは遺伝カウンセリングを受けた上で顕微授精などの生殖補助医療を受けることが推奨されます。

14. 受精卵の凍結保存とはどんな治療ですか

受精卵の凍結保存とは、生殖補助医療でできた受精卵を凍らせて保存する方法です。受精卵は、専用の凍結保護液に浸したあと、凍結保存の容器に入れてマイナス 196℃の液体窒素で凍結保存します(図)。マイナス 196℃という低温では生物の活動や化学反応がほとんど止まるため、受精卵は何十年経っても変化しない状態で保存できます。こうして受精卵を凍結しておけば、一度の採卵で得た複数の受精卵を順番に使って、将来お子さんに兄弟姉妹を迎えることも可能になります。

この受精卵の凍結保存は、もともと双子や三つ子など多胎妊娠を防ぐ目的で導入されました。一度の採卵でたくさんの受精卵ができて、子宮に胚移植する受精卵の数を 1 個に制限し、残りは凍結保存することで、多胎妊娠のリスクを抑えることができます。最近ではさらに発展して、「全胚凍結」といって、採卵した周期には胚移植せず、できた受精卵をすべて凍結保存し、後の別の周期に解凍(融解)して胚移植する方法も広く行われています。例えば、採卵した周期にそのまま胚移植すると母体への負担やリスクが高いと判断された場合や、凍結した受精卵を胚移植した方が着床しやすい(妊娠につながりやすい)と考えられる場合に、この方法が選ばれます。なお、これまでの研究でも、凍結保存した受精卵から生まれた子どもで健康上の問題の発生率が高くないことが確認されています。

このように受精卵の凍結保存には多くの利点がありますが、いくつか注意点もあります。まず、受精卵を凍らせて再び解凍する過程で、受精卵が変性してしまうことがあります。また、保存中に液体窒素の温度が何らかの原因で上がり、受精卵が解凍されてしまうと、その受精卵の細胞は死んでしまいます。ですので、地震や火事などの災害が起こった場合に受精卵を失ってしまう可能性があります。こうしたリスクへの対応について、治療を受ける前に医療機関と同意書を交わし、万一の場合の対処法について確認しておく必要があります。受精卵の保存期間は通常 1 年間ですが、多くの医療機関では所定の手続きをすれば延長が可能です。ただし、この保存延長が認められるのは女性が妊娠できる年齢の範囲内(一般的には閉経まで)に限られます。期限までに延長の手続きをしなかった場合は、たとえ夫婦が「捨てたくない」と思っているとしても、契約に従って医療機関が受精卵を廃棄する決まりになっていることが多いです。そのため、将来その受精卵を使いたいと考えているなら、保存期限が来る前に忘れず延長手続きを行うことが大切です。

凍結保存された受精卵はご夫婦お二人の大切なものです。そのため、保存期間中であっても、その受精卵を子宮に胚移植するか、保存期間を延長するか、あるいは廃棄するかといった判断には、必ずご夫婦双方の同意が必要です。どちらか片方でも同意していない場合、その受精卵を使った胚移植は行えません。また現在のところ、夫婦のいずれかが亡くなったり離婚したりした場合には、その受精卵を使って妊娠することは認められていません。

以上のように、受精卵の凍結保存は将来に備えて受精卵を安全に保管しておける有用な方法ですが、利用するにはこれらの注意点やルールについて理解しておく必要があります。

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～中等度の精液所見不良

(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、クロミフェン)

hCG・FSH 療法は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。

クロミフェンの投与は精子の数が少ない症例や、運動率が低い症例において、下垂体ホルモ

ンや男性ホルモンの数値を評価したうえで適応と考えられる場合に行われます。下垂体ホルモンの分泌を促し、精巣の働きを刺激することにより精液所見の改善をめざします。

(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、不妊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) 高度の精液所見不良・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されれば、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ことがあります。

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、無事拳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、2022 年には全国で602施設、545,630治療周期が行われました。このうち実際に生児をえるに至った(生産分娩)治療周期は75,172周期(13.8%)でした。

新鮮胚治療周期と凍結融解卵・胚治療周期の治療別に見てみると、新鮮胚治療周期で生産分娩に至った治療周期は1.7%(4,883/279,218)、凍結融解卵・胚治療周期で26.6%(70,289/264,412)でした。黄体ホルモン併用卵巣刺激法(Progestin-Primed Ovarian Stimulation)や着床前遺伝学的検査(Preimplantation Genetic Testing)等の新たな治療法が広まり、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にすべての胚を凍結保存する周期)が増加していることが要因と推測されます。出生児数は77,206人であり、この数値は日本で生まれた児の約10人に1人が生殖補助医療で出生していることになります。

2022年に日本全国で行われた治療の成績を、治療を受けた女性の年齢によって分け分析した結果を図1に示します。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確率)と妊娠率、胚移植を行った周期あたりの妊娠率と妊娠した周期あたりの流産率を記載しています。妊娠率・生産率は若い年齢で高く、年齢が上昇するにつれ低くなりました。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22-23%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12.7%ですが、40歳では10.8%、43歳で4.2%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歳以降は急激な上昇となります。39歳での妊娠成立後の流産率は30.3%、40歳では32.6%、43歳では47.3%という結果でした。

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。この他にも、移植胚の発育段階(初期胚・胚盤胞)やPGT等の行った治療の内容によっても成績は変わってきます。生殖補助医療を受ける場合には、可能であれ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 2022

