

「福岡県不妊治療WEBセミナー」（2024/11/20、ホテル日航福岡）

# 『反復着床不全の対策を考える ～黄体ホルモン補充の再考～』



医療法人 絹谷産婦人科  
理事長/院長 絹谷 正之

**「福岡県不妊治療WEBセミナー」  
利益相反状態の開示**

**絹谷産婦人科  
絹谷 正之**

**私の今回の発表に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。**

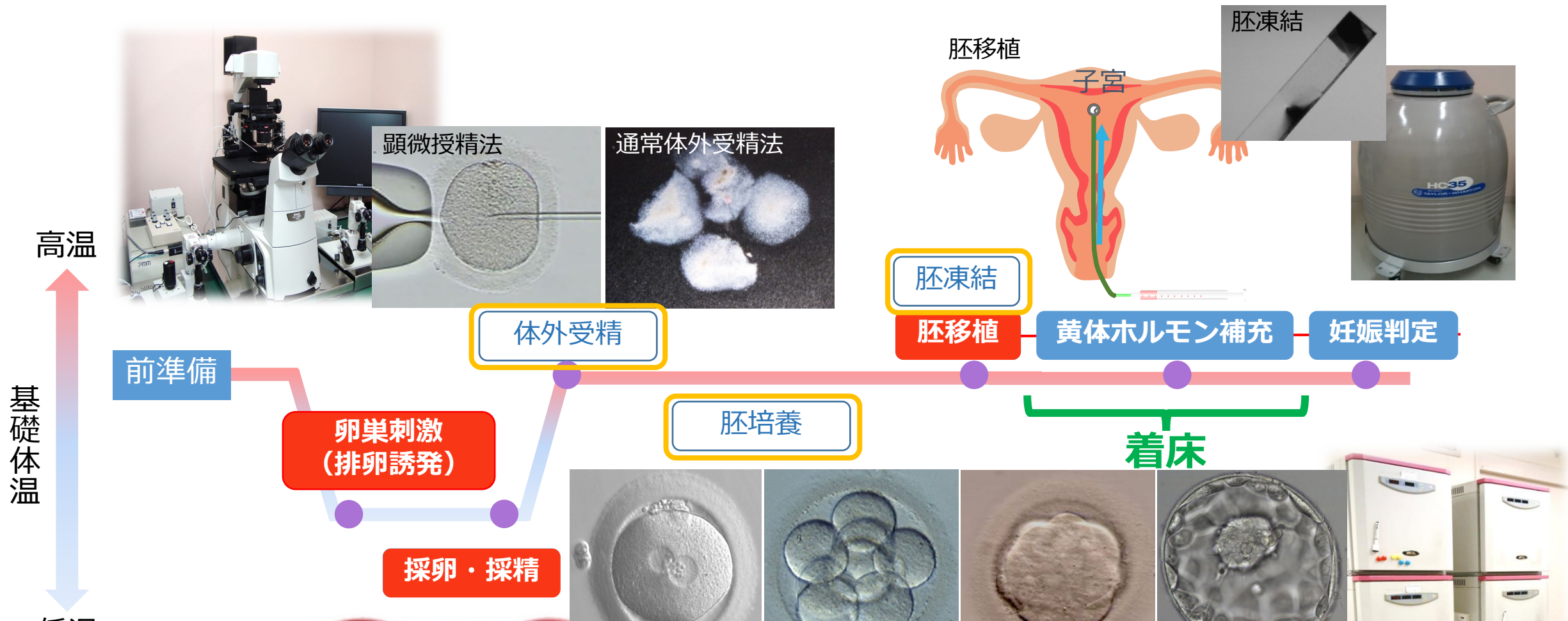
# 本日の講演内容（前半）

- ・ 「**着床**」の**メカニズム**
- ・ **反復着床不全（RIF）の定義、頻度、要因**
  - I 遺伝的要因
  - II 男性因子
  - III 解剖学的要因（子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮内膜ポリープ、ミューラー管異常、卵管水腫）
  - IV 内分泌要因（甲状腺機能、プロゲステロン）
  - V 生活習慣因子（ビタミンD、肥満、喫煙）
  - VI 微生物叢/慢性子宮内膜炎
  - VII 血栓性素因
  - VIII 免疫学的要因
  - IX 子宮内膜厚
  - X 子宮内膜機能/受容能
  - XI 胚要因

