

「西部地区産婦人科医会学術講演会」（2025/6/19、広島サンプラザ）

明日からの一般不妊症診療に役立つ 「生殖医療**最新**アップデート」



医療法人 絹谷産婦人科
理事長/院長 絹谷 正之

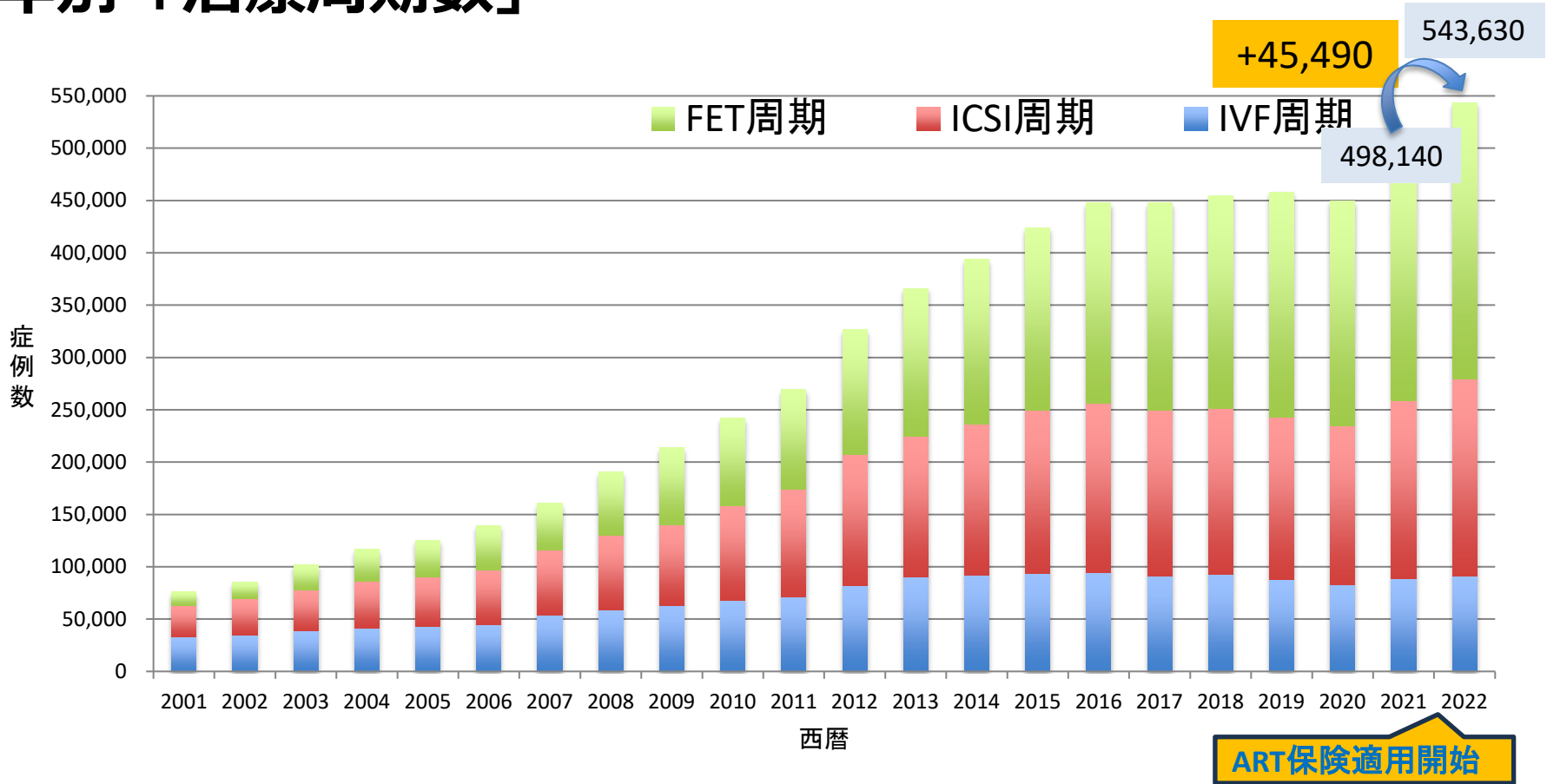
**西部地区産婦人科医会学術講演会
利益相反状態の開示**

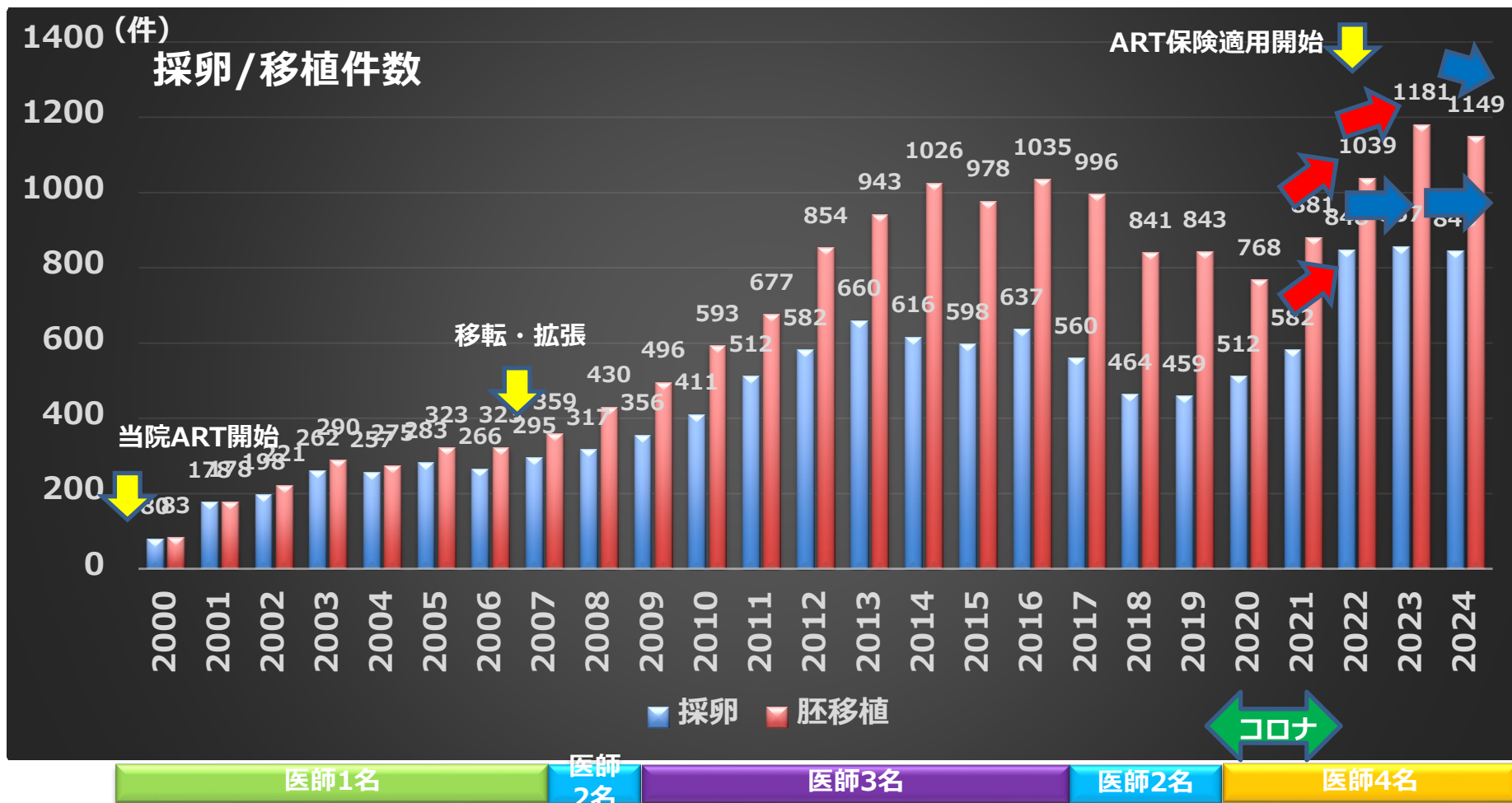
**演者氏名：絹谷 正之
所属：医療法人 絹谷産婦人科**

私の今回の講演に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

体外受精・胚移植等の臨床実施成績 (2001～2022年)

年別「治療周期数」





略 歴

絹谷 正之 (キヌタニ マサユキ、1963年生まれ)

1978年 世界初の体外受精児誕生

1982/3 修道高校卒業

1983年 日本初の体外受精児成功

学歴 1989/3 愛媛大学医学部医学科卒業

1989/4 広島大学医学部附属病院産婦人科研修医

1982年 世界初のICSIによる児が誕生

職歴 1995/6 県立広島病院産婦人科

1996年頃 胚盤胞培養が広まる

1997/2 山王病院リプロダクションセンター

1997/6 広島大学医学部産科婦人科学教室助手

1999/8 McGill大学医学部産婦人科 (カナダ、モントリオール)

2000/4 絹谷産婦人科副院長

2002/5 絹谷産婦人科院長

2004年頃 胚の超急速ガラス化保存が広まる

2017/12 絹谷産婦人科理事長

2019年 PGT-A臨床研究開始

2021/6 JISART副理事長

2022/4 ART保険化開始

2023/6 JISART理事長

資格 2000/6 医学博士 (広島大学)



社会保険診療報酬支払基金審査員



JISART保険担当



日本生殖医学会
社会保険委員

日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医、日本生殖医学会認定生殖医療専門医・代議員

日本受精着床学会会員、日本IVF学会会員、日本卵子学会評議員、アメリカ生殖医学会会員、ヨーロッパ生殖医学会会員

沿革 (絹谷産婦人科)

1981/1

広島市中区大手町に絹谷一雄（現顧問）が不妊診療専門クリニックとして「

2000/4

2002/3

2007/9

2010/10

2011/2

2011/4

2016/5

2017/10

2019/3

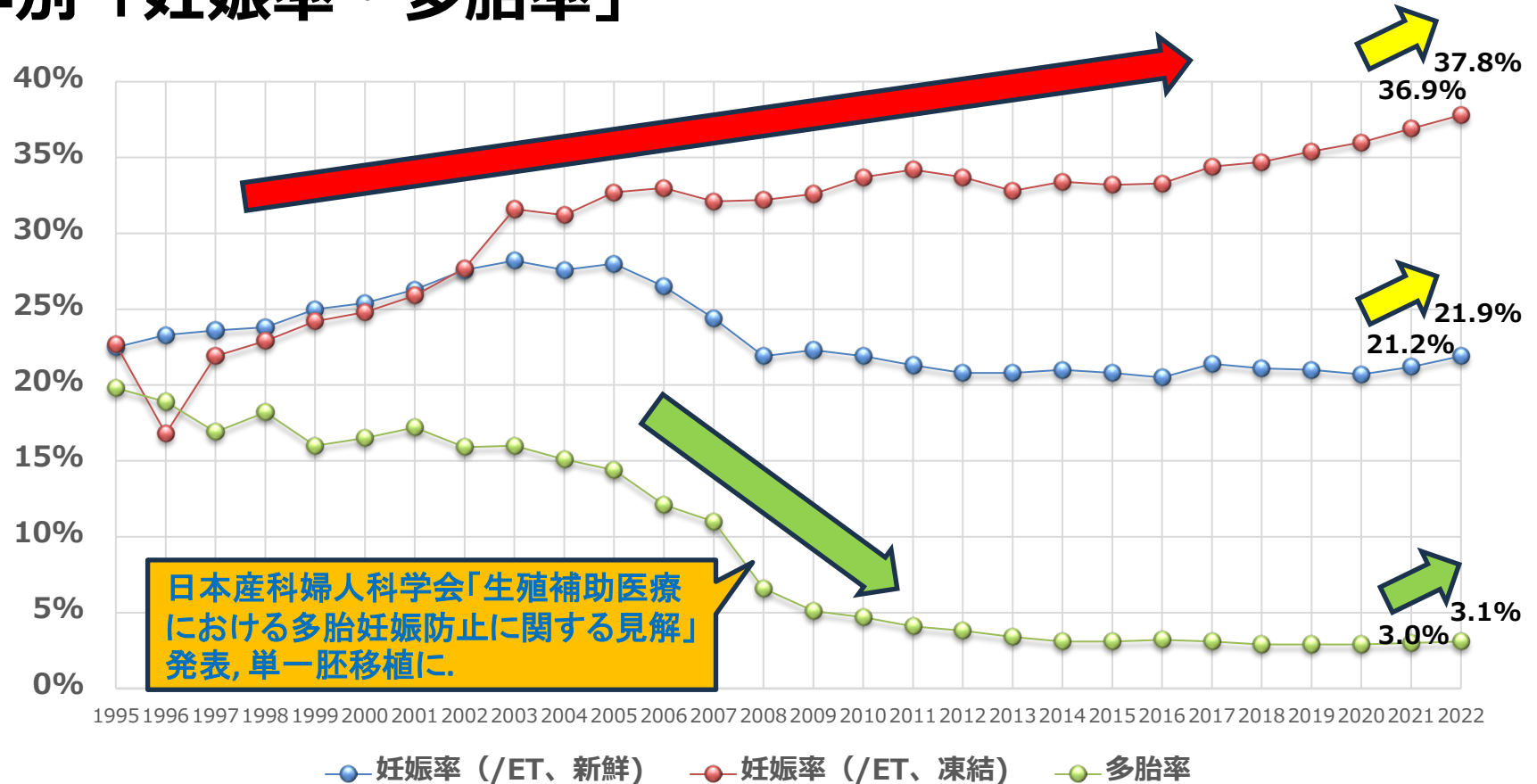
看床前診断実施施設認定



(2025/6現在：医師 5名、看護部 15名、事務部 9名、培養部 6名、心理カウンセラー1名、その他 4名、計40名)

体外受精・胚移植等の臨床実施成績 (2001~2022年)

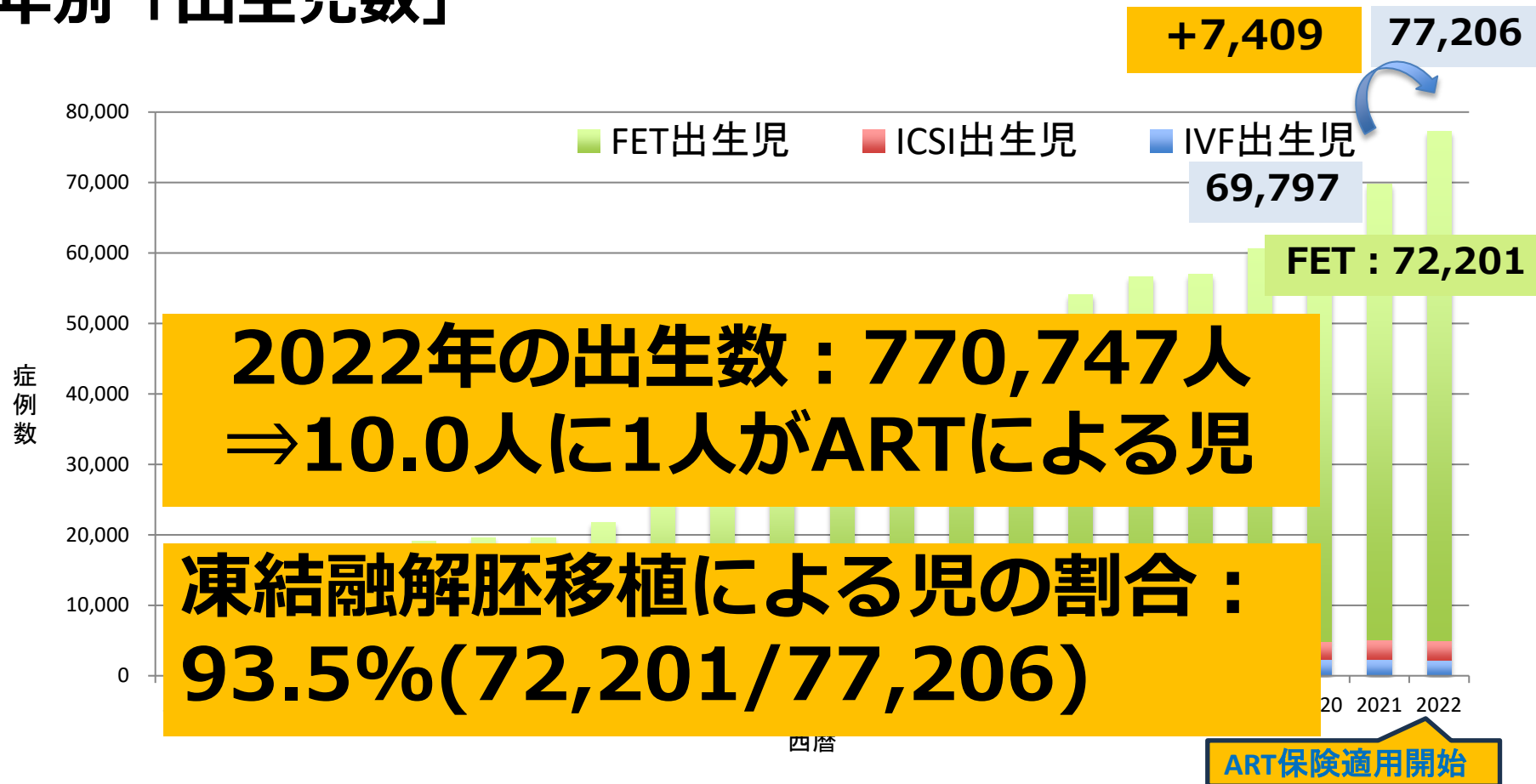
年別「妊娠率・多胎率」



* 2007年以降は全胚凍結周期を除いて表示

体外受精・胚移植等の臨床実施成績 (2001~2022年)

年別「出生児数」

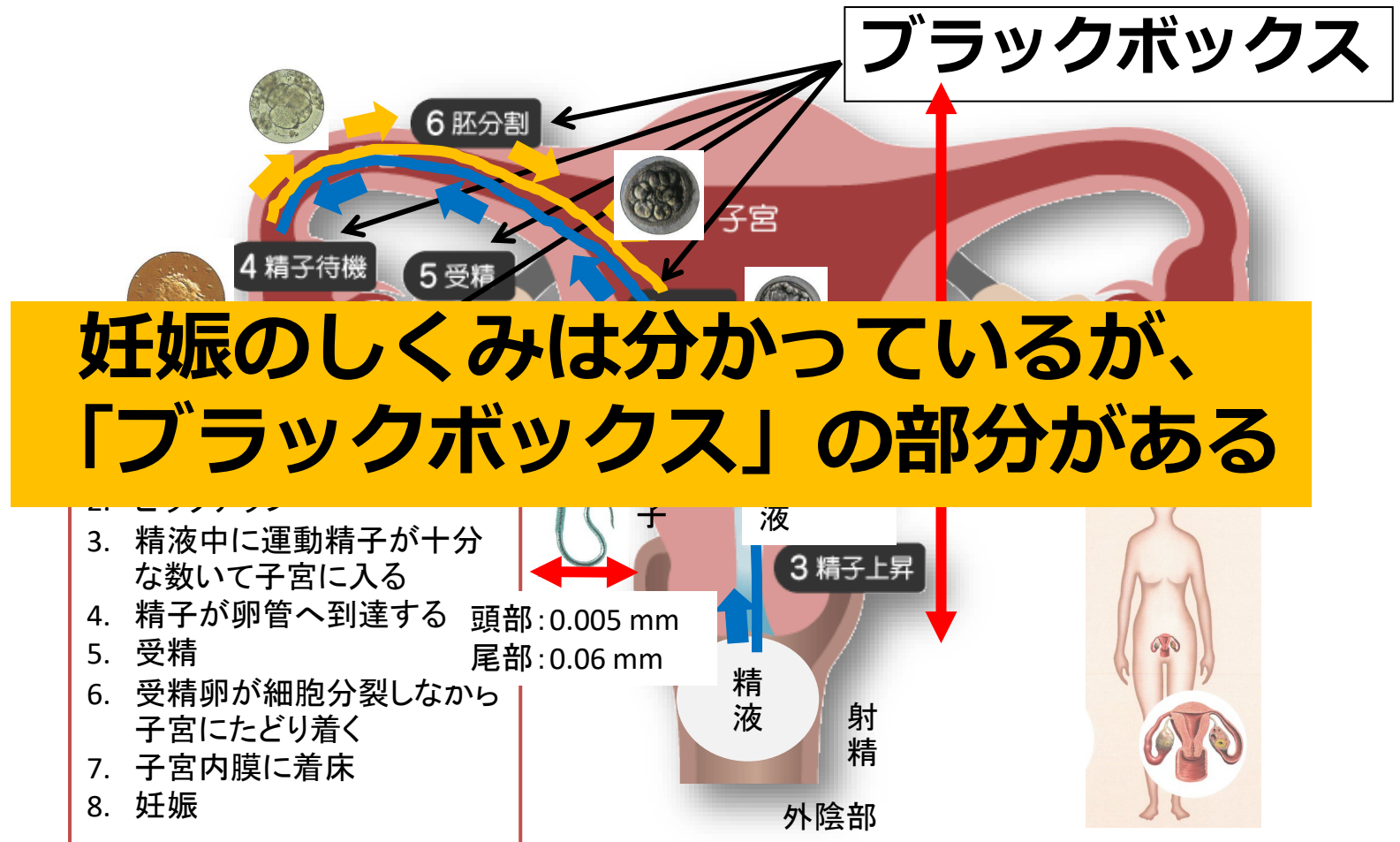


本日の「内容」

1. 「妊娠の仕組み」と「不妊症」
2. 「不妊症」の検査（基本検査、子宮鏡、AMH等）
3. 「不妊症」の治療
4. 最新の「排卵誘発」
5. 「ステップアップ」のタイミング
6. 「アドオン」（add ons）
7. まとめ
- (8. 混合診療)

「妊娠の仕組み」と「不妊症」

妊娠のしくみ



「不妊症」の検査

不妊症の6大基本検査

- 1) **基礎体温**の測定
- 2) 排卵日頃に行う**子宮頸管粘液検査**
- 3) **フーナーテスト（ヒューナーテスト、性交後試験）**
- 4) **精液検査**（精子の数、運動率、形態など）
- 5) 子宮の形と卵管の通過性を調べる**子宮卵管造影検査**
- 6) 卵胞の発育、子宮や卵巣の状態などをモニターに映し出す**経膈超音波診断**

CQ318 不妊症の原因検索としての一次検査は？*Answer*

以下の検査を行う。

1. 基礎体温測定 (B) 1)
2. 超音波検査 (A) 6)
3. 内分泌検査 (B)
4. クラミジア抗体検査あるいは核酸増幅検査 (B)
5. 卵管疎通性検査 (B) 5)
6. 精液検査 (A) 4)
7. 頸管因子検査 (B) 2) 3)

女性の検査④

フーナーテスト

フーナーテストとは・・・

性交後の頸管粘液を採取し、精子の状態を顕微鏡で調べる検査です。

分かることは・・・

精子が子宮頸管を通過できるかどうか



検査方法は・・・

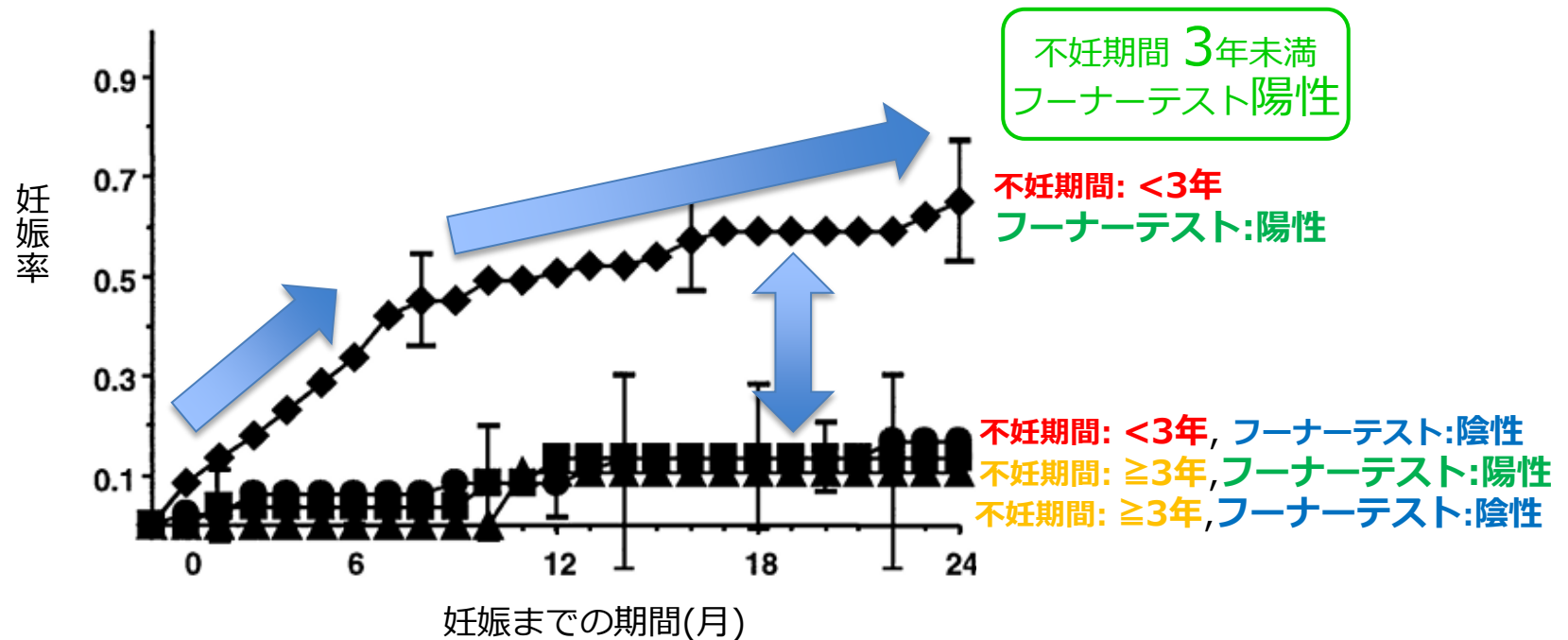
1) 排卵期に診察の前日夜または当日朝に性交します。

7. 頸管粘液検査や精子頸管粘液適合試験 (Huhner 試験：性交後試験) は一次スクリーニングとして可能である。しかし、検査結果異常のうち排卵日と検査日のズレによるものが最も高頻度であることから¹¹⁾、超音波検査やホルモン検査により特定された至適検査日に実施することが重要である。抗精子抗体



