

ART 妊娠歴の有無とその後の ART 治療成績の関連性に関する検討

研究分担者 桑原 章 徳島大学産科婦人科 准教授

研究要旨：生殖補助医療の助成回数は6回（40歳まで）、3回（40～43歳）で、ARTの約40%が助成対象となっている。1回の妊娠・分娩に3-6回のART治療周期が必要とされるため、第二子を希望した時点で助成対象外となることも多い。ART妊娠歴の有無を助成制度で考慮している国もあるが、ART妊娠の有無とART成績の関連性を検討した研究は乏しい。今回、徳島大学ARTデータベースを用いてART妊娠歴の有無と妊娠率の関連を検討した。

2010年4月から2017年12月までに徳島大学病院で実施した胚移植周期915周期（新鮮周期628周期、凍結周期287周期）を対象に、ART妊娠歴の無い移植周期(A群)と、ART妊娠歴のある移植周期(B群)の累積妊娠率を比較検討した。B群における年齢は、移植再開時年齢とした。全体の初回移植あたり妊娠率は40.1%、累積妊娠率は6回目までで72.5%であった。初回移植あたり妊娠率はA群に比してB群で有意に高く（40.1%、49.8%、 $P<0.05$ ）累積妊娠率もB群がA群より高い傾向であった（有意差無し）。39歳以下ではA群に比べてB群の累積妊娠率が高い傾向にあり（有意差無し）、40歳以上ではその優位性は認められなかった。今後の症例数の追加によりより明確な結果が得られる可能性があった。今後は採卵回数の影響を考慮した検討を行うと共に、評価項目に出産の有無を加え、ART妊娠・出産歴の有無が累積妊娠率に及ぼす影響を検討予定であり、これらの検討がART助成制度の有用性、有効性に関する検討を行う上で有用なデータとなることが示唆された。

A. 研究目的

我が国では生殖補助医療（ART）は公的医療保険の対象外であるが、2004年から開始した「不妊に悩む方への特定治療支援事業」による治療費助成が、患者及び医療に与える影響は極めて大きい。対象となる条件などが拡充され、現在ではARTの約40%が助成の対象となっている（参考データ）。一方、治療しても妊娠する見込みが低い対象者が治療を継続することの医療的、社会的問題点から、2014年に1個人

が助成を受けることができる治療回数をそれまでの10回から6回に、対象となる年齢も43歳までに、それぞれ制限が始めて加わり、さらに2016年には40～43歳では助成回数は3回までに制限された。これらの変更により、比較的高年齢の女性がARTを検討する場合に、従来以上に若年な内に検討することが促されるなど、社会的にも好ましい変化が起こっている。

ARTによる出産率は、35歳で19%と一般に期待されるほどは高くないため、分娩

に至るまでに6回を超えるART治療周期を必要とすることもあるため、ARTにより妊娠出産を経験した女性が、第二子を検討するときには、既に治療助成制度の対象外となっていることも少なくない。例えばフランスでは、ARTによる妊娠歴がある女性は、次子の治療で再度公費負担を受けることができるが、ART妊娠歴の有無と治療成績の関連を検討した疫学研究はない。

そこで今回、助成制度の効果的かつ効率的な事業を継続的に目指す観点から、女性の年齢や総治療回数以外の臨床的要件として、ART妊娠歴の有無と妊娠率の関連を明らかにし、政策提言につなげることを目的として、徳島大学ARTデータベースを用いた検討を行った。

B. 研究方法

2010年4月から2017年12月までに徳島大学病院で実施した胚移植周期915周期(新鮮周期628周期、凍結周期287周期)を対象(図1)とし、既往ART妊娠歴の無い移植周期(A群)と、ART妊娠歴のある移植周期(B群)の累積妊娠率を比較検討した。同一症例が複数回妊娠した場合は、初回妊娠までの期間をA群、治療再開後の治療周期をB群とし、3回以上妊娠した場合は妊娠後の治療再開時に改めて1回目としてB群に分類した。尚、同一症例が採卵を複数回行った場合でも、妊娠が成立するまではA群、B群ともに治療を継続していることとみなして解析を行った。さらに年齢および採卵回数による影響を軽

減するため年齢別(22-35歳、36-39歳、40-42歳、43歳以上)および初回採卵回数別(4~9個、10~15個、16個以上)での解析を加えた。尚、B群における年齢は、治療(移植)再開時の年齢をもって年齢としており、必ずしも採卵時の年齢とは一致していない。

C. 研究結果

1. 全症例の周期別妊娠率と累積妊娠率(図2、図3)

