



2023年1月12日放送

生殖医療ガイドライン

群馬大学大学院 産婦人科学講座
教授 岩瀬 明

生殖補助医療について

不妊患者に対する治療方法である、体外受精、顕微授精、胚移植、受精卵の凍結などの医療技術は、生殖補助医療とよばれています。世界的には1978年、英国で初めて体外受精—胚移植により妊娠した児が出生しました。我が国の最初の体外受精児の出生はその5年後の1983年になります。

体外受精は文字通り、体外で卵子と精子を受精させる技術になります。

極端に精子が少ない場合など、通常の体外受精でも受精が成立しない場合に顕微授精を行います。これは顕微鏡下で授精を行うもので、卵の細胞質内に針を刺し、直接精子を注入する方法が一般的です。

受精した卵を胚と呼び、子宮内に戻す手技を胚移植と呼びます。胚は凍結し、液体窒素中で保存できますので、一度凍結した胚を使用する場合は、凍結融解胚移植と呼び、凍結しない場合を、新鮮胚移植と呼びます。2022年11月には、30年の凍結期間を経た胚が移植され出生にいたったことが報じられました。

生殖補助医療が出現する前の不妊治療は、排卵障害の女性に排卵誘発剤を用いる、卵管閉塞の女性に卵管が再度開通するような手術を行う、男性の精子が少ない場合に原因に応じた手術やホルモン治療を行う、というような治療が中心でした。これらの治療は生殖補助医療との対比において一般不妊治療と呼ばれてきました。

また、一般不妊治療の中には、人工授精という方法も含まれます。これは精子数が少ない、精子の運動性が不良であるといった場合に、精子と排卵した卵が女性の体内で受精する確率を高めるために、濃縮・選別した精子を子宮内に注入する手技になります。

一般不妊治療と生殖補助医療の大きな違いは、まず、生殖補助医療では本来、女性の体外に出ることのない卵子を体外で扱うという点にあります。もうひとつの違いは、一般不妊治療が、不妊症の原因を是正し妊娠を目指すというものに対し、生殖補助医療では、不妊症の原因を是正することよりも、不妊症の原因に応じつつ対象となるカップルの妊娠・出産の確率を高めることに主眼を置いているという点になります。妊娠の確率を高めることに主眼があるという点においては、人工授精も生殖補助医療に近い位置づけの治療方法となります。

体外受精、顕微授精は、当初は卵管閉塞や精子が極めて少ない乏精子症の症例を対象に実施されていました。その後、一般不妊治療でも妊娠が成立しないカップルへの治療として世界中で普及してきました。我が国における体外受精、顕微授精、凍結融解胚移植の合計の治療周期数は、2000年の約7万周期から2020年には約45万周期と増加してきました。またこれら治療で出生した児の数は年々増加し、2020年には約6万人となっています。日本の2022年の全出生数は約84万人ですので、14人に1人が生殖補助医療で妊娠・出産した計算になります。

このように不妊症治療に大きな影響を与えてきた生殖補助医療ですが、原疾患を治療することより妊娠の確率を高めることに主眼が置かれる治療であるため、保険診療になじまないという判断のもと、人工授精とともに、治療を受ける患者の自己負担による自由診療として実施されてきたという経緯があります。

先に述べましたように生殖補助医療の適応が拡大し、普及するにつれ、本治療の経済的負担が議論されるようになりました。このため、2004年から特定不妊治療支援事業が開始されました。本助成制度は、その後、何回かの制度変更を受けて、2020年度の支給実績は約13万5千件となりました。助成制度は充実してきましたが、それでもなお、本治療を受けるカップルの経済的負担は軽いものではありませんでした。

このような背景もあり、生殖補助医療の保険診療化が議論されることになりました。生殖補助医療においては、先に述べたように、卵や精子を体外で取り扱うという特徴があります。そのため、卵巣から卵を採取する、受精した卵を子宮内に戻すといった、人が直接の介入対象となる手技だけでなく、体外に取り出された卵や精子に対して介入を行うといった手技が多いという特徴があります。また我が国では長らく自由診療として行われてきたため、生殖補助医療に用いられる薬剤については、保険上の適応症ではない場合にも使われてきたという経緯もありました。

生殖医療ガイドライン

このため、これまで自由診療として行われてきた生殖補助医療における保険診療の範囲を、個別の手技・薬剤等の有効性・安全性に基づき決定する必要が生じました。この判断のひとつのよりどころとして本日のテーマである生殖医療ガイドラインが日本生殖医学会を中心にまとめられることとなりました。生殖医療ガイドラインについては、2020年12月に着手され、2021年11月に発刊という短期間のスケジュールで作成されました。

