

ICSIの受精率は累積出生率に影響するのか？

Fertilization rate as a novel indicator for cumulative live birth rate: a multicenter retrospective cohort study of 9,394 complete in vitro fertilization cycles

累積出生率の新たな指標としての受精率：

9,394のIVF周期を対象とした他施設レトロスペクティブコホート研究

要約

目的：受精率を累積出生率(CLBR)の予測因子として評価する

デザイン：他施設レトロスペクティブコホート研究

設定：イタリアの10の体外受精クリニック

患者：7,968組のカップルで9,394回のICSI周期のみ。

Main Outcome Measure (主要な結果指標)：

主要な結果指標は、受精率間隔(<65%-グループ1、65-80%-グループ2、>80%-グループ3)に関連したCLBR。

さらに、母親の年齢(<34歳、35-38歳、39-42歳)および回収卵子数(5-7、8-10、>10個)に基づきデータの層別化が行われた。

結果：

CLBRは、受精率に対してグループ1、2、3で徐々に高くなった。(20.1、34.7、41.3%)

回収卵子数、1周期あたりの胚数、および累積妊娠率も同じ傾向であった。

母体年齢の増加に伴うCLBRの減少は、3つの母体年齢群全てにおいて、受精率およびCLBRと有意な相関が認められた。

多変量ロジスティック回帰分析は、受精率がCLBRと独立して関連する因子であることが示された。

まとめ：

本データは、受精率とCLBRとの間に正の相関を示し、このパラメータの予測的な臨床的関連性およびKPI: Key Performance indicator(主要業績評価指標)としての採用が示唆された。

背景

長年にわたり、総合的な臨床効果を表す理想的なパラメータの問題が議論されてきた。

治療周期の成功率を表す計算式は、新鮮胚移植の結果のみに限定されるのではなく、凍結保存胚を使用した場合にも適用され、可能な限り客観的かつ包括的な結果指標となることが望まれる。そこで、新鮮胚と凍結保存胚を移植した後の刺激周期の生殖能力を総合的に評価できる結果として、累積出生率(CLBR)を提案する。

母体年齢は歴史的に正しく認識されており、ARTの臨床結果に影響を与える唯一の重要な因子である。

最近では、卵巣予備能や卵巣反応(回収卵子数)も、この点で関心を集めている。

しかし、新しく、より包括的な予測因子の探求が終わったわけではなく、新しい関連する証拠が出始めています。

受精率は、卵子と精子の発育能力の基本的な側面を表すため、予測因子としては卵巣反応よりも包括的である可能性を持つ注目すべきパラメータである。

実際、当然であるが、ラボ、オペレーター、配偶子の能力を評価するための重要なKPIとして採用されている。

この観点から、他の連立された予測因子と比較して、今回の他施設共同レトロスペクティブ研究において、受精率がCLBRによってあらわされる治療成績を予測する能力を評価した。

材料および方法

イタリアの10のIVFクリニック

2015年1月から2017年12月までに非ドナーICSIサイクルを受けたカップルのデータをレトロスペクティブにレビューした。

患者の適格性基準

卵巣刺激療法を受けた18歳から42歳の女性全員を対象とした。本研究で使用したロジスティック回帰モデルの基準を満たすため、治療が完了したサイクルのみを分析対象とした。手術による精子回収例、妊娠性温存のための卵子回収例、完全な治療サイクルにおいて新鮮胚移植も凍結融解胚移植も行わなかったサイクル、着床前遺伝子検査を行ったサイクル、受精失敗したサイクル、標準体外受精（非ICSI）サイクルを分析から除外した。

データセット

ESHREウィーン・コンセンサスの勧告に基づき、受精率の間隔に応じて3群に層別化した。（グループ1：<65%、グループ2：65-80%、グループ3：>80%）

最終的に少なくとも1個の正常受精卵を含む全周期9,394周期を累積解析の対象として選択した。完全な周期とは、卵子回収後、新鮮胚移植、または凍結保存胚を使用し、生産された胚をすべて使用するか、生児が誕生するまでを指す。