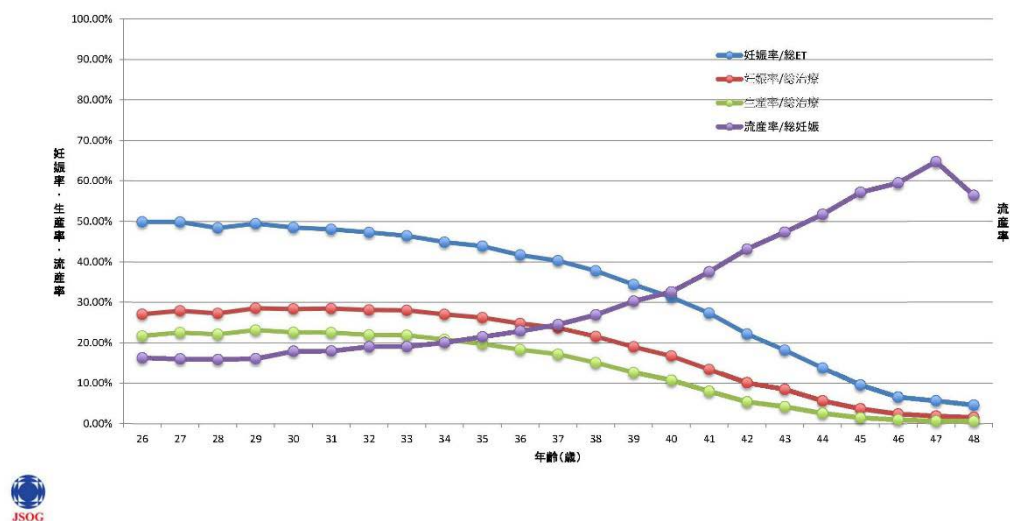


図 1 2022 年生殖補助医療(ART)の治療成績(年齢別)

(https://www.jsog.or.jp/activity/art/2022_JSOG-ART.pptx)

日本産科婦人科学会 ART データブック 2022

ET: 胚移植

【不育症】

17. 不育症とはどういうものですか？

原因の如何にかかわらず流産や死産を2回以上経験した場合は不育症と診断されます。この「2回以上」には、連続している必要はなく、現在お子さんがいるかどうか関係ありません。

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とともに妊娠が終了する状態を生化学的流産(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流産を流産回数に数えないことになっています。したがって、生化学的流産を繰り返しても不育症とは診断されません。ただし、生化学的流産を3回以上繰り返す場合には、産婦人科で不育症の検査をすることが推奨されています。

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を1回でも経験している場合は、抗リン脂質抗体症候群の可能性が考えられます。この疾患がある場合、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約 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、日本国内における不育症患者数は約 35 万～50 万人程度と見積もられています。

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。

不育症の原因	Lancet series “Miscarriage”において推奨されている検査	標準的治療とその問題点
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CL・β2GPI複合体抗体もしくは抗カルジオリピン抗体** ※いずれも12週間持続	■低用量アスピリンとヘパリンによって70-80%が出産にいたる ■測定が適切に行われていない
先天性子宮形態異常	3D経膈超音波検査	■中隔子宮に対する中隔切除術が行われている ■手術によって出産率が改善することは証明されていない
カップルの染色体異常(均衡型転座)	染色体検査	■着床前染色体構造異常検査によって出産率は改善しない
胎児染色体異常	染色体検査	■着床前染色体異数性検査によって出産率は改善しない

表 1 不育症の 4 大原因と標準的治療とその問題点

*非妊時に測定する。健康保険は一つしか認められていないが、両方とも測定することが推奨されている。

**抗 CL・β 2GPI 複合体抗体もしくは抗カルジオリピン抗体のどちらかでよい。

***国際抗リン脂質抗体学会は習慣流産を診断基準としているが ESHRE、日本の抗リン脂質抗体症候群ガイドラインは 2 回の初期流産も含めている

不育症患者 1,676 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 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。臨床的には流産子宮内容物(胎児もしくは胎芽)の染色体検査が行われなことが多いため原因不明となります。胎児・胎芽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体異常が高頻度であり、抗リン脂質抗体症、子宮形態異常は稀でした。

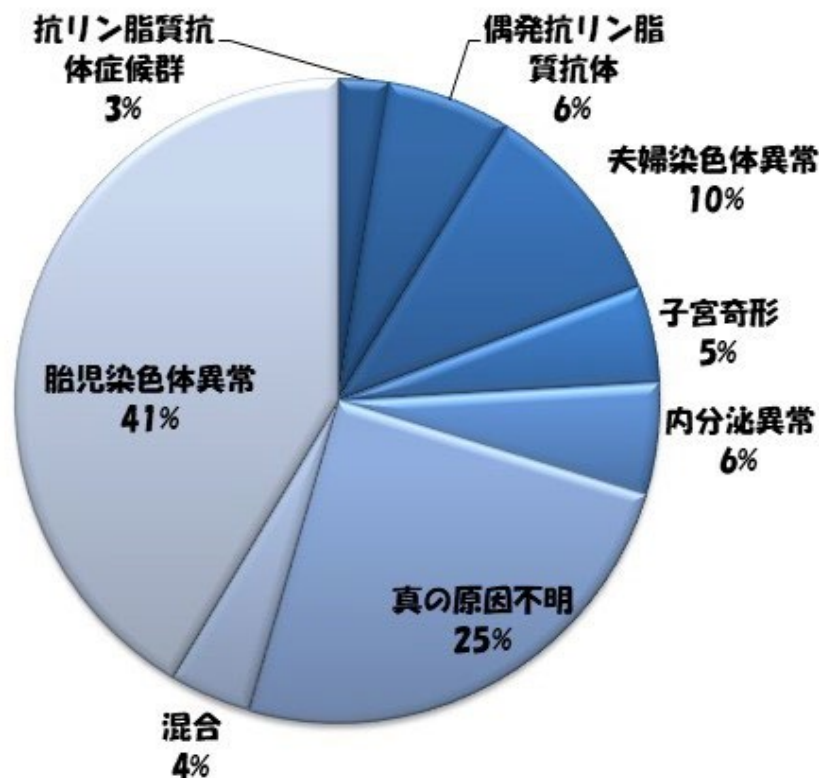


図 1 胎児染色体異常を含めた 482 人の不育症患者の原因頻度

Sugiura-Ogasawara et al. Hum Reprod 2012.

