

臨床医のために

体外受精・胚移植法 (IVF-ET)

現況と未来

明楽 重夫, 竹下 俊行, 荒木 勤

日本医科大学産婦人科学教室

In vitro fertilization and embryo transfer

Present and future

Shigeo Akira, Toshiyuki Takeshita and Tsutomu Araki

はじめに

体外受精・胚移植法 (IVF-ET) は 1978 年, 英国の Edwards 博士と Steptoe 博士により最初に報告されてから¹今年でちょうど 20 年が経過した. 我が国では英国に遅れること 4 年目に IVF-ET によるベビー第 1 号が誕生しており², 以後, 我が国だけでも 2 万 5 千人以上の児が誕生した³. それだけに当初はセンセーショナルな話題であったこの技術も今やごく一般的な不妊治療法となった感がある. その反面, 多胎妊娠による周産期トラブルの増加や卵巣過剰刺激による死亡例, さらに代理母やクローン人間など, 従来みられなかった新しい問題点が惹起されてきた. 本稿ではまずはじめに IVF-ET の現状について, その手技と成績について述べ, ついでそれから派生する様々な問題点, 将来への展望についてふれたいと思う.

1. 体外受精・胚移植法の実際

図 1 に IVF-ET の流れを簡単に示す. 高い妊娠率を確保するためには 3 個の受精卵を子宮に戻す必要があり, そのためには良好な質の卵を多数必要とする. その方法として数種類あるが, 代表的な方法を図 2 に示す. まず, GnRH アナログ (本来子宮内膜症の治療薬で, 脳下垂体からの卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンの分泌を抑える作用を持つ) を黄体期中期より投与しつつ, 月経 3~5 日目よりヒト閉経ゴナドトロピン (hMG) や合成卵胞刺激ホルモン (FSH) といった卵胞刺激ホルモン製剤を連日投与する. 卵巣を経腔超音波法にてモニターし, 卵胞径が 1.5 cm に達した時点で黄体化ホルモン作用を持つヒト絨毛性腺刺激ホルモン (hCG) を投与して卵の発育を促進する. hCG 投与 34

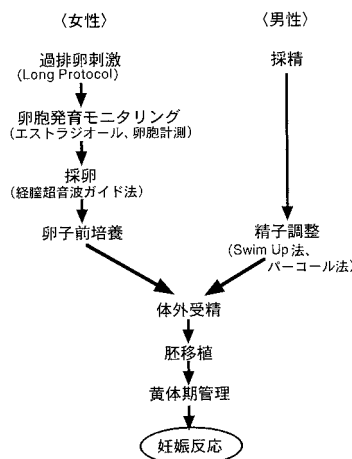


図 1 体外受精・胚移植法の流れ

時間後に患者を入院させ, 採卵は経腔超音波下ガイドで卵胞を 18 G 針で穿刺することにより行う. その後卵子をすぐ培養液の入った培養皿中に移し, 5% CO₂ in air という高炭酸ガス環境のインキュベーター中で培養を開始する. 培養液には様々なものを使用されているが, 当科ではヒト卵管液の組成に近い HTF (human-tubal fluid) 液を用いている. 写真 1 に採卵直後の卵子を示す.

一方, 男性サイドは, まず夫に採卵の前後に用手的に精液を採取してもらい, 液状化させたあとと良好な運動精子を回収する. この際によく用いられる方法として, 運動精子が自力で泳ぎあがってくる性質を利用したスイムアップ法や, Poly Vinyl Pyrrolidone を Silica でコートしてコロイド化させた液 (Percoll[®]) と精液をともに遠沈した後に底に沈んだ運動精子を回収するパーコール法がある. このようにして選別した良好精子を培養皿に卵子 1 個あたり約 15 万匹ほどを加え, 媒精する. また, 運動精子数が極端に少ない (数百万/ml

