第26回　　2023/3/18

両角レディースクリニック
オンライン治療説明会

培養の疑問　その技術はエビデンスがあるか？ガイドラインをもとに説明します

両角レディースクリニック院長
両角和人

Morozumi
Ladies Clinic

- 今回の内容は編集して後日YouTubeにアップします。
- 過去の説明会の動画は全てYouTubeで見ることができます。

注意事項:
カメラ、音声をオフにしていない方はオフにして下さい。

録画、録音、スクリーンショットはご遠慮ください。

本日の予定

- 培養の疑問　その技術はエビデンスがあるか？ガイドラインをもとに説明します（30分）
- 質問時間（45分）
- まとめ、次回の案内（5分）

17時20分には終了します

質問はチャットにてお送りください。

説明会の間もどしどしお送りください。
生殖医療に関してどんな分野の質問でもわかる限りお答えします。
高齢の方の治療に関してはもちろんですが、PGTA、胚培養、男性不妊、不育症、腹腔鏡手術、排卵誘発、最新の治療など

個人情報など、質問の内容によってはお答えしかねることもありますのであらかじめご了承ください。

また患者さんから同意を得られていない個別の案件に関してはお答えすることは出来かねます。

質問が出ても受け付けないことをご了承下さい。

第24回説明会では着床障害に関しての様々な疑問をガイドラインに基づきエビデンスを示し説明しました。

①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
⑤黄体ホルモン補充は内服？経膣？注射？
⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

培養技術にも同様の疑問が

- 医師から色々と新しい聞いたことがない技術を薦められる。
- 基本全て横文字で、よくわからない
- 本当に医師から勧められた技術が根拠があるのか？

中々医師に聞けない

- これらの技術が本当に効果があるのか診療の場では中々医師に聞けない。
- 正直培養のことは培養士に任せていて医師もそこまでの経験や知識がない。
- 精子や卵子を一度も扱った事がないが「生殖医療専門医です」、という医師が少なくない。
- 患者としては「費用もかかるためエビデンスがないことはしたくないです」。

正確なエビデンスを示して説明します

培養技術の疑問

①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤タイムラプスは効果があるのか？
⑥エンブリオグルーは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？
⑩シート法は効果があるのか？

内容が濃いため今回の説明会では前半の5個を説明します。残りの5個は5月の説明会で説明します

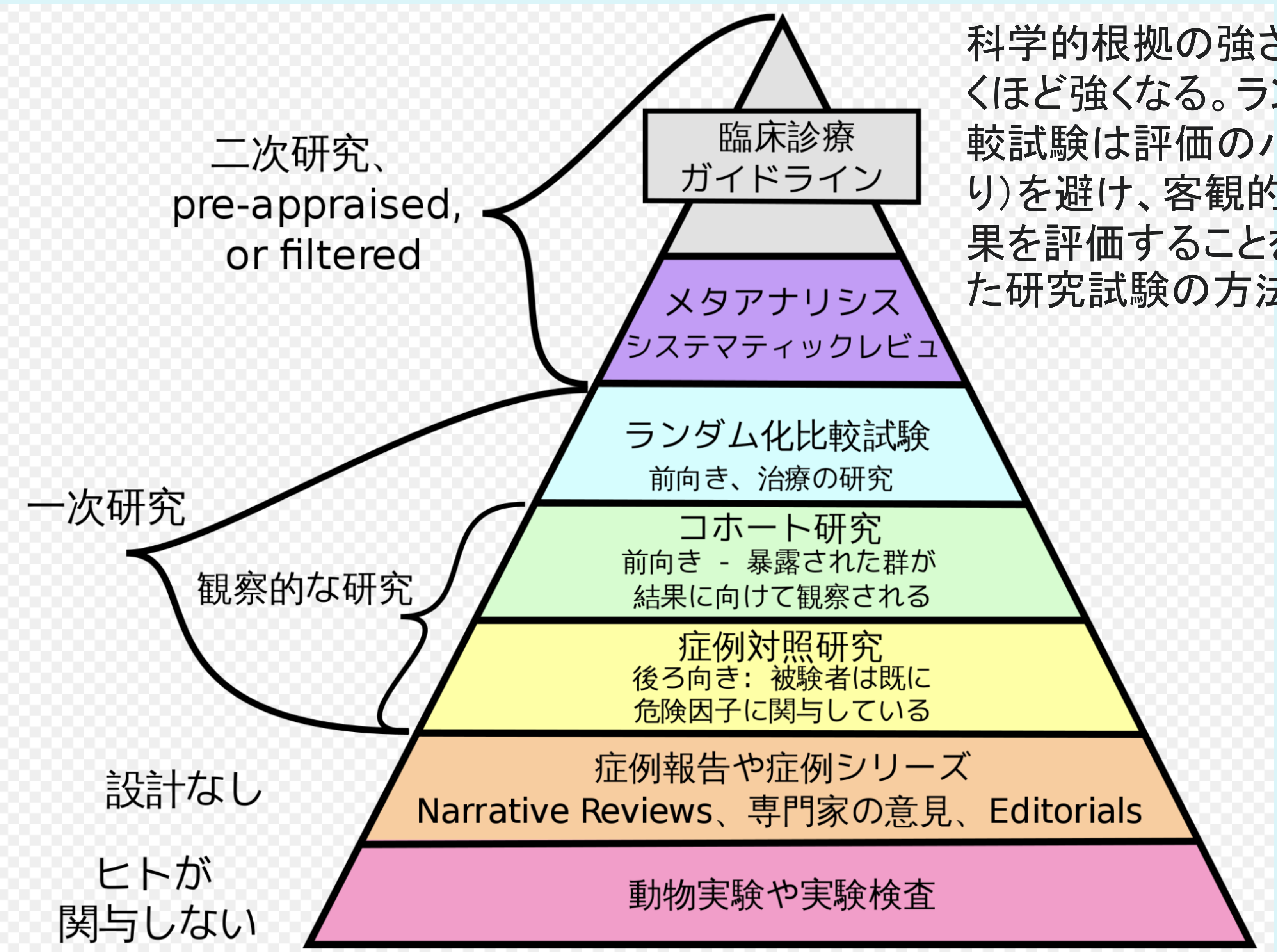
①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤タイムラプスは効果があるのか？
⑥エンブリオグルーは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？
⑩シート法は効果があるのか？

2021年11月1月に発行

生殖医療実施に当たり適切な指標となるような水準を目標として、国内初の生殖医療ガイドラインが作成され、刊行された。これにより、エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。令和4年度から開始された生殖補助医療を含む不妊症診療に関する新しい保険制度の設計には、生殖医療ガイドラインが広く引用された。

一方、現時点で十分なエビデンスがないものについて推奨レベルが低い等、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、ガイドラインの改定に向けて、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内でのエビデンス蓄積を進める必要があると考えられた。

科学的根拠の強さは、上に行くほど強くなる。ランダム化比較試験は評価のバイアス（偏り）を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。



生殖医療ガイドライン

推奨レベルの解釈

Answer 末尾の（A，B，C）は推奨レベル（強度）を示している．これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性，エビデンス，浸透度，医療経済的観点等を総合的に勘案し作成した．推奨レベルは以下のように解釈する．

A：（実施すること等を）強く勧められる

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

C だと考慮される、考え直すべきとなり、現時点ではエビデンスが無いとなります

エビデンスレベル

文献末尾の数字はエビデンスレベルを示している．数字の意味するところは概ね以下のとおりである．

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，または権威者の意見

ガイドラインの根拠となる文献がⅠだと良いですが、Ⅲだと根拠が低いとなります。
エビデンスが高いのはRCTと言ってランダム化比較試験です。
言ったもの勝ちではありません。
偉い先生がこう言ってた、これはほぼ意味がないです。

Add-on

この「アドオン」は、英語ではadd-onと綴られ一般的な意味は“**付属品、追加、税や請求などの加算**”などがあります。ビジネスシーンでは、ほとんどがIT・コンピューター関連の言葉として一般的な意味“付属、追加”として使われますが、金融関連の用語でもあります。

Add-ons in the laboratory: hopeful, but not always helpful

Sarah Armstrong, M.B.Ch.B.,[a] Monique Atkinson, B.Sc., M.B.B.S.,[b] Jeanette MacKenzie, B.Sc., M.C.E,[c] Allan Pacey, Ph.D.,[a] and Cynthia Farquhar, M.B.Ch.B., M.D., M.P.H.[c,d]

[a] Department of Oncology and Metabolism, The University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; [b] Westmead Fertility Centre, Sydney, New South Wales, Australia; [c] Fertility Plus, Auckland District Health Board, Auckland, New Zealand; and [d] Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland, New Zealand

新しい技術や方法を使うことは期待されており実際に効果があることもあります。
その一方でエビデンスが低く一部の論文でしか確認されていなこともあります。
ただ臨床での需要が高く十分にエビデンスを取らないで使用されている技術や機器も数多くあります。
特に生まれてくる子供への安全性を十分に調べてから使用することが大切であり、少なくとも今後の検討は必ず必要であると思われます。そしてエビデンスに乏しい治療方法は控えるべきと言えます。

Fertil Steril. 2019 Dec;112(6):994-999.
Add-ons in the laboratory: hopeful, but not always helpful

タイムラプスインキュベーター
アシステッドハッチング
エブリオグルー
精子試験(DFI)
カルシウムイオノフォアでの卵子活性化
PICSI
IMSI
PGT-A
ERA
内膜スクラッチング
薬を使用した免疫療法

赤字は臨床的効果がないと証明

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

培養技術の疑問

①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤エンブリオグルーは効果があるのか？
⑥タイムラプスは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？

Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non–male factor indications: a committee opinion

Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology

American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, Birmingham, Alabama

アメリカ生殖医学会からの提言

Fertility and Sterility® Vol. 114, No. 2, August 2020

SUMMARY

- ICSI for unexplained infertility has been associated with increased fertilization rates and decreased risk of failed fertilization in some studies but has not been shown to improve live-birth outcomes.
- There are no studies addressing whether ICSI of poor- quality oocytes improves live-birth rates.
- ICSI for low oocyte yield and advanced maternal age does not improve live-birth outcomes.
- ICSI can increase fertilization rates when lower than ex- pected or failed fertilization has previously occurred with conventional insemination.
- In cases without male factor infertility or a history of prior fertilization failure, the routine use of ICSI for all oocytes is not supported by the available evidence.

Intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization in patients with non-male factor infertility

Aya Iwamoto, M.S., M.D., Bradley J. Van Voorhis, M.D., Karen M. Summers, M.P.H., Amy Sparks, Ph.D., and Abigail C. Mancuso, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

採卵数が少ない場合や高齢の方において、ついつい顕微授精を選ぶケースが多いかと思います。
ただ男性因子がない場合(精液所見が正常な場合)、顕微授精は成績を上げなくて、かつコストがかなり高くなると言うことを示している論文がありましたので紹介します。

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 3, September 2022

- 出産率は男性因子がない場合(PGT-A無しの群)で顕微授精では 60.9% 、体外受精では64.3%と有意差なし（補正リスク比 0.99; 95% CI, 0.99–1.00）
- PGT-A ありの群において顕微授精と体外受精での出産率は64.7% vs. 69.0%となり有意差なし。(補正リスク比, 0.97; 95% CI, 0.93–1.01)

Cumulative live birth and miscarriage rates among day 5 transfers using intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization.

	Without genetic testing (N = 22,314)				With PGT-A (N = 4,445)			
Outcome	ICSI	cIVF	RR (95% CI)	ARR (95% CI)[a]	ICSI	cIVF	RR (95% CI)	ARR (95% CI)[a]
CLBR	60.9%	64.3%	0.95 (0.93–0.97)	0.99 (0.99–1.00)	64.7%	69.0%	0.94 (0.88–0.99)	0.97 (0.93–1.01)
Miscarriage rate	11.3%	11.8%	0.96 (0.89–1.03)	1.00 (0.94–1.06)	9.0%	10.2%	0.882 (0.64–1.12)	0.95 (0.72–1.24)

ARR = adjusted risk ratio; CI = confidence interval; cIVF = conventional in vitro fertilization; CLBR = cumulative live birth rate; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; PGT-A = preimplantation genetic testing for aneuploidy; RR = risk ratio.
[a] Adjusted for age, body mass index, and the number of oocytes retrieved.

Iwamoto. ICSI vs. cIVF in non-male infertility. Fertil Steril 2022.

- 顕微授精を選択した場合、周期毎に余計に$1,500は払わないといけない計算になります。

Two pronuclei per oocyte retrieved, embryos transferred and frozen per 2 pronuclei, and available embryos transferred and frozen among day 5 transfers using intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization.

	Without genetic testing (N = 22,314)			With genetic testing (N = 4,445)		
Outcome	ICSI Adjusted mean (95% CI)[a]	cIVF Adjusted mean (95% CI)[a]	Eta square	ICSI Adjusted mean (95% CI)[a]	cIVF Adjusted mean (95% CI)[a]	Eta square
2 PN per oocyte retrieved	64.6 (64.3–64.9)	66.4 (66.0–66.8)	0.002	65.1 (64.6–65.7)	67.6 (66.1–69.1)	0.003
Embryos transferred and frozen per 2 PN	53.7 (53.2–54.1)	51.7 (51.2–52.2)	0.001	50.3 (49.6–51.0)	54.2 (52.3–56.2)	0.003
Available embryos transferred and frozen	4.97 (4.92–5.02)	4.90 (4.84–4.96)	<0.001	5.19 (5.10–5.28)	5.70 (5.46–5.94)	0.003

CI = confidence interval; cIVF = conventional in vitro fertilization; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; PN = pronuclei.
[a] Adjusted for age, body mass index, and the number of oocytes retrieved.

Iwamoto. ICSI vs. cIVF in non-male infertility. Fertil Steril 2022.

①の結論

- 男性因子がない場合には顕微授精は成績を向上させない。

培養技術の疑問

①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤タイムラプスは効果があるのか？
⑥エンブリオグルーは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？
⑩シート法は効果があるのか？

CQ 21

Clinical Question

assisted hatching は有効か？
assisted hatching は生殖補助医療に有効か？

A

Answer

1. assisted hatching により妊娠率が向上するという報告もあり，現時点では症例に応じて施行が許容される．（B）
2. assisted hatching により多胎妊娠が増加する可能性を否定できない．（C）

孵化補助AHAは必要？

- 海外のガイドラインではAHAは推奨しないとする見解が大勢を占める。
- AHAに妊娠率、出産率を改善するエビデンスはない（ヨーロッパ生殖医学会など多数の専門学会で有効性がない）

AHAは保険診療に用いることができる

The role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

DOES AH IMPROVE LIVE BIRTH RATES WITH FROZEN EMBRYO TRANSFERS? ARE THERE SUBSETS OF PATIENTS WHO BENEFIT?

Summary Statement

In patients undergoing FET, the data are mixed regarding improvement in live birth rate with laser-AH.

Recommendation

There are insufficient data to make a recommendation for laser-AH in FET cycles. (Strength of evidence: B; strength of recommendation: moderate.)

Fertility and Sterility® Vol. 117, No. 6, June 2022

実態として

- 胚は最終的に透明帯から脱出（孵化）して着床するが、透明帯肥厚や硬化（女性の加齢や凍結保存）により孵化が妨げられるケースがあると考えらている。
- そのようなケースでは透明帯を人工的に破綻させ孵化を補助するAHAが妊娠率、出産率向上に有効だと考え施行している施設もある。
- 実態としてコンセンサスは得られていないが多くの施設で従来施行されている手技で主に反復着床不全、高年女性、凍結融解胚移植の際に用いられている。
- 短時間で行えるレーザー法が多く用いられている。

AHAで多胎妊娠が増加する？

AHAで双胎が増えるという報告があるが、エビデンスは乏しい。

Recommendation

There is insufficient evidence to definitely conclude that AH is associated with MZT, as the outcome is rare and the available studies have conflicting findings. (Strength of evidence: B; strength of recommendation: moderate.)

②の結論

- 症例を選ぶことで効果は見込まれる
- 双子が増える根拠は乏しい

培養技術の疑問

①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤タイムラプスは効果があるのか？
⑥エンブリオグルーは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？
⑩シート法は効果があるのか？

CQ 22

Clinical Question

精子の強拡大による選別（IMSI，PICSI）は有効か？
高度な精子選択技術は生殖補助医療に有効か？

A

Answer

1. 生殖補助医療における高度な精子選択技術を行うことを考慮してもよいが十分な根拠はない.（C）

Cのため根拠が低い
文献：13個提示されているが7個はⅠ、3個はⅡ、3個がⅢ

実態：日本でもPICSIやIMSIを積極的に行なっている施設もあるが現状は少数派である。十分なエビデンスは得られておらずこの後の研究が期待される。両方とも先進医療Aになっていて保険と併用可能。

Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction (Review)

Teixeira DM, Miyague AH, Barbosa MAP, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, Martins WP

イムジー：IMSI（Intracytoplasmic morphyologically selected sperm injection）とは、超高倍率で精子を観察して、精子の頭部の形態を確認して、良好な精子を選び顕微授精に用いる方法をいいます。普通の顕微授精は400倍に拡大して良好な精子を選びますが、IMSIでは6000倍に拡大して良好な精子を選別します。そのため400倍では見えなかった精子の頭部にある小さな空胞やその他の異常を確認できます。

Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 21;2(2):

この大規模メタアナリシスによるとIMSIは効果がないとしています。
出産率　リスク比1.11 CI 0.89-1.39
流産率　リスク比1.07 CI 0.78-1.48

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	ICSI	IMSI			
Live birth per allocated couple	**243 per 1000**	**269 per 1000** (216 to 337)	**RR 1.11** (0.89 to 1.39)	929 (5 studies)	⊕⊝⊝⊝ very low[a,b]
Miscarriage per allocated couple	**70 per 1000**	**75 per 1000** (54 to 103)	**RR 1.07** (0.78 to 1.48)	2297 (10 studies)	⊕⊝⊝⊝ very low[b,c]
Miscarriage per clinical pregnancy	**230 per 1000**	**207 per 1000** (157 to 276)	**RR 0.90** (0.68 to 1.20)	783 (10 studies)	⊕⊝⊝⊝ very low[b,c]
Clinical pregnancy per allocated couple	**320 per 1000**	**394 per 1000** (355 to 438)	**RR 1.23** (1.11 to 1.37)	2775 (13 studies)	⊕⊝⊝⊝ very low[c,d,e]
Congenital abnormalities per live birth	No studies reported on this outcome				

