

平成7年度厚生省心身障害研究  
「多胎妊娠の管理およびケアに関する研究」

卵の質の向上，評価に関する研究  
(分担研究： 多胎妊娠の予防に関する研究 )

分担研究報告書

鳥取大学医学部産科婦人科学教室

寺川直樹

原田 省

要約：体外受精胚移植の卵巣刺激周期において，卵胞期に血中P濃度が軽度ながら上昇する（ $P \geq 1 \text{ ng/ml}$ ）周期が存在し，その周期の妊娠成績は低下することを見出した．移植胚の形態学的スコアリングの結果，P上昇周期に得られた胚のqualityは不良であることも判明した．本研究では，血中P濃度の上昇後に速やかに採卵を行うことでembryo qualityの低下が防げるか否かを検討した．GnRHaとhMGによる卵巣刺激法でIVFを施行した147症例，162周期を対象とした．卵胞期P上昇を57周期に認めたが，このうち従来のhCG投与基準で採卵を行った33周期と，P上昇を確認したのち直ちにhCGを投与し，緊急採卵を行った24周期（緊急採卵周期）に区分した．残りの105周期ではP上昇を認めなかった．これら162周期において，胚移植前のcell stageと胚のgrade，妊娠率および着床率（胎囊数/移植胚数）を比較検討した．胚移植時の4細胞期胚への発生率は，緊急採卵周期では39%とP上昇周期の24%に比して有意に高く，P非上昇周期の40%と差を認めなかった．均等に分割したgrade1胚の割合も，緊急採卵周期ではP上昇周期に比較して有意に高く，P非上昇周期と同等であった．緊急採卵周期の着床率は14%であり，P上昇周期の3%に比して有意に高かった．

以上の検討から，卵胞期P上昇を認めた際には可及的速やかに緊急採卵を行うことで卵の質低下を回避し，着床率を維持できることが明らかとなった．同時に，移植胚の形態学的スコアリングは胚の着床能を予知する上で有用であることが示唆された．

見出し語：卵の質，プロゲステロン，体外受精胚移植

## 緒言

自然排卵周期においては、血中プロゲステロン (P) は LH サージ 12 時間前になって上昇を開始する<sup>1)</sup>。体外受精胚移植の卵巣刺激周期においても、血中 P の上昇と LH サージあるいは hCG 投与のタイミングが同期することが妊娠成立に重要であることを明らかにした<sup>2)</sup>。したがって、血中 P は卵胞の最終的な成熟とともに上昇を開始するものと考えられる。一方、卵巣刺激周期の卵胞期において血中 P 濃度が軽度ながら上昇する周期が存在し、その周期の妊娠成績は低下することを見出した<sup>3)</sup>。この P 上昇は gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) を併用し内因性の LH の分泌を抑えた周期でも認められること、形態学的スコアリングの結果、P 上昇周期に得られた移植胚の quality は不良であることも判明した<sup>4)</sup>。本研究では、血中 P 濃度の上昇後に速やかに採卵を行うことで embryo quality の低下を防げるか否かを検討した。

## 対象と方法

GnRHa (Buserelin acetate: スプレキュア, ヘキストジャパン株式会社) と human menopausal gonadotropin (hMG, ヒュメゴン, 日本オルガノン) による卵巣刺激法で IVF を施行した 147 症例, 162 周期を対象とした。GnRHa の投与は、黄体期中期あるいは月経第 1 周日より開始した。hMG は第 3 周日より, 300 あるいは 150 単位を連日筋注した。血中 E2 および P 濃度は第 7 周日より連日測定し、主席卵胞の直径が 15 mm 以上、または経膈超音波で 10 個以上の卵胞を認めた際は 12 時間毎に測定した。E2 と P は DPC エストラジオールおよび DPC プロゲステロンキット (日本 DPC コーポレーション) を用いた RIA 法により測定した。162 周期のうち、57 周期において P 上昇が観察された。57 周期中 33 周期は、従来の human chorionic gonadotropin (hCG) 投与基準に従い、すなわち 2 個以上の卵胞発育を認め、血中 E2 値が発育卵胞あたり 200 pg/ml 以上となり、発育卵胞数の半数以上が 16 mm を越えた時点で hCG (プレグニール, 日本オルガノン) 5000 単位を投与した (P 上昇周期)。残りの 24 周期においては、P 上昇を確認したのち直ちに hCG を投与し、緊急採卵を行った (緊急採卵周期)。105 周期では、P 上昇を認めなかった (P 非上昇周期)。これら 162 周期において、成熟卵採取率、胚移植前の cell stage と胚の grade、妊娠率および着床率 (胎嚢数/移植胚数) を比較検討した。移植胚の grading は、Veck の方法に基づいて行った<sup>5)</sup>。

