

不妊・不育相談支援研修 不妊症と不育症

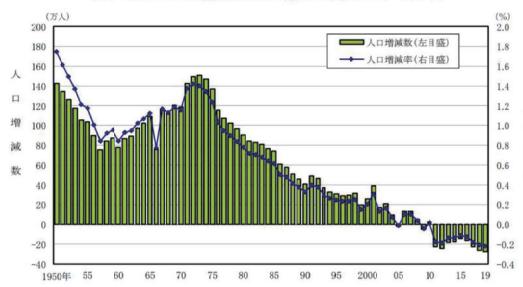
埼玉医科大学産科婦人科学
埼玉医大総合医療センター産婦人科
石原 理

15/11/21

わが国の出生数と出生率の現況

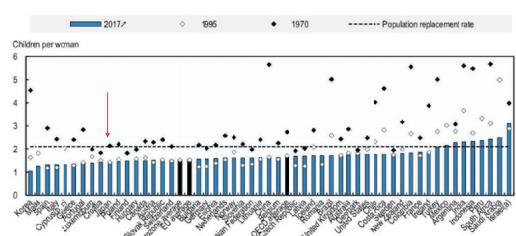


図1 総人口の人口増減数及び人口増減率の推移(1950年～2019年)

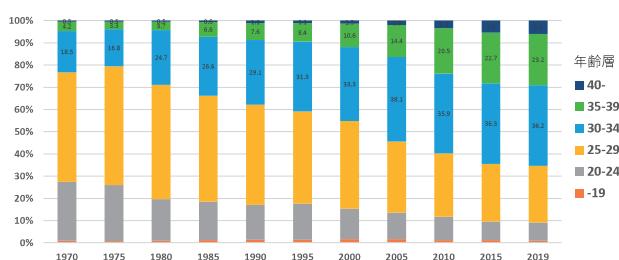


合計特殊出生率の国際比較（OECD）

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



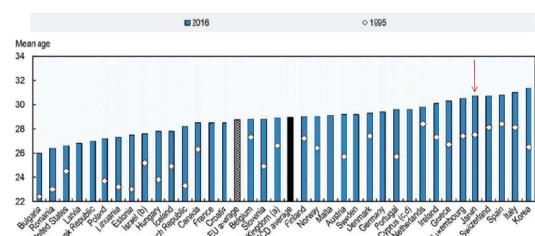
わが国における女性の出産年齢の推移



5

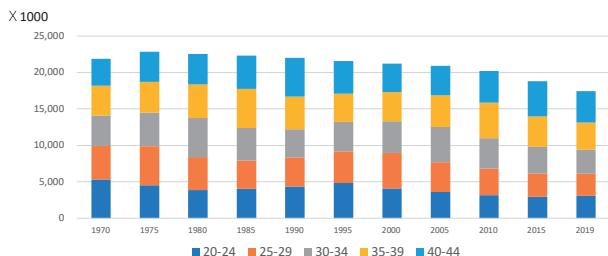
OECD34カ国の平均初産年齢の比較

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



5

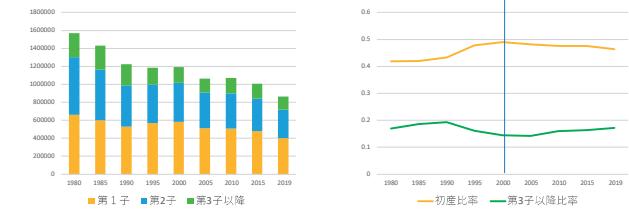
生殖年齢（20-44歳）女性数の推移



厚生労働省統計から石原作成 6

出生順位による子どもの数

2000年以降、第一子比率は低下、むしろ第三子以降比率が上昇中



厚生労働省統計から石原作成 7

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

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か月間定期的で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)

8

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)

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)

