

第12回

2021/10/2

両角レディースクリニック オンライン治療説明会

胚培養

両角レディースクリニック院長
両角和人



- 多数のご質問ありがとうございました。
- 皆様から頂いたご質問にお答えしてまいります。
- 今回の内容は後日YouTubeにアップします。
- 過去の動画はYouTubeで見ることができます。

注意事項:カメラをオフにしていない方はオフにしてください。

本日の予定

- 最初に**胚培養**に関して説明します。(15分程度)
- 次に事前に頂いたご質問にお答えします。
(30分程度)
- その後質問時間をとります。(20分程度)
- 最新の論文の紹介をします(10分程度)
- 最後に総括をします。(5分程度)

19時には終了します

質問はチャットにてお送りください。

説明会の間もどしどしお送りください。

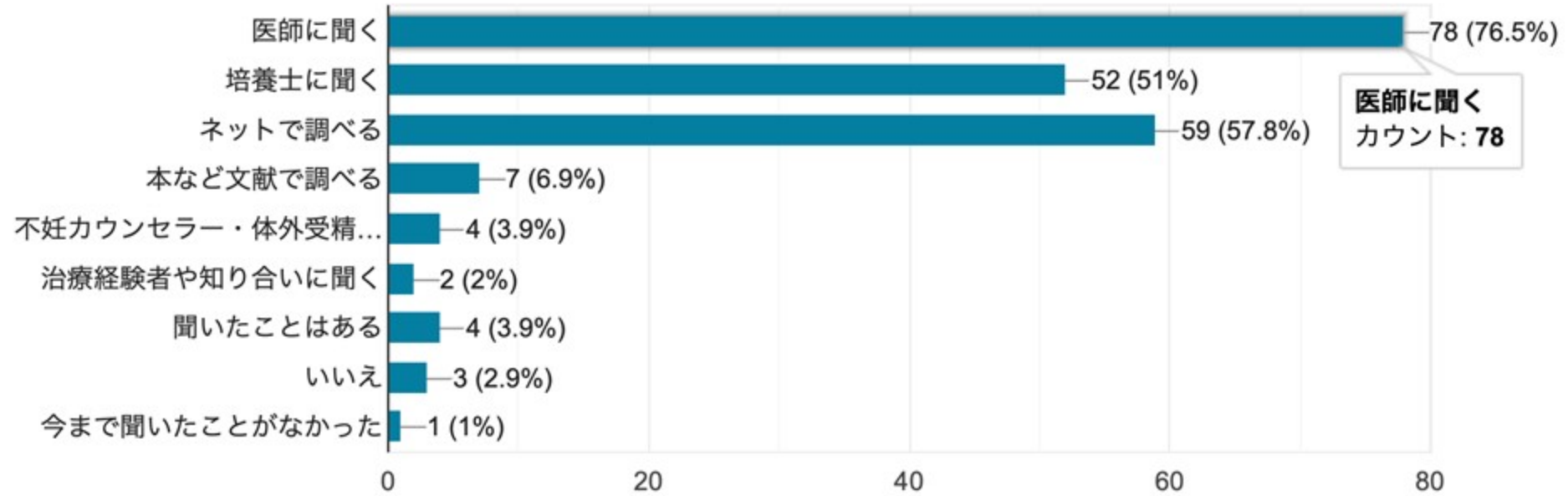
どんな質問でもお答えします。

PGTA、胚培養、男性不妊、不育症

胚培養

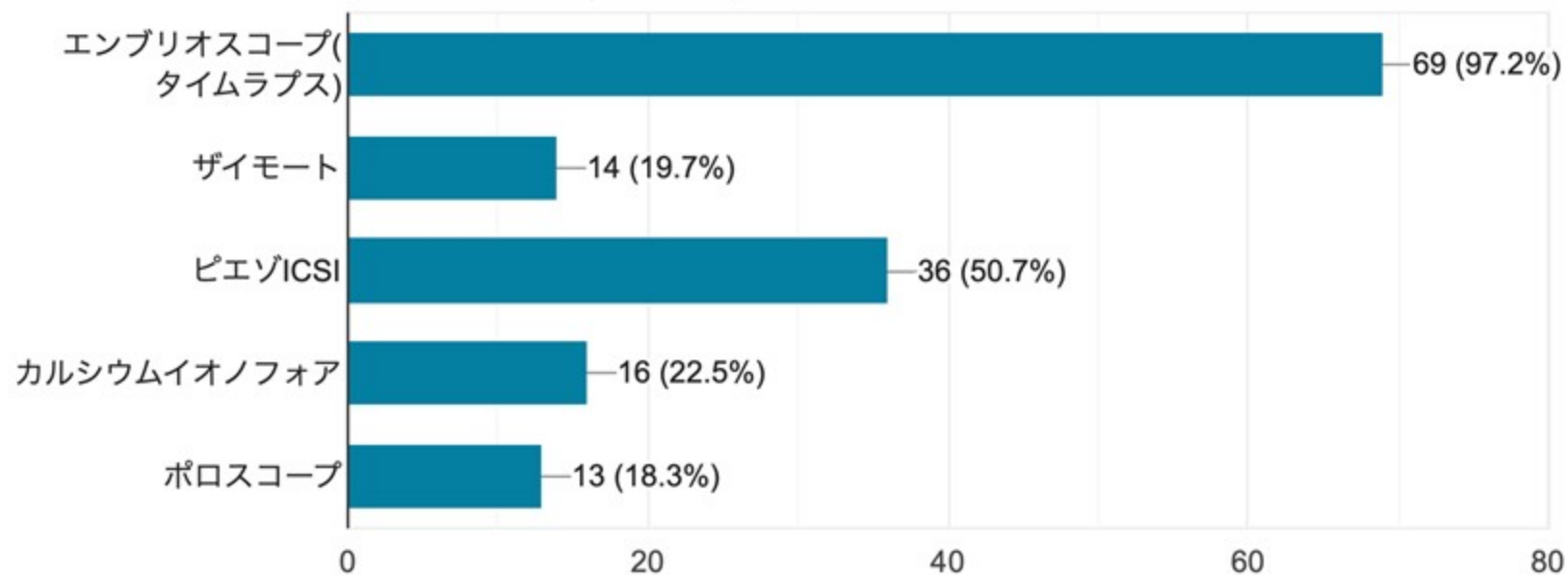
胚培養や卵の状態について知りたい知識があるときはどのようにしていますか？(複数回答可)

102 件の回答



71 件の回答

この中で知っている技術や機材はありますか？



この5個に関してこの後説明します

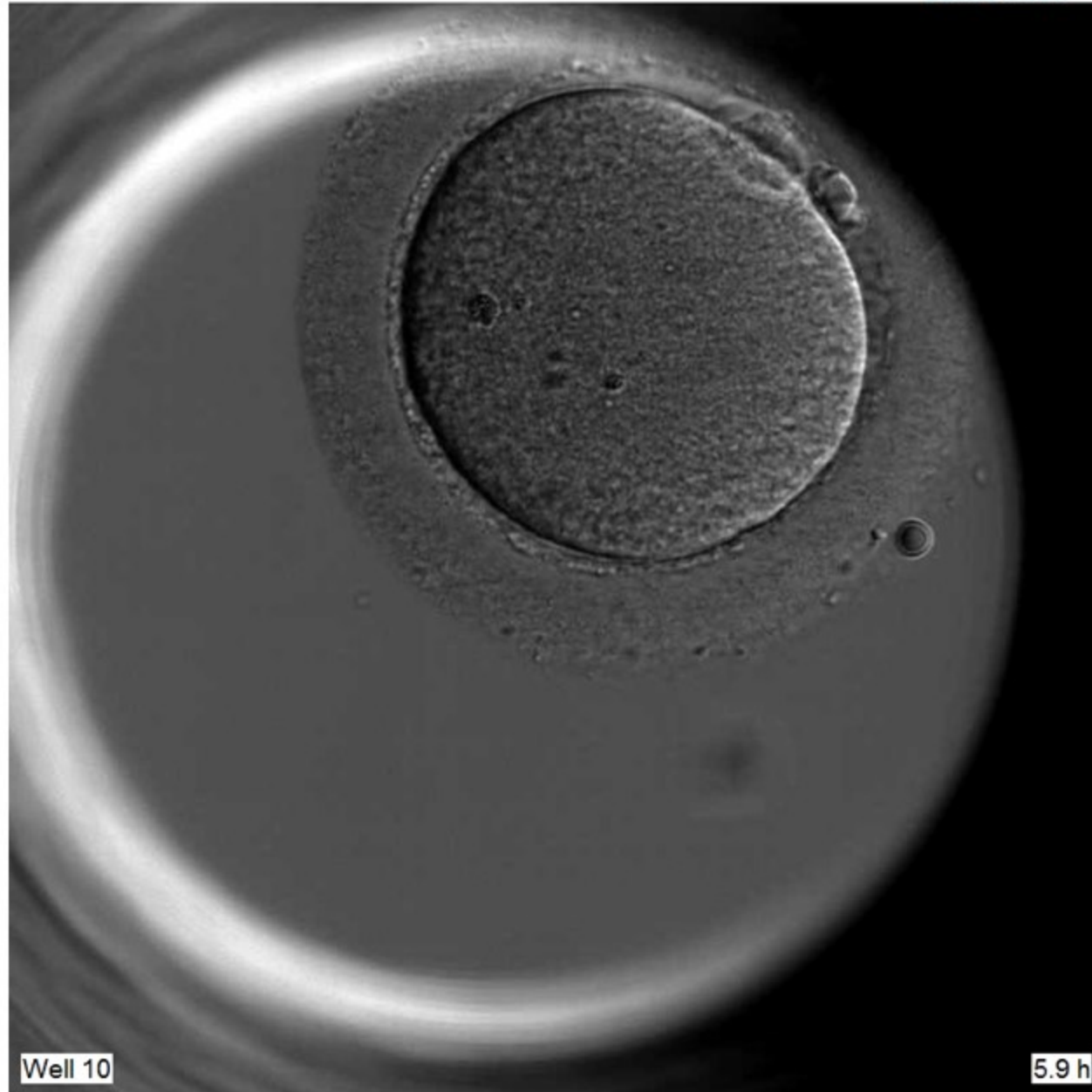
当院で行っている培養のこだわり

- エンブリオスコープ
- ザイモート
- ピエゾICSI
- カルシウムイオノフォア
- ポロスコープ

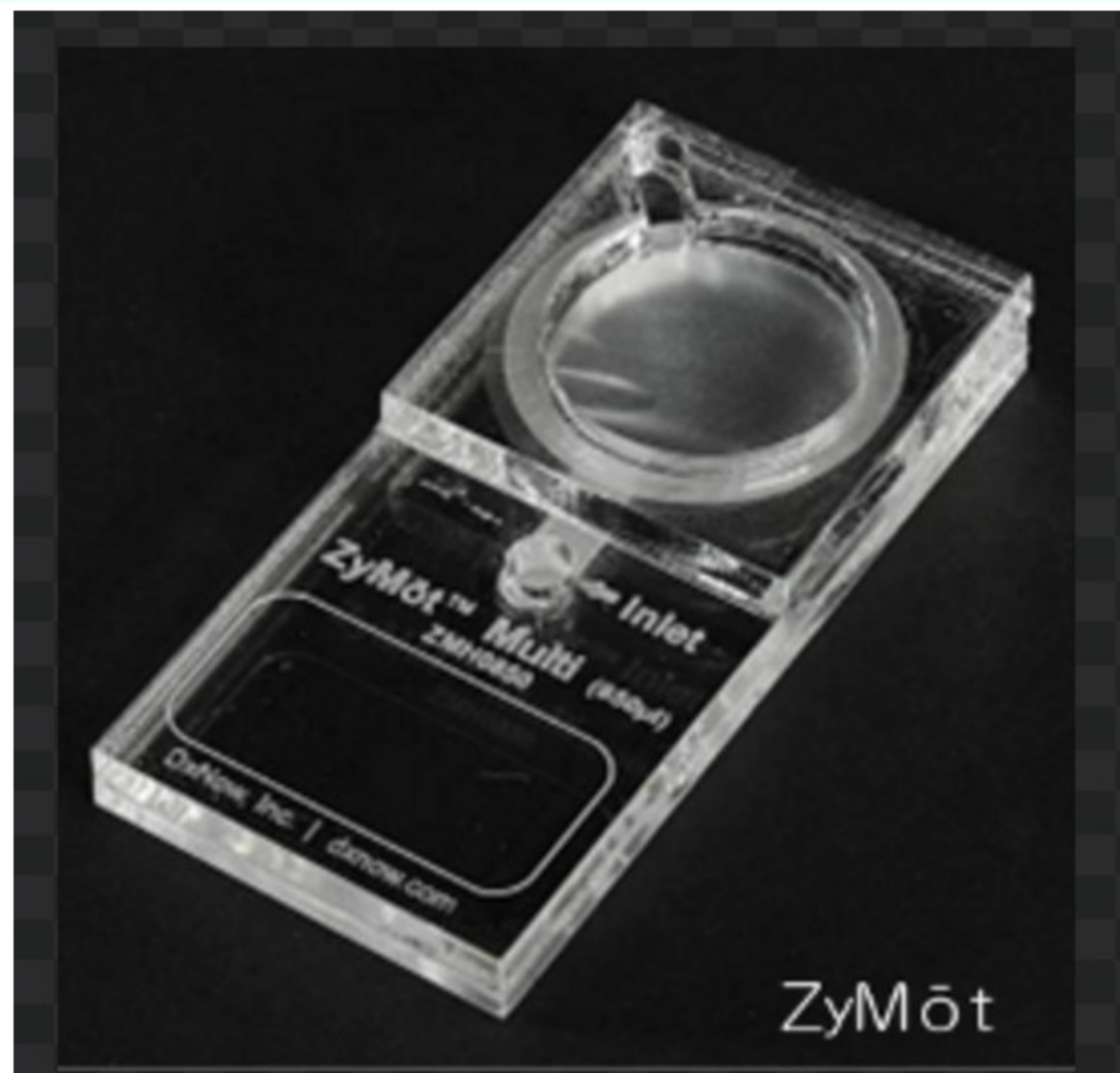
エンブリオスコープ

- エンブリオスコープとは胚の培養をタイムラプスで録画してより移植に好ましい胚を選別することが出来る、特殊な培養庫の事です。
- 受精の詳細や胚の分割などを細かく調べられるため、より妊娠しやすい胚を選別することが可能になります。
- 特に受精や胚発生に関しては、通常の培養庫では観察時間が限られているため詳しい観察が難しい場合もありますが、エンブリオスコープの場合は、連続撮影により容易に判別が出来ます。





ZyMōtスpermセパレーター使用で妊娠率は向上しますか？



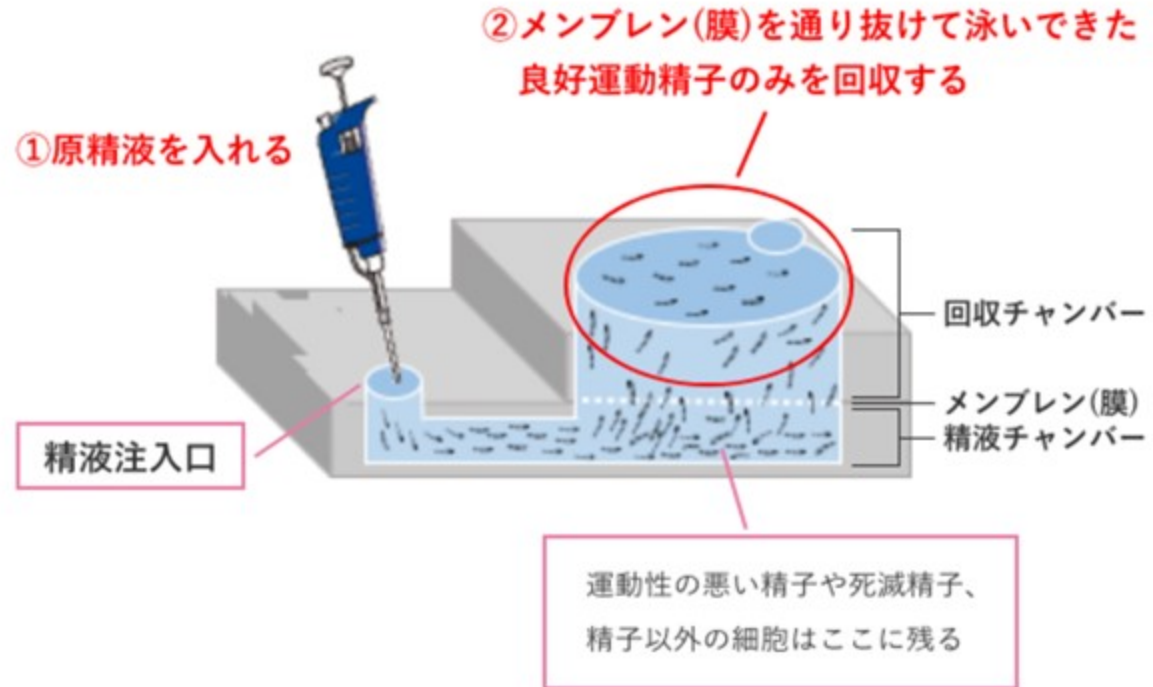
精子の選別方法

- 精子を選別する際に密度勾配遠心法を使用していますが、この処理方法が精子DNAの断片化を与えるという報告があります。
- このZyMōtスパームセパレーターを用いることで精子に対する負荷を最大限軽減させつつ良好な精子を選別する事が可能となります。
- 従来の遠心法と比較し短時間で処理が終わりかつ遠心という操作を与えないため精子に対してのダメージを最大限少なくすることが可能になります。
- この新しい精子選別の方法は妊娠率、出産率を有意に高くできる可能性があり、反復不成功の方には試してみても良いのではと考えております。

ZyMōtスpermセパレーター



ZyMōt (ザイモート)
スpermセパレーター



従来の方法では、良好な精子を回収するために、密度勾配遠心法やスイムアップ法を、組み合わせた方法が実施されてきました。

しかし、これらの方法は精子を回収するために多くの工程と長い時間が必要なだけでなく、精子への物理的ダメージをきたすことが分かっています。

そのため、遠心分離によって精子の細胞質に影響を与え活性酸素が発生する可能性があります。活性酸素への曝露時間が長い場合、DNA断片化も起こると考えられます。

また、遠心処理は精子独自の運動性を必要とせずに回収する方法です。前進運動性の低い精子も回収されてしまう可能性があります。



Piezo ICSI

ピエゾICSIとは通常の顕微授精と違い特殊な装置を使用した顕微授精です。最近学会でかなり演題が増えており、有効であるという報告がとて増えています。

特徴としてピエゾは基本的には技術的に簡単のため、装置の設定が出来れば安定して一定の効果を出せます。

また、よりしっかりとかつ正確に精子の不動化处理をする事ができ、また卵細胞膜を穿刺する際に非常にダメージを与えにくい穿刺方法となります。その結果として通常の顕微授精よりかなり受精率が高くなり、かつ顕微授精後の変性率もかなり低くなります。

顕微授精で変性卵が多い、異常受精が多いなどの場合にこのピエゾはとても有効です。



<https://primetech-jp.com/update/products/106>

— インジェクションをより優しく、より簡単に —

顕微授精、核移植、遺伝子組換えなど、近年の生命、繁殖工学分野の発展は多岐多様にわたり、マイクロマニピュレーションに対してもますます高度な技術と、高い成功率が求められています。PMMシリーズは世界中の最先端研究や医療現場で活躍し、数多くの実績を支えています。



高度にコントロールしたピエゾ素子の伸縮力をピエゾインパクトフォースとして試料への優れた穿刺性を発揮。自社での発生工学研究で使用、改良を重ね、安定的な穿刺性と使い易さに磨きをかけたピエゾマイクロマニピュレータ "**PMM4G**"。ピエゾインジェクションのパイオニアである当社が豊富なノウハウを注ぎ込んだ 4 代目 Piezo MicroManipulator です。

<https://primetech-jp.com/update/products/106>

■ ピエゾインジェクション

● 突き刺さない

ピペットを透明帯など試料の細胞壁に押し付けないPMM法では、試料を変形させない " 試料に優しい操作 " を実現します。

● 掻き混ぜない

細胞膜の破膜にインジェクタの吸引操作が不要なPMM法では、細胞質の吸引や攪拌が起こらない " 試料に優しい操作 " を実現します。

■ 安心のピペット

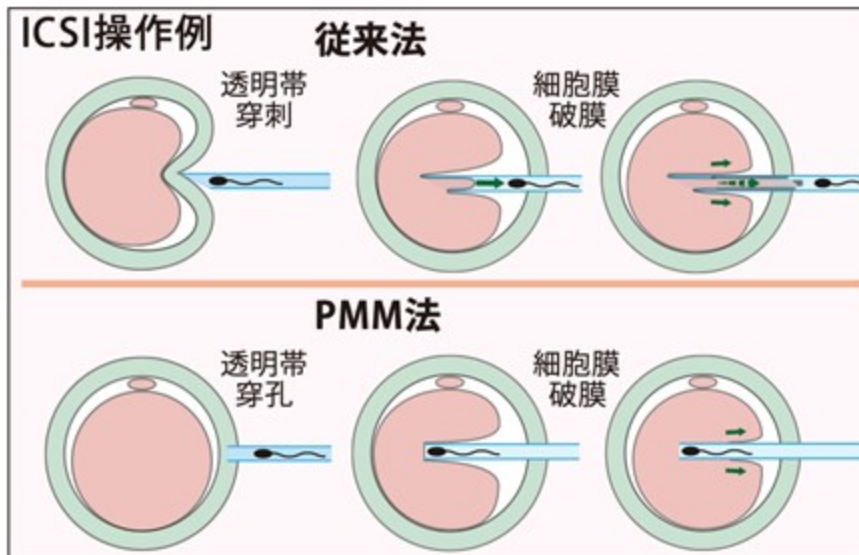
● 先端がフラットなPMM用ピペット

先端が平らなピペットを用いるPMM法では、不用意に試料を傷付けるおそれがなく " 試料に優しい操作 " を実現します。

● ピエゾインパクトフォースを先端に集中

PMM用ピペットに求められる品質の一つがピエゾインパクトフォースの伝達性です。**PT Micropipettes**は研ぎ澄まされた伝達性で、インパクトフォースを確かな穿孔力に変換します。キレの良いピペットが " 試料に優しい操作 " を実現します。

