

◆反復着床不成功(RIF: Recurrent Implantation Failure)

当院では、胚盤胞を2～3回移植しても着床しない、または臨床的妊娠が期待できるような着床反応が得られない場合、反復着床不成功として着床検査を行っております。反復着床不成功の要因は胚性因子(受精卵側の原因)、子宮因子、その他(免疫学的異常、血液凝固能の異常)の3つに大別されます。

★胚性因子

胚性因子とはつまり受精卵側の問題であり、主に染色体の数的異常が原因とされており、反復着床不成功の中で最も頻度が高いと考えられています。

★子宮因子

子宮因子とは子宮側の問題であり、子宮内膜ポリープ、子宮筋腫のような手術で治療が可能な、いわゆる器質的異常と子宮内環境の異常に大別されます。

① 器質的異常

- ・ 子宮通水検査や子宮鏡検査などを行い、着床障害の原因になるような病変があれば、手術を行います。

② 子宮内環境の異常

a) 着床時期のずれによって起こる着床能の低下

着床において、子宮の内膜が胚を受け入れる最適な着床時期がありますが、反復着床不成功例では着床時期のずれによって胚を受け入れる準備が整っていない場合があります。その場合、当院では子宮内膜受容能検査(ERA: Endometrial Receptivity Analysis)を行い、移植に最適な着床時期を判断しております。

b) 慢性子宮内膜炎や子宮内環境異常によって起こる着床能の低下

慢性子宮内膜炎は反復着床不成功の患者の約30%に罹患しているという報告があり、反復着床不成功の原因として最近注目されています。

1) 一般的な慢性子宮内膜炎の診断法

慢性子宮内膜炎の診断には従来の診断法として子宮鏡検査と組織学的検査があり、当院ではこれらの診断法を組み合わせて総合的に診断を行い、必要に応じて治療を行っております。

2) 先進的な慢性子宮内膜炎の診断法

(EMMA: Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis/ALICE: Analysis of Infectious Chronic Endometritis 検査)

この検査は近年開発された遺伝子検査で、子宮内環境の状態を確認したいときや子宮内腔に存在する細菌を直接同定したい時などに行う検査です。

★その他

① 免疫学的異常: 受精卵を受け入れる免疫寛容の異常

正常妊娠では胎児・胎盤を異物としてみなし攻撃する1型ヘルパーT細胞(Th1)が減少し、2型ヘルパーT細胞(Th2)が優位になり妊娠が維持されます。反復着床不成功の原因の1つとして免疫学的異常が考えられており、Th2が優位な状態が着床・妊娠継続しやすい状態であり、逆にTh1優位な状態は着床しにくい状態と考えられております。

② 血液凝固機能異常

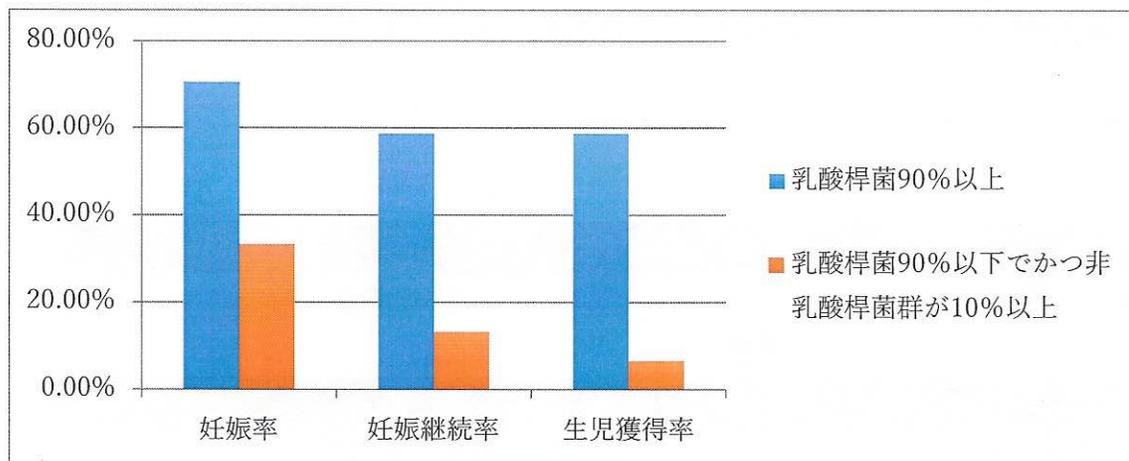
血液凝固異常に対する治療が反復不成功症例の不妊治療成績の向上につながる報告もあり、抗リン脂質抗体症候群をはじめとする種々の血液検査も同時に行なっております。

