

〔総 説〕

## 不妊症を生物学的・社会的に探求する

—— 卵子凍結に潜むリスクとベネフィット ——

高 橋 俊 文

福島県立医科大学 ふくしま子ども・女性医療支援センター

(受付 2021 年 11 月 8 日 受理 2021 年 12 月 15 日)

Exploring infertility biologically and sociologically :  
The hidden risks and benefits of oocyte freezing

Toshifumi Takahashi

Fukushima Medical Center for Children and Women, Fukushima Medical University

**要旨：**わが国の不妊症患者は増加を続けており，それに伴い体外受精治療などの生殖補助医療 (assisted reproductive technology, ART) の治療件数も増加している。女性の妊孕性は年齢の増加に伴い低下し，それは ART 治療でも克服は困難である。我が国の ART 治療の特徴の一つは，治療を受ける女性の高齢化があり，ART 治療全体の 40% 以上が 40 歳以上である。女性の年齢の増加による妊孕性低下は，卵子の質の低下，言い換えると卵子の老化が原因である。しかしながら，卵子の老化の詳細なメカニズムは現在も不明である。卵子の老化の分子機構の解明は，卵子の質の低下の予防や治療法が見つかる可能性がある。

我々は，動物実験にて加齢による卵子の質の低下 (卵子の老化) のメカニズムを研究してきた。卵子の加齢には，排卵前の卵子の加齢と排卵後の卵子の加齢があり，いずれの卵子の加齢でも胚発育が悪化する。我々は，排卵後の卵子の加齢には，酸化ストレスによるミトコンドリアの機能低下が，卵子の質の低下の主な原因であることを明らかにした。一方，排卵前の卵子の加齢である，母体の加齢による卵子の質の低下についても研究を行った。しかしながら，排卵後の卵子の加齢とは異なるメカニズムが推定された。

現在のところ，加齢による妊孕力の低下に対する有効な治療法はなく，若いうちに卵子を凍結することのみが唯一の対処法である。未受精卵子 (卵子) の凍結は技術的に困難であることから普及してこなかったが，受精卵 (胚) 凍結の技術の進歩により，卵子凍結も同様の方法で行うことが可能となった。

卵子凍結には，がん治療などによる卵巢機能低下に対する予防としての医学的適応と健康な女性が将来の妊孕性低下に対して行う社会的適応がある。社会的適応による卵子凍結にはメリットがある反面，高齢妊娠や母子の合併症などのリスクもあるため，現時点で推奨されていない。

本稿では，不妊症という疾患を生物学的観点と社会的観点から見直し，不妊症の現在の状況とその問題点について概説する。

**索引用語：**不妊症，妊孕性，卵子の加齢，卵子凍結

**Abstract :** The number of infertility patients in Japan continues to increase, and the number of assisted reproductive technology (ART) treatments, such as in-vitro fertilization (IVF), is also growing. Female fertility declines with increasing age, which is difficult to overcome even with ART treatment. The decline in fertility due to the increase in women's age is due to the decrease in the quality of oocytes, in other words, the aging of oocytes. However, the detailed mechanism of oocyte aging is still unknown. Understanding the molecular mechanisms of oocyte aging may lead to discovering preven-

tive and therapeutic measures against the decline in oocyte quality. We have been studying the mechanism of oocyte aging in animal experiments. There are two types of oocyte aging: pre-ovulatory and post-ovulatory. Both kinds of oocyte aging cause deterioration in embryonic development. We found that, in post-ovulatory oocyte aging, mitochondrial dysfunction due to oxidative stress is the leading cause of the decline in oocyte quality. However, a decrease in mitochondrial function was observed in preovulatory aged oocytes, which was not associated with the increased oxidative stress. It was suggested that different molecular mechanisms may be involved in the deterioration of embryonic development in post-ovulatory and pre-ovulatory aged eggs. At present, there is no effective treatment for age-related fertility decline, and the only remedy is oocyte cryopreservation at a young age. Oocyte cryopreservation has been done for two reasons: a medical indication to prevent the loss of ovarian function due to cancer treatment and a non-medical indication for healthy women to prevent future loss of fertility. While there are some advantages in the latter case, it is not recommended due to the risks associated with older pregnancies and complications for the mother and child. In this paper, I review the disease of infertility from both biological and sociological perspectives and outline the current status of infertility and its problems.

