

体外受精・顕微授精で悩んでいる方のために

神野正雄

ウィメンズクリニック神野 院長

はじめに

私は体外受精・顕微授精が大好きです。1983年に体外受精を開始して以来40年間、その素晴らしい有効性と科学的な特性に絶えず魅了され、臨床と研究に邁進して参りました。好きこそ物の上手なれで、今では不妊治療がとても上手になりました。

私が人生を捧げて頑張ってきた生殖補助医療（ART:体外受精・顕微授精などの総称）は、本来は、極めて有効な治療法です。ところが全世界のART成績の報告を見てみると、何と日本は、年間採卵術数は世界75か国中第一位(年231,030件)でありながら、採卵術あたりの累積出産率は第68位(日本:20.0%, 第一位の国:51.8%)と、驚愕の状況です¹⁾。日本は技術大国と信じていた私は、大変ショックを受けました。同時に、この統計から、日本の多くの患者さんがARTで挫折し悩んでいると考えました。

そこで本稿では、主として“体外受精・顕微授精で悩んでいる方のために”、さらには、より多くの“不妊で悩んでいる方のために”、大切な不妊克服の極意を解説したいと思います(表1)。ARTの有効性をフルに引き出すためには、ARTを行う側のみならず患者さん側にも多くの重要なポイントがあるからです。

表1. 本稿の内容

1. 不妊の根本原因と自分達でできる不妊対策：年齢、生活習慣
2. 糖代謝の重要性：不妊対策＝健康＝抗老化＝美肌
3. 各個人に応じた様々な卵巣刺激法の必要性
4. 前胞状卵胞の発育を刺激する卵巣刺激の幕開け
5. 至高の高度生殖補助医療（ART）を追い求めて
6. 保険と自費の利点・欠点
7. 不妊治療に没頭40年、気づいたこと

～第一章～

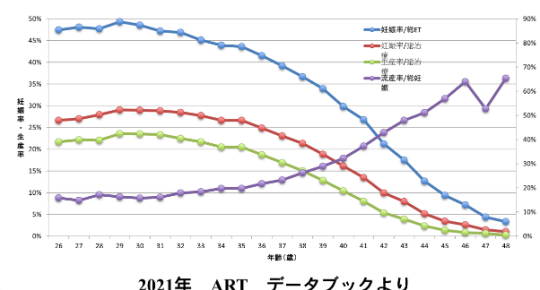
不妊の根本原因と自分達でできる不妊対策：年齢、生活習慣

(1)年齢について

女性の妊孕性は、20歳代前半にピークとなり、30歳より低下し、35歳以後著しく低下し、44歳でほぼ0に近づき²⁾³⁾、平均51歳で閉経します。ARTの妊娠率も全く同様に低下し(図1)⁴⁻⁶⁾、妊娠率低下が急加速する転換点は37歳と示されています⁵⁾⁶⁾。こうした女性の妊孕性低下パターンは、400年前から今日に至るまで全く変わっておらず、さらに人種による違いもありません²⁾。

卵巣の卵子は、胎児のときに全て作られ、出産前までに全ての卵子が減数分裂第一期で眠った状態となります。出産後に卵子が作られることはほぼありません。出産後は日々、連続的に、多くの卵子が目覚めて発育を再開し、数か月の発育中に競い合い、排卵に至るか死ぬかの運命をたどります。こうして加齢とともにどんどん卵子は失われ、約1,000個残して目覚め

図1. ART妊娠率・生産率・流産率 2021



2021年 ART データブックより

なくなり閉経となります。女性の加齢による妊娠率低下の主原因は、卵子数の減少と、卵子そのものの老化による質的劣化です⁷⁾。さらに卵巣の卵子を育てる能力⁷⁾、子宮の着床・妊娠維持の能力⁸⁾などの老化も原因に加わりますが、子宮の老化の影響は卵子よりはるかに小さいです⁹⁾。現在の臨床では、再生医療で卵子を作れませんので、加齢による妊孕性低下を抜本的には治すことはできません。したがって、あたりまえなことですが、子作り(不妊治療も)はできるだけ若いときにするのが肝要です。少なくとも妊娠率が急激に低下しだす前までに完了しないと、厳しい状況に陥る可能性が増えます。とはいえ卵子数やその減少率には大きな個人差があるため、妊娠率が急激に低下しだす転換点(平均 37 歳)、ほぼ 0 となる年齢(平均 44 歳)、および閉経年齢(平均 51 歳)には、すべて約± 5 歳の個人差があります。約 10 %の女性は、32 歳までに急激に妊娠率が低下しだし、39 歳までに妊娠しなくなり、45 歳までに閉経すると推定されています¹⁰⁾。言い換えると、32 歳までに妊娠するのをめざせば、90%の女性は安全ですが、依然として 10%の女性は後手を引く可能性があるということです。このように年齢だけでは個人差があるため、皆に安全な子作り計画はできません。さらにまた、今の日本で当たり前の、“仕事が安定した 30 代半ばで結婚し、1~2 年してから子供を作ろう”という考えが、いかに自然の摂理に反いた無謀なものかわかるでしょう。