- ① 精液中の精子の数が少ない、運動性が悪いなど精子の問題
- ② 頸管粘液の粘度が強い、酸性が強く、精子が通過できない
- ③ 女性に抗精子抗体があり、精子の運動性がなくなる

フーナーテスト結果および不妊期間と累積自然妊娠率

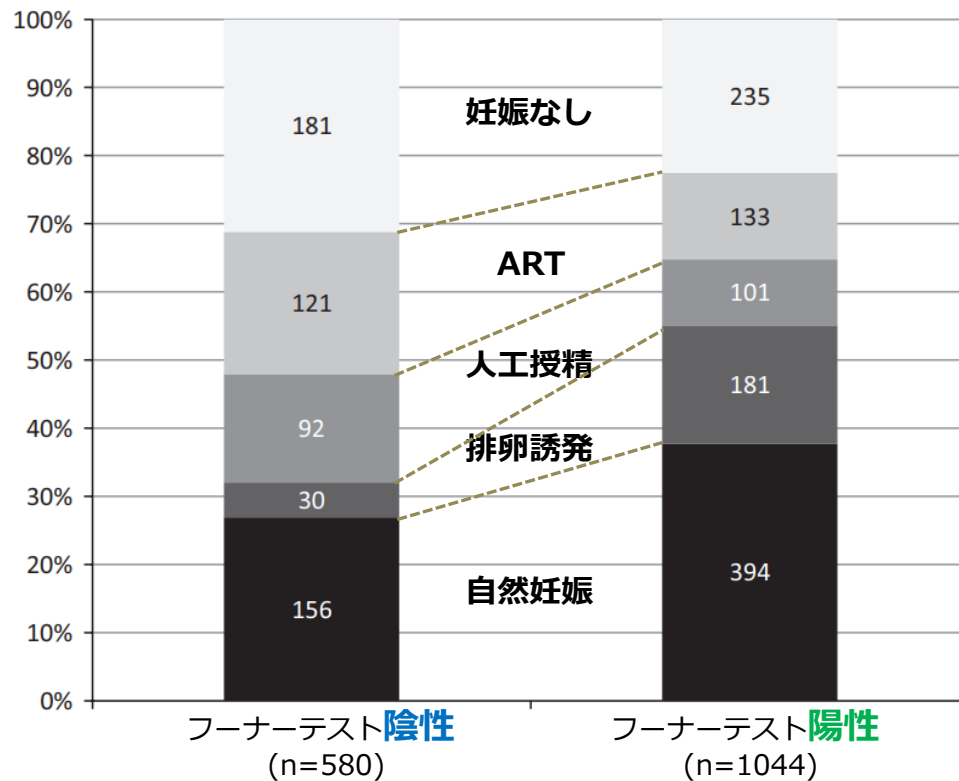


**不妊期間3年未満 + フーナーテスト陽性
→ 1年程度の様子観察**

**不妊期間3年以上又はフーナーテスト陰性
→ 早めにステップアップ (人工授精、ART)**

フーナーテスト結果と生殖予後の比較

自然妊娠率とARTの必要性



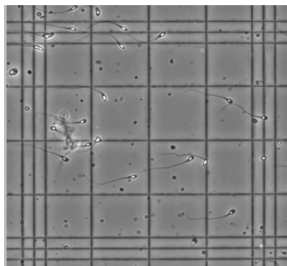
性交後試験陽性と陰性患者で全ての妊娠方法で有意差あり
(* $p < 0.001$, ピアソンのカイ二乗検定, $n = 1624$), 3年間追跡

**フーナーテストの結果とその後の妊娠方法に
有意な関係性あり**

精液検査-精液所見の基準値

WHOマニュアル第6版

項目	下限基準値
精液量	1.4 ml
精子濃度	$16 \times 10^6/\text{ml}$
総精子数	39×10^6
運動率	42%
前進運動率	30%
生存率	54%
正常形態率	4%



基準値の対象集団

1年以内にパートナーが自然妊娠した男性の精液所見
(下位5パーセンタイルを下限基準値とする)

禁欲期間

2~7日以内 (検査の標準化や結果比較のため)

採精から検査までの時間と温度管理

20℃~37℃を保ち, 1時間を目安に精液検査を行う

採精容器

清潔で口の広いプラスチック製の容器を使用

マクラー精子



ブランド: ナビス

マクラー精子カウントチャンバー 検鏡面サイズφ6mm

[このページを検索](#)

¥140,342

または¥70,171/月(2か月)。プランを選択

✓prime

ポイント: 1403pt (1%) [詳細はこちら](#)

エントリー

アカウント連携で10% dポイント還元 [【アカウント連携】はこちら>>](#)

Amazon Mastercard 新規ご入会で8,000ポイント。

入会特典をこの商品に利用した場合 **132,342円** ~~140,342円~~ に | 最短5分でカード発行、お申し込みは[こちら](#)

- 商品サイズ (幅×奥行×高さ) : 検鏡面サイズ(mm): φ6
- 内容量: 1式
- 材質: 硬質ガラス

この商品に関する問題を報告する



産業・研究開発用品の「法人割引」なら、「Amazonビジネス」

「請求書払い」や「承認ルール」「分析機能」など、法人・個人事業主様向けの無料のサービス。 [今すぐチェック>](#)



1mL 精子観察のスタンダードデバイスです。

**精液検査(70点)+尿・糞便等検査判断料(34点)→
140,342円÷1,040円=134.9回**

●お手入れが簡単で、繰り返しご利用できます。

エー・ピー・エス

CQ318 不妊症の原因検索としての一次検査は？*Answer*

以下の検査を行う

5. 卵管疎通性検査には子宮卵管造影，超音波下卵管通水法，卵管通気法の3種類がある．検査実施に際しては，月経周期，帯下の状態，アレルギーの有無を確認し，さらにクラミジア感染の陰性を確認する．子宮内腔の形態評価には子宮鏡および子宮卵管造影，ソノヒステログラフィーが有用である³⁾¹⁰⁾．なお，クラミジア感染が疑われる患者や，腹部手術の既往歴のある患者など，卵管周囲癒着や腹腔内癒着が疑わしい患者に関しては，早期に積極的にスクリーニング検査として実施することが望ましい．

6. 精液検査 (A)

7. 頸管因子検査 (B)

女性の検査③

子宮卵管造影検査

子宮卵管造影検査とは・・・

子宮の形や卵管の詰まりぐあいをレントゲンを使って調べます。

分かることは・・・

- 卵管の通り具合
- 卵管や卵管采の癒着
- 子宮内の癒着
- 閉塞部位
- 子宮奇形

検査方法は・・・

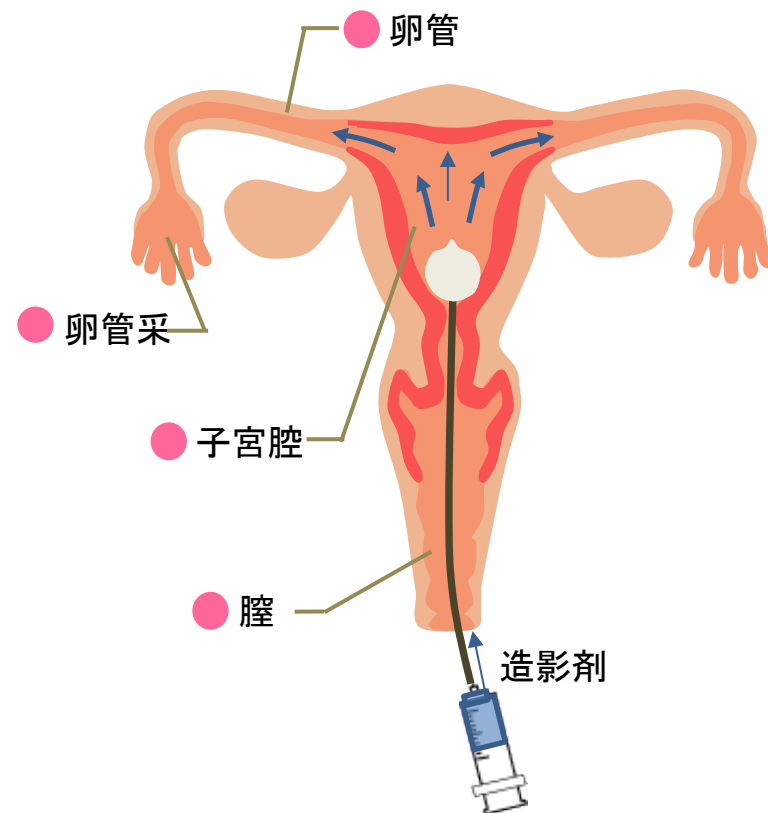
1日目

- 1) 子宮内にチューブを固定し、造影剤を注入します。
- 2) レントゲン写真を撮り、造影剤が子宮～卵管～お腹の中へと広がる様子を確認します。

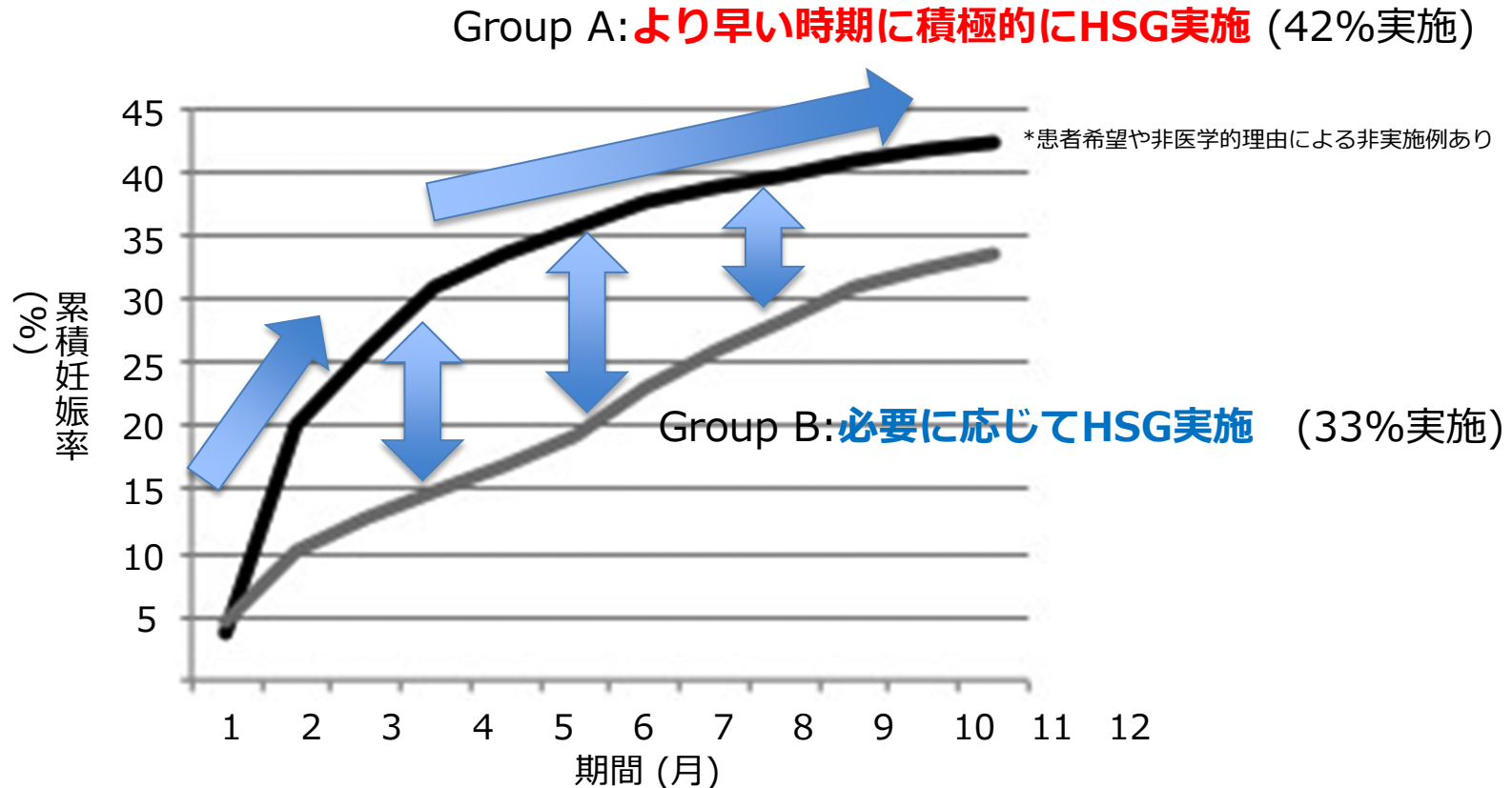
2日目

- 3) 造影剤が卵管の中に溜まっていないかを確認します。

より簡単に卵管の詰まりを確認できる方法に**卵管通気検査**や**卵管通水検査**があります。造影検査と比べて精度は劣りますが、造影剤アレルギーのある方も受けることができます。



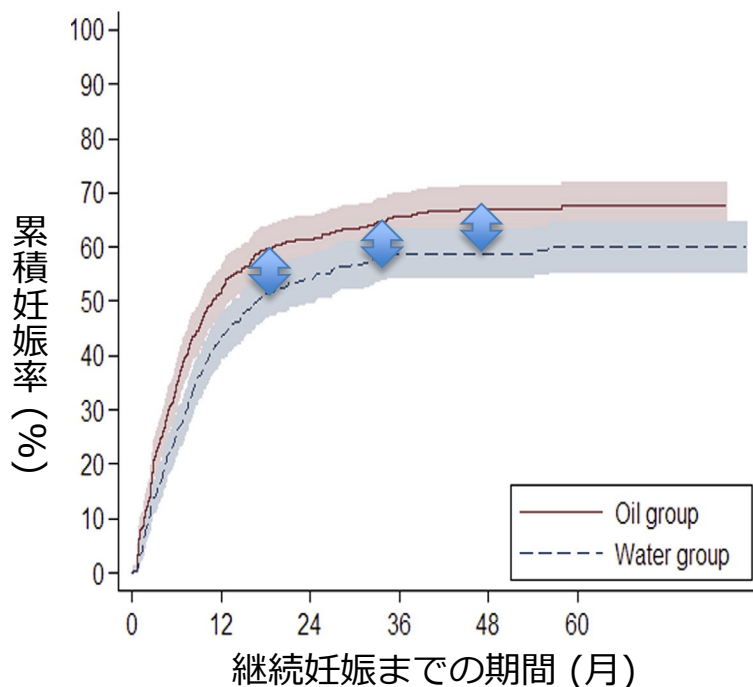
HSG検査実施患者の自然妊娠率



- ①HSGは卵管疎通性の評価目的だけでなく、油性造影剤による治療効果も期待できる
- ②早期に実施することで妊娠率の向上につながる可能性がある

HSGの早期実施で妊娠率が向上!?

HSG検査実施後の累積妊娠率 (ART妊娠含まない) 油性造影剤 vs. 水性造影剤



女性年齢 18-39歳, 排卵周期あり, 卵管病変低リスク,
油性or水性造影剤に無作為割付け (油性 n=551, 水性n=554)

油性造影剤の優位性

① 継続妊娠率⇒高い

(油性: 63.8% vs. 水性: 55.5%, RR 1.15, 95%CI 1.04~1.27, p=0.005)

② 継続妊娠までの期間⇒短い

(油性10.8か月 vs. 水性 16.8, HR1.28, 95%CI 1.10~1.50, p=0.001)

油性造影剤の児の甲状腺機能障害への懸念

van Welie N. et al., Hum Reprod. 2020 May 1;35(5):1159-1167.

HSGの油性造影剤と水性造影剤への妊娠前の曝露は,出生児の甲状腺機能に対する**影響を認めなかった**.

Keestra SM. et al., Hum Reprod. 2024 Oct 1;39(10):2287-2296.

HSGの油性造影剤と水性造影剤で,小児の神経発達に**大きな影響は認められなかった**.

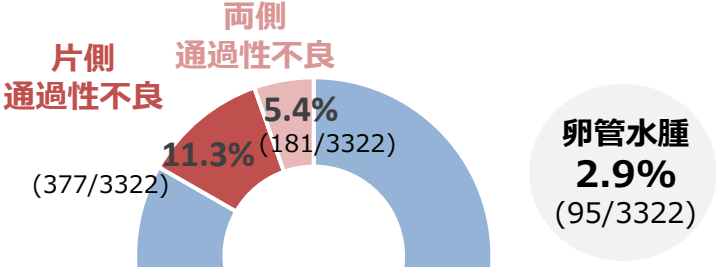
Satoh M. et al., Horm Res Paediatr. 2015;84(6):370-5. (日本)

油性造影剤使用のHSG後に出生した児では**先天性甲状腺機能低下症の頻度が一般集団より高かった**.

油性造影剤 > 水性造影剤 !?

van Rijswijk J. et al., Fertil Steril. 2020 Jul;114(1):155-162.

不妊症患者における卵管異常の頻度 (HSG)とリスク因子



卵管異常のリスク因子： クラミジア感染、内膜症、子宮筋腫

リスク因子	卵管異常	卵管異常 区分		
		卵管通過不良	卵管閉塞	卵管水腫
クラミジアIgG 陽性	1.57 [1.17–2.11] p<0.01	—	1.92 [1.33-2.78] p<0.001	2.07 [1.09–3.99] p<0.05
クラミジアIgA 陽性	—	—	—	2.09 [1.04–4.13] p<0.05
チョコレート嚢胞	1.64 [1.12–2.41] p<0.05	2.15 [1.34-3.47] p<0.01	—	3.11 [1.51–6.38] p<0.01
子宮筋腫	1.58 [1.09–2.29] p<0.05	—	1.88 [1.21-2.94] p<0.01	—
排便時痛	—	—	—	2.79 [1.06–7.32] p<0.05

不妊検査項目が診断結果と生殖予後に及ぼす影響

検査項目	従来型検査群 (n=795)	簡略型検査群 (n=749)
問診, 身体検査, 経腔超音波, 精液検査	✓	✓
超音波検査による周期モニタリング	✓ (整/不整)	不整のみ
性交後試験	✓	実施せず
不整周期のホルモン検査	✓	✓
黄体期プロゲステロン	✓	必要に応じて
クラミジア抗体検査	✓	必要に応じて
卵管造影検査 (HSG)	✓*	必要に応じて
腹腔鏡検査	必要に応じて	必要に応じて

*患者希望や非医学的理由による非実施例あり

- ①簡略型で原因不明が増加した (従来型23.5% vs. 簡略型32.2%, $p < 0.001$)
- ②従来型で妊娠までの期間が短く, 妊娠率が高かった (1年間; 従来型58.7% vs. 簡略型46.8%, $p < 0.001$)
- ③従来型で自然妊娠率が有意に高かった

検査期間中または非治療期間中: 従来型16.0% vs. 簡略型8.1%, $p < 0.0001$,
自然妊娠待機期間中: 従来型11.4% vs. 簡略型10.1%, $p = 0.411$

PCT, HSGは早めに実施すべき!?

CQ213 子宮鏡検査はどのような場合(疾患)に行うか？*Answer*

子宮鏡検査は、不正出血、悪性腫瘍の疑い、不妊症の精査、子宮奇形の疑い、などの場合に用いる。具体的には以下の疾患の診断・検査に用いる。

1. 疾患の診断のために行う。(C)

子宮内膜ポリープ

子宮粘膜下筋腫

先天性子宮形態異常

子宮腔癒着症 (Asherman 症候群)

子宮内膜増殖症

子宮体がん

流産あるいは奇胎娩出後の遺残

胎盤遺残、胎盤ポリープ

子宮内異物 (IUD)

2. 子宮鏡下手術の術前検査として行う。(B)

子宮内膜ポリープ

子宮粘膜下筋腫

中隔子宮

子宮腔癒着症 (Asherman 症候群)

女性の検査⑤

子宮鏡検査

子宮鏡検査とは・・・

小型のカメラで直接子宮の内部を観察します。

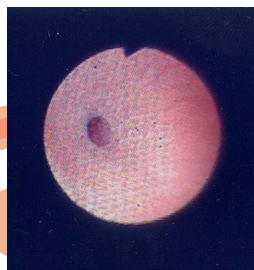
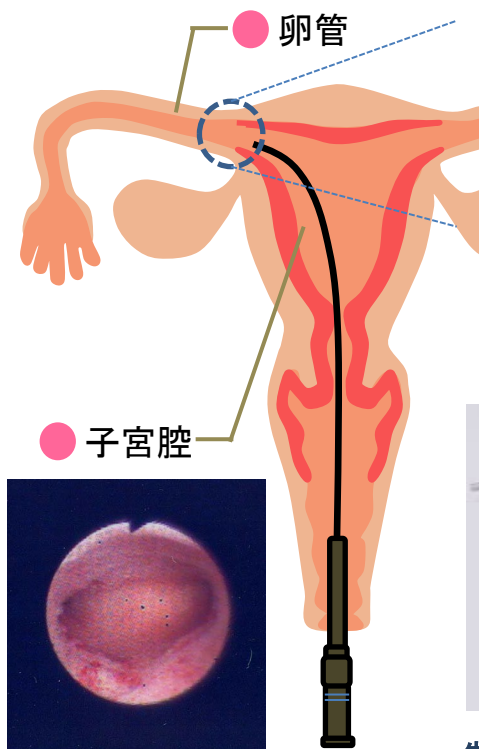
検査方法は・・・

小型カメラがついた内視鏡(子宮鏡)を、膣から子宮内部に入れて子宮内の様子を観察します。検査自体は5-10分程度で終了しますが、子宮頸管に子宮鏡を通すときに少し痛みをともなうことがあります。

分かることは・・・

- 子宮筋腫
- 子宮内膜ポリープ
- 子宮奇形
- 癒着・炎症

など

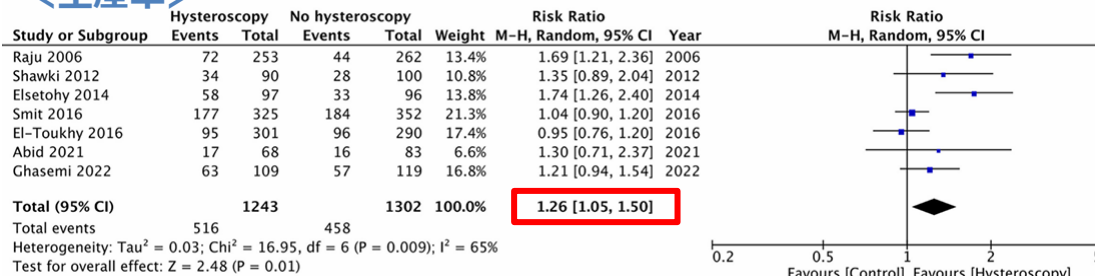


子宮鏡

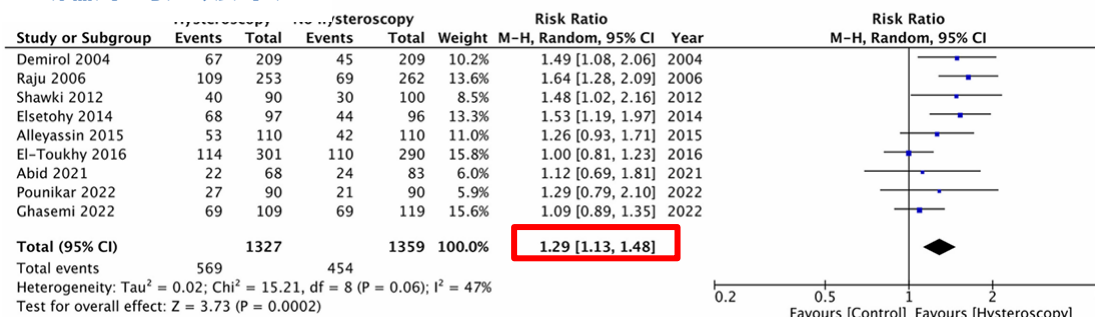
先端の直径は3-5 mm程度と大変細いものです

子宮鏡検査実施と体外受精-胚移植転帰

<生産率>



<臨床的妊娠率>



HFにより新たに診断された異常

- ①子宮内膜ポリープ (3-15.7%)
- ②子宮内癒着 (1-13%)
- ③粘膜下筋腫 (0.4-7.2%)
- ④子宮内膜炎 (1.9-8.3%)
- ⑤子宮中隔/弓状子宮 (0.9-13.6%)
- ⑥子宮内膜増殖症 (1.8-4.8%)
- ⑦頸管癒着/頸管狭窄 (2.3-12.0%)

経腔超音波やHSGで見逃される病変の治療が、不妊治療転帰を向上させる可能性がある。

対象群: 経腔超音波検査またはHSG検査を実施し, 明らかな子宮異常がない患者
 コントロール群: HFを受けずにART治療を実施した患者

子宮鏡検査は不妊治療に必須!?

