

安全な妊娠・出産を目指す卵巣刺激法を考える

黒田 恵司

杉山産婦人科丸の内

はじめに

生殖補助医療（ART）は世界的にも一般的な不妊治療となり、中国が2016年のART周期を約90万周期と報告し¹⁾、2019年に約46万周期行っている日本は世界で2番目に多くARTを行っている国と推測される²⁾。一方で日本はART周期ごとの妊娠率が低い国として知られている³⁾。ICMARTを含む世界の統計では、基本的に採卵周期ごとの妊娠率が計算されており、凍結融解胚移植を多く行っていることも見かけ上低い妊娠率となった要因である。また日本は提供卵子を用いたARTを原則行うことができないため、女性患者の年齢が高いことも妊娠率の低下に寄与しているが、日本における卵巣刺激法は海外と比較しさまざまで、特に卵巣刺激を行わない自然周期が多く行われていることも関係している。一方で、GnRH アゴニストプロトコルなどの高卵巣刺激法は、多くの卵子が採取できるが、たくさんの排卵誘発剤の投与に伴う身体的および金銭的な負担が大きく、また卵巣過剰刺激症候群（OHSS）などの合併症が問題となる。

ヒトの妊娠は、一般的に胚の30%は子宮内に着床せず、さらに30%は着床直後に失われ（生化学的妊娠）、さらに10-20%は臨床的な流産となるため⁴⁾、他の動物種と比較し妊娠率が低く、かつ流産率が高い。これは胚の染色体異常が多いことが関係している。世界的に着床前スクリーニング（PGT-A）が一般的となり、PGT-Aを施行したときの染色体異常胚の割合は年齢と比例することが明らかとなってきた。米国のPGT-Aの報告では、染色体正数胚の割合は35歳で65.5%（2/3個）、40歳で約41.8%（2/5個）、42歳で24.9%（1/4個）、44歳で11.8%（1/9個）である⁵⁾。IVFでは採取した卵子数が、その後の妊娠率、生産率に寄与する重要な因子であるが、年齢ごとの最適な採取卵子を予測することは非常に難しい。

英国における40万周期以上の新鮮胚移植の報告では、1回の採卵による採取卵子数が15個まで生産率が上昇す

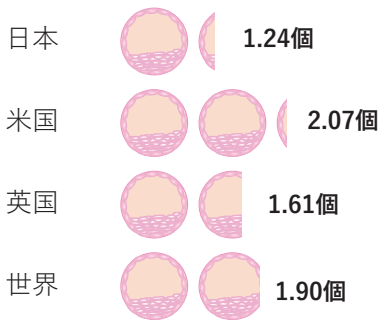
るが20個以上になると低下することが示されている⁶⁾。また米国の25万周期以上の新鮮胚移植では、16個まで生産率が上昇し16個以上で横ばいになることが示されている⁷⁾。一方で、生命の危機にも関わるOHSSの発生率も採取卵子数の増加とともに上昇し、16個以上で急激に上昇している。さらに、20個以上卵子を採取した後に新鮮胚移植を行い妊娠した場合には、妊娠後の早産や低出生体重などの妊娠中の合併症が多いこともわかっている⁸⁾。これらの結果から、妊娠率と安全性から最適な採取卵子数は10-15個といわれている。

