はじめに

パブリックコメントでは、
　多くの女性より経験・未経験を問わず流産の辛さのコメントをいただき、
☆PGT-Aはなぜ流産を二度経験しないと受けられないのか？
　また体外受精・胚移植を行っても妊娠に至らない女性たちより
☆なぜ２回の不成功を経験しないと受けられないのか？
　この回数に制限を設けることに関しての様々なご質問をいただきました。流産の経験、体外受精・胚移植の不成功の経験をなさっている方々はもちろん、これから妊娠を希望する女性の方々にとっては、その直面する様々な問題に多くの不安があると思います。
　産婦人科医は、そうした痛みの一番の理解者になろうと常に考えています。

　まず、寄せられた多くの質問の中で、最も多く寄せられた質問について整理したいと思います。

質問例
Q流産を経験したくない、できれば初めから検査を受けたい。
Qなぜ辛い流産を2回も経験しないとPGT-Aを受けられないのか？

〇女性にとっては流産を避けたいと思うのは当然のことですが、このPGT-Aは、卵巣に針を刺し（採卵）、受精卵（胚）を傷をつける操作（生検）を必要とします。生検や誤診断（スライド23）などによって、子宮に戻せる受精卵の数が低下し、６割の方は胚移植のチャンスすら失います。逆に妊娠率が低下する可能性もあるのです。また一方流産の原因には様々な要因があり（スライド28参照）、PGT-Aがすべて流産を回避させるものではありません。
〇流産1回の既往の方へのPGT-Aには、現在ではまだ勧められるだけの科学的根拠はなく、世界的にも研究が進められている段階です。また一方、流産1回既往の方が次の妊娠で自然に生児を獲得する率は統計的に比較的高いことが示され（スライド33-34）、この段階では身体的、経済的負担が大きい技術として判断されます。
〇PGT-Aは、米国、英国をはじめ、多くの国々ではいまだ科学的データが不足しているとして、だれにでも行うべきではないとしています（スライド20）。
〇今回流産を2回経験した方を対象としたのは、こうした理由からです。

以下のスライドでは、医学的な言葉でわかりずらいこともあろうと思いますが、PGT-Aの対象となる反復する体外受精胚移植不成功の方も含めて詳しく説明をしてあります。

PGT-Aの検査対象に関するQA

「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)」に関する細則

【1】検査の対象

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象は, 以下とする.

・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く.

疑問：なぜPGT-Aの検査対象を上記のカップルに限定するのか？

パブリックコメントの募集において、対象の設定が厳しすぎるのではないかというご意見を数多くいただきました。

Q①

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象は, 以下とする.

・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.

Q②（P26）

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象は, 以下とする.

・反復する流死産の既往を有する不育症の夫婦.

参考

流産の繰り返しが2回の場合を「反復流産」と呼びます。頻度は2～5%と言われています。

https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=4　（日本産科婦人科学会HPより）

国際的にも過去に 2 回以上の流産が生じた状態をrecurrent pregnancy lossもしくはrecurrent miscarriageとして病的な状態と判断しています。

➡ つまり、流産自体は自然現象の一部という側面があり医療が介入してすべての流産を回避しようとすることは過剰な医療対応ということが一般的な考え方である。

Q①

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象は, 以下とする.

・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.

なぜ制限を加えるの？？

Q②（P35以後）

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象は, 以下とする.

・反復する流産の既往を有する不育症の夫婦.

参考

流産の繰り返しが2回の場合を「反復流産」と呼びます。頻度は2～5%と言われています。

https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=4　（日本産婦人科医会HPより）

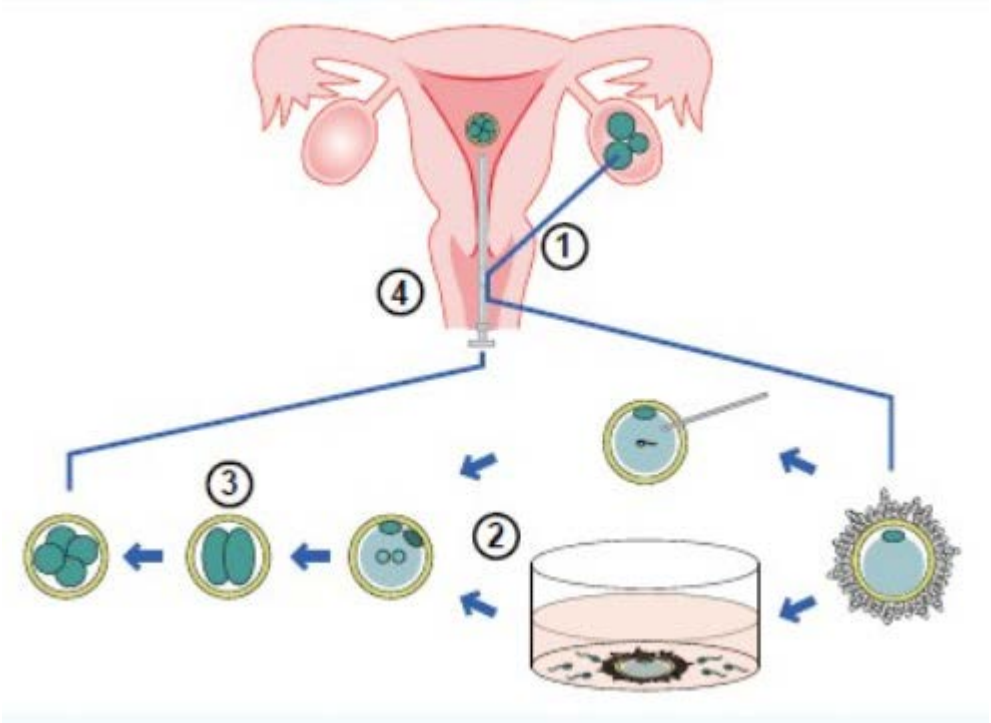
➡ つまり、流産自体は自然現象の一部という側面があり医療が介入してすべての流産を回避しようとすることは過剰な医療対応ということが一般的な考え方である。

体外受精・胚移植の適応

日産婦学会の体外受精・胚移植に関する見解
「これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの，および本法を施行することが，被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする」

1. 卵管性不妊症（両側卵管閉塞など）
2. 男性不妊症（精子数・運動性が少なく卵管までいけない）
3. 免疫性不妊症（精子不動化抗体：精子が卵管につく前に抗体で動けなくなってしまう）
4. 原因不明不妊症

体外受精・胚移植を行う
それ相応の医学的理由がある



①卵巣に針を刺し、卵を採取します。
②体外で精子と受精させます
（上段：顕微授精、下段：通常の体外受精）。
③受精を確認し、卵の分割を待ちます。
④子宮内に受精卵を戻します。

https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=15

自然妊娠 vs 体外受精・胚移植

	メリット（例）	デメリット（例）
自然妊娠	・経済的な負担が軽い（お金がかからない） ・身体的な負担が軽い ・時間的な負担が軽い ・精神的な負担が軽い場合が多い ・（排卵の度に）ほぼ毎月チャンスがある ・薬を使う必要がない	・1周期に排卵は1個のみ ・不妊の原因となりうる因子がある場合には、妊娠成功率が低い ・月経不順ではタイミングを合わせづらい ・妊娠に至らない場合に、時間をロスする可能性がある（不妊治療に至る際に年齢的に条件が不利になりうる）
体外受精・胚移植（顕微授精を含む）	・（男性不妊を含め）不妊の方にとって、妊娠確率の向上が期待される ・他の治療法で妊娠が難しくても（卵管閉塞など）適応となる場合が多い ・（排卵誘発剤を用いることで）一度に多くの採卵　が可能となりうる ・受精卵を凍結しておき、後日使うことも可能 ・受精卵を観察して妊娠確率が高そうな受精卵から選択的に移植することが可能	・経済的な負担が大きい（2021年時点では自費診療） ・身体的な負担が大きい ・時間的な負担（通院の負担等）が大きい ・精神的な負担が大きい場合が少なくない ・排卵誘発剤を使用する場合に卵巣過剰刺激症候群などの危険性が生じる ・採卵時に卵巣に針を刺すことによる副障害がまれにある ・1周期あたりの時間が長くかかる

