

生殖医療ガイドラインの考え方

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学

大須賀穰

「不妊症」の定義

夫婦が避妊せずに通常の性生活を続けた場合に、1年たっても妊娠に至らない状態

ただし「不妊症」でなくても、、

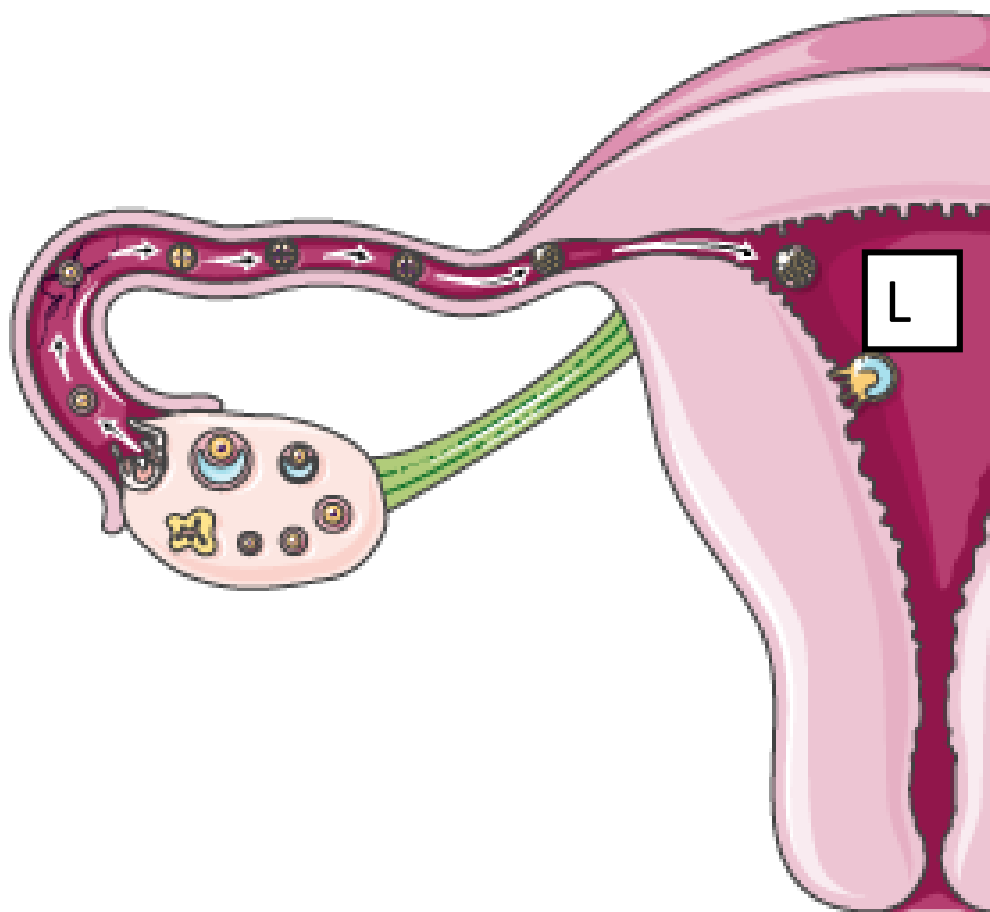
1年に満たなくても女性の年齢が高い(35歳以上)場合、卵管
切除術の既往等、明らかな不妊原因がある場合

は精査・加療の対象

頻度

- 生殖年齢にあり通常の性生活を行う夫婦のうち、不妊症となる可能性は約10%
- 妊娠を希望した時点で女性が35歳以上である場合、不妊症となる可能性は約30%、女性が40歳以上である場合、不妊症となる可能性は70%

