

<特集「今、大きく変わりつつある不妊症治療」>

## 女性に対する不妊症診療 ～一般検査からARTまで～

藤井 麻耶\*, 沖村 浩之, 森 泰輔

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

### Subfertility Treatment for Women - From the General Tests to ART -

Maya Fujii, Hiroyuki Okimura and Taisuke Mori

*Department of Obstetrics and Gynecology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

不妊治療の保険適用が2022年4月から導入されている。それに伴い、受診患者年齢の幅は広がり、妊娠・出産を目指す患者数は増加している。不妊症の原因となりうる疾患は多岐に渡り、実際の治療に際しては産婦人科だけではなく、各臨床科との連携が必要不可欠である。このため、不妊治療の保険適用開始による影響は各診療科へ波及しており、産婦人科医以外の医師であっても不妊症の一般的知識が求められる場合もある。また、今回導入された保険診療が妊娠を目指す患者すべてにカバーされるわけではないことにも留意する必要がある。本稿では、当院産婦人科で実施している不妊原因の検査・原因疾患の治療・一般不妊治療および生殖補助医療技術の内容を中心に概説する。

キーワード：不妊症，一般不妊治療，生殖補助医療。

#### Abstract

Insurance coverage for infertility treatment is being introduced in April 2022. Since then, the range of patient ages is widening, and the number of patients seeking pregnancy and childbirth is increasing. Since there are a wide range of diseases that can cause infertility, it is essential to collaborate not only with obstetricians and gynecologists alone but also with doctors from other medical departments. For this reason, the impact of the start of insurance coverage of infertility treatment is spreading to all medical departments, and even physicians other than obstetricians and gynecologists may be required to have general knowledge of infertility. In addition, it should also be noted that insurance does not cover all patients who are trying to conceive. This article outlines the examination of the causes of infertility, treatment of causative diseases, gen-

---

令和5年7月26日受付 令和5年7月27日受理

\*連絡先 藤井麻耶 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

m-hoso@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.10.645

eral infertility treatment, and assisted reproductive technologies that are performed at our obstetrics and gynecology department.

**Key Words:** Subfertility, Subfertility treatment, ART.

## はじめに

日本産科婦人科学会では、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、約1年間避妊することなく性交渉をおこなっても、妊娠の成立を見ない場合を不妊といい、妊娠を希望し医学的治療を必要とする場合を不妊症と定義している<sup>1)2)</sup>。

当院では生殖補助医療技術を用いた不妊症診療を行っており、2022（令和4）年4月より不妊治療の保険適用の開始に伴い患者数は増加し続けている。受診患者年齢の幅もより一層広がり、不妊治療の内容もより一般的な医学知識として求められる場面が増加している。

本稿では当院産婦人科で実施している不妊原因の検査・原因疾患の治療・一般不妊治療および生殖補助医療技術の内容を中心に概説し、日々の診療に役立つことができれば幸いである。

## 不妊治療の保険適用の条件

### 1. 一般不妊治療

一般不妊治療への保険適用に年齢制限や回数制限は設定されていないが、一般不妊治療管理料の算定要件として、①治療計画の作成と文書による夫婦への説明と同意②必要に応じた治療計画の見直しや生殖補助医療実施機関への紹介③夫婦が婚姻関係にあること（事実婚の場合は、治療の結果、出生した子について認知を行う意向があること）の確認、などが定められている。また、人工授精の場合は、上記に加えて当該患

者のパートナーから採取した精子を用いることなどが要件となる。

### 2. 生殖補助医療

生殖補助医療への保険適用には年齢制限と回数制限が設けられており、女性の年齢が治療開始日において43歳未満が対象となる。治療回数は、治療開始日の年齢が40歳未満である場合は、患者1人につき通算6回まで、40歳以上かつ43歳未満である場合は、患者1人につき通算3回までとなる。また、治療による妊娠出産後に、次の児の妊娠を目的として治療を行う場合、その治療開始日の年齢が40歳未満である場合は患者1人につきさらに6回、40歳以上43歳未満である場合は、患者1人につきさらに3回までとなる。なお、治療計画の作成や、事実婚も含めることなどは一般不妊治療の要件と同じである。また、男性不妊治療である精巣内精子採取術も新たに保険適用となっている。

## 不妊症の原因検索

不妊症の原因は、①男性不妊 ②女性不妊 ③原因不明の不妊の3つに大別される（表1）。挙児を希望するカップルの8～12%が不妊であり、健康な夫婦の1割以上が不妊に悩んでいると考えられるが<sup>3)</sup>、不妊には上記の3つの要因が複雑に絡み合っており、実際に全ての不妊因子を明らかにすることは不可能である。したがって、女性側の検査・治療のみでは不妊症診療を完結

