

## 原著論文

自治医科大学における生殖補助医療の現況  
～多胎妊娠発生予防への取り組みと、その成果を中心に～

柴原 浩章<sup>1,3</sup>, 島田 和彦<sup>1,3</sup>, 白石 康子<sup>1,3</sup>,  
 菊池久美子<sup>1,3</sup>, 平野 由紀<sup>1,3</sup>, 鈴木 達也<sup>1,3</sup>,  
 高見澤 聡<sup>1,3</sup>, 山口千恵子<sup>3,4</sup>, 角田 啓道<sup>3,4</sup>,  
 森田 辰男<sup>2,3</sup>, 鈴木 光明<sup>1,3</sup>

## 和文抄録

本学産科婦人科においては、1972年の附属病院開院以来、生殖内分泌部門が担当する臨床分野として不妊外来を開設し、本学附属病院泌尿器科男性不妊外来の協力のもと、多くの不妊症カップルの挙児希望を叶えてきた。

その後、体外受精・胚移植 (IVF-ET) をはじめとする生殖補助医療 (ART) 導入の必要性から、本学倫理委員会による承認のもと、1995年に IVF-ET を開始した。また同年より受精卵凍結保存法を、続いて1999年には重症の男性不妊症に対する卵細胞質内精子注入法 (ICSI) の導入に順次成功した。

この間に、ART に従事する様々な職種に対して関連学会が資格制度を開始したが、本学でも医師3名と臨床検査技師2名が、これまでに各々日本生殖医学会認定の生殖医療指導医、あるいは日本哺乳動物卵子学会認定の生殖補助医療胚培養士の資格を取得している。

2007年4月1日に本学附属病院において、産科婦人科・泌尿器科・小児科を構成科とする生殖医学センターが開設したことを受け、これまでの ART の歩みと現況について、その合併症として社会問題にまで発展している多胎妊娠の発生予防へのわれわれの取り組みと、その成果を中心に報告する。

(Key words : 生殖医学, 生殖補助医療 (ART), 体外受精・胚移植 (IVF-ET), 卵細胞質内精子注入法 (ICSI), 多胎妊娠, 選択的良好胚2個移植 (eDET), 選択的良好胚1個移植 (eSET))

## 緒言

自治医科大学産科婦人科においては、1972年の附属病院開院以来、生殖内分泌部門が担当する臨床分野として不妊外来を開設し、本学附属病院泌尿器科男性不妊外来の協力のもと、多くの不妊症カップルの挙児希望を叶えてきた。

しかしながら不妊原因の一部には、両側の卵管閉塞を呈して microsurgery による再建が不能である場合、あるいは人工授精 (artificial

insemination with husband's semen ; 以下 AIH) を試みても妊娠が成立できない重症の男性不妊症や、抗精子抗体による免疫性不妊症の患者が存在する。これらはいわゆる in vivo の不妊治療による限界であり、このような難治性不妊症カップルに対する体外受精・胚移植 (in-vitro fertilization-embryo transfer ; 以下 IVF-ET) による先進的な不妊治療の成功例が<sup>3</sup>, 1978年に世界で初めて英国の Edwards と Steptoe らにより報告され<sup>1)</sup>, やがて世界中で関心と期待が高

自治医科大学医学部 産科婦人科<sup>1</sup>, 同 泌尿器科<sup>2</sup>  
 自治医科大学附属病院 生殖医学センター<sup>3</sup>, 同 臨床検査部<sup>4</sup>

まった。

すでに当時より、本邦でもヒト配偶子と胚の体外培養技術は確立されていたが、ようやく1983年に日本産科婦人科学会によるIVF-ETの臨床応用承認を受け、同じ年に国内で初めての妊娠成功例が報告された。以後今日に至るまでIVF-ETによる不妊治療は、一部の大学病院でしか実施できない先進的治療法から、様々な改良をへて今や小規模施設でも簡単に実施できる不妊治療法として普及するに至り、現在国内で600ヶ所以上の治療施設が存在する。

その間に複数胚の移植に伴う多胎妊娠発生の予防法として開発された受精卵凍結保存法、あるいは通常媒精では受精できない重症男性不妊症患者の精子を用いて安定して受精成功に導く卵細胞質内精子注入法 (intracytoplasmic sperm injection; 以下 ICSI) も軌道にのり、現在ではこれらの技術を総称して生殖補助医療 (assisted reproductive technology; 以下 ART) と呼ぶ。本邦ではこれまでに、ARTによる累積出生児数は135,757人にも及び、最新のデータによると、全出生児の65人に1人はARTにより誕生するまで一般化している<sup>2)</sup>。

一方、これらの治療による合併症、すなわち上述の多胎妊娠、あるいは多発排卵を誘発する卵巣刺激法を用いるに伴う卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome; 以下 OHSS) などの発生予防対策も進歩してきた。

