

## 不妊症および不育症を対象とした着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)・ 着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)に関する説明文書

この説明文書は、不妊症および不育症を対象とした着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)・着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)について書かれたものです。PGT-A・PGT-SRをお受けになるかどうかは、この説明文書をよく読んでから検討してください。説明を受けたその場で決める必要はありません。この説明文書を持ち帰っていただき、ご家族などのまわりの方と相談してから決めることもできます。

また、この説明文書を読む前に、日本産科婦人科学会作成の動画「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査(PGT-A・SR)」を視聴して、チェックリストの全ての項目についてご理解いただく必要があります。

お受けになる場合は、最終ページの「同意書」に、ご自身と配偶者(夫)お二人とものご署名が必要です(日本産科婦人科学会の見解により、通常の体外受精や、受精卵を対象とした検査では夫婦の同意、署名が必須です)。

### 1. 目的、概要

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が合わないこと(解説①)が理由として挙げられています。染色体の数や構造に異常があると、その受精卵は着床できなかつたり、着床できたとしても妊娠初期に流産となつたりしてしまいます。染色体の数や構造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つたりして、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(解説②)を用いて受精卵の染色体数や構造を調べ、数や構造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、受精卵の染色体数や構造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。

PGT-A・PGT-SR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いました。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無いため、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。染色体の構造に関しては、染色体が正常な場合と均衡型転座を持つ場合とを、PGT-SRによって区別することができません。

PGT-A・PGT-SRを含む着床前診断は、これまで日本産科婦人科学会が示す「着床前診断に関する見解」により禁止していたため、日本ではその有効性を検討することも行われていませんでした。しかし、最近の遺伝学的解析法の進歩により、染色体の量を正確に検査しながら、遺伝情報は扱わない検査方法(アレイCGH、NGSなど)が開発され、現在、日本以外の国でPGT-AやPGT-SRを行うことで妊娠率や流産率が改善するかどうかを検討しています。期待できる結果を発表している施設もありますが、そうでもないとの意見があり、現在のところ、多くの国および各国の専門の学会でも未だ確定的な結果が得られていません。

2016年から日本産科婦人科学会は、PGT-Aの有効性を調べるためのパイロット試験(ごく少人数の方に参加していただき、有効性を示すための本研究では、どれくらいの方が参加していただかないといけなさを検討する試験)を行いました。合計83名の方がPGT-Aを実施し、移植あたりの妊娠率は約70%(PGT-A非実施では約30%)と明らかに高いことが判りましたが、流産率や一人あたりの妊娠成功率が高くなるかどうかは不明でした。そこで今回、PGT-A(PGT-SRを含む)を行うことで、流産率や一人あたりの妊娠成功率が高くなるかどうかを確かめるために、特別臨床研究を行いました(解説③)。

なお、PGT-A・PGT-SRがART治療成績の向上に果たす役割は大きいと考えられることから、今後本法は先進医療として実施される予定です。

## 解説

### ①染色体異常について

受精卵には遺伝情報を含む染色体が入っています。人間の染色体は1つの受精卵に23ペア、46本入っています。この数が少ない場合、多い場合や構造に異常がある場合には、受精卵が子宮にたどり着く5日目までに発育できなかつたり、発育できても子宮に着床できなかつたり、着床しても妊娠12週までに胎児の寿命が尽きて流産してしまうことが大半であることが判ってきました。受精卵の染色体の異常には様々な形がありますが、特別臨床研究でいう「染色体異常」とは染色体全体の数的異常や大きな部分的過不足、構造異常を指すこととします。

### ②最新の遺伝子解析技術と着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)・着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)

体外受精では、採卵した卵子と精子を体外で受精させ(受精卵)、子宮に移植する前に5-6日間体外で育てることが一般的です。十分に発育した受精卵(胚盤胞)から一部の細胞を取り出し、必要な検査を行う技術を着床前診断(PGT)と呼んでいます。このうち、胚の染色体の数的異常の有無を検出する技術を着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)、胚の染色体の構造異常の有無を検出する技術を着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)と呼びます。この研究では染色体の数的異常と構造異常の有無を調べ(解析方法はアレイCGH法(array comparative genomic hybridization)やNGS法(next generation sequencing)、またはそれらと同等の改正方法とし、施設毎に設定する)、得られた結果を一カ所に持ち寄り、複数の専門家が判定することで、一定の精度を保ちながら解析を行います。

数や構造に異常がないと判定された胚を子宮に戻すことにより着床不全や流産を防ごうとする技術です。

### ③遺伝子解析技術と染色体異常に関わる課題

染色体の数的異常や構造異常があっても、日常生活を送っている人はおられます。染色体の数的異常や構造異常があっても全例が着床しない、流産するとは断定できません。性染色体などの一部の染色体は、数に多い少ないがあっても、構造に異常があっても、概ね日常生活に支障がないことが判っています。また、染色体の種類やアンバランスの程度によっても、その状態は大きく異なります。常染色体が少ないと着床しない、あるいは流産することが経験上判っています。常染色体が多い場合も、ほとんどは着床しない、あるいは流産することが判っていますが、ごく一部の染色体では流産を免れることができることが判っています。同じ染色体数でも生まれてくることができる赤ちゃんがいる一方で、大半の受精卵が流産してしまうのは、お母さんと赤ちゃん(受精卵)の個人差によるものだと理解されています。従って、受精卵の染色体数を検査するPGT-Aおよび染色体の構造異常を検査するPGT-SRの実施が、社会にどんな影響をもたらすのか、医学的側面以外においても検討していく必要があることが指摘されています。ARTにおける成功率が低い方や流産を繰り返す方、あるいはそのような可能性が高いことが事前に明らかとなっている方が、無事妊娠・出産するために、PGT-AおよびPGT-SRが有効であるかどうかを医学的に検証するために、施設を限定して特別臨床研究が行われました。

