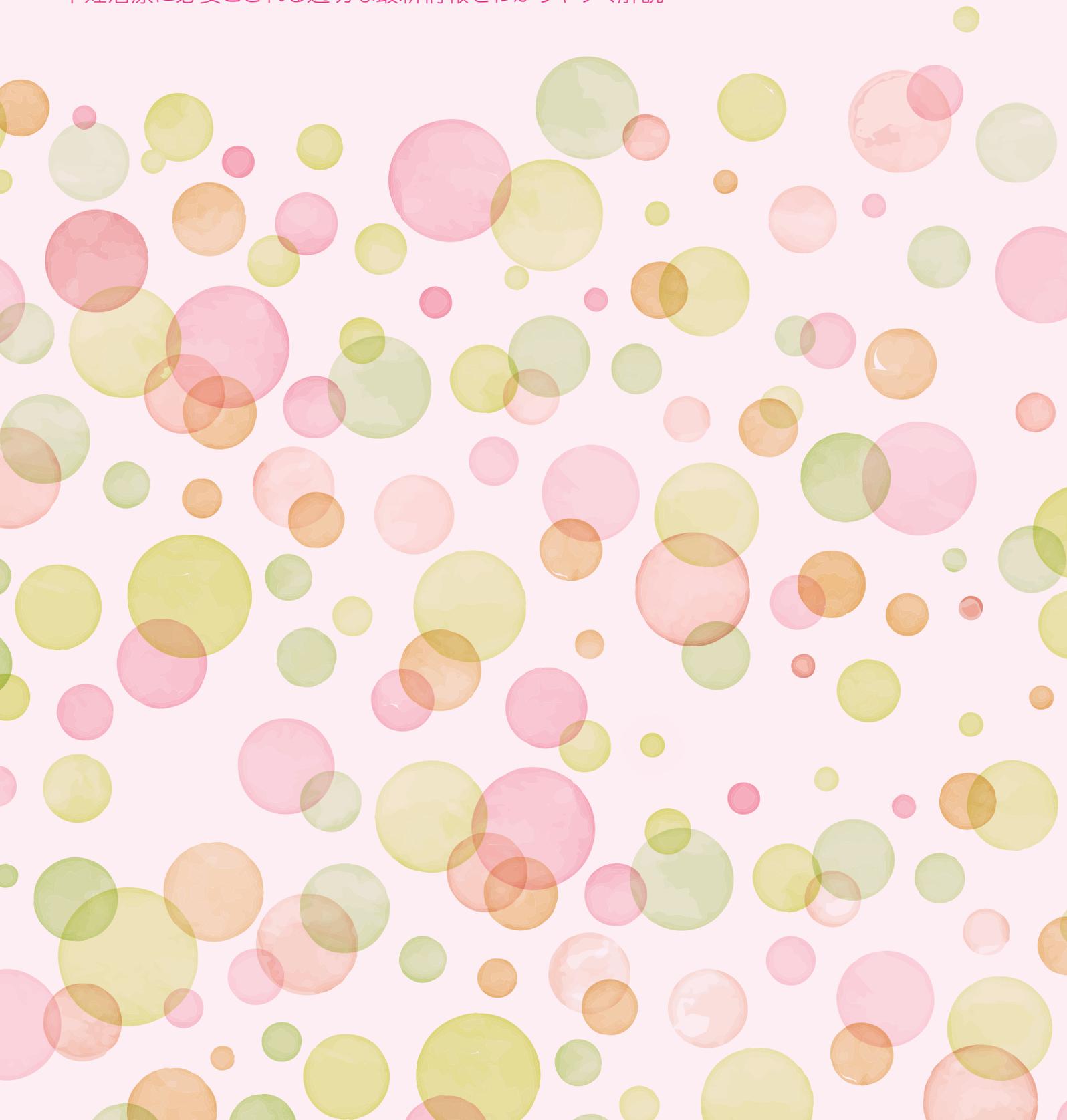


令和4年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
標準的な生殖医療の知識啓発と情報提供のためのシステム構築に関する研究

患者さんのための 生殖医療ガイドライン

不妊治療に必要とされる適切な最新情報をわかりやすく解説



はじめに

近年、不妊の検査や治療を受ける夫婦は約5.5組に1組となり、今や不妊症は誰もがなるかもしれない一般的な病気です。一方で体外受精などの高度な生殖補助医療によって誕生する子どもは13～14人に1人となっており、体外受精も一般的な治療として確立しています。このような状況を背景として、子どもを欲しいと願うすべてのカップルが適切な医療を受けることができるために2022年4月より不妊症治療の保険適用が大きく拡大されました。この保険適用は日本生殖医学会が作成した生殖医療ガイドラインに沿って整備されています。生殖医療ガイドラインでは最善の不妊症診療を行うために、我が国を代表する専門家により検査・治療に関して現時点での評価を行いました。また、このガイドラインには評価のもととなる専門的な解説も記載されています。

このガイドラインは不妊症の診療を行う医師を念頭に書かれていますが、内容については患者さんや他の医療関係者とも共有すべきもので、実際の治療の際に患者さんが治療方針の決定に関わるのに必要な事柄が整理されています。ただし、このガイドラインを患者さんが読んで正しく理解するためにはある程度の専門知識や専門用語の理解が必要です。このため、生殖医療ガイドラインの内容を患者さんが容易に理解できるように、この冊子が別に作成されました。

本冊子では最初に妊娠の仕組みが平易に解説されており、次いで36個のクエスションとアンサーおよびアンサーに関連する事項が説明されています。内容としては不妊症についての一般的な基礎知識および検査、治療の対象、方法、効果が主に取り上げられています。特に、体外受精・胚移植に関しては治療が複数のステップからなるため、各ステップについて詳しく説明されています。また、保険診療を補完する形で用いられることがある様々な先進医療についてもわかりやすく解説されています。最後に児を得られない原因として不妊症とならび重要な疾患である不育症についても記述があります。

不妊症の治療はなかなか順調に進まずに時間がかかることもあります。治療に際しては医師から十分に説明を受け、疑問に思うことは質問し、医師と一緒に治療を進めていくことが大切です。また、不妊症はカップルの問題ですので、男性と女性の当事者が治療内容についても理解しあうことが必要です。様々な場面で本冊子を活用していただきたいと思います。

最後に本冊子の作成に協力してくださった先生方とご支援いただいた厚生労働省に感謝いたします。

令和4年度厚生労働科学研究費補助金・
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)
「標準的な生殖医療の知識啓発と情報提供のためのシステム構築に関する研究」
研究分担者(患者さんのための生殖医療ガイドライン作成担当)
東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 教授
大須賀穰

目次

はじめに	1
1章 生殖医療についての基礎知識	
Ⅰ 女性の生殖に関わるホルモンとその役割	4
Ⅱ 排卵から受精、着床まで	6
Ⅲ 精子の受精能獲得	7
2章 不妊症の原因について	
q1 不妊症の原因にはどのようなものがありますか	8
q2 不妊症と年齢にはどのような関係があるのでしょうか	9
3章 不妊症の検査について	
q3 不妊症はどのような検査で診断されるのでしょうか	10
4章 不妊症と診断されたら	
q4 不妊治療はどのような基準や設備を持つ施設で行われるのでしょうか	13
q5 生殖補助医療には医師の他にどのような医療スタッフが関わるのでしょうか	15
q6 不妊治療のことで不安がある場合どのようなサポートを受けられますか	16
5章 保険診療と先進医療について	
q7 不妊治療が保険適用になりましたが、どのような治療が受けられるのでしょうか	17
q8 生殖補助医療における先進医療とはどのようなものですか	20
6章 一般不妊治療について	
q9 タイミング法の流れについて教えてください	22
q10 人工授精とはどのような治療法でしょうか	23
7章 生殖補助医療について	
q11 どのような場合に体外受精や顕微授精が行われるのでしょうか	25
q12 卵巣予備能検査とはどのような検査なのでしょうか	28
q13 卵巣刺激法ではどのような薬が使用されるのでしょうか	29
q14 卵巣刺激法による卵巣過剰刺激症候群(OHSS)という副作用について教えてください	30
q15 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の予防とリスクについて教えてください	31
q16 卵巣刺激法の自然周期法や低刺激法とはどのような方法でしょうか	33
q17 受精卵と胚の違い、胚の培養について教えてください	34
q18 新鮮胚移植と凍結融解胚移植はどう違いますか	35
q19 新鮮胚移植の際の黄体補充療法はどのような目的で行うのでしょうか	36
q20 凍結融解胚移植における自然周期とホルモン調整周期はどう違うのでしょうか	37
q21 胚移植で移植する胚の適切な数というのはあるのでしょうか	38

8章 追加で行われる方法について	
q22 タイムラプスインキュベーターとはどのようなものですか	39
q23 着床前診断(PGT-A)は妊娠率や出産率を改善するのでしょうか	40
q24 アシステッドハッチングのメリットとデメリットを教えてください	41
q25 人為的卵活性化処理(AOA)を行うと受精障害が改善されるのでしょうか	42
9章 反復着床不全について	
q26 子宮内膜胚受容能検査とはどういう場合に受ける検査でしょうか	43
q27 子宮内細菌叢検査は不妊症の治療に有効でしょうか	44
q28 反復着床不全かどうかを調べる検査とはどのような検査でしょうか	45
q29 妊娠率や出生率を向上させる治療法はありますか	46
10章 男性不妊について	
q30 精巣内精子採取術(TESE)はどのような場合に行われるのでしょうか	49
q31 高度な精子の選別技術は妊娠率や出生率のアップにつながりますか	50
q32 乏精子症と診断されましたが、治療する薬はあるのでしょうか	51
q33 夫婦生活において男性側に障害がある場合、どのような治療法があるのでしょうか	52
11章 不育症について	
q34 不育症と診断されました。不妊症とはどう違うのでしょうか。また、原因は何でしょうか	53
q35 不育症はどのような検査によってわかるのでしょうか	55
q36 不育症にはどのような治療法がありますか	57
執筆者一覧	59

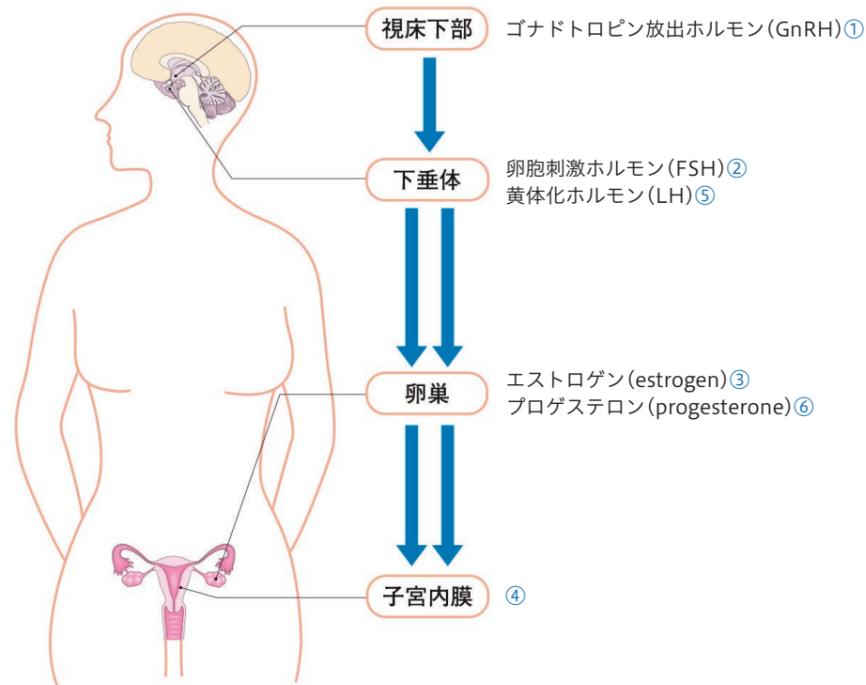
I 女性の生殖に関わるホルモンとその役割

女性の生殖機能に中心的な働きをするホルモンは、脳の視床下部から分泌される「ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone: GnRH)」、脳下垂体から分泌される「卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone: FSH)」と「黄体化ホルモン (luteinizing hormone: LH)」、卵巣から分泌される「エストロゲン (estrogen)」と「プロゲステロン (progesterone)」の5つになります。

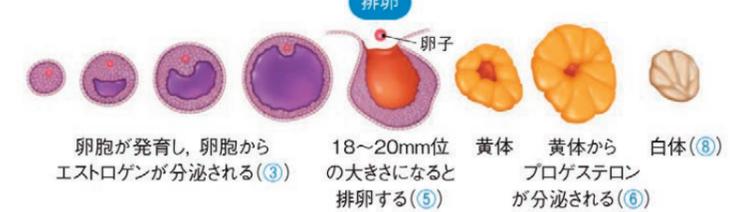
GnRHとFSH、LHは卵胞の発育と排卵、エストロゲンとプロゲステロンは子宮内膜を厚くする、妊娠しやすい状態を維持するといった役割を持っています。

性周期における卵胞の発育とホルモン・子宮内膜の変化

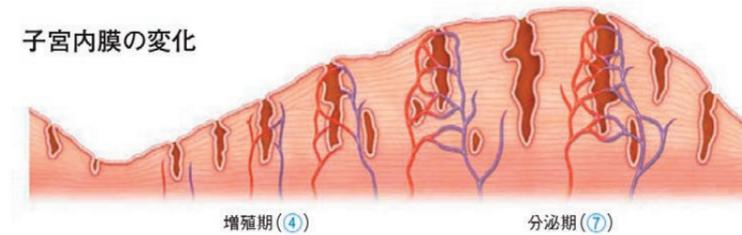
- ① 視床下部からGnRHが分泌され、脳下垂体に作用します。
- ② GnRHの刺激を受けた脳下垂体からはFSHが分泌されます。
- ③ FSHによって卵胞の発育が進み、卵胞からエストロゲンが分泌されます。
- ④ エストロゲンの働きによって子宮内膜の厚みが増していきます。
- ⑤ エストロゲンの上昇とともにLHが脳下垂体から大量に分泌されて、排卵が起こります。
- ⑥ 排卵後はFSH、LHが急速に低下、卵巣からエストロゲンと共にプロゲステロンが分泌されます。
- ⑦ エストロゲンやプロゲステロンにより、子宮内膜が着床しやすい状態となります。
- ⑧ 妊娠が成立しない場合はエストロゲンとプロゲステロンが減少し、子宮内膜は剥離して月経となって排出されます。