# 本日の講演内容（後半）

- 「**排卵・黄体形成**」の**メカニズム**
- 凍結融解胚移植：HRT周期 vs. 自然周期（臨床成績）
- 凍結融解胚移植：HRT周期 vs. 自然周期（周産期への影響）
- **自然周期法（Natural cycle）**の**実際**
  - LHサージ確認？
  - HCG投与？
  - P4補充併用？
  - 排卵誘発併用？
- **HRT周期法**の**実際**
  - エストロゲン？
  - プロゲステロン？
  - 排卵抑制？
  - いつまでHRTは必要？
- 当院の自然周期法、HRT周期法

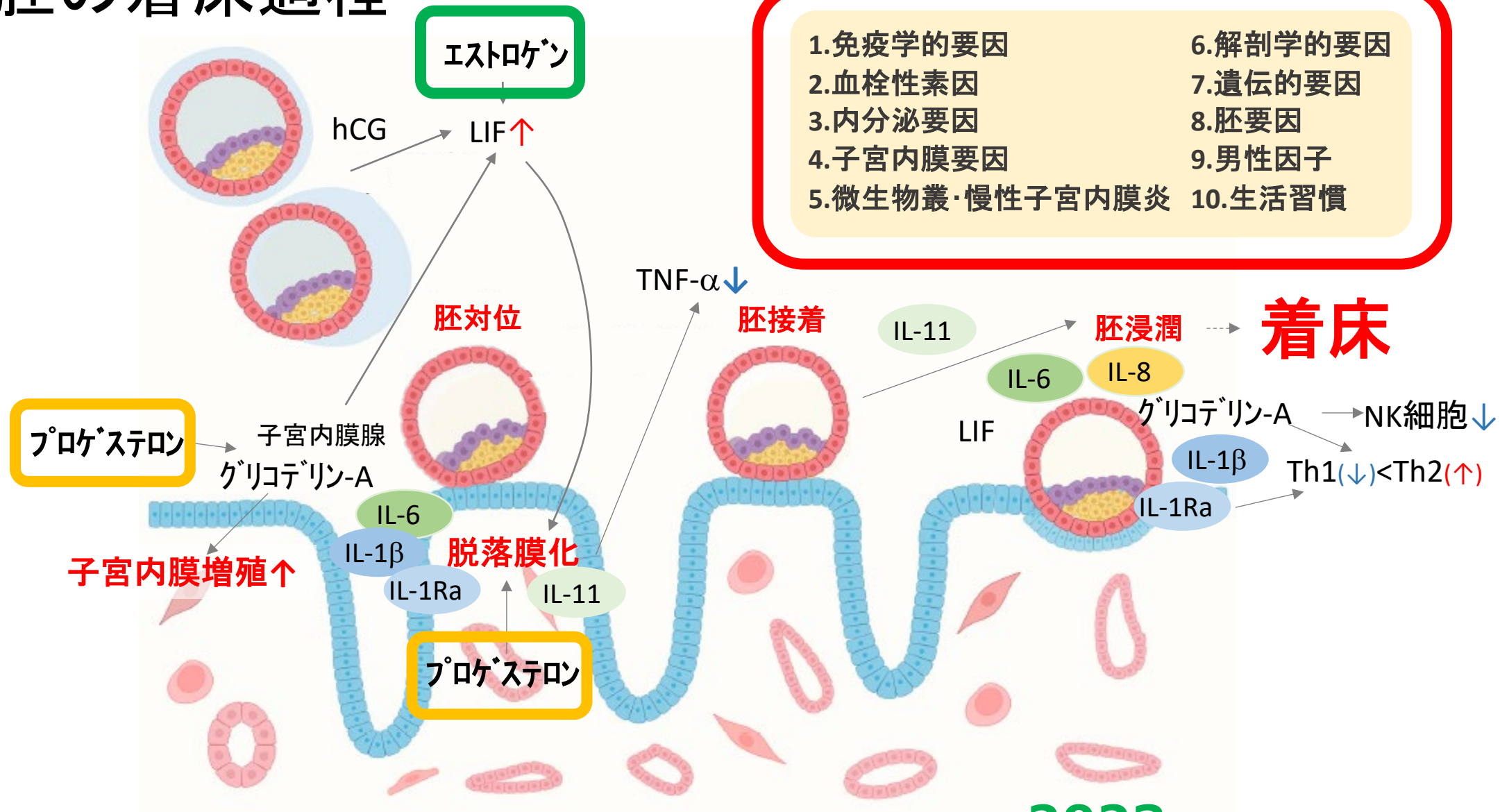
# 体外受精-胚移植の流れ



「着床」はARTの最終ステップ（総仕上げ）  
⇒ARTの各ステップ全ての影響が及ぶ

# 「着床」のメカニズム

# ヒト胚の着床過程



- 1.免疫学的要因
- 2.血栓性素因
- 3.内分泌要因
- 4.子宮内膜要因
- 5.微生物叢・慢性子宮内膜炎
- 6.解剖学的要因
- 7.遺伝的要因
- 8.胚要因
- 9.男性因子
- 10.生活習慣

LIF: Leukemia inhibitory factor (白血病阻止因子)

Günther V. et al., Int J Mol Sci. **2023** Dec 18;24(24):17616.

Ma J. et al., Front Endocrinol (Lausanne). **2023** Jan 5;13:1061766.より作成

# 反復着床不全

( recurrent implantation failure 、 **RIF** )

「定義・頻度・要因」



# RIFの定義

ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure<sup>†</sup>

## ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure, 2023

“The ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure recommends considering RIF as a secondary phenomenon of ART as it can only be observed in patients undergoing IVF.”

**“RIFはIVFを受けている患者にのみ みられる現象であるため, RIFをARTの二次現象と見なすことを推奨”**

“RIF describes the scenario in which the transfer of embryos considered to be viable has failed to result in a positive pregnancy test sufficiently often in a specific patient to warrant consideration of further investigations and/or interventions.”

**“RIFは特定の患者で,発育可能な胚を胚移植したが妊娠検査が陽性とならない頻度が十分に高く,さらなる検査や介入の検討が必要な状況”**

“The recommended threshold for the cumulative predicted chance of implantation to identify RIF for the purposes of initiating further investigation is 60%.”