<https://primetech-jp.com/update/products/106>



PT Micropipettes for PMM "Ultra-thin"



85% 内径率 85%
Ultra-thin
極薄肉管

- γ線滅菌
- エンドトキシン試験実施
- Made in JAPAN

通常顕微授精（ICSI）



ピエゾICSI 動画

- 画面を切り替えます



ピエゾICSIは従来法のICSIと比較すると卵子への操作が非常に優しく、卵細胞膜への負担が激減します。その結果として顕微授精後の変性率が低下して、受精率が向上します。
また異常受精率も低下しています。

当院においてのピエゾの使い方ですが、当初は前回の受精率が低い症例や、高齢で細胞膜が弱い方にピエゾを導入していましたが、上記のような数多くのメリットがあるため、5年前から全ての症例にピエゾICSIを導入しております。

顕微授精は非常に難しい操作ですが、ピエゾという素晴らしい技術を使うことでより容易に、より正確に受精させることができます。
難しいことこそ、最先端の技術を使いより容易に、そしてより正確に、確実に結果を出すことが好ましいかと思います。

ちなみにこのピエゾはそもそも哺乳類の生殖の研究に於いてハワイ大学で開発された技術です。

人と違いマウスの場合卵子の細胞膜が非常に弱いためピエゾなしではマウスの顕微授精は成功しません。私もハワイに留学していた際（2003年から2006年）にはこのピエゾを用いてマウスのICSIやマウスの体細胞クローンを作成していました。

その後私のいた福島医大でピエゾICSIの技術を人に応用して、現在日本を含め世界中の臨床に用いられています。

カルシウムイオノフォア

- 受精を人為的にしやすくする方法
- 顕微授精後にカルシウムイオノフォアが含まれている培養液に胚を数分浸します。



顕微授精をすると8割位の卵子は受精します。ただ残りの卵子は受精しません。
このような場合が続くと受精障害が疑われます。
近年この受精障害が増えてきています。
顕微授精をしても受精しない時に人為的な卵子の活性化という方法をとります。
卵子の活性化のために主に以下の方法をとります。
カルシウムイオノフォア、電気刺激、ストロンチウム、イオノマイシン。
一番多く取られている方法はカルシウムイオノフォアです。
これらは卵細胞内のカルシウムの濃度を上げてそれにより受精の可能性を高めます。

ただカルシウム濃度の上げ方に違いがあり、ストロンチウムは卵子内の小胞体からカルシウムをパルス状に出させます。パルス状とは周期的に繰り返してという意味です。

一方イオノマイシン、電気刺激は卵子内の細胞膜に小さい穴を開け外からカルシウムを取り入れ一回のみ卵子内のカルシウム濃度を上げます。つまりこの場合一回しか上がりません。

生理的なカルシウムの上がり方はカルシウムオシレーションといってパルス状にあがります。つまりストロンチウムの方がより生理的に近くなります

Simultaneous removal of sperm plasma membrane and acrosome before intracytoplasmic sperm injection improves oocyte activation/embryonic development

Kazuto Morozumi*, Tomohide Shikano†, Shunichi Miyazaki†, and Ryuzo Yanagimachi*†

*Institute for Biogenesis Research, University of Hawaii School of Medicine, Honolulu, HI 96822; and †Department of Physiology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

Journal List > Proc Natl Acad Sci U S A > v.103(47); 2006 Nov 21 > PMC1693803



[Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2006 Nov 21; 103(47): 17661–17666.

PMCID: PMC1693803

Published online 2006 Nov 7. doi: [10.1073/pnas.0608183103](https://doi.org/10.1073/pnas.0608183103)

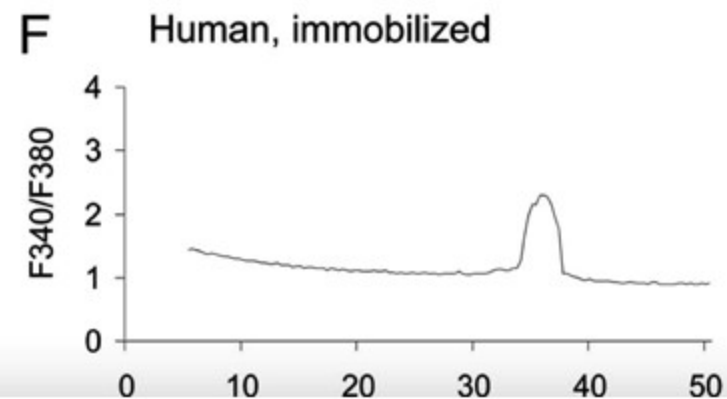
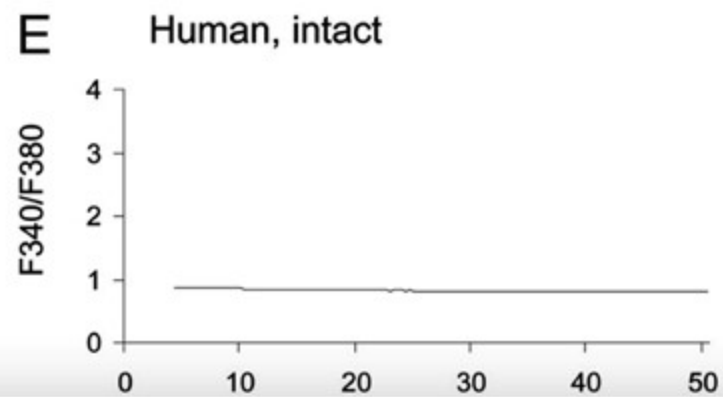
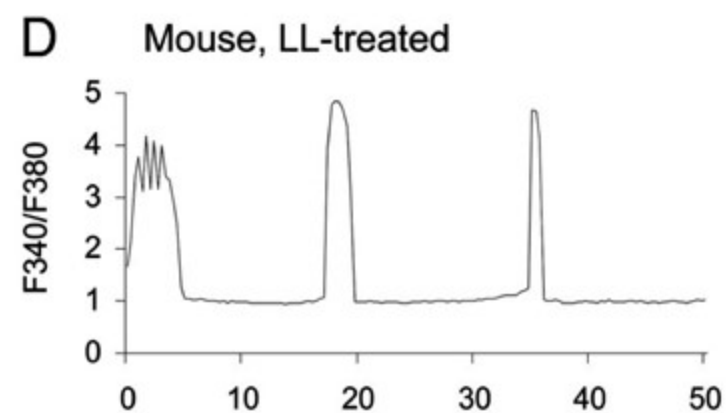
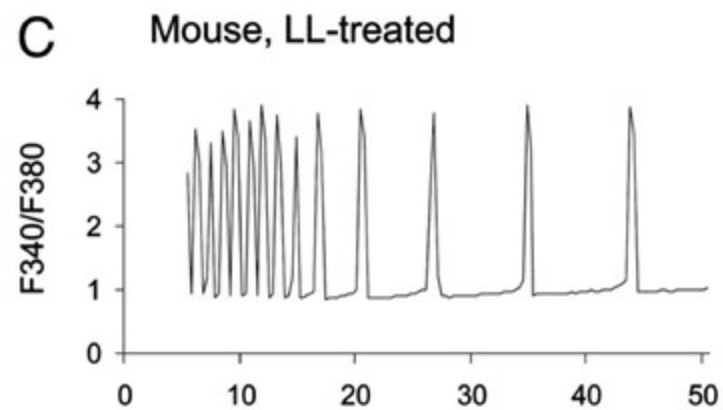
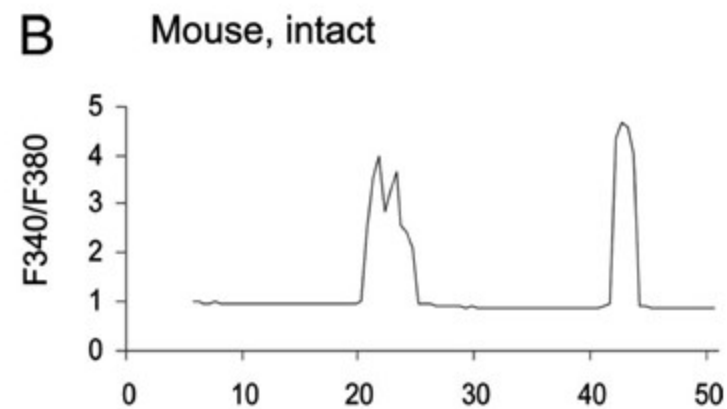
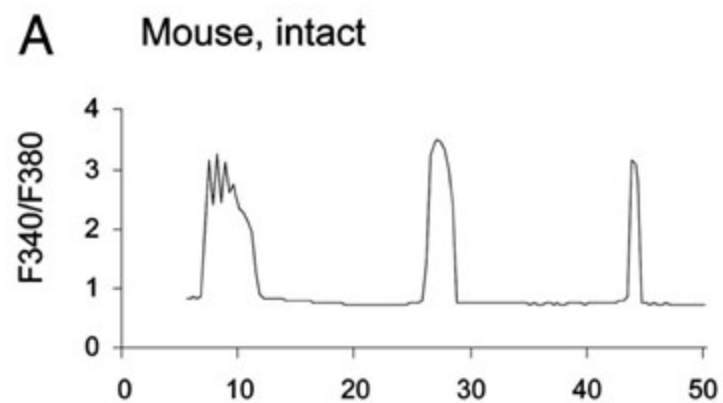
PMID: [17090673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090673/)

From the Cover

Applied Biological Sciences

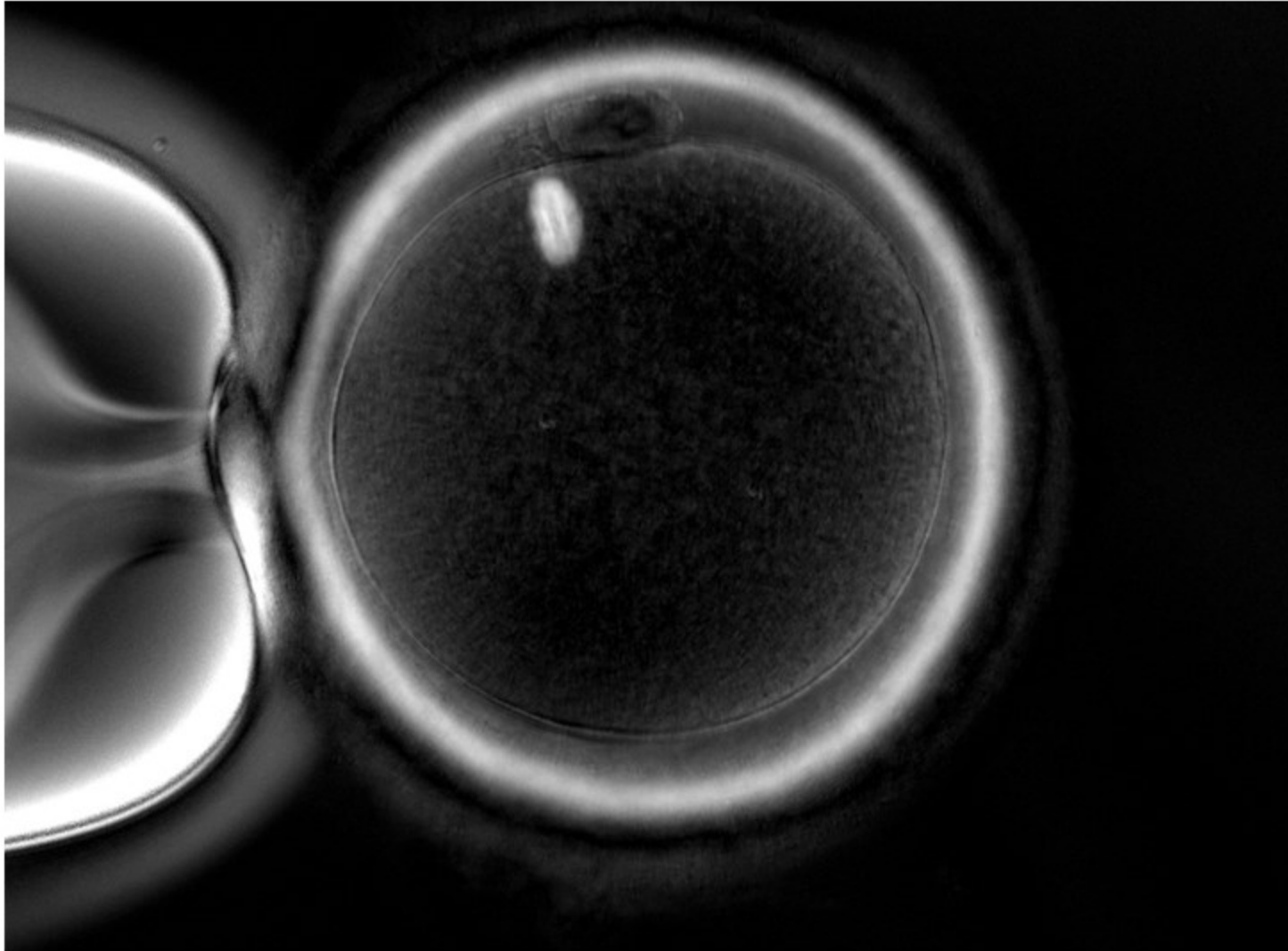
Simultaneous removal of sperm plasma membrane and acrosome before intracytoplasmic sperm injection improves oocyte activation/embryonic development

[Kazuto Morozumi](#)*, [Tomohide Shikano](#)†, [Shunichi Miyazaki](#)†, and [Ryuzo Yanagimachi](#)*†



ポロスコープ

Oosight™ Imaging System (ポロスコープ)について



—総説—

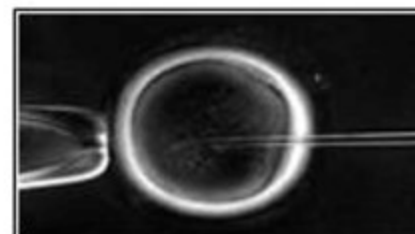
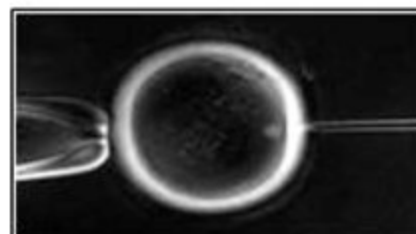
LC-Polscopeによる卵子紡錘体観察の有用性

Efficiency of Oocyte Spindle Observation with a LC-Polscope

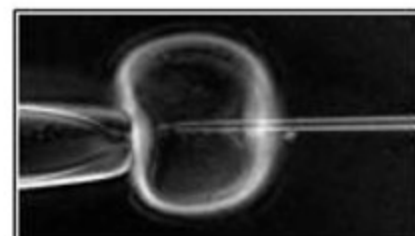
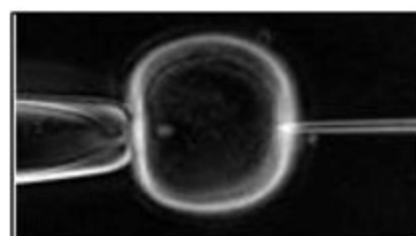
内山 一男^{1*}・菊池 理仁¹・家田 祥子¹・山下 直樹¹
竹原 祐志¹・貝嶋 弘恒¹・加藤 修¹

紡錘体損傷処理区

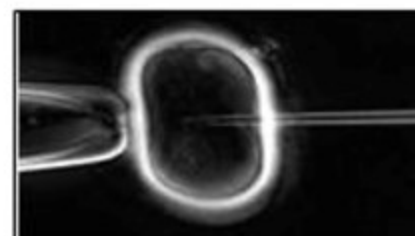
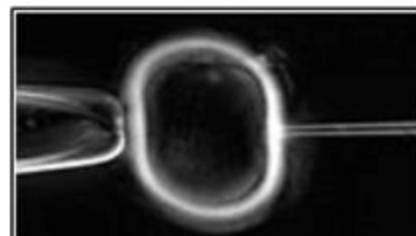
穿刺処理
(N = 25)



吸引処理
(N = 25)



非損傷
通常ICSI
(N = 25)



- 顕微授精は通常成熟卵子の第一極体を12時の方向にあわせて固定し、3時方向から穿刺し卵子の内部に精子を注入します。この理由として重要な紡錘体が第一極体の近くに存在することが多く、この紡錘体を傷つけずに精子の注入を行うためことがその理由です。
- しかし実際には紡錘体は第一極体から離れた位置に存在することがあり、そのような卵子に通常の顕微授精を施行すると紡錘体をさす恐れがありその結果として傷つけてしまう可能性があります。
- Oosight™ Imaging Systemは、特殊なフィルターとレンズを用いることで紡錘体を可視化（透かして見ることが可能）することができるため、紡錘体の位置を確認しながらの顕微授精が可能となり、顕微授精の効率、確実さ、安全性を高めることができます。

また、紡錘体の確認ができない場合は、卵子がまだ成熟していないケースがあり、少し時間をおいてから再度成熟しているかの確認を行い、顕微授精を施行することで受精率の向上を期待することができます。

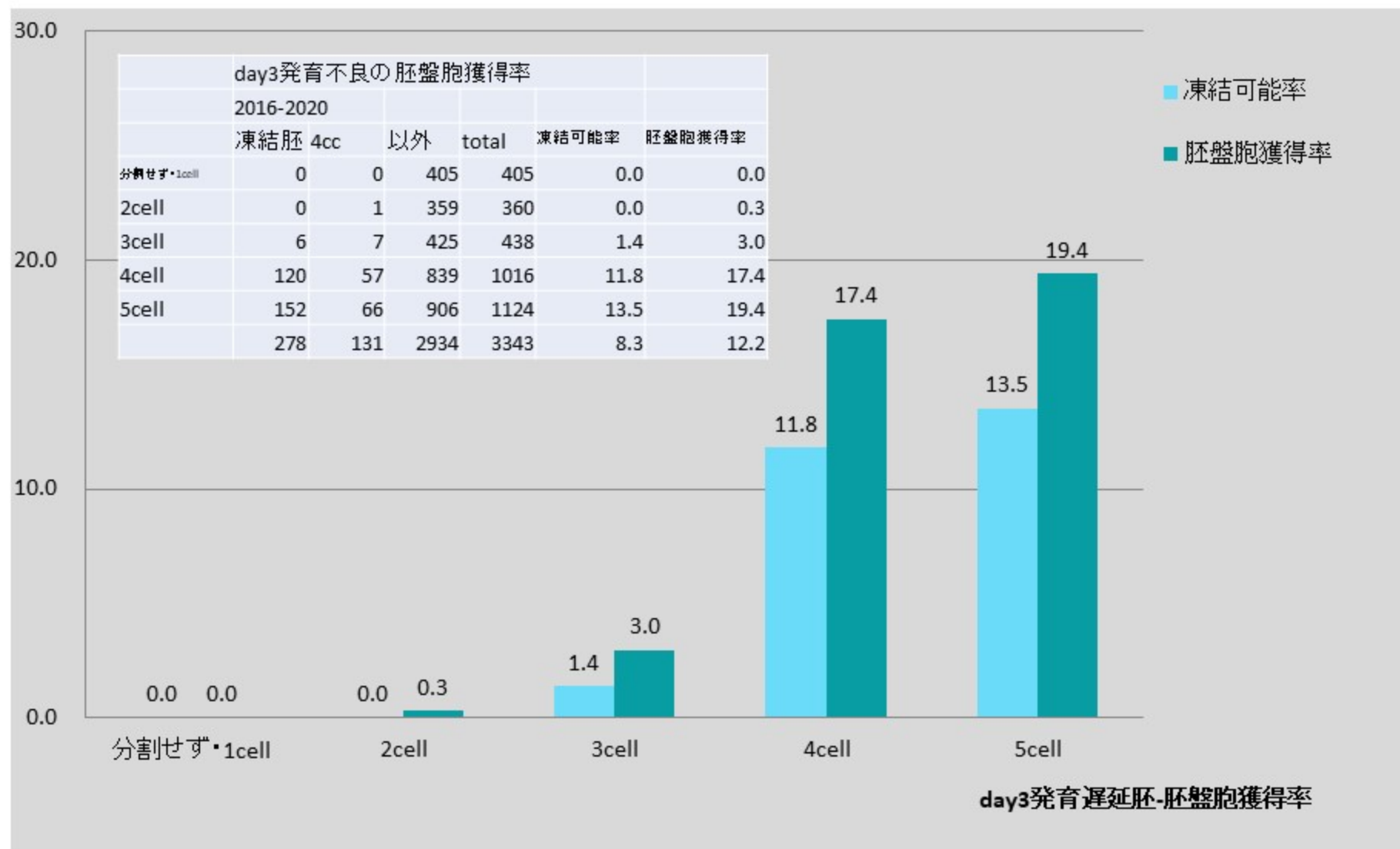
実際に複数回顕微授精を施行しても良い結果が得られていない場合（未受精、異常受精など）、Oosight™ Imaging Systemで紡錘体の位置を確認しながらの顕微授精を行うことで、受精率の向上や胚発生の改善（胚盤胞到達率の向上）が期待でき、妊娠率向上という良い結果につながる可能性が高くなります。

皆様から頂いたご質問に答えます

3日目に何細胞まで分割していると胚盤胞になりやすいなど、胚盤胞培養をするかしないかのデータがあれば教えてください。

- 3日目の段階で胚の分割がどの程度まで進むと胚盤胞になるのか？
- ほとんど分割していない場合には胚培養を止めても良いのか？
- 逆に胚盤胞になる可能性があれば培養をしたほうが良いのか？
- この様な意図のご質問だと思います。

