



Title	卵巣刺激法の変遷と生殖医療の個別化 : 「自然周期」の見直しが意味するもの
Author(s)	竹田, 恵子
Citation	大阪大学大学院人間科学研究科紀要. 2016, 42, p. 81-102
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/57224">https://doi.org/10.18910/57224</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 卵巣刺激法の変遷と生殖医療の個別化

—「自然周期」の見直しが意味するもの—

竹 田 恵 子

## 目 次

1. はじめに
2. 卵巣刺激法の現状と新たな動き
3. 卵巣刺激法の変遷と医師の反応
4. 「自然周期」の見直しが意味するもの
5. おわりに



## 卵巣刺激法の変遷と生殖医療の個別化 —「自然周期」の見直しが意味するもの—

竹 田 恵 子

### 1. はじめに

体外受精による高度生殖補助医療は一般に「不妊治療」と呼ばれ、今日では珍しいものではなくなった。しかし、高度生殖補助医療による生殖が従来のもので一線を画すのは、生殖細胞を体外で受精させ、培養するという点にある。この革新性によって、高度生殖補助医療は、生命の人為的操作や血縁を主軸とした家族関係を攪乱させる契機を生むものとして社会的な注目を集め、現在に至る様々な議論のきっかけを与えている。

その一方、本来、単一の卵子発育であるヒトへ薬剤による卵巣刺激をおこない、排卵時期をコントロールするところにも高度生殖補助医療の革新性はあると言えるだろう。つまり、ヒトという種の生殖の場を体外に移すだけでなく、1回の生殖周期に携わる卵子数をも変化させたという、この2つの革新性が高度生殖補助医療の特徴である。しかしながら、卵巣刺激は女性の自然な月経周期を強制的にコントロールするため、女性学から強い批判的視線が向けられ、多くの論争を生んだ<sup>1)</sup> (Corea 1985=1999、江原1996など)。

このような2つの革新性を持つ高度生殖補助医療にあつて、近年、日本の医療現場で静かに注目を集めつつあるものがある。それは、卵巣を極力刺激せずに、できるだけ自然周期に近い方法で採卵する方法である。これは、従来の卵子を過剰に排卵させる高度生殖補助医療にあつて、180度の転換とも言えるような動きである。このような近年の日本における卵巣刺激の新しい動きは、どこから生まれたのであろうか。本稿では、自然周期に近い方法による体外受精が日本で注目され、一部とは言え提供されるようになった経緯を整理し、このような方法が現場で用いられるようになった理由を医師の反応をもとに考察する。そのうえで、今後の日本の生殖医療における卵巣刺激の方向性についても考えてみたい。

なお、本稿では完全な自然周期および卵巣の低刺激による高度生殖補助医療の両方を扱い、これらをまとめて「自然周期法」として記述する<sup>2)</sup>。

## 2. 卵巣刺激法の現状と新たな動き

### 2-1. 卵巣刺激法の現状

女性の内分泌環境は複雑であり、いくつものホルモンによって卵巣の活動を調整している。卵巣機能に関わる代表的なホルモンとしては、脳の視床下部から放出される性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH)、GnRH が脳下垂体に作用して分泌される性腺刺激ホルモン (Gonadotropin, Gn)、そして Gn によって卵巣が刺激されて放出される卵胞ホルモン (estrogen) がある。卵胞ホルモンは卵巣内の卵子の元である細胞を刺激し、受精に適した成熟卵胞へ育てる役割を担う。一方、卵胞ホルモンなどによって排卵した後の卵巣には黄体が形成されるが、黄体からも黄体ホルモン (progesteron) が分泌され、着床に向けた子宮内膜の肥厚を促すなどの重要な働きを担っている。なお、Gn の主要なものとして、卵胞刺激ホルモン (Follicle Stimulating Hormone, FSH) と黄体形成ホルモン (Luteinizing Hormone, LH) がある。詳細は専門の医学文献に譲るが、これらのホルモンの血中濃度の高低により、互いに濃度を調整し合うフィードバック機構が人体には成立しており、非常に複雑な作用機序となっている。このように複雑な女性の内分泌機構に介入する卵巣刺激法は、自ずと繁雑にならざるを得ない。

ただし、このような作用機序は、高度生殖補助医療の歴史とともに明らかにされてきたとも言える。生殖補助医療に携わる医師たちは、30年に及ぶ卵巣刺激法の洗練を通じて、女性内分泌環境のブラックボックスに光を当て続けてきたことになる (見尾・寺川 1991、柴原ほか 1999、梶原・石原 2010)。

そんな卵巣刺激の歴史において最初に登場したのは、クロミフェンクエン酸であった。クロミフェンクエン酸は現在でも広く用いられている卵巣刺激剤であるが、この他にも卵子の発育をコントロールするために開発された薬剤は数多い。高度生殖補助医療の現場では、これらの卵巣刺激剤のどれをどのように用いるかについて長年検討されてきた経緯があるが、現在では標準的な卵巣刺激法が確立されるに至った。多くの場合、卵巣刺激を行わずに基礎体温の推移や超音波検査などによって排卵日を予測するタイミング指導法から治療は始まり、利用者の様子を見ながら最適と考えられる卵巣刺激法が採用される。現在では大きく分けて、クロミフェンクエン酸単独、Gn 製剤単独、クロミフェンクエン酸と Gn 製剤の併用、Gn 製剤と GnRH 誘導体の併用といった4つの卵巣刺激法として確立され、1周期あたり10個程度の成熟卵子を採取することが一般的になったとされている (山崎ほか 2015)。日本産科婦人科学会の登録施設における2007~2011年の卵巣刺激法の内訳をみても、自然周期が10%に対して、なんらかの卵巣刺激を行った周期は90%にのぼっている (日本産科婦人科学会 2011)。2011年度の総治療周期数が269,659件であることから、年間延べ24万人の女性が卵巣刺激を行っていることになる。卵巣刺激は今なお多くの医療機関で実施され、高度生殖補助医療のなかで重要な役割を

担っていると言っても過言ではない。

## 2-2. 「自然周期」への注目

生殖補助医療における卵巣刺激は普及したが、これによって多胎妊娠の発生率を高めたり、卵巣過剰刺激症候群<sup>3)</sup>の発症を招いたりする弊害が生まれた。卵巣過剰刺激症候群の発症頻度は約2%とされているが、血栓症を招き、時に生命にも危険が及ぶこともある。その死亡率は4.5万人～5万人に1人と試算されている (Papanikolau et al. 2005)。また、卵巣刺激による過排卵は余剰胚<sup>4)</sup>を生み出したり、卵巣腫瘍の発症リスクも指摘されたりするようになった (万代ほか 2011)。このような事態を踏まえ、1989年に Garcia が、1996年には Edwards とも生殖補助医療における「自然周期」の見直しを唱えた (Garcia 1989、Edwards et al. 1996)。