全症例の周期別妊娠率と累積妊娠率を図2に示す。初回移植あたり妊娠率は40.1%であり、移植回数を重ねる毎に、各回における移植あたり妊娠率は緩やかに低下している。一方、累積妊娠率は、緩やかに上昇しているが、6回目で72.5%となり、それ以降の妊娠の積み上げは極めて少ない。各年齢別の累積妊娠率を図3に示す。初回移植あたり妊娠率は、年齢による影響が顕著であり、加えて累積妊娠率も年齢間の差が明確であった。

2. ART妊娠歴の有無と累積妊娠率(図4、図5)

ART妊娠歴でA群(妊娠歴なし)とB群(妊娠歴あり)に分けた周期別妊娠率を比較した(図4)。初回移植あたり妊娠率は40.1%に比べて、49.8%と有意に高く、その後もB群はA群より高い妊娠率を示した。移植周期数が増加すると症例数が減少するため、統計学的検討は難しかった。各年齢別にA群、B群を比較(図5)したところ、39歳以下では、A群に比べてB群

の累積妊娠率が高い傾向を示す一方、40歳を超える群ではその優位性は認められなかった。

3. 初回採卵数と累積妊娠率 (図6)

初回採卵数が多いと、初回移植あたり妊娠率および累積妊娠率は高くなる傾向にあるが、年齢による影響が顕著であり、本来は、同一年齢で比較する必要があるが、今回は症例数がすくないため検討していない。採卵回数別に ART 妊娠の有無が累積妊娠率に与える影響を検討した (図6) と、両群間に差は認めなかった。

D. 考察

累積妊娠率は年齢、採卵数と相関し、ART の有用な指標であることが示された。全症例での解析では、初回移植時の妊娠率は A 群に比較して B 群で有意 ($P < 0.05$) に高く、その後の累積妊娠率は B 群が A 群より常に高い累積妊娠率 (有意差は認めない) を示した (非劣勢)。特に 39 歳以下の群では、初回移植時の妊娠率が B 群で有意 ($P < 0.05$) に高く、今後の症例数の追加により、有意の差を示す可能性があるかと推測された。

ART により妊娠が成立したことがある症例は、反復 ART 不成功例に比較して、様々な点で妊孕性が高い症例であることが推測される。その理由として、まず始めに同年齢、採卵数が同じであっても、卵子、精子の質が良いことが推測される。近年、良好な形態を示す胚であっても胚の質には差があることが示されている。今後は、今回の検討に着床前胚異数性検査の結果

を加味することなどにより、ART 妊娠歴のある症例で胚の質が良好であることが示される可能性も期待される。加えて、ART 妊娠歴のある症例は、子宮内膜の環境においても優位性がある可能性がある。近年、慢性子宮内膜炎や子宮内の免疫許容性と妊娠率に関する研究も進んでおり、ART 妊娠歴のある症例で子宮内膜の環境が良好であることが示される可能性が期待される。

一方、今回の検討では 40 歳以上の症例数が少なく統計的解析が困難であったが、得られたデータから推測すると、40 歳を超える症例が ART を試みる場合、ART 妊娠の有無が転帰に影響を与える可能性は乏しいと考えられた。加齢に伴う卵子、精子、そして子宮内膜環境の低下が顕著となることが原因と思われる。

今回の検討では、妊娠の成立に着目しており、出産を主な評価項目としていない。また、妊娠が得られるまでに複数回採卵を実施していることも考慮せずに検討している。2019 年度は、出産を評価項目に加えて、ART 妊娠の有無が、採卵・新鮮胚移植と得られた凍結胚を用いた複数回の融解移植によって得られる累積妊娠率に及ぼす影響を検討する予定である。

E. 結論

ART 妊娠後の治療を 39 歳までに再開した場合は、治療歴の無い症例と同等、あるいはそれを上回る妊娠率が期待できる。従って、これらの症例が分娩後に申請可能な助成回数を増加させることで、これまでの

助成対象に比較して、より高い妊娠・出産率を期待することが可能であることが示唆された。今後さらに症例を追加して、ART 妊娠の有無が、採卵・新鮮胚移植と得られた凍結胚を用いた複数回の融解移植によって得られる累積出産率に及ぼす影響を検討することで、妊娠の有無にかかわらず全 6 回までと定められている ART の補助金制度に対し、妊娠・分娩後の新しい支援のかたちへの有用なデータとなることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

