

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 福井 次矢 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	染色体G-Banding法による流産絨毛染色体分析
適応症	Ⓐ. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 Ⓑ. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	Ⓐ. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的 成熟度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 Ⓑ. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	Ⓐ. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 Ⓒ. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 Ⓑ. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	Ⓐ. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： Ⓑ・条件付き適・否 コメント：染色体検査で異数性や構造に異常所見を認める可能性があり、本先進医療では、専門家による遺伝カウンセリングが提供できる体制の必要性を強調しておきたい。

先進医療 A 評価用紙 (第1-1号)

評価者 技術委員：村田 満 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	染色体G-Banding法による流産絨毛染色体分析
適応症	○ A．妥当である。 B．妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	○ A．従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 B．従来の技術を用いるよりもやや有効。 C．従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	○ A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C．問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的 成熟度	○ A．当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B．当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	○ A．倫理的問題等はない。 B．倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A．罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B．罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ○ C．罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性 （注）	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A．大幅に効率的。 B．やや効率的。 判定困難 C．効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	○ A．将来的に保険収載を行うことが妥当。 B．将来的に保険収載を行うべきでない。

総 評	総合判定： ○適 ・ 条件付き適・ 否 コメント：本技術は不育症の個々の症例における原因究明の一助となり、検査結果に基づいた対策を講じ得る可能性があることから、臨床的に有用な技術と考えられる。分析技術は既に相当の経験が積まれたものであり、検査の倫理的側面についても、十分な事前説明と同意により問題の回避が可能である。本技術が普及すれば適用される患者は増えると予測され、社会的役割も大きい。ただし、検査結果に基づく遺伝カウンセリング等の体制構築は必要である。上記「効率性」については既に保険導入されている比較すべき同様の医療技術がないことから「判定困難」とした。
----------------	--

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 福井 次矢 先生

先進医療名：染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析	
適応症：2 回目以降の自然流産	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要（産婦人科、産科または婦人科）・不要
資格	☒ 要（産婦人科専門医または母体保護法指定医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として （20）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として （ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ 要（産婦人科、産科または婦人科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 要・不要 具体的内容：産婦人科専門医または母体保護法指定医 1 名以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ 要（看護師、臨床検査技師（自施設で染色体検査を行う場合））・不要
病床数	要（ ）床以上）・ ☒ 不要
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ ☒ 不要
当直体制	要（ ））・ ☒ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・ ☒ 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	☒ 要・不要 連携の具体的内容：緊急手術が必要になった場合に対応可能な医療機関との連携。染色体検査結果で特殊な核型が検出された際の臨床遺伝専門医への紹介、遺伝カウンセリングを実施するための連携体制。
医療機器の保守管理体制	要・ ☒ 不要
倫理委員会による審査体制	☒ 要・不要 審査開催の条件：必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	要・ ☒ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	遺伝カウンセリングの実施体制が不可欠である。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は ）症例までは、毎月報告）・ ☒ 不要

先進医療A評価用紙（第1-2号）

その他（上記以外の要件）	検査を外部委託する場合は、染色体検査の実績のある衛生検査所に委託すること。
--------------	---------------------------------------

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析

令和 3 年 2 月 17 日

所属・氏名： 日本医科大学付属病院

女性診療科産科

川端伊久乃

以下の点について検討し，必要に応じて関連書類についても修正してください．

1．血液等の検体を用いた染色体検査と比較して、流産検体を用いた染色体検査においては、検体の不安定性等から染色体異常の有無が解析できない場合が多いのではないかと懸念されます。

過去に実施された流産検体を用いた染色体検査のうち、どれぐらいの割合が解析可能な検体であったのか、説明してください。

【回答】

当院で 2010 年から 2019 年までに行った流産絨毛染色体検査(G バンド法)427 例で、絨毛細胞の培養不良により検査結果がでず、解析できなかった例は 19 例(4.4%)でした。したがって、のこり 95.6%は解析結果をご夫婦にお話しできております。なお、Labo Corp JAPAN 合同会社で公表している絨毛染色体検査の培養成功率は 90%です。