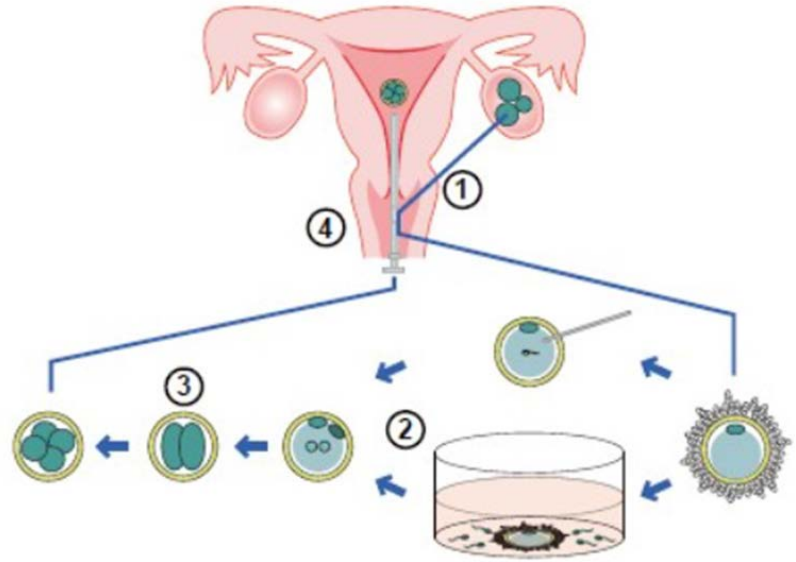
体外受精・胚移植におけるPGT-A(施行あり・なし)

	メリット	デメリット
体外受精・胚移植 PGT-Aなし	・胚に針を刺す必要がない（胚に損傷は加わらない）。 ・移植が可能と判断される胚の数はPGT-Aの場合よりも多い ・患者さんあたりの生児獲得率が低下しない場合が少なくない ・PGT-Aを行う場合よりも1回あたりの費用は安い	・胚の倍数性（流産しにくいかどうか？）について、正確な評価ができない。 ・正倍数性でない胚が移植された場合に、流産率が高くなるリスクがある。 ・移植1回あたりの生児獲得率が低くなる可能性がある
体外受精・胚移植 PGT-Aあり	・正倍数性（流産しにくい）の胚を選べる ・通常の体外受精より、胚移植あたりの流産率の低下が期待される（対象については課題が残る） ・移植1回あたりの妊娠率・生児獲得率の向上につながる可能性がある	・胚に針を刺さなければならない（胚の立場からは必要ないかもしれない損傷を加えることとなる） ・あくまで体外受精の適応となるご夫婦のための検査法である。（体外受精の適応がない人が、妊娠の成功や生児獲得率を上げようとして受ける検査・治療ではない。） ・移植可能胚があり移植できた時には、PGT-Aを行わない体外受精よりも流産率を下げる可能性がある一方で、仮に正倍数性の胚を移植できても、流産を完全に防げるわけではない（様々な要因で流産は生じうる） ・治療を受けた患者さんあたりの生児獲得率の上昇につながるわけでは必ずしもない。 ・不妊治療を受けたにもかかわらず、移植に至らない確率はむしろ高くなりうる（正倍数性の胚が得られなかった場合等）。その場合に精神的な負担はかえって大きくなる可能性がある。 ・モザイク胚を戻さない場合等、生児が得られる可能性をむしろ低下させてしまう場合がある。 ・通常の体外受精よりもさらに（検査や手技のための）費用が高額となる。

疑問？？

○胚移植1回あたりの妊娠率とは？

- 体外受精・胚移植は受精胚を子宮に戻して一回の治療が終了します。その１回ごとの胚移植についての妊娠率のこと。
- PGT-A（流産しにくい胚を戻す）を行うことで理論的には妊娠率は向上、流産率は減少します。しかし受け入れる子宮内膜の環境などにより100％妊娠するわけではなく、流産には種々の原因があり完全に防げるものではありません。



①卵巣に針を刺し、卵を採取します。
②体外で精子と受精させます
（上段：顕微授精、下段：通常の体外受精）。
③受精を確認し、卵の分割を待ちます。
④子宮内に受精卵を戻します。

○患者さんあたりの生児獲得率とは？

- 初回の体外受精・胚移植での妊娠率は年齢とともに低下し、40歳代では10-30％と報告されています。
- ですので、体外受精・胚移植でもなかなか妊娠しにくい時には数回の体外受精・胚移植を経て妊娠し生児と対面することが可能になります。
- 1回目にうまくいく場合もあれば、不成功、流産などを経験したうえでうまくいくケースもあります。
- 最終的に赤ちゃんと対面できた患者さんの割合を累積生児獲得率といいます。

PGT-A対象例に関する学会からのコメント

- PGT-Aをどういった年齢の方、胚移植不成功がどのくらいの回数過去に生じた方に行うことが、不妊症の方にとって適切であるかは確実には分かっていません。
- 今回の特別臨床研究では過去に２回以上の胚移植不成功の方を対象として実施してきました。
- 胚移植１回あたりの流産率は低下することは多くの研究で確認されていますが、一方で国内および海外の研究では一定期間に子供を持つことができる確率（累積生児獲得率）を上昇させることができるかは証明されておりません。

生児獲得率の向上の結論が得られない理由として考えられていること

＊染色体モザイク（*正常な染色体の細胞と異常な染色体の細胞が混じりあっている受精卵のことです。モザイク胚は正常胚にくらべて着床率や生産率は低下しますが、健康な児が得られたとの報告もなされています*）は自然現象の一部であり胚では比較的高頻度に生じていて着床後に自然に補正されて最終的には正常核型となる場合もあるが、PGT-Aの時点で染色体モザイクの胚が移植対象として選択されなくなりやすいこと

＊PGT-Aの生検技術、検査精度がいまだ発展段階であり、必ずしも予想された通りの成果を得られない場合があること。

＊研究が行われる医療体制や社会的背景は国ごとにことなるため、同じ目的で研究を行っても同一の結果とならない場合があること

- 実施条件を定めずにPGT-Aを実施した場合に生児獲得率をむしろ低下させてしまう可能性を示す報告もあります。その原因として胚生検による胚のダメージや、染色体モザイク(*モザイク胚：正常な染色体の細胞と異常な染色体の細胞が混じりあっている受精卵のことです。モザイク胚は正常胚にくらべて着床率や生産率は低下しますが、健康な児が得られたとの報告もなされています*)などの異常が疑われる胚は妊娠継続可能性があるにもかかわらず胚移植として選択されなくなってしまうといったことなどが考えられています（もしかしたら生児になれたかもしれない胚を移植できなくなる可能性）。
- 体外受精・胚移植を受けるすべての方にPGT-Aを実施することは、結果として子供を持てるチャンスをますます低下させてしまうということも生じかねないと懸念されます。
- そのため、PGT-Aを実施することで本当にメリットを享受できる方を慎重に見極めてゆくことが大切と考えております。
- 最新のデータからも、一切の制限なく、PGT-Aの適応をART対象全員に広げることについて、医学的な裏付けが十分にあるとはいえません。
- 医学的エビデンスが不確実な状況では、生殖医療施設の医師の考え方により、PGT-A/-SRを実施する対象の考え方や、検査を希望する方への説明内容について施設間の違いが生じやすくなります。検査実施対象については見解・細則の中で一定の基準を提示して産婦人科医の集団の中で共通した検査対象の要件を定めて実施されることが、重要と考えています。

