

## わが国の ART に求められるもの

－最近の ART の臨床成績からみて－

国際医療技術研究所 IMT College

荒木重雄

### はじめに

#### 1990 年、わが国の ART の臨床成績が初めて学会雑誌に掲載された

わが国の高度生殖医療（ART）を担う医療機関は、日本産科婦人科学会に登録し認可を得なければならないシステムとなっている。

それぞれの施設の臨床成績は学会に報告され、それが年次報告として機関誌に掲載される。

1988 年に実施された ART が関わる不妊治療の臨床成績が 1990 年 4 月に、「生殖医療の登録に関する委員会報告」として、初めて日本産科婦人科学会雑誌に掲載された。

#### 2003 年までは変則的な報告で現状を正確に反映していないのではないかと危惧された

1993 年からは、「すべての登録施設を対象にした臨床成績の調査」とともに、「一部のボランティア施設に限って詳細な臨床成績の分析」が報告されるようになった。

2003 年までは、「登録調査小委員会」が全登録施設の治療成績の調査を担当し、「生殖内分泌委員会」がボランティアベースで個々の施設の医療の内容を個別表を用いて調査していた。

しかし、このような登録制度では各施設の治療内容を正確に反映した情報を提供することはできないのではないかと危惧された。

#### 2009 年からは「登録調査小委員会報告」として的確な調査結果が報告されるようになった

2007 年からは、全登録施設に対し患者の個別表を用いたデータを提供するように求め、医療を提供する側にも、また、医療を受ける不妊カップルに対しても、有用な情報が収集されるようになった。

2009 年には、「2007 年度分の体外受精 - 胚移植等の臨床実施成績」が「日本産科婦人科学会倫理委員会登録調査小委員会報告 - 斉藤英和委員長」として、日本産科婦人科学会雑誌に掲載された。

斉藤英和委員長がその要旨を判りやすい形にまとめ、「ART 登録システムとその登録データからわかる ART の現状」と題した論文とし、日本産科婦人科学会雑誌 2000 年 3 月号に発表している。

今回は、斉藤英和委員長の論文を引用しながら、また、海外の情報も参考にこれからのわが国の ART に何が求められるかというテーマでお話しさせて戴きたい。

尚、不明な点は日本産科婦人科学会倫理委員会登録調査小委員会斉藤英和委員長が記した論文を直接お読み戴き、理解を深めていただきたい。

## 1. ART の治療周期数の年次推移

わが国で最初の体外受精は、1983 年、東北大学において鈴木雅州教授の下で初めて実施され、その是非について大きな社会的反響を呼んだ。

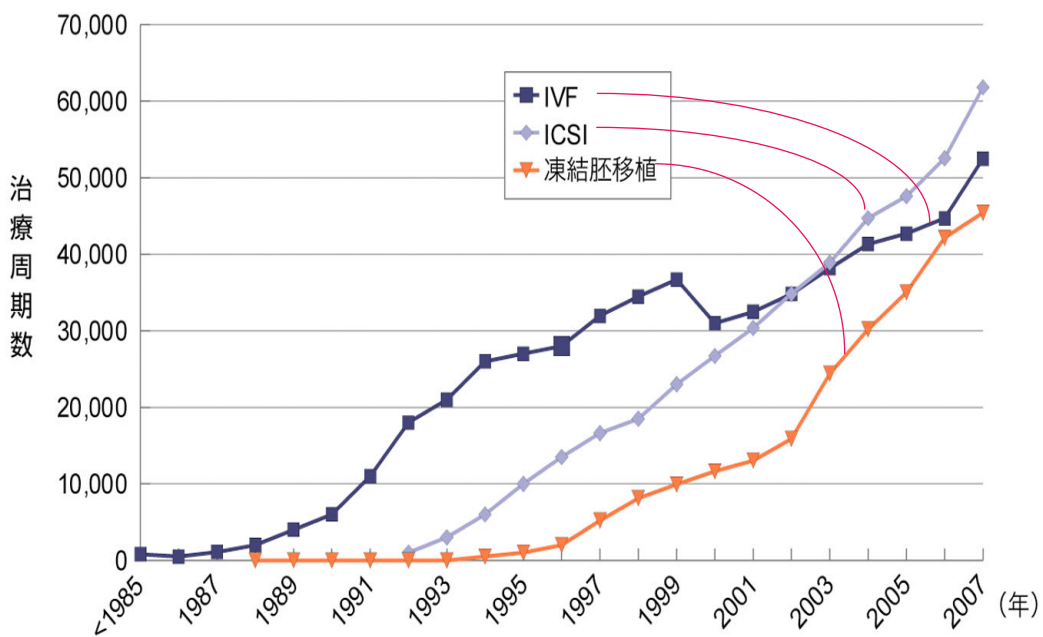
しかし、その後 2 ～ 3 年は症例数も少なく、わが国において体外受精が社会に広く取り入れられ、発展するのかという点が危惧された。

しかし、1988 年には凍結融解胚移植が初めて実施され、さらに 1993 年には顕微授精が導入され、その後、体外受精(IVF)、顕微授精(ICSI)、さらに凍結融解胚移植などを含むARTは急速な進歩を遂げた。

2002 年以降、凍結融解胚移植の実施数も確実に上昇し、この十年来、IVF と ICSI の実施周期はほぼ同数となり、この 2 ～ 3 年は IVF、ICSI、凍結融解胚移植が肩を並べるようになった。