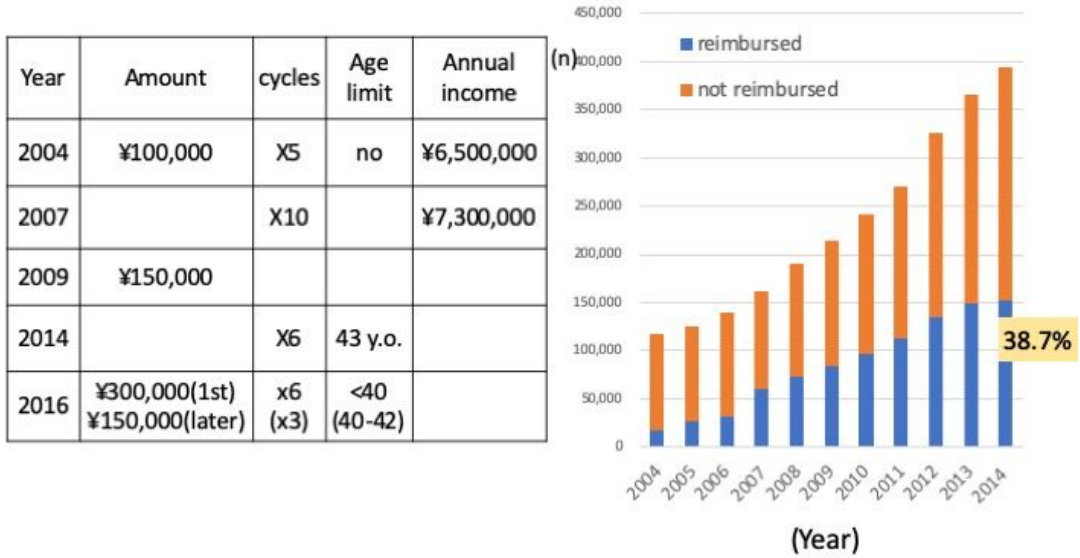
G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

ARTに対する助成制度と利用数の変遷



背景

図1

治療時年齢	A群	B群
22-35歳	276	98
36-39歳	229	123
40-42歳	96	54
43-46歳	27	12
治療周期合計	628	287
(平均±SD)	35 ± 4.3	36.5 ± 4.0
(既往妊娠歴)	-	1.6 ± 0.7