表1 不妊症の原因

・男性側の原因：精管閉塞、精子形態異常、逆行性射精・造精機能障害など。
・女性側の原因：子宮奇形、卵管の癒着・閉塞、排卵障害や無月経など。
・原因不明の不妊や治療が奏功しないもの

させることはできないことを医療者だけでなく、患者夫婦が十分に理解する必要がある。

また、女性の加齢と不妊は密接に関連し、不妊の割合は20歳代前半までは5%以下であるが、20歳代後半で9%前後、30歳代前半で15%、30歳代後半で30%、40歳以降では約64%が自然妊娠の望みがなくなると推定されている<sup>4)</sup>。

下記に主な不妊症の原因の詳細を列記する。このように分類されてはいるが、妊娠成立のメカニズムはいまだ不明の点が多く、加齢による配偶子の機能低下<sup>5)</sup>も重要である。また、個々の症例においては、単一の不妊因子によらずに、複数の軽度の不妊因子が複合して不妊症を引き起こしている。

## 不妊症の原因詳細

### 1. 排卵因子

- 1) 視床下部性：体重増加・減少、ストレス、薬剤など
- 2) 下垂体性：視床下部機能低下に伴う2次的下垂体機能低下など
- 3) 卵巣性：加齢、染色体異常、卵巣腫瘍、手術既往、薬剤など
- 4) 多嚢胞性卵巣症候群
- 5) 高プロラクチン血症：プロラクチン産生腫瘍、薬剤、甲状腺機能異常、特発性高プロラクチン血症など
- 6) その他、原因不明の排卵障害

正常月経周期は25～38日であるが、稀発月経や無月経の場合は排卵障害に起因する不妊症である可能性が高い。高プロラクチン血症はゴナドトロピンの分泌を抑制し、排卵障害の原因となる。過体重 (BMI $\geq$ 27) や低体重 (BMI $\leq$ 17) の患者では、排卵障害が起こることが知られており、疾患として多嚢胞性卵巣や体重減少性無月経の有無が重要である。

### 2. 卵管因子

- 1) クラミジア感染症、子宮内膜症、既往手術などによる腹腔内癒着を原因とする卵管狭窄・閉鎖など  
卵管因子の原因として、クラミジアや淋菌感

染症による骨盤内炎症性疾患が重要である。重度の子宮内膜症による子宮付属器周囲癒着も卵管因子の原因となる。

### 3. 子宮因子

- 1) 子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮奇形、Asherman 症候群など

不妊症全体の1～3%、女性不妊症の2～7%が該当する。粘膜下筋腫や子宮内腔の変形を伴う筋層内筋腫は妊孕性を低下させる原因となる<sup>6)</sup>。子宮筋腫は30歳以上の女性の20～30%に認め、そのうち粘膜下筋腫は15～25%である。不妊症患者の子宮内膜ポリープの発現率は24%と報告される<sup>7)</sup>。子宮内膜ポリープ摘出群は非摘出群に比べ、人工授精後の妊娠率が高くなると報告する文献もある<sup>8)</sup>。

### 4. 受精因子

- 1) 加齢による卵子・精子の質の低下
- 2) 子宮内膜症による腹腔内環境の悪化など

### 5. その他の全身的因子

- 1) 内分泌疾患、全身性消耗性疾患、精神神経疾患、栄養障害、代謝性疾患、肥満など
- 2) 性欲の減退、性交痛、性器の萎縮など

## 不妊症診療に必要な検査

不妊症スクリーニング検査により、患者の全身状態を把握し、不妊症の原因を診断することが不可欠である (表2)。

### 1. 初診時のスクリーニング事項

#### A) 問診

- 1) 月経歴 (初経年齢、周期、持続日数不順か否か、月経量、月経困難症の有無など)
- 2) 妊娠分娩歴 (流産、異所性妊娠の既往、帝王切開歴など)
- 3) 既往歴 (生活習慣病内分泌疾患、腹部炎症および手術歴の有無、悪性腫瘍など)
- 4) 結婚歴 (避妊の有無、不妊期間)
- 5) これまでの不妊検査、治療歴 (必要なら前医に問い合わせる)

表2 不妊症検査項目

## 1. 初診時のスクリーニング事項

## a) 問診

- 1) 月経歴（初経年齢、周期、持続日数、月経量、月経困難症の有無など）
- 2) 妊娠分娩歴（流産、異所性妊娠の既往、帝王切開歴など）
- 3) 既往歴（生活習慣病、内分泌疾患、手術歴の有無、悪性腫瘍など）
- 4) 結婚歴（避妊の有無、不妊期間）
- 5) これまでの不妊検査、治療歴（必要なら前医に問い合わせる）
- 6) 常用薬の有無と種類（特に PRL 分泌を充進させる薬物）
- 7) その他（体重増減の有無など）

