

体外受精・胚移植に関する説明書

2021年、我が国においてART（assisted reproductive technology:生殖補助医療、体外受精胚移植のこと）による出生児は69797人（日本産科婦人科学会調べ）となり、これは全体の出生数811604人（前年度2020年より29231人減少、厚生労働省調べ）が減少傾向なのにも関わらず増え続けています。ART治療周期数は498140周期、ART出生児は全体の8.6%を占めるに至り、この値は2022年4月の生殖補助医療の保険適応開始以降さらに増加していることが予想されます。

世界の中での比較では、日本の治療周期数は中国に次ぐ世界第2位、アメリカよりも多いのです。しかし成績については、アメリカでは年間約41万件に対し生産率（赤ちゃんが生まれてくる確率）24%に対し（2021年CDC）、日本は14%であり10%ほど低い妊娠率です。この理由として日本の体外受精患者は40歳以上が40%以上を占め、年齢層が高いことが成績低迷の原因ではないかと考えられています。

【適応について】

タイミング治療・人工授精、排卵誘発療法などを十分に行ったが妊娠に至らず、これ以外の治療法によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断され、かつこの治療がご夫婦および生まれてくる子供にとって有益である場合対象となります。

具体的な不妊原因としては卵管閉塞や狭窄など卵管性不妊、男性不妊症（精子数や精子運動率の低下がある場合など）、抗精子抗体陽性、原因不明不妊などがあげられます。

【具体的な方法】

体外受精胚移植は、

- ① 卵胞を大きく育てる（排卵誘発）
- ② 卵子を体外に取り出す（採卵）
- ③ 受精させ（媒精）体外で数日間育てる（培養）
- ④ 育てた受精卵を子宮に入れる（胚移植）
- ⑤ 妊娠判定

以上5つの段階で構成されています。

① 排卵誘発

月経中よりクロミフェンやレトロゾールなど内服の排卵誘発剤、HMG やゴナール F などの注射剤を使用し卵子を育て、排卵直前の大きさ(20mm 程度)まで大きくしたのち最後に卵子の成熟を促す目的でHCG 製剤（注射）ないし GnRHa(点鼻薬)を投与します。

個々人の卵巣機能や、目的によって誘発法を使い分けており、誘発剤の類をほぼ使わない方法（自然周期）もあります。

当院にて行っている排卵誘発法は以下の方法があります。

1. 高刺激法

高刺激法による採卵では、基本的に採卵個数が多くなる傾向があり卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyper stimulation syndrome:OHSS、後述します）を避けるため基本的に採卵後はいったん月経を待ち、次の周期で移植します。その間卵子は培養後いったん凍結温存されています。

アンタゴニスト法：

月経3日目までに注射の排卵誘発剤（FSH製剤）のみを開始し卵胞発育が14mm程度になったところでアンタゴニスト（排卵を抑制する薬）を並行して開始します。OHSSになりにくいですが、排卵してしまうリスクが少し高い方法です。

PPOS法：

月経3日目までにFSH注射と黄体ホルモン剤（内服）を同時に開始する方法です。排卵してしまうリスクは低いですが、ややアンタゴニスト法よりはOHSSになりやすい傾向があります。

アゴニスト法（short法、long法）：

月経3日目までにGnRHa（点鼻薬）とFSH注射を同時に開始する方法（short法）と、月経が来る前の黄体期から点鼻薬のみを開始し、月経発来してからFSH注射を開始する方法（long法）があります。どちらも多く採卵することができ、排卵してしまうリスクが低い方法ですが、下垂体に強い抑制がかかるため最後の卵子の成熟がHCG製剤しか使用できず最もOHSSになりやすい方法です。

2. 低刺激法

低刺激による採卵では、採卵個数が少ないためOHSSになるリスクが低く、採卵後そのままの周期で移植（新鮮胚移植）も選択肢となります。

クロミフェン：

クロミフェン（内服薬）を月経中から開始し、14-16mmに到達したところでFSH注射とアンタゴニストを併用してゆきます。AMHがあまり高くなく高刺激であまり個数が取れない場合や、逆に取れすぎてしまいOHSSになってしまう場合に行うことがあります。採卵卵子数が少ないためその周期でそのまま移植（新鮮胚移植）も考慮されますが、クロミフェンには内膜が薄くなってしまいう副作用があるため、移植に向かない場合もあります。

