

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

～第二章～

糖代謝の重要性：不妊対策＝健康＝抗老化＝美肌

(1)インスリン抵抗性症候群（広義）について

第一章で不妊の根本原因は不健康で、不健康とはインスリン抵抗性であり、その克服のためには生活習慣の是正が重要であると述べました。第二章では、さらに理解を深めるために、その背景にある糖代謝の重要性につき述べたいと思います。

私たちの全身の細胞は、糖を燃やして（酸化して）出るエネルギーを使って、生きそして仕事をしています。エネルギー貯蔵庫である脂質を使うときも、最終的にはこの糖の燃焼機構（糖代謝）に流れ込んでエネルギーを作っています。つまり糖代謝は、我々が生まれてから死ぬまで、生きるためのエネルギーを得るために、常に使い続ける唯一無二の発電機と言えます。当然、長年使い続ければ、徐々に調子が悪くなります。これが老化であり、また多くの病気の原因となります。

今述べたことを、より科学的に説明します(図5)¹²⁾。インスリンは細胞のエネルギー産生機構を促進し、高エネルギー物質のATPを産生し、これを用いて細胞は生存し、かつ仕事をしています。しかしエネルギー産生の過程でどうしても少量の活性酸素種(ROS)が生じ、これが蛋白質、DNA、脂質を酸化・糖化し、終末糖化産物(AGE)を形成します。AGEとは、糖がタンパク質などに結合し、さらに脱水、縮合反応を繰り返して、最終的に複雑な構造体となったもので、一旦できると分解除去されにくく、体内に長く沈着します。AGE化した蛋白質、DNA、脂質は機能が不良となるため、細胞の防御機構がROS、AGEの形成抑制・分解をし、機能低下を防いでいます。またAGEは細胞外にも排出され、肝・腎にて分解排泄されます。

しかし遺伝的素因、不良な生活習慣、環境要因、加齢でインスリン抵抗性やROS産生が過剰となると、ROSによる酸化・糖化は徐々に防御機構にも及び、その機能低下から次第に細胞のAGE蓄積が進んでいきます。さらに細胞外のAGEも、AGE-RAGE伝達経路を介して細胞内IR、ROS産生をさらに増悪させます。こうして細胞は機能障害(個体としては病状発症)、老化、細胞死に至ります。

以上述べたことの要点を簡易にまとめますと、老化やインスリン抵抗性症候群の主病因は、IR、ROS、AGEの悪循環です(図6)。IRがROSを増加し、ROSがAGE生成を促進し、AGEがIRをさらに増悪し、悪循環します。この悪循環が、IRによるエネルギー代謝不良とAGE化による諸種タンパク質の機能障害を加速し、病状を出すこととなります¹²⁾⁻¹⁴⁾。

IRが起きている臓器の機能障害が病状となり病名が付くため、卵巣、子宮、精巣ならば不妊症、筋肉、脂肪、肝臓なら糖尿病、血管壁なら高血圧症と病名がつきます。しかしひどくなるとIRが複数の臓器に起きるようになると、複数の病名がつきます。糖尿病と高血圧症の合併が珍しくないのはそのためです。

さらに病状が進むと全身での悪循環も加わります(図7)。筋肉でのIRを補うためにインスリン分泌が増加しますが、他方、IRの軽い脂肪組織では過剰に脂肪合成が促進され、肥満が進みます。その結果、脂肪組織からの遊離脂肪酸(FFA)やサイトカイン放出が増加し、これが筋IRを増悪し、悪循環が生じます。さらにこの悪循環の末、膵臓のインスリン分泌能が疲弊すると高血糖が始まり、全身でのAGE、ROS産生が増悪し、これが膵インスリン分泌能、筋IR、肥満をさらに悪化します。

