

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

（分担）総合研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究

—生殖補助医療の適応に関する研究—

子宮内膜症への生殖補助医療（ART）の適応に関する研究

分担研究者 吉村泰典 慶応義塾大学医学部産婦人科教授

（研究要旨）従来、子宮内膜症の治療指針としては、①腹腔鏡検査による診断、ステージの確定について、②薬物療法がおこなわれ、③要すれば開腹手術が実施されるのが一般的であり、最終的には生殖補助医療（ART）が実施されていた。近年、腹腔鏡検査や腹腔鏡下手術の応用により、子宮内膜症の各種病変に対しても診断と同時に手術治療がおこなわれるようになり、子宮内膜症治療法のパラダイムが変化しつつある。腹腔鏡下手術は患者に対する侵襲が少ないのみならず、術後の癒着形成も最小限であると期待され、不妊治療においては特に有用である。また、軽度子宮内膜症では、経腔注水腹腔鏡検査を導入することにより、卵管采の微細な構造や卵管機能を評価することが可能となり、子宮内膜症における卵管因子の解明に有効と考えられる。ただし、高度子宮内膜症での卵管機能障害の顕著な例では手術ないし薬物療法による妊娠成績は不良であり、早期の ART 適応が望まれる。

研究協力者

堤 治 東京大学医学部産婦人科教授

A. 研究目的

不妊症の原因としては排卵因子、卵管因子、男性因子の3つが主なものとされるが、それとならぶものとして子宮内膜症が捉えられ始めた。不妊症の原因検索において、腹腔鏡検査が実施されるがその際に子宮内膜症が発見されることは多い。また子宮内膜

症の診断確定や進行期評価のために腹腔鏡が実施される。従来の子宮内膜症の治療指針としては、①腹腔鏡検査による診断、ステージの確定について、②GnRH アナログないしダナゾールによる薬物療法がおこなわれ、③要すれば開腹手術が実施されるのが一般的であった。最終的には生殖補助医療（ART）が実施される。その診療指針に対して最近の生殖医療においても有効性が認識されつつある。

また、経腔注水腹腔鏡検査を行うことにより、卵管の微細な所見を得ることができるようになった。この経腔注水腹腔鏡検査は、ダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察するものである。最も大きな利点は、卵管采の微細な形態や卵管周囲癒着、卵巢周囲癒着などの多様な情報が得られることである。特に軽度子宮内膜症の診断に当たっては、経腔注水腹腔鏡検査が腹腔鏡検査に比べて優れているといっても良い。経腔注水腹腔鏡の低侵襲性と診断能力ならびに腹腔鏡下手術が、生殖補助医療(ART)にどのように組み込まれ、応用されるかが本研究の主な目的である。また子宮内膜症へのARTの適応に関連して子宮内膜症における不妊の原因究明や腹腔鏡下手術を含む治療の有効性の評価もおこなおうとした。

B. 研究方法

研究方法としては、文献的ないし実態調査として以下の方法をとる。(1)子宮内膜症へのARTの適応の実態を文献的に明らかにし、その成績も調査する。(2)腹腔鏡下手術の子宮内膜症における有用性を評価し、その適用方法を検討する。(3)子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の標準的術式を比較検討する。(4)経腔注水腹腔鏡検査の侵襲性を評価し、初期子宮内膜症診断への有用性を検討する。(5)子宮内膜症に対する経腔注水腹腔鏡下手術の術式を検討する。これらにより子宮内膜症性の不妊

治療に対するARTの適応基準を策定する。

また、子宮内膜症への生殖補助医療(ART)を適応し成果をえるために、子宮内膜症の成因や病態にせまる必要もある。各種サイトカイン濃度を含めた腹腔内環境の変化を定量し、合わせて子宮内膜症における妊孕能を評価する。

C. 研究結果

不妊症の原因検索において、腹腔鏡検査が実施されるがその際に子宮内膜症が発見されることは多いとされていた。今回の調査では不妊患者の30-50%に子宮内膜症が発見されることが明らかになった。一般的には子宮内膜症の診断確定や進行期評価のために腹腔鏡が実施されるが、従来の子宮内膜症の治療指針としては、①腹腔鏡検査による診断、ステージの確定について、②GnRHないしダナゾールによる薬物療法がおこなわれ、③要すれば開腹手術が実施されるのが一般的であった。最終的にはARTが実施される。

腹腔鏡下手術の応用により子宮内膜症の各種病変に対しても診断と同時に手術治療をおこなう施設も増加しつつある。腹腔鏡下手術は開腹を回避し患者に対する侵襲が少ないのみならず、術後の癒着形成も最小限であると期待され、不妊治療においては特に有用であると考えられる。

しかしながら、明らかな子宮内膜症性嚢胞やブルーベリースポット等の腹膜病変は、腹腔鏡検査で診断できるが、子宮内膜

症による微細な卵管采の変化や卵管周囲の微小な癒着、繊維性の癒着に関しては、腹腔鏡検査では評価できないこともある。

最近導入された経腔注水腹腔鏡検査は、特に軽度子宮内膜症の診断に当たって、その低侵襲性と診断能力において、腹腔鏡検査に比べて優れているといっても良い。これは経腔注水腹腔鏡検査が自然な位置にある卵管や卵巣を近接して観察することと生理食塩水中での観察が効果的と考えられるからである。

経腔注水腹腔鏡検査は、ダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察するものである。局所麻酔下で行うことが可能であり、全身麻酔や呼吸管理の必要がない。視野確保は、CO₂ gasではなく、生理食塩水を骨盤内に注入することにより得る。ただし、経腔注水腹腔鏡はダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察するため、視野は子宮後面の一部、卵管、卵巣、子宮広間膜後葉ならびに骨盤側壁などに限られる。すなわち、子宮前面やダグラス窩の一部は視野の外になり、骨盤内全体を観察することはできない。

経腔注水腹腔鏡検査では、カニューレをダグラス窩に挿入後、ワーキングチャンネルから把持鉗子、ハサミ鉗子とバイオプシー鉗子などを挿入して手術を行うことができる。簡単な癒着剥離は可能であり、Nd/YAG Laser を利用すれば、生理食塩水中でも切開、止血が可能となる。このNd/YAG Laser を使用した ovarian

drilling は、経腔注水腹腔鏡下手術として安全に行えることがわかり、しかもダグラス窩穿刺時の腸管損傷の頻度は1%であり、そのほとんどは外科的処置を必要としない。経腔注水腹腔鏡下手術の低侵襲性から局所麻酔下でも可能と考えられる。また、Nd/YAG Laser を用いることにより、軽度の出血であれば十分に対処できるので、軽度の卵管周囲癒着剥離や子宮内膜症焼灼などの操作も十分可能であることが推察された。

