

補助生殖技術の臨床成績：顕微授精を中心に

宮崎レディースクリニック
宮 崎 和 典CLINICAL EXPERIENCE WITH ASSISTED REPRODUCTIVE
TECHNOLOGY ALONG THE DEVELOPMENT
OF MICRO FERTILIZATIONKazunori MIYAZAKI
From the Miyazaki Ladies Clinic

In 1993 we had the first success of micro fertilization in our clinic. The method by partial opening of oocyte zona pellucida initially used achieved a fertilization rate per egg of only 26.7%. Although transfer of sperm under the zona raised the fertilization rate to 39.2%, the new method involved problems such as polyspermy, which represented approximately 30% of the total fertilization rate. In addition, use of this method was limited to patients meeting several conditions.

In 1994, we had a successful case of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The ICSI method resulted in a fertilization rate of about 70%, and has solved the problem of polyspermy. Fertilization of eggs has become possible using immotile sperm, and the technique of microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) and testicular sperm extraction (TESE) has been established. Clinical data have confirmed that a fertilization rate by frozen sperms is not lower than that by fresh sperms. Sperm can be stored frozen after MESA or TESE and therefore are surely available when needed, allowing to avoid spoiling retrieved eggs. No difference in fertilization rate was found between conditions needing micro fertilization or sperm recovery methods. No difference in pregnancy rate was shown between treatment cycles. Recent reports show improved pregnancy rates using techniques such as transferring a frozen embryo after endometrial adjustment. Further development in assisted reproductive technology is anticipated.

(Acta Urol. Jpn. 46 577-579, 2000)

Key words: Micro fertilization, ICSI, TESE, MESA

不妊症治療における男性因子の取扱いはいは従来より泌尿器科、産婦人科の両科より様々なアプローチがなされてきたが、なかなか有効なものではなく難治性不妊と考えられてきた。それに対し行われた補助生殖技術は、従来からの AIH (配偶者間人工授精) であり、当院でも開設以来、年々その件数は増加しており1998年には、年間1,200例を超えるようになったがその成績は当院では、回数当たりの妊娠率は8.9%と10%をきっており決して万全なものではなかった。また、AID (非配偶者間人工授精) も行われたがこれはいわゆる代替えであって本質的な治療とはいえない。そこで登場した体外受精、胚移植の技術は精子濃度を調節できることより男性因子のより確実な方法として期待されたが、やはり受精できない症例も多く有効性に疑問さえ持たれている。しかしながら顕微授精が登場する以前に、当院で行った男性因子に対するコンベンショナルな体外受精では、症例当たりの受精率は51.2%であり、少なからず有効性を認めている。

最終的に男性因子の究極的治療として登場した顕微

授精は、体外受精の適応を広げるだけではなく、不妊治療に取り組むカップルの層も広げることになり大きな変革をもたらした。しかし、顕微授精も最初から現在のような好成績が挙げられただけではなく、多くの紆余曲折を経た結果、現在に至っている。当院が顕微授精に成功したのは、1993年で、最初は PZD (透明帯切開法)¹⁾であった。その成績と言うと周期別対移植妊娠率は4.8%と低いものであった。卵子当たりの受精率は26.9%であったが多精子受精率も高く26.7%であった。その後暫くは SUZI (囲卵腔内精子注入法)²⁾の時期で成績は向上したがやはり芳しくはなく、卵子当たりの受精率はようやく、39.2%になったが、一方、多精子受精は相変わらず高く27.2%を占めるなど問題も多く、また、motile sperm が一定以上ないと適応にならないなど制約も多かった。その後、1994年には ICSI (卵細胞質内精子注入法)³⁾による妊娠に成功し、受精率は約70%と向上し、当然ながら多精子受精の問題は解決した。対移植当たりの妊娠率も29.4%から、最近では32.2%を超えるようになり、年間の顕

微授精施行症例も1997年には400例に達するようになってきている。また、非運動精子でも受精、発育が可能となり、これによって TESE (精巣内精子回収法)⁴⁾ が可能となった。この様に技術の革新に伴いその技術が適応される疾患が広がることは良くあることではあるが、特にこの分野の進歩の早さを象徴しているものと思われる。Table 1 に ICSI の適応と精子の採取法を列記したが、適応疾患名はあくまで婦人科の現場として便宜的なもので病理的な分類でないことを断っておく。おもに射出精子を使用するのは始めから ICSI の対象となる高度乏精子症および正常精子所見でありながらコンベンショナルな方法で受精しなかつ

た症例であり、その周期別受精率、対移植妊娠率は高度乏精子症99.5、31.7%に対し原因不明受精障害94.2、25.8%であった。また、卵子当たりの受精率も高度乏精子症67.7%に対し69.3%と両群に差を認めていない。MESA⁵⁾以降の観血的精子回収法では頻回の手術を避けるために精子の凍結保存が必要であり凍結保存した精子の検討を行ったのが Table 2 である。周期別の受精率、妊娠率は新鮮精子を用いた場合98.0、30.1%であるのに対し、凍結保存精子では96.9、30.6%と差がなく、卵子当たり受精率も新鮮精子94.8%に対し93.7%とまったく遜色がなかった。このことは少なくとも精子を確保した上で採卵という次のステップへ移ることが可能となり、無駄な採卵をせずに済むようになったことを意味する。ただし、凍結保存した精子は融解後、運動率の低下をきたすのは必定で、時には運動精子がまったく認められないことも起こりうる。TESEに限らず、ICSIの技術を用いても motile sperm を比べ immotile sperm を用いた場合、受精率が低下することは、当然想像されることであり、当院の成績でもすべて immotile sperm を使用した例の妊娠率は症例当たりの39.1%周期当り25.0%であったものの、卵子当たりの受精率は30.6%と motile sperm を使用した場合にくらべ約半分の成績

