

「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査」に関する説明書

体外受精は不妊治療として広く行われており、わが国では年間4万人以上の赤ちゃんが体外受精により生まれています。治療を受ける女性の高齢化などにより、なかなか妊娠しない方や、流産を繰り返す方が最近増えています。その理由に受精卵の染色体異常が理由として挙げられています。染色体の数に異常があると、その受精卵は着床できなかったり、着床できたとしても妊娠初期に流産となったりしてしまいます。染色体の数は受精卵の形を見ても判らないので、知らないまま子宮に戻し、何度も流産を繰り返したり、なかなか妊娠しなかったりして、精神的、身体的な苦痛を経験する方がいます。そこで、最新の解析技術である着床前遺伝学的検査(以下本法)を用いて受精卵の染色体数を調べ、数の異常がない受精卵を子宮に戻すことで、流産を減らし、妊娠率や出産率を高める試みが提案されています。諸外国では、受精卵の染色体数を調べるのがすでに行われており、理論的にはうまく行きそうに思えるのですが、実は本当に一人一人の女性にとって出産できる可能性が高くなるのか、いまだ結論が出ていません。

本法では、体外受精によって得られた受精卵の一部をちぎりとって(生検して)、子宮に戻す前に検査します。生検した一部に異常がなくても、移植する受精卵の全てに異常がないとは言えないため、思ったほど成功率が高くないと言われてしています。また、受精卵はとてもデリケートなので、受精卵の生検は、残った受精卵に大きなダメージとなり、もともと妊娠できるはずだった受精卵が、妊娠できる力を失う危険性があることが指摘されています。また、検査方法は完璧ではないため、判別がつかず、そのまま移植すれば妊娠するかもしれない受精卵に疑いを持って、捨ててしまう危険性も指摘されています。

1 技術の位置づけ

本法は、ヒト胚の遺伝学的解析を行い、その情報を利用する医療行為です。本法は不妊症および不育症に悩むご夫婦が、妊娠成立の可能性の向上が期待できるあるいは流産の回避につながる可能性がある手段の一つとして実施され、遺伝情報の網羅的なスクリーニングを目的としません。本法を用いて出生児の性別選択を行うことはできません。検査する遺伝学的情報は、不妊症、不育症の発症に関わる染色体異数性および染色体構造異常に限られます。目的以外の遺伝学的情報は解析しない、もしくは本法を受けるご夫婦に開示しません。そのため、性染色体に関する結果は原則として本法を受けるご夫婦に開示しません。ただし、性染色体に何らかの異常が確認された場合にのみ開示が許容されます。

2 実施者

日本産科婦人科学会の見解により「本法の実施者は、生殖医学に関する高度の知識・技術を習得し、かつ不妊症および不育症に関して深い知識と豊かな診療経験を有していることを要し、検査結果の解釈と患者への説明のための十分な能力を有することを要する。」と定められています。

幸町IVFクリニック(以下「当院」といいます)における本法の実施責任者(雀部豊医師)は、産婦人科専門医(日本専門医機構)かつ、生殖医療専門医(日本生殖医学会)と臨床遺伝専門医(日本人類遺伝学会)の資格を有しております。実施責任者以外の実施医師も、産婦人科専門医です。胚培養士は、生殖補助医療胚培養士(日本卵子学会)

の資格を有しております。

3 実施施設の要件

日本産科婦人科学会は、本法を実施する施設は、以下の要件を満たすことが必要と定めています。当院はこれらの要件を満たしています。

- (1)「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」にもとづいて登録を受けたART登録施設であること。
- (2)日本生殖医学会の認める生殖医療専門医が常勤していること。
- (3)結果の解釈に必要な臨床遺伝の知識を持った専門家が常勤し、ご夫婦に対して結果にもとづく適切な情報提供を行うことが可能であること。
- (4)以下の要件を満たす検査担当機関において胚染色体解析を実施(もしくは委託)していること。
 - ・国内における医療に関する法令を遵守している。
 - ・検査に関する品質管理(施設内管理および施設間管理)を適切に行っている。
- (5)別途個々の細則に定められる事項がある場合には、その条件を満たしていること。

4 検査の対象

不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査は着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)と着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)とに区分されます。

