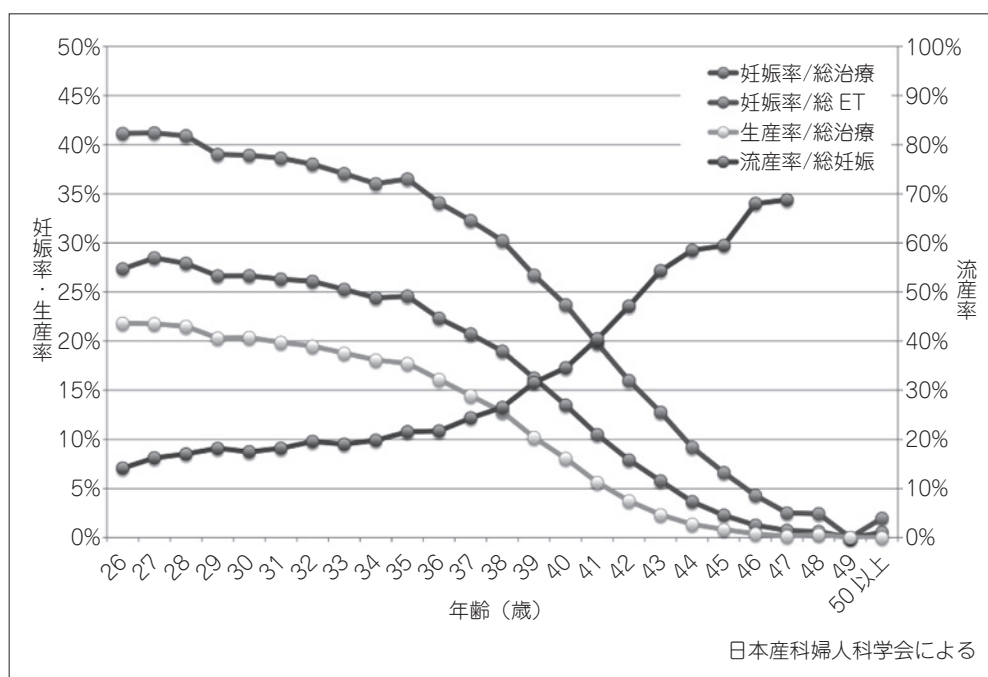


IVF-ET(単一胚移植, 安全管理)

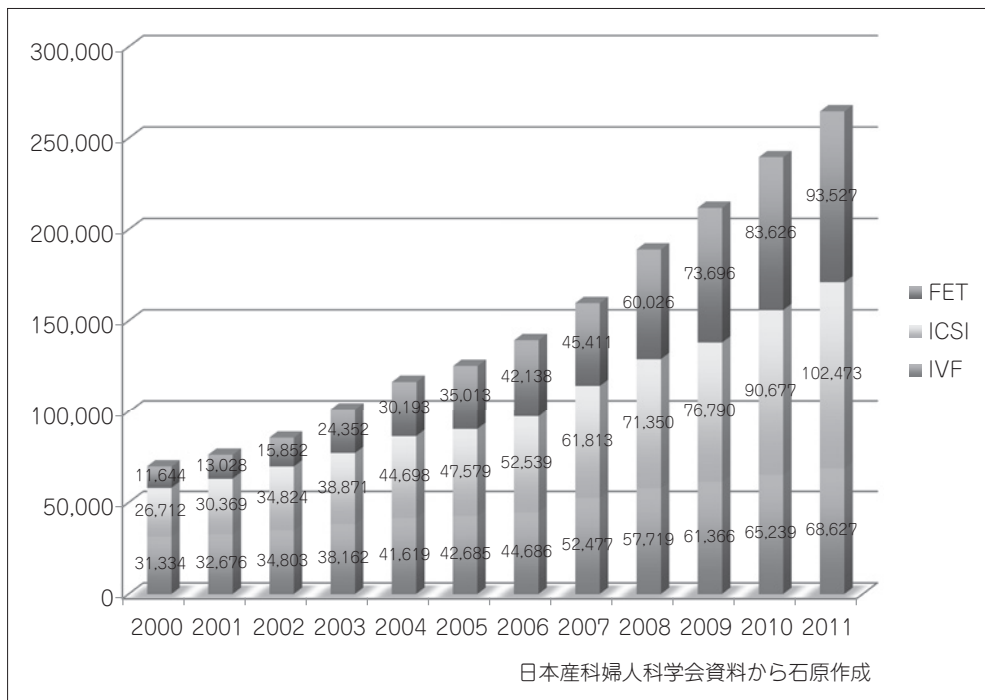
(Single Embryo Transfer, Safety assurance)

