

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

自治医科大学医学部産科婦人科学講座

自治医科大学附属病院生殖医学センター

教授 柴 原 浩 章

Prediction of Multiple Pregnancies by Assisted Reproductive Technology and Establishment and Application of Criteria for Elective Double or Single Embryo Transfer

Hiroaki SHIBAHARA

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jichi Medical University, and
Center for Reproductive Medicine, Jichi Medical University Hospital, Tochigi*

Key words : Assisted reproductive technology ・ Elective single embryo transfer ・
Elective double embryo transfer ・ Embryo quality ・ Multiple pregnancy

緒 言

本邦では「人口減少社会」の到来が間近に迫る。この少子化問題に対する政策はいまだ具体的な解決に結実せず、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点に集約する。われわれ産婦人科医の使命は不妊カップルに健康な子供を授けることであり、不妊治療あるいはその後の周産期医療のさらなる質的向上により、これまで以上に大いに貢献できる立場にある。

最近の遺伝子組換え FSH 製剤や GnRH アンタゴニストによる新しい排卵誘発法の開発、あるいは体外受精・胚移植(in vitro fertilization-embryo transfer; 以下 IVF-ET), 卵細胞質内精子注入法(intracytoplasmic sperm injection; 以下 ICSI), 胚凍結保存法などによる生殖補助医療(assisted reproductive technology; 以下 ART)の発展は、排卵障害による不妊症患者、あるいは ART 以外では妊娠できる可能性がない難治性不妊症患者の治療に、各々大いに貢献してきた。ところがその反面、これらの治療の成果と表裏一体の関係として、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群などの合併症の発生率上昇という問題が生じた。

多胎妊娠の周産期医療への悪影響は周知のごとくであるが、たとえ双胎妊娠に限定しても、自治医科大学総合周産期母子医療センターにおける最近のデー

タ¹⁾によると、早産(約 80%, 単胎では 23%)および低出生体重児(mean±S. D.; 2,093±483g, 単胎では 2,874±622g)の増加に伴い、約半数の双胎出産児は NICU への入院を要した。母体についても単胎妊娠と比較し、妊娠高血圧症候群(17%, 単胎では 13%), HELLP 症候群(1.6%, 単胎では 0.3%)の発症は有意に高率であった。

ART に関しては日進月歩で治療技術が進歩し、明らかに妊娠率は向上している。しかしながら不妊治療による真の成績向上が本来意味するところは、あくまでも単胎妊娠による生産率の向上である。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)²⁾以後にも、双胎・三胎妊娠の量産により周産期医療を圧迫し続け、必ずしも満足できる水準にはない。

そこで本稿においては、著者がシンポジウムで担当した「ART による多胎妊娠発生予知と移植胚数の減少に向けて」という診療戦略につき、これまでの研究成果を報告する。

本邦における ART の現況

本邦における平成 16 年の ART による「治療法別出生児数および累積出生児数の報告」³⁾によると、IVF-ET, ICSI-ET, および凍結胚移植により、各々 6,709 名, 5,921 名, 5,538 名, 合計で 18,168 名が出生し、同

年の出生児 65 名に 1 名が ART により誕生した。なお昭和 58 年に国内第 1 例が成功して以来の累積出生児数は、135,757 名に到達した。国内で IVF-ET 導入初期の頃に誕生した女性が、最近自然妊娠により健康な児を出産したとの報道もあり、ART という治療法が本邦の不妊治療の現場において、着実に浸透してきていることを窺い知ることができる。

IVF-ET による新鮮胚の移植数と、妊娠率および多胎妊娠率の関係の調査結果によると、移植胚数が 1 個より 2 個、2 個より 3 個と増加するにつれ、妊娠率、多胎妊娠率とも明らかな上昇を認めた。ところが移植胚数が 4 個以上の場合を 3 個の場合と比べた結果、妊娠率はほぼプラトーに達していたが、多胎妊娠率に関してはさらに上昇を続けることが判明した¹⁾。また特に四胎以上の妊娠において母子の予後が極めて不良であることを勘案し、移植する胚数の上限を原則として 3 個以内とし、残りの胚は凍結保存することを推奨した²⁾。その結果、四胎以上の妊娠発生の予防に一応の歯止めを認めたものの、依然として三胎および双胎妊娠はなくなり、周産期医療ならびに新生児医療への負担は、いまだ十分には軽減していない。

そこで我々は以下に示す方針により、まず三胎妊娠、次いで双胎妊娠の発生を予防することを目標とする移植胚数の段階的個別化戦略を考案した。

自治医科大学における ART による 多胎妊娠発生予防の取り組み

不妊治療の結果、多胎妊娠を発生させてしまう大きな要因は、クエン酸クロミフェンあるいはゴナドトロピンによる排卵誘発法と、ART に集約される。特に原因不明不妊症に対する適応外のゴナドトロピン療法による多胎妊娠は、発生させてはならない。我々は不妊原因を特定する診断能力の向上と、治療の適応を熟慮したうえで排卵誘発法や ART に step-up する姿勢を心がけてきた。