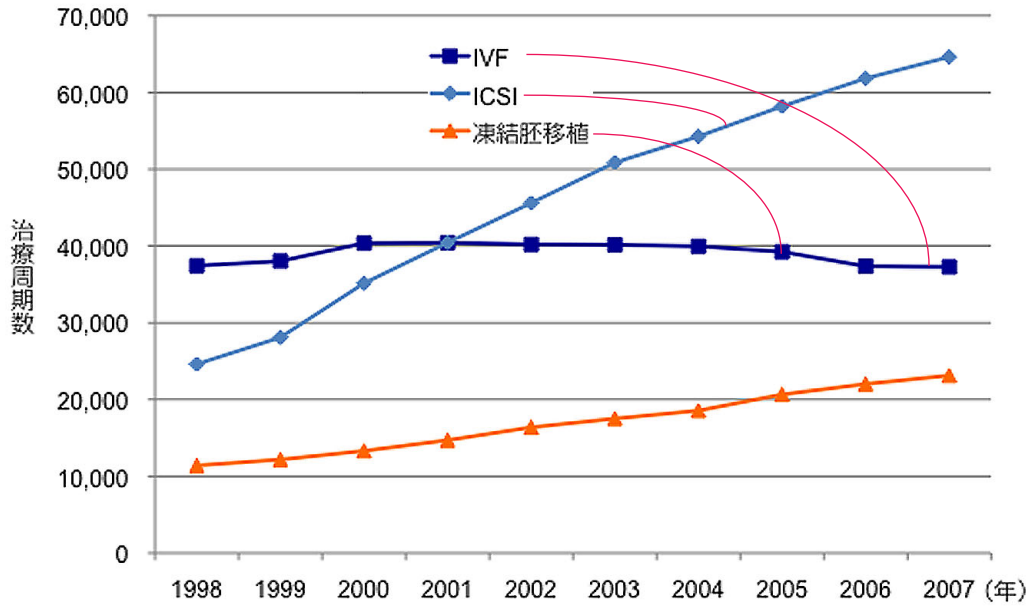
2007 年においては、凍結融解胚移植が 4 万周期をこえ、IVF は 5 万周期をこえ、また、ICSI は 6 万周期をこえるまでになった。

### わが国の ART の治療周期数の年次推移



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

### アメリカの ART の治療周期数の年次推移



CDC 2007 ART National Report からデータ引用

## 2. ARTによる生産分娩数の年次推移

### IVFの生産分娩数

IVFの生産分娩数は、90年代には急速に増加し1997年には4千例を、2003年には5千例をこえたが、その後停滞し、2006年および2007年と減少し、2007年には5千例を下回っている。

### ICSIの生産分娩数

また、ICSIも1994年から上昇傾向が続き2004年には5千例をこえたが、その後同様なレベルで停滞し、2006年および2007年には僅かながら減少し、2007年には5千例を下回っている。

### 凍結融解胚移植の生産分娩数

一方、凍結融解胚移植の生産分娩数は1997年から確実に上昇し、2007年には8千例をこえるレベルになった。

このような傾向は多胎妊娠を回避するために移植胚数を少なくし、できれば単一胚移植を試みようという状況を反映しているのではないかとと思われる。

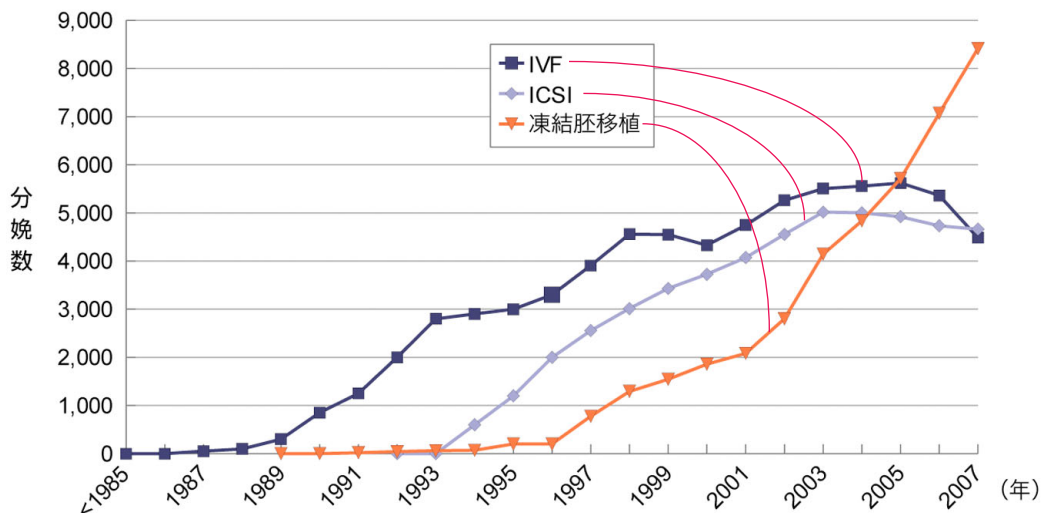
### 凍結融解胚移植の成績に影響を与える因子

凍結融解胚移植による生産分娩数の増加には、新鮮胚の移植数が減少したのに伴い、良好な凍結融解胚が得られることになったことも背景にあるのではないかとと思われる。

さらに凍結融解の技術の向上も大きく関わっているのではないかとと思われる。

いずれの施設でも良好な結果が得られているのか、施設間でどの程度の格差があるのかという点に関しては、今後調べてみる必要がある。

## ARTによる生産分娩数の年次推移



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

### 3. 年齢別にみた ART の実施状況と治療成績

2009 年 9 月に報告された平成二十年度倫理委員会登録小委員会（斉藤英和委員長）の報告の基礎となったデータは、2007 年 1 月に導入された on-line 登録で得られた個々の症例の詳細なデータを反映したもので、わが国の ART の現状を反映した極めて有用な情報となっている。

#### ART の総治療周期数、胚移植周期数、妊娠周期、生産分娩数の比較

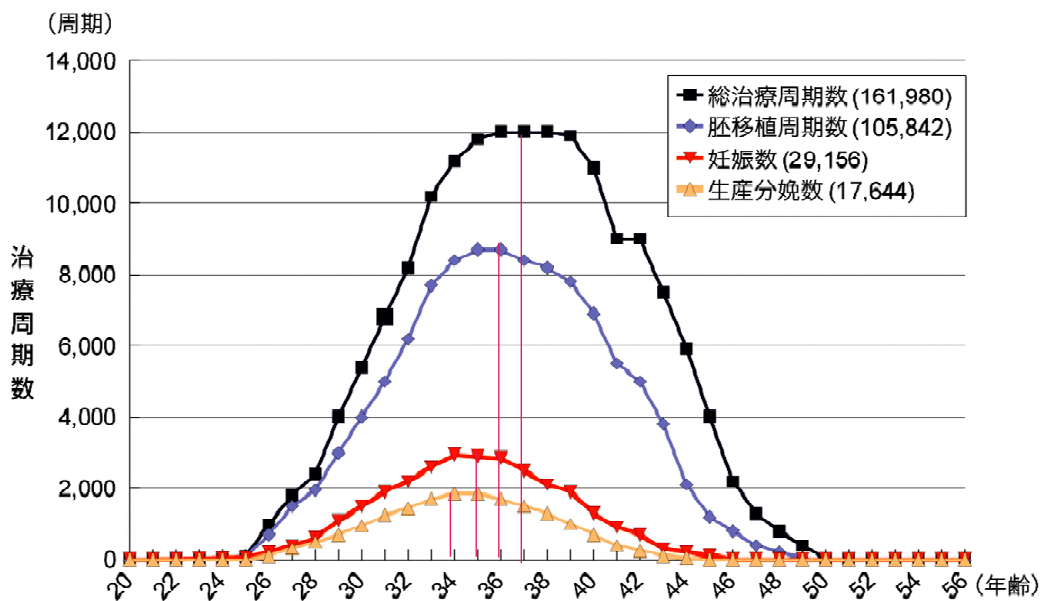
ART の総治療周期数は 161,980 周期にも達し、胚移植周期数は 105,842 周期、妊娠が成立した周期は 29,156 周期、生産分娩に到った周期は 17,644 周期となっている。