レトロゾール：

レトロゾール（内服薬）を月経中から開始し、ある程度卵胞発育したところでFSH注射とアンタゴニストを併用します。こちらもクロミフェンと同様の理由で行うことが多いですが、内膜が薄くなる副作用がなく新鮮胚移植に向いています。ただしクロミフェンよりは排卵のコントロールが難しく排卵してしまうリスクが高い方法です。

② 採卵

膣より超音波で見ながら細い針で卵胞を刺して吸引します。吸引した液体（卵胞液）を培養士が顕微鏡で観察し卵子を取り出します。採卵個数や患者様の希望に応じて静脈麻酔や局所麻酔を併用しますが、

採卵数が1-2個であれば無麻酔での採卵も可能です。

静脈麻酔を使う場合は眠ってしまうため痛みはほとんどありませんが、麻酔から覚めた時に強めの月経痛程度の痛みを伴うこともあります。その場合痛み止め（座薬または注射薬）を投与し1時間程度のベッド上安静をすれば通常は痛みが軽快してくることが多いです。

採卵後2時間程度の安静の後、痛みが軽微で軽快傾向であること、血圧・心拍・体温等異常がないことを確認、エコーで腹腔内出血・卵巣出血等ないことを確認したのち、お昼頃ご帰宅となります。

採卵後の過ごし方なのですが、その日の午後のご自宅でゆっくり過ごしてください。痛みが増強してくるようであればお腹の出血が増えたりしている危険性がありますのですぐにご連絡くださるようお願いいたします。翌日まで様子を見て特にそういったことがなければ問題ありません。

③ 媒精・培養

採卵当日は、ご主人には精液を採取していただきます。自宅で採取したものを持参していただくのも、院内の採精室で採取していただくのも大丈夫です。提出していただいた精子はスイムアップ法という方法で元気な運動精子のみを集めさらに1時間ほど培養します。

採卵した卵子は小さな容器内で数時間培養した後、卵子1個当たり5-10万匹の精子と一緒にします（媒精）。その後培養器の中に静置し受精を待ちます。

採卵翌日に受精確認を行い、受精をしていない卵子や受精をしていても異常が疑われる卵子はその時点で取り除き、正常受精胚のみ培養を続けます。当院はタイムラプスインキュベーターを採用しており、培養器から逐次取り出すストレスを胚に与えず正確に経過観察を行うことができます。培養は最長6日間行い、成長した胚を移植または凍結に致します。

④ 胚移植

成長した胚を採卵後2日から5日の間に子宮に戻します。

移植胚数は日本産科婦人科学会の会告「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」に従い、初回の35歳未満の方は1胚移植、2回以上移植不成功の方や40歳以上の方については2胚移植可能としております。しかし年齢にかかわらず移植胚がグレードの良い卵の場合は原則1個移植をお勧めします。

具体的には、子宮口から少し太めのチューブ（移植カテーテル）を入れエコーを見ながら胚が充填されている細めのチューブを入れて移植します。多くの場合、ほとんど痛みはないので麻酔は使いません。しかししばしばチューブを入れるのが困難なケースがあり、その場合子宮を器具でけん引したりしなければならず多少の痛みを伴う可能性があります。あらかじめ予見できる場合は静脈麻酔を行い極力痛みがないように配慮しております。また移植途中でも痛みが強いと判断した場合は麻酔ありに移行することもあります。

胚移植後は1時間程度ベッド上安静をして頂いたのちご帰宅となります。

⑤ 妊娠判定

胚移植後は卵胞ホルモンの内服や貼付剤・黄体ホルモン剤の内服、膣錠の投与（ホルモン補充療法）を行います。移植後9-14日ほどで採血を行い、血中HCGの濃度を測定します。

HCG の十分な上昇がみられ、1 週間後エコーにて子宮内に胎嚢が確認されれば妊娠確定となります。その後は妊娠 8 週までホルモン補充療法を行い、10 週で分娩先の病院やクリニックへご紹介となります。

HCG の値が陽性でも低値である場合は、子宮外妊娠（後述）の可能性が否定できるまで採血でフォローする必要があります。自己判断で通院を中止しないようお願いいたします。