卵巣予備力低下(卵巣に残っている卵子が減少した状態)を示す検査結果として、血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)値< 2 ng/ml、生理 2~4 日目の血清 FSH 値> 10 mIU/ml、生理 2~4 日目の血清 estradiol 値> 70 pg/ml、経腔超音波検査で卵巣の大きさが小さい、基礎体温の低温相短縮(生理開始から約 9 日以内に排卵してしまう)があります。これらの異常がでたときは、年齢によらず、直ちに ART に習熟した生殖医療専門医に相談しましょう。また年齢 34 歳を超えたなら、検査によらず、ART に熟知した生殖医療専門医に相談すべきです。

38 歳~42 歳の ART は、2021 年に日本全体で行われた ART の 38%を占めています⁴⁾。この 38 歳~42 歳に対する ART は、決定的に運命を変えてしまう重要なものです。ART が不成功のたび、次の妊娠率は加速度的に低下するため、ますます不成功を繰り返し、結局、挙児を諦めることになります。最高の ART で、一回で成功させないと、本来は子供を持てる運命だった人でも、持てない運命になってしまうのです。最高の ART とは、(1)患者さんを健康としてより良い卵子・精子を作るようにし、(2)そのうえで各個人に応じた最適な卵巣刺激で最良の卵子に育て、(3)それを完璧で丁寧な採卵・IVF/ICSI・胚培養・胚移植を行うことです。その詳細は本稿の全章を読み終えたとき理解できると思います。

38 歳~42 歳で ART を反復失敗すると、多くの医師も患者さんも、卵子が老化してしまっているからもうダメだろうと考えます。しかし当院でこの年齢層に対する randomized controlled trial を行い、抗糖化ヒシエキス投与による ART 出生率改善を検討したところ(次の章で詳述します)、出生率が対照群の 16%に対しヒシエキス投与群で 47%と、約 3 倍増加しました¹¹⁾。約 2.5 か月のヒシエキス投与で AGE (老化物質)を低下しただけで生児が 3 倍も生まれるようになったことから、この年齢層の約半数の人は、卵巣の卵子を育てる機能のみが老化しており、卵子そのものの老化はまだ起きていないと分かりました。つまりこの年齢層は、まだ、生活習慣改善やヒシエキス投与などの抗老化療法で、その半数を救うことができるということです。

44 歳~46 歳は、能力の残っている人のみが、完璧な ART を受けたとき、やっと出産に至ります。多くは 4 回以内の成功が多く、6 回失敗したときは能力が残っていない可能性が高くなります。

47 歳以上は、今の技術レベルでは残念ながら類い稀な妊娠能力を保っている人のみが出産に至ります。

しかしながら年齢や卵巣予備力低下で完全に妊娠不可能と簡単に断定することはできません。正常卵子がたった一つあれば妊娠の可能性があるからです。ギネス記録では 59 歳の自然妊娠出産があり、早発閉経の 5%にその後の生涯で排卵が起き妊娠することがあります。したがってどんなに可能性が低くても、患者さんが十分納得の上でどうしても ART を希望するならば、最後まで一生懸命頑張って良いと考えます。もちろん他の選択肢、つまり卵供与、養子縁組、give-up することも十分夫婦で相談すべきです。

15 年ぐらい前までは、私は卵供与の反対派でした。本人たちの子供を作るべく、人生を捧げて ART に邁進してきた自分にとって、他人の若い卵子をもらって子供を作るなど不妊治療と思えなかったからでした。しかし長年頑張った末ついにダメで、どうしても子供が欲しいから卵供与を受けたいと願う患者さんたちに止めろとは言えませんでした。外国での卵供与による治療のお手伝いを 10 人以上し、その全員が妊娠しました。出産して 1 年後に患者さんたちがお子さんを見せに来てくれますと、全てのお母さんたちの顔は、不妊のときとは比べようもないほど光輝いて若返っていました。そのとき理解しました。子供が欲しいと言うひとが、本当に欲しいのは、遺伝子の繋がりよりも、子供との幸せな生活なんだと。女性は妊娠・出産を経験するので養子縁組よりはるかに愛情を感じます。男性にとっては本当の自分の子です。そして不妊のカップルは仲良しです（相性が悪ければ、とうの昔に離婚しますから）。ですから、子供との生活が始まると、幸せな人生が動き出すのです。だから顔が輝いているのだと。人生が救われるなら、卵供与も悪くないかもと考えが変わりました。もちろんいろいろ問題もあり得ますので、積極的に勧めはしませんが、頭ごなしに否定しないで一度は夫婦でよく考えてみることを勧めています。

