

Japanese Journal of Fertility and Sterility

日本不妊学会雑誌

Vol.47 No.4 October 2002

第47巻 第4号 平成14年10月1日

Jpn. J. Fertil. Steril. / 日不妊会誌

第 48 回日本不妊学会総会および学術講演会 (第 1 回予告)

日本不妊学会総会および学術講演会を下記の要領にて開催いたしますので、奮ってご参加下さいますようお願い申し上げます。

記

期 日：平成 15 年 9 月 30 日（火）理事会，幹事会
10 月 1 日（水）学術講演会，評議員会，総会
2 日（木）学術講演会，総懇親会
3 日（金）受精着床学会

（なお，2 日（木）の学術講演会と総懇親会は受精着床学会と合同で行う予定です。）

会 場：品川プリンスホテル
東京都港区高輪 4-10-30 〒108-8611
TEL:03-3440-1111

一般演題はインターネットを利用したオンラインによる演題応募のみと致します。

学術講演会・その他詳細につきましては，次号（48 巻 1 号）でお知らせ致します。

平成 14 年 8 月
第 48 回日本不妊学会
会長 伊 藤 晴 夫
千葉大学大学院医学研究院遺伝子機能病態学
(泌尿器科学)

会 員 各 位

日本不妊学会雑誌投稿論文受付停止のお知らせ

本年末にて日本不妊学会雑誌への論文の受付を停止いたします。

今後は英文誌「Reproductive Medicine and Biology」へご投稿くださいますようお願い申し上げます。

なお、「日本不妊学会雑誌」は、第49巻以降ニューズレターとして、会告・地方部会抄録等を掲載し存続してまいります。

以上、お知らせ申し上げます。

日本不妊学会

理 事 長 伊 藤 晴 夫

編集委員長 遠 藤 克

日本不妊学会雑誌

第47巻 第4号

平成14年10月1日

—目 次—

原 著

Chlamydia trachomatis 感染症と排卵誘発剤に対する卵巢の反応性との関係
.....田村博史・高崎彰久・石松正也・森岡 均..... 1

減胎手術の経験が患者夫婦に及ぼす影響
.....實崎美奈・宇津宮隆史・指山実千代・清原あゆみ..... 7

卵胞液中の必須元素の測定
.....菊地 盤・武内裕之・木下勝之
篠原厚子・千葉百子・稲葉 裕..... 11

症例報告

排卵誘発後に卵巢過剰刺激症候群を伴わずに発症した下肢深部静脈血栓症の一例
.....木下俊彦・矢野ともね・大高 究・伊藤元博..... 19

男性不妊患者に発生した精巣上皮内癌の一例
.....東田 章・高尾徹也・辻 敏徳
岡本吉夫・辻村 晃・松宮清美・奥山明彦..... 23

地方部会講演抄録 27

第47回日本不妊学会学術講演会抄録 39

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 47, No. 4, 2002)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Originals

Study for Effects of *Chlamydia trachomatis* Infection on

Ovarian Response to Gonadotropin Stimulation

.....H. Tamura, A. Takasaki, M. Ishimatsu & H. Morioka..... 1

The Influence on Couples Treated with Multifetal Pregnancy Reduction

.....M. Jitsuzaki, T. Utsunomiya, M. Sashiyama & A. Kiyohara..... 7

Measurement of The Essential Element Concentration in Follicular Fluid

.....I. Kikuchi, H. Takeuchi, K. Kinoshita,
A. Shinohara, M. Chiba & H. Inaba..... 11

Case reports

Deep Venous Thrombosis in a Patient Undergoing Ovarian Stimulation

without Ovarian Hyperstimulation Syndrome : A Case Report

.....T. Kinoshita, T. Yano, K. Ohtaka & M. Itoh..... 19

Carcinoma *in situ* of The Testis in an Infertile Man : A Case Report

.....A. Tohda, T. Takao, T. Tsuji, Y. Okamoto, A. Tsujimura,
K. Matsumiya & A. Okuyama..... 23

Abstracts 「47th Annual Meeting on Japanese Society of Fertility and Sterility」 39

Chlamydia trachomatis 感染症と排卵誘発剤に 対する卵巣の反応性との関係

Study for Effects of *Chlamydia trachomatis* Infection on
Ovarian Response to Gonadotropin Stimulation

田村 博 史
Hiroshi TAMURA

高 崎 彰 久
Akihisa TAKASAKI

石 松 正 也
Masaya ISHIMATSU

森 岡 均
Hitoshi MORIOKA

済生会下関総合病院産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital,
Shimonoseki 751-0823, Japan

Chlamydia trachomatis 感染症が gonadotropin に対する卵巣の反応性に影響を与えるかどうかを検討することを目的とした。当院にて体外受精胚移植を施行した 63 例を対象とし、EIA 法にて抗 *C. trachomatis* 抗体を測定した。IgG および IgA が共に陽性であったものをクラミジア陽性群 (CT 陽性群)、共に陰性であったものをクラミジア陰性群 (CT 陰性群) と分類し、両群間で発育卵胞数、採卵数、成熟卵数および受精卵数を比較した。さらに採卵時に腹水を採取し、*Chlamydia trachomatis* 感染において誘導される炎症性のサイトカインとして、腹水中の Tumor necrosis factor- α (TNF- α)、Interleukin-1 β (IL-1 β)、Interleukin-6 (IL-6) を測定し比較検討した。CT 陽性群は 9 例 (14.3%, 9/63)、CT 陰性群は 44 例 (69.8%, 44/63) であった。発育卵胞数および採卵数は CT 陽性群ではそれぞれ 5.8 ± 5.0 個 (mean $\pm$ SD)、 4.1 ± 4.4 個であり、CT 陰性群の 6.2 ± 3.0 個、 6.0 ± 3.9 個と比べ有意の差は認められなかった。しかしながら成熟卵数および受精卵数は CT 陽性群ではそれぞれ 1.8 ± 1.4 個、 1.1 ± 1.3 個であり、CT 陰性群の 4.2 ± 3.2 個、 2.7 ± 2.2 個に比べ有意に低値を示した ($p < 0.05$)。一方、腹水中の TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 濃度は両群間で差を認めなかった。

Chlamydia trachomatis 感染症は gonadotropin に対する卵巣の反応性に影響を与え、成熟卵数および受精卵数を減少させる可能性が示唆された。

キーワード：クラミジアトラコマティス感染症、卵胞発育、体外受精-胚移植

(日不妊会誌 47: 121-125 2002)

緒 言

最も頻度の高い性行為感染症である *C. trachomatis* 感染症は子宮頸管炎、付属器炎、さらには骨盤腹膜炎が引き起こされることが知られており、その後遺症として不妊症を惹起する¹⁾。*C. trachomatis* 感染による不妊症の多くは卵管閉塞・卵管機能障害などの卵管因子が原因と考えられるが、卵管炎によって引き起こさ

れる卵管水腫は体外受精胚移植 (IVF-ET) で着床率を低下させるとの報告²⁾があり、*C. trachomatis* 感染が卵管因子以外にも妊孕性に関与している可能性がある。

Molloy ら³⁾は体外受精胚移植 (IVF-ET) 周期において、*C. trachomatis* 感染による卵巣・卵管周囲の癒着を有する群では、卵胞数の減少、採卵率の低下、妊娠率の低下を認めたと報告しており、Keay ら⁴⁾も IVF 患者において gonadotropin 刺激に対する poor re-

表1 年齢, hMG 投与量および E₂ 値の比較

	年齢 (歳)	hMG 総投与量 (IU)	hCG 投与時 E ₂ 値 (pg/ml/ 発育卵胞数)
CT 陽性群 (n = 9)	34 ± 6	1,938 ± 739	217 ± 113
CT 陰性群 (n = 44)	34 ± 4	1,767 ± 667	230 ± 101
mean ± SD			

sponder では抗 *C. trachomatis* 抗体 (IgG) 陽性例が有意に高率であったと報告している。これらの報告は *C. trachomatis* 感染がその後の卵巣機能へ影響を与えている可能性を示唆するものである。そこで今回我々は、排卵誘発剤に対する卵巣の反応性に注目し、*C. trachomatis* 感染との関係について検討した。

対象および研究方法

対象

当院において IVF-ET を施行した 63 症例を対象とした。患者年齢は 22 歳から 44 歳であり (平均年齢 34.2 ± 4.6 歳: mean ± SD), 不妊原因の内訳は男性因子 26 例 (41.3%), 卵管因子 7 例 (11.1%), 子宮内膜症 7 例 (11.1%), 子宮因子 5 例 (8.0%), 内分泌因子 (高プロラクチン血症, 黄体機能不全) 3 例 (4.7%), 原因不明 18 例 (28.6%) であった。なお, 子宮頸管内の *C. trachomatis* 抗原陽性例についてはクラリスロマイシン 400 mg/日 2 週間服用後, 抗原の陰性化を確認した後, IVF-ET を施行した。

体外受精胚移植プロトコール

排卵誘発は対象全例において同一プロトコールを用いた。前周期黄体期 7 日目より GnRH analog を併用する long 法を用いた。卵胞刺激は月経周期 3 日目より FSH 製剤 (フェルティノーム P: セローノジャパン) 300 単位を 3 日間皮下注, 以後 hMG 製剤 (ヒュメゴン: オルガノン) 150 単位を連日筋注し, 超音波にて卵胞数, 卵胞径をモニタリングした。最大卵胞径が 18 ~ 20 mm に達した時点で hCG (hCG: 持田) 10,000 単位を投与, 35 時間後に採卵を施行した。また, 採卵時に腹水を採取した。

抗 *C. trachomatis* 抗体

対象全例において血液を採取し, 抗 *C. trachomatis* 抗体価 (ペプタイドクラミジア IgG, IgA; EIA 法: 明治乳業) を測定した。

血中エストラジオール (E₂) 値

hCG 投与時に対象の血液を採取し, 血中 E₂ 値を EIA 法 (VIDAS Estradiol II Assay kit: 日本ビオメ

表2 対象における不妊症の原因

	CT 陽性群 (n = 9)	CT 陰性群 (n = 44)
男性因子	4 (44.4%)	22 (50.0%)
卵管因子	1 (11.1%)	6 (13.6%)
子宮因子	1 (11.1%)	4 (9.1%)
内分泌因子	1 (11.1%)	2 (4.5%)
子宮内膜症	2 (22.2%)	5 (11.3%)
原因不明	2 (22.2%)	14 (31.8%)

リユー) にて測定した。

炎症性のサイトカイン濃度

採卵時に採取した腹水中の tumor necrosis factor- α (TNF- α) 濃度を ELISA 法 (TNF- α 測定キット: 日本抗体研究所) にて, Interleukin-1 β (IL-1 β) 濃度を ELISA 法 (IL-1 β ELISA kit: Biosource Europe) にて, Interleukin-6 (IL-6) 濃度を CLEIA 法 (ヒト IL-6 測定カートリッジ: 富士レビオ) にて測定した。

結 果

(1) 抗 *C. trachomatis* IgA は 63 例中 10 例 (15.9%), 抗 *C. trachomatis* IgG は 63 例中 14 例 (22.2%) で陽性であった。対象を IgG, IgA ともに陽性の群 (CT 陽性群) と IgG, IgA ともに陰性の群 (CT 陰性群) の 2 群に分類し比較検討した。

CT 陽性群は 9 例, CT 陰性群は 44 例であった。(IgG のみ陽性の 5 例および, IgA のみ陽性の 1 例, 擬陽性例 4 例は対象から除外した。)

(2) CT 陽性群および CT 陰性群において, 年齢, hMG 総投与量および hCG 投与時の血中 E₂ (E₂/発育卵胞数) に有意な差は認めなかった (表 1)。卵胞期初期の LH, FSH および E₂ 値は両群間において有意な差を認めなかった。また両群間で不妊症の原因に有意な片寄りはない。男性因子における精液所見にも有意な差を認めなかった (表 2)。

(3) 発育卵胞数 (最大卵胞径が 15 mm 以上) は CT

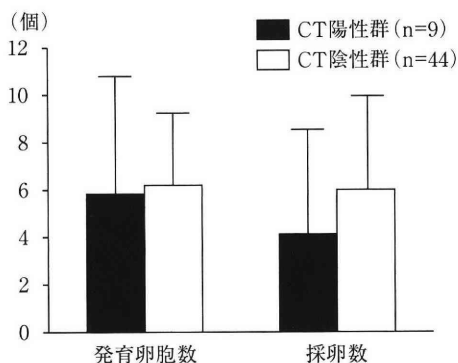


図1 発育卵胞数, 採卵数の比較

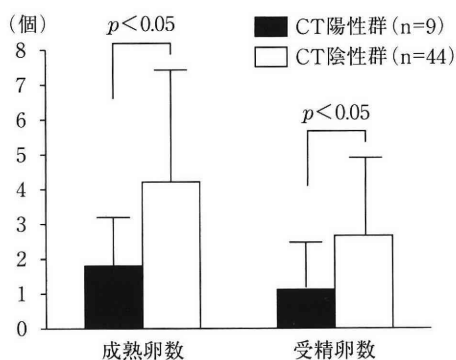


図2 成熟卵数, 受精卵数の比較

表3 腹水中のサイトカイン濃度の比較

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
CT 陽性群 (n=9)	353 $\pm$ 661	69 $\pm$ 83	739 $\pm$ 1,189
CT 陰性群 (n=44)	273 $\pm$ 770	181 $\pm$ 682	1,181 $\pm$ 3,856
mean $\pm$ SD			

考 察

C. trachomatis 感染症は臨床症状に乏しく、しかも慢性的に進行することから診断のみならず治療も遅れ、卵管炎から付属器炎、骨盤内炎症に波及し卵管周囲の癒着を惹起し不妊症の原因となる。*C. trachomatis* 感染症の診断には抗 *C. trachomatis* 抗体が汎用されている。抗 *C. trachomatis* IgG は感染後から治療後も検出できることから治療判定には用いられていないが、感染既往の判定には有用である。また抗 *C. trachomatis* IgA は活動性感染において上昇し、その推移が治療判定の指標になることが報告⁵⁾されている。本研究では IgG, IgA とともに陽性群 (CT 陽性群) と IgG, IgA とともに陰性群 (CT 陰性群) に分類し、CT 陽性群は活動性の *C. trachomatis* 感染の既往のある群として検討を施行した。また、抗 *C. trachomatis* 抗体陽性例では高頻度で子宮卵管造影 (HSG) に異常所見を認める⁶⁾ことより、CT 陽性群では卵巣周囲に炎症の波及があった可能性が高いと考えられる。

近年 *C. trachomatis* 感染が、その後の卵巣機能に影響を与えるという報告が散見されるようになった。Keay ら⁹⁾は IVF 患者において gonadotropin 刺激に対する poor responder では抗 *C. trachomatis* 抗体 (IgG) 陽性例が有意に高率であったと報告しており、*C. trachomatis* 感染が直接卵巣へ波及し、原始卵胞数を減少させるため発育卵胞数が減少するのではないかと推測している。今回の検討でも有意な差は認めなかったものの発育卵胞数、採卵数は CT 陽性群で CT 陰性群に比較してやや低値をしめした。また、成熟卵数および受精卵数が CT 陽性群で陰性群に比較して有意に低値を示し、受精率も CT 陽性群でやや低値を示したことより、*C. trachomatis* 感染は卵の成熟過程や卵の質に何らかの影響を与え、成熟卵数や受精卵数を減少させている可能性が考えられた。

一方、*C. trachomatis* 感染による卵管炎、卵管閉塞の機序として heat shock protein の関与が報告^{7,8)}されて

陽性群で 5.8 ± 5.0 個、CT 陰性群で 6.2 ± 3.0 個、採卵数は CT 陽性群で 4.1 ± 4.4 個、CT 陰性群で 6.0 ± 3.9 個と、いずれも CT 陽性群でやや低値を示したが、有意な差は認めなかった (図 1)。

(4) 成熟卵数 (第一極体を認め、卵丘細胞がやや解離した放射冠を呈するもの) は CT 陽性群で 1.8 ± 1.4 個、CT 陰性群で 4.2 ± 3.2 個であり、CT 陽性群で有意の低値を示した。受精卵数も CT 陽性群で 1.1 ± 1.3 個、CT 陰性群で 2.7 ± 2.2 個であり、CT 陽性群で有意の低値を示した (図 2)。受精率は CT 陽性群で 34.1%、CT 陰性群で 42.1% であり、CT 陽性群でやや低値を示した。

(5) 腹水中のサイトカイン濃度は TNF- α , IL-1 β , IL-6 いずれも両群間で有意な差は認めず、*C. trachomatis* 感染と腹水中のサイトカインの間に明らかな相関は認めなかった (表 3)。

いる。heat shock protein はストレスから身を守るために細胞自ら産生する蛋白であり、*C. trachomatis* による慢性卵管炎では感染に伴うストレスにより卵管組織と菌体に heat shock protein が発現し、宿主の免疫が、これらを同一の蛋白として認識することから、自己免疫性の卵管炎が発症する。さらに卵管炎の持続は組織の線維化による卵管障害を引き起こし卵管性不妊症の原因となると考えられる。Neuer ら⁹⁾は *C. trachomatis* 感染を有する患者において卵胞液中に heat shock protein の存在を証明しており、卵管炎による卵管障害と同様の機序によって、成熟卵数および受精卵数の減少に heat shock protein が関与しているのかもしれない。

炎症によって誘導される TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などのサイトカインは組織障害や線維化に重要な関与をしており、*C. trachomatis* 感染における卵管障害とこれらのサイトカインとの関係が報告^{10,11)}されている。今回の検討では、腹水中のサイトカイン濃度は TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 いずれも CT 陽性群と CT 陰性群において有意な差を認めなかった。しかし、IVF-ET 施行時には活動性の *C. trachomatis* 感染が存在していないことや、卵巣局所での病態を必ずしも反映していない可能性があり、サイトカインの卵巣への影響は今回の結果だけでは否定できない。

C. trachomatis 感染の卵巣機能への影響の機序については現在のところ不明である。卵巣への *C. trachomatis* の直接的な感染、サイトカインや heat shock proteinなどを介した感染の間接的な卵巣への波及、卵巣周囲の癒着による血流の変化などの可能性が考えられる。いずれにしても *C. trachomatis* 感染症による卵巣機能への影響については今後さらなる検討が必要である。

今回の検討により *C. trachomatis* 感染は卵管性不妊の原因になるばかりでなく、その後の卵巣機能、特に成熟卵数や受精卵数の減少に関与している可能性がある。不妊症患者においては *C. trachomatis* 感染のスクリーニングおよび感染陽性例の速やかな治療が必要であり、長期間の感染を防ぐことが重要と考えられた。

文 献

1) Westrom L, Wolner-Hanssen P (1993) Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *Genitourin*

Med 69:9-17

- 2) Andersen AN, Yue Z, Meng FJ, et al. (1994) Low implantation rate after in-vitro fertilization in patients with hydrosalpinges diagnosed by ultrasonography. *Hum Reprod* 9: 1935-1938
- 3) Molloy D, Martin M, Speirs A, et al. (1987) Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 47: 450-455
- 4) Keay SD, Barlow R, Eley A, et al. (1998) The relation between immunoglobulin G antibodies to *Chlamydia trachomatis* and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 70: 214-218
- 5) Sarov I, Inler B, Cevenini R, et al. (1987) Specific serum IgA antibodies in the diagnosis of active viral and chlamydial infections, New Horizons in Microbiology. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 157
- 6) Moore DE, Foy HM, Daling JR, et al. (1982) Increased frequency of serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* in infertility due to distal tubal disease. *Lancet* 1: 574-577
- 7) Dieterle S, Wollenhaupt J (1996) Humoral immune response to the chlamydial heat shock proteins hsp 60 and hsp 70 in *Chlamydia* associated chronic salpingitis with tubal occlusion. *Hum Reprod* 11: 1352-1356
- 8) Ault KA, Statland BD, Smith King MM, et al (1998) Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in woman with tubal factor infertility. *Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology* 6: 163-167
- 9) Neuer A, Lam KN, Tiller FW, et al (1997) Humoral immune response to membrane components of *Chlamydia trachomatis* and expression of human 60 kDa heat shock protein in follicular fluid of in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 12: 925-929
- 10) Toth M, Jeremias J, Ledger WJ, et al (1992) In vivo tumor necrosis factor production in woman with salpingitis. *Surg Gynecol Obstet* 174: 359-362
- 11) Darville T, Andrews CW, Sikes JD, et al (2001) Early local cytokine profiles in strains of mice with different outcomes from chlamydial genital tract infection. *Infect Immun* 69: 3556-3561

(受付: 2002 年 2 月 12 日)

(受理: 2002 年 7 月 1 日)

**Study for Effects of *Chlamydia trachomatis* Infection on
Ovarian Response to Gonadotropin Stimulation**

Hiroshi Tamura, Akihisa Takasaki,
Masaya Ishimatsu and Hitoshi morioka

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital,
Shimonoseki 751-0823, Japan

The purpose of the present study was to investigate the effect of previous *Chlamydia Trachomatis* (CT) infection on ovarian response to gonadotropin stimulation. Sixty-three patients undergoing IVF-ET were enrolled, and their serum IgA and IgG antibody titers against CT were measured by EIA. The number of matured follicles, retrieved oocytes, matured oocytes, and fertilized oocytes were counted in each patient. Also, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6) concentrations in peritoneal fluid which was collected during oocyte retrieval were measured in those patients. Both IgA and IgG antibodies were positive in 9 of 63 patients (14.3%, CT positive group) and negative in 44 of 63 patients (69.8%, CT negative group). The number of matured follicles or retrieved oocytes was not different between the two groups. The number of matured or fertilized oocytes were significantly ($p < 0.05$) lower in the CT positive group (1.8 ± 1.4 , 1.1 ± 1.3) than in the CT negative group (4.2 ± 3.2 , 2.7 ± 2.2). There was no difference in TNF- α , IL-1 β , or IL-6 concentrations in peritoneal fluid between the two groups. The present results indicate that *Chlamydia Trachomatis* infection may affect the oocyte quality matured by gonadotropin stimulation.

Key words : *Chlamydia Trachomatis*, gonadotropin stimulation, IVF-ET, oocyte maturation, ovarian response

(Jpn J Fertil Steril 47 : 121-125 2002)

減胎手術の経験が患者夫婦に及ぼす影響

The Influence on Couples Treated with Multifetal Pregnancy Reduction

實 崎 美 奈 宇津宮 隆 史 指 山 実千代
Miho JITSUZAKI Takafumi UTSUNOMIYA Michiyo SASHIYAMA
清 原 あゆみ
Ayumi KIYOHARA

(医) セント・ルカ産婦人科

St. Luke Clinic

5, Tsumori-Tomioka, Oita City, 870-0947, Japan

排卵誘発剤の使用や生殖補助医療等の不妊治療により当院では11.4%が多胎妊娠に至っており、諸事情から減胎手術を受けることを希望する患者夫婦もある。今回、これらの患者夫婦は減胎手術を受けたことをどのように捉え、またそのことがその後の出産・育児においてどのような心理的影響を及ぼしているのかを調査した。1993年より2000年までの間に当院において減胎手術を受けた患者夫婦27組を対象にインフォームドコンセントを得た後に当院作成の無記名・選択式の質問紙を郵送により配布・回収した。減胎手術を受けることを決断するにあたり84.6%が夫婦以外には相談していなかった。また減胎手術後、減胎手術を受けたことについて振り返って考えてみたかどうかを出産前・出産後で比較すると妻側はいずれも76.9%であったのに対し夫側は約半数が考えてみたと回答した。減胎手術を受けたことを将来子供に話すかどうかとの問いに「話さない」と回答したのは妻側84.6%に反して夫側では36.4%に止まった。減胎手術を受けた患者夫婦は減胎手術を受けることを夫婦と生まれてくる子供の問題として捉えており、この時点で夫婦の意思は統一されているが、手術後、比較的夫側は肯定的に手術を受けたことを捉えているのに反し、妻側では後悔や自責感から否定的に捉えているという差が生じてきている。減胎手術については生命倫理的な観点からすべきでない医療行為とされている現状においては、望まない多胎妊娠を予防すべく策を講じることが先決であると考ええる。

キーワード：決断、告白、心理的サポート、生命倫理的観点、認識差

(日不妊会誌 47:127-130 2002)

緒 言

生殖補助医療(以下ARTと略す)の発展に伴い、不妊症治療における排卵誘発剤の使用頻度は増加傾向にある。当院では排卵誘発剤の使用やARTにより11.4%が多胎妊娠に至っており、諸事情から減胎手術を受けることを希望する夫婦もある。今回、当院において減胎手術を受けた患者夫婦に対する質問紙調査を行うことで、これらの患者夫婦は減胎手術を受けたことをどのように捉え、またそのことがその後の出産・育児においてどのような心理的影響を及ぼしているのかを

調査したので報告する。

対象および方法

質問紙は3つのセクションに分かれており、最初にはどの治療で多胎妊娠に至ったのか、減胎手術後の経過について、減胎手術を受けた時点で既に子供がいたかどうか等の夫婦の背景について、次に妻に対し減胎手術を受けることを決断した理由、減胎手術後にどのようなことを考えたか、将来子供達に減胎手術を受けたことを話すかどうかについて、最後は夫に対する同様の質問とした。

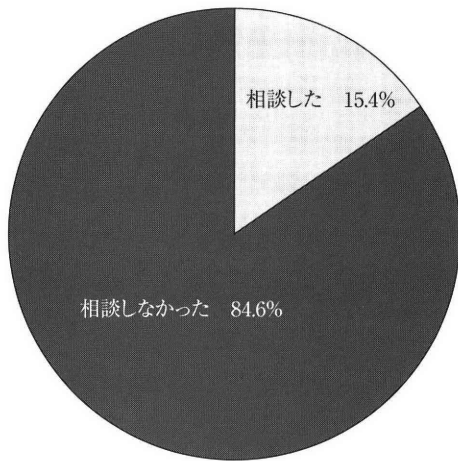


図1 減胎手術を受けることを夫婦以外の誰かに相談しましたか？

1993年から2000年までの間に当院において減胎手術を受け出産に至った患者夫婦27組に対し、2001年1月に当院作成の無記名・選択式(一部記述式)の質問紙を郵送により配布・回収した。回収率の向上を目的に2001年3月、返送願いの手紙を出した。27組中5組は宛先不明であり、残りの22組中13組より回答を得た。最終的な実回収率は59.1%であった。回答のあった13組中夫は無回答であったものが2組含まれていた。

減胎手術を受けた時点での妻の平均年齢は31.4歳(27~38)、夫は33.2歳(26~41)であった。対象夫婦の平均不妊期間は4.5年であり、13組中10組がART、2組が配偶者間人工授精(以下AIHと略す)、残る1組は他医にてクロミフェンの処方を受けていた。減胎数は13組中8組が品胎から双胎へ、3組が双胎から単胎としていた。また13組中3組には既に子供があった。

結 果

1. 減胎手術前(決断)

減胎手術を受けることを決断するにあたり、84.6%が夫婦のみで決断を下しており、15.4%が両親等に相談していた(図1)。

決断を下した理由は、妻側では76.9%が「生まれてくる子供のため」と回答し、「自分の身体のため」「医師のすすめ」が夫々30.8%を占めていた。夫側では夫々63.6%が「生まれてくる子供のため」「妻の身体のため」

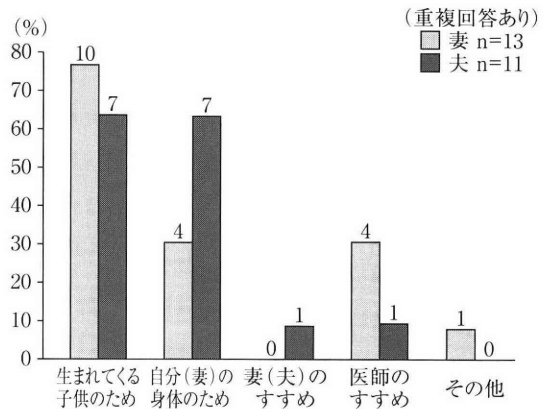


図2 減胎手術を受けることを決断した理由

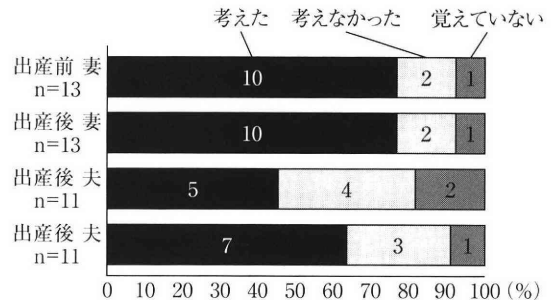


図3 減胎手術後に減胎手術を受けたことについて考えましたか？

と回答していた(図2)。「医師の勧め」の回答数が夫婦間で異なるのは、診察時に医師より直接説明を受けた妻側の認識と、その説明を妻から聞いた夫側との認識の差であると思われる。

2. 減胎手術後(手術の捉えかた)

出産前後で、減胎手術を受けたことについて考えたかどうかを夫婦で比較した(図3)。妻側では出産前後とも76.9%が「考えた」と回答したのに反し、夫側で「考えた」と考えたのは約半数に止まった。考えた内容について出産前・妻では「残児への影響」50.0%、「生命倫理に反することをしてしまった」40.0%との回答であり、出産後では「減胎手術を受けて良かった」「減胎手術を受けたことを後悔している」との回答が各々30.0%を占め、少数ではあったが「早く忘れてしまいたい」という特筆すべき回答も見られた。一方夫側では出産前「減胎手術を受けて良かった」と60.0%が回答

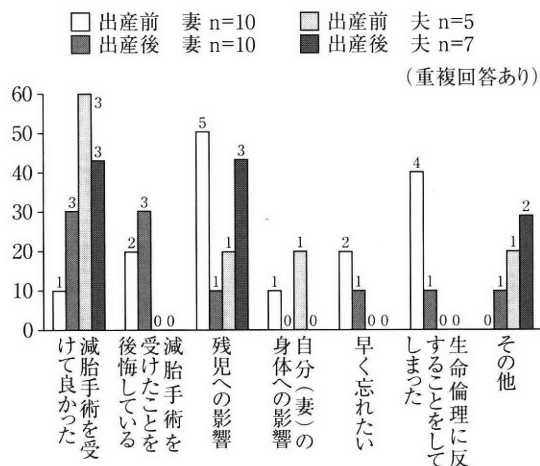


図4 減胎手術についてどんなことを考えましたか？

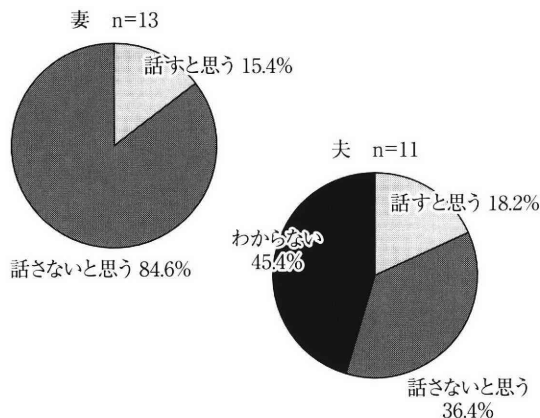


図5 減胎手術を受けたことを、将来子供に話しますか？

しており、出産後では「減胎手術を受けて良かった」「残児への影響」が各々 42.9% を占めたものの、「減胎手術を受けたことを後悔している」「早く忘れてしまいたい」「生命倫理に反することをしてしまった」という否定的な回答は全く見られなかった (図4)。

3. 今後の展望 (残児への告白)

減胎手術を受けたことを将来子供に話すかどうかの問いに「話すと思う」と回答したのは妻側 15.4%、夫側 18.2% とほぼ同率であったが、「話さないと思う」と回答したのは妻側 84.6% に対し夫側では 36.4% に止まった (図5)。「話さないと思う」と回答した理由につ

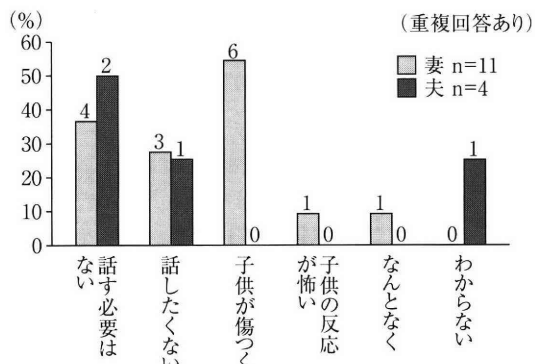


図6 減胎手術を受けたことを話さない理由は？

いて、妻側では「子供が傷つく」「話す必要はない」、夫側では「話す必要はない」「話したくない」との回答であった (図6)。

考 察

生命倫理的な観点から、本邦では減胎手術は必ずしも認められた方法ではない。諸国に於いて事情は違うものの、本邦では特に多胎妊娠においては帝王切開の手術費や NICU の入院費等は社会保険でカバーされており、そのことが経済的な問題を深刻化させない一因となっており、身体的な問題は経済的な問題に比してより深刻であると思われる。換言すれば、本邦では多胎妊娠に至った夫婦は経済的な問題に囚われることなく、単純に低身長や肥満等の母体の身体的な問題や、低出生体重児や未熟児を避けるべく胎児の問題のみから減胎手術を受けるかどうかを選択することが可能である。

我々は昨年、ART における着床前診断や出生前診断、減胎手術等の生命倫理的な問題を含む新しい技術について患者夫婦はどう考えているかを調査した中で、「生命倫理観」というよりもむしろ「夫婦2人の問題」として捉えられている様子が示唆されていたという結果を得ており¹⁾、また別の研究では患者夫婦は生命倫理観や宗教には囚われていないと考えられた²⁾との結果を得ている。本研究においては、手術前には前出の結果と同様に患者夫婦は減胎手術を受けることを夫婦二人の問題として捉えていたが、手術後には妻側は後悔や自責感から否定的に捉えているのに反し夫側は肯定的に捉えていたことから、減胎手術を経験したことにより夫婦間で認識に「差」が生じてきたと考え

られる。また回収率の低さからも減胎手術の経験は夫婦に良くない影響を及ぼしていると考えられる。減胎手術については、減胎手術を受けることはかなりのストレスがかかり精神的な痛みを伴う恐ろしい体験である³⁾、殆どの女性にとって減胎手術はストレスや不安の経験である⁴⁾、減胎手術を経験した患者夫婦に対する心理的なケアは特に重要である⁵⁾等、多くの研究がある。更に ART を受ける患者は不成功に終わった周期を子供の死と捉えている⁶⁾との報告もあり、減胎手術を経験した患者では一層その思いが強いと思われる。以上から減胎手術を受ける患者夫婦に対しては、特に妻に対するメンタルケアの必要性を強く感じた。

ESHRE においても、ART における技術の改革が妊娠率を向上させたことに伴い、多胎妊娠を予防すべく移植胚数を検討する必要がある⁷⁾との論議がなされている中、本邦においても望まない多胎妊娠を避けるべく、慎重な排卵誘発剤の投与や ART における移植胚数の制限等の策を講じる必要があると考える。

本論文の要旨は第 46 回日本不妊学会 (2001 年) において報告した。

文 献

- 1) 實崎美奈, 宇津宮隆史, 指山実千代, 他 (2001) ART

治療周期へ進む患者の生命倫理の捉えかた, 日受着会誌 18:118-121

- 2) 宇津宮隆史, 麻生佳枝, 磯崎美智子, 他 (1995)「減胎手術」や「代理母」を不妊夫婦はどう考えているか, 医療と社会 7:76-80
- 3) Garel M, Stark C, Blondel B, et al. (1995) Effets psychologiques des reductions embryonnaires. J Gynecol Obstet Boil Reprod 24:119-126
- 4) Garel M, Stark C, Blondel B, et al. (1997) Psychological reactions after multifetal pregnancy reduction: a 2-year follow-up study. Hum Reprod 12:617-622
- 5) Bergh C, Moller A, Nilson L, et al. (1999) Obsteric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction. Hum Reprod 14, 2170-2175
- 6) Slade P, Emery J, Lieberman B.A. (1997) A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment. Hum Reprod 12, 183-190
- 7) Pennings G. (2000) Multiple pregnancies: a test for the moral quality of medically assisted reproduction. Hum Reprod 15, 2466-2469
- 8) ESHRE Campus Course Report (2001) Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. Hum Reprod 16, 790-800

(受付: 2002 年 1 月 7 日)

(受理: 2002 年 7 月 5 日)

The Influence on Couples Treated with Multifetal Pregnancy Reduction

Miho Jitsuzaki, Takafumi Utsunomiya, Michiyo Sashiyama and Ayumi Kiyohara

St. Luke Clinic

5, Tsumori-Tomioka, Oita City, 870-0947, Japan

Eleven point four percent of patients had a multiple pregnancy after receiving hMG treatment and ART in our clinic, and some of them wished to be treated with multifetal pregnancy reduction (MPR). We surveyed what couples received MPR treatment think about the procedure and the influence of their lives after treatment. Questionnaires were sent to 27 couples who were treated with MPR in our clinic between 1993—2000. 5/27 were dead letters, 13/22 were returned (59.1%), and while 84.6% decided by themselves to be treated with MPR. Comparing the answers of husbands and wives about how they considered about receiving MPR before and after delivery, 76.9% of wives had considered about it, while in contrast, only about half of husbands had thought about it. In addition, 84.6% of wives and only 36.4% of husbands don't wish to inform their children that they had been treated with MPR. Before operation, the couples who received MPR considered it was their own problem, but opinion tended to be divided, with wives seeing it negatively and husbands seeing it positively after the operation. The low return rate suggests that MPR has a harmful influence on the couples. MPR should be regarded as a form of medical treatment not to be practiced in Japan from a bioethical viewpoint. We have to take precautionary measures for multiple pregnancy not to become a sought-after procedure.

Key words: Bioethical viewpoint, decision making, disclosure, harmful, psychological follow-up

(Jpn J Fertil Steril 47: 127-130 2002)

卵胞液中の必須元素の測定

Measurement of The Essential Element Concentration in Follicular Fluid

菊 地 盤

Iwaho KIKUCHI

篠 原 厚 子*

Atsuko SHINOHARA*

武 内 裕 之

Hiroyuki TAKEUCHI

千 葉 百 子*

Momoko CHIBA*

木 下 勝 之

Katsuyuki KINOSHITA

稲 葉 裕*

Hiroshi INABA*

順天堂大学産婦人科学教室

Department of Obstetrics and Gynecology

*同衛生学教室

Department of Epidemiology and Environmental Health,

School of Medicine, Juntendo University, 113-8421, Tokyo, Japan

【目的】微量元素を含む生体内の必須元素は重要な生理的役割を担っている。セレン (Se)、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn) などは精子の運動率や濃度との関係することが報告されているが、女性の生殖生理におけるこれらの役割はまだ明らかではない。そこで今回、体外受精で得られた卵胞液中の元素濃度を測定し、患者背景、卵の成熟度、受精の有無、さらに血中エストラジオール (E_2) 値との関連を検討した。

【対象と方法】インフォームドコンセントが得られた76周期の不妊患者において経膈超音波下採卵した卵胞液を用いて、各元素濃度を測定した。穿刺した卵胞中に卵を認めなかったものは35例、認めたものは41例であった。41例中23例(18例：受精、5例：未受精)に顕微授精が、18例(9例：受精、9例：未受精)に体外受精が行われた。通常の媒精 (IVF) または顕微授精 (ICSI) で胚を得られたものは27例で、うち良好胚 (grade1, 2) は18例であった。卵胞液中の卵の有無、IVF症例における受精の有無、ICSI及びIVFで得られた胚の良好群と不良群における各元素濃度比較検定を行い、患者年齢、採卵直前の血中 E_2 値との相関をみた。

【成績】約40種類の元素濃度を測定した。卵胞液中のナトリウム (Na)、カリウム (K)、マグネシウム (Mg)、リン (P)、Seの5元素濃度は、患者年齢と正相関を示し ($p < 0.05$)、採卵直前の E_2 値、発育卵胞数とは逆相関 ($p < 0.05$) を認めた。逆にマンガン (Mn) については年齢と逆相関し、 E_2 値、発育卵胞数と正相関した。しかし、卵胞中の卵の有無、IVFでの受精群、未受精群、得られた良好胚群、不良胚群のそれぞれの元素濃度には有意差を認めなかった。

【結論】卵胞液中の元素のうちNa, K, Mg, P, SeとMn濃度は卵の発育・授精等の生殖生理との関連は明らかでなかったが、ステロイドの産生に関与している可能性が示唆された。

キーワード：卵胞液、微量元素、生殖

(日不妊会誌 47:131-137 2002)

緒 言

生体内には多種の元素が存在する。そして金属酵素 (metalloenzyme) や金属蛋白 (metalloprotein) が発見され、それらの役割の解明が進んできている。人体に

必須であると認められている元素は、酸素 (O)、炭素 (C)、水素 (H)、窒素 (N)、カルシウム (Ca)、リン (P)、硫黄 (S)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、マグネシウム (Mg)、鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、マンガン (Mn)、銅 (Cu)、セレン (Se)、ヨウ素 (I)、モリブデ

ン (Mo), クロム (Cr), コバルト (Co) の 20 元素であり, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の濃度で存在する元素を微量元素と呼び, 人体中では上記鉄以下 9 元素がそれに相当する。また, フッ素 (F), 珪素 (Si), バナジウム (V), ニッケル (Ni), 砒素 (As), スズ (Sn) などは人体では必須性は証明されていないが, その他の高等動物ではその必須性が示唆されている。

生殖生理との関連では, セレンと精子の運動率や精子濃度との関係が報告されているが¹⁾, 卵巣における微量元素の役割は不明である。

そこで今回卵発育に伴い増量する卵胞液中の微量元素濃度を測定し, その濃度と卵の有無, 卵の性状, 受精の有無, 血中エストラジオール (E_2) 濃度との関係を検討し, 卵巣における役割について考察した。

対象と方法

1) 対象

当院産婦人科不妊外来で体外受精のために経腔超音波下採卵を施行した 76 例の卵胞液を対象とした。患者の平均年齢は 37.3 ± 5.4 歳であった。なお, 卵胞液の採取に際しては十分なインフォームドコンセントをとり, 同意の得られた症例のみを本研究対象にした。

2) 排卵誘発

過排卵刺激法については 45 例が月経開始 3 日目から GnRHa (酢酸ブセレリン 900 $\mu\text{g}/\text{日}$ ・経鼻噴霧) を併用し, FSH 製剤を 150 IU ずつ 2 日間, 続けて 5 日目より hMG 製剤を 150 IU ずつ連日投与する short protocol, 2 例が前回月経黄体中期より GnRH を併用し, 月経開始 3 日目より FSH 製剤を 150 IU ずつ 2 日間, 続けて hMG 製剤を 150IU ずつ連日投与する long protocol, 21 例が月経 3 日目から hMG 製剤を 150 IU ずつ連日投与する方法, 8 例がクエン酸クロミフェンを月経 5 日目より 100 mg/日, 5 日間経口投与する方法であった。月経 8 日目より経腔超音波で卵胞径と E_2 値をモニターし, 次期卵胞径が 18 mm を超えたところで, hMG 製剤を使用している症例では hCG 10,000 IU, クロミフェンのみの症例では 5,000 IU 投与しその 36 時間後に採卵を行った。

3) 卵胞液の採取について

超音波下にステンレス製 18GPTCD 針 (八光社製) を用い経腔的に卵胞を穿刺, エクステンションチューブ (トップ社製) と三方活栓 (トップ社製) を接続, シリンジ 20 ml (テルモ社製) で卵胞液を吸引した。採卵時の培養液による汚染を避けるためにルート内に培養液

を満たさず, 最初に穿刺した卵胞液を採取した。卵胞液量を計測後, 2,500 rpm, 15 min で遠心分離し細胞成分を除去したのち, テフロン製マイクロチューブ (エッペンドルフ社製) に注入し, 分析まで -80°C に保存した。穿刺した卵胞を通常の採卵と同様に三方活栓からシリンジを用い培養液で数回洗浄し, 採取した洗浄液を顕微鏡下に卵の有無を確認した。各症例ごとの卵の有無, hCG 切り替え日の E_2 値, 患者年齢, 発育卵胞数, 卵の受精の有無, 媒精 3 日目での Veeck の分類²⁾によって胚のグレードを評価しそれぞれの卵胞液に対応させ記録した。

3) 微量元素の測定

凍結した卵胞液を室温で解凍し, 400 μl を脱金属処理済みのテフロン製容器, タフテナーバイアル (ジェエルサイエンス社製) に採取した。400 μl の硝酸 (分析用超高純度試薬), 200 μl の過酸化水素 (分析用超高純度試薬) を加え, マイクロウェーブオーブンで分解した。その後, それぞれ超純水 (18.3 M Ω) で一定量にメスアップしたものを試料溶液とした。ナトリウム (Na), カリウム (K), カルシウム (Ca) は原子吸光法で測定し, リン (P) は比色法で測定, その他の元素についてはマイクロ波誘導プラズマ質量分析装置 (MIP-MS:P-7000 型, 日立製作所製) にて測定した。

また, 採卵時と同じルートで超純水を吸引し, ルートによる汚染をあらかじめ測定したが, 鉄 (Fe) 以外の元素については殆ど測定誤差範囲であった。

MIP-MS で測定した元素のうちリチウム (Li), ベリリウム (Be), マグネシウム (Mg), スカンジウム (Sc), チタン (Ti), バナジウム (V), クロム (Cr), マンガン (Mn), 鉄 (Fe), コバルト (Co), ニッケル (Ni), 銅 (Cu), 亜鉛 (Zn), ガリウム (Ga), ゲルマニウム (Ge), 砒素 (As), セレン (Se), ルビジウム (Rb), ストロンチウム (Sr), イットリウム (Y), ジルコニウム (Zr), モリブデン (Mo), パラジウム (Pd), 銀 (Ag), カドミウム (Cd), インジウム (In), スズ (Sn), アンチモン (Sb), テルル (Te), バリウム (Ba), ランタン (La), セリウム (Ce), プラセオジウム (Pr), ネオジウム (Nd), サマリウム (Sm), ガドリニウム (Gd), テルビウム (Tb), ジスプロジウム (Dy), ホルミウム (Ho), エルビウム (Er), ツリウム (Tm), イッテルビウム (Yb), 白金 (Pt), タリウム (Tl), 鉛 (Pb), ビスマス (Bi), トリウム (Th), ウラン (U) が検出され, クロム (Cr), ジルコニウム (Zr), カドミウム (Cd), インジウム (In), バリウム (Ba), ランタン

表 1 測定した元素の濃度

元素名	Na	K	Ca	P	Mg	Cu	Zn
mean (μg/ml)	3,107.7	149.0	81.5	27.6	13.9	0.861	0.5155
SD (μg/ml)	420.4	22.3	13.1	4.7	2.5	0.2273	0.2498
元素名	Fe	Rb	Ti	Se	Sr	Sc	Li
mean (μg/ml)	0.4502	0.2001	0.1588	0.0945	0.0349	0.0315	0.0266
SD (μg/ml)	0.1978	0.0464	0.0329	0.0214	0.0130	0.0045	0.0164
元素名	Ni	As	Pt	Sn	V	Th	Pd
mean (μg/ml)	0.0125	0.0068	0.0062	0.0047	0.0046	0.0030	0.0028
SD (μg/ml)	0.0283	0.0021	0.0025	0.0025	0.0010	0.0034	0.0011
元素名	Mn	Sb	Mo	Te	Co	Ag	Ge
mean (μg/ml)	0.0027	0.0026	0.0026	0.0025	0.0016	0.0015	0.0014
SD (μg/ml)	0.0045	0.0012	0.0013	0.0008	0.0012	0.0020	0.0004
元素名	Tl	Sm	Nd	Bi	Dy	Er	U
mean (μg/ml)	0.0010	0.0010	0.0010	0.0008	0.0007	0.0006	0.0005
SD (μg/ml)	0.0004	0.0005	0.0004	0.0007	0.0003	0.0002	0.0002
元素名	Ga	Gd	Tm	Ho	Pr	Be	Y
mean (μg/ml)	0.0005	0.0003	0.0003	0.0003	0.0002	0.0002	0.0002
SD (μg/ml)	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
測定感度以下の元素	Pb<2.50	Zr<1.25	Cd<1.25	Ba<1.25	Cr<0.25	Yb<0.25	Ce<0.50
	La<0.50	In<0.13	Tb<0.25				

※太字でイタリックは必須元素

(La), セリウム (Ce), テルビウム (Tb), イットルビウム (Yb), 鉛 (Pb) は検出限界以下であった。

測定可能であった全ての元素について卵の有無, hCG 切り替え日の E₂ 値, 患者年齢, 発育卵胞数, 卵の受精の有無, 媒精 3 日目での Veeck の分類でのグレード 1 と 2 の良好胚群と 3~5 の不良胚群とに分けそれぞれの相関を検討した。

4) 統計学的処理

統計学的処理には SPSS 10.0J (SPSS Japan) を使用し, 有意差検定には Mann-Whitney 検定を, 相関の検定には Spearman 検定を使用した。

結 果

今回測定した元素濃度について濃度順に表 1 に示す。測定感度以下であった元素は表の下部に示してある。原子吸光法で 3 種類, 比色法で 1 種類, MIP-MS での 38 種類, 計 42 種類の元素について測定が可能であった。単位は μg/ml であり, その濃度は Na>K>Ca>P>Mg>Cu>Zn>Fe>Rb>Ti>Se…の順で

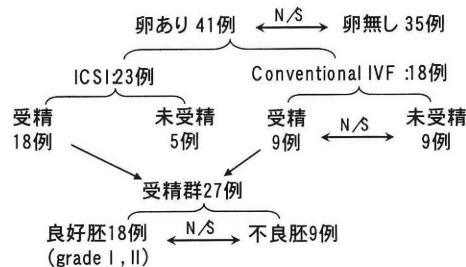


図 1 卵胞液の背景と元素濃度の有意差

あった。

試料 76 例中初回穿刺され卵胞液を採取された卵胞中に卵を認めたものは 41 例であり, そのうち 18 例に通常の媒精 (IVF) が, 23 例に顕微授精 (ICSI) が施行された。IVF が施行された群のうち, 9 例が受精, ICSI が施行された群のうち, 18 例が受精した。受精した 27 例中 Veeck 分類でグレード 1 と 2 の良好胚を得られた群は 18 例で, グレード 3 以下であった不良胚群

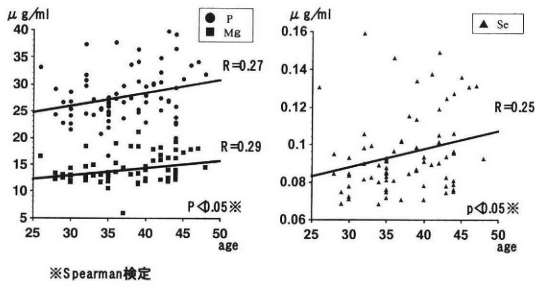


図2 P, Mg, Se と年齢の相関

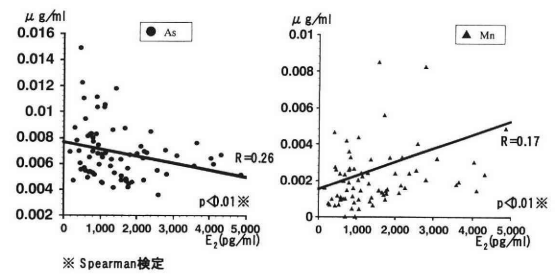
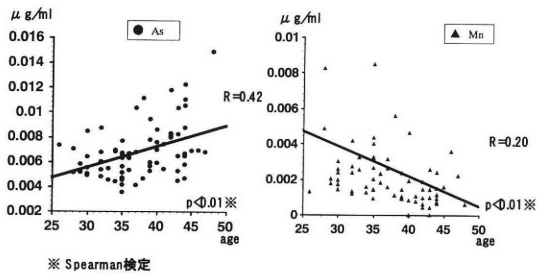
図5 As, Mn と E_2 値の相関

図3 As, Mn と年齢の相関

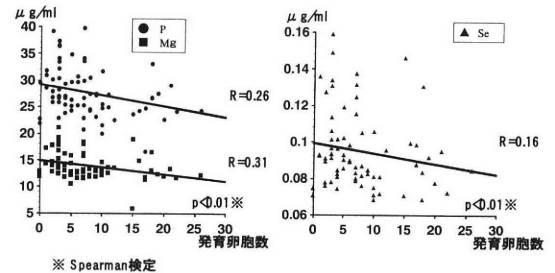


図6 P, Mg, Se と発育卵胞数の相関

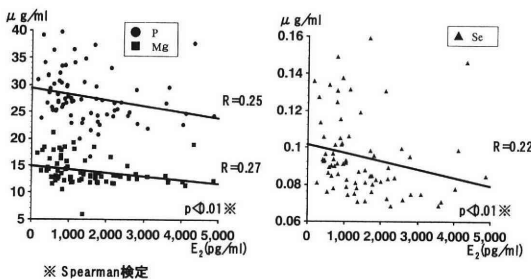
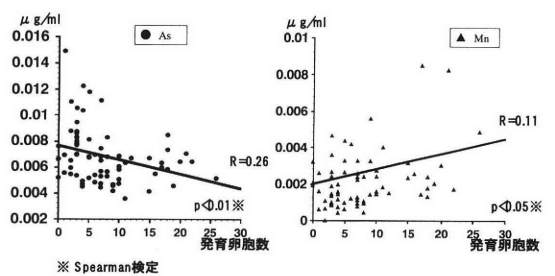
図4 P, Mg, Se と E_2 値の相関

図7 As, Mn と発育卵胞数の相関

は9例であった(図1)。

その卵胞液中のすべての元素濃度を、卵を認めた群と認めなかった群、IVFで受精した群と受精しなかった群、受精したもののうち良好胚が得られた群と不良胚であった群それぞれで、比較したが、全ての群で、全ての元素について有意差を認めなかった。

つぎに、卵胞液中の元素濃度全てについて、年齢、 E_2 値、卵胞液量などのパラメータとの相関を見た。

年齢と、必須元素である Mg, P, および Se(図2)、高等動物では必須性が示唆されている元素の As との

相関は正の、Mn とは負の相関を認めた(図3)。また採卵直前の E_2 値との間にはそれとは逆に Mg, P, Se, As について負の相関を、Mn とには正の相関を認めた(図4, 図5)。さらに発育卵胞数との相関でも同様に Mg, P, Se, As について負の、Mn とには正の相関を認めた(図6, 図7)。ただし、年齢と E_2 値、年齢と発育卵胞数にも有意な負の相関があった。ただし、そのほかの元素については有意な相関を認めなかった。

考 察

近年、測定装置の進歩により、微量元素についても多元素、高感度に測定が可能になっており、篠原らは、MIP-MS は生体試料微量元素の高感度、多元素同時分析法として有用であることを報告した³⁾。今回検討した卵胞液でも、検出限界以下の元素を除いても約 40 種類の元素についての測定が可能であった。

妊娠能では男性においては精漿中の Zn や Se が注目されている²⁾。しかし、女性では生殖機能における元素の役割についての報告は少ない。

26 例の卵胞液と血清中の元素濃度を比較した当衛生学教室の報告によると¹⁾、Na と K については血清と同等であり、その他の元素の卵胞液中の濃度はで血清中 2/3~1/3 程度であったと報告にあり、今回の多数例の検討でも同様の結果であった。

また、Chong らは原子吸光法で測定した卵胞液中の元素濃度と卵の有無、受精の有無と相関を認めなかったと報告している⁵⁾。しかし、今回の測定結果では卵胞液中の Mg, P, Se, As 濃度は年齢が上昇するにつれ増加し、E₂ 値とは逆相関したが、これらの元素がステロイド産生機能にどのように関与しているかは不明である。Mn は年齢の上昇に伴い減少するが、E₂ 値とは正の相関があり、他の元素とは異なる挙動を取ることが明らかになった。いずれの元素も卵の成熟度や、受精能とは関係が認められなかったが、顆粒膜細胞におけるステロイド産生酵素との関連は否定できないと思われる。

Mg と P に関する研究は進んでおり、これらは 70~80% が骨組織に存在し、骨粗鬆症の促進因子として関係していることが明らかとなっている⁶⁾。P はまた体液の酸塩基平衡、核酸の形成、各種の酵素の活性化など、様々な生体内の反応に関与しているが⁷⁾、生殖生理への関与は明らかではない。

また微量元素のうち、Zn は精漿中の Zn 濃度と精子の運動能や精子濃度と正相関することが知られており⁸⁾、マウスにおいて Se は精子のミトコンドリアカプセルプロテイン (MCP) に存在し、MCPmRNA は精子形成の初期段階から検出され、精子形成の重要な役割を担っていると考えられている⁹⁾。さらに、近年、セレンを活性中心に持つセレノエンザイムが発見され、精子形成に関わることが判明した¹⁰⁾。しかし、いずれの元素も卵子や受精との関係は明らかではない。

As は現在のところ必須元素とはみなされていない

が As 欠乏症として、成長遅延、繁殖行動の低下などが指摘されている¹¹⁾。

卵胞液中で有意な変化が認められた、Mn は全身に広く分布しており、Underwood によると、ヒトでは脾臓と、腎臓に多く、卵巣には 0.19 µg/g 含まれている¹²⁾。Mn の生理作用は多様であり、多数の酵素と結合して触媒作用を制御することが知られている。とくに活性酸素消去酵素の活性中心に含まれ酸素毒性を制御している、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) には Mn を含む Mn-SOD がある。Ishikawa らによると、Mn-SOD はヒト卵巣では顆粒層、内卵胞膜および固体に顕著な局在性を示すことが知られている¹³⁾。佐藤らの報告によると、排卵誘発をしたラットで Mn-SODmRNA が hCG 投与後、約 4 倍に増加していたことを報告している¹⁴⁾。また、卵巣及び、退縮黄体中の Mn-SOD とプロゲステロン量が相関するという Hesla らの報告から¹⁵⁾、SOD がプロゲステロンの生成過程に関与している可能性が考えられる。本研究での Mn の動態は以上のことと何らかのかかわりがある可能性がある。

今回の結果から、卵胞液中に多くの元素の存在が明らかとなった。特に、Mg, P, Se, As さらに Mn の卵胞液中のステロイド産生酵素との関連も示唆され、ステロイド産生調節の役割は排卵、黄体機能との関係から注目される。しかしながら、本研究では卵胞液中の E₂ 値などのステロイドホルモンとの直接の相関を見たものではない。今後微量元素とステロイド産生の関連を解明するため、さらなる研究が必要であると思われる。

文 献

- 1) Veeck LL (1991) Atlas of the Human Oocyte and Early Conceptus. Vol. Veeck LL ed. Williams and Wilkins Co. Baltimore 121-149
- 2) 千葉百子 (1998) 微量元素と妊娠能. 産科と婦人科 37: 871-879
- 3) Shinohara A, Chiba M, Inaba Y (1994) Analysis of Trace Elements in Biological Materials by Microwave Induced Plasma-Mass Spectrometry. Jpn J Hyg 49: 924-934
- 4) Chiba M (1999) Distribution of tin in organs of humans and mice, and the element concentrations in human semen and follicular fluid. Biomed Res Trace Elements 10: 13-18
- 5) Chong AP, Taymor ML, Lechene CP (1977) Electron probe microanalysis of the chemical elemen-

- tal content of human follicular fluid. *Am J Obstet Gynecol* 15: 209-211
- 6) 荏部ひとみ (1996) 健康と元素. その基礎知識. 千葉百子, 鈴木和夫編, 第1版, 南山堂, 東京, pp 16-20
- 7) 荏部ひとみ (1996) 健康と元素. その基礎知識. 千葉百子, 鈴木和夫編, 第1版, 南山堂, 東京, pp 20-22
- 8) Skandhan KP, Skandhan S, Mehtoa YB (1978) Semen electrolytes in normal and infertile subjects II. *Zinc Expereintia* 34: 1476-1477
- 9) Shih DM, Kleene KC (1992) A study by in situ hybridization of the stage of appearance and disappearance of trandition protein 2 and the mitochondrial capsule seleno-protein m-RNAs during spermatogenesis in mouse. *Mol Reprod Dev* 33: 222-227
- 10) Roveri A, Casasco A, Maiorino M, et. al. (1986) Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase of rat testis, gonadotropin dependence and immunocytochemical identification. *J boil Chem* 267: 6142-6146
- 11) Nielsen FH (1991) Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic; current knowledge and speculation. *FASEB J* 5: 2661-2667
- 12) Underwood EJ (1978) *Trace Elements in Human and Animals*. 3rd, ed. Academic Press, p180
- 13) Ishikawa M, Tamate K, Nakata T (1993) Superoxide desmutase/corpus luteum: Immunohistochemical localization of Cu, Zn and Mn superoxide anion in ovulation/luteal function. *Assisted Reproductive Technology/Andrology* 4: 251-259
- 14) Sato EF, Kobuchi H, Edashige K, et. al. (1992) Dynamic aspects of ovarian superoxide dismutase isozymes during the ovulatory process in the rat. *FEBS Lett* 303: 121-125.
- 15) Hesla JS, Miyazaki T, Dasko LM, et al. (1992) Superoxide dismutase activity, lipid peroxide production and corpus luteum sterodogenesis during natural luteolysis and regression induced by oestadiol deprivation of the ovary in pseudo-pregnant rabbit. *J Reprod Fertil* 95: 915-924

(受付: 2002 年 3 月 20 日)

(受理: 2002 年 7 月 19 日)

Measurement of The Essential Element Concentration in Follicular Fluid

Iwaho Kikuchi, Hiroyuki Takeuchi, Katsuyuki Kinoshita,
Atsuko Shinohara*, Momoko Chiba* and Hiroshi Inaba*

Department of Obstetrics and Gynecology

*Department of Epidemiology and Environmental Health,
School of Medicine, Juntendo University, Tokyo 113-8421, Japan

[Purpose] It is likely that essential elements including trace elements play important physiological roles. Although it has been reported that selenium, copper, and zinc, for example, have an effect on sperms' motility and density, their roles in female reproduction have not been elucidated. In this report the concentration of elements in follicular fluid (FF) obtained by IVF was measured in order to investigate any relationships between the maturation of eggs and their fertilization.

[Materials and method] Materials : FF from seventy-six cycles of sterile patients was provided at trans-vaginal oocytes pick up (OPU) after informed consent. Method : The concentration of each element in FF was measured. 41 oocytes were recruited. ICSI was performed on 23 oocytes (18 : fertilized), and conventional IVF was performed on 18 oocytes (9 : fertilized). 27 embryos (18 good embryo, grade 1, 2) were provided. The correlation with the element concentration and maturity of eggs, fertilization, and estradiol concentrations was assessed.

[Results] The concentrations of forty kinds of elements were measured. Although no significant difference was seen concerning the concentration of elements with regards to the oocytes, fertilization, and the quality of the fertilized egg, the values of Na, K, Mg, P, and Se in FF was demonstrated to have positive correlations with the age of the patient ($p < 0.05$), whereas the correlation with E_2 was shown ($p < 0.05$). Mn showed a reverse correlation with age, and a positive correlation with E_2 .

[Conclusion] It seems likely that Na, K, Mg, P, Se, and Mn in FF would have some role of steroidogenesis. However, the influence of a trace element on the fertilization phenomenon was not revealed.

Key words : Follicular Fluid, Trace Elements, Fertilization

(Jpn J Fertil Steril 47 : 131-137 2002)

排卵誘発後に卵巣過剰刺激症候群を伴わずに 発症した下肢深部静脈血栓症の一例

Deep Venous Thrombosis in a Patient Undergoing Ovarian Stimulation
without Ovarian Hyperstimulation Syndrome : A Case Report

木下俊彦
Toshihiko KINOSHITA

矢野ともね
Tomone YANO
伊藤元博
Motohiro ITOH

大高 究
Kiwamu OHTAKA

東邦大学医学部附属佐倉病院産婦人科学教室
Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University School of Medicine,
Sakura Hospital, 564-1 Shimoshizu, Sakura city, Chiba 285-8741, Japan

卵細胞質内精子注入法 (ICSI) を目的に行った排卵誘発後に右下肢の深部静脈血栓症を発症した一例を経験した。排卵誘発後に発症する深部静脈血栓症には血栓症の家族歴や喫煙、肥満、卵巣過剰刺激症候群の併発がリスク因子として報告されている。本例ではリスク因子は有さなかったが、血中プロテインSの低下がみられた。また、黄体機能維持の目的に中用量ピルが投与されていた。本例の血栓発生に関与した因子は明らかではないが、今後の排卵誘発時には血栓症のリスク因子がない場合でも血栓症発生に注意し、発症後はできるかぎり早期に発見して適切な治療を行う必要がある。

キーワード：排卵誘発，下肢深部静脈血栓症，合併症，プロテインS

(日不妊会誌 47:139-142 2002)

卵巣過剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) においては血栓症を併発することがある。この際、血栓症は多くは下肢の深部静脈に発生し、臨床的には深部静脈血栓症 (Deep venous Thrombosis: DVT) として認識される。一方、静脈系に発生した血栓が遊離して肺の血管床を閉塞することにより肺塞栓症が発症する。その血栓起源は下肢の DVT であることがほとんどであり、DVT は肺塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PE) の発生素因として注意を要するものである¹⁾。しかし、排卵誘発後に OHSS を伴わずに DVT を発生した例は少ない。今回、卵細胞質内精子注入法 (ICSI) のためにゴナドトロピン療法を施行し、OHSS を伴わずに DVT および PE を発症した稀な例を経験したので報告する。

症 例

38 歳 主婦，身長 160 cm，体重 56 kg，BMI 21.9，喫煙せず

月経歴：初経 12 歳 30 日型順

家族歴，既往歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 10 年 8 月に 8 年間の原発性不妊症 (原因不明) のため，近医より紹介され当院を受診した。平成 10 年 9 月に腹腔鏡検査を施行したが，腹腔内に異常所見は認めなかった。

その後，平成 11 年 7 月に体外受精・胚移植 (IVF・ET) を施行したが，受精しなかった。そのため平成 11 年 12 月に第一回目の ICSI を施行した。採卵数 7 個で，受精卵 6 個を得て 3 個を移植した。黄体期のサポートとしてプラノバル® 1 錠を 14 日間内服させたが，妊

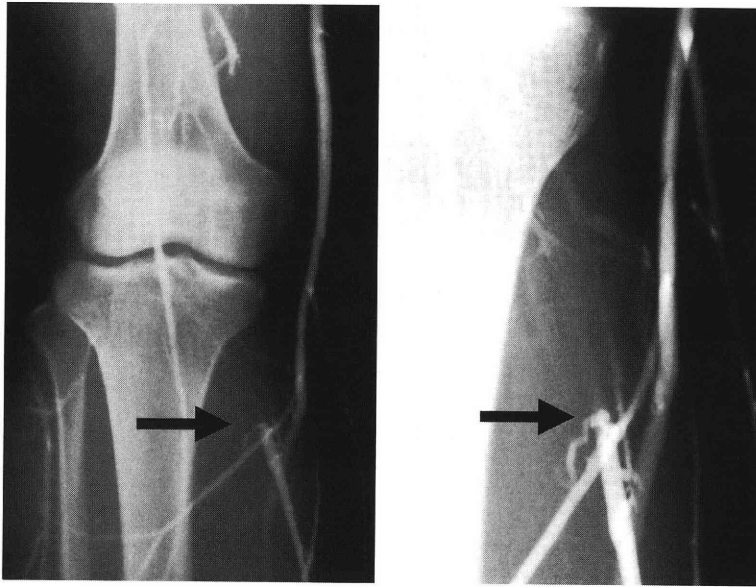


図1 右下肢静脈造影
(→部に defect を認める)

娠は成立しなかった。

平成 12 年 10 月に再度 ICSI を施行した。ゴナドトロピン製剤を 225 IU/日で 9 日間使用し 9 個の卵胞発育を確認した後、hCG 5,000 IU を投与した。hCG 投与 36 時間後に採卵した。採卵数は 5 個であり、受精卵数は 5 個でそのうち 3 個を移植した。黄体期にはプラノパール[®] 1 錠を 14 日間内服させた。

胚移植後 10 日目に右下肢痛が出現していたが、患者は自らの判断で外来受診をしなかった。胚移植後 14 日目にさらに痛みが増強したため、外来を受診した。同日に行った妊娠反応は陰性であった。右腓腹筋に強い圧痛と腫脹があり、血栓症を疑って循環器科へ診察を依頼したところ、やはり同症が疑われ、循環器科で低用量アスピリンによる治療が開始された。翌日には症状が悪化し、静脈造影にて膝窩レベルで静脈の defect が認められたために右下肢深部静脈血栓症と診断された(図 1)。入院治療が必要であったが、当院が満床であったため転院治療となった。

診断時検査所見：白血球 7,700/mm³、ヘモグロビン 8.6 g/dl、Ht 28.5%、CRP 9.3 mg/dl、血小板 45.7 万/mm³。貧血と CRP の上昇をみたが、他の生化学検査には異常を認めなかった。腹部超音波検査では、卵巣腫大および腹水は認めず、OHSS は否定された。

転院後に肺血流シンチを施行したところ、両肺に多

発性欠損像が認められた。また、プロテイン S(PS)活性値が 37% と低下していた(基準値 68~160%²⁾)。抗カルジオリピン抗体(抗 CL・β2GPI 抗体)は 0.7 U/ml 以下と正常値であった。アンチトロンビン III、プロテイン C には異常を認めなかった。血中エストロゲン値は測定されていない。

転院後の治療：ヘパリンとウロキナーゼ投与後にワーファリン、低用量ヘパリン療法が行われ、17 日後に軽快し退院となった。

考 察

血栓症は排卵誘発時にみられる注意すべき合併症の一つである。これまでの報告では血栓発生には OHSS を伴う例が多い。重症の OHSS では血小板、第 V 因子、von Willebrand 因子やフィブリノーゲンの上昇と ATIII の減少をきたし、血液の過凝固状態を惹起する。これには内因性のエストロゲン上昇が関与することが推察されている。さらに OHSS に伴う血液濃縮、循環血液量減少が促進因子として関与して血栓症が発生する。Pride³⁾らによれば血栓症の発生率は重症 OHSS の 0.56~6.5% とされ、血栓症は OHSS の稀な合併症である。しかし OHSS は血栓症発生の明らかなリスク因子であることは認識されなければならない。

本例では OHSS はみられないにもかかわらず、深部

静脈血栓症を発生した。PS 活性値が 37% と低下していること以外には抗凝固因子の異常もみられなかった。PS はビタミン K 依存性凝固因子で、活性化第 VIII 因子、V 因子を不活性化する活性化プロテイン C の補酵素であり、PS の存在なしには活性化プロテイン C は作動しない。PS は生理的に不可欠な凝固制御因子であり、その低下は血管内凝固亢進の一因となることが推定されている。また、ヒト血漿中では 50~60% が結合タンパクに結合しており、残りが遊離型 PS として存在し抗凝固能を有することが知られている。エストロゲンの上昇は ATIII と PS を低下させることが報告されている⁴⁵⁾。本例では採卵前後の血中のエストロゲン値の測定は行っていないが、卵胞数が 9 個であったことからエストロゲン値が上昇していたことは推測され、さらにエストロゲン、プロゲステロン合剤の内服によりエストロゲン値は持続されたことも推察される。あくまで推定ではあるが、本例でもエストロゲン値の上昇に伴う PS の低下がみられ、血栓発症の一因となったとも考えうる。さらに、中用量のピルの服用により血栓発症率が高くなることが知られている⁷⁾。本例では黄体期のホルモン補充の目的で中用量のピルを投与したが、これが血栓形成に関与した可能性は否定できない。喫煙習慣はなく、長く座位をとるなどの習慣もみられず生活上からリスク因子は見出せなかった。発症時に貧血、CRP 上昇がみられたが DVT 発症時に特異的なものとはおもわれない所見であった。しかし、発症周期以前にも同様の排卵誘発法、黄体機能賦活法が行われたにもかかわらず発症していない。DVT 非発症時と発症時にいかなる差異があったのかは明らかにできないので、今回の DVT 発症の原因は不明であると判断される。

DVT の自覚症状としては下肢の疼痛と腫脹が最も多いが、血栓の存在部位や進行速度、側副血行路の有無によりその程度は異なる。限局した血栓では、十分な側副路が存在すれば症状はあらわれ難い。他覚所見としては腓腹筋の圧痛がみられることが多く、前後方向の圧迫によって誘発される。古典的な Homan's sign, Luke's sign など知られるが、感度、特異度とも高くはない。下肢静脈造影は最も有用な診断法であるが、最近ではそれにかわって、下肢静脈エコーが多く行われている。しかし、下肢静脈エコーの診断には熟練を要することから、臨床症状から DVT を疑った場合には専門医での診断を依頼するのが望ましい。治療に関しては血栓溶解療法としてウロキナーゼ (24

万単位から 96 万単位/週) が用いられ、抗凝固療法ではヘパリン (まず 5,000 単位静注、その後 10,000~15,000 単位/日) が用いられる。ヘパリンによる抗凝固療法は PE 患者の死亡率および再発率を減少させることが明らかにされ、PE においては治療の第一選択となっている。本例において低用量アスピリンが当初投与されたが、結果的には効果がなくまた初期治療薬として用いるためのエビデンスもない。この点は反省すべき点であると認識している。

血栓症の既往は血栓発症のリスク因子であり本患者の今後の排卵誘発は積極的には勧められない。排卵誘発時には早期にヘパリン投与などの予防をとることになるであろう。妊娠時にも同様に予防的な処置が必要になると思われる。さらに、患者自身に血栓症の既往について十分に情報を与えておくことはもちろんである。

Stewart の review⁹⁾によれば排卵誘発に関連して生じた血栓症のうち 66% は OHSS を伴い、88% は妊娠症例であった。OHSS とともに妊娠も血栓症のリスク因子のひとつとして注意を払うべきである。また、既往歴、家族歴に血栓症がみられる例や喫煙者、肥満もリスク因子とされる。本症例にはこれまでに報告されているようなリスク因子がみられないにもかかわらず血栓症が発症した。今後の排卵誘発時には血栓症のリスク因子がない場合でも血栓症発生に注意し、できるかぎり早期に発見して適切な治療を行う必要があるであろう。

文 献

- 1) 中村真潮, 中野越 (2001) 深部静脈血栓症, 肺塞栓症の診断と治療. 産と婦 68:441-453
- 2) 鈴木宏治 (1999) プロテイン S. 日本臨床 57:663-666
- 3) Pride SM, James C St J, Yuen BH (1990) The ovarian hyperstimulation syndrome. Semin Reprod Endocrinol 8:247-260
- 4) Boerger LM, Morris PC, Thurnan GR, et al. (1987) Oral contraceptives and gender affect protein S status. Blood 69:692-694
- 5) Comp PC, Thurnan GR (1986) Functional and immunologic protein S level are decreased during pregnancy. Blood 68:881-885
- 6) Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP (1997) Upper limb thrombosis associated with assisted conception treatment. Hum Reprod 12:2174-2175
- 7) Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. (1991)

Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. Am J Epidemiol 133: 32-37

(受付: 2002 年 1 月 23 日)

(受理: 2002 年 7 月 12 日)

Deep Venous Thrombosis in a Patient Undergoing Ovarian Stimulation without Ovarian Hyperstimulation Syndrome : A Case Report

Toshihiko Kinoshita, Tomone Yano, Kiwamu Ohtaka and Motohiro Itoh

Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University School of Medicine,
Sakura Hospital, 564-1 Shimoshizu, Sakura city, Chiba 285-8741, Japan

We experienced deep venous thrombosis following ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The patient showed no symptoms of clinical ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Fourteen days after embryo transfer, the patient was suffered from right calf pain and swelling. Angiography revealed deep venous thrombosis of right leg and pulmonary embolism. AT III and Protein C were normal but Protein S (PS) activity decreased to 37%. Anti-beta2-GPI antibody level was normal. An anticoagulant treatment was initiated and she recovered fully. In this case, it was uncertain whether this thrombosis was dependent on the decrease of PS activity. It is suggested that careful management of each woman entering ovulation induction should be practiced.

Key words : deep venous thrombosis, ovulation induction, protein S

(Jpn J Fertil Steril 47 : 139-142 2002)

男性不妊患者に発生した精巣上皮内癌の一例

Carcinoma *in situ* of The Testis in an Infertile Man : A case Report

東 田 章	高 尾 徹 也	辻 敏 徳*
Akira TOHDA	Tetsuya TAKAO	Toshinori TSUJI*
岡 本 吉 夫*	辻 村 晃	松 宮 清 美
Yoshio OKAMOTO*	Akira TSUJIMURA	Kiyomi MATSUMIYA
	奥 山 明 彦	
	Akihiko OKUYAMA	

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御医学器官制御外科学（泌尿器科）

Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine.

2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

*岡本クリニック

Okamoto Clinic 3-4-28 Nagaihigashi, Sumiyoshi-ku, Osaka-shi, Osaka 558-0004, Japan

症例は33歳男性。25歳時、右精巣腫瘍（精上皮腫，Stage I）に対し、高位精巣摘除術及び放射線照射（40 Gy），28歳時、左精索静脈瘤に対し腹腔鏡下精索静脈瘤結紮術の既往あり。結婚後13カ月の不妊を主訴とし受診。高度乏精子症，奇形精子症を認めたため，精巣内精子採取術を施行したが，精巣内に精子は認められなかった。その際の精巣生検で精巣上皮内癌を認めたため，左高位精巣摘除術を施行した。術後3年9カ月を経過した現在再発を認めず，テストステロン補充療法を行っている。精巣上皮内癌は，精巣腫瘍の前癌病変として重要であり，不妊精巣との関連が報告されていることから，男性不妊症に対する精巣生検や精巣内精子採取術の際には留意する必要があると考えられる。

キーワード：上皮内癌，精巣，男性不妊症

（日不妊会誌 47: 143-146 2002）

緒 言

精巣上皮内癌（carcinoma *in situ*；以下 CIS）は1972年に Skakkebaek¹⁾によって提唱された概念で，精細管内に存在する異型精細胞を指し，高率に精巣腫瘍に移行することが知られている²³⁾。今回我々は一側精巣腫瘍に対する精巣摘除術後の不妊患者の残存精巣に発生した CIS の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：33歳男性。

主訴：育児希望。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：25歳時，右精巣腫瘍（精上皮腫，Stage I）に

対し，高位精巣摘除術及び放射線照射（40Gy）。

28歳時，左精索静脈瘤に対し腹腔鏡下精索静脈瘤結紮術。

現病歴：結婚後13カ月の不妊のため岡本クリニックを受診。高度乏精子症，奇形精子症を認めたため，1998年3月精巣内精子採取術を施行したが，精巣内に精子は認められなかった。その際に施行した精巣生検標本で切片内の71精細管中，37精細管に精巣 CIS を認めたため当科紹介となった。

現症：右単径部に手術瘢痕を認め，臍下及び左右下腹部に腹腔鏡手術時の瘢痕を認めた。左精巣容積は7 ml で，やや軟。精索静脈瘤は認めず。

検査成績：末梢血液像，血液生化学検査；特記すべき所見なし。

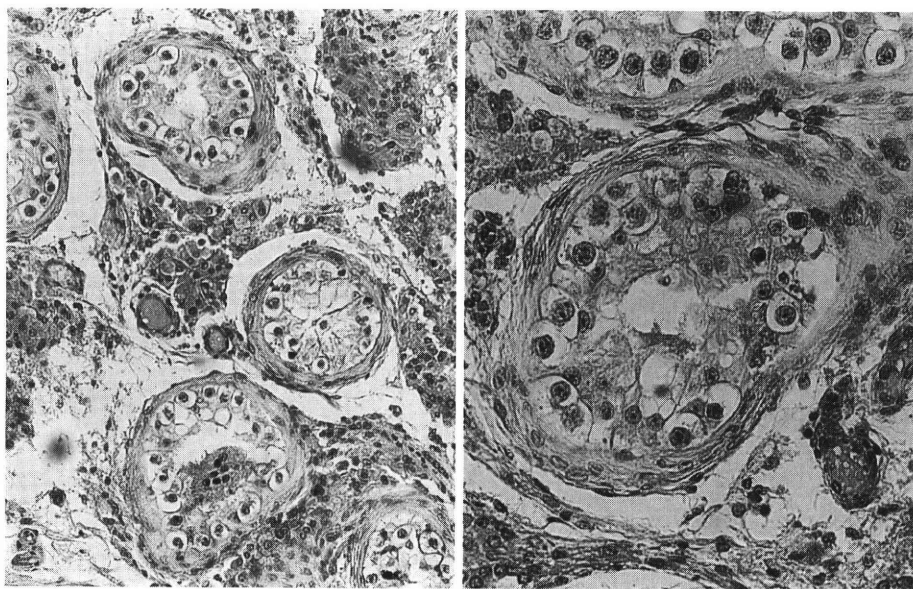


図1 精巣内精子採取の際の精巣生検所見。HE 染色，左×200，右×400。

内分泌学的検査；LH 34.0 mIU/ml，FSH 47.5 mIU/ml，Free-testosterone 12.8 pg/ml，PRL 16.8 ng/ml。

腫瘍マーカー；LDH 222 IU/l，AFP<5 ng/ml，β-hCG<0.1ng/ml。

染色体検査；46，XY。

精液検査；1回目，精液量 0.7 ml。精子数，沈渣全視野中 2 個（ともに奇形精子），うち運動精子 1 個。2 回目，精液量 1.1 ml，沈渣中に精子を認めず。

生検所見；精細管の基底膜は肥厚し，基底膜に沿ってクロマチンに富んだ腫大した核と淡明な細胞質を持ち，一部で核小体が明瞭な異型精細胞を認め，左精巣 CIS と診断された（図 1）。CIS を認めない精細管内にはセルトリ細胞と少数の精祖細胞を認めるのみで，精子形成は認められなかった。間質はライディッヒ細胞の増生を認めた。

超音波検査；精巣は萎縮を認めたが，腫瘍や石灰化は認められなかった。

経過；左精巣 CIS の診断のもとに 1998 年 5 月 8 日左高位精巣摘除術施行。精巣は 2.5×2.0×2.0 cm 大で，白膜と漿膜の肥厚および癒着を認めた。精巣の断面は黄褐色で明らかな腫瘍は認めなかった。病理組織学的には生検で見られたような CIS の所見は確認できなかった。また，精細管内にはセルトリ細胞と少数の精祖細胞を認めるのみで，精子は認められなかった。明

らかな石灰化は認められなかった。

両側精巣摘除術後のため男性ホルモンの補充を行いつつ経過観察中であるが，術後 3 年 9 カ月を経過した現在再発を認めず生存中である。

考 察

精巣 CIS は testicular intraepithelial neoplasia (TIN) と同義で，Skakkebaek ら¹⁾により 1972 年に提唱された概念であり，精巣胚細胞腫瘍の前癌病変と位置付けられる⁴⁾。組織学的には精祖細胞より大きく，大きな核小体を伴った，腫大した核を持つ細胞が基底膜上に並んでいるのが特徴である。細胞質内にはグリコーゲンが多く，通常の光学顕微鏡では細胞質は淡明である。また，免疫組織染色で胎盤アルカリフォスファターゼ (placental alkaline phosphates, PIAP) が見られる⁵⁾。精巣 CIS は始原生殖細胞に由来すると考えられており，胎生期のエストロゲンの過剰が CIS への分化の誘因になると考えられている⁶⁾。

Skakkebaek らによる精巣 CIS の最初の報告¹⁾は不妊精巣におけるものであり，以後，停留精巣⁷⁾，アンドロゲン不応症⁸⁾，一側精巣腫瘍の反対側精巣⁹⁾などに好発することが報告されている。本症例の精子形成障害の原因は放射線照射の既往や精索静脈瘤の存在もあり特定はできないが，反対側の精巣腫瘍の既往もあり

CIS の high risk group と考えられる。

自然経過としては、5 年間の観察期間中に約半数の症例で浸潤性胚細胞腫瘍が生じ、さらに長期的にはほとんどの症例で浸潤性胚細胞腫瘍が発生することが報告されており¹⁰⁾、何らかの治療が必要である。精巣摘除術が最も一般的で確実な方法であるが、本症例のように反対側の精巣摘除術がすでに行われている場合には放射線療法も行われており、腫瘍細胞に対する効果は良好である。しかし、放射線照射により精子形成は障害される。また、20 Gy の放射線照射により、血清のテストステロン値の低下（治療前 13.3 ± 6.0 nmol/L から治療 36 カ月後 10.8 ± 6.4 nmol/L に低下）、LH の上昇（治療前 10.4 ± 5.4 IU/L から治療 36 カ月後 21.0 ± 12.0 IU/L に上昇）、および hCG 刺激後のテストステロン値の低下（治療前 22.8 ± 9.9 nmol/L から治療 36 カ月後 16.1 ± 7.0 nmol/L に低下）がみられることが報告されており、ライディッヒ細胞の機能も障害されることが考えられている¹¹⁾。抗癌剤による化学療法の短期成績は比較的よいが、5 年で 21%、10 年で 42% の再発の危険性が報告されており、長期的に見るとその効果は不十分と考えられる¹²⁾。本症例は以前に 40 Gy の放射線療法を受けており、本人によく説明した上で精巣摘除術を施行し、現在テストステロン補充療法を施行している。症例によっては放射線療法も治療の選択肢の 1 つに入れるべきであると考えられるが、その場合でも精子形成障害およびライディッヒ細胞機能の障害については前もってよく説明しておく必要があると考えられる。

以上、精巣腫瘍の対する一側精巣摘除術後の不妊精巣に発生した精巣 CIS の 1 例を報告した。本疾患は精巣腫瘍の前癌病変として重要であり、不妊精巣との関連が報告されていることから、男性不妊症に対する精巣生検や精巣内精子採取術を施行する際に、見逃さないように念頭においておく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Skakkebaek NE (1972) Possible carcinoma-*in-situ* of the testis. Lancet ii: 516-517
- 2) Skakkebaek NE (1978) Carcinoma *in situ* of the

testis. Histopathology 2: 157-170

- 3) Pryor JP, Katherine M, Cameron CP, et al. (1983) Carcinoma *in situ* in testicular biopsies from men presenting with infertility. Brit J Urol 55: 780-784
- 4) Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, et al. (1987) Carcinoma *in situ* of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumors except spermatocytoma. Int J Androl 10: 19-28
- 5) Burke AP and Mostofi FK. (1988) Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase. Mod Pathol 1: 475-479
- 6) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, et al. (1998) Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 106: 3-12
- 7) Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, et al. (1989) Prevalence of carcinoma *in situ* and other histopathological abnormalities in testis of men with history of cryptorchidism. J Urol 142: 998-1002
- 8) Cassio A, Cacciari E, D'errico A, et al. (1990) Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. Acta Endocrinol 123: 416-422
- 9) Berthelsen JG, Skakkebaek NE, Mogensen P, et al. (1979) Incidence of carcinoma *in situ* of germ cells in contralateral testis of men with testicular tumors. Br Med J 2: 363-364
- 10) Skakkebaek NE and Berthelsen JG. (1978) Carcinoma *in situ* of the testis and orchiectomy. Lancet ii: 204-205
- 11) Giwercman A, von der Maase H, Berthelsen JG, et al. (1991) Localized irradiation of the testis with carcinoma *in situ*: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. J Clin Endocrinol Metab 73: 596-603
- 12) Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, et al. (1998) Effect of chemotherapy on carcinoma *in situ* of the testis. Ann Oncol 9: 657-660

(受付: 2002 年 4 月 3 日)

(受理: 2002 年 7 月 18 日)

Carcinoma *in situ* of The Testis in an Infertile Man : A Case Report

Akira Tohda, Tetsuya Takao, Toshinori Tsuji*, Yoshio Okamoto*
Akira Tsujimura, Kiyomi Matsumiya and Akihiko Okuyama

Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine.
2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

*Okamoto Clinic

3-4-28 Nagaihigashi, Sumiyoshi-ku, Osaka-shi, Osaka 558-0004, Japan

A 33-year-old man visited our hospital with the chief complaint of infertility. He had received right orchiectomy followed by radiation for right testicular germ cell cancer 8 years previously and left laparoscopic varicocelectomy 5 years previously. The semen analysis showed severe oligoteratozoospermia. The testicular biopsy specimen obtained at the time of testicular sperm extraction revealed carcinoma *in situ* of the left testis and left high orchiectomy was performed. He is alive with no evidence of recurrence and receiving testosterone supplementation.

Key words : Carcinoma *in situ*, testis, male infertility

(Jpn J Fertil Steril 47 : 143-146 2002)

地 方 部 会 講 演 抄 録

第 122 回日本不妊学会関西支部集談会

日時：2002 年 3 月 23 日（土）午後 13:00～

会場：日本シェーリング株式会社本社新館 2F 講堂
（大阪市）

1. 青少年期精索静脈瘤に対する低位結紮術

○六車光英，島田 治，佐藤 尚
日浦義仁，大口尚基，河 源
松田公志 （関西医大泌尿器科）

【目的】青少年期精索静脈瘤に対する低位結紮術の有用性を検討した。【方法】1995 年～2001 年の 7 年間に当科で低位結紮術を行った 20 歳未満の精索静脈瘤 13 例（対側精巣摘除後，対側精管閉塞の各 1 例を含む）を後向きに検討した。年齢は 10～14 歳 5 例，15～19 歳 8 例，患側は全例左のみ，Grade は II 2 例，III 11 例で，患側の精巣容積は健側に比べ有意に小さかった。15 歳以上の全例で術前に精液検査を行い，乏精子症または無力精子症を 3 例，無精子症を 1 例（対側精管閉塞例）に認めた。【結果】手術時間は 60～140 分，平均 110 分（対側精管精管吻合術同時施行例を除く），術後在院日数は 2～9 日，平均 4.5 日であった。合併症は 1 例で術中に精巣動脈を切断したが，再吻合を行い術後精巣萎縮は認めなかった。5 例で術前後に精巣容積を測定し，4 例は術後患側精巣容積が改善傾向にあった。術前乏精子症または無力精子症を認めた 3 例中 2 例は術後正常となった。【結論】低位結紮術は学童期では動脈が細くやや難しいが，青少年期精索静脈瘤にも有用である。

2. 外傷性精巣偏位に対する両側精巣固定術後に造精機能の回復を認めた一例

○市岡健太郎，吉村耕治，大久保和俊
大原宏樹，寺田直樹，松井喜之
寺井章人，荒井陽一
（倉敷中央病院泌尿器科）

我々は外傷性精巣偏位をきたした後 13 年経過し，無精子症であったが両側精巣固定術を行い，精液所見の改善を認めた症例を経験したので報告する。患者は 30 歳男性。陰嚢内空虚と挙児希望を主訴として，当院泌尿器科男性不妊症外来を受診した。17 歳時にオートバ

イによる事故にて多発外傷を負っており，その 6 カ月後に陰嚢内が空虚であることを自覚したが，そのまま放置していた。身体所見では陰嚢内は空虚であり，両鼠径部に精巣と思われる腫瘤を触知した。精液検査では無精子症であった。内分泌学的検索では特に異常を認めなかった。この症例に対して両側精巣固定術と精巣生検を行った。生検組織は maturationarrest の状態であり，精子を認めなかった。術後 1 カ月では無精子であったが，4 カ月目より精液中に精子を認め，術後 10 カ月目では著明な造精機能の回復を認めた。10 カ月目の精液検査の直後には partner の妊娠が確認された。この症例に関して，文献的考察を加え検討する。

3. Rosewater 症候群の 1 例

○邵 仁哲，平岡健児，河内明宏
藤戸 章，三木恒治
（京都府立医大泌尿器）西野健一 （同 形成外）
中江和美，島 博基 （兵庫医大泌尿器）
大江 宏 （京都第二赤十字泌尿器）

症例は 12 歳，男性，生下時からの左停留精巣と 11 歳頃からの両側乳房の腫大を主訴に，平成 5 月 29 日前医より当科紹介受診。両側女性化乳房と左非触知精巣に対して，同年 8 月 3 日両側乳腺摘出術および腹腔鏡検査を施行。左精巣は無形成であった。手術時に採取した陰嚢皮膚の培養皮膚線維芽細胞を用いたアンドロゲンレセプター解析の結果，軽度の温度不安定性を認めた。臨床症状，内分泌学的検査，アンドロゲンレセプター解析より Rosewater 症候群と診断，現在は外来にて経過観察中である。Rosewater 症候群は部分型アンドロゲン不応症である Reifenstein 症候群の一亜型であるが，本邦では未だ報告例はなく文献上 1 例目と考えられた。

4. 内分泌療法を施行後，TESE を再施行した 2 例

○近藤宣幸，丸山琢雄，善本哲郎
島 博基 （兵庫医大泌尿器）
濱田ゆかり （同 産婦）
近藤宣幸，島 博基
（同 先端医学研究所発生生殖部門）

当科では，非閉塞性無精子症に対して診断的生検と

TESE (microdissection を含む) の同時施行を開始して以来現在までに 22 症例となるが、うち 2 症例には内分泌療法施行後に TESE を再施行した。症例 1 は、33 歳、不妊期間 3 年。左右精巣容量は各 13 ml, 14 ml。第 1 回入院時、精路造影にて右精管の完全閉塞を確認したので、右側の MESA および TESE を施行したが精子は回収し得ず。精巣生検の所見は、Johnsen's scorecount (JSC) = 6 であった。左側の TESE も希望されたので、hCG 5000 IU および hMG 150 IU の筋注を 2 週毎に 3 カ月間施行し、初回から 6 カ月後に TESE 再施行。精子は回収し得なかったが、同時生検の所見では、後期精子細胞ないし奇形精子をごく少数認めた。症例 2 は、31 歳、不妊期間 5 年 9 カ月。精巣容量は両側とも 6 ml。両側精巣の microdissection TESE にて精子回収し得ず。生検所見は、両側とも JSC = 2 であった。本人の希望を確認して、hCG 3000 IU および hMG 150 IU の筋注を 2 週毎に 3 カ月投与後、再度 microdissection TESE 施行。精子は回収できず、組織所見も不変であった。以上より、症例数は少ないが、TESE を再施行する場合には、初回の精巣生検組織の結果をふまえ、内分泌療法も考慮してよいものと考えられた。

5. SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) の卵管における発現と機能

○太田行信, 下屋浩一郎, 張 慶

古山将康, 村田雄二 (大阪大産婦)

森山明宏 (済生会中津病院産婦人科)

(目的) SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) は、生体内におけるエラスターゼなどの強力な阻害物質である。我々は SLPI が子宮頸管や精漿ならびに腹水中に発現しており、SLPI が妊孕現象に深く関与していることを報告してきた。本研究ではさらにヒト卵管における SLPI の発現について解析し、生殖領域における SLPI の作用について検討した。(対象と方法) informed consent を得たうえで採取したヒト卵管組織を用いて SLPI 蛋白発現を RT-PCR, Western blot analysis を用いて解析した。さらに、卵管組織における SLPI の局在を免疫組織染色を用いて解析した。また、健常精子に対しエラスターゼ、SLPI を添加し、その先体反応への影響をアクロビーズテストを用い評価した。(結果) 卵管組織における SLPI 蛋白の発現を認めた。またその発現は卵管狭部、卵管膨大部および卵管采のいずれにおいても認められた。SLPI 蛋白の卵管に

おける局在を免疫組織染色を用いて解析すると卵管上皮に陽性所見を認めた。また、精子先体反応はエラスターゼ添加により阻害され、SLPI により保護された。(結論) ヒト卵管において SLPI 蛋白が発現していることが、初めて確認された。卵管の SLPI が卵管局所の感染防御に作用し、受精、胚発生に関与している可能性が示唆された。

6. 男性不妊症における GSTT1/GSTM1 遺伝子多型の意義

○大久保和俊, 西山博之, 奥野 博

小川 修

(京都大大学院医学研究科器官外科学泌尿器病態学)

(目的) glutathione S-transferases (GSTs) は多くの化学物質やステロイドホルモンの代謝に関係しており、その遺伝子多型が酵素活性に影響を及ぼす。悪性疾患では GSTs の遺伝子多型によって発癌感受性に違いがあることが報告されている。一方 GSTs は精巣にも発現しており、精子形成過程にも重要な役割を果たしている。今回われわれは男性不妊症患者の GSTT1, M1 の遺伝子多型を検討した。(対象と方法) 当院外来を受診した男性不妊症患者で同意を得た精索静脈瘤 39 例、特発性造精機能障害 65 例、閉塞性無精子症および正常精液所見者 33 例を対象とした。対照には男性不妊を主訴としない外来受診患者 281 例を用いた。各々の末梢血白血球より抽出した DNA に PCR を行い GSTT1 (+) と GSTT1 null および GSTM1 (+) と GSTM1 null を判定した。(結果) GSTT1 の多型については各群での有為な差は認めなかった。GSTM1 (+) の頻度は、対照群 (49.4%) に対し閉塞性無精子症および正常精液所見者 (48.5%)、精索静脈瘤 (41.0%) で有為な差を認めなかった。しかし特発性造精機能障害では 34.9% と低い傾向 ($p < 0.1$) を示した。(結論) 精子形成過程には GSTM1 が関与する可能性が示唆された。

7. ヒト精巣におけるコラーゲン IV サブタイプについての検討

○土橋正樹, 藤澤正人, 合田上政

山崎隆文, 岡田 弘, 荒川創一

守殿貞夫 (神戸大泌尿器)

目的: 造精機能障害精巣ではしばしば精細管基底膜の肥厚が認められる。コラーゲン IV は基底膜の細胞外基質に発現し、6 つのサブタイプ ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) を持つが、ヒト精巣においてその局在は明らかではない。今回、

ヒト精巣におけるコラーゲン IV のサブタイプの局在ならびに造精機能との関係を検討した。方法：正常精巣 5 例，精索静脈瘤 24 例，SCO 7 例に対し，各モノクローナル抗体による免疫染色を行い各々の発現を検討した。また基底膜の肥厚度，精細管の径，ならびに Johnsen score を測定した。結果：正常精巣においては $\alpha 1$ が高度に， $\alpha 2$ 鎖がわずかに発現し， $\alpha 3-\alpha 6$ 鎖はほとんど発現しなかった。精索静脈瘤，SCO において基底膜は正常群に比し有意に肥厚し， $\alpha 1/\alpha 2$ 鎖の発現も高度であった。考察：ヒト精巣においてコラーゲン IV のサブタイプの局在を明らかにした。基底膜の肥厚ならびに造精機能障害に $\alpha 1/\alpha 2$ 鎖が関与することが示唆された。

8. CD52 抗原のペプチド部分に対する抗体は補体依存性精子不動化作用を示す

○長谷川昭子，伏 耀，香山浩二

(兵庫医大先端医学研究所発生生殖部門)

香山浩二，鐔本浩志 (同 産婦)

不妊患者末梢血リンパ球より作成された，補体依存性精子不動化モノクローナル抗体 (H6-3C4) は，CD 52 抗原の糖鎖部分を認識する。CD52 は glycosylphosphatidyl (GPI) アンカータンパクの一種でリンパ球と精子の細胞膜表面に豊富に存在していることが知られている。しかし，H6-3C4 は精子の CD52 を認識するが，リンパ球とは反応せず，精子の CD52 にはリンパ球とは異なる特異的な構造が存在すると考えられる。タンパク部分はわずか 12 個のアミノ酸からなるが，そこに結合している N-グリコシド糖鎖は多様であり 50 以上の複雑な構造が報告されている。H6-3C4 はこの糖鎖に結合することにより補体を活性化し精子を不動化する。本研究では，ペプチド部分を化学合成しウサギに免疫して抗血清を作成し，精子に補体依存性精子不動化作用を誘導できるか否か検討した。また，H6-3C4 と抗ペプチド抗体の免疫化学的反応を，蛍光抗体法および Western blotting 法を用いて比較した。その結果，抗ペプチド抗血清は H6-3C4 と類似の精子不動化作用と凝集作用を示した。蛍光抗体法による精子上の局在は，精子全体，特に後帽部から尾部にかけて強く染色された。ヒト精子のクロロホルム・メタノール抽出画分を Western blotting により分析すると，抗ペプチド抗体は Mr 18-35 の領域に反応した。N-glycosidase F を処理して糖鎖を除去すると反応領域が Mr 15K 付近に低分子変化した。2 次元電気泳動で分析すると，等

電点 3.8 以下に 5 つのスポットが検出された。N-結合型糖鎖を除去すると，抗血清が反応するスポットは等電点の高い 1 つとなり，等電点の多様性は糖鎖によるものであることがわかった。以上の結果より，CD52 のペプチド部分を認識する抗体は，糖鎖を認識する H 6-3C4 と同様の免疫化学的反応を示した。また，補体依存性精子不動化作用は，CD52 の糖鎖部分に対する抗体のみならず，ペプチド部分に対する抗体でも誘導されることが判明した。従って，不妊患者における精子不動化抗体が認識するエピトープについても，糖鎖，ペプチドの両方に存在する可能性が考えられる。

9. テトラヒドロビオプテリンの精子運動性に及ぼす効果

○中村嘉宏，武會綾子，石河 修

荻田幸雄 (大阪市立大産婦)

新宅治夫，澤田好伴，山野恒一

(大阪市立大小児科)

テトラヒドロビオプテリン (BH4) は一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOS) のアイソフォームに必須の補酵素であり，生体内抗酸化物質のひとつである。唾液，血漿，髄液，母乳，尿等，各種ヒト体液中 BH4 濃度を測定した結果，精漿中における BH4 濃度が最高値を示した。その結果をふまえ，BH4 が精漿中で何らかの動きを担っていると考え，BH4 の精子運動性に及ぼす影響について検討を行った。健康男性 20 人より Swim up 法により運動精子を回収。回収された運動精子を含む培養系を NO 供与体である sodium nitroprusside (SNP) を添加した群と添加しない群の二群に分類。両群に各種濃度の BH4 を添加し最長 6 時間インキュベーションし，自動精液分析装置を用いて精子運動率を測定した。3 時間までは，SNP 添加系において精子運動率が高く，3 時間以降は SNP 非添加系において精子運動率が高い結果となった。そのため，SNP は濃度，時間依存性に精子運動を阻害し，BH4 は短時間では SNP に比して強く精子運動を阻害するが，長時間では SNP より阻害効果が弱いあるいは SNP の阻害効果を減弱させると推察。BH4 と SNP を同時に運動精子に添加した実験により BH4 が SNP の精子傷害効果より精子を保護している可能性が示唆された。以上の結果より，精漿中の BH4 は精子運動性を減弱させることで，NO による精子傷害作用から精子を保護していると推察した。

10. 不妊治療における Transport ART の応用と その評価

○繁田 実, 多養哲治, 須野成夫
(公立学校共済組合近畿中央病院産婦人科)
鈴木智尋, 濱田ゆかり, 堀内 功
安達 進, 霞 弘之, 小森慎二
香山浩二 (兵庫医科大学産婦人科)
小森慎二, 香山浩二
(同 先端医学研究所発生生殖部門)
鈴木智尋 (由っ子クリニック)

我々は、同一医師による継続的治療を求める患者の希望に答え、且つ、優れた知識と技術を持つ専門のエンブリオロジストによる良好な環境での補助生殖医療の提供を目指して、Transport ICSI (t-ICSI) の臨床応用を実施している。目的：t-ICSI を実施した成績を同時期に同施設で実施した non t-ICSI の成績と比較してその評価を行なった。結果：採卵周期数、胚移植周期数、妊娠周期数、妊娠率、治療卵数、MII 卵数、分割胚数、分割率は t-ICSI で 18, 16, 3, 16.7%, 91, 79, 58, 73.4% と non t-ICSI で 42, 38, 11, 26.2%, 311, 239, 171, 71.5% であった。結論と考察：t-ICSI でも受精、分割率は良好である。統計学的な有意差は認めないが ($p=0.42$)、t-ICSI の妊娠率は低い傾向が見られるので更なる分析が必要である。t-ICSI の有効性は認められたが、妊娠率向上の為に改善の余地がある。t-ICSI による医療の協調システムの確立は、患者のみならず医療全体に対しても貢献すると考えられる。

11. 外来卵管鏡下卵管形成術 (FT) の有効性

○福田愛作, 岡田英孝, 奥 裕嗣
中岡義晴, 森本義晴
(IVF 大阪クリニック)
神崎秀陽 (関西医大産婦)

不妊原因の 30% を占める卵管通過障害にたいして近年 ART が第一選択となっているが、卵管形成をおこなえば自然妊娠も可能である。しかし卵管形成には入院手術を必要とするため敬遠され ART が選択されることが多い。そこで腹腔鏡を併用せず外来にて卵管鏡下卵管形成術 (FT) をおこないその有効性を検討した。2001 年 4 月から 11 月までの 8 カ月間におこなった 38 症例を対象とした。58 卵管に FT 施行し、完全に通過したもの 86% (50/58)、狭部までのみ開放できたもの 5% (3/58) であったのに対し、卵管内に進入でき

なかったもの 8.6% (5/58) であった。2002 年 2 月の時点 (FT 後 3 カ月) での妊娠率は 29% (11/38)、子宮外妊娠が 2 例 (18%) 含まれていた。FT 後 6 カ月を経た時点での妊娠率は 45% (10/22) となっている。外来 FT は軽度の麻酔下に短時間におこなえ良好な妊娠率が得られるため、卵管因子不妊症に対して ART の進む前におこなうべき治療法と考えられた。

12. 卵巣チョコレート嚢胞術後患者の卵巣刺激 に対する反応の相違—嚢胞核出術 vs 内視鏡 下卵巣外法—

○後藤 栄, 藤原睦子, 木村俊雄
竹林浩一, 中西桂子, 野田洋一
(滋賀医大産婦)

子宮内膜症を合併する不妊症患者に対して、積極的に腹腔鏡手術が一般に行われているが、卵巣チョコレート嚢胞に対する処置に関しては、従来の嚢胞核出術は卵巣の reserve を減少させるという欠点が指摘されている。当科では 1996 年 11 月より卵巣チョコレート嚢胞に対する妊孕性温存手術としてチョコレート嚢胞内壁の子宮内膜症病巣を焼灼する内視鏡下卵巣外法 (EET) を行っている。今回、術後に体外受精を行った 14 症例 (嚢胞核出術後症例；8 例, EET 術後の症例；6 例) の卵巣刺激に対する反応の相違を検討した。EET 施行症例は嚢胞核出術後症例と比較し、体外受精時の発育卵胞数が多く妊娠率が高い傾向にあり、EET は子宮内膜症不妊患者の endpoint は妊娠であるという立場からは発育卵胞数を減少させることなく、妊孕性を高める治療法として有用であると考えられた。

13. 未熟卵体外受精胚移植法による妊娠例の内 分泌環境分析

○大垣 彩, 福田愛作, 當仲正文
山崎雅友, 西垣明実, 岡田英孝
奥 祐嗣, 中岡義晴, 森本義晴
(IVF 大阪クリニック)
神崎秀陽 (関西医大産婦)

未熟卵体外受精胚移植法 (IVM-IVF) にて妊娠例を得ているが、流産率は通常 IVF より高値である。そこで IVM-IVF 妊娠の予後と採卵時テストステロン値 (T) および妊娠判定血中 hCG 値 (hCG) との関係を検討した。1999 年末から 2001 年末まで非刺激周期にて IVM-IVF (新鮮および凍結融解胚移植法) による妊娠 26 例を対象とした。流産率は $T < 60 \text{ mg/dl}$ では新鮮法

で 13.3% (2/15) 凍結法で 42.9% (3/7), 全例では 22.7% (5/22) であったのに対し, $T \geq 60$ mg/dl (高値) ではそれぞれ 50% (1/2), 50% (2/4), 50% (3/6) と高率であった。hCG ≥ 200 mIU/ml では新鮮法で流産を認めなかった。採卵時高 T 血症患者では IVM-IVF で流産率が高い傾向にあった。血中 hCG ≥ 200 IU/ml では流産率が低かった。本検討より IVM-IVF では T および hCG が妊娠予後の指標となることが示唆された。

14. 単一胚盤胞移植による妊娠成立をめざして

○小林真一郎, 半田雅文, 塩田恭子
唐澤康広, 原田真木子, 浜井晴喜
加藤浩志, 磯島晋三

(生長会府中病院不妊センター)

我々は昨年の本会において、胚盤胞移植の際に移植した胚盤胞のグレードにより妊娠率、着床率に差の生ずる事を報告した。3-AA 以上の良好な胚盤胞を 2 コ ET した群の妊娠率は非常に高く、また双胎発生率も他群より有意に高かった。単一胚盤胞移植を試みる場合、胚のグレードが重要であるが、さらに症例の背景すなわち、年齢、適応、採卵回数、挙児の有無等を考慮する必要があると思われる。昨年 11 月より挙児のある症例に対して単一胚盤胞移植を行なったところ、9 例中 7 例において妊娠が成立した。今回、我々は、症例の背景に応じてスコアリングを行い、retrospective に 2 個の胚盤胞を移植した際の双胎発生率を検討した。この結果にもとづいて、将来、単一胚盤胞移植を試みる準備をしている。

15. 不妊症における腹腔鏡の意義について—平成 9 年から 11 年までの臨床統計—

○福田曜子, 小森慎二, 堀内 功
田中宏幸, 霜 弘之, 辻 芳之
香山浩二 (兵庫医大産婦)
繁田 実

(公立学校共済組合近畿中央病院産婦)

不妊症の原因検索及び治療を目的として腹腔鏡及び手術は行われている。今回は、不妊症 (挙児希望) にて腹腔鏡検査を施行した症例のその後の不妊症の治療成績を中心に分析し、不妊症治療における腹腔鏡の意義を検討した。対象は平成 9 年より平成 11 年までの 3 年間に当教室で不妊症 (挙児希望) にて腹腔鏡検査を施行した症例とし、検査後から平成 13 年 7 月までの経過について検討した。この 3 年間に、腹腔鏡検査を実

施した症例数は 96 例であった。平均年齢は 33.6 歳であり、平均不妊期間は 5 年 4 カ月であった。腹腔鏡を行った適応 (重複回答) は、原因不明: 45 名, 人工授精不成功: 45 例, クラミジア抗体陽性: 32 例, 子宮卵管造影検査異常: 26 例などであった。腹腔鏡を施行した後に経過を長期に観察しえた症例は 62 例であった。その内最終的に ART (assisted reproductive technology) の治療に進んだ症例は 43 例 (69%) であった。腹腔鏡検査後に妊娠した症例は、41 (65%) であり、そのうち ART にて妊娠した症例は 23 例であり、その妊娠率は 53% (23/43) であった。一方、ART を行わなかった症例は 19 例で、その内妊娠した症例は 18 例であり、その妊娠率は 95% (18/19) であった。腹腔鏡施行後、妊娠するまでの期間は、6 カ月以内が 16 例、6 カ月～1 年以内が 18 例、1 年以上が 7 例であり、平均期間は 9.3 カ月 (2 カ月～32 カ月) であった。このように、34 例 (82%) が 1 年以内に妊娠していた。今回の検討より、腹腔鏡を施行した症例の内、結果的に 69% の症例は ART に進んだが、全体として 65% (59/96) が妊娠することができた。また、腹腔鏡検査後に ART を行う必要がないと判断した症例は、その後に高率 (95%) に妊娠した。これらの結果より、不妊症における腹腔鏡検査は、不妊原因の検索以外に今後の治療方法の決定に関して重要な方法であると考えられた。

特別講演 I 男性不妊症と遺伝子異常

並木幹夫 (金沢大泌尿器)

男性不妊症の過半数を占める特発性精子形成障害は、その病因・病態が不明であり、治療成績もあまり芳しくないのが現状である。この問題を根本的に解決するためには精子形成に関わる遺伝子の解明が重要であるが、特発性精子形成障害のかかなりの割合で、染色体異常や Y 染色体微小な DNA の欠失が明らかになり、Y 染色体上に存在すると予測される精子形成に関わる遺伝子 azoospermia factor (AZF) の同定が多くの研究者により試みられている。AZF はすでに報告されている RBM や DAZ 以外にも複数存在すると考えられている。また、不妊治療に ART が日常的に使用されるようになった現在、遺伝子異常が不妊男性に存在すれば、正しくその異常の意味と子孫に伝搬される可能性を説明する必要性も生じてきた。本講演では、男性不妊症と遺伝子異常に関し、現状と今後の展望につき概説する。

特別講演 II 卵胞発育を調節するものは？

岡村 均

(熊本大産婦)

卵胞の発育は、FSH への依存状態によって 3 つの段階に分けることができる。原始卵胞から前胞状卵胞までは、FSH に依存しない極めて緩徐な発育の段階である。次に前胞状卵胞から直径 2 mm を越える胞状卵胞までの約 65 日間は FSH を必要とはするが、月経に伴う周期的な FSH の増減に影響されない時期、そして最後に月経直前から排卵まで、約 20 日間にわたる、FSH とエストラジオールによる急速な卵胞発育の期間である。ゴナドトロピン製剤の開発によって、われわれは、FSH に依存した段階で発育不全に陥る卵胞を救うことができるようになったが、それに先行する段階は依然として不可触領域であった。しかし近年の分子生物学の発達により、初期卵胞発育に与る因子が明らかになりつつある。そこでは卵胞局所における卵と顆粒膜細胞、さらに間質組織との相互作用が中心的な役割を果たしている。初期卵胞発育の調節機構について、臨床応用への期待を交えながら解説する。

第 126 回日本不妊学会関東地方部会総会

日時：平成 14 年 6 月 15 日(土) 午後 1 時 00 分～

6 時 00 分

場所：「中央大学駿河台記念館」5 階（東京都）

1. 採卵後遅発性に形成した卵巣膿瘍に対し経膈超音波下吸引にて保存的に治療しえた 1 例

○佐藤雄一，卜部麻子，依田綾子

佐藤 仁（産科婦人科館出張佐藤病院）

症例は 32 歳，0 回経妊 0 回経産，AIH 9 回行うも妊娠に至らず，体外受精となった。Long protocol にて平成 14 年 1 月 24 日より排卵誘発を開始。2 月 2 日採卵。膈内をイソジン消毒，滅菌蒸留水にて洗浄した後，経膈超音波下に右 4 個，左 3 個の卵胞を穿刺，7 個の卵を採取した。2 個の胚盤胞を移植するも妊娠に至らなかった。2 月 21 日月経開始，3 月 4 日（採卵後 30 日）下腹痛を訴え救急車にて搬送，入院となる。左卵巣膿瘍に対し，抗生剤投与するも一旦は低下した炎症反応が再燃したため，3 月 13 日経膈超音波下に膿瘍の穿刺吸引を行った。穿刺後は疼痛も炎症反応も速やかに改善し，8 日目には退院となった。採卵 4 週間後に発症した卵巣膿瘍に対して，経膈超音波下に穿刺吸引することにより，保存的に治療できた。腹腔鏡や開腹術など

の侵襲的な治療の前に，試みてみるとよい方法と思われた。

2. 腹腔鏡下大量通水療法の成績

○伊藤理廣，井上京子，菊池信正

土屋 恵，峯岸 敬

(群馬大産婦)

【目的】我々は今までに卵管性不妊および原因不妊症に対して，腹腔鏡施行時に大量通水をおこなってきた。その有効性と限界について，最近の施行例から検討をした。大量通水にはアトム社製 PA203B を使用して行った。【症例】不妊症のために大量通水を施行した腹腔鏡症例 35 例。平均年齢は 31.7 歳。施行に際しては，可能な限り，癒着剥離，子宮内膜症の病巣焼灼，卵巣チョコレート嚢胞切除を行った。腹腔鏡前の治療は，timing 指導 16 例，COH + AIH 4 例，AIH 7 例，IVF（前医で施行）2 例，大量通水後，通水圧が 100 mmHg 以下の症例は timing 指導，100～600 mmHg 以下では，COH，600 mmHg 以上は IVF との方針で治療した。【結果】妊娠 15 周期で，妊娠治療は IVF 5 例，COH + AIH 5 例，COH 2 例，timing 2 例，AIH 1 例であった。IVF 以外は 1 年以内に妊娠した。【結論】腹腔鏡施行時に，大量通水と通水圧の測定することで，適切な方針を立てられた。通水の効果は半年から 1 年以内であり，それ以降は IVF などの治療に変更すべきであると考えられた。

6. 妊娠例からみた当院人工授精の検討

○斉藤 要，土井めぐみ，笹尾麻紀

堀永宏史，中村 真，平井邦彦

代田琢彦，斉藤寿一郎，三室卓久

石塚文平

(聖マリアンナ医大産婦)

（目的・方法）2001 年 4 月より 2002 年 3 月までの 1 年間に当院不妊外来で人工授精（IUI）を施行した患者 72 人，357 周期で年齢，精液所見，各排卵形式における妊娠率，卵胞経および子宮内膜厚について比較検討した。自然周期，クロミッド周期，hMG 周期で卵胞径が 20 mm，22 mm，18 mm に達した時点で hCG 5000 単位を投与し，翌日に IUI を施行した。（結果）妊娠例は 25 例，妊娠率は症例あたり 34.7%，周期あたり 7.0%，であった。IUI 施行時の年齢は妊娠例では 33 ± 2.9 歳，非妊娠例では 35 ± 4.2 歳と妊娠周期の方が有意に低かった。また，妊娠例の 71% が IUI 3 回以内に妊娠に至った。クロミッド周期の妊娠例では非妊娠例と比較し hCG 投与時の子宮内膜は有意に厚く，平均卵胞

径が大きい傾向にあった。(結論) IUI を 3 回行い妊娠に至らなかった 35 歳以上の症例に対し、早めに体外受精などのインフォメーションを与える事が望ましいと思われた。

7. 原因不明不妊症に対する AIH における、精漿腔内投与の効果について

○鈴木孝太, 笠井 剛, 小川恵吾
水野薫子, 永井聖一郎, 内田雄三
大田昌治, 藤江道子, 平田修司
星 和彦 (山梨医大産婦)

【目的】AIH では洗浄精子を用いることが一般的であるが、精漿には、着床を促す成分や卵管運動に関わる PG などが存在し、妊娠成立に深く関わっていることが推測されている。原因不明の適応で施行した AIH において、精漿の腔内投与群と、非投与群について、妊娠率を比較検討した。【方法】対象は、2001 年に当科にて原因不明の適応で、AIH を施行した 91 周期。AIH 施行時に精漿を腔内に投与した精漿投与群 28 周期と、投与しなかった精漿非投与群 63 周期について妊娠率を検討した。精漿は、原精液を遠心し、その上清を使用した。【成績】妊娠率は、精漿投与群：10.7% (3/28) で、精漿非投与群：1.6% (1/63) で有意差を認めなかった。【結論】今回の検討は Retrospective であり、症例数も少なく、有意差は認められなかったが、妊娠率を向上させる可能性も示唆された。今後さらに比較検討を行なっていきたい。

8. 当院における ET の解析

○吉田 淳, 田中美穂, 高橋暁子
鈴木寛規, 岡本美奈子, 清田圭子
藤倉洋子, 菅野伸俊, 徳岡 晋
(木場公園クリニック)