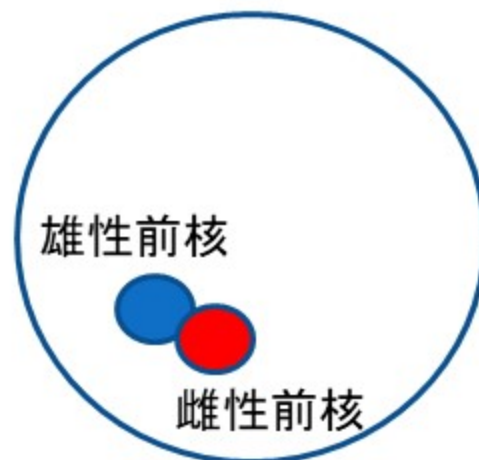
3日目で胚盤胞になるか予測



多前核のため移植できないと言われましたがどういうことでしょうか？

- 前核とは卵子の中に見える染色体が入っている核のことです。普通はお母さんからの雌性前核、お父さんからの雄性前核の2個が揃う2前核が正常の受精です。

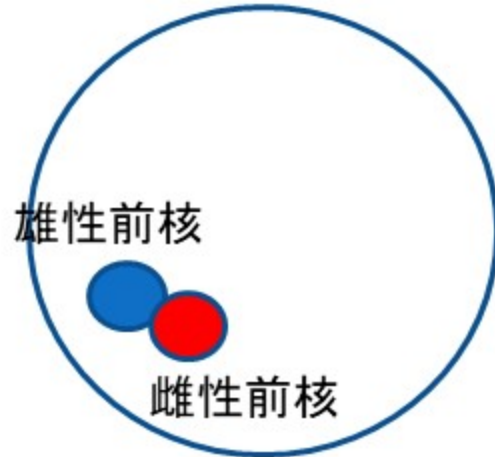
2PN 正常



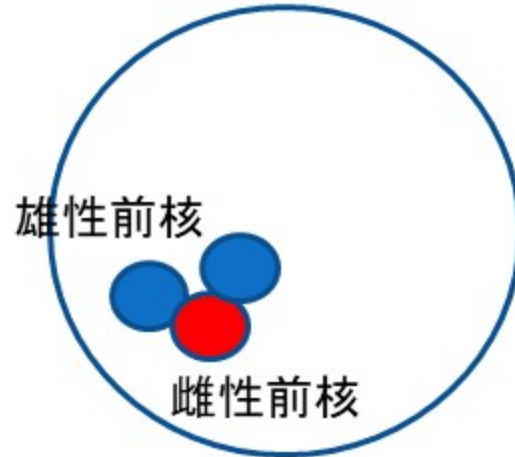
多前核：移植できない

- 多前核：通常2前核ですが核がそれよりも多いため移植は不可能です。
- 原因として多精子受精や極体放出不全。

2PN 正常



3PN 異常

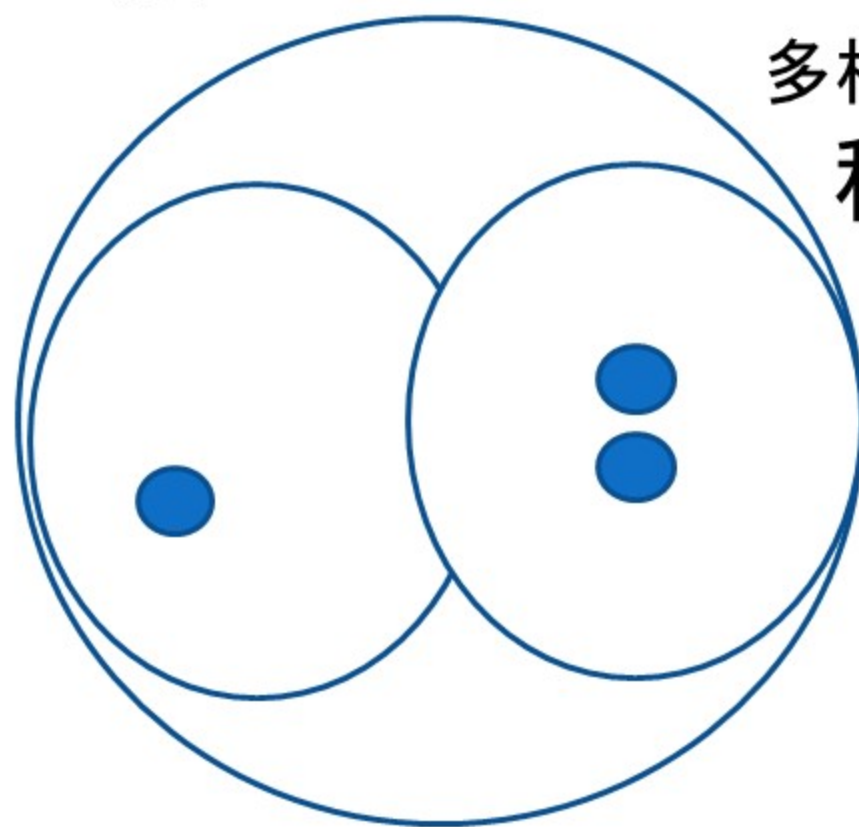


多前核と多核はどう違うのでしょうか？多核は移植しても大丈夫と言われましたが不安です。

多核とは一つの割球に核が二つ以上見えることを言います。

（割球とは分割胚のなかの一つの細胞を指します）

多核の存在する割球を含む多核胚は、染色体異常の頻度が高く妊娠率が低い
ため、移植から除外されているケースがあります。



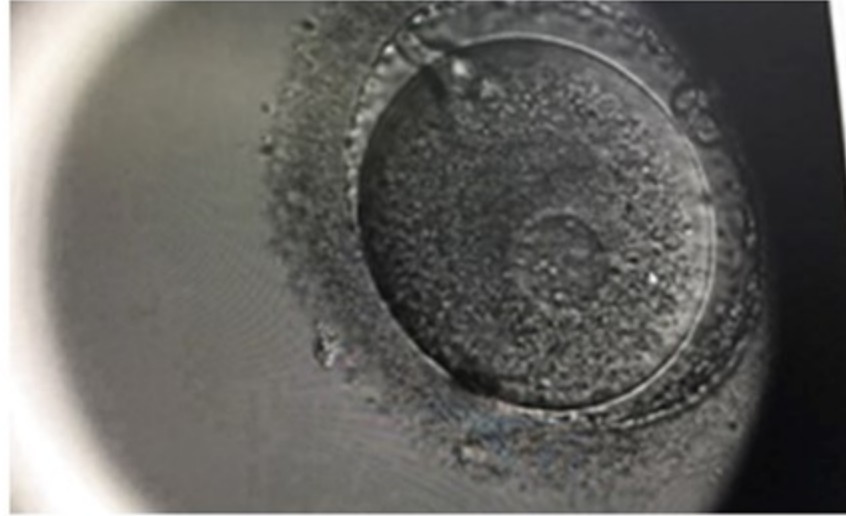
多核：核が二つ
移植可能

新鮮胚移植の際に来院の上決める理由はどうしてでしょうか？培養室から受精したかわからないと言われたのにわざわざ行くのが気乗りしません。

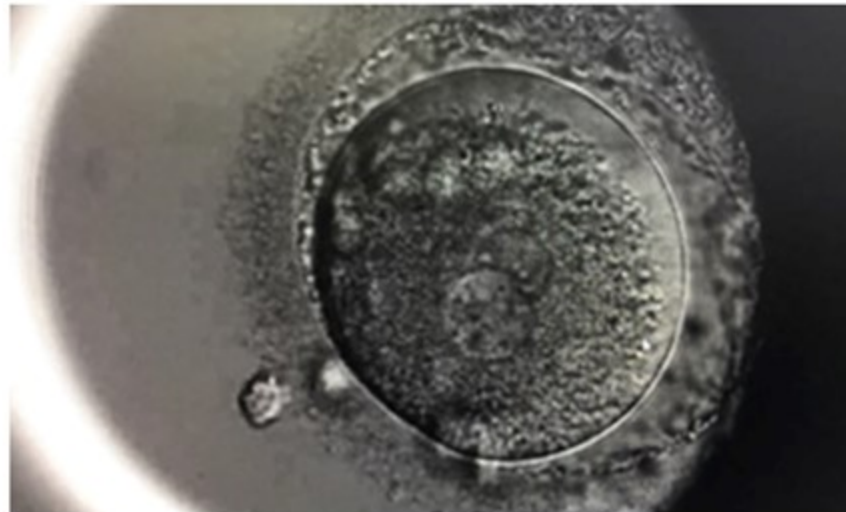
- 受精の判断は翌日に行いますが、受精したかどうか翌日も判断に迷う事があります。
- OPNと言って核が見えないところから分割をしその後胚盤胞になり生まれるケースがあります。
- 最終的な判断は医師がすることになっており、ご来院の上説明するルールとしています。

0PN 1PN 2PN

これが1PNです。巻き戻しをしましたが、もう一つのPNは一度も出てこなくて、これは明らかに異常受精であることがわかります。
例え形態良好な胚盤胞になったとしても、こういう胚を移植する事はできません。



これが2PNです。これは正常の受精です。妊娠するためにはこの様に中央に雌雄前核が揃う事が不可欠です。



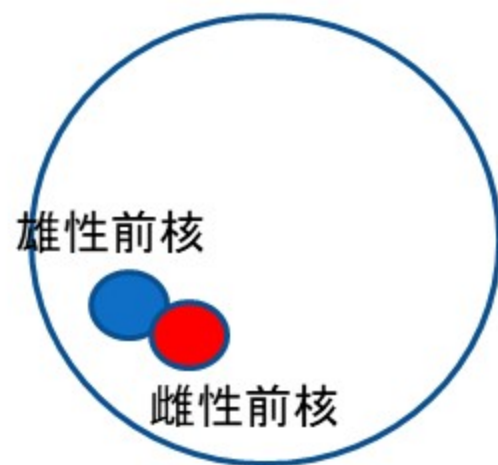
Obstetric and neonatal outcomes after the transfer of vitrified-warmed blastocysts developing from nonpronuclear and monopronuclear zygotes: a retrospective cohort study

Ming Li, M.S.,^{a,b,c,d} Jin Huang, Ph.D.,^{a,b,c,d} Xinjie Zhuang, Ph.D.,^{a,b,c,d} Shengli Lin, Ph.D.,^{a,b,c,d}
Yujiao Dang, Ph.D.,^{a,b,c,d} Ying Wang, Ph.D.,^{a,b,c,d} Dandan Liu, Ph.D.,^{a,b,c,d} Rong Li, M.D.,^{a,b,c,d}
Ping Liu, M.D.,^{a,b,c,d} and Jie Qiao, M.D.,^{a,b,c,d}

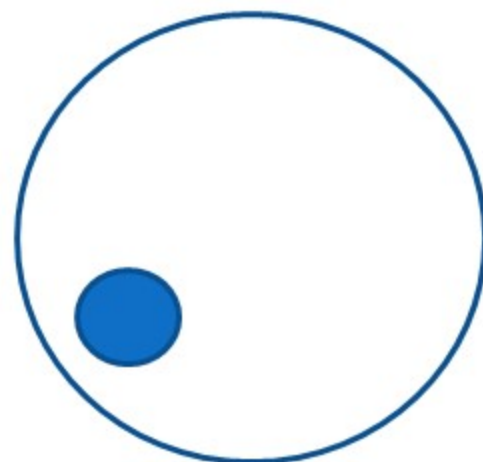
^a Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Reproductive Medical Center, Peking University Third Hospital;
^b Key Laboratory of Assisted Reproduction, Peking University, Ministry of Education; ^c Beijing Key Laboratory of Reproductive Endocrinology and Assisted Reproduction Technology; and ^d National Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Beijing, People's Republic of China

受精の際に2PNと言って雌雄の前核が合わせて2個見えることが正常受精のサインですが、前核が0個、前核が1個の場合でも胚盤胞になることもあります。このような場合に移植したらその後どのような周産期、新生児の経過になるか非常に気になるところです。実際に「1PNだけど移植しても良いのか」、しかし他に胚がないし場合には臨床でも我々も迷うところです。今回この点に関して参考になる論文がFertility and Sterilityにありましたので紹介します。

2PN 正常

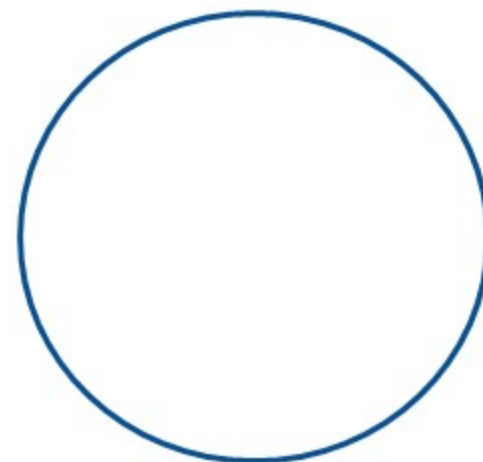


1PN



核が一つ

OPN



核が見えない

- OPNと1PN由来の胚盤胞の周産期と新生児の予後を調べるために以下の研究を行いました。435個の0PNと281個の1PNの胚盤胞を移植して、151人の0PN由来の子供と75人の1PN由来の子供が生まれており、13,167個の2PN由来胚を移植して生まれた4,559人の子供を比較しました。

0PN、1PN、2PNの妊娠率、流産率、出産率を調べています。

0PNの出産率は35.63%

1PNの出産率は27.40%

2PNの出産率は35.13%

0PNと2PNにおいては妊娠率や流産率や出産率は同等でした。

Results of logistic regression analysis of obstetric outcomes in nonpronuclear zygotes, monopronuclear zygotes, and two-pronuclear zygotes.

Result	OPN vs. 2PN				
	OPN (n = 435)	1PN (n = 281)	2PN (n = 13,167)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
PR	45.52 (198/435)	41.28 (116 /281)	46.23 (6,087/13,167)	0.973 (0.802–1.177)	1.012 (0.806–1.270)
AR	21.72 (43/198)	33.62 (39/116)	23.84 (1,451/6,087)	0.914 (0.64–01.305)	1.003 (0.616–1.546)
Early AR	17.17 (34/198)	22.41 (26/116)	19.98 (1,216/6,087)	0.952 (0.665–1.361)	0.945 (0.615–1.481)
Late AR	4.55 (9/198)	11.21 (13/116)	3.86 (235/6,087)	1.295 (0.697–2.407)	0.557 (0.163–1.759)
BR	35.63 (155/435)	27.40 (77/281)	35.20 (4,636/13,167)	1.019 (0.834–1.244)	1.052 (0.830–1.333)
LBR	35.63 (155/435)	27.40 (77/281)	35.13 (4,626/13,167)	1.022 (0.837–1.248)	1.056 (0.833–1.338)

Note: Data presented as % (n/N) or odds ratio (95% confidence interval), unless stated otherwise. OPN = nonpronuclear zygotes; 1PN = monopronuclear zygotes; 2PN = two-pronuclear zygotes; BR = birth rate; OR = odds ratio; PR = clinical pregnancy rate.

Li. Outcomes of OPN and 1PN transfer. Fertil Steril 2020.

- OPN群において出産体重は重くなり、大きなお子さんが生まれてきました。
- 1PN群と2PN群を比較すると妊娠率は同等でしたが流産率は1PNにおいて高くなり出産率は低下しました。

Results of multiple regression analysis of gestation age, birthweight, and z score in singleton live births.

Variable	OPN vs. 2PN				1PN vs. 2PN			
	β	95% CI	Std. error	P value	β	95% CI	Std. error	P value
Gestation age (wk)	0.081	−0.258 to 0.421	0.173	0.639	0.249	−0.229 to 0.727	0.244	0.308
Birthweight (g)	106.400	23.101 to 189.699	42.489	0.012	−48.462	−165.824 to 68.901	73.103	0.994
z score	0.202	0.015 to 0.389	0.095	0.034	−0.138	−0.401 to 0.125	0.134	0.304

Note: Statistical significance was defined as a P value < .05. OPN = nonpronuclear zygotes; 1PN = monopronuclear zygotes; 2PN = two-pronuclear zygotes; CI = confidence interval; Std. = standard.

Li. Outcomes of OPN and 1PN transfer. Fertil Steril 2020.

Results of logistic regression analysis of abnormal delivery and abnormal birthweight in singleton live births.

Variable	OPN vs. 2PN		1PN vs. 2PN	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Premature delivery	0.975 (0.558–1.705)	0.681 (0.313–1.483)	1.301 (0.644–2.630)	0.763 (0.272–2.142)
Postmature delivery	1.374 (0.184–10.258)	1.898 (0.243–14.817)	2.784 (0.370–20.930)	5.757 (0.697–47.550)
LBW (<2,500 g)	0.823 (0.333–2.031)	0.379 (0.047–3.086)	1.001 (0.312–3.208)	2.269 (0.475–10.838)
HBW (>4,500 g)	2.403 (0.857–6.737)	2.180 (0.652–7.280)	2.420 (0.578–10.127)	1.438 (0.188–11.005)
SGA (<10th percentile)	0.751 (0.183–3.083)	0.549 (0.075–4.003)	1.533 (0.370–6.353)	1.097 (0.148–8.147)
LGA (>90th percentile)	1.196 (0.841–1.702)	1.301 (0.853–1.982)	0.800 (1.464–1.380)	0.586 (0.283–1.215)
Very large for gestational age (>97th percentile)	1.741 (1.130–2.685)	1.976 (1.191–3.279)	1.000 (0.477–2.094)	0.700 (0.252–1.994)

Note: OPN = nonpronuclear zygotes, 1PN = monopronuclear zygotes, 2PN = two-pronuclear zygotes, CI = confidence interval; HBW = high birthweight; LBW = low birthweight; LGA = large for gestational age; OR = odds ratio; SGA = small for gestational age.

Li. Outcomes of OPN and 1PN transfer. Fertil Steril 2020.

論文が示した結論として

1PNによる高い流産率や低い出産率を踏まえると、2PNという正常の胚盤胞を移植することが優先されることが今回の結果から示されました。また0PN胚盤胞は赤ちゃんの体重が重くなることを踏まえるとやはり2PN胚盤胞を先に移植すべきといえます。今回の結果から1PN胚盤胞や0PN胚盤胞は今後より精査をすべきだと言えるのだと思います。

個人的な意見として

今までこのような大規模な検討はほとんどされておらずこの論文は非常に意味がある結果と言えます。

実際には2PN以外の胚盤胞を戻すことはそれほど多くないものの今回の結果からは0PN、1PNから大勢生まれており決して破棄すべきではないと思われます。勿論2PN胚盤胞があれば最初は2PNから移植すべきですが1PNしかない場合には諦めず移植をすべきといえます。

- 培養液との相性はあるのか、精子数が悪いときや運動率が悪いときの対処方法

培養液を変えることで別の結果になることは大いにあります。
当院では複数の培養液を使い分けています。
男性不妊の専門医の診察を受けてもらい治療を行います。
精子の選別を変えることも有効です。ザイモートは負担をかけないで精子を回収できます。またエスセットクリニックは特殊な方法で精子を選別していて反復不成功の方に効果を出しています。

- 培養液の選び方についていくつかの培養液がありますが、どのように使い分けているのか？個人個人の治療方法で違うのか？毎回、毎回、培養液は違うのか？刺激方法により違うのか？

最初は一般的な培養液を用います。

現時点で一番メジャーで良いとされている培養液です。

それで結果が出ない場合には次から培養庫と培養液を変えます。

刺激方法で培養液を変えたりはしません。

結果が出ない場合にすることは

- ①培養液を変える
- ②培養庫を変える
- ③刺激方法を変える。

- 刺激方法によって卵子の質、胚の成長度合いに違いは出ますか？

刺激方法が不適切だから卵子の質が悪くなる、勿論その通りです。

刺激方法で卵子の質や胚の成長に大きな差が出ます。
正しい刺激を行い成熟卵子を数多く取ることが大切です。

卵子の質が悪いのではなく、医師や培養士の質が悪い事もある、そこを多くの方に理解して欲しいです。

- 培養液の種類によって相性があり、個人の結果に差があるとネットで見たことがあります。培養液の種類ごとに比較の結果や個人差、資料などがあれば教えてください。
- 培養液はどのような種類がありますか。卵の質や状態によって効能が違ったり、使い分けたりするのでしょうか。

培養液は1種類を通して最後まで培養する場合と3日目で交換する場合があります。

培養液が合わない場合には別の培養液を用います。

個人個人合う合わないがあるため最初の培養で合わない場合には次からは別の培養液を使うことを試します。

培養液を変えることで全然違う胚盤胞ができてきます。

これは培養庫も同じで培養庫が合わない場合には次回からは別の培養庫にすることも多々あります。

この辺りは培養の成績を見ながら修正して合わせていきます。

- 排卵誘発剤の薬剤の種類や量によって卵子の質、子宮の環境等に影響があるのでしょうか。また、何を基準に決めるのでしょうか。

誘発剤の種類により卵子の質は左右されます。

刺激をしすぎると黄体ホルモンが上がり新鮮胚移植に向かないケースとなります。

新鮮胚移植をしたい場合にはレトロゾールを用います。

移植したい場合はクロミッドを用いると内膜が薄くなるため不適切となります。

- 貴院に通院中の47才、子宮筋腫の手術歴あり、10月に初めての採卵予定です。貯卵をするとしても、もし、初期胚で移植、移植前にFTや腹腔鏡手術をするとなると、＜採卵、腹腔鏡手術、移植＞は、その採卵周期にまとめて全部行うのでしょうか。また、胚盤胞移植の場合はどうなりますか。スケジュールを知りたいです。

オペは採卵や移植と同じ周期にはできません。
まずは貯卵をして十分にためた後オペをしてから
オペの翌月に移植に移ります。
オペを希望してから予約まで1ヶ月かかります。
オペの周期は負担が増えるため次の生理に移植を行う
ケースが多いです。

- たまごのグレードについて、3段階中悪いもので妊娠した場合、先々に子どもや出産にどのような影響が出たか、のちにわかっていることがありますか？リスクを知りたいです。

特に胚のグレードとお子さんへの関連はありません。
もし染色体異数性の場合には流産となるため、生まれてくると
いうことは問題がないことになります。

- 前院では受精しても培養中止になるばかりで、凍結も移植も出来ませんでした。その後こちらへ転院してからは、凍結 移植が出来るようになりました。高齢なので、卵子の老化が原因だとばかり思っていました、培養液の影響もあるので、と思うのですが、どうなのでしょう。

