

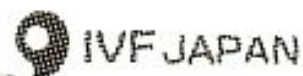
第250回 広島市臨床産婦人科医会研修会

2012年3月15日

生殖医療の現況と今後の展望

IVFなんばクリニック

中岡義晴



②

現在の女性の社会的背景

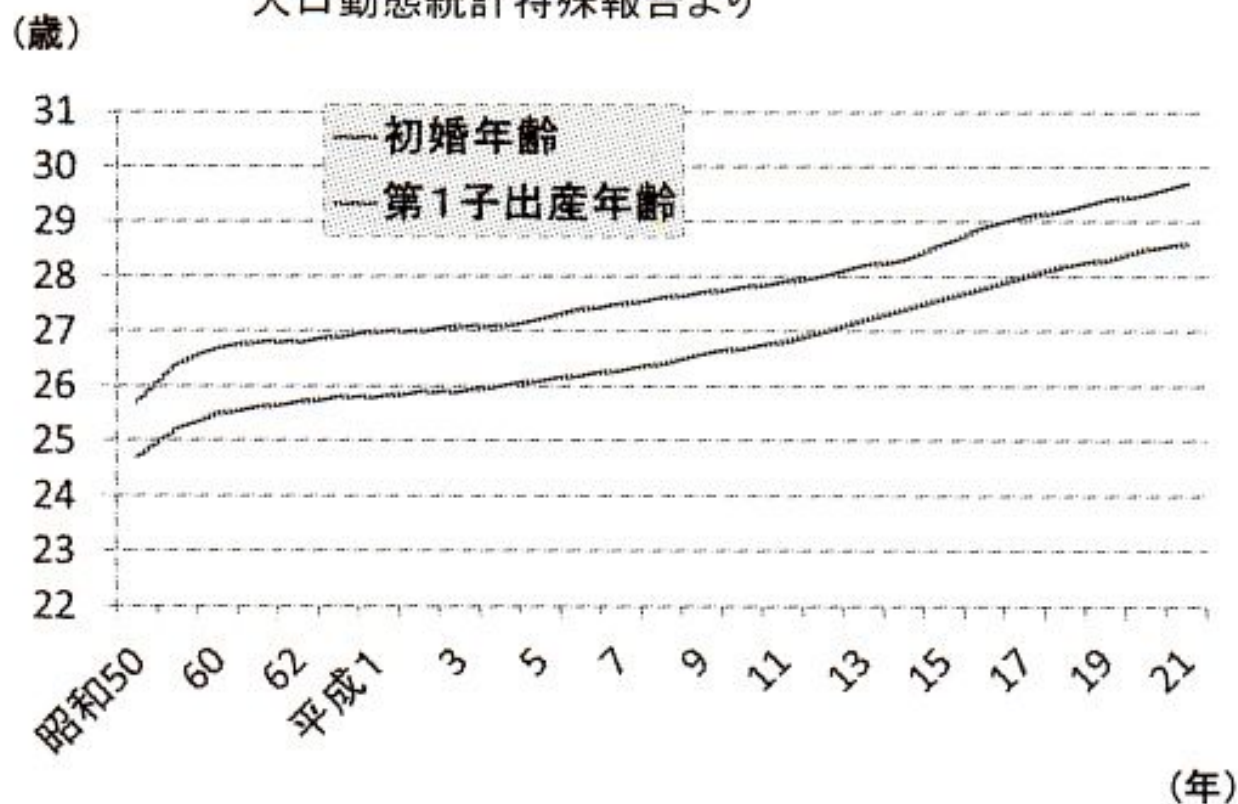
晩婚化、晩産化

- ・生殖年齢女性(特に25-34歳)の就業率↑
- ・職場環境悪化
- ・核家族化
- ・育児支援体制の不十分
- ・妊娠に対する間違った情報、無知

女性の初婚年齢、第1子出産年齢

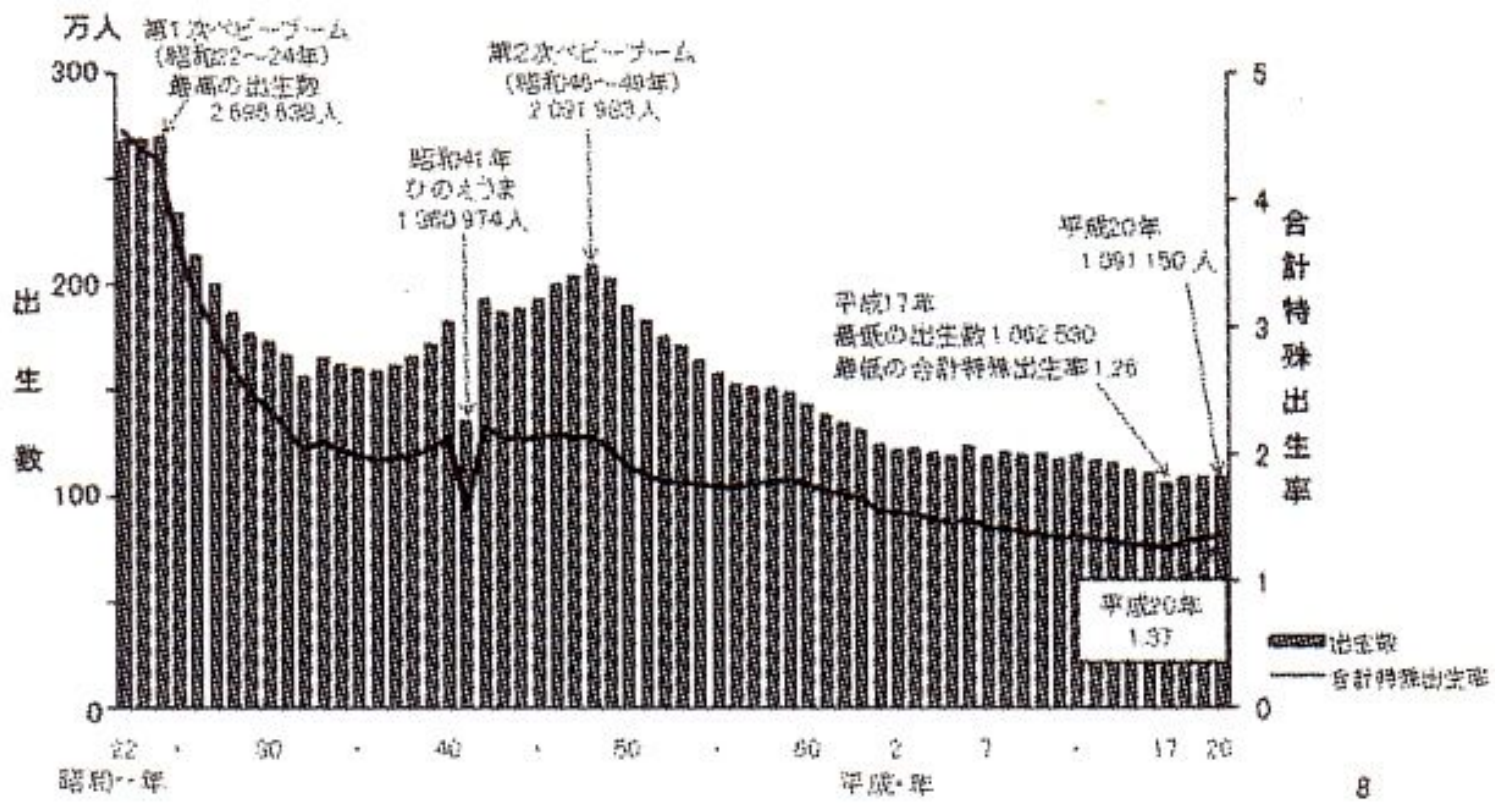
3

厚生労働省 平成22年度「出生に関する統計」の概略、
人口動態統計特殊報告より



4

出生数の年次推移

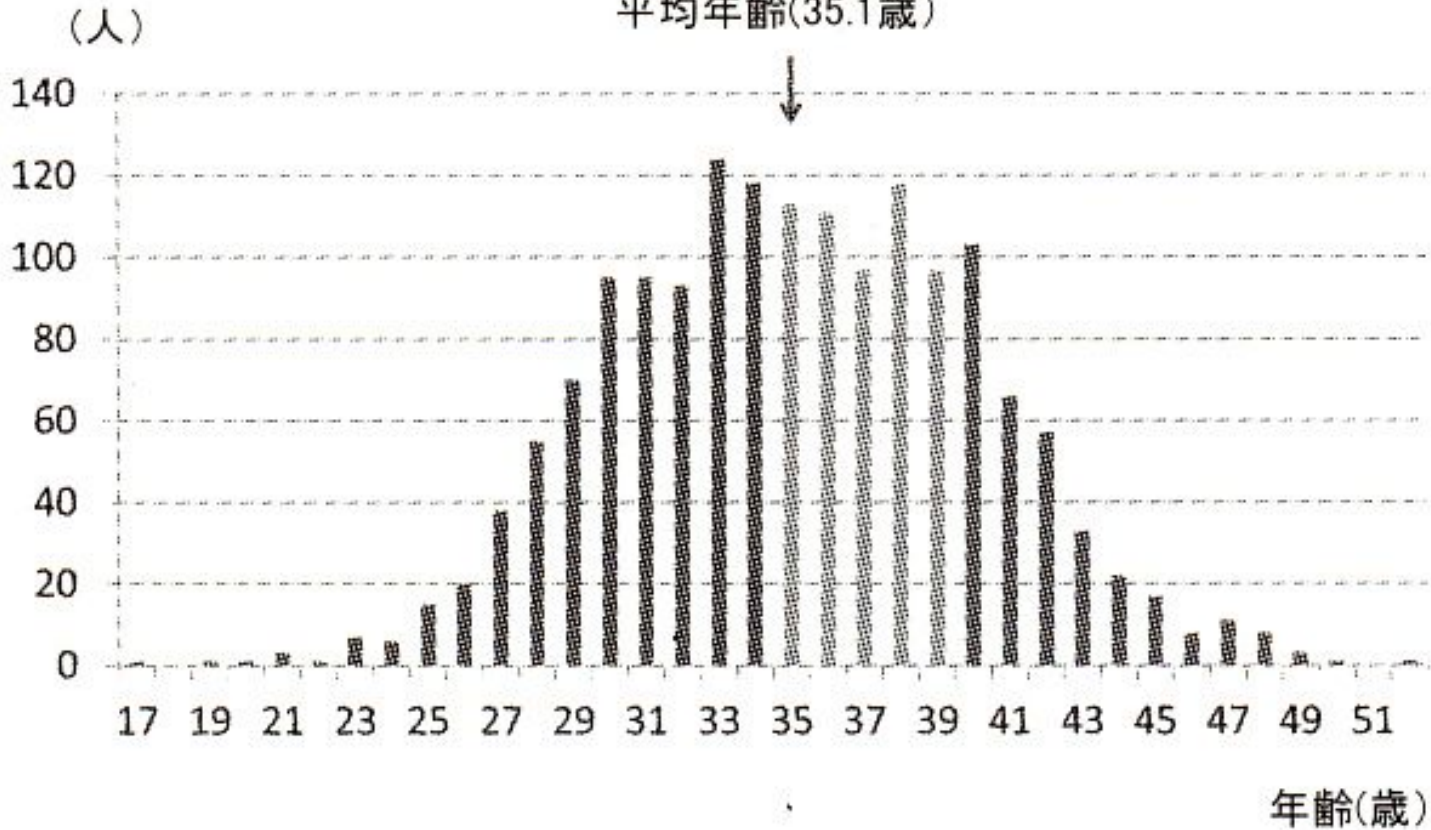




当院初診女性年齢分布

H23年:1,611人

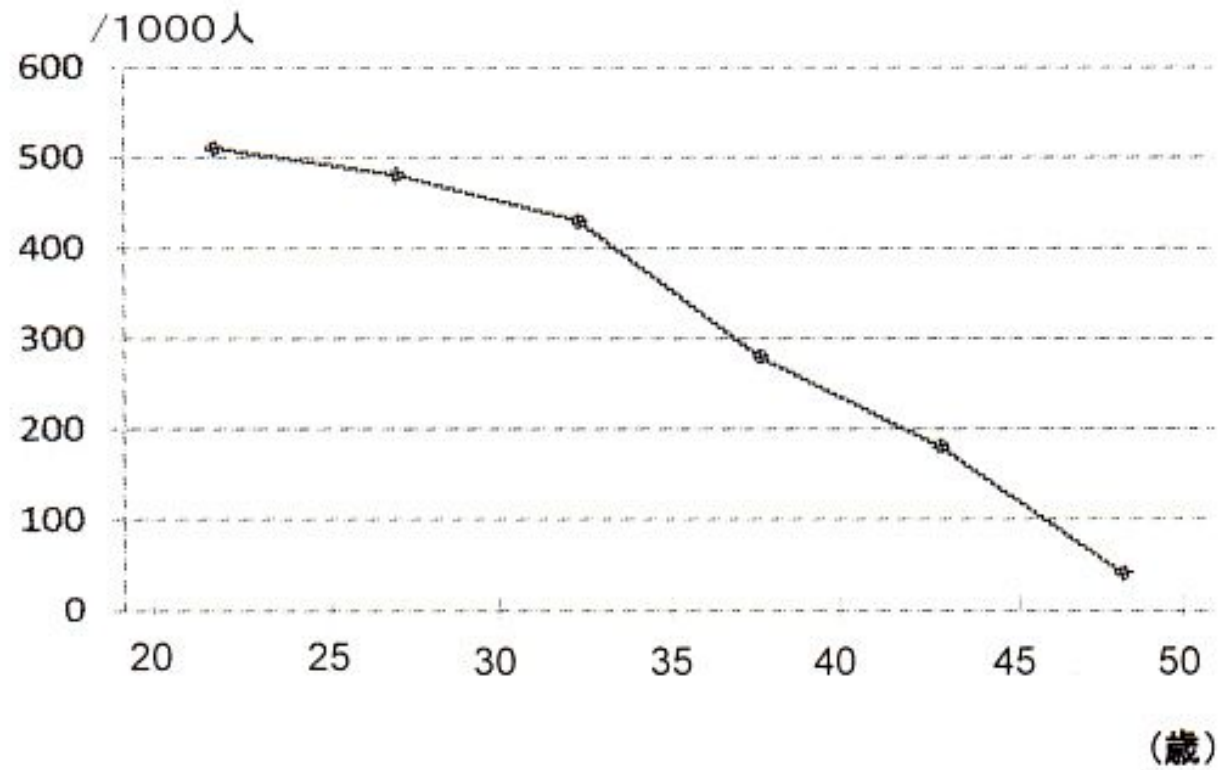
平均年齢(35.1歳)