PGT-Aの問題点

- 高額な費用負担
- 移植可能胚が得られない可能性がある。
- 治療あたりの生児獲得率は必ずしも上昇しない。
- 胚の100%正確な診断は不可能である（偽陽性、偽陰性の可能性）：胚盤胞生検（栄養外胚葉細胞を5-10個生検）による結果が胚全体の状態を正確に反映していない可能性がある。
- 胚生検による胚へのダメージ（出生児への影響の可能性もある？）
- モザイク胚の取り扱いが不明瞭：モザイク胚で生児が得られたとの報告はあるが、移植すべきかどうかまだ定まっていない。
- 胚の自己修復（発育過程で異数性細胞が排除）の可能性：生児が得られた可能性のある胚が移植されない

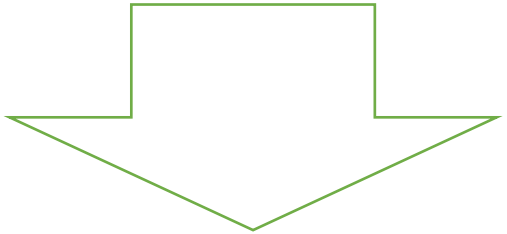
しかし

体外受精＋PGT-Aのメリット

- PGT-Aを行うことで、**正倍数性胚が獲得できれば**無駄な胚移植の回避、流産率の減少というメリットがあり、妊娠までの期間短縮の可能性、精神的・身体的負担の軽減という効果もある。
- 正倍数性胚を選択できない場合でも科学的なデータをもとに患者と今後のことを話し合い Shared decision making の機会を与えられる。

※ Shared decision making（共有意思決定）：患者さんと医師の両方で医学的な意思を決定するプロセス。PGT-Aの場合、自分の身体のこと（胚の状態等）についてより詳しい医学的情報を共有した上で、不妊治療の方針について話し合う機会が増えると期待されます。

- 医療の現場において解決していくことが必要な課題(年齢に関しての基準など)について、臨床研究等を実施し、新たなエビデンス（科学的証拠）を出していくことは非常に重要。
- 「研究」では、その「研究」の枠組みの中で独自に対象を設定することが可能です。（当然ながら、研究を実際に行ううえで、研究実施体制の確立、実施計画書作成、研究申請に対する実施施設の倫理委員会の承認等、所定の手続きを踏み、倫理的・医学的妥当性のもとで行われる必要がある。なお、現在、臨床研究を行う上では臨床研究法を遵守することが必須。）」



今回の特別臨床研究の結果
新たな臨床研究計画など

正倍数性でない胚の頻度が高くなるグループ（年齢群）での

以下参考資料

今後、学会でのきちんと整理した最新の情報を患者さんに提示できるように、情報動画・資料を作成し、正確な情報提供に努めていきます。

参考資料

PGT-Aの有効性についての報告-1

RESEARCH SUMMARY

Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy

Yan J et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2103613

CLINICAL PROBLEM

Selecting the best embryos for transfer during in vitro fertilization (IVF) optimizes the live-birth rate per transfer. Aneuploidy (i.e., missing or extra chromosomes) is associated with implantation failure and spontaneous abortion. Whether using preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in the embryo selection process might increase the rate of successful treatment is unclear.

CLINICAL TRIAL

Design: A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial evaluated whether conventional IVF is noninferior to PGT-A with respect to the cumulative live-birth rate.

Intervention: 1212 subfertile women 20 to 37 years of age with three or more good-quality blastocysts were assigned to conventional IVF, with embryos selected for transfer by morphologic criteria alone, or to PGT-A, with embryos selected by morphologic criteria and then tested for aneuploidy.

RESULTS

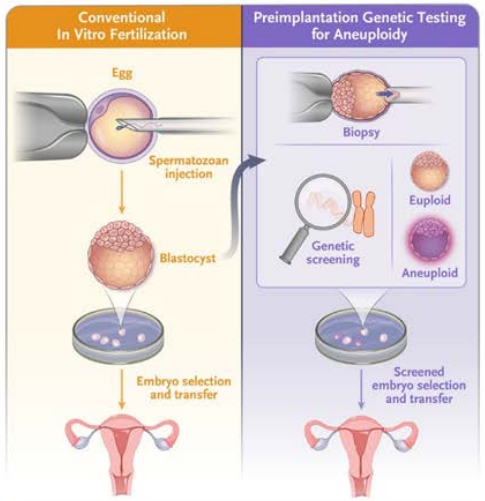
Efficacy: The cumulative live-birth rate after up to three embryo transfers within 1 year (the primary outcome) in the conventional IVF group was noninferior to that in the PGT-A group, with higher cumulative live-birth rates in the conventional IVF group.

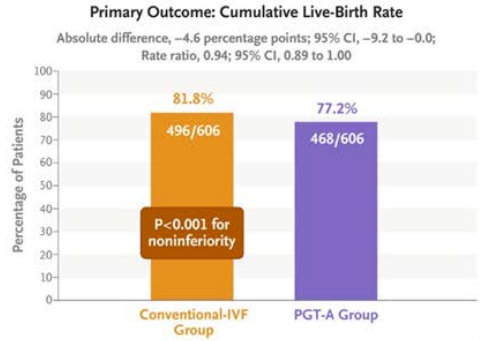
Safety: The incidences of adverse events, including moderate or severe ovarian hyperstimulation syndrome, ectopic pregnancy, and obstetrical or perinatal complications, were similar in the two groups.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Only women with a good prognosis for a live birth were included in the study, and no more than three transfers were performed, limiting the generalizability of the results to women with poorer prognoses or to situations in which more embryos are available.
- Intracytoplasmic sperm injection was performed in all patients in both groups but is not routinely performed or warranted as part of standard IVF programs.

Links: Full Article | NEJM Quick Take





CONCLUSIONS

Among women with a good prognosis for a live birth, conventional IVF resulted in a cumulative live-birth rate that was noninferior to that with PGT-A.

対象：３個以上の良好胚盤胞が得られた20-37歳女性
n=1212人

- 累積生児獲得率　PGT-A vs. IVF
  77.2% vs. 81.8%
- 流産率　PGT-A vs. IVF
  8.7% vs. 12.6%

結論：３個以上の良好胚が得られた場合には、体外受精・胚移植のみでPGT-Aを実施しない場合であってもPGT-Aを実施した場合と比較して成績は低下しない。

Yan et al., N Engl J Med. 2021;385:2047-2058.