本章の最重要ポイントは、「子作りは(ART も)可能な限り若いときにすべし」です。

(2) 生活習慣について

不妊の根本原因は不健康です。全例そうとは言いませんが、ほとんどの症例にあてはまります。こんなことは大学で教わりませんでした。たくさん不妊治療をしているうちに 25 年前ごろから悟りました。

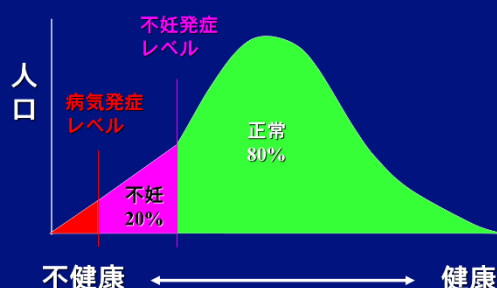
以来、健康になる指導をすると、軽症なかたはそれだけですぐ妊娠しまうのを多く経験しました。不健康は、医学的に言うと、インスリン抵抗性（インスリンがよく作用しない状態）です。その詳細は第 2 章で述べます。

生物には 2 大命題があります(表 2)。個体保存：生きること、生殖：子供を作ること、の 2 つです。当然、生きることが最優先ですから、生物の体調が悪く(不健康になると、生きる機能に十分なエネルギーを供給するため、生きるのに関係しない生殖機能を省エネします。そのため不妊が起きます。しかしさらに不健康が進むと、生きる機能も保てなくなり、病気・死が訪れます。人口の約 20% の人で、健康度が不妊発症レベル以下にあり、不妊症が起き、さらに下がると病気となると考えます(図 2)。

表 2. 生物の 2 大命題

- | | | |
|--------------------|---|------|
| 1. 個体保存 | → | 病気、死 |
| 2. 生殖 | → | 不妊 |

図 2. 妊娠可能年齢集団における健康度の分布



遺伝的素因に加齢と悪い生活習慣が加わると、インスリンの効きが悪くなります(インスリン抵抗性；図 3)。インスリン抵抗性は万病のもとで、広義のインスリン抵抗性症候群を起こします。インスリン抵抗性症候群とは、いわゆる生活習慣病のことで、糖尿病、高血圧、脂肪肝、高脂血症、肥満、痛風、動脈硬化、うつ病、心筋梗塞、脳卒中、癌、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)など多くの病気を包含します。私の経験では、男性不妊の多くもこれに属します。

インスリン抵抗性症候群は氷山にたとえられます(図 4)。インスリン抵抗性がどの臓器に起こるかで、臓器の機能障害から生じる症状が異なるため、異なる病名となりますが、病状が進めば多くの臓器にインスリン抵抗性が起きようになり、多くの病名を同時に持つことになります。さらに重要なことは、まだ明らかな病状を表に出していない初期の潜伏している人が遥かに多く存在することです。診断はつかないが、なぜか調子が悪い、なんとなく子供ができないという人達です。これらの潜伏する軽症例は、これから説明する生活習慣の是正だけで妊娠してしまうことも多々あります。より重症例も、生活習慣の是正とともに医学的治療をすることで、妊娠率を遥かに増加することができます。

不妊克服の要は、健康になることです。健康とは、インスリンが良く効く状態です。インスリン抵抗性は図 3 で示したように遺伝、年齢、悪い生活習慣でおきますが、遺伝も年齢も変えることができませんので、皆さんがすべきは良い生活習慣を徹底的に実行することです。良い生活習慣を表 3 にまとめます。この 7 項目は全て同等に重要で、相互に増強効果を及ぼしあいますので、全てを実行してください。

