慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	不妊治療 : 生殖補助医療技術の可能性と限界
Sub Title	
Author	小田, 高久(Oda, Takahisa)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.181- 188
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051200-0181

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・82(4)：181～188，2005

講　　座

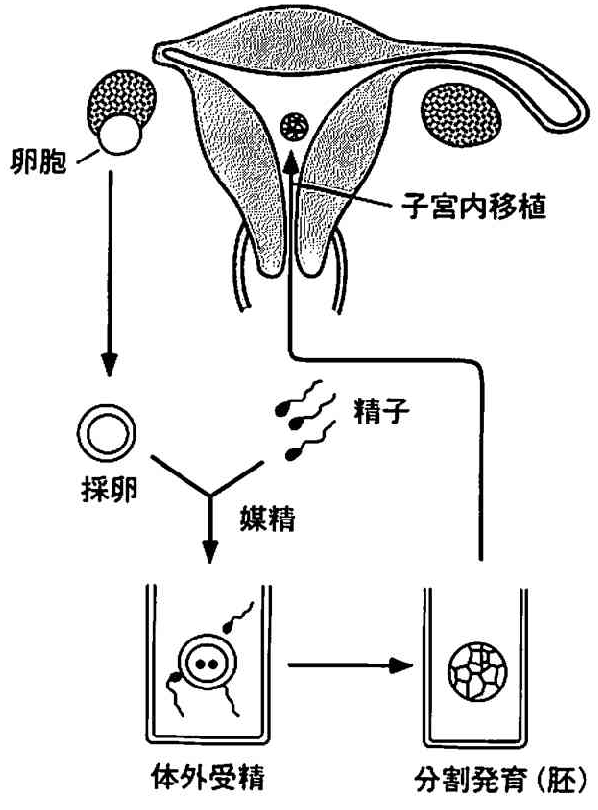
不妊治療
－生殖補助医療技術の可能性と限界－

市川ARTクリニック
小田高久（おだたかひさ）

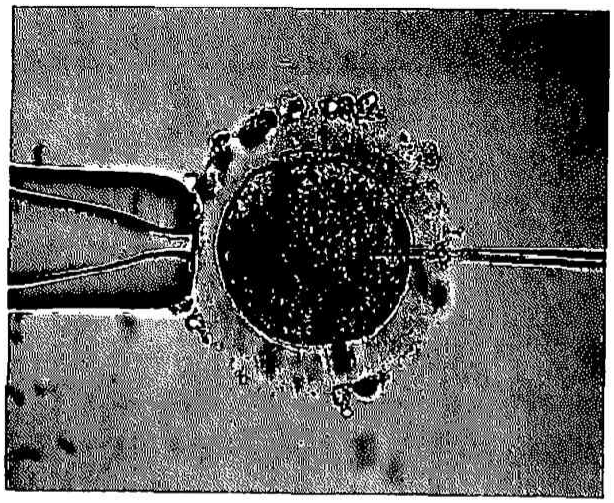
Key Words：infertility, aging, assisted reproductive technology, *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection

1978年，英国において世界で最初の体外受精（*in vitro* fertilization；IVF）による児が出生した．本邦では1982年に東北大学において，次いで慶應義塾大学・東京歯科大学グループによる体外受精児が誕生し，その後，1988年に慶應義塾大学・東京歯科大学グループが日本で最初に凍結受精卵（胚）による妊娠・出産に成功した．体外受精とは，受精と胚発育の場である卵管が機能を失った場合に，体外のいわゆる試験管（実際には培養皿）の中で受精させ，受精卵（胚）を子宮腔に直接移植するものである（第1図）．すなわち卵管性不妊が第一義的な適応であったが，その後の目覚ましい技術の進歩に伴い，ほとんど全ての不妊症の最終的治療法として応用されるに至った．しかし高度乏精子症などの重症男性不妊は体外受精によっても受精は期待できず，顕微授精法，特に1個の精子を直接卵細胞質内に注入する卵細胞質内精子注入法（intracytoplasmic sperm injection；ICSI）の確立まで待つこととなった（第2図）．