今回、胚移植について検討したので報告する。対象は、2001 年 8 月から 2002 年 2 月までに、木場公園クリニックにて IVF を実施し経頸管的に胚移植を行った 40 歳未満の 243 周期 (cIVF: 37 周期, ICSI: 200 周期, cIVF+ICSI: 6 周期) (平均年齢: 33.9 ± 3.4 歳) である。胚移植には、Wallace カテーテル, Wallace スタイレット+Wallace カテーテル, 北里カテーテル, 北里スタイレット+北里カテーテルを使用した。Clinical pregnancy rate (FHM 率) は、Wallace 群 51.8%, Wallace スタイレット群 27.7%, 北里群 54.8%, 北里スタイレット群 23.5% であった。Wallace 群と比較すると Wal-

lace スタイレット群, 北里スタイレット群とも有意に clinical pregnancy rate が低下していた。スタイレットを使用しないで胚移植ができる症例を増やす対策として排卵誘発中の子宮鏡や頸管拡張などがある。それでも経頸管的に胚移植が非常に困難な症例では、経子宮筋層的に胚移植を実施する必要がある。

9. 体外受精反復例に対する偽閉経後体外受精の有効性と適応

○小池麻耶, 酒井 謙, 神野正雄
渡邊由紀子, 山井礼子, 岩下光利
中村幸雄 (杏林大産婦)

体外受精反復成功例に対し GnRH agonist による偽閉経療法後体外受精を施行しその有効性と適応を検討した。体外受精反復不成功症例に 39 周期の偽閉経後体外受精を施行した。GnRH agonist を 4 週間投与し、その 4 週後から hMG 投与を開始、体外受精を施行し、成績を既往体外受精成績と比較した。また年齢と血中 FSH 値で偽閉経後体外受精の有効症例を選別した。偽閉経後体外受精と既往体外受精での妊娠率は 18%, 2.1% で、偽閉経後体外受精で有意に高かった。偽閉経後体外受精の妊娠率は FSH < 10 IU/l で 27%, ≥ 10 IU/l で 0% と、FSH < 10 かつ < 41 歳では、妊娠率 29% で、FSH $10 \geq$ または ≥ 41 歳での 0% より有意に高かった。そこで前者に対して卵胞数、採卵数、受精卵数、胚数、良好胚数を既往通常と偽閉経後で比べると、全て有意差が無く、妊娠率の改善は子宮着床能の向上によると示唆された。

11. 新鮮胚のトランスポート胚凍結-融解-移植法における臨床成績

○高梨安弘, 安部裕司, 洪井幸裕
伊藤嘉奈子, 祖母井英, 雀部 豊
間崎和夫, 久保春海 (東邦大第 1 産婦)

【目的】サテライト施設より余剰胚を ART センターへ輸送後凍結保存を行う、トランスポート胚凍結移植法について、その有効性を検討した。【方法】サテライト施設にて採卵、胚移植を行い、余剰胚を ART センターへ輸送後、凍結融解胚移植となったトランスポート群 (T 群) 10 症例 17 周期と、同時期センターで採卵し余剰胚を凍結融解胚移植となったセンター群 (C 群) 134 症例 189 周期を対象とした。サテライト施設からの輸送には、培養液に 30% SSS を添加した HEPES buffered HTF を用い、余剰胚を凍結ストローに充填し

独自に考案したポータブル保温器を使用した。【結果】移植胚数 C 群 2.0 ± 0.7 , T 群 2.2 ± 0.4 , 胚移植率 C 群 63%, T 群 76%, 妊娠率 (対症例) C 群 16%, T 群 40%, 割球の生存率 (生存割球 50% 以上の胚/胚総数) C 群 55%, T 群 54%, において有意差は認められなかった。【結論】余剰胚のトランスポート胚凍結・移植法において良好な成績を得ることができ臨床応用に有効であると思われる。

12. 再凍結胚盤胞移植 (Vitrification 法) によって妊娠した 1 症例

○高橋具視, 内山素子, 細田有紀

(高橋レディースクリニック)

荒木康久 (高度生殖医療技術研究所)

再凍結胚の妊娠例の報告は少ない。今回、胚盤胞の再凍結妊娠例を経験したので報告する。症例。39 歳, 不妊期間 5 年, 未経妊, 1998 年 11 月初診。不妊検査で特に異常を認めず。AIH を 9 回行うも妊娠せず。機能性不妊として IVF を計画。2000 年 11 月第 1 回目の IVF を施行, 化学妊娠に終わる。2001 年 5 月 16 日第 2 回目の IVF 施行。17 個採卵, 12 個受精, Day 2 で 3 個 ET, 9 個を Vitrification 法で凍結, 妊娠せず。2001 年 10 月 1 日 HRT 施行下で 9 個の凍結胚を融解後, 胚盤胞培養を行い, 4 個が胚盤胞になる。10 月 5 日 2 個胚盤胞を移植, 残り 2 個は Vitrification 法で再度凍結妊娠に至らず。2002 年 1 月 11 日, HRT 施行下で 2 個の再凍結胚盤胞を融解, 同日 2 個移植し妊娠(単胎), 現在妊娠継続中。2 回の Vitrification 法での胚盤胞の再凍結妊娠例は, 調べた範囲では本症例が初めての報告である。

13. 正常妊娠および流産の絨毛における Ki67 についての免疫組織化学的検討

○星本和倫, 小峰富美子, 林 雅敏

大蔵健義 (獨協医大越谷病院産婦)

【目的】Ki-67 は腫瘍組織などの増殖細胞の免疫組織化学的マーカーであるが, 絨毛細胞についてはほとんど報告がない。従って, 流産と人工妊娠中絶症例の絨毛において, Ki-67 を免疫組織化学的に同定することは興味深い。【方法】対象は初期自然流産症例 30 例 (A 群) 及び人工妊娠中絶症例 42 例 (B 群) (いずれも妊娠 6~9 週) より得られた絨毛組織。結果判定は 1000 細胞中の陽性細胞数 (labeling index: LI) を計測して行った。尚, 統計学的有意差検定は Mann-Whitney U

test および Kruskal Wallis test を用い, 全症例から informed consent を得た。【成績】Ki-67 は cytotrophoblast (C) に検出され, syncytiotrophoblast (S) にはほとんど検出されなかった。また, Ki-67 の LI は A 群に比べて B 群において有意に高かった ($p < 0.001$)。さらに, Ki-67 の LI は妊娠日齢との間に有意な負の相関を示し ($p < 0.0005$), 妊娠 60 日目ごろに有意な低下がみられた ($p < 0.0005$)。【結論】絨毛増殖は, C で分裂増殖した細胞が S に移行し融合することによってなされる。Ki-67 の変化から C の分裂増殖は妊娠日齢 60 日前後において急激に低下するのではないかと考えられた。

14. マウスを用いた GV 期卵成熟培養後の受精・発生能についての検討

○西 弥生, 明楽重夫, 竹下俊行

荒木 勤 (日本医大産婦)

富山僚子, 佐藤嘉兵

(日本大生物資源科学部動物細胞学)

目的: IVF 施行時, FSH (or hMG)-hCG 投与による過排卵処理後の卵巣から採取される未成熟卵に対しては, 体外成熟培養が行われるが, 一般的には hCG 投与後の卵巣より得られた GV 期卵は, 成熟率, 受精率が低いと言われている。本実験では, hCG 投与が卵子の成熟及び受精・発生におよぼす影響につき検討した。方法: マウスを用い, PMSG 投与 48 時間後 (A 群), PMSG 投与 48 時間後に hCG を投与し 10 時間後 (B 群), 16 時間後 (C 群) に分け GV 期卵を採取, さらに DO 群と CEO 群に分け成熟培養し, IVF を施行, 成熟率および受精・発生率につき検討を行った。結果: DO 群と CEO 群を比較すると DO 群で成熟率が低く, hCG 投与群 (B・C 群) では非投与群 (A 群) と比較し DO の採取率が高い傾向があった。成熟率は, A・B・C 群での有意差を認めなかったが, 受精・発生率は C 群で高い傾向が認められた。排卵後の卵巣にも受精・発生に関して質の高いものが残存していると考えられた。

16. ICSI 不受精症例に対するマウス卵を用いた精子機能検査の試み

○荒木泰行, 荒木康久

(高度生殖医療技術研究所)

荒木泰行, 吉澤 緑

(宇都宮大院農生物生産)

阿部宏之 (機能性ペプチド研究所)
 邨瀬愛彦 (金山レディースクリニック)

【目的】ICSIを施行しても前核が形成されない症例に対して、患者射出精子をマウス卵子にICSIし、人為的卵活性化させることで、精子の前核形成能力を調べることが目的とした。【材料及び方法】ICSIを施行したが、前核形成がほとんど確認できなかった1症例を対象とした。(1) 患者射出精子をマウス卵子にICSIし、前核形成を観察した。(2) ICSI後、卵を人為的に活性化させ、前核形成の有無を確認した。【結果】(1) 患者精子注入後の卵生存率92.0% (46/50)、前核形成率(2PN) 0.0% (0/46)であった。(2) 患者精子注入卵の活性化処理後の生存率は77.8% (35/45)、前核確認時生存率88.6% (31/35)、前核形成率(2PN) 90.3% (28/31)であった。【考察】マウス卵子にICSIしても前核形成が認められない卵に、人為的な卵子活性化処理を行うと、前核を高率に形成したことから、精子に卵子活性化因子が欠損している症例と推測された。

17. 抗癌剤治療後の患者の精液中活性酸素 (Reactive oxygen species : ROS) についての検討

○湯村 寧、齋藤和男、小川毅彦
 佐藤和彦、菅野ひとみ、鈴木康太郎
 窪田吉信 (横浜市大泌尿器科)
 岩崎 皓 (横浜赤十字病院泌尿器科)

【はじめに】近年抗癌剤の多剤併用療法の進歩に伴い若年者の悪性腫瘍の生存率は向上しているが副作用としての造精機能の低下が問題視される。今回我々は抗癌剤を使った患者の精液所見とROS精液中の活性酸素 (Reactive oxygen species : 以下ROS) を測定し調査したので報告する。【患者及び方法】患者は精巣腫瘍7名、白血病3例、悪性リンパ腫、悪性中皮腫、菌状息肉症が1例ずつだった。最終治療が終了してから泌尿器科を受診するまでの平均期間は約40カ月であった。精液所見をcell soft 3000 またはC-MENで測定しルミノメーター1251でROSを測定した。【結果と考察】13例の患者のうち6例 (46.2%) に精液中ROSが検出され、これは特発性の不妊症患者での陽性率よりも高かった。また治療後長期間を経過してもROSが陽性となる症例もあり長期にわたって妊娠に影響を与えている可能性が示唆されたがさらに今後症例数を増やし検討を加える必要があると考えられた。

18. 当院における平成12年登録男性不妊症患者の診療成績

○山中誠二、平野由紀、菊池久美子
 山中尋子、種市明代、鈴木達也
 山内有子、高見澤聡、柴原浩章
 鈴木光明 (自治医科大産婦)
 森田辰男、徳江章彦 (同 泌尿器科)

平成12年の当院不妊外来初診患者212例を対象に、男性不妊症の診療成績を検討した。初診患者あたりの精液検査実施率は162/212 (76.4%) で、検査前の妊娠成立例も認めた。異常所見者は40/162 (24.6%) であった。乏精子症、精子無力症、奇形精子症、無精子症は各々3.1%、21.0%、4.9%、0.6% であった (重複あり)。28例に泌尿器科的に精査し、特発性18例 (64.3%)、精索静脈瘤6例 (21.4%)、無精子症、内分泌異常、陰嚢水腫、勃起障害を各1例認めた。D-IBT陽性率は4.7% (4/86) であった。6周期以上の不妊治療施行例の妊娠率を検討した。男性不妊症例の妊娠率 (63.6%) は対照 (90.7%) に比し有意に低かった ($p < 0.01$)。治療による多胎発生はなく、OHSS発生はOPU28例中2例 (7.1%) の妊娠成立例にのみ認めた。非内分泌療法 (補中益気湯) にて精液所見が改善 (寺田らの基準) した症例は5例 (23.8%) であり、うち4例が妊娠成立した。精索静脈瘤に対する手術療法2例中、1例に術後精液所見の改善と妊娠成立を認めた。AIH、IVF-ET、ICSI-ETの各妊娠率は、対周期6.9%、13.3%、15.4%、対患者26.7%、25.0%、30.8% であった。男性不妊カップルに対する系統的診療は、合併症の予防的観点から有効であるかもしれない。

19. 無精子症におけるFSH製剤の治療経験

○工藤貴正、永尾光一、吉田 淳
 野沢英雄、西見大輔、須山太助
 石井延久、三浦一陽 (東邦大第一泌尿器)

【緒言】我々はFSH製剤による低ゴナドトロピン性無精子症の治療を経験し、興味ある知見を得たので報告する。【症例】45歳、男性。主訴：ED、不妊。既往歴・家族歴：特記事項無し。現病歴：配偶者受診中の婦人科より平成13年2月24日、当科紹介受診。Ka I 遺伝子を含めた精査により特発性低ゴナドトロピン性性腺機能不全症による無精子症と診断。【臨床経過】患者の同意を得て、同年9月27日Follitropin alfa, 150 IU×3/weekの自己注射療法を開始した。本剤は遺伝

子組換えヒト卵胞刺激ホルモンである。投与3カ月後2800万/mlの精子濃度、精巣容積が左右5mlより右10ml、左8mlとなり、射精能も回復した。【考案】本症例はFSH単独補充療法の著効例であるが、本症の病態は多様であり、本療法の適応に関して今後の研究が待たれると思われた。

20. TESE/ICSIにて妊娠した、右低形成腎および左精管欠損を伴った閉塞性無精子症の1例

○納谷幸男, 山崎多佳子, 鈴木啓悦
市川智彦, 伊藤晴夫 (千葉大学泌尿器科)
新垣総子, 高橋敬一

(高橋ウイメンズクリニック)

症例は30歳男性。平成8年4月に結婚。不妊にて他大学にて精査行い、妻には異常認めなかったが、精液検査にて精子を認めず、左精管欠損、右低形成腎を指摘された。右精管造影にて右尿管の描出を認めたが、膀胱鏡検査にて右尿管口を認めなかった。また尿検査にて尿中に精子を認めた。TESE/ICSIを施行するも妊娠成立せず、今回高橋ウイメンズクリニックを受診した。内分泌検査および、染色体検査にて異常認めず、またDAZ, SRY遺伝子の欠失を認めなかった。前医にての精巣生検では右精巣にのみ、精子を認めたとのことより、右精巣にアプローチすることとし、白膜を切開後、顕微鏡下に観察すると、怒張した精細管を認め、そこより精巣組織を採取した。同所より採取した精子の形態は正常なるも、運動精子は認めなかった。ICSIにて受精し、現在妻は妊娠中である。

21. 体外受精-胚移植における良好卵の検討 ～早期分割2細胞卵について～

○吉田宏之, 鈴木貴子, 伊藤久美子,
矢澤聡美, 鈴木雅美, 北村誠司,
竹原祐志, 片山恵利子, 杉山 武

(荻窪病院産婦人科)

(目的) IVF-ETでは妊娠率を向上させ多胎を防止するため、良好な胚を選択することが必要である。形態学的評価のほかに、簡便で観察者に影響されない方法として、早期に2細胞に分裂する胚による評価法を検討した。(対象・方法) IVF (2001.1～2002.4) およびICSI (2001.4～2002.4) の観察可能であった計76症例を対象とし、媒精・ICSI後各24～27時間、20～26時間後に2細胞になったものを早期分割2細胞卵とし、

これを含む群 (EC) と含まない群 (NEC) の妊娠率の違いを比較検討した。(結果) IVF: EC 60.0% (9/15), NEC 17.6% (3/17), ICSI: EC 36.4% (8/22), NEC 18.2% (4/22) であった。前者では χ^2 検定で有意差を認めた。(考察) ICSIでは観察時間の検討の余地が残るが、IVFでは、早期分割2細胞卵の観察は有意義なことが証明された。

22. Spindle Viewによる移植胚評価法

山下直樹 (加藤レディスクリニック)

IVF-ETにおける移植胚の選別は形態学的評価法により行われている。しかし、現行の評価法は胚質の良悪を必ずしも正確に反映しておらず、より高い精度の移植胚評価法の開発が急務となっている。Spindle Viewは光の複屈折性を利用して卵子に侵襲を加えることなしに、卵子の分割、発育に必須の役割を果たす紡錘体を観察しうる装置である。今回の研究では、この装置を用いて移植胚の紡錘体が観察されるか否かおよび観察される紡錘体の輝度を調べた。そして、その所見から移植胚を分類し、各群の受精率、分割率および胚盤胞発生率を検討した。その結果、紡錘体が観察される卵子および観察された紡錘体の輝度が高い卵子の胚盤胞発生率が有意に高く、この評価法が移植胚選別の評価法として有用であると考えられた。

23. 高橋ウイメンズクリニックにおける2001年の体外受精・胚移植の成績

○高橋敬一, 佐伯和美, 西内あかね

(高橋ウイメンズクリニック)

高橋ウイメンズクリニック(千葉市)の2001年の体外受精・胚移植 (IVF) の成績を報告する。2001年の全体の妊娠は436例で、IVF妊娠は新鮮胚移植で90例 (21%) だった。胚盤胞 (BL) 胚移植周期は3例であり今検討からは除外し、day3までの胚移植 (ET) を検討した。胎嚢を認めたものを妊娠とした。採卵は259周期、ETは209周期で、平均年齢35.6歳だった。妊娠は90周期で、ETあたり43.1%の妊娠率で、流産率は16.7%だった。35歳未満、35～39歳、40歳以上のETあたりの妊娠率は47.6%, 51.9%, 19.6%で、流産率はそれぞれ、7.7%, 19.0%, 44.4%だった。着床率は22%で、子宮外妊娠は2周期 (2.2%) だった。受精胚数が5個以上得られた周期の妊娠率は54.9%で、多胎妊娠率は35%以上だった。受精胚数が5個以上の場合に限ると、従来法でも50%を超える妊娠率が得られたこ

とより, BL の意義は, 妊娠の向上よりも品胎以上の高次多胎妊娠予防としての意義になると考えられた。

24. 新鮮および凍結精巣内精子を用いた顕微授精の当院における臨床成績の比較検討

○高橋和政, 鈴木香織, 林 明美

小川修一, 本山光博 (中央クリニック)

TESE-ICSI は無精子症による男性不妊に対する主要な治療手段となっているが, 新鮮精巣内精子を用いて ICSI を行う場合には身体的, 経済的な観点で患者の負担が大きい。採取した精巣内精子を凍結保存し治療に用いることは, 上記の問題に対して有効な手段である。そこで新鮮精巣精子および凍結精巣内精子を用いた ICSI の臨床的成績について比較検討を行った。1995 年～2000 年までに当院で TESE-ICSI 実施した 235 周期 (新鮮精巣内精子: 116 周期, 凍結精巣内精子: 119 周期) について受精率・分割率および胚移植周期での妊娠率の比較検討を行った。2 前核の形成率は新鮮精巣内精子で 45.9%, 凍結精巣内精子で 45.0%, 2 前核からの分割率は新鮮精巣内精子で 86.3%, 凍結精巣内精子で 88.7%, 妊娠率は新鮮精巣内精子で 21.8%, 凍結精巣内精子で 25.0% であり, いずれの項目においても有意な差は認めなかった。以上より凍結精巣精子を用いた ICSI は, 患者の負担を軽減する観点からも臨床上有用な手段になりうることを示唆された。

25. 高齢不妊婦人への ICSI について

○楠原浩二, 中言亜樹, 山田陽子

(楠原レディースクリニック)

最近, 高齢不妊で且つ, 夫の高度な精子異常のため ICSI が必要な症例が珍しくない。今回, 高齢不妊婦人への ICSI の治療限界を検討した。症例は当クリニックにて精子異常のため ICSI を行った 48 例・55 周期である。これを, 38 歳未満の A 群 (32 例・37 周期) と, 38 歳以上の B 群 (16 症例・18 周期) に分け比較した。採取卵は A 群 9.6 ± 5.3 個, B 群 5.2 ± 3.8 個と差異はない。受精率は A 群 68.9%, B 群 71.1%, また卵割率も 95.5%, 98.6% と全く差がみられなかった。Day2, 3 の良好胚率は A 群 60.7%, B 群 67.4% と両群に差はなかった。移植胚数は A 群 3.0 ± 0.7 個, B 群 2.3 ± 1.2 個であった。妊娠率 (/ET) は A 群 43.2% であるのに対し, B 群は 22.2% と低率であった。移植胚の比較で, A 群では G_1 胚でも妊娠例があるのに対し B 群で妊娠した例は G_1 2 個以上, あるいは $G_1 + G_2$ 1～2 個の症例で

あった。以上より高齢不妊の ICSI の妊娠には, G_1 を含む, より良好胚の移植が必要と考えられた。

26. BDF-1 系マウスを用いた血中レプチン値の日内変動と性周期変動

菊池信正

(館林厚生病院産婦人科)

肥満遺伝子産物であるレプチンは, 生殖内分泌に関与する多くの報告がされており, レプチンと視床下部-下垂体-性腺系 (特に卵巣) との関係は重要な事が分かっている。特に思春期前後の哺乳動物の生殖器の成長に対する強い促進作用がある事はよく知られた事実であるが成熟期に入った哺乳動物の生殖器に対する作用はあまり知られていない。今回この点に関して 4 つのポイントに注目し実験を試みた。1) 血中レプチン値は生体内で日内変動はあるのか? 2) 性周期変動は存在するのか? 3) 性周期確立以後でも体重変動に関係するか? 4) 子宮, 卵巣重量に影響するか? 以上の点について実験の結果, 血中マウスレプチン値の変動は, 午前中より午後の方が高値を示し日内変動の存在を示し, 性周期については metestrus に高値を示す傾向があり性周期変動の存在を示した。また, レプチンの腹腔内投与によってマウスの体重は, 有意に減少を示したが子宮, 卵巣は重量差は認めず性周期確立以後では生殖器に対する効果に差異を認めた。以上の結果より思春期をこえて成熟期に入った段階ではレプチンの生殖器に対する効果は, 明らかなものではなく, その成長段階においてレプチンの作用は異なっている可能性が示唆された。

27. 血中ステロイド測定にて異常偽高値を呈した異好抗体保有の 2 症例

○末永昭彦, 林 直樹, 斉藤正博

田谷順子, 清水香子, 小笹尚子

竹田 省 (埼玉医大総合医療センター産婦)

石原 理

(埼玉医大産婦)

異好抗体とは, 血清中に免疫原となった抗原とは, 一見全く無関係な抗原と反応する抗体をいう。今回, 不妊症治療患者において卵胞成熟の指標として測定した血中ステロイドが異好抗体により異常偽高値を示したと思われる 2 症例を経験したので報告する。症例は 2 症例共に 0 経妊。原発性不妊症, 子宮内膜症の診断で排卵誘発の際, (day, E_2 , P_1) を測定。症例 1 では (day 11, 3330.9, 22.95), 症例 2 では (day 10, 1673.0, 14.25) のように異常高値を示した。共にウサギ飼育歴が存在し

た。今回用いた測定法 AIA 値と PEG 処理 AIA 値、RIA 値とは乖離が認められ、異好抗体の存在が示唆された。不妊治療のホルモン測定において、迅速、簡便かつ安全な測定法 (AIA) が普及しつつある。異常高値が認められた場合、異好抗体等の影響による偽高値を疑い、臨床的判断が求められると考えられた。

28. 月経様出血と基礎体温下降を示したため診断に苦慮した子宮外妊娠の一例

○難波 聡, 市川美和, 藤本晃久

藤原敏博, 西井 修, 久具宏司

矢野 哲, 堤 治, 武谷雄二

(東京大女性診療科・産科)

重症卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) として救急搬送され、腹腔内出血による出血性ショックを呈したため緊急手術を行ったところ子宮外妊娠と判明した症例を経験した。26 歳, 未経妊, 月経不順, PCOS。前医でのクロミフェン-hMG-hCG 周期にて hCG 投与後 14 日目より月経様出血があり基礎体温も下降したため、再びクロミフェン-hMG による排卵誘発が行われた。Day20 に 2 個の発育卵胞を認め hCG 10000 IU が 3 日間投与された。2 日後下腹部痛が出現。卵巣が 8 cm に腫大しており OHSS として管理されたが、急激な血圧下降のため当院へ搬送となった。腹腔内出血に対する緊急手術にて左卵管妊娠と確認され左卵管切除を行った。腹腔内に 1 cm 大の胎児を認めた。妊娠黄体を賦活化させるだけの血中 hCG 濃度が得られなかったためと思われる基礎体温低下と月経様出血があった点、及びその後の卵巣過剰刺激が子宮外妊娠の症状を複雑化した点で本症例はきわめて特異であった。

29. 人工妊娠中絶の季節変動についての検討

○小峰富美子, 星本和倫, 林 雅敏

大藏 健義 (獨協医大越谷病院産婦)

【目的】人間の情動には季節変動があることが報告されており、特にうつ病の発現や自殺は、晩春に多いと言われている。一方、人工妊娠中絶を選択する女性は、社会的、倫理的問題などから精神的ストレスを強く受けると言われている。そこで今回、人工妊娠中絶件数の季節変動性の有無を調査した。【方法】平成 6 年～13 年の 8 年間に、当科にて行った人工妊娠中絶 176 症例、流産 423 症例、分娩 3816 症例を月別に集計し、ピリオドグラム解析にて周期性の有無を検討した。【結果】流産件数と分娩件数は周期性がみられなかったが、中絶

件数には 12 カ月周期の傾向があり、6 月にピークがみられた。【考察】中絶件数は 6 月に多いという海外報告があり、当科でも同様の結果となった。中絶を決めた女性は、うつ病になる率や自殺思考が高くなるという報告もあり、今回の結果より中絶と精神状態との関連が示唆され、自殺と同様に、抗うつ剤や周囲のサポートが中絶防止にも効果的である可能性が示唆された。

30. 当院における過去 10 年間の胚凍結の臨床成績—時間差出産によるアンケート調査—

○佐藤節子, 横田美賀子, 横田英巳

浅野目和広, 横田佳昌 (横田産婦人科医院)

荒木康久 (高度生殖医療技術研究所)

【目的】10 年間の胚凍結による治療成績について検討した。また、1 回の採卵で新鮮胚移植と凍結胚移植で妊娠した (時間差出産) 患者の意識調査を試みた。【方法と成績】対象は、胚凍結を開始した 1992 年 11 月から 2001 年 12 月までに採卵を施行して受精卵の得られた周期とした。胚凍結の割合 (凍結周期/受精周期) は平均 30.8% (568/1842)、治療別では c-IVF 周期 41.8% (350/838)、ICSI 周期 21.7% (218/1004) であった。年齢別では、30 歳以下 44.7%, 30～35 歳 32.5%, 36～39 歳 28.5%, 40 歳以上 12.0% であった。融解胚移植の成績は、治療別 (c-IVF, ICSI) で妊娠率 (21.1%, 14.8%), 流産率 (18.8%, 24.0%), 生産率 (16.5%, 10.7%) と有意差はなかった。移植キャンセル率と妊娠率を年齢別に 30 歳以下, 30～35 歳, 36～39 歳, 40 歳以上でみると、キャンセル率は 5.6%, 9.5%, 15.4%, 25.0%, 妊娠率は 22.0%, 20.7%, 11.5%, 0% であった。また、時間差出産症例は融解胚移植で出産した周期の 11.8% (8/68) を占めていた。アンケートからは、第一子、第二子の体格の違いがあっても発育は良好 60%, 普通 40%, 夫婦のコミュニケーションは良くなった 80%, 変わらない 40%, 時間差出産に対する違和感はない 100% だった。【まとめ】採卵施行時の受精周期で 3 割に胚凍結が可能であった。治療別では ICSI 周期より c-IVF 周期に凍結率が高く、年齢は低いほど凍結率が高かった。融解胚移植の成績は治療法によって変わらなかった。年齢は高くなるほど移植キャンセル率が高く、妊娠率は低くなった。40 歳以上では妊娠例は得られなかった。アンケートからは時間差出産に対する違和感はなく、通常の兄弟姉妹に捉えていることが窺えた。

第 5 回 IVF 研究会開催のお知らせ

会 期：平成 14 年 11 月 9 日（土）～10 日（日）
会 場：神戸ポートピアホテル内ポートピアホール
〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島中町 6—10—1
電話：078-302-1111

招請講演：University of Melbourne

A/Prof. Alex Lopata

“The role of endometrial pinopodes in human blastocyst implantation”

招請講演：University of Trondheim

Prof. Arne Sunde

“In vitro maturation of human GV-oocytes : towards a working clinical program ? ”

招請講演：Colorado Center for Reproductive Medicine

Dr. David Gardner

“Single Blastocyst Transfer”

特別講演：理化学研究所

発生・再生化学総合研究センター ゲノムプログラミング研究チーム

チームリーダー 若山 照彦

クローン技術の現状と応用

教育講演

シンポジウム

連絡先：森本 義晴

医療法人三慧会 IVF 大阪クリニック

〒577-0013 大阪府東大阪市長田中 2—92—1

電話：06-6747-8824

第 47 回 日本不妊学会学術講演会

プ ロ グ ラ ム

会 期 平成 14 年 10 月 2 日 (水), 3 日 (木), 4 日 (金)

会 場 長良川国際会議場

岐阜ルネッサンスホテル

会 長 玉 舎 輝 彦
(岐阜大学医学部産婦人科教室)

第47回日本不妊学会総会および学術講演会開催にあたって

第47回日本不妊学会総会および学術講演会を、平成14年10月3日(木)および4日(金)の両日に岐阜長良川国際会議場において開催いたします。岐阜での開催は初めてであり、多数のご参加を心からお待ちしております。

今回のメインテーマは「不妊症—21世紀の動向とEBM—」であり、不妊症の診断と治療の21世紀でのあり方と潮流をEBMに基づいて、考えてみたいと思い、10のシンポジウムを打ち立てました。

また、会長講演として「Rokitansky 症候群を考える」では長年造脛術治療にあたってきた、さらなる問題点として代理懐胎などを社会的合理が得られない状況でも考えてみたい。

また、生殖医学のめざましい発展を垣間見て、ゲノムインプリンティングやES細胞について生殖医学での関連点を招請講演として拝聴することにしました。

なお、10月4日、5日に受精着床学会とジョイントして、両学会の趣旨を重んじ、会員の便宜を計っております。

平成14年9月

第47回日本不妊学会

会長 玉 舎 輝 彦

日 程 概 要

学術講演会

会 期：平成 14 年 10 月 3 日（木），4 日（金）

会 場：長良川国際会議場

〒502-0817 岐阜市長良福光 2695-2 tel/fax: 058-296-1339（会期中のみ）

<http://www.g-ncc.jp/>

岐阜ルネッサンスホテル

〒502-0817 岐阜市長良福光 2695-2 tel: 058-295-3100

<http://www.renaissancehotels.co.jp/gifu/>

総合受付	長良川国際会議場	一階ロビー
第 1 会場	長良川国際会議場	メインホール
第 2 会場	長良川国際会議場	国際会議室
第 3 会場	長良川国際会議場	大会議室 A
第 4 会場	長良川国際会議場	大会議室 B
第 5 会場	長良川国際会議場	大会議室 C
第 6 会場	長良川国際会議場	第 5 会議室
第 7 会場	岐阜ルネッサンスホテル	漣 B
第 8 会場	岐阜ルネッサンスホテル	漣 A

総 会

日時：平成 14 年 10 月 3 日（木）13:25～13:55

会場：長良川国際会議場 メインホール（第 1 会場）

幹事会

日時：平成 14 年 10 月 2 日（水）12:00～14:00

会場：岐阜ルネッサンスホテル 漣

理事会

日時：平成 14 年 10 月 2 日（水）14:00～16:00

会場：岐阜ルネッサンスホテル 漣

評議員会

日時：平成 14 年 10 月 3 日（木）12:05～13:05

会場：岐阜ルネッサンスホテル ボールルーム

新理事会

日時：平成 14 年 10 月 4 日（金）12:05～13:05

会場：岐阜ルネッサンスホテル 青葉

総懇親会

日時：平成 14 年 10 月 3 日（木）18:45～

会場：岐阜ルネッサンスホテル ボールルーム

交通のご案内

バスをご利用の場合

JR 岐阜駅・名鉄新岐阜駅より約 20 分（運賃 200 円）

●岐阜市営バス

11 番 長良線長良さぎ山まわり「長良川国際会議場北口」下車

13 番 三田洞線「長良川国際会議場前」下車

33 番 三田洞線「長良川国際会議場前」下車

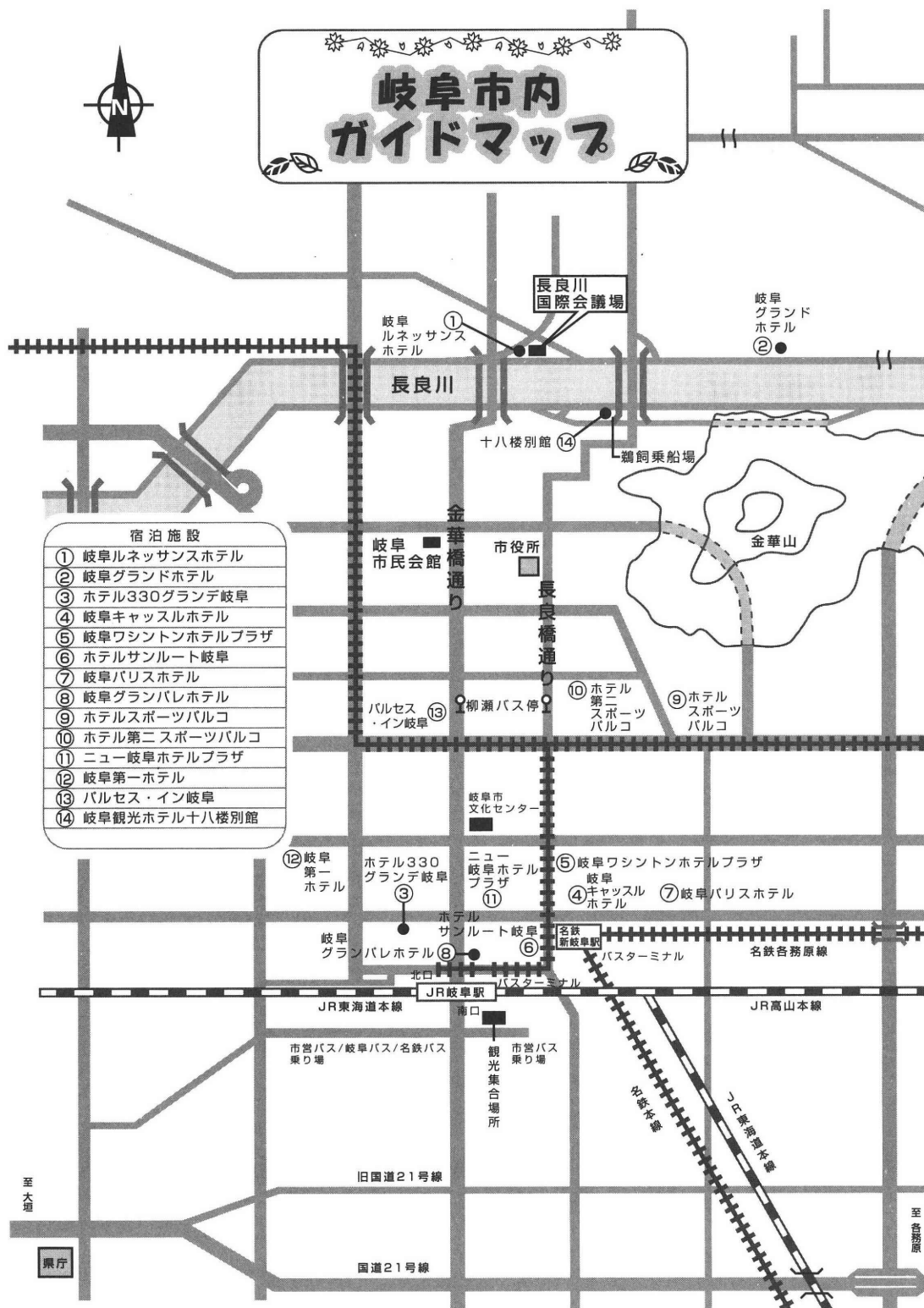
●岐阜バス

忠節長良線「長良川国際会議場北口」下車

新メモリアル循環東まわり「長良川国際会議場北口」下車

タクシーをご利用の場合

JR 岐阜駅・名鉄新岐阜駅より約 15 分

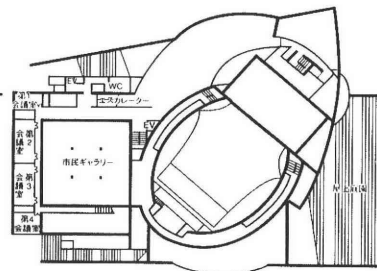


会場案内図

長良川国際会議場

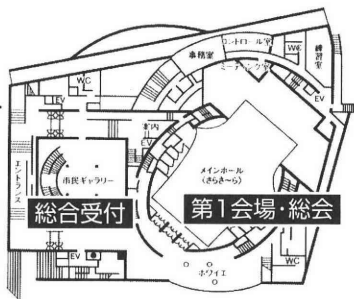
第1会場	メインホールささらさ	1F
第2会場	国際会議室(入口4F)	5F
第3~5会場	大会議室	4F
第6会場	第5会議室	2F

3F



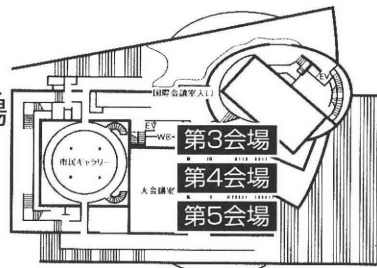
1F

第1会場
総合受付



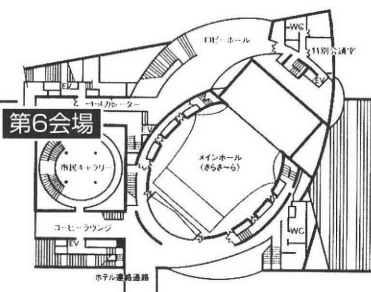
4F

第3~5会場



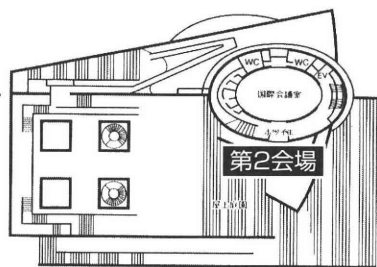
2F

第6会場



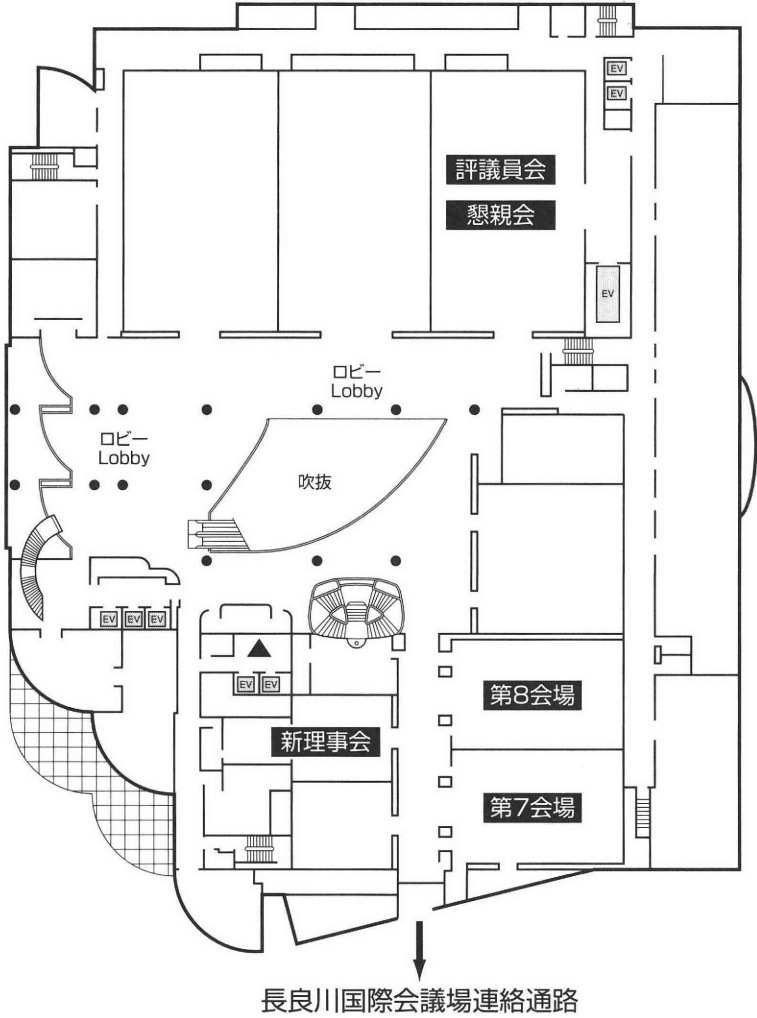
5F

第2会場
(入口は4F)



岐阜ルネッサンスホテル

第7会場,幹事会,理事会	連B	2F
第8会場	連A	2F
評議員会,懇親会	ボールルーム	2F
新理事会	青葉	2F



第47回日本不妊学会学術講演会日程表

9：00		10：00		11：00		12：00		13：00	
第1会場 メインホール	開 会 式	9：00～10：30 シンポジウム① 座長：武谷雄二 宮川勇生 演者：堂地 勉 吉田仁秋 倉林 工			10：35～12：05 シンポジウム② 座長：吉村泰典 永田行博 演者：新家 薫 福嶋教偉 吉村泰典			12:20～13:15 ランチョン1	
第2会場 国際会議室		9：00～10：30 シンポジウム⑥ 座長：野口昌良 久保春海 演者：末岡 浩 森田峰人 今井篤志			10：35～12：05 シンポジウム⑦ 座長：奥山明彦 井上正樹 演者：丹羽憲司 清水敬生 松宮清美			12:20～13:15 ランチョン2	
第3会場 大会議室	開 会 式	9:00～9:30 ART① 座長： 森本義晴 (1～3)	9:30～10:00 ART② 座長： 柴原浩章 (4～6)	10:00～10:40 子宮内膜症① 座長： 水谷栄彦 (7～10)	10:40～11:20 子宮内膜症② 座長： 小林俊文 (11～14)	11:20～12:00 子宮内膜症③ 座長： 今井篤志 (15～18)	12:20～13:15 ランチョン3		
第4会場 大会議室		9：00～9：40 卵巣・性ホルモン① 座長：本庄英雄 (27～30)	9：40～10：30 卵巣・性ホルモン② 座長：石塚文平 (31～35)	10：30～11：20 卵子・排卵・胚① 座長：遠藤 克 (36～40)	11:20～12:00 卵子・排卵・胚② 座長：末岡 浩 (41～44)	12:20～13:15 ランチョン4			
第5会場 大会議室		9：00～9：50 子宮 座長：豊田長康 (54～58)	9：50～10：40 手術・内視鏡① 座長：木下勝之 (59～63)	10:40～11:20 手術・内視鏡② 座長：高山雅臣 (64～67)	11:20～11:50 手術・内視鏡③ 座長： 田辺清男 (68～70)				
第6会場 第5会議室		9：00～9：50 統計① 座長：佐藤孝道 (79～83)	9：50～10：40 統計② 座長：宇津宮隆史 (84～88)	10:40～11:20 統計③ 座長：松波和寿 (89～92)	11:20～12:00 統計④ 座長：田中憲一 (93～96)				
第7会場 漣		9：00～9：50 精子① 座長：田中啓幹 (105～109)	9：50～10：40 精子② 座長：毛利秀雄 (110～114)	10:40～11:20 精子③ 座長：三浦一陽 (115～118)	11:20～12:00 男性副性器 座長：吉田英機 (119～122)				
第8会場 漣		9:00～9:30 中枢・ 性ホルモン① 座長： 生田克夫 (123～125)	9：30～10：20 中枢・性ホルモン② 座長：星 和彦 (126～130)	10：20～11：10 ART③ 座長：宮崎康二 (131～135)	11：10～12：00 ART④ 座長：田中 温 (136～140)				

第 1 日 (平成 14 年 10 月 3 日・木)

13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:30
13:25~13:55 総会	14:00~14:25 会長講演 座長：伊藤晴夫 演者：玉舎輝彦	14:30~15:10 招請講演① 座長：森 崇英 演者：佐々木裕之	15:15~15:55 招請講演② 座長：佐藤和雄 演者：丹羽仁史	16:00~16:40 招請講演③ 座長：飯塚理八 演者：野瀬俊明	16:45~18:15 シンポジウム③ 座長：今井 裕 岡村 均 演者：杉本実紀 河野友宏 小倉淳郎	
					16:45~18:15 シンポジウム⑧ 座長：野田洋一 田中俊誠 演者：後山尚久 太田博孝 古谷雄三	
				16:45~17:25 PCO① 座長：田原隆三 (19~22)	17:25~18:05 PCO② 座長：水沼英樹 (23~26)	
				16:45~17:25 卵子・排卵・胚③ 座長：麻生武志 (45~48)	17:25~18:15 先天異常 座長：畑 俊夫 (49~53)	
				16:45~17:25 手術・内視鏡④ 座長：大濱紘三 (71~74)	17:25~18:05 子宮外妊娠 座長：神崎秀陽 (75~78)	
				16:45~17:25 統計⑤ 座長：岩本晃明 (97~100)	17:25~18:05 統計⑥ 座長：伊藤直樹 (101~104)	
				16:45~17:35 検査診断① 座長：峰岸 敬 (141~145)	17:35~18:15 検査診断② 座長：深谷孝夫 (146~149)	18:45~19:30 岐阜ルネッサンス ホテル ボールルーム 総懇親会

第47回日本不妊学会学術講演会日程表

9：00		10：00		11：00		12：00		13：00	
第1会場 メインホール	9：00～10：30 シンポジウム④ 座長：香山浩二 並木幹夫 演者：小森慎二 高 栄哲 田中 温				10：35～12：05 シンポジウム⑤ 座長：中村幸雄 守殿貞夫 演者：矢野浩史 森本義晴 高橋克彦				12:20～13:15 ランチョン5
第2会場 国際会議室	9：00～10：30 シンポジウム⑨ 座長：牧野恒久 青野敏博 演者：高崎彰久 假野隆司 杉 俊隆				10：35～12：05 シンポジウム⑩ 座長：石川睦男 堤 治 演者：伊藤直樹 高井 泰 田熊直之 増山 寿				12:20～13:15 ランチョン6
第3会場 大会議室	9:00～9:30 ART⑤ 座長： 遠藤俊明 (150～152)	9:30～10:00 ART⑥ 座長： 佐藤嘉兵 (153～155)	10:00～10:40 ART⑦ 座長:星合 昊 (156～159)	10:40～11:20 ART⑧ 座長：倉智博久 (160～163)	11:20～12:00 ART⑨ 座長：佐藤 章 (164～167)	12:20～13:15 ランチョン7			
第4会場 大会議室	9：00～9：40 ART⑩ 座長：菅沼信彦 (168～171)	9：40～10：20 ART⑪ 座長：浅井光興 (172～175)	10：20～11：10 ART⑫ 座長：西島正博 (176～180)	11：10～12：00 ART⑬ 座長：井上正人 (181～185)	12:20～13:15 ランチョン8				
第5会場 大会議室	9：00～9：50 ART⑭ 座長：加藤 修 (186～190)	9：50～10：40 ART⑮ 座長：津端捷夫 (191～195)	10:40～11:10 ART⑯ 座長： 田中忠夫 (196～198)	11：10～12：00 ART⑰ 座長：石原 理 (199～203)					
第6会場 第5会議室	9：00～9：40 生殖免疫① 座長:成田 収 (204～207)	9:40～10:10 生殖免疫② 座長： 苛原 稔 (208～210)	10：10～11：00 性感染症 座長：佐賀正彦 (211～215)						
第7会場 漣	9：00～9：40 精巢・ 性ホルモン① 座長:森澤正昭 (216～219)	9：40～10：20 精巢・ 性ホルモン② 座長：入谷 明 (220～223)	10:20～11:00 精巢・ 性ホルモン③ 座長：島 博基 (224～227)	11：00～11：50 精漿 座長：布施秀樹 (228～232)					
第8会場 漣	9：00～9：40 妊娠・流産・不育① 座長:鈴森 薫 (233～236)	9：40～10：30 妊娠・流産・不育② 座長：植木 實 (237～241)	10：30～11：20 妊娠・流産・不育③ 座長：岩下光利 (242～246)	11:20～12:00 着床・子宮内膜 座長：石丸忠之 (247～250)					

第2日（平成14年10月4日・金）

13：00	14：00	15：00	16：00	17：00	18：00	19：30			
第 20 回 日 本 受 精 着 床 学 会 総 会									
							16：30～18：30 第7回男性不妊症 手術手技フォーラム		
							16：30～18：30 ARTフォーラム		
ARTフォーラム 懇親会									

学会参加者へのお知らせ

受付・参加費

参加費は学会参加費として7,000円(学生は5,000円)を長良川国際会議場の会場受付にてお納め下さい。領収書兼用の名札を参加費と引き換えにお渡しいたします。各自で所属・氏名などを記入のうえ、よく見える位置にお付け下さい。

受付時間：両日とも 8:00～

プログラム・予稿集

学会誌が講演抄録集を兼ねていますので当日ご持参下さい。

総懇親会のご案内

下記のとおり総懇親会を開催しますので、多数のご参加をお待ちしています。

日時：平成14年10月3日(木) 18:45～

場所：岐阜ルネッサンスホテル ボールルーム

参加費：5,000円

日本産科婦人科学会専門医医シール並びに 日本産婦人科医会研修参加証(シール)の発行

本学会に参加した場合、日本産科婦人科学会専門医医シール並びに日本産婦人科医会研修参加証(シール)を交付致しますので受付で受け取って下さい。

学会託児室は今回設置しません。

連絡先・資料請求先：

第47回日本不妊学会事務局

〒500-8705

岐阜県岐阜市司町40

岐阜大学医学部産婦人科教室

tel: 058-267-2631(直通)

fax: 058-265-9006

担当 伊藤直樹, 古井辰郎, 御厩留美

一般講演者へのお知らせ

発表形式

一般講演の発表形式は口頭発表のみです。

講演時間

- 1) 講演時間は7分をお願いいたします。講演終了の1分前に青ランプで予告し、講演終了は赤ランプでお知らせします。各発表者は講演時間を厳守して下さい。
- 2) スライドの送りは口頭で明確に指示して下さい。
- 3) 次演者は、早めに次演者席に着席して下さい。
- 4) 討論は座長の指示に従って下さい。討論は各セッションの講演終了後にまとめて行うことがありますので、座長の指示があるまで会場内でお待ち下さい。

質疑応答

- 1) 質疑応答は1演題につき3分をお願いいたします。
- 2) 質問がある場合は、座長の許可を得てから所属と名前を明らかにした上で発言して下さい。
- 3) 発言は討論用のマイクを使用し、演者の回答が終わるまでマイクのそばでお待ち下さい。

スライド

- 1) スライドは35mm判、標準マウント(50mm×50mm)に入れ、各自でスライドホルダーに挿入し方向、順番などに誤りがないようにご確認下さい。
- 2) スライド映写機は1台使用します。スライド枚数は1題につき10枚以内とし、それ以上は受け付けません。
- 3) 発表者は講演の1時間前までに、各会場のスライド受付にスライドを提出して下さい。
- 4) セッション終了後、受領証と引換にスライドを返却します。

招請講演演者へのお知らせ

講演時間

- 1) 講演時間は40分をお願いいたします。講演終了の1分前に青ランプで予告し、講演終了は赤ランプでお知らせします。各演者は講演時間を厳守して下さい。
- 2) スライドの送りは口頭で明確に指示して下さい。
- 3) スライド映写機は1台です。

シンポジストへのお知らせ

講演時間

- 1) シンポジウムの講演時間は1演題につき15分をお願いいたします。講演終了の1分前に青ランプで予告し、講演終了は赤ランプでお知らせします。各発表者は講演時間を厳守して下さい。
- 2) スライドの送りは口頭で明確に指示して下さい。
- 3) スライド映写機は1台です。

座長へのお知らせ

- 1) 座長の方は、担当セッションの30分前までに各会場受付にお立ち寄り下さい。
- 2) 次座長は次座長席にご着席下さい。

プログラム

会 長 講 演
招 請 講 演
シンポジウム
一 般 演 題

会 長 講 演

10月3日(木) 14:00~14:25 第1会場(メインホール)

Rokitansky 症候群を考える

演者：玉舎 輝彦(岐阜大学医学部産婦人科教授)

座長：伊藤 晴夫(千葉大学医学部泌尿器科教授)

招 請 講 演 1

10月3日(木) 14:30~15:10 第1会場(メインホール)

生殖医学とゲノムインプリンティング

演者：佐々木裕之(国立遺伝学研究所 教授)

座長：森 崇英(日本不妊学会名誉会員)

招 請 講 演 2

10月3日(木) 15:15~15:55 第1会場(メインホール)

ES細胞の多能性を維持する分子機構

演者：丹羽 仁史(理化研発生再生研 チームリーダー)

座長：佐藤 和雄(日本不妊学会監事)

招 請 講 演 3

10月3日(木) 16:00~16:40 第1会場(メインホール)

ES細胞と生殖医学

演者：野瀬 俊明(三菱化学生命科学研究所 主任研究員)

座長：飯塚 理八(日本不妊学会名誉会員)

シンポジウム 1

10月3日(木) 9:00~10:30 第1会場(メインホール)

1. PCOS と不妊治療のデベイト

座長：武谷 雄二(東京大学医学部産婦人科教授)

宮川 勇生(大分医科大学産婦人科教授)

演者

1) オーバービュー

堂地 勉(鹿児島大学医学部産婦人科助教授)

2) 未熟卵採集/in-vitro の成熟

吉田 仁秋(吉田レディースクリニック院長)

3) PCOS 薬物療法の不応例の治療

倉林 工(新潟大学医学部周産母子センター助教授)

シンポジウム 2

10月3日(木) 10:35~12:05 第1会場(メインホール)

2. 倫理問題に関するデベート

座長：吉村 泰典(慶応義塾大学医学部産婦人科教授)
永田 行博(鹿児島大学医学部産婦人科教授)

演者

- 1) 生存しない胎児の妊娠中絶

新家 薫(日本産婦人科医会副会長)

- 2) 胎児の臓器移植

福嶋 教偉(大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科助手)

- 3) 非配偶者間体外受精と代理懐胎の匿名性と出自を知る権利

吉村 泰典(慶応義塾大学医学部産婦人科教授)

シンポジウム 3

10月3日(木) 16:45~18:15 第1会場(メインホール)

3. ARTにおける技術革新と限界(動物からヒトへの提言)

座長：今井 裕(京都大学農学部教授)
岡村 均(熊本大学医学部産婦人科教授)

演者

- 1) 卵巣組織の凍結保存

杉本 実紀(京都大学大学院農学研究科生体機構学研究室
助手)

- 2) 核移植 overgrowth syndrome(遺伝子異変, 染色体異常, 刷込み遺伝子)

河野 友宏(東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス
学科教授)

- 3) 実験動物の顕微授精と核移植クローン技術の比較からなにが見えてくるか

小倉 淳郎(理化学研究所バイオリソースセンター遺伝子工
学基盤技術室室長)

シンポジウム 4

10月4日(金) 09:00~10:30 第1会場(メインホール)

4. 精子受精能のコントロールバシー

座長：香山 浩二(兵庫医科大学産婦人科教授)
並木 幹夫(金沢大学医学部泌尿器科教授)

演者

- 1) 抗精子抗体はARTの普及で意味を持つか

小森 慎二(兵庫医科大学産婦人科講師)

- 2) Y染色体微小欠失と顕微授精

高 栄哲(金沢大学医学部泌尿器科講師)

- 3) 円形精子細胞の授精法におけるアドバイス

田中 温(セントマザー産婦人科医院院長)

シンポジウム 5

10月4日(金) 10:35~12:05 第1会場(メインホール)

5. ARTの問題点

座長：中村 幸雄(杏林大学医学部産婦人科教授)

守殿 貞夫(神戸大学医学部泌尿器科教授)

演者

1) 補助ハッチングと非ハッチングによる妊娠

矢野 浩史(矢野産婦人科院長)

2) 原因不明性不妊—ICSI か非 ICSI か

森本 義晴(IVF 大阪クリニック院長)

3) 胚盤胞移植法は自然な進展か

高橋 克彦(広島 HART クリニック院長)

シンポジウム 6

10月3日(木) 9:00~10:30 第2会場(国際会議場)

6. 不妊症と手術—可能性と限界—

座長：野口 昌良(愛知医科大学産婦人科教授)

久保 春海(東邦大学医学部産婦人科教授)

演者

1) 卵管通過障害で形成手術か ART か

末岡 浩(慶応義塾大学医学部産婦人科助教授)

2) 不妊症診断に内視鏡が常に必要か?

森田 峰人(東邦大学医学部第1産婦人科講師)

3) 不妊症と子宮筋腫核出術

今井 篤志(岐阜大学医学部産婦人科助教授)

シンポジウム 7

10月3日(木) 10:35~12:05 第2会場(国際会議場)

7. 癌治療における妊孕性維持への工夫

座長：奥山 明彦(大阪大学医学部泌尿器科教授)

井上 正樹(金沢大学医学部産婦人科教授)

演者

1) 子宮癌に関して

丹羽 憲司(岐阜大学医学部産婦人科講師)

2) 卵巣温存

清水 敬生(癌研究会附属病院婦人科医長)

3) がん治療に伴う精巣機能保護について

松宮 清美(大阪大学医学系研究科器官制御外科学講師)

シンポジウム 8

10月3日(木) 16:45~18:15 第2会場(国際会議場)

8. 不妊治療における漢方—基礎と臨床

座長：野田 洋一(滋賀医科大学産婦人科教授)
田中 俊誠(秋田大学医学部産婦人科教授)

演者

1) 視床下部・下垂体・卵巣系異常

後山 尚久(大阪医科大学産婦人科助教授)

2) 不育症

太田 博孝(秋田大学医学部産婦人科助教授)

3) 乏精子症

古谷 雄三(富山医科薬科大学医学部泌尿器科助教授)

シンポジウム 9

10月4日(金) 09:00~10:30 第2会場(国際会議場)

9. 難治性不妊症の対策

座長：牧野 恒久(東海大学医学部産婦人科教授)
青野 敏博(徳島大学名誉教授)

演者

1) ARTの卵巣 poor responder

高崎 彰久(済生会下関総合病院産婦人科部長)

2) 原因不明の不妊症の漢方の有用性

假野 隆司(假野クリニック院長)

3) 抗リン脂質抗体(自己抗体)症候群の不妊症でアスピリン療法無効例

杉 俊隆(東海大学医学部母子生育学系産婦人科学部門
講師)

シンポジウム 10

10月4日(金) 10:35~12:05 第2会場(国際会議場)

10. 内分泌攪乱物質と生殖生理

座長：石川 睦男(旭川医科大学産婦人科教授)
堤 治(東京大学医学部産婦人科教授)

演者

1) 免疫系

伊藤 直樹(岐阜大学医学部産婦人科講師)

2) 胚の発生、発育

高井 泰(東京大学医学部産婦人科)

3) アリル炭化水素レセプター系

田熊 直之(旭川医科大学産婦人科助手)

4) プレグナン X レセプター系

増山 寿(岡山大学医学部産婦人科助手)

一 般 演 題

(口頭発表)

第3会場

第1日 10月3日(木) 午前

ART①

〔演題 1～3〕 9:00～9:30 座長 森本 義晴 (IVF 大阪クリニック)

ART②

〔演題 4～6〕 9:30～10:00 座長 柴原 浩章 (自治医科大学産婦人科)

子宮内膜症①

〔演題 7～10〕 10:00～10:40 座長 水谷 栄彦 (名古屋大学医学部産科婦人科)

子宮内膜症②

〔演題 11～14〕 10:40～11:20 座長 小林 俊文 (聖母病院産婦人科)

子宮内膜症③

〔演題 15～18〕 11:20～12:00 座長 今井 篤志 (岐阜大学医学部産婦人科)

第1日 10月3日(木) 午後

PCO①

〔演題 19～22〕 16:45～17:25 座長 田原 隆三 (昭和大学医学部産婦人科)

PCO②

〔演題 23～26〕 17:25～18:05 座長 水沼 英樹 (弘前大学医学部産婦人科)

第4会場

第1日 10月3日(木) 午前

卵巣・性ホルモン①

〔演題 27～30〕 9:00～9:40 座長 本庄 英雄 (京都府立医科大学産婦人科)

卵巣・性ホルモン②

〔演題 31～35〕 9:40～10:30 座長 石塚 文平 (聖マリアンナ医科大学産婦人科)

卵子・排卵・胚①

〔演題 36～40〕 10:30～11:20 座長 遠藤 克 (日本大学生物資源科学部)

卵子・排卵・胚②

〔演題 41～44〕 11:20～12:00 座長 末岡 浩 (慶應義塾大医学部産婦人科)

第1日 10月3日(木) 午後

卵子・排卵・胚③

〔演題 45～48〕

16:45～17:25

座長 麻生 武志

(東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学)

先天異常

〔演題 49～53〕

17:25～18:15

座長 畑 俊夫 (埼玉医科大学産婦人科)

第5会場**第1日 10月3日(木) 午前**

子宮

〔演題 54～58〕

9:00～9:50

座長 豊田 長康 (三重大学医学部産婦人科)

手術・内視鏡①

〔演題 59～63〕

9:50～10:40

座長 木下 勝之 (順天堂大学医学部産科婦人科)

手術・内視鏡②

〔演題 64～67〕

10:40～11:20

座長 高山 雅臣 (東京医科大学産婦人科)

手術・内視鏡③

〔演題 68～70〕

11:20～11:50

座長 田辺 清男 (東京歯科大学市川総合病院産婦人科)

第1日 10月3日(木) 午後

手術・内視鏡④

〔演題 71～74〕

16:45～17:25

座長 大濱 紘三 (広島大学医学部産婦人科)

子宮外妊娠

〔演題 75～78〕

17:25～18:05

座長 神崎 秀陽 (関西医科大学産婦人科)

第6会場**第1日 10月3日(木) 午前**

統計①

〔演題 79～83〕

9:00～9:50

座長 佐藤 孝道 (聖路加国際病院産婦人科)

統計②

〔演題 84～88〕

9:50～10:40

座長 宇津宮隆史 (セントルカ産婦人科)

統計③

〔演題 89～92〕

10:40～11:20

座長 松波 和寿 (松波病院産婦人科)

統計④

〔演題 93～96〕

11:20～12:00

座長 田中 憲一 (新潟大学医学部産婦人科)

第1日 10月3日(木) 午後

統計⑤

〔演題 97～100〕 16:45～17:25 座長 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学泌尿器科)

統計⑥

〔演題 101～104〕 17:25～18:05 座長 伊藤 直樹 (札幌医科大学泌尿器科)

第7会場

第1日 10月3日(木) 午前

精子①

〔演題 105～109〕 9:00～9:50 座長 田中 啓幹 (興生総合病院泌尿器科)

精子②

〔演題 110～114〕 9:50～10:40 座長 毛利 秀雄 (岡崎国立共同研究機構)

精子③

〔演題 115～118〕 10:40～11:20 座長 三浦 一陽 (東邦大学医学部第1泌尿器科)

男性副性器

〔演題 119～122〕 11:20～12:00 座長 吉田 英機 (昭和大学医学部泌尿器科)

第8会場

第1日 10月3日(木) 午前

中枢・性ホルモン①

〔演題 123～125〕 9:00～9:30 座長 生田 克夫 (名古屋市立大学看護学部)

中枢・性ホルモン②

〔演題 126～130〕 9:30～10:20 座長 星 和彦 (山梨医科大学産婦人科)

ART③

〔演題 131～135〕 10:20～11:10 座長 宮崎 康二 (島根医科大学産婦人科)

ART④

〔演題 136～140〕 11:10～12:00 座長 田中 温 (セントマザー産婦人科医院)

第1日 10月3日(木) 午後

検査診断①

〔演題 141～145〕 16:45～17:35 座長 峰岸 敬 (群馬大学医学部産婦人科)

検査診断②

〔演題 146～149〕 17:35～18:15 座長 深谷 孝夫 (高知医科大学産婦人科)

第3会場

第2日 10月4日(金) 午前

ART⑤

〔演題 150～152〕 9:00～9:30

座長 遠藤 俊明 (札幌医科大学産科・周産期科)

ART⑥

〔演題 153～155〕 9:30～10:00

座長 佐藤 嘉兵 (日本大学生物資源科学部)

ART⑦

〔演題 156～159〕 10:00～10:40

座長 星合 昊 (近畿大学医学部産婦人科)

ART⑧

〔演題 160～163〕 10:40～11:20

座長 倉智 博久 (山形大学医学部産婦人科)

ART⑨

〔演題 164～167〕 11:20～12:00

座長 佐藤 章 (福島県立医科大学産婦人科)

第4会場

第2日 10月4日(金) 午前

ART⑩

〔演題 168～171〕 9:00～9:40

座長 菅沼 信彦 (豊橋市民病院不妊センター)

ART⑪

〔演題 172～175〕 9:40～10:20

座長 浅井 光興 (愛知医科大学産婦人科)

ART⑫

〔演題 176～180〕 10:20～11:10

座長 西島 正博 (北里大学医学部産婦人科)

ART⑬

〔演題 181～185〕 11:10～12:00

座長 井上 正人 (国際医療福祉大学臨床医学センター)

第5会場

第2日 10月4日(金) 午前

ART⑭

〔演題 186～190〕 9:00～9:50

座長 加藤 修 (加藤レディースクリニック)

ART⑮

〔演題 191～195〕 9:50～10:40

座長 津端 捷夫 (日本大学駿河台病院産婦人科)

ART⑯

〔演題 196～198〕 10:40～11:10

座長 田中 忠夫 (東京慈恵会医科大学産婦人科)

ART⑰

〔演題 199～203〕 11:10～12:00

座長 石原 理 (埼玉医科大学産婦人科)

第6会場

第2日 10月4日(金) 午前

生殖免疫①

〔演題 204～207〕 9:00～9:40

座長 成田 収(成田病院産婦人科)

生殖免疫②

〔演題 208～210〕 9:40～10:10

座長 苛原 稔(徳島大学医学部産科婦人科)

性感染症

〔演題 211～215〕 10:10～11:00

座長 佐賀 正彦(聖マリアンナ医科大学産婦人科)

第7会場

第2日 10月4日(金) 午前

精巣・性ホルモン①

〔演題 216～219〕 9:00～9:40

座長 森澤 正昭(東京大学大学院理学系研究科)

精巣・性ホルモン②

〔演題 220～223〕 9:40～10:20

座長 入谷 明(近畿大学生物理工学部)

精巣・性ホルモン③

〔演題 224～227〕 10:20～11:00

座長 島 博基(兵庫医科大学泌尿器科)

精漿

〔演題 228～232〕 11:00～11:50

座長 布施 秀樹(富山医科薬科大学医学部泌尿器科)

第8会場

第2日 10月4日(金) 午前

妊娠・流産・不育①

〔演題 233～236〕 9:00～9:40

座長 鈴森 薫(名古屋市立大学医学部産婦人科)

妊娠・流産・不育②

〔演題 237～241〕 9:40～10:30

座長 植木 實(大阪医科大学産婦人科)

妊娠・流産・不育③

〔演題 242～246〕 10:30～11:20

座長 岩下 光利(杏林大学医学部産婦人科)

着床・子宮内膜

〔演題 247～250〕 11:20～12:00

座長 石丸 忠之(長崎大学医学部産婦人科)

一般演題

(口頭発表)

第1日 10月3日(木) 午前

第3会場

ART ①

〔演題1〜3〕 9:00〜9:30

座長 森本 義晴

(IVF 大阪クリニック)

1. 胚盤胞移植における5日目 assisted hatching の有効性の検討

蔵本ウイメンズクリニック ○元石 睦郎, 江頭 昭義, 杉岡美智代
西村千佳子, 福田貴美子, 東島 利紀
吉岡 尚美, 蔵本 武志

2. 透明帯全周の50%におよぶPZDによる Assisted Hatching の効果

斗南病院 生殖内分泌科 ○東口 篤司, 金澤 朋扇
産婦人科 高階 俊光, 根井 英行, 森下 美幸

3. Assisted hatching を施行した2段階胚移植法の検討

矢野産婦人科 IVF センター ○久保 敏子, 矢野 浩史, 大橋いく子

ART ②

〔演題4〜6〕 9:30〜10:00

座長 柴原 浩章

(自治医科大学産婦人科)

4. 凍結胚移植の際の assisted hatching の有用性

諏訪リプロダクションセンター

諏訪マタニティークリニック ○宮坂 美穂, 吉川 文彦, 朝日 佑香
矢島 深雪, 岡村 杏子, 片山 恵
太田 瑞枝, 小林 美和, 小林 祐紀
宮下 由紀, 保科 洋美, 根津 八紘

5. 凍結融解胚盤胞移植における Assisted hatching (Zona free) の有用性

加藤レディースクリニック ○森田 大, 菊地 理仁, 内山 一男
桑山 正成, 寺元 章吉, 加藤 修

6. Blastocyst hatching の臨床成績

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 長野亜紀子, 鋤田 恵里
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

子宮内膜症①

〔演題 7~10〕 10:00~10:40 座長 水谷 栄彦

(名古屋大学医学部産科婦人科)

7. 内分泌かく乱化学物質の不妊症婦人における測定(その1):ビスフェノール A, クロルデン関連物質の血中, 腹水中分析と子宮内膜症

東海大学 医学部 母子生育学系産婦人科学部門 ○貴家 剛, 和泉俊一郎, 奥脇 伸二
松林 秀彦, 鈴木 隆弘, 牧野 恒久

8. 子宮内膜症と HLA クラス I 遺伝子の関連

京都府立医科大学 産婦人科学教室 ○門 紀子, 北脇 城, 石原 広章
小柴 寿人, 北岡 由衣, 本庄 英雄

9. 子宮内膜症患者における血中 IL-6 濃度

鳥取大学 医学部 産科婦人科 ○岩部 富夫, 原田 省, 堀江さや子
井庭裕美子, 坂本 靖子, 光成 匡博
谷口 文紀, 吉田 壮一, 寺川 直樹

10. 子宮内膜症患者腹水中のマクロファージ活性の検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○カーンカレク・ネワズ, 藤下 晃
北島 道夫, 三浦 清徳, 増崎 英明
石丸 忠之
長崎大学 医学部 原研病理 関根 一郎

子宮内膜症②

〔演題 11~14〕 10:40~11:20 座長 小林 俊文

(聖母病院産婦人科)

11. 子宮内膜症細胞における IL-8 産生に対する GnRH アゴニスト治療の影響

鳥取大学 医学部 産科婦人科学教室 ○坂本 靖子, 堀江さや子, 井庭裕美子
谷口 文紀, 吉田 壮一, 岩部 富夫
原田 省, 寺川 直樹

12. 子宮内膜症に対する bisphosphonate を併用した Gn-RH agonist 療法

御茶ノ水・浜田病院 産婦人科 ○合阪 幸三, 福田 義行
帝京大学 医学部 附属市原病院 産婦人科 大岡 史子, 渡邊 剛也, 貝原 学
帝京大学 医学部 産婦人科 森 宏之

13. チョコレート嚢腫における methotrexate 局注療法の有用性の検討

中央クリニック ○小川 修一, 毛塚 百恵, 高橋 和政
鈴木 香織, 林 明美, 本山 光博
自治医科大学 産婦人科 小池 俊光

14. 卵巣チョコレート嚢胞存在下の IVF-ET 成績

東海大学 医学部 母子生育学系産婦人科学部門 ○鈴木 隆弘, 和泉俊一郎, 松林 秀彦
貴家 剛, 牧野 恒久

子宮内膜症③

〔演題 15~18〕 11:20~12:00

座長 今井 篤志

(岐阜大学医学部産婦人科)

15. ダナゾールの前投与が子宮腺筋症合併不妊症患者の着床率に及ぼす影響

鈴鹿回生病院 生殖医療センター ○箕浦 博之, 磯部 哲也

三重大学 医学部 産婦人科 田中 慶介, 川戸 浩明, 豊田 長康

16. 子宮腺筋症合併不妊例の妊娠

北里大学 医学部 産婦人科学 ○本橋恵美子, 川内 博人, 石川 雅一
武井恵理子, 藤田 一博, 中村 水緒
西島 正博

17. 子宮内膜症と妊娠

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○島 絵美里, 島貫 洋人, 北出 真理
武内 裕之, 木下 勝之

18. 月経随伴症状に対する低用量ピルの投与

総合上飯田第一病院 不妊センター ○安藤 智子, 江口 智子, 八木寿恵一
安永 美穂

第1日 10月3日(木) 午後

PCO①

〔演題 19~22〕 16:45~17:25

座長 田原 隆三

(昭和大学医学部産婦人科)

19. PCO 患者に対する FSH 製剤投与開始量の検討

山口大学 医学部 生殖・発達・感染医科学 ○中村 康彦, 杉野 法広, 滝口 修司
坂田 亜希, 加藤 紘済生会下関総合病院 産婦人科 高崎 彰久, 田村 博史, 嶋村 勝典
森岡 均

20. OHSS 既往 PCOS 症例に対する FSH-GnRH パルス療法の有用性

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○三浦 尚子, 松崎 利也, 桑原 章
尾形 理江, 田中 優, 清川麻知子
上村 浩一, 安井 敏之, 苛原 稔

21. 高アンドロゲン血症を示す内分泌学的 PCOS 症例における体外受精・胚移植の臨床的検討

弘前大学 医学部 産科婦人科 ○福井 淳史, 藤井 俊策, 水沼 英樹

22. 多嚢胞性卵巣症候群患者に対するインスリン抵抗性改善の試み—薬物療法と温泉運動療法のインスリン抵抗性改善効果の比較—

九州大学生体防御医学研究所附属病院 生殖内分泌婦人科 ○浅野間和夫, 松田 貴雄, 和氣 徳夫

PCO ②

〔演題 23～26〕 17:25～18:05

座長 水沼 英樹

(弘前大学医学部産婦人科)

23. 多嚢胞性卵巣に対する経膺腹腔鏡下 ovarian drilling 法

自治医科大学 産科婦人科学教室 ○平野 由紀, 高見澤 聡, 柴原 浩章
 鈴木 泉, 山中 誠二, 鈴木 達也
 藤原 寛行, 鈴木 光明

24. 排卵誘発剤が無効の PCO 症例に対する腹腔鏡下レーザー蒸散術の有用性

東京医科大学病院 産婦人科 ○杉山 里英, 紅露 有子, 中田 敏英
 鈴木 良知, 井坂 恵一, 高山 雅臣

25. 当科における腹腔鏡下多嚢胞性卵巣焼灼術 (laparoscopic ovarian drilling) の検討

横浜市立大学センター病院 婦人科 ○村瀬真理子, 細川真理子, 石山 朋美
 石川 雅彦, 池田万里郎
 横浜南共済病院 産婦人科 近藤 芳仁
 横浜市立大学 医学部 産婦人科 榊原 秀也, 平原 史樹

26. 多嚢胞性卵巣症候群合併不妊症の妊娠例 179 例の検討

埼玉医科大学 総合医療センター
 総合周産期母子医療センター 母体胎児部門 ○斉藤 正博, 馬場 一憲
 埼玉医科大学 産婦人科 林 直樹, 末永 昭彦, 伊東 宗毅
 田谷 順子, 清水 香子, 小笹 尚子
 竹田 省
 埼玉医科大学 総合医療センター 産婦人科 石原 理

第1日 10月3日(木) 午前

第4会場

卵巣・性ホルモン①

〔演題 27～30〕 9:00～9:40

座長 本庄 英雄

(京都府立医科大学産婦人科)

27. ラット性周期中におけるインヒビンの変動について

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学教室 ○石田 恵理, 三室 卓久, 齋藤 要
 阿部 有子, 石塚 文平
 日本大学 生物資源科学部 動物細胞 佐藤 嘉兵

28. ヒト顆粒膜細胞におけるインヒビン・アクチビンの分泌機構の検討

聖マリアンナ医科大学 医学部 産婦人科 ○斉藤 要, 三室 卓久, 土井めぐみ
 笹尾 麻紀, 石田 恵理, 阿部 有子
 平井 邦彦, 代田 琢彦, 石塚 文平

29. 卵胞液中の vascular endothelial growth factor (VEGF) と hepatocyte growth factor (HGF) の存在とその意義

大分医科大学 産科婦人科 ○河野 康志, 福田淳一郎, 嶺 真一郎
奈須 家栄, 植原 久司, 宮川 勇生

30. 卵巣顆粒膜細胞における HGF の役割

鳥取大学 医学部 産科婦人科 ○谷口 文紀, 出浦伊万里, 井庭裕美子
山内 延広, 坂本 靖子, 岩部 富夫
原田 省, 寺川 直樹

卵巣・性ホルモン②

〔演題 31~35〕 9:40~10:30 座長 石塚 文平

(聖マリアンナ医科大学産婦人科)

31. ヒト卵巣表層上皮細胞におけるエストロゲン産生能の検討

熊本大学 医学部 産科婦人科学教室 ○永吉裕三子, 大場 隆, 宮原 陽
新田 慎, 片渕 秀隆, 岡村 均

32. ヒト黄体化顆粒膜細胞における IGFBP-1 産生機構と progesterone 産生に及ぼす影響

杏林大学 産婦人科 ○勝又木綿子, 安藤 索, 矢崎 智子
酒井 謙, 神野 正雄, 岩下 光利
中村 幸雄

33. Gn-RH アナログ (buserelin) の卵巣顆粒膜細胞アロマトラーゼ遺伝子発現と活性に及ぼす作用について

金沢大学 医学部 産科婦人科 ○村上 弘一, 生水真紀夫, 瀬川 智也
可西 直之, 篠原 一朝, 南 紀子
井上 正樹

国立金沢病院 産婦人科 石川 博士

34. ヒト卵巣における Heme Oxygenase の発現に関する検討

東京医科歯科大学

大学院医歯学総合研究科 生殖機能協関学 ○原田 竜也, 己斐 秀樹, 久保田俊郎
麻生 武志

35. ヒト黄体化顆粒膜細胞の apoptosis と細胞周期

岩手医科大学 ○東梅 久子, 吉崎 陽, 井筒 俊彦

卵子・排卵・胚①

〔演題 36~40〕 10:30~11:20 座長 遠藤 克

(日本大学生物資源科学部)

36. ガラス化保存過程におけるマウス MII 卵子の障害とその形態学的所見

加藤レディースクリニック 研究開発部 ○畑 景子, 桑山 正成, 加藤 修

37. マウス GV 期卵ガラス化保存における平衡化に関する検討

吉田レディースクリニック ○青野 展也, 吉田 仁秋
東北大学大学院 農学研究科動物生殖科学 佐々田比呂志, 佐藤 英明

38. Golden hamster 未熟卵の体外成熟に対する lysophosphatidic acid (LPA) の作用機序

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○檜尾 健二, 田中 優, 堤 ゆかり
 森出 直子, 桑原 章, 山野 修司
 苛原 稔

39. ウサギ二次卵胞の体外培養についての基礎的検討

IVF 大阪クリニック ○辻 陽子, 大住 哉子, 當仲 正丈
 山崎 雅友, 福田 愛作, 森本 義晴
 近畿大学 生物理工学部 高橋 護, 東出 誠司, 細井 美彦
 入谷 明

40. 顆粒膜細胞層除去後の GV 期卵の成熟能に関する検討

日本大学 医学部 産婦人科学教室 ○富山 僚子, 山本 樹生
 日本大学 生物資源科学部 動物細胞 小林 護, 佐藤 嘉兵

卵子・排卵・胚②

〔演題 41~44〕 11:20~12:00

座長 末岡 浩

(慶應義塾大医学部産婦人科)

41. マウス受精卵の活性化および前核形成における Cdc25C の関与

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○森出 直子, 田中 優, 堤 ゆかり
 檜尾 健二, 桑原 章, 山野 修司
 苛原 稔

42. マウス胚のハッチング後の発育について

日本大学 医学部 産婦人科 ○松永 竜也, 栃木 明人, 水谷 美貴
 山本 範子, 吉永 陽樹, 山本 樹生
 川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

43. マウス着床前期胚における leptin の発育促進作用について

秋田大学 医学部 産科婦人科 ○河村 和弘, 佐藤 直樹, 福田 淳
 谷川 秀郎, 本田 陽子, 佐藤 敏治
 田中 俊誠
 秋田医療技術短期大学 児玉 英也

44. マウス着床前期胚における survivin の役割に関する検討

秋田大学 医学部 産科婦人科 ○本田 陽子, 河村 和弘, 福田 淳
 佐藤 直樹, 谷川 秀郎, 清水 靖
 田中 俊誠
 秋田医療技術短期大学 児玉 英也

第1日 10月3日(木) 午後

卵子・排卵・胚③

〔演題 45~48〕 16:45~17:25 座長 麻生 武志

(東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学)

45. 排卵誘発における外因性尿トリプシンインヒビターの作用

浜松医科大学 産婦人科 ○竹内 欽哉, 後藤 淳子 金山 尚裕
豊橋市民病院 不妊センター 菅沼 信彦

46. ヒト卵胞液に存在するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)及びその特異的阻害蛋白質の複合体について

明治薬科大学 生体機能分析学 ○下川 健一, 片山 昌勅, 松田 兆史
共済組合立川病院 産婦人科 原 唯純, 佐藤 博久

47. マウス胚を用いたES細胞株の樹立

セントマザー産婦人科医院 ○栗田松一郎, 田中 温, 永吉 基
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 鎌田 恵里, 西田 知穂
赤星 孝子

48. 胚性幹細胞を用いた細胞療法に関する検討

石渡産婦人科病院 ○石渡 勇, 時枝由布子, 井口めぐみ
石渡千恵子, 岡根 夏美
聖マリアンナ医科大学 東横病院 産婦人科 木口 一成
東京慈恵会医科大学 第2解剖 立花 利公, 橋本 尚詞, 石川 博
日本大学 生物資源科学部 動物細胞 佐藤 嘉兵

先天異常

〔演題 49~53〕 17:25~18:15

座長 畑 俊夫

(埼玉医科大学産婦人科)

49. 不妊を主訴とした染色体異常患者の臨床的検討

横須賀共済病院 泌尿器科 ○湯村 寧
横浜市立大学 医学部 泌尿器科学教室 斎藤 和男, 小川 毅彦, 鈴木康太郎
菅野ひとみ, 窪田 吉信
横浜赤十字病院 泌尿器科 岩崎 皓
社会保険相模野病院 泌尿器科 佐藤 和彦

50. 造精機能障害患者におけるY染色体微小欠失の検討—European Academy of Andrologyの方法を用いて—

兵庫医科大学 産科婦人科学教室 ○小森 慎二, 香山 浩二
兵庫医科大学 先端医学研究所 発生生殖部門 澤井 英明
府中病院 不妊センター 加藤 浩志, 小林真一郎, 磯島 晋三

51. 相互転座 t (10:21) を有する重度乏精子症患者の spectral karyotyping 法による染色体分析

中央クリニック ○高橋 和政, 小川 修一, 影山 修平
 本山 光博

国際医研 大野 道子, 荒木 重雄

52. ドゥシェンス型筋ジストロフィーの出生前診断～次回着床前診断の可能性を念頭に置いた遺伝子検査手技の選択と工夫

九州大学生体防御医学研究所

附属病院 生殖内分泌婦人科 遺伝外来 ○松田 貴雄

九州大学生体防御医学研究所 附属病院 生殖内分泌婦人科 浅野間和夫, 和氣 徳夫

53. 均衡型相互転座習慣流産患者における正常型, 均衡型および不均衡型受精卵の割合について

セントマザー産婦人科医院 ○馬渡 善文, 田中 温, 永吉 基
 栗田松一郎, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 長野亜紀子, 鉄田 恵里
 赤星 孝子, 西田 知穂

第1日 10月3日(木) 午前

第5会場

子宮

〔演題 54～58〕 9:00～9:50

座長 豊田 長康

(三重大学医学部産婦人科)

54. 不育症に対する子宮形成術の治療成績

愛媛大学 医学部 産科婦人科 ○吉本 勲, 片山 博子, 横田 美幸
 渡部 弘志, 松原 裕子, 越智 博
 伊藤 昌春

55. 腹腔鏡下子宮筋腫核出術の術後妊孕性に関する検討

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 ○浅田 弘法, 橋場 剛士, 丸山 哲夫
 久慈 直昭, 末岡 浩, 吉村 泰典
 済生会神奈川県病院 産婦人科 岸 郁子, 中野眞佐男
 国立生育医療センター 不育部門 小澤 伸晃

56. 当院における子宮筋腫切除(開腹核出, 子宮鏡下)後の不妊治療成績と予後

山王病院リプロダクションセンター ○島田 薫, 小林 善宗, 本田 育子
 奥山 輝明, 岡村 恵子, 井上 正人

57. 子宮筋腫症例に対する子宮動脈塞栓術後の子宮鏡所見および子宮内膜下血流超音波造影検査所見の検討

山王病院リプロダクションセンター ○本田 育子, 小林 善宗, 島田 薫
 岡村 恵子, 井上 正人

山近記念総合病院外科 佐藤 哲也

58. 子宮動脈塞栓術(UAE)後の卵巣機能の検討

アモルクリニック ○児島 孝久

手術・内視鏡①

〔演題 59～63〕 9:50～10:40

座長 木下 勝之

(順天堂大学医学部産科婦人科)

59. 卵管性不妊症に対する外来卵管鏡下卵管形成術 (Falloposcopic Tuboplasty: FT) の有効性

IVF 大阪クリニック ○福田 愛作, 岡田 英孝, 神原 好美
佐々木真紀, 奥 裕嗣, 中岡 義晴
森本 義晴

60. 当院における卵管鏡下卵管形成術の成績

筑波学園病院 産婦人科 ○比嘉佐和子, 岡本 一, 岩崎 寛和

61. 卵管性不妊に対する内視鏡手術の有用性に関する検討

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○北出 真理, 島 絵美里, 中野 義宏
武内 裕之, 木下 勝之

62. 腹腔鏡下卵管開口術, 卵管采形成術時に行う卵管鏡検査の有用性—卵管内癒着症例の予後の検討—

山王病院リプロダクションセンター ○小林 善宗, 本田 育子, 島田 薫
奥山 輝明, 岡村 恵子, 井上 正人

63. 卵管間質部閉塞/狭窄に対する recanalization の成績—腹腔鏡診断時の子宮鏡下施行症例の検討—

山王病院リプロダクションセンター ○岡村 恵子, 小林 善宗, 本田 育子
島田 薫, 奥山 輝明, 井上 正人

手術・内視鏡②

〔演題 64～67〕 10:40～11:20

座長 高山 雅臣

(東京医科大学産婦人科)

64. 腹腔鏡下両側卵管水腫切除後, 体外受精・胚移植にて妊娠に至った一例

済生会神奈川県病院 産婦人科 ○岸 郁子, 廣田 陽子, 村田 美穂
春日美智子, 秋葉 靖雄, 小関みづほ
小西 康博, 中野真佐男

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 浅田 弘法, 吉村 泰典

65. 当科における不妊症患者に対する腹腔鏡下手術の現況

福岡大学 医学部 産婦人科 ○川上 剛史, 園田 桃代, 本庄 考
井上 善仁, 瓦林達比古

九州癌センター 植田多恵子

66. 原因不明不妊症に対する腹腔鏡手術の予後に関する臨床的検討

徳島大学 医学部 産婦人科学教室 ○田中 優, 桑原 章, 堤 ゆかり
檜尾 健二, 松崎 利也, 前川 正彦
安井 敏之, 山野 修司, 苛原 稔

67. 機能性不妊に対する細径腹腔鏡と経腔腹腔鏡の有用性

順天堂大学 医学部 産婦人科学教室 ○桜井 明弘, 佐藤 雄一, 中野 義宏
武内 裕之, 木下 勝之

手術・内視鏡③

〔演題 68～70〕 11:20～11:50 座長 田辺 清男

(東京歯科大学市川総合病院産婦人科)

68. 子宮内膜ポリープに対する TCR の有用性 (IVF 症例において)

荻窪病院 産婦人科 ○北村 誠司, 矢澤 聡美, 吉田 宏之
鈴木 雅美, 竹原 祐志, 片山恵利子
杉山 武

69. 不妊症における子宮内腔病変除去の有効性

松田ウイメンズクリニック ○松田 和洋, 日高 清美, 園田 里砂
高峯ゆかり, 糸野 陽子, 川路 珠美
小濱めぐみ, 永山 哉恵, 前村 理恵

70. 不妊患者における電子内視鏡技術を応用した子宮鏡の使用経験

鹿児島大学 医学部 産婦人科 ○沖 利通, 桑波田理樹, 中江 光博
宇都 博文, 堂地 勉, 永田 行博

第1日 10月3日(木) 午後

手術・内視鏡④

〔演題 71～74〕 16:45～17:25 座長 大濱 紘三

(広島大学医学部産婦人科)

71. 新規キマーゼ阻害薬の癒着形成防止効果; 腹腔内投与による長期効果及び経口投与の有効性

大阪医科大学 薬理学教室 ○岡本由記子, 高井 真司, 宮崎 瑞夫

72. 腹腔鏡手術時の腹腔内癒着の原因と頻度

社会保険 広島市民病院 産婦人科 ○伊藤 裕徳, 野間 純, 吉田 信隆

73. 腹腔鏡施行後妊娠に関する年齢別検討

琉球大学 医学部 産婦人科 ○神山 茂, 野原 理, 本山 妙子
照屋 陽子, 金澤 浩二

74. 体外受精後に卵巣膿瘍が破裂し, 腹腔鏡下に処置を行った1例

聖路加国際病院 産婦人科 ○渡辺 浩二, 塩田 恭子, 佐藤 孝道

子宮外妊娠

〔演題 75～78〕 17:25～18:05 座長 神崎 秀陽

(関西医科大学産婦人科)

75. 子宮外妊娠に対する腹腔鏡下卵管保存手術と自然治癒待機療法についての検討

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 婦人科 ○高島 邦僚, 石川 雅彦, 細川真理子
石山 朋美, 村瀬真理子, 池田万里郎
横浜市立大学 医学部 産婦人科 榊原 秀也, 平原 史樹

76. 当院における腹腔鏡下子宮外妊娠手術例の検討

富山県立中央病院 産婦人科 ○青山 航也, 舟本 寛, 小西奈保美
 中島 正雄, 飴谷 由佳, 佐竹紳一郎
 小嶋 康夫, 中野 隆
 富山赤十字病院産婦人科 館野 政也

77. 子宮外妊娠における無水エタノール局注の有効性

加藤レディスクリニック ○貝嶋 弘恒, 小林 保, 奥野 隆
 山下 直樹, 寺元 章吉, 加藤 修

78. 基礎体温が二相性を呈した子宮外妊娠の3例

北里大学 医学部 産婦人科学 ○藤田 一博, 川内 博人, 本橋恵美子
 武井英理子, 石川 雅一, 西島 正博

第1日 10月3日(木) 午前

第6会場

統計①

〔演題 79~83〕 9:00~9:50

座長 佐藤 孝道

(聖路加国際病院産婦人科)

79. 不妊治療の各段階における夫婦関係の移り変わりについての検討

セントルカ産婦人科 ○原井 淳子, 上野 桂子, 工藤 由香
 指山実千代, 宇津宮隆史

80. 不妊症患者の悩みの現状とサポートのありかた—心理相談室より

セントルカ産婦人科 ○上野 桂子, 指山実千代, 宇津宮隆史

81. 不妊クラス参加者の実態調査〜感情プロフィールテストを用いて

金山レディースクリニック ○新美 純子

82. 不統合から統合へのプロセス

高木病院 不妊センター ○真島 朋子, 隈本 巧, 野見山真理
 松本 ゆみ, 小島加代子

83. 当院における『私も赤ちゃんが欲しい』宿泊研修(エンカウナートレーニング)の試み

高木病院 不妊センター ○真島 朋子, 隈本 巧, 野見山真理
 松本 ゆみ, 小島加代子

統計②

〔演題 84~88〕 9:50~10:40

座長 宇津宮隆史

(セントルカ産婦人科)

84. ホルモン補充周期を併用した凍結融解胚移植における患者心理の検討

竹内病院 トヨタ不妊センター ○小野 雅子, 山口 恵, 上畑みな子
 越知 正憲

85. 不妊治療における心理士のメンタルカウンセリングー相談分類と処遇の検討ー

蔵本ウイメンズクリニック ○伊藤 弥生, 福田貴美子, 蔵本 武志

86. 不妊症患者とエンブリオロジストの関わりについての検討

内田クリニック ○安藤 幸, 村尾 明美, 原田 枝美
内田 昭弘

87. 40歳未満で不妊治療の断念に至った症例の検討

聖路加国際病院 産婦人科 ○佐藤 孝道, 塩田 恭子, 渡辺 浩二

88. 胚の凍結保存期間に関する問題点

済生会神奈川県病院 産婦人科 ○中野眞佐男, 廣田 陽子, 村田 美穂
春日美智子, 岸 郁子, 秋葉 靖雄
小関みづほ, 小西 康博

統計③

〔演題 89～92〕 10:40～11:20

座長 松波 和寿

(松波病院産婦人科)

89. インターネットの掲示板による不妊相談の実態と運用に関する検討

三重大学 医学部 看護学科 ○矢野 恵子

三重大学 医学部 産科婦人科学教室 箕浦 博之, 田中 慶介, 豊田 長康

90. ART 治療における電子化クリニカルパスの有用性の検討

IVF 詠田クリニック ○石田 弘美, 渡辺 久美, 奥野加奈子
古賀 裕紹, 池上 芳美, 守田 道由
詠田 由美

91. 体外受精ー胚移植を受ける患者のクリニカルパスの活用

獨協医科大学病院 新館3階病棟 ○伊澤 好恵, 渋谷 美穂, 佐藤 君江
小松 富恵獨協医科大学病院 産婦人科外来 篠崎 聡美, 太田のり子, 町田 智子
鯉沼 栄子, 原 弘子

92. 高度生殖医療に関するクリニカルパスのバリエーション評価について

聖隷三方原病院 不妊センター ○塩沢 直美, 中西 洋乃, 高林香代子
弘島 大輔, 杉本 利幸, 望月 修

統計④

〔演題 93～96〕 11:20～12:00

座長 田中 憲一

(新潟大学医学部産婦人科)

93. 機能性不妊における HMG 療法による妊娠例と多胎発生要因についての検討

埼玉医科大学 総合医療センター 産婦人科 ○林 直樹, 末永 昭彦, 伊東 宗毅
田谷 順子, 清水 香子, 小笹 尚子
竹田 省

埼玉医科大学 総合医療センター
 総合周産期母子医療センター 母体胎児部門 齊藤 正博
 埼玉医科大学 産婦人科 石原 理

94. 当院において体外受精を施行し妊娠, 管理, 出産した双胎妊娠の臨床成績の検討

セントマザー産婦人科医院 ○永吉 基, 田中 温, 栗田松一郎
 馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 長野重紀子, 歟田 恵里

95. 不妊治療による周産期予後の検討

新潟大学 医学部 ○鈴木 美奈, 永田 裕子, 小島 由美
 藤田 和之, 田村 正毅, 倉林 工
 田中 憲一

96. アンケートによる体外受精児の身体的発育と発達調査

レディースクリニック京野
 京野リプロダクションリサーチセンター ○中條友紀子, 福永 憲隆, 拝郷 浩佑
 千葉せつよ, 淵之上康平, 京野 廣一

第1日 10月3日(木) 午後

統計⑤

[演題 97~100] 16:45~17:25 座長 岩本 晃明

(聖マリアンナ医科大学泌尿器科)

97. 札幌市における妊婦パートナーを対象とした生殖機能の研究: 一般対象との比較検討

札幌医科大学 泌尿器科 ○伊藤 直樹, 笹尾 拓己, 塚本 泰司
 札幌東豊病院 産婦人科 南 邦弘
 聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

98. 福岡地区における妊婦パートナーの生殖機能調査報告

原三信病院泌尿器科 ○峯田かおり, 小松 潔, 山口 秋人
 産業医科大 泌尿器科 松本 哲郎
 聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

99. 日本人正常男性の生殖機能に関する研究—大阪地区における検討

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(泌尿器科) ○松宮 清美, 辻村 晃, 東田 章
 宮川 康, 高尾 徹也, 松岡 庸洋
 高橋 徹, 奥山 明彦
 聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

100. 日本人正常男性の生殖機能に関する総合的研究—北陸地区における集計—

金沢大学 医学部 泌尿器科 ○金谷 二郎, 高 栄哲, 川渕由加利
 並木 幹夫
 聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

統計⑥

〔演題 101~104〕 17:25~18:05

座長 伊藤 直樹

(札幌医科大学泌尿器科)

101. 大学生の男性生殖機能の国際的疫学調査—調査開始前における精巣サイズ測定上の医師間差および施設間差に関する検討—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○岩本 晃明, 西田 智保, 宮野 佐哲
 大阪大学 医学部 泌尿器科 松宮 清美, 辻村 晃
 金沢大学 医学部 泌尿器科 高 栄哲, 前田 雄司
 札幌医科大学 泌尿器科 伊藤 直樹, 笹尾 拓己
 長崎大学 医学部 泌尿器科 江口 二郎, 竹原 浩介

102. 大学生の男性生殖機能の国際的疫学調査—調査開始前における精索静脈瘤診察の医師間差および施設間差の検討—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○岩本 晃明, 西田 智保, 宮野 佐哲
 大阪大学 医学部 泌尿器科 松宮 清美, 辻村 晃
 金沢大学 医学部 泌尿器科 高 栄哲, 前田 雄司
 札幌医科大学 泌尿器科 伊藤 直樹, 笹尾 拓己
 長崎大学 医学部 泌尿器科 江口 二郎, 竹原 浩介

103. 健常男性と男性不妊患者における生活様式のアンケート調査による比較検討

大阪大学大学院 医学系 研究科
 器官制御外科学 (泌尿器科) ○辻村 晃, 松宮 清美, 東田 章
 宮川 康, 高尾 徹也, 松岡 庸洋
 高橋 徹, 奥山 明彦
 健保連大阪中央病院 泌尿器科 古賀 実, 竹山 政美
 大阪警察病院 藤岡 秀樹
 岡本クリニック 岡本 吉夫
 聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

104. 男性一子不妊症の検討

日本大学 練馬光が丘病院 泌尿器科 ○佐藤 安男, 北島 彰子, 吉川 哲夫
 日本大学 医学部 泌尿器科 滝本 至得

第1日 10月3日(木) 午前

第7会場

精子①

〔演題 105~109〕 9:00~9:50

座長 田中 啓幹

(興生総合病院泌尿器科)

105. 精子濃度判定試薬 FERTIL MARQ を用いた精子濃度の判定

帝京大学 医学部 泌尿器科学教室 ○松田 豪毅, 芦沢 好夫, 足立 陽一
 岩渕 正之, 遠山 裕一, 四倉 正己
 友政 宏, 押尾 茂, 梅田 隆
 板橋中央総合病院 泌尿器科 飯山 徹郎
 千葉徳州会病院 泌尿器科 仲野 智

106. 精子特性分析機 SQA-V と精液自動分析装置 CASA による精液性状分析結果の比較

帝京大学 医学部 泌尿器科学教室 ○芦沢 好夫, 松田 豪毅, 友政 宏
 四倉 正己, 遠山 裕一, 押尾 茂
 梅田 隆
 板橋中央総合病院 泌尿器科 飯山 徹郎
 千葉徳州会病院 泌尿器科 仲野 智

107. HTM-CEROS (精子形態自動解析ソフト) を用いた精子受精能の検討

山王病院リプロダクションセンター ○宮 香織, 渡邊 英明, 野口奈緒子
 岡部 依子, 小林 善宗, 本田 育子
 島田 薫, 奥山 輝明, 岡村 恵子
 井上 正人

108. 攪拌密度勾配法による2種類の精子調整用試薬 (Percoll および ISolate) の比較

東京大学 医学部 産婦人科 ○大井なぎさ, 藤原 敏博, 藤本 晃久
 森田 豊, 西井 修, 久具 宏司
 矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

109. 超遠心チューブ用密度勾配作成器 (グラジエントマスター) を用いた連続密度勾配の調整と精子洗浄への応用

慶應義塾大学 医学部 産婦人科学教室 ○吉井 毅, 久慈 直昭, 田中 雄大
 堀井 雅子, 中西 由美, 松本 裕子
 浅田 弘法, 丸山 哲夫, 末岡 浩
 吉村 泰典

精子②

〔演題 110~114〕 9:50~10:40

座長 毛利 秀雄

(岡崎国立共同研究機構)

110. X・Y 精子の新しい分離法の開発

セントマザー産婦人科医院 ○田中威づみ, 田中 温, 永吉 基
 栗田松一郎, 馬渡 善文, 竹本 洋一
 高崎 博幸
 東京大学大学院 工学系研究科精密機械工学専攻 工藤 謙一, 小山 良
 Michel BUDIMAN

111. 修正 TUNEL 法によるヒト精子核 DNA 損傷の組織化学的検出

東京歯科大学 市川総合病院産婦人科 ○兼子 智, 郡山 智, 木戸 進
佐久間雄一, 富永英一郎, 中川 博之
田辺 清男

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 西田 智保, 岩本 晃明

112. 雄性前核形成過程および胚発生に与える精子核蛋白内 S-S 結合の影響

福島県立医科大学 産婦人科 ○両角 和人, 片寄 治男, 菅沼 亮太
呉竹 昭治, 柳田 薫, 佐藤 章

113. マウス卵子によるヒト ICSI 不受精精子の前核発生能検査

宇都宮大学院農 生物生産 ○荒木 泰行, 吉澤 緑
機能性ペプチド研究所 阿部 宏之
金山レディースクリニック 邨瀬 愛彦
高度生殖医療技術研究所 荒木 康久

114. 浮遊精子における FISH 法及びキナクリンマスタード染色法の検討

セントマザー産婦人科医院 ○竹本 洋一, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 馬渡 善文, 田中威づみ
高崎 博幸, 長野重紀子, 鎌田 恵里
赤星 孝子, 西田 知穂
神戸大学 農学部 附属農場 楠 比呂志
弘前大学 医学部 解剖学第二 渡邊 誠二

精子③

[演題 115~118] 10:40~11:20

座長 三浦 一陽

(東邦大学医学部第1泌尿器科)

115. ビアコアシステムを用いた精子—透明帯結合機構に対する新しいアプローチ

徳島大学 医学部 産婦人科 ○前川 正彦, 中島 文子, 滝川 稚也
山本 哲史, 苛原 稔
健康保険鳴門病院 産婦人科 鎌田 正晴

116. 精子不動化抗体によって認識される C52 分子の抗原多様性について

兵庫医科大学 先端医学研究所 発生生殖部門 ○長谷川昭子, 伏 耀
兵庫医科大学 産婦人科 鰐本 浩志, 香山 浩二

117. 不妊症患者に検出される精子不動化抗体の対応抗原について

兵庫医科大学 先端医学研究所 発生生殖部門 ○伏 耀, 長谷川昭子
兵庫医科大学 産婦人科 鰐本 浩志, 香山 浩二

118. 電位依存性 Ca^{2+} チャネル (α_{1E} チャネル) はマウス精子の運動パターンに關与する

東京医科歯科大大学院 生殖機能協関学 ○坂田 優, 清水 康史, 水口 玲子
久保田俊郎, 麻生 武志

男性副性器

〔演題 119～122〕 11:20～12:00

座長 吉田 英機

(昭和大学医学部泌尿器科)

119. 精巣容積の左右差は精索静脈瘤に特徴的な所見か

昭和大学 医学部 泌尿器科 ○坂本 英雄, 五十嵐 敦, 麻生 太行
鈴木 康太, 小橋川 啓, 吉田 英機

120. 精索静脈瘤術後精液所見改善の予測因子について—陰囊サーモグラフィーの検討—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科学教室 ○西田 智保, 馬場 克幸, 宮野 佐哲
山川 克典, 松下 知彦, 星野 孝夫
岩本 晃明

121. 両側精索静脈瘤術後の精巣血流からみた動脈結紮の影響についての検討

兵庫医科大学 医学部 泌尿器科 ○近藤 宣幸, 島 博基

122. 閉塞性無精子症に対する精巣上体精管吻合術の検討

千葉大学 医学部 泌尿器科 ○市川 智彦, 山崎多佳子, 今本 敬
小島 聡子, 納谷 幸男, 鈴木 啓悦
伊藤 晴夫

第 8 会場

中枢・性ホルモン①

〔演題 123～125〕 9:00～9:30

座長 生田 克夫

(名古屋市立大学看護学部)

123. 芍薬甘草湯/当帰芍薬散交互周期的投与療法 (SK/TS cyclic therapy) の排卵に及ぼす影響

和歌山県立医科大学 産科婦人科学 ○白 涛, 田中 哲二, 宇都宮智子
梅咲 直彦

124. 無排卵女性の血清レプチンについて

昭和女子大学大学院 生活機構研究科 ○丸山 智美

日本医科大学 産婦人科 可世木久幸, 石原 楷輔, 荒木 勤

125. 摂食促進物質オレキシンとグレリンの生殖機能に及ぼす影響

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○清川麻知子, 松崎 利也, 尾形 理江
三浦 尚子, 田中 優, 上村 浩一
桑原 章, 安井 敏之, 苛原 稔

中枢・性ホルモン②

〔演題 126～130〕 9:30～10:20

座長 星 和彦

(山梨医科大学産婦人科)

126. クロミフェン無効例に対するアロマターゼ阻害剤の排卵誘発効果の検討

島根医科大学 医学部 産科婦人科 ○栗岡 裕子, 高橋健太郎, 米原 利栄
中山健太郎, 尾崎 智哉, 宮崎 康二

127. clomiphene 抵抗性の無排卵不妊婦人に対する aromatase inhibitor (letrozole) による卵巣刺激の試み
自治医科大学 産婦人科 ○小池 俊光, 藤原 寛行, 大野 貴史
鈴木 光明
中央クリニック 本山 光博, 小川 修一, 荒木 重雄
128. FSH 産生下垂体腺腫が疑われ, 排卵誘発に苦慮した不妊症の一症例
岡山大学 医学部 産科婦人科 ○野口 聡一, 中塚 幹也, 高橋 理子
Chekir Chebib, 鎌田 泰彦
工藤 尚文
住友別子病院 産婦人科 小西 秀樹
岡山赤十字病院 産婦人科 羽原 俊宏
129. Luteinizing hormone 抵抗性排卵障害の 1 例
聖路加国際病院 産婦人科 ○塩田 恭子, 渡辺 浩二, 佐藤 孝道
130. プロモクリプチン投与により巨大多嚢胞性卵巣腫大が改善し妊娠・分娩に至った FSH, PRL 産生 plurihormonal pituitary adenoma の 1 症例
名古屋大学 医学部 産婦人科 ○村田 泰隆, 安藤 寿夫, 水谷 栄彦
愛知県安城更生病院 松澤 克治
愛知・医療法人双葉会ふたばクリニック 福田 洋行

ART ③

〔演題 131~135〕 10:20~11:10

座長 宮崎 康二

(島根医科大学産婦人科)

131. Poor responder に対する自然周期 (クロミフェン周期) 採卵法の有用性
杉山レディースクリニック ○杉山 カ一, 内海 靖子, 金城 洋
白田 三郎, 家永 聡, 白井安砂子
登内 恵美
東京医科大学 産科婦人科 杉山 里英, 中田 敏英, 鈴木 良知
井坂 恵一, 高山 雅臣
132. IVF, ICSI における Poor responder 症例に対する clomiphene citrate を用いた排卵誘発の有効性に関する検討
東京大学 医学部 産婦人科学教室 ○藤本 晃久, 藤原 敏博, 大井なぎさ
難波 聡, 和田 修, 大須賀 穰
西井 修, 久具 宏司, 矢野 哲
堤 治, 武谷 雄二
133. クロミフェン - HMG-GnRHa 周期における ART の有用性の検討
竹内病院 トヨタ不妊センター ○越知 正憲, 林 由理, 平林 由佳
江無田智恵, 上畑みな子
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 寺元 章吉, 加藤 修
134. 高齢者不妊治療におけるクロミフェン・HMG-GnRHa 周期採卵の有効性
加藤レディースクリニック ○寺元 章吉, 小林 保, 奥野 隆
山下 直樹, 貝嶋 弘恒, 加藤 修

135. IVF-ET (long protocol 法) における酢酸リユープロレリン 1.88 mg の臨床効果の検討

大阪医科大学 産婦人科学教室 ○細谷 俊光, 山下 能毅, 佐藤 直美
森 久仁子, 後山 尚久, 植木 實

ART ④

〔演題 136~140〕 11:10~12:00

座長 田中 温

(セントマザー産婦人科医院)

136. OHSS ラットモデルにおける VEGF mRNA 発現および血管透過性と GnRHa 投与の影響について

札幌医科大学 産婦人科 ○北島 義盛, 遠藤 俊明, 真名瀬賢吾
山崎 清大, 逸見 博文, 千田 学
林 巧, 本間 寛之, 長澤 邦彦
工藤 隆一

137. 反復して生殖補助技術 (ART) を施行しても妊娠に至らない症例に対する GnRH antagonist の有用性について

自治医科大学 産婦人科 ○大野 貴史, 小池 俊光, 鈴木 光明
中央クリニック 本山 光博, 小川 修一, 高橋 和政
鈴木 香織, 林 明美

138. GnRH antagonist (アンタゴニスト) と GnRH agonist (アゴニスト) の臨床成績の比較

レディースクリニック京野

京野リプロダクションリサーチセンター ○京野 廣一, 淵之上康平, 福永 憲隆
拝郷 浩佑, 千葉せつよ, 中條友紀子

139. 反復 ART 不成功例の対策 VII クロミド+HMG+GnRH アンタゴニストによる卵巣刺激法

広島 HART クリニック ○高橋 克彦, 向田 哲規
大阪 HART クリニック 富山 達大
東京 HART クリニック 岡 親弘, 後藤 哲也

140. GnRH アンタゴニストとアゴニスト使用の卵巣刺激法・Convenient IVF をめざして

広島 HART クリニック ○高橋 克彦, 向田 哲規
大阪 HART クリニック 富山 達大
東京 HART クリニック 岡 親弘, 後藤 哲也

第 1 日 10 月 3 日 (木) 午後

検査診断①

〔演題 141~145〕 16:45~17:35

座長 峰岸 敬

(群馬大学医学部産婦人科)

141. 子宮内膜ポリープに対する sonohysterography の正診率に関する検討

香川県立医療短期大学 専攻科 ○妹尾 大作

三宅医院 産婦人科 国方 健児, 三宅 馨

南和歌山病院 産婦人科 小松 淳子

香川医科大学 周産期学婦人科学 秦 利之

142. 排卵誘発剤の頸管内顆粒球エラストーゼに及ぼす変化

静岡厚生病院 産婦人科 ○俵 史子, 米澤 真澄, 藤原 義俱
 浜松医科大学 産婦人科 金山 尚裕

143. 当院における子宮卵管造影後の妊娠例の検討

琉球大学 医学部 産婦人科 ○野原 理, 神山 茂, 照屋 陽子
 本山 妙子, 金澤 浩二

144. 超音波診断用造影剤(レボビスト)の腹腔マクロファージ貪食能への影響

熊本大学 医学部 産科婦人科 ○田島 朝宇, 田中 信幸, 鄭 俊明
 岡村 佳則, 本田 律生, 岡村 均

145. 精子不動化抗体偽陽性不妊婦人の取り扱い

自治医科大学 産科婦人科 ○白石 康子, 柴原 浩章, 菊池久美子
 種市 明代, 平野 由紀, 鈴木 達也
 高見澤 聡, 鈴木 光明
 同 臨床検査部 角田 啓道

検査診断②

〔演題 146~149〕 17:35~18:15

座長 深谷 孝夫

(高知医科大学産婦人科)

146. 減衰振動型レオメーターを用いた OHSS の早期診断に関する研究

千葉・山王病院 産婦人科 ○渡邊 剛也
 御茶ノ水・浜田病院 合阪 幸三
 帝京大学 市原病院 産婦人科 大岡 史子, 貝原 学

147. 卵巣血流動態と poor responder との関係

済生会下関総合病院 産婦人科 ○嶋村 勝典, 高崎 彰久, 田村 博史
 森岡 均
 済生会下関総合病院 中央検査科 濱崎 正, 平松 伸子
 済生会下関総合病院 看護部 川嶋 由子

148. 卵巣血行動態解析による hCG 投与後の排卵予知法についての検討—級内相関係数を用いた測定者間誤差検討からみた最も有用な指標について—

金沢医科大学 産科婦人科 ○早稲田智夫, 渡邊 之夫, 富沢 英樹
 井浦 俊彦, 牧野田 知

149. 体外受精胚移植治療における採卵時卵巣血流動態の検討

名古屋市立大学 医学部 産科婦人科 ○牧野亜衣子, 青山 和史, 佐藤 剛
 岡田 英幹, 生田 克夫, 鈴木 薫

第2日 10月4日(金) 午前

第3会場

ART ⑤

〔演題 150～152〕 9:00～9:30

座長 遠藤 俊明

(札幌医科大学産婦人科)

150. ヒト分割期胚におけるガラス化保存法と緩慢凍結法の比較

永遠幸レディースクリニック ○橋爪 淳子, 安田 明子, 西 美佐
藤波 隆一, 豊北 美穂, 山崎 裕行
道倉 康仁

151. ヒト胚凍結保存におけるガラス化保存法と緩慢凍結法の比較

香川・厚仁病院産婦人科 ○中沢 留美, 濱野 晃浩, 中川 育子
坂井 和貴, 松山 毅彦
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 加藤 修

152. ヒト未成熟卵子の凍結法の比較: 緩速凍結法とガラス化法 (タキソール処理を含む)

レディースクリニック京野
京野リプロダクションリサーチセンター ○淵之上康平, 福永 憲隆, 拝郷 浩佑
千葉せつよ, 中條友紀子, 京野 廣一

ART ⑥

〔演題 153～155〕 9:30～10:00

座長 佐藤 嘉兵

(日本大学生物資源科学部)

153. 前核期胚による緩慢凍結法の有用性について

荒川大桃エンゼルマザークリニック ○五十嵐香里, 大橋 浩栄, 星野まさ美
大桃 幸夫, 荒川 修

154. 前核期胚凍結のガラス化保存法の有用性

竹内病院 トヨタ不妊センター ○平林 由佳, 林 由理, 江無田智恵
上畑みな子, 越知 正憲
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 寺元 章吉, 加藤 修

155. 胚盤胞凍結のガラス化保存法の有用性

竹内病院 トヨタ不妊センター ○上畑みな子, 林 由理, 平林 由佳
江無田智恵, 越知 正憲
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 寺元 章吉, 加藤 修

ART ⑦

〔演題 156~159〕 10:00~10:40

座長 星合 昊

(近畿大学医学部産婦人科)

156. リュープリン皮下注射下にエストラーナ(エストラダーム)を皮膚貼付しホルモン補充を行い、凍結受精卵胚移植を行った症例の検討

田口 IVF レディースクリニック ○田口 俊章, 松川 裕子, 山崎友記子

157. ホルモン補充療法による凍結解凍胚移植について

館林厚生病院 産婦人科 ○菊池 信正

群馬大学 医学部 産科婦人科 上条 隆典, 伊藤 理廣, 峯岸 敬

158. 排卵周期凍結融解胚移植はいつが最適か?