本学でも倫理委員会による承認のもと、1995年5月にIVF-ETを開始した。また同年より受精卵凍結保存法を、続いて1999年にはICSIの

表1. IVF-ETの適応

1. 卵管性不妊症
2. 男性不妊症
3. 免疫性不妊症
4. 原因不明不妊症

導入に順次成功した。またこの間に、ARTに従事する様々な職種に対して関連学会が資格制度を開始した<sup>3)</sup>が、本学でも医師3名と臨床検査技師2名が、これまでに各々日本生殖医学会認定の生殖医療指導医、あるいは日本哺乳動物卵子学会認定の生殖補助医療胚培養士の資格を取得してきた。

そこで本稿では、2007年4月1日に自治医科大学附属病院において産科婦人科・泌尿器科・小児科を構成科とする生殖医学センターが開設したことを受け、本学におけるARTの歩みと現況につき、その副作用として社会問題にまで発展した多胎妊娠の発生予防に関し、われわれの取り組みとその成果を中心に報告する。

## 方法

### 体外受精・胚移植 (IVF-ET) の適応と方法

IVF-ETの適応を表1に示す。絶対的適応としては再建不能な両側卵管閉塞、また相対的適応としてはAIHを反復しても奏功しない男性不妊症、抗精子抗体による免疫性不妊症、あるいは原因不明不妊症等を対象としている。

自然排卵周期で1個の卵子を得て治療を開始

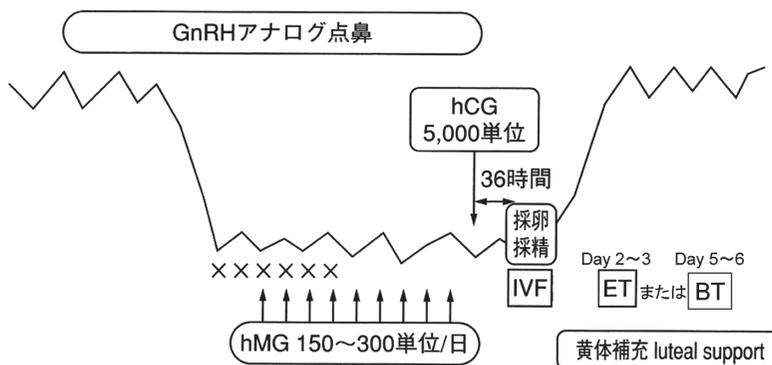


図1. ARTを目的とする卵巣刺激法

するより、一度に複数の卵子を回収する利点から、GnRH agonist と HMG 製剤を併用する調節卵巣刺激法 (controlled ovarian stimulation ; 以下 COS) を用いて卵巣刺激を促す (図 1)。

採卵は静脈麻酔下に、18~19ゲージの採卵針を用いて経膈超音波ガイド下に卵胞液を回収する。ART 培養室では胚培養士が速やかに顕微鏡下に卵子を発見し、前培養を行う。精子の調整は原則的に採卵当日に採取した夫精液から、swim-up 法で運動性良好精子を回収し、卵子 1 個あたり運動精子濃度  $5 \sim 10 \times 10^4 / \text{ml}$  で媒精する<sup>4)</sup>。

採卵当日を day 0 とした場合、受精の判定は day 1 に雌雄 2 前核を確認して行う (図 2 a)。さらに培養を継続し、初期胚 (day 2~3 ; 図 2 b~2 d) または胚盤胞 (day 5~6 ; 図 2 f) の時期に、1~3 個の受精卵を経頸管的に子宮内へ移植する。これまでのところ桑実胚 (day 4 ; 図 2 e) の時期は、その形態から胚の quality の判定が困難との理由から、day 4 の胚移植は一般的に行われていない。

GnRH agonist を使用する周期では黄体機能不全に陥りやすいため、採卵後まもなく黄体機能を賦活する目的で、黄体ホルモン製剤および hCG (human chorionic gonadotropin) を投与す

## 表 2. ICSI-ET の適応

1. 乏精子症・精子無力症等による受精障害
2. 無精子症に対する手術的採取精子
3. 抗精子抗体による受精障害
4. 不動精子だけが存在
5. その他 (抗透明帯抗体による受精障害など)

る。

臨床的妊娠の判定は、day 21 に経膈超音波法による胎嚢 (gestational sac ; GS) の確認をもって行う。

## 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) の適応と方法

ICSI-ET の適応は IVF による受精障害、精巣や精巣上体から手術的に採取した精子、不動精子などである (表 2)<sup>5-9)</sup>。その他、精子側の問題によらず ICSI が施行される適応として、妻側の抗透明帯抗体陽性による精子-透明帯結合障害もある<sup>10)</sup>。