体外受精とその関連技術は生殖補助医療技術（assisted reproductive technology；ART）と総称されるが，このARTの確立はやはり不妊診療の革命であったといえる．ART以前の不妊治療の成績は悲惨なもので，ただ根気だけが頼りの，ストレスに満ちた，希望の見えない時代が続いた．男性不妊の代表的治療法であった子宮内人工授精（intrauterine insemination：IUI）の成績は報告によりかなり異なるが，授精周期あたりの妊娠率は，自然排卵周期で0～21%であり，排卵卵子の



第1図　体外受精・胚移植
排卵直前の卵胞を穿刺・吸引して卵子を採取する（採卵）．体外において媒精（授精）し，培養する（体外受精）．胚を子宮腔内に移植する（胚移植）．



第2図　卵細胞質内精子注入法（ICSI）
中央にあるのが卵子（直径 0.1 mm）で，卵細胞は透明帯に囲まれており，12 時の位置に極体がある．透明帯には顆粒膜細胞が付着している．左からのホールディングピペット（外形 95 μm）により卵子を固定し，右から精子を注入するインジェクションピペット（内径 4～6 μm）を卵細胞質に穿刺している．

機能を高めるために排卵誘発剤であるクエン酸クロミフェン（clomiphene citrate）やヒト閉経性性腺刺激ホルモン（human menopausal gonadotropin；hMG）を併用しても，前者が3～12%，後者が3～25%に過ぎなかった[1]．市川 ART クリニック（以下当院）の 705 症例・1686 周期の IUI の妊娠率は，授精周期あたり 5.6%，患者あたり 13.5%であり（第1表），精液所見が WHO の基準（精子濃度 2000×10^4/ml，精子運動率 50%）を満たさない不良症例に限ると，授精周期あたり 3.5%，患者あたり 8.0%と極めて低かった．これは著者の 1984 年の成績（授精周期あたり 5.7%）[2]と変わらず，対象患者の年齢がかなり高くなった点を考慮しても，20 年近くほとんど向上がみられていない．一方，日本産科婦人科学会の集計による本邦の体外受精の採卵周期あたりの妊娠率は，1985 年までは 5.4%に過ぎなかったが[3]，1990 年代には 15.8～19.7%となり，2003 年には 23.0%に達した[4]．

従来の不妊治療と異なり，ART は一定の成績が期待できることから急速に普及した．1986 年の1年間では日本全体で 622 人が ART による治療を受けたに過ぎなかったが，2003 年には患者数 52,049 人，治療回数 77,446 周期，採卵回数 73,143 回に及んだ．これは ART が技術の進歩により確実で安全な治療法として確立されたためだけでなく，この 20 年の間に「試験管ベビー」という SF 的なものから，当たり前の治療として多くの人に認知されたことによる．このような背景から，児を望むカップルは希望に満ちて不妊専門医院の扉をたたくが，ART の現実に接したとき少なからず落胆する．そこには加齢による妊孕性の低下という，先進医療でも打ち破れない壁が待ち受けている．

妊娠成立の条件

性成熟期の女性は，約1カ月に1回，1個の成熟した卵子を排卵する．排卵卵子は直ちに卵管に取り込まれ，膣から子宮腔内を上行して卵管に到達した精子と接触し，受精が成立する．受精とは，母親となる女性の遺伝情報を持った卵子と，父親となる男性の遺伝情報を持った精

第1表：配偶者間子宮内人工授精（IUI）と卵巣刺激

卵巣刺激法	症例数	IUI 周期数	妊娠周期数	妊娠率（%）症例当たり	妊娠率（%）周期当たり
無し（自然排卵）	164	306	9	5.5	2.9
CC	295	714	38	12.9	5.3
CC-hMG	246	666	48	19.5	7.2
全体	705	1686	95	13.5	5.6

市川 ART クリニック　2000 年1月～2003 年2月
IUI：intrauterine insemination
CC：clomiphene citrate
hMG：human menopausal gonadotropin