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): 頸微授精

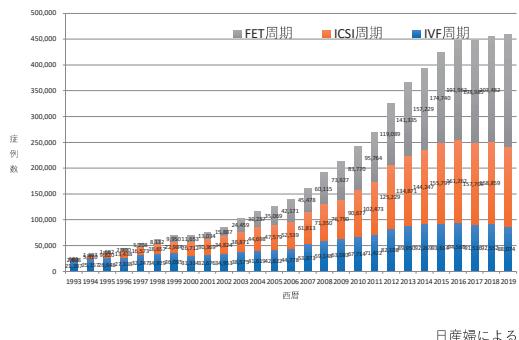
12

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): 頸微授精を含む
 - 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)

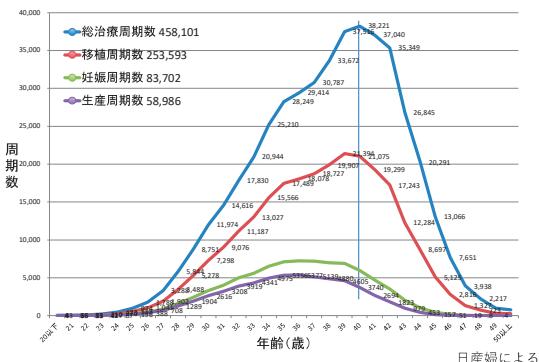
13

ART治療周期数の年次推移(日本)



日産婦による

各年齢別のART施行周期数(2019日本)