加藤レディースクリニック ○小林 保, 寺元 章吉, 貝嶋 弘恒

山下 直樹, 奥野 隆, 加藤 修

159. 凍結ステージの異なる胚由来の胚盤胞および新鮮胚盤胞における妊娠率・着床率の比較

蔵本ウイメンズクリニック ○江頭 昭義, 元石 陸郎, 杉岡美智代

西村千佳子, 福田貴美子, 東島 利紀

吉岡 尚美, 蔵本 武志

ART ⑧

〔演題 160~163〕 10:40~11:20

座長 倉智 博久

(山形大学医学部産婦人科)

160. 新規胚培養システムを用いたヒト体外受精

杉山レディースクリニック ○登内 恵美, 杉山 力一, 内海 靖子

金城 洋, 白井安砂子, 家永 聡

東京医科大学病院 産婦人科

白田 三郎, 杉山 里英, 鈴木 良知

井坂 恵一, 高山 雅臣

161. 2種類の Sequential media (Blast Assist System/G. medium) の胚発生状況の検討

高木病院 ○西山和加子, 隈本 巧, 河野由佳子

山田 耕平, 野見山真理, 松本 ゆみ

小島加代子

162. 配偶子, 初期胚の体外培養環境における温度管理の重要性と治療成績改善への取り組み

ミオ・ファティリティ・クリニック ○源治 由美, 上野ゆき穂, 加藤由加里

波田地由深, 錦織 恭子, 見尾 保幸

163. シリンジポンプによるプロポフォール持続静注とペンタゾシン間歇静注および亜酸化窒素(笑気)を併用した採卵麻酔についての検討

セントマザー産婦人科医院 ○栗田松一郎, 田中 温, 永吉 基

馬渡 善文, 田中威づみ

ART ⑨

〔演題 164～167〕 11:20～12:00

座長 佐藤 章

(福島県立医科大学産婦人科)

164. ガイド・カテーテル付き胚移植セットを用いた胚移植方法の検討

荒川大桃 エンゼルマザークリニック ○大橋 浩栄, 星野まさ美, 五十嵐香里
大桃 幸夫, 荒川 修
株式会社 東機貿 柿平 浩一

165. 子宮内腔に達する筋層内筋腫を有する患者に経筋層的に子宮内膜と筋層の境界部位に胚移植をして妊娠に至った1例についての検討

鈴鹿回生総合病院 生殖医療センター ○磯部 哲也
三重大学 医学部 産科婦人科 箕浦 博之, 田中 慶介, 川戸 浩明
豊田 長康

166. 胚移植が体外受精成績に及ぼす影響について

聖隷三方原病院 不妊センター ○大西 雄一, 杉本 利幸, 弘島 大輔
塩沢 直美, 中西 洋乃, 高林香代子
望月 修

167. 日帰り手術としての ZIFT の有効性について

徐クリニック不妊センター ○徐 東瞬
大阪大学 医学部 産科婦人科教室 中村 仁美
愛染橋病院 中嶋 康雄

第4会場

ART ⑩

〔演題 168～171〕 9:00～9:40

座長 菅沼 信彦

(豊橋市民病院不妊センター)

168. 体外ヒト胚盤胞形成に影響を及ぼす因子の検討

福島県立医科大学 産科婦人科 ○片寄 治男, 菅沼 亮太, 呉竹 昭治
両角 和人, 柳田 薫, 佐藤 章

169. ヒト4日目胚および5日目胚の子宮内における臨床成績

釜山世和産婦人科医院 ○金 宗興, 李 相燦

170. 体外受精における卵胞液中ステロイド濃度と embryo quality との関係

昭和大学 医学部 産婦人科学教室 ○長谷川潤一, 岩崎 信爾, 小田 力
根岸 桃子, 田原 隆三, 岡井 崇

171. 結合型エストロゲン製剤(プレマリン)による月経周期調節後の卵子の質に関する検討

加藤レディスクリニック ○寺元 章吉, 小林 保, 奥野 隆
山下 直樹, 貝嶋 弘恒, 加藤 修

ART ⑪

〔演題 172~175〕 9:40~10:20

座長 浅井 光興

(愛知医科大学産婦人科)

172. 胚盤胞移植における Day3 の胚評価と胚盤胞到達率との関係についての検討

IVF 大阪クリニック ○西原 卓志, 中岡 義晴, 山崎 雅友
 大住 哉子, 下井 貴司, 西垣 明実
 當仲 正文, 奥 裕嗣, 岡田 英孝
 福田 愛作, 森本 義晴
 関西医科大学 産科学婦人科学教室 神崎 秀陽

173. 移植胚の着床率に基づいた胚の形態評価法の検討

トヨタ記念病院 不妊センター ○森脇 崇之, 勝股 克成, 早川 美奈
 日比 博子
 トヨタ記念病院 産婦人科 田村 圭浩, 岸上 靖幸, 小口 秀紀
 三輪 忠人

174. 2 分割ステージにおける良好受精卵の選別

松戸市立病院 産婦人科 ○橋本 和美, 田巻 勇次, 平川 正喜
 小林恵美里, 小竹 和美, 金子 透子

175. 遅延発生胚盤胞の臨床的有用性の検討

永遠幸レディースクリニック ○西 美佐, 安田 明子, 向橋貴美子
 前多亜紀子, 新 博美, 橋爪 淳子
 藤波 隆一, 豊北 美穂, 山崎 裕行
 道倉 康仁

ART ⑫

〔演題 175~180〕 10:20~11:10

座長 西島 正博

(北里大学医学部産婦人科)

176. 過去 2 年間の IVM-IVF 症例の分析

三慧会 IVF 大阪クリニック ○大垣 彩, 福田 愛作, 福田 博恵
 當仲 正文, 山崎 雅友, 奥 裕嗣
 岡田 英孝, 中岡 義晴, 森本 義晴
 関西医科大学 産科学婦人科学教室 神崎 秀陽

177. 高年令 poor responder に対する体外成熟 (IVM) —ICSI-ET 治療の試み

山王病院リプロダクションセンター ○渡邊 英明, 小林 善宗, 本田 育子
 島田 薫, 奥山 輝明, 岡村 恵子
 井上 正人

178. 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) 後の未受精卵に対する細胞遺伝学的検討

IVF 大阪クリニック ○福山 華代, 中岡 義晴, 幸池明希子
 當仲 正文, 山崎 雅友, 岡田 英孝
 奥 裕嗣, 福田 愛作, 森本 義晴

179. ICSI ニードルによる卵子紡錘体損傷と異常受精との相関

加藤レディスクリニック ○内山 一男, 桑山 正成, 寺元 章吉
 加藤 修

180. 体外培養により得られた成熟卵の紡錘体に関する検討—Spindle View を用いた顕微授精から—

山王病院リプロダクションセンター ○岡部 依子, 渡邊 英明, 野口奈緒子
 宮 香織, 小林 善宗, 本田 育子
 島田 薫, 奥山 輝明, 岡村 恵子
 井上 正人

ART ⑬

〔演題 181~185〕 11:10~12:00 座長 井上 正人

(国際医療福祉大学臨床医学センター)

181. 除核ドナー卵子への GV 移植によるヒト老化卵子の発生能改善効果

加藤レディスクリニック 研究開発部 ○桑山 正成, 青野 文仁, 寺元 章吉
 加藤 修

182. マウス卵核胞期卵子への凍結および核移植処理がその後の体外成熟に及ぼす影響

加藤レディスクリニック ○青野 文仁, 畑 景子, 桑山 正成
 加藤 修

183. ミトコンドリア病の治療における核置換の有用性について

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 粟田松一郎
 馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 鋤田 恵里

神戸大学 農学部 附属農場 楠 比呂志

184. 異種移植後, ヒト卵巣組織の卵胞発育とステロイド代謝酵素の発現について

東北大学 医学部 産婦人科 ○佐藤 由美, 寺田 幸弘, 村上 節
 岡村 州博

185. ガラス化法による卵巣凍結保存の検討

北里大学医療系大学院 ○右島富士男
 北里大学 医学部 産婦人科学 西島 正博
 三菱化学生命科学研究所 右島 理可, 倉持 隆司, 日野 敏明
 高部 美穂, 茂手木淑子, 宋 時栄
 横山 峯介
 北里大学 医学部 実験動物学 東 貞宏

第5会場

ART ⑭

〔演題 186～190〕 9:00～9:50

座長 加藤 修

(加藤レディスクリニック)

186. 当科における胚盤胞移植の検討, 特に多胎予防との関連について

聖隷浜松病院 不妊内分泌科 ○西垣 新, 松本美奈子, 渋谷 伸一

187. 胚盤胞移植の際に患者の背景が妊娠率および双胎発生率に与える影響に関する検討—単一胚盤胞移植を目指して—

生長会府中病院 不妊センター ○小林真一郎, 唐澤 康広, 浜井 晴喜
塩田 恭子, 原田真木子, 半田 雅文
加藤 浩志, 磯島 晋三

188. 移植した胚盤胞の grade と妊娠率, 双胎発生率に関する検討—単一胚盤胞移植を目指して—

生長会府中病院 不妊センター ○唐澤 康広, 浜井 晴喜, 塩田 恭子
原田真木子, 半田 雅文, 加藤 浩志
小林真一郎, 磯島 晋三

189. 多胎妊娠防止に形態良好単一胚盤胞移植は有効である

蔵本ウイメンズクリニック ○東島 利紀, 吉岡 尚美, 元石 睦郎
江頭 昭義, 杉岡美智代, 西村千佳子
福田貴美子, 蔵本 武志

190. ヒト blastocyst ET の時期と妊娠の関係—ヒト体外受精卵における検討—

鹿児島大学 医学部 産婦人科 ○中江 光博, 桑波田理樹, 山崎 英樹
宇都 博文, 堂地 勉, 永田 行博

ART ⑮

〔演題 191～195〕 9:50～10:40

座長 津端 捷夫

(駿河台日本大学病院産婦人科)

191. 反復不成功例に対する胚盤胞移植の検討

高木病院 ○河野由佳子, 隈本 巧, 西山和加子
山田 耕平, 野見山真理, 松本 ゆみ
小島加代子

192. ART 反復不成功例における二段階胚移植法の有用性に関する検討

絹谷産婦人科 ○絹谷 正之, 平岡 夏織, 平岡謙一郎
絹谷 一雄

193. 胚盤胞移植は卵管障害例における子宮外妊娠発生率を低下させるか?

蔵本ウイメンズクリニック ○吉岡 尚美, 東島 利紀, 西村千佳子
杉岡美智代, 江頭 昭義, 元石 睦郎
福田貴美子, 蔵本 武志

194. IVF-ET における二段階胚移植後の子宮内外三胎同時妊娠 (子宮内, 左卵管, 右卵巣) の一例

大阪医科大学 産婦人科 ○森 久仁子, 山下 能毅, 細谷 俊充
折野 一郎, 植木 健, 後山 尚久
植木 實
市川婦人科クリニック 市川 文雄

195. 脾臓・卵管同時妊娠

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○北出 真理, 武内 裕之, 木下 勝之

ART ⑩

〔演題 196~198〕 10:40~11:10

座長 田中 忠夫

(東京慈恵会医科大学産婦人科)

196. 当科 ART 症例における split cycle の検討

埼玉医科大学 総合医療センター ○末永 昭彦, 林 直樹, 斉藤 正博
小笹 尚子, 清水 香子, 田谷 順子
馬場 一憲, 竹田 省
埼玉医科大学病院 石原 理

197. 高齢女性に対する不妊治療の検討

東京慈恵会医科大学 産婦人科 ○廣島 牧子, 遠藤 尚江, 舞床 和洋
秋山 芳晃, 田中 忠夫
富士市立中央病院 産婦人科 江崎 敬

198. 当院における AIH に関するエビデンス

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○菊地 盤, 熊切 順, 会田 拓也
島貫 洋人, 桜井 明弘, 北出 真理
武内 裕之, 木下 勝之

ART ⑪

〔演題 199~203〕 11:10~12:00

座長 石原 理

(埼玉医科大学産婦人科)

199. 精管採取精子一顕微授精 (ICSI) の治療成績

原三信病院泌尿器科 ○小松 潔, 山口 秋人
原三信病院産婦人科 永田 治
蔵本ウイメンズクリニック 蔵本 武志
中央レディースクリニック 結城 祐之

200. 男性不妊症患者に対する, 精巣内精子採取一卵細胞質内精子注入法 (TESE-ICSI) の治療成績

千葉大学 医学部 泌尿器科 ○今本 敬, 鈴木 啓悦, 市川 智彦
伊藤 晴夫
川鉄千葉病院 泌尿器科 川名 庸子, 始関 吉生
川鉄千葉病院 産婦人科 赤間 晴雄, 内藤 正文

201. 顕微授精凍結保存胚移植後反復時差妊娠し三児を得た類宦官症性不妊の一例

岡本ウーマンズ クリニック ○岡本 純英, 浜口 志穂, 田中 啓子
太田 朋美

長崎大学 医学部 泌尿器科学教室 江口 二郎, 金武 洋

202. 体外受精を施行したクラインフェルター症候群の2例

富山医科薬科大学 医学部 泌尿器科 ○明石 拓也, 太田昌一郎, 古谷 雄三
布施 秀樹

富山県立中央病院産婦人科 小嶋 康夫

永遠幸レディスクリニック 道倉 康仁, 山崎 裕行

富山県衛生研究所 林 美貴子, 本田 幸子

203. Short tail を呈する奇形精子症での出産例

医療法人 越田クリニック ○上田裕美子, 神谷 和美, 望月真佐子
今野 彰, 片山 弥佳, 矢原圭以子
越田 光伸

神戸大学 医学部 泌尿器科 岡田 弘, 守殿 貞夫

第6会場

生殖免疫①

〔演題 204~207〕 9:00~9:40 座長 成田 収

(成田病院産婦人科)

204. Interleukin-13 による培養子宮内膜間質細胞からの cytokine 産生調節

大分医科大学 産科婦人科 ○奈須 家栄, 嶺 真一郎, 河野 康志
宮川 勇生

205. ヒト子宮内膜間質細胞の分化生存増殖における IL-6 family cytokines の意義

和歌山県立医科大学 産科婦人科学 ○宇都宮智子, 田中 哲二, 白 涛
梅咲 直彦

206. ヒト子宮内膜における macrophage inflammatory protein (MIP) - 1 β の発現

京都府立医科大学 産婦人科学教室 ○中山 毅, 北宅弘太郎, 本庄 英雄

207. Advanced glycation end products (AGEs) のヒト初期絨毛細胞培養系への作用

住友別子病院 産婦人科 ○小西 秀樹, 工藤 尚文
岡山大学 医学部 産科婦人科 中塚 幹也, Chekir Chebib

鎌田 泰彦, 野口 聡一

岡山赤十字病院 産婦人科 羽原 俊宏

生殖免疫②

〔演題 208~210〕 9:40~10:10 座長 苛原 稔

(徳島大学医学部産科婦人科)

208. マウス実験モデルから考察した子宮内膜 PAS 陽性 NK 様細胞と α -galactosylceramide 反応性 NKT 様細胞の妊娠維持における役割

和歌山県立医科大学 産科婦人科学 ○田中 哲二, 梅咲 直彦

209. 性ステロイドの子宮内膜 CD16 陰性 CD56 強陽性ナチュラルキラー細胞への直接作用

京都府立医科大学 産婦人科 ○北宅弘太郎, 中山 毅, 本庄 英雄

210. 子宮内膜 NK 細胞サブセットと妊娠転帰に関する前向きコホート研究における患者背景に関するベースラインデータの分析

弘前大学 医学部 産科婦人科 ○藤井 俊策, 福井 淳史, 水沼 英樹

性感染症

〔演題 211~215〕 10:10~11:00 座長 佐賀 正彦

(聖マリアンナ医科大学産婦人科)

211. 慢性クラミジア感染症を伴う不妊症女性における骨盤内動脈血流障害評価: 反応性充血による検討

東海大学 医学部 母子生育学系産婦人科学部門 ○和泉俊一郎, 貴家 剛, 松林 秀彦
鈴木 隆弘, 牧野 恒久

212. クラミジア感染既往がある不妊症婦人の夫精液所見の特徴

自治医科大学 産科婦人科学教室 ○山中 誠二, 柴原 浩章, 平野 由紀
菊池久美子, 山中 尋子, 鈴木 達也
大野 晶子, 高見澤 聡, 鈴木 光明

213. 子宮外妊娠患者におけるクラミジア感染の検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○今村 健仁, 藤下 晃, 北島 道夫
三浦 清徳, カーンカレク・ネワズ
増崎 英明, 石丸 忠之

214. 大量腹水, 付属器腫瘍と腫瘍マーカー上昇を伴ったクラミジア感染不妊症の一例

自治医科大学 産婦人科 ○鈴木 達也, 柴原 浩章, 女川 珠穂
種市 明代, 平野 由紀, 大野 晶子
藤原 寛行, 高見澤 聡, 鈴木 光明

215. 性器結核の一症例

名古屋大学 医学部 産婦人科 ○柴田大二郎, 原田 統子, 斉藤 調子
福井 隆介, 小谷 芳明, 村田 泰隆
古郡 和徳, 安藤 寿夫, 水谷 栄彦
成田病院 大沢 政巳, 成田 収

第7会場

精巣・性ホルモン①

〔演題 216~219〕 9:00~9:40 座長 森澤 正昭

(東京大学大学院理学系研究所)

216. HO-1/CO システムによる造精機能制御

国立成育医療センター周産期診療部 ○小澤 伸晃, 名取 道也

慶應大学 医学部 化学 末松 誠

慶應大学 医学部 産婦人科 吉村 泰典

217. Fluorescence-based TRAP 法による精巢細胞テロメラゼ活性の定量法に関する検討

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 ○佐藤 健二, 末岡 浩, 中林 章

谷垣 礼子, 松田 紀子, 橋場 剛士

浅田 弘法, 久慈 直昭, 吉村 泰典

大和市立病院 産婦人科 土屋 慎一

218. LPS によるマウス精巢内アポトーシス細胞誘導と精液所見の変化

埼玉医科大学 産婦人科 ○梶原 健, 大井川智子, 岡垣 竜吾

小川 博和, 渡辺 芳明, 畑 俊夫

石原 理

219. Dibromoacetic acid による Sertoli cell 障害と造精細胞のアポトーシス

枚方市民病院 泌尿器科 ○増田 裕

三康クリニック 上野 信之

三康診療所 平井 景

小島病院 高崎 登

大阪医科大学 泌尿器科学教室 勝岡 洋治

精巢・性ホルモン②

〔演題 220~223〕 9:40~10:20 座長 入谷 明

(近畿大学生物理工学部)

220. ヒト RNH2 および STRA8 遺伝子の単離およびその発現様式の解析

旭川医科大学産婦人科学講座 ○宮本 敏伸, 千石 一雄, 田熊 直之

石川 睦男

221. 精巣における dynamin の局在および精子形成との関連性

岡山大学・院・医歯・泌尿器病態学 ○紙谷 章弘, 井口 裕樹, 永井 敦

公文 裕巳

岡山大学・院・医歯・脳神経制御学 竹居 孝二

222. セルトリ細胞におけるインヒビンスサブユニット発現の検討

神戸大学大学院 腎泌尿器科学分野 ○山崎 隆文, 藤澤 正人, 合田 上政

土橋 正樹, 岡田 弘, 守殿 貞夫

223. ヒト雄性生殖細胞特異的アクチンキャッピング蛋白アルファ 3: cpa3 遺伝子の単離と解析

大阪大学 医学部 泌尿器科 ○宮川 康, 松岡 庸洋, 高橋 徹

東田 章, 辻村 晃, 松宮 清美

奥山 明彦

大阪大学 微生物病研究所 感染動物実験施設 田中 宏光, 井口 尚子, 西宗 義武

精巢・性ホルモン③

〔演題 224～227〕 10:20～11:00

座長 島 博基

(兵庫医科大学泌尿器科)

224. Androgen 及び Androgen receptor の Transition protein 1 (TP1) 発現への影響に関する検討
兵庫医科大学 産科婦人科学 ○霞 弘之, 小森 慎二, 香山 浩二
澤井 英明
225. マウスにおける phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) の isoform 別検出
山梨医科大学 産婦人科 ○正田 朋子, 平田 修司, 星 和彦
226. マウス造精機能障害モデルにおける c-kit の役割
慶應大学 医学部 産婦人科 ○谷垣 礼子, 末岡 浩, 佐藤 健二
中林 章, 田島 博人, 橋場 剛士
浅田 弘法, 久慈 直昭, 吉村 泰典
慶應大学 医学部 微生物学 加藤 真吾
227. Vasectomy による精巣間質の fibrosis の機序
済生会下関総合病院 泌尿器科 ○白石 晃司
山口大学 医学部 泌尿器科 内藤 克輔

精漿

〔演題 228～232〕 11:00～11:50

座長 布施 秀樹

(富山医科薬科大学医学部泌尿器科)

228. 女性内性器免疫システムに対するプロスタグランジン E₂ の作用—サイトカイン産生に及ぼす影響—
徳島大学 医学部 産婦人科 ○中島 文子, 山本 哲史, 前川 正彦
滝川 稚也, 苛原 稔
健康保険鳴門病院 産婦人科 鎌田 正晴
229. ヒト精漿中に含まれるプロテアーゼの研究 ヒト精液中血液凝固第 X 因子および種々生理活性物質の加齢における影響
明治薬科大学 生体機能分析学 ○松田 兆史, 下川 健一, 片山 昌勅
帝京大学 医学部 泌尿器科 押尾 茂, 梅田 隆
230. 精漿中における各種サイトカイン濃度とその相互関係, 精液所見との関連
埼玉医科大学 産婦人科 ○大井川智子, 内野 聡美, 梶原 健
岡垣 竜吾, 小川 博和, 渡辺 芳明
畑 俊夫, 石原 理
231. 精漿中エリスロポエチンの解析
大阪大学 医学部 産婦人科 ○天満久美子, 下屋浩一郎, 太田 行信
中村 仁美, 富家 真理, 沈沢 欣恵
竹村 昌彦, 古山 将康, 村田 雄二
済生会中津病院産婦人科 森山 明宏

232. 男子不妊症患者の精液中活性酸素に対するリコペンの効果 その2. 長期投与と精子洗浄法による活性酸素値の変化

横浜赤十字病院 泌尿器科 ○岩崎 皓
 横浜市立大学 医学部 泌尿器科 湯村 寧, 斎藤 和男, 菅野ひとみ
 小川 毅彦, 佐藤 和彦, 窪田 吉信

第8会場

妊娠・流産・不育①

[演題 233~236] 9:00~9:40 座長 鈴森 薫

(名古屋市立大学医学部産婦人科)

233. 体外受精反復不成功例に対する免疫療法の有効性について

IVF 大阪クリニック ○杉本 朱実, 山崎 雅友, 西原 卓志
 岡田 英孝, 奥 裕嗣, 中岡 義晴
 福田 愛作, 森本 義晴

河内総合病院 産婦人科 河田 淳
 関西医科大学 産婦人科 神崎 秀陽

234. 遮断抗体活性を指標とした続発性習慣流産症例に対する免疫療法の有効性に関する検討

新潟大学 医学部 産科婦人科学教室 ○高木 偉博, 高桑 好一, 松下 充
 夏目 学浩, 田村 正毅, 田中 憲一

魚沼病院 産婦人科 安達 博

235. 習慣流産患者における夫リンパ球免疫療法前後および分娩後の T cell receptor clonality の変動

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 産婦人科 ○荻谷 卓昭, 林 和彦, 与那嶺京子
 聖マリアンナ医科大学 産婦人科 石塚 文平

236. 習慣流産に対する夫リンパ球免疫療法後の NK 細胞活性と皮内反応の変化率について

日本医科大学 産婦人科 ○金 栄淳, 竹下 俊行, 加藤真紀子
 里見 操緒, 西 弥生, 五十嵐健治
 明楽 重夫, 荒木 勤

妊娠・流産・不育②

[演題 237~241] 9:40~10:30 座長 植木 實

(大阪医科大学産婦人科)

237. 不育症における抗 CL β 2GPI 抗体の陽性率および有効な治療法に関する検討

新潟大学 医学部 産科婦人科学教室 ○田村 正毅, 松下 充, 夏目 学浩
 高木 偉博, 倉林 工, 高桑 好一
 田中 憲一

238. PCR-RFLP 法による原因不明習慣流産症例の HLA Class II 抗原の類似性に関する再検討

新潟大学 医学部 産科婦人科学教室 ○高桑 好一, 松下 充, 高木 偉博
 夏目 学浩, 田村 正毅, 田中 憲一
 魚沼病院 産婦人科 安達 博

239. 不育症例の妊娠予後の指標としての子宮動脈血管抵抗, 凝固マーカーの変化

岡山大学 医学部 産科婦人科 ○中塚 幹也, 鎌田 泰彦, 野口 聡一
 工藤 尚文
 住友別子病院 産婦人科 小西 秀樹
 岡山赤十字病院 産婦人科 羽原 俊宏

240. 体外受精-胚移植治療周期におけるステロイドおよびアスピリン投与の有効性に関する検討

東邦大学 医学部 第1産科婦人科学教室 ○洪井 幸裕, 伊藤嘉奈子, 雀部 豊
 間崎 和夫, 菅 睦雄, 佐々木由香
 西村 崇代, 陣内 彦良, 竹下 直樹
 安部 裕司, 久保 春海
 キネマ ART クリニック 後藤かおり, 田宮 親

241. GnRHa 併用 long-protocol IVF-ET 後の黄体期における血中 E_2 , P_4 値の推移と妊娠成立の相関について

広島大学 医学部 産婦人科 ○香月 孝史, 原 鐵晃, 大濱 紘三

妊娠・流産・不育③

〔演題 241~246〕 10:30~11:20 座長 岩下 光利

(杏林大学医学部産婦人科)

242. 流産および人工妊娠中絶時の絨毛における細胞周期関連蛋白についての免疫組織化学的検討

獨協医科大学 越谷病院 産婦人科 ○星本 和倫, 小峰富美子, 星本 和種
 林 雅敏, 大藏 健義

243. 絨毛細胞接着現象における IGF-I の生理的役割

杏林大学 医学部 産婦人科 ○葉梨 秀樹, 塩川 滋達, 酒井 謙
 鈴木 典子, 岩下 光利, 中村 幸雄

244. 既往流産回数別にみた不育症の治療成績に関する検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○井上 統夫, 池野屋美智子, 石丸 忠之
 田中クリニック 河野 雅洋

245. 体外受精における温経湯の臨床効果の検討

大阪医科大学 産婦人科 ○佐藤 直美, 山下 能毅, 細谷 俊光
 森 久仁子, 後山 尚久, 植木 實

246. 温泉と妊娠, 分娩

岐阜県立下呂温泉病院 産婦人科 ○山際 三郎

着床・子宮内膜

[演題 246~250] 11:20~12:00

座長 石丸 忠之

(長崎大学医学部産婦人科)

247. 子宮内膜間質細胞における interferon- α , - β の vascular endothelial growth factor 産生におよぼす影響

大分医科大学 産科婦人科学教室 ○福田淳一郎, 河野 康志, 西田 正和
 檜原 久司, 宮川 勇生

248. 着床と妊娠継続における子宮内腔プロラクチンの重要性

杏林大学 医学部 産婦人科 ○神野 正雄, 酒井 謙, 渡邊由紀子
 山井 礼子, 小池 麻耶, 岩下 光利
 中村 幸雄
 北里サプライ 井上 保

249. 子宮内膜間質細胞の脱落膜化における c-Src の役割

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 ○清水 亜紀, 丸山 哲夫, 下木 明香
 升田 博隆, 吉村 泰典
 けいゆう病院 山本百合恵
 荘病院 酒井のぞみ

250. マウス着床周辺期子宮における Arylhydrocarbon receptor の発現とダイオキシンの影響に関する検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○北島 道夫, 藤下 晃
 カーンカレク・ネワズ, 増崎 英明
 石丸 忠之

演 講 會
演 講 請 招

會長講演
招請講演

会長講演

Rokitansky 症候群を考える

岐阜大学医学部産婦人科教授

玉 舎 輝 彦

Rokitansky 症候群は 1838 年に Rokitansky が症候群として初めて記載し、その後、Mayer, Kuster, Hauser らが、Muller 管の奇形として膣形成不全を伴い、腎奇形を伴うこともあるが、正常内分泌機能を有すると報告した。

発生率は 4000～5000 の出生女児に 1 例とされ、稀であるが、原発性無月経の第 2 番目に多い原因である。

著者が経験した、主に下部女性生殖器の先天性奇形の内、Rokitansky 症候群は約 72% (52 例) を占めていて、必ずしも専門病院では少ないといえない。

Rokitansky 症候群は 46, XX で、遺伝的背景をさぐっても、原因は明らかにされておらず、以前から指摘されているように、Rokitansky 症候群は家族性に起こりうるが、単純な遺伝型式で見分けられず、多因子の遺伝であるとされている。

さらに Rokitansky 症候群は 2 つの大きな問題、すなわち性交可能 (造膣術) と自分の子の出生 [代理懐胎 (妊娠)] とを有する。

Rokitansky 症候群は子宮・膣の完全～部分発育不全を示し、正常外陰部、卵巣を示す、症候複合体である。通常子宮が欠損すると膣欠損を伴い、これは Muller 管の再管腔形成の早発停止によっている。通常膣は完全に欠損し、子宮は完全から、程度に差があるが、痕跡があり、卵管も完全欠損から正常まで色々と存在している。教科書的な Rokitansky 症候群を示す両側卵巣・卵管・痕跡子宮角を有するものは全体の 67% であった。また卵巣では両側性は 97% で、3% は一側性であり、PCO 症候群 (様) を示すものが、71% を示していた。モザイク型 Turner 症候群 (45, X/46, XX) でも偶発合併症として Rokitansky 症候群を示し性腺形成不全 (卵巣欠如) の報告がある。

性交可能にするには造膣術が必要となり、非観血的、観血的方法があるが、骨盤腹膜を用いた方法を行ってきた。初期には経外陰・経腹法を行い、手術時間は 1 時 54 分 ± 48 分 (50 分～4 時間 6 分)、出血量は 278 ± 268g (50～1200g) であったが (31 例)、後にすべての術式を経外陰式に行ない、手術時間は 58 分 ± 11 分 (40 分～1 時間)、出血量は 50 ± 52g (10～150g) であった (5 例)。後者の欠点は膣長が短い傾向にあるが、性交を行うことによって、十分な膣長に保つことが可能となると思われる。術後結婚した女性は幸に過している。

正常子宮が存在しないので、自分達夫婦の子を作るためには代理懐胎 (代理母、借腹) が必要である。代理懐胎は諸外国でも合法的、倫理的に許可されている国もあるが、日本では未だ結論に至っていないが (厚生科学審議会では禁止している)、代理懐胎による出産は諸外国では古くよりなされている。

1997 年に、米国の妊娠代理懐胎 (代理妊娠) センターとして登録された 53 の IVF プログラム施設で調査された内容から Rokitansky 症候群の 58 人の女性が、34 の生児 (17 女性、17 男性) を得ていて、女児に先天性奇形はみられなく、Rokitansky 症候群は優性遺伝しないとしている。このように Rokitansky 症候群でも、他の子宮摘出後でも代理懐胎の結果は同じであるとされている。

このように、Rokitansky 症候群など子宮のない場合には代理懐胎により子供を得る、すなわち、自分達の子であるが、生みの母ではない、育ての母となることが技術的に、遺伝的にできる。厚生科学審議会の指針にもあるように他人の卵子による自分での妊娠出産を許す生みの母が条件つきで許可される。しかし、これも卵子提供した他人にとっては代理懐胎である。

他人の子の養子、すなわち育ての母が認められてる現状では、Rokitansky 症候群などでの代理懐胎は認められる方向性も社会的合意が得られる状況となった場合、検討も必要となると思われる。

招請講演 1

生殖医学とゲノムインプリンティング

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・人類遺伝研究部門教授
(総合研究大学院大学・生命科学研究科・遺伝学専攻)

佐々木 裕 之

ゲノムインプリンティングは、哺乳類の遺伝子がどちらの親に由来するかを記憶するように、配偶子形成過程で親の性に関する情報を遺伝子に刷り込む現象である。インプリンティングを受ける遺伝子は、この記憶にしたがって、両親に由来する2つの対立遺伝子(アレル)のうち片方のみを発現させる。すなわち、インプリンティングは父親由来と母親由来の遺伝情報の効果を調節している。インプリンティングは真獣類や有袋類などの哺乳類でみられるが、鳥類や単孔類では見つかっていないため、胎生であることとリンクして進化した現象ではないかと考えられる。ヒトやマウスなどのゲノムの中にはインプリンティングを受ける遺伝子が数百個あり、それらは発生、成長、母性行動などに影響を及ぼしている。

ゲノムインプリンティング現象が存在するため、哺乳類の両親由来のゲノムは機能的に等価でない。その最も大きな効果は、哺乳類で単為生殖が妨げられている点に見ることができる。すなわち、父親(精子)由来のゲノムしか持たない雄性発生は完全胞状奇胎に終わり(1977年に梶井らが示した)、また母親(卵)由来のゲノムしかもたない雌性発生の産物は卵巣奇形腫に終わる。また、インプリンティング遺伝子を含む染色体領域が2つとも片親に由来する(ダイソミー)とヒトでもマウスでも様々な異常を呈する。最近、我々が見つけた特異な奇形症候群を呈する14番染色体の父性ダイソミーもその1つである。この疾患では、胸郭や腹壁をふくむ筋骨格系の様々な異常が起こる。

一方で、哺乳動物の胚操作の研究から、様々な場合にインプリンティングの異常が起こることが報告され始めた。例えば、マウスの着床前胚を培養する時、培地の組成によっては一部のインプリンティングを受ける遺伝子の記憶が消去されることが報告された。また、マウス胚性幹(ES)細胞でも、しばしばインプリンティング遺伝子の記憶が乱れていることが報告されている。さらに、体細胞核移植によるクローン動物に異常が多く成功率が低いのは、インプリンティングの異常によるのではないかと指摘もある。

これらの問題点を克服するためには、インプリンティングの分子的なメカニズムを知ることが重要である。インプリンティングにおいて両親由来のアレルを区別する分子的な実体は完全には明らかでないが、DNAのメチル化が関与することは間違いない。実際に、インプリンティングを受ける遺伝子の内部や近傍には両親由来のアレル間でメチル化状態の異なるDNA領域があり、そのようなDNA領域を欠失させたマウスではその遺伝子のインプリンティングが消失する。さらに、いったん確立されたメチル化パターンを娘細胞に伝達する維持メチル化酵素DNMT1を欠損させたマウスでは、ゲノム全体のメチル化レベルの低下が起こるとともに、インプリンティング遺伝子のアレル間の発現の差が消失していた。

最近の様々な研究から、精子や卵のゲノムが担うインプリンティングの記憶もおそらくDNAのメチル化であろうことが示唆されている。我々の研究室では、雌雄の配偶子形成過程で如何にしてメチル化の違いが確立されるのかを研究している。我々は、DNMT3AとDNMT3Bという2つの*de novo*メチル化酵素が、インプリンティング遺伝子のメチル化を獲得するステージの生殖細胞(雄ではプロ精原細胞、雌では成長期の卵)で発現していることを見つけた。現在、生殖細胞特異的にこれらの酵素を欠損したマウスを作成中であり、これにより配偶子のメチル化とインプリンティングの関係が明らかにできるのではないかと期待される。

招請講演 2

ES 細胞の多能性を維持する分子機構

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
多能性幹細胞研究チームチームリーダー

丹 羽 仁 史

ES 細胞 (embryonic stem cells) は初期胚に存在する未分化細胞に由来する多能性幹細胞で、潜在的には受精卵と同様に個体を構成する全ての種類に分化する能力を有する。この能力は、1990 年代にあってはノックアウトマウス作成に威力を発揮してきたが、世紀を越えてからは、再生医学への応用が期待されている。では、ES 細胞の多能性はどのような分子機構によって規定されているのだろうか？ また、ES 細胞は現時点においては、シャーレ内で純化した状態で持続的に自己複製させることが出来る唯一の幹細胞であるが、その自己複製を制御する分子機構は、どのようなものであろうか？ これらの問いに対する答えを、我々がこの数年の研究で得た結果を中心にまとめると、以下のようになる。

まず、サイトカイン LIF (leukemia inhibitory factor) による gp130 受容体を介した STAT3 の活性化は、マウス ES 細胞の未分化状態維持に必要な十分である。しかし、これは血清存在下での観察であり、血清中の成分がマウス ES 細胞の自己複製に及ぼす影響については、今後の検討を必要とする。また、ヒトを含む霊長類 ES 細胞に対する LIF の効果は現時点では明らかでなく、マウス EC 細胞では STAT3 の活性抑制はその自己複製に何ら影響を及ぼさないことから、LIF-STAT3 系の多能性幹細胞の未分化状態維持機構における普遍的意義については慎重に考えるべきであろう。

一方、未分化状態特異的に発現する POU ファミリーの転写因子 Oct-3/4 は、その一定量の発現が未分化状態の維持に必要であり、発現量の増加は原始内胚葉への、減少は栄養外胚葉への分化を誘導する。LIF 存在下でも Oct-3/4 の発現量の変化は分化を誘導する一方、一定量の Oct-3/4 を持続的に発現させても LIF 除去による分化を抑制できないことから、これらは単純なカスケードを形成していないと考えられる。ES 細胞で観察された Oct-3/4 の発現量と分化形質の対応は、マウス初期発生過程でも同様に認められ、一部はヒト胚でも確認されているので、少なくとも LIF-STAT3 系よりは普遍的機能を有するようである。

では、この Oct-3/4 はどのようにして ES 細胞の未分化状態を維持しているのだろうか？ これまでの我々の解析結果は、この転写因子の転写抑制能の重要性を示唆している。即ち、Oct-3/4 は分化の引き金となるような他の転写因子 (Gata-6, Cdx-2) の発現を抑制することにより、細胞が分化に向かうことを阻止しているらしい。ただ、その転写活性化能も未分化状態維持に必須であることから、標的遺伝子の転写活性化によっても未分化状態維持に機能していると考えられ、現在さらに検討を進めている。

招請講演 3

ES 細胞と生殖細胞

三菱化学生命科学研究所主任研究員

野 瀬 俊 明

身体を構成する細胞は、体を維持する体細胞と生命の連続性を担う生殖細胞の細胞系譜に大別され、この2つの細胞系譜は発生の極めて初期に分岐する。多くの動物では受精卵に局在する「生殖質」によって生殖細胞が決定されるのに対して、胎生を獲得した哺乳動物では着床以降の器官形成期に決定がなされる。この点から哺乳類着床期胚を構成するエピブラスト細胞は生殖細胞を含む全ての細胞種に分化し得る全能性を有し、この胚細胞から樹立されるES(胚性幹)細胞は無限増殖能を持つ全能性幹細胞として、近年の再生医学分野の中で最も中心的な位置に置かれる。その理由はES細胞の分化培養から移植医療に必要とされる組織細胞を自在に供給できる可能性にある。さらに体細胞核移植を用いたクローン胚からES細胞を作製することにより、移植免疫がない自己の体細胞から必要な移植細胞を作る可能性も見えてくる。

「では、培養皿の中で、ES細胞を生殖細胞に分化させることは可能なのか？」

この問いに対して既に我々はYESの答えを得ている。先ず、ES細胞と生殖細胞を識別するために、生殖細胞特異的 vasa 遺伝子に GFP や lacZ という可視化レポーターを knock-in したES細胞を作製した。その結果このES細胞を凝集塊培養した場合、数日後にGFP 或いは lacZ 陽性の vasa 発現生殖細胞が微量ながら出現することが観察できた。ES由来 vasa 発現細胞が生殖細胞であることは vasa ばかりでなく他の生殖細胞の分化特異的蛋白質が共発現していること、生殖細胞分化誘導作用を持つトロフォブラスト細胞やBMP産生細胞の共存によって出現増加すること、さらに成体精巣への移植実験によってES由来細胞が精子形成生殖細胞を構成していることから証明される。

一方、in vitro 生殖細胞分化システムは新たに幾つかの課題をクローズアップした。一つは、BMP産生細胞の共存という強い誘導作用を与えた場合であってもES細胞の一部しか生殖細胞に分化しないことである。これはBMP因子以外に生殖細胞分化に関わる要因があり、それは生殖細胞に成る者と成らない者の細胞間相互作用を担う因子であることを示唆する。生殖細胞の分化は単に一つの細胞系譜の決定が問題になるのではなく、次世代に全能性を引き継ぐ細胞(生殖細胞)と全能性を失って機能分業を果たす細胞(体細胞)への分岐を意味する。この選別と分岐に関わる分子基盤を知ることは、全能性の本質を知る有力な突破口となる。もう一つは、ES由来生殖細胞がどこまでの分化を果たすのかという疑問である。BMP産生細胞との共存によって、一部のES細胞は僅か一日足らずで vasa 発現細胞に変化する。これは生体内で生殖腺に定着した生殖細胞段階に匹敵する。この間、in vivo の場合にはゲノムインプリントの消去が起り、生殖腺への移動後は性腺支持細胞から性分化、細胞増殖、減数分裂などの制御を受ける。培養条件で生殖細胞がどこまで正常な発生プログラムを遂行するのかを知ることは、生殖細胞発生と性腺支持細胞との相互関係を知る上で重要な手がかりとなる。

倫理的観点から見た場合、「ES細胞から生殖細胞を作ること」は現時点において必ずしも不妊治療に直結するものではない。むしろ、上記のような基礎的研究成果を通して、今後の生殖医学の発展に寄与することが期待される。

シンポジウム 1～10

シンポジウム1「PCOSと不妊治療のデベイト」

1) オーバービュー

鹿児島大学医学部産婦人科助教授

堂 地 勉

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は無排卵、不妊、肥満、多毛、インスリン抵抗性などを伴う症候群である。不妊症と関連したPCOSの問題点には、1) 排卵誘発に伴う問題点、2) 妊娠成立に伴う問題点、3) PCOSの長期的影響、などがある。

1) 排卵誘発に伴う問題点

PCOSの排卵誘発剤の第一選択はclomiphene(種々の変法を含む)であるが、抵抗を示す事も多い。clomipheneが無効の場合にはゴナドトロピン(Gn)療法が行われるが、Gn療法による排卵誘発は、特にPCOSにおいては、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)などの重大な合併症や多胎妊娠を発生するおそれがある。Gn療法による多胎妊娠(多発排卵)やOHSSはPCOSのGnに対する感受性の亢進などが関与する。しかし、PCOSのOHSSに対する根本的な治療は存在しない。単一排卵(可能な限りの排卵数の減少)させることがOHSS防止につながる。このために、低用量Gn療法、pure FSH療法、GnRHパルス療法、FSH-GnRHパルス療法、外科的には内視鏡下電気焼灼術、レーザー蒸散術、ovarian drilling(Sumioki, 1988)なども試みられている。凍結卵(胚)の非採卵周期での胚移植も試みられている。PCOSにおける高アンドロゲン血症と高インスリン血症の相互の関連性については明確ではない。Rajkhowaら(1994)は高インスリン血症と高アンドロゲン血症はindependentな関係であるとした上で、高インスリン血症は高アンドロゲン血症のbioactivityを上げることにより、PCOSを高アンドロゲン環境に誘導しているとした。PCOS患者に見られる高インスリン血症が高アンドロゲン血症よりも上流に存在する異常である可能性を示唆する。実際、PCOS患者にインスリン抵抗性改善薬を投与して排卵誘発に効果があったとする報告(Vander-molen, 2001; Mitwally, 1999; Hasegawa, 1999; Dunaif, 1996)がある。インスリン抵抗改善薬の臨床研究は緒についたばかりであり、これからの発展が期待できる分野である。ここではこれらの排卵誘発法のメリットとデメリットについて概説する。

2) 妊娠成立に伴う問題点

Gn療法による妊娠ではOHSSは遷延・重症化する。PCOS患者が妊娠すると対照の数倍以上の頻度で妊娠糖尿病(Antilla, 1998; Radon, 1990)や妊娠中毒症(Fridstrom, 1999)に進展する。PCOS患者が中高年以降に対照の数倍以上の頻度で糖尿病や高血圧症に進展しやすいと言う事実(Dahlgren, 1992; Holte, 1996; Graf, 1990)と類似する。肥満が脂肪組織の過剰な蓄積であると定義すれば、その蓄積量の絶対量よりも脂肪蓄積部位の異常(上半身型体脂肪分布)が高脂血症、高血圧症、糖尿病などの内分泌・代謝異常と関連する。PCOS患者では、肥満の有無に関わらず上半身型体脂肪分布を呈する(Douchi, 1995)。上半身型体脂肪分布と関連する内分泌代謝異常の発生はインスリン抵抗性を共通の基盤として発生する事が明らかとなりつつある。PCOS患者に妊娠糖尿病や妊娠中毒症が多いことの一つの根拠となる。

3) PCOSの長期的影響

無治療のPCOSでは子宮内膜癌に進展することが知られている。子宮内膜癌に進展すると妊孕能はかぎりなくゼロに近くなる。同時に、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧症のリスクもあり、未婚であろうと挙児希望がなくとも何らかの治療をすべきである。

シンポジウム 1 「PCOS と不妊治療のデベイト」

2) 未成熟卵採集/in vitro の成熟

吉田レディースクリニック院長

吉 田 仁 秋

多嚢胞性卵巣 (PCO) 症例に卵巣過剰刺激症候群の回避目的に未成熟卵を採取し、体外培養後に妊娠分娩例が報告されるようになった。未成熟卵の採取や成熟培養は未だ完成された方法はなく、妊娠率も通常の IVF と比較して低率である。今回我々は PCO の閉鎖卵胞が正常月経婦人と同様に使用できるかを血中のホルモン動態や実際に未成熟卵を採取し、成熟率・分割率等を対象と比較検討した。

目的：1) PCO 症例群とコントロール群より血中のホルモン動態の基礎的検討 2) 未成熟卵に対する培養液の検討 3) PCO 症例群とコントロール群より未成熟卵の採取及び体外培養後の M-II 期への成熟率、受精率、分割率について検討 4) hCG 投与による卵の成熟および子宮内膜への影響 5) 実際の妊娠率について検討

対象及び方法：2000 年 6 月より 2001 年 12 月まで診断基準を満たした PCO 症例群と正常月経周期のコントロール群 (IVF 反復不成功例) について患者の同意を得て血中 LH, FSH, E2, inhibin A, inhibin B を経日的に測定し、その変化と両群を比較した。未成熟卵の採取方法は卵胞が 7~10mm 程度となった場合に基本的には hCG 10000 単位を投与し、36 時間後に経腔的に Double needle で採取した。採取された未成熟卵は TCM199 の培養液に FSH 75mIU/ml, hCG 10mIU/ml および SSS 添加群と 20% の卵胞液添加群で成熟率、分割率等を比較した。MII 期卵に ICSI を施行し Assisted Hatching (HA) を併用し子宮内膜が 8mm 以上の場合には分割卵を移植し、それ以下の場合には前核にて Vitrification 法により急速凍結とした。黄体期の補充はプロゲデポ 125mg の注射及び座薬 400mg/日を併用した。また凍結の場合にはホルモン補充周期にて分割卵を移植した。

結果：1) PCO 症例の平均採卵数 6.7 個 (148/22) であった。2) LH は PCO 群でやや高い値 (平均 6.7 mIU/ml) の他は FSH も経日的にコントロールと差を認めなかった。E2 は D-3 から D-7 と次第に上昇し採卵の時期に更に上昇し、inhibin A も同様の変化を示した。inhibin B は D-3 より早期に上昇し、これらの変化は正常月経婦人と PCO 症例とでは差がなかった。3) 培養液の検討では卵胞液添加群は 24 及び 48 時間後の成熟率が (64.3%, 78.6%) と SSS 添加群 (41.2%, 58.8%) より高い値を示した。しかしその後の受精率 (84.6% vs 85.7%), 分割率 (90.2% vs 91.7%) に差を認めなかった。4) 未成熟卵の採取ではコントロール群と PCO 症例群とで成熟率、受精率、分割率に有意な差を認めなかった。5) hCG 投与群は受精率 (86.4% vs 95.0%) 分割率 (95.1% vs 90.9%) 等に差を認めなかったが 24 時間の成熟率 (78.0% vs 53.3%) は有意に高かった。また移植時の子宮内膜厚に対する変化は差を認めなかった。6) 移植可能であった PCO 症例の臨床的妊娠率は 18.8% であり現在継続中である。結論：PCO 症例での閉鎖卵胞の使用はホルモン動態的にも実際の成熟率、分割率等の検討からも正常周期群と差を認めず使用可能であることが判明した。今後妊娠率向上のため培養液の開発、安全性の観点から染色体の分析など様々な問題が検討課題とされる。

シンポジウム1「PCOSと不妊治療のデベイト」

3) PCOSの薬物療法不応例の治療—インスリン抵抗性改善薬との併用—

新潟大学医学部附属病院周産母子センター助教授

倉 林 工

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は生殖可能年続女性の6~10%が罹患しており、不妊原因の約40%を占める正エストロゲン性無排卵の主要原因である。排卵障害・無月経以外に、血中LH値の上昇、高アンドロゲン血症、卵巣の多嚢胞性変化、症例より多毛・肥満を特徴とする。PCOSには典型的な肥満例とともに痩せた例も存在し、その病態はかなり多彩である。排卵誘発には伝統的にclomiphene(C剤)が第一選択薬であり、不応例ではgonadotropin(Gn剤)が使われるが、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠の増加が問題である。

最近の研究では、PCOSの成因にインスリン抵抗性—高インスリン血症の関与が明らかとなり、PCOSの新たな理解が深まりつつある。インスリン抵抗性は標的臓器でのインスリンによるグルコースの処理能を低下させ、肥満でも痩せでも起こりうる。高インスリン状態は排卵を抑制する。インスリン抵抗性の評価法としグルコース・クランプ法等が現在最も信頼性の高い方法とされているが、外来検査としては煩雑である。我々は、PCOSでは血中インスリン濃度をインスリン抵抗性の指標にでき、さらに75g-OGTTでの血中インスリン分泌総面積(AUC: area under the curve)がより有用な指標であることを報告した(Murakawa H, et al. J Reprod Med. 1999; 44; 23—27)。また、C剤不応性PCOSでは、C剤反応性PCOSに比べ有意な高テストステロン血症と血中インスリンAUCの増加を認めた。

近年、PCOSの排卵障害に対しインスリン抵抗性改善薬の使用が試みられている。我々は、インスリン抵抗性を示すPCOS 13症例(37周期)に対し、thiazolidinedione系のtroglitazone(T剤)400mgを12週間投与したところ、周期当りの排卵率はT剤投与前のC剤単独34.9%(15/43)に対し、T剤単独42.3%(11/26)、T剤+C剤72.7%(8/11)と増加し、副作用を認めなかった(Hasegawa I, et al. Fertil Steril. 1999; 71: 323—327)。その後、T剤は肝障害の副作用のため発売中止となっている。

現在、PCOSの排卵障害治療のためのインスリン抵抗性改善薬として世界で最も使われているのが、biguanide系のmetformin(M剤)である。M剤単独でも、排卵障害の改善、妊娠率の向上をもたらす可能性があるが、C剤のかわりに第一選択薬となりうるか、大規模な前向き無作為試験が必要である。C剤不応例にM剤を加えると有意に排卵率を高める。我々も、C剤不応例にM剤500mgを加え、M剤単独あるいはC剤との併用での日本人の排卵率を検討中である。PCOSに対するM剤は乳酸アシドーシスや低血糖などの副作用がほとんどない。最近の報告では、PCOSに対するM剤併用療法はGn療法でのOHSSや多胎率を減らし、IVF-ETやICSIでの成熟卵数、受精率、受精卵数の増加をもたらす。さらにPCOSの初期流産率は正常女性の3倍の30~50%であるが、M剤治療で有意に初期流産を減少させるという予備研究がある。このように、PCOSの排卵障害に対するインスリン抵抗性改善薬の有用性を支持する十分なEBMがあり、症例を選択すればこの薬剤がPCOSの排卵誘発の第一選択となる可能性がある。

PCOSは、排卵障害のみでなく、糖尿病、高血圧、高脂血症、心臓病等の代謝異常や子宮体癌等のハイリスク群である。将来的には、PCOS女性の一生の健康に関して、インスリン抵抗性改善薬の長期的な使用も検討されるであろう。

シンポジウム2「倫理問題に関するデベイト」

1) 生存しえない胎児の妊娠中絶

(社) 日本産婦人科医会副会長

新家 薫

近年、超音波検査やMRIなどの画像検査と羊水検査や絨毛検査などにより、胎児診断が比較的早い時期で判るようになってきた。しかし、もしこの胎児が出生しても生命を長く保続することが不可能な疾患である場合、その母親や家族はもちろん医療側も大きな悩みを抱えることになる。

胎児が母体外で生命を保続できない時期は妊娠22週未満と言われている。従って、母体保護法でも人工妊娠中絶が実施できる時期を妊娠22週未満と定めている。また、母体保護法の適応条項には「妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの」とされ、胎児条項はない。そのため胎児に疾患が見つかったとしてもその理由だけでは人工妊娠中絶を実施できない。中絶法のなかで胎児条項が削除されているのは世界的な傾向であり、これは胎児条項を拡大解釈して、人工妊娠中絶を実施することを防ぐ、言い換えれば障害児の差別をなくすことが目的であろう。「産むか、産まないか」は個人の自己決定権であり、基本的人権の範疇に入ると思われる。日本産婦人科医会でもリプロダクティブライツの概念を重視した母体保護法の改定を数年前から提言しているが未だ法の改定は行われていない。

胎児が出生してその生命を長く保続できたと考えられる期間はどの位の期間を言うのか、母親や家族の子どもについての考え方によりかなりの差がある。1年以内でもよいのか、5年生きられればその子は幸福な人生を送ったと考えるのか、たいへん難しい問題である。しかし、この考え方は母親あるいは両親側からのもので、胎児は生まれてきて本当に幸せであったのかは誰にもわからない。医療側の疾患に関する情報提供の仕方でも両親の判断が大きく左右されることも事実である。無脳症、単眼症、肝臓無発生、腎臓無発生など死産あるいは出生時に死亡する疾患や生後数ヶ月から1年以内に死亡すると思われる脳・肝・腎症候群や先天性ネフローゼ、18-トリソミー症候群なども医療側の説明は比較的難しくなく、中絶対象の疾患と考えてよい。胎児の保護より母体を保護する利益が上回ると考えられるからである。しかし、3～4年以内に死亡すると言われる脳スポンジ様変性、14q近位部分トリソミーや13-トリソミー症候群などは家族側の考え方によっては出生を希望する場合も少なくはないと思われる。母親や家族の自己決定権をあまり重要視するとその夫婦の考え方が優先される場合が少なくなく、医療側と意見が異なる場合も生ずる。欧米特にヨーロッパでは先天異常児が多ければそれだけその生育に国費をさかれ国力が弱くなるおそれがあるとの考え方があり、如何に先天異常児を出産しないようにするかということを真剣に議論している。

鈴森らによると妊娠中に胎児異常の告知を受けた母親の心理的状況は、一般的な感情体験[「悲しみ」、
「不安な気持ち」など]と病的な悲嘆反応[「児の空想」、
「告知日を意識する」など]を挙げており、胎児異常に関し「産むか、産まないか」を判断できるような十分な説明とともに中絶を希望した場合には術後の精神的サポート、手術以後の妊娠を回避しないように支援する必要がある。

わが国以外の欧米諸国ですらダウン症でかなりの数の中絶が行われている。胎児に異常があっても漠然と中絶するのではなく、胎児を保護する、言い換えれば先天異常児でも幸せな人生をおくることができる例もあるので、簡単に中絶できないような規制があっても良いと考えている。

シンポジウム2「倫理問題に関するデベイト」

2) 胎児の臓器移植

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科助手

福 寫 教 偉

様々な出生前診断法の発達に伴い、胎児期に将来細胞移植や臓器移植を必要とする疾患、たとえば、赤血球の先天性異常(サラセミア等)、代謝性疾患(糖原病等)、先天性心疾患(左心低形成症候群等: HLHS)など発見されることがある。前者2者に対しては、胎児の肝細胞や骨髄移植を用いた細胞移植が、後者に対しては出生前に登録をしてドナー発生時に帝王切開で出産させ心臓移植が報告されている。胎児期・出生前に移植を行うと、免疫系が未熟なため同種片を受け入れやすいことが実験的にも実証されており、臨床的には移植後の免疫抑制剤の量が少なく済むことが多い。ここでは、出生前に診断された HLHS に対する心臓移植について述べる。

まず心ドナーについてであるが、新生児の臓器移植が開始された当时には新生児の脳死判定基準が定められていなかったため、無脳児からの臓器移植が行われたことがある。しかし、脳死判定基準が検討されるに伴い、無脳児は脳皮質はほとんど欠損しても脳幹は生存しており脳死と判定できないこと、出生後早期に血管病変が各臓器に進行して臓器障害が起こることが知られるようになり、現在では行われなくなった。これまで米国のロマリンド大学を中心に数多くの新生児期・乳幼児期の心臓移植が行われるに至り、ドナーとレシピエントの体重比が3倍位以内であれば安全に心臓移植が行えることがわかって来た。従って、本課題の帝王切開で出生させた新生児の心肺移植も可能になった。従って新生児早期の心臓移植においてもドナーは胎児や新生児ではなく、乳幼児であることが多いのが現状である。新生児期・乳幼児期の脳死の原因は、突然死症候群、窒息、転落などの事故、が多い。突然死症候群の心臓がドナーとして達しているか否かが議論となったことがあるが、現在までのところ他の原因で脳死になったドナーからの移植と差がないことが報告されている。

これまで私の調べた限り、出生前診断で HLHS と診断され、帝王切開後に3例の心臓移植が施行されている。1例は移植後早期に死亡したが、2例は経過良好で、ほとんど拒絶反応を認めていない。このような症例は非常に少数であるので、ここでは新生児期の心臓移植の成績について報告する。新生児期の心臓移植は全世界的には手術手技上の問題などから移植後早期の死亡率が他の年齢より高いとされているが、ロマリンド大学では1年生存率が92%で、Norwood手術より高い生存率を示している。体心室が右室になり、将来的にFontan手術しかないNorwood手術に比較して、心臓移植を行うと循環動態はまったく正常になるので、そのQOLは高い。また新生児期の移植は、他の時期より少ない免疫抑制剤で急性期・慢性期の拒絶反応が予防できることも報告されている。レシピエントより大きな心臓を移植した場合、体に応じて心臓が徐々に小さくなり、体と心臓がマッチすると、心臓が改めて成長する。移植後遠隔期の患者は脳神経学的にも、学力的にも一般の小児と差がない。

以上、まだ症例は少ないが帝王切開後の新生児期心臓移植を通じて、胎児期に移植適応を判定してよいのか、低年齢ドナー・胎児ドナー(細胞移植の場合)の問題、新生児期の移植後の成績について言及する予定である。

シンポジウム2「倫理問題に関するデベイト」

3) 非配偶者間体外受精と代理懐胎—匿名性と出自を知る権利—

慶應義塾大学医学部産婦人科教授

吉 村 泰 典

わが国においては、生殖補助医療について法律による規制はなされていないが、日本産科婦人科学会の会告に準拠し、医師の自主規制の下で、配偶者間および非配偶者間の人工授精や夫婦間の体外受精が限定的に行われてきた。しかし平成10年には、実弟の精子および実妹の卵子を用いた体外受精が行われたことが報告された。さらに平成13年5月には夫婦の受精卵を妻の妹の子宮に移植し、妹は妊娠し無事出産したことが明らかとなった。また精子の売買や代理懐胎の斡旋などの商業主義的行為が、わが国においてもみられるようになってきている。このように、わが国の生殖補助医療をめぐる現状は社会に着実に普及している一方、その急速な進歩によりそれを適正に実施するための整備が不十分であり、発生する様々な問題に対応することができない状況にある。

体外受精技術の臨床応用は、精子だけでなく第三者の卵子や受精卵、あるいは子宮を使って不妊症女性が妊娠することを可能にした。子どもと遺伝的關係があるかどうかは別として妻が出産をし、その時に夫と婚姻關係にあれば少なくともその時点ではこの二者から家族關係は出発する。従って配偶子の提供者が匿名で出産の事実を知ることがないと仮定すれば、通常の出産に近い「配偶子提供」というこの状況は、なによりクライアント夫婦に心情的に受け入れやすい。いずれにしても、配偶子や胚の提供による体外受精においては、新しい医学的・倫理的・法的問題が発生する可能性があると考えられ、慎重な識論が必要である。しかし、卵子をどのようにして得るのかあるいは親子關係の法的な確定など問題が残されているものの、妻自身が出産をする卵子提供はわが国でも今後不妊治療として受け入れ可能となるかもしれない。いずれにしてもこれらの技術の濫用は夫婦や子どもという当事者自身の幸福をも破壊してしまう可能性をもっており、臨床応用するとしても夫婦や子どもの出自を知る権利などを含めた社会的地位を安定なものとする法的裏付けのもとに行うことが最低限必要である。

代理懐胎には二種類が存在する。妻が卵巣と子宮を摘出し、卵子が使用できず、かつ妻が妊娠できない場合に、夫の精子を妻以外の第三者の子宮に人工授精で注入して妻の代わりに妊娠・出産してもらうサロゲートと、夫婦の精子と卵子は使用できるが、子宮摘出により妻が妊娠できない場合に夫の精子と妻の卵子を体外受精して得た胚を妻以外の第三者の子宮に移植して、妻の代わりに妊娠・出産してもらうIVFサロゲートがある。代理懐胎では、生命の危険さえも及ぼす可能性がある妊娠・出産による多大なリスクを代理する第三者に負わせることになる。また代理懐胎を行う人は、自己の胎内で約10ヶ月もの間、子を育むこととなることから、その子との間で通常の母親が持つと同様の母性を育むことが十分考えられる。さらに諸外国でみられるように、代理懐胎を依頼した夫婦と代理懐胎を行った人との間で生まれた子を巡る深刻な争いがおこることも想定される。

生殖といった個人的な問題に国が介入してくるのは不可解であるとの意見もあるが、依頼者夫婦が配偶子の提供や代理懐胎といった医療を受ける際に、子どもの出自を知る権利が試金石となることを理解しておくことが肝要である。匿名性と出自を知る権利は、このような生殖医療が実施されている国々でも結論がでておらず、今後の重要検討課題である。

シンポジウム3 「ARTにおける技術革新と限界(動物からヒトへの提言)」

1) 卵巣組織の凍結保存

京都大学大学院農学研究科生体機構学研究室助手

杉 本 実 紀

卵巣組織の凍結保存は雌性生殖細胞の長期保存法の一つであり、特に発育・成熟過程初期の卵母細胞の保存を目的としている。哺乳動物の雌性生殖細胞は出生前後に卵母細胞となった後は増殖しないので、卵巣への傷害による卵母細胞の減少は不可逆的である。そのため、卵巣への傷害が予測できる場合には組織を保存しておくことがその後の機能回復に有効な手段となりうる。不妊の回避は卵子の保存によっても可能であるが、未成熟個体や、成熟個体でも疾病等のために排卵誘起による卵子の効率的な採取が不可能な場合には未成熟生殖細胞の保存が必要である。また、卵巣はステロイドホルモンを産生する内分泌器官でもあり、卵巣組織の保存は内分泌機能の維持・回復を可能にする点でも有用である。

卵巣内の未発育な卵母細胞が受精可能な成熟卵子まで発育・成熟するためには、卵胞内で卵母細胞を包む顆粒層細胞の支持が必要である。そのため、卵巣組織の保存では少なくとも卵胞の統合性が維持されなければならない。組織・器官の凍結保存においては、保存過程における処理効果の部位間での差異、組織を構成する細胞種間での最適処理条件の差異等のために、成功率は遊離細胞に比べて低い傾向にある。しかし小型の組織等では保存後の機能回復に必要な程度の生存性が維持できる場合がある。卵巣の場合、未発育卵胞を含む皮質組織片の移植等により卵母細胞を発育させられるので、保存対象を比較的小型の組織とすることができる。また、血管形成が生じやすい組織であることも、保存過程での傷害の回復に有利であると考えられる。

これまでに実験動物、家畜、ヒトなどの卵巣組織について凍結保存後の卵胞の生存が報告されており、初期胚の保存法と類似の手法が使用されることが多い。現在、卵巣組織保存の報告は緩慢凍結法によるものが主であり、再現性よく産仔が得られているのはジメチルスルフォキシドを保護物質とした緩慢凍結法である。しかし、緩慢凍結法において高い生存率を維持するためには氷晶形成の盛んな温度帯の冷却を毎分0.3~0.5℃程度の緩速で行う必要があり、長時間の手作業かプログラムフリーザー等の装置を要するので、より簡便な方法が望まれる。細胞用の簡易凍結容器を用いた冷却で従来法と同等な結果が得られたとの報告もあるが、緩慢凍結法に変わる方法としてガラス化法等の急速冷却法も考えられる。我々がマウス胚のガラス化保存液であるVS1に若干の改変を加えたものを使用して幼若ラット卵巣ならびにヤギ卵巣組織片のガラス化冷却保存を試みたところ、部分的ではあるが卵胞の生存が認められた。今後の改良が必要であるが、ガラス化法は特別な装置を必要とせず時間あたりの処理効率も高められることから、様々な状況下での保存を可能にすると考えられる。

これから卵巣組織の凍結保存を実用化するためには、凍結保存法の改良とともに組織採取から保存後の利用までの総合的な最適化が必要である。組織の採取から保存までの維持については、マウス卵巣の室温での保持により卵胞の生存率が著しく低下することが報告されており、成功率に大きく影響すると思われる。また、保存後の利用効率上昇のためには、卵巣移植法の改良が望まれるが、培養による卵子生産も有用である。現時点では発育初期卵胞からの培養が可能な動物種は限られているが、将来的にはより広い範囲で利用できるようになると考えられる。これらの方法の併用や、従来から開発されている成熟卵子の保存法との組み合わせにより、雌性生殖細胞の保存における選択肢の増加や全体的な成功率の向上が可能であろう。

シンポジウム 3「ART における技術革新と限界（動物からヒトへの提言）」

2) 核移植 overgrowth syndrome

東京農業大学応用生物科学部

バイオサイエンス学科教授

河 野 友 宏

1983年に再現性の高いマウス前核置換法が開発されてから、20年が経過しようとしている。核移植研究の当初は、先行していた両生類での研究を追従していたが、成体の細胞核からクローン個体が生産されるに至り、新たな研究領域として大きな注目を集めている。1996年に胚盤由来培養細胞をもちいてクローンヒツジの生産に成功したことが英国エジンバラのグループから報告されて以来、さまざまな組織由来の体細胞をもちいて実験が行われ、ヒツジ、ウシ、ヤギ、マウス、ブタで相次いでクローン動物が誕生している。これらの成果は多くの可能性を提示しているが、解決すべき課題も多い。体細胞を用いて核移植を行った場合、構築された胚のうち30~60%が胚盤胞へ発生するにもかかわらず、産子にまで発生するのはわずか数%に過ぎない。このことは、大多数の胚が何らかの理由で着床の前後に失われていることを意味しているが、その原因については未だに明らかでない。しかも、仮にクローン胚が着床に成功して発生を継続したとしても、誕生前後の時期に斃死したり、著しい形態異常を呈するものも珍しくない。特に、胎盤の異常は程度の差異はあるものの多くのクローン動物に共通して認められる。その一方で最近クローンの生産に成功したブタでは、明確な異常は認められないと言う。また、代表的な実験動物であるラットやウサギの体細胞クローン生産には未だに成功しておらず、クローンに認められる発生異常は、動物種や用いたドナー細胞により大きく異なるらしい。最近の分子生物学的な解析からは、細胞増殖関連のインプリント遺伝子に発現異常が認められているが、その一方で、母方あるいは父方発現のパターンは確実に維持されているという。また、遺伝子発現を制御するDNAのメチル化状況の解析では、必ずしも完全なリプログラミングを生じていないことを示す報告もなされている。ただし、これまでクローン動物の子孫に異常が認められるとの報告はなされていないことから、クローン動物に認められる異常は子孫に遺伝するものではなく、生殖系列を通過することにより修復されるものと考えられる。分化した細胞核(ゲノム)が、核移植操作により未受精卵細胞質に暴露されることにより、全能性や多分化能を再獲得することは明白だが、その機構についてはようやく研究の途についた段階で、今後の包括的な研究の進展が期待される。本シンポジウムでは、クローンマウス中心に例を挙げながら、クローンにおける発生異常について考察する。

シンポジウム3「ARTにおける技術革新と限界（動物からヒトへの提言）」

3) 実験動物の顕微授精と核移植クローン技術

—その比較から何が見えてくるか—

理化学研究所バイオリソースセンター室長

小 倉 淳 郎

顕微授精と核移植クローン技術は、いずれも未受精卵子へ核を移植するという技術的類似点があるため、その比較によって受精や胚発生周辺の生物学的事象の興味深い側面が明らかになってくる。すぐに理解できる大きな相違は染色体の動きである。顕微授精は、たとえ未成熟卵子や精細胞を用いてもそれぞれに由来する母方および父方の半数体染色体セットが胚の染色体を形成するが、核移植クローンはドナー細胞の染色体がそのまま胚の染色体となる。一方、エピジェネティクス(ゲノムの修飾)の観点から見ると、両者の意外な共通点が見えてくる。核移植クローンの成功にはレシピエント卵子内でのドナー細胞ゲノムの初期化が必須だと言われるが、これは本来、配偶子として働いているゲノムを受精卵のゲノムの状態にするための機構である。明らかに転写活性のある(つまり配偶子のゲノム状態にある)円形精子細胞を顕微授精に用いても産子が得られることから、雄性配偶子のゲノムも卵子内で初期化されることがわかる。また、哺乳類の個体発生には刷込み遺伝子と呼ばれる、片親性発現を特徴とする一群の遺伝子が関与するが、この刷込み記憶は核移植クローンをしても乱れないことが明らかにされている。これは、卵子および精子(または精細胞)の刷込み記憶が受精後に卵子、胚、個体を通じて維持されることと理屈が合う(逆に言うと、刷込み記憶が乱れたドナー細胞(マウス ES 細胞に多い)ではその乱れがそのまま胚に伝わることになる)。このような共通点がある顕微授精と核移植クローンであるが、その実際の効率は大きく異なる。マウスを例にすれば、胚移植あたりの出生率は精子や精子細胞を用いた顕微授精で 25~60% に達するのに対し、体細胞核移植クローンでは 1~5% である。この効率の差の原因は、体外操作の技術的影響の要因とゲノム初期化に関わる要因に分けられると思われる。コンスタントにマウス核移植クローンを産出できる実験系においてもこの数パーセントの壁を突破できないことから、後者の要因が大きいことが疑われる。着床前後の大規模な胚死亡、胎盤の過形成、肥満や肺炎などマウス核移植クローン特有の現象の存在もそれを裏付けている。すなわち、本来卵子や精子のゲノムのための初期化機構に体細胞のゲノムを初期化させることには無理があり、非常に高い確率でエラーが生じていると考えられる。一方、顕微授精は体外操作の技術的要因が大きく関与すると思われる。特にそれは、円形精子細胞のように凝集していない核を持つ配偶子を扱う場合に注意が必要であろう。また、マウスの実験系では、精細管内移植や遺伝子治療などさまざまな方法で精子あるいは精細胞を作り出す技術が確立し、実際に顕微授精により産子が得られている。顕微授精技術においては、このように作出した精子あるいは精細胞が、正常な精子とどのように異なるのか詳細な検討が必要であろう。

本講演では、両技術を以上の観点から実際の我々のデータをもとに解説をする。

シンポジウム 4「精子受精能のコントロールバシー」

1) 抗精子抗体は ART の普及で意味をもつか？

兵軍医科大学産科婦人科講師

小 森 慎 二

1. 抗精子抗体について

不妊症の原因としての免疫因子に関しては、抗精子抗体について以前よりの多く報告がある。抗精子抗体による不妊症の原因として、精子の凝集あるいは不動化作用などによる性管通過障害、卵への結合障害、受精障害、胚の発育障害などが考えられている。しかし、抗精子抗体がすべて上記の作用をもっているわけではなく、抗体には多様性がありそれぞれの抗精子抗体により作用が異なると考えられている。これらの抗精子抗体の検出には、精子不動化試験、Immunobeads test, Mixed agglutination reaction (MAR) など様々な方法がある。これらの検出法の中で我々は以前より補体依存性の精子不動化抗体が、不妊症患者に特異的に検出されることを報告してきた。さらにその精子不動化抗体の程度を見るために、抗体価を定量的に測定 (SI50) し、臨床に応用してきた。

2. ART と抗精子抗体

1) 女性が抗精子抗体を保有する場合

女性が抗精子抗体を保有する場合、コンドーム療法や人工授精の治療は必ずしも有効でないので、体外受精が行われてきた。精子不動化抗体保有不妊患者での当科の治療成績についてみると SI50 値が 10 以上の患者 29 例に人工授精を適応してもまったく妊娠がみられなかった (妊娠率 0%) が、27 例に体外受精を適応した場合に 10 例が妊娠にいたった (妊娠率 37.0%)。このことより SI50 値が 10 以上の高値の患者は体外受精の適応であると判断している。精子不動化抗体保有患者では、その卵胞液中に血中と同程度の抗体が存在するため、体外受精を施行する場合は、患者血液の混入を出来るだけ避けたり、卵の洗浄を十分に行ったりして抗体を除去するように注意している。また、抗体価が高値の場合には体外受精によって妊娠した場合にも化学的流産率の高いことが報告されている。一方、同一患者での経時的な抗体価の測定の結果、精子不動化抗体価は変動することが判明している。そこで、頻回に抗体価を測定してその抗体価が低値のときを狙って人工授精や体外受精の治療を試みている。

2) 男性が抗精子抗体を保有する場合

男性が抗精子抗体を保有する場合、射精された精子にはすでに抗体が付着している。この抗体の付着の程度の検出には immunobeads test, MAR が有用と考えられる。男性の抗精子抗体保有患者に対する治療では、精子洗浄法、抗体の酵素処理、ステロイド投与などが従来報告されてきた。しかし、これらの治療法は、精子処理の操作が煩雑なことや薬剤の副作用などの点よりあまり普及しておらず、最近では、体外受精や顕微授精がおこなわれている。体外受精による治療では、抗体付着精子の含有率が 80% 以上の場合に、受精率が低下することが報告されている。そのためこのような患者では、顕微授精の適応となってくる。一方、抗精子抗体陽性患者の顕微授精では受精卵の quality が低下しているとの報告もある。

3. 不妊治療と抗精子抗体

ART が普及した現在もその妊娠成功率は 20% 前後である現状を考えると、個々の原因をひとつひとつ検索して最も有効な不妊治療法を選択することが重要である。ART を含めた不妊治療を進める場合に抗精子抗体を測定することは、その治療法を決定する上で不可欠であると考えられる。しかし、抗精子抗体の測定法、抗精子抗体による不妊機序、抗精子抗体の力価と不妊との関係などの今後解決すべき多くの問題が残っている。これらのことについて文献的考察も含め、抗精子抗体の不妊治療における臨床的意義について報告する。

シンポジウム 4「精子受精能のコントロールバシー」

2) Y 染色体微小欠失と顕微授精

金沢大学大学院医学系研究科泌尿器科講師

高 榮 哲

精子形成遺伝子は Y 染色体長腕上に存在すると信じられている。Y 染色体はヒト染色体全長の約 2% を占め、そのサイズは 50~60Mbp であり、この 95% は対立遺伝子と組み換えのできない非組み換え領域である。この部位には少数ながら遺伝子の存在も確認されているが、決定的な精子形成遺伝子は未だ同定されていない。一方、1992 年 Vollrath らが Y 染色体上のユクロマチン全域にわたる STS(sequence-tagged site)を報告した後、Y 染色体上における物理学的位置が容易に同定できるようになった。これ以降、従来の染色体検査において異常を認めなかった無・乏精子症患者に、高頻度に微小欠失が存在していることが明らかとなった。

1) azoospermia factor (AZF)

Y 染色体上長腕上に精子形成責任領域が存在するという AZF の概念は 1976 年 Tiepolo らにより始まった。さらに、1996 年 Vogt らが精巣組織の表現型と微小欠失の関係を分析した結果、AZFa, b, c の 3 領域に微小欠失が集中していることを見出した。また昨年 Page らのグループは、AZFc 領域の全ゲノム配列を同定し (Nature genetics, vol 29:279, 2001), その特殊性について発表した。すなわち、AZFc は六つの反復配列群とパリンドローム複合体領域をもち、これらの反復配列間の組み換えによって、男性不妊症が惹起されている可能性を示唆した。

2) Y 染色体上の微小欠失の解析

Y 染色体ゲノム上微小欠失の有無を STS-PCR 法により解析した。諸家らの報告によると、Y 染色体上の微小欠失の頻度は 2.8% から 55.5% と幅がある。当施設では従来使用されている約 70 種の STS マーカを用い、無精子症および高度乏精子症患者(精子数 500 万/ml 以下)259 例について検討した。その結果、AZF 領域に何らかの欠失を認めた症例は 12.4% であった。このうち、AZFa 領域の欠失者は 0.4%, AZFb, AZFc 領域欠失者はそれぞれ 6.2%, 7.7% であり、AZFb+c 領域の欠失者は 3.9% であった。前述したように、現在 AZFc 領域には数百 kbp の反復配列が数個ずつモザイク上に存在していることが明らかになっており、STS 分析には馴染まない可能性も示唆されている。

3) 顕微授精

近年の生殖技術の発展はめざましいものがあり、とりわけ不妊治療における卵細胞質内精子注入 (ICSI) 法は不妊カップルに大きな希望を与え、飛躍的な進歩を遂げている。一方、ICSI を必要とするカップルの不妊原因は多くは染色体や遺伝子に起因する可能性が高く、これらの異常が児に継承される可能性も否定できない。平成 12 年 9 月 26 日付け日本不妊学会合告「Y 染色体微小欠失を有する不妊患者に対する顕微授精について」によると、(1) Y 染色体上の微小欠失とその造精機能障害の関連について十分に説明する。(2) このような精子を用いた顕微授精によって成立した妊娠では、出生児が男子の場合、同様の遺伝子異常が伝達される可能性があることを十分に説明する。と明記されたが、Y 染色体の分析解析がほとんど施行されずに ICSI が広く先行しているのが現状である。

文献的には、父親の微小欠失が男児に継承されている例がすでに報告されており、今後顕微授精におけるインフォームドコンセントの重要な要件になる可能性が高い。このような状況下では Y 染色体の微小欠失に対する信頼できるマーカーの確立が当面の課題である。

シンポジウム 4「精子受精能のコントロールバシー」

3) 円形精子細胞の授精法におけるアドバイス

セントマザー産婦人科医院院長

田 中 温

円形精子細胞の授精において、第一に重要な点は卵子に注入しようとする丸い細胞が本当に円形精子細胞であるかということである。円形精子細胞と他の細胞との見分ける上で最も有用な所見は細胞の大きさである。直径がだいたい6~8 μm で赤血球より一回り大きい丸い細胞を円形精子細胞と思っていいと思う。但し、この中にはリンパ球等も含まれる為にこのような体細胞との鑑別が重要となる。円形精子細胞ではやや厚めの核膜が連続して全周性に認められるという点、さらにインジェクションピペットで吸引した際に、もし円形精子細胞であるならば、ピペット内で核と細胞質が簡単に遊離する特徴がある。しかし、一方、リンパ球などの体細胞の場合には、インジェクションピペットの中になかなか吸い込まれず、たとえ、吸い込まれたとしても細胞は壊れず、そのままの形で、出てくるといふ点より、見分けることができる。さらに核膜上にボツンと丸く見える先体小胞という円形精子細胞独自の所見があるかどうかが決め手となる。この所見は、全ての円形精子細胞には認められるわけではないが、この所見が観察できれば円形精子細胞と診断できる。この先体小胞は位相差顕微鏡を用いれば、容易に確認することができる。このような確認方法を繰り返すことによって、倒立顕微鏡下で円形精子細胞を確実に他の丸い細胞と鑑別できるようになる。

次に、その細胞が生存しているか、死んでいるかという見分け方である。目的とする細胞をインジェクションピペットで吸引してみれば、その核が透明感があり、緊満感のあるきれいな円形な核となって遊離した場合には、それは生存していると判断していいと思う。しかし、一方、細胞が死んでいる場合には、核は原型を止めずバラバラになってしまう。この方法を行うことにより、生存性の高い円形精子細胞を見つけることは可能となる。次に、ROSIの臨床成績の低さの原因として、円形精子細胞には卵子活生化学物質が存在するもののその量が不十分か、またその作用が未熟であるのではないかといわれており、この卵子活性化を補助する目的に、電気刺激(0.1mM CaCl_2 と0.05mM MgCl_2 を含んだ295mM マンニトール内に卵子を浸漬し、交流5V/cm 1000Khz 8sec、その後直流1200V/99 μsec 印加する)、物理的刺激、化学的刺激(カルシウムアイオホア、塩化ストロンチウム)を用いて検討してみた。成熟M II期卵子に以上の卵子活性化刺激を与えた後の正常活性化率(1PN, 2PB)は、電気刺激で80% (8/10)、物理的刺激14.3% (2/14)、カルシウムアイオホア30% (3/10)、塩化ストロンチウム0% (0/7)であり、電気刺激がもっとも有効であることが判明した。そこで、電気刺激又は電気刺激を行わずに成熟M II期卵子にROSIを施行した後の受精率、分割率、胚盤胞への発生率はそれぞれ[64.7% (112/173), 74.1% (83/112), 17.9% (20/112)], [47.5% (29/61), 72.4% (21/20), 6.9% (2/29)]で両者間に4~8細胞までの分割速度には大差は認められなかったが、compaction前に電気刺激を施行しなかった胚は、胚発生が停止し、fragmentationとなる傾向が強く、胚盤胞への発生率は非常に低値であった。

円形精子細胞をそのまま注入するROSIと核のみを注入するROSNのいずれが良好な胚発生を誘導するかについては、それぞれ問題点がある。すなわち、ROSNでは初期発生に必要な中心小体が失われてしまう危険性があり、ROSIでは細胞質膜が残存している為、受精障害がおきやすいという点である。この両者の短所の解決策は核と細胞質がばらばらになった状態で注入する方法であろう。

spermiogenesisが開始している症例および開始していない症例における電気刺激後のROSIの受精率、分割率、胚盤胞発生率は[60.4% (61/101), 68.9% (42/61), 11.5% (7/61)], [70.8% (51/72), 80.4% (41/51), 25.5% (13/51)]で後期精子細胞又は精子の存在を認めた症例でのROSIの発生率は明らかに高くなることが認められた。

以上の結果より、ROSIの臨床成績の向上をはかる為には、正確に生存している円形精子細胞を見つける、ROSIの前に電気刺激を行う核と細胞質を遊離し一緒に注入する点が重要である。円形精子細胞が最終発育造精細胞である症例では、後期精子細胞又は精子形成が一部認められる症例に比べ、胚発生能は低下することより、今後は円形精子細胞の精子への体外培養が必要となってくるであろう。

シンポジウム 5「ARTの問題点」

1) 補助ハッチングと非ハッチングによる妊娠

矢野産婦人科院長

矢野 浩 史

assisted hatching (AH: 補助ハッチング) は移植胚の透明帯を小切開する, あるいは小孔を開けるなどの操作を施して胚の hatching を補助し, 着床率を高める技術である. ART の進歩に伴い種々の改良された AH が考案され, また, その適応も変遷している. 今回, AH の方法, 適応および臨床成績などについて報告する.

AH の方法: ①透明帯切開法 (PZD), ②透明帯開孔法 (ZD), ③透明帯非薄法 (ZT), ④透明帯溶解法 (zona free).

AH の適応: ①IVF 反復無効例, ②高齢症例, ③凍結融解胚, ④透明帯肥厚胚, ⑤その他: 子宮内膜の薄い例, FSH 高値例, 発育遅延胚, フラグメント胚など.

当施設における AH: ①広範囲非薄法 (Large-ZT): ZT 原法は酸性タイロイド液をマイクロピペットで吹き付けて透明帯の一部分を非薄する方法であるが, PZD 法や ZD 法に比べて胚が外部環境に直接曝されないため安全性が高い. 演者らは非薄する範囲を透明帯の 1/3 程度に拡大して行っているが, これを広範囲非薄法 (L-ZT) と呼んでいる. IVF 反復無効例に対する移植妊娠率は control 群 13.9% (10/72) に対して AH 群 32.2% (19/59) と高かった. また, 透明帯肥厚胚例に対する移植妊娠率も control 群 7.7% (1/13) に対して AH 群 25.0% (4/16) と高かった. ②全周非薄法 (Whole-ZT): L-ZT 法より高い AH 効果を得るために透明帯全周を溶解して非薄する方法を考案して全周非薄法 (Whole-ZT) とした. 移植日の 6~8 細胞期胚を酸性タイロイド溶液に数秒間浸漬させ, 透明帯外層を溶解した時点で直ちに引き上げ, 洗浄を繰り返して移植に供する. 対象としては 40 才未満で IVF (新鮮胚) 3 回目以上の反復無効例および凍結融解胚移植例 (凍結) である. 移植妊娠率は IVF 3 回目 33.3% (6/18), 4 回目 25.0% (3/12), 5 回目以上 30.0% (6/20) および凍結 35.0% (14/40) であった. IVF 5 回目以上と凍結において良好な成績であった. 本法はマイクロマニピュレーターなどの装置が不要で簡単に行えることから今後 AH の主流となる可能性がある.

妊娠の転帰: 当施設における AH (ZT 法) で妊娠した 85 症例 88 周期について検討した. 単胎出産: 46 例 49 周期 (55.7%), 双胎出産: 7 例 (8.0%), 品胎出産: 2 例 (2.3%), on going: 15 例 (17.0%), 流産: 10 例 (11.4%), IUFD: 1 例 (1.1%; 34 週臍帯巻絡) であった. 生下時体重: 単胎 ($n=49$) 2861 ± 439 g, 双胎 ($n=14$) 2327 ± 271 g, 品胎 ($n=6$) 1561 ± 426 g. 男児: 女児 = 41:28 で男児が多かった. 出生児には奇形など先天性異常を認めたものは無く, 一卵性双胎も今回の多胎 11 例 (on going 双胎 2 例を含む) には認められなかった. ZT 法による AH の安全性は高いことが示唆された. AH は hatching を補助するだけではなく, 着床率ならびに妊娠率を向上させるなんらかの効果が有り, 今後の発展が期待される.

シンポジウム 5「ARTの問題点」

2) 原因不明性不妊—ICSI か非 ICSI か

IVF 大阪クリニック院長

森 本 義 晴

従来、不妊症の中で原因の定かでないものを原因不明性不妊症として分類してきた。また、これらの疾患群を機能性不妊症とも呼ぶ。しかし、この疾患名は甚だ非科学的名称といってもいいほど存在価値に乏しく、分類不能例をゴミ箱に押し込めた感がある。なぜなら、原因不明性不妊症が含む「原因」がその科学技術の進歩の度合いに左右されるからである。即ち、科学の進歩がその範囲を狭めて行くということである。

そこで、今回の研究ではどこまでが原因不明かという点について一応の線を引かざるをえない。ここでは、原因が明らかな不妊症としてまずは、卵管因子では卵管完全閉塞と卵管重度狭窄を挙げる。ついで、男性因子では乏精子症と精子無力症、重度の奇形精子症。そして、腹腔鏡検査以前に診断しうる子宮内膜症、抗精子抗体陽性例、PCOS、子宮筋腫、高プロラクチン血症とする。従って、これらの原因のない不妊症を原因不明性不妊症と定義する。

まず、医療機関を訪れる患者には二通りがある。それは既治療群と未治療群であり、未治療群では不妊原因の特定は進んでないのでこの両群を同一に論じることには問題があるかもしれないが、1998年3月から2002年2月までの間にIVF大阪クリニックを訪れた初診患者5378名の初診段階での不妊原因の割合をみると、重複している原因を含めると排卵障害5.2%、卵管因子10.7%、男性因子20.4%、免疫学的因子0.8%、PCOS7%、子宮内膜症9.1%、子宮筋腫4.8%、高プロラクチン血症1.6%そしてそれに含まれない原因不明性不妊症は39.4%であった。この原因不明性不妊症に含まれる疾患群からその後の検査によってかなりの部分が原因の特定した不妊症へと移行して行く。最初は、古典的手法即ち精子一般検査や卵管造影法などによってかなりのふるいわけが行われるであろうし、さらにもう少し突っ込んだ検査により詳しい部分が明らかになる。

さて、前述した原因不明性不妊症の内、腹腔鏡検査により初期の子宮内膜症やピックアップ障害が明らかになるであろうし、卵管鏡により卵管内膜の異常が、そして子宮鏡により子宮内膜ポリープをはじめとする着床障害因子が判明する。

また、精子精密機能検査により精子機能異常を有するものがわかる。我々は、現在IVF前には一般精液検査に加えて精子尾部膨化試験(HOST)、超生体染色を応用した精子尾部膨化試験(VHOS)、精子遊走試験(SWAT)、Sperm Quality AnalyzerによるSperm Motility Index(SMI)の算出をルーチンに行っている。また、IVF施行時の精液に対してはVHOSとSMIを実施している。これまでに我々は、HOST、VHOS、SWATはそれぞれ受精率と相関関係があることを報告してきた。大まかに見て、我々は、SWATは精子尾部機能をHOST、VHOSは精子頭部機能を現していると理解している。SMIは恐らく精子の統合的な機能を示していると考えられる。

さて、1995年から2002年まででConventional IVFを施行したが受精しなかった症例が179例あった。その内、当院の精液検査正常値に満たなかった症例を除いた、一般精液検査正常例は119例あった。これらは、主として透明帯通過障害または前核形成または融合傷害であろう。これらの症例を事前にいかに予知できるかが原因不明性不妊症にICSIを適応するか否かのキーポイントになるだろう。

シンポジウム5「ARTの問題点」

3) 胚盤胞移植法は自然な進展か

広島 HART クリニック院長

高橋 克彦

胚盤胞移植法 (Blastocyst Transfer, 以下 BT 法) が近年急速に臨床応用されるようになった理由は新しい培養システムにある。動物における胚移植同様に、ヒトにおいても BT 法が生理的に優れているという考えは以前よりあったが、従来の培養法では胚盤胞到達率や胚盤胞の質も悪く、臨床に応用できなかった。その後共培養法による BT 法で高い妊娠率が報告されたが、培養法の煩雑さや異種動物細胞を使用することで、広く臨床応用されるに至らなかった。Gardner 等 (1) によるヒト初期胚の发育環境を考慮した 2 種類の培養システム (Sequential media) 法は従来法の欠点を克服し、臨床成績も満足すべき結果となり、またその簡易さからも BT 法が普及するに至った。

BT 法がヒト ART において従来法 (胚移植日が採卵後 2, 3 日目) に比べて優れている点は

1. 胚移植数を減らすことで妊娠率を下げることなく、多胎妊娠を防ぐことが可能 (1, 2, 3)
2. 良好胚の選別が容易 (1, 4)
3. 胚と子宮内膜が synchronization するのでより生理的である (1)
4. 胚の着床前診断がより正確になる (1, 4)

であるが、BT 法が従来法と比較して妊娠率は本当に高いのかという疑問がある。多くの報告は妊娠率、着床率共に BT 法の方が有意に高いとしているが、変わらないという報告もある (2, 3)。しかしそれ等の報告では従来法で有意に多くの胚を移植しており、妊娠率は変わらないものの多胎率が増加している。ART 反復不成功例にも有効であるとの報告もあり (5, 6)、また胚盤胞凍結法でも高い妊娠率が得られるようになり (7)、胚盤胞まで发育する症例においては BT 法の臨床成績が従来法のそれより優れていることは明らかである。

BT 法の最大の問題点は胚盤胞まで发育しない症例で、胚移植がキャンセルになる率が高くなることである。胚盤胞まで发育しない主な原因は胚の質にあり、胚の質診断にもなる。正常受精で形態学的に良質な胚でも約 1/3 は染色体異常であること、embryonic genome activation が起こるのも 4~8 分割胚の頃であることより、胚盤胞到達率は良好胚でも約 40~50% でしかない。高齢女性、反応不良例などではさらに低くなり、胚移植キャンセルとなる率も高くなる。キャンセルになった症例では、なぜ胚盤胞まで发育しなかったのか、従来法で子宮内に胚移植しても結果は同じであったのか、それともそれ等の胚は子宮内では胚盤胞まで发育可能であったのかの疑問について納得のいく説明が必要となる。従って、胚盤胞培養は簡易になったとはいえ、培養条件が結果に大きく影響することはよく知られているので、ART の経験が乏しい施設が安易に BT 法を行うべきでない。

HART クリニックでは初回 ART は原則従来法で行い、不成功であった症例に BT 法を行い、妊娠率の向上とともに真の不妊症診断を行っている。BT 法も ART の一つの option と考え、症例ごとの適応を考慮して実施することが重要である。

参考文献

1. Gardner DK, et al. Hum Reprod Update. 1997; 3: 367—382
2. Tsirigotis M, et al. Hum Reprod 1998; 13: 3285—3289
3. Bavister BD, et al. Hum Reprod 1997; 12: 1607—1609
4. Menezo Y, et al. Hum Reprod 1998; 13: 2043—2044
5. Cruz JR et al. Fertil Steril 1999; 72: 218—720
6. 向田哲規等, 日産婦誌 1999; 51: 1125—1133
7. Mukaida T, et al. Fertil Steril 2001; 76: 618—620

シンポジウム 6「不妊症と手術—可能性と限界—」

1) 卵管通過障害で形成手術か ART か

慶應義塾大学医学部産婦人科助教授

末 岡 浩

卵管は妊娠を成立させる機能のみを有する臓器である。卵子の採取、受精と1週間にわたる胚の成育環境、卵子・精子の通過、運搬など妊娠成立のために極めて重要な機能をつかさどっている。しかし、この病態の解明と有効な治療法の開発は、卵管の細長く蛇行し、柔軟な内腔構造のために技術的に困難と考えられてきた。そのため、卵管不妊への有効な手法がないまま、体外受精が急速に普及に至った歴史的背景がある。すでに体外受精に要する医療費は、我が国だけでも年間150億円を超えることが推定され、しかも、自費負担であるが、体外受精で妊娠に至らない症例も少なくない。また、体外受精は本来存在する卵管の病態の解明と治療には全く関わらないことも事実である。

近年、卵管性不妊患者に対する新しい低侵襲な治療法として、卵管鏡下卵管形成 (falloposcopic tuboplasty: FT) 法が開発され、高い治療成績を示してきた。FT 法の治療効果を治療後の妊娠性の評価から予後を総括し、本法の卵管通過障害に対する治療法としての意義について検討を加え、卵管不妊への新しい治療指針を提案することを試みることにする。

FT の方法として、カテーテルを子宮頸管から挿入して、子宮卵管口にアプローチする原法の transcervical FT (TCFT) と、カテーテル長10cmを超える遠位部末梢側の病変の治療に対して新たに開発した腹腔鏡的に卵管采から FT を行う transfimbrial FT (TFFT) の2法を用いて治療を実施した。

両側の卵管通過障害に対して実施した FT 治療患者 497 名 922 卵管の治療成績は、卵管別では術中に通過性回復が得られたものが 96.6% で、少なくとも片方の卵管が通過性回復を生じた患者別成績は 97.2% に及んだ。FT 術後1~3ヵ月に子宮卵管造影による判定を行い、不明の時は子宮鏡下選択的卵管通水法を用いて確認した。各々通過性の認めた例は卵管別 86.0%、患者別で 92.5% であった。2年以上経過した時点での妊娠率は、全治療症例のうち 24.5%、FT 成功例のうち 30.3% であった。85 例の妊娠例における術前の HSG 上の病変部位の検討では、ともに間質部である場合が最も多く、ともに峡部である場合がそれに次いだ。間質部病変を少なくともどちらかの卵管に有している例を合計すると、妊娠例で 74.9% に及び、間質部の内腔病変の頻度は高く、本治療にとって有用性の高い適応であることを示した。卵管不妊の原因としてクラミジア感染症が主要な原因となることが指摘されているが、TCFT 症例では 35.8%、TFFT を必要とした遠位部の病変を伴う症例では、42.9% がクラミジア抗体陽性であり、卵管遠位部の病変を有する症例にクラミジア感染症の既往の多い傾向を示した。また、妊娠成績から卵管留水症などの卵管末梢部の病態に対しては卵管の手術的治療による妊娠性の回復が必ずしも高いとは言えないが、貯留液の子宮内への流入を防止し、着床環境を改善するためには手術選択を優先すべきである。

FT は通過性回復に関しては極めて高い成功率を示し、低侵襲であり、しかも健康保険の適用が認められていることから、卵管内腔病変に対する初期治療として、極めて有益な方法であることに異論はない。

しかし、その一方で、妊娠例における治療後期間の分布を検討すると、FT 治療後に妊娠が成立するまでの期間が平均 7.3 ヶ月、妊娠症例のうち治療後1年以内に妊娠が成立した例が占める割合は 86.7% であったことから、1年を超える経過の際には体外受精などの他の治療法の併用または移行を積極的に考えることが有効な選択となりうる。

FT 法は卵管本来の病変に直接アプローチして病変の治療と卵管内腔の観察を可能にした画期的な治療法であり、卵管不妊の治療指針を根本から変化させる治療法である。体外受精に優先または並列して積極的に実施すべき新たな治療法と考えられる。

シンポジウム 6 「不妊症と手術—可能性と限界—」

2) 不妊症診断に内視鏡が常に必要か？

東邦大学医学部第1産科婦人科学講師

森 田 峰 人

不妊原因には卵巣機能異常と共に卵管性不妊が占める割合は多く、近年のクラミジア感染に代表される骨盤内感染症の増加に伴い卵管性不妊の占める割合は増加の傾向にある。したがって、卵管異常による不妊の評価は、不妊の診断・治療において重要な意義をもつ。卵管異常の検査法には、通気・通水法、子宮卵管造影法(HSG)、超音波通水法、腹腔鏡下色素通水法などがある。卵管の疎通性の診断としては、腹腔鏡直視下の通色素検査が最も信頼のおけるものであることに疑いは無く、さらに診断に引き続いて手術が行える利点がある。しかし、腹腔鏡検査は観血的操作を必要とするため決して簡便な検査法とはいえず、外来診療では非観血酌検査法である通気・通水法、HSG、超音波通水法などの持つ診断的意義は大きく、検査結果を的確に評価しその後の治療方針を決定することが非常に重要である。しかしながら、評価判断基準が一定ではなく、特に最も良く用いられるHSGでの卵管周囲癒着や卵管采周囲癒着の診断は非常に困難である。

通常、不妊症の初期診断では、通気・通水法やHSG、超音波通水法が用いられる。通気・通水法は子宮腔内に炭酸ガスや生理的食塩水を注入する方法で、X線撮影装置を必要とせず外来で容易に行える。しかし、本検査法では卵管の閉塞部位、左右差、癒着や走行状態などが判定できない。この欠点を補うために、超音波通水法が開発され種々の報告がなされてきているが、各卵管の疎通性のみに限れば有用と考えられるが、卵管周囲の状況を把握することは困難である。その点、子宮卵管造影検査は、X線撮影装置を必要とし、X線被曝の問題などがあるものの、外来レベルで行える最も情報量の多い検査法であると考えられ、我々はこの検査法での情報を基にその後の治療方針を決定してきた。HSGと腹腔鏡所見の一致率には現在までに多数の報告があり、最終的には卵管周囲の状況の把握を行うための卵管造影の読影が重要とされ、卵管に問題があるとする判断がどの程度の問題であるかを判定することが重要である。

我々は、HSGで卵管性不妊症であると診断された卵管周囲癒着症に対する癒着剥離術：21例、卵管采周囲癒着症に対する卵管采形成術：15例、卵管留水症に対する卵管開口術：43例を行い、1～2年間のフォローアップにより術後妊娠率を検討し、妊娠群と未妊娠群における手術時の卵管所見を米国不妊学会分類で評価した。妊娠率は、癒着剥離術後で47.6%、卵管采形成術後で26.6%、卵管開口術後で30.2%であった。これら79例の124卵管において各卵管の術前のHSGにおける診断と腹腔鏡施行時の所見を比較すると、HSG所見で卵管周囲癒着、卵管閉塞症、卵管留水症と診断された卵管の腹腔鏡所見での一致率は、それぞれ79%、55%、100%であった。また、術前のHSG所見で異常なしと診断されていた24卵管の70%に卵管周囲癒着を認めた。さらに、卵管周囲、卵管采周囲癒着症の妊娠予後と米国不妊学会分類での付属器癒着スコアとの関係において、妊娠群の癒着スコアは未妊娠群に比べて有意に低値であり、卵管周囲癒着症や卵管采周囲癒着症では手術時の卵管所見が、その後の不妊治療方針を決定する重要な因子と考えられる。

本シンポジウムでは、不妊症診断の中でも特に卵管異常の診断に関する腹腔鏡検査の果たす役割を、我々のデータを中心に検討する。

シンポジウム 6「不妊症と手術—可能性と限界—」

3) 不妊症と子宮筋腫核出術

岐阜大学医学部産科婦人科助教授

今井 篤 志

不妊・不育症の原因の一つに子宮筋腫がある。無症候性の子宮筋腫であっても、これが受精・着床を障害する場合あるいは妊娠が成立してもその転帰に影響する場合には、筋腫核出術の適応となる。今回、自験例を中心に不妊と筋腫核出術との関係について再考を試みた。

他の不妊・不育因子を伴わない場合は、筋腫核出術が有効な治療法となる。核出筋腫核の数、大きさや位置に関係なく、妊娠例の大半が術後2年以内に自然妊娠が成立した。術後ARTが必要となる多因子的不妊患者では、核出術により妊孕性は低下することがある。また、核出術後非妊娠歴の長い患者群では約30%に筋腫の再発が認められ、そのほとんどが3個以上を核出した多発筋腫症例であった。

近い将来妊娠の可能性がある患者に子宮筋腫を見つけた場合には、筋腫発育や妊娠・分娩への影響を考慮し、無症候性であっても筋腫核出術が考慮される。我々は、妊娠中に筋層内筋腫核が赤色変性し31週時に核出を施行した例、分娩後弛緩出血のため子宮全摘出術を施行した粘膜下筋腫例などに遭遇した。担子宮筋腫患者に妊娠が成立した場合には妊娠継続・分娩に様々な影響を及ぼす可能性があり、核出術を念頭に置く必要が示唆される。

開腹術に伴う術後癒着や核出部創面の癒着を予防することは妊孕性向上の重要なポイントである。そのための対策として、縫合糸（無傷針付き吸収糸）や癒着防止膜（酸化再生セルロース膜）が改善され、その有効性が広く認められている。我々はさらにフィブリン形成を抑制し癒着を防止するGnRHアナログの術後癒着予防効果を検討した〔子宮筋腫核出術3例、不全中隔子宮形成術1例、チョコレート嚢胞核出術2例、卵巣皮様嚢腫核出術1例〕。術前6～12週および術後4週、点鼻のGnRHアナログを使用した。術後妊娠成立例（3例）は帝王切開時に、卵巣嚢腫核出術（病理診断で扁平上皮癌）ではセカンドルック手術時に、残り3例は術後12～18ヶ月での腹腔鏡で癒着程度を観察した。いずれの症例も、新たな癒着形成は認められなかった。子宮筋腫の核出術に際して、GnRHアナログの術前療法は i) 筋腫核を縮小し手術操作の簡易化, ii) 子宮筋腫に合併していることが多い子宮腺筋症の治療, および iii) 術後癒着の予防という意味から、有用性が高い。

近年、腹腔鏡下核出術の進歩がめざましい。しかし、i) 核出術により妊孕性を向上させるためには、愛護的なマイクロサージャリー的な手技が要求されこと, ii) 分娩に際しては帝王切開術が選択されること、の理由から、我々は現段階では開腹での核出術を行っているが、腹腔鏡下操作との長所短所を比較したい。

シンポジウム7「癌治療における妊孕性維持への工夫」

1) 子宮癌に関して

岐阜大学医学部産婦人科講師

丹 羽 憲 司

女性の結婚、分娩の高齢化もあり、子宮頸癌、子宮体癌の治療においても妊孕性が強く希望されることがある。今回、当教室でのデータを供覧し、妊孕性維持との関連を考察してみた。

I) 子宮頸癌：1) 1994～2001年の間に非妊娠時に上皮内癌以上の子宮頸部病変で妊孕性温存を希望され、温存療法施行した40歳以下の患者は計56例で、上皮内癌37例；Ia1期14例；Ia2期1例；Ib1期3例；IIa期1例であった。細胞診、コルポ診、組織診及び、特に浸潤が疑われる場合にはMRIも施行し、本人、家族に対し十分な説明と同意の上で治療方針を考慮した。基本方針は0～Ia1期に対しては、LEEP式円錐切除術(円切)で、Ia2期以上で脈管侵襲の疑われる場合にはリンパ節郭清術を併用した。上記治療のみでの根治は不可能と考えられたIb1期頸部腺癌1例、IIa期1例では、化学療法(動注、全身)後、円切施行した。治療後妊娠を希望された23例中15例が妊娠し、中絶1例を除き、14例で生児を得た。化療併用2例も5～8年後に分娩された。全例に遠隔転移、死亡例はない。

2) 妊娠中の症例に関しては、当科では進行症例を含めた場合、1) 妊娠を継続するか否か、2) 妊娠中に円切術等を施行するか否かは利点、欠点を説明後、最終的には本人、家族の希望に依っている。基本的にはLEEP式円切のみで、Ib期以上が疑われる場合や頸管短縮等の所見のある場合に頸管縫縮術を併用した。1996～2001年の間に妊娠中に上皮内癌以上の子宮頸部病変で妊孕性温存療法希望16例中、上皮内癌7例；Ia1期3例；Ia2期2例；Ib1期4例で、妊娠中に温存療法施行した患者は14例であった。IUFD、その後中絶された患者以外の14例で生児を得た。分娩後、根治術希望されたのは5例でリンパ節転移はIa2期1例とIb期1例に認められた。明細胞癌、腺扁平上皮癌等に対し、術後全身化療した。妊娠26週で発見された腺癌Ib期1例は円切不能で30週で帝切後、根治術施行し、全身化療も併用したが、全身転移のため死亡した。この1例以外の遠隔転移、局所再発、死亡例はない。

3) HPV感染は子宮頸部病変発生と密接に関連しているとされる。当科では頸部温存療法施行後も細胞診、コルポ診、HPV検査などで定期的にfollow-upしているが、病変完全治癒後のHPV持続陽性例が約30%に認められた。この内、希望者に対して、抗ウイルス剤ヴィダラビン、或いは、代謝拮抗剤5-FUの局所投与を試みた。ヴィダラビンで1/10、5-FUで2/5例で有効例を認めた。

II) 子宮体癌：当科で1990～2001年の間に、40歳以下の子宮内膜癌は16例で、ヒステロスコープ、MRI等でIA期が示唆された11症例に対し、十分な説明と同意の上で、月1回の静脈麻酔下全面搔爬とMPA400～600mg/日併用療法を6～10ヶ月間施行した。他5例は明らかな浸潤癌で根治術施行した。温存療法施行全11例は萎縮状内膜となり、病理的に寛解と考えられた。全例MPA投与終了後、2～3ヶ月以内に正常月経周期が回復した。既婚9例中6例が妊娠し、分娩に至った例が4例、初期流産1例、現在妊娠中1例である。分娩後症例も含めて異型内膜増殖症以上の内膜病変の再燃を認めたのは8例で4例は根治術、3例は初回治療と同様の温存療法、1例は再燃時1B期が示唆されたが妊孕性維持の希望強く、全身化学療法との併用による温存療法を施行した(その後、妊娠・分娩)。温存療法施行も定期的に細胞診等でfollow-upしているが、全11例で平均44.8(4～126)ヶ月の観察期間で遠隔転移、死亡例はない。

子宮頸癌、体癌ともに温存療法施行にあたっては、適切な病理、画像診断に基づき、本人、家族との十分な説明と同意の上で治療方針を考慮すべきであり、完全治癒後の病変の再発、再燃も多く、その後の定期的なfollow-upも非常に重要と考えられた。

シンポジウム7「癌治療における妊孕性維持への工夫」

2) 卵巣温存

癌研究会附属病院婦人科医長

清水 敬 生

卵巣癌の発生頻度は米国では横ばい、欧州では減少している国もある。一方、日本に於いては、出産の減少、子宮内膜症の増加、ピルの使用頻度が低いこと等の諸因子の背景のもとに、卵巣癌の発生頻度は増加し続けている。患者数の増加に伴い、40歳前後以下の妊孕性温存の対象となり得る卵巣癌患者の数も増加している。そもそも、卵巣癌に対する手術術式は、I-IV期の何れの進行期においても確立されていない。従って、例外的手術である妊孕性温存術式の取り扱いに関するガイドラインも確立されていない。当院では40歳以下の患者に対しても基本術式を原則としてきた。妊孕性温存は本人の希望、およびこれに対する家族を含めたkey personの同意の上、例外的に少数例行われてきた。本学会では、当科に於ける基本術式（子宮全摘＋両側付属器摘出＋大網切除±骨盤－傍大動脈リンパ節廓清）を受けたT1（TNM分類）症例の臨床病理学的解析を行い、妊孕性温存に関する問題点、および実施に際して有用な指標の有無を探索した。

1) 対象と方法：1980—1998年に当科で初回手術を受けたT1症例211例を対象とした。組織学的診断はWHOの基準に、分化度診断はSilberberg SGと著者らが開発したシステムに従った。統計学的検討はJMPver3.1により施行。

2) 成績：T1の211例中、31例（15%）が40歳未満であった。T1亜分類では、T1a:22例、T1b:1例、T1c:8例。系統的リンパ節廓清を受けた142例のリンパ節転移陽性率は、T1a:6/72（8%）、T1b:5/9（56%）、T1c:14/61（23%）であった。Apparent T1aで、永久標本の病理診断により対側の卵巣に転移が検出された症例（occult bilaterality）の頻度は、6.1%（8/128: micro-metastasis/apparent T1a）であった。年齢は44～59歳、腫瘍径は8～17cmで特徴無し。組織型は漿液性3例、明細胞4例、移行上皮1例。分化度はGrade（G）1:0例、G2:2例、G3:6例であった。分化度は構造異型、核異型、核分裂数の3つの因子により構成される。Occult bilaterality 8症例の構造異型は、全例solid patternが優勢、核異型はmildが1例も認められなかった。また8例中7例にリンパ節転移が認められた。Occult bilateralityの危険因子検索目的で、妊孕性温存の適応外と考えられるT1c症例でも同様に検討した。Occult bilateralityは25.9%（21/81）であった。年齢は28～68歳（中央値：50歳）。組織型は、明細胞9例、漿液性7例、粘液性3例、移行上皮1例、類内膜1例であった。分化度はG1:1例、G2:13例、G3:7例。構造異型では、glandular:0、papillary:15例、solid:6例であった。核異型：mild:1例、moderate:7例、marked:13例であった。核分裂数は、MF/10HPF:0～9:7例、10～24:7例、25以上:7例であった。

3) 結論：Occult bilateralityの症例ではリンパ節転移が高頻度であり、occult bilateralityはリンパ行性と推定される。今回の研究結果より、分化度がoccult bilateralityの危険因子の一つと考えられた。妊孕性温存術施行の是非は術中の迅速標本で可能であることが望ましい。迅速標本での分化度診断は困難かも知れないが、構造異型は判定可能である。本研究で、T1cまで含めて検討しても、glandular patternでのoccult bilateralityは皆無であった。わずか211症例の検討により結論づけることには慎重であるべきかもしれないが、実地臨床に於いて有用と考えられ、この点について追跡調査する価値があると考えられる。

シンポジウム7「癌治療における妊孕性維持への工夫」

3) がん治療に伴う精巣機能保護について

大阪大学医学系研究科器官制御外科学

(泌尿器科) 講師

松 宮 清 美

近年、がん治療成績の向上には目を見張るものがある。集学的治療法の導入に伴い、治療法に抗癌剤化学療法や、放射線療法が組み込まれることも多い。この結果、生命予後の改善が図られてきており、その後の生活の質（QOL）についても関心が増大してきている。性腺が抗癌剤化学療法、放射線療法の副作用の標的臓器であることは周知のことであり、治療後の妊孕性の障害程度と回復について多くの報告が見られる。ここでは、現在利用可能な精子凍結保存法について米国施設との比較を行い、本邦における問題点を考察し、今後の方向性として、男性ホルモン抑制療法と精細胞幹細胞凍結保存法について述べたい。

治療後の妊孕性の維持、保護ということでは、思春期以降の症例では精子の凍結保存がもつとも簡便でよく用いられるが、本邦においてはまだ一般化しているとはいいがたい。理由として考えられることは、患者自身は治療のみが当面の目標であり、それ以降の問題には注目されないことがある。また、治療者側にも精巣機能温存という意識がやや乏しいことも否めない。したがって、精子凍結保存をするためには、悪性腫瘍に対する治療計画を立案する段階で治療者側から精子凍結保存について患者説明を行い、治療計画に組み込むことが必要である。ただ、精子凍結保存は管理に極めて手間がかかり、本邦ではbankと言えるような組織はほとんどない。ホームページ検索では茨城県の一施設のみがヒットするが、それ以外では不妊クリニックで個別に行われているのが現状である。当科においては、近隣の不妊クリニックに凍結保存を依頼している。現在まで47例の保存を行っているが、その後体外受精などの不妊治療を行ったのはわずかに3例である。米国で精子凍結保存を数多く手がけている、クリーブランドクリニック（CCF）の泌尿器科においても精子凍結保存はするものの、その後の不妊治療を断念する症例が多いことが問題になっているが、これは大阪地区においても顕著である。CCFの経験と比較し、費用を含めて本邦における問題点を考察する。

精子凍結保存以外では、男性ホルモン抑制療法についての研究がなされている。放射線性障害や化学療法剤の障害に対して、男性ホルモン抑制療法は動物実験で有効性が示されるものの、臨床応用にはいまだ成功していない。しかし、ARTを必要とする精子保存ではなく、射出精子を期待でき自然妊娠の可能性もある精巣機能温存という観点からは今後の研究が待たれる。精子凍結保存法や男性ホルモン抑制療法は思春期以降の精子形成を認める症例には適応があるが、思春期以前の症例、特に小児科領域で扱う悪性疾患症例については、現在のところ確立した手法はない。今後の方向性として、精細胞幹細胞の分離採取、保存、(体外培養による増殖)、治療後の精巣内移植についての試みが報告されている。幹細胞の選別法、幹細胞の体外培養法の確立など、詰めるべき点は残っているものの、動物実験の段階では現実には可能である。精巣機能保存法として実用化されれば射出精子を期待できることから、思春期以前のみならず思春期以降の症例に対しても、精子凍結保存法よりは有用となりえる。凍結保存精子を用いる場合には補助生殖技術が必要であるが、幹細胞移植が可能になれば射出精子を用いた自然妊娠の可能性も期待できると予想される。

以上、現在実用化されている、精子凍結保存法について考察し、将来的な精巣機能温存方法を紹介する。

シンポジウム 8 「不妊症における漢方—基礎と臨床」

1) 視床下部・下垂体・卵巢系異常

大阪医科大学産婦人科助教授

後 山 尚 久

不妊症の臨床においては、古くから漢方薬がその治療に用いられてきた。金匱要路にある温経湯の条文には「婦人少腹寒工，久シク胎ヲ受ケザルヲ主ル，兼ネテ崩中去血，或ハ月水来ルコト過多，及ビ期ニ至ルモ来タラザルヲ取ル」という記載があり，不妊治療薬あるいは月経の調整薬として 2000 年以上も前から使われていたことがわかる。温経湯の内分泌系（視床下部・下垂体・卵巢系）での作用機序の解明は最近急速に進展し，ほかの漢方薬の追随を許さない勢いがある。

ヒトにおけるわれわれの最近の研究において以下の事実が判明した。

1) 第 1 度および第 2 度無月経例に温経湯を投与すると下垂体性ゴナドトロピンの基礎分泌濃度の増加 (FSH 改善率：67.6% および 86.7%，LH 改善率：54.1% および 73.3%)，律動性分泌パターンの頻度および振幅の改善，エストラジオール濃度の増加が観察され，62.2% および 26.6% に治療 8 週間以内に排卵が認められた。体重減少性無月経においても，温経湯は下垂体性ゴナドトロピンの律動性分泌パターンの改善，プロラクチン濃度の正常化，エストラジオール産生分泌の刺激作用を示した。温経湯は下垂体の GnRH に対する感受性を高め，律動性分泌を改善することにより卵巢へのホルモン刺激を正常化させ，フィードバック機構が回復することにより排卵周期が確立すると考えられる。

2) 排卵性月経周期異常のうち黄体機能不全症では，温経湯は卵胞期の LH 分泌をやや抑制しながら律動性分泌パターンを改善（硬度：1.35 倍，振幅：1.40 倍）し，黄体期の 43% の延長と黄体期中期プロゲステロン濃度の 66.7% の増加をもたらした，これに対し当帰芍薬散では LH 分泌を促進し，温経湯とほぼ同等の黄体機能改善効果をもたらした。

3) 多嚢胞卵巢症候群 (PCOS) を含む高 LH 血症性排卵障害例は治療に苦慮するが，この病態に関して温経湯が有用であることがわかった。温経湯の 8 週間投与により非 PCOS では 51.2%，PCOS では 38.8% の血中 LH 濃度の低下が得られ，卵胞期律動性分泌パターンにおいて LH 振幅は変化がなかったが，頻度が 42.3% 増加した ($P<0.05$)。温経湯治療のみで 52.7% が排卵に至り，挙児希望例の 25% が妊娠に至った。このことから高 LH 血症性排卵障害例では LH 分泌機能を抑制する温経湯の作用が，卵胞成熟，排卵機構の正常化につながるものと思われる。

4) 温経湯の「証」である「裏寒虚証，下焦虚寒，血虚，瘀血」とそれ以外の症例で内分泌値の変動を比較したが有意差はなかった。特に PCOS においては随証療法により改善がみられなかった症例において温経湯を投与すると 8 週間で血中 LH 濃度が有意に低下することがわかった。このことは温経湯の作用機序は東洋医学的弁証作業により影響されないことを示している。

以上より，視床下部・下垂体・卵巢系の機能異常による排卵障害あるいは不妊症において，温経湯はその障害部位に作用し，生理的調節機構を促進，抑制の両方向から修復することにより病態を改善することが判明した。今後，内分泌性，機能性不妊症の薬物治療において漢方薬は広く臨床応用できると思われる。

シンポジウム 8 「不妊症における漢方—基礎と臨床」

2) 不育症

秋田大学医学部産婦人科助教授

太 田 博 孝

不育症の原因は多岐に亘る。本症の原因疾患の中には、西洋医学的治療によって必ずしも満足する成績を得られない例が存在する。漢方療法は、古来より不育症に対する基本的な薬物療法として重用されてきた。近年、漢方薬に関する基礎的データの蓄積により、漢方療法は不育症において次第にその適応範囲を広げ、EBMに基づいた医療が展開できるようになってきた。漢方療法の効果が期待できる疾患として、自己免疫異常（自己抗体陽性例）、内分泌機能異常並びに子宮因子（奇形、筋腫）、があげられる。こうした不育症に応用される漢方薬には、柴苓湯、芍薬甘草湯、温経湯、当帰芍薬散、当帰四逆加呉茱萸生姜湯などがある。

各漢方薬は、それぞれ特徴的な薬理作用を示すことが知られている。柴苓湯には免疫調節作用が、当帰芍薬散は卵巣ホルモン分泌促進作用、平滑筋弛緩作用やNOやスーパーオキシドなどのフリーラジカル消去作用を持つことがすでに報告されている。さらに芍薬甘草湯にはアンドロゲン低下作用がある。

秋田大学産婦人科不育症外来で治療を受けた54例（60周期）の内訳は、反復流産が33例、3回流産15例、4回以上の例が6例であり、半数以上の夫婦は2回流産の時点で外来を受診していた。不育症の原因としては、高アンドロゲン血症が最も多く63%、次に抗核抗体陽性などの自己免疫異常54%、さらに同種免疫異常例52%、黄体機能不全症などの卵巣機能異常30%の順であった。高アンドロゲン血症の内訳は、高DHEA-S 70%、高アンドロステンディオン26%、そして高テストステロン21%の順であった。陽性自己抗体の種類は、抗核抗体が62%と最も多く、次にカルジオリピンIgM抗体31%、ssDNA IgG抗体21%、カルジオリピンIgG抗体14%の順であった。

治療成績は、55例（60周期）中既分娩37例、流産11例及び治療中が12例で、生児獲得率は67%であった。妊娠周期の治療内容としては、漢方薬服用周期が24例と最も多く、その内訳は柴苓湯15例、芍薬甘草湯8例などであった。次に副腎皮質ホルモン投与例19例、免疫療法14例の順であった。流産に終わった例や未だ治療中で非妊娠例の原因は、高アンドロゲン血症が59%と最も多く、またBMI $\geq$ 26以上や35歳以上の例が目立った。治療困難な不育症として、免疫療法無効例、自己免疫異常と同種免疫異常合併例、自己抗体値強陽性例、高度の高アンドロゲン血症例や子宮腺筋症、などがあげられた。

本講演では以上の治療成績を基に、不育症に対する漢方療法の現況と漢方薬の奏功機序について考察する。

シンポジウム 8 「不妊症における漢方—基礎と臨床」

3) 乏精子症

富山医科薬科大学医学部泌尿器科助教授

古 谷 雄 三

男性本妊症のなかで病因が不明である特発性男性不妊症には薬物治療が主体となる。そのうち非内分泌療法の一つとして近年漢方薬が用いられ、一定の効果をあげている。漢方薬は種々の成分よりなりその薬理作用も多様であり、様々な原因を有すると思われる特発性男性不妊症の治療薬として assisted reproductive technology 時代においてもその効果が期待される。和漢診療における治療は、患者の現している症状や所見を和漢診療学的な方法で評価し、統合して得られた診断名である「証」を決定し、証にあわせた薬剤を選択する。しかしながら「造精機能の低下」という西洋医学的病態を指標に漢方薬が処方されているのが現状である。また漢方薬が男性不妊に対しなぜ効果があるのかを示した報告はほとんどない。当科では特発性男性不妊症に対し補中益気湯を使用し一定の効果をあげている(西日泌尿, 63, 241, 2001)。しかしながら本来補中益気湯は脈力、腹方の弱い虚証に対して効果があるとされている。そこで実証、虚証による精液所見の改善度の違いや精漿中のサイトカイン濃度など治療前後の変化を検討したので報告する。

精子濃度 2000 万/ml 以下あるいは精子運動率 50% 以下を示す 55 例の特発性男性不妊症に対しツムラ補中益気湯を 1 日 7.5g, 3 ヶ月投与し、その前後において一般精液検査および精液自動分析装置セルソフトシリーズ 3000 による検査を施行した。同時に投与前に問診表により簡便に実虚スコアを算出し、49 点以下を虚証、50~59 点を虚実中間証、60 点以上を実証に分類した。投与前後で精漿を保存し得た 22 例で ELISA 法により soluble Fas, interleukin (IL)-6, IL-8 濃度を測定した。

治療前の実虚スコアは虚証 11 例、虚実中間証 19 例、実証 25 例であり、虚証例は少なかった。精子濃度はすべての証で増加したが、どれも有意な増加ではなかった。精子運動率も上昇したが、虚証例のみで統計学的に有意な上昇を認めた。精液自動分析装置による velocity などのパラメーターはいずれも変化を認めなかった。精漿中 soluble Fas は補中益気湯投与により $78 \pm 11.8 \text{ ng/ml}$ から 96 ± 13.8 に有意に上昇した($p=0.021$, paired t-test)。IL-8 濃度も $1201 \pm 675 \text{ pg/ml}$ から 1476 ± 887 と上昇した($p=0.091$)。IL-6 濃度に変動はみられなかった。しかし実証、虚証による上昇の差、精液所見改善と soluble Fas, IL-8 の変化に差は見いだせなかった。精漿中 soluble Fas, IL-8 の補中益気湯投与後の増加の原因は免疫系の関与などが示唆されるが、詳細は今後の検討を待ちたい。上記の結果も踏まえて当科では現在、特発性男性不妊症に対する漢方薬投与は原則として証に応じた処方を行っている。

以上より適切に和漢診療学的な証を判定し、漢方薬を選択することの妥当性を述べた。より簡便で客観性のある判定方法の確立が望まれる。また補中益気湯が精子運動率を改善させる原因のひとつとして精漿中のサイトカイン量の変化が推察された。

シンポジウム 9 「難治性不妊症の対策」

1) ART の卵巣 poor responder

済生会下関総合病院産婦人科部長

高 崎 彰 久

近年の目覚ましい生殖補助技術 (ART) の進歩にもかかわらず依然として不妊治療の現場に取り残された課題 (難治性不妊) は, quality の高い卵胞, 卵, および受精卵が十分に得られない症例いわゆる poor responder と, 着床不全の問題である. 本講演では, 前者に対する我々の試みを紹介する.