さらに、女性の年齢（34歳未満、35-38歳、39-42歳）と回収卵子数（5-7個、8-10個、>10個）に基づいて、さらに周期の層別化を行った。

主要な結果指標はCLBRとし、単胎、双胎、その他の多胎の分娩を1分娩として登録した。

統計解析

多変量層別解析を行い、グループ間の差異を検定した。

一変量および多変量ロジスティック回帰を実施し、累積出生数との関連を評価した

結果

本研究に含まれる9,394のICSI全周期において、65%未満、65-80%、80%より上の受精率はそれぞれ、3,691、2,099、3,703周期で観察された。

表1に各グループの周期特性、および臨床転帰を報告する。

TABLE 1

Cycle characteristics and clinical outcome of study groups.

	Level of fertilization rate (FR) groups			Total
	Group 1	Group 2	Group 3	
No. of cycles (n/total) (%)	1,001 (28.6)	2,099 (72.1)	1,702 (30.7)	9,493 (100)
No. of MZ cycles (n)	76,666 (72.1)	16,302 (74.1)	25,940 (75.1)	69,608 (75.0)
Age—mean ± SD (95% CI)	36.07 ± 4.2 [35.93–36.21]	36.17 ± 4.1 [36.03–36.32]	36.02 ± 4.0 [35.88–36.15]	36.1 ± 4.2 [36.01–36.18]
No. of retrieved oocytes (mean ± SD) (95% CI)	15,282 (1,270–4,610) [5,500–24]	21,352 (1,072–4,951) [10,300–24]	25,201 (1,294–4,801) [10,300–24]	43,235 (1,092–4,801) [10,300–24]
No. of non-maternal oocytes (mean ± SD) (95% CI)	24,181 (1,276–4,111) [6,460–20]	15,054 (1,127–4,111) [6,460–20]	23,204 (1,294–4,741) [6,460–20]	64,239 (1,294–4,801) [10,300–24]
N. of fertilized (Zm) oocytes (mean ± SD) (95% CI)	11,000 (1,008–11,000) [2,900–10]	10,276 (1,111–2,731) [6,460–20]	21,019 (1,092–2,731) [6,460–20]	43,295 (1,111–2,731) [6,460–20]
No. of available embryos (mean ± SD) (95% CI)	6,961 (1,000–1,111) [1,000–1,02]	5,209 (1,127–1,150) [2,900–10]	11,166 (1,092–1,150) [2,900–10]	23,336 (1,111–1,150) [2,900–10]
No. of pregnancies (%)	1,671 (26.4)	881 (46.1)	1,196 (42.1)	3,748 (38.4)
No. of CLBR per OVA (%)	24 (2.0)	22 (1.0)	1,124 (31.1)	1,170 (11.6)

Note: CI = confidence interval; ICSI = cumulative birth rate; FR = fertilization rate; MZ = maternal; OVA = oocyte per cup; SD = standard deviation.

Source: Fertilization rate and clinical outcome. *Fertil Steril* 2017.

母体年齢には受精率群間で統計的に有意な差は認められなかった。(P=.640)。
 受精卵数と利用可能胚数は受精率グループ間で統計的に有意に異なっていた。(P<.001)
 受精率群1,2,3では、胚の数が徐々に増加した。
 累積妊娠率およびCLBRについても同様の傾向が認められた。
 (それぞれ20.1%、34.7%、41.3% ; P<.01)

	Level of Fertilization Rate (FR) Groups			Tot	p-Value
	Group 1	Group 2	Group 3		
Cleavage rate					
N. of Cleaved embryos (%)	10540 (95.8)	10564 (98.0)	21543 (98.3)	42647 (97.6)	<0.01
Implantation rate					
N. of Transferred embryos	6252	4680	8583	19515	
N. of Implanted embryos	1148 (18.4)	1071 (22.9)	2247 (26.2)	4466 (22.9)	<0.01
Implantation rate - Cleavage stage					
N. of Transferred embryos	5267	3377	5920	14564	
N. of Implanted embryos	848 (16.1)	633 (18.7)	1274 (21.5)	2755 (18.9)	<0.01
Implantation rate - Blastocyst stage					
N. of Transferred embryos	985	1303	2663	4951	
N. of Implanted embryos	300 (30.5)	438 (33.6)	973 (36.5)	1711 (34.6)	<0.05