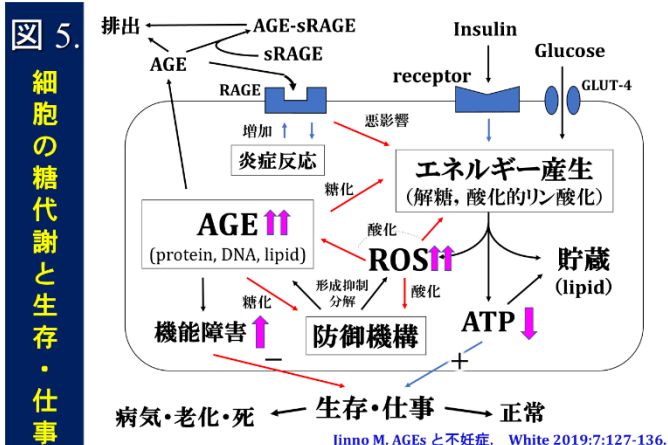


図6. 老化とインスリン抵抗性症候群の主病因
糖尿病、高血圧、メタボ、脂肪肝、など、の生活習慣病。
不妊症もその一つである。
Jinno M. AGEs と不妊症. White 2019;7:127-136.

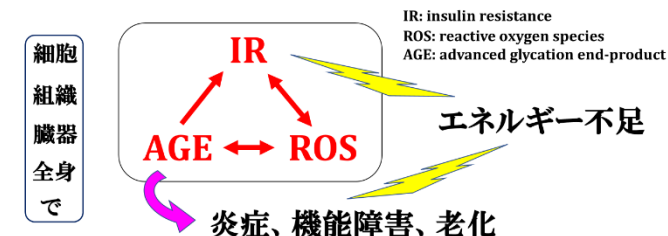
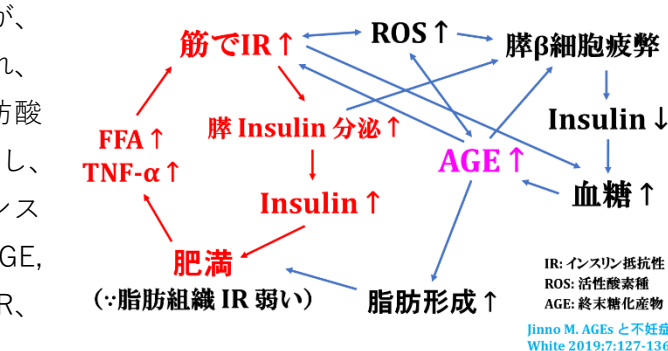


図7. インスリン抵抗性症候群の全身での悪循環



以上述べたように、不妊、不健康、老化は糖代謝異常（特に AGE の蓄積）を原因とした表裏一体のものとと言えます。さらに肌のくすみ、弾力性低下なども皮膚に AGE が蓄積して起こることがわかっています。したがって良い生活習慣をすることは、不妊克服を可能とするだけでなく、同時に、健康、抗老化、美肌をも授けてくれるのです（図 8）。



(2) 終末糖化産物（AGE）蓄積と生殖補助医療（ART）成績

ウィメンズクリニック神野で治療した ART 157 症例で、採卵時に血液、卵胞液中の諸種の AGE（toxic AGE [TAGE], pentosidine [Pent], carboxymethyl-lysine [CML]）と皮膚の AGE 量を測定し、ART 成績との相関を解析しました¹⁵⁾。

血清 TAGE と卵胞液中 TAGE, Pent, CML は、発育卵胞数、血清 E2 値、採卵数、受精卵数、胚数および良好胚数と、有意な負の相関を示しました（表 5）。つまり血中および卵胞液中に AGE が蓄積しているほど、卵胞発育、受精、胚発育が悪くなります。

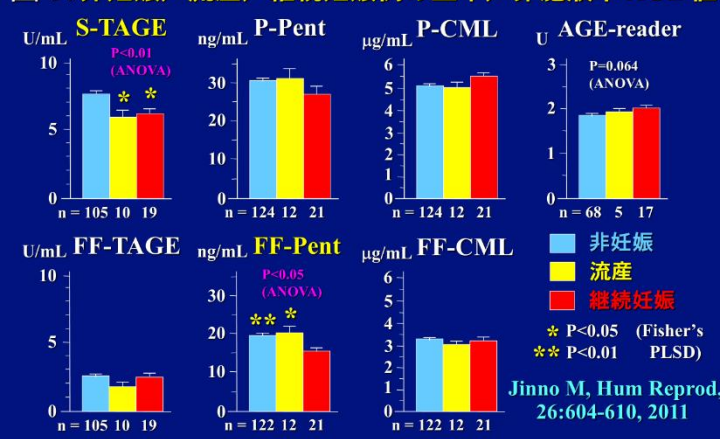
次に AGE と妊娠成否との関係を調べました。血清(serum) TAGE は非妊娠例で流産および継続妊娠例より有意に高く、卵胞液(follicular fluid) Pent は非妊娠例と流産例で継続妊娠例より有意に高いことが示されました（図 9）。つまり血中や卵胞液中に AGE が蓄積しているほど、妊娠しにくく、かつ流産しやすくなります。