日本のARTの特徴

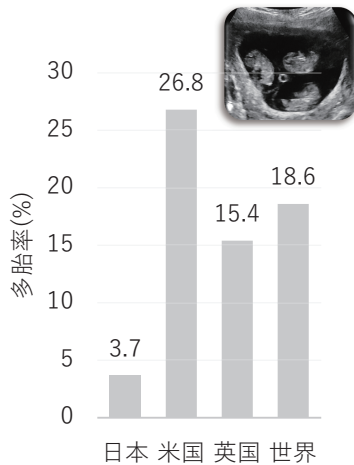
日本では他国に先駆けて、ARTの安全な妊娠と出産の確立のために2008年に単一胚移植が推奨され⁹⁾、その後の単一胚移植周期は80%を超えている。2013年のICMARTの報告では日本の平均移植胚数は1.24個で世界の1.90個と比較し明らかに少なく、多胎率も3.7%と世界で最も低い国となった^{10,11)}（図1A, B）。一方で、1個の胚による妊娠率の向上を目指し、ARTに関わる医師や胚培養士の努力によりさまざまな治療の改善が行われてきた。その一つが凍結技術の向上である。高卵巣刺激法を行った場合、女性ホルモンは異常高値となり、着床率に悪影響を及ぼす可能性がある。そのため通常新鮮胚移植と比較し、凍結融解胚移植の妊娠率の方が高い^{12,13)}。日本では凍結融解胚移植率が年々上昇し、2013年には全胚移植周期の66.0%が凍結融解胚移植となり、世界の37.4%と比較しても非常に高い割合であるのは日本の特徴である^{10,11)}（図1C）。現在では全ART周期の約46%を占め、出生児の約90%が凍結融解胚移植後に生まれている²⁾。これにより胚移植当たりの臨床妊娠率は、30歳で2008年35.0%であったが、2020年には45.8%まで上昇し、35歳では31.8%から42.7%まで上昇している（図2）。30-35歳の女性の流産率の15-20%を考慮しても、累積生産率80%以上を計算すると、4-5個の胚が必要になる。日本の若年女性において、4-5個の胚を獲得するには、英国・米国における最適な採取卵子数である10-15個は、1人生児を獲得するには多すぎる可能性が

連絡先：黒田恵司 杉山産婦人科
〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-6-2 新丸の内センタービル5F
TEL：03-5222-1500
E-mail：kuroda@sugiyama.or.jp

A 胚移植回数



B 多胎率



C 凍結融解胚移植周期の割合

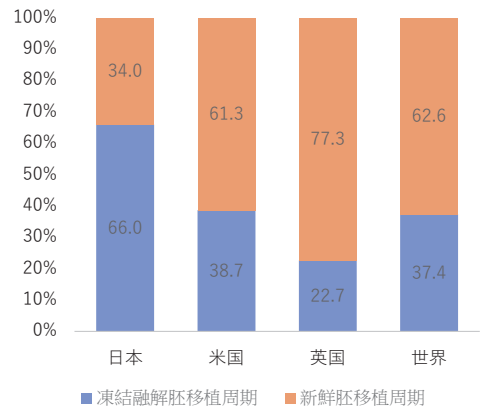
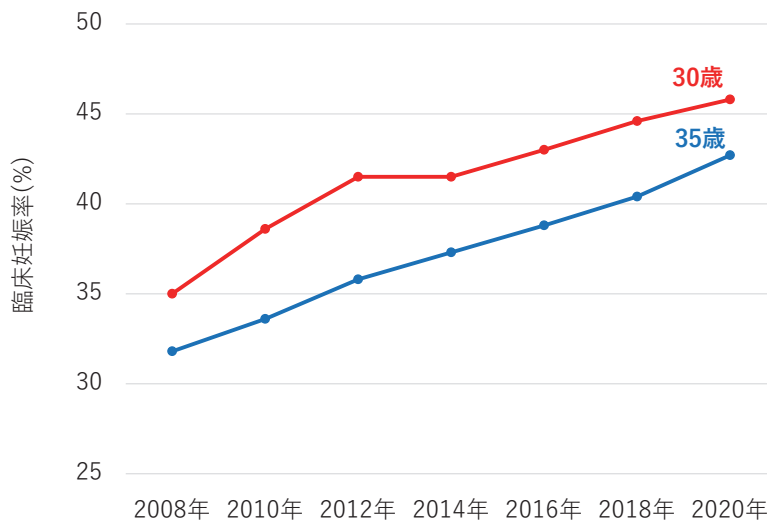


図1 世界の胚移植回数, 多胎率, および凍結融解胚移植率 (引用文献10), 11)



年齢	胚移植あたりの臨床妊娠率						
	2008年	2010年	2012年	2014年	2016年	2018年	2020年
30歳	35.0%	38.6%	41.5%	41.5%	43.0%	44.6%	45.8%
35歳	31.8%	33.6%	35.8%	37.3%	38.8%	40.4%	42.7%