The median control group risk across studies was used as the basis for the **assumed risk**. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; **ICSI:** intracytoplasmic sperm injection; **IMSI:** intracytoplasmic morphologically selected sperm injection; **RR:** risk ratio

最初にこのIMSIが出た際には私はこれはすごいと本当に感動しました。こんなすごい方法があるとは、と恐れ入りました。
精子を拡大して奇形が少ない精子を用いることは効果がありそうに思います。ただ実際にはそんなんことはないと言えます。

IMSIの欠点として拡大するため正常な精子を探す操作に時間がかかるため、胚の操作が培養庫外で長引く恐れがあり懸念されます。IMSIに関して柳町教授ともよく話しましたが、精子頭部の空胞で改善するほど生殖はシンプルではないと言うことなのだと思います。

先進医療技術の概要図

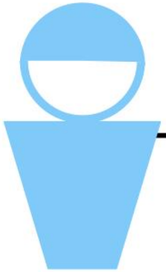
技術名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別

申請者：吉田　淳（医療法人社団 生新会　木場公園クリニック）

概要：高倍率（6000倍）の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内に空胞等の構造異常を認めない形態良好精子を選別し、卵細胞質内に注入する。本技術により、着床率の上昇や流産率の低下が期待される。

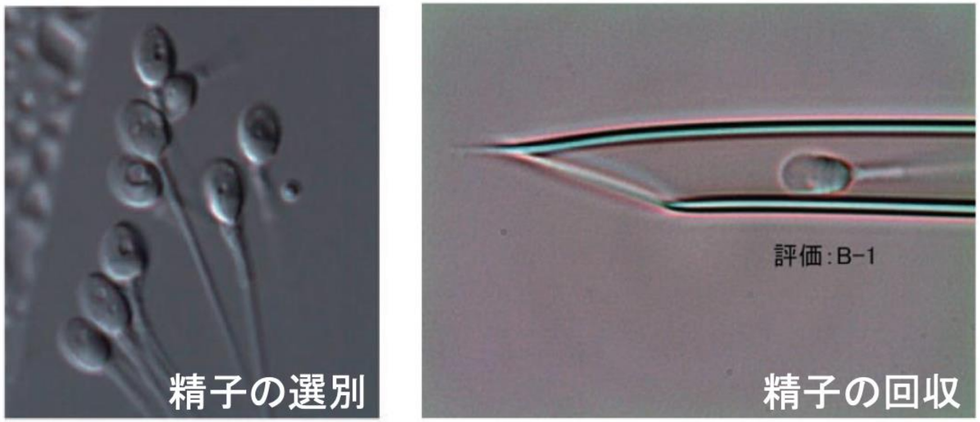
対象:
1) 1回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず、
2) 下記の性状不良精液（精子）所見のうち、2つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者さまを対象にしています。
(A)精子濃度：1mLあたりの精子数3000万未満
(B)運動率：40%未満
(C)クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満
(D)精子DNA断片化：30%以上

本研究を説明し、同意を得られた後、コンピューターで発生・作成した乱数表に従い、無作為に300例ずつをIMSI群と従来法（ICSI）群に振り分け、研究対象とします。

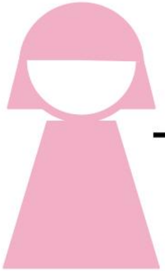


採精

強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別

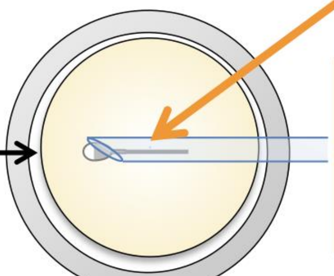


精子の選別　　精子の回収



採卵

卵細胞質内への精子注入
（顕微授精）



評価

精子注入後の卵生存率
胚盤胞期到達率
→ 技術の安全性・安定性の確認

着床（妊娠）率
流産率
→ 不妊治療への効果

※令和４年３月３日開催の第108回先進医療会議の資料から修正

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：拡大顕微鏡による形態良好精子の選別（IMSI）

先進医療での適応疾患：顕微授精を受ける不妊症患者

臨床研究

- 試験名：Using high magnification to select sperm: a large prospective cohort study comparing ICSI and IMSI (*Clin Obstet Gynecol Reprod Med*, 2020, 6:1-5)
- 試験デザイン：prospective cohort study
- 試験周期数：9012周期（IMSI: 5673周期, ICS: 3339周期）
- 結果の概要：IMSI群では、ICSI群と比較し、移植/凍結不適応胚（新鮮胚移植又は受精胚凍結の実施に適さない受精胚）しか得られなかった治療周期の割合が有意に低かった（IMSI: 7.5% vs ICSI: 15.9%, P<0.01)。特に重度の乏精子症に対するIMSIにより、妊娠率が70%増加し（OR 1.68, 95% CI 1.19–2.35）、出生数は2倍（OR 2.05, 95%CI 1.36–3.08）となった。流産率も、ICSI（23.2%）よりもIMSI（13.5%）を使用した方が有意に低かった（P = 0.03）。

先進医療

- 試験名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別
- 試験デザイン：多施設共同ランダム化比較試験
- 期間：2022年4月1日～2025年3月31日
- 被験者数：600例（IMSI群300例、従来法群300例）
- 主要評価項目：妊娠率
- 副次評価項目：
  1）技術の安定性の確認
  - ・精子注入後の卵生存率
  - ・胚盤胞期到達率

  2）不妊治療への効果
  - ・着床率
  - ・流産率

保険収載

当該先進医療における
・選択基準：1）1回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず、2）次の性状不良精液（精子）所見（（A）精子濃度：1mLあたりの精子数3000万未満、（B）運動率：40%未満、（C）クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満、（D）精子DNA断片化：30%以上）のうち、2つ以上を満たしており、顕微授精が必要と判断された患者を対象とする。
・除外基準：非同意および上記の対象条件を満たさない例
・予想される有害事象：無し

欧米での現状
薬事承認：米国（無）　欧州（無）
ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（無）

※　本邦の生殖医療ガイドラインにおいては、推奨度Cと評価がされている。

PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

PICSIは顕微授精の際に、DNA損傷の少ない成熟精子は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することで異数性胚の発生割合を下げ、流産率を低下させると報告されている。

Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial

David Miller, Susan Pavitt, Vinay Sharma, Gordon Forbes, Richard Hooper, Siladitya Bhattacharya, Jackson Kirkman-Brown, Arri Coomarasamy, Sheena Lewis, Rachel Cutting, Daniel Brison, Allan Pacey, Robert West, Kate Brian, Darren Griffin, Yakoub Khalaf

	PICSI	ICSI	Absolute difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Term livebirth					
Primary analysis*	27·4% (379/1381)	25·2% (346/1371)	2·2% (–1·1 to 5·5)	1·12 (0·95 to 1·34)	0·18
Sensitivity analysis†	27·5% (379/1379)	25·3% (346/1370)	2·2% (–1·1 to 5·5)	1·13 (0·95 to 1·34)	0·17
Secondary endpoints					
Clinical pregnancy	35·2% (487/1382)	35·7% (491/1375)	–0·5% (–4·0 to 3·1)	0·98 (0·84 to 1·15)	0·80
Miscarriage	4·3% (60/1381)	7·0% (96/1371)	–2·7% (–4·4 to –0·9)	0·61 (0·43 to 0·84)	0·003
Premature birth	3·3% (46/1381)	3·3% (45/1371)	0·0% (–1·3 to 1·4)	1·02 (0·67 to 1·55)	0·94
Exploratory endpoints					
Fertilisation rate (%)‡	66% (24·0)	69% (24·0)	3·0% (–0·47 to 6·5)	1·15 (0·98 to 1·34)	0·09
Biochemical pregnancy	39·5% (546/1383)	39·5% (544/1377)	0·0% (–4·0 to 4·0)	1·00 (0·86 to 1·17)	0·99

出産率は有意差なし　PICSI (27·4% [379/1381]) and ICSI (25·2% [346/1371]) (オッズ比 1·12, 95% CI 0·95–1·34; p=0·18)

流産率は有意差あり　PICSI 4.3% vs ICSI 7.0%

***Lancet* 2019; 393: 416–22**

医療技術の概要図
PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
申請医療機関：芝公園かみやまクリニック

【概要】PICSIは顕微授精の際に、DNA損傷の少ない成熟精子は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することで異数性胚の発生割合を下げ、流産率を低下させると報告されている。

成熟精子の特徴

- 原形質膜の再構築が完了していて透明帯とヒアルロン酸に結合できる。
- 余分な細胞質を持たず、形態が良好である。
- 核タンパクがヒストンからプロタミンに置き換わっている。
- DNA鎖に断片化が少なく、染色体のdisomy,diploidyの頻度が4～5分の1である。

☆ICSIの際、選択するのが理想である。

ICSIにおける精子選別の実際

- ICSIを行うエンブリオロジストの経験や主観が大きい。
- 形態学的評価に頼る割合が高い。

- in vivoやC-IVFでは、必ず透明帯を通過してから卵細胞質内に侵入していく。
- ICSIでは、透明帯の選別を省略してしまっている。

PICSI

Physiologic=生理的な

・成熟精子はヒアルロン酸と透明帯に結合できる。

ICSIにおいて
⇒精子の生理的な性質を利用し、透明帯等で自然に行われている選別に近い形で精子を選別する。

期待できる効果

成熟精子を選別し注入すると…

DNA損傷の少ない精子を注入できる!!