**Key words:** Infertility, fertility, aging of oocyte, oocyte cryopreservation

## 1. 緒 言

2020年9月、新型コロナウイルス感染症の収束が見えぬ状況下菅内閣が発足した。菅内閣の重点政策の一つとして、不妊治療への保険適応が掲げられた。2022年4月には体外受精治療に代表される生殖補助医療が保険診療可能となる見通しである。この背景には、我が国の少子化の進行と女性の晩婚化や晩産化による社会的な不妊症の増加がある。本稿では、不妊症という疾患を生物学的観点と社会学的観点から見直し、不妊症の現在の状況とその問題点について概説する。

## 2. 不妊症治療と生殖補助医療

### 1) 不妊症治療の概要

#### (1) 不妊症の定義と頻度

不妊症は、生殖年齢にある男女が妊娠を希望し、ある一定期間、性生活を行っているにもかかわらず、妊娠の成立を見ない状態と、日本産科婦人科学会では定義している。“ある一定期間”は、長らく2年とされていたが、2015年から1年に変更となった<sup>1)</sup>。

不妊症の頻度は8組または6組に1組(12~16%)と報告されている<sup>2)</sup>。避妊を行わない場合の累積妊娠率は、1か月当たりの妊娠率が25%で変化しない場合、15か月目には99%のカップルに妊娠が成立する。しかしながら、実際は、4か月目以降の妊娠率は半減することが知られており、12か月目での累積妊娠率は82%となる<sup>3)</sup>。このことから、不妊症カップルの頻度は8~6組に1組と考えるの

が妥当である。この不妊症の頻度は女性年齢の上昇により増加する。

#### (2) 不妊症の原因

不妊症の原因は、男性側、女性側の両者に存在する。1992年のWHOのレポートでは、不妊症の原因は、男性単独が8%、女性単独が37%、両者が35%と報告されており<sup>4)</sup>、男性側に何らかの異常が認められるのは43%である。すなわち、男性、女性の両者に不妊原因があると考えべきである。そのため、不妊症の原因検索は男女同時に進めるのが妥当である。

女性側では、卵管因子による不妊症が約30%と最も多いと報告されてきた。女性の晩婚化の影響から、これまで原因不明とされてきた女性の年齢の増加による妊孕性の低下が不妊原因として増加している。体外受精・胚移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)治療などの生殖補助医療(assisted reproductive technology, ART)を受ける女性年齢の高齢化もそのことを示唆している。

#### (3) 不妊症検査を実施する時期

不妊症の検査を受ける時期は、女性の年齢によって異なる。アメリカ生殖医学会では、女性の年齢が35歳未満では、1年間の不妊、35歳~40歳では6か月間の不妊、40歳以上はすぐに受診をするよう推奨している<sup>5)</sup>。

#### (4) 不妊症治療の概要

不妊症の治療は不妊原因に対しての治療が原則である。卵管因子に対しては、卵管閉塞であれば卵管形成術が実施される。子宮筋腫や子宮内膜症に対し

では、適応があれば手術治療が実施される。一方、原因が特定できない原因不明不妊症が20%程度であり、原因不明不妊症に対しては排卵誘発や人工授精治療などが実施される。このような一般不妊治療で妊娠するのは約半数であり、一般不妊治療で妊娠しないカップルは、ART治療の実施が検討される(図1)。

## 2) 生殖補助医療 (ART)

ART治療は、配偶子(精子と卵子)を体外で受精、受精卵(胚)を3~5日間培養後に子宮内に胚を移植するIVF-ETが代表である。1978年に英国で初めてIVF-ETによる児の出生が報告され、その後ART治療は世界的に普及し、これまで世界で約700万妊娠が報告されている。

### (1) 我が国のART治療の現状

日本では1983年、東北大学がIVF-ETによる児の出生を報告した。現在、ART治療は年間約40万治療周期実施されており<sup>6)</sup>、2018年はART治療による出生児の数は56,979人で総出生数に占める割合は1/16となった。

我が国のART治療の特徴の一つとして、凍結融解胚移植による出生が約90%を占めることがある。胚移植には、採卵した治療周期で胚移植を行う新鮮胚移植と胚凍結後に胚移植を行う凍結融解胚移植の