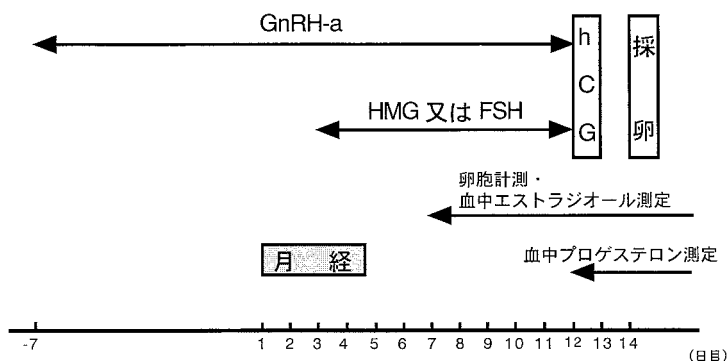


図2 卵胞刺激プロトコル (Long Protocol)

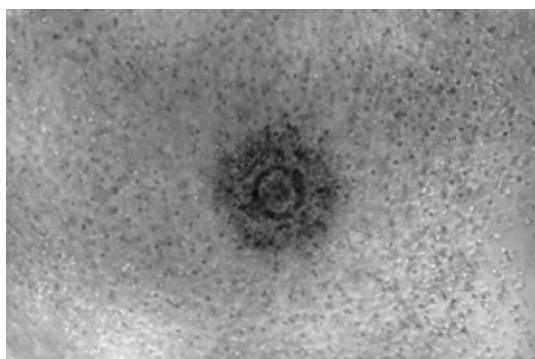


写真1 採卵直後のヒト卵子

表1 我が国における平成8年度の体外受精・胚移植法の臨床成績

治療施設数	293 施設
患者総数	29,184 人
移植回数	34,811 回
妊娠数	7,861
移植(採卵)当たり妊娠率	22.6(20.3)%
流産率	23.0%
生産率	15.9%
平成8年度(累積)出生児数	7,217(27,068)人

平成9年度診療・研究に関する倫理委員会報告より抜粋

以下)場合には、通常の体外受精では受精しにくい
ため、顕微受精という方法が開発されている。現在最も
標準的に施行されている方法は、卵細胞質内精子注
入法(ICSI)で、これは顕微鏡下に極細径のガラスピ
ペットで精子を1匹だけ取り出し、卵子の細胞質中
に注入する方法で、非運動精子や精巣内未熟精子も受精
させることができる画期的な方法である。今では通常
の体外受精と変わらない妊娠率が報告されており³、
今後ますます普及していくと思われる。

媒精18時間後、卵を精子の入っていない培養皿に移
す。この際に顕微鏡下に卵細胞質に雄性前核と雌性前
核とが確認されれば受精が証明される。さらに培養を
続けると受精卵は分裂を繰り返し、媒精後48時間には
4細胞胚に達する。in vivoでは受精卵が卵管から子宮
腔にでてくるのは受精後3~4日目の桑実胚の時期な
ので、本来はこの頃まで受精卵の培養を続けた方がよ
り生理的であるが、培養条件が卵管環境と比較すると
完璧ではないので、4細胞胚のときに子宮腔に移植さ
れることが多い。移植する胚の数は後述するように日
本産科婦人科学会の勧告にしたがい3個までとしてい
る⁷。胚移植後、黄体期の補助としてhCGまたはプロ
ゲステロン製剤を投与して着床環境の改善に努め、胚
移植後約2週間後には妊娠が判明する。

2. 体外受精・胚移植法の成績

平成9年度の我が国における統計ではIVF-ETの実
施施設293施設、患者総数29,184人にのぼっており、
妊娠率は移植あたり22.6%で、平成8年度までの累積
出生児数は27,068人に達している(表1)。出生児の
予後に関しては大規模な追跡調査が行われており、
IVF-ETで誕生した児の精神・肉体的発育は普通の児
と何ら変わらないことが報告された⁴。

3. 体外受精・胚移植法の問題点

IVF-ETが普及してくると様々な問題点が浮上して
きた。以下代表的なものを列記する。

(1) 卵巣過刺激症候群 (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

これは卵を多く回収するための過排卵処理の結果発
生してくる。特に黄体期におけるhCGの過剰投与例に
多い。

その病態であるが、多数の卵胞が発育してくるた
めに卵巣は腫大し、エストロゲンの過剰生産がおきる。
その結果、血管透過性が亢進し、血液濃縮、低蛋白血
症、循環血漿量の減少、胸・腹水の貯留がおきてくる。
進行すると血栓症、腎不全、成人呼吸切迫症候群、卵
巣囊腫捻転などの重篤に陥る(図3)。その治療をま
とめて図4に示す。多くは対症療法で軽快するが、な