生殖医療ガイドラインは40のクリニカルクエスチョンから構成されています。

また行為についての推奨度は3段階からなり、

A：実施することを強く勧める

B：実施することが勧められる

C：実施することが考慮される

となっています。

基本的には、推奨度A、Bとなったものは保険診療として推奨度Cとされたものの一部については先進医療で実施されることになりました。

CQとアンサー・推奨度

それではクリニカルクエスチョン(CQ)とそのアンサー・推奨度を、一部抜粋して紹介いたします。まず保険収載された技術に関連するものからご紹介いたします。

CQ3. 体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か？

Answer1. 体外受精治療は、原因不明不妊症に対する治療として有効である。推奨度 A

原因不明不妊症については、排卵誘発を併用した人工授精が有効ですが、本治療でも妊娠に至らない場合、体外受精の適応となります。

CQ4. 直接体外受精・顕微授精に進んで良い場合は？

Answer1. 両側卵管機能を喪失している不妊症例の場合、体外受精を行う。推奨度 A

Answer3. 重度男性不妊症例の場合、体外受精・顕微授精を行う。推奨度 B

一般不妊治療の有効性が極めて低いと推測される場合は、体外受精・顕微授精から治療を開始します。

CQ25. 新鮮胚移植の有効性は？

Answer1. 全胚凍結後の凍結融解胚移植と比較し、新鮮胚移植は累積妊娠率・出生率は同等である。推奨度 B

CQ26. 凍結融解胚移植の効果・安全性は？

Answer1. ハイレスポonderでは初回の凍結融解胚移植において、新鮮胚移植に比べて出生率を高める可能性がある。推奨度 B

となっています。

全胚凍結は、新鮮胚移植をせず得られたすべての胚を凍結するものを指します。ハイレスポonderというのは、排卵誘発剤への反応が良好水準を超え、過剰となるリスクのあるグループを指します。このような患者では、妊娠による卵巣過剰刺激症候群悪化のリスクを避けるため、すべての胚を凍結し、新鮮胚移植を回避します。

その他、推奨度 A または B で保険収載されたものに

精巣から直接精子を採取する精巣内精子採取術

受精障害に対する人為的卵活性化処理

があります。

またガイドラインにおける推奨度 C で先進医療として実際されているものに、

移植胚の子宮への着床に関連する子宮内細菌叢検査・子宮内膜受容能検査、

特殊な培地や強拡大の顕微鏡を用い授精に用いる精子を選択する技術などがあります。

先進医療にかかる費用は全額自己負担となりますが、保険診療と並行して受けることができます。

保険収載された薬剤に関連する CQ

次に保険収載された薬剤に関連するクリニカルクエスチョンを紹介します。体外受精・顕微授精-胚移植では、過剰な刺激をさけ複数個の卵を採取するため、卵巣を刺激する薬剤と、卵の採取に先立つ排卵を抑制する薬剤が用いられます。

これら薬剤については、体外受精法の卵巣刺激における注意点は？の CQ にまとめられています。

CQ8. Answer2.

GnRH アンタゴニスト周期ではGnRH アゴニスト周期と比較して同程度の妊娠率で卵巣過剰刺激症候群リスクを軽減することができる。推奨度 B

GnRH アンタゴニストと GnRH アゴニストは早発排卵防止のために使用されます。

CQ10. Answer1.

FSH と hMG の間に明らかな有効性、安全性の違いはみとめられない。推奨度 A

FSH, hMG は卵巣を刺激する薬剤です。遺伝子組み換えのものと尿由来のものがありますが、効果は同等です。

CQ12.

Answer2. メトホルミンは一部の多嚢胞性卵巣症候群に対する一般不妊治療や生殖補助医療の排卵誘発法および卵巣刺激法として有効である。推奨度 B

Answer3. レトロゾールは原因不明不妊に対する一般不妊治療の卵巣刺激法として有効である。推奨度 B

もともと、メトホルミンは糖尿病治療薬、レトロゾールは乳がん治療薬ですが、排卵誘発に関する効能・効果が追加されました。

CQ14. Answer1.

GnRH アンタゴニスト周期において、hCG 製剤よりも GnRH アゴニストによるトリガーが卵巣過剰刺激症候群の発症と重症化の予防に有効である。推奨度 A

また胚移植時のホルモン剤については、

CQ24. Answer1

新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効である。推奨度 B

となっています。

これらと関連し、あらたに薬価収載もしくは効能効果が追加となった薬剤は、性腺刺激ホルモン、クロミフェンクエン酸塩、レトロゾール、メトホルミン、GnRH アゴニスト・アンタゴニスト、女性ホルモン剤など多岐にわたります。

以上、2021年に初版が発行された生殖医療ガイドライン作成の背景とその概要について説明いたしました。

なお生殖医療ガイドラインについては、今後は多くの診療ガイドラインと同様に3-5年の周期で改訂される予定となっており、先進医療で実施されているものを含み、新たな医療技術・薬剤についての評価、推奨を掲載する予定です。