## 2. 対象者

PGT-Aは、以下に示す基準に該当する方を対象としています。

- ・ 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夫婦
- ・ 反復する流死産の既往を有する不育症の夫婦

ただし、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。

PGT-SRは、以下に示す基準に該当する方を対象としています。

- ・ 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)の夫婦。

ただし、妊娠既往もしくは流死産既往の有無は問わない。

## 3. 検査の流れ

◆採卵、体外受精、培養、胚盤胞までの過程は、通常当院で実施する治療(体外受精)と全く同じです。

- 1)体外受精のために過排卵刺激して卵子を回収します。
- 2)回収した卵子の体外受精(または顕微授精)を確認し培養します。

◆胚盤胞が得られた場合に PGT-A・PGT-SRのための生検を実施することが特有のプロセスです。

3) 胚盤胞が得られたら、数個の細胞を生検します。

採卵 5 日目の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。

4) 胚盤胞から採取した細胞(生検細胞)を解析施設に輸送します。

5) 生検後の胚盤胞は一旦凍結します。

6) 生検細胞の染色体解析により、染色体の数や構造が正常かどうかの判定を行います。

解析施設では、この細胞から DNA を増殖させて、適切な方法で染色体の数や構造の異常を調べます。

◆移植および移植後の手順については通常当院で実施する治療方法(凍結胚移植)と同じです。

7) 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。

8) 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。

9) 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。なお、分娩までの経過は、通常どおり体外受精を行った患者さんと同じように日本産科婦人科学会への登録をお願いしています。

#### 4. 胚移植に用いる胚(胚盤胞)

PGT-A・PGT-SR の解析で移植に適するとされる胚は、解析結果により染色体の数的異常または構造異常がないと判断された胚です。その胚が本当に移植に適するかの判定には、高度な専門的知識が必要です。移植に適すると判定された胚について、体外受精を行う病院でもう一度移植に適するかどうかを慎重に判断し、説明を行ったうえで胚移植を行います。複数の胚が移植に適すると判定された場合には、その中から最も適していると判断した胚を 1 個だけ子宮に移植します。PGT-A・PGT-SRの解析では、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。

#### 5. 生まれてくる子供の性別に関する情報の取り扱い

PGT-A・PGT-SR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。しかし、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、治療されている施設の遺伝専門医(あるいは連携している施設の遺伝専門医など)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さんに開示します。

#### 6. 費用

PGT-A・PGT-SRは健康保険の適応がありませんので、医療機関が定める費用を自費負担していただきます。また、混合診療が認められないため、保険で採卵を行う周期においてPGT-A・PGT-SRを

実施することができません。PGT-A・PGT-SRを行う採卵周期は、すべて自費診療となります。

## 7. 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

PGT-A・PGT-SRを実施すると移植あたり妊娠率が上昇すること(パイロット試験では60%程度)、流産率が低下すること(パイロット試験では10%程度)、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(パイロット試験では30-40%程度)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、PGT-A・PGT-SR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・PGT-SR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。

#### ・検査の限界

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。

## 8. 遺伝カウンセリング

### 【PGT-AIについて】

検査の実施前の時点および検査結果が判明後に胚を移植する前の時点で、臨床遺伝について専門的な知識を有する医師が遺伝カウンセリングを行います。十分なカウンセリングを受けた上で実施を決定してください。また、事前あるいは治療途中でも希望がありましたら、さらに遺伝カウンセリングを受けることができます。

### 【PGT-SRについて】

検査の実施前の時点および検査結果が判明後に胚を移植する前の時点で、臨床遺伝専門医の遺伝カウンセリングを行います。十分なカウンセリングを受けた上で実施を決定してください。また、事前あるいは治療途中でも希望がありましたら、さらに遺伝カウンセリングを受けることができます。

## 9. 試料取り扱いの方針

移植しなかった胚については、通常の体外受精と同様に取り扱います。

## 同意書

秋葉原ART Clinic 院長 殿

私は、不妊症および不育症を対象とした着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)、着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)について、説明文書を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により検査を受けることに同意します。

・説明を受けた検査の種類（注：□の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。）

PGT-A       PGT-SR

・説明を受け理解した項目（注：□の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。）

- 1. 目的、概要
- 2. 対象者
- 3. 検査の流れ
- 4. 胚移植に用いる胚(胚盤胞)
- 5. 生まれてくる子供の性別に関する情報の取り扱い
- 6. 費用
- 7. 対象者にもたらされる利益および不利益
- 8. 遺伝カウンセリング
- 9. 試料取り扱いの方針

### 対象者記入欄

同意日      年   月   日  
(西暦)

対象者 氏名： \_\_\_\_\_

<署名、または記名・捺印>

配偶者 氏名： \_\_\_\_\_

<署名、または記名・捺印>

### 説明者記入欄

説明日      年   月   日  
(西暦)

説明者： \_\_\_\_\_

(担当医師)

## 同意撤回書

秋葉原ART Clinic 院長 殿

私は、不妊症および不育症を対象とした着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)または着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)について、説明文書を用いて説明を受け、自らの意思により検査を受けることに同意しましたが、その同意を撤回いたします。

同意撤回日 : 年 月 日  
氏名(署名) :

検体を PGT-A・PGT-SR解析に使用することの同意を撤回します。

私は、上記患者のPGT-A・PGT-SR実施に関する同意撤回の申し出を確かに受領しました。

担当医師

申出受領日 : 年 月 日  
氏名(署名) :