子宮鏡下ポリープ切除術後のIUI妊娠率

Randomized prospective study

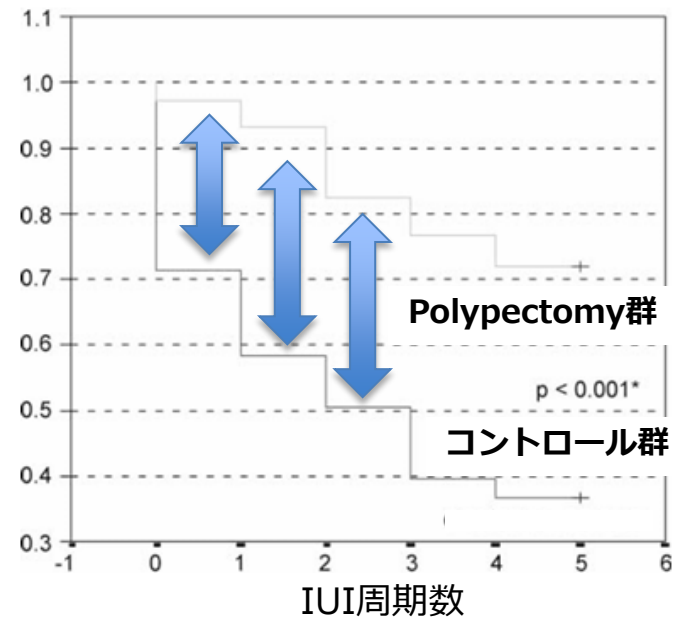
Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study

	Polypectomy (n=101)	コントロール (n=103)	p*2
平均年齢 [歳] (SD)	30.8 (4.1)	30.9 (4.4)	ns
不妊原因*1 (%)			ns
排卵因子	25.7	33.9	
頸管因子	9.9	13.5	
子宮内膜症	9.9	12.6	
男性因子	21.7	23.3	
原因不明	48.5	54.3	
ポリープサイズ (%)			ns
< 5 mm	24.8	32	
5-10 mm	31.7	29.1	
11-20 mm	25.7	18.4	
> 20 mm	17.8	20.4	
臨床的妊娠率 (%)	RR 2.1 (95% CI 1.5-2.9)		
あり	64 (63.4)*3	29 (28.2)	< 0.001
なし	37 (36.6)	71 (71.8)	

*1 2つ以上の不妊原因があるカップル含む。*2 c²検定またはt検定。

*3 Polypectomy群の妊娠のうち65%は初回IUI前に妊娠。

対象: 少なくとも24か月間の不妊期間があり, 超音波検査で子宮内膜ポリープがあるIUI予定の女性 (204名). polypectomy群 (n=101, 5.5-mm Olympus continuous flow office hysteroscope with 5Fr working channel), コントロール群 (n=103, polyp biopsyのみ実施). 両群ともhysteroscopy実施後3周期までに初回IUIを予定 (IUI4周期までを解析対象とした). 除外: 40歳以上で, 無排卵, 無精子症のパートナー, 未治療の卵管疾患または過去にr-FSH使用が有効でなかった患者



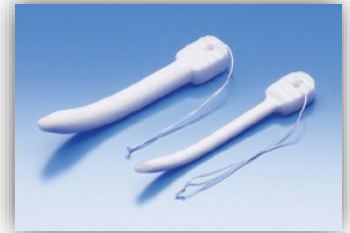
Kaplan-Meier生存分析
* Mantel-Haenszelロジックテスト

子宮鏡下ポリープ切除で成績向上!?

当院での「TruClear™」実施方法



9:30～11:00 来院



- ・ 必要に応じて頸管拡張を行う
(ラミケンRを使用)

12:30～14:00 「TruClear™」実施

- ・ 静脈麻酔を用い手術室で実施
- ・ スムーズに手術を行うため, 当院では
膣部鉗子, 加圧バッグを使用

15:30～17:00 術後診察 (説明)

16:00～18:00 帰宅へ



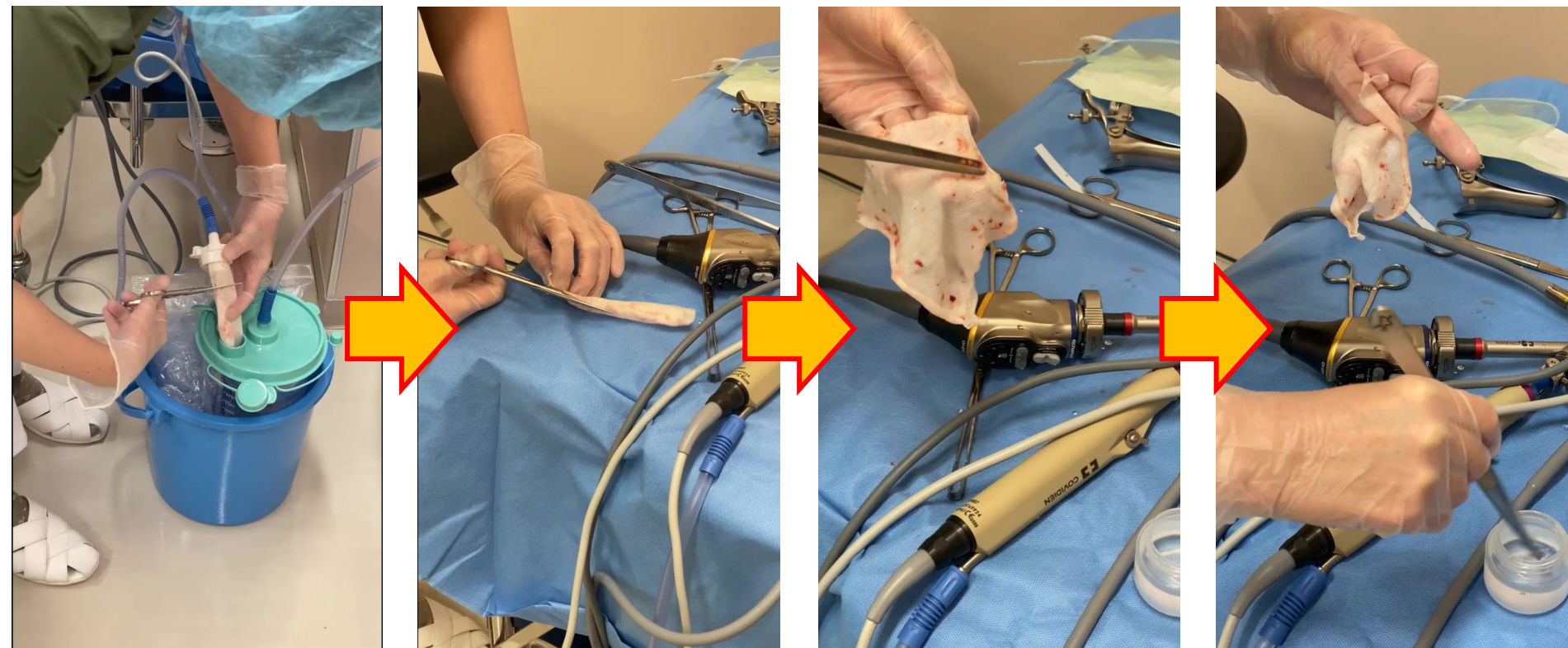
1 : 子宮前屈, 多発ポリープの症例

2 : 子宮後屈, D&C後の子宮腔内癒着合併の症例



みぎ卵管角のポリープ

手術後の検体の採取



女性の検査①

ホルモン検査 (血中・尿中)

ホルモン検査とは・・・

月経周期にあわせて必要なホルモンが分泌されているかどうかを調べます。

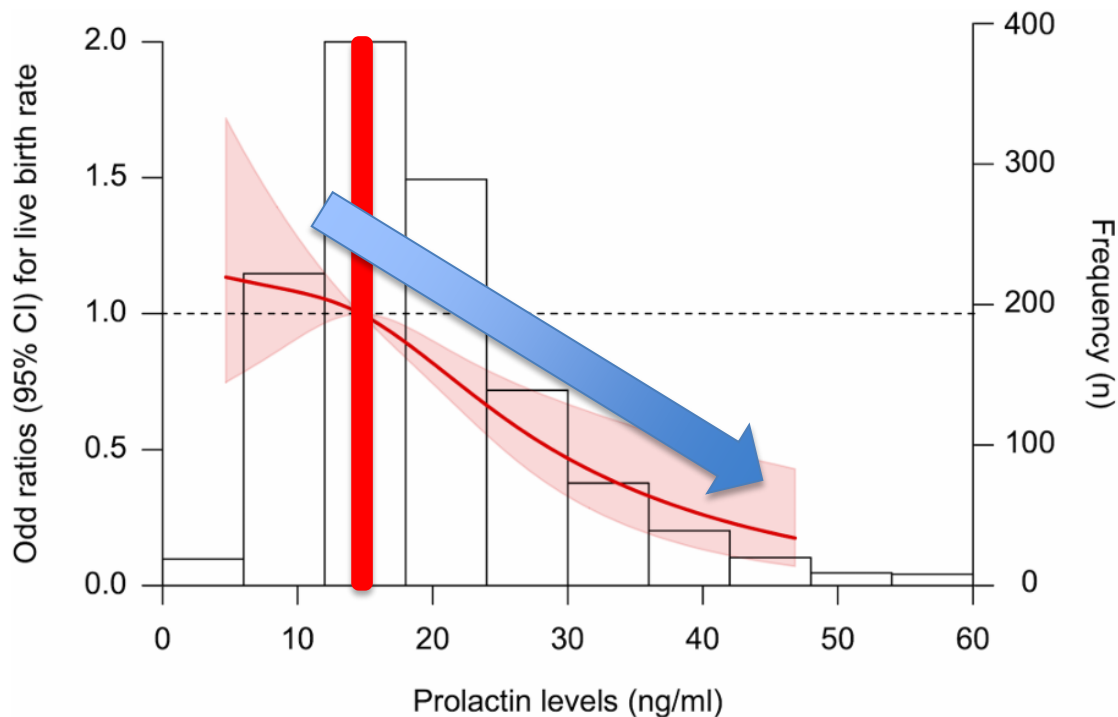
調べるホルモン	働き	結果から評価できること
● 卵胞刺激ホルモン(FSH)	卵胞の発育を促す	卵巣にある卵子の量と質 視床下部や脳下垂体の障害
● 黄体形成ホルモン(LH)	成熟した卵子の排卵を促す	視床下部や脳下垂体の障害 多嚢胞性卵巣症候群の診断 排卵日の予測
● 乳汁分泌ホルモン(プロラクチン)	乳汁分泌と排卵の抑制に働く	卵胞の発育不全(高プロラクチン血症)
● 卵胞ホルモン(エストロゲン)	子宮内膜を着床準備状態にする	視床下部や脳下垂体の障害 卵巣機能の障害
● 黄体ホルモン(プロゲステロン)	子宮内膜を厚くする	黄体機能不全
● 抗ミュラー管ホルモン(AMH)	発育中の卵胞から分泌される	卵巣にある卵子の「数」を反映

高プロラクチン血症における女性の生殖能力の低下の仕組み



血中プロラクチン濃度の正常化は重要!?

血中プロラクチン濃度と生児獲得率の関係



対象: HRT-FET周期, 子宮内膜厚 ≥ 8 mmでプロゲステロン投与, P投与前日の午前9時~11時にPRL測定 (UniCel® DxI 800 Immunoassay System (Beckman Coulter))
年齢, BMI, 妊娠歴, 出産歴, 不妊期間, 原発性・続発性不妊, 不妊原因, FET周期数, LH基礎値, FSH基礎値, PRL基礎値 (中央値 [四分位範囲: IQ1~IQ3]: 13.2 [10.9, 16.3]), FET日P値, FET

「高プロラクチン血症」の基準は15 ng/ml !?

CQ323 高プロラクチン血症の治療は？

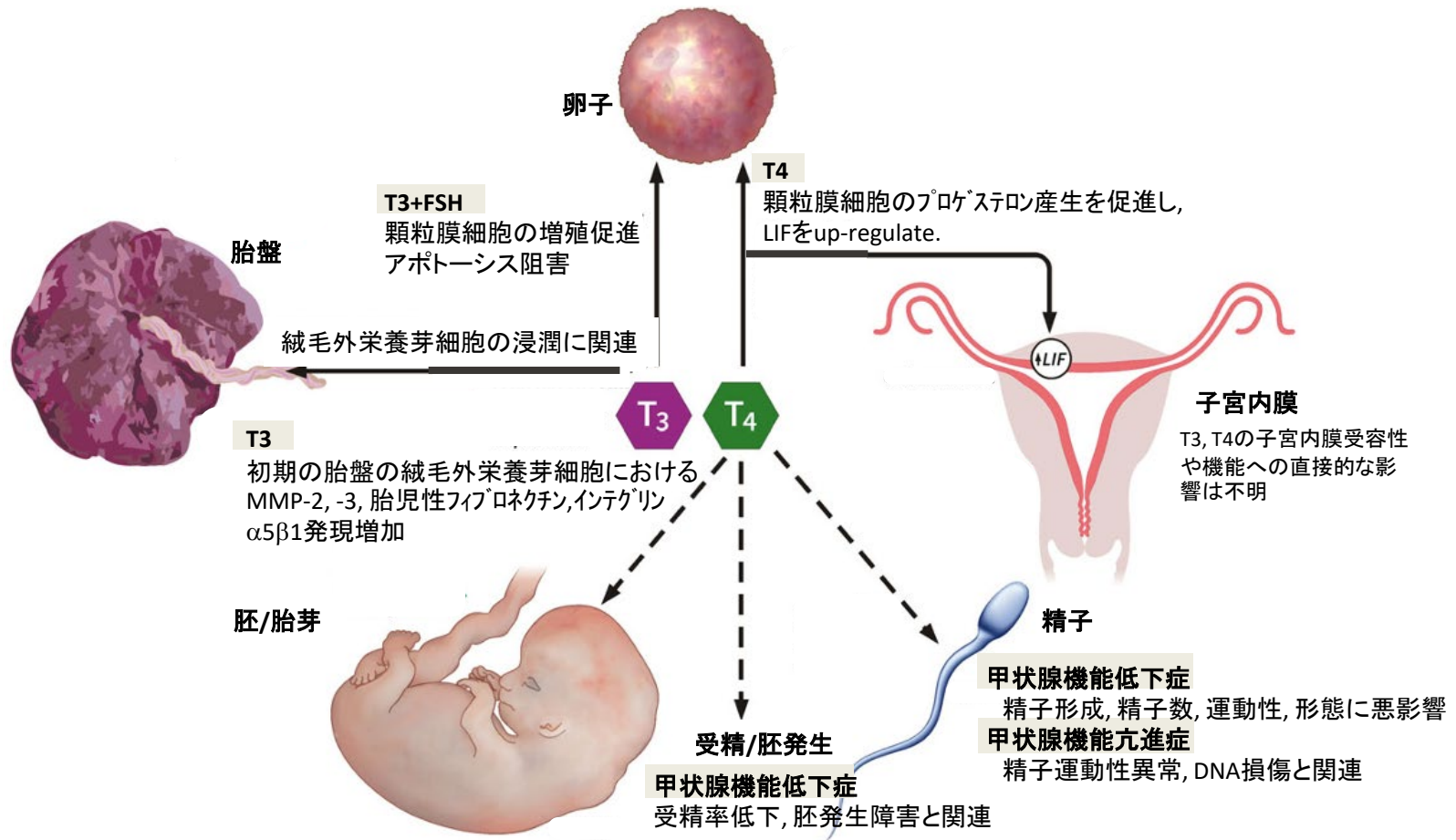
Answer

1. 下垂体卒中，視力障害を伴う腫瘍，薬剤療法不応例，薬剤療法不耐例は脳神経外科に紹介する. (B)
2. 薬剤性の場合は中止，減量，変更に関して処方医と相談する. (B)
3. 甲状腺機能低下症を伴う場合は甲状腺ホルモン補充による治療を行う. (B)
4. Answer 1 ～ 3に該当しない治療適応例はドパミン作動薬で治療する. (A)

**CQ319 不妊症・不育症診療時に判明した潜在性甲状腺機能低下症かつ/
または甲状腺自己抗体陽性の取り扱いは？***Answer*

1. 甲状腺自己抗体の有無，血中 TSH， fT_4 値，不妊治療の方法などを総合的に判断し，必要に応じ L- T_4 補充を行う. (C)
2. 必要に応じて甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師と連携して管理を行う. (B)

甲状腺ホルモンが生殖系に与える影響



実線: 投与により影響が示されているもの
点線: 関連は示されているが因果関係の証拠が不十分なもの

Vissenberg R. et al., Hum Reprod Update. 2015 May-Jun;21(3):378-87.

甲状腺機能の正常化は重要!?

各国の潜在性甲状腺機能低下症・甲状腺自己抗体に関するガイドライン

発行機関(発行年)	対象	潜在性甲状腺機能低下症 (SCH)	甲状腺自己免疫抗体
欧州甲状腺学会 (2021)	生殖補助医療の 治療開始前・治療中	不妊治療前にLT4投与により TSH < 2.5 mU/L を維持.	不妊治療前にTPOAb検査を行う. TSH > 2.5 mU/L でTPOAb正常⇒TgAb検査推奨.
		TSH > 2.5 mU/L , <4 mU/Lで, 甲状腺自己免疫がある ⇒病歴を考慮した上で個別に, 不妊治療前の低用量LT4投与を検討.	
米国甲状腺学会 (2017) ⇒更新予定あり	妊娠女性	TSH > 2.5 mU/L であればTPOAb検査を実施. (a)LT4推奨 ①TSHが妊娠特異的基準範囲を超え,TPOAb(+) ②TSH ≥10.0 mU/LでTPOAb(-) (b)LT4考慮 ① TSH > 2.5 mU/L , 妊娠特異的範囲の上限未満でTPOAb(+)	抗体陽性, 甲状腺機能正常⇒妊娠確認後できるだけ早くTSH測定し, その後は4週間ごとに測定. 妊娠喪失既往あり, 抗体陽性, 甲状腺機能正常⇒LT4投与を考慮.
米国生殖医学会 (2024)	不妊女性 SCH	妊娠中または妊娠希望の女性のLT4治療は推奨しない.	無症状⇒甲状腺自己免疫検査は推奨しない. 反復妊娠喪失あり⇒甲状腺自己抗体検査考慮
英国国立医療技術 評価機構 (2024)	妊娠前管理	妊娠前に甲状腺機能検査を実施. 異常あればLT4投与と甲状腺機能正常化まで妊娠延期を勧める.	推奨事項なし

Man R. et al., Eur J Endocrinol. 2025 Feb 1;192(2):R7-R15.
Dunbar S. et al., Hum Reprod. 2025 Apr 24;deaf077.

甲状腺機能の「正常」の基準はTSH < 2.5 mU/L!?

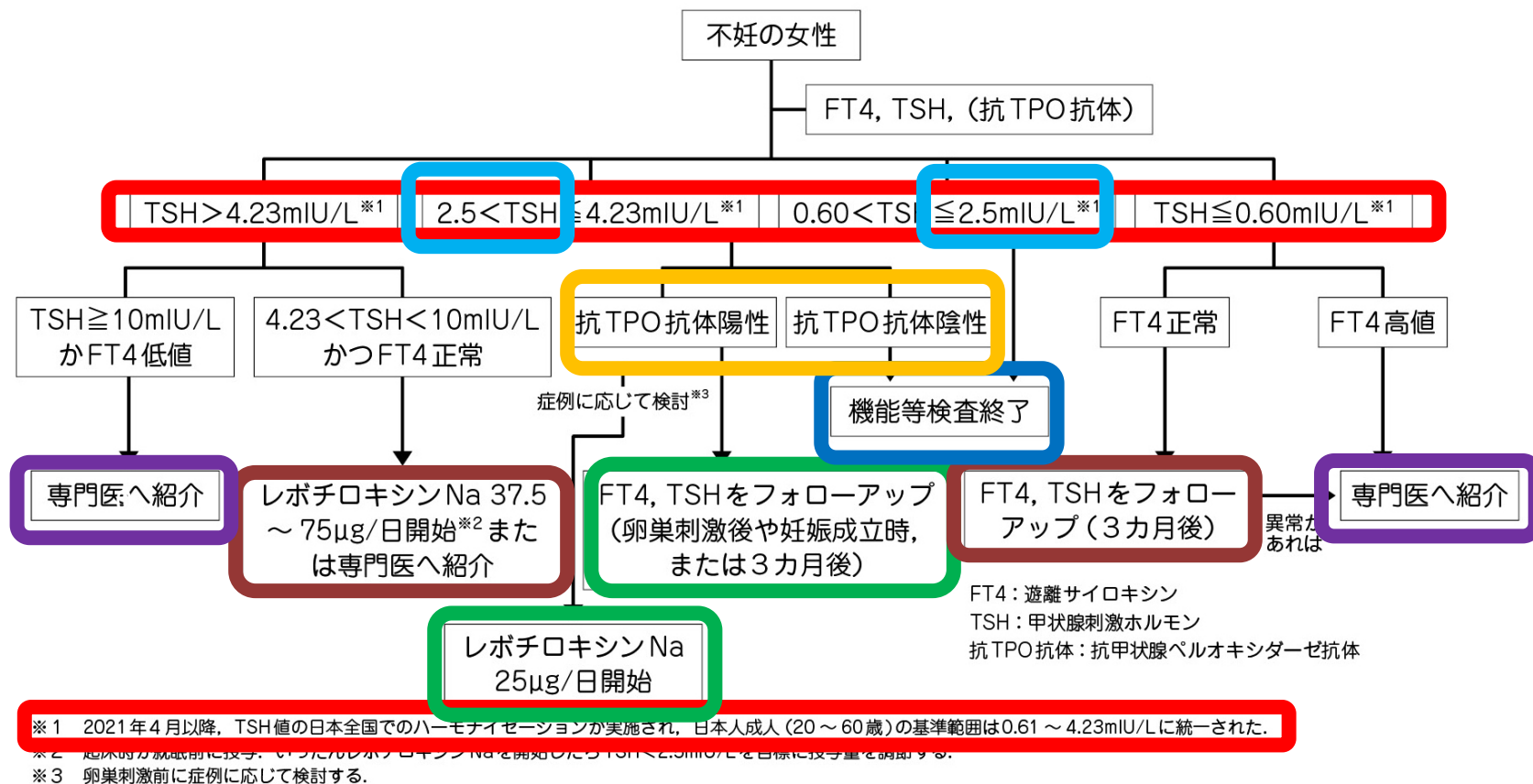


図3. 生殖補助医療を検討している女性における甲状腺機能異常への臨床的アプローチの1例



「AMH」 とは？

CQ318 不妊症の原因検索としての一次検査は？*Answer*

以下の検査が行な

1. されており、一次スクリーニング検査として施行する根拠はない¹³⁾。近年、卵巣予備能の指標となる内分
2. 泌検査として、抗ミュラー管ホルモン (anti-Müllerian hormone : AMH) を測定する施設が増加してい
3. る。不妊症の原因検索としての検査には該当せず、排卵誘発剤に対する卵巣の反応性を予測し、患者への
4. 説明や至適な排卵誘発法の選択にあたっての判断材料となる一次検査と位置づけられつつある¹⁴⁾。
5. 7. ・・・

医療技術評価分科会の評価を踏まえた対応⑬

既存技術の見直し

➤ 抗ミュラー管ホルモン（AMH）について、検査の目的の見直しを行う。

現行（2022年4月～）

【内分泌学的検査】

52 抗ミュラー管ホルモン（AMH）

〔算定要件〕

「52」の抗ミュラー管ホルモン（AMH）は、不妊症の患者に対して、**調節卵巣刺激療法における治療方針の決定**を目的として、血清又は尿漿を検体とするELISA法、放射免疫法又はECLIA法により測定した場合に、6月に1回に限り算定できる。



改定後（2024年4月～）

【内分泌学的検査】

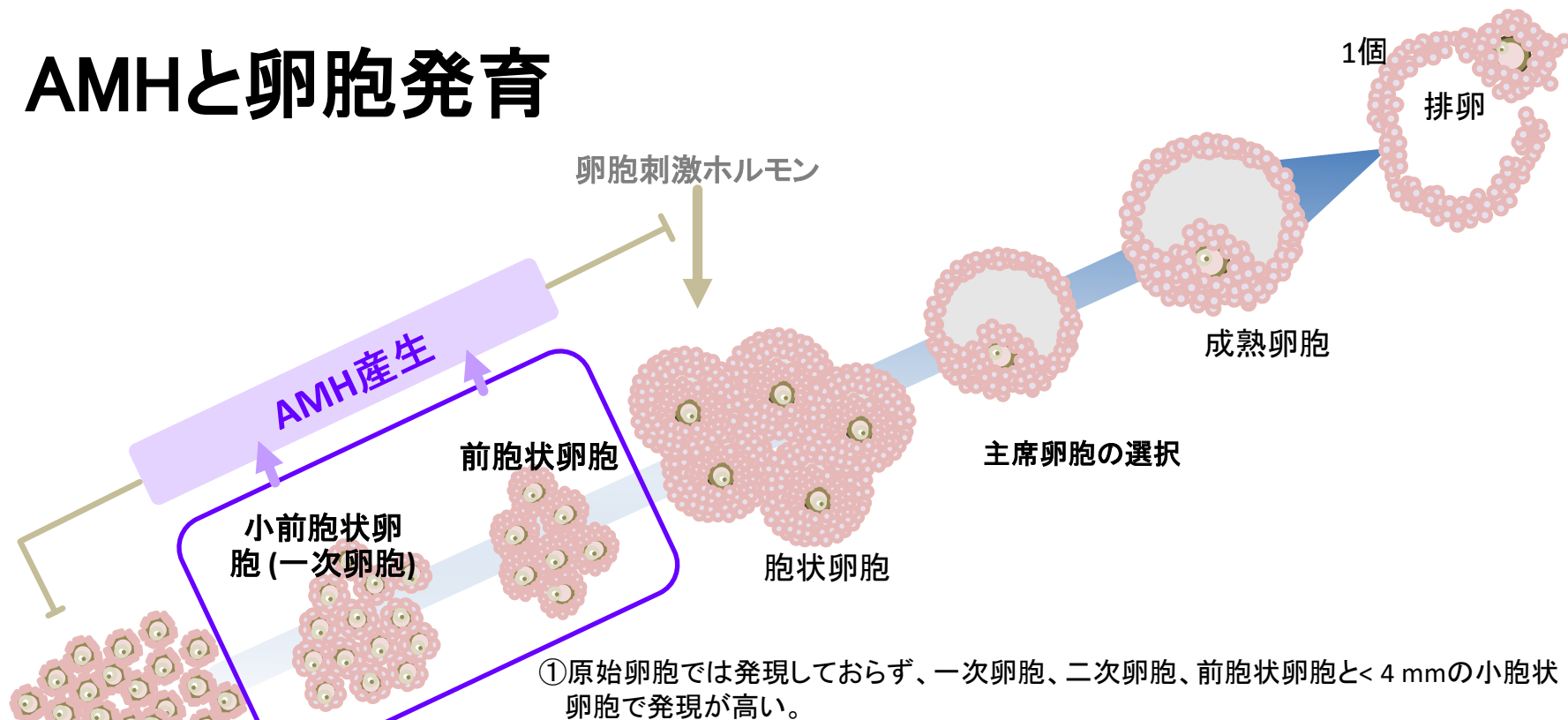
52 抗ミュラー管ホルモン（AMH）

〔算定要件〕

「52」の抗ミュラー管ホルモン（AMH）は、不妊症の患者に対して、**卵巣の機能の評価及び治療方針の決定**を目的として、血清又は尿漿を検体とするELISA法、放射免疫法又はECLIA法により測定した場合に、6月に1回に限り算定できる。