#### 年齢別にみた治療成績

年齢別にみた場合、総治療周期数に含まれる患者の年齢の中央値は 37 歳、胚移植周期数に含まれる患者の年齢の中央値は 36 歳、妊娠周期に含まれる患者の年齢の中央値は 35 歳、生産分娩に含まれる患者の年齢の中央値は 34 歳となっている。

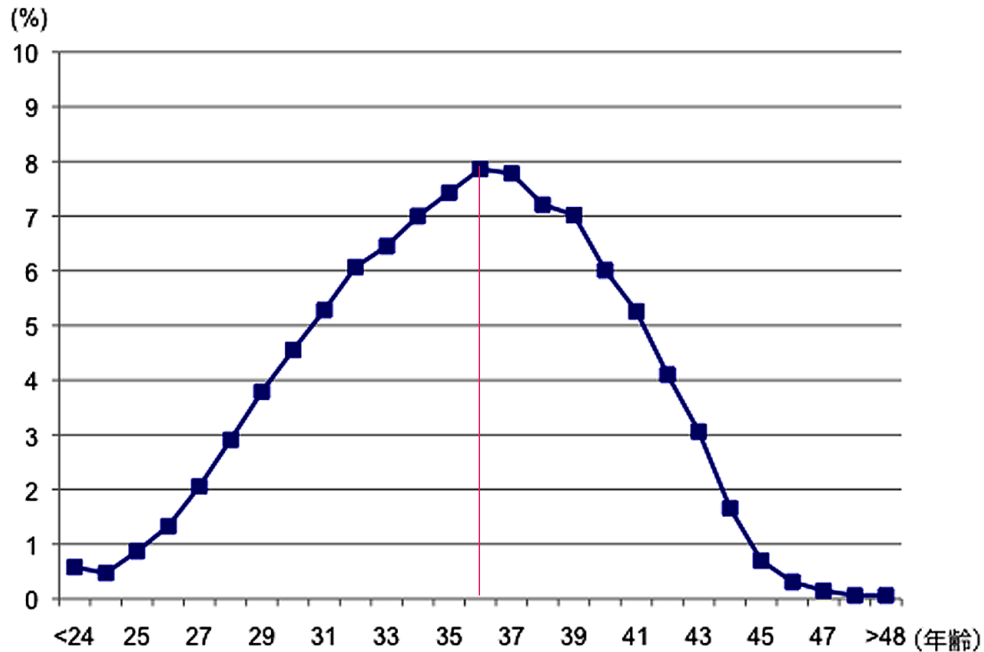
総治療周期と生児出産に含まれるそれぞれの患者の年齢の中央値には 3 歳の差があり、このことは年齢が若いほど生児出産に到る可能性が高いことを示唆している。

#### 年齢別にみた ART の実施状況と治療成績



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

## アメリカにおける年齢別にみた ART の実施状況



CDC 2007 ART National Report からデータ引用

### ART の臨床成績に及ぼす年齢の影響

年齢が妊孕性にどのような影響を与えているかということに関しては、年齢別に妊娠率と生産分娩率を比較することによってさらに明らかとなる。

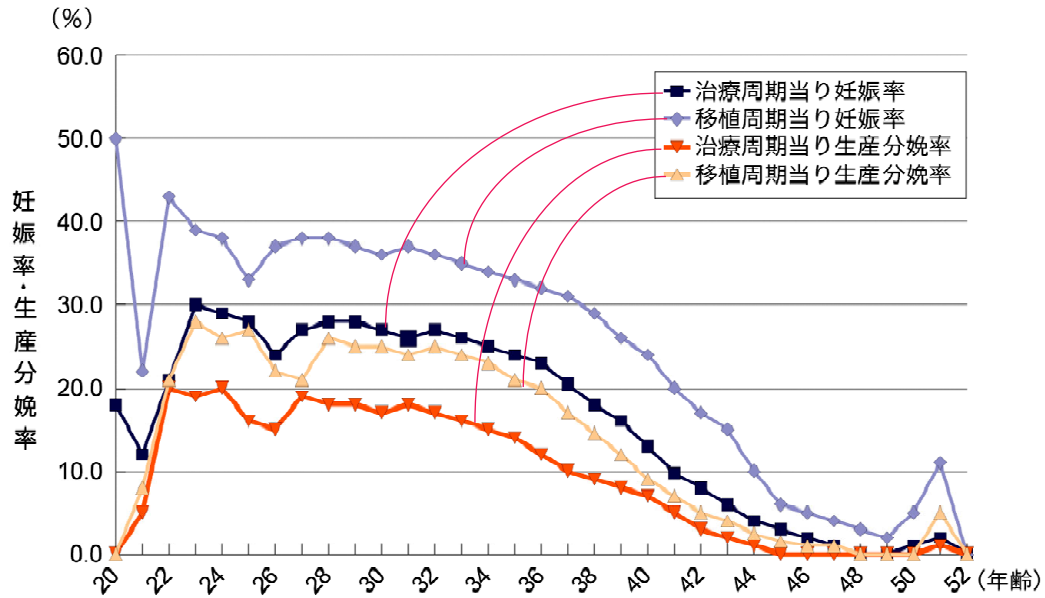
20 代の治療周期あたり妊娠率（治療を開始した周期に対する妊娠率）は 28% 前後であるが、30 代前半から緩やかな下降を示し、30 代後半からは急激に低下し、41 歳では 10% 未満となっている。

また、治療周期当たりの生産分娩率も妊娠率と同様に加齢に伴って顕著な低下が認められる。20 代から 30 代前半においては 18% 前後であるが、30 代半ばから顕著に低下し 39 歳では 10% 未満となっている。