2つの方法がある。我が国の現在のART治療は、採卵後に新鮮胚移植を実施せず、選択的に胚凍結しその後融解胚移植を実施する方法が主流となっている。

### (2) ART治療成績

ART治療による妊娠率および生産率は、それぞれ、約30%と約25%である。治療成績は、“採卵当たり”なのか“胚移植当たり”なのか注意する必要がある。採卵当たりの妊娠率・生産率は、新鮮胚移植を実施せず選択的に胚凍結を実施した治療周期が分母に含まれるため、凍結融解胚移植が主流の我が国では、採卵当たりの妊娠率・生産率が低い結果となる。

ART治療成績に最も影響を与えるのは女性の年齢である(図2)。女性の年齢が増加すると、妊娠率・生産率は低下する。妊娠率・生産率の低下は35歳以降顕著となるが、流産率は35歳以降で上昇に転じ、45歳では50%以上になる。

### (3) ART治療女性の高齢化

我が国ではART治療を受ける女性の年齢が高齢化している。我が国では、ART治療を受ける女性の年齢は35歳以下が24%、40歳以上が42%である。一方、アメリカでは、40歳以上が22%、35歳以下が43%であり、我が国とは正反対である。これは、アメリカでは高齢不妊女性に対するART治療は、

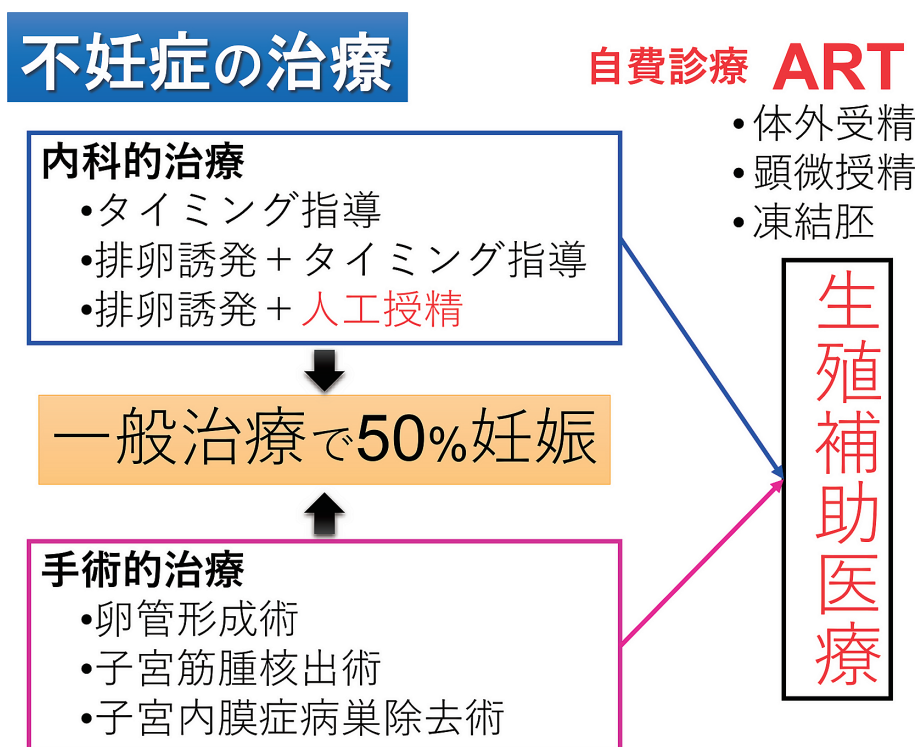


図1. 不妊症治療の概要

## ARTの年齢別の治療成績

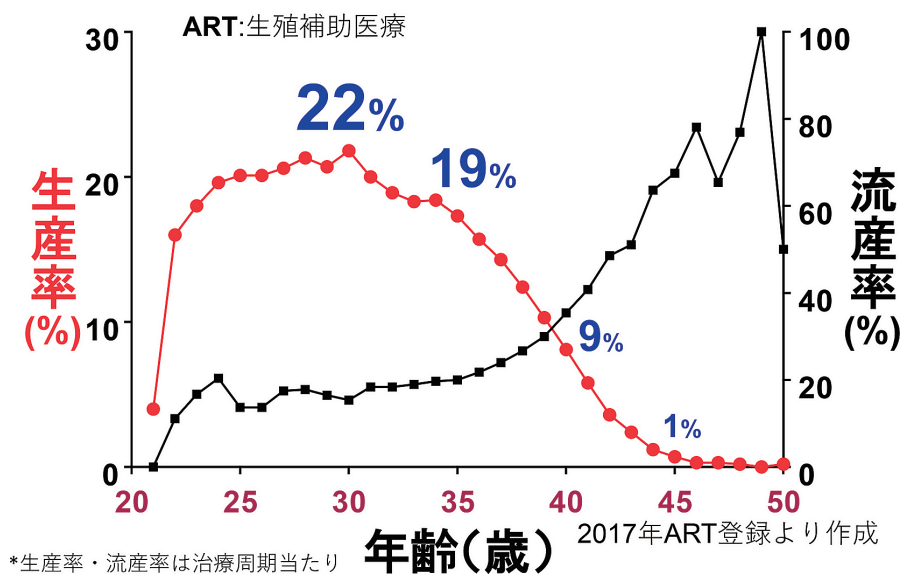


図2. ARTの年齢別治療成績

自身の卵子ではなく若年女性から卵子提供が行われる。そのため、アメリカでは自身の卵子を用いたART治療の年齢は日本と比べ若い結果となっている。

