3 クリニカルカンファランス―境界領域へのチャレンジ―

4 高齢不妊婦人の問題点 ②卵巣機能不全

金沢大学医学部
産科婦人科学講座助教授
小池 浩司

座長：近畿大学教授
星合 昊

はじめに

昨今の女性の高学歴化や積極的な社会進出により，キャリアー女性が増加している．この変化は女性のライフスタイルや意識のうえにも変化をもたらし，晩婚化傾向あるいは挙児希望年齢の上昇をもたらし，この傾向は増加の一途を辿っている．米国の統計によれば初産年齢が35～39歳の分娩数は1980年から1986年にかけておよそ80%増加し，40歳以上の分娩数に至ってはおよそ2倍に増加している．一方女性の妊孕性は年齢とともに低下し，高齢女性の不妊症発生率も若年女性に比較して増加する．こうした状況から比較的高齢の夫婦が不妊症の治療を受けるケースが増加し，通常の不妊治療に加えて，加齢が妊孕性に及ぼす影響も考慮した対応が求められている．本稿では加齢が妊孕性に及ぼす影響の中で，通常の不妊治療に加えて「高齢なるが故に持っている問題点」について特に卵巣機能低下に的を絞って最近の知見をレビューし，考察を加えたい．

加齢が妊孕性に及ぼす影響

宗教上やその他の信条から避妊しない社会集団が存在する．このような集団における調査の結果，出生率と年齢との関係を検討すると，明らかに35歳前後からその出生率が低下することが報告されている．また女性側に不妊原因のないAID症例においても妊娠率が35歳を越えると著明に低下することが報告されている．こうした加齢による妊孕性低下の原因としては表1のような女性因子が考えられる．まず第一に，加齢により卵管炎，子宮筋腫，子宮内膜症等に罹患する確率が増し，形態学的異常のリスクが増大することが挙げられる．一方，ラットを用いた動物実験で

（表1） 加齢による妊孕性低下の原因（女性因子）

1．形態学的異常のリスクの増大
　（卵管炎，子宮筋腫，子宮内膜症等）
2．間脳・下垂体系の老化による排卵機構の障害
3．卵巣の加齢による変化
　1）卵の質の低下
　2）顆粒膜細胞の機能低下
　3）卵の染色体異常の増加
4．子宮内膜の胚受容性低下

Problems of Infertility in Aging Women: The Effects of Aging on the Ovarian Function

Koji KOIKE
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

Key words: Infertility・Aging women・Inhibin・Ovarian function・Ovarian reserve test

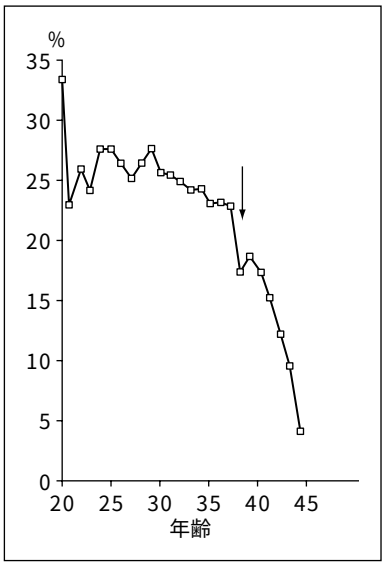
は，加齢により LHの律動分泌の低下や LHサージ時の GnRHニューロンの Fos蛋白発現の減弱がみられ，間脳・下垂体系の老化による排卵機構の障害も指摘されている．さらに卵巣の加齢に伴い，卵の質の低下，顆粒膜細胞の機能低下，卵の染色体異常の増加，子宮内膜の胚受容性低下などが認められる．

高齢不妊患者の臨床上の問題点

高齢不妊患者において臨床上よく遭遇する異常としては表 2に示したごとく，卵胞期の短縮，黄体機能不全，無排卵性月経などの月経周期の異常である．また体外受精の治療成績によると，35歳前後から卵巣刺激に用いるゴナドトロピンの総投与量や投与回数が有意に増加し，卵巣刺激に対する反応性の低下が推察される．同時に体外受精の治療成績において加齢によるキャンセル率の上昇，採卵数の減少，移植胚数の減少，着床率の減少，妊娠率の減少，流産率の増加などが認められる．図 1には年齢と体外受精における妊娠率との関係を示したが，3歳を境に妊娠率が急激に低下しているのがわかる．さて，こうした体外受精における治療成績の不良の原因としてまず第一に挙げられているのが加齢に伴う卵の質の低下である．Sauerの報告[1]によれば40歳以上の女性の体外受精による妊娠率は8.6%であるのに対して，ドナー卵を使用するとその成績は33.7%に改善し，40歳未満の女性の妊娠率と変わらない．このことから，3歳を境に急激に低下する妊娠率の原因は卵の質の低下によるものと推察される．Pellicer et al.[2]はドナー卵の使用による体外受精において妊娠率が改善しても，加齢による流産率の上昇が依然として認められることから，加齢による顆粒膜細胞の機能低下，特にステロイド産生能の低下や子宮内膜の胚受容性低下の重要性を指摘している．

