

「体外受精・胚移植」「顕微授精」「胚の凍結保存－融解胚移植」

－その内容と具体的スケジュールおよび注意点について－

医療法人社団 ひとみ会 白井医院

◆ 体外受精・胚移植(IVF-ET) ◆

自然妊娠の成立と体外受精

自然妊娠では性交時射精された精子が膣と子宮を通り、卵管で排卵された卵子と一緒に受精が成立します。受精した卵は卵管の運動により子宮に運ばれ子宮内膜に接着します(着床)。この時点で妊娠が成立したと判断します。しかし、卵管に問題があったり、精子に問題がある場合は受精がうまくいかず不妊となります。このような方に対して排卵前の卵子を一度外に取り出し(採卵)、特殊な培養液の中で精子と一緒にし(媒精)、受精させます(体外受精)。受精した卵を2~5日間ほど培養器の中で育て(培養)、正常に育った受精卵(胚)を子宮の中へ戻します(胚移植)。これら一連の治療法を体外受精一胚移植法と呼びます。

体外受精一胚移植法は、1978年、イギリスのEdwardsとStephoe両博士により初めてヒトでの妊娠例が報告されました。日本でもその4年後には出産の報告がされ、現在では大病院から当クリニックのような一般診療所まで幅広く行われるようになり、この方法は難治性不妊の治療法として重要な位置を占めています。

(2019年には顕微授精などを含めた生殖補助医療で60,427名の出生児が報告され、日本の全出生の6.98%を占めるほどになっています。)

I. 体外受精一胚移植(IVF-ET)の適応

体外受精一移植を受けられる方は、「被実施者は婚姻しており、育児を希望する夫婦で、心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態にあり、成熟卵の採取・着床および妊娠維持が可能なもの」(日本産科婦人科学学会告)となり、以下の医学的適応のある方です。

1. 卵管性不妊症

両側の卵管閉塞あるいは通過障害が、子宮卵管造影・選択的卵管造影・卵管鏡・腹腔鏡などの検査で診断され、通気通水治療さらには外科的治療(卵管癒着剥離、卵管形成など)によっても有効性が確認できない場合。

2. 男性不妊症

不妊検査において乏精子症あるいは精子無力症が認められ、その原因究明のための専門医による診察・精査が行われ、効果が期待される治療(薬物治療・手術療法など)を一定期間試みたにもかかわらず妊孕能(妊娠させる能力)回復がみられず、人工授精(AIH)によっても妊娠成立がみられない場合。

3. 免疫性不妊症

抗精子抗体など不妊原因が免疫的なもので人工授精など代替手段を講じても妊娠成立がみられない場合。

4. 子宮内膜症

薬物療法や手術療法を行っても妊娠成立がみられない場合。

5. 原因不明不妊症

不妊期間が長期にわたり、系統的な検査を行っても不妊原因が特定できないもので、卵巣刺激(卵巣発育促進)やAIHなど、積極的治療を試みたにも関わらず妊娠に至らない場合。

II. 体外受精の実施方法

1. 卵巣刺激法について

当院においては患者様の背景により種々の刺激法を行います。

1) 自然周期採卵

排卵誘発剤を投与しても十分な効果が得られない方で排卵障害のない方が適応となります。排卵誘発剤を使用しないため薬剤の副作用などの心配はありませんが、採卵前排卵でのキャンセルが多くなります

2) 低刺激周期採卵

クエン酸クロミフェンやサイクロフェニルなどの内服薬を投与する方法です。内服薬のため通院回数を減じることができ、発育卵胞数も少ないため身体的負担などを軽減することが可能です。卵胞数が少ないため、局所麻酔下で短時間に行えるという利点があります。欠点としては、自然周期と同様、採卵前排卵でのキャンセルが多くなります

3) 刺激周期採卵

効率よく治療を行うため、1度の治療で多くの卵子を採取することを目的とした方法です。しかし体質などにより過剰に反応し卵巣過剰刺激症候群を起こしたり、またhMGの注射をしたにもかかわらず十分な卵胞発育が得られないなどの欠点があります。

a) GnRHアゴニスト-hMG-hCG法

GnRHアゴニスト(スプレキュア)の投与開始時期および期間により以下に分類できます

ショートプロトコール:月経開始後1~2日目よりGnRHアゴニストの点鼻を開始し、月経3日目よりhMGの注射を開始します。下垂体ホルモンを減らすため次に述べるロングプロトコールと比べhMGの注射の量を抑えることができます。

ロングプロトコール:採卵前周期の高温期3~7日目よりGnRHアゴニストの点鼻を開始し、月経開始後3~5日目よりhMGの注射を開始します。下垂体からのホルモン分泌を抑えるため卵胞が均一に大きくなり、良好な卵子回収が数多く回収することができますが、hMGなどの注射量が多くなります。

b) hMG-GnRHアンタゴニスト法

月経3日目よりhMGの注射を行います。適時卵胞のモニタリングを行い、首席卵胞(一番大きな卵胞)が16mm以上となり血液中のエストロゲンの値が十分高くなった時点で排卵を抑えるためにGnRHアンタゴニストを投与します。この方法では点鼻薬を長期に使用する必要がなく、また成熟卵を採るために必要な夜間の注射(hCG)の代わりに点鼻薬で代用することが可能です。

c) PPOS法 黄体補充下卵巣刺激

生理の2~3日目に来院します。超音波で遺残卵胞のないことと、採血検査で卵巣刺激ホルモン(FSH)、黄体化ホルモン(LH)、卵胞ホルモン(E2)、黄体ホルモン(P4)を測定し、ホルモンの値が安定していることを確認して、刺激開始となります。

卵巣刺激の開始日から黄体ホルモン(ルトラールまたはデュファストン)を毎日服用します。黄体ホルモンの服用によって通常LHサーージが抑えられ採卵前の排卵を抑えることができます。hMG150IU~300IUから開始します。開始後5~7日は注射のみで、5~7日目ごろから卵胞を超音波で観察し、血中の卵胞ホルモンなどを必要に応じて測定いたします。卵胞径が20mmに達し、卵胞ホルモン値が十分に上昇した時点で、採卵日を決定します。採卵日決定後通常21時にhCG筋注、またはGnRHアゴニストを点鼻して、LHサーージを起こします。翌々日の午前8時半に採卵となります。

2. 卵胞発育のモニタリング

良好な卵子を採取するために、卵胞の成熟度を超音波所見や血液中のエストロゲン、LH濃度を測定して判断していきます。成熟卵胞は、大きさが16mm以上で、血中のエストロゲン(E₂)値が卵胞1個当たり250pg/ml以上であることを基準としています。また着

床環境が整っているかの条件として、内膜が 8mm 以上に厚くなっていることを確認します。以上の条件が整った場合、最終卵成熟のために、点鼻薬で自己投与可能な GnRH アゴニスト製剤または hCG を筋肉注射いたします。

GnRH アゴニストの場合は、初回投与より 35 時間後に採卵を予定いたします。したがって、朝の 8 時半採卵予定であれば、前々日の夜 9 時と 11 時、前日の朝 9 時に(左右に 1 回ずつ)点鼻します。hCG の場合は、注射 36 時間後に採卵を予定いたします。したがって、朝の 9 時採卵でしたら前々日の夜の 9 時に筋肉注射をします。

3. 採精および採卵

採卵日の朝は、一切の飲食は控えてください。指定された採卵時間の 10 分前には排尿を済ませ待機しててください。ご主人の精子が必要です。当日採精室で採取していただくことが理想ですが、ご都合がつかない場合は、採精後 2 時間以内に御持参ください(容器はこちらで用意いたします)。採卵はスプレー式の局所麻酔下で経膈的におこないます。穿刺時多少の痛みを感じますがご心配はいりません。痛みが強い場合は追加で膈内へ局所麻酔を注射いたします(子宮頸管ブロック麻酔)。通常採卵は 4~5 分で終了します。

静脈麻酔下での採卵

痛みを耐えられない場合や恐怖心が強い場合は、静脈麻酔下で採卵します。その場合麻酔事故予防のため、術前検査(自費)が必要となります。予め受診日を予約してください(生理中がかまいません)。術前検査を受けましたら、通常 1 週間後に結果の確認のため受診していただきます。万一、異常があった場合は、採卵はキャンセルとなり、精密検査を受けていただきます。

採卵は麻酔設備のある手術室で行います。その 30 分前に麻酔の前投薬の注射(麻酔の効きをよくするために行う)をしますので、その前に着替えてトイレを済ませておきます。喘息がある人は、静脈麻酔はかけられませんので、事前に申し出てください。採卵は、通常 10 分程度で終了します。その後、麻酔が充分醒めるまで回復室にて休んでいただきます。