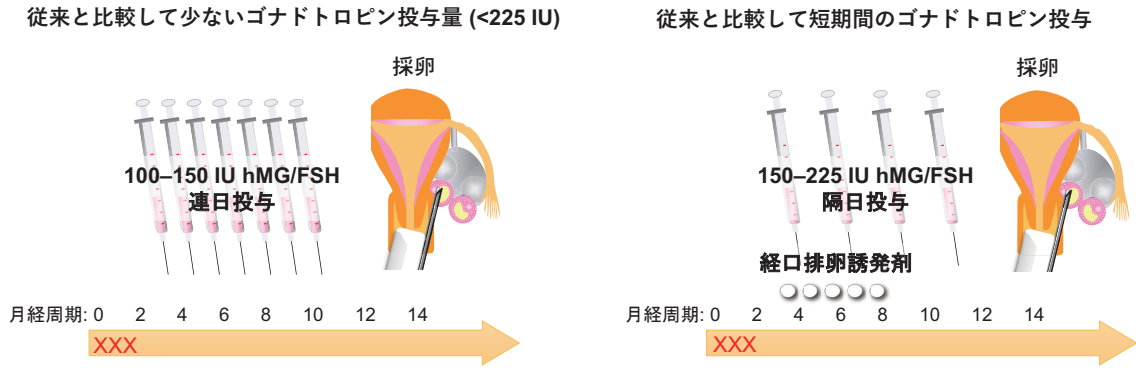
図2 日本の胚移植あたりの臨床妊娠率の年次推移

ある。

卵巣刺激法の定義と方法

卵巣刺激法について, The International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction が定義をしている¹⁴⁾. 高卵巣刺激法 (conventional ovarian stimulation) は, 下垂体の LH および FSH の抑制のために GnRH

アナログ製剤を投与しゴナドトロピン製剤で卵巣刺激を行う, ロング法, ショート法, GnRH アンタゴニスト法が含まれる. いずれも225IU 以上の hMG もしくは FSH 製剤を連日投与する. 一方で, 低卵巣刺激法 (Mild ovarian stimulation) は, ①ゴナドトロピン製剤が従来の高卵巣刺激法と比較し低用量 (<225IU) で連日投与を行うか, もしくは, ②短期間で投与を行う, もしくは, ③その両方で投与され, 場合によりクエン酸クロミフェン



* 必要に応じて排卵抑制目的でGnRHアンタゴニストなどは投与可能

図3 低卵巣刺激法
引用文献14)

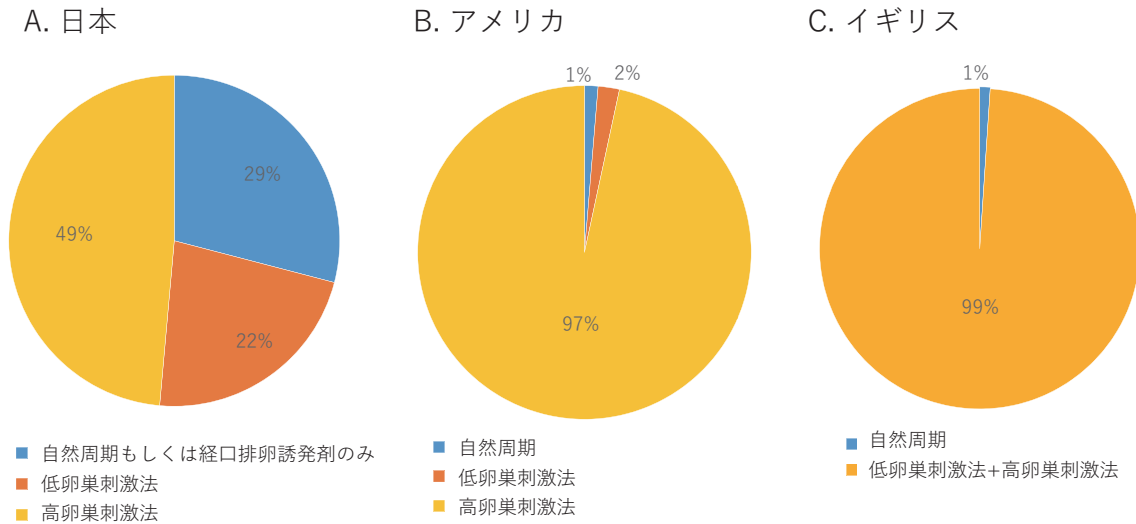


図4 日本・米国・英国の卵巣刺激法
引用文献11), 15), 16), 17)

などの経口排卵誘発剤と組み合わせた卵巣刺激法である(図3)。必要に応じてGnRHアンタゴニスト製剤などで排卵抑制も可能である。また自然周期および自然周期変法(modified natural cycle)は、原則自然に発育する卵胞から卵子を採取することを目的とした卵巣刺激法と定義され、経口排卵誘発剤のみの卵巣刺激や卵胞期後期からゴナドトロピン製剤を投与する方法であり、低卵巣刺激法とは区別されている。

