ARTにおける夫の加齢が胚発生に及ぼす影響についての検討

〇今井　和美、奥　裕嗣、永井　孝尚、北川　晴香、篠原　三佳
貴志　瑞季、金森　真希、山口　晶子、田中　舞弥

医療法人紀映会　　レディースクリニック北浜

目的

男性側の因子がART成功において他の因子と同様重要である。男性因子ではICSIを治療法として選択することになる。ICSIに供した精子のDNAの損傷（断片化）がある場合、受精やその後の胚発生および妊娠予後に影響を与える可能性がある。ICSI適応となる不良な精液所見の場合、DNA断片化の比率が高いとの報告がある。それに加え、加齢による影響も報告されている。そこで、夫の年齢に着目し、受精、胚発生および妊娠予後に与える因子となりうるか後方視的に検討した。

方法

【期間】2010年1月から2021年12月

【対象と方法】刺激周期で採卵し、ICSIを実施後、胚盤胞培養した7134個（545症例671周期）を対象とした。
妻の因子を除外するため採卵時35歳未満、精子パラメーターによる差を除外するためICSI実施症例とした。さらに、夫年齢を2群に分け28～40歳未満；6077個（466症例570周期）、40歳以上；1057個（79症例101周期）とした。
ICSI適応は当院の基準に基づき、男性因子と判断した症例に実施した。精液所見基準は総精子濃度と運動率にて判断している。精子の前処理は密度勾配法とswim up法を行い、精液所見同様、基準に満たない場合、ICSIを実施した。検定はχ二乗検定およびt検定で行い、<0.05を有意差ありとした。

検討項目

検討①夫年齢28～40歳未満と40歳以上の正常受精率、Day3良好胚率（Veeck分類Grade2、4cell以上）、Day5胚盤胞率およびDay5良好胚盤胞率（Gardner分類BL3BB以上）を評価項目とし2群で比較検討した。

検討②夫年齢28～40歳未満と40歳以上でのホルモン補充周期下での単一凍結融解胚盤胞移植の臨床妊娠率および流産率を比較検討した。胎嚢の確認をもって臨床妊娠とした。

結果

【患者背景】

患者背景を表1に示した。28～40歳未満と40歳以上における夫年齢は33.2±3.0歳、43.4±3.5歳、妻年齢は31.6±2.0歳、32.0±2.1歳で妻年齢に有意差を認めなかった。採卵数は13.1±7.5個、12.6±7.9個、成熟卵子数10.7±6.4個、10.5±6.5個でどちらも有意差を認めなかった。
さらに、今回採卵周期の精液所見およびswim up後の総精子数、運動率、正常形態率についてもそれぞれ両群間に有意差を認めなかった（表2）。

表1　患者背景

		28～40歳未満	40歳以上	P値
周期数（n）		570	101	
夫年齢	（歳 ±SD）	33.2±3.0	43.4±3.5	
妻年齢	（歳 ±SD）	31.6±2.0	32.0±2.1	0.07
採卵数	（個 ±SD）	13.1±7.5	12.6±7.9	0.61
成熟卵子数	（個 ±SD）	10.7±6.4	10.5±6.5	0.78

表2　採卵周期の精液所見

			28～40歳未満（n=570）	40歳以上（n=101）	P値
精液所見	総精子濃度	（×10^6/ml ±SD）	46.5±39.7	52.4±41.3	0.18
	運動率	（% ±SD）	49.6±18.4	48.2±18.5	0.50
	正常形態率	（% ±SD）	59.0±16.7	57.6±16.8	0.46
swim up後	総精子濃度	（×10^6/ml ±SD）	4.7±6.1	5.2±6.8	0.28
	運動率	（% ±SD）	92.7±20.8	92.1±20.5	0.74
	正常形態率	（% ±SD）	87.4±17.8	87.2±17.3	0.90