子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の要点は、腹腔鏡で子宮内膜症を発見、診断した場合、病巣を可及的かつ一期的に病巣を除去する。ブルーベリースポット等の腹膜病変に対してはレーザーないし電気メスで焼灼する。この場合腹腔鏡下手術の利点を生かし、微小な病変までくまなく探し出し適切な処置をおこなうことができる。癒着剥離は卵巣や卵管周囲の癒着病変の処置が中心となる。付属器と広間膜間あるいはダグラス窩を開放するため子宮と直腸間等の剥離もおこなう。不妊症例では予め通色素検査をおこない卵管の疎通性を確認する。卵管機能に問題があるときには卵管周囲癒着の剥離は適応とならない。また月経困難症の強い症例には仙骨子宮靭帯の切断を加えることもある。子宮内膜症のチョコレート嚢腫に対しては内溶液の吸引洗浄、嚢腫のアルコール固定法等が腹腔鏡下に実施されることもある。しかしアルコール固定の場合、嚢腫の組織型を確認できない、卵巣に対する毒性、再発の可能性

等の問題点がありチョコレート嚢腫に対しても他の卵巣嚢腫同様核出手術が原則となる。

子宮内膜症を有する不妊症患者に対する ART の適応に関して、特に体外受精を実施した場合、その成績は他の適応と同等ないし良好であることが明らかになった。また、腹腔鏡所見により卵管機能障害の顕著な症例では手術ないし薬物療法による妊娠成績は不良であり、早期の ART 適応が望まれることも明らかになった。

D. 考察

不妊患者に腹腔鏡下手術を行うと 30-50%の患者に子宮内膜症が見い出されることが知られているが、明らかに卵の輸送の障害となるような癒着病変がない場合でも不妊の原因となりうる。卵管癒着のない場合や軽度の子宮内膜症での不妊原因を考える上で重要な現象として、それら患者に腹腔鏡（腹腔内洗浄）を行うと妊娠率が向上することから内膜症患者の腹腔内環境には何らかの妊孕能障害因子が存在するのではないかと考えられてきた。

この腹腔内環境の関与の一つとして、子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中には HGF、SCF、sTNFR、IL-1、IL-6、IL-8、TGF- β 、VEGF など数多くのサイトカイン・成長因子が上昇していることが報告されている。これら各サイトカイン・成長因子の妊孕能への影響も報告されている。以上のような腹腔内の各因子の正常からの逸脱は、妊孕能低下をもたらす一因ともなっ

ていると考えられる。

また、経腔注水腹腔鏡検査により明らかになった軽度の子宮内膜症での腹腔内の微細な所見は、その後の妊娠率を評価する上で重要であり、原因不明と考えられていた不妊症の一部は、このような腹腔内の微細な変化が大きな意味を持つものとも考えられ、腹腔内環境の変化とともに ART の適応を考慮するときの判断材料となる可能性を残すものと言える。

経腔注水腹腔鏡検査は低侵襲であり、しかも局所麻酔下あるいは静脈麻酔下で安全に行える。経腔注水腹腔鏡検査では観察できる範囲は限られるため、手術操作も制限されるが、PCO に対する Nd/YAG Laser を用いた経腔注水腹腔鏡下手術による ovarian drilling は、合併症なく施行可能であり、十分な結果が得られた。特に不妊症例においては、軽度の子宮内膜症の診断や卵管の微細な変化を同時に診断することから、無用な腹腔鏡検査や不妊症治療を避けることができるので、経腔注水腹腔鏡下手術は腹腔鏡下手術に代用できる手技の一つとなりうると思う。

E. 結論

腹腔鏡下手術の応用により子宮内膜症の各種病変に対しても診断と同時に手術治療がおこなわれるようになり、不妊治療においては特に有用であると考えられる。子宮内膜症治療法のパラダイムが変化しつつあるともいえる。軽度子宮内膜症では、

腹腔鏡検査に先立ちより低侵襲な経膈注水腹腔鏡検査を導入することにより、卵管采の微細な構造や卵管機能を評価することが可能となり、子宮内膜症における卵管因子の解明に有効と考えられる。腹腔内の微細な変化が大きな意味を持つものとも考えられ、子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中で上昇している各種サイトカイン・成長因子などの腹腔内環境の変化とともにARTの適応を考慮するときの判断材料となる可能性を残すものと言える。また、腹腔鏡所見により卵管機能障害の顕著な症例では手術ないし薬物療法による妊娠成績は不良であり、早期のART適応が望まれる。その成績は他の適応と同等ないし良好であることが明らかになっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsutsumi O, Momoeda M, Taketani Y: Breast fed infants, possibly exposed to dioxins, unexpectedly have decreased incidence of endometriosis in the later life. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000 Feb; 68(2):151-153

Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y: Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. *Journal of Reproductive Medicine* 2000 Feb; 45(2):89-93.

Morita Y, Nishii O, Kido M, Tsutsumi O: Parvovirus infection after laparoscopic

hysterectomy utilizing fibrin glue hemostasis. *Obstetrics and Gynecology* 2000 Jun 1; 95(6 Suppl 1):1026

Saito H, Tsutsumi O, Noda Y, Ibuki Y, Hiroi M: Do assisted reproductive technologies have effects on the demography of monozygotic twinning? *Fertil Steril*. 2000 Jul;74(1):178-179.

Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Momoeda M, Suenaga A, Kugu K, Fujiwara T, Takai Y, Yano T, Taketani Y: Evidence for the presence of angiogenin in human follicular fluid and the upregulation of its production by human chorionic gonadotropin and hypoxia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 85(9):3352-3355.

Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Igarashi T, Okagaki R, Takai Y, Matsumi H, Hiroi H, Fujiwara T, Momoeda M, Tetsu Yano T, Taketani Y: Stem Cell Factor (SCF) concentrations in peritoneal fluid of women with or without endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 2000 Oct;44(4):231-235

Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Momoeda M, Yano T, Fujiwara T, Takai Y, Kugu K, Morita Y, Taketani Y: Increased soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFR) I and sTNFR II levels in peritoneal fluid in women with endometriosis. *Molecular Human Reproduction* 2000 Oct;6(10):929-933.

- Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Yano T, Taketani Y: Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. *Reproductive Toxicology* 2001 15:71-74
- Ryo E, Shiotsu H, Takai Y, Tsutsumi O, Okai T, Taketani Y, Takeuchi Y: Effects of pulsed ultrasound on development and glucose uptake of preimplantation mouse embryos. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 27(7):999-1002, 2001
- Osuga Y, Tsutsumi O, Fujiwara T, Kugu K, Fujimoto A, Taketani Y: Usefulness of Long Jaw Forceps in Laparoscopic Cornual Resection for Interstitial Pregnancies. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists J Am Assoc Gynecol Laparosc.* ; 8(3):429-32, 2001
- Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Kugu K, Momoeda M, Okagaki R, Suenaga A, Fujiwara T, Fujimoto A, Matsumi H, Hiroi H and Taketani Y : Evidence for the Presence of Keratinocyte Growth Factor (KGF) in Human Ovarian Follicles. *Endocrine Journal* 2001 48(2):161-166
- Tsuchiya F, Ikeda K, Tsutsumi O, Hiroi H, Momoeda M, Taketani Y, Muramatsu M, Inoue S. Molecular cloning and characterization of mouse ebag9, homolog of a human cancer associated surface antigen: expression and regulation by estrogen. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jun 1;284(1):2-10
- Yoshino O, Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Fujii T, Kugu K, Momoeda M, Fujiwara T, Tomita K, Taketani Y. Related Articles Evidence for the expression of interleukin (IL)-18, IL-18 receptor and IL-18 binding protein in the human endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2001 Jul;7(7):649-54.
- Kugu K, Momoeda M, Sharm S, Osuga Y, Fujiwara T, Okagaki R, Fukushima H, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Is an elevation in basal follicle-stimulating hormone levels in unexplained infertility predictive of fecundity regardless of age?. *Endocrine Journal*. 2001.
- Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Yano T, Yoshino O, Takai Y, Matsumi H, Hiroi H, Kugu K, Momoeda M, Fujiwara T, Taketani Y. Demonstration of angiogenin in human endometrium and its enhanced expression in endometrial tissues in the secretory phase and the decidua. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(11): 5609-5614. 2001.
- Morita Y, Tsutsumi O, Taketani Y. Regulatory mechanisms of female Germ Cell apoptosis during embryonic development. *Endocrine journal* 2001 48(3):289-301
- Morita Y, DV Maravei, Tsutsumi O ,et all. Caspase-2 deficiency prevents programmed germ cell death resulting from cytokine insufficiency but not meiotic defects caused by loss of ataxia telangi. *Cell Death and*

differentiation2001(8)614-620

Fujimoto A, Osuga Y, Tsutsumi O, Fujii T, Okagaki R, Taketani Y. Successful laparoscopic treatment of ileo-cecal endometriosis producing bowel obstruction. 2001 Vol.27(4)221-223

堤 治:母子保健と子宮内膜症 母子保健 489: 7, 2000

堤 治:産婦人科における内視鏡下手術の展望 21世紀の内視鏡下手術の展望 日本内視鏡外科学会雑誌 5(1):57-60, 2000

堤 治:生殖医療—assisted reproductive technology の現況と将来 医学のあゆみ 特集 21 世紀に期待される医学・医療 195 巻 13 号 2000

堤 治:内視鏡の手術の基本手技 腹腔鏡新女性医学大系6 産婦人科手術の基礎 320-332, 2000

西井修、堤 治:子宮内膜症の診断と腹腔鏡下手術 救急医学 24(1): 83-86, 2000 ヘルス出版

岡垣竜吾、丸山正統、大須賀穰、百枝幹雄、堤 治、武谷雄二:内視鏡下手術の術中所見と術後妊娠 臨床婦人科産科 54(4): 590-595, 2000 医学書院

西井 修、堤 治:ラパロスコーピー(腹腔鏡検査) 特集症状・症候からみた産婦人科外来診療ガイド 産婦人科治療 Vol.80 増刊, 2000 永井書店

高井 泰、堤 治:産婦人科領域の腹部救急疾患 特集 腹部救急疾患の画像診断—特異所見による確診 消化器外科

23:1985-1993, 2000

堤 治:子宮内膜症の増加と環境因子 臨床と薬物治療 Vol 20:8-11, 2001

堤 治:子宮内膜症と環境因子 日本臨床 Vol 59:230-235, 2001

堤 治:生殖と環境ホルモン Hormone Frontier in Gynecology Vol8:55-60, 2001

堤 治:環境ホルモンと人類の未来 三重母性衛生学会会報 印刷中 :-, 2001

堤 治:内分泌攪乱物質と人類の未来 産婦人科の世界 増刊号生殖医療の基礎と臨床 Vol 53:270-276, 2001

堤 治:子宮内膜症の増加と環境因子 臨床と薬物治療 Vol 20:8-11, 2001

堤 治:子宮内膜症と環境因子 日本臨床 Vol 59:230-235, 2001

堤 治:原発性無月経の診断と治療 ホルモンと臨床 特集「リプロダクティブヘルスと内分泌」Vol 49:419-426, 2001

堤 治:内分泌攪乱物質と生殖機能 Annual Review 内分泌, 代謝 2001, 47-53, 2001

堤 治:内分泌攪乱化学物質 ホルモンと臨床 特別増刊号「臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル 2001」 Vol 49:31-34, 2001

堤 治:ロキタンスキー症候群 臨床婦人科産科 Vol 55:251-253, 2001

堤 治:子宮内膜症と環境因子 組織培養工学 Vol 27:80-83, 2001

堤 治:不妊治療の基礎と臨床—卵子と精子のタイミングよい出会いをいかに演出するか 医学のあゆみ Vol 196:469-472, 2001

堤 治:遅発月経 産科と婦人科 増刊号産

- 婦人科ホルモン療法マニュアル Vol 68
Suppl:7-11, 2001
- 堤 治:多嚢胞性卵巣症候群 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル-2001 年版-ホルモンと臨床 Vol 49:179-181, 2001
- 堤 治:先天性膈欠損症の腹腔鏡下造膈術産婦人科手術のコツ—その創意と工夫を伝承する— 112-113, 2001
- 堤 治:内分泌攪乱物質の生殖細胞・胚への影響 妊娠の生物学 131-137, 2001 永井書店
- 堤 治:原発性無月経 知っておきたい月経異常の診断と治療 先端医学選書 31-41, 2001 真興交易(株)医書出版部
- 堤 治:環境ホルモンと生殖機能 日本産科婦人科学会熊本地方部会雑誌 Vol 45:9-15, 2001
- 堤 治:安心 特集子宮内膜症 総論、診断法・治療法 安心 Vol 19: 118-119, 122-123, 2001, 7月号 マキノ出版
- 堤 治:Assisted Reproductive Technology 生殖補助医療技術 Journal of Clinical Rehabilitation 10: 805, 2001
- 堤 治:特集赤ちゃんの不思議「性分化はどのようにしておこるの」 周産期医学 印刷中
- 堤 治:特集「内分泌攪乱化学物質研究の最新の動向」内分泌攪乱化学物質の着床前初期胚への影響 生活と環境 印刷中
- 堤 治:子宮内膜症の最近の話題 —環境ホルモンから GnRHa の新しい使い方まで— エンドメトリオーシス研究会会誌 Vol. 22 2001
- 堤 治:環境ホルモンとその問題点 目黒区医師会報 東京 (印刷中)
- 堤 治:環境ホルモンと人類の未来 三重母性衛生学会会報
- 堤 治:性分化の異常 看護のための最新医学講座 中山書店 01.6.24 脱稿
- 堤 治:低侵襲性手術 臨床成人病
- 堤 治:内科医が知っておきたい外科的治療の Update 婦人科疾患に対する内視鏡下手術 medicina (印刷中)
- 堤 治:性腺機能低下症 今日の治療と看護 南江堂 (印刷中)
- 堤 治:臨床疾患の研究コーナー「子宮内膜症と環境因子」 組織培養工学(印刷中)
- 堤 治:XY 型性腺形成不全症 新女性医学大系 性の分化とその異常(印刷中) 共著
- 西井 修、堤 治:細径腹腔鏡によるデザイナー 医学のあゆみ Vol196 :488-489, 2001
- 竹内 亨、堤 治:血清レプチン濃度の性差ならびに性ホルモンとの関連性についての検討 性差医学 No 7:58-63, 2001
- 本庄 英雄、伊吹 令人、野田 洋一、堤 治、齋藤 英和:生殖・内分泌委員会報告 平成11年度生殖医学登録報告(第11報)日本産科婦人科学会雑誌 Vol 53: 665-682, 2001
- 小島 俊行、石山 功、池田 誠、越野 哲郎、木戸 道子、堤 治:肝炎ウイルスキャリアの妊娠と分娩 周産期医学 Vol 31:577-583, 2001