受精率とその他のKPIである分割率や着床率との関係を解析したところ、グループ1に比べグループ2、グループ3群で成績が向上する傾向が見られた。
 特に分割率は受精率の上昇と正の相関を示した(95.8%、98.0%、98.3% ; P<.01)。
 さらに、受精率と着床率の間には、着床率全体(18.4、22.9、26.2% ; P<.05)、分割期の移植後(16.1、18.7、21.5% ; P<.01)、胚盤胞期の移植後(30.5、33.6、36.5% ; P<.05) いずれでも正の関連が見られた。

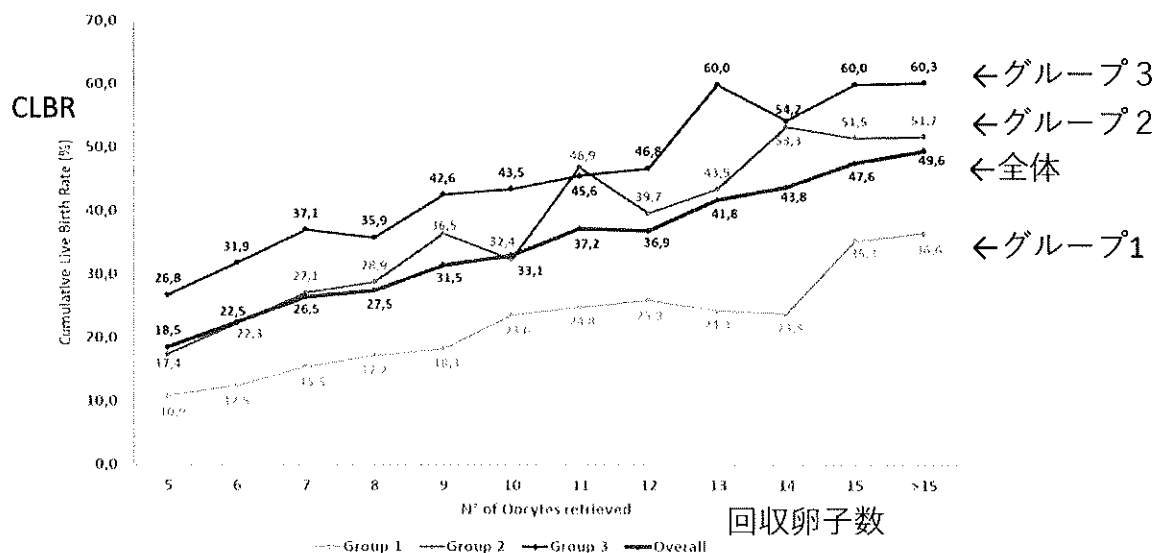


図1

その後のサブ解析により、1周期あたりの回収卵子数または受精率の関数としてCLBRが増加することが明らかになった。

グループ1の周期は平均結果より有意に低く、グループ2の周期は平均と同程度の結果、受精率の高い周期のグループ3は平均より有意に高い結果であった。

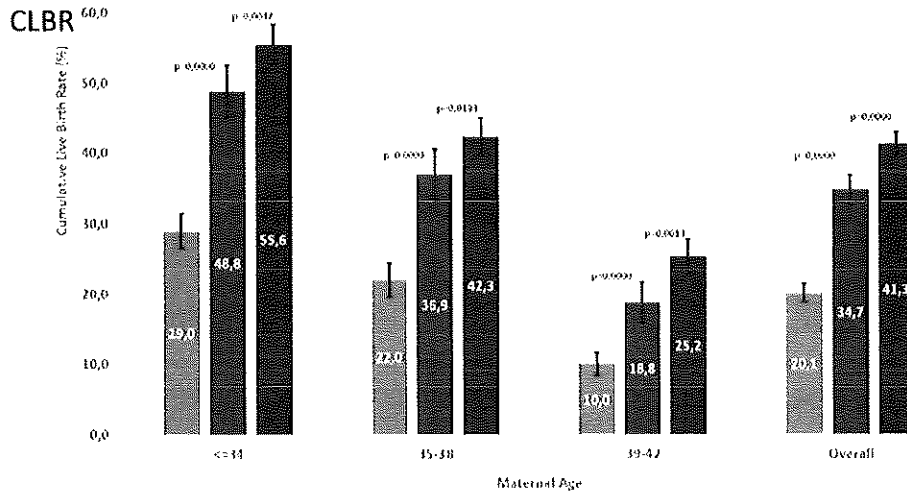


図 2