表 5. AGE と卵胞・胚発育の相関 Jinno M, Hum Reprod, 26:604-610, 2011

	血清		卵胞液	
	TAGE (n = 134)	Pent (n = 155)	CML (n = 155)	TAGE (n = 134)
血清 E ₂	R = -0.25 **	-0.29 ***	-0.31 ****	-0.26 **
卵胞数	-0.22 *	-0.32 ****	-0.32 ****	-0.24 **
採卵数	-0.23 **	-0.34 ****	-0.34 ****	-0.26 **
受精卵数	-0.25 **	-0.23 **	-0.29 ***	-0.19 *
Day-2-胚数	-0.21 *	-0.22 **	-0.23 **	-0.17
Day-2-良好胚数	-0.26 **	-0.22 **	-0.16 *	-0.12

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, **** P<0.0001 (Pearson analysis).
血漿 Pentosidine, 血漿 CML, 皮膚 AGE reader 値 は、有意相関なし。

図 9. 非妊娠／流産／継続妊娠例の血中／卵胞液中 AGE 値



AGE と年齢が採卵数と継続妊娠率に及ぼす影響を図 10 に示します。血清 TAGE が高い女性（赤の折れ線グラフ）では、低い女性（黄色の折れ線グラフ）に比べて、採卵数も継続妊娠率も加齢とともにより急激に低下します。妊娠率の低下はすでに 35 歳未満で認められました。同様に、AGE と Day-3-FSH が採卵数と継続妊娠率に及ぼす影響を調べると、血清 TAGE が高いと（赤いグラフ）、Day-3-FSH が正常（<10 IU/L）であっても、採卵数も継続妊娠率も著しく不良でありました（図 11）。

ここで重要な点は、day-3-FSH や AMH は卵巣に残存する原始卵胞数が著名に減少してからやっと異常となる指標であるのに対し、TAGE は卵胞数減少に先立ちその病因の一つとして上昇すると推察され、TAGE が上昇し始める早期に対処すれば卵胞が破壊され減少する前にそれを食い止めることが可能と考えられることです。

以上の結果から以下の結論が得られました。

(1) AGE 蓄積は、卵胞発育、受精、胚発育の不良ならびに妊娠不成功と強く相関します。(2) 血清 TAGE と卵胞液 Pentosidine は、年齢、day-3-FSH と独立した重症卵巣機能障害の新しい指標であり、その早期診断に有用であります。

(3) AGE 低下による新しい不妊治療法

以上述べた如く、卵巣機能障害、着床障害、男性不妊の多くには、インスリン抵抗性(IR)症候群が根底にあり、IR、活性酸素種(ROS)、終末糖化産物(AGE)の悪循環（図 6）がその主病因です。なかでも AGE は一度形成されると分解されにくく長く蓄積し、そのうえ AGE は AGE を自己増殖できるため、この悪循環の要となります。そこで AGE の形成抑制や分解は、抜本的な新しい不妊治療法となると考えられます。