★先進的な慢性子宮内膜炎の診断法

子宮内膜マイクロバイーム検査 : Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis (EMMA)

EMMA (子宮内膜マイクロバイーム) 検査は子宮内膜における乳酸桿菌をはじめとする様々な細菌の種類と量を調べることで、子宮内の細菌環境が胚移植に最適な状態であるかどうかをみる検査です。着床をしやすいように子宮内環境を整えたい時や、治療の過程で子宮内環境の状況を調べたい時に有用と言える検査です。

最近の研究で子宮内膜における細菌叢が明らかにされ、子宮内腔の細菌叢のバランスが崩れることで、不妊治療成績の低下に関連することが示されています。特に子宮内膜における乳酸桿菌の関与が一因であることが示唆されています。



Moreno and Simon *et al.* AJOG. 2016

感染性慢性子宮内膜炎検査 : Analysis of Infectious Chronic Endometritis (ALICE)

慢性子宮内膜炎は最大で、不妊症女性の約 30%の方が罹患していると言われており、反復着床不成功 (RIF) および習慣性流産の患者の約 60%に達すると文献で報告されているだけでなく、臨床症状としては無症状であることがほとんどであるため見逃されることもしばしばあります。

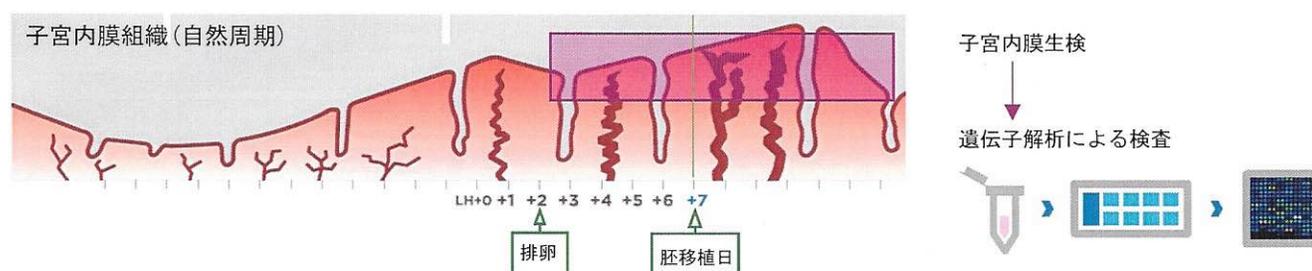
当院では通常、慢性子宮内膜炎の診断を子宮鏡検査、病理組織学的検査で行なっておりますが、補助的診断として ALICE 検査を行っております。

ALICE 検査は NGS (次世代シーケンシング) という生物の DNA 配列を高速に判読する技術を用いて直接的に子宮内に存在する細菌などを同定する検査法で、分子遺伝学的方法と言われています。

この方法は微生物学的レベルで子宮内膜に存在する細菌を特定できるため、存在する細菌に適した抗菌薬を選択することができるという利点があります。

EMMA/ALICE 検査の方法

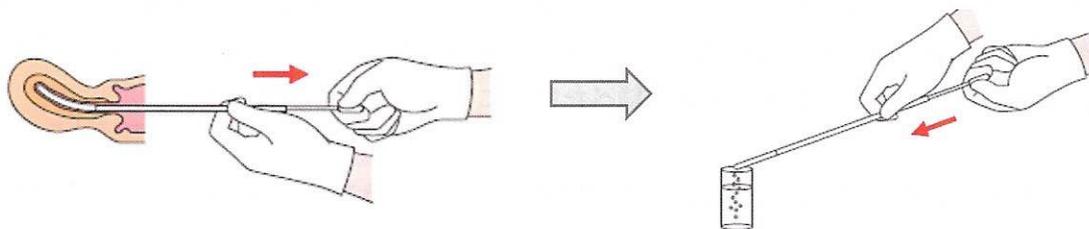
基本的に EMMA 検査と ALICE 検査は子宮内に存在する細菌を網羅的に解析する検査なので、単独での検査は行なっておりません。検査するタイミングは自然周期では月経 15~25 日 (黄体期)、ホルモン補充周期では移植日にあたるタイミングで子宮内膜を採取します。