竹内 亨、堤 治:不妊外来のホルモン検査
産婦人科の世界 春期増刊号「生殖医療の
基礎と臨床」 Vol 53: 82-90, 2001

木戸 道子、堤 治:ホルモン補充療法の臨
床的作用 悪性腫瘍 高齢女性の健康増進
のためのホルモン補充療法ガイドライン
172-177, 2001 メディカルビュー社

高井 泰、堤 治:ホルモン補充療法と環境
問題 高齢女性の健康増進のためのホルモ
ン補充療法ガイドライン 290-297, 2001 メ
ディカルレビュー社

関根裕子、高井泰、西井修、久高法子、小野
澤明子、木津純子、荒川義弘、堤 治:婦人
科領域における腹腔鏡下手術時の至適腸管
洗浄法の確立 637-645 薬学雑誌 vol121
(8)2001

竹内 亨、堤 治:内分泌代謝⑤ 性腺機能・
月経異常の評価 99-106 メディカルビュー
Mebio2001 vol18(11)

難波 聡、堤 治:内分泌攪乱物質と性分化
異常:376-383 科学評論社 vol.13(4)

武谷雄二、堤 治、百枝幹雄、大須賀 穰:
子宮内膜症の疫学と自然史 403-408 産婦
人科治療 永井書店 vol83(4)

竹内亨、堤 治:中毒学—基礎・臨床・社会
医学 荒木俊一編 朝倉書店

2. 学会発表

堤 治:子宮内膜症の最近の話題—病因論
から最新の治療法まで— 世界産科婦人科
学会議シンポジウム 平成 12 年 9 月 6 日ワ
シントン DC

堤 治:特別講演「産婦人科における内視鏡

手術の現況と将来」千葉内視鏡フォーラム
平成 12 年 10 月 6 日 千葉

堤 治:特別講演「婦人科領域の腹腔鏡下手
術の現況と将来」第6回四国婦人科内視鏡
懇話会 平成 12 年 10 月 7 日

堤 治:ランチョンセミナー「子宮内膜症の最
近の話題」日本産科婦人科学会関東連合地
方部会 平成 12 年 10 月 22 日 大宮

堤 治:最小侵襲手術の婦人科領域におけ
る応用とその教育・トレーニング 第 6 回日本
最小侵襲整形外科研究会 平成12年 12 月
10 日 東京

堤 治:女性性器の解剖と術野の展開 第 3
回日本内視鏡学会 12 月 14 日 大阪

堤 治:環境ホルモンと子宮内膜症 荒川区
医師会講演会 平成 12 年 12 月 15 日 東京

堤 治:子宮内膜症の最近の話題—環境ホ
ルモンから GnRHa の新しい使い方まで—
エンドメトリオーシス研究会 ランチョンセミナ
ー 平成 13 年 1 月 19 日 大阪

堤 治:内分泌攪乱物質 科学技術財団内
分泌攪乱物質研究報告会 平成 13 年 1 月
25 日 川口

堤 治:内分泌攪乱化学物質と生殖医療
科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進
事業(CREST)内分泌かく乱物質公開シンポ
ジウム 平成 13 年 2 月 6 日 福岡

堤 治:環境ホルモンと人類の未来 江
東・千葉西ブロック・江戸川区医師会産婦
人科医会合同卒後研修会 平成 13 年 2 月
14 日 東京

Osamu Tsutsumi : Endometriosis and

- Dioxins: What is the Connecton?
U.S-Japan International Workshop for
Endocrine Disrupting Chemicals 平成 13
年 3 月 1 日 筑波
- Osamu Tsutsumi : Effects of Endocrine
disruptors on preimplantaion embryo
development. Recent Progress in Endocrine
Disruptor Research March 5th 2001 Oksazaki
平成 13 年 3 月 5 日 岡崎
- 堤 治:21 世紀の婦人科腹腔鏡下手術ーテ
レサージャリーの実技とその応用ー 日本産
科婦人科学会総会 平成 13 年 5 月 15 日 札
幌
- 堤 治:子宮内膜症治療の最近の話題 ネット
トカンファランス 平成 13 年 5 月 23 日
- 堤 治:子宮内膜症の最近の話題 第 7 回新
潟 GnRH 研究会 平成 13 年 5 月 25 日
- 堤 治:環境ホルモンと母性衛生 第 19 回東
京母性衛生学会総会 平成 13 年 6 月 3 日
東京
- 堤 治:環境ホルモンと人類の未来 市民講
座生殖医療の進歩は私たちに希望をもたら
すか 平成 13 年 6 月 9 日 名古屋
- 堤 治:環境ホルモンと生殖 豊島区医師会
平成 13 年 6 月 20 日 東京
- 堤 治:内分泌攪乱物質と生殖内分泌 第 1
回老年内分泌代謝研究会 平成 13 年 7 月
13 日 東京
- 堤 治:21 世紀の子宮内膜症治療 アベンテ
イスファーマメディカルセミナー 平成 13 年 7
月 15 日 小樽
- 堤 治:特別講演 環境ホルモンと生殖医療
- 第 72 回山形県産婦人科集談会 平成 13 年
7 月 22 日 山形
- 堤 治:子宮内膜症の治療と最近の話題 茨
城県母性保護産婦人科医会 学術講演会
13 年 7 月 28 日 水戸
- 堤 治:哺乳類の生殖機能への内分泌かく乱
物質の影響 ニューロステロイド研究会 平
成 13 年 8 月 7 日 東京
- 堤 治:子宮内膜症の治療 平成 13 年 9 月 1
日 日本子宮内膜症協会セミナー 東京
- 堤 治:環境ホルモンと生殖医療 東京産婦
人科医会多摩支部連合会学術講演会 平
成 13 年 9 月 6 日 八王子
- 堤 治:内分泌攪乱物質と生殖機能 平成 13
年 9 月 19 日 環境ホルモンシンポジウム 東
京
- 堤 治:産婦人科領域における超音波メス
平成 13 年 9 月 21 日 日本内視鏡外科学会
- 堤 治: Endocrine Disrupter and
Reproductive Medicine The Fourth
Lilly International Symposium 平成 13 年 10
月 6 日 舞浜
- 堤 治:環境ホルモンと人類の未来 平成 13
年 10 月 21 日 第 102 日本産科婦人科学会
関東連合地方部会 横浜
- 堤 治:環境ホルモンと生殖医療 第 11 回東
京大学環境ホルモン安全研究センターシン
ポジウム 平成 13 年 12 月 19 日 東京
- 共同発表
三木明德、菊池 昭彦、大須賀 穰、藤井
知行、堤 治、武谷雄二:妊娠例における緊
急時の対処 外科系連合学会 シンポジウム