結果的に⇒
- 異数性胚の発生割合を下げる。
- 流産率を低下させる。

ヒアルロン酸を使うメリット

- ヒアルロン酸は、卵丘細胞複合体や女性生殖道内などに元々存在する生体内成分であるため、安全性が高い。
- 精子の不動化や選別に使われているPVPより細胞毒性が低い。

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
先進医療での適応疾患：胚移植を受ける不妊症患者（胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る）

臨床研究

- 試験名：ICSIにおけるSpermSlow™を用いた成熟精子選別と臨床成績の検討
- 試験デザイン：ランダム比較試験
- 期間：2008年1月～2009年7月
- 被験者数：130症例
- 結果の概要：ヒアルロン酸を用いて精子を選別した群の方が対照群と比較して受精率、Day3良好胚獲得率が有意に高く、流産はヒアルロン酸を用いて精子を選別した群ではみられなかった。

先進医療

- 試験名：胚移植後の反復流産患者におけるPICSIの治療効果に関する前方視的ランダム比較試験
- 試験デザイン：前向きランダム比較試験
- 期間：2022年4月1日～2026年3月31日
- 被験者数：132周期(各群66周期)
- 主要評価項目：ICSI群とPICSI群、各群のDay3に おけるグレード1胚率
- 副次評価項目： ICSI群とPICSI群、各群の受精率、胚盤胞到達率、妊娠率、流産率、HBAスコア

関係学会等の関与による多施設共同研究

保険収載

当該先進医療における

選択基準：胚移植を受ける不妊症患者（胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る）

除外基準：TESE/TESA/PESAの対象となる男性不妊患者。凍結融解精子を使用する患者。採卵前の30日以内に試験試薬を使用した患者。

予想される有害事象：特になし。

欧米での現状
薬事承認：米国（有） 欧州（有）
ガイドライン記載：（有）
生殖補助医療における高度な精子選択技術を行うことを考慮してもよいが十分な根拠はない。（C）

Add-ons in the laboratory: hopeful, but not always helpful

Sarah Armstrong, M.B.Ch.B.,[a] Monique Atkinson, B.Sc., M.B.B.S.,[b] Jeanette MacKenzie, B.Sc., M.C.E,[c] Allan Pacey, Ph.D.,[a] and Cynthia Farquhar, M.B.Ch.B., M.D., M.P.H.[c,d]

[a] Department of Oncology and Metabolism, The University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; [b] Westmead Fertility Centre, Sydney, New South Wales, Australia; [c] Fertility Plus, Auckland District Health Board, Auckland, New Zealand; and [d] Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland, New Zealand

A Cochrane Review of eight studies using different techniques that included hyaluronic acid-selected sperm (or PICSI), Zeta potential and magnetic activating cell sorting did not report an increase in the likelihood of live birth (50).

The largest randomized study of HA selected sperm (PICSI) did not increase the chances of a live birth (51).

The evidence from the Cochrane review suggests that sperm selected by hyaluronic acid binding (PICSI) may have little or no effect on live birth or clinical pregnancy but may reduce miscarriage (50).

Fertility and Sterility® Vol. 112, No. 6, December 2019

③の答え
IMSI、PICSIは有効か？

- ICSIの代わりにIMSIやPICSIを選択するデメリットはないが、メリットも妊娠率や出産率を向上させる根拠はない。
- PICSIは流産率を低下させる可能性はあるかもしれないがエビデンスは弱い。
- 両者とも今後更なる検討が必要であり臨床研究の段階である。

培養技術の疑問

①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤タイムラプスは効果があるのか？
⑥エンブリオグルーは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？
⑩シート法は効果があるのか？

CQ 23
Clinical Question

人為的卵活性化処理の安全性は？
人為的卵活性化処理は生殖補助医療に有効か？

A
Answer

1. Caイオノフォアによる人為的卵子活性化（artificial oocyte activation, AOA）は，ICSI における受精障害に対して有効な治療法である．（B）
2. ICSI と ICSI-AOA で先天異常，産科的予後，新生児予後に関して有意な差はなかった．（B）

カルシウムイオノフォア

- 受精を人為的にしやすくする方法
- 顕微授精後にカルシウムイオノフォアが含まれている培養液に胚を数分浸します。

顕微授精をすると8割位の卵子は受精します。ただ残りの卵子は受精しません。この中で精子が卵子に注入されていないケースなどもありますが、それ以外でこの様な場合が続くと受精障害が疑われます。近年この受精障害が増えてきています。
３％程度生じると言われています。
顕微授精をしても受精しない時に人為的な卵子の活性化という方法をとります。卵子の活性化のために主に以下の方法をとります。
カルシウムイオノフォア、電気刺激、ストロンチウム、イオノマイシン。一番多く取られている方法はカルシウムイオノフォアです。
これらは卵細胞内のカルシウムの濃度を上げてそれにより受精の可能性を高めます。

ただカルシウム濃度の上げ方に違いがあり、ストロンチウムは卵子内の小胞体からカルシウムをパルス状に出させます。パルス状とは周期的に繰り返してという意味です。
一方イオノマイシン、電気刺激は卵子内の細胞膜に小さい穴を開け外からカルシウムを取り入れ一回のみ卵子内のカルシウム濃度を上げます。つまりこの場合一回しか上がりません。
生理的なカルシウムの上がり方はカルシウムオシレーションといってパルス状にあがります。つまりストロンチウムの方がより生理的に近くなります

Does the use of calcium ionophore during artificial oocyte activation demonstrate an effect on pregnancy rate? A meta-analysis

Sughashini Murugesu, M.B.B.Chir.,[a] Srdjan Saso, Ph.D., M.R.C.O.G., M.R.C.S.,[b] Benjamin P. Jones, M.R.C.O.G.,[b] Timothy Bracewell-Milnes, M.R.C.O.G.,[c] Thanos Athanasiou, M.D., Ph.D., M.B.A., F.E.C.T.S., F.R.C.S.,[d] Anastasia Mania, B.Sc., M.Sc., H.C.P.C.,[e] Paul Serhal, M.D., M.R.C.O.G.,[e] and Jara Ben-Nagi, M.D., M.B.B.S., M.R.C.O.G.[e]

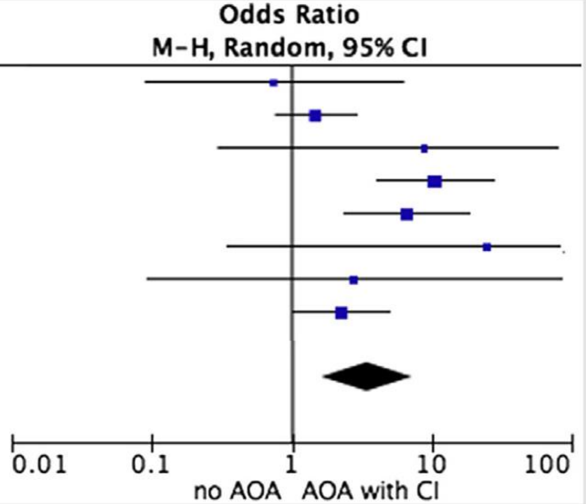
[a] Department of Obstetrics and Gynaecology, Hillingdon Hospital, Uxbridge; [b] Division of Surgery and Cancer, Institute of Reproductive and Developmental Biology; [c] Department of Obstetrics and Gynaecology, Chelsea and Westminster Hospital; [d] Department of Cardiothoracic Surgery, National Heart and Lung Institute, Imperial College London; and [e] Centre for Reproductive and Genetic Health, London, United Kingdom

１４個の論文をメタ解析した論文

Fertility and Sterility® Vol. 108, No. 3, September 2017

Study or Subgroup	AOA with CI Events	AOA with CI Total	no AOA Events	no AOA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Aydinuraz 2016	2	6	4	10	8.6%	0.75 [0.09, 6.23]
Aytac 2015	31	101	19	83	22.5%	1.49 [0.77, 2.90]
Chi 2004	2	4	0	4	4.1%	9.00 [0.30, 271.65]
Ebner 2012	34	73	6	79	19.0%	10.61 [4.10, 27.45]
Ebner 2015b	28	51	6	39	18.0%	6.70 [2.39, 18.75]
Isachenko 2010	2	2	0	2	2.7%	25.00 [0.34, 1831.59]
Kim 2015	2	6	0	2	4.1%	2.78 [0.09, 83.84]
Montag 2012	30	112	10	72	21.0%	2.27 [1.03, 4.99]
Total (95% CI)		**355**		**291**	**100.0%**	**3.48 [1.65, 7.37]**
Total events	131		45			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.53$; $Chi^2 = 16.89$, df = 7 (P = 0.02); $I^2 = 59\%$
Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)