ART において妊娠率の向上と多胎妊娠発生率の増加は表裏一体の関係にある。多胎妊娠発生率を低下させることだけを目的とするならば、移植胚数を制限して余剰の胚を凍結保存するという単純な戦略が有効であることは明らかである。

しかしながら不妊症に悩むカップルは、妊娠率を低下してまで多胎妊娠を避けてほしいとは希望しない。特に妊娠成功が低率であることが明らかな高齢女性においては、移植胚数の制限による妊娠率低下の可

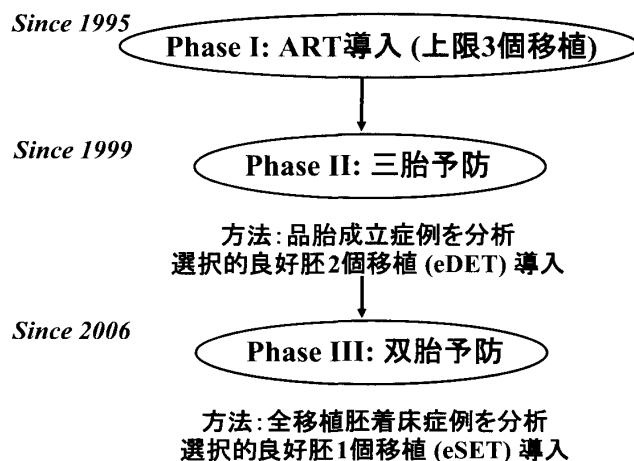


図1 自治医大における移植胚数の段階的個別化

能性に配慮すべきである。すなわち ART による多胎妊娠発生予防策を講じる場合、ART 治療の質的低下、換言すれば妊娠率低下を招くことは決して許容されない。したがって移植胚数をたとえ制限しても妊娠率を低下させず、かつ多胎妊娠の発生率を限りなく 0% に近づけることが究極の目標となる。

そこで我々は図 1 に示すように、ART による複数胚移植により妊娠した場合に高率に多胎妊娠を発生しやすい治療条件のよいカップルを予知し、それらに対して移植胚数を選択的に 2 個あるいは 1 個に制限し、余剰胚は凍結保存するという多胎妊娠発生予防の治療方針を考案し、段階的な導入を試みた。

1. 移植胚数の段階的個別化戦略

1) Phase I ; 上限 3 個移植

移植胚数の制限個数は、当科において 1995 年に ART を導入後、日本産科婦人科学会による会告を受け上限 3 個移植を原則とした時期を Phase I (1995 年 5 月～1999 年 7 月)とした。

2) Phase II ; 選択的良好胚 2 個移植の適応考案とその臨床導入

その後は段階的に、Phase II (1999 年 8 月～2006 年 7 月)として選択的良好胚 2 個移植 (eDET ; elective double embryo transfer) の適応を考案し、その三胎妊娠発生予防効果を検討した。Phase I の時期において、どのような背景を有する患者が ART により三胎妊娠に至ったかを検討し、その予知因子を分析した⁵⁾。

年齢層別に妊娠率を検討した結果、表 1 に示すように妊娠率は 30～34 歳の 37% をピークとし、35～39

表1 年齢層別の妊娠率と多胎妊娠発生率⁵⁾

Patient age (years)	No. ET cycles	No. clinical pregnancies (Pregnancy rate %)	No. multiple pregnancies (Multiple pregnancy rate %)	No. twins	No. triplets
< 29	33	7 (21.2)	2 (28.6)	2	0
30 ~ 34	46	17 (37.0) *	3 (17.6)	0	3
35 ~ 39	31	8 (25.8)	3 (37.5)	3	0
> 40	18	2 (11.1) *	0 (0)	0	0
Total	128	34 (26.6)	8 (23.5)	5	3

* $P < 0.05$.

(自治医科大学; 1995年5月~2000年9月)

表2 移植回数別の妊娠率と多胎妊娠発生率⁵⁾

No. attempts	No. ET cycles	No. clinical pregnancies (Pregnancy rate %)	No. multiple pregnancies (Multiple pregnancy rate %)	No. twins	No. triplets
1	92	24 (26.1)	6 (25.0)	3	3
2	27	7 (25.9)	1 (14.3)	1	0
3	7	3 (42.9)	1 (33.3)	1	0
≥ 4	2	0 (0.0)	0 (—)	0	0
Total	128	34 (26.6)	8 (23.5)	5	3

(自治医科大学; 1995年5月~2000年9月)

表3 移植良好胚数別の妊娠率と多胎妊娠発生率⁵⁾

No. good-quality embryos transferred	No. ET cycles	No. clinical pregnancies (Pregnancy rate %)	No. multiple pregnancies (Multiple pregnancy rate %)	No. twins	No. triplets
0	12	0 (0.0) *, †, ‡	0 (—)	0	0
1	29	5 (17.2)	0 (0.0)	0	0
2	17	7 (41.2) *	4 (57.1)	2	2
3	39	12 (30.8) †	2 (16.7)	2	0
≥ 4	31	10 (32.3) ‡	2 (20.0)	1	1
Total	128	34 (26.6)	8 (23.5)	5	3

*, †, ‡ $P < 0.05$.

