

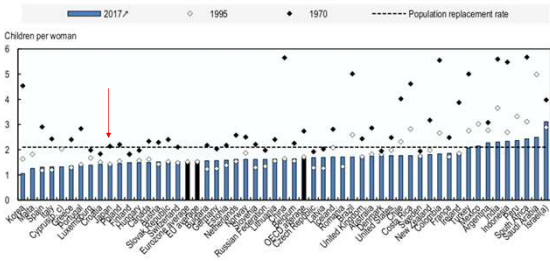
研修1. 不妊・不育相談支援研修  
講演 I

不妊・不育相談支援研修  
生殖医療の最新情報

埼玉医科大学産科婦人科学  
埼玉医大総合医療センター産婦人科  
石原 理

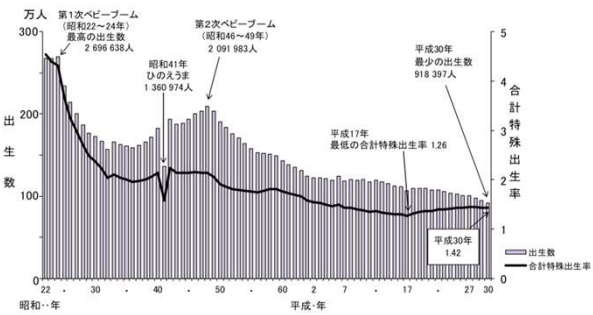
合計特殊出生率の国際比較（OECD）

Chart SF2.1.A. Total fertility rate, 1970, 1995 and 2017 or latest available  
Average number of children born per woman over a lifetime given current age-specific fertility rates and assuming no female mortality during reproductive years



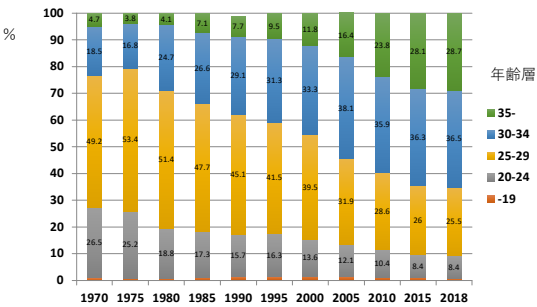
Updated: 03-06-2019

わが国の出生数と出生率の現況



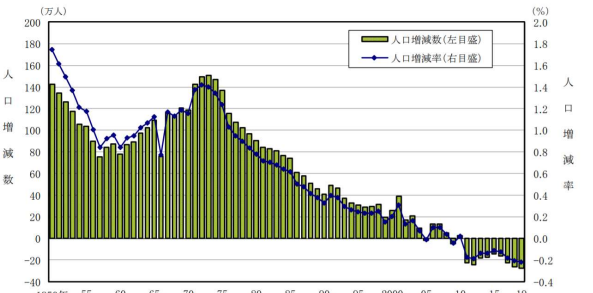
厚生労働省ホームページによる

わが国における女性の出産年齢の推移



厚生労働省データから石原が作成

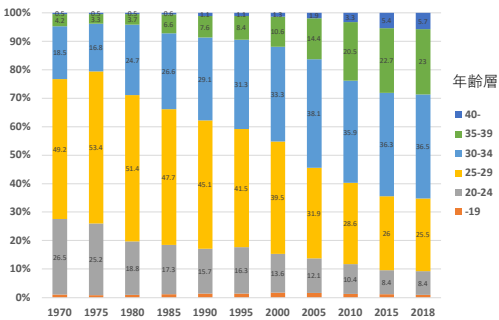
図1 総人口の人口増減数及び人口増減率の推移(1950年～2019年)



注) 人口増減率は、前年10月から当年9月までの人口増減数を前年人口（暦首人口）で除したものの

2020.4.14総務省報道資料による

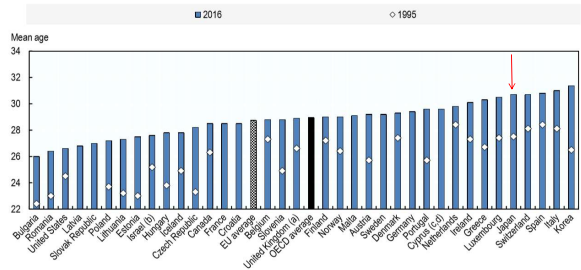
わが国における女性の出産年齢の推移



厚生労働省データから石原が作成

OECD34カ国の平均初産年齢の比較

Chart SF2.3.B. Mean age of women at first birth, 1995 and 2016 or latest available



OECD Family Database 2018.7.10.update

現代の不妊治療

- 一般不妊治療(Medically Assisted Reproduction: MAR)
- 生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology:ART)

確実に出生数が減少する中で、  
生殖医療はどのような意義をもつのか

現代の不妊治療

- 一般不妊治療(Medically Assisted Reproduction: MAR)
  - 無排卵症に対する排卵誘発(Ovulation Induction: OI)
  - 人工授精(Intrauterine Insemination: IUI)など
- 生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology:ART)

不妊症の定義

- A disease characterized by the failure to establish a clinical pregnancy after 12 months of regular, unprotected sexual intercourse or due to an impairment of a person's capacity to reproduce either as an individual or with his/her partner. Fertility interventions may be initiated in less than one year based on medical, sexual and reproductive history, age, physical findings and diagnostic testing. Infertility is a disease, which generates disability as an impairment of function.
- 12か月間定期的に避妊しない性交があるにもかかわらず臨床的妊娠が成立しない、あるいは患者個人の、または彼/彼女のパートナーと生殖する能力の障害により特徴づけられる疾患。妊娠するための介入は、病歴、性交歴、妊娠分娩歴、年齢、身体所見、臨床検査により1年未満で開始してもよい。不妊症は疾患であり、機能不全の一つとして身体障害をきたす

2017.7ICMART (石原による仮訳)

