

3. クリニカルカンファランス—境界領域へのチャレンジ—

4) 高齢不妊婦人の問題点

③ 流産

県立広島病院
産科部長
上田 克憲

座長：近畿大学教授
星合 昊

不妊治療において女性の年齢は予後を左右する大きな因子であり、加齢とともに排卵する卵子の数と質の低下および染色体異常の頻度が増加し、子宮内膜や卵巣機能など受精卵の発育環境も悪化し、さらに婦人科的、内科的合併症も増加する。この結果、臨床的には妊娠率の低下、流・早産率の増加、出生児の先天異常の増加などが認められるが、流産に関しては染色体異常が最も重要な原因である。

一般に妊娠の約15%は自然流産に終わるが、母体年齢別にみると35歳を過ぎる頃から流産率の増加がみられ、35~39歳では20%、40歳以上では40%以上が流産に終わるとされる。また、流産物の染色体検査では約60%に染色体異常が認められるが、この頻度も加齢とともに増加することが報告されている。

精子や卵子の持つ染色体異常および初期細胞分裂時の異常の結果、初期胚の約40%が染色体異常を持つが、その後この頻度は減少し妊娠初期には10%、さらに中期には新生児で認められる頻度である0.6%にまで減少する。したがって、自然流産は妊娠初期から中期における染色体異常妊卵の淘汰と解釈でき、加齢により各段階での異常頻度および淘汰の程度が増加した結果、流産率が増加すると考えられる。

不妊婦人における流産

多様な不妊の内容、程度を正確に区分したうえで加齢と流産の関係を評価することは容易ではないが、まず非ART例すなわち排卵誘発療法/AIHで妊娠した症例について5歳ごとの年齢区分あるいは35歳以上とそれ未満の区分で流産率を比較すると、一般集団と同様に加齢による流産率の有意な増加が報告されている。次に、いわゆるART妊娠例についてみると、日産婦学会への登録によれば1996年にIVF、ICSI、GIFTによりGSが確認された臨床妊娠例2,072例のうち23.4%が妊娠20週未満での自然流産に終わっている。また、年齢別の流産率は、諸外国の登録成績およびわが国の成績のいずれにおいても加齢に伴う流産率の増加が明らかであり、特に40歳以上では30~50%とかなりの高率であることが分かる(図1)。さらに、これら不妊治療後の流産例の染色体分析結果では、異常率および異常の内容とも一般の流産例と変わらないことも確認されている。

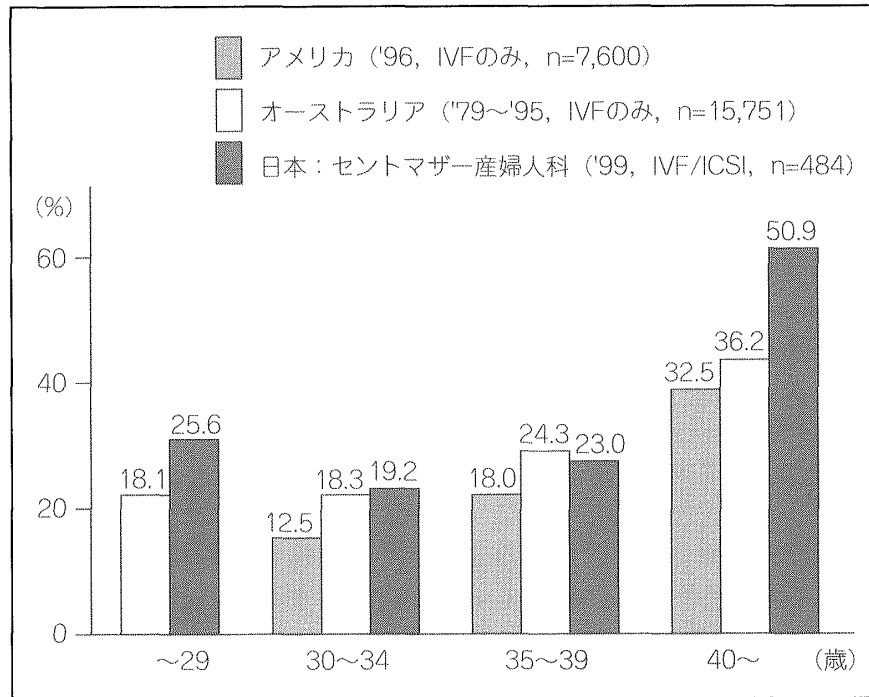
したがって、流産という観点からは、遅くとも40歳、可能であれば35歳までに不妊治療を開始し妊娠することが好ましいと結論される。