平成 13 年 6 月 28 日 東京

Osamu Nishii, Yasushi Nagai, Yoshio Kato, Osamu Tsutsumi and Yuji Taketani: Ovarian drilling by Nd:YAG Laser with Transvaginal Hydrolaparoscopy Scientific Program Committee Global Congress of Gynecologic Endoscopy AAGL 30 th Annual Meeting

堤 治、五十嵐 敏雄、百枝 幹雄、森田 豊、高井 泰、生月 弓子：ヒト生殖機能、リプロダクティブヘルスに対する喫煙と内分泌かく乱物質の影響に関する研究 第 16 会平成 12 年度助成研究発表会 平成 13 年 7 月 12 日 東京

指導、監修

日経WOMAN 特集：いつか産みたい、いつまで産める No.182 2001 年 5 月号 P. 20

週間朝日 増刊号 名医が勧める治療法 先進医療2001 2001 年 5.1 P. 73

スーパーJチャンネル

レタスクリニック 子宮内膜症・前編 2000 年 1 月 25 日号 14 巻 2 号 p. 61

レタスクリニック 子宮内膜症・前編 2000 年 2 月 10 日号 14 巻 3 号 p. 88

暮らしの手帳 子宮内膜症 2000 年 5 月 1 日号 別冊 健康をつくる 2000 年号 p. 104 ~112

西井 修、堤 治：腹腔鏡下手術の教育システム—系統的な教育プログラムの確立 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 16, 23-27, 2000

西井 修、堤 治：細径腹腔鏡によるダイサージェリー 医学のあゆみ。196 :

488-489, 2001

西井 修、堤 治：経膈腹腔鏡下検査と手術 日本内視鏡外科学会雑誌 6, 335-340, 2001

高井 泰、堤 治、生月弓子、大須賀穰、亀井良政、藤原敏博、百枝幹雄、竹内 亨、西井 修、矢野 哲、加藤賢朗、武谷雄二：内分泌攪乱物質ビスフェノール A 着床前被爆の胚発生および出生後発育への影響。第 53 回日本産婦人科学会、札幌市、2001、5、13

徳岡 晋、神山 洋、吉田 淳、西井 修、堤 治：当院における日帰り。第 53 回日本産婦人科学会、札幌市、2001、5、13

西井 修、堤 治：第 41 回日本産婦人科内視鏡学会、長崎、2001、8、3

西井 修、堤 治：産婦人科における超音波治療器の有用性。第 14 回日本内視鏡外科学会、札幌、2001、9、20

西井 修：外来でできる経膈腹腔鏡 (Transvaginal Hydrolaparoscopy)。

日本母性産婦人科医会江戸川支部学術講演会、江戸川区、2001、7、11

西井 修：外来で行う内視鏡検査の実際、日本母性産婦人科医会群馬支部学術講演会、前橋、2001、8、25

池田 誠、西井 修、関根 祐子、木津 純子、河原 正樹、堤 治、武谷 雄二：婦人科腹腔鏡下手術におけるクリニカルパスの評価。第 14 回日本内視鏡外科学会、札幌、2001、9、20

池田 誠、西井 修、蔵持和也、藤原敏博、

大須賀穰、加藤賢朗、堤 治、 武谷雄
二：超音波トロッカー（Ultrasonic
Trocar）の有用性。第41回日本産婦人科
内視鏡学会、2001、8、3

Junko Otsuki, Osamu Nishii, Yasushi
Nagai: Double (consecutive) embryo
transfer performed on patients who
had repeated ART failure Third .
Biennial Alpha Conference, New York,
September 8-11, 2001

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

付:

1.子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術

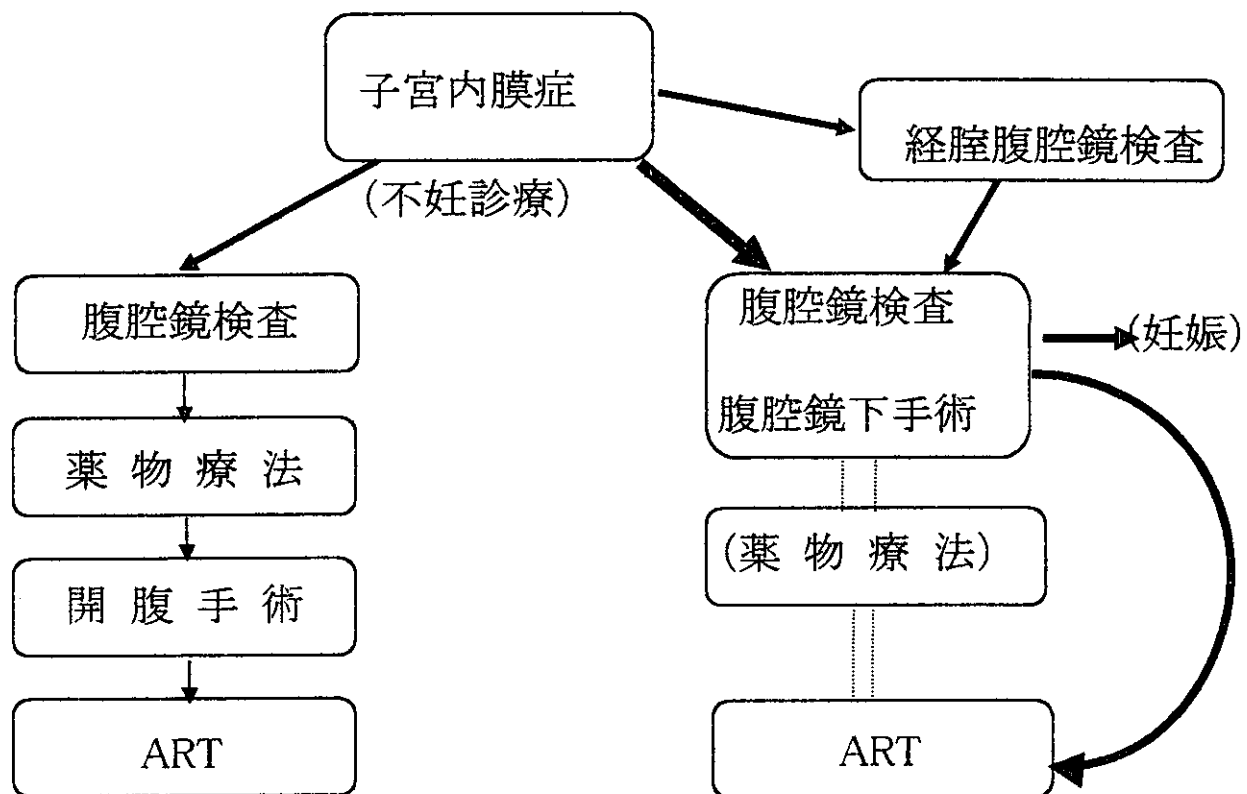
腹腔鏡で子宮内膜症を発見、診断した場合、病巣を可及的かつ一期的に病巣を除去する。ブルーベリースポット等の腹膜病変に対してはレーザーないし電気メスで微小な病変までくまなく焼灼する。癒着剥離は卵巣や卵管周囲の癒着病変の処置が中心となる。付属器と広間膜間あるいはダグラス窩を開放するため子宮と直腸間等の剥離もおこなう。不妊症例では予め通色素検査をおこない卵管の疎通性を確認する。卵管機能に問題があるときには卵管周囲癒着の剥離は適応とならない。また月経困難症の強い症例には仙骨子宮靭帯の切断を加えることもある。子宮内膜症のチョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下アルコール固定法は、嚢胞の組織型を確認できない、卵巣に対する毒性、再発の可能性等の問題点がありチョコレート嚢胞に対しても他の卵巣嚢胞同様核出手術が原則となる。

2. 子宮内膜症と妊孕能への考察

子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中にはHGF、SCF、sTNFR、IL-1、IL-6、IL-8、TGF- β 、VEGFなど数多くのサイトカイン・成長因子が上昇していることが報告されている。IL-1 β は胚発育を抑制し、精子の卵貫通能を阻害し、TNF α も胚への毒性を有し、精子の運動能を阻害するなど、これら各サイトカイン・成長因子の妊孕能への影響も報告されている。以上のような腹腔内の各因子の正常からの逸脱は、妊孕能低下をもたらす一因ともなっていると考えられる。

また、経腔注水腹腔鏡検査により明らかになった軽度の子宮内膜症での腹腔内の微細な所見から、原因不明と考えられていた不妊症の一部は、このような腹腔内の微細な変化が大きな意味を持つものとも考えられ、腹腔内環境の変化とともにARTの適応を考慮するときの判断材料となる。

図.子宮内膜症患者取り扱い



厚生科学研究費補助金（子供家庭総合研究事業）
（分担）総合研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究
－生殖補助医療の適用に関する研究－

男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドラインに関する研究

分担研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

（研究要旨）男性不妊症に生殖補助医療技術を選択して治療にもちいる場合の取り扱い方に関して検討した。男性不妊症例の基礎検査である精液検査あるいは運動性良好精子回収法の結果によって、人工授精、体外受精あるいは顕微授精の適応を考える。男性因子例への生殖補助医療技術有効性の評価は、まず人工授精では7回、体外受精では4回、顕微授精では5回実施してから行うべきである。無精子症の診断と治療方針の判断には生殖補助医療技術にたずさわる泌尿器科医の関与が不可欠である。提供精子による人工授精は精巣精子回収法を行っても精子が得られない卵管因子を持たない不妊症夫婦に適応となる。

研究協力者

佐藤 章 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学講座教授
柳田 薫 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学講座助教授
片寄治男 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学講座助手
呉竹昭治 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学講座助手
林章太郎 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学講座

A. 研究目的

男性不妊症例の治療法を選択する判断基準を、平成13年度の本研究(生殖補助医療の適応に関する研究 - 男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドラインに関する研究¹⁾)によって得られた結果をふまえて考察し、実地臨床に反映できる男性不妊症例の取り扱いを提示することを目的とした。なお、本文中の「前回の調査」とは

上述の平成13年度の研究を示す。

B. 研究方法、C. 研究結果、およびD. 考察
男性不妊症例の取り扱い

1. 男性不妊症例の取り扱い

取り扱いのフローチャートを図1に示した。男性不妊症例の基礎検査は精液検査で、WHOの精液正常値に準じ²⁾、異常値を認めた場合には少なくとも検査を2回以上行って判断する。精液検査所見で異常値を示した場合には人工授精(AIH)の適応となる。精子濃度が $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満または運動率が10%未満の場合にはAIHの適応としない。それは人工授精(AIH)における前回調査期間中の妊娠例が、全例が精子濃度 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、かつ精子運動率10%以上であったことによる。精子濃度が $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満または運動率が10%未満の症例はAIHが無効な可能性があり、精子処理法としての運動性良好精子回収法を行ってIVFでの受精成立に必要と考えられる培精精子濃度($10 \times 10^4/\text{ml} - 50 \times$

10⁴/ml)³⁾が得られる場合には体外受精(IVF)を選択し、得られない場合には顕微授精(卵細胞質内精子注入法: ICSI)を選択する。

精液検査の結果、完全な精子無力症(精子運動率 0%例)や無精子症例についてはそれぞれ図 2、図 3 の取り扱いにしたがう。

前回調査期間中に AIH 妊娠例の 80.6%が 7 回以内に妊娠しており、8 回以降の累積妊娠率は頭打ちとなっていた。これにより、原則として AIH の有効性の判定は少なくとも 7 回実施し行うべきと思われた。これにより AIH が無効と判断された場合には IVF を選択し実施する。

IVF を実施した場合には受精障害がなければ、原則として 4 回の実施を目安に有効性を評価する。IVF における前回調査の妊娠例では 87.8%が 4 回以内に妊娠していた。また、5 回以降の累積妊娠率は頭打ちとなっており、IVF の有効治療回数は少なくとも 4 回が妥当であると思われたことによる。