## b) 視診、内診

- 1) 全身所見（身長、体重、必要なら乳房発育、体毛等）
- 2) 局所所見（陰毛の状態、外陰部、膣、子宮、付属器、ダグラス窩など）

## c) 超音波所見

- 1) 卵巣（卵巣腫瘍、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣、卵胞発育など）
- 2) 子宮（筋腫、腺筋症、内膜ポリープ、形態異常の有無、内膜像など）

## 2. スクリーニング検査（一次検査）

## a) 排卵因子

- ・ 卵胞刺激ホルモン(FSH: follicle stimulating hormone)、黄体形成ホルモン(LH: luteinizing hormone)、エストラジオール、プロラクチン、プロゲステロンなど
- 多嚢胞性卵巣症候群が疑われる症例ではテストステロンを測定する。
- ・ 基礎体温測定
- 2 相性か 1 相性か、卵胞期および黄体期の長さなど。
- ・ 超音波による卵胞発育・排卵の観察、多嚢胞性卵巣の有無など。

## b) 卵管因子

- ・ クラミジア抗体検査あるいは核酸増幅検査
- 必ず子宮卵管造影（HSG: hysterosalpingography）施行前に行う。
- ・ HSG（月経終了後より排卵まで）
- クラミジア感染症は治療後に行う。
- 子宮内膜症症例では骨盤腹膜炎の発症に注意が必要である。

## c) 男性因子

- ・ 一般精液検査
- 精液量、精子濃度、運動率、運動性、奇形率を調べる。
- 原則として 2 回以上行う。
- 異常症例は泌尿器科へ紹介、精査が必要である。

## d) 頸管因子

- ・ 性交後試験（post-coital test: PCT、Hühner test）
- あらかじめ頸管粘液検査（量、牽糸性、結晶形成）を行い、良好な頸管粘液であることを確認する。

---

### 3. 二次検査

## a) 排卵因子

・抗ミュラー管ホルモン (AMH: Anti Mullerian hormone)  
 卵巣予備能の指標だが、生殖補助医療に先だって行われる場合に限り

保険適用。

- ・甲状腺機能検査 (TSH・free T3・free T4)  
 排卵障害や高プロラクチン血症を認める症例など。
- ・testosterone、DHEA-S、インスリン、75gOGTT  
 例) 多嚢胞性卵巣症候群、男性化徴候・肥満を伴う月経異常例など。
- ・染色体検査  
 早発卵巣機能不全症例など。

## b) 卵管因子

- ・腹腔鏡  
 子宮卵管造影検査異常症例、その他卵管・腹腔内癒着等が疑われる症例  
 (クラミジア陽性、子宮内膜症、手術既往など)。

## c) 子宮因子

- ・子宮鏡  
 子宮内膜ポリープ、粘膜下筋腫、子宮奇形、Asherman 症候群など。
- 

6) 常用薬の有無と種類 (特に PRL 分泌を亢進させる薬物)

プロラクチン、プロゲステロンなど

7) その他 (体重増減の有無など)

2) 基礎体温測定  
 2相性か1相性か、卵胞期および黄体期の長さなど。

## B) 視診, 内診

- 1) 全身所見 (身長, 体重, 必要なら乳房発育, 体毛等)
- 2) 局所所見 (陰毛の状態, 外陰部, 膣, 子宮, 付属器, ダグラス窩など)

3) 超音波による卵胞発育・排卵の観察, 多嚢胞性卵巣の有無など。

## C) 超音波所見

- 1) 卵巣 (卵巣腫瘍, 子宮内膜症, 多嚢胞性卵巣, 卵胞発育など)
- 2) 子宮 (筋腫/腺筋症, 内膜ポリープ, 子宮形態異常の有無, 子宮内膜症など)

月経中 (月経周期3~7日目) に血中エストラジオール, FSH, LH, プロラクチンを測定する。また, 経膣超音波で両側卵巣の径2~10mmの胞状卵胞数 (AFC: antral follicle count) の測定を行う。黄体期中期 (黄体期5~7日目) に血中プロゲステロンを測定し, 黄体機能の評価を行い, 10ng/ml未満を黄体機能不全と判定する。

## 2. スクリーニング検査 (一次検査)

## A) 排卵因子

- 1) 卵胞刺激ホルモン (FSH: follicle stimulating hormone), 黄体形成ホルモン (LH: luteinizing hormone), エストラジオール,

