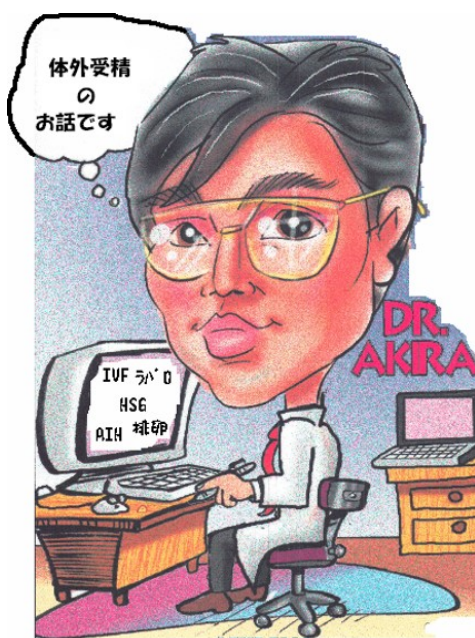


Dr. A のよくわかる 生殖補助医療



医療法人社団 ひとみ会 臼井医院 婦人科 リプロダクション外来

院長 産婦人科専門医・生殖医療専門医

臼井 彰



医療法人社団ひとみ会

臼井医院 リプロダクション外来

〒120-0003 東京都足立区東和 2-12-18

TEL : 03-3605-1677 (代表)

03-3605-0381 (婦人科)



電車・バス JR 亀有駅（地下鉄千代田線直通）北口下車、徒歩 約10分。または、東武バス1番乗り場より六木都住方面、東和2丁目停留所下車、徒歩3分。

車 首都高速6号線 加平出口より環状7号線を亀有方面へ、環七大谷田橋 西交差点を右折、約1km先の右側。
環状7号線葛西方面より中川四丁目交差点を左折、東和二丁目交差点を左折して約300m先の右側。

駐車場 院内 2台、院外 12台

当院の治療指針

当院では皆様の希望が一日も早くかなうように最新の技術と最良のスタッフで診療いたします。

I. 原因の追究(初診から2周期まで)

- ① 生理周期に合わせたホルモン検査・超音波検査
- ② 精液検査
- ③ 子宮卵管造影（レントゲン検査または超音波検査です 卵管の通過性がわかります）
- ④ 超音波子宮造影（SHG 子宮内ポリープなどが疑われる場合）
- ⑤ ヒューナーテスト

II. タイミング法（3周期）

III. 人工授精（3～5周期）

IV. 体外受精・顕微授精

一人一人にあったオーダーメイドの治療を心がけておりますが、早めのステップアップが良い結果につながります。このテキストが今後のご参考になれば幸いです。

臼井医院院長

臼井 彰

体外受精（生殖補助医療）

体外受精とは、その名のとおり体外で卵子に精子を受精させることをいいます。また、その受精卵（胚といいますが）を子宮内に戻すことを胚移植といいますが。ですから、一般に体外受精と呼んでいることは、正式には体外受精-胚移植（IVF-ET）といいますが。よく人工授精と混同しがちですが、人工授精（AIH）とは、単に精液を子宮内に注入することであり、その操作の内容は全く異なり、体外受精の方がより高度で複雑な操作が必要となります。

自然妊娠の成立と体外受精

自然妊娠では性交時に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-胚移植法と呼びます。

体外受精-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おこなわれるようになり、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8%ほどになっています。

では、体外受精はどのようなものなのでしょうか？それには大きくわけて卵巣刺激・採卵・培養（受精）・胚移植・黄体機能補充の5つのプロセスがあります。妊娠するためには、それぞれのハードルをクリアしなければなりません。採卵して、もし卵が1つも得られなかったり、卵に精子をかけあわせて培養しても、1つの卵も受精しなければ、それ以上先へ進むことはできません。しかし最大の難関は、受精卵を子宮に戻した（胚移植）後に、

それがうまく子宮の内膜に着いてくれるかどうかなのです。この着床という現象には、いまだ未知の部分が多く、胚移植後に実際に確かめる手だてはありません。ただ、着床の成績を良くするには、胚移植の前に子宮内膜を厚くすること、きれいに卵割している受精卵を戻すことなどの条件があげられます。正常な夫婦が、排卵日に合わせて性交しても妊娠しない確率が高いのは、このような理由のためとも考えられています。2016年度の全国統計（日本産科婦人科学会）によると、胚移植率（最低1つ以上の受精卵を移植できる確率、新鮮胚及び凍結胚を合わせて）は採卵当たり70%、妊娠率（心拍確認率）は新鮮胚で20%、凍結融解移植で33%、移植当たり生産率（流産しないで分娩までに至る確率）は新鮮胚移植で14%、融解胚移植で23%とされています。

I. 体外受精－胚移植（IVF-ET）の適応

体外受精－胚移植を受けられる方は「被実施者は婚姻しており、妊娠を希望する夫婦で、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」（日本産科婦人科学会会告）となり、以下の医学的適応のある方です。

医学的適応

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、通気通水治療および外科的治療（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また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・精査をおこない、効果が期待される治療（薬物治療・手術療法など）を一定期間試みたものの妊娠能（妊娠させる能力）の回復がみられず、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おこな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、系統的な検査をおこなっても不妊原因が特定できないもので、卵巣刺激（卵胞発育促進）やAIHなど、積極的治療を試みたものの妊娠に至らない場合。

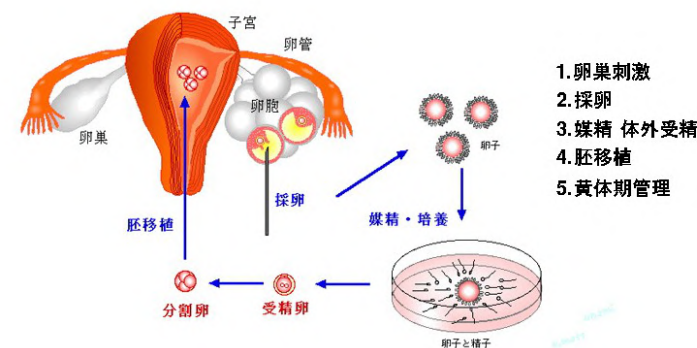
II. 体外受精の実施方法

当院の責任医師 臼井 彰 は日本産科婦人科学会認定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、日本卵子学会認定の生殖補助医療胚培養士または日本臨床エンブリオロジスト学会認定の臨床エンブリオロジストの資格を有しております。

体外受精－胚移植のイメージ

In Vitro Fertilization - Embryo Transfer (IVF-ET)