自然妊娠の機序



不妊症の原因5つ+1とは？

卵管因子

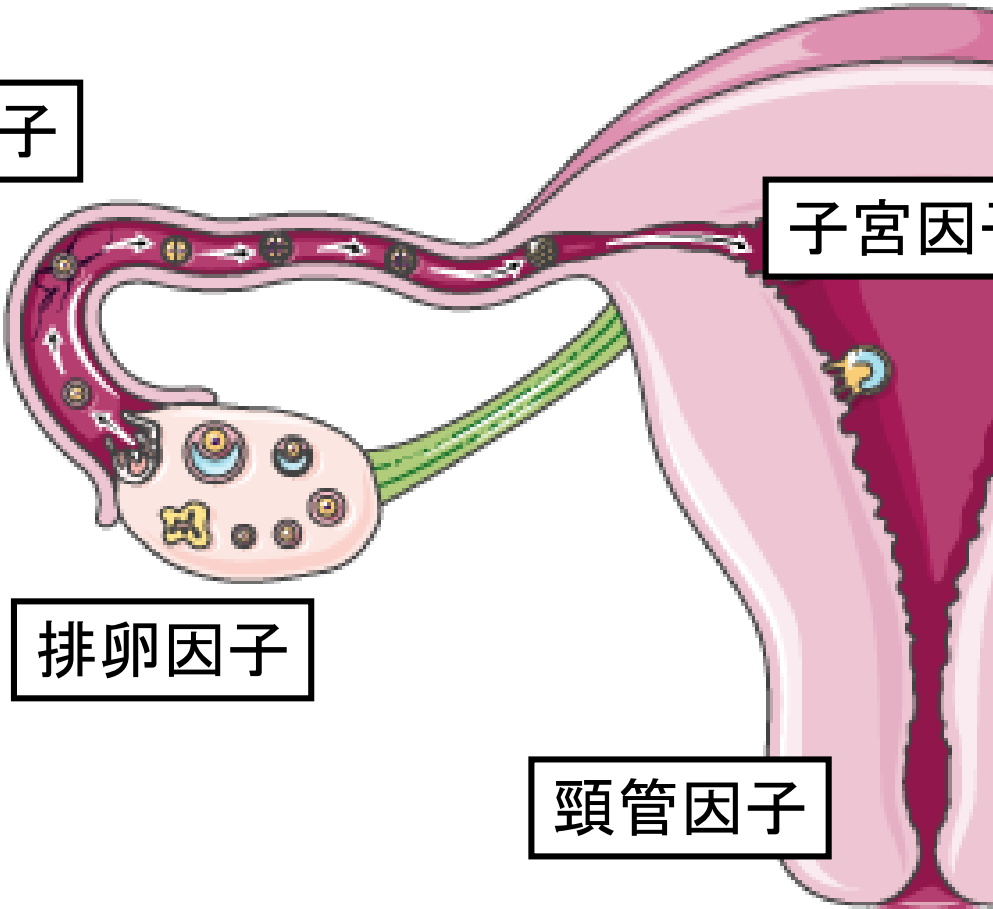
子宮因子

原因不明

排卵因子

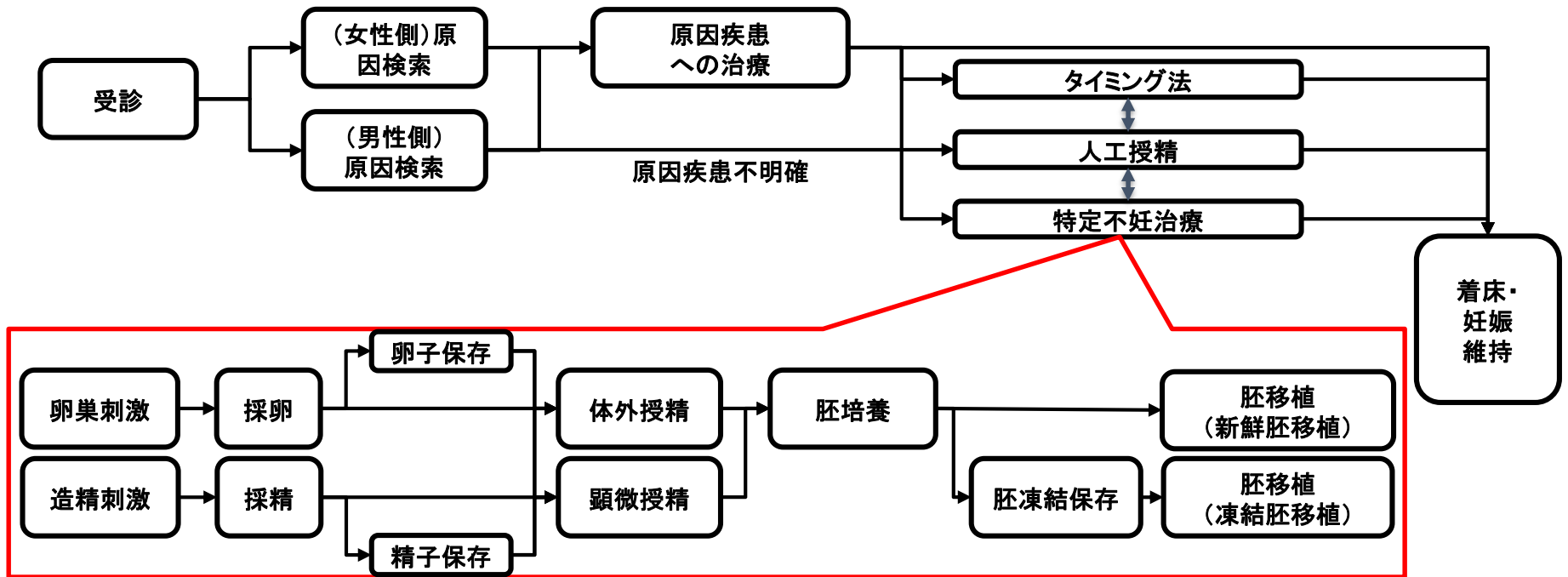
頸管因子

男性因子



不妊治療における標準的な診療の流れ

【診療の流れ(イメージ)】



生殖補助医療(ART、体外受精／顕微授精・胚移植)

不妊治療のなかで最も妊娠率・生産率の高い治療

2018年

ARTによる出生数 約5万7千人

16人に1人がART児

総出生数 91万8千人

体外受精(IVF)