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、最近の研究では潜在性甲状腺機能低下症や抗甲状腺抗体陽性例に対する治療は必要ないことがわかってきました。

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。

1) 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。国際抗リン脂質抗体学会の診断基準に示されている臨床症状は以下の通りです。

- ・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。

欧州ヒト生殖医学会不育症ガイドラインや日本の抗リン脂質抗体症候群合併症妊娠ガイドライ

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。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。

たくさんの検査が出回っていますが、検査結果に基づいて治療を行った場合、出産率がよくなることがきちんと調べてある検査を受けてください。

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考えられています。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産を引き起こすという新たな機序を報告しました。

2) カップルの染色体均衡型転座

染色体検査によって 5-10%のカップルに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ず意味についてよく考えてから検査を受けてください。カップルのどちらか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。

3) 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。

4) 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%に染色体異常が見つかります。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。

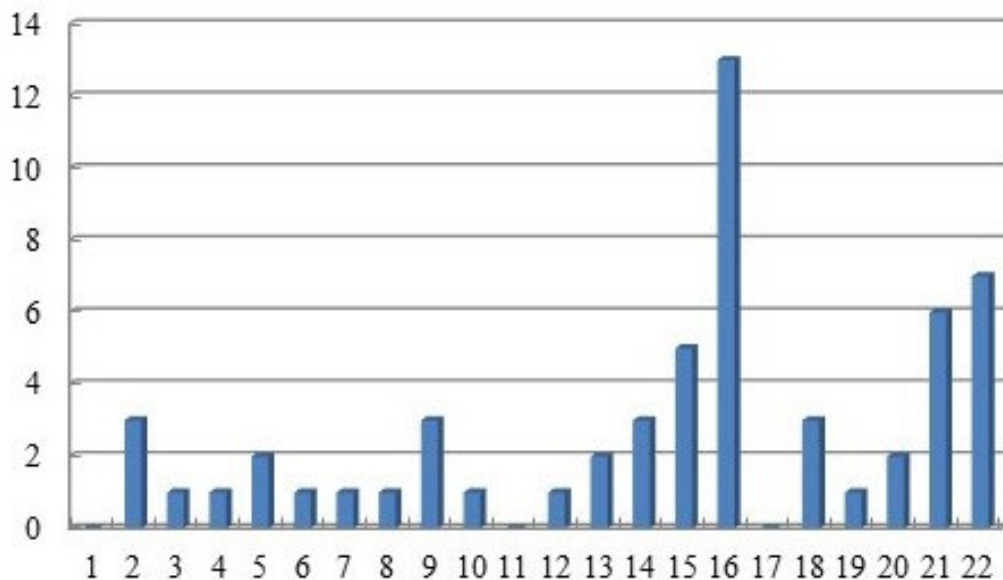


図2 流産胎児・胎芽にトリソミーがみられた常染色体番号

Sugiura-Ogasawara et al. Fertil Steril 2000.

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？

1) 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。持続性が確認された APS であれば健康保険の適用があります。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(5,000 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。ループスアンチコアグラント陽性、抗リン脂質抗体複数陽性、全身性エリテマトーデス SLE の場合は治療抵抗性の危険因子といわれています。

2) 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。

着床前遺伝学的検査 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。着床前遺伝学的検査に対しては、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 を行くと、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。

3) 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。

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。

4) 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。そのため米国生殖医学会 ASRM、欧州生殖医学会 ESHRE のガイドラインでも原因不明不育症の患者さんに PGT-A を行うことを推奨してはいません。

5) 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。平均的な年齢であれば既往流産 2 回 80%、3 回 70%、4 回 60%、5 回 50% の出産率が期待できます (図 1)。

原因不明習慣流産に対しプロゲステロン膣座薬、大量イムノグロブリンの効果は質の高い研究で示されています。低用量アスピリン、アスピリン・ヘパリン療法、夫リンパ球免疫療法、ステロイド、G-CSF、タクロリムスなどの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。

不育症関連遺伝子は報告されており、“流産しやすい体質“があることがわかってきました。体質は治せませんが、危険因子である加齢、喫煙、肥満、カフェインには注意しましょう。