Poor responder は病態の解明が充分でない上, 原因が多岐に渡っている場合が多く, その治療法はいまだ確立していない. 卵胞の発育は, 種々のサイトカインや成長因子等の卵巣内局所因子が重要な役割を演じるゴナドトロピン非依存性発育の時期を経て, これらの局所因子の影響の下, ゴナドトロピン依存性となり, 排卵前卵胞にまで成熟する. これら局所因子のなかで, 基礎的にも研究がなされ臨床応用されているものに成長ホルモン (GH) や Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) がある. 我々は, poor responder に対して成長ホルモン分泌刺激試験を行い, これらの症例を GH 分泌不全例と GH 分泌正常例に分類した. GH 分泌不全例に対しては GH (1.33mg/day, 隔日 4 回) 併用過排卵刺激を行い, GH 分泌正常例に対しては M-CSF (800 万単位/day, 隔日 4 回) 併用過排卵刺激を行った. また, GH 併用療法を行ったにもかかわらず効果が認められなかった症例に対しては GH と M-CSF 両者を併用投与して過排卵刺激を行った. その結果, 約 50% の症例で発育卵胞数の増加や受精卵数の増加を認め, GH 併用療法で約 50%, M-CSF 併用療法で 20%, GH+M-CSF 併用療法で 17% に妊娠が得られた. また, M-CSF 投与で効果を認めた症例では, 効果を認めなかった症例に比較して治療前の血中 M-CSF 濃度は低値を示していた.

一方, hCG 投与により卵胞内では活性酸素を始めとする種々のフリーラジカルが発生することが知られている. これらは, 卵や顆粒膜細胞に対して細胞障害性に働くが, 卵胞内には SOD やメラトニンといったラジカルスカベンジャー系が存在している. メラトニンはグルタチオンの 2 倍の活性を有する強力なスカベンジャーであり, 卵胞内には血中以上の高濃度のメラトニンが存在している. 我々はこの系に注目して, 採卵時の卵胞液中メラトニン濃度および酸化ストレスの指標として過酸化リン脂質 (LPO) 濃度を測定した. その結果メラトニンや LPO が卵の質に関与している可能性が示唆された. そこで poor responder や採卵率, 受精率の低い症例に対し, メラトニンの内服投与 (3mg/day, 治療前周期の月経 5 日目から採卵前日まで) を試みた. その結果卵胞液中のメラトニン濃度は増加し, LPO 濃度は減少した. また, 採卵率に差は認められなかったものの, 変性卵採取率 (変性卵/採取卵数) が減少し, 受精率が増加し, 妊娠例も認められた.

以上, 我々の最近の poor responder に対する試みとその臨床成績を呈示するが, 有効な決定的治療法が見つかったわけではないが, 種々の原因を検討し, 可能性のある治療方法を試みることで poor responder の中にも良好な結果を得られるようになるものが存在すると思われた.

シンポジウム 9 「難治性不妊症の対策」

2) 原因不明の不妊症の漢方の有用性

医療法人假野クリニック院長

假 野 隆 司

【研究目的】 西洋医学的治療を漢方療法に変更して妊娠が成立する症例をよく経験する。今回は漢方方剤はクロミフェンと同じ卵巢機能賦活薬との認識の基に原因不明不妊症と診断され、当初、西洋医学的治療を受け、その後随証漢方単独療法に変更して妊娠が成立、生児を獲得した症例を解析し、漢方方剤の優位性と西洋医学的治療の問題点を臨床的に検討した。

【対象と方法】 基礎体温二相性、子宮卵管造影（HSG）正常、精子所見正常をもって原因不明不妊症と診断され、我々の施設に転院して漢方単独療法にて妊娠が成立、生児を獲得した 80 例を対象とした。「証」は、八綱・気・血・水弁証法で診断した。まず妊娠前後の治療内容から漢方方剤の有効性と優位性を考察した。次に周期毎に変化する因子を考慮して不妊の原因が説明できない周期が最低一周期認められ、前医での HSG が水溶性造影剤で行われた場合は油溶性造影を行い、卵管采部癒着が認められた症例には通水治療を行った。二周期以上に認められた症例は各種不育症検査を行い、自己免疫異常と診断された症例は柴苓湯療法を同種免疫異常の症例には夫リンパ球移植を行った。

【結果】 治療期間は平均 8.5 ヶ月であり、6 ヶ月以内に妊娠した症例は 73.8% であった。長期間の症例は不育症因子が絡んだ症例が多い。転院前の治療内容はクロミフェン 55.5%、プロモクリプチン・テルグリド 15.8%、AIH 14.3%、IVF 3.8%、なし 12.5% であった。妊娠周期に行った治療は漢方単独が 76.6% であった。

処方方剤は加味逍遙散が 71.4% と過半数を占め、次いで当帰芍薬散 15.1%、桂枝茯苓丸 15.8% であった。虚証の症例では健胃方剤併用例が多かった。有効機序を知るために卵巢機能不全不妊症例で投与前後の卵巢機能とその関連因子を検討したところ、当帰芍薬散、加味逍遙散は卵胞経、estradiol 値、progesterone 値だけでなく、クロミフェンと異なり子宮内膜厚、頸管粘液量を有意に増大、増加、増量した。また当帰芍薬散は投与前プロラクチン 15ng/ml 以上の異常高値を有意に低下させた。

【結論】 ①原因不明不妊症の診断は周期毎に変化する因子を考慮しなければならない。②適応を無視したクロミフェン、テルグリド、AIH、IVF 療法（特にクロミフェン-AIH 療法）は自然の妊孕性を低下させる可能性がある。③クロミフェンの妊娠率が低い原因は頸管粘液減少作用、子宮内膜菲薄化作用にあり、漫然とした長期投与は医原性不妊症を惹起する。④Huhner-test 良好の症例は AIH の適応ではない。⑤漢方療法の有効機序は頸管粘液を減少、子宮内膜を菲薄化させることなく果たされる卵胞黄体機能賦活作用にある。⑥漢方療法は随証療法によらなければならない。⑦随証当帰芍薬散療法には異常プロラクチン低下作用がある。⑧随証漢方単独療法は卵巢機能不全不妊症のファーストチョイスである。⑨水溶性造影剤で異常所見がなく治療経過が長い症例には油溶性造影剤による HSG を行うべきである。⑩1 年以上妊娠が成立しなかった症例は各種不育症因子の検査が必要である。

シンポジウム 9 「難治性不妊症の対策」

3) 抗リン脂質抗体（自己抗体）症候群の 不育症でアスピリン療法無効例

東海大学医学部母子生育学系産婦人科学部門講師

杉 俊 隆

以前より SLE をはじめとする自己免疫疾患の患者に pregnancy loss が多いことが知られ、母体の免疫能の異常が妊娠維持に障害を起こす可能性が指摘されてきた。最近になって、それが抗リン脂質抗体という自己抗体によって惹き起こされるという説が目されるようになり、抗リン脂質抗体と関連する不育症、血栓症をまとめて抗リン脂質抗体症候群と称し、広く認知されるようになった。抗リン脂質抗体と一言で言っても、その実体は実は以前考えられていたほど単純ではない。従来は名前どおりリン脂質を認識する抗体であると思われてきたが、最近、病原性のある抗体の多くは、実はリン脂質そのものを認識する抗体ではなく、リン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体であるということが分かってきた。一番最初に発見された抗原は $\beta 2$ -glycoprotein I ($\beta 2$ GPI) であり、当初はコファクターと称されたが、その後は事実上の抗カルジオリピン抗体の目標抗原ということでコンセンサスが得られている。次いで、プロトロンビンが報告された。これらは、カルジオリピンやフォスファチジルセリンなど、電気的陰性のリン脂質に対する抗体の対応抗原である。その後我々は、中性のリン脂質であるフォスファチジルエタノールアミンに対する抗体も同様にリン脂質結合蛋白を認識することを発見し、それがキニノーゲンであることを同定した。したがって、厳密に言えばこれらの抗体を抗リン脂質抗体と呼ぶのは誤りであり、それぞれ抗 $\beta 2$ GPI 抗体、抗プロトロンビン抗体、抗キニノーゲン抗体などと呼ぶべきである。しかしながら、歴史的に抗リン脂質抗体と呼ばれていたために、現在もそのままになっている。

未だ不明な点の多い症候群であり、治療方針も確立してはいないが、治療の奏成功率は約 70～80% と報告されている。特にヘパリンが有効であり、低用量アスピリン＋ヘパリン 5000U 皮下注 12 時間毎というのがスタンダードな治療法になりつつある。最初の抗リン脂質抗体の治療法はステロイドによる免疫抑制療法であった。大量の prednisone が必要であるが、有効性が報告されている。ヘパリン療法に匹敵する prednisone の量は 40mg/日であり、妊娠成功率は約 75% と報告されている。しかしながら、prednisone はヘパリンと比べて早産、低出生体重児、妊娠中毒症、妊娠糖尿病など副作用が多いので注意が必要であり、最近では世界的に SLE などと合併した secondary 抗リン脂質抗体症候群の症例を除き、使用されなくなった。

低用量アスピリン療法は、通常 prednisone やヘパリンと併用して用いられる事が多く、アスピリン単独療法が抗リン脂質抗体症候群に有用であるかは未だ不明である。以前は、抗リン脂質抗体は胎盤血栓を介して流産や子宮内胎児死亡の原因になると信じられていたが、最近では着床、trophoblast invasion を障害すると言う説が有力である。ヘパリンが何故不育症に有効なのかは未だ不明な点も多いが、1 日 1 万単位という抗凝固活性以下の用量で有効な事から、その抗凝固作用よりは、陰性荷電を介して抗リン脂質抗体を吸着するなど別の作用機序も示唆されている。だとすれば、胎盤血栓を予防するという発想で用いられているアスピリンが本当に有効であるかは、疑問である。EBM に基づいたさらなる検討が必要である。

シンポジウム 10「内分泌攪乱物質と生殖生理」

1) 免疫系

岐阜大学医学部産婦人科講師

伊 藤 直 樹

近年、子宮内膜症症例の増加が指摘されている。その原因については様々な議論がなされているが、Rierらがダイオキシン類とサルの子宮内膜症の関係を報告して以来、子宮内膜症の増加とダイオキシン類を代表とする内分泌攪乱化学物質の関連が注目されている。しかし、Rier以後、その関連を確実にしめす報告はほとんど見られない。一方、子宮内膜症発生発育において性ステロイド作用と関連して腹腔内免疫担当細胞の産生する各種のサイトカインの関与が指摘されている。

ダイオキシン類の免疫系に対する作用は、動物実験においては多くの報告があるが、直ちにヒトに適応できない点が現在の課題である。我々が行ったマウスにダイオキシン類を投与する実験では、ダイオキシン類投与によりマウス末梢血の IL-1 β および TNF の産生能は促進された。また、マウス子宮筋においては IL-1 α および TNF の mRNA 発現上昇が認められた。このようにダイオキシン類は免疫系の機構のなかでサイトカインを通じ、その産生を促進することにより生体に影響を与えている可能性があり、つまりは子宮内膜症のような疾患を発生あるいは増悪させている可能性が指摘され得るのかも知れない。しかし、種による反応性の違いは大きく、ヒトにおいて実験的に証明される必要がある。今回はヒトの免疫系に対する影響を検討するため、各種細胞を *in vitro* で培養し、ダイオキシン類存在下のサイトカイン産生を検討した。

まず最初に、特記すべき合併症ならびに子宮内膜症を認めない成人女性を対象とし、末梢血を採取し、単核球を分離した後、Interleukin-1 β (IL-1 β)、Tumor necrosis factor (TNF)、Interleukin-6 (IL-6) 等のサイトカイン産生を検討した。ダイオキシン類はこれらのサイトカイン産生に対し極めて高濃度において抑制作用を認めたが、ほとんど影響を与えないと判断された。次いで、内分泌攪乱化学物質の多くの報告が胎生期の時期に限定されていることに注目し、臍帯血単核球での検討を行ったが、成人婦人の結果と同様、特異的な影響は与えなかった。さらに、卵胞液でダイオキシン類が検出されたとの報告もあり、また卵胞液中のサイトカインも検出されていることから、卵細胞を取り巻く環境を検討するために卵巣顆粒膜細胞のサイトカイン産生についても検討した。顆粒膜細胞は体外受精の採卵時に卵の選択を終了した後、卵胞吸引液から分離した。しかし、ここでもダイオキシン類の特異的な作用は認められなかった。同時に検体より mRNA を採取し、ダイオキシン類の特異的な受容体とされている aryl hydrocarbon receptor (AHR) の mRNA 発現を検討したが、ほとんどの検体で発現が確認された。

以上の結果から、ヒトにおける実験結果からはダイオキシン類はサイトカインの産生に対して高濃度において抑制的に働くことが示され、特定の濃度域でサイトカインが増加するような、いわば子宮内膜症の発生増悪に関連するような結果は得られなかった。免疫担当細胞だけではなく顆粒膜細胞においてもダイオキシン類に対する反応性に差は認められず、また全ての検体においてほぼ同程度の AHR mRNA が検出されており、特にダイオキシン類のいわゆる毒性以外に特定の反応経路（特にダイオキシン類によって特定の濃度で活性が上昇するような）が存在する可能性は少ないと思われる。

ダイオキシン作用に関する研究報告は多数認められるが、最大の問題は動物実験における結果が人体に対しそのままあてはめられないことである。今回の結果でも、マウスでの実験系においては子宮内膜症との関わりが否定できない結果と思われるが、ヒトにおいては何らの影響ももたらすものではなかった。今回の検討結果では子宮内膜症発生増悪とダイオキシン類の関係を証明づけられず、少なくとも促進的に作用する可能性は少ないと考えられる。

シンポジウム 10 「内分泌攪乱物質と生殖生理」

2) 卵巣・卵子での apoptosis における内分泌攪乱物質の関与

東京大学医学部産科婦人科

(現 Vincent Center for Reproductive Biology,

Massachusetts General Hospital/

Harvard Medical School)

高 井 泰

ヒトを含む多くの雌においては、妊娠中期の胎仔(児)期をピークとして卵巣の卵細胞は減少し続け、出生時にはその半数以上が apoptosis (プログラム細胞死) によって死滅しているとされる。この細胞死による卵細胞の減少は出生後も続き、出生時に残存する卵細胞数やその減少速度は、様々な遺伝的、生理的、環境的因子により制御されていると考えられる。臨床の現場で直面する排卵障害や早発閉経、排卵誘発剤に反応しない症例や体外受精でも良好な卵子の得られない症例では、この卵巣・卵子における細胞死の制御機構の異常が原因の一端と考えられる。

一方、食品および環境生態系に増加しつつあると考えられる内分泌攪乱物質(環境ホルモン)の人体へのリスク、ことに女性不妊症や乏精子症の増加、性早熟症や性器奇形の増加など、生殖機能に及ぼす影響への懸念が新聞雑誌などのメディアにも取り上げられ、内分泌攪乱物質による健康被害への不安は国民全般に及んでいる。内分泌攪乱物質として最も注目を集めているのはダイオキシン類で、その汚染は人体におよび、我々はヒト卵胞液からダイオキシン類を世界に先駆けて検出し、報告している¹⁾。

ダイオキシン類は Ah レセプター (AhR) を介して生理作用を示すと考えられているが、卵巣において AhR は卵細胞および顆粒膜細胞に発現している。ダイオキシン類と同じ AhR に作用する化学物質としてはタバコに含まれる 9,10-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) が知られており、疫学的にも妊娠中に母体が喫煙していた雌胎児では妊孕能が低下し、喫煙女性では閉経が早まるとの知見が報告されている。演者が現在所属する Jonathan L. Tilly 研究室では、この DMBA が卵巣の卵細胞に apoptosis を起こす分子メカニズムの一端を解明した²⁾⁻⁴⁾。

母胎内のマウス胎仔あるいは未熟マウスに DMBA を投与すると、卵細胞内で apoptosis 関連分子である Bax 蛋白が発現することが免疫化学染色法により示された。DMBA の受容体である AhR を欠損した AhR ノックアウトマウスや Bax を欠損した Bax ノックアウトマウスでは、この DMBA による卵細胞 apoptosis は起こらないことも明らかとなった。さらに、Bax の発現を調節するプロモーター領域に AhR 結合領域を見出し、この領域が DMBA により特異的に活性化されることを示した。これと平行して、胎仔卵巣および未熟卵巣の体外培養系でも、DMBA の肝代謝産物である DMBA-DHD により Bax 蛋白の発現およびこれに引き続く卵細胞 apoptosis が起こることが確認された。更に、手術で得られたヒト卵巣の免疫欠損マウスへの移植モデルを用いることにより、ヒト卵巣においてもマウス同様の現象が DMBA 曝露により引き起こされることを明らかにした。

タバコに含まれる DMBA の他、4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD) はプラスチック製造工程で環境中に排出される化学物質であり、卵細胞特異的 apoptosis を引き起こすことが知られている。演者らは VCD を 5 種類 (AhR, Bax, ASMAse, Caspase-2, Caspase-3) の apoptosis 関連遺伝子のノックアウトマウスに投与し、各遺伝子産物の関与の有無を解析した。その結果、DMBA とは異なり、AhR ノックアウトマウスは VCD に抵抗性を示さず、VCD 特異的な細胞内経路により apoptosis が引き起こされることが明らかとなった。その他、Bax, Caspase-2, Caspase-3 が VCD による卵細胞 apoptosis の分子メカニズムの構成因子であることが明らかとなった⁵⁾。

1) Tsutsumi O et al. Biochem Biophys Res Commun 250 : 498—501, 1998

2) Tilly JL. Nature Review Mol Cell Biol 2 : 838—48, 2001

3) Matikainen T et al. Nature Genetics 28 : 355—60, 2001

4) Matikainen TM, Moriyama T et al. Endocrinology 143 : 615—20, 2002

5) Takai Y et al. in preparation

シンポジウム 10 「内分泌攪乱物質と生殖生理」

3) アリル炭化水素レセプター系

旭川医科大学産婦人科学助手

田 熊 直 之

環境化学物質による健康障害の不安が一般に高まっているなかで、最近多くの環境化学物質が内分泌攪乱物質として生殖障害をもたらすことが報告されてきている。特にダイオキシン類は母乳中への蓄積が注目され、女性生殖器の蓄積の検討が必要となっている。さらに、日本を始めとする先進国に子宮内膜症の増加が報告され、大きな不妊原因の一つである子宮内膜症とダイオキシン汚染との関連が注目を集めている。本研究においては、ダイオキシン類と子宮内膜症発生の因果関係をダイオキシン類のレセプターと認識されているアリル炭化水素レセプター (AHR) 系の面から検討した。

ダイオキシン類は体内に取り込まれると結合因子である AHR, ARNT と結合しその効果を発揮する。したがってダイオキシン類の効果はこれらのレセプターの存在下に発現すると考えられ、その結合により標的遺伝子の一つである CYP1A1 の発現を増強する。我々は、卵巣由来細胞 (正常卵巣、卵巣子宮内膜症被膜、卵巣癌細胞株) においてもレセプターが発現しダイオキシン類投与が標的遺伝子 CYP1A1 を活性化することを確認した。従って体内に存在するダイオキシン類が標的遺伝子の活性化を起こしうることが示唆された。この標的遺伝子には CYP1A1 のほか GSTM1 があり、個人により遺伝子多型の存在や遺伝子欠損を示すことが知られている。このような遺伝子の変異は正常ではあるが遺伝子タイプによる機能の差を生じさせることが知られており、これらの遺伝子がダイオキシン類代謝酵素であることから、ダイオキシン類投与によって誘導されるダイオキシン類代謝の機能の差が子宮内膜症発症を生じさせている可能性があるとの仮説をたてた。これを検証するために、CYP1A1 遺伝子の SNP (single nucleotide polymorphism) および GSTM1 遺伝子の存在の有無と子宮内膜症発症の関連性について、PCR-RELP 法を用いて対照群および子宮内膜症患者群で、遺伝子タイプの違いと疾患頻度の分布に差があるかどうかを解析した。その結果、CYP 誘導性の高い遺伝子型を持つ (exon 7 における Val/Val 型) タイプに対照群に対し子宮内膜症発症の低下を認めた。また GST については子宮内膜症との関連を見いだせなかった。

以上の結果よりダイオキシン類が体内に存在するとダイオキシン類代謝酵素の遺伝子型によっては、子宮内膜症の発症はむしろ抑制されうることが示唆された。よってダイオキシン類代謝の影響で子宮内膜症が増加するということはアリル炭化水素レセプター系の代謝酵素の面からは非常に考えにくい可能性が示唆された。またサンプルサイズは小さいが、対照群と子宮内膜症患者群からの皮下脂肪中のダイオキシン濃度の測定 (CALUX 法) において、両群間に有意差を認めなかった。(正常ボランティアおよび子宮内膜症患者からの検体は十分なインフォームドコンセントを得た上で本研究に用いた。)

シンポジウム 10 「内分泌攪乱物質と生殖生理」

4) プレグナン X レセプター系

岡山大学医学部産科婦人科助手

増 山 寿

近年、新たな核内受容体 Pregnane X Receptor (PXR) が cloning されたが、リガンドとして複数のステロイドホルモン Progesterone, Dexamethasone, Pregnenolone の他に薬剤などの xenobiotics が知られ、xenobiotics 受容体の一つと考えられる。この受容体の標的遺伝子としては肝代謝酵素群の cytochrome P 450 に属し様々な薬剤や内因性のステロイドホルモンを代謝する酵素 (CYP3A) が報告されており、PXR を介した新たなステロイドや xenobiotics の代謝調節機構の存在が示唆されている。

我々は、いくつかの内分泌攪乱物質 (Endocrine Disrupting Chemical: EDC) が PXR を介した転写活性を誘導することやこれらの EDC を投与すると肝臓での CYP3A1 の発現が増加することなどを報告してきた。このことは EDC の内分泌攪乱作用の機序として従来知られている EDC が Estrogen receptor (ER) などの核内受容体に結合しその制御遺伝子の発現に影響する直接的作用の他に PXR を介してステロイド代謝に影響する間接的作用の存在する可能性が示唆される。また yeast two-hybrid 法を用いて PXR はこれらの転写誘導する EDC の存在下で核内受容体転写制御に重要ないくつかの coactivator と結合することや coactivator の一つである GRIP-1 の核内受容体結合領域を bait として、ヒト卵巣 cDNA library をスクリーニングしたところ様々な EDC の存在下で ER と共に PXR も得られたことなどから、この PXR による転写制御も他の核内受容体と同じように coactivator が関与している可能性がある。さらに PXR 蛋白分解は proteasome inhibitor により抑制されたことから他の核内受容体同様に Proteasome により turnover は制御されていると考えられた。また EDC は progesterone などの内因性ステロイドホルモンと異なり PXR と proteasome の component である SUG1 との結合を誘導せず、PXR 蛋白分解を抑制したことから、EDC は PXR の upregulation を介して内分泌機能へ影響を及ぼしている可能性も示唆された。

次に、RT-PCR 法や免疫組織染色法にて各組織における PXR の発現を検討すると、従来報告のあった肝、腸管の他に卵巣、子宮、胎盤でも発現を認めたため、生殖系で何らかの役割を果たしていると考えられた。さらに高ステロイドホルモン状態である妊娠中の PXR-CYP3A 系の発現の変化を調べたところ妊娠後期にかけて母体肝臓や卵巣での PXR や CYP3A1 の発現が増加したことから PXR-CYP3A 系が高ステロイドホルモン状態である妊娠中のステロイドホルモン調節機構の一役を担っており、妊娠中の内因性ステロイドホルモン過剰状態から母児を守る防御機構の役割を担っている可能性を示唆している。

以上より、PXR-CYP3A 系は新しいステロイド・Xenobiotics 代謝経路と考えられ、妊娠中のステロイドホルモン代謝調節や EDC の新しい作用機序として更なる検討が必要であろう。

一般演題

1 胚盤胞移植における5日目 assisted hatching の有効性の検討

蔵本ウイメンズクリニック ○元石 睦郎, 江頭 昭義, 杉岡美智代
西村千佳子, 福田貴美子, 東島 利紀
吉岡 尚美, 蔵本 武志

【目的】胚盤胞移植を行っても妊娠に至らない症例が見受けられる。その原因の一つとして、移植後の子宮内で透明帯からの孵化の時点で何らかの傷害が起こっている可能性が推察される。そこで、移植時の胚盤胞に assisted hatching を施行し、その有効性を検討した。【方法】新鮮胚移植あるいは凍結・融解胚移植において、2回以上の胚盤胞移植を行なった症例で、初回の移植時に妊娠が認められなかった症例を対象とした。患者の同意のもと、2回目以降の全ての周期で移植時の胚盤胞に assisted hatching を施行せずに移植を行なった39症例86周期(平均年齢35.2歳)と最終的に assisted hatching を施行して移植を行なった32症例75周期(平均年齢35.0歳)について、症例あたりの臨床的妊娠率と2回目以降の移植周期において、assisted hatching の有無による移植周期あたりの臨床的妊娠率を比較した。なお、胚盤胞の assisted hatching は、PZD 用ガラス針を用いて、透明帯の赤道面に沿って3分の2から4分の3程度をカットする事で行なった。【結果】症例あたりの臨床的妊娠率は、assisted hatching を施行しなかった症例の56.4% (22/39) に対し、assisted hatching を施行した症例では65.6% (21/32) で高い傾向にあった。また、2回目以降の移植周期あたりの臨床的妊娠率も assisted hatching を施行しなかった症例の48.9% (23/47) に対し、assisted hatching を施行した症例では60.0% (21/35) で高い傾向にあった。【結論】胚盤胞移植で妊娠に至らない症例の中には、assisted hatching の有効な場合のあることが推察された。

2 透明帯全周の50%におよぶPZDによるAssisted Hatchingの効果

斗南病院 生殖内分泌科 ○東口 篤司, 金澤 朋扇
産婦人科 高階 俊光, 根井 英行, 森下 美幸

【目的】我々は、ICSIで開けられた小孔は塞がらないことがあり、その場合 hatching 障害を引き起こす可能性があることを主張している。小孔による hatching 障害を予防するため、ICSI 症例に PZD による Assisted Hatching (AH) をおこなってきたが、なかなか大きなスリットを入れることは難しく、透明帯全周の25%にとどまっていた。そこで連続した2回のPZDをおこなうことにより、透明帯全周の50%にいたる切開を加えられるよう工夫し妊娠率の向上を期待した。またDay5移植の際、ICSI, AHなど顕微操作をしたときのhatchingの様態を観察した。【方法】一回目のPZDを通常どうりおこなった後、卵を時計まわりに90度回転させ再びhold、一回目のスリットの端より2回目のPZDをおこない50%AHをおこなった。01年8月~12月はprospectiveにすべてのICSI症例(n=46)に50%AHをおこない、それ以前の25%AHのICSI症例(n=339)の成績、およびAHをしていないICSI症例(n=504)の成績と比較した。【結果】AHをおこなった場合のhatchingは、通常のようにexpand後透明帯が稀薄化してhatchingするのとは違い、透明帯の稀薄化なしにhatchingする傾向がみられた。またAHなしのICSI症例のなかには、ICSIの小孔から異常なhatchingを示す症例がみられた。AHなしのETあたりの妊娠率は16.3%, 25%AHでは15.6%, 50%AHでは23.9%だった。【結論】顕微操作はhatchingの様態に強く影響すると考えられた。2回連続のPZDによる透明帯の50%AHはICSI症例の妊娠率向上に有益であることが示唆された。

3 Assisted hatching を施行した 2 段階胚移植法の検討

矢野産婦人科 IVF センター ○久保 敏子, 矢野 浩史, 大橋いく子

【目的】子宮内膜の胚受容能を高めるという概念に基づき, 2 段階胚移植法が考案され, 高い妊娠率が報告されている。今回, IVF 反復無効例に対して assisted hatching (AH) を施行した 2 段階胚移植を行い, 検討した。【方法】2001 年 8 月から 2002 年 3 月までに当院で行った ART (IVF および ICSI) による新鮮胚移植を行った 51 周期を対象とした。2 段階胚移植は ART 反復無効例 8 周期 (3 回目以降) に行い, A 群とした。A 群は Day3 (一部 Day2) において 2 個の良好胚に対して AH を施行して移植し, さらに Day5 に 1 個の胚盤胞を移植した。対照として Day3 (一部 Day2) 移植症例を 2 群にわけて B 群と C 群とし, A 群と比較検討した。B 群は 38 歳未満の胚移植 2 回目までの症例で 2 個以上の良好胚を移植した 27 周期とした。C 群は 40 歳未満の反復無効例で AH を施行して胚移植した 16 周期とした。受精卵の培養は, Day3 までは Cleavage Medium を, Day3 以降は Blastocyst Medium を使用した。AH は透明帯の全周を溶解して菲薄する透明帯全周菲薄法 (Whole-ZT 法) を行った。【成績】移植妊娠率は, A 群 62.5% (5/8), B 群 37.0% (10/27), C 群 31.3% (5/16) であり, 着床率は A 群 24.0%, B 群 19.4%, C 群 12.2% であった。B, C 群に比べ A 群で良好な成績が得られた。【結論】ART 反復無効例に対して行った 2 段階胚移植に AH を施行することにより, 良好な成績が得られ, 本法は有用であると思われる。2 段階胚移植に対する AH の効果について, 今後さらに症例を増やして検討が必要であると思われる。

4 凍結胚移植の際の assisted hatching の有用性

諏訪リプロダクションセンター 諏訪マタニティークリニック ○宮坂 美穂, 吉川 文彦, 朝日 佑香
矢島 深雪, 岡村 杏子, 片山 恵
太田 瑞枝, 小林 美和, 小林 祐紀
宮下 由紀, 保科 洋美, 根津 八紘

【目的】受精卵を凍結融解した際に, 融解後の透明帯の硬化現象が報告されている。そこで, 凍結胚移植をおこなう際に assisted hatching を併用することによって, 透明帯硬化のマイナスを回避できるのではないかと考えられた。今回, 凍結胚移植時に assisted hatching を併用することにより, 妊娠率向上に効果が認められるか否かを検討した。【方法】当院において 97 年 1 月より 2001 年 12 月までに行った凍結胚移植 420 周期を対象として, assisted hatching を併用していない 226 周期 (AH (-) 群) と assisted hatching を併用した 194 周期 (AH (+) 群) の 2 群に分けてその妊娠率を比較検討した。凍結胚移植は cyclic な排卵周期のある患者では自然周期で排卵後 2 日目に, cyclic な排卵周期のない患者ではホルモン補充周期で胚移植を行った (なお, 今回の検討では凍結胚盤胞移植周期は対象としていない)。【成績】妊娠率は AH (-) 群 25.2% (57/226), AH (+) 群 40.2% (78/194) と assisted hatching を併用することにより有意に上昇していた。また着床率においても AH (-) 群 12.1% (73/601), AH (+) 群 17.9% (96/535) と有意差が認められた。しかし, assisted hatching により増えるといわれている多胎妊娠率には有意差は認められなかった。【結論】今回の検討で, 凍結胚移植周期において assisted hatching を併用することにより, 有意な妊娠率, 着床率の上昇が認められた。新鮮胚移植の検討では, assisted hatching 併用群の若干の妊娠率の上昇が当院での data から得られているが, 凍結胚移植においてこそ assisted hatching の有用性が高いのではないかと考える。

5 凍結融解胚盤胞移植における Assisted hatching (Zona free) の有用性

加藤レディスクリニック ○森田 大, 菊地 理仁, 内山 一男
桑山 正成, 寺元 章吉, 加藤 修

【目的】ART における胚体外培養技術の向上に伴い、胚盤胞期までの長期培養が可能になり、胚盤胞の凍結保存および融解後の移植症例が増加している。しかし、凍結融解後の形態的に良好な胚盤胞を移植しても妊娠に至らないケースも多く、その原因の一つとして、凍結処理による透明帯硬化が指摘されている。今回、我々は、凍結融解した胚盤胞に対し、酸性 tyrode による Assisted hatching (AH) を行い、その臨床的有用性について検討を行った。

【対象および方法】胚盤胞移植 143 周期 (期間 2002 年 1 月～3 月: 新鮮—自然周期 74, 凍結融解—自然周期 48, 凍結融解—HR 周期 21) を対象に AH を施行し、2001 年 AH 未施行の胚盤胞移植 544 周期 (新鮮—自然周期 187, 凍結融解—自然周期 312, 凍結融解—HR 周期 45) の妊娠率と比較を行った。AH は、酸性 Tyrode 液 (IRVINE SCIENTIFIC) に 2～5 秒間胚を浸漬し透明帯を完全除去することにより行なった (Cohen J, 1991)。その後、すみやかに G2.2 medium (Vitrolife) で洗浄、同培養液で温度 37.0℃, 5%O₂, 5%CO₂ 90%N₂ の条件下で 2～20 時間培養し、AH による形態異常の有無を確認後移植を行った。なお本試験は全て患者の同意のもとに行なった。【結果】AH 施行区と未施行区の妊娠率はそれぞれ、新鮮—自然周期では 31.1%, 36.9% と差がなかったが、凍結融解—自然周期 50.0%, 29.8%, 凍結融解—HR 周期 95.2%, 26.7% でいずれも AH 施行区で有意に高かった。【結論】凍結保存した胚の移植後の妊娠率が自然周期 HR 周期いずれの周期においても Assisted hatching を行なうことにより有意に改善されたことから、同法が临床上、有用であることが示唆された。

6 Blastocyst hatching の臨床成績

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 長野亜紀子, 鋤田 恵里
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】昨年の本学会において、子宮内膜のうすい症例に対し、Zona-free blastocyst transfer の有用性を発表した。今回我々は、本法の欠点でもあった、自然周期における着床率向上をめざし、薬物を使用せず、分割卵における assisted hatching の要領で、胚盤胞移植前に hatching を行う、blastocyst hatching を行い、臨床上有用な結果を得たので報告する。なお、本法実施は全て、患者の同意のもとに行われた。【方法】胚移植時の子宮内膜厚が 7 mm 以下で過去の胚盤胞移植で 2 回以上着床に失敗した症例を対象とした。採卵 3 日目までは、Quinn の Cleavage medium。その後は、Blastocyst medium を用いて体外培養を行った。採卵 5 日目に、桑実期胚以上に発育した症例および融解後さらに 3 日間 sequential media 内で培養した凍結胚症例を対象とした。Blastocyst medium 内で分割卵の assisted hatching と同様に行ったが、cutting pipette は先端を更に細く、少し長目とし、少量の培養液を吹き出ししながら、先端を透明帯直下に進入させた。透明帯と栄養芽細胞層との間隙を広げ、その間をくしごしにして、透明帯を把持ピペットとの間でこすって開孔した。明らかに黄体機能不全を示す症例に対してはプロゲステロン膈剤 + エストロゲン製剤を 2～3 週間投与した。【結果】凍結融解胚及び、新鮮胚の採卵後 5 日目、又は 6 日目における妊娠率、着床率、及び移植胚数の平均値は、それぞれ [60.5% (23/38), 27.5%, 2.2] [45.4% (10/22), 23.8%, 1.9] [52.0% (26/50), 21.0%, 2.5] [32.3% (21/65), 16.2%, 2.0] であった。【結論】本法は、Zona-free blastocyst transfer の短所であった、採卵周期における着床率の向上に有用であり、子宮内膜の薄い体外受精反復失敗例に対し有用であることが判明した。

7 内分泌かく乱化学物質の不妊症婦人における測定 (その1): ビスフェノール A, クロルデン関連物質の血中, 腹水中分析と子宮内膜症

東海大学 医学部 母子生育学系産婦人科学部門 ○貴家 剛, 和泉俊一郎, 奥脇 伸二
松林 秀彦, 鈴木 隆弘, 牧野 恒久

【目的】内分泌かく乱化学物質の多くはその作用がエストロゲンと関連し, 婦人科領域では子宮内膜症発生に関与する懸念がもたれている。ビスフェノール A (BPA) は, ポリカーボネートやエポキシ樹脂等の食品用容器・金属缶内面からの溶出が報告され, ヒトへの暴露が多いと考えられている。一方, わが国で昭和 61 年に使用禁止となった遅効性殺虫剤であるクロルデンは, その残留性が極めて強く, 代謝物であるオキシクロルデンや製剤中の不純物であるノナクロルの環境中の存在が認められている。今回我々は, 不妊症婦人における腹水中および血中のこれらの物質を測定し, 子宮内膜症の期別分類との相関をも検討することを目的とした。【方法】主として, 食生活, 居住環境などの生活環境や, 病歴を含む生化学データなどが入手可能な不妊症婦人の腹腔鏡検査時に, 本人と家族よりのインフォームドコンセントのもとに血液, 腹水を採取した。得られた検体は, BPA をエチル誘導体化 GC-MS 法で, クロルデン関連物質 (CLDs) を GC-MS 法で高感度分析した。【成績】検討した 30 症例は, 平均年齢 31.9 歳, 平均不妊期間 27.6 ヶ月であった。30 症例中子宮内膜症合併症例は 43.3% で, r-AFS 分類は Stage I 期 4 例, II 期 0 例, III 期 8 例, IV 期 1 例であった。30 症例中 8 例に妊娠が成立した。30 例中の 1 例において, その腹水中 BPA が 1.7 ng/ml で検出されたが, その他の腹水及び血液での BPA の測定値は, 全て検出感度以下であった。また CLDs は, trans-ノナクロルは 63% から検出 (0.06~0.17 ppb) され, cis-ノナクロルも検出 (0.03~0.06 ppb) され, 全体としての検出率は 17% であった。【結論】さらに検討する検体数を増し, 操作ブランクにより配慮した検討が必要であると考えられる。

8 子宮内膜症と HLA クラス I 遺伝子の関連

京都府立医科大学 産婦人科学教室 ○門 紀子, 北脇 城, 石原 広章
小柴 寿人, 北岡 由衣, 本庄 英雄

【目的】子宮内膜症 (EM) は多因子疾患であり, 遺伝素因と環境因子とが関連すると考えられる。その発症機序には自己免疫機序の関与が示唆されている。HLA クラス I, クラス II 遺伝子座は免疫応答機構に重要な役割を果たし, 自己免疫疾患の最も重要な遺伝因子である。今回, EM 患者の HLA-A, -B, -C および DRB1 を調査し, EM の疾患感受性遺伝因子としての評価を行った。【方法】当院において開腹術または腹腔鏡により確定診断された EM 患者 123 名 (年齢 24-46 歳), および同地域の住民検診にて EM の既往のないことを確認した健常女性 165 名 (対照群) を対象とし, 十分な同意を得て末梢血を採取し, HLA-A, -B, -C および DRB1 を PCR-SSOP および PCR-SSCP 法にて DNA タイピングした。統計学的解析には χ^2 検定および Svejgaard らの Two-locus analysis を用い連鎖不平衡, dominant allele の解析を行った。【成績】EM 群では, B7 (OR=2.7, 95%CI=1.5-5.1, Pc=0.0440) および Cw*0702 (OR=2.1, 95%CI=1.2-3.3, Pc=0.0398) の頻度は対照群に比し有意に高頻度であった。また, DRB1*0101 allele (OR=2.3, 95%CI=1.2-4.4, Pc=0.0143) および A24 (OR=1.4, Pc=0.0502) が高頻度であった。B*0702 は A24, Cw*0702, DRB1*0101 と強い (100%) 連鎖不平衡が確認され, A24, Cw*0702, DRB1*0101 各 allele 頻度増加は B*0702 allele の頻度増加に伴う HLA-A24-B*0702-Cw*0702-DRB1*0101 ハプロタイプの頻度増加を反映した結果であった。【結論】EM 病変における HLA クラス I の増加は NK 細胞および細胞障害性 T 細胞機能と密接に関連し, 特に B7 allele の発現は NK 活性を抑制することから, EM の発症進展と関連することが報告されている。これらの結果と今回の我々の検討結果から, HLA クラス I 遺伝子が EM の遺伝的リスクファクターの一つであることが強く示唆された。

9

子宮内膜症患者における血中 IL-6 濃度

鳥取大学 医学部 産科婦人科 ○岩部 富夫, 原田 省, 堀江さや子
井庭裕美子, 坂本 靖子, 光成 匡博
谷口 文紀, 吉田 壮一, 寺川 直樹

子宮内膜症は問診, 内診, 画像診断などで臨床診断がなされ, 腹腔鏡検査あるいは開腹術により確定診断される。子宮内膜症患者腹水中には高濃度の interleukin-6 (IL-6) が存在し, IL-6 は妊孕能低下に関与すること, 卵巣チョコレート嚢胞培養間質細胞は IL-6 遺伝子を発現し, IL-6 を産生することを報告してきた。[目的] 本研究では, 血中 IL-6 濃度の測定が卵巣チョコレート嚢胞の診断に有用か否かを検討した。[対象と方法] 1999 年 11 月から 2001 年 7 月の間に, 十分な同意を得られた当科で卵巣チョコレート嚢胞摘出術を行った 22 例を対象とした。このうち, 術前に GnRH アゴニストが 9 例に投与された。子宮内膜症病変のないことを確認した卵巣嚢腫および子宮筋腫 5 例を対照とした。対象の平均年齢は 35 歳 (27~52 歳), 嚢胞平均径 42 mm (20~77.5 mm), 片側性 14 例, 両側性 8 例であった。卵巣チョコレート嚢胞の確定診断時と GnRH アゴニスト投与後に血中 IL-6 濃度を ELISA で測定した。[成績] 診断時の血中 IL-6 濃度は平均 14.6 pg/ml であり, 対照群の 1.4 pg/ml に比して有意に高かった。嚢胞平均径, 血清 CA125 値および R-ASRM スコアと IL-6 濃度との間に相関はみられなかった。血中 IL-6 濃度は, GnRH アゴニスト治療後に 3.7 pg/ml, 術後 2 週時には 1.4 pg/ml と低下した。卵巣チョコレート嚢胞培養間質細胞における IL-6 産生能を比較した結果, GnRH アゴニスト投与例では非投与例の 50% であった。[結論] 本研究成績から, 血中 IL-6 濃度測定は卵巣チョコレート嚢胞の補助診断として有用である可能性が示唆された。

10

子宮内膜症患者腹水中のマクロファージ活性の検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○カーンカレク・ネワズ, 藤下 晃
北島 道夫, 三浦 清徳, 増崎 英明
石丸 忠之
長崎大学 医学部 原研病理 関根 一郎

【目的】腹水中のマクロファージ (以下, $M\phi$ と略す) は種々のサイトカインや増殖因子の産生に重要な役割を果たしており, また, 子宮内膜症の増殖および進展に関与することも知られているが, 種々のサイトカインの正確な産生源はまだわかっていない。今回, 初代培養系を用いて Lipopolysaccharide (LPS) および Heat shock protein (Hsp-70) で刺激した $M\phi$ からの種々のサイトカイン産生能を検討した。【対象および方法】46 名の内膜症患者および 30 名の非内膜症患者を対象とし, 腹腔鏡施行時に腹水を採取後, 腹水中の CD-68 陽性 $M\phi$ を分離培養した。なお患者にはあらかじめインフォームドコンセントを得て検体を採取した。MTT assay 法により細胞上清中のサイトカインを ELISA 法により測定した。また, LPS および Hsp-70 で誘導された Hepatocyte growth factor (HGF) およびそのレセプターである c-Met の m-RNA の発現は, RT-PCR 法により調べた。【結果】r-ASRM の i~ii 期の腹水中 $M\phi$ 濃度は iii~iv 期および非内膜症患者腹水中に比べて有意に多かった。内膜症では赤色病変が優位な場合, 黒色や白色病変の場合に比べ有意に活性型 $M\phi$ 数も多かった。内膜症患者腹水中の $M\phi$ は LPS (5 ng/ml) 添加で有意な増加を示した。初期内膜症より採取された $M\phi$ の LPS 添加後の TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, VEGF および HGF の各産生能は進行内膜症や非内膜症に比較して明らかに亢進していた。LPS あるいは Hsp-70 の単独あるいは両者で $M\phi$ を刺激すると内膜症では HGF および c-Met の upregulation が観察された。【結論】初期および活動性の内膜症では腹水中に存在する豊富な $M\phi$ がエンドトキシンや Hsp-70 にさらされると種々のサイトカインや増殖因子の産生を促すことが示された。

11 子宮内膜症細胞における IL-8 産生に対する GnRH アゴニスト治療の影響

鳥取大学 医学部 産科婦人科学教室 ○坂本 靖子, 堀江さや子, 井庭裕美子
谷口 文紀, 吉田 壮一, 岩部 富夫
原田 省, 寺川 直樹

【目的】Tumor necrosis factor α (TNF α) は Interleukin-8 (IL-8) の産生を誘導することによって子宮内膜症細胞の増殖を促進することを明らかにしてきた. TNF α は転写因子 NF- κ B を活性化することから, 本研究では子宮内膜症間質細胞の IL-8 産生に及ぼす GnRH アゴニスト (GnRHa) 治療の影響と NF- κ B の関与について検討した. 【方法】患者の同意のもと, 手術時に採取した卵巣チョコレート嚢胞壁 (n=22) から内膜症間質細胞を分離培養した. 術前の GnRHa 投与症例が 6 例, 非投与症例は 16 例である. TNF α (0.1 ng/ml) 単独および E2 (10^{-7} M) 併用添加後の IL-8 蛋白および遺伝子発現を ELISA および Northern blotting にて検索した. 内膜症間質細胞のリン酸化 I κ B を Western blotting で, NF- κ B の活性化を Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) にて検索した. NF- κ B inhibitor である TPCK 添加が IL-8 蛋白および遺伝子発現に及ぼす影響についても検討した. 【成績】GnRHa 非投与症例では, TNF α の添加は IL-8 蛋白および遺伝子発現を増加させ, リン酸化 I κ B の発現および NF- κ B の活性化を誘導した. E2 の併用添加は, TNF α による IL-8 産生とリン酸化 I κ B の産生および NF- κ B の活性化を増強した. 一方, GnRHa 投与症例では TNF α は IL-8 産生とリン酸化 I κ B の産生に影響を及ぼさなかった. TPCK は TNF α によって誘導される IL-8 蛋白および遺伝子発現を抑制した. 【結論】子宮内膜症間質細胞において, TNF α は NF- κ B を活性化して IL-8 産生を促すことが明らかとなった. GnRHa は TNF α による NF- κ B の活性化を抑制することにより, 子宮内膜症細胞の増殖抑制に関与する可能性が示唆された.

12 子宮内膜症に対する bisphosphonate を併用した Gn-RH agonist 療法

御茶ノ水・浜田病院 産婦人科 ○合阪 幸三, 福田 義行
帝京大学医学部附属市原病院 産婦人科 大岡 史子, 渡邊 剛也, 貝原 学
帝京大学医学部 産婦人科 森 宏之

【目的】子宮内膜症の治療に Gn-RH agonist は広く用いられているが, 長期間投与した場合に低 estrogen 血症に伴う骨密度の減少が問題となる. Estrogen-Progestogen (EP) 製剤による add back therapy によりある程度の骨量減少は防ぎ得るが, 症例によっては EP 製剤が投与できない場合もある. 今回我々はそのような症例に対して, bisphosphonate 製剤を用いることにより骨量減少を予防できるかどうかを検討した. 【方法】Gn-RH agonist (Leuplin 1.88 mg) 療法を施行する子宮内膜症 6 例を対象とした. このうち 2 例は乳癌手術の既往があり, 他の 4 例は EP 製剤による乳房緊満を経験したことのある症例で, EP 製剤による add back therapy を拒否した症例であった. 十分なインフォームドコンセントの下に, Gn-RH agonist 製剤投与開始と同時に alendronate (Fosamac, 5 mg/day) および menatetrenone (Glakay, 45 mg/day) を投与し, 投与前, 投与 6 ヶ月後における骨密度, 尿中 deoxypyridinorine (DPD), 血中 osteocalcin (OC) 値を測定した (A 群). EP 製剤 (Sophia-A, mestranol 0.05 mg + norethisterone 1 mg/day) および menatetrenone を併用した 14 例を positive control とした (B 群). 【成績】骨塩量の変化率は, A 群: 1.56 ± 0.83 , B 群: $1.34 \pm 0.66\%$ と A 群で高値を示す傾向が得られた. 尿中 DPD 値は 3.3 ± 1.3 vs. $4.2 \pm 2.0 \mu\text{mol/mol. cre.}$ と, やはり A 群でより低下する傾向を示した. 血中 OC 値には有意差はなかった (8.2 ± 2.5 vs. $8.4 \pm 3.0 \text{ ng/dl}$). A 群では卵巣欠落症状が顕著となり一部の症例では漢方製剤を併用したが, B 群ではそのような症状は認められなかった. 【結論】Gn-RH agonist 療法中に alendronate および menatetrenone を併用することにより治療中の骨密度維持に対して EP 製剤併用以上の効果が得られ, EP 製剤による add back therapy が不可能な症例においても骨密度を低下させることなく Gn-RH agonist 療法が安全に施行できることが明らかとなった.

13 チョコレート嚢腫おける methotrexate 局注療法の有用性の検討

中央クリニック ○小川 修一, 毛塚 百恵, 高橋 和政
鈴木 香織, 林 明美, 本山 光博
自治医大 産婦人科 小池 俊光

不妊治療中の際、チョコレート嚢腫に対する治療の一つとして、本邦では不妊治療の妨げにならずかつ低侵襲であるという観点からアルコール固定術が用いられている。しかし、この治療法はアルコールの腹腔内漏出に伴う合併症や有効性に限界があるため広く用いておられず、海外ではほとんど用いられていない。そこで我々はより安全かつ有効に治療を行うため、methotrexate (MTX) 局注療法を試みた。対象は3 cm以上のチョコレート嚢腫が3ヶ月以上消失しない不妊治療中の12症例(未治療5例、開腹術、腹腔鏡手術、アルコール固定術、薬物療法の既往がある症例7例)とした。書面によるインフォームドコンセントを得た上で、経膈超音波ガイド下にチョコレート嚢腫の内容物を吸引したのち、3 mlに溶解したMTX 30 mgを局注した。嚢腫が複数存在した場合は一回の手術において2個の嚢腫にそれぞれMTX 15 mgを局注し、1ヶ月後に残存する嚢腫の治療をおこなった。平均嚢腫個数は 2.2 ± 0.8 個、平均嚢腫径は 3.5 ± 1.2 cmであり、平均治療回数は 1.6 ± 0.7 回であった。治療前後のCA125の推移は 43.8 ± 26.6 U/mlから 21.0 ± 12.5 U/ml、CA19-9の推移は 27.5 ± 27.1 U/mlから 13.0 ± 6.4 U/mlと低下を認めた。血中MTXの推移は、術後2時間 0.26 ± 0.08 μ mol/L、術後24時間 0.14 ± 0.13 μ mol/L、術後7日目 $< 0.05 \pm 0$ μ mol/Lと速やかな体外への排泄を認めた。重篤な副作用は認めず、75% (9/12)の症例に嚢腫の消失を認め、現在follow up中である。本法はチョコレート嚢腫に対する治療法の一つとして選択するに値するものと考えられる。

14 卵巣チョコレート嚢胞存在下のIVF-ET成績

東海大学 医学部 母子生育学系産婦人科学部門 ○鈴木 隆弘, 和泉俊一郎, 松林 秀彦
貴家 剛, 牧野 恒久

【目的】子宮内膜症性不妊患者に対してインフォームドコンセントのもと体外受精胚移植(IVF-ET)を導入した場合、卵巣チョコレート嚢胞の存在がおよぼす影響をその成績から検討した。

【方法】1996年3月から2001年12月の間に当科にて施行したConventional IVF-ET周期のうち、採卵時にチョコレート嚢胞の存在を同時に穿刺吸引によって確認した69周期(嚢胞群)の成績を、チョコレート嚢胞は存在しなかったが腹腔鏡等で子宮内膜症性不妊と診断されていた225周期(他内膜症群)の成績と比較した。

【結果】嚢胞群において内容吸引量は1~123 ml (18.4 ± 26.0 ml)であった。片側嚢胞存在例のうち、記録上明らかに患側卵巣から卵子を採取できたと確認できたのは93.6% (44/47)にのぼり、全卵子数あたりの患側から採取した卵子数の占める割合も56.9% (120/211)であった。嚢胞群、他内膜症群においてそれぞれ採卵卵子数(個)は 4.48 ± 2.95 , 4.48 ± 2.81 , 受精率(%)は 75.2 ± 29.0 , 78.7 ± 28.0 , 良好胚率(Veeck分類でGrade1, 2: %)は 65.1 ± 33.8 , 62.3 ± 37.2 , 移植胚数(個)は 2.27 ± 0.85 , 2.33 ± 0.85 , 着床率は14.7%, 13.0%, 妊娠率は26.6%, 24.6%, 生産率は15.6%, 16.1%であり、嚢胞群と他内膜症群での成績に差がなかった。

【結論】IVF-ET周期において、卵巣チョコレート嚢胞(平均内容量18.4 ml)が存在しても嚢胞が存在しない卵巣と同等に卵子が獲得でき、その成績にも悪影響をおよぼさない。

15 ダナゾールの前投与が子宮腺筋症合併不妊症患者の着床率に及ぼす影響

鈴鹿回生病院 生殖医療センター ○箕浦 博之, 磯部 哲也
 三重大学 医学部 産婦人科 田中 慶介, 川戸 浩明
 豊田 長康

(目的)子宮腺筋症を合併する不妊症は、着床障害のため時として難治性となる。体外受精あるいは顕微授精により得られた良好胚を2回移植しても妊娠に至らず、着床障害が疑われる子宮腺筋症合併不妊症患者に対し、ダナゾールの前投与を施行し着床率に与える影響につき後方視的に検討した。(方法)MRIにより子宮腺筋症の合併が確認された患者にうち、2回良好胚を移植しても妊娠にいたらなかった体外受精あるいは顕微授精—胚移植の反復失敗例を対象とした。3周期目の施行前に3ヶ月間のダナゾール前投与後、ピルを10日間投与し消退出血を起こさせGnRHa/hMG/hCGにより卵巣過剰刺激後採卵し胚盤胞を移植したダナゾール前投与群とダナゾールの前投与を施行せずに3周期目に胚盤胞移植を施行した非前投与群との間で、妊娠率・着床率を比較した。移植された胚盤胞数は1個～3個までであった。ダナゾール前投与群に対しては、ダナゾールの副作用を説明し同意を得た。(結果)ダナゾール前投与群は18例18周期・非前投与群は22例22周期であった。前投与群と非投与群の妊娠率・着床率はそれぞれ33% (6/18)・23% (9/38) および13% (3/22)・6.2% (3/48)であった。流産は前投与群で1例、非投与群で0例であった。着床率は前投与群で有意に高かった。 $(P<0.05)$ 胚移植時の子宮が男性手拳大を超えた症例からは妊娠例がえられなかった。(結論)ダナゾールの前投与は子宮腺筋症患者の着床率改善に有効な治療法であると思われた。

16 子宮腺筋症合併不妊例の妊娠

北里大学 医学部 産婦人科学 ○本橋恵美子, 川内 博人, 石川 雅一
 武井恵理子, 藤田 一博, 中村 水緒
 西島 正博

子宮腺筋症合併による不妊・不育等、妊孕性の低下が指摘されている。今回我々が経験した腺筋症合併不妊例の妊娠について検討したので報告する。

症例は4例で、このうち2例はGnRHa-ultralong法後のIVF-ETによる妊娠であった。1例はGnRHa6ヶ月終了後の2回目の排卵におけるAIH妊娠だった。他の1例はGnRHa5回目の投与後4週目に自然排卵し、妊娠が成立した。IVF-ET妊娠の1例とAIH妊娠例は、妊娠経過に特に異常を認めず正常産に至った。他のIVF-ET妊娠例は、妊娠15週時、切迫流産徴候と内子宮口の開大を認め、頸管縫縮術を施行、妊娠36週0日に早産となった。GnRHa後の自然妊娠例は1絨毛膜2羊膜性双胎で、妊娠12週頃から切迫流産徴候を認め入院管理していたが、14週で2児共に自然流産となった。

子宮腺筋症合併不妊例の治療は困難なことが多いが、我々の経験した4例の妊娠例はいずれもGnRHa併用例であり、その有用性が示唆された。また腺筋症合併妊娠については、流・早産のリスクが高く、慎重な妊娠管理が必要と考えられた。

17

子宮内膜症と妊娠

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○島 絵美里, 島貫 洋人, 北出 真理
武内 裕之, 木下 勝之

【緒言】子宮内膜症は不妊症のリスクファクターの1つであるが、腹腔鏡下手術を施行することでARTによらない自然妊娠の成立が期待できる。術後妊娠率に関与する因子について解析し、妊娠率向上に対しての腹腔鏡下手術の有用性を検討した。【方法】1993年～2000年の間に当科で腹腔鏡を施行した、子宮内膜症を有する不妊症例317例について検討した。平均年齢は32.6〔22～46〕歳で、手術方法の内訳は、卵巣チョコレート嚢胞や子宮腺筋症、complete Cul-de-Sac obliteration (CCDSO) の診断で腹腔鏡下手術を施行したのが265例、機能性不妊で腹腔鏡検査を施行して子宮内膜症と診断されたのが52例であった。【結果】r-AFSは平均44.0〔1～146〕で、術後妊娠率は25.9% (82/317) であった。内膜症重症度別の妊娠率は、r-AFS分類でI～II期の軽症例は23.4% (18/77), III～IV期の重症例では26.7% (64/240) と両群で有意差は認めなかった。術式別の妊娠率は、付属器手術（癒着剥離術含）が29.6% (58/196) と最多で、次いで骨盤内観察のみが22.4% (11/49), 内膜症病巣焼灼術が20.0% (2/10), CCDSO開放術が18.8% (9/48) であった。なお、年齢や不妊期間等の患者背景は各群で有意差は認めなかった。【結語】子宮内膜症を有する不妊症例に腹腔鏡下手術を施行する限り、術後の妊娠率は内膜症の重症度や術式に寄与せず、ART前に施行することで妊娠予後の向上が期待できると考えられた。

18

月経随伴症状に対する低用量ピルの投与

総合上飯田第一病院 不妊センター ○安藤 智子, 江口 智子, 八木寿恵一
安永 美穂

【目的】低用量ピルが日本で認可されてから、2年半余が経過した。海外においては低用量ピルの月経随伴症状に対する副効用について広く認められているが、日本ではこれらに対する保険適用が認可されていない。われわれは子宮内膜症を含む、月経随伴症状を強く訴える患者に対して低用量ピルを投与し、その効用、副作用について調査したので報告する。【対象】中等度以上の月経困難症、または過多月経を訴え、挙児希望のない20歳から46歳までの20例を対象とした。この中には臨床的子宮内膜症、および子宮内膜症術後の7例、子宮筋腫1例が含まれていた。【方法】起こりうる副作用、用法、価格等について十分説明し、同意を得た後、第二世代三相性28日型ピル（リビアン28, 山之内製薬）を処方した。副作用については3ヶ月以上の投与で判断した。【結果】子宮内膜症の7例中5例で月経痛が軽減し、うち1例ではCA125の減少などの著効を示した。2例は不正出血が続き、自己判断で中止した。月経困難症の12例中9例で症状の軽減を認めた。1例は嘔気が強く中止した。過多月経のため服用を開始した1例で不正出血が多量となり、精査の結果径9ミリの粘膜下子宮筋腫を認めたため投与を中止した。不正出血の続く1周期で卵胞発育を認めた。【結論】低用量ピルは月経随伴症状の軽減だけではなく、症例によっては子宮内膜症の治療に有効である例も存在した。低用量ピルはGnRHaに比べ、低エストロゲンによる副作用がないために長期間使用できる点において優れている。しかし、なかには副作用が強く中止せざるを得ない例や、効果が明らかでない例も存在した。今後多数症例の解析により、効果の高いと思われる症例を選択し、適切なタイプの低用量ピルを投与することが望ましいと考えられた。また、過多月経例に対しては粘膜下子宮筋腫の有無を慎重に精査する必要があると思われた。

19

PCO 患者に対する FSH 製剤投与開始量の検討

山口大学 医学部 生殖・発達・感染医科学 ○中村 康彦, 杉野 法広, 滝口 修司
 坂田 亜希, 加藤 紘
 済生会下関総合病院 産婦人科 高崎 彰久, 田村 博史, 嶋村 勝典
 森岡 均

【目的】PCO 患者はクロミッド療法に抵抗性でゴナドトロピン療法の対象となることが多い。しかし本患者は OHSS となりやすく、ゴナドトロピン投与にあたっては注意が必要である。本研究では至適なゴナドトロピン療法の確立を目指して、同一の PCO 患者に対して 3 通りの FSH 投与開始量を設定して卵巣刺激を開始し、その臨床成績を比較した。【方法】対象は、日産婦の PCO 診断基準を満たし本研究に同意した 22 名 43 周期とした。原則として月経開始 7 日目より 1 周期目フェルティノーム P 150 IU/day, 2 周期目ヒュメゴン 100 IU/day, 3 周期目フェルティノーム P 75 IU/day で卵巣刺激を開始した。投与 1 週間で平均径が 12 mm を超える発育卵胞を認めなければ投与量を増量し、1→2→3 周期の順に投与開始量を変えた。また、発育卵胞が得られない場合には途中でキャンセルとした。いずれの治療周期も、平均径が 18 mm を超える発育卵胞が得られた時点で hCG 投与を行った。この各治療周期における発育卵胞数、hCG 切り換え時の血中 E2 値、FSH 総投与量および投与日数、OHSS 発症率、妊娠率について検討した。【結果】発育卵胞数および血中 E2 値は 150 IU 周期で最も高値であった。一方、FSH 総投与量および投与日数は、75 IU 周期が他の 2 群に比して有意に高値であった。OHSS 発症は、150 IU 周期 8/14 (57.1%), 100 IU 周期 4/16 (25.0%), 75 IU 周期 2/7 (28.6%) に認めた。なお、妊娠例は 150 IU 周期 2/14 (14.3%), 100 IU 周期 4/16 (25.0%), 75 IU 周期 4/7 (57.2%) であった。【結論】PCO 症例に FSH 製剤の投与を行う場合、投与開始量としては 100 IU あるいは 75 IU 製剤で開始することが望ましい。

20

OHSS 既往 PCOS 症例に対する FSH-GnRH パルス療法の有用性

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○三浦 尚子, 松崎 利也, 桑原 章
 尾形 理江, 田中 優, 清川麻知子
 上村 浩一, 安井 敏之, 苛原 稔

【目的】OHSS の既往を有するハイリスクな PCOS 症例に対して FSH-GnRH パルス療法を行いその有用性を検討した。【方法】対象はゴナドトロピン療法で卵巣径が 7 cm 以上に腫大した PCOS 症例 18 例で、入院加療を要した 3 例を含む。消退出血あるいは月経の 5 日目から FSH 製剤を 150 単位連日投与し、卵胞径が 11 mm を超えた日から 2 時間間隔で 20 μ g の条件で、微量注入ポンプを用いて GnRH 製剤をパルス状に皮下投与した。卵胞径が 18 mm を超えた日に GnRH を中止して hCG 5000 単位を投与し、黄体期前半に hCG 3000 単位を隔日 3 回投与した。合計 58 周期の治療周期について臨床成績、卵胞発育等を検討した。【結果】OHSS を起こした先行治療は、すべて FSH 150 単位を連日投与する FSH 療法であった。先行治療による OHSS 発症周期 24 周期の成績は、排卵率、OHSS 発症率ともに 100%, 妊娠率 24%, 多胎率 60% であった。FSH-GnRH パルス療法では、排卵率 94.8%, OHSS 発症率 32.7%, 妊娠率 10.3%, 多胎率 0% であった。先行治療と FSH-GnRH パルス療法の卵胞発育、内分泌検査成績を比べると、14 mm 以上の発育卵胞数は 7.2 ± 4.0 と 2.6 ± 2.0 個 (平均 $\pm$ 標準偏差)、単一卵胞発育率は全周期中 0% と 29.3%, 排卵前期血中エストラジオール濃度は 2780 ± 1652 と 1160 ± 914 pg/ml であった。FSH-GnRH パルス療法では入院例はなく、先行治療による OHSS で入院を要した 3 例では、FSH-GnRH パルス療法での OHSS 発症率は 33% (2/6) であった。【結論】PCOS 症例のなかでも OHSS を起こしたハイリスクな患者に対し FSH-GnRH パルス療法を行った。症例の約 70% で OHSS の発症を防止でき、ハイリスク例に対する FSH-GnRH パルス療法の有用性を確認した。

21 高アンドロゲン血症を示す内分泌学的 PCOS 症例における 体外受精・胚移植の臨床的検討

弘前大学 医学部 産科婦人科 ○福井 淳史, 藤井 俊策, 水沼 英樹

【目的】日常診療において排卵は認められるものの内分泌学的には LH/FSH >1 である内分泌学的 PCOS 症例に遭遇する。この内分泌学的 PCOS が臨床的に意義があるものであるのか否かを検討することを目的に以下の検討を行った。

【方法】これまで当科にて体外受精・胚移植 (IVF-ET) を施行し、患者の同意のもと hMG 投与開始時にホルモン検査を行い得た 206 例を対象とし、hMG 製剤投与開始時の LH/FSH >1 かつテストステロン (T) $\geq 40\text{ng/dl}$ であるものを内分泌学的 PCOS 群とし、LH/FSH ≤ 1 かつ T $<40\text{ng/dl}$ である正常群との間に、IVF-ET 周期における各種パラメーターに差があるのか否かを検討した。

【成績】1) hMG 投与開始時テストステロン、hMG 最終投与時 E2 は内分泌学的 PCOS 群で有意に高値であった。2) hMG 投与日数は両群間に差を認めなかったが、hMG 総投与量は内分泌学的 PCOS 群で有意に低値であった。3) 穿刺卵胞数、採卵数も内分泌学的 PCOS 群で有意に高値であった。4) 受精率には両群間に差を認めなかった。5) 移植当たり妊娠率、流産率は両群間に差を認めなかった。

【結論】ホルモン検査上、PCOS 様のホルモン状態を示す症例が存在し、IVF-ET における排卵誘発には影響を及ぼすことが示唆されたが、受精、着床には大きくは影響しない可能性が示唆された。

22 多嚢胞性卵巣症候群患者に対するインスリン抵抗性改善の試み ～薬物療法と温泉運動療法のインスリン抵抗性改善効果の比較

九州大学生体防御医学研究所附属病院 生殖内分泌婦人科 ○浅野間和夫, 松田 貴雄, 和氣 徳夫

【目的】多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) における排卵障害でクロミフェンに抵抗性である場合、HMG 製剤による排卵誘発は卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) によって治療に難渋することが多い。こうした患者にインスリン抵抗性の改善を行い、良好な結果を得たので報告する。【方法】平成 12 年 9 月より当科不妊内分泌外来を受診したクロミフェン抵抗性の排卵障害を伴う PCOS 患者に対して、十分なインフォームドコンセントを得た後、薬物療法としてインスリン抵抗性改善薬メトホルミン 800 mg を 3 ヶ月、温泉運動療法として 1 日 2 単位、週 3 回 1 ヶ月をそれぞれ 1 クールとしてインスリン抵抗性改善を試み、排卵の確認を行った。治療の前後でインスリン抵抗性の指標として HOMA-R、内分泌的な変化の指標として LH/FSH、テストステロン、肥満の指標として BMI を測定した。【成績】メトホルミン投与群では単独で排卵が見られる症例もあった。大部分の症例で HMG の併用にて OHSS を起こすことなく、排卵させることができ、HMG の使用量の軽減も可能であった。うち 5 例に妊娠を認め、成児を得ている。温泉運動療法の単独で排卵をさせるまでの効果はなかったが、HMG の併用では OHSS を起こすことなく、排卵させることが可能であった。いずれも排卵に対する治療効果は認められたものの治療の前後で指標とした値に有意な変化は認められなかった。【結論】薬物療法、運動療法ともに指標とする値が有意な改善が認められる以前に排卵障害に関しては改善効果が認められた。HMG を用いた PCOS 患者の排卵誘発の OHSS の予防には指標の改善がなくとも有効であると考えられる。こうした患者では比較的運動習慣のない場合が多く、また肥満である場合も多く、生活習慣病的要素も強いことが考えられる。糖尿病に準じてインスリン抵抗性を改善する試みは HMG を用いた排卵障害の治療としても有効ではないかと考えられた。

23 多嚢胞性卵巣に対する経腔腹腔鏡下 ovarian drilling 法

自治医科大学 産科婦人科学教室 ○平野 由紀, 高見澤 聡, 柴原 浩章
鈴木 泉, 山中 誠二, 鈴木 達也
藤原 寛行, 鈴木 光明

〔目的〕我々はこれまでに不妊症患者に対する診断的腹腔鏡として THL (transvaginal hydrolaparoscopy) を 100 症例以上に経験し, その有用性を報告してきた. 今回, YAG レーザーを用いた operative THL を経験する機会をえたので, その手技を紹介する. 〔方法〕対象は形態学的に多嚢胞性卵巣で, clomiphen citrate による排卵誘発に不応であった 2 症例. インフォームド・コンセントを得た上で, 全身麻酔下, 碎石位で施行した. 後陰門蓋から 5.5 mm の処置用 THL を挿入し, 液相下に骨盤内を観察した. 卵巣を確認し, YAG レーザーを用いて drilling を行った. 〔結果〕症例 1: 27 歳, 1 経妊 0 経産 (左卵管妊娠, 左卵管切除後). THL 挿入下に YAG レーザー (10W, 1.5 sec, 深さ 1.5 mm) を用い, 右卵巣に約 40 ヶ所の drilling を施行した. 手術時間 45 分. 症例 2: 30 歳, 0 経妊 0 経産. 同様に YAG レーザー (10W, 1.5sec, 深さ 3.0 mm) を用いて左右の卵巣に約 40 ヶ所ずつの drilling を施行した. 手術時間 1 時間 15 分. なお, 両症例とも止血困難やその他の合併症を認めなかった. 〔結論〕YAG レーザーを用い, “THL 下 ovarian drilling 法” を安全に施行できた. 今後, 排卵効率や妊娠率について追跡・検討していきたい.

24 排卵誘発剤が無効の PCO 症例に対する腹腔鏡下レーザー蒸散術の有用性

東京医科大学病院 産婦人科 ○杉山 里英, 紅露 有子, 中田 敏英
鈴木 良知, 井坂 恵一, 高山 雅臣

〔緒言〕多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の治療としては, クロミフェン療法や hMG-hCG 療法が選択されているが無効例も多く, 一方では卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠などの副作用も併発しやすいことが問題視されている. 近年このような症例に対して, 腹腔鏡下に卵巣の電気焼灼やレーザー蒸散を行い, 良好な成績が報告されている. 今回我々は, 排卵誘発剤ではコントロールが困難であった PCO 症例に対して腹腔鏡下に KTP レーザーを用いた蒸散法を行い, 良好な成績を得たので報告する. 〔対象と方法〕対象は 1996 年から 2000 年までに当院にて hMG 製剤にてコントロールが困難であった PCOS 18 症例で, PCOS 診断は日本産婦人科学会の基準を用いた. 卵巣嚢胞の蒸散は KTP レーザーを用いて吊り上げ式腹腔鏡により行った. レーザーの出力は 10W で, 2~3 秒間で卵巣被膜を蒸散し卵胞液が流出したところで止め, これを一側の卵巣に対して 20~30 箇所に行った. 〔成績〕術後は 18 症例中 15 症例 (83.3%) で自然排卵が認められ, その他の 3 例もクロミフェンによる排卵誘発が可能であった. ホルモン値の推移は, 治療前後で LH/FSH 比は 2.32 から 0.8, テストステロン値は 48.5 から 20.2 と共に有意に低下した. 妊娠は 8 例 (44.4%) に認められ, 自然妊娠 4 例・クロミフェン療法 2 例, AIH 1 例, IVF 1 例であった. 妊娠は全て単胎妊娠で, 流産例や卵巣過剰刺激症候群を呈した症例は認めなかった. また, 分娩が帝王切開になった症例があり同時に腹腔内を観察したが, 癒着など認めず, 腹腔鏡下 KTP レーザー蒸散法は低侵襲であることも確認した. 〔結論〕排卵誘発剤ではコントロールが困難な PCO 症例に対して, 多胎妊娠および卵巣過剰刺激症候群の予防の観点から, 腹腔鏡下 KTP レーザー蒸散法は極めて有用な治療法であった.

25

当科における腹腔鏡下多嚢胞性卵巣焼灼術 (laparoscopic ovarian drilling) の検討

横浜市大センター病院 婦人科 ○村瀬真理子, 細川真理子, 石山 朋美

石川 雅彦, 池田万里郎

横浜南共済病院 産婦人科 近藤 芳仁

横浜市大医学部 産婦人科 榊原 秀也, 平原 史樹

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の排卵誘発はしばしば困難であり, また卵巣過剰刺激症候群 (OHSS), 多胎妊娠の発生頻度も高い。当科では, PCOS 症例に対し積極的に腹腔鏡下卵巣焼灼術 (laparoscopic ovarian drilling) 以下 drilling を行い, OHSS, 多胎妊娠といった副作用を起こすことなく, 排卵率・妊娠率において良好な成績を得ている。腹腔鏡施行前後での内分泌学的検査所見もあわせ検討した。対象は, 1996 年から 2002 年 2 月までに当科において drilling を施行した PCOS 症例 26 例とした。PCOS の診断は, 日本産婦人科学会生殖内分泌委員会の診断基準に準じて行った。排卵誘発剤に抵抗性で排卵誘発不成功であった症例, 他の治療法にて妊娠に至らず腹腔鏡検査を兼ねて行った症例を対象とした。対象症例は年齢 31.5 ± 3.1 歳, BMI 21.1 ± 1.8 であった。drilling は, YAG レーザーまたはマイクロ針状電極を用い両側卵巣表面に小孔を 30-40 個あける方法で行った。術後 87.5% の症例で翌月より自然排卵が認められた。また, 47.6% の症例で自然または酢酸クロミフェンによる排卵誘発で妊娠が成立した。多胎妊娠はなく, 排卵誘発を行った症例でも OHSS の発生は 1 例も認めなかった。また, 妊娠例での流産はなかった。内分泌学的所見では, LH 値 (基礎値, LHRH 負荷 30 分値), LH/FSH 比とも, 術後に有意に低下が見られた。アンドロゲン値はアンドロステジオン, テストステロン値は, 術後に有意に低下したものの, DHEA-S は術前・術後で変化が見られなかった。腹腔鏡下多嚢胞性卵巣焼灼術は, PCOS における他の治療法と比較し副作用が少なく, 排卵率・妊娠率の向上, 流産率の低下においても非常に有効であると考えられた。

26

多嚢胞性卵巣症候群合併不妊症の妊娠例 179 例の検討

埼玉医大総合医療センター 総合周産期母子医療センター

母体胎児部門 ○斉藤 正博, 馬場 一憲

埼玉医大 産婦人科 林 直樹, 末永 昭彦, 伊東 宗毅

田谷 順子, 清水 香子, 小笹 尚子

竹田 省

埼玉医大総合医療センター 産婦人科 石原 理

【目的】多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) を合併する不妊症例には従来より排卵誘発等の薬物療法や手術療法が行われてきた。しかし, 多胎や卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の頻度が高いことが知られ, 治療が困難な例も多い。今回, われわれは PCOS を合併する不妊例に対して当科で治療を行ない妊娠成立した症例について検討した。【方法】対象は 1998 年 1 月より 2001 年 12 月までに当科で不妊治療を施行し妊娠した症例 1054 例中, PCOS を合併する 179 例とした。PCOS 例に対しては腹腔鏡下卵巣表面焼灼術を積極的に施行し, クロミフェン無効例には原則として, LH 含量の少ない hMG 製剤を用いたステップアップ法で排卵誘発を行ない, hCG 投与量は最小限とした。【成績】PCOS 合併不妊症例の妊娠における流産率は 12.3%, 妊娠継続率は 81.6% であった。焼灼術は 57 例/31.8% に行ない, (A) 自然妊娠は 12 例/21.0%, (B) クロミフェン周期 9 例/15.8%, (C) hMG 周期 12 例/21.1%, (D) ART 24 例/42.1% であった。非焼灼例では, 同様に (A) 16 例/13.1%, (B) 24 例/19.7%, (C) 66 例/54.1%, (D) 16 例/13.1% であった。多胎率は焼灼例では 8 例/17.0%, そのうち 7 例は ART 例であり, 品胎が 1 例あった。非焼灼例では 18 例/18.2%, そのうち 8 例は ART 例であり品胎は 1 例であった。OHSS は焼灼群では ART による 1 例/1.8% に発生し, 非焼灼群では 21 例/17.2%, ART 例では 8 例/50% に発生した。【結論】腹腔鏡下卵巣焼灼例においては多胎率や OHSS の頻度が低く, 前述した総合的対策が効果的と考えられる。しかし, 非焼灼例あるいは非焼灼 ART 例においては排卵誘発の工夫のみでは限界があると思われた。

27

ラット性周期中におけるインヒビンの変動について

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学教室 ○石田 恵理, 三室 卓久, 齋藤 要
阿部 有子, 石塚 文平

日本大学 生物資源科学部 動物細胞学教室 佐藤 嘉兵

【目的】Inhibin (Inh) は α subunit と β subunit の異なる2つのダイマーで構成されている。 α/β A subunit からなる Inh A は主に黄体機能を反映し、 α/β B subunit からなる Inh B は卵胞発育に影響すると報告されている。今回我々は、ラット性周期における Inh 各 subunit mRNA 発現の周期的変化と血中 Inh A および Inh B 値を検討した。【方法】7~10 週齢の Wistar-Imamichi 系雌ラットを用いて、卵胞期に相当する Metestrus (M) 期および Diestrus (D) 期、排卵直前の Proestrus (P) 期、排卵後の Estrus (E) 期の各 10 時および 16 時に卵巣を摘出し、Inh α , β A, β B 各 subunit の mRNA の発現量を semi-quantitative RT-PCR 法にて検討した。また同時期の血中 Inh A, B 値を ELISA 法にて測定した。【結果】ラット性周期において、 α mRNA の発現量は周期的変動を示さなかった。 β A mRNA は卵胞発育から排卵直前までの M 期から P 期にかけてその発現量に変化は認めなかったが、排卵後の E 期では発現量が減少した。 β B mRNA は卵胞発育時期である M, D 期に比べ排卵前後の P, E 期での発現量が低値であった。Inh A の血中濃度は排卵直前の P 期にピークを示した。一方、Inh B は卵胞発育前期の M 期と排卵直前の P 期に2つのピークを形成した。【結論】ラット卵巣における Inh β A, β B subunit の mRNA 発現と血中 Inh A, B 値の性周期による変動が異なることが確認された。

28

ヒト顆粒膜細胞におけるインヒビン・アクチビンの分泌機構の検討

聖マリアンナ医科大学 医学部 産婦人科 ○斎藤 要, 三室 卓久, 土井めぐみ
笹尾 麻紀, 石田 恵理, 阿部 有子
平井 邦彦, 代田 琢彦, 石塚 文平

【目的】血中インヒビン A・B (Inh) とアクチビン A (Act A) は、それぞれ月経周期で異なる動態を示す。血中 Inh B は卵胞期に、血中 Inh A は黄体期に上昇することが知られている。一方血中 Act A は黄体期後期に上昇する。しかしこれらの顆粒膜細胞からの分泌機構は不明である。今回我々はヒト黄体化顆粒膜細胞を用い、hCG の Inh A・B および Act A 分泌に及ぼす影響を検討した。【方法】体外受精の採卵時に同意を得た上で顆粒膜細胞を採取し 10%FCS, DMEM 培養液にて2日間培養した。さらに無血清の条件下で Act A (100ng/ml) または hCG (100ng/ml) を添加し24時間培養し、培養液中の Inh A・B, Pro α C を ELISA 法にて測定した。また hCG 添加による培養液中の Act A を ELISA 法にて測定した。同時に細胞中の α , β A, β B 各サブユニットの mRNA の発現を RT-PCR 法にて検討した。【成績】hCG は Inh A ($352 \pm 30\%$) と Pro α C ($239 \pm 28\%$) の分泌を有意に促進したが、Act A は Inh A と Pro α C の分泌に変化を与えなかった。Act A は Inh B の分泌を促進した ($411 \pm 66\%$) が、その作用は hCG により抑制 ($47 \pm 7\%$) された。一方 Act A は顆粒膜細胞より分泌され、分泌量は hCG により増加 ($293 \pm 78\%$) した。各サブユニットの mRNA の発現では、hCG は α mRNA の発現を増加させ、Act A は β B mRNA の発現を促進した。【結論】以上の結果より、hCG はヒト黄体化顆粒膜細胞において α サブユニットの産生を増加させ Inh A 分泌を促進し、Act A は β B サブユニットの産生を増加させ Inh B 分泌を促進していることが示唆された。また hCG はヒト黄体化顆粒膜細胞より Act A の分泌を増加させ黄体機能を調節している可能性が示唆された。

29 卵胞液中の vascular endothelial growth factor (VEGF) と hepatocyte growth factor (HGF) の存在とその意義

大分医科大学 医学部 産科婦人科 ○河野 康志, 福田淳一郎, 嶺 真一郎
奈須 家栄, 橋原 久司, 宮川 勇生

[目的] 卵胞液中にはいくつかの血管新生因子の存在が報告されている。今回、卵胞液中に存在する vascular endothelial growth factor (VEGF) と hepatocyte growth factor (HGF) の存在とその意義について、卵の成熟度との関連を検討した。[方法] 体外受精・胚移植の採卵時に卵胞液を採取し、卵の成熟度を Marrs らの分類 (1984) を用いて判定した。卵胞液および血清中の VEGF と HGF を ELISA 法 (R & D Systems) で測定した。卵胞から得られた細胞より RNA を抽出し VEGF と HGF mRNA の発現を RT-PCR 法で解析した。なお、これらの実験は患者のインフォームドコンセントを得て行った。[結果] 卵胞から得られた細胞では RT-PCR 法で VEGF と HGF mRNA の発現が確認できた。卵胞液中の VEGF と HGF は血清中と比較して有意に高値 [VEGF; 1,909 pg/ml, 516 pg/ml ($p < 0.001$), HGF; 74.6 ng/ml, 0.83 ng/ml ($p < 0.0001$)] であった。また、卵胞液中の HGF は mature の卵胞液では immature のそれと比較して有意に高値であった [immature; 62.9 ng/ml, mature 80.3 ng/ml ($p < 0.05$)]。一方、卵胞液中の VEGF は mature の卵胞液では immature のそれと比較して変化はなかったが、mature の卵胞液を 39 歳以下と 40 歳以上に分けた時、39 歳以下の群では有意に低値であった [40 歳以上; 2682.7 pg/ml, 39 歳以下; 1386.3 pg/ml ($p < 0.001$)]。[結論] 卵胞液中には血中と比較して高濃度の VEGF と HGF が存在しており、卵の成熟に対して何らかの役割を演じている可能性が示唆された。

30 卵巣顆粒膜細胞における HGF の役割

鳥取大学 医学部 産科婦人科 ○谷口 文紀, 出浦伊万里, 井庭裕美子
山内 延広, 坂本 靖子, 岩部 富夫
原田 省, 寺川 直樹

[目的] ヒト卵巣における HGF (Hepatocyte growth factor) の役割を知ることを本研究の目的とした。[方法] ヒト卵巣顆粒膜細胞腫由来の KGN 細胞を研究対象とした。KGN 細胞における HGF とその受容体である c-met 遺伝子の発現を RT-PCR にて検索した。HGF を添加、培養して細胞増殖能を BrdU 法で検討した。KGN 細胞にゴナドトロピンあるいは HGF を添加し、48 時間後の培養上清中のプロゲステロン (P4) 濃度を EIA で測定した。さらに、ステロイド合成に必須である StAR 蛋白発現に及ぼす HGF の影響を Western blot 法で評価した。HGF のシグナル伝達について、MAPK (ERK1/2), Akt, PKC および STAT 3 と転写因子 Elk-1 の各々のリン酸化蛋白の発現を Western blot 法で検索した。[成績] KGN 細胞に c-met 遺伝子発現を認めた。HGF の添加は KGN 細胞の増殖を濃度依存性に促進し、100 ng/ml の添加では対照の 142% となった。KGN 細胞における P4 産生は、LH の添加により対照の 1.5 倍に増加したが、HGF (50 ng/ml) の添加により対照の 78% に抑制された。HGF の添加により StAR 蛋白の発現は減弱した。HGF の添加は Akt, PKC ならびに STAT 3 蛋白を活性化しなかったが、ERK1/2 および Elk-1 のリン酸化蛋白を増加させた。MEK1/2 阻害剤 (U0126) は HGF による ERK1/2 のリン酸化を阻止し、HGF の増殖促進効果を減弱した。一方、PKA 阻害剤 (H-89) は ERK1/2 のリン酸化を増強し、HGF による増殖をさらに促進した。[結論] 莖膜・間質細胞に発現する HGF は、パラクリン因子として MAPK ならびに PKA 経路を介して顆粒膜細胞の増殖を促進し、P4 産生には抑制的に作用することが初めて示された。

31

ヒト卵巣表層上皮細胞におけるエストロゲン産生能の検討

熊本大学 医学部 産科婦人科学教室 ○永吉裕三子, 大場 隆, 宮原 陽
新田 愼, 片渕 秀隆, 岡村 均

【目的】卵巣表層上皮 (OSE) は, 卵巣子宮内膜症や卵巣癌の起源であると推定されているが, その発生に至る機序は不明である. OSE 細胞は in vitro および in vivo で性ステロイドによる細胞増殖あるいはアポトーシスの調節を受けているが, その一方で, 性ステロイドを産生しうることも報告されている. 今回我々は, ヒト OSE 細胞における性ステロイドホルモン産生機構について検討を行った. 【方法】我々が樹立した不死化ヒト卵巣表層上皮細胞 OSE2a を培養し, 遺伝子発現を RT-PCR により検討した. OSE2a を無血清培地でサブコンフルエントの状態まで培養したのち, 基質としてアンドロステンジオンあるいはエストロンを添加し, 24 時間後に, 培養上清中のエストラジオール濃度を ELISA で測定した. 一部の検討については primary OSE を用いた結果と比較した. 【結果】OSE 2a には, steroidogenic factor-1 (SF-1), LH/hCG 受容体, エストロゲン受容体 α および β , アロマターゼ, さらに 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 β -HSD) type 1 をコードする遺伝子がそれぞれ発現していた. エストロンを添加した OSE2a の培養上清中にはエストラジオールが検出されたが, アンドロステンジオンを添加してもエストラジオールには転換されなかった. これは primary OSE においても同様の結果であった. OSE2a を hCG で刺激してもエストラジオールの産生は刺激されなかった. 【考察】OSE2a は卵巣顆粒膜細胞のエストラジオール産生において要求される酵素, 蛋白を発現していた. OSE2a はアロマターゼ遺伝子を発現しているが, 酵素活性を示していなかった. 一方, 17 β HSD type 1 は遺伝子発現, 酵素活性ともに認められた. この性質は SF-1 を導入した不死化顆粒膜細胞 GC1a/SF-1 と類似していた. OSE を起源とする病変の発生機序を検討する上で, OSE はエストロゲン産生臓器として注目されるべきである.

32

ヒト黄体化顆粒膜細胞における IGFBP-1 産生機構と progesterone 産生に及ぼす影響

杏林大学 産婦人科 ○勝又木綿子, 安藤 索, 矢崎 智子
酒井 謙, 神野 正雄, 岩下 光利
中村 幸雄

【目的】IGF とその結合蛋白 (IGFBP) は, 卵巣内局所調節因子として卵巣機能に深く関与している. 本研究では顆粒膜細胞における IGFBP-1 の産生機構とその作用について検討した. 【方法】体外受精採卵時に患者の同意のもとに採取された卵胞液から Ficoll を用いて顆粒膜細胞を分離し, 10%FBS, DMEM/F-12 にて 48 時間の前培養後に各種薬剤を添加し, 血清非添加の条件下でさらに 24 時間培養した. hCG 0.1~10 IU/ml ならびに progesterone (P) の antagonist である RU486 10^{-6} M 投与時の培養液 IGFBP-1 濃度を ELISA にて測定した. 顆粒膜細胞の IGFBP-1 mRNA 発現量を RT-PCR にて測定した. 次に hCG 10 IU/ml, IGFBP-1 10^{10} ~ 10^6 M 投与時および IGFBP-1 10^6 M と fibronectin の inhibitor である RGD peptide 34 μ M 共投与時の P 濃度を RIA にて測定した. 【成績】培養液中 IGFBP-1 濃度は hCG 10 IU/ml 添加により control の約 3 倍に上昇し, IGFBP-1 mRNA 発現は hCG により用量依存性に増大した. IGFBP-1 10^6 M 添加, または hCG 10 IU/ml 添加で, P 濃度は control に比して有意に増加した. RU486 は, hCG の IGFBP-1 産生を抑制しなかった. IGFBP-1 の P 産生作用は RGD peptide 共投与により抑制された. 【結論】顆粒膜細胞より IGFBP-1 は hCG 依存性に分泌され, P 産生を促進した. HCG による IGFBP-1 産生は P に影響を受けず, また IGFBP-1 による P 産生は, 顆粒膜細胞のインテグリンを介して作用すると考えられた. 以上より hCG による顆粒膜細胞の黄体化には IGFBP-1 が関与する可能性が示唆された.

33

Gn-RH アナログ (buserelin) の卵巣顆粒膜細胞 アロマターゼ遺伝子発現と活性に及ぼす作用について

金沢大学 医学部 産科婦人科 ○村上 弘一, 生水真紀夫, 瀬川 智也
可西 直之, 篠原 一朝, 南 紀子
井上 正樹
国立金沢病院 産婦人科 石川 博士

【目的】 Gn-RH アナログ (buserelin) は IVF-ET の排卵誘発においてゴナドロピン製剤と併用されているが, その卵巣への直接作用については未だ不明な点が多い. 今回, 我々は Gn-RH アナログの卵巣顆粒膜細胞アロマターゼの遺伝子発現ならびに活性に及ぼす影響および臨床的意義について検討した. 【方法】 IVF-ET 施行時に得られた卵胞液より顆粒膜細胞を回収し, 文書による承諾を得て実験に用いた. 顆粒膜細胞を DMEM/McCOY'S 5A + 10% FBS にて 24 時間培養した後, 無血清培地中でさらに 24 時間培養した. この培地に buserelin を 10^9 , 10^8 , 10^7 , 10^6 M 添加し, 添加後 8, 24, 48 時間目のアロマターゼ発現量を PII specific competitive RT-PCR 法で, アロマターゼ活性を Tritium releasing assay で測定した. 【成績】 Buserelin 添加 8 時間後に, アロマターゼ活性は濃度依存性に上昇し 10^7 M 以上の濃度で有意な上昇を示した ($P < 0.05$). また, アロマターゼ mRNA 量も有意に上昇した ($P < 0.05$). FSH は buserelin によるアロマターゼ誘導作用に相加的に作用した. この buserelin によるアロマターゼ活性の上昇は, PKC inhibitor (bisindolylmaleimide I 50nM) により抑制された. 一方, buserelin 添加 24 時間以後では, アロマターゼ活性の上昇はみられなくなり, PII 発現量にも変化がみられなかった. また, FSH との相加的な作用もみられなかった. 【結論】 Gn-RH アナログは顆粒膜細胞に対して直接作用し, 添加 8 時間ではアロマターゼ活性を亢進させたが, 24 時間以後ではこのような亢進作用は消失するものと考えられた.

34

ヒト卵巣における Heme Oxygenase の発現に関する検討

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 生殖機能協同学 ○原田 竜也, 己斐 秀樹, 久保田俊郎
麻生 武志

【目的】 一酸化炭素 (CO) は, 一酸化窒素 (NO) と同様のガス状物質であり, 血管弛緩物質・神経伝達物質として Heme Oxygenase (HO) により heme から産出される. NO を産出する酵素 (NOS) は, 卵巣での発現が確認されステロイド産生に関与すると報告されているが, HO については検討がなされていない. そこで今回我々は, HO の 2 種類の isoform HO-1 および HO-2 の卵巣における発現とその局在について検討した. 【方法】 1) 患者の同意のもと手術時に得られた手術検体の卵巣組織を, 免疫組織染色法により HO-1 および HO-2 タンパクの卵巣における局在を卵胞期・黄体期にわけ検討した. 2) 体外受精の採卵時に得られた黄体化顆粒膜細胞を分離し, RT-PCR 法にて mRNA の発現を, Flow Cytometry・Western blotting 法によりタンパクの発現を検討した. 【成績】 1) 免疫組織染色法により, 卵胞期卵巣で HO-1 は, 卵巣実質内の小動脈平滑筋細胞に発現がみられ, HO-2 は大卵胞の顆粒膜細胞に発現が認められた. 黄体期卵巣では HO-1・HO-2 ともに黄体化顆粒膜細胞に強く発現が認められた. 2) 培養黄体化顆粒膜細胞では, HO-1・HO-2 ともに RT-PCR 法で mRNA の発現が認められ, Flow Cytometry・Western blotting 法によりタンパクの発現が確認できた. 【結論】 HO-1・HO-2 ともに免疫組織染色法で黄体の顆粒膜細胞に強く発現しており, また黄体化した培養顆粒膜細胞で mRNA・タンパクともに発現が見られている. また HO-1 は顆粒膜細胞の黄体化とともに発現が見られていることから黄体の維持またはステロイド産生に関与している可能性が示唆された.

35

ヒト黄体化顆粒膜細胞の apoptosis と細胞周期

岩手医科大学 ○東梅 久子, 吉崎 陽, 井筒 俊彦

黄体機能の調節には apoptosis が関与していることが知られている。このことからヒト黄体化顆粒膜細胞における apoptosis と細胞周期との関連を検討した。【対象と方法】体外受精・胚移植を目的とした採卵の際に、患者の同意を得て黄体化顆粒膜細胞を採取した。採取は卵胞液を遠心分離し、0.25% trypsin で処理した後に、Hisutopaque に重層して遠心した。次いで顆粒膜細胞層を回収し、洗浄した後にスライドガラスへ滴下、乾燥させた。これをカルノア固定した後に propidium iodide で染色、apoptotic body を認めたものを apoptosis 陽性細胞とした。黄体化顆粒膜細胞は卵胞液量により小卵胞群 (3 ml 未満)、中卵胞群 (3~6 ml 未満)、大卵胞群 (6 ml 以上) に分け、各群間の apoptotic cell の出現率、妊娠、年齢との関連を検討した。また細胞周期の解析は Laser Scanning Cytometry (LSC 101, Olympus) を用いて施行した。【結果】1) apoptotic cell の出現率は、大卵胞群において小卵胞群、中卵胞群と比較して高率である傾向がみられた。2) 年齢と apoptotic cell の出現率には関連がみられなかった。3) 妊娠成立の有無と apoptotic cell の出現率には関連がみられなかった。4) 細胞周期では subG1 期および G2+M 期に apoptotic cell がみられた。【結論】ヒト黄体化顆粒膜細胞には apoptotic cell が出現し、黄体機能の調節に関与していることが示唆された。またこれらは細胞周期の subG1 期および G2+M 期にみられることが明らかとなった。

36

ガラス化保存過程におけるマウス MII 卵子の障害とその形態学的所見

加藤レディスクリニック 研究開発部 ○畑 景子, 桑山 正成, 加藤 修

【目的】高齢あるいは癌患者由来卵子等、耐凍性の低い卵子のガラス化保存において保存後の高い生存性を得る為、更なるガラス化保存法の改良が必要とされている。手法の改良には、ガラス化保存過程において卵子に特徴的な障害因子を特定する必要がある。本試験では、各条件設定下で致死障害を与えたマウス卵子の形態学的所見を調べた。【材料と方法】BDF1 マウス由来 MII 期卵母細胞を実験に供した。ガラス化保存は既法 (MVC 法: ASRM 2000, Kuwayama) に従い、平衡液 (7.5% EG + 7.5% DMSO)、ガラス化液 (15% EG + 15% DMSO + 0.5M ショ糖)、融解液 (1.0M ショ糖)、希釈液 (0.5M ショ糖)、洗浄液 (20% Plasmanate-M199) および Cryotop を用いて行い、以下の 4 区を比較した。(1) 非ガラス化区; 非ガラス化液 (2 倍希釈ガラス化液) を用い、冷却時に細胞内凍結を誘起。(2) 脱ガラス化区; ガラス化保存卵子を室温空気中にて緩慢に加温し細胞内凍結を誘起。(3) 過復水区; 融解後卵子を直接洗浄液へ投入し過剰な復水を誘起。(4) 対照区; 既法に従って卵子をガラス化保存—融解希釈した。各区の卵子について、希釈時の卵子体積変化、細胞膜輪郭の維持および細胞質の色調変化を観察して区毎の特徴を特定した。【結果】非ガラス化区では、ガラス化液により収縮した卵子が希釈過程で一時的に拡張したが、その後細胞質色調を褐色に呈して死滅した。脱ガラス化区では、希釈時卵子の体積変化を認めず、冷却前の収縮した状態で死滅した。また過復水区では、卵子は過剰に膨張し、膜崩壊もしくは膨化状態のまま死滅した。【考察】卵子のガラス化保存における障害因子と卵子の特徴的な形態学的変化との関係が明らかになった。今後、この知見をもとに、ガラス化保存後のヒト卵子を分類し、特徴的な障害因子を解明することにより手法の改善を検討したい。

37

マウス GV 期卵ガラス化保存における平衡化に関する検討

吉田レディースクリニック ○青野 展也, 吉田 仁秋

東北大学大学院農学研究科動物生殖科学 佐々田比呂志, 佐藤 英明

【目的】哺乳動物の未成熟卵子凍結保存技術は成熟卵や受精卵に比べ困難で、その原因は細胞質の体積が大きいことや、凍結保護剤の透過性が低い点が指摘されている。また、高濃度の凍結保護剤による毒性などの影響も考えられ、その平衡化条件等が重要になる。そこでマウス GV 期卵での超急速 Vitrification 法において至適な平衡化液濃度を探るべく、その後の生存率・成熟率に関して検討を行った。【方法】ICR 系 3 週令雌マウスに PMSG 5IU を投与し、48 時間後卵巣を摘出し GV 期卵を採取した。GV 期卵は卵丘細胞付着のまま A 群：平衡化をせずそのまま Vitrification Solution (VS) へ B 群：0.625%EG・0.625%DMSO に平衡化後 VS へ C 群：1.25%EG・1.25%DMSO に平衡化後 VS へ D 群：2.5%EG・2.5%DMSO に平衡化後 VS へ E 群：凍結をせずそのまま IVM した群を Control とした。平衡化はすべて 37℃ のホットプレート上で 5 分間行い、VS (室温 15%EG・15%DMSO 0.5M Sucrose) へ投入し 60 秒以内に先端を加工したストローへ貼り付け直接液体窒素へ投入した。融解は 0.5M, 0.2M, 0.1M, 0.05M Sucrose にて段階希釈し、洗浄後 Waymouth MB725/1 (5%FBS, 0.23mM sodium pyruvate, 10ng/ml EGF, 75 mg/l Penicillin G, 50 mg/l Streptomycin sulfate) にて約 20 時間の成熟培養を行い第一極体の放出をもって成熟を確認した。【結果】凍結融解後の生存率は A 群：86.8% (86/99) B 群：98.9% (92/93) C 群：97.7% (84/86) D 群：97.7% (86/88) であり、A 群とその他の群において有意差 ($P < 0.01$) が認められた。MII 期への成熟率は A 群：72.1% (62/86) B 群：70.7% (65/92) C 群：70.2% (59/84) D 群：76.7% (66/86) E 群：81.7% (85/104) であり、どの群においても有意差はなかった。【結論】今回の検討により、比較的低濃度での平衡化处理により高率に生存し MII 期へ成熟することが明らかになり、高濃度保護剤での平衡化による毒性等の影響を回避し得る可能性が示唆された。

38

Golden hamster 未熟卵の体外成熟に対する
lysophosphatidic acid (LPA) の作用機序徳島大学 医学部 産科婦人科 ○檜尾 健二, 田中 優, 堤 ゆかり
森出 直子, 桑原 章, 山野 修司
苛原 稔

【目的】我々はすでに未熟卵に対する lysophosphatidic acid (LPA) の体外成熟促進効果を明らかにした。そこで今回、同様の効果を持つ epidermal growth factor (EGF) との関連を検討した。【方法】PMSG により卵巣刺激を行った雌 golden hamster (8 週齢) より未熟卵を採取し、(1) culture medium (CM), (2) CM + 10^{-5} M LPA, および (3) CM + 10ng/ml EGF で 37℃, 5%CO₂ in air 下に 18 時間の体外成熟培養を行った。また (1) ~ (3) に対し Gi protein inhibitor である pertussis toxin (PT) 200ng/ml, または EGF receptor tyrosin kinase inhibitor である tyrphostin 10^{-5} M を添加し、同様に培養した。培養後の成熟率を統計学的に比較検討した。【成績】LPA 及び EGF の添加により、有意に成熟率は増加した (control 72.4% vs LPA 86.1%, EGF 87.0% [各 $p < 0.05$])。また LPA の成熟促進効果は PT 及び tyrphostin の添加により消失し (LPA 86.1% vs LPA + PT: 74.4%, LPA + tyrphostin: 73.1%, 各 $p < 0.05$)、EGF の成熟促進効果は tyrphostin の添加により消失した ($p < 0.05$)。【結論】LPA の golden hamster 未熟卵の成熟促進効果は、EGF の作用経路を経由する可能性が示唆された。

39

ウサギ二次卵胞の体外培養についての基礎的検討

IVF 大阪クリニック ○辻 陽子, 大住 哉子, 當仲 正文
 山崎 雅友, 福田 愛作, 森本 義晴
 近畿大学 生物理工学部 高橋 護
 東出 誠司, 細井 美彦, 入谷 明

【目的】卵巣内には、ウシ、ブタなどの家畜やヒトでは十数万個もの原始卵胞が存在している。そのような卵胞・卵子の体外培養が可能となれば、卵子の発育・成長および卵胞形成の機序の解析が可能となるほか、体外受精胚移植での卵子供給、ヒトの不妊治療への応用などが期待される。しかし、ヒトにおける卵胞の体外培養は、サンプルの回収や組織の大きさなどから通常の培養は技術的に困難である。そこで本研究では、モデル動物として二次卵胞が豊富に得られる継続発情周期であり、大型動物やヒトに比べて卵胞の発育期間が短いウサギを用いて、卵母細胞を含む二次卵胞を体外培養し、卵胞と卵母細胞の体外発育の可能性を検討した。【方法】ウサギ卵巣よりメスを用いて二次卵胞を切り出し、 α -MEMにBSAを0%, 0.3%, 3%添加したメディウムを用いて、96well flat bottom tissue culture plateに一穴に1個ずつ卵胞を入れ、37°C, 5%CO₂, 95%air下で培養した。培養期間は二週間とし、切り出した当日、一週間後、二週間後に卵胞径と卵母細胞径を測定した。【結果】採取直後の卵胞径と比較して一週間後では、BSA0%, 0.3%, 3%添加時で、それぞれ87.2%, 55.3%, 75.9%の卵胞が収縮し、7.7%, 29.8%, 12.1%の卵胞が成長した。また二週間後では、71.8%, 53.2%, 43.1%の卵胞が崩壊した。次に一週間後、59.0%, 66.0%, 67.2%の卵母細胞が成長し、二週間後には0%, 12.8%, 6.9%の卵母細胞が成長した。【結論】卵胞は培養当初に比べ収縮が起こり、二週間後には殆どが崩壊していた。また卵母細胞は一週間までは成長を続け、二週間目には退行が起こっていた。BSA添加は卵胞の成長には影響を与えないが、卵母細胞についてはBSA添加時のみ培養二週間まで成長が見られた。これらのことより、体外培養では二次卵胞の発育の維持は現状では不可能であるが、卵胞の形状とは関わりなく、一時的には内部の卵母細胞の発育を維持することが示唆された。

40

顆粒膜細胞層除去後のGV期卵の成熟能に関する検討

日本大学 医学部 産婦人科学教室 ○富山 僚子, 山本 樹生
 日本大学 生物資源科学部 動物細胞学教室 小林 護, 佐藤 嘉兵

【目的】卵胞内卵子の成熟培養はヒトを含め、様々な哺乳動物の卵を用いて検討されている。培養液についても研究が進んでおり、gonadotrophinやgrowth factorの添加による体外成熟培養後の良好な受精・発生率も報告されている。GV期卵の成熟には顆粒膜細胞層が必須であり、顆粒膜細胞層除去後の体外培養によるM-II期への成熟は低率であるとされている。そこで本研究では、顆粒膜細胞層除去後のGV期卵(GRO)の体外における成熟能について検討した。【方法】BDF1マウスにPMSG 8IUの投与により卵胞成熟を誘起し、46~48時間後の卵巣より数層の顆粒膜細胞層を持つGV期卵(GEO)を採取した。採取時に得られた裸化卵子(DO)は除去し、GEOのみを培養実験に用いた。GEO及び顆粒膜/卵丘細胞の影響を除外するため前培養(30~60分)後、ピペッティングにより顆粒膜細胞を除去したGROのM-IIへの成熟について検討した。成熟培養用基礎培養液としてWaymouth MB752/1液に0.23mM Sodium Pyruvate, 0.7mM Taurine, 5%FBSを添加したものをを用いた。基礎培養液にFE(100mIU/ml hFSH + 10ng/ml rhEGF)及びNEAA(MEM non-essential amino acids solution)を添加し、M-IIへの成熟について比較検討した。採卵時にはHEPES buffered Waymouth MB752/1液に0.1 mg/ml dbcAMPを添加し、採卵操作時のGVBDを回避した。【結果】GV期卵培養後のM-II期への成熟率はFE存在下ではGEOで62~72%, GROで30~50%であり、顆粒膜細胞層除去により成熟能は有意に低下した。一方FE非存在下では卵丘細胞層の膨潤は認められず、M-II期への成熟率はGEO/GRO群いずれも40~48%と成熟率に差は見られなかったが、GEOにおけるGVBD誘起率は54~62%であったのに対し、GROでは92%と高率であった。現在、体外成熟後の受精・発生能についても検討を加えている。

41

マウス受精卵の活性化および前核形成における Cdc25C の関与

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○森出 直子, 田中 優, 堤 ゆかり
 檜尾 健二, 桑原 章, 山野 修司
 苛原 稔

【目的】マウス卵の受精過程では M-phase promoting factor (MPF) 活性ならびに mitogen-activated protein (MAP) kinase 活性が低下する。しかし, MPF 活性を制御する Cdc25C がどのように変化するかは不明である。そこでマウスの受精過程に Cdc25C が関与しているか否かを検討した。【方法】1) 6~9 週齢の B6C3F1 雌マウスを過排卵刺激し, hCG 投与 15 時間後に成熟卵を採取した。成熟卵を TYH 培養液中で, 10 週齢の B6C3F1 雄マウスの精巣上体より採取した精子で媒精し, 5%CO₂ in air, 37°C で培養した。(i) 媒精 1, 2, 3, 4, 5, および 7 時間後に各々受精卵 10 個を取り出し, MPF 活性を histonH1 活性測定法, MAPkinase 活性を MBP 活性測定法で測定した。成熟卵の測定値を 100% として各測定値を換算した。(ii) 媒精 3, 5, および 7 時間後に各々受精卵 100 個を取り出し, Cdc25C のリン酸化をウエスタンブロットにて検討した。2) 1) と同様にして体外受精を行い, 媒精後 2.5μM オカダ酸を添加した TYH 中で培養し, MPF 活性, MAPkinase 活性および Cdc25C のリン酸化をウエスタンブロットにて検討した。【成績】1) マウス受精卵は媒精後 5~7 時間で 84.1% が前核を形成したが, オカダ酸の添加により前核の形成は 0% と有意に抑制された ($p<0.001$)。マウス受精卵は媒精後 3 時間で MPF 活性が, 媒精後 4 時間で MAPkinase 活性が低下するが, オカダ酸添加培養液中では MPF 活性, MAPkinase 活性の低下は軽度だった。2) オカダ酸の添加により Cdc25C の脱リン酸化は阻止された。【結論】マウスの受精には Cdc25C が関与する。

42

マウス胚のハッチング後の発育について

日本大学 医学部 産婦人科 ○松永 竜也, 栃木 明人, 水谷 美貴
 山本 範子, 吉永 陽樹, 山本 樹生
 川口市立医療センター 産婦人科 栃木 武一

《目的》妊娠に向けての受精卵の変化で, アタッチメント以降の発生は着床現象との関連で重要と考えられる。特に, 胚の out growth (OG) では形態的に大きな変化が生じる。OG に関しては, 胚と接着面の両者について検討がなされており, in vitro では培養器具処理の検討や共培養などが用いられている。この変化では胚やその環境条件も検討する必要があると考えられる。そこで, 今回マウス初期胚の OG に及ぼす培養環境の影響を検討することを目的として, 血管内皮細胞培養液を用いて胚の発育を検討した。《方法》成熟雌マウス (ICR 系) に PMS-hCG を投与し, 同系雄マウスと交配した。マウスは陰栓確認後 48 時間以降に屠殺し, 卵管内の受精卵を採取した。得られた初期胚は BWB で洗浄後, 同培養液中で胚盤胞形成まで 37°C, 5%CO₂ in air 下で培養した。胚盤胞は, BWB に血管内皮細胞培養液 (EGM-MV:EM) を 1~20% 添加し, polystyrene Falcon dish 中で 48 時間以上培養して OG を観察した。EM 含有の FBS, hydrocortisone, hEGF または charcoal 処理の EM を其々 BWB に添加および EM で充満後に洗浄した dish で培養した。《結果》BWB にみでは OG の形成は認められなかった。EM 添加時では OG 形成は, 1% 添加で 6%, 5% で 39%, 10% で 91% (32/34), 20% では 3% あった。EM 含有の FBS 添加で OG は 94% で認められたが, hydrocortisone, hEGF, charcoal 処理の EM 添加や EM 処理 dish などでは OG 形成は認められなかった。《結論》胚の OG に関して, マウスでは接着面以外の胚周囲環境も着床にむけての胚の変化に重要であることが示唆された。

43

マウス着床前期胚における leptin の発育促進作用について

秋田大学 医学部 産科婦人科 ○河村 和弘, 佐藤 直樹, 福田 淳
 谷川 秀郎, 本田 陽子, 佐藤 敏治
 田中 俊誠
 秋田医療技術短期大学 児玉 英也

【目的】近年、哺乳動物の初期胚において leptin の受容体である OB-R の発現が報告されたが、その役割は不明である。そこで leptin の着床前期胚における役割を明らかにすることを目的とした。【方法】(1) RT-PCR 法にてマウス着床前期胚における leptin, OB-Ra, OB-Rb の発現を検討した。また、卵管、子宮における leptin の発現についても検討した。(2) a. 4 週齢マウス, b. 9 週齢マウス (estrus 期), c. 9 週齢マウス (妊娠 4 日目) の卵管上皮・子宮内膜上皮における leptin の発現を蛍光免疫染色法にて検討した。また、a~c 各グループの血漿および子宮内腔液中の leptin 濃度を ELISA 法にて測定した。(3) 2-cell embryo を、0~1,000 ng/ml の各濃度の leptin 存在下で培養し embryo の発育を経時的に評価した。blastocyst における inner cell mass (ICM) および trophoctoderm (TE) の細胞数を、leptin 添加および非添加群において differential labeling 法にて測定した。【成績】(1) leptin は blastocyst, hatched blastocyst で発現が認められた。OB-Ra と OB-Rb は共に oocytes, 1-cell, 2-cell, morula, blastocyst, hatched blastocyst で発現が認められた。卵管および子宮においても leptin の発現が認められた。(2) b. 9 週齢マウス (estrus 期), c. 9 週齢マウス (妊娠 4 日目) の卵管・子宮内膜上皮において leptin は a, b 群よりも強く発現していた。血漿中 leptin 濃度は各群に有意差は認められなかったが、子宮内腔液では有意に妊娠マウスにおいて高値であった。(3) 1 ng/ml では効果が認められなかったが、10, 100, 1,000 ng/ml の各濃度で、48, 56, 72 時間後の有意な発育促進効果が認められた。leptin は blastocyst の総細胞数、ICM, TE の細胞数を有意に増加させ、その効果は ICM よりも TE において顕著であった。【結論】卵管および子宮内膜上皮より分泌された leptin はリガンドとしてその受容体を発現している着床前期胚に作用しその発育を促進する。

44

マウス着床前期胚における survivin の役割に関する検討

秋田大学 医学部 産科婦人科 ○本田 陽子, 河村 和弘, 福田 淳
 佐藤 直樹, 谷川 秀郎, 清水 靖
 田中 俊誠
 秋田医療技術短期大学 児玉 英也

【目的】着床前期胚に生じる apoptosis は、胚の発育の調節に重要な役割を果たしていると考えられているが、その機構に関しては不明である。survivin は IAP family に属する apoptosis 抑制因子であり、分化した成人組織にはほとんど発現が認められず、胎児期に強く発現が認められる。その発現時期の特異性から survivin の着床前期胚における apoptosis 調節機構への関与が推測される。今回我々は、マウス着床前期胚の survivin の発現およびその役割について検討をおこなった。【方法】(1) RT-PCR および蛍光免疫染色法にてマウス着床前期胚における survivin の発現を検討した。(2) 着床前期胚における survivin の役割を検討するため、antisense oligo にて survivin の発現を抑制し、胚の apoptosis 発生に与える影響を caspase-3 assay にて検討した。(3) survivin 発現抑制胚の形態学的な特徴を核および tubulin の変化について検討した。(4) caspase inhibitor を用いて survivin がどの caspase を抑制してその機能を発揮しているのか検討した。【成績】(1) survivin は oocyte から blastocyst に至るまで、すべての着床前期胚で発現が認められた。(2) apoptosis 発生率は antisense 群 $33.5 \pm 1.4\%$, missense 群 $7.4 \pm 0.6\%$, control $4.6 \pm 0.9\%$ と antisense 群において有意に高値であった。(3) survivin 発現抑制胚は morula から early blastocyst で発育が停止し、巨大化した核や多核の割球が認められ、正常な紡錘体形成が欠如していた。(4) survivin は caspase-3 または caspase-9 を抑制していた。【結論】survivin はマウス着床前期胚の発育において正常な細胞分裂の遂行に関与しており、caspase-3 または caspase-9 の抑制を介して apoptosis を抑制していることが示唆された。

45

排卵誘発における外因性尿トリプシンインヒビターの作用

浜松医科大学 医学部 産婦人科 ○竹内 欽哉, 後藤 淳子, 金山 尚裕
豊橋市民病院 不妊センター 菅沼 信彦

【目的】我々は排卵時の急激な血管新生 IL-8 をはじめとする炎症性サイトカインが重要な働きをしていることを報告してきた。これに対し卵胞液中にも存在する尿中トリプシンインヒビター (UTI) はサイトカイン産生を抑制する抗炎症剤として臨床応用されている。そこで我々は、外因性に投与した UTI の排卵への関与を明らかにするため、基礎的検討を行った。【方法】23 日齢の未熟ラットに 25IU-PMSG を腹腔内 (ip) 投与し、その 48 時間後に 25 IU-hCG を ip 投与した。hCG 投与前 6 時間から 1 時間前に 6 回生理食塩水を ip 投与した群 (A 群) と 10000-UTI ip 投与した群 (B 群)、hCG 投与後より 1 時間毎に生理食塩水を ip 投与した群 (C 群) UTI-10000IU を ip 投与した群 (D 群) の 4 群に分類した。各群において hCG 投与 15 時間後の卵巣を摘出し、卵巣の肉眼的所見、卵胞面積、卵管膨大部内の卵子数を測定した。【成績】A 群、C 群、D 群では卵巣の発赤、血管拡張、水分貯留が認められたのに対し、B 群ではこれらの所見は認められなかった。卵胞面積はそれぞれ 2.8 ± 0.2 , 2.0 ± 0.1 , 2.5 ± 0.1 , 2.4 ± 0.1 (mean $\pm$ SE) mm² であり、A 群と B 群の間に有意差を認めた。卵管膨大部内の排卵数はラットあたりそれぞれ、 15.7 ± 5.0 , 0.8 ± 0.5 , 13.1 ± 2.1 , 3.4 ± 2.9 個であった。【結論】LH サージ後は多くのサイトカイン、炎症性物質が相互作用し、排卵が惹起される可能性が報告されている。LH サージ前の UTI 投与で排卵が抑制されたことから、UTI が排卵周辺期のサイトカイン調節因子であることが示唆された。

46

ヒト卵胞液に存在するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)

及びその特異的阻害蛋白質の複合体について

明治薬科大学 生体機能分析学 ○下川 健一, 片山 昌勲, 松田 兆史
共済組合立川病院 産婦人科 原 唯純, 佐藤 博久

【目的】ヒト排卵の最終段階では成熟卵胞細胞壁頂部組織の解離とそれに続く成熟卵胞の排出が起こる。そして、この成熟卵胞細胞壁頂部組織はプロテアーゼ的作用により解裂され、排卵に至るというプロテアーゼカスケード説が支持されている。この仮説は卵胞液中に存在する組織プラスミノゲンアクチベーターによりプラスミノゲンからプラスミンに変換され、そのプラスミンにより前駆体の MMP が活性型の MMP に変換されることにより卵胞細胞基底膜に存在するコラーゲン繊維を分解し、排卵に至るとされている。近年、卵胞液中に各種 MMP が存在することが明らかになり、その特異的阻害蛋白質である TIMP-1 の存在も報告されている。今回、我々はヒト卵胞液中に proMMP-2/TIMP-2 の複合体の存在を確認したので報告する。【材料】ヒト卵胞液は病院の産婦人科で体外受精時に患者の了解を得て入手し、使用時まで -40°C で凍結保存した。抗ヒト MMP-2 及び TIMP-2 抗体はシグマ社より、また、ゼラチン・セルロファインは生化学工業より購入した。【方法】部分精製はゼラチン・アフィニティーカラムを用いて行った。また、MMP-2 及び TIMP-2 の確認はゲラチン・ザイモグラフィー或いはウエスタン・プロット法を用いて行った。【結果及び考察】ヒト卵胞液をゼラチン・アフィニティーカラムに添加した後、その溶出画分について、ザイモグラフィー及び抗ヒト MMP-2 と TIMP-2 抗体を用いたウエスタン・プロット法を行った。その結果、proMMP-2, MMP-2 及び TIMP-2 の存在が確認された。そして、ゼラチン・アフィニティーカラムに結合したものと proMMP-2, MMP-2 及び TIMP-2 が同じ溶出画分に存在していたことから、ヒト卵胞液中で proMMP-2/TIMP-2 及び MMP-2/TIMP-2 の複合体の存在が示唆された。

47

マウス胚を用いた ES 細胞株の樹立

セントマザー産婦人科医院 ○栗田松一郎, 田中 温, 永吉 基
 馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
 高崎 博幸, 鎌田 恵里, 西田 知穂
 赤星 孝子

【目的】あらゆる組織へ分化する潜在的可能性をもつといわれる ES 細胞について, 今回, 当院でもマウスを用いて ES 細胞株の樹立を試みてみた. 【方法】フィーダー細胞としてマウス胎仔線維芽細胞を用いた. C57BL/6 雌マウス (10-12W) に PMSG 5i.u. および HCG 5i.u. を 48 時間間隔で腹腔内投与し, DDY 雄マウス (12W) と同居. 腔栓確認から 3 日後に子宮を灌流して胚盤胞を回収. 10%FCS・HTF で 1 日培養し, 内細胞塊の clump が最大 (細胞数 200 個以上) となり, かつ primitive ectoderm に取り込まれる前の状態の hatching blastocyst をフィーダー・レイヤーの形成されたウェル内に移して ES 培地内で培養を開始した. ES 培地は DMEM に非必須アミノ酸, 2-メルカプトエタノール, ESGRO1000IU/ml および FCS を加えた. 培養 4.5 日目の細胞塊を PBS で 2 回洗浄後, 2-3 分間トリプシン・EDTA 処理を施し, ピペッティングで細胞数個ずつの塊に分散し, 新たなウェルに播種した. コロニーが 200-300 μ m 径になった時点で再び上記操作を繰り返し, 一個ずつ細胞を完全に分離, 播種した. さらにこれらの操作を 4.5 回繰り返した. 多数形成された ES 様コロニーを分散し, 凍結保存した (DMEM+10%FCS+10%DMSO, -80 $^{\circ}$ C). 解凍後, 新たなウェル内で細胞が再び増殖することを確認した. 【結果】50 個のマウス胚盤胞を用いて培養を行い, 35 例でウェル内に内細胞塊 (ICM) の出現を確認. 2 例で細胞株が樹立できた. 【結論】マウス胚で ES 細胞株の樹立を確認したが, 今後はその成功率を上げていきたい.