体外受精・胚移植(in vitro fertilization-embryo transfer : IVF-ET)や顕微授精(intra-cytoplasmic sperm injection : ICSI)などの生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology : ART)は、世界各国で急速に普及し、ICMART(International Committee Monitoring ART)の推計では、2012年6月現在、1978年のルーズ・ブラウンにはじまる累計出生数は500万人に達したと推定される¹⁾。わが国においても、2011年には、IVF-ETによる新鮮胚移植26836周期、ICSIによる新鮮胚移植38098周期、凍結胚移植91145周期の治療が行われ、合計32426人の児が出生した。これは同年の全出生数105万806人のうち3.1%に相当する。

ARTに関連するさまざまな手技の標準化が完成したことに加え、レコンビナント FSH 製剤や GnRH アンタゴニストなど新薬導入による卵巣刺激法の進歩、経腔超音波検査に加えてエストラジオール迅速アッセイの普及など卵胞発育モニタリングの充実、ラボにおける初期胚発育のエンブリオジストによる専門管理の普及などにより、わが国の臨床治療成績は安定し、その一方で、ART 治療の限界と問題点が明確化してきた。具体的には、臨床成績では、これまで改善してきた年齢層別の新鮮胚移植周期の妊娠率・生産分娩率が頭打ちとなり、高年齢女性に対する治療の限界が明確となった(図1)、また、凍結胚移植周期の割合が著しく増加し過半数を超えるとともに、その成績が改善した(図2)。さらに、卵巣刺激に伴う卵巣過剰刺激症候群(Ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS)の発



(図1) ART 妊娠率・生産率・流産率 2011



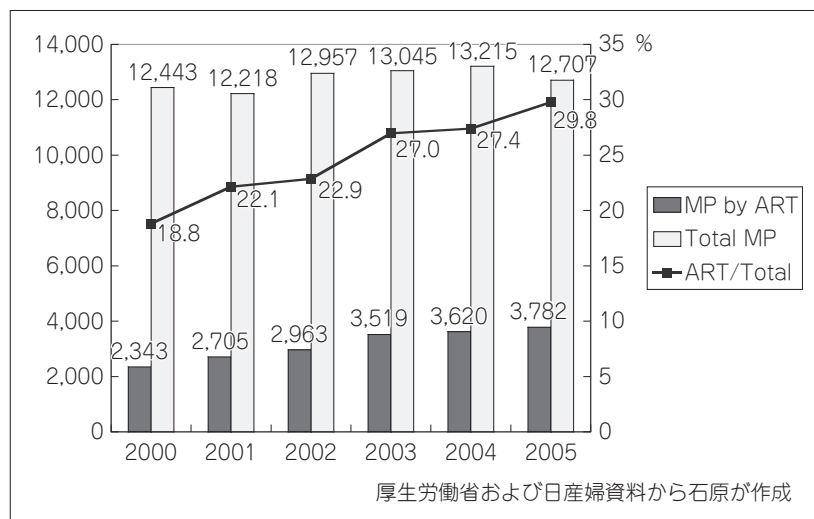
(図2) 治療別胚移植周期数の推移

生が減少し、ART 治療を受ける患者にとって、直接的な安全性は著しく向上したといえる。

しかし、多くの国と同様に、わが国でも複数胚移植が標準治療であったため、ART による多胎妊娠の比率は20～30%前後と高頻度に発生し、母児双方にとって、高リスクである多胎妊娠を医原性の合併症として高頻度に発生させていた。特に2000年代前半は、わが国の多胎妊娠分娩総数はほぼ一定であったにもかかわらず、ART による多胎妊娠が増加し、30%近くに達した(図3)。そして、ART に伴う多胎妊娠による早産未熟児出生数の絶対的増加は、特にわが国では NICU の慢性的不足にある周産期医療に対して、2000年台前半に重大な影響を及ぼした。日本産科婦人科学会は、既に1996年2月に会告により ART による移植胚数を3個までに制限していたが、これにより多胎妊娠の比率はまったく減少しなかった。

単胚移植の推進

ART の深刻な合併症である多胎妊娠を防止するためには、移植胚数を1つに限る単胚移植(Single Embryo Transfer : SET)が有効であることは自明である²⁾。移植胚数を2個にする(Double Embryo Transfer : DET)と、妊娠率を低下させずに品胎以上の妊娠を回避できる(ただし双胎は増加する)が、SET への移行では妊娠率の低下が予想された。しかし、2004年に北欧の多施設で行われた SET と DET を比較した RCT により、SET では新鮮胚移植周期のみの生産分娩率が有意に低いが、その後の凍結胚移植による妊娠を加味すると生産分娩率の有意差は消失し、一方、多胎は DET の33.1%に対し0.8%へ著しく低下した³⁾。スウェーデンでは、保健省により2003年から SET を標準とすることが義務化