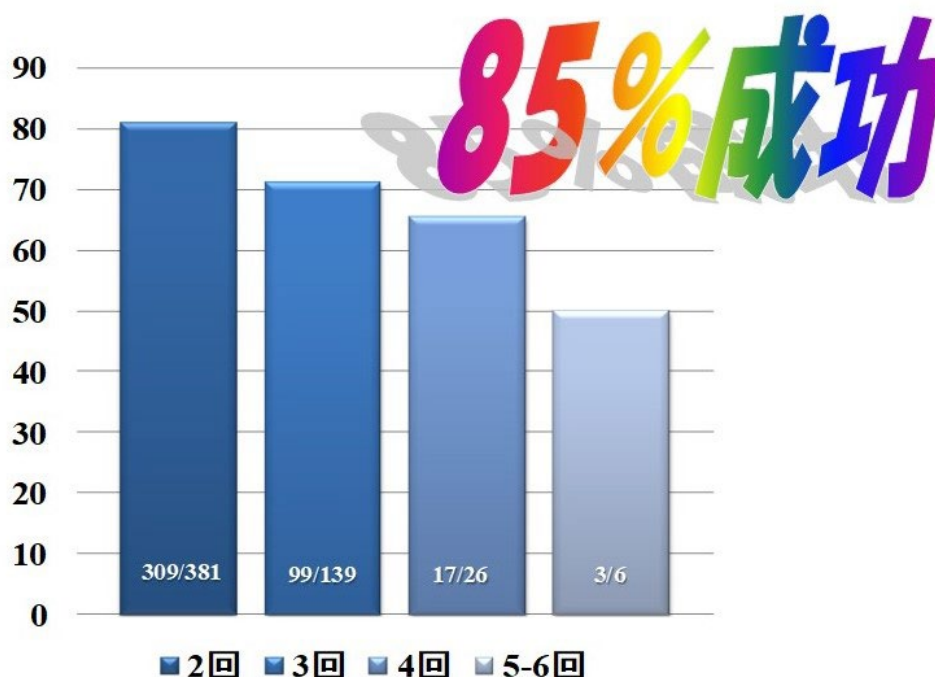


図1 薬剤投与のない不育症患者の既往流産回数別生児獲得率

【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？

35 歳以上になると女性の妊孕能が低下することが知られています(注 1)。この背景には加齢に伴う卵子の異常の増加や卵巣予備能の低下が影響していると考えられます(注 2)。

では若ければ若いほど良いのかというところでもありません。例えば 10 代の妊娠では染色体異常を伴わない児の先天的な構造異常のリスクが 20 代に比べて高くなることが知られています(下図参照)。この調査結果によると胎児構造異常の視点からは 23 歳から 32 歳の 10 年間で妊娠するのに最もよい時期だと記載されています。

では次に無事に出産するという視点から考えてみましょう。周産期における母体や新生児の死亡リスクを考えると、30 歳を超えるとそのリスクが緩やかに上昇し、35 歳以上になると児の NICU 入院率や早期新生児死亡のリスクがさらに上昇し、40 歳以上になると分娩時の帝王切開率が増加し母体周産期死亡率が高くなることが知られています。これらの頻度は低いので、たとえ 40 歳で妊娠されたとしても過度に恐れることはありませんが、ハイリスク妊娠として注意深い周産期管理を行う必要があります。

以上のことから妊娠・分娩に最適な年齢はいくつか、という問いに対しては 20 代前半から 30 代前半が最適と考えられます。

注 1) 妊孕能について

妊孕能とは、妊娠を成立させるために必要な生殖能力のことです。女性であれば子宮や卵巣・卵管の状態が正常であり、排卵や月経周期が正常であること、さらに卵子の状態が健康であることが重要です。

注 2) 卵巣予備能について

卵巣予備能は、排卵する卵子の元となる原始卵胞がどれだけの卵巣に残っているかで評価されます。現在の生殖医療においては、卵巣予備能の評価として抗ミュラー管ホルモン (AMH) を測定することが一般的です。この AMH は加齢に伴い低下しますが、AMH も 30 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います。

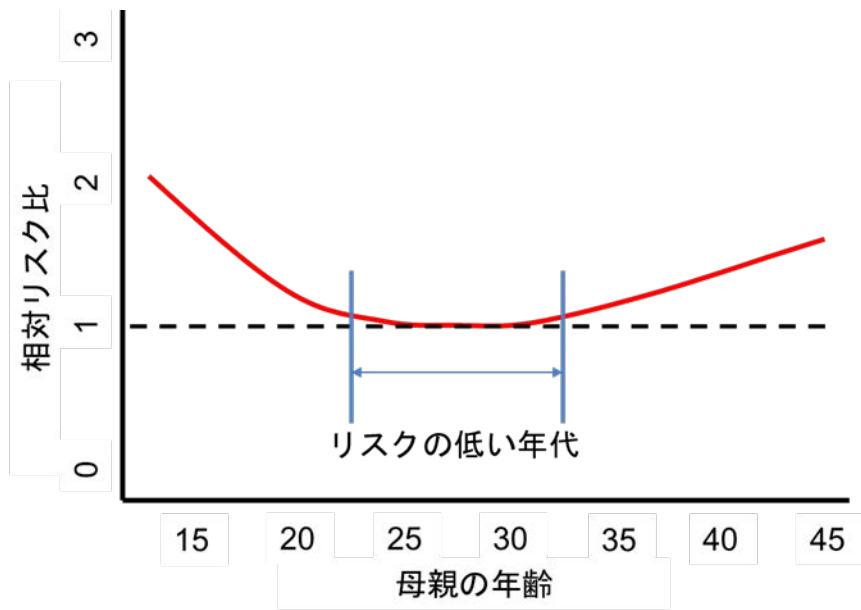


図1 染色体異常を伴わない胎児構造異常と母親の年齢の関係性を示したグラフ

母親の年齢と染色体異常を伴わない胎児構造異常の相対リスク比の関係性。Boglárka Pethő らの論文をもとに作成。(出典:Boglárka Pethő ら. BJOG;130(10):1217-1225, 2023)