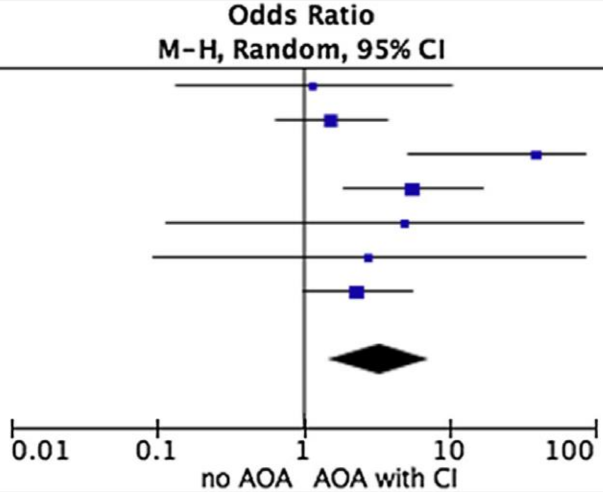


Comparison of overall pregnancy rate following ET between AOA treatment and non-AOA treatment patient groups (random effects model).

妊娠率(移植当たり; オッズ比 3.48; 95% CI, 1.65–7.37
出産率オッズ比3.33; 95% CI, 1.50–7.39

Study or Subgroup	AOA with CI Events	AOA with CI Total	no AOA Events	no AOA Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Aydinuraz 2016	2	6	3	10	9.8%	1.17 [0.13, 10.22]
Aytac 2015	16	101	9	83	24.7%	1.55 [0.65, 3.71]
Ebner 2012	25	73	1	77	10.7%	39.58 [5.19, 301.75]
Ebner 2015b	23	51	5	39	21.2%	5.59 [1.88, 16.59]
Isachenko 2010	1	2	0	2	3.9%	5.00 [0.11, 220.62]
Kim 2015	2	6	0	2	4.7%	2.78 [0.09, 83.84]
Montag 2012	25	112	8	72	24.9%	2.30 [0.97, 5.43]
Total (95% CI)		**351**		**285**	**100.0%**	**3.33 [1.50, 7.39]**
Total events	94		26			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.47$; $Chi^2 = 11.56$, df = 6 (P = 0.07); $I^2 = 48\%$
Test for overall effect: Z = 2.95 (P = 0.003)



Comparison of live-birth rate after ET between AOA treatment and non-AOA treatment patient groups (random effects model).

この論文の結論

ICSI後にカルシウムイオノフォアは、受精、分割、胚盤胞形成、着床率、妊娠率、出生率の統計的に有意な改善をもたらします。
このシステマティック レビューの結論は、カルシウム イオノフォアの使用の強力な効果を示しており、特に ICSIだけでは受精率が低いカップルにとって、心強いものであり、有望です。

もう一つの疑問

- 活性化処理をして子供に対して悪い影響は出ないのか？

Oocyte activation by calcium ionophore and congenital birth defects: a retrospective cohort study

Netanella Miller, M.D.,[a] Tal Biron-Shental, M.D.,[a,b] Rivka Sukenik-Halevy, M.D.,[a,b,c]
Anat Hershko Klement, M.D.,[a,b] Reuven Sharony, M.D.,[a,b] and Arie Berkovitz, M.D.[a,b,d]

[a] Department of Obstetrics and Gynecology, Meir Medical Center, Kfar-Saba; [b] Sakler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv; [c] Genetic Institute, Meir Medical Center, Kfar-Saba; and [d] Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel

顕微授精をしても受精しないという受精障害の場合、カルシウムイオノフォアを用いて活性化行うことがその後胎児へどのように影響するかに関して不安があるところです。

この処理が胎児に安全かどうかを調べている論文がありましたので紹介します。

方法、結果
2006年から2014年にかけて顕微授精後にカルシウムイオノフォアで活性化処理を行った症例を検討しています。
対象となった症例は793例でそのうち678症例を追跡調査しています。
①顕微授精単独群595症例(88%)
②顕微授精にカルシウムイオノフォア処理をした群83例(12%)

Fetal defect rate by treatment group (ICSI vs. ICSI-Ca) and multiplicity.

Variable	ICSI	ICSI-Ca	*P* value[a]
Total cohort (singleton and twins)			
Vital pregnancy, n	426	62	–
Fetal defect, n (%)	26 (6.1)	6 (9.6)	.705
Singletons			
Vital pregnancy, n	315	51	–
Fetal defect, n (%)	20 (6)	5 (10)	.385
Multiples			
Vital pregnancy, n	111	11	–
Fetal defect, n (%)	6 (5)	1 (9)	.443

[a] $P < .05$.

Characteristics and pregnancy outcomes by treatment group (ICSI vs. ICSI-Ca) for twins.

Characteristics and outcomes	ICSI	ICSI-Ca	*P* value[a]
Maternal age (y), mean ±SD	30.7 ± 4.36	29.6 ± 4.38	.412
Pregnancy, n	120	12	–
Healthy, n (%)	105 (87.5)	10 (84)	.653
Fetal defect, n (%)	6 (5)	1 (8)	.442
Second trimester abortion, n (%)	9 (7.5)	1 (8)	.588
Birth (wk), mean ±SD	35.7 ± 2.9	35.5 ± 2.4	.825
Weight (g), mean ±SD	2,238.9 ± 551	2,063 ± 510	.153
Gender, female/male	43/57	45/55	.82

[a] $P < .05$.

Miller. Calcium ionophore AOA and birth defects. Fertil Steril 2016.

両群間において先天奇形率に統計的な差は認められませんでした。

染色体異常や構造異常、奇形（心臓、泌尿生殖器、四肢）においても両群間で有意差は認めませんでした。

出生体重、生まれた週数、性別も両群間で差は認められませんでした。

結論

顕微授精で受精障害がある場合にカルシウムイオノフォアで卵子の活性化処理を行うことは合理的な方法と思われます。

Fertility and Sterility® Vol. 106, No. 3, September 1, 2016

Simultaneous removal of sperm plasma membrane and acrosome before intracytoplasmic sperm injection improves oocyte activation/embryonic development

Kazuto Morozumi*, Tomohide Shikano†, Shunichi Miyazaki†, and Ryuzo Yanagimachi*‡

*Institute for Biogenesis Research, University of Hawaii School of Medicine, Honolulu, HI 96822; and †Department of Physiology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

Journal List › Proc Natl Acad Sci U S A › v.103(47); 2006 Nov 21 › PMC1693803

This Article | Info for Authors | Subscribe | About

PNAS

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Nov 21; 103(47): 17661–17666. PMCID: PMC1693803