### (4) 高齢女性の妊孕性低下

高齢女性の妊孕性低下の原因は、“卵子の質の低下”にある。若年女性のドナー卵を用いた卵子提供によるART治療では、レシピエント女性の年齢が増加しても出生率が低下しない。卵子の質の低下は“卵子の老化”としてメディアなどでも取り上げら

れ、注目を浴びたことが記憶に新しいが、これは、不妊症女性のみならず起きる生理的な現象と捉えることができる。

高齢女性の妊孕性低下の理由として、以下に示す配偶子発生の男女差がある。女性の配偶子である卵子は、出生後新たに作られることがない。一方、男性の配偶子である精子は、生涯に渡って産生される。40歳女性の卵子は、40年間以上卵巣内に卵子として存在しているが、精子は約3か月前に産生されたものである(図3)。すなわち、男女で精子と卵子

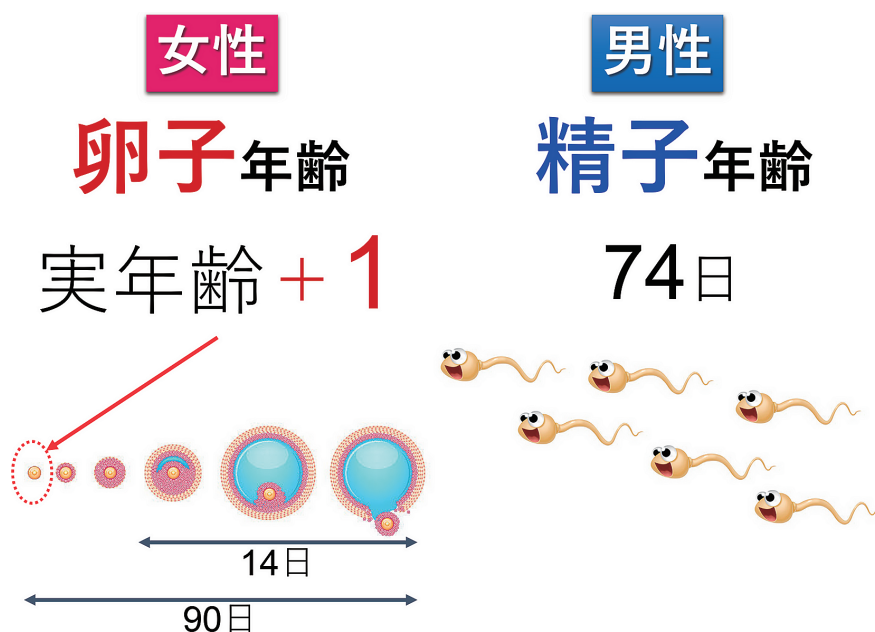


図3. 配偶子(卵子と精子)形成の男女差



が出来てから保存される期間は大きく異なり、そのことが女性の年齢増加による妊孕性低下の一因と考えられる。

### 3. 卵子の加齢と分子機構

#### 1) 卵子の加齢の種類

卵子の加齢は大きく2種類に分類される。排卵前の卵子の加齢と排卵後の卵子の加齢である。排卵前の卵子の加齢は、さらに3つに分類され、この中に母体の加齢が入る。排卵後の卵子の加齢には、排卵後、卵管内で受精するまでの間の時間とART治療で行われる採卵から媒精までの時間による加齢がある(図4)。いずれの卵子の加齢においても、受精率の低下、胚発育の悪化など共通した生物学的に異常を示すことが報告されている<sup>7)</sup>。