午前的一般診察が終了し、担当医の診察を受けます。異常のない場合、退院となります。退院時、抗生剤を 2 日分処方されますので、継続して服用してください。また、採卵当日の入浴は避けて、シャワーのみとしてください。

4. 媒精

採取した卵子は培養液を満したシャーレに移し、インキュベーター(培養器)に静置します。また、採取した精液は 15~30 分間室温で液化(射精直後の精液は粘稠度が高く処理に適していません)させます。その後、スイムアップ法で良い精子を選別します。この調整精子を卵子の入ったシャーレに加え(媒精)受精させます。

5. 顕微授精

重度の男性不妊の方や通常の体外受精では受精しない方は、顕微授精が必要となります。顕微授精に関しては、後述の「顕微授精(ICSI)」を参考にしてください。

6. 胚移植

胚移植は採卵後の 2~5 日目に行います。胚移植の予定された当日、胚の状況、卵巣の状況、子宮内膜の状況が良ければ胚移植となります。担当医師から説明があります。形態的にみて、追加培養が必要な場合は 6 日目まで様子を見ることもあります。

胚移植は手術台で行います。形態的に良好な胚を原則 1 個子宮内に移植します。35 歳未満の女性は 1 個移植となります。ただし、35 歳未満でも 2 回以上続けて妊娠不成立であった場合、御希望により 2 個まで胚移植することが出来ます。3 個以上の胚移植は出来ません。ほとんど痛みは伴いません。30 分間の安静の後、帰宅していただきます。

7. 胚凍結

新鮮胚移植をしても胚が残る場合はこれを凍結して保存することも可能です。移植後妊娠しなかった場合、別の周期に凍結胚を融解し移植することが出来ます。

また、重症の卵巣過剰刺激症候群になりそうな場合、胚移植を中止し、凍結して別の周期に胚移植し、重症化を予防することもあります。詳細につきましては、後述の「胚の凍結保存-融解胚移植」を参考にしてください。

8. 黄体補充療法

胚移植後、黄体機能不全を予防するためと子宮内膜の環境が着床しやすい状態にするために黄体ホルモン剤(内服または膈坐薬)を 2 週間後の妊娠判定日まで使用していただきます。

9. 妊娠判定

胚移植から 2 週間後血液検査により妊娠判定を行います。妊娠確認後は、胎児心拍が確認されるまでプロゲステロンの投与を続けます。妊娠反応が陰性の場合、プロゲステロンの投与を中止します。すると基礎体温は下がり、月経となります。妊娠判定が陰性でプロゲステロンの投与を中止しても、基礎体温が下がらず、無月経が続くか、出血があっても少量の場合、3~4 日後に妊娠反応が陽性になる場合があります。しかし、この場合は異常妊娠(子宮外妊娠など)のことがあるため、再度受診する必要があります。

10. 副作用について

①抗エストロゲン剤などの内服による副作用

下腹部痛等の卵巣腫大症状を伴う卵巣過剰刺激症候群(後述参照)、霧視等の視覚症状、発疹等の過敏症状、頭痛、情動不安等の精神神経系症状、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状やその他として顔面紅潮、尿道増加、口渴、疲労感等を訴えることがあります。そのような症状が現れたなら、直ちに、連絡してください。

②注射剤による副作用

局所の発赤、腫脹…排卵誘発剤を注射した部位に、発赤、腫脹を生じる場合があります。これは一種のアレルギー反応であり、排卵誘発剤の種類を変えることにより軽減いたします。

③卵巣過剰刺激症候群(OHSS)

排卵誘発剤の副作用です。発育卵胞が多くなると発症しやすくなります。血管内の水分が漏れ出し、腹水や胸水などをきたし呼吸困難などの症状が出ます。また、血液が濃縮されるため、脳梗塞や血栓症を生じる可能性が出てきます。採卵後 3~5 日たってから、乏尿(尿量が少ない)、腹部膨満感、下腹痛、胃痛、呼吸困難などの自覚症状があった際は直ちに受診してください。

④採卵時におけるリスク

経膈超音波で見ながらの採卵は安全性が高いものですが、稀に、血管や腸を損傷する可能性が考えられます。また、採卵に際して行う麻酔で副作用が起こる可能性もあります。

⑤多胎妊娠のリスク

多胎妊娠を避けるため、移植胚は原則 1 個最大 2 個までとしております。稀に一卵性双胎のため 1 個移植でも双胎、2 個移植では品胎(三つ子)妊娠の起こる可能性があります。