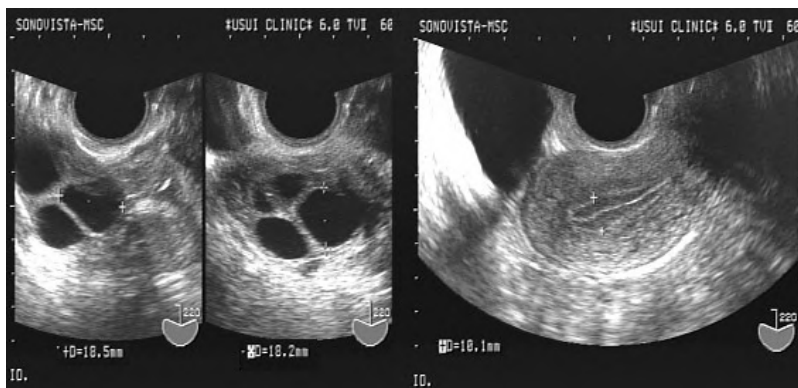


卵巣刺激について

体外受精-胚移植では、最終的に2個まで(原則1個)のきれいに分割した受精卵を戻すことが理想的と考えます。そのため、採卵の際に複数の卵を採取する必要があり、排卵誘発剤の内服や注射をして卵巣を刺激していきます。

排卵誘発剤を数回内服、筋肉注射をしていきますと、複数の卵胞(この中に卵が存在します)が発育してきます。この卵胞の大きさと血中ホルモン値を参考に、採卵の日時を決定していきます。

超音波で計測した卵胞径が18mm以上、ひとつの卵胞あたりのエストロゲン値が200pg/ml以上に達した時点で、採卵日を決定します。このときの子宮内膜は8mm以上あるのが理想的です。



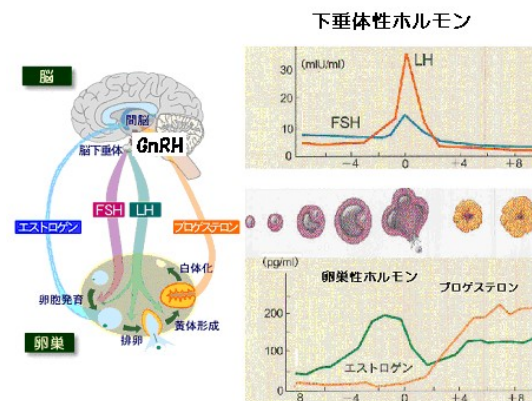
この際、卵の成熟を促すためにLHサージ(黄体化ホルモンの立ち上がり)が必要です。良い卵が取れるためには、LHサージを的確に起こさなければなりません。しかし、自然のLHサージが起きると排卵がおきてしまい、採卵ができなくなります。そこで、自然のLHサージが起きる前に人工的なLHサージを起こして、採卵する日時を決める方法がとられています。

人工的なLHサージを起こす方法は2つあります。GnRHアゴニスト使用(点鼻薬や注射薬、後に説明するフレアーアップ効果を利用)か、hCG(ヒト絨毛ホルモン)を注射することによってLHサージを起こします。場合によりどちらか、または両方を選択することになります。このLHサージ誘発後34時間から36時間で採卵となります。

当院では、現在クロミフェンなど内服薬による低刺激法、アンタゴニスト併用(LHを抑える薬を短期間使用)による卵巣刺激法、GnRHアゴニスト併用(LHを抑える薬を長期使用)による卵巣刺激法の3種類を主に用いています。

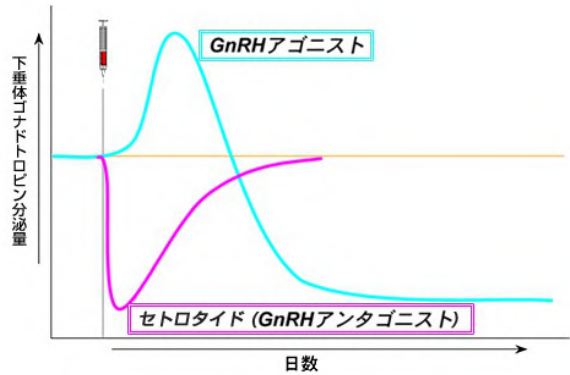
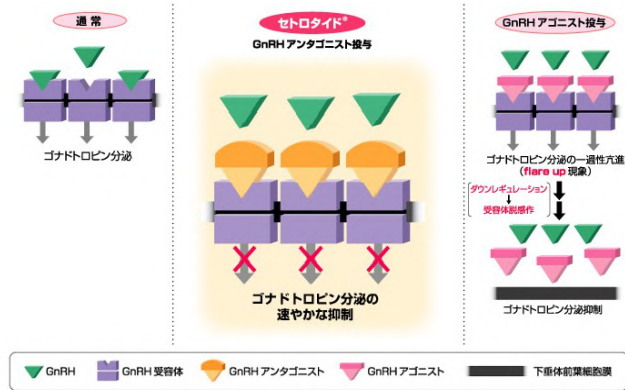
LHサージを抑える薬 GnRH アナログ(GnRHアゴニストとアンタゴニスト)

間脳から放出されるゴナドトロピン放出ホルモン「Gn-RH」は、卵巣刺激ホルモン(FSH)と黄体化ホルモン(LH)の分泌を調節し、FSHの放出により卵が成熟し、成熟した卵はエストロゲンを放出します。これが再びLH-RH放出の信号となり、LH-RHは、今度はLHを放出して排卵をおこします。排卵後形成される黄体は、黄体ホルモン(プロゲステロン)を分泌し、基礎体温を高温にします。妊娠が成立すると、黄体は妊娠の継続を維持し、妊娠が成立しないと消失して生理が起こります。このようにいくつかのホルモンが協調して排卵が起きています。



放出されたGnRHは、レセプター(スイッチのようなもの)を介して作用し、ゴナドトロピンを分泌していきます。ですからLHサージを起こさないためには、このスイッチを使えなくすればよいわけです。以前から使用されているGnRHアゴニスト(スプレクチャー、イトレリンなど)はこのスイッチを徐々に押していき約2週間で全部使用済みにしてしまいます。その2週間の間はスイッチを徐々に押しているわけですから、一時的にFSHやLHの過剰分泌が起こります。(フレアーアップ効果)この作用は、先に説明したLHサージを起こす目的で利用できます。また、LHサージが起きなくなるまでには2週間かかります。その目的で使用する場合は、約2週間の継続が必要です。

一方、アンタゴニストは一挙にスイッチを壊してしまうと考えてください。投与後すぐにスイッチはなくなり、LH サージは起こらなくなります。そしてこの効果は約 24 時間続きます。



資料提供 塩野義製薬

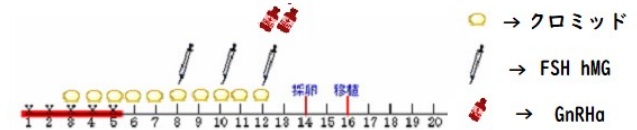
排卵誘発剤の副作用

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。注射を中止すれば自然に治ります。しかしながら、中止すれば体外受精ができなくなりますから、軽度の場合はそのまま場所を変えて注射を続行し、症状が強い場合は排卵誘発剤の種類を変えたり軟膏を処方します。

卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 前述のとおり

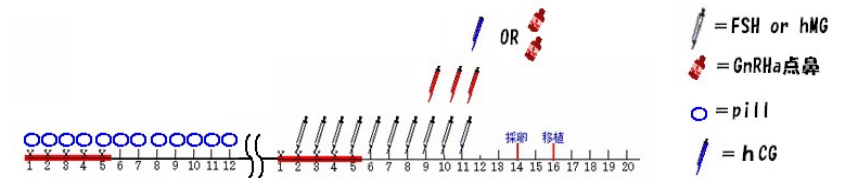
III. 実際の卵巣刺激法について

1) クロミフェンを併用した低刺激法



クロミフェン (クロミッドなど) は抗エストロゲン作用を持った排卵誘発剤です。月経開始 3 日目ごろに来院します。超音波で前周期の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、服用を開始します。通常 1 日 1 錠を、同じ時間に採卵の予定が決まる日まで服用し続けます。クロミフェンの抗エストロゲン作用は LH サージを抑える効果があるといわれていますので、飲み忘れないようにご注意ください。その間、月経周期の 8 日目より隔日卵胞を超音波で観察、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。採卵日は前述の採卵の基準に達した時点で決定いたします。採卵日決定後、通常 22 時と 23 時に GnRH アゴニスト (スプレクチャーやイトレリンなど) を点鼻し、翌々日の午前 8 時半に採卵となります。

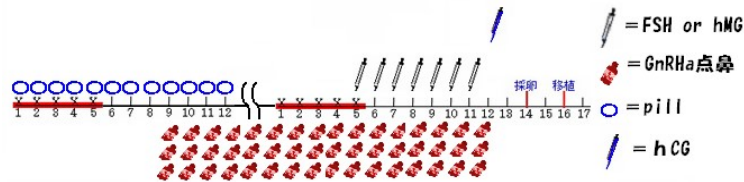
2) GnRH アンタゴニストを併用した卵巣刺激法



月経周期 1~2 日目より低容量 pill を 10~12 日間服用して、卵巣機能を整えた後に服用を中止すると 3~4 日で消退出血が起きます。(場合により pill の服用はいたしません) 消退出血または生理の 2 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。

卵巣刺激は、通常 FSH 150IU ~ 300IU から開始します。開始後 4 日は注射のみで、5 日目から卵巣を超音波で観察し、血中の卵巣ホルモンなどを必要に応じて測定いたします。卵巣径が 14mm に達した時点で、LH サージを予防するためにアンタゴニスト（セトロタイド、ガニレスト）を hMG と併用していきます。採卵日は、前述の採卵の基準に達した時点で決定します。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 サージを起こします。翌々日の午前 8 時半に採卵となります。

3) GnRH-a を併用した Long 法



アンタゴニスト併用法と同様に、月経周期 1~2 日目より低容量 pill を 12 日間服用し、卵巣機能を整えた後、服用を中止すると 3~4 日で消退出血が起きます。Long 法の場合は pill を 8 日間服用した時点で診察し、遺残卵胞のないことを確認して GnRH アゴニストの点鼻を開始します。通常 1 日 3 回 8 時間おきに使用します。また、pill を服用しない場合 GnRH アゴニストは、体外受精を受ける月の 前月の排卵日を 3 日過ぎた頃より使用します。（前周期の高温期になって 3 日目から）

生理になりましたら来院していただき、採卵日を想定してスケジュールを決定します。通常、7 日間使用すると十分に卵胞が発育してきます。8 割の人がこれで採卵可能となります。1 割の人がさらに 2 日間注射を必要とし、残りの 1 割の方はさらに注射が必要な場合があります。このような方法は、月経時に先に採卵日を決めておいて、その日に合わせて注射を開始していくことができ、御夫婦がどうしても都合の悪い日を避けたり、都合の良い日に合わせて採卵をおこなうことが可能となります。

採卵日は、前述の採卵の基準に達した時点で決定します。採卵日決定後、通常 21 時に hCG を注射し LH サージを起こします。そして、翌々日の午前 8 時半に採卵となります。この方法は比較的安定して卵の採取ができる方法ですが、OHSS を引き起こしやすい傾向があり、注意が必要です。

4) PPOS 法 黄体補充下卵巣刺激

(Progestin Primed Ovarian Stimulation)

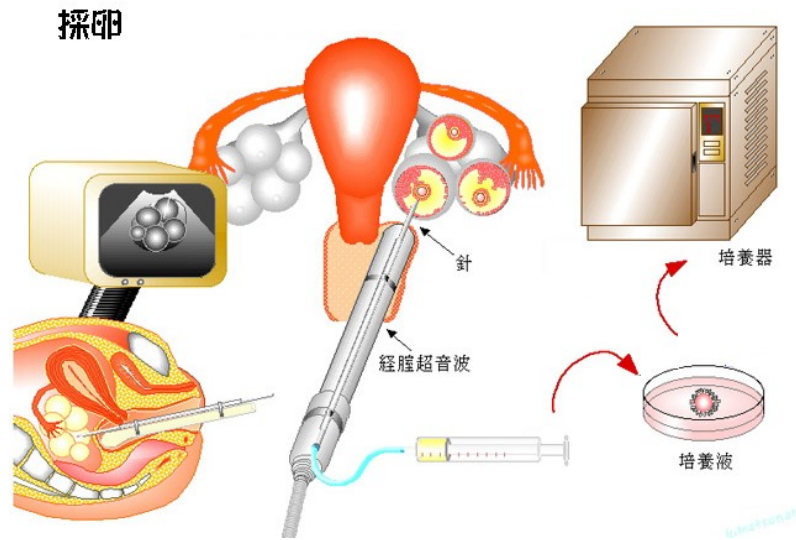


生理の 2~3 日目に来院します。超音波で遺残卵胞のないことと、採血検査で卵巣刺激ホルモン (FSH)、黄体化ホルモン (LH)、卵巣ホルモン (E2)、黄体ホルモン (P4) を測定し、ホルモンの値が安定していることを確認して、刺激開始となります。

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 日目ごろから卵巣を超音波で観察し、血中の卵巣ホルモンなどを必要に応じて測定いたします。卵巣径が 20mm に達し、卵巣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 サージを起こします。翌々日の午前 8 時半に採卵となります。

IV. 採卵について

通常、採卵は各卵巣刺激法をおこなって卵巣に3個以上の卵胞ができた場合にLHサージを起こし（GnRHアゴニスト投与またはhCG注を使用）その36時間後におこないます。当院では朝8時に来院していただいてキシロカインスプレーを用いた局所麻酔法、キシロカイン注射液を膣壁・卵巣表面に注入してブロック注射をする方法、静脈麻酔法を行っています。静脈麻酔時は前投薬を注射し、血管確保のための点滴を受けていただき、その後採卵となります。静脈麻酔下では意識はなく痛みもありません。



培養について

採取された卵と精子はどう処理するのでしょうか？

まず採卵の際、直ちに採取された卵胞液より顕微鏡下で卵をピックアップし、培養液で満たしたシャーレに入れ、さらにシャーレは培養器に移されます。採卵された卵は排卵前ですので、成熟するまでに何時間か培養することが必要です。