#### 2) 卵子の加齢の分子機構に関する研究

卵子の加齢の分子機構に関する基礎研究には、前述した2つの卵子の加齢の研究がある。排卵前の卵子の加齢である母体の加齢は、ヒト女性の加齢に相当し臨床的な意義が高い。しかしながら、動物実験では加齢した動物を用いるため長い時間がかかるといった欠点がある。そのため、排卵後の卵子の加齢を用いた基礎研究が多く行われてきた。我々も排卵

後の卵子の加齢モデルを用い卵子の加齢の研究を実施し、その成果を報告してきた<sup>8)</sup>。

#### 3) 排卵後の卵子の加齢の分子機構

マウス卵を用いた排卵後の卵子の加齢の分子機構に関する研究成果を以下に示す。マウス卵は過排卵刺激後12時間で排卵し卵管内で精子との受精を待つことになるが、排卵後すぐの卵子を新鮮卵、排卵後6時間経過した卵子を加齢卵と定義し、それらの卵子の発生能を検討した。加齢卵は新鮮卵を比べ、受精率の低下、胚発生の悪化と酸化ストレスの増加を認めた<sup>9)</sup>。また、受精時に観察される細胞内カルシウム濃度の周期的な変化(カルシウムオシレーション)が、加齢卵では新鮮卵と比較して、その振幅が低く、頻度が増加した。これは、酸化ストレスによるミトコンドリア機能低下によるATP産生の低下が原因であった<sup>8)</sup>(図5)。

#### 4) 排卵前の卵子の加齢のメカニズム

加齢マウス卵を用いた母体の加齢による卵子の加齢の分子機構に関する研究成果を以下に示す。排卵後の卵子の加齢の研究結果から、加齢による酸化ストレスの増加によるミトコンドリア機能低下が加齢マウスの卵子で起きているか検討した。加齢マウ

## 卵の加齢の種類

### ➤ 排卵前の卵の加齢

- **母体の加齢 (maternal aging)**
- 卵巣の加齢 (ovarian aging)
- 卵胞内での加齢 (intrafollicular aging)

### ➤ 排卵後の卵の加齢

- 卵管内での加齢 (*in vivo* aging)
- 体外培養での加齢 (*in vitro* aging)