⑥

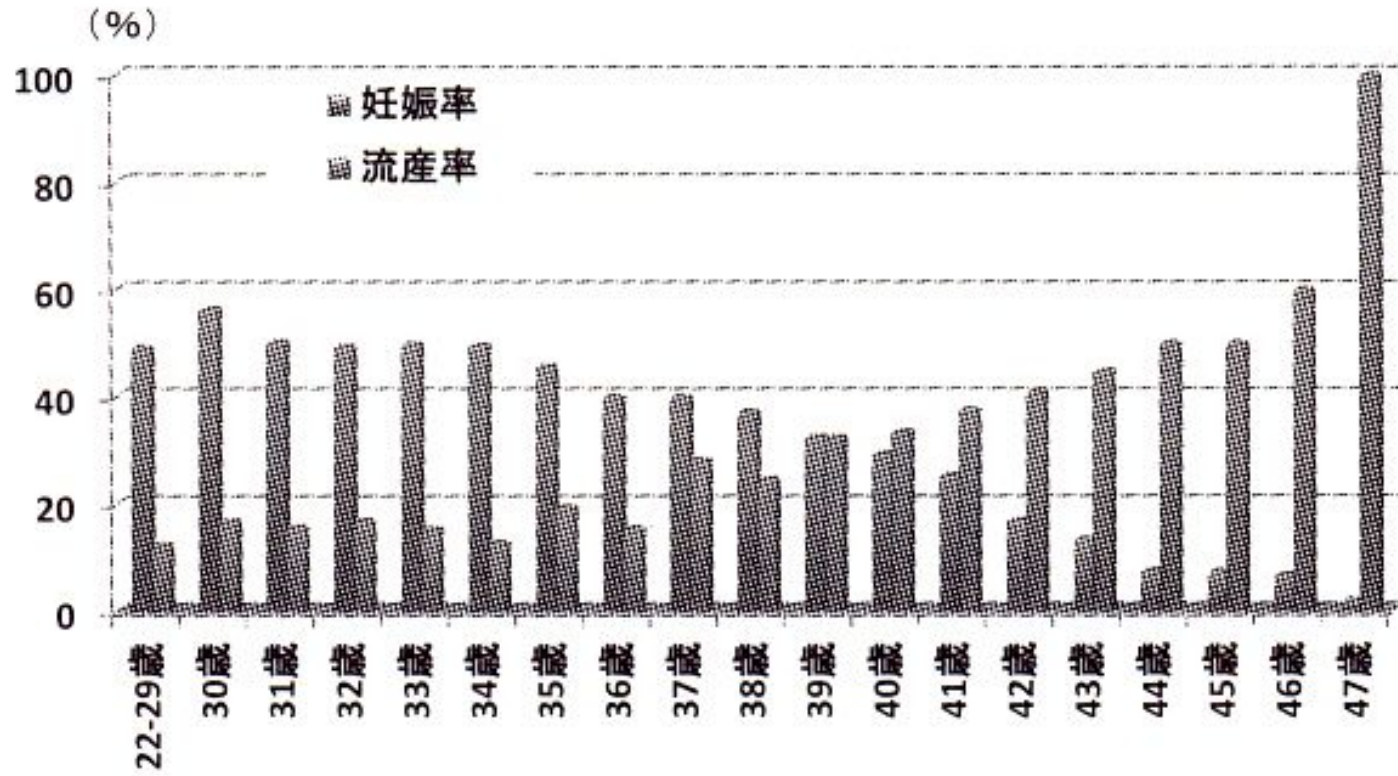
女性年齢による妊孕能の変化

Menken et al. 1986



当院での体外受精における年齢別の妊娠率、流産率

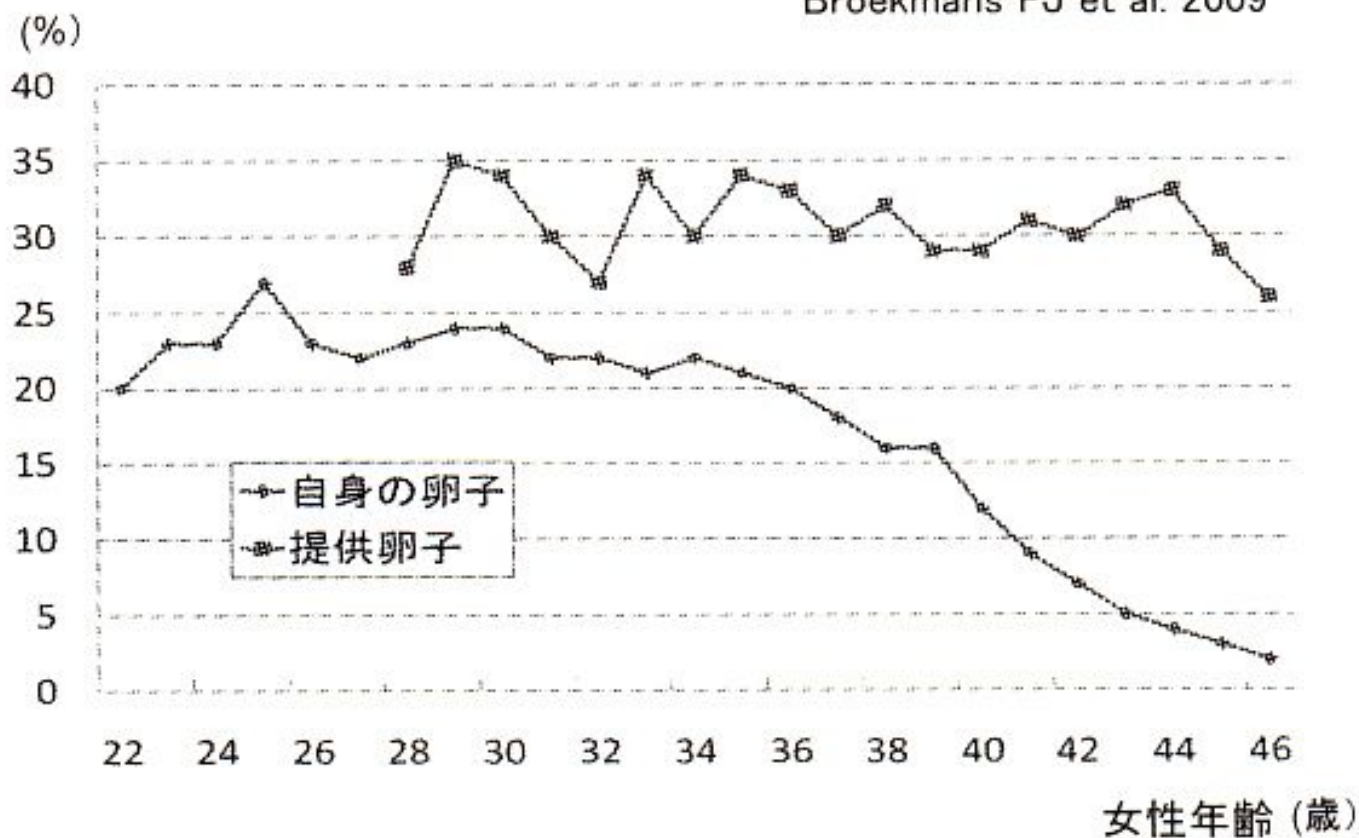
⑦



卵子提供における年齢と妊娠率

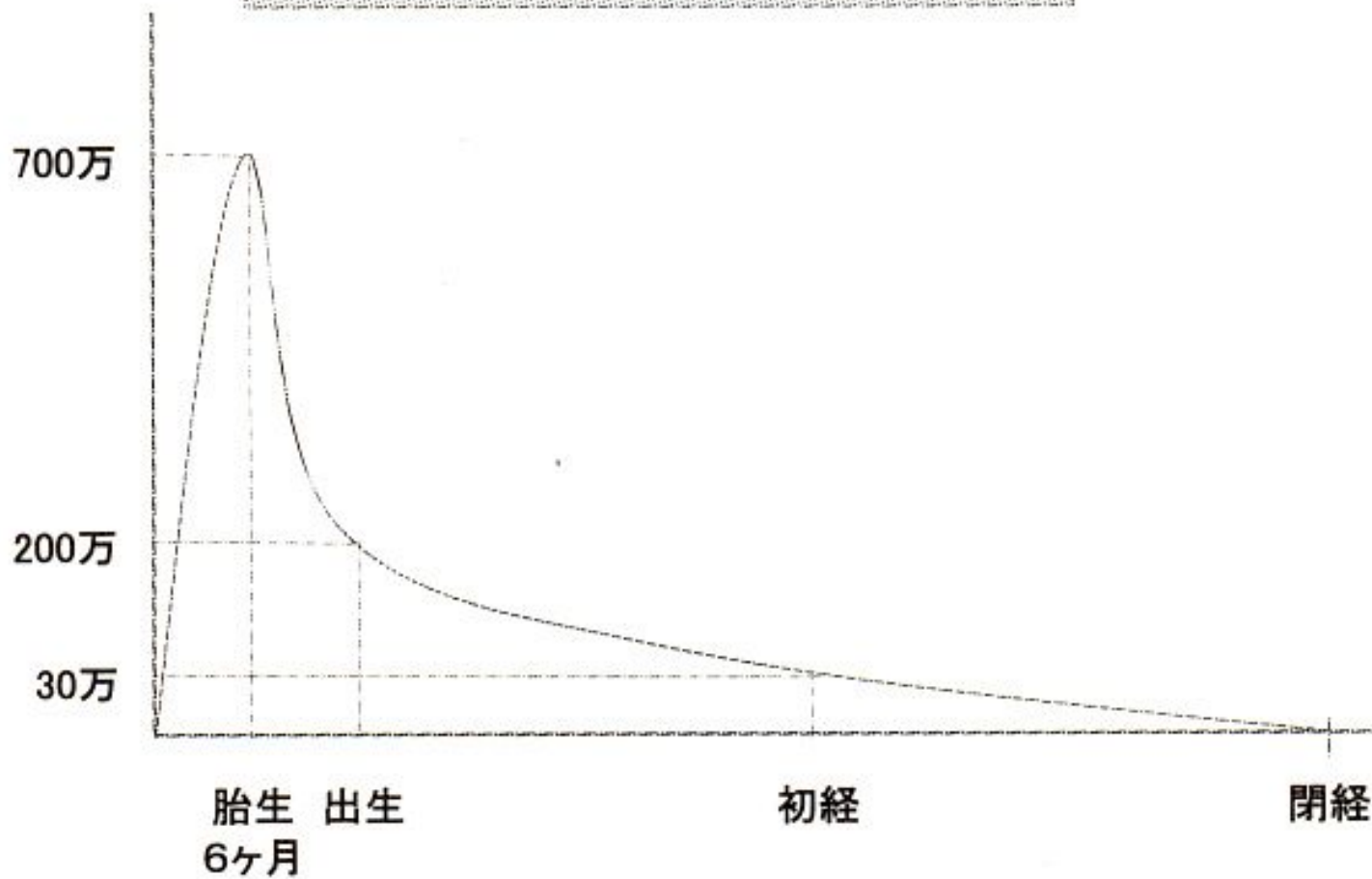


Broekmans FJ et al: 2009



⑨

卵子数の推移



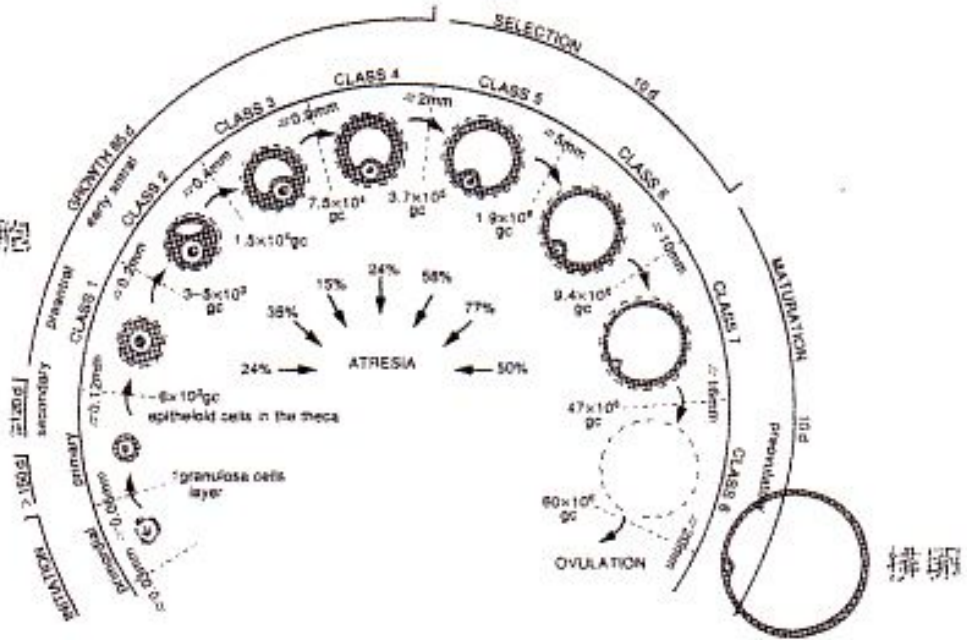
卵胞发育过程

Gougeon A: Human Reprod, 1986

約3ヶ月で排卵

胞状卵胞

前胞状卵胞



不妊検査



卵管因子

卵巣因子

子宮因子

内分泌因子

男性因子

HSG

ホルモン検査
FSH,LH,
E2,P4
AMH
USG

USG
MRI

甲状腺機能
PRL
糖尿病

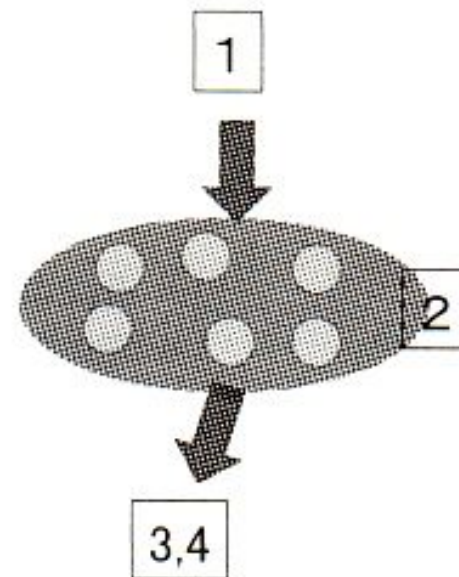
精液検査

12

卵巣予備能の評価

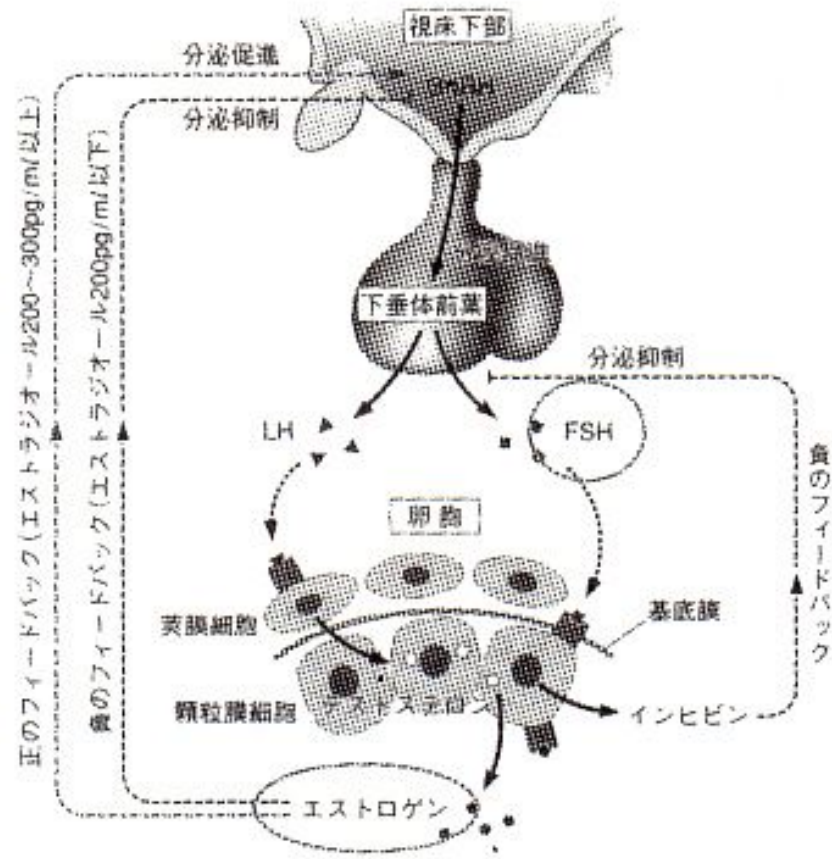
卵巣予備能: 卵巣に残っている卵胞数
(卵巣刺激による反応性)

- 1) FSH
- 2) 胞状卵胞数(antral follicle count, AFC)
- 3) AMH(抗ミュラー管ホルモン)
- 4) E2



視床下部・下垂体・卵巣ホルモン調節

13



14

卵巢機能低下症

月経3日目前後

FSH値 ≥ 11 mIU/ml

E2値 ≥ 50 pg/ml以上

15

胞状卵胞のUS所見

胞状卵胞 : 2-8mmの小卵胞



卵胞数多い



卵胞数少ない

胞状卵胞数による卵巣機能評価

Grumman 2006



胞状卵胞: 2-8mmの小卵胞

胞状卵胞数	評価
3個以下	非常に低下
4-7個	低下
8-11個	軽度低下
12個以上	正常

17

抗ミュラー管ホルモン

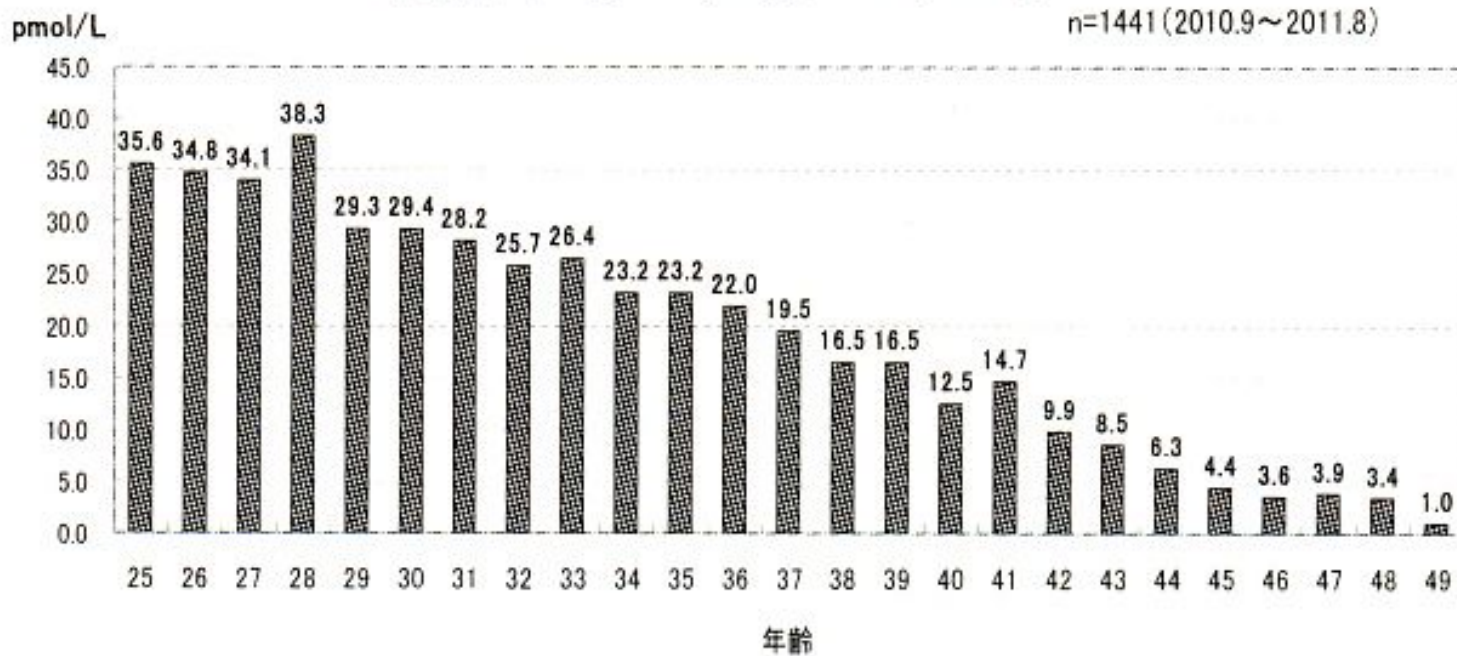
(Anti-Müllerian Hormone: AMH)

- ・分子量: 140kDa 糖タンパク
- ・胎生期に発現、セルトリ細胞で産生
ミュラー管の退行を促進
男児として生殖器を形成する役割
- ・前胞状卵胞と胞状卵胞の顆粒膜細胞より分泌
(原始卵胞には存在しない)
原始卵胞の発育抑制、胞状卵胞のFSHに対する
感受性の抑制に関わる
- ・月経周期に関係なく分泌

18

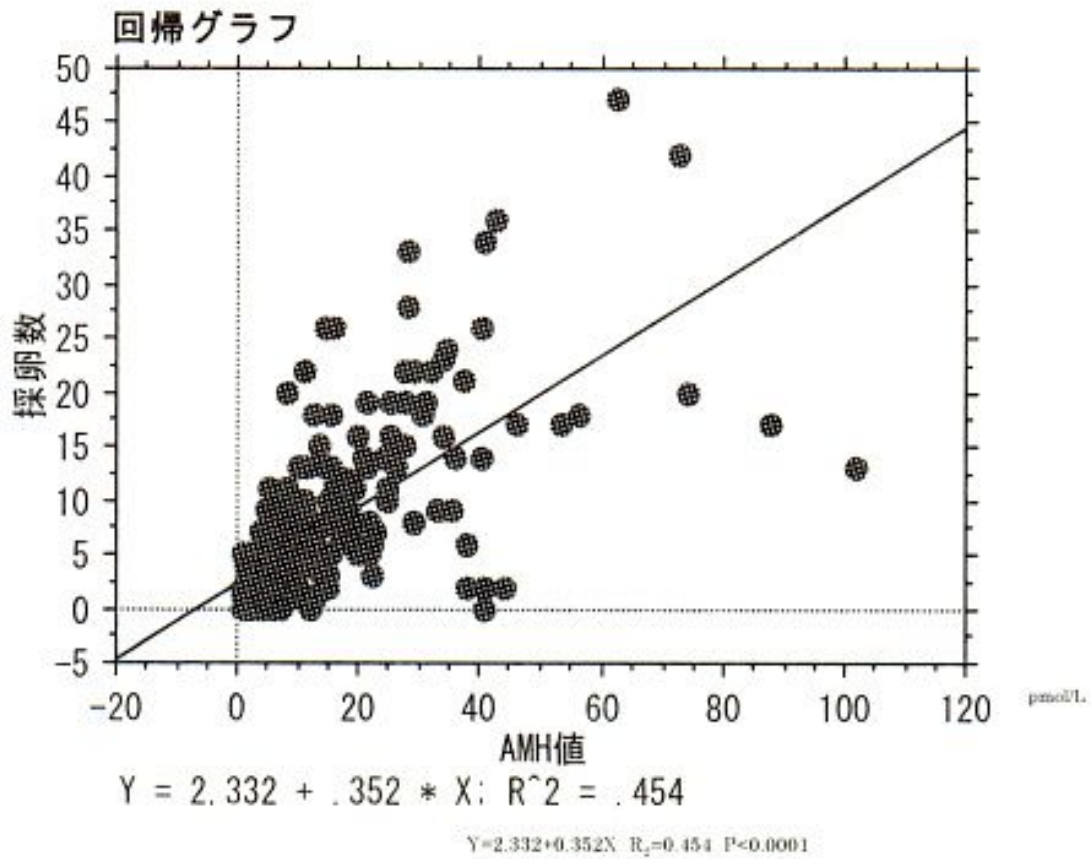
年齢別平均抗ミュラー管ホルモン (AMH)

n=1441 (2010.9~2011.8)