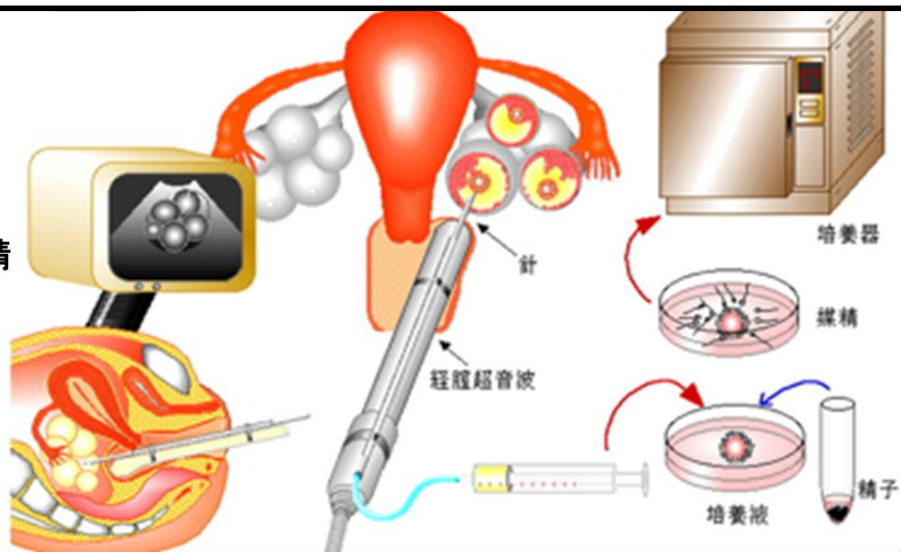
経膈超音波下で卵子を採取



体外培養液中で卵子と精子を受精

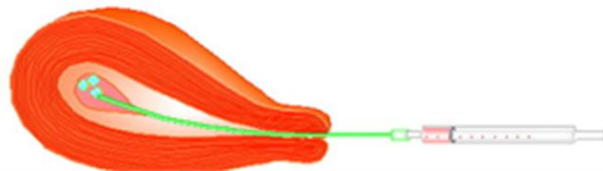


成長した受精卵
そのまま移植へ(新鮮胚移植)
または
凍結保存へ

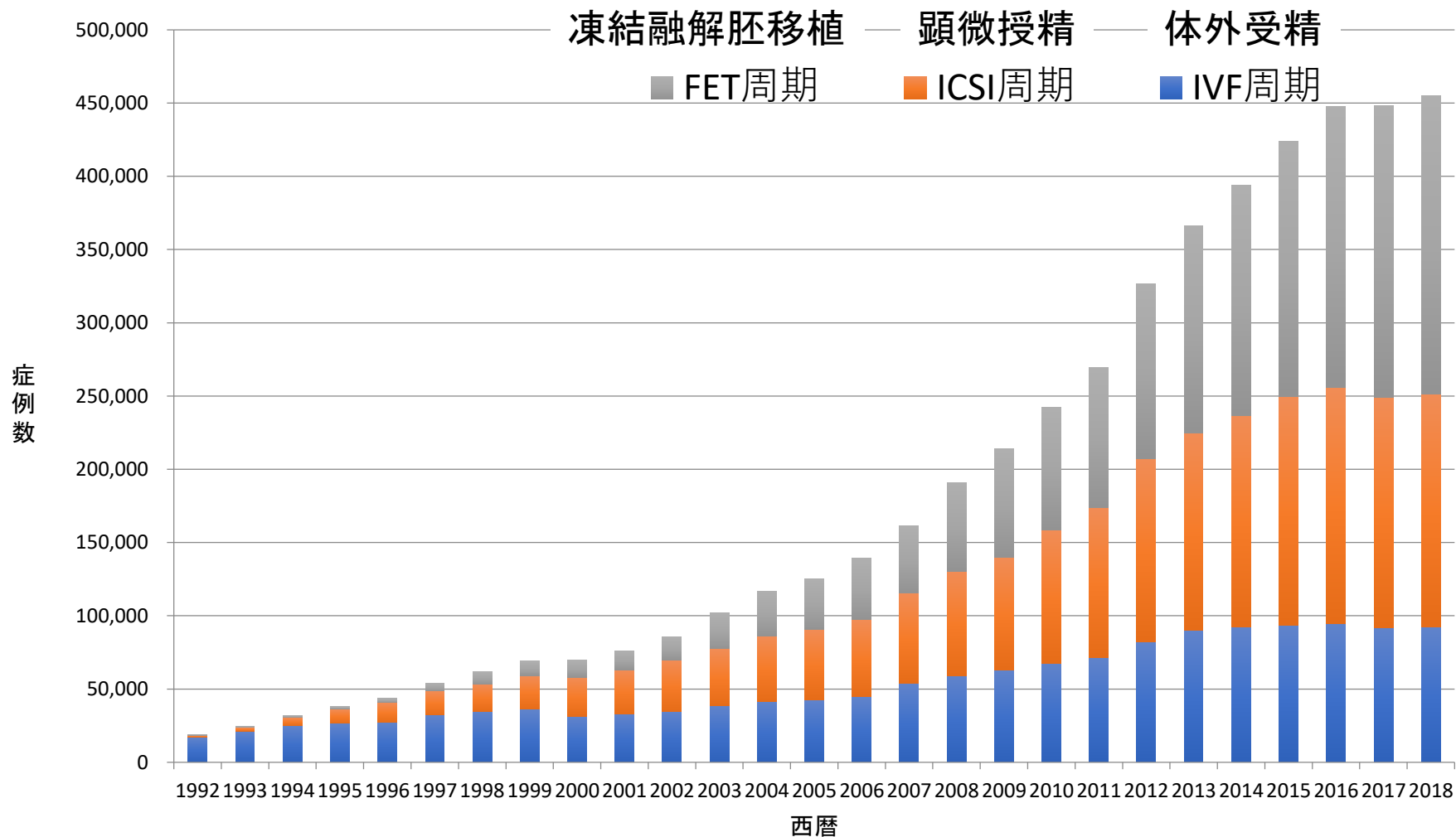


胚移植(ET)