卵巣刺激法の国際比較

世界で卵巣刺激法の詳細を示している国はほとんどない。唯一、米国はその詳細を報告しており、97%は高卵巣刺激法で低卵巣刺激法や自然周期はわずか3%である¹⁵⁾(図4B)。英国は卵巣刺激の有無のみ報告されてい

るが、99%が刺激周期で自然周期は1%である¹⁶⁾(図4C)。日本では、日本産科婦人科学会のARTデータで解析ができる卵巣刺激法は、主にGnRHアゴニストプロトコル、GnRHアンタゴニスト法、ゴナドトロピン製剤±経口排卵誘発剤、経口排卵誘発剤のみ自然周期である。225IU未満のゴナドトロピン製剤を用いてもGnRHアナログ製剤を投与していると、GnRHアゴニストもしくはアンタゴニスト周期として登録されている問題があるが、GnRHアゴニストもしくはアンタゴニスト周期を高卵巣刺激法、ゴナドトロピン製剤±経口排卵誘発剤を低卵巣刺激法として、2007-2015年の約144万周期の卵巣刺激法を解析した¹⁷⁾。高卵巣刺激法は49%、低卵巣刺激法は22%、自然周期もしくは経口排卵誘発剤のみは29%と、米国・英国と比較し低刺激な卵巣刺激法が選択されていることがわかる(図4A)。

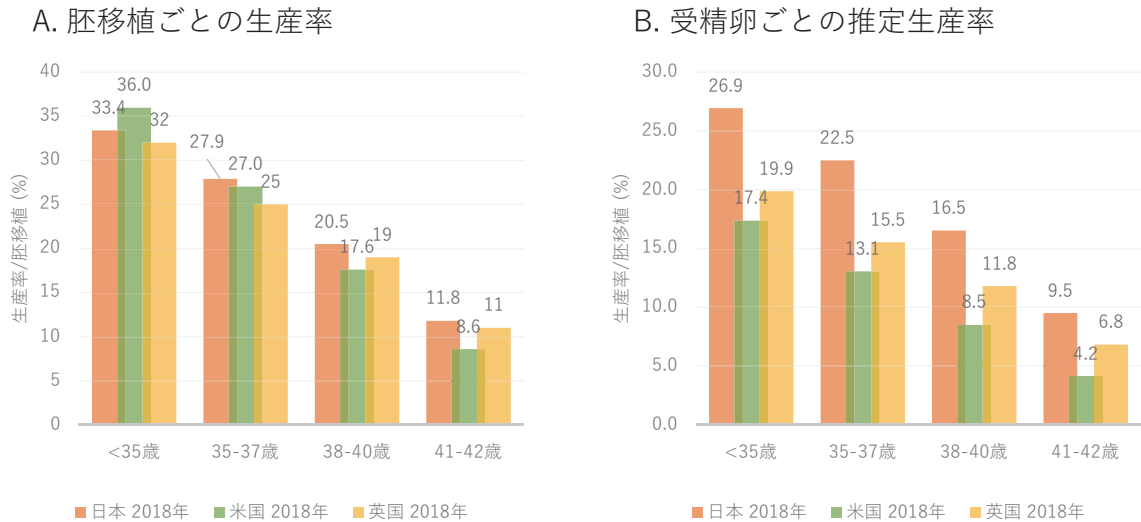


図5 日本・米国・英国の生産率の比較
引用文献11)