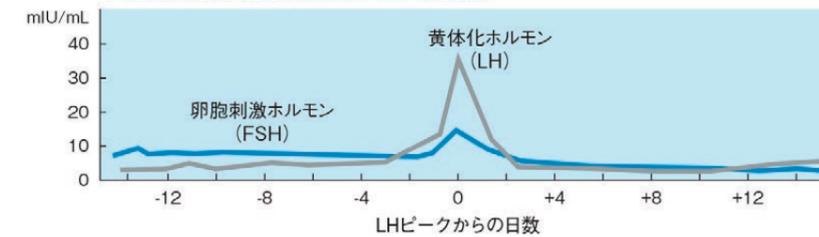
卵巣内における卵胞の変化



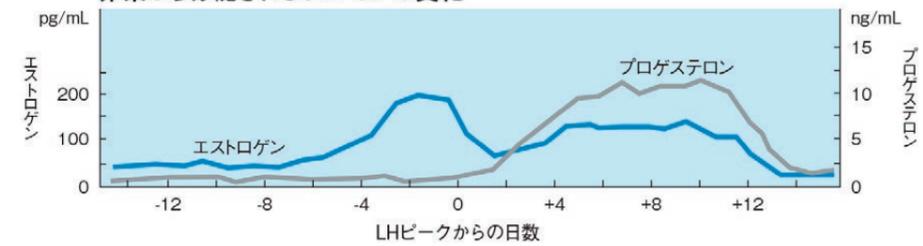
子宮内膜の変化



下垂体から分泌されるホルモンの変化



卵巣から分泌されるホルモンの変化

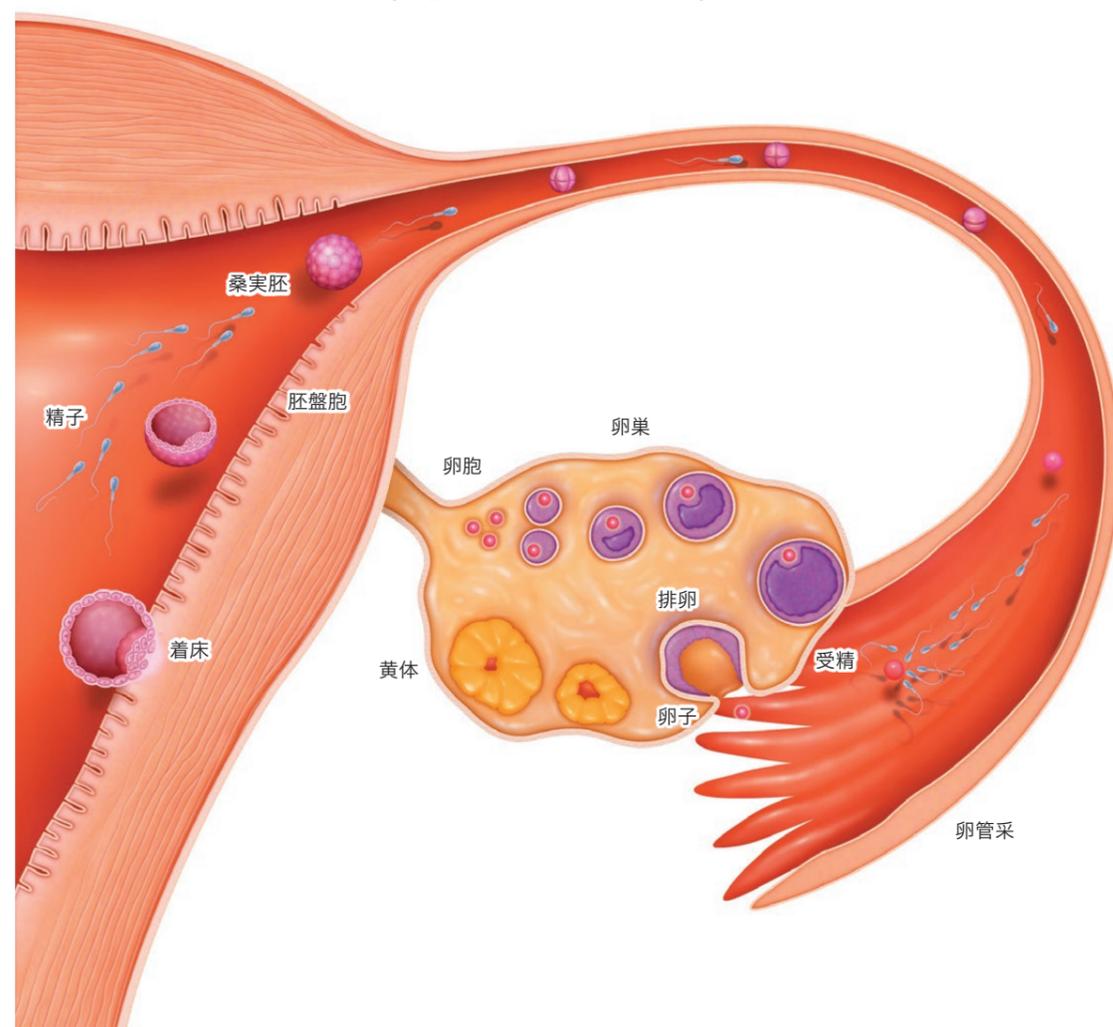


II 排卵から受精、着床まで

排卵すると卵子は、漏斗状の卵管采に取り込まれます。一方、射精された精子は腔内から子宮頸管を経て、子宮腔内、卵管へと進み、卵管膨大部に達します。ここで卵子と精子は出会い、1つの精子のみが卵子に進入していきます。

受精卵はすぐに細胞分裂が始まり、胚となって2細胞期胚、4細胞期胚、8細胞期胚と卵管内で成長しながら子宮腔内へと運ばれていきます。4日後に子宮腔内に入る頃には桑実胚、5~6日後は胚盤胞となって着床に至ります。受精から着床までの期間は約7日間といわれています。

〈受精から着床までの流れ〉



III 精子の受精能獲得

精液は精子と精漿(せいしょう)で成り立っています。2021年にWHO(世界保健機関)が発表した精液検査の正常値は、1回の射出精液量が1.4mL以上、精子濃度が $16 \times 10^6 / \text{mL}$ 以上、となっています。

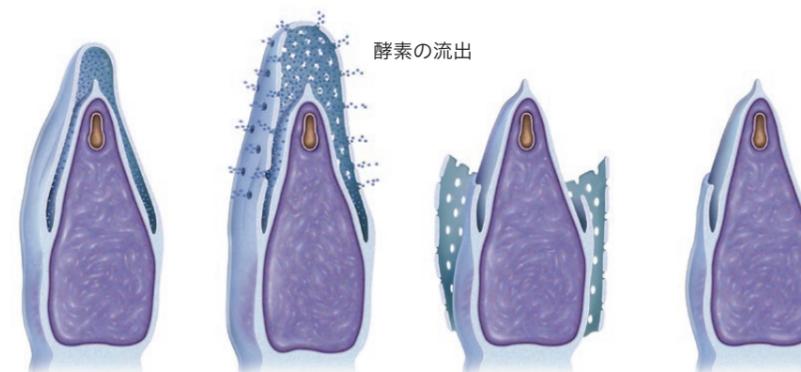
精子は精巣の精細管内において精祖細胞から造られます。しかし、射精した直後の精子には卵子に進入するための受精能がありません。精子が腔から卵管に移動する間に受精能の獲得が行われているといわれています。これは、精子頭部の先体部分が膨潤化し、卵子の透明帯を通過するための酵素を放出するためと考えられています。

精子は射精後85時間後でも卵管に達するという報告がありますが、受精能力を保てるのは射精後72時間位とされています。

〈精子の構造〉



〈受精能を獲得する精子頭部の先体反応〉



Q 1 不妊症の原因には どのようなものがありますか

A 日本産科婦人科学会では、「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間避妊することなく通常の性交を行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合」を不妊、「妊娠を希望し医学的治療を必要とする場合」を不妊症と定義しています。女性の社会進出にともなって晩婚化が進んでいる現在、不妊期間が1年である場合は不妊症の検査が必要と考えられています。不妊症の原因には「排卵因子」、「卵管因子」、「子宮因子(頸管因子を含む)」、「男性因子」、などがあります。原因が特定されない原因不明の不妊症も少なからず存在します。

排卵因子

脳の視床下部、下垂体そして卵巣に関わるホルモン分泌の機能異常が原因で起こる排卵障害です。不妊因子の約10%を占めており、「視床下部あるいは下垂体性排卵障害」、「早発卵巣不全」、「高プロラクチン血症」、「多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)」といった疾患があります。

卵管因子

卵管内の炎症による癒着、卵管内腔の線毛細胞の機能障害、卵管末端部(卵管采)の機能不全、卵管周囲の腹腔内の癒着による卵管の機能不全といった卵管の疾患が原因となるものです。近年増加しているクラミジア感染といった性感染症(STD)、子宮内膜症などが影響しているといわれています。

子宮因子(頸管因子を含む)

子宮の異常が原因となって起こる不妊を総称して子宮性不妊と言い、子宮・頸管によるものが不妊因子の約10%を占めます。子宮因子としては「子宮の形態異常」、「子宮筋腫や子宮内膜ポリープ」、「子宮内膜の器質的・機能的異常」、頸管因子には頸管粘液の分泌不全などがあります。

男性因子

不妊症の中で近年注目されている因子です。不妊因子の約35%を占め、その原因は「造精機能障害」、「精路通過障害」、「射精障害」の3つに分類されます。男性因子の約90%は造精機能障害が占め、原因不明の特異性が多く、2~3%に染色体異常(Klinefelter症候群など)があります。後天的なものとしては精索静脈瘤が最も多くなっています。

原因不明

検査の結果、不妊の原因が明らかではない、もしくは判断が不可能な場合は、機能性不妊症または原因不明不妊症と診断されます。

Q 2 不妊症と年齢には どのような関係があるのでしょうか

A ヒトの卵子の数は、出生前の胎生期20週(妊娠6ヶ月)頃に約700万個となり、最も多い状態となります。出生時には約200万個、初潮を迎える頃に30万個と減少していき、30代後半では約25,000個、そして閉経した時点でほぼ消失します。妊娠率については年齢とともに低下することが報告されていますが、その原因は年齢の上昇に伴う「卵子数の減少」ばかりでなく、「質の低下」も考えられています。さらに、加齢によって「異常染色体を持つ卵子が増加」するため、流産率も上昇します。

不妊症の頻度

15~44歳の女性を対象に調査を行ったところ、全体として13.3%、婚姻関係にある夫婦に限定すると17%が不妊と報告されています。女性の加齢と不妊は密接に関係しており、不妊の割合を見てみると20代前半までは5%以下ですが、20代後半は9%前後、30代前半で15%、30代後半が30%、40代以降になると約64%が自然妊娠の望みがなくなると推定されています。

不妊の原因を性別に見てみると、男女共に原因ありが24%、女性のみ原因ありは41%、男性のみ原因ありが24%、原因不明が11%でした。約半数は男性側に原因があるといわれています。

Q 3 不妊症はどのような検査で診断されるのでしょうか

A 不妊症の原因を調べ、治療法を決めるうえで検査は重要です。検査方法は、「内分泌検査」、「不妊検査」、「染色体検査・遺伝子診断」、「内視鏡検査」、「画像診断」、「男性不妊検査」などがあり、さまざまな角度から不妊や流産の原因を調べます。

基礎体温

基礎体温測定

基礎体温は運動・食事・精神作用などのない、心身ともに安定した状態で測る体温のことで、毎朝起きた時に寝た姿勢の状態で口腔内で測定します。月経周期の卵胞期(卵胞が発育している時期)では低温、黄体期(排卵した卵胞が黄体に変化する時期)においては高温となり、一般的には低温相と高温相の温度差が0.3℃以上とされます。排卵の確認や後から振り返って排卵日を推測することなどに役立ちます。

内分泌検査法(視床下部・下垂体・卵巣系の機能検査)

下垂体ホルモン検査

月経2～5日目頃の血液検査で卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体形成ホルモン(LH)の分泌を確認することで卵巣機能や多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断の指標となります。また、授乳に関するプロラクチンも下垂体から分泌され、血中プロラクチン濃度が高値であることが排卵障害の原因となることもあります。

卵巣ホルモン検査

エストラジオール(E₂)やプロゲステロンといった卵巣性ステロイドホルモンの分泌を測定します。卵胞が発育してくるとE₂の分泌は増え、排卵後にプロゲステロンが分泌されます。

AMH検査

AMH(anti-müllerian hormone)は卵巣内の卵胞から分泌されるホルモンで、その値は卵胞数を反映するため卵巣予備能の検査に用いられます。PCOSでは数値が高くなります。AMHは月経周期などに影響されにくいので、測定時期が限定されることはありません。

卵巣・卵管・子宮検査

卵巣機能検査

排卵の有無、排卵時期の推定、黄体機能などを調べる検査です。基礎体温測定、血中E₂・プロゲステロン測定、経膈超音波検査、頸管粘液検査などが行われます。

卵管検査

卵管通気検査、超音波検査、卵管造影検査、腹腔鏡検査、卵管鏡検査などを行います。卵管は精子の通路、卵の捕獲と輸送、受精卵の初期発生の場、受精卵の子宮への輸送などいろいろな機能を持っており、その機能評価のために行います。いずれの検査も、卵管の通過性は確認できても、受精卵を子宮内に輸送する機能などを正確に評価するのは難しいことがあります。

子宮検査

画像検査(超音波検査・MRI検査)、子宮卵管造影検査、子宮鏡検査、子宮内膜組織検査、腹腔鏡検査などを行います。子宮は精子の通過、胚の着床の場、胎児を保持する容器としての機能を持つため、子宮頸管粘液の分泌不全、子宮の形態異常(重複子宮や中隔子宮など)、子宮内膜ポリープや子宮筋腫の有無、子宮内腔の癒着や狭窄、子宮内膜の機能不全などを調べます。ヒューナーテスト(性交後試験)は、排卵時期に性交渉の後に病院で頸管粘液の中の運動している精子を確認し、頸管粘液中で精子の数や運動性が低下し子宮頸管内の通過ができないという病態がないかを調べます。

染色体検査・遺伝子診断

染色体分析法

染色体は正常な場合、2本の対になっていますが、異常な場合は過不足があります。1本少ないものをモノソミー、1本多いものをトリソミー、2本多いものをテトラソミーといい、胚にそうした染色体の異常があるとほとんどの場合、流産してしまいます。他にも、染色体の一部が入れ替わる転座、一部が欠けている欠失、正常とは逆の配列になっている逆位といった染色体の異常があります。

一部の染色体異常は発見されないまま成長して大人になり、不妊症を来すものがあります。

DNAによる遺伝子診断

染色体はDNA(デオキシリボ核酸)によって構成されており、DNAは親から子へ遺伝する形で受け継がれるため遺伝子と呼ばれています。DNAを調べることによって行われる遺伝子診断にはサザンプロット法、PCR法、FISH法などがあり、遺伝子の異常が原因で起こる流産を事前に防ぐことを目的に行われます。

内視鏡検査

腹腔鏡検査

内視鏡を腹腔内に挿入して行われる検査で、腹腔内や子宮・卵管・卵巣といった骨盤内にある臓器の状態を観察します。不妊症、子宮内膜症、異所性妊娠、腫瘍、性分化異常などの診断に用いられます。

子宮鏡検査

内視鏡を子宮頸部から子宮内腔に挿入して行われる検査です。子宮内膜ポリープ、粘膜下子宮筋腫、先天性の子宮形態異常、子宮内腔癒着症、子宮内膜肥厚、萎縮など子宮内腔内の異常が予想される場合に用いられます。

卵管鏡検査

内視鏡を挿入して卵管腔内を観察する検査です。卵管鏡を膈から挿入する方法と、腹腔鏡下で卵管採や卵管腹腔口から挿入する方法があり、卵管性不妊症の診断に用いられます。

画像診断

超音波診断法

通常の婦人科診察時に経膈法によって行われ、子宮や卵巣の様々な情報が得られます。不妊検査で用いられる画像診断としては最も多く用いられています。

子宮卵管造影検査

造影剤を子宮口から子宮腔内に注入して行う検査です。子宮の形状、卵管の疎通性や走行、骨盤内の癒着などを診断するために行われます。

男性不妊検査

男性不妊の原因には「造精機能障害」、「精路通過障害」、「精索静脈瘤」、「性腺機能低下」、「性機能障害」などがあります。最も多いのは造精機能障害ですが、近年は性機能障害が増加しつつあります。婦人科だけでなく、泌尿器科での診察が行われる場合もあります。