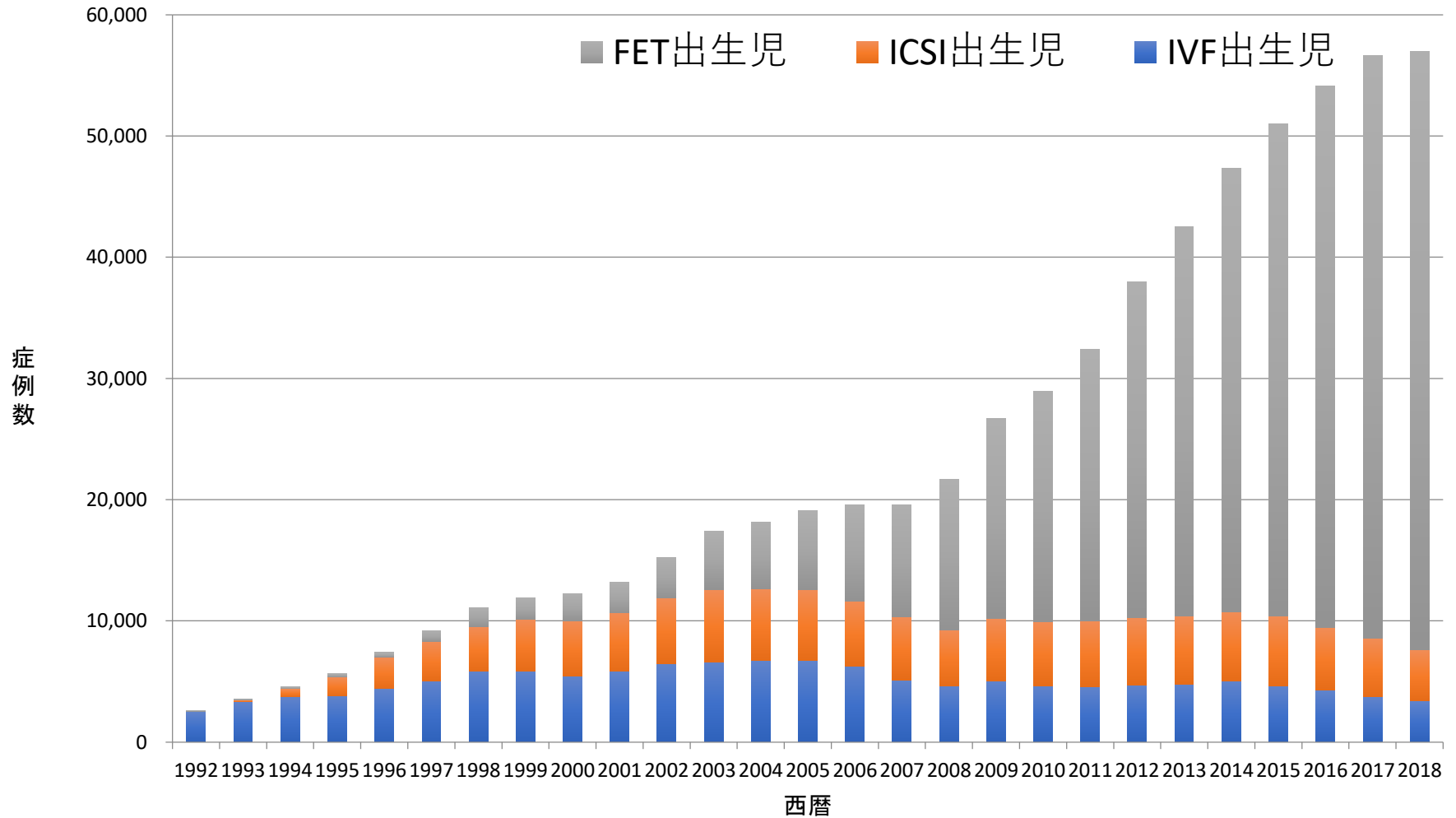
新鮮胚移植 または 凍結融解胚移植



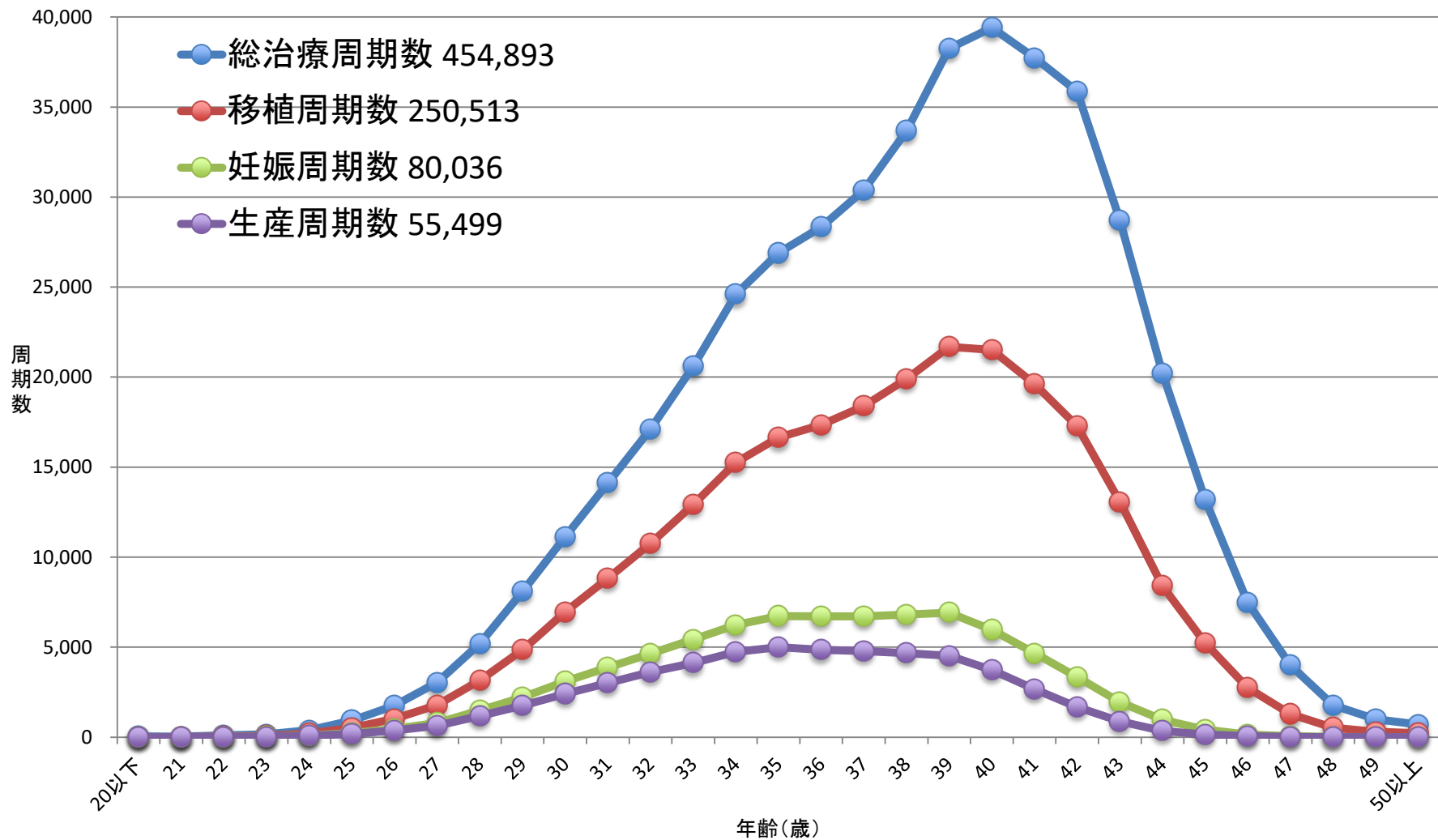
ART 年別 治療周期数



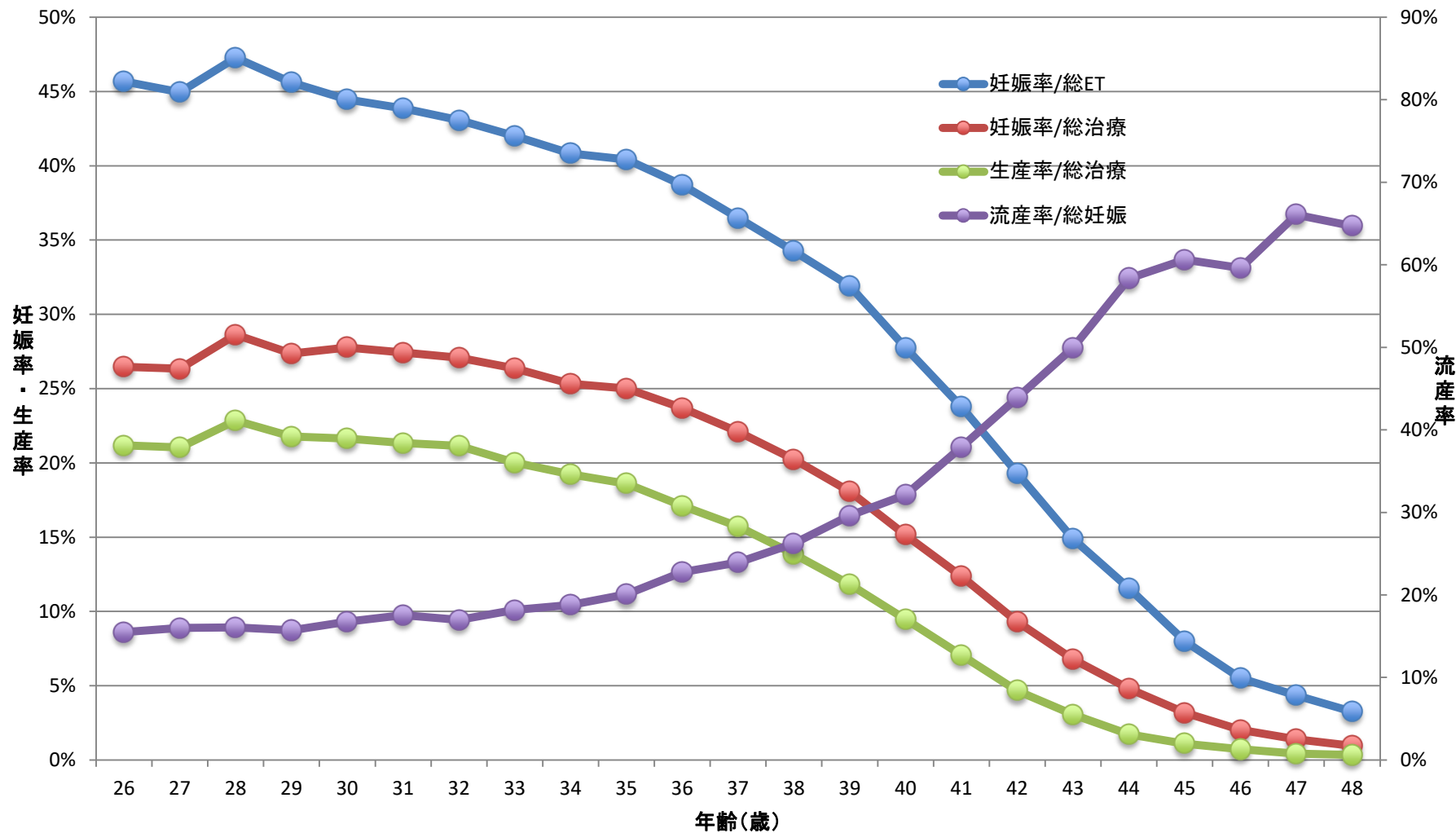
ART 年別 出生児数



ART治療周期数 2018



ART妊娠率・生産率・流産率 2018



国外での不妊症診療ガイドライン

ASRM (米国)

NICE (英国)

ESHRE (欧州)

Practice Committee Documents

- The ASRM Practice Committee Documents are sorted below in chronological order by last created/ revised.

- 📄 Repetitive oocyte donation: a committee opinion (2020)
- 📄 Cryostorage of reproductive tissues in the in vitro fertilization laboratory: a committee opinion (2020)
- 📄 Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor indications: a committee opinion (2020)
- 📄 Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion (2020)
- 📄 Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion (2020)
- 📄 Revised minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion (2020)

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Fertility problems: assessment and treatment

Clinical guideline
Published: 20 February 2013
www.nice.org.uk/guidance/cg156



OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology

多様な追加治療 (add-ons) いわゆるオプション検査、治療

Category	Add-on	HFEA traffic light scoring
Gamete, endometrial and embryological	Time-lapse imaging of embryos*	●
	Assisted hatching*	●
	EmbryoGlue*	●