（表 2） 高齢不妊患者の臨床上の問題点

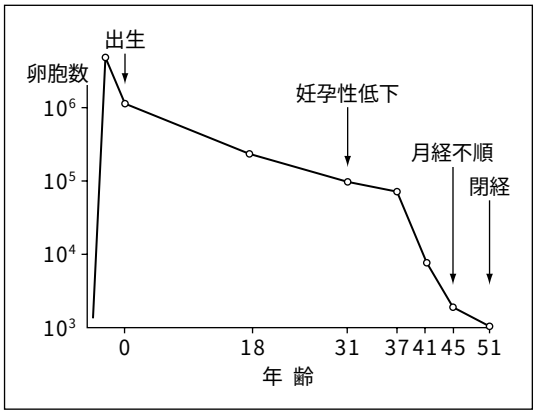
1．月経周期の異常
　1）月経周期における卵胞期の短縮
　2）黄体機能不全
　3）無排卵性月経
2．卵巣刺激に対する反応性の低下
3．体外受精の治療成績の不良
　キャンセル率の上昇，採卵数の減少，
　移植胚数の減少，着床率の減少
　妊娠率の減少
　流産率の増加



（図 1）年齢と体外受精における妊娠率

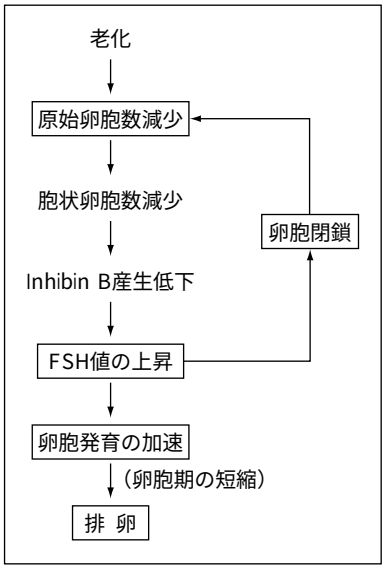
加齢による卵巣機能低下

加齢に伴って，どのようなインパクトが卵巣機能低下をもたらすのかは現在不明である．しかし加齢に伴う卵胞数の推移をみると，図 2に示す如く，出生後徐々に減少してきた卵胞数が3歳を境に急激に減少していること，さらに体外受精における妊娠率と年齢との関係をみても3歳を境に妊娠率が急激に低下している（図 1）ことから，この年齢付近で何かが起こっているのは推定される．そこでこの35～40歳周辺での内分泌環境因子



（図 2）加齢に伴う卵胞数の変化

の変化を検討すると月経周期ホルモン値の変動の中で，唯一 FSH基礎値の上昇のみが観察され，LH，Estradiol，Progesteroneなどに差は認められなかった．さて，現在 FSHの基礎値を抑制する卵巣因子としてはInhibin AとInhibin B，それに Estradiolが考えられるが，Estradiolは30～40歳周辺では変化せず，加齢による単独 FSH基礎値の上昇は胞状卵胞から分泌されるInhibin Bの絶対的分泌低下に基づくものと考えられ，主として首席卵胞から分泌されるInhibin Aの関与は少ないと思われる．さて，37歳を境に加速される卵胞数の減少とほぼ一致してみられる妊娠率の急激な低下や流産率の増加，加速される卵胞数の減少とほぼ一致してみられる妊娠率の急激な低下や流産率の増加，月経周期の短縮，単独 FSH基礎値の上昇などの現象とInhibin Bの絶対的分泌低下との関連性が Soules et al.によって指摘されている．すなわち，加齢により原始卵胞数が減少するとInhibin Bの主な産生源である 2～5mmの胞状卵胞プールの減少をもたらす．そしてInhibin Bが一定の閾値を越えて低下すると FSH基礎値の上昇をもたらし，多くの卵胞の閉鎖を促す．これがさらに胞状卵胞プールを減少させ，卵胞数の減少を一層加速させる．一方，FSH基礎値の上昇は首席卵胞の発育を促進させ，卵胞期の短縮をもたらしその結果月経周期が短縮する（図 3）．



（図 3）

加齢による卵巣機能低下の診断法

加齢による卵巣機能低下による治療法が望めない現状では，卵巣の予備能を知り，その情報を折り込んだ治療計画をたてることが肝要である．卵巣の予備能を知る方法としてはFSHの基礎値，クロミフェン負荷試験，超音波による卵胞数の計測，Inhibin Bの基礎値などが挙げられる[3]．

①FSHの基礎値：月経周期の第3日目に血中FSHの基礎値を測定し，20mIU/ml以上であれば卵巣の予備能低下とする．

②クロミフェン負荷試験：月経周期の第5日目からクロミフェン（100mg/日）を5日間内服し，月経周期の第9～11日目に血中FSHの基礎値を測定し，26mIU/ml以上であれば卵巣の予備能低下とする．

③超音波による卵胞数の計測：月経周期の第1～2日目に経腟超音波にて胞状卵胞（直径2～5mm）の数を計測し，3個以下ならば卵巣の予備能低下とする．

まとめ

高齢不妊婦人の治療において「加齢による卵巣機能不全」は治療成績不良の重要な因子である．ドナー卵使用や未受精卵の凍結保存が認められていない我が国では加齢による「卵巣の予備能の低下の評価」を指標に治療方針をたてることが望まれる．

《参考文献》

1) Sauer MV. The impact of age on reproductive potential: lessons learned from oocyd onation. Maturitas 1998; 30: 221―225
2) Pellicer A, Simon C, Remohi J. Effects of aging on the female reproductive-system. Hum Reprod 1995; 10: 77―83
3) Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, Velde ER. Ovarian reserve test in infertility practice and normal fertile women. Maturitas 1998; 205―214