ヒシ科植物は古来健康増進に食され、漢方薬としても使われ、その抽出エキスは AGE 形成抑制と分解をすることが示されています（図 12）¹⁶⁾。

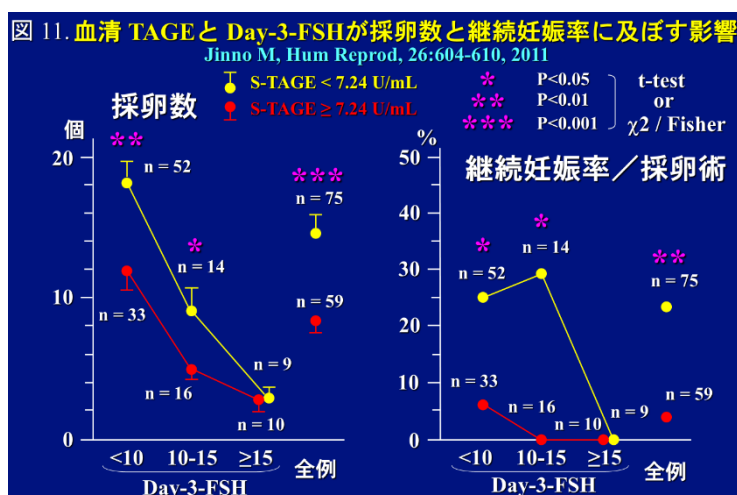
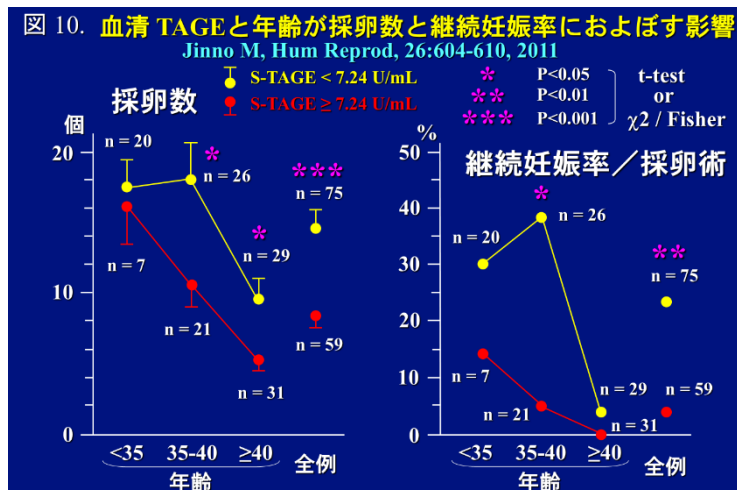
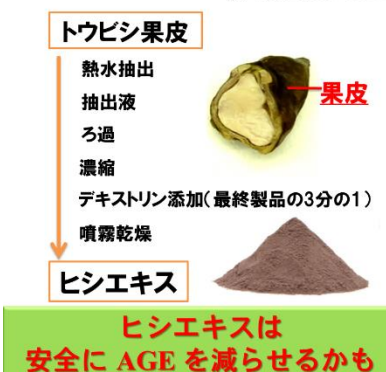


図 12. ヒシエキス 製品紹介
林兼産業株式会社



In vitro で
AGE 形成抑制
AGE 架橋切断

食品、ヒシ茶、漢方薬
として2000年以上
の安全な使用歴

まず予備検討として、高齢 ART 反復不成功の 32 例(平均年齢 42.2 歳)に、ヒシエキス(林兼産業)を 2 月内服後に ART を施行しました。その結果、臨床妊娠 7 例(22%)、流産 1 例、正常児出産 6 例(19%)を得ました(表 6)。出産率 19% は、同時期 2012 年の日産婦集計 42 歳 ART 生産率 3.6%より有意に高いと示されました。

そこで次に、倫理委員会審査承認、臨床試験登録(UMIN000017758)、説明と同意の上、前方視的無作為試験を行いました¹⁷⁾。38~42 歳、1~3 回目の ART 症例を、ヒシエキス(プレグナサポート®、林兼産業)投与群と非投与群(対照群)に振り分け、2 月後に ART を施行しました。

卵発育能の比較を図 13 に示します。赤がヒシエキス群、黄色が対照群です。受精率、胚形成率、良好胚形成率、さらに良好胚の占める割合も、すべてヒシエキス群で有意に高く、ヒシエキスは卵胞発育を改善し、卵の発育能を向上することが示されました。

生産率を図 14 に示します。卵発育能と子宮着床能の改善により、ヒシエキスは、患者あたりの累積妊娠率および ART の生産率・着床率を有意に数倍増加しました。さらに、ヒシエキス群の出生児に異常はなく、体重・出産週数も対照群と差がありませんでした(表 7)。

表 6. ヒシエキスのART 妊娠率への効果

	ヒシエキス投与ART (平均年齢 42.2 才) (反復 ART 不成功例のみ)	日本平均 ^a (42才) (初回 ART 例を含む)
ART 数	32	23,120
総妊娠 (%)	11 (34%)	No data
臨床妊娠 (%)	7 (22%)*	1,808 (7.8%)
流産 (%) / 臨床妊娠	1 (14%)	878 (48.6%)
継続妊娠 (%)	6 (19%)**	838 (3.6%)

* P<0.01, ** P<0.001 vs. 日本平均 (χ^2 test)

^a 日本産科婦人科学会, 2012 年の全日本 ART data

図 13.