参考資料

PGT-Aの有効性についての報告-2

高齢女性（38-41歳）対象にしたRCT　n=205
３日目生検、アレイCGH解析、胚盤胞で胚移植

- 生児獲得率　PGT-A実施群 vs. コントロール群
  52.9% vs. 24.2%（移植あたり）
  36.0% vs. 21.9%（患者あたり）ただし６ヶ月後には有意差なし

- 胚移植まで到達できた周期数　PGT-A実施群 vs. コントロール群
  68.0% vs. 90.5%

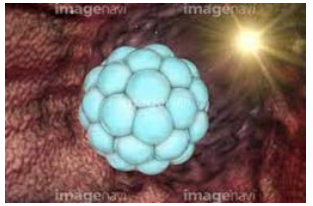
患者（38-41歳）あたりでは挙児獲得率はPGT-Aを実施しても改善できるとまではいいきれず、**32%の周期は胚移植を実施できていない**。

Rubio et al., Fertil Steril. 2017;107:1122-1129.

参考資料

PGT-Aの有効性について（コクランレビュー2020）

13編の報告、n=2794



- 初期胚の割球生検とFISH解析によるPGT-A（11編）

生児獲得率はPGT-A実施で低下（PGT-A;16-29% vs コントロール;31%）

- 胚盤胞生検と次世代シークエンサーによるPGT-A（1編）

PGT-Aが生児獲得率を上昇するかどうか不明瞭（OR 0.93）

結論：生児獲得率、流産率に対するPGT-Aの有効性についてはエビデンスが不足している。

参考資料

PGT-Aに対する各国の考え方

1.　英国における生殖医療と生殖医学研究管理運営機関（HFEA ）
PGT-Aについてはレッド判定（有効性についてのエビデンスがない）

2.　アメリカ生殖医学会（ASRM）committee opinion 2018
すべての不妊患者にPGT-Aを実施するにはエビデンスが不足している。

3.　米国産科婦人科学会（ACOG） committee opinion 2020
すべての不妊患者にPGT-Aを実施するにはエビデンスが不足している。

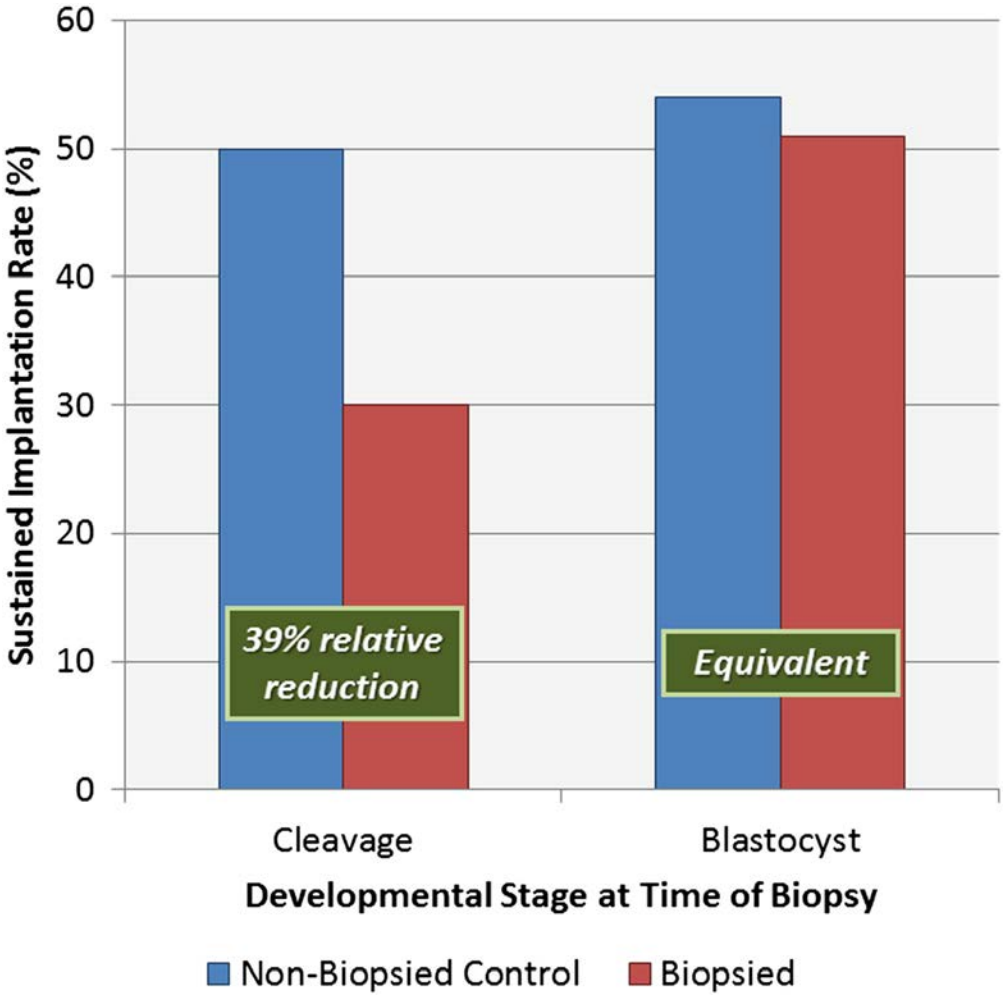
4.　欧州ヒト生殖医学会（ESHRE）2020
習慣流産（反復流産）患者は、自然妊娠による出産の確率が高いため、PGT-Aを推奨しない。

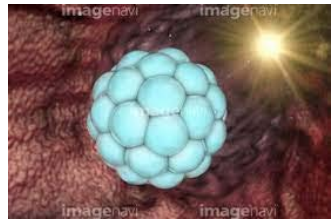
5.　カナダ不妊アンドロロジー学会（CFAS） 2021
少なくとも２個以上胚盤胞が得られた場合にPGT-Aを考慮してよい。
反復流産患者にはエビデンスが不足しており推奨しない。

6. 国際着床前遺伝子診断学会（PGDIS） 2019
有効性についてはエビデンスが不足している。悪影響の可能性もあるため、experimentalな処置と考えるべきである。胚の数が少ない場合には実施するべきではない。

参考資料

胚生検の胚への影響について





生検後の着床率は初期胚の**割球生検**で有意に低下を示したが、**胚盤胞生検**では有意な低下を示さなかった。

初期胚では生検によるダメージが大きく、胚盤胞では影響が少ないと考えられる。

Scott et al., Fertil Steril. 2013;100:624-30.

参考資料

PGT-Aの妊娠、児への影響について

メタアナリシス（15編の報告、PGTによる出生児3682人、体外受精による児127719人、自然妊娠の児915222人）

- 自然妊娠との比較では、低出生体重児、早産、妊娠高血圧症候群のリスク上昇と関連している可能性がある。
- 体外受精との比較では、妊娠高血圧症候群のリスクのみ50%増加した（ただし、PGT-A群では不育症の患者が含まれているなど、適用された患者の背景による影響の可能性もある）。
- 先天奇形は有意なリスク上昇はない。

Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. Zheng et al., Hum Reprod Update. 2021;27:989-1012.