48

胚性幹細胞を用いた細胞療法に関する検討

石渡産婦人科病院 ○石渡 勇, 時枝由布子, 井口めぐみ
 石渡千恵子, 岡根 夏美
 聖マリアンナ医大 東横病院 産婦人科 木口 一成
 慈恵医大 第 2 解剖 立花 利公
 橋本 尚詞, 石川 博
 日大 生物資源科学部 動物細胞 佐藤 嘉兵

(目的)胚性幹細胞を利用した Cell Therapy の臨床応用が期待されている. しかし, ES 細胞は本来多分化能を有し, 体内への移植により目的とする細胞・組織・器官が形成されず奇形腫が形成される危険もある. また, in vitro で形質転換する危険もある. これらは克服するために, ES 細胞の分化誘導, 細胞の選別, 移植法の確立が切望されている. マウス胚性幹細胞 (ES 細胞あるいは EES 細胞) を長期に培養し, 形質転換の可能性, 分化誘導し移植した細胞による腫瘍形成, また細胞の選別について検討した.

(方法)主に ddY マウス ES あるいは EES 細胞株計 27 細胞株を用いた. 形質転換については 1 年以上 in vitro で継代培養し, 形態, 染色体, スードマウス移植形成腫瘍の形態を検討した. 分化誘導した細胞の移植については embryotrophic factors (ETFs), VEGF, NGF を in vitro で 7 日間作用させ, スードマウス皮下に移植した. ラット EES 細胞をクローニングし, 肝幹細胞株を樹立し, 肝臓障害ラットに移植し肝機能の改善を試みた.

(結果) LIF 1 ng/ml で培養維持している 27 細胞株のうち 1 株のみが形質転換し, スードマウス移植細胞は癌を形成した. 分化誘導した ES 細胞あるいは EES 細胞は奇形腫を形成した. クローニングして樹立したラット肝幹細胞はアルブミンを産生し, 細胞移植により肝機能障害ラットの延命に成功した.

(考察)胚性幹細胞を利用した Cell Therapy の臨床応用には克服しなければならない問題がある.

49

不妊を主訴とした染色体異常患者の臨床的検討

横須賀共済病院 泌尿器科 ○湯村 寧
 横浜市立大学 医学部 泌尿器科学教室 斎藤 和男, 小川 毅彦, 鈴木康太郎
 菅野ひとみ, 窪田 吉信
 横浜赤十字病院 泌尿器科 岩崎 皓
 社会保険相模野病院 泌尿器科 佐藤 和彦

【はじめに】男子不妊症患者における染色体異常の患者の占める割合は約5%といわれ、内訳は47XXYであるKlinefelter syndromeが最も多く、他XX maleや性染色体の部分欠損・常染色体の異常などが続く。今回我々は当院における染色体異常患者を集計し臨床的検討を行った。【患者と結果】1990年から2002年までの12年間に当院男子不妊外来を受診した467名の患者のうち染色体異常の患者は11名(2.4%)であった。内訳はKlinefelter(47XXY)6例・XX male(46XX)2例・Y染色体の部分欠損2例・Y染色体の重複1例であった。10例が不妊を主訴に来院し1例が結婚前の精液検査で発見された。精液所見は全例無精子症であった。精巣容積はKlinefelterとXX maleの症例で小さく、Y染色体の部分欠損2例では正常の大きさを示した。血中FSHはY染色体の部分欠損の1例(q11.2以下の欠損)を除いてはみな高値を示しており造精機能の低下が見られた。精巣生検を施行した症例ではKlinefelterの1例に精巣内精子を認めたが他は精子が見られずXX maleの2例ではGerm cellは見られなかった。またY染色体の部分欠損の1例はPrimary spermatocyteまではgenesisがみられるもののその後の分化は見られなかった。【考察】近年ARTの進歩により染色体異常があっても精巣内に精子があれば挙児を得る可能性がでてきたが反面子供への染色体異常が遺伝する可能性も増加している。今後、染色体異常患者で精子を認める場合、精子染色体検査は必要でありARTを行った際のリスク等についても十分説明する必要があると思われる。

50

造精機能障害患者におけるY染色体微小欠失の検討

—European Academy of Andrologyの方法を用いて—

兵庫医科大学 産科婦人科学教室 ○小森 慎二, 香山 浩二
 兵庫医科大学 先端医学研究所 発生生殖部門 澤井 英明,
 府中病院 不妊センター 加藤 浩志, 小林真一郎, 磯島 晋三

【目的】男性不妊患者においてY染色体長腕の微小欠失が検討されてきたが、その方法に関しては発表者により様々である。今後、臨床応用をしていくうえでその検査の標準化は不可欠と考えられる。今回、我々はEuropean Academy of Andrology(EAA)で提案された方法を一部改良して造精機能障害のある男性不妊患者の検討を行ったので報告する。【方法】対象患者にY染色体の微小欠失の検査について十分な説明を行い、了解が得られた者より抹消血を採取してDNAを分離した。EAAの方法に基づいてAZFa, b, cの領域に対する6つのprimers(AZFa: SY84, 86, AZFb: SY127, 134, AZFc: 254, 255)とコントロールのZFYとSRYの2つprimersを作成した。原法では2群に別けてmultiplex PCRを行っているが、我々は3群に別けてPCR実施した。増幅した断片を電気泳動にて確認し、欠失の認めた検体については、southern blot法にて再度確認した。【成績】306例の症例を検討した結果、12検体(3.9%)に微小欠失をみとめた。その内訳は、AZFa, b, c領域にわたるもの4例、AZFb, c領域にわたるものの2例、AZFa領域のみ1例、AZFb領域のみ1例、AZFc領域のみ5例であった。【結論】今回のEAAの方法を用いて3.9%について微小欠失の存在を認めた。これらの共通の方法を用いてスクリーニングすることは検査の標準化を進める上で意義があると考えられた。

51

相互転座 t (10:21) を有する重度乏精子症患者の
spectral karyotyping 法による染色体分析

中央クリニック ○高橋 和政, 小川 修一, 影山 修平

本山 光博

国際医研 大野 道子, 荒木 重雄

高度乏精子や無精子症の男性不妊患者は、染色体異常を有している頻度が正常男性に比べ高いと報告されている。染色体異常を有する男性不妊患者に対して不妊治療を行う前に直接精子の染色体分析を実施することは有用であり、近年精子の染色体分析を fluorescence in-situ hybridization (FISH) 法を用いて行われている。しかし、FISH 法では特定の染色体部位の存在を確認するにとどまり、その診断精度には限界がある。そこで精子のすべての染色体を分析できるように spectral karyotyping (SKY) 法を用いて精子染色体分析を実施した。相互転座 t (10;21) (q11.2;p1.2) を有する 28 歳の高度乏精子症患者に対して、インフォームドコンセントを得て精液を採取し、マウス卵に患者精子を顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) させ精子染色体の中期像を得て、さらに SKY 法を用いて精子染色体分析を実施した。39 個の患者精子をマウス卵に ICSI し、38 個 (97.5%) に卵の活性化が起こった。2 前核の形成は 21 個 (53.8%) に認め、13 個に染色体中期像を得た。SKY 法による分析の結果、正常核型は 1 個、均衡型転座は 2 個、転座に関与する異常核型が 9 個、転座に関与しない異常は 1 個であった。この結果をふまえ患者夫婦に対し遺伝カウンセリングを行ったところ、ICSI による不妊治療を希望した。結果 2762 g の健常男児と 2572 g の均衡型転座保因の女児を得ることができた。本法による精子の染色体分析は、遺伝カウンセリング上非常に有用な情報の一つになり得ると思われる。

52

ドウシェンヌ型筋ジストロフィーの出生前診断

～次回着床前診断の可能性を念頭に置いた遺伝子検査手技の選択と工夫

九州大学生体防御医学研究所 附属病院

生殖内分泌婦人科 遺伝外来 ○松田 貴雄

九州大学生体防御医学研究所 附属病院 生殖内分泌婦人科 浅野間和夫, 和氣 徳夫

[目的] 絨毛を用いたドウシェンヌ型筋ジストロフィーの出生前診断を 2 例行った。患者側も様々な方面から情報を有しており、遺伝子検査に対するニーズが増えてきている。従来行われてきた性別診断に加えて、次回妊娠の可能性があるため、着床前診断にも対応できるよう迅速かつ簡便に遺伝子診断できるよう工夫した。[方法] 十分な遺伝カウンセリングののち、いずれも妊娠 11 週で絨毛生検を行った。従来のチェンバレン・ベッグス領域の検索に加えて、患者のインフォームドコンセントを得て多型を用いた病因アレルの同定による診断を設定した。ジストロフィン遺伝子の遺伝子領域に 2 ヶ所 (STR45, 49)、5' 領域に 5' DYSII, 3' 領域に 3' CA の合計 4 つの 100~300 塩基の大きさのプライマーセットを用いて PCR をおこなった。低分子領域の分離度の解像度の高いゲルによる解析と 5% LongRanger Gel 40W 100 分、FM BIO Multiview にて画像解析を行った。[成績] 症例 1 はエクソン 50 欠失の保因者と診断されていたが、確定診断のため、家族の同意を得て死亡した病気の兄の遺髪を用いてエクソン 50 の欠失を確認し、多型を用いた解析で病因アレルが同定され、診断に用いることが可能であると判明した。症例 2 は患児本人の同意の上、遺伝子検索が施行されており、欠失は認められていなかった。このため、多型による病因アレルの同定を行い、診断可能であることがわかった。しかしながらいずれの症例も女児と診断されたため、倫理上の配慮により、多型を用いた胎児の遺伝子診断 (保因者検索) は施行されなかった。[結論] 多型を用いた病因アレルの伝達の有無を利用した遺伝子診断は少量の、断片化した DNA から診断可能であり、罹患しているか否かに加えて性別も同時に診断でき、今後、患者が着床前診断を希望した場合に技術的には対応可能と考えられた。

53

均衡型相互転座習慣流産患者における正常型、 均衡型および不均衡型受精卵の割合について

セントマザー産婦人科医院 ○馬渡 善文, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 長野亜紀子, 歙田 恵里
赤星 孝子, 西田 知穂

【目的】均衡型相互転座による習慣流産患者の配偶子形成時の染色体分離については報告が少なく、その分離比率は個々の症例によって異なると考えられる。将来の均衡型相互転座習慣流産の着床前診断のためには、この分離比率に関する基礎的臨床データが必要と考えられる。今回、患者の同意を得て、受精卵の転座にかかわる染色体についての染色体検査を行い、若干のデータが得られたので報告する。【対象・方法】同意が得られた3例(症例1. 46,XX, t(1;8)(p13;p21)3個, 症例2. 46,XX, t(2;13)(q21;q32)3個, 症例3. 46,XX, t(15;17)(q13;q21)2個)の合計8個の凍結初期胚(4~8細胞期胚)を対象とした。これらの初期胚を解凍、割球を分離し、透明帯を除去した2PNのマウス前核期胚と電気融合(AC15V, 2秒, DC 800V/cm, 50μsec)させビンプラスチン(0.1μg/ml)を含む10%血清添加HTF中にて12時間培養、核膜の消失を確認した後、固定、得られた分裂中期染色体標本にWCPプローブによるFISH法を行い蛍光顕微鏡下に観察を行った。【結果・結論】8個の胚すべてで分裂中期染色体標本が得られ、すべての標本にてWCPプローブによるFISHシグナルが観察できた。FISH法による染色体分析は8個中7個で診断可能であったが、症例3の2個中1個は染色体同士の重なりにより判定不能であった。各症例別の正常型、均衡型、不均衡型の個数はそれぞれ、症例1(2,0,1), 症例2(1,2,0), 症例3(0,0,1)で、合計すると正常型が3個(37.5%), 均衡型2個(25.0%), 不均衡型2個(25.0%), 判定不能1個(12.5%)であった。正常型または均衡型が62.5%(5/8)と海外のこれまでの報告に比べて高い結果となったが、検体数がまだ少なく、今後さらに症例を重ねて検討が必要と考えられる。

54

不育症に対する子宮形成術の治療成績

愛媛大学 医学部 産科婦人科 ○吉本 勲, 片山 博子, 横田 美幸
渡部 弘志, 松原 裕子, 越智 博
伊藤 昌春

【緒言】中隔子宮、双角子宮などの先天性子宮奇形は不育症の原因となり手術療法の適応となる。過去6年間、当科にて手術を施行した子宮奇形以外に流産原因を認めなかった不育症6症例を対象として、子宮形成術の術式及び治療成績について検討した。【症例】年齢は32~40歳で、2症例は4回流産、4症例は3回流産の既往があった。子宮形態別では5症例が中隔子宮、1症例が双角子宮であった。【術式】下腹部正中切開で開腹し、術式は双角子宮にStrassmann手術が、中隔子宮にはTompkins変法、Jones変法が選択されていた。術中出血を抑制するために、以前はネラトンカテーテルで子宮頸部を緊縛する方法を用いていたが、最近の2症例では、バゾプレシン加生食0.2U/mlの子宮筋層局所注射を行っていた。子宮筋層縫合部の癒着防止のために以前はインターシード、最近はタココンプを使用した。術後はKaufmann療法を3周期終了後に妊娠を許可した。【成績】術中出血量はネラトンカテーテル使用例で230~800g、バゾプレシン使用例では、20~90gであった。6例中4例が術後2年以内に妊娠し、このうち3例が帝王切開術にて生児を獲得した。1例は稽留流産であったが胎児染色体異常が原因と考えられた。術後1年以内の2例は現在経過観察中である。【結論】子宮奇形が原因と考えられる不育症に対して子宮形成術は有効な治療法であると考えられた。術中出血を抑制するためにバゾプレシン局所注射が有効であった。

55

腹腔鏡下子宮筋腫核出術の術後妊孕性に関する検討

慶應義塾大学 医学部産 婦人科 ○浅田 弘法, 橋場 剛士

丸山 哲夫, 久慈 直昭, 末岡 浩

吉村 泰典

済生会神奈川県病院 産婦人科 岸 郁子, 中野真佐男

国立生育医療センター 不育部門 小澤 伸晃

【目的】子宮筋腫を合併している不妊症症例において、不妊症スクリーニング検査および一般的な治療の後に妊娠に至らない場合、子宮筋腫核出術が行われることが多い。当院においては、不妊症症例に対して上記の適応があった場合、インフォームドコンセントを得た上で症例に応じて腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行してきた。ここでは、腹腔鏡下子宮筋腫核出術後の妊娠成立に影響を与える因子に関して検討を行うことを目的とした。【対象および方法】1998年2月より2002年4月までに大学病院および関連病院で施行した腹腔鏡下(LM)及び腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術(LAM)の105症例の中から症例を選択した。105症例のうち、不妊症を主訴として手術を行い、1年以上術後経過した症例40症例に対して、術後妊娠率、子宮内膜症合併頻度、摘出子宮筋腫径について検討を行った。また、子宮内膜症病変を認めた症例においては、深部子宮内膜症病変を含めて、積極的に根治的切除術を行った。【結果】対象とした40症例において、1年以上の治療期間で14症例(35%)が妊娠に至った。不妊症および子宮筋腫の適応で手術を行った40症例中、16症例(40%)に子宮内膜症病変を認めた。子宮内膜症を合併していた症例の術後妊娠率は38%、子宮内膜症を合併していない症例の術後妊娠率は33%であり、内膜症を合併している群と合併していない群で術後妊娠率に違いはあるものの、有意差は認めなかった。妊娠に至った症例の14%が流産であった。今回対象とした40症例の平均年齢は36歳、手術前の平均不妊期間は5.9年、摘出した子宮筋腫の平均直径は4.7cmであった。【考察】腹腔鏡下子宮筋腫核出術は、妊孕性の改善に有効であると推測される。術後の妊娠率に寄与する因子は検出されなかった。子宮内膜症合併不妊症患者や5年以上の長期不妊患者に対しても子宮筋腫核出術の妊孕性改善効果は認められると考えられた。

56 当院における子宮筋腫切除(開腹核出、子宮鏡下)後の不妊治療成績と予後

山王病院リプロダクションセンター ○島田 薫, 小林 善宗, 本田 育子

奥山 輝明, 岡村 恵子, 井上 正人

【目的】子宮筋腫に対する最近の治療法は、新たにUAE(子宮動脈塞栓術)を加え、ますます多様化してきているが、不妊症患者に対する子宮筋腫治療はやはり手術療法が中心と考えられる。今回、不妊症子宮筋腫症例に対する筋腫切除(開腹核出、子宮鏡下)術後に、配偶子操作治療(ART)を含めた積極的な不妊治療を同一施設内で施行した症例の不妊治療成績と予後を検討した。【方法】H8.8~H13.10の期間で、lost follow up症例を除外した44症例を対象とした。その内訳は開腹子宮筋腫核出後は27症例で、そのプロフィールは平均年齢37.0才、平均不妊期間は6.8年であった。一方子宮鏡下子宮筋腫切除術(transcervical resection 以下TCR)は17症例で、平均年齢37.5才、平均不妊期間6.8年であった。【結果】術後の治療成績では、全体の44症例で25症例(56.8%)に妊娠が成立し、うち22症例が継続した。術式別に詳細を見ると、開腹核出27症例では、16症例(59.3%)に22妊娠が成立し、うち15妊娠は継続、6妊娠が流産、1妊娠は子宮外妊娠に経り、症例で見れば16症例中15症例が妊娠継続となった。術後の妊娠成立までの期間は平均7.9ヶ月(1ヶ月~2年5ヶ月)で、22妊娠の中でART妊娠が7妊娠(31.8%)を占めた。一方、TCR17症例では、9症例(52.9%)に9妊娠が成立し、うち7妊娠が継続、2妊娠が流産であった。術後の妊娠成立までの期間は平均4.5ヶ月(1ヶ月~10ヶ月)と比較的短期であり、なおかつART妊娠が9妊娠中5妊娠(55.5%)を占めた。【結論】対象患者の年齢、不妊期間を見ると、術後の治療成績は十分評価しうるものと思われた。TCR症例では、粘膜下筋腫の治療だけでなく他の不妊原因の検索、治療に対し腹腔鏡検査治療やARTなどを積極的に行った結果と考えられた。

57 子宮筋腫症例に対する子宮動脈塞栓術後の子宮鏡所見および 子宮内膜下血流超音波造影検査所見の検討

山王病院リプロダクションセンター ○本田 育子, 小林 善宗, 島田 薫
岡村 恵子, 井上 正人
山近記念総合病院外科 佐藤 哲也

【目的】子宮筋腫, 子宮腺筋症に対する子宮動脈塞栓術 (Uterine artery embolization 以下 UAE) は, 子宮筋腫核出術などと比較して術後の癒着のリスクを回避できるため, 妊孕能を温存する必要がある患者にとって大きなメリットをもっている。UAE の妊孕能への影響はいままで主として卵巣機能に対し検討されてきたが, UAE 後に子宮性無月経や過少月経の症例がみられることから, その影響は子宮筋腫や腺筋症病変部のみならず, 正常の子宮内膜にも及んでいることが明らかになってきた。今回, 子宮筋腫に UAE を施行し, その後, 配偶子操作治療を繰り返すも妊娠継続しない症例の子宮鏡検査所見と, 超音波造影剤レボビストを用いた子宮内膜下血流造影検査所見を検討し, UAE の子宮内膜への影響を考察した。【方法】症例は 43 歳の続発性不妊症例で, 開腹子宮筋腫核出術の既往があり, 腹腔鏡検査で高度両側付属器周囲癒着, 子宮周囲癒着を診断され IVF-ET を行うも妊娠に至らず, 再発子宮筋腫に対し UAE を施行した。UAE2 ヶ月後の IVF-ET で初期流産するがその後妊娠せず, UAE 後 22 ヶ月に子宮鏡検査を行った。28 ヶ月後に子宮内膜下の血流状態を評価する目的で, 超音波造影剤レボビストを用いた造影検査を IVF-ET 時の移植前に行った。レボビストは 5 ml (300 mg/ml) を静注し, 超音波装置は GE 横河メディカルシステム LOGIQ 7, 経腔プローブを用いてカラードブラ法で評価した。対照として UAE を施行していない同様の月経周期の胚移植症例を含む 8 例の血流も検討した。【結果】子宮鏡検査所見は, 子宮前壁の内子宮口上筋層に白色線状癒着部を数ヶ所に認めた。血流造影検査では, 対照と比較して対象例は子宮体部 1/2 上方内膜の内膜下血流シグナルが認められず, 内膜下筋層の血流の描出も不良であった。【結論】UAE 後の不妊原因として子宮内膜下血流の欠如が関与しているかについてはさらに症例を重ねて検討する必要があると考えられる。

58 子宮動脈塞栓術 (UAE) 後の卵巣機能の検討

アモルクリニック ○児島 孝久

子宮筋腫に対して第 3 の治療法として子宮動脈塞栓術 (以下 UAE) が注目されている。UAE 術後の卵巣機能について検討したので報告する。2001 年 4 月より 12 月まで 51 症例に UAE を外来にて実施, 手術は局麻下に右大腿動脈を穿刺, 透視下にカテーテルを両子宮動脈に挿入, 液状化したゼラチンスポンジを注入し子宮動脈を塞栓した。塞栓の程度は子宮動脈の分岐部付近までとした。UAE の術時間は平均 15.5 分間, 透視時間は平均 7.0 分間であった。対象の年齢は 37.8 才 (25~49 才), 未婚 12 例, 挙児希望が 34 例, 不妊治療中が 9 例で, 筋腫の治療既往は 19 例 (核出術 8 例, Gn-RH アゴニスト 12 例) であった。血中 FSH を術前, 1 ヶ月後, 3 ヶ月後に調べ, 計 3 回の採血は 39 例に実施した。平均 FSH 値は, 術前値と比して術後 1 ヶ月にやや高くなり, 3 ヶ月後には下降した。また, FSH の上昇は術前 0 例, 1 ヶ月後 10 例, 3 ヶ月後が 2 例にみられたが, 6 ヶ月後には全例において FSH が正常化し, 術後そのまま閉経に至った症例はなかった。年齢別に検討すると 45 才以上で 1 ヶ月後の FSH 値が有意に上昇した。UAE 手術は一部の高年齢症例で術後一過性に FSH を上昇させることが判明した。その理由としては塞栓物質が卵巣に流入し卵巣への一時的な血流減少, または卵巣への被爆などが考えられた。

59

卵管性不妊症に対する外来卵管鏡下卵管形成術 (Falloposcopic Tuboplasty: FT) の有効性

IVF 大阪クリニック ○福田 愛作, 岡田 英孝, 神原 好美
佐々木真紀, 奥 裕嗣, 中岡 義晴
森本 義晴

卵管因子は不妊症の最大の原因であり, その約 30% を占めている. 卵管性不妊症に対しては開腹による卵管形成術や腹腔鏡下の卵管鏡下卵管形成術 (Falloposcopic tuboplasty: FT) による自然妊娠も期待できる. しかしこのような治療法は入院手術を必要とするため患者に敬遠される傾向にあり, 現在では外来で治療が可能な生殖補助医療 (Assisted reproductive technologies: ART) が第一選択となっている. そこで我々は腹腔鏡を併用しない FT (外来 FT) を軽度麻酔もしくは無麻酔下に外来治療としておこない, ART にすすむ前の治療法としての有効性を検討した. 2001 年 4 月から 2002 年 1 月までの 10 ヶ月間におこなった 44 症例 (45 治療周期) を対象とした. 外来 FT の適応は子宮卵管造影によりどちらか一方または両側の卵管に通過障害を認めた症例で, 卵管水腫, 免疫性不妊および重症男性因子を伴うものは除外した. 70 卵管に FT を実施し, 卵管膨大部まで完全に通過したもの 89% (62/70), 卵管峡部まで開放できたもの 6% (4/70) であったのに対し, 卵管内に進入できなかったものは 6% (4/70) であった. 術後はタイミング療法または人工授精にて経過を観察した. 2002 年 4 月末時点 (FT 後 3 ヶ月) での臨床妊娠率は 29% (13/45, 2 例の子宮外妊娠を含む), 両側卵管通過障害例での妊娠率は 36% (10/28) であった. FT 実施後妊娠成立までの期間は平均 2.8 ヶ月, 妊娠者の平均不妊期間は 5 年 2 ヶ月であった. FT は外来にて軽度または無麻酔下に短時間におこなうことが可能であり, 十分な妊娠率も期待できる. さらに FT には健康保険の適応もあるため, 経済的観点をも含め, 外来 FT は卵管性不妊症に対し ART に進む前におこなうべき治療法と考えられた.

60

当院における卵管鏡下卵管形成術の成績

筑波学園病院 産婦人科 ○比嘉佐和子, 岡本 一, 岩崎 寛和

【目的】近年, 卵管因子による不妊症例に対し, 卵管鏡下卵管形成術を行う施設が増えている. 我々の施設でも 2000 年 3 月以来, 卵管鏡下卵管形成システムを導入し, 積極的に手術を行っている. 今回その成績について検討したので報告する. 【方法】対象は 2000 年 3 月から 2001 年 12 月までの当院で卵管鏡下卵管形成術を施行した不妊症患者 43 症例, 78 卵管とした. 平均年齢は 32.0 歳, 平均不妊期間は 2 年 6 ヶ月であった. 全例に腹腔鏡を併用し, 通水試験を施行の上, 通過障害を認めた卵管に対して卵管形成術を施行した. 【成績】卵管通過障害部位は間質部 59.0% (46/78), 峡部 39.7% (31/78), 膨大部 5.1% (4/78), 采部 11.5% (9/78) であった. 卵管の疎通回復率は症例あたり 78.6% (33/42), 卵管あたり 75.7% (56/74) であった. 卵管穿孔は 11.5% (9/78) であった. 術中または術後に開腹し, 顕微鏡下卵管形成術を追加した症例は 9% (4/43) であった. 妊娠率は症例あたり 37.2% (16/43) であった. 術後妊娠成立までの期間は 2 ヶ月~1 年 7 ヶ月に分布し, 平均 8 ヶ月であった. なお子宮外妊娠は認めなかった. 【考察】近年, 卵管性不妊に対する手術療法としては, 卵管 microsurgery に替わって卵管鏡下卵管形成術が主流となっている. その最も大きな理由は, 卵管鏡下卵管形成術が卵管 microsurgery に比べて低侵襲であることと, 技術的に比較的熟練を要さないことであると思われる. 卵管鏡下卵管形成術は良好な卵管疎通回復率と妊娠率が得られることから, 卵管性不妊に対する治療法の一つとして有用であると考えられた.

61 卵管性不妊に対する内視鏡手術の有用性に関する検討

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○北出 真理, 島 絵美里, 中野 義宏
武内 裕之, 木下 勝之

【緒言】従来は卵管性不妊に対する治療には ART が第一選択であったが、近年新しい治療機器の開発に伴い、侵襲の小さな腹腔鏡下卵管形成術や卵管鏡下卵管形成術 (FT システム) が卵管性不妊症例に適応されるようになってきた。今回卵管性不妊に対する内視鏡手術の治療予後とその有用性について検討した。【方法】対象は 1993 年 8 月～2001 年 12 月に当院で内視鏡手術を施行された卵管性不妊患者 69 例で、平均年齢は 31.9 [22～46] 歳、原発性不妊が 28 例 (40.6%)、続発性不妊が 41 例 (59.4%)、不妊期間は平均 3.9 [0～15] 年であった。卵管周囲癒着や卵管留水腫などの卵管周囲に異常を認めるものを A 群 (34 例)、卵管近位部閉塞などの卵管疎通性が障害されているものを B 群 (26 例)、卵管周囲と疎通性ともに異常がみられるものを C 群 (9 例) に分類した。A 群では、卵管周囲癒着例には癒着剥離術を、卵管留水腫例では卵管周囲癒着を剥離した後卵管形成術を施行した。B 群は FT システムを用いて、子宮頸管より FT カテーテルを挿入し細径腹腔鏡下に先端を確認しながら卵管内腔の拡張を行った。C 群は腹腔鏡下卵管形成術を施行後、FT システムを適用した。【結果】術中の所見としては、Fitz-Hugh-Curtis 症候群が 22 例 (31.9%) にみられた。術後子宮卵管造影での卵管疎通率は、A 群では卵管あたり 32/36 (88.9%)、B 群では 27/49 (55.1%)、C 群では 8/18 (44.4%) であった。術後の妊娠率は、A 群で 4/24 例 (16.7%)、B 群で 8/26 例 (30.8%)、C 群で 3/9 例 (33.3%) であった。【結論】腹腔鏡下卵管形成術や FT システムなどの内視鏡手術の導入により、卵管性不妊の治療法の選択枝が広がった。内視鏡手術後には自然妊娠が期待できるため、ART 施行前にまず試みるべきであると考えられた。

62 腹腔鏡下卵管開口術、卵管采形成術時に行う卵管鏡検査の有用性 —卵管内癒着症例の予後の検討—

山王病院 ○小林 善宗, 本田 育子, 島田 薫
奥山 輝明, 岡村 恵子, 井上 正人

【目的】不妊症における卵管留症や卵管采周囲癒着は、過去にはマイクロサージャリー-卵管形成術により、妊娠が得られてきた。しかし現在では治療選択が「腹腔鏡下卵管形成術、あるいは IVF-ET」が主流であり、卵管留症があると IVF-ET の成功率が低下することも判明してきたため、卵管留症に対する治療が再度検討されつつある。当科では一貫して腹腔鏡下卵管形成術を行ってきており、卵管留症については、腹腔鏡下開口術と同時に行う卵管鏡検査により、卵管内癒着や粘膜損傷が高率にみられ、これらの予後は不良であり、卵管留症開口部粘膜の損傷程度が軽ければ卵管内異常所見の頻度が少ないことを明らかにしてきた。今回、不妊原因が、卵管采異常 (形成術後) にあるか、卵管内異常にあるかを検討する目的で、卵管内異常所見として最も予後不良と考えられる卵管内癒着症例における予後について、卵管采癒着症例 (卵管留症を含む) を対象に検討した。さらに対照として、卵管采癒着のない症例でしかも卵管内癒着のあるものの予後を比較した。【方法】H8.7～H13.12 に針状腹腔鏡 (直径 3 mm, Olympus) による診断治療時に、経卵管采卵管鏡 (直径 2.9 mm, storz) 検査を行い、73 例に卵管内癒着が観察された。予後を検討するうえで、その卵管でしか妊娠しない solitary affected fallopian tubes 症例 42 例を対象とした。【結果】対象の卵管形成術施行 (卵管留症、卵管采癒着) 29 例 (42 卵管) の予後 (自然、AIH 妊娠) では、妊娠は皆無であった。対照の卵管形成の必要なかった 13 例 (25 卵管) では 6 例 (46.2%) が妊娠した。両者の有意差は明らかであった。【結論】卵管采癒着 (閉塞を含む) の場合、卵管内癒着が観察されたら、卵管形成術をもってしても予後は不良で早く IVF-ET を選択すべきであろう。

63

卵管間質部閉塞/狭窄に対する recanalization の成績

—腹腔鏡診断時の子宮鏡下施行症例の検討—

山王病院リプロダクションセンター ○岡村 恵子, 小林 善宗, 本田 育子
島田 薫, 奥山 輝明, 井上 正人

【目的】不妊症患者に対して、腹腔鏡検査治療時に同時に卵管鏡検査、子宮鏡検査を行い積極的に不妊原因解明に努めている。今回、腹腔鏡検査時の色素通水による卵管疎通検査により、卵管間質部閉塞あるいは狭窄と診断された症例に対して、同時に行った子宮鏡検査による原因検索と、さらに子宮鏡下 recanalization 治療を施行したので、その成績を検討した。【方法】対象は、H9.6～H14.3の期間に腹腔鏡検査治療を行った不妊症例のうち、色素通水で卵管間質部閉塞あるいは狭窄と診断された235例(327卵管)で、Jansen & Anderson's catheterを用いた recanalization を施行した。この catheter は本来ブラインドによる recanalization として使用されてきたが、我々は H 8.7～H9.5の期間は、腹腔鏡や子宮鏡なしで、経腔超音波ガイド下に外来治療で行っていた。両者の成績を検討した。【結果】まず超音波ガイド下施行32例(47卵管)では、閉塞19卵管で10卵管(52.6%)が recanalization 成功、狭窄28卵管では18卵管(64.3%)が成功した。腹腔鏡下、子宮鏡下施行では、閉塞161卵管で115卵管(71.4%)が recanalization 成功で、狭窄166卵管では142卵管(85.5%)が成功した。子宮鏡下施行の方が成功率が高かった。【結論】腹腔鏡下、子宮鏡下 recanalization は、卵管口が確認できれば catheter 挿入は容易で、腹腔鏡下に catheter 後再色素通水で確実に成功の確認ができるし、perforation などの合併症防止も容易である。また卵管閉塞、狭窄と子宮内所見との関連を明らかにできることも有用である。卵管口周囲の角部ポリープと卵管疎通障害の関与が一部認められたが、高率に観察される卵管口周囲の膜様変化と卵管疎通障害との関連は明らかでなかった。卵管間質部閉塞や狭窄に対する recanalization は子宮鏡検査時に直ちに簡便に施行でき有効であった。

64

腹腔鏡下両側卵管水腫切除後、体外受精・胚移植にて妊娠に至った一例

済生会神奈川県病院 産婦人科 ○岸 郁子, 廣田 陽子, 村田 美穂
春日美智子, 秋葉 靖雄, 小関みづほ
小西 康博, 中野眞佐男
慶應義塾大学 医学部 産婦人科 浅田 弘法, 吉村 泰典

【目的】卵管水腫による卵管閉塞がある場合、水腫内溶液の子宮内膜や胚に対する影響により、IVF-ET後の妊娠率・着床率が卵管水腫の存在しない場合と比べて有意に低下するとの報告が近年みられるようになった。今回、当院において両側卵管水腫を伴う難治性の不妊症女性に対し、腹腔鏡下両側卵管水腫切除術を施行し、術後のIVF-ETにおいて妊娠が成立した症例を経験したので、卵管水腫を伴う不妊症例に対する治療について検討した。【症例】38歳、0経妊0経産。他院にて9年間不妊治療(AIH 10回以上、IVF-ET 1回)を受けていたが、妊娠に至らず、37歳時、両側卵管閉鎖を指摘され、当院へIVF-ET目的にて紹介された。H.12年3月、IVF-ET 1回目施行したが妊娠せず。MRI検査にて漿膜下・筋層内筋腫数個、両側卵管水腫あるいは子宮内膜症性卵巣嚢胞を認めた。子宮筋腫による着床障害の可能性を考慮し、H.12年6月、腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術・癒着剥離・両側卵管開口術を施行した。術後約1年間に、IVF-ET 2回およびThawing-ET 1回施行したが妊娠成立を認めなかった。超音波所見にて再度両側卵管水腫出現してきたため、卵管水腫の存在が妊娠成立を妨げている可能性を考慮し、H.13年8月、腹腔鏡下両側卵管水腫切除術を施行した。H.13年12月、IVF-ET 4回目(卵管切除後1回目)を施行後妊娠が成立した。H.14年3月現在、双胎妊娠17週であり経過は順調である。【結論】卵管水腫が着床率・妊娠率を低下させる原因は、まだ完全には明らかではない。しかし本症例にみられたように、卵管水腫を伴う卵管因子の適応でIVF-ETを施行し、妊娠成立がみられない場合、卵管水腫の存在自体の影響を考慮し、腹腔鏡下卵管水腫切除術を施行することは考慮すべき治療法であると考えられた。

65

当科における不妊症患者に対する腹腔鏡下手術の現況

福岡大学 産婦人科 ○川上 剛史, 園田 桃代, 本庄 考
井上 善仁, 瓦林達比古
九州癌センター 植田多恵子,

当院にて、1997年1月から2001年12月までの5年間に不妊症の精査加療目的にて腹腔鏡下手術を施行した137例について後方視的に検討した。原発不妊症が84例(62.7%)、続発不妊症が53例(37.3%)であり、長期不妊症例、子宮卵管造影にて異常のある症例に対し腹腔鏡下手術を施行した。手術施行時の年齢は 31.6 ± 3.1 歳、平均不妊期間は 40.6 ± 32.6 ヵ月、不妊治療期間は 15.9 ± 17.9 ヵ月であった。腹腔鏡下手術施行時、通色素検査を行ない卵管の疎通性に関しては、術前の子宮卵管造影所見との一致率は、81.4%であったが、卵管周囲癒着の有無に関しては、正診率は53.6%であった。また、クラミジア抗体陽性例は28例(20.4%)、術中所見にて骨盤内に子宮内膜症を認めたのは84例(61.3%)で、施行術式としては、癒着剥離術が最も多く44.4%であった。術後4例(2.9%)が転院や未受診などで妊娠転帰は不明であり、残り133例中64例(48.1%)に術後妊娠を確認した。術後から妊娠までの期間は平均6.8ヵ月(中央値4ヵ月)であったが、術後6ヵ月以内の妊娠が全体の66.1%を占めていた。子宮内膜症所見を認めた群の妊娠は82例中39例(47.7%)、認めなかった群は47例中23例(48.9%)で子宮内膜症の有無による妊娠率の差は認めなかった。以上の結果から子宮内膜症の有無に関わらず子宮卵管造影にて異常のある症例はもちろん、子宮卵管造影にて異常がない長期不妊症症例においても腹腔鏡下手術は、不妊症治療において有用と考えられた。

66

原因不明不妊症に対する腹腔鏡手術の予後に関する臨床的検討

徳島大学 医学部 産婦人科学教室 ○田中 優, 桑原 章, 堤 ゆかり
檜尾 健二, 松崎 利也, 前川 正彦
安井 敏之, 山野 修司, 苛原 稔

【目的】過排卵誘発治療を行っても妊娠が成立しない原因不明不妊症症例に対する診断的腹腔鏡手術の術中所見と術後の臨床結果を検討した。【方法】当科で過去3年間に初期治療で妊娠が成立しないため診断的腹腔鏡手術を施行した原因不明不妊50症例(年齢 31.5 ± 3.7 歳(平均 $\pm$ 標準偏差), 平均不妊期間 32.8 ± 20.2 月)を対象とした。すべての症例は当院初診後、子宮卵管造影、精液検査、月経周期に応じた内分泌検査を含む初期スクリーニングにて軽度の卵管通過性異常以外には異常が認められずFSH製剤による過排卵誘発(11.2 ± 6.3 周期)を行ったものの妊娠が成立しないため腹腔鏡検査の適応となった。腹腔鏡手術中には大量通水装置を用いて生理食塩水による大量通水と十分な腹腔内洗浄を施行した。術中に異常が認められた症例には腹腔鏡下に癒着を剥離し卵管通過性を確認した。尚、腹腔鏡にて異常が検出されなかった症例を含む全例に術後に過排卵誘発治療を行いその後の臨床経過を検討した。【結果】腹腔鏡にて異常を認めなかった症例は37症例(術後脱落例6)で、術後17例(54.8%)で妊娠が成立した。術後3周期以内に妊娠が成立した症例は10例(32.3%)であった。術後10周期を越えて妊娠に至った症例は認めなかった。一方、異常が認められた症例は13例(術後脱落例1)で、術後の妊娠は3例(1周期目2例, 5周期目1例)に成立した。【結論】術前に過排卵誘発治療では妊娠が成立せず腹腔鏡にて原因が発見できない原因不明不妊症においても手術後10周期以内に約半数で妊娠が期待できる。また、術中に異常を認めた症例では妊娠率は25%に止まり、その多くは術後早期に妊娠していた。

67

機能性不妊に対する細径腹腔鏡と経腔腹腔鏡の有用性

順天堂大学 産婦人科学教室 ○桜井 明弘, 佐藤 雄一, 中野 義宏
武内 裕之, 木下 勝之

【緒言】腹腔鏡は不妊検査の gold standard として位置づけられ、近年では細径腹腔鏡 (ML; microlaparoscopy) や経腔腹腔鏡 (THL; transvaginal hydrolaparoscopy) が用いられている。当教室では不妊症例に対して、1997 年より 24 時間入院で ML を、2000 年からは外来で THL を積極的に行っている。不妊スクリーニング検査で器質的疾患を認めない機能性不妊を対象に ML, THL を施行し、その手術所見と妊娠予後に関して検討した。【方法】1997 年から当科で AIH を 3 回以上施行した機能性不妊で、ML を施行した 65 例 (ML 群, 32.9 ± 3.8 歳, 平均不妊期間 4.8 年) と THL を施行した 34 例 (THL 群, 33.9 ± 4.3 歳, 4.4 年) を対象とした。ML は静麻下に直径 3 mm のスコープを用い、骨盤内臓器を観察し、卵管色素通水を行い、生食 300~500 ml で骨盤内を洗浄した。内膜症病巣はモノポーラーで焼灼し、付属器周囲癒着はハサミ鉗子で剥離した。THL の適応からは子宮後屈や、骨盤内手術後症例は除外した。THL は直径 3 mm の硬性鏡を用いて局麻下に後腔円蓋部よりダグラス窩に刺入し、ML と同様に骨盤内の観察と卵管色素通水、生食洗浄を行ったが、構造的に追加手術手技は不可能である。【結果】ML, THL 群における有所見率はそれぞれ、49% (32/65), 26% (9/34) で、子宮内膜症初期病変が 32% (21/65), 3% (1/34) に、付属器周囲癒着が 17% (11/65), 24% (8/34) に認められた。ML, THL 施行後、自然または 5 回までの AIH で妊娠したのはそれぞれ 23% (13/56), 31% (5/16) で、ART に移行して妊娠が成立したのはそれぞれ 14% (8/56), 13% (2/16) であった。【結語】機能性不妊に対する検査法として、THL は子宮前方が死角になるため、観察能は ML に比して劣るが、一方で生理食塩水中に浮遊させるため、付属器を微細な病変をとらえることができる。反復 AIH で妊娠しない機能性不妊では ART 施行前に ML や THL を行うことの有用性が示唆された。

68

子宮内膜ポリープに対する TCR の有用性 (IVF 症例において)

荻窪病院 産婦人科 ○北村 誠司, 矢澤 聡美, 吉田 宏之
鈴木 雅美, 竹原 祐志, 片山恵利子
杉山 武

(目的) TCR (経子宮頸管的切除術) が不妊症における子宮内膜ポリープに対して効果的であることは広く認識されている。しかし他の不妊原因が関与する場合が一般的であるために TCR の治療効果のみを評価することは容易ではない。我々は対象を IVF 症例に限定することで他の不妊要素を除外して、子宮内膜ポリープに対する TCR の有用性を検討した。(方法) 平成 12 年 1 月から平成 14 年 4 月までの IVF 症例のうち、子宮内膜ポリープを指摘されていた 20 症例 24 周期が対象。12 周期は TCR 後に IVF をうけ、12 周期は TCR をせずに IVF を施行。2 群の妊娠率、着床率、流産率を比較した。TCR 施行群の平均年齢は 33.9 ± 2.9 才、移植胚数 2.3 個、ポリープ多発は 8 例に認められた。TCR 非施行群の平均年齢は 37.5 ± 2.5 才、移植胚数 2.1 個、ポリープ多発は 1 例に認められた。但し、子宮内腔に対してポリープの占める割合が 50% 以上の症例をポリープ多発症例とした。(結果) TCR 施行群の妊娠率 33.3% (4/12), 着床率 14.2% (4/28), 流産率 25% (1/4)。TCR 非施行群の妊娠率 25% (3/12), 着床率 16% (4/25), 流産率 33.3% (1/3) であった。両群の妊娠率、着床率、流産率に有意差は認められなかった。(結論) (1) 不妊症例での子宮内膜ポリープに対する治療として TCR が有用である事を示唆出来なかった。(2) その原因の 1 つとして TCR 施行群と TCR 非施行群でのポリープ多発症例が占める割合の差が考えられ、対象をポリープの占める割合が 50% 前後の症例に限定して子宮内膜ポリープに対する TCR の有用性を検討することが今後の課題と思われる。

69

不妊症における子宮内腔病変除去の有効性

松田ウイメンズクリニック ○松田 和洋, 日高 清美, 園田 里砂
 高峰ゆかり, 糸野 陽子, 川路 珠美
 小濱めぐみ, 永山 哉恵, 前村 理恵

着床は妊娠過程における最終段階であり、不妊治療においても重要な要因である。子宮内膜ポリープや粘膜下子宮筋腫など子宮内腔病変は着床を妨げる物理的な不妊因子として重要であるが、子宮内腔病変についての精査・治療は意外と行われていないのが現状と思われる。我々は不妊症検査において子宮内腔病変検索をルーチン化し、外科的処置による病変除去を積極的に行い、その有効性について検討したので報告する。対象は2000年3月から2001年12月の期間、当院にて子宮ファイバースコープを行った429症例で、このうち子宮ファイバースコープ検査時期から6ヶ月以上のフォローが出来なかったロスト症例、POF症例、術後期間の短い症例などを除いた322例をフォロー可能症例として検討を加えた。検査後における全体での妊娠は322例中169例、52.5%で、子宮内腔正常症例263例では131例、49.8%が妊娠、このうちART症例では90例中52例、57.7%に妊娠が成立していた。子宮内腔異常症例59例では38例、64.4%に妊娠が成立しており、このうち単一小ポリープなど処置を行わないとした症例30例では17例、56.7%が妊娠した。一方、子宮内腔病変が存在し、除去術を施行した症例では、多発性ポリープ症例で20例中16例、80%に妊娠が成立、粘膜下子宮筋腫では4例中2例、子宮内腔癒着症では3例中2例に妊娠成立しており、全体で27例中20例、74.1%に妊娠が成立していた。以上の結果より、多発性内膜ポリープ、粘膜下子宮筋腫、アッシャーマン症候群など、病変が不妊の原因となっていると考えられる症例の頻度は全体の約10%と考えられ、これらの病変を除去することによって、その後の妊娠率が良好であったことから、子宮内腔病変に対しての積極的な手術治療は有効であることが示唆された。

70

不妊患者における電子内視鏡技術を応用した子宮鏡の使用経験

鹿児島大学 医学部 産婦人科 ○沖 利通, 桑波田理樹, 中江 光博
 宇都 博文, 堂地 勉, 永田 行博

[目的] 従来より当科では、子宮体癌の診断および頸部浸潤有無・不妊症例・子宮内膜ポリープなどの診断、子宮内手術に子宮鏡を用いてきた。消化器内視鏡では一般化している電子内視鏡でその画像はファイバースコープに比較して非常に優れていると言われる。今回、子宮鏡へ電子内視鏡技術を応用した子宮鏡を使用し、若干の知見を得たので報告する。[対象] 対象は過去1年間に当科で子宮鏡を行った200例と電子内視鏡を行った10例である。[結果] ヒステロファイバースコープ（観察用3mm、処置用5mm）と電子内視鏡（処置用5mm）はともに、子宮内腔に突出する病変の把握には非常に有用であるが、構造上ファイバースコープでは画像がモザイク状になり、子宮内膜の色調特に血管像や内膜表面の腺口構造がわかりにくい。電子内視鏡では子宮内腔表面の所見が硬性鏡に匹敵する良好な画像を得られ、頸管拡張の必要率・痛みの程度は処置用のヒステロファイバースコープと同等であった。[結論] 電子内視鏡構造を持つ処置用子宮鏡は、先端のflexibilityの高さの点で患者への痛みが少なく、従来のファイバースコープ画像を凌駕する点で優れている。

71

新規キマーゼ阻害薬の癒着形成防止効果；腹腔内投与による
長期効果及び経口投与の有効性

大阪医科大学 薬理学教室 ○岡本由記子, 高井 真司, 宮崎 瑞夫

【目的】我々は第46回不妊学会において、術後の癒着形成に肥満細胞由来のキマーゼが関与し、キマーゼ阻害薬の腹腔内投与が腹腔内癒着を軽減することを術後2週間目の動物モデルで報告した。今回、術後癒着形成の長期経過及び新規キマーゼ阻害薬の腹腔内投与による防止効果（実験1）と、経口可能な阻害薬による同様の癒着防止効果（実験2）を検討した。【方法】実験1（長期）：6週齢のシリアンハムスター（♀）60匹を開腹し両側子宮体部全周を綿棒で擦過した後、キマーゼ阻害薬（TY51184, 10^{-4} M）1mlを腹腔内に投与した群（腹腔内投与群）と等量生理食塩水を投与した群（プラセボ群）に30匹ずつ分け、術後1週、4週、12週目に両群10匹ずつ再開腹して癒着程度を5段階に分類してスコア化した。実験2（経口投与）：新たに20匹を同様に開腹して子宮体部を擦過し、経口投与群には阻害薬（TY51076 30 mg/kg/day）、プラセボ群には同量の水を手術当日より8日間10匹ずつ経口投与し、術後1週目で癒着程度を判定した。【結果】癒着スコア：実験1：阻害薬群では、1週 1.1 ± 0.23 , 4週 0.9 ± 0.28 , 12週 1.3 ± 0.34 に対し、プラセボ群では、それぞれ 2.1 ± 0.23 , 2 ± 0.26 , 2.4 ± 0.31 であり、阻害薬群で有意に（ $p < 0.05$ ）癒着が軽減された。実験2：経口阻害薬群では 1.5 ± 0.34 , プラセボ群では 2.4 ± 0.16 であり、経口投与群で癒着形成が有意に（ $p < 0.05$ ）軽減された。【結論】以上から、術後の癒着の病態は術後1週間ではほぼ確立されることが判明した。新規に開発されたキマーゼ阻害薬の腹腔内単回投与（TY51184）により12週の長期にわたって術後の腹腔内癒着が防止されることを証明した。また、経口投与（TY51076）でも同様に癒着形成を軽減できることから、手術以外の感染症などの炎症性の癒着に対する防止効果もキマーゼ阻害薬には期待される。

72

腹腔鏡手術時の腹腔内癒着の原因と頻度

社会保険 広島市民病院 産婦人科 ○伊藤 裕徳, 野間 純, 吉田 信隆

【目的】腹腔鏡手術時の腹腔内癒着の有無について疾患別にその頻度と原因について検討した。【方法】1998年1月より2000年12月までに当科において腹腔鏡手術を施行した347例について、症例を子宮外妊娠（66例）、子宮内膜症（50例、チョコレート嚢腫、子宮腺筋症も含む）、不妊症（18例）、その他（213例、卵巣嚢腫、子宮筋腫など）の4つに分け、それぞれ腹腔内癒着の有無、重要な原因のひとつと考えられるクラミジア感染の有無とその癒着の頻度について検討した。クラミジア感染については、検査結果が判明している症例（子宮外妊娠29例、子宮内膜症31例、不妊症18例、その他105例）を対象とした。【成績】子宮外妊娠では66例中腹腔内癒着を9例（14%）に認め、クラミジア感染を29例中17例（59%）に認めた。腹腔内癒着はいずれもクラミジア感染陽性例であり、クラミジアによる癒着率は17例中9例（53%）であった。子宮内膜症では50例全例に腹腔内癒着を認めた。クラミジア感染を31例中6例（19%）に認めたが、クラミジア感染が原因と思われる癒着は認められなかった。不妊症では18例中癒着を6例（33%）に認めた。そのうちクラミジアによる癒着は4例に認め、クラミジアによる癒着は18例中4例（22%）で認めた。残りの2例はいずれも既往開腹症例であり、直接不妊症の原因とは考えられなかった。その他の症例では218例中癒着は21例（9.8%）で認め、クラミジアによる癒着は105例中10例（9.5%）であった。【結論】子宮外妊娠、不妊症では腹腔内癒着の原因としてクラミジア感染が重要であり、子宮内膜症ではクラミジア感染より内膜症による癒着が原因として重要であると考えられた。

73

腹腔鏡施行後妊娠に関する年齢別検討

琉球大学 医学部 産婦人科 ○神山 茂, 野原 理, 本山 妙子
照屋 陽子, 金澤 浩二

【目的】不妊女性に対し腹腔鏡を施行することが、その後の妊孕性を高めることは広く知られている。一方、女性の妊孕性はその年齢に関連があり、高齢婦人の場合は、腹腔鏡を施行せずにIVF-ETの適応とした方が良いかもしれない。そこで、女性の年齢と腹腔鏡施行後の妊娠成立との関連について検討した。【方法】1991.1.～2000.12.の期間に不妊症の精査・治療目的で腹腔鏡を施行した392例中、その後、妊娠成立の有無が判明している258例を後方視的に検討した。卵管の疎通性は色素通水試験あるいは選択的色素通水試験で確認し、癒着剥離・卵管形成・子宮内膜症病巣焼灼も行った。最後に腹腔内は生理食塩水2Lにて洗浄した。腹腔鏡施行後は、必要に応じて、排卵誘発や人工授精も行った。IVFの絶対適応でなければ術後5周期以上はIVFが施行されなかった。【成績】平均年齢は 35.0 ± 4.6 歳、平均不妊期間は 4.5 ± 2.9 年であった。術後43.0% (111/258)に妊娠が成立し、その64.9% (72/111)は術後6周期以内に妊娠していた。症例を年齢別に1群 (30歳以下) 44例, 2群 (31～35歳) 90例, 3群 (36～40歳) 95例, 4群 (41歳以上) 29例, に分けると、各群間で、平均不妊期間、原発性不妊症の割合、男性不妊症の割合に有意差は無かった。妊娠率は各々、68.2% (30/44), 45.6% (41/90), 35.8% (34/95), 20.7% (6/29)であり、1群は他の群に比して、また、2群は4群に比して有意に高かった。各群間で、両側卵管采癒着の頻度 (11.6～22.7%) や子宮内膜症の頻度 (34.5～44.2%) に差は無かった。【結論】腹腔鏡施行後の妊娠率は、女性の年齢が高いと低くなる傾向にあった。しかし、その妊娠率からみて、比較的高齢婦人でもIVFを施行する前に腹腔鏡を試みてもよいと判断した。

74

体外受精後に卵巣膿瘍が破裂し、腹腔鏡下に処置を行った1例

聖路加国際病院 産婦人科 ○渡辺 浩二, 塩田 恭子, 佐藤 孝道

【目的】IVF-ET後に卵巣膿瘍を発生しその膿瘍破裂により緊急手術 (腹腔鏡下排膿術) を施行した症例を経験したので、文献的考察と共に示す。【症例】33歳 1右卵管妊娠の既往があるデンマーク人 既往歴：不妊治療：体外受精のみ (今回2回目) 排卵誘発剤は使用せず。手術歴：開腹胆嚢摘出術、腹腔鏡下手術1不妊症の検索2子宮外妊娠 (右卵管妊娠) 現病歴：2002年4月8日デンマークにて2回目の体外受精施行。その後デンマークで経過観察中に徐々に大きくなる左卵巣嚢腫を指摘されていた。その後來日、2002年5月2日 (5週3日) 突然の下腹部痛と全身に放散する痛みを認め当科外来受診。下腹部の激痛・嘔吐あり筋性防御も認めた。経陰超音波にて腹水貯留認められ、以前の所見とは異なり、卵巣嚢腫の破裂あるいは捻転を疑って腹腔鏡を施行した。その結果左卵巣膿瘍の破裂を確認し、腹腔内洗浄及びドレナージを行った。膿瘍内容の培養結果からはコリネバクテリウムとバクテロイデスが認められた。6週2日の経陰超音波にてGS (+) CRL (+) FHR112bpmが認められた。術後7日目に退院。現在外来フォロー中である。

75

子宮外妊娠に対する腹腔鏡下卵管保存手術と 自然治癒待機療法についての検討

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 婦人科 ○高島 邦僚, 石川 雅彦, 細川真理子
石山 朋美, 村瀬真理子, 池田万里郎
横浜市立大学 医学部 産婦人科 榊原 秀也, 平原 史樹

【目的】子宮外妊娠における腹腔鏡下卵管保存手術は一般的に普及しているが、その一方で疼痛や出血等の臨床症状が軽微である症例に対しては、自然治癒を期待して経過観察する自然治癒待機療法も注目されるようになっていく。そこで当科において経験された子宮外妊娠に対する腹腔鏡下卵管保存手術症例と自然治癒待機症例の治療成績について検討した。【対象】1991年5月から2002年4月までに当科において子宮外妊娠の診断で腹腔鏡下卵管保存手術を施行した56症例と自然治癒待機症例39症例を対象とした。【結果】腹腔鏡下卵管保存手術症例で外妊存続症へ移行した症例は3例に認められた。治療判定3ヶ月後に施行した子宮卵管造影における卵管疎通性は病側卵管で68%、健側卵管で77%、治療後1年間における正常妊娠率は40%、反復外妊率は16%、また治療判定までに要した期間は平均6.1日(3~21日)であった。また子宮外妊娠と診断され自然治癒待機症例で経過観察のみで自然治癒し得た成功例における初診時の尿中HCG値は成功例で平均668IU/L(64~3000IU/L)、失敗例で平均986IU/L(56~2900IU/L)であった。自然治癒待機療法の治療成功率は全体で59%であり、初診時の尿中HCG値が2000IU/L未満の症例における成功率は69%であるのに対し尿中HCG値が2000IU/L以上の症例においては20%であった。治療3ヶ月後に施行した子宮卵管造影における卵管疎通性は80%、治療後1年間における正常妊娠率は50%、反復外妊率は22%であった。治療判定までに要した期間は平均15.4日(4~41日)であった。【結論】治療後の妊娠予後を考慮すると自然治癒待機療法を選択する意義はあるものと思われる。ただし、治療法の選択においては成功率や治療期間を充分に考慮する必要があると考えられる。

76

当院における腹腔鏡下子宮外妊娠手術例の検討

富山県立中央病院 産婦人科 ○青山 航也, 舟本 寛, 小西奈保美
中島 正雄, 飴谷 由佳, 佐竹紳一郎
小嶋 康夫, 中野 隆
富山赤十字病院産婦人科 館野 政也

【目的】今回、我々は当科で行った腹腔鏡下子宮外妊娠手術について、術式別に術後経過や治療成績、予後について検討したので報告する。【方法】1992年9月から2002年4月までに、当科において子宮外妊娠に対し腹腔鏡下手術を施行した106例のべ114回(卵管摘出術74回、卵管線状切開術27回、圧出術9回、MTX局注2回、卵巣部分切除術2回)を対象とした。患者背景は年齢 29.4 ± 4.5 歳(幅19~41歳)、手術時妊娠週数 6.8 ± 1.3 週、未妊妊39回(33.4%)、未妊産75回(64.7%)、未婚13回(11.2%)、外妊既往25回(21.6%)。前不妊治療としてART13回施行されていた。【成績】手術時間 73.9 ± 28.6 分、出血量 107.8 ± 317.2 ml(1000ml以上の出血例は3例)、術後入院日数 5.4 ± 2.7 日であった。腹腔鏡手術中に開腹手術に移行した症例はなかった。挙児希望があり術後3ヶ月以上follow upできた72例における術後自然妊娠は33例(45.8%)で、術式別では、卵管切除群で43例13例(30.2%)、卵管線状切開群では22例中15例(68.2%)、圧出群では5例中3例(60.0%)、MTX局注群では2例中2例(100%)であった。また術後反復外妊は72例中ART後妊娠を含む10例(13.9%)に認められた。外妊存続症例は3例(線状切開術後2例、MTX局中後1例)に認められた。【結論】外妊保存術後は妊娠性温存という点では非常に有用ではあるが反復外妊や外妊存続症の発生に注意しなければならないと考えられた。

77

子宮外妊娠における無水エタノール局注の有効性

加藤レディスクリニック ○貝嶋 弘恒, 小林 保, 奥野 隆
山下 直樹, 寺元 章吉, 加藤 修

【目的】子宮外妊娠（以下、外妊）に対し、保存療法としてメソトレキセート（MTX）の局所注入が一般的に行われている。今回我々は、MTXにかわる無水エタノールを外妊部位に注入することで、その有効性及び安全性を検討した。【方法】2002年1～3月（平均35.4歳）の体外受精後の外妊13例に対し、患者の同意のもと、無麻酔で経膈超音波ガイド下23G針を用いて0.2～0.3cc無水エタノールを局注した。局注時に卵管内圧を減少させるため胎嚢液を吸引した。局注前後の血中 β hCGをモニターしその効果判定とした。【成績】外妊13例全例において、局注後血中 β hCGの低下がみられた。絨毛活性が高いと考えられる血中 β hCG高値群（ ≥ 2000 mIU/ml）は5例で妊娠週数は5週3日 $\pm$ 2日、平均血中 β hCGは5154mIU/ml、胎嚢は平均5.6mm、同活性が低いと考えられる血中 β hCG低値群（ < 2000 mIU/ml）は8例で妊娠週数は5週2日から7週5日まで、胎嚢は平均3.8mmであった。術後2時間で血中 β hCGが10～30%低下、半減期は1例を除き、4日以内であった。高値群の2例において血中 β hCGの再上昇がみられ、再度局注後順調に低下した。術後20日以内に血中 β hCGは全例10mIU/ml以下となった。術後出血は、術前より卵管内血腫を形成していた一例のみで、術前出血を伴わない症例にはすべて見られなかった。アルコール注入による副作用もなかった。【結論】早期に経膈超音波で外妊が診断可能であれば、同方法は有効であり、かつ安全な方法である。細径針（23G）使用により出血及び痛みが少ない、アルコールの特性により感染の可能性が低い、侵襲性も少ない、少量投与で副作用がない、薬価も低く患者の負担も少ない等の利点があげられる。また術前血中 β hCG高値の絨毛活性が高い症例でも再注入することで治療効果を期待できた。MTX局注の諸報告と比較し、血中 β hCGの低下率も同等もしくはそれ以上であった。この方法は、MTX局注にかわる治療法として有効であることが示された。

78

基礎体温が二相性を呈した子宮外妊娠の3例

北里大学 医学部 産婦人科学 ○藤田 一博, 川内 博人, 本橋恵美子
武井英理子, 石川 雅一, 西島 正博

基礎体温（以下BBT）の測定とその記録は、排卵時期の推定、黄体機能の評価など、挙児を希望する女性には基本となる検査である。一般に二相性を呈するBBTは、排卵性周期とその周期において着床が成立しなかったことを意味すると考えられている。今回我々は、基礎体温が二相性を呈しながら子宮外妊娠であった症例を3例経験したので報告する。これら3例のBBTはともに、排卵後一定期間以上の高温相を呈し、その後体温が低下しそれに呼応するかのように月経様の出血を認めた。しかしその後再び体温が上昇し、高温相が持続、断続的な出血をみながらも妊娠が成立した。妊娠確定時の血中hCG値はそれぞれ、602, 948, 19562IU/Lであり、直前の体温の上昇期に妊娠が成立したものではないことが推察された。その後血中hCG値は正常域を大きく下回って推移したことから、診断的子宮内容除去術を施行した。しかし、術後の血中hCG値の低下は不良で子宮外妊娠と診断した。外妊確定後の治療は、1例はhCG値が低下傾向にあったため待期療法を選択、他の2例はMethotrexate局注療法を行い、いずれも保存的に治癒した。BBTが二相性を呈しながらの妊娠は、外妊以外にも自然流産や正常妊娠例も経験しており、日常臨床において特に留意すべき点であると考えられた。

79 不妊治療の各段階における夫婦関係の移り変わりについての検討

セントルカ産婦人科 ○原井 淳子, 上野 桂子, 工藤 由香
指山実千代, 宇津宮隆史

【目的】不妊症患者の, 性生活や会話など夫婦関係の変化を各治療段階に分けて横断的に分析し, 検討する。【対象・方法】当院で, 2001年7月から11月までに, 不妊治療を受けた, 初診, タイミング療法, AIH, IVFの各治療段階にある不妊症患者夫婦228組に質問紙を手渡しで配布し, 次回来院時に回収, 93組より回答を得た。回収率は40.8%であった。【結果】不妊治療を受けている患者は, 妻の93%, 夫の97%が会話について十分取れていると回答していた。IVFでの段階では, 妻12%, 夫8%は余り十分ではないと回答した。性生活の満足度では, 妻84%, 夫85%が満足していると回答していた。治療段階では, 夫婦ともにIVFでの満足度が低く, 妻32%, 夫25%があまり満足していないと回答していた。性生活については治療段階が進むにつれて妻の満足度が低くなっていた。夫は, タイミングとAIHの段階での満足度が低いという結果が得られた。【考察】不妊治療を受けている患者夫婦は, 全体的に会話には満足している人が多いが, 性生活への満足度は治療段階が進むにつれて特に女性で低くなることが判明した。

80 不妊症患者の悩みの現状とサポートのありかた—心理相談室より

セントルカ産婦人科 ○上野 桂子, 指山実千代, 宇津宮隆史

【目的】近年, 不妊治療における精神的サポートの重要性が広く認められるようになってきている。このことを踏まえ当院では昨年4月より心理士による心理相談室を設け患者の精神的サポートを行ってきた。そこで今回は深い悩みをもつ不妊症患者から受けた相談の内容を分析し, その現状と今後のサポートのあり方について考察する。【対象】2001年4月より2002年1月までの間に当院の心理相談室を訪れた患者夫婦28組, 50件。平均年齢35.8歳, 平均治療期間6年5ヶ月であった。【結果】相談内容は, 不安, 気分の落ち込み, 疲れ, 焦燥感, 孤独感など多岐に渡り, 心理的な問題を抱える不妊症患者が少なくないことが判った。人間関係, 特に夫との関係に起因しているものも多く, ED, セックスレスなどの性的な悩みや, 治療に対する取り組みの違いなどの精神的な悩みなど, 様々な訴えが寄せられた。相談後の患者の感想によると, 私的な内容のため誰にも相談できずにいた患者も, 安心できる場で安心できる相手に話すことにより悩みを軽減したり, 気持ちの整理をしたりして救われた場合も多かった。また, 第三者が入り, 夫婦の話し合いの場を持つことにより関係が改善したケースも見られた。【考察】不妊症患者の中には, 心理的に深い悩みをもち, 誰にも理解されずに苦しんでいる方々がいる。特に最も身近な夫との関係に悩んでいる場合も多く, そのような場合は孤独感も強い。今後は, 患者本人へのサポートだけでなく, 夫や夫婦の関係を視野に入れた治療やサポートを行っていく事が必要であると考える。また以上の事から, 不妊治療においては情報提供によるサポートと共に専門スタッフによる心理的サポートシステムの充実が必要であると思われる。

81 不妊クラス参加者の実態調査～感情プロフィールテストを用いて

金山レディースクリニック ○新美 純子

【目的】不妊クラス（妊孕ヨガライフサークル）を本格的に始動し3年が経った。不妊で悩む人たちの体質改善を計り受胎力を向上させる目的の他に、さまざまな苦痛やストレスから回避できるようにと始めたものである。今回、不妊クラスに来る人たちの心理状態を把握するとともに、不妊クラスへ通うことにより、どのような変化があるかを調査し客観的な分析を行った。【方法】平成13年11月に名古屋、東京、大阪での不妊クラスに参加した60名を対象に質問紙によるアンケート調査とPOMS（Profile Of Mood States）を用いて評価した。【結果】不妊治療についての結果では、苦痛を感じる61.6%（37名）不妊治療中断中65%（39名）。具体的な苦痛12項目を点数化した合計点数（苦痛得点）とPOMSとを比較すると苦痛得点が高いほどPOMSでも異常値を現す結果となった。また治療別では、高度生殖医療経験者群と非高度生殖医療経験者群での比では、有意差は認められなかった。薬剤ではクロミフェン等の排卵誘発剤を使用回数が多い人の中にD（不安）が異常値を現す人が多かった。不妊クラス参加月数とPOMSとの関係では、参加一年未満の人について、すべての項目において平均値を上回る人が多く、参加一年以上の人は異常値を示す人が急激に減少している。【考察】今回の調査で不妊クラスに訪れる人は精神的に不安定でストレスが多いことが認められ、不妊クラスに参加するにつれ、精神状態が安定してくるようである。これは治療について専門的な情報を聞くことができるという事と同じ境遇の仲間同士のピアカウンセリング効果が充分にあるためと考えられる。また不妊クラスでのプログラムであるヨガを用いた骨盤修正や呼吸法が精神的な安定をはかっているのではないかと考える。

82 不統合から統合へのプロセス

高木病院 不妊センター ○真島 朋子、隈本 巧、野見山真理
松本 ゆみ、小島加代子

人間は自己実現化傾向をもっている。しかし人間が不統合になっているとき、その人間と共にいる人が現象学的に把握した患者の有機体的事象をそのまま伝えるとき患者は感性和理性の不統合から起こる不安から逃れ自分の感性で何を感じているかを理性がよくとらえることにより統合がおこる。この考えを実際体験から得たのでその具体的事象を報告しご批判とご指導を願いたい。【仮説】1. 瞬間の状況 A；患者の状況 患者の笑い・泣き・高ぶり・沈み・肩の張り・手の姿勢・足の組み合わせ（姿勢）・椅子の掛け方等有機体的状況について患者が言葉で表現していない感性和理性の不一致状態を示す場合。B；カウンセラーの状況 A の状態をカウンセラーも不統合の状態において患者の表出する何かをそのまま患者に示す場合【結果】患者は未だ言語的明瞭性のないままだがより自己の状況の受容を行い次の段階として自己における感性和理性の一致が起りやすくなる。それは言語化よりも速やかに起き、個人的・排他的な関係を生じ、自己認知へのエネルギーとなり次の発展段階へと進行する。【考察】私はカウンセリングやエンカウナートレーニング『宿泊研修』時の患者の感性の動きについて一刻の瞬間に注目している。その動きは患者も気が付かないような細かいものであったり・突然大げさな激しいものであったり・ごくさりげなかったりする。この患者の動き・姿が何を伝えるのか理解できるものではないが『何か』を感じたら感じた通りに患者に示す。患者は私の『何か』を感じたら自分の感覚として明らかに『何か』を自己の理性において判断し不安から逃れ安定を示す。この様な心理的動きに反応していくことは患者を全人格的に捉えることにつながる。

83

当院における『私も赤ちゃんが欲しい』宿泊研修 (エンカウナートレーニング)の試み

高木病院 不妊センター ○真島 朋子, 隈本 巧, 野見山真理
松本 ゆみ, 小島加代子

【目的】精神的ストレスを感じている時は、本人が今の状態をどのように感じているかを十分な会話の中で気づき受け止めていくと今感じている悩みから開放される。当不妊センターでは平成 11 年から不妊学級『私も赤ちゃんが欲しい』を年 4 回院内で開催しているが、時間が足りず十分話せた感じがしない事や心の緊張が解けず中途半端な会話で終わる事が多い。そこで日常生活や病院から離れてくつろげる環境と時間を設定するため宿泊研修を試みた。【方法】場所は病院から 60 km の距離にある温泉を有する当病院保養施設である。参加者の規定は第 1 子不妊で体外受精経験者とした。院内数ヶ所にポスターを掲示し募集した。参加は基本的に自由参加だが、個人面接で必要と感じた患者には参加を促した。参加者の安全を考慮しバスによる送迎を行った。研修は 1 泊 2 日の行程である。病院側の参加は不妊カウンセラー兼 IVF コーディネーター、看護婦、受付の計 3 名である。医師の参加はない。研修内容は保養所に着いて簡単なオリエンテーションを行う。最初に作文を書きその後話し合いが始まり、入浴や食事時間をその間に組み込んでいる。会話は基本的には話したい人が話し始め、少しずつディスカッションを勧めていく。ファシリテーターは参加者一人一人の気持ちが明確になるよう努めている。【結果】参加者の感想は『病院ではここまで話せない』『気分が解放された』『時間が充分あった』など満足度は高く、その後治療を継続した率は 75% (15/20) であった。また 15 名中 9 名 (60%) に妊娠が成立した。【結論】環境を変え時間を充分とれる宿泊研修(エンカウナートレーニング)は心のケアの一環として有用であると考ええる。

84

ホルモン補充周期を併用した凍結融解胚移植における患者心理の検討

竹内病院 トヨタ不妊センター ○小野 雅子, 山口 恵, 上畑みな子
越知 正憲

<目的>胚を凍結し、人工的に子宮内膜を作成する、当センターの凍結融解胚移植は、患者にとっては心理的負担が大きいと考えられる。当センターでは 2001 年凍結融解胚移植を 489 周期実施したが、心理面の把握が十分できていない為、アンケートを実施した。<対象・方法>2002 年 1 月 16 日～同年 3 月 31 日の全周期を対象とし、凍結決定時と胚移植時にアンケートを配布した。<結果>凍結決定後のアンケートを回収できたのは 48 名 (回収率 72.7%) であった。凍結融解胚移植の既往回数は、0 回 58.3%, 1 回 25%, 2 回 12.5%, 3 回以上 2%, 無回答 2% であった。凍結決定時、不安を感じている人 36%, 感じていない人 42%, どちらとも言えない人 25% であった。不安の内容を尋ねたところ、凍結をして卵は大丈夫か 71%, 内膜はできるのか 65%, 胚移植の時期について 59%, 費用について 41% などが挙がった。また、凍結融解胚移植後のアンケートを回収できたのは 60 名 (回収率 76.9%) であった。アンケート時の移植回数は、1 回目 33.3%, 2 回目 25%, 3 回目 16.6%, 4 回以上 25% であった。移植を受けるまでの間不安を感じていた人が 75% を占め、凍結決定時よりも増加した。不安の内容を尋ねたところ、妊娠できるか 67%, 内膜の状態 51%, 卵の状態 44%, 移植への不安 20% であった。凍結決定から胚移植終了までに様々な場面で患者への働きかけを行い、移植を終えた後の気持ちを尋ねたところ、不安を感じている人 38%, 安心した人 45%, どちらともいえない 17% となった。<まとめ>凍結融解胚移植を行うまでの間様々な不安を抱えている。凍結が決定してから移植まで、来院中の限られた時間の中でいかに不安を読み取り解決していくか課題である。患者と接する時には、患者の疑問を解決できるよう情報を提供し、不安な気持ちを傾聴することが必要である。

85

不妊治療における心理士のメンタルカウンセリング

—相談分類と処遇の検討—

蔵本ウイメンズクリニック ○伊藤 弥生, 福田貴美子, 蔵本 武志

【目的】当院では、診察時の説明や不妊教室などの医療スタッフによる相談活動に加え、心理士による患者のサポートグループを行ってきた。同時に、メンタルケア充実のため、心理士によるメンタルカウンセリングを行ってきたが、この度メンタルカウンセリングに訪れる患者の相談分類と処遇について検討した。【対象】対象は2000年1月～2001年12月に当院のメンタルカウンセリングを訪れた24名である。男性1人、女性23人、平均年齢34.9才であった。【結果】相談分類は、・不妊治療についての悩み8件(33.3%)、不妊治療を契機とする人生上の課題の表出8件(33.3%)、不妊治療以外のストレスや元来の不安定さによる不調4件(16.7%)、その他4件(16.7%)であった。処遇は、継続面接4件(16.7%)、初回面接のみ20件(83.3%)であり、この20件の対応内容は、受容のみ3件(15%)、心理教育6件(30%)、医療者との橋渡し3件(15%)、他機関紹介4件(20%)、その他4件(20%)であった。【考察】相談分類では、不妊治療についての悩みが半数以下であったが、この悩みについての、夫婦間・医療スタッフ・患者相互の支援力の大きさを示すものと思われる。しかし、メンタルカウンセリングに持ち込まれた事例では、夫婦の問題や婦人科治療過程における心的外傷体験などが絡んでおり、この悩みにも、専門的ケアが重要だと思われる。一方、不妊治療を契機とする人生上の課題の表出が8件であった。これは、不妊治療が、夫婦関係や生き方と密接な関わりを持つことによると思われる。処遇では、初回面接のみが83.3%と大半であるのが、継続面接を主とする一般の心理相談と異なるが、不妊患者は基本的に精神的健康度が高く、1回の介入でも有効に機能する場合が多いことを示すものと思われる。

86

不妊症患者とエンブリオロジストの関わりについての検討

内田クリニック ○安藤 幸, 村尾 明美, 原田 枝美
内田 昭弘

【目的】エンブリオロジストがチーム医療の一員として知識・技術の向上を通し、不妊治療に携わっていくことは重要である。しかし、実際に精子、卵子および受精卵に携わっている者が、直接患者と接する機会は極めて少ないため、患者背景を十分に理解した上で治療に望むことは難しいのが現状である。今回、アンケート調査の結果から、当院における不妊症患者とエンブリオロジストの関わりについて検討することを目的とした。【方法】2002年3～4月に当院を受診した患者135例に対して、個別にアンケート用紙を配付し、アンケートボックスにて回収した。回収率は71.9%であった。【結果】エンブリオロジストを知っていたと答えた人は全体の15.8%で、IVFを施行した人に限った場合においては、40.0%であった。精子、卵子および受精卵の検査結果を受けたいかについては、ほぼ全員が受けたいと答えた。誰から受けたいかという質問に対して、精子に関しては、医師からが全体の66.7%、エンブリオロジストからが13.3%であった。卵子および受精卵に関しては、医師からが全体の64.0%、エンブリオロジストからが13.3%であった。医師、エンブリオロジスト両方の回答もみられた。IVFを施行した人に限った場合においては、医師からが66.7%、エンブリオロジストからが20.0%、医師、エンブリオロジスト両方の回答が13.3%であった。【考察】当院においては、治療前にスタッフ間で情報交換を行い、患者背景をある程度把握した上で治療に望んでいるが、現在、患者とエンブリオロジストとの接点は、採卵及び胚移植後の精子、卵子および受精卵の結果説明のみであり、やはり、患者のエンブリオロジストに対する認知度は低かった。今後、チーム医療の一員として、患者に対しさらに充実した仕事をしていくために、現在の診療体系の見直しと共に、エンブリオロジストとしては、より専門的な知識・技術の修得が必要であると考えられた。

87

40歳未満で不妊治療の断念に至った症例の検討

聖路加国際病院 産婦人科 ○佐藤 孝道, 塩田 恭子, 渡辺 浩二

[目的] 比較的若年で不妊治療の断念に至る症例を分析し, 不妊治療の改善を図ること. [研究] 過去10年間に本研究者が直接不妊治療を行い, その経過中に40歳未満で治療断念に至った82例を対象に, その断念の理由と治療経過を検討した. なお, 治療のために他院に紹介した症例や脱落と考えられる症例はのぞいた. [結果] 断念時の年齢は, 29歳以下3例, 30~34歳37例, 35~39歳42例であった. 断念をした理由としては, 早発閉経7例, poor responder10例, 偶発的な全身合併症4例, 月経困難症や子宮筋腫, 子宮腺筋症6例, 治療経過に対する不安14例, 本人の判断16例, 夫婦間の意見の不一致4例, 離婚3例, 無精子症7例, 不明10例などであった. 早発閉経および poor responder のうち9例(合計17例の52.9%)には卵巣に対する手術歴があった. [考察] 40歳未満で治療を断念する理由の多くは, 本人の判断や夫婦間の意見の不一致, 離婚など医療者の努力が効果を発揮し得ないものであった. しかし, 卵巣に対する手術歴が卵巣機能低下をもたらす可能性があるように, すべてではないにしても医原性と考えられる要因もある. また, 高度の月経困難症や子宮腺筋症, 再発増大を繰り返す多発性の筋腫など医学の進歩に期待できる要因もある. こうしたデータは今後の不妊治療や特に若い女性を診療する際の留意事項として, さらに検討する必要がある.

88

胚の凍結保存期間に関する問題点

済生会神奈川県病院 産婦人科 ○中野眞佐男, 廣田 陽子, 村田 美穂
春日美智子, 岸 郁子, 秋葉 靖雄
小関みづほ, 小西 康博

体外受精胚移植において, 胚の凍結保存は卵巣過剰刺激症候群発生予防や多胎防止など幾多の恩恵を不妊患者に与えてきた. しかし, その保存期間が長くなると社会的な問題を生じかねない. 日本産科婦人科学会の見解(ヒト胚および卵の凍結保存と移植に関する見解, 昭和63年4月)では胚の凍結保存は被実施者夫婦の婚姻期間の継続期間内で, 且つ卵を採取した母体の生殖年齢を超えない期間としている. 当院では「本院で行う体外受精に関する倫理規程, 平成元年10月」でその期間を1年と規定していたが(当院倫理委員会), 凍結保存した際に同時に行った新鮮胚の移植で妊娠した場合には例外的にこの期間を超えて保存を継続した. 平成9年1月より平成13年12月までの5年間に凍結保存したのべ回数は225回で, そのうちすでに融解胚移植したもののうち, 保存期間1年未満は162例, 1年以上は17例であった. 平成14年1月1日現在で保存中の凍結胚の期間が1年未満のものは26例, 1年以上は45例である. 保存期間が1年を超えた胚をいつまで保存継続するかについて, 「母体の生殖年齢を超えない期間」では症例によって20年を超える可能性もあり, 平成14年5月より, 当院の倫理委員会で胚の凍結保存期間を5年に限定し, 例外を認めないこととした. イギリス(5年)や台湾(10年)のように法律で保存期間を規定している国も少なくなく, 「母体の生殖年齢」も卵提供を受ければ閉経後でも妊娠できる現実をみると, 不明瞭になっている. したがって, 胚の凍結保存期間に関して, 各医療施設で明確な規程を定めることが必要であると考えられる.

89 インターネットの掲示板による不妊相談の実態と運用に関する検討

三重大学医学部看護学科 ○矢野 恵子

三重大学医学部産科婦人科学教室 箕浦 博之, 田中 慶介, 豊田 長康

不妊あるいは不妊症治療中の患者に対する、心理的なケアや相談の必要性がいわれており、厚生労働省は各都道府県に不妊専門相談センターの設置を進めているが、具体的な心理ケアや不妊相談のあり方については、まだまだ試行錯誤の段階にあるといえる。現在、そういった不妊相談の一形態として、不妊専門医の協力を得て助産師によるインターネット上の不妊相談室と掲示板を試行的に運営しているが、開設以降1年間の掲示板による相談の実態をまとめ、運用の効果について検討したので報告する。平成13年4月～14年3月の1年間に68名より69人分96件の相談があり、213項目の相談・質問項目の書き込みがあった(相談者はハンドルネームによる書き込みであり、個人が特定できるような姓名等によるものは無かった)。約3/4に年齢の記載があり、25～34歳が約半数を占めた。現在治療中の人が46.4%を占め最も多かったが、産婦人科を受診する以前の人でも30.4%を占めた。相談の種類としては情報提供の依頼が最も多く90項目(42.3%)、次いで現在の自分の状態の確認に関するものが57項目(26.8%)であった。相談・質問の内容は、治療方法やその有効性・可能性など治療に関するものが最も多く58項目(27.2%)、次いで不妊原因や関連因子に関するものが51項目(23.9%)あった。その他妊娠の可能性、月経周期・基礎体温関係、検査関係、精神面の問題、医療施設に関すること(施設情報や医療職に関する疑問・関わり方等)など多岐に渡っている。対応としては、約半数が情報提供であったが、主治医への具体的な相談の方法や相談の勧めも1/4を占めた。これらの結果より、治療内容や不妊の原因について、適切な情報や十分な理解・納得が得られないまま治療を続けていることがストレスになっている可能性や、専門医を受診すべきか悩む人が相談できる機会としての掲示板の有効性などが示唆された。

90 ART治療における電子化クリニカルパスの有用性の検討

IVF 詠田クリニック ○石田 弘美, 渡辺 久美, 奥野加奈子

古賀 裕紹, 池上 芳美, 守田 道由

詠田 由美

【目的】ARTスケジュールは厳密に行われ、患者の協力が必要となる。患者がART治療を理解し、安心して治療を受けることを目的に、コンピューター(PC)情報を利用したクリニカルパス(電子化CP)を行い、その有用性を検討した。【方法】電子化CP情報(ART台帳、患者台帳、卵台帳)は、すべてサーバーPCに保存し、診察室、処置室、培養室のすべてのクライアントPCで情報を共有した。患者からART施行の同意を得た時点で、医師が電子化CPにART登録を行い、患者個別の予定表を作成した。その後、医師は排卵誘発、採卵決定、胚移植までの過程を電子化CPに入力し、看護婦は入力内容について確認、医師と看護婦間で情報を共有した。さらに電子化CP情報を患者に理解し易い形式に変換し、予定表および採卵スケジュール表として印刷、看護婦から患者個別に説明、指導した。同法による有用性を検討するため、2001年11月より2002年3月までのART患者89例にアンケート調査を実施した。【結果】アンケート回収率は95.5%だった。予定表および採卵スケジュール表の患者理解度は、理解できた患者は治療既往有(6例)で100%、治療既往無(79例)で98.7%であった。理解できなかった患者は、治療既往無で1.3%であった。ARTを安心して受けることができた患者は治療既往有100%、治療既往無で97.5%であった。不安あり・無回答の患者は、治療既往無で2.5%であった。【考察】電子化CP使用することで患者、医師、看護婦間で同じ情報を共有できるため、患者はARTに対して理解し、安心して治療が受けられる。電子化CPは入力時に労力がかかるものの、一度入力した情報は様々な形式で活用できるため、さらには今後さらにその有用性が期待できると思われた。

91

体外受精—胚移植を受ける患者のクリニカルパスの活用

獨協医科大学病院 新館3階病棟 ○伊澤 好恵, 渋谷 美穂, 佐藤 君江
小松 富恵
獨協医科大学病院 産婦人科外来 篠崎 聡美, 太田のり子, 町田 智子
鯉沼 栄子, 原 弘子

当大学病院では、不妊外来受診から体外受精—胚移植を受けるまでの患者に対し、産婦人科外来・産科病棟・一般病棟・時間外外来の4部署の看護スタッフが治療段階毎（受診時から卵胞刺激開始、卵胞発育状態の確認、採卵、胚移植、hCG サポート）に関わっている。今まで各部署専用の記録用紙を使用していたが、治療内容や医師の指示に対する実施状況が一目では分かりづらく、患者の治療の進行状態・処置の流れの把握が難しい状況であった。また、患者と関わる時間が短く、一連の経過がわかる看護記録用紙がないため、患者の全体像がつかみにくく、各治療段階での継続した情報収集が困難であった。患者への説明は、内容が治療段階毎に詳しく明記されているパンフレットを基に外来受診時に説明をしていた。以上のことから情報収集のためのフェイスシート、一連の流れが一目で分かるクリニカルパスを作成し、活用していった。その結果、医療従事者からは、「必要な処置の項目が記入されており、チェックする事で、次に行うべきことがすぐに分かる」「指示に対しての責任の所在が明確となった」「患者の各治療段階の反応がわかり、注意して観察すべき点について継続して援助できる」等の反応が得られた。患者からは、「今後の経過が書いてあり分かりやすい」「生活の注意点が書いてあり安心して過ごせた」等の反応が得られた。これらの事から4部署にわたって行われる処置の内容が具体的に記載されているため継続性が図れ、短時間で全体像が把握でき、効率良い患者の個別的アプローチができるようになった。患者からも長期にわたる治療経過のなかで生活の見通しがたてられ、夫婦それぞれの治療内容や注意点が段階毎に記載されているため、確認しながら安心して治療に臨めるという効果が得られた。従来は、1泊で行われていた胚移植もこれらを用いることで日帰りによる体外受精—胚移植が実施可能となった。

92

高度生殖医療に関するクリニカルパスのバリエーション評価について

聖隷三方原病院 不妊センター ○塩沢 直美, 中西 洋乃, 高林香代子
弘島 大輔, 杉本 利幸, 望月 修

【はじめに】当院では平成10年7月より高度生殖医療を開始し、平成12年よりクリニカルパス（以下パスと略す）を改善し医療における質の標準化を図っている。今回IVF、ICSI症例、延べ523周期に対し治療経過毎にバリエーション集計を行い、パスの有用性を見出すことができたので報告する。【方法】平成10年7月から平成14年4月までのIVF、ICSIを受けた523周期を対象に治療開始から妊娠結果を確認するまでの各期におけるバリエーションを、患者要因、医療要因、病院システム要因、地域的要因にわけ分析した。【結果】バリエーションの発生は133周期、約25%に認められた。各期のバリエーションは治療開始時点で17周期、3.3%で、その主たる原因は患者要因によるものであった。治療経過の進行に伴い、医療要因が高くなる傾向を認めた。また病院システム、地域要因は皆無であった。【考察】バリエーション要因としては病院システム、地域要因が皆無であった。これら要因に関しては問題なく治療が継続されたことを、パスにより正確に把握することが可能であった。一方、治療経過の進行につれ医療要因によるバリエーション発生頻度が高くなる傾向を示したが、これは重症化した患者群が内在している当院の状況からやむを得ない一面と思われた。今回の検討で各治療時期のバリエーション状況が明確になり、各期のアウトカム設定の改善につなげることができた。また面談時にもこのデータに基づいた情報提供ができ、IC（インフォームド・コンセント）の点からも質の高い看護の提供が可能となった。

93 機能性不妊における HMG 療法による妊娠例と多胎発生要因についての検討

埼玉医科大学 総合医療センター 産婦人科 ○林 直樹, 末永 昭彦, 伊東 宗毅
田谷 順子, 清水 香子, 小笹 尚子
竹田 省

埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療センター

母体胎児部門 齊藤 正博
埼玉医科大学 産婦人科 石原 理

【目的】当科では、不妊症のうち、1. 明らかな排卵障害がなく、2. 妊娠可能な精液性状で、3. 抗精子抗体陰性、4. 少なくとも片側の卵管が疎通性がある場合、広い意味での機能性不妊と定義し、タイミング指導および最低3周期のクロミフェン投与の後、HMG療法(3~6周期、可能な限りAIHを併用)を適用している。本来のHMG療法の適応である排卵障害例においては、排卵誘発方法の工夫により、最近、当科での多胎発生率は明らかに減少した。一方、機能性不妊においては、過排卵処理そのものが妊娠成立機序と深く関わっている可能性が高いため、多胎発生阻止が困難な例を経験してきた。そこで、機能性不妊におけるHMG療法による妊娠継続例のうち多胎と単胎の成立背景を比較検討した。【対象】1998年より2001年の4年間において、機能性不妊のうち、HMG療法での妊娠継続例178例。【方法】年齢、不妊期間、各不妊因子合併の有無、既往クロミフェン、HMG、AIH治療周期数、HCG切り替え投与日の最大卵胞径、15mm以上の卵胞数、血清エストラジオール値等につき後方視的に検討した。【成績】単胎148例、多胎30例(うち品胎3例)で、多胎率は16.8%であった。多胎例では年齢がやや若く、不妊期間が短い傾向にあったが有意差はなく、既往治療周期数にも差異は認めなかった。単胎例では、腹腔鏡施行例が多く、rAFS stageIII以上の子宮内膜症および卵管因子を有する症例が多いが、男性因子合併の有無に差異はなかった。一方、妊娠成立周期のプロフィールでは、hCG切り替え日における最大卵胞径ならびに15mm以上の卵胞数の平均は19.5mm、3.75個、vs 18.9mm、3.19個とやや多胎例で上回る傾向があり、血清エストラジオール値は、平均1405pg/ml vs 800pg/mlと有意に多胎例で増加がみられた。【結論】患者背景因子に若干の差異はあるものの、HCG投与日の血清エストラジオール値が多胎成立と関連することが示唆された。

94 当院において体外受精を施行し妊娠、管理、 出産した双胎妊娠の臨床成績の検討

セントマザー産婦人科医院 ○永吉 基, 田中 温, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 長野亜紀子, 鉄田 恵里

【目的】当院では双胎妊娠に対し、16週~18週頃にシロkker手術をし、30週頃より入院管理することを原則としている。今回当院において体外受精を施行し妊娠、管理、出産した双胎の臨床成績について報告する。【方法】平成11年から13年までの3年間に、当院の体外受精(凍結胚移植を含む)で妊娠した137例について1. 平均妊娠週数と出産体重 2. 出産時の胎位 3. 性差 4. 妊娠中、出産後の合併症 5. 早産例の割合と原因 6. 新生児入院症例の割合と原因 7. discordant twins (25%以上の差)の割合 8. 予後について検討した。【結果】1. 平均妊娠週数と平均出産体重は、36.2週、2262±360gだった。2. 頭位頭位59例(43%)、頭位骨盤位33例(24%)、骨頭25例(18%)、骨骨8例(6%)その他12例(9%)だった。3. 男女比は、男児138例、女児136例で差はなかった。4. 合併症では、貧血症55例(40%)、妊娠中毒症24例(17.5%)、肝機能障害23例(16.7%)の順に多かった。5. 早産例は27例(19.7%)で、原因は前期破水10例(7.3%)、陣痛抑制困難5例(3.6%)、肝機能障害4例(2.9%)、妊娠中毒症4例(2.9%)の順に多かった。6. 新生児の他施設への入院は、67例(24.4%)で、原因は、低出生体重児38例(13.9%)、低血糖21例(7.7%)、一過性多呼吸16例(5.8%)、高ビリルビン血症10例(3.6%)の順に多かった。7. discordant twinsは、14例(10.2%)で、第一子の発育遅延が7例、第二子の発育遅延が7例、男女比は、男児6例、女児8例であった。8. 早産および入院管理になったいずれの症例も、慢性呼吸障害、未熟児網膜症、神経障害等の後遺症を残さず退院した。【結論】当院にて体外受精にて妊娠、管理、出産した双胎においては、平均妊娠週数と平均出産体重は日産婦統計より、やや上回り、妊娠中毒症、discordant twinsの割合も低率であった。

95

不妊治療による周産期予後の検討

新潟大学 医学部 ○鈴木 美奈, 永田 裕子, 小島 由美
藤田 和之, 田村 正毅, 倉林 工
田中 憲一

【目的】米国において、不妊治療、特に ART による妊娠で、低出生体重児の分娩率、奇形率が自然妊娠に比し有意に上昇するという報告が最近発表された。実際その傾向は認められるのであろうか。当科における症例の data を解析し、検討した。【対象、方法】1994 年～2001 年に当科で分娩となった自然妊娠群 310 症例、ART 妊娠群 204 症例において分娩週数、出生体重、奇形率を比較した。【結果】満期産かつ単胎妊娠に限った場合、2500 g 未満の低出生体重児出生率は有意差はなかった。(自然妊娠群 vs conventional IVF, 4.2% vs 7.8%, $p=0.11$)。又、年齢相別に 20 代-A 30～35 才-B 36 才～40 才-C 40 才以上-D とすると、どの年齢相においても両群間の出生体重に有意差は認められなかった。単胎妊娠のみに限ると早期産率は有意に ART 群で高かった(自然妊娠群 vs conventional IVF, 6.2% vs 15.2%, $p<0.05$)。又、B, C, D 群において ART 症例が有意に出生体重が少なくなっていた。(B 群: 3105 ± 440 g vs 2889 ± 598 g $p=0.003$, C 群: 3230 ± 339 g vs 2846 ± 611 g, $p=0.005$, D 群: 33460 ± 204 g, 2999 ± 278 g, $p=0.05$)。奇形率においては、ICSI 群が有意に高率となった(自然妊娠群 vs conventional IVF vs ICSI, $3.8 \pm 19\%$, $0.7 \pm 8.5\%$, $9.1 \pm 30\%$)。【結論】単胎においても、やはり自然妊娠より ART 群の方が早期産率、奇形率が高い傾向にあり、不妊治療を行う上で十分注意が必要と思われた。

96

アンケートによる体外受精児の身体的発育と発達調査

レディースクリニック京野 京野リプロダクションリサーチセンター ○中條友紀子, 福永 憲隆, 拝郷 浩佑
千葉せつよ, 淵之上康平, 京野 廣一

【目的】体外受精児の出生と発育について調査していくことは、体外受精の安全性確認のために非常に重要である。今回、体外受精児の発育について調査したので報告する。【方法】当院では 1995 年の開院当初より体外受精を始め、2000 年 12 月までに 316 名の児が誕生している。今回、281 名の体外受精児の母親に対して体重・身長など身体的発育と各年齢での運動や言語などの精神的発達についてのアンケートを行った。【成績】281 名に実施し、173 名から回答を得た(回答率 61.6%)。出生時の体重・身長は単胎児 ($n=127$) では 2819 ± 588 g・ 48.0 ± 3.3 cm, 双胎児 ($n=84$) では 2189 ± 477 g・ 44.8 ± 3.7 cm, 品胎児 ($n=12$) では 1590 ± 270 g・ 40.9 ± 2.3 cm であった。身体発育は、単胎児、双胎児においては平成 2 年乳幼児身体発育値の 50 パーセンタイル曲線にほぼ一致した発育を示した。品胎児については、生後 4 ヶ月までは 10 パーセンタイル未満であったが、生後 5 ヶ月頃から 50 パーセンタイルに catch up し、以後 50 パーセンタイルにほぼ一致した発育を示した。発達については、3 ヶ月～4 ヶ月で「首がすわった」、「あやすと笑う」などの通過率が単胎児・双胎児にくらべ品胎児で有意に低く、6 ヶ月においては「おすわりをする」、9 ヶ月においては「つかまり立ち」の通過率が単胎児に比べ、双胎児、品胎児では有意に低かった。1 歳以上については、単胎・多胎における発達の差はみられなかった。【結論】今回、出生時から 5 歳までの体重と身長の測定値を調査した。今回の調査結果は、身体発育、発達は体外受精による出生そのものには影響されないと考えられる結果であった。今後さらに調査を継続していきたい。

97

札幌市における妊婦パートナーを対象とした
生殖機能の研究：一般対象との比較検討

札幌医科大学 医学部 泌尿器科 ○伊藤 直樹, 笹尾 拓己, 塚本 泰司
札幌東豊病院 産婦人科 南 邦弘
聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

【目的】日本人男性生殖機能は低下しているのか？議論のあるところである。この研究の問題点は、精液の採取方法、検査方法、研究対象群の設定など多くのバイアスが存在するために施設間の比較が困難なことである。そこで可能な限り条件を統一し、我が国での現状把握と地域差検討を目的とした研究が行われた(厚生科学研究：岩本班)。今回は札幌市での結果をまとめ、以前に札幌市で行われた一般対象の研究結果との比較検討を行った。【方法】2000年6月より2002年3月までに妊婦のパートナー206名を対象として、精液検査を行った(妊婦群)。一般対象研究は1975年から1980年にかけて254名(1975年群)を、1998年に457名(1998年群)を対象に精液検査が行われた。妊婦群研究は倫理委員会の承認を得、文書による同意を取得した。【成績】各項目に関して妊婦群、1975年群、1998年群の順に結果を示す。平均年齢：30.6±5.0歳、24.2±4.1歳、24.2±5.4歳と妊婦群で有意に高かった。精液量：3.2±1.6ml、2.8±1.2ml、2.9±1.3mlと3群間で差は認められなかった。精子濃度：110±47.3(×10⁶/ml)、70.9±47.3(×10⁶/ml)、79.6±49.3(×10⁶/ml)と妊婦群で有意に高かった。無精子症の割合：0%、0.4%、0.4%、乏精子症の割合：4.4%、6.7%、8.8%と妊婦群では精子濃度低下例の割合は低かった。【結論】一般対象研究では20年間での精子濃度の変化は認められなかった。妊婦群で精子濃度が他の2群に比して有意に高かった原因には様々な因子が含まれていると推測されるが、対象症例の違いが最も大きな原因と考えられる。国内・国際間でのdata比較を行う際には研究対象を可能な限り一致させる必要があると考えられた。

98

福岡地区における妊婦パートナーの生殖機能調査報告

原三信病院泌尿器科 ○峯田かおり, 小松 潔, 山口 秋人
産業医科大泌尿器科 松本 哲郎
聖マリアンナ医科大学泌尿器科 岩本 晃明

【目的】内分泌かく乱物質による健康障害の一つに造精機能低下が考えられている。本問題に対してコペンハーゲン大学のSkakkebaekらが妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能の国際調査を行っている。本邦では厚生科学研究岩本班が立ち上がり、そのひとつとして福岡地区の調査を行ったので報告する。【方法と対象】対象は、不妊治療をいっさい受けていない妊娠中の男性パートナーで、年齢は20～44歳、その男性とその母親が日本国内で生まれていることが条件である。方法は、実際に、コーディネーターが産科外来にて妊婦である対象者にパンフレットを配布し調査内容を説明しパートナーをリクルートした。調査項目は、質問票の記載、生殖器の診察および精液検査である。精液検査は、特別に訓練された技師が担当し、国際的・国内的精度管理の下で行われた。なお本研究は倫理委員会の承認を得、文書による同意を取得して施行した。【結果】調査期間は、平成11年7月～13年4月。対象は103例で平均年齢は夫32.1歳、妻30.1歳。ボランティアの参加率は7.1%と低かった。平均妊娠期間は8.7ヶ月で、大半が1年以内で妊娠していた。精液所見は平均精子濃度125×10⁶/ml、平均運動率56%。WHO基準以下(精子濃度20×10⁶/ml以下)が5例(4.9%)あり、最低値は7.1×10⁶/mlであった。精索静脈瘤は見られなかった。【考察】福岡地区の精子濃度は高値を示した。今後、国内での他の地域との比較およびヨーロッパ各都市との比較を行っていく計画である。また、精子の形態学的分析、血中の各種ホルモン値の測定、内分泌攪乱物質などが測定され、男性不妊症の診断基準を変える材料として用いられるだけでなく、内分泌かく乱物質による健康被害を調査する上で歴史に残る貴重なデータとして利用される。

99 日本人正常男性の生殖機能に関する研究—大阪地区における検討

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（泌尿器科） ○松宮 清美，辻村 晃，東田 章
宮川 康，高尾 徹也，松岡 庸洋
高橋 徹，奥山 明彦
聖マリアンナ医科大学泌尿器科 岩本 晃明

【背景】日本人男性の正常生殖機能は今まではほとんど報告がない。健康な日本人男性の生殖機能について解析しその健康状態を明らかにする目的で、大阪地区において国際調査の一環として共通のプロトコルで妊娠能を有する男性を対象とした生殖機能調査を施行した。本調査は大阪大学医学倫理委員会の承認を得た。【方法】研究対象者は本院産婦人科あるいはその関連施設で妊娠が確認され、1) 男性パートナーが20～44歳、2) 妊娠16週から出産までの間、3) 自然妊娠、4) 対象者とその母親が日本で出生したことである。同意を得た男性パートナーに泌尿器科診察、精液検査を行った。診察と精液検査結果を報告する。【結果】平成11～13年度にわたって251カップルの調査を終えた。大阪地区におけるパンフレット配布枚数は2844名、参加者総数は251名(8.83%)であった。対象者の平均年齢は 32.1 ± 4.8 歳、中央値32歳、平均身長は 172.1 ± 6.1 cm、中央値172cm、平均体重は 69.7 ± 10.6 kg、中央値68kgであった。精巣容積は、左精巣平均 19.4 ± 3.7 ml、中央値20mlであった。右精巣平均 19.4 ± 3.7 ml、中央値20mlであった。精索静脈瘤は、左側に7.8%認められたが、右側には認められなかった。精液所見では、精液量平均 2.8 ± 1.4 ml、中央値2.6mlであった。精子濃度平均 $96.8 \pm 78.8 \times 10^6/\text{ml}$ 、中央値 $75.9 \times 10^6/\text{ml}$ であった。総精子数平均 $263.5 \pm 237.7 \times 10^6$ 、中央値 197.7×10^6 であった。運動率平均 $77.3 \pm 18.5\%$ 、中央値82.3%であった。総運動精子数平均 $204.7 \pm 191.7 \times 10^6$ 、中央値 160.6×10^6 であった。【結語】大阪地区における正常男性生殖機能を明らかにした。本調査は厚生科学研究費で行われた。

100 日本人正常男性の生殖機能に関する総合的研究—北陸地区における集計—

金沢大学 医学部 泌尿器科 ○金谷 二郎，高 榮哲，川渕由加利
並木 幹夫
聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

目的：近年ヒト精子の減少や質の低下を指摘され、環境中の内分泌かく乱物質等の影響が示唆されている。本研究は妊娠能を有する男性を対象とした生殖機能調査を実施し、健康な日本人男性の精液所見ならびにその他の精液因子を解析するとともに、標準的な調査法、検査法ならびに解析方法を確立し、日本人男性の生殖機能の健康状態を明らかにすることを目的とする。方法：金沢市近郊の産婦人科病院にコーディネーターを派遣し、妊婦に対して本研究の主旨を説明し、参加依頼を行った。許諾を得たパートナーに対して、同意書を得た後、金沢大学内において精液採取し、ただちに標準化した方法より運動率および濃度を測定した。男性パートナーは精液検査のほかに、質問表、泌尿器科の診察、採血を行い、妊婦からは質問表を回収した。結果：妊婦1,565名に面談を行い、233名(15%)の参加を認めた。対象者233名 年齢20～43歳(30.1 ± 4.4 中央値30.0歳)、精巣容量左 $32 \sim 12$ ml(20.9 ± 4.2 ml 中央値22ml)、右 $30 \sim 10$ ml(20.9 ± 4.1 ml 中央値22ml)であった。精索静脈瘤の頻度は、左11%、右2%であった。精巣腫瘍、陰嚢水腫などは認めなかった。精液所見を示す。容量(ml)は $0.6 \sim 11.0$ (3.48 ± 1.58 中央値3.2)であり、濃度($\times 10^6/\text{ml}$) $2.2 \sim 438$ (104.9 ± 76.2 中央値83.6)であった。また、精子総数($\times 10^6$)は、 $2.2 \sim 2309$ (357.2 ± 307.4 中央値284.4)であり運動率(%)は $78.5 \sim 0.5$ (46.8 ± 13.7 中央値48.1)であった。本研究は厚生科学研究生活安全総合研究事業、内分泌かく乱物質等の生活環境中の化学物質による健康影響—日本人正常男性の生殖機能に関する総合的研究—の助成を受けた。

101 大学生の男性生殖機能の国際的疫学調査—調査開始前における 精巣サイズ測定上の医師間差および施設間差に関する検討—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○岩本 晃明, 西田 智保, 宮野 佐哲
 大阪大学 医学部 泌尿器科 松宮 清美, 辻村 晃
 金沢大学 医学部 泌尿器科 高 栄哲, 前田 雄司
 札幌医科大学 泌尿器科 伊藤 直樹, 笹尾 拓己
 長崎大学 医学部 泌尿器科 江口 二郎, 竹原 浩介

【目的】地球規模で内分泌かく乱物質による男性生殖機能の低下が危惧されて、その検証のために各国で疫学的調査が行なわれている。演者らは若年男性を対象に大阪、金沢、川崎、札幌、長崎の5施設で男性生殖機能の調査を計画し、その一環として調査に参加する医師による理学的所見の variation の検討を行なった。今回は精巣サイズについて報告する。【対象と方法】医師は5施設から2名ずつの計10名で、経験年数は5～22年であった。ボランティアは以前に疫学的調査に参加した大学生の中から様々な精巣サイズ(10～26 ml)の12名を選んだ。精巣サイズはPraderのOrchidometerで測定した。測定結果の日差を検討するため同じ診察を2日間連続して行なった。【結果】精巣サイズの平均値±SD(分布幅) mlは、第1日目右側: 20.7 ± 4.9 (12～30), 左側: 19.0 ± 5.4 (8～38), 2日目右側: 20.8 ± 4.9 (10～30), 左側: 19.3 ± 5.3 (8～30)であった。延べ240精巣(12名の左右の精巣を10名の医師が測定した延べ精巣数)における2日間の測定日差は、差なし: 35% (84/240), 1 ml: 22% (53/240), 2 ml: 18% (43/240), 3 ml: 10% (24/240), 4 ml: 3% (7/240), 5 ml: 10% (24/240), 7 ml以上: 2% (5/240)であった。医師ごとの成績では、2日間での測定値の一致率は最高67% (16/24), 最低4% (1/24)であった。精巣サイズの平均値を医師ごとおよび施設ごとに比較すると、医師間ならびに施設間で差がみられた。同一施設の2名の医師間で測定値に有意差が認められた施設が2施設あった。【結論】精巣サイズの測定結果に医師間差、施設間差、および同一施設内の医師間差を認めたことから、各医師にデータをフィードバックし施設内の医師間でトレーニングを行なった上で疫学的調査を開始することとした。なお本研究は実施機関の倫理委員会の承認と参加者の文書同意のもと、厚生科学研究費の補助により行われた。

102 大学生の男性生殖機能の国際的疫学調査—調査開始前における 精索静脈瘤診察の医師間差および施設間差の検討—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 ○岩本 晃明, 西田 智保, 宮野 佐哲
 大阪大学 医学部 泌尿器科 松宮 清美, 辻村 晃
 金沢大学 医学部 泌尿器科 高 栄哲, 前田 雄司
 札幌医科大学 泌尿器科 伊藤 直樹, 笹尾 拓己
 長崎大学 医学部 泌尿器科 江口 二郎, 竹原 浩介

【目的】演者らは若年男性を対象に大阪、金沢、川崎、札幌、長崎の5施設で男性生殖機能の疫学調査を計画し、その一環として調査開始前に調査に参加する医師による外性器の理学的所見の variation の検討を行なった。本発表では精索静脈瘤(静脈瘤)の診察結果を報告する。【対象と方法】医師は5施設から2名ずつ計10名で、経験年数は5～22年であった。ボランティアは以前に調査に参加した大学生の中から静脈瘤の有無および程度を考慮して12名を選んだ。静脈瘤は第1度(Valsalva負荷にて診断)、第2度(Valsalva負荷せずに触診にて診断可能)、第3度(視診のみで診断可能)に分類した。同じ診察を2日間連続して行なった。【結果】延べ240陰囊(12名の左右の陰囊を10名の医師が診断した延べ数)の診察結果は、第1日目: 静脈瘤なし 35/99(陰囊数: 左側/右側), 第1度 29/14, 第2度 32/7, 第3度 24/0, 第2日目: 静脈瘤なし 52/99, 第1度 18/12, 第2度 28/8, 第3度 22/1であった。同一医師の2日間における診断の一致率は全体で73% (176/240)であったが、全医師で診断が一致したのはわずか17% (4/24)であった。第3度の静脈瘤は、2日間で診察した合計48陰囊中2例あったとした医師が3名、3例が3名、6例が2名、9例が1名、11例が1名であった。第3度は視診で容易に判定できるとされているが、実際の診断結果には大きな相違がみられた。施設ごとの診断の一致率(同一施設の2名の医師が2日とも同じ診断を下した率)は、63% (15/24)が1施設、54% (13/24)が3施設、17% (4/24)が1施設であった。【結論】精索静脈瘤の診察で医師間差、施設間差、および同一施設内の医師間差を認めたことから、各医師にデータをフィードバックし施設内の医師間でトレーニングを行なった上で疫学調査を開始することとした。なお本研究は聖マリアンナ医科大学の倫理委員会の承認と参加者の文書同意のもと、厚生科学研究費の補助により行われた。

103 健常男性と男性不妊患者における生活様式のアンケート調査による比較検討

大阪大学大学院 医学系 研究科 器官制御外科学(泌尿器科) ○辻村 晃, 松宮 清美, 東田 章
 宮川 康, 高尾 徹也, 松岡 庸洋
 高橋 徹, 奥山 明彦
 健保連大阪中央病院 泌尿器科 古賀 実, 竹山 政美
 大阪警察病院 藤岡 秀樹
 岡本クリニック 岡本 吉夫
 聖マリアンナ医科大学 泌尿器科 岩本 晃明

【背景】男性不妊患者の生活様式等についての報告は散見されるが、健常男性との比較検討の報告はほとんどない。大阪地区において国際調査の一環として妊孕能を有する男性を対象とした生殖機能調査を施行したが、これを健常群とした。【方法】健常群は本院産婦人科あるいはその関連施設で妊娠が確認され、診察を継続しているカップルであって、1) 男性パートナーが20～44歳、2) 妊娠16週から出産までの間、3) 自然妊娠、4) 対象者とその母親が日本で出生したことである。男性パートナー251名(参加率8.83%)に生育歴、既往歴、生活様式についてのアンケート調査を行った。患者群は同時期に本院あるいは関連施設不妊外来を初診した271名(回収率99.3%)である。【結果】健常群と患者群の平均年齢はそれぞれ 32.1 ± 4.8 、 35.1 ± 7.4 歳、中央値は32と34歳であり、患者群のほうがやや高かった。生育歴では、母親喫煙率はそれぞれ2%、4%であった。既往歴では、耳下腺炎による陰嚢腫脹はそれぞれ0%と4.7%、精巣外傷は4%と8.8%で患者群に多い傾向であった。ヘルニア手術は2.4%と1.7%で差を認めなかった。精索静脈瘤は0.4%と2.9%、精巣茎捻転は0%と0.9%。感染症の既往では、淋病は1.6%と2.6%。クラミジアは1.6%と4.7%であった。前立腺炎は2.4%と7.2%と相違を認めた。糖尿病は0%と3.0%であった。本人の学歴では大学卒以上の率は68.2%と59.3%であった。喫煙率は42.8%と48.2%であった。性生活の満足度は85.1%と77.4%であった。【結論】生育歴、既往歴、生活様式において、健常群と患者群間に一部相違を認めた。なお、本研究は厚生科学研究費で行われた。

104

男性一子不妊症の検討

日大 練馬光が丘病院 泌尿器科 ○佐藤 安男, 北島 彰子, 吉川 哲夫
 日本大学 医学部 泌尿器科 滝本 至得

原発性男性不妊症に対する検討は種々なされているが、一子不妊あるいは二人目不妊についてはほとんど検討がなされていないのが現状ではないかと考えられる。そこでわれわれは不妊外来を受診した一子不妊症例について臨床的検討を加えた。なお人工妊娠中絶、流産既往症例および再婚症例は除いた。症例は11例であり、受診年齢は30歳から40歳で、30歳台が10例であった。妻の年齢は、25歳から39歳で、20歳台が4例、30歳台が6例、不明が1例で、合併症としては排卵障害を2例に認めた。一子目の性別は男児が3名、女児が5名、不明が3例であった。避妊期間を除く一子目出産までの期間は判明した4例では、20カ月、36カ月、42カ月、57カ月であった。一子目出産後から今回の受診までの期間は8例で、17カ月から60カ月、平均36.6カ月であった。一子目の妊娠は1例がAIHであった。精子濃度は $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上が5例で、 $10 \times 10^6/\text{ml} \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の軽度乏精子症が3例、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の高度乏精子症が3例であった。運動率については50%以上を示した症例は3例で、50%未満は8例。非奇型率は50%以上が1例で、50%未満は10例。最終的に正常精液所見を呈した症例は1例のみとなった。血中テストステロンは測定した10例は全例が基準値内であったが、LHは1例が高値、FSHは2例が高値で、異常を示した2例はいずれも一子を設けた後、流行性耳下腺炎性精巣炎に罹患しており、精子濃度はいずれも高度乏精子症を呈していた。なお2子目の妊娠は自然妊娠の1例のみであった。以上より、一子不妊あるいは二人目不妊症例は、精液所見が不良な症例が多く、特に既往歴としては一子後の流行性耳下腺炎性精巣炎の罹患の有無に注意を払い、無精子症はないものの、受診期間が短い傾向があるため、早期より積極的な指導・加療が必要であると考えられた。