子が融合し，接合子を形成することであり，精子と卵子が接触することに始まり，精子と卵子の核が融合して両者の染色体が混合して終了する．卵管膨大部で受精した受精卵は，細胞分裂（分割発育）を繰り返しながら子宮腔内に達し，受精後6～7日には胞胚となり子宮内膜に侵入する．このように子宮壁との間に器質的な結合が成立した状態を着床といい，妊娠は着床の成立をもって開始する．この一連の過程が正常に進行して初めて妊娠が成立するが，そのための条件には以下のようなものがある．

①良好な運動能と受精能を有する十分な数の精子が腟内に射精される．

②卵胞および卵子が正常に発育し，十分な機能（受精発育能）を有する卵が排卵する．排卵があっても，その卵子が十分に成熟し，受精分割能を有しているとは限らない．また腟に射精された精子は，卵胞ホルモンの作用により子宮頸管から分泌される粘液を通って子宮腔に達する．卵胞成熟が不十分で卵胞ホルモンが不足すると，頸管粘液の減少により精子の上行が妨げられる．

③卵管の形態および機能が正常に保たれている．精子が卵管を上行し，受精卵が子宮に運ばれるためには，卵管の疎通性が不可欠である．また癒着などにより卵管の運動が障害されれば，排卵卵子を捕獲することができない．さらに卵管内が受精および分割発育に適した環境に保たれていなければならない．

④胚の着床とその維持のために，子宮の形態および機能が正常である．着床の場である子宮内膜は周期的変化を繰り返しており，卵胞ホルモンや黄体ホルモンのダイナミックな変化を反映して，組織学的および機能的変化を遂げる．着床は胚と子宮内膜の相互作用を基本として成立するが，そこには多くの因子が関与している．

ヒトの妊孕性

妊娠成立の条件が全て満たされ，性交のタイミングが合えば必ず妊娠するのであろうか．その答はNOである．ヒトは非常に生殖効率の低い種であり，排卵卵子が精子と遭遇しても，着床前に40%が，着床後に37%が淘汰され，出産に至るのは23%に過ぎない[5]．この生殖効率の低さは，主に配偶子および受精卵の機能異常と染色体異常に起因している．染色体異常出現率は，ヒト未受精卵では20～26%，精子では11～16%，初期胚では31～61%（正常発育胚31～55%，発育異常胚61%）と報告されている．

そして女性の年齢と卵の染色体異常の発生頻度には正の相関があり，40歳以上では70～90%にまで達するとの報告もある．さらに加齢により卵子の機能が低下し，受精・胚発育が障害される．不妊治療の中で1治療周期の妊娠率が最も高いのが体外受精および顕微授精であるが，当院のその年齢別成績では（第2表），32歳，36歳，43歳に妊娠率低下のターニングポイントが認められた．この成績より推測すると，1個の形態学的に良好な胚の着床の可能性は，20歳代では約40%，30歳代前半では30%，後半では20%程度であり，40歳代では10%以下となる．加齢に伴う妊孕性の低下は，ovarian reserve（卵巣に存在する卵胞・卵子の数）の減少，異常卵の増加，卵の機能低下に起因している．

不妊の原因

前記の妊娠成立の条件が継続して満たされないと不妊症となるが，挙児を希望して1年以内に妊娠するカップルは3/4，次の1年間では残りの1/2に過ぎず，10%以上が2年を経過しても妊娠に至らない．不妊の原因を大きく分けると，女性側の因子が40%，男性側の因子

第2表：体外受精/顕微授精の成績

年齢（歳）	採卵周期数	移植周期数	妊娠周期数	妊娠率（%）採卵当たり	妊娠率（%）胚移植当たり
26～31	71	64	45	63.4	70.3
32～35	144	123	69	47.9	56.1
36～42	302	252	84	27.8	33.3
43～46	48	40	6	12.5	15.0
全体	565	479	204	36.1	42.6