以上

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析
適応症：2 回目以降の自然流産
内容： （先進性） 一般に、流産の 60 -80%は卵子減数分裂における分配エラーによる胎児(胎芽)染色体異数性（異常）に起因する。この分配エラーは母体の加齢によりその頻度が高くなる。近年日本人女性の妊娠年齢が高齢化し、染色体異常による流産数は増加していると推測される。 不育症は「妊娠はするが流産・死産を繰り返し生児が得られない状態」と定義される。その原因は多岐にわたり、因果関係に関してエビデンスの確立したものには、抗リン脂質抗体症候群、子宮形態異常、夫婦染色体構造異常などがあるが、多くの場合原因は特定できない。この原因不明の相当数を占めるのが胎児(胎芽)染色体異常の反復であると考えられている。しかし、流産胎児の染色体検査は技術的、経済的な理由からわが国ではほとんど行われていないのが現状である。 流産時にその原因を特定する検査で、現在保険診療の範囲内で実施できるのは唯一胎児（胎芽）絨毛の病理組織検査のみである。その病理組織検査でも、部分胞状奇胎や重度の絨毛膜羊膜炎などごく一部の疾患を除いて原因を特定することはない。したがって、胎児（絨毛）の染色体検査が行われない限り、大半の流産は原因不明ということになる。2 回目の流産で絨毛染色体検査が行われ、胎児（胎芽）の染色体異常が判明すれば母体要因による流産を否定できる。染色体が正常であれば、母体（父親含む）要因による流産の可能性がある。抗リン脂質抗体や子宮形態の他、内分泌代謝異常、血液凝固異常などの検査に進むことになる。すなわち、本分析法のみが流産の真の原因を知る方法であり、母体原因検策のトリガーとなり得るものである。 （概要） 1）対象 ・今回妊娠で流産を来し過去に 1 回以上の流産歴がある患者。臨床的に流産と診断されるも子宮内に流産胎児、絨毛が残存している場合。 ・過去に 2 回以上流産を反復している不育症患者については、次の妊娠前に不育症原因検策スクリーニング（抗リン脂質抗体検査、子宮形態検査、夫婦染色体検査、内分泌代謝検査、血液凝固系検査など）を行ない原因を特定しておく。 2）胎児（胎芽）・絨毛の採取 ・子宮内容除去術（流産手術）により子宮内容物（胎児（胎芽）・絨毛）を無菌的に採取する。 ・組織を生理食塩水に浸し、実体顕微鏡下で母体血液・脱落膜組織などを可及的に除去し絨毛組織のみを培地（AmnioMAX）の入ったフラスコに移し、CO2 インキュベーターに入

れ培養開始する。

- ・ フラスコからカバーガラス入りのディッシュへの株分後、カバーガラス一面に細胞増殖がみられたら分裂中期細胞(メタフェーズ)を得るためにディッシュにコルセミドを添加。

- ・ その後、低張処理・カルノア固定・細胞展開・細胞乾燥・ギムザ染色を行う（G-Banding 法）。

- ・ ギムザ染色された分裂中期細胞(メタフェーズ)が付着しているカバーガラスをマリノールでスライドガラスに封入する。顕微鏡下で封入後のスライド標本を観察し、染色体分析可能な分裂中期細胞(メタフェーズ)数を確認する。細胞数が十分であれば分析に入り、足りなければフラスコの培養を再開する。

- ・ 20 細胞分析を行う。モザイクや母体細胞混入の疑いがある場合は細胞分析数を増やす。

3) 分析結果の評価とその後の検査計画策定

（効果）

結果を分析することにより、次回妊娠のため検査を追加したり治療方針を確定したりすることが出来る。

1) 2 回目の流産の場合

- ・ 染色体異常核型（異数性）が判明した場合：当該流産の原因は胎児（胎芽）の染色体異常であり、これ以上の流産原因検策は不要。生殖補助医療での妊娠を受けているか今後希望する場合、着床前胚染色体異数性検査（日本産科婦人科学会が行う臨床研究、preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A）を考慮する。

- ・ 染色体構造異常（転座など）が判明した場合：夫婦の染色体検査（G-Banding 法）を行う。夫婦のいずれかに染色体構造異常が判明した場合、希望すれば着床前胚染色体構造異常検査（preimplantation genetic testing for structural rearrangement, PGT-SR）を考慮する。

- ・ 染色体正常核型の場合：不育症の原因として母体要因が存在する可能性がある。不育症の原因究明のための検査を行う。

2) 過去に 2 回以上の流産歴があり不育症原因検策スクリーニング結果に基づいて治療を行なうも流産した場合

- ・ 染色体異常核型が判明した場合：次回妊娠時に同様の治療を行う。希望すれば PGT-A を考慮する。

- ・ 染色体正常核型の場合：今回の治療内容が適切であったか再評価を行う。必要に応じて治療のステップアップをはかる。

流産後心理ケア

不育症患者の心の傷は深く 15% 以上に抑うつ不安障害が認められる。その不安を解消するのは流産原因の解明である。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 162,210 円である。先進医療に係る費用は 30,000 円である。患者負担額は 69,660 円である。