1. 検査の方法

1) 子宮内膜組織の採取

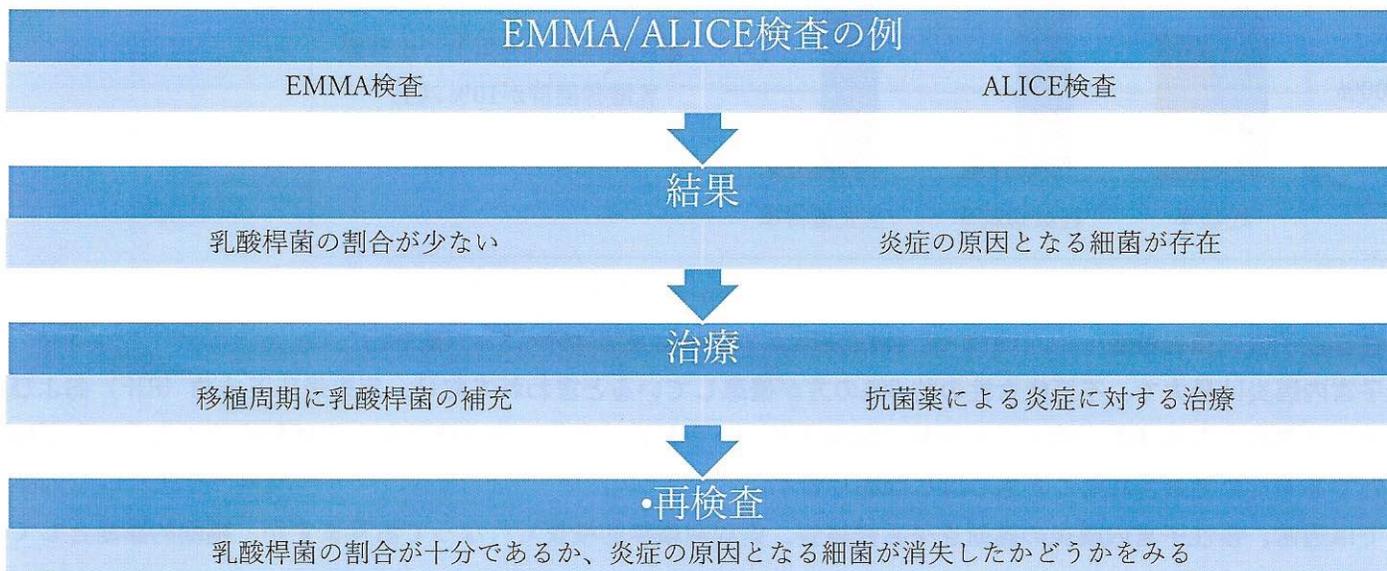
子宮内膜の採取には子宮内膜細胞・組織診でも用いられている外径約 3mm のピペットを使用します。時間は 5 分程度です。通常、麻酔は行いません。また、子宮頸管が開きにくい方は検査前に頸管拡張が必要な場合もあります。



2) 子宮内膜組織の検査

採取した子宮内膜組織は、検査会社へ送付します (Igenomix 社)。約数週間で検査結果が得られます。

3) 下記に一般的な検査の流れをお示しします。



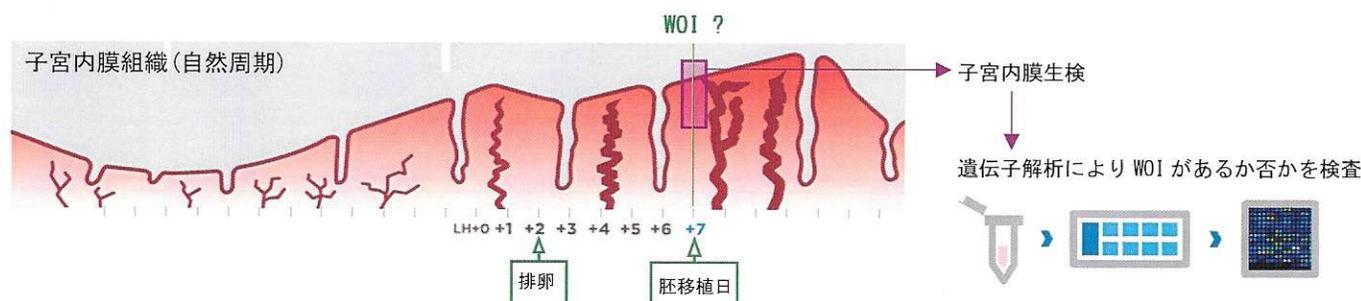
1. 料金について

1 周期目の検査は 54000 円、2 周期目の検査 (再検査) は 43200 円となります。ホルモン検査、超音波検査料はこちらに含まれます。お薬を使用する場合は、お薬代が別途加算となります。