	Sperm DNA testing*	Not considered by HFEA
	Egg activation with calcium ionophore*	●
	Physiological intracytoplasmic sperm injection (PICSI)*	●
	Intracytoplasmic morphologic sperm injection (IMSI)*	●
	Preimplantation genetic screening (PGS) (on subset of chromosomes) [§]	●
	Endometrial receptivity array [†]	●
Surgical procedures	Endometrial scratching [†]	●
Drug therapies	Reproductive immunology [‡]	●
Key ● Evidence of clinical effectiveness and safety ● Conflicting clinical effectiveness ● Evidence of clinical ineffectiveness		

タイムラプス

アシスディッドハッチング

エンブリオグルー

精子DNA検査

カルシウムイオノフォアによる卵子活性化

ヒアルロン酸利用精子選別法

超高倍率の顕微授精

PGT

子宮内膜受容能検査

子宮内膜スクラッチング

免疫療法

- EMMA(子宮内膜マイクロバイオーム検査)
- ALICE (感染性慢性子宮内膜炎検査)

生殖医療ガイド ラインについて

生殖医療 ガイドライン



一般社団法人 日本生殖医学会
Japan Society for Reproductive Medicine

一般社団法人 日本生殖医学会 編
後援 公益社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本泌尿器科学会

ガイドライン作成の基本的考え方

エビデンス＋本邦における診療の実態＝コンセンサス

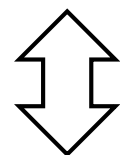
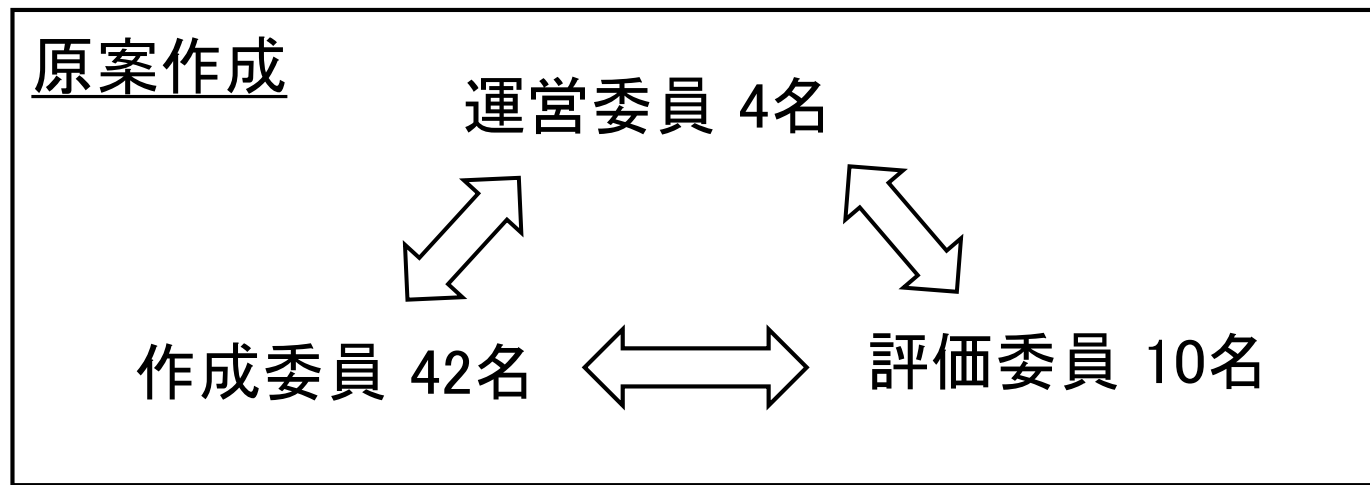
2点について整理

1. 科学的なエビデンスの有無
2. 本邦における診療の実態

ガイドライン作成方法

- 厚生労働科学研究補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)「配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究」(通称:大須賀班)により作成。作成メンバーは日本生殖医学会会員。
- 日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会をはじめとする関連学会とも連携を図る
- 日本生殖医学会から出版する