超音波診断法

超音波検査では精巣上部における嚢胞性の腫瘍、精液検査の悪化の関連性が考えられる微小石灰化症などを診断することができます。また、精路通過障害や精液量の減少が見られる場合も、射精管嚢胞を疑い超音波検査を行います。

精液検査

精液検査では精液の透明度、量、精子濃度、運動性、形態、生存性などを調べます。運動性では「速度」、「精子の前進運動の有無」、「非運動精子」などを評価します。無精子症などでは、体外受精・顕微授精に用いるために精巣内精子採取術が検討される場合があります。

内分泌検査

精巣の働きは精子形成と男性ホルモンであるテストステロンの産生にあるため、視床下部から下垂体、精巣のホルモンの流れを調べる内分泌検査は重要です。造精機能の評価のスクリーニングとしてLHおよびFSHの測定、内分泌療法を行う場合にはテストステロンやエストラジオールの測定を追加します。

染色体検査

染色体の異常によって乏精子症を発症するクラインフェルター症候群やY染色体微小欠失を診断するために行われる検査です。検査法には染色体の構造的異常を調べる「細胞遺伝学的検査」、DNAの増幅によって調べる「PCR検査」、DNAの塩基配列を調べる「DNAシーケンス解析法」があります。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ3. 体外受精・顕微授精の至適試行回数と適格条件は？ 体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か？

CQ4. 直接体外受精・顕微授精に進んでよい場合は？ 卵管両側閉塞や重度男性不妊症例（精子濃度 100万/mL 以下など）に対する一般不妊治療は無効か？ 体外受精・顕微授精が有効か？

不妊治療はどのような基準や設備を持つ施設で行われるのでしょうか

不妊治療は高度な医療技術や専門設備が必要とされるため、保険診療による不妊治療を行う診療施設には以下のような基準が定められています。

一般不妊治療(タイミング法・人工授精)

- (1)産科、婦人科、産婦人科または泌尿器科を標榜する保険医療機関であること。
- (2)産科、婦人科もしくは産婦人科において合計5年以上、または泌尿器科において5年以上の経験がある常勤医師が1名以上いること。
- (3)不妊症の患者の診療を年間20例以上行っていること。
- (4)生殖補助医療管理料についての届出を行っている、もしくは生殖補助医療管理料についての届出を行っている他の保険医療機関と連携していること。
- (5)一般不妊治療管理料の施設基準にかかわる届け出を行った保険医療機関であること。

生殖補助医療(体外受精・顕微授精)

- (1)産科、婦人科、産婦人科または泌尿器科を標榜する保険医療機関であること。
- (2)産科、婦人科もしくは産婦人科において合計5年以上、または泌尿器科において5年以上の経験があり、かつ生殖補助医療について2年以上経験がある常勤の医師が1名以上いること。
- (3)日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設において生殖補助医療を1年以上の経験がある常勤医師が1名以上いること。
- (4)配偶子・胚の管理にかかわる責任者が1名以上いること。
- (5)関係学会の配偶子・胚の管理にかかわる研修を受講した者が1名以上いることが望ましい。
- (6)日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設であること、また、日本産婦人科学会のARTオンライン登録へのデータ入力を適切に実施すること。

さらに、生殖補助医療ガイドラインでは、生殖補助医療には以下の設備を整えた施設が推奨されています。

- (1)培養室の空気を適切な状態にするためにHEPAフィルターを設置し、また揮発性有機化合物をコントロールしていること。
- (2)培養室には、卵・精子・胚の処理・培養、凍結保存にかかわる機器ときちんと鍵が掛かる設備を備えていること。
- (3)採卵室の空気を適切な状態にするためにHEPAフィルターを設置し、また揮発性有機化合物をコントロールしていること。
- (4)採卵室には、採卵手技にかかわる機器：手術台、超音波断層装置、酸素吸入器、吸引器、生体監視モニター、救急蘇生セットを備えていること。
- (5)採卵室・培養室には治療・処置や機器の操作のマニュアルを備えていること。
- (6)採卵室・培養室において治療・処置の記録、機器作動点検の記録を行うこと。

Q 5 生殖補助医療には医師の他にどのような医療スタッフ関わるのでしょうか

A 生殖補助医療においては採卵や培養、凍結保存などいろいろなことが行われるため、医師以外に、看護師、胚を取り扱える技術者(医師あるいは胚培養士)が必要です。さらに、望ましい医療スタッフとして、泌尿器科医(精巣内精子採取術、顕微鏡下精巣上体精子吸引術などを行う)、コーディネーター(生殖医療に関わるすべての職種の調整を行う)、カウンセラーなどがあります。

日本産科婦人科学会では、実施施設の責任医師について以下のような基準が設けられています。

- (1)日本産科婦人科学会認定の産婦人科専門医で、専門医となった後、不妊治療に2年以上従事していること。
- (2)日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設(生殖補助医療に関する登録施設)において1年以上勤務、または1年以上の研修を受け、体外受精・胚移植の技術に習得していること。
- (3)常勤であること。
- (4)日本生殖医学会認定生殖医療専門医であることが望ましい。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ 2：責任医師の資格等は？ 医師以外の人員は？

(7)採卵室・培養室において治療・処置、またその環境の安全管理がなされていること。

(8)培養室については緊急時バックアッププランを作成すること。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ 1：採卵室・培養室の備えるべき条件は？

CQ28：配偶子・胚・卵巣の凍結保存を実施する施設の要件と注意点は？

Q 6 不妊治療のことで不安がある場合、どのようなサポートを受けられますか

A 不妊治療を実施する医療機関では、不妊治療に関するさまざまな情報を得ることができます。わからないことがあれば、遠慮せずに聞いてみましょう。

「生殖医療ガイドライン」(日本生殖医学会)では、不妊治療における情報提供と精神的なサポートについて、次のような見解をまとめています。

- (1) 不妊患者(カップル)には不妊治療一般に関する情報とともに、実施施設における不妊治療の情報を提供する。
- (2) 不妊患者のニーズや希望を察知し、診療スタッフでそれらを共有し対応する。
- (3) 精神的支援はそれを必要とする、あるいは必要と判断される不妊患者への提供であることを考慮する。
- (4) 心理学的・教育的介入は、それが必要とされる不妊患者のメンタルヘルスを改善する。
- (5) 心理学的・教育的介入が不妊患者の妊娠率を改善させるかどうかは不明である。

不妊治療を受ける患者さんやご家族は、精神的ストレスを感じやすい環境にあります。心理カウンセリングなどの精神的支援が、不妊治療に伴う不安や抑うつといったメンタルヘルスの問題を改善することが示されています。少しでも不安なことがあれば、患者さんだけで抱え込まず、相談してください。

また、国は不妊症に悩む方を対象として、以下のような支援体制を整えています。

不妊専門相談センター

全国の自治体で設置する「不妊専門相談センター」では不妊治療に関する各種情報提供を行っています。また、不妊治療に関する心の不安や悩みなどについて、医師や助産師などの専門家が相談に応じています。全国の不妊相談専門センターは、厚生労働省のホームページで検索することができます。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000181591.html>

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ36：不妊治療を受ける患者に必要な情報提供と精神的支援は？ 心理学的・教育的介入は不妊治療を経験する不妊患者(カップル)の心理、社会的アセスメント・サポート(支援)に有効か？

Q 7 不妊治療が保険適用になりましたが、どのような治療が受けられるのでしょうか

A 公的医療保険で行われる不妊治療は、「原因疾患への治療」、「一般不妊治療(タイミング法/人工授精)」、「生殖補助医療(体外受精/顕微授精)」の3つに分けることができます。

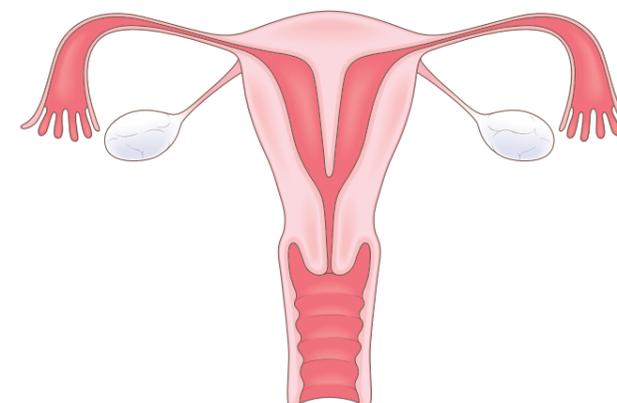
原因疾患への治療(手術/薬物療法)

女性不妊

この治療の対象となる代表的な疾患は子宮形態異常、感染症による卵管癒着、子宮内膜症による癒着、ホルモン異常による排卵障害や無月経、などがあります。それら疾患には下記のような治療が行われます。

子宮形態異常の治療

子宮形態異常の中でも子宮内腔の中央に壁ができて左右に2分してしまう中隔子宮(イラスト)では、主に流産を繰り返す場合に子宮鏡下中隔切除術が行われます。子宮形態異常における手術療法は中隔子宮以外に推奨されていません。



中隔子宮

子宮内膜症による癒着の治療

子宮内膜症が重症化すると卵巣や卵管を巻き込むような癒着が起こり、不妊症となる場合があります。手術療法としては腹腔鏡下手術が第1選択とされています。薬物治療として、ジエノゲスト、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬(低用量ピル)、GnRHアゴニスト・アンタゴニスト、ダナゾールなどを使用しますが、薬物治療では既に存在している癒着は改善しません。

ホルモン異常による排卵障害や無月経の治療

不妊症におけるホルモン異常で代表的なものは、高プロラクチン血症です。プロラクチンは脳下垂体から分泌されるホルモンで、乳腺において乳汁の分泌を促進する働きがあります。しかし、プロラクチンが過剰に分泌されると、排卵が抑制されて排卵異常や無月経を発症します。薬物療法としてドパミンアゴニスト(カベルゴリンなど)を用います。

男性不妊

男性不妊には先天性と後天性があり、後天性については生活習慣が影響する場合があります。

勃起障害の治療

勃起障害(erection dysfunction:ED)とは、満足な性行為を行うのに十分な勃起が得られない、または維持できない状態が続くことです。治療は、患者・パートナーの教育とカウンセリングを行いながら、ホスホジエステラーゼ5阻害薬による薬物療法が行われます。

精管閉塞の治療

精管閉鎖が原因となって閉塞性無精子症を発症します。精巣内で精子が造られているにもかかわらず、精管が閉塞しているために精液の中に精子が出てこない状態で、精管の再建術、開通術といった手術療法が行われます。

逆行性射精の治療

射精感、オルガズムは感じるが、射精されない状態が逆行性射精です。膀胱括約筋が正常に機能せず、精液が体外に射精されず膀胱に流入するためにおきます。原因としては糖尿病性神経障害、脊髄損傷、骨盤内手術の既往などが挙げられます。三環系抗うつ薬であるアモキサピンが使用されます。

乏精子症の治療

ゴナドトロピンやテストステロンなどホルモンの数値が低い乏精子症に対しては、クロミフェン酸塩の有効性が期待されています。

一般不妊治療(タイミング法/人工授精)

一般不妊治療は原因の分からない機能性不妊や、原因疾患への治療が有効でない不妊症において行われます。治療法は排卵のタイミングに合わせて性交を行うように指導する「タイミング法」、精液を注入器で直接子宮内に注入する「人工授精」があります。

タイミング法

卵胞の発育をチェックしながら、できるだけ正確な排卵日を予測し、その日に合わせて性交を行うように指導する方法です。妊娠しない場合は、排卵誘発のためにクロミフェン酸塩、シクロフェニル、FSH(follicle stimulating hormone)製剤、hMG(human menopausal gonadotropin)製剤などを投与することがあります。

人工授精

事前に採取した精液を洗浄、濃縮して運動性のある精子を集め、排卵日にあわせて直接子宮内に注入する方法です。男性不妊の原因に対して高い効果が得られており、機能性不妊においては排卵誘発を併用した人工授精はタイミング法よりも妊娠率が高くなることが示されています。

生殖補助医療(体外受精/顕微授精)

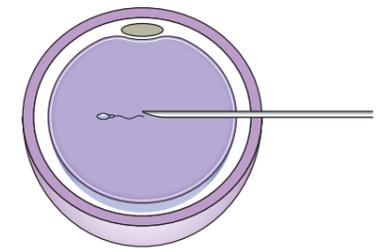
生殖補助医療(assisted reproductive technology:ART)には、体外受精、顕微授精、胚移植などがあります。日本においては日本産科婦人科学会の見解・会告に従って、生殖補助医療が適切に実施されています。

体外受精

体外受精とは不妊治療法の一つで、通常は体内で行われる受精を体外で行う技術です。超音波で確認しながら腔から卵胞に針を刺し、卵子を吸い出して体外で受精させます。受精卵(胚)を培養し、子宮内に移植する胚移植の操作を含めて体外受精・胚移植と呼ばれています。

顕微授精

注入用マイクロピペットで精子を直接卵細胞の中に注入する方法です。顕微鏡を使用する高度な作業が行われます。日本産科婦人科学会では「難治性の受精障害で、これ以外の治療によっては妊娠の見込みないか、極めて少ないと判断される場合」に行うと定めています。重症乏精子症、精子無力症、奇形精子症、不動精子のみの症例、精巣上体精子あるいは精巣精子を用いた場合に行います。また、女性の年齢が高い、卵子数が極度に少ない場合に行うことがありますが、合理性は示されていません。



卵細胞質内精子注入法(ICSI)

精巣内精子採取術

生殖補助医療に用いる目的で、手術で精巣内の精子を採取する方法です。無精子症や、他の方法により体外受精または顕微授精に用いる精子が採取できないと医師が判断した患者に対して行います。精子取得率を予測する目的で、顕微鏡下精巣内精子採取前にはY染色体微小欠失検査を行うことが推奨されています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ 3：体外受精・顕微授精の至適試行回数と適格条件は？ 体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か？

CQ37：精巣内精子採取術施行前にY染色体微小欠失検査は推奨されるか？

CQ38：勃起障害を伴う男性不妊症に対しホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬は有効か？

CQ39：男性不妊に対するクロミフェン酸塩は有効か？

CQ40：逆行性射精に対するクロミフェン酸塩は有効か？

Q 8 生殖補助医療における先進医療とはどのようなものですか

A 生殖補助医療については、採卵から胚移植に至るまでの基本的な診療はすべて保険が適用されます。通常保険で認められていない技術は保険診療と同時に行えませんが、例外的に先進医療と認められた技術は保険診療と併用して行うことができます。明らかな有効性は示されていませんが、以下に示す技術は先進医療として認められたもので、患者さんの状態等に応じて生殖補助医療に追加して実施される可能性があります。(2022年5月1日現在)

PICSI(ヒアルロン酸を用いた生理学的精子選択法)

卵子の表面はヒアルロン酸に覆われています。精子が機能的に成熟すると、このヒアルロン酸に結合するタンパク質が表面に出現することが知られています。一方で、未熟な精子にはこのタンパク質が出現しません。PICSI (physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection)は、ヒアルロン酸を含有する培地を用いて成熟精子を選択し、顕微授精を行います。

タイムラプスインキュベーター

培養器に内蔵されたカメラで発育する胚を一定の時間間隔で撮影し、胚の形態を継続的に観察する技術です。培養中の胚をインキュベーターから取り出すことなく継続的な観察が可能なので、形態学的な胚の情報を多く得ることができます。

子宮内細菌叢検査(EMMA/ALICE法)