参考資料

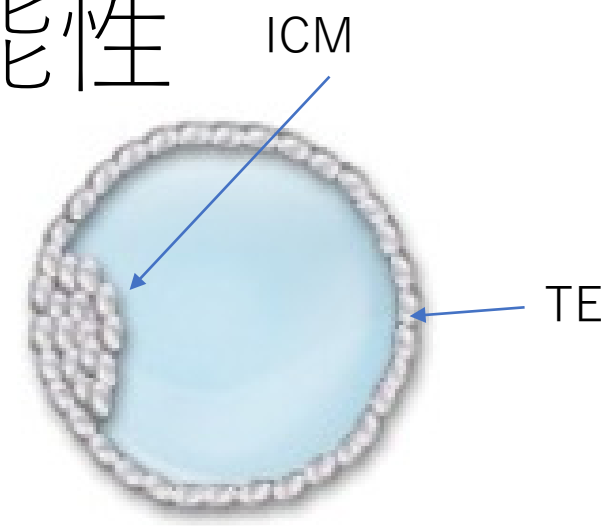
PGT-Aによる誤診断の可能性

Type	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	
Percentage	28%	52%	7%	3%	3%	7%
Number	8	15	2	1	1	2
TE ploidy	Euploid	Aneuploid	Mosaic	Euploid	Mosaic	Mosaic
ICM ploidy	Euploid	Aneuploid	Mosaic	Mosaic	Euploid	Aneuploid
Confined mosaicism	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Embryo no.	934-6C, 717-1C, 717-5C, 717-8C, 717-11C, 191-2C, 854-4C, 643-4C	189-1C, 934-4C, 803-3C, 783-2C, 191-1C, 851-2C, 581-1C, 581-2C, 581-3C. 581-4C, 581-5C, 412-1C, 412-2C, 500-2C, 643-2C	189-4C, 717-6C	500-4C	854-1C	189-3C, 643-1C

Euploid lineage

Aneuploid lineage

Mosaic (mixture of aneuploid and diploid lineages)



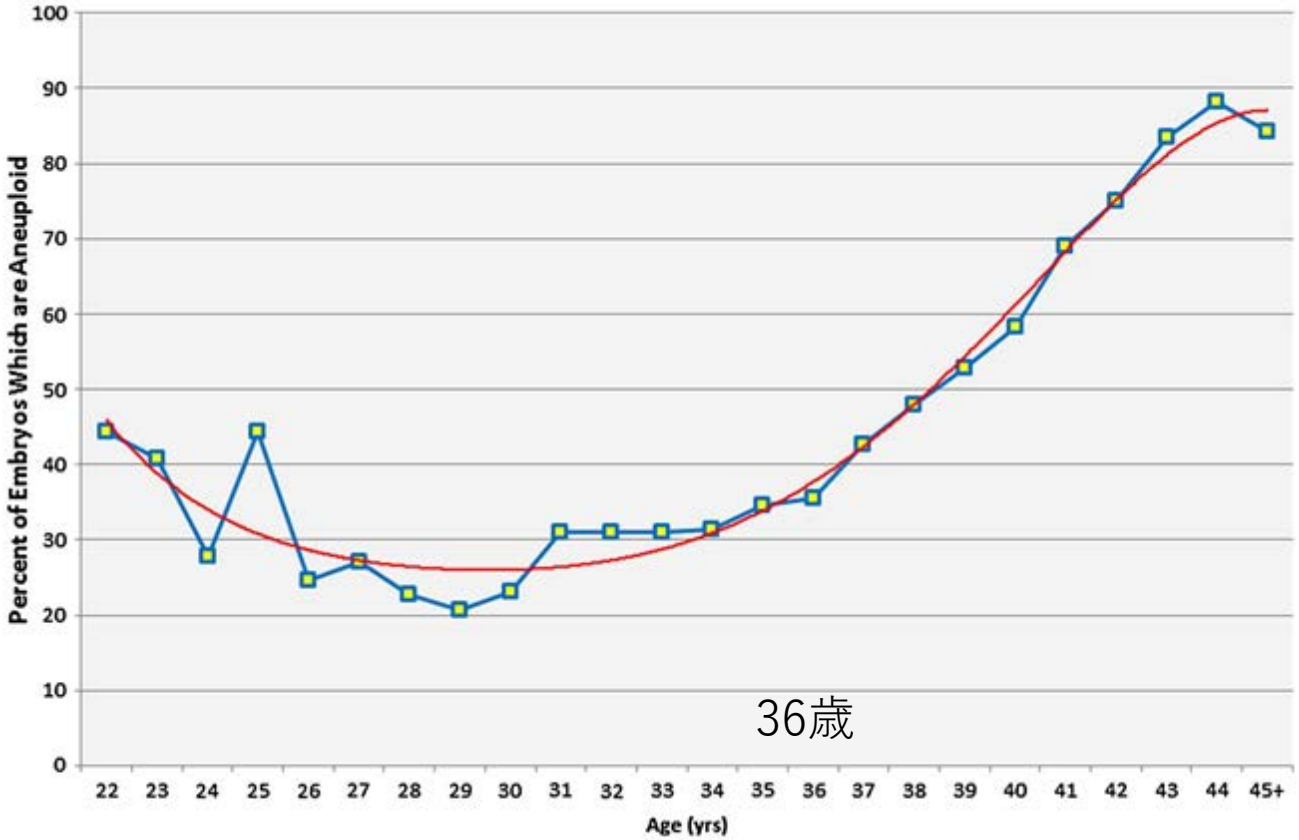
- 生検ではICMからではなくTEの細胞を5-10個生検する。
- ICM（内細胞塊）とTE（栄養外胚葉）の細胞は異なる可能性がある。

PGTで誤診断（偽陽性、偽陰性）の可能性

Chuang et al., Mol Hum Reprod. 2018;24:593-601.