IVF を行っても受精卵が得られない症例、いわゆる受精障害が認められることがある。受精障害とは受精率が 0%の場合である。受精率が 20%以下⁴⁾、あるいは 25%以下⁵⁾を低受精率とする報告がある。しかし前回の調査では、受精率が 10%以下の症例の受精率は全て 0%であり、国内の IVF-ET 実施施設での平均採卵数が 5~8 個/症例であることを考え合わせると、受精障害を受精率 0%と規定して問題ないと思われた。さらに、受精障害という病態が存在するのであれば、次回の IVF-ET にも受精不成立が繰り返されることが推測される。初回の IVF で受精率が 0%であった場合、次回にも 33.3%の確立で受精不成立が繰り返された。また、次の IVF を実施した場合、受精が成立しないとの予測の下に行われた ICSI の例を併せると 75.0%となる。以上より、受精率が 0%であった IVF に続く治療周期は受精障害のリスクが極めて高いものと考えられ、侵襲的手技と副作用のリス

クを患者婦人が負っていることを考慮し、受精障害が 1 度認められたら、「受精障害例」と判断し ICSI を選択すべきと思われた。

ICSI を実施する場合には、原則とし 5 回の実施を目安に有効性を評価する。前回調査期間中の妊娠例は 87.5%が 5 回以内に妊娠し、6 回以降の累積妊娠率は頭打ちとなっており、ICSI の有効治療回数は少なくとも 5 回が妥当であると思われた。ICSI でも受精障害例が症例当たり 12.7%、治療周期当たり 5.6%に存在した(自験)。一度の ICSI で受精障害を認めた場合、その 16.7%が次の ICSI でも受精障害となっていることから、受精障害を認めた場合にはすくなくとも 2 回は ICSI を試みてよいと思われた。

2. 不動精子例の取り扱い

射出精液中に運動精子がまったく存在しない場合(不動精子症例)には、引き続き精液採取を反復して行い、運動精子を得る。少なくとも 4 回反復採取しても運動精子を得られない場合には⁶⁾、精巣精子回収法(TESE)の適応とする。

3. 無精子症例の取り扱い

無精子症例の取り扱いに関するフローチャートを図 3 に示した。これは平成 13 年度の本研究で作成したものに変更を加えたものである。本文、図の中で用いた略語は以下のものである。

MESA: microsurgical epididymal sperm aspiration (精巣上体精子回収法)

PESA: percutaneous epididymal sperm aspiration (経皮下精巣上体穿刺法)

TESE: testicular sperm extraction (精巣精子回収法)

まず、はじめに閉塞性か非閉塞性かの診断が泌尿器科医によって行われなければならない。

1. 閉塞性の場合

精路再建手術適応の有無を検討する。

1)精路再建手術の適応がある場合

患者に情報を提供し実施勧める。精路再建手術を受ける意志がある場合には、実施を計画する。他施設で実施する場合には他施設を紹介する。実施が可能な他施設が遠方で、治療を受ける夫婦がその他施設での治療を望まない場合には PESA を考慮する。手術を受け、術後精液中に精子を認めない場合にも PESA を考慮する。PESA において運動精子が回収できない場合には MESA を考慮する。MESA で精子が回収できない場合に TESE を考慮する。術後射出精液中に精子を認める場合には図 1 の流れに従って治療法を選択する。

ART 実施の要件は生理的な妊娠が不可能な場合で、閉塞性無精子症の精路再建術後の妊娠率は精管精管吻合術、精巢上体精管吻合術などで 30%以上期待できることから、まず、生理的な妊娠を精路再建術により図るべきと考えられる。精路再建術の効果が得られない場合に ART を選択する。精路再建手術が実施可能な施設の所在には地域的偏りが存在し、遠方で治療を受けることを望まない場合には ART の適応と考えてよいと思われる。PESA、MESA および TESE はこの順で身体が受けるストレスが多いので、ART の適応と考えられた場合には、まず PESA を行うべきで、PESA が有効でない場合にはこの順で治療を進める。

2) 精路再建手術の適応がない場合

PESA を考慮する。PESA で運動精子が回収できない場合には MESA を考慮し、MESA が無効な時に TESE を行う。それぞれで運動精子が得られたら ICSI を実施する。TESE で運動精子が得られない場合には精子の **vital stain** を行い、すべて死滅精子の場合には治療を中止せざるを得ない。生存精子が認められれば、十分なインフォームドコンセントを得た上で ICSI を行ってもよい。患者が望むのであれば非配偶者間人工授精(AID)を実施してもよい。

2. 非閉塞性の場合

1) 精巢精子回収法の適応の有無

生殖補助医療に携わる泌尿器科医が、PESA および TESE によって精子が回収できる可能性の有無を評価する。施術前に無精子症患者の精巢組織から精子が回収できる可能性の評価を行うことは重要である。この判断は生殖医療に関係する泌尿器科医が原則として行うべきである。しかし、現在までに精巢容量、病理組織学的所見(病理組織診断、**Johnsen's score**)、血中ホルモン値(FSH, テストステロン)などを指標とした検討がなされてきたが、いまだ臨床上有益と思われる指標となっていない(前回報告)。したがって、精巢生検を行いその検査所見により精子が採取される可能性を評価してから精巢精子回収法を実施すべきところであるが、精巢の病理組織検査を行う目的と治療(精巢精子回収)の目的を兼ねて、夫婦の同意の上で精巢精子の回収を実施することは合理的であり、精巢生検を実施する際には同時に ART を計画してもよい。

2) 精巢精子回収法実施時の染色体と造精機能関連遺伝子の検査

精巢精子回収法を受ける夫婦に染色体と造精機能関連遺伝子の検査の意義を説明し、同意を得たら検査を実施する。無精子症例に精巢精子回収法を行う場合には、精巢精子回収法を行った後に妻から採卵を行うべきである。また、精巢精子回収法の実施後に余剰となった精巢組織(精巢精子浮遊液)は凍結保存することが望ましい。

3) AID

AID は「精子の提供を受けなければ妊娠できない夫婦でかつ卵管不妊の原因を持たない夫婦」に限定されるべきで、無精子症例においては「精巢精子回収法によって精子が採取できなかったか、または採取される見込みがないと考えられる」場合が AID を実施する要件と思われる。無精子症の症例の約 60%

で精巣より精子が回収可能で、精子が採取された場合には通常の(無精子症以外の適応で ICSI を実施した症例)ICSI 症例と同等の妊娠率が得られている。したがって、精巣精子回収法の適応となる夫婦は、AID の適応にならないと考えられる。ただし、染色体検査、造精機能関連遺伝子の検査により、異常所見があり、夫婦が夫の精子による TESE を望まない場合には AID の適応としてよいと思われる。また、「精巣精子回収法によって精子が採取される見込みがないと考えられる」とは、原則として生殖補助医療に携わる泌尿器科医によって判断されるべきである。AID で得られる妊娠例の 83% は 6~10 回の施行後であるので、AID の有効性の評価は少なくとも 10 回実施してから行うべきであり、それでも妊娠しない症例は現在のところ生殖補助医療技術の適応にはならない。

