

SEET 法説明書

先進医療の名称：子宮内膜刺激術

適応症：不妊症（卵管性不妊、男性不妊、機能性不妊又は一般不妊治療が無効であるものに限る。）

（先進性）

生殖補助医療における反復不成功例のなかに、形態良好胚を移植しているにもかかわらず妊娠にいたらない着床不全症例が存在する。着床不全の原因のうち、子宮および卵管側の器質的要因として子宮粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜症、子宮奇形、卵管水腫などが挙げられる。一方、機能的要因として性ステロイドホルモンや胚因子の刺激に対する子宮内膜の反応異常に起因する胚受容能の異常などが考えられている。これらのうち胚由来因子の欠如または減少による子宮内膜の胚受容能の低下に起因する着床率低下を改善する方法として、1999年に滋賀医科大学にて二段階胚移植が考案された。二段階胚移植は着床周辺期の胚と子宮内膜はシグナル交換（クロストーク）をしており、胚は着床に向けて子宮内膜の局所環境を修飾していることを示したマウスを用いた基礎研究に基づいている。二段階胚移植法では day2 に初期胚を移植し、残りの胚は培養を継続し、引き続き day5 に胚盤胞を移植する。初期胚にはクロストークにより子宮内膜の胚受容能を高める働きを期待し、継続培養によって選択された胚盤胞がより高い確率で着床することを期待している。以来、特に反復 ART 不成功例に対する移植方法として他施設にても用いられ良好な成績を挙げており、誌上報告もなされている。しかしながら、二段階胚移植法は少なくとも胚を2個移植するため多胎の問題を回避することはできなかつた。近年、多胎予防を目的として単一胚移植が推奨されるようになってきた。単一胚移植を行う場合は、初期胚移植か胚盤胞移植のいずれかを行うことになるが、これらの移植方法では二段階胚移植法のように胚と子宮内膜の相互作用を利用することができない。この問題を克服するために新たに考案した方法が子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium – Embryo Transfer; (SEET) である。近年、胚培養液上清には子宮内膜胚受容能促進に関与する胚由来因子が存在することが報告されている。そこで、胚培養液上清を子宮腔内に注入することにより子宮内膜が刺激を受け、胚受容に適した環境に修飾される可能性があると考え、胚盤胞移植 (BT) に先立ち胚培養液上清を子宮腔内に注入する方法を考案し、これを子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium – Embryo Transfer; SEET と命名した。

胚盤胞移植は継続培養により移植胚の選択が容易になることや、胚発生と子宮内膜が同調することなどにより、高い着床率を得ることができるとされる移植方法である。しかしながら、その妊娠率は50%前後にとどまっている。胚盤胞移植における着床不全の機能的要因として、移植胚盤胞の子宮内での発生停止や透明帯から孵化できないなどの胚に起因する要因と、子宮環境の不全による要因などが考えられる。着床に適切な子宮内膜の分化、すなわち implantation window は性ステロイドホルモンの制御のみならず、胚と子宮内膜のクロストークによって導き出されると考えられており、クロストークは初期胚の段階からなされているとも考えられている。ところが、ホルモン調節周期における胚盤胞移植では、性ステロイドによる子宮内膜の分化は行われているものの、胚盤胞が移植されて初めてクロストークが開始するため、子宮内膜の着床準備が遅れ、着床不全が起き 妊娠不成立となる、または着床遅延が生じている可能性がある。Zhang らは day 3 移植例と day 5 移植例の妊娠周期での hCG 濃度を比較し、day 5 の方が低値であることを報告している。かれらは、day 5 移植例の hCG 濃度が低値であるのは長期培養による胚へのダメージが原因であると考察しているが、胚と子宮内膜のクロストークの開始が day 5 移植では day 3 移植に比べて遅れるために生じたことに起因する着床遅延によるものと考えられることもできよう。私どもの研究においても、妊娠判定日 (day30) における hCG 値が SEET では BT と比べ有意に高値となったことより、BT に対し、SEET では培養液注入時よりクロストークが開始するため、適時着床が成立し BT と比較して着床時期が早くなったことが推察できる。SEET は胚由来因子により子宮内膜の implantation window に作用し胚受容能を亢進している可能性があると考えている。

先進医療

SEET は簡便で副作用もなく、B Tと比較して妊娠率・着床率が高くなるため、臨床的に有用な移植法となりうると考えている。

(概要)

対象：胚移植を必要とする不妊症

方法：体外受精により作出された受精卵を体外で 5～6 日間培養し、得られた胚盤胞は一旦凍結保存する。この際に体外培養に使用された培養液（当院では Vitrolife Gx-TL を約 50～100 μ l 使用）を、胚盤胞とは別の容器に封入した後に凍結保存しておく。この培養液（リンス液という）の中に、受精卵が成長する過程に排出される伝達物質が含まれていると考えられる。胚盤胞移植（凍結融解胚移植）は自然排卵周期またはホルモン補充周期で行う。自然排卵周期の場合は月経開始 10 日目頃より数回の診察を経て排卵日が確定すれば、排卵後 2～3 日目にリンス液を子宮内に注入する。さらに排卵後 4～5 日目に凍結保存した胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。ホルモン補充周期では月経開始 2 日目から卵胞ホルモン製剤の投与を開始し、月経 12～14 日目の診察でホルモン値や子宮内膜厚の確認後問題なければ月経 15 日目より黄体補充を開始する。黄体補充開始後 2～3 日目に、リンス液を子宮内に注入する。さらに黄体補充開始後 4～5 日目に、凍結保存しておいた胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。排卵または黄体補充開始後 15 日目頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、観察は終了とする。妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として観察は終了とする。

(効果)

妊娠率の向上が期待できる。

(副作用・合併症)

施行時の疼痛、迷走神経反射、性器出血、感染などがあげられる。

(注意事項)

SEET 液の保存期間は 1 年間で自動廃棄となります。