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

女性は加齢により妊孕性(妊娠する力)が低下します

女性の加齢による妊孕性の低下には、卵巣内の卵子数の減少、卵子の減数分裂異常割合の増加、体内のホルモン環境の変化、合併症の増加などの要因が関連しています。

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)。

また、月経 1 周期あたりで自然妊娠が成立するカップルの割合が、女性の加齢により低下することも報告されています。女性の年齢が 21～24 歳のカップルの比率を 1.00 とすると、25～27 歳では 0.91、28～30 歳では 0.88、31～33 歳では 0.87、34～36 歳では 0.82、37～39 歳では 0.60、40～45 歳では 0.40 と、加齢により自然に妊娠する割合が減ることが報告されています。つまり、女性の加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り、加齢による妊孕性の低下は、必然的に自然妊娠をむずかしくし、不妊症を増加させることになります。

女性の年齢の影響を見るには、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加齢に伴い低下しました。12 周期までの AID の妊娠率は 30 歳以下では 74%でしたが、35 歳以上では 54%と、その低下は顕著に認められました。

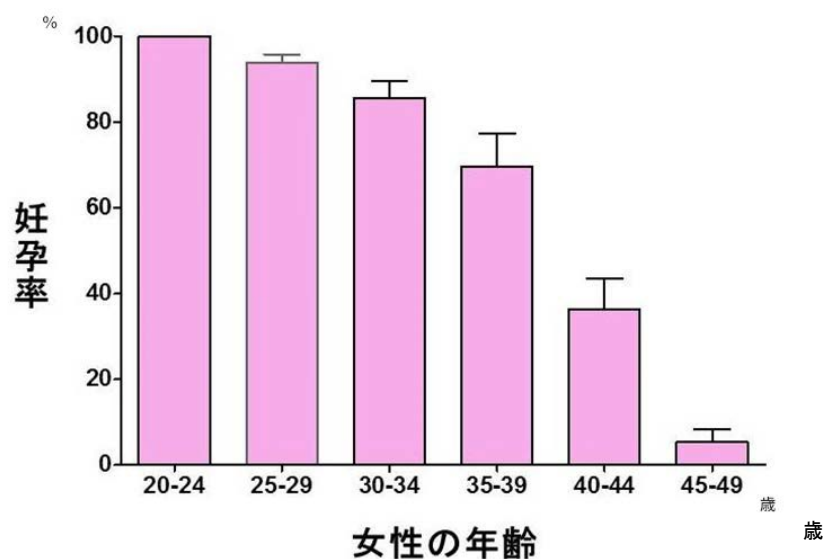


図 1 女性の年齢と妊孕力の変化

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) 女性は加齢により婦人科疾患の罹患率が増加します

加齢により、卵管炎、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症等に罹患する確率が増し、長期化して増悪し、子宮、卵巣および卵管の形態学的異常のリスクが増大することも考えられています。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成長や着床を障害することが指摘されています。子宮腺筋症は子宮内膜組織が子宮の筋肉内に入り込む疾患で、慢性炎症や子宮内膜への影響などにより胚の着床障害や流産への影響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)。また、生殖補助医療の発展により様々な検査や治療がオプションとして追加されるようになりました。しかし、治療開始周期あたりの妊娠率は 2010 年から 2022 年で若干の上昇を認めたものの、加齢による妊娠率の低下傾向に対して大きな改善を得るには至っていません(図 3)。

ART妊娠率・生産率・流産率 2022

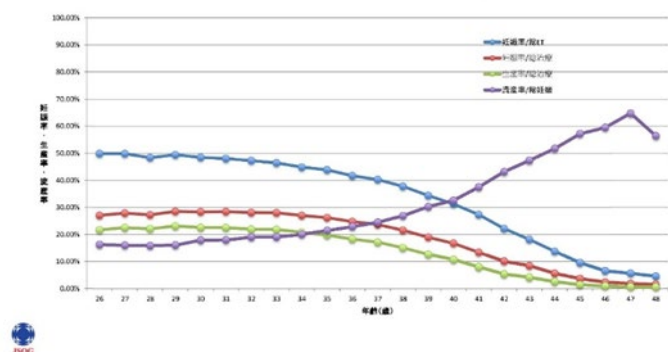


図 2 年齢別生殖補助医療の治療成績

わが国における生殖補助医療による治療成績を示した
 (https://www.jsog.or.jp/activity/art/2022_JSOG-ART.pdf)
 日本産科婦人科学会 ART データブック 2022
 加齢に伴い(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

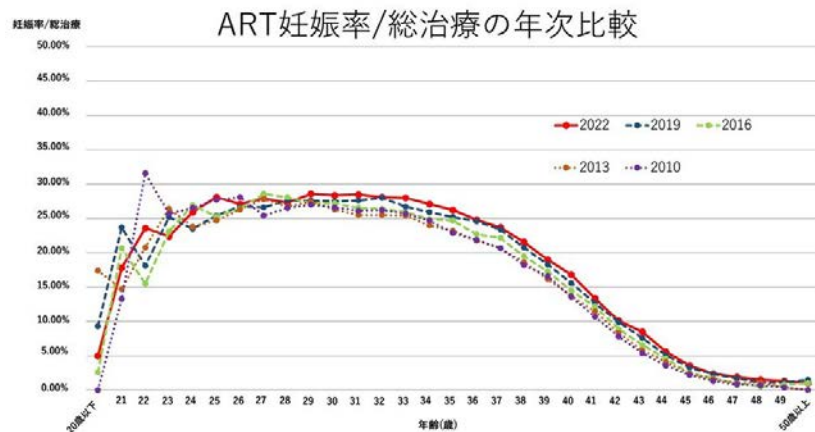


図 3 生殖補助医療の治療成績の年次比較

わが国における生殖補助医療による治療成績について、各年の日本産科婦人科学会 ART データブックを参考に図示化し、比較を行った。
 (https://www.jsog.or.jp/activity/art/2022_JSOG-ART.pdf)
 日本産科婦人科学会 ART データブック 2022, 2019, 2016, 2013, 2010)。
 近年、若干の成績改善を認めるものの、加齢に伴う妊娠率の低下傾向は持続している。