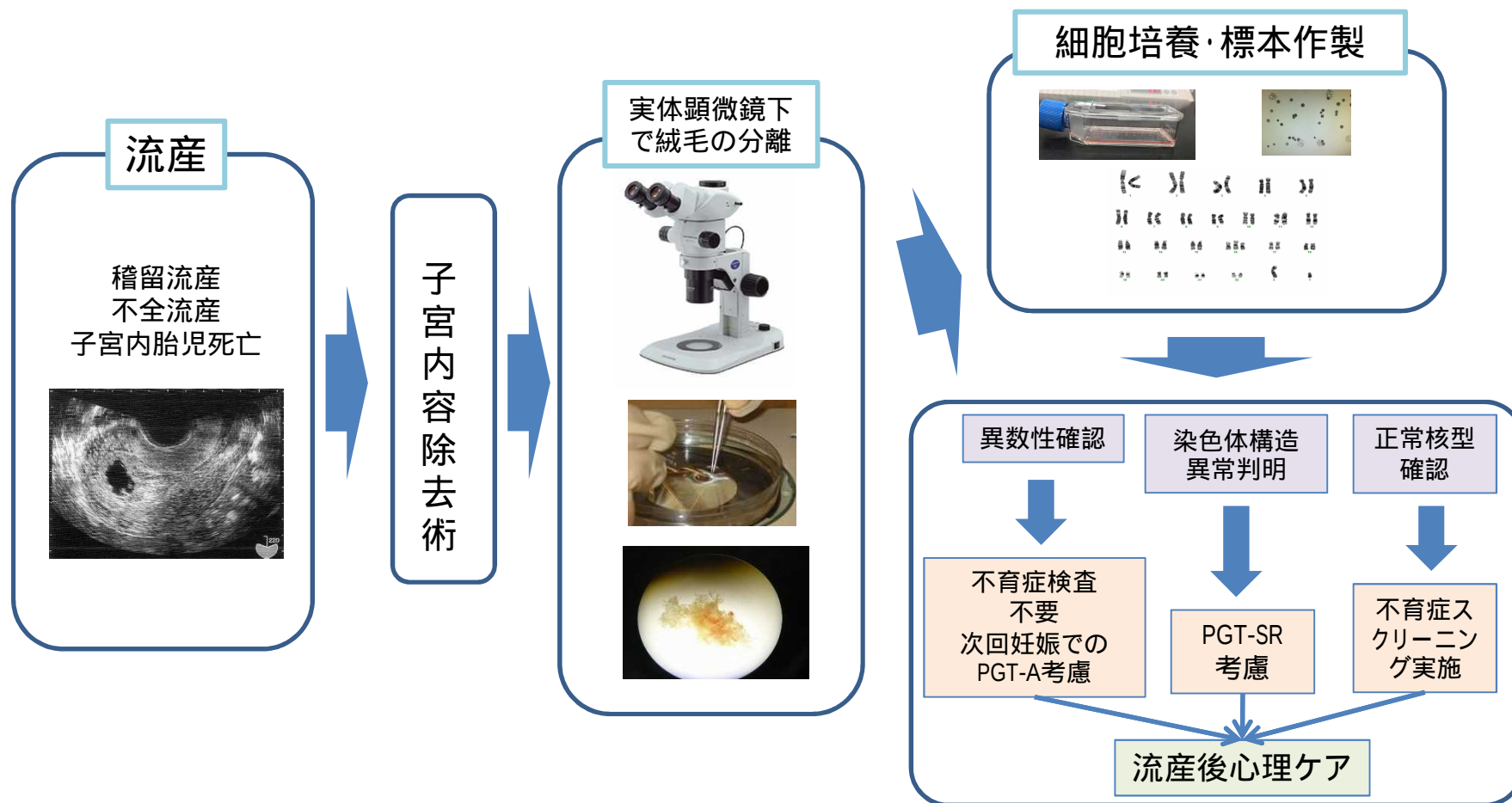
医療技術の概要図

染色体G-Banding法による流産絨毛染色体分析

申請医療機関：日本医科大学

【概要】

本技術は、G-Banding法により流産胎児絨毛染色体分析を行い、当該流産の原因が胎児（胎芽）の染色体異常に起因するかどうかを明らかにする技術である。



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：染色体G-Banding法による流産絨毛染色体分析
先進医療での適応疾患：2回目以降の自然流産