日産婦による

わが国のART施行クリニック数



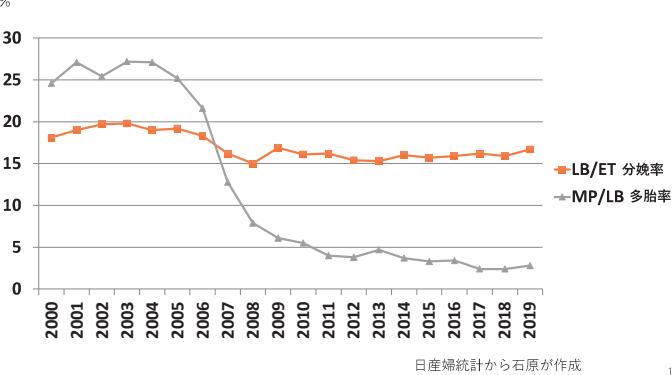
日本産科婦人科学会の資料により石原作成

ART妊娠率・生産率・流産率 2019



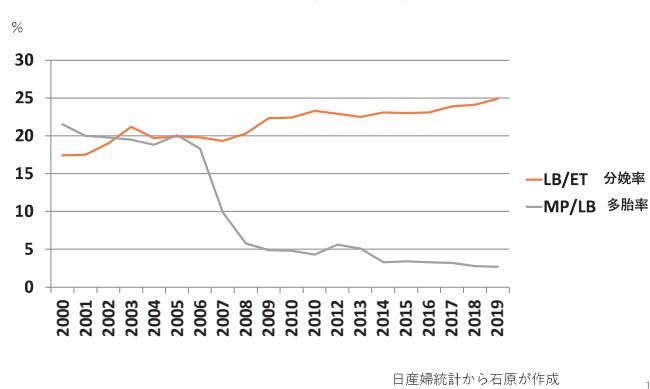
日産婦による

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

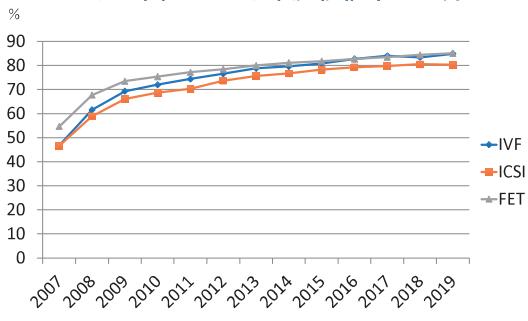
凍結融解胚移植による分娩率と多胎率



日産婦統計から石原が作成

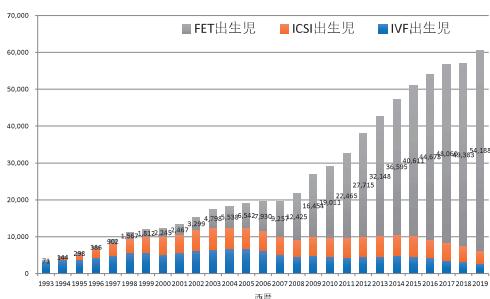
19

わが国における単胚移植率の上昇



日産婦統計から石原が作成

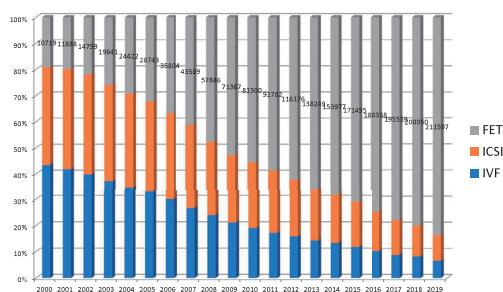
わが国における生殖医療による出生児数の推移



日産婦による

21

わが国のART出生児における凍結融解胚移植周期の急増



最近のわが国のART動向

- ART施行周期数の頭打ちと患者高齢化
- 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さらなる低下
- 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

22

23

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
- 顎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

24



International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART)

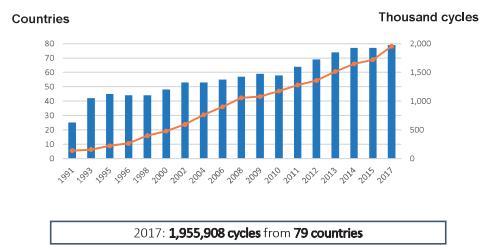
ICMART is an independent non-profit organization with a leading role in the development, collection, and distribution of accurate and comprehensive worldwide data on Assisted Reproductive Technology (ART).



www.icmartivf.org

25

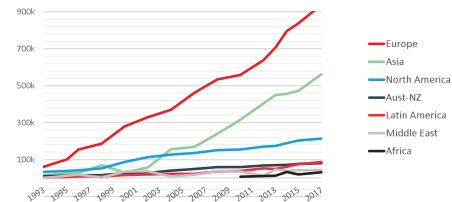
報告国数と報告周期数の増加



本スライドは暫定データですので、数字の引用などはご遠慮ください



世界における体外受精・顎微授精などART治療の普及と拡大 (ICMARTによる)



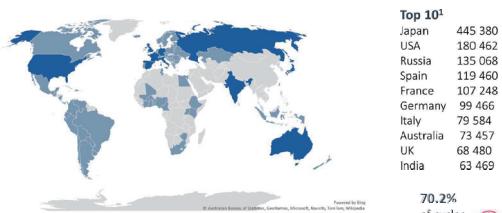
本スライドは暫定データですので、数字の引用などはご遠慮ください

International Committee Monitoring ART



27

ICMART Contributors 2017: 79 Countries



1. Based on reported number of cycles

本スライドは暫定データですので、数字の引用などはご遠慮ください

2017年の世界のART報告

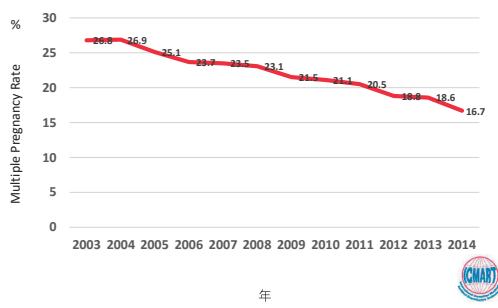
- 地域差が大きい
 - アフリカは1.7%
 - ヨーロッパが47.9%
- 対象年齢の差が大きい
 - アジアでは36.1%が40歳以上
 - アフリカでは56.6%が35歳未満
- 治療内容の差が大きい
 - 年齢、患者選択、移植胚数
- 凍結周期の増加(21.6%)