## B) 卵管因子

- 1) クラミジア抗体検査あるいは核酸増幅検査  
 必ず子宮卵管造影 (HSG: hysterosalpingography) 施行前に行う。
- 2) HSG (月経終了後より排卵まで)  
 クラミジア感染症は治療後に行う。子宮内膜症症例では骨盤腹膜炎の発症に注意が必

要である。

HSGは卵管閉塞および卵管狭窄、子宮奇形、子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、卵管周囲癒着などの診断に用いる。診断的腹腔鏡と比較した解析では、卵管通過性の感度は0.65、特異度は0.83であり、卵管通過性の診断には限界があるが<sup>9)</sup>、卵管因子による不妊症を否定する検査として重要である。ヨード造影剤を使用した放射線検査であるため、実施時期は月経終了時から月経周期10日目前後が望ましい。

### C) 男性因子

#### 1) 一般精液検査

精液量、精子濃度、運動率、運動性、奇形率を調べる。

原則として2回以上行う。

異常症例は泌尿器科へ紹介、精査が必要である。

#### 2) 精液所見：正常下限基準値（精液量：1.4ml、精子濃度：1600万/ml、総精子数：3900万/ml、運動精子：42%）

上記に示した精液所見は、避妊中止後1年以内にパートナーが妊娠した男性の精液所見のうち、下位5%のデータを基準値として算出している<sup>10)</sup>。したがって、基準値以上であれば自然妊娠が期待できる目安となる。また、基準値未満であっても自然妊娠の可能性を否定する検査ではない。

### D) 頸管因子

#### 1) 性交後試験（PCT: post-coital test, Hühner test）

Hühner testは精子-頸管粘液の適合試験であり、性交後試験（postcoital test: PCT）とも呼ばれる。腔内に射精された精子が頸管粘液内に侵入し運動性を保持しているかどうかを確認する検査である。排卵期に行い、なるべく性交後3～12時間以内に評価する。シリンジで採取した頸管粘液をスライドグラス上に滴下し、カバーガラスをかけて400倍で運動精子を観察する。Hühnerテストの判定基準には運動精子の数による判定基準に一定の見解はなく、検査の意

義に関して否定的な報告もあり<sup>11)</sup>、当院では実施していない。

### 3. 二次検査

#### A) 排卵因子

##### 1) 抗ミュラー管ホルモン（AMH: Anti Mullerian hormone）

卵巣予備能の指標だが、生殖補助医療に先だって行われる場合に限り保険適用となる。

##### 2) 甲状腺機能検査（TSH・free T3・free T4）

##### 3) testosterone, DHEA-S, インスリン, 75gOGTT

##### 4) 染色体検査

#### B) 卵管因子

##### 1) 腹腔鏡検査

子宮卵管造影検査異常症例、その他卵管・腹腔内癒着等が疑われる症例（クラミジア感染症陽性例、子宮内膜症、手術既往など）。

#### C) 子宮因子

##### 1) 子宮鏡検査

子宮内膜ポリープ、粘膜下筋腫、子宮奇形、Asherman症候群など。

卵巣予備能（卵巣に残存する卵子の量）の指標となる内分泌検査として、抗ミュラー管ホルモン（AMH: Anti Mullerian hormone）がある。不妊症の原因検索としての検査には該当しないが、排卵誘発剤に対する卵巣の反応性を予測し、至適な排卵誘発法の選択にあたっての判断材料となる検査のひとつである。加齢によりAMHは漸減するが、個人差が大きいことに注意が必要である。年齢に比して低値の場合には、卵巣予備能の低下が疑われ、排卵誘発剤への反応が不良であることが予想される。逆に高値の場合は、排卵誘発剤の刺激が過剰となりやすく、卵巣過剰刺激症候群（OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome）の発症リスクとされている。しかし、AMHと妊娠のしやすさは必ずしも一致しないため、結果の解釈と患者への説明は丁寧になされなければならない。

これらの問診・検査結果に基づき、各症例のおかれた社会的状況や希望を個別に考慮しながら、その後の診療方針を決定する。

### 子宮内膜病変を有する症例への対応

当院産婦人科では、外来で使用することができる子宮鏡を用いて、子宮内を観察することによって不妊症の原因検索を実施している。子宮内膜ポリープ病変など、外来で子宮内を観察し摘出可能な病変であれば、同時に子宮鏡下子宮内膜ポリープ摘出術を実施することも可能である。

### 子宮内膜症合併不妊症への対応

当院産婦人科では、子宮内膜症を合併する不妊症に対して、疼痛などの諸症状を改善させることを目的とした腹腔鏡下子宮内膜症病巣除去術を行っている。手術時の所見によって、術後の自然妊娠率を予想できるとされ<sup>12)</sup>、挙児を希望する症例に対しては卵管通水検査を実施し卵管の開存確認も実施している（図1）。