「AMH測定」の保険適応範囲拡大

AMHと卵胞発育

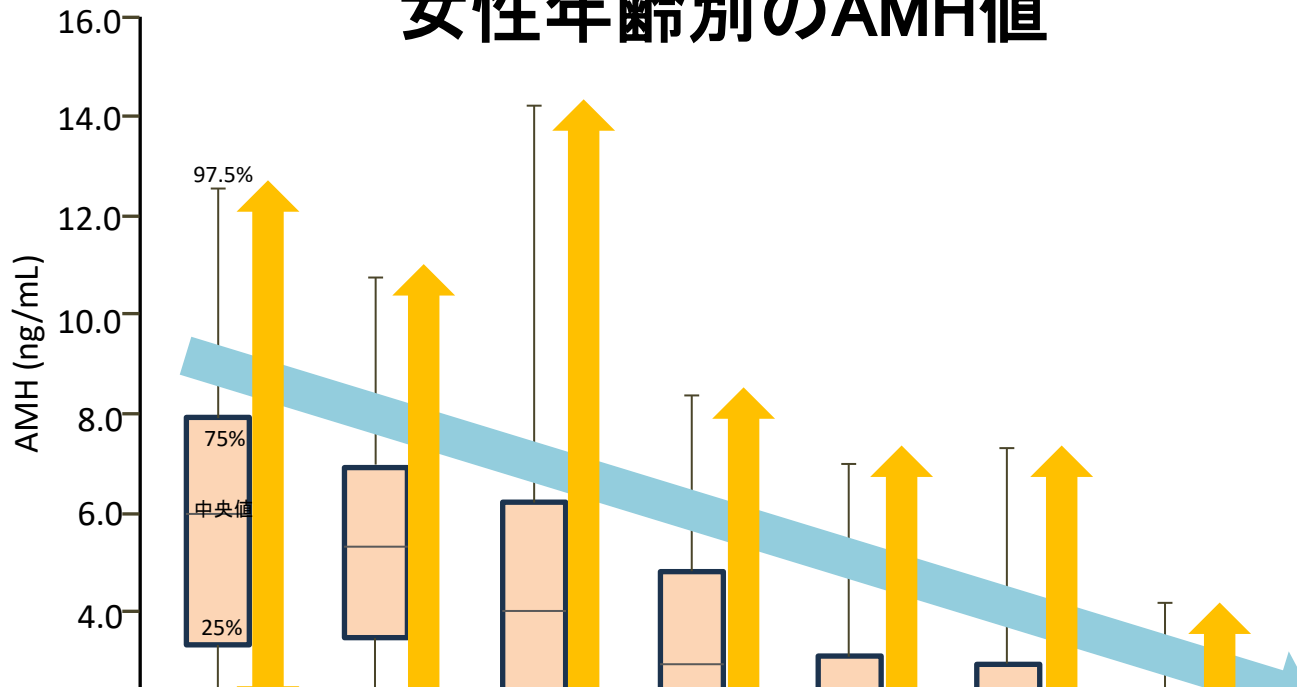


「AMH測定」

➡「卵子の残りの数」が分かる！

➡「妊娠できる期間」があとどれくらい残っているかが分かる！（あくまでも「数」で、「質」は分からない）

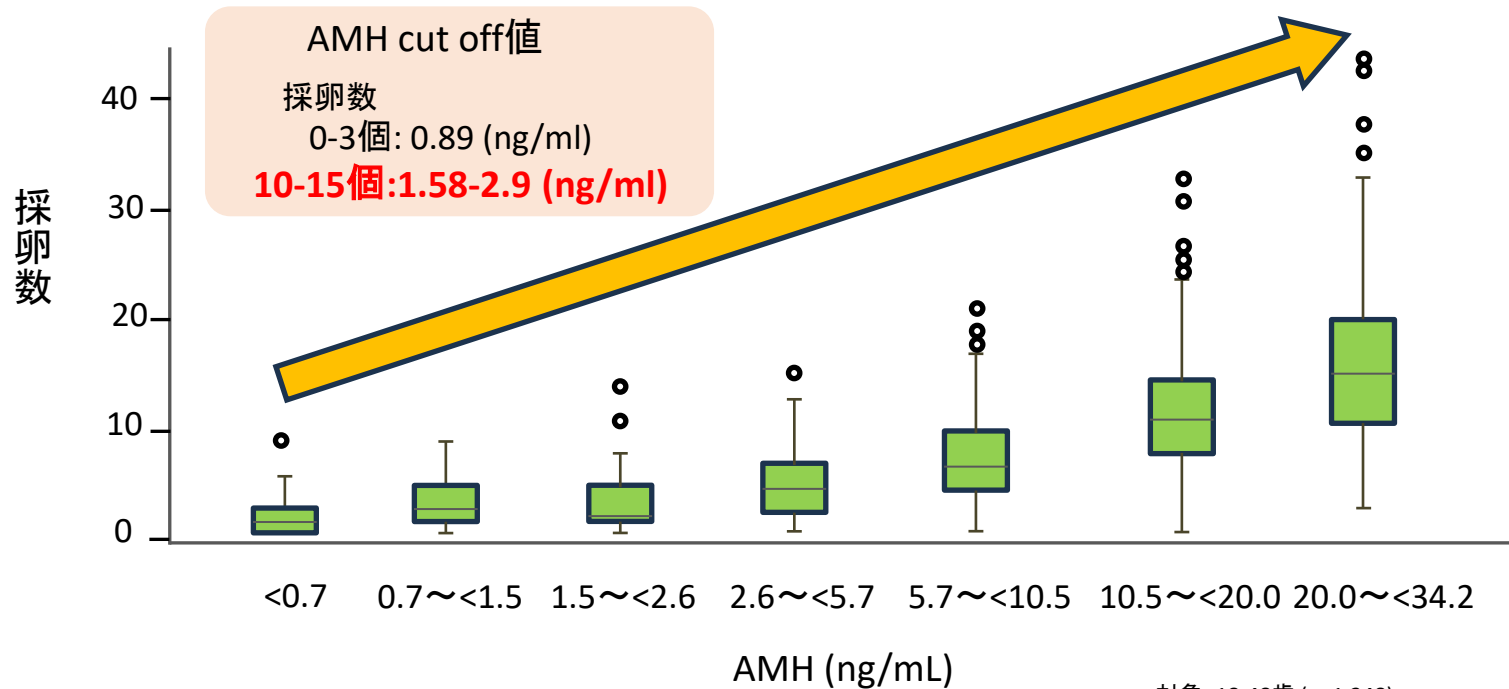
女性年齢別のAMH値



**「AMH値」は個々でバラツキが大きい
⇒「卵巣予備能」は個々で大きく異なる**

測定法: Elecsys AMH assay (Roche)

AMH値と採卵数



対象: 18-48歳 (n=1,248)
卵巣刺激法: GnRH antagonist法
測定法: Elecsys AMH assay (Roche)

「AMH値」が高いほど、「採卵数」は増加

SUPPLEMENTAL FIGURE 1



「採卵数」が多いほど、「累積出生率」は上昇

「AMH」が高いほど、「累積出生率」は上昇!?

対象と方法:

2009年から2014年にIVF, ICSIによる体外受精を受けた女性(n= 14,469)。

初回採卵周期で得た胚は採卵周期にて新鮮胚移植を行い、余剰胚をガラス化法により凍結保存後、次周期以降に融解胚移植を行った。患者の初回採卵周期あたりの凍結融解胚移植での累積出生率について、採卵数別に層別化を行い、新鮮胚周期・凍結胚周期それぞれで検討を行った。

当院「初診」時検査

女性

初診時に行う検査/保険

- **経膈超音波**
- 尿一般検査
- 血圧測定
- 血液一般検査
- **抗ミューラー管ホルモン(AMH)**
必要時に適宜行う検査/保険
- **フーナーテスト**
- クラミジアPCR(抗原)
- 希望時に行う検査
- **子宮頸部細胞診(子宮頸癌検診)**
- ストレス評価(STAI)

女性

必須の検査/自費

- 感染症検査(HBs、HCV、HIV、RPR・TPHA)
- **クラミジア抗体IgG、IgA**
- 風疹抗体(ワクチン接種 有・無)(抗体有・無) 公費有
- **甲状腺(TSH、抗Tg抗体、抗TPO抗体)**
- 糖尿病検査(HbA1c)
- 抗核抗体
- **PRL**
- **ビタミンD**
- クレアチニン
- **ホモシステイン**

女性

希望時に行う検査/自費

- 精子不動化抗体(抗精子抗体)
- **着床障害検査(推奨 / 選択)**
- 染色体検査(男女お二人で実施)

男性

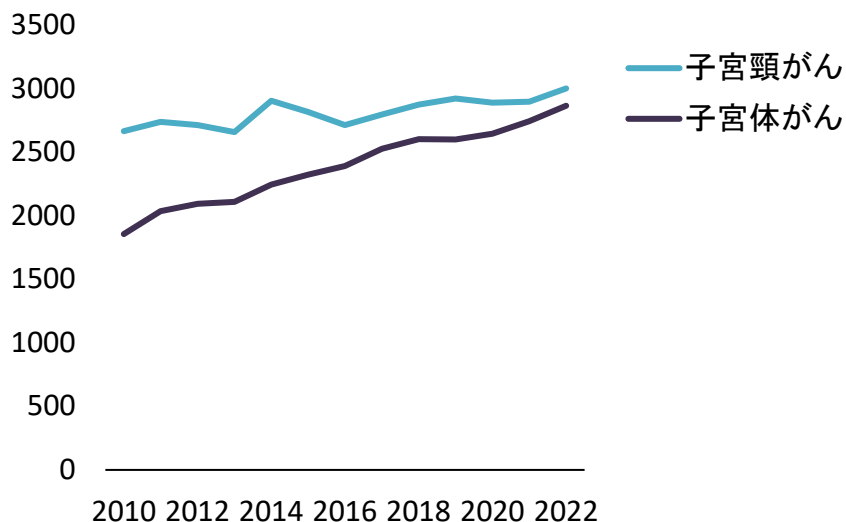
初診時に行う検査/自費

- 感染症検査(HBs、HCV、HIV、RPR・TPHA)
- 風疹抗体検査
- 希望時に行う検査/自費
- **精液検査(精子特殊分析検査)**
- 染色体検査(男女お二人で検査)

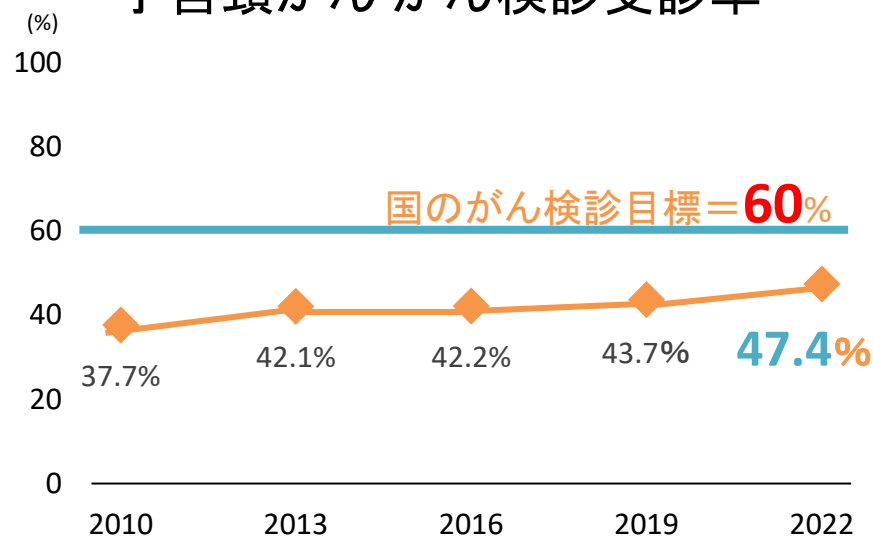
子宮がんによる死亡者数とがん検診受診率の推移

子宮頸がんおよび子宮体がんによる死亡者は増加し続けている
がん検診の受診率も緩やかに上昇しているものの、国の目標60%には達していない

子宮がん 死亡者数推移



子宮頸がん がん検診受診率



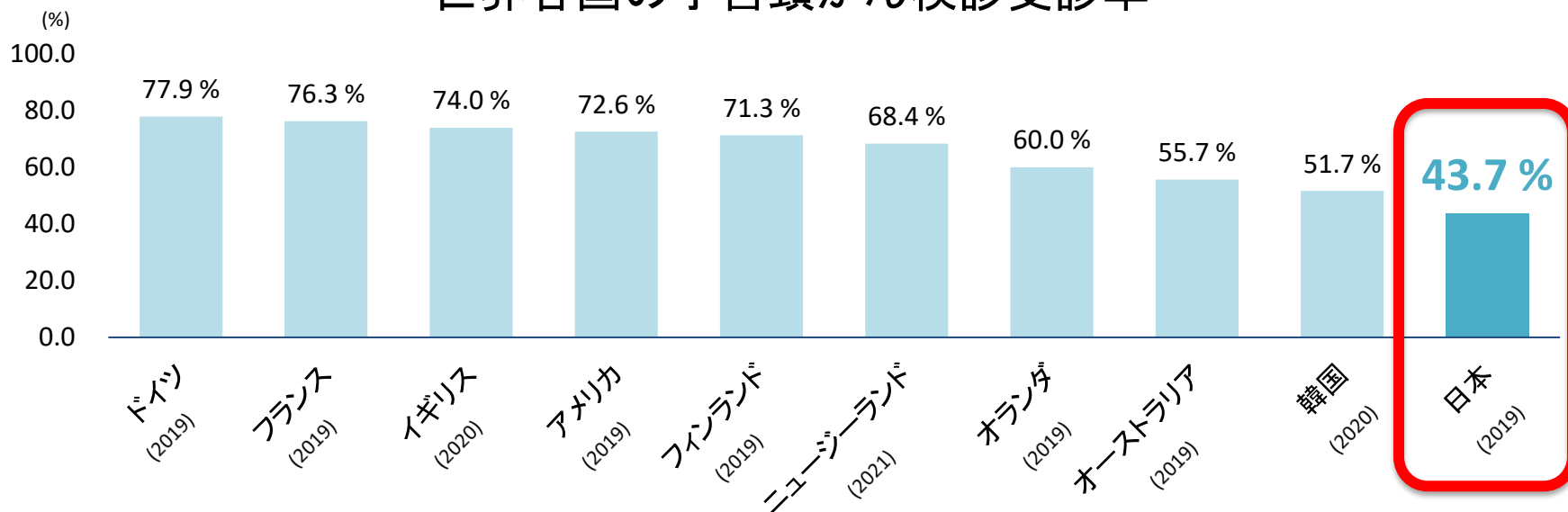
出典: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)
出典: 第39回がん検診のあり方に関する検討会 参考資料5

ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

世界各国との子宮頸がん検診受診率の比較

世界各国と比較しても日本の受診率は低水準である

世界各国の子宮頸がん検診受診率



産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編改訂の変遷

CQ201 子宮頸部細胞診の適切な実施法は？

Answer_2017

- 1 子宮頸部の扁平上皮ー円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction: SCJ) 領域を中心に細胞を採取する。(B)
- 2 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型を含む)での細胞採取を行う。(B)

-Point-

LBC法がガイドラインに記載

Answer_2020

- 1 子宮頸部の扁平上皮ー円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction: SCJ) 領域を中心に細胞を採取する。(B)
- 2 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型を含む)での細胞採取を行う。(B)
- 3 標本作成にLBC(Liquid-based cytology)法を用いる。(C)

-Point-

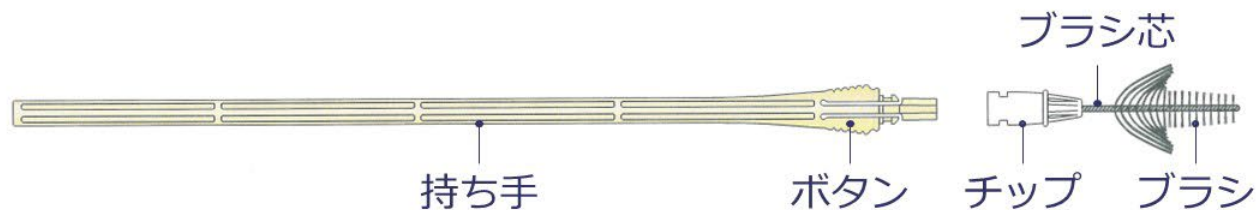
LBC法の推奨の強さが(B)

Answer_2023

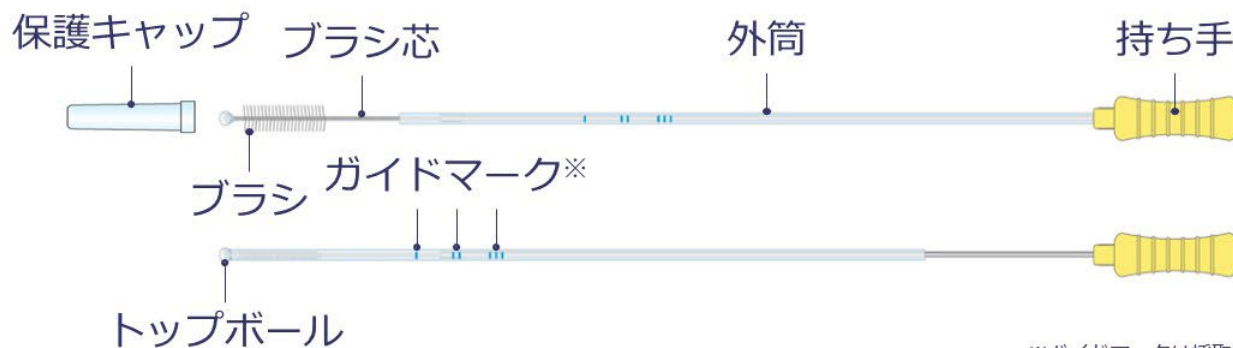
- 1 子宮頸部の扁平上皮ー円柱上皮境界 (Squamo-columnar Junction: SCJ) 領域を中心に細胞を採取する。(B)
- 2 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型を含む)での細胞採取を行う。(B)
- 3 標本作成にLBC(Liquid-based cytology)法を用いる。(B)

各製品の外観と構造

ユイノブラシ®

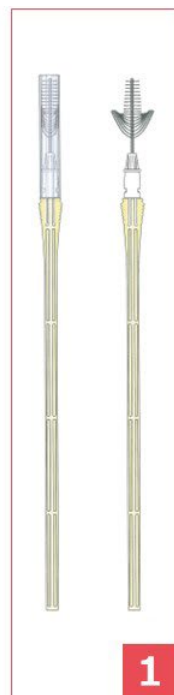


ユイノブラシ®EM

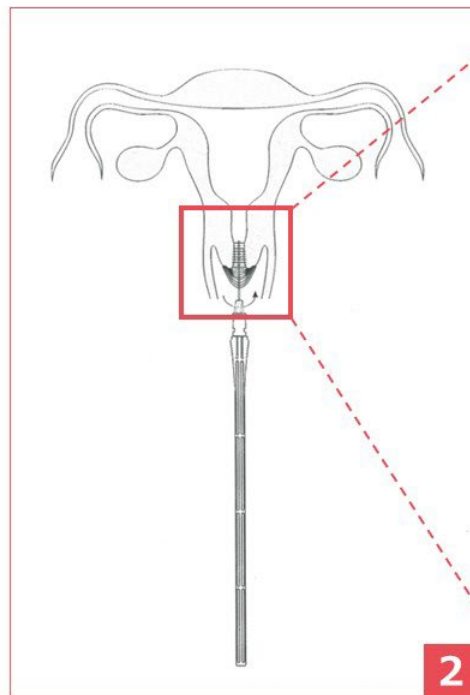


※ガイドマークは採取部収納状態で本品先端から50、70、90mmの位置に印字

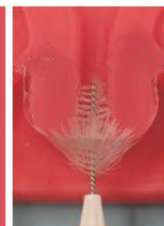
ユイノブラシ®の使用法



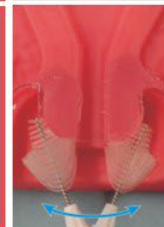
- 保護キャップを外し、ブラシを露出



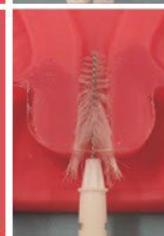
一般採取の場合



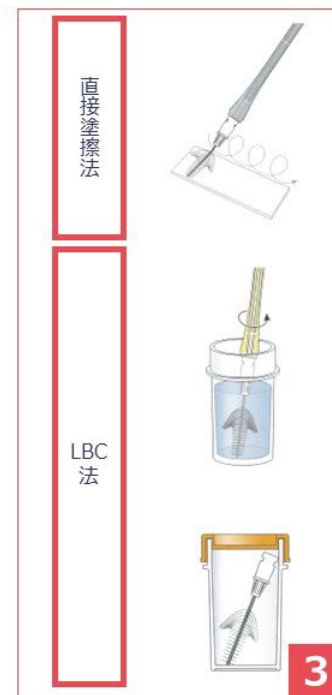
びらんが大きい場合



SCJが頸管深部にある場合



- 子宮頸部に触れるまで挿入し、持ち手をゆっくりと回転させて子宮頸管細胞を採取
- びらんが大きい場合やSCJが頸管深部にある場合は上の図のようにブラシを挿入し、細胞を採取



- 本品を取り出し、直接塗擦法もしくはLBC法にて細胞を標本化
- LBC法の場合は本品の先端を外すか、固定液内でブラシを濯ぐ

ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

「不妊症」の治療

どんな不妊治療をするの？

不妊治療を受ける人はおおまかに2つのグループに分けることができます。

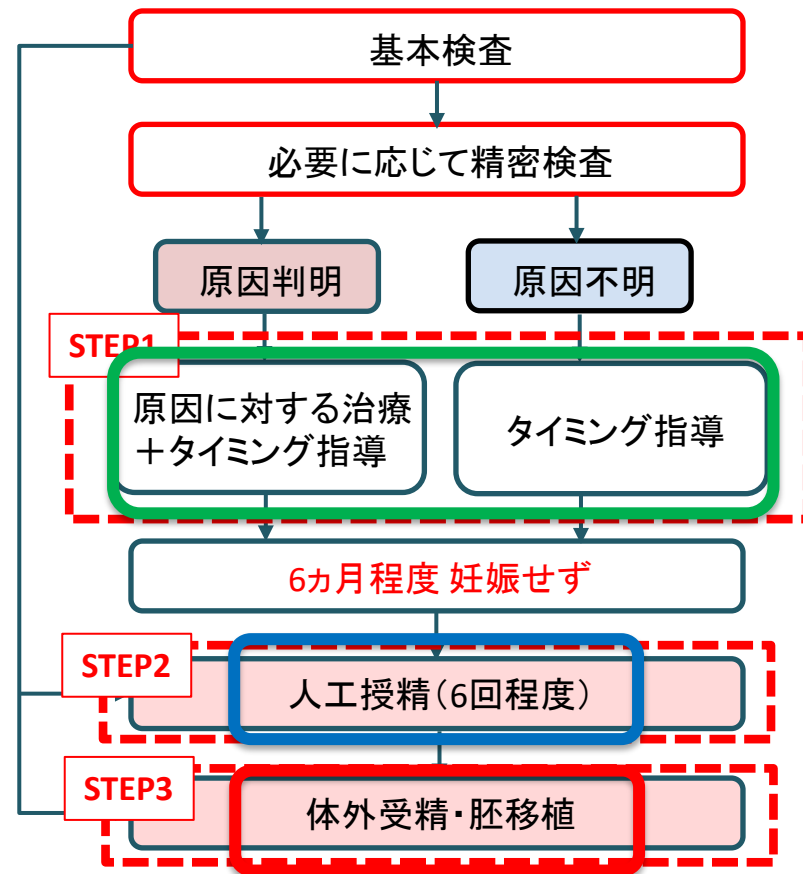
1) 不妊の原因がはっきりしていて治療なしでは妊娠しないグループ

2) 絶対的な原因はないけれど、妊娠しづらいグループ



まずは原因らしいものに対して治療を行いますが、必ずしも妊娠するわけではありません。そこで、原因に対する治療と並行して、個々の状況に応じて不妊治療自体を段階的にステップアップする必要があります。

不妊治療の流れ



卵子と精子の寿命

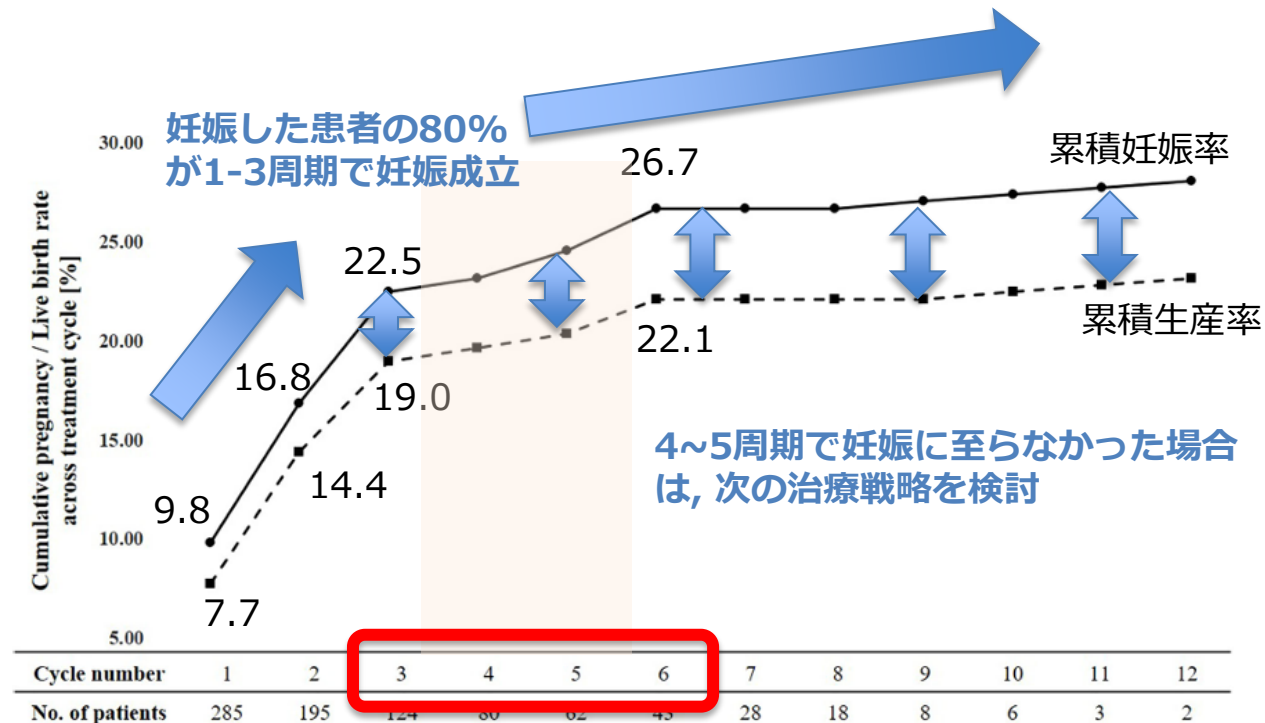
射精された精子のうち1%は 女性の体内で長くて5日（平均3日程度）生きています。
卵子が受精できる時間は、排卵後24時間程度です。



排卵日の4-5日前でも 妊娠の可能性は十分あります。
頸管粘液の量は排卵日の2-3日前にピークになります。
このため、頸管粘液量が多く、精子が子宮腔に入りやすい、**排卵日前が妊娠しやすくなります。**

タイミングは「排卵前」がbetter !

