

—総説—

特集：PGT-Aの是非

PGT-Aはスクリーニング検査でなく、 限られた症例に慎重に行われるべきものである

PGT-A should not be used as a universal screening test, but should be used in limited cases within IRB-approved trials

北島 道夫

Michio Kitajima

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科 〒852-8501 長崎市

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan*

要旨：PGT-Aは胚の異数性を検査して妊娠率を改善し流産率を低下させる目的とするものである。理論的には正数性の胚のみを移植することができるようになるため、形態所見のみによる移植胚の選択に比較して臨床成績は改善することが期待される。しかしながら、これまでの欧米でのRCTではその有益性は確認されていない。現在の栄養膜細胞生検によるPGT-Aには特有の限界がある。日進月歩のゲノム検査における情報量の増加とその取り扱いに関するコンセンサスの乖離は危険でもある。現時点ではPGT-Aは臨床研究として慎重に適用すべき検査である。

キーワード：PGT-A, ディベート, 否定の立場で

Abstract: The purpose of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) is to improve the clinical pregnancy rate and decrease the miscarriage rate by screening for aneuploidy of the embryo. Theoretically, the clinical success rate with PGT-A should be better than that of a traditional morphological examination. However, according to a recent multi-center randomized controlled trial, the benefits of PGT-A in ART practice have not been demonstrated. Trophoctoderm biopsy of blastocysts may have methodology-dependent limitations which prevent accurate examination for euploidy of the embryo. The widening gap between the rapid advances in genome information that can be obtained by the examination and the unreached consensus on their clinical utilization may hold bioethical risks. Therefore, at the present time, the clinical use of PGT-A should be restricted to Institutional Review Board-approved trials.

Key words: preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), Debate, opponent's viewpoint

PGT-A：否定的な立場から

加齢による妊娠性低下は、異数性配偶子の増加とそれともなう妊娠率低下・流産率上昇に強く影響される。胚の染色体の異数性の有無を検査したのち、正数性の胚を選択して移植した場合にARTの成績向上が期待される。以前は

(受付 2020年8月6日／受理 2020年9月12日)

別刷請求先：〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科

e-mail: m-kita@nagasaki-u.ac.jp

PGS (preimplantation genetic screening) と呼ばれていた、着床前の胚盤胞における栄養膜細胞の生検による胚の異数性検査をPGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidy) と称し、その臨床的有用性が検討されている。本邦は世界的にみても多数の高年齢不妊女性に対してARTを行っており、PGT-Aに期待が寄せられているが、PGTに対して慎重な導入プロセスが選択されたため、臨床的な取り扱いの検討については欧米が先行している。PGT-Aに関して、これまでいくつかの臨床研究が報告されてきたが、欧米においてもその有用性に関しては意見が分かれている¹⁾。昨年、NGS (next-generation sequencing) を用いたPGT-A

の有効性を検討した比較的大規模な多施設共同RCTの結果が発表された²⁾。少なくとも2個の生検可能な胚盤胞が得られた25–40歳の対象をランダムに分けて、PGT-Aによりモザイクを除く正数性の胚を移植した場合、PGT-A群での妊娠率および流産率は、胚の形態評価のみで治療したコントロール群と比較して、移植あたりでも治療開始あたりでもいずれも有意差が認められなかった。年齢層別に検討したpost-hoc解析では、35–40歳で胚移植あたりの妊娠率がPGT-A群で有意に改善するとされた。一方、この年齢群を35–37歳と38–40歳で分けて解析してみると、妊娠率には同様の傾向が認められたが、流産率には両群間で有意差は認められなかった。また、年齢層別のランダム化時の症例数でのITT (intention to treat) 解析では、妊娠率・流産率いずれについてもPGT-Aの優位性は示されなかった。ランダム化前のday5/6における生検可能胚盤胞の有無あるいはPGT-A後に正数性胚と判定された胚盤胞の有無で移植可能周期となる症例が限定され、むしろPGT-Aにより臨床成績が低下する可能性すらあることが伺えるものである。現時点では、PGT-AにはARTの成績を向上させるエビデンスに基づいた臨床的な有益性はないと判断される。