臨床研究

- 試験名：不育症における血栓性素因ならびに抗血栓療法の胎児絨毛染色体異常率に及ぼす影響
- 試験デザイン：後方視的コホート研究
- 期間：2000年7月1日～2019年3月31日
- 被験者数：190
- 結果の概要：抗血栓療法の有無にかかわらず染色体異常流産は一定の割合で発生した。絨毛染色体検査の結果により、次回妊娠における抗血栓療法の要否を決めることができる。

先進医療

- 試験名：染色体G-Banding法による流産絨毛染色体分析
- 試験デザイン：単施設単群観察研究
- 期間：2021年4月1日～2023年1月31日
- 被験者数：100例
- 主要評価項目 (primary endpoint) :
以下の階層別染色体異常流産率
 - ・ 母親年齢、父親年齢
 - ・ 既往流産回数
 - ・ 不妊治療の有無
 - ・ 不妊期間カテゴリー (Time to pregnancy, TTP)
 - ・ 不育症リスク因子別 (治療により染色体異常流産が減少するかを含む)
- 染色体異常の有無による次回妊娠予後
- 副次評価項目 (Secondary endpoint) :
 - ・ 絨毛染色体検査を受けた事による抑うつ不安障害解消の有無

保険収載

当該先進医療における

選択基準：今回妊娠で流産を来し過去に1回以上の流産歴がある患者。臨床的に流産と診断されるも子宮内に流産胎児、絨毛が残存している場合（無菌的に検体が採取できる状態であること）。

除外基準：心理テストの実施に同意が得られない患者
予想される有害事象：特になし

欧米での現状

薬事承認：米国（有） 欧州（有）

ガイドライン記載：（有）

→ESHRE（欧州生殖医学会）；条件付推奨

→RCOG英国産婦人科学会；3回目以降の流産時に推奨

【別添 1】「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1 . 申請医療機関

・ 日本医科大学付属病院

2 . 協力医療機関

・ なし

3 . 予定協力医療機関

・ なし

【別添 2】「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：2 回目以降の自然流産

効能・効果：

結果を分析することにより、次回妊娠のため検査を追加したり治療方針を確定したりすることが出来る。

1) 2 回目の流産の場合

・染色体異常核型（異数性）が判明した場合：当該流産の原因は胎児（胎芽）の染色体異常であり、これ以上の流産原因検策は不要。生殖補助医療での妊娠を受けているか今後希望する場合、着床前胚染色体異数性検査（日本産科婦人科学会が行う臨床研究、preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A）を考慮する。

・染色体構造異常（転座など）が判明した場合：夫婦の染色体検査（G-Banding 法）を行う。夫婦のいずれかに染色体構造異常が判明した場合、希望すれば着床前胚染色体構造異常検査（preimplantation genetic testing for structural rearrangement, PGT-SR）を考慮する。

・染色体正常核型の場合：不育症の原因として母体要因が存在する可能性がある。不育症の原因究明のための検査を行う。

2) 過去に 2 回以上の流産歴があり不育症原因検策スクリーニング（子宮形態検査（3D 超音波検査、子宮卵管造影、子宮鏡検査）、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM、抗 β2GPI 抗体、ループスアンチコアグラント）、夫婦染色体検査、甲状腺機能検査、糖尿病検査、血液凝固系検査（第 XII 因子凝固活性、プロテイン C 抗原量・活性、プロテイン S 抗原量・活性）結果に基づいて治療を行なうも流産した場合

・染色体異常核型が判明した場合：次回妊娠時に同様の治療を行う。希望すれば PGT-A を考慮する。

・染色体正常核型の場合：今回の治療内容が適切であったか再評価を行う。必要に応じて治療のステップアップをはかる。

流産後心理ケア

不育症患者の心の傷は深く 15%以上に抑うつ不安障害が認められる。その不安を解消するのは流産原因の解明である。本検査で原因が判明した場合、抑うつ不安障害の軽減または消失が期待できる。

【別添 3】「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準

・今回妊娠で流産を来し過去に 1 回以上の流産歴がある患者。臨床的に流産と診断されるも子宮内に流産胎児、絨毛が残存している場合（無菌的に検体が採取できる状態であること）。

選定方法

・上記適格基準を満たし、本研究への参加を希望し文書同意を得たもの。

【別添 4】「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7 - 1 . 有効性及び安全性の評価

主要評価項目 (primary endpoint) :

以下の階層別染色体異常流産率の算出

- ・ 母親年齢別、父親年齢別
- ・ 既往流産回数別
- ・ 不妊治療の有無
- ・ 不妊期間カテゴリー (Time to pregnancy, TTP) 別

Superfertile(TTP<3)