105

精子濃度判定試薬 FERTIL MARQ を用いた精子濃度の判定

帝京大学 医学部 泌尿器科学教室 ○松田 豪毅, 芦沢 好夫, 足立 陽一
 岩渕 正之, 遠山 裕一, 四倉 正己
 友政 宏, 押尾 茂, 梅田 隆
 板橋中央総合病院 泌尿器科 飯山 徹郎
 千葉徳州会病院 泌尿器科 仲野 智

【目的】精液検査の家庭用キットは自分の生理状態を知るという上で、また、受診前の自己診断キットとしてもその意義は大きい。今回、我々は精子濃度を家庭で簡便に測定することを目的として開発された、米国 EMBRYOTEC 社製の FERTIL MARQ を用いて精子濃度判定を行った。【対象および方法】インフォームドコンセントを得た健康な5名のボランティアより、精液の提供を受け、一般精液検査を行った後に実験に供した。検体としては原精液とそれらを生理食塩水で希釈したものをを用いた。本キットは、マニュアル、精液滴下用ピペット、検査用プレート、染色液、洗浄液、精液採取用コンドーム、精液液化用カップからなる。測定原理は、チアジンブルーが精子を染色しその発色の強さから精子数を判定するものである。検査プレート上には4つのウェルがあり、検査用、判定用色見本の順に繰り返して並び、1プレートで2回の測定が可能である。精液を専用ピペットで滴下しウェル内に吸収された後、速やかに染色液を一滴滴下し、続いて洗浄液を一滴滴下する。直後にウェルの色調を隣の比較用ウェルのブルーの色調と比較し、色が濃い場合を $20.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、薄い場合を未満と判定した。【結果】判定者は3名で、先入観を防ぐ目的で判定者には検体の精子濃度を告知せずに判定を行った。全17検体について本キットでの判定結果(精子濃度を $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上または未満と判定した結果)が一般精液検査での精子濃度と一致した正解率は、 $44/51$ (3名 $\times$ 17検体) = 86.3% と高値であった。なお、個人別誤判定率は11.8~17.6% とほとんど変わらなかった。【考察および結論】本検査キットは、精子濃度が高濃度または低濃度では判定結果は全例で一致した。しかし、 $15 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$ の場合には判定者によって判定が異なることがあった。以上の結果より、本キットは家庭用精子濃度簡易測定キットとして実用可能であると考えられた。

106

精子特性分析機 SQA-V と精液自動分析装置 CASA による
精液性状分析結果の比較

帝京大学 医学部 泌尿器科学教室 ○芦沢 好夫, 松田 豪毅, 友政 宏
 四倉 正己, 遠山 裕一, 押尾 茂
 梅田 隆
 板橋中央総合病院 泌尿器科 飯山 徹郎
 千葉徳州会病院 泌尿器科 仲野 智

【目的】精液検査は男性不妊症の診断に必須の検査項目である。しかし、方法の標準化や器械化は進んでいないのが現状である。精液自動分析装置 (CASA) は精子濃度、運動率などの客観的測定が可能でその測定限界等について十分な知識があれば、正確な結果を再現性よく得ることが可能だが、価格が高価なこともありその普及は限られている。今回新規に開発された低価格の精子特性分析機 SQA-V は専用のキャピラリーに精液を注入し(約 0.6 ml)、キャピラリーの厚い部分で精子の濃度を、薄い部分で運動率を光学的検出器で判定する機構を持っている。我々は、本機を用いて精液検査を行い、CASA による同一検体での測定結果と比較した。【対象および方法】インフォームドコンセントを得た健康なボランティア 16 名より精液の提供を受けた。CASA (C-men) には厚さ $20\mu\text{m}$ のチャンバーを (C 群)、SQA-V には専用キャピラリーを用いて (S 群) 精子濃度、運動率を測定した。【結果】16 名中 1 名の精液は液化不良のためキャピラリーに入れることができなかった。残りの 15 名 18 検体に関して両機器で測定した結果を比較したところ、精子濃度は C 群で $42.3 \pm 25.8 \times 10^6/\text{ml}$ (平均 $\pm$ 標準偏差)、S 群で $42.3 \pm 28.0 \times 10^6/\text{ml}$ とほぼ同じ値を示した。一方、運動率は C 群で $36.4 \pm 17.9\%$ 、S 群で $30.4 \pm 19.8\%$ と平均値では S 群が低値であったが有意差はなかった。直進運動率も同様に、C 群で $29.2 \pm 16.3\%$ 、S 群で $24.0 \pm 17.6\%$ であったが両者には有意差はなかった。個々の値を比較すると、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の場合に両測定値の乖離が大きかった。【考察および結論】本機器は精液検査に特化した機器で、価格は CASA の 1/3 以下でありながら、精子濃度・運動率の測定値はほぼ同等の値を示した。測定する精液量が 0.6 ml 以上必要なことや液化不良例が測定不能であるなどの問題点はあるが、精子検査機器として十分な機能を備えていると考えられた。

107 HTM-CEROS (精子形態自動解析ソフト) を用いた精子受精能の検討

山王病院リプロダクションセンター ○宮 香織, 渡邊 英明, 野口奈緒子
岡部 依子, 小林 善宗, 本田 育子
島田 薫, 奥山 輝明, 岡村 恵子
井上 正人

【目的】Conventional IVF において正常精液所見にもかかわらず低受精率を示す症例(受精障害症例)は珍しくない。そのため治療法の選択には、精子受精能を十分把握し選択する必要がある。今回、精子受精能評価法確立の基礎的研究として HTM-CEROS (HAMILTON-THORNE Research 社 米国) を用い conventional IVF において正常精子率を計測し、後方視的に比較検討したので報告する。【方法】対象は平成 14 年 1 月～5 月までに当センターにおいて、conventional IVF を行い、2 個以上の採卵数があった 99 症例である。精子の調整は Swim up 法にて行い、インフォームドコンセントを得たうえで原精液と調整精子浮遊液のスマエを作成した。染色は DIFF-QUICK 染色(国際試薬)を用い、プロトコル通り Fixative 10 秒, Solution I 20 秒, Solution II 20 秒で行った。正常精子の計測には HTM-CEROS の Dimensions morphology (Kruger strict criteria) を用い自動解析を行った。【結果】対象の平均年齢は 37.5 歳、平均採卵数 5.3 個、卵子あたりの受精率は 63.6% (335/527) であった。原精液の平均正常精子率は 8.8 %, 調整精子では 24.9% であった。これらの中で正常精子率が調整精子にもかかわらず原精液と比べ低下した症例が 10 症例存在し、受精率は 31.3% (15/48) と低値を示した。【結論】今回の検討では、原精液と調整精子の正常精子率比較することにより conventional IVF における低受精率が予見できる可能性が示唆された。今後は、症例数を増やすとともにアクロビーズテストや他の精液所見パラメーターなどとの比較が必要であると思われる。

108 攪拌密度勾配法による 2 種類の精子調整用試薬 (Percoll および ISolate) の比較

東京大学 医学部 産婦人科 ○大井なぎさ, 藤原 敏博, 藤本 晃久
森田 豊, 西井 修, 久具 宏司
矢野 哲, 堤 治, 武谷 雄二

【目的】ART においては、運動良好精子の選別が成績向上のため重要である。この目的のためにコロイド状シリカである Percoll が過去に使用されていたが、研究用試薬であるためその使用は禁止されている。現在各社より ART における使用を目的とした製品が販売されており、当院ではそのうちのひとつである ISolate を用いて処理した精子を臨床に供している。今回われわれは、80% 溶液を用いた攪拌密度勾配法を採用し、精液を Percoll または ISolate を用いて処理し、両者の精子回収能を比較した。【方法】精液検査後の検体およびボランティアからの検体をインフォームドコンセントを得た上で使用した。均一な検体を得るため、複数の検体を混和した後、精漿(遠心・濾過により細胞成分を除去)を用いて希釈して $40 \times 10^6/\text{ml}$, $20 \times 10^6/\text{ml}$, $10 \times 10^6/\text{ml}$, $5 \times 10^6/\text{ml}$ の各濃度に調製した。各々 2 ml を 5 ml の 80% Percoll (P 群) または 80% ISolate (I 群) の上に重層し、精液との境界面を 2 回程度攪拌し連続密度勾配を形成した。3000rpm で 20 分間遠心し、上清を除去した後、HTF で沈殿を懸濁して総量を 0.5 ml とし、Makler 精子計数盤で処理前後の濃度・運動率・奇形率を計測した。同時に CASA を用いて精子の運動能を測定した。【結果】計 5 シリーズの計測を行った。総精子回収率には 2 群間で有意差はみられなかった。運動精子回収率・運動率改善率は P 群で高い傾向があり、特に $10 \times 10^6/\text{ml}$ 濃度での運動率改善率では有意差がみられた。一方、奇形率改善率および CASA による平均経路速度については、有意差はないものの、ISolate 群で良好な傾向があった。【結論】攪拌密度勾配法において、ISolate は Percoll に比較して運動精子の回収率が低い傾向があるが、奇形精子の除去および処理後精子の運動能は Percoll とほぼ同等であると考えられた。

109

超遠心チューブ用密度勾配作成器（グラジエントマスター）
を用いた連続密度勾配の調整と精子洗浄への応用

慶應義塾大学 医学部 産婦人科学教室 ○吉井 毅, 久慈 直昭, 田中 雄大
堀井 雅子, 中西 由美, 松本 裕子
浅田 弘法, 丸山 哲夫, 末岡 浩
吉村 泰典

【目的】精液から細菌・ウイルスを除去するには、安定かつ再現性ある密度勾配遠心分離法が必要である。密度勾配作成法の一つとして、密度の異なる二つの液を遠心管内に二層に重層したのち、この管を傾けて回転させ連続密度勾配を作成する方法が知られている。この原理により超遠心チューブに密度勾配を作成する装置（以下グラジエントマスター）を用いて連続密度勾配を作成し、精液洗浄を試みたので報告する。【方法】1) 超遠心チューブに80%PVP-coated colloid media (以下 Percoll) および Hanks 液を等量重層し、傾斜角 82 度で回転することにより連続密度勾配を作成、密度測定用ビーズを重層し、1600 g, 10 分遠心後のビーズの位置から、作成した連続密度勾配の再現性を検討した。2) 我々が精液分離の際に用いている Falcon 社 12 ml 滅菌丸底遠心管に 2 ml の 80%Percoll と 2 ml の Hanks 液を重層し、傾斜・回転させ Percoll 連続密度勾配を調整し、密度勾配の直線性・再現性を検討した。同様に作成した密度勾配に、提供者から同意を得て調整した 0.5 ml の精子浮遊液を重層、1600 g, 20 分遠心後に下層 0.5 ml に回収される精子の割合を検討した。【成績】1) 作成した連続密度勾配は高い再現性・直線性を示した。2) Falcon 社製遠心管に作成した 4 ml 連続密度勾配は高い再現性を示し、重層した精液からの精子回収率は 47% と高率であった。さらに回収された精子分画を培養液にて洗浄後 swim-up 法を行ったところ、重層した全精子数にたいして平均 5% の良好運動精子を回収可能であった。【結論】グラジエントマスターの使用により、簡便かつ高い再現性で滅菌連続密度勾配の作成が可能であり、この連続密度勾配を用いて運動良好精子を高率に回収可能であった。本法で作成した密度勾配による精子洗浄法は、精液性状不良症例における HIV-1 など水平感染を起こす病原体の除去、その後の人工授精・体外受精の際の精子調整法として有用であることが示唆された。

110

X・Y 精子の新しい分離法の開発

セントマザー産婦人科医院 ○田中威づみ, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 馬渡 善文, 竹本 洋一
高崎 博幸
東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻 工藤 謙一, 小山 良
Michel BUDIMAN

【目的】X・Y 精子の分離は、ヒトの医療においても重要な意義をもつのみならず、性染色体異常の発生の機序の検討にも必要であります。今日まで、種々の X・Y 精子の分離法が報告されているが、客観的にその有用性が認められた方法は、唯一、フローサイトメトリーのみである。しかしながら、使用されるレーザー光線や DNA 結合色素の染色体の構造異常、DNA 合成能低下、細胞周期の遅延などの副作用という点が問題となっている。そこで、今回我々は新しい方法として副作用の少ない選別率の高い方法を検討したので、その結果について報告する。なお、本実験は検体提供者の十分な同意を得て行われた。【方法】FISH 法にて選別した X 精子、Y 精子を対象とした。ヒトの目に頼らず、レーザー光線を用いて複雑な形態を 3 次元的に定量、解析する形状測定顕微鏡 (KEYENCE VK-8500) を用いて、長さ、幅、厚みなどの形態的判別を行った。次に赤外分光分析法 (フーリエ変換赤外分光光度計 Hershe FT/IR-610) にて反射光のスペクトル形状の比較より、精子の含有成分を分析した。【結果】1. X 精子、Y 精子の長さ、幅、厚みの平均値はそれぞれ $[5.48\mu\text{m} \pm 0.58\mu\text{m}, 2.44\mu\text{m} \pm 0.18\mu\text{m}, 0.22\mu\text{m} \pm 0.01\mu\text{m}]$, $[4.45\mu\text{m} \pm 0.52\mu\text{m}, 2.13\mu\text{m} \pm 0.27\mu\text{m}, 0.21\mu\text{m} \pm 0.02\mu\text{m}]$ であった。2. 赤外分光分析では、X 精子はピークを示す波長が 2764nm, 2685nm, 2606nm でピーク値はそれぞれ Abs 値で 0.0013, 0.0021, 0.0011, Y 精子はピークを示す波長が 2753nm, 2693nm, 2611nm でピーク値はそれぞれ Abs 値で 0.0019, 0.0016, 0.0009 であった。Y 精子ではピーク値が 2657nm 付近にあり X 精子のピーク値に比べ形状や高さ比が異なることがわかった。【結論】形状測定顕微鏡および赤外分光分析法は、X・Y 精子の分離を試みる上で有効であることが示唆された。今後は、精子の形態の変化のより少ない分離法を検討していきたい。

111 修正 TUNEL 法によるヒト精子核 DNA 損傷の組織化学的検出

東京歯科大学市川総合病院産婦人科 ○兼子 智, 郡山 智, 木戸 進

佐久間雄一, 富永英一郎, 中川 博之

田辺 清男

聖マリアンナ医科大学泌尿器科 西田 智保, 岩本 晃明

【目的】ICSI 実施に際して、穿刺に供する精子に関し、具体的な評価、選別基準は存在しない。本研究は ICSI 適正化の一端として、TUNEL 法を用いた精子核 DNA 断端の組織化学的検出法の定量性向上を試みた。【方法】精子はインフォームドコンセントを得て採取した。精子は 99% Percoll 密度勾配遠心分離法, swim up 法により運動精子を分離した。これを DNase 処理して DNA 断片化陽性対照とした。精子は孔径 2.0 μ m のフィルターに吸引、固定して標本を作製した。細胞膜、細胞質の可溶化には 0.1% Triton X-100, 0.8 M NaI, 1.0 mM DTT, 1.0 mM EDTA を用いた。DNA 断端は常法に従い TdT 反応によりにビオチン-dUTP・FITC-アビジンをラベルし、さらに PI を用いて対比染色した。精子頭部に緑色蛍光を認めるものを DNA 断片化陽性、PI による赤色蛍光のみを認めるものを陰性とした。【結果】Proteinase K に代えて NaI を用いる化学的蛋白質可溶化により、再現性が向上した。スmeer法では染色過程で半数以上の精子が失われたが、フィルター法では精子の喪失を防止できた。FITC/PI2 重フィルターを用いて観察する従来法に比して、PI 用フィルターにより精子位置を確認した後、FITC 用フィルターに切り替えて観察することにより感度が向上した。Swim up 後の精子はほぼ赤色蛍光のみを認め、精子精製により DNA 断片化精子を排除し得る可能性が示された。DNase 処理により緑色蛍光は経時的に増加し、本法により DNA 断端を半定量的に観察し得ることを認めた。本研究で確立した修正 TUNEL 法により 100 精液標本(精子濃度 $55 \pm 40 \times 10^6$ /ml, 運動率 $28.4 \pm 19.1\%$) の TUNEL 陰性率を測定した結果、 $74.4 \pm 12.6\%$ であった。精子濃度、運動率、正常形態率の低下に伴い陰性率の低下傾向を認めたが、これらのパラメータとの相関は低く、一般精液所見から DNA 断片化精子比率を推定することは困難であった。【考察】今後、画像解析装置等を用いて個々の精子の FITC 蛍光量を定量し、DNA 断片化程度を推定する必要がある。

112 雄性前核形成過程および胚発生に与える精子核蛋白内 S-S 結合の影響

福島県立 ○両角 和人, 片寄 治男, 菅沼 亮太

呉竹 昭治, 柳田 薫, 佐藤 章

【目的】正常受精過程では、卵に侵入する精子は核蛋白プロタミン内に S-S 結合を多く含む構造的に安定している。卵細胞質内では S-S 結合が還元され、プロタミンがヒストンに置換されることにより核膨化、雄性前核が形成される。S-S 結合の少ない未熟精子は ICSI により受精可能であるが、卵細胞質内での動態が正常と異なり、胚発生への影響も考えられる。今回我々は、マウス配偶子を用い、精子核の成熟が受精過程及び胚発生に与える影響を検討した。【方法】8~10 週令 B6D2F1 マウスを用いた。M-2 卵は PMSG-hCG による過排卵処理を行い、hCG ip 後 13~14 時間後に卵管より回収した。精子は精巣および精巣上体尾部より回収し、精巣精子には 5 mM NEM 処理により thio の自然酸化を防止した。ICSI は piezo を用いて室温下に実施した。精子核は sonication により得、30 分以内に ICSI を終了した。培養は 10%SPS 含有 Quinn's Advantage Cleavage Medium を用い、5%CO₂, 5%O₂, 90%N₂, 98% 湿度下に行い、卵細胞質内の精子核の変化は 1.5, 3 および 5 時間後に whole mount による固定、染色を行い判定した。胚発生は 96 および 120 時間後に胚盤胞形成と Hoechst33342 および Propidium Iodide を用いた ICM 細胞数測定により比較検討した。【成績】精巣上体尾部精子と比較し卵細胞質内の精子核膨化は精巣精子で早い傾向を認めたが、前核形成に有意差を認めなかった。しかし、精巣精子から発達した雄性前核は尾部精子のそれよりも有意に大きかった ($p=0.004$)。培養 120 時間における expand blastocyst の発生に両者間に差は認めなかったが、培養 96 時間では尾部精子を ICSI した胚で良好な成績が得られた(尾部精子; 43.6% ($n=39$) vs 精巣精子; 15.0% ($n=40$), mean)。ICM 細胞数については両者に有意差を認めなかった。【結論】最終的な(培養 120 時間)胚発生に差はないものの、ICSI される精子核の成熟性が受精過程および胚発生に影響を与えることが指摘された。

113

マウス卵子によるヒト ICSI 不受精精子の前核発生能検査

宇都宮大学院農 生物生産 ○荒木 泰行, 吉澤 緑
機能性ペプチド研究所 阿部 宏之
金山レディースクリニック 邨瀬 愛彦
高度生殖医療技術研究所 荒木 康久

【目的】ICSI を施行しても前核が形成されない症例の患者の射出精子をマウス卵子に ICSI することで、その原因が精子に由来するものか否かを調べ、今後の治療に役立つ情報を得ることを目的とした。【材料及び方法】B6D2F1 雌マウスに過排卵処理後、卵管膨大部より排卵卵子を採取した。マウス卵子への ICSI は Piezo-drive unit を使用した。精子は ICSI を施行したが、前核形成が確認できなかった症例の患者よりインフォーム・コンセントの上、提供を受けた。(1) 患者射出精子をマウス卵子に ICSI し、前核形成の有無を観察した。(2) ICSI 後、10mM 塩化ストロンチウム培地により卵を人為的に活性化させ、前核形成の有無を観察した。(3) 精子注入後の精子染色体観察を試みた。【結果】(1) 精子注入後の卵生存率 92.0% (46/50)、前核形成率 (2PN) 0.0% (0/46) であった。また、control として妊娠性の確認されている精子をマウス卵子に ICSI したところ、卵生存率 90.0% (9/10)、前核形成率 (2PN) 88.9% (8/9) であった。(2) 精子注入卵子の活性化処理後の生存率は 77.8% (35/45)、前核確認時の生存卵子率 88.6% (31/35)、前核形成率 (2PN) 90.3% (28/31) であった。(3) 前核形成がなされず、極体の放出も見られなかったもので、マウス卵子の MII 期染色体以外に精子由来と思われる通常より細い染色体が観察された。【考察】ICSI で前核形成の見られなかった症例の患者の精子をマウス卵子に ICSI し、前核形成が起こらなかった卵子において、精子核が PCC の状態になっていることが観察された。また、精子注入後に卵子を人為的に活性化させることで、2 前核の出現が確認できたことから、本症例の精子は卵子活性化因子が欠損しているものと考えられ、臨床的には ICSI 後に人為的な活性化処理を行うことで、前核の形成が期待できることが示唆された。患者精子をマウス卵子に ICSI し、前核形成能を検査することは、精子受精能検査の 1 つになりうる事が確認された。

114

浮遊精子における FISH 法及びキナクリンマスタード染色法の検討

セントマザー産婦人科医院 ○竹本 洋一, 田中 温, 永吉 基
栗田松一郎, 馬渡 善文, 田中威づみ
高崎 博幸, 長野亜紀子, 欽田 恵里
赤星 孝子, 西田 知穂
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志
弘前大学医学部解剖学第二 渡邊 誠二

【目的】一般的に精子についての FISH 法及びキナクリンマスタード染色法はスライドガラスに固定された精子について実施されてきた。今回我々は、浮遊精子における FISH 法及びキナクリンマスタード染色法について検討し、有用な結果を得たので報告する。尚、患者の同意のもとに得られた精子を実験に供した。【FISH 法】1. 精子浮遊液を PBS で遠心洗浄 2. papain 及び DTT で前処理 3. PBS で遠心洗浄 4. ペレットを混和し、マイクロチューブに分注 5. Vysis 社製 DNA Probe CEP X/Y をマイクロチューブに加え、75℃ 5 分同時変性し、37℃ で 1 晩ハイブリダイズ 6. x2 SSC buffer 100µl を加え、75℃ 2 分洗浄 7. 遠心しペレットに DAPI II を 10µl 加え混和 8. ガラスベースディッシュにドロップを作り、蛍光顕微鏡にてシグナルを観察した。【キナクリンマスタード染色法】1. 精子浮遊液を PBS で遠心洗浄 2. pH4.6 のクエン酸—リン酸ナトリウム緩衝液で遠心洗浄 3. キナクリンマスタード染色液を濃度が最終的に 0.05 mg/ml になるように加え、室温で 10 分染色 4. pH4.6 のクエン酸—リン酸ナトリウム緩衝液で遠心洗浄 5. ガラスベースディッシュにドロップを作り、蛍光顕微鏡にてシグナルを観察した。【結果】FISH 法におけるシグナル検出率は 85.2% (436/512)、キナクリンマスタード染色法による Y-body の検出率は 8.4% (102/1216) であった。【結論】1. 浮遊状態における FISH 法による X・Y 精子の判別及び分離が可能となった。しかし、DTT 処理により脱凝縮した精子頭部の形態は約 2 倍に膨化しているものが多かった。2. キナクリンマスタード染色法においても検出率は低いものの、浮遊状態での精子について Y-body の検出及び分離は可能であった。3. 両法における Y 精子 (Y-body) のシグナルの位置は若干異なる傾向を認めた。

115 ビアコアシステムを用いた精子—透明帯結合機構に対する新しいアプローチ

徳島大学 医学部 産婦人科 ○前川 正彦, 中島 文子, 滝川 稚也
山本 哲史, 苛原 稔
健康保険鳴門病院 産婦人科 鎌田 正晴

【目的】透明帯上の D-マンノース (man) 残基は精子の透明帯貫通に重要な役割を果たすが, 精子上の man 受容体の局在については未だ明確ではない。そこで, 精子—透明帯結合機構に関する研究の新しいアプローチとしてリアルタイムで生体分子相互作用の観察が可能なビアコアシステムを導入し, 精子アクロソーム内のプロテアーゼ分画に man と結合する物質があるか否かを検討した。【方法】同意の得られた正常男性からの精子を酸溶液 (pH3.0) で抽出後遠心した。上清を pH 5.0 に調整し, 酢酸緩衝液で透析したのち CM カラムにかけた。溶出した分画をゲラチン—SDS-PAGE で分離し, プロテアーゼ活性を示した分画を集めてプロテアーゼ分画とした。陽性対照として Concanavalin A (Con A) を用いた。ビアコアシステムで結合部位となるセンサーチップは man-BSA (man-チップ) および [man]₅-[GlcNAc]₂-Asp ([man]₅-チップ) を用いた。【成績】1) Con A 添加中の Con A と man との相互作用は [man]₅-チップの方がより大きかった。しかし Con A から緩衝液に変更した 40 秒後の結合量は man-チップでは 195 RU であり, [man]₅-チップでは 113 RU であった。2) プロテアーゼ分画から緩衝液に変更した 40 秒後の結合量は両チップとも少なかった。プロテアーゼ分画添加中の man との相互作用は [man]₅-チップでは非常に強かったのに対し, man-チップではほとんど認められなかった。【結論】ビアコアシステムは精子—透明帯結合機構の解明に有用な方法であり, それを用いた検討から精子のプロテアーゼ分画に man と結合する物質が含まれている可能性が示唆された。

116 精子不動化抗体によって認識される C52 分子の抗原多様性について

兵庫医大 先端医学研究所 発生生殖部門 ○長谷川昭子, 伏 耀
兵庫医大 産婦人科 鏑本 浩志, 香山 浩二

【目的】CD52 は, ヒトリンパ球と精子細胞膜表面に存在する glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) アンカータンパクの一種で, 補体依存性精子不動化抗体の対応抗原のひとつである。本研究では, 精子不動化活性をもつ 3 種のモノクローナル抗体 1G12 (マウス IgM, 精子膜抗原由来), H6-3C4 (ヒト IgM, 不妊患者リンパ球由来), Campath-1 (ラット IgM, ヒトリンパ球抗原由来) と, 抗 CD52 ペプチドポリクローナル抗体を用い, そのエピトープの多様性を解析した。【方法】インフォームドコンセントを得て採取された, 正常精液所見 20 検体をブールし, PBS で遠心洗浄して精子を回収した。バック容積 1 に対して水, メタノール, クロロホルムを 3:8:4 の比率で添加し vortex をかけることで精子膜表面抗原 (CD52) を抽出した。抽出抗原は N-glycosidase F による N-結合型糖鎖の除去, あるいは mild alkaline 処理による O-結合型糖鎖の除去を行い, O'Farrell の二次元電気泳動および western blotting により抗体のエピトープを分析した。【成績】pH2-4 の両性担体を用いた場合, いずれの抗体の対応抗原も, pI < 3, Mr 16~35K の領域に, 等電点の異なる複数の isomer として検出された。N-結合型糖鎖の除去により, H6-3C4 の反応は消失した。一方, 1G12 と Campath-1 の反応する isomer 分子は, 低分子化するとともに, 全体として塩基性に移行した。しかし, それぞれの反応パターンは異なっていた。また, mild alkaline 処理によりこれらの分子が反応する pI と Mr の多形は減少したが, 反応強度そのものは減少しなかった。1G12 と Campath-1 抗体は CD 52 合成ペプチドには反応しなかった。抗 CD52 ペプチドポリクローナル抗体にも精子不動化作用が認められた。【結論】以上より, CD52 分子には, その構成成分である糖鎖, ペプチド, GPI いずれにも, 精子不動化抗体を産生しうるエピトープが存在することが判明した。

117 不妊症患者に検出される精子不動化抗体の対応抗原について

兵庫医科大学 先端医学研究所 発生生殖部門 ○伏 耀, 長谷川昭子
兵庫医大 産婦人科 鏑本 浩志, 香山 浩二

【目的】精子不動化抗体は不妊症発症原因のひとつであり, その作用機序は精子の女性性管内通過障害, 受精障害, 着床障害が考えられる。我々はこれまでに, 不妊症患者末梢リンパ球よりモノクローナル抗体(H6-3C4)を樹立し, その認識抗原が, glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) 結合アンカータンパク, CD52であることを明らかにした。本研究では, 他の患者血清に同様の抗原を認識する抗精子抗体が存在するか否かを検討した。【方法】抗原の抽出(CD 52)は, 精子または精漿に水, メタノール, クロロホルムを3:8:4の比率で添加し vortex をかけることにより行った。遠心濃縮機で乾固した後, SDS-PAGE および western blotting に用いた。反応には, 精子不動化作用をもつ H 6-3C4 または患者血清を用い, 酵素抗体法で反応分子を検出した。N-結合型糖鎖の除去は N-glycosidase F にて行った。抗体の吸収は, 希釈患者血清と抽出抗原を混合し, 4℃ 一晩放置した後遠心分離し, 精子不動化活性を測定した。【成績】精子不動化抗体を有する不妊患者血清サンプルの中に, CD52 に対応する Mr 16~20 と Mr 10~15 の領域に反応するものが存在した。N-結合型糖鎖の除去により高分子領域の反応は消失したが, 低分子領域の反応は残った。精子不動化活性の中和実験を行ったところ, 精子, 精漿いずれの CD52 でも中和効果がみとめられた。【考察】本研究では, H6-3C4 以外に CD52 を認識する精子不動化抗体を, 不妊患者血清中に認めた。CD52 は, 糖鎖, ペプチド, GPI からなる複合体であり, H6-3C4 は N-結合型糖鎖を認識することが報告されているが, 今回見出した血清は, ペプチドまたは GPI 部分を認識することが示唆された。

118 電位依存性 Ca^{2+} チャネル (α_{1E} チャネル) は マウス精子の運動パターンに関与する

東京医科歯科大学大学院生殖機能協同学 ○坂田 優, 清水 康史, 水口 玲子
久保田俊郎, 麻生 武志

【目的】電位依存性 Ca^{2+} チャネルは精子への重要な Ca^{2+} 流入路で, その主要な構成成分である α_{1E} subunit は今までに 10 種類クローニングされている。精子・精母細胞において α_{1E} の mRNA 及び蛋白が発現しており精子機能に重要な役割を果たすことが推測されてきた。今回, α_{1E} ノックアウトマウス(以下 K.O.)を用いて精子運動能自動解析装置(CASA)による解析を行い, 精子運動性に α_{1E} チャネルが関与しているか否かを検討した。【方法】8~20 週令雄マウス(C57BL/6/129/Sv)の精巣上体を摘出し, 精子を培養液中(NaHCO_3 を含む TYH medium 及び NaHCO_3 を含まない HS medium)へ採取, CASA で運動性を測定, K.O.と野生型マウス(以下 W.T.)の間で比較検討した。parameter として, VSL, VAP, VCL, LIN, STR, ALH, BCF を用いた。【成績】1) HS medium において K.O. は W.T. に比し運動速度が速い傾向にあり, なかでも VSL が有意な差を示した(K.O.: $80.8 \pm 2.7 \mu\text{m/s}$, W.T.: $72.7 \pm 1.8 \mu\text{m/s}$, $p < 0.05$)。2) HS medium において K.O. は W.T. に比し直線性が高い傾向にあり, LIN が有意な高値を示した(K.O.: $35.1 \pm 1.0\%$, W.T.: $32.3 \pm 0.8\%$; $p < 0.05$)。3) TYH medium においては有意な差を認めなかった。【結論】今回の検討で, マウス精子の運動性に α_{1E} チャネルが関与することが明らかとなった。しかしながら bicarbonate ion の存在下では本チャネルの精子運動性への関与は明らかでなく, 細胞内 adenylyl cyclase を介した cAMP 産生の増加が α_{1E} チャネルによる影響をマスクしている可能性が考えられた。

119

精巣容積の左右差は精索静脈瘤に特徴的な所見か

昭和大学 医学部 泌尿器科 ○坂本 英雄, 五十嵐 敦, 麻生 太行
鈴木 康太, 小橋川 啓, 吉田 英機

精索静脈瘤は経時的に造精機能に影響を与え、精液所見異常や片側性の精巣容積低下との関連が知られている。しかし、必ずしも精索静脈瘤と片側性の精巣容積の低下が妊孕性の低下を示しているとは限らない。今回、超音波断層法を用い精巣容積を測定し、精索静脈瘤と精巣容積低下との関連性について検討を行った。【方法】1年以上の不妊期間と精液所見の異常を有し、精巣容積に影響を与える可能性のある手術、感染症や染色体異常等を有しない平均年齢35.0歳(22~53歳)の236例を対象とした。理学的検査と超音波カラードブラ法により精索静脈瘤の診断を行い、超音波断層法により精巣容積の測定を行った(0.53×縦径×横径×前後径)。左右の精巣容積の比較にpaired t-testを用い、多群間での精巣容積の比較には分散分析(ANOVA)を用いた。【結果】105例は精索静脈瘤を有さず、35例に左 clinical varicoceleを、43例に左 subclinical varicoceleを、28例に左 clinical varicocele および右 subclinical varicoceleを、25例に両側 subclinical varicoceleが認められた。左 clinical varicocele 群(右精巣 10.3 ml, 左精巣 8.9 ml, $p=0.0021$)、左 subclinical varicocele 群(右精巣 10.0 ml, 左精巣 8.9 ml, $p=0.0001$)、左 clinical varicocele および右 subclinical varicocele 群(右精巣 10.6 ml, 左精巣 9.1 ml, $p=0.0009$)と両側 subclinical varicocele 群(右精巣 10.5 ml, 左精巣 9.6 ml, $p=0.0108$)のいずれの群も左右の平均精巣容積に有意差を認めた。また、精索静脈瘤を有しない群にも左右の平均精巣容積に有意差がみられた(右精巣 10.0 ml, 左精巣 9.3 ml, $p=0.0009$)。精索静脈瘤を有しない群を含め、5群間での左右精巣容積の比較では有意差は認められなかった。【結論】精索静脈瘤の有無や片側性か両側性かに関わらず左右の精巣容積に有意差を認め、本検討では片側性の精巣容積の低下が精索静脈瘤に特徴的な所見とは言えなかった。

120

精索静脈瘤術後精液所見改善の予測因子について

—陰囊サーモグラフィーの検討—

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科学教室 ○西田 智保, 馬場 克幸, 宮野 佐哲
山川 克典, 松下 知彦, 星野 孝夫
岩本 晃明

【目的】精索静脈瘤は男性不妊の原因の1つで外科的手術により造精機能が改善しうる疾患と認識されているが、その改善率は60~70%である。我々は精索静脈瘤の評価法として術前に陰囊サーモグラフィー(以下STと略す)を行い、精索静脈瘤の補助的診断の有用性を検討してきた。今回このSTが精索静脈瘤術後精液所見改善の予測因子となりうるか検討した。【対象および方法】1994年から2001年の7年間に、不妊外来受診患者で精索静脈瘤と診断し、STを施行し術後6ヶ月以上経過観察できた85例を対象とした。平均年齢は31.5歳、静脈瘤の程度は1度19例、2度35例、3度31例であった。STは左右陰囊の温度差で3つのグループに分類した。両側陰囊が31.5℃より高いものをグループA、左側のみ31.5℃より高いものをグループB、両側とも31.5℃より低いものをグループCとした。それぞれの症例はグループAは53例、グループBは25例、グループCは7例であった。手術は高位および低位結紮術を施行した。これら分類の結果と術後精液所見の改善について検討を行った。精液検査は術前2~3回の平均と術後の平均(平均5回の精液検査)とを比較した。【結果】術前後の精子濃度($\times 10^6/\text{ml}$)ではグループAで30.8から49.1、グループBで24.1から37.4と有意に改善を認めた。精子運動率(%)はグループBで31.0から42.5と有意に改善を認め、総運動精子数($\times 10^6/\text{ml}$)ではグループAで52.9から85.0と有意に改善を認めた。【結論】以上の結果より術前のSTは、精索静脈瘤術後精液所見改善の予測因子として有用な情報を患者に提供できる検査と考える。

121 両側精索静脈瘤術後の精巣血流からみた動脈結紮の影響についての検討

兵庫医科大学 医学部 泌尿器科 ○近藤 宣幸, 島 博基

【目的】精巣には精巣動脈以外に精管動脈や精巣挙筋動脈からも血流が供給されることが高位動静脈結紮術の成立根拠となっている。しかしながらたとえ内鼠径輪より高位であっても精巣動脈結紮が、少なからず精巣の血流動態に影響することは十分に予想される。そこで、今回両側精索静脈瘤に対する腹腔鏡下手術において、左側は精巣動脈を温存、右側は結紮し、術前後の精巣血流変化をパラメーターとしてその影響について検討した。【対象と方法】対象は2001年1月から2002年5月までに両側精索静脈瘤に対して腹腔鏡下高位結紮術を受けた4例。術中、左側のみ精巣動脈を温存し、術前日および術後1ヶ月において、左右の鼠径部および陰囊表面より精巣内の動脈血流をカラードブラー法（アロカ社製SSD-2200）にて描出し、Resistive Index (RI) 値を測定して今回の検討項目とした。【結果】対象の年齢は、30～34歳（平均32.5歳）。術前鼠径部の左右のRI値（mean±SD）は各々 0.83 ± 0.06 , 0.78 ± 0.05 と統計的有意差を認めず、術前精巣部の左右差も認めなかった。左鼠径部（動脈温存側）の術前後RI値は、各々 0.78 ± 0.05 , 0.77 ± 0.01 と有意差を認めず、左精巣部も術前後で差を認めず。一方、右鼠径部（動脈結紮側）の術前後RI値も各々 0.83 ± 0.06 , 0.82 ± 0.07 と左同様に有意差を認めず、右精巣部でも術前後で差を認めなかった。さらに、術後も左右のRI値に有意差を認めなかった。【考察】内鼠径輪より高位の精巣動脈結紮後1ヶ月における精巣血流は、他の動脈を介した代償がなされている可能性が示唆された。今後も症例を重ねて検討したい。

122 閉塞性無精子症に対する精巣上体精管吻合術の検討

千葉大学 医学部 泌尿器科 ○市川 智彦, 山崎多佳子, 今本 敬
小島 聡子, 納谷 幸男, 鈴木 啓悦
伊藤 晴夫

【目的】閉塞性無精子症に対する精巣上体精管吻合術の成績について検討した。【対象および方法】1995年から2001年までの7年間に、不妊を主訴として当病院泌尿器科を受診した閉塞性無精子症患者のうち、顕微鏡下精巣上体精管吻合術を施行した4例を対象とした。原因は両側鼠径ヘルニア手術後が2例、両側精巣上体炎が2例であった。前者は精管精管吻合術を施行後、本手術を行なった。【結果】鼠径ヘルニア手術後症例のうち、1例は精巣上体管に精子を認めず、手術を中止した。その後、TESE/ICSIを施行し挙児を得た。もう1例は片側のみ吻合、1ヶ月で精子が出現したが自然妊娠に至らず、AIHにより挙児を得た。精巣上体炎症例は、2例とも片側のみ吻合したが、両者とも精子が出現しなかった。【結論】精巣上体精管吻合術は、配偶者が若く自然妊娠を望む症例ではTESE/ICSI施行前に検討すべき治療と考えた。

123

芍薬甘草湯/当帰芍薬散交互周期的投与療法
(SK/TS cyclic therapy) の排卵に及ぼす影響和歌山県立医科大学 医学部 産科婦人科学 ○白 涛, 田中 哲二, 宇都宮智子
梅咲 直彦

【目的】我々は重症月経困難症患者に対する漢方療法として芍薬甘草湯/当帰芍薬散交互周期的投与療法 (SK/TS cyclic therapy) を考案した。芍薬甘草湯と当帰芍薬散には排卵誘発作用が報告されているために、SK/TS cyclic therapy は挙児を希望する月経困難症患者に有効な薬物療法と考えられる。そこで、SK/TS cyclic therapy の排卵に及ぼす効果を再検討した。【方法】SK/TS cyclic therapy 中に基礎体温が測定できた患者 9 名を解析した。内訳は子宮内膜症患者 1 名、子宮筋症患者 1 名、機能的月経困難症 1 名、排卵障害患者 4 名、不育症患者 2 名であった。基礎体温表から 7 日以上の高温層の持続をもって、排卵ありと評価した。【成績】SK/TS cyclic therapy を受けた月経困難症患者全例で、月経痛の消失ないし著しい軽減を認めた。基礎体温を記録していた 9 名のうち、6 名に基礎体温表から排卵を確認した。不育症患者のうち 1 名は治療中に妊娠し、習慣流産を回避した。排卵を認めなかった 3 例は全て第 2 度無月経患者であった。しかし 1 例の第 2 度無月経患者は基礎体温表からは 3 ヶ月の治療期間中に排卵を認めなかったが、血清 estradiol 値に有意の上昇を認めた。【結論】SK/TS cyclic therapy は排卵を抑制することなく、着床も阻害しないと考えられる。SK/TS cyclic therapy には卵胞発育を促進する可能性が示唆され、挙児を希望する月経困難症患者に有効な薬物療法と考えられる。

124

無排卵女性の血清レプチンについて

昭和女子大学大学院 生活機構研究科 ○丸山 智美

日本医科大学 産婦人科 可世木久幸, 石原 楷輔, 荒木 勤

【目的】一般的に肥満者は正常体重者に比べよく食べるか運動不足になっておりエネルギー出納量に差がある。また、肥満ホルモンと言われるレプチンは肥満者が高値を示す。一方、レプチンは生殖機能との関連性がある。正常排卵性月経周期を有する女性では、正常体重者と肥満者との間には、血清レプチン濃度及びエネルギー出納量に差がある。そこで本研究では、排卵が認められない状態にある肥満者と正常体重者の血清レプチン濃度、エネルギー出納量、ホルモン値に差異があるのかを検討した。【対象及び方法】1 度続発性無月経と診断された無排卵女性 25 名を対象とした。すべての患者からインフォームドコンセントを得た。正常、肥満の分類は日本肥満学会の指標をもとに Body mass index (BMI) を用い、正常体重群 10 名 $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ 、肥満群 15 名 $\text{BMI} 25 \leq \text{BMI}$ とした。ホルモン分析は、採血は 9 時間以上の空腹状態で、午前 9 時から 11 時の間に行ない、血清レプチン濃度、エストロン、エストラジオール、LH、FSH を測定した。さらに、エネルギー及び栄養素摂取量及びエネルギー消費量も測定した。各データは平均±標準誤差で表した。【結果】血清レプチン量は肥満群で有意に高値を認めた。レプチンは正常体重群、肥満群ともに BMI、体脂肪率に正の相関であった。エネルギー及び栄養素摂取量及びエネルギー消費量は、両群に有意差を認めなかった。脂質エネルギー比 (F 比) は、正常体重群、肥満群ともに栄養所要量 12 歳~49 歳の上限值である 25% を上回っていた。【結論】無排卵の状態では、肥満者の血性レプチン濃度は正常体重者に比べて高値を示したが、エネルギー出納に差異が認められないことが判明した。

125

摂食促進物質オレキシシンとグレリンの生殖機能に及ぼす影響

徳島大学 医学部 産科婦人科 ○清川麻知子, 松崎 利也, 尾形 理江
三浦 尚子, 田中 優, 上村 浩一
桑原 章, 安井 敏之, 苛原 稔

【目的】摂食と生殖とは密接に関連している。最近発見された摂食促進物質オレキシシンとグレリンは視床下部の GnRH のパルス状分泌を抑制し、LH 分泌を抑制することが報告されている。今回我々はオレキシシン、グレリンを急性および慢性的に脳室内に投与して性周期に与える影響を検討した。【方法】1) 両側卵巢摘出後の成熟雌ラットを用い、第3脳室内にオレキシシン A 3nmol, グレリン 1nmol, 生理食塩水を投与し、投与後2時間採血を行い、LH パルス状分泌を検討した。2) ラット脳室内に浸透圧ミニポンプを用いて持続的にオレキシシン A (3nmol/日, 9nmol/日, 15nmol/日) とグレリン (250pmol/日, 2.5nmol/日), 生理食塩水をそれぞれ14日間投与し、その間の摂食量および膣スメアによる性周期の観察を行った。【成績】1) オレキシシン A とグレリンを脳室内投与するとその後の LH パルス状分泌の頻度、平均 LH 値は減少した。2) 慢性投与時には、グレリン投与群では濃度依存性に、対象群に比べて有意な摂食量の増加や体重増加を認めた。オレキシシン A でも同様の傾向が見られたが、3群間とも膣スメア観察期間中の Estrus の出現頻度に差はなく、性周期の周期性も保たれていた。【結論】急性投与ではオレキシシン A とグレリンは LH のパルス状分泌を抑制するが、慢性投与では摂食量を促進するものの性周期に対する影響はなく、摂食促進因子の亢進による性機能抑制では、血清レプチン値の低下など、他の要素の関与も必須であることが示唆された。

126

クロミフェン無効例に対するアロマターゼ阻害剤の排卵誘発効果の検討

島根医科大学 医学部 産科婦人科 ○栗岡 裕子, 高橋健太郎, 米原 利榮
中山健太郎, 尾崎 智哉, 宮崎 康二

【目的】閉経後乳癌の治療薬であるアロマターゼ阻害剤は末梢のアロマターゼを選択的に阻害することにより、生体内のエストロゲン濃度を低下させるとされている。一方、本剤を用いた排卵誘発に関する報告を Mitwally らが行っている。今回我々は、本剤を排卵誘発に用いた症例を経験したので報告する。【方法】クロミフェン 150 mg で排卵誘発不可能であった排卵障害患者5名に対して十分な同意を得てファドロゾールを消退出血開始3日目から2~4 mg/日、5日間投与し、基礎体温、経陰超音波断層法、estradiol (E_2), progesterone (P_4) 測定により排卵の有無を検討した。【成績】対象患者5名、9周期中、2名、4周期に排卵を認め、1名に妊娠が成立した。症例1は視床下部性排卵障害で本剤2 mg/日を1周期、4 mg/日を1周期施行するも E_2 の上昇は認められず無効であった。症例2は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)で本剤2 mg/日を1周期施行し E_2 は76 pg/ml まで上昇したが排卵には至らなかった。症例3はPCOSで本剤2 mg/日を1周期、4 mg/日を1周期施行し、2周期とも消退出血を認めたが排卵には至らなかった。症例4は高プロラクチン血症合併のPCOSで本剤4 mg/日を2周期施行し、2周期とも単一排卵を認めた。排卵時の内膜厚は10.1, 9.7 mm であった。黄体中期の P_4 , E_2 は1周期目が10.2 ng/ml, 184 pg/ml, 2周期目が14.9 ng/ml, 279 pg/ml であった。症例5は高プロラクチン血症合併のPCOSで本剤4 mg/日を2周期施行し、2周期とも単一排卵を認めた。1周期目は排卵時の E_2 は204 pg/ml で、内膜厚は8.4 mm であり、黄体中期の P_4 , E_2 は8.4 ng/ml, 158 pg/ml と黄体機能不全であった。2周期目は排卵2日前の E_2 が111 pg/ml, 内膜厚は8.4 mm で、黄体初期の P_4 および E_2 は4.4 ng/ml, 133 pg/ml で、その後黄体補充療法を施行し妊娠が成立した。【結論】本剤はクロミフェン無効例の難治性排卵障害患者に対しゴナドトロピン療法を行う前に検討すべき治療法の一つであると考えられた。

127

clomiphene 抵抗性の無排卵不妊婦人に対する
aromatase inhibitor (letrozole) による卵巣刺激の試み自治医大 産婦人科 ○小池 俊光, 藤原 寛行, 大野 貴史
鈴木 光明

中央クリニック 本山 光博, 小川 修一, 荒木 重雄

clomiphene (CC) は子宮内膜と頸管粘液に対して悪影響をもたらし、排卵率の割には妊娠率が低い。また、多嚢胞性卵巣 (PCO) などのように CC 抵抗性の症例も存在する。aromatase inhibitor (AI) は子宮内膜に対する直接的な抗 estrogen 作用なしに血中 estrogen を低下させる。そこで我々は AI が gonadotropin 分泌を促進し卵胞発育を改善すると考え、CC 抵抗性の無排卵不妊婦人に対して書面による informed consent のうえ AI による卵巣刺激を試みた。症例は CC 抵抗性の無排卵不妊婦人 18 症例 (25 周期) [年齢, 不妊期間 [mean ($\pm$ SD) : 30.0 (3.7), 2.4 (1.5) (年)] で無排卵以外の不妊原因をもつ症例は除外した (PCO 12 例を含む)。月経周期の 3 日目から AI である letrozole 2.5 mg を 5 日間連日内服させ、全例に AIH を施行した。卵胞発育、子宮内膜の発育状況、排卵の有無、妊娠率、ホルモン動態などを検討した。月経周期 3 日目の血中 meanFSH, LH, E₂, ($\pm$ SD) はそれぞれ 5.5 (2.6), 3.8 (2.2), 45.0 (24.7) であった。18 症例 25 周期の内 16 症例 22 周期に排卵を認めた。AIH 当日の首席卵胞径は平均 21.8 mm で直径 16 mm 以上の卵胞は平均 ($\pm$ SD) 1.05 (0.4) 個認められた。PCO では 12 症例 18 周期の内、9 症例 12 周期が単一排卵であった。子宮内膜厚は平均 9.7 mm, triple layer pattern をとったものは 19 周期であった。排卵した 22 周期の内 3 例に妊娠が成立した。黄体期の血中 meanE₂, P₄, ($\pm$ SD) は 124.6 (89.6), 19.6 (9.6) であった。副作用は認めなかった。AI は CC 抵抗性の無排卵不妊婦人に対する卵巣刺激に有用であった。また、PCO の症例でも 66.6% に単一排卵を生じ、卵巣過剰刺激症候群の回避の点からも有望な薬剤である。

128

FSH 産生下垂体腺腫が疑われ、排卵誘発に苦慮した不妊症の一症例

岡山大学 医学部 産科婦人科 ○野口 聡一, 中塚 幹也, 高橋 理子
Chekir Chebib, 鎌田 泰彦

工藤 尚文

住友別子病院 産婦人科 小西 秀樹
岡山赤十字病院 産婦人科 羽原 俊宏

症例は未妊婦。初経 15 歳。23 歳より不妊症治療を行うも妊娠せず、35 歳時、FSH の持続高値、排卵障害にて当科に紹介となる。初診時(消退出血 20 日目)、超音波検査上、径 20 mm 以上の卵胞を 4 個認め、E₂ 値 181pg/ml, FSH 値 57.6mIU/ml, LH 値 3.6mIU/ml で、testosterone 値, ACTH 値, GH 値, TSH 値は正常であった。頭部 MRI で下垂体腺腫の疑いであったが、手術適応はなく経過観察となった。消退出血 5 日目の LHRH test では、FSH 前値高値で反応なく、LH は前値 2.1 mIU/ml, 30 分値 8.3 であった。また、TRH test では、PRL 前値は正常であったが過剰反応が見られた。GnRH agonist 治療により E₂ 値は高度の flare up ののち低下、FSH 値は治療前 60.3 mIU/ml, 1 週 20.9, 2 週 6.2, 3 週 3.0, 5 週 40.4, 9 週 26.4, 11 週 4.4 と低下し卵胞も消失した。GnRH agonist 併用での FSH 投与で排卵誘発を行い、hCG 投与後 AIH を施行した。超音波検査上、排卵を確認し GnRH agonist を中止した。OHSS は見られなかったが、妊娠に到らなかった。その後は FSH 値は 16~18 程度で推移し、単一卵胞発育、hCG での排卵が認められた。潜在性高 PRL 血症に対し Terguride 0.5 mg/日投与を開始すると、FSH 値は 3.0~10.1 へと低下し自然排卵も認められた。Terguride, hCG, AIH, luteal support としたところ妊娠が成立した。しかし、流産となり、Terguride 0.5 mg/日継続にても徐々に FSH 値は上昇し、再び多数の卵胞発育が見られるようになった。この間、インヒビンなど、種々の生理活性物質においても治療法に反応して推移が見られた。

129

Luteinizing hormone 抵抗性排卵障害の 1 例

聖路加国際病院 産婦人科 ○塩田 恭子, 渡辺 浩二, 佐藤 孝道

[緒言] Luteinizing hormone (LH) 抵抗性排卵障害は、主には LH 受容体遺伝子の変異により LH 受容体の不活性化が起こり、LH の反応性がないことが原因の排卵障害である。今回、LH 抵抗性排卵障害と考えられる 1 例を経験したので、文献的考察も含め報告する。[症例] 症例は 34 才、0 回経妊 0 回経産。初経 12 才、月経周期は 30~60 日と不整。28 才で結婚。29 才時より排卵障害のため、クロミフェン投与されたが排卵せず。このためクロミフェン-hCG 療法、hMG-hCG 療法を行ったが、卵胞の発育はみられるものの、排卵はみられなかった。卵胞の未破裂による排卵障害も考え、IVF3 回施行するが、採卵できず。精査施行となる。超音波検査では多嚢胞性卵巣を認めた。内分泌検査では、卵胞期の LH 18.1mIU/ml、FSH 8.4mIU/ml、エストラジオール 82pg/ml、プロゲステロン 0.5ng/ml、テストステロン 0.3ng/ml。染色体分析は 46, XX であった。再度、IVF を試みたが、卵胞径が 20 mm 以上に発育するが、採卵できなかった。[考察] LH 抵抗性排卵障害は、1) 外性器は正常女性型、2) 乳房の発育、恥毛の発育は正常、3) 初経はほぼ正常に発来するが、月経周期は不整、4) 不妊、5) 黄体ホルモンにて消退出血を認める、6) 血清 LH 高値、7) 卵胞期のエストラジオールは正常かやや低値、8) 超音波検査上は卵胞の発育がみられるが、排卵しない、という特徴をもつ。本症例は、以上の特徴を有しており、LH 抵抗性排卵障害と考えられた。今後は、LH 受容体遺伝子分析も含め検討予定である。

130 プロモクリプチン投与により巨大多嚢胞性卵巣腫大が改善し妊娠・分娩に至った FSH、PRL 産生 plurihormonal pituitary adenoma の 1 症例

名古屋大学 医学部 産婦人科 ○村田 泰隆, 安藤 寿夫, 水谷 栄彦

愛知県安城更生病院 松澤 克治

愛知・医療法人双葉会ふたばクリニック 福田 洋行

FSH 産生下垂体腺腫が生殖年齢の女性に発症し臨床症状を呈する事は極めて珍しく世界で数例の報告しかない。神経症状を全く有さない microadenoma での報告、治療により妊娠に成功した報告は過去にない。我々は、不妊を主訴として来院し、無治療にもかかわらず、両側卵巣が卵巣過剰刺激症候群の如く多嚢胞性に腫大した症例に遭遇、hormone profile、下垂体画像診断などから、FSH 産生下垂体微小腫瘍と推測、プロモクリプチン投与により卵巣腫大を改善させ排卵周期を回復、妊娠・分娩に成功した症例を、4 年前の本学会にて報告をした。分娩 2 年後、下垂体微小腺腫を摘出し、病理学的検討を行い、確定診断を得たので報告する。摘出腫瘍組織切片には、HE 染色で明澄な細胞質と丸い核を有する典型的な腺腫像が認められた。免疫組織染色では、抗 FSH β モノクローナル抗体陽性細胞が大部分を占め、一部の腫瘍細胞は PRL 陽性であり FSH、PRL 産生の plurihormonal pituitary adenoma と診断した。巨大多嚢胞性両側卵巣腫大が存在した場合、今回我々が経験したような FSH 産生下垂体腺腫も鑑別疾患の一つとして念頭におき、詳細な内分泌検査、画像検査が有用である。また治療の一選択肢としてプロモクリプチン療法も考慮すべきである。

131 Poor responder に対する自然周期 (クロミフェン周期) 採卵法の有用性

杉山レディスクリニック ○杉山 カ一, 内海 靖子, 金城 洋
白田 三郎, 家永 聡, 白井安砂子
登内 恵美

東京医科大学 産科婦人科 杉山 里英, 中田 敏英, 鈴木 良知
井坂 恵一, 高山 雅臣

【目的】Poor responder に対して行う排卵誘発法は様々な工夫がなされているもののキャンセル周期も多く、低い妊娠率が報告されている。今回は自然に近い誘発を目的に、クロミフェン内服と数回の hMG 投与により排卵誘発を行い、その有効性について過去の成績と比較検討した。【対象と方法】対象は過去の排卵誘発で採卵が3個以下 (A)、月経2日目のFSH値が15mIU/ml以上の症例 (B) とし、症例は2001年1月から2002年4月までの9症例16周期 (A: 4例7周期, B: 5例9周期)。平均年齢は38.7才、これらの症例には全例に月経2日目のホルモン検査を施行し、FSHが15mIU/ml以上の周期には排卵誘発をキャンセルしカウフマン療法を施行した。月経3ないし5日目よりクロミフェン50~100 mg/day を内服し、hMG 150~300iu を症例に応じて卵胞期初期~中期に数回追加投与した。【結果】(A)において7周期中3周期 (42.9%) で妊娠が成立し、1例が流産した。排卵誘発に使用したhMG量は平均で510iu (最大750iu・最小150iu)、平均採卵数は4.3個 (最大7個・最小1個) であった。受精率66.6% (20/30)、分割率70.0% (14/20)、良好胚獲得率42.9% (6/14) であった。(B)では9周期中2周期 (22.2%) で妊娠が成立し流産例は認めなかった。排卵誘発に使用したhMG量は平均で621iu (最大900iu・最小300iu)、平均採卵数は2.4個 (最大4個・最小1個) であった。受精率63.6% (14/22)、分割率71.4% (10/14)、良好胚獲得率40.0% (4/10) であった。【結論】Poor responder に行った今回の排卵誘発法は、過去のhMG大量投与法 (平均hMG 2216iu 使用) に比して採卵数を減らすことなく妊娠率を維持したことから、肉体的・金銭的に効率的な排卵誘発法であることが示された。FSH高値の周期には排卵誘発をキャンセルし、カウフマン療法施行後の正常化した周期に排卵誘発することも妊娠率向上の要因であった。今後、クロミフェンの内服開始時期や投与量などまだ改善の余地もあり、さらに検討していく。

132 IVF, ICSI における Poor responder 症例に対する clomiphene citrate を用いた排卵誘発の有効性に関する検討

東京大学 医学部 産婦人科学教室 ○藤本 晃久, 藤原 敏博, 大井なぎさ
難波 聡, 和田 修, 大須賀 稜
西井 修, 久具 宏司, 矢野 哲
堤 治, 武谷 雄二

IVF, ICSI 治療周期における Poor responder に対しては、これまでに様々な排卵誘発の工夫が報告されているが、治療に苦慮しているのが現状である。今回、我々はGnRH agonist-hMG 誘発周期にて Poor response であった症例に対し、clomiphene citrate による誘発を試み、その成績を比較した。2001年10月より2002年4月までに、当科においてIVF, ICSI 目的にGnRH agonist-hMG による誘発 (long または short protocol) を行い、hMG 450IU/day 連日投与を行うも、採卵3個以下であった症例を対象とした。インフォームドコンセントを得た上で、今回の治療周期に月経周期3日目よりclomiphene citrate 100 mg/day 連日経口投与による誘発を行い、最大卵胞径18 mm 以上となった時点でhCG 10000IU を投与、34時間後に採卵を行った。対象となった18症例のうち、hMG 周期で採卵可能であったのは12症例、clomiphene 周期では11症例であった。Clomiphene 周期で採卵可能であった症例のうち、過去にhMG 周期でも採卵できた10症例、各10周期を比較した。hMG, clomiphene 各群における平均採卵数、受精率、分割卵の平均割球数、grade I 胚 (Veeck 分類) の割合は各々、1.8 vs. 2.3 ($p=0.38$)、72.2% vs. 87.0% ($p=0.21$)、5.6 vs. 6.2 ($p=0.31$)、15% vs. 50% ($p=0.052$) であり、いずれも統計学的有意差を認めないものの、clomiphene 周期において、hMG 周期よりも良好な受精卵が多く得られる傾向にあった。hMG 周期では10症例中2症例で受精卵が得られずET キャンセルとなり、8症例でETを行ったが妊娠例はみられなかった。一方、clomiphene 周期では10症例ともET可能であり、うち2症例が妊娠反応陽性であった。GnRH agonist-hMG 周期における Poor responder 症例において、clomiphene citrate による誘発は有効である可能性が示唆された。

133

クロミフェン-HMG-GnRHa 周期における ART の有用性の検討

竹内病院 トヨタ不妊センター ○越知 正憲, 林 由理, 平林 由佳
江無田智恵, 上畑みな子
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 寺元 章吉
加藤 修

[目的] GnRHa 併用 HMG-HCG (過排卵周期) による ART では OHSS などの副作用が危惧される。クロミフェン周期は OHSS の発生頻度は低いが、採卵数が少ない、子宮内膜が薄くなる、自然排卵の可能性があるなどの理由により一部の施設でのみ行なわれているのが実情である。今回、当センターにおけるクロミフェン-HMG-GnRHa 周期における ART について検討してみた。[方法] 対象は 2001 年 1 月より 12 月までにクロミフェン-HMG-GnRHa 周期にて排卵誘発し、採卵を行なった 301 周期とした。クロミフェンは月経 3 日目より GnRHa 投与前日まで 50 mg 連日投与、HMG は月経 8 日目より 150 単位隔日投与、GnRHa は主席卵胞 18 mm 以上、E2 値 1 卵胞当たり 300 pg/ml 以上で LH の上昇がないことを確認後、酢酸ブセレリン 300 μ g を 2 回投与、34 時間後に採卵を行なった。新鮮胚移植は GnRHa 投与日の子宮内膜の形状が 3 層構造 6 mm 以上で、E2 値が 5000 pg/ml 以下、P 値が 1.5 ng/ml 以下、採卵数 20 個以内の場合とした。それ以外の場合は桑山らの方法を用いたガラス化保存法で全胚凍結した後、神谷らのホルモン補充周期を用いた凍結融解胚移植を後日行なった。[成績] 採卵 301 周期で平均採卵数 3.4 個であった。新鮮胚移植 (平均移植個数 1.9 個) は 115 周期 (38.2%) で、妊娠は 35 周期 (30.4%) であった。全胚凍結は 118 周期 (39.2%) で、そのうち 2001 年 12 月までに融解胚移植を行なったのは 87 周期 (平均移植個数 1.9 個) で妊娠は 39 周期 (44.8%) であった。採卵後のキャンセルは 68 周期 (22.6%) で採卵できず 6 周期、変性卵、未熟卵のみ 15 周期、受精せず 29 周期、異常受精 18 周期であった。入院の必要な重篤な OHSS は認めなかった。[結論] クロミフェン-HMG-GnRHa を用い、内因性の LH サージを誘起し、採卵する本方法は副作用も少なく、過排卵周期と同等の妊娠率が得られるため、有用な方法と考える。

134 高齢者不妊治療におけるクロミフェン・HMG—GnRHa 周期採卵の有効性

加藤レディースクリニック ○寺元 章吉, 小林 保, 奥野 隆
山下 直樹, 貝嶋 弘恒, 加藤 修

(目的) 良好胚獲得が困難になる高齢者 ART では可能な限り採卵機会を多くすることが重要である。当院ではこの目的に従いクロミフェン・HMG—GnRHa 周期 (以下 CC 周期) による連続周期採卵を積極的に行ってきた。今回は、特に連続周期採卵におけるホルモン状態、採卵・移植・妊娠率を解析し高齢者 ART の可能性を検討した。(方法) 対象は '01 年 4 月より '02 年 3 月の期間に CC 周期で採卵を行った 40~43 才の 672 例 1693 周期である。排卵誘発のために HCG は使用せず、GnRHa 300 μ g を 2 時間間隔で 2 回噴霧、その後 34~36 時間で採卵した。(結果) 1693 周期 (41.3 ± 1.1 才) における採卵率は 85.5% (平均採卵数 = 1.95 個)、凍結周期を除外した移植率は 70.7% (986 周期、移植胚数 = 1.67 ± 0.83 個)、妊娠率は 13.9% (137 周期) であった。このうち連続周期採卵は 548 周期 (41.5 ± 1.1 才) であり、採卵率は 81.7% (平均採卵数 = 1.68 個)、移植率は 71.9% (302 周期、移植胚数 = 1.67 ± 0.79 個)、妊娠率は 13.2% であった。また、E2 産生閉鎖不良卵胞の出現による連続周期採卵のキャンセル率は 13.2% (キャンセル例 E2 = 287 ± 63 pg/ml) であった。(考察) 加齢に伴い着床率・HMG 反応性が低下した高齢者 ART においては、薬剤による卵巣負荷を最小限に抑え、正常排卵周期を維持しつつ、早期にできるだけ多くの採卵機会を持つことが重要となる。当院の CC 周期採卵法は卵子・卵胞のリクルート・閉鎖を障害せず、従来の COH では困難であった連続周期採卵での良好胚獲得を可能とし、移植率・妊娠率も良好であった。従って、経済的負担を軽減する方策を講ずれば、低負荷の採卵機会を多くすることこそが、妊娠率をもとより実質的な妊娠者数を増加させる唯一有効な高齢者 ART であると考ええる。

135 IVF-ET (long protocol 法) における酢酸リュープロレリン 1.88 mg の臨床効果の検討

大阪医科大学 産婦人科学教室 ○細谷 俊光, 山下 能毅, 佐藤 直美
森 久仁子, 後山 尚久, 植木 實

【目的】IVF-ET における卵胞刺激に GnRHa を併用することは、内因性ゴナドトロピンを抑制させるためにも必要不可欠となっている。今回我々は、酢酸リュープロレリンを long protocol 法に使用し、酢酸ブセレリン投与群との臨床効果の比較検討を行った。

【方法】症例は、2001 年 1 月から 2002 年 4 月までに当科において long protocol 法で IVF-ET を施行した酢酸リュープロレリン 1.88 mg 投与群 7 周期（以下、L 群）と酢酸ブセレリン 900 μ g/日投与群 45 周期（以下、B 群）の計 52 周期において患者年齢、hMG 投与量、1 周期あたりの採卵数、hCG 投与時の血中 LH 濃度、血中 E2 濃度、血中 P 濃度や受精率、妊娠率についての比較検討を行った。

【成績】酢酸リュープロレリン投与群では、hMG 投与量（L 群：4443.8 $\pm$ 3862.9IU、B 群：1750.5 $\pm$ 546.3IU）が有意に高かった（ $P<0.01$ ）。hCG 投与時での血中 LH 濃度、血中 E2 濃度では有意差を認めなかったが、血中 P 濃度（L 群：1.3 $\pm$ 1.5pg/dl、B 群：0.5 $\pm$ 0.2pg/dl）については L 群が有意に高かった（ $P<0.01$ ）。また、採卵数、受精率、妊娠率については有意差を認めなかった。

【結論】酢酸リュープロレリンの投与は、臨床効果においては酢酸ブセレリンと同等であったが、卵巣刺激に際して hMG 投与量が多くなることが懸念され、使用に際しては症例の慎重な選択を要すると考えられた。

136 OHSS ラットモデルにおける VEGF mRNA 発現および 血管透過性と GnRHa 投与の影響について

札幌医科大学 医学部 産婦人科 ○北島 義盛, 遠藤 俊明, 真名瀬賢吾
山崎 清大, 逸見 博文, 千田 学
林 巧, 本間 寛之, 長澤 邦彦
工藤 隆一

【目的】本研究では卵巣過剰刺激症候群（OHSS）ラットモデルを用い、血管新生及び透過性因子である VEGF をノーザン法により、血管透過性をエバンスブルー（EB）漏出実験により検討した。また Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) 投与による変化を検討した。【方法】この研究は本施設内動物実験倫理委員会にて承認された。25 日齢 SD 系幼若雌ラットを用い PMSG 50IU を 4 日間連続投与後、第 5 日目に hCG 25 IU を投与することにより OHSS ラットモデルを作製した。また、このモデルにおける GnRHa 投与の影響を検討するため、hCG 投与開始時より水溶性 leuporelin 100 μ g/Kg/日を hCG 投与 48 時間後まで投与した群（3D-GnRHa 群）と PMSG 投与開始時より水溶性 leuporelin 同量を hCG 投与 48 時間後まで投与した群（7D-GnRHa 群）を作製した。Control 群として PMSG 10IU を注射 56 時間後に hCG 10 IU を注射した。それぞれの群で hCG 投与 2 日目に卵巣を摘出しノーザン法により VEGF mRNA の発現をみた。EB 漏出実験はそれぞれの群において hCG 投与 48 時間後に腹腔内の静脈より 10mM の EB 0.2 ml を注射後 5 分で卵巣を摘出し、その後卵巣 1 個当たり 2 ml のホルムアミド抽出を施行後 620nm の測定波長にて EB 濃度を測定した。また、それぞれの群におけるエストラジオール（E2）、プロゲステロン（P4）値を測定した。【成績】卵巣重量は control 群 99 $\pm$ 19 mg、OHSS 群 420 $\pm$ 40 mg、3D-GnRHa 群 279 $\pm$ 34 mg、7D-GnRHa 群 97 $\pm$ 17 mg だった。VEGF mRNA の発現および EB 濃度は control 群に比べて OHSS 群で有意に上昇した。また 3D、7D-GnRHa 群で有意に減少した。E2、P4 ともに control 群に比べて OHSS 群で有意に上昇した。また 3D、7D-GnRHa 群で有意に減少した。【結論】OHSS ラットモデルにおいて VEGF mRNA 及び EB の血管外漏出が有意に増加した。また GnRHa の投与により VEGF mRNA の発現及び EB の血管外漏出を減少させた。そのことから GnRHa の OHSS の予防薬としての効果が示唆された。

137

反復して生殖補助技術 (ART) を施行しても妊娠に至らない
症例に対する GnRH antagonist の有用性について

自治医大 産婦人科 ○大野 貴史, 小池 俊光, 鈴木 光明
中央クリニック 本山 光博, 小川 修一, 高橋 和政
鈴木 香織, 林 明美

不妊治療において反復して生殖補助技術 (ART) を施行しても妊娠に至らない症例 (repeated IVF failure, RIF) の取り扱いは大問題である。近年、欧米では GnRH antagonist が臨床応用されその各種効用が期待されている。我々は RIF に対して GnRH antagonist を使用し、GnRH agonist を用いた flare up protocol と臨床成績を比較することによりその有用性を検討した (randomized control trial)。対象は以前 2 回以上 ART を実施しても妊娠に至らず、最近 1 年間に当施設にて ICSI を施行した 59 症例 [mean 年齢, 不妊期間 (月), 既往 ART 回数 ($\pm$ SD) : 35.2 (4.6), 68.8 (35.0), 3.7 (2.3)] で、乱数表により 2 群に分け以下の方法で卵巣刺激を実施した。GF 群 : GnRH α (busere-rin) flare-up protocol + hMG により卵巣刺激を行い ICSI 施行 ($n=31$)。Gan 群 : 書面による informed consent を得たうえで GnRH antagonist (ganirelix) + hMG により卵巣刺激を行い ICSI を施行 ($n=28$)。GF 群と Gan 群とでキャンセル率, hMG 使用量, 採卵数, 受精率, 妊娠率, 着症率を前方視的に比較した。両群のキャンセル (率), mean hMG 使用量, 採卵数 ($\pm$ SD), 受精 (率), 妊娠 (率), 着症 (率) は GF 群 : Gan 群で 2/31 (6.5) : 0/28 (0.0), 2475 (675) IU : 2468 (630) IU, 7.4 (3.7) : 9.5 (5.9), 173/199 (86.9) : 179/238 (75.2) [$p=0.0031$], 7/29 (24.1) : 3/27 (11.1), 8/82 (9.8) : 4/74 (5.4) であり受精率を除き各項目に有意の差はなかった。RIF に対する GnRH antagonist の使用は GnRH agonist を用いた flare up protocol に比してさしたる有用性を認めなかった。

138

GnRH antagonist (アンタゴニスト) と GnRH agonist
(アゴニスト) の臨床成績の比較

レディースクリニック京野 京野リプロダクションリサーチセンター ○京野 廣一, 淵之上康平, 福永 憲隆
拝郷 浩佑, 千葉せつよ, 中條友紀子

【目的】アンタゴニストは、アゴニストを用いた卵巣刺激に比べて premature LH Surge の迅速な抑制、HMG 投与量の減少、PCO 症例での OHSS 発生頻度の軽減等の利点が挙げられる。今回、当院においても従来の卵巣刺激法で妊娠不成功となった症例に、アンタゴニストを使用し有効性を検討した。【方法】対象は、当院において従来の卵巣刺激での 2 回以上の反復不成功例で、その後アンタゴニストについてのインフォームドコンセントの得られた症例である。また、比較として同時期にアゴニストを用いた卵巣刺激法により体外受精を行った Long (L) 法 (8 周期), Short (S) 法 (34 周期), OC+Long (OL) 法 (40 周期), OC+Short (OS) 法 (18 周期) について検討した。アンタゴニストは生理 3 日目より HMG を投与し、主席卵胞が 14 mm 以上になったら Cetorelix 0.25 mg を hCG 投与日まで HMG とともに連日投与した。卵胞径が 18~20 mm に達した日に hCG 10000IU を投与し、36 時間後に採卵を行った。【成績】平均年齢は、L 群で 33.8 $\pm$ 5.1 歳, S 群で 39.0 $\pm$ 2.5 歳, OL 群で 33.1 $\pm$ 4.0 歳, OS 群で 36.6 $\pm$ 2.6 歳, Gn-RH antagonist (A) 群で 34.4 $\pm$ 5.0 歳であった。総 hMG 投与量と採卵数は、各々 2481 $\pm$ 929 IU と 9.6 $\pm$ 5.8 個, 1817 $\pm$ 583 IU と 7.4 $\pm$ 5.3 個, 2058 $\pm$ 506 IU と 12.2 $\pm$ 6.3 個, 1935 $\pm$ 513 IU と 7.8 $\pm$ 4.7 個, 1679 $\pm$ 625IU と 6.9 $\pm$ 5.4 個となり A 群で最も少なかった。また、hCG 投与日の E₂ 値は、各々 2950 $\pm$ 1086 pg/ml, 1958 $\pm$ 1520 pg/ml, 2313 $\pm$ 103 pg/ml, 1918 $\pm$ 1379 pg/ml, 1396 $\pm$ 779 pg/ml で A 群と最も低かった。妊娠率は、各々 28.6%, 20.7%, 61.1%, 12.5%, 47.4% であった。【結論】アンタゴニストを用いることで hMG 総投与量, E₂ 値, 平均採卵数は他の卵巣刺激法に比べ少なくなったが、胚移植あたりの妊娠率は 47.4% と良好な成績であった。このことから、アンタゴニストを用いた卵巣刺激法の有効性が示唆された。

139

反復 ART 不成功例の対策 VII クロミド + HMG + GnRH アンタゴニストによる卵巣刺激法

広島 HART クリニック ○高橋 克彦, 向田 哲規
大阪 HART クリニック 富山 達大
東京 HART クリニック 岡 親弘, 後藤 哲也

(目的)我々は昨年の受精着床学会で, GnRH アンタゴニスト使用による卵巣刺激法が胚盤胞移植を行っても妊娠に至らない症例の患者に有効であると報告したが, 今回症例の増加によって新たな知見を得たので報告する。(対象と方法) 過去 3 回以上の反復通常 ART 不成功で, 胚盤胞移植 (BT) を行っても児を得られなかった患者で, GnRH アンタゴニスト (セトロタイド, Asta Medica 社, Germany) (CTX) の使用を希望した 40 名を対象として, 前回 Long プロトコルで行った BT 法の結果と, 今回の研究結果を比較した。月経 3 日目よりクロミド 100 mg を 5 日間投与, 4 日目より HMG225~300 単位投与開始, 8 日目より卵胞計測を行い, 主席卵胞が 14 mm に達した日より CTX0.25 mg の投与を開始し, 主席卵胞が 20 mm になる日まで続け, その日に HCG10,000 単位を投与した。採卵は HCG 投与後 36 時間後に行い, IVF/ICSI を行った。採卵後 5 日目に胚盤胞に達した症例のみに胚移植を行なった。(結果)全例で採卵が可能であった。前回の Long 法と比較して使用した HMG 量, 採卵数, 受精率, 胚盤胞発達率に差は無かった。しかし拡大胚盤胞が一個以上移植できた人数は Long 法で 9 人であったのに対し CTX 法では 29 人と有意に多く ($p<0.001$), その結果 16 人が妊娠し, 6 人が出産, 4 人が流産, 6 人が妊娠継続中である。(結論)卵巣には GnRH のレセプターが存在し, GnRHa の長期投与が卵巣に直接影響を与えている可能性は否定できず, 特に反復 ART 不成功例の中には GnRHa の negative な影響を受けている可能性が考えられる。このような患者では GnRHa を使用しない卵巣刺激法のほうが良好な胚が得られることが示唆された。

140

GnRH アンタゴニストとアゴニスト使用の卵巣刺激法・ Convenient IVF をめざして

広島 HART クリニック ○高橋 克彦, 向田 哲規
大阪 HART クリニック 富山 達大
東京 HART クリニック 岡 親弘, 後藤 哲也

(目的)我々は GnRH アンタゴニスト (セトロタイド: CTX, Asta Medica 社, Germany) が早発 LH surge を防ぎ, GnRH アゴニスト (GnRHa) 使用の Long, Short 法同様に IVF/ICSI の卵巣刺激 (COH) に有用であることを既に報告した。CTX は GnRHa と比較し LH レセプターでの affinity が低いことより, 従来の卵子最終成熟誘発に使用する HCG の代わりに用いる GnRHa を使用して内因性の LH サージを誘発し採卵が可能なることから, 今回我々はこれを用いた COH 法の有用性を検討した。(方法)対象は前回 IVF で反応良好 (採卵数 10 個以上) 10 例と PCO の 5 例の 15 例で, 全員 CTX 使用及び HCG の代わりに GnRHa 使用を同意した。月経 3 日目よりクロミッド 100 mg を 5 日間投与し, 4 日目より HMG150~225 単位投与開始, 8 日目より卵胞計測, E2 測定を行った。主席卵胞が 14 mm に達した日より CTX 0.25 mg を連日皮下投与開始し, 主席卵胞が 20 mm に達した日迄続けた。同日の夜 10 pm にナサニール (山内製薬) 400µg 投与させ, 翌朝 10am に同量を追加投与した。採卵は最初のナサニール投与から 34~36 時間後に行った。全例胚盤胞移植法を行った。コントロール群として同時期に Long 法で COH を行った同様の患者背景のある症例を選んだ。(結果)全例において採卵が可能であり, 反応良好例の平均採卵数は 13.1 個, MII 率 86.7%, 受精率 68.8% で胚盤胞到達率は 54.7% でコントロール群の平均採卵数 13.2 個, MII 率 82.5%, 受精率 62.0%, 胚盤胞到達率 49.0% と差は認められなかった。全例で胚移植が可能で, 平均胚移植数 2.3 個で 6 例の妊娠を認め (40.0%), コントロール群の 7 例 (46.7%) と差は認められなかった。(結論) CTX と HCG の代わりに GnRHa を用いる方法は内因性の LH サージを誘発するため生理学的であり, HCG 投与により悪化する OHSS を回避出来る利点がある。そして夜間の HCG 注射も不要となり, 採卵時間に合わせ患者による自己投与が可能となるため, 患者および医療従事者双方にとって簡便な方法である。以上の点から今後本邦において COH 法の主流となると考えられる。

141 子宮内膜ポリープに対する sonohysterography の正診率に関する検討

香川県立医療短期大学専攻科 ○妹尾 大作
三宅医院産婦人科 国方 健児, 三宅 馨
南和歌山病院産婦人科 小松 淳子
香川医科大学周産期学婦人科学 秦 利之

【目的】子宮内膜ポリープの疑われる症例に対し外来で行っている sonohysterography (SHG) 所見が子宮鏡下手術 (TCR) の適応基準になり得るか否かを評価するために、その後に行った hysteroscopy (HF) 所見と比較し、その簡便さと正診率について検討した。【方法】本研究に対して十分なインフォームドコンセントが得られ、通常の経膣超音波法にて子宮内膜ポリープが疑われた 68 例 (うち不妊症 33 例) を対象とした。月経終了後に、20 ml のシリンジに接続した 10Fr のネラトンカテーテルを子宮腔内に挿入し、経膣超音波ガイド下に生理食塩水を注入しながら、子宮の長軸断面と横断面において腔内病変の有無と形状および発生部位を観察した。さらに、同日あるいは同一月経周期で 3 日以内に、HF (径 3 mm) を行い、それぞれの検査に要した時間と所見について比較検討した。【成績】SHG と HF に要した時間はそれぞれ 184 ± 47 秒、 397 ± 95 秒 (mean $\pm$ SD) であり、SHG で有意に短かった ($p < 0.05$)。68 例のうち SHG で子宮内膜ポリープが認められた症例は 61 例であり、39 例が孤立性、22 例が多発性であった。孤立性ポリープのうち有茎性が 16 例、無茎性が 14 例、無茎性が 9 例であり、発生部位は子宮底が 7 例、前壁が 9 例、後壁が 15 例、側壁が 8 例であった。HF でもその全例で子宮内膜ポリープが認められ、ポリープの形状および発生部位は SHG 所見とすべて同様であり、TCR または胎盤鉗子によるポリープ切除あるいは生検後の組織診によりいずれも内膜ポリープと診断された。また、SHG で腔内病変が認められなかった 7 例については HF でも異常が認められず、SHG による内膜ポリープの正診率は 100% であった。【結論】SHG は HF に比し、極めて簡便に行い得るばかりでなく、内膜ポリープを HF と同様に正診し得ることが明らかとなり、TCR の適応を検討するための有用な検査法であることが示された。

142 排卵誘発剤の頸管内顆粒球エラスターゼに及ぼす変化

静岡厚生病院 産婦人科 ○俵 史子, 米澤 真澄, 藤原 義俱
浜松医科大学 産婦人科 金山 尚裕

【目的】排卵時頸管粘液の組成の変化は精子の上行に重要な役割を果たすことが知られている。しかし今まで頸管粘液の組成変化を精度よくしかも簡便に把握する方法がなかった。今回我々は周産期領域で保険採用されている頸管内顆粒球エラスターゼ (GE) に着目し GE が不妊治療における頸管粘液の生化学的マーカーになりうるか検討した。【方法】研究 1) 白血球の機能と月経周期における頸管粘液の変化をみるために、月経周期における GE の変化を測定した。正常排卵周期を持つ婦人 30 例に対してインフォームドコンセントを得た後卵胞期、排卵期、黄体期の頸管粘液を採取した。研究 2) 排卵誘発剤が GE にいかなる影響を及ぼすか検討した。クロミフェン (CC)、アロマトゼインヒビター、hMG 周期における GE を上記と同様な方法で測定した。研究 3) フーナーテストと GE との関連をみるためフーナー良好例、不良例における GE を測定した。【成績】1) 正常排卵周期における GE は、卵胞期では $0.67 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$ で排卵期では $0.26 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ と有意に低下し ($p < 0.001$)、黄体期では $1.12 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.001$) と卵胞期のレベルまで回復した。2) CC 投与により排卵期の GE の下降は減少あるいは消失した。hMG 周期では GE の排卵期の下降に対して CC ほどの影響を与えなかった。3) フーナーテスト良好例では GE が排卵期に下降したが、不良例では 21 例中 6 例で下降が見られなかった。【結論】正常婦人の頸管粘液 GE は排卵前に低下することが判明した。GE は顆粒球の活性化とよく相関することから、排卵前に顆粒球の活性が低下することが考えられた。また CC は排卵期の GE を下降させず精子通過機構を促進しないことが推測された。またフーナーテスト不良例に頸管の白血球機能と関係するものがあることが示された。GE は頸管粘液の機能検査になる可能性がある。

143

当院における子宮卵管造影後の妊娠例の検討

琉球大学 医学部 産婦人科 ○野原 理, 神山 茂, 照屋 陽子
 本山 妙子, 金澤 浩二

【目的】子宮卵管造影 (HSG) には卵管の疎通性を調べる検査的な目的以外に, 治療的効果があることが報告されている. 今回我々は当院における HSG 後の妊娠例を年齢別に検討し, その治療的効果を調べたので報告する. 【方法】対象は 1998 年から 1999 年までに不妊症精査目的で HSG を施行した 175 例のうち少なくとも片側の卵管の通過性を認めた 163 例で, HSG 施行後 6 周期以内に妊娠した症例を HSG 後妊娠例とした. 【結果】46 例 (28.2%) が HSG 後 6 周期以内に妊娠し, そのうち 32 例 (69.6%) が分娩まで至った. 両側の疎通性を認めた 133 症例では 38 例 (28.6%) が妊娠し, 片側の疎通性を認めた 30 症例では 8 例 (26.7%) に妊娠が成立した. 流産は 14 例 (30.4%) で, そのうち 1 例が子宮外妊娠となった. 妊娠例のうち 38 例 (82.6%) が HSG 後 3 周期以内の妊娠であった. また妊娠率は 30 歳未満で 42.9%, 31~35 歳で 29.0%, 36~40 歳で 25.6%, また 41 歳以上では 8.7% と 30 歳未満, 31~35 歳の群に比べ有意に低かった ($p<0.05$). 流産率は 41 歳以上の群で有意に高かった ($p<0.05$). 【結論】HSG の治療的効果は 40 歳未満の患者においてより高頻度に認められた

144 超音波診断用造影剤 (レボビスト) の腹腔マクロファージ貪食能への影響

熊本大学 医学部 産科婦人科 ○田島 朝宇, 田中 信幸, 鄭 俊明
 岡村 佳則, 本田 律生, 岡村 均

【目的】ヨード造影剤を用いた子宮卵管造影法は不妊症における重要な検査の一つであると同時に, 造影後の妊娠率向上効果が報告されており, その機序の一つとして腹腔マクロファージの機能・貪食能への影響が注目されている. 近年, 超音波診断用造影剤として開発されたレボビスト (ガラクトース・パルミチン酸混合物) が臨床応用され, その妊孕性向上効果についても徐々にデータが蓄積されつつあるが, 腹腔マクロファージへの影響については全く不明である. そこで, 今回我々は, レボビストの腹腔マクロファージ貪食能への影響について, ヨード造影剤との比較検討を行った.

【方法】informed consent の得られた良性疾患を適応とした腹腔鏡・開腹手術症例より得られた腹水からマクロファージを分離し, 10%FCS 添加 RPMI 1640 培養液に $1\sim2\times10^6$ 個/ml になるように調整した後, レボビスト及び水溶性ヨード造影剤であるイソビストを各々 1%, 10%, 50% になるように添加した. 1 時間前培養した後, 蛍光ビーズを添加し, 1 時間追加培養した. 倒立蛍光顕微鏡下に観察し, 貪食した細胞数/全細胞数によって貪食率を計算した.

【成績】レボビスト 1%, 10%, 50% 添加群における貪食率の mean $\pm$ SD はそれぞれ $77.8\pm12.9\%$, $46.8\pm7.7\%$, $18.1\pm8.0\%$ であった. 一方, イソビスト 1%, 10%, 50% 添加群における貪食率はそれぞれ $74.7\pm11.4\%$, $51.3\pm4.0\%$, $21.6\pm9.1\%$ であった.

【結論】イソビストと同様に, レボビストにおいても用量依存性に有意のマクロファージ貪食能の抑制が認められ, 妊孕性の向上効果との関連性が示唆された.

145

精子不動化抗体偽陽性不妊婦人の取り扱い

自治医科大学産科婦人科 ○白石 康子, 柴原 浩章, 菊池久美子

種市 明代, 平野 由紀, 鈴木 達也

高見澤 聡, 鈴木 光明

同臨床検査部 角田 啓道

[目的] 不妊婦人の血中抗精子抗体検出法として精子不動化試験 (以下 SIT) が行われる。陽性の場合、その定量的抗体価である SI_{50} 値を測定し治療方針決定の指標とする。今回我々は、初回 SIT が陽性でありながら SI_{50} 値が検出感度以下であった症例に注目し、この精子不動化抗体偽陽性者の臨床像を検討した。[方法] 1999 年 5 月～2002 年 2 月までに、当科受診中の不妊婦人 642 名に対し SIT を施行した。SIT 陽性血清は SI_{50} 値を測定した。陽性対照には精子不動化モノクローナル抗体 H6-3C4 (兵庫医大産婦人科より供与) を用いた。初回 SIT が陽性の場合、原則的に 1 ヶ月毎に反復採血し SI_{50} 値を追跡した。抗体保有者と偽陽性者の臨床的特徴を比較検討した。[結果] 初回 SIT 陽性は 33 名 (SIT 陽性率 = 5.1%) であった。うち SI_{50} 値は 18 名に定量でき、残る 15 名は抗体偽陽性と判定した。その後 SI_{50} 値を追跡した初回偽陽性症例中、2 名が抗体保有に移行した (最終抗体保有率 = 3.1% [20/642])。PCT 正常率は抗体保有者で 0% (0/11)、偽陽性者で 55.6% (5/9) であった ($P=0.004$)。治療を行った抗体保有者 14 名・偽陽性者 7 名のうち、各々 5 名 (35.7%)・6 名 (85.7%) に現時点で妊娠成立を確認した ($P=0.03$)。うちわけは Timing 指導による妊娠が各々 0 名・4 名であった。AIH は抗体陽性者 14 名 64 周期に施行したが妊娠成立はなく、偽陽性者 4 名 21 周期のうち 1 名 1 周期に妊娠が成立した。ART により抗体陽性者 6 名中 5 名と、偽陽性者 3 名中 1 名に妊娠が成立した。[結論] 精子不動化抗体偽陽性者の一部には、初回検査時が SI_{50} 値の自然変動による低下時期に偶然一致し、検出感度以下と判定される症例がある。この潜在的精子不動化抗体保有者を見落とさぬため、定期的な再検査が必要である。

146

減衰振動型レオメーターを用いた OHSS の早期診断に関する研究

千葉・山王病院 産婦人科 ○渡邊 剛也

御茶ノ水・浜田病院 合阪 幸三

帝京大学 市原病院 産婦人科 大岡 史子, 貝原 学

【目的】最近開発された減衰振動型レオメーターを用いて hMG-hCG 療法中の血液凝固の初期過程を詳細に評価することにより、卵胞発育の初期段階での卵巣過刺激症候群 (OHSS) の予知が可能かどうかを検討した。【方法】十分なインフォームドコンセントにより同意の得られた重症の視床下部障害による排卵障害患者 25 名に対して hMG-hCG 療法により排卵誘発を行った。hMG 製剤は 150iu/day より開始し、漸増法により最高 300iu/day までの投与とした。経陰超音波断層法にて少なくとも 1 個以上の卵胞が直径 20 mm 以上に発育した段階で hCG 5000～10000iu を注射し排卵を惹起した (OHSS あり: 11 例, なし: 14 例)。hMG 投与直前、投与 5 日目、hCG 切り替え時に採血を行い、サンプルに 3.8% クエン酸ナトリウム溶液を加え凝固を防止した後、5 分間のインキュベーションを行い、0.25M の塩化カルシウム溶液を添加して調整した。その検体を減衰振動型レオメーターにセットして、凝固開始時間 (対数減衰率が急激に低下しはじめる時点、フィブリン重合開始: Ti 値) を測定し、血液凝固初期過程の指標とした。【成績】OHSS 非発症例でも、hMG 投与開始前の Ti 値は 27.7 ± 3.7 分であったが、hCG 切り替え時には 21.3 ± 4.1 分と、卵胞の発育に伴い有意に短縮した ($p < 0.02$)。OHSS 発症例では hMG 投与 5 日目に既に Ti 値が有意に短縮していた (26.9 ± 3.6 vs. 19.2 ± 3.3 分, $p < 0.01$)。その他の凝固因子には著変は認められなかった。OHSS による血液濃縮が生じる以前に、減衰振動型レオメーターにより Ti 値が有意に短縮することが検知された。本法を用いることにより卵胞期の初期段階で OHSS の早期予知が可能であることが明らかとなった。

147

卵巣血流動態と poor responder との関係

済生会下関総合病院 産婦人科 ○嶋村 勝典, 高崎 彰久, 田村 博史
森岡 均
済生会下関総合病院 中央検査科 濱崎 正, 平松 伸子
済生会下関総合病院 看護部 川嶋 由子

【目的】poor responder は病態の解明が十分でない上, 原因が多岐にわたっている場合が多く, その治療法はいまだ確立していない. 今回我々は卵巣の血流動態と poor responder の関係を検討したので報告する. 【方法】今回の検討では gonadotropin による卵巣刺激法での発育卵胞数 (径 15 mm 以上) 3 個以下を poor responder と定義した. 平成 14 年 1 月から gonadotropin による卵巣刺激法を施行した不妊症例 58 例を対象とし, 発育卵胞数, hCG 投与前日あるいは当日の卵巣周囲血管の resistance index (RI) 値をアロカ SSD1700 にて測定した. RI 値の測定にあたっては 3 箇所以上の測定を行い一番良好な RI 値を採用した. 次に, 卵巣周囲血管の RI 値が高値の poor responder 症例に対して, 血流の改善を目的として Vitamin E (Vit E) 600 mg/day の経口投与あるいはクエン酸シルデナフィル (バイアグラ) 膣座薬 100 mg/day (当院倫理委員会の承認のもと文章により同意が得られた患者に対して, 当院にて調整した座薬) を投与し, 発育卵胞数, 卵巣周囲血管の RI 値を測定した. 【成績】卵巣周囲血管の RI 値と成熟卵胞数との間に負の相関 ($r=0.46, p<0.01$) を認めた. 卵巣周囲血管の RI 値は poor responder 群 (17 例) が 0.77 ± 0.10 と good responder 群 (41 例) の 0.66 ± 0.06 に比較して有意 ($p<0.01$) に高値であった. Vit E, バイアグラ膣座薬の投与で, それぞれ 3/4 例, 3/3 例で卵巣周囲血管の RI 値の改善が, 2/4 例, 2/6 例で成熟卵胞数の改善が認められた. 【結論】卵巣周囲血管の抵抗値が高く循環が不良なことが poor responder の原因の 1 つであることが示唆された. 循環不良な poor responder の症例に対して, 血流を増加させる Vit E やバイアグラ膣座薬の投与は治療法の選択肢の 1 つとなり得る可能性が示唆された.

148

卵巣血行動態解析による hCG 投与後の排卵予知法についての検討

—級内相関係数を用いた測定者間誤差検討からみた最も有用な指標について—

金沢医科大学 医学部 産科婦人科 ○早稲田智夫, 渡邊 之夫, 富沢 英樹
井浦 俊彦, 牧野田 知

【目的】hCG 投与による排卵誘発の際に卵巣動脈の血流が急激に増加することが明らかにされ, 本現象を利用してカラードプラー法使用による排卵予知が可能であることが報告されている. しかし, 実地臨床場においては卵巣動脈のような狭小な血管を測定した場合, 測定者間の誤差が問題となることがある. 今回我々は級内相関係数を用いて測定者間誤差を検討し, 臨床場における排卵予知の最適指標について検討した. 【方法】同意を得た排卵障害患者 37 名を対象とした. Clomiphene citrate-hCG 療法, hMG-hCG 療法による排卵誘発の際, 主席卵胞が直径 18 mm 以上に達した時に hCG10,000 単位を筋注し, 主席卵胞側の卵巣動脈の PI, RI, 最大流速 (Vmax), 卵巣動脈断面積 (Area), 時間平均流速 (VMT), 血流量 (QT) を 3 名の測定者で hCG 投与前と投与後 15, 30, 60, 120, 180 分後に測定し, 測定者間の値を級内相関係数により検討した. 【成績】37 症例中排卵症例は 33 症例, 非排卵症例は 4 症例であった. 排卵症例においては PI, RI を除く全ての指標で有意な上昇を認めた. 特に Vmax・QT は hCG 投与前を 100% とすると, それぞれ 15 分後 $122 \cdot 167\%$, 30 分後 $132 \cdot 202\%$, 60 分後 $130 \cdot 208\%$, 120 分後 $138 \cdot 269\%$, 180 分後 $140 \cdot 262\%$ と著明な上昇を認めた. また各々の血流指標の測定者間における級内相関係数を求めると PI 0.928, RI 0.899, Vmax 0.837, VMT 0.717, Area 0.623, QT 0.615 であった. 【結論】臨床場における hCG 投与後の排卵予知指標として最適なのは, 上昇率が高く測定者間誤差の少ない Vmax であることを明らかにした.

149

体外受精胚移植治療における採卵時卵巣血流動態の検討

名古屋市立大学 医学部 産科婦人科 ○牧野亜衣子, 青山 和史, 佐藤 剛
岡田 英幹, 生田 克夫, 鈴木 薫

【目的】体外受精胚移植 (IVF-ET) 治療において, 採卵時の卵巣周囲の動脈 PI を測定し, 卵巣血流動態に影響を及ぼす因子とその測定意義について検討した。【対象及び方法】2001 年 2 月から 2002 年 4 月の間に当科で IVF-ET 治療を施行した症例のうち, 採卵時に卵巣血流が測定できた 58 症例 86 周期を対象とした。患者の同意を得て採卵時に経陰超音波カラードップラーにて卵巣周囲の動脈 PI を測定し, 以下について検討した。1) 年齢, 採卵回数, 手術既往の有無, 15 mm 以上の卵巣数と卵巣周囲動脈 PI との関連性について 2) male factor を除いた症例 (32 症例 40 周期) における良好胚 (Veeck 分類の grade 1, 2) の発生率と卵巣周囲動脈 PI との関連性について 【結果】1) 卵巣数との検討では, 卵巣数の増加に伴い卵巣周囲動脈 PI 値は高くなる傾向を示した。年齢, 採卵回数との検討では, 卵巣周囲動脈 PI との間に一定の傾向はなかったが, 卵巣数 10 個以下の周期に限って検討すると, PI 値が高い群では低い群と比較し, 平均年齢は高く, また採卵回数は多くなっている傾向を示した。手術既往との検討では, 既往のある卵巣側とない卵巣側の卵巣周囲動脈 PI 値に差は認めなかった。2) 良好胚の発生率と卵巣周囲動脈 PI 値には一定の傾向はなかったが, 卵巣数 10 個以下の周期で検討してみると, 卵巣周囲動脈 PI 値が低い症例で良好胚の発生率は多くなる傾向が認められた。【考察】卵巣周囲動脈 PI は卵巣数が多くなると卵巣腫大による抵抗のため値が増加すると考えられた。一方, 卵巣数が少ない症例では, 加齢, 頻回の卵巣穿刺が卵巣血流動態の悪化を引き起こしている可能性があり, また動脈 PI 測定が成熟卵胞の質的評価の一つの指標になる可能性が示された。

150

ヒト分割期胚におけるガラス化保存法と緩慢凍結法の比較

永遠幸レディースクリニック ○橋爪 淳子, 安田 明子, 西 美佐
藤波 隆一, 豊北 美穂, 山崎 裕行
道倉 康仁

【目的】ヒト胚盤胞および前核期卵子の凍結保存法として, ガラス化保存法は緩慢凍結法と比較して融解後の胚生存性に差がみられず, 共に高い生存性を示し, 臨床応用においてもガラス化保存法が有効な方法である事を報告してきた。今回, ヒト分割期胚においても有効であるかを検討するため, インフォームドコンセントの得られたヒト分割期胚 (凍結余剰胚) を用い緩慢凍結法との比較を行った。【方法】1) 緩慢凍結法により保存された分割期余剰胚を融解し, 2 時間の回復培養後, 形態的に胚損傷のない 4 分割期胚 38 個を対象とした。対象胚を均等に二分し, ガラス化保存法 (MVC/EG+DMSO/CRYO TOP) あるいは緩慢凍結法 (プログラムフリーザー) を用いて再凍結保存し, 各法で凍結保存した胚を融解し, 回復培養後に生存率 (形態的正常総割球率) を, また 5 日間の継続培養後に胚盤胞発生率をそれぞれ比較した。2) 当院での H13 年 5 月から H14 年 3 月に ICSI を含む IVF を施行した分割期胚凍結融解移植でのガラス化保存法 (65 個) 及び, 緩慢凍結法 (334 個) での融解後の生存率, 移植可能胚率 (生存率 70% 以上の胚), 妊娠率を比較した。【結果】1) 融解後の生存率, 胚盤胞発生率はガラス化保存法でそれぞれ 96.1%, 42.1%, 緩慢凍結法ではそれぞれ 92.1%, 36.8% であり, 各値に有意差はないもののガラス化保存法が全てにおいて高い傾向がみられた。2) 臨床的には融解後の生存率, 移植可能胚率, 妊娠率はガラス化保存法では, それぞれ 96.1%, 93.8%, 45.5%, 緩慢凍結法ではそれぞれ 77.6%, 68.6%, 40.2% であり, 生存率, 移植可能胚率ではガラス化保存法が有意に高かった。 ($p < 0.01$) 【結論】ヒト分割期胚の凍結保存法として, ガラス化保存法は, 緩慢凍結法と同様の高い保存効果を有する事が明らかになり, 臨床応用においても有効であると思われる。

151

ヒト胚凍結保存におけるガラス化保存法と緩慢凍結法の比較

香川・厚仁病院産婦人科 ○中沢 留美, 濱野 晃浩, 中川 育子
坂井 和貴, 松山 毅彦
加藤レディスクリニック 桑山 正成, 加藤 修

【目的】近年, ガラス化保存法による胚凍結の臨床応用例が報告されている. 今回, 当院におけるガラス化保存法と緩慢凍結法の臨床成績を比較したので報告する. 【方法】インフォームドコンセントの得られた患者由来の胚をガラス化保存あるいは緩慢凍結保存し, ホルモン補充法による胚移植を行って成績を比較した. ガラス化保存は, 7.5%EG+7.5%DMSO 溶液にて平衡後, 15%EG+15%DMSO+0.5M ショ糖を含む TCM 199 を用い, Cryotop により液体窒素中へ投入して急速冷却, 保存した(MVC 法, 桑山, 不妊学会 1999). 融解は, 37°C の融解液中へ胚を導入する急速加温法にて行い, 希釈後 2 回の洗浄を行った. 融解, 希釈液には, 1.0 および 0.5M ショ糖加 TCM 199 を用いた. 融解後の胚の培養は, Quinn's Advantage medium を用い, 5%O₂, 6%CO₂, 89%N₂ の気相下にて行った. 移植後, 超音波診断により GS の観察されたものを妊娠成立と判定した. 【結果】ガラス化保存および緩慢凍結区における胚生存率はそれぞれ 98.6% (68/69) および 56.6% (99/175), 分割率はそれぞれ 93.5% (58/62) および 75.6% (65/86) であり, とともにガラス化保存区が緩慢凍結区に比べ有意に高い値であった ($p<0.001$, $p<0.01$). また, ガラス化保存区の胚着床率は 45.8% (11/24) と, 緩慢凍結区 19.5% (8/41) に比べて有意に高かった ($p<0.05$). 【結論】Cryotop を用いたガラス化保存法では, 緩慢凍結法に比べ, 明らかに高い胚生存率, 分割率, および着床率が得られた. 同法は, 簡便かつ短時間で凍結保存が施行されることから, 従来の緩慢凍結法に優るヒト胚凍結法として, その臨床的有用性が示された.

152

ヒト未成熟卵子の凍結法の比較: 緩速凍結法と
ガラス化法 (タキソール処理を含む)

レディースクリニック京野 京野リプロダクションリサーチセンター ○淵之上康平, 福永 憲隆, 拝郷 浩佑
千葉せつよ, 中條友紀子, 京野 廣一

【目的】卵子凍結は ART において今後, 非常に有効な手法になることが予想される. 成熟卵子 (MII) に対しては緩速凍結法 (SF), ガラス化法 (V) により数十例, 出産の報告があるが, 凍結未成熟卵子 (GV) では SF による 1 例のみである. 我々は基礎研究のため患者のインフォームドコンセントを得て, 臨床に使用しない卵丘細胞付着または除去した未成熟卵子を用いて SF と V の有効性を調べた. 【方法】HMG-HCG, GnRH アゴニストで刺激した患者の直径 10 mm 以上の卵胞から MII を採取し臨床に使用した. その後, 直径 10 mm 以下の卵胞から GV を採取し, 研究に供した. SF はストローを用い, 凍結保護剤として 1,2-propanediol (PROH) と sucrose (S) を用いた. V は cryoloop を用い, 凍結保護剤として ethylene glycol (EG) + dimethyl sulfoxide (DMSO) + S を用いた. 処理区として, A 区 (SF, 卵丘細胞あり), B 区 (SF, 卵丘細胞なし), C 区 (V, 卵丘細胞あり), D 区 (V, 卵丘細胞なし), E 区 (V, 卵丘細胞あり, 1 μ M タキソール) の 5 つを設けた.

【成績】生存率, 成熟率, 受精率, 分割率, morula 形成率, blastocyst 形成率はそれぞれコントロール区で 100% (25/25), 48% (12/25), 50% (6/12), 66.7% (4/6), 25.0% (1/4), 25.0% (1/4), A 区で 100% (2/2), 100% (2/2), 100% (2/2), 0.0% (0/2), 0.0% (0/2), B 区で 84.0% (21/25), 71.4% (15/21), 60.0 (9/15), 66.7% (6/9), 0.0% (0/6), 0.0% (0/6), C 区で 69.2% (9/13), 88.9% (8/9), 62.5% (5/8), 40% (2/5), 0.0% (0/2), 0.0% (0/2), D 区で 79.3% (23/29), 82.6% (19/23), 57.9% (11/19), 81.8% (9/11), 0.0% (0/9), 0.0% (0/9), E 区で 88.7% (15/17), 93.3% (14/15), 71.4% (10/14), 90.0% (9/10), 10% (1/9), 10% (1/9) であった. C 区と E 区では分割率に有意な差があった ($p<0.05$). E 区を除く全ての胚は 8 cell 以上に発生しなかったが, E 区において morula が 1 個得られた.

【結論】緩速凍結法, ガラス化法ともに卵丘細胞の有無に関わらず, 同様の結果が得られた. タキソールの添加により, 融解後の発生を促進することができた. 未成熟卵子については, 無刺激周期でさらなる研究が必要とされる.

153

前核期胚による緩慢凍結法の有用性について

荒川大桃 エンゼルマザークリニック ○五十嵐香里, 大橋 浩榮, 星野まさ美
大桃 幸夫, 荒川 修

【目的】近年, Vitriification の開発が前核期胚にも応用され, 凍結融解後の生存率, 分割率の有用性を報告する文献が散見される。当院では, 前核期胚の凍結に緩慢法を用いているが, 適応症例別に生存率, 分割率の有用性と妊娠率について検討したので報告する。【対象及び方法】対象は, 前核期胚の凍結を開始した平成 11 年 4 月～平成 13 年 12 月までの 62 症例 71 周期とし, 凍結融解した胚は 479 個であった。適応症例を 3 群に分け, OHSS 予防 28 周期 (以下 A 群), 体外受精反復不成功例 34 周期 (以下 B 群), それ以外の症例 9 周期 (以下 C 群) とした。凍結 medium は, 20% 血清加 PB1 を使用し, 凍結保護剤には, 1.5M PROH, 1.5M PROH+0.2M sucrose を用いた。プログラムフリーザー(富士平 ET-1N)は, アルコール槽による緩慢凍結とした。融解 medium は, 1.5M PROH+0.2 M sucrose を順次濃度を下げ 0.2M sucrose, PB1 で洗浄した後に約 48hr 培養し, Day3 に胚移植した。ET 周期では, HRT65 周期, 自然周期 6 周期で全症例患者の同意のもと施行した。【結果】各群の前核期胚の生存率は, A 群 96.8% (218/225), B 群 94.0% (191/203), C 群 98.0% (50/51)。分割率は, A 群 99.0% (216/218), B 群 98.4% (188/191), C 群 98.0% (49/50)。全周期の合計では, 凍結融解した胚の 94.5% (453/479) が分割までに至った。妊娠率は, A 群 50.0% (14/28), B 群 20.5% (7/34), C 群 22.2% (2/9) であった。【結論】生存率, 分割率は適応症例に左右されず高い結果であった。妊娠率は, OHSS 予防目的であれば良好な成績であった。生存率と分割率が高い背景には, アルコール槽を使用したことで温度変化が少ない状態で植水が可能であったことに起因すると考えられた。以上より, 前核期胚の凍結に緩慢法を用いても有用な結果が得られることが可能であった。

154

前核期胚凍結のガラス化保存法の有用性

竹内病院 トヨタ不妊センター ○平林 由佳, 林 由理, 江無田智恵
上畑みな子, 越知 正憲
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 寺元 章吉
加藤 修

【目的】我々は前核期胚の凍結保存に緩慢凍結法を用いてきた。今回融解後の生存率と分割状況の向上を目的とし, 前核期胚のガラス化保存を行い, 緩慢凍結法と比較検討したので報告する。【対象および方法】対象は 2001 年 1 月から 2002 年 2 月までの間に融解胚移植した 319 周期で緩慢凍結法 155 症例 192 周期, ガラス化保存法 110 症例 127 周期であった。緩慢凍結法は耐凍剤に PROH, Sucrose を用いた方法で凍結, 融解した。ガラス化液は桑山らの Vitriification Media VT101 (北里サプライ) を使用し, 平衡化液にて 5～15 分間平衡化後ガラス化液に投入し 1 分間以内に少量のガラス化液と共に Cryo Top (北里サプライ) にのせ急速凍結する MVC 法を用いた。融解は Thawing Media VT102 (北里サプライ) を使用し, 凍結胚をただちに 37℃ の融解液に 1 分間投入後, 希釈液に移し耐凍剤を除去した後 2 回の洗浄を行った。融解後は 10%SPS 加 HTF (日本医化) または 10%SPS 加 QA Cleavage Medium (Sage BioPharma) にて 24～48 時間培養後, 胚移植した。融解周期には神谷らのホルモン補充周期による子宮内膜調整法を用いた。【成績】凍結融解移植後の生存率, 分割率, 良好胚発生率 (フラグメンテーション 10% 以下), 移植周期あたりの妊娠率は, 緩慢凍結法 95.9%, 87.4%, 19.8%, 36.5%, ガラス化保存法 98.8%, 97.3%, 51.6%, 44.9% であった。【結論】生存率, 分割率, 良好胚発生率はガラス化保存法が有意に高く, 妊娠率ではガラス化保存法が高い傾向にあった。ガラス化保存法を用いた前核期胚の凍結融解胚移植は胚の質を低下させる事なく凍結保存が可能であり緩慢凍結法にかわる優れた方法であると考えられた。

155

胚盤胞凍結のガラス化保存法の有用性

竹内病院 トヨタ不妊センター ○上畑みな子, 林 由理, 平林 由佳
江無田智恵, 越知 正憲
加藤レディースクリニック 桑山 正成, 寺元 章吉, 加藤 修

【目的】我々は胚盤胞移植予定で OHSS の重症化予防, 子宮内膜形状不良などにより全胚凍結となった場合, 前核期胚で凍結融解後, 胚盤胞まで培養し胚移植を行う前核期胚融解胚盤胞移植の有用性を報告してきた。しかし, 胚が胚盤胞まで発生せず移植キャンセルとなる場合が多々あった。今回, 前核期胚融解胚盤胞移植と新鮮胚で胚盤胞まで培養しガラス化保存法で凍結融解後, 胚移植を行う胚盤胞融解移植を比較検討した。【対象および方法】対象は 2001 年 1 月から 2002 年 2 月の間に融解胚盤胞移植した 270 症例 310 周期で前核期胚融解胚盤胞移植 112 症例 125 周期, 胚盤胞融解移植 158 症例 185 周期であった。前核期胚融解胚盤胞移植での前核期胚凍結は従来の緩慢凍結法を用い, 融解後 10%SPS 加 HTF (日本医化) にて 48 時間, SIBM (C00K 社) にて 48~72 時間培養後, 内細胞塊が確認できた胚盤胞以上の胚を移植した。胚盤胞融解移植は新鮮胚にて胚盤胞まで培養し内細胞塊が確認できた胚盤胞以上の胚を桑山らの方法に従い MVC 法にてガラス化保存した。融解後は SIBM にて 4~5 時間培養し形態が回復した胚盤胞を移植した。融解周期には神谷らのホルモン補充周期による子宮内膜調整法を用いた。【成績】凍結融解後の移植キャンセル率, 平均移植胚数, 移植周期あたりの妊娠率は前核期胚融解胚盤胞移植 35.2% (44/125), 1.6 (132/81), 49.4% (40/81), 胚盤胞融解移植 5.4% (10/185), 1.6 (284/175), 59.4% (104/175) であった。【結論】ホルモン補充周期における胚移植のキャンセルは患者の精神的, 経済的負担が大きい。胚盤胞融解移植は前核期胚融解胚盤胞移植に比べ有意に移植キャンセル率が低く, 同等以上の妊娠率が得られたので有用であると考えられた。

156

リュープリン皮下注射下にエストラーナ (エストラダーム) を
皮膚貼付しホルモン補充を行い, 凍結受精卵胚移植を行った症例の検討

田口 IVF レディースクリニック ○田口 俊章, 松川 裕子, 山崎友記子

【目的】従来東口らが発表していたスプレキュアを使った方法を, 患者のコンプライアンスを高め, E2 レベルが低値で安定しているリュープリン (1.88) 皮下注に変更し, エストラーナでホルモン補充下に凍結受精卵胚移植を行い, その成績を検討した。【方法】2000 年 2 月から 2002 年 4 月までに凍結受精卵胚移植を行った 46 症例 58 周期 エストラダーム TTS 群 (ED 群) 5 周期, エストラーナ 2 枚群 (ES 群) 15 周期, エストラーナ 1 枚群 (EH 群) 38 周期を対象とした。直前周期に低容量ピルを内服させ, 予定月経の 1 週間前にリュープリン (1.88) を皮下注射し, 月経第 1 日目よりエストラダーム TTS またはエストラーナを ED 群, ES 群は 2 枚から, EH 群は, 前 2 群の半量を皮膚貼付した。移植後は, ヒスロン (15 mg/日) 内服とプロゲデポー 125 mg で luteal support を行った。【成績】対象の各群の平均年齢, 胚移植数は, ED 群 28 ± 1.9 才, 3.0 個, ES 群 34.2 ± 5.7 才, 2.8 個, EH 群 32.8 ± 4.0 才, 2.9 個であり, 移植 2 日前と移植当日の E2 は, ED 群測定せず, ES 群 387.7 ± 102.6 , 191.4 ± 63.7 , EH 群 182.1 ± 109.1 , 109.1 ± 43.7 であり, 妊娠群では, 178.6 ± 99.1 , 99.9 ± 41.0 , 非妊娠群では, 230 ± 111.8 , 135.3 ± 59.3 で, 有意に ($p=0.016$) 妊娠群の E2 が低かった。移植あたりと症例あたりの妊娠率は, ED 群で, 80% (4/5), 80% (4/5), ES 群で 20% (3/15), 23% (3/13), EH 群で, 42.1% (16/38), 53.3% (16/30) であった。【結論】リュープリン, エストラーナを使った凍結受精卵胚移植は, 極めて妊娠率が高く有用と考えられた。エストラーナの投与量は従来の投与量の半量で E2 値も適正となり, 妊娠率も良好であった。

157

ホルモン補充療法による凍結解凍胚移植について

館林厚生病院 産婦人科 ○菊池 信正

群馬大 産科婦人科 上条 隆典, 伊藤 理廣, 峯岸 敬

【目的】解凍胚移植を施行する前提として妊娠成立のためには、子宮内膜と胚の発生段階の同期化が必要であり、当院では、ホルモン補充療法(HR)による解凍胚移植を実施している。当院におけるHRでの解凍胚移植について検討した。【方法】対象は1999年1月から2001年12月までの36ヶ月間に、IVF-ETを施行後に受精卵を凍結していた329例を対象とした。【結果】今回の検討では、全329胚移植周期中66周期が妊娠にいたり、妊娠率は20.1%の結果を得た。うち流産32例(化学的流産19例)し、流産率は48.4%であった。66周期中正期産25例(38.2%)、早産3例(5.6%)現在6例(22.6%)が外来経過観察中である。また、2000年1月から2000年9月までの解凍胚移植91症例(妊娠15例、妊娠率16.5%)を対象にE2 P4子宮内膜厚を測定したが流産症例に比較して妊娠継続例でP4子宮内膜厚が有意に高かった。【結論】解凍胚移植において流産率の高さが問題になるが当院でも同様な結果であった。しかし、妊娠継続症例でP4子宮内膜厚に有意差があり、今後の改善策を講ずる上で示唆に富む結果となった。

158

排卵周期凍結融解胚移植はいつが最適か？

加藤レディスクリニック ○小林 保, 寺元 章吉, 貝嶋 弘恒

山下 直樹, 奥野 隆, 加藤 修

【目的】凍結融解胚移植を排卵周期で行う場合、内膜と胚発育の同期化という考えから、day2胚は排卵2日目に移植するのが一般的である。しかし明らかな根拠は無い。移植時期はいつが最適かretrospectiveに検討した。

【方法】2002年1月から2002年3月までに、凍結前核期胚を融解して1日培養後胚移植した347例を対象とした。排卵日はGnRHaまたはHCG投与、あるいは自然のLHサージから推定し、排卵日(ov0)、排卵翌日(ov1)、排卵2日後(ov2)での胚移植の成績を検討した。

【成績】ov0, ov1, ov2胚移植で、妊娠率はそれぞれ36%, 42%, 39%と統計的有意差はなかったが、ov1で高い傾向があった。年齢はそれぞれ34.2, 34.8, 35.2で差はなかった。移植当日のP4値はそれぞれ1.2, 3.8, 6.9 (ng/ml)で有意に上昇した。

【結論】uterine receptivityに関して、「implantation window」や「胚と内膜の同期」という概念がある。implantation windowは最大6日という報告によれば、胚と内膜の同期化はどこまで必要なのかという疑問が生じる。今回の検討では、少なくとも内膜が2日先行していても着床に問題なく、移植日のP4値も重要ではないことが明らかとなった。また「子宮腔に戻した分割期胚は一旦卵管に入って成長する」という我々の仮説を支持する結果であった。

159

凍結ステージの異なる胚由来の胚盤胞および
新鮮胚盤胞における妊娠率・着床率の比較

蔵本ウイメンズクリニック ○江頭 昭義, 元石 睦郎, 杉岡美智代
西村千佳子, 福田貴美子, 東島 利紀
吉岡 尚美, 蔵本 武志

【目的】現在当院での胚盤胞移植は、新鮮胚盤胞および凍結・融解した前核期胚あるいは分割胚より得られた胚盤胞、凍結・融解胚盤胞での移植を行っているが、それぞれの胚盤胞移植で妊娠率および着床率に差があるか否かを検討した。【方法】患者の同意のもと凍結・融解した前核期胚より得られた胚盤胞を移植した29周期(2PN-BI群)、凍結・融解した分割胚より得られた胚盤胞を移植した15周期(D3-BI群)、凍結・融解胚盤胞を移植した42周期(FT-BI群)および新鮮胚盤胞(F-BI群)を移植した374周期を対象とした。各胚盤胞移植群を適応ごとに反復不成功例と品胎防止例に分類し、適応別での妊娠率および着床率を比較した。【結果】各胚盤胞移植で適応別に妊娠率および着床率を比較した結果、反復不成功例での妊娠率は、2PN-BI群50%、D3-BI群0%、FT-BI群33%およびF-BI群37%で、着床率はそれぞれ25%、0%、25%および22%であった。D3-BI群は4周期と例数が少なかったため比較することはできなかったが、他の群では妊娠率および着床率ともに同等の成績が得られた。品胎防止例での妊娠率は、2PN-BI群58%、D3-BI群73%、FT-BI群64%およびF-BI群63%で、着床率は、それぞれ40%、45%、54%および47%でありいずれの群でも良好な結果となり、差は認められなかった。また、各群とも反復不成功例に対し、品胎防止例で妊娠率および着床率ともに良好な結果が得られた。【結論】同一適応内での胚盤胞移植では、凍結時の胚のステージおよび凍結の有無に関わらず妊娠率、着床率ともに同等の結果が得られた。

160

新規胚培養システムを用いたヒト体外受精

杉山レディスクリニック ○登内 恵美, 杉山 力一, 内海 靖子
金城 洋, 白井安砂子, 家永 聡
東京医科大学病院 産婦人科 白田 三郎, 杉山 里英, 鈴木 良知
井坂 恵一, 高山 雅臣

【目的】in vitro における胚培養は受精に引き続き胚発生が始まる卵管内の環境にできるかぎり近づけるべきであるが、現状は哺乳動物株化細胞に用いられる基本的な培養法により行われている。そこで我々は、ヒト胚の培養を目的とした新規胚培養システムを用いてIVF-ETを施行したのでその有効性を報告する。【対象および方法】平成12年4月より平成14年4月までの139症例196周期(卵管因子28例、男性因子73例、AIH不成功107例、その他71例:重複あり)に対して施行した。採卵後の操作は閉鎖型クリーンベンチ内で行い、気密化したチャンパー内にCO₂ガスを送気して5%CO₂を保持した。培養液(モジュール型培養液:Huecm)は平衡塩類等の安定成分(A液)と補酵素・抗生物質などの不安定成分(B液)を別個に調整しており、使用直前に非動化を行わない本人または夫の血清15%と混合して完成させた。胚培養には扉の開閉に伴いガスが攪乱されないようにパーソナルインキュベーターを用い、あらかじめ調整した混合ガス(5%CO₂・5%O₂・90%N₂)を少量通気し、容器の開閉は最小限とした。ボトル内に外部培養液を添付してpHを7.4に保持し、ガス平衡の安定化を図った。【結果】総採卵数1786個に対して成熟卵子数1622個(90.8%)、受精卵数1119個(69.0%)、分割卵数929個(83.0%)、またVeckの分類(採卵2日目)は、Grade1およびGrade2の形態良好胚が427個(46.0%)であった。60症例64周期に妊娠が成立した(対症例妊娠率43.2%、対周期妊娠率32.7%)。【考察】新規胚培養システムでは移植胚のGradeが良好であり、高い妊娠率が得られた。その要因として、安定したガス平衡の維持と培養液の用時調整による不安定成分の安定化が、従来の培養システムに比して培養条件の改善をもたらしたと推測される。今回の結果は、培養循環全体の改善が良好胚の形成・妊娠率の向上に重要であることを示している。

161

2 種類の Sequential media (BlastAssist System/
G. medium) の胚発生状況の検討

高木病院 ○西山和加子, 隈本 巧, 河野由佳子
山田 耕平, 野見山真理, 松本 ゆみ
小島加代子

【目的】近年, 体外培養の向上に伴い胚の発育段階に応じて必要とされている栄養素の違いから開発された Sequential media が各種市販されている. 当センターでも Scandinavian IVF Science 社製の G Medium (以下 G) を中心に使用し培養を行っている. 今回, アミノ酸構成成分の1つである L-グルタミンが添加されている Medi-Cult 社の BlastAssist System (以下 BI) を使用する機会を得たので胚発生状況の比較検討を行った. 【方法】対象は, 2002 年 3 月から 2002 年 4 月までの期間に体外受精あるいは顕微授精を行った 79 周期のうち受精卵 6 個以上の 14 周期の胚 (G 46 個, BI 38 個) とした. 同一患者同一周期の前核期胚を等分し培養を行った. 前核期胚から 6 細胞期胚までは G1.2 および BI medium1 を 7 細胞期胚以降は G2.2 および BI medium2 を用いて培養した. それぞれの 3 日目良好胚率, 胚盤胞発生率, 5 日目良好胚率 (Gardner の評価法の Grade C を全く含まないもの) について比較検討した. 【結果】各培養液での 3 日目良好胚率は G 28.3% (13/46) BI 18.4% (7/38), 胚盤胞発生率は G 48.7% (19/39) BI 64.3% (18/28), 5 日目良好胚率 (3BB 以上) は G 7.6% (3/39) BI 32.1% (9/28) であった. 5 日目良好胚率において BlastAssist System が有意に高かった ($P<0.05$). 3 日目良好胚率, 胚盤胞発生率には有意差はなかった. 【結論】BlastAssist System が G Medium に比べて, 5 日目において良好な胚盤胞が得られた. 今後さらに症例を増やして検討していきたい.