Table 1. Indication of microfertilization and methods of sperm recovery

ICSI の適応	精子の採取法
高度乏精子症	射出精子
原因不明受精障害	MESA
[従来法にて受精 (-)]	TESE
閉塞性無精子症	PESA
脊髄損傷	電気射精
射精障害	膀胱洗浄
逆行性射精	
その他 [分割不良例 etc.]	

Table 2. Results of ICSI by cryopreserved spermatozoa

	症例	受精 (率)	移植	妊娠 (率/移植)
新 鮮	171例	167 (97.7%)	164	69 (42.1%)
	244周期	239 (98.0%)	236	71 (30.1%)
凍結保存	202例	194 (96.0%)	191	76 (39.8%)
	289周期	280 (96.9%)	271	83 (30.6%)
	卵子	受精 (率)	分割 (率)	
新 鮮	1,650個	1,133 (68.9%)	1,075 (94.8%)	
凍結保存	1,962個	1,318 (67.2%)	1,235 (93.7%)	

1996年～

Table 3. Overall results of ICSI

	例数	周期数	妊娠率 (/例)	妊娠率 (/周期)	卵あたり受精率 (%)
高度乏精子症	527	884	271 (51.4%)	276 (31.2%)	67.7%
原因不明受精障害	260	416	98 (37.7%)	102 (24.5%)	69.3%
PESA	13	21	5 (38.5%)	7 (33.3%)	72.1%
MESA	51	128	38 (74.5%)	47 (36.7%)	61.3%
TESE	12	19	5 (41.7%)	5 (26.3%)	59.6%
電気射精	5	18	2 (40.0%)	3 (16.7%)	41.1%
膀胱洗浄	2	10	1 (50.0%)	4 (40.0%)	55.9%
計	870	1,496	420 (48.3%)	444 (29.7%)	

Table 4. Transfer of cryopreserved embryos after therapy for endometrium

	1	2	3	4
新鮮胚移植	69/175 (39.4%)	33/111 (29.8%)	24/87 (27.6%)	5/29 (17.2%)
凍結胚移植 (内膜調整)	—	—	—	30/73 (41.1%)

であった。

以上、ICSIの全成績をTable 3に示した。卵子当たりの受精率は、電気射精で採取した精子を用いたものが41.1%と最も低い率であったが、これは例数が少ないためと思われる。症例数が10例以上あった群ではTESEの59.6%からPESAの72.1%であり、その間には差は認められなかった。周期当たりの妊娠率もやはり電気射精によるものが低かったが同様の理由と思われる。その他の群では25.3%から33.3%の妊娠率が得られ各群に差はなかった。疾患別あるいは精子の起源や採取法別に受精率および妊娠率に差はなく、最も大きな差は患者（妻）の年齢であった。20代前半では約50%の妊娠率であったのが30代では30%台となり40歳を超えたら10%以下と極端な低下が見られた。また、近年開発された一旦受精卵を凍結保存し、別周期に内膜を調整した上で移植を行う方法で着床率の向上が計られているが、ICSI症例でも検討してみると（Table 4）、新鮮胚の移植を3回行っても妊娠しない症例を、そのまま4回目を行った場合の妊娠率は17.2%であったのに対し、この凍結胚移植で行うと41.1%と高率な妊娠率が得られ、顕微授精そのものの成績まで向上して行くことと思われる。

これまでは不妊治療のうち男性因子に対するアプローチは泌尿器科と産婦人科の両方から行われ連携も少なかった様な印象があった。その後、体外授精や初期の顕微授精の成功により産婦人科のウエイトが増えたようにも感じられたが、現在ICSIの定着により適

応疾患の増加や精子採取法の改善などが行われ泌尿器科のウエイトが再び増加しているものと考えられる。産婦人科医の使命としては受精の問題だけでなく、着床の改善などによってもICSIの妊娠成績の向上が計られる訳で、今後、泌尿器科医と産婦人科医の連携が益々必要となることは間違いないものと思われる。

文 献

- 1) Cohen J, Malter H, Fehilly C, et al.: Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration. *Lancet* **2**: 162, 1998
- 2) Ng SC, Bongso TA, Ratnam SS, et al.: Pregnancy after transfer of multiple sperm under the zona. *Lancet* **2**: 790, 1988
- 3) Palermo G, Joris H, Devroey P, et al.: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* **1**: 826-835, 1992
- 4) Schoysmann R, Vanderzwalmen P, Nijs M, et al.: Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet* **342**: 1236, 1993
- 5) Tournaye H, Devroey P, Liu J, et al.: Microsurgical epididymal aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* **61**: 1045-1051, 1994

(Received on March 6, 2000)

(Accepted on June 23, 2000)