(自治医科大学; 1995年5月~2000年9月)

歳(25.8%), 40歳以上(11.1%)と年齢層の上昇に従い有意に低下した。なお40歳以上では多胎妊娠の発生を認めなかった。

ART施行回数別で検討した結果を表2に示す。妊娠率, 多胎率とも初回~3回目まで差はなかった。しかしながら三胎妊娠は初回のみに発生していた。

移植胚数別に検討した結果, 表3に示すように妊娠率は形態良好胚数が2個で最高を示したが, それ以上の移植胚数による妊娠率の向上は認めなかった。

その他に妊娠率や多胎率と有意な相関性を認める因子は存在しなかった。以上を勘案し, ①40歳未満, ②初回ART治療周期, ③形態良好胚数が3個以上ある場合には, 三胎妊娠を発生しやすいことが判明し,

表4 eDETの適応⁵⁾

- ・40歳未満
- ・初回ART治療周期
- ・良好(初期)胚を3個以上獲得

これらをeDETの適応とした(表4)⁵⁾。

インフォームドコンセントのもと本適応を臨床導入し, その前後の妊娠率と多胎妊娠発生率を比較した(図2)。その結果, 妊娠率はeDET導入前の26.6%(34/128)に比し, 導入後は31.2%(24/77)と差はなかった。多胎妊娠率はeDET導入前の23.5%(8/34)に比し, 導入後は12.5%(3/24)と低下した。1999年8月の導入後

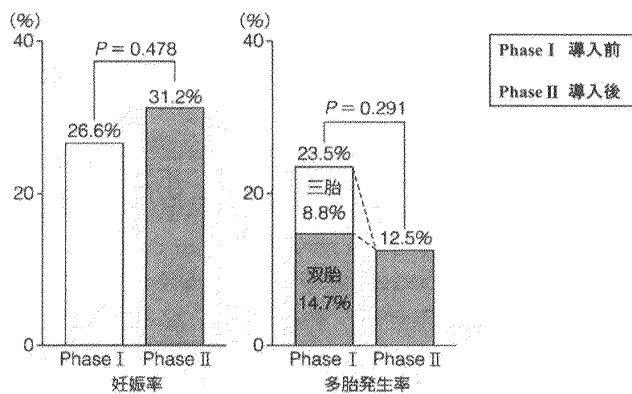


図2 eDET導入による妊娠率低下および三胎妊娠発生の予防効果⁶⁾

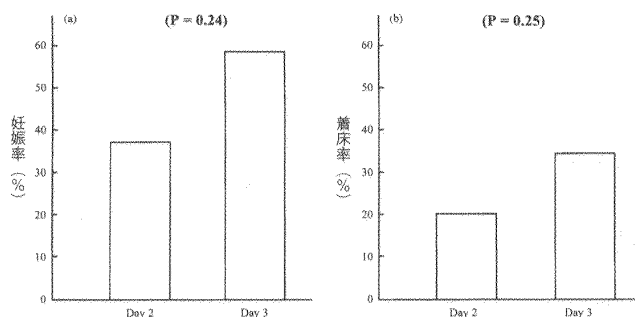


図3 eDETはday 2よりday 3での施行が妥当である⁷⁾

より2001年3月までの検討では、三胎妊娠の発生は皆無になった⁶⁾。

さらに初期胚移植日としてday 2とday 3の間に差がないかを検討した⁷⁾。理論的にはday 2に比して、day 3の方がより分割が進んだstageの良好胚を選別できる。day 2とday 3の間で妊娠率を比較した結果、図3に示すように前者で37.5% (9/24)、後者で58.3% (7/12)であった。同様に着床率も比較した結果、前者で20.8%、後者で33.3%と有意差はないものの移植のタイミングとしてday 3の方がより望ましいことが推定できた。なおday 2(11.1%)、day 3(14.3%)で各々双胎妊娠が1例ずつ発生したものの、多胎妊娠の発生率に差はなかった。当時は胚盤胞移植の定着前であり、day 4以降の胚移植の有用性は、その後の検討課題とした。