子宮内膜マイクロバイーム検査:EMMA(Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis)と感染性慢性子宮内膜炎検査:ALICE(Analysis of Infectious Chronic Endometritis)は子宮内細菌叢検査と呼ばれ、子宮内に検査用の細い器具を入れて子宮内膜の組織を採取し、含まれる細菌を解析する検査です。子宮内の細菌叢が正常であるのか、異常であるのか、またその菌の種類の組成を判断する検査です。

子宮内細菌叢検査(子宮内フローラ検査)

子宮内膜細胞採取器具を用いて、自然周期では黄体期に、ホルモン補充周期ではプロゲステロン投与後5-6日目に子宮内膜を含む子宮内腔液を採取する検査です。次世代シーケンサー(new generation sequencer: NGS)を用いて、子宮内腔液に含まれる細菌の16SリボソームRNA解析を行うことで、乳酸菌の一種であるラクトバチルス属の占める割合やその他細菌叢の分布を調べます。

SEET法(子宮内膜刺激法)

胚が正常に着床するためには、胚と子宮内膜の相互作用が必要とされています。しかし、体外受精では受精・胚培養が体の外で行われるため、胚と子宮内膜の相互作用が不十分と考えられています。そこで胚移植をする前に胚培養をした際の培養液の上清液を、子宮内に注入するSEET(stimulation of endometrium transfer)法が

開発されました。

子宮内膜胚受容能検査(ERAおよびERPeakSM)

子宮内膜には胚着床を正常に受け入れる「着床の窓」と呼ばれる時期があります。「着床の窓」の時期には正常に着床が成立しますが、それ以外では正常な着床が起こりません。子宮内膜胚受容能検査:ERA(Endometrial Receptivity Analysis)およびERPeakSMは子宮内膜の組織を採取し、遺伝子発現を調べることで「着床の窓」を検出する検査です。各患者さんの「着床の窓」を検出し、それぞれに合ったタイミングで胚移植を行います。

子宮内膜スクラッチ

子宮内膜スクラッチとは子宮内膜の一部に傷をつけて妊娠率向上を目指す方法です。一般的には子宮体がんの検査には細い棒状の器具が使用されますが、こうした器具で子宮内膜を引っかくことで妊娠率が向上するという報告があります。しかし、一方で子宮内膜スクラッチでは全く妊娠率が上がらなかった、という報告もあります。

IMSI(強拡大顕微鏡を用いた形態学的精子選択術)

IMSI(intracytoplasmic morphologically selected sperm injection)とは、顕微鏡の通常倍率(200~400倍の拡大)よりも高倍率(約6,000倍)で精子を観察し、より詳細に精子形態を評価して良好な精子を選ぶ方法です。通常倍率では判断できない精子の頭部の空胞や陥凹(凹み)の有無を観察し、そういう状態ではない精子を選択します。

二段階胚移植法

受精後2-3日目の初期胚を1個移植し、その後に胚盤胞(胎盤と胎児になる部分が確認できる状態)を移植する方法です。最初に移植した初期胚が子宮内膜の状態を良好にして、後に移植する胚盤胞の着床を促すという考え方で考案されました。2個以上の胚移植を行うことになるため、多胎妊娠になる危険性に注意が必要です。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ18: 杯発育の評価にタイムラプスインキュベーターは有効か? タイムラプスインキュベーターは体外受精の成績改善に有効か?

CQ22: 精子の強拡大による選別(IMSI、PICSI)は有効か? 高度な精子選択技術は生殖医療に有効か?

CQ29: 反復着床不全に子宮内膜受容能検査は推奨されるか? 子宮内膜胚受容能検査は不妊治療に有効か?

CQ31: 反復着床不全にSEET法は有効か? SEET法は不妊治療に有効か? (反復着床不全に限らない場合)

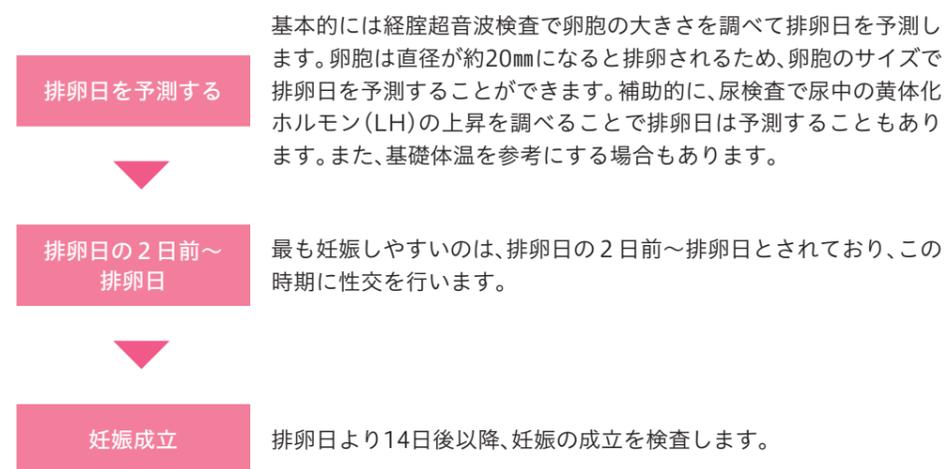
CQ34: 子宮内膜スクラッチは生殖補助医療の成績向上に有効か?

Q 9 タイミング法の流れについて教えてください

A 「タイミング法」とは、妊娠しやすいタイミング(排卵日)に合わせて性交を持つ方法です。排卵誘発剤を用いる場合と、用いない場合があります。

年齢や不妊検査の結果を元に治療方針を考えますが、女性・男性それぞれに原因がない場合、あるいは原因が不明の場合は通常タイミング法から治療をスタートします。

タイミング法の流れ



妊娠が成立しなかった場合

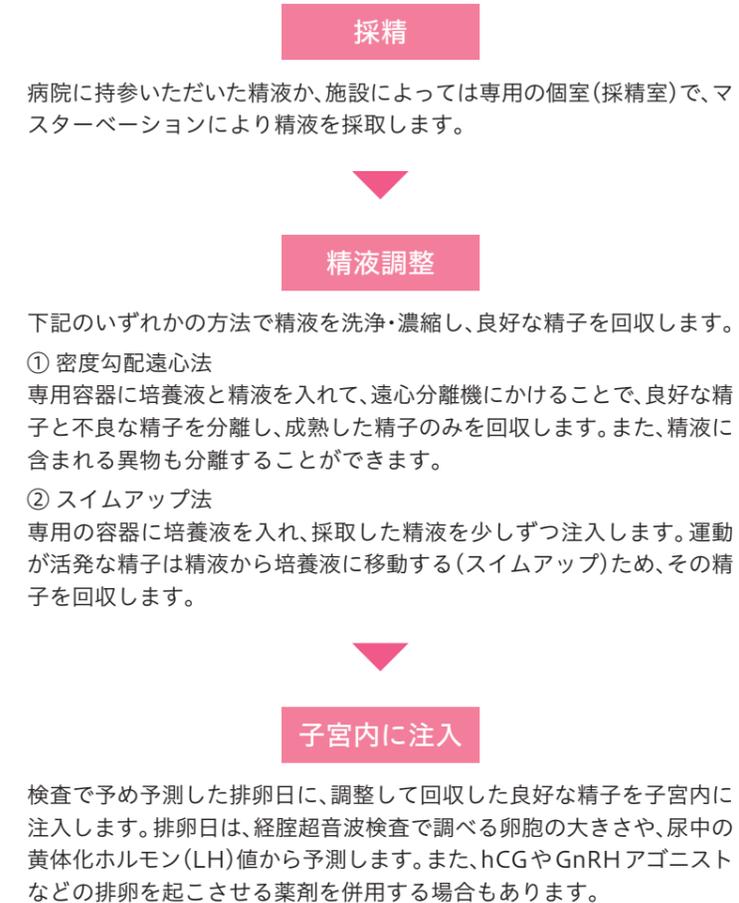
状態に応じて排卵誘発法の併用でのタイミング法、あるいは人工授精など次の治療にステップアップしていきます。

Q 10 人工授精とはどのような治療法でしょうか

A 人工的に調整した精子を排卵日に合わせて子宮内に注入し、受精させる治療法です。

人工授精は男性から採取した精液を人工的に調整し(洗浄・濃縮)、受精しやすい状態にして細い管(カテーテル)などを用いて子宮内に注入する方法です。不妊の原因が乏精子症・精子無力症、性交障害や勃起不全など男性側にある場合や、頸管因子(子宮頸管の分泌液が少ないなど)、抗精子抗体がある場合、原因不明不妊症の場合などに行われます。

人工授精の流れ



妊娠が成立しない場合

人工授精は最大で6回程度とされています。それは、人工授精で新たに妊娠する可能性が6回目くらいを上限として低くなっていくからですが、人工授精を複数回繰り返しても妊娠が成立しない場合は、生殖補助医療(体外

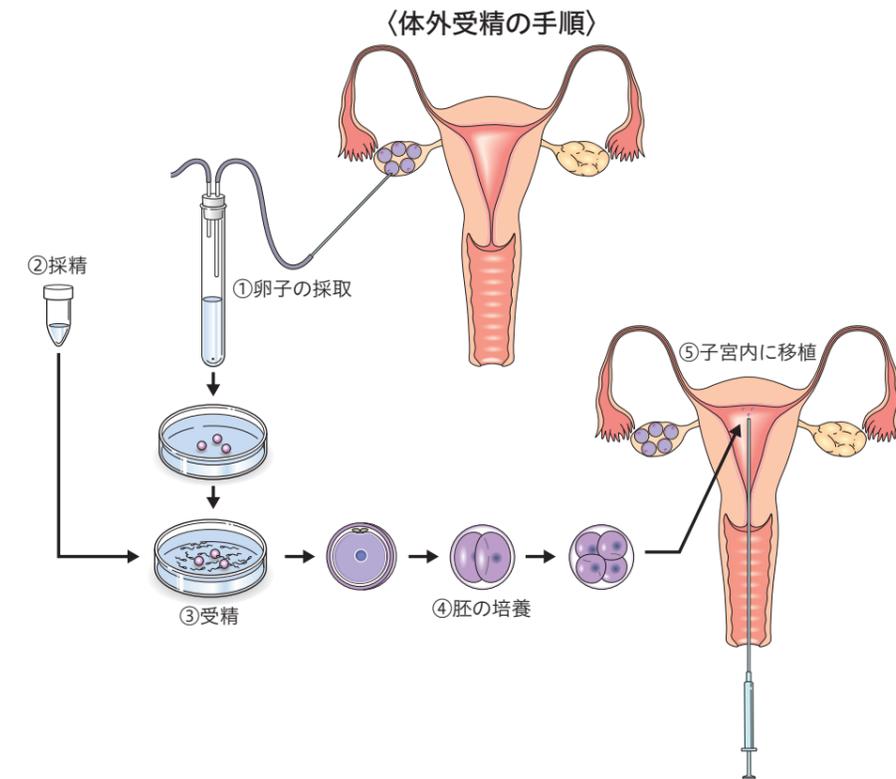
受精・顕微授精)へステップアップします。

排卵誘発剤の併用

卵胞の発育が不十分な場合は排卵誘発剤を併用します。原因不明の不妊はレトロゾール、クロミフェンクエン酸塩、ゴナドトロピンなどの排卵誘発剤を併用した方が、妊娠率が高いというデータがあります。しかし、これらの排卵誘発剤は多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクもあるため注意が必要です。

Q11 どのような場合に体外受精や顕微授精が行われるのでしょうか

A 体外受精とは、卵子と精子を採取し、通常は体内で行われる受精を体外で行う治療法です。通常は、膣から針の付いた器具を挿入し、超音波で確認しながら卵胞に針を指し、卵子を採取(採卵)します(イラスト)。卵巣の位置などによっては、お腹の上から針で刺して採卵する場合もあります。次に、採精した精子と受精させ、受精卵(胚)を培養して子宮内に移植します。



以下のような場合において体外受精が行われます。

卵管性不妊症

感染や子宮内膜症などによる卵管閉塞や卵管に対する手術などにより、両側の卵管機能が失われている場合があります。卵管に詰まりなどの異常がないかを調べるには、以下のような検査が行われます。また、検査で異常があっても、実際には卵管の通過性に問題がないことや、軽度な異常であれば手術により自然妊娠や一般不妊治療で妊娠が望める場合があります。

(1)子宮卵管造影検査

子宮内に挿入したチューブから造影剤を注入し、子宮から卵管を通り腹腔内に造影剤が流出する様子をレントゲンで撮影します。卵管の通過性と子宮の形態的な異常の確認ができます。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ12：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法 LH サージ抑制法・検査) レトロゾール(LTZ)は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の卵巣刺激に有効か？ LTZは原因不明不妊の卵巣刺激に有効か？ LTZ併用ゴナドトロピン療法はクロミフェンクエン酸塩(CC)併用ゴナドトロピン療法と比較して、卵巣刺激として有効か？

(2) 腹腔鏡下卵管通色素検査

腹腔鏡下手術を行う際に子宮内に挿入したチューブから色素液を注入し、子宮から卵管を通り腹腔内に流出する様子を直接観察します。

(3) 卵管通水検査

子宮内に挿入したチューブから生理食塩水等を注入し、子宮から卵管を通り腹腔内に流出した液体を超音波検査で観察します。

重度の男性不妊症

診察と検査を婦人科もしくは泌尿器科で行います。原因によっては、薬物治療や手術により改善する場合があります。

一般不妊治療で妊娠が成立しない

タイミング法や人工授精を複数回行って妊娠が成立しない場合は、体外受精にステップアップします。体外受精は、原因不明の不妊に有効であることが確認されています。また、女性の年齢、不妊の原因、治療法などにより、治療の効果は異なります。例えば、国内の出生率*のデータでは女性の年齢が30歳未満の場合は出生率が36.6%であるのに対し、43歳以上では4.6%と大きく低下します。

* 胚移植あたりの出生率(%)

顕微授精

通常の体外受精では精子と卵子の受精障害を認める場合に顕微授精を行うことがあります。また、重度の男性不妊である場合に、TESE(精巣内精子回収法)やMESA(精巣上体精子吸引法)という方法によって採取した精子を用いて顕微授精を行う場合があります。

顕微授精は体外受精のひとつで、運動が良好な精子を1つ選別し、微細なガラス針を使って採卵した卵子に精子を注入して受精させる方法です。顕微鏡を使用して人工的に卵子と精子を受精させるため、このように呼ばれています。顕微授精にはいくつかの方法がありますが、現在では卵細胞質内精子注入法(intracytoplasmic sperm injection: ICSI)という方法が一般的です。

調節卵巣刺激法の主な方法

卵子を確保するための調節卵巣刺激法には、薬剤の使い方に関して、いくつかの代表的な方法があります。現段階ではロング法、ショート法、アンタゴニスト法、PPOS(Progestin-primed ovarian stimulation)法などの方法が行われています。概要は以下の通りです。

(1) ロング法

採卵を行う前周期の黄体期中期よりGnRHアゴニスト製剤を用いて、下垂体ホルモンの抑制を行い排卵を抑制します。月経開始後よりゴナドトロピン製剤で卵巣刺激を行い、20mm程度に卵胞発育した段階で、採卵前にLH作用のあるトリガー(主にhCG製剤)を用います。排卵する可能性が低いことと日程の調整がしやすいなどのメリットがありますが、注射量が多くなるなどのデメリットがあります。

(2) ショート法

月経2~3日目からGnRHアゴニストとゴナドトロピン製剤をほぼ同時に使い、卵胞発育した段階でトリガーとしてhCG製剤を投与します。GnRHアゴニストによるフレアアップも卵胞発育に寄与させることができます。

(3) アンタゴニスト法

消退出血2~3日目頃からゴナドトロピン製剤を用いて、6日目(fixed protocol)もしくは主席卵胞径が13~16mmに達した時点(flexible protocol)でGnRHアンタゴニスト製剤を用いて排卵抑制を行います。トリガーはhCG製剤もしくはGnRHアゴニスト製剤を用います。ロング法よりもOHSSの発症率が低いことなどの特徴があります。

(4) PPOS法

排卵後に卵巣から分泌される黄体ホルモン(プロゲステロン)に排卵を抑制する効果があることを利用した方法です。月経2~3日目頃からゴナドトロピン製剤と同時にプロゲステロン製剤の内服薬も併用します。GnRHアンタゴニスト製剤よりも安価ですが、新鮮胚移植はできないため、全胚凍結となるなどの特徴があります。比較的新しく考案された調節卵巣刺激法ですが、広く用いられてきています。

体外受精・顕微授精を行う回数を目安

2022年4月に体外受精・顕微授精を含めて不妊治療の保険適用が拡大されました。保険制度では、胚移植を行う回数が、40歳未満では通算6回、40歳以上43歳未満では通算3回まで、という回数制限が設定されています。これは、2013年の「不妊に悩む方への特定治療支援事業等のあり方に関する検討会」の調査結果が基となっているようです。不妊治療を受けた方の累積分娩の割合について、胚移植回数が6回を超えると累積分娩の割合の増加傾向が緩やかとなることや、不妊治療で分娩に至った方の約90%は、胚移植回数が6回までの治療によるものであること、などが回数制限の根拠となっているようです。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ3: 体外受精・顕微授精の至適試行回数と適格条件は? 体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か?