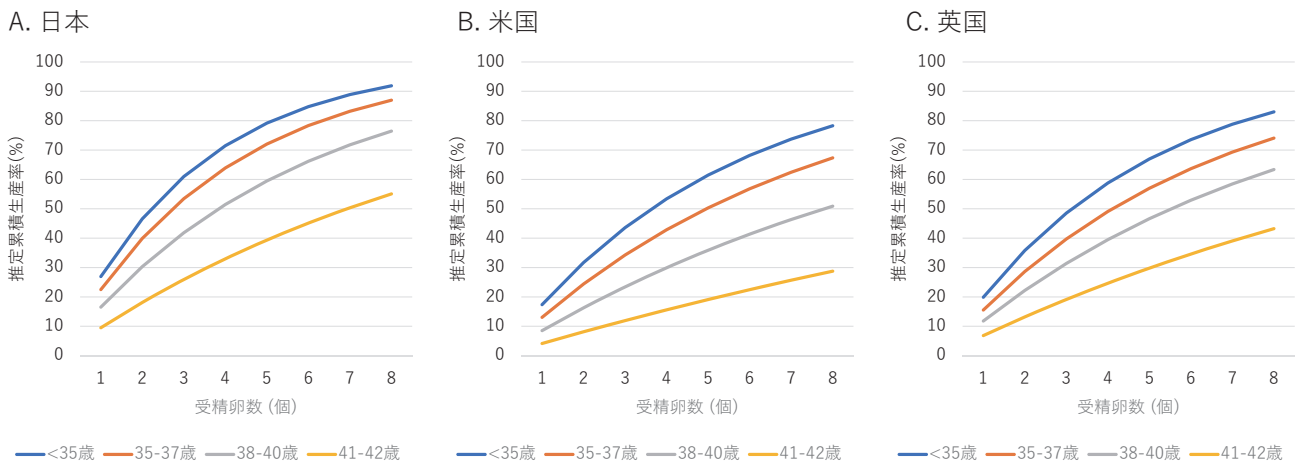


図6 日本・米国・英国の受精卵数ごとの推定累積生産率
引用文献11)

生産率の国際比較

前述のとおり、海外では採卵周期ごとの妊娠成績を出している場合が多く、日本のように胚移植ごとの妊娠成績を確認することは難しい。かつ着床前スクリーニングや卵子提供による胚移植結果が混ざっていれば、明らかに妊娠成績が上がる。ただ米国では Society for Assisted Reproductive Technology (SART)¹⁸⁾が、英国では Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA)¹⁹⁾がその詳細を報告している。これらの成績から2018年の患者自身の卵子で ART を行った胚移植ごとの生産率を抽出し、2018年の日本の生産率の報告²⁰⁾と比較した¹¹⁾ (図5 A)。どの年齢も3カ国で大きな差がないことがわかる。しか

し、日本は単一胚移植を中心で行っているため、報告している年代は異なるが、先ほど示した2013年の ICMART の移植胚数で生産率を割り、受精卵ごとの推定生産率を比較した¹¹⁾ (図5 B)。すると、日本は明らかに1個の受精卵当たりの生産率が、米国や英国より高いことがわかる。複数個の胚移植、特に不良胚と良好胚を組み合わせた移植は、単一胚移植と比較し1個の受精卵ごとの妊娠率が低下することがわかっている^{21,22)}。つまり、単一胚移植を行うと胚の最大限の妊孕能を引き出すことができる。そのため、日本は1個の受精卵当たりの生産率が最も高いと考えられる。

さらに受精卵数から計算した国別および年齢別の推定累積生産率を図6に示す¹¹⁾。日本は37歳以下だと5-6個受精卵があれば生産率が80%を超えるが、米国や英国

では35歳未満でも8-9個は必要になる。そのため、複数個の胚移植をしばしば行う米国や英国では高卵巣刺激法が主流となっているが、日本では37歳以下で卵巣予備能が十分にあれば、身体的にも金銭的にも負担の少ない低卵巣刺激法も選択肢に入れても良いと考える²³⁾。また卵巣機能が著明に低下した症例では、高卵巣刺激法での採取卵子数に限界があるため、低卵巣刺激法を選択することは一般的である²³⁾。しかし、日本で約3割を占める自然周期や経口排卵誘発剤のみのARTは妊娠成績が不良であり¹⁶⁾、英国のNational Institute for Health and Care Excellence (NICE)のガイドラインでは、自然周期によるARTは行わないことを推奨している²⁴⁾。

患者ごとの最適な卵巣刺激法の選択

凍結技術が高く単一胚移植が中心の日本において、35歳以下の若年女性が一人生児を獲得するには4-5個の胚が必要であり、そのために6-10個の卵子を採取する必要がある。自然周期や軽度の卵巣刺激では、特殊な採卵針を用いた小卵胞採卵で、多くの卵子数を獲得する方法もあるが²⁵⁾、原則 poor responder 以外で小卵胞採卵を行わない場合は推奨しない。またOHSSはカベルゴリンやレトロゾールにより抑制できる方法が普及してきたが、最大限の卵子採取を目指すGnRHアゴニストプロトコルは、若年女性や high responder では身体的、金銭的な負担も大きい。また2022年4月にARTの保険適用が拡大され、採取卵子数で保険の点数も決められ、その最大卵子数は10個であり11個以上は病院負担となる²⁶⁾。またOHSSの治療薬としてカベルゴリンは保険適用となったが、レトロゾールは適用されていないため、採取卵子数が多すぎる場合に問題となる。

