

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：二段階胚移植法

適応症：胚移植を受ける不妊症患者のうち、これまで反復して着床・妊娠に至らないもの

内容：

（先進性）

生殖補助医療における反復不成功例のなかに、形態良好胚を移植しているにもかかわらず妊娠にいたらない着床不全症例が存在する。着床不全の原因のうち、子宮および卵管側の器質的要因として子宮粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜症、子宮奇形、卵管水腫などが挙げられる。一方、機能的要因として性ステロイドホルモンや胚因子の刺激に対する子宮内膜の反応異常に起因する胚受容能の異常などが考えられている。これらのうち胚由来因子の欠如または減少による子宮内膜の胚受容能の低下に起因する着床率低下を改善する方法として、1999年に滋賀医科大学にて二段階胚移植が考案された。二段階胚移植は着床周辺期の胚と子宮内膜はシグナル交換（クロストーク）をしており、胚は着床に向けて子宮内膜の局所環境を修飾していることを示したマウスを用いた基礎研究に基づいている。二段階胚移植法では day2 に初期胚を移植し、残りの胚は培養を継続し、引き続き day5 に胚盤胞を移植する。初期胚にはクロストークにより子宮内膜の胚受容能を高める働きを期待し、継続培養によって選択された胚盤胞がより高い確率で着床することを期待している。以来、特に反復 ART 不成功例に対する移植方法として他施設にて用いられ良好な成績を挙げており、誌上報告もなされている。

胚盤胞移植は継続培養により移植胚の選択が容易になることや、胚発生と子宮内膜が同調することなどにより、高い着床率を得ることができるとされる移植方法である。しかしながら、その妊娠率は 50%前後にとどまっている。胚盤胞移植における着床不全の機能的要因として、移植胚盤胞の子宮内での発生停止や透明帯から孵化できないなどの胚に起因する要因と、子宮環境の不全による要因などが考えられる。

着床に適切な子宮内膜の分化、すなわち **implantation window** は性ステロイドホルモンの制御のみならず、胚と子宮内膜のクロストークによって導き出されると考えられており、クロストークは初期胚の段階からなされているとも考えられている。ところが、ホルモン調節周期における胚盤胞移植では、性ステロイドによる子宮内膜の分化は行われているものの、胚盤胞が移植されて初めてクロストークが開始するため、子宮内膜の着床準備が遅れ、着床不全が起き妊娠不成立となる、または着床遅延が生じている可能性がある。

Zhang らは day3 移植例と day5 移植例の妊娠周期での hCG 濃度を比較し、day5の方が低値であることを報告している。かれらは、day5 移植例の hCG 濃度が低値であるのは長期培養による胚へのダメージが原因であると考察しているが、胚と子宮内膜のクロストークの開始が day5 移植では day3 移植に比べて遅れるために生じたことに起因する着床遅延によるものとも考えることもできよう。

（概要）

治療計画

○ 新鮮胚移植の場合

体外受精により作出された受精卵を体外で 2～3 日間培養し、得られた初期胚 1 個について胚移

植を行い、残った初期胚についてはさらに継続して培養を行い受精から 5～6 日で得られた胚盤胞をさらに胚移植する。採卵後 15 日目頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、研究は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として試験は終了とする。

○ 凍結融解胚移植の場合

体外受精により作出され初期胚の一部を凍結保存する。残った初期胚についてはさらに継続して培養を行い受精から 5～6 日で得られた胚盤胞について凍結保存を行う。保存された初期胚および胚盤胞を、翌周期以降に二段階胚移植を行う。

二段階胚移植（凍結融解胚移植）は自然排卵周期またはホルモン補充周期で行う。

自然排卵周期の場合は月経 10 日目頃より数回の診察を経て排卵日が確定しホルモン値や子宮内膜厚等に問題なければ、排卵後 2～3 日目に凍結保存していた初期胚を 1 個融解して移植する。移植の手技は通常の胚移植と同様である。

さらに排卵後 4～6 日目に凍結保存した胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。胚移植時には感染のリスク等を鑑み、医学的に必要と判断された場合には抗生剤の処方を考慮する。

ホルモン補充周期では月経開始 2 日目から卵胞ホルモン製剤の投与を開始し、月経 12～14 日目の診察でホルモン値や子宮内膜厚の確認後問題なければ月経 15 日目より黄体補充を開始する。黄体補充開始後 2～3 日目に、凍結保存していた初期胚を 1 個融解して移植する。移植の手技は通常の胚移植と同様である。

さらに排卵後 4～6 日目に凍結保存した胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。胚移植時には感染のリスク等を鑑み、医学的に必要と判断された場合には抗生剤の処方を考慮する。

排卵または黄体補充開始後 15 日目頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、研究は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として試験は終了とする。

胚移植当たりの臨床妊娠率を算出し、日本産科婦人科学会より報告されている胚移植による妊娠率との比較を行い有用性の検証を行う。

（効果）

胚盤胞移植における妊娠率の向上が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

先進医療に係る費用は 47,010 円である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

二段階胚移植法

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）
超音波画像診断装置	GE ヘルスケア	Voluson S8	222ABBZX00198000	超音波を用いて体内の形状、性状又は動態を可視化し、画像情報を診断のために提供する装置である	適応内
キタザト ET カテーテル	北里コーポレーション	ET-TUC3040SM5-17	225ADBZX00142000	経子宮頸管的、経子宮筋層的又は経腹的に子宮内又は卵管内等に、精子及び卵子又は受精卵を注入する目的で使用する。	適応内
同上	同上	ET-G3017ART-30	225ADBZX00142000	同上	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）

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)
なし					

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方法等

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	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

米国での薬事承認の状況

American Society for Reproductive Medicine (ASRM)のガイドラインには記載なし

欧州での薬事承認の状況

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)のガイドラインには記載なし