精子の採取は当院指定の容器に指定の時間に、院内または御自宅で採取してお持ちください。採取された精液は、30分間37度の培養器内に置き、液化します。（射精直後の精液はネバネバしていますが、しばらくするとサラサラした液状に変化します）その後、卵と同じ培養液を加え、不純物を取り除きます。次に、遠心分離器を用いて精子だけを集め、さらに活動性のある精子を選別します。

こうして調整された精液は、元の精液よりも濃縮され、運動性も強化されています。

精子の調整法

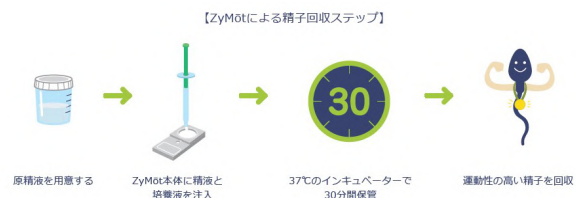
swim up法



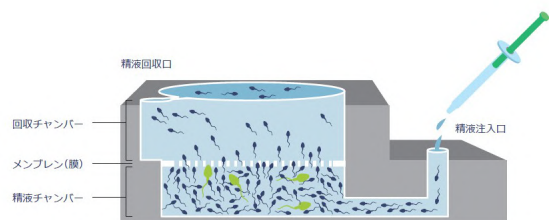
従来の精子調整は、遠心分離機によって行われていました。この方法ではDNAに物理的な影響を与えるだけでなく、多くの工程と長い時間が必要でした。遠心分離によって精子の細胞膜が破壊され活性酸素が発生してしまうと、活性酸素への曝露時間が長いことによるDNA断片化も起こると考えられます。

新しい精子調整法 [Zymot : ザイモート] (先進医療)

●Zymot による調整法

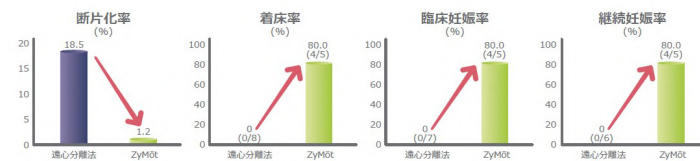


ZyMötスパームセパレーターは遠心分離機を使用せずに精子を回収できるため、精子DNAが物理的に損傷するのを防ぐことができます。工程数が少なく短時間で処理が完了するため、活性酸素の影響により精子DNA断片化が進行する可能性が低減されます。



精液を注入口から注入すると、最も前進運動性が高い精子がメンブレン(膜)を通して上方に泳ぎます。わずか8 μ mの微細な孔を持つメンブレンを通過できない奇形精子や不純物、不動精子は精液チャンバーの下部に残るため、遠心分離を行わずに効率的に精子を回収できます。

●臨床データ



※いずれも反復不成功の患者群で検討

【米国コーネル大学：2019年10月発表論文より抜粋】

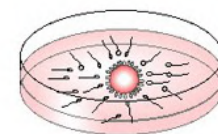
ZyMötスパームセパレーターで回収された精子のDNA断片化率は低く、従来法による治療に比べ、胚盤胞到達率、着床率、妊娠率などが向上したことが様々な国で報告されています。

この調整精液を一定濃度になるように、卵の入ったシャーレに加えます。(これを媒精といひます)

一方、外来の精液検査で極端に精子数の少ない患者様や、以前の体外受精で受精に至らなかった場合には顕微授精がおこなわれます。精子を直接卵子に注入します。

媒精

swim up法で回収した精子を卵の入った培養皿に混ぜます。



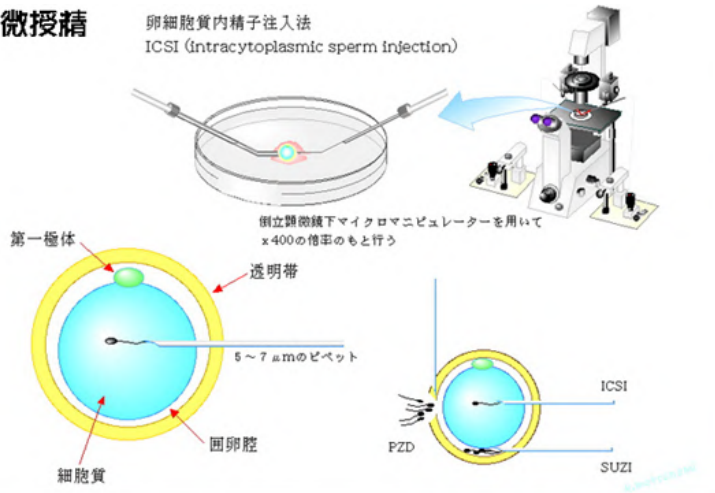
卵子と精子

顕微授精



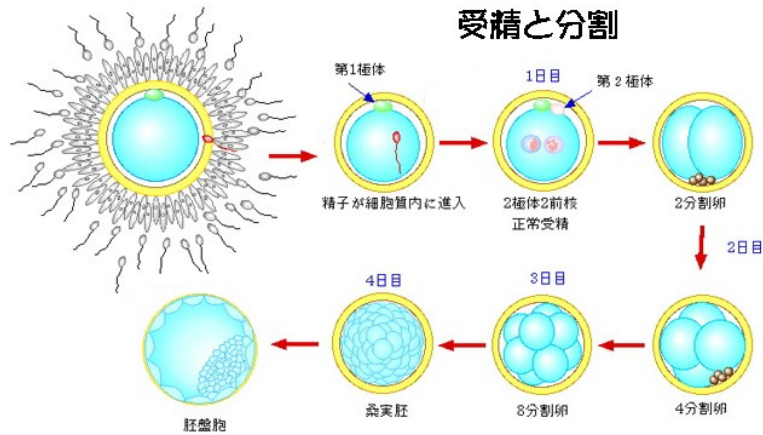
顕微授精

卵細胞質内精子注入法
ICSI (intracytoplasmic sperm injection)



顕微授精にはいろいろな方法がありますが、ICSIでは、この調整精液から活動性の高い1つの精子を細いガラス針を用いて直接卵に注入します。こうして一晩培養すると、翌日には受精の証である2つの前核が卵に観察されます。

さらに翌々日には、受精卵は2~4つに卵割をしていきます。一般に、その卵割が均等で、きれいな受精卵が妊娠しやすいといわれています。



初期胚のグレード分類 (Veek 分類)



胚盤胞のグレード分類 (Gardner 分類)

① 胚の進行度による分類

1. 初期胚盤胞
2. 胚盤胞
3. 完全胚盤胞
4. 拡張胚盤胞
5. 孵化胚盤胞
6. 孵化後胚盤胞

② 内細胞塊と栄養外胚葉による分類

| | | 栄養外胚葉 (TE) | | |
|------------|-----------------|-------------|--------------|-----------------|
| | | A: 密で細胞数が多い | B: 疎で細胞数が少ない | C: 細胞が非常に少なく大きい |
| 内細胞塊 (ICM) | A: 密で細胞数が多い | | | |
| | B: 疎で細胞数が少ない | | | |
| | C: 細胞が非常に少なく大きい | | | |