年齢で層別化した後も同様の傾向が見られた。

34歳未満の患者では、CLBRは29%→48.8%→55.6%と受精率の上昇に伴い有意に増加した。
($P < .001$)

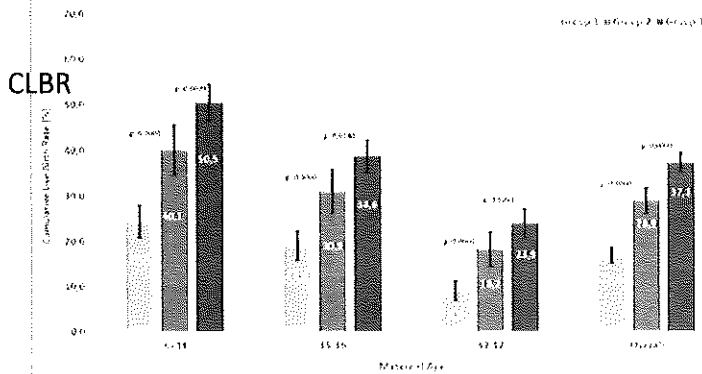
35-38歳の患者では、3つの受精率でそれぞれ22%→36.9%→42.3%とCLBRが増加した。
($P < .001$)

高齢の患者(39-42歳)では、CLBRは10%から18.8%、最も受精率の高いグループでは25.2%まで上昇した。

女性の年齢に加えて、採卵した卵子数がCLBRに与える影響を考慮し、さらに受精率群を比較した。補足図1A~Cは、女性の年齢と回収卵子数の間隔に対するCLBRの推移を示したものである。

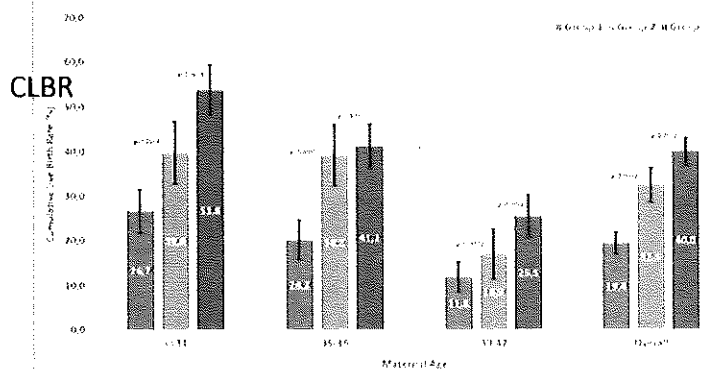
補足図1A

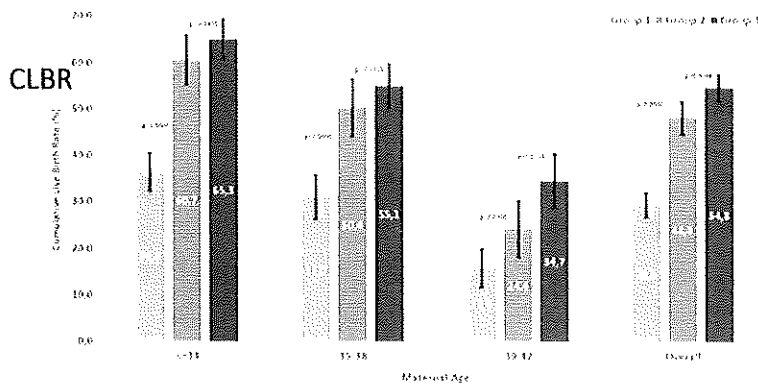
回収卵子数の低い群(5~7個)では、女性の年齢でサブ解析を行った後もCLBRは集団全体の受精率と正の相関があった。