以上のようにeDETの導入により三胎妊娠以上の超多胎妊娠の発生予防に対しては一定の有用性を確認したものと判断し、次に双胎妊娠の発生予防戦略に展開を進めた。

表5 着床した31個の初期胚の質的評価結果⁸⁾

Grade *	No. of embryos
1	20
2	9
3	0
4	2
5	0
Total	31

*: Veeck 分類を採用

3) Phase III: 選択的良好胚1個移植の適応考案とその臨床導入

排卵刺激法や培養法の進歩に伴い、ARTによる妊娠率は着実に向上してきた。そこで時代の流れとともに、回避可能であれば双胎妊娠といえども原則として発生させるべきにあらず、との周産期および新生児管理の立場も踏まえた医学的コンセンサス、ならびに当該夫婦と出生児への負担減という考え方に移行した。そこで初期胚にせよ胚盤胞にせよ、単胎妊娠の成立を目標に最良好胚を1個選別して移植し、その他の余剰胚は凍結するという方向に多胎妊娠発生予防策を修正する必要性が生じた。

Phase III (2006年8月～2007年2月)として我々は、選択的1個移植(eSET; elective single embryo transfer)の適応を考案し、その有用性を検討した⁸⁾。eSETの適応を検討するに際し、例えば3個の胚を移植して単胎あるいは双胎妊娠が成立した場合、着床した胚がいずれの移植胚に由来するかを特定することはできない。そこで過去のARTによる治療で100%着床した症例、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例を分析することにより、eSETの適応を考案した。対象となった100%着床17例の内訳は、単胎が4例、双胎が12例、三胎が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、表5に示すように移植した31個のうち29個(93.5%)が形態良好胚であった。

移植時の割球数に関しては、表6に示すように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。

表6 Day 2あるいはDay 3移植で着床した胚の分割度⁸⁾

Day 2		Day 3	
5 cell	2	8 cell	8
4 cell	15	7 cell	2
		6 cell	1
Total	17	Total	11

表7 eSETの適応⁸⁾

- ・ 35歳以下
- ・ 初回 ART 治療周期
- ・ 良好（初期）胚を2個以上獲得
- ・ Day 2で4細胞期以上、Day 3で6細胞期以上

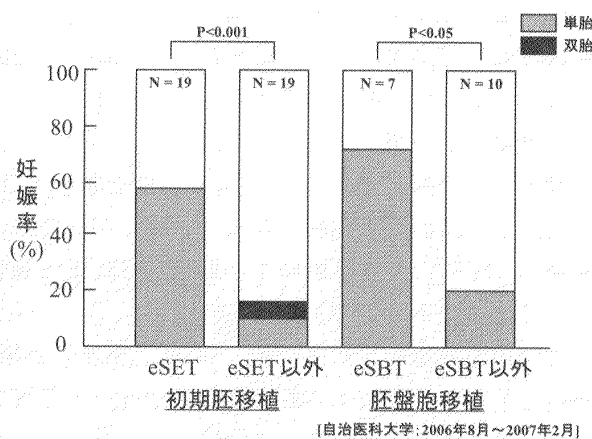


図4 eSET導入後の全新鮮胚移植における治療成績の比較

以上を勘案して、①35歳以下、②初回 ART 治療周期、③day 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、をeSETの適応として妥当と考えた(表7)⁸⁾。

インフォームドコンセントを得てeSETを臨床導入した成績を図4に示す。eSETの対象となった26名のうち19名には初期胚移植を行い、このうち11名(57.9%)に妊娠が成立した。残り7名には胚盤胞移植を行い、このうち5名(71.4%)に妊娠が成立した。一方、eSETの対象外となった29名のうち19名には初期胚移植を行い、このうち3名(15.8%)に妊娠が成立した。残り10名には胚盤胞移植を行い、このうち2名(20.0%)に妊娠が成立した。この期間の多胎妊娠の

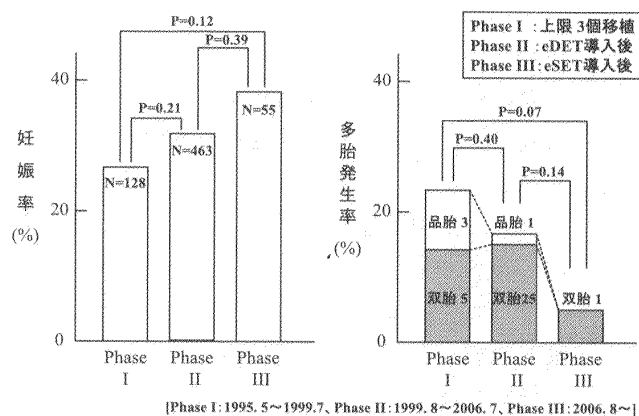


図5 eSET導入による妊娠率の低下および多胎妊娠の発生予防効果

発生は、eSET対象外の患者のうちeDETを施行した1名に双胎妊娠が成立しただけであった(図4)。

2. 妊娠率低下を伴わないeSET, eDETによる多胎妊娠の発生予防

Phase I, Phase IIおよびPhase IIIにおける妊娠率の変化と多胎予防効果を検討した結果、図5に示すように妊娠率は各々、26.6%(34/128)、32.4%(150/463)、38.2%(21/55)であった。いずれのPhase間にも有意差を認めなかった。すなわち移植胚数の段階的減少にもかかわらず、妊娠率の低下を認めなかった。