採取した卵子を前培養の後、ヒアルロニダーゼ処理により裸化し、第 2 減数分裂中期にある成熟卵子に対して ICSI を行う。すなわちマイクロマニピュレーターを用い、holding pipette で卵子を軽く吸引保持し、反対側からあらかじ

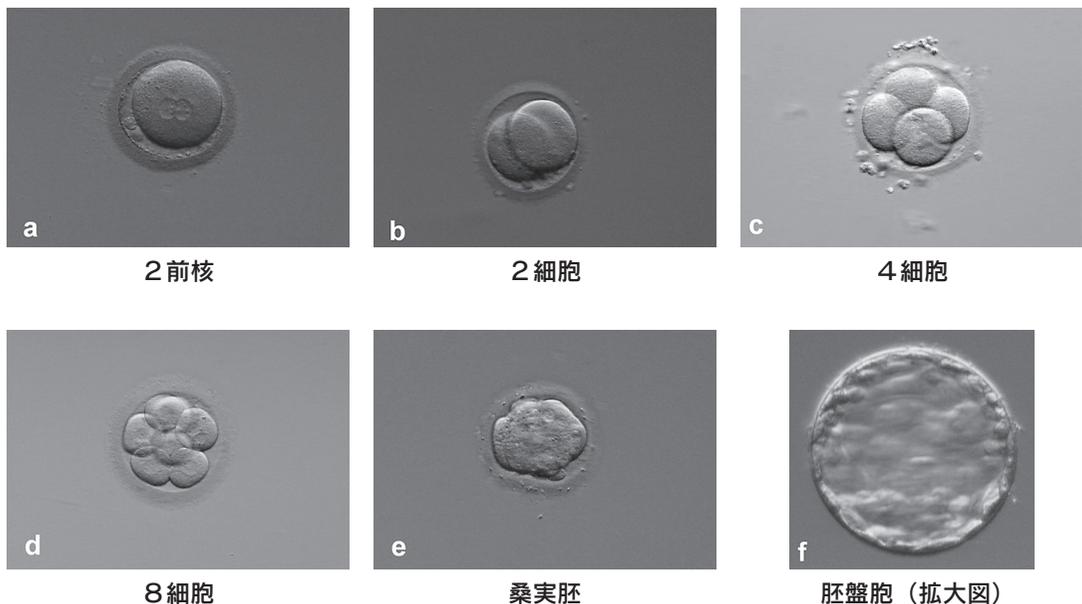


図 2. 受精後の胚発生

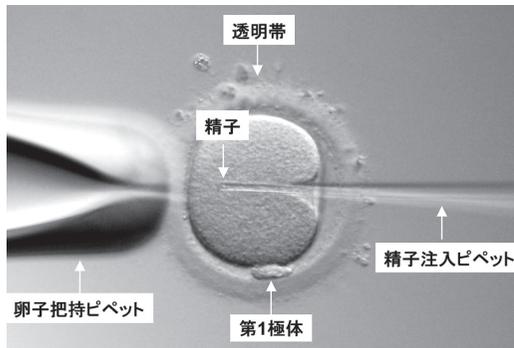


図3. 卵細胞質内精子注入法 (ICSI)

め不動化処理した夫の精子を injection pipette に吸引し、卵細胞質内に注入する (図3)。その後の培養から胚移植までの操作は、IVF-ET に準ずる。

#### 余剰胚の凍結保存法

IVF あるいは ICSI により得た胚のうち、形態学的に良好な胚を 1～3 個まで、その採卵周期に移植する。余剰の胚は propanediol を凍結保護剤として用い、 $-196^{\circ}\text{C}$  で保存する<sup>11)</sup>。従来はプログラムフリーザーを用いて緩慢凍結法により凍結保存したが、最近では胚盤胞の凍結法として急速凍結法 (vitrification) の成績が良好であることから、初期胚および胚盤胞を問わず、急速凍結法を採用している。

#### ART 合併症の予防法の開発

##### ・重症 OHSS の発症予防

現在のところ GnRH agonist と HMG 製剤を併用する COS は必須であり、ART の成功率向上に貢献してきた。ただし COS に対する卵巣の反応性には個人差、あるいは同一の個体でも周期差が存在し、その中で過剰な反応を示す女性において、卵巣腫大と腹水、時に胸水が著明となり入院治療を要する重症 OHSS を発症することがある。OHSS は患者年齢が若年であるほど、また HMG 製剤の総投与量が多いほど発症しやすい<sup>12-14)</sup>。

重症 OHSS を発症した場合は入院管理を行う。血液濃縮を改善するため輸液、ヘパリン投与を、尿量確保のためドパミン製剤、浸透圧利尿剤を適宜使用する。腹部膨満感が

強い場合、超音波ガイド下に腹水を抜水する。低アルブミン血症を改善する目的で、本学では抜水した腹水を肘静脈に還流する CATSA (continuous autotransfusion system of ascites) を開発し、その有用性を報告した<sup>15, 16)</sup>。