ガイドライン作成の全体像



修正、完成

意見聴取

日本生殖医学会
日本産科婦人科学会
日本泌尿器科学会
日本産科婦人科医会

日本受精着床学会
JISART
日本卵子学会
日本アンドロロジー学会

ガイドラインは関係者の総意により完成

結果として、

アカデミア(大学)
大規模ARTクリニック
中小ARTクリニック
一般病院ART施設
胚培養士

の意見が反映される

日本生殖医学会について

- 旧 日本不妊学会
- 会員数約5000名
- 「生殖医療専門医」を認定
- 日本卵子学会とも密接な関係
「管理胚培養士」を共同認定

日本生殖医学会の位置づけ

学会名（主な対象疾患）	会員数	設立年
日本産科婦人科学会	16,885	1949
日本生殖医学会（不妊・不育・がん生殖）	5,299	1958
日本婦人科腫瘍学会（がん）	3,300	1975
日本周産期新生児医学会（妊娠・分娩）	5,194	1983
日本女性医学会（更年期等）	3,983	1986

生殖分野学会名	会員数	設立年	特徴
日本生殖医学会	5,299	1958	生殖医療専門医
日本受精着床学会	2152	1982	
日本卵子学会	2100	1960	管理胚培養士・胚培養士

不妊治療に関する取組

不妊治療に関する取組

令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業

不妊治療の実態に関する調査研究 概要版

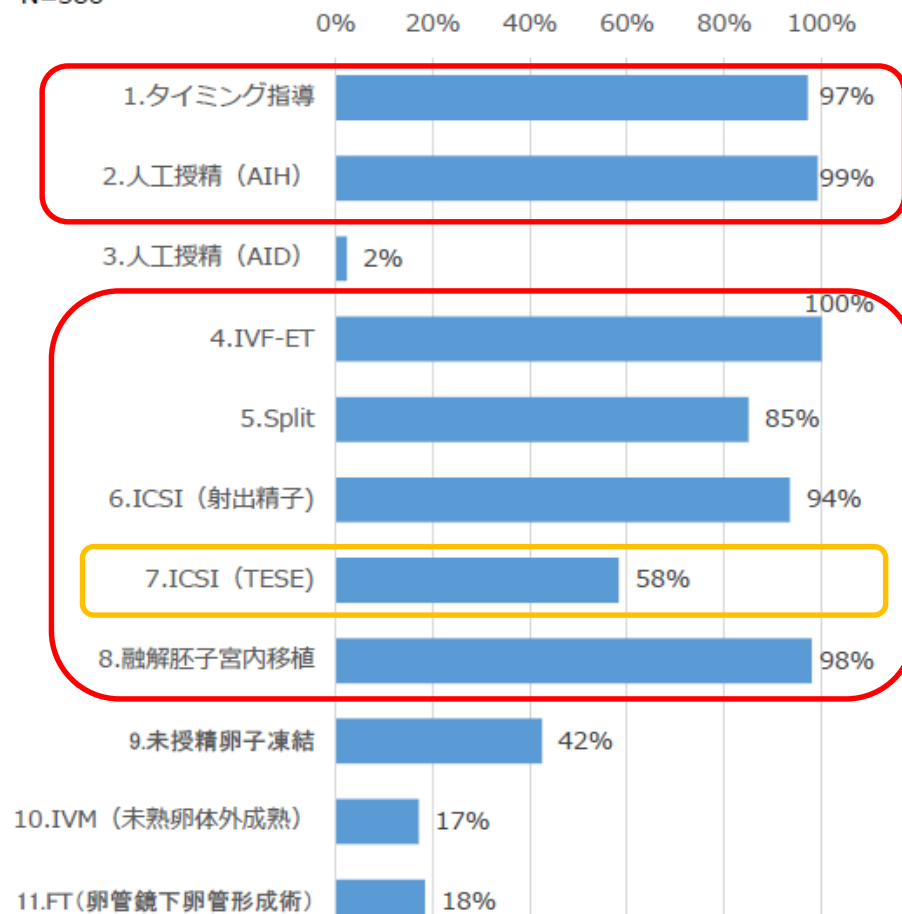
医療機関アンケート結果 概要(女性不妊治療の実施状況)

○ 女性不妊治療については、治療法によって、実施している医療機関数が異なっていた。

名称	概要
1. タイミング指導	基礎体温、超音波による卵胞径の計測、頸管粘液検査、尿中LH値などにより、排卵を予測して、性交のタイミングを指導する方法。
2. 人工授精 (AIH)	排卵日に合わせて夫の精子を注入器で子宮内腔に送り込ませる方法。
3. 人工授精 (AID)	夫が無精子症などのときに「夫以外」の精子を使って人工授精させる方法。
4. IVF-ET	卵子と精子を体外に取り出して受精させ、受精卵(胚)を子宮内に移植する方法。
5. Split	採卵で採取された卵子を2つのグループに別け、IVFと顕微授精(ICSI)の両方で受精を試みる方法。精子や卵子の所見でIVFにするか顕微授精(ICSI)にするか決めかねる場合にリスクを軽減して受精卵を獲得できる可能性を高めることができる。
6. ICSI (射出精子)	顕微鏡下で細いガラス管を使って、1個の卵子の中に1個の精子を直接注入する方法。体外受精で受精しない場合や、男性不妊で体外受精では受精が難しい場合に行う。
7. ICSI (TESE)	無精子症の患者の精巣より、外科的に回収した精子を用いて、顕微授精をすること。
8. FET(凍結融解胚子宮内移植)	採卵で得られた受精卵(胚)を凍結保存した後、胚移植日当日に融解し移植する方法。凍結胚を戻すときは、ホルモン剤を用いない自然周期と、卵胞ホルモン(エストロゲン)と黄体ホルモンを投与することで子宮内膜を整えながら行うホルモン補充周期(HRT)がある。
9. 未受精卵子凍結	体外受精をするときと同様に、卵巣刺激を行い、卵巣に複数の卵子を发育させ、採卵し、将来のために未受精の状態凍結保存すること。
10. IVM (未熟卵体外成熟)	未成熟の卵子を体外で成熟させる方法。卵胞を成長させることなく採取するため、排卵誘発に際しリスクが高い患者や卵巣内の環境では卵子に悪影響を及ぼすリスクが高い患者に用いられる。
11. FT(卵管鏡下卵管形成術)	膈から子宮内を通して、カテーテルを挿入し閉塞もしくは狭窄した卵管を拡張し疎通性を改善させる手術。卵管が閉塞又は狭窄していることで卵子や精子が卵管を通過することが困難な卵管性不妊の患者に対して行われる。

各治療法の実施状況

N=386



医療機関アンケート結果 概要(女性不妊治療のオプション検査・治療)

- 女性不妊治療におけるオプション検査・治療については、「アシステッドハッチング」「ERA/ERPeak」「SEET法」「慢性子宮内膜炎検査」「Th1/Th2」「卵子活性化療法」が30%以上の施設で実施されていた。