培養液ももちろん大切ですが、刺激、採卵の仕方、受精の方法、培養庫など全てを丁寧に一つ一つ個別に対応することで結果が出てきます。高齢の方に対してあなたは卵子の質が悪いからということは簡単ですが、やり方が悪い(医師の質が悪い)可能性も十分あります。

採卵を5回して正常胚ができませんでした。医師からは卵子の質が悪いからと言われましたが、正常胚のできる確率は施設で異なるのでしょうか？

Euploidy rates in donor egg cycles significantly differ between fertility centers

S. Munné^{1,*}, M. Alikani², L. Ribustello¹, P. Colls¹, Pedro A. Martínez-Ortiz³, Referring Physician Group[†], and D.H. McCulloh⁴

¹Reprogenetics, 3 Regent Street Suite 301 Livingston, NJ 07039, USA ²Reproductive Science Center of New Jersey, 234 Industrial Way, Suite A104, Eatontown, NJ 07724, USA ³University of Alicante, Carretera San Vicente s/n, San Vicent del Raspeig, Alicante 03690, Spain ⁴NYU Langone Medical Center, NYU Fertility Center, 660 First Avenue, fifth floor, New York, NY 10016, USA

施設により成績は大きく異なります。

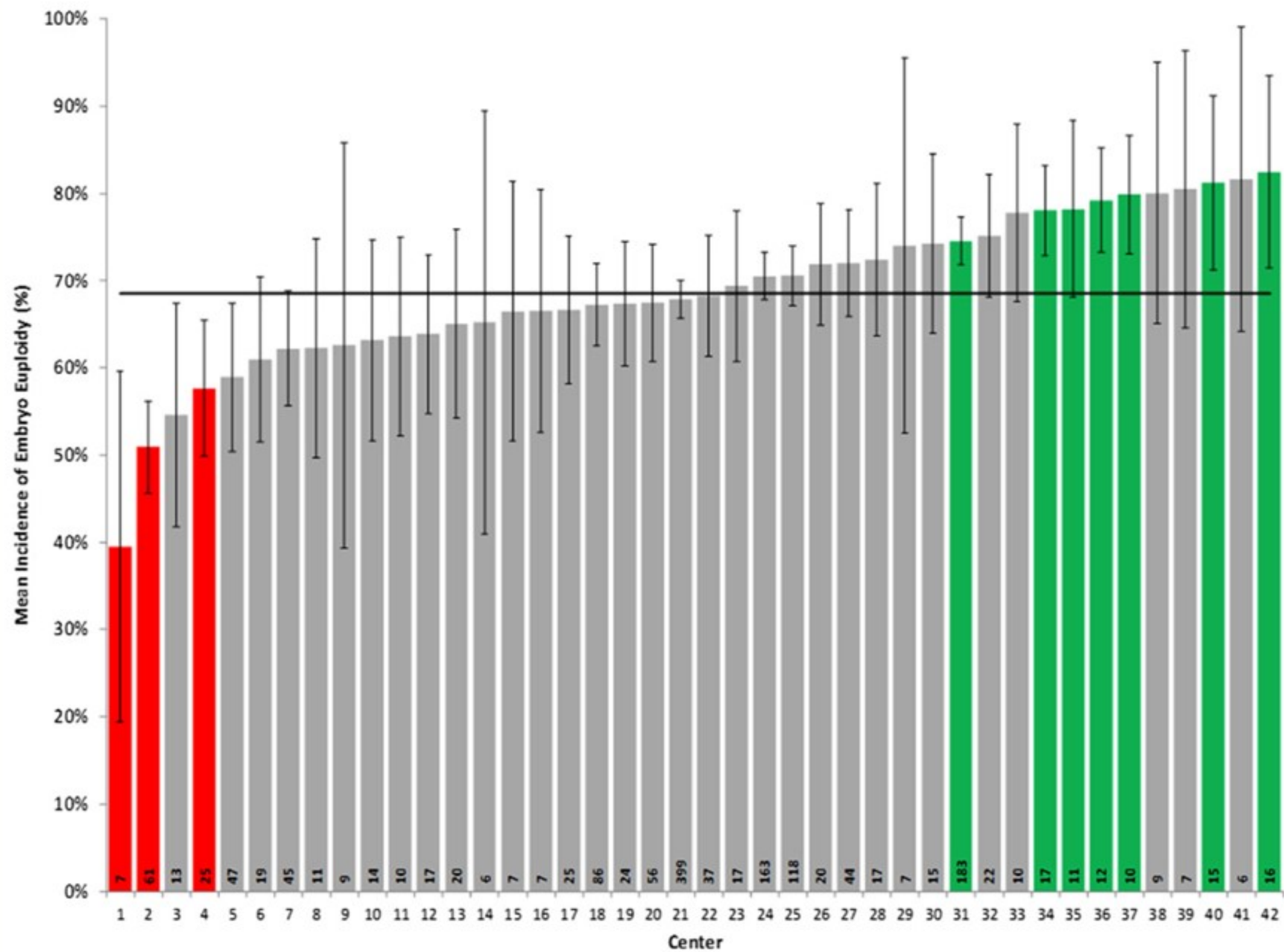
体外受精における受精卵の染色体異常の一部は不妊クリニックによって引き起こされているという内容の興味深い論文がありましたので紹介します。今まで染色体の異常は培養環境（温度、PH）、刺激方法が関係していると報告されていました。

しかしこれらの報告はFISHなどの旧式の染色体スクリーニングにより行われており、現在は行われていない体外受精の方法で得られた結果からのものです。

4 2 箇所の不妊クリニックで1,645周期で得られた13,282個の胚盤胞を対象としてレトロスペクティブに検討を行いました。研究は2011年から 2015年に行われました。

検査はaCGHにて行われました。

不妊センター辺りの正倍数性の割合は39.5% から 82.5%でした。平均は68.5%でした。不妊センターの影響がこの結果に反映されています。



- 培養液は、体内にある水分と同じものなのではないでしょうか。母体と近い液で育てた方が移植後胚へのストレスがなさそうに思いますが、逆に発生時には栄養のある液で育てた方が良いとか、培養液の適性はどのようにして決まるのでしょうか。

胚を甘やかせて育ててはいけない

今の培養システムや培養液のクオリティが高すぎて、本来ならば受精や分割すらしない胚を育てて、その胚を移植して、その結果として流産になるという考え方があります。

自然の場合、胚盤胞ができる確率は若い方でも良くて2割5分程度というデータがあります。

しかし体外受精の場合、年齢が若い場合5割程度胚盤胞になります。場合によっては7割以上胚盤胞ができることもあります。

自然の場合少し過酷な培養環境になるケースもありますが、体外の培養システムの場合、**胚の欲しいものを全て与えて胚を甘やかして培養して**染色体異常の胚盤胞を増やしているに過ぎない、ということになるのかもしれません。

培養環境、培養液を根本から見直して、**しっかりと生存できる胚のみを育てるような「胚を選別できるセレクションメディウム」**の開発が求められています。

胚盤胞になる事が目的ではなく生まれる胚盤胞を作る事が培養液の目的となります。

これは当たり前ですが、良好な胚盤胞をたくさん作るという点では実は盲点であり、悪い胚盤胞は作らないという正に今の逆を目指さなければいけない事となります。

- 二人目も考えたい為、2周期連続で採卵希望(1周期目で2つしか採卵できない為)ですが、
卵巣への負担を考えると1周期開けるべきでしょうか？ちなみに、マイルド刺激の予定です。

卵巣が腫れていない場合には連続採卵も可能です。
当院では1周期に2回採卵するDuoStimをお勧めしています。
時間をかけないで早く妊娠するほうが良いため問題なければ連続での採卵をお勧めします。
特にマイルドの場合には問題なく連続することが可能かと思います。

- 今まで10回ほど採卵していますが、1度も胚盤胞までいきません。初期胚移植をお願いしても、初期胚の方が可能性が低いとやってもらえません。AMHも1以下と低く、このまま取れないまま終わっていくのかと不安になります。

高い妊娠率を誇る胚盤胞を移植する事は理想でありこれができる方は是非行うべきであり「正に王道の治療方法」です。
問題は体外環境で胚盤胞にならないケースです。

多くの患者さんは培養庫の性能や培養液は完璧であると思っていますかもしれませんが、
実際にはまだ発展途上であり決して完璧な状態ではありません。
極力母体の環境に近づけていることをしています。
日々新しい論文が出ており、ここをこう変えたらここまで良くなったとか、
意外とここは盲点だったとか、これをこうしたら良いけどまだわからないことだ
とかその様な論文が多く出ています。
基本的な事を再検討している論文も多くあります。
本当にまだまだ手探りな箇所は多く、
今後改善される箇所は多くあります。
現在世界中の多くの企業やクリニックが
より良い培養環境を目指して日々
検討を重ねています。

現時点でできる事として引き算をさせない培養方法を目指すべきとなります。

体外で胚盤胞にならない場合には「2日目や3日目の段階での初期胚移植をすべき」です。

母体の中が一番胚にとっては自然で快適であり、母体にかなう培養環境はありません。

胚と母体のやりとりもあると考えられており、この様な事は培養庫には到底無理であり、今後いかなる培養庫が出来たとしても不可能な事です。

もちろん現在の培養庫や培養液で問題なく健康な子供が多く生まれており培養環境に大きな問題が有るという事では決してありません。

若い方は胚の力があるため多少の差があったとしても物ともせず乗り越えていくことが可能のためこれらの事は当てはまらなくなります。

高齢の方のタイムラプスの動画を見ていると、胚盤胞になりかけて力尽きてしまう胚を初期胚で戻していたら違った結果になったとその様に思うことが少なくありません。胚盤胞を作ることが目的ではなく出産することが目的です。

高齢になりわずかな差が胚にとって良くないと思われる場合には初期胚の移植に切り替える事が好ましい治療方法となるのだと思います。

- 関西在住です。
- 何度も体外受精をしましたがあまくいきません。腹腔鏡手術に興味を持ちました。
- 腹腔鏡手術を受けるためにはどうすればよいでしょうか。
- 両角先生の提携先の病院で手術を受ける方法と関西で手術を受けるにはどうすればよいか
- また、おすすめの病院等あれば教えて頂けますでしょうか。

どこでも同じ技術ではありません

- 日帰りでオペは受けられます。
 - 関西だとなかなか無いと思います。
 - そのためこちらでオペを受けることをお勧めします。
 - 費用も保険が通ります。
 - その日に自宅に帰ることが可能です。
 - オンライン診療だと負担が少ないと思います。
- その際に詳細をご説明いたします。

- 卵胞が相応の大きさに育っているのに採卵したら未熟だった...ということのを避けるためには、どうしたら良いか。成熟卵まで培養するのは難しいことなのか。

トリガーをダブルにする。スプレーと注射を併用する。

ギリギリまでトリガーをかけない。

場合によりトリプルトリガーにします（オビドレルも）

排卵予防としてクロミッド、アンタゴニスト、ボルタレンを用いてギリギリまで育てること。

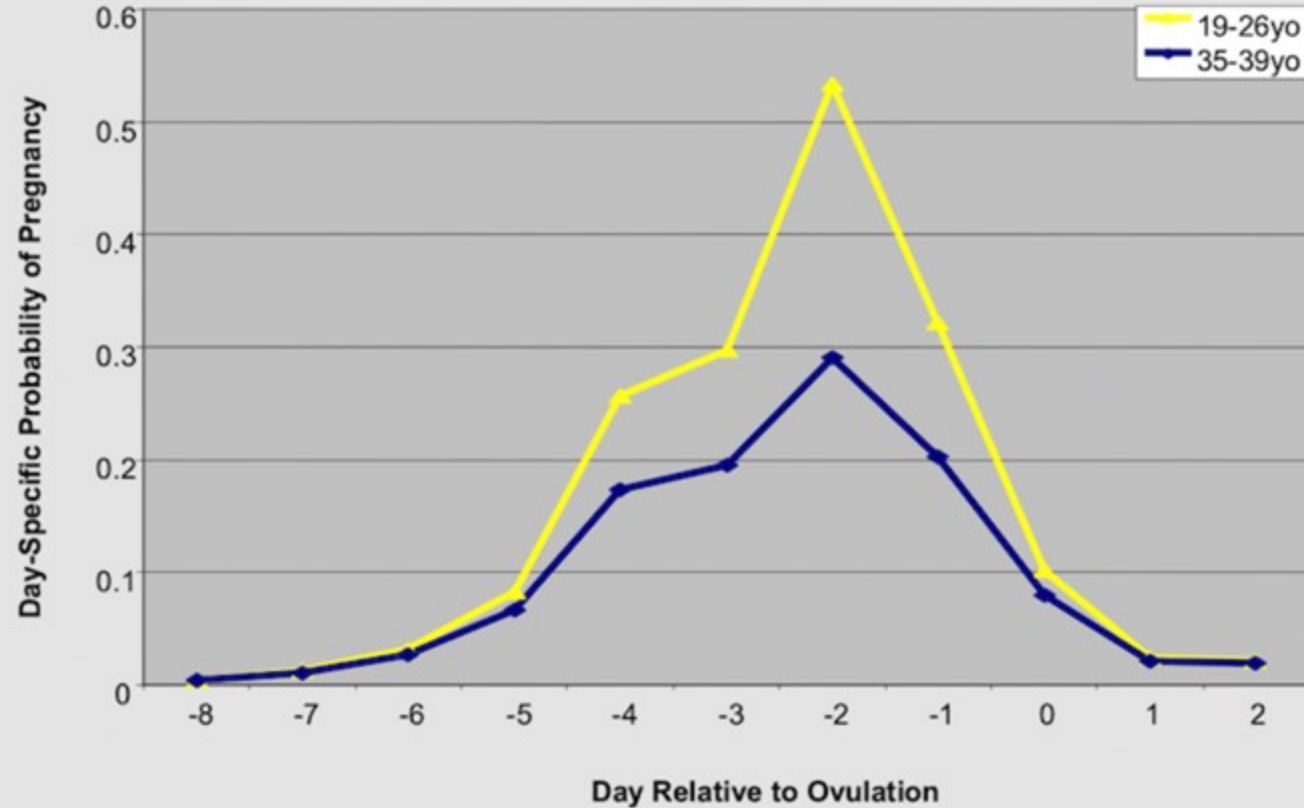
- 多胎妊娠を避けるための、交渉禁止期間はありますか？また、それはいつですか？

多胎妊娠禁忌の方は

- ①帝王切開後
- ②子宮筋腫摘出後
- ③子宮頸がんで円錐切除後

いつが一番妊娠しやすいか

この表も排卵前後における妊娠率を調べています。排卵日の2日前が一番妊娠やすく、その次が1日前、3日前、4日前となります。



Probability of pregnancy by cycle day, involving recurrent intercourse, by age. Data from Stanford and Dunson (16).

ASRM. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2016.

- 夫の立ち会いの移植をすると普通に一人で移植するより妊娠率が上がるのでしょうか？

当院における検討では数%妊娠率が向上しています。精神的な安定が大きいかと思います。



















患者様の声 (ご主人様)

- 今まで分からなかった事を理解することにより、一層前向きになることが出来ると思いました
- 新しい生命が寝床に置かれる様子をLIVEでみれるのは奇跡！！感動しました
- 実際にこの眼で移植をする瞬間を確認出来たので安心しました。医学って本当にすごいと思いました
- より不妊治療を二人でやっているという気持ちになった
- 普段の治療が見てとれて、妻の大変さがよく理解できた
- 夫婦で前にすすめたこと、妻が頑張ってくれていたこと
- 立ち会い、移植を実際に見ることでパートナーの苦労、努力をより深く理解できた
- 受精卵の移植の瞬間がエコー上で観察されるのは感動的であった
- 奥さんの様子と移植の様子をみることでよかったです
- 胚移植の大変さを多少なりとも共有できた気がする
- 移植が実際にどのように行われているか明確に知る事ができた。
妻からの報告だけでは伝わりきらない
- 移植がきちんとされていることを自身で確認できた

患者様の声 (奥様)

- 不妊治療の治療内容を主人に説明しても伝わりにくい事がありました。今回立ち会ってもらい大変良かったです。安心感がありました
- いつも1人で通院することが多く2人で取り組んでいる感じがしませんでした。立ち会ってもらって共同作業的感覚が持てました
- 判定を待つ間のパートナーの気遣いが立ち会いなしの場合とは異なった
- 主人と一緒にいてくれたので、リラックスできました。いつも移植の時はお腹に力が入ってしまうのですが、今日は大丈夫でした
- もし着床しなくても、二人のたまごが自分の身体に入ってくれたのを一緒に感じてくれてうれしい
- 移植前は恥しい気持ちが強かったが、それよりも気持ちが落ち着けてよかったとおもう
- 隣にいてくれると安心する。二人で赤ちゃんを迎えている感じがして良いと思います
- 初めての移植で不安が強かったが、パートナーに立ち会ってもらえたことで不安を軽減できました
- 痛みもあったので精神的な支えになってくれた
- 二人で迎えるという状況を作る事で当事者意識をもってもらえた

- 不妊治療にあたり夫にお酒を控えて欲しいのですが少し難しいところがあるようです。今回の採卵の際には禁酒してもらえたのですが、夫曰くお酒は完全にやめないとダメなのか、もしくは控えるとしたらどの位までなら許容範囲なのか、もしわかるのであれば教えてほしいとのことでした。よろしくお願い致します。

アルコールと精子の関係は多数の論文で証明されています。基礎的な研究から臨床での成績まで含めて好ましく無いことが数多く証明されています。PubmedにSemen , alcohol と入れると1,717もヒットします。



×

Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Save Email Send to

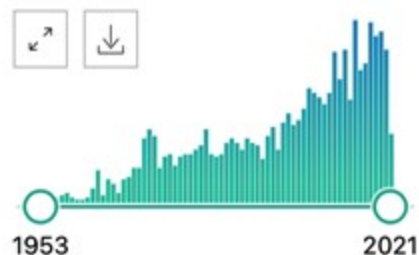
Sorted by: Best match

Display options

MY NCBI FILTERS 

1,717 results

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- ☐ Abstract
- ☐ Free full text
- ☐ Full text

- ☐ **Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis.**
1 Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, Noli S, Parazzini F.
Cite [Reprod Biomed Online. 2017 Jan;34\(1\):38-47. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.012. Epub 2016 Oct 18. PMID: 28029592 Review.](#)
Share **Alcohol** consumption is widespread in the Western world. Some studies have suggested a negative association between **alcohol** intake and **semen** quality although others have not confirmed this. MEDLINE and Embase were searched using '**alcohol** intake' OR ' ...
- ☐ **Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic.**
2 Ricci E, Noli S, Ferrari S, La Vecchia I, Cipriani S, De Cosmi V, Somigliana E, Parazzini F.
Cite [Andrology. 2018 Sep;6\(5\):690-696. doi: 10.1111/andr.12521. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30019500 Free article.](#)
Share

Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men

Tina Kold Jensen ¹, Mads Gottschau ², Jens Otto Broby Madsen ², Anne-Maria Andersson ³, Tina Harmer Lassen ³, Niels E Skakkebak ³, Shanna H Swan ⁴, Lærke Priskorn ², Anders Juul ³, Niels Jørgensen ³

Affiliations + expand

PMID: 25277121 PMCID: [PMC4185337](#) DOI: [10.1136/bmjopen-2014-005462](#)

Free PMC article

-- --

ORIGINAL ARTICLE

Correspondence:

Elena Ricci, Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Via Commenda
12, 20122 Milano, Italy.
E-mail: ed.ricci@libero.it

Keywords:

alcohol intake, life style, semen quality, sperm
parameters

Received: 8-Feb-2018

Revised: 9-Jun-2018

Accepted: 12-Jun-2018

doi: 10.1111/andr.12521

Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic

¹E. Ricci , ²S. Noli, ¹S. Ferrari, ^{1,2}I. La Vecchia, ¹S. Cipriani,
^{3,4}V. De Cosmi, ^{1,2}E. Somigliana and ²F. Parazzini

¹Dipartimento Madre-Bambino-Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, ²Department of Clinical Sciences and Community Health, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, ³Pediatric Intermediate Care Unit, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Fondazione IRCCS Ospedale Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, and ⁴Department of Clinical Sciences and Community Health, Branch of Medical Statistics, Biometry, and Epidemiology "G. A. Maccacaro", University of Milan, Milan, Italy

Review

Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis

**Elena Ricci ^{a,*}, Suha Al Beitawi ^b, Sonia Cipriani ^a, Massimo Candiani ^b,
Francesca Chiaffarino ^a, Paola Vigano ^c, Stefania Noli ^a, Fabio Parazzini ^a**

^a Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy;

^b Obstetrics and Gynaecology Department, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy;

^c Reproductive Sciences Laboratory, Division of Genetics and Cell Biology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

奥様が頑張っている中でご自身だけアルコールを控えないとダメと聞くことが
どうなのかと思います。

確かに仕事のストレスや少くらい良いのでは、その様に思うかもしれません。

本当に大変なお仕事をしている方もいて言いにくい時もあります。

ただ多くの女性は旦那様にストレスをかけるくらいなら見ないふりをします、
と言いたくても我慢しています。

今週採卵があるのに夜遅くまで飲み歩いて、

それが夫として父親としてベストを尽くしていると言えるでしょうか。

良い精子を準備することが成功のための一番の要です。

精子が全てをコントロールしていきます。精子が司令塔になります。

ご自身にそっくりのお子さんが生まれてきます。

妊娠するまでは完全にアルコールを断つことが理想ですが、

せめて採卵周期に入ったら採卵が

終わるまでは一滴も飲まない事が良いと思います。

- 卵子の質を良くする為に有効なサプリメント等、ありましたらお聞きしたいです。又、サプリメントは取りすぎると、腎臓に負担がかかると聞いた事があるのですが、取り過ぎるのも良く無いのでしょうか。