タイミング療法の累積生産率



対象: 女性年齢27-43歳, 卵管通過性あり (HSG実施), 月経周期24-28日
 排卵障害がある場合は排卵誘発を初回周期から実施 (CC or レトロゾール), 卵胞発育不良の場合はゴナドトロピン投与, 卵胞径18 mmでhCG投与して34-40時間後にタイミング
 排卵障害36.1%, 原因不明27.7%, 子宮因子 17.5%, 子宮内膜症12.6%, 男性因子(軽度)2.8%
 含む
 除外基準: 重度の男性因子, 性交がなかった周期や排卵が起こらなかった周期

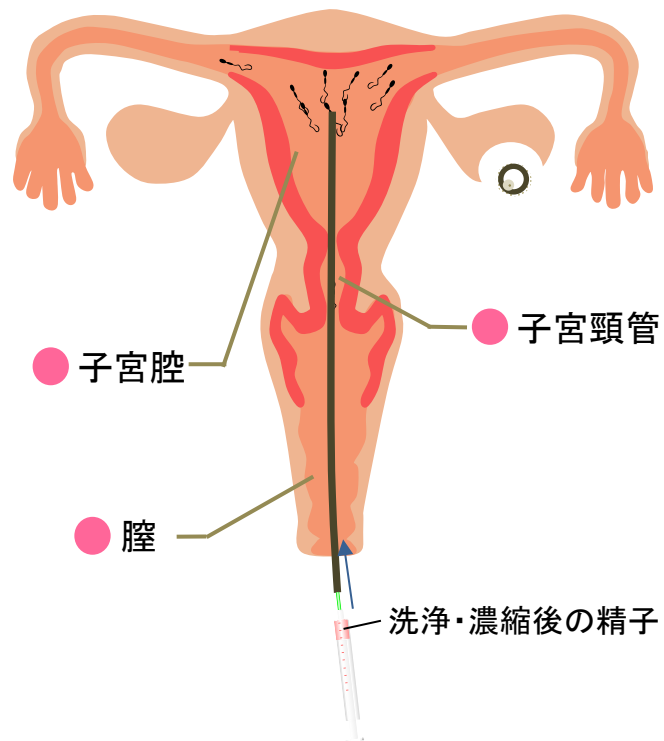
タイミング療法実施の目安: 3~6周期

STEP 2

人工授精

人工授精とは・・・

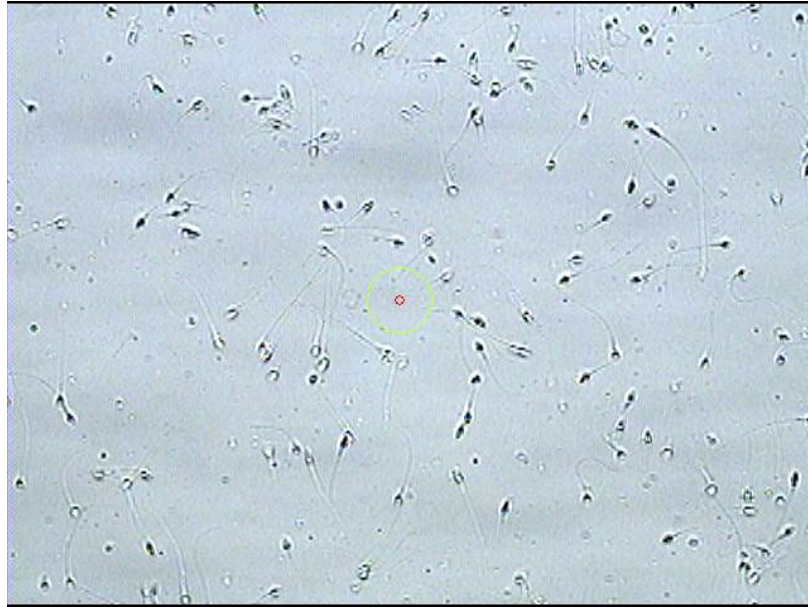
精液から運動性の良い元気な精子を集めて、カテーテルを用いて子宮腔に注入する方法です。自然妊娠に近い方法です。



人工授精の進め方

- ①排卵日を予測する
タイミング指導と同じ方法で行います。
できるだけ排卵に近い時期に人工授精を行います。
排卵直後でも妊娠率は変わりません。
- ②人工授精当日、精液を採取する
来院または自宅で精液を採取します。
採取した精液は30分ほど置いたあと、洗浄と濃縮を行います(1時間程度)。
- ③子宮内に精子を注入する
処理を終えた精子をカテーテルで子宮腔まで注入します。
痛みはほとんどありません。
- ④5-10分ほど安静にする
あとは普段通りの生活をします。

精子を洗浄・濃縮すると……

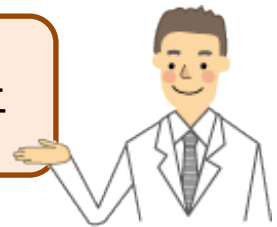


処理前の精子



洗浄・濃縮後の精子

精子を洗浄・濃縮することで、より多くの元気な精子を卵子の近くまで送り込むことができます。



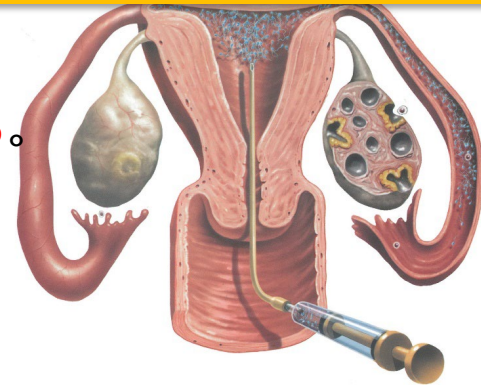
人工授精（AIH）

（目的：卵管に辿り着く精子を増やして受精しやすくする）

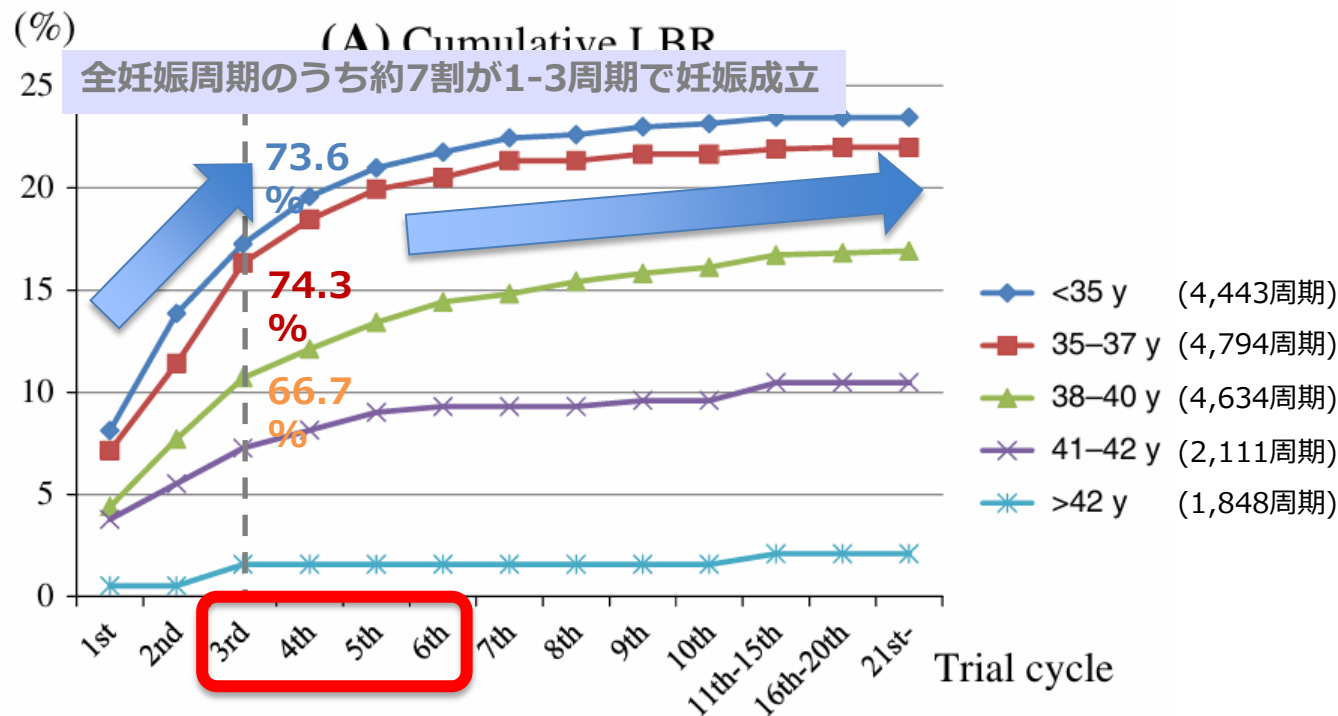
用手的に採取された精液を調製して、運動性の良い元気な精子を集め、カテーテルを用いて子宮腔内に注入する治療法。精子が少ない方や性交が困難な方、フナーテストが

AIHは「ブラックボックス」の一部を解決

人工授精自体は数分間、
精液の調製処理に約1時間程度かかる。
人工授精後の安静時間は5～10分。



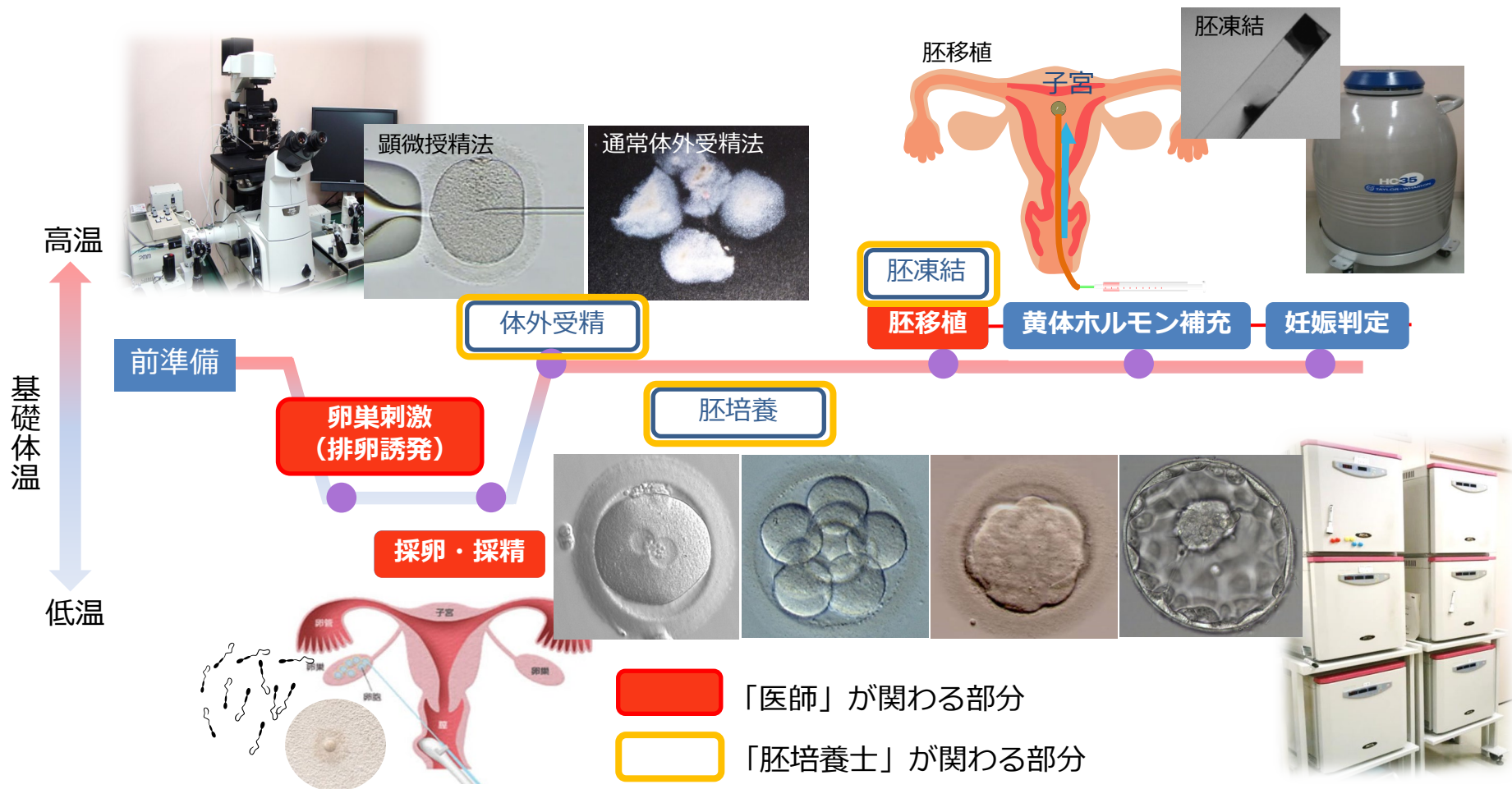
人工授精の累積生産率（年齢別）



対象: CC, ギナドトロピンいずれも非使用のIUI周期(1,7830周期), 原因不明51%, 男性因子(軽度~中等度)36%, 性交障害9.5%, 子宮頸管因子3.5%含む. hCGトリガーなし, 過去黄体中期P < 10 ng/mLの患者のみ黄体補充.

**人工授精実施の目安：3～6周期
(ただし、年齢を考慮)**

体外受精-胚移植の流れ

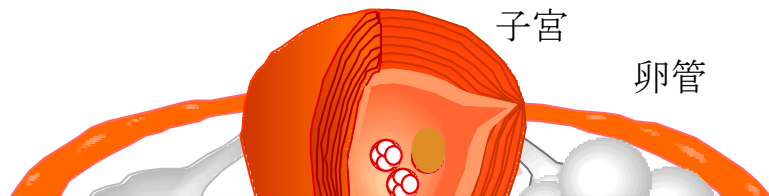


体外受精-胚移植の流れ

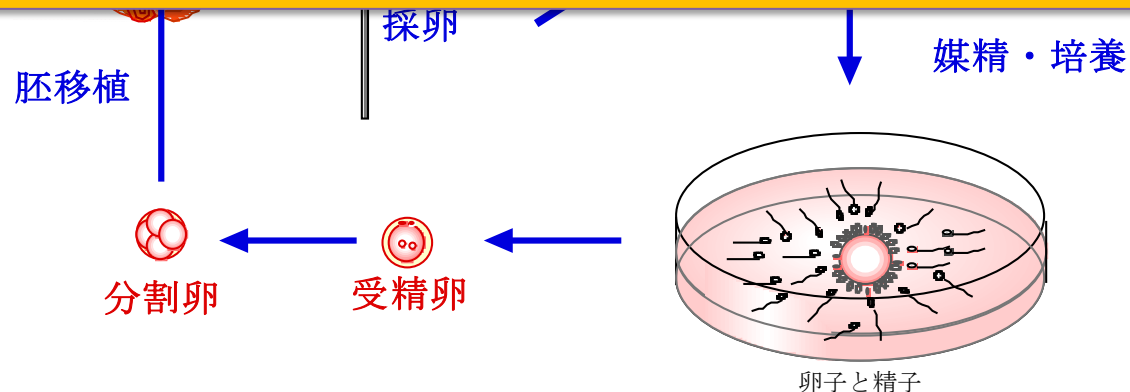
In **V**itro**F**ertilization**E**mbryo **T**ransfer (IVF-ET)

生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology)

- 1 卵巣刺激
- 2 採卵
- 3 媒精 体外受精
- 4 胚移植
- 5 黄体期管理



**ARTは「ブラックボックス」の
「着床」以外全てを解決**

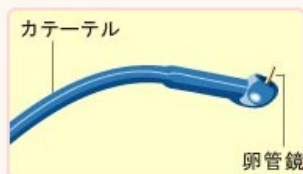


FT(Falloposcopic Tuboplasty、卵管鏡下卵管形成術)



● 手術の実際

1.



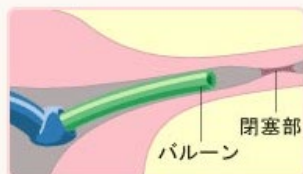
治療器具は、内視鏡(卵管鏡)と、それを取り囲むようにある、風船(バルーン)を内蔵した細い管(カテーテル)です。

2.



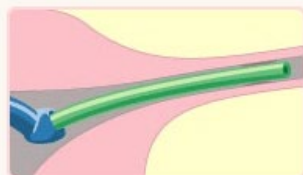
カテーテルを膣から子宮へと挿入し、卵管入口に近づけます。

3.



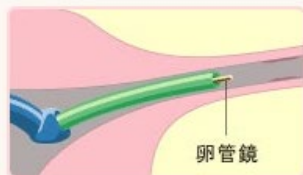
卵管内で、カテーテルに内蔵されたバルーンを押し進めます。

4.



バルーンを進めることにより、狭くなったり詰まったりしている部分を拡げます。

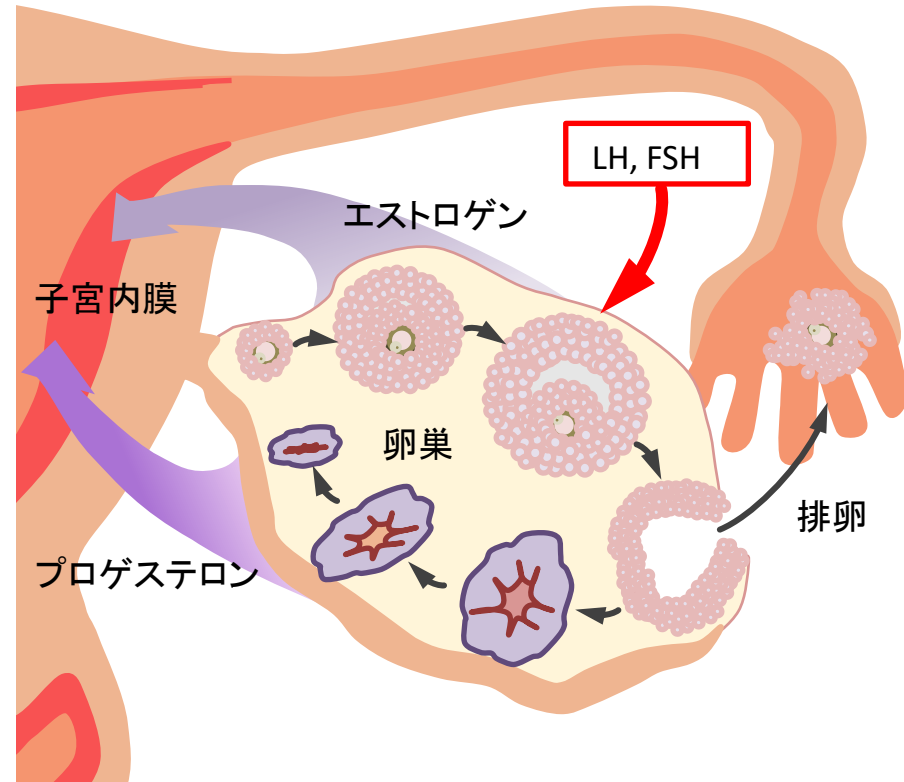
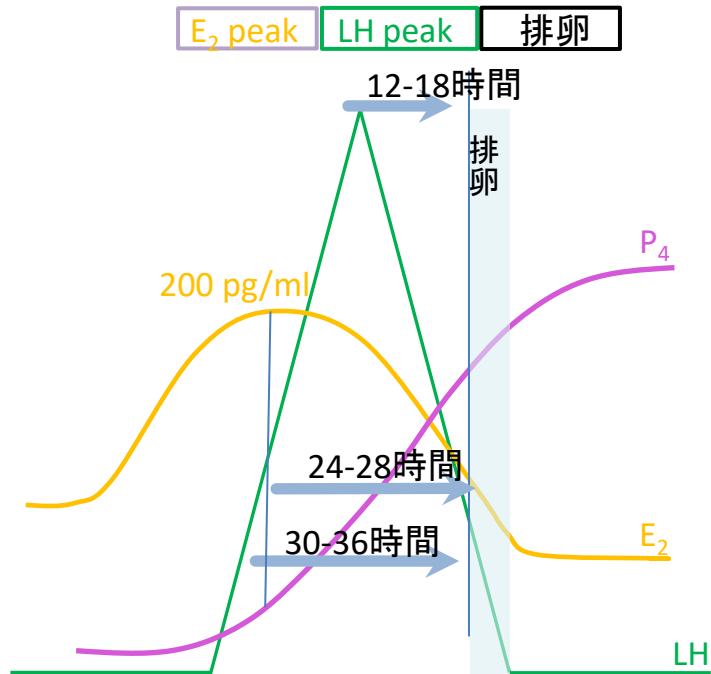
5.