(図3) 日本の多胎妊娠分娩における ART の影響

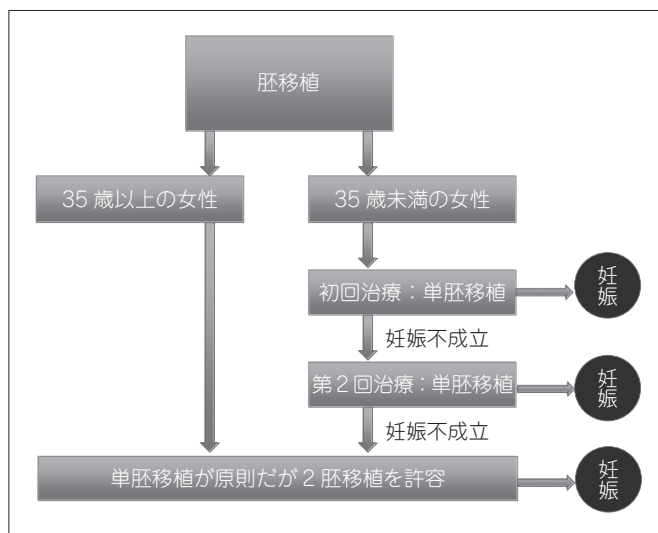
され、SET への移行後も ART の妊娠率、生産分娩率はまったく低下しなかった⁴⁾。

わが国では、2005年11月から日本生殖医学会倫理委員会が、SET への移行を検討し、SET を推奨する2007年3月「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」を公開した⁵⁾。また、これを受けて2008年4月には、日本産科婦人科学会が「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」を改訂し、「生殖補助医療の胚移植において、移植する胚は原則として単一とする。ただし、35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容する。治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず提示しなければならない。」と述べ、単胚移植を原則とした⁶⁾。これを図示すると図4のようになる。この SET ポリシーの導入の結果、ART による多胎妊娠は著しく減少し、わが国の人口動態統計における複産の総数も同様に減少した(図5)。

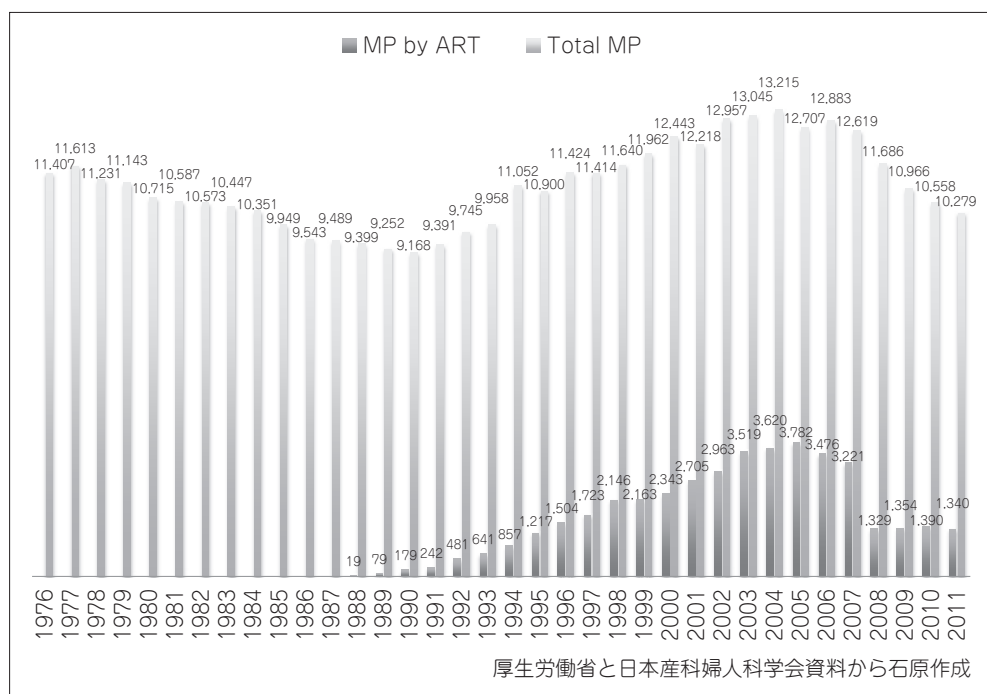
医療安全と品質管理

日本産科婦人科学会 ART 登録施設数は年々増加し、2005年には641施設にまで至った。特に年間100周期以下の採卵が行われる小規模施設数が著しく増加するという特異な状況にあった。すなわち、患者のアクセスなど利便性には有利となる小規模施設の増加は、一方で胚培養士など勤務スタッフが、各クリニックに必ずしも十分に配置されていない可能性を持つことになる。