当院では現在、以下の EmbryoScope+[®]タイムラプスシステムを全例に使用しています。
 このシステムにより、より安定した条件で培養が可能になると同時に患者様の自動識別
 をおこない胚の取り違え等を予防できます。タイムラプスによる胚培養は【先進医療】で
 ず。保険診療の自己負担とは別に負担金がかかります。

EmbryoScope+ タイムラプスシステム

タイムラプス使用の標準化へ

✓ 培養室の環境を最大限に活用

患者様 15 症例、各16 胚
 バーコードラベルシステム

✓ 安定した培養条件と安全性

包括的かつ厳格なモニタリングシステム
 独自デザインのディッシュ設置
 安定した培養

✓ 支援ソフト



- バーコードを印刷
- ディッシュを入れるだけで、EmbryoScope+ が自動で読み込み
- ディッシュを入れるだけで、患者様を自動識別



EmbryoScope+TM タイムラプスインキュベーター



バーコードシステム



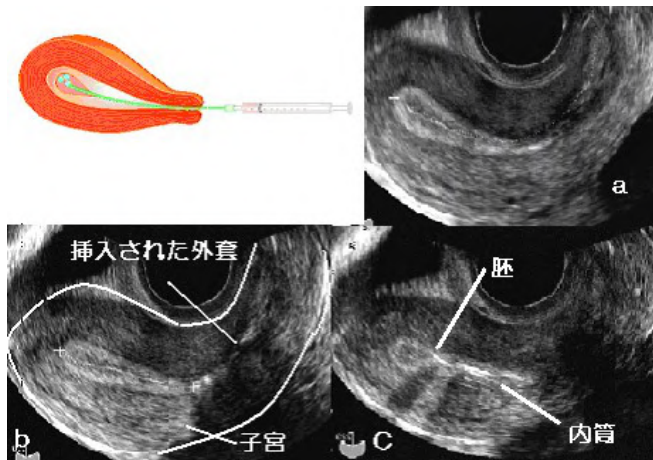
ES サーバー (データ保存)

V. 胚移植について

胚移植は、新鮮胚の場合 採卵日の2～5日後におこないます。採卵のときに移植の予定日をお話しいたします。

実際の処置は以下のとおりです

移植の前に子宮内膜の状態をチェックします。内膜の状態がよければプロゲステロンの筋肉注射があり、その約1～4時間後に胚移植となります。胚移植は、通常 経膈超音波下でおこないます。超音波に良く映る細い外套を内子宮口まで挿入し、さらに細くソフトなカテーテルを内筒に使用し、内筒に少量の培養液とともに受精卵を吸い込み(ローディング)、子宮底から約15mmの位置に移植します。移植後10分間は手術室で、その後病室へ移動して30分から1時間安静にします。これで胚移植は終了となります。



- a) 子宮内膜の厚みおよびの子宮の長さを測定
- b) 外套を挿入、外套から子宮底までの距離を計測
- c) 子宮底から約15mmの部位に胚移植

現在 胚移植に使用する受精卵は、分割のきれいな良好な卵の場合、原則1個(最大2個まで)に限定しています。3つ以上戻すと、妊娠した場合 多胎妊娠になる確率が上がるからです。要胎(4つ子)以上の場合、必ずと言っていいほど切迫流産や切迫早産となり、

30週以前に早産となるケースがほとんどで、この場合 赤ちゃんが死亡したり、助かっても重度の障害を残す危険性が増えます。確かに周産期医療は進歩しましたが、よく報道されている5つ子のケースなどは、大きな障害もなく無事に育っているからニュースになっているのであり、誰もがこのようなラッキーを得られる保証はないのです。このような理由から 移植胚数を2個以下、通常1個に限定するのは妥当なことといえます。

移植に向けての先進医療 (保険診療の自己負担と別に負担金がかかります)

① 内膜スクラッチ

胚移植を行う予定の前周期の黄体期から移植周期の生理後に、子宮内膜細胞採取具ブラシを子宮頸管より挿入し、子宮の形状に沿って子宮内膜腔にゆっくりと進め、デバイスを同じ方向に数回回転させることによりスクラッチを行う方法です。着床率の上昇が期待されます。

② 二段階移植法

二段階胚移植法は初期胚の刺激で子宮内膜の胚受容能を高め胚盤胞移植の着床率を向上させる効果があります。妊娠率の向上は見込めますが多胎妊娠の確率は増加します。

③ SEET法 (子宮内膜刺激胚移植法: Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer)

胚盤胞培養用の胚培養液を胚盤胞移植数日前に子宮腔内に注入することにより子宮内膜が刺激を受け、胚受容に適した環境に修飾される可能性があると考えられSEET法が実施されるようになりました。着床率の向上が期待できます。

VI. 黄体ホルモン補充療法

自然周期では、排卵後の卵胞(卵の抜け殻)は黄体に変化し、そこからプロゲステロンというホルモンが分泌されます。このプロゲステロンの働きによって、基礎体温が上昇し高温期となります。この状態は排卵後10～14日間続き、妊娠している場合は、この機能はしばらく維持されます。妊娠していない場合は、黄体は退縮してプロゲステロンの分泌がなくなり、基礎体温が低下して月経となります。(注: 月経開始の頃に基礎体温が低下せずに少量の性器出血がある場合は、妊娠している可能性もあります)

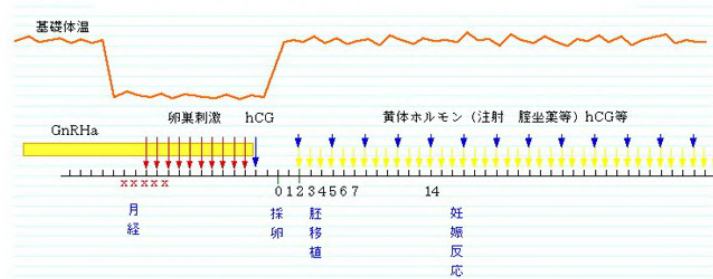
月経とは 排卵障害がある場合を除いて、基礎体温が高温から低温になり、いつもと同じ量と内容の出血があった場合をいい、それ以外は不正出血であることとご理解ください。

体外受精では排卵が起きる直前に採卵するため、黄体が十分に形成されず、プロゲステロンの分泌が不足し、基礎体温の高温期が不安定になる場合があります。(この状態を黄体機能不全といいます) この時期は受精卵が子宮内膜にくっつく(着床する)時であり、プロゲステロンの分泌が不十分だと、この着床がうまくいきません。そのため、胚移植当日から黄体ホルモンの服用や膣坐薬を使用していただきます。黄体ホルモン値を測定し黄体ホルモンを注射で補充する場合があります。