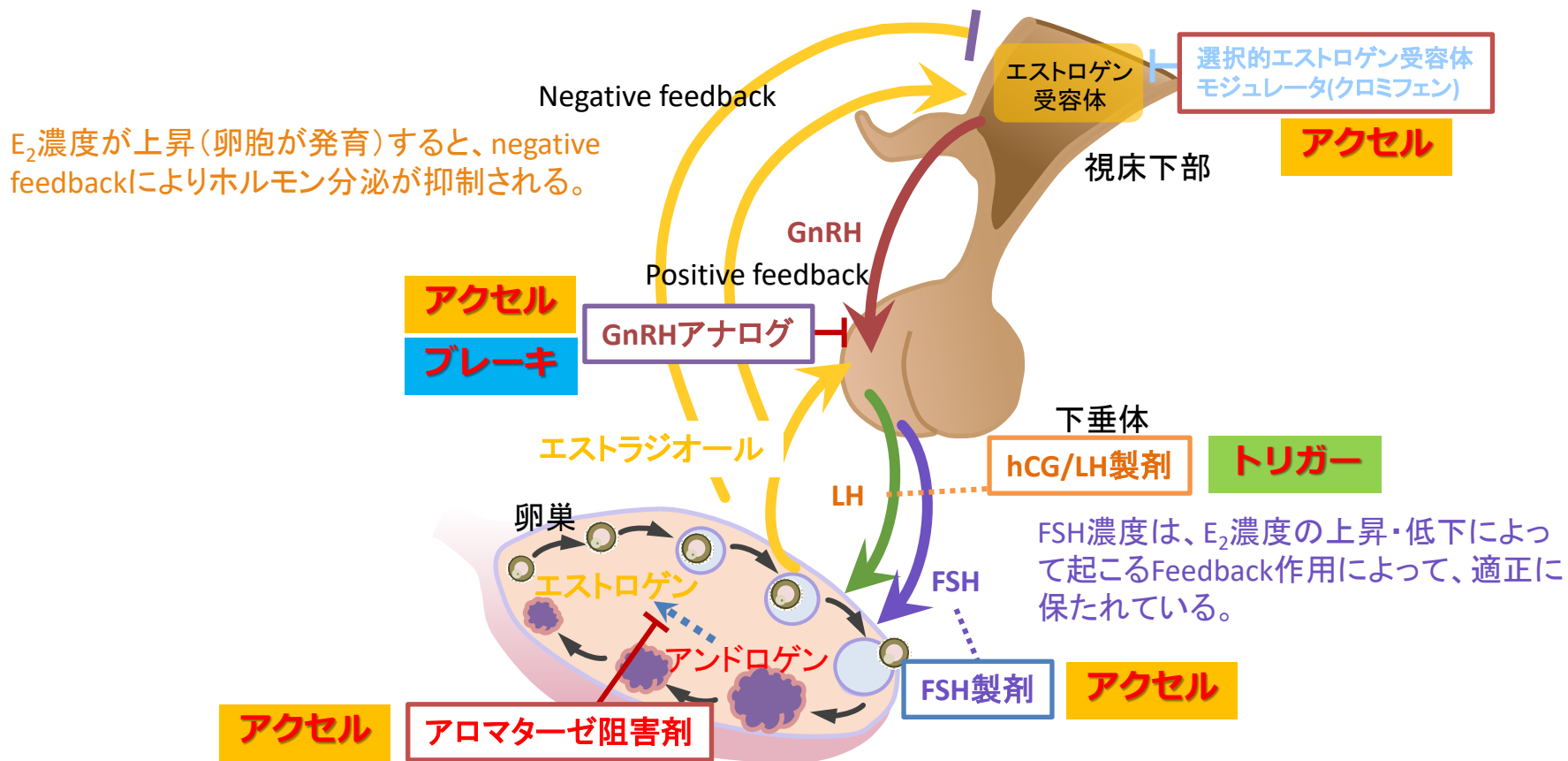
最後に、通過障害が改善したことを卵管鏡で確認します。

最新の「排卵誘発」

排卵の仕組み



視床下部-下垂体-卵巣系のホルモン調節機構と卵巣刺激



アクセル
(卵巣刺激、卵胞発育)

ブレーキ
(排卵抑制)

トリガー
(排卵誘起、卵子成熟)

{ FSH、(LH)
HMG
CC(間接的)
AI(間接的) }

{ GnRHアゴニスト
GnRHアンタゴニスト
(ガニレスト、セトロタイド、レルミナ)
プロゲステロン
(デュファストン、ルトラール、ヒスロン) }

{ HCG、(LH)
GnRHアゴニスト
(フレアアップ利用)
HCG + GnRHアゴニスト*
(デュアルトリガー、ダブルトリガー) }

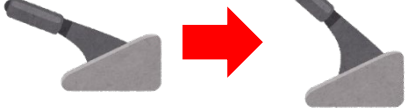
低刺激

GnRHアゴニスト法

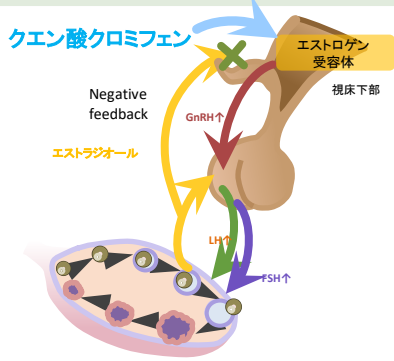
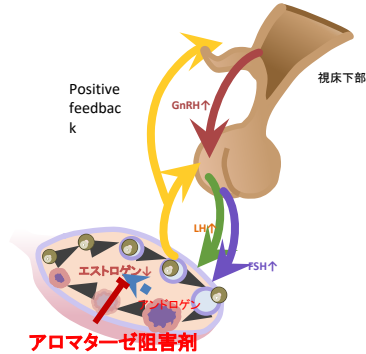
GnRHアンタゴニスト法

PPOS法

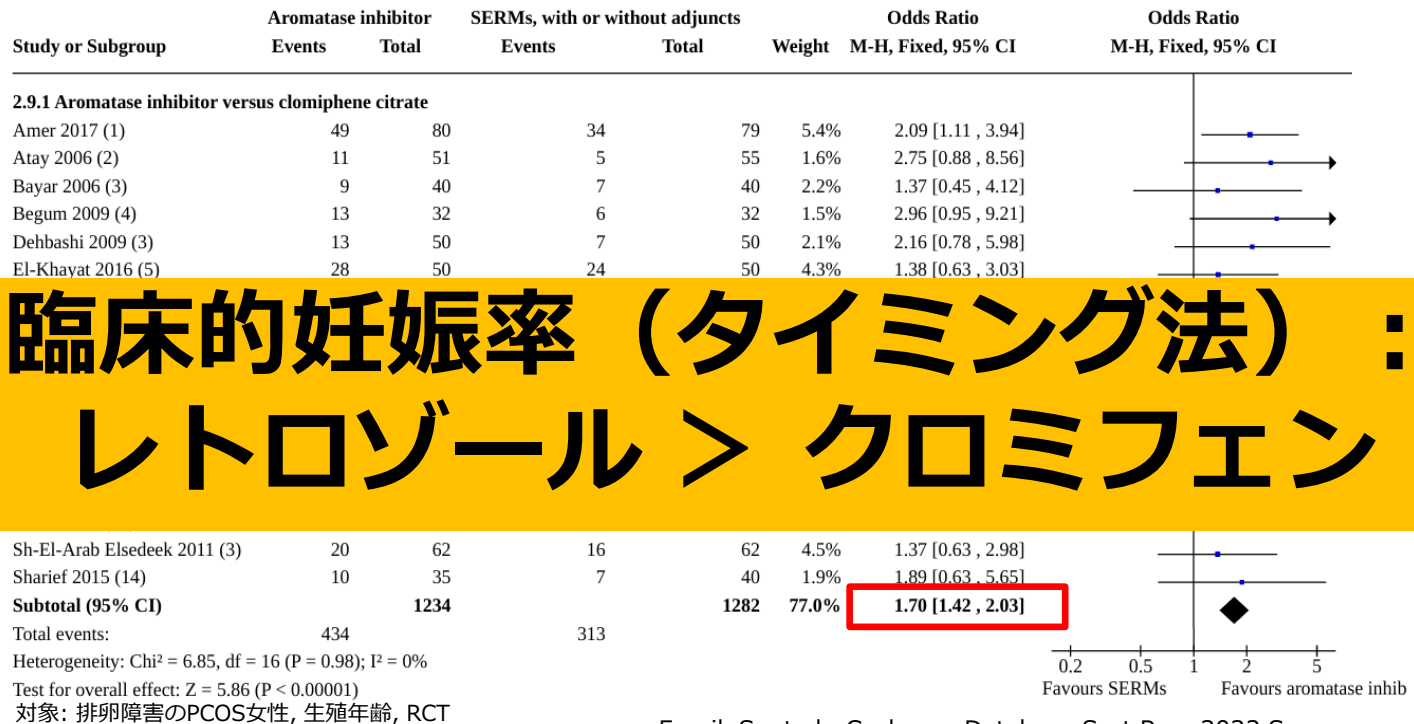
(**P**rogestin-**p**rimed **O**varian **S**timulation)



排卵誘発剤の特徴

	クエン酸クロミフェン	アロマターゼ阻害剤
一般名	クロミフェンクエン酸塩	レトロゾール
作用機序	 視床下部のエストロゲン受容体に結合し,下垂体からのGnRH分泌を促進	 アロマターゼ阻害作用によりエストラジオール濃度低下をきたし, FSH濃度上昇と卵胞発育促進
用量	月経3-5日目から50 mg/d x 5日間 (無効の場合1日150 mgまで増量可能. 保険診療では1日100 mgまで)	月経3-5日目から2.5-5 mg/d x 5日間
血中半減期	5-7日	36時間
特徴	✓ LHサージが起こりにくい ✓ 子宮内膜の菲薄化, 頸管粘液の減少	✓ 卵胞が発育してもE₂値が低い ✓ 子宮内膜や頸管粘液への影響が少ない

レトロゾールとクロミフェンによる 排卵誘発後の臨床的妊娠率(タイミング法)



**臨床的妊娠率（タイミング法）：
レトロゾール > クロミフェン**

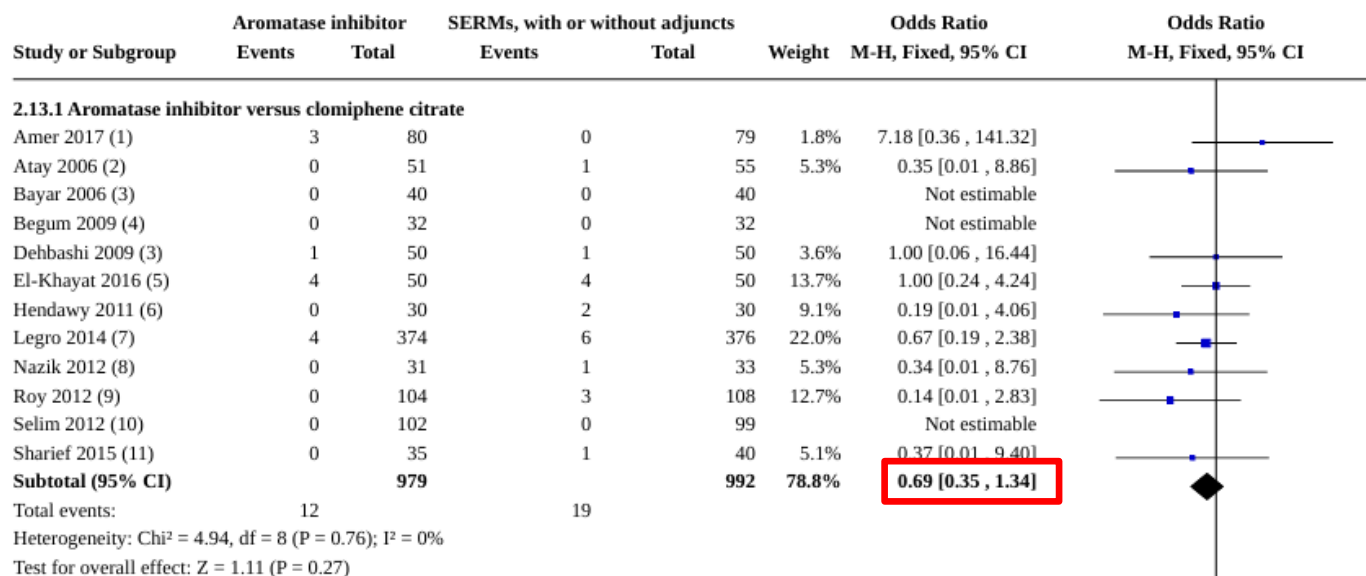
Franik S. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2022 Sep 27;9(9)CD010287.

SERM : selective estrogen receptor modulators、選択的エストロゲン受容体モジュレーター

フェマーラ（レトロゾール）を用いた排卵誘発はクロミフェンより臨床的妊娠率が高い

排卵障害のあるPCOS女性では,クロミフェンと比較して,フェマーラ（レトロゾール）の排卵率 (88.5% vs. 76.6%, $p < 0.001$), 妊娠率 (31.3% vs. 21.5%, $p < 0.003$)ともに高かった。

レトロゾールとクロミフェンによる 排卵誘発後の多胎妊娠率(タイミング法)



**多胎率（タイミング法）：
レトロゾール < クロミフェン**

アロマターゼ阻害剤とクエン酸クロミフェンの比較

	クエン酸クロミフェン (クロミッド)	アロマターゼ阻害剤 (レトロゾール、フェマール)
作用機序	エストロゲン受容体拮抗薬	アロマターゼ阻害薬
排卵率	約70～80%	約70～80%
妊娠率	5～10% / 1周期	15～25% / 1周期
子宮内膜	薄くなりやすい	影響が少ない
頸管粘液	減少しやすい	影響が少ない
PCOSへの効果	有効	クロミフェンより効果的
多胎妊娠のリスク	約5～10%	約3～5%
副作用	のぼせ、ほてり、血管異常	頭痛、疲労感

**内服薬の排卵誘発剤は、
「クロミッド」の時代 ➡ 「レトロゾール」の時代!?**

「ステップアップ」のタイミング

ART移行タイミング

不妊原因

- 重度の男性不妊（乏精子症・無力精子症）
- 卵管因子（閉塞・癒着）や手術歴
- 子宮内膜症や排卵障害が重度なケース
- 原因不明不妊で長期間妊娠しない場合

不妊期間・治療歴

- 不妊期間が**3年**以上ある場合
- 一般不妊治療（タイミング法・AIH）で妊娠しない場合

年齢

- **35歳未満**：人工授精を最大6回まで行い、妊娠しない場合
- **35～39歳**：3～4回のAIHで妊娠しない場合
- **40歳以上**：1～3回のAIHで妊娠しない場合

まとめ

- 不妊原因、不妊期間、年齢によりARTへの移行タイミングは異なる
- 一般的にAIHを5～6回行っても妊娠しない場合はARTへ
- 早めのステップアップが最終的な妊娠率の向上につながる可能性があることも考慮する
- 個別の状況に応じた判断が重要

**ARTの「オプション」
(add-ons、アドオン)**

不妊治療の診療の流れと保険適用の範囲 (令和4年4月以降)

一般不妊

タイミング法

※管理料で
包括評価

人工授精

※評価を新設

【新たに保険適用】

＜「生殖補助医療」の補足＞

- 下記診療の流れは、生殖医療ガイドラインに記載されている医療技術等について整理したもの。
- 推奨度ごとの考え方は、以下のとおり。

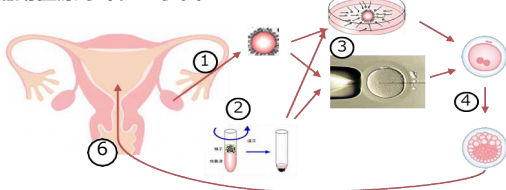
生殖医療ガイドラインの 推奨度A, B ➡ 保険

推奨度C ➡ 先進医療A

例外：PGT（推奨度B、先進医療B）

タクロリムス(推奨度C、先進医療B)

生殖補助医療のイメージ図



- IMSI 推奨度C
- PICS 推奨度C

【④とセット】

- タイムラプス 推奨度C

- 高濃度ヒアルロン酸含有培養液 推奨度B

- 子宮内膜受容能検査 推奨度C

- 子宮内細菌叢検査 推奨度C

- SEET法 推奨度C

- 子宮内膜スクラッチ 推奨度C

- PGT 推奨度B

- 反復着床不全に対する投薬 推奨度C

先進B

6

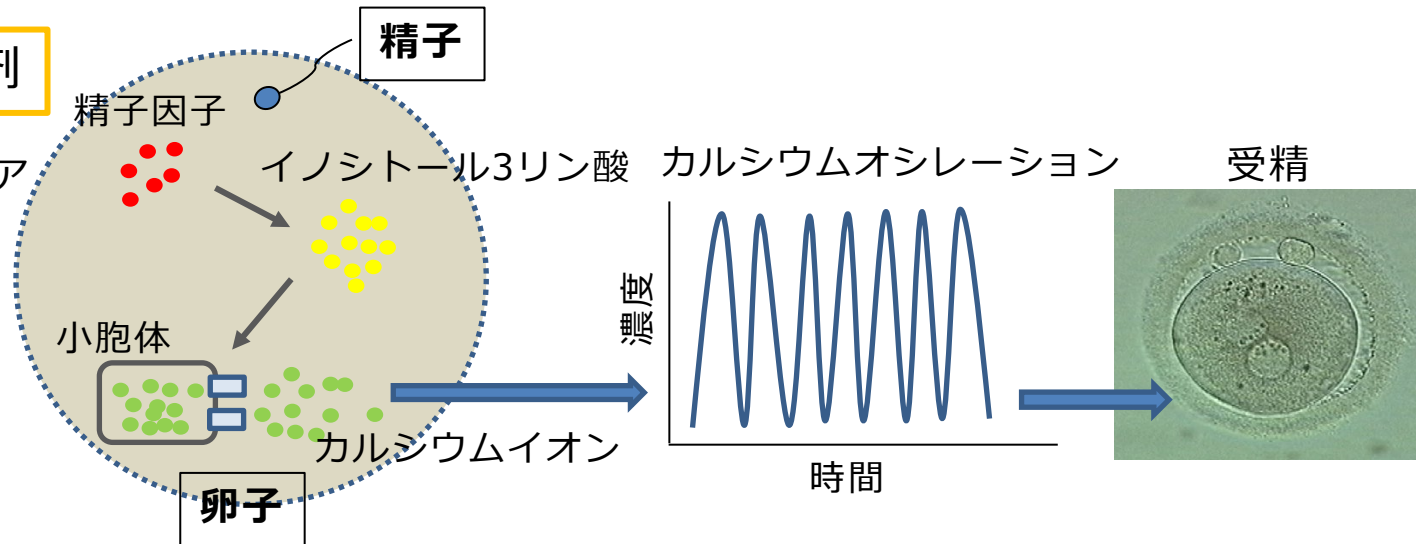
<https://www.mhlw.go.jp/content/20220801zentai.pdf>

人為的卵子活性化 (AOA)

- ・ **高濃度のカルシウムイオン (Ca^{2+}) が含まれる培養液で卵子を処理**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、受精現象を誘発させる方法
- ・ 顕微授精を行なっても受精が成立しない、もしくは受精率が低い場合に効果が期待できる

使用される主な薬剤

カルシウムイオノフォア
イオノマイシン
塩化ストロンチウム



「保険」

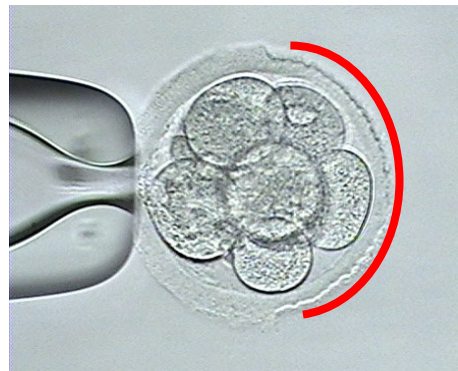
孵化補助術（アシステッドハッチング）

- ・ 胚が子宮に着床しやすくするために、透明帯からの孵化（ハッチング）を補助（アシスト）する技術
- ・ 年齢の上昇などによる透明帯の肥厚や硬化、凍結融解による硬化が見られる胚に対しアシステッドハッチングを施すことで、着床率改善の効果が期待できる

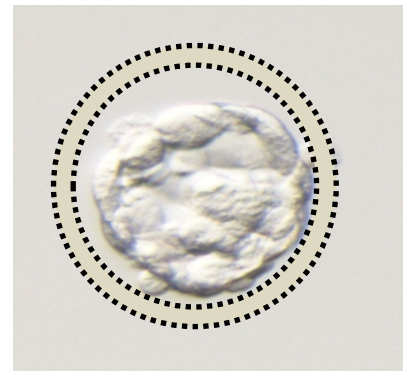
レーザー法



外周の半分を薄く削る



透明帯を除去



「保険」

高濃度ヒアルロン酸含有培養液

- ・ 高濃度ヒアルロン酸含有培養液とは、胚を移植する目的に作られた培養液で、**通常の胚培養に使用する培養液の約4倍の濃度のヒアルロン酸**を含む培養液
- ・ 高濃度のヒアルロン酸を添加することで、**胚が子宮内膜に着床しやすくする**
効果が期待できます

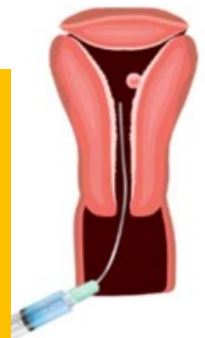
ヒアルロン酸(私たちの体内に自然に存在する高分子多糖類)

使用される高濃度ヒアルロン酸含有培養液

高濃度ヒアルロン酸含有培養液

着床促進メカニズム

- ① 粘性の向上による物理的保持
- ② 細胞接着因子(CD44)との相互作用
- ③ 免疫・炎症環境の調整
抗炎症作用⇒着床に適した免疫寛容状態
- ④ 子宮内膜との相互作用を模倣



診 療

- 「保険」診療
 - 「自費」診療
- 「混合」診療

◆保険診療と併用可能な診療：

保険外併用療養費制度（評価療養、患者申出療養、選定療養）

◆保険診療と併用不可な診療（混合診療）：

保険外併用療養費制度（評価療養、患者申出療養、選定療養）以外のすべての診療

保険外併用療養費制度（平成18年(2006年)法改正により創設。「特定療養費制度」から範囲拡大）

保険診療との併用が認められている療養

- ① **評価療養**：保険導入のための評価を行うもの
 - **先進医療** → 「**保険適用**」に漏れた多くのART技術
 - 医薬品、医療機器、再生医療等製品の治験に係る診療
 - 薬事法承認後で保険収載前の医薬品、医療機器、再生医療等製品の使用
 - 薬価基準収載医薬品の適応外使用（用法・用量・効能・効果の一部変更の承認申請がなされたもの）
 - 保険適用医療機器、再生医療等製品の適応外使用（使用目的・効能・効果等の一部変更の承認申請がなされたもの）
- ② **患者申出療養**：保険導入のための評価を行うもの（未承認薬等の使用など患者からの申出を起点とした制度）
 - **先進医療の対象にならないが、一定の安全性・有効性が確認された以下のような医療**
 - 1.既に実施されている先進医療を身近な医療機関で実施することを希望する患者に対する療養
 - 2.先進医療の実施計画（適格基準）対象外の患者に対する療養
 - 3.既に実施されていて、新規組入が終了した先進医療を実施することを希望する患者に対する療養
 - 4.先進医療として実施されていない療養
 - 現行の治験の対象外の患者に対して治験薬等を用いる医療
- ③ **選定療養** → 「**自己都合の精子凍結**」
 - 特別の療養環境（差額ベッド）
 - 歯科の金合金等
 - 金属床総義歯
 - 予約診療
 - 時間外診療
 - 大病院の初診、再診
 - 小児う蝕の指導管理
 - 180日以上入院
 - 制限回数を超える医療行為
 - 水晶体再建に使用する多焦点眼内レンズ

厚労省「20220328先進医療について」 <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000921208.pdf>

厚労省「患者申出療養制度」 <https://www.mhlw.go.jp/moushideryouyou/professional.html>

精子の凍結に係る評価及び選定療養の新設

令和6年度診療報酬改定 Ⅲ－2 患者にとって安心・安全に医療を受けられるための体制の評価－⑨

「選定」

精子の凍結に係る評価及び選定療養の新設

- 医療技術評価分科会における検討結果を踏まえ、一定の病態における精子の凍結保存に係る技術の評価を新設する。
- 医療上必要があると認められない患者の都合による精子の凍結については、選定療養に位置づける。

現行

【体外受精・顕微授精管理料】

[算定要件]

体外受精又は顕微授精の実施前の卵子又は精子の凍結保存に係る費用は、所定点数に含まれる。

改定後

【体外受精・顕微授精管理料】

[算定要件]

