

## 体外受精・胚移植の説明書

### はじめに

生殖補助医療（体外受精・顕微授精・胚凍結融解移植など）は、今や不妊治療にとって欠かせない治療となっています。日本産科婦人科学会倫理委員会の登録・調査小委員会報告によると、日本において、2012 年は、治療周期総数 207,337 周期、採卵総回数 202,396 回、新鮮胚移植総回数 70,522 回で、凍結胚を用いた移植総回数 118,960 回 と世界でも有数の生殖補助医療大国となっており、凍結胚技術の占める割合も大変高い国といえます。

妊娠率は、同報告によると、体外受精新鮮胚移植では採卵あたり妊娠率 7.2%、移植あたり妊娠率 20.8%（生児獲得率 14%）、凍結胚移植では移植あたり妊娠率 33.7%（生児獲得率 22.9%）です。

また、出生児の長期予後についても、不妊施設が積極的に状況を把握していくことが求められており、生殖補助医療は単に妊娠させるだけの治療ではなく、妊娠・分娩の安全性を図り、出産した児の長期健康状態をフォローアップしながら行なう治療と考えています。

### 治療の必要性／適応について

原則として、体外受精・胚移植法は、これ以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みがないと判断される場合に行なわれる治療です。

具体的には、

- ・ 一般的な不妊治療であるタイミング法、排卵誘発法、人工授精等を行なったが妊娠できなかったご夫婦
  - ・ 精子濃度が低い、精子運動性が不良など、男性因子がある場合
  - ・ 両側卵管切除後の場合や、子宮卵管造影検査／腹腔鏡検査により両側卵管の閉塞や癒着による機能障害が確認され、その回復が不可能と判断した場合
  - ・ 抗精子抗体が陽性で、人工授精では妊娠できない場合
  - ・ 子宮内膜症があり、腹腔鏡下手術の適応がないと判断される場合
- などが適応となります。

### 方法

体外受精・胚移植法は、卵巣で発育した卵子を体外に取り出し（採卵）、精子と受精させ（媒精）、数日間体外で育て（培養）、得られた受精卵（胚）を子宮内に戻す（胚移植）方法により、妊娠成立を目的とする不妊治療です。

### 卵巣刺激

体外受精では良好な卵子を複数個得るために下記の方法を用いて卵巣を刺激します。当院では主に、クロミフェンやレトロゾールによる低卵巣刺激法（自然周期法）や完全自然周期

法を用いて卵巣刺激を行っています。過去の治療内容や卵巣予備能（AMH 値：アンチミュリアンホルモン）等を参考に決定します。

#### **【クロミフェンによる低卵巣刺激法(自然周期法)】**

卵巣に対してソフトな刺激を加え、1 から数個の卵胞発育を狙います。当院で主に行っている刺激法です。月経 3 日目頃に来院いただき、卵巣の状態を超音波検査や血中ホルモン測定により確認後、クロミフェン内服を開始します。月経 8 日目以降からは卵胞発育の程度により hMG 製剤・FSH 製剤を隔日あるいは連日注射していきます。採卵 2 日前に、卵子を成熟させるための薬を使います。当院では HCG 注射の代わりに点鼻薬（スプレキュアなど）を使用する場合があります。クロミフェンは通常夜 1 錠ずつ、採卵 2 日前まで使用します。

#### **【レトロゾール（フェマーラ）法(自然周期法)】**

月経 3 日目頃に来院いただき、卵巣の状態を超音波検査や血中ホルモン測定で確認後、内服を開始します。月経 8 日目頃の卵胞発育の程度により hMG 製剤・FSH 製剤を隔日あるいは連日注射していきます。採卵 2 日前に、卵子の成熟のための点鼻薬（スプレキュアなど）を使用します。採卵前に排卵してしまうことを予防するために、卵胞発育の途中から GnRH アンタゴニスト製剤を使用することもあります。なお、レトロゾールは、不妊治療における保険適応は認可されておられません。（適応外使用）

#### **【完全自然周期】**

卵巣に対する刺激をおこなわず、月経開始 8 日目くらいから注意深く卵胞発育とホルモン採血をおこなっていきます。この方法は主に卵巣予備能が低下した方に行なっています。キャンセル率や採卵時排卵済みの率が高いことが難点ではありますが、卵巣に対する負荷が小さいため、繰り返し行なうことが出来ます。

#### **【ロング法】**

発育卵胞数を増やして良好な卵子を複数個得るために、また、採卵前に自然に排卵してしまうことを防ぐために、体外受精を行なう前周期、基礎体温の高温相の中間あたり（予定月経の約 1 週間前）より点鼻薬（スプレキュアやブセレキュアなど）を開始します。1 日 3 回、約 8 時間ごとに、左右の鼻腔それぞれに 1 噴霧します。月経開始後もスプレーを継続します。また、前の周期に経口避妊薬（ピル）を使うこともあります。