最近、高卵巣刺激法と低卵巣刺激法を比較した無作為化比較試験³¹報告を含んだメタ解析が報告された²⁷⁾。生産率は、高卵巣刺激法と比較して poor responder (相対リスク(RR): 0.91, 95%信頼区間(CI): 0.68-1.22), normal responder (RR: 0.88, CI: 0.69-1.12), high responder (RR: 0.98, CI: 0.79-1.22)で、低卵巣刺激法は有意差がなかった。また累積生産率でも poor, normal, high responder のすべてで有意差がなかった(RR: 0.96, CI: 0.86-1.07)。OHSSのリスクは、normal responder(RR: 0.22, CI: 0.10-0.50), high responder (RR: 0.47, CI: 0.31-0.72)で、低卵巣刺激法が低かった。胚移植のキャンセル率は、poor responder (RR: 1.33, CI: 0.96-1.85)と high responder (RR: 1.31, CI: 0.98-1.77)では有意差がなかったが、normal re-

sponder (RR: 2.08, CI: 1.38-3.14)では、低卵巣刺激法が高かった。また低卵巣刺激法は、総ゴナドトロピン投与量が少なく、医療総額が低く、採取卵子数や胚獲得数は少なかったが、良好胚獲得率はすべてで同等であった。

これらを考慮すると日本において若年女性に対する低卵巣刺激法は、患者にとって最適な卵巣刺激法の一つとなり得る。最近では、AMHと患者の体重をもとにゴナドトロピン製剤の投与量をアルゴリズムで計算する製剤も発売され、過剰な卵巣刺激法は減少することが予想される²⁸⁻³⁰⁾。また現在は、卵巣刺激法の選択に人工知能を導入する研究も行われている³¹⁾。患者の年齢や卵巣予備能などを考慮し、個々人の最適な卵巣刺激法を選択することが重要である。

終わりに

日本は患者自身の卵子を用いた単一胚移植の妊娠成績を向上させるため、凍結融解胚移植の増加などにより、受精卵当たりの生産率が上昇してきた。ただし日本では胚移植ごとの妊娠成績で検討され、採卵周期ごとではあまり検討されてこなかった。これにより、卵巣刺激法が低刺激化し採卵周期ごとの妊娠成績が低い国となった。

米国や英国は、採卵周期ごとの妊娠成績を病院ごとで統一した方法で公表しているが、日本では各病院に任されている。さらに世界では、卵巣刺激法の安全性、妊娠への有効性、治療費用などをメタ解析で比較したガイドラインも作られているが³²⁻³⁴⁾、一概に特殊な環境の日本に適用することは難しい。今後は、ART成績のさらなる向上のために、病院ごとの妊娠成績の公表の義務化や日本の卵巣刺激法のガイドラインの整備などを行い、患者ごとの至適な卵巣刺激法の選択が必要である。

引用文献

1. Bai F, Wang DY, Fan YJ, Qiu J, Wang L, Dai Y, Song L (2020) Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016. *Hum Reprod*, 35 (2), 446-452.
2. Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, Kishi H, Kuwabara Y, Harada M, Hamatani T, Osuga Y (2022) Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2019 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*, 21 (1), e12434.
3. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S