体外受精又は顕微授精の実施前の卵子の凍結保存に係る費用は、所定点数に含まれる。



① 精液と凍結保護剤を混合してストロー管へ注入。



② ストロー管の先端をシーリング。



③ 全ストロー管を1本のカラムへ挿入。



④ 液体窒素蒸気下に5分静置。その後、完全に凍結する。

日本生殖医学会提出資料から引用

【精子の凍結に係る評価及び選定療養の新設】

（新）精子凍結保存管理料

1 精子凍結保存管理料（導入時）

イ 精巣内精子採取術で採取された精子を凍結する場合 1,500点
ロ イ以外の場合 1,000点

2 精子凍結保存維持管理料

700点

医療保険で給付

対象：精巣内精子採取術によって得られた精巣内精子又は高度乏精子症患者における射出精子の精子凍結

対象：医療上必要があると認められない患者の都合による精子の凍結

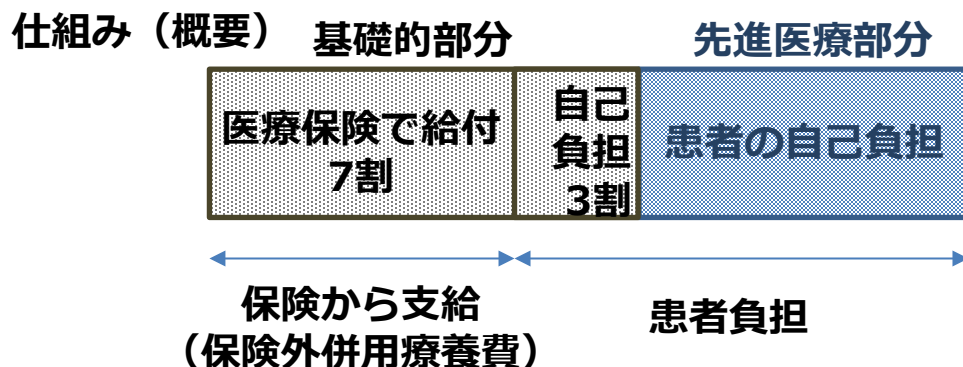
保険適用外（患者の自己負担）

「患者都合による精子凍結」は「選定療養」

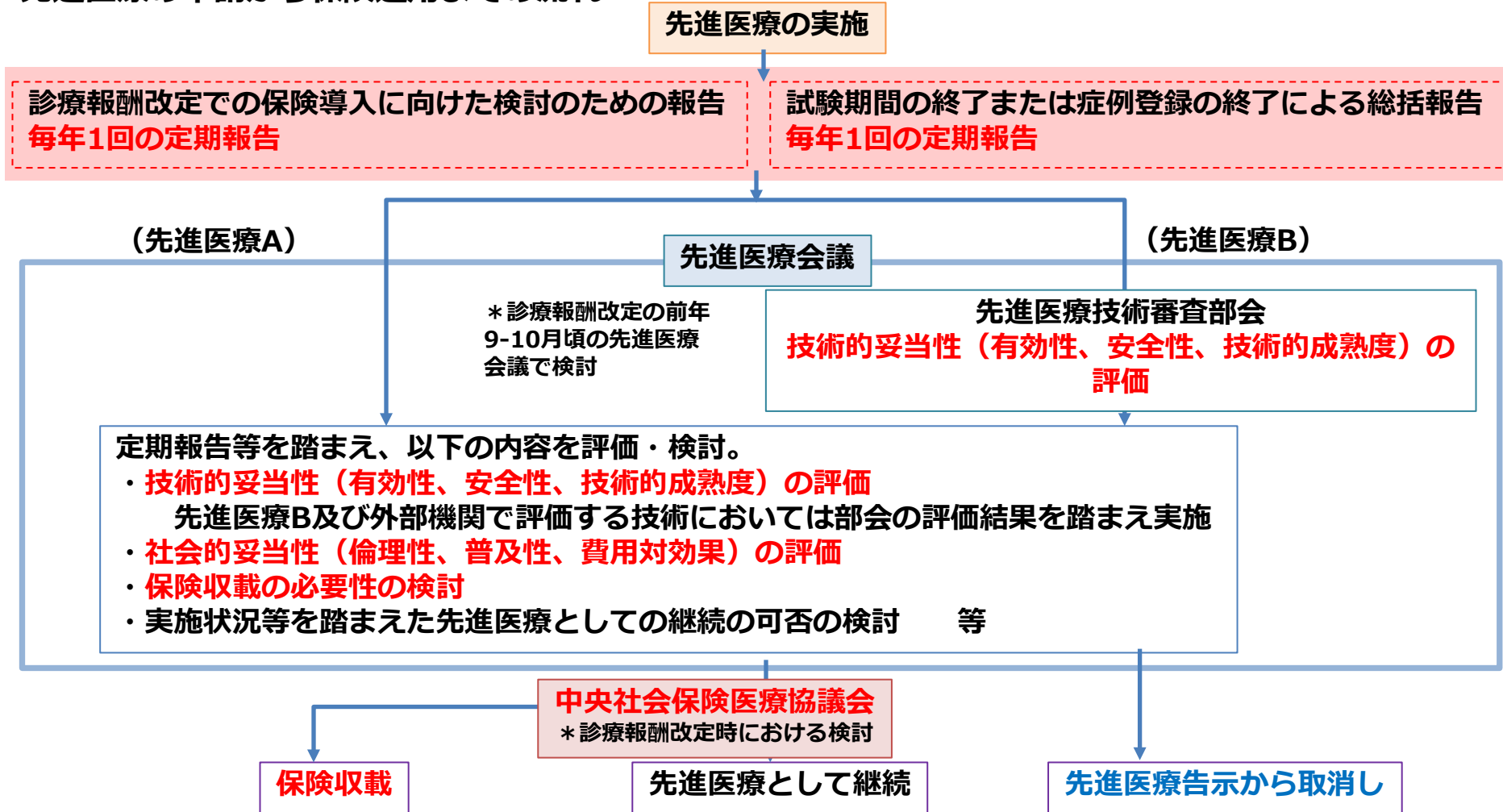
先進医療について

先進医療とは

- 未だ保険診療として認められていない先進的な医療技術等について、安全性・有効性等を確保するための施設基準等を設定し、保険診療と保険外診療との併用を認め、将来的な保険導入に向けた評価を行う制度。
- 入院基本料など一般の診療と共通する部分（基礎的部分）については保険が適用され、**先進医療部分は患者の自己負担**。
- 個別の医療技術が先進医療として認められるためには、**先進医療会議で安全性、有効性等の審査を受ける必要があります**、**実施する医療機関は厚生労働大臣への届出又は承認が必要**。



先進医療の申請から保険適用までの流れ



先進医療について

対象となる医療技術の分類

先進医療A：人体への影響が極めて小さいもの

先進医療B：医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの

4 医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの

先進医療会議における検討状況（令和5年6月1日時点）

○ 先進医療会議（令和3年9月2日、令和3年10月7日、令和3年11月4日、令和3年12月2日、令和4年1月6日、令和4年2月6日、令和4年3月3日及び令和4年4月14日、令和4年5月12日開催、令和4年6月9日、令和4年7月7日、令和4年8月4日、令和4年9月8日、令和4年10月6日、令和4年11月10日、令和4年12月8日、及び令和5年3月2日開催）資料より引用、及び保険局医療課より一部補記し作成。

申請技術名	技術の概要	令和4年6月1日の状況	令和5年6月1日の状況	先進医療A/Bの割り振り	(参考)ガイドラインにおける推奨度
PICSI	ヒアルロン酸を含有する培地を用いて、成熟精子の選択を行う技術。				
タイムラプス	培養器に内蔵されたカメラによって、胚培養中の胚を一定間隔で自動撮影し、培養器から取り出すことなく、正確な胚の評価が可能となる技術。				
子宮内細菌叢検査(EMMA/ALICE)	子宮内の細菌叢が、正常であるのか、異常であるのか、またその菌の種類組成を判断する検査。				

先進医療A：11/26が生殖医療関係

先進医療B：2/51が生殖医療関係

(ERPeak)					
二段階胚移植法	先行して初期胚を移植し、後日、継続培養を行った別の胚盤胞を移植する技術。	適			-
マイクロ流体技術を用いた精子選別	特殊な膜構造を用いて、成熟精子の選択を行う技術。	-			-
反復着床不全に対する投薬（タクロリムス）	反復着床不全に対して、免疫抑制剤（タクロリムス）の投与を行う技術。	審議中		先進医療B	C
着床前胚異数性検査(PGT-A)	胚から一部の細胞を採取して染色体の量の解析を行い、染色体数が正常な胚を選択する技術。				B

		先進医療の区分	技術の概要	網谷産婦人科		
広島県内の保険医療機関		子宮内膜刺激術 (SEET法)	先進医療A	胚培養液を胚移植の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技術	◎	令和7年4月1日現在 広島県特定不妊治療支援事業の助成対象となる期間(※1)
		タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養	先進医療A	胚培養の際に培養器に内蔵されたカメラで胚の発育過程を一定間隔で自動撮影し、培養液から取り出さずに胚を観察し、正確な胚の評価を行う技術	◎	
子宮内膜刺激術 (SEET法)		先進医療A	胚培養液を胚移植の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技術	◎	◎	R4年4月1日～
タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養		先進医療A	胚培養の際に培養器に内蔵されたカメラで胚の発育過程を一定間隔で自動撮影し、培養液から取り出さずに胚を観察し、正確な胚の評価を行う技術	◎	◎	
ヒアルロン酸を用いた生理学的精子選択術 (PICSI)		先進医療A	成熟を完了した精子はヒアルロン酸に結合することができ特徴を利用し、精子の成熟度を判断しながら卵子に注入する技術。	◎	◎	
子宮内膜擦過術		先進医療A	胚移植を行う予定の前周期の黄体期に、婦人科用剥離子を子宮内腔に挿入し、スクラッチを行う技術。翌周期に胚移植を行う。	◎	◎	
子宮内細菌叢検査 (EMMA、ALICE)		先進医療A	採取した子宮内膜の検体からDNAを抽出した後に増幅し、細菌の目印となる遺伝子の遺伝子配列を同定する検査。	◎	◎	
子宮内膜受容能検査 (ERA)		先進医療A	吸引用子宮カテーテルを用いて子宮内膜を採取し、遺伝子を網羅的に解析することで、内膜組織が着床に適した時期が評価する技術。	◎	◎	
強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別 (IMSI)		先進医療A	最大倍率6000倍で精子を観察し、空胞等の異常構造を有さない形態良好精子を選別し、その精子を用いて顕微授精を行う技術。	◎	◎	
二段階胚移植術		先進医療A	先行して初期胚を移植し、残りの胚は培養を継続し、引き続き後日に胚盤胞を移植する技術。	◎	◎	
子宮内フローラ検査		先進医療A	次世代シーケンサーを用いた、子宮内腔液に含まれる細菌の16SリボソームRNA解析により、通常の培養検査または、子宮鏡、病理学的検査では困難な子宮内細菌叢の正確な把握が可能になる技術。	◎	◎	
不妊症患者に対するタクロリムス投与療法		先進医療B	免疫抑制剤であるタクロリムスを投与し、母体-胎児間の免疫学的な異常、特に胎児(受精卵)を拒絶する方向へ活性化する母体の免疫応答を制御し、母体の免疫状態を正常化する技術。	○	○	
子宮内フローラ検査		先進医療A	次世代シーケンサーを用いた、子宮内腔液に含まれる細菌の16SリボソームRNA解析により、通常の培養検査または、子宮鏡、病理学的検査では困難な子宮内細菌叢の正確な把握が可能になる技術。	◎	◎	R4年6月9日～
不妊症患者に対するタクロリムス投与療法		先進医療B	免疫抑制剤であるタクロリムスを投与し、母体-胎児間の免疫学的な異常、特に胎児(受精卵)を拒絶する方向へ活性化する母体の免疫応答を制御し、母体の免疫状態を正常化する技術。	○	○	R4年9月8日～ R4年4月1日～
子宮内膜胚受容期検査 (ERPeak)		先進医療A	凍結融解胚を移植する際、移植する当日の内膜が着床可能な状態にあるかどうか、子宮内膜を採取し、遺伝子レベルで調べる検査。	◎	◎	R4年9月8日～11月17日審議終了
膜構造を用いた生理学的精子選択術		先進医療A	マイクロ流体デバイスを用いた細胞分取装置を用いて、運動能を維持したまま精子を選別する技術	◎	◎	954-0341
着床前胚異数性検査 (PGT-A)		先進医療B	胚染色体数を移植前に評価し、着床、発育がより期待できる胚を移植する技術。	○	○	
前核期人為的透明帯除去法		先進医療B	受精後の前核期において、受精卵を取り囲んでいる透明帯を取り除いて培養した受精卵を移植する手法	○	○	

◎…先進医療を実施する医療機関
○…保険診療との併用
※中国四国厚生局

「先進医療の区分」
先進医療A…厚生労働省が定める先進医療
先進医療B…より厳格な審査を要する先進医療

「胚」選別

タイムラプス撮像法による受精卵・胚培養

- ・タイムラプスとは受精卵を培養器から取り出すことなく、培養・観察することができる装置
- ・培養器内に入れた状態で受精卵を観察できるため、受精卵をより体内に近い環境で培養できることから、培養成績や妊娠率向上が期待できる

従来の観察（定点観察）



1日目
前核期



観察



2日目
2細胞期



観察



5日目
胚盤胞



観察

タイムラプス観察（連続観察）

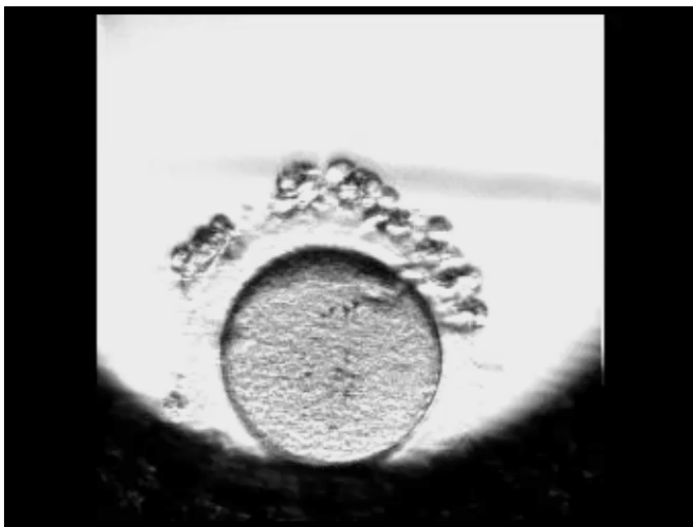


撮影間隔
10分-15分



胚盤胞への到達の様子(タイムラプス動画)

胚盤胞へ到達しなかった胚



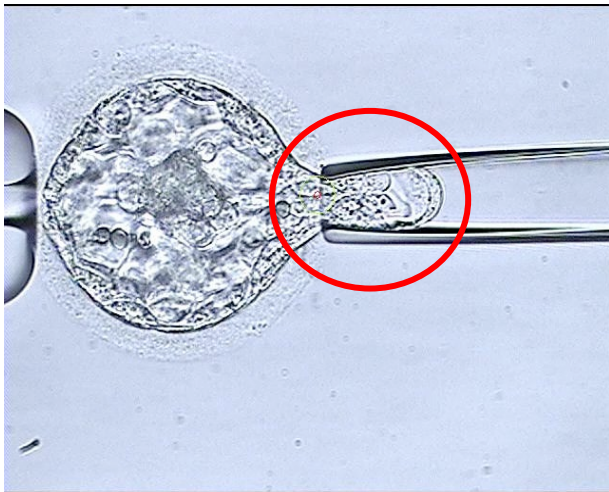
胚盤胞へ到達した胚



「先進B」

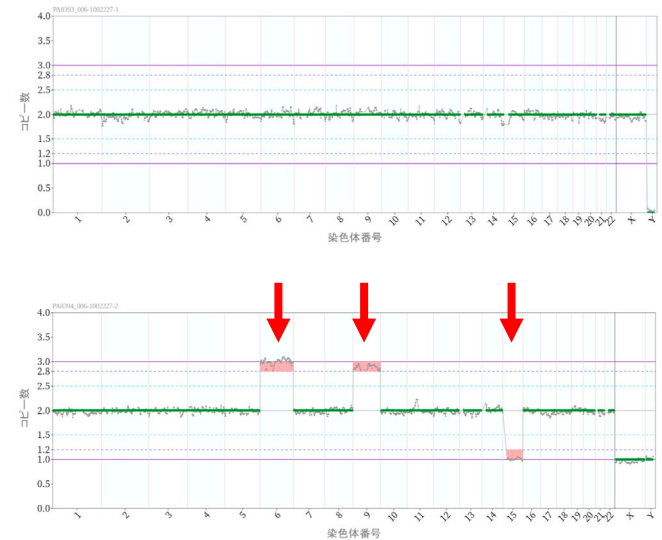
着床前胚染色体異数性検査 (PGT-A) RECOMMENDED

- 胚盤胞の栄養外胚葉細胞 (TE) の一部の細胞を採取し、次世代シーケンサーで解析することで、胚の染色体の本数を評価する技術
- 本数に異常を示す胚盤胞を移植候補から除くことにより、流産のリスクを減らし、着床の確率を上げる効果が期待できる

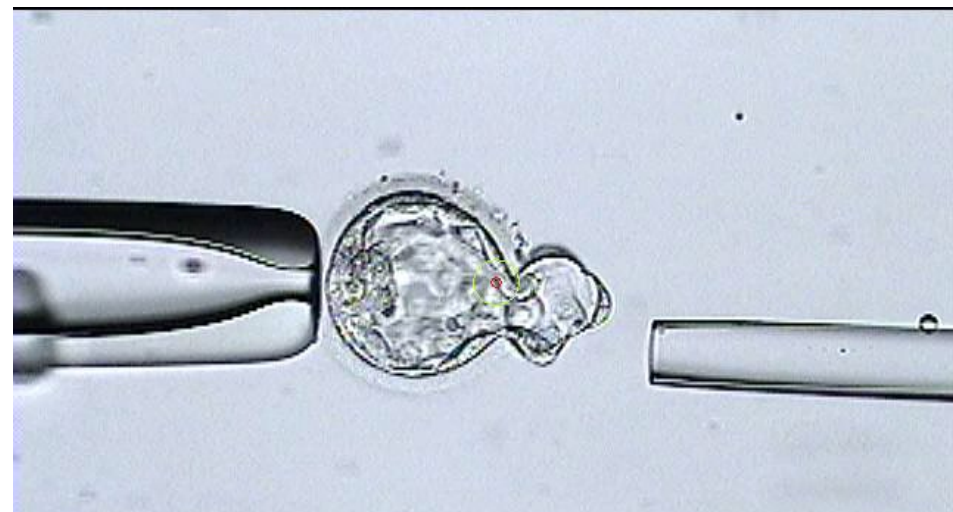


栄養外胚葉細胞 (TE) の一部を採取

次世代シーケンサー



生検方法（動画、胚盤胞）

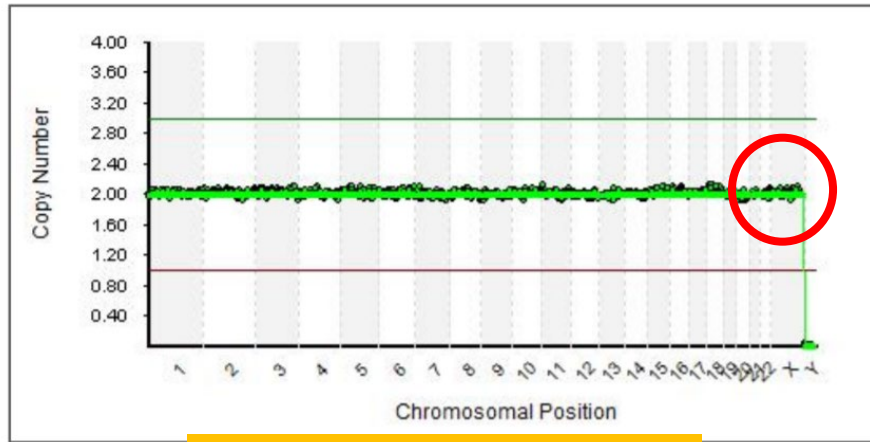


胚生検は少なからず「侵襲」を伴う

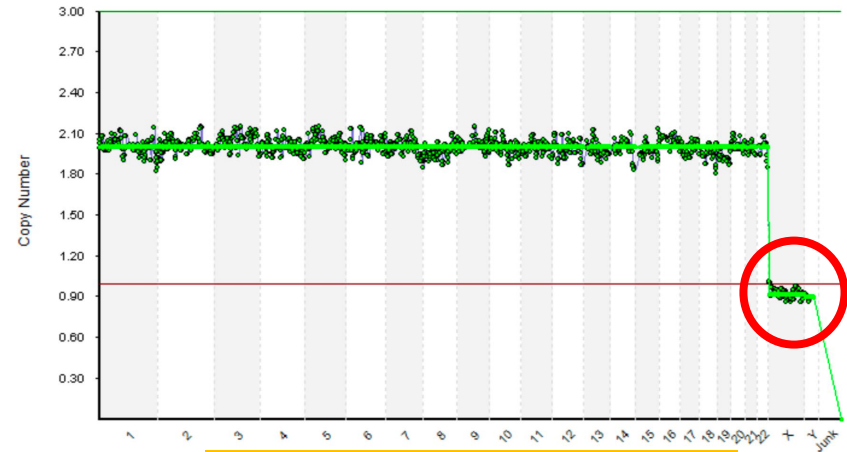
Flicking method
(フリック法)

Pulling-stretching method
(レーザー法)

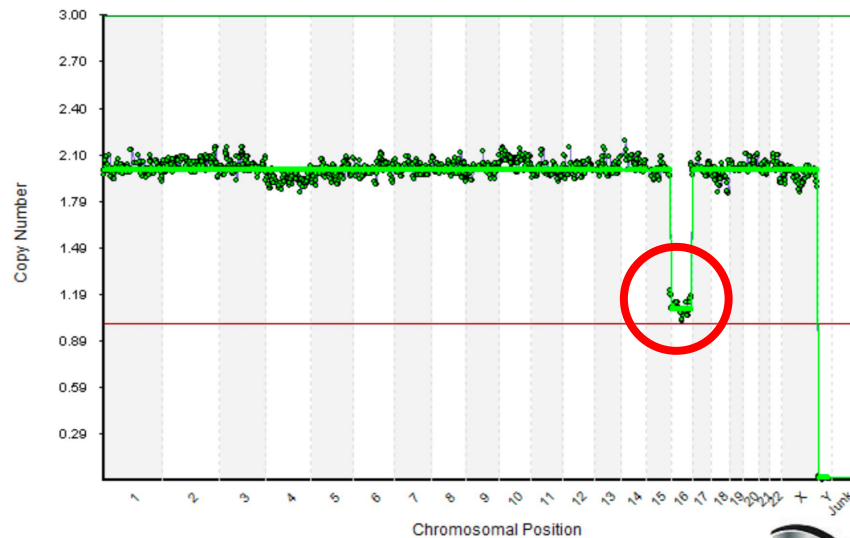
次世代シーケンス解析 (Next generation sequencing: NGS)法による解析結果



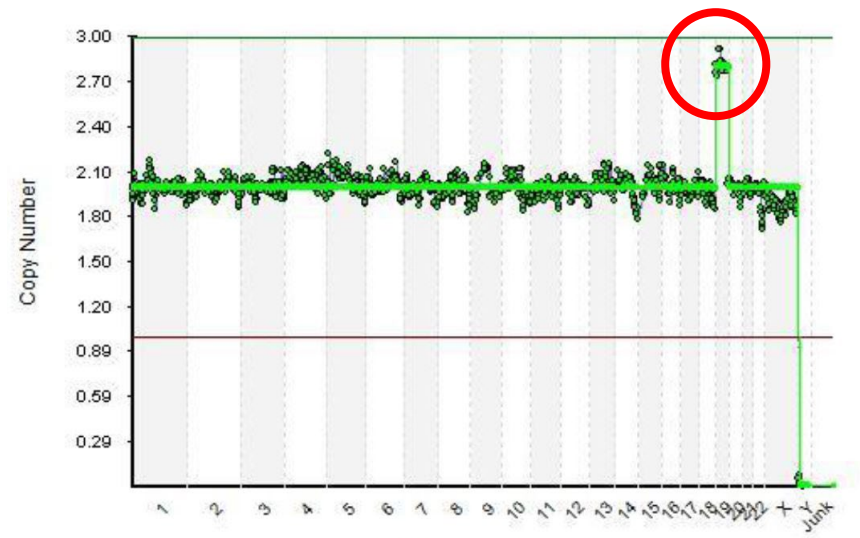
正倍数性、46XX



正倍数性、46XY



異数性、16モノソミー

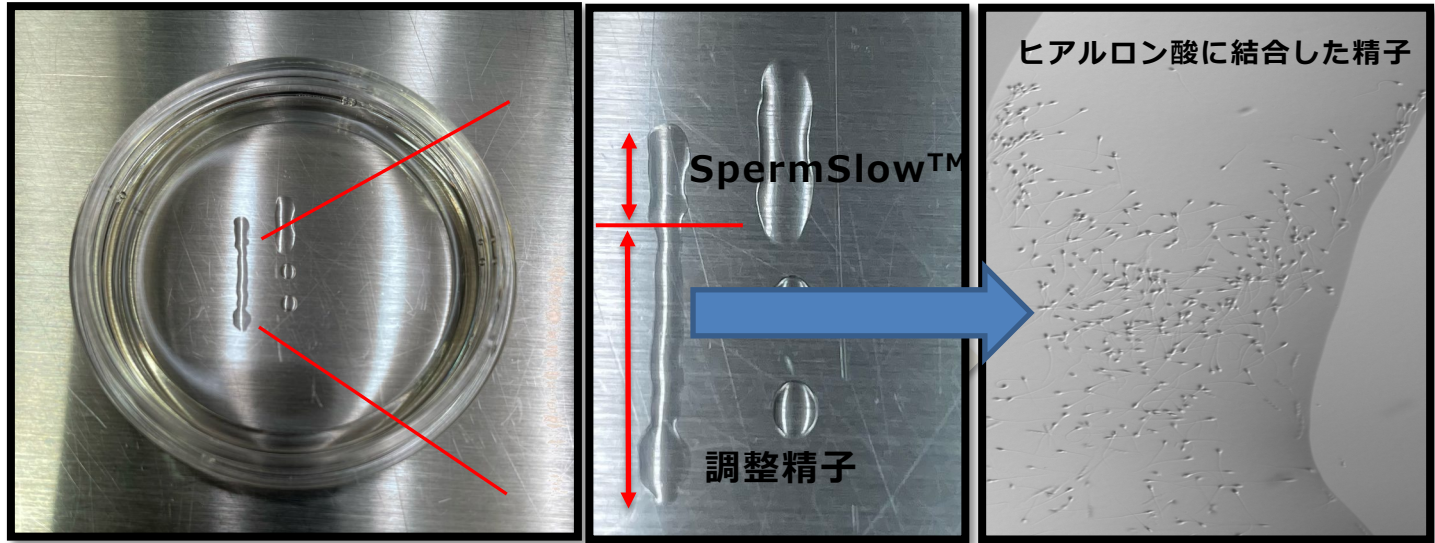


異数性、19トリソミー

「精子」選別

ヒアルロン酸を用いた生理学的精子選択術 (PICSI)

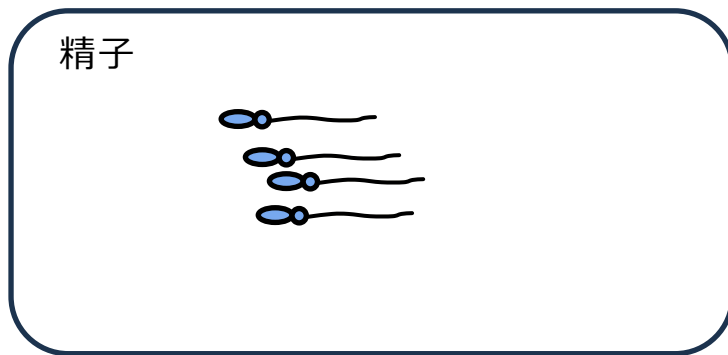
- PICSIは**DNA損傷が少ない成熟精子がヒアルロン酸に結合できる**という特徴を利用し、ヒアルロン酸に接着した精子を選別し、顕微授精に用いる技術
- DNA損傷の少ない成熟精子を選別できることから、発生率や妊娠率の向上や流産率の減少が期待できる



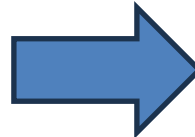
強拡大顕微鏡を用いた形態学的精子選択術 (IMSI)