**“RIFと判断して さらに検査を行うための推奨累積予測着床率は60%”**

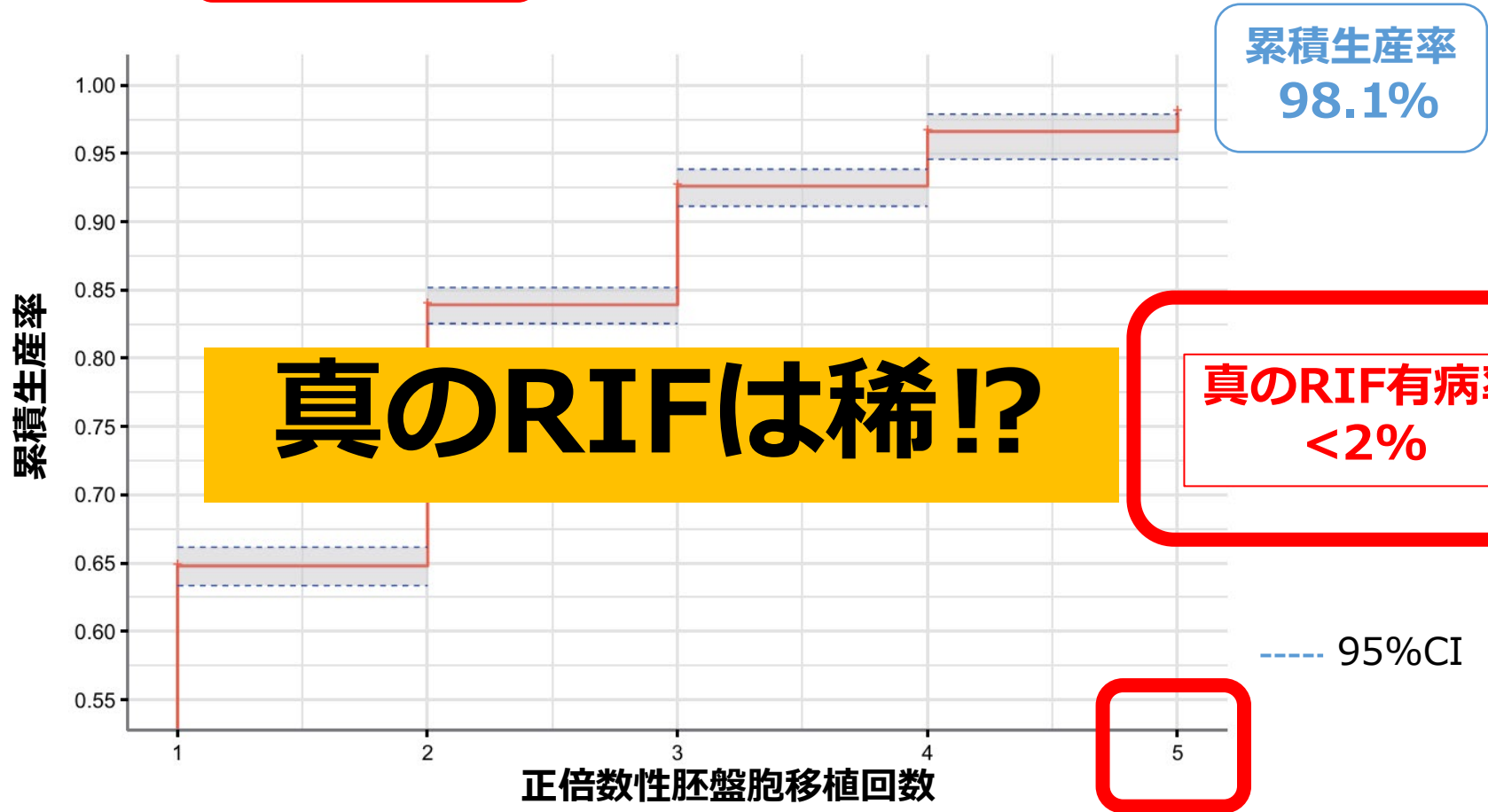
	女性年齢	着床率* 妊娠率	各胚移植の累積着床率						RIF (累積着床率 >60%)として介入する胚移植回数
			1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	
PGT未実施胚	<35	31.5	31.5	53.1	67.9	78.0	84.9	89.7	3回実施後
	35-39	25.9	25.9	45.1	59.3	69.9	77.7	83.4	4回実施後
	≥40	15.0	15.0	27.8	38.6	47.8	55.6	62.3	6回実施後
正倍数性胚	<35	68.4	68.4	90.0	96.8	99.0	99.7	99.9	2回実施後**
	35-40	64.1	64.1	87.1	95.4	98.3	99.4	99.8	2回実施後**
	>40	58.0	58.0	82.4	92.6	96.9	98.7	99.5	2回実施後

\* RIFの取り扱い：

\* 年齢、正倍数性胚かどうかで区別すべき!?

# Retrospective study

Does recurrent implantation failure exist? Prevalence and outcomes of five consecutive euploid blastocyst transfers in **123 987 patients**



**対象:** 連続した3個の正倍数性胚盤胞移植 (移植周期数に関わらず) で妊娠検査が陰性で、その後本研究参加施設で少なくとも1回の正倍数性胚盤胞移植を受けた患者, 18-45歳, 正倍数性胚盤胞のSET (HRC, NC, mNC).

**除外:** 研究参加施設外で胚移植歴がある, PGT非実施胚の移植歴がある, 核型異常, 提供卵子/代理母の利用, 子宮内病変, 先天性子宮奇形, 子宮腔に影響する筋層内筋腫, 腺筋症, 連絡性のある卵管留水腫, プロゲステロン開始前に内膜厚<6mm, 非閉塞性無精子症のTESE精子使用, モザイク胚/染色体構造異常胚の胚移植, DET

PGT: NGS法 or qPCR法.