### 不妊治療の進め方

上述した検査項目によって、明らかな不妊因子が判明した場合は、その治療や対策を進める。

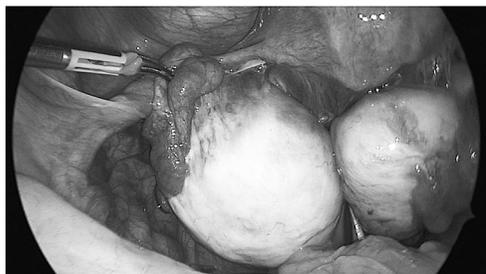
明らかな不妊因子がない場合、年齢、過去の妊娠の有無、不妊期間、不妊治療歴の有無などから妊娠率をある程度予想することが可能とされる<sup>13)</sup>。患者は自らの将来に不安感を抱いていることも多いため、図2に示すような診療の概要を示し治療を進めるが、個々の夫婦において妊娠や挙児に対する価値観は様々であり、画一的な診療を行うことは避けなくてはならない。個々の症例の年齢や既往歴、社会的状況（女性の就業の有無など）や希望により、治療期間を医学的に合理的と認められる範囲で適宜調整することも重要である。

#### 1. 一般不妊治療

症例の高齢化に伴い、治療として生殖補助医療技術（ART）を優先せざるを得ない症例が増加しているが、図2に示すように、不妊治療の基本は身体的、経済的に負担の少ない一般不妊治療（排卵誘発剤や人工授精など）から開始し、ある程度の一般不妊治療で妊娠しない場合にARTへステップアップすることが多い。

##### 1) タイミング法

妊娠しやすいタイミングをねらって性交渉をもつ方法である。性交渉をするタイミングは、



ダグラス窩は閉鎖し両側卵巣子宮内膜症性嚢胞は周囲と癒着を形成している。  
Stage IVの子宮内膜症像である。



ダグラス窩閉塞は開放され、子宮の可動性が回復している。

図1 当院における子宮内膜症症例の腹腔鏡子宮内膜症病巣除去術

左側の写真は腹腔鏡下に腹腔内を観察した時点での所見である。ダグラス窩は閉塞し両側卵巣子宮内膜症性嚢胞は周囲と癒着を形成している。

右側の写真は子宮内膜症病巣除去後の手術終了時点での所見である。ダグラス窩は解放され、子宮マニピュレータのヒンジも視認できるようになっている。

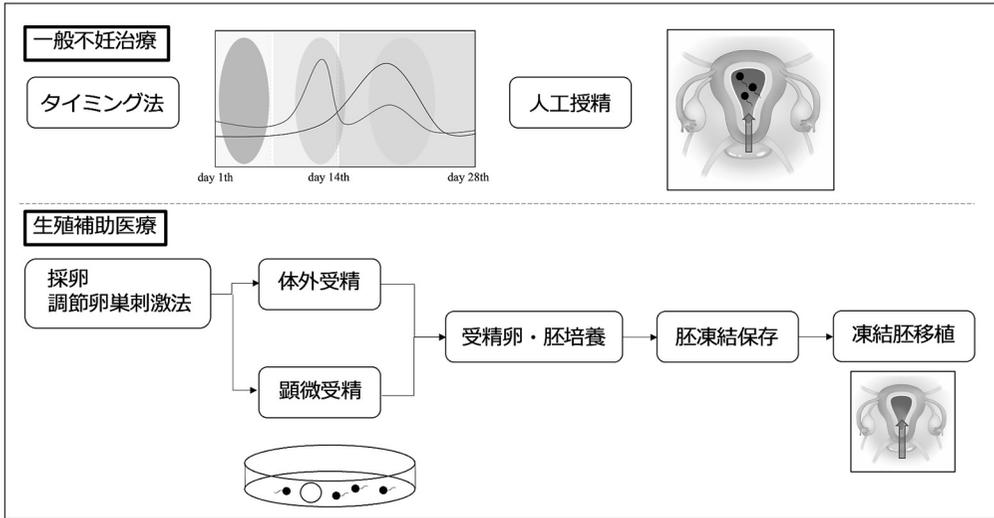


図2 不妊治療の概要

上段が一般不妊治療（タイミング法，人工授精），下段が生殖補助医療（体外受精，顕微受精）を示している．基本は一般不妊治療から開始し，ある程度の一般不妊治療で妊娠しない場合に生殖補助医療へステップアップすることが多い．