19

採卵数とAMHの相関



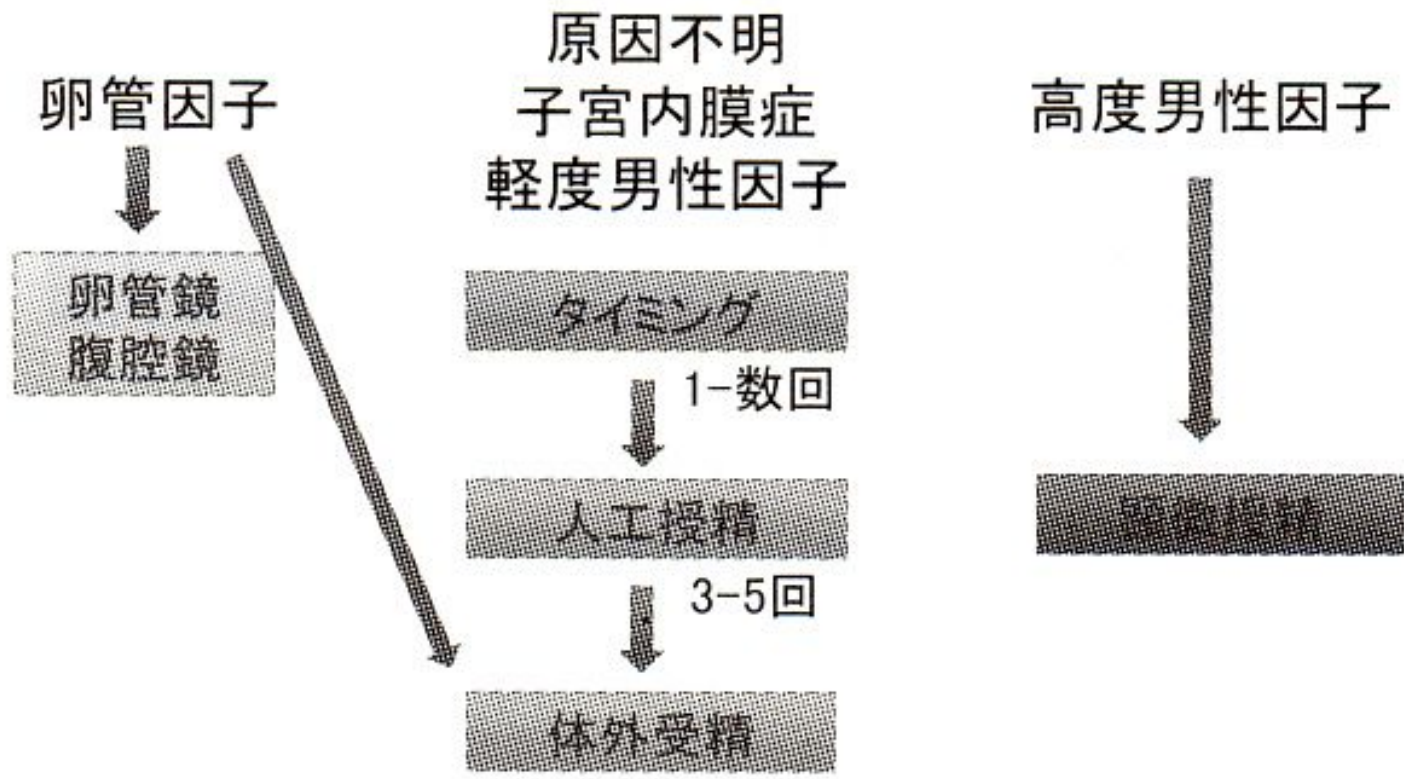
20

当院での不妊治療

21

当院での治療の流れ

ステップアップ法



22

卵巣刺激の薬剤

抗エストロゲン剤

クロミッド、セキシビット

アロマターゼ阻害剤

フェマーラ

血糖降下剤

メトフォルミン

抗プロラクチン薬

カバサール、テルロン

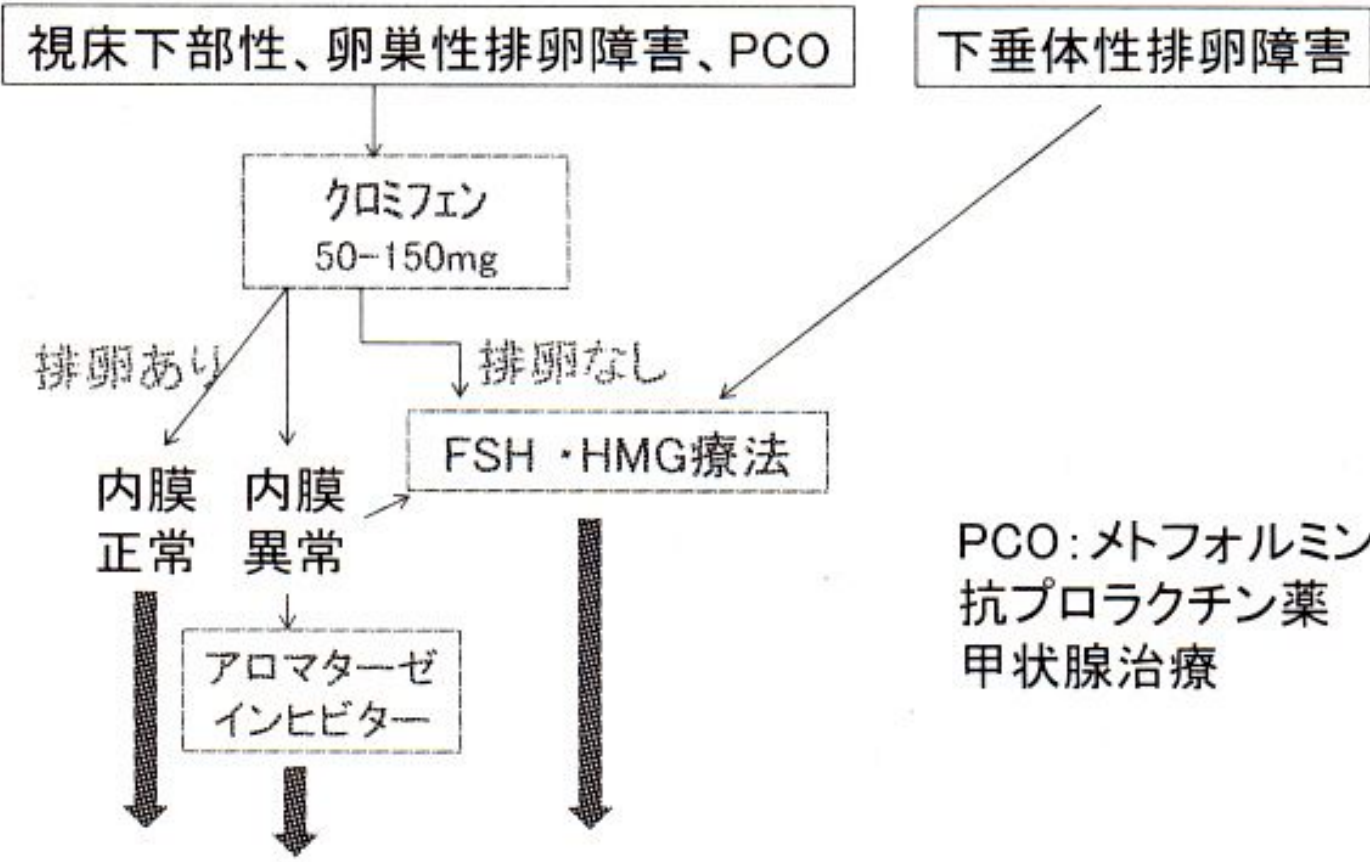
漢方薬

温経湯、当期芍薬散

FSH・HMG製剤

ゴナールFなど

一般治療における排卵誘発



PCO: メトフォルミン
抗プロラクチン薬
甲状腺治療

24

FSH・HMG製剤

下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモン

尿由来HMG(FSH)製剤

* 安価

遺伝子組み換え型FSH
(コナーLなど)

- * 尿由来でないために、未知のウイルスの可能性がない
- * 夾雑蛋白がない。
- * 供給が安定
- * 単位重量あたりの活性が高い
- * ロット間のばらつきが少ない

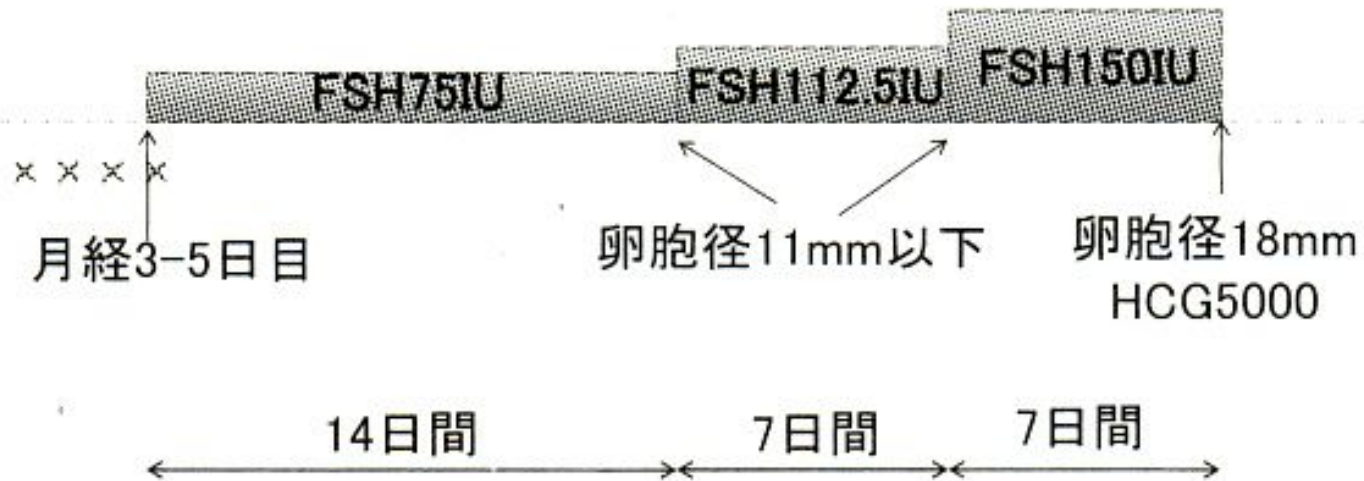
内服剤無効例に対する排卵誘発

25

低用量漸増療法

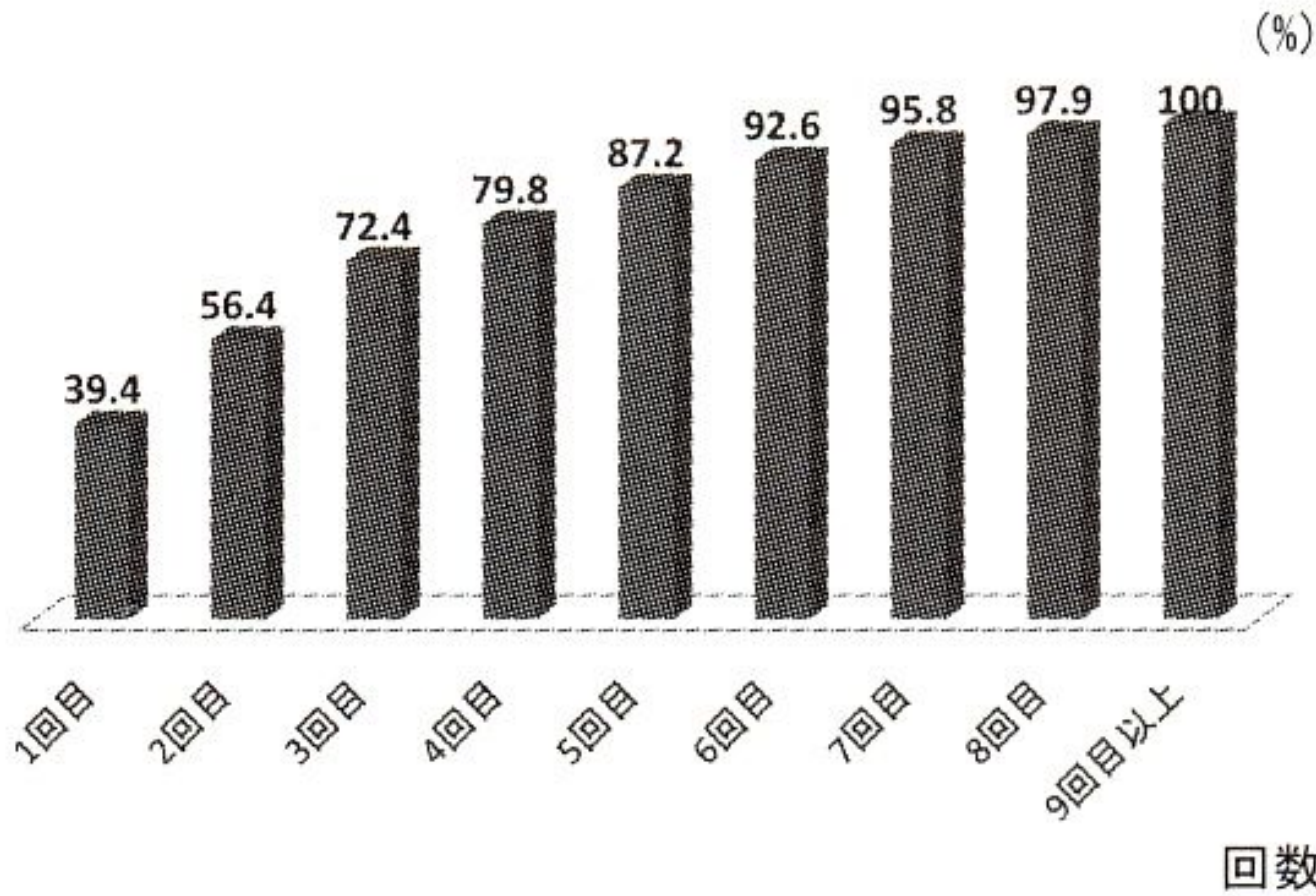
ペン型注射剤の使用

在宅自己注射が容易



26

人工授精の累積妊娠率



27



IVF JAPAN

体外受精

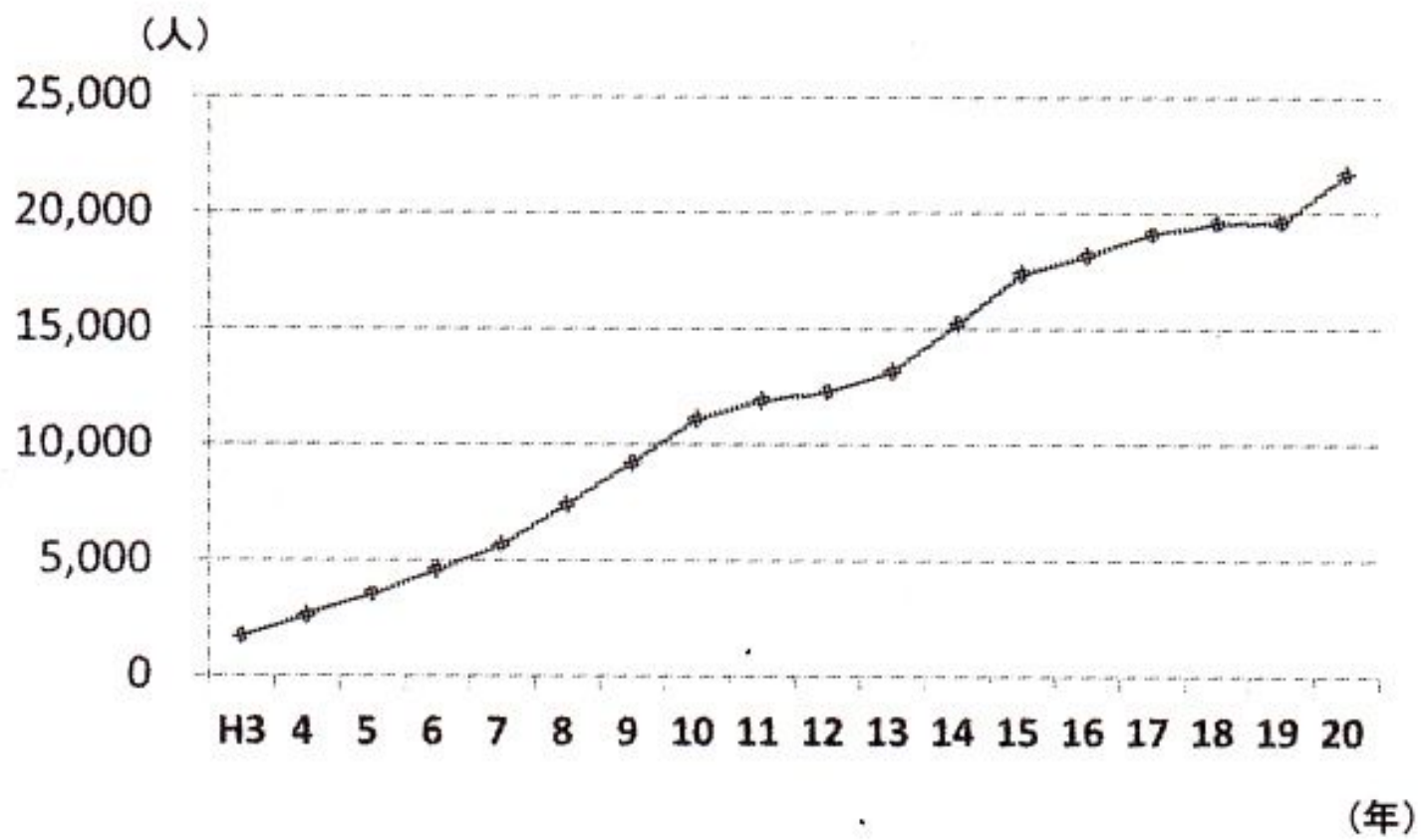
2A

体外受精の適応

- ・卵管因子
- ・男性因子
- ・排卵障害
- ・子宮内膜症
- ・免疫性不妊(抗精子抗体など)
- ・原因不明(反復人工授精不成功、高齢など)

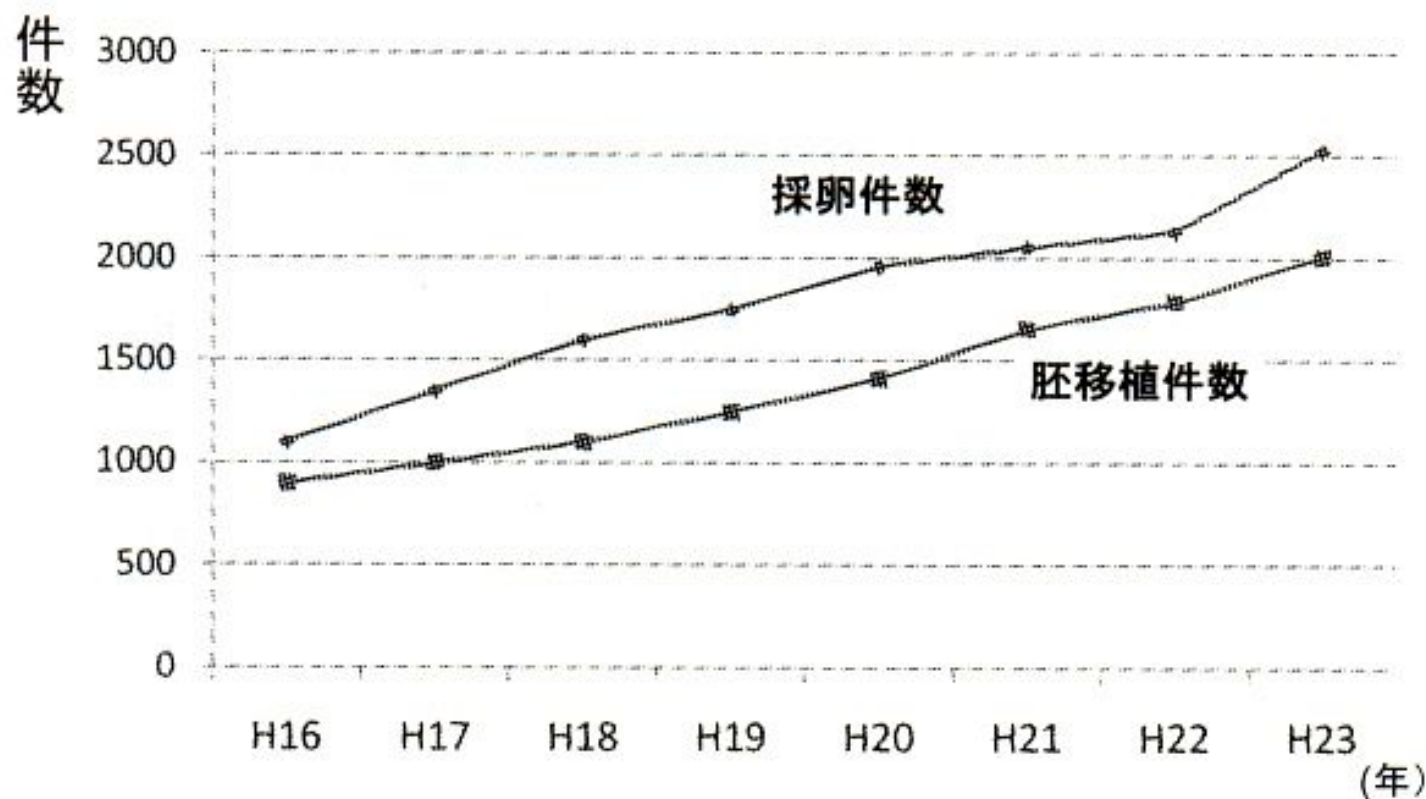
29

我が国のART出生児数の推移



当院におけるIVFの現状

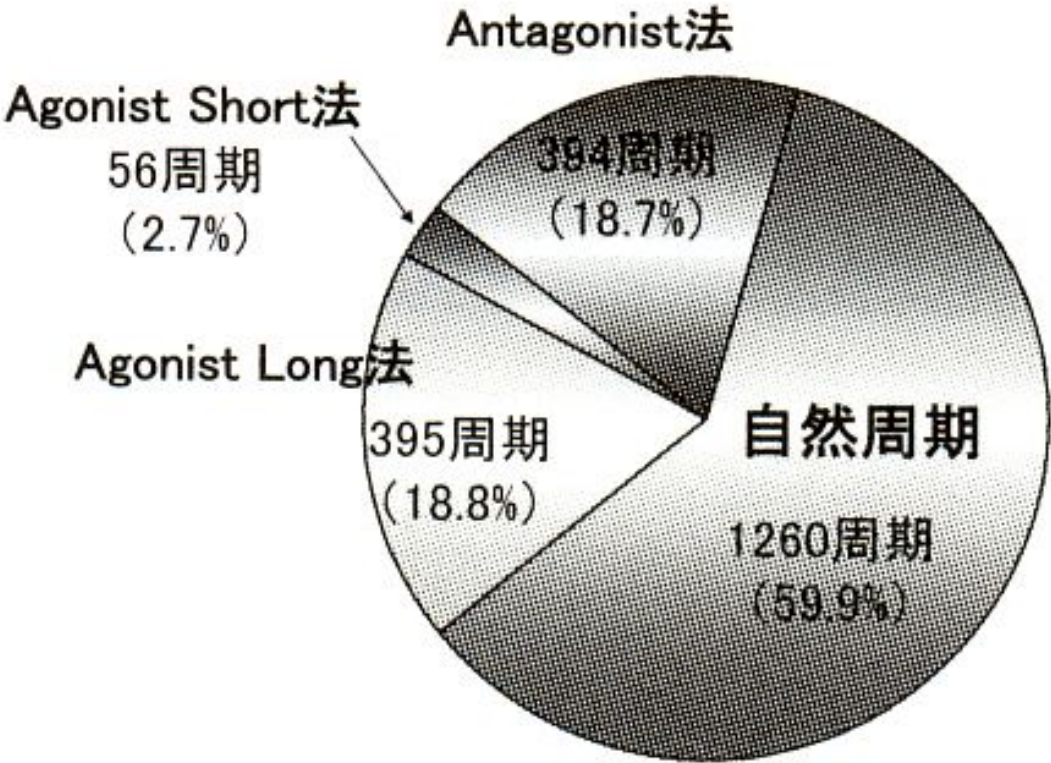
30



31

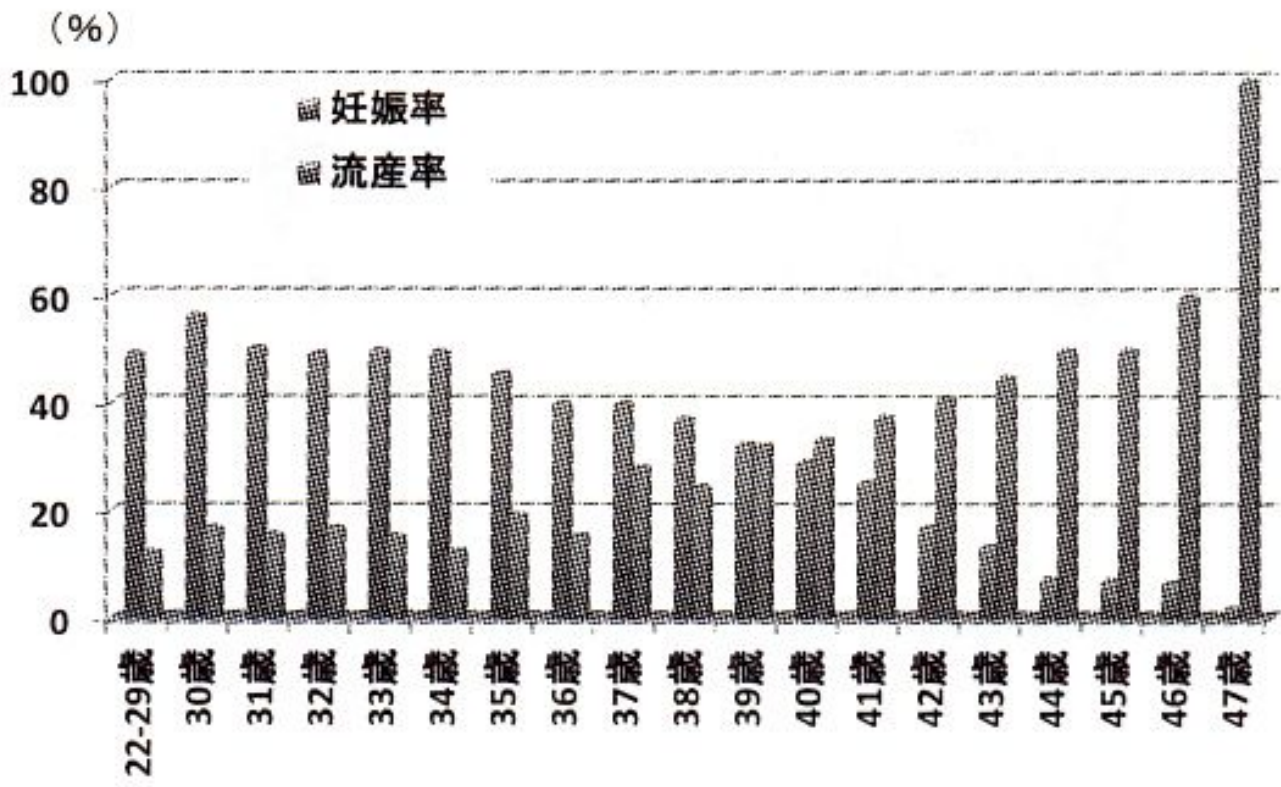
当院におけるIVF刺激法の内訳

採卵件数(2009)



32

当院での体外受精における年齢別の妊娠率、流産率



33



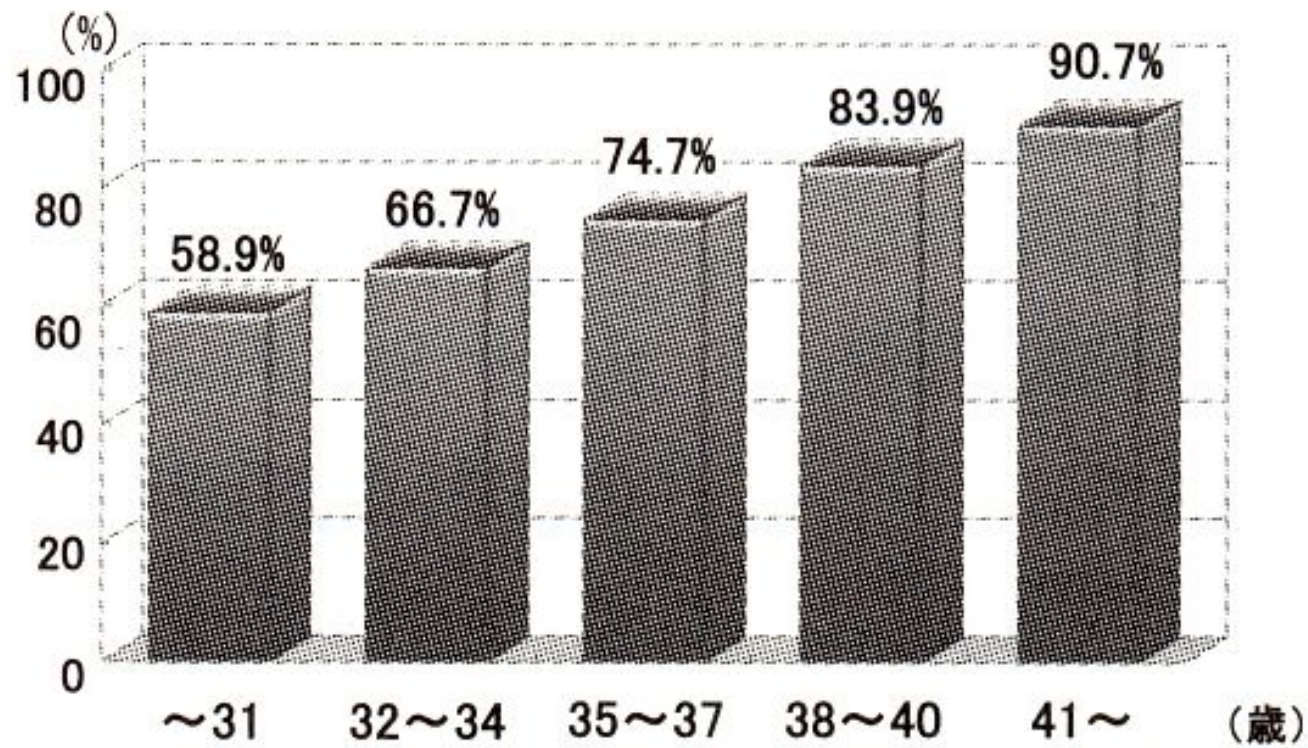
IVF JAPAN

配偶子、胚、児と染色体

34

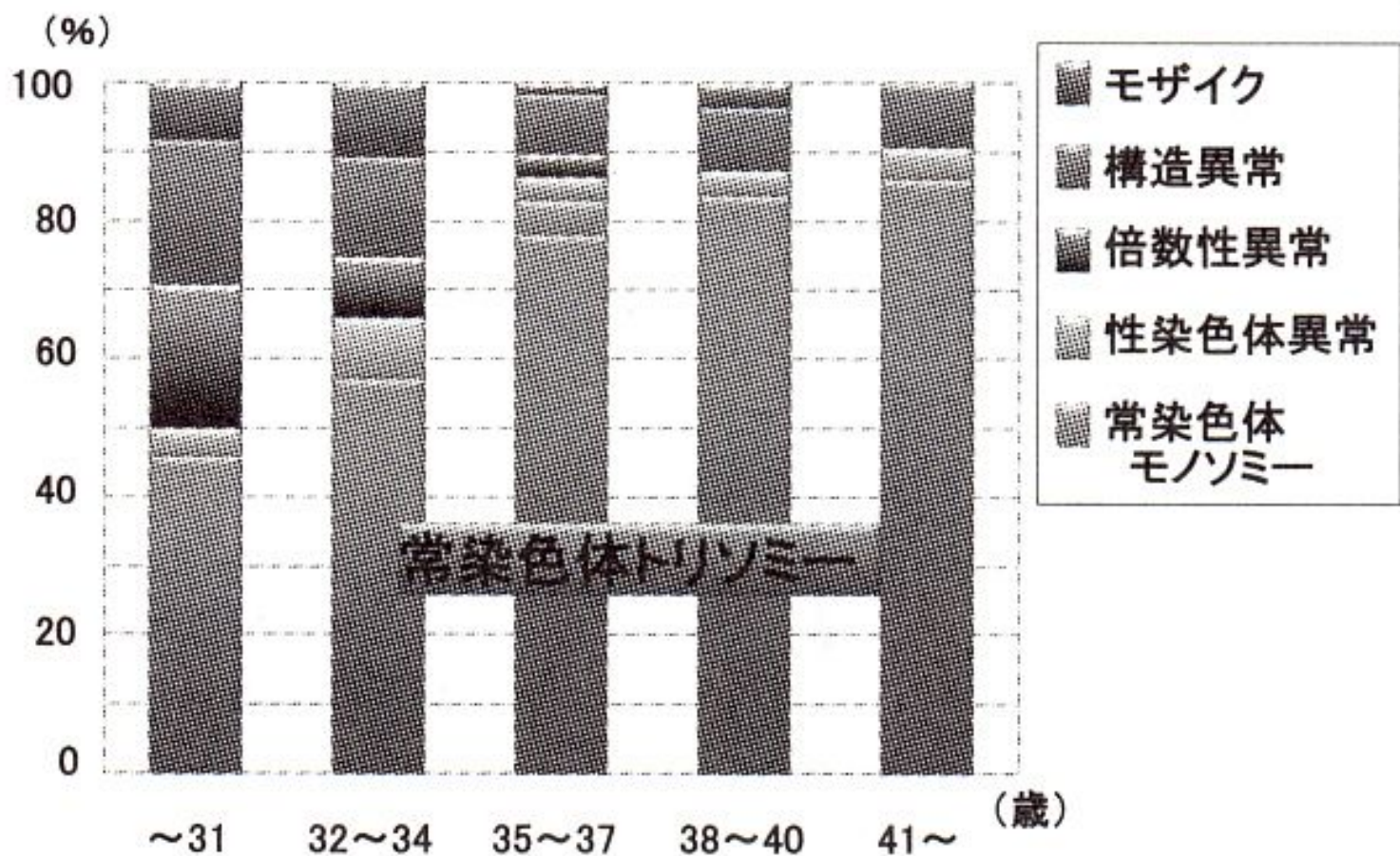
女性年齢と流産児染色体異常

(288症例)

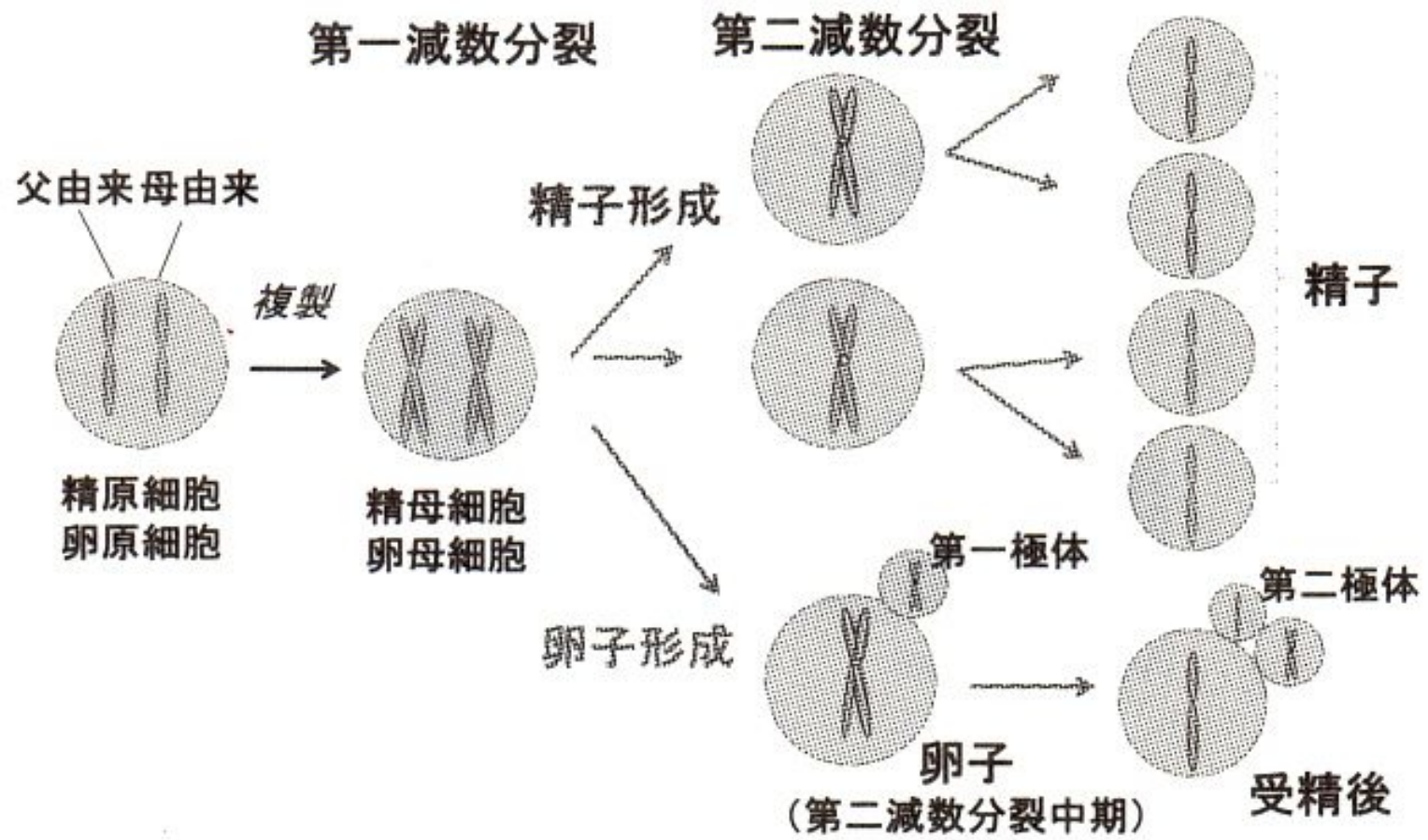


女性年齢と流産児染色体異常の内容

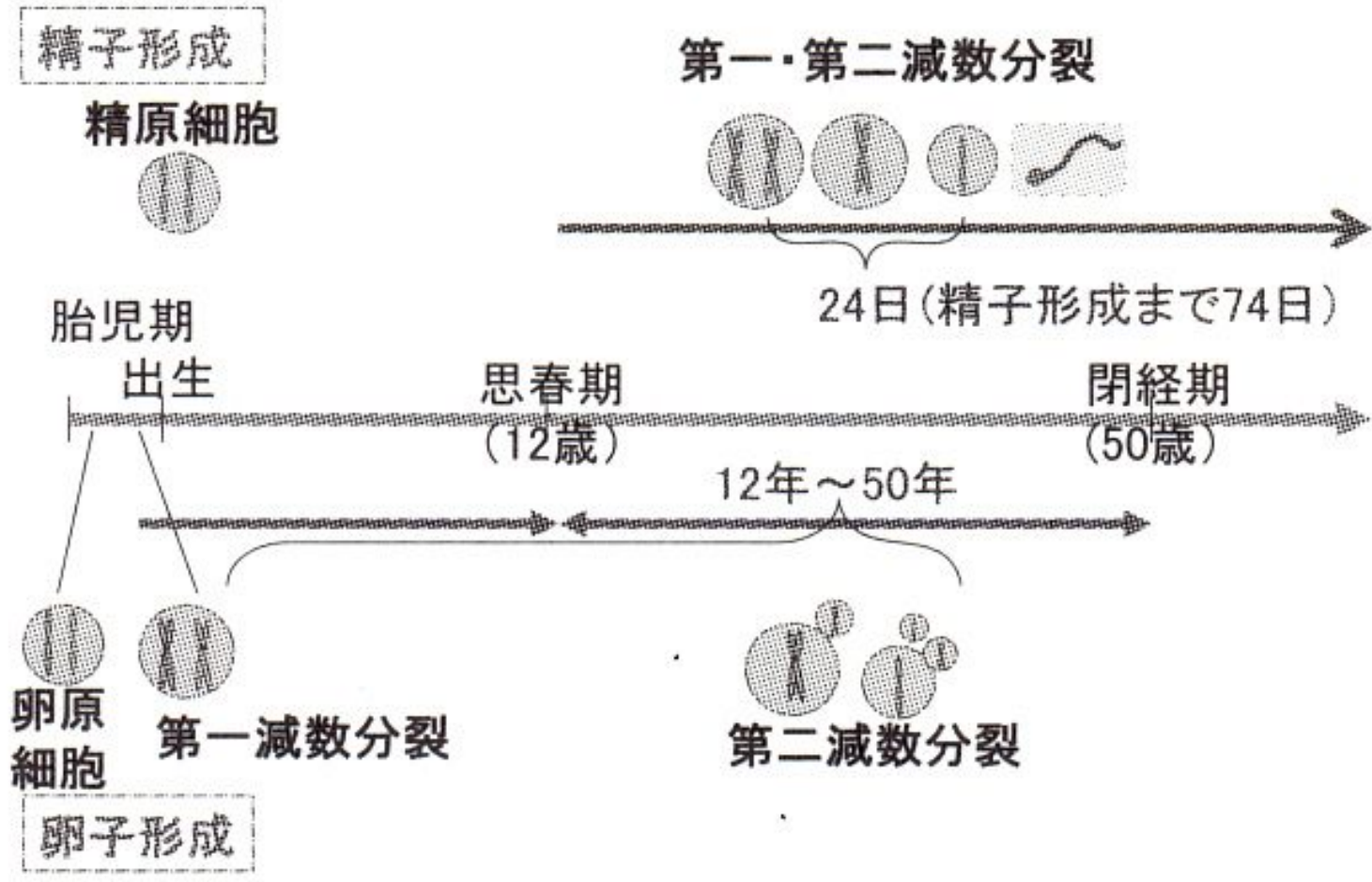
35



配偶子の減数分裂



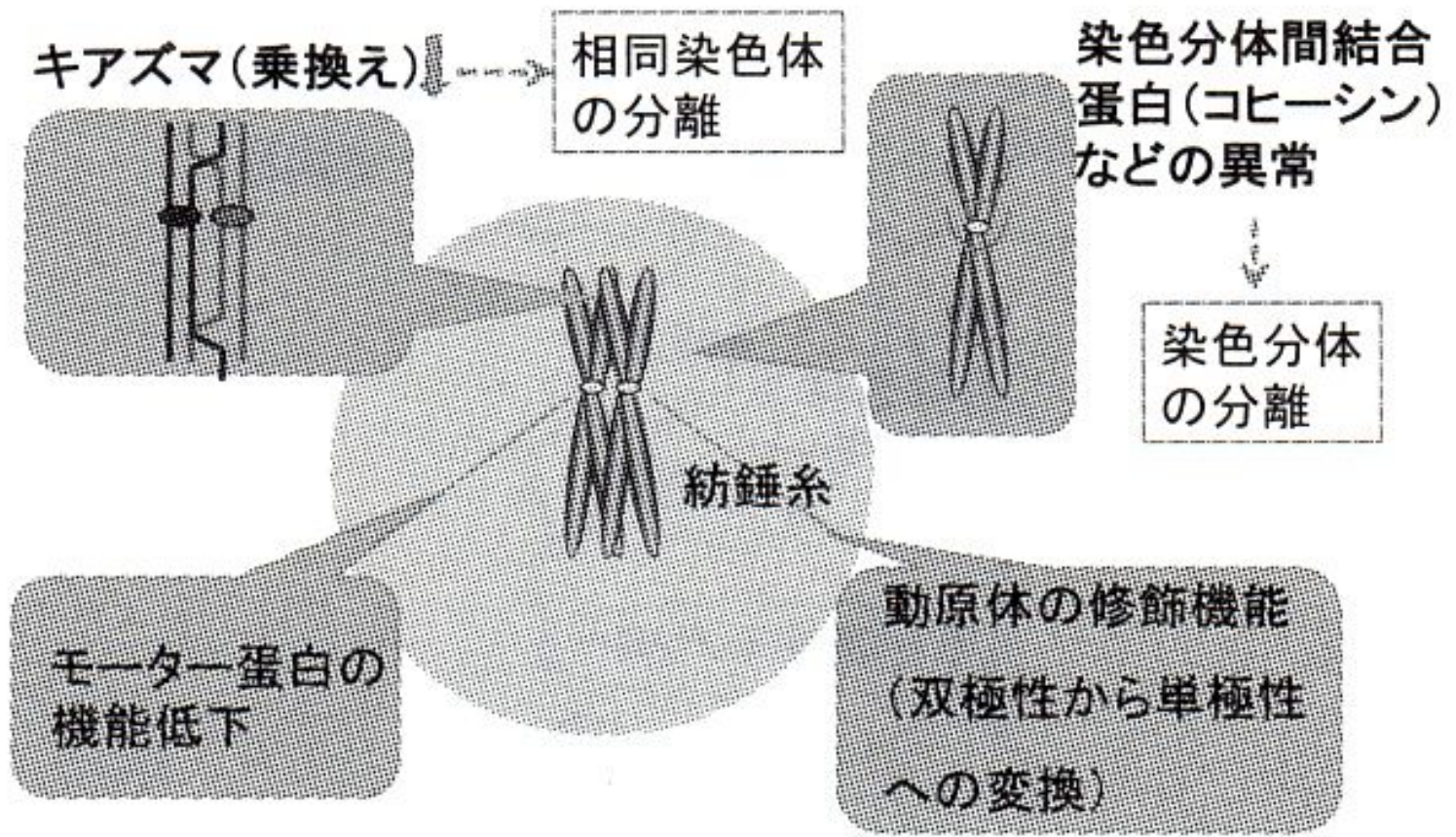
配偶子の減数分裂の特徴



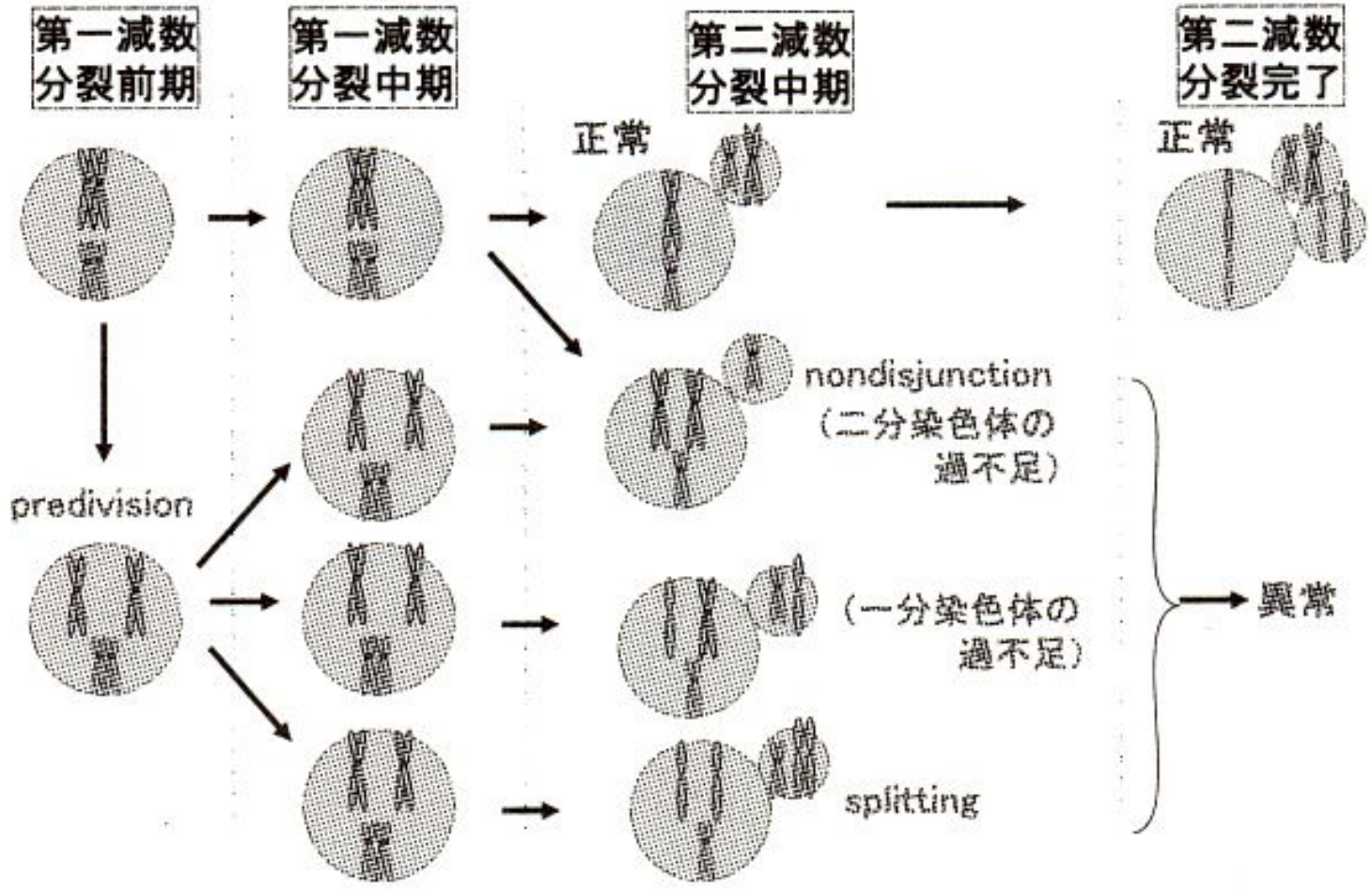
32

卵子の染色体

第一減数分裂の染色体不分離の原因



異数性異常の発生メカニズム



41

卵子染色体異常 (Splittingを含む)

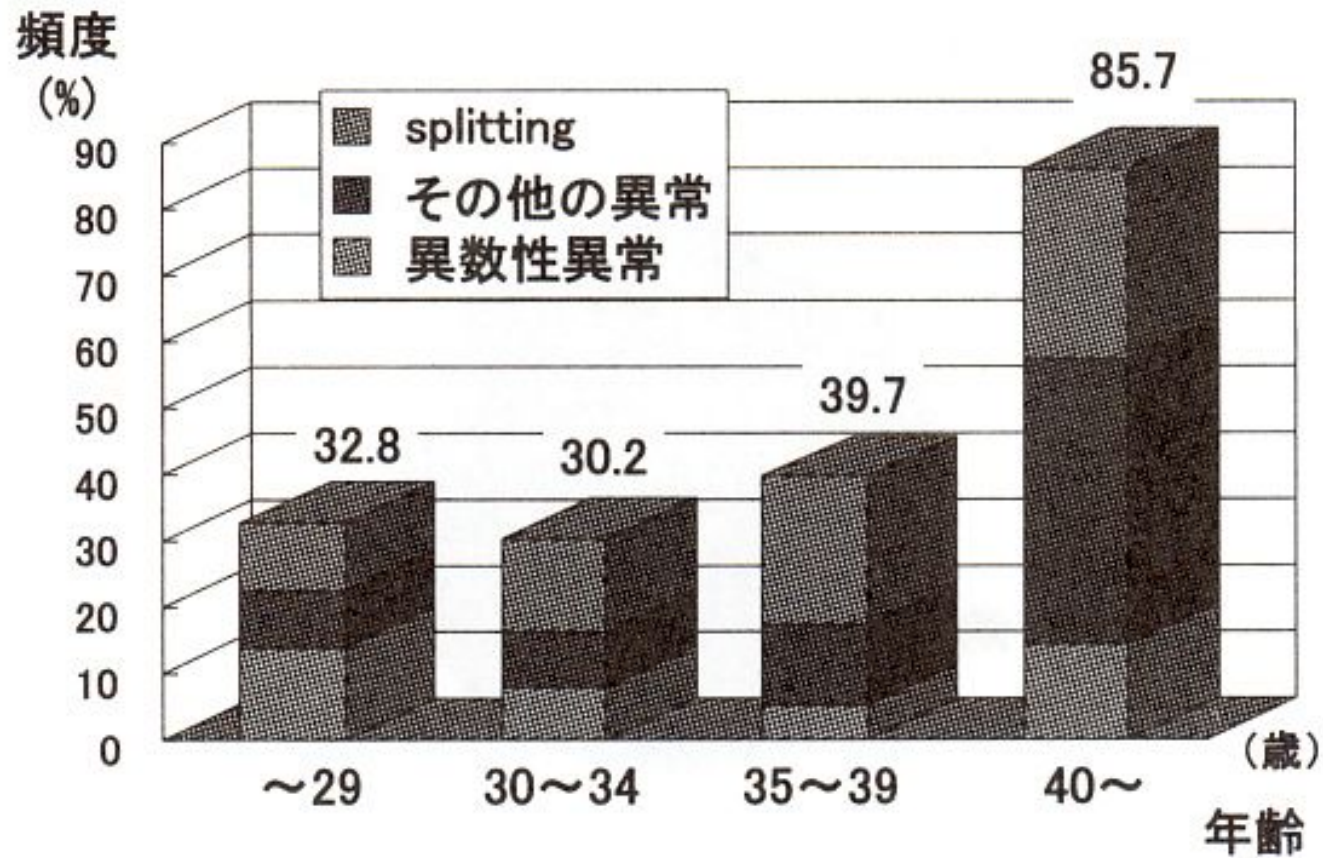
分析数: 388

正常	260	(67.0%)	
splitting	58	(15.0%)	} (33.0%)
異常	70	(18.0%)	
異数性異常	33	(8.5%)	
高異数性	14	(3.6%)	
低異数性	19	(4.9%)	
二倍体	25	(6.4%)	
構造異常	15 *	(3.9%)	

*:3卵は異数性異常と重複 (%)

年齢による卵子染色体異常

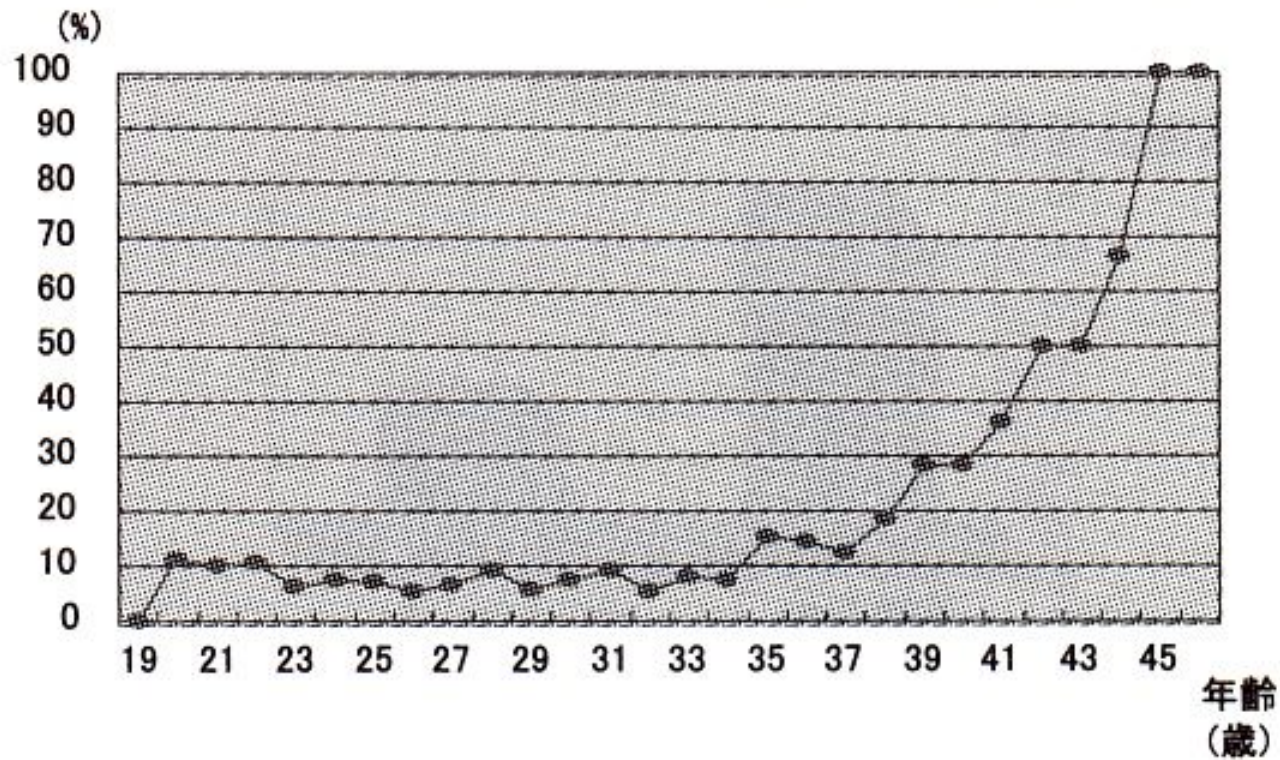
42



女性年齢と卵子の異数性異常率

43

(Pellestor F. Hum Genet 2003)



44

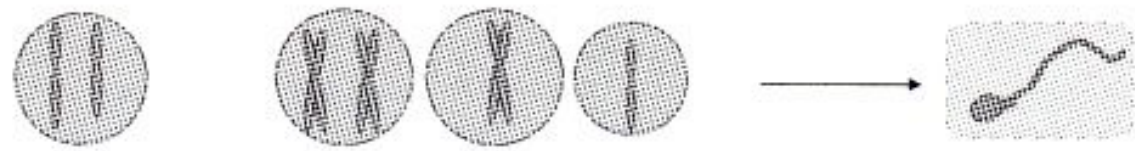
精子の染色体

45

精子形成の特徴

精原細胞

第一・第二減数分裂



← 24日 → ← 約50日 →

精子は、DNA損傷に対する修復能を有しないこと。

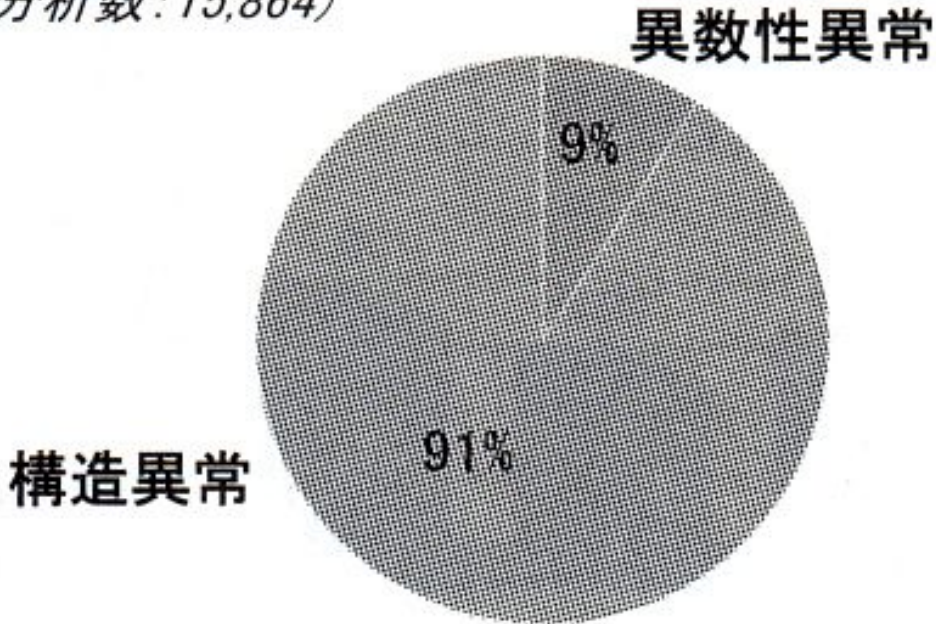
46

精子の染色体異常

Kamiguchi (1994)

染色体異常率: 15.5%

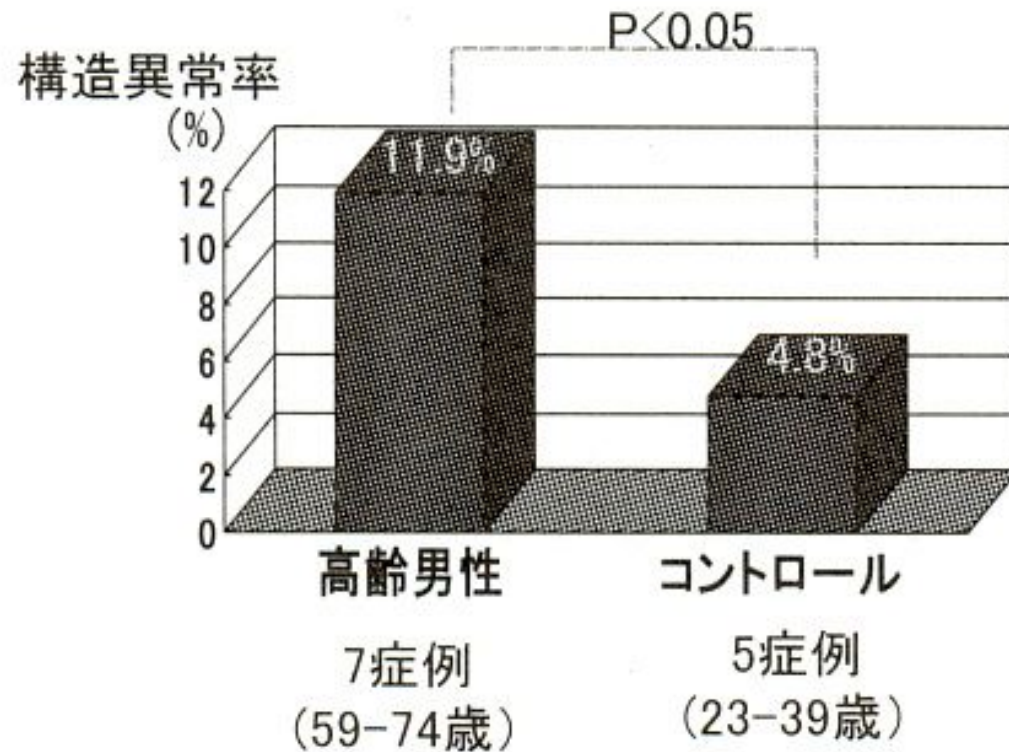
(分析数: 15,864)



男性年齢と精子染色体構造異常

47

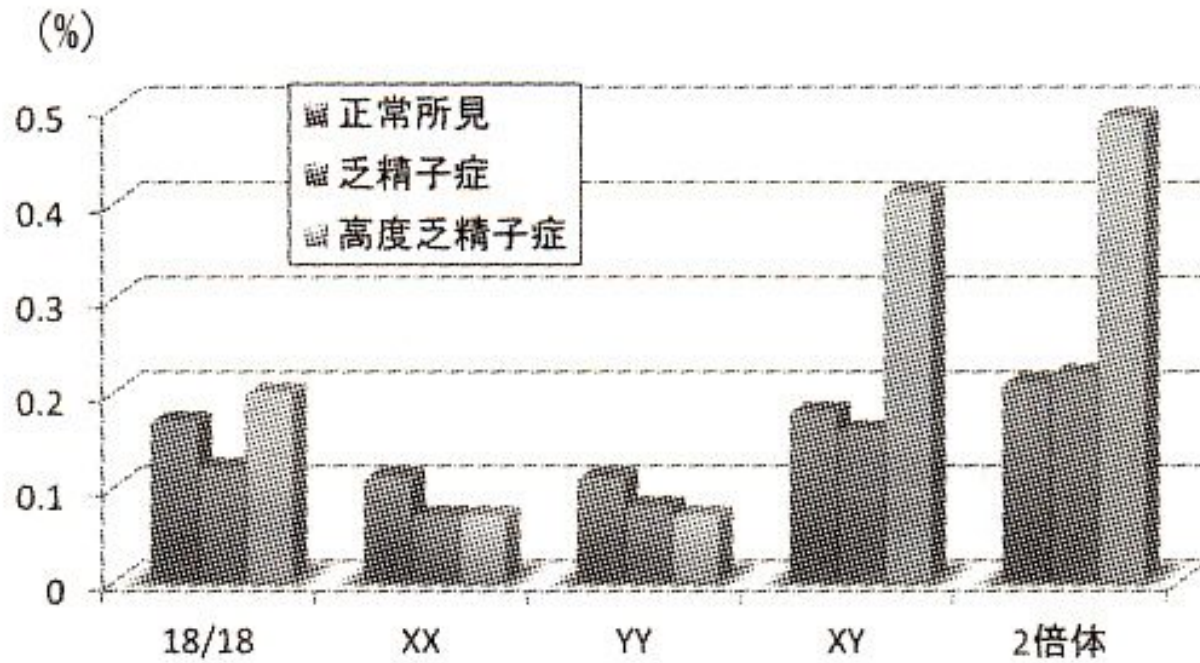
Sartorelli EMP.et al.: Fertil Steril, 2001



精液所見と精子染色体異常

4A

Ohashi, Y et al.: Hum Reprod (2001)



48

受精卵の染色体

10

染色体異常の発生

母体の高齢化



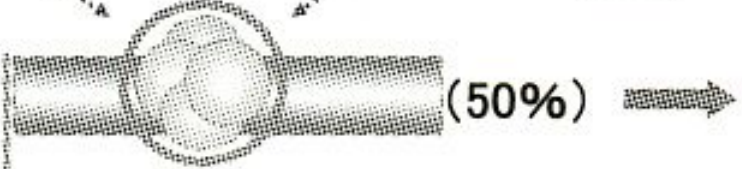
異常卵子
(25%)

受精過程での異常
(多精子受精など)
(10%)



異常精子
(15%)

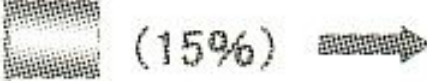
受精時(胚)



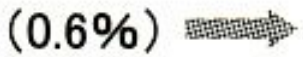
着床時



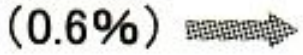
妊娠前期



妊娠中・後期

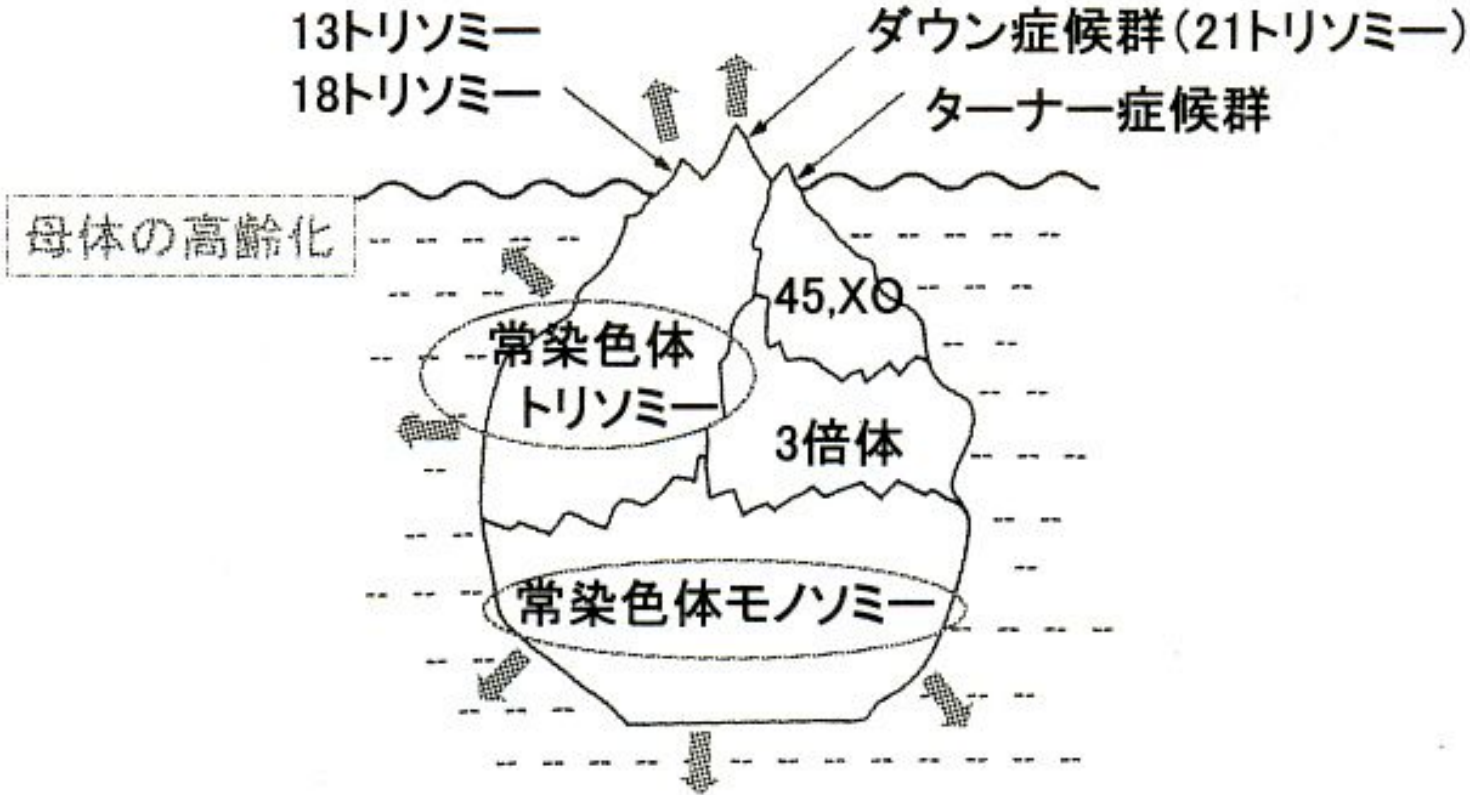


新生児



④

染色体異常児の氷山モデル



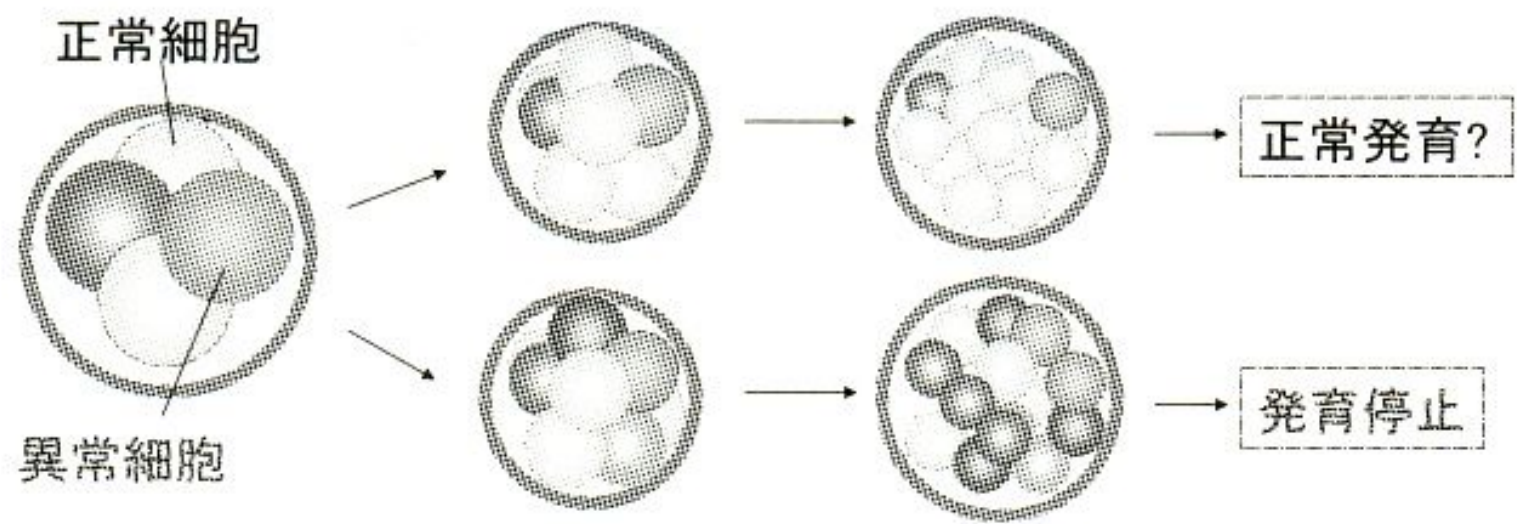
52

モザイク胚は異常？

染色体構成の異なった細胞が混在している状態



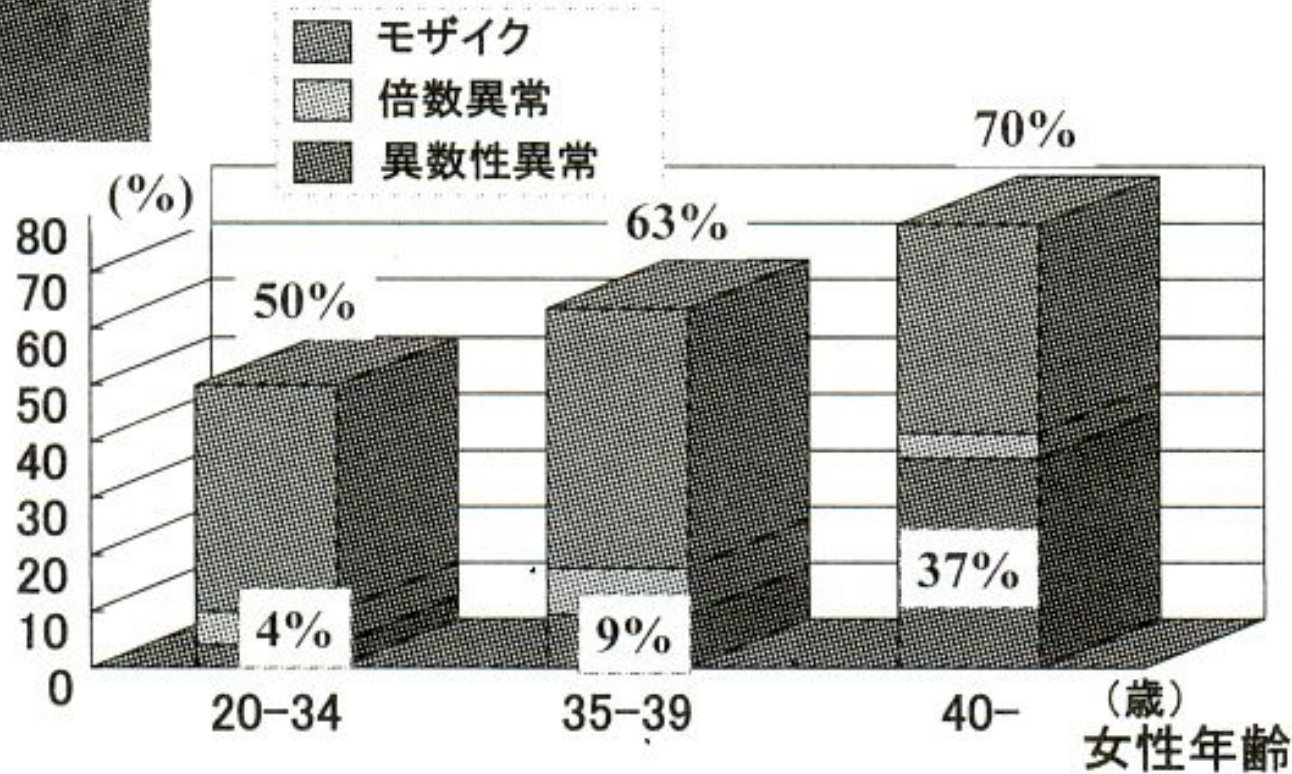
実際に正常か異常かは不明。



形態良好胚における染色体異常

13

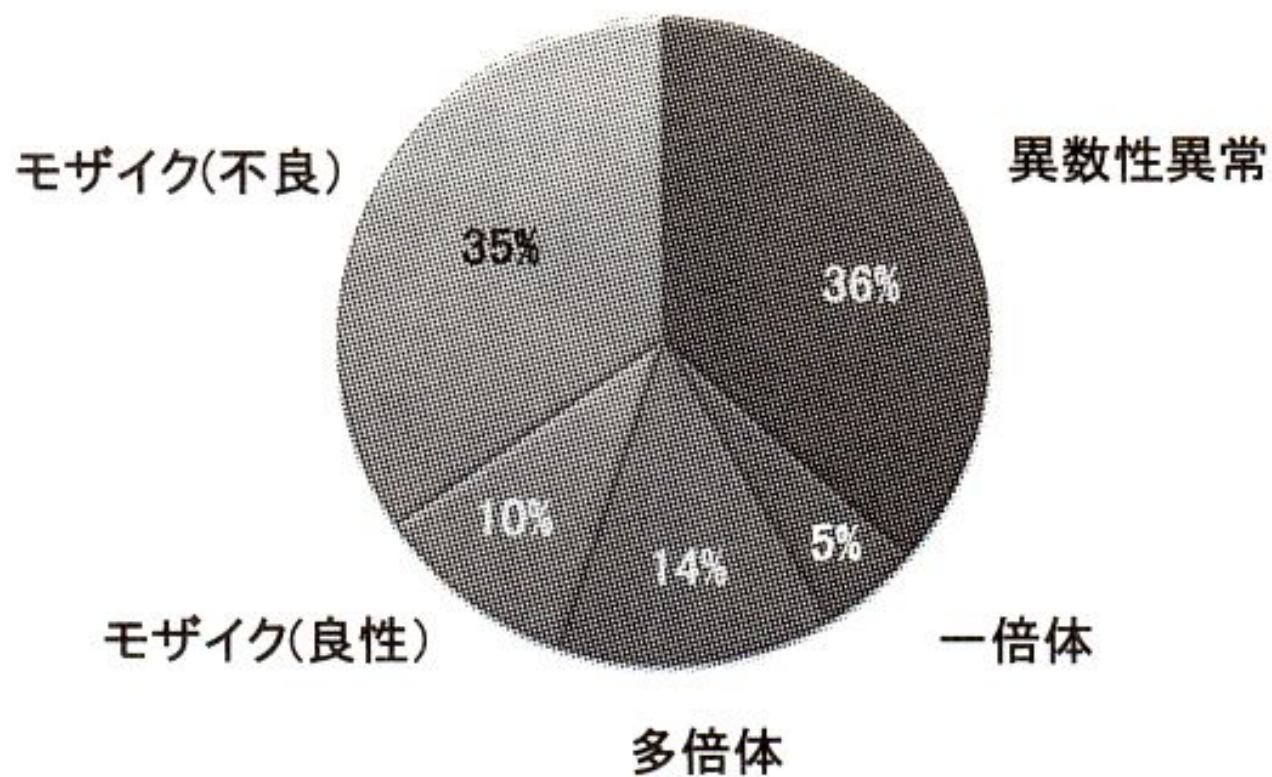
Munne S, et al. Fertil Steril. 1995



胚の染色体異常

54

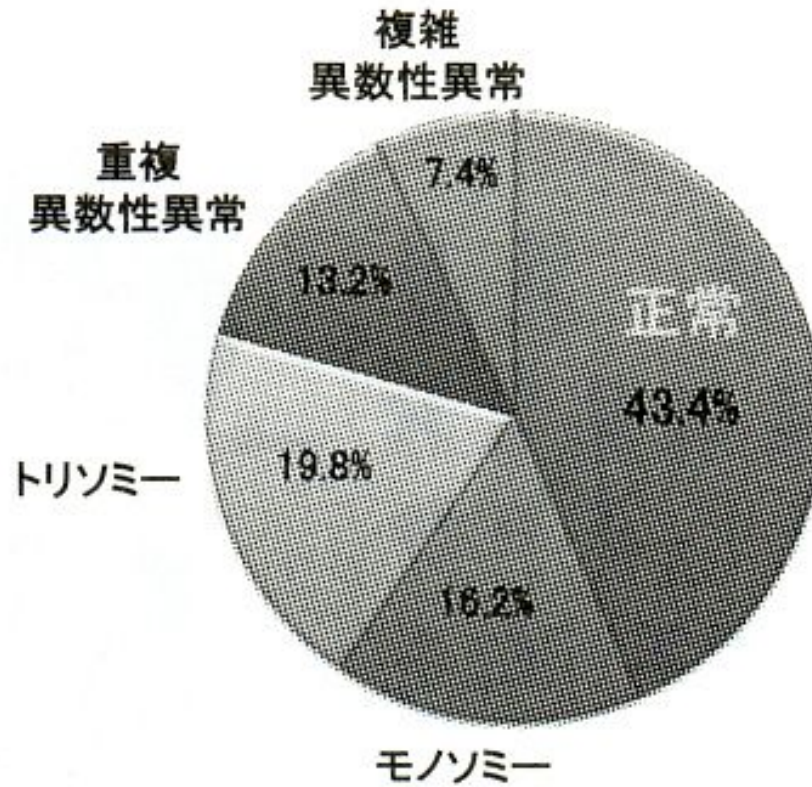
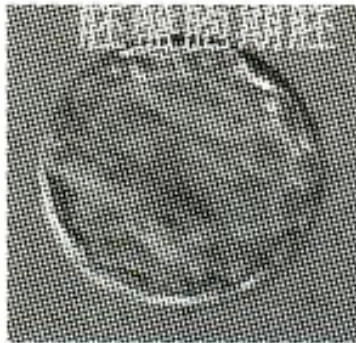
Munne S 2005



胚盤胞の染色体異常

Alfarawati et al. Fertil Steril 2011

55

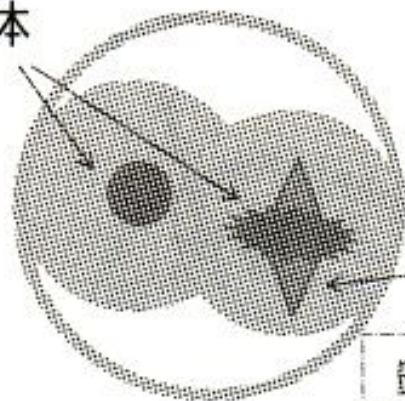


58

生細胞による染色体分析法 (染色体と紡錘系の染色)

ヒストン H2B-mRFP1(赤)

核・染色体



紡錘系

EGFP- α -チューブリン(緑)

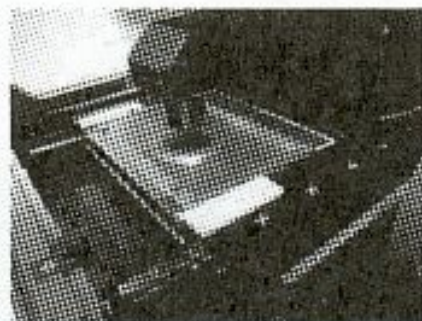
2種類タンパクをコードする
メッセンジャーRNA

一体型共焦点スキャナボックス

(CV1000, 横河電機)



共焦点レーザー顕微鏡



ステージ型培養器

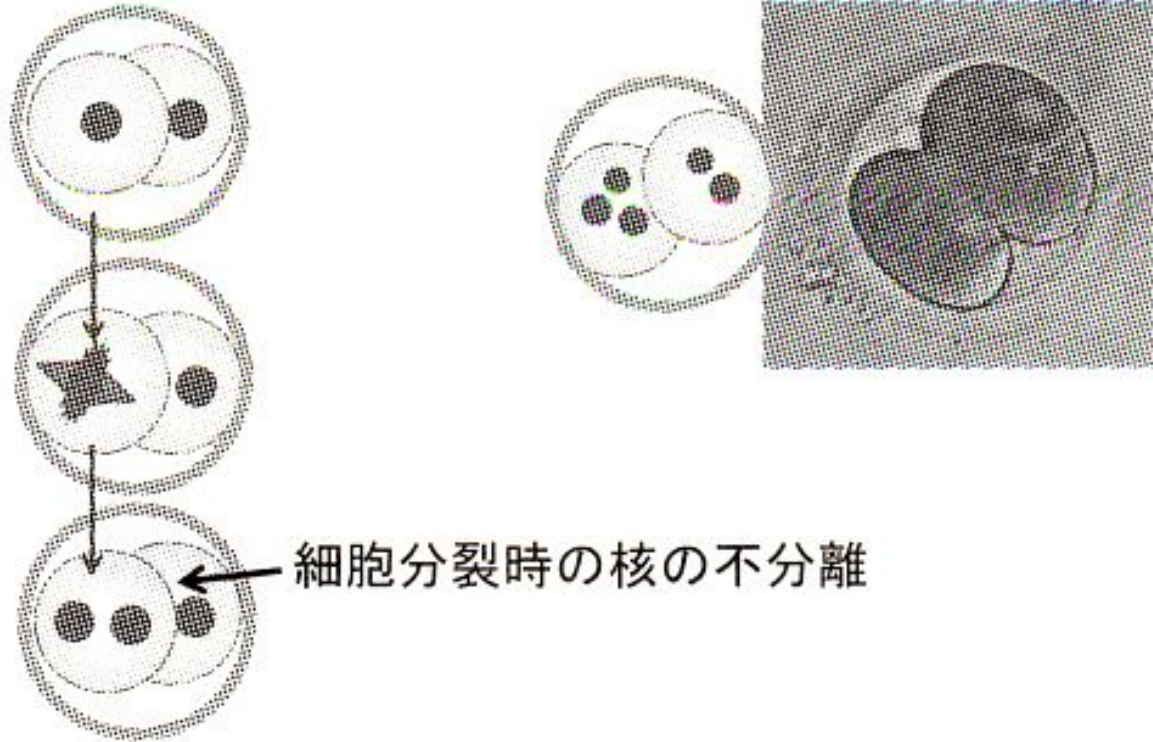


35mm
ディッシュ



128

多核 (不分離による)



細胞分裂時の核の不分離

イメージング (多核)

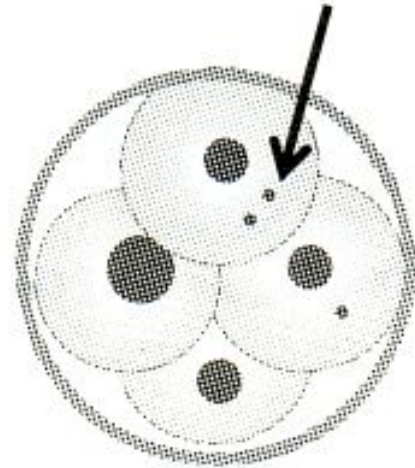
59



60

微小核

染色体分裂時の染色体のこぼれ(lagging)
によって生じる



イメージング (微小核)

61



62

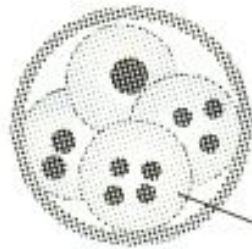
多細胞に分裂



前核期胚



一度に、3細胞以上に分裂
(2細胞でなく)



多核

92

63

イメージング (4細胞に分裂)



64

着床前診断

65

着床前診断とは

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)

着床前の受精卵(胚)の段階で、遺伝性疾患や染色体異常を診断する方法。

偶発的に生じる異数性異常や倍数性異常などの染色体異常の診断は、Preimplantation Genetic Screening (PGS)と呼ぶ。

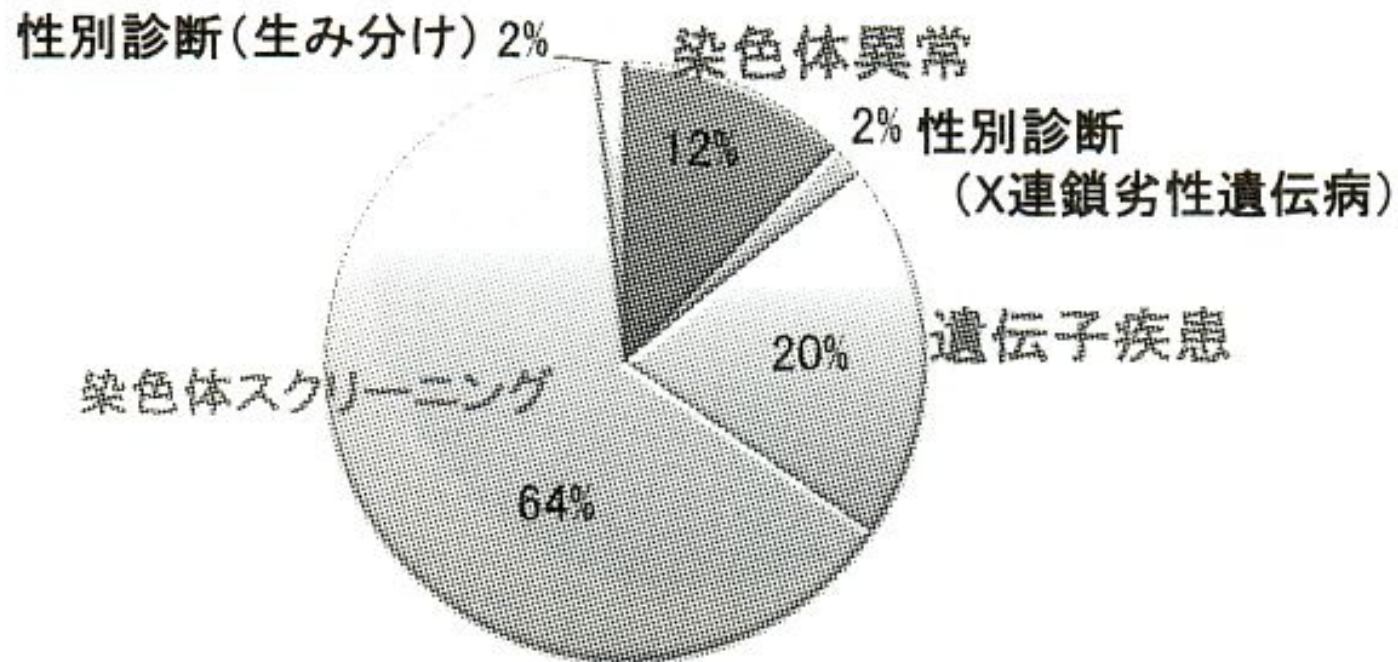
PGSは現在着床前診断の適応とはなっていない。

66

ESHREにおける着床前診断実施内容

ESHRE PGD Consortium data collection X, Hum Reprod 2010

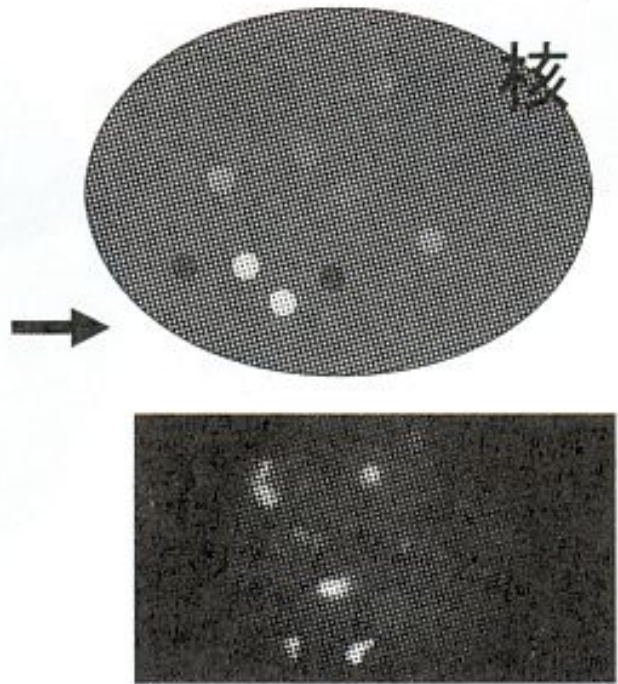
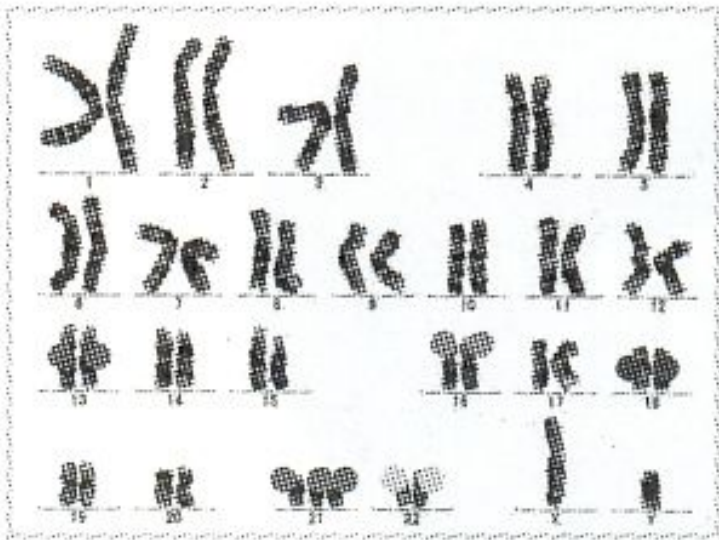
2007実施:5887周期