4) 女性は年齢が上昇すると赤ちゃんの死亡率が上昇する傾向があります。

日本において、近年は周産期死亡率(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)も大きく改善していますが、女性の年齢が上昇すると、周産期死亡率は上昇する傾向があります。もっとも、周産期死亡率が低いのは、25～34 歳です(図 4)。

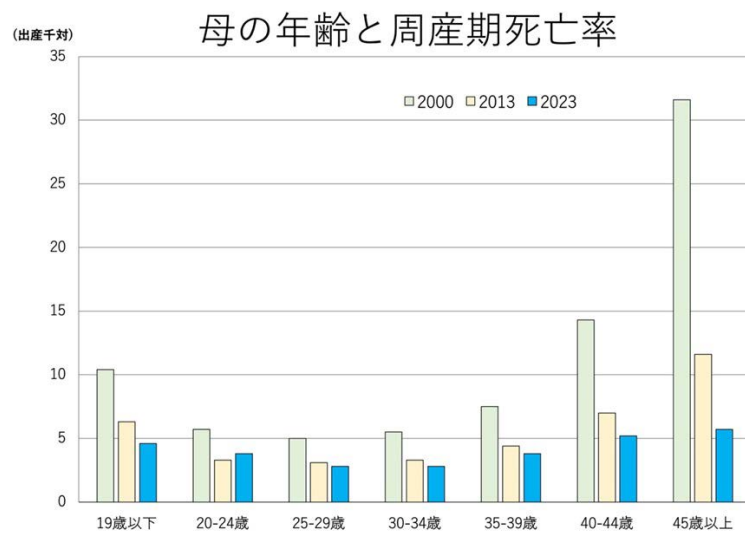


図 4 母の年齢と周産期死亡率

わが国における周産期死亡率について、各年の厚生労働省人口動態統計を参考に図示化し母の年齢による比較を行った。周産期死亡(妊娠 22 週以後の死産と早期新生児死亡の合計)
 資料:厚生労働省人口動態統計(2000 年, 2013 年, 2023 年)

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)。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的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。

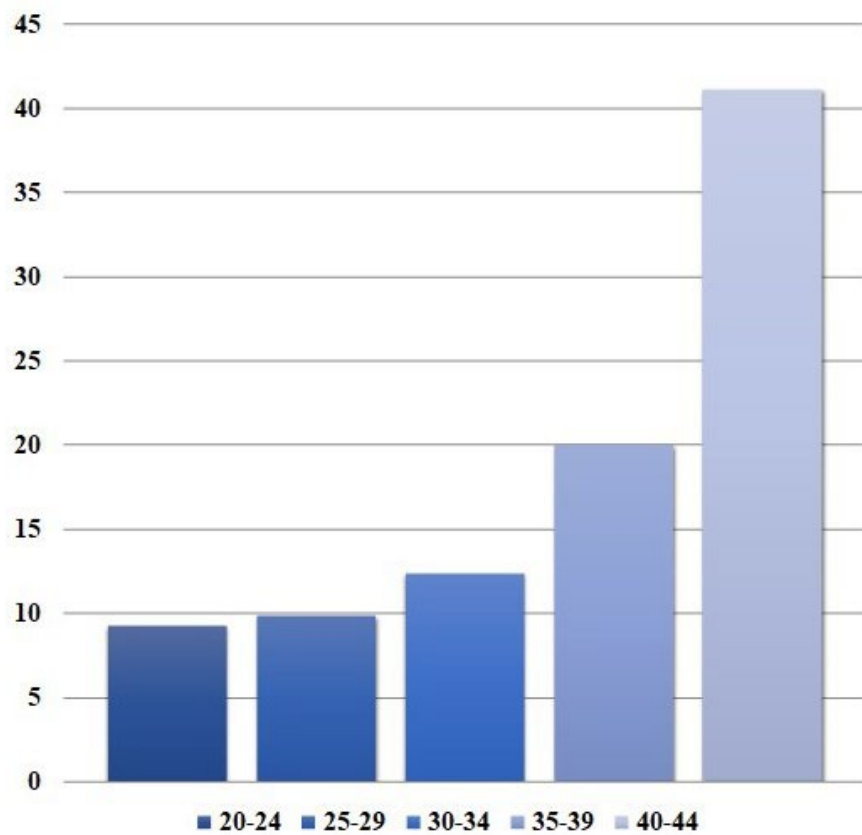
50 歳前後で閉経するまでに卵子数は減少し、しかも残っている卵子も加齢とともに妊娠能力がなくなるのであって、月経がある限り妊娠できるわけではありません。

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、流産率もよくなるという報告もあり、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。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。



Andersen et al. BMJ 2000をもとに作成した

図1 女性の年齢別流産率

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？

女性の妊娠率は年齢とともに低下し、特に 35 歳を超えると自然妊娠や体外受精(IVF)においても成功率が低下します。これは、卵巣内にある卵子の「数(量)」だけでなく「質」にも加齢の影響が及ぶためです。卵子の質が低下することで、受精率、胚の発育、着床率がすべて低下し、加えて染色体異常による流産や胎児異常のリスクが高まります。残念ながら、卵子の質の低下を防ぐ方法はないのが現状です。

卵子は女性が胎児の時にすでに作られており、生まれた時点で約 200 万個の卵子(正確には卵母細胞)を保有しています(図 1)。その後、思春期までにその数は 30 万個程度にまで減少し、さらに年齢とともに急速に減少していきます。排卵されるのはごく一部であり、生涯の内で 400~500 個(1%以下)にすぎません。また、37 歳を過ぎると卵子数の減少が加速し、1,000 個以下になると閉経します。