## 成績

hCG 投与時の発育卵胞数は、P 非上昇周期に比して P 上昇周期と緊急採卵周期で多かった。平均卵胞径は、緊急採卵周期において有意に小さかった (表 1)。成熟卵採取率は、緊急採卵周期では 53.2% となり、P 上昇周期の 37.3% より有意

に高く、P非上昇周期とほぼ同程度であった(表2)。胚移植時の4細胞期胚への発生率は、緊急採卵周期では38.9%とP上昇周期の23.6%に比して有意に高く、P非上昇周期の39.5%と差を認めなかった。均等に分割したgrade1胚の割合も、緊急採卵周期ではP上昇周期に比して有意に高く、P非上昇周期と同程度であった(表3, 図1)。したがって、P上昇周期においても可及的速やかにhCGを投与し、緊急採卵を行うことで卵子ならびに受精卵のquality低下は防げるものと考えられた。緊急採卵周期の着床率13.6%はP上昇周期の3.8%に比して有意に高く、妊娠率は25%であった(表4)。

## 考察

体外受精の卵巣刺激周期において、卵胞期にP上昇が起こると体外受精成績は低下することが指摘されている<sup>6,7)</sup>。教室における検討でも、P上昇周期においては卵の成熟率は低下し、形態学的スコアリングに基づいた移植胚のqualityは低下することが示された。一方、P上昇はGnRHa併用周期においても発生し、pure FSH製剤を用いた卵巣刺激時にも観察されることが判明した<sup>4,8)</sup>。本研究では、血中Pの上昇は卵胞の最終成熟を表すものと考えられることから、従来のE2および卵胞径に基づくhCG投与基準に従わずに、血中P値を指標に採卵することでP上昇周期の卵の質低下を防げるか否かを検討した。その結果、P上昇周期においては緊急採卵を行うことにより、卵子の成熟度、4細胞期以上への発生率ならびに移植胚の形態学的gradingの低下を防止できることを明らかにした。

今回の検討から、体外受精の成績はhCG投与のタイミングによって大きく影響されることが示された。緊急採卵周期においては、hCG投与時の平均卵胞径は14mmと小さかったが、採取された成熟卵の割合は高く、胚のqualityも高かった。したがって、従来のE2ならびに卵胞径に基づくhCG投与基準はP上昇周期においては適切ではなく、採卵のタイミングは血中P値に基づくべきものと考えられた。また、血中P値は、E2および卵胞径と同様に卵胞成熟度の指標として有用であることも示唆された。以上の成績から、体外受精の卵巣刺激周期において、卵胞期P上昇を認めた際には可及的速やかに緊急採卵を行うことで卵の質低下が回避でき、着床率を維持できることが明らかとなった。同時に、移植胚の形態学的スコアリングは胚の着床能を予知する上で有用であることが示された。

## 文献

- 1) Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:792-6.
- 2) Harada T, Sekijima A, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, Terado H, et al. Timing of progesterone rise around a surge in endogenous luteinizing hormone or the injection of human chorionic gonadotropin in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1991;8:56-9.
- 3) Mio Y, Sekijima A, Iwabe T, Onohara Y, Harada T, Terakawa N. Subtle rise in serum progesterone during the follicular phase as a predictor of the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:159-66.
- 4) Harada T, Yoshida S, Katagiri C, Takao N, Ikenari T, Toda T, et al. Reduced implantation rate with subtle rise in serum progesterone concentration during the follicular phase of cycles stimulated with a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropin. *Hum Reprod* 1995;10:1060-1064.
- 5) Veeck LL. Atlas of Human Oocyte and Early Conceptus. Volume 2, Baltimore: Williams & Wilkins, 1991:121-123.
- 6) Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynah D, Hamilton F, Meldrum DR. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991;55:563-6.
- 7) Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS. Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:797-803.
- 8) 関島秋男. Gonadotropin-releasing hormone analog併用卵巣刺激周期における卵胞期血中progesterone上昇と体外受精・胚移植成績. *日産婦誌* 1993;45:249-255.