市川ARTクリニック　2000年1月～2005年3月（移植胚は2個以下）

第3表：不妊原因と体外受精/顕微授精の成績

不妊原因*	採卵当たり妊娠率（%）
卵管因子単独	48.9
卵管因子＋卵巣機能障害'	20.0
卵管因子＋男性因子'	25.0
男性因子単独	41.2
男性因子＋卵巣機能障害'	22.5
子宮内膜症±卵管因子	27.8
精子不動化抗体陽性	80.0
原因不明±卵巣機能障害'	27.6

市川ARTクリニック　2000年1月～2003年4月
*10周期以下の原因は除外
'無排卵・遅発排卵・黄体機能不全
'全て顕微授精によらない体外受精

が25%，両者に原因がある場合が25%，原因不明が10%である．近年のARTの進歩により，以前は挙児を諦めていた重症不妊の多くが治療可能となった．両側の卵管を摘出したものは，20年前までは絶対的不妊であったが，体外受精により児を得ることができるようになった．さらに高度男性不妊であっても，僅かでも造精機能があれば顕微授精により妊娠が可能となった．

治療周期あたりの妊娠率が最も高い体外受精/顕微授精の成績から，不妊の原因と妊娠の可能性を検討してみた（第3表）．表の「卵管因子単独」とは，不妊の原因と考えられる因子が卵管障害のみで，他には異常が認められない例を指す．卵巣機能障害とは，無排卵・遅発排卵・黄体機能不全などの卵巣機能不全と加齢によると思われる卵巣機能低下を意味し，「卵管因子＋卵巣機能障害」は卵管障害に卵巣機能障害が合併しているものである．精子不動化抗体とは抗精子抗体の一種で，この抗体を有する女性は不妊となり，有効な治療は体外受精のみである．表のように不妊原因が単一で明らかなもの（卵管因子単独，男性因子単独，抗精子抗体陽性）では高い妊娠率が得られているが，卵巣機能障害や子宮内膜症などを合併すると成績は不良となる．これは体外受精による妊娠の可能性は，良好な発育能を有する胚（受精卵）を移植できるか否かにかかっているためである．このような胚は十分な機能をもった成熟卵からのみ由来するが，もともと卵胞発育や排卵の異常があると，良好な成熟卵を採取できない頻度が高くなる．子宮内膜症は，進行すると卵管癒着などにより不妊となるだけでなく，初期の段階でも卵胞・卵子の発育・成熟が障害される．そのため採取される良好卵子の数が減少し，妊娠の可能性が低下する．なお「男性因子単独」のほとんどが顕微授精によるものであり，「卵管因子＋男性因子」は全て顕微授精によらない普通の体外受精の症例である．後者は卵管因子を適応として体外受精を行ったが，乏精子症・精子無力症があったため受精率が低下し，その結果として「卵管因子単独」や「男性因子単独」よりも妊娠率が低くなったと考えられる．

体外受精/顕微授精では複数の成熟卵子を採取するために，排卵誘発剤による過排卵刺激を行う．この方法には様々なものがあり，加齢によらない卵巣機能障害例では過排卵刺激法を工夫することにより良好な卵子を採取できるようになることが多い．しかし加齢による採取卵数の減少と卵子の機能低下は，いかなる方法でもそれを改善することは困難である．すなわち不妊の原因によらず，治療として最終段階の体外受精/顕微授精などのARTまで選択するなら，妊娠の可能性は女性の年齢に依存する．

今まで述べなかったが，不妊原因にはもう一つ「着床障害」がある．子宮筋腫などにより子宮内腔に変形がある場合には着床の障害が疑われ，手術療法により改善が期待できる．しかし着床の機序はいまだブラックボックスであり，機能的な着床障害というものが存在するか否かは不明である．ARTにより発育良好胚を4～5回子宮内に移植しても妊娠しない場合に，初めて着床障害の可能性が浮かび上がる．そしてもしこのような機能的な着床障害があったとしても，現時点では有効な治療法は存在しない．