その後も卵巣刺激のリスクとベネフィットは議論され続けているが、Garcia や Edwards らのような「自然周期」の見直しは、日本でも徐々になされるようになってきた。1997年に『産婦人科の実際』誌に掲載された山野と青野による論文では、従来の卵巣刺激法を批判し、「自然周期」による安全で経済的にも安価な生殖補助医療の可能性を示唆している。

卵巣刺激を用いた体外受精・胚移植で発生した多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群は明らかに医原性と考えられ、われわれが解決すべき重要な問題である。外来での体外受精・胚移植治療の普及とあいまって自然周期を用いた体外受精・胚移植が見直されている。1周期あたりの生児獲得率6.8%を良好とみるかみないかについては異論のあるところではあるが、副作用の防止、経済性などの面から今後普及するものと思われる (山野・青野 1997)。

山野と青野の論文にも見られるように、高度生殖補助医療に卵巣刺激が導入された大きなきっかけである生児獲得率の低さは、「自然周期」を用いた手法に於いて未だ克服されているとは言い難い状況にある。このような現状が、「自然周期」に注目が集まりつつも大きな普及に至らせない最大の原因だと考えられる。しかしながら、数は多くないものの、「自然周期」の見直しを検討する論文は、近年に至るまで婦人科系の医学雑誌へ断続的に現れている。そして近年では、2009年に刊行された『不妊治療ハンドブック』に、排卵誘発が「自然派」と「誘発派」に分かれながらも別章立てで並んで解説されるようになった (竹原 2009、京野ほか 2009)。医師の間で、「自然周期」による高度生殖補助医療が、従来の卵巣刺激法と肩を並べるようになったのである。

## 2-3. 論文の抽出方法

それでは「自然周期」を用いた高度生殖補助医療が医師の間でどのように受け止められ、

今後どのような普及に向かうのであろうか。この問題を検討するため、本稿では「医中誌」に登録された生物医学系論文のうち、卵巣刺激に関する論文に注目した。「医中誌」は、特定非営利活動法人 医学中央雑誌刊行会が作成する国内医学論文情報のインターネット検索サービスであり、国内で発行された医学・歯学・薬学・看護学及び関連分野の定期刊行物、のべ約 6000 誌から収録した約 1000 万件の論文情報が収録されている（医学中央雑誌刊行会 2008）。「医中誌」には 1977 年以降の論文情報が収録されているため、日本で体外受精が始まった当時に刊行された論文もカバーしている。

「医中誌」のキーワード検索（すべて検索）にて、「排卵誘発」および「自然周期」に関連する論文は 2015 年 8 月 25 日現在で併せて 3260 件存在した。これらの論文のなかで、原著論文、解説・総説、治療に関する文献、診断に関する文献、副作用に関する文献をピックアップし、会議録を除いた。さらに、特定の疾患に対する卵巣刺激を扱った論文と一般婦人科診療を対象とした論文は除外し、掲載雑誌を『日本産科婦人科学会雑誌』『産科と婦人科』『臨床婦人科産科』『産婦人科の実際』『産婦人科の進歩』に限定した。その結果、327 編の論文が抽出された。なお、これらの専門雑誌に絞ったのは、この 5 誌が日本で体外受精が始まった 1983 年以前から発行され続けており、全国の医学部や主要医療機関の付属図書室などに所蔵されていることから、日本の高度生殖補助医療に携わる医師が購読している可能性が高いと考えられたからである。本稿では、以上のような方法で抽出した「排卵誘発」および「自然周期」に関連する全 327 編の論文を分析対象とした。以下では、これらの論文から導き出せる卵巣刺激法の変遷とともに、それに対する医師たちの反応について見ていきたい。

### 3. 卵巣刺激法の変遷と医師の反応

#### 3-1. 体外受精の黎明期

世界で最初の体外受精児は **natural cycle** により成功したことは、よく知られた事実である。（千石ほか 2008）

高度生殖補助医療の幕開けである体外受精の成功は、「自然周期」によってなされた。そして、この事実は卵巣刺激を扱う和文の医学論文の冒頭でしばしば取り上げられる事実であった（山野 1997、貝嶋ほか 2000、千石ほか 2008、高見ほか 2009、福田 2011、柴原ほか 2014 など）。しかしながら、「自然周期」は次第に高度生殖補助医療の中心から遠ざかることになる。その理由として医師たちが挙げるのは、採卵時期の見極めの難しさと医療・患者双方の負担軽減であった。

体外受精は卵巣から卵子を取り出し、体外で受精させる方法である。ゆえに、体外受精を実施するにあたり、十分成熟した卵子を体外へ取り出すという作業が必要となって

くる。現在、この作業の多くは経膈超音波装置の画面を見ながら専用の針で行えるため、痛みも少なく、その多くが麻酔を必要としない。しかし、1978年に英国で世界初の体外受精が成功した当時は、女性の腹部上から超音波をあて、全身麻酔による腹腔鏡手術<sup>5)</sup>で採卵したとされている。

また、卵子の採取時期を決定するため、当該女性の尿を頻繁に測定し、LH濃度に気を配る必要もあったという。なぜなら、LH濃度が急激に上昇する「LHサージ」と呼ばれる現象から24~36時間という短い間で排卵が起こるからである。ゆえに、体外受精が始まった当初では、夜間緊急に麻酔医も招集して採卵手術を行わねばならなかったことも度々あったとされている。このような状況は医療スタッフと利用者の双方に大きな負担を強いるものである。

体外受精・胚移植がEdwardsとStephoeによって始められた際に、さまざまな卵巣刺激法が用いられたが、妊娠例が得られなかったことから、自然周期が試みられ、世界最初の体外受精児ルイズ・ブラウンが誕生した。これ以降しばらくの間自然周期が体外受精・胚移植に使用されてきたが、成熟卵胞数が少ないため移植胚数が周期あたり1個に満たず妊娠率が低率であったこと、採卵時間を決定するために3~4時間ごとに採尿しluteinizing hormon(LH)を測定する必要があり、スタッフのみならず患者にとっても大きな負担であったことから、種々の卵巣刺激法が工夫され妊娠率の向上が図られてきた。(山野・青野 1997)

また、1個の成熟卵胞から良好な分割胚を得る確率は30%強であり、これが良好な胚盤胞<sup>6)</sup>になるのはさらにこの半分の確率だと見込まれている(藤原 2011)。そもそも自然周期にて採取される卵子は1~2個であるため、せっかく採取した卵子をうまく胚へと育てられなければ子宮内へ移植することもままならない。このようにして、「自然周期」による体外受精は、多大な苦勞の割に成功率が低いことが懸念されるようになっていった。これらの問題を解決するため、排卵時期を人工的にコントロールしつつ、良好な卵子を数多く採取する方法が生殖医療の現場で切望されるようになったのである。それが高度生殖補助医療で応用され、徐々に改良されてきた各種卵巣刺激法であった。