また HCG 感度以下の場合はホルモン補充を中止し月経を待ち、治療を再開します。

治療が不成功に終わった場合はその回数にかかわらず、いったん問題点を分析し次回の治療に生かせるよう方針をお話ししながら決定してゆきます。単に漫然と同じ治療を繰り返すことはないようにしています。

【成績】

日本産科婦人科学会では、体外受精・胚移植術等の臨床実施成績についての統計を取っています。

2021 年日本産科婦人科学会の報告によると、移植済み妊娠率は、新鮮胚移植が 21.2%、凍結胚移植が 36.9%、生産率（赤ちゃんが生まれる確率）は新鮮が 15.1%、凍結が 26.6%、妊娠当たり流産率は新鮮が 24.4%、凍結が 24.8%であり、凍結胚移植のほうが新鮮胚移植より妊娠率・生産率が高く、流産率はほぼ同じとなっていますが、この値はここ 20 年ほど大きな変化はありません。

逆に 2007 年「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」が日本生殖医学会から示され、また 2008 年に「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」が日本産科婦人科学会より示されて以来、胚移植数が制限され多胎率は 2007 年の 11.0%から近年は 3.0%程度に低下しているにも関わらず、妊娠率自体には大きな変化がないことから、移植胚の適切な選択がなされていると考えられます。（日本産科婦人科学会調べ）

ART妊娠率・生産率・流産率 2021

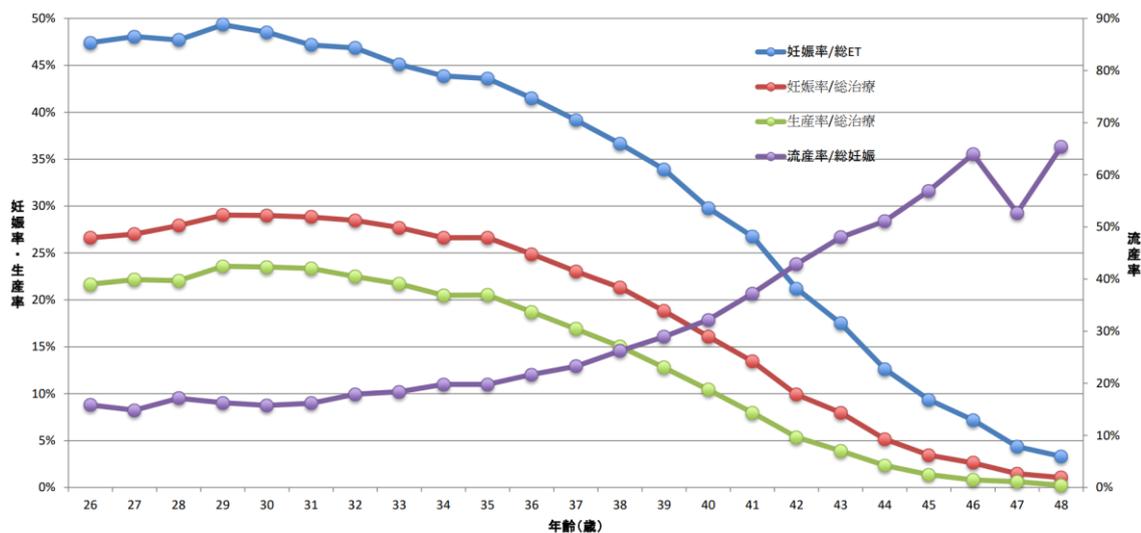


図 1. 年齢別 ART 妊娠率・生産率・流産率(2021 年 日本産科婦人科学会調べ)

図1に示した通り、妊娠率・生産率（赤ちゃんが生まれてくる割合）ともに32歳まではあまり変わりがなく生産率も20%と少しあります。

しかし32歳以降低下傾向を見せ、生産率は1年で1%程度低下、37歳以降2%の低下をし、40歳で10.4%、45歳で1.4%となりARTでも生児獲得が難しくなります。

また一方、流産率は33歳くらいまでは15-19%で推移していますが、それ以降徐々に上昇し37歳以降急激な上昇となり、44歳では51.1%と半分を超えることとなります。