Normofertile(3 ≤ TTP < 12)

Subfertile(TTP>12 または要不妊治療)

- ・ 不育症リスク因子別 (治療により染色体異常流産が減少するかを含む)

抗リン脂質抗体症候群

無治療群

低用量アスピリン療法群

低用量アスピリン + ヘパリン併用療法群

(γ グロブリン療法群)

子宮形態異常 (子宮奇形)

無治療群

子宮鏡下中隔切除術群

その他手術療法群

甲状腺機能異常

無治療群

治療群

血液凝固異常 (プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、第 XII 因子欠乏症)

無治療群

治療群 (低用量アスピリン療法群、低用量アスピリン + ヘパリン併用療法群)

染色体異常の有無による次回妊娠予後

絨毛染色体検査で異常が検出された群とされなかった群の次回妊娠予後 (流産率、出産率) を検討する。

副次評価項目 (Secondary endpoint) :

絨毛染色体検査を受けた事による抑うつ不安障害が解消されるかを、経時的な K6 スコアにより評価する。

【別添 5】「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」の予定の試験期間
及び症例数（申請書類より抜粋）

7 - 2 . 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：倫理委員会実施許可日～2023 年 1 月 31 日

予定症例数：100 症例

既の実績のある症例数：350 症例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠： 目標症例数は 100 例を予定している。当院での不育症による流産手術はこれまで年間約 50 例ほどであることから、予定症例数をこの数値に設定した。

【別添 6】「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」の治療計画（申請書類より抜粋）

6．治療計画

今回を含めた 2 回目以上の自然流産と診断され、子宮内容除去術（流産手術）を予定した時点で、書面を用いて本研究の説明を行い、同意を得る。流産手術で採取した絨毛検体を染色体検査(G-banding 法)に提出する。結果は後日外来で説明する。

絨毛染色体検査の結果に基づいて、次回妊娠の際の治療方針を検討する。染色体の異数性が判明した場合は、これまでと同様の管理を行うか、PGT-A について説明し、その希望を確認する。染色体正常核型で、これまでの不育症原因検索スクリーニングが行われていなければその検索を行う。すでに治療が行われていた場合は、今回の治療内容が適切であったかを再評価し、必要に応じて治療のステップアップを図る。絨毛染色体検査結果で転座や欠失が認められた場合、夫婦の染色体検査を行うかどうか検討する。必要に応じて臨床遺伝専門医につなげる。

絨毛染色体検査結果やその後の治療方針を確認する外来受診時に、心の健康チェック表を記入していただく。外来診療の中で、対象者の抑うつ不安障害の有無や程度を確認し、対処する。症状に応じて精神科などへの連携を行う。

主要評価項目などについての検討を行い、症例個別の対応だけでなく、不育症全体の原因究明、治療につながるエビデンスを構築する。

【別添 7】「染色体G-Banding法による流産絨毛染色体分析」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名：染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析	
適応症：2 回目以降の自然流産	
・ 実施責任医師の要件	
診療科	☐ （産婦人科、産科または婦人科）・不要
資格	☐ （都道府県医師会母体保護法指定医または日本産婦人科学会産婦人科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☐ （ 10 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☐
当該技術の経験症例数 注 1）	実施者〔術者〕として（ 20 ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☐]
その他（上記以外の要件）	
・ 医療機関の要件	
診療科	☐ （産婦人科、産科、婦人科または女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注 2）	☐ ・不要 具体的内容：常勤の都道府県医師会母体保護法指定医師または日本産婦人科学会産婦人科専門医 1 名以上
他診療科の医師数 注 2）	要・ ☐
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	☐ （看護師、臨床検査技師（自施設で行う場合））・不要
病床数	要（ ）床以上・ ☐
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ ☐
当直体制	要（ ）・ ☐
緊急手術の実施体制	要・ ☐
院内検査（24 時間実施体制）	要・ ☐
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	☐ ・不要 連携の具体的内容：緊急手術等が必要になった場合、対応可能な医療機関との連携。染色体検査結果で特殊な核型が検出された際の臨床遺伝専門医への紹介。
医療機器の保守管理体制	要・ ☐
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：自施設内倫理委員会を設置していることが望ましいが、他施設で外部からの倫理審査を受託している施設の倫理委員会に委託することができる。
医療安全管理委員会の設置	要・ ☐
医療機関としての当該技術の実	要（ ）症例以上）・ ☐

施症例数	
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
・その他の要件	
頻回の実績報告	要・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	検査を外部に委託する場合は、保険診療として染色体検査を行っている実績のある衛生検査所に委託すること。

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の 科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。