

# 排卵誘発方法によって胚の質は変わってくるのでしょうか？



## 自然排卵による採卵 VS 過排卵による採卵？

どういった卵巣刺激方法による採卵方法がベストなのでしょうか？これは未だに解決がついていない難しい問題です。今回は昨年発表された論文をもとに採卵方法と卵子・胚の質について考えていきましょう。

体外受精では一般に排卵誘発を行って卵胞を沢山育て多くの卵子を獲得（採卵）します。排卵誘発の方法は世界中で排卵誘発剤の注射をすること（**過排卵刺激**）が一般的です。しかし過排卵刺激は連日注射をする煩わしさと卵巣が腫れてしまう（**卵巣過剰刺激症候群**）危険があり、身体には負担がかかります。

日本ではより**マイルドな低刺激排卵誘発方法**（セロフェンの内服と少量の排卵誘発剤を注射する方法）や排卵誘発剤を使わない**自然排卵周期**による採卵を選択する施設が多くなってきています。

### 排卵誘発方法の利点と欠点

	1. 過排卵による採卵	2. 低刺激の採卵	3. 自然周期による採卵
利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 卵子が沢山取れる</li> <li>● 移植できる胚がより多く獲得できる。</li> <li>● 採卵当たりの妊娠率が高い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身体に優しい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身体に優しい</li> <li>● 移植当たりの妊娠率は過排卵と同等。</li> </ul>
欠点	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 連日注射をする</li> <li>● 卵巣過剰刺激症候群の発症リスクがある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 過排卵による方法ほど卵子が取れない</li> <li>● 採卵当たりの妊娠率は低い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 卵子は一つしか取れない</li> <li>● 排卵してしまう可能性が他より高い</li> </ul>

**自然排卵周期採卵**が良いとする考えの基本は「妊娠に至ってくれるような良好な卵子が1つあれば十分（？）なので、身体に負担のかかる過排卵をする必要はない。」というものです。そして一部の施設では自然周期による採卵が最も良好な卵子が育つと考えています。

そう考えると自然周期はとても魅力的です。

ところが

自然周期で採卵では、排卵してしまっても採卵できない可能性が他の方法より高くなります。あるいは、卵胞は1つしか育ちませんから採卵を試みても卵子が入っていなかったり、採卵できても良好胚が育たずに移植できない可能性が他の方法よりも高いのです。つまり

採卵周期あたりの妊娠率は他の方法より決して高いものではないということです。

その点を考慮して、一部の施設では自然周期による採卵は患者さんにとって利益があるのだろうか？と疑問に

思っています。採卵は手間暇・費用がかかりますから、採卵の回数にはできるだけ少ない方が患者さんにとってよいに決まっているからです。

ここで問題となるのは**自然周期で採卵した卵子から育った胚の方が、過排卵刺激の採卵で育った胚よりも質がよい可能性が高いのだろうか？**ということ。この点が明確にならない限り自然周期がベストと断言することはできませんね。

**卵子・胚の質は染色体異常の有無にかかっていると書いても過言ではありません。**

他の哺乳動物と比べた場合のヒトの妊孕能（妊娠する能力）の低さは、胚の染色体異常が多いためかもしれないと言われています。

#### 胚に染色体異常があると

- ① 良好な胚が育たず移植できない。
  - ② 移植できても着床前に胚が死んでしまい着床できない。
  - ③ 着床しても流産してしまう。
- ということになります。

- 実際、妊孕能（妊娠する能力）のありかつ年齢が若い女性においてさえも、**体外受精で得られた胚の 32-64%に染色体の異常が認められるのだそうです。**

染色体異常率のこのような高さは自然な状態でのヒトの妊娠のしにくさを真に反映したものなのか？それとも体外で卵子を培養したり、過排卵刺激のためのゴナドトロピンの使用といった外的な要因によって引き起こされたものなのかどうかはまだ分かっていませんでした。

ところで、欧米では正常（不妊ではないという意味です）な女性からの卵子提供が行われています。

そこで卵子提供者からの採卵した卵子を用いた以下の研究が発表されました。

1. 不妊でない若い女性で、卵巣刺激をしないで採卵された卵子（**自然周期の採卵**）を体外受精して育てた胚の染色体異常率を確かめる。
  2. ついで、同じ女性で排卵誘発（**過排卵による刺激周期の採卵**）をかけたて育てた卵子を体外受精して育てた胚の染色体異常率を調べる。
1. 2. を比較検討した論文が 2012 年に発表されました。

Moderate Ovarian Stimulation Does Not Increase the Incidence of Human Embryo Chromosomal Abnormalities in *in Vitro* Fertilization Cycles.