CQ4: 直接体外受精・顕微授精に進んでよい場合は? 卵管両側閉鎖や重度男性不妊症例(精子濃度100万/mL以下など)に対する一般不妊治療は無効か? 体外受精・顕微授精が有効か?

Q 12 卵巣予備能検査とは どのような検査なのでしょうか

A 卵巣予備能とは、卵巣に残る卵胞(卵子)の数を指します。妊娠率の高さを直接示すものではありませんが、採卵時に採取される卵子の数などを反映するため、治療法を選択するうえでひとつの指標となります。一般的には、年齢・ホルモン検査・卵巣予備能検査などを考慮して、治療法を選択することになります。体外受精においては、採卵数を増やすために、卵巣刺激剤(排卵誘発剤)を使って複数の卵胞を発育させる「卵巣刺激法」が広く行われています。卵巣刺激剤には注射製剤(ゴナドトロピン製剤)や経口で内服する製剤がありますが、卵巣予備能検査はそれらの薬剤の種類や量などの使い方を考えるうえでの指標となります。

卵巣予備能検査の種類

胞状卵胞数検査(antral follicle count:AFC)

胞状卵胞とは、グラーフ卵胞または成長卵胞とも呼ばれ、発育の可能性が高い(約2~10mm)の卵胞です。月経中に、超音波検査により卵巣内にある胞状卵胞の数(AFC)を調べます。

抗ミュラー管ホルモン検査(anti-Müllerian hormone:AMH)

受精前の卵子は、顆粒膜という細胞に取り囲まれています。顆粒膜から分泌されるAMHというタンパク質の数値を調べることで、成長する可能性のある卵胞がどの位存在するのか推定することができます。測定は6ヶ月~1年ごとが望ましいとされています。血液検査で測定できるため、月経周期に関係なく検査が可能です。

生殖補助医療は治療自体の身体的負担、頻回な通院、経済的負担など女性にさまざまな負担がかかる治療です。採卵をできるだけ効率よく行うために、卵巣刺激を行う前の指標として卵巣予備能検査を行います。卵巣予備能検査によりゴナドトロピン製剤の投与量を調整して卵巣刺激を適切に行うと、反応不良による採卵キャンセルや反応過剰による卵巣過剰刺激症候群(OHSS)などの発生率を下げるすることができます。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ6：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(刺激前検査・前処置) 卵巣予備能の評価は卵巣刺激におけるゴナドトロピン製剤の量の選択に有効か？

Q 13 卵巣刺激法では どのような薬が使用されるのでしょうか

A 卵巣刺激法では、効率的に卵子を獲得するためにゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン)製剤や内服薬(クロミフェンクエン酸塩やレトロゾール)を使用します。ゴナドトロピンとは卵胞の発育・成熟や排卵などを促すホルモンの総称で、内服薬もゴナドトロピンの分泌を増やすことで卵胞発育を刺激します。それぞれの製剤は以下のような働きをします。これらの製剤を卵巣機能や合併症などの患者背景に合わせて使い分けることで、どのように治療効果・安全性を改善することができるか、現在も検討が続けられています。

卵巣刺激法で用いる薬の種類

卵胞を発育させる

卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone:FSH)
(精製下垂体性性腺刺激ホルモン、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン)^{※1}
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン(human menopausal gonadotropin:hMG)
クロミフェンクエン酸塩
レトロゾール

卵子の成熟を促す

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(human chorionic gonadotropin:hCG)
GnRHアゴニスト(ブセレリン酢酸塩)^{※2}

排卵を抑制する

GnRHアゴニスト(ブセレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩水和物)^{※2}
GnRHアンタゴニスト(セトロレリクス酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩)
黄体ホルモン(プロゲステロン)(ジドロゲステロン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル)

※1：卵胞を発育させる卵胞刺激ホルモン(FSH)製剤には、hMGから作られた精製下垂体性性腺刺激ホルモン(urinary follicle stimulating hormone:uFSH)と遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(recombinant FSH:rFSH)があります。しかし、rFSH製剤とuFSH製剤を比較して、どちらがより効果的なのかはまだ明らかになっていません。

※2：GnRHアゴニストは使い方によって、卵子の成熟を促す効果も排卵を抑制する効果もあります。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ10：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LHサーージ抑制法・検査) FSHはhMGと比較して卵巣刺激に有効か？

Q 14 卵巣刺激法による卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) という副作用について教えてください

A 卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) とは、卵巣が過剰に刺激されたために卵巣が腫れて肥大し、血管内の脱水と腹水・胸水が貯留することにより引き起こされるさまざまな症状です。重症化すると、卵巣捻転や腎不全、血栓症など危険な合併症が起こるため、早期発見・早期対応が大切です。

卵巣過剰刺激症候群の原因

体外受精における調節卵巣刺激では、ゴナドトロピン製剤 (FSH 製剤・hMG 製剤・hCG 製剤) などを用いて卵巣に複数の卵胞を発育させます。本人の卵巣機能が比較的良く、多くの卵胞が育つ場合や卵巣刺激が強い場合などに OHSS を発症することがあります。重篤な合併症を起こす可能性があるため、早めの対処が必要です。

一般不妊治療による排卵誘発でも発症しますが、より多くの卵子を得ることを目的とする調節卵巣刺激法の場合、その可能性はさらに高くなります。特に多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) や AMH が高値、OHSS の既往歴がある場合などは発症リスクが高いとされています。排卵誘発剤による OHSS の発症頻度は全体の 5% 程度です。

卵巣過剰刺激症候群の症状

卵巣が腫れて肥大し、腹水が貯まるため、初期には腹部膨満感、体重やウエストの増加がみられます。病状が進むと腹膜の刺激による腹痛、吐き気、嘔吐などを自覚するようになります。さらに、血液の水分が血管から漏れて、血管内は脱水となり血液が濃縮されるため、喉の渇きや尿量の減少などが起こります。重症化すると命に危険が及ぶ腎不全や血栓症、肺水腫などの合併症を発症します。

次のような症状が見られた場合は、すぐに医師に相談してください。

- お腹が張る
(スカートなどのウエストがきつくなった)
- 腹痛
- 吐気
- 急激な体重の増加
- 尿量の減少



Q 15 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の予防とリスクについて教えてください

A 不妊症の原因の一つである多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) の患者さんは OHSS が起こりやすいといわれています。OHSS 発症の危険性を把握したうえで、OHSS の予防や重症化を防ぐために適切な対策をとることになります。

発症の危険性を把握すること

まず、OHSS が発症しやすい状態かどうかを把握することが大切です。上述のように PCOS 患者さんは発症リスクが高いとされています。そのほか、血中 AMH 値が高い場合 (3.4 ng/mL 以上)、卵巣刺激時の血中エストラジオール値が高い場合 (3,500 pg/mL 以上)、胞状卵胞数が多い場合 (24 個以上)、採卵卵子数が多い場合 (24 個以上) などが、リスクが高い状態といわれています。

排卵誘発法、卵巣刺激法

PCOS 患者さんに対しては、一般不妊治療の排卵誘発法としてクロミフェン酸塩よりもレトロゾールを用いた場合に出生率が良いとされています。PCOS 患者さんで、肥満の場合や体内のインスリンの分泌量が少なかったり働きが悪かったりする場合には、糖尿病治療薬であるメトホルミン塩酸塩を併用して用いると妊娠率の改善がみられるという報告があります。

GnRH アンタゴニスト法による治療

GnRH アンタゴニスト法では、採卵前に卵子成熟を促す薬剤 (トリガー) として hCG 製剤や GnRH アゴニストを用いることができますが、hCG 製剤よりも GnRH アゴニストの方が OHSS の発症と重症化の予防に有効であると報告されています。

PPOS (progestin-primed ovarian stimulation) による治療

PPOS とは黄体ホルモンを併用した調節卵巣刺激法のことです。月経開始後から高濃度の黄体ホルモンを投与して排卵を抑制する方法です。黄体ホルモンは排卵後に黄体から分泌され、妊娠成立のために子宮内膜を調整しますが、同時に排卵を抑制する効果も持っています。PPOS では、GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法と比較して、有意に OHSS の発症リスクが低いことが知られていますが、比較的新しい方法なのでさらなる検討が必要です。子宮内膜に影響を与えるため、採卵周期における新鮮胚移植は行うことができません。

体外成熟 (in vitro maturation: IVM) の実施

ゴナドトロピン製剤を少量投与するか、もしくは全く投与せずに小卵胞から未熟卵子を採取して育てる体外成熟 (in vitro maturation: IVM) という方法を行うことがあります。IVM は卵巣を刺激するゴナドトロピン製剤をほとんど使用しないため OHSS の発生が非常に少なく、さらにゴナドトロピンの投与および頻回のモニタリングによる身体的、精神的、経済的そして時間的負担が軽減されることも大きなメリットとなっています。一

方、小卵胞からの採卵が技術的に困難であること、成熟培養条件が十分に検証されていないことなどがデメリットとして挙げられています。

他にOHSSの発症や重症化を予防するため、低用量アスピリン、アロマターゼ阻害剤、アルブミン、カルシウム、ヒドロキシエチルデンプン製剤などの製剤を用いる場合があります。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

- CQ 8：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査） high responder に対する卵巣刺激法に GnRH アンタゴニストは GnRH アゴニストと比較して有効か？
 CQ13：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査） progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) は原因不明不妊患者における卵巣刺激に有効か？
 CQ14：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（トリガー） IVF/ICSI 周期における卵子成熟と卵巣過剰刺激症候群（OHSS）回避には GnRH アゴニストは hCG 製剤と比較して有効か？
 CQ15：生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症や重症化の予防は？ 介入治療は OHSS の予防に有効か？
 CQ17：in vitro maturation (IVM) の適応と効果は？ IVM は多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の患者の妊娠成立に有効か？

Q 16 卵巣刺激法の自然周期法や低刺激法とはどのような方法でしょうか

A 体外受精における卵巣刺激は、採卵する方法や使用する薬剤によって「Natural cycle IVF」、「Modified natural cycle IVF」、「Mild IVF」、「Conventional IVF（従来法）」に分類されています。「Natural cycle IVF」、「Modified natural cycle IVF」、「Mild IVF」の3つは自然周期採卵といい、従来法と比較して費用や卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）のリスクが軽減されるのではないかと期待されています。

Natural cycle IVF

薬剤を使用せずに自然な月経周期による自然排卵の前に採卵します。薬剤を使用していないので、卵胞の発育や排卵のタイミングを観察することが難しい方法です。採卵数は通常1個で、予測よりも早期に排卵が起こると採卵ができない場合があります。

Modified natural cycle IVF

採卵の成功率を高めるために排卵のタイミングを薬剤でコントロールする方法です。排卵を抑制するために GnRH アンタゴニストが使用されますが、鎮痛剤として使用される非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を使用する場合もあります。この方法による採卵数は通常1個です。

Mild IVF

1周期当たりの採卵数を増やしていくと、ある程度までは体外受精の成功率も高くなっていくことが報告されています。Mild IVFはクロミフェンクエン酸塩やレトロゾールなどの内服、FSH 製剤やhMG 製剤などの少量投与によって採卵数を増やします。

近年、特に低卵巣反応の患者さんに対してクロミフェンクエン酸塩を用いた mild AVF や GnRH アンタゴニストを用いた Modified natural cycle IVF は、Conventional IVF（従来法）と比較して出生率に差が見られなかったという報告があります。欧州生殖医学会のガイドラインでは低卵巣反応の患者さんに Mild IVF の実施を推奨しています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

- CQ11：体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査）自然周期・mild ovarian stimulation は有効か？

Q 17 受精卵と胚の違い、胚の培養について教えてください

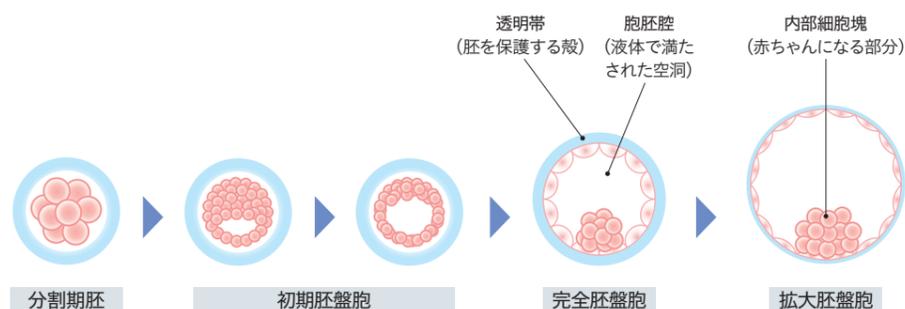
A 採卵により回収された卵子は、精子を用いて体外受精または顕微授精が行われ、受精卵となります。受精卵が発育し、2細胞期になると胚と呼ばれるようになり、胚移植または胚凍結までの一定期間体外で培養されます。現在は、受精卵を初期胚または胚盤胞まで培養し、子宮内に移植または胚凍結することが一般的な流れとなっています。最適な胚培養法を目指すことが、妊娠成立の重要な鍵とされています。

胚の培養に関わるさまざまな要因

胚の最適な培養環境には、培養液や酸素分圧などの化学的要因以外にも、温度やpH、胚の操作といった物理的要因が関わります。さらに、胚の発育に必要な栄養素は、初期胚とそれ以降で異なるといった条件の変化があります。このため、培養液の組成を変え、初期胚と胚盤胞と分けて培養する sequential media が主に使用されました。近年では、胚が培養液中のエネルギー源を適宜選択するという考えから、すべての栄養素が入っている単一培養液 single media が広まっています。

single media は培養液交換時の温度変化がないという利点、sequential media は培養液を交換することで胚の代謝物の蓄積を防げるという利点があります。しかし、どちらかを推奨するための十分な結果は得られておらず、各施設の運用に合った培養法が行われています。

