

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

4. 不妊症

Infertility

4) 生殖補助医療技術(Assisted Reproductive Technology : ART)

ARTとは、一般に、1978年のSteptoe P.C. & Edwards R.G. et al.による世界初の体外受精・胚移植(In vitro fertilization-Embryo transfer : IVF-ET)児の誕生以降に開発された技術を意味し、主としてIVF-ETや顕微授精を指す¹⁾。広義には従来の人工授精法(AIH)なども含む。これらの技術は患者の不妊原因そのものに対する治療法ではなく、あくまで挙児を目的とした医療技術であるので、挙児を得ても不妊原因が残されることに留意が必要である。

(1) 人工授精(AIH)

AIHとは配偶者間人工授精を指し、排卵日周辺期に人工授精針あるいはカテーテル(外刀付きやスタイレット入りなど各種販売されている)を用いて女性生殖器内に注入する方法の総称である。また、精液そのものを子宮腔に注入するのではなく、遠心洗浄濃縮精子浮遊液を子宮腔内に注入する方法をIntrauterine insemination(IUI)と呼ぶ。これらの適応症例としては精子濃度が1,000万~3,000万/ml程度の軽度造精機能障害や性交後検査不良例(抗精子抗体陰性例)などの頸管因子不妊、タイミング指導(Timed intercourse : TI)を一定期間行っても妊娠に至らない原因不明不妊などに用いられる。さらに、男性不妊では軽度造精機能障害、性機能障害(Erectile dysfunction : ED)や逆行性射精なども適応となる。また注入部位も表E-4-4)-1に示すごとくさまざまな方法がある。一方、非配偶者の精液を用いて人工授精する場合をAID(非配偶者間人工授精)と呼ぶ。

実際の手技としては、授精用カテーテルを静かに頸管内に挿入し、先端が内子宮口を越えたら、Swim-up法などにより約1mlに調整された活力精子浮遊液を注入する。出血や腹膜刺激症状、ショック状態などの副作用の有無を確認するため、しばらくそのまま安静にさせて異常を認めなければ帰宅させる。

一般に周期ごとの妊娠率はTIで約3%と言われるが、AIHでも約5%程度に留まる²⁾。AIHの妊娠例は最初の3~4周期で得られることが多いため、併用する排卵誘発法にもよるが通常4~6回の治療周期をめぐり他のARTにステップアップすることが望ましい。また、投与全運動精子数(postwash total motile sperm count : postwash TMC)やComputer-assisted sperm analysis(CASA)による処理後精子速度(curvilinear velocity : VCL) > 100(μ /sec)が、IUI後の妊娠率と正の相関があるとする報告も多い。しかし、postwash TMCのcut-off値には $0.8 \sim 5 \times 10^6$ 個と報告によって大きな幅があり、精液パラメーターからIUIの有効性を判断するのは難しいと考えられる。

最近のCochrane libraryのSystematic reviewによれば、3つのrandomized control studies(RCTs)の検討により男性不妊の場合にはIUIの有効性は認められていない³⁾。しかし、原因不明不妊の場合は、排卵誘発周期においてIUI群とTI群を比較すると、IUI群で有意に高い妊娠率が得られている(6 RCTs, 517例 : Odds ratio [OR] 1.68, 95% confidence interval [CI] 1.13 to 2.50)⁴⁾。また、IUI例において排卵誘発施行群と非施

(表 E-4-4)-1) 人工授精の種類

AIH	Artificial Insemination with Husband's Semen	配偶者間人工授精
AID	Artificial Insemination with Donor's Semen	非配偶者間人工授精
ICI	Intra-cervical Insemination	頸管内人工授精
IUI	Intra-uterine Insemination	子宮内人工授精
HIFI	Hysteroscopic Intra-fallopian Insemination	子宮鏡下卵管内人工授精