子宮内膜受容能検査 : Endometrial Receptivity Analysis (ERA)

原因不明の反復着床不全ならびに反復流産例に対して行う検査です。

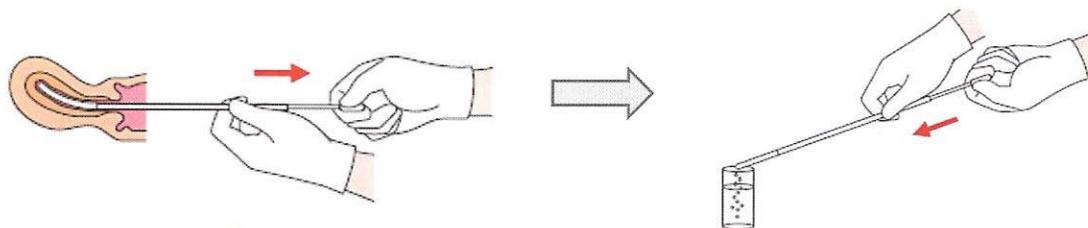
子宮内膜には胚の着床に最も適した時期 (Window of implantation: WOI) があります。この WOI と胚移植の時期がずれてしまうと、子宮内膜が胚を受け入れることが難しくなります。子宮内膜受容能検査 (ERA) は、子宮内膜に発現している 238 種類の着床に関連する遺伝子を解析し、胚移植を行う日の子宮内膜が WOI を呈しているかどうかを調べる検査です。これにより、患者様ご自身の WOI を知ることができ、患者様の子宮環境に適した時期に胚移植を行うことが可能となります。



1. 検査の方法

1) 子宮内膜組織の採取

子宮内膜が胚の着床に適していると考えられる日に子宮内膜組織を採取します。子宮内膜の採取には子宮内膜細胞・組織診でも用いられている外径約 3mm のピペットを使用します。時間は 5 分程度です。通常、麻酔は行いません。また、子宮頸管が開きにくい方は事前に頸管拡張が必要な場合もあります。



2) 子宮内膜組織の検査

採取した子宮内膜組織は、検査会社へ送付します (Igenomix 社)。約 2 週間で検査結果が得られます。検査結果が WOI の範囲内であれば、再検査は不要です。WOI の範囲外であった場合は、次周期以降に再検査を行います。



2. 料金について

1 周期目の検査は 162,000 円、2 周期目の検査は 140,400 円となります。ホルモン検査、超音波検査料はこちらに含まれます。お薬を使用する場合は、お薬代が別途加算となります。

★一般的な慢性子宮内膜炎の診断法

慢性子宮内膜炎の診断は、一般的に、子宮鏡検査と病理組織学的検査があり、当院ではこれらの診断法を組み合わせ、総合的に診断を行い、必要に応じて治療を行っております。

検査時期は増殖期(月経終了後～排卵前、一般的には月経8日目～12日目ごろ)に子宮鏡検査と病理組織学的検査を同時に行います。

子宮鏡検査

子宮鏡検査は、まずファイバースコープを子宮口から挿入し、同時に生理食塩水を子宮内へ流入させ、内腔を拡張し観察する検査です。スコープの外径は 3.8mmと細く柔らかいので、検査に伴う痛みも軽度で、麻酔も必要ありませんし、日帰りで施行できる検査となっております。慢性子宮内膜炎だけでなく、着床障害の原因となるような子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫の診断にも有用です。観察時間は約 10-15 分程度です。

病理組織学的検査

子宮鏡検査は検者による主観的評価によるところが大きいので、客観性を担保するために組織学的検査を組み合わせ、検査を行っております。カテーテルやキュレット(金属の機械器具)を使用し、子宮内膜組織を採取します。さらに採取した検体を病理検査に提出し、慢性子宮内膜炎が存在するときに子宮内膜間質部分に出現する形質細胞を確認することで診断を行います。