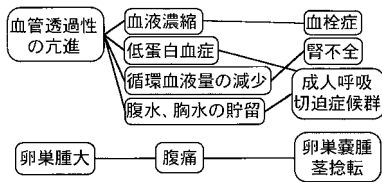


図3 卵巣過刺激症候群の症状

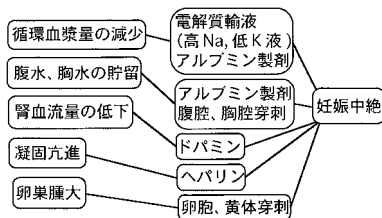


図4 卵巣過刺激症候群の治療

かには妊娠を中絶しないと改善しないこともあり，慎重な管理が必要である．

(2) 多胎妊娠

表2-1は移植胚数あたりの妊娠率を示したものである⁵．移植胚が1個や2個では妊娠率は低く，3個以上ではじめて20%を越える．しかし，子宮に4個以上の卵を戻すと高率に多胎妊娠がおこってくる．現在の周産期医療技術をもってしても4胎妊娠以上の長期予後は芳しくなく，表2-2に示すように脳性麻痺などの重篤な後障害の発生率が増加してくる⁶．したがって日本産科婦人科学会では移植胚数を3個までに制限

表2-1 体外受精-胚移植法における胚の移植数と妊娠率および多胎分娩率

移植胚数 (個)	移植周期数 (周期)	妊娠率 (%)	多胎分娩率 (%)
1	1,042	9.8	0
2	1,215	16.0	5.6
3	853	29.7	10.7
4	2,220	32.9	21.1
5	394	29.4	19.8
6以上	378	30.7	31.0

文献5より引用

表2-2 多胎妊娠の児数別の児の転機

児数	双胎	3胎	4胎	5胎
早産率 (%)	42.2	75.1	88.8	100
出生体重 (%)	2,153	1,673	1,203	993
周産期死亡率 (‰)	34.5	55.1	102.9	125.0
後障害率 (%)	4.3	4.0	10.2	30.8
形態異常率 (%)	7.4	8.0	8.8	30.0

文献6より引用

し，多胎妊娠の発生を予防するように勧告している⁷．

(3) 減数手術

減数手術とは，4胎以上の多胎妊娠において超音波ガイド下に胆嚢または胎児心嚢を選択的に穿刺し，塩化カリウムなどの薬剤を注入して，単胎もしくは双胎妊娠にする手技である．IVF-ETに関わっている医療従事者や患者の一部は，少しでも良い妊娠率を得るために多くの受精卵を子宮に戻すことをしており，その結果できてしまった4胎以上の多胎妊娠に減数手術で対処している．その理由として，4胎以上は後障害の発生が多いことや経済的理由などが挙げられ，手術は妊娠9-12週頃に施行されることが多い⁸．本法に対する諸外国の対応は当該国の中絶に関する法制に準じており，ドイツなどでは認可されていない．本邦では人工妊娠中絶に関する法として母体保護法があるが，そこには減数手術に関する記載はなく，胎児適応による中絶は許可されていない．医学的にも倫理的側面からもまだ解決されていない問題が多い．日本産科婦人科学会でもその多胎妊娠に関する見解のなかで減数手術に関して解説しているが，このなかで，本法はいまだ結論は得られておらず，今後法律家，有識者などの意見も含め，広い立場からの検討が必要であると考えているとしている⁷．

4. 体外受精・胚移植法の未来

体外受精・胚移植法はめざましい勢いで進化，応用されている．その結果，自然妊娠が期待できるカップルにも適応が拡大され，新しい出生前診断が開発されてきた．また，従来妊娠が不可能と思われたカップルにも妊娠の道が開拓されてきた．代表的なものをこれより列挙する⁹．