PGT-Aで偽陽性率が高い場合には、妊娠に帰結しうる相当数の胚を移植できない可能性がある。PGT-Aでの正数性、モザイク、異数性の判断は、栄養膜細胞生検で得られたDNAにおける異数性細胞の割合で判定されるが、その判定基準は科学的なデータに基づいたものではない可能性がある。また、胚盤胞の栄養膜細胞の一部の染色体所見は、胚全体の染色体所見を必ずしも反映していないことがある。PGT-Aで正数性と判定されない胚は、必ずしも妊娠に至らない胚ではない。栄養膜細胞には染色体モザイクが認められ、モザイクの胚を移植しても子宮内妊娠が得られることから、PGT-Aで正数性胚が得られず、モザイク胚のみの場合に胚移植に供するかどうか判断を求められる。どのようなモザイク胚であれば胚移植が可能なのか、その取り扱いには結論がでていない。一方、PGT-Aでモザイクと判断された胚を移植した場合に、その妊娠予後は必ずしも明らかでない。CPM (confined placental mosaicism) の一部では胎児発育不全のリスクが高くなることが指摘されており、妊娠しても周産期予後は悪化する可能性がある³⁾。これらの観点からは、PGT-Aは安全性が確保された検査とは言い難い。また、胚(内細胞塊および栄養膜細胞)には染色体異数性の自己修復能力があることが示唆されており、培養5日目の時点での栄養膜細胞の所見でその胚の正常性(本当の運命)を判断するのは限界があると思われる。

ASRM (American Society for Reproductive Medicine) から2018年にだされたcommittee opinionでは、PGT-AはARTにおいてルーチン検査として推奨されるものでないとコメントされている⁴⁾。前述の2019年に報告されたRCTの結果はこれを覆すどころか、強く支持するものとなってい

る。また、本邦で日本産科婦人科学会の主導のもとで行われた習慣流産およびART反復不成功例を対象としたパイロット研究でも、症例あたりの妊娠率、生産率および流産率にはPGT-Aの有無で有意差が認められていない⁵⁾。現時点では、PGT-Aはその臨床手技としての有効性が定まっておらず、限られた症例に適用すべき特殊なものとして理解すべきである。また、有効性が予想される適応症例についても、未だエビデンスが示されているとは言い難い。不妊治療の現場でPGT-Aを適用しようとする場合には、検査の限界が正しく理解され、妊娠率や流産率は改善しない可能性がある検査であることが十分に説明されたうえで、施設倫理委員会(IRB)に許可された臨床研究として行われるべきである。

文 献

- 1) Rosenwaks, Z., Handyside, A.H., Fiorentino, F., Gleicher, N. and Paulson, R.J., Schattman, G.L., Scott, R.T. Jr, Summers, M.C., Treff, N.R. and Xu, K. (2018): The pros and cons of preimplantation genetic testing for aneuploidy: clinical and laboratory perspectives. *Fertil. Steril.*, 110, 353–361.
- 2) Munné, S., Kaplan, B., Frattarelli, J.L., Child, T., Nakhuda, G., Shamma, F.N., Silverberg, K., Kalista, T., Handyside, A.H., Katz-Jaffe, M., Wells, D., Gordon, T., Stock-Myer, S. and Willman, S.; STAR Study Group. (2019): Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil. Steril.*, 112, 1071–1079.e7.
- 3) Miura, K., Yoshiura, K., Miura, S., Kondoh, T., Harada, N., Yamasaki, K., Fujimoto, Y., Yamasaki, Y., Tanigawa, T., Kitajima, Y., Shimada, T., Yoshida, A., Nakayama, D., Tagawa, M., Yoshimura, S., Wagstaff, J., Jinno, Y., Ishimaru, T., Niikawa, N. and Masuzaki, H. (2006): Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am. J. Med. Genet.*, 140A, 1827–1833.
- 4) Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. (2018): The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil. Steril.*, 109, 429–436.
- 5) Sato, T., Sugiura-Ogasawara, M., Ozawa, F., Yamamoto, T., Kato, T., Kurahashi, H., Kuroda, T., Aoyama, N., Kato, K., Kobayashi, R., Fukuda, A., Utsunomiya, T., Kuwahara, A., Saito, H., Takeshita, T. and Irahara, M. (2019): Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum. Reprod.*, 34, 2340–2348.