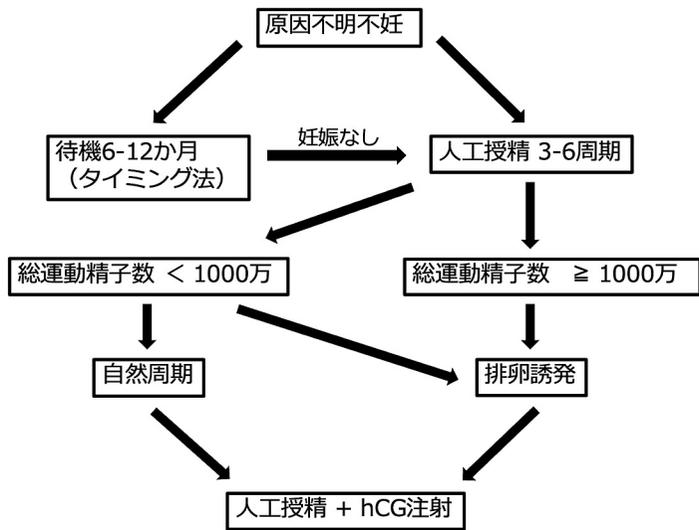


図3 一般不妊治療の進め方の例

不妊症検査で明らかな異常を認めない原因不明不妊症に対してはシェーマに沿って，一般不妊治療を進めていく．人工授精が有効とされる総運動精子数の目安は1000万個以上とされているため，症例ごとに適応の判断が必要である．

超音波検査や血中ホルモン値などを参考にしながら、排卵日の予測を行う。

## 2) 人工授精 (AIH: Artificial Insemination of Husband)

排卵の時期に合わせて、洗浄濃縮したパートナーの精子を子宮内に注入する方法である。タイミング法との違いは、精子が入る場所だけであり、受精から妊娠までの過程は全く同じである。タイミング法では陰に精液が入り、そこから精子が子宮内に到達するが、人工授精は直接子宮に精子を注入する。精子減少症や精子無力症など、精子に障害がある場合や性交障害、精子の進入障害、体外受精を行うことには抵抗が強い場合などが適応となる。人工授精が有効とされる総運動精子数の目安は1,000万個以上とされている<sup>14)</sup> ため、症例ごとに適応の判断が必要である (図3)。

一般不妊治療の年齢、回数の制限はないが、数回以上行っても妊娠しない場合はARTを検討することが一般的である。また、晩婚化を背景に、不妊症検査で明らかな異常を認めない原因不明不妊症が近年増加している。このような症例に対しては、図3に示すようなプロトコル<sup>15)</sup> や米国生殖医学会 (ASRM) によるガイドライン<sup>16)</sup> も参照しながら一般不妊治療を進める。日々の不妊診療の治療成績に基づいたメタアナライシスが報告され<sup>17)</sup>、同時に新しいエビデンスによってガイドラインが改訂される。エビデンスに基づく不妊症治療を行うことが、患者の金銭や時間を有効に活用することに繋がるため、常に最新の情報にアップデートすることが重要である。

## 2. 生殖補助医療 (ART)

ARTとは、体外受精などの技術を使用する、近年進歩した新たな不妊治療を指す。

### 1) 体外受精 (IVF: In Vitro Fertilization)

採卵により卵子を体外に取り出し、精子と共存させる (媒精)。これによって得られる受精卵を数日間培養し、胚の発育を観察する。受精が

正常に起こり、細胞分裂を順調に繰り返して発育した良好胚を子宮内に移植すると、妊娠率がより高くなることから、一般的には2-5日間の体外培養後胚を選んで経陰的に子宮内に移植する。

### 2) 顕微授精 (卵細胞質内精子注入法, ICSI: intracytoplasmic sperm injection)

精子の数が少ない、または精子の運動率が低い場合や、卵子の受精障害など体外受精では受精が難しい場合に、卵子の中に細い針で精子を1匹だけ人工的に入れ受精させる。これによって得られる受精卵をIVFと同様に数日間培養し、胚の発育を観察する。

顕微授精と体外受精を比較検討した文献では、精液所見が良好な場合、培養第2-3日目までは顕微授精の方が良好な成績だったが、胚盤胞の段階では体外受精の方が良好な成績であったと報告されている<sup>18)</sup>。当院では、このようなエビデンスに基づき精液所見が良好な場合は体外受精を実施している。

### 3) 凍結胚・融解移植

体外・顕微受精で得られた胚を凍結させ、保存する。保存胚を解凍し子宮内に移植する。

体外 (顕微) 受精に先立ち、排卵誘発剤を使用し卵巣を刺激する。当院で実施している方法を中心に概説する。

## 卵巣刺激方法

当院ではPPOS法 (progesterin-primed ovarian stimulation) を採用しており、患者自身がスケジュールを立てやすいよう留意している。月経周期3日目頃からプロゲステロンとしてメチルメドロキシプロゲステロン酢酸塩 (MPA) の内服、HMG注射を開始し10日間程度卵巣を刺激する。採卵2日前にHCG注射を実施した後に採卵を実施する。HCG注射は卵子の発育程度など症例ごとに調整し、卵巣過剰刺激症候群のリスクが高いと判断される場合には薬剤減量や変更が必要である。MPA内服によって排卵を抑制するため、採卵まで連日内服が必要である。図4に当院における卵巣刺激のスケジュール例を示す。