E. 結論

妊娠を期待できる実施回数を検討したところ、AIH では 7 回、IVF-ET では 4 回、ICSI では 5 回と考えられた。IVF-ET で受精障害(受精率が 0%)が 1 度でも認められた場合には ICSI の適応としてよいと思われた。無精子症例では精路再建手術の適応や TESE の適応を泌尿器科医の診断のもとに判断し、また AID は原則として TESE が不可能な場合にのみ選択されるべきであると考えられた。

【参考文献】

- 1) 「生殖補助医療の適応及び
- 2) あり方に関する研究、生殖補助医療の適応に関する研究 - 男性不妊症に対する生殖補助医療技術の応用に対するガイドラインに関する研究 (吉村泰典班) (佐藤章、柳田薫、片寄治男、呉竹昭治、林章太郎)、厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)研究報告書、pp603~614、2001 年 3 月発行」

- 3) Reference values of semen variables, In WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction fourth edition, Cambridge University Press, UK, pp60-61, 2000.
- 4) Ariff Bongso and Alan O. Trounson : In vitro Fertilization. In Handbook of In Vitro Fertilization (Eds, Alan O. Trounson and David K. Gardner), pp127-143, CRC press, NY, 2000.
- 5) Roest, J., Van Heusden, A. M. , Zeilmaker, G. H., Verhoeff, A.: Treatment policy after poor fertilization in the first IVF cycle. J.assist. Repro. Genet., 15:18-21, 1998.
- 6) Tomas, C., Orava, M., Tuomivaara, L., Martikainen, H.: Low pregnancy rate is achieved in patients treated with intracytoplasmic sperm injection due to previous low or failed fertilization in in-vitro fertilization. Hum. Reprod., 13: 65-70, 1998.
- 7) Ron, E. R. ; Strassburger, D. ; Friedler, S., et al. :Repetitive ejaculation before intracytoplasmic sperm injection in patients with absolute immotile spermatozoa. Hum. Reprod., 13:630-633, 1998.
- 7) 丸山哲夫他 : 生殖医療の基礎と臨床、AID の適応と成績. 産婦人科の世界(春季増刊号)、:210-216, 2001.

F. 研究発表

1. 論文発表

Hoshi K, Yanagida K, Yazawa H, Katayose H, Sato A :Pregnancy and delivery after intracytoplasmic injection of an immobilized, killed spermatozoon into an oocyte. J.Assist.

- Roprod. Gene., 11:325~326, 1994.
- Hoshi K, Yanagida K, Yazawa H, Katayose H, Sato A :Intracytoplasmic sperm injection using immobilized or motile human spermatozoon. Fertil. Steril., 63:1241-1245, 1995.
- Yanagida K, Katayose H, Yazawa H, Kimura Y, Konnai K, Sato A :The usefulness of the piezo-micromanipulator in intracytoplasmic sperm injection in human. Hum. Reprod., 4: 448~453, 1998.
- Yanagida K, Katayose H, Yazawa H, Kimura Y, Sato A, Yanagimachi H, Yanagimachi R :Successful fertilization and pregnancy after completely failed intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reprod., 14: 1307 ~ 1311, 1999.
- 片寄治男、柳田薫、萩原雅彦、鈴木孝行、山口脩、佐藤章:男性不妊症治療における ART の問題点と対策. 泌尿器外科, 14: 427~429, 2001.
- 片寄治男、柳田薫、林章太郎、矢澤浩之、佐藤章:機能性不妊症と精子成熟障害. 日本受精着床学会雑誌, 18: 178 ~ 197, 2001.
- 柳田 薫、矢澤浩之、片寄治男、林章太郎、木村康之、呉竹昭治、佐藤 章:精子の卵活性化能と ICSI での受精障害. 日本受精着床学会雑誌, 18: 22~25, 2001.
- 柳田薫,片寄治男,矢澤浩之,林章太郎,佐藤章:ICSI での受精障害 - Sperm factor の異常を中心に. 産婦人科の世界, 52: 933 ~ 940, 2000.
- 柳田薫,片寄治男,矢澤浩之,木村康之,林章太郎,佐藤章,鈴木孝之,萩原雅彦,柳田知彦,山口脩:男性不妊症における医療連携. 日本不妊学会雑誌,45: 357~361, 2000.
- 前田康貴,片寄治男,矢澤浩之,木村康之,呉竹昭治,鈴木和夫,柳田薫,佐藤章,星和彦:Piezo micro- manipulator を用いた卵細胞質内精子注入法(ICSI)の実際, 産婦人科の実際, 47:275 ~279, 1998.
- 萩原雅彦,鈴木孝行,伊東学,松岡久光,白岩康夫, 矢澤浩之,片寄治男, 柳田薫,星和彦:無精子症患者に対する顕微授精施行時の精子回収法.臨床泌尿器科, 50 :117~120, 1996.
- 柳田薫:クリニカルカンファランス- 生殖医療における妊娠率の向上を目指して- 2)卵細胞質内精子注入法. 日本産科婦人科学会誌, 53:N250~N253, 2001.
- 柳田薫,片寄治男,呉竹昭治,林章太郎,菅沼亮太,佐藤章:ICSI の適応と実際, 産婦人科の世界, 53: 230~234,2001.
- 柳田薫,片寄治男,佐藤章:受精障害へのアプローチ. Pharma Medica, 19:109~117, 2001.
- 柳田薫,片寄治男,林章太郎,佐藤章:顕微授精の進歩と将来. 産科と婦人科, 43:185~191, 2001.
- 柳田薫,片寄治男,矢澤浩之,林章太郎,佐藤章:顕微授精、ICSI、MESA、TESE. 臨床婦人科産科, 54: 578~588, 2000.
- 柳田薫,星和彦,佐藤章: 難治性不妊症患者に顕微授精(ICSI)はどの程度有効か. 産婦人科の実際, 44: 2059~2065,1995.

2. 学会発表

片寄治男,柳田薫,林章太郎,矢澤浩之,菅沼亮太,佐藤章: 不妊原因としての射出精子成熟障害. 第 53 回日本産科婦人科学会, 2001.

片寄治男,吳竹昭治,前田康貴,木村康之,柳田薫,佐藤章:Piezo micromanipulator を用いたヒト卵 ICSI の臨床成績. 第 41 回日本不妊学会総会, 1996.

柳田薫,片寄治男,矢沢浩之,鈴木和夫,星和彦,佐藤章: 卵細胞質内精子注入法の成績に及ぼす卵子前培養時間の影響. 第 13 回日本受精着床学会, 1995.

G. 知的所有権の取得状況

なし