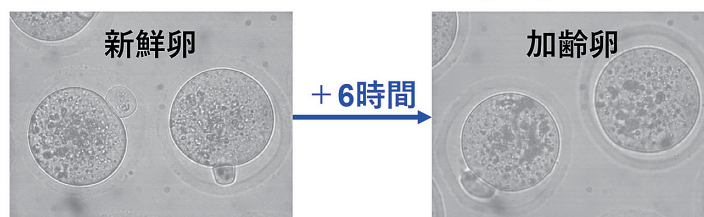


図4. 卵の加齢の種類

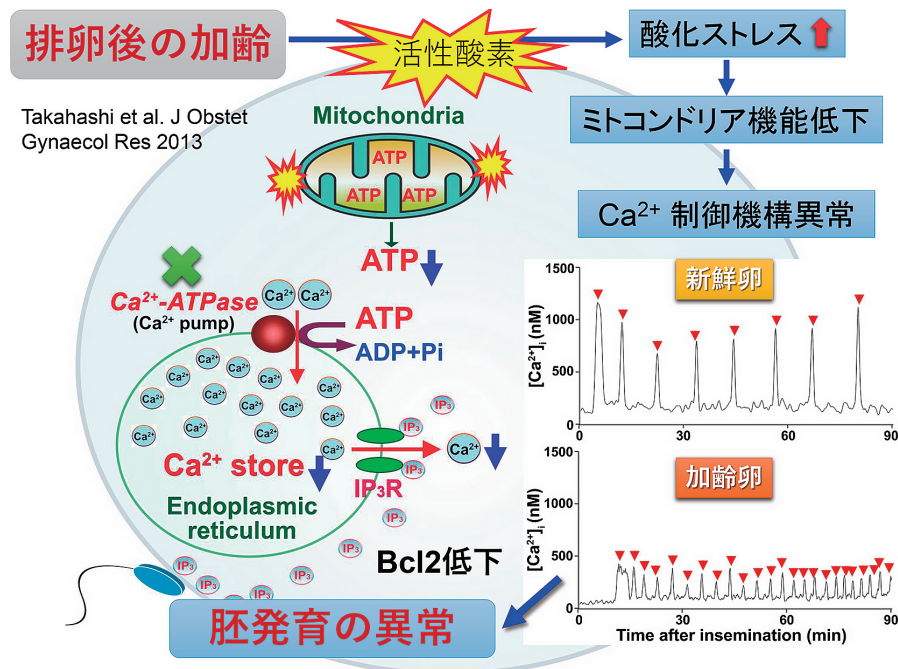


図5. 排卵後の卵の加齢の分子機構

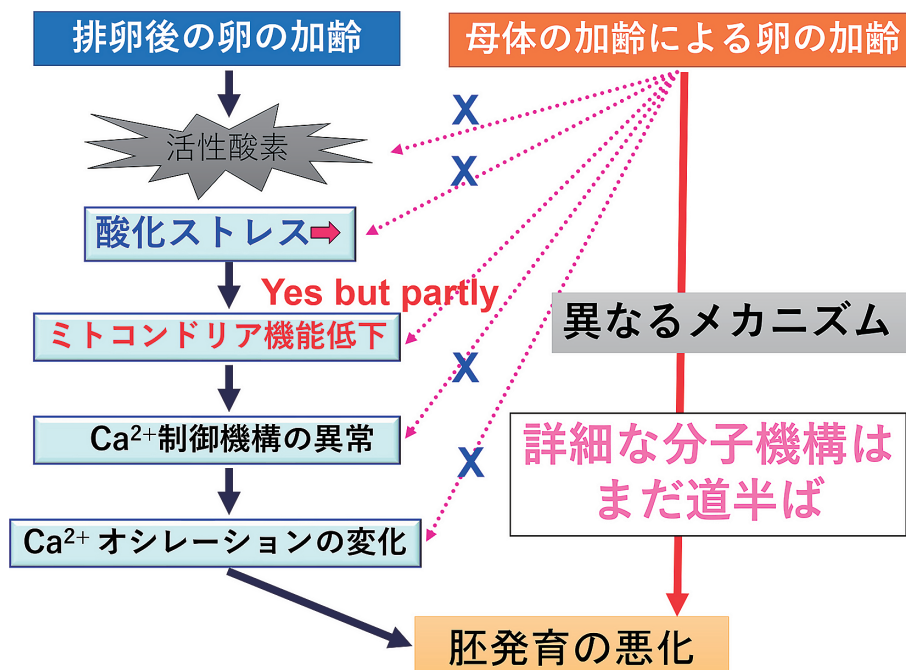


図6. 排卵後の卵の加齢と母体の加齢の分子機構の相違点

スは52～60週齢，若年マウスは4～8週齢を用いて検討した。加齢マウス卵は若年マウス卵と比べ，受精後の胚発育が悪化し，細胞のアポトーシスが増加した。酸化ストレスの増加は加齢マウス卵には認めず，若年マウス卵と同程度であった。一方ミトコンドリアの機能の指標である細胞内ATP量は，加齢マウス卵では若年マウス卵と比べ低下していた。これらの結果から，排卵後の卵子の加齢と排卵前の卵子の加齢（母体の加齢）は，その表現型である胚発

育の悪化は共通であるが，卵子の加齢の分子機構が異なっていることが推察された（図6）。

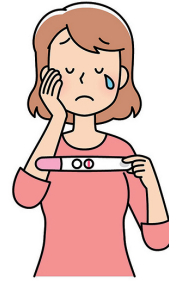
#### 4. 卵子凍結のリスクとベネフィット

##### 1) ART治療不成功の高齢不妊患者の選択肢

高齢不妊症患者に対して自身の卵子を用いたART治療には限界があることを前述した。このような不妊症患者には以下の選択肢が考えられる（図7）。① 拳児をあきらめる，② 閉経まで自身の卵子

## ART不成功・高齢不妊患者の**選択肢**は？

- ✓ 挙児をあきらめる
- ✓ 閉経までART治療を続ける
- ✓ 実験的な医療を受ける
- ✓ 卵子提供を受ける
- ✓ 養子縁組を考える



## 不妊になる可能性のある女性の**選択肢**は？

➡ **卵子凍結** ?