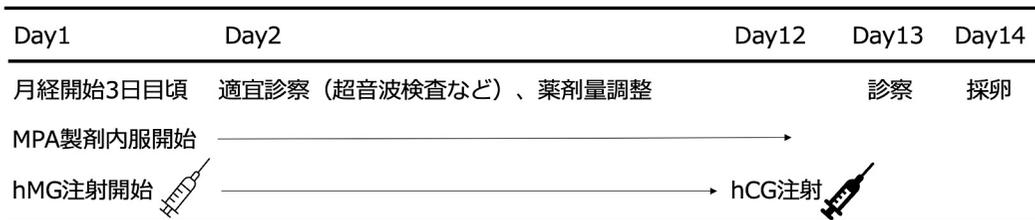


図4 当院における採卵までのスケジュール例

当院ではPPOS法（progestin-primed ovarian stimulation）法を採用している。月経周期3日目頃からプロゲステロンとしてメチルメドロキシプロゲステロン酢酸塩（MPA）の内服、HMG注射を開始し10日間程度卵巣を刺激する。採卵2日前にHCG注射を実施した後に採卵を実施する。12日目のHCG注射は卵子の発育程度など症例ごとに調整し、卵巣過剰刺激症候群のリスクが高いと判断される場合には薬剤減量や変更を実施している。MPA内服によって排卵を抑制するため、採卵まで連日内服が必要である。

## 全胚凍結保存

Vitrification法の改良によって、凍結・融解技術が飛躍的に普及し、胚のviabilityを落とすことなく凍結・融解が可能となった。全胚凍結保存し、別周期に融解し胚移植を行うことで妊娠率・生産率が向上するという報告がある<sup>19)</sup>。この方法では妊娠による卵巣過剰刺激症候群を予防することができ、子宮内膜の受容能がよい時期に移植できる。

### 凍結融解胚移植のプロトコール

凍結胚を融解し、子宮内に移植する場合、移植時に胚の発育ステージと子宮内膜を同期させる調整が必要である。当院では、エストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤を用いて子宮内膜を調整するホルモン調節周期の方法で胚移植を実施している。具体的には、月経発来後にエストラジオール製剤のプライミング（エストラーナテープ貼付開始）の後、黄体ホルモン製

剤（ウトロゲスタン陰錠）開始日当日を排卵日として、自然周期と同様の時期に凍結融解胚移植を行う。この方法のメリットは、計画的に移植日を決定できるためスケジュールが立てやすく、女性の仕事の都合や通院回数の軽減も考慮できる点である。しかし、妊娠成立後も卵巣からの黄体ホルモン分泌が期待できないため、胎盤からの黄体ホルモンが十分に産生される妊娠11週まではホルモン補充が必要となる。

## おわりに

当院産婦人科における、不妊原因の検査・原因疾患の治療・一般不妊治療および生殖補助医療技術の内容を中心に概説した。不妊症診療は、検査から実際の治療まで非常に奥が深い領域であり、日々エビデンスも更新される。産婦人科だけでなく、各診療科と密に連携することで、患者によりよい不妊診療を提供していきたい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 産婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版. 日本産婦人科婦人科学会. 300, 2013.
- 2) Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of sub-

- fertility and infertility. Hum Reprod, 20: 1144-1147, 2005.
- 3) Vander Borgh M, Wyns C. Clin Biochem, 62: 2-10, 2018.