参考資料

年齢ごとの異数性胚の頻度

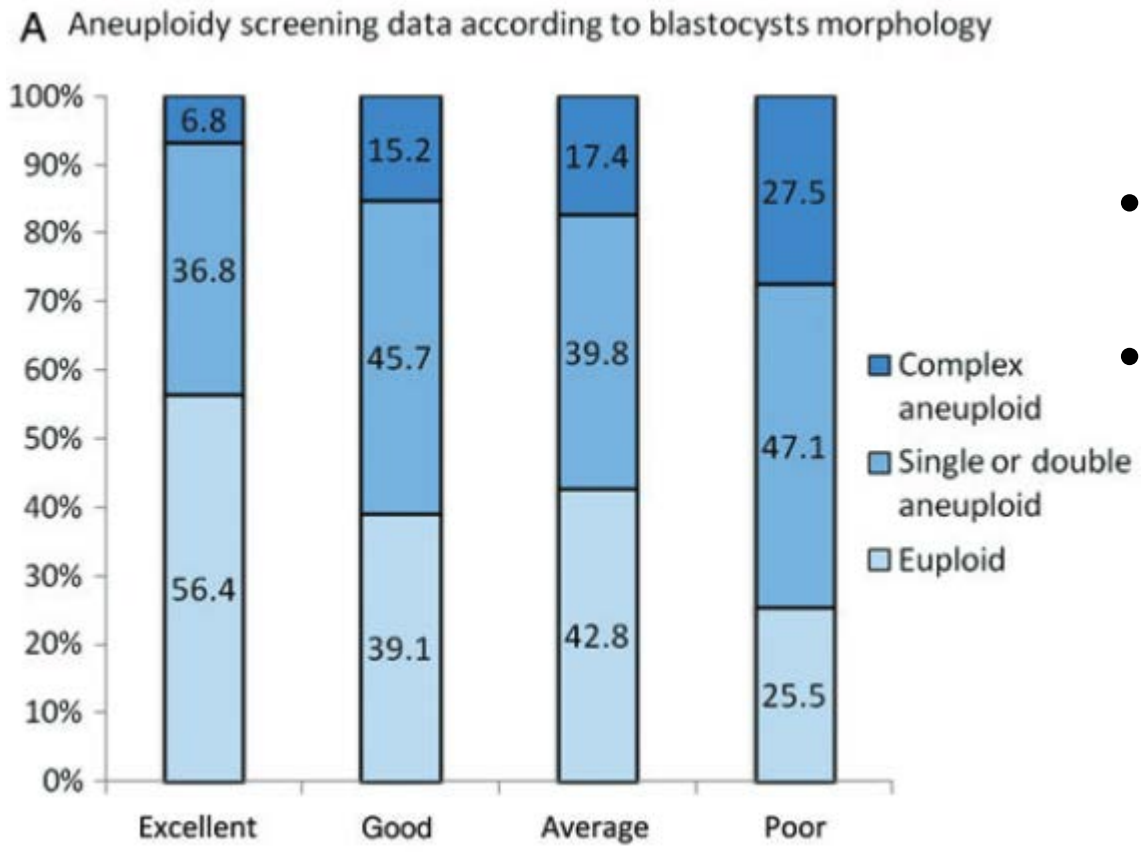


36歳くらいから年齢とともに*異数性胚*の頻度が高くなる。

The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening.
Franasiak et al., Fertil Steril. 2014;101:656-663.

参考資料

胚の形態的評価と正倍数正・異数性胚の頻度

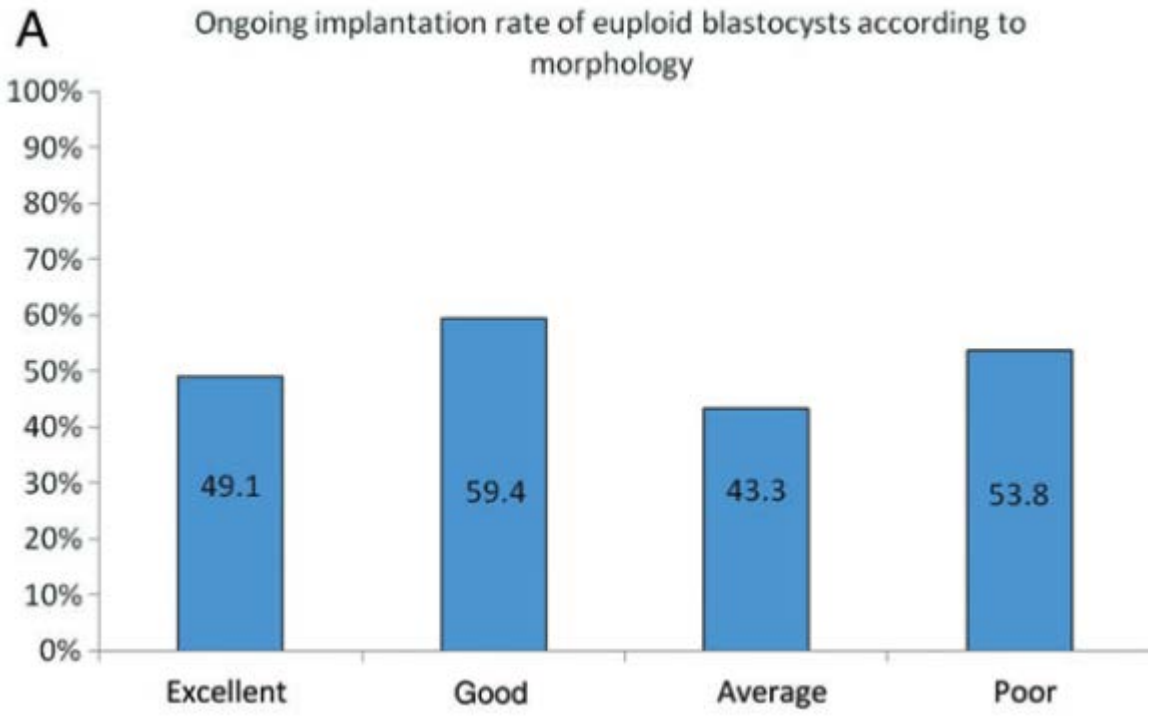


- 正倍数性胚の頻度は形態良好胚で高く、不良胚で低い。
- 形態不良胚でも25%程度は正倍数性であり、良好胚でも50%以上は異数性である。

Capalbo et al., Hum Reprod. 2014;29:1173-81.

参考資料

正倍数性胚盤胞の形態的評価別の着床率



正倍数性胚を移植した場合には、
形態的評価による差はみられない。

PGT-Aによる移植胚の選択の方
が望ましい。

Capalbo et al., Hum Reprod. 2014;29:1173-81.

Q②

着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)の対象は, 以下とする.

・反復する流死産の既往を有する不育症の夫婦.

なぜ制限を加えるの？？

流産・死産はカップルにとって非常につらいことであり、なんでその回数でPGT-Aを制限するのというパブリックコメントがよせられました。以下、学会からの回答になります。

参考
流産の繰り返しが2回の場合を「反復流産」と呼びます。頻度は2～5%と言われています。
https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=4　（日本産科婦人科学会HPより）

➡ つまり、流産自体は自然現象の一部という側面があり医療が介入してすべての流産を回避しようとすることは過剰な医療対応ということが一般的な考え方である。

流産の原因

- 医療機関で確認された妊娠の15％前後が流産になる
- 早期に起こった流産の原因で最も多いのが赤ちゃん自体の染色体等の異常　（日産婦学会HPより）

1. 妊卵・胎児側因子

1）染色体異常（早期流産の半数以上は妊卵の染色体異常）

2. 母体側因子（不明確なものも含む）

1）先天性子宮形態異常

2）抗リン脂質抗体症候群

3）夫婦染色体異常

流産と関係する可能性があるもの

- 内分泌代謝異常（糖尿病，甲状腺機能異常など）
- 子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内癒着
- 感染症　（日本産婦人科医会HPを改変）
- ストレス・心理的要因
- 嗜好・環境要因など（喫煙、アルコールなど）

流産の原因は様々な要因があり
PGT-Aですべて解決するできるものではありません。

- PGT-A パイロット研究、PGT-A 特別臨床研究の中間解析結果では、少なくとも正倍数性胚を選択して移植することができれば、何らかの理由で*すでにARTを実施している*反復流産既往のあるカップルについて流産率は減少している結果を得ている。
- これまで体外受精・胚移植を行ったことがない反復流産のカップルに対してのPGT-Aの意義については不明である。
- 流産を繰り返す不育症患者は、そもそも自然妊娠の可能な方も多く、体外受精の適応にならない。
- 体外受精をはじめから行うことでの、身体的リスクがある。

女性は、流産によって、身体の変化に直面すると同時に、新しい命を楽しみにして、その子に抱いていた夢や希望も一気に無くなるという精神的な痛みを経験します。パブリックコメントでは、流産を経験した多くの女性より、流産の辛さのコメントをいただき、PGT-A対象例になんで流産を経験していないといけないのか質問をいただきました。以下が回答になります。

- 流産には多くの原因があり、そのすべてをPGT-Aで解決できるわけでないこと
- PGT-Aを行うには、卵巣に針を刺して採卵する手技が必要で身体的な負担があること
- 受精卵（胚）の細胞を採取することで妊娠率の低下の可能性があること
- PGT-Aを実施してはじめて、移植可能な正倍数性胚があるかどうかはわかることであり、患者当たり出産率が上昇していないこと