このような OHSS 発症を予防するため、われわれは1999年から ART における COS の方法を個別化した<sup>17, 18)</sup>。すなわち重症 OHSS 発症のハイリスク女性に対し、HMG 製剤の使用量を途中で減量する step down 法を用いた。十分な卵胞発育後、LH surge の代用である HCG への切り換えタイミングは、血中エストラジオール ( $\text{E}_2$ ) 値を参考に卵子の成熟度を推定し、かつ首席卵胞径が大きくなりすぎないように配慮した。同時に HCG 投与量を半減させた。黄体機能賦活として用いる HCG は OHSS を重症化させる場合があるため、採卵前 HCG 投与時の血中  $\text{E}_2$  値が 3000 pg/ml 以上の高値を示す場合には、HCG 投与を避けプロゲステロン製剤だけを投与した。さらに胚移植後に着床に成功して妊娠が成立すると HCG の産生を開始し、OHSS の重症化に深く関わることから、採卵前 HCG 投与時の血中  $\text{E}_2$  値が 5000 pg/ml 以上の高値を示す場合には全ての胚を凍結保存し、採卵周期の胚移植はキャンセルする方針としている。

##### ・段階的な移植胚数の個別化による多胎妊娠予防効果

ART による多胎妊娠発生予防に対しては移植胚数の制限が効果的であるが、ART による妊娠率低下を招くことは決して許容されない。そこで本学では多胎妊娠を発生しやすいカップルを予知し、それらに対して移植胚数を選択的に 2 個あるいは 1 個に制限し、余剰胚は凍結保存するという治療方針を検討し報告してきた<sup>19-21)</sup>。

移植胚数の制限個数は、Phase I (1995年 5月～1999年 7月) においては当時の日本産科婦人科学会・会告に従い上限を 3 個とした。その後は段階的に、まず品胎発生予防のため Phase II (1999年 8月～2006年 7月) として選択的良好胚 2 個移植 (eDET: elective

double embryo transfer) の有用性を検討した。すなわち eDET の適応を、①40歳未満、②初回 ART、③形態良好胚数が3個以上ある場合と定めた<sup>19, 20)</sup>。

次に双胎発生予防のため、Phase III (2006年8月～2007年2月) では選択的良好胚1個移植 (eSET; elective single embryo transfer) の有用性を検討した。100%着床症例、すなわち移植胚数と同数の胎嚢と胎児心拍を確認できた17症例の分析から、eSET の適応を考案した。その結果 eSET の適応として、①35歳未満、②初回 ART、③ day 2 では4細胞期以上、day 3 では6細胞期以上まで分割し、④良好胚が2個以上と設定した<sup>21)</sup>。

インフォームドコンセント (以下 IC) を得た症例に対し、eDET あるいは eSET を導入し、Phase I、Phase II および Phase III における妊娠率の変化と多胎予防効果を検討した。

**結果**

**採卵件数の推移**

1995年から2006年までの月平均採卵件数の変化を図4に示す。1995年の5.6件/月から経年的に採卵件数の増加を認め、2006年には9.8件/月と導入当初の1.8倍に増加した。

**ICSI 導入後の ART の変化**

上述のように1999年に ICSI を導入した。以後2006年までの月平均 ICSI 実施件数を図5に示す。1999年は0.9件/月であったが、2003年には4.8件/月まで増加した。2006年の ICSI 施行件数も4.8件であるが、これは月平均採卵件数の約半数が ICSI の適応となるカップルであり、重症男性不妊症患者の占拠率が高いことを示す実態といえる。

**移植胚数の低下による胚凍結件数の変化**

余剰胚の凍結保存は必須の技術であり、われわれも1995年の ART 開始とともに開始した。図6に示すように、開始当初の1995年は、0.6件/月に留まったが、1996年から2005年にかけては3件/月でほぼ一定であった。すなわち