本スライドは暫定データですので、数字の引用などはご遠慮ください



28

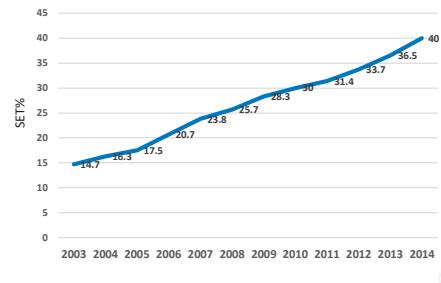
新鮮胚移植による多胎妊娠率の推移(世界)



30



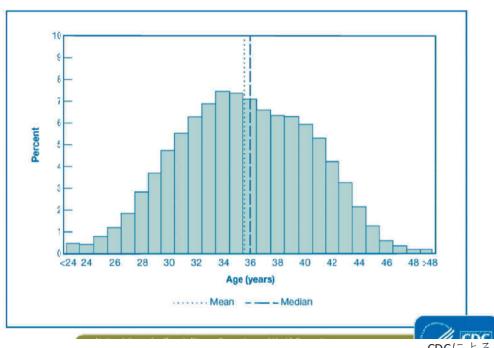
新鮮胚移植時の単胚移植(SET)率



31

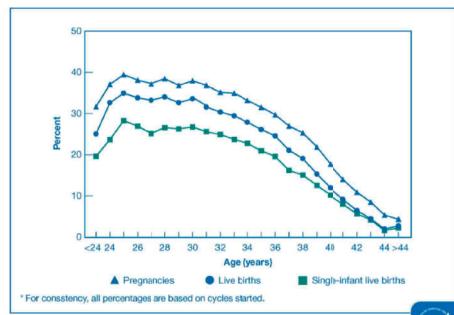


Age Distribution of Women Who Had ART Cycles Using Fresh Embryos from Fresh Nondonor Eggs, 2016 米国ART利用者の年齢分布



32

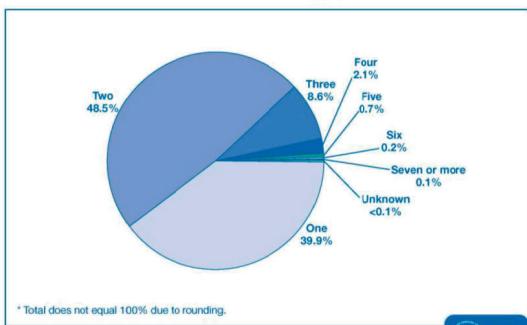
Percentages of ART Cycles Using Fresh Embryos from Fresh Nondonor Eggs That Resulted in Pregnancies, Live Births, and Single-Infant Live Births, by Age of Woman,* 2016 米国ARTの妊娠率・分娩率



CDCによる

33

Numbers of Embryos Transferred Among All Transfers Using Fresh Embryos from Fresh Nondonor Eggs,* 2016 米国の移植胚数



による

34

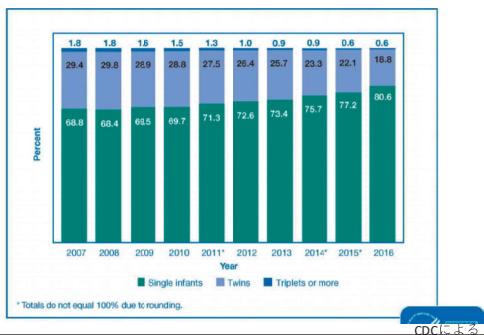
Percentages of Transfers of One, Two, Three, or Four or More Fresh Embryos from Fresh Nondonor Eggs, 2007–2016 米国移植胚数の推移



による

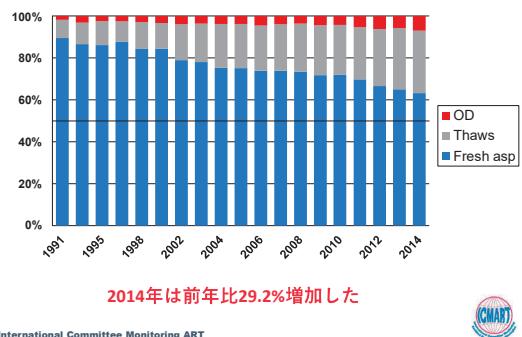
35

Percentages of Single Infants, Twins, and Triplets or More Among ART Transfers Using Fresh Embryos from Fresh Nondonor Eggs That Resulted in Live Births, 2007–2016
米国ART多胎率推移