図7. ART 不成功・高齢不妊女性の治療選択肢

を用いた ART 治療を継続する, ③ 実験的医療としての ART 治療を受ける, ④ 提供卵子を用いた ART 治療を行う, ⑤ 里親または特別養子縁組制度。我が国では, ④ の卵子提供による ART 治療は一般的ではなく, 現実的には ①, ② を選択する患者が多い。

### 2) 卵子凍結の適応

未受精卵子(卵子)の凍結には, 医学的適応によるものと社会的適応によるものがある。医学的適応は, 悪性腫瘍などの治療による卵巣機能低下の予防として実施される。悪性腫瘍などの治療には, 抗がん剤, 放射線, 手術などが含まれる。一方, 社会的適応は, 健康な女性が現在では挙児希望がないが, 将来の不妊症になるリスクを予防する目的に実施するものである。日本産科婦人科学会は, 医学的適応による卵子凍結に関する見解とその実施要件を示しているが, 社会的適応によるものは, 現時点で推奨していない。

### 3) 社会的適応による卵子凍結

#### (1) 社会的適応による卵子凍結のメリット

社会的卵子凍結のメリットに関しては以下のような点がある(図8)。① 加齢による妊孕性低下に対する有効な方法, ② 女性が能動的に妊娠, 出産する時期を選択することが可能, ③ 現在パートナーがいない女性でも実施可能。我が国では社会的適

による卵子凍結のニーズがあるのは事実だが, 実際どれくらい実施されているかなど実態は把握されていない。

#### (2) 社会的適応による卵子凍結の実施状況

ヨーロッパでの社会的卵子凍結の実施に関するデータを紹介する。2013 年の 1 年間にヨーロッパ各地で実施された卵子凍結数は 9,126 例であった。その中の 8,885 例中, 卵子提供目的が 60% で最も多く, 次いで医学的適応によるものが 27%, 社会的適応によるものは 13% であった。すなわち年間約 1,000 件の社会的適応による卵子凍結が実施されていた<sup>10)</sup>。

社会的適応による卵子凍結を実施した女性の年齢に関する報告を紹介する。2005 年から 2011 年にニューヨークの大学病院で行われた卵子凍結は 478 人であった。社会的適応による卵子凍結を行った女性 183 人の年齢毎の割合は, 33 歳未満が 3%, 33~35 歳が 13%, 36~38 歳が 42%, 39~41 歳が 39%, 42 歳以上が 3% であった。すなわち, 社会的適応による卵子凍結を実施した女性は, 女性の妊孕性低下が起こる 36 歳以上が 84% を占めていた<sup>11)</sup>。

#### (3) 卵子凍結後の妊娠予後

現時点では, 卵子凍結後に妊娠する確率はそれほど高くはない。日本とアメリカでの卵子凍結後の妊娠率と生産率は, 胚移植当たりそれぞれ約 25% と約 20% である。このデータには, 医学的適応と不妊症患者のデータが含まれており, 純粋な社会的適



# 社会的卵子凍結のベネフィット

- ✓ 卵子凍結は、加齢による妊孕性の低下に対する有効な方法
- ✓ 社会的卵子凍結は、様々な状況の女性の妊孕性温存
- ✓ 女性が能動的に妊娠・出産する時期を選択することが可能

- ・ 現在パートナーがいない
- ・ 職業の継続（キャリア形成）など



図 8. 社会的適応による卵子凍結のベネフィット

応による卵子凍結後の結果ではない。社会的適応による卵子凍結は、不妊症でない女性に実施しているが、凍結保存後に融解した卵子を使用して ART 治療を行っても、妊娠率・生産率は不妊症女性と同程度であると考えられる。