サプリはとりすぎるとやはり腎臓に負担がかかります。

当然適量が好ましいです。サプリはあくまでサプリであり食事からバランスよく取るべきです。

これを飲めば妊娠するとか、逆にこれを飲まないダメとかいうこと
はないです。

メラトニン



抗酸化作用やミトコンドリアへの影響が期待され、卵胞内で卵子を保護し卵子の質の改善や受精率・妊娠率の上昇が報告されています。

価格	3,240円（税込）
品名	MELATONIN
内容量	100カプセル

DHEA



なかなか卵が育ちにくい方、少ない方へ妊娠率の上昇、着床率の改善、流産率の低下、卵子の質の向上、などの報告があります。

価格	5,400円（税込）
品名	DHEA25MG
内容量	90カプセル

ラクトフェリン



膣・子宮内の菌バランスを整えます。胃液では溶けない腸溶性コーティングがされているためラクトフェリンを効果的に摂取できます。

価格	8,640円（税込）
品名	子宮内フローラのためのラクトフェリン
内容量	90粒

葉酸



葉酸は妊娠、出産に際しとても重要な役割を担う大切なビタミンです。

大切な時期にお使いいただくことを考慮し、ビタミンB6とビタミンB12をブレンドし、添加物はカプセル内容量の25%に抑制しました。

価格	3,780円(税込)
品名	葉酸 + B6・B12
内容量	60カプセル (280mg×60=16.8g)

ペントキシフィリン



微小循環改善と、血流改善の効果があり、子宮内膜に対する着床促進が期待されています。

価格	10,800円（税込）
品名	Pentoxi-Mepha Pntoxiylinum
内容量	100錠

ビタミンD



近年、健全な妊娠や出産に大変重要な役割を担う脂溶性ビタミンであることが多くの研究でわかってきました。

当製品は羊毛由来の天然ビタミンD3を1カプセルに1000IU配合しています。

価格	1,620円(税込)
品名	ビタミンD
内容量	60カプセル (280mg×60=16.8g)

ヘム鉄



妊娠や妊娠の継続に不可欠なミネラルの一種「鉄」は、約半分の日本人女性に不足していると言われています。

当製品は非ヘム鉄に比べ、吸収性に優れ、胃腸に優しいヘム鉄を原料に、クエン酸を配合しています。

価格	2,592円(税込)
品名	ヘム鉄
内容量	60カプセル (400mg×60=24.0g)

SOサポートⅢ



専門家と共同で開発した男性用サプリメントで高用量の還元型コエンザイムQ10を主成分に配合成分同士の特性を考慮し、性能の劣化予防を施しています。

価格	8,640円（税込）
品名	SO（エスオー）サポートⅢ
内容量	60カプセル (480mg×60=28.8g)

生活習慣アンケート

Voice

生活習慣に関するアンケート

- 2021年 -

(8月

)

[◀ 前月へ](#)

[次月へ ▶](#)

当院をご利用いただきありがとうございます。

ご卒業された患者様に、生活習慣に関するアンケートにご協力いただいております。

その中で、HPへの掲載を承諾していただいた方の思いを下記にご紹介させていただきます。

※生活習慣アンケートページに「このアンケートは卒業された患者様の生の声をそのまま載せております。

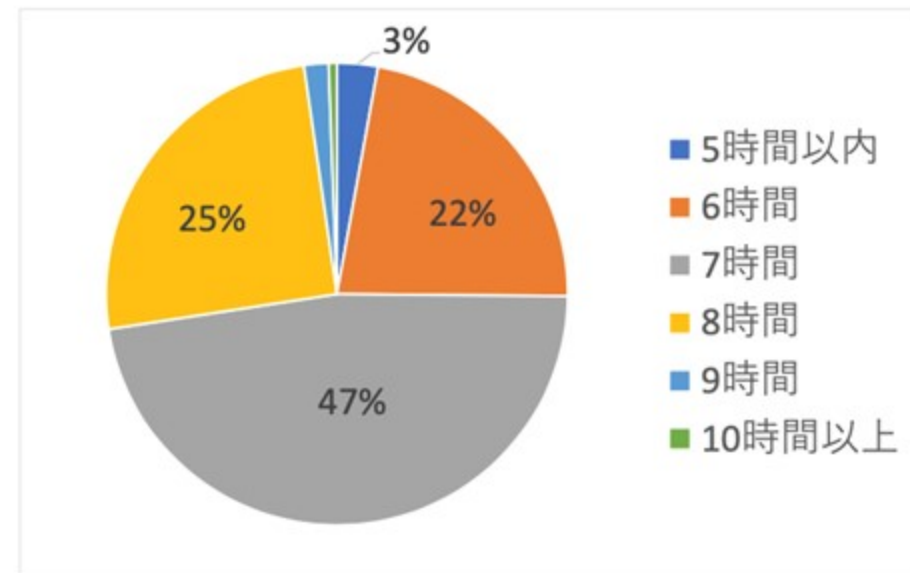
内容に関して当院で推奨していることでない場合やエビデンスのないものも一部含まれておりますので 参考としてご覧いただいたうえでご自身でご判断いただき必要に応じて医師にご相談ください。

※こちらのアンケート内容にはお子様に関する記載があるケースもございます。ご理解いただけますと幸いです。

生活習慣アンケート集計 2020年9月～2021年8月

①平均睡眠時間は何時間でしたか？

時間	回答数
5時間以内	5
6時間	39
7時間	83
8時間	44
9時間	3
10時間以上	1
合計回答数	175



②何か食事でこだわりましたか？(複数回答可・サプリメントは除く)

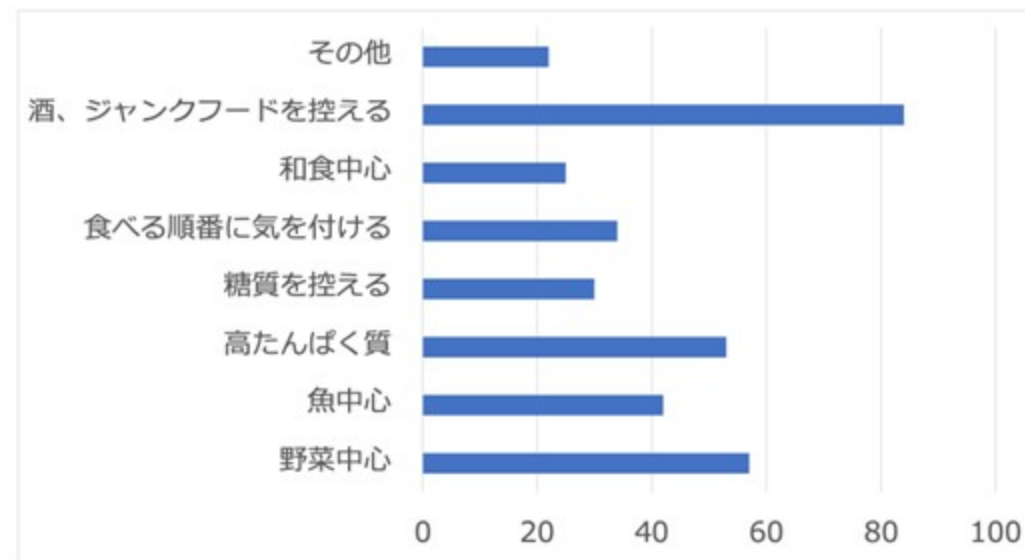
内容	回答数
野菜中心	57
魚中心	42
高たんぱく質	53
糖質を抑える	30
食べる順番に気を付ける	34
和食中心	25
酒、ジャンクフードを抑える	84
その他	22

※その他の回答例

栄養バランスを意識する、カフェインを抑える

玄米を主食にする、朝食で納豆を食べる

ラクトフェリンのヨーグルトを食べる など



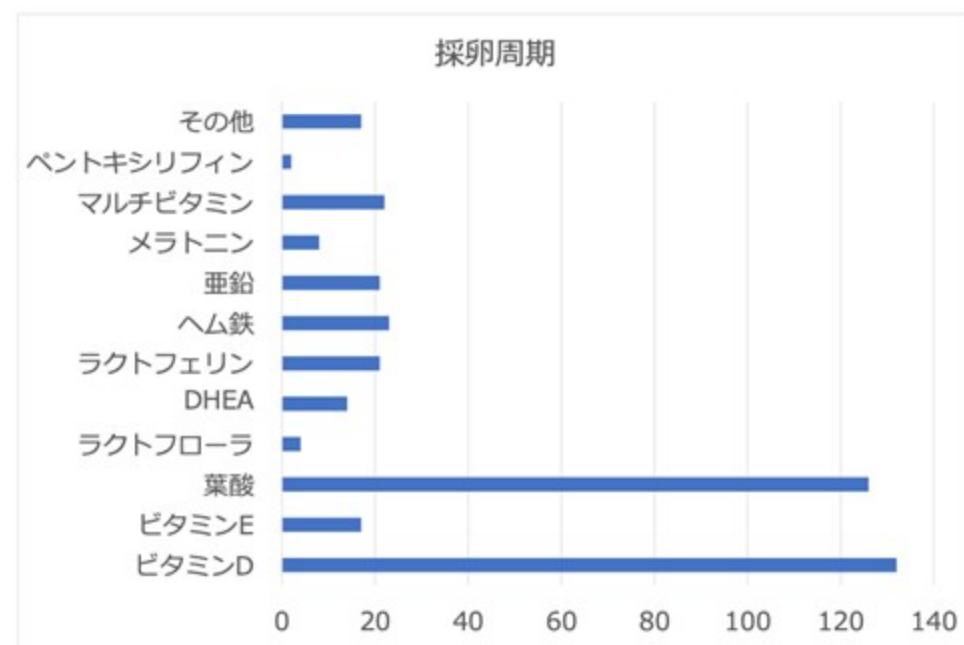
③サプリメントは使っていましたか？採卵・移植それぞれ教えてください。(複数回答可)

【採卵周期】

内容	回答数
ビタミンD	132
ビタミンE	17
葉酸	126
ラクトフローラ	4
DHEA	14
ラクトフェリン	21
ヘム鉄	23
亜鉛	21
メラトニン	8
マルチビタミン	22
ペントキシリフィン	2
その他	17

※その他の回答例

ビタミンB、コエンザイムQ10、酵素 など

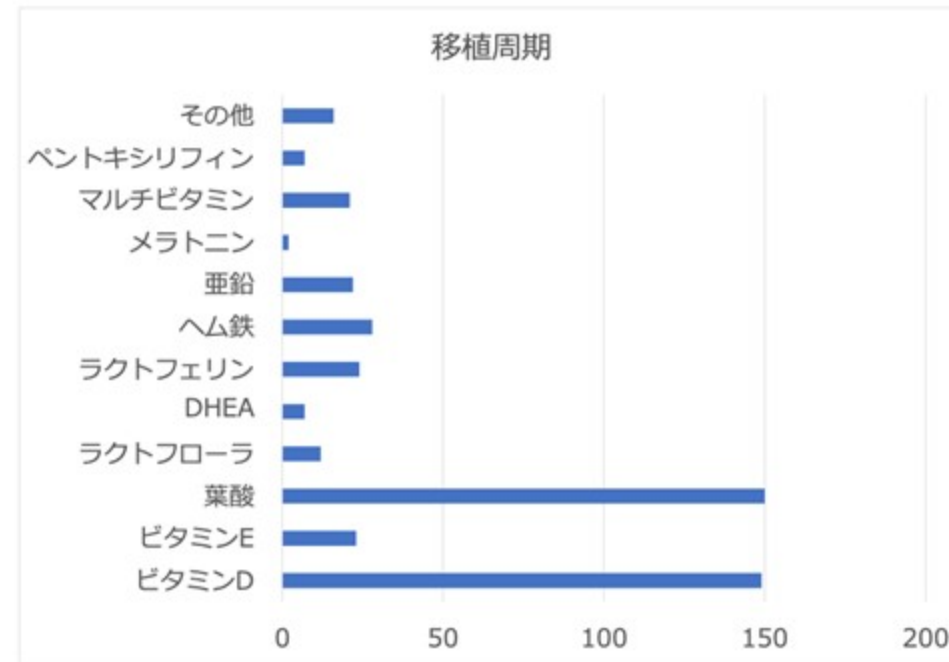


【胚移植周期】

内容	回答数
ビタミンD	149
ビタミンE	23
葉酸	150
ラクトフローラ	12
DHEA	7
ラクトフェリン	24
ヘム鉄	28
亜鉛	22
メラトニン	2
マルチビタミン	21
ペントキシリフィン	7
その他	16

※その他の回答例

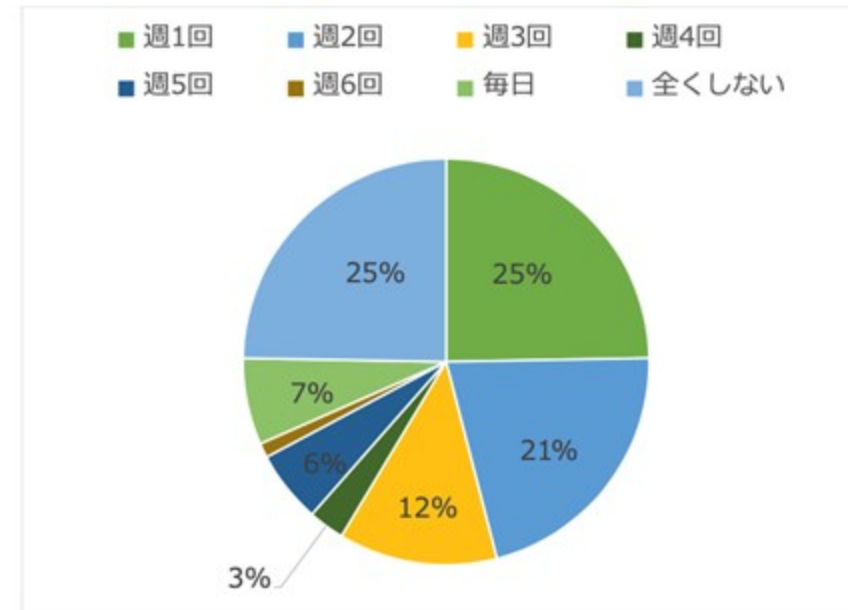
コエンザイムQ10、酵素、ビオスリー など



④運動はどの程度していましたか？

【回数】

頻度	回答数
週1回	43
週2回	37
週3回	22
週4回	5
週5回	10
週6回	2
毎日	12
全くしない	43

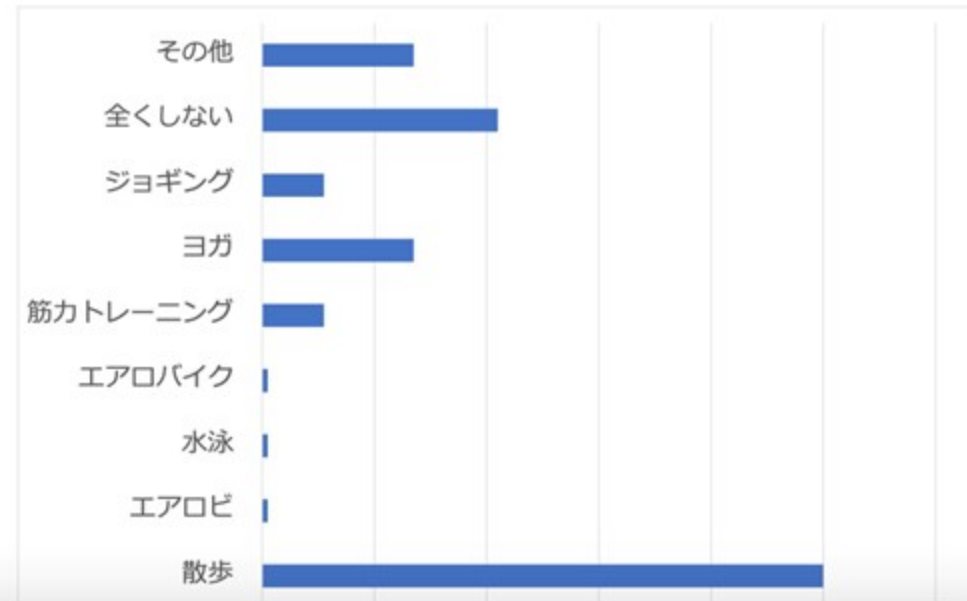


【種類】

種類	回答数
散歩	100
エアロビ	1
水泳	1
エアロバイク	1
筋力トレーニング	11
ヨガ	27
ジョギング	11
全くしない	42
その他	27

※その他の回答例

ラジオ体操、ピラティス、ZUMBA



⑤ストレス解消はどの様にしていましたか？(複数回答可)

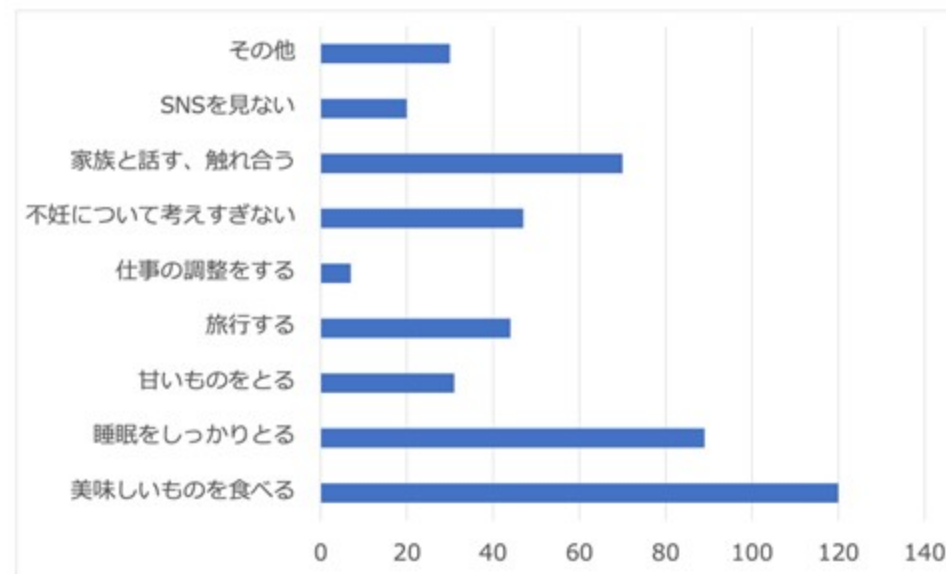
解消法	回答数
美味しいものを食べる	120
睡眠をしっかりとる	89
甘いものをとる	31
旅行する	44
仕事の調整をする	7
不妊について考えすぎない	47
家族と話す、触れ合う	70
SNSを見ない	20
その他	30

※その他の回答例

ショッピング、整体に通う、映画を観る

不妊仲間と情報共有、愛犬と触れ合う

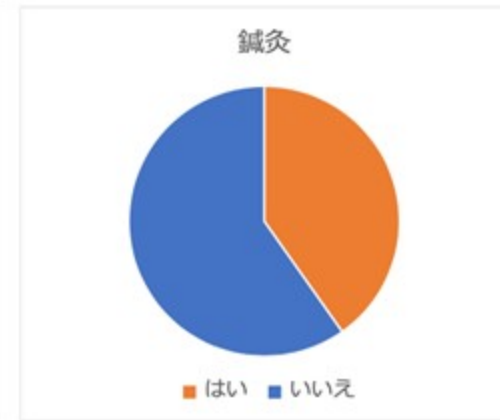
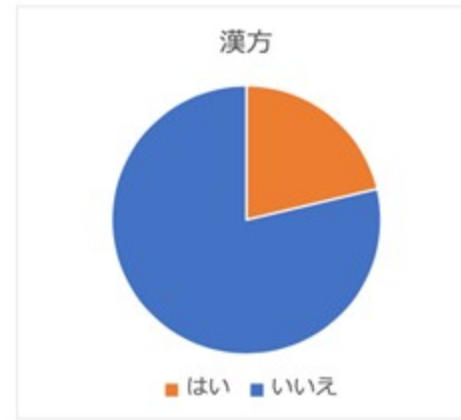
ゲームや漫画を楽しむ など



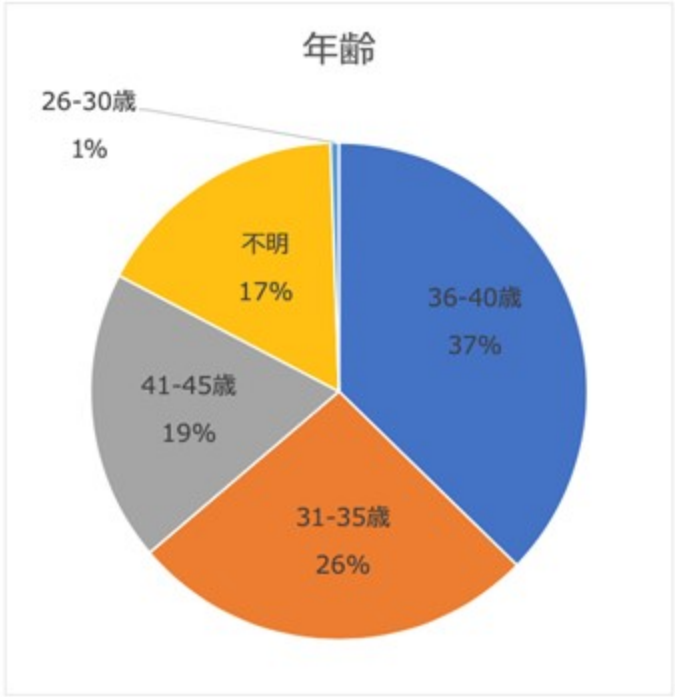
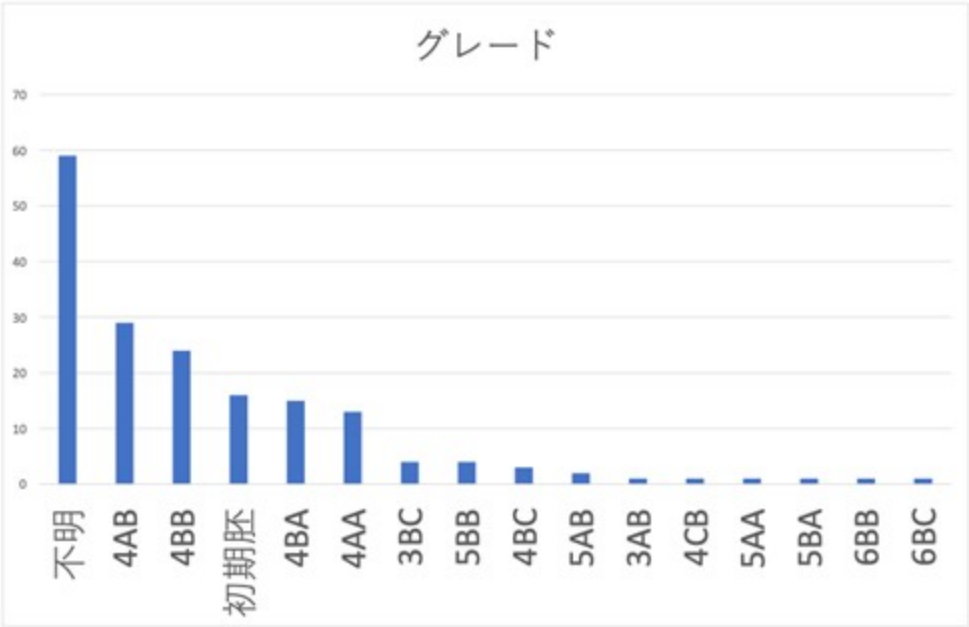
⑥漢方や鍼灸は行っていましたか？

漢方	はい	36
	いいえ	133
鍼灸	はい	68
	いいえ	101

※無回答はいいえで集計



⑦卒業時の胚のグレードと年齢を教えてください。



- 先生のブログを拝見して、レコベルがとっても気になっております。導入のご予定はありますか？
また、自分の卵子の胚培養のシーンに立ち会うことは可能なものなのでしょうか。(遠くから見るなど)

レコベルは10月から採用して用いることを決めました。論文で成績改善する有意差を示しており期待できると思います。詳細は後ほど説明します。

培養室を見学することは現在には行っておりません。胚の動画は診察の際に全員の方にお見せしております。

質問を受け付けます

この後はチャットを使用してご質問をお送りください。以前お話しした刺激方法、腹腔鏡、着床障害、不育症、男性不妊、PGT-Aなどどんな質問でもお答えします。

その前にハワイの話を少しだけ

アウラニ・ディズニー・リゾート & スパ



O'AHU

North Shore



Waikiki

Honolulu International

Pearl Harbor









1 日

ー・ブレックファスト



この度再診の方にもオンライン診療がご利用いただけるようになりました。CLINICSのアプリもしくはブラウザ(Google chrome)でご利用いただけます。事前にアカウントを作成して下さい。

▶[当院CLINICS予約ページ](#)

ご利用される際は、再診患者様用コードが必要となりますのでスタッフまでお尋ねください。

なお、ご来院が必要な場合もございますのでオンライン診療をご希望される場合は必ず医師にご確認ください。

◆どんなときに使えるの？

- ・検査結果だけ聞きたいとき
- ・治療方針の相談のみしたいとき
- ・培養士に胚の状態をお話してもらいたいとき
- ・2人目治療開始前にスケジュールなどの相談をしたいとき
- ・残った凍結胚について相談したいとき
- ・看護師さんのカウンセリングを受けたいとき など...

