

シンポジウム2:「多胎妊娠の予防と管理」

(2) ARTによる多胎妊娠発生予知と移植胚数の減少に向けて

自治医科大学助教授 柴原浩章

【目的】

本邦では「人口減少社会」の到来は間近に迫るが、この少子化問題に対する政策はいまだ具体化せず、然るに国民の期待は不妊カップルの挙児をより確実にかなえることに集まる。われわれ産婦人科医に託される使命は不妊カップルに健康な子供を授けることであり、不妊治療ならびにその後の周産期医療の更なる質的向上が望まれ久しい。

ところで排卵誘発や生殖補助医療(以下ART;ここではIVF/ICSI-ETをさす)等の不妊治療による妊娠率の向上と、多胎妊娠の増加は表裏一体とも考えられるが、真の治療成績向上が本来意味するところは、あくまでも単胎妊娠の成立である。その観点からすれば本邦における不妊治療は、移植胚数を上限3個まで認容する本学会・会告(平成8年)以後にも、双胎・品胎妊娠の量産により周産期医療を圧迫し続ける現状にあり、必ずしも満足できる水準ではないと考えられている。

従って近未来に不妊治療による多胎妊娠が撲滅するようなガイドラインの確立と、それを会員が遵守する制度作りが必要といえる。そこで日本生殖医学会では移植胚数の個別化による多胎発生防止策を検討中であり、近い将来にガイドラインを示す方向にある。

本シンポジウムにおいてはARTによる多胎妊娠発生予知と、その予防対策として期待される移植胚数の低下に向けた治療戦略につき、われわれのこれまでの研究成果を述べる。

【方法】

ARTによる多胎妊娠発生予防に対しては移植胚数の制限が効果的であるが、ART治療の質的低下、すなわち妊娠率低下を招くことは決して許容

されない。そこで多胎妊娠を発生しやすい、すなわち移植胚数を選択的に2個あるいは1個に制限し、余剰胚は凍結保存可能と考えられるカップルの予知法を検討した。

なお移植胚数の制限個数は、第一段階では2個に、次に第二段階では1個への制限と、段階的に導入する方針とした。

1. 品胎以上の発生予防策;良好胚の選択的2個移植(eDET; elective double embryo transfer)の考案

a) ARTにより妊娠率を確保しながら品胎以上の発生を予防するため、妊娠成立条件の良い症例を予知し、移植胚数を2個に制限できるか検討した。まず後方視的に多胎妊娠発生に関連した要因を母体側、受精卵側に分けて検討し、eDETの適応を考案した。

母体側要因:年齢層、ART施行回数、適応、子宮内膜の状態による多胎発生率を検討した。

受精卵側要因:初期胚(採卵・媒精後2~3日目)の質的診断には国際的に頻用されるVeeck分類を用いた。移植良好胚(grade 1および2)数別に多胎発生率を検討した。

b) インフォームドコンセント(以下IC)を得た症例に新たに考案したeDETを導入し、その多胎予防効果を検討した。さらに採卵日をday 0とした場合、day 2移植とday 3移植における臨床成績の優劣を検討した。

2. 双胎の発生予防策;良好胚の選択的1個移植(eSET; elective single embryo transfer)の考案

a) 次にART後の双胎予防を目指し、最近経験した100%着床症例、すなわち移植胚数と同数の胎嚢と胎児心拍を確認できた17症例の分析から、

eSET の適応を考案した。

b) IC を得た症例に新たに考案した eSET を導入し、その双胎予防効果を検討した。なお同時期より胚盤胞移植を臨床導入した経緯から、採卵日を day 0 とした場合、初期胚移植 (day 2 または day 3) と胚盤胞移植による eSET 成績の優劣を検討した。

【成績】

1. a) 年齢層：妊娠率は 30～34 歳の 37% をピークとし、35～39 歳 (26%)、40 歳以上 (11%) と上昇につれ有意に低下した。40 歳以上では多胎発生を認めなかった。

施行回数：妊娠率、多胎率とも初回～3 回目まで差はなかった。しかしながら品胎妊娠は初回のみに発生していた。

適応：卵管性不妊に比し免疫性不妊で妊娠率が高い。また ICSI 導入後は男性不妊の適応で多胎妊娠が発生しやすい。

子宮内膜：厚さ、構造で妊娠率や多胎率に影響するものはなかった。

移植胚数：妊娠率は形態良好胚数が 2 個で最高となり、それ以上で改善はなかった。

以上より eDET の適応を、① 40 歳未満、② 初回 ART、③ 形態良好胚数が 3 個以上ある場合、と設定した。ART 適応は参考所見した。

b) 続いて本適応を導入し、その前後の妊娠率と多胎妊娠発生率を比較した。妊娠率は導入前の 27% に比し導入後 30% と差はなく、多胎妊娠率は導入前 24%、導入後 14% と低下した。導入後に品胎は皆無となった。

さらに本適応の改良を目的に、day 2 と day 3 の移植で差がないか検討した。その結果、eDET のためには、day 3 で移植を行うことにより、より分割が進んだ stage で良好胚を選別できることから、移植のタイミングとして理想的であることが判明した。

2. a) 100% 着床の 17 例の内訳は単胎が 4 例、双胎が 12 例、品胎が 1 例であった。これらの背景因子を分析すると、年齢は 14 例 (82.3%) が 35 歳以下であり、15 例 (88.2%) は初回治療周期であった。移植胚の質に関しては、移植した 31 個のうち 29 個 (93.5%) が形態良好胚であった。移植時の割球数は day 2 移植ではいずれも 4 細胞期以上、day 3 移植では 6 細胞期以上であった。

以上より双胎成立を回避するための eSET の適応として、① 35 歳以下、② 初回 ART、③ day 2 では 4 細胞期以上、day 3 では 6 細胞期以上まで分割し、④ 良好胚が 2 個以上、が妥当かと考えた。

b) eSET による臨床成績を検討した。現時点までに eSET の適応があり、IC を得たのは 20 例であった。このうち 12 例 (60.0%) に妊娠が成立し、双胎以上の多胎妊娠は認めていない。初期胚 eSET、胚盤胞 eSET による妊娠率は各々 60% (9/15)、60% (3/5) と同等であった。

【結論】

ART に関しては本学会々告で定める ART 適応を遵守し、かつ移植胚数制限という戦略により、品胎以上の発生に対して一応の歯止めがかかった。しかしながら双胎発生も認容しないとするならば、初期胚にせよ胚盤胞にせよ最良好胚を 1 個選別し、余剰胚は凍結する方針になる。

演者らは胚盤胞の凍結保存技術がまだ確立されていなかった時期に、初期胚の最良好胚を選択し移植する治療戦略を検討したが、現時点においても十分適用できるものである。

ただしコクランによる 2005 年のシステマティックレビューの見解では、妊娠率の観点からするならば 2 個胚移植に比し 1 個胚移植のルーチン化を、いまだ推奨するまでに至っていない。今後 1 個胚移植が定着するよう、胚の非侵襲的な質的診断法の開発、あるいは着床を阻害する不妊因子の特定などの課題があり、さらなる努力が必要と考える。