- 4) Manken J, Trussell J, Larsen U: Age and infertility. *Science*, 233: 1389-1394, 1986.
- 5) Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, Li F. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol*, 236: 7966-7983, 2021.
- 6) Pritts EA, Parker WH, Olive DL: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, 91: 1215-1223, 2009.
- 7) Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile woman. *Obstet Gynecol*, 94: 168-171, 1999.
- 8) Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intra-uterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*, 20: 1632-1635, 2005.
- 9) Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 64: 486-491, 1995.
- 10) Björndahl L, Kirkman Brown J; other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil Steril*, 117: 246-251, 2022.
- 11) Zorn JR. Current place of the Hühner test in the work-up of couple infertility. *Gynecol Obstet Fertil*, 34: 142-146, 2006.
- 12) Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 94: 1609-1615, 2010.
- 13) van Eekelen R, Scholten I, Tjon-Kon-Fat RL, van der Steeg JW, Steures P, Hompes P, van Wely M, van der Veen F, Mol BW, Eijkemans MJ, Te Velde ER, van Geloven N. Natural conception: repeated predictions over time. *Hum Reprod*, 32: 346-353, 2017.
- 14) Muthigi A, Jahandideh S, Bishop LA, Naeemi FK, Shipley SK, O'Brien JE, Shin PR, Devine K, Tanrikut C. Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination pregnancy rates. *Fertil Steril*, 115: 1454-1460, 2021.
- 15) Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update*, 24: 300-319, 2018.
- 16) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*, 113: 305-322, 2020.
- 17) Wessel JA, Danhof NA, van Eekelen R, Diamond MP, Legro RS, Peeraer K, D'Hooghe TM, Erdem M, Dankert T, Cohlen BJ, Thyagaraju C, Mol BWJ, Showell M, van Wely M, Mochtar MH, Wang R. Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 28: 733-746, 2022.
- 18) Sauerbrun-Cutler MT, Huber WJ 3rd, Has P, Shen C, Hackett R, Alvero R, Wang S. Is Intracytoplasmic Sperm (ICSI) Better Than Traditional in Vitro Fertilization (IVF): Confirmation of Higher Blastocyst Rates Per Oocyte Using a Split Insemination Design? *J Assist Reprod Genet*, 37: 1661-1667, 2020.
- 19) Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*, 103: 1190-1193, 2015.

## 著者プロフィール



藤井 麻耶 Maya Fujii

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学・病院助教

略歴：2012年3月 福井大学医学部卒業

2012年4月 京都府立医科大学研修医

2013年4月 京都第一赤十字病院研修医

2014年4月 京都府立医科大学附属病院 産婦人科専攻医

2016年4月 京都中部総合医療センター 産婦人科医員

2018年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科（女性生涯医科学）入学

2022年4月 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 病院助教

2023年3月 医学博士（京都府立医科大学 甲2029号）

現在に至る

専門分野：不妊

- 主な業績：1. Fujii M, Tanaka Y, Okimura H, Maeda E, Hamaguchi M, Fukui M, Kitawaki J, Mori T. Decrease in activated regulatory T cell populations in the endometrium during ovulation in endometriosis. *J Reprod Immunol*, **156**: e103825, 2023.
2. Sugahara T, Tanaka Y, Hamaguchi M, Fujii M, Shimura K, Ogawa K, Mori T, Kusuki I, Fukui M, Kitawaki J. Reduced innate lymphoid cells in the endometrium of women with endometriosis. *Am J of Reprod Immunol*, **87**: e13636, 2022.
3. Okimura H, Tanaka Y, Fujii M, Shimura K, Maeda E, Ito F, Khan KN, Nakamura Y, Mori T, Kitawaki J. Changes in the proportion of regulatory T cell subpopulations during menstrual cycle and early pregnancy. *Am J of Reprod Immunol*, **88**: e13636, 2022.
4. Shimura K, Tarumi Y, Fujii M, Ogawa K, Maeda E, Tanaka Y, Okimura H, Kataoka H, Takaoka O, Ito F, Koshiba A, Khan KN, Kusuki I, Kitawaki J, Mori T. Low-Nutrient Environment-Induced Changes in Inflammation, Cell Proliferation, and PGC-1  $\alpha$  Expression in Stromal Cells with Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci*, **30**: 1094-1102, 2023.
5. Fujii M, Koshiba A, Ito F, Kusuki I, Kitawaki J, Mori T. Postoperative Pregnancy Outcomes Following Laparoscopic Surgical Management in Women with Stage III/IV Endometriosis: A Single Center Follow Up Study. *Gynecol Minim Invasive Ther*, In Press.
6. Fujii (Hosokawa) M, Waratani M, Yasuo T, Iwasa K, Kitawaki J. Intestinal volvulus without malrotation in a dichorionic diamniotic twin: case report and review of literature, *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, **46**: 154-156, 2019.
7. 藤井（細川）麻耶, 秋山 鹿子, 小木曾 望, 山口 菜津子, 富田 純子, 大久保 智治. 産婦人科の進歩. 腹水濾過濃縮再静注法が著効した重症卵巣過剰刺激症候群の1例. *産婦人科の進歩*, **67**: 80-85, 2015.
8. 小芝明美, 楠木 泉, 藤井 麻耶, 小川 佳奈絵, 志村 光輝, 垂水 洋輔, 沖村 浩之, 高岡 宰, 片岡 恒, 伊藤文武, 北脇 城, 森 泰輔. 手術時点で妊娠希望のない子宮内膜症患者の術後妊娠成績に関する検討. *日本エンドメトリオーシス学会会誌*, **43**: 24-29, 2022.