## (4) 生児獲得に必要な卵子数について

卵子凍結後に生児を獲得するには、凍結時の女性の年齢と凍結個数が重要な予後因子である。Coboらは医学的適応と社会的適応による卵子凍結患者の年齢と凍結卵子個数による生児獲得率を報告した<sup>12)</sup>。それによれば、5 個の卵子凍結の場合、女性の年齢

が 35 歳以下と 36 歳以上では生児獲得率が、それぞれ 15% と 5% であった。10 個の卵子凍結の場合、女性の年齢が 35 歳以下と 36 歳以上では生児獲得率が、それぞれ、60% と 30% であった。すなわち、卵子凍結を実施する年齢は若いほどよく、多くの卵子凍結を行うことが、融解卵子を用いた ART 治療では重要な因子となる。

## (5) 社会的適応による卵子凍結のリスク

社会的適応による卵子凍結には以下のリスクがある (図 9)。① 卵子凍結を実施する身体的なリスク (卵巣過剰刺激症候群、出血・感染などの採卵合併

# 社会的卵子凍結のリスク

- ・ 卵子凍結を実施する身体的リスク  
採卵合併症 (卵巣過剰刺激症候群、出血、感染)
- ・ 卵子凍結の経済的リスク  
保険診療外 (自費)
- ・ 凍結卵子を使用しないリスク
- ・ ART 治療を受ける身体的・経済的リスク
- ・ 妊娠の不確実性
- ・ 妊娠・出産の母子合併症のリスク  
高齢妊娠のリスク (母子死亡、心血管系疾患など)



図 9. 社会的適応による卵子凍結のリスク



症), ② 卵子凍結の経済的リスク (自費診療), ③ 将来, 凍結卵子を使用しないリスク, ④ 将来, ART 治療を受ける身体的, 経済的リスク, ⑤ 将来の妊娠不確実性, ⑥ 妊娠・出産時の母子合併症のリスク (高齢妊娠のリスク)。妊娠・出産の時期をコントロールする事は, 必然的に高齢妊娠となる。高齢妊娠による周産期合併症の増加は周知の事実であり, 卵子凍結の実施に当たっては将来的なリスクに関して十分なインフォームドコンセントが必要である。

## 5. 結 語

不妊症は, 女性の晩婚化・晩産化などの社会的背景から増加しており, 不妊症女性の年齢の増加が問題となっている。高齢不妊女性にはART 治療を行ってもその成功率は低い。社会的適応による卵子凍結は, 女性の年齢増加による妊孕性低下の予防として有効である可能性はあるが, 卵子凍結には様々なリスクが存在する事から, その実施には慎重な姿勢が必要である。女性の年齢増加による妊孕性低下の分子機構は未だ明らかではないが, 基礎研究を通じて新しい治療法の開発が待たれる。

## 謝 辞

共同研究者として以下の諸先生方に感謝する。五十嵐秀樹, 高橋英嗣, 齊藤英和, 倉智博久, 広井正彦。本稿は, 福島医学会第 489 回学術集会特別講演 (2021 年 5 月 27 日開催) の講演内容をまとめ執筆した。

## 文 献

- 久具宏司. 【不妊と不育の新たな課題】不妊症の定義と分類 歴史からの考察. 産婦人科の実践, **66**: 1781-1785, 2017.
- Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*, **99**: 1324-1331 e1321, 2013.
- Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*, **65**: 503-509, 1996.
- Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser, **820**: 1-111, 1992.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*, **98**: 302-307, 2012.
- Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, et al. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2017 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*, **19**: 3-12, 2020.
- Takahashi T, Igarashi H, Amita M, et al. Cellular and molecular mechanisms of various types of oocyte aging. *Reprod Med Biol*, **10**: 239-249, 2011.
- Takahashi T, Igarashi H, Amita M, et al. Molecular mechanism of poor embryo development in postovulatory aged oocytes: mini review. *J Obstet Gynaecol Res*, **39**: 1431-1439, 2013.
- Takahashi T, Takahashi E, Igarashi H, et al. Impact of oxidative stress in aged mouse oocytes on calcium oscillations at fertilization. *Mol Reprod Dev*, **66**: 143-152, 2003.
- Shenfield F, de Mouzon J, Scaravelli G, et al. Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. *Hum Reprod Open*, **2017**: hox003, 2017.
- Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, et al. What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? *Fertil Steril*, **100**: 1343-1349, 2013.
- Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*, **105**: 755-764 e758, 2016.