移植周期当たりの妊娠率および生産分娩率も治療周期当たりの妊娠率および生産分娩率と類似したパターンを示し、加齢に伴って顕著な低下が認められる。

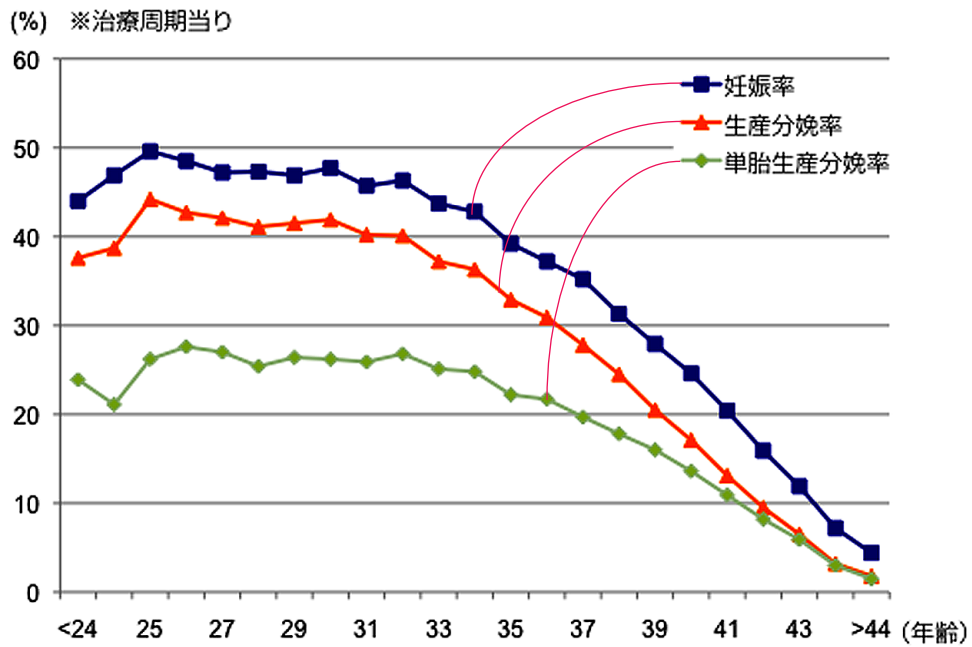
比較的高齢の女性が ART を望む場合、40 歳以降では生児出産率は 10% を下回り、43 歳で生児出産に到るのはごく少数で、その後は生児出産は望めないということを明確に伝える必要がある。

年齢別にみた ART の治療結果



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

アメリカにおける年齢別にみた ART の治療結果



CDC 2007 ART National Report からデータ引用

#### 4. 移植胚数別にみた妊娠率と多胎妊娠率

##### 単一胚、2 個胚および 3 個胚移植の比較

新鮮胚移植の際に、単一胚移植、2 個胚移植および 3 個胚移植で臨床成績にどのような差があるかを検討した結果が報告されている。

どの年齢の患者においても、単一胚移植よりも 2 個胚移植のほうが 5%ほど高い妊娠率が得られているが、高齢になるとこの差は消失し 2 個胚移植のメリットは認められない。

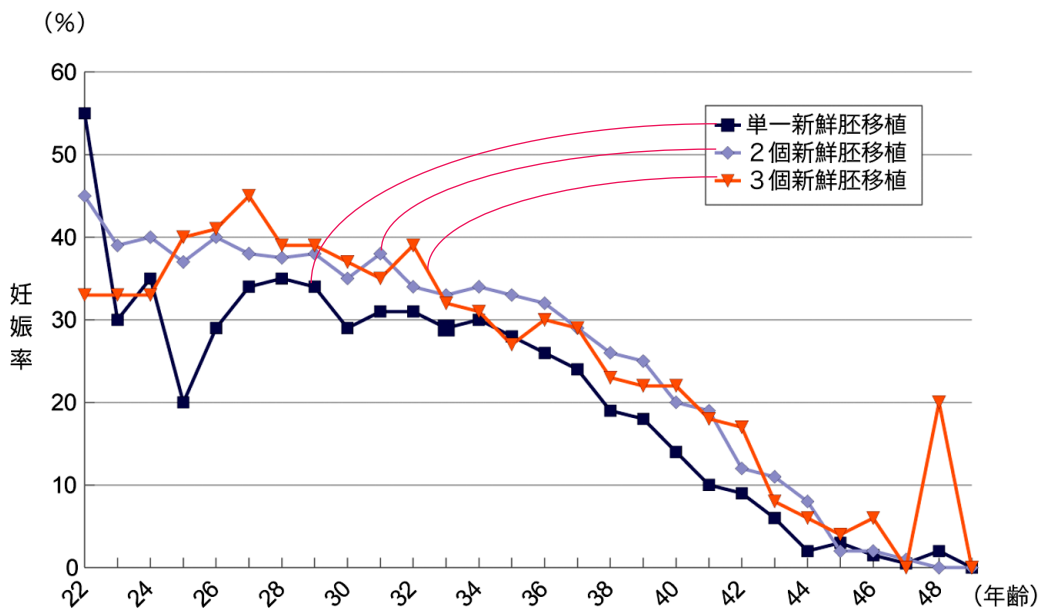
2 個胚移植と 3 個胚移植の成績を各年代ごとに比較してみると、妊娠率にはほとんど差は認められていない。

##### 単一胚移植移植の成績と年齢との関係

単一胚移植において、34 歳までは 30%以上の妊娠率が維持されているが、それ以上の年代の患者においては妊娠率は明らかに低下する。

40 歳前後で 10%程度となり、40 歳半ばではほとんど妊娠は期待できないという結果が得られている。

##### 移植胚数別にみた妊娠率



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変



### 移植胚数別にみた多胎妊娠率

新鮮胚移植において、移植胚数と多胎妊娠率との関係について年齢別の検討が行われている。

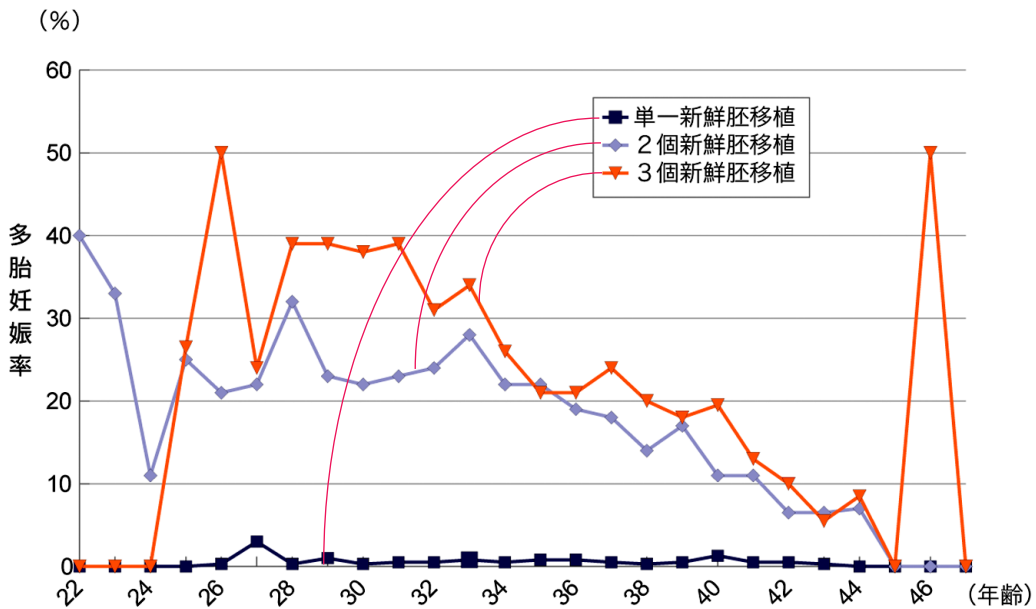
単一胚移植では、いずれの年齢においても多胎妊娠はほとんど認められない。

しかし、2 個胚移植では 30 歳中頃までは 20%をこえ、その後加齢に伴って多胎妊娠率は低下するが、40 歳前後に 10%となり、その後も加齢とともに低下が認められる。

3 個胚移植を試みた場合、20 代後半から 30 代前半までは 2 個胚移植よりも 3 個胚移植のほうが多胎妊娠率は高く、28 ~ 32 歳では 40%弱となっている。

その後は加齢とともに低下し、30 代後半以降では 2 個胚移植と 3 個胚移植の多胎妊娠率に大きな差は認められない。

### 移植胚数別にみた多胎妊娠率



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

## 5. 移植胚数別にみた新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の成績

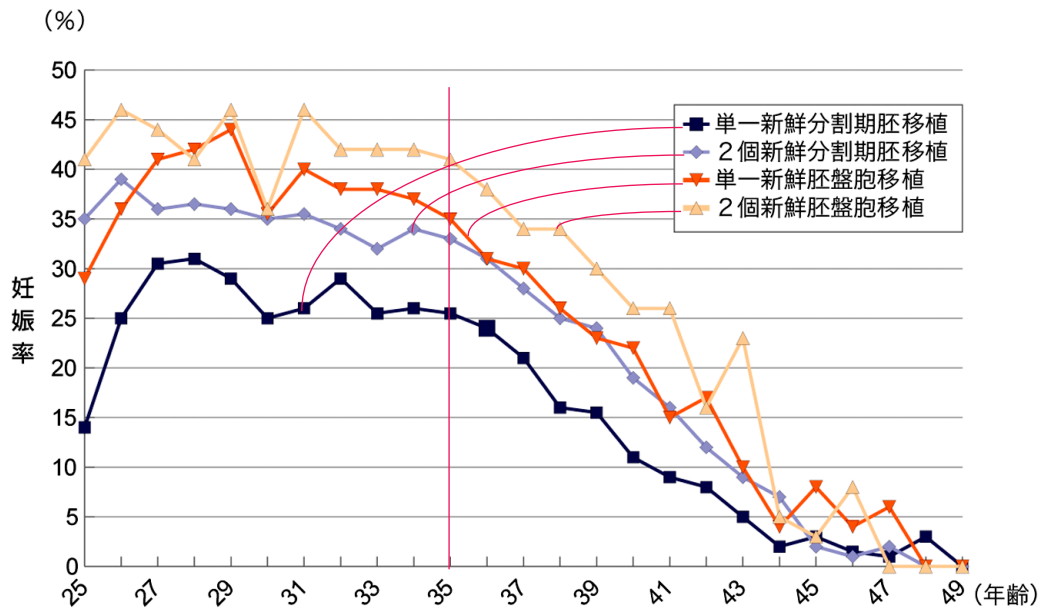
### 新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の妊娠率

年齢と移植胚数別にみた新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の成績を比較した結果が報告されている。

単一胚移植を試みた場合、30代中頃までは分割期胚移植よりも胚盤胞移植において10%程高い妊娠率が得られている。

2個胚移植においても分割期胚移植よりも胚盤胞移植のほうが5~10%程高い妊娠率が得られている。

### 移植胚数別にみた新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の妊娠率



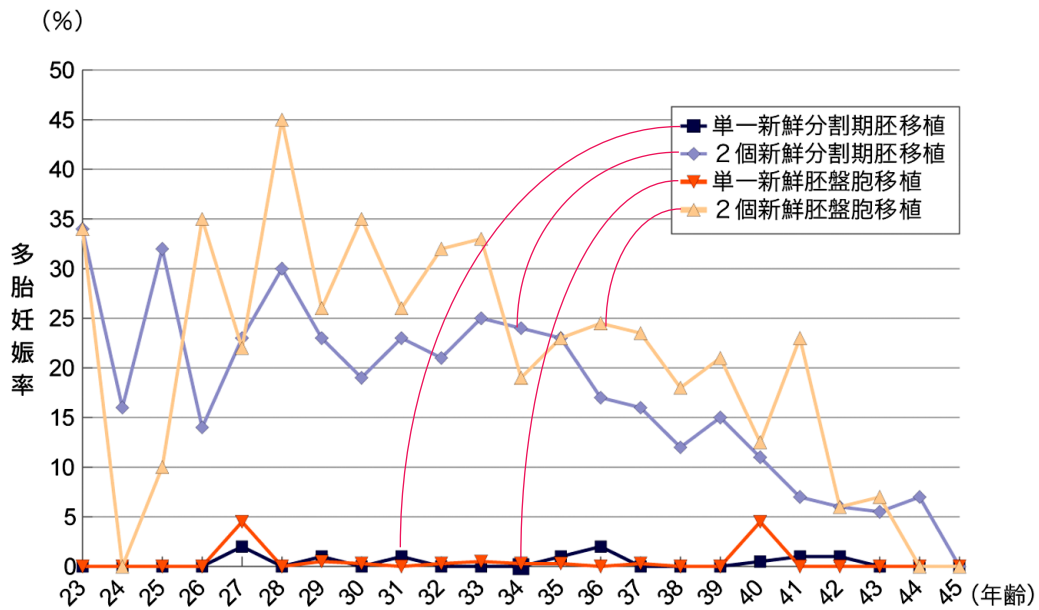
斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