補足図1B

回収卵子数中位群(8~10個)では、一般集団および若年層で受精率の上昇に伴いCLBRが有意に上昇したが、中高年層では有意差はなかった。

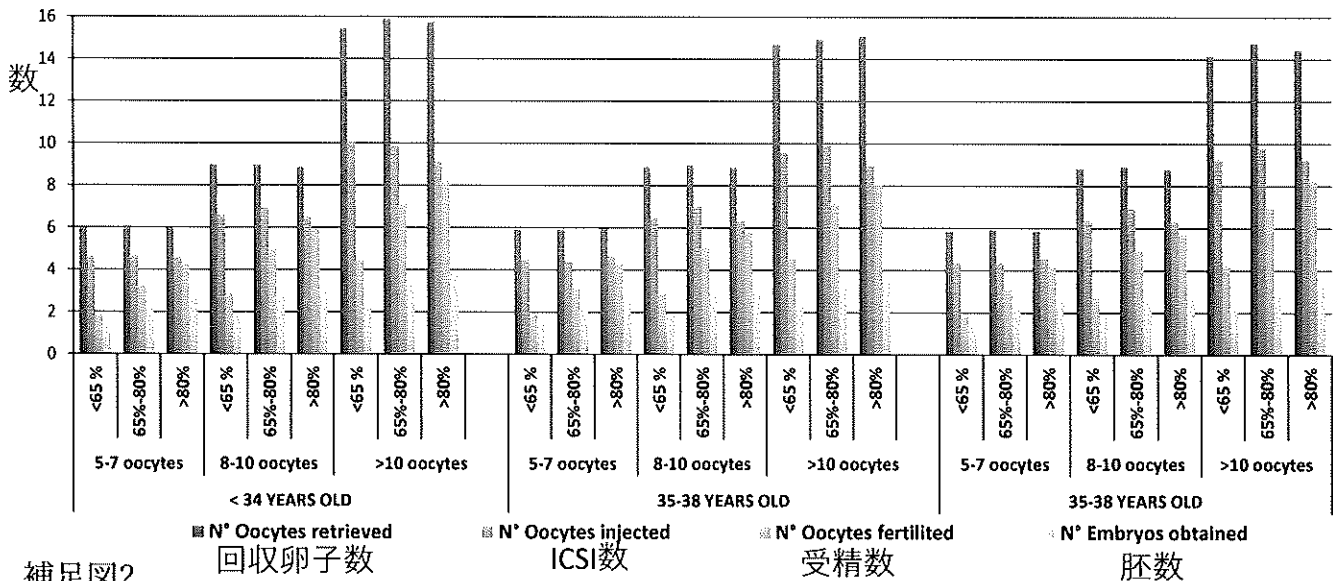




補足図1C

回収卵子数の多い群（11個以上）では、一般集団および女性の高年齢層で受精率の上昇に伴いCLBRが有意に増加した。

母体年齢が中高年の周期では、受精率低値群と中値群でCLBRに差が認められたが、受精率80%以上ではさらなる上昇は認められなかった。



補足図2

回収・受精した卵母細胞の数で正規化した後の受精率が、受精卵の数および移植や凍結保存に適した胚の数に及ぼす影響を示している。

最後に、患者固有の交絡因子の可能性をさらにコントロールするために、母体年齢、回収卵子数、ICSI実施率、受精率を多変量ロジスティック回帰分析で評価した。受精した卵子は絶対値ではなく、パーセントで分析した。これにより、回収した卵子と受精した卵子を相互に独立した変数として分析することができた。この評価から、受精率はCLBRと独立に関連する因子として浮上し、回収卵子数と同等かそれ以上の程度であった（表2）。

TABLE 2

Multivariate logistic regression analysis.