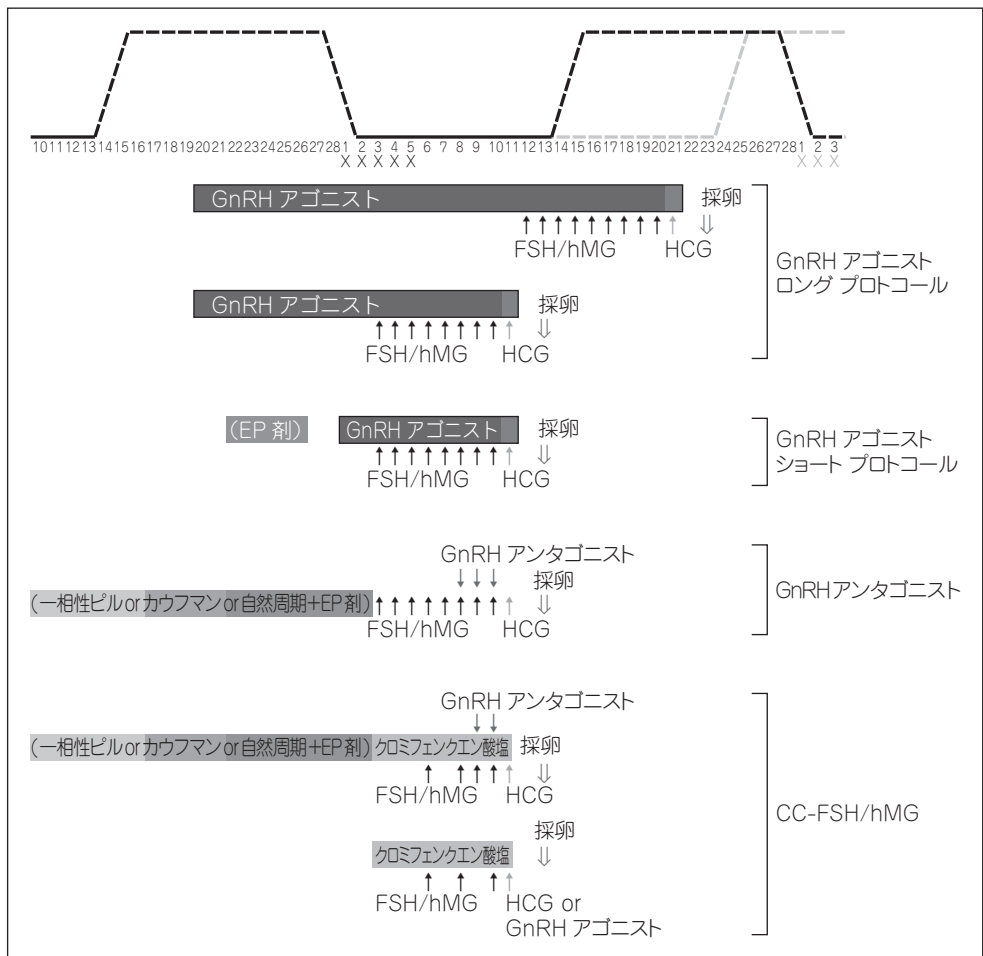
行群を比較すると、排卵誘発施行群で有意に高い生児獲得率が得られている(4 RCTs, 396例: OR 2.07, 95% CI 1.22 to 3.50)⁴⁾。しかし、これらの結果を考慮しても、多胎妊娠予防の観点から、排卵誘発を施行する場合は AIH よりもむしろ IVF-ET を推奨する意見もある。

(2) 体外受精・胚移植(IVF-ET)

IVF-ET とは、超音波ガイド下に採卵して、体外で受精させ、受精卵あるいは培養胚を子宮腔内に移植する方法である。通常は複数の卵の回収を目指すため、採卵周期には卵巣刺激法(Controlled ovarian stimulation: COS あるいは Controlled ovarian hyperstimulation: COH)を用いる。日本産科婦人科学会会告では IVF-ET は難治性不妊に対して行われる医療行為であり、これ以外の手段では妊娠成立の見込みがないと判断される場合に限るとされている。IVF-ET の絶対的適応として難治性卵管性不妊があげられるが、軽度卵管性不妊の場合は、最近の内視鏡下微小外科手術は侵襲性も少なく好成績が期待される。Koh CH et al. は腹腔鏡下卵管吻合術により76%の例が⁵⁾、また末岡らは卵管周質部・峡部に対する卵管鏡手術(Falloposcopic tuboplasty: FT)で FT 成功例のうち30.3%が1~2年以内に妊娠したことを報告している⁶⁾。したがって、障害部が限局した卵管性不妊の場合は適応を絞って内視鏡手術を試みるべきであろう。しかし、これらの手術を行っても再閉塞してしまう例も少なからず認められ、1~2年以内に妊娠しなければ、IVF-ET を考慮すべきである。