歩行：毎日 45 分以上の連続した歩行をしてください。分割では効きませんので連続して 45 分以上歩いてください。朝が一番いいです。光の刺激で 16 時間後にメラトニンという眠気を催すホルモンが脳から分泌され、夜の睡眠が改善されるからです。朝がどうしても無理な人は、少なくとも昼間に歩きましょう。ほとんど歩かない生活をしていた人は、最初の日は 10 分から始め、毎日数分ずつ長くしていき、徐々に 45 分以上の連続歩行にもっていきます。急にすると関節や靭帯を壊すことがあるからです。またウォーキング用の靴を履きましょう。若くて余力のある方は、45 分歩行になれば、体幹、上肢の筋トレも加えてください。強い力よりは軽い負荷で多い回数の方が健康促進には有効です。また歩行中に“2～3 分早歩きそして普通歩行に戻す”ということを 5 回繰り返すのも有効です。あるいは坂道を 2～3 回上り下りするコースを選ぶのも効果的です。

図 3.



図 4.



表 3. 生活習慣の重要ポイント (神野正雄, 2003)

1. 歩く： 毎日、連続 45～60 分、昼間に
2. 体重の適正化： $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身長 (m)}^2$ 19～25 に
3. 楽しく： ストレス対策、仕事量、人間関係
4. 早寝・早起き、良く寝る： 11 時前就寝、7～8 時間
5. 飲酒の間隔をあける： 3 日以上
6. 禁煙： 0 でないとだめ
7. よい食事： 新鮮、偏らず、3 回／日、ちゃんと作る

体重：適正な体重になるよう食事量を頑張って調節してください。 $BMI = \text{体重(kg)} \div \text{身長(m)} \div \text{身長(m)}$ を計算し、19～25（できれば 23）を目指します。肥満だけでなく、BMI 18.5 以下の痩せでも不妊が起きます。体重コントロールを成功させるためには、毎日体重を測り、必ず目に見えるところに記録し（私はカレンダーに記録してます）、現実を直視することが重要です。

精神：happy でいること。脳は体を支配しており、脳が病めば体も病みます。精神科の研究で、恐怖や不快な映像を 15 分間見た A 群と、楽しいや幸福な映像を 15 分間見た B 群とで、インスリン感受性を比較すると、たった 15 分でインスリン感受性が A 群では低下し、B 群では上昇していました。ストレス対策は重要ですが、インスリン感受性が下がるのを防げたとしても、上昇はできません。インスリン感受性をアップするためには、笑わなければならないのです。幸せな気持ちでいるよう努力しましょう。しかし現実の生活では、嫌なことのほうが多いと思いますが、便利なことに脳は思い込みで機能を変える習性があります。朝起きたら、鏡に向かって自分に笑いかけましょう。笑うまねをするだけでいいです。すると脳は楽しいモードに舵を取り、インスリン感受性が上昇します。不妊で悩めて来たら、“悩むと益々不妊になる”と思い出してください。

楽しさや幸せは、創意・工夫と努力で得るものです。例えば道路で 100 円拾ったとします。ある人は、「あと 10 円多く拾えば自販機で水が飲めたのに」と考え、一日中不快で過ごします。でもある人は、「10 円足すだけで水が飲める」と一日中楽しい気分になります。事実は同一で“100 円拾っただけ”ですが、考え方で不幸にも楽しくもなります。

不妊で悩んで人生を浪費してはいけないと思います。子作りは重要かもしれませんが、人生の本当の目的は生きることです。素晴らしい生は一度限りで、人間皆いつか死ぬ時がきます。不妊で悩んでいる間も時は止まらず、あなたの素晴らしい人生の今は過ぎていくのです。その時できることで、人生を楽しみながら、片手間で不妊と戦うぐらいに考えましょう。あなたが悩むより、不妊の専門医が考えた方が遥かに良い結果を生みます。優秀な専門医を見つけて悩みは任せ、あなたは好きなことを楽しむのです。あなたが全力ですべきは、7 項目の生活習慣改善です。

睡眠：早寝（夜 10～11 時までに寝る）、早起き（朝 6～7 時には起きる）で、7～8 時間寝ること。睡眠はとても大切なものです。睡眠は疲れをとるだけでなく、昼間使った体の修理もしています。この修理をするには、神経系やホルモンによる命令が必要です。我々霊長類は夜行性でないため、本来眠る夜に修理の命令が出、朝には働きの命令に変わります。この日内リズムに合わせて睡眠をとらないと、上手に体が修復されず、それが続くと病気になるのです。遅寝は、たいていの場合、仕事から帰る時間が遅いためです。10 時に寝るためには、7 時に帰宅しなければ、継続できません。そのため会社との交渉が必要となり、軋轢を生じることもあり得ます。最終的には何かを諦めないといけないかもしれません。仕事、出世、昇給、などなど。しかし早寝早起きをしないと、不妊の次には不健康、病気が襲ってきますから、結局は良い仕事もできなくなることに気づきましょう。