Groups	Categories	Univariable odds ratio of cumulative live birth (95% CI)	Multivariable odds ratio of cumulative live birth (95% CI)	P value
Maternal age (years)	31-34	1	1	< .001
	35-38	2.394 (2.129-2.692)	2.212 (1.959-2.499)	
	39-42	4.268 (3.737-4.872)	3.359 (2.976-3.789)	
No. of retrieved oocytes	5-7	1	1	< .001
	8-10	2.523 (1.358-4.706)	3.418 (1.757-6.590)	
	≥ 11	7.898 (4.474-13.984)	7.716 (2.727-21.046)	
% Injunctured oocytes	< 60%	1	1	< .001
	60%-74.9%	1.65 (0.91-2.96)	1.55 (1.09-2.14)	
	75%-87%	1.046 (0.925-1.182)	1.036 (1.258-1.604)	
	≥ 87%	1.164 (1.021-1.314)	1.136 (1.512-1.001)	
% fertilization	< 65%	1	1	< .001
	65%-80%	2.117 (1.871-2.382)	2.144 (1.884-2.439)	
	≥ 80%	2.791 (2.416-3.195)	3.078 (2.57-3.733)	

Note: CI = confidence interval.

考察

本データは、受精率とCLBRの間に正の相関があることを示し、このパラメータの予測的な臨床的関連性とKPIとしての採用が示唆された。

CLBRは、治療サイクルの成功の全体的な可能性を再現するため、体外受精における適切な結果指標として徐々に重要性を増している。

ART治療では、年齢、不妊期間、ベースラインホルモンレベル、胞状卵胞数、卵子数、卵子・胚の質など、いくつかのパラメータが妊娠転帰と関連している。受精率のような追加的かつおそらくより包括的な独立した予測因子を同定することは、現在究極の結果指標として認識されているCLBRを予測する能力を高めることを目的とするものであり、したがって、より個別の治療決定を可能にするものである。

本データは、受精率とCLBRとの正の関連を示し、それによって、受精は配偶子の品質およびラボの成績の指標であることに加えて、独立した臨床的意義を有することが示唆された。今回のデータでは施設間で受精率に差があり、CLBRに下流で影響を与えることが予測される。このことは、オペレーターのパフォーマンスと全体的な臨床結果を最大化するために、ラボのKPIとして受精率を監視することの重要性を示唆している。

全体として、CLBRの予測因子として受精率が特に重要であるとされている。実際、採卵数（転帰予測因子として広く採用されているパラメータ）と比較して、受精率はより包括的な因子であり、配偶子の質（母性および父性の両方）とラボのパフォーマンスの両方を表現するものである。

回収卵子数や母体の年齢にかかわらず、受精率はCLBRと正の相関があり、おそらく受精卵の数の下流効果として、その結果、治療に利用できる胚の数が増加することが観察された。この傾向は、データ全体の分析から明らかに現れただけでなく、母親の年齢によって分類されたサブグループでも観察された。CLBRの確立された予測因子である回収卵子数を制御するためのさらなる解析により、卵子回収率が低い周期では、受精率とCLBRの正の相関はすべての受精率範囲において有意であることが明らかになった。卵子回収率が高い（>10）周期および若年または中年女性では、受精率>65%とCLBRの有意な増加は観察されなかった。これは、このような患者では良質の卵子が多いため、代償作用が考えられることで説明されるかもしれない。

結論

最終的な分析では、本研究のデータは、受精率がCLBRに及ぼす独立した影響という概念を支持し、IVFサイクルの全体的な結果を予測するための新しい、より包括的なツールを提供するものである。この仮説を確認するために、受精率の重要性に関するさらなる分析が必要である。