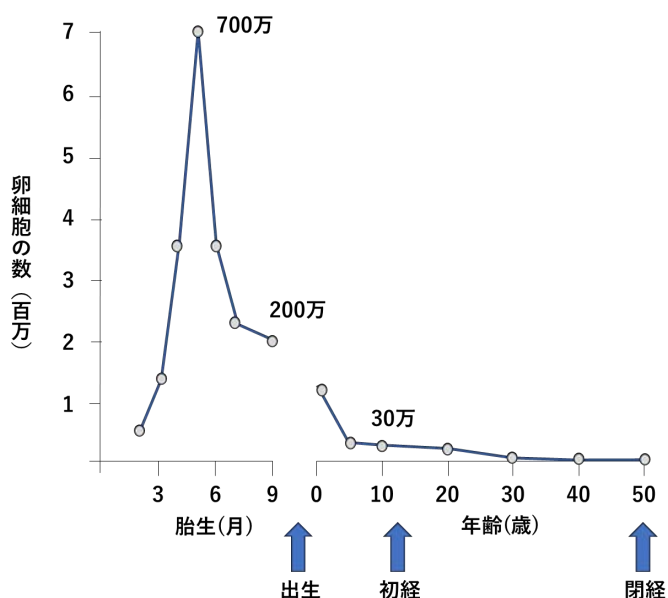


図 1 年齢による卵細胞数の変化

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)をもとに図を作成。

こうした卵子数の減少に加えて、加齢に伴う卵子の質的な劣化が、妊孕力(妊娠する力)の低下に大きく関わっています。特に問題となるのが、卵子の染色体異常です。体の細胞は 46 本の染色体を持っていますが、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 本の染色体を持つようになります。加齢により、この分裂の際の染色体分配エラー(不分離)が起こりやすくなると考えられています(図 2)。その結果、受精卵の染色体数が異常となり、流産や胎児の染色体異常(例: ダウン症など)を引き起こす原因になります。

この原因の一つとして、加齢に伴い減数分裂を制御するタンパク質(コヒーシンなど)が劣化するためであると考えられています。

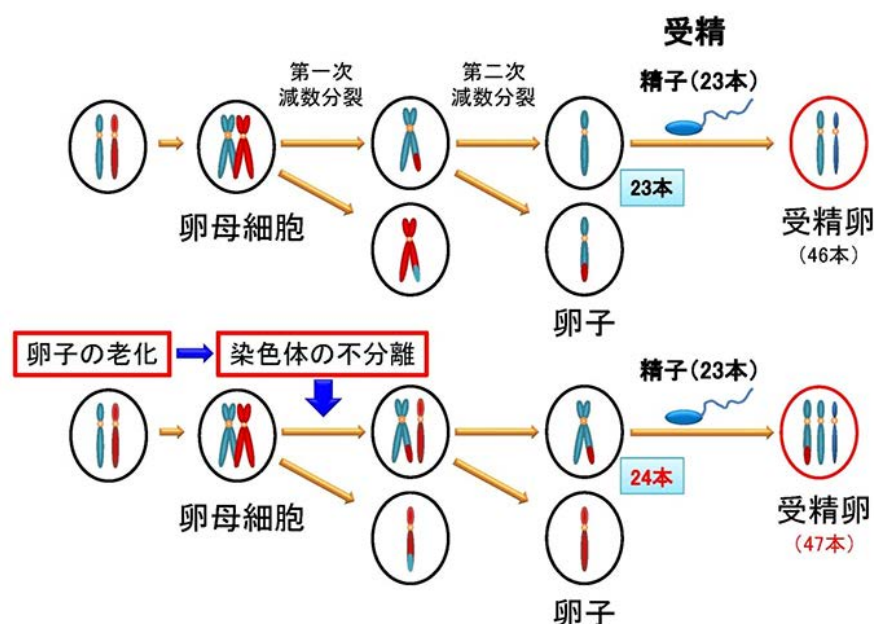


図2 染色体の不分離による卵子の染色体異常

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本となる。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るが、染色体の不分離の起こった卵子の染色体は24本となる。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る。

さらに、卵子の質の低下には染色体異常だけでなく、他にも複数の要因が関与しています。たとえば、ミトコンドリアの機能低下により卵子のエネルギー産生が減少し、胚発生が不完全になることがあります。その他にも、加齢によりDNA損傷修復能力に異常が生じることも示されており、こうした要因が複合的に卵子の質を低下させます。さらに、加齢に伴って卵子を取り囲む卵巣の細胞(顆粒膜細胞や卵丘細胞)の機能も低下することで、卵子の発育やホルモン応答性が損なわれることが報告されています。

加齢による妊娠率の低下が、卵子の質の低下に起因することは、卵子提供を受けた治療結果からも明らかです。自分の卵子を用いた体外受精では、年齢が上がるにつれて出産率が低下しますが、若年女性の提供卵子を用いた場合には、女性の年齢にかかわらず高い妊娠率が維持されます(図3)。これは、加齢による卵子の質の低下が主要因であることを示しています。