また、移植から約1週後に採血してhCGを測定し、上昇している(着床の確認)場合は、通常妊娠10週頃までプロゲステロンの投与を継続します。妊娠判定が陰性の時は、プロゲステロンの投与を中止します。すると通常ですと翌日か翌々日には基礎体温が低下し、月経となります。(場合によりプロゲステロンの投与中でも月経になることがあります)この時、排卵誘発剤により普段より子宮内膜が厚くなっているため、月経量が多くなる場合があります。まれにプロゲステロンの投与を中止しても、基礎体温が低下せずに無月経が続くと、数日遅れて尿検査で妊娠反応が陽性になる場合があります。しかしこの場合、異常妊娠(子宮外妊娠や流産など)であることが多いので、4~5日様子を見て、なお基礎体温が高温のまま無月経が続くようなら、最初の妊娠判定から1週間後に再度受診する必要があります。

黄体期管理

GnRHαを使用した場合、卵巣から黄体ホルモンが充分出ないので補充する必要があります。



* 妊娠成立の場合はさらに妊娠6~8週まで続けます。

VII. 受精胚の凍結保存について

受精後の胚は、初期胚や胚盤胞の各段階で良好胚があれば凍結保存することができます。

胚移植後妊娠しなかった場合やOHSSや内膜環境が悪かった場合に凍結保存いたします。凍結胚は別の周期に融解し移植することができます。ただし、凍結あるいは融解の段階で受精卵が壊れて融解移植できない可能性もありますのでご了承ください。

凍結保存により、卵巣刺激や採卵を何回もおこなう必要がなくなり、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人の出生児が報告されています。今や生殖補助医療には欠かせない有効な方法となりつつあります。

① 胚および卵子の凍結保存の医学的適応

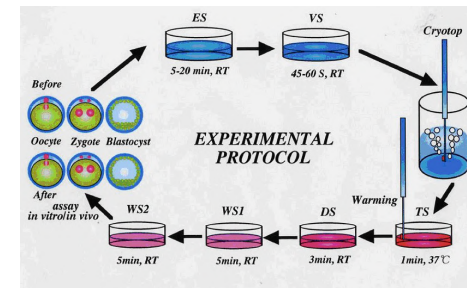
1. 新鮮胚移植後の余剰胚の凍結保存
2. 1回の凍結胚数を1~2個にすることにより多胎妊娠の予防
3. OHSSを回避するために胚を凍結保存し、後の周期に胚移植をおこなう
4. 子宮内膜環境不良の場合に胚を凍結保存し、後の周期に胚移植をおこなう

② 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

当院では原則的に良好胚選別後に凍結をおこないますので、初期胚または胚盤胞での急速凍結をおこない、厳重な管理のもと保存いたします。

Vitrification法(ガラス化法)による胚凍結



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。

胚移植後 妊娠しなかった場合や胚移植をしなかった場合、別の周期に凍結胚を融解し移植することができます。ただし、凍結あるいは融解の段階で受精卵が壊れて融解移植できない可能性もありますのでご了承ください。

2. 胚凍結保存に関する留意点

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いません。

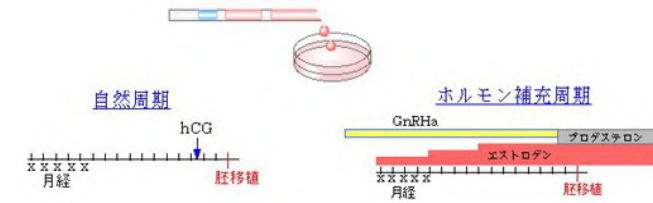
凍結胚を融解する際に、必ずしも良好胚として得られないこともあります。また、融解胚を用いることによって生まれた児に、特に先天性異常が多いということはありませんが、未だ確立されたものではありません。出生児の長期予後がまだ不明であり、慎重に検討していかなければなりません。

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」となっています。

また、婚姻関係が解消された場合はすぐにご連絡ください。凍結胚は原則として破棄させていただきます。

- ・ ※胚凍結した際に胚凍結保存管理料を算定後も保険診療内で治療継続中の方は、凍結開始1年後から1年に1回 胚凍結保存維持管理料を保険算定できます。自費周期の場合や、妊娠等で治療を中断している場合の胚凍結保存維持管理料は自費となります。

VIII. 融解胚移植周期



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合わせる方法があります。（ホルモン補充周期）ホルモン補充周期の場合、保険診療下では十分な黄体補充ができないため妊娠率が排卵周期より下がる可能性があります。

IX. 治療周期の副作用について

- ① 抗エストロゲン剤(クロミッド・femara)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（OHSS…前述参照）、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、その他として顔面紅潮、尿道増加、口渇、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際は直ちに連絡してください。

- ② 注射剤による副作用

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 採卵時におけるリスク

採卵) 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あります。副作用発生時は適宜出血部位の縫合や開腹等の処置をおこなう場合があります。この場合、2次救急・3次救急病院への転送をおこなう可能性があります。

麻酔) 採卵に際しておこなう麻酔は基本的にキシロカインスプレーによる局所麻酔です。卵胞数の多い場合は頸管ブロック麻酔を行うことがあります。これは、キシロカイン液を細い針を用いて超音波下で膈壁・卵巢周囲に注入して局所麻酔をするものです。まれにキシロカイン液によるアナフィラキシーショックを起こすことがあります。その場合適宜 アドレナリン注射、点滴等の処置を行うことや、2次救急・3次救急病院への転送をおこなう場合があります。

④ 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 個までとしています。稀に一卵性胎のため 1 個移植で双胎、2 個移植で品胎(三つ子)妊娠の起こる可能性があります。

⑤ 子宮外妊娠

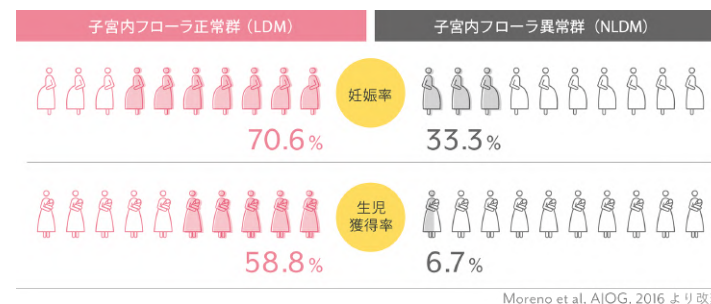
体外受精後の子宮外妊娠の発生率は自然妊娠に比べて高いことが知られています。妊娠判定後は決められた日にきちんと来院してください。

X. 着床検査について (子宮内フローラ検査：先進医療)

反復着床不全(良好胚を3回戻しても着床しない方)に対して行う検査として、子宮内フローラ検査があります。近年、子宮内の環境が妊娠・出産へ影響があると言われており、子宮内の環境(子宮内フローラ：子宮内に存在する細菌のバランス)が乱れているかどうかの影響していることがわかってきました。

下図は子宮内環境(子宮内フローラ)の違いによる、妊娠率及び生児獲得率を調べたものです。妊娠・出産と深く関わっているといわれている子宮内のラクトバチルス菌に関して以下の結果が論文※1で報告されています。子宮内フローラ正常群(子宮内のラクトバチルス菌の割合が90%以上)と子宮内フローラ異常群(子宮内のラクトバチルス菌の割合が90%未満)の女性で分けて妊娠率及び生児獲得率を調べた結果、ラクトバチルス菌90%以上のグループでは妊娠率70.6%、生児獲得率58.8%でした。これに対してラクトバチルス菌90%未満のグループでは、妊娠率が90%以上のグループの約半分、33.3%、生児獲得率に至っては約1/10の6.7%という結果でした。

※1 Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Moreno, Inmaculada et al. American Journal of Obstetrics & Gynecology, Volume 215, Issue 6, 684 - 703.