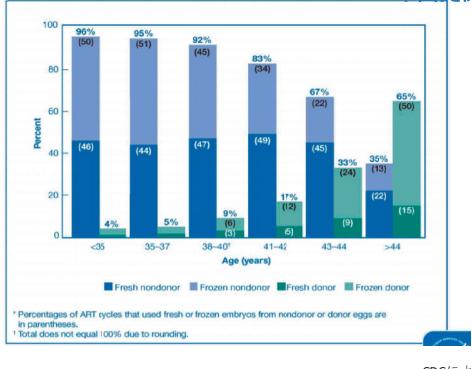
36

提供卵子周期の増加



37

Types of ART Cycles by Age Group—United States,* 2016
米国提供配偶子利用



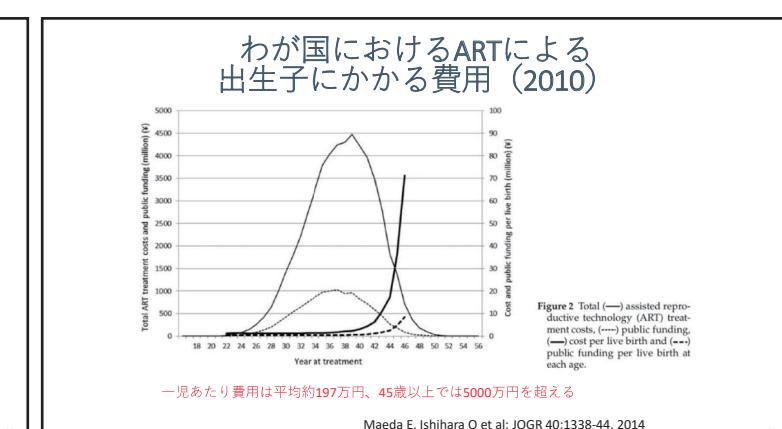
38

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つた

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つた
- 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→2022年4月以降の日本は？



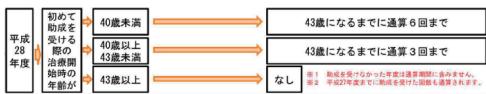
40

41

不妊に悩む方への特定治療支援事業の沿革						
助成回数(申請回)	助成額	所持制限額	対象年齢	通算助成回数	年間助成回数	通算助成期間
平成16年度 (創設)	17,657(一)	1年度当たり10万円を限度	650万円	—	—	2年
平成17年度	25,987(147)	〃	〃	—	—	〃
平成18年度	31,048(1,19)	〃	〃	—	—	5年
平成19年度	40,596(1,19)	1年度当たり1回10万円まで	730万円	—	—	2回
平成20年度	12,029(1,19)	〃	〃	—	—	〃
平成21年度	84,395(1,17)	1年度当たり1回10万円まで	〃	—	—	〃
平成22年度	98,458(1,14)	〃	〃	—	—	〃
平成23年度	112,642(1,17)	〃	〃	—	10回	1年半を3回 2年目は2回
平成24年度	134,943(1,20)	〃	〃	—	—	〃
平成25年度	148,691(1,10)	1年度当たり1回10万円まで 接種を終わないと1回7.5万円まで	〃	—	—	〃
平成26年度 (+1)	152,200(1,02)	若出産助成:20万円まで 男女不妊治療費:16万円上乗	〃	—	—	〃
平成27年度	160,733(1,05)	若出産助成:20万円まで 男女不妊治療費:16万円上乗	〃	—	—	〃
平成28年度 (+2)	141,890(0,88)	〃	〃	43回未満	6回	なし
平成29年度	139,752(0,98)	〃	〃	—	—	〃
平成30年度	—	〃	〃	—	—	〃
令和元年度	—	男性不妊治療費にかかる助成額を 17.5万円に削減	〃	—	—	〃
令和2年度 (+3)	—	男女ど二者ともに他の治療費の助成額を 11万~30万円に引き光	微調	—	6回(1子ども)	〃



2004年からARTを受ける患者夫婦に治療費を補助（請求により払戻）
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
2021年1月 所得要件を撤廃、事実婚にも支給



43

わが国のARTの特異性

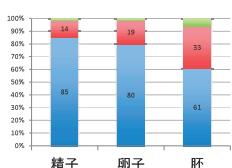
- ・高年齢女性に対する治療周期数が著しく大きな比重を占める
 - ・高年齢女性のnon-donor卵子を用いる治療が数多く行われる

わが国のARTの特異性

- ・高年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
 - ・高年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

45

第三者への配偶子・胚提供の可否



- ・精子、卵子いずれの配偶子提供も不可なのは、バングラデシュ、エルサルバドル、ヨルダン、フィリピン、サウジアラビア、セネガル、チュニジア、トルコ



④ IFFS Surveillance 2016による
2016.12.31現在の調査

ARTの法律・ガイドラインによる規制



- 2016現在、I F F S 加盟国で情報の得られた70カ国中、40カ国（57.1%）で法規制

- 17カ国（24.3%）は、日本と同様に学会ガイドラインのみ、13カ国（18.6%）は規制なし。

- ・日本同様は、チリ、コロンビア、エクアドル、インド、アイルランド、ナイジェリア、フィリピンなど

47

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ヶ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

48

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

49

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**

50

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に、親子関係を規定する法整備がなされたが、日本にはなかった
- 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
- わが国にでは、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
- 2020年12月に民法の特例法成立、2021年12月施行

51

生殖補助医療保険収載の動向

- 菅内閣の基本方針「不妊治療への保険適用を実現」を受け（2020.9.16閣議決定）、12.13に医療保険部会で工程表決定。
- 現在中医協で、保険診療の範囲と費用検討中
- 拙速な移行のため、実際にはシステムの運用の問題が多数ある

工程表



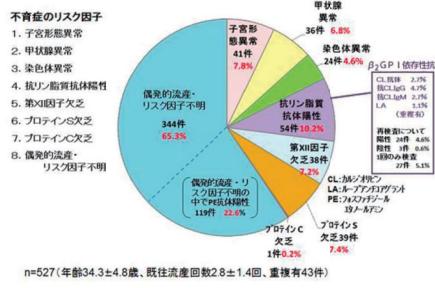
52

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を「不育症」と考えることにする
 - 異所性妊娠や絨毛性疾患（胞状奇胎など）、生化学妊娠は含めない
 - すでに生児がいてもよい
 - 二回未満でも流死産リスクが高く原因検索の動機付けとなる状態を含む

53

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）

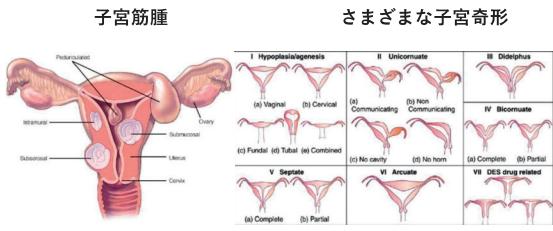
・リスク因子が明らかな場合（34.7%）

- ・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%）

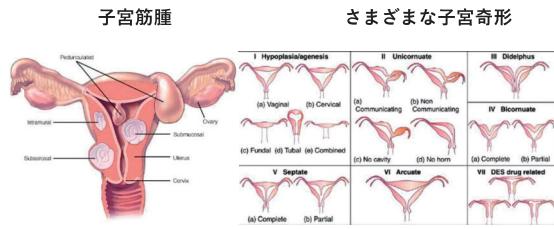
54

55

子宮形態異常



子宮形態異常



2021年現在、子宮奇形に対する子宮鏡などによる

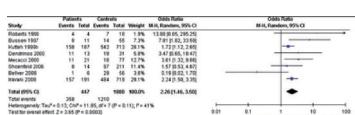
外科的介入の有効性を示すエビデンスはない

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 17

56

57

甲状腺機能異常



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

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、反復流早産が、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

58

59

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、染色体異数性のある胎児の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

推奨検査

(臨床的エビデンスが十分にあり推奨される検査)

- 子宮形態検査
 - 3D超音波検査、ソノヒステログラフィー、子宮卵管造影検査(HSG)
- 抗リン脂質抗体
 - 抗β2GP1抗体、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチゴアグラント
- 夫婦染色体検査
 - G分染法
- 内分泌検査
 - TSH、free T4
- 流死産胎児絨毛染色体検査
 - G分染法

不育症管理に関する提言2021によるhttp://fuiku.jp/common/teigen001.pdf

60

61

選択的検査

(不育症のリスク因子である可能性はあるが、エビデンスが不十分なもの)

- 子宮形態検査
 - MRI、子宮鏡検査
- 血栓性素因関連検査
 - プロテインS、第XII因子凝固活性、プロテインC、アンチトロンビン
- 抗リン脂質抗体
 - 抗PE抗体IgG、抗PE抗体IgM、PS/PT抗体
- 自己抗体検査
 - 抗TPO抗体、抗核抗体

不育症管理に関する提言2021によるhttp://fuiku.jp/common/teigen001.pdf

PGT: Preimplantation Genetic Testing 着床前 遺伝学的 検査

- 1989年にロンドンのハマー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

62

63

PGT: Preimplantation Genetic Testing

PGT-M: monogenic defects
胚单一遺伝子

PGT-SR: structural rearrangement
胚染色体構造

PGT-A: aneuploidy
胚異数性

PGT-M: monogenic defects

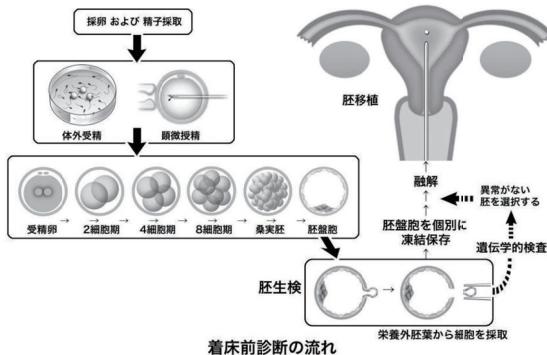
胚单一遺伝子異常の検査
单一遺伝子異常による疾患が対象になりうるが、わが国で対象とされるのは主に筋ジストロフィー

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

64

65



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

69

67

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

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 例 数	移 植 成 功 率	流 産 数	流 産 率	生 児
		検 査 胚 数	悪 性 胚 数	非 悪 性 胚 数	移 植 胚 数	移 植 可 能 胚 数	妊娠 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

68

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きる
- 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

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

70

71

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%
妊娠した人數	7	7	13	3	30
妊娠率/移植例	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%
流産した人數	0	1	2	0	3
流産率	0.0%	16.7%	16.7%	0.0%	11.1%

72

なぜPGT-A?

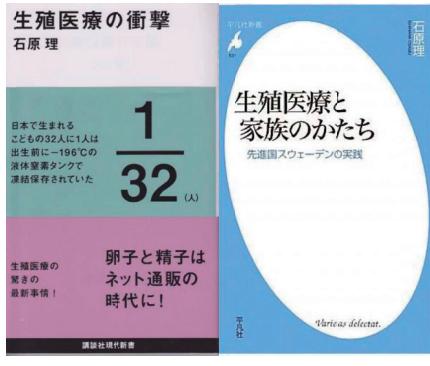
- ・体外受精胚移植後の着床率は低く、特に高齢女性では低い
- ・原因不明流産を繰り返す女性
- ・流産回避には有用と考えられる
- ・移植胚の染色体異数性の有無を診断後に移植することで妊娠する確率が上昇する可能性?
- ・最近の米国は移植胚数を減少するための方法となっている

73

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いうことができる
- ・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。

74



75