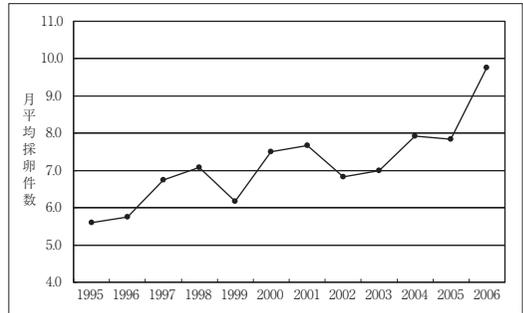


図4. 月平均採卵件数の変化

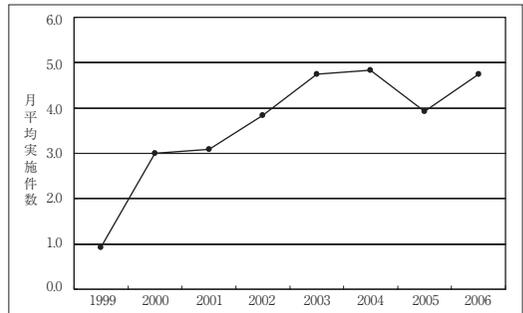


図5. 月平均 ICSI 件数の変化

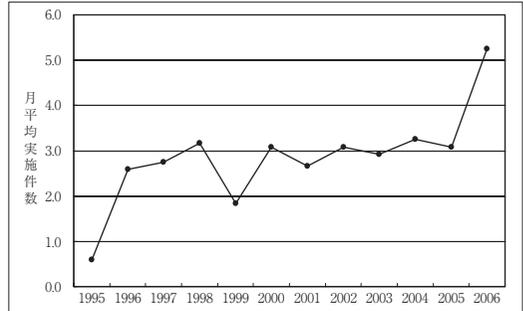


図6. 月平均胚凍結件数の変化

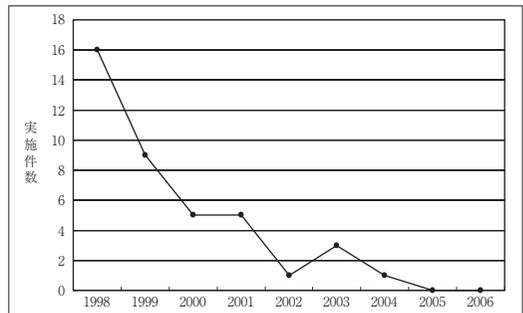


図7. CATSA (continuous autotransfusion system of ascites) を要する重症 OHSS 発症件数の変化

eDETの導入により胚凍結件数には影響がなかった。ところが2006年には胚凍結件数が5.3件/月と著明に増加した。これは採卵件数の増加とともに、eSETの導入による新鮮胚の移植数の減少に伴う効果と考えられる。

### 重症 OHSS 症例数の変化

調査しえた1998年以降に、入院の上CATSAによる管理を要した重症OHSS発症件数を図7に示す。上述のようなCOSの個別化による重症OHSS発症予防法により、1998年の16件から年々漸減し、2005年、2006年には発症例を認めていない。

### ARTによる妊娠率の推移

ARTによる年平均妊娠率の変化を図8に示す。IVF-ETによる妊娠率に関しては、1995年は約13%に留まったが、以後変動を示したものの、12%~38%に分布した。ICSI-ETによる妊娠率に関しては、2000年以降17%~37%に分布していた。凍結-融解胚移植による妊娠率は、5%~40%に分布した。

### 段階的移植胚数の減少による妊娠率・多胎妊娠率の変化

Phase I, Phase II, Phase IIIにおける妊娠率は、各々26.6% (34/128), 32.4% (150/463), 38.2% (21/55)であった。いずれのPhase間にも有意差はなかった。すなわち移植胚数の段階的減少にもかかわらず、妊娠率の低下を認めなかった。一方、各Phaseにおける多胎妊娠の発生率は、各々23.5% (8/34), 17.3% (26/150), 4.8% (1/21)であった。有意差はないものの、

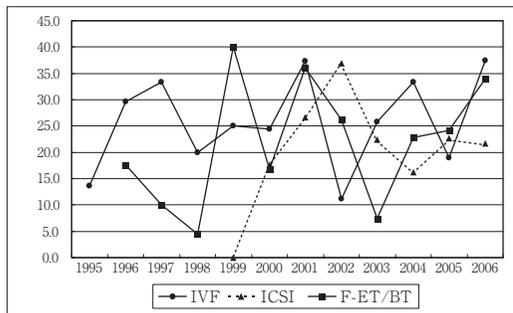


図8. 年平均妊娠率の変化

品胎妊娠の発生は各Phaseで3例, 1例, 0例と減少した。また現時点までのPhase IIIにおける双胎妊娠の発生は、1例にとどまっている。

### 考察

排卵誘発や卵巣刺激法、あるいはAIHまでの一般不妊治療で妊娠に至らないカップルに対し、本学でも1995年にARTを導入したが、本論文ではその診療の現況を示した。われわれは治療方針を決定するにあたり、肉体的に健康なカップルに対する不妊治療といえども、医療の原則である正確な不妊原因の診断と、その診断結果に基づく原因治療を原則としている。すなわちできる限りクライアントに対し、肉体的・精神的・経済的な負担が少ない一般不妊治療での妊娠成立を図り、これ以外ではもはや妊娠が望めないと判断したカップルに対してのみ、ARTを提供している。ただし例外として、妻の高年齢(40歳以上)、あるいは子宮内膜症や子宮筋腫などの進行性の婦人科疾患を合併する場合や、担癌患者の挙児希望に対しては、その適用を症例毎に検討している。