このような状況下で、2009年2月にわが国において胚移植時の胚取り違い事件が発生していたことが明るみに出た。関連する日本産科婦人科学会、日本生殖医学会、日本受精着床学会は緊急に安全対策を進める必要性を認識し、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会内に生殖医療リスクマネジメント小委員会(委員長は苛原稔徳島大教授)を組織し、2009年2月28日に、理事長名による声明を発表した。さらに、2010年4月には、主に生殖医療に関連する医療安全を確保する目的で、改定された「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」を発表し⁷⁾、各クリニックに対して毎年医療安全体制の整備状況について学会に対して自己申告することを義務付けた(図4)。その中で、「ART の実施においてはダブルチェックを行える体制を整えている」ことを必須とした。



(図 4) 「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」による移植胚数(平成 20 年 4 月 12 日)



(図 5) SET 移行によるわが国の複産の減少

	内 容	いずれかを ○で囲む
1	生殖医療に関する安全管理のための指針を整備し、医療機関内に掲げている。	実施 未実施
2	医療機関内に生殖医療に関する安全管理のための委員会を設置している。	実施 未実施
3	施設内でインシデントを報告する体制を整えている。	実施 未実施
4	生殖医療に関する安全管理のために定期的に職員の研修を実施している。	実施 未実施
5	生殖医療に関する安全管理のために作業安全管理マニュアルを策定している。	実施 未実施
6	ARTの実施においてはダブルチェックを行える体制を整えている。	実施 未実施
7	ARTの実施においてはすべての症例ごとに記録を残している。	実施 未実施

平成 22 年 4 月 22 日改定

(図 6) ART の臨床実施における安全管理に関する調査票

登録調査の重要性

安全で質の高い生殖医療を提供するためには、各クリニックにおける継続的な努力が必要であることはいうまでもない。しかし、そのためには必要十分な投資を可能にする医療費設定や、専門医師や胚培養師など十分な数の人材を養成する体制をはじめ、その努力を支えるシステムの整備が不可欠である。さらに実際に行われている臨床成績について継続的なモニタリングを行い、問題点や課題などを分析のうえで、迅速に現場にフィードバックすることを可能にする登録システムがきわめて重要となる。

ART は、既に三十数年の歴史を有するとはいえ、特に顕微授精や凍結胚移植など、新たな方法論の中には、その安全性に関する科学的検証がまだまだ不十分であるといわざるを得ない技術が、臨床現場で広く行われている現状を、われわれは謙虚に受け止める必要がある。その中で、2007年に導入された各個別治療周期に対するインターネットを用いる日本産科婦人科学会の登録調査システム⁸⁾は、これまで採卵周期と胚移植周期を連結できない(凍結胚移植周期の採卵がいつ行われたか特定できない)など、まだ不十分な部分も多々あるが、ART の安全管理と品質管理上、大きな役割を果たしている。したがって、膨大なデータを入力することを要求されている各クリニックでは、多忙な中でエネルギーを費やす入力が、おおむね遅滞なく確実に施行されていることに対して心から敬意を表したい。また、今後の本システムの一層の充実について、一層のご理解とご協力をお願いするとともに、適切に分析されたデータをなるべく早くフィードバックできるよう、学会も努力を重ねる必要がある。

まとめ

産婦人科研修の必修知識として、最近急速に進んだ ART における SET への移行と安全管理、登録調査について、その必要性和重要性を解説した。

.....

《参考文献》

- 1) <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Press-Room/Press-Releases/Press-releases-2012/ESHRE-2012/5-million-babies/page.aspx/1606>
- 2) Gerris J, Van Royen E : Avoiding multiple pregnancies in ART : A plea for single embryo transfer. Hum Reprod 2000 ; 15 : 1884—1888
- 3) Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, Jabionowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C : Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2392—2402
- 4) Karlstrom PO, Bergh C : Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. Hum Reprod 2007 ; 22 : 2202—2207
- 5) http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline_2007_01.html
- 6) http://www.jsog.or.jp/ethic/H20_4_tataininshin.html
- 7) http://www.jsog.or.jp/ethic/iryoukikantourokuhoukoku_20100422.html
- 8) <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/>

〈石原 理〉

Osamu ISHIHARA*Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University***Key words** : IVF-ET, SET, QC(quality control), registry**索引語** : 体外受精胚移植, 単胚移植, 品質管理, 登録調査

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません.

.....