- 形態良好精子選別後顕微授精 (IMSI) はICSIに用いる倒立顕微鏡の観察倍率を上昇させることで、より詳細に精子の形態を観察しながら形態良好な精子を選別し、ICSIに用いる方法
- IMSIでは**6000-12000倍まで精子を拡大**し、ICSIを行うので、**精子頭部の空胞の有無を確認**することが可能。空胞が無いまたは少ない精子を選別し、ICSIを行うことで、胚発育や妊娠率の向上に効果が期待される

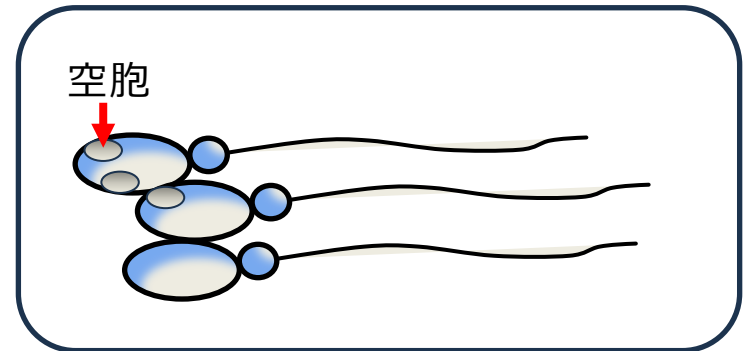
通常のICSI: **400-600倍**



拡大

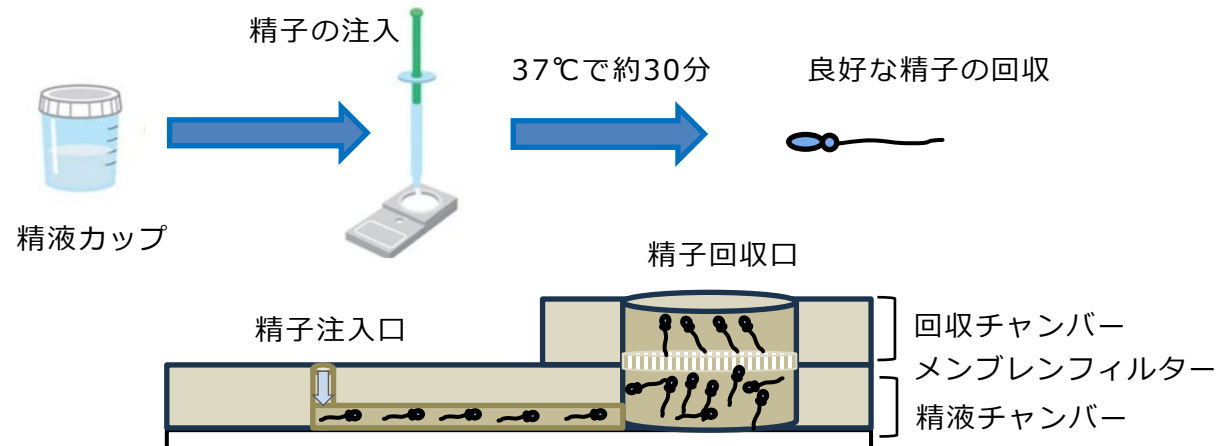
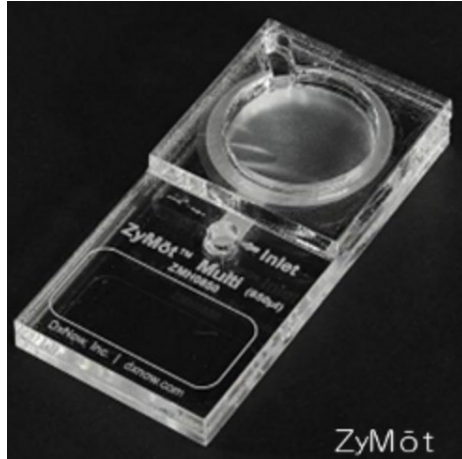


IMSI: **6000-12000倍**



膜構造を用いた生理学的精子選択術

- ・ **マイクロ流体技術**（微小な流路(チャンネル)内で液体を操作・制御する技術)を用いた**精子選別**デバイス (Zymot) は、精子に損傷を与えることが懸念される化学物質の使用や遠心分離を行わずに運動性の高い機能的な精子を抽出する方法
- ・ 従来法と比べ、遠心分離や攪拌をする必要がないため、精子に損傷を与える要因が少なく、DNA損傷や酸化ストレスの少ない良好精子の獲得が可能

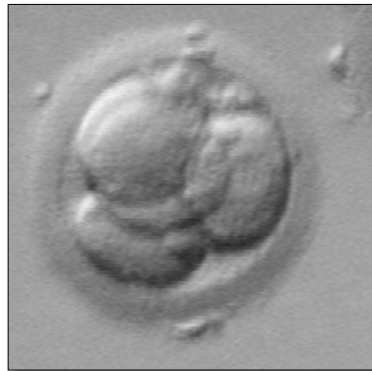


着床不全对策

二段階胚移植法

- ・ 培養2日目の初期胚を1段階目に、胚盤胞を2段階目に移植する方法
- ・ **1段階目の初期胚に子宮内膜の胚受容能を高める働きを期待**し、2段階目の胚盤胞がより高い確率で着床するのを助ける効果が期待できる

1段階目：初期胚を移植



初期胚

2段階目：胚盤胞期胚を移植

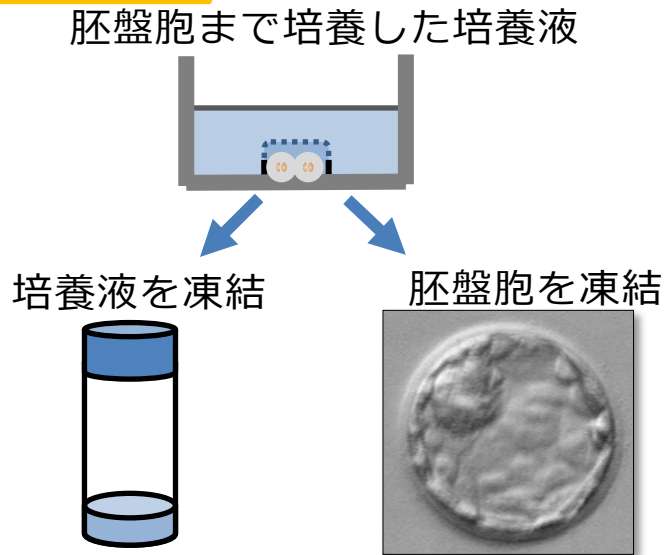


胚盤胞

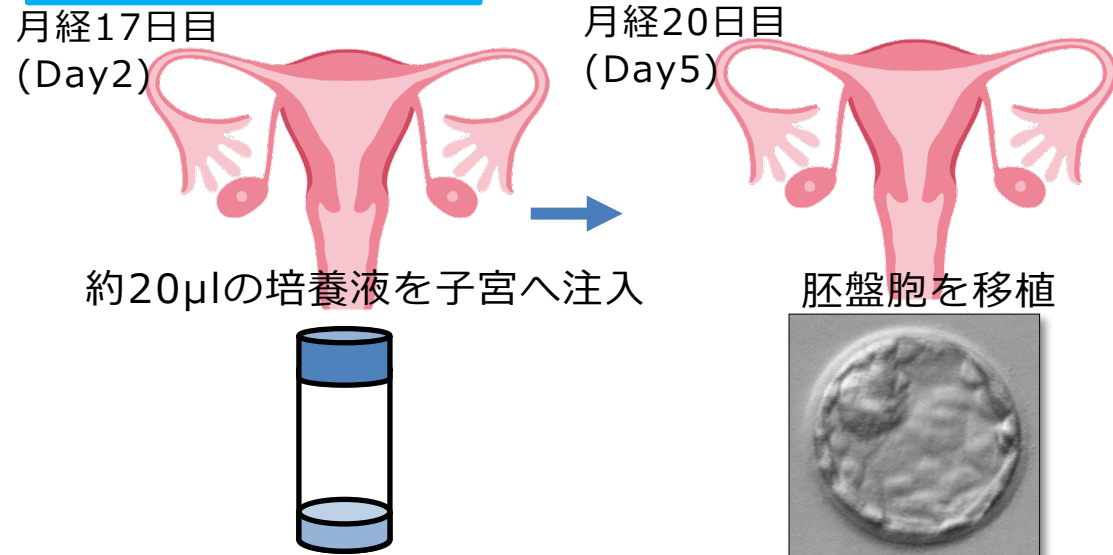
子宮内膜刺激術 (SEET法)

- 体外培養に使用された培養液には子宮内膜胚需要能促進に関与する胚由来因子が存在すると考えられている
- 1段階目に初期胚を移植する代わりに培養液を子宮内に注入することで、子宮内膜が刺激され、2段階目に行う胚盤胞移植の妊娠率向上が期待できる

前周期



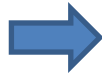
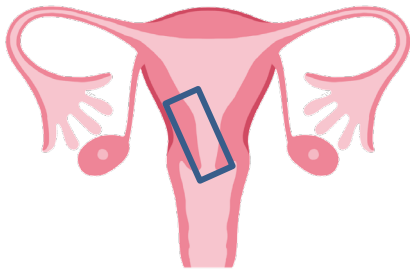
融解胚移植周期



子宮内膜受容能検査 (ERA)

- 子宮内膜組織を採取し、次世代シーケンサーを用いて**236個の遺伝子を網羅的に解析**し内膜組織がReceptive (受容期) であるのか、Non-receptive (非受容期) であるのかを評価する検査技術
- 胚移植を行う適切なタイミングについて正確な判定ができ、着床率改善の効果が期待できる

子宮内膜を採取



236個の遺伝子発現を解析



Pre-receptive

移植時期を遅らせる

Receptive

最適な移植時期

Post-receptive

移植時期を早める

子宮内膜細菌叢検査 (EMMA/ALICE)

- ・ **子宮内膜の細菌叢が正常であるか異常であるかを判断**する検査
- ・ 子宮細菌叢の異常が検出されれば、生活指導や抗生剤治療等を検討することで子宮環境が整い、着床しやすくなる効果が期待できる

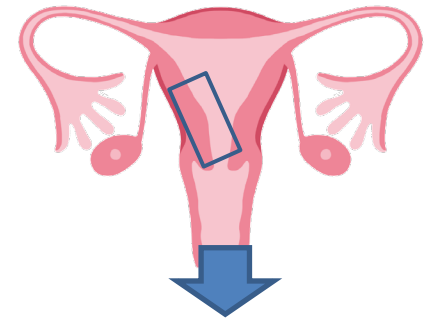
EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis)

子宮内膜検体における乳酸桿菌の割合（量）を調べる

ALICE (Analysis of infection Chronic Endometritis)

慢性子宮内膜炎の感染の原因となる細菌を調べる

子宮内膜を採取

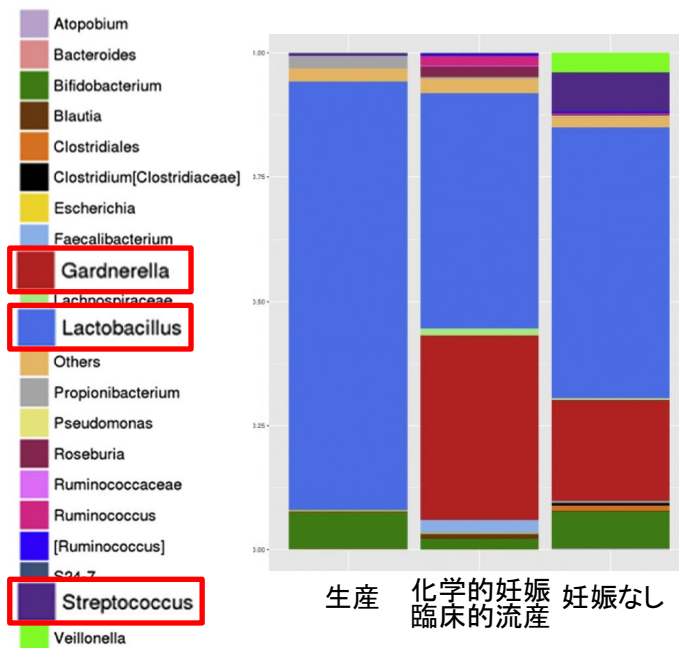


次世代シーケンサーによる解析



Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure

胚移植転帰と子宮内腔液細菌叢



患者背景/転帰	Lactobacillus		p
	優勢 (>90%, n=17)	非優勢 (<90%, n=15)	
年齢 (歳)	40.06 ± 3.47	39.00 ± 5.09	.49
BMI (kg/m ²)	24.18 ± 5.18	22.45 ± 4.02	.30
妊娠歴	1.71 ± 2.44	1.53 ± 2.32	.84
流産歴	1.53 ± 2.21	1.14 ± 1.56	.58
MII数/周期	11.94 ± 4.27	10.20 ± 4.81	.28
受精数/周期	157/203 (77.34%)	118/153 (77.12%)	.62
移植胚数/周期	1.65 ± 0.49	1.73 ± 0.59	.65
子宮内腔液採取~胚移植 (月)	2.82 ± 2.55	1.80 ± 1.08	.16
妊娠率 /周期	12/17 (70.6%)	5/15 (33.3%)	.03^a
着床率 /移植胚	17/28 (60.7%)	6/26 (23.1%)	.02^a
継続妊娠率 /周期	10/17 (58.8%)	2/15 (13.3%)	.02^a
流産率	2/12 (16.7%)	3/5 (60.0%)	.07
生産率 /周期	10/17 (58.8%)	1 ^b /15 (6.7%)	.002^a

mean ± SD, a: χ^2 検定, Studentのt検定

対象: IVF治療中でERAにより“Receptive”と判定された不妊患者. 25-40歳, 正常核型, ICSIまたは卵子提供治療中で少なくとも1個の良好胚を移植. 1カ月以内に抗生剤やプロバイオティクスを使用した患者は除外.

Moreno I. et al., Am J Obstet Gynecol. **2016** Dec;215(6):684-703.

Lactobacillus優勢 (>90%) : 着床率 ↑

慢性子宮内膜炎が妊孕性に与える影響

1. 局所的な炎症プロセスの活性化に伴うサイトカインおよびケモカイン分泌の変化
2. 子宮内膜への異常な白血球浸潤
3. 子宮収縮の変化
4. 脱落膜化不全
5. 子宮内膜血管形成不全

EMMA・ALICE検査 推奨治療 (抗生物質)の主な例

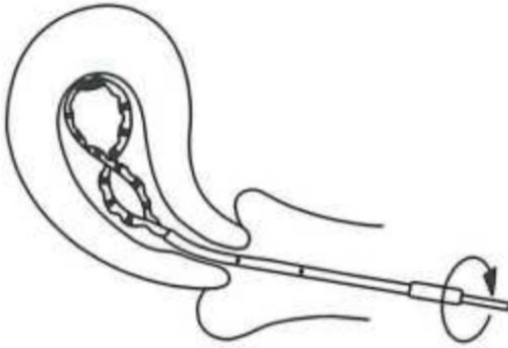
	抗生剤	投与量	日本での商品名/ 1日の投与量	期間	適応菌種 (参考)
1回目 の検査 で推奨	メトロニダゾール	メトロニダゾール 500 mg/12h	フラジール 250 mg 2錠 x 2回	7日	Gardnelleria
	アモキシシリン/ クラブラン酸	(アモキシシリン 500 mg +クラブラン酸 125 mg)/8h	(オーグメンチン 250RS 1錠 +サワシリン 250 mg 1錠) x 3回	7日	Streptococcus, Atopobium
	トリメトプリム/ スルファメトキサゾール	(スルファメトキサゾール 800 mg +トリメトプリム 160 mg)/12h	バクタ配合錠 2錠 x 2回	7日	(Enterobacteriaceae)腸内細菌科 (Escherichia)
	アジスロマイシン	1日目 500 mg/d, その後250 mg/d x 4日間	1日目: ジスロマック錠 250 mg 2錠 x 2 2-4日目: ジスロマック錠 250 mg 2錠 x 1	1日 + 4日	Mycoplasma
再検査 で推奨	クリンダマイシン	クリンダマイシン 300 mg/12h	ダラシン 150 mg 2錠 x 2回	7日	Atopobium, Gardnerella
	ジアセチルミデカマイシン	ジアセチルミデカマイシン 600 mg/12h	クラリスロマイシン 200 mg 2錠 x 2回 * 日本では1回400 mgで1日2回 を上限としている.	7日	Streptococcus
	シフロフロキサシン	シフロフロキサシン 500 mg/12h	シフロフロキサシン 200 mg 2錠 x 2回 * 推奨投与量は日本では多すぎる ため1日400 mgを目安としている	5日	(Enterobacteriaceae)腸内細菌科 (Enterococcus)

* 複数の菌が検出された場合は、広域抗生物質をIgenomixの微生物学者が都度菌に合うものを推奨している。
Igenomix提供資料 (2021/6)より作成

子宮内膜擦過術（子宮内膜スクラッチ）

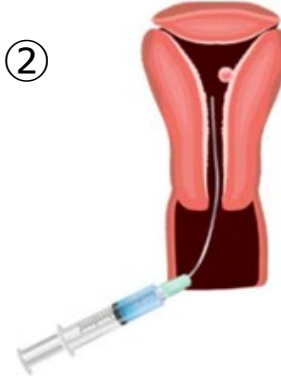
- ・ 子宮内膜スクラッチとは、**着床の前にわざと子宮内膜に小さな傷をつける方法**
- ・ 傷をつけることで内膜は修復の過程でサイトカインを分泌し、着床を促進
局所の子宮内膜の損傷が着床障害に対し、着床率の改善が期待できる

①



子宮内膜スクラッチの実施

②



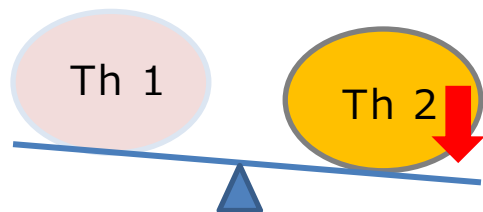
子宮への胚移植を実施

- ① 胚移植を予定している前周期の黄体期に内膜スクラッチを実施
- ② 内膜スクラッチを実施した翌周期に胚移植を実施

タクロリムス投与療法

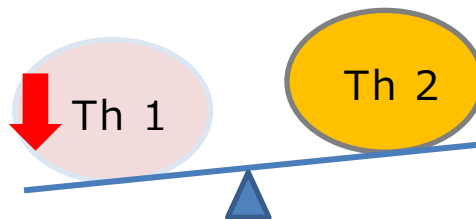
- ・ 正常妊娠では胎児と胎盤を異物とみなし攻撃する**Th1細胞（ヘルパーT細胞の一種で、主に細胞性免疫を担当するサブタイプ）**が減少し、**Th2細胞（ヘルパーT細胞の一種で、主に液性免疫を担当するサブタイプ）**が優位になることで妊娠を維持すると考えられている
- ・ 原因不明の反復着床障害では、Th1/Th2比に異常が認められることがあり、**免疫抑制剤であるタクロリムスを投与することで、着床の改善が期待**できる

正常な妊娠



Th1細胞が減少、Th2細胞が優位

反復着床障害



胎児・胎盤を異物として攻撃するTh1細胞が優位

$$\text{Th1/Th2} \geq 10.3 \quad (11.8)$$



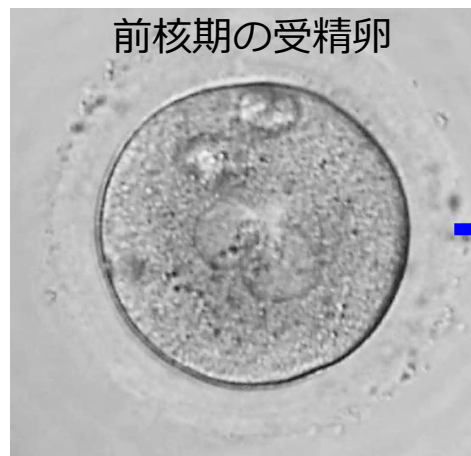
胚移植の2日前から
タクロリムスを16日間投与

胚発育不全対策

「先進A?」 (審議中)

前核期人為的透明帯除去術

- ・ 生殖補助医療における体外培養において、**胚発育が不良な症例**が見られる場合があり、この原因の1つに**卵細胞質と透明帯の間の癒着**があることがタイムラプスにより観察された。この癒着は繊維状構造物により生じていることが明らかとなっている
- ・ 前核期人為的透明帯除去術は**繊維状構造物を除去**するために行われ、胚発育の改善に期待されている技術



再生医療

「先進A? (申請前)」

多方面で利用される 多血小板血漿=Platelet Rich Plasma.

- ✓美容外科領域：アンチエイジング、薄毛治療
- ✓歯科口腔外科：インプラント、歯周病治療
- ✓皮膚科血管外科領域：難治性潰瘍、術後創傷治療
- ✓動物医療領域：脊椎損傷、屈腱炎(競走馬)
- ・
- ・
- ✓整形外科領域：スポーツアスリート、軟骨変性
近年のプロ野球選手らへの利用報道などで
一般にも多く知られるようになる。
- ✓不妊治療領域
子宮内環境 (内膜厚、炎症・・)、卵巣機能改善



「まとめ」

本日の「まとめ」

1. 日本の出生児数の約10%がARTによる児（90%以上が凍結融解胚移植）
2. 「フーナーテスト・精液検査・卵管検査」は早めに実施!?
3. 「子宮鏡検査」も不妊症の「標準検査」になりつつある
4. ホルモン検査（プロラクチン、甲状腺、AMH）も重要!?
5. 「排卵誘発」は「クロミフェン⇒レトロゾール（フェマーラ）」へ!?
6. ARTへのステップアップは不妊原因、不妊期間、治療歴、年齢（AMH値）を考慮して総合的に判断
7. ARTには様々な「アドオン」があり、「保険」と「先進A」、「先進B」、「それ以外」と様々

「混合診療」

「保険」で認められている治療法+「保険」で認められていない治療法
「保険診療」と「保険外診療」（自由診療）の併用
=いわゆる**「混合診療」**



保険診療と保険外診療の併用は原則として禁止されており、全体について、「自由診療」として整理される。

厚生労働省「保険診療と保険外診療の併用について」

<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/heiyou.html>

「混合診療」問題に対する厚生労働省の基本的考え方

「混合診療」を無制限に導入した場合

本来は、保険診療により一定の自己負担額において必要な医療が提供されるにも関わらず、患者に対して保険外の負担を求めることが一般化

→患者の負担が不当に拡大するおそれ

安全性・有効性等が確認されていない医療が



一定のルールの設定が不可欠

「混合診療」を認めると、いずれは「保険」として認められるべき治療が「自費」で行われ、永久に保険に認められない事態を招く!?

厚生労働省「保険診療と保険外診療の併用について」

<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/heiyou.html>

「混合診療」禁止の法的根拠について

健康保険法をはじめ医療保険制度にかかる諸法令には、「**混合診療禁止原則**」に関して定める規定は存在しない。

同じ疾患に関して「一連の診療」を保険と自費で行うことが「混合診療」!?

厚生労働省の議論

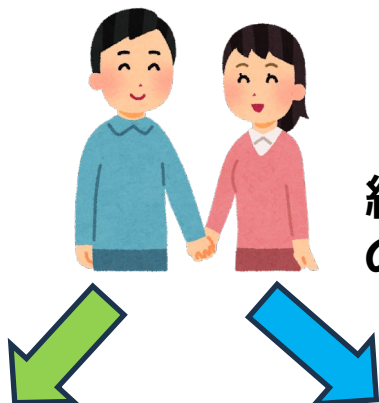
同じ疾患に対してでない場合や、「一連の診療」ではないと医師が判断した場合は、同一日に同一医療機関が保険診療と自費診療を実施しても「混合診療」には当たらない!?



半年以上の間、妊娠を望んでいるが妊娠しないため、**拳児希望（不妊治療希望）**で受診



**一連の不妊治療開始
（保険診療？）**



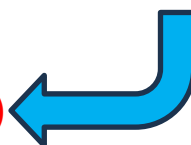
結婚して1年
のカップル



いずれは子供を望んでいるが、**自分達が妊娠できる身体か、今のまま妊娠しても大丈夫な身体か、まずは調べて欲しい（ブライダルチェック、健康診断）**と考えて受診



自費診療



拳児希望（不妊治療希望）



不妊症検査：

ある一定期間（6～12か月程度）、
妊娠を望んでも授からないカップル
に対して、「不妊症」の原因を**見つ
けるための検査**

ブライダルチェック：

結婚前、結婚後に関わらず、今後妊
娠・出産を考えている女性が行う婦
人科検診を含む健康診断

血液検査、性感染症検査、女性ホル
モン分泌検査、内診・超音波検査な
どがセットになっていて、メニュー
も価格も医療機関によって様々

不妊症検査（保険）

子宮卵管造影検査
卵管通気・通水検査
子宮鏡検査・腹腔鏡検査
フナーテスト（性交後試
験）
P4測定

不妊症検査（自費）

PGT-A
ERA、ERPeak
EMMA/ALICE、子宮内フロー
ラ
Th1/Th2
ホモシステイン

経膈超音波検査

FSH・LH測定
E2測定
プロラクチン測定

AMH
精液検査

ビタミンD
甲状腺機能検査（TSH等）
糖尿病（HbA1c、血糖）
クラミジア感染（抗原、抗体）

抹消血液一般検査
肝機能、腎機能
血液型
子宮頸がん細胞診（HPV）
乳がん検診

B型肝炎、C型肝炎、梅毒検査、
HIV、（HTLV-1）
風疹、トキソプラズマ
淋菌、カンジダ、トリコモナス
CA125、（CA19-9）

ブライダルチェック（自費）

謝 辞

座長の労をおとりくださいました、中西慶喜先生、
又、講演の機会を与えていただきました佐伯地区
医師会、西部地区産婦人科医会の先生方並びにあ
すか製薬株式会社に深謝いたします。

ご清聴、誠にありがとうございました。