(1) 胚生検 受精卵着床前診断法

卵割した受精卵の一部を取り出してその遺伝情報を増幅，DNA解析により遺伝的疾患を着床前に診断しようとする方法である．進行性筋ジストロフィーなどの伴性劣性遺伝性疾患の診断や染色体異常の有無の検討に用いられ，異常がないときのみ受精卵は子宮腔に移植される．従来より施行されてきた絨毛採取法や羊水検査と較べて着床前に診断できるので，母体への負担減という意味で画期的なものである．

(2) 卵，胚の提供

妻以外の健康な女性から採卵し，夫の精子と体外受精させ，胚を妻の子宮に移植する方法である．ちょうど無精子症に対する非配偶者間人工授精に対応するもので，手術や病気，加齢で卵巣機能を失った女性に妊娠の道を与える唯一の方法である．先日，我が国で実

施例が公表され、大きな社会問題となった。

(3) 代理母

妻以外の女性の子宮で子供を育ててもらう方法で、夫の精子を代理母の子宮に人工受精するサロゲイトマザーと、妻の卵子と夫の精子を体外受精させ、その受精卵を代理母の子宮に胚移植するホストマザーとがある。したがってホストマザーでは遺伝的には子供は夫婦間の子となるわけである。この代理母という方法は妊娠に耐えられなかったり子宮を失ったりした女性に対して適応がある。

(4) クローン人間

成人(成獣)からとった細胞の核を別の女性(雌)から取り出した卵の細胞質内に注入し、これをまた別の女性(雌)の子宮に移植する方法であり、成人(獣)のコピーを作ることができる。この方法を人間に用いることは各国で厳しく禁止されているが、完全に防ぐのはできないのが現状である。

これらの問題は日本産科婦人科学会の診療・研究に関する倫理委員会や日本不妊学会の倫理委員会で討議されており、現状では認可されていない。しかし、クローン人間はともかく、他の方法は必要に迫られたカップルにとっては唯一無二の方法であるため、彼らは高額を支払って欧米で治療をうけているのが現実である。今後産婦人科医師のみならず広い分野から意見を吸収し、継続的に検討していく必要があると思われる。

おわりに

IVF-ET の現状と問題点を簡単にまとめてみた。

我々 IVF-ET に携わっている者はいたずらに先端技術に走ることなく、生命の誕生に立ち会うという原点に常に戻り、厳粛な気持ちでこれを行うべきであることを強調して稿を終えたい。

文 献

1. Edwards RG, Steptoe PC : Current status of in vitro fertilization and implantation of human embryos. *Lancet* 1983 ; 1262 1269.
2. 鈴木雅洲, 星 和彦, 星 合昊, 斎藤 晃, 桃野耕太郎, 森良一郎, 京野広一, 対木 章, 今泉英明, 長池文康, 上原茂樹, 永沼孝子, 広瀬洋子 : 体外受精・胚移植により受精・着床に成功した卵管性不妊症の1例. *日不妊会誌* 1983 ; 28 : 1 5.
3. 青野敏博 : 平成 9 年度診療・研究に関する倫理委員会報告. *日産婦誌* 1998 ; 50 : 267 273.
4. 森 崇英 : 平成 4 年度診療・研究に関する倫理委員会報告. *日産婦誌* 1993 ; 45 : 397 410.
5. 水口弘司 : 生殖・内分泌委員会報告. *日産婦誌* 1994 ; 46 : 1269 1277.
6. 武田佳彦 : 周産期委員会報告. *日産婦誌* 1995 ; 47 : 593 603.
7. 日本産科婦人科学会会告 : 多胎妊娠に関する見解. *日産婦誌* 1998 ; 50 : 35 36.
8. 矢内原巧, 小田 力, 田原隆三, 鈴木 真 : 減数手術 : ガイドラインをどう決めるか. *産婦世界* 1995 ; 47 : 865 871.
9. 新しい生殖医療技術のガイドライン(社)日本不妊学会編 1996 ; pp 163 237 金原出版, 東京.

(受付 : 1998 年 5 月 7 日)

(受理 : 1998 年 11 月 2 日)