以上より、これから妊娠しようとする方、流産1回の既往の方には、現在ではまだ勧められるだけの科学的根拠はなく、研究的なもので、身体的、経済的負担が増える技術であると考えられます。

参考　不育症について（日本不育症学会HP）
原因不明習慣流産に対する着床前検査
http://jpn-rpl.jp/join/about-rpl/

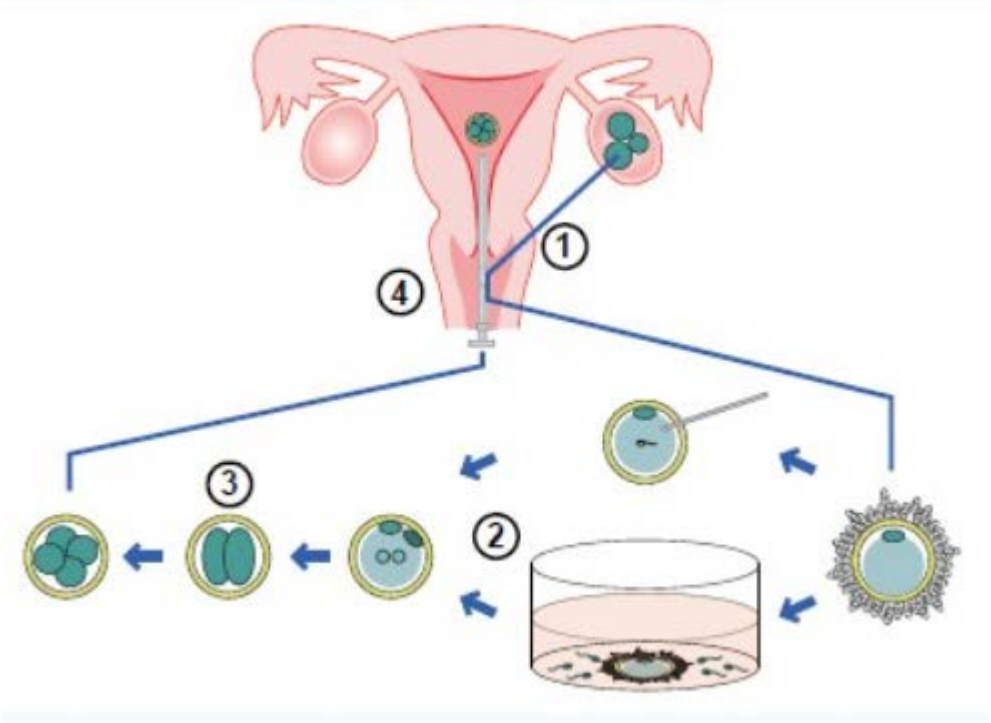
再掲

体外受精・胚移植の適応

日産婦学会の体外受精・胚移植に関する見解
「これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの，および本法を施行することが，被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする」

1. 卵管性不妊症（両側卵管閉塞など）
2. 男性不妊症（精子数・運動性が少なく卵管までいけない）
3. 免疫性不妊症（精子不動化抗体：精子が卵管につく前に抗体で動けなくなってしまう）
4. 原因不明不妊症

体外受精・胚移植を行う
それ相応の医学的理由がある



①卵巣に針を刺し、卵を採取します。
②体外で精子と受精させます
（上段：顕微授精、下段：通常の体外受精）。
③受精を確認し、卵の分割を待ちます。
④子宮内に受精卵を戻します。