Published online 2006 Nov 7. doi: 10.1073/pnas.0608183103 PMID: 17090673

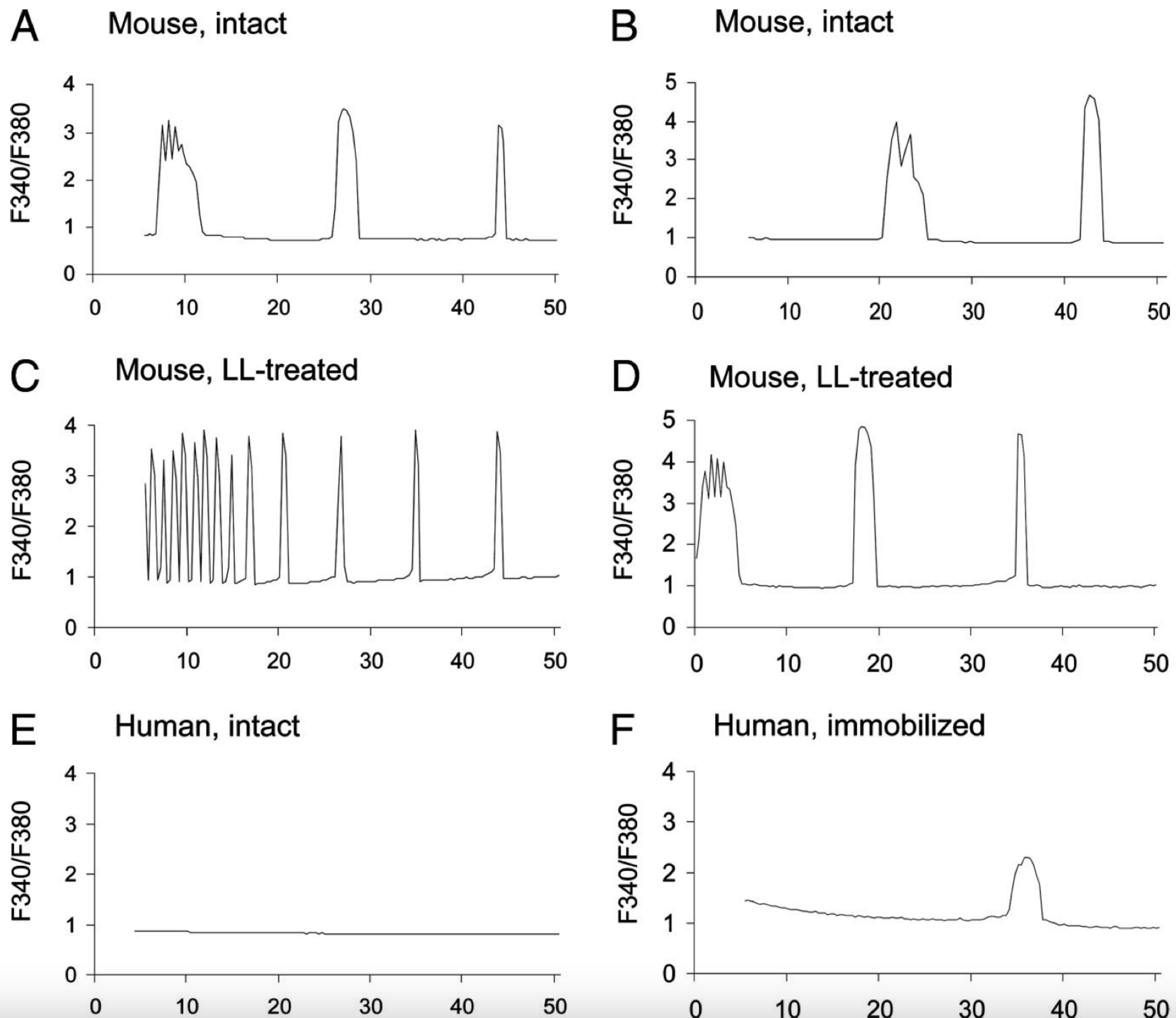
From the Cover

Applied Biological Sciences

Simultaneous removal of sperm plasma membrane and acrosome before intracytoplasmic sperm injection improves oocyte activation/embryonic development

Kazuto Morozumi,* Tomohide Shikano,† Shunichi Miyazaki,† and Ryuzo Yanagimachi*‡

Proc Natl Acad Sci U


A
Mouse, intact
B
Mouse, intact
C
Mouse, LL-treated
D
Mouse, LL-treated
E
Human, intact
F
Human, immobilized
F340/F380
0
1
2
3
4
5
0
10
20
30
40
50

実態

ICSIにおける完全な受精障害の頻度は1～3％とされ、臨床で遭遇する機会も一定程度ある。このような受精障害に対して人為的活性化処理の有用性が多数報告されており実際に施行している施設も多いと推測される。カルシウムイオノフォアに関してはデータ蓄積が進みつつあるが、ストロンチウムを含めその他の薬剤、手技についてはメタ解析は現時点ではない。

④の答え

- カルシウムイオノフォアは受精障害に対してはかなり効果的となる
- 生まれてくる子供への悪い影響は今のところなさそう

培養技術の疑問

①顕微授精は体外より妊娠率が高いのか？
②AHAは効果が認められているか？
③IMSI,PICSIは効果があるのか？
④カルシウムイオノフォアは効果があるのか？
⑤タイムラプスは効果があるのか？
⑥エンブリオグルーは効果があるのか？
⑦培養液、培養庫で成績に差が出るのか？
⑧初期胚と胚盤胞どちらが良いのか？
⑨ザイモートは効果があるのか？
⑩シート法は効果があるのか？

CQ 18

Clinical Question

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？

A

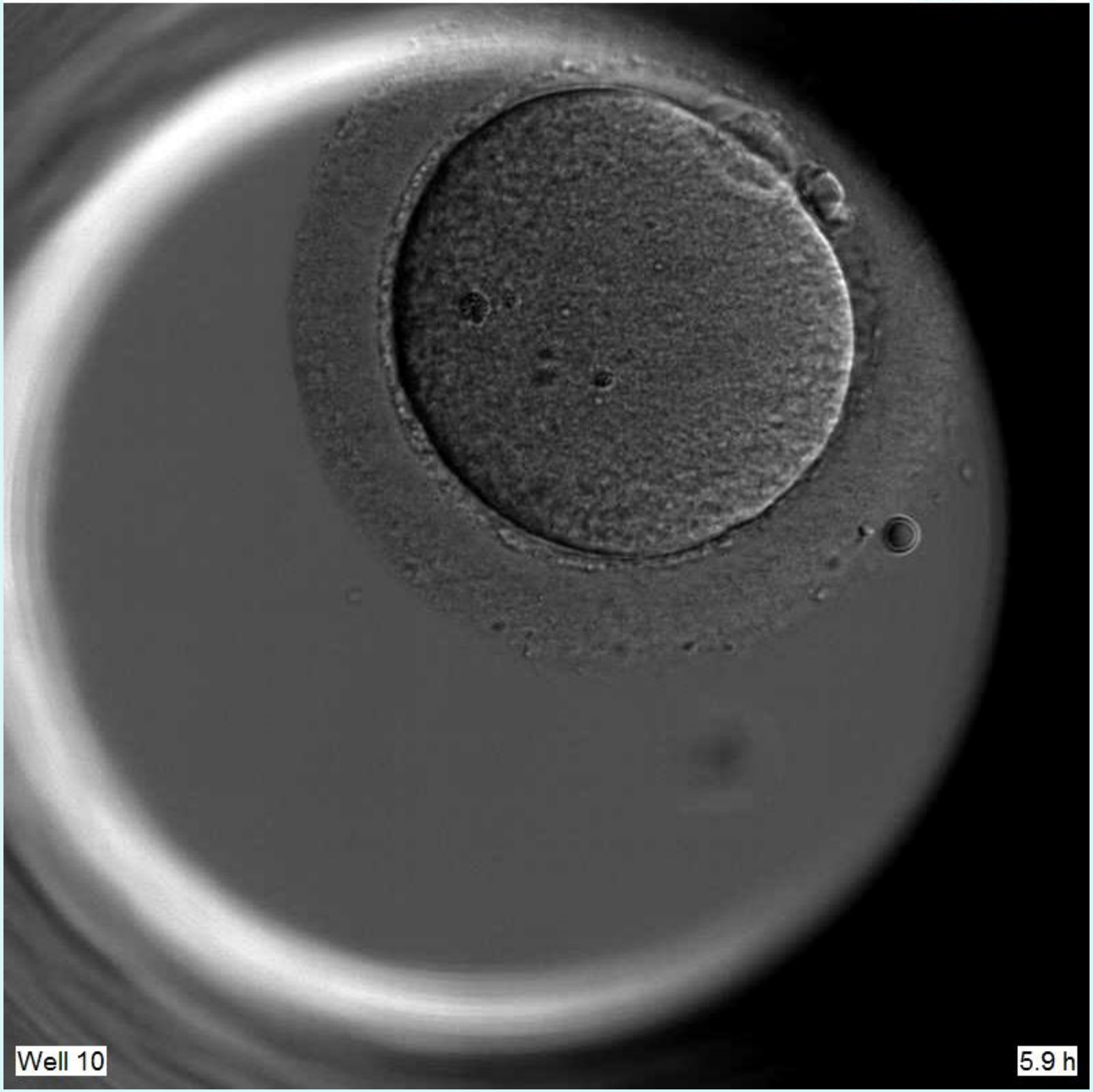
Answer

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）

タイムラプス培養庫
エンブリオスコープ

- エンブリオスコープとは胚の培養をタイムラプスで録画してより移植に好ましい胚を選別することが出来る、特殊な培養庫の事です。
- 受精の詳細や胚の分割などを細かく調べられるため、より妊娠しやすい胚を選別することが可能になります。
- 特に受精や胚発生に関しては、通常の培養庫では観察時間が限られているため詳しい観察が難しい場合もありますが、エンブリオスコープの場合は、連続撮影により容易に判別が出来ます。

Morozumi Ladies Clinic



実態

今後の発展性を期待してタイムラプスを用いた胚のモニタリングと評価を導入する施設が増加している。タイムラプス培養は従来のドライ環境で行われてきたが、近年加湿型タイムラプスが開発されて使用されている実態がある。タイムラプス観察で確認される胚の挙動と胚の質に関しての基本知見は今後集積され解析される必要がある。

⑤の答え

- 胚の情報を得られるという点では意味がある。
- ただ臨床成績が改善するかとなると現時点では根拠が低く今後の更なる検討が必要。

質問を受け付けます

この後はチャットを使用してご質問をお送りください。以前お話しした刺激方法、腹腔鏡、着床障害、不育症、男性不妊、PGT-Aなどどんな質問でもお答えします。

その前に雑談を少々

今週木曜日岸田首相と韓国の大統領が

- 銀座の吉澤ですき焼きを食べて
- 煉瓦亭でオムライスを食べたと

グラフ 銀座本店
宝石店
ZOE 銀座
ショッピング モール
杢目金屋 銀座本店
宝石店
銀座スイス 本店
大倉別館
KISSBABY
JAPAN株式会社
銀座マロニエビル
GM-G
両角レディースクリニック
V88
ビルディング
第1吉田
ビル
JMFビル銀座
中央通り01
MEIDI-YA
BLDG.
GINZA269
日本生命
銀座ビル
大倉本館
東京銀座通電氣
燈建設之図
シャネル銀座
ビルディング
銀座二丁目
銀三ビル
正隆銀座ビル
サニービル
4
山野
銀座ビル
煉瓦亭(レンガテイ)
レトロな雰囲気
の日本風洋食...
南風ビル
マツザワビル
酒の穴
臨時休業
煉瓦亭
煉瓦亭