不妊治療の基本

治療には大きく分けて，「異常に対する治療」と「妊娠の確率を高めるための治療」の2種類がある．例えば排卵がない場合には（無排卵症），排卵を起こさなければ絶対に妊娠せず，これに対する治療（排卵誘発）は「異常に対する治療」となる．前述したようにヒトは非常に生殖効率の低い種であり，異常のない夫婦が妊娠を望んで排卵の時期に性交をもつようにした場合，妊娠するまでに平均6ヶ月かかる．また全く異常のないカップルはほとんどなく，例えばある程度規則的に排卵のある女性でも，卵巣の機能が常に十分に保たれているわけではなく，不十分な周期が必ず混在する．もし卵巣機能が十分な周期とそうでない周期が1ヶ月おきにあるとすると，妊娠の可能性は1/2になり，前に述べた平均6ヶ月の倍，すなわち妊娠するまでに1年かかることになる．もし精子の運動が不十分で妊娠の可能性が正常の1/2だとすると，妊娠までにさらに倍の期間，2年かかる．

また例えば右の卵管が正常で，左の卵管に異常があるとすると，妊娠の可能性はさらに半分になり，妊娠まで4年かかることになる．このような場合，卵巣・卵子の機能を常に良好にする治療を行えば妊娠までの期間を半分に短縮することができ，さらに精子の運動不良に対する補助的な治療として人工授精を併用すれば，妊娠の確率はさらに高まる．このような治療が「妊娠の確率を高めるための治療」である．

治療には排卵のタイミングを合わせる簡単なものから，最終的な治療法である体外受精/顕微授精まで様々なものがあり，負担の少ない方法から始めて，妊娠しなければ次の段階の治療へとステップ・アップしていくのが一般的である．ただ異常がなくとも妊娠するまでに平均6ヶ月かかるという点から，一つの治療が有効か否かを判定するには6周期くらい行わなければならない．治療にはかなり根気がいるのはヒトの生殖効率の低さに由来している．

治療方法と成績

当院において不妊症患者がどのような治療により妊娠したかを第4表にまとめた．表の治療法は妊娠成立した周期の治療法を示したもので，それ以前に行った子宮筋腫や子宮内膜症などの手術療法，男性不妊に対する薬物療法などは考慮していない．治療は，卵胞の発育を促進して卵子の機能を改善するための卵巣刺激法と授精・受精のための手技によって分けられる．

妊娠成立の最大のポイントは卵子の機能である．卵巣刺激法「無し」とはいわゆる排卵誘発剤を投与しない自然の排卵周期であり，排卵卵子の機能が保たれている場合にのみ妊娠が期待できる．他は排卵誘発剤を投与した周期であり，無排卵の場合は排卵誘発療法となるが，自然排卵のある例では卵子の機能を高める意味がある．第1段階がクエン酸クロミフェン（CC）であり，次がクロミフェンに性腺刺激ホルモンである卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone；FSH）作用のあるhMGを追加する方法，あるいはhMG単独法である．クロミフェンは抗エストロゲン作用を有しており，下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌を促すことにより卵胞を発育させる．hMGはそのFSH作用により直接卵胞を発育させるだけでなく，卵胞の顆粒膜細胞の変性を抑制することにより卵子の機能を高める．なお，これらの薬剤を投与すると複数の卵胞が発育するため，多胎妊娠の頻度が高くなる．双胎妊娠は自然排卵周期では約1.5%に起こるが，クロミフェン単独周期では5%程度に，hMG単独では20%にまで増加する．このためクロミフェン-hMGあるいはhMG単独法は，妊孕性の高い若年女性では十分な配慮が必要であり，発育する卵胞が少なく，卵子の機能も低下した高齢女性が主に適応となる．卵子の成熟・機能を最も高める方法は，性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト（gonadotropin releasing-hormone agonist；GnRHa）により下垂体からの黄体化ホルモン（luteinizing hormone；LH）分泌を抑制した後にhMGを投与するものである．この方法では多数の卵胞が発育するため，多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群のリスクが非常に高くなる．