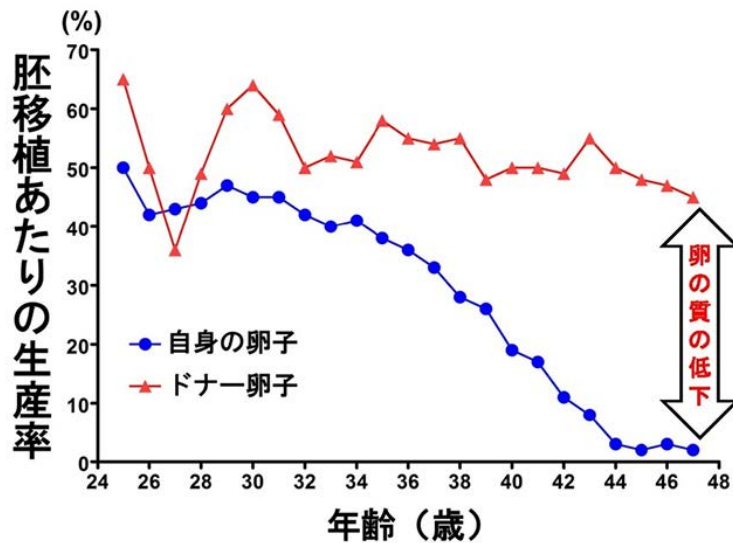


図 3 提供(ドナー)卵子と自身の卵子を用いた生殖補助医療による治療成績

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するが、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ない。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。

このように、加齢による卵子の質と量の低下は、自然妊娠のみならず生殖補助医療においても避け難い影響を及ぼします。近年は卵子凍結技術の進歩により、若いうちに卵子を保存して将来に備える「社会的卵子凍結」が広がりを見せています。保存した卵子は、本人が高齢になってからも使用することができ、若い卵子の質を保ったまま妊娠の可能性を残すことができます。卵子凍結に関するガイドラインや支援制度も整備が進みつつあり、今後ますます重要な選択肢の一つとなると考えられます。妊娠を希望する女性にとって、年齢と卵子の状態を正しく理解し、カップルで将来の妊娠や治療計画について早い段階から話し合うことが望ましいでしょう。

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。精子の数や運動性が少しずつ低下したり、精子の DNA の損傷が増えたりすることがあります。これにより、受精しても胚の発育がうまくいかず、流産につながる可能性があります。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) 精液所見・精子の DNA や染色体に対する影響

加齢によって生じるさまざまな要因は、精液所見に影響を及ぼすと考えられます。具体的には、精液量は加齢とともに減少することが知られています。大規模な研究では、精液量の減少が平均 35.5 歳から顕著になると報告されています。そのため精子数も年齢とともに減少すると考えられています。また加齢に伴い、精子の運動率が低下するという報告が複数あります。ある研究では 5 年ごとに 1.2% の低下が報告されており、他の研究では、50 歳以上の男性では前進運動率が 40～50 歳の男性と比べて半分にまで低下していると報告されています。

また、加齢によってさまざまなメカニズムを通じて精子の DNA の断片化率(DNA fragmentation index: DFI)が上昇することが知られています。ある研究では 50 歳以上の男性で DFI が 30 歳未満に比べて 4.58 倍高いと報告されており、DFI が 30%以上の方の割合は 50 歳以上で 30%、30 歳未満では 14.7%とされています。また、女性と同様に男性の加齢も染色体異常のリスク上昇と関連があると考えられています。

2) 生殖補助医療(体外受精・顕微授精)の結果に与える影響

上記のとおり、男性の加齢に伴い精子の質が低下し、生殖補助医療のアウトカムにも影響が出ることは知られています。複数の研究結果をまとめた研究(メタ解析)では、男性の年齢が 40 歳未満の場合はそれ以上と比較し、臨床妊娠率および生児出産率は有意に高かったという結果が認められました。また、男性年齢が 50 歳未満の場合、それ以上と比較して胚盤胞形成率が有意に高かったという結果が認められました。これらの結果は、上記の精子の DNA 断片化や精子の染色体異常が関連していると考えられます。

しかし、男性側の生活指導や治療介入、および近年の生殖補助医療および精子選別の技術の進歩により、高齢男性であっても運動精子を認めれば妊娠・出産を期待できます。

3) 流産や生児に与える影響

男性の加齢が自然流産に与える影響について調べたメタ解析によると、年齢層別(30-34 歳、35-39 歳、40-44 歳、45 歳以上)の流産リスクは徐々に増加するという結果でした。また、初期流産について調査した研究では、男性年齢が 45 歳以上の群における初期流産率は他の群では有意な差がみられなかったのに対し、有意に高かったという結果でした。生まれてくる児の健康については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。

執筆者一覧(敬称略・五十音順)

東 幸弘	鳥取大学医学部附属病院女性診療科
市川 智子	日本医大附属病院女性診療科・産科
伊藤 歩	東邦大学医療センター大森病院産婦人科
岩佐 武	徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野
小野 政徳	東京医科大学産科婦人科学分野
折出 亜希	島根大学医学部産科婦人科
鏡 京介	金沢大学附属病院産婦人科
梶村 慈	長崎大学病院産婦人科
北原 慈和	群馬大学医学部産婦人科
桑原 慶充	日本医科大学付属病院産婦人科学教室
小林 秀行	東邦大学医学部泌尿器科学講座
齊藤 和毅	東京科学大学医学部周産女性診療科
白澤 弘光	秋田大学医学部附属病院 産科婦人科
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
竹島 徹平	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
田村 功	山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
千葉 公嗣	神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器講座
左 勝則	自治医科大学産科婦人科
辻 俊一郎	滋賀医科大学産科学婦人科学講座
辻村 晃	順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科
中村 智子	名古屋大学医学部附属病院産婦人科
原田 美由紀	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座
福原 理恵	弘前大学医学部附属病院 産科婦人科
山田 満稔	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
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

生殖医療 Q&A

2025 年 9 月

作成:一般社団法人 日本生殖医学会 広報・ダイバーシティ委員会

©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。