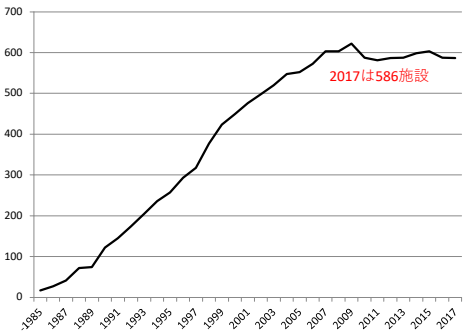
現代の不妊治療

- 一般不妊治療(Medically Assisted Reproduction: MAR)
  - 無排卵症に対する排卵誘発(Ovulation Induction: OI)
  - 人工授精(Intrauterine Insemination: IUI)など
- 生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology:ART)
  - 体外受精胚移植(In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: IVF-ET)
    - CIVF (Conventional IVF) : 通常のIVF
    - ICSI (Intracytoplasmic Injection):顕微授精

現代の不妊治療

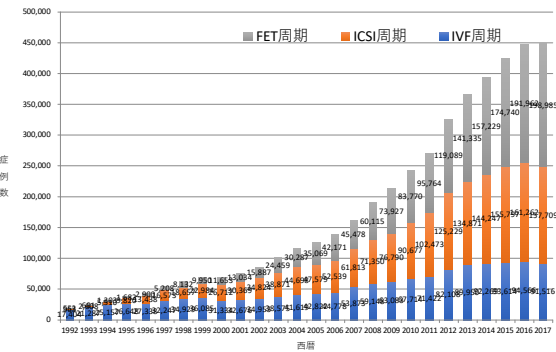
- 一般不妊治療(Medically Assisted Reproduction: MAR)
  - 無排卵症に対する排卵誘発(Ovulation Induction: OI)
  - 人工授精(Intrauterine Insemination: IUI)など
- 生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)
  - 体外受精胚移植(In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: IVF-ET)
    - CIVF (Conventional IVF) : 通常のIVFとICSI (Intracytoplasmic Injection): 顕微授精を含む
  - 着床前試験(Preimplantation Genetic Testing)
    - PGT-M(monogenic/single gene defects)とPGT-SR (structural rearrangement)従来のPGD (Preimplantation Genetic Diagnosis)
    - PGT-A(aneuploidy)従来のPGS (Preimplantation Genetic Screening)

わが国のART施行クリニック数



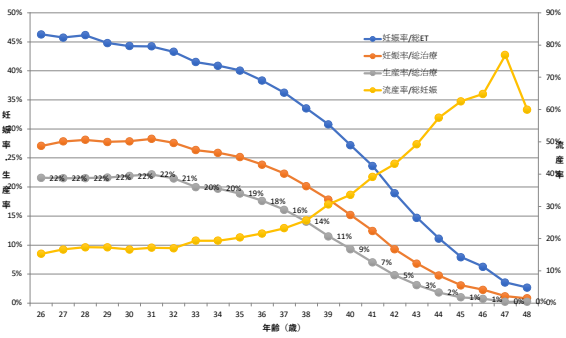
日本産科婦人科学会の資料により石原作成

ART治療周期数の年次推移(日本)



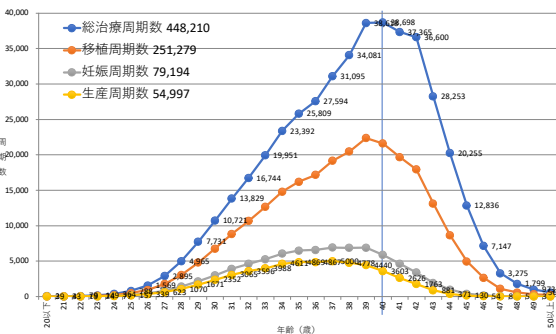
日産婦による

ART妊娠率・生産率・流産率 2017



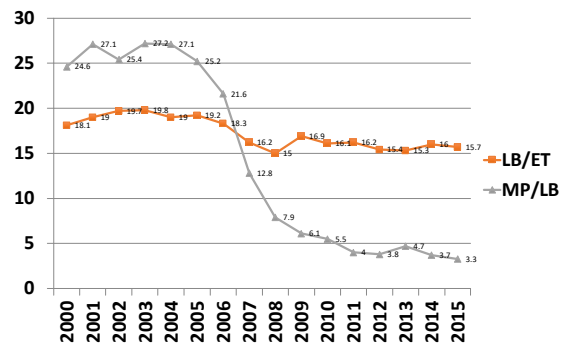
日産婦による

各年齢別のART施行周期数 (2017日本)

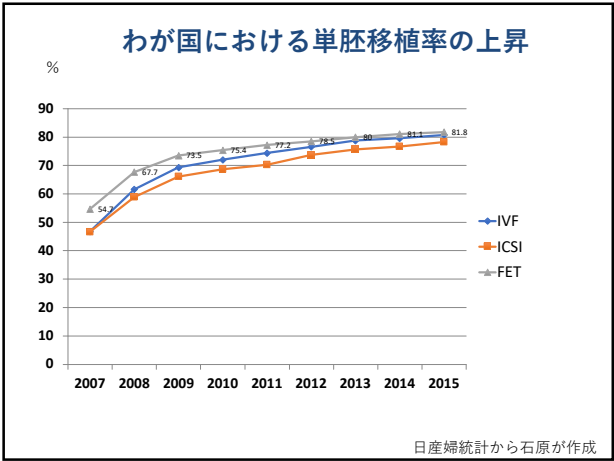
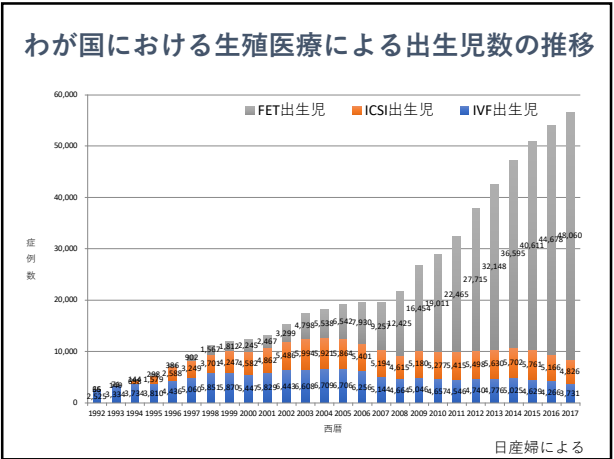
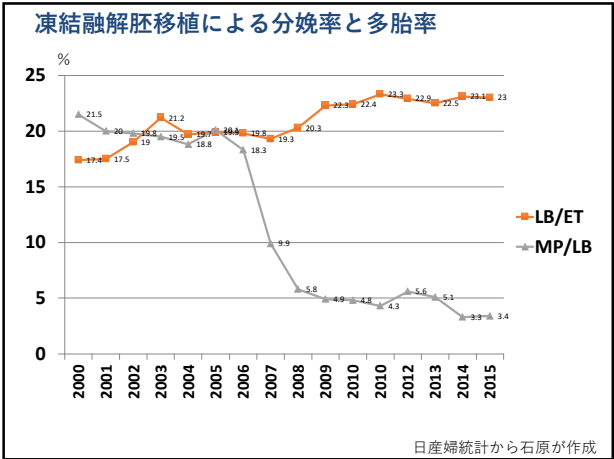