一方、各Phaseにおける多胎妊娠の発生率は、各々23.5%(8/34)、17.3%(26/150)、4.8%(1/21)であった。有意差はないものの、Phaseが進むとともに多胎妊娠の発生抑制効果に期待がもてる結果を得、かつPhase IIIにおける多胎妊娠の発生は、双胎妊娠1例の発生にとどまっている。なお三胎妊娠の発生は、各Phaseで3例、1例、0例と減少した。

以上に示すように、我々が考案した移植胚数の個別化戦略により、一定の妊娠率を確保しながら、多胎妊娠発生予防効果が期待できることを実証した。

3. 胚盤胞移植の成績

さらにeSET, eDETの改良を目的に、胚の分割が進み、より着床能が高い良好胚を選別できる胚盤胞移植の導入について検討を開始した。

胚盤胞移植は最近注目される方法で、ヒト胚を初期胚の段階での第一段階の培養液から、組成の異なる第二段階の培養液を用いて胚盤胞まで発生させる sequential medium の開発により、in vitro で高率に胚盤胞を獲得できる方法が確立され、臨床応用が進ん

だ⁹⁾。ところで現時点ではすべての胚移植を初期胚移植から胚盤胞移植とすべきエビデンスはない¹⁰⁾。したがって初期胚移植の反復不成功症例、あるいはeSETを目的に最良好胚を容易に1個選択しやすい、などが胚盤胞移植の主な適応である。

われわれも胚盤胞移植を導入してきたが¹¹⁾、まず新鮮胚盤胞移植を施行した43周期の臨床成績を、1995年以来これまでに施行してきた全初期胚移植603周期の成績と比較した結果を表8に示す。新鮮胚盤胞移植による妊娠数は19周期、妊娠率は44.2%、うち多胎妊娠は双胎が1例で、多胎妊娠発生率は5.3%であった。一方、新鮮初期胚移植による妊娠数は186周期、妊娠率は30.8%、うち多胎妊娠は34周期で、多胎妊娠発生率は18.3%であった。後者の約12年以上の成績検討に比し、前者はごく最近の成績だけであり、培養液の改良による好影響や、あるいは移植胚数の制限というバイアスが否定できないことから、統計学的な比較は行っていない。

なお胚盤胞移植の問題点として、monozygotic twinningの発生率の増加を指摘する報告がある¹²⁾。我々も新鮮胚盤胞移植後にmonozygotic twinningを1例経験したが、その頻度は妊娠あたり5.3%であった。一方新鮮初期胚移植では、いまだmonozygotic twinning

の発生を経験していない(表8)。

この期間における凍結胚盤胞移植76周期の臨床成績を表9に示す。ごく一部に重症OHSSを回避する目的で全胚凍結を施行した症例を含むが、ほとんどが良好な新鮮胚を移植した余剰の胚から発生し、胚盤胞まで到達した症例である。したがって上記の新鮮胚移植の成績と単純に優劣を比較できないが、28周期(36.8%)で妊娠が成立し、うち5周期は双胎妊娠であったが、monozygotic twinningは含まない。多胎妊娠の発生率は17.9%であった。

以上当科におけるすべての胚盤胞移植119周期の臨床成績は、47周期(39.5%)で妊娠が成立し、うち6周期(12.8%)で双胎妊娠が成立、monozygotic twinningは1周期で発生し、妊娠あたり2.1%に相当した(表9)。

考 察

ARTの臨床導入と、多胎妊娠が増加した背景

本邦において昭和58年にIVF-ETの臨床導入が開始されて以降の移植胚数の変動を図6に示す。当初はIVFの基礎研究を精力的に重ねた施設のみがIVF治療施設として登録した。方法は自然周期を基本とし、全身麻酔下に腹腔鏡下採卵を行った。したがって採卵に成功し、IVFにより移植可能な形態良好胚まで発生させることさえ不安定であった。