# RIF/RPLの要因

ESHRE recommendation: **RECOMMENDED**, **CAN BE CONSIDERED**, NOT RECOMMENDED

免疫学的要因	子宮NK細胞 (KIR提示, PIGF, VEGF-A, アンジオポエチン産生) KIR機能(母体側), HLA-C適合性 Th1/Th2不均衡, Th17細胞, Treg細胞機能低下, 樹状細胞減少 (子宮内膜/末梢血) 子宮マクロファージ増加 (慢性子宮内膜炎, 子宮腺筋症を伴うRIF)	子宮内/末梢NK細胞検査 HLA-C適合性評価 子宮内Tリンパ球評価 血中サイトカイン値評価
血栓性素因	遺伝性(遺伝子変異:プロトロンビン, MTHFR, 第XIII因子, 第V因子ライデン) 後天性(フコリンS/C, 抗リン脂質抗体症候群, アンチトロンビンIII欠乏症, 薬物誘発) *血栓形成傾向のリスク因子がない場合は“can be considered”.	APA, APS*検査
内分泌要因	甲状腺機能 早期プロゲステロン上昇, 黄体期中期プロゲステロン値	甲状腺機能評価 プロゲステロン値 (卵胞期後期/黄体期中期)
子宮内膜厚	子宮内膜厚/菲薄, PRP, G-CSF, エストゲン補充	子宮内膜厚の再評価
子宮内膜機能/受容能	WOI変位 プロスタグランジン合成抑制	子宮内膜機能検査
微生物叢 慢性子宮内膜炎	CD138, 子宮/腔内ラクトバチルス減少, 腸内微生物叢異常 非ラクトバチルス優勢微生物叢	細菌叢プロファイリング 慢性子宮内膜炎検査
解剖学的要因	粘膜下筋腫, 子宮内膜ポリープ, 子宮内膜症, 子宮腺筋症 子宮内癒着, ミュラー管異常 (中隔子宮, 双角子宮) 卵管水腫	3D US / 子宮鏡検査
遺伝的要因	染色体異常 胚の染色体異常または特定の遺伝子多型性	核型分析 (男女とも) PGT
胚要因	ミトコンドリアDNA含有量	mtDNA含量評価
男性因子	精子プロタミン1/プロタミン2比, 精子染色体異常, DNAフラグメンテーション, 濃度, 運動性, 形態	精子DNAフラグメンテーション/FISH解析
生活習慣因子	肥満/低体重 (BMI), 食事, ビタミンD ストレス増加 アルコール摂取, 喫煙, カフェイン大量摂取,	生活習慣要因の再評価 (男女とも) ビタミンD検査

# RIF/RPLの要因

ESHRE recommendation: **RECOMMENDED**, **CAN BE CONSIDERED**, NOT RECOMMENDED

<p><b>免疫学的要因</b></p>	<p>子宮NK細胞 (KIR提示, PIGF, VEGF-A, アンジオポエチン産生)          KIR機能(母体側), HLA-C適合性  <b>Th1/Th2不均衡</b>, Th17細胞, Treg細胞機能低下, 樹状細胞減少 (子宮内膜/末梢血)          子宮マクロファージ増加 (慢性子宮内膜炎, 子宮腺筋症を伴うRIF)</p>	<p>子宮内/末梢NK細胞検査          HLA-C適合性評価          子宮内Tリンパ球評価          血中サイトカイン値評価</p>
<p><b>血栓性素因</b></p>	<p>遺伝性(遺伝子変異:プロトロンビン, MTHFR, 第XIII因子, 第V因子ライデン)          後天性(フコリンS/C, 抗リ脂質抗体症候群, アンチロトロンビンIII欠乏症, 薬物誘発) *血栓形成傾向のリスク因子がない場合は“can be considered”.</p>	<p><b>APA, APS*検査</b></p>
<p><b>内分泌要因</b></p>	<p>甲状腺機能          早期プロゲステロン上昇, 黄体期中期プロゲステロン値</p>	<p><b>甲状腺機能評価</b>  <b>プロゲステロン値 (卵胞期後期/黄体期中期)</b></p>
<p><b>子宮内膜厚</b></p>	<p>子宮内膜厚/菲薄, PRP, G-CSF, イトゲン補充</p>	<p><b>子宮内膜厚の再評価</b></p>
<p><b>子宮内膜機能/受容能</b></p>	<p>WOI変位          プロスタグランジン合成抑制</p>	<p><b>子宮内膜機能検査</b></p>
<p><b>微生物叢 慢性子宮内膜炎</b></p>	<p>CD138, 子宮/腔内ラクトバチルス減少, 腸内微生物叢異常          非ラクトバチルス優勢微生物叢</p>	<p><b>細菌叢プロファイリング</b>  <b>慢性子宮内膜炎検査</b></p>
<p><b>解剖学的要因</b></p>	<p>粘膜下筋腫, 子宮内膜ポリープ, 子宮内膜症, 子宮腺筋症          子宮内癒着, ミュラー管異常 (中隔子宮, 双角子宮)          卵管水腫</p>	<p>3D US / <b>子宮鏡検査</b></p>
<p><b>遺伝的要因</b></p>	<p>染色体異常          胚の染色体異常または特定の遺伝子多型性</p>	<p>核型分析 (男女とも)  <b>PGT</b></p>
<p><b>胚要因</b></p>	<p>ミトコンドリアDNA含有量</p>	<p><b>mtDNA含量評価</b></p>
<p><b>男性因子</b></p>	<p>精子プロタミン1/プロタミン2比, 精子染色体異常, DNAフラグメンテーション, 濃度, 運動性, 形態</p>	<p><b>精子DNAフラグメンテーション/FISH解析</b></p>
<p><b>生活習慣因子</b></p>	<p>肥満/低体重 (BMI), 食事, <b>ビタミンD</b>          ストレス増加  <b>アルコール摂取, 喫煙, カフェイン大量摂取,</b></p>	<p><b>生活習慣要因の再評価 (男女とも)</b>  <b>ビタミンD検査</b></p>