COH に関しては、図 E-4-4)-1 に示すごとくさまざまな方法が考案されている。採卵周期の COH に大切なことは、(1)COH 開始前の生理的な FSH 分泌増加を抑制しておくことにより、自然周期にみられるような単一卵胞発育ではなく、COH による均一な複数の卵胞の発育を導くこと、(2)LH サージを抑制し、採卵まで自発排卵が起こらないようにすることである。(1)については、ロングプロトコルにおける前周期黄体中期からの GnRH アゴニストの使用や、GnRH アンタゴニスト周期前の EP 剤の使用などがそれに当たる。また、(2)には、GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニストが用いられるが、最近では、クロミフェンクエン酸塩(Clomifene citrate: CC)を月経周期10日目以降も服用することで卵胞発育のみならず LH サージの抑制も期待する試みが行われている。この場合、卵成熟(第1極体放出)を目的として採卵34~36時間前に注射する HCG の代わりに、GnRH アゴニストのフレアアップを用いて LH サージを誘導したり、あるいは CC による内膜菲薄化などを考慮して採卵周期に胚移植を行わず全胚凍結保存とすることも多い。

採卵は経腔超音波プローブに採卵針用のアタッチメントを装着して、モニター上のガイドラインに沿って針を卵胞に刺入する。卵胞液ごと卵子を吸引し、卵子を回収する。射精精液より遠心洗浄法、Swim-up 法により活力精子を回収し、 $1\sim4\times 10^5/mI$ 程度の精子濃度で媒精する。媒精後、5%酸素、5%炭酸ガス、90%窒素ガスの混合気相内で37°C、100%湿度の培養器内で培養を継続する。媒精後2~3日目の4~8細胞期に Veeck 分類(図 E-4-4)-2)に基づいて、あるいは5(~6)日目の胚盤胞期に Gardner 分類(図 E-4-4)-3)に基づいて、形態良好胚を選択して、移植用カテーテルを用いて子宮内に胚移植(ET)する。通常、媒精後5日目まで培養するためには、胚の栄養要求性(アミノ酸やグルコース)



(図 E-4-4)-1) 体外受精における COH

の変化に合わせて、3日目に培養液を変更しなければならなかったが、最近では5日間通して培養が可能な培養液も開発されている。

昨今、多胎妊娠による患者の医学的リスクに加え、不妊治療による多胎妊娠の増加と産婦人科・小児科医師の不足による周産期医療の窮状が社会問題化し、単一胚移植(Single embryo transfer : SET)による多卵性多胎妊娠の予防が重要な課題となっている。日本産科婦人科学会も「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」(平成20年4月12日)により SET を原則としている(35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容)。培養液やインキュベーターなどを含めた培養技術の進歩もあり、胚盤胞移植では分割期胚移植に比較してより高い妊娠率が報告され、良好胚の選別にも有利であるため、現在では1個の胚盤胞を移植することが一般的となっている。

(3) 配偶子卵管内移植(GIFT)

媒精した状態の配偶子を受精前に、腹腔鏡下に卵管采から卵管内に移植し、卵管内環境で受精する方法が Asch RH et al. によって開発され、配偶子卵管内移植法(Gamete intra-fallopian transfer : GIFT)と呼ばれる。GIFT は腹腔鏡を使用すること、全身麻酔が必要

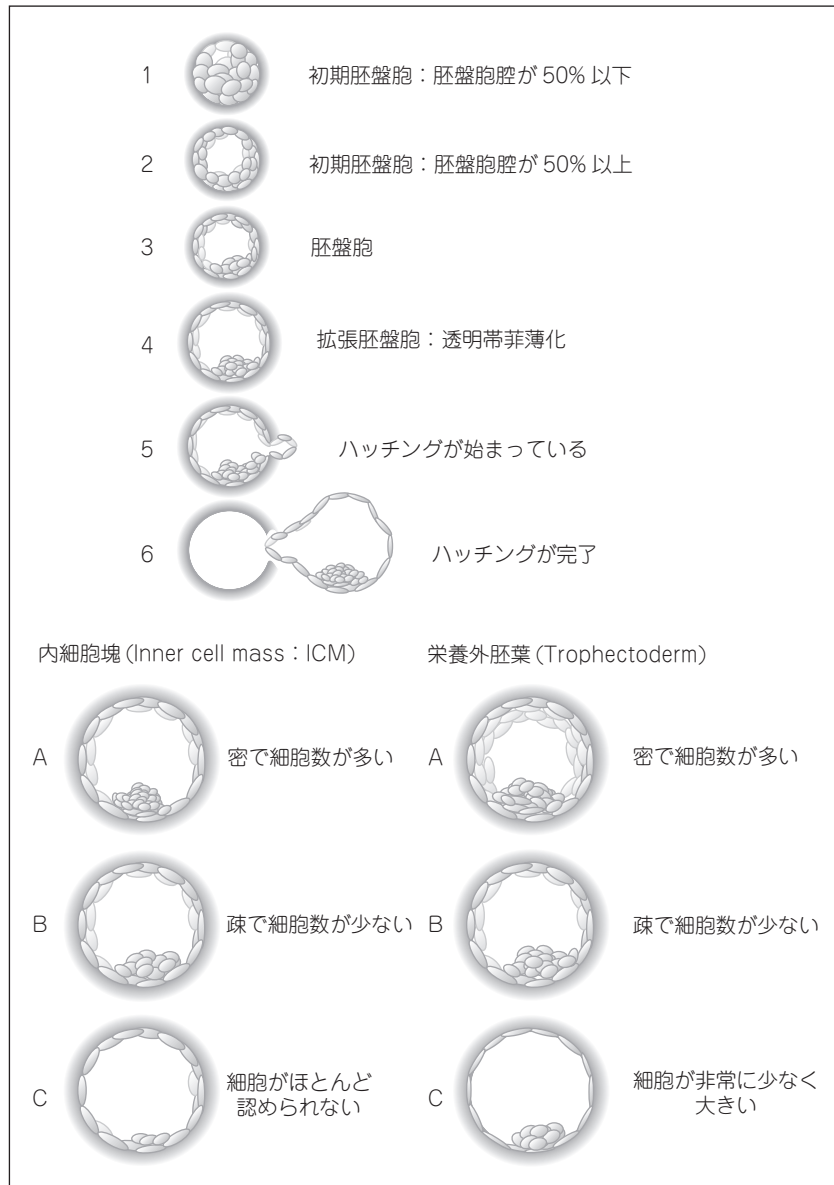


(図 E-4-4)-2) 初期分割胚(採卵後2日目の4細胞期胚あるいは4日目の8細胞期胚)のVeeck分類

なことなどより手技や設備がIVF-ETと比較して煩雑なため、近年実施施設は減少し、2006年には全国で34周期に施行されたのみであった⁷⁾。しかし、自然の妊娠成立機序に近いことより、今後も有用な技術であると考えられる。GIFT以外に、前核期卵を卵管内に移植する方法をZIFT(Zygote intrafallopian transfer)あるいはPROST(Pronuclear stage transfer)法、卵管内に分割期胚を移植する方法をTET(Tubal embryo transfer)法と呼ぶ。

(4) 顕微授精(ICSI)

当初顕微授精は、透明帯に化学的または物理的に開窓(孔)あるいは切開を加え媒精精子の卵胞腔内への侵入を補助する透明帯ドリリング法(zona drilling)、透明帯切開法(Partial zona dissection: PZD)から始まり、続いて卵胞腔内に数匹の精子をマイクロマニピュレーターで注入する卵胞腔内精子注入法(Subzonal insemination: SUZI)へと移行した。その後1992年 Palermo et al. が精子を卵細胞質内へ直接注入する卵細胞質内精子

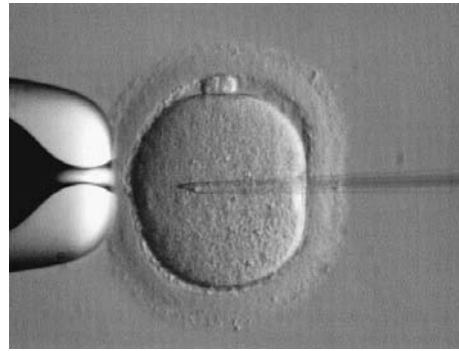


(図 E-4-4)-3) 胚盤胞期(採卵後 5～6 日目)における Gardner 分類
 Gardner の分類(1999 年)は、胚盤胞のステージを 6 段階に、さらに ICM および Trophectoderm の形態を 3 段階に分類する。移植胚が 3AA 以上、すなわち胞腔が胚全体に及び、ICM が多数の細胞より形成され密集し、栄養外胚葉も多数の細胞からなりその結合が密である胚盤胞を移植すると、その妊娠率が高率となることが報告されている。

注入法(Intracytoplasmic sperm injection : ICSI)をヒトに応用して妊娠例を報告して以来、多数の臨床応用がなされその良好な成績から現在では ICSI が顕微授精そのものと称されるようになった。しかし ICSI は注入精子の人為的選択や卵子の損傷、そして児の奇形率増加の可能性や造精機能に関する Y 染色体上の遺伝子微小欠失(AZF)の児への継承

など、未だ解決されていない問題点がある。したがって適応症例の選択やインフォームドコンセントは慎重に行う必要がある。

次に、ICSIの方法の概略について述べる。まず採卵卵子を3～6時間前培養後、ヒアルロニダーゼにて卵丘細胞を除去し、第1極体が放出されている第2減数分裂中期(Metaphase II)成熟卵のみをICSIに供する。一方、PVP(ポリビニールピロリドン)小滴内で、精子の尾部をインジェクションピペットの先端でデッシュの底面に擦りつけ不動化させる。インジェクションピペットで極少量のPVP溶液とともに不動化精子を尾部より吸引する。ホールディングピペットを卵子の



(図 E-4-4)-4) 顕微授精
授精針の先に精子が認められる

第1極体が6時または12時の方向になるように位置を調節し、吸引圧をかけて卵を固定する。精子をインジェクションピペットの先端まで移動し、ピペットを卵子の3時の方向より透明帯を貫通して、深く卵実質内へ刺入する(図 E-4-4)-4)。次にピペットに陰圧をかけ、少量の卵実質をピペット内に吸引することによって、卵細胞質膜を確実に穿破したのを確認後、精子を注入する。ICSI終了後は16～18時間後に実体顕微鏡下にて、雌雄前核(2PN)形成、第2極体の放出を観察するが、ICSIを行っても受精障害となる例が存在する(約3%)。卵活性化の異常、精子頭部脱凝縮や星状体形成の異常などが原因と考えられ、今後の克服課題となっている。

最近では、卵の質のみならず、精子の質が妊娠予後に大きく関連することが知られている。特に、精子のDNAフラグメンテーションとICSIの治療成績について、多核胚の増加と初期胚発生の低下、流産率の上昇が報告されている。DNAフラグメンテーションの割合を測定する方法としてSperm Chromatin Structure Assay(SCSA)、Comet、Tunelなどの方法が一般的であるが、より簡便かつ臨床的に精子の質を検討する方法として、高倍率下で精子の頭部形態(特に空胞の程度)を基準に精子が選択できるIntracytoplasmic morphologically-selected sperm injection(IMSI)[High-magnification ICSI(HD-ICSI)]がBartoov et al.により開発された。一般的な精子形態は正常であるが、IMSIで大きな空胞が認められる精子を用いた場合は、大きな空胞を認めない精子を用いた場合に比較して、妊娠率は有意に低く、流産率は有意に高かったとBerkovitz et al.は報告している⁹⁾。今後は、精子頭部の空胞とDNAフラグメンテーションの因果関係も含め、IMSIの有用性に関して、さらなる検討が必要であると考えられる。

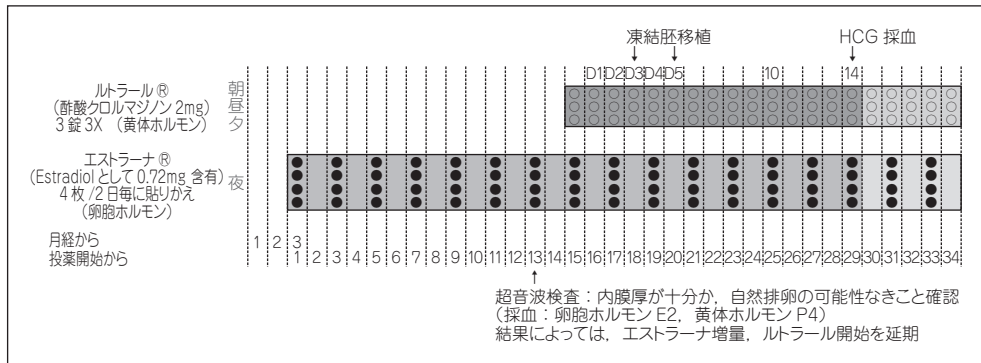
(5) 精子採取法(MESA, PESA, TESE, MD-TESE)

精巣上体精子を精巣上体管から採取する場合、精巣上体精子吸引法(microsurgical epididymal sperm aspiration: MESA)と呼ばれる。腰椎麻酔下に陰嚢に小切開を加え精巣上体を露出し、10～40×の手術用顕微鏡にて、精巣上体被膜に小切開を加え露出した精巣上体管(閉塞部位の遠位端)より、5 μ l マイクロピペットあるいはサーフローカテテルを挿入し、精巣上体精子を吸引する。先天性両側精管欠損症例には良い適応であるが、閉塞性無精子症の精路再建術不成功例などにも用いられる。また、陰嚢皮膚上から精巣上体を把持し、経皮的に穿刺針で精巣上体管を穿刺し精子を吸引する方法は経皮精巣上体精子吸引法(percutaneous epididymal sperm aspiration: PESA)と呼ばれる。採取精子数はMESAに劣るが、迅速、簡便、安全、安価である。

精巣内精子採取法(testicular sperm extraction: TESE)は、局所麻酔下に皮膚、漿膜、

(表 E-4-4)-2) MD-TESE の精子回収率

報告者	症例数	精子回収率(%)
Schlegel PN, et al. (Hum Reprod 1999)	27	63
Okada H, et al. (J Urol 2002)	74	44.6
Tsujimura A, et al. (J Urol 2004)	100	41
Ramasamy R, et al. (Urology 2005)	460	57



(図 E-4-4)-5) 解凍胚移植における人工内膜調整周期法

白膜を切開し、精巣組織を5mm角に数カ所生検し、ただちに緩衝液(Ham F-10やPBS)内で実体顕微鏡下に細切し、スライドガラスとカバーガラスの間に挟み圧平標本を作製する。倒立顕微鏡(×200~400)下で組織片より遊走する精巣精子の存在を確認する。精子の存在が確認されなければ再度、生検を実施する。

さらに、最近では microdissection-TESE(MD-TESE)の登場により精子採取率が飛躍的に改善された(表 E-4-4)-2)⁹⁾。これは1999年 Schlegel により報告され、手術用顕微鏡を用いて、太く透明あるいは白色の精細管を選択して採取する方法である。これにより、非閉塞性無精子症の約10%を占める Klinefelter 症候群であっても、約半数の症例で精巣内から少数ながら精子が回収できることが明らかとなってきた¹⁰⁾。

(6) 胚凍結保存・解凍胚移植

新鮮胚移植に用いなかった余剰胚は、患者の希望・同意があれば凍結保存する。もし新鮮胚移植で生児が得られなかった場合には、次周期以降に凍結胚を解凍して移植する。胚凍結保存の目的は余剰胚の有効利用、患者負担の軽減、多胎妊娠の防止、卵巢過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS)の予防などが考えられる。凍結法は、従来のプログラムフリーザーを用いた緩慢凍結法に代わり、現在では、高濃度の耐凍剤で胚を平衡化させ、細胞内水分を脱水、濃縮させて液体窒素で急速冷却するガラス化法(vitrification)が用いられている。耐凍剤に関しても、従来は前核期胚に Propanediol (PROH)、分割期胚に Dimethyl sulfoxide(DMSO)を用いた緩慢凍結法が一般的であったが、最近では DMSO や EG(ethylene glycerol)を用いたガラス化法で胞胚期凍結も行われている。急速に温度を低下させることができるよう、Cryotool としても、Open pulled straw, Cryotop[®], Cryoloop[®], EM grid[®]などが開発されている。凍結胚の凍結保存期間は、被実施者夫婦の婚姻の継続期間であってかつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。

(表 E-4-4)-3) 治療法別出生児数および累積出生児数(2006年)

	治療周期総数	出生児	累積出生児数
新鮮胚(卵)を用いた治療 (顕微授精を除く)	44,757	6,256	81,967
顕微授精を用いた治療	52,539	5,401	54,365
凍結胚(卵)を用いた治療	42,171	7,930	38,124
合計	139,467	19,587	174,456

(表 E-4-4)-4) 2006年に行われたARTの治療成績

	IVF-ET	ICSI-ET		凍結融解胚移植
		射出精子	射出精子以外の精子	
患者総数	31,752	31,974	2,038	28,038
治療周期総数	44,686	49,422	2,897	42,138
採卵総回数	42,156	46,934	2,705	—
移植総回数	29,361	30,493	1,848	35,784
移植あたりの妊娠率(%)	28.9	24.3	24.4	33.0
採卵あたりの妊娠率(%)	20.2	15.8	16.6	—
妊娠あたりの流産率(%)	22.6	24.3	24.9	24.0
妊娠あたりの多胎妊娠率(%)	13.7	12.3	12.2	11.0
出生児数	6,252	5,054	322	7,929
移植あたりの生産率(%)	18.3	14.5	15.2	19.8