そこで治療効率を高めるため、排卵誘発法の併用、経腔超音波法の開発による採卵法の簡略化、培養液の改良、ICSIの導入、余剰胚の凍結保存法などのさまざまな工夫や合理化により、ようやく今日のような治療成績を得るに至った。多発排卵誘発による治療開始は、その後のGnRHアゴニストの登場までは約2割程度の周期に採卵キャンセルも経験したが、受精率が良好な場合には多数の受精卵を移植することができ、妊娠率は飛躍的に向上し始めた。同時に多胎妊娠発生率も上昇し始めたにもかかわらず、ARTのクオリティーがあたかも向上したかのような錯覚に陥った感は否めない。

すなわち図6に示すように多胎妊娠の発生が徐々に顕性化し、三胎以上の多胎妊娠発生も稀ではなく、周産期医療や新生児医療の現場ばかりか、何より治療を受けたクライアントに大きな負担を強いる結果に至った。当時ようやくプログラムフリーザーを使用して受精卵を凍結保存する技術も安定し、そこで平成8年に日本産科婦人科学会は、移植胚数を上限3個とす

表8 新鮮胚盤胞移植の成績

移植時期	移植 周期数	妊娠数	妊娠率 (%)	多胎 妊娠数	多胎率 (%)
初期胚	603	186	30.8	34	18.3
胚盤胞	43	19	44.2	1*	5.3
合計	646	205	31.7	35	17.1

*: Monozygotic twinning

[自治医科大学: 1995年5月～2007年2月]

表9 全胚盤胞移植の成績

胚盤胞	移植 周期数	妊娠数	妊娠率 (%)	多胎 妊娠数	多胎率 (%)
新鮮	43	19	44.2	1*	5.3
凍結	76	28	36.8	5	17.9
合計	119	47	39.5	6	12.8

*: Monozygotic twinning

$1/47 \times 100 = 2.1\%$

[自治医科大学: 2003年3月～2007年2月]

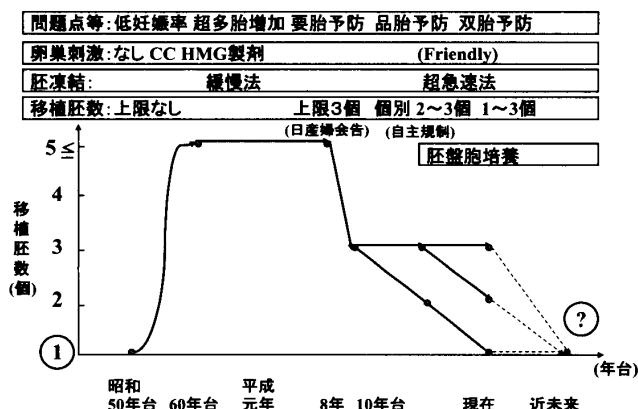


図6 本邦における(推奨)移植胚数の変遷

るよう会告による指導を行った。これにより四胎妊娠以上の発生は理論的には消滅した。

しかしながら上限3個移植を認容する限り、三胎妊娠および双胎妊娠は依然として発生を続け、不妊治療施設の一部から自主的に移植胚数を2個に制限する気運が高まり、やがて品胎妊娠の発生に対しては一定の効果をみた。さらに双胎妊娠発生も認容しないとすれば、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。

このように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。そこで我々も多胎妊娠を発生しやすい症例をまず予知する方法を検討し、第一段階として移植胚数を選択的に2個に、次に第二段階として1個に制限する段階的な導入を行う方針とした。

自治医科大学におけるARTによる多胎妊娠発生予防戦略

ARTによる妊娠率は3個までであれば移植胚数と相関して増加するが、それ以上では増加せずプラトーに達する。当時eDETにより品胎妊娠やそれ以上の多胎妊娠の発生予防に成功したという報告があった^{13)~15)}。しかしながらeDETの基準は曖昧で、女性の年齢と妊娠率は明らかに負の相関性がある¹⁶⁾、初回ART治療周期に生産率が高い¹⁷⁾、受精卵の質が悪い場合に妊娠率は低下する¹⁸⁾、など散発的な報告を参考したにすぎなかった。

そこで我々は過去に発生した多胎妊娠症例を分析し、多胎妊娠の予知方法を検討したうえで、まずeDETの適応を定めた⁵⁾。なお当時は凍結保存技術も

含め胚盤胞培養が今日のようにまだ確立されていなかったことから、初期胚の良好胚を選択し移植する治療戦略となったが、今日でも初期胚移植に際して十分適用できる。

我々は表4に示すような品胎妊娠発生予防法を考案し、インフォームドコンセントを得た症例にeDETを臨床応用したが、懸念した妊娠率の低下を認めることなく、品胎妊娠の発生予防に成功するとともに、多胎妊娠全体の発生率も低下した(図2)。続いて双胎妊娠の発生予防法を開発するため、表7に示すようにeSETの適応を考案した。

eSETとは、「少なくとも2個以上の形態良好胚が存在し、うち1個だけを移植すること」と定義できる¹⁹⁾。しかしながら報告によっては、ただ1個だけしか形態良好胚が存在しなかった場合、あるいは患者自身の希望で1個だけ移植した場合等をeSETとして記述し、混乱を生じている。eSETがもたらす影響を正しく評価するため、すべてのランダム化試験はeSETの真の定義に該当する症例を分析すべきことが提唱されている¹⁹⁾。