J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10)

その結果を以下にお示しします。

## 結果

- **表 1** に示すように、**自然周期で採卵し培養した胚の染色体異常の確率は 34.8%、刺激周期では 38.2%**で両者の間で有意な差はなかったようです。
- もし自然周期の胚の染色体が異常であれば、その提供者を次に刺激周期で採卵して育てた胚の染色体が異常である確率は 45.2%だったそうです。そして、自然周期の胚の染色体が正常であれば、その提供者の刺激周期における胚の染色体が異常な確率は 35.2%と染色体異常の確率が若干下がるようですが、統計学的には有

意差はないとのことでした。

- 一方、刺激周期では一人の提供者当たりの正常な染色体の胚を獲得できる個数は平均 3.9 個だそうです。自然周期で採卵できる数は 1 つですから、そのさらに 34.8% が染色体異常であることから計算すると、**自然周期当たりで獲得できる染色体正常な胚の数は 0.65 個**と言う計算になります。

**表 1**

	自然周期	刺激周期	Relative Risk (95% CI)	P value
調べた胚の数	46	307		
3日目胚の割球数	7.4 +/- 1.4	7.9 +/- 0.9		0.07
染色体異常の胚の数(割合)	16/46 (34.8%)	123/303 (40.6%)	1.17 (0.77-1.77)	0.45
提供者当りの染色体異常率	34.8%	38.2%		0.64

**表 2** に示したように、染色体の異常の内訳では自然と刺激周期で似ていました。

	自然周期	刺激周期
染色体が一本少ない異常	10/16 (62.5%)	68/123 (55.5%)
染色体が一本多い異常	2/16 (12.5%)	30/123 (24.4%)

移植した胚の妊娠率、流産率はどうでしょうか？

**表 3** にお示しましたが妊娠率・流産率については両者の間では有意な差はなかったようです。ただし、生児獲得率は自然周期で 13% に対して刺激周期では 46% と刺激周期で高くなりました。これについては以下に説明がありますが、サンプル数が少ないので結論はでないとしています。

**表 3**

	自然周期	刺激周期	P value
平均胚移植数	0.7 +/- 0.5	1.7 +/- 0.6	P<0.001
着床率	39.3 % (11/28)	32.5% (26/80)	P<0.68
流産率	33.3% (4/12)	13.3% (3/30)	P<0.297
生児獲得率	13% (6/46)	45.7% (21/46)	P=0.001

それぞれ 1 例づつ異所性妊娠、生化学的妊娠あり。

## 考察

**正常な卵巣機能を持った不妊ではない若い女性において排卵誘発は染色体異常を有意に増加させるものではなかったようです。**

卵巣刺激をして排卵させて妊娠した時（体外受精ではなく排卵誘発でタイミングまたは人工授精）の染色体異常の確率は、不妊患者さんで自然排卵で妊娠した時の染色体異常の確率と変わらないという報告がありますが、その報告と一致するものでした。

卵巣刺激が卵子や胚の質、染色体異常の発生に及ぼす影響については長年の関心事項でありました。体外受精において、自然妊娠に比べて児の異常が発生する確率が高くなるという報告がありますが、異常が起こる理由として、いくつかの原因があげられている中で排卵誘発もその一つとして考えられています。

今回の研究は一人の卵子提供者において**自然排卵周期**と**卵巣刺激周期**で採卵して育った胚の染色体異常を調べたもので、このような研究は他に見当たりません。自然周期でも1/3に染色体異常の胚があることは、

### 自然周期の胚でも染色体異常は多いと考えられますね。

これは自然周期の体外受精での胚の染色体異常率 36.4%という以前の報告と合致します。「自然周期採卵」は「自然の妊娠」に最も近いシナリオではあるのですが、卵子を体外で培養することによる培養環境や LH トリガーとしての hCG 注射、顕微授精では顕微操作などの他の因子が染色体異常の発生に与える影響も排除できません。

自然採卵は患者さんには安全で優しい方法ですが、キャンセル率が高いので、すべての方にこの方法が適しているかという疑問です。

卵巣予備能力が低下した方に自然周期採卵を選択することを推奨する報告がいくつかなされています。しかし、今回の結果では自然周期でも胚の染色体異常は高頻度に起こっていました。従って、卵巣予備能力がある方に自然周期採卵を選択することは患者さんの妊娠のチャンスを減らすことになりかねませんね。

今回の卵巣刺激採卵により得られた卵子からの胚の染色体異常率は自然周期の採卵で得られた卵子からの胚の染色体異常率と変わりませんでした。刺激周期のメリットは自然周期に比べて多くの染色体正常な胚を獲得できた（平均4つ）ことです。両群で着床率は変わりませんでした（自然 39.3% vs 刺激 32.5%）、刺激周期では正常な染色体の胚がより多く獲得できたので累積妊娠率は高くなるのが期待できます。

移植当たりの生児獲得率は刺激周期の方が自然周期よりも高いという結果になりました（刺激 45.7% vs 自然 13%）。しかし、流産率に関しては両群間に有意な差は認められませんでした（自然 33% vs 刺激 13%）。しかし、生児獲得率を比較するにはサンプルサイズが小さいのでこの結果をもって結論づけるべきではありません。

結論として、今回は生理的な卵巣の状態（卵子提供者）下で採卵した胚の染色体異常に関する検討を行ったところ、ヒトの妊娠する能力が低いことを説明するかもしれない結果でした。若くて卵巣予備能力も十分にある女性（卵子提供者）に排卵誘発しても染色体異常の胚が増えることにはなりません。しかし、これが不妊症の女性にも当てはまるかどうかは不明です。

#### ちなみに**当院での自然排卵周期による採卵の適応は**

- 排卵誘発をかけても採卵できる卵子が1つしかない方
- 排卵誘発をかけると直ぐに卵胞が大きく育ってしまう方
- 卵巣刺激周期の採卵での体外受精胚移植を何度も試みたが妊娠に至らなかった方
- 何らかの理由（乳がん治療後など）で排卵刺激をすることができない方
- 患者さんの希望がある などです。

今後、体外受精を考えておられる方は、採卵に当たりどのような排卵誘発方法を取るのかを決める一つの参考にしていただければ幸いです。