第4表：治療法と妊娠

卵巣刺激法	授精・受精法別妊娠例数（全妊娠に占める割合）				
	TI	IUI	cIVF	ICSI	計
無し（自然排卵）	188 (24.4%)	24 (3.1%)			212 (27.6%)
CC	132 (17.2%)	70 (9.1%)			202 (26.3%)
CC-hMG or hMG	14 (1.8%)	95 (12.4%)			109 (14.2%)
その他	9 (1.2%)	3 (0.4%)			12 (1.6%)
GnRHa-hMG			154 (20.0%)	80 (10.4%)	234 (30.4%)
計	343 (44.6%)	192 (25.0%)	154 (20.0%)	80 (10.4%)	769 (100%)

市川ARTクリニック　1999年～2004年
TI：timed intercourse（予測排卵日の性交）
IUI：intrauterine insemination（子宮内人工授精）
cIVF：conventional *in vitro* fertilization（顕微授精によらない体外受精）
ICSI：intracytoplasmic sperm injection（卵細胞質内精子注入法による顕微授精）
CC：clomiphene citrate
hMG：human menopausal gonadotropin
GnRHa：gonadotropin releasing-hormone agonist

授精（insemination，媒精ともいう）とは受精（fertilization）の場あるいはその近くに精子を授ける（送り届ける）ことであるが，「授精・受精法」には，まず予測排卵日に性交をもつ方法（timed intercourse；TI）と精液から運動良好精子を選別・濃縮して子宮内に注入する子宮内人工授精（IUI）がある．比較的軽症例では排卵のタイミングをみる（TI）だけで妊娠し，次の段階の卵子の成熟・機能を改善するためのクロミフェン投与（無排卵症も含む）とTIでも多くが妊娠に至っている．なお卵巣刺激の有無にかかわらず，ほとんどの例で排卵のタイミングをとるために，排卵のトリガーであるLHサージの代用としてヒト絨毛性ゴナゴトロピン（human chorionic gonadotropin；hCG）を投与している．男性不妊ではまずはIUIが行われるが，卵巣刺激を行わない周期での妊娠は射精障害・性交障害や不妊期間の短い症例に限られる．クロミフェン-IUIは，卵巣刺激なしのIUIの次の段階として選択されるだけでなく，クロミフェン-TIから移行する場合も多くある．クロミフェンの抗エストロゲン作用により膣に射精された精子が子宮腔に遡上するために不可欠な頸管粘液が減少し，その結果としてしばしばIUIが必要となる．クロミフェン単独では卵子の機能が不十分と推測される場合にhMGが追加されるが，TIよりもIUI妊娠が圧倒的に多いのは，ほとんどがクロミフェン-IUIの次の段階の治療として選択されるという流れのためである．なお卵巣刺激法の「その他」には高プロラクチン血症に対するドーパミン作動薬療法などがある．

卵管障害には体外受精（顕微授精によらないものをconventional IVF；cIVFと呼ぶことがある）が，高度男性不妊には顕微授精（ICSI）が適応となるが，この治療には多数の成熟卵子を採取するための卵巣刺激が不可欠である．以前はクロミフェン単独法やクロミフェン-hMG法が用いられたが[6]，これらの方法では卵子の機能が不十分なためなどの理由から，現在ではGnRHa-hMG法が汎用されている[7]．卵管や精液所見には異常がなく，卵子の機能に不妊原因があると推測される場合には，前述のようにクロミフェン，hMGが投与されるが，最も機能の高い成熟卵子が排卵される方法はGnRHa-hMG法である．これによりTIあるいはIUIを行えば非常に高い妊娠率が期待できるが，多胎妊娠と卵巣過剰刺激症候群のリスクのため，よほどの高齢女性でない限り採用することはできない．卵子の機能を高める究極のGnRHa-hMG法では，卵胞・卵子の吸引と移植胚数の制限によりこのリスクを回避すること，すなわち体外受精が不可欠となる．

