（10）クリニカルカンファレンス（8）；難治性不妊症に挑む

1）体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植

座長：高知大学教授
深谷　孝夫

山口大学大学院
医学系研究科教授
杉野　法広

弘前大学教授
水沼　英樹

はじめに

不妊症治療における生殖補助技術の進歩にはめざましいものがあるが，妊娠率からみれば十分満足のいく結果ではない感がある．この原因のひとつに着床障害が考えられ，実際には，良好胚を何度移植しても妊娠が成立しない体外受精反復不成功例が挙げられる．近年，着床をより良く成立させるために，生存性の高い胚の選別と胚と子宮内膜の同期化を目的として，胚盤胞移植が行われている．今回は，着床障害の視点から，体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植について報告する．

検討対象と方法

平成12年11月から平成17年11月までの５年間に胚盤胞移植を行った63症例，84周期を対象とした．過去の体外受精治療において，①良好胚（grade 1 or 2 ）を５個以上移植しても妊娠しない，②９個以上の胚を移植しても妊娠しない，③４回以上胚移植を行っても妊娠しない，この３項目の１つでも満たした症例を着床障害による体外受精反復不成功例（35症例51周期）として胚盤胞移植を行い，どの程度の治療成績が得られるかを検討した．既往の体外受精―胚移植不成功の回数は，２回のものが２周期，３回～5 回が26周期，６回～9 回が17周期，10回以上が６周期であった．比較した対照として，過去に３回以上の体外受精―胚移植不成功の既往があり，再度 Day 2 胚移植を行った症例（反復 day 2 胚移植群：44症例91周期），同期間に行った体外受精―胚移植の全症例（427症例650周期），上記の①から③の着床障害の定義を満たさない，いわゆる良好胚選別目的で胚盤胞移植を行った症例（非着床障害群：28周期33周期）の治療成績を参考とした．

卵巣刺激法は，GnRH agonist を用いた long 法で行った．受精は IVF が30周期，ICSI が54周期．培養は，day 2 までが HTF medium（Irvine 社），day 3 からは blastocyst me-

Is Blastocyst Transfer Useful as an Alternative Treatment for Patients with Multiple in vitro Fertilization Failures?

Norihiro Sugino
Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi

Key words : Blastocyst transfer・Inplantation failure・IVF-ET

（表１） 治療成績

	着床障害に対する胚盤胞移植	反復 day 2 胚移植	全 IVF-ET 症例	非着床障害群の胚盤胞移植
対象	35 症例 51 周期	44 症例 91 周期	427 症例 650 周期	28 症例 33 周期
年齢	36.2±3.8	35.8±3.8	35.0±4.7	35.2±3.8
採卵数	5.8±3.2	3.6	5.2	6.5±3.9
受精卵数	3.4±2.1	1.8	2.7	4.2±2.9
受精率	63.1±26.9%	50.0%	52.3%	66.5±22.3%
胚盤胞到達率	76/171 (44.4%)	—	—	71/140 (50.7%)
胚盤胞移植ができた周期	37/51 (72.5%)	—	—	30/33 (90.9%)
キャンセル率	14/51 (27.5%)	13/91 (14.3%)	108/650 (16.6%)	3/33 (9.1%)
移植胚数	2.0±1.0	1.6±0.8	2.2±1.0	2.1±1.0
着床率（移植胚盤胞あたり）	13/58 (22.4%)	7.3% （良好胚のみ）	19.3% （良好胚のみ）	25/51 (49.0%)
着床率（移植胚あたり）	13/101 (12.9%)	7.1% （不良胚含む）	12.8% （不良胚含む）	25/69 (36.2%)
胚盤胞移植に限った妊娠率	11/37 (29.7%)	—	—	20/30 (66.7%)
胚移植あたりの妊娠率	11/48 (22.9%)	11.5%	35.8%	20/32 (62.5%)
採卵周期あたりの妊娠率	11/51 (21.6%)	9.9%	29.8%	20/33 (60.6%)
多胎率	2/11 (18.2%)	0%	13.2%	5/20 (25.0%)

dium（Irvine 社）を用い，CO2：O2：N2＝5：5：90の条件下で行った．

成　績

1．治療成績（表１）

治療成績を表１に示す．反復 day 2 胚移植群では採卵数，受精卵数がやや少ない傾向にあったが，年齢，受精率には各群間に差がなかった．着床障害に対する胚盤胞移植群では，胚盤胞到達率は44.4％で，キャンセル率は27.5％と他の治療群に比べ高かった．一方，着床障害の定義を満たさない良好胚選別目的（非着床障害群）の胚盤胞移植では，胚盤胞到達率は50.7％と着床障害群に比べ大きい差はないが，キャンセル率は9.1％と低かった．