### 3-2. 様々な卵巣刺激剤の登場

卵巣刺激に供する薬剤として、いち早く高度生殖補助医療に取り入れられたのが、アメリカのMerrel社(現Sanofi社)で開発されたクロミフェンクエン酸<sup>7)</sup>と閉経後の女性の尿から抽出したGn製剤であったとされている(石丸 1999、熊谷ほか 2001)。本剤の販売開始以来、排卵誘発率の高さや投与法の簡便さ、副作用の少なさ、安価といった要因から日本だけではなく、世界中に普及した(菅沼ほか 2008)。また、クロミフェンクエン酸の作用機序が生理的に近い排卵を誘起させるというものであったことも、臨床で

普及に至った理由とされている。

Clomiphene citrate (以下 clomiphene) の主要な作用は視床下部よりの LH-RH の放出に引き続いて下垂体より gonadotropin を放出し排卵誘発させるという排卵誘発剤の中でもより生理的に近い gonadotropin 賦活剤である。(奥田・杉本 1989)

一方、Gn 製剤の一種であるヒト閉経期性腺刺激ホルモン (human menopausal gonadotropin, hMG)<sup>8)</sup> 製剤は 1950 年代後半から販売され、1960 年代前半には無排卵性周期症<sup>9)</sup> などへの排卵誘発に利用されるようになった (久保 2012)。hMG 製剤は 1980 年代から高度生殖補助医療へ導入されているが、排卵を引き起こすヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin, hCG) との併用により、過排卵と排卵時期の調整を一連の作業として行うことも多いとされている (田辺 1999、山野・青野 1997)。

以上のように、Gn 製剤は卵巣に働きかけ、卵子の形成を促す作用を持つが、この働きを利用して卵子の収穫を増やそうという試みもなされる。それが GnRH 製剤の臨床応用である。GnRH 製剤の開発は 1970 年代から進められていたとされており (高見澤ほか 2009)、なかでも 1998 年に販売が開始された点鼻薬「スプレキュア」は生体内の GnRH と同様の働きを示すアゴニスト<sup>10)</sup> (以下、GnRH アゴニスト) であると考えられていた。これ以降、GnRH アゴニストは卵巣刺激を強力に行えるということで盛んに高度生殖補助医療の現場に用いられるようになっていった (正岡・稲葉 2000)。

クロミフェンクエン酸、Gn 製剤、GnRH アゴニストを用いることで、体外受精に供することのできる成熟卵子を数多く獲得し、ひいては妊娠・出産に繋げることができると多くの医師が予想した (植村 1994、矢野・水野 1990、苛原・青野 2001、久慈ほか 2004 など)。これが高度生殖補助医療の現場にこれらの薬剤が導入された理由である。そして、実際に採卵できる卵子の数が増加したとされている (矢野・水野 1990、柴原 2010)。

しかし、これらの製剤によって、卵巣の腫大や腹水・胸水の貯留、肝機能や腎機能の低下などの様々な合併症を伴う卵巣過剰刺激症候群が引き起こされることも報告され始め、現場の医師たちに大きな懸念となって受け止められるようになる (石丸 1992、柴原ほか 1999、高橋ほか 2000、神谷・森 2001 など)。特に GnRH アゴニストは排卵効果が強力だったため、症状が重篤化することもあった。また、妊娠率を高めようと、これらの製剤によって得られた卵子から多くの受精卵を作成し、これを複数個移植した結果、多胎妊娠となる例も頻発するようにもなったとされている (菅沼ほか 2000、梶原 2009 など)。

ちなみに、これらの事態を重く見た日本産科婦人科学会は 1996 年に「多胎妊娠」に関する見解を発表した。このなかで学会は、体外受精・胚移植においては移植胚数を

原則として3個以内とし、排卵誘発に際してはGn製剤の周期あたりの使用量を可能な限り減量するよう強く求めた（日本産科婦人科学会 1996）。この見解は2008年に改定され、35歳以上または2回以上続けて妊娠不成立であった女性については、2胚移植を許容するが、移植する胚は原則として単一とするよう厳格化されている（日本産科婦人科学会 2008）。

### 3-3. より良い卵巣刺激法の模索と個別化へのまなざし

このように高度生殖補助医療における妊娠率の向上を意図する卵巣刺激は、早い段階から多胎と卵巣過剰刺激症候群という大きな壁にぶつかった。そのうえ、できるだけ多くの卵子を得ようとクロミフェンクエン酸やGn製剤、そして強力な作用を持つGnRHアゴニストを投与しても、採取可能な多数の卵子の成熟度を揃えることは難しく、採卵時期の決定に苦慮することがしばしばであった。

IVF-ET〔著者注：体外受精－胚移植のこと〕では多数の同調性、丸形～卵型の卵胞発育が認められれば妊娠率は高く、その後の妊娠予後も良好であるが、このような理想的な卵胞発育を誘導する方法はない。（中略）したがってこのように大きな変動の幅を有するため、卵胞の大きさや体積だけでなく、他のパラメーターが卵胞の質的評価に必要と思われる（本田 1992）。

この後徐々に、卵子の成熟度を超音波などだけでモニターするにも限界があり、時には卵子が未熟なまま排卵してしまう「早発LHサージ」や卵子を排卵しないまま卵胞が黄体になってしまう症例が問題視されるようになっていく（森田・堤 1999、千石ほか 2008、柴原 2010）。

また、卵巣刺激によって採取可能な卵子数の増加は図れても、子宮内膜が妊娠に適した厚さまで成長しないことがわかってきた。これは、卵子数を増やすために服用した卵胞ホルモン濃度が高くなりすぎると、子宮内膜を厚くする作用を持つ黄体ホルモンの量が増えないという生理的なメカニズムによると、医師たちに考えられていた（後藤ほか 2003、福田・加藤 2014）。つまり、それまで築いてきた様々な卵巣刺激法では多くの卵子を得られるものの、真の成功である出産までに漕ぎつけるような子宮の状態を作り出すことができないというジレンマに直面したのである。

そこで、安全かつ成熟した良質の卵子を数多く採取できるとともに、受精後の胚が無事に子宮内へ着床し、発育できる子宮内環境も整えるような卵巣刺激法の模索が始まった。その試行錯誤は、主にGn製剤やGnRHアゴニストの投与時期と投与量を変えておこなわれ、高度生殖医療に携わる医師たちは、自施設で行った試みを論文にまとめて報告しあうようになる（見尾・寺川 1991、関・伊吹 1992、野田 1992、吉田ほか 2006、田中 2006、福田 2010、京野・土信田・戸屋 2010など）。このような作業を通じて、卵