第4表のように，卵巣刺激法「無し」，すなわち卵子に対する治療を行わずに妊娠したものは28%に過ぎなかった．一方「授精・受精法」をみると，なんら処置を施さない性交（TI）による妊娠が45%に達する．人工授精（IUI）による妊娠は25%，体外受精cIVF/顕微授精ICSIなどのARTによる妊娠は30%であるが，もちろん治療患者数・治療周期数はARTによらないものが圧倒的に多い．前述のようにIUIの授精周期当たりの妊娠率は5.6%であるのに対し，ARTの採卵当たりの妊娠率は36.1%であり，1治療周期あたりの妊娠率はARTがはるかに高い．しかし，体外受精/顕微授精は1年間に最大でも3～4回しか受けることができないが，一般の治療ならば1年間に10周期以上の実施が可能である．したがって，体外受精/顕微授精は1年間の妊娠率が最も高い方法とはいえない可能性がある．

治療と患者の理解

第4表は当院の開院から2004年末までの妊娠例をまとめたものであるが，同期間に不妊を主訴に来院した患者は1,600組近くであり，妊娠例は来院患者の半数に過ぎない．約20%の患者が数回受診したのみで来院しなくなり，初診から1年を過ぎても治療に通院している者は3割程度にまで減少する．初診時に，①できるだけ自然に近い方法で妊娠したい，②人工授精までなら行ってもよい，③最終的には体外受精まで考えている，④今は何も考えていない，の中から治療の希望を選択してもらっているが，多くが①を希望しており，②の人工授精でさえ少数に留まる．

かなりの数の患者が十分な治療を受けずに通院しなくなっているが，それは仕事のために通院できない場合や経済的理由もあるが，患者自身の描いていた検査・治療のイメージが実際と乖離していることが原因となっていることが多い．「排卵誘発剤」イコール副作用という誤解，「人工」という言葉や精子・卵子を取り扱うことへの抵抗感を取り除くことは容易ではない．

治療は負担の少ない方法から始めてステップ・アップしていくが，前述したようにヒトの生殖効率の低さから，一つの治療が有効か否かを判定するには6周期くらい行わなければならない．根気が続かずに早い段階で脱落する者，次の段階の治療に躊躇する者が少なくない．また，高度な治療と考えられている人工授精や体外受精/顕微授精などのARTに対する過度な期待が，妊娠しなかったときの失望を大きくする結果，治療の継続が困難となることもある．20歳代では80%近くが1回目の体外受

精/顕微授精により妊娠するが，45歳前後の女性では5回目くらいに妊娠すれば幸運といえる．「できるだけ自然に近い方法で妊娠したい」，あるいは「高度な治療によりできるだけ短期間に妊娠したい」という願望は当然であろうが，どのような治療法を選択するにせよ，ヒトの妊娠成立の不確実性を理解できなければ目的地までたどり着くことはできない．

現代社会と不妊

卵胞発育，排卵，黄体形成などの卵巣の一連の機能は，視床下部・下垂体により制御されているが，この視床下部・下垂体系は生命維持に不可欠な内分泌器官の中枢であり，さらにストレスの主要な伝達・反応経路でもある．このため，もし高度のストレサーにさらされると，性腺刺激ホルモン分泌が低下し，卵胞発育あるいは造精機能が障害される．環境の変化あるいは人間関係などの精神的ストレサーにより，卵巣機能不全を来す女性にしばしば遭遇する．また若い女性が美容のために過度に減量すると，排卵が停止して無月経となる．このようなストレスが長期間持続すると，それが取り除かれても卵巣機能は回復しない．現代社会にはストレサーが山積しており，それとうまくつき合う方法を会得しなければ，不妊症の仲間入りをすることになる．

近年の女性の晩婚化は周知のとおりである．加齢に伴い妊孕性が低下し，30歳代後半女性の不妊率は20歳代前半の5～6倍であると推計されている．この理由としての卵子の機能低下，異常卵の増加，ovarian reserveの減少は前述したとおりである．また35歳の女性の半数に子宮筋腫があり，さらに子宮内膜症による不妊が増加しているといわれている．子宮内膜症とは，子宮内膜組織が卵巣，卵管あるいは子宮周囲などに存在し，月経時にその異所性子宮内膜から出血を来し，進行すれば卵管の通過障害を引き起こす．これは30歳前後に発症し，月経のある間は徐々に進行するが，妊娠あるいは授乳中は月経がないため軽快する．昔の日本女性は20歳頃に結婚し，妊娠・分娩・授乳を何回か繰り返し，さらに授乳期間も長かったため，長期間生理的に排卵・月経が抑制されていた．したがって，このような女性は子宮内膜症とは無縁であったといえる．近年の晩婚化，少産化の傾向が，子宮内膜症を女性にとっての重大な疾患としてしまった．