月経 3 日目頃に来院していただき、超音波検査にて卵巣、子宮内膜の状態、血中ホルモンの状態を確認後、卵巣刺激の注射（hMG 製剤、FSH 製剤）の開始を決めます。原則として連日注射（注射の種類によっては自己注射も可能です）し、数日間の注射の後には超音波検査やホルモン測定（採血）により、卵巣の状態を観察し、さらに注射を追加するかを決めます。注射の日数は卵巣の反応性によって異なりますが、通常 7 日間から 12 日間です。点鼻薬は採卵の 2 日前に行なう hCG 注射の直前まで継続します。

#### **【ショート法】**

月経が開始してから点鼻薬（スプレキュアやブセレキュアなど）を開始する方法です。

GnRH アゴニスト製剤のフレアアップを利用して、獲得卵胞数を増やすことが目的です。デメリットとしては、卵胞の発育にばらつきが出やすいこと等が挙げられます。スプレー開始の翌日か翌々日に卵巣刺激の注射(hMG 製剤、FSH 製剤)を開始し、連日注射します。点鼻薬は採卵の 2 日前に行なう hCG 注射の直前まで継続します。また、前の周期に経口避妊薬(ピル)を使うこともあります。

### [アンタゴニスト法]

月経 3 日目頃(前の周期に経口避妊薬を使うこともあります)から卵巣刺激の注射(hMG 製剤、FSH 製剤)を開始します。原則として連日注射し、数日間の注射の後には超音波検査やホルモン測定により、卵巣の状態を観察し、最大の卵胞の大きさが直径約 14~16mm に到達する時点から、GnRH アンタゴニスト製剤を卵巣刺激の注射と併用します。注射の日数は卵巣の反応性によって異なりますが、通常 7 日間から 12 日間です。卵胞成熟がみられたら点鼻薬(スプレキアなど)や hCG 注射により卵子の成熟を図ります。

### [PPOS 法]

ルトラールなどのプロゲステロン製剤を併用して排卵誘発する方法です。プロゲステロンには排卵の合図となる LH サージを抑制する効果があります。この効果を利用し、早期に LH サージが起こることをプロゲステロンで防いで排卵を抑制し、hMG などの注射で卵巣を刺激します。

最終的な卵子の成熟を促すトリガーは鼻から GnRHa(ブセレキア)をスプレーして LH サージを起こし、スプレーの約 36 時間後に採卵します。LH の値が低い場合はダブルスティミュレーション(double stimulation)を行います。これは、hCG の注射とブセレキアのスプレーを組み合わせた方法です。PPOS 法では、内膜がプロゲステロンの影響をうけているため、新鮮胚移植はできません。得られた胚はすべて凍結となります。

ルトラールは、安価な薬のため、アンタゴニスト法に比べると経済的なメリットがあります。

## 最終成熟を促す処置

超音波検査やホルモン測定により、卵胞が十分に発育していることが確認できたら、採卵日を決定します。採卵予定時刻の約 32 時間前に卵子の最終的な成熟を促す点鼻薬を使用します。卵巣刺激法によっては採卵約 36 時間前に hCG 注射を使用することもあります。

## 採卵手術(超音波ガイド下卵胞穿刺術)

排卵誘発剤によって大きくなった状態の左右の卵巣は、ほとんどの場合、膣の奥の壁(膣円蓋)にすぐ接して存在しており、超音波断層法(エコー)でモニターしながら膣内から採卵用の針を進めることにより、卵胞を穿刺し、卵胞内容液を吸引、卵を回収することができます。ただし、卵巣や子宮の腫瘍や癒着により穿刺が困難な場合もあります。

採卵当日朝は、指定時刻までに来院していただきます。経膣的アプローチが困難な場合、経腹壁的に穿刺することもあります。ほとんどの場合、無麻酔下(もしくは鎮痛剤の併用の

み)で採卵手術はおこなえますが、例外的に全身麻酔下におこなうこともあります。

## 採精

採卵当日の朝、ご主人に精子の採取をしていただきます。あらかじめ 3-5 日間の程度の禁欲が望ましいとされていますが、1 週間以上の禁欲は望ましくないとされています。

## 媒精

一定濃度に調整した精子と卵をシャーレの中で混和し、受精させます。採卵当日のご主人の精子の状況により、体外受精での受精が困難であると予想された場合や受精率の向上を目指したい場合は、顕微授精を推奨することもあります（顕微授精の説明をご参照ください）。採卵の翌日に受精したかどうか確認します。

## 胚培養

順調であれば、受精後 48 時間から 72 時間で 4-8 分割胚となり、胚移植が可能となります。胚の状態によってはさらに受精後 5 日目（あるいは 6 日目）（胚盤胞）まで培養します。