⑥子宮外妊娠

体外受精後の子宮外妊娠の発生率は自然妊娠に比し高いことが知られております。妊娠判定後は決められた日にきちんと来院してください。

※上記あるいはそれ以外の偶発症が起きた場合は最善の処置を行います。

11. 留意事項

次のような場合は、本法の実施は不可能となります。

- ①腹腔内に広範囲の炎症や癒着があり、採卵が困難な場合。
- ②子宮内腔に癒着があるなど、子宮に高度の奇形がある場合。

次のような場合、本法の実施を途中で中止致します。

- ①早く排卵してしまった場合。
- ②卵子が採取できなかった場合。
- ③精子が採取できなかった場合。

代替可能な治療

排卵誘発剤の使用や、手術法、人工授精法などがあります。ケースバイケースとなりますので担当医と相談してください。

◆ 顕微授精(ICSI) ◆

顕微授精とは顕微鏡下に卵子と精子を受精させる方法です。その方法として、精子が卵子に入りやすくするため、透明帯の一部に孔を開ける透明帯開孔法(PZD)や透明帯と卵細胞の間(囲卵腔)に精子を数個注入する囲卵腔内精子注入法(SUZI)等が試みられてきましたが満足な成績を挙げることができませんでした。

その後、1992年にPalermoらが1個の精子を1個の卵子に直接注入し妊娠に成功しました。この方法が卵細胞質内精子注入法(intracytoplasmic sperm injection:ICSI)です。この方法はその後、多くの施設より高い受精率、妊娠率が報告され、現在わが国をはじめ世界で広く行われるようになってきました。

2019年度の学会報告では、約45万周期のART周期が実施され60,427人の出生児が報告されるようになってきております。

I. 顕微授精(ICSI)の医学的適応

顕微授精の適応は、「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がないか極めて少ないと判断される場合」(日本産科婦人科学会報告)です。従いまして、体外受精で受精しないなどの極度の男性不妊や受精障害がある方が対象となります。

II. 顕微授精の実施方法

1. 顕微授精の方法について

顕微授精(ICSI)は、1個の精子をごく細いガラスの針で、1個の卵子の中に注入します。そのためまず、精子の調整を行い運動性の良い精子を回収します。次に、得られた卵子の周りに付着している顆粒膜細胞を取り除き、卵子の状態を確認して、精子を注入します。

2. 顕微授精の問題点

1) 授精精子の人為的選択

授精精子はスイムアップ法で回収し、形態的、機能的に正常と判断された精子を選択いたしますが、あくまでも人為的選択であり完全に正常精子(染色体など)を選択することはできません

2) 卵の損傷

卵細胞質内に精子を注入する際、卵の損傷が起こりえます。

3) 遺伝

現在、精子を作る遺伝子がY染色体上にあると同定されてきました。その領域の異常のため精子が少なくなった方が本法を受け、男児が誕生した場合、父親と同じく精子が少なくなる可能性があります。無精子症のうち10～15%は性染色体の数が多いうクラインフェルター症候群です。しかし、得られる精子の90%以上は正常核型ですが、ICSIを行う場合に、染色体異常の精子を受精させる可能性があります。

◆ 胚の凍結保存－融解胚移植 ◆

移植しなかった胚のうち、順調に成長している胚を選んで凍結保存しておき、次の周期以降に融解して戻すことができます。

凍結保存により、卵巣刺激や採卵を何回も行う必要がなくなり、身体的、経済的負担が軽減されます。

2019年度の学会報告では、凍結胚(卵)を用いた治療は約21万周期実施され54,188人の出生児が誕生しております。生殖補助医療には、欠かすことのできない有効な方法となりつつあります。

I. 胚および卵子の凍結保存の医学的適応

1. 新鮮胚移植後の余剰胚の凍結保存

1. 1回の融解胚移植数を1-2個にすることにより多胎妊娠の予防
3. OHSSを回避するために胚を凍結保存し、後の周期に移植します
4. 子宮内膜環境不良の場合、胚を凍結保存し、後の周期に移植します

II. 胚および卵子の凍結保存の実施方法

1. 胚および卵子の凍結保存の方法について

胚凍結は現在、急速凍結法を用いて行われております。当院では原則的に、良好胚選別後凍結を行います。初期胚または胚盤胞での急速凍結を行い厳重な管理のもと保存いたします。凍結胚は-196℃の液体窒素中で保存されます。この状態では全ての細胞が休眠し長期間(半永久的)に保存することが可能です。