本学における最近のARTの特徴として、採卵件数の増加(図4)、ICSIを要する重症男性不妊症患者が約半数を占めること(図5)、あるいはeDETやeSETの導入以後、特に両者の併用を開始した時期から余剰胚を凍結保存する機会の増加(図6)等が明らかになった。またARTの合併症である重症OHSSおよび多胎妊娠に対しては、一定の発生予防効果をえることに成功した(図7および図8)。

ところが今日の本邦における不妊治療の現状として、各施設における診療水準が非常に多様であることが指摘されている。その一例として、平成12年から平成14年の3年間に亘り、日本産科婦人科学会栃木地方部会および日本産婦人科医学会栃木県支部が協力し、県内の不妊治療施設別に多胎妊娠の発生率を調査した経験がある<sup>22-24)</sup>。それによると平成14年に栃木県内で不妊治療後に99組の多胎妊娠が発生したが、うちわけは大学病院で合計11組、中核総合病院で合計7組であったのに対し、残りの81組

(82%) は不妊クリニック等の個人施設で成立していた。しかもその後の妊娠管理は、全面的に大学病院周産期センターを中心に受け入れを委ねるといった実態が浮き彫りとなった。そこで非 ART 治療における排卵誘発剤の適外使用や過剰投与、あるいは妊娠不成功を危惧した平均移植胚数の多さなど、不妊診療に対する更なる工夫による解決を求め、その効果が期待されている。

本学でも不妊治療に ART を導入した1995年以降、妊娠率の向上に伴い多胎妊娠発生の増加傾向を認めた。また HMG 製剤の過剰投与による重症 OHSS が、多数発生していた。以上の結果を受け、本学においては1999年から不妊診療と ART の見直しを図った。すなわち多胎妊娠と重症 OHSS の発症を極力予防することを目標とした。

ART において妊娠率の向上と多胎妊娠発生率の増加が表裏一体の関係にあることは自明である。この多胎妊娠発生率を低下させるため、移植胚数を制限することが有効であることも明らかである。しかしながら不妊症に悩むカップルは、妊娠率を低下してまで多胎妊娠を避けてほしいとは希望しない。すなわち妊娠率を低下することなく、多胎妊娠の発生率を 0% に近づけることが究極の目標となる。

多胎妊娠に伴い、例えば双胎妊娠でも母児のリスクが著明に増加することは一般国民には認識が低く、さらに育児でも並々ならぬ苦勞が求められることは、実際にその状況に直面して初めて理解がえられる。従って治療開始前にクライアントに多胎妊娠に伴うリスクに関して詳細な情報を提供することは、重要な課題である。しかも移植胚数をたとえ制限しても、妊娠率は決して低下させない工夫が求められた。

すでに日本産科婦人科学会による平成 8 年の会告により、4 個以上の胚を移植しても妊娠率に大きな差はないこと、もし四胎妊娠が発生した場合、児の予後は極めて不良であることから、移植する胚数の上限を 3 個とし、残りの胚は凍結保存することが推奨された。その結果、四胎以上の妊娠発生には一応の歯止めがかかった。今回の分析では、本学における1995年の ART 導入後、日本産科婦人科学会による会告

を受け上限 3 個移植を遵守した1999年までの時期を Phase I とした。

しかしながらこの状況でも増え続ける品胎妊娠の発生を予防することが、当然求められた。そこでわれわれは、まず過去の品胎以上の妊娠発生症例に絞り、ART 後にどのような条件の患者が品胎になりやすいかを予知する因子を分析した。その結果、①40歳未満、②初回 ART、③形態良好胚数が 3 個以上ある場合には、品胎妊娠を発生しやすいことが判明した。年齢と生殖機能の関係については、年齢が高くなると卵巣予備能の低下により採卵数が低下すること、また卵子の aging に伴う影響として染色体異常を伴う受精卵の増加が指摘されている。

そこで1999年より Phase II として eDET を導入し、多胎妊娠、特に品胎妊娠発生予防効果と、あわせて妊娠率の低下がないかを検討した。その結果、この治療戦略は図 9 に示すように、妊娠率を低下することなく、多胎妊娠、特に品胎妊娠の発生予防に一定の効果を示した。しかしながら双胎発生も認容しないとするならば、初期胚にせよ胚盤胞にせよ最良好胚を 1 個選別し、余剰胚は凍結する方向性に進む必要性が生じた。

従って ART による双胎妊娠の発生予防を目的とし、eSET の適応を検討した。ただし 3 個の胚を移植して双胎が成立した場合、着床に成功した胚がいずれの移植胚に由来するか不