移植した胚の数は平均２個前後であった．着床障害に対する胚盤胞移植群の着床率は，移植胚盤胞あたり22.4％，移植胚あたり12.9％で，体外受精―胚移植の全症例の着床率と同程度に良好な成績であったのに対し，反復 day 2 胚移植群では7.1％と低い着床率であった．一方，非着床障害群の胚盤胞移植の着床率は，移植胚盤胞あたり49.0％，移植胚あたり36.2％と非常に良好な成績を示した．なお，胚盤胞移植症例においては，胚盤胞に到達していない胚も同時に移植した．胚盤胞以外の胚のみを移植した周期は着床障害群で11周期，非着床障害群で３周期あったが，妊娠には至っていない．

（表２） 年齢別の妊娠率

	着床障害に対する胚盤胞移植	反復 day 2 胚移植	全 IVF-ET 症例		非着床障害群の胚盤胞移植
			良好胚	不良胚含む	
29 歳以下	—	0%	31%	22%	50%
30～34 歳	40%	5%	40%	28%	50%
35～39 歳	19%	18%	28%	20%	92%
40～44 歳	13%	19%	15%	11%	100%
45 歳以上	0%	0%	0%	0%	0%
計	11/51（21.6%）	9.9%	29.8%		20/33（60.6%）

妊娠率は，着床障害に対する胚盤胞移植群では，胚盤胞移植あたり29.7%，胚移植あたり22.9%，採卵周期あたり21.6%と，体外受精―胚移植の全症例の妊娠率(胚移植あたり35.8%，採卵周期あたり29.8%)には及ばなかったものの，反復 day 2 胚移植群の妊娠率(胚移植あたり11.5%，採卵周期あたり9.9%)に比べ，良好な成績であった．一方，非着床障害群の胚盤胞移植の妊娠率は，胚移植あたり62.5%，採卵周期あたり60.6%と非常に良好な成績を示した．

多胎率は，胚盤胞移植では着床障害群が18.2%，非着床障害群が25.0%，体外受精―胚移植の全症例が13.2%であった．

2．年齢と妊娠率(表２)

着床障害に対する胚盤胞移植群では，30歳から34歳では40%の高い妊娠率が得られたが，加齢とともに妊娠率は低下した．この結果は，体外受精―胚移植の全症例の年齢別妊娠率の加齢による変化とほぼ同様であった．しかし，反復 day 2 胚移植群では，30歳から34歳では 5%という低い妊娠率で，加齢に伴う変化はなく，35歳以上の妊娠率は着床障害に対する胚盤胞移植群の妊娠率と差はなかった．一方，非着床障害の胚盤胞移植群の妊娠率は，35歳から39歳が92%，40歳から44歳が100%と高年齢でも非常に高い妊娠率が得られた．

3．既往の体外受精―胚移植回数と妊娠率

着床障害に対する胚盤胞移植群において，既往の体外受精―胚移植回数と妊娠率の間には関連はなかった．すなわち，過去に胚移植を行っている回数が多いほど妊娠率が低いということはなかった．

4．着床障害原因と妊娠率

着床障害に対する胚盤胞移植群において，今までに grade 1 か grade 2 の良好胚を 5 個以上移植しているのに妊娠が成立しない症例(恐らく子宮内膜に問題があると予想される症例)と良好胚が 5 個未満しか得られていない症例(恐らく胚の発育に問題があると予想される症例)を比較すると，前者は実際に，胚盤胞到達率が47.3%と良く，妊娠率も25.0%と，後者の胚盤胞到達率32.8%，妊娠率18.5%に比べ高い傾向にあったことを考えれば，子宮内膜に原因があると推定される症例の方が，胚盤胞移植の有用性は比較的高いと考えられる．しかし，胚発育に問題があると推定される症例でも18.5%の妊娠率を得られているので，胚盤胞まで培養することで良好胚が確実に選択されていることも示唆される．

5．移植した胚盤胞数と妊娠率，多胎率(表３)