Abortion

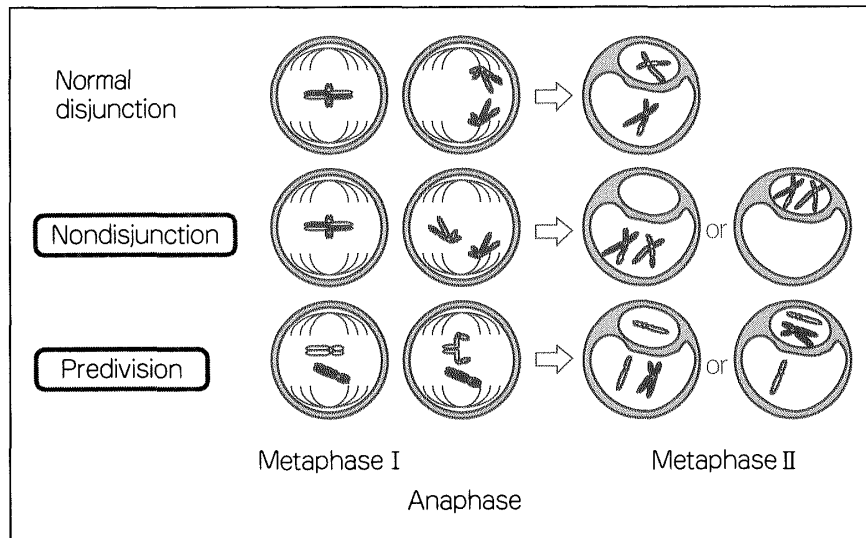
Katsunori UEDA

Department of Obstetrics, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima

Key words : Abortion · Aging · Chromosome · Sterility



(図 1) ART 妊娠例の年齢別自然流産率



(図 2) 第 1 減数分裂における異数性染色体異常の発生機序

染色体異常の発生機序

配偶子の第 1 減数分裂において異数性の染色体異常が発生する機序を模式的に示す (図 2)。古くから nondisjunction, すなわち第 1 減数分裂中期に対合した 2 本の相同染色体が分離せずとも細胞質内にとどまる結果染色体が過剰になる, あるいは 2 本とも極体に移動する結果染色体が欠如するという機序が知られており, この原因としては染色体分離に重要な役目を果たす紡錘系に何らかの異常が起こるためと説明されている。また最近では, 1 本の染色体内で 2 つの染色分体が分離する結果, nondisjunction のように染

色体1本が過不足を起こすのではなく染色分体レベルでの過不足を示す predivision という機序¹⁾も提唱されている。なお predivision の場合、理論的には第2減数分裂を終了した段階で半数の卵子は正常な染色体数に回復することになる。

流産の原因となる染色体異常は、主にこのような卵子の第1減数分裂時の異常によって発生するが、これ以外に第2減数分裂の異常によって生じるものや精子側の異常によって生じるものがある。

そして、加齢とともに染色体不分離が増加する理由としては、出生時にすでに第1減数分裂前期の大部分を終了しその後排卵までの数十年間休止期（網糸期）にある卵子において、時間経過とともに紡錘糸への有害要因が蓄積されるためとされている。

(表1) ヒト未受精卵における染色体異常率(上口と立野の集計²⁾による)

	漸進固定法	Tarkowski 法
報告数	4	13
総分析卵子数	702	1,935
染色体異常(%)		
異数性	11.4	26.4
(高数性)	5.2	6.9
(低数性)	6.2	19.5
構造異常	4.5	2.5
倍数性	7.0	7.5
合計	23.0	35.1

卵子の染色体分析成績

ARTの普及や配偶子の染色体分析法における新たな手技の開発、進歩により、ヒト卵子や精子の染色体分析が可能となった。

ヒト未受精卵の染色体分析に関する報告は少なくないが、染色体異常率、特に異数性異常の頻度に関しては報告によりかなり差異が見られる(表1)²⁾。この理由の一つとして、Tarkowski法によって標本を作製した場合には染色体の人為的な欠失が起こりやすく、このため低数性異常の頻度が異常に高くなると考えられている。事実、欠失が起こりにくい漸進固定法によって標本を作成した場合には高数性異常と低数性異常の頻度がほぼ同率であり、これは理論的にもうなづけるところである。したがって、未受精卵の染色体異常率としては約25%と考えるのが妥当であろう。