表 1. hCG投与時の発育卵胞数および卵胞径

	発育卵胞数	平均卵胞径(mm)
P 上昇周期	10.4 ± 3.4	16.2 ± 2.6
緊急採卵周期	10.6 ± 3.2	13.9 ± 2.3
P 非上昇周期	6.3 ± 2.6	16.4 ± 1.8

\* p < 0.01

表 2. 成熟卵の割合

	採取卵数	成熟卵数	%
P 上昇周期	276	103	37.3
緊急採卵周期	201	107	53.2
P 非上昇周期	524	314	59.9

\* p < 0.05

表 3. 4細胞期胚への発生率

	採取卵	4細胞期胚	%
P 上昇周期	276	65	23.6
緊急採卵周期	201	78	38.9
P 非上昇周期	524	207	39.5

\* p < 0.05

図 1. Grade 1 embryoの割合

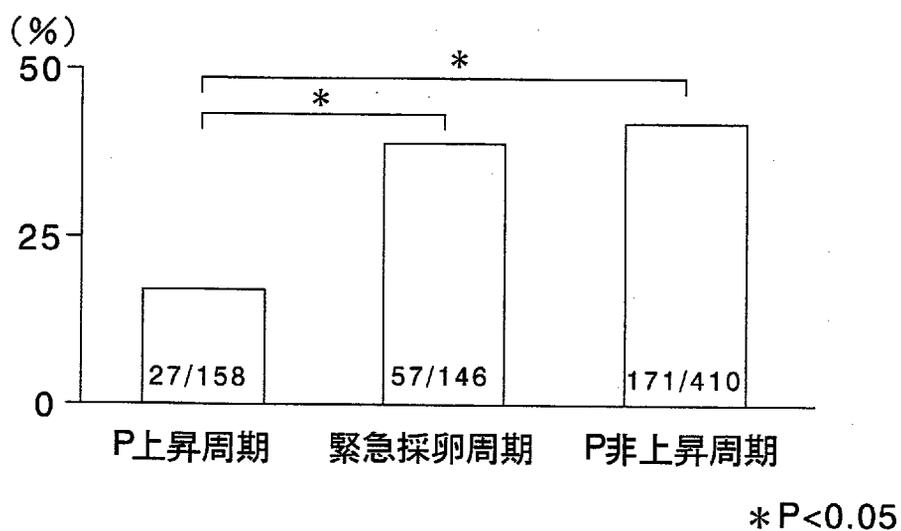


表 4. 妊娠率および着床率

	妊娠率(%)	着床率(%)
P 上昇周期	12.1	3.8
緊急採卵周期	25.0	13.6
P 非上昇周期	22.9	10.2

着床率： 胎囊数/ 移植胚数

\* p< 0.05



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:体外受精胚移植の卵巣刺激周期において、卵胞期に血中 P 濃度が軽度ながら上昇する (P 1ng/ml)周期が存在し、その周期の妊娠成績は低下することを見出した。移植胚の形態学的スコアリングの結果、P 上昇周期に得られた胚の quality は不良であることも判明した。本研究では、血中 P 濃度の上昇後に速やかに採卵を行うことで embryo quality の低下が防げるか否かを検討した。GnRHa と hMG による卵巣刺激法で IVF を施行した 147 症例、162 周期を対象とした。卵胞期 P 上昇を 57 周期に認めたが、このうち従来の hCG 投与基準で採卵を行った 33 周期と、P 上昇を確認したのち直ちに hCG を投与し、緊急採卵を行った 24 周期(緊急採卵周期) に区分した。残りの 105 周期では P 上昇を認めなかった。これら 162 周期において、胚移植前の cell stage と胚の grade、妊娠率および着床率 (胎囊数/移植胚数)を比較検討した。胚移植時の 4 細胞期胚への発生率は、緊急採卵周期では 39%と P 上昇周期の 24%に比して有意に高く、P 非上昇周期の 40%と差を認めなかった。均等に分割した grade1 胚の割合も、緊急採卵周期では P 上昇周期に比較して有意に高く、P 非上昇周期と同等であった。緊急採卵周期の着床率は 14%であり、P 上昇周期の 3%に比して有意に高かった。

以上の検討から、卵胞期 P 上昇を認めた際には可及的速やかに緊急採卵を行うことで卵の質低下を回避し、着床率を維持できることが明らかとなった。同時に、移植胚の形態学的スコアリングは胚の着床能を予知する上で有用であることが示唆された。