飲酒：飲みたくない人は飲まなくていいです。飲酒が好きな人は、一回飲んだら 3 日間全く飲まないでください。毎日飲むと、たとえコップ一杯のビールでもインスリン抵抗性が起きます。いつも飲酒する時刻の 30 分前ぐらいに、500 ml の炭酸水を飲むと、一気に飲酒の欲求が抑えられます。そしてあとはお茶などを飲んで夜 9 時頃を過ぎれば、もう飲みたくなりません。それでも欲求が抑えられないときは早く寝るのです。朝には禁酒できた達成感と睡眠の改善を実感できます。

禁煙：たばこは一本も吸ってはいけません。たばこは体の活性酸素を増やし、DNA を傷つけ、老化と発癌を促進します。男性が喫煙し、女性が全く喫煙しなくても、精子の DNA 損傷を介して、子供の発癌が増加します。女性が喫煙すれば子供への影響はさらに深刻です。他人の煙を吸っても、直接喫煙とほぼ同等の害があります。夫婦ともたばこは一本も吸ってはいけません。

食事：フレッシュな食材を使って、昔ながらに普通に調理し、栄養バランスの良い食事を、一日 3 回食べてください。保存食、レトルト食品、インスタント、外食弁当、ファストフードなどを多用してはいけません。保存食などには AGE (終末糖化産物、老化物質で、第 2 章で詳述します) がより多く、食べた AGE は 72 時間後に 2/3 が体内に残留するため、AGE レベルが増加しインスリン抵抗性症候群が悪化します。また砂糖などの単純糖を食べると、急速に血糖が上昇し、食後高血糖を起こすひとがあります。この短期間の高血糖でも AGE が形成され、それが日々蓄積すればやはりインスリン抵抗性症候群が悪化します。砂糖をなるべく使わないでください。特に、糖の入った清涼飲料水は飲んではいけません。お茶か水を飲みましょう。食事はよく噛んで時間をかけてたべること。炭水化物は野菜と一緒に食べること。

生活習慣の改善はたいへん重要で、聞けば納得できると思います。しかし持続して実行するのは、決して容易ではありません。それはあなたの今の生活習慣は、今までのあなたの生活に都合がよくできているからです。でもそれを持続すれば不妊が続くわけで、あなたがたの望みを叶えるためにはどうしても改善する必要があります。重要なコツは、心底悟ること、必ず毎日すること(土日祝日も正月も、病気の時のみ休憩を)、測定し記録すること、必要なら何かを諦めること、です。

第一章の要点を表 4 に示します。若いうちに子供を作ること。健康的な生活習慣で良い卵子、精子にすること。そして早めに不妊専門医に相談することです。

表 4. 自分達でできる不妊対策の要点

1. 若いうちに子供をつくる
2. 健康的な生活習慣で、良い卵、精子に
3. 早めに不妊専門医に相談する

文献

1. Chambers G, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, Mansour R+, Kupka M, Adamson G.D. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: World Report on Assisted Reproductive Technology, 2014. Human Reproduction, Vol.00, No.0, pp. 1–12, 2021, doi:10.1093/humrep/deab198
2. Menken J, Trussell J, Jarsen U. Age and infertility. Science. 1986;233:1389-94.
3. CECOS Federation, Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. N Engl J Med. 1982;306:404-6.
4. 2021 年 ART データブック.
https://www.jsog.or.jp/activity/art/2021_JSOG-ART.pptx
5. FIVNAT, Piette C, de Mouzon J, Bachelot A, Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. Hum Reprod. 1990;5:56-9.
6. FIVNAT. French national IVF registry: analysis of 1986 to 1990 data. Fertil Steril. 1993;59:587-95.
7. Gosden RG. Maternal age: a major factor affecting the prospects and outcome of pregnancy. Ann NY Acad Sci. 1985;442:45-57.
8. Meldrum DR. Female reproductive aging: ovarian and uterine factors. Fertil Steril. 1993;59:1-5.
9. Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, Grunfeld L. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. Lancet. 1991;337:1375-77.
10. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. Hum Reprod. 2003;18:1137-9.
11. Jinno M, Nagai R, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Sugawa H, Hatakeyama N, Jinno Y. Trapa bispinosa Roxb. extract lowers advanced glycation end-products and increases live births in older patients with assisted reproductive technology: a randomized controlled trial. Reprod Biol Endocrinol. 2021;19:149. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00832-y>.