慢性子宮内膜炎の治療

慢性子宮内膜炎と診断されたら、抗生剤を 2 週間内服し、次周期に治癒したかどうかの効果判定を行います。ほとんどは初回の内服で治癒しますが、治癒しない場合に、抗生剤を変更しつつ内服治療を数周期要する場合があります。

料金について

費用は検査(子宮鏡検査と病理組織学的検査)と抗生剤合わせて約 2 万円となります。効果判定の場合は検査項目により約 5 千円～2 万円です。

補足

検査を施行する周期に移植はできませんが、クロミッドの使用に関わらず採卵は可能です。また採卵で獲得できた良好胚は全て凍結保存となります。

以上

原因不明不妊症、特に反復着床不成功や不育症の患者様へ
(スクリーニング採血のご案内)

胚を移植しても着床に至らない場合、その主な原因として受精卵(胚)の偶発的な染色体異常が考えられます。しかしながら、良好胚を繰り返し移植しても着床しない場合、その他の原因も考慮しなければなりません。当院では、不妊症の原因究明ならびに治療目的のために下記の採血検査を行っております。特に反復着床不成功や不育症の患者様において、高血糖(糖尿病)、血液凝固異常、血栓性素因、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫異常、受精卵の受け入れに対する免疫寛容の異常が注目されています。治療薬として、アスピリン(抗凝固薬)、タクロリムス(免疫抑制剤)を処方させて頂くことがあります。また、採血結果によっては他の医療機関を御紹介させて頂くことがあります。採血費用の総額は約 35000 円になります。

| 病態 | 採血項目 | 検査料金 |
|---------------------|---------------------------|--------|
| 高血糖(糖尿病) | 血糖 | 500円 |
| | HbA1c | |
| 血液凝固異常・血栓性素因 | PT | 8000円 |
| | APTT | |
| | フィブリノゲン定量 | |
| | アンチトロンビン | |
| | 第XII因子 | |
| | プロテインC活性 | |
| | プロテインS活性 | |
| 抗リン脂質抗体症候群 | 抗カルジオリピン IgG 抗体 | 20000円 |
| | 抗カルジオリピン IgM 抗体 | |
| | 抗カルジオリピン β 2GPI 抗体 | |
| | 抗 PE 抗体 IgG | |
| | 抗 PE 抗体 IgM | |
| | 抗プロトロンビン抗体 | |
| | ループスアンチコアグラント(希釈ラッセル蛇毒試験) | |
| | ループスアンチコアグラント(リン脂質中和抗体) | |
| 自己免疫異常 | 抗核抗体 | 1500円 |
| 受精卵の受け入れに対する免疫寛容の異常 | Th1/Th2 | 5000円 |
| | | 35000円 |

不妊治療におけるタクロリムス投与に関する説明

1. タクロリムスの投与対象について

タクロリムスは、膠原病(リウマチなど)や臓器移植後の患者様に使われる免疫抑制剤ですが、近年反復着床不全や原因不明の不育症の患者様への使用が報告されています。受精卵・胎児に対する母体側の拒絶反応が強く、着床後の免疫的な受け入れが十分行えない患者様が服用することで、母体の拒絶反応を抑え着床・妊娠の維持を可能にすると考えられています(Nakagawa K, et al. Am J Reprod Immunol 2015)。当院でも体外受精の反復着床不成功・原因不明の不育症の患者様に対し免疫的な検査を行い、受精卵・胎児への拒絶反応を起こす可能性が高いと評価された方に、治療目的としてタクロリムス(プログラフカプセル[®])を使用しています。

2. タクロリムスの安全性について

膠原病や臓器移植後にタクロリムスの服用を続けた状態で、妊娠・出産された報告が多数あります。服用した妊婦において先天異常児の発生率が増加するという報告はありません(Götestam Skorpen C, et al. Ann Rheum Dis 2016)。児に対する安全性は十分報告されておりますが、未知の胎児への影響がある可能性は否定できません。

西暦_____年_____月_____日にタクロリムス投与について以上のとおり説明しました。

加藤レディスクリニック

担当医師 _____

当院控

同 意 書

加藤レディスクリニック 院長 加藤 恵一 殿

私は本文書に基づいて説明を受け、その内容を十分理解し、自由意思によりタクロリムス投与を用いた不妊治療を受けることに同意します。

西暦_____年_____月_____日

妻の氏名(自署) _____

夫の氏名(自署) _____