※「オプション検査・オプション治療に係る費用についてお答えください。」で記載があった回答の割合。
※前頁では「大変の患者に対して実施しているか？」という設問であったため、前頁との直接的な比較はできない点には留意。

名称	概要	実施医療機関数・割合(N=386)	
アシステッドハッチング	胚移植の前に胚の周りを覆っている透明帯を酸性の薬品、機械的方法あるいはレーザーなどを用いて、非薄化させたり穴を開け、透明帯から胚の脱出を助けて着床率を上げる方法。	258	66.8%
タイムラプス	胚培養の際に培養器（インキュベーター）に内蔵されたカメラによって胚の発育過程を一定間隔で自動撮影する方法。培養器から取り出さずに胚を観察でき、発育過程を連続画像として観察することで、胚の異常をより詳細にチェックできる。	52	13.5%
IMSI	高性能の顕微鏡で精子の頭部を強拡大し、空胞のない精子を選びだし、それを使って顕微授精を行う手技。	6	1.6%
PICSI	成熟した精子はヒアルロン酸に結合する特性があり、その特性を利用して精子を選別してICSIを行う方法。ヒアルロン酸を含んだプレートに精子を入れ、ヒアルロン酸と結合した精子を選択して顕微授精を行う。	13	3.4%
卵子活性化療法	高濃度のカルシウムイオン濃度が含まれている培養液に顕微授精後の卵子を浸漬することで、人工的に卵子内部のカルシウムイオン濃度を上昇させ受精の手助けをする方法。	119	30.8%
慢性子宮内膜炎検査	子宮内膜を採取し顕微鏡で細胞の確認を行う検査。	129	33.4%
子宮収縮検査（超音波・MRI）	受精卵着床を妨げる原因となる子宮収縮の所見有無を分析する。	14	3.6%
SEET法	胚培養液を胚移植数日前に子宮に注入し、受精卵の着床に適した環境を作り出す。	150	38.9%
Th1/Th2	採血によって、1型ヘルパーT細胞（Th1）と2型ヘルパーT細胞（Th2）の比率を測定する検査。Th1とTh2の比率の異常は、反復着床不全の原因になるとされている。	127	32.9%
ERA/ERPeak	内膜の生検で、子宮内膜が着床可能な状態にあるかどうかを遺伝子レベルで調べる検査。	183	47.4%
EMMA	子宮内膜マイクロバイオーム検査と呼ばれるもので、子宮内の細菌叢をみることで、子宮の最近環境が胚移植に適した状態であるかを判定する検査。子宮腔の菌共生バランスが崩れると、ARTの治療成績不良に関連することが示されている。	90	23.3%
ALICE	感染性慢性子宮内膜炎検査と呼ばれるもので、子宮内の細菌の中で特に慢性子宮内膜炎(CE)の原因となる細菌を検出する検査。	85	22.0%
PGT	体外で受精させた胚の染色体や遺伝子の検査を行い、病気を持たない可能性の高い胚だけを選択し、子宮に戻して育てる方法。	69	17.9%
フィブリングルー	胚移植をする際に、粘度の高い成分を配合した培養液を用いる方法。	24	6.2%
内膜スクラッチ	着床しやすい子宮環境を、子宮内膜に傷をつけることで故意的に作り出す方法。	81	21.0%
タクロリムス	1型ヘルパーT細胞を優位に低下させ、1型ヘルパーT細胞（Th1）と2型ヘルパーT細胞（Th2）のバランスを制御することで、受精卵に対する拒絶反応を避ける方法。	76	19.7%

主な使用薬剤について

N=386

カテゴリー	手法	実施率
卵巣刺激	CC (クロミフェン)	98.4%
	AI (アロマターゼ阻害薬)	75.9%
	HMG製剤	98.4%
	FSH製剤	94.3%
排卵抑制	GnRHアゴニスト	89.6%
	GnRHアンタゴニスト	87.0%
	黄体ホルモン (プロゲステロン)	44.8%
トリガー	HCG	96.4%
	GnRHアゴニスト (点鼻)	84.2%
移植周期の ホルモン補充	卵胞ホルモン (エストロゲン)	93.5%
	黄体ホルモン (プロゲステロン)	98.2%

※「貴機関において主に使用している薬剤に○をつけてください。」で○を記載していた回答の割合。

※一定数以上回答が得られた薬剤について記載。

ガイドラインの構成

CQ クリニカルクエスチョン

検査・治療などの有効性、安全性などを評価するための問題

Answer アンサー

CQに対する回答

CQ

- 1 採卵室・培養室の備えるべき条件は？…………… ★
- 2 責任医師の資格等は？ 医師以外の人員は？…………… ★
- 3 体外受精・顕微授精の至適試行回数と適格条件は？
体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か？…………… ★
- 4 直接体外受精・顕微授精に進んでよい場合は？
卵管両側閉鎖や重度男性不妊症例（精子濃度 100 万/ml 以下など）に対する一般不妊
治療は無効か？ 体外受精・顕微授精が有効か？…………… ★
- 5 testicular sperm extraction（TESE）の適応は？
TESE は生殖補助医療に有効か？…………… ★
- 6 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（刺激前検査・前処置）
卵巣予備能の評価は卵巣刺激方法におけるゴナドトロピン製剤の量の選択に有効
か？…………… ★