162

配偶子, 初期胚の体外培養環境における温度管理の
重要性と治療成績改善への取り組み

ミオ・ファティリティ・クリニック ○源治 由美, 上野ゆき穂, 加藤由加里
波田地由深, 錦織 恭子, 見尾 保幸

【目的】配偶子や初期胚の体外培養においてはその環境をいかに生体内環境に近づけるかが最も肝要である. 近年, 培養液中の pH, 浸透圧, イオン組成を中心とした種々の改善が試みられているが, 温度管理における検討はなされていない. そこで今回, 体外培養環境での設定温度と培養液中の実測値との差異を検討し, さらに新たな試みとして, 培養液中の実測値が一定 (37.0°C) に維持できる温度管理を実施して初期胚のクオリティに対する効果を検討した. 【方法】初期胚の培養は, 従来法では CO_2 インキュベータ (HIRASAWA) 内のデシケータ (設定温度 37°C) の中で行い, 改良法ではミニインキュベータ (MINC-1000, COOK) で行った. いずれの培養も 3 種混合ガス ($5\%\text{O}_2$, $5\%\text{CO}_2$, $90\%\text{N}_2$) を用いた. 微小温度センサー ($0.2\text{ mm}\phi$, PHYSITEMP) を培養ディッシュ底部に固定し, 培養液の温度を両培養法で連続測定した. また, 同様のセンサーを用いて保温器具上に置いたディッシュ内の培養液温度を従来法 (設定温度 37°C) で連続測定し, 改良法では, 実測値を目標温度 (37.0°C) になるよう温度設定を微調整した. これらの条件下で実施した IVF/ICSI の初期胚のクオリティを比較した. 【成績】インキュベータ内の培養液温度は, 従来法では大きく変動 ($33.7\sim 37.0^{\circ}\text{C}$) し, 最低温度からの回復に 3 時間を要したが, 改良法では明らかに変動は小さく ($35.8\sim 37.0^{\circ}\text{C}$), 回復までの所要時間は 10 分であった. 各保温器具上の培養液温度を目標温度に近似するために大きな設定温度の変更 ($2\sim 3.3^{\circ}\text{C}$ 上昇) が必要であった. また形態良好胚の割合は従来法の 64.7% ($300/464$) から改良法で 88.1% ($606/688$) と有意に改善された ($p<0.05$). 【結論】体外培養中の温度管理は初期胚のクオリティに深く関与し, 厳密な温度管理が胚のクオリティ改善を通して治療成績向上に繋がることが示された.

163 シリンジポンプによるプロポフォール持続静注とペンタゾシン間歇静注 および亜酸化窒素（笑気）を併用した採卵麻酔についての検討

セントマザー産婦人科医院 ○栗田松一郎, 田中 温, 永吉 基
馬渡 善文, 田中威づみ

【目的】従来当院では採卵麻酔として、主にプロポフォールの間歇静注とマスクによる笑気〔 $\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2=4\text{L}:2\text{L}$ 〕投与を併用した方法や、ときにプロポフォールにペンタゾシン単回投与（15～30 mg）を併用して採卵を行ってきた（1998年より8,000症例超）。笑気併用やペンタゾシン併用における様々な副作用や、採卵時間の延長によるプロポフォール総投与量の増加といった問題点を克服するために今回我々は、プロポフォールをシリンジポンプによる持続静脈投与とし、またペンタゾシンと笑気を併用することによって、鎮痛効果を維持した上でそれぞれの投与薬量の減量および各々による副作用の軽減を試みた。【方法】200症例において、プロポフォール20 ml（200 mg）と2%リドカイン1 mlを混和して総量を21 mlとし、導入時投与量8～12 ml、維持量20（10～40）ml/時とする。ペンタゾシン15 mgを生食で10 mlとして初回2～4 mlを投与、状況によって2 mlづつ追加する。笑気および酸素はマスク下に2（1～3）L:4（5～3）Lで流す。意識消失を確認し、採卵前の腔内洗浄を行う。『半覚醒状態』を維持し、患者に疼痛や気分不良の有無を確認しながら採卵を継続する。【結果】新たな麻酔方法を用いることにより、とりわけ採卵時間の比較的長い症例においてプロポフォールの総投与量が減少した。これは、必要最小量に近い安定した血中濃度が持続的に維持されたためと考えられた。笑気を併用した従来の麻酔法と比較して、不穏状態・体動、呼吸抑制、咳込み、血圧低下を起こす症例や、採卵後の鎮痛剤使用の頻度が激減した。ペンタゾシンを併用した従来の麻酔法と比べて、麻酔導入直後の $\text{P}_{\text{a}}\text{O}_2$ の急激な低下や採卵後の悪心・嘔吐、気分不良症例の著減が認められた。採卵終了後はすぐに覚醒状態へ戻り、離床までの回復時間にも明らかな短縮が認められた。【結論】麻酔を管理し採卵を行う医療者側の立場から、患者側の立場からも、この採卵麻酔法は大変有用である。

164 ガイド・カテーテル付き胚移植セットを用いた胚移植方法の検討

荒川大桃エンゼルマザークリニック ○大橋 浩栄, 星野まさ美, 五十嵐香里
大桃 幸夫, 荒川 修
株式会社 東機貿 柿平 浩一

【目的】IVF-ETに於ける胚移植困難な症例には、通常外筒の付いたカテーテル（COOK社：K-SOFT-5000,5001）を選択し使用している。本カテーテルは、子宮頸部の形状に合わせ角度や形を形成でき操作性も優れている。しかしながら、外筒を必要としないシリコン製のカテーテルに比べ妊娠率が低い事に問題があり、その原因として外筒カテーテルが子宮腔内に入り過ぎる可能性が示唆された。そこで今回、胚移植方法を当院の従来法と改良法の妊娠率を比較検討したので報告する。【対象及び方法】対象は、H13年1月～12月の期間でCOOK社のカテーテルを使用し胚移植した、32症例37周期（以下A群：改良法）とした。コントロール群は、H12年1月～12月まで同カテーテルにて胚移植した34症例46周期（以下B群：従来法）とした。A群の胚移植方法は、外筒カテーテルを子宮底部から約3 cm以上離し、内筒カテーテルは子宮底部から約1.5 cm離して留置し、経腹エコー下にてカテーテルの位置を確認しながら施行した。B群では、内筒カテーテルを子宮底部から約1 cm離したが、外筒カテーテルの位置は不明確であった。両群の患者背景に有意差はなく、全症例患者の同意のもと施行した。【結果】妊娠率、流産率は、A群37.8%（14/37）、14.2%（2/14）、B群23.5%（11/46）、18.1%（2/11）であった。胚移植での出血陰性例の妊娠率は、A群23.0%（3/13）、B群25.0%（7/28）。出血陽性例の妊娠率は、A群45.8%（11/24）、B群22.2%（4/18）であり、出血による妊娠率の低下はなかった。【結論】有意差までには至らなかったが、胚移植方法変更当初から妊娠率の改善を認めた。妊娠率が改善されたことにより、外筒カテーテルの子宮腔内への入り過ぎ防止にストッパーを付けることを考案し、市販化される予定である。市販可能になれば、更に安定的で精度の高い胚移植が可能になると考えられる。

165 子宮内腔に達する筋層内筋腫を有する患者に経筋層的に子宮内膜と筋層の境界部位に胚移植をして妊娠に至った1例についての検討

鈴鹿回生総合病院 生殖医療センター ○磯部 哲也

三重大学 医学部 産科婦人科 箕浦 博之, 田中 慶介, 川戸 浩明
豊田 長康

子宮内腔に達する筋層内筋腫を有する患者に胚移植を施行した場合には妊娠率の低下がみられることが報告されている。このような患者に対してはART(生殖補助医療)を施行する前に筋腫核出術を勧める意見もある。我々は、不妊期間5年で子宮内人工授精3回および2回のIVF-ET(経頸管的)を施行したにもかかわらず妊娠に至らなかった36歳の上記疾患症例に遭遇した。筋腫核出術を勧めたが手術を拒否されたため、インフォームド・コンセントを施行後3ヶ月間GnRHa(リュープリン)を投与して筋腫の縮小を図った後に凍結-融解した3個の4分割胚をHRT周期で経筋層的に胚移植した結果妊娠が成立した。その際、カテーテルの先端を筋腫から2cm以上離れた場所の子宮内膜と筋層の境界部位に置き極少量の培養液とともに胚を注入した。経筋層的胚移植の利点として、経頸管的胚移植が困難な症例に対して胚移植が容易であることの他に、胚移植部位の制御が比較的容易であることがあげられる。今後は症例数を増やしてさらに検討していく必要があると思われる。

166 胚移植が体外受精成績に及ぼす影響について

聖隷三方原病院 不妊センター ○大西 雄一, 杉本 利幸, 弘島 大輔
塩沢 直美, 中西 洋乃, 高林香代子
望月 修

[目的]体外受精における一連の操作のうち、胚移植は簡単な操作であるため、あまり重要視されない傾向にある。そのため実際のところ、どの程度胚移植操作単独の因子が体外受精成績に影響を及ぼすのか正確には理解されていない。そこで、この単独因子の体外受精成績に及ぼす影響の程度について、なるべく胚の着床能力が高いであろうと思われる以下の対象症例を用い検討したので報告する。[方法]対象は平成12年1月から平成14年3月までの体外受精・胚移植で卵巣刺激方法としてlong法を行った222周期のうち、年齢が34才以下で良好胚のみ2個以上移植可能であった80周期とした。これを全く何の問題もなくスムーズに胚移植可能であった63周期(easy群)と何らかのトラブルが発生した17周期(difficult群)に分け、臨床妊娠率および着床率について検討を行った。[成績]各群の胚移植当たりの臨床妊娠率は、それぞれ50.8%, 41.2%でeasy群の方がdifficult群に比べ約9.6%高かった。一方、着床率はそれぞれ28.6%, 19.5%でやはり臨床妊娠率と同様に約9.1%, easy群が高い傾向を示した。[結論]今回の検討では、妊娠率と着床率共にeasy群が9%以上好成績を示し、少なくとも約1割りの体外受精成績が胚移植操作単独の因子により影響を受ける可能性を有しているものと思われた。

167

日帰り手術としての ZIFT の有効性について

徐クリニック不妊センター ○徐 東瞬
 大阪大学産科婦人科教室 中村 仁美
 愛染橋病院 中嶋 康雄

【目的】近年の ART の進歩は著しく体外培養での受精率は格段に向上している。しかし、それにもかかわらず着床率はこの 10 年ほとんど向上していない。大きな理由は受精 2~3 日目の胚を子宮内に移植するためである。それらの点から卵管内に移植する GIFT や ZIFT は妊娠率が高いが、問題点として腹腔鏡下に行うので侵襲性が高いと言う点である。この欠点を克服するのに我々は細径腹腔鏡をもちい日帰り手術としての ZIFT を行ったので報告する。【方法】腰・硬麻+静麻下に術を行った。硬性鏡はストルツのホプキンス II (3.3 mm), 鉗子は 3 mm 径をもちい、視野の確保は気腹法で 8mmHg を限界とした。クローズド法で行い片側の卵管に 3~4 個の胚を移植した。【結果】4 症例に 5 件実施した。平均手術時間 35 分、術後約 4 時間後に全員帰宅した。翌日以降に入院などのトラブルは認めなかった。また妊娠は 5 件中 3 件に認めた。【結論】細径腹腔鏡を用いることによりより侵襲性の低い ZIFT が可能となった。

168

体外ヒト胚盤胞形成に影響を及ぼす因子の検討

福島県立医科大学 医学部 産科婦人科 ○片寄 治男, 菅沼 亮太, 呉竹 昭治
 両角 和人, 柳田 薫, 佐藤 章

【目的】ICSI により確実に受精卵を得ることができる症例は増加したのは周知の事実である。しかし、ICSI 後の胚発生が通常 IVF に比較して不良であることが、近年臨床応用されている胚盤胞移植法を用いた検討により報告されている。今回我々は、当科で実施された胚盤胞移植の成績を後方視的に調査し、通常 IVF および ICSI 後の胚盤胞形成に影響を及ぼす因子を比較検討した。【方法】2000 年 7 月から 2002 年 3 月の間に胚盤胞移植を施行された 162 例 (通常 IVF; 82 例, ICSI; 80 例) を対象とした。患者背景については、夫人および夫年齢、不妊期間 (月) 治療回数について調査した。また採卵数、一般精液所見、受精率さらに培養 3 日目形態良好胚 (Veeck の分類 G1, G2) 率について検討した。胚盤胞形成は培養 5 日目 (授精後 120 時間) に判定し、胚盤胞数を培養 1 日目前核卵数で除した率で表した。また、胚盤胞形成率と妊娠の関係についても検討した。尚、胚盤胞移植法は患者の同意を得て実施された。【成績】通常 IVF および ICSI 後の胚盤胞形成と患者背景の間には回帰分析で相関を認める因子はなかった。培養 3 日目形態良好胚率と胚盤胞形成の間に通常 IVF で弱い、ICSI で比較的強い正の相関を認めた (通常 IVF; $r=0.321, p=0.0104$, ICSI; $r=0.367, p=0.0024$)。胚盤胞形成率は通常 IVF 後 ($34.1 \pm 30.3\%$) が ICSI 後 ($24.0 \pm 25.2\%$) より有意に高かった。また、ICSI では妊娠例で胚盤胞形成率が有意に高かった ($43.3 \pm 28.7\%$ vs $19.2 \pm 6.5\%$, $p=0.0024$) が、通常 IVF では有意差は認めなかった。【結論】既報同様当科でも ICSI 後の胚発生は通常 IVF と比較し不良であった。特に ICSI 後非妊娠例は胚発生が不良であることが指摘された。また、体外におけるヒト胚発生を予測する患者背景はなく、培養 3 日目形態良好胚率のみが有用な指標となることが示唆された。

169

ヒト4日目胚および5日目胚の子宮内における臨床成績

釜山世和産婦人科医院 ○金 宗興, 李 相燦

【目的】ヒトの体外受精・胚移植(IVF-ET)では胚盤胞を含む種々の発育段階の胚が子宮内に移植されている。しかし、いずれの発育段階の胚を移植するのが最も優れているかについては未だ明確な結論は得られていない。そこで本研究では、培養4日目と5日目の胚の移植における臨床成績を比較検討した。【方法】当院で1999年3月から2001年5月までIVF-ETを行った患者のうち、3回施術以内の年齢30~35歳の157周期を対象とし、4日目移植(受精後75~80時間;主に16細胞期胚)91周期と5日目移植(受精後115~120時間;胚盤胞)66周期の2群に分けた。受精卵の培養液として、当院で開発したSW1 mediumとSW2 mediumを用いた。8細胞期まではSW1 mediumを、それ以降はSW2 mediumを用いて培養した。妊娠10週までの流産率と妊娠継続例については妊娠率に関して両群の臨床成績を比較した。【結果】4日目移植群においては平均採卵数 10.8 ± 5.7 個、平均移植胚数 3.2 ± 0.8 個および妊娠率56.0% (51/91)であった。妊娠例のうち、単胎妊娠率58.8% (30/51)、双胎妊娠率25.5% (13/51)、胎胎妊娠率7.8% (4/51)で多胎率は33.3% (17/51)であり、流産率は7.8% (4/51)であった。一方、5日目移植群においては、平均採卵数 9.7 ± 4.6 個、平均移植胚数 3.0 ± 0.6 個および妊娠率54.5% (36/66)であった。妊娠例のうち、単胎妊娠率55.6% (20/36)、双胎妊娠率16.7% (6/36)、胎胎妊娠率5.6% (2/36)で多胎率は22.2% (8/36)であり、4日目移植群と比較していずれも有意差は認められなかったが、流産率(22.2%, 8/36)は有意に高かった($P < 0.05$)。【考察】ヒトでは、受精卵は排卵後約80時間で子宮内に到達するが、この時期には胚は未だ胚盤胞にまで発育していないと思われる。本臨床成績から、IVF-ETにおいても自然妊娠におけると同様に胚盤胞よりもむしろ受精後80時間前後の胚を子宮に移植し、子宮内で胚盤胞へ発育させた方がより安定的な妊娠継続のために有効であることが示唆された。

170

体外受精における卵胞液中ステロイド濃度とembryo qualityとの関係

昭和大学 医学部 産婦人科学教室 ○長谷川潤一, 岩崎 信爾, 小田 力
根岸 桃子, 田原 隆三, 岡井 崇

【目的】卵胞の発育にともない、卵胞液中ステロイド濃度が変化することが知られているが、それとembryo quality (EQ)との関係には不明な点が多い。そこで今回、IVF-ET症例の採卵時の卵胞液中ステロイド濃度及びその他の因子と前核期および媒精3日目のEQとの関係を検討した。【方法】当院不妊外来に通院する不妊患者22例を対象とし、IVF-ET採卵時に、発育卵胞数の測定をし、血中(22検体)、卵胞液中(76検体)のestradiol (E)、progesterone (P)をELISA法にて測定した。EQに関する評価には、前核期でのTesarik分類と、媒精3日目のEQ (D3EQ)(当院での評価: grade A; 7cell以上でfragment 5%以下, grade B; 7cell以上でfragment 10~20%, grade C; AでもBでもないもの)を用いて、それらの関係を検討した。【成績】1) 血中E濃度と卵胞数との関係; 有意な関係は認められなかった。2) 卵胞液中E濃度と卵胞数との関係; 有意な負の相関を示した。($r = -0.474$, $p < 0.01$) 3) 年齢とTesarik分類 pattern 0の出現率: 29歳以下; 5/7 (71%), 30~35歳; 4/10 (40%), 36歳以上; 12/27 (44%)で加齢とともにpattern 0出現率の低下がみられた。4) Tesarik分類各patternとD3EQ grade Aの出現率: Tesarik pattern 0; 7/21 (33%), 1; 1/1 (100%), 2; 0/5 (0%), 4; 0/3 (0%), 5; 2/14 (14%)であり、pattern 0ではgrade A出現率が高かった。5) 卵胞液中のステロイド濃度とEQとの関係: a) Tesarik分類: 卵胞液中E, Pとも関係は認められなかった。b) D3EQ: 卵胞液中E濃度はgrade A群でgrade B群より有意に低値であった。($p < 0.05$) c) 卵胞液中E濃度とfragment発生%との関係: 有意な正の相関を示した。($r = 0.663$, $p < 0.001$) 【結論】卵胞中のステロイド濃度は前核期の胚の評価には影響を与えなかったが、高Eで3日目のfragment胚形成が増加したことから、良好胚の形成と卵胞液中E濃度との関連性が示唆された。

171

結合型エストロゲン製剤（プレマリン）による
月経周期調節後の卵子の質に関する検討加藤レディスクリニック ○寺元 章吉, 小林 保, 奥野 隆
山下 直樹, 貝嶋 弘恒, 加藤 修

〔緒言〕クロミフェン・HMG 周期（CC 周期）の大きな問題点は 30% を越えるキャンセル率の高さである。キャンセル例の 51% は BBT 不良（短高温相）11% は HCG 使用後であり、ともに胞状卵胞の形成と卵胞閉鎖過程に問題があったと考えられる。このような場合 EP ホルモン配合剤による月経調節は有効であるが、FSH に対する極めて強い抑制作用は、続く周期の卵胞発育により多量の HMG を必要とする欠点を生む。そこで我々は HMG 使用量の軽減とキャンセル率の低下を目指し、エストロゲン製剤による FSH 調節を介する胞状卵胞の形成と卵胞閉鎖の完了を試みた。（方法）対象は 02 年 2 月～4 月の期間に CC 周期により採卵した 99 例 99 周期（ 35.7 ± 3.3 才）である。（プロトコール）1) 前々周期調節；排卵翌日からプラノバール 1 錠×12 日間内服、2) 前周期調節；プレマリン：d2～d6 = 2.5 mg/d, d7～d21 = 3.75 mg/d, d22～d26 = 2.5 mg/d, デュファストン：d13～d26 = 30 mg/d, 3) 卵巣刺激；d29 (=d0) よりクロミフェン 50 mg 内服, d5, d7・と隔日に HMG150 単位投与。（結果）1) E2/FSH の関係：d2: $67 \pm 13/10.8 \pm 5.6$, d7: $258 \pm 107/8.3 \pm 4.1$, d13: $360 \pm 101/4.2 \pm 1.8$, 2) 獲得卵子数は 321 個（ 3.5 ± 2.3 個/例），MII 卵は 273 個（ 3.4 ± 2.3 個/例），受精数（率）は 238 個（74%）であった。3) 胚盤胞培養：培養 74 個中 40 個（54%）が拡張期胚盤胞に発育した。4) キャンセル率：26%。5) HMG 投与量： 502 ± 227 単位。（結論）プレマリンによる FSH 調節は前胞状卵胞から良好な胞状卵胞を誘導し、卵胞閉鎖を完了させることがわかった。自然に近い発育状態の胞状卵胞は少量の HMG 製剤で採卵可能となり、キャンセル率も低下するといえる。

172 胚盤胞移植における Day3 の胚評価と胚盤胞到達率との関係についての検討

IVF 大阪クリニック ○西原 卓志, 中岡 義晴, 山崎 雅友
大住 哉子, 下井 貴司, 西垣 明実
當仲 正文, 奥 裕嗣, 岡田 英孝
福田 愛作, 森本 義晴
関西医科大学 産科学婦人科学教室 神崎 秀陽

【目的】胚盤胞移植は多胎妊娠の防止と良好胚の選別を目的として広く行われるようになっている。しかし、体外培養期間延長による胚への影響なども懸念され、またその妊娠率は Day3 胚移植と差がないとする報告もあり、依然として Day2・Day3 移植が IVF-ET の第一選択として行われている。今回、Day3 での胚移植に際していかなる胚を移植すべきかを再評価するため、胚盤胞移植実施症例における Day3 での胚の形態と胚盤胞到達率について分析した。

【対象と方法】平成 13 年 4 月より 12 月までに行った新鮮胚盤胞移植 159 症例（170 周期）を対象に、Day3 時の胚の割球数、Grade（Veeck 分類）、Fragmentation 率と胚盤胞到達率、妊娠成立との関係を検討した。

【結果】Day3 での胚の割球数別胚盤胞到達率は 6cell（41.5%）に対し、7cell（67.2%）、8cell（76.0%）、9cell（74.3%）、10cell 以上（68.8%）と 7cell 以上で有意に上昇したが、7cell 以上では割球数間で胚盤胞到達率に差はみられなかった。胚の Grade 別の胚盤胞到達率は、Grade3 以上の胚が Grade4 以下と比較し有意に高かったものの、Grade 4 でも 19.1% が胚盤胞に到達した。妊娠判定陽性、陰性症例別にみた移植胚盤胞の Day3 時の胚 Grade には差がみられなかった。Day3 時に、Fragmentation 率 30% 以上を認める胚の胚盤胞到達率は低率であった。移植可能な胚盤胞に到達すれば、Day3 時での Grade にかかわらず妊娠率には差がみられなかった。

【考察】Day3 において、胚の Grade3 以上、7cell 以上の分割を有するものでは、胚盤胞到達率が高かった。通常、Day3 において胚移植に適さないと考えられる形態不良胚も胚盤胞に到達し、妊娠成立の可能性があることが示唆された。本検討より、Day3 における胚移植適応基準の見直しが必要である。

173

移植胚の着床率に基づいた胚の形態評価法の検討

トヨタ記念病院 不妊センター ○森脇 崇之, 勝股 克成, 早川 美奈
日比 博子
トヨタ記念病院 産婦人科 田村 圭浩, 岸上 靖幸, 小口 秀紀
三輪 忠人

【目的】胚盤胞移植が普及してきた今日においても day2 や day3 移植は必要であり, 高い妊娠率と低い多胎妊娠率のために胚の形態評価は依然として重要である。より精度の高い形態評価法を確立するために Grade による着床率の違いを検討した。【方法】対象は当院にて 1998 年 6 月から 2000 年 8 月までの間に文書による説明と同意を得たのち胚移植された 288 症例 495 個の胚 (平均胚移植数 1.7 個)。以下の方法で day2 の時点で Grading を行った。(1) Veeck 分類に準じて G1, G2, G3, G4 とした (G5 は G4 に含んだ)。(2) 割球の核の数によって Ga, Gb, Gc とした (a: 割球ごと 1 個の核 b: 核の不明な割球がある c: 多核の割球がある)。移植胚ごとの着床率をその胚移植周期の着床数/移植数としてもとめた。【結果】移植胚着床率を示す。Veeck 分類では, G1, G2, G3, G4 それぞれ 32, 19, 20, 10%。核数による分類では, Ga, Gb, Gc それぞれ 32, 13, 5%。この両者を組み合わせた分類では, G1a, G1b, G1c は 37, 19, 13%, G2a, G2b, G2c は 26, 13, 4%, G3a, G3b, G3c は 34, 13, 0%, G4a, G4b, G4c は 17, 8, 0%, 全体では 23% であった。【結論】胚の選択は以下を参考に行うのがよい。(1) G4 では G4a 以外はほとんど着床が期待できない。(2) Gc では G1c 以外はほとんど着床が期待できない。(3) Veeck 分類の良好胚よりも核数の良好胚 (Ga) を優先する。すなわち G1b, G1c より G2a, G3a の方が着床率がよい。

174

2 分割ステージにおける良好受精卵の選別

松戸市立病院 産婦人科 ○橋本 和美, 田巻 勇次, 平川 正喜
小林恵美里, 小竹 和美, 金子 透子

【目的】良好な受精卵を移植した場合, 妊娠率が高いことは認められている。良好卵をいかに選別するかは重要な問題である。その選別方法は通常 4 分割卵の形態により行われている。一方, 良好卵は発育速度が速いとされており, 発育速度の面から 2 分割ステージでの選別方法について検討した。【方法】対象は 1998 年 10 月から 2002 年 4 月までに施行した c-IVF, 75 周期である。媒精後 23 時間から 30 時間のいずれかで受精卵を観察し, その発育状態により早期 2 分割 (EC), 前核癒合 (F), 2PN (P) に分類し卵の発育状態について検討した。さらに 2 分割ステージでの卵の発育状態と 4 分割ステージでの卵のグレード及び妊娠率について検討した。【成績】2 分割ステージで 455 卵について観察した。EC, F, P はそれぞれ 47%, 27%, 26% であった。周期別でみると EC (+) 58 周期, EC (-) 17 周期。媒精後 27 時間で観察した 43 周期では EC (+) 31 周期, EC (-) F 8 周期, EC (-) P 4 周期。EC, F, P の 4 分割ステージのグレードはそれぞれ GI (67%, 36%, 19%), GII (22%, 31%, 12%), GIII (6%, 16%, 30%), GIV 以上 (5%, 17%, 38%)。EC (+), EC (-) 周期の着床率はそれぞれ 33/141 (23.4%), 1/40 (2.5%), 妊娠率は 20/58 (34.5%), 1/17 (5.9%)。EC (+) 2 個以上, EC (+) 1 個, EC (-) の周期では妊娠率はそれぞれ 42%, 13%, 6%。【結論】早期に 2 分割卵に達した受精卵は 4 分割ステージでのグレードも良く妊娠率も優位に高かった。今後さらに 2 分割ステージにおける良好卵選別のための媒精後の至適時間設定を試みたい。

永遠幸レディスクリニック ○西 美佐, 安田 明子, 向橋貴美子
前多亜紀子, 新 博美, 橋爪 淳子
藤波 隆一, 豊北 美穂, 山崎 裕行
道倉 康仁

【目的】採卵周期での胚盤胞移植においては、発生が早い胚盤胞が妊娠率が高いとされている。発生の遅い胚盤胞において、移植日を変えることによって妊娠率の向上が期待できないかを検討した。【方法】当院で2000年1月から2001年12月の間で胚盤胞移植を行った113症例, 181周期を対象として、新鮮胚移植と凍結胚移植(ホルモン補充周期を除く)で、採卵日あるいはhCG投与後2日目をday0としての移植日別妊娠率を比較した。凍結胚移植では移植日と胚盤胞発生日が一致しないこともあるため、移植日と発生日(凍結日)での妊娠率を比較した。なお、妊娠の判定は胎嚢の確認を以て行った。【結果】胚盤胞移植はday5, 6, 7に行い、新鮮胚移植での妊娠率はそれぞれ28.3% (15/53), 12.2% (11/90), 0% (0/10)であった。凍結胚ではそれぞれ36.4% (6/15), 0% (0/12), 0% (0/1)となり、新鮮胚ではday5移植がday6, day7に比して有意に高く($p < 0.05$)、凍結胚でもday5移植が高い傾向にあった。しかしながら、凍結胚での移植日別各凍結日(day5, day6, day7)の妊娠率は、day5移植ではそれぞれ37.5% (3/8), 33.3% (2/6), 100% (1/1)となり発生の遅い胚盤胞でも妊娠が認められた。なおDay6移植ではそれぞれ、0% (0/1), 0% (0/10), 0% (0/1)であった。【結論】発生が遅れた胚盤胞でも妊娠は可能であり、症例を増やしさらに検討は必要であるが、implantation windowを考慮した移植により妊娠率を向上させることができる可能性が示唆された。

三慧会 IVF 大阪クリニック ○大垣 彩, 福田 愛作, 福田 博恵
當仲 正文, 山崎 雅友, 奥 裕嗣
岡田 英孝, 中岡 義晴, 森本 義晴
関西医科大学 産科学婦人科学教室 神崎 秀陽

未熟卵体外受精(IVM-IVF)はゴナドトロピンを用いないため、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者に対する卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクが無い他、注射に伴う時間的・経済的な負担が少ない。当院では、1999年10月より患者の十分な同意をえてIVM-IVFを行い現在までに384例の採卵を経験し2001年12月までに26例の妊娠例を得ている。IVM-IVFの方法は卵巣刺激を全く行わず、採卵は主席卵胞出現前で2個以上の卵胞径が7mmを越えていることを条件とし、採卵時の子宮内膜厚が8mm以上では新鮮胚移植、8mm未満では凍結しホルモン補充周期にて胚移植とした。今回IVM-IVF新鮮胚移植を施行した115症例について、いかなる指標がIVM-IVFの成功につながるかを、施行患者のLH/FSH比、月経周期の何日目の採卵か、採卵日のエストラジオール(E2)・テストステロン(T)について検討した。また、妊娠例において、T値及び妊娠判明時の血中HCG値からその予後を検討した。LH/FSH比の平均値は妊娠群1.37, 非妊娠群1.38, 採卵日は妊娠群15.2日目, 非妊娠群14.0日目, E2は妊娠群65.5pg/ml, 非妊娠群は56.6pg/ml, テストステロン値は妊娠群44.6ng/dl, 非妊娠群は48.7ng/dlで差は認められなかった。しかしT値を2群に分けて比較すると、T値正常群(60ng/dl以下)の妊娠率は19.7%, T値高値群(60ng/dl以上)の妊娠率は9.1%と差が認められた。また、妊娠例において血中HCG値200mIU/ml未満の症例では28.6%の流産がみられたのに対し200mIU/ml以上では流産は認められなかった。T値正常群の流産率は14.4%, T値高値群では50.0%であった。IVM-IVFの至適採卵時期をE2で決定する指標は本検討では見つけることができなかった。しかしT値高値群では妊娠率が低く、また妊娠例を得ても流産率が高い事が明らかとなった。今後、IVM-IVFをARTの選択肢と確立するために更に検討を続けたい。

177 高年令 poor responder に対する体外成熟 (IVM)-ICSI-ET 治療の試み

山王病院リプロダクションセンター ○渡邊 英明, 小林 善宗, 本田 育子
島田 薫, 奥山 輝明, 岡村 恵子
井上 正人

【目的】 挙児希望の強い高年令患者とくに poor responder に対する不妊治療は困難であることが多い。特に ART 希望であっても、卵巣過剰刺激はおろか自然周期ですら成熟卵胞発育が認められなくなった不妊症例には有効な治療は皆無といってよい。最近当科で腹腔鏡検査時に採取されたヒト未成熟卵子を用いた体外成熟 (IVM) での検討で、40 才以上の群では卵胞数が少ない割には採卵率も成熟率も差がないばかりかかえって良好である傾向を認めた。臨床的には未成熟卵子を用いた配偶子操作、IVM-ICSI-ET はすでに PCO などに対する IVF 治療として行われ、本邦でも妊娠例の報告がなされている。今回、もはや有効な不妊治療が選択できない poor responder に対して IVM を試みたので報告する。【方法】 H12.12~H13.12 の期間に、不妊患者 43 名に 72 回 (1~6 回/患者) の IVM を試みた。対象は原発不妊 24 名、続発不妊 19 名で平均年令 42.1 才 (33~50 才)、平均不妊期間 10.6 年 (3~24 年) で、IVM 以外の過去の ART は 41 名で平均 8.3 回 (1~26 回) 受けていた。37 自然周期, 31 clomiphene 周期, 4 clomiphene + HMG 周期で、hCG 注射後約 36h で採卵した。最大径 14 mm 未満の卵胞を経腔的に 19G 穿刺針で穿刺、37℃ 生理食塩水で 10~30 回ほど洗浄吸引した。採取卵が未成熟では同意を得て、50μl の非働化ヒト卵胞液に移しミネラルオイル下に培養、成熟卵子を ICSI-ET に供した。なお、未成熟卵子の採取、成熟培養などについては患者の十分な同意を得て行った。【結果】 採卵率 41.2% (80/194 卵胞)、成熟率 85.1% (57/67) であった。ET できたのは 28 名に 34 回で、3 名 (対 ET 患者妊娠率 10.7%) に 3 妊娠 (対 ET 妊娠率 8.8%)、うち 1 名が継続、健児を得た (42 才)。【結論】 成績は悪いものの、成熟卵子の採取不可能な poor responder に対する IVM はわずかな希望を与えることができることが判明した。しかし小卵胞穿刺はかなり難しいものであった。

178 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) 後の未受精卵に対する細胞遺伝学的検討

IVF 大阪クリニック ○福山 華代, 中岡 義晴, 幸池明希子
當仲 正丈, 山崎 雅友, 岡田 英孝
奥 裕嗣, 福田 愛作, 森本 義晴

【目的】 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) は男性不妊症の画期的な治療法として、近年多く用いられている。しかし、この方法を用いても前核形成や卵割を認めない未受精卵が約 20% に認められ、その原因として卵子活性化異常が考えられている。精子注入後に卵子が活性化されない場合、卵子は減数分裂を再開せず、卵子細胞質内の成熟促進因子 (maturation promoting factor, MPF) が低下しないために前核形成前に精子の染色体が凝縮 (premature chromosome condensation of sperm, PCC) する。今回、ICSI 後未受精卵の染色体標本作製し卵子および精子の染色体の状態を分析することにより、受精停止の原因を検討した。【対象および方法】 2001 年 1 月より 2002 年 4 月までに ICSI を実施した 15 症例 15 周期において、ICSI 翌日に前核が確認できず day2 もしくは day3 に卵割を認めなかった卵子を対象とした。卵子は患者の同意のもとに、漸進固定空気乾燥法を用いて染色体標本作製し 2% ギムザ液で染色した。【結果】 標本作製は 29 卵に行った。第二減数分裂中期卵は 18 卵 (62.1%) 認められ、そのうち精子がそのまゝの状態 (intact 精子) で認められるものが 3 卵 (10.3%)、膨化した精子が認められるものが 1 卵 (3.4%)、PCC が認められるものが 11 卵 (37.9%) であった。染色体分体を有する第二減数分裂終期卵が 2 卵 (6.9%) 認められ、その精子はすべて PCC であった。intact 精子および核状構造物を有するものが 4 卵 (13.8%) 認められた。【結論】 ICSI 後の未受精の原因として卵子活性化異常が半数以上に認められた。また、卵子活性化後にも MPF の低下が生じていない卵子や、MPF の低下により雌性前核を形成しているが精子に変化の見られない卵子なども認められた。

179

ICSI ニードルによる卵子紡錘体損傷と異常受精との相関

加藤レディスクリニック ○内山 一男, 桑山 正成, 寺元 章吉
加藤 修

【目的】成熟卵子の ICSI では紡錘体が第一極体に近在する可能性が高いことから、この部位を避けて精子注入が行なわれている。しかしながら卵子裸化処理や採卵後の経時的要因により紡錘体位置の変動が明らかとなっており(大久保ら 2000)、ICSI ニードルによる紡錘体の物理的損傷の可能性が指摘されている。当院の一般法による ICSI では受精率は 86.2.% であり、多前核形成が 5.0% を占めている。本研究ではこの多前核形成の原因が ICSI 時のニードルによる紡錘体損傷に由来するの否かを検討した。【材料と方法】インフォームドコンセントの得られた ICSI 症例由来の成熟卵子 276 個を、裸化処理後 Spindle View (SV) を用いて観察し、紡錘体の分布を調べた。ICSI は紡錘体を 12 時に固定し、3 時方向から穿刺を行い一般法と受精状況を比較した。C-IVF 周期の不受精卵子 60 個を用い SV 下で、ニードルの穿刺および吸引により紡錘体に物理的損傷を与え、その後の受精状況を観察した。【結果】紡錘体は 230 個 (83.3%) の卵子で可視化され、第一極体を 0° とした場合 0° から 170° と広域に分布し、平均 41.5° であった。一般的な ICSI により損傷を受ける可能性のある領域に紡錘体は 23.6% 存在した。ニードルにより紡錘体損傷を行なった区の受精率 (多前核形成率) は穿刺区 70% (65%)、吸引区 65% (65%) であり、対照区 75% (15%) と較べ有意に高い多前核形成が認められた。SV により紡錘体位置を避けて ICSI した区では、受精率 89.2%、異常受精率 1.7% と一般法区と比べ改善を認めた。【考察】以上の結果から ICSI 操作時、ニードルによる紡錘体への損傷は異常受精の原因となり得ることが明らかとなった。紡錘体は一般的な ICSI の精子注入領域にも分布し、ニードルによる損傷が異常受精の一因と成り得ていた。すなわち、この異常は紡錘体位置を避けた ICSI により改善できる事が示唆された。

180

体外培養により得られた成熟卵の紡錘体に関する検討

—Spindle View を用いた顕微授精から—

山王病院リプロダクションセンター ○岡部 依子, 渡邊 英明, 野口奈緒子
宮 香織, 小林 善宗, 本田 育子
島田 薫, 奥山 輝明, 岡村 恵子
井上 正人

【目的】近年、未成熟卵子を用いた体外受精 (IVM-ICSI) の有用性が数多く報告されている。しかし、その成績は満足いくものではなく、体外培養によって得られた成熟卵子には高頻度に紡錘体・染色体異常が観察されとも報告されている。そこで今回、AIH—腹腔鏡検査時に採取された未成熟卵子を体外培養によって成熟させ、Spindle View (CRI 社, 米国) を用い紡錘体を観察し顕微授精を行ったので報告する。【方法】未成熟卵子の採取は、不妊症腹腔鏡検査の一環として患者の同意を得て行った。卵胞期に全身麻酔下に針状腹腔鏡 (直径 3 mm, Olympus) で骨盤内を検査した後、卵胞穿刺を行った。採取した未成熟卵子は 50μl の卵胞液に移し、ミネラルオイル下に 24 時間培養した。卵胞液は IVF で吸引したものを患者の同意を得て用いた。培養終了後顆粒膜細胞を除去し、第 1 極体の放出を観察し Spindle View を用い ICSI に供した。【結果】対象は平成 14 年 3 月～5 月に AIH—腹腔鏡検査を行った 27 症例で平均年齢 35.4 才、採卵時の平均月経周期は 11.4 日、採卵率 40.0% (66/165)、成熟率 48.4% (31/64)、生存率 87.1%、受精率 64.5% (20/31) であった。また、Spindle View にて紡錘体を観察したところ 20 個 (64.5%) に紡錘体が認められ、11 個 (35.5%) に認められなかった。生存率は前者で 100% (20/20)、後者で 63.6% (7/11)、受精率は前者で 90.0% (18/20)、後者で 18.2% (2/11) となり、有意差はないものの明らかに後者で生存率・受精率ともに低値を示す傾向にあった。紡錘体が認められない卵子が占める割合も通常の刺激周期での ICSI の 7.1% (13/182) (第 46 回不妊学会) に比べ高い値となった。【結論】以上のことから、体外培養によって得られた成熟卵子には紡錘体に異常がある卵子が高率で存在し、そのことが IVM-ICSI の臨床成績が未だに良好とは言えないひとつの原因であると推測された。

181 除核ドナー卵子への GV 移植によるヒト老化卵子の発生能改善効果

加藤レディスクリニック 研究開発部 ○桑山 正成, 青野 文仁, 寺元 章吉
加藤 修

【目的】高齢の難治不妊患者では、採取卵子は IVF 治療により体外で受精、分割するが胚移植後の妊娠率は極めて低い。さらに海外ではこの症例においてドナー卵子の移植により良好な妊娠、出産例が報告されていることから、この不妊原因が卵子の老化による可能性が指摘されている。我々は前大会において、老齢不妊ウシをアニマルモデルとして、除核した GV 期ドナー卵子細胞質への老化卵子 GV の移植が、再構築卵子の体外成熟、受精および胚発生率を改善したことを報告し、またこの卵子由来の正常な産子を得ることに成功した。本研究では、同技術の臨床応用への知見を得ることを目的として、提供されたヒト卵子を用いて GV 移植に関する種々の検討を行った。【材料と方法】インフォームドコンセントの得られた高齢不妊患者（45～49 才）から卵子を採取し、卵丘細胞を部分裸化して GV を可視化した。老化卵子 GV のカリオプラストを、除核ドナー卵子の囲卵腔内へ挿入し、2 度の 0.75KV/cm, 50 μ s の直流パルスによりサイトプラストと電気融合を行った。再構築卵子は IVM 培地中で 28～44 時間の成熟培養後、第 1 極体が放出された卵子に ICSI を行った。体外培養は P1/G2.2 を用いた連続培養を行い、胚の分割状況および胚盤胞への発生状況を観察、判定し、高齢患者より MII 期で採卵して ICSI を行った区（対照区）および IVM 区の成績と比較した。【結果】GV 移植区、対照区および IVM 区卵子の ICSI 後の受精率は、83, 76 および 53 %, 分割率は、60, 70 および 63 % であった。また、対照区および IVM 区からは胚盤胞は得られなかったが (0/82), GVT では胚盤胞 (1/5) が得られた。【結論】老齢卵子に見られた胚の In vitro での発生停止がドナー卵子細胞質への GV 移植により解除されることが明らかとなり、同法による老化卵子の発生能改善の可能性が示唆された。

182 マウス卵核胞期卵子への凍結および核移植処理が その後の体外成熟に及ぼす影響

加藤レディスクリニック ○青野 文仁, 畑 景子, 桑山 正成
加藤 修

【目的】演者らは前大会でウシ卵子の卵核胞 (GV) 移植による老化卵子の個体への発生能改善を報告した。ヒトの臨床応用を考えた場合、GV 卵子は回収率が低く新鮮卵での GV 移植は困難であるため、保存法を確立する必要がある。本研究ではマウスをアニマルモデルに、ガラス化保存後の GV 卵子ならびに GV カリオプラストを新鮮 GV 卵細胞質に移植し、融合ならびに成熟能を検討したので報告する。【方法】GV 卵子は、PMSG 処理した BDF1 マウスから回収、供試した。顕微操作は 37.5mM シュウクロース, 15 μ g/ml CB を含む培地中で、融合は電気刺激で行った。ガラス化保存は既報の MVC 法 (Kuwayama, ASRM 2000) に従った。保存後 30 分間細胞膜を維持したものを生存、IVM18 時間後に第一極体放出を確認したものを成熟とした。WV 区：卵子をガラス化保存後、GV 核を新鮮細胞質に移植した。KV 区：GV 核を摘出しガラス化保存後、新鮮細胞質に移植した。また、卵子を成熟培養した区を対照区、卵子をガラス化せず GV 移植を行った区を GVT 対照区、ガラス化保存後成熟培養させたものをガラス化対照区とした。【成績】ガラス化保存後の生存率は、WV 区、KV 区ならびにガラス化対照区でそれぞれ、89%, 97% および 90% と、KV 区が高くなる傾向にあった。融合率は、GVT 対照区、WV 区、ならびに KV 区でそれぞれ、93%, 91% および 89% であり、ガラス化保存による影響はなかった。成熟率は、対照区、GVT 対照区、WV 区、KV 区ならびに凍結対照区で、92%, 85%, 52%, 54% および 81% であり、WV 区、KV 区で有意に低下したが両区間で有意な差は認められなかった。【結論】本実験の結果、GV 核は高率にガラス化保存が可能であること、また、保存卵子は融解 GV 移植後に成熟すること、が明らかになった。

183

ミトコンドリア病の治療における核置換の有用性について

セントマザー産婦人科医院 ○田中 温, 永吉 基, 栗田松一郎
馬渡 善文, 田中威づみ, 竹本 洋一
高崎 博幸, 鍛田 恵里
神戸大学農学部附属農場 楠 比呂志

【目的】現在のところ、根本的な治療法はないと考えられているミトコンドリア病に対し、正常なミトコンドリア遺伝子を有する、卵子との核置換が臨床上有用ではないかと考え、基礎実験を行ってみたので、その結果について報告する。【方法】レシピエント卵子は、ICSI 目的で採取した、卵の中の未成熟卵子 (GV, M-I) を体外培養した M-II 卵子を用いた。ドナー卵子は本実験内容を十分説明した後に同意の得られた、ICSI 患者より提供を受けた。サイトカラシン B 5 μ g/ul の入った、HTF の中に、5 分間ドナー及びレシピエント卵子を注入した。ノマルスキー微分干涉装置の装着した倒立顕微鏡下で、染色体の位置を確認した。Piezzo のマニピレーターに装着した、内径 10~12 mm のピペットで、この染色体を karyoplast として除去した。次に、ドナー卵子も同様の手技で除核し、先に、除去したレシピエント卵子の karyoplast を、ドナー卵子の卵胞腔に、注入した。HTF 内で、30~60 分培養後、0.05 mM MgCl₂ を含んだ 0.3M マンニトール内で電気融合を行った (交流 8V6 秒 + 直流 1.36kV/cm40microsec)。電気融合後、HTF 内で 2 時間培養し、ICSI を行った。発生した胚盤胞は全て凍結保存した。【結果】(1) M-II 染色体は、新鮮排卵 M-II 卵子 (ICSI 前に観察) では約 90%、体外培養 M-II 卵子では、ほぼ 100% 確認できた。(2) M-II 染色体の大半は、第二極体の直下、又は近傍に確認できたが、体外培養 M-II 卵子では、約 10% は離れた場所に認められた。(3) 核置換後の ICSI 後、及び体外培養後の M-II 卵子の ICSI 後の受精率、分割率及び胚盤胞への発生率はそれぞれ [80% (8/10), 70% (7/10), 20% (2/10)] であった。【結論】本実験により、ミトコンドリア病患者に対して卵子の核置換による治療の可能性が示唆された。また未成熟卵子をレシピエントとした、M-II 期における核置換後の胚発生率は、核置換前より高くなる可能性が推測された。

184 異種移植後、ヒト卵巣組織の卵胞発育とステロイド代謝酵素の発現について

東北大学 医学部 産婦人科 ○佐藤 由美, 寺田 幸弘, 村上 節
岡村 州博

【目的】ヒト卵巣組織の保存方法は、若年の骨盤悪性腫瘍患者で卵巣摘出が必要な場合や、化学療法や放射線療法により卵巣機能が障害される可能性がある場合の妊孕性温存法として開発が期待されている。今回我々は、異種間卵巣移植後に過排卵誘発にて移植卵巣のヒト卵胞発育の誘導を試み、移植卵胞のステロイド代謝酵素の発現について検討したので報告する。【方法】全ての実験は当院倫理委員会の承認のもとに行った。8 週齢の免疫抑制マウス (n=6) の卵巣を除去した後、同意を得て一部採取したヒト卵巣 (1 名, 21 才) 組織切片 2×2×2 mm を 1 片ずつマウス背部皮下、卵巣嚢内、腎被膜下に移植。移植後 10 週より HMG 5 IU/ml を 14 日間連日腹腔内投与し、移植卵巣を摘出した。摘出後組織は 4% パラホルムアルデヒド固定後 HE 染色で形態を観察した。ステロイド代謝酵素である P450_{scc}, P450_{17 α} , 3 β -HSD, それらの酵素の転写活性を調節する AD4BP, および ER についても免疫組織科学的に検討した。【結果】卵巣嚢内に移植したヒト卵巣より直径 17 mm の卵胞発育が観察された。ステロイド代謝酵素は、全て莖膜細胞に発現が認められ、ER 陽性であった。【結論】異種移植にて、ヒト卵巣組織から主席卵胞への発育を誘導することができた。正常卵巣同様にステロイド代謝酵素が認められ、主席卵胞まで発育していることが確認された。このシステムを確立することは、卵胞発育のメカニズムの解明に貢献できると思われる。

北里大学医療系大学院 ○右島富士男
 北里大学医学部 産婦人科学 西島 正博
 三菱化学生命科学研究所 右島 理可, 倉持 隆司, 日野 敏明
 高部 美穂, 茂手木淑子, 宋 時榮
 横山 峯介
 北里大学医学部 実験動物学 東 貞宏

[目的]卵巣凍結保存は放射線治療や化学療法等による医原性卵巣機能不全や早発閉経を危惧する患者に、妊孕性を温存する技術として注目されている。既報の多くは“緩慢凍結法”によるもので、比較的煩雑な操作を要する。一方、ガラス化法は簡便かつ有効な卵子、胚の凍結保存技術として不妊治療技術に革命をもたらした。しかし本法での卵巣組織全体の凍結保存成功例はない。今回我々は、ガラス化法で凍結保存したマウス卵巣を融解後に移植し、自然交配、体外受精によって産仔を得る事に成功したので報告する。[材料]Donor:10日齢GFP-transgenic mouse (homozygote)の卵巣。Recipient:4週齢C57BL/6♀。[方法]卵巣凍結保存は中尾らのsimple vitrification procedure (1)を一部改変して行った。液体窒素中に2~7日間保存した卵巣を取出して融解し、あらかじめ卵巣を摘出したrecipientの卵巣嚢内へ移植した。移植後3週でC57BL/6♂と交配した。さらにGFP-transgenic mouseを出産したrecipientを過排卵処理して採卵した後、C57BL/6の精子とTYH培養液中で体外受精を行った。[結果]凍結卵巣を移植した後、自然交配を行った10匹のrecipient中7匹(70%)からGFP+陽性産仔を確認した。この7匹から得られた総計33匹の産仔中16匹(48.5%)がGFP+陽性であった。さらに、この7匹に過排卵を行って得られた49個の未受精卵中26個(53.1%)がGFP+陽性であった。この26個に体外受精を行い、2cellとなった10個を妊娠受容雌に移植して6匹のGFP+陽性産仔を得た。(1) Nakao K, et al. Exp Anim 1997; 46: 231-234

聖隷浜松病院 不妊内分泌科 ○西垣 新, 松本美奈子, 渋谷 伸一

[目的]胚盤胞移植は高い妊娠率が期待できる一方で、高い着床率ゆえに多胎の確率も高まる。そのため当科では多胎、特に品胎予防のため、胚盤胞移植においては移植胚数を2個以下に厳守してきた。今回当科での胚盤胞移植における多胎予防との関連性につき検討を加えた。【対象および方法】2001.1月より2002.4月に新鮮胚胚盤胞移植を試みた82例を対象とした。培養5日目に桑実胚、あるいは胚盤胞に達した胚を最大2個移植した。胚盤胞のGrade評価はGardnerの分類に従い、3AA以上を良好胚とし、検討した。症例を年齢別には29歳以下、30~34歳、35~39歳、40歳以上に分け、検討した。【結果】胚移植キャンセル率は全体で7.3%であった(年齢別では、0%, 6.9%, 7.5%, 14.3%)。胚盤胞形成率は全体で32.1%であった(年齢別では54.5%, 30.6%, 30.3%, 25.9%)。着床率は全体で26.5%であった(年齢別では33.3%, 30.6%, 21.5%, 10.0%)。良好胚に限った着床率は全体で42.9%(年齢別では55.6%, 56.5%, 30.8%, 20.0%)。妊娠率は全体で32.9%であった(年齢別では66.7%, 44.4%, 21.6%, 16.7%)。多胎率は全体で32.0%であった(年齢別では50.0%, 25.0%, 37.5%, 0%)。多胎8例中2例に1絨毛膜2羊膜性双胎であった。【結論】胚盤胞2個移植でも32.9%の妊娠率が得られ、胚盤胞移植の有用性が示された。しかし、品胎は認められなかったものの、多胎が32.0%と高率に認められ、2例に1絨毛膜2羊膜性双胎が認められたことより、胚盤胞2個移植は双胎予防としては不十分と思われた。34歳以下で良好胚の場合は、双胎予防には1個移植でもよいと思われた。今後症例を増やし、さらに検討を加えたい。

187

胚盤胞移植の際に患者の背景が妊娠率および双胎発生率に与える影響に関する検討—単一胚盤胞移植を目指して—

生長会府中病院 不妊センター ○小林真一郎, 唐澤 康広, 浜井 晴喜
塩田 恭子, 原田真木子, 半田 雅文
加藤 浩志, 磯島 晋三

【目的】胚盤胞移植の際に、移植した胚盤胞の grade により妊娠率、双胎発生率の差が生ずるが、さらに患者の背景によっても、それらに差が生ずることが予想される。今回、患者の種々の背景が妊娠率および双胎発生率に与える影響について検討した上で、スコアリングを行い、将来の単一胚盤胞移植の適応となる症例の選択の参考とすることを目的とした。【方法および対象】2000年1月から2001年12月までの2年間で、Day5に胚盤胞を2個移植した294周期を対象とした。患者の年齢、採卵回数、ARTの適応、挙児の有無が妊娠率(PR)、双胎発生率(TR)に与える影響についてretrospective検討した。【結果】対象期間内で、胚盤胞を移植した294周期のうち、妊娠成立は148周期(50.3%)であった。うち双胎は30症例で20.3%、二卵性胎児は4症例で2.7%であった。年齢別では30歳未満でPR 62.7%、TR 26.2%となり、採卵回数では1回目がPR 55.8%、TR 26.4%、適応では卵管因子の場合PR 65.3%、TR 34.4%で、免疫因子がPR 62.5%、TR 20.0%となっており、各々他群よりもPR、TRともに高かった。また、挙児を有する患者に対する胚盤胞移植では、PR 58.6%、TR 35.3%となった。以上の結果をもとに、患者の背景をスコアリングした。年齢では、30歳未満は10点、30歳以上33歳未満を5点、33歳以上を0点とし、採卵回数では、1、2回目を10点、3回目以上を0点、適応では卵管因子と免疫因子を5点、それ以外を0点、挙児があれば10点、無ければ0点、移植する胚盤胞のgradeでは、3AA以上が2個以上あれば10点、それ以外は0点とし、45点満点とした。このスコアリングで25点以上あれば、PRが61.3%、TRが43.5%であった。【結論】スコアが25点以上の際には、単一胚盤胞移植を考慮すべきであると考えられた。特に挙児のある患者でgrade 3AA以上の胚盤胞が得られた場合は、積極的に単一胚盤胞移植を行うべきであると考え、それを実践し始めている。

188

移植した胚盤胞の grade と妊娠率、双胎発生率に関する検討—単一胚盤胞移植を目指して—

生長会府中病院 不妊センター ○唐澤 康広, 浜井 晴喜, 塩田 恭子
原田真木子, 半田 雅文, 加藤 浩志
小林真一郎, 磯島 晋三

【目的】我々は、体外受精における多胎妊娠を予防する目的で、胚盤胞移植に取り組んできたが、胚盤胞を2個移植した場合、双胎妊娠の増加傾向、さらには二卵性胎児が生じてきたので、次に単一胚盤胞移植の準備を進めている。まず、胚盤胞移植時の胚盤胞の grade 分類別に、妊娠率等を検討した。その上で、単一胚盤胞移植を試みたので報告する。【方法および対象】移植胚盤胞2個のgradeが共に3AA以上の場合をA群、移植胚盤胞2個のgradeが3AA以上1個と3AA未満1個の場合をB群、移植胚盤胞2個が共に3AA未満の場合をC群、胚盤胞が1個しか得られずその1個のみ、または胚盤胞1個と桑実胚を移植した場合をD群と分類し、各群間の妊娠率等を検討した。この検討には、2000年7月から1年間に、5日間の体外培養を行った256症例、314周期を対象とした。単一胚盤胞移植では、2001年11月から症例を選択し、胚盤胞1個を移植した。【結果】各群の妊娠率は、A群67.5%、B群50.8%、C群36.4%、D群38.5%であった。多胎妊娠率は、A群二卵性胎児1例1.8%、双胎12例21.4%、B群二卵性胎児1例3.1%、双胎4例12.5%、C群双胎1例8.3%、D群双胎3例10.0%であった。A群では、多群に比して有意に高い妊娠率と多胎率であったことから、移植時のgradeが3AA以上の胚盤胞の着床率は良好であると考えられた。症例を選択した上で、grade 3AA以上の胚盤胞を1個のみ移植した症例が現在12症例あるが、その内9症例において妊娠が成立している。【考察】胚盤胞を2個移植することにより、高い妊娠率が得られ、胎児の発生を危惧する必要もなくなったかに思われたが、我々の施設における2個以内の胚盤胞移植においても、今回対象とした妊娠例の1.5%に二卵性胎児が発生した。胚盤胞2個を移植した場合でも胎児発生を防止し得ないことが判明したので、我々は単一胚盤胞移植を実施した。今後さらに検討を加え、単一胚盤胞移植を実施し、多胎妊娠の減少を実現したいと考えている。

189

多胎妊娠防止に形態良好単一胚盤胞移植は有効である

蔵本ウイメンズクリニック ○東島 利紀, 吉岡 尚美, 元石 睦郎
江頭 昭義, 杉岡美智代, 西村千佳子
福田貴美子, 蔵本 武志

【目的】高い妊娠率を維持しつつ多胎妊娠を防止する目的のもと、我々は昨年の不妊学会において単一胚盤胞移植が多胎妊娠の予防に有効であると報告した。今回はさらに症例数を増やし、その有効性と必要な条件を検討したので報告する。【方法】平成10年8月から平成14年2月までに、双胎または品胎を希望せず、患者の同意のもと当院で胚盤胞移植を行った39歳以下の130周期を対象とした。全周期2PNが2個以上、3日目で追加培養可能胚が2個以上あったものを対象とした。これらを移植個数に応じて1個移植群、2個移植群に分け、それぞれ妊娠率、着床率、多胎率、流産率を検討し、さらにそれらを年齢別でも検討した。【結果】1個移植群では妊娠率57%、着床率57%、多胎率0%、流産率29%、2個移植群では妊娠率72%、着床率52%、多胎率46%、流産率9%であり流産率で1個移植群が2個移植群より高い傾向にあった。しかし形態良好胚を含む周期では妊娠率、着床率に両群間に差はなく流産率も1個移植群で7%、2個移植群で11%とほぼ同じであった。一方多胎率は1個移植群で0%であったのに対し、2個移植群で47%と有意に高い結果であった。年齢別の検討では、いずれの群も妊娠率、着床率に変化はなかったが、多胎率、流産率は29歳以下の1個移植群で0%、25%、2個移植群で70%、0%、30～34歳の1個移植群で0%、33%、2個移植群で41%、15%、35～39歳の1個移植群で0%、20%、2個移植群で44%、0%、と1個移植群の流産率が高い傾向にあった。しかし良好形態胚を含む周期では、1個移植群の流産率は29歳以下で0%、30～34歳で0%、35～39歳で20%と34歳までは良好な結果であった。【結論】39歳以下で多胎妊娠を希望しない場合、単一胚盤胞移植は有効であり、特に単一胚盤胞移植を推奨する条件は形態良好な胚盤胞が得られた場合と考えられた。

190

ヒト blastocyst ET の時期と妊娠の関係—ヒト体外受精卵における検討—

鹿児島大学 医学部 産婦人科 ○中江 光博, 桑波田理樹, 山崎 英樹
宇都 博文, 堂地 勉, 永田 行博

【目的】近年、培養液の改良により、ヒト胚でも胚盤胞培養が可能になり、臨床応用されてきている。また、implantation windowと言われる子宮側の胚受容時期が存在すると報告されているが、ヒトに関する報告は少ない。今回、胚盤胞移植の時期と妊娠との関係につき検討し若干の知見を得たので報告する。【方法】過去1年間に体外受精胚移植を行った10例20周期を対象とした。体外受精方法は当科のプロトコールに従った。患者の同意のもと、体外受精で得られた胚を胚盤胞以降まで培養し、day5, day6, day7で胚盤胞を子宮内に1～3個移植し、その妊娠成績をこの3群間で比較した。を培養した卵発育のどの過程でどの程度の障害が起こっているかを検討し、若干の知見をえたので報告する。【成績】胚盤胞率(day5): day5群; 42.1% (8/19), day6群; 46.1% (6/13), day7群 40.0% (6/15). 妊娠率: day5群; 37.5% (3/8), day6群; 37.5% (3/8), day7群 0% (0/4). 以上から day7以降は妊娠率が低下した。【結論】当科におけるプロトコール下では、day7以降の子宮内膜は、胚を受容できない可能性が示唆された。

191

反復不成功例に対する胚盤胞移植の検討

高木病院 ○河野由佳子, 隈本 巧, 西山和加子
山田 耕平, 野見山真理, 松本 ゆみ
小島加代子

【目的】第18回受精着床学会で、余剰胚の発生状況より Day3 での胚の選択は困難であることを報告した。そのことをふまえて、胚盤胞移植の有用性を Day3 移植との比較により検討した。【方法】2001 年 1 月～2002 年 4 月までに当院で IVF あるいは ICSI を行った新鮮胚移植症例で、過去 2 回以上良好胚を移植したにも関わらず妊娠しない反復不成功例を対象とした。胚盤胞移植を行った (BI-ET 群) 29 周期中移植可能であった 23 周期 (キャンセル率 20.7%) と Day3ET を行った 22 周期 (Day3-ET 群) を比較した。Day3 での良好胚の判定は Veeck の分類に基づき、8 細胞期グレード 1～2 とした。胚盤胞の判定は、Gardner の評価法に基づき、Day5 で胚盤胞 (Score3) のグレード BB 以上、Day6 で脱出途中胚盤胞 (Score5) の BB 以上を良好胚とした。【結果】年齢、ET 回数、受精卵数、ET 良好胚数に有意差はみられなかった。移植胚数は Day3-ET 群が 2.0 ± 0.4 コ、BI-ET 群が 1.8 ± 0.7 コとなり、Day3-ET 群で有意に高くなった。BI-ET 群の BI 発生率は受精卵あたり 48.6% (72/148) であった。Day3-ET 群および BI-ET 群の妊娠率はそれぞれ 27.3% (6/22), 47.8% (11/23), 着床率は 16.3% (7/43), 31.7% (13/41), 多胎率は 16.7% (1/6), 18.2% (2/11), 流産率は 33.3% (2/6), 27.3% (3/11) であり、妊娠率、着床率において BI-ET 群で高い傾向にあった。【結論】反復不成功例に対して胚盤胞移植を行うことにより、少ない移植個数で多胎を増やすことなく良好な妊娠率および着床率が得られた。今後は移植キャンセル症例の対処法について検討したい。

192

ART 反復不成功例における二段階胚移植法の有用性に関する検討

絹谷産婦人科 ○絹谷 正之, 平岡 夏織, 平岡謙一郎
絹谷 一雄

【目的】近年、ART において二段階胚移植法 (以下、2-step ET) が着床環境を改善し、有用との報告がなされている。一方、ART 反復不成功例に対する確立された治療法はない。そこで今回我々は ART 反復不成功例に対して 2-step ET を施行し、その有用性について検討した。

【対象】当院にて 2000 年 10 月～2002 年 4 月の間、受精卵が 4 個以上で、過去に 3 回以上胚移植を施行するも妊娠に至らなかった ART 治療の内、同意の得られた 24 症例 31 周期を対象とした。このうち通常の移植のみで 2-step ET を施行しなかった症例 (19 症例 26 周期) を conventional-ET 群、2-step ET を施行した症例 (5 症例 5 周期) を 2-step ET 群とした。conventional-ET 群と 2-step ET 群の患者平均年齢は 34.0 ± 3.6 歳 v. s. 33.6 ± 3.9 歳、過去の平均移植回数は 4.4 ± 1.9 回 v. s. 6.4 ± 2.7 回、平均受精卵数は 7.5 ± 3.5 個 v. s. 7.4 ± 1.7 個、平均移植胚数は 3.9 ± 1.5 個 v. s. 3.2 ± 0.8 個、平均移植時内膜厚は 11.2 ± 2.6 mm v. s. 12.0 ± 1.7 mm であった。

【方法】conventional-ET では day2 に 1 回だけ胚移植を行い、2-step ET では day2 に Veeck 分類により形態学的に 2 番目と 3 番目に良好と判定した胚 2 個を移植し、その後 day5 に胚盤胞を 1 個または 2 個移植した。胚移植は Edwards-Wallace ET カテーテルを使用し、経腹超音波ガイド下に施行した。培養液は day2 までは HTF+10% SSS, day3 以降は Complete Blastocyst Medium を使用した。妊娠は経腹超音波検査による胎嚢の確認により判定した。

【成績】conventional-ET 群と 2-step ET 群の着床率は 12.7% (13/102) v. s. 50.0% (8/16), 妊娠率は 42.3% (11/26) v. s. 80.0% (4/5) で、conventional-ET 群に比べ 2-step ET 群が有意に高い着床率を認めた ($P < 0.01$)。

【結論】今回の検討により 2-step ET は ART 反復不成功例においても着床率を向上させ、有用な治療法であることが示唆された。今後は症例を重ねその有用性を更に検討して行く事が重要と考えられた。

193 胚盤胞移植は卵管障害例における子宮外妊娠発生率を低下させるか？

蔵本ウイメンズクリニック ○吉岡 尚美, 東島 利紀, 西村千佳子
杉岡美智代, 江頭 昭義, 元石 睦郎
福田貴美子, 蔵本 武志

【目的】子宮外妊娠はARTにおける重要な合併症のひとつであるが、その発生頻度は卵管障害例で高くなることが知られている。一方、胚盤胞移植は子宮腔内で胚がフリーとなる期間が短く、子宮外妊娠の発生を減少させる可能性が考えられる。そこで、卵管障害の有無及び、通常のDay2-3(以下D2-3)移植と胚盤胞移植において子宮外妊娠の発生率に差があるか否かを検討した。【対象】平成10年1月～平成14年2月に当院で患者の同意のもと新鮮胚移植を施行した2418周期(24～50歳：平均年齢 35.9 ± 4.5 歳)を、両側卵管障害を認める群(A群：280周期)、片側卵管障害を認める群(B群：179周期)、卵管障害を認めない群(C群：1959周期)の3群に分け、各々D2-3移植と胚盤胞移植とで子宮外妊娠の発生率を比較検討した。【結果】各群の移植周期当たりの妊娠率は、D2-3移植で、A群35.6%、B群35.0%、C群39.7%、胚盤胞移植ではA群50.9%、B群47.6%、C群53.8%であり、各々3群間で有意差は認めなかった。D2-3移植における妊娠周期当たりの子宮外妊娠の発生率は、A群5.0% (4/80)、B群2.1% (1/48)、C群2.0% (11/650)であり、A群で有意に高かった($p < 0.05$)。胚盤胞移植での子宮外妊娠はC群で1例を認めるのみであり(0.6%：1/172)、今回の検討期間内ではA群(0/28)、B群(0/20)とも子宮外妊娠の発生率は0%であった。【結論】両側卵管障害を認める群では、D2-3移植における子宮外妊娠の発生率が有意に高かったが、胚盤胞移植では卵管障害の有無によらず、子宮外妊娠の発生率は低かった。移植胚をフリーにする期間が短く、また子宮の蠕動様運動が少ない時期に胚を移植する胚盤胞移植は、子宮外妊娠の発生率を低下させる可能性が示唆され、特に両側卵管障害を認める症例に対して有用であると思われる。

194 IVF-ETにおける二段階胚移植後の子宮内外三胎同時妊娠 (子宮内、左卵管、右卵巣)の一例

大阪医科大学 医学部 産婦人科 ○森 久仁子, 山下 能毅, 細谷 俊充
折野 一郎, 植木 健, 後山 尚久
植木 實
市川婦人科クリニック 市川 文雄

子宮内外同時妊娠の自然発生率は0.003%と希な疾患であるが、IVF-ETにおける子宮内外同時妊娠の発生率は0.75～2.9%と報告されている。今回我々はIVF-ETにおける二段階胚移植後に子宮内、左卵管、右卵巣の三胎同時妊娠の一例を経験したので報告する。症例は38歳の原因不明長期不妊で前医で平成13年10月18日に体外受精を目的に採卵、Day2に4cell2個を移植、ついでDay5にblastocyst1個を移植する二段階移植法をおこなった。Day17に尿妊娠反応陽性、Day21に子宮内GSを確認し妊娠5週と診断した。尿妊娠反応陽性以降少量の性器出血が持続し、腹痛も出現したため11月13日前医を受診したところ、経腔超音波検査で子宮内GSと大量の腹腔内出血を疑う所見を認め、子宮内外同時妊娠疑いで当科へ搬送入院、同日開腹手術となった。開腹時、腹腔内出血と左卵管腫大、右卵巣に付着する血塊を認め、子宮内妊娠を温存したまま左卵管切除術と右卵巣部分切除術を施行した。病理組織検査では左卵管および右卵巣に絨毛組織を認めた為、左卵管および右卵巣妊娠を伴った子宮内外同時妊娠と診断した。手術以降、子宮内胎児の発育は順調であり、現在当科外来通院中である。

195

脾臓・卵管同時妊娠

順天堂大学 医学部 産婦人科 ○北出 真理, 武内 裕之, 木下 勝之

【緒言】ART 後の子宮外妊娠の発症率が自然に成立したものより多いことは知られているが、ダグラス窩やS状結腸、脾臓などに着床する腹腔妊娠は極めて稀である。今回、ART 後に卵管脾臓同時妊娠を発症した一例を経験したので報告する。【経過】症例は37歳、0経妊0経産で、原発性不妊症のため近医で不妊治療中であった。short protocolで排卵誘発を行い、採卵後3日目に8分割卵を4個胚移植した。その後妊娠が成立したが、妊娠6週2日の時点で子宮内に胎嚢が確認できず、前医で子宮内容除去術を施行したが内容物は脱落膜のみであった。術後血中hCG値の明らかな低下を認めず、子宮外妊娠を疑い妊娠6週5日に当科紹介受診となった。同日腹腔鏡を施行し、多数の黄体形成による両側卵巣の腫大と右卵管膨大部の腫大を認め、右卵管切除術を施行した。病理組織検査では摘出卵管内に絨毛が確認されたが術後の血中hCG値に変化はなく、術後6日目に急激な下腹痛と左季肋部痛、腹腔内出血を認め、再度緊急腹腔鏡下手術となった。腫大した右卵巣は血腫様となり、破裂した部分より持続的な出血を認めた。右卵巣摘出術を施行したが、摘出卵巣には絨毛を認めなかった。血中hCG値は妊娠8週の時点で43,579mIU/mlまで上昇し、上腹部の腹腔妊娠の可能性も考慮し、上腹部MRI、CT、USを行った。全ての画像診断で脾臓内の胎嚢が確認できた。妊娠8週3日、脾臓妊娠の診断で脾臓摘出術を行った。術後血中hCG値は速やかに低下し、経過良好で術後13日目に退院した。【結語】複数の胚を移植するARTでは、内外同時妊娠など異所性着床のriskが高い。子宮外妊娠発生の要因として、胚移植時のmedium量や注入速度が関与すると考えられた。また、着床部位の同定が困難である場合は、腹腔妊娠も念頭において診断する必要があると思われた。

196

当科ART症例におけるsplit cycleの検討

埼玉医科大学総合医療センター ○末永 昭彦, 林 直樹, 斉藤 正博

小笹 尚子, 清水 香子, 田谷 順子

馬場 一憲, 竹田 省

埼玉医科大学病院 石原 理

【目的】ART 症例において精液所見による受精成立の予測が困難な場合、split cycleが試みられる。また、既往ARTの結果によりconventional IVF (conv), ICSIを選択すべきかを苦慮する場合がある。今回、当科におけるsplit cycle症例について症例の選択と成績について検討したので報告する。【対象症例】2001年～2002年2月当科におけるART 410症例のうちsplit cycleとした21症例を対象とした。ART回数は1回目7症例、2回目9症例、3回目5症例であった。対象症例に対し不妊因子、既往ART所見とsplit cycleでのconv, ICSIの受精率、胚分割率、移植胚選択率の成績についてARTの回数別に項目を選択して検討した。【結果】split cycleの男性因子は、乏精子無力症 14例、精索静脈瘤術後5例、睾丸腫瘍手術、放射線治療後1例、抗精子抗体1例、原因不明2例であった。前回ART内容はsplit 2回目ではconv 3例、ICSI 4例、split 2例、split 3回目では、conv 4例、split 1例であった。split 1回目の(conv, ICSI)において受精率、分割率、移植胚選択率は、それぞれ(10.7%, 64.0%), (15.8%, 57.8%), (18.8%, 81.8%), split 2回目では前回conv例では(25.0%, 78.5%), (0%, 68.0%), (0%, 100%), 前回ICSI例では(13.0%, 49.0%), (0%, 68.0%), (0%, 100%), 前回split例(37.5%, 79.6%), (0%, 86.0%), (0%, 100.0%)でありsplit 3回目前回conv例では(31.0%, 66.3%), (0%, 73.3%), (0%, 100%), 前回split例(100%, 42.9%), (50%, 42.9%), (0%, 0%)であった。【結論】当科におけるsplit 1, 2, 3回目症例いずれの場合においても、convでの受精・分割率が低い結果となった。対象となった乏精子無力症例あるいは既往ARTでの不成功例では、convでの受精・分割良好胚獲得が困難であり、split対象症例の選択を拡大、修正し、更に精液所見、ハムスターテスト、卵の質に関する追加検討が必要と思われた。

197

高年齢女性に対する不妊治療の検討

東京慈恵会医科大学 産婦人科 ○廣島 牧子, 遠藤 尚江, 舞床 和洋
秋山 芳晃, 田中 忠夫
富士市立中央病院 産婦人科 江崎 敬

【目的】近年, 女性を取り巻く社会的環境の変化に伴い, 40 歳を過ぎた女性が不妊治療を開始する事は稀ではない。しかしながら加齢と共に妊娠率が低下することにより, このような女性の治療法の選択に苦慮することも多い。今回, 難治性である 40 歳以上の不妊患者の治療成績を比較することにより, 高年齢女性の治療成績に影響を与える因子について検討した。【対象と方法】1999 年 1 月より 2001 年 12 月の 3 年間に, 当院不妊症外来に登録し, AIH (91 周期) または IVF-ET (47 周期) を施行した 40 歳以上 (40~46 歳) の原因不明不妊患者 (27 症例) を対象とした。後方視的に実質不妊期間, Basal hormone 値, 排卵期 hormone 値, 黄体期 hormone 値, 卵巣刺激法, 発育卵胞数, 治療施行周期数, 妊娠率を比較し, IVF-ET 周期については採卵率, 受精率, 分割率も比較検討した。【成績】AIH における妊娠は 1 例 (対症例 5.3%, 対周期 0.98%) であったのに対し, IVF-ET においては臨床的妊娠 5 例 (症例あたり 20.8%, 採卵あたり 6.7%) と有意に高い妊娠率であった ($p=0.03$)。IVF-ET 周期において, 妊娠周期は非妊娠周期に比し, 有意に実質不妊期間 ($p=0.035$) は短く, Basal FSH ($p=0.032$), Basal E2 ($p=0.0025$) は低く, 黄体期 P4 ($p<0.001$) は高値であった。また妊娠は全て治療開始から 2 周期以内に成立した。【結論】原因不明の高年齢女性に対する不妊治療においては AIH よりも IVF-ET の施行が有効であることが示唆された。そして, IVF-ET 治療周期には良好胚を十分に得る事だけではなく, 着床環境を整える事も妊娠率の向上につながると考えられた。

198

当院における AIH に関するエビデンス

順天堂大学 ○菊地 盤, 熊切 順, 会田 拓也
島貫 洋人, 桜井 明弘, 北出 真理
武内 裕之, 木下 勝之

【目的】AIH は不妊治療において最初に行われる簡便で比較的多く行われている治療法であるが, その有効性や限界についての見解はまちまちである。そこで今回, 当教室での過去のデータをまとめ, 1. 患者年齢と妊娠率 (PR), 2. 注入運動精子数と PR, 3. 累積 PR, 4. 受精可能期間, の以上 4 つについてのエビデンスを得るため AIH のデータを retrospective に解析した。【方法】1, 2, 3 については 1993 年 1 月から 1999 年 5 月までに当院で施行した AIH 545 症例 2314 周期を対象に患者年齢, 注入運動精子数と PR の相関, その累積 PR ついて検討した。4 については 2000 年一年間に行った 143 例 399 周期を対象に LH surge を確認して行う通常の AIH と, その 24 時間遅く排卵を確認して行う delayed AIH とを比較して検討した。【成績】患者年齢については年齢別の検討で, 39 歳までは対周期あたり PR は概ね 6% で変化しないが, 40 歳を超えると急激に低下する傾向が見られた。注入運動精子数に関しては精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上であれば妊娠率は 6% を超えほぼ一定であり, また累積 PR に関する検討では最大 14 周期目での妊娠例があったが, 4 周期で AIH で妊娠したものの 80%, 6 周期で 90% を超え, その後はほぼプラトーとなった。Delayed AIH の検討では PR は対周期 7.8% と通常の AIH の 5.5% に比し有意差はないものの, 高い傾向が見られた。【結論】以下に述べるエビデンスが得られた。1. 女性の年齢が 40 歳を過ぎると PR は急激に低下する。2. 注入運動精子数は $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上であれば PR に差がない。3. AIH は 6 回をめぐに他の不妊治療を考慮すべきである。4. 排卵確認後の delayed AIH は有用で排卵後の受精可能期間は長い。

199

精管採取精子—顕微授精 (ICSI) の治療成績

原三信病院泌尿器科 ○小松 潔, 山口 秋人
 原三信病院産婦人科 永田 治
 蔵本ウイメンズクリニック 蔵本 武志
 中央レディースクリニック 結城 祐之

【目的】ICSIを前提とした精子採取法として TESE, MESA が一般的な手技として用いられている。しかし精管よりの精子採取術に関しては、あまり知られていない。今回、当院で行っている精管よりの精子採取術とその成績につき報告する。【対象】2000年1月～2001年12月2年間に11例の精管よりの精子採取術を施行した。年齢は 35.4 ± 3.8 才(妻 32.5 ± 3.5 才)で射精障害が6例(脊損3例, 糖尿病3例), 閉塞性無精子症が5例(射精管閉塞3例, 鼠径ヘルニア術後1例, ワゼクトミー後1例)であった。【術式】術式は、ワゼクトミーとまったく同じアプローチである。陰嚢を1cm切開し精管を十分に剥離し、24G留置針を精巣側に向かって挿入する。10mlのシリンジに生理的食塩水を5ml入れ、留置針と連結しこまやかにポンピングする。食塩水が白濁したらスライドグラスにて精子の確認を行う。その後、精管より採取した精子を3～4mlの培養液内に入れる。この操作は数回繰り返えされ、採取された精子は凍結処理にて4～8本に分け保存される。【結果】11例中10例に十分な運動精子を採取できた。採取不能の1例は、精路形成不全を合併した精嚢腺嚢胞で、TESEにて精子を採取できた。10例中9例にICSIが施行され6例が妊娠し妊娠率67%であった。【考察】精管よりの精子採取術は、射精障害、射精管閉塞、精管閉塞の一部が適応となる。TESE, MESAに比べ低侵襲で、血液成分の混入が少なく、採取精子の処理が容易である。妊娠率に関しても良好な成績であった。

200

 男性不妊症患者に対する、精巣内精子採取
 —卵細胞質内精子注入法 (TESE-ICSI) の治療成績

千葉大学 医学部 泌尿器科 ○今本 敬, 鈴木 啓悦, 市川 智彦
 伊藤 晴夫
 川鉄千葉病院 泌尿器科 川名 庸子, 始関 吉生
 川鉄千葉病院 産婦人科 赤間 晴雄, 内藤 正文

精巣内精子採取—卵細胞質内精子注入法 (TESE-ICSI) は、閉塞性および非閉塞性無精子症による男性不妊症患者において、有効な治療法である。今回われわれは、形態学的、生理学的、内分泌学的所見と TESE-ICSI の治療成績との関係について検討した。男性不妊症患者 27 例に TESE を施行し、うち 25 例で精巣内精子を採取できた。精巣内精子を採取不可能であった 2 例では、血清 FSH レベルが採取可能であった群に比べ有意に高かった (28.0 ± 1.4 IU/l vs. 9.2 ± 10.3 IU/l, $P=0.045$)。しかし、血清 FSH が最高値 (42.5 IU/l) であった症例においても ICSI に必要な十分量の精子を採取できた。TESE に先立って施行した精巣生検標本における Johnsen score について検討した。精巣内精子を採取できた群は、採取不可能であった群より Johnsen score が有意に高かった (7.2 ± 2.1 vs. 2.0 ± 0.3 , $P=0.028$)。が、Johnsen score が 2.1 と低値を示した例においても精巣内精子を採取でき、また同症例では ICSI によって妊娠が成立した。血清 FSH レベルや精巣の組織学的所見は、TESE の成否を強く示唆し、治療法選択の際の有用な情報となりうるが、個々の症例において ICSI に供するのに十分な精子が得られるか否かは、現在のところ試験的 TESE によらざるを得ないと考えられた。

201 顕微授精凍結保存胚移植後反復時差妊娠し三児を得た類宦官症性不妊の一例

岡本 ウーマンズ クリニック ○岡本 純英, 浜口 志穂, 田中 啓子
太田 朋美
長崎大学 医学部 泌尿器科学教室 江口 二郎, 金武 洋

特発性類宦官症の男性に HCG-HMG 療法を行い造精機能が発現した。結婚後不妊治療を開始し ICSI と凍結胚移植により反復して時差妊娠が成立し、男児および双胎女児の挙児を得たので報告する。症例男性は 1966 年生まれ、1994 年 28 歳時、外陰部發育不全で泌尿器科を受診、身長 178 cm、体重 63 kg、右精巣容量 2 ml、左は鼠径部に精巣様腫瘍を触知。陰茎は矮小で、前立腺は触知せず、恥毛は Turner 2 度、嗅覚異常は無く精液採取不能。内分泌機能検査では FSH 2.3IU/L、LH 0.5IU/L 未滿、testosterone 12ng/dl、LH-RHtest 低反応。染色体は 46, XY で CT では下垂体に異常はなかった。94 年 9 月より HCG1,000 単位、HMG75 単位、週 2 回の筋肉内投与を開始した。95 年 1 月左精巣固定術時の生検では未熟な精細管像を示した。その後、投与を倍増し、外陰は徐々に發育し、性的欲求を認め勃起能良好となった。95 年 4 月初射精をみた。96 年 5 月結婚し 10 月に精子 75 万/0.5 ml を認め挙児を希望、妻と婦人科不妊外来を受診した。妻の諸検査は正常範囲内、夫精液量は 1.5 ml、精子数 850 万/ml、運動率 29.4% を示すも、swim-up が不良な為 ICSI に踏み切った。97 年 7 月初回の体外受精は GnRH-HMG-HCG 法にて 12 個を採卵、ICSI により 7 個が受精分割し 3 個を胚移植したが着床しなかった。凍結保存胚も着床しなかった。98 年 2 回目の体外受精は 15 個採卵し 14 個受精 13 個が分割した。分割卵 2 個を胚移植し 10 個を凍結保存した。その凍結保存融解胚移植で単胎妊娠が成立したが、妊娠 9 週 3 日で子宮内胎児死亡に終わった。99 年 2 月、通算 3 回目の体外受精は 18 個採卵し 14 個が受精し 13 個が分割した。3 個を胚移植したが着床しなかった。しかし 7 個の凍結保存胚に於いて反復して時差妊娠が成立した。すなわち、99 年 5 月 3 個の融解胚移植で単胎妊娠が成立し、2000 年 2 月 3,152 g の男児を得た。母乳哺育後、2001 年 7 月に融解胚 3 個を移植した。9 月双胎児心拍を確認。2002 年 4 月 37 週 4 日 2,780 g および 2,686 g の女児を得た。

202 体外受精を施行したクラインフェルター症候群の 2 例

富山医科薬科大学 医学部 泌尿器科 ○明石 拓也, 太田昌一郎, 古谷 雄三
布施 秀樹
富山県立中央病院産婦人科 小嶋 康夫
永遠幸レディスクリニック 道倉 康仁, 山崎 裕行
富山県衛生研究所 林 美貴子, 本田 幸子

症例 1: 24 歳。3 年半の不妊を主訴に近医受診したところ無精子症を指摘され来院。血中テストステロン低値 (1.0 ng/ml)、FSH 高値 (32.3mIU/ml)、両側精巣容積小 (右 8 ml、左 6 ml) を認めた。染色体検査で 47, XXY を示し、クラインフェルター症候群と診断した。精液検査にて (1×10^4 /ml) の精子の存在を認めた。3 ヶ月後近医紹介し TESE-ICSI 施行され、受精するも胚移植成功せず妊娠には至っていない。症例 2: 35 歳。5 年の不妊を主訴に来院。血中テストステロン低値 (2.0ng/ml)、FSH は高値 (21.2mIU/ml) であった。両側精巣は小さく (両側とも 5 ml)、染色体検査で 47, XXY/46, XY=97 細胞/3 細胞であり、クラインフェルター症候群と診断した。精液検査にて精子の存在を確認され (4×10^5 /ml)、FISH 法により精子の染色体検査を施行したところ性染色体の数の異常は認めなかった。近医紹介し、射出精子による ICSI にて受精および妊娠をみた。現在妊娠継続中である。近年、クラインフェルター症候群の患者に射出精子や精巣内精子を用いて ICSI を行い正常児の妊娠、出産に至った症例が散見されるようになってきた。しかし本症候群患者の精巣内に存在する精子の性染色体数の異常については未だ確かな知見が無く課題と言える。今後、性染色体異常児発生リスクについてのインフォームドコンセントなど適切な対応が必要と考えられる。

203

Short tail を呈する奇形精子症での出産例

医療法人 越田クリニック ○上田裕美子, 神谷 和美, 望月真佐子
今野 彰, 片山 弥佳, 矢原圭以子
越田 光伸
神戸大学医学部泌尿器科 岡田 弘, 守殿 貞夫

奇形精子症のひとつとして、ほとんどの精子が非常に短い尾部を呈する Short tail が見られる。これらの精子では、頭部、尾部にさまざまな形態異常が認められるものの頭部は正常である (Ohmori et al., 1993) と報告されているが、他の奇形精子症と同様に、その原因や精子の受精、胚発生に関する能力については不明である。今回、ホルモン療法と細胞質内精子注入法 (ICSI) を併用する事によって、妊娠出産に至った一例を報告する。治療経過: 対象となったのは、2 年間の不妊期間を経た夫 38 歳、妻 35 歳の夫婦で、初めての精液検査の結果、容量 2 ml, 精子濃度 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$, 運動精子 0%, すべての精子の尾部は、全く認められないか極端に短く、Short tail を主とする奇形精子症と診断された。以降、すべての治療は患者ご夫妻同意のもと行った。精巣生検をしたところ、運動性は示さないが比較的尾部が長い精子を確認できたので、いったん凍結保存して ICSI に供した。解凍後にカフェインを添加しても運動精子を確認できず、比較的長い尾部を有する精子を ICSI に用いたが、受精率は低く (2/10), 移植しても妊娠には至らなかった。精液性状の改善を期待し、夫にクロミッドを 6 ヶ月間投与して精液検査をおこなったところ、容量 4 ml, 精子濃度 $3 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$ と良好な値を示した。さらに、非常に弱いながらも運動性を示す精子を確認できたので、検鏡後ただちに凍結保存し、ICSI に供した。解凍後は運動性を示さなかったが、カフェインを添加することによって運動性を有する比較的長い尾部をもつ精子を卵細胞質内に注入できた。結果、採取された 3 個の成熟卵のうち 2 個が受精・移植でき、健康な女兒の出産に至った。ホルモン療法によって、奇形精子症の精液性状を改善する事ができた。しかしながら、劇的な改善とはいえず、単独の治療での妊娠は難しいと思われる。だが、ICSI などの ART と組み合わせることによって成果をあげることが十分期待できる。

204

Interleukin-13 による培養子宮内膜間質細胞からの cytokine 産生調節

大分医科大学 産科婦人科 ○奈須 家栄, 嶺 真一郎, 河野 康志
宮川 勇生

[目的] 子宮内膜間質細胞は種々の cytokine を産生することが知られている。これらの cytokine は着床、妊娠の維持に重要な役割を果たしている。また、妊娠の維持には T helper (Th) 1/Th2 bias が重要である。我々は、妊娠時に局所で産生される Th2 cytokine として interleukin (IL)-13 に着目し、培養子宮内膜間質細胞における gp130 cytokine [IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor (LIF)], CXC chemokine [IL-8, growth-regulated oncogene (GRO) α , epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78)] および CC chemokine [monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES), eotaxin] 産生に対する作用について検討した。[方法] 子宮筋腫の手術時に、患者の同意を得て採取した増殖期後期の子宮内膜を用いて、collagenase 処理により子宮内膜間質細胞を分離、培養した。6-well plate 上で培養した子宮内膜間質細胞に IL-13 (0.1~100 ng/ml) を添加し、24 時間後に上清を回収した。上清中の IL-6, IL-11, LIF, IL-8, GRO α , ENA-78, MCP-1, RANTES および eotaxin 濃度を ELISA 法を用いて測定した。[成績] 子宮内膜間質細胞からの IL-6, IL-8, MCP-1 および eotaxin の産生は IL-13 の濃度依存性に増加したが、IL-11 および LIF の産生は IL-13 の濃度依存性に減少した。また、IL-13 は子宮内膜間質細胞からの GRO α , ENA-78 および RANTES の産生に影響しなかった。[結論] 子宮内膜における IL-13 の作用は複雑であり、Th1/Th2 cytokine の仮説のみでは説明できない点も多い。今後の局所における cytokine network の詳細な検討により、Th1/Th2 cytokine の着床、妊娠の維持における役割が明らかになると考えられる。

205 ヒト子宮内膜間質細胞の分化生存増殖における IL-6 family cytokines の意義

和歌山県立医科大学 医学部 産科婦人科学 ○宇都宮智子, 田中 哲二, 白 涛
梅咲 直彦

【目的】ノックアウトマウスの解析から LIF と IL-11 が受精卵着床に, IL-6 は胎芽初期発生に必須のサイトカインであることが証明されている. Oncostatin M は LIF と受容体を共用しており, 脱落膜絨毛組織から産生されることが証明されている. これらのサイトカインは全て gp130 subunit を有する IL-6 受容体 family に対応するリガンドであり, IL-6 family cytokines が受精卵着床現象に重要な役割を演じている可能性が考えられる. そこで, 正常ヒト子宮内膜間質細胞の生存性, 脱落膜化におよぼす LIF, IL-11, Oncostatin M, IL-6 の効果を比較検討した. 【方法】卵巣癌で子宮を全摘出した患者よりインフォームドコンセントを得て, 正常ヒト子宮内膜間質細胞を分離培養した. 細胞生存性について, サイトカインの単独刺激効果, サイトカインと強力な脱落膜化誘導物質である 8-Br-cAMP (同時に活性化細胞死をも誘発する) との共刺激効果を XTT 法により検討した. 脱落膜化能は PRL 産生能で評価した. 【成績】LIF, IL-11, Oncostatin M は正常ヒト子宮内膜間質細胞の生存性を促進した. Oncostatin M は脱落膜化を阻害したが, LIF には阻害活性を認めなかった. IL-6 には正常ヒト子宮内膜間質細胞に対する有意の効果を示さなかった. 【結論】IL-6 family cytokines は正常ヒト子宮内膜間質細胞の生存性や細胞分化を制御することにより, 受精卵着床を制御している.

206 ヒト子宮内膜における macrophage inflammatory protein (MIP)-1 β の発現

京都府立医科大学 産婦人科学教室 ○中山 毅, 北宅弘太郎, 本庄 英雄

【目的】ヒト子宮内膜間質 (特に腺や血管の周囲) にはナチュラルキラー (NK) 細胞が集積する. 子宮内膜 NK 細胞の大部分は CD16 陰性 CD56 陽性 NK 細胞であり, その数は増殖期には少なく, 分泌期や妊娠初期脱落膜に多いことから, 子宮内膜がこの NK 細胞を末梢血から選択的に取り込んでいることが推測される. 今回我々は末梢血 CD16 陰性 CD56 陽性 NK 細胞に対して, 強力な遊走作用を持つことが知られるケモカイン・MIP-1 β の子宮内膜における発現, 局在およびその月経周期による変動を調べ, これらの NK 細胞の選択的取り込みへの関与について検討した.

【方法】同意を得た子宮筋腫または子宮頸部上皮内癌患者より子宮摘出時に内膜を採取した. 月経周期各期の子宮内膜における MIP-1 β 遺伝子転写産物の発現を, 半定量的 RT-PCR 法, 蛋白含有量を ELISA 法を用いて調べた. 蛋白の局在は免疫組織化学法により調べた. また単位面積あたりの CD56 陽性細胞数をカウントし, MIP-1 β 蛋白含有量との相関を観た.

【結果】MIP-1 β 遺伝子転写産物および蛋白はすべての内膜検体に発現していた. これらの発現は増殖期, 分泌期初期に比較して分泌期中・後期に有意に強かった. MIP-1 β 蛋白は月経周期を通して表面上皮細胞, 腺上皮細胞に局在していた. さらに分泌期には血管周囲間質細胞にも強い局在を認め, 特に分泌期中・後期には他の間質部分にも強い局在を認めた. また子宮内膜 CD56 陽性細胞数と MIP-1 β 蛋白含有量の間には強い正の相関を認めた.

【考察】子宮内膜における MIP-1 β の発現, 局在およびその月経周期による変動は, 子宮内膜 NK 細胞の数や局在に一致しており, このケモカインが子宮内膜において末梢血 CD16 陰性 CD56 陽性 NK 細胞を選択的に取り込んでいる可能性が示唆された.

207

Advanced glycation end products (AGEs) の
ヒト初期絨毛細胞培養系への作用

住友別子病院 産婦人科 ○小西 秀樹, 工藤 尚文
岡山大学 医学部 産科婦人科 中塚 幹也, Chekir Chebib
鎌田 泰彦, 野口 聡一
岡山赤十字病院 産婦人科 羽原 俊宏

Advanced glycation end products (AGEs) は糖尿病, 自己免疫疾患, 喫煙などで産生・蓄積され, 臓器障害の原因となることが知られている。AGEs は Receptor for AGE (RAGE) に結合することで種々の酸化ストレスを発生し細胞傷害を起こす。しかし, その妊娠への影響は知られていない。そこで AGEs による胎盤への影響を明らかにするため, 妊娠初期絨毛細胞に対する AGEs の影響を検討した。胎盤絨毛は同意を得て使用した。Western Blotting により胎盤絨毛に RAGE の発現が確認された。免疫組織染色により, 絨毛細胞に RAGE の局在が見られた。正常ヒト妊娠初期絨毛から分離, 培養した絨毛細胞に, AGE 修飾 Bovine serum albumin (AGE-BSA) を添加すると, 用量依存性に Apoptosis が見られた (12 mg/ml で約 30%)。また, 炎症性 chemokine で CCR-5 の ligand である Macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α), MIP-1 β 分泌は用量依存的に亢進した。しかし, Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) の分泌はわずかに亢進したのみであった。また, AGE-BSA により絨毛細胞からの hCG 分泌は有意に抑制された。BSA-AGE による MIP-1 α , MIP-1 β の上昇は NO 産生酵素阻害剤である Aminoguanidine や serine protease 阻害剤である Nafamostat mesilate により抑制された。また, これらの薬剤は, BSA-AGE による Apoptosis の誘発, hCG 分泌低下を抑制した。AGEs は絨毛細胞の機能に影響を与えるとともに, Th1 優位に作用すると考えられる Chemokines の産生亢進により, 子宮内環境にも影響を与えると考えられる。このため, 糖尿病や自己免疫疾患などで血中や組織中に AGEs の蓄積がおこれば, 妊娠初期絨毛に種々の影響を与え妊娠維持の破綻に関与する可能性がある。

208

マウス実験モデルから考察した子宮内膜 PAS 陽性 NK 様細胞と
 α -galactosylceramide 反応性 NKT 様細胞の妊娠維持における役割

和歌山県立医科大学 医学部 産科婦人科学 ○田中 哲二, 梅咲 直彦

【目的】妊娠子宮着床部に増加する NK 様細胞は妊娠維持機構に関与するという。活性化子宮内膜 NKT 細胞は受精卵着床に拒絶的に作用し流産を引き起こすという仮説も有る。そこで, 妊娠マウスの子宮内膜 NK 様細胞 (GMG 細胞) と活性化子宮内膜 NKT 細胞の妊娠維持に及ぼす影響を検討した。【方法】C57/BL6J マウスを用いて, 妊娠子宮着床部組織面積と血管面積の発達, 子宮内膜 NK 様細胞 (GMG 細胞) 数の推移を組織像から計測した。妊娠子宮内膜 VEGF 産生量を RT-PCR 法および ELISA 法で比較した。VEGF 産生細胞を免疫組織化学および免疫電顕法, 二重染色法で同定した。NKT 細胞特異活性化物質である α -galactomyliceramide (AGC) を腹腔内投与し, 10 週齢 C57 BL/6J マウス子宮内膜 CD4 陽性細胞の変動を検討した。交配 3 日後と 12 日後に AGC を腹腔内投与し, それぞれ 4 日後に子宮内膜および肝臓における CD4 陽性細胞数の変化を計測した。【成績】着床組織面積, 着床組織内血管面積, 着床組織内 GMG 細胞数は妊娠中期をピークとする同調した推移を示した。同時に着床組織での VEGF 高産生を認めた。主要な VEGF 産生細胞は PAS 陽性細胞/GMG 細胞に一致した。AGC 非投与マウスの子宮内膜 CD4 陽性細胞数は卵巣周期による変動は認めず, AGC 投与 3~4 日後にピークとする著しい増加を示した。交配 3 日後と 12 日後の腹腔内 AGC 投与群は, 非投与群に比べて肝臓内 CD4 陽性細胞と子宮内脱膜組織 CD4 陽性細胞が著増していた。しかし, AGC 投与と子宮内胎児数および胎児体重には有意の差を認めなかった。【結論】マウス着床部 GMG 細胞は VEGF を高分泌し, 着床部血管新生の促進を介して着床組織の発達を調節している。したがって GMG 細胞の発達機能障害は着床組織の発育不全から流産に至る可能性を示唆する。AGC の腹腔内投与は子宮内膜 CD4 陽性細胞数を動員するが, AGC 反応性子宮内膜細胞は妊娠の維持には関与していない。

209

性ステロイドの子宮内膜 CD16 陰性 CD56 強陽性
ナチュラルキラー細胞への直接作用

京都府立医科大学 産婦人科 ○北宅弘太郎, 中山 毅, 本庄 英雄

【目的】ヒト子宮内膜には顆粒を有する大型のリンパ球・CD16 陰性 CD56 強陽性 NK 細胞（子宮 NK 細胞）が存在する。その数は増殖期には少ないが、分泌期および妊娠初期に多く観察され、内膜において増殖していると推測される。また子宮 NK 細胞の細胞傷害活性は、末梢血 NK 細胞に比べて弱い。このような知見から、これらの NK 細胞への性ステロイドの関与が推測されるが、その作用が直接的なものかどうかは現在まで明らかにされていない。【方法】同意の得られた患者より子宮内膜を採取し、細切、比重遠心法およびセルソーターを用いて子宮 NK 細胞分画を 98% 以上の純度で抽出し、96 穴マイクロプレート各ウェルに 10 万個の NK 細胞を撒いた。17 β -estradiol あるいは progesterone を 1mM-10nM で、また強い NK 細胞増殖・活性化作用をもつ IL-15 (10ng/ml) をコントロールとして添加し 24~72 時間培養した。子宮 NK 細胞の増殖能をトリチウムチミジン取り込み法で、細胞傷害活性を標的細胞 51-クロム放出試験で、また TNF-alpha および IFN-gamma の分泌を ELISA 法で評価した。【成績】17 β -estradiol および progesterone は各濃度でいずれの試験結果にも影響を与えなかった。【結論】性ステロイドは子宮 NK 細胞に直接作用しないことが in vitro の系により明らかになった。

210

子宮内膜 NK 細胞サブセットと妊娠転帰に関する前向き
コホート研究における患者背景に関するベースラインデータの分析

弘前大学 医学部 産科婦人科 ○藤井 俊策, 福井 淳史, 水沼 英樹

【目的】非妊時子宮内膜 NK 細胞サブセットが、その後に成立した妊娠の転帰に影響するか否かを調べることを目的として行なった前方視的コホート研究において、患者背景に関するベースラインデータを分析した。【対象と方法】不妊を主訴に当科を受診した婦人のうち、無月経または無排卵周期症婦人、および子宮腔内に腫瘍性病変を有する婦人を除いた 354 名の 525 周期から採取した非妊時分泌期子宮内膜を対象とした。分泌期子宮内膜は、Endo-cell endometrial sampler を用いて採取し、その一部を患者の同意を得て研究に供した。これを機械的に分散し、抗 CD16-FITC、抗 CD56-PE および抗 CD45-RPE-cy5 抗体で標識した後、フローサイトメトリーで NK 細胞サブセットを測定した。統計学的分析は ANOVA により行なった。【結果】NK 細胞サブセットは、女性患者の年齢、BMI、子宮内膜採取時の血清ホルモン値、感染症や基礎疾患の有無、あるいは女性側の不妊原因との間に関連性は認められなかった。しかし、%CD16⁺CD56^{dim} NK 細胞は、男性不妊の有無により統計学的有意差が認められた。特に、無力精子症による男性不妊がある婦人 (13.7 $\pm$ 1.0%) では、男性不妊のない婦人 (10.0 $\pm$ 1.1%)、および無力精子症以外の男性不妊がある婦人 (10.8 $\pm$ 0.5%) と比較して有意に高かった (P=0.007)。【結論】分泌期子宮内膜リンパ球は特徴的なサブセットを有し、これが妊娠の成立/維持機構に密接に関わっていると推測されているが、その誘導機構の詳細は明らかにされていない。今回の私たちの検討により、子宮内膜 NK 細胞サブセットの成立機転において、男性因子、すなわち seminal factor が関与している可能性が示された。

211

慢性クラミジア感染症を伴う不妊症女性における骨盤内
動脈血流障害評価：反応性充血による検討

東海大学 医学部 母子生育学系産婦人科学部門 ○和泉俊一郎，貴家 剛，松林 秀彦
鈴木 隆弘，牧野 恒久

【目的】クラミジア・トラコマチス (CT) は骨盤内感染症の起炎菌として，さらに不妊症の原因として加療の対象になる．一方，同じクラミジアであるクラミジア・ニューモニエ (CP) は，呼吸器感染症の病原菌として同定されたが，胸部の動脈アテローム病変部に高率に検出され，動脈硬化や虚血性心疾患の増悪因子であることが明らかになった．この CP と同様の機序で，CT による骨盤内炎症でも，骨盤内動脈の血流が障害されている可能性を我々は報告した．今回は不妊症女性について検討した．【方法】月経周期の順調な女性をボランティアコントロールとし，1 年以上の不妊歴で CT 抗体陽性の不妊症女性 (10 名) を，本人の同意後対象とした．血管硬化度 (弾性) の評価のために，一心拍の血圧変動に対応する血管径拍動を，心電図と同時に記録した．この血管径拍動波形記録装置は，位相追跡型超音波変位計測システム (エコトラッキングシステム) を内臓した超音波断層装置と高周波データ解析 (1 秒間に 3000 回) 用 AD 変換機からなる．横隔膜下の腹部大動脈には 3.5MHz プローベを用い，左右大腿動脈には 7.5MHz プローベを使用した．計測後，上腕動脈血圧を広帯域圧力トランスジューサーを装着した自動血圧計により測定し，血管の応力歪構成法則による局所的血管硬化指数 (β) を算出した．さらに，血流障害の詳細な検討のため，反応性充血による大腿動脈血管径拍動波形の変動を計測した．この試験は，右大腿部を駆血帯で収縮期血圧の圧力で約 3 分間緊迫し，その後急速にカフを解放し，30 秒後の血管径拍動波形計測して施行する．【成績】慢性 CT 感染群では，腹部大動脈の β は有意に増加していた．大腿動脈で β に変化なく，反応性充血試験で有意な拍動率の低下を示した．【結論】骨盤内炎症は，卵管因子から不妊症の原因として考えられていたが，骨盤内動脈血流障害による可能性も示唆された．

212

クラミジア感染既往がある不妊症婦人の夫精液所見の特徴

自治医科大学 産科婦人科学教室 ○山中 誠二，柴原 浩章，平野 由紀
菊池久美子，山中 尋子，鈴木 達也
大野 晶子，高見澤 聡，鈴木 光明

【目的】Chlamydia trachomatis (以下 Ct) 感染により精液所見，中でも精子運動性が障害されるという報告がある一方，Ct 感染による精液所見への明らかな影響はないと相反する論争がある．当科では不妊婦人全員に，初期検査の段階で血中 Ct 抗体測定を施行しているが，今回女性側のクラミジア感染既往と，その夫精液所見との関係につき検討した．【方法】対象は当科不妊外来を受診した 123 組．Ct 抗体は Peptide Chlamydia IgG and IgA (Labsystems Oy) を用い測定した．精液は液化後，精子自動分析装置 (CASA ; computer-aided sperm analysis) と strict criteria を用いて一般精液検査を行い，判定は WHO 基準 (1999) に準じた．なお一部の患者に対し，精子受精機能予知法の一つである acridine orange test (AOT) と，精子結合抗体検出法である direct-immunobead test (D-IBT) を併せて実施した．【結果】Ct 抗体 (IgG または IgA) 陽性不妊婦人は 32 名で，その陽性率は 26.0% であった．Ct 抗体陽性者と陰性者の間で，夫精液所見の有意差検定の結果は，以下の如くであった：精液量 ($P=0.72$)，精子濃度 ($P=0.81$)，精子運動率 ($P=0.24$)，迅速精子運動率 ($P=0.79$)，正常形態率 ($P=0.81$)，AOT ($P=0.61$)，および D-IBT ($P=0.73$)．【考察】以上より，女性側の Ct 感染既往とその夫精液所見との間に，明らかな関連性は見出せなかった．Ct 検出法の検討，あるいは Ct 活動度との関連性などの課題につき，更に詳細な分析が必要である．

213

子宮外妊娠患者におけるクラミジア感染の検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○今村 健仁, 藤下 晃, 北島 道夫
三浦 清徳, カーンカレク・ネワズ
増崎 英明, 石丸 忠之

【目的】子宮外妊娠患者におけるクラミジア感染の状況ならびに Fitz-Hugh-Curtis 症候群（以下、FHC と略す）合併頻度を検討するとともに、クラミジア抗原検査法について比較検討した。【対象】過去 9 年間に当科で治療した 317 例の外妊患者のうち、血清クラミジア抗体価を測定した 249 例および抗原検査を施行できた 194 例を対象とした。抗原検査はおもにクリアビュープラン法を行ったが、2000 年 7 月以降には PCR 法を同時に施行し、両検査法を比較した。【結果】249 例中、IgA が疑陽性、陽性および強陽性となったのは 86 例 (35%)、IgG が疑陽性、陽性および強陽性となったのは 130 例 (52%) であった。また IgA ないし IgG の両者あるはいずれか 1 つが陽性となったのは 55% (137/249 例) であったが、卵管部位別および結婚の有無では差を認めなかった。また、手術時に卵管癒着を認めた例では、クラミジア抗体価の頻度は有意に高かった。なお、クリアビュープラン法での抗原検査では陽性 2 例、疑陽性 1 例のみで、陽性率は 1.57% (3/191) であり、この 3 例は IgA ないし IgG 抗体価の異常がみられた。FHC 症候群は 21 例 (6.6%) にみられ、この多くはクラミジア抗体価も陽性であった。抗原検査については、クリアビュープラン法で陽性の 2 例は PCR 法でも陽性であったが、クリアビュープラン法で陰性であった 48 例中、9 例が PCR 法で陽性となり、sensitivity は 18% と低かった。【結論】子宮外妊娠患者のクラミジア感染のスクリーニングとして、血清抗体価をルーチン検査として行い、抗体陽性例、卵管癒着および FHC 症候群などを合併した例に対して抗原検査を行うことが望ましく、また抗原検査法としては PCR による検査法を用いた方がよい。

214

大量腹水、付属器腫瘍と腫瘍マーカー上昇を
伴ったクラミジア感染不妊症の一例

自治医科大学産婦人科 ○鈴木 達也, 柴原 浩章, 女川 珠穂
種市 明代, 平野 由紀, 大野 晶子
藤原 寛行, 高見澤 聡, 鈴木 光明

クラミジア感染症は近年増加傾向にある。多くの場合無症候性の感染であり、後遺症として卵管機能障害を発症し卵管性不妊の原因となりえる。今回我々は大量腹水、付属器腫瘍と腫瘍マーカー上昇のため悪性腫瘍との鑑別を要したクラミジア感染不妊症患者に対し保存療法を行い、その後の不妊治療により妊娠・分娩に至った稀な症例を経験したので報告する。症例は 29 歳、0 経妊 0 経産。下腹痛と 38 度台の発熱を主訴とし、当院内科を受診。左下腹部に圧痛あり、血液検査で白血球 17700/ μ l, CRP 16.4 mg/dl と上昇。骨盤 CT にて腹水貯留、左付属器に径 4x3 cm の嚢胞を認めた。PID、左卵巢腫瘍疑いにて緊急入院、当科転科となる。経腔超音波検査にて左付属器に同径の一部乳頭状増殖のある嚢胞を認め、主として上腹部に大量の腹水が貯留していた。CA125:167U/ml, CA19-9:255U/ml と上昇を認め、PID と悪性の否定できない左付属器腫瘍と診断した。直ちに CZOP 2 g/day 点滴静注と、クラミジア感染既往のため LVFX 300 mg/day 内服を開始したところ、下腹痛は徐々に軽快し、入院 5 日目には白血球 5000/ μ l, CRP 2.0 mg/dl と改善、経腔超音波検査で腹水の減少も認めた。左付属器の腫瘍径に変化は認めなかったが、左卵巢との連続性のないことが確認でき、また血中クラミジア IgG 抗体が陽性と判明したため、クラミジア感染に起因する卵管留膿腫と診断した。入院 7 日目に退院。その 1 ヶ月後には CA125, CA19-9 とも正常化していた。その後挙児希望のため不妊検査を行った結果、排卵前 E₂ 値が低値であったことから、cyclofenil 投与を開始したところ、初回周期に妊娠が成立。以後経過順調で妊娠 39 週 3 日、3088 g の男児を正常経陰分娩した。

215

性器結核の一症例

名古屋大学 医学部 産婦人科 ○柴田大二郎, 原田 統子, 齊藤 調子
 福井 隆介, 小谷 芳明, 村田 泰隆
 古郡 和徳, 安藤 寿夫, 水谷 栄彦
 成田病院 大沢 政巳, 成田 収

症例は30歳のベトナム人女性。未経妊、未経産。平成13年1月10日、挙児希望にて初診。月経周期は整、基礎体温記録上、体温は二相性であった。経腔超音波にて右卵巣嚢胞を認めたが、直径2cmと小さかったため放置した。同年7月31日子宮卵管造影を撮影し、右卵管の通過障害を認めた。タイミング指導、クロミフェンによる排卵誘発を行うも妊娠せず、平成14年2月4日、本人の希望にて他医に転医。右卵巣嚢胞が直径約5cmと腫大してきたため、同年4月24日、腹腔鏡下卵巣嚢胞摘出術を施行。術後、発熱とCRP 17 mg/dlと上昇し、抗生物質の塩酸セフトゾランを投与した。同年5月2日、手術時の病理組織検査の結果より、乾酪性壊死、肉芽組織を認め、性器結核が疑われた。全身の治療が必要と考えられ、同日、当院に搬送された。来院時CRP 6.6 mg/dl。発熱無し。胸部X線撮影にて上肺野に異常陰影を認め、結核と診断。直ちに、Ethambutol hydrochloride 750 mg/日、isoniazid 300 mg/日、rifampicin 450 mg/日を投与した。入院中、発熱、呼吸器症状、腹痛等認めなかった。3回の喀痰の培養検査にて結核菌は証明されず、また、月経血の培養検査にも結核菌は証明されなかった。同年5月10日CRP 2.2 mg/dlと低下し、退院した。現在、外来通院とし、上記薬剤内服を続けている。現在本邦では極めて稀ではあるが、不妊症の原因の1つとして、性器結核を念頭に置く必要があると考えられた。