巢刺激法は緩やかに標準的なプロトコルの完成へと向かっていった。

現在、GnRH アゴニストを用いた排卵誘発法には、大きく分けて月経開始と同時に卵巣刺激剤の服用を始めるショートプロトコルと、月経開始7～14日前から服用を始めるロングプロトコルがある。前者では製剤の服用が少なく済む一方、卵子の質が低下したり、月経を途中で停止させるために不正出血が起こりやすくなったりするなどの欠点があるとされている（植村 1994、菅沼ほか 1999、正岡・稲葉 2000、藤本ほか 2006）。これに対し、後者では服用する製剤量が多くなるものの、卵子を多く獲得できることや早発 LH サージを食い止めることで採卵日が調整しやすくなることが利点とされている（山崎ほか 2015）。GnRH アゴニストの発売以来、ショートプロトコルとロングプロトコルの採用についての医師の議論は続いていたが、2000年に Daya が GnRH アゴニストによるロングプロトコルの採用が、卵巣過剰刺激症候群と LH サージを抑える最善法であるという結論を出したとされている<sup>11)</sup>（千石ほか 2008）。今日では、それぞれのプロトコルの利点と欠点を踏まえた卵巣刺激法が、医療現場で選択されるようになった。

なお、Daya によって GnRH アゴニストの利用方法ではロングプロトコルに一応の軍配が上がったが、2000年代に入って、また新たな卵巣刺激プロトコルの開発が待たれるようになった。それは GnRH の働きに拮抗する GnRH アンタゴニスト<sup>12)</sup>が新たに開発されたからである。日本では「セトロタイド」と「ガニレスト」がそれぞれ 2006年と 2008年に販売されている。GnRH アンタゴニストの登場によって、Gn 製剤と GnRH アンタゴニストの併用が、卵巣過剰刺激症候群の発症を抑えながら多数の卵子形成を促し、さらには LH サージも起こさずに良好な卵子を得られるという新たな可能性が浮上してきたのである。ただし、現在 GnRH アンタゴニストは臨床応用され始めてはいるものの、いずれの製剤も登場から日が浅く、臨床現場での使用経験も少ない。ゆえに、かつて Daya が決着を付けたような最善の GnRH アンタゴニストの利用方法を確立するには、また新たな試行錯誤と時間が掛かるものと考えられる。

このように卵巣刺激は 30年の歴史の中で試行錯誤を積み重ね、洗練されてきた。最近では利用女性の卵巣機能を推測できる抗ミュラーホルモン（anti-Mullerian hormone, AMH）の測定により、適用するに相応しい卵巣刺激法が、あらかじめ選択できるようにもなってきた（浅田 2012）。柴原によると、高度生殖補助医療における卵巣刺激法は 1978年からの自然周期もしくはクロミフェンクエン酸による卵巣刺激からはじまり、1981年以降には Gn 製剤による調整卵巣過剰刺激（controlled ovarian hyperstimulation, COH）へ移行し、1988年には GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激法（controlled ovarian stimulation, COS）が大勢を占めたあと、1994年には GnRH アンタゴニストの登場による低卵巣刺激法（mild ovarian stimulation, MOS）へ移り、AMH の登場によって 2002年からは個別的調節卵巣刺激法（individualized controlled ovarian stimulation, iCOS）が主流になったとされる（柴原 2014）。

クロミフェンクエン酸による卵巣刺激 → COH → COS → MOS → iCOS という道筋を

通って卵巣刺激法は改良されてきた。そしてその改良は終わることなく、今もより良い方法の模索が続けられてはいるものの、一応の標準的プロトコルは完成したと言えそうである。そして、現在ではそれらのプロトコルを駆使して、個々の利用者に合わせた卵巣刺激が奨励されるようになったのである。

ただし、興味深いことに、医師による卵巣刺激の個別化の推奨は、プロトコルがほぼ完成した近年だけに見られるのではなかった。Gn 製剤、GnRH アゴニストやアンタゴニストの登場時にも見られたのである。

GnRH analogue の登場により、IVF-ET program の卵胞期管理は容易となり、成績は飛躍的に向上した。しかし、その投与法、投与量については未だ確たるものはない。今後は、患者個人々の反応性を考慮したきめ細かい protocol の作成が必要であろう。(矢野・水野 1990)

現場の医師たちは様々な卵巣の反応を示す利用者に向き合ううちに、そのうち標準化されるであろう卵巣刺激法が、実は全ての利用者に等しく適応できるものではないことを早い段階から悟っていたようにみえる。複雑な女性の内分泌環境が高度生殖補助医療の標準化を促しつつ、これを妨げ、高度生殖補助医療の個別化を生みだしつつあるのかもしれない。しかし、高度生殖補助医療の個別化に向けた医師たちの目差しは、近年の利用者の高齢化によってさらに強まる可能性が見られたのである。

### 3-4. poor-responder への対応と「自然周期」の見直し

これまで見てきたように、卵巣刺激法はクロミフェンクエン酸と Gn 製剤の臨床応用に始まり、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニストも加わりながら最良のプロトコルが模索される歴史をたどってきた。しかし、高度生殖補助医療における卵巣刺激の模索の歴史のなかで見逃してはならない、もう1つの動きがある。それは様々な卵巣刺激法を施しても卵子の発育が進まない症例もしくは利用者を指す poor-responder への対応である。

hMG 剤を大量に投与しても十分な卵胞発育の認められない症例を poor responder と証するようになった。このような症例は当然のことながら妊娠率は低く、その効果的な治療法が期待されているが、いまだ確立されていないのが現状である。(向田・高橋 1997)

このような症例もしくは利用者に与えられた poor-responder という名称は、1980 年代後半の英語論文で散見され始め (McKenna et al. 1989、Hofmann et al. 1989)、日本人医師の手によるものは 1990 年代前半から現れている (東梅ほか 1993、向田・高橋 1997、

小林ほか 1997、安達 1999)。poor-responder に対する正式な定義は未だに確立されていないとされながらも、論文の中に現れる poor-responder は、臨床の場で経験する克服できない謎の壁として、医師たちの間に共有されていることがわかる。

様々な卵巣刺激剤や刺激方法をもってしても打破できない関門の一つとして現れた poor-responder であるが、2000 年代に入って大転換が訪れる。それまで臨床成績を下げていると考えられていた poor-responder の着床率と妊娠率が、卵巣刺激によって過排卵した症例のそれと比べて統計的に有意な差がないという報告が出始めたのである。

体外受精・胚移植の妊娠率の向上は、GnRH-a〔筆者注：a はアゴニスト〕を併用した過排卵刺激により一度に多数個の卵子を得、複数個の胚を移植することにより達成したと考えられる。反応が不良の場合、臨床成績も思わしくない（中略）しかしながら、近年、Biljan らは、40 歳未満で発育卵胞数が 3 個以下の場合、卵巣が正常反応を示す症例と比較して移植胚数は有意に少ないものの、妊娠率および胚着床率は差がないことを報告している。（中略）これらの成績は、今までの常識とは明らかに違っており、今後真剣に検討する必要がある。もしこれが証明されれば、poor responder だからといってキャンセルを勧めるのではなく、体外受精の治療を続行する方法がとられるようになり、poor responder の概念や治療方法が根本から変わるであろう。（中川ほか 2001）

