

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮内細菌叢検査		
適応症：慢性子宮内膜炎疑い		
内容： (先進性) 子宮内膜マイクロバイーム検査 (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis; 以下 EMMA) や感染性慢性子宮内膜炎検査 (Analysis of Infectious Chronic Endometritis; 以下 ALICE) が検査法は、採取された子宮内膜の検体から DNA を抽出した後に増幅し、次世代シーケンサー (new generation sequencer: NGS) を用い細菌の目印となる 16S リボソーム RNA 遺伝子の遺伝子配列を同定する検査である。子宮内に存在する菌は腔よりも菌量が大変少なく、20~60%の細菌は培養では検出できないと言われているが、この技術を用いることで、細菌 Data Bank に登録されている全ての菌種を同定することができ、子宮内膜細菌叢を分析し、培養不可能な細菌も検出することが可能となる。EMMA は子宮内に存在する各細菌の分類および相対的定量化も行い、存在する細菌の菌生バランスや存在量などを総合的に判断する。ALICE 検査が陽性である患者は現在 CE の状態である、または CE となるリスクが高率であると判断される。ALICE を行う意義としては、CE の原因となるうる細菌を早期に検出し、診断されずに放置される子宮内膜炎発症のハイリスク患者を見つけ出し、かつ個別化された治療を提案することである。該当する細菌は、Enterobacteriaceae 属の Esherichia と Klebsiella、Enterococcus、Chlamydia、Mycoplasma、Neiseria、Ureaplasma、Staphylococcus、Streptococcus の 9 種が対象となっている。 これまでの報告では慢性子宮内膜炎 (Chronic Endometritis; 以下 CE) や子宮内膜細菌叢の異常は生殖補助医療を受けている患者では約 30%、さらに、反復着床不全 (RIF) および 不育症 (RPL) 患者での有病率は 60%に達すると言われている。現時点における CE の診断は、病理検査・子宮鏡・細菌培養検査などにより総合的に判断がされており、CE の症例に対し子宮内膜搔爬術などの外科的治療や抗菌薬投与等が治療として行われている。子宮内膜搔破術は複数回行うと子宮内膜の菲薄化や癒着のリスクが上昇する。抗菌薬の長期投与の問題点としては耐性菌の出現や常在菌である Lactobacillus 属の消滅が懸念される。EMMA/ALICE では NGS 技術を利用し、これまで無菌と考えられていたほど少ない量の細菌について詳細に子宮内膜細菌を測定し、子宮内が妊娠に適している状態かどうか細菌叢を検査する手段である。さらには細菌の特定により広域抗菌薬の不必要な投与を避けることができ、患者への身体的・経済的負担の軽減、さらには菌交代現象の予防にも繋がる。適正な環境であるかどうかを判断し妊娠に向かうことは着床率、妊娠継続率の向上と、流産率の低下が期待される。 <EMMA/ALICE の結果パターン>		
検査のパターン	EMMA の結果	ALICE の結果
1	NORMAL	NEGATIVE
2	ABNORMAL	NEGATIVE
3	ABNORMAL	POSITIVE
4	MILD DYSBIOTIC	NEGATIVE

5	NORMAL…ULTRALOW	NEGATIVE
6	NON-INFORMTIVE INVALID SAMPLE	NON-INFORMTIVE INVALID SAMPLE

パターン1が最も良い環境で、推奨治療の必要がない。パターン2、3はLactobacillus属菌が少なく、他の菌の存在割合が多いため推奨治療として抗菌薬等による治療があげられる。パターン4、5は子宮内の絶対的な菌の量が少ない状態であり、絶対量によって分けられる。パターン4、5でも妊娠は成立すると言われているが、Lactobacillus属の絶対数が少ない状態である。パターン6は提出検体で検査ができなかった場合であるが、適切に検体を採取することで検体不良は低減させることができ、Igenomix・Japanでの現在の検体不良は0.1%未満と報告されている。この結果をもとに、患者個々の状態に応じて治療などの介入が必要かどうかを担当医が判断し、患者に結果説明し、治療計画を立てる。

(概要)

検査は外来検査である。子宮体部がん検診のように子宮内から内膜を吸引して提出する。検査のタイミングとしては、受精卵が着床する時期の細菌叢を調べることを目的としているため、月経周期の15-25日頃の黄体ホルモン作用後を推奨している。また、十分な検体量が得られるよう、内膜の厚さは7mm以上が望ましい。

このような点に注意して行うため手技としては以下の方法で行う。

- ①経腔超音波にて子宮内膜厚を測定し、子宮の方向性を確認する。
- ②腔鏡診を腔に挿入し、腔内細菌の混入を防ぐため、腔内を生理食塩水を用いて洗浄する。
- ③吸引式子宮内膜組織採取器を用いて、子宮内膜を含む子宮内腔液を採取する。
- ④採取した検体を検査試薬に注入し、10℃以下で4時間以上保存する。
- ⑤検体をクール便で検査会社に発送。
- ⑥検体到着後はDNA抽出を行い、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、Lactobacillus属の占める割合及び、その他細菌叢の分布を明らかにする。

(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は56,100円である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

子宮内細菌叢検査

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
子宮内細菌叢検査プログラムシステム（仮称）	株式会社 アイジェノミクス・ジャパン 連絡先：東京都中央区日本橋人形町2-7-10 エル人形町 4F  Tel 03-6667-0456	—	未承認	未承認	
汎用超音波画像診断装置 Voluson P8	GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 Tel: 0120-202-021	Voluson P8	224ABBZX00143000号	婦人科画像診断	適応内
体腔向け超音波診断プローブ E8C-RS プローブ	GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 Tel: 0120-055-919	JMDN 70018000	21400BZZ0039500	汎用超音波画像診断装置に接続し、主に経膣・経直腸から子宮、前立腺などの超音波診断像を得るための超音波プローブ	適応内

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)
デイス ポーザ ブル・ エンド キュレ ット	株式会社 フジメデ ィカル 連絡先:東 京都新宿 区四谷4 -1 細井ビル 5F Tel 03- 3356-8377	T74003	製造番号 20017111 届出番号 13B1X00008000019	一般名称:婦人科 用剥離子(子宮内 皮サンプラー) (単回使用、EOG滅 菌)一般医療機器 適応:子宮内膜細 胞診断・組織診断	適応内

③使用する再生医療等製品(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

経腔的に子宮内に検査チューブであるエンドキュレットを挿入し子宮内膜を吸引採取する。検体を衛生検査所に送付し、子宮内細菌叢検査プログラムシステム(仮称)を用いて子宮内細菌叢の解析を行う。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

## 2-2. 海外での承認に関する情報

米国での承認の状況

米国生殖医学会 (ASRM) のガイドラインでは記載なし

欧州での承認の状況

欧州生殖医学会 (ESHRE) のガイドラインでは記載なし