2. 融解胚移植

凍結融解胚移植は、無事に細胞分裂を再開した良好胚を選択し移植します。融解時細胞が変性したり、細胞分裂が停止して移植ができないこともあります。

融解胚を戻すときは、子宮内膜と胚のステージを同調させることが重要です。自然の排卵を利用する方法とホルモン剤で周期を人工的にあわせる方法とがあります。ケースバイケースですので担当医とご相談ください。

生殖補助医療の胚移植において、移植する胚は原則として1個とします。ただし、35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった際には2個胚移植となる場合もあります。3個以上の胚移植は出来ません。

3. 胚凍結保存法に関する留意点

凍結融解胚を移植することは新鮮胚移植に比べ、胚がダメージを受けることが考えられますが、臨床成績には大きな違いは認められておりません。

凍結胚を融解する際に、必ずしも良好胚として得られないこともあります。

また、融解胚を用いることによって生まれた児に、特に先天性異常が多いということはありませんが、未だ確立されたものではありません。

出生児の長期予後がまだ不明であり、慎重に検討していかねばなりません。

凍結保存胚の期間は半永久的に維持されますが、日本産科婦人科学会(1988年)では、ヒト胚の保存期間は当該女性の生殖年齢を超えないこととなっております。また婚姻関係が解消された場合はすぐご連絡ください。当該弁護士などと相談し対応いたします。当院では、凍結保存期間を暫定的に1年とし、その後、延長を求める場合は、再度、相互間で同意書を交わして延長するものと致します。

災害(天災・火災・停電など)により生じる胚の損傷・損失について当院では責任を負いかねますのでご了承ください。

施設側の事情による急な閉院などが生じた際には、提携医療機関(東邦大学医療センター 大森病院 または CM ポートクリニック)へ凍結胚・凍結精子などの移送をし、その後の維持管理を行います。

体外受精・顕微授精・胚の凍結保存の実施者

当院の責任医師は、産婦人科専門医であり、日本生殖医学会認定の生殖医療専門医・指導医の資格を有しております。

胚培養士(エンブリオロジスト)は、日本哺乳動物卵子学会認定の生殖医療胚培養士の資格を有しております。

体外受精・顕微授精・胚の凍結保存に係る留意事項

本療法に関しましては、日本産科婦人科学会の会告に基づいて行っており、その成績は学会に報告することとなっております。尚、報告に際しましては、個人情報の保護義務を遵守しております。

出生児の予後…世界で初めて体外受精児が誕生して40数年がたち、日本でも年間6万人以上の赤ちゃんが生殖補助医療にて誕生しておりますが、出生児の長期予後に関してはいまだ不明であり、慎重に検討していかねばなりません。

また、治療の結果や内容等、心理的負担面等も考慮致しまして、「不妊コーディネーター」「不妊カウンセラー」を通して相談に応じておりますので、お気軽にお申し出ください。

Ⅲ. 費用の目安

年齢や回数により保険適用外となる場合を除いて、生殖補助医療については投薬も含めて保険適用となります。

厚生労働省に届出をおこなった先進医療に関しては、保険診療と同時算定が認められております。当院でおこなう先進医療は以下のとおりです。

[先進医療]タイムラプス	25,000 円
[先進医療]子宮内膜刺激胚移植(SEET)法	25,000 円
[先進医療]内膜スクラッチ	10,000 円
[先進医療]二段階胚移植(凍結融解胚移植)	99,000 円
[先進医療]二段階胚移植(新鮮胚移植)	55,000 円

以上、体外受精・顕微授精・胚の凍結保存等の生殖補助医療について 内容と具体的スケジュールおよび注意点について解説致しました。実施にあたり、内容をよく理解したうえで受けていただきますようお願い致します。

Ⅳ. 当院の体外受精・顕微授精・凍結融解胚移植 等の成績

2004 年 9 月から 2021 年 10 月まで

採卵数：10259 例

新鮮胚移植数：IVF 1291 例 / ICSI 1622 例

妊娠数：IVF 506 例 / ICSI 469 例

妊娠率/移植あたり：IVF 39.2% / ICSI 28.9%

融解胚移植数：6634 例 妊娠数 2464 例 妊娠率/移植あたり 36.0%