216

HO-1/CO システムによる造精機能制御

国立成育医療センター周産期診療部 ○小澤 伸晃, 名取 道也
 慶應大医化学 末松 誠
 慶應大産婦人科 吉村 泰典

【目的】精巣ではヘムオキシゲナーゼ (HO) 活性が高いことが知られており、ヘムの代謝やその反応生成物によりステロイド産生や精子形成は影響されることが考えられるが、その発現様式や生理的意義に関して十分に解明はされていない。今回は種々のストレス負荷時でのHOの発現を解析し、造精機能に対するHOの役割について検討することを目的とした。【方法】Wistar系雄性ラットを用いて、精巣障害を来すカドミウムやシスプラチンの投与、ならびに熱ストレス負荷として停留精巣モデルを作成し、以下の実験を行った。HO-1発現細胞を免疫組織学的に同定し、マイクロゾーム分画中のP450量やステロイド産生酵素の発現への影響を検討した。またカドミウム投与実験での精細胞のアポトーシスの出現についてTUNEL法とFas/Fas-Lに対する免疫染色により解析し、HO阻害剤やCO供与体による影響も検討した。【成績】カドミウム投与によるHO-1の発現はLeydig細胞で確認されたが、熱ショック負荷時やシスプラチン投与ではSertoli細胞を中心にその発現が増強した。またカドミウム投与によりP450量やステロイド産生酵素の発現は低下し、精細胞でのアポトーシスの出現は増加し、Fas-Lの発現もSertoli細胞や精粗・精母細胞を中心に増強した。HO活性を阻害するとアポトーシスの発現やFas-Lの発現増強は抑制されたが、CO供与体の負荷によりこれらの抑制効果は消失した。【結論】精巣ではLeydig細胞やSertoli細胞がストレス感知細胞として働き、HO-1の発現によるヘム代謝を通じて性ステロイドの産生は抑制され、局所的に発生したCOはFas/Fas-L系を介して精細胞をアポトーシスに導くことにより造精機能を制御していることが考えられた。

217 Fluorescence-based TRAP 法による精巢細胞テロメラーゼ活性の 定量法に関する検討

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 ○佐藤 健二, 末岡 浩, 中林 章
谷垣 礼子, 松田 紀子, 橋場 剛士
浅田 弘法, 久慈 直昭, 吉村 泰典
大和市立病院 産婦人科 土屋 慎一

【目的】テロメラーゼは、染色体末端に存在するテロメア配列を特異的に認識してテロメア長を維持又は伸長する酵素であり、癌細胞や生殖細胞など増殖が活発な細胞において強い活性が認められている。1994年にKimらにより発表されたTRAP法(Telomeric Repeat Amplification Protocol)は、テロメラーゼ活性測定の方法の最も普及した方法であるが、テロメラーゼ活性を定量することは困難である。そこで今回我々は、今までに報告されているテロメラーゼ活性測定法の中で、テロメラーゼ活性を数値化可能で定量性に優れた、Non-RIであるFluorescence-based TRAP法(F-TRAP法)を用いて、マウス精巢細胞のテロメラーゼ活性の定量を行い、この方法の有効性や問題点を検討した。【方法】8週齢のマウスを用い、精巣を摘出後、すぐに凍結保存し、他施設との条件を一定にするため、TRAPアッセイキット(TRAP-eze, Oncor社)を用いてテロメラーゼによる伸長反応及びPCR反応を行い、PCR産物をDNAシーケンサーで電気泳動後、多型解析ソフトで解析された数値よりテロメラーゼ活性の定量値をTPG(total product generated)として算出し、Unitを単位として表記した。【結果】キット付属のテロメラーゼ活性ポジティブ細胞を用いた検討で、50から10000個の細胞から得られた抽出液においてlinearな定量化が可能であった。組織抽出液は100倍希釈(0.1 μ g/ μ l)に調整した場合に定量が可能となる結果が得られた。【結論】F-TRAP法はDNAシーケンサーを用いることにより、電気泳動像を直接ピークとして検出でき、少量の活性でも確実にピークとして検出でき、また活性を数値化し、定量することができる点で非常に優れた方法と考えられる。一方でテロメラーゼ活性は温度による影響を受けやすく、検体処理や保存時に活性の低下を来したり、また至適アッセイ条件の設定の難しさがあり、定量性を高めるためにさらなる検討が必要である。

218 LPSによるマウス精巢内アポトーシス細胞誘導と精液所見の変化

埼玉医科大学 産婦人科 ○梶原 健, 大井川智子, 岡垣 竜吾
小川 博和, 渡辺 芳明, 畑 俊夫
石原 理

(目的)精巣は免疫学的に保護されている臓器であり一般に炎症が起きにくい器官とされているが、炎症・高熱が精子形成障害を生じることが知られている。我々はLPS投与マウス精巣においてアポトーシス細胞が誘導されることを報告してきたが、今回はこのアポトーシスを誘導する経路、さらには精巣上体精子に与える影響を検討したので報告する。(材料と方法)5週齢のICR系マウスを用い生理食塩水群(A群), LPS1000 μ g/kg/day群(B群)に分けそれぞれ7日間連続して腹腔内投与を行い、翌日に屠殺し精巣上体を摘出し生食5ml中で切開を加え上清中の精子濃度、運動率を測定した。睾丸を摘出し、固定後薄切切片を作成TUNEL法を行いアポトーシス細胞を検出、免疫組織化学的にFas, Fas-L, TNF- α の発現を検討した。また血清中のLH, テストステロン値を測定し比較検討した。(結果)TUNEL陽性細胞比率はA群は 28.7 ± 6.68 , B群は 72.0 ± 20.73 とB群で有意に高率に認められた。精巣上体中の精子濃度はA群 $68.4 \pm 19.5 \times 105/\text{ml}$, B群 $80.7 \pm 24.1 \times 105/\text{ml}$, 運動率はA群 $42.5 \pm 17.4\%$, B群 $37.5 \pm 19.2\%$ と共に両群間に差は認めなかった。Fas, Fas-Lは両群とも精巣内に僅かにその局在を認めた。TNF- α はB群のみで精管外に強い局在を認めた。血清中のLH, テストステロン値は共に両群間に差はなかった。(考察)LPS投与により精巣内の生殖細胞にアポトーシスが誘導されたが精巣上体内の精子濃度、運動率に変化はなかった。この事によりLPSは精粗細胞や精母細胞のような増殖分化過程にある細胞に障害を与える事が判明した。またこのアポトーシスを誘導する経路は下垂体-Leydig系, Fas/Fas-L系ではなくTNF- α を介した経路の関与が示唆された。

219 Dibromoacetic acid による Sertoli cell 障害と造精細胞のアポトーシス

枚方市民病院 泌尿器科 ○増田 裕
三康クリニック 上野 信之
三康診療所 平井 景
小島病院 高崎 登
大坂医科大学 泌尿器科学教室 勝岡 洋治

【目的】水道水精製過程の副産物である Dibromoacetic acid (DBAA) は Sertoli cell を可逆的に障害することにより精巣毒性を誘発する化合物である。また造成細胞のアポトーシスは Sertoli cell と密接に関係しており、Sertoli cell 障害時の、詳しい精巣組織像の観察は行われていない。我々は DBAA による造精細胞のアポトーシスについて述べる。【方法】8 週齢の F334 ラットに 250 mg/kg の DBAA を経口投与し、18 時間後に精巣を固定した。PAS 染色で造精周期のステージを決定し各ステージごとに TUNEL 法で同定したアポトーシスの頻度を計測し、その細胞の種類を同定した。また電子顕微鏡で造精細胞、Sertoli cell を観察した。【結果】DBAA 一回投与 18 時間後の TUNEL 陽性細胞数は対照群の約 3 倍だった。造精周期のステージでみると、stage 14 が最多で、次いで stages 1, 13 に多かった。造精細胞の成熟度でみると diplotene～metaphase～secondary spermatocyte と A2, A3spermatogonia に多かった。また電子顕微鏡で Sertoli cell の変性像が観られた。【結論】Sertoli cell は造成細胞を支持、栄養し、アポトーシスに陥った造成細胞の処理をしている。DBAA により Sertoli cell は障害され、その結果アポトーシスに陥った造成細胞数は有意に増えていた。

220 ヒト RNH2 および STRA8 遺伝子の単離およびその発現様式の解析

旭川医科大学医学部産婦人科学講座 ○宮本 敏伸, 千石 一雄, 田熊 直之
石川 睦男

(緒言)近年、マウスにおいて主として differential screening 法を利用し、マウスの精巣、特にその精原細胞特異的な発現を示す遺伝子が多数報告されている。そこで今回我々はマウスとヒトのアミノ酸レベルでの相同性を利用し、精巣特異的な発現様式を示す遺伝子を複数単離したのでここで報告する。(方法)マウスのアミノ酸配列をもとにヒトゲノム配列においてアミノ酸レベルで相同性を示す部分をコンピューターを利用して見だし、その相同領域にプライマーを設定し、ヒト成人精巣の cDNA ライブラリーなど複数の組織を鋳型として PCR を行った。この際イントロンを挟まないものに関してはこの PCR 産物をプローブとして Northern blot 解析を行い、その発現様式を解析し、精巣特異的な発現様式を示すもののみ RACE 法を施行しその cDNA 全長を単離した。(結果)まず PCR にてヒト RNH2, STRA8, PIWIL2, FIGLA, TEX17 および TUBA7 の cDNA の一部を単離しその発現様式を解析した。このうちヒト RNH2 及び STRA8 が精巣特異的な発現を示したためこれらの遺伝子の全長を単離した。ヒト RNH2 はアミノ酸レベルでマウスと 43% の相同性を示し、ヒト STRA8 では 55% であった。(考察)ヒト RNH2 遺伝子はマウス同様複数の leucine-rich repeats を有する。よってヒト RNH2 は他の蛋白と結合体を形成して機能していることが予測された。またヒト STRA8 は複数の serine, threonine phosphorylation site を有する。これら 2 つの遺伝子はマウス同様精巣特異的という極めて特徴的な発現様式を示すため、ヒト精子形成のメカニズムになんらかの役割を担っているのではないかと推測された。

221

精巣における dynamin の局在および精子形成との関連性

岡山大・院・医歯・泌尿器病態学 ○紙谷 章弘, 井口 裕樹, 永井 敦
公文 裕巳
岡山大・院・医歯・脳神経制御学 竹居 孝二

Dynamin 1 は神経シナプスに特異的に発現し、シナプスでのエンドサイトーシスに関与しているタンパクである。精巣にはその isoform である dynamin 2 や dynamin 3 が高発現しているが、組織内局在や機能は明らかでない。そこで、今回われわれは dynamin 2 と dynamin 3 の精巣組織内での発現と機能を正常ラット、ならびに、精子形成不全を示す老化モデルマウスであるクロトーマウスを用いて検討した。また、初代ならびに株化培養セルトリ細胞における細胞内局在について解析した。精巣組織切片を用いた免疫染色法により、dynamin 2, dynamin 3 は精細胞およびセルトリ細胞に発現がみられた。クロトーマウスの精巣における dynamin 2, dynamin 3 の発現は、正常マウスの精巣に比較して著明に減少していた。一方、ラット精細管より分離、培養した初代培養セルトリ細胞に dynamin 2 および dynamin 3 が高発現していることが、ウェスタンブロッティング法により確認された。また、蛍光免疫染色法により dynamin 2 および dynamin 3 の局在を調べた結果、これらのタンパクは細胞質質全体に点状に局在していた。ラットセルトリ細胞の細胞株, Ser-W3 を用いた解析では、dynamin 2 は細胞膜および核周囲のゴルジ領域に局在し、クラスリンおよびゴルジ体のマーカータンパクの GM130 と局在が一致していた。一方、dynamin 3 は細胞質に局在が認められたが、クラスリンおよび GM130 の局在とは一致していなかった。以上より、dynamin 2 および dynamin 3 は精細胞およびセルトリ細胞で発現して精子形成に関与し、セルトリ細胞では異なる機能を担っている可能性が考えられた。

222

セルトリ細胞におけるインヒビンサブユニット発現の検討

神戸大学大学院 腎泌尿器科学分野 ○山崎 隆文, 藤澤 正人, 合田 上政
土橋 正樹, 岡田 弘, 守殿 貞夫

(目的) インヒビンには $\alpha/\beta A$ サブユニットから成るインヒビン A, $\alpha/\beta B$ サブユニットから成るインヒビン B が存在することが知られている。またインヒビン B は精巣のセルトリ細胞で産生され、インヒビン $\alpha/\beta B$ サブユニットは精巣内に発現すると報告されている。そこで今回我々は、Sertoli cell only syndrome (SCO) および精索静脈瘤患者の精巣内セルトリ細胞におけるインヒビンサブユニットの発現について検討した。(対象) 当院において、特発性無精子症患者に対して施行された精巣生検 10 例 (病理組織は全例 SCO) および精索静脈瘤患者に対する精索静脈瘤手術時に施行された精巣生検 27 例 (病理組織は全例 hypospermatogenesis) を対象とした。(方法) 精巣生検 (open biopsy) にて採取した精巣組織をブアン固定、パラフィン包埋し 4 μ m 厚の切片を作成した後、セルトリ細胞における inhibin α -, βA -, βB -subunit の発現を免疫組織学的に検討した。(結果) セルトリ細胞における各インヒビンサブユニットの発現を SCO 10 例中 α : 10 例, βA : 2 例, βB : 5 例, 精索静脈瘤 27 例中 α : 18 例, βA : 9 例, βB : 16 例に認めた。(結語) 今回の我々の研究において、Sertoli cell only syndrome および精索静脈瘤による hypospermatogenesis を呈する精巣では、セルトリ細胞にインヒビン B のサブユニットであるインヒビン $\alpha/\beta B$ サブユニットが高率に発現することが示唆された。

223

ヒト雄性生殖細胞特異的アクチンキャッピング蛋白

アルファ 3:cp α 3 遺伝子の単離と解析

大阪大学 医学部 泌尿器科 ○宮川 康, 松岡 庸洋, 高橋 徹

東田 章, 辻村 晃, 松宮 清美

奥山 明彦

大阪大学 微生物病研究所 感染動物実験施設 田中 宏光, 井口 尚子, 西宗 義武

【目的】我々は、最近、マウス精巣 subtracted library からアクチン調節蛋白の一種である Actin Capping Protein α subunit (cp α) と同一性を示す半数体精子細胞特異的遺伝子 cp α 3 を単離した。今回、ヒト orthologue 遺伝子 (h cp α 3) を単離、解析したので報告する。【方法ならびに成績】1) h cp α 3 cDNA クローニングと mRNA 発現解析：まずマウス cp α 3 (m cp α 3) cDNA シークエンスを用いてデータベースを検索し、ヒトゲノム第 12 染色体上に同一性を示す遺伝子を発見した。ヒト精巣 cDNA library をスクリーニングし、h cp α 3 cDNA の全長を含むクローンを得た。cDNA の全長は 1072bp, ORF は 897bp, 299a. a. の蛋白をコードすると考えられた。マウスとの比較では DNA レベルで 82.1%, 蛋白レベルで 91.3% と高い同一性を示した。2) 抗 CP α 3 抗血清作成と蛋白発現解析：mCP α 3 に対する抗血清を作成し、これがリコンビナント hCP α 3 蛋白と特異的に cross-react することを確認後、ヒト精巣および精子を用いて Western blot analysis および免疫染色を行った。その結果、ヒト精巣・精子にて 33kDa の hCP α 3 蛋白発現が確認された。また CP α 3 蛋白の主な局在は精子の頭部であり、鞭毛や postacrosome にもわずかに存在した。この局在はヒト精子におけるアクチンのそれと一致することが二重免疫染色にて確認された。なお、ヒト精巣および精子のサンプリングはインフォーム・コンセントを得てから行った。【結論】新規のヒト雄性生殖細胞特異的遺伝子 cp α 3 (DDBJ accession number: AB053259) はヒト精子の構造や男性の妊孕性に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

224

Androgen 及び Androgen receptor の Transition protein 1 (TP1)

発現への影響に関する検討

兵庫医科大学産科婦人科学 ○霞 弘之, 小森 慎二, 香山 浩二

澤井 英明

【目的】精子形成過程での染色体の packing 過程に transition protein1 (TP1) は重要な働きをしている。今回は、この過程に androgen receptor (AR) を介して androgen (A) がどのような影響を与えるかを検討する目的で本研究をおこなった。【方法】1) 遺伝子のデータベースを基にヒトの TP1 の 5' 上流領域を含む塩基配列を検索して、これを基に PCR プライマーを合成して TP1 遺伝子の 5' 上流領域を単離した。2) TP1 の 5' 上流領域を luciferase 遺伝子の 5' 上流に組み込みレポーターベクターを作成した。また、ヒト AR の CAG repeat がそれぞれ 22, 15, 12 の遺伝子を発現ベクターに組み込んだ。両者の遺伝子を COS7 細胞に electroporation 法にて導入して dihydrotestosterone (DHT) 添加後の luciferase 活性を計測した。【成績】1) TP1 遺伝子の 5' 上流領域の 920bp を単離した。2) 発現実験の結果、AR の CAG repeat が 22 の場合は、DHT 添加により luciferase 活性の上昇が認められた。一方、AR の CAG repeat が 15 および 12 の場合は、DHT 添加にても luciferase 活性の上昇が認められなかった。【結論】今回の検討にて、androgen にて、TP1 の発現が影響を受けることが明らかになった。この 5' 上流領域の 920bp には、これまでに報告のある steroid responsive element は認めないが、類似の配列が存在する。今回の結果より同領域に A-AR complex に対応する領域が存在することが示唆された。また、CAG repeat の減少が TP1 の発現に影響を与えることも判明した。TP1 の KO mice にて造精機能の低下が報告されていることを考えると、CAG repeat の減少が、造精機能へ影響する可能性が示唆された。

225 マウスにおける phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) の isoform 別検出

山梨大学 医学部 ○正田 朋子, 平田 修司, 星 和彦

【目的】PHGPx は、抗酸化酵素のひとつであるが、その遺伝子発現調節機構は未解明であった。最近、2種類のエキソン1の存在が報告され、その選択的使用によって、ミトコンドリア型 (mtPHGPx) ならびに核型 (nPHGPx) の少なくとも2種類の isoform mRNA が合成されることが報告された。今回、マウス精巣ならびにその他の組織において、PHGPx mRNA およびタンパクの isoform 特異的な検出を試みた。【方法】マウスの精巣、肝臓、腎臓ならびに大脳皮質から total RNA を調製し、2種類の isoform mRNA を特異的に検出する RT-PCR-Southern blot 法を施行した。また、2種類の PHGPx isoform に共通な C 末端部分に対する抗体を作製し、各組織について Western blot 法を施行した。【成績】精巣、肝臓、腎臓ならびに大脳皮質において、mtPHGPx mRNA が発現していることが明らかになった。また、精巣に特異的であると考えられている nPHGPx mRNA が腎臓においても検出された。さらに、抗 PHGPx 抗体を用いた Western blot 法によって、すべての組織において mtPHGPx タンパクが、また、精巣において nPHGPx タンパクが検出された。【結論】マウスにおいて、nPHGPx ならびに mtPHGPx の mRNA およびタンパクを isoform 特異的に検出する系を確立した。本研究の成績は、マウスにおける PHGPx の isoform 別の機能解析に有用であると考えられた。

226 マウス造精機能障害モデルにおける c-kit の役割

慶應大学 医学部 産婦人科 ○谷垣 礼子, 末岡 浩, 佐藤 健二
中林 章, 田島 博人, 橋場 剛士
浅田 弘法, 久慈 直昭, 吉村 泰典
慶應大学 医学部 微生物学 加藤 真吾

【目的】男性不妊症の90%を占める造精機能障害の発生メカニズムは明らかにされていない。抗癌剤投与による造成機能障害モデルマウスを作成し、男性不妊に効果的な漢方薬剤を使用する事によって、造成機能障害に対して劇的な回復効果が認められたことを報告した。受容体型チロシンキナーゼ c-kit の分化に着目し、精子形成における障害レベルおよび c-kit の役割につき検討した。【方法】生後7週齢 ICR 系雄性マウスを1週間予備飼育後より、doxorubicin (DXR) 0.15 mg/kg を週2回5週間腹腔内投与した。(第2群)コントロールとして DXR のかわりに生理食塩水を腹腔内投与した。(第1群)また、DXR を同様に投与しつつ同時に予備飼育時より15週間 TJ41(補中益気湯) 1, 2, 4 g/kg, TJ7 (八味地黄丸) 1, 2, 4 g/kg, GTE (green tea extract) 0.2, 0.5 g/kg をそれぞれ経口投与した。(第3群~第10群)さらに DXR は投与せずに TJ41 2 g/kg, TJ7 2 g/kg, GTE 0.5 g/kg をそれぞれ単独投与した。(第11群~第13群)以上計130匹(精巣260個)につき検討した。【成績】精巣重量は DXR 単独投与群で約60%に減少しており強い抑制が認められた。TJ41 4 g 投与群ではほぼ正常に近い値であった。また sertoli cell only の精細管の比率は DXR 単独投与群が有為に高かった。RT-PCR により c-kit mRNA の半定量を行ったところ、DXR 投与群では有意な低値を認めた。また TJ41, TJ7 および GTE 併用群ではいずれも投与量依存的に c-kit の増加が認められた。【結論】DNA 合成阻害剤により、maturation arrest の組織像が示され、c-kit および c-kit mRNA 発現の著明な低下が示された。TJ41, TJ7, および GTE は c-kit の mRNA の発現を促進させ転写を活性化することにより、c-kit 蛋白を増加させた。またその抗酸化作用が、DXR の DNA 障害を阻害することで精巣機能障害を回避することが可能であった。

227

Vasectomy による精巣間質の fibrosis の機序

済生会下関総合病院 泌尿器科 ○白石 見司
山口大学 泌尿器科 内藤 克輔

【目的】vasectomy (Vx) 後の造精機能障害について精細管内病変のみならず、間質の fibrosis の程度も vasovasotomy の成績に影響する。angiotensin-II (AT-II) には AT_1 receptor を介し血管拡張のほか細胞増殖抑制、細胞外基質産生抑制、アポトーシス誘導などの生理作用が存在することがわかってきた。間質細胞の AT_1 receptor を介する経路を中心に fibrosis の機序を検討した。【方法】8 週齢 Wistar ラットに両側 Vx を施行し、1 から 24 週後に精巣を摘出した。精巣ホモジネートより HNE-modified protein, TGF- β 1, HSP47 の経時的変化を Western blotting で、それらの局在を免疫組織化学染色にて検討した。Masson-Trichrome 染色および NIH-Image を用いて間質の fibrosis を定量した。精巣重量と Flow cytometry による % of haploid cell を造精機能の評価として用いた。抗酸化剤である N-acetylcysteine (NAC), ACE inhibitor である enalapril および AT-II antagonist である losartan 投与群 (free drinking) の fibrosis 抑制効果を 24 週目に検討した。【結果】Vx に伴い造精機能の低下を認め、同時に間質の fibrosis の増加を認めた (コントロールの 6.4 倍)。HNE-modified protein, TGF- β 1, HSP47 の発現も経時的に増加した。間質においては TGF- β 1 の発現を主に Leydig cell に、HSP47 の発現を fibroblast, peritubular cell に認めた。NAC, enalapril および losartan 投与による体重、造精機能への影響は認められなかった。NAC および losartan 投与群において fibrosis の抑制 (それぞれ Vx 群の 62.6%, 69.0%) と上記分子の発現低下を認めた。【考察】Vx に伴い酸化ストレス (HNE-modified protein) が生じいくつかのサイトカイン (TGF- β 1) が産生され fibroblast における HSP 47 を介するコラーゲン産生が亢進すると考えられた。Losartan により fibrosis を抑制できたことより fibroblast における AT_1 receptor を介するコラーゲン産生系が存在すると考えられた。

228

女性内性器免疫システムに対するプロスタグランディン E_2 の作用

— サイトカイン産生に及ぼす影響 —

徳島大学 医学部 産婦人科 ○中島 文子, 山本 哲史, 前川 正彦
滝川 稚也, 苛原 稔
健康保険鳴門病院 産婦人科 鎌田 正晴

【目的】性交後の頸管粘液中の白血球増加は生理的反応であり、余剰精子の除去に関与している。我々はこれまで精漿が好中球の遊走・活性化作用を持つ IL-8, G-CSF の産生を刺激することを報告してきた。このことは精漿には強い免疫抑制作用とともに性交後の白血球増加反応についてはむしろ促進する作用があることを示唆している。今回、この反応に関与している精漿中の物質を同定する目的で、精漿中の免疫抑制物質としてよく知られているプロスタグランディン E_2 (PGE_2) に注目し、サイトカイン産生能に及ぼす影響について検討した。【方法】1) 同意を得た健常男性 5 例、女性 5 例からのヘパリン加全血 100 μ l と RPMI 1640 900 μ l を混和した (全血希釈液)。これに PGE_2 (最終濃度: $0, 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}, 10^{-10}$ M) を加えて 37°C で 24 時間培養した。2) 全血希釈液を LPS (1 μ g/ml) あるいは PHA (10 μ g/ml) で刺激し、さらに各濃度の PGE_2 を加えて培養した。3) 培養上清中のサイトカイン (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , G-CSF) を ELISA 法で測定した。【成績】1) 全血希釈液に PGE_2 を添加しても、サイトカインの産生を誘導しなかった。2) LPS 刺激下で PGE_2 を添加すると IL-8, IL-10 および G-CSF 産生がさらに有意に増加したが、IL-1 α , IL-6, TNF- α 産生は有意に抑制された。3) PHA 刺激下では PGE_2 の添加によって IL-8 は産生が増加したが、IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α 産生が有意に抑制された。【結論】 PGE_2 には精漿で得られた結果と同様に LPS 刺激下での IL-10, IL-8, G-CSF の産生を刺激する作用を認めた。このことから PGE_2 は精漿のもつ免疫抑制作用だけではなく、性交後の白血球増加反応に関わる系についても中心的な役割を果たしていると考えられる。

229

ヒト精漿中に含まれるプロテアーゼの研究 ヒト精液中血液凝固

第 X 因子および種々生理活性物質の加齢における影響

明治薬科大学 生体機能分析学 ○松田 兆史, 下川 健一, 片山 昌彰
帝京大学 医学部 泌尿器科 押尾 茂, 梅田 隆

【目的】ヒト精漿中にはアクロシン, トロンビン, プラスミンなど多くの生理活性物質の存在が知られており, ヒト精液の凝固および液化に関与していると考えられている。また, 生殖機能は加齢により強い影響を受けることが知られているが, これら多くの生理活性物質の加齢による変化の研究は行われていない。今回, 我々は 20 代, 30 代および 40 代の精液を用い, 本研究で新しく見出したヒト血液凝固第 X 因子を含む, 精液中に含まれる種々の生理活性物質の加齢による検討を行った。【材料】各年代の精液はボランティアより集め承諾を得て使用した。精液は実験に供するまで -40°C で凍結保存した。抗ヒト抗体類は CALBIOCHEM 社から購入した。各種合成基質はシグマ社あるいは第一化学薬品等から購入した。【方法】活性型ヒト血液凝固第 X 因子の部分精製は同抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィー法により行い, ウェスタン・ブロット法により検出した。【結果および考察】ヒト精漿中より抗ヒト血液凝固第 X 因子に親和性を示す活性が見出された。この活性画分はウェスタン・ブロット法により精液中に存在する分子量 59kDa の活性型血液凝固第 X 因子であることが確認された。確認された血液凝固第 X 因子を含むヒト精液中の種々生理活性物質について加齢による影響を検討した。その結果, 検討した生理活性物質 (FXa, 組織カリクレイン, 塩基性アルギニンアミダーゼ, ロイシニアミノペプチダーゼ様アリルアミダーゼ (LAP 様酵素), プラスミノゲン, プラスミンおよび前立腺特異抗原 (PSA)) は一部例外を除き加齢により精液中存在が低下した。その低下パターンは 2 種に分類され, 一種は前立腺由来物質であり, 他の一種は由来未確定の物質であることが明らかになった。

230

精漿中における各種サイトカイン濃度とその相互関係, 精液所見との関連

埼玉医科大学 産婦人科 ○大井川智子, 内野 聡美, 梶原 健
岡垣 竜吾, 小川 博和, 渡辺 芳明
畑 俊夫, 石原 理

【目的】精漿は精子の輸送の役割を果たしているだけでなく, 精子の生成, 成熟等に関与していることが報告されているが, その詳細は未だ不明である。また, 近年精漿中に各種サイトカインが含有されていることが明らかとなってきた。我々も当学会において高濃度の VEGF が精漿中に存在していることを報告したが, 今回は炎症マーカーでもある IL-1 β , IL-6 と精液所見との関連, また VEGF と IL-1 β , IL-6 との関連について検討したので報告する。【材料と方法】インフォームドコンセントを得たうえで手法的に採取された精液で正常所見を示した 20 例, 異常所見を示した 20 例を液化後, 遠心分離し精漿中の IL-1 β , IL-6, VEGF 濃度を ELISA 法にて測定した。それぞれ正常精液群 (A 群), 異常精液群 (B 群) 間でその濃度を比較検討した。また IL-1 β が高濃度 ($\geq 5\text{pg/ml}$) であった群 (C 群), 低濃度 ($< 5\text{pg/ml}$) であった群 (D 群) における VEGF 濃度を比較検討した。IL-6 においても高濃度 ($\geq 5\text{pg/ml}$) であった群 (E 群), 低濃度 ($< 5\text{pg/ml}$) であった群 (F 群) 間で同様の検討を行った。【結果】IL-1 β , IL-6, VEGF 濃度はそれぞれ A 群では $1.59 \pm 6.13\text{pg/ml}$, $2.85 \pm 9.15\text{pg/ml}$, $245.6 \pm 101.7\text{ng/ml}$ で, B 群では 4.14 ± 9.07 , 19.05 ± 29.92 , 248.9 ± 105.2 であり IL-6 のみ B 群が A 群に比較して有意に高濃度に精漿中に存在していたが, 他のサイトカインには有意な差は認められなかった。C, D 群における VEGF 濃度は 307.7 ± 123.3 , 238.6 ± 97.8 であり, E, F 群では 272.4 ± 97.4 , 236.5 ± 103.9 とともに差は認められなかった。【考察】精漿中には IL-1 β , IL-6, VEGF が存在しており IL-6 については精液所見が異常であった群では正常群に比較して有意に高濃度で存在した。このことは IL-6 が精子機能に障害を及ぼしていると考えられたが, IL-1 β , VEGF に関しては精液所見との関連, 他のサイトカインとの関連は不明であり今後さらなる検討が必要である。

231

精漿中エリスロポエチンの解析

大阪大学 医学部 産婦人科 ○天満久美子, 下屋浩一郎, 太田 行信
 中村 仁美, 富家 真理, 沈沢 欣恵
 竹村 昌彦, 古山 将康, 村田 雄二
 済生会中津病院産婦人科 森山 明宏

【目的】エリスロポエチン (EPO) は腎臓肝臓の他, 様々な組織で産生されており, 2001 年の文献では精巣のセルトリ細胞でも産生されていることが報告されている。精巣での EPO の作用は明らかではないが, ステロイド産生など生殖機能に関与するという報告がある。しかし, 精漿中の EPO に関してや精子機能への影響については報告がなく, 今回, 精漿中の EPO の存在と, EPO と精子機能との関連について検討を行った。【対象と方法】informed consent を得た上で当院における不妊患者配偶者と対照として妊孕性の確認された健常男性から精液を採取し, 精液検査の上で精漿を分離回収した。精液検査は WHO の基準に基づいて行った。精漿中の EPO の発現を Western blot analysis を用いて確認した。また, 精漿中の EPO 濃度を ELISA にて測定し, 精液所見との関連について検討した。【成績】不妊患者配偶者と健常男性の精漿中 EPO タンパク発現を確認した。不妊患者 (n=89) の内の精漿中 EPO 濃度は, 2mIU/ml から 44.5mIU/ml と分布していたが, 精子運動不良群 (n=52) で 10.1mIU/ml, 精子運動正常群 (n=31) で 11.2mIU/ml であり, 差は認められなかった。また, 精子奇形率や濃精子症の有無においても, 精漿中 EPO 濃度の差はみとめられなかった。【結論】ヒト精漿において EPO 蛋白の存在を確認した。しかし, 精液所見との関連についての解析では精子機能との関連は明らかではなく, 今後のさらなる検討が必要である。

232

 男子不妊症患者の精液中活性酸素に対するリコペンの効果
 その 2. 長期投与と精子洗浄法による活性酸素値の変化

横浜赤十字病院 泌尿器科 ○岩崎 皓
 横浜市立大学 医学部 泌尿器科 湯村 寧, 斎藤 和男, 菅野ひとみ
 小川 毅彦, 佐藤 和彦, 窪田 吉信

男子不妊症患者の精液中活性酸素は妊孕性に影響を与えるとされており, その除去を目的とした抗酸化剤の投与はそれら男子不妊症の治療に有用と考えられている。リコペンは, トマトより抽出される強力な抗酸化作用をもつカロチノイドで, 精巣や前立腺に高濃度で検出されると報告されている。その効果が精液内に及ぶことが考えられるため, 我々は男子不妊症例に対してこれを投与し, 3 か月後の比較的短期における精液中活性酸素値に対するその効果を報告した (第 46 回日本不妊学会総会)。今回, 投与前に精液中活性酸素陽性を示した症例に, 引き続きリコペンの投与を行い, 併せて洗浄精子液により得られる活性酸素値に対する効果を経時的に検討したので報告する。【対象および方法】投与前の精液検査で活性酸素陽性を示した 5 例を対象とした。年齢は 34 歳から 50 歳で, 1 年以上の不妊歴を持ち, 内分泌学的あるいはその他の特定できる不妊の原因を認めず, また, 治験および活性酸素測定に対する承諾書が得られている。リコペンは 35 mg/day を 6 か月以上連続投与し, 精子運動率, 精液中活性酸素を継続して測定した。活性酸素はルミノールによる化学発光度を測定し, その積分値により陽性, 陰性を定めた。また, 従来法洗浄精子は未処理精液を遠沈して得られた細胞成分の浮遊液を用いた。

【結果】3 か月投与後に, 5 例中 3 例において未処理精液中活性酸素が陰性になり, 残る 2 例の活性酸素値が減少していたが, 今回の検討により, 活性酸素陰性精液も従来法精子洗浄により活性酸素が検出され, これらはリコペン長期投与の間, 経時的に減少傾向を示した。

【考察および結論】リコペンは, 活性酸素陽性症例において未処理精液中活性酸素値を消去するものの基本的にはまだ産生されており, その影響が残っている可能性が示唆された。

233

体外受精反復不成功例に対する免疫療法の有効性について

IVF 大阪クリニック ○杉本 朱実, 山崎 雅友, 西原 卓志

岡田 英孝, 奥 裕嗣, 中岡 義晴

福田 愛作, 森本 義晴

河内総合病院 産婦人科 河田 淳

関西医科大学 産婦人科 神崎 秀陽

(目的) 同種免疫異常による習慣流産の治療に夫リンパ球免疫療法(以下免疫療法)の有効性が報告されている。当院では、体外受精における着床障害にも同様の病態が存在すると推察し、対策として免疫療法を選択している。今回その成績より体外受精反復不成功例に対する免疫療法の適応と有効性につき検討した。(対象と方法) 1998年3月より2000年8月までに当院で体外受精胚移植治療を受けた症例のうち、過去に3回以上良好胚を移植するも妊娠が成立しなかった症例に夫婦間リンパ球混合培養試験によりBlocking Effect(BE)を求め、22%以上のBEのみられない症例を免疫療法の適応とした。インフォームドコンセントの得られた症例には夫リンパ球を2週毎に4回皮下注射を行った後、再度体外受精を行った。なお40才以上の症例と自己抗体を有する症例は対象より除外した。(結果) 対象症例の71例中、BEが22%以上の症例(A群)は8例、22%未満の症例は63例であった。このうち免疫療法を施行した症例(B群)は51例、施行せずに体外受精を続けた症例(C群)は12例であった。A群ではその後の体外受精で4例が妊娠(妊娠率50.0%)し、3例が出産(流産率25%)、B群では26例に妊娠が成立(妊娠率50.9%)し、23例が出産(流産率11.5%)、C群では4例が妊娠(妊娠率33.3%)し、すべて出産(流産率0%)した。B群の51例は免疫療法施行後78周期の胚移植で26周期に妊娠が得られ胚移植あたりの妊娠率は33.3%であった。免疫療法後に妊娠の得られた26症例の治療内容を分析すると9例が免疫療法有効例と考えられた。(結論) 良好胚を繰り返し移植しても妊娠に至らない場合、同種免疫異常が原因である症例が含まれる可能性が示唆された。またそれらの症例に対して免疫療法は有効であると考えられた。

234

遮断抗体活性を指標とした続発性習慣流産症例に対する
免疫療法の有効性に関する検討

新潟大学 医学部 産科婦人科学教室 ○高木 偉博, 高桑 好一, 松下 充

夏目 学浩, 田村 正毅, 田中 憲一

魚沼病院 産婦人科 安達 博

近年、原因不明習慣流産に対する夫リンパ球を用いたいわゆる免疫療法の有効性が指摘されているが、従来は、原発性習慣流産症例に対する有効性に関する報告が主であった。われわれは、今回、続発性習慣流産症例(22週以降の分娩を経験した後、自然初期流産を反復する症例)に対する免疫療法の有効性について検討したので報告する。原発性習慣流産症例に対する免疫療法の対象症例の選択基準として、われわれは(1)3回以上の初期流産を反復している(2)一般的原因検索により原因が不明である(3)夫婦間リンパ球混合培養試験により測定される遮断抗体活性(以下MLR-BE)が陰性である、ことの3点を用いている。続発性習慣流産症例に対する免疫療法についても、同様の選択基準を応用した。この選択基準を満たす続発性習慣流産症例に対し、インフォームドコンセントを得て夫リンパ球による免疫療法を行った。免疫療法は、夫末梢血からリンパ球を分離、生理食塩水に浮遊し、妻皮内に接種するという方法を用いている。これを1か月間隔で2回施行し、MLR-BE発現の後、妊娠を許可するというプロトコルを用いている。平成13年12月までに、本治療を行いその後妊娠が成立した続発性習慣流産22症例中、妊娠が継続した症例は20例(90.9%)であった。一方、免疫療法の適応を満たすものの患者自身の希望により免疫療法を施行せず次回妊娠を経験した症例が9例11妊娠あり、これらにおける妊娠継続率は18.2%であり、免疫療法により妊娠継続率は有意な改善をみた($p<0.00005$)。また、ルーチン検査によりMLR-BEが陽性であり、免疫療法の適応とならず、その後妊娠を経験した症例12例中9例(75.0%)において妊娠の継続をみた。以上より、続発性習慣流産症例に対する免疫療法の有効性およびMLR-BEを指標とすることの妥当性が強く示唆された。

235

習慣流産患者における夫リンパ球免疫療法前後および
分娩後の T cell receptor clonality の変動

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 産婦人科 ○荻谷 卓昭, 林 和彦, 与那嶺京子
聖マリアンナ医科大学 医学部 産婦人科 石塚 文平

【目的】母児免疫失調が考えられる習慣流産患者(HA)に夫リンパ球免疫療法を行うことで児獲得率が向上することはよく知られている。しかしながらその作用機序, 有効性の評価に関しては一定の知見が得られていない。われわれは昨年の本学会で HA には T cell receptor (TCR) の clonality の集積がみられ, 夫リンパ球免疫療法によりその集積が消失することを報告した。今回さらに免疫療法を行った後に児を獲得した場合の TCR clonality について検討した。【方法】同意の得られた健常婦人(N)およびその妊娠例, HA 免疫療法前後および治療後に妊娠分娩に成功した例を対象に末梢血リンパ球から mRNA を抽出, TCR gene CDR3 領域の BV family 特異的な 22 個の primer と BC primer を使用して RT-PCR 法を行い, 増幅された DNA を SSCP 法で分析し, 得られた集積 T cell clone の pattern について比較検討した。【結果】N は hetero な集団であるのに対し HA では多くの clone が集積していたが免疫療法により集積クローンは消褪傾向となった。妊娠期間での N および HA の clonality は同様なパターンを示した。すなわち妊娠初期には hetero, 中期には多くのクローンが集積し, 末期には減少, 分娩後にはそのクローンは消失した。さらに産褥 1 ヶ月経過後もスメアパターンで hetero な集団のままであった。【結論】HA は免疫療法により T cell の集積クローンが消褪し, その後その妊娠に関しては同種移植片を拒絶することなく児の獲得ができたと考えられた。また習慣流産の病因に集積 T 細胞が関わっていること, また免疫療法の効果には胎児を拒絶することなく妊娠を継続させ, その有効性が T 細胞のクロナリティから証明された。

236

習慣流産に対する夫リンパ球免疫療法後の NK 細胞活性と
皮内反応の変化率について

日本医科大学 産婦人科 ○金 榮淳, 竹下 俊行, 加藤真紀子
里見 操緒, 西 弥生, 五十嵐健治
明楽 重夫, 荒木 勤

【はじめに】習慣流産に対する免疫療法の有効性については未だ統一した見解がない。また, 治療効果の判定法にも一定の基準がないのが現状である。最近, 末梢血 NK 細胞活性の上昇が免疫療法の適応となる同種免疫異常を反映するといわれ, 患者の選択と効果判定に有用であるという報告がなされている。今回われわれは治療効果判定の一助として観察しているリンパ球皮内接種による注射部位の皮内反応変化率と末梢血 NK 細胞活性の変化との関連について検討を加えたので報告する。【対象と方法】当科不育症外来を受診し, 3 回以上の原因不明初期流産を繰り返した症例, および 2 回以上の流産歴を有し末梢血 NK 細胞活性が高値を示した症例で夫リンパ球免疫療法に同意し実施した 52 例を対象とした。夫末梢血 20~30 ml をヘパリン採血し, Ficoll-Paque 法にて単核球を分離, 20Gy の放射線を照射した後に $1\sim2\times10^7$ のリンパ球を前腕 3 カ所に皮内接種した。免疫は 2 週間毎に 4 回行った。48 時間後に注射部位の発赤部面積の総和を算出し, 免疫前後の面積を比較検討した。NK 細胞活性は免疫前と最終免疫後一ヶ月時の値を比較した。【成績】(1)NK 細胞活性が免疫操作によって低下した症例は生児獲得群で 80.6%, 流産群で 41.2% と生児獲得群で有意に多かった ($OR=5.95; 95CI [1.60-22.2]$)。 (2) 皮内反応が縮小した群では 75.8% が生児を得たが, 縮小しなかった群では 47.3% にとどまった ($OR=3.47; 95CI [1.04-11.6]$)。 (3) 免疫による NK 活性低下率と皮内反応縮小率の間には正の相関を認めた ($R=0.394, P<0.005$)。【結語】夫リンパ球免疫療法における注射部位皮内反応と NK 細胞活性は正の相関を示し, とともに治療効果をよく反映することが明かとなった。

237 不育症における抗 CL β 2GPI 抗体の陽性率および有効な治療法に関する検討

新潟大学 医学部 産科婦人科学教室 ○田村 正毅, 松下 充, 夏目 学浩
高木 偉博, 倉林 工, 高桑 好一
田中 憲一

近年、不育症の原因として自己免疫異常、特に抗リン脂質抗体(以下 APL)の重要性が指摘されている。APL の中でも抗カルジオリピン- β 2 グリコプロテイン I 抗体(以下抗 CL β 2GPI)陽性の場合、重度の IUGR、死産などの発症が高率であること、治療に難渋する症例が多いことなどが指摘されており、有効な治療法の選択は重要な問題である。われわれは、APL(抗 CL β 2GPI のみでなくループスアンチコアグulant、従来から報告されている抗カルジオリピン抗体、抗フォスファチジルセリン抗体などを含む)による各種異常妊娠の発症機序を考慮し、免疫抑制療法として柴苓湯、副腎皮質ステロイドホルモン(以下 PSL)、抗凝固療法として低用量アスピリン(以下 Asp)を中心とした治療法を選択し、その有効性を報告してきた。今回、不育症症例における抗 CL β 2GPI の陽性率を検討し、さらに抗 CL β 2GPI 陽性不育症に対する治療の有効性について検討したので報告する。平成 7 年 1 月から平成 13 年 12 月までの間に不育症症例 413 例にルーチン検査として抗 CL β 2GPI(カットオフ値 3.5U/ml)の検索を行い、陽性例は 5 例(1.2%)であった。この 5 例に、平成 7 年以前から管理していた抗 CL β 2GPI 陽性不育症症例 2 例を加え、その治療成績を検討した。これら 7 例の流産あるいは死産(新生児死亡)の回数は 2~10 回、抗 CL β 2GPI の値は、100U/ml 以上が 3 例、10~99U/ml が 3 例、10U/ml 未満が 1 例であった。治療として、抗 CL β 2GPI 低値の 1 例には柴苓湯療法を、また、1 例には PSL+Asp 療法を、他の 5 例には柴苓湯+PSL+Asp 療法を、いずれもインフォームドコンセントを得て、施行した。この結果 PSL+Asp 療法を行った 1 例は初期流産に終わったものの、他の 6 症例ではいずれも、満期で正常成熟児を出産するに至った。以上より、われわれの行っている治療法が抗 CL β 2GPI 陽性不育症症例に対して、極めて有用であることがより明確となった。

238 PCR-RFLP 法による原因不明習慣流産症例の HLA Class II 抗原の類似性に関する再検討

新潟大学 医学部 産科婦人科学教室 ○高桑 好一, 松下 充, 高木 偉博
夏目 学浩, 田村 正毅, 田中 憲一
魚沼病院 産婦人科 安達 博

従来より妊娠の免疫的維持機構に関して、母体が胎児(夫)抗原に対し積極的な免疫応答を行うことが重要であること(Immunotrophism)が指摘され、原因不明習慣流産(以下習流)症例ではこのような免疫的妊娠維持機構が正常に機能しないことが推察されてきた。その背景として、患者夫婦の HLA 抗原とくに Class II 抗原系の類似性が指摘されてきたが、結論はいまだ得られていない。従来の報告の問題点として、Class II 抗原の判定に血清学的方法を用いていること、症例数が十分でないことなどがあげられる。そこで、今回これらの点を考慮し、原因不明習流症例の HLA Class II 抗原系の類似性について再度検討を行ったので報告する。対象は、当科不育外来で管理した原因不明原発性習流症例 75 例である。これらの症例夫婦に対し、インフォームドコンセントを得て、HLA-DR および DQ の遺伝子型、抗原型を Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法により決定した。すなわち、末梢血リンパ球より抽出した DNA を用い、DRB1 および DQB1 のアロ多型性を有する領域をそれぞれ、7 種類および 2 種類のプライマーを用い増幅、増幅された DNA を制限酵素で切断した後泳動し、切断片長多型により、それぞれの遺伝子型および抗原型を判定した。コントロールとして、正常分娩を 2 回以上経験し流産歴のない夫婦 50 例について同じく遺伝子型、抗原型を決定した。夫婦間の HLA DR、DQ 抗原系の類似性については、妻から夫 HLA DR、DQ 遺伝子型および抗原型をみて、不適合である遺伝子型および抗原型の数を判定し、患者群およびコントロール群間で比較した。この結果、患者群における HLA-DR および DQ の不適合抗原型数が、コントロール群に比較し、有意に低値であった。このことから、原因不明原発性習流症例の免疫的背景として、夫婦間の HLA Class II 抗原系の類似性が存在することが示唆された。

239 不育症例の妊娠予後の指標としての子宮動脈血管抵抗, 凝固マーカーの変化

岡山大学 医学部 産科婦人科 ○中塚 幹也, 鎌田 泰彦, 野口 聡一
工藤 尚文
住友別子病院 産婦人科 小西 秀樹
岡山赤十字病院 産婦人科 羽原 俊宏

不育症例では種々の治療が行われ流産を免れても, 胎児発育遅延, 妊娠中毒症などを起こしやすく, 特に出生後の児の予後を考慮すると, これらの管理は重要である。そこで, 種々の指標の妊娠経過による変化を検討した。子宮動脈血管抵抗値 (Pulsatility Index: PI) を経時的に測定可能であり, 同意の得られた 127 症例を対象とした。不育症 (連続 2 回以上の流産) の 65 症例は抗リン脂質抗体陽性の A 群 (n=25), 抗核抗体陽性または APTT 延長の B 群 (n=18 例), いずれもない C 群 (n=22) に分類し, 不育症のない妊婦 62 症例を control とした。A 群, B 群では, 抗凝固療法を, C 群では, 夫リンパ球免疫療法などを施行した。また, 血小板数, Antithrombin III (AT3), D-dimer, TAT, Thrombomodulin 等の測定を行った。治療により初期流産率は A~C 群とも 20~25% であり, control 群の 18.0% と比較し, ほぼ同等であった。平均分娩週数は, A 群 36.3 週, B 群 39.3 週, C 群 39.0 週, control 群 38.7 週であり, 平均出生時体重は, A 群 2,350 g, B 群 3,073 g, C 群 3,037 g, control 群 2,983 g であった。治療により B, C 群では, control 群に比較しても妊娠予後の差は見られなかったが, A 群では胎内死亡, 胎児発育遅延, 早期産が高率であった。平均の子宮動脈 PI 値は妊娠 4~5 週で A 群 3.03, B 群 2.48, C 群 2.08, control 群 1.80 であり, 妊娠初期から A 群では有意に高値であった。妊娠 18~19 週では A 群 1.47, B 群 1.19, C 群 0.97, control 群 1.05 であり, A 群で PI 値が高値持続や再上昇する症例では高率に児死亡, growth arrest などにより早期産となっていた。TAT 値は経過良好症例でも妊娠週数とともに上昇がみられたが, 血小板数, AT3 値の低下, Thrombomodulin 値の上昇は経過不良症例で高率に見られた。不育症のうち, 抗リン脂質抗体症候群では, 子宮動脈血管抵抗測定と各種血液マーカーの測定による経過観察が有用となる可能性がある。

240 体外受精—胚移植治療周期におけるステロイドおよびアスピリン投与の有効性に関する検討

東邦大学 医学部 第 1 産科婦人科学教室 ○渋谷 幸裕, 伊藤嘉奈子, 雀部 豊
間崎 和夫, 菅 陸雄, 佐々木由香
西村 崇代, 陣内 彦良, 竹下 直樹
安部 裕司, 久保 春海
キネマ ART クリニック 後藤かおり, 田宮 親

【目的】以前より胚移植後のステロイドおよびアスピリン投与と治療成績との関連性が指摘されている。しかしながら着床環境については依然不明な点が多く, 現在のところ明確な指標は認められていない。今回, 反復不成功例および高齢症例について, ステロイドおよびアスピリン投与の有効性を検討することを目的とした。【方法】2001 年 9 月より 2002 年 3 月までに採卵を施行された 159 症例 307 周期 (胚移植キャンセル 64 周期) を対象とした。クエン酸クロミフェン内服による卵巣刺激もしくは自然周期にて採卵を施行した。インフォームドコンセントを得たうえで, 胚移植後に (a) ノルゲストレル・エチニルエストラジオール, (b) ノルゲストレル・エチニルエストラジオールおよびプレドニゾロン, (c) ノルゲストレル・エチニルエストラジオール, プレドニゾロンおよびアスピリン・ダイアルミネート, 以上 3 群をそれぞれ投与した場合の臨床成績を後方視的に比較検討した。【成績】患者年齢別の胚移植当たり妊娠率 (%) は 1) 40 歳以上: (a) 6.8, (b) 13.3, (c) 18.8* (*: $p < 0.5$), 2) 35~39 歳: (a) 20.8, (b) 5.6, (c) 12.5, 3) 35 歳未満: (a) 27.8, (b) 50.0, (c) 60.0 であった。既往 ART 回数別の胚移植当たり妊娠率 (%) は A) 3 回以上: (a) 17.5, (b) 10.0, (c) 20.0, B) 3 回未満: (a) 21.7, (b) 28.6, (c) 28.6 であった。また薬物療法による副作用は全例において認められなかった。【結論】今回の検討ではステロイド投与による有効性は認められなかった。一方, アスピリン投与群においては 40 歳以上の治療周期にて妊娠率が向上する傾向が認められた。

241

GnRHa 併用 long-protocol IVF-ET 後の黄体期における
血中 E2, P4 値の推移と妊娠成立の相関について

広島大学 医学部 産婦人科 ○香月 孝史, 原 鐵見, 大濱 紘三

【目的】IVF-ET 後の黄体期管理として、プロゲステロン腔坐薬のみで血中プロゲステロン (P4) 濃度を排卵後何日まで維持可能かを検討する目的で、採卵後血中エストラジオール (E2), (P4) を経日的に測定し、これらの推移と妊娠成立の関連を検討した。【方法】2001 年 1 月から 2002 年 4 月までの期間に IVF-ET を行い患者の同意を得た 51 症例, 81 周期を対象とした。採卵 34~36 時間前に hCG 10,000 単位を筋注し、採卵後 2 日目か 5 日目に胚移植を行った。採卵当日より黄体補充としてプロゲステロン腔坐薬 450 mg/day を投与し、採卵後 7, 9, 11, 18 日目 (以下 D7, D9, D11, D18) に血中 E2, P4 を測定した。排卵 16~18 日目に尿中 hCG 25IU/L 陽性、あるいは血中 hCG 30mIU/ml 以上を妊娠反応陽性とし、超音波で GS の確認をもって妊娠とした。【結果】21 症例 21 周期が妊娠反応陽性となり、全例 GS を確認し、そのうち 7 例が流産した。妊娠例のうち D9 と D11 の比較ができた 13 例中 10 例では D11 で E2 値は上昇し、3 例は低下した。低下した 3 例はすべて自然流産となった。P4 に関しては妊娠した 13 例中 9 例で D11 に値が上昇し、P4 が低下した 4 例中 3 例は流産し、妊娠継続した残り 1 例の低下はごく僅かであった。妊娠例と非妊娠例を比較すると、D11 で E2 (667.6 vs 134.7 mg/ml) P4 (110.5 vs 22.4ng/ml) といずれも妊娠例が有意に高値であり、E2/P4 も妊娠群が有意に高値であった。【結論】プロゲステロン腔坐薬のみでは D9 には P4 値は低下し、妊娠例では D9~D11 の間に hCG による黄体刺激で E2, P4 が上昇し始めると考えられた。D9, D11 の E2, P4 値の推移から妊娠の成立とその予後を推測することが可能であると示唆された。

242

流産および人工妊娠中絶時の絨毛における細胞周期
関連蛋白についての免疫組織化学的検討獨協医科大学 越谷病院 産婦人科 ○星本 和倫, 小峰富美子, 星本 和種
林 雅敏, 大藏 健義

【目的】細胞周期の進行は多くの関連蛋白によって制御されている。腫瘍組織内の増殖細胞を免疫組織化学的に同定することはよく知られているが、絨毛細胞についてはほとんど報告がない。従って、流産と人工妊娠中絶症例の絨毛において、細胞周期関連蛋白を免疫組織化学的に同定することは興味深い。【方法】初期自然流産症例 16 例及び人工妊娠中絶症例 16 例 (いずれも妊娠 6~9 週) より得られた絨毛組織を対象とし、Ki-67, pRb, cyclin D1, cyclin E 染色をそれぞれ行った。また、結果の判定は 1000 細胞中の陽性細胞数 (labeling index) を計測して行った。尚、統計学的有意差検定は Mann-Whitney U test を用い、全症例から informed consent を得た。【成績】Ki-67, pRb, cyclin E はいずれも cytotrophoblast に検出され、syncytiotrophoblast にはほとんど検出されなかった。一方、cyclin D1 は間質のみに検出された。また、初期自然流産症例と人工妊娠中絶症例において pRb の labeling index に有意な差はなかったが、Ki-67 と cyclin E の labeling index は人工妊娠中絶症例において有意に高かった ($p < 0.01$)。さらに、Ki-67, pRb の labeling index はいずれにおいても妊娠日齢との間に有意な負の相関を示していた ($p < 0.05$)。一方、cyclin E の labeling index は妊娠日齢との間に有意な負の相関を示さなかった。【結論】絨毛増殖は、cytotrophoblast で分裂増殖した細胞が syncytiotrophoblast に移行し融合することによってなされる。その過程において pRb による抑制は大きな影響を与えておらず、また、cyclin D1 は間質のみに検出されたことから、cyclin E が重要な役割を果している可能性が示唆された。さらに、Ki-67 の変化から cytotrophoblast の分裂増殖は妊娠日齢とともに急激に低下するのではないかと考えられた。

243

絨毛細胞接着現象における IGF-I の生理的役割

杏林大学 医学部 産婦人科 ○葉梨 秀樹, 塩川 滋達, 酒井 謙
鈴木 典子, 岩下 光利, 中村 幸雄

【目的】着床現象は絨毛細胞の子宮内膜への接着侵入作用であるが、その調節に IGF-I (Insulinlike growth factor-I) の関与が示唆されているが、その詳細なメカニズムは不明である。今回、妊娠初期絨毛培養細胞に対する IGF-I の効果を検討した。【方法】人工妊娠中絶時に同意のもとに採取した妊娠初期絨毛より、Yagel らの方法で培養細胞を作製した。妊娠初期絨毛培養細胞を fetal calf serum (FCS) 非添加培養液で培養し、IGF-I 添加群と非添加群を作製し、電子顕微鏡下で IGF-I による絨毛細胞の形態変化を観察した。トロホプラストのフィブロネクチン (FN) への接着能は、FN コートした培養皿への 2 時間後の接着細胞数を顕微鏡下で計測する adhesion assay を行い観察した。IGF-I および IGF-I α サブユニットに対する抗体である α IR3、およびインテグリンの FN への接合部位である RGD ペプチドを用いて adhesion assay を行った。【成績】電子顕微鏡にて IGF-I が妊娠初期絨毛培養細胞の葉状仮足の形成を促進することが観察された。IGF-I は、トロホプラストの FN への接着を (個/mm²) を用量反応性に増加させた (非添加群 75 ± 7 ; IGF-I 0.1nM 添加群, 104 ± 4 ; IGF-I 1nM 添加群 121 ± 5 ; IGF-I 10nM 添加群, 207 ± 6 ; IGF-I 100nM 添加群, 214 ± 8)。 α IR3 または RGD の添加で IGF-I 添加で促進されたトロホプラストの FN への接着が減少した (IGF-I 10nM + α IR3 10nM 添加群, 78 ± 5 ; IGF-I 10nM + RGD 添加群, 46 ± 5 ; IGF-I 10nM + RGE 添加群, 196 ± 9)。【結論】IGF-I が妊娠初期絨毛培養細胞の葉状仮足の形成を促進し、その結果 FN への接着を促進すると考えられた。

244

既往流産回数別にみた不育症の治療成績に関する検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○井上 統夫, 池野屋美智子, 石丸 忠之
田中クリニック 河野 雅洋,

【目的】不育症患者における既往流産回数と治療成績との関係を調べることを目的とした。【方法】インフォームド・コンセントを得たのちに当科でスクリーニング検査を行い、治療後の妊娠転帰が判明している不育症患者 262 例を対象とした。対象を既往流産回数が 2 回 (反復流産)、3 回、4 回、5 回および 6 回以上の 5 群に分類し、各群における治療成績を retrospective に比較検討した。【結果】対象 262 例の妊娠転帰は、生児を獲得できたもの 212 例 (80.9%)、治療によっても再度流産をきたしたもの 49 例 (18.7%) および子宮外妊娠 1 例 (0.4%) であった。既往流産回数別に治療後流産の頻度をみると、2 回流産群 112 例中 11 例 (9.8%)、3 回流産群 96 例中 21 例 (21.9%)、4 回流産群 30 例中 7 例 (23.3%)、5 回流産群 9 例中 2 例 (22.2%) および 6 回以上流産群 11 例中 8 例 (72.7%) であった。すなわち、2 回流産群は他の 4 群と比較して治療後流産率が低い傾向にあり、6 回以上流産群は他の 4 群と比較して治療後流産率が有意に高値であった。6 回以上流産群の内訳は、抗リン脂質抗体症候群 4 例、単角子宮 2 例、中隔子宮 1 例、子宮腔癒着 1 例、子宮筋腫 1 例、糖尿病 1 例および原因不明 1 例であった。【結論】反復流産の治療成績は極めて良好であった。既往流産回数が 3~5 回の症例では、治療を行うことにより比較的良好な治療成績が得られた。一方、既往流産回数が 6 回以上の症例では、治療成績が明らかに不良であり、治療を行ったとしても生児を得ることのできない例が多いことが示唆された。

245

体外受精における温経湯の臨床効果の検討

大阪医科大学産婦人科 ○佐藤 直美, 山下 能毅, 細谷 俊光
森 久仁子, 後山 尚久, 植木 實

【目的】温経湯は虚症の排卵障害に適応となる漢方方剤の代表であり, 中枢性に作用し, ギナドトロピン分泌促進や GnRH に対する脳下垂体の反応性の調整作用を有すると考えられている. 今回われわれは, 体外受精反復不成功例に対し, その卵胞刺激スケジュールに温経湯を組み込み, 卵胞発育および受精に対する効果について, 臨床的検討を行なった. 【方法】症例は当科において 2001 年 10 月から 2002 年 4 月に反復不成功例に対して施行した Long Protocol 法下の Conventional IVF 8 例である. 治療周期 1 ヶ月前より温経湯の投与を行い, 前周期の Day 21 よりスプレキア 900 μ g/日を開始し, 治療周期 Day 3 より hMG 投与をステップダウン法で開始し, hMG/FSH 投与量, 採卵数, 受精率, 妊娠率, 内分泌学的背景について温経湯投与周期と非投与周期の比較検討をおこなった. 【成績】両周期の hMG 投与量に有意差は認められなかった. hCG 投与時の温経湯投与周期と非投与周期の E2 値はそれぞれ, 3818.4 ± 1020 pg/ml, 4074.3 ± 740.4 pg/ml と有意差は認めなかったが, 受精率はそれぞれ, 76.5%, 63.0% ($p < 0.05$) で温経湯投与周期が有意に高かった. 受精卵における良好胚 (G1+G2) の割合はそれぞれ, 71.3% vs 73.5% で有意差は認めなかったが, 妊娠例が温経湯投与周期において 2 例認められた. 【結論】温経湯を併用することにより受精率の改善が得られ, 反復不成功例に対する妊娠率向上への有効な手段の一つである可能性が示唆された.

246

温泉と妊娠, 分娩

岐阜県立下呂温泉病院 産婦人科 ○山際 三郎

【目的】温泉入浴が妊娠分娩に与える影響をアンケートにて検討した. 【方法】平成 12 年 7 月 26 日から平成 13 年 12 月 19 日まで, 当院で分娩後の褥婦 357 名に, 回診時直接アンケートを取り, 妊娠中の温泉入浴状況について調べた. 【成績】357 名中, 毎日温泉入浴 8 名, 毎日入浴剤入浴 78 名, 毎日さら湯入浴 49 名, そのいずれか 222 名であった. 切迫流産 (入院) 率は, 毎日温泉入浴 12.5%, 毎日入浴剤入浴 7.7%, 毎日さら湯入浴 8.2% であった. 切迫早産 (入院) 率は, 毎日温泉入浴 0%, 毎日入浴剤入浴 9%, 毎日さら湯入浴 2% であった. 早産率は, 毎日温泉入浴 0%, 毎日入浴剤入浴 1.3%, 毎日さら湯入浴 2% であった. 妊娠第 32 週臍分泌物培養での細菌陽性率は, 毎日温泉入浴 35.7%, 毎日入浴剤入浴 48.7%, 毎日さら湯入浴 53.1% であった. 30 分間入浴すると答えた経産婦の 70 例中 1 例に切迫流産があった. 初産婦 13 例に, 入浴時間が長いと分娩時間の短縮が見られた. 【考察】温泉入浴又は 30 分間湯舟入浴において, 切迫流産 (入院) 率の上昇が見られた. 30 分間入浴が分娩時間の短縮に効果があると示唆された.

247

子宮内膜間質細胞における interferon- α , - β の
vascular endothelial growth factor 産生におよぼす影響大分医科大学 産科婦人科学教室 ○福田淳一郎, 河野 康志, 西田 正和
植原 久司, 宮川 勇生

【目的】子宮内膜間質細胞は様々なサイトカイン, 成長因子を産生することが知られている. Vascular endothelial growth factor (VEGF) も子宮内膜間質細胞からの産生が確認されている成長因子であり, interferon (IFN)- γ によりその産生が抑制されることが報告されている. 今回, IFN- α , - β の VEGF 産生に及ぼす影響について検討した. 【方法】子宮筋腫のため摘出された子宮より, 患者の同意の上で子宮内膜を採取した後, 細分・酵素処理し, 間質細胞を分離した. 得られた細胞は 10%FCS の RPMI 1640 で 2×10^5 cells/well (6 well plate) で培養した. 細胞が confluent になった状態で培養液を無血清 RPMI 1640 に交換し, 各濃度の IFN- α , - β を添加し 24 時間培養し, 上清を回収した. また, IFN- α , - β 各々 1,000IU/mL で 3~48 時間刺激した培養上清の回収も行った. VEGF は ELISA 法で測定した. 【成績】無刺激の培養上清 (control) 中の VEGF 濃度に比べ, IFN- α , - β 刺激とも濃度依存性に VEGF の産生を抑制する傾向が見られた [control; 534pg/mL, IFN- α 1,000IU/mL 刺激; 383pg/mL ($P < 0.002$), IFN- β 1,000IU/mL 刺激; 361pg/mL ($P < 0.001$)]. Control では時間とともに VEGF 産生の増加が認められた. IFN- α , - β 1,000IU/mL 刺激でも同様に時間の経過とともに VEGF 産生は増加した. Control に比べると, その濃度は低い傾向にあった. [12 時間刺激: control; 262pg/mL, IFN- α 1,000IU/mL 刺激; 170pg/mL ($P < 0.005$), IFN- β 1,000IU/mL 刺激; 153pg/mL ($P < 0.005$), 48 時間刺激: control; 974pg/mL, IFN- α 1,000IU/mL 刺激; 719pg/mL ($P < 0.0001$), IFN- β 1,000IU/mL 刺激; 796pg/mL ($P < 0.0002$)] 【結論】子宮内膜間質細胞から産生される VEGF は, IFN- α , - β 刺激により有意に抑制されることが示めされた. IFN- α , - β は子宮内膜間質細胞に作用し, 血管新生を調節することで着床や胚の初期発生に関与している可能性が考えられた.

248

着床と妊娠継続における子宮内腔プロラクチンの重要性

杏林大学 医学部 産婦人科 ○神野 正雄, 酒井 謙, 渡邊由紀子
山井 礼子, 小池 麻耶, 岩下 光利
中村 幸雄
北里サブライ 井上 保

【目的】prolactin (PRL) は下垂体のみならず子宮内膜でも産生され, この局所産生は脱落膜化とともに急速に増加する. PRL は胚や胎児の発育を直接促進し, また子宮内膜の PG 産生や LIF 受容体発現を増加する. そこで本研究は, 子宮内腔の PRL が着床およびその後の妊娠継続に関与しているかを, 体外受精臨床成績より検討した. 【方法】40 歳以下の子宮性不妊以外の IVF/ICSI 62 症例を対象とした. 説明と同意のうえ, 自然月経周期の高温期 10-12 日に子宮内腔液を採取キット (サイトチェック, 北里サブライ) を用いて採取し, PRL 濃度を測定した. また子宮内膜組織日付診と血清 E2, P4, LH, FSH, PRL 値測定も施行した. その後 IVF/ICSI を行い, 着床 (化学的妊娠を含む) /非着床群間, 継続妊娠/非継続妊娠 (流産, 外妊, 化学的妊娠) 群間で結果を比較した. 【成績】着床 (30 例) /非着床 (32 例) 群の比較では, 血清 LH 値のみが着床群で有意に低かったが (2.6 ± 0.2 vs 2.9 ± 0.2 , $P < 0.05$, U 検定), それ以外は差が無かった. 継続妊娠 (20 例) /非継続妊娠 (10 例) 群間では, 子宮内腔液中 PRL 濃度のみが継続妊娠群で有意に高かったが (12.6 ± 2.2 vs 6.3 ± 1.0 , $P < 0.01$, U 検定), その他は差を認めなかった. 【結論】子宮内膜での PRL は, 早期の着床現象には関与が薄い, その後の妊娠の継続には重要な役割を果たしていると示唆された. このことは, 子宮内膜の脱落膜化 (高温 9 日頃より) とともに子宮内膜での PRL 局所産生が著増することと良く一致すると考える.

249

子宮内膜間質細胞の脱落膜化における c-Src の役割

慶應義塾大学 医学部 産婦人科 ○清水 亜紀, 丸山 哲夫, 下木 明香
 升田 博隆, 吉村 泰典
 けいゆう病院 山本百合恵
 荘病院 酒井のぞみ

【目的】内膜間質細胞の脱落膜化過程において、チロシンキナーゼである癌原遺伝子産物 c-Src のキナーゼ活性が上昇すること、および c-Src の活性制御部位である 530 番目のチロシン残基が脱リン酸化を受けることを、われわれはこれまで報告してきた。今回、脱落膜化における c-Src の役割を明らかにする目的で、Src ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤である PP1 および PP2 の Src キナーゼ活性に及ぼす影響と in vitro 脱落膜化に対する効果を検討した。【方法】患者の同意を得て摘出した良性疾患子宮の内膜より間質細胞を分離・純化した後、卵巣ステロイドホルモンならびに PP1 の存在下で培養し、形態変化ならびに脱落膜化マーカーである IGFBP-1 の発現をウエスタンブロットで解析することにより、脱落膜化を評価した。また、活性化型 c-Src (チロシン 530 脱リン酸化型) を認識する clone 28 抗体を用いたウエスタンブロットにより、活性型 c-Src の発現を検討した。【成績】脱落膜化の際に発現が増強する活性化型 c-Src は、PP1 の存在下において抑制は受けず、paradoxical にその発現はさらに増強された。また PP1 は、形態的な脱落膜様変化の促進に加えて、IGFBP-1 の蛋白発現を濃度依存性 ($0.1 \sim 10 \mu\text{M}$) に増強した。同様に、PP2 も濃度依存性 ($1 \sim 5 \mu\text{M}$) に IGFBP-1 の発現を増強した。一方、阻害剤単独では IGFBP-1 の発現は誘導し得なかった。【結論】PP1 および PP2 は、c-Src を活性化すると同時に、その挙動とほぼ一致してステロイド依存性の脱落膜化を促進した。このことから、c-Src はチロシン 530 の脱リン酸化とキナーゼ活性の上昇を通じて脱落膜化を正に制御する可能性が示唆された。

250

マウス着床周辺期子宮における Arylhydrocarbon receptor の発現とダイオキシンの影響に関する検討

長崎大学 医学部 産婦人科 ○北島 道夫, 藤下 晃
 カーンカレク・ネワズ
 増崎 英明, 石丸 忠之

【はじめに】内分泌攪乱物質とされるダイオキシン類は種々の生殖毒性を示し、その作用は特異的受容体である Arylhydrocarbon receptor (AhR) を介して発現することが知られている。今回、ダイオキシンが着床に与える影響を検討する目的に、マウスを用いて、ダイオキシン投与と着床成立との関連と着床周辺期子宮における AhR の発現を検討した。【対象および方法】PMSG および hCG を用いて排卵誘発を行い mating させた雌 B6C3F1 マウスで、妊娠 4 日目に $0, 0.01, 0.1, 1$ および $10 \mu\text{g}/\text{kgBW}$ の 2, 3, 7, 8, tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) を皮下注射し、3 日後に開腹し着床数を計測した。また AhR の部分的アンタゴニストである α -naphthoflavone (α -NF) を同時に投与した群を設定した。一方、4 日目から 10 日目までの妊娠子宮を摘出、パラフィン包埋切片を作成し、着床周辺期子宮における AhR の発現を免疫組織化学的に検討した。【結果】TCDD 非投与群に比較して 1 および $10 \mu\text{g}/\text{kgBW}$ TCDD 投与群で有意な着床数減少を認めた ($20.4 \pm 1.9, 7.0 \pm 1.4$; $P=0.02, 2.5 \pm 5.0$; $P=0.003$)。 $10 \mu\text{g}/\text{kgBW}$ TCDD と $10 \mu\text{g}/\text{kgBW}$ α -NF を同時に投与した群では着床数減少は認められなかった。免疫組織化学的検討による AhR の発現は、血管内皮で強発現を認め、また着床部位周辺の脱落膜化細胞にも発現を認めた。【結論】AhR は着床期子宮に発現しており、ダイオキシンは AhR を介してその毒性を発揮することが示唆された。オーファンレセプターである AhR の存在意義は未だ不明であるが、AhR が着床期周辺子宮のとくに血管構築に作用している可能性が示唆された。

一 般 演 題

座 長 索 引

(五十音順)

座長	演題分類	演題番号	日付	会場	開始	終了
あ						
浅井 光興	ART⑪	172～175	10月4日(金)	第4会場	9:40～10:20	
麻生 武志	卵子・排卵・胚③	45～48	10月3日(木)	第4会場	16:45～17:25	
い						
石塚 文平	卵巢・性ホルモン②	31～35	10月3日(木)	第4会場	9:40～10:30	
石原 理	ART⑪⑦	199～203	10月4日(金)	第5会場	11:10～12:00	
石丸 忠之	着床・子宮内膜	247～	10月4日(金)	第8会場	11:20～12:00	
伊藤 直樹	統計⑥	101～104	10月3日(木)	第6会場	17:25～18:05	
井上 正人	ART⑬	181～185	10月4日(金)	第4会場	11:10～12:00	
今井 篤志	子宮内膜症③	15～18	10月3日(木)	第3会場	11:20～12:00	
入谷 明	精巣・性ホルモン②	220～223	10月4日(金)	第7会場	9:40～10:20	
岩下 光利	妊娠・流産・不育③	242～246	10月4日(金)	第8会場	10:30～11:20	
岩本 晃明	統計⑤	97～100	10月3日(木)	第6会場	16:45～17:25	
う						
植木 實	妊娠・流産・不育②	237～241	10月4日(金)	第8会場	9:40～10:30	
宇津宮隆史	統計②	84～88	10月3日(木)	第6会場	9:50～10:40	
え						
遠藤 克	卵子・排卵・胚①	36～40	10月3日(木)	第4会場	10:30～11:20	
遠藤 俊明	ART⑤	150～152	10月4日(金)	第3会場	9:00～9:30	
お						
大濱 紘三	手術・内視鏡④	71～74	10月3日(木)	第5会場	16:45～17:25	
か						
加藤 修	ART⑭	186～190	10月4日(金)	第5会場	9:00～9:50	
神崎 秀陽	子宮外妊娠	75～78	10月3日(木)	第5会場	17:25～18:05	
き						
木下 勝之	手術・内視鏡①	59～63	10月3日(木)	第5会場	9:50～10:40	
く						
倉智 博久	ART⑧	160～163	10月4日(金)	第3会場	10:40～11:20	
こ						
小林 俊文	子宮内膜症②	11～14	10月3日(木)	第3会場	10:40～11:20	

さ

佐賀 正彦	性感染症	211~215	10月4日(金)	第6会場	10:10~11:00
佐藤 章	ART⑨	164~167	10月4日(金)	第3会場	11:20~12:00
佐藤 嘉兵	ART⑥	153~155	10月4日(金)	第3会場	9:30~10:00
佐藤 孝道	統計①	79~ 83	10月3日(木)	第6会場	9:00~ 9:50

し

柴原 浩章	ART②	4~ 6	10月3日(木)	第3会場	9:30~10:00
島 博基	精巣・性ホルモン③	224~227	10月4日(金)	第7会場	10:20~11:00

す

末岡 浩	卵子・排卵・胚②	41~ 44	10月3日(木)	第4会場	11:20~12:00
菅沼 信彦	ART⑩	168~171	10月4日(金)	第4会場	9:00~ 9:40
鈴森 薫	妊娠・流産・不育①	233~236	10月4日(金)	第8会場	9:00~ 9:40

た

高山 雅臣	手術・内視鏡②	64~ 67	10月3日(木)	第5会場	10:40~11:20
田中 温	ART④	136~140	10月3日(木)	第8会場	11:10~12:00
田中 憲一	統計④	93~ 96	10月3日(木)	第6会場	11:20~12:00
田中 忠夫	ART⑩	196~198	10月4日(金)	第5会場	10:40~11:10
田中 啓幹	精子①	105~109	10月3日(木)	第7会場	9:00~ 9:50
田辺 清男	手術・内視鏡③	68~ 70	10月3日(木)	第5会場	11:20~11:50
田原 隆三	PCO①	19~ 22	10月3日(木)	第3会場	16:45~17:25

つ

津端 捷夫	ART⑮	191~195	10月4日(金)	第5会場	9:50~10:40
-------	------	---------	----------	------	------------

と

豊田 長康	子宮	54~ 58	10月3日(木)	第5会場	9:00~ 9:50
-------	----	--------	----------	------	------------

な

成田 収	生殖免疫①	204~207	10月4日(金)	第6会場	9:00~ 9:40
苛原 稔	生殖免疫②	208~210	10月4日(金)	第6会場	9:40~10:10

に

西島 正博	ART⑫	176~180	10月4日(金)	第4会場	10:20~11:10
-------	------	---------	----------	------	-------------

は

畑 俊夫	先天異常	49~ 53	10月3日(木)	第4会場	17:25~18:15
------	------	--------	----------	------	-------------

ふ

深谷 孝夫	検査診断②	146～149	10月3日(木)	第8会場	17:35～18:15
布施 秀樹	精漿	228～232	10月4日(金)	第7会場	11:00～11:50

ほ

星 和彦	中枢・性ホルモン②	126～130	10月3日(木)	第8会場	9:30～10:20
星合 昊	ART⑦	156～159	10月4日(金)	第3会場	10:00～10:40
本庄 英雄	卵巣・性ホルモン①	27～30	10月3日(木)	第4会場	9:00～9:40

ま

松波 和寿	統計③	89～92	10月3日(木)	第6会場	10:40～11:20
-------	-----	-------	----------	------	-------------

み

三浦 一陽	精子③	115～118	10月3日(木)	第7会場	10:40～11:20
水谷 栄彦	子宮内膜症①	7～10	10月3日(木)	第3会場	10:00～10:40
水沼 英樹	PCO②	23～26	10月3日(木)	第3会場	17:25～18:05
峰岸 敬	検査診断①	141～145	10月3日(木)	第8会場	16:45～17:35
宮崎 康二	ART③	131～135	10月3日(木)	第8会場	10:20～11:10

も

毛利 秀雄	精子②	110～114	10月3日(木)	第7会場	9:50～10:40
森澤 正昭	精巣・性ホルモン①	216～219	10月4日(金)	第7会場	9:00～9:40
森本 義晴	ART①	1～3	10月3日(木)	第3会場	9:00～9:30

よ

生田 克夫	中枢・性ホルモン①	123～125	10月3日(木)	第8会場	9:00～9:30
吉田 英機	男性副性器	119～122	10月3日(木)	第7会場	11:20～12:00

一 般 演 題

演 者 索 引

(五十音順)

※太字は筆頭発表演題
 ※登録されたよみがな順

一般演題

あ

合阪幸三 12, 146
 会田拓也 198
 青野展也 37
 青野文仁 181, 182
 青山和史 149
 青山航也 76
 明石拓也 202
 赤星孝子 47, 53, 114
 赤間晴雄 200
 秋葉靖雄 64, 88
 秋山芳晃 197
 明楽重夫 236
 浅田弘法 55, 64, 109, 217, 226
 浅野間和夫 22, 52
 朝日佑香 4
 芦沢好夫 105, 106
 東 貞宏 185
 東口篤司 2
 麻生太行 119
 麻生武志 34, 118
 安達 博 234, 238
 足立陽一 105
 阿部宏之 113
 阿部有子 27, 28
 安部裕司 240
 飴谷由佳 76
 荒川 修 153, 164
 荒木重雄 51, 127
 荒木 勤 124, 236
 荒木康久 113
 荒木泰行 113
 栗田松一郎 6, 47, 53, 94, 110, 114, 163, 183

安藤 幸 86
 安藤智子 18
 安藤寿夫 130, 215
 安藤 索 32

い

飯山徹郎 105, 106
 井浦俊彦 148
 家永 聡 131, 160
 五十嵐香里 153, 164
 五十嵐敦 119
 五十嵐健治 236
 生田克夫 149
 井口尚子 223
 井口裕樹 221
 井口めぐみ 48
 池上芳美 90
 池田万里郎 25, 75
 池野屋美智子 244
 井坂恵一 24, 131, 160
 伊澤好恵 91
 石川博士 33
 石川 博 48
 石川雅一 16, 78
 石川雅彦 25, 75
 石川陸男 220
 石田恵理 27, 28
 石田弘美 90
 石塚文平 27, 28, 235
 石原 理 26, 93, 196, 218, 230
 石原楷輔 124
 石原広章 8
 石丸忠之 10, 213, 244, 250
 石山朋美 25, 75
 石渡 勇 48

石渡千恵子 48
 和泉俊一郎 7, 14, 211
 磯島晋三 50, 187, 188
 磯部哲也 15, 165
 市川智彦 122, 200
 市川文雄 194
 井筒俊彦 35
 伊藤嘉奈子 240
 伊藤直樹 97, 101, 102
 伊藤晴夫 122, 200
 伊藤裕徳 72
 伊藤昌春 54
 伊藤理廣 157
 伊東宗毅 26, 93
 伊藤弥生 85
 糸野陽子 69
 井上 保 248
 井上統夫 244
 井上正樹 33
 井上正人 56, 57, 62, 63, 107, 177, 180
 井上善仁 65
 井庭裕美子 9, 11, 30
 今野 彰 203
 今村健仁 213
 今本 敬 122, 200
 苛原 稔 20, 38, 41, 66, 115, 125, 228
 入谷 明 39
 岩崎 皓 49, 232
 岩崎信爾 170
 岩崎寛和 60
 岩下光利 32, 243, 248
 岩渕正之 105
 岩部富夫 9, 11, 30
 岩本晃明 97, 98, 99, 100,

101, 102, 103, 111,
120

う

植木 健 194
植木 實 135, 194, 245
植田多恵子 65
上田裕美子 203
上野桂子 79, 80
上野信之 219
上野ゆき穂 162
上村浩一 20, 125
後山尚久 135, 194, 245
臼田三郎 131, 160
内田昭弘 86
内野聡美 230
内山一男 5, 179
宇津宮隆史 79, 80
宇都宮智子 123, 205
内海靖子 131, 160
宇都博文 70, 190
梅咲直彦 123, 205, 208
梅田 隆 105, 106, 229

え

江頭昭義 1, 159, 189, 193
江口智子 18
江口二郎 101, 102, 201
江崎 敬 197
江無田智恵 133, 154, 155
遠藤俊明 136
遠藤尚江 197

お

大井なぎさ 108, 132
大井川智子 218, 230
大岡史子 12, 146
大垣 彩 176
大藏健義 242
大沢政巳 215
大須賀穰 132

大住哉子 39, 172
太田昌一郎 202
太田朋美 201
太田のり子 91
太田瑞枝 4
太田行信 231
大西雄一 166
大野晶子 212, 214
大野貴史 127, 137
大野道子 51
大場 隆 31
大橋いく子 3
大橋浩栄 153, 164
大濱紘三 241
大桃幸夫 153, 164
岡 親弘 139
岡井 崇 170
岡垣竜吾 218, 230
岡田英幹 149
岡田英孝 59, 172, 176, 178,
233
岡田 弘 203, 222
尾形理江 20, 125
岡根夏美 48
岡部依子 107, 180
岡村杏子 4
岡村州博 184
岡村恵子 56, 57, 62, 63, 107,
177, 180
岡村 均 31, 144
岡村佳則 144
岡本純英 201
岡本 一 60
岡本由記子 71
岡本吉夫 103
小川修一 13, 51, 127, 137
小川毅彦 49, 232
小川博和 218, 230
沖 利通 70
中江光博 190
奥 裕嗣 59, 172, 176, 178,

233

小口秀紀 173
奥野加奈子 90
奥野 隆 77, 134, 158, 171
奥山明彦 99, 103, 223
奥山輝明 56, 62, 63, 107, 177,
180
奥脇伸二 7
尾崎智哉 126
小笹尚子 26, 93, 196
小澤伸晃 55, 216
押尾 茂 105, 106, 229
小田 力 170
越智 博 54
越知正憲 84, 133, 154, 155
女川珠穂 214
小野雅子 84
折野一郎 194

か

カーン・カレク・
ネワズ 10, 213, 250
貝嶋弘恒 77, 134, 158, 171
貝原 学 12, 146
柿平浩一 164
影山修平 51
可西直之 33
梶原 健 218, 230
春日美智子 64, 88
霞 弘之 224
可世木久幸 124
片渕秀隆 31
片山恵利子 68
片山博子 54
片山昌勅 46, 229
片山弥佳 203
片山 恵 4
片寄治男 112, 168
勝岡洋治 219
香月孝史 241
勝股克成 173

勝又木綿子 32
 門 紀子 8
 加藤 修 5, 36, 77, 133, 134,
 151, 154, 155, 158,
 171, 179, 181, 182
 加藤真吾 226
 加藤 紘 19
 加藤浩志 50, 187, 188
 加藤真紀子 236
 加藤由加里 162
 金澤浩二 73, 143
 金澤朋扇 2
 金谷二郎 100
 金山尚裕 45, 142
 金子透子 174
 兼子 智 111
 金武 洋 201
 鎌田正晴 115, 228
 鎌田泰彦 128, 207, 239
 上条隆典 157
 紙谷章弘 221
 守殿貞夫 222, 203
 上畑みな子 84, 133, 154, 155
 神谷和美 203
 神山 茂 73, 143
 唐澤康広 187, 188
 荻谷卓昭 235
 川内博人 16, 78
 川上剛史 65
 川路珠美 69
 川嶋由子 147
 河田 淳 233
 川戸浩明 15, 165
 川名庸子 200
 河野雅洋 244
 河野康志 29, 204, 247
 川渕由加利 100
 河村和弘 43, 44
 瓦林達比古 65
 神崎秀陽 172, 176, 233
 菅野ひとみ 49, 232

神原好美 59
き
 貴家 剛 7, 14, 211
 菊地 盤 198
 菊池久美子 145, 212
 菊池信正 157
 菊地理仁 5
 木口一成 48
 岸 郁子 55, 64, 88
 岸上靖幸 173
 北岡由衣 8
 北島彰子 104
 北島道夫 10, 213, 250
 北島義盛 136
 北出真理 17, 61, 195, 198
 北村誠司 68
 北宅弘太郎 206, 209
 北脇 城 8
 木戸 進 111
 絹谷一雄 192
 絹谷正之 192
 木下勝之 17, 61, 67, 195,
 198
 京野廣一 96, 138, 152
 清川麻知子 20, 125
 金 栄淳 236
 金 宗興 169
 金城 洋 131, 160
く
 久具宏司 108, 132
 久慈直昭 55, 109, 217, 226
 楠比呂志 6, 114, 183
 工藤謙一 110
 工藤尚文 128, 207, 239
 工藤由香 79
 工藤隆一 136
 国方健児 141
 久保敏子 3
 久保春海 240

久保田俊郎 34, 118
 窪田吉信 49, 232
 熊切 順 198
 隈本 巧 82, 83, 161, 191
 公文裕巳 221
 倉林 工 95, 237
 倉持隆司 185
 蔵本武志 1, 85, 159, 189,
 193, 199
 栗岡裕子 126
 呉竹昭治 112, 168
 鉄田恵里 6, 47, 53, 94, 114,
 183
 桑波田理樹 70, 190
 桑原 章 20, 38, 41, 66, 125
 桑山正成 5, 36, 133, 154,
 155, 179, 181, 182,
 151
け
 毛塚百恵 13
 源治由美 162
こ
 己斐秀樹 34
 小池俊光 13, 127, 137
 小池麻耶 248
 鯉沼栄子 91
 高 栄哲 100, 101, 102
 幸池明希子 178
 合田上政 222
 河野由佳子 161, 191
 香山浩二 50, 116, 117, 224
 紅露有子 24
 郡山 智 111
 古賀裕紹 90
 古賀 実 103
 越田光伸 203
 小柴寿人 8
 小島加代子 82, 83, 161, 191
 小島聡子 122

児島孝久 58
 小嶋康夫 76, 202
 小島由美 95
 小関みづほ 64, 88
 小竹和美 174
 小谷芳明 215
 児玉英也 43, 44
 後藤かおり 240
 後藤淳子 45
 後藤哲也 139, 140
 小西奈保美 76
 小西秀樹 128, 207, 239
 小西康博 64, 88
 小橋川啓 119
 小濱めぐみ 69
 小林恵美里 174
 小林真一郎 50, 187, 188
 小林 保 77, 134, 158, 171
 小林 護 40
 小林美和 4
 小林祐紀 4
 小林善宗 56, 57, 62, 63,
 107, 177, 180
 小松 潔 98, 199
 小松淳子 141
 小松富恵 91
 小峰富美子 242
 小森慎二 50, 224
 古山将康 231
 小山 良 110
 近藤宣幸 121
 近藤芳仁 25

さ

斎藤和男 49, 232
 斎藤 要 27
 斉藤 要 28
 斉藤調子 215
 斉藤正博 26, 93, 196
 坂井和貴 151
 酒井 謙 32, 243, 248

酒井のぞみ 249
 榊原秀也 25, 75
 坂田亜希 19
 坂田 優 118
 坂本英雄 119
 坂本靖子 9, 11, 30
 佐久間雄一 111
 桜井明弘 67, 198
 笹尾拓己 97, 101, 102
 笹尾麻紀 28
 佐々木真紀 59
 佐々木由香 240
 佐々田比呂志 37
 雀部 豊 240
 指山実千代 79, 80
 佐竹紳一郎 76
 佐藤 章 112, 168
 佐藤和彦 49, 232
 佐藤嘉兵 27, 40, 48
 佐藤君江 91
 佐藤健二 217, 226
 佐藤孝道 74, 87, 129
 佐藤 剛 149
 佐藤哲也 57
 佐藤敏治 43
 佐藤直樹 43, 44
 佐藤直美 135, 245
 佐藤英明 37
 佐藤博久 46
 佐藤安男 104
 佐藤雄一 67
 佐藤由美 184
 里見操緒 236
 澤井英明 50, 224

し

Chekir Chebib 128, 207
 塩川滋達 243
 塩沢直美 92, 166
 塩田恭子 187, 188, 74, 87,
 129

沈沢欣恵 231
 始関吉生 200
 篠崎聡美 91
 篠原一朝 33
 柴田大二郎 215
 柴原浩章 23, 145, 212, 214
 渋谷幸裕 240
 渋谷伸一 186
 渋谷美穂 91
 島絵美里 17, 61
 島 博基 121
 島田 薫 56, 57, 62, 63, 107,
 177, 180
 島貫洋人 17, 198
 嶋村勝典 19, 147
 清水亜紀 249
 清水香子 26, 93, 196
 清水 靖 44
 清水康史 118
 下井貴司 172
 下川健一 46, 229
 下木明香 249
 下屋浩一郎 231
 徐 東瞬 167
 生水真紀夫 33
 正田朋子 225
 白井安砂子 131, 160
 白石晃司 227
 白石康子 145
 代田琢彦 28
 新 博美 175
 陣内彦良 240
 神野正雄 32, 248

す

末岡 浩 55, 109, 217, 226
 末永昭彦 26, 93, 196
 末松 誠 216
 菅 睦雄 240
 菅沼信彦 45
 菅沼亮太 112, 168

杉岡美智代 1, 159, 189, 193

杉野法広 19

杉本朱実 233

杉本利幸 92, 166

杉山 武 68

杉山里英 24, 131, 160

杉山力一 131, 160

鈴木 泉 23

鈴木香織 13, 137

鈴木康太 119

鈴木康太郎 49

鈴木隆弘 14

鈴木達也 23, 145, 212, 214

鈴木隆弘 7, 211

鈴木典子 243

鈴木啓悦 122, 200

鈴木雅美 68

鈴木光明 23, 127, 137, 145,

212, 214

鈴木美奈 95

鈴木良知 24, 131, 160

鈴木 薫 149

せ

瀬川智也 33

関根一郎 10

妹尾大作 141

千石一雄 220

そ

園田桃代 65

園田里砂 69

宋 時栄 185

た

高井真司 71

高尾徹也 99, 103

高木偉博 234, 237, 238

高桑好一 234, 237, 238

高崎彰久 19, 147

高崎 登 219

高崎博幸 6, 47, 53, 94, 110,
114, 183

高階俊光 2

高島邦僚 75

高橋和政 13, 51, 137

高橋克彦 139, 140

高橋健太郎 126

高橋 徹 99, 103, 223

高橋 護 39

高橋理子 128

高林香代子 92, 166

高部美穂 185

高見澤聡 23, 145, 212, 214

高峰ゆかり 69

高山雅臣 24, 131, 160

滝川稚也 115, 228

滝口修司 19

滝本至得 104

田口俊章 156

田熊直之 220

武井恵理子 16

武井英理子 78

竹居孝二 221

竹内欽哉 45

武内裕之 17, 61, 67, 195,

198

竹下俊行 236

竹下直樹 240

竹田 省 26, 93, 196

武谷雄二 108, 132

竹原浩介 101, 102

竹原祐志 68

竹村昌彦 231

竹本洋一 6, 47, 53, 94, 110,

114, 183

竹山政美 103

田島朝宇 144

田島博人 226

立花利公 48

館野政也 76

田中 温 6, 47, 53, 94, 110,

114, 163, 183

田中威づみ 6, 47, 53, 94, 110,

114, 163, 183

田中啓子 201

田中慶介 15, 89, 165

田中憲一 95, 234, 237, 238

田中忠夫 197

田中哲二 123, 205, 208

田中俊誠 43, 44

田中信幸 144

田中宏光 223

田中 優 20, 38, 41, 66, 125

田中雄大 109

田辺清男 111

谷垣礼子 217, 226

谷川秀郎 43, 44

谷口文紀 9, 11, 30

種市明代 145, 214

田原隆三 170

田巻勇次 174

田宮 親 240

田村博史 19, 147

田村正毅 95, 234, 237, 238

田村圭浩 173

田谷順子 26, 93, 196

俵 史子 142

ち

千田 学 136

千葉せつよ 96, 138, 152

つ

塚本泰司 97

辻 陽子 39

辻村 晃 99, 101, 102, 103,
223

土屋慎一 217

堤 治 108, 132

堤ゆかり 38, 41, 66

角田啓道 145

鏑本浩志 116, 117

て

鄭 俊明 144
 出浦伊万里 30
 寺川直樹 9, 11, 30
 寺田幸弘 184
 寺元章吉 5, 77, 133, **134**,
 154, 155, 158, **171**,
 179, 181
 照屋陽子 73, 143
 天満久美子 **231**

と

土井めぐみ 28
 東田 章 99, 103, 223
 堂地 勉 190, 70
 當仲正丈 39, 172, 176, 178
 東梅久子 **35**
 遠山裕一 105, 106
 時枝由布子 48
 栃木武一 42
 栃木明人 42
 登内恵美 131, **160**
 土橋正樹 222
 富家真理 231
 富沢英樹 148
 富永英一郎 111
 富山達大 139, 140
 富山僚子 **40**
 友政 宏 105, 106
 豊北美穂 150, 175
 豊田長康 15, 89, 165

な

内藤克輔 227
 内藤正文 200
 永井 敦 221
 中江光博 70
 中岡義晴 59, 172, 176, 178,
 233
 中川育子 151

中川博之 111
 中沢留美 **151**
 長澤邦彦 136
 中嶋康雄 167
 中島文子 115, **228**
 中島正雄 76
 中條友紀子 **96**, 138, 152
 中田敏英 24, 131
 永田 治 199
 永田裕子 95
 永田行博 70, 190
 詠田由美 90
 中塚幹也 128, 207, **239**
 中西洋乃 92, 166
 中西由美 109
 仲野 智 105, 106
 中野 隆 76
 中野眞佐男 55, 64, **88**
 中野義宏 61, 67
 長野重紀子 6, 53, 94, 114
 中林 章 217, 226
 中村仁美 167, 231
 中村水緒 16
 中村康彦 **19**
 中村幸雄 32, 243, 248
 中山健太郎 126
 中山 毅 **206**, 209
 永山哉恵 69
 永吉 基 6, 47, 53, **94**, 110,
 114, 163, 183
 永吉裕三子 **31**
 奈須家栄 29, **204**
 夏目学浩 234, 237, 238
 名取道也 216
 並木幹夫 100
 納谷幸男 122
 檜原久司 29, 247
 成田 収 215
 難波 聡 132

に

新美純子 **81**
 西 美佐 150, **175**
 西 弥生 236
 西井 修 108, 132
 西垣明実 172
 西垣 新 **186**
 錦織恭子 162
 西島正博 16, 78, 185
 西田智保 101, 102, **120**
 西田知穂 47, 53, 114
 西田智保 111
 西田正和 247
 西原卓志 233, **172**
 西宗義武 223
 西村崇代 240
 西村千佳子 1, 159, 189, 193
 西山和加子 **161**, 191
 新田 慎 31

ね

根井英行 2
 根岸桃子 170
 根津八紘 4

の

野口聡一 **128**, 207, 239
 野口奈緒子 107, 180
 野原 理 73, **143**
 野間 純 72
 野見山真理 82, 83, 161, 191

は

拝郷浩佑 96, 138, 152
 白 涛 **123**, 205
 橋爪淳子 **150**, 175
 橋場剛士 217, 55, 226
 橋本和美 **174**
 橋本尚詞 48
 長谷川昭子 **116**, 117

長谷川潤一 170
 畑 景子 36, 182
 畑 俊夫 218, 230
 秦 利之 141
 波田地由深 162
 葉梨秀樹 243
 馬場一憲 26, 196
 馬場克幸 120
 羽原俊宏 128, 207, 239
 浜井晴喜 187, 188
 浜口志穂 201
 濱崎 正 147
 濱野晃浩 151
 早川美奈 173
 林 明美 13, 137
 林 和彦 235
 林 巧 136
 林 直樹 26, 93, 196
 林 雅敏 242
 林美貴子 202
 林 由理 133, 154, 155
 原 唯純 46
 原 鐵晃 241
 原 弘子 91
 原井淳子 79
 原田枝美 86
 原田 省 9, 11, 30
 原田竜也 34
 原田統子 215
 原田真木子 187, 188
 半田雅文 187, 188

ウ

比嘉佐和子 60
 東島利紀 1, 159, 189, 193
 東出誠司 39
 日高清美 69
 日野敏明 185
 檜尾健二 38, 41, 66
 日比博子 173
 平井 景 219

平井邦彦 28
 平岡夏織 192
 平岡謙一郎 192
 平川正喜 174
 平田修司 225
 平野由紀 23, 145, 212, 214
 平林由佳 133, 154, 155
 平原史樹 25, 75
 平松伸子 147
 弘島大輔 92, 166
 廣島牧子 197
 廣田陽子 64, 88

ふ

伏 耀 116, 117
 福井淳史 21, 210
 福井隆介 215
 福垣洋行 130
 福田愛作 39, 59, 172, 176, 178, 233
 福田貴美子 1, 85, 159, 189, 193
 福田 淳 43, 44
 福田淳一郎 29, 247
 福田博恵 176
 福田義行 12
 福永憲隆 96, 138, 152
 福山華代 178
 藤井俊策 21, 210
 藤岡秀樹 103
 藤澤正人 222
 藤下 晃 10, 213, 250
 藤田一博 16, 78
 藤田和之 95
 藤波隆一 150, 175
 藤本晃久 108, 132
 藤原敏博 108, 132
 藤原寛行 23, 127, 214
 藤原義俱 142
 布施秀樹 202
 淵之上康平 96, 138, 152
 舟本 寛 76

古郡和徳 215
 古谷雄三 202

へ

逸見博文 136

ほ

星 和彦 225
 保科洋美 4
 星野孝夫 120
 星野まさ美 153, 164
 星本和倫 242
 星本和種 242
 細井美彦 39
 細川真理子 25, 75
 細谷俊光 135
 細谷俊充 194
 細谷俊光 245
 堀井雅子 109
 堀江さや子 9, 11
 本庄 考 65
 本庄英雄 8, 206, 209
 本田育子 56, 57, 62, 63, 107, 177, 180
 本田幸子 202
 本田陽子 43, 44
 本田律生 144
 本間寛之 136

ま

舞床和洋 197
 前川正彦 66, 115, 228
 前多亜紀子 175
 前田雄司 101, 102
 前村理恵 69
 牧野亜衣子 149
 牧野恒久 7, 14, 211
 牧野田知 148
 間崎和夫 240
 真島朋子 82, 83
 増崎英明 10, 213, 250

升田博隆 249
 増田 裕 219
 町田智子 91
 松岡庸洋 99, 103, 223
 松川裕子 156
 松崎利也 20, 66, 125
 松澤克治 130
 松下知彦 120
 松下 充 234, 237, 238
 松田和洋 69
 松田貴雄 22, 52
 松田紀子 217
 松田豪毅 105
 松田豪毅 106
 松田兆史 46, 229
 松永竜也 42
 松林秀彦 7, 14, 211
 松原裕子 54
 松宮清美 99, 101, 102, 103, 223
 松本哲郎 98
 松本美奈子 186
 松本裕子 109
 松本ゆみ 82, 83, 161, 191
 松山毅彦 151
 真名瀬賢吾 136
 丸山智美 124
 丸山哲夫 55, 109, 249
 馬渡善文 6, 47, 53, 94, 110, 114, 163, 183

み

三浦清徳 10, 213
 三浦尚子 20, 125
 見尾保幸 162
 右島富士男 185
 右島理可 185
 水谷栄彦 130, 215
 水谷美貴 42
 水沼英樹 21, 210
 道倉康仁 150, 175, 202

Michel BUDIMAN 110
 光成匡博 9
 水口玲子 118
 南 邦弘 97
 南 紀子 33
 嶺真一郎 29, 204
 峯岸 敬 157
 峯田かおり 98
 箕浦博之 15, 89, 165
 三室卓久 27, 28
 宮 香織 107, 180
 宮川勇生 29, 204, 247
 宮川 康 99, 103, 223
 三宅 馨 141
 宮坂美穂 4
 宮崎康二 126
 宮崎瑞夫 71
 宮下由紀 4
 宮野佐哲 101, 102, 120
 宮原 陽 31
 宮本敏伸 220
 三輪忠人 173

む

向橋貴美子 175
 向田哲規 139, 140
 村尾明美 86
 村上弘一 33
 村上 節 184
 村瀬真理子 25, 75
 邨瀬愛彦 113
 村田美穂 64, 88
 村田泰隆 130, 215
 村田雄二 231

も

望月 修 92, 166
 望月真佐子 203
 茂手木淑子 185
 元石陸郎 1, 159, 189, 193
 本橋恵美子 16, 78

本山妙子 73, 143
 本山光博 13, 51, 127, 137
 森久仁子 135, 194, 245
 森 宏之 12
 森岡 均 19, 147
 森下美幸 2
 森田 大 5
 守田道由 90
 森田 豊 108
 森出直子 38, 41
 森本義晴 39, 59, 172, 176, 178, 233
 森山明宏 231
 森脇崇之 173
 両角和人 112, 168

や

八木寿恵一 18
 矢崎智子 32
 矢澤聡美 68
 矢島深雪 4
 安井敏之 20, 66, 125
 安田明子 150, 175
 安永美穂 18
 柳田 薫 112, 168
 矢野恵子 89
 矢野浩史 3
 矢野 哲 108, 132
 矢原圭以子 203
 山井礼子 248
 山内延広 30
 山川克典 120
 山際三郎 246
 山口秋人 98, 199
 山口 恵 84
 山崎裕行 175
 山崎雅友 39, 172, 176, 178
 山崎友記子 156
 山崎清大 136
 山崎多佳子 122
 山崎隆文 222

山崎英樹 190
 山崎裕行 150, 202
 山崎雅友 233
 山下直樹 77, 134, 158, 171
 山下能毅 135, 194, 245
 山田耕平 161, 191
 山中誠二 23, 212
 山中尋子 212
 山野修司 38, 41, 66
 山本哲史 115, 228
 山本樹生 40, 42
 山本範子 42
 山本百合恵 249

ゆ

結城祐之 199
 湯村 寧 49, 232

よ

横田美幸 54

横山峯介 185
 吉井 毅 109
 吉岡尚美 1, 159, 189, 193
 吉川哲夫 104
 吉川文彦 4
 吉崎 陽 35
 吉澤 緑 113
 吉田壮一 9, 11
 吉田信隆 72
 吉田英機 119
 吉田仁秋 37
 吉田宏之 68
 吉永陽樹 42
 吉村泰典 55, 64, 109, 216, 217, 226, 249

吉本 勲 54
 四倉正己 105, 106
 与那嶺京子 235
 米澤真澄 142
 米原利栄 126

り

李 相燦 169

わ

和氣徳夫 22, 52
 早稲田智夫 148
 和田 修 132
 渡辺久美 90
 渡辺浩二 74, 87, 129
 渡邊誠二 114
 渡邊剛也 12, 146
 渡邊英明 107, 177, 180
 渡部弘志 54
 渡邊之夫 148
 渡邊由紀子 248
 渡辺芳明 218, 230

ランチョンセミナーのご案内

1) 骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの臨床応用

日 時：10月3日（木）12:20～13:15

会 場：第1会場（メインホール）

座 長：永田行博（鹿児島大学医学部産婦人科教授）

演 者：五來逸雄（国際医療福祉大学附属熱海病院産婦人科教授）

共 催：日本不妊学会/帝人株式会社

2) 排卵誘発/排卵刺激の新しい考え方

日 時：10月3日（木）12:20～13:15

会 場：第2会場（国際会議室）

座 長：中村幸雄（杏林大学医学部産婦人科教授）

演 者：石原 理（埼玉医科大学産婦人科教授）

共 催：日本不妊学会/塩野義製薬株式会社

3) Gn-RH アナログ製剤の現状と将来の展望

日 時：10月3日（木）12:20～13:15

会 場：第3会場（大会議室）

座 長：武谷雄二（東京大学医学部産婦人科教授）

演 者：苛原 稔（徳島大学医学部産婦人科教授）

共 催：日本不妊学会/武田薬品工業株式会社

4) 不妊と腹腔鏡下手術

日 時：10月3日（木）12:20～13:15

会 場：第4会場（大会議室）

座 長：神崎秀陽（関西医科大学産婦人科教授）

演 者：深谷孝夫（高知医科大学産婦人科教授）

共 催：日本不妊学会/持田製薬株式会社

5) 性感染症流行は今や性生活の生活環境汚染～性のある所感染あり～

日 時：10月4日（金）12:20～13:15

会 場：第1会場（メインホール）

座 長：玉舎輝彦（岐阜大学医学部産婦人科教授）

演 者：熊本悦明（（財）性の健康医学財団会頭（札幌医科大学名誉教授））

共 催：日本不妊学会/第一製薬株式会社

6) 環境ホルモン研究の行方

日 時：10月4日（金）12:20～13:15

会 場：第2会場（国際会議室）

座 長：吉村泰典（慶應義塾大学医学部産婦人科教授）

演 者：堤 治（東京大学医学部産婦人科教授）

共 催：日本不妊学会/日研化学株式会社

7) 生殖医療の Evidence Based Medicine

日 時：10月4日（金）12:20～13:15

会 場：第3会場（大会議室）

座 長：久保春海（東邦大学医学部第1産婦人科教授）

演 者：柴原浩章（自治医科大学産婦人科助教授）

共 催：日本不妊学会/日本オルガノン株式会社

8) 明日からの不妊漢方治療—すぐにできる不妊症患者の東洋医学的ケア—

日 時：10月4日（金）12:20～13:15

会 場：第4会場（大会議室）

座 長：野澤志郎（慶應義塾大学医学部産婦人科教授）

演 者：後山尚久（大阪医科大学産婦人科助教授）

共 催：日本不妊学会/株式会社ツムラ

ART (Assisted Reproductive Technology) Forum '02

日本に於ける Assisted Reproductive Technology のさらなる発展、飛躍の一助となることを目的とする

I 日 時：10月4日（金）16:30～18:30

18:45～19:30（懇親会）

II 会 場：長良川国際会議場大会議室

〒502-0817 岐阜県岐阜市長良福光 2695—2

TEL：(058)296-1200

懇親会：（隣接）岐阜ルネッサンスホテルルネッサンスボールルーム

TEL：(058)295-3100

III 講演内容：

『Microsurgical tubal reanastomosis in Korea』

座長 飯塚 理八（慶應義塾大学名誉教授）

演者 李 任 順（順天郷大学校産婦人科主任教授）

『ミトコンドリア病と細胞質置換』

座長 細井 美彦（近畿大学生物理工学部教授）

演者 田中 温（セントマザー産婦人科医院院長）

『内分泌・免疫相関を利用した着床促進法』

座長 堤 治（東京大学産科学婦人科学教授）

演者 森 崇英（京都大学名誉教授）

『雌雄産み分け：家畜改良事業団のとりくみ』

座長 入谷 明（近畿大学生物理工学部長）

演者 正木 淳二（家畜改良技術研究所所長）

IV 参加費：無料

V 連絡先：〒141-0031 東京都品川区西五反田 8—1—10

小沢西五反田ビル 4F

リプロダクションアカデミー

TEL:03-3495-8761 FAX:03-3495-8762

後 援：日本受精着床学会/日本不妊学会

共 催：株式会社東機質

代表世話 飯塚 理八（慶應義塾大学名誉教授）

森 崇英（京都大学名誉教授）

入谷 明（近畿大学生物理工学部長）

第7回男性不妊症手術手技フォーラム

下記の要領にて、第7回男性不妊症手術手技フォーラムを開催いたします。今回は顕微鏡手術手技の基本について、形成外科の専門家からご講演をいただきます。多数のご参加をお待ちしています。

1. 日 時：平成14年10月4日（金）16:30～18:30

2. 場 所：岐阜長良川国際会議場 国際会議室（第2会場）

〒502-0817 岐阜市長良福光 2695-2

TEL 058-296-1200

3. 会次第

(1) 講演 「顕微鏡下精巣上体精管吻合術」

新須磨病院泌尿器科 稲葉 洋子

(2) 特別講演 「泌尿器領域のマイクロサージャリーの基礎」

岡山大学大学院医歯学総合研究科・医学部形成再建外科学教授 光嶋 勲

4. 会 費：2000 円

5. 懇親会：フォーラム終了後に予定しています。

第7回男性不妊症手術手技フォーラム

開催世話人

関西医科大学泌尿器科

松田 公志

世話人

聖マリアンナ医科大学泌尿器科

岩本 晃明

後援：第47回日本不妊学会総会

第20回日本受精着床学会総会

協賛：株式会社キースマック

日本新薬株式会社

株式会社クラウンジュン・コウノ

日本不妊学会雑誌

— 総合目次 —

第47巻 第1号

原 著

- オカダ酸による Cdc2 キナーゼのチロシン 15 の脱リン酸化を伴わない活性化 (英文)
.....榎谷法生..... 1
- 男性不妊症患者におけるムンプス精巣炎の検討
.....今本 敬・鈴木啓悦・神谷直人・小宮 顕
清水亮行・戸辺豊総・市川智彦・伊藤晴夫..... 13
- 不妊治療におけるメンタルケアのためのグループアプローチの有用性
.....伊藤弥生・福田貴美子・蔵本武志..... 19
- 不妊診療における臨床データ管理・医学統計解析ソフト “Sarah Base” の有用性
.....内藤多恵・工藤由香・宇津宮隆史..... 25
- 年齢因子による ART の成績
.....間崎和夫・伊藤嘉奈子・渋井幸裕・塩川素子
祖母井英・片桐由起子・雀部 豊・安部裕司・久保春海..... 33
- Bc16 欠損マウスの膣開口および精巣分化における組織学的検討 (英文)
.....小島聡子・市川智彦・徳久剛史・伊藤晴夫..... 39
- ヒト射出精子に与える精漿中元素の影響
.....山田宏子・片寄治男・柳田 薫
篠原厚子・千葉百子・富永國比古・佐藤 章..... 47
- 当科における体外受精後多胎妊娠に関する後方視的検討
.....本田徹郎・梅岡弘一郎・中堀 隆
高橋 晃・磯崎八重子・高橋 司・馬岡 陽..... 55
- 地方部会講演抄録 61

第47巻 第2・3号

原 著

- 性決定遺伝子 (SRY) と造精機能遺伝子 (DAZ) を保有する染色体 (45, X/46, X, r(Y))
患者の射出精子を用いた ICSI による胎児への r(Y) の垂直遺伝
.....京野廣一・福永憲隆・拝郷浩佑
千葉せつよ・大平知沙子・中條友紀子・荒木康久..... 87
- 地方部会講演抄録 92

第47巻 第4号

原 著

<i>Chlamydia trachomatis</i> 感染症と排卵誘発剤に対する卵巣の反応性との関係田村博史・高崎彰久・石松正也・森岡 均.....121	
減胎手術の経験が患者夫婦に及ぼす影響實崎美奈・宇津宮隆史・指山実千代・清原あゆみ.....127	
卵胞液中の必須元素の測定菊地 盤・武内裕之・木下勝之 篠原厚子・千葉百子・稲葉 裕.....131	
症例報告	
排卵誘発後に卵巣過剰刺激症候群を伴わずに発症した下肢深部静脈血栓症の一例木下俊彦・矢野ともね・大高 究・伊藤元博.....139	
男性不妊患者に発生した精巣上皮内癌の一例東田 章・高尾徹也・辻 敏徳 岡本吉夫・辻村 晃・松宮清美・奥山明彦.....143	
地方部会講演抄録	147
第47回日本不妊学会学術講演会抄録	159

Japanese Journal of Fertility and Sterility

CONTENTS

(Vol. 47, No. 1, 2002)

Originals

- Activation of Cdc2 Kinase Induced by Okadaic Acid without the
Dephosphorylation of Cdc2 on Tyrosine15
.....*N. Masuya*..... 1
- Clinical Investigation of Male Infertility in Patients with a Past History of Mumps Orchitis
.....*T. Imamoto, H. Suzuki, N. Kamiya, A. Komiya,*
A. Shimizu, T. Tobe, T. Ichikawa & H. Ito..... 13
- Efficacy of a Group Approach to Infertile Patients' Mental Care
.....*Y. Ito, K. Fukuda & T. Kuramoto*..... 19
- The Efficiency of the Computer Software "Sarah Base" for the Data Control
and Statistical Analysis of Infertility Treatment
.....*T. Naito, Y. Kudo & T. Utsunomiya*..... 25
- The Effect of Age on Pregnancy Rate in Assisted Reproductive Technology
.....*K. Masaki, K. Itoh, Y. Shibui, M. Shiokawa, E. Ubagai,*
Y. Katagiri, Y. Sasabe, Y. Abe & H. Kubo..... 33
- Histological Analysis of Vaginal Opening and Spermatogenesis in BCL6-deficient Mice
.....*S. Kojima, T. Ichikawa, T. Tokuhisa & H. Ito*..... 39
- Influence of the Elements in Seminal Plasma on the Human Ejaculated Spermatozoa
.....*H. Yamada, H. Katayose, K. Yanagida, A. Shinohara,*
M. Chiba, K. Tominaga & A. Sato..... 47
- Retrospective Analysis of Multiple Pregnancies in *In Vitro* Fertilization
.....*T. Honda, K. Umeoka, T. Nakahori, A. Takahashi,*
Y. Isozaki, T. Takahashi & Y. Umaoka..... 55

(Vol. 47, No. 2 · 3, 2002)

Original

- Paternal 45, X/46, X, r(Y) Karyotype Which has Both SRY and DAZ Gene
Transmitted to Twin Fetus after Intracytoplasmic Sperm
Injection for Oligozoospermia : A Case Report
.....*K. Kyono, N. Fukunaga, K. Haigou, S. Chiba,*
C. Ohira, Y. Nakajo & Y. Araki..... 87

Originals

Study for Effects of *Chlamydia trachomatis* Infection on

Ovarian Response to Gonadotropin Stimulation

.....*H. Tamura, A. Takasaki, M. Ishimatsu & H. Morioka*.....121

The Influence on Couples Treated with Multifetal Pregnancy Reduction

.....*M. Jitsuzaki, T. Utsunomiya, M. Sashiyama and A. Kiyohara*.....127

Measurement of The Essential Element Concentration in Follicular Fluid

.....*I. Kikuchi, H. Takeuchi, K. Kinoshita,
A. Shinohara, M. Chiba & H. Inaba*.....131

Case reports

Deep Venous Thrombosis in a Patient Undergoing Ovarian Stimulation

without Ovarian Hyperstimulation Syndrome : A Case Report

.....*T. Kinoshita, T. Yano, K. Ohtaka & M. Itoh*.....139

Carcinoma *in situ* of The Testis in an Infertile Man : A Case Report

.....*A. Tohda, T. Takao, T. Tsuji, Y. Okamoto, A. Tsujimura,
K. Matsumiya & A. Okuyama*.....143

Abstracts 「47th Annual Meeting on Japanese Society of Fertility and Sterility」159

編集後記

わが国の少子化傾向には歯止めがかからず、大学学部の統廃合というような社会的影響が具体化してきました。このような状況では生殖医療の必要性は益々高まってくるものと思われ、本学会はその中心的役割を果たしていかなければなりません。

この時期に本誌もあと1巻で最終巻をむかえるということは、この編集に微力ながらかかわってきたものとしては何か複雑な想いがいたします。しかしながら英文誌であるRMBに移行し、しかもそれは日本受精着床学会および日本アンドロロジー学会を包括したものであることを考えればまさに発展的解消といえましょう。

今後本誌を充実させるのはもちろんのこと、RMBも国際的に評価されるものになりたいと思いますので、皆様のご指導、ご協力をよろしくお願い申し上げます。

(編集委員 石川博通)

編集委員

遠藤 克 (委員長)

安部 裕司	安藤 索	石川 博通
石塚 文平	押尾 茂	末岡 浩
田原 隆三	中村 幸雄	永尾 光一
新村 末雄	三浦 一陽	

Editorial Board

Tuyoshi ENDO (Editor-in-Chief)

Yuji ABE	Motomu ANDO	Hiromichi ISHIKAWA
Bunpei ISHIZUKA	Shigeru OSHIO	Kou SUEOKA
Ryuzo TAHARA	Yukio NAKAMURA	Koichi NAGAO
Sueo NIIMURA	Kazukiyo MIURA	

日本不妊学会雑誌 第47巻第4号

編集発行所 社団法人 日本不妊学会

〒102-0083

東京都千代田区麹町 5-2 K-WING 3F

(株)MAコンベンションコンサルティング内

TEL: 03-3288-7266

FAX: 03-5275-1192

E-mail: funin-g@vinet.or.jp

郵便振替 00170-3-93207

印刷・製本 株式会社 杏林舎

〒114-0024

東京都北区西ヶ原 3-46-10

TEL: 03-3910-4311

FAX: 03-3949-0230

E-mail: info@kyorin.co.jp

2002年9月25日印刷

2002年10月1日発行