CLINICS・病院・クリニックを探す・東京都・医療法人社団真高会 両角レディースクリニック



医療法人社団真高会 両角レディースクリニック

東京都中央区銀座2-5-11 V88ビルディング4階

診療メニュー

アクセス

◆当院について

銀座駅徒歩2分の不妊治療専門クリニックです。最新の研究・科学的根拠に基づき、患者様のご希望・体質に合わせたオーダーメイドの治療をご提案いたします。患者様に寄添ったチーム医療を大切にしております。

◆オンライン診療はこんな方におすすめ

- ・不妊治療を検討しているけどまずは相談してみたい。
- ・セカンドオピニオンをお願いしたいけど遠方で来院が難しい。
- ・結果のみの診察はオンライン診療にしたい。 など・・・

旦那様・パートナー様のみの初診のご予約はお受けしていません。

お薬・検査結果の郵送が発生する場合、1000円(税別)別途頂戴いたします。医師指定はご希望に添えない場合がございます。

産婦人科

婦人科

※ オンライン診療は、対面診療と組み合わせることでご利用いただけます。医師から来院するよう指示された場合は、来院して対面で受診してください

診察予約はこちら

STEP1.

診療メニューを選択します

診療メニューを選択



STEP2.

診察方式を選択します

☐ 来院☐ オンライン

STEP3.

【初診】体外受精(ART)問診

(自費)

体外受精経験者で結果が出ていない方の問診を行います。

- ・体外受精をしているが良好胚が出来ない
- ・刺激をした方が良いか聞いてみたい
- ・AMHが低いがどうすれば良いか
- ・顕微授精をしても受精率が低い
- ・良好胚を移植しているが着床しない
- ・着床率向上の為腹腔鏡手術について相談したい

■費用：予約料500円+診察料2,000円（超過料1,000円/10分、最長30分）

■診察時間の目安：約10分

予約料(税込)

500円

【初診】不妊治療(ART未満)問診

(自費)

不妊治療経験はあるが、体外受精までは行っていない方の問診を行います。

- ・治療を行っているがなかなか妊娠しない

この先の治療方針がわからない。ステップアップすべきか他に治療法はないか。

- ・治療中だが不安なことがあり詳しく検査したい

精子が悪く人工授精を検討しているが他に治療法はないか。

■費用：予約料500円+診察料2,000円（超過料1,000円/10分、最長30分）

■診察時間の目安：約10分

【2回目以降の方】セカンドオピニオン・不妊治療問診

(自費)

当院に通院されていない患者様でオンライン診療の【初診】メニューをご利用されたことのある方は

2回目以降こちらからご予約をお願いいたします。

■費用：予約料500円+診察料2,000円（超過料1,000円/10分、最長30分）

■診察時間の目安：約10分

予約料(税込)

～500円

【再診】培養士とのお話を希望の方

(自費)

当院で治療中の方が対象です。当院の培養士とのお話しをご希望の方はこちらよりご予約ください。

※培養士の指名は承っておりません。

※事前に問診表へお話しされたい内容を具体的にご記入ください。

※治療方針の判断、医学的なアドバイスはお受け致しかねます。

■適応：当院で治療中の患者様

■費用：予約料500円+1000円

■診察時間の目安：15分程度(最大20分)

予約料(税込)

～500円

【再診】治療についてのご相談

(自費)

当院の診察券をお持ちの方が対象のメニューです。

凍結胚更新のご相談、2人目治療再開のご相談、治療方針のご相談など

■費用：予約料500円+診察料2,000円（超過料1,000円/10分、最長30分）

■診察時間の目安：約10分

予約料(税込)

～500円

【再診】看護師によるカウンセリング

(自費)

当院で治療中の方が対象です。初めての方はご予約いただけません。

※看護師の指名は承っておりません。

※事前に問診表へお話しされたい内容を具体的にご記入ください。

※治療方針の判断、医学的なアドバイス、助成金等に関する内容はお受け致しかねます。

■適応：当院で治療中の患者様

■費用：予約料500円+1000円

■診察時間の目安：15分程度(最大20分)

予約料(税込)

～500円

最新の重要論文を説明します

- ① 新型ペン注射:レコベル
- ② AIが胚を診断:iDAスコア
- ③ 卵巣の若返り:PFC-FD

① 新型ペン注射：レコベル



新しいペン型注射はすごい

- ゴナールエフとの違いは？
- 出産率は？

A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients

Jie Qiao ^{1,2}, Yunshan Zhang³, Xiaoyan Liang⁴, Tuong Ho⁵, Hong-Yuan Huang⁶, Sung-Hoon Kim⁷, Marie Goethberg⁸, Bernadette Mannaerts⁹, and Joan-Carles Arce ^{9,*}, on behalf of the Asian Follitropin Delta Phase 3 Trial (GRAPE) Group[†]

¹Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing, China ²National Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Key Laboratory of Assisted Reproduction, Ministry of Education, Beijing Key Laboratory of Reproductive Endocrinology and Assisted Reproductive Technology, Peking University Third Hospital, Beijing, China ³Reproductive Medical Center and Tianjin Key Laboratory of Human Development and Reproductive Regulation, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin, China ⁴Reproductive Medicine Research Center, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China ⁵IVFMD and HOPE Research Center, My Duc Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Gung Memorial Hospital, Tao-Yuan, Taiwan ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, South Korea ⁸Global Biometrics, Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen, Denmark ⁹Reproductive Medicine & Maternal Health, Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen, Denmark

排卵誘発の際に注射をしますが、その場合リコンビナントのFSH製剤にはゴナールFが最も用いられています。近年レコベルがフェリングから発売されました。これはホリトロピンデルタで新たに開発された薬剤です。

以下フェリングファーマのHPからですが、レコベルは海外では欧州で2016年12月に承認されて以来、2020年11月までに60を超える国又は地域で承認されており、国内でも「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果で承認されました。レコベルは、**世界初のヒト由来細胞株**（ヒト胚性網膜芽細胞）を用いて製造した遺伝子組換えFSH製剤であり、血清抗ミューラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づいた投与量アルゴリズムによって、**個々の患者に適した**1日投与量を選択することが可能なペン型注入器付き注射剤です。

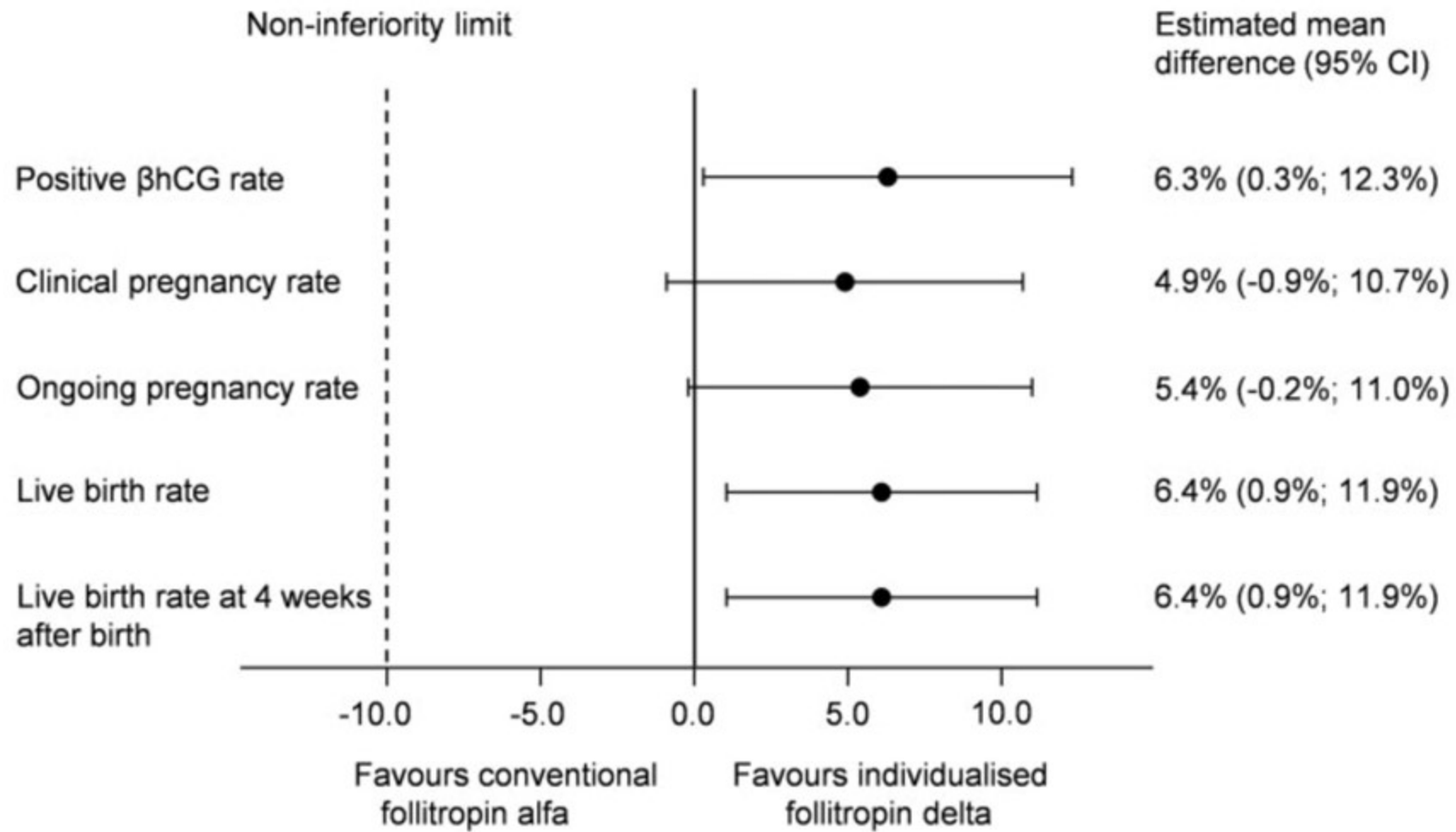


レコベルは以下のようにAMHの値と体重からテーラーメイドに使用していきます。
(フェリングファーマHPから)

通常、ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）として、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6 μ gを下回る場合は6 μ gを、12 μ gを上回る場合は12 μ gを、1日あたりの投与量とする。

血清 AMH値 (pmol/L)	< 15	15 ~ 16	17	18	19 ~ 20	21 ~ 22	23 ~ 24	25 ~ 27	28 ~ 32	33 ~ 39	≥ 40
1日 あたりの 投与量	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	μg	μg/kg (体重)									

この論文では以前からあるゴナールFと今回発売されたレコベルの比較をしています。アジアにおける多施設の共同研究です。



この論文ではゴナールFと今回発売されるレコベルを比較しています。

以下要点を示します。

レコベルとゴナールエフを比較すると

採卵数 (10.0 ± 6.1 versus 12.4 ± 7.3) 有意差あり

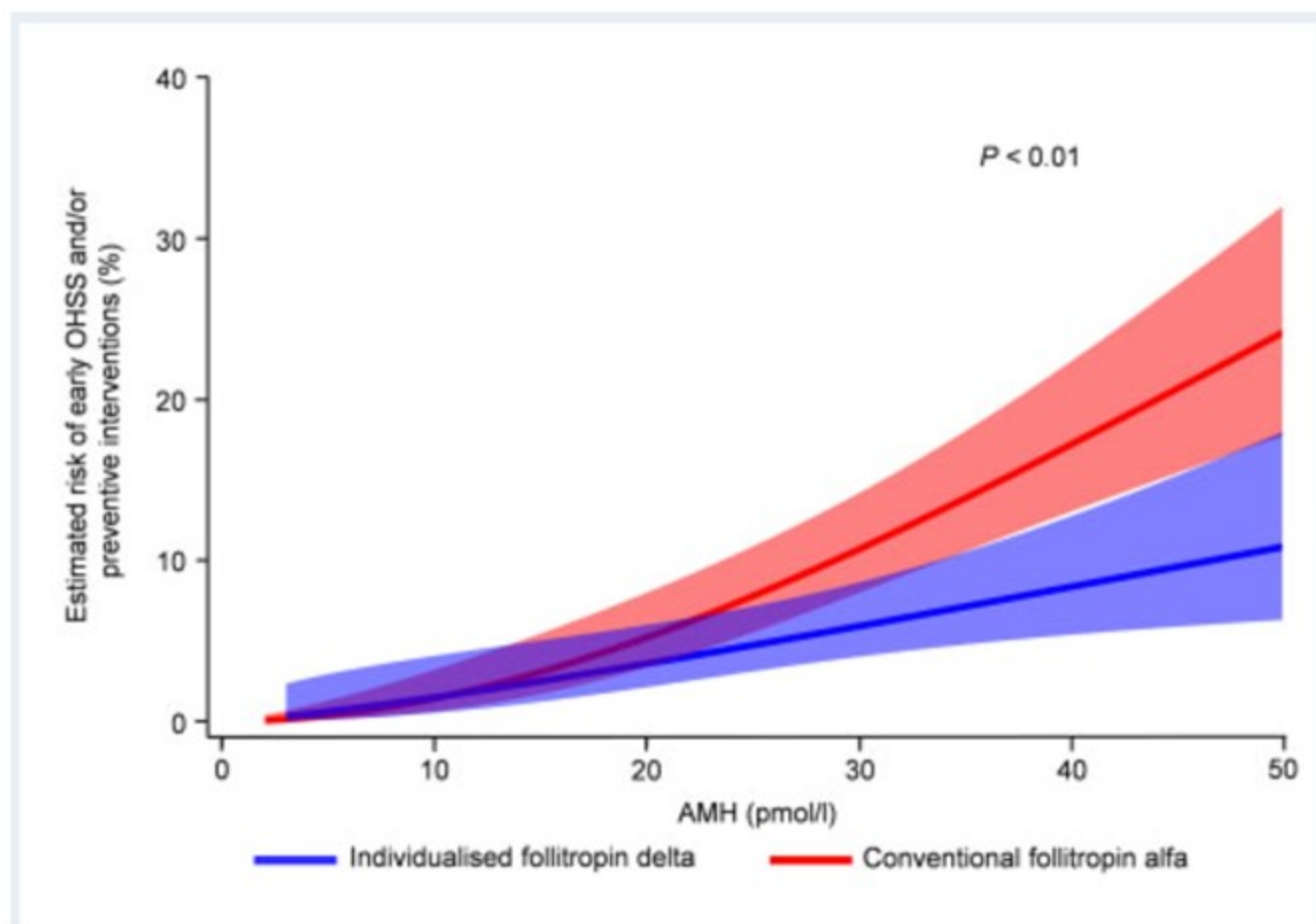
しかしAMHが<15pmolの場合個別化されたレコベルの方が2個以上多く取れました (9.6 ± 5.3 versus 7.6 ± 3.5)

そしてAMHが>15pmolの高反応の場合、採卵数は3個少なくなりました。(10.1 ± 6.3 versus 13.8 ± 7.5)

Outcome variable	Treatment group		Estimated mean difference (95% CI) ^a	P-value ^a
	Individualised follitropin delta (N = 499)	Conventional follitropin alfa (N = 510)		
Positive βhCG rate ^b	208 (41.7)	180 (35.3)	6.3% (0.3%; 12.3%)	0.039
Clinical pregnancy rate ^c	180 (36.1)	159 (31.2)	4.9% (-0.9%; 10.7%)	0.099
Ongoing pregnancy rate ^{d,e}	156 (31.3)	131 (25.7)	5.4% (-0.2%; 11.0%)	0.057
Live birth rate ^f	156 (31.3)	126 (24.7)	6.4 % (0.9%; 11.9%)	0.023
Live birth rate at 4 weeks after birth ^g	156 (31.3)	126 (24.7)	6.4 % (0.9%; 11.9%)	0.023

妊娠率	レコベル	31.3%
	ゴナールエフ	25.7%

そしてOHSSの頻度ですが、15個以上取れる率は両群を比較すると20.2% versus 39.1%、20個以上となると 6.7% versus 18.5%となり両方とも有意差ありでした($P < 0.001$)
ゴナールとレコベルを比較するとOHSSへの介入も起きにくいことがわかりました。9.6% vs 5.0%
ゴナドトロピンの使用量はゴナールは $109.9 \pm 32.9 \mu\text{g}$ ($1498 \pm 448\text{IU}$) でしたがレコベルはそれよりも少なく $77.5 \pm 24.4 \mu\text{g}$ でした。



この下のグラフはレコベル（青）とゴナールエフ（赤）における出産率を示しています。

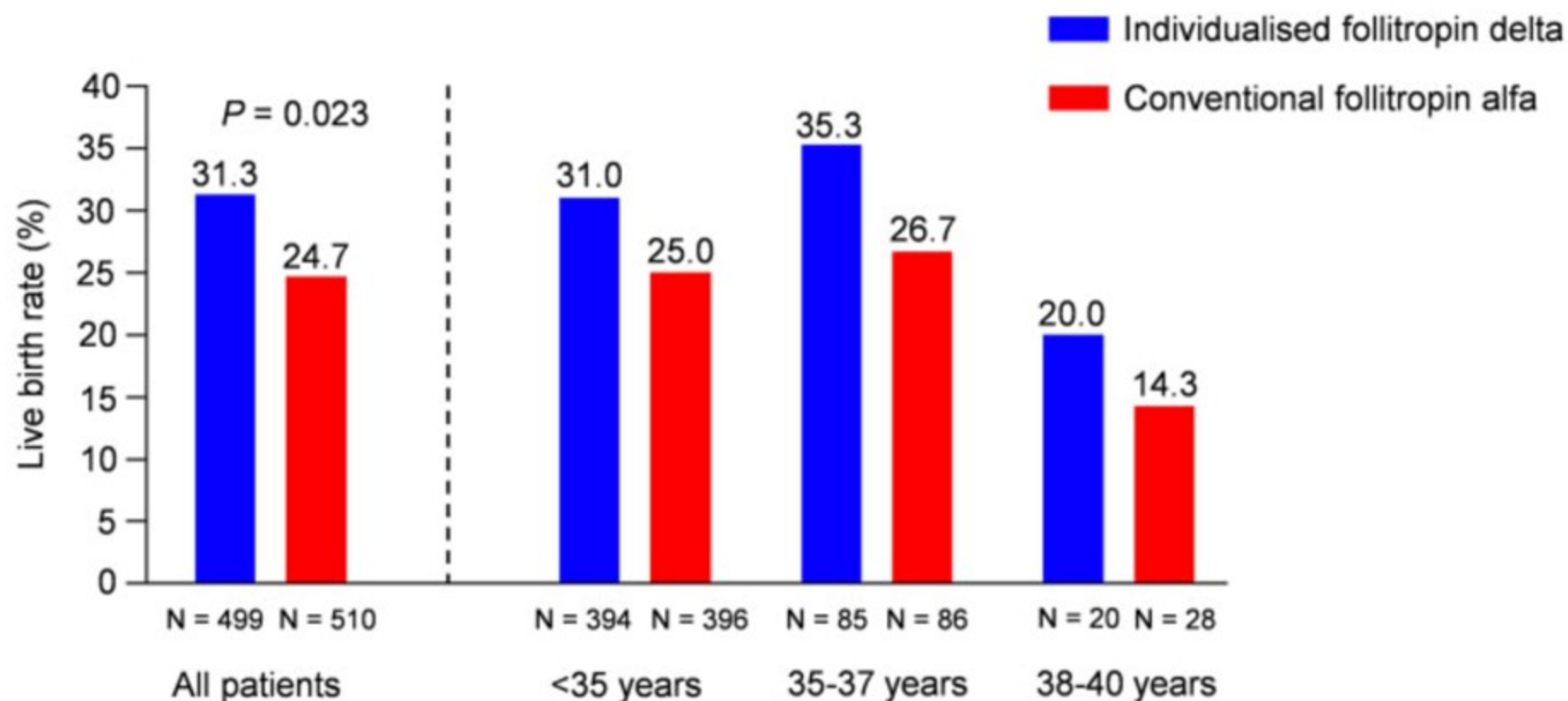
全体での出産率 レコベル31.3% ゴナールエフ 24.7%

年齢毎の出産率はレコベルとゴナールエフ

<35years: 31.0% versus 25.0%,

35-37years: 35.3% versus 26.7%,

38-40years: 20.0% versus 14.3%.