卵巣刺激によっても卵子が多数発育しない原因は諸説あるものの、いまだ不明である。しかし、その一説に、poor-responder において妊娠率と胚着床率が低下しないのは、発育卵子数が少ない原因である卵巣ホルモン値の低さが、子宮内膜の状態を良くするからではないかというものがある（Biljan et al. 2000）。中川らによると、従来から、高い卵巣ホルモン値は受精卵の着床を妨げる子宮内膜環境を作り出すことはよく知られており、この知見が poor-responder の高着床率、ひいては高妊娠率を引き起こすこととうまく一致するという（中川ほか 2001）。つまり、予想外とはいえ、内分泌学的理論にも矛盾のない結果が寄せられ始めたために、卵巣刺激に新しい可能性が生まれた。無理に排卵誘発しなくとも、妊娠できるかもしれないのである。このような推測が一部の医師の間で大きな期待となっていったのである。

そして、この期待は近年の高度生殖補助医療現場における、ある悩みをも解決する糸口になりつつある。それは近年の晩婚化と、それが原因となった高度生殖補助医療における利用者の高齢化である。高齢者の全てが卵巣刺激に反応しにくいという訳ではないが、高齢になるにつれて採取できる卵子の数が減ることは、かねてから指摘され続けてきた事実であった（朝倉 2006、齊藤ほか 2010）。しかし、poor-responder に見いだされた新しい可能性によって、採取できる卵子数が少ない高齢利用者に対する治療のあり方が見直され始めた。無謀な卵巣刺激によって、肉体的かつ精神的苦痛と経済的な負担も

被る採卵手術を闇雲に繰り返すのではなく、できうる限り「自然周期」に則った治療にシフトチェンジすることで、採卵数の多寡を気にすることなく前向きに治療を継続できるのである。

そして、このような治療は当然のことながら、これまでの採卵時期を人工的かつ強制的に調整するものではなくなる。個々の患者に合わせたきめ細かい治療へと向かうのである。

〔「自然周期」による〕治療の基本的な考え方は、いかに自然に近い形で不妊治療を行うかが基本となっており、そのために生理的なホルモン動態を整えることが必要であるため、不妊治療施設の規模や人員によって難しい部分もあるが、患者に対する利益は高いと思われるので、より多くの施設で自然周期、低刺激周期が導入されることを期待する。(加藤 2014)

体外受精の黎明期とは異なり、女性ホルモン値の測定や卵胞の状態を確認する超音波検査も発達した。しかしながら、やはり「自然周期」による高度生殖補助医療の実施は、従来の卵巣刺激によるものと比べて医療機関の負担を格段に増やすのである。日本において晩婚化、晩産化が続くなか、利用者の利益と医療機関の対応力の接点がどこで落ち着くか。これが、今後の日本の高度生殖補助医療のあり方を決める一つの要因になりうるのではないだろうか。

## 4. 「自然周期」の見直しが意味するもの

### 4-1. 卵子の「量」から「質」への転換

3-1 節で述べたように、論文の中で卵巣刺激に関する歴史に触れる医師は、しばしば高度生殖補助医療が自然周期による採卵がスタートであったとしている。しかし時を待たずして、妊娠率を高めるため、患者と医療の負担を減らすために卵巣刺激による過排卵が求められるようになっていった。いわば、卵子の「量」をいかに増やすかが、問われたのである。その後は、様々な卵巣刺激製剤が臨床応用され、それらの効果が最も発揮されるプロトコルの開発へと進んできた。

しかし、卵巣過剰刺激症候群という重篤な副作用が現れ、過剰なホルモン製剤の使用には歯止めが掛かった。日本では学会からのガイドライン制定も手伝って、高度生殖補助医療に携わる医師たちの間に変化が訪れた。それまで卵子の「量」を増やすことに注がれがちだった力に歯止めが掛かったのである<sup>13)</sup>。そして卵巣刺激が功を奏さない **poor-responder** に関する新たな知見もそれまでの卵巣刺激を見直させ、それまでとは異なった動きを生み出しつつある。それは、卵子の「量」ではなく、できるだけ「質」を高めていくというものである。しかし、ここで留意すべきなのは、この方向転換が医学的知見

だけに根ざしたものではないという点である。

厚生労働省の平成 22 年度「出生に関する統計」によると、第 1 子出産時の母親の平均年齢は昭和 50 年(1975 年)で 25.7 歳であったが、平成 21 年(2009 年)では 29.7 歳になっている。晩産化が進む日本にあって、高度生殖補助医療を利用する女性の年齢も高齢化していることは論を俟たない。宗らの施設では、40 歳以上の患者の割合は 1997～1999 年では 17.3% であったのに対し、2007～2009 年では 33.9% になったとされているほか(宗ほか 2010)、浅田の施設でも 2004 年の 40 歳以上の患者は 10% であったが、2011 年には 30% を越えたとされているのである(浅田 2012)。そして、これらの高齢者は卵巣刺激剤の効果が薄く、卵子の数が望めない場合が多いという報告が世界中で蓄積され続けていたのである。

つまり、Garcia や Edwards らが提唱した卵巣刺激による副作用という医学的根拠からの「自然周期」への回帰とは異なり、日本社会の晩産化が高度生殖補助医療における「自然周期」の見直し——つまり、卵子の「量」から「質」への本格的な転換——を生み出そうとしているのである。この見地に立つならば、「自然周期」の見直しの行方を見通すには、従来とは逆の発想が可能となる。「自然周期」の行方、すなわち今後の高度生殖補助医療の流れは、高度生殖補助医療内部における医療者や利用者の動きではなく、今後の日本社会の動向へ注目した方が見渡せるのである。

#### 4-2. 高度生殖補助医療の個別化と格差の助長

それでは、「自然周期」の見直しの行方、ひいては今後の生殖医療の流れは、どのような方向へ向かっていくのであろうか。この問題に際し、高度生殖補助医療へ卵巣刺激法が導入されたそもそもの理由から考えてみたい。3-1 節で触れたように、体外受精の黎明期に於いて、採卵時期の特定は大変苦慮された課題であった。いつ受精に最適な卵子を得られるかがわからず、数時間おきにホルモン値の測定をしなければならなかったのである。つまり、Edwards 博士と Steptoe 医師の方法をそのままに日本の医療へ導入するには、通常の診療時間を超えた対応が求められたのである。

効率の悪い自然周期採卵は Norfolk の Jones 教授夫婦らによってロング法やショート法などの刺激周期に姿を変えて一見消えて去ってしまっている。その理由は、GnRH アゴニストで下垂体機能を調整することにより、医療機関の勤務スケジュールを優先して採卵日を決定できることが大きな要因である。つまり、体外受精を行う医療機関にとって、刺激周期採卵は大変便利な手法なのである。(中略) 予期せぬ自然排卵に対応するためには 365 日休みのない診療体制が求められるために敬遠される傾向がある。(竹原 2009)

「自然周期」による高度生殖補助医療を 365 日体制で提供できるシステムを作ることは、

至難の業である。医療従事者の確保はもとより、医療機器も休みなく使え、薬剤や資材等を休日でも調達できるようにするには医療機関だけではなく、関係業者の協力も取り付けなければならない。当時はもとより、現在でもこのような診療体制を整えることは多くの医療機関にとって大変困難な状況にある。つまり、「自然周期」による高度生殖補助医療が普及するか否かは、これを個々の医療機関が導入できるような環境を整備できるかどうかであり、ひいてはそれを日本社会が求め得るかどうかにかかっている。