〈胚の成長～胚盤胞〉



【参照生殖医療ガイドライン CQ】
CQ16：胚培養は妊娠成立に有効か？

Q 18 新鮮胚移植と凍結融解胚移植はどう違いますか

A 採卵した胚をそのまま移植する新鮮胚移植と、凍結した胚を融解して移植する凍結融解胚移植の妊娠・出生の予後を比較した研究では、累積出生率は変わらないと報告されています。以前は新鮮胚移植が主流でしたが、胚の凍結保存技術の向上、単一胚移植の普及などから凍結融解胚移植の割合が増えてきています。

新鮮胚移植

新鮮胚移植とは採卵、体外受精後に培養した分割期胚や胚盤胞を移植する胚移植法で、採卵から数日後(3~5日程度)に行われます。採卵前に子宮内膜厚が薄い場合、多数の卵胞発育があり新鮮胚移植後に OHSS のリスクが高いと判断される場合などに全胚凍結を行うことが検討されます。一方で妊娠までの期間短縮や費用面から新鮮胚移植が選択されることもあります。

凍結融解胚移植

凍結融解胚移植とは採卵、体外受精後に培養して育てた胚を液体窒素などによって凍結保存し、別の周期に融解して胚移植をすることです。卵巣刺激に対する卵巣の反応性が高い患者さん (high responder) は子宮内膜受容能 (妊娠のしやすさ) の低下が起こりやすいため、全胚凍結法による凍結融解胚移植を行います。また卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) の発生リスクが高い患者さんに対しても OHSS の予防に有効な治療法と考えられています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】
CQ25：新鮮胚移植の有効性は？
CQ26：凍結融解胚移植の効果・安全性は？ 凍結融解胚移植は新鮮胚移植と比較して有効か？

Q 19 新鮮胚移植の際の黄体補充療法はどのような目的で行うのでしょうか

A 体外受精の採卵周期では卵巣を刺激する薬剤を多量に使用するため、下垂体からの黄体化ホルモン(LH)の分泌が低下することや、採卵の際に顆粒膜細胞も吸引されてくることなどから、着床や妊娠の維持に重要なホルモンであるプロゲステロンが卵巣から分泌されにくくなります。

そのため、新鮮胚移植周期においては黄体補充療法としてプロゲステロン製剤を投与することが望ましいとされています。黄体補充のためのプロゲステロン製剤投与方法には内服、膣坐薬、筋肉注射などがあります。

多くの研究により、新鮮胚移植におけるプロゲステロン製剤の投与は妊娠率や妊娠維持率の改善に大きく貢献していることが示されています。

Q 20 凍結融解胚移植における自然周期とホルモン調整周期はどう違うのでしょうか

A 凍結融解胚移植における治療法として、自然周期とホルモン調整周期があります。世界中の研究結果をまとめた報告により、凍結融解胚移植における自然周期とホルモン調整周期の出生率・多胎率・流産率を比較したところ、いずれにおいても明らかな差が認めませんでした。一方、2014年の日本における不妊治療の成績に関する報告では、妊娠率・出生率・流産率のいずれにおいても、自然周期の方がホルモン調整周期よりわずかに成績が良好と報告されました。

自然周期

自然周期では黄体化ホルモンの分泌増加(LHサージ)の後の自然な排卵に合わせて、凍結胚を融解して胚移植を行います。自然周期のメリットは、内服や注射など薬剤の使用が少なく、副作用や費用が軽減できる点です。

ホルモン調整周期

ホルモン調整周期では、エストロゲン製剤やプロゲステロン製剤を使用して人工的に子宮内膜の状態を変化させて胚を受容できる状態を作り、適切なタイミングで凍結胚を融解して胚移植を行います。ホルモン調整周期のメリットは、胚移植を行うスケジュールが調整しやすい、受診回数を軽減できる点などです。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ24：黄体補充は有効か？（新鮮胚移植） 新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療の成績向上に有効か？

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ27：凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期に比べ優れているか？ 凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期と比較して有効か？

Q 21 胚移植で移植する胚の適切な数というのはあるのでしょうか

A 生殖補助医療が進歩し融解胚の生存率が格段に向上したこと、また複数胚移植による多胎妊娠数が著しく増加したことから、世界各国で多胎妊娠防止のための移植胚数に関するガイドラインが作成されてきました。日本生殖医学会でも、下記に示すように2007年3月に「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」が作成されています。

また、2008年4月には日本産科婦人科学会から「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」が発表され、移植する胚は原則として1つとするという単胚移植推奨の見解が示されました。

多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン(日本生殖医学会)

- 1) 移植胚数を3個以内とすることを厳守する。
- 2) 多胎妊娠のリスクが高い35歳未満の初回治療周期では、移植胚数を原則として1個に制限する。なお、良好胚盤胞を移植する場合は、必ず1胚移植とする。
- 3) 前項に含まれない40歳未満の治療周期では、移植胚数を原則として2個以下とする。なお、良好胚盤胞を移植する場合は、必ず2個以下とする。
- 4) 移植胚数の制限に伴い、治療を受けるカップルに対しては、移植しない胚を凍結する選択肢について、各クリニックにおいて必ず提示する。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ20：適切な移植胚数は？ 単胚移植 (single embryo transfer, SET) は多胎妊娠抑制に有用か？

Q 22 タイムラプスインキュベーターとはどのようなものですか

A カメラを内蔵した専用のインキュベーター(培養器)です。インキュベーター内をカメラで継続的に観察できるため胚を出し入れせずに済み、胚へのさまざまなストレスを軽減することができます。培養環境が安定しており、胚からより多くの情報が取得できるため、妊娠率と出生率が改善することが期待されています。

タイムラプスインキュベーターの機能

従来のインキュベーター(培養器)では定期的に胚を外に取り出して顕微鏡で成長を観察しますが、タイムラプスインキュベーター(以下、タイムラプス)はカメラを内蔵しているため、培養中の胚を外に出さずに定期的に観察することができます。また、最近のタイムラプスには撮影した画像から胚の質を評価し、胚移植に適した高品質の胚の選択を支援するソフトウェアも搭載しています。

初期の卵割期胚が光を大量に浴びると、発育にマイナスの影響があることが示されています。しかし、タイムラプスでは胚への光の影響が最低限になるよう設計されていますので、インキュベーター外に胚を出して観察するよりも、光の照射量は少なくなっています。

タイムラプスの体外受精に対するメリットとして、以下の2つが挙げられます。

- 1) 胚の発育を継続的に観察することが可能なため、通常の顕微鏡下での胚の観察に比べ、多くの情報が取得できる。
- 2) 胚をインキュベーター外で観察しないため、安定した胚の培養環境が得られる。

まだ医学的根拠が不十分であり、さらなる研究が必要ですが、高品質な胚の発育と選択が期待されています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ18：胚発育の評価にタイムラプスインキュベーターは有効か？ タイムラプスインキュベーターは体外受精の成績改善に有効か？

Q23 着床前診断 (PGT-A) は妊娠率や出産率を改善するのでしょうか

A 現在のところ着床前診断のPGT-Aについて、妊娠率や出生率を改善するという明らかなデータはありません。

着床前診断の種類

着床前診断 (preimplantation genetic test: PGT) は、体外受精で得られた胚から細胞を採取し、染色体や遺伝子に異常がないかを調べる検査です。PGT-A (PGT for aneuploidy) とは胚の染色体の数の異常の有無を検査して、異常がないとされる胚を移植することで、妊娠率・出産率を高めるのではということが期待されています。加齢により染色体の数の異常の割合は増加しますが、頻度の高いものでは21番染色体が3本 (通常は2本) ある、21トリソミー (ダウン症) などがあります。

着床前診断は厳密な審査で認められた施設でのみ、受けることができます。希望すれば誰もが受けられるわけではなく、また検査を受けたからといって移植可能な胚が必ず得られるわけではありません。十分な説明と遺伝カウンセリングを受け、検査のメリットとデメリットをきちんと理解したうえで受診してください。

着床前診断には、以下の3種類があります。

種類	検査の目的と内容	対象
PGT-A	胚の染色体に、数の異常がないかを調べるスクリーニング検査です。	<ul style="list-style-type: none"> 2回以上の胚移植を行っても妊娠が成立しない反復ART不成功の方 過去に臨床的流産が2回以上ある反復流産の方
PGT-SR	胚の染色体に、構造の異常がないかを調べます。夫婦いずれかに染色体構造異常が確認されている場合に行う検査です。	夫婦のいずれかに染色体異常があり、2回以上流産がある方
PGT-M	胚に、単一遺伝子の異常がないかを調べます。重篤な遺伝性の病気が子供に伝わる可能性がある場合に行う検査です。	重篤な遺伝性の疾患※を持った子どもが生まれる可能性がある方 (※対象疾患は日本産科婦人科学会の規定による)

反復流産への効果が期待される PGT-A

2018~2020年に、日本産科婦人科学会により、着床不全と流産を繰り返す人を対象にしてPGT-Aの効果を調べる研究が行われました。その結果、PGT-Aを実施したグループでは、実施しなかったグループと比較して、生化学的妊娠 (妊娠判定が陽性でも胎嚢が見える前に妊娠が終了する) の減少と、移植あたりの出生率の向上が確認されました。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ19: PGT-Aの適応、有効性は? PGT-Aは累積妊娠成績や周期あたりの妊娠率と流産率の改善に有用か?

Q24 アシステッドハッチングのメリットとデメリットを教えてください

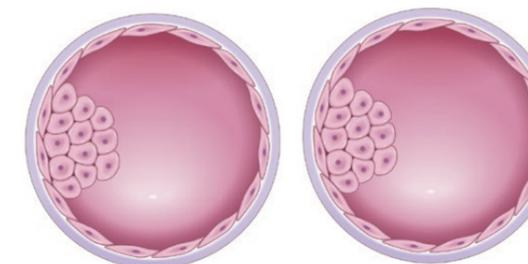
A アシステッドハッチングについては妊娠率が向上するという報告があり、症例に応じて実施されています。ただし、多胎が増加するという報告もありますが、結論は出ていません。

アシステッドハッチングとは

排卵直後の卵子や受精卵 (胚) は透明帯という膜で包まれており、多数の精子が侵入するのを防ぐ、受精した胚 (受精卵) を保護する、といった役割があります。通常、胚は子宮内膜に着床する前に、透明帯を突き破って孵化 (ハッチング) しますが、加齢や胚の凍結保存などが原因で透明帯が厚くなったり、硬くなったりすることがあり、孵化できない場合があると考えられています。アシステッドハッチングとは、透明帯を人工的に切開して孵化を補助することによって、妊娠率・出生率の向上を試みる方法です。現在、国内の多くの施設においてアシステッドハッチングが実施されていますが、海外では妊娠率を向上する明らかなデータがないことから推奨していない国もあります。

妊娠率の向上に効果があるという報告、またアシステッドハッチングの有無にかかわらず流産率に差がないという報告があります。特に、過去に胚移植で妊娠不成功だったケースや、卵細胞質内精子注入法 (ICSI) の症例で有効とする報告があり、透明帯を完全に除去する方法で有効という報告があります。

現時点では、アシステッドハッチングが有効であると考えられる症例にのみ行われています。



アシステッドハッチングにより透明帯が切開された受精卵 (右)

アシステッドハッチングのリスク

日本では2007年から全国の生殖補助医療施設で行われた治療法を登録し、その内容について分析を行っています。その結果や他の複数の報告などからアシステッドハッチングと多胎妊娠の関連が指摘されています。試験や分析方法によって結果に差があるため、まだ明確な結論は出ていませんが、アシステッドハッチングにより多胎妊娠が増加する可能性は否定できません。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ21: assisted hatchingは有効か? assisted hatchingは生殖補助医療に有効か?

Q 25 人為的卵活性化処理 (AOA) を行うと受精障害が改善されるのでしょうか

A カルシウムイオノフォアを用いた AOA (人為的卵活性化処理: artificial oocyte activation) は、顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) における受精障害を改善する方法として有効とされています。現在、ICSI と AOA の併用によって、胎児の先天異常や妊娠経過、新生児の健康状態が悪化するという報告はありません。

ICSI における AOA

精子が卵子に侵入すると、精子から卵子活性化を促すタンパク質が放出されます。それを受け取った卵子の細胞内ではさまざまな反応が起こり、細胞分裂が次のステップへと進んでいきます。しかし、卵子活性化に障害があると、そのステップは滞ってしまいます。そのことが ICSI 後の受精障害に影響すると考えられており、人為的に卵子活性化を引き起こす AOA という技術が開発されました。

AOA には、主に「機械的刺激」、「電気刺激」、「カルシウムイオノフォアやストロンチウムを用いた化学的処理」などがあります。

ICSI のみの場合と、ICSI と AOA を併用した (ICSI-AOA) 場合で、受精率などに違いがあるかを比較検討しています。これらの治療法の中で、カルシウムイオノフォアを用いた併用療法が ICSI のみと比較して受精率、胚盤胞形成率、着床率、出生率などの成績が向上することがわかりました。

AOA の安全性

AOA は卵子に対して人工的かつ直接的な影響を与えるため、AOA で妊娠・出産した場合の妊娠経過や児への影響について検証が必要です。ICSI-AOA を行った後の妊娠経過や児の状態を追跡したデータは限られていますが、現時点では ICSI-AOA によって児に異常が現れたり、妊娠経過が悪化したりといった報告はありません。しかし、まだ安全性が十分に確認されたとは言いきれず、症例の蓄積と検証が行われています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ23：人為的卵活性化処理は生殖補助医療に有効か？ 人為的卵活性化処理の安全性は？

Q 26 子宮内膜胚受容能検査とはどういう場合に受ける検査でしょうか

A 良い胚を繰り返し移植しても着床が成立しない反復着床不全の場合は、子宮内膜胚受容能検査 (endometrial receptivity analysis: ERA) を受けることになります。その結果に基づき、個別化胚移植 (personalized Embryo Transfer: pET) を行います。得られる胚の数が限られている場合にも pET が行われます。

着床の窓

ERA とは、子宮内膜の細胞を採取し、細胞の遺伝子によって着床しやすい時期「着床の窓」を調べるための検査です。患者さんごとに「着床の窓」を検出し、それに合わせて胚移植を行うことを個別化胚移植、pET と言います。

反復着床不全の原因は、胚の着床を制御する子宮内膜の異常といわれています。子宮内膜には胚着床を正常に受け入れる「着床の窓」と呼ばれる時期があり、この時期には正常に着床が成立します。しかし、それ以外の期間では正常な着床が起こることはないといわれています。着床の窓となる時期は排卵後の分泌期中期で月経周期の 19~22 日目頃とされていますが、個人によってタイミングが異なると考えられています。子宮内膜胚受容能検査により、個々の患者さんの着床の窓のタイミングを知って妊娠率向上を図ります。

検証が必要とされる pET

反復着床不全の患者さんにおいて、子宮内膜胚受容能検査により「着床の窓」のずれが約 26% (85 人中 22 人) に認められたという研究結果があります。そして、反復着床不全ではない不妊治療患者さんに対し、pET を行うことで妊娠率・出生率が改善したという報告があります。そのため、反復着床不全の患者さんや、反復着床不全ではないが採卵数・胚数が限られている患者さんの場合は、ERA の検査結果に基づいた pET を考慮しても良いとされています。

しかし、個別化胚移植が本当に不妊治療を行う患者さんの妊娠率・出生率を改善させるのかはまだ明らかにならず、今後のさらなる研究が必要です。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ29：反復着床不全に子宮内膜胚受容能検査は推奨されるか？ 子宮内膜胚受容能検査は不妊治療に有効か？