- (2018) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*, 110(6), 1067-1080.
4. Teklenburg G, Salker M, Heijnen C, Macklon NS, Brokens JJ (2010) The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod*, 16(12), 886-895.
 5. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott Jr RT (2014) The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15, 169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*, 101(3), 656-663, e1.
 6. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A (2011) Nomogram for predicting live birth from egg number: an analysis of 400, 135 treatment cycles. *Hum Reprod*, 26, 1768-1774.
 7. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ (2014) Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256, 381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 101(4), 967-973.
 8. Sunkara SK, Marca AL, Seed PT, Khalaf Y (2015) Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*, 30(6), 1473-1480.
 9. Hazekamp J, Bergh C, Wennerholm UB, Hovatta O, Karlström PO, Selbing A (2000) Avoiding multiple pregnancies in ART: consideration of new strategies. *Hum Reprod*, 15(6), 1217-1219.
 10. Banker M, Dyer S, Chambers GM, Ishihara O, Kupka M, de Mouzon J, Zegers-Hochschild F, Adamson GD (2021) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report on assisted reproductive technologies, 2013. *Fertil Steril*, 116(3), 741-756.
 11. 黒田恵司 (2021) 特集 排卵誘発のすべてⅡ ART編 6. 卵巣刺激法の国際比較とその成績. 産婦の実際, 70(13), 1579-1585.
 12. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P (2019) Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*, 25(1), 2-14.
 13. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, Checa MA (2013) Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles, a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 99(1), 156-162.
 14. Nargund G, Fauser BCJM, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R, Rotterdam ISMAAR Consensus Group on Terminology for Ovarian Stimulation for IVF (2007) The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*, 22(11), 2801-2804.
 15. Kushnir VA, Darmon SK, Barad DH, Gleicher N (2018) Observational retrospective study of US national utilisation patterns and live birth rates for various ovarian stimulation protocols for in vitro fertilisation. *BMJ Open*, 8(11), e023124.
 16. Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y (2016) Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of over two decades of a nationwide data. *Hum Reprod*, 31(10), 2261-2267.
 17. Kuroda K, Nagai S, Ikemoto Y, Matsumura Y, Ochiai A, Nojiri S, Itakura A, Sugiyama R (2021) Incidences and risk factors of moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome and severe hemoperitoneum in 1,435,108 oocyte retrievals. *Reprod Biomed Online*, 42(1), 125-132.
 18. Society for Assisted Reproductive Technology (SART) (2019) National summary report. https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultiYear.aspx?reportingYear=2019#
 19. Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA) (2018) Fertility treatment 2018, trends and figures. <https://www.hfea.gov.uk/about-us/publications/research-and-data/fertility-treatment-2018-trends-and-figures/>
 20. Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara AK, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y (2021) Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*, 20(1), 3-12.
 21. Wintner EM, Hershko-Klement A, Tzadikvitch K, Ghetler Y, Gonen O, Wintner O, Shulman A, Wisner A (2017) Does the transfer of a poor quality embryo together with a good quality embryo affect the In Vitro Fertilization (IVF) outcome? *J Ovarian Res*, 10(1), 2.
 22. Ohgi S, Taga Y, Anakubo H, Kurata Y, Hatakeyama S, Yanaihara A (2018) Morphologically poor blastocysts could affect the implantation rate of a morphologically good blastocyst during a double-blastocyst transfer for patients who have experienced repeated implantation failures. *Reprod Med Biol*, 17(3), 249-254.
 23. 黒田恵司 (2021) 【生殖補助医療における最近の話題】日本の卵巣刺激法を再考する. 日産婦学会誌, 73(3), 411-419.
 24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2013) Fertility problems: assessment and treatment, clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>
 25. Teramoto S, Osada H, Sato Y, Shozu M (2019) Pregnancy and neonatal outcomes of small follicle-derived blastocyst transfer in modified natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 111(4), 747-752.
 26. 黒田恵司, 杉山力一 (2022) 各論1 生殖補助医療 不妊治療における保険診療および先進医療制度. データから考える不妊症・不育症治療 希望に応える専門外来の診療指針 改定第二版. Medical View社, 228-237.
 27. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G (2021) Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 27(2), 229-253.
 28. Olsson H, Sandström R, Grundemar L (2014) Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol*, 54(11), 1299-1307.
 29. Andersen AN, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC, ESTHER-1 study group (2017) Individualized versus conventional ovarian stimulation for in

- vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*, 107 (2), 387–396, e 4.
30. Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, Garcia-Velasco JA, Barri P, de Sutter P, Klein BM, Fauser BCJM (2014) Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, anti-müllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 102 (6), 1633–1640, e 5.
 31. Fanton M, Nutting V, Rothman A, Maeder-York P, Hariton E, Barash O, Weckstein L, Sakkas D, Copperman AB, Loewke K (2022) An interpretable machine learning model for individualized gonadotrophin starting dose selection during ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*, 45 (6), 1152–1159.
 32. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ (2016) Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd001750.
 33. Farquhar C, Marjoribanks J, Brown J, Fauser BCJM, Lethaby A, Mourad S, Rebar R, Showell M, van der Poel S (2017) Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. *Reprod Biomed Online*, 35 (1), 3–16.
 34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2018) Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertil Steril*, 109 (6), 993–999.