初回採卵個数	周期数
0-3	102
4-9	240
10-15	189
16以上 (最大47個)	153

平均採卵個数：10.8 ± 7.6

图2

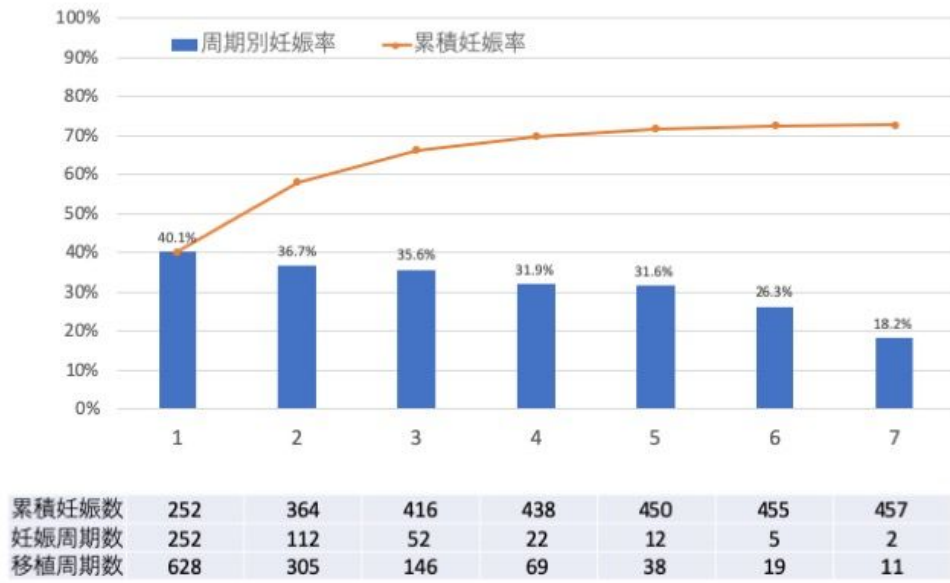
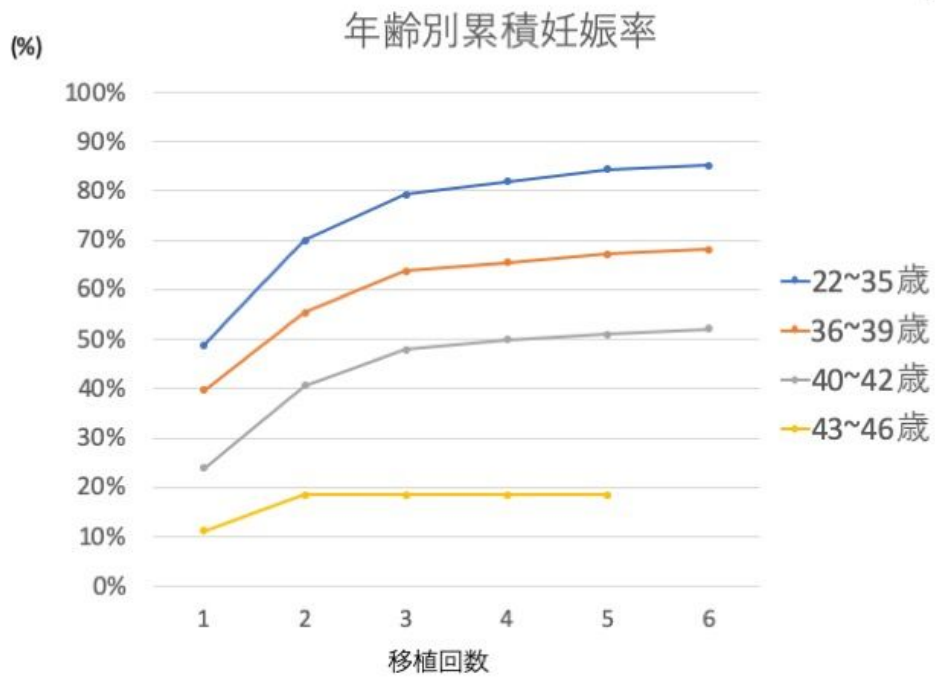
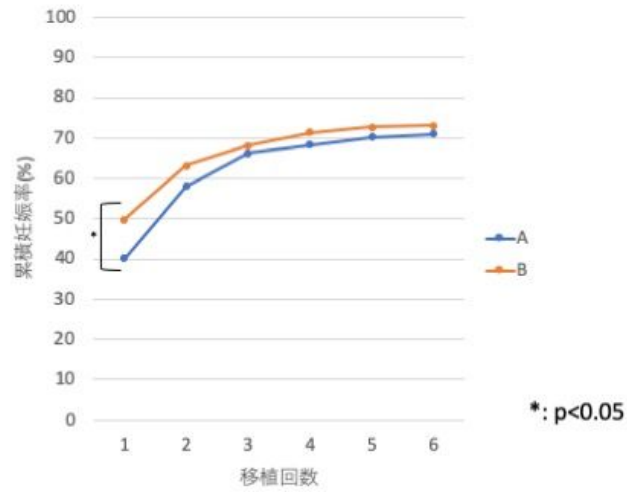


图3



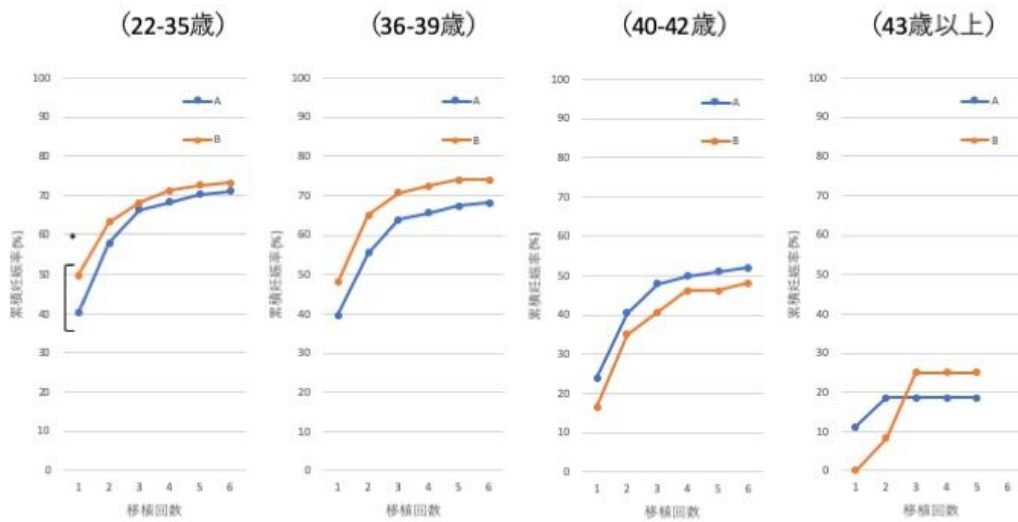
ART妊娠歴の有無で見た 累積妊娠率

図4



年齢別に見た累積妊娠率

図5



採卵個数別にみた累積妊娠率 図6