67

PGSの方法

FISH (fluorescence in situ hybridization) 法により、
5-9種類の染色体数を分析

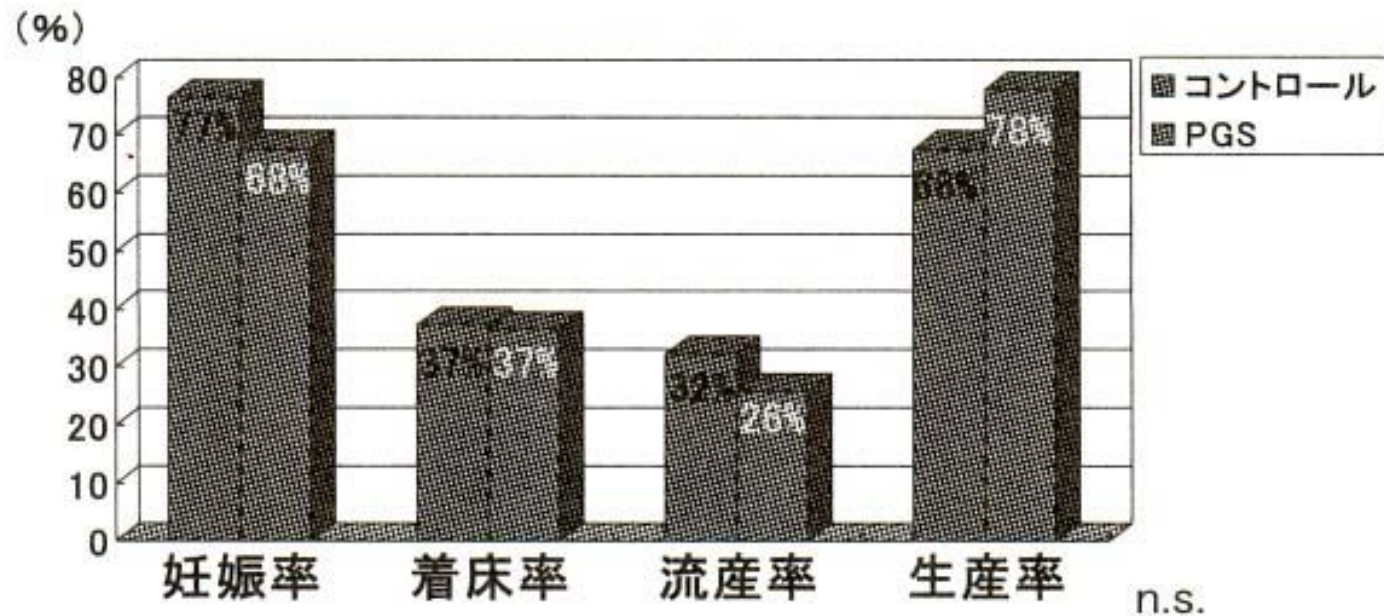


高齢女性に対するPGSの効果

68

Schoolcraft WB et al. Fertility and Sterility, 2009

対象は、35歳以上の62症例。
9種類のプローブ使用。



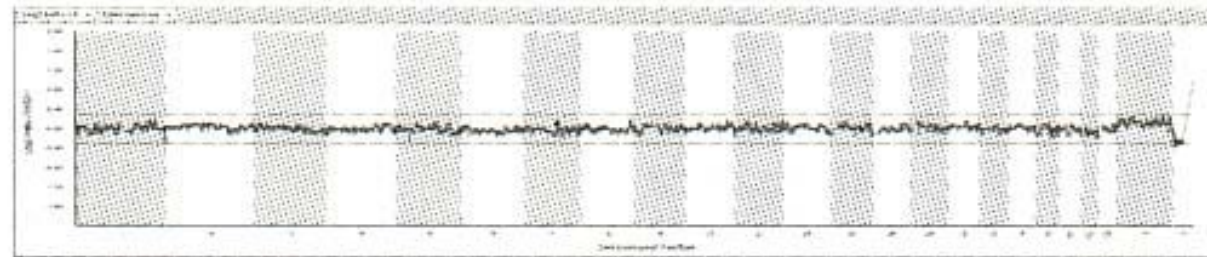
着床前診断の新しい染色体分析法

69

FISH法



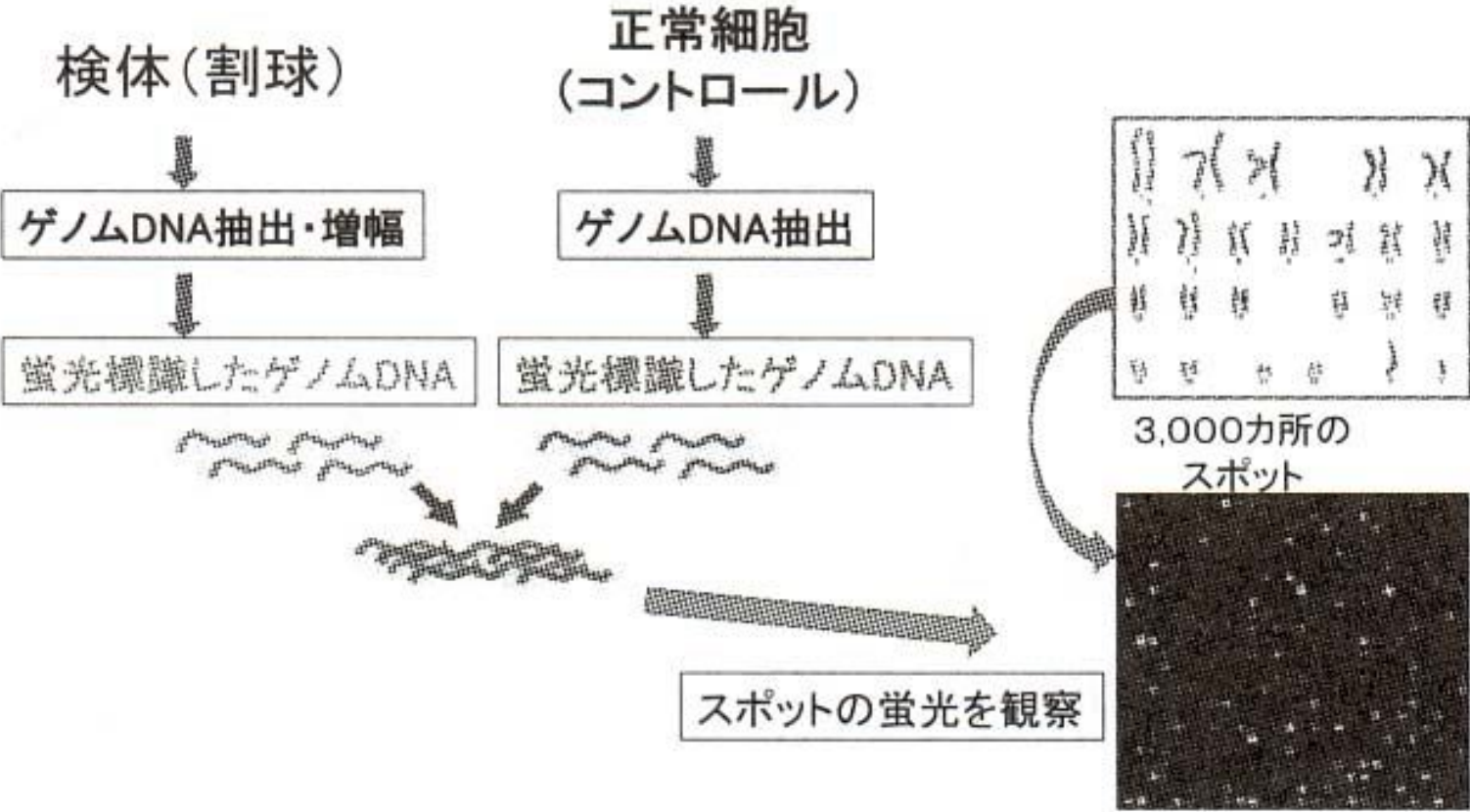
CGH: comparative genomic hybridization



70

アレイCGHとは

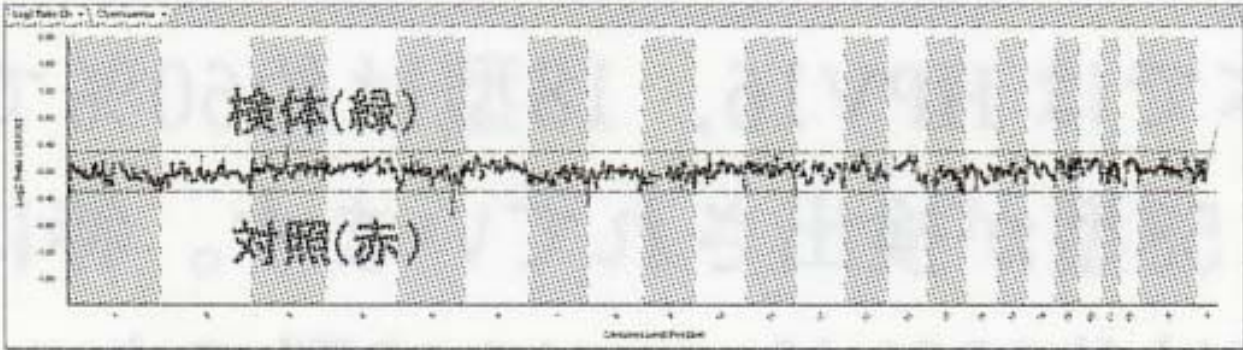
array comparative genomic hybridization



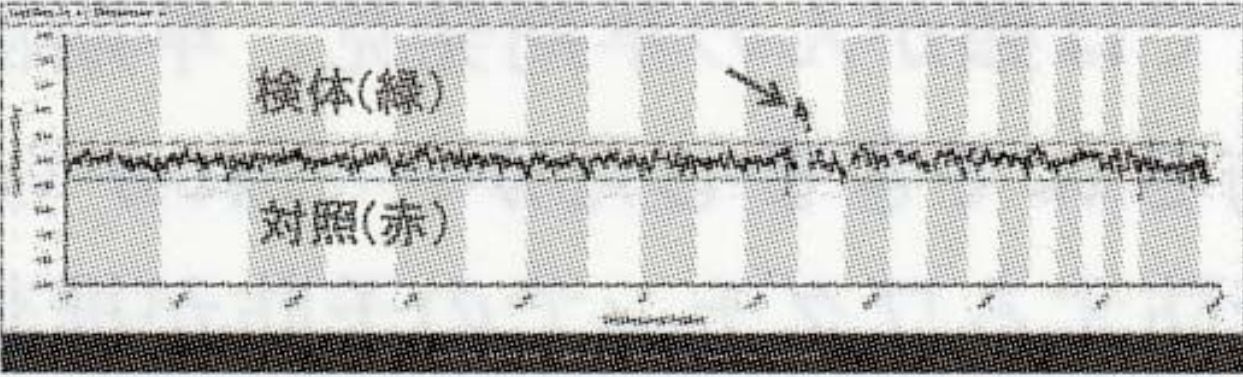
71

CGHの結果

正常

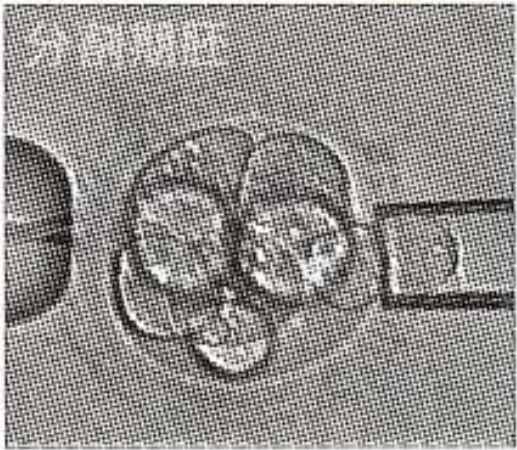


染色体転座(不均衡)



22

着床前診断の細胞採取



1細胞採取



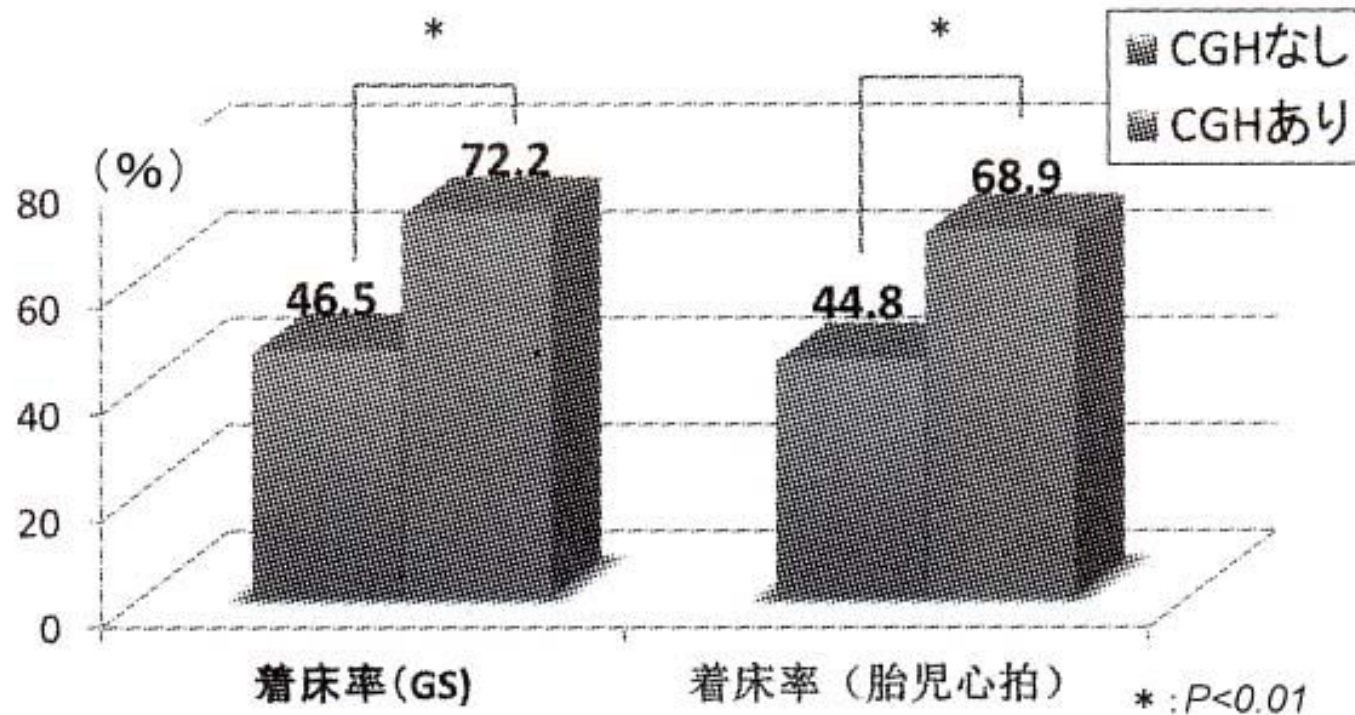
数細胞採取



CGH法によるPGSの成績

73

Schoolcraft et al. Fertil Steril, 2011



日本産科婦人科学会による着床前診断の承認

74

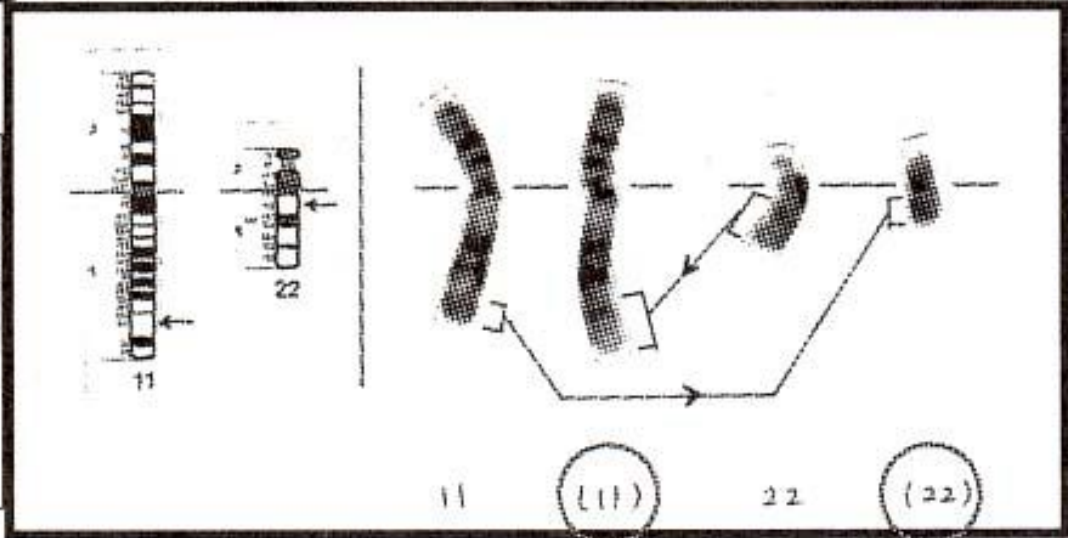
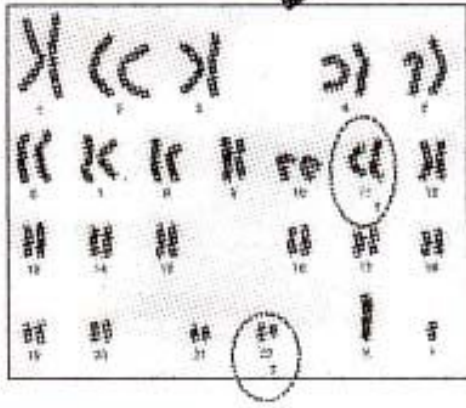
(H.23年8月現在)

申請症例数	235例
承認症例数	204例 (条件付承認 7例含)
非承認症例数	4例
審査対象外	18例
審査中	6例
その他	3例

相互転座の染色体

25

46,XY,t(11;22)(q23.2;q11.2)



転座染色体

76

FISH法の診断(相互転座)



2:2分離



正常



正常

(転座保因)



異常

3:1分離



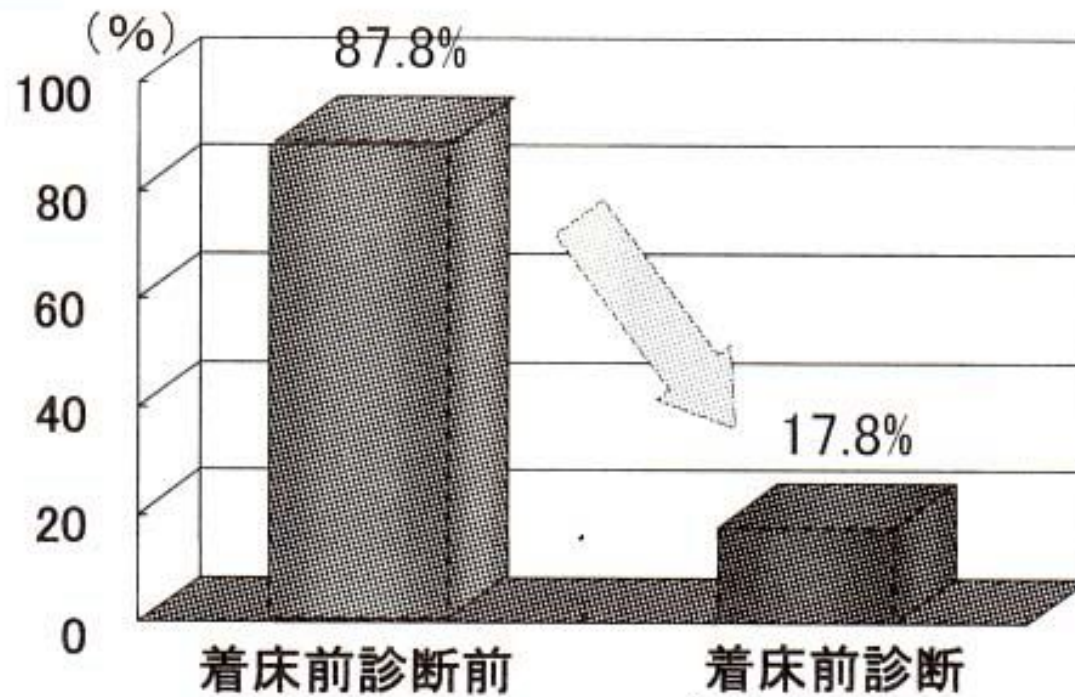
すべて異常

染色体転座の着床前診断による流産率の低下

Verlinsky, 2005

27

流産率



当院のPGD申請症例 (H.18年-H.23年)

7A

日本産科婦人科学会へのPGD申請 26症例

日本産科婦人科学会からのPGD承認 22症例



	妻	夫	計
ロバートソン転座	1症例	2症例	3症例
相互転座	12症例	7症例	19症例
計	13症例	9症例	22症例

- ・ 初回PGD実施時の妻の平均年齢 : 35.6 歳
- ・ PGD平均実施回数 : 2.3 回

79

PGD承認例の結果

PGD実施	妊娠	出産	流産	
12症例	6回 (4症例)	4回 (4症例) (66.7%)	2回 (1症例) (33.3%)	不均衡型転座 正常核型

謝辞

(A)

第250回広島市臨床産婦人科医会研修会におきまして、
講演の機会を与えていただきました岡野真一郎先生、
座長の労をおとりいただきました岡本悦治先生
に深謝いたします。