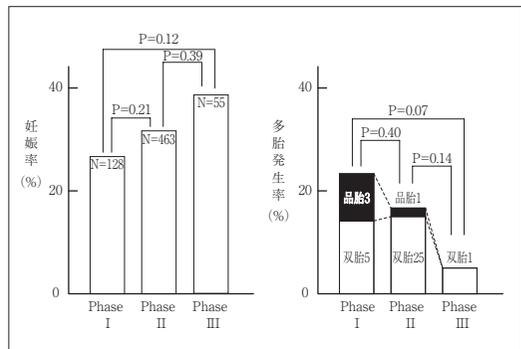


図 9. eSET 導入による多胎妊娠の発生予防効果 [Phase I ; 上限 3 個移植 (1995.5~1999.7), Phase II ; eDET 導入後 (1999.8~2006.7), Phase III ; eSET 導入後 (2006.8~2007.2)]

明であるため、過去のARTによる治療で100%着床症例、すなわち移植胚数と同数の胎嚢と胎児心拍を確認できた17症例の分析を行う方針とした。その結果から、①35歳未満、②初回ART、③day 2では4細胞期以上、day 3では6細胞期以上まで分割し、④良好胚が2個以上をeSETの適応と定めた。

2006年よりeSET+eDETを導入したPhase IIIにおける双胎妊娠発生予防効果を、妊娠率の低下がないかとともに検討した。その結果、現時点では短期的な検討に留まるものの、この治療戦略は図9に示すように妊娠率を低下することなく、双胎妊娠の発生予防に一定の効果を示した。今後このeSET+eDETによる多胎妊娠発生予防効果を長期的に検討していく必要性がある。さらにより確実性の高い妊娠率を求め、eSETの適応を改良する余地があるものと考えている。

将来的にすべてのART治療周期で移植胚数を1個にし、余剰胚は凍結保存するという時代がくるかについて、コクランによるシステマティックレビューの見解では、妊娠率の観点からするならば2個胚移植に比し1個胚移植のルーチン化を、いまだ推奨するまでに至っていない<sup>25)</sup>。今後1個胚移植が定着するよう、胚の非侵襲的な質的診断法の開発、あるいは着床を阻害する不妊因子の特定などの課題があり、さらなる努力が必要と考える。

## おわりに

自治医科大学附属病院生殖医学センターの開設にあたり、不妊治療、特にARTの現況を紹介した。今後も引き続き産科婦人科と泌尿器科の協調により治療成績の向上を目指し、また総合周産期母子医療センターとの連携をより深めていきたい。また栃木県内の各生殖医療実施施設とも様々な情報を交換し、不妊カップルと生まれてくる児に、自然の単胎妊娠と同等の幸福を保証できるよう努力を続けていく所存である。

本論文の一部は、第59回日本産科婦人科学会シンポジウム「多胎妊娠の予防と管理」(2007

年4月15日、京都市)において報告した。またeDETの適応の考案とその多胎予防効果に関する論文(文献19)は、2003年度の第48回日本不妊学会(現・日本生殖医学会)学術奨励賞を受賞した。

## 文献

- 1) Steptoe PC, Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2 (8085): 366, 1978.
- 2) 斎藤英和: 平成17年度倫理委員会登録・調査小委員会. *日産婦誌*58: 1554-1579, 2006.
- 3) 柴原浩章: 生殖補助医療におけるコメディカルの役割. *医学のあゆみ*213: 179-182, 2005.
- 4) 角田啓道: 標準体外受精の手技. (In) 図説 よくわかる臨床不妊症学入門 生殖補助医療編. (編) 柴原浩章ら, 中外医学社, pp188-212, 2007.
- 5) Shibahara H, Mitsuo M, Inoue M, et al: Relationship between human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection and the zona-free hamster egg penetration test. *Hum Reprod* 13: 1928-1932, 1998.
- 6) Shibahara H, Hamada Y, Hasegawa A, et al: Correlation between the motility of frozen-thawed epididymal spermatozoa and the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 22: 324-328, 1999.
- 7) 山中誠二, 柴原浩章, 白石康子ら: ICSIによる妊娠成立例の予後. *栃木県産婦人科医報*30: 128-132, 2003.
- 8) 森田辰男: 手術的精子採取法. (In) 産婦人科診療指針. (編) 鈴木光明, 中外医学社, pp 438-441, 2005.
- 9) 島田和彦, 白石康子, 菊池久美子ら: 無精子症による男性不妊症例の臨床的検討. *栃木県産婦人科医報* (印刷中).
- 10) Takamizawa S, Shibahara H, Shibayama T. et al: Detection of antizona pellucida antibodies in the sera from premature ovarian failure patients by a highly specific test. *Fertil Steril* (in press).