一方これまでeSETの適応については、統一されていない。Gerris²⁰⁾による最初の報告では、34歳未満の初回治療で、少なくとも2個の良好初期胚を有する53名の患者をランダム化した結果、DETでの妊娠率(74.1%)に比し、eSETでは38.5%と有意に低率であった。Martikainen et al.²¹⁾は36歳未満の初回または2回目までの治療周期で、少なくとも4個の良好初期胚を有する144名の患者をランダム化した結果、eSETとeDETの妊娠率に有意な差を認めなかった(32.4%vs 47.1%)。Thurin et al.²²⁾は36歳未満の初回または2回目までの治療周期で、少なくとも2個の良好胚を有する661名の患者をランダム化し、eSETまたは場合により1個の凍結融解胚移植を加えることにより、DETより多胎妊娠率が低く、妊娠率は同等であることを示した。

我々はeSETの適応を考案するにあたり、過去のARTによる治療で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例の分析を行った。これまでにこのような発想でeSETの適応を決定した報告はない⁸⁾。懸念した妊娠率の低下を認めることなく、双胎妊娠の発生予防に成功するとともに、多胎妊娠全体の発生率も低下した(図5)。

このように現時点では短期的な検討に留まるもの

表10 多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン²⁴⁾

2007. 3. 16

多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン

日本生殖医学会倫理委員会

日本生殖医学会は、近年の生殖補助医療の進歩とわが国における多胎妊娠数の著しい増加に鑑み、倫理委員会において多胎妊娠防止のための移植胚数に関するガイドラインを検討してきました。わが国および諸外国における治療成績などを検討した結果、このたび以下の様な結論に達しましたので、報告いたします。

1. 体外受精などの胚移植においては、日本産科婦人科学会の見解どおり、移植胚数を3個以内とすることを厳守する。
2. 多胎妊娠のリスクが高い35歳未満の初回治療周期では、移植胚数を原則として1個に制限する。なお、良好胚盤胞を移植する場合は、必ず1胚移植とする。
3. 前項に含まれない40歳未満の治療周期では、移植胚数を原則として2個以下とする。なお良好胚盤胞を移植する場合は、必ず2個以下とする。
4. 移植胚数の制限に伴い、治療を受けるカップルに対しては、移植しない胚を凍結する選択肢について、各クリニックにおいて必ず提示することを求める。

の、この治療戦略により妊娠率を低下することなく、双胎妊娠の発生予防に一定の効果を示した。今後このeSET+eDETによる多胎妊娠発生予防効果を長期的に検討していく必要がある。さらにより確実性の高い妊娠率を求め、eSETの適応を改良する余地があるものと考えている。

将来的にすべてのART治療周期で移植胚数を1個にし、余剰胚は凍結保存するという時代がくるかについて、コクランによる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²³⁾。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。

多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン

日本生殖医学会は不妊治療による多胎妊娠の発生予防の重要性を医療者の共通認識とするための一手段として、最近「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」を作成し公表した(表10)²⁴⁾。これによると、近年の国内外におけるARTの進歩による治療成績の向上と、本邦における多胎妊娠の著しい増加を鑑み、多胎妊娠のリスクが高い35歳未満の初回治療周期では移植胚数を原則1個に、それ以外の40歳未満の治療周期では原則2個にするという内容で、基本的に我々のeSETおよびeDETの適応と概ね一致する。すなわち短期的ではあるものの、すでに我々が双胎以上の多胎妊娠発生予防に一定の成果をあげていることを勘案するならば、本邦における多胎妊娠の発生予

防に、本ガイドラインが一役買うことを期待したい。

結 語

本研究の結果から、本邦におけるARTによる多胎妊娠の発生予防に向け、

- 1) 一般不妊診療(診断・治療)水準の向上
- 2) 移植胚数個別化に関するガイドラインの普及の両者に期待したい。

謝 辞

本シンポジウムで発表の機会をいただきました学術集会長の丸尾 猛教授、ならびに座長の岡井 崇教授と苛原稔教授に御礼申し上げます。

共同研究者

自治医科大学医学部産科婦人科学講座

鈴木光明(主任教授)、松原茂樹(教授)

自治医科大学附属病院生殖医学センター

鈴木光明(センター長)、高見澤聡、鈴木達也、平野由紀、菊池久美子、島田和彦、白石康子、岡島 毅、橘 直之、角田啓道(臨床検査部)、山口千恵子(臨床検査部)