日産婦による

新鮮胚移植による分娩率と多胎率の推移

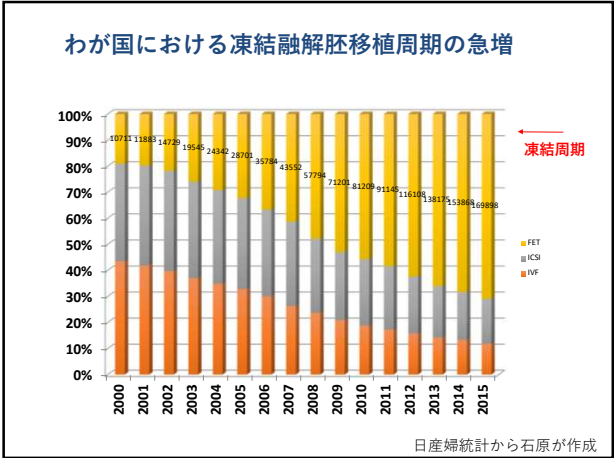


日産婦統計から石原が作成



### 最近のわが国のART動向

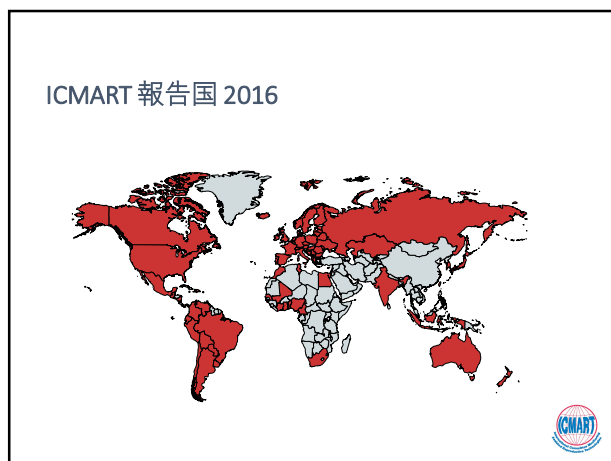
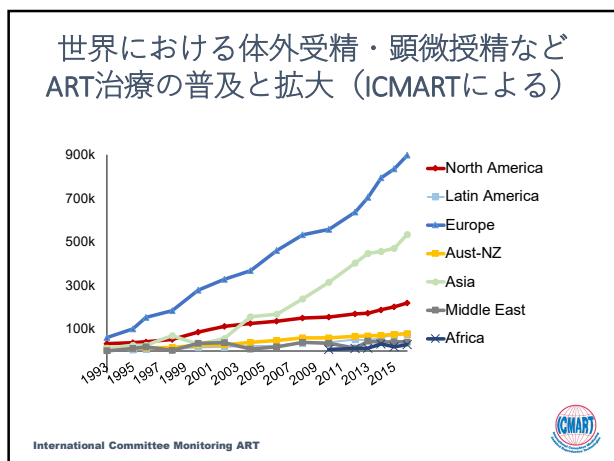
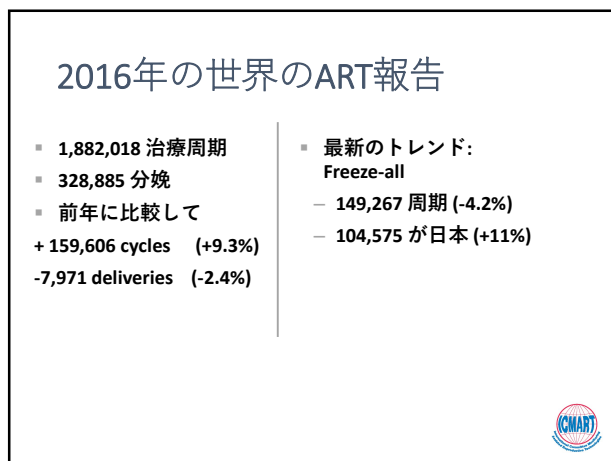
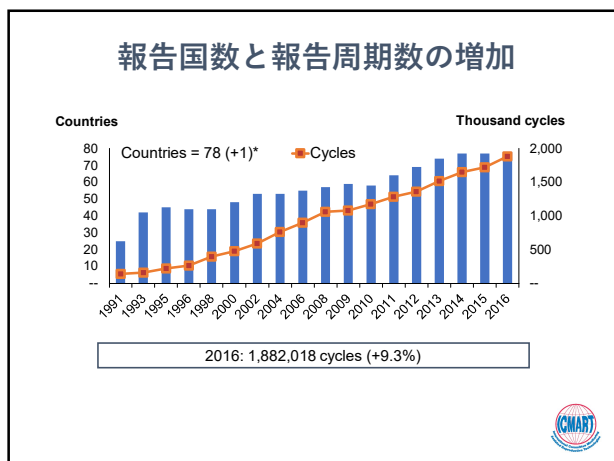
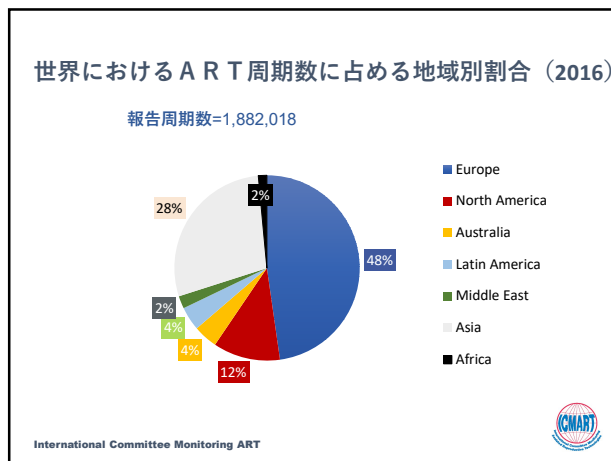
- ART施行周期数の急速な増加と患者高齢化
- 顕微授精周期数の相対的な増加
- 単胚移植率の上昇と多胎率の急速な低下
- 凍結融解胚移植周期の著しい増加
- ART出生子数の増加はほとんど凍結融解胚移植による