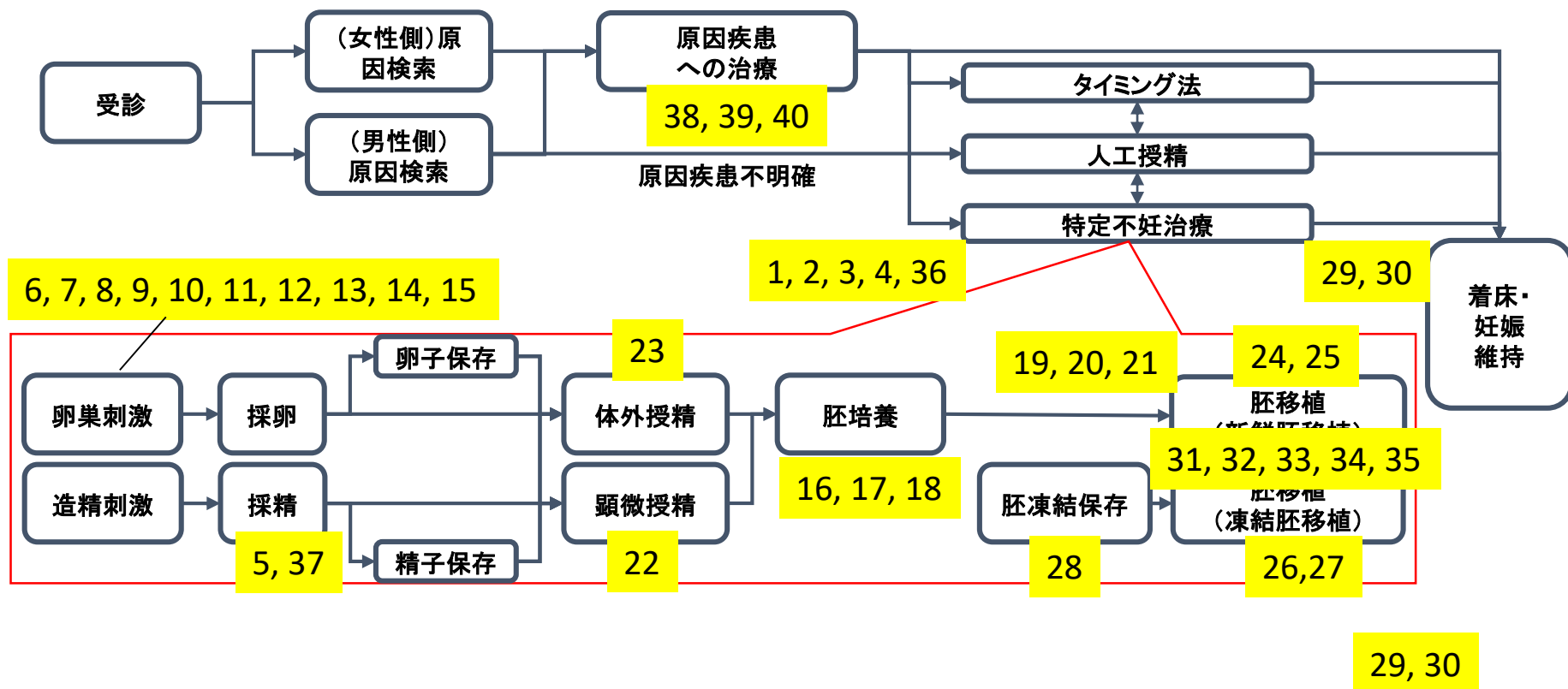
…

- 36 不妊治療を受ける患者に必要な情報提供と精神的支援は？
心理学的・教育的介入は不妊治療を経験する患者夫婦の心理，社会的アセスメント・
サポート（支援）に有効か？…………… ★
- 37 精巣内精子採取術施行前に Y 染色体微小欠失検査は推奨されるか？ …………… ★
- 38 勃起障害を伴う男性不妊症に対しホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬は有効か？ …… ★
- 39 男性不妊に対するクロミフェンは有効か？…………… ★
- 40 逆行性射精に対する治療に三環系抗うつ薬であるアモキサピンは有効か？…………… ★

不妊治療における標準的な診療の流れ

ガイドラインでは各ステップごとの診療を評価し、標準的なものを提示

【診療の流れ（イメージ）】



各CQに対して以下を記載

- CQ
- Answer
- 解説
- 実態
- 薬剤の使用方法
- Keyword
- 文献

エビデンスレベルの表記

文献番号にはエビデンスレベルを記載する

エビデンスレベル

I: よく検討されたランダム化比較試験成績

II: 症例対象研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III: I II以外, 多くは観察記録や臨床的印象, 又は権威者の意見

推奨文ごとに推奨度を記載

推奨度

A : (実施すること等を)強く勧める

B : (実施すること等が)勧められる

C : (実施すること等が)考慮される

CQ 2

Clinical Question

A

Answer

責任医師の資格等は？ 医師以外的人员は？

1. 責任医師は以下の条件を満たす必要がある。(A)
 - 1) 日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり、専門医取得後不妊治療に2年以上従事した者。
 - 2) 日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設（生殖補助医療に関する登録施設）において1年以上勤務、または1年以上研修を受け、体外受精・胚移植の技術を習得した者。
 - 3) 常勤であること。
 - 4) 日本生殖医学会認定生殖医療専門医であることが望ましい。
2. 医師以外的人员は以下を要する。(A)
 - 1) 1名以上の看護師。
 - 2) 1名以上の胚を取り扱える技術者（医師あるいは、胚培養士）。
年間150件以上の採卵を行う施設では、2名以上の胚培養士の配置が望ましい。

CQ
10

Clinical Question

体外受精法の卵巣刺激における注意点は？
(卵巣刺激法・LHサーージ抑制法・検査)
FSHはhMGと比較して卵巣刺激に有効か？

A

Answer

1. FSHとhMGの間に明らかな有効性、安全性の違いは認められない。(A)

CQ
13

Clinical Question

A

Answer

体外受精法の卵巣刺激における注意点は？
(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)
progesterin-primed ovarian stimulation
(PPOS) は原因不明不妊患者における卵巣刺激に有効か？

1. PPOS (progesterin-primed ovarian stimulation) は、凍結融解胚移植を前提にした卵巣刺激法として、GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法と比較し、採卵数、臨床的妊娠率、出生率において同等に有効である。(A)
2. PPOS では、GnRH アゴニスト法やアンタゴニスト法に比較して、有意に OHSS の発症リスクが低い。(A)
3. PPOS で生まれた児と GnRH アゴニスト法で生まれた児の間に、先天異常の有無、低出生体重、早産率において有意差はみられなかった。(B)

CQ
18

Clinical Question

A

Answer

胚発育の評価にタイムラプスは有効か？ タイムラプスは体外受精の成績改善に有効か？

1. 胚発育を継続的にモニターすることで多くの形態学的な胚の情報を取得できる。
(B)
2. タイムラプスによる胚の培養環境の改善と多くの形態学的な胚の情報に基づく高品質の胚の選択の双方により，体外受精による妊娠率，出生率が改善する。
(C)

CQ 24

Clinical Question

A

Answer

黄体補充は？（新鮮胚移植） 新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療 の成績向上に有効か？

1. 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。(B)
2. 黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与経路は経口，経腔，筋肉注射のいずれも用いることができる。(B)
3. 黄体補充は採卵日以降から，少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。(B)
4. 黄体補充として薬剤を使用する場合には，本 CQ の表 1 に記載された薬剤および投与量を参考にする。(B)

まとめ

- 生殖補助医療(ART)は多くのステップよりなる。
- 生殖医療ガイドラン(以下GL)ではステップごとにきめ細かく評価した。
- GLは適切な個別化医療が可能となるよう制作されている。
- 今後有効性が証明される可能性がある技術でも現時点では評価できないものはGLに掲載されていない。
- 個別の患者ごとにみるとGL以外の治療が最善である可能性は否定しない。
- GLに沿った治療ができなくなる医療制度は望ましくない。