## 胚移植（ET）

受精卵(胚)の状態を観察し、妊娠の可能性のある胚を子宮内に戻します（胚移植、ET）。分割した胚の全てを凍結保存することや、新鮮胚移植後に余剰胚を凍結保存しておくことも可能です。

## 黄体期ホルモン補充

着床しやすくするために、黄体ホルモン製剤の内服、注射や膣剤の使用を開始します。

## 妊娠判定

採卵日の約 2 週間後に来院していただき、尿検査・ホルモン採血により妊娠判定を行います。月経様の出血があっても妊娠が成立している場合がありますので、判定日までは黄体ホルモン製剤を続け、判定日には必ず受診してください。

## 体外受精・胚移植法に伴う危険性・合併症

### 採卵手術に伴う危険性・合併症

採卵は、経膣エコーでモニターしながら、採卵針を用いて経膣的に卵胞を穿刺し、卵胞液を採取します。可能な限り、直接卵巣を穿刺するように工夫して採卵を行いますが、卵巣の位置によっては、子宮を穿刺しないと採卵が出来ない場合があります。採卵後、一時的な痛みや出血が起こることがありますので、採卵後 30 分～1 時間程度安静にいただき、問題がなければ帰宅としております。

卵胞穿刺による卵巣表面からの出血は、通常自然に止血しますが、子宮や卵巣からの出血が多いとき、血管の損傷等が発生したときには輸血を必要としたり、開腹して止血術を行なったりしなければならないことがあります。採卵は、エコーでモニターしながら慎重に行いますが、腹腔内の他臓器(膀胱、腸管、血管など)を穿刺、損傷する可能性があります。これらの合併症が起きた場合は、状況に応じて他施設へ搬送させていただく場合がありますが、こうした合併症の発生率は0.1%以下といわれています。

また、腹腔内への穿刺を行うことにより、感染症を引き起こす可能性があります。採卵後には感染予防のための抗生剤を処方します。稀ですが、腹膜炎などに進展する感染症の場合は、抗生剤の長期使用が必要となることや、状況に応じて他施設での治療を勧める場合があります。

採卵時に麻酔(静脈あるいは局所)を行なう場合、まれに呼吸抑制や血圧低下がみられることがあります。医師および看護師が慎重に管理することにより予防に努めています。喘息、薬剤アレルギー、高血圧、甲状腺疾患等の既往のある方は、通常の麻酔薬使用のリスクが高く、薬剤の変更が必要な場合がありますので、必ず事前に申し出てください。

### 卵巣刺激・排卵誘発に関する合併症；卵巣過剰刺激症候群(OHSS)

卵巣に、あまりに多数の卵胞が育ってくると卵巣過剰刺激症候群(OHSS)という状態になります。一般的に、体外受精の5~10%にOHSSが発生し、その1~3%が重症化するとされていますが、当院では、主に自然周期(低刺激法)での卵巣刺激を行っているため、OHSSの発生はほとんどありません。

OHSSは、卵巣からのホルモン等の産生が高くなりすぎるために、腹水・胸水の貯留、血液の濃縮などの症状が発生し、早期に適切な治療をしないと呼吸障害や血栓症(脳血栓、肺塞栓)による死亡例も報告されている疾患です。OHSSが重症化してしまった場合には、数週間に及ぶ入院治療(点滴や腹水・胸水の穿刺排液など)が必要になることがあります。OHSSにならないように排卵誘発剤の使用法を工夫し、超音波検査や採血検査によるモニターを行なっていますが、体質によりどうしてもOHSSとなってしまう場合があります。また、妊娠するとOHSSは更に悪化することが分かっているため、採卵を行なってもその周期には胚移植を行わず、妊娠を期待できる全ての胚を凍結保存することがあります。

### その他

採卵後の卵子・精子・胚の培養期間中に、地震、台風、洪水などの自然災害や、そのほかの火災、戦争、暴動などの不可抗力な状況で、損傷、喪失した場合、当クリニックはその責任を負いません。

### 治療のキャンセルについて

排卵誘発を行っても十分な数の卵胞が育たず、その周期の治療がキャンセルとなる場合

があります。また、採卵操作により卵が回収できない場合、卵が回収できても受精がみられなかった場合、受精していても卵割（細胞分裂）が停まってしまった場合なども胚移植可能な良好胚が得られないので、キャンセルとなります。キャンセルが生じた場合には、治療計画を見直すことになります。

## 成功率と妊娠した場合 について

体外受精・胚移植法の治療成功は、ご本人の年齢と深くかかわっており、20 歳代ですと約 50%の妊娠率が期待できる一方、40 歳以上では妊娠率 20%、出産率 10%と厳しい状況です。