### 最近のわが国のART動向

- ART施行周期数の急速な増加と患者高齢化
- 顕微授精周期数の相対的な増加
- 単胚移植率の上昇と多胎率の急速な低下
- 凍結融解胚移植周期の著しい増加
- ART出生子数の増加はほとんど凍結融解胚移植による
- これらは世界的な動向なのか、それともわが国における特異な状況なのか
- 異なるとすれば特別な背景があるのか

令和2年度 厚生労働省  
母子保健指導者養成研修  
研修1. 不妊・不育相談支援研修



令和2年度 厚生労働省  
母子保健指導者養成研修  
研修1. 不妊・不育相談支援研修

## 中国がはじめて国際雑誌に 国内ART統計をまとめて報告

Human Reproduction, pp. 1-7, 2020  
doi:10.1093/humrep/dvz245

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Reproductive epidemiology

### Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016

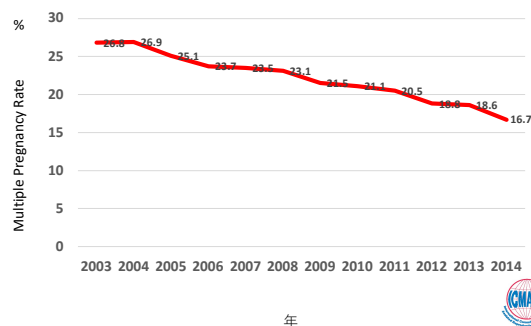
F. Bai<sup>1,2</sup>, D.Y. Wang<sup>1,2</sup>, Y.J. Fan<sup>1</sup>, J. Qiu<sup>2</sup>, L. Wang<sup>2</sup>, and Y. Dai<sup>2</sup>, and  
L. Song<sup>2</sup>

1.ART Management Department, China CDC, PRC

2.Department of Women and Children Health, National Health Commission, PRC



## 新鮮胚移植による多胎妊娠率 の推移（世界）



## 報告周期数上位10 か国（2016）

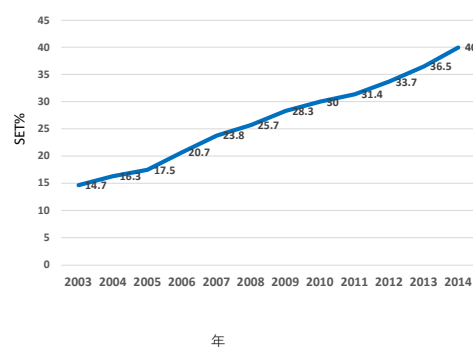
Country	Cycles
中国	906,840
日本	447,763
米国	190,149
スペイン	131,219
ロシア	117,276
フランス	103,987
ドイツ	99,226
イタリア	73,442
オーストラリア	72,497
英国	66,144
イスラエル	41,143