このように、年齢による妊娠率・生産率の低下は顕著であるにも関わらずART治療を行う方々で40歳以上の割合が多いことが全体の妊娠率が低い原因となっています。

【体外受精・胚移植に伴うリスク】

① 腹腔内出血、膣壁出血

採卵個数にもよりますが、通常採卵後230ml程度（牛乳瓶1本くらい）の腹腔内出血はあるといわれています。通常は安静にしていれば自然に止血され痛みは軽減してゆきますが、稀に大量出血となり開腹手術が必要となった例も報告されています（頻度は0.04~0.22%）。採卵終了後、1-2時間の安静時間を経て痛みが軽快傾向であり、エコーで明らかな腹腔内出血がないことを確認しご帰宅していただきますが、引き続き自宅で安静にして様子を見ていただき、痛みが増強するようでしたらご連絡いただくようお願いいたします。

膣壁出血については採卵後ガーゼによる圧迫止血をすることでほぼ止血されることが多いのですが、ご帰宅前の診察時に出血がある場合は再度ガーゼを挿入し翌日確認のため受診をお願いする場合があります。

② 他臓器の損傷

腸管、膀胱などの損傷が考えられますが、重篤な他臓器損傷の頻度は1000人に1人程度とされています。膀胱・腸管については卵胞前にある場合は腹部を軽く押ししたり、導尿をしたりなどすれば邪魔にならない位置に動くことも多いのですが、もしどうしても動かない場合はすべての卵胞を穿刺することが難しい場合もあります。

③ 骨盤内炎症性疾患

採卵後の骨盤内炎症性疾患の頻度は2-300人に1人と言われていますが、一般的にリスク因子として子宮内膜症の存在や、骨盤内炎症性疾患の既往歴、骨盤内手術既往があげられます。特にそれらのリスク因子のない方については抗生剤の内服を採卵前後に行い、リスク因子ありの方については採卵時の点滴による抗生剤投与も行っています。

④ 麻酔の合併症

静脈麻酔薬では呼吸抑制、血圧低下が起きることがあるためモニター管理とし、看護師・医師が呼吸管理を行います。覚醒後は嘔気などの症状が起きることがあり、その場合は制吐剤で対処します。過去に吐き気が出たことがある方は症状が出やすい場合があるのであらかじめ伝えてください。

また局所麻酔薬を使用する場合も急激な血圧の低下や、重篤なアレルギー反応が起きることがありますので同様にモニター管理とし、過去にそういった既往がある方は必ず伝えてください。

また緑内障、薬剤アレルギー、喘息、高血圧、糖尿病などがある場合は使用薬剤の変更等必要となる場合があります。

⑤ 卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome:OHSS)

排卵誘発剤を使用することにより発生する合併症です。卵巣が大きく腫れ、血管から水分がしみだしてきて（血管透過性の亢進）お腹に水が溜まります。お腹に水が溜まってくると、腹部の張り感や痛み、息苦しさ、吐き気などの症状が出てきます。また水分が血管から漏れ出すことで、血管の中の血液が濃縮しドロドロの状態になるため、血管が詰まる病気（血栓症）になりやすい状態となります。

まず予防として採卵直前の HCG 投与の回避（アゴニスト点鼻薬へ変更）・減量、カベルゴリンやレトロゾールの採卵前からの内服、採卵後アンタゴニスト内服薬（レルミナ）の内服などを行います。症状が出てきてしまった場合、血栓症を防ぐため点滴による水分補給や、重症度に応じ入院治療が必要となる可能性があります。特に吐き気や痛みが強く、自力で水分摂取が困難な場合は入院適応と考えております。

また、OHSS は特に新鮮胚移植（採卵し、その周期で移植すること）で起きやすいため採卵個数が多い場合は基本的にいったん胚の凍結を行い、次周期での移植をお勧めしています。

⑥ 子宮外妊娠

子宮内に胚を移植しても子宮外妊娠になる場合があります、1%程度（新鮮胚移植 1.5% 凍結融解胚移植 0.5% 2021 年日本産科婦人科学会調べ）です。子宮内に移植した胚はいったん卵管内に入った後再び子宮内に戻るといわれており、体外受精に進む方では卵管の輸送障害を持つ方の頻度が多いため自然妊娠よりやや確率が高くなります。