【結果①】

夫年齢28～40歳未満と40歳以上の正常受精率77.6%（4717/6077）、72.5%（766/1057）で年齢が高い群で有意に低率となった（p＜0.01）（図3）。培養成績はそれぞれDay3良好胚率42.7%（1970/4613）、38.5%(284/763)、胚盤胞率60.4%(2786/4613)、55.1%(420/763)、胚盤胞あたりの良好胚盤胞率36.8%(1698/4613)、33.0%(252/763)となり、いずれも夫年齢が40歳以上で有意に低値となった（p＜0.05、p＜0.01、p＜0.05）（図4）。

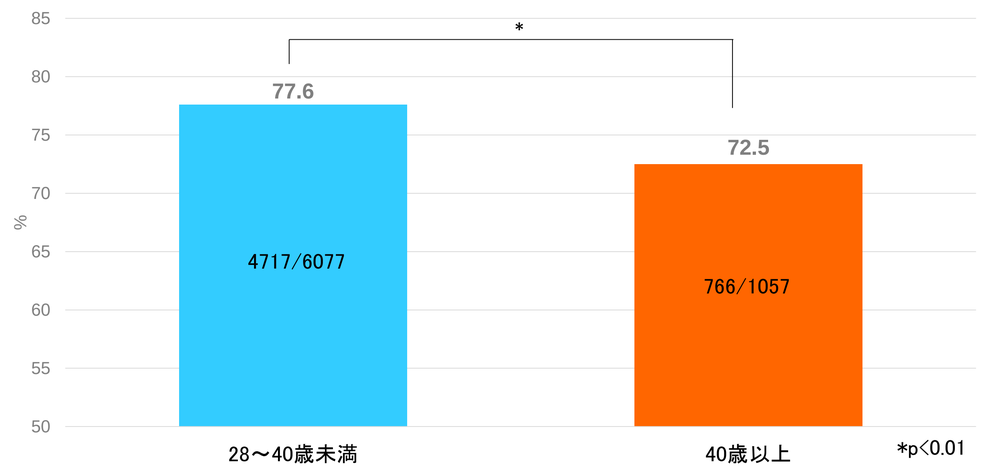

図3　両群間における正常受精率

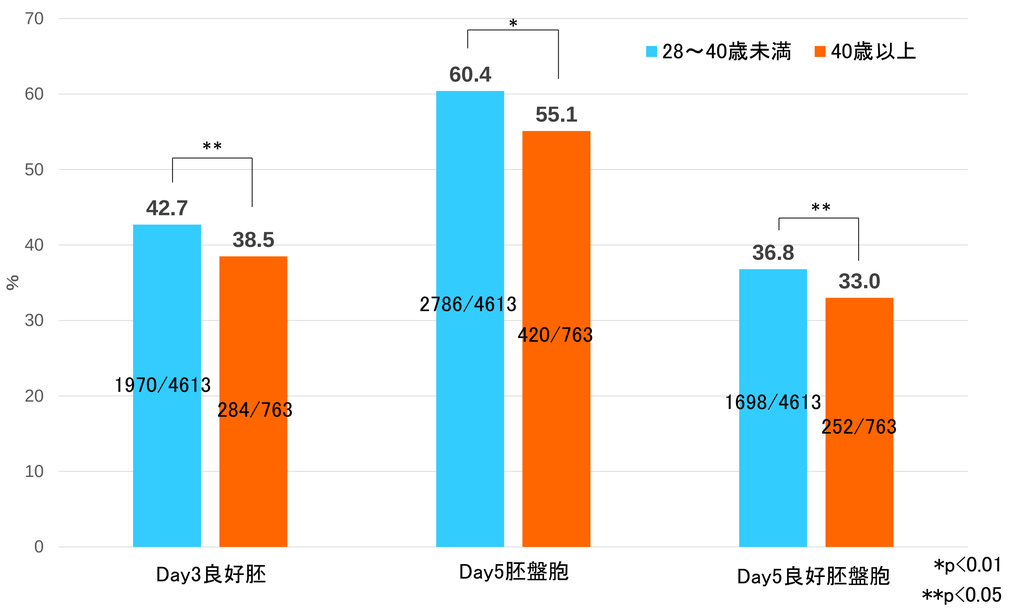

図4　両群間における培養成績

【結果②】

夫年齢28～40歳未満と40歳以上のホルモン補充周期による単一凍結融解胚盤胞移植における臨床妊娠率は51.4％（527/1025）、49.1%(79/161)、流産率は16.9％（89/527）、15.2%(12/79)で有意差を認めなかった(図5)。

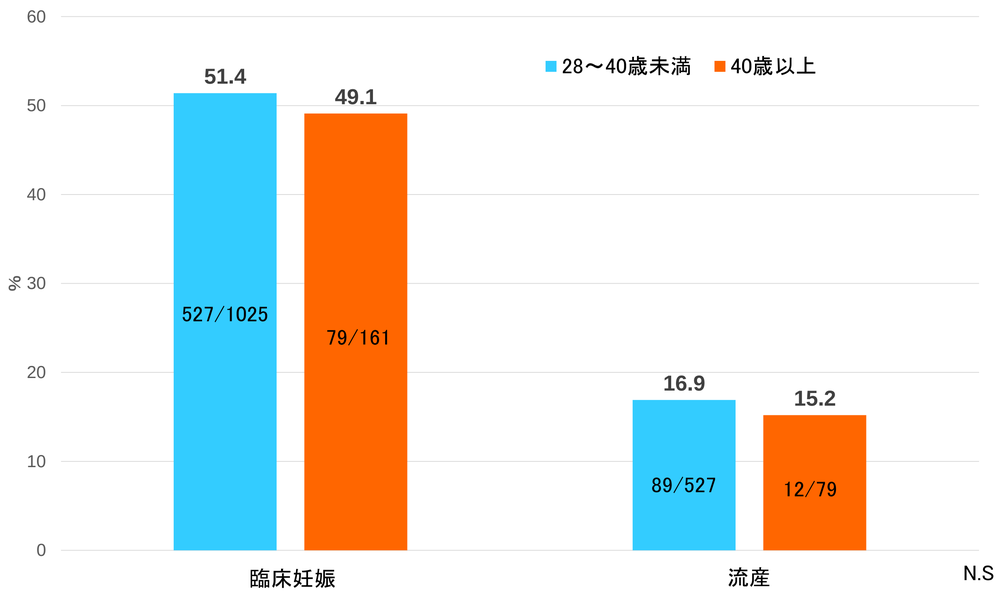

図5　両群間における臨床妊娠率および流産率

考察

①今回の検討から、夫年齢が40歳以上において受精率の低下が認められた。精子DNA損傷が高度でない限り受精は障害されないと考えるが、加齢により射精精液に占めるDNA断片化の割合が高ければ影響を受けるのではないかと考えられた。

②4～8細胞期胚以降での発生能が低下し、さらにDay5での良好胚盤胞の割合が低下したことから、ICSIに供した精子に損傷がある場合は、発育の遅延もしくは停止に影響を与える可能性が考えられた。

④臨床妊娠率と流産率については有意差はなく、胚盤胞移植における夫の加齢による影響認めなかった。これは、発生の過程で精子の影響を受けた可能性がある胚は胚盤胞へ発育しないもしくは不良胚盤胞である可能性があると考えられた。

⑤妊娠予後に影響はないものの、受精および胚発生に影響を及ぼす可能性があることから、他の因子同様、男性側の年齢も重要な因子であることが示唆された。

⑥DNA断片化は主に活性酸素による酸化ストレスが原因であるため、抗酸化剤添加の培養液の有効性が期待されるとともに、DNA損傷のない精子を注入すべく、PICSIや遠心分離を行わない精子選別法を行うことも一つの選択肢ではないかと考えられた。