71.4% of  
1,882,018  
cycles

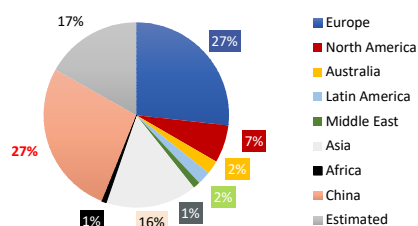
79.2% of  
2,788,858  
cycles



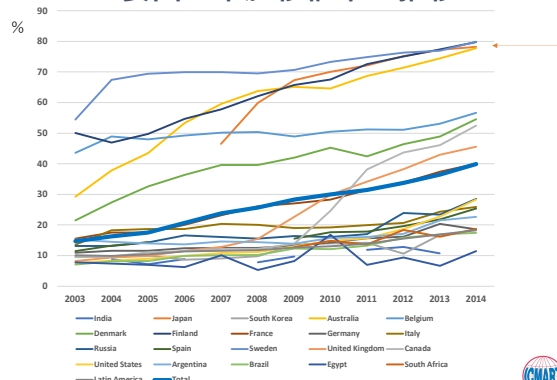
## 新鮮胚移植時の単胚移植(SET)率



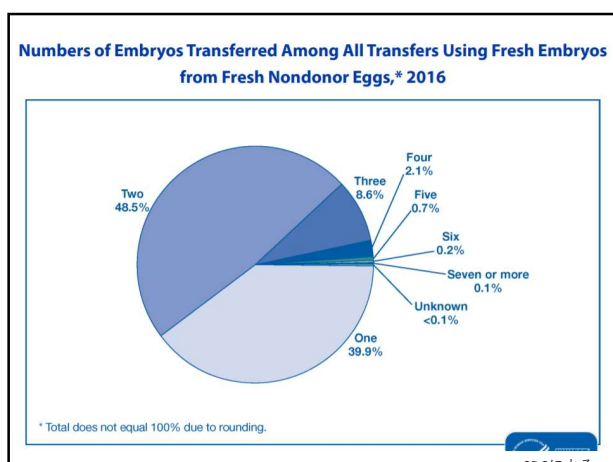
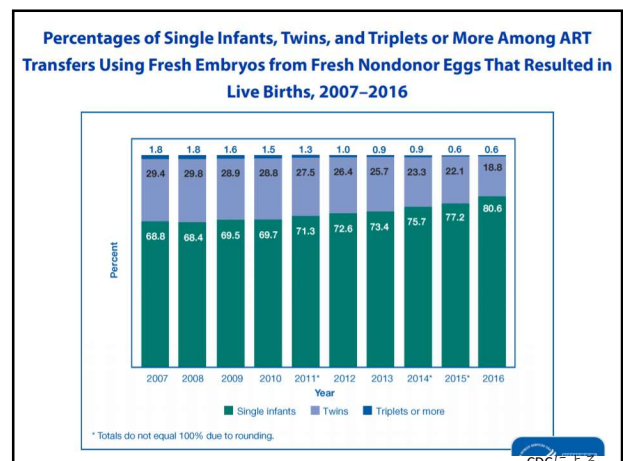
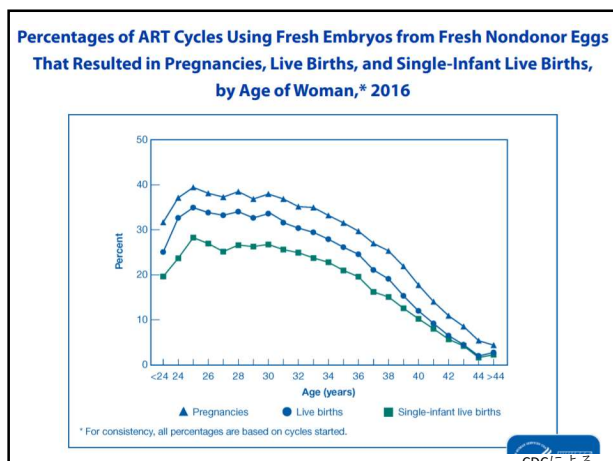
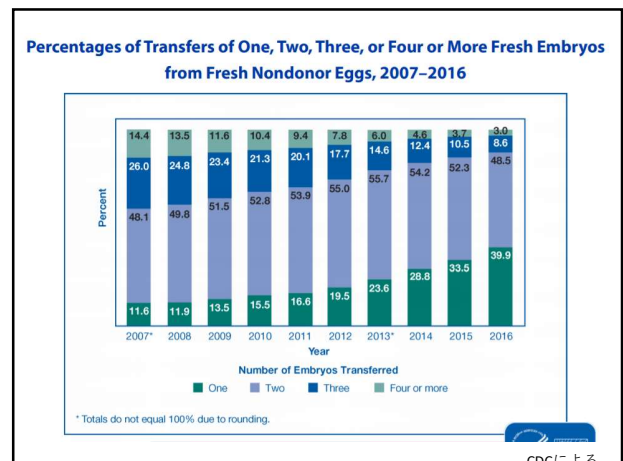
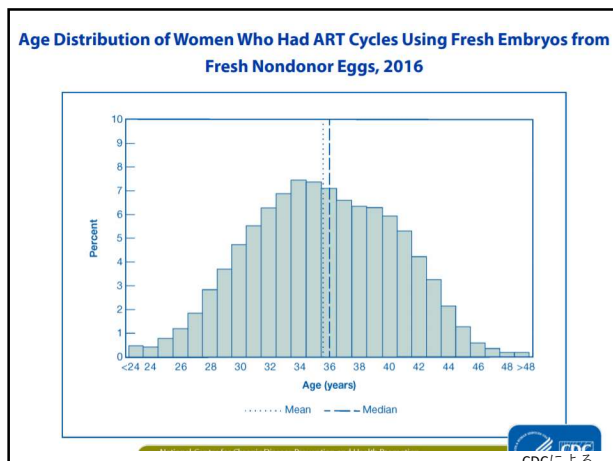
報告周期数1,882,018 周期 + 中国の906,840 周期  
+ 未報告周期推定564,605周期  
= 3,353,463周期



## 主要国の単胚移植率の推移



令和2年度 厚生労働省  
母子保健指導者養成研修  
研修1. 不妊・不育相談支援研修



## 最近の世界のART動向

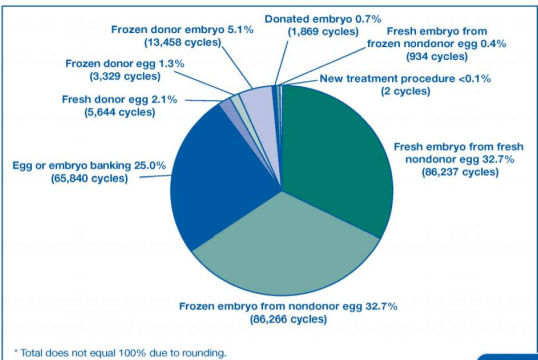
- ART施行周期数増加は、国・地域で異なる
- 顕微授精周期数は著しく増加したが、地域差が大きい
- 単胚移植率の上昇が始まり、多胎率低下が期待できる
- 凍結融解胚移植周期の増加がはじまった



最近の世界のART動向

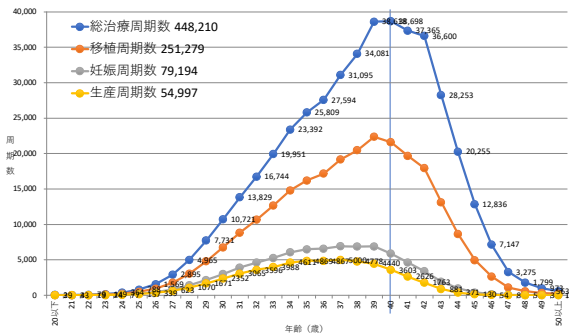
- ART施行周期数増加は、国・地域で異なる
- 顕微授精周期数は著しく増加したが、地域差が大きい
- 単胚移植率の上昇が始まり、多胎率低下が期待できる
- 凍結融解胚移植周期の増加がはじまった
- いずれも、各国の経済状況とARTに対する保険制度など財政支援の影響を大きく受ける