解凍胚移植には自然周期法以外に人工内膜調整周期法がある。卵胞ホルモンと黄体ホルモンの順次投与により人工周期を作る方法であり、解凍胚移植日を設定できる利点がある。具体的なスケジュール例を図 E-4-4)-5に示す。

このように受精卵・胚凍結保存法が非常に安定した技術として臨床に定着する一方、未受精卵凍結保存は1980年代後半に妊娠例が報告されて以来、1997年に Porcu が PROH を用いた緩慢凍結・急速融解法と ICSI を組み合わせることで妊娠例を報告するまで、しばらく成功例はなかった。最近になって、DMSO+EG+sucrose を用いたガラス化法が未受精卵凍結保存にも導入され、Kuleshova, Cha, Katayama, Kyono, Kuwayama, Mukaida など複数のグループより良好な成績が報告されている。未婚女性が悪性腫瘍の治療などで投与される薬剤あるいは放射線療法により妊孕性を強く傷害される場合など、未受精卵の凍結保存技術が果たす臨床的意義は極めて大きく、今後さらなる進歩が望まれる。

(7) ART の成績・副作用

本邦で ART を実施するためには、日本産科婦人科学会への実施施設と実施者の登録、結果の報告を行う義務があり、学会の倫理委員会が結果を年報として公表している。最近の報告を表 E-4-4)-3および表 E-4-4)-4にまとめた⁷⁾。平成18年末におけるわが国の ART 登録施設数は575施設であり、年々増加傾向にある年間治療周期数は69,019周期に及び、これによって出生した児の総数は19,587児となり年間約2万人の児が ART により誕生する時代になっている。この年の出生数が1,092,662人であるので、ART による出生が全出生の1.8%を占め、これは子供56名中に1名の割合である。さらに、平成18年末までに本邦で174,456児が ART により誕生したことになる。

一方、新鮮胚による IVF-ET では妊娠率は移植あたり28.9%、採卵あたり20.2%であった。これに対し、ICSI では24.3%、15.8%であった。近年、移植あたりの妊娠率に増加傾向が認められるが、これは胚盤胞期胚移植に関わる技術の進歩と普及によるものと考えられる。

凍結融解胚を用いた治療の実施施設は434施設で実施総施設数530の81.9%にあたる。治療周期数は42,138周期であり、移植あたり妊娠率は33.0%であった。これにより7,929児が出生している。これらの数字はいずれも近年急速に増加している。ガラス化法を含めた胚凍結保存技術の進歩・普及もさることながら、培養技術の進歩と多胎妊娠防止のために今後はさらに SET が増加することが予想されるため、胚解凍移植周期数も今後さらに増加すると考えられる。多胎妊娠の実態は、妊娠あたり IVF-ET で13.7%、ICSI-ET では12.3%、凍結融解胚移植では11.0%であった。このうち3胎以上の妊娠例が70例含まれている。日本産科婦人科学会も「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」(平成20年4月12日)により SET を原則としている。今後とも多胎の防止には十分注意を払っていかねばならない。

さらに、表 E-4-4)-4に示した妊娠率は1治療周期の妊娠率であるが、複数回の ART を行い妊娠に至る場合もあるので、厚労省研究班による報告を参照したところ、妊娠例の90%が実施回数5回までに含まれていた¹¹⁾。また最終的に妊娠に至る例は、治療を開始した症例の約50%に過ぎず、残りの50%は ART でも妊娠が困難であると報告されている。

また子宮外妊娠の発生率については、イギリスの Human Fertilization and Embryology Authority が、2003年に行われた156,454治療周期(IVF+ICSI)のうち31,666治療周期で妊娠が成立し、その2.4%が子宮外妊娠であったと報告している⁹⁾。

(8) PGD(着床前遺伝子診断)