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象

- ・反復する体外受精胚移植の不成功の既往を有する不妊症のご夫婦
- ・反復する流死産の既往を有する不育症のご夫婦

ただし、ご夫婦のいずれかに染色体構造異常(均衡型染色体転座など)が確認されている場合を除きます。

着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)の対象

- ・ご夫婦いずれかの染色体構造異常(均衡型染色体転座など)が確認されている不育症(もしくは不妊症)のご夫婦

ただし、妊娠既往もしくは流死産既往の有無は問いません。

5 実施方法と結果の説明

5-1 PGT-Aの実施方法と結果の説明

- 1)本法を希望するご夫婦に対して、日本産科婦人科学会が作成した説明資料用いて説明を行います。
- 2)本法を希望するご夫婦に対して、本法の実施に関して文書による説明を行い実施の同意を得ます。
- 3)卵巣刺激、採卵は当院が行っている通常の体外受精の方法にて実施します。
- 4)採取する生検細胞は、原則として胚盤胞の栄養外胚葉細胞trophectodermとします。

胚盤胞が得られたら、胚盤胞期の栄養外胚葉(将来胎盤になる部分)から、顕微鏡下で胚盤胞を把持し透明帯に穴を開けて中の数細胞を生検します。胚盤胞から採取した細胞(生検細胞)を検査担当機関に輸送します。生検後の胚盤胞は一旦凍結します。

- 5) 生検された細胞のDNAを増幅し、アレイCGH法、NGS法、または同等の遺伝学的検査方法により染色体の数的あるいは構造の異常判定を行います。
- 6) 解析結果について下記の4つのカテゴリー分類を用いて判定を行い、常染色体部分の解析結果と合わせてご夫婦に説明します。

判定 判定内容

- A 常染色体が正倍数性である胚
- B 常染色体の数的あるいは構造的異常を有する細胞と常染色体が正倍数性細胞とのモザイクである胚
- C 常染色体の異数性もしくは構造異常を有する胚
- D 解析結果の判定が不能な胚

7) 性染色体の解析結果は、原則として患者には開示しません。性染色体に何らかの異常を認める場合には、常染色体に関する判定に性染色体の異常の内容についてコメントが附記されます。その場合は、臨床遺伝専門医が遺伝カウンセリングを担当し、臨床遺伝専門医が必要と判断した場合に限り、性染色体部分の結果も含めて患者に開示します。

8) 移植する胚は、解析結果についての遺伝カウンセリングが行われた後のご夫婦の自律的な意思に従って決定します。

9) 胚移植周期の調整および胚移植は、当院で通常行っている方法にて行います。

移植に適する胚と判定された胚盤胞を融解して子宮内に移植します。妊娠が成立した場合は、妊娠 12 週前後まで注意深く診察を継続します。以後の妊婦健診、分娩(ART 施設と妊婦健診、分娩施設が異なる場合を含め)は通常の体外受精と同じです。

5-2 PGT-SR の実施方法と結果の説明

- 1) 本法を希望するご夫婦に対して、日本産科婦人科学会が作成した説明資料を用いて説明を行います。なお、ご夫婦いずれかに均衡型染色体転座が判明している場合には、妊娠歴がないご夫婦も情報提供の対象となります。
- 2) 本法を検討しているご夫婦に対しては検査の実施前の段階で、臨床遺伝専門医から遺伝カウンセリングが行われます。
- 3) 本法を希望するご夫婦に対して、本法の実施に関して文書による説明を行い実施の同意を得ます。
- 4) 卵巣刺激、採卵は当院が行っている通常の体外受精の方法にて実施します。
- 5) 採取する生検細胞は、原則として胚盤胞の栄養外胚葉細胞trophectodermとします。

胚盤胞が得られたら、胚盤胞期の栄養外胚葉(将来胎盤になる部分)から、顕微鏡下で胚盤胞を把持し透明帯に穴を開けて中の数細胞を生検します。胚盤胞から採取した細胞(生検細胞)を検査担当機関に輸送します。生検後の胚盤胞は一旦凍結します。

6) 生検された細胞のDNAを増幅し、アレイCGH法、NGS法、または同等の遺伝学的検査方法により染色体の数的あるいは構造の異常判定を行います。

7) 解析結果について下記の4つのカテゴリー分類を用いて判定を行い、常染色体部分の解析結果と合わせてご夫婦に説明します。

判定 判定内容

A 常染色体が正倍数性(均衡型転座を含む)である胚

B 常染色体の数的あるいは構造的異常を有する細胞と常染色体が正倍数性細胞とのモザイクである胚

C 常染色体の異数性もしくは構造異常(不均衡型構造異常胚など)を有する胚

D 解析結果の判定が不能な胚

8) 上記のAの判定の胚について、均衡型転座の有無についての情報は開示しません。

9) 性染色体の解析結果は、原則としてご夫婦には開示しません。性染色体に何らかの異常を認める場合には、常染色体に関する判定に性染色体の異常の内容についてコメントが附記されます。その場合は、臨床遺伝専門医が遺伝カウンセリングを担当し、臨床遺伝専門医が必要と判断した場合に限り、性染色体部分の結果も含めてご夫婦に開示します。