Moreno et al. AJOG, 2016 より改変

検査結果が悪くなかった場合はどうしたらいいの?

医療機関に届く結果報告書には、善玉菌であるラクトバチルス菌の割合が表示されます。またラクトバチルス菌以外の細菌が存在していた場合、どんな細菌が、どれくらいの割合で存在しているのかが報告されます。この結果をもとに医療機関の医師がラクトバチルス菌の割合を増やしていく治療計画(抗菌薬の使用やサプリメントの摂取、生活改善など)や、細菌性膣症に関連する細菌が検出された場合は、その治療を行うための抗菌薬の使用など、子宮内環境(子宮内フローラ)を改善するための治療計画を決めていきます。

当院では、子宮内の環境を乳酸菌優位な環境にするためのラクトフェリンと、乳酸菌そのものであるプロバイオティクスⅡの2種類のサプリメントを取り扱っております。



XI. 体外受精の保険適応に関して

2022年4月から体外受精が保険適応となり、患者様にとって負担は大きく減りました。しかし条件（制限）がありますので、こちらに関してお伝えします。

●保険適応で体外受精を行うための条件

① 年齢制限

② 回数制限

① 年齢制限に関して

「治療計画の作成日」時点で43歳未満の方

「治療計画作成日」と「その時点の年齢」とは？

例1) 39歳で治療計画を立て、治療の途中で40歳を迎えた方→年齢は39歳

例2) 39歳で治療計画を立て、40歳で治療計画を見直しまたは転院した方→年齢は39歳

例3) 39歳で胚移植をして出産し、41歳で治療を再開した方→年齢は41歳

- * 治療の途中で43歳になった場合は、42歳で治療計画を最後に更新してから半年間は計画書が有効です。それまでに胚移植を1回行うことができます。採卵の制限はありません。
- * 出産、死産、12週以降の流産（法律上の死産に該当する中期流産）をした場合には、年齢・移植回数ともにリセットされ、治療計画の年齢も更新されます。

② 回数制限に関して

採卵には回数制限がありませんが、胚移植は回数に応じて以下の制限があります。

40歳未満で治療計画を開始した方→胚移植6回まで

40歳以上43歳未満で治療計画を開始した方→胚移植3回まで

（2022年3月31日までに行った自費の胚移植の回数は含まれません）

- * 2024年1月時点の情報ですので、今後変更の可能性があります

●保険診療と先進医療

先進医療とは、保険診療と併用可能な自費診療のことです。

通常の自費診療は原則として保険診療との併用は不可ですが、先進医療に関しては、保険による採卵や胚移植と併用が可能となります。

○ 保険採卵 + 保険胚移植 + 先進医療

× 保険採卵 + 保険胚移植 + 先進医療に認められていない自費診療治療

当院では以下について先進医療が認められております。（先進医療は非課税です）

- * タイムラプス培養（タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養）…25,000円
- * Zymot法（膜構造を用いた生理学的精子選択術）…30,000円
- * SEET法（子宮内膜刺激胚移植法）…25,000円
- * 内膜スクラッチ（子宮内膜擦過術）…10,000円
- * 二段階移植術（新鮮移植胚…77,000円、融解胚移植…99,000円）
- * 子宮内フローラ検査（子宮内細菌叢検査2）…58,000円

これらの技術は民間の生命保険（医療保険）の先進医療特約の給付金の対象 および 各自治体の助成金の対象となる可能性があります。

〈助成金の給付例〉

東京都・・・1回の治療（1回の胚移植）につき先進医療でかかった費用のうち7割を上限に15万円まで助成します。

（各自治体の助成金制度の詳細や申請方法につきましては自治体へご確認ください）

【在宅自己注射の取扱いと注射の仕方】

注射薬剤ごとに QR コードから動画視聴できます。

※動画視聴により発生する通信料は、視聴者様の負担となります。

おわりに

このテキストは、私共スタッフと不妊のご夫婦とのより良いコミュニケーションの手段になればと思い編集いたしました。本文中に専門用語が多く、読みづらく、かつ、分かりづらい点が多々ありましたこととお詫びいたします。

もし、ご不明な点 ご質問等がございましたら、外来や不妊相談などの際に医師またはスタッフにお気軽にお尋ねください。また、個別相談は随時受け付けておりますのでご利用ください。

医療法人社団 ひとみ会 臼井医院 婦人科 リプロダクション外来

院長 臼井 彰

副院長 臼井 健人

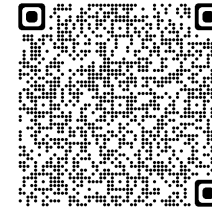
臼井医院顧問 東邦大学名誉教授 久保 春海

胚培養士 臨床検査技師 高橋 暁子

◆ ゴナールエフ®皮下注ペン 300・450・900

◆ オビドレル®皮下注シリンジ 250 μ g

上記2種類の自己注射薬剤の取扱いにつきましては、製薬会社様がご用意した取扱説明の動画へのリンクが当院ホームページ内【自己注射説明会のご案内】にございますので、ご参照ください。



リンク先：当院ホームページ

「自己注射説明会のご案内」

URL：<https://usui-clinic.com/?p=3035>

◆ 自分で注射器に薬剤を注入して使用する自己注射



セトロタイド・ゴナールエフ・HMG製剤・HCG製剤などの、注射器に薬剤を注入してから使用する自己注射薬剤の取扱いと注射のしかたを、動画でご確認いただけます。

左のQRコードからアクセスしてください。

----- 同意書サンプル -----

【生殖補助医療 治療開始前の同意書】

◇ 生殖補助医療治療開始前の同意書 ◇

生殖 ②

※提出がない場合、治療の実施は出来ませんので あらかじめご了承ください
※虚偽報告の場合、当院は今後起こりうる全ての事象に一切の責任を負いません

医療法人社団 ひとみ会 白井医院 院長 殿

私達は貴院において不妊治療を行うにあたり、下記事項を遵守することを誓約いたします。

下記項目を確認し、を入れて、自署にてご署名をお願いします。

- 私達は法的婚姻関係あるいは事実婚姻関係にあり、私達二人以外の人との婚姻関係はなく、同一世帯です。同一世帯でない場合は事実婚及び重婚でないことを証明する書類を提出いたします。
- 夫婦関係に変更があった場合（離婚、死別、事実婚の解消または婚姻）には、速やかに貴院へ連絡し、必要な書類がある場合には提出いたします。事実婚または婚姻関係を解消した場合、または婚姻関係を認められないと貴院が判断した場合は、不妊治療の継続および凍結保存中の胚や精子の破棄等の取扱いについて貴院の方針に従います。
- 私達について過去に他院にて不妊治療での治療歴があった場合、現時点までのすべての治療内容と経過を貴院へ申告いたします。万が一申告漏れがあった際に治療行為が保険適用外となる場合がある事を了承し、貴院に一切の責任を問いません。
- 貴院での不妊治療で妊娠・出産した児については、責任をもって認知を行う意向があります。
- 貴院での不妊治療において婚姻関係から生じる事象への責任は、貴院は負わないことを承諾いたします。
- 施行に関して貴院が実施したオンラインガイダンスでの医師からの説明および「Dr.A のよくわかる生殖医療・体外受精」のパンフレットを読み内容を理解の上、承知いたしました。
- 採卵・胚移植等の施術に関して、院長以外の担当医師になる場合がある事を承諾いたします。