Q 27 子宮内細菌叢検査は不妊症の治療に有効でしょうか

A この検査は、不妊症の原因として慢性子宮内膜炎が疑われる場合に行われます。子宮内細菌叢と妊娠の関係はまだわかっていませんが、ラクトバチルス属(乳酸菌の一種)が多い場合は子宮内細菌叢が良好な状態と考えられています。

子宮内細菌叢(子宮内フローラ)

細菌は病気の原因となるだけでなく、私たちの体内で細菌叢(フローラ)を形成し、健康を維持する役割を担っていると考えられています。近年、腸内細菌叢(腸内フローラ)が広く知られるようになりましたが、細菌叢は腸以外にも、皮膚、口腔内、膣内で確認されています。以前、子宮は無菌状態だと考えられていましたが、科学技術が発達したことで子宮内にも細菌叢があることがわかってきました。人の細菌叢を構成する細菌は、決まった臓器に存在するため「常在細菌叢」と呼ばれ、免疫などの健康を保つために重要な役割を果たしているといわれています。

子宮内細菌叢検査は、子宮内に金属製の匙やプラスチック製の細い吸引器具を入れ、子宮内膜の細胞や子宮内腔の液体を採取して行われます。採取した検体に含まれる細菌を調べて、細菌叢を構成する細菌の種類、異常の有無などを確認します。

検査後の治療

不妊症や婦人科疾患と子宮内細菌叢との関係については、まだすべてが明らかになっていません。しかし、乳酸菌の一種であるラクトバチルス属が多い子宮内細菌叢が良好な状態だと考えられています。不妊治療を受けている患者さんの子宮内細菌叢を調べたところ、ラクトバチルス属が90%以上の患者さんは、90%未満の患者さんと比べて着床率、妊娠率、出生率などが良好であったという報告があります。

子宮内細菌叢のラクトバチルス属が少ない場合は、抗菌薬や乳酸菌製剤などにより子宮内細菌叢を改善する試みがなされていますが、明らかに有効とされる治療法はまだありません。現段階では、子宮内細菌叢と妊娠の関係には不明な点が多く、今後さらなる研究が必要な状況となっています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ30：子宮内細菌叢検査は生殖補助医療の成績向上に有効か？

Q 28 反復着床不全かどうかを調べる検査とはどのような検査でしょうか

A 妊娠には「ヘルパーT細胞」という細胞が関連します。ヘルパーT細胞には異物に反応する「Th1細胞」と、アレルギーに反応する「Th2細胞」があり、この2つによって免疫のバランスを保っています。血液または子宮内膜でTh1とTh2の割合を検査すると、反復着床不全の診断に有効となる可能性があります。複数回の良好胚移植で妊娠が成立しない場合は、血液検査でTh1/Th2を調べることが検討されます。

妊娠の鍵となる免疫バランス

人間には体を守るため、外部から侵入しようとする細菌やウイルスなどに対して免疫反応が働きますが、こうした免疫反応は妊娠の成立にも大きく関係しています。胚が子宮に入ると、母体にとっては“異物”であるため免疫反応が起こります。しかし、母体の免疫反応を低下させることによって、異物である胚に対する免疫反応を起こさずに着床することが可能になります。通常、妊娠時は異物に反応するTh1の働きが弱まり、アレルギーに反応するTh2の働きが強くなります。反復着床不全の患者さんでは、Th1/Th2の値が高くなるといういくつかの報告があります。

Th1/Th2は解明されていないことが多い

Th1/Th2の比率を調べるため、さまざまな方法が試みられています。しかし、血液検査での測定がいいのか、子宮内膜の検査がいいのか、また、いつ調べるのか、測定値はどの程度を正常と考えればよいのかなど、解明されていないことが多いのが現状です。Th1/Th2の測定が不妊治療や反復着床不全の治療に有効かは明らかになっていないため、今後さらなる研究が必要です。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ32：反復着床不全に Th1/Th2 測定は推奨されるか？

Q 29 妊娠率や出生率を向上させる治療法はありますか

A 高濃度ヒアルロン酸を含む培養液は、妊娠率や出生率を向上させます。反復着床不全の方についても、妊娠成績を改善する可能性があります。しかし、SEET法や子宮内膜スクラッチについてはまだ明確な治療効果が報告されていません。薬剤では低用量アスピリンとグルココルチコイドによる治療は有効である可能性があります。また、タクロリムスなどによる免疫抑制剤の使用も考慮されています。

高濃度ヒアルロン酸培養液

ヒアルロン酸は自然に存在する物質で、人の卵胞液や子宮内膜にも存在しており、水分を引き付けて組織を潤わせ、粘り気を出す作用を持っています。胚が子宮内膜に着床する際に、ヒアルロン酸が胚周囲の粘り気高め、子宮内膜に結合しやすくする働きがあるのではないかと考えられています。胚は胚移植用の培養液に移してから移植しますが、胚移植用の培養液に高濃度のヒアルロン酸を加えると妊娠率や出生率が向上します。

初回の胚移植で高濃度のヒアルロン酸を含む培養液を使用した場合、低濃度ヒアルロン酸を含む培養液、あるいはヒアルロン酸を含まない培養液を使用した場合と比べて出生率が上がり、副作用や流産率などは変わらなかったという報告があります。また、43歳以下で4回以上胚移植に成功しなかった患者さんを対象とした研究でも、高濃度ヒアルロン酸を含む培養液を使用した場合は妊娠率・出生率ともに上昇したという報告もあります。これらの研究により、高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用の培養液には一定の効果があると考えられています。

SEET法

正常な着床には、胚と子宮内膜が互いに影響し合う相互作用が働き、それには胚から分泌されるタンパク質が関与しているといわれています。しかし、体外受精は受精と胚培養が子宮の外で行われるため、胚と子宮内膜の相互作用が不十分と考えられています。体外受精で行う胚培養では、培養液に胚から分泌されるタンパク質が含まれているため、培養液の上澄み液を胚移植前に子宮内腔に注入するSEET法(stimulation of endometrium-embryo transfer法)が開発されました。

しかし、反復着床不全や初回の不妊治療の患者さんにおいて、SEET法が不妊治療の成績を改善したという結果はまだ出ておらず、SEET法の効果は現段階では結論が出ていません。一方で、SEET法によって流産・早産・多胎・異所性妊娠・胎児奇形などが起こったという報告はなく、危険性は低いと考えられています。

子宮内膜スクラッチ

子宮内膜の一部に傷をつけ、妊娠率の向上を目指す方法です。傷が修復される過程では、胚が着床する際に分泌される物質と同じ物質が分泌されます。そのことから、子宮内膜に傷をつけることによって胚が着床しやすい状態となり、妊娠率が上がるのではと考えられるようになりました。

しかし、子宮内膜スクラッチにより妊娠率が上がるという報告がある一方、まったく上がらなかったという報告もあります。そのため、現段階では子宮内膜スクラッチが「妊娠率を高める可能性がある」とはいえず、「まだ明確ではない」としています。治療の対象者、治療のタイミングや回数、使用する器具の種類などについてもさまざま検証が行われていますが、「こういう場合に効果がある」といった一定の見解は得られていません。

薬剤による治療

反復着床不全の原因として、受精卵の異常や子宮内膜の異常などが挙げられます。子宮内膜の異常が疑われる場合、以下の薬剤が着床率を向上させる可能性があるといわれています。おおまかに血流を改善するものと、免疫系に作用するものがあります。

治療の有効性が期待されている薬剤

種類	働き	不妊治療における効果
アスピリン (アセチルサリチル酸)	抗炎症・血管拡張・抗血小板 ^{※1} の作用がある。消炎鎮痛で使用する際は高用量で、血液循環の改善で使用する際には低用量(low dose aspirin:LDA)となる。	卵巣と子宮の血流を増やすことで、卵子の質を改善し、また子宮内膜を厚くして着床しやすくすることが期待される。
グルココルチコイド (プレドニゾン)	グルココルチコイドは副腎皮質ホルモンの一つで、抗炎症・血糖上昇作用などがあり、生命の維持に不可欠。プレドニゾンはグルココルチコイドから作られる合成副腎皮質ホルモン製剤。	免疫細胞の代表格であるリンパ球の作用を抑制するため、子宮内膜が受精卵を受け入れる機能を上げることが期待されている。

※1 血小板:血液中に含まれる成分の1つで、出血を止める作用がある。抗血小板作用は、血小板の凝集を阻害する作用のこと。

以下の薬剤は、反復着床不全に対して有効である可能性が示されていますが、科学的なデータはまだ不十分であり、副作用の観点からも、使用にあたっては医師と十分に相談する必要があります。

使用が試されている薬剤

薬剤名	働き	不妊治療における効果
ヘパリン	血栓塞栓症などに使用される抗凝固薬。副作用に肝機能障害やヘパリン起因性血小板減少症 ^{※2} などがあるため、定期的な血液検査が必要となる。	抗凝固作用の他に、抗炎症・血管新生作用があるため、着床率を向上させる可能性がある。
タクロリムス	肝臓、腎臓、心臓などの臓器移植後の免疫抑制目的に使用される。	リンパ球の作用を抑制するため、子宮内膜が受精卵を受け入れる機能を上げる可能性がある。
ヒドロキシクロロキン	マラリアの治療薬として長年使用されてきた。日本では全身性エリテマトーデスなど一部の自己免疫性疾患に保険適応がある。	抗血栓・抗炎症作用があり、免疫異常による反復着床不全に有効である可能性があると考えられる。
免疫グロブリン	免疫抑制薬として用いられ、Th1/Th2比を正常化するなどの作用がある。	リンパ球の機能を安定させるなどの作用により、妊娠の成立・維持に役立つ可能性がある。
脂肪乳剤	大豆油と卵黄レシチンから成り、主に手術前後の栄養補給に使用される。	リンパ球を含む免疫系を安定させるなどの働きがあるとされ、着床不全に対して用いられることがある。
TNF ^{※3} 阻害薬	関節リウマチ、ベーチェット病、川崎病、炎症性腸疾患など免疫系の疾患に使用される。	免疫系を安定させて抗炎症作用を発揮するため、着床不全に対して用いられることがある。

※2 ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT):ヘパリンにより、血小板や免疫系に異常な活性化が起こり、血栓症やさまざまな臓器の障害を引き起こす。使用するヘパリンの種類によるが、0.1~数%の割合で起こるとされる。

※3 TNF:腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor)の略語で、免疫反応において重要な役割を果たす物質のひとつ。

Q 30 精巣内精子採取術 (TESE) はどのような場合に行われるのでしょうか

A 無精子症の方から精巣内の精子を採取する場合に行われます。無精子症の原因には、精路に障害がある閉塞性無精子症と、精巣の造精機能障害による非閉塞性無精子症があります。非閉塞性無精子症と診断された場合に精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction: TESE) を行うことが多いです。この方法で回収された精子は未熟であることが多く、受精能力が乏しい可能性があるため、顕微授精による受精を行います。

閉塞性無精子症

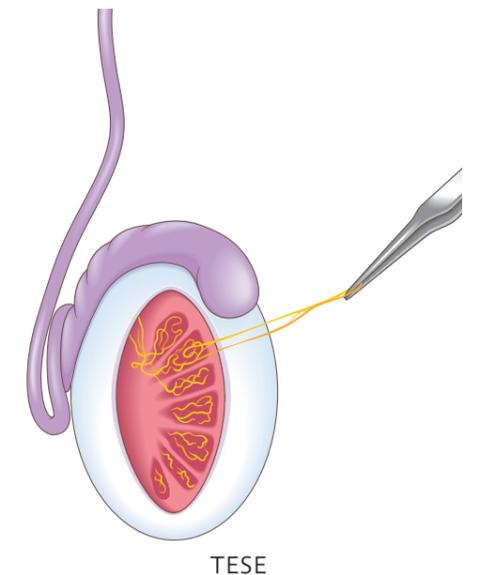
精巣上体、精管、射精管などの精路に異常がある場合に起こります。精巣体積や性ホルモン値に異常は見られません。精子採取は経皮的精巣上体精子吸引術 (percutaneous epididymal sperm aspiration: PESA) や顕微鏡下精巣上体精子吸引術 (microsurgical epididymal sperm aspiration: MESA) などの外科手術によって行われます。

非閉塞性無精子症

精巣の造精機能障害により起こります。精巣体積が小さく、卵巣刺激ホルモン (FSH) が高値となることが特徴です。精子を採取するために精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction: TESE)、もしくは精巣内精子吸引術 (testicular sperm aspiration: TESA) を行います。

また、非閉塞性無精子症は遺伝学的な異常で起こる場合もあります。患者さんに不必要な処置で負担をかけないため、精子採取を行う前に Y 染色体微小欠失検査※を行うことが推奨されています。

※ Y 染色体は男性である父親から遺伝します。検査によって男性に Y 染色体微小欠失が認められた場合、生まれてくる子どもが男児であれば、ほぼ確実に欠失は遺伝することになります。欠失が判明した時点で、医療者は造精機能障害が次世代に遺伝する可能性について患者さんに説明することが望ましいとされています。



【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ31：反復着床不全に SEET 法は有効か？ SEET 法は不妊治療に有効か？ (反復着床不全に限らない場合)

CQ33：反復着床不全に高濃度ヒアルロン酸含有培養液は有効か？ 高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用培地は不妊治療に有効か？

CQ34：子宮内膜スクラッチは生殖補助医療の成績向上に有効か？

CQ35：反復着床不全にタクロリムス・LDA 等の免疫治療は有効か？ 危険性は？ タクロリムス・LDA 等是不妊治療に有効か？

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ5：testicular sperm extraction (TESE) の適応は？ TESE は生殖補助医療に有効か？

CQ37：精巣内精子採取術施行前に Y 染色体微小欠失検査は推奨されるか？

Q 31 高度な精子の選別技術は妊娠率や出生率のアップにつながりますか

A 生殖補助医療を成功に導くためには受精が一つの重要な鍵となります。それには精子の質が課題とされ、質の高い精子を選別すれば、より高い受精率が得られるのではないかと考えられるようになりました。そこで考案されたのが精子選別技術です。精子選別技術には、精子頭部の空胞や凹みを視認するIMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection) と、精子の成熟度を評価するPICSI (physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection) があります。しかし、精子選択技術の有効性についてはまだ十分な根拠がなく、今後の臨床研究による検討が必要とされています。

IMSI

通常の顕微鏡(200~400倍)よりも高倍率(約6000倍)で精子を観察し、より詳しく精子の形態を評価する方法です。通常の倍率では見ることのできない精子頭部の空胞や陥凹(凹み)の有無を確認し、それらが見られない精子を選別します。

PICSI

精子の成熟度を評価する方法です。卵子の表面はヒアルロン酸に覆われており、精子が機能的に成熟すると卵子のヒアルロン酸に結合するタンパク質が表面に出現します。ヒアルロン酸と結合するタンパク質を確認することによって成熟精子を選別します。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ22：精子の強拡大による選別 (IMSI、PICSI) は有効か？ 高度な精子選択技術は生殖補助医療に有効か？

Q 32 乏精子症と診断されましたが、治療する薬はあるのでしょうか

A 乏精子症の中でも、ゴナドトロピンおよびテストステロン値が低いなど内分泌異常によるものである場合には、内分泌療法(ホルモン治療)を行います。主に行われるのはゴナドトロピンの分泌を増加させるクロミフェンクエン酸塩の投与で、精巣でのテストステロン分泌および精子形成を促進させる働きがあります。しかし、精子選択技術の有効性についてはまだ十分な根拠がなく、今後の臨床研究による検討が必要とされています。