10) 移植する胚は、解析結果についての遺伝カウンセリングが行われた後のご夫婦の自律的な意思に従って決定します。

11) 胚移植周期の調整および胚移植は、当院で通常行っている方法にて行います。

移植に適する胚と判定された胚盤胞を融解して子宮内に移植します。妊娠が成立した場合は、妊娠12週前後まで注意深く診察を継続します。以後の妊婦健診、分娩(ART施設と妊婦健診、分娩施設が異なる場合を含め)は通常の体外受精と同じです。

6 遺伝カウンセリング

6-1 PGT-Aの遺伝カウンセリング

本法の実施に際しては、臨床遺伝について専門的な知識を有する実施施設の医師が検査の実施前の時点および胚染色体検査の結果が判明して胚移植を行う前の時点で遺伝カウンセリングを行い、本法を希望するご夫婦の意思決定を支援します。

下記に示すような状況で、臨床遺伝専門医が専門的知識に基づき、当該ご夫婦に対して遺伝カウンセリングを実施します。

1) 解析結果の解釈について専門性の高い遺伝学的知識が必要となる場合

- 2) 解析結果からご夫婦の染色体に由来した異常が疑われる場合
- 3) 解析結果に性染色体の変化が確認された場合
- 4) 本法を受けるご夫婦が遺伝カウンセリングを希望した場合
- 5) その他、本法を実施する医師が必要と判断した場合

6-2 PGT-SR の遺伝カウンセリング

本法を検討しているご夫婦に対しては、検査の実施前の時点および胚染色体検査の結果が判明して胚移植を行う前の時点で臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが必須です。その遺伝カウンセリングでは本法の一般的な説明ではなく、当該ご夫婦の有する染色体構造異常(均衡型転座など)の個別性(切断点の位置や転座セグメントの大きさなど)や過去の妊娠・分娩の既往、社会的背景を考慮した上で、非指示的なアプローチでご夫婦の意思決定を支援します。

臨床遺伝について専門的な知識を有する医師は、臨床遺伝専門医が実施した遺伝カウンセリングの内容を踏まえて、検査の実施前の時点および胚染色体検査結果が判明し胚移植を行う前の時点で臨床遺伝専門医と協同して必要に応じて追加的に遺伝カウンセリングを実施して本法を受ける夫婦の意思決定を支援します。

7 生まれてくる子供の性別に関する情報の取り扱いについて

本法の解析結果には生まれてくるお子さんの性別に関する情報が含まれています。女の子であれば 46, XX、男の子であれば 46, XY となります。今回の研究では、この技術が男女の産み分けにつながることを避けるために、染色体の数が 46 である場合は、性染色体に関する情報はご夫婦には開示されません。一方で、性染色体の解析結果に注意が必要な場合は、臨床遺伝専門医が、性染色体の解析結果も含めた解析結果を開示しながら慎重に遺伝カウンセリングを提供します。

8 検査の技術的限界

本法では流産の 15%を占める 3 倍体、4 倍体(染色体全体が 1.5 倍、2 倍に増えている状態)などの判定はできません。さらに、反復流産の 25%は胎児染色体正常流産です。したがって、判定が正しくても流産が起こり得ます。父あるいは母の年齢が高いと自然妊娠に比して、生まれてくる児に先天異常が見つかる可能性が若干高くなりますが、それは年齢による影響と考えられています。

解析では移植には適さないと判断された胚の中に必ずしも妊娠しない、または流産するとは限らない胚が含まれることがあります。そのような胚しか無い場合の対応は、担当の医師と相談が必要となります。

9 検査対象者にもたらされる利益および不利益

予想される利益

本法を実施すると移植あたり妊娠率が上昇すること、流産率が低下すること、さらには患者さんが出産できる可能性が高くなる可能性があることが期待されます

予想される不利益

胚生検時のダメージによる着床不全、流産などの可能性は否定できません。そのため、本法を実施した場合に生児獲得率が低下することも起こり得ます。諸外国のデータによると、PGT-A の誤判定は 5～15%と報告されています。本臨床研究では染色体数の異常を調べることを目的としています。検査結果に含まれる判定不能な所見は告知されません。

4 歳の時の発達、5～6 歳の時の心理社会因子について調べた調査では着床前診断を受けた児と受けていない児の差はないと報告されています。しかし、長期的な経過観察の結果はまだ十分わかっていません。

10 費用

本法は健康保険適応がありませんので、これにかかる費用は自費負担となります。当院では、1 検査(1 胚)あたり 10 万円(税抜)です。

11 問い合わせ先

幸町IVFクリニック

院長 雀部豊

東京都府中市府中町1-18-17 コンテント府中 1 階、2 階

電話番号 042-365-0341