国際医療福祉大学病院

佐藤郁夫(病院長)

文 献

1. 大口昭英, 水上尚典, 小池俊光, 桑田知之. 双胎妊娠の特徴—単胎との比較において—. (In) 佐藤郁夫監, 松原茂樹編, 産婦人科の実例(別冊)双胎妊娠・分娩管理マニュアル 2005; 28—30
2. 多胎妊娠に関する見解. 日産婦誌 1996; 48: 2号(巻頭)
3. 平成17年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. 平成16年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および平成18年6月における登録施設

- 名. 日産婦誌 2006;58:1554—1579
4. 生殖・内分泌委員会報告. 平成5年度生殖医学登録報告(第5報):平成4年分の臨床実施成績. 日産婦誌 1994;46:1269—1277
 5. Shibahara H, Suzuki T, Tanaka Y, et al. Establishment and application of criteria for elective transfer of two good-quality embryos to reduce high-order multiple pregnancies. *Reprod Med Biol* 2002;1:23—29
 6. 柴原浩章, 平野由紀, 鈴木達也, 高見澤聡. 不妊治療と多胎. 佐藤郁夫監, 松原茂樹編, 産婦人科の実際(別冊) 双胎妊娠・分娩管理マニュアル 2005;16—27
 7. Suzuki T, Shibahara H, Hirano Y, et al. Randomized study comparing day 2 versus day 3 elective transfer of two good-quality embryos. *Reprod Med Biol* 2004;3:99—104
 8. Shibahara H, Hirano Y, Okajima T, et al. Establishment of criteria for elective single embryo transfer at day 2 or day 3 by analyzing cases with successful implantation of all embryos transferred. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:501—505
 9. Gardner DK, Vella P, Lane M, et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril* 1998;69:84—88
 10. Blake DA, Proctor M, Johnson NP. The merits of blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2004;19:795—807
 11. 高見澤聡, 柴原浩章, 小田切幸平, 他. 胚盤胞移植の適用. 産婦人科治療 2005;91:613—618
 12. Toledo MG. Is there increased monozygotic twinning after assisted reproductive technology? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:360—364
 13. Nijis M, Geerts L, van Rosendaal E, et al. Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1993;59:1245—1250
 14. Matson PL, Browne J, Deakin R, et al. The transfer of two embryos instead of three to reduce the risk of multiple pregnancy: a retrospective analysis. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:1—5
 15. Devreker F, Emiliani S, Revelard P, et al. Comparison of two elective transfer policies of two embryos to reduce multiple pregnancies without impairing pregnancy rates. *Hum Reprod* 1999;14:83—89
 16. Padilla S, Garcia J. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1989;52:270—273
 17. Templeton A, Morris J, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilization treatment. *Lancet* 1996;348:1402—1406
 18. Staessen C, Camus M. The relationship between embryo quality and the occurrence of multiple pregnancy. *Fertil Steril* 1992;57:626—630
 19. Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:323—327
 20. Gerris L. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update* 2004;10:1—17
 21. Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C, et al. One versus two embryos transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Hum Reprod* 2001;16:1900—1903
 22. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004;351:2392—2402
 23. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, et al. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD003416
 24. 日本生殖医学会ホームページ. <http://www/jsrm.or.jp/>

Synopsis

Multiple pregnancies are now the most common complication of assisted reproductive technology (ART). These pregnancies carry with them great medical, economic, social, ethical, and psychological consequences, resulting in a considerable increase in demands for neonatal intensive care facilities and hospital costs.

The most important factor influencing the incidence of multiple pregnancies is the number of embryos transferred. To reduce triple or high-order multiple pregnancies, we established criteria for the elective double embryo transfer (eDET) at day 2 or day 3 by a retrospective analysis of triple pregnancies after ART as follows: age < 40 years, a first treatment cycle and more than 3 good-quality embryos available for transfer. Following acceptable clinical application of the criteria for eDET, the criteria for elective single embryo transfer (eSET) was also established to reduce twin pregnancies by analyzing cases with successful implantation of all embryos transferred as follows: < 36 years of age, a first treatment cycle and more than 2 good-quality embryos developed at least to the 4-cell stage at day 2, or 6-cell stage at day 3.

So far, the strategy using eDET and eSET seems to be useful to limit the incidence of multiple pregnancies with maintaining acceptable pregnancy rates. The incidence of multiple pregnancy was 23.5% when a maximum of 3 embryos was transferred, while it decreased to 4.8% when the criteria for eDET and eSET was applied. Moreover, the pregnancy rate was 26.6% before the application of the criteria, while it was 38.2% after clinical application of the criteria.

eDET and eSET can be highly recommended to avoid multiple pregnancies in subjects who met the criteria. Further studies applying blastocyst transfer for eDET or eSET should be carried out to improve the criteria.