### 新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の多胎妊娠率

多胎妊娠率は、2 個分割期胚移植では 30 代中頃までは 20%をこえているが、それ以降には多胎妊娠率は低下し 40 歳以降では 10%以下となっている。

2 個胚盤胞移植では 2 個分割期胚移植よりもどの年代においてもやや高い多胎妊娠率となっている。

### 移植胚数別にみた新鮮分割期胚移植と新鮮胚盤胞移植の多胎妊娠率



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 ( 3 ) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

## 6. 年齢と移植胚数別にみた新鮮胚移植と凍結融解胚移植の臨床成績の比較

凍結融解胚移植における年齢は移植した時点での年齢で、胚を凍結した時点での年齢ではない。

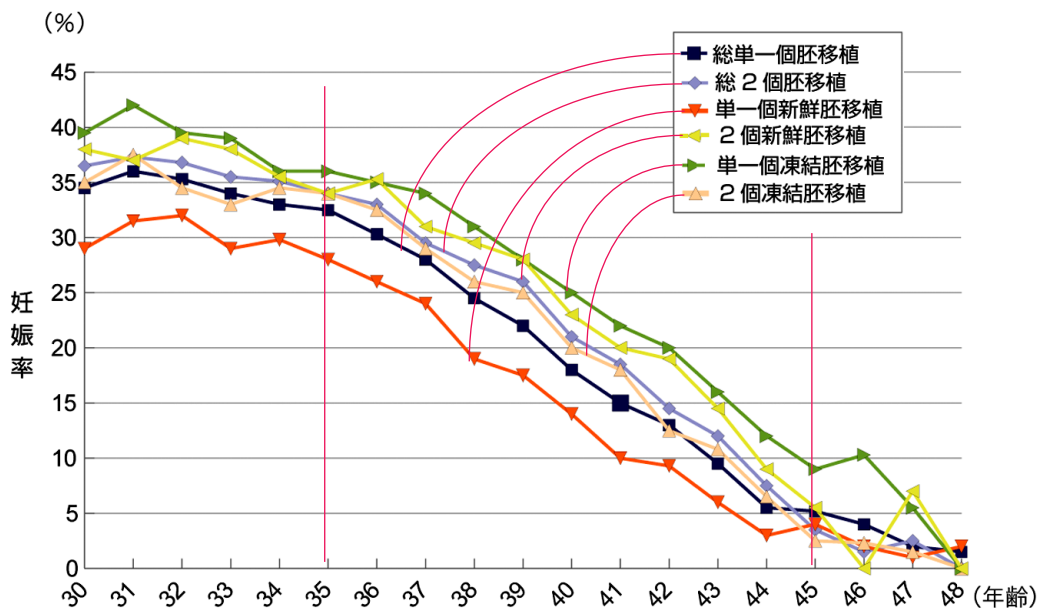
新鮮 1 個胚移植と凍結融解 1 個胚移植を比較した場合、35 歳未満では凍結融解胚のほうが約 10%ほど高い妊娠率が得られている。

また、35 歳以前における 2 個胚移植では新鮮胚移植と凍結融解胚移植にそれほど大きな差は認められていない。

凍結融解胚移植において、1 個胚移植のほうが 2 個胚移植よりも各年齢においてやや高い妊娠率が得られている。

これは単一凍結融解胚を用いた場合には、最良好胚を選択し移植することが多いが、複数の胚を移植する場合には必ずしも最良好胚が移植できないという状況を反映している可能性も考えられる。

### 新鮮胚移植と凍結融解胚移植の成績の比較



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

### 凍結融解単一胚移植の意義

凍結融解単一胚移植においてもこのように高い妊娠率が得られることは、わが国の凍結融解胚移植の技術が優れていることを示している。

敢えて新鮮胚移植にこだわる必要はなく、単一新鮮胚移植と凍結単一融解胚移植を併用することによって良好な成績を維持することができるのではないかとと思われる。

## 7. 年齢別にみた調節卵巣刺激法の比較

### GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激法最も良く用いられる

もっとも使用頻度の高い調節卵巣刺激法は、GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激法である。

20 代前半から 30 代後半までは GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激の実施頻度は 40%をこえている。

40 ~ 44 歳でも 30%をやや下回る程度である。

### 高齢者ではクロミフェンや自然周期の ART も行われている

45 ~ 49 歳ではもっとも利用頻度の高い調節卵巣刺激はクロミフェンによる刺激、次いでクロミフェンと FSH の併用法である。

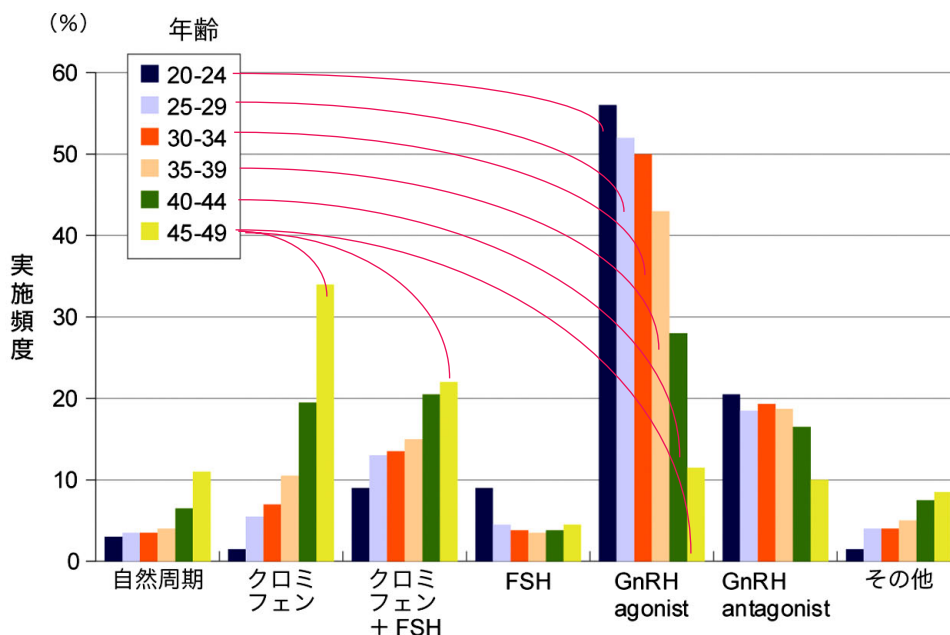
自然周期やクロミフェン周期による治療は、年齢が高くなるにつれ実施される割合が高くなる傾向にある。