また、日本の高度生殖補助医療は、現在のところ自由診療である。国や地方自治体などによる助成はあるものの、所得制限や助成回数に上限があるため、高額な治療費を賄える者だけがこれを利用できるのが現状である。そして現在、一部の医療機関で「自然周期」による高度生殖補助医療が提供され始めているが、これを利用し得るのは、やはり一部の富裕層へ偏ることが予想される。高度生殖補助医療のあり方を現状に任せるままにするなら、「自然周期」の登場は、ある格差を助長することになるだろう。それは、利用者の経済的な豊かさによって、提示される治療の選択肢の幅にさらなる差が生じるというものである。

そして、一部の医療機関で提供される「自然周期」による高度生殖補助医療では、個々の利用者に合ったきめ細やかな対応が行われようとしている点も重要である。ホルモン値や子宮内膜などの状態を事細かく計測し、利用者の意向も十分踏まえた上で提供されるのである。これは標準化されたプロトコルに従って提供される画一的で没個性的な治療の対極にあるような医療である。あくまでも極論ではあるが、このままでは一部の生殖医療機関では一人一人の利用者に合ったきめ細やかな対応が深まっていく一方で、それ以外の施設では画一的なルーティンによる数少ない選択肢だけが提供されるという二重構造をつくり出してしまう。すでにある格差を助長する要因として、「自然周期」による高度生殖補助医療がさらなる発展を遂げていくか、この技術を必要としている全ての人へ提供されるようにするかは、社会全体で取り組むべき課題ではないだろうか。

## 5. おわりに

本稿では、近年の「自然周期」の見直しを体外受精の始まりから卵巣刺激法の変遷を通して検討してきた。成功率を高めるために卵巣刺激法が開発され、改良が試み続けられるなか、その卵巣刺激そのものが未熟な卵子を多く生みだしたり、子宮内膜の環境を阻害して妊娠率を低めたりしているかもしれないという可能性はかねてから指摘されていた<sup>14)</sup>。そうだとすると、卵巣刺激に反応しない、いわゆる「難治性の不妊症」に対し、排卵誘発剤を用いない方が良いかもしれないという医師たちの気づきは、それまで自らが行ってきた治療行為そのものを否定しかねない大事件だったに違いない。しかしながら、このような大転換を受け入れ、治療に活かそうとする小さな動きが、高度生殖補助医療に携わる医師たちの中に現れている。これは日本の高度生殖補助医療の変化を予感

させるものである。

そして、「自然周期」による高度生殖補助医療について述べる医師たちが、医学論文内で繰り返し用いる「ある言葉」に高度生殖補助医療の行方を推測する鍵が垣間見える。

自然周期は本来からだに備わっている最も妊娠しやすい卵子と最も着床しやすい子宮・卵管内環境を利用する、限りなく自然妊娠に近い究極の ART 法といえる。  
(谷田部 2011)

「限りなく自然に近い」という言葉は、高度生殖補助医療に卵巣刺激剤として最初に導入されたクロミフェンクエン酸に対して医師たちが使っていた「より生理的に近い」という言葉に通ずるものがある。柘植が 1990 年に実施した調査によると、高度生殖補助医療に携わる医師は、高度生殖補助医療に対して「自然でない」という意識を持っていることと、高度生殖補助医療における「自然でない」という判断に負の価値を与えていることが指摘されている (柘植 1999)。医師たちの価値判断は、医療者としての目差しと日本社会に根ざす価値観の間であって簡単に解釈することは難しい。しかしそうであっても、高度生殖補助医療が始まってから現在に至る医学論文の中に現れる医師たちの言葉には、「限りなく自然に近い」高度生殖補助医療を提供したいという意思が覗かせる。そして、彼らのそのような意思が、晩婚によって出産期が遅れはじめた日本の女性患者たちの希望とぶつかり合うことによって、「自然周期」による高度生殖補助医療の見直しが、今やっと始まったように見えまいだろうか。

ただし今後は、近年のこのような小さな動きをつくり出した根本原因の 1 つである、高度生殖補助医療の利用者の高齢化についても気を配るべきであろう。社会的に子を得る準備が整う時期と生物学的に子を授かる準備が整う時期が食い違うことによってもたらされたものが、高度生殖補助医療における「自然周期」による治療であることが、果たして利用者の真の利益に叶うものなのか。いまだ試行錯誤の中にある高度生殖補助医療にあって、「自然周期」がどのような方向に向かうのか、そして「限りなく自然に近い」生殖を社会がどのように受け入れるか、今一度、社会的議論が望まれるだろう。

## 脚注

- 1) 女性学における高度生殖補助医療への批判は、卵巣刺激に限定したものではなく、女性身体への介入という点から高度生殖補助医療全般へ向かう傾向にある。
- 2) 高度生殖補助医療における卵巣刺激とは直接関係のない自然周期 (たとえば女性の生理的卵巣機能を単純に指す場合など) については括弧を付けないで表記した。
- 3) ホルモン剤の副作用として現れる症状で、卵巣が大きく腫れることによって引き起こされる症状を総称したもの。胸水や腹水が貯留したり、腎不全などを引き起こしたりして死に至ることもある。

- 4) 大量に採取された卵子のうち、子宮内に戻されることなく残された胚の扱いという問題が生じた。凍結保存したまま利用者の所在が掴めなくなる事例も現れている。
- 5) 体表より腹腔内に内視鏡器具を挿入して行う手術のこと。一般的な開腹手術よりも切開部分が小さく、術後の回復が短いとされる。
- 6) 受精後に胚が分割を続け、70～100個程度の細胞からなる塊になった状態を指す。着床前に受精卵は胚盤胞までに成長すると考えられている。
- 7) クロミフェンクエン酸は、1961年に排卵誘発効果が報告された非ステロイド系合成ホルモンである。日本では1968年に市販が開始され、保険収載されたのは2007年である。
- 8) 閉経期の女性の尿に含まれるGnのこと。FSHとLHが含有しており、卵子の発育を促す。
- 9) 長期にわたり排卵しない状態。排卵がないため、妊娠もしない。
- 10) 生体内のホルモンとほぼ同じ働きをする薬剤のこと。ただし、高度生殖補助医療でもちいるアゴニストは生体ホルモンの働きよりも強力な作用を持たせている。
- 11) Dayaの報告(Daya 2000)を受け、日本でもこれが受け入れられるようになったが、石原はこの結論に達するまで15年の歳月を要したと述べている(石原 2015)
- 12) 生体内のホルモンの働きを阻害する薬剤のこと。アゴニストの作用も阻害する。
- 13) 卵子の数を増やすことは重視されていたが、質はまったく考慮されていなかったというわけではない。実際には胚の質に対してはVeckの分類やGardberの分類が判定基準として設けられ、胚移植の際には参考にされていた。ただし、卵巣刺激の際に医師たちが考慮する対象として、体外受精が登場して間もない頃には「質」よりも「量」に注目される傾向が強かった事を示している。
- 14) 3-4節を参照のこと。