Types of ART Cycles—United States,\* 2016



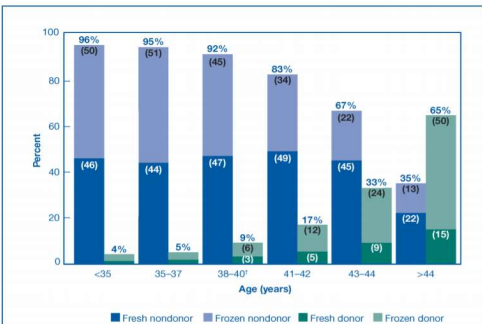
cncによる

各年齢別のART施行周期数（2017日本）



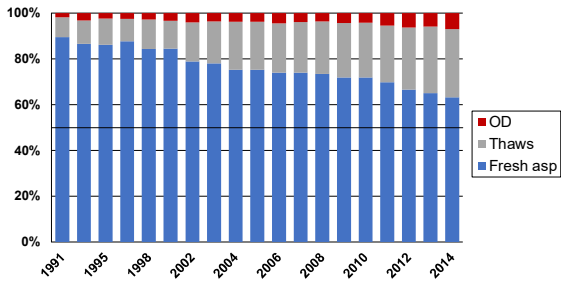
日産婦による

Types of ART Cycles by Age Group—United States,\* 2016



cncによる

提供卵子周期の増加



2014年は前年比29.2%増加した

International Committee Monitoring ART

わが国におけるARTによる  
出生子にかかる費用（2010）

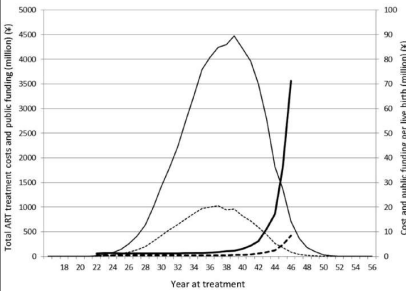


Figure 2 Total (—) assisted reproductive technology (ART) treatment costs, (---) public funding, (—) cost per live birth and (---) public funding per live birth at each age.

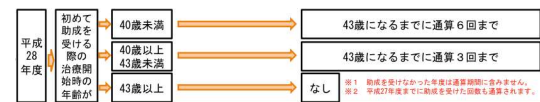
一児あたり費用は平均約197万円、45歳以上では5000万円を超える

Maeda E, Ishihara O et al: JOGR 40:1338-44, 2014



### 特定治療支援事業の変更

2004年からARTを受ける患者夫婦に治療費を補助（請求により払）  
2004年は17657件に対して、総額約25億円の支出であった  
2012年には112642件に対して、総額100億円超に達した  
2012年には40歳以上が32.7%、43歳以上が11.6%を占めた  
2014-2015年の移行期間後、2016年に支援の要件を変更



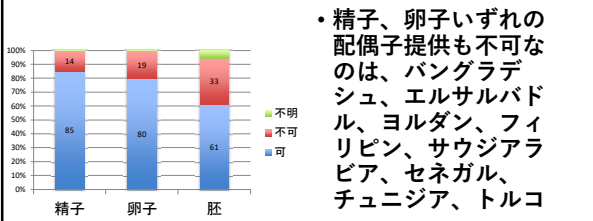
台湾政府衛生福利部によれば、  
2015.4.20-2016.5.20に90人の  
日本人女性に卵子提供が  
行われた

中国新聞2016年6月15日

### わが国のARTの特異性

- ・ 高齢女性に対する治療周期数が著しく大きな比重を占める
- ・ 高齢女性のnon-donor卵子を用いる治療が数多く行われる

### 第三者への配偶子・胚提供の可否

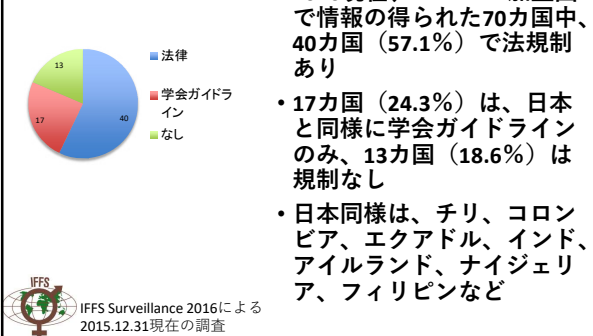


IFFS  
IFFS Surveillance 2016による  
2015.12.31現在の調査

### わが国のARTの特異性

- ・ 高齢女性に対する治療周期数が著しく大きな比重を占める
  - ・ 初婚・初産年齢の上昇
  - ・ 不十分な子育て支援施策
  - ・ さまざまなライフスタイルの許容が不十分
  - ・ 高齢女性への治療支援補助金
- ・ 高齢女性のnon-donor卵子を用いる治療が数多く行われる
  - ・ 母子、父子関係の法的規定が不備
  - ・ 養子など多様な家族のありかたへの認識

### ARTの法律・ガイドラインによる規制



ARTの是非をめぐる法的状況

- IVFを法的禁止していた唯一の国家コスタリカ政府に、2001に12組のカップルが訴訟
- Inter-American Court of Human Rightsが、2012.11患者の権利を侵害すると判断、6か月以内の法制定を命令
- 保守勢力の反対のために対応が遅々として進まず
- 2015.9.10コスタリカ政府は、最終的に大統領が法令を公布し決着した

わが国の法的状況

- 多くの国で第三者の関わる生殖医療により出生した子の権利を守るため、親子関係を規定する法整備がなされたが、日本にはない
- 生殖医療の行為規制を法律やガイドラインで行う国が多いが、規制は緩和傾向にある
- わが国には、日本産科婦人科学会による会告が、事実上、すべてのARTに関連する行為規制を規定している

ARTに対する法的行為規制の変化

- オーストリア（2015法改正）
  - 卵子提供・PGD・胚凍結の解禁、移植胚数制限導入
- イタリア（2015法改正）
  - 受精胚作成数制限の撤廃、卵子提供・精子提供・胚提供・PGD・PGS・胚凍結の解禁
- スイス（2015国民投票、2016国民投票）
  - 受精胚作成数制限の撤廃、PGD、PGS、胚凍結の解禁

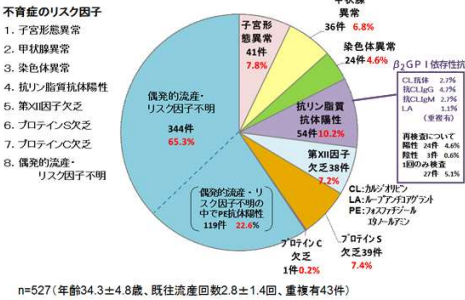
習慣・反復流産(Recurrent Spontaneous Abortion/Miscarriage)、不育症とは

- The spontaneous loss of two or more clinical pregnancies prior to 22 completed weeks of gestational age
- 妊娠22週未満における二回以上の臨床妊娠の流産
- いわゆる「不育症」については、学会などによる一致した定義がない、そもそも信頼できる疫学データがない
  - 二回以上の流産、死産、あるいは、早期新生児死亡の既往がある場合と考えることにする

ARTに対する法的行為規制の変化

- オーストリア（2015法改正）
    - 卵子提供・PGD・胚凍結の解禁、移植胚数制限導入
  - イタリア（2015法改正）
    - 受精胚作成数制限の撤廃、卵子提供・精子提供・胚提供・PGD・PGS・胚凍結の解禁
  - スイス（2015国民投票、2016国民投票）
    - 受精胚作成数制限の撤廃、PGD、PGS、胚凍結の解禁
- ヨーロッパの制限的法規制はほぼ撤廃され、各国の規制がほぼ同一のリベラルなレベルに変化した

不育症のリスク因子別頻度

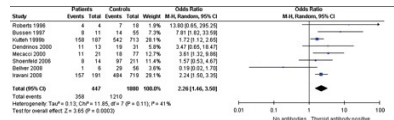


厚生労働研究による

不育症となるリスク因子（重複あり）

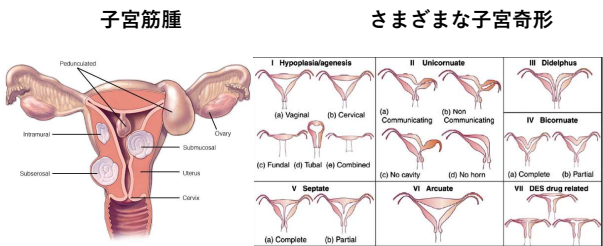
- ・リスク因子が明らかな場合（34.7%）
  - ・子宮形態異常（7.8%）
  - ・甲状腺異常（6.8%）
  - ・凝固異常（24.5%）
    - ・抗リン脂質抗体、第XIII因子欠乏、プロテインS欠乏、プロテインC欠乏
  - ・染色体異常（4.6%）
- ・リスク因子不明（65.3%）

甲状腺異常



甲状腺機能低下症が関係するかどうかは不明。  
甲状腺機能が正常でも、甲状腺抗体が存在するだけで  
習慣流産のリスクが上昇するという報告はある  
Hum Reprod Update 17(5):605-619, 2011

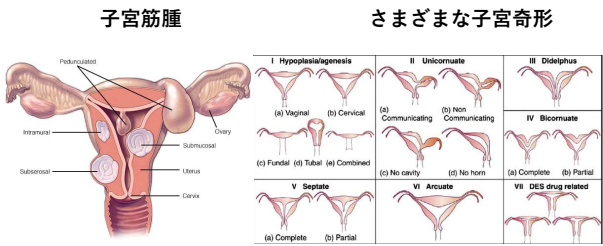
子宮形態異常



凝固異常

- ・静脈血栓症の既往がない限り、一律に凝固系スクリーニングを勧めるガイドラインはない
- ・抗リン脂質抗体症候群は唯一、反復流産が、その診断基準の一つである
- ・したがって、抗カルジオリピン抗体、抗β2GP1抗体、LAC測定の理由はある
- ・その他の抗体、抗PE抗体などの意義はまったく不明である
- ・抗リン脂質交代症候群の症例には、ヘパリンとアスピリンによる抗凝固治療の意義がある

子宮形態異常



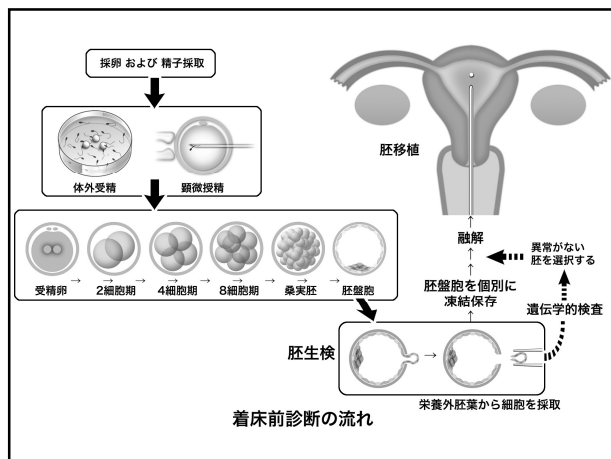
2020年現在、子宮奇形に対する子宮鏡などによる  
外科的介入の有効性を示すエビデンスはない  
Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 17

染色体異常

- ・そもそも、流産の大半は染色体異常による
- ・染色体異常は、両親に由来する場合と、胎児に新規に発生する場合がある
- ・しばしば両親に見られるのは均衡型転座で、保因者には何も症状がないことが多い（習慣流産カップルの2-4%といわれる）
- ・一方、染色体異常性のある胎児の90%以上は流産することが知られ、これは避けられない自然選択であると考えられている

## PGT: Preimplantation Genetic Testing 着床前 遺伝学的 検査

- 1989年にロンドンのハマスミス病院において、Handysideらにより初めて成功(PCRにより移植胚の性別診断を行い1990に出生)
- 1990年台に各国に急速に普及拡大
- わが国では、1998年日本産科婦人科学会が重篤な遺伝性疾患児を出産する可能性のある、遺伝子変異ならびに染色体異常を保因する場合に限り見解で容認
- ただし、わが国第一例の施行承認は2004年
- 2006年になり習慣流産の適応を追加



## PGT: Preimplantation Genetic Testing

PGD

PGT-M: monogenic defects  
胚単一遺伝子

PGT-SR: structural rearrangement  
胚染色体構造

PGS

PGT-A: aneuploidy  
胚異数性

## 着床前遺伝学的検査 (PGT)

代表的な方法は、体外受精により得られた胚の割球を1～2個生検→胚盤胞期の栄養外胚葉(TE)生検

染色体あるいはDNAを検査し、異常の有無を検討

異常のない胚を選択して子宮内に移植

人工妊娠中絶を前提とする必要がない

体外受精が必要、診断率は必ずしも100%でない

71

PGT-M: monogenic defects

胚単一遺伝子異常の検査  
単一遺伝子異常による疾患が対象になりうるが、わが国で対象とされるのは主に筋ジストロフィー

PGT-SR: structural rearrangement

胚染色体構造異常の検査  
カップルのいずれかが転座保因者



## 最近の標準的方法

胚盤胞の細胞を生検  
↓  
次世代シーケンサーで全ゲノム解析



イルミナ社ホームページから

習慣流産に対するPGT-SR

- 均衡型転座のあるカップルへのPGT-SRの有効性は結論が出ていない
- PG-SRは、待機と同等の挙児期待値に過ぎないが、流産数は減少、挙児までの期間が短縮する可能性がある
- 心理的側面などPGT-SRはメリットが多々あるが、IVFを必要とすること、高価な費用などのデメリットもある

日産婦PGT-A特別臨床研究

- 35-42歳女性を対象
- 反復ART不成功例および反復流産例
- 名古屋市大、加藤レディースクリニック、IVF大阪クリニック、セント・ルカ産婦人科
- 検査施設は東京女子医大、名古屋市大、藤田医大
- 2018.6症例登録終了、2018.12全例採卵、解析終了、2019.1胚移植終了

わが国におけるPGT-M/SR

実施 年度	実施 例数	結果					妊娠 例数	移植あ たり妊 娠率	流産数	流産率	生児
		検査 胚数	罹患 胚数	非罹患 胚数	移植 胚数	移植可能 胚率					
2006	7	21	9	12	8	38%	3	38%	1	33%	2
2007	20	110	59	44	27	25%	7	26%	2	29%	6
2008	48	244	118	116	42	17%	15	36%	3	20%	11
2009	87	302	129	166	57	19%	16	28%	3	19%	10
2010	109	330	173	154	60	18%	22	37%	2	9%	17
2011	117	400	203	196	87	22%	27	31%	7	26%	10
2012	110	422	258	159	85	20%	22	26%	4	18%	16
2013	84	405	219	176	73	18%	18	25%	2	11%	5
2014	71	334	170	160	74	22%	15	20%	4	27%	3
2015	76	379	212	119	56	15%	23	41%	5	22%	4
合計	729	2947	1550	1302	569	19%	168	30%	33	20%	84

日本産科婦人科学会雑誌69:1916-1920, 2017

日産婦PGT-A特別臨床研究パイロット試験

年齢	35-36歳	37-38歳	39-40歳	41-42歳	合計
治療開始数	14	19	29	23	85
胚生検実施数	14	16	25	17	72
胚移植実施例数	12	9	20	4	45
移植実施率	85.7%	47.3%	69.0%	17.4%	52.9%
移植可能胚/解析	40/86	24/83	36/136	6/77	106/382
移植可能胚率	46.5%	28.9%	26.5%	7.8%	27.7%
妊娠した人数	7	7	13	3	30
妊娠率/開始例	50.0%	36.8%	44.8%	13.0%	35.3%
妊娠率/移植例	58.3%	77.7%	65.0%	75.0%	66.6%
流産した人数	0	1	2	0	3
流産率	0.0%	16.7%	16.7%	0.0%	11.1%

習慣流産カップルの検査と治療

- 染色体検査、凝固検査、甲状腺機能検査、子宮形態異常検査などは、原因診断上必要
- しかし、治療エビデンスがあるのは、抗リン脂質抗体症候群に対する抗凝固療法のみ
- 染色体転座に対するPGT-SRの有用性は、PGTで選択された胚のみを移植することにより、流産数の減少と治療期間の短縮が期待できることにつける
- 習慣流産の2/3を占める原因不明例は、避けられない自然選択の結果と考えられ、エビデンスのある治療は残念ながら存在しない

なぜPGT-A？

- 体外受精胚移植後の着床率は低く、特に高齢女性では低い
- 原因不明流産を繰り返す女性
- 流産回避には有用と考えられる
- 移植胚の染色体異常性の有無を診断後に移植することで妊娠する確率が上昇する可能性？
- 最近の米国は移植胚数を減少するための方法となっている

令和2年度 厚生労働省  
母子保健指導者養成研修  
研修1. 不妊・不育相談支援研修

## まとめ

- ARTは世界各国に普及し、最近になり急速に拡大している
- 各国の文化的・宗教的背景による差があるが、ARTに対する制限的施策はおおむね撤廃されつつある
- ただし、高価な治療であることから、経済的支援の有無や程度が、その普及度に大きく影響する
- わが国の生殖医療は世界の最先端を走るが、法整備は最後進国のひとつとすることができる
- 習慣流産の原因診断が可能な場合は限られ、多くの場合エビデンスのある治療はない。

### 生殖医療の衝撃 石原 理

日本で生まれる  
こどもの32人に1人は  
出生前に-196℃の  
液体窒素タンクで  
凍結保存されていた

1  
32 (人)

生殖医療の  
驚きの  
最新事情！

卵子と精子は  
ネット通販の  
時代に！

講談社現代新書

講談社現代新書2016.8



平凡社新書2010.6