卵管妊娠など子宮外妊娠では、そこで赤ちゃんが育ってしまうとお腹に大量出血を起こすことがあるため手術が必要になる可能性があります。早期に診断をつけることが難しい場合もあるため、疑いがある時は早めに近隣の高次医療施設に搬送させていただく場合があります。

⑦ 多胎妊娠

妊娠率を上昇させるため 2 個移植を行う場合多胎妊娠となる可能性が高くなります。多胎妊娠では早産・未熟児、帝王切開率、妊娠高血圧症などのリスクが上昇し医学的に問題になるためできるだけ多胎にならないよう、当院では移植胚は良好胚であれば原則 1 個とさせていただいております。ただし 2 回以上移植を行っても妊娠しなかった方や 35 歳以上の方では 2 胚移植を行う場合もあります。

⑧ 治療のキャンセル

排卵誘発剤を使用しても卵胞発育がない場合や、採卵しても空胞の場合、排卵してしまった場合は卵子が得られないため治療はキャンセルとなります。また卵子を回収できたとしても受精しなかったり、卵子の発育が途中で止まってしまったり、卵子のグレードがよくなければ移植まで進めない可能性もあります。

その場合、その状況を分析し再度治療計画を立てることになります。

【代替手段】

体外受精を希望されない場合、適応によってはほかの治療法の選択肢もあります。

卵管性不妊では腹腔鏡による癒着剥離術・卵管形成術、FT カテーテルなどの内視鏡手術などの方法があります。男性不妊では泌尿器科で精索静脈瘤などの指摘がある場合は積極的に手術をしてもらうなどの方法がありますが、いずれも当院ではできない治療になりますので、適切な病院をご紹介させていただきます。

【安全性の説明】

児の先天異常などについて

早産率・低出生体重児・先天異常・帝王切開率などの確率は自然妊娠と比較し若干増加するといわれていますが、近年の報告では体外受精胚移植の手技によって赤ちゃんに異常が出るのではなく、体外受精を行うに至った不妊症カップルの中にそのような要因があるのではないかと考えられています。しかし現時点では児の長期予後や次世代以降への影響についてはわかっておらず、今後さらなる検証が必要と思われまます。

【カウンセリングについて】

体外受精胚移植についてのカウンセリングのご希望がある場合はお申し出下さい。医師・胚培養士・体外受精コーディネーターによるカウンセリングを行っております。

【個人情報の保護について】

ART 治療で生まれた子供たちへの影響はほぼないことが確認されておりますが、長期的な予後などまだわかっていないことがあります。それらの情報を得るために体外受精胚移植術の結果および妊娠経過について、我々は日本産婦人科学会に報告する義務があります。通常妊娠成立後、他院へ転院され分娩されることになるわけなのですが、分娩終了後に妊娠経過を転院先の病院から連絡していただく必要があります。その場合、学会に報告する内容に患者様の氏名など個人情報を特定できるようなものは含まれておりません。

またこれとは別に治療成績を関連する学会や論文誌上に発表することもあります。同様に匿名性を保ち個人情報が特定できないよう配慮しています。

【費用について】

2022年4月からは体外受精・胚移植の保険適応が開始となりました。適応については年齢・胚移植回数
の制限があります。

40歳までに体外受精を開始した場合は胚移植6回まで、40歳以上43歳未満で開始した場合は胚移植3回までが保険適応となります。回数を満たすまでの採卵回数については制限がありませんが、凍結卵の在庫がある場合はなくなるまで採卵はできません。移植回数を超えるか、その周期開始までに年齢が43歳以上になった場合、保険適応は終了し全額自費となります。

保険適応の間は高額医療費の適応もあり月々のご負担の上限がありますが、自費になると一気に費用負担が増えてしまいますので、当院では原則保険適応内の妊娠を目指して努力しています。

ART は今や不妊治療にとって欠かせない存在となっており、不妊に悩むカップルに大きな恩恵をもたらしています。我々医療従事者は、患者様と同様、つい目先の妊娠にとらわれがちですが、そういった意味でART 出生児の長期的な予後を知ることは非常に重要なことです。

私たちは妊娠成立のみを目的とせず、ART 出生児やさらにその次の世代の子供たちの健康についても責任を持つべき立場であることを日々心に銘記し診療を行ってまいります。