#### 引用文献

- 朝倉寛之(2006), 高齢不妊女性治療の工夫, 『臨床婦人科産科』, 60(11): 1384-1387.
- 浅田義正(2012), 卵巣予備能の違いに応じた個別治療, 『臨床婦人科産科』, 66(7): 526-531.
- 安達知子(1999), Poor responder に対する GH 併用排卵誘発法とその作用機序, 『産婦人科の実際』, 48(3): 451-455.
- Biljan, MM., Buckett, WM. & Dean, N. et al., (2000), The outcome of IVF-embryo transfer treatment on patients who develop three follicles or less, *Human Reproduction*, 15: 2140-2144.
- Daya, S. (2000), Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafollopian transfer cycles, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001299.
- Edwards, RG., Lobo, R. & Bouchard, P.(1996), Time to revolutionize ovarian stimulation,

*Human Reproduction*, 11: 917-919.

江原由美子 (編) (1996), 『生殖技術とジェンダー』, 勁草書房.

福田愛作 (2001), 排卵促進をしない採卵, 『臨床婦人科産科』, 55(7): 825-829.

福田愛作 (2010), 私はこうしている—IVF 大阪クリニック, 『臨床婦人科産科』, 64(5): 879-883.

福田淳一郎・加藤恵一 (2014), 不妊治療のための薬剤投与が次周期に与える影響—医原性不妊症の可能性を考える, 『産婦人科の実際』, 63(3): 473-476.

藤本晃久・藤原敏博・矢野哲・堤治・武谷雄二 (2006), IVF における標準的排卵誘発, 『産婦人科の実際』, 55(6): 897-900.

Garcia, J. (1989), Return to the natural cycle for in vitro fertilization (Alleluia, Alleluia!), *Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, 6(2): 67-68.

Corea, G. (1985), *The mother machine : reproductive technologies from artificial insemination to artificial wombs*, Women's. (= 1993, ジーナ・コリア (著), 斎藤千香子 (訳) 『マザーマシン—知られざる生殖技術の実態』, 作品社) .

後藤栄・中西桂子・藤原睦子・野田洋一 (2003), 排卵障害のない不妊症患者に対するクロミフェンおよびシクロフェニルの有効性の検討, 『産婦人科の実際』, 52(4): 489-492.

Hofmann, GE., Toner, JP. Muasher, SJ. & Jones, GS.(1989), High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization, *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, 6(5): 285-289.

本田育子 (1992), 排卵とモニタリング, 『臨床婦人科産科』, 46(9):1042-1047.

藤原敏博, (2011), XII -50 マイルドな卵巣刺激法, 『卵子学』(総編集 森崇英), 京都大学学術出版会, 537-543.

医学中央雑誌刊行会 (2008), 医学中央雑誌刊行会ホームページ「医中誌 Web とは」, (<http://www.jamas.or.jp/service/ichu/about.html> 2015/08/18 アクセス) .

石原理 (2011), GnRH アナログ開発の歴史と将来展望, 『卵子学』(総編集 森崇英), 京都大学学術出版会, 564-573.

石丸忠之 (1992), OHSS の予防と管理, 『臨床婦人科産科』, 46(9): 1063-1065.

石丸忠之 (1999), [不妊・不育症対策] 排卵誘発法の進歩, 『日本産科婦人科学会雑誌』, 51(7): N186-N189.

苛原稔・青野敏博 (2001), 排卵誘発法の進歩, 『産科と婦人科』, 2: 153-160.

神谷博文・森若治 (2001), OHSS の予防, 『臨床婦人科産科』, 55(7): 806-810.

貝嶋弘恒・寺元章吉・加藤修 (2000), 自然周期 (clomiphene) 採卵法の実際, 『臨床婦人科産科』, 54(12): 1372-1375.

梶原健 (2009), クリニカルカンファレンス 5 不妊症診断上の問題点 3) 多胎妊娠の発生予防, 『日本産科婦人科学会雑誌』, 61(9): N335-N339.

梶原健・石原理 (2010), ホルモン療法による着床率の向上, 『臨床婦人科産科』, 64(5):

858-861.

加藤恵一 (2014), 【現代生殖医療のメインストリーム ART マスターたちの治療戦略】

ART の実際 自然周期、低刺激による採卵, 『産婦人科の実際』, 63(11): 1777-1784.

京野寛一・戸屋真由美・土信田雅一・佐藤有理ほか (2009), 排卵誘発—誘発派, 『産婦人科の実際 2009 年 10 月臨時増刊号 不妊治療ハンドブック』, 金原出版, 1803-1808.

京野寛一・土信田雅一・戸屋真由美 (2010), 【着床障害 生殖医療のブラックボックス】

ART における着床率向上の工夫 私はこうしている 京野アートクリニック, 『臨床婦人科産科』, 64(5): 885-887.

久慈直昭・吉田宏之・田中雄大・楊毅 (2004), 4. GnRH アンタゴニストの臨床応用 1) 体外受精, 『産科と婦人科』, 3: 295-300.

久保春海 (2012), 不妊症治療から予防までの流れ, 『母子保健情報』, 66: 1-4.

熊谷仁・福田淳・田中俊誠 (2001), 抗エストロゲン作用, 『臨床婦人科産科』, 55(7): 760-762.

小林 善宗・本田 育子・井上正人 (1997), 治療困難例の排卵誘発 ギナドトロピン療法 チョコレート嚢腫摘出後の Poor Responder はどうするか, 『臨床婦人科産科』, 51(6): 620-622.

万代昌紀・黒田英樹・小西郁生 (2011), 生殖医療と周辺領域との関わり II. 腫瘍 6. ギナドトロピンと卵巣癌の発生, 『産科と婦人科』, 78(3): 324-331.

McKenna, K.M., Foster, P., McBain, J., Martin, M. & Johnston, W.I. (1989), Combined treatment with gonadotrophin releasing hormone agonist and gonadotrophins in poor responders to hyperstimulation for in vitro fertilization (IVF): clinical and endocrine results, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 29(4): 428-432.

見尾保幸・寺川直樹 (1991), 排卵誘発法日常の評価, 『産婦人科の実際』, 40(3): 307-312.

正岡薫・稲葉憲之 (2000), GnRH および GnRH アゴニスト, 『臨床婦人科産科』, 54(4): 556-565.

森田豊・堤治 (1999), [不妊・不育症対策] 排卵予知診断法, 『日本産科婦人科学会雑誌』, 51(12): N505-N506.

向田哲規・高橋克彦 (1997), IVF-ET の Poor Responder への対応は, 『臨床婦人科産科』, 51(6): 614-616.

中川浩次・山野修司・青野敏博, (2001), 【排卵誘発の問題点 新しい工夫と対策】 Poor responder の対策, 『臨床婦人科産科』, 55(7): 820-823.