ART の不妊症以外への臨床応用が始まっている。1990年 Handyside et al. により着床前診断(Preimplantation genetic diagnosis : PGD)が施された胚を用いた妊娠例が報告された。PGD は、体外受精後の8分割胚の2割球あるいは胚盤胞期栄養外胚葉の数個の細胞を生検して、“非罹患胚”と診断された胚を子宮内に移植する技術である。筋ジストロフィー、ハンチントン病、cystic fibrosis などの単一遺伝子疾患あるいは Robertson 転座や相互転座などの染色体異常症が適応となりうる。一般に前者では nested PCR 法が、後者では、Fluorescence in situ hybridization(FISH)法が用いられる。この技術には、(1)受精卵への操作や棄却することに対する生命倫理的問題、(2)障害を持つ方々から優生思想であるとの批判、(3)自然妊娠が可能な方に体外受精を行うこと、などの問題がある。日本産科婦人科学会は1998年に「着床前診断に関する見解」を作成し、重篤な遺伝性疾患に限って、申請された症例毎に審査して認可することを決めた。これまでに、染色体均衡型転座による習慣流産、Duchenne 型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどの症例に対する PGD が承認されている⁹⁾。

さらに欧米では、その適応を拡大し、IVF-ET における着床不全や流産を予防する目的で、この PGD 技術を用いて de novo に発生する異数性胚をスクリーニングする着床前スクリーニング(Preimplantation genetic screening : PGS)が行われている。数的異常の頻度の高い13、16、18、21、22、X、Y などの染色体に対する DNA プローブを用いた FISH 法により診断されるが、最近では comparative genomic hybridization(CGH)を用いたマイクロアレイ技術の臨床応用も期待されている。37歳未満で、3回以上良好胚を移植しても妊娠しない IVF-ET 反復失敗例は、胚の染色体異常率が高いため、PGS を行うことで妊娠率が向上するという報告が散見される。しかし、最近の RCT では、高齢不妊女性に IVF-ET を行い、PGS 施行・未施行群を比較した場合、PGS 施行群で生児獲得率は低下していた¹²⁾。したがって、IVF-ET において生児獲得を目的として行う PGS

については、安全性も有効性も明らかではない現時点では考慮すべきではない。

《参考文献》

1. 久保春海. 生殖補助医療技術. 日産婦誌 2003 ; 55 : N67—N72
2. 笠井 剛. 人工授精(IUI). 産婦人科の実際 2007 ; 56 : 741—745
3. Bendsorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; CD000360
4. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; CD001838
5. Koh CH, Janik GM. Laparoscopic microsurgery : current and future status. Curr Opin Obstet Gynecol 1999 ; 11 : 401—407
6. 吉村 恭典. 卵管鏡下卵管形成法の適応拡大に関する技術的検討および妊娠予後に関する検討. 平成10-11年度厚生科学研究補助金(子ども家庭総合研究事業)「わが国における生殖補助医療の実態とそのあり方に関する研究」(主任研究者: 矢内原巧)研究報告書 2000 : 1—7
7. 平成19年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告. 日産婦誌 2008 ; 60 : 1230—1253
8. Berkovitz A, Eltes F, Ellenbogen A, Peer S, Feldberg D, Bartoov B. Does the presence of nuclear vacuoles in human sperm selected for ICSI affect pregnancy outcome? Hum Reprod 2006 ; 21 : 1787—1790
9. 吉村 恭典編. 特集「生殖医療の現状と問題」体外受精・顕微授精. 日医雑誌 2008 ; 137 : 23—51
10. Schiff Jd, Palermo Gd, Veeck Ll, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel Pn. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 6263—6267
11. 苛原 稔. 各種不妊原因に応じた最適な不妊治療の選択指針の確立に関する研究. 平成15年度厚生労働科学研究補助金(子ども家庭総合研究事業)「配偶子・胚提供を含む総合的生殖補助技術のシステム構築に関する研究」(主任研究者: 吉村 恭典)研究報告書 2004 : 63—106
12. Mastenbroek S, Twisk M, Van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar Jc, Verhoeve Hr, Vogel Ne, Arts Eg, De Vries Jw, Bossuyt Pm, Buys Ch, Heineman Mj, Repping S, Van Der Veen F. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. N Engl J Med 2007 ; 357 : 9—17

〈浜谷 敏生*, 吉村 恭典*〉

*Toshio HAMATANI, *Yasunori YOSHIMURA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University, School of Medicine, Tokyo

Key words : ART · ICSI · PGD · SET · COH

索引語 : 生殖補助医療技術, 顕微授精, 着床前診断, 単一胚移植, 卵巣刺激法