令和 年 月 日

患者診察券番号： _____

患者氏名(自署)： _____

配偶者氏名(自署)： _____

【生殖補助医療に係る同意書 ①】

生殖 ③

私達夫婦は貴院での体外受精・胚移植法(IVF-ET)による治療・顕微授精による治療を希望いたします。施行に関しては以下について別紙(当院指定の「Dr.A のよくわかる生殖医療・体外受精」パンフレット)または担当医師からの口頭の説明により理解の上、承知いたしましたので、ここに治療の同意書を提出いたします。なお、不測の事態が生じた場合には医師の判断により適切な処置を受けることに同意いたします。

体外受精・胚移植法に関する同意書

◆採卵当日、被実施者(妻)のみ来院する場合は、受精方法の最終決定権を被実施者に一任します

- 1. 体外受精・胚移植法の必要性と具体的方法について
- 2. 投薬、採卵、麻酔などによる副反応やリスクについて
- 3. 体外受精・胚移植法に係る費用について
- 4. 妊娠経過の観察は当院の方針に従うこと
- 5. 本法により出生した児の長期予後については未だ判明していないところがあること

以上5点について理解の上、了承いたします

※万が一、採卵当日の精液の状態が予想外に不良であり、急速顕微授精を施行せざるを得ない際には「顕微授精に関する同意書」の同意がない場合、施行できません

※採卵術費用は採卵を実施した場合に、卵が回収できたかどうかにかかわらず必要となります

顕微授精(ICSI)法に関する同意書

当院では以下の場合に、顕微授精を実施しております

- ① 精液の状態が極めて不良で通常の受精方法では受精の可能性が低い場合
- ② 以前の体外受精で明らかな授精障害が疑われた場合
- ③ ご夫婦の希望

※採卵後の診察の際に、精液・卵子の状態を総合的に判断してご提案をし、顕微授精の同意がある方のみ施行いたします

- 1. 受精法…体外受精(IVF)または顕微授精(ICSI)に関して(3か所の内希望される内容の□にチェックをしてください)
 - 原則は体外受精(IVF)希望だが、精子所見が不良の場合は顕微授精(ICSI)を希望します
 - 精子所見が不良の場合でも、顕微授精は希望しません。(受精率が悪くなることを了承します)
 - 精子所見に関わらず、顕微授精を希望します
- 2. 受精法に関する先進医療
 - 精子の選別に先進医療の「ZyMot 3rd-Step」を実施することに同意します。
- 3. 胚培養に係る【先進医療】について
 - 胚培養に関して、全件タイムラプス(先進医療)を実施することに同意いたします
- 4. 受精卵(胚)の凍結保存に関して(□に1か所のみチェックをしてください)
 - 胚凍結を希望いたします
 - 胚凍結を希望いたしません

【生殖補助医療に係る同意書 ②】

卵子または胚の凍結保存および 新鮮胚移植・融解胚移植に関する同意書

- ① 胚移植は1個移植が原則ですが、2個までを上限といたします
- ② 培養日数が2日を超える場合胚盤胞培養費が必要です
- ③ 初期胚の段階で凍結保存する場合があります
- ④ 凍結保存時に、実施した体外受精または顕微授精費用の他に、受精卵・胚培養管理料(胚盤胞凍結の場合は胚盤胞作成加算)、胚凍結保存管理料が必要となります
- ⑤ 凍結保存の期間は1年間ごとの更新および胚凍結保存管理料が必要です 保存期間延長を希望される場合は事前にお申し出頂ければ更新手続きをし、1年ごとの期間で保管管理いたします ご連絡がない場合には凍結胚が破棄処分される可能性があります
- ⑥ 凍結受精卵は、胚凍結・融解時に胚が損傷・損失する場合や、うまく融解されても生存していない場合等により移植できない可能性があります
- ⑦ 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
- 治療開始後どの段階にあっても、私達の両者あるいは一方の申し出があれば直ちに治療は中止されること、また担当医師が継続困難と判断した場合も治療が中止されることを了承いたします
- 融解胚移植に関して、二段階胚移植(先進医療)を実施することに同意いたします
- 融解胚移植に関して、SEET法(先進医療)を実施することに同意いたします
- 融解胚移植に関して、内膜スクラッチ(先進医療)を実施することに同意いたします

1. 本同意書には有効期限は無く、自動継続となることを承諾し、希望の変更があった場合は書面にて速やかに再度提出いたします(ご夫婦どちらか一方でも同意のない場合には、本治療をお受けになることはできません)
- ※ この同意書は実施前でしたら撤回可能です。撤回はご夫婦どちらか一方の意思でも可能です
2. 現在未入籍の場合は、両者とも法的に独身であることを誓約します
- ※ 仮にご夫婦どちらかが別の方と婚姻関係にある場合には本治療は絶対に実施いたしません
- ※ 虚偽報告の場合、当院は今後起こりうる全ての事象に一切の責任を負いません
3. 上記不妊治療の施術に関して、院長以外の担当医師になる場合がある事を承諾します
4. 他院での保険移植した回数____回であることに相違ないことを申告します。万が一申告漏れ及び虚偽申告があった際、治療行為が全て保険適用外となる場合がある事を了承し、貴院に一切の責任を問いません。
5. 他院で自己注射指導されたことがありますか。
- あります ありません

以上の内容を理解した上で治療を受けることに同意いたします

医療法人社団ひとみ会 白井医院 殿

同意年月日: _____年 _____月 _____日

患者診察券番号: _____

患者氏名(自署): _____

配偶者氏名(自署): _____

説明医師名: _____

※自署を代筆することはできません。無断で代筆した場合は当院では一切の責任を負いません。

- 医師からの説明の際、配偶者が同席困難であったため本人のみが説明を受けました。以降の診療機会に配偶者にも医師より説明を行い、同意を得る予定である事について了承いたします



医療法人社団 ひとみ会 白井医院

120-0003 東京都足立区東和 2-12-18
TEL 03-3605-0381 FAX 03-3605-5114

院長へのお問い合わせは usui.babycom@gmail.com