日本産科婦人科学会 (1996), 「多胎妊娠」に関する見解, 日本産科婦人科学会ホームページ ([http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/kaikoku/H8\\_2.html](http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/kaikoku/H8_2.html) 2015/08/13 アクセス) .

日本産科婦人科学会 (2011), ART データブック, (<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2012data.pdf> 2015/08/13 アクセス) .

- 日本産科婦人科学会 (2008), 「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」, 日本産科婦人科学会ホームページ ([http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/kaikoku/H8\\_2.html](http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/kaikoku/H8_2.html) 2015/08/13 アクセス) .
- 野田洋一 (1992), Gonadotropin 療法 Variation—体外受精—胚移植法における排卵誘発—, 『産科と婦人科』, 10: 1461-1466.
- 奥田喜代司・杉本 修 (1989), 「産科婦人科領域における外来診療の進歩殊にその重要性和限界」 Clomiphene 無効症例に対する排卵誘発法, 『産科と婦人科』, 56(4): 839-844.
- Papanikolaou, EG. Tournaye, H. Verpoest, W. & Camus, M. et al.(2005), Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile, *Human Reproduction*, 20(3): 636–641.
- 齊藤英和・齊藤隆和・久須美真紀・宮田あかねほか (2010), 高齢妊娠の諸問題 2. ART と高齢妊娠, 『産科と婦人科』, 77(2): 130-134.
- 柴原浩章・種市明代・山内有子・藤原寛行ほか (1999), 月経異常と排卵誘発—OHSS の発症予防法と治療法—, 『産婦人科の実際』, 48(12): 1617-1621.
- 柴原浩章 (2010), クリニカルカンファレンス 3 生殖医療の up-to-date 3) 調節卵巣刺激法, 『日本産科婦人科学会雑誌』, 62(9): N141-N144.
- 柴原浩章 (2014), クリニカルカンファレンス 9 (生殖) —排卵誘発 Update— 3. 調節卵巣刺激法, 『日本産科婦人科学会雑誌』, 66(9): 2149-2152.
- 菅沼信彦・亀田 知美・宮家槿子 (2008), 【不妊治療と多胎妊娠】 排卵誘発と多胎妊娠 (2) 2. 過排卵刺激とならないクロミフェン投与法の工夫, 『臨床婦人科産科』, 62(3): 272-275.
- 関守利・伊吹令人 (1992), 過排卵刺激における GnRHα 併用の効果, 『臨床婦人科産科』, 46(4): 444-446.
- 千石一雄・堀川道晴・宮本敏伸・杉村和代 (2008), 【産婦人科ホルモン療法マニュアル】 生殖内分泌・不妊 体外受精のための排卵誘発法, 『産科と婦人科』, 75(Suppl): 85-90.
- 千石一雄・堀川道晴・宮本敏伸 (2008), 排卵誘発法の変遷, 『臨床婦人科産科』, 62(3): 268-271.
- 宗晶子・片桐由紀子・福田雄介・北村衛ほか (2010), 当院の 40 歳以上 ART 症例における臨床成績の検討, 『産婦人科の実際』, 59(12): 2111-2115.
- 菅沼信彦・近藤育代・安藤智子 (1999), 卵巣過排卵刺激法 (COH), 『臨床婦人科産科』, 43(2), 180-183.
- 菅沼信彦・若原靖典・小谷美幸 (2000), 『臨床婦人科産科』, 54(4): 608-614.
- 高橋健太郎・尾崎智哉・宮崎康二 (2000), OHSS になりやすい排卵誘発法は, 『臨床婦人科産科』, 54(2): 150-152.
- 高見澤聡・柴原浩章・橘直之・池田伴衣ほか (2009), 卵巣刺激における新展開, 『臨床

- 婦人科産科』, 63(11): 1378-1387.
- 竹原祐志 (2009), 排卵誘発—自然派, 『産婦人科の実際 2009 年 10 月臨時増刊号 不妊治療ハンドブック』, 金原出版, 1793-1802.
- 田中温 (2006), テーラーメイドの排卵誘発法, 『産婦人科の実際』, 55(6): 957-963.
- 谷田部典之 (2011), 臨床経験 自然周期採卵・胚移植の成績に関する検討, 『産婦人科の実際』, 60(10): 1535-1545.
- 柘植あづみ (1999), 『文化としての生殖技術—不妊治療に携わる医師の語り』, 松籟社.
- 植村次雄 (1994), GnRH 誘導体の排卵誘発, IVF への応用, 『産科と婦人科』, 61(8): 1143-1148
- 矢野哲・水野正彦 (1990), 病態の予後—特に最新診療によるその変貌—排卵誘発における GnRH analogue 併用の効果, 『産科と婦人科』, 54(4): 1006-1013.
- 山崎幹雄・桑原章・岩佐武・苛原稔 (2015), 調節卵巣刺激——各排卵誘発法の特徴, 『別冊・医学の歩み 生殖医学・医療の最前線』(編集 新崎秀陽), 71-75.
- 山野修司・青野敏博 (1997), 自然周期 (クロミッド) による IVF-ET の有用性, 『産婦人科の実際』, 46(8): 1069-1074.
- 吉田淳・中村拓実・渡邊倫子・前出喜信・仲田正之・藤田一博 (2006), アンタゴニストを用いた排卵誘発の実際, 『産婦人科の実際』, 55(6): 913-918.

## **Ovarian Stimulation Transition and Individualization of Assisted Reproductive Medicine** **—An Implication of the Review of “Natural Cycle”—**

Keiko TAKEDA

Egg retrieval in in vitro fertilization (IVF) starting in the 1970s was done using natural cycles without hormone agents. Then, the development of clomiphene citrate, gonadotropins and GnRH agonist protocols started ovarian stimulation in many hospitals and clinics in the 1980s. Ovarian stimulation cycles in assisted reproductive medicine in Japan have increased to 90% of the total cycles. Ovarian stimulation has been actively practiced, but IVF without drugs has recently received renewed interest from Japanese doctors. For this paper, an internet search service of medicine and academic information known as "Ichushi" was used to explore the process behind this situation. According to 327 medical papers related to ovarian stimulation in assisted reproductive medicine in Japan, ovarian stimulation was introduced in order to reduce the burden on the patient and improve pregnancy rates. However, serious side effects were reported immediately after the introduction of the ovarian stimulation, and ovarian stimulation methods began to be reviewed. In the 2000s, there was an increase in older patients who did not respond to ovarian stimulation, revealing no difference in pregnancy rates between older patient cases and no ovarian stimulation cases. As a result, the natural cycle method began to once again attract attention again. This method requires meticulous care tailored to individual patients. Therefore, some doctors have advocated the individualization of assisted reproductive medicine. Nevertheless, because assisted reproductive medicine is not covered by health insurance in Japan, individualization of assisted reproductive medicine may be segregating patients by economic factors. This current reassessment of natural cycles is an important issue that influences the future of assisted reproductive medicine in Japan.