ゴナドトロピン単独で調節卵巣刺激を行う例も認められるが、その実施頻度はどの年齢層の女性においても低値に留まっている。

### GnRH アンタゴニストが用いられることもある

GnRH アンタゴニストは若年者から 44 歳までのどの患者においても 20%程度の使用頻度であったが、45 歳以上では 10%程度に低下している。

年齢別にみた調節卵巣刺激法



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

## 8. 調節卵巣刺激別にみた生産分娩率の比較

いずれの年代においても多様な調節卵巣刺激が試みられているが、調節卵巣刺激の種類よりも生産分娩率と強い相関を示す因子は年齢である。

### GnRH アゴニストを用いた群では生産分娩率は高い

20代前半から30代後半まででもっとも生産分娩率が高いのはGnRH アゴニストを利用した調節周期群で、20代から30代前半においては16%前後となっている。同じ調節卵巣刺激法でも30代後半では12%前後と低下している。

### 自然周期やクロミフェンを用いた群の生産分娩率は低い

自然周期、クロミフェン周期、あるいはクロミフェン+FSH 周期およびFSH 単独周期の生産分娩率を比較すると、20代から30代前半にかけて同様な成績が得られるが、生産分娩率は10%前後と低い。30代後半になると明らかな生産分娩率の低下が認められ、40代前半では1%前後と低迷し、40代後半ではほとんど生産分娩例は認められていない。

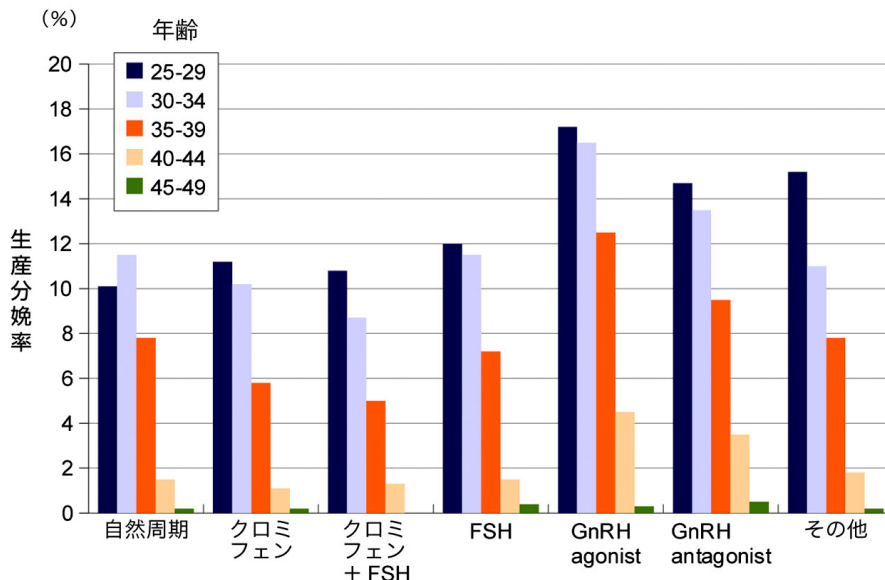
### 40代前半ではGnRH アゴニストやGnRH アンタゴニストの方が良い

GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激では40代前半においても4%ほどの生産分娩率が得られ、GnRH アンタゴニストを用いた調節卵巣刺激においても3%程度の生産分娩率が得られている。

### 卵巣刺激法の選択には医療費が影響している

生産分娩率から判断すると、20代から40代前半のいずれの患者においてもGnRH アゴニストあるいはGnRH アンタゴニストの使用が勧められる。しかし、医療費を考慮に入れた場合、生産分娩率は低下するものの、自然周期、クロミフェン周期、クロミフェン+FSH 周期およびFSH 単独周期が選択されるのではないと思われる。

## 調節卵巣刺激別にみた生産分娩率の比較



齊藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

## 9. 年齢別にみた流産率の比較

新鮮胚移植を試み妊娠が成立したとしても、年齢によって流産率は異なる。

20代および30代前半の女性では流産率はそれぞれ7.5%と8.5%で、10%を下回っている。

しかし、35～39歳では13.1%とやや上昇し、40～44歳では24.1%と顕著な上昇が認められている。

さらに、45～49歳では36.6%と妊娠が成立したとしてもかなりのものが流産に終わるという結果が示されている。

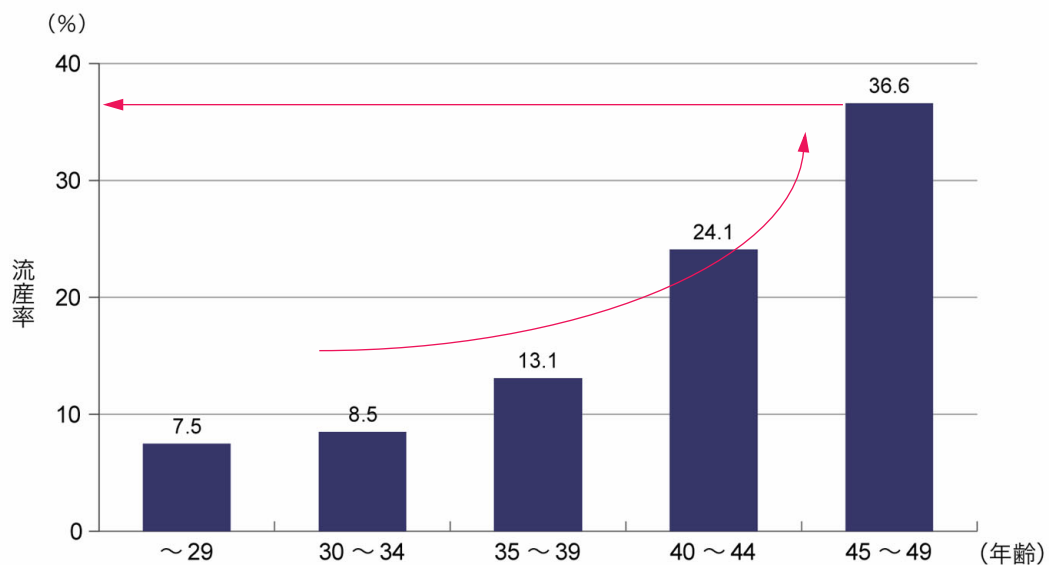
45歳以上の女性で、たとえ妊娠が成立しても生児出産に到るのは希であると報告されている