妊娠反応が陽性になっても、エコーで子宮内に胎のう（胎児がその中にできてくる袋）が見えてくる前に月経になってしまうことがあります（化学的妊娠）。

## 多胎妊娠の可能性

日本産科婦人科学会ガイドラインでは原則として 1 個胚移植としており、反復不成功例や 35 歳以上では例外的に 2 個までの胚移植を認めています。多胎妊娠は、以下に述べるような母児へのリスクがあるため、当クリニックではなるべく多胎妊娠にならないように注意して診療を行っています。当院においては日本産科婦人科学会のガイドラインを厳守し、原則として 1 個胚移植を行なっています。何個の胚を移植するかということを、胚移植の前に必ず説明し、同意をいただいています。

### 多胎妊娠となったときのリスク

#### 1) 妊娠高血圧症候群・妊娠高血圧腎症

多胎妊娠では単胎の妊娠に比べ、妊娠高血圧症候群・妊娠高血圧腎症の頻度が高くなります。これらの症状は高血圧、蛋白尿等です。このような症状が出現した時には、安静や食事療法、さらには薬物療法を実施しますが、症状が進行し治療が困難となった時には、妊娠の中断が必要な場合があり、その結果早産児、低出生体重児が出生する可能性があります。

#### 2) 早産

多胎妊娠では胎児数に比例して子宮内で胎児の占める体積が増加します。そのため、通常の妊娠経過であっても、出産は分娩予定日前となることが多くなります。在胎期間が 40 週の新生児の平均出生体重は約 3,000g ですが、37 週で出生すると約 2,500g、33 週では約 1,800g、30 週未満では 1,200g 以下となります。多胎児では胎児数が増えるに従い、胎児発育は抑制される傾向にあるので、さらに出生体重が軽い新生児が出生する可能性があります。多胎妊娠では、早産児の未熟性のため、周産期死亡率は単胎の約 4 倍、生存児に何らかのハンディキャップを負う率が 4.7%といわれています。

## 先天異常の可能性

体外受精・顕微授精・凍結胚移植による妊娠では、自然妊娠に比べて、出生児の染色体異

常および先天異常発生率は明らかに高くない（約 1.8%：2011 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績。出典：平成 24 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 日本産科婦人科学会）と報告されています。しかし、児の長期予後、とりわけ次世代以降への影響については、現時点では分かっていない点があり、今後の報告を待つことになります。

## 他の代替的な治療法

本法で受精卵が得られない場合、本法を反復しても妊娠が成立しない場合には、顕微授精の適応になることがあります。また、体外受精を予定している周期で、当日の精液の性状が不良な為、体外受精にて受精する可能性が極めて低いと判断される場合、ご相談のうえ、一部または全部の卵について顕微授精を行なうことがあります。体外受精以外の不妊治療として、卵管性不妊に対する腹腔鏡下手術、子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術などを代替的な治療として提案させていただく場合があります。

## 個人情報の保護

当院では個人情報保護法に基づいて医療情報の管理を行っており、個人情報の保護に厳重な注意を払っています。体外受精・胚移植法を施行する際にも、個人情報の守秘・プライバシーを尊重します。

なお、医学・医療の向上のために、治療経過（妊娠分娩経過も含め）に関する情報を日本産科婦人科学会に報告しており、治療成績などの統計結果を学会に発表させていただきますが、匿名性を保ち、個人情報の保護に努めます。

## 倫理

不妊治療を行なうにあたっての医療倫理については、世界医師ジュネーブ宣言、日本産科婦人科学会の会告にしたがって行います。受精卵（胚）の取り扱いは、生命倫理の基本に基づき、慎重に行ないます。また、受精しなかった卵子、正常な発育が見られなかった胚については、法律や行政の定めるところに従い、丁重に扱って処遇します。

以下の点につき、あらかじめご了承ください。

# 廃棄対象となった胚が他の患者に使用されることはありません。他の人への配偶子提供は行ないません。

# 体外受精・胚移植法の実施に際しては、遺伝子操作を行ないません。

## 費用

体外受精・胚移植法(後述の顕微授精、受精卵の凍結、凍結胚の融解)は保険適応ではないため、それに関わる診察料、薬剤費、技術料は自己負担となります。治療内容や方法により費用は変動します。

特定不妊治療助成制度：居住している地域により詳細に違いはありますが、体外受精・胚

移植法(顕微授精、受精卵の凍結、凍結胚の融解)を受けた方に対し助成金が支給されます。年収の制限など支給に関する制限事項もあります。事前に申請が必要な場合がありますので、詳細についてまだご存知でない方は、居住している地域の自治体にお問い合わせください。

## 同意の自由

本治療を行なうことに同意いただけましたら、ご署名をお願いします。同意するかどうかは患者さん方が自由に選ぶ権利があり、同意しなくてもそれによる不利益を被ることは一切ありません。また、同意書にご署名いただいた後でも、いつでも意見を変えることができます。ご質問がありましたらいつでもお尋ねください。