

未成熟卵体外受精の経験から卵子の品質評価を考える

Think about the assessment of oocyte quality from clinical experience of *in vitro* maturation-fertilization method.

医療法人三慧会 IVF なんばクリニック 佐藤 学

一般的に体外受精(IVF)では外因性のゴナドトロピン投与による卵巣刺激によって治療が行われることが多く、患者にとっては度重なる注射による肉体的苦痛、通院による時間的束縛、ホルモン剤使用による経済負担など、治療に対する負担は重くのしかかる。さらに多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)を呈する場合、卵巣刺激に伴う卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症は GnRH アンタゴニストの普及が進んでいる現在においても避けられない場合もあり、重症化しスケジュールを中止する場合もありリスクを伴う。現在のところ非生理的な量の外因性ゴナドトロピンを卵巣刺激に用いることによる腫瘍発生などの関連はないとされているが未知のリスク予防の観点からも卵巣刺激に対する安全性は考慮した方が良いと思われる。

このような背景のもと、外因性ゴナドトロピンを用いない体外成熟-体外受精法(IVM)が1991年に Cha らによって不妊治療に応用された。以後 PCOS 症例に対する OHSS 回避のための治療法のひとつとして広まり、国内でも1999年と2001年にIVMによる当グループによる初の成功以降、採卵時の吸引圧や培養環境の変更などを経てIVMはPCOS症例において前述した問題点を解決する有効なひとつの手段となった。IVMの方法は採卵前にヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)を投与するIVM(hCG-IVM)と投与しないIVM(Non-hCG-IVM)の2種類に分類される。hCG-IVMは2000年に Chian らによって、採卵数、成熟率、妊娠率の向上が報告されてから当院でもこの方法を採用している。また成熟培養時間も24-26時間とNon-hCG-IVMの場合(48時間程度)に比べ短縮できることもメリットの一つであった。IVMは現在では海外を中心に実施されているが臨床成績はIVFに比べ及ばないこともありIVMを国内で実施している施設もまだまだ少ない。この原因は卵成熟率が低いこと、良好胚獲得率が低いことによる低移植率などが挙げられ、卵子の品質に問題が考えられる。もっとも、IVMの対象となるPCOS症例から得られる卵子の品質はIVFの場合においても成熟率の低下、胚質不良を呈する場合もある。

今まで当院で用いてきたhCG-IVMでは採卵時に確認できる卵丘細胞-卵子複合体(COC)の形態は卵丘、顆粒膜細胞が膨化している状態や緊密に結合した状態など様々であった。これはhCGが卵丘、顆粒膜細胞に作用して成熟を開始している状況が予測された。そこで卵丘、顆粒膜細胞が付着したままで卵子の成熟状況を判定することを試みると採卵時におよそ10%が体内成熟卵であることが明らかとなった。SonらはIVM周期で得られた体内成熟卵の含まれる割合がお

よそ 15%と報告しており数値はほぼ同等であった。すなわちhCG-IVM 周期で得られる卵子は成熟状態が個々で異なり、成熟に応じて ICSI する必要性が明らかとなった。それ以降、体内成熟卵と体外成熟卵を区別して取扱いするように方法を修正することで成績が向上するか現在検討を進めている。また、様々な動物種において卵母細胞の大きさが適正でない場合、その成熟能及び発生能に影響することが知られていることから、PCOS 症例の IVM 周期と IVF 周期の成熟卵のサイズを比較した結果、IVM 周期で有意に小さく(112 μ m vs. 118 μ m)、成熟率は有意に低かった(60% vs. 82%)ことから卵子の品質評価の一つにサイズも関連している可能性がある。

現段階では PCOS 症例における IVM ではおよそ半数の卵子は治療に用いることができないことが課題の一つである。すなわち現段階では、獲得できる成熟卵をよりベストな時期で受精させて治療に用いることを重視しなければならないと考えられる。