クロミフェンクエン酸塩の投与効果

米国泌尿器学会・生殖医学会のガイドラインにおいて、血清テストステロン値が低く、ゴナドトロピン値が高値でない患者さんはクロミフェンクエン酸塩の投与により、精子濃度および運動率の改善が期待できると報告されています。副作用は比較的少ない薬ですが、霧視※、顔面紅潮、頭痛、口渇、食欲不振、肝機能障害、女性化乳房、にきびなどが報告されており、症状の程度によっては内服を中止する場合があります。

※霧がかかったように見えること

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ39：男性不妊に対するクロミフェンクエン酸塩は有効か？

Q 33 夫婦生活において男性側に障害がある場合、どのような治療法があるのでしょうか

A 勃起障害や逆行性射精のような性交障害が原因となる男性因子の不妊には、薬物治療が行われます。

勃起障害の治療

満足な性行為を行うための十分な勃起が得られない、または維持できない状態が続くことを勃起障害(ectile dysfunction:ED)と言います。EDは、器質性(体の問題)と心因性(心の問題)があります。心因性EDはパートナーとの性交渉がプレッシャーとなるために発症する場合がありますが、マスターベーションや早朝勃起は正常であることが特徴です。器質性ED、心因性EDどちらも投薬治療が行われます。

日本で使用される薬は、ホスホジエステラーゼ5(phosphodiesterase-type 5:PDE5)阻害薬です。PDE5阻害薬は勃起のメカニズムに直接働きかけ、勃起を起こしやすくする作用があります。主な副作用は頭痛、ほてり、紅潮、鼻閉、消化不良などがありますが、いずれも一時的な症状です。

逆行性射精の治療

射精感・オルガズムを感じるが、精液が射出されない状態を逆行性射精と言います。通常、射精前に膀胱の括約筋が収縮し、膀胱を密閉して射精時の尿の放出を抑制します。そうすることで精液が膀胱に逆流することを防いでいます。しかし、膀胱括約筋が正常に機能しない場合、精液は射出されずに逆行して膀胱に流入してしまいます。これは機能的な射精障害であり、原因として糖尿病性神経障害や脊髄損傷、骨盤内手術の既往などが考えられます。

薬物治療としては交感神経作動薬や三環系抗うつ薬が使用されます。なかでも、効果発現までの時間、半減期の短さ、副作用の少なさから三環系抗うつ薬であるアモキサピンが多く用いられています。

【参照生殖医療ガイドライン CQ】

CQ38：勃起障害を伴う男性不妊症に対しホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬は有効か？

CQ40：逆行性射精に対する治療に三環系抗うつ薬であるアモキサピンは有効か？

Q 34 不妊症と診断されました。不妊症とはどう違うのでしょうか。また、原因は何でしょうか

A 不妊症は「妊娠が成立しない状態」であるのに対し、不妊症(recurrent pregnancy loss)は、「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態」で、2回以上の流産または死産の経験がある場合とされています。連続しない2回以上の流産・死産や、すでに元気な子どもがいても不妊症となります。

不妊症における流産

流産は10~15%の頻度で生じることが知られています。国内の報告では、流産歴2回以上の方は4.2%、流産歴3回以上の方は0.88%でした。正確なデータはありませんが、日本における不妊症の患者数は少なくとも30~50万人程度と推定されています。

不妊症と不妊症は異なります。流産を繰り返す場合は医療機関で相談するとよいでしょう。

なお、以下は不妊症における流産に含まれません。

- 異所性妊娠(以前は「子宮外妊娠」と呼んでいたもの)
子宮内膜以外の異常な部位に受精卵が着床した妊娠のこと。
- 絨毛性疾患
妊娠時の胎盤をつくる絨毛細胞から発生する病気の総称。水ぶくれ状になった絨毛細胞が子宮内で増殖する胞状奇胎などが含まれる。
- 生化学的妊娠
尿検査や血液検査で妊娠反応陽性となったものの、超音波検査で胎嚢(赤ちゃんの入った袋)などが確認できないまま流産(または月経が来るとも考えられる)となること。

生化学的妊娠は回数が増えるほど生児が得られる確率が低下するという報告があり、生化学的妊娠を3回以上繰り返す場合は、不妊症に準ずる検査を行うことが提案されています。また、流産・死産の経験が2回未満であっても、抗リン脂質抗体症候群(リン脂質に対する抗体で、自己抗体の一つ)など、次の妊娠で流産・死産のリスクが高いと判断される場合は、不妊症に準ずる検査を行うことが勧められています。

不妊症の原因

流産には高年齢、これまでの流産回数、肥満、喫煙、過度のアルコール摂取が関連するといわれていますが、不妊症全体の約65%は原因不明で、不妊症の原因はまだはっきりとわかっていません。しかし、流産のリスクが高まる因子については複数考えられており、国内の研究では、以下の疾患が挙げられています。

Q 35 不育症はどのような検査によってわかるのでしょうか

表1 不育症のリスク因子毎の頻度

リスク因子	日本	諸外国	
子宮形態異常	7.9%	12.6 - 18.2%	生まれつき子宮の形に異常があるもので、状態によって早産・流産を繰り返すことがある。
甲状腺機能異常	9.5%	7.2%	
甲状腺機能亢進症	1.6%	(記載なし)	
甲状腺機能低下症	7.9%	4.1%	
夫婦染色体構造異常	3.7%	3.2 - 10.8%	夫婦いずれかの染色体の構造に異常があると、卵子や精子の染色体に異常が起こることがあり、流産につながる。
均衡型相互転座	3.0%	1.5%	
Robertson型転座	0.7%	0.3%	
抗リン脂質抗体陽性	8.7%	15.0%	「抗リン脂質抗体」という抗体ができると、血液が固まりやすくなり血栓症を起こすことがある。また、胎盤まわりに炎症が起き、流産・死産につながる。
第XII因子欠乏症	7.6%	7.4 - 15.0%	生まれつき血液の凝固に関わる第XII因子の活性が欠乏しており、出血しやすくなる病気。
プロテインS欠乏症	4.3%	3.5%	血液の凝固を妨げる作用に関わるプロテインSの活性が欠乏しており、血栓症が起きやすくなる病気。
リスク因子不明	65.2%	43.0%	

※不育症管理に関する提言「改訂委員会編、不育症のリスク因子、不育症相談対応マニュアル」、2021

女性の年齢と流産

高年齢の女性は卵子の老化が起こるため、流産リスクが高まります。国内において不育症の人の年齢分布と出産時の年齢分布を調べたところ、不育症は35歳以上の女性で明らかに多く、35～39歳では25～29歳とくらべて流産率が2倍以上高いと報告されています。流産を繰り返す場合は、できるだけ早く不育症の検査を受けることが推奨されています。

A 不育症の検査には、主に子宮形態検査、抗リン脂質抗体検査、夫婦染色体検査、内分泌検査があります。

子宮形態検査

不育症の方では、一般女性よりも先天性の子宮形態異常が多くみられ、流産率とも関係があることがわかっています。子宮の形に異常がないか、以下の方法で調べます。

	検査	説明
一次検査	経膈3D超音波検査	膈から棒状の機械(プローブ)を入れて、子宮の状態を調べます。立体画像で確認できる3D検査は、診断精度が高く、最も推奨されている検査です。
	ソノヒステログラフィー	子宮内に生理食塩水を注入し、子宮腔を広げて子宮内を観察する超音波検査です
	子宮卵管造影検査	子宮の入口に挿入した細い管から造影剤を注入し、子宮内の形や卵管の通りを確認する検査です
二次検査 (一次検査で子宮形態異常が疑われる場合に行う)	MRI検査	筒状の機械の中に入り、磁気と電波で体内の状態を調べます。子宮の形を詳細に調べるのに有効です。
	子宮鏡検査	子宮専用の内視鏡(カメラ)を使い、子宮腔内を目視で確認します。粘膜下子宮筋腫※が疑われる場合にも行います。

※粘膜下子宮筋腫:子宮の内側(子宮内膜の直下)にできる良性の腫瘍

抗リン脂質抗体検査

「抗リン脂質抗体」とは、細胞膜を構成する成分の一つであるリン脂質に反応する自己抗体のことで、血液が固まりやすくなる自己免疫疾患の原因となります。次の2点があると、「抗リン脂質抗体症候群」と診断されます。

- 血栓症または妊娠に伴う合併症がある
- 抗リン脂質抗体※の検査が、1 2週間以上の間隔をあけて、繰り返して陽性である

※抗β2GPI抗体、β2GPI依存性抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン抗体IgG、抗カルジオリピン抗体IgM、ループスアンチコアグラントなど。

夫婦染色体検査(Gバンド法)

夫婦それぞれの染色体の構造に異常があるかを調べる検査です。検査にあたっては十分なカウンセリングを受け、検査のメリット・デメリットを十分に検討したうえで、検査を受けるかを判断することが大切です。

内分泌検査

甲状腺機能異常や甲状腺自己抗体があると、流産・早産や妊娠合併症が起こりやすことがわかっています。

Q 36 不育症にはどのような治療法がありますか

A 不育症の治療には、原因によりさまざまな治療法があります。原因不明の場合は投薬などの治療をせず、心理的サポートを受けることで妊娠が継続できる可能性があります。夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対しては、着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の特別臨床研究が行われています。(2023年1月現在)

子宮形態異常

子宮に形態異常があっても正常に妊娠が成立する場合もあり、すべてが治療の対象になるわけではありません。子宮形態異常に対する手術の効果については検証が続いていますが、子宮の内側に隔壁がある中隔子宮については、子宮鏡(内視鏡)による中隔切除術により妊娠率や流産率が改善するという報告があり、日本産科婦人科内視鏡学会の「産婦人科内視鏡手術ガイドライン」でも推奨されています。

抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群の場合、妊娠中から産褥期は血栓症のリスクが高くなります。これに対しては、低用量アスピリンとヘパリンカルシウムの併用療法が有効です。妊娠前からの低用量アスピリン投与は妊娠34週未満の早産のリスクを下げるという国内の報告があり、妊娠前または妊娠後早期から低用量アスピリンの使用が勧められています。

夫婦の染色体構造異常

夫婦の染色体構造に異常がある不育症では、十分な遺伝カウンセリングを受けることが大前提となります。治療方針は、染色体異常の種類などを考慮して慎重に検討されます。なお、流産や不育症の原因と考えられる染色体構造異常が見つかった場合、着床前診断(着床前胚染色体構造検査:PGT-SR)も選択肢のひとつとなります。この検査は、体外受精によって得られた胚の染色体構造に異常がないか、移植前に調べる検査です。

甲状腺機能異常

不育症の原因として甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症が考えられる場合は、甲状腺専門医の下で適切な治療・管理を受け、内服薬を使用するなどして機能が正常になってからの妊娠が勧められます。甲状腺機能亢進症は、先天異常や早産、妊娠高血圧症候群のリスク因子でもあるため、妊娠後も継続した治療・管理が大切です。

プロテイン S 欠乏症

流産・死産の予防と母体の血栓症予防の観点から、治療の選択肢のひとつとして抗血栓療法があります。

第 XII 因子欠乏症

低用量アスピリン療法が流産予防に有効である可能性があり、治療法の選択肢のひとつです。

甲状腺刺激ホルモン(TSH)、甲状腺ホルモン(fT4)というホルモンの分泌量を調べる「甲状腺機能検査」、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(抗TPO抗体)を調べる「甲状腺自己抗体検査」を行います。

絨毛染色体検査

流産時に行う検査です。胎児の染色体異常は流産の60~80%を占めることから有用性が高いと考えられています。保険適用外ですが(2022年2月現在)、2021年4月に先進医療として承認され、実施が可能になっています。絨毛染色体検査は、厚生労働省に届出をして認可された医療機関において受けることができ、一回5万円を上限に助成が受けられます。

原因が特定できない

原因が特定できない場合は、それまでの流産が胎児染色体異常の繰り返しで起こった可能性が考えられます。投薬などの治療をしなくても、以下のような心理的サポートなどを受けながら妊娠が継続できる可能性が高いです。

テNDER・ラビング・ケア(TLC: Tender Loving Care)/支持的ケア(Supportive care)

不育症カップルの不安やストレスを軽減するために、夫婦や家族を対象として、妊娠が判明した時点から行われる心理的サポートです。流産・死産は人生の中でも重大な出来事であり、それによる悲しみ(グリーフ)は不安や抑うつにつながることもあります。流産・死産時のグリーフケアおよび妊娠中のTLC/支持的ケアは、精神的安定につながるだけでなく、妊娠継続にも有効とされています。

TLC/支持的ケアでは、主に以下のようなことが行われます。

- (1) 妊娠 12 週までの予定を計画する
- (2) 妊娠初期に通常より多く(週1回程度)の超音波検査を行う
- (3) 症状があるときに超音波検査を行う

難治症例に対する治療法

リスク因子が不明の難治性症例に対しては、現在のところ有効性が明らかになっている治療法がありません。また、低用量アスピリンとヘパリンの併用療法を行っても、生児獲得できない難治性抗リン脂質抗体症候群に対する治療もまだ確立されていません。治療を行っても再度、流産・死産となった場合、胎児・胎盤絨毛の染色体検査、胎児の解剖検査または遺伝子検査などにより、胎児側の因子の有無を調べるなどの対応があります。

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の臨床研究

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)とは、体外受精によって得られた胚の染色体に数の異常がないかを、移植前に調べる検査です。夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対し、2020年1月から日本産科婦人科学会が主導する着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の特別臨床研究が行われました。この研究の実施に先立ち、PGT-Aの有用性を検証する準備研究が行われましたが、胚移植あたりの妊娠率・出生率は増加して生化学的妊娠率(血液検査や尿検査でhCGの分泌が確認された状態)は低下しましたが、採卵あたりの出生率増加や流産率低下はみられませんでした。つまり、PGT-Aによって、妊娠する可能性の高い胚を早い段階(移植前)で見つけることはできませんが、1回の採卵において最終的に子供を持てるご夫婦の数を増やすことはできない、という結果になりました。

執筆者一覧

研究代表者

苛原 稔 徳島大学大学院医歯薬学研究部 産科婦人科学分野

研究分担者

大須賀 穰 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 高橋 俊文 福島県立医科大学 ふくしま子ども・女性医療支援センター
 福原 慎一郎 大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座(泌尿器科学)
 村上 貴美子 蔵本ウイメンズクリニック
 森岡 久尚 徳島大学大学院医歯薬学研究部 公衆衛生学分野
 岩佐 武 徳島大学大学院医歯薬学研究部 産科婦人科学分野

研究協力者

廣田 泰 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 赤枝 俊 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 泉 玄太郎 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 今井 志織 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 上原 真里 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 浦田 陽子 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 岡村 明日香 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 草本 朱里 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 眞田 裕子 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 高波 裕喜 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 竹内 亜利砂 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 原田 美由紀 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 平池 修 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 平岡 毅大 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 福井 大和 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 眞壁 友子 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 牧 瑛子 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
 松尾 光徳 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座

本冊子は、令和4年度厚生労働科学研究費補助金・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）標準的な生殖医療の知識啓発と情報提供のためのシステム構築に関する研究の一環として作成しました。

患者さんのための生殖医療ガイドライン

第1版発行：2023年2月8日

発行： 東京大学医学部 産婦人科学教室
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 CRC-A 棟 6階

編集・制作：株式会社デュナミス
〒113-0033 東京都文京区本郷 3-38-14 NEOSビル 6階

※本冊子の内容の一部または全部を無断で複製複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、権利侵害となるため著作権者の許諾が必要です。

患者さんのための 生殖医療ガイドライン

不妊治療に必要とされる適切な最新情報をわかりやすく解説