加齢に伴うこのような変化も考慮しARTの有用性を検討する必要がある。

しかし、この流産率は結果が判明したものに限った統計であり、結果が不明の例もかなり認められると報告されている。

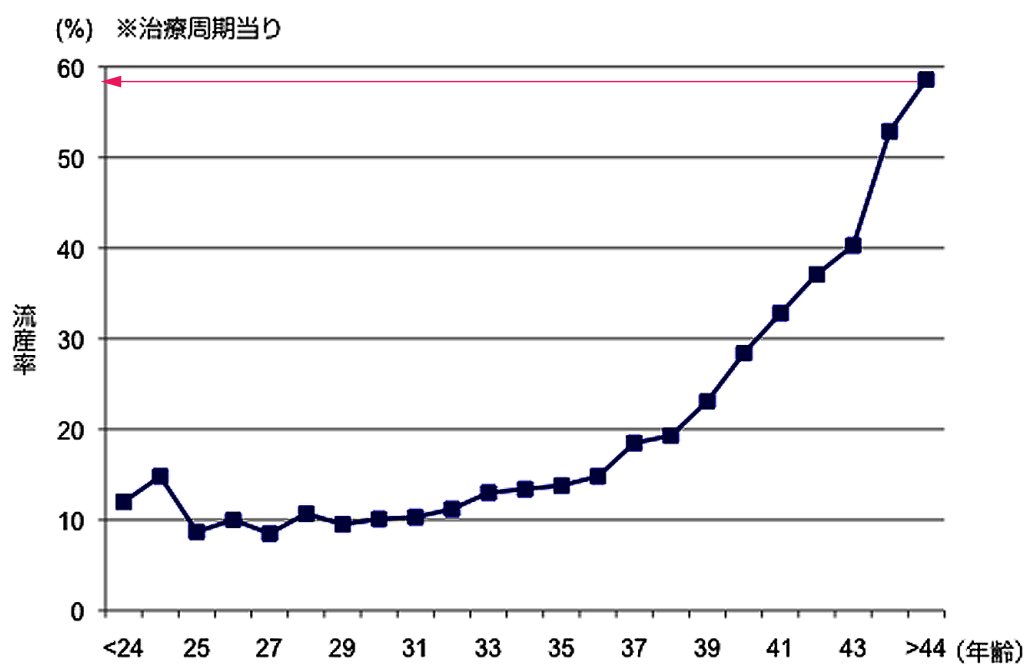
他の論文によると、45歳以上の女性で、たとえ妊娠が成立しても生児出産に到るのは希であると報告されている。

### 年齢別にみた流産率の比較



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

### アメリカにおける年齢別にみた流産率の比較



CDC 2007 ART National Report からデータ引用



## 10. ARTに伴う年齢別の先天異常率

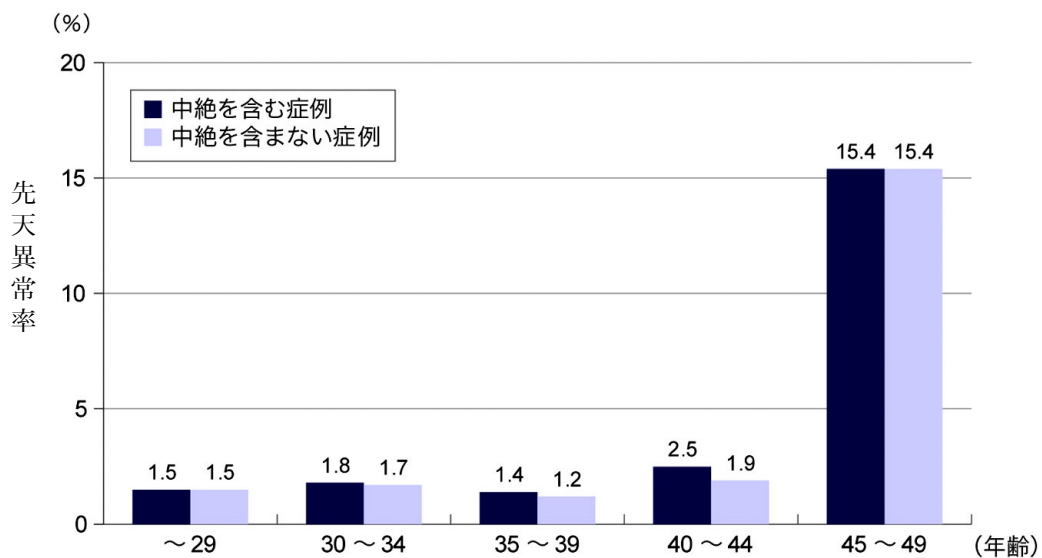
新鮮胚移植後に成立した妊娠において、年齢別の先天異常率が示されている。生産児と死産児を含めた先天異常率と生産児 + 死産児 + 妊娠中絶を含めた先天異常率が示されている。

生産児 + 死産児における先天異常の発現率は29歳までは1.5%、30～34歳では1.7%、35～39歳では1.2%、40～44歳では1.9%、45～49歳では15.4%と報告されている。

また、生産児 + 死産児 + 妊娠中絶を含めた先天異常の発現率は29歳までは1.5%、30～34歳では1.8%、35～39歳では1.4%、40～44歳では2.5%、45～49歳では15.4%という結果が得られている。

このように40代後半において先天異常率は極めて高く、一般に報告されている先天異常の発現率を数倍も上回る頻度である。このような結果を踏まえ、ARTを選択するカップルにはARTに伴いいろいろな問題が関わっていることを認識し自律的決定を下す必要がある。

### ARTに伴う年齢別の先天異常率



斉藤英和 日産婦誌 2010 ; 62 (3) : 739 ~ 745 からデータ引用 - 改変

## おわりに

2007 年度に実施された ART の詳細な結果が、初めて日本産科婦人科学会から報告された。

その内容は治療法別、年齢別、新鮮胚あるいは凍結融解胚別、調節卵巣刺激の種類別などを含む極めて有用なデータが網羅されている。

このような正確なデータの下にわが国における ART の状況を理解し、不妊カップルに適切な情報を提供し支援する必要がある。

## 文献

1. 日本産科婦人科学会平成 20 年度倫理委員会登録調査小委員会報告（2007 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2009 年 7 月における登録施設名）. 日産婦誌 2009;61:1853～1880
2. 斉藤英和 ART 登録システムとその登録データからわかる ART の現状 . 日産婦誌 2010;62:739～745