- 11) 種市明代, 柴原浩章, 大野貴史ら: HRT 周期における凍結胚移植の臨床成績. 栃木県産婦人科医報27: 10-13, 2000.
- 12) 柴原浩章, 種市明代, 山内有子ら: 月経異常と排卵誘発 - OHSS の発症予防法と治療法 -. 産婦の実際48: 1617-1622, 1999.
- 13) 柴原浩章, 平野由紀, 町田静生ら: 卵巣過剰刺激症候群. 産婦治療86: 667-674, 2003.
- 14) 高見澤 聡, 柴原浩章, 白石康子ら: OHSS (卵巣過剰刺激症候群). (In) コメディカル ART マニュアル. (編) 森 崇英ら, 永井書店, pp 222-226, 2006.
- 15) Koike T, Araki S, Minakami H, et al: Clinical efficacy of peritoneovenous shunting for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 15: 113-117, 2000.
- 16) Takamizawa S, Shibahara H, Taneichi A, et al: Dynamic changes of the immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: efficacy of a novel treatment using peritoneo-venous shunt. Am J Reprod Immunol 47: 25-30, 2002.
- 17) 平野由紀, 柴原浩章, 種市明代ら: 当科不妊外来における最近の妊娠症例の検討. - 多胎発生と OHSS 発生予防の観点から -. 栃木県産婦人科医報28: 1-7, 2001.
- 18) 平野由紀, 柴原浩章, 白石康子ら: 2 種類の ART プロトコールによる妊娠率・副作用の比較. 産婦の実際52: 1339-1344, 2003.
- 19) Shibahara H, Suzuki T, Tanaka Y, et al: Establishment and application of criteria for the elective transfer of two good-quality embryos to reduce high-order multiple pregnancies. Reprod Med Biol 1: 23-29, 2002.
- 20) Suzuki T, Shibahara H, Hirano Y, et al: Randomized study comparing day 2 versus day 3 elective transfer of two good-quality embryos. Reprod Med Biol 3: 99-104, 2004.
- 21) Shibahara H, Hirano Y, Okajima T, et al: Establishment of criteria for elective single embryo transfer at day 2 or day 3 by analyzing cases with successful implantation of all embryos transferred. J Obstet Gynaecol Res 33: 501-505, 2007.
- 22) 柴原浩章, 正岡 薫: 平成12年の栃木県における多胎妊娠発生状況: アンケート調査結果より. 栃木県産婦人科医報28: 161-164, 2001.
- 23) 柴原浩章, 正岡 薫: 平成13年の栃木県における多胎妊娠発生状況. 栃木県産婦人科医報29: 170-172, 2002.
- 24) 柴原浩章, 星野恵子: 平成14年の栃木県における多胎妊娠発生状況. 栃木県産婦人科医報30: 34-36, 2003.
- 25) Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, et al: Number of embryos for transfer following in-vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. Cochrane Database Syst Rev 18(4): CD003416, 2004.

# Recent advances in assisted reproductive technology at the Center for Reproductive Medicine, Jichi Medical University Hospital

Hiroaki Shibahara<sup>1, 3</sup>, Kazuhiko Shimada<sup>1, 3</sup>, Yasuko Shiraishi<sup>1, 3</sup>,  
Kumiko Kikuchi<sup>1, 3</sup>, Yuki Hirano<sup>1, 3</sup>, Tatsuya Suzuki<sup>1, 3</sup>,  
Satoru Takamizawa<sup>1, 3</sup>, Chieko Yamaguchi<sup>3, 4</sup>, Hiromichi Tsunoda<sup>3, 4</sup>,  
Tatsuo Morita<sup>2, 3</sup>, Mitsuaki Suzuki<sup>1, 3</sup>

## Abstract

This study was performed to investigate the clinical results of treatment using assisted reproductive technology (ART), including in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET), intracytoplasmic sperm injection (ICSI)-ET and frozen-thawed ET, for refractory infertile couples in our department since 1995.

The pregnancy rates per year for IVF-ET, ICSI-ET, and frozen-thawed ET were 12~38%, 17~37%, and 5~40%, respectively. These values seem to be satisfactory, however, further clinical and laboratory improvement may contribute to achieving better pregnancy rates.

To prevent the serious complications of ART such as severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and multiple pregnancies, we adopted the appropriate ovarian stimulation protocols using a lower amount of gonadotropins and also established the indications for elective double and single embryo transfers (eDET/eSET). Using these methods, the incidence of severe OHSS and multiple pregnancies significantly decreased.

Since the Center for Reproductive Medicine was established at Jichi Medical University Hospital in 2007, we aim to provide treatment for infertile couples as friendly as that for spontaneous pregnancies without any complications.

---

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, and <sup>2</sup> Department of Urology, School of Medicine, Jichi Medical University.

<sup>3</sup> Center for Reproductive Medicine, and <sup>4</sup> Department of Clinical Laboratory, Jichi Medical University Hospital.