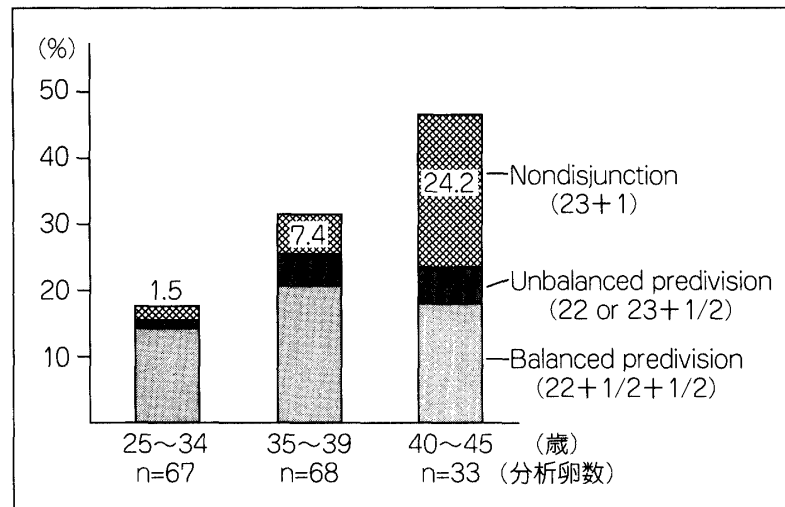
しかし、予想に反して、卵子提供者の加齢による異数性異常率の増加傾向は確認されていない。この理由の一つとして、ARTの余剰卵を対象とした研究では、結果的に高齢者、特に40代の患者からの卵子はなかなか得られず分析数が少ないという背景が考えられる。

Daily et al.³⁾は、このような欠点を補うため意図的に高齢者からの卵子を数多く収集し、また染色体分析法に比べより判定効率の高いFISH法による分析を行った成績を報告している(図3)。そして、nondisjunctionの頻度は34歳以下で1.5%、35~39歳で7.4%、そして40代では24.2%と明らかに加齢に伴う増加が認められたが、一方 predivision の頻度は年齢と無関係にほぼ一定であることなどから、predivision は卵子の in vitro での培養によって生じるアーチファクトであると主張している。

精子の染色体分析成績

不妊治療を受ける婦人が高齢であればあるほど、その配偶者も高齢であることが多いため、男性の加齢の影響も考慮する必要がある。

ヒト精子の染色体分析結果では卵子と同様に標本作製法による成績の差異が認められるが、漸進固定法による成績²⁾では異数性異常が1.4%、構造異常が14.1%で、染色体異常率は合計15.5%となっている。このように、卵子の場合と大きく異なる点として、精子では異数性異常より構造異常の方がはるかに高頻度であり異数性異常は卵子の5~10分の1



(図3) FISH法による卵子のX,18,13/21染色体の異数性異常率 (Dailey et al.³⁾)

程度にすぎないという特徴がある。

この理由として、卵子と違って精子は常に新しく生産されているため染色体不分離の原因となる有害要因の蓄積が起こりにくいと説明されており、事実、流産物や新生児の染色体異常の起源に関する報告をみても、異常染色体の起源は多くの場合母親由来である。また、男性の加齢と精子の異数性異常率との相関は報告されていないが、卵子と同様に40歳以上の提供者からの精子はあまり多く分析されていないことに注意する必要がある。

おわりに

以上のように、女性の加齢に伴う卵子染色体異常率の増加およびこれに起因する流産率の増加は避けがたい事実である。不妊婦人の場合は、suboptimalな胚の発生環境や多胎妊娠の増加がさらに流産率を増加させる可能性がある。

今日、高齢不妊婦人の流産率を低下させることが証明されている唯一の対応策は oocyte donation であり、これによれば40~49歳の高齢婦人が妊娠した場合でも35歳未満の婦人と同程度の流産率 (7.1% vs 6.3%) であることが報告⁴⁾されている。

ある意味ではこの成績は、高齢者の卵子がいかにか治療不可能な異常を内在しているかということを示しており、改めて早期に不妊治療を開始し妊娠に至ることの重要性を強調したい。

《参考文献》

- 1) Angell R. First-meiotic-division nondisjunction in human oocytes. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 23—32
- 2) 上口勇次郎, 立野祐幸. 配偶子の染色体分析. *産婦の実際* 1994 ; 43 : 925—930
- 3) Dailey T, Dale B, Cohen J, Munne S. Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II human oocytes. *Am J Hum Genet* 1996 ; 59 : 176—184
- 4) Borini A, Maccolini A, Bianchi L, Cattoli M, Violini F, Flamingni C. Oocyte donation program : pregnancy and implantation rates in women of different ages sharing oocytes from single donor. *Fertil Steril* 1996 ; 65 : 94—97