銀座西二丁目
マロニエゲート銀座3
パズル銀座
壱番館ビル
INOAC
銀冨ビル
SPP GINZA BUILDING
ユニクロ TOKYO
衣料品店
銀座一丁目
三神ALビル
銀座大新ビル
銀座柳通りビル
両角レディースクリニック
大倉本館
東京銀座画廊
ティファニー銀座ビル
並木ビル
銀座マロニエ通り
大倉別館
泰明ビル
新銀二ビル
江戸常ビル
無印良品 銀座
雑貨店
中山ビル
銀座・伊東屋
文房具店
坪井工業本社ビル
銀座二丁目
シャネル銀座
ビルディング
ハビウル銀座2
銀座オプティカ
銀座ビル
島田ビル
ヒューリック銀座
二丁目ビル
日本香堂ビル
ユニデン銀座ビル
2階
松屋銀座マロニエ通り館
陽光銀座セン
銀座屋 酒店ビル
21インコーポレーション
Artアートビル
銀座日本料理会館
SRC東京ビル
琉映ビル
教文館
書店
銀座三丁目
松屋銀座
デパート
第三銀座ヤマトビル
浜一・和光ビル
山野楽器
松屋東別館
すき焼・割烹
銀座 吉澤
静かな場所に
ある鍋料理店
銀座三和ビル
王子不動産銀座ビル
丸八銀座ビル
304
B2

玉ねぎ、ひき肉、マッシュルームが絶妙なバランスで卵と混ざり合い、半熟オムライス

銀座スイスのオムライスもかなり好きです

今行きたい場所は

ここから質問のお時間とします

30分時間をとりますのでチャットでお送りください。

個人情報など、質問の内容によってはお答えしかねることもありますのであらかじめご了承ください。

また患者さんから同意を得られていない個別の案件に関してはお答えすることは出来かねます。
質問が出ても受け付けないことをご了承下さい。

まとめに入る前に大切なこと

- ここ数ヶ月で報告されている大切なこと補足で説明します。

移植周期は自然？ホルモン補充？それともレトロゾール周期？？？

- 最近多くの施設で排卵させて移植を行う方が妊娠中や出産のリスクを減らせると言われ始めていると思います。
- ここは極めて大切なので今回補足して説明します。

CQ 27

Clinical Question

凍結胚移植におけるホルモン調整周期は自然周期に比べ優れているか？
凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は，自然周期と比較して有効か？

A

Answer

1. ホルモン調整周期は自然周期と妊娠率，出生率において同等の有効性をもつ．(A)
2. ホルモン調整周期ではエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤の投与経路，投与方法，投与量を適切に設定する．(B)

ガイドラインでは自然周期でもホルモン補充周期でも同等とされていますが、このガイドラインは2021年11月に発行されており（書いているのはもっと前）、その後の論文で多数、母子ともに自然周期の方が好ましいと発表されています。

Pregnancy outcomes after frozen-thawed embryo transfer using letrozole ovulation induction, natural, or programmed cycles

Prachi Godiwala, M.D.,[a] Reeva Makhijani, M.D.,[a] Alison Bartolucci, Ph.D.,[a] Daniel Grow, M.D.,[a] John Nulsen, M.D.,[a] Claudio Benadiva, M.D,[a] James Grady, Dr.P.H.,[b] and Lawrence Engmann, M.D.[a]

[a] The Center for Advanced Reproductive Services, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; and [b] UConn Health, Connecticut Convergence Institute, Farmington, Connecticut

4ヶ月前に出た論文

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 4, October 2022

凍結胚移植はいくつかの方法があり、自然周期、ホルモン補充周期、レトロゾール周期と3種類あります。
どの方法が一番臨床成績が良いか検討している論文がありましたので紹介します。

過去の記事では排卵させ黄体を作る方が出産時のリスクが減り母子共に好ましいという論文を紹介してきました。当院でもここ数年は自然周期を8割程度使用しています。

ただ排卵障害や排卵まで時間がかかる方に対してホルモン補充周期で移植を行うケースがあります。

この論文では自然周期、レトロゾール周期、ホルモン補充周期において妊娠率、出産率、流産率を検討しています。

Crude and adjusted risk ratios of clinical outcomes comparing programmed (n = 1,407), letrozole (n = 291), and natural (n = 1,450) frozen-thawed embryo transfer protocol types for all cycles.

Pregnancy outcomes	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Pregnancy		
Letrozole vs. programmed	1.04 (0.99–1.10)	1.05 (0.99–1.10)
Natural vs. programmed	0.98 (0.94–1.01)	0.98 (0.95–1.03)
Letrozole vs. natural	1.07 (1.01–1.13)	1.06 (1.01–1.12)
Clinical pregnancy		
Letrozole vs. programmed	1.08 (1.00–1.16)	1.08 (1.01–1.15)
Natural vs. programmed	1.01 (0.96–1.06)	1.01 (0.96–1.07)
Letrozole vs. natural	1.07 (1.00–1.15)	1.06 (0.99–1.14)
Ongoing pregnancy/live births		
Letrozole vs. programmed	1.12 (1.03–1.22)	1.11 (1.02–1.21)
Natural vs. programmed	1.07 (1.01–1.14)	1.06 (0.99–1.13)
Letrozole vs. natural	1.04 (0.96–1.14)	1.05 (0.96–1.14)
Biochemical loss		
Letrozole vs. programmed	0.75 (0.49–1.15)	0.80 (0.52–1.24)
Natural vs. programmed	0.72 (0.56–0.92)	0.74 (0.56–0.98)
Letrozole vs natural	1.05 (0.68–1.61)	1.08 (0.70–1.66)
Clinical loss		
Letrozole vs programmed	0.74 (0.47–1.16)	0.76 (0.48–1.19)
Natural vs programmed	0.58 (0.44–0.76)	0.62 (0.46–0.84)
Letrozole vs natural	1.28 (0.80–2.03)	1.21 (0.77–1.92)

Note: A single model was used to estimate crude and adjusted RRs for each outcome. The second group in each pair is the reference group. CI = confidence interval; RR = risk ratio.

Godiwala. Pregnancy outcomes by transfer protocol. Fertil Steril 2022.

出産率はレトロゾールの方がホルモン補充周期よりも高い結果でした。補正リスク比1.11, 95% [CI] 1.02–1.21)

しかしレトロゾール周期と自然周期では出産率は同等でした。補正リスク比 1.05, 95% CI 0.96–1.14)

自然周期とホルモン補充周期では出産率は同等でした。補正リスク比1.06, 95% CI 0.99–1.13

流産率は自然周期の方がホルモン補充周期よりも低い結果でした。
補正リスク比 0.62, 95% CI 0.46–0.84
レトロゾール周期とホルモン補充周期では流産率は差はありませんでした。

結論

移植周期は排卵させて黄体を作る方が妊娠しやすく流産もしにくくなります。可能な限り排卵させる方が好ましいと言えます。今回の結果から凍結胚移植はレトロゾール周期が最も妊娠しやすく流産しにくいことがわかります。

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 4, October 2022

Pregnancy outcomes after frozen-thawed embryo transfer using letrozole ovulation induction,natural, or programmed cycles

今回が26回目

- 2021年1月25日に第1回目のオンラインセミナーを行い、毎月1回行い今回が26回目。
- コロナ禍でオンラインに切り替えたことでより多くの方に参加して頂く事が出来ました。
- 毎回100名前後、かなり遠方の方や海外の方も参加して頂いています。
- YouTubeでアーカイブも残しており多くのアクセスがあります。
- 毎回異なるテーマで自分にとっても作るのは大変ですが、知識が整理されとても勉強になります。

第1回：PGT-Aについて
第2回：腹腔鏡手術（ラパロ）について
第3回：良好胚をつくるための刺激方法
第4回：着床障害に対する検査と治療法
第5回：不妊治療の費用と流れ
第6回：不妊治療の基本から
第7回：男性不妊
第8回：良い卵子を作るためには
第9回：着床率向上の工夫
第10回：着床前診断:最新の情報
第11回：FTと腹腔鏡下手術について
第12回：胚培養
第13回：高齢の方の治療戦略
第14回：高齢の方の治療戦略 続編
第15回：40歳代前半に焦点を当てた高齢不妊治療の成功例

第16回：高齢、低AMHで結果を出す治療戦略:成功例をもとに
第17回：高齢で結果を出す方法：ここが他院とのちがい
第18回：高齢で結果を出す秘訣
第19回：PFC-FD：最新技術で妊娠させる！
第20回：保険診療で結果が出なかった場合の治療戦略
第21回：高齢で結果を出している方の共通点
第22回：高齢の方への治療戦略：排卵誘発編
第23回：不妊治療 大質問会
第24回：高齢の方への治療戦略:着床不全に対しての対策
第25回：結果が出た方の不妊治療中の運動習慣および生活習慣
第26回：培養の疑問　その技術はエビデンスがあるか？
ガイドラインをもとに説明します