卵発育能

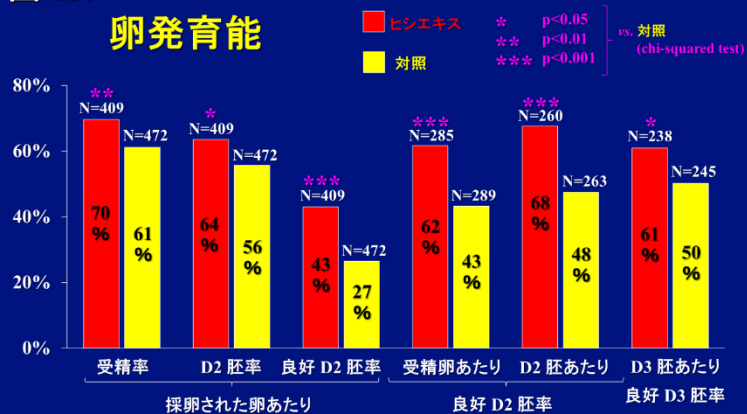


図 14. ヒシエキス群と対照群の生産率の比較

(38~42歳に対する無作為前方視的研究)

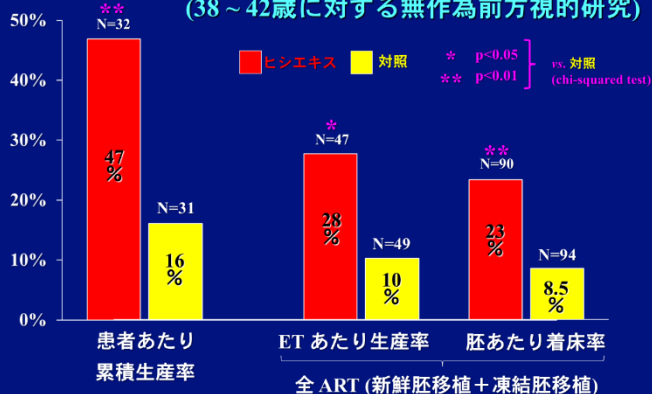


表 7.

出産児

	ヒシエキス	対照
生産(例)	15	5
双胎妊娠(例)	2	0
出生児数(男児, 女児)	17 (8, 9)	5 (2, 3)
異常児	0	0
単胎児の体重(g)	2,845 ± 723	3023 ± 108
単胎児の出産週数	37.5 ± 3.0	38.0 ± 1.2

血清 AGE の変化を図 15 に示します。ヒシエキス投与は MG-H1 と CMA という AGE を有意に低下しましたが、対照群では有意な変化がありませんでした。卵胞液中の諸種 AGE の比較を図 16 に示します。ヒシエキス投与は卵胞液 CMA を有意に低下しました。

図 15.

血清AGEの前値・後値

★ p<0.05
★★ p<0.01
★★★ p<0.001

前値 vs. 後値
(Wilcoxon / Paired t test)

● ヒシエキス (n = 29) ● 対照 (n = 30)

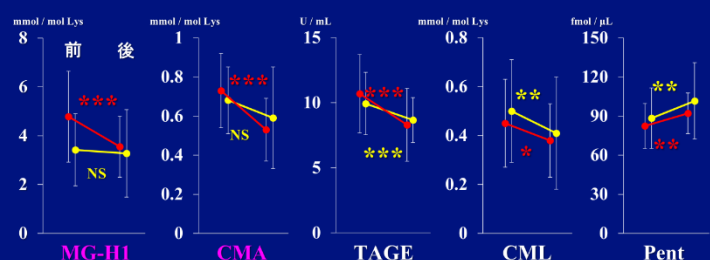
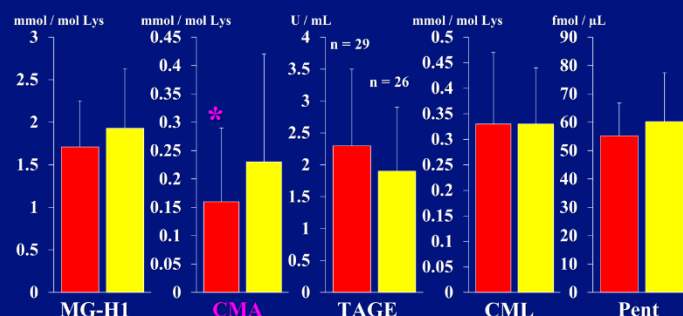


図 16.

