

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できることはない。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り、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 II)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。

様式第 3 号

先進医療の実施計画 先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称：

染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

--

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

薬事承認されており米国生殖医学会のガイドライン（2012）へも記載されている。

欧州での薬事承認の状況

薬事承認されておりガイドラインへも記載されている。

ESHRE（欧州生殖医学会）：流産原因の説明目的で行なう際は推奨（conditional+）

RCOG（英国産婦人科学会）：3回目以降の流産時に行なうことを推奨