次回の説明会のテーマ

- 2022年4月から生殖医療の健康保険適用が開始されました。
- 菅前総理の公約から急遽制度が作られ見切り発車されたのでかなりの混乱が予想されましたが、研究会や学会などで意見交換が進み段々と理解がされてきました。
- ただ混合診療が出来ないため臨床の場では様々な問題点が指摘されています。

保険診療で結果が出ない場合

- 同じことを繰り返すと言われた
- 確率の問題なのか？
- 何が悪いのか？
- PGT-Aを行う必要があるのか？
- 自費に切り替えたら妊娠するのか？
- 具体的にどこをどう変えるのか？
- 自分達で出来ることは無いのか？
- 具体的な作戦はどう立てるのか？

保険になり悪くなったこと

- 以前の様なアンタゴニストの刺激をしてもらえない。
- 排卵済みが増えた
- 移植をしてという方針が強い
- 凍結胚が十分に作れない

NPO 法人 Fine(ファイン)

~現在・過去・未来の不妊体験者を支援する会~

報道用資料

「保険適用後の不妊治療に関するアンケート 2022」
調査結果概要・グラフ集

※本調査結果を引用する場合、下記をご記載ください。

『NPO 法人 Fine「保険適用後の不妊治療に関するアンケート 2022」より』

https://j-fine.jp/prs/fineprs_hokentekiyougo_anketo-2022_data-shu.pdf

NPO法人 Fine(ファイン)　~現在・過去・未来の不妊体験者を支援する会~

2022年12月9日

報道関係者各位

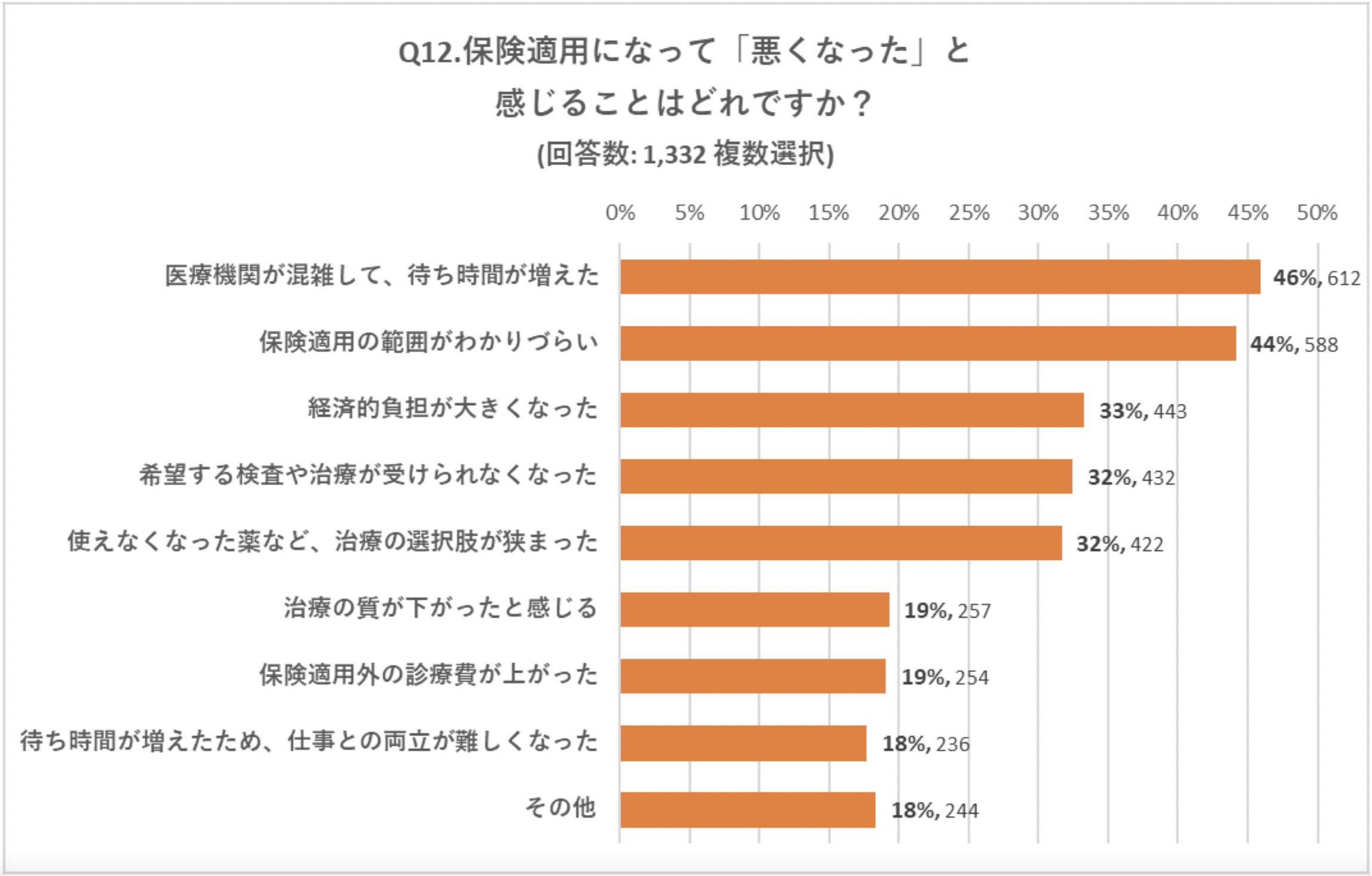
調査リリース

「保険適用後の不妊治療に関するアンケート2022」結果

【保険適用で】支払う医療費は43%が「減った」

「保険適用になって『良くなった』と感じる」65%、「『悪くなった』と感じる」73%

本調査の結果を、ぜひ貴媒体にて取り上げていただき、広く社会への周知を図っていただけますようお願 い申し上げます。


Q12.保険適用になって「悪くなった」と
感じることはどれですか？
(回答数: 1,332 複数選択)
0%
5%
10%
15%
20%
25%
30%
35%
40%
45%
50%
医療機関が混雑して、待ち時間が増えた
46%, 612
保険適用の範囲がわかりづらい
44%, 588
経済的負担が大きくなった
33%, 443
希望する検査や治療が受けられなくなった
32%, 432
使えなくなった薬など、治療の選択肢が狭まった
32%, 422
治療の質が下がったと感じる
19%, 257
保険適用外の診療費が上がった
19%, 254
待ち時間が増えたため、仕事との両立が難しくなった
18%, 236
その他
18%, 244

◆保険適用になって「悪くなった」と感じる理由（Q10）

- 不育症を想定した制度になっていないと感じる場面が多く、これまで受けた検査のほとんどは自己負担 100%で、今後体外受精を受けようと思っても不育症に適切な治療は 100%自己負担となってしまいます。（30 代女性・東京都）
- 体外受精の治療を進めるにあたって、必ずパートナーが同席して医師の説明を聞いて同意書にサインしなければいけないというルールができた。それにより、スケジュールの調整に苦慮した。また子どもがいるので一緒に来院しなければならず、待合室で周囲に気を遣うのが嫌だった。（40 代女性・兵庫県）
- 保険適用の治療をして、その後自費の治療したあと、また保険治療できると思っていたが、今の制度だと一度自費に切り替えたら保険適用の治療はできないと言われた。（40 代女性・栃木県）
- 採卵をして胚が複数個凍結できて、グレードが低い胚でも、移植しなければならない。次の周期ではその凍結胚を全て戻してからじゃないと、採卵できない。採卵を次の周期にしたい場合実費になる。グレードの良い胚を移植したいのに、保険適用になって、移植か採卵か選べなくなってすごく経済的な負担があります。（20 代女性・埼玉県）
- クリニックの方針で保険適用後の採卵は無麻酔に変わってしまった。採卵時や移植時に安静するための部屋で、ベッドも使えなくなった。（30 代女性・富山県）

- 保険適用の治療で排卵の調整がうまくできず、初めて採卵で卵がとれなかったことがあった。

Copyright(C)2022 NPO 法人 Fine　All rights reserved.

（30 代女性・愛知県）

- 自分の住む所には専門のクリニックがないので遠方の病院に通っているが、保険適用になり、不妊治療の注射は近くのクリニックで受けられない。（40 代女性・鹿児島県）
- 患者数が増えたことにより医師との話し合いの時間がより減った。他の患者に説明したことを、こちらにも説明したと医師が思い込んでいたことがあった。（40 代女性・神奈川県）
- 医療機関ごとに解釈が異なる部分があり、A 院では保険だとこれしかできないと言われたことが B 院ではできると記載されていたりしており、何が正しいのかわからない。（30 代女性・東京都）

次回のご案内

- 次回（27回）のオンライン説明会は4月8日（土）16時からです。
- テーマは「保険診療での課題：どうしたら妊娠できるか、具体的な戦略は」
- 大勢の方のご参加をお待ちしております。

ご清聴ありがとうございました