

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

岩端 秀之

専攻分野：母体・胎児・新生児病態学

コース：

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

Neonatal Outcomes After the Implantation of Human Embryos Vitrified Using A Closed-system Devise

(閉鎖型ガラス化凍結法を用いたヒト胚移植後の新生児の転帰)

共著者：

Shu Hashimoto, Masayasu Inoue, Tomoko Inoue, Keijiro Ito, Yoshiharu Nakaoka, Nao Suzuki, Yoshiharu Morimoto

緒言

ヒト凍結保存胚を移植後、妊娠したことが報告されて以来、胚の凍結保存は卵巣過剰刺激症候群の予防や、余剰胚の再利用など、生殖補助医療の進歩に大きく貢献してきた。

さらに、胚凍結保存法は胚周囲の凍結保護剤の量を減らし、迅速に液体窒素に投入する方法（開放型超急速ガラス化法 open vitrification systems :OVS）を用いることによって更なる発展を遂げた。

しかし、OVS では胚が液体窒素に直接暴露されるため、ウイルス・細菌感染のリスクが懸念された。そのリスクを軽減するために閉鎖型ガラス化法（closed vitrification systems :CVS）が開発されたが、冷却

速度の低下による生存率の低下が懸念されている。

我々は OVS と CVS とを比較し、胚の融解後生存率や着床率に差がないことを報告した。しかし、新生児の転帰は十分には検証されていないため、本研究では両方法において新生児の転帰と安全性について比較検討した。

方法・対象

2011 年 11 月から 2013 年 12 月の間にホルモン補充周期単一融解胚盤胞移植を行った症例中、研究同意が得られた 875 症例を対象とし、CVS 313 症例、OVS 562 症例の 2 群に分類した。

CVS には Rapid-i®(Vitrolife, Tokyo, Japan) を、OVS には Cryotop®(Kitazato Corporation, Tokyo, Japan)を用いた。移植後 3 週間で胎嚢の有無により着床を判定し、移植後 5 週間で胎児心拍確認を行った。

新生児の転帰は在胎週数や出生体重、性別、アプガースコア、新生児奇形の有無で評価した。2 群間の解析には t 検定および χ^2 二乗検定を用いて行い、 p 値が 0.05 未満の場合、統計的に有意差ありと判定した。

本研究は、医療法人三慧会倫理委員会（承認 2012-5 号）の了承を得たものである。

結果

CVS 群と OVS 群間で、平均母体年齢、顕微授精の割合、凍結融解後の胚の生存率、着床率に差は認められなかった。

また、胎児心拍が確認された割合や流産率、死産率、双胎率、生産率に有意差は認められず、染色体の異常の有無に関しても差は認められなかった。

出生した児において 32 週以前、32～34 週未満、34～37 週未満の早産児の割合、正期産児の割合、42 週以降の過期産児の割合、出生体重の

平均、また出生体重が 1500g 未満の極低出生体重児、1500～2500g 未満の低出生体重児の割合も差は認められなかった。正期産に限り比較を行った場合においても、母体平均年齢、母体 BMI、平均在胎週数、帝王切開実施率、平均出生体重、アプガースコア、性差に差はなかった。胎児奇形に関して、CVS 群において鎖肛、口唇裂とリンパ管腫 1 例ずつの計 3 例、OVS 群で鼠径ヘルニアを 1 例認めたが、その発生頻度に有意な差は認めなかった。

考察

本研究の結果より CVS は OVS と遜色なく使用し得ることが明らかとなった。

OVS におけるウイルス・細菌感染のリスクは二つの過程で想定される。第一は急速冷却のために液体窒素に直接暴露するとき、第二は液体窒素の中で長期間保管するときである。CVS では閉鎖されたストロー内の約 -196°C の気層により胚はガラス化されるため、液体窒素に直接暴露されないため、感染のリスクが著しく低くなる。

その一方で、CVS では OVS と比較して冷却速度が低下する。そのため、凍結時の細胞内外での氷晶形成のリスクが上昇する。しかし、両凍結方法を比較した本研究で検証した項目、特に凍結融解後の胚の生存率や、新生児の転帰に差は認められなかった。近年、胚の生存は冷却速度よりも融解速度により大きな影響を受けることが示唆されている。胚融解時はどちらの方法でもガラス化胚を直接融解液に浸けるため、融解速度に差はないと考えられている。本研究の結果も融解速度がより重要であることが示唆された。

ヒト胚の発生能を障害することなく、感染のリスクのきわめて少ない凍結保存を可能とする CVS は生殖補助医療の発展に大きく貢献することが期待される。

本研究の結果より CVS と OVS での移植後の経過と、新生児の転帰に差が

ないことが示された。引き続き、児の発達・発育についての評価していく予定である。