現代では性に対する価値観の変化から，結婚前に複数の異性と性交渉を持つことに抵抗感がなくなっている．近年，梅毒や淋病などのいわゆる性病は激減したが，性交により感染する疾患としてクラミジア感染症が注目されている．その既往歴のない女性の中にも，クラミジア抗体陽性のものが高率に認められ，不妊患者の陽性率は20%以上であるとの報告もある．クラミジアは卵管に炎症を起こし，不妊や子宮外妊娠の原因となる．このように現代社会には，多くの不妊の危険因子が存在していることを認識しなければならない．

おわりに

本邦におけるARTにより妊娠・出生した児の数は，1988年までの累計は211人であったが[3]，1990年に初めて年間1,000人を越し，1998年には11,119人となった．2003年の1年間の治療による出生児は17,400人（累計117,589人）に達したが[4]，これは日本の年間出生数の1.6%に相当しており，生まれた子供の64人に1人がARTによる妊娠であった．これは驚異的な数字であり，ARTの輝かしい成果と喜ぶべきかもしれないが，約30万人が不妊治療を受けている現状を考えると，不妊専門医としては無力感の方が大きい．

1990年の合計特殊出生率（1人の女性が一生涯に産む子供の数）「1.57ショック」によりクローズアップされた少子化傾向には歯止めがかからず，2004年には1.29，出生率（人口1000対）8.8にまで低下した．戦後の第1次ベビーブームで270万人，第2次ベビーブームで209万人であった年間の出生数は，2004年には110万人となってしまった．これには様々な要因があろうが，子供を切望する人が多数いる反面，望まない女性がかなり増えている現代の価値観を反映していると思われる．自分自身の人生設計に従って30歳代後半から，場合によっては40歳を過ぎてから初めて不妊治療に訪れる人が少なからずいる．加齢に起因する妊孕性の低下に対する治療法は未だ存在せず，最先端のARTであっても無力である．女性が一生の間に排卵する卵子は，その女性が胎児の時期に全て卵巣内に出現しており，思春期になって排卵が開始するまで未熟な状態で眠っている．卵子の数（ovarian reserve）は胎児期では600万個にも達するが，思春期には30万個にまで減少している．30歳以降ではその減少が加速するだけでなく，異常卵の増加と機能低下，すなわち卵子の老化が顕著になる．数年後には人口が減少に転ずる日本の未来を考える時，不妊専門医は医療技術の進歩を誇らしげに宣伝するのではなく，ヒトの妊娠成立の不確実性を広く一般社会に啓蒙し，人生設計の再考を促す責務を負っているのかもしれない．

文　献

1) Dodson WC, Haney AF：Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. Fertil Steril 55：457-467, 1991
2) 小田高久，吉村慎一，角　ゆかり：AIH，IVFよりみた男性不妊の妊娠限界に関する一考察．受精・着床'85．学会誌刊行センター，p146-150，1986
3) 森崇英：生殖医学に関する委員会報告．日産婦誌，42：393-397，1990
4) 久保春海，小田高久，斉藤英和，鈴森薫，平川俊夫，澤倫太郎，杉浦真弓，高桑好一，阪埜浩司：平成16年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告．日産婦誌，57：1601-1629，2005
5) Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF et al：Early embryonic mortarity in women. Fert Steril 38：447-453, 1982
6) 小田高久，吉村慎一，角　ゆかり，飯塚理八：Clomiphene-hMG卵巣刺激法による体外受精・胚移植法の検討．日産婦誌，3：2059-2066，1985
7) Akaboshi K, Oda T, Yoshida Y, Kohriyama S, Miyazaki T, Yoshimura, Y：The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist on androstenedione production and follicular development during controlled ovarian hyperstimulation. J Assist Reprod Genetics 15：478-484, 1998