卵胞液中AGE値

■ ヒシエキス (n = 30) ■ 対照 (n = 29)

★ p<0.05 vs. 対照 (U test)



以上より、以下の結論が得られます (表 8)。ヒシエキスは、AGE を低下し、卵発育能と内膜着床能を向上します。その結果、高齢者 ART 出産率を著しく増加します。さらに本研究から推論される重要なことは、「38～42 歳の妊娠能力低下は、半数近くの人で、まだ卵子老化からの不可逆的なものではなく、AGE 蓄積による卵巣・子宮の機能低下であり、まだ治療可能なことが多い」ということです。

表 8. 結 論

1. ヒシエキスはAGEを低下する。
2. それにより、ヒシエキスは、卵発育能と内膜着床能を改善し、高齢者 ART 出産率を著しく増加する。
3. 38～42 歳の妊孕性低下は、卵子老化からの不可逆的なものではなく、AGE 蓄積による卵巣・子宮の機能低下で、まだ治療可能なことが多い。
4. AGE 低下による 安全な新しい不妊治療法が示された。

最後に、ヒシエキスについてさらに知りたい方へ助言いたします（表 9）。ヒシエキスを使いたい方は、必ず生活習慣の是正を同時に行わなければいけません。サプリは補助ですから、あくまで良い生活習慣こそが根本的な不妊対策です。良い生活習慣を続けながらサプリで補助すると、効果がさらに増すのです。「サプリを飲むから、面倒な生活習慣の是正はしないでいいや」などと考えるのは絶対にいけません。

老化は AGE 蓄積が主原因であるため、AGE の形成抑制および分解除去は、それぞれ抗老化および若返りを意味します。1990~2000 年ごろ盛んに AGE 形成抑制剤と分解剤が世界で開発・研究されました。形成抑制剤は臨床テストの phase 3 までされ、糖尿病治療に有効性が示されましたが、腎腫瘍の副作用が払拭されず、臨床応用は中止となりました。また分解剤は犬の大動脈の動脈硬化による弾力性消失を約半年分の若返りに匹敵するだけ回復させましたが、臨床応用にはなりませんでした。その後は、私の知る限りでは、AGE の治療的臨床研究はあまり行われていません。ヒシエキスは 1000 年以上前から食用、お茶や漢方薬として使われており、非常に安全で、今回の研究でも母児ともに安全でした。しかも AGE が血中および卵胞液中で低下すると証明されました。つまりヒシエキスは世界最初の安全で臨床効果のある AGE 低下薬と言えます。この発見が契機となり、不良長寿の妙薬や新しい糖尿病治療薬の研究が進むことを強く期待したいと考えます。

表 9. ヒシエキスについてさらに知りたい方へ

1. ヒシエキスの臨床研究の詳細は:

Jinno M, et al., *Reprod Biol Endocrinol*, 2021;19:149

<https://doi.org/10.1186/s12958-021-00832-y>



2. ヒシエキスの飲み方:

必ず**生活習慣の改善**を同時に実行すること。

毎日1回、朝食開始時に、100 mg を内服、

3. ヒシエキスの製造・販売会社:

製造: 林兼産業株式会社

販売: 株式会社パートナーズ

<https://www.babyandme.jp/list/33626>



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>.
12. 神野正雄. AGEs と不妊症. White. 2019;7:127-136.
13. Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR and Cooper ME: The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. Current Drug Targets 6:453-474, 2005.
14. Merhi Z: Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. Hum Reprod 29:135-145, 2014.
15. Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Hirohama J, Eguchi N and Miyazaki A: Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. Hum Reprod 26:604-610, 2011.
16. Takeshita S, Yagi M, Uemure T, Yamada M, Yonei Y: Peel extract of water chestnut (Trapa bispinosa Roxb.) inhibits glycation, degrades α -dicarbonyl compound, and breaks advanced glycation end product crosslinks. Glycative Stress Research 2:72-79, 2015.

17. 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>.