https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=15

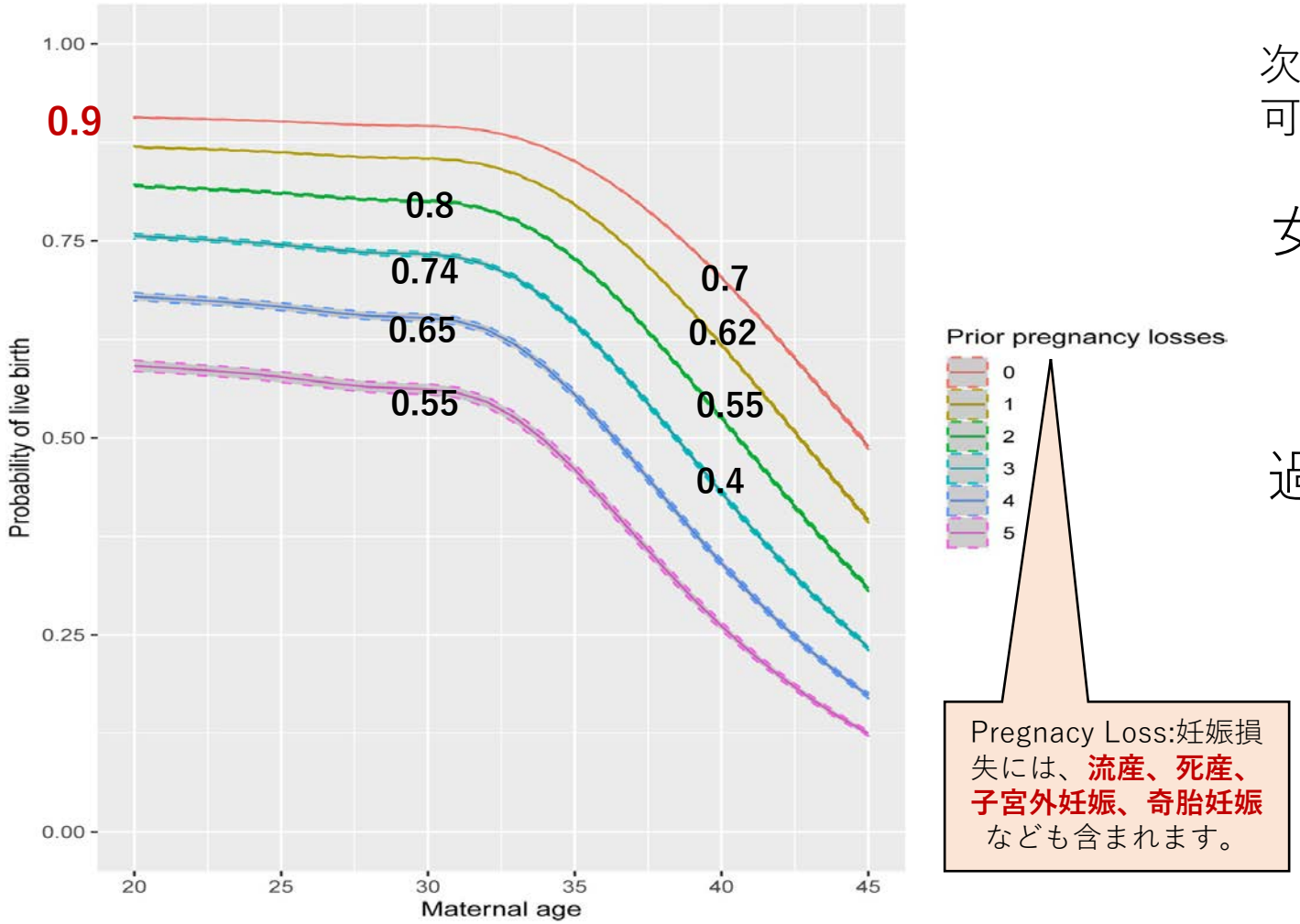
再掲

自然妊娠 vs 体外受精・胚移植

	メリット（例）	デメリット（例）
自然妊娠	・経済的な負担が軽い（お金がかからない） ・身体的な負担が軽い ・時間的な負担が軽い ・精神的な負担が軽い場合が多い ・（排卵の度に）ほぼ毎月チャンスがある ・薬を使う必要がない	・1周期に排卵は1個のみ ・不妊の原因となりうる因子がある場合には、妊娠成功率が低い ・月経不順ではタイミングを合わせづらい ・妊娠に至らない場合に、時間をロスする可能性がある（不妊治療に至る際に年齢的に条件が不利になりうる）
体外受精・胚移植（顕微授精を含む）	・（男性不妊を含め）不妊の方にとって、妊娠確率の向上が期待される ・他の治療法で妊娠が難しくても（卵管閉塞など）適応となる場合が多い ・（排卵誘発剤を用いることで）一度に多くの採卵　が可能となりうる ・受精卵を凍結しておき、後日使うことも可能 ・受精卵を観察して妊娠確率が高そうな受精卵から選択的に移植することが可能	・経済的な負担が大きい（2021年時点では自費診療） ・身体的な負担が大きい ・時間的な負担（通院の負担等）が大きい ・精神的な負担が大きい場合が少なくない ・排卵誘発剤を使用する場合に卵巣過剰刺激症候群などの危険性が生じる ・採卵時に卵巣に針を刺すことによる副障害がまれにある ・1周期あたりの時間が長くかかる

体外受精・胚移植にも副障害、身体への負担がある

Figure 1. 過去の流産回数別の女性年齢の変化に伴う、その次の妊娠における生児獲得率



Pregnacy Loss:妊娠損失には、**流産、死産、子宮外妊娠、奇胎妊娠**なども含まれます。

Human Reproduction, Volume 36, Issue 4, Pages 1065–1073, https://doi.org/10.1093/humrep/deaa326

OXFORD UNIVERSITY PRESS

このグラフから読み取れること

次の妊娠において生児が得られるかどうかの可能性は２つの要素が影響する

女性の年齢

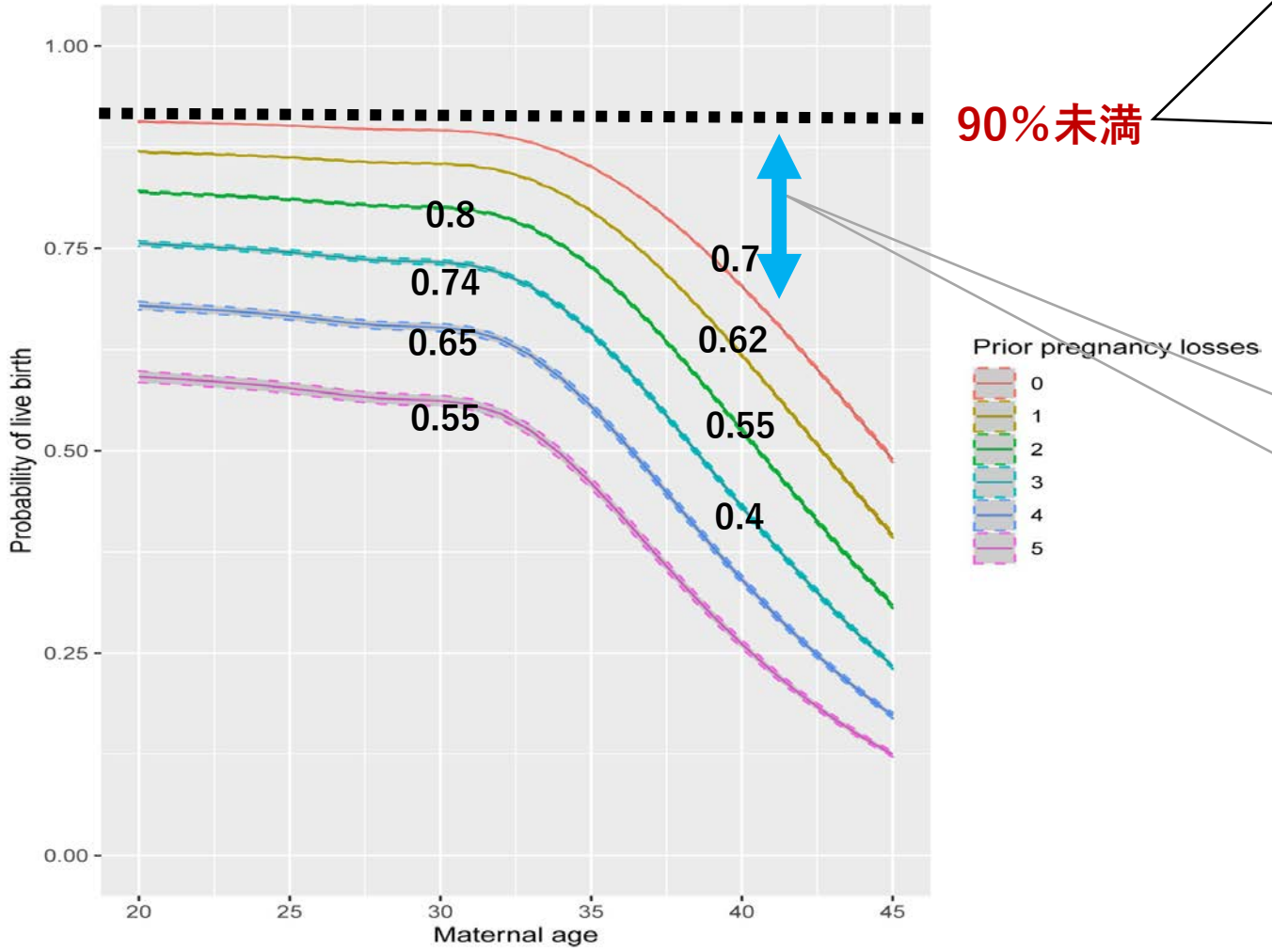
33-35歳以降急激に生児獲得率が低下する
＝流産が増加する

過去の流産回数

次回の妊娠の生児獲得率は過去の流産が多いほど低下する（＝流産は増加する）
逆に、過去に流産歴がない・少ないほど次回の妊娠における成功率は高い（＝特別な対応をしなくとも自然にうまくいきやすい）

Pregnancy Loss=流産という表現にしています

Figure 1. 過去の流産回数別の女性年齢の変化に伴う、その次の妊娠における生児獲得率



90%未満

PGT-A/-SR研究の中間結果。**参加女性の平均年齢39歳**で、39歳の方の胚が移植可能判定となる確率を40%、移植可能胚を移植した場合の臨床妊娠成功率が60%、**臨床妊娠に至った場合その後の流産率が10%**、妊娠継続率が90%
生児獲得率は**90%未満**と予想される
前提条件

1. **体外受精が必要なカップル**
2. 移植可能胚がある40%
3. 2の中の60%が妊娠へ
4. その中の90%が妊娠継続
5. 10%が流産
6. 生児獲得率は90%未満

上記より、理論的に**高齢者ではPGT-Aを行うメリットはある可能性**があり、35歳以下で流産１回以下の方にPGT-Aを行うことは、デメリット（体外受精要、胚へのダメージ、モザイク胚の観点、コスト）、移植胚が少ないこと、を考慮すると積極的に勧められない

Human Reproduction, Volume 36, Issue 4, Pages 1065–1073,
https://doi.org/10.1093/humrep/deaa326
OXFORD UNIVERSITY PRESS

Pregnancy Loss=流産という表現にしています