非着床障害群の胚盤胞移植では，1 個移植でも67%の高い妊娠率が得られており，2 個，

3個の胚移植では，それぞれ40%，60%の多胎率となるため，1個胚盤胞移植が適切と考えられる．着床障害に対する胚盤胞移植群でも，非着床障害群と比べれば低いが，1個移植でも37%と良好な妊娠率が得られ，2個以上胚移植しても妊娠率は増加しないが，多胎の発生がみられてくるので，やはり1個移植が望ましいと考えられる．なお，今回の検討症例では，monozygotic twinの発生はなかった．

（表3） 移植した胚盤胞数と妊娠例

移植胚盤胞数	着床障害に対する胚盤胞移植 妊娠症例数（妊娠率）	非着床障害群の胚盤胞移植 妊娠症例（妊娠率）
1個	7/19（37%）	10/15（67%）
2個	3/12（25%） 双胎1例	5/5（100%） 双胎2例
3個	1/5（20%） 双胎1例	5/9（56%） 双胎3例

考　察

着床障害に対する胚盤胞移植群の着床率は，標準的治療成績である体外受精—day 2胚移植の全症例の平均着床率と同程度に良好な成績であり，また妊娠率は通常の体外受精—day 2胚移植に及ばなかったものの，反復day 2胚移植群では低い着床率と妊娠率であったことを考えれば，着床障害によると考えられる体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植は有用と考えられる．

次に，年齢を考慮して胚盤胞移植の有用性を考えてみると，着床障害に対する胚盤胞移植では，30歳から34歳で40%という高い妊娠率が得られたが，35歳以上では反復day 2胚移植群の妊娠率と差はなかった．したがって，高年齢の着床障害による体外受精反復不成功例に対しては，胚盤胞移植の有用性は認められなかったことになる．なお，今回検討した反復day 2胚移植群では，30歳から34歳では5%という低い妊娠率で，さらに加齢に伴う変化はなく，35歳から39歳で18%，40歳から44歳で19%という決して悪くはない妊娠率があることを考えると，加齢とは関係がないような原因を持つ症例が多く含まれていた可能性が残る．

一方，非着床障害の症例，いわゆる良好胚選別目的の症例に対する胚盤胞移植では，非常に高い着床率，妊娠率が得られ，さらに1個の胚移植でも67%の好成績が得られているため，多胎妊娠の予防を目的とした単一胚盤胞移植の有用性も示唆された．さらに，35歳から39歳が93%，40歳から44歳が100%と高年齢でも非常に高い妊娠率が得られたことを考えれば，着床障害のない高年齢の症例に対して，体外受精—胚移植を行う場合は，胚盤胞移植が有用な治療法と考えられる．

文献的考察を加えると，Cruz et al.[1]は，体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植の有用性を報告している．3回以上の体外受精—day 2胚移植不成功の既往がある症例に対し，再度day 3胚移植を行う群と胚盤胞移植を選択する群を比較した場合，前者では着床率が3.4%，妊娠率が9.1%であったのに対し，後者では着床率が11.3%，妊娠率が40.0%と著しく治療成績が向上することを報告した．一方，岩本ら[2]は，上記と同様の対象群において，胚盤胞移植群の着床率は19.7%と反復day 2胚移植群の10.3%に比し高い成績が得られたが，妊娠率は，胚盤胞移植群が21.8%と反復day 2胚移植群の26.2%と有意な差がなかったことから，体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植の有用性はみられなかったと報告している．なお，検討された反復day 2胚移植群の治療成績は，我々やCruz et al.[1]の報告のそれと比べ，かなり良好であったことを念頭に置くべきであろう．しかしながら，岩本ら[2]は，胚盤胞移植群の35歳から39歳の妊娠率は37.5%，40歳以上は16.7%

と，反復 day 2 胚移植群の8.3%，6.7%に比し有意に改善を認めたことから，高年齢の体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植の有用性はあるとしている．

謝　辞

本研究に際し，多大な御協力を頂きました，済生会下関総合病院産婦人科の高崎彰久先生，嶋村勝典先生，森岡　均先生に深謝いたします．

《参考文献》

1. Cruz JR, Dubey AK, Patel J, Peak D, Hartog B, Gindoff PR. Is blastocyst transfer useful as an alternative treatment for patients with multiple in vitro fertilization failures? Fertil Steril 1999 ; 72 : 218—220
2. 岩本英照，福田愛作，河田　淳，中岡義晴，森本義晴，神崎秀陽．体外受精反復不成功例に対する胚盤胞移植の有用性の検討．産婦の進歩　2002 ; 54 : 113—115