今回の結果から言える事として

レコベルはゴナールエフと比較すると妊娠率、出産率ともに高くなり、OHSSの発現頻度も低下することがわかりました。そのため個別化されたレコベルを用いることは臨床的に有意義であると予測されます。

現在リコンビナントのFSH製剤はゴナールエフ1択ですが、正式にレコベルが発売されるとレコベルが主流になることが予測されます。

Human Reproduction, Vol.36, No.9, pp. 2452–2462, 2021

② AIが胚を診断:iDAスコア



iDAScore

胚評価のために開発された
インテリジェントデータ分析が
臨床現場の判断を
強力にサポートします



iDAScore

当院で使用しているエンブリオスコーププラスの胚評価支援ツールです。

AIを用いて開発したシステムが自動的に胚を評価し点数化します。

iDAScoreの点数が高い胚ほど妊娠継続の可能性が高い胚となります。

AIのデータは115,000個以上の胚のタイムラプス画像分析をもとに行われていて、iDAScoreは着床の可能性に関わる胚の特徴を瞬時に判別し、順位をつけることが可能になるなどとても優れたソフトとなっています。

iDAScoreによって得られるスコアは胚培養士の判断とかなり一致していて、人ごとに出てしまう経験レベルに影響されることなく胚の優先順位付けを行うことができます。

胚評価に新技術 ワンクリックで自動的に分析

IVFにおいて、タイムラプス技術は、胚培養と胚選択を発展させたばかりでなく、胚の発達に関する知識を増大させました。そして今、人工知能（AI）の画像解析法を適応させたことにより、胚の評価法が各段に向上することになりました。

深層学習を利用して開発されたiDAScoreは、フルシーケンスのタイムラプス画像を完全に自動的に分析することが可能です。ボタンをクリックするだけで、各胚の着床する可能性に基づいた客観的な順位を得ることができます。

より優れた評価

従来の胚評価法には、主観や外部因子の影響を受けやすいという問題がありました。例えば、経験レベルや時間的制約、ラボの担当者の能力などです。実際、同じ培養士が同じ胚盤胞に対し、異なる状況では異なるスコアをつけた事例が報告されています^{1,2}。iDAScoreは個々の胚を、類似した発生パターンを示す他の複数の胚と客観的に「比較」して、着床の可能性に基づいたスコアを算出します。

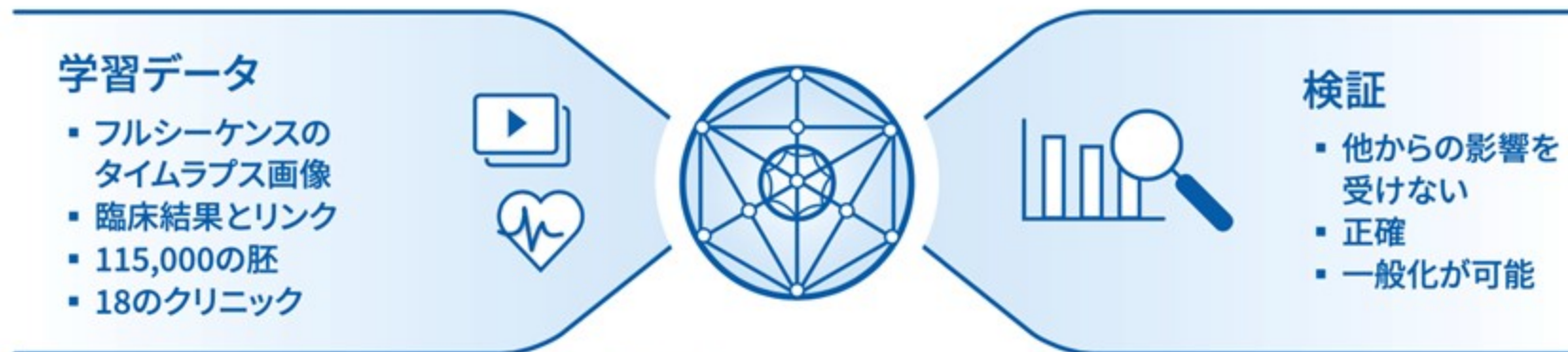


iDAScore による胚スコアは非常に説得力があります。我々の経験では、着床率との相関は、KIDScore と同程度に優れた傾向を示しています。胚評価への AI の適用に対する信頼感がさらに高くなれば、iDAScore が胚評価の将来を書きかえる可能性があると考えています。

Tony Price, Embryology Manager
Wessex Fertility, UK

AIを活用して開発

iDAScoreが使用するアルゴリズムは、ヴィトロライフの人工知能専門チームが開発し、臨床結果が既知のすべての胚培養タイムラプスシーケンスデータを用いて学習しています。



115,000
の胚



18
のクリニック



14,644
のKID胚*



多数の国からの
データ

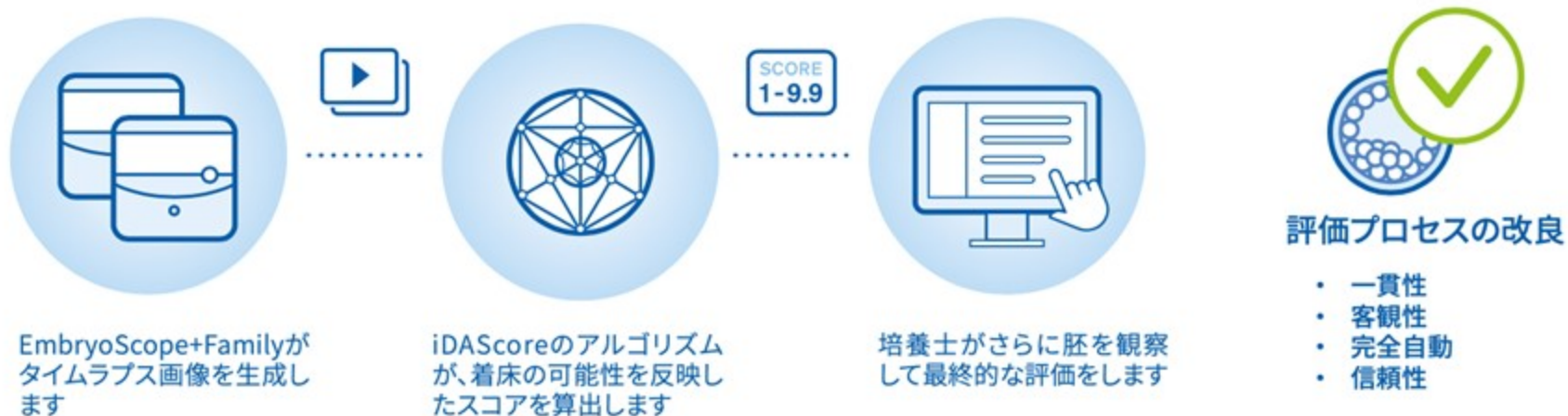
ディープニューラルネットワーク

iDAScore は深層学習と 3 次元畳み込みニューラルネットワークを用いて開発しました。深層学習はビッグデータがあってこそであり、データ入力が増えるほど性能が向上します。iDAScore は、115,000 を超えるフルシーケンスのタイムラプス画像分析に基づいて、着床の可能性に関わる胚の特徴を識別します。

データの多様性

AI はデータが含むあらゆる特徴点を学習します。逆に特徴点がないものからは学べません。そのため、多様性に欠けると、特定のサブグループのデータに対する AI のパフォーマンスが低下し、望ましくないバイアスがかかることになります。データの多様性を担保するため、国内外の施設からの様々なデータセットを使用して iDAScore は開発されました。

iDAScoreの働き



Pregnancy prediction performance of an annotation-free embryo scoring system on the basis of deep learning after single vitrified-warmed blastocyst transfer: a single-center large cohort retrospective study

Satoshi Ueno, Ph.D.,^a Jørgen Berntsen, M.Sc.,^b Motoki Ito, M.Sc.,^a Kazuo Uchiyama, M.T.,^a Tadashi Okimura, B.Sc.,^a Akiko Yabuuchi, Ph.D.,^a and Keiichi Kato, M.D., Ph.D.^a

^a Kato Ladies Clinic, Tokyo; and ^b Vitrolife, Aarhus, Denmark

現在多くの施設でエンブリオスコープというタイムラプス機能がついた培養庫を用いて胚を観察しています。動画を撮りそれを培養士という人がグレードをつけて移植を優先するかどうかを判断しています。しかし近年この分野にもAIが導入され様々な指標が用いられ始めています。人が判断することの問題は経験値により評価にばらつきが出ることです。またマンパワーが必要となりラボに負担が生じることも問題となります。

近いうちに発表されるこの論文ではAIによる新しい胚の評価(iDAScore)と従来の評価(KIDScoreやガードナー分類)の妊娠を予測する能力を比較検討しています。

3,018周期の凍結胚盤胞を比較検討しています。

平均年齢は 39.3歳 です。

この下の表は年齢別のガードナースコア、キッズスコア、アイダスコアを見ています。

Distribution of grade in each model according to the maternal age group.						
	< 35 y	35–37 y	38–40 y	41–42 y	≥43 y	All
Cycle, no.	389	514	796	636	389	3,014
Gardner Criteria (%)						
4AA	41.4	37.9	33.4	29.4	20.6	31.5
4AB, 4BA	20.3	18.7	18.8	19.5	18.1	19.0
4BB	9.8	9.5	12.2	9.4	8.3	10.0
Others	28.5	33.9	35.6	41.7	53.0	39.5
KIDScore						
Average (±SD)	6.4 ± 2.4 ^a	6.2 ± 2.5 ^b	6.0 ± 2.4 ^c	5.7 ± 2.4 ^a	5.2 ± 2.3 ^a	5.8 ± 2.4
MAX	9.8	9.8	9.8	9.7	9.8	9.8
75%	8.5	8.4	8.2	7.8	7.1	8.1
Median	7.0	6.8	6.4	5.6	5.0	6.0
25%	4.4	3.7	3.9	3.6	3.1	3.6
MIN	1.7	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4
iDAScore						
Average (±SD)	8.3 ± 1.4 ^a	8.2 ± 1.5 ^b	8.2 ± 1.5 ^c	8.0 ± 1.5 ^a	7.8 ± 1.6 ^a	8.1 ± 1.5
MAX	9.9	9.9	9.8	9.7	9.8	9.9
75%	9.3	9.3	9.3	9.2	9.1	9.2
Median	9.0	8.9	8.8	8.5	8.2	8.6
25%	7.6	7.4	7.5	7.1	6.8	7.2
MIN	3.1	2.3	2.2	2.4	2.7	2.2

この下の表とグラフは年齢別でのiDAスコアとKIDスコアとガードナー分類において胎児心拍予測を可能とするのはどれが良いか見ています。このしたの表が結果ですが年齢により変わります。

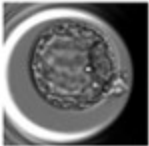
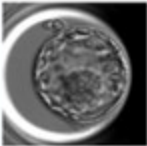
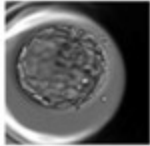
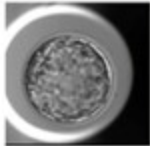
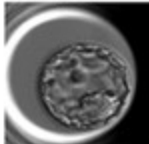
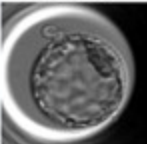
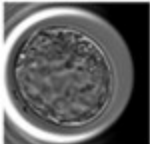
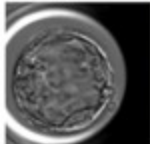
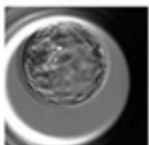
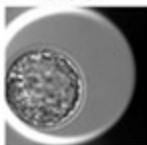
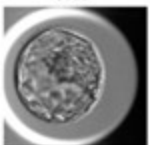
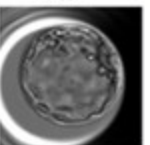
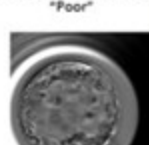
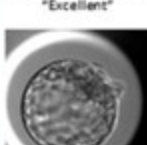
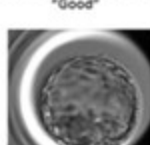
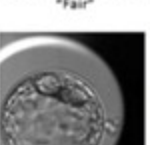
35歳未満だとAUCはiDAScore 0.72、KIDScore 0.66、ガードナー分類 0.64 で有意差が出ます。つまりiDAスコアがより精度が上回るようになります。ただしそれ以外の年齢だと差は認められません。

なおAUCとはアルゴリズムが着床尤度に基づいて胚を分類する性能の尺度です。AUC の値が 1 であれば予測は常に適正であることを意味し、AUC = 0.5 の場合はランダムな予測しか得られないことを示しています。AUCが高いほど的中率が高くなります。

Results of comparison of the area under the curve values among the three embryo scoring/grading models according to the maternal age groups.

Age, y	iDAScore	KIDScore	Gardner criteria
<35	0.716 ^a	0.659	0.640
35–37	0.681	0.677	0.652
38–40	0.667	0.654	0.642
41–42	0.662	0.657	0.632
>42	0.759	0.749	0.745

この下の図はiDASコアで良いと判断されてもKIDSスコアやガードナー分類では良くないと判断されています。その逆もありiDASコアで悪いと判断されてもKIDSスコアやガードナー分類で良いと判断されています。ここに解離が起きています。より正確に見極められるのはiDASコアとしています。

	Agree with iDAScore grade	Disagree with iDAScore grade		
iDAScore “Excellent”	KIDScore & Gardner criteria “Excellent” 	KIDScore & Gardner criteria “Good” 	KIDScore & Gardner criteria “Fair” 	KIDScore & Gardner criteria “Poor” 
iDAScore “Good”	KIDScore & Gardner criteria “Good” 	KIDScore & Gardner criteria “Excellent” 	KIDScore & Gardner criteria “Fair” 	KIDScore & Gardner criteria “Poor” 
iDAScore “Fair”	KIDScore & Gardner criteria “Fair” 	KIDScore & Gardner criteria “Excellent” 	KIDScore & Gardner criteria “Good” 	KIDScore & Gardner criteria “Poor” 
iDAScore “Poor”	KIDScore & Gardner criteria “Poor” 	KIDScore & Gardner criteria “Excellent” 	KIDScore & Gardner criteria “Good” 	KIDScore & Gardner criteria “Fair” 

結論として

35歳未満の若い方の凍結胚盤胞の場合にはiDAスコアを用いることはより妊娠率を上げるためには効果があるのかと考えられます。

この結果から言えることとして

今回の研究の問題点としては、刺激は自然周期か低刺激のみを採用していること、顕微授精のみとしていること、凍結胚のみとしていること、一つの施設からの報告のみとしていること、PGT-Aは行っていないことなどいくつものバイアスがかかっているため今回の結論が全てだとは決して言えません。

ただこの様に過去の大規模なデータからAIが胚を評価しそしてその結果をもとに医師や培養士がどの胚を移植すべきか最終的な判断をする方法（AIと人の相互作用）は非常に好ましいと思われます。

当院でも 9 月から iDA スコアを導入していますが、まだ使い始めたばかりでこれから詳細なデータがだせると思います。

今後さらなる大規模なデータの追加（多施設、刺激周期、新鮮胚）により早く正確に臨床に応用していければ良いのかと思います。

そして PGT-A の結果と iDA スコアがどの様に関連しているか比較することが何よりも大切なのだと思います。

③卵巣の若返り:PFC-FD

血液由来加工受託サービス

PFC-FD

Platelet-derived Factor Concentrate Freeze Dry

血小板由来因子濃縮物-凍結乾燥



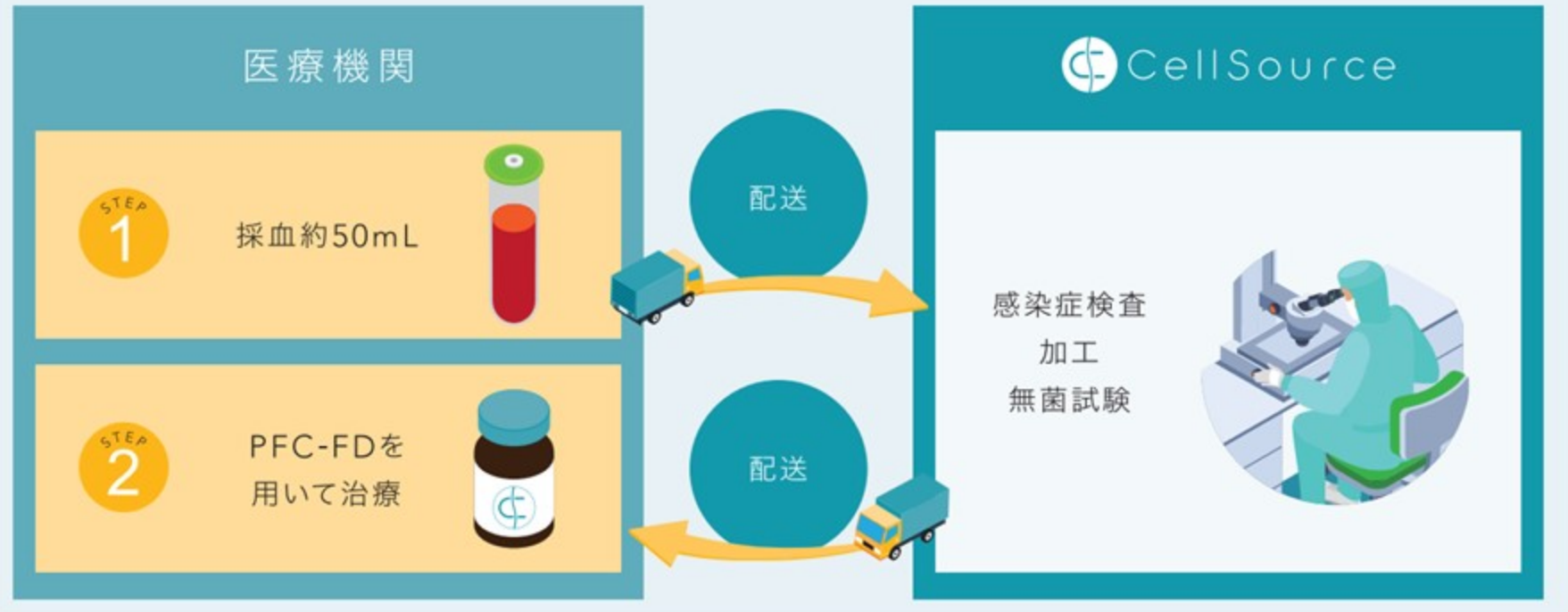
PFC-FDを卵巣に注入することは
効果があるのでしょうか？

- 新しく御院で始められた自分の血液を使う治療について教えていただきたいです。例えばどれぐらいの期間効果があるのかなどです。

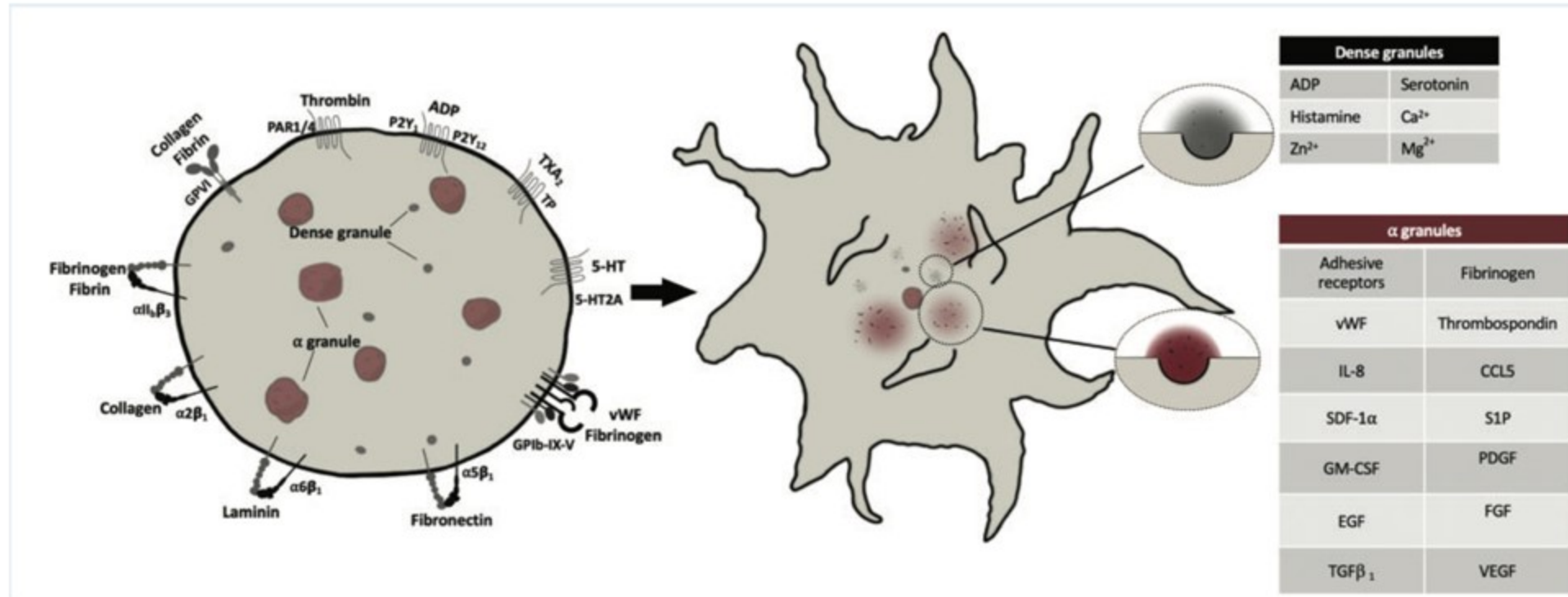
PRP療法とは？(Platelet Rich Plasma)

自己血から抽出した多血小板血漿（PRP）を患部に注入し、自己組織の修復を促す治療です。整形外科や口腔外科・皮膚科をはじめ様々な領域で行われています。

PRPには、抗炎症作用や自己修復に必要な細胞増殖を促す成長因子（PDGF-a/b、TGF- β 、bFGF、VEGF、EGF等）が含まれています。



活性化された血小板からは多数の物質が放出されます



PFC-FDとは

「PFC-FD (Platelet-derived Factor Concentrate Freeze Dry)」は、「成長因子」を高濃度にした多血小板血漿 (PRP) から「成長因子」のみを抽出・濾過して無細胞化。さらに、凍結乾燥したものです。「成長因子」の自己組織修復・抗炎症作用などを促すはたらきを活用し、さまざまな分野の治療に用いられ、その効果が期待されています。

成長因子のはたらき

PDGF

血管新生、細胞増殖
コラーゲン、コラゲナーゼ合成
マクロファージの活性化

EGF

幹細胞の増殖
分化他成長因子の
効果増強

VEGF

血管新生
血管内皮細胞の
増殖

FGF

筋細胞の増殖
血管新生

TGF- β

線維芽細胞の増生
新生創傷治癒を
促進

HGF

血管新生
線維化抑制

IGF-1

筋芽細胞
線維芽細胞の遊走
タンパク合成

ご自身の
血液由来成分でつくる
オーダーメイド治療

PFC-FD療法

PFC-FDは、PRP(多血小板血漿)に含まれる「成長因子」のみを抽出・濃縮し凍結乾燥させたもので、体内の組織修復・治癒などを促す因子濃縮物です。

ご自身の血液から、独自の技術で活性化させたPFC-FDを組成し活用する治療です。これによって子宮内環境を局所的にケアし、改善を促します。すでに、整形外科・歯科・皮膚科等、さまざまな分野でも使われ、効果が期待できるものです。患者さまひとりひとりに合わせた治療法です。

<成長因子のはたらき>

血小板に含まれる「成長因子」には、自己修復機能を促進するなど、子宮腔内の環境改善を期待できる「成長因子」が多数存在しています。



PFC-FD療法が安心・安全といえる理由

低刺激・低リスクで
体にやさしい

患者さまご自身の血液を用いることにより、アレルギー反応や副作用といったリスクが少なく、添加剤や化学製品なども含まれておりませんので、体にやさしい治療といえます。

痛みが少なく
通院負担も最低限

メスを使わず、痛みも少ない治療です。採血後、子宮腔内に注入するのみですので、ART治療に過度な負担をかけることはありません。

長期保存を可能にした
特許製法

独自のフリーズドライ加工技術(特許)により、約半年間の保管ができます。周期などタイミングが重要なART治療にも併用しやすいものです。

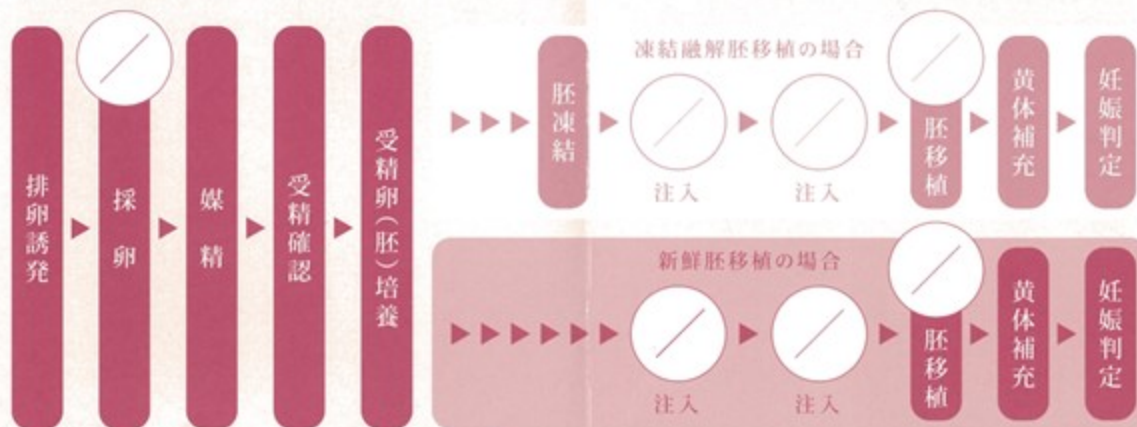
<PFC-FD治療はわずか2STEP>

- 1 採血量は49ml
- 2 胚移植前に子宮腔内へ1~2回注入

専門機関の厳正管理で感染症リスクを回避



<ART治療スケジュール>



PFC-FD療法の メリット

- 子宮内環境の改善が期待できる
- 患者さまのお体に合った治療でアレルギーリスクが少ない
- 室温長期保存ができるので急な治療スケジュール変更にも対応が可能

着床率UPにつながる 子宮内環境をケア

子宮内膜の厚さが7mm以下*の場合、胚が着床しにくいと言われています。PFC-FDを使用することにより、内膜を厚くする、炎症を抑えるなどの子宮内環境の改善が期待できます。

* 凍結融解胚の場合(新鮮胚移植の場合は8mm以下)
Human Reproduction, Vol.33, No.10 pp. 1883-1888, 2018

【子宮内膜の厚さによる比較】



※イラストはイメージです

よくあるQ&A

Q. 誰でも受けられる治療ですか？

A. 不妊治療中の18歳以上の患者さまが受けられる治療です。本治療の適応は主治医にご相談ください。

Q. どのクリニックでも受けられる治療ですか？

A. 特定のクリニックでのみ可能な治療です。詳しくは主治医までお問い合わせください。

Q. どれぐらいの費用がかかりますか？

A. 本治療は自由診療で、保険適応外です。詳しくは主治医までお問い合わせください。

Q. 副作用などがありますか？

A. 患者さまご自身の血液由来のものをを用いるので、重篤な副作用はないと考えられています。

不妊治療を 受けている方へ PFC-FD療法の ご案内

病院名・医師名/memo

A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency

Soumya R. Panda ¹, Shikha Sachan ², Smrutismita Hota ³

1. Obstetrics and Gynaecology, All India Institute of Medical Sciences, Mangalagiri, Guntur, IND 2. Obstetrics and Gynaecology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, IND 3. Radiodiagnosis and Imaging, All India Institute of Medical Sciences, Mangalagiri, Guntur, IND

PRPを卵巣内に注入すると卵巣機能が向上するかどうかを比較検討しているとてもわかりやすいシステマティックレビューがありましたので紹介します。最近パブリッシュされた4つの論文を検討しています。

以下の4つの研究を比較検討しています。

トルコ、ベネズエラ、ギリシャ、アメリカからの4つの論文ですが、どれも卵巣内に直接PRPを注入してその後のAMH,FSH,AFがどう推移するかを調べています。またその後の胚の状態や妊娠の経過も見ています。対象の方は卵胞の発育が著しく悪い方を対象としています

Sl no.	Study	Country	Study design	Population	Sample size	Intervention	Control	Outcome measures
1.	Cakiroglu et al. 2020 [19].	Turkey	Quasi-experimental- (uncontrolled before and after studies)	Infertile POI	311	Injection of approximately 2-4 ml PRP into each ovary was performed under transvaginal ultrasound guidance.	-	Number of retrieved oocytes, number of mature oocytes, number of 2 pronuclei embryos, fertilization rate, number of cleavage stage embryos
2.	Melo et al. 2020 [20].	Venezuela	Non-randomized clinical trial	Infertile patients planning for IUI/IVF with (i) age 38 years old and above, (ii) baseline FSH, day 3 of the menstrual cycle) > 12 mIU/mL, (iii) AMH < 0.8 ng/mL	Cases- 46 Controls- 37	200-µL PRP injection received once between days 7 and 9 of the menstrual cycle for three consecutive cycles (cycles 1, 2, and 3).	No intervention	Primary outcome: AFC and serum levels of FSH and AMH as a measure of ovarian reserve. Secondary outcome: number of oocytes collected and fertilization rates during IVF/ICSI; rates of biochemical, clinical, and ongoing pregnancy per participant; and rates of first-trimester miscarriage and live birth
3.	Sfakianoudis et al. 2020 [21].	Greece	Quasi-experimental- (uncontrolled before and after studies)	Four pilot studies were conducted on POR, POI, perimenopause, and menopause	30 subjects for each cohort	Injection of approximately 4 ml PRP into each ovary was performed under transvaginal ultrasound guidance.		AFC, AMH, and oocyte yield in the ICSI-ET cycle, mature metaphase II (MII) oocyte yield in the ICSI-ET cycle post-PRP, number of resulting embryos, and cycle cancellation rate.
4.	Sills et al. 2020 [22].	USA	Quasi-experimental- (uncontrolled before and after studies)	POR with at least one previous failed IVF cycle in perimenopausal or menopausal age	182	1 mL of activated PRP via transvaginal USG guidance		Serum AMH & FSH

この表は4つの論文の具体的な治療のプロトコールを示しています。
PRPを入れるタイミングは論文により様々で生理の10日以内、7～9日目、3日目。
入れる量は様々です。

1	Cakiroglu et al.2020 [19].	PRP injection was timed randomly in women who were amenorrheic, while in women who reported oligomenorrhea, PRP was injected within 10 days after completion of menstrual bleeding.	On the second menstrual cycle (on the 2 nd to 4 th day of menses) after the PRP procedure, AFC and serum AMH and FSH levels were re-assessed. Those who were found to have antral follicle(s) at that point were started on controlled ovarian hyperstimulation (COH), while those who did not were followed monthly, up to 6 months, and underwent COH when/if they developed antral follicle(s).	After blood collection, the tubes were centrifuged at 830 g for 8 minutes. Then, a 16 G needle connected to a 5 ml syringe was inserted into the tube and advanced to the buffy coat layer. The PRP was collected by rotating the needle tip. After collecting approximately 2-4 cc PRP from the first tube, the second tube was processed similarly (a total of 4-8 cc PRP was collected). The collected solution was transferred to the re-suspension tube and shaken gently for 30s-1 min.
2	Melo et al. 2020 [20].	Participants who opted for PRP injections received treatment once between days 7 and 9 of the menstrual cycle for three consecutive cycles (cycles 1, 2, and 3).	Following the completion of treatment with PRP, participants were advised to undergo IVF/ICSI, IUI, or timed intercourse as soon as the next menstrual cycle started.	A total of 5 blood collection tubes containing sodium citrate 3.8% were filled with 4.5 mL of blood each and centrifuged at 270g for 10 min. Following centrifugation, 100 µL of the platelet-rich supernatant were transferred from each of 4 of the original blood tubes and mixed with 0.1 mL of 10% calcium chloride. The blood in the remaining fifth tube was not mixed with calcium chloride to allow for quantification of the total number of platelets in the sample. On the day of blood collection (i.e. day 7, 8, or 9 of the cycle), 200 µL of PRP were injected into the cortex of each ovary using a single lumen aspiration needle.

3	Sfakianoudis et al. 2020 [21].	For women presenting with menstrual cycles, such as POR and perimenopausal women PRP administration was done on day-3 of the menstrual cycle. For POI and menopausal women being amenorrheic, PRP administration was performed on a random day.	PRP administration took place during the early follicular phase of the cycle PRP intraovarian infusion treatment was performed at least two months following the last failed ICSI-ET cycle. In the third menstrual cycle post-PRP treatment, all participants received the GnRH antagonist protocol and underwent an ICSI-ET fresh cycle.	Blood samples were collected from the median antebraichial vein. PRP was prepared according to the manufacturer's instructions employing a RegenACR®-C Kit (Regen Laboratory, Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland). Approximately 60 ml of the patient's peripheral blood was required in order to yield the required volume of PRP. The initial concentration of platelets in peripheral blood was approximately 250,000 platelets/ μ L. The goal concentration of platelets in PRP was approximately 1,000,000 platelets/ μ L. According to our protocol, prepared PRP could be stored for one hour at a temperature of 4 °C if required. However, regarding the vast majority of the participants, PRP intraovarian infusion was performed immediately following preparation.
4	Sills et al. 2020 [22].	All patients had testing for serum AMH, estradiol (E2), and FSH at approximately two-week intervals after ovarian PRP.		Approximately 8-10 mL whole blood was collected by peripheral venipuncture from each patient using a 21G butterfly catheter affixed via vacutainer to negative pressure-receiving tubes (RegenLab; Mont-Sur Lausanne, CH). Samples were immediately labeled and placed in room temperature centrifuge set to 1500g x5 min. Processed blood was then fractionated, and erythrocytes were trapped beneath while lower density components settled atop the separator gel. Less than 3 mL of supernatant (corresponding to relatively platelet-poor plasma fraction) was then aspirated off the top of each column before recapping the vial for gentle tube inversion/resuspension, as per supplier instructions. PRP activation was achieved with calcium gluconate.

PRPを入れる前と入れた後のAMHを比較していますが、全ての論文で有意差を持って上昇しています。FSHは入れた後有意に低下している報告が多く占めています。胞状卵胞AFも入れた後有意に上昇しています。

		Cakiroglu et al. 2020 [19]. (N=311)	Melo et al 2020 [20]. (N=46)	Sfakianoudis et al.2020 [21]. (pilot of poor ovarian response) (N=30)	Sfakianoudis et al., 2020 [21]. (premature ovarian insufficiency pilot) (N=30)	Sfakianoudis et al. 2020 [21]. (perimenopause pilot) (N=29)	Sfakianoudis et al. 2020 [21]. (menopause pilot) (N=25)	Sills et al. 2020 [22]. (N=182)
AMH (ng/mL)	Pretreatment	0.13 ± 0.16	0.62* (0.47 to 0.76)	0.66 ± 0.20	0.168 ± 0.04	0.94 ± 0.29	0.12 ± 0.04	0.18 ± 0.25
	Posttreatment	0.18 ± 0.18	1.01* (0.9 to 1.3)	1.14 ± 0.26	0.57 ± 0.05	1.26 ± 0.26	0.40 ± 0.13	0.24 ± 0.05
	p-value	<0.01	<0.001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0016
FSH (mIU/L)	Pretreatment	41.9 ± 24.7	13.6* (12.9 to 17.5)	10.71 ± 1.62	49.82 ± 6.19	18.47 ± 2.47	80.69 ± 5.61	52.67 ± 4.64
	Posttreatment	41.6 ± 24.7	9.07* (8.3 to 10.5)	8.95 ± 1.40	36.16 ± 6.6	15.85 ± 3.69	48.03 ± 5.90	64.68 ± 5.5
	p-value	p=0.87	<0.001	0.1342	<0.0001	0.0024	<0.0001	<0.0001
Total AFC (n)	Pretreatment	0.5 ± 0.5	4* (3 to 5)	2.63 ± 0.93	0 ± 0	1.43 ± 0.55	0 ± 0	
	Posttreatment	1.7 ± 1.4	7* (6 to 8)	5.20 ± 1.35	1.39±0.37	3.64 ±0.78	1.23 ± 0.46	
	p-value	<0.01	< 0.001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

PRPを卵巣に注入した後採卵数や受精した数、
分割した胚の数が増えていることが示されています。

SI no.	Study	Participants	Number of retrieved oocytes	Number of mature oocytes	Number of 2 pronuclei embryos	Fertilization rate	Number of cleavage stage embryos	Good quality embryo (grade-1&2)	Cancellation Rate
	Cakiroglu et al., 2020 [19].	-	1.81 ± 1.30 (N=100)	1.47 ± 0.76 (N=93)	1.24 ± 0.49 (N=82)	55.8 ± 29.1 (N=82)	1.18 ± 0.39 (N=82)	-	-
	Melo et al., 2020 [20].	Cases (PRP infusion) N=22	5.0 (2.0–9.0) (N=22)	-	-	0.5 (0.33–1.0)	-	22 (100)	-
		Controls (N=18)	3.0 (0.0–6.0)	-	-	0.5 (0.0–1.0)	-	6 (55)	-
		P-Value	< 0.001	-	-	0.51	-	0.03	-
	Sfakianoudis et al., 2020 [21].	Cases (Post-PRP ICSI Cycle)	3.37 ± 1.54	2.97 ± 1.38	2.43 ± 1.38	-	1.93 ± 1.26	28/58 (48.2%)	9/30 (30%)
		Controls (Prior ICSI cycle)	1.20 ± 0.76	1.00 ± 0.79	0.73 ± 0.52	-	0.60 ± 0.56	8/18 (44.4%)	19/30 (63.3%)
		P-Value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	-	< 0.0001	0.7945	0.0191

今回のレビューから卵巣内へPRPを注入することは卵巣機能が低下した方に対して成熟卵子数や受精率、良好胚が増加したりと効果がある様に思われます。このセンセーショナルな治療法は卵巣機能が低下した方へ素晴らしい結果をもたらす可能性を秘めています。今後更なる質の高いランダム化された研究により妊娠や出産率を向上させるかどうかの検討が必要です。また卵巣へPRPの注入によりAMHやAFが増えるかどうかの検討も必要といえます。

当院でも現在PRPをフリーズドライ化したPFC-FDを用いてこの方法を行う準備が整いました。

詳細をご希望の方は診察の際に医師までご確認ください。

2020 Panda et al. Cureus 12(12): e1203
A Systematic Review Evaluating
the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion
of Autologous Platelet- Rich Plasma
in Patients With Poor Ovarian
Reserve or Ovarian Insufficiency

P-600 Ovarian function following intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (APRP) in women with low functional ovarian reserve

D. Barad^{1,2}, S.K. Darmon¹, A. Benor¹, N. Gleicher^{1,2,3,4}

1Center for Human Reproduction, Clinical Research, New York, U.S.A. ; 2Foundation for Reproductive Medicine, Clinical Research, New York, U.S.A. ; 3Vienna University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Vienna, Austria ; 4The Rockefeller University, Stem Cell Biology and Molecular Embryology Laboratory, New York, U.S.A.

Study question: Does exposure of ovaries to autologous growth factors in platelet rich plasma (APRP) affect the pituitary ovarian axis?

Summary answer: Within 60 days after injection, growing follicle numbers and estrogen levels increased, though FSH did not change, with effects most pronounced in still menstruating women.

What is known already: APRP is extracted from a patient's autologous blood and delivers growth factors. It is widely used in several medical specialties and has in infertility practice been reported to increase follicle/egg numbers if injected into ovaries and improve endometrial thickness/implantation if used for perfusion of the endometrium.

Study design, size, duration: Prospective observational cohort study of women with low functional ovarian reserve, followed for 60 days after subcortical injection of ovaries.

Participants/materials, setting, methods: 44 women with prior poor response to ovulation induction, FSH > 12 mIU/mL and AMH < 1.0 ng/mL. APRP was prepared using Regen Lab PRP Kit which is approved by the US-FDA. 1.0-1.5 ml of PRP was injected into the cortex of each ovary divided among 7 to 10 injection sites. Participants were followed every three days with monitoring for estradiol, FSH and follicle growth for the first two weeks after PRP and then weekly.

Main results and the role of chance:

21/43 patients still regularly menstruated (subgroup A, age 43.9 ± 5.1 years); 23/43 (subgroup B, age 42.6 ± 6.2 years) were amenorrheic for a median of 6 months.

In A, AMH, FSH and estradiol were 0.18 ± 0.20 ng/mL, 37.5 ± 47.6 mIU/mL, and 100.2 ± 73.4 pg/mL, while in B they were 0.06 ± 0.11 ng/mL, 73.0 ± 44.8 mIU/mL and 66.7 ± 57.6 pg/mL.

Following APRP, A-patients demonstrated increased estradiol to 211 ± 193.7 pg/mL ($P=0.029$) while B-patients only demonstrated a trend to 98.1 ± 86.5 ($P=0.09$).

Among A patients, 14/21 (66.7%) entered IVF cycles and 5/21 (23.8%) reached retrieval. So-far 1 patients established an ongoing clinical pregnancy.

Among B patients 8/23 (34.8%) entered IVF cycles and only 2/23 (8.7%) reached retrieval and none achieved pregnancy.

Limitations, reasons for caution: This observational study was only carried out to estimate possible effects of APRP treatments. Based on these observations, we are now conducting a randomized controlled trial, limited to cycling women under age 45 years [registration # NCT04278313].

Wider implications of the findings: PRP appears to have limited ability to affect ovarian reserve of older, and especially amenorrheic women. It may, however, exert more favorable effects on still menstruating women. Promotion of APRP treatment as “ovarian rejuvenation,” however, appears to be an inappropriate choice of words.

注入タイミングはいつが良いのか？

採卵時、もしくは採卵前後1週間程度

- 採卵時は卵巣が大きく注入しやすい傾向
 - hCGを打っているなので卵巣が柔らかいイメージ
 - 全体に浸透させることが可能
 - 卵巣全体に万遍なく注入することが可能

- 卵胞期は卵巣が固く注入がしにくい
- 卵胞期は卵巣が小さく注入しにくい

- POIは卵巣が線維化していて固い→卵胞期では困難

注入量(溶解量)

PFC-FD1Vを1mLが今のところベスト。

効果判定期間(目安)

発育卵胞数を見るのであれば注入後3か月前後
長くて6か月程度が目安

質を高める作用は短期的に表れているのかもしれない
がこれからエビデンスを集積する段階

次回のご案内

- 次回のオンライン説明会は11月6日です。
- テーマは「**高齢の方への治療戦略：過去の成功例をもとに**」です。
- 高齢の方に共通する正攻法があります。
- 過去に当院で治療し出産に至った方法を具体的にお示しします。

ご清聴ありがとうございました