# RIF/RPLの要因

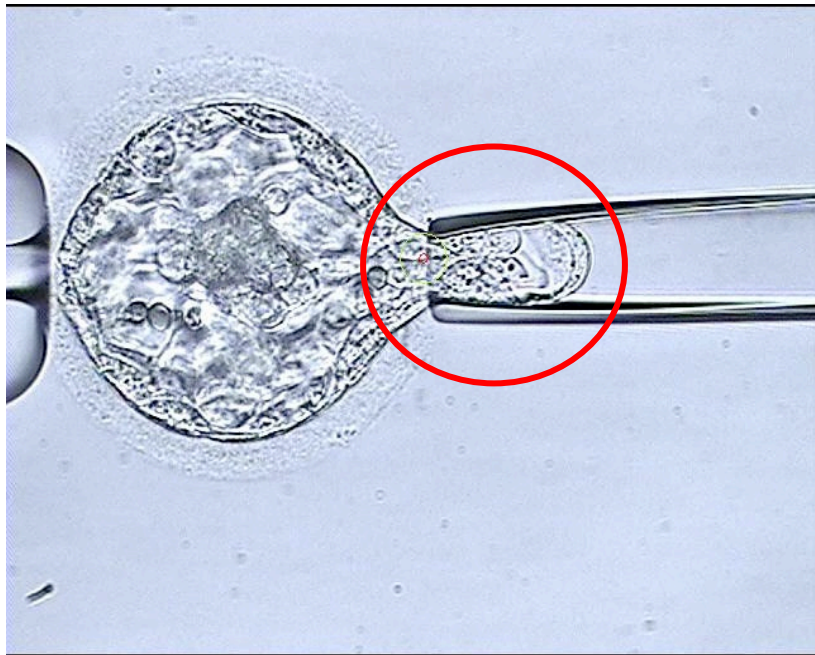
ESHRE recommendation: **RECOMMENDED**, **CAN BE CONSIDERED**, NOT RECOMMENDED

<b>VIII 免疫学的要因</b>	<p>子宮NK細胞 (KIR提示, PIGF, VEGF-A, アンジオポエチン産生)          KIR機能(母体側), HLA-C適合性          Th1/Th2不均衡, Th17細胞, Treg細胞機能低下, 樹状細胞減少 (子宮内膜/末梢血)          子宮マクロファージ増加 (慢性子宮内膜炎, 子宮腺筋症を伴うRIF)</p>	<p>子宮内/末梢NK細胞検査          HLA-C適合性評価          子宮内Tリンパ球評価          血中サイトカイン値評価</p>
<b>VII 血栓性素因</b>	<p>遺伝性(遺伝子変異:プロトロンビン, MTHFR, 第XIII因子, 第V因子ライデン)          後天性(フコリンS/C, 抗リ脂質抗体症候群, アンチロトロンIII欠乏症, 薬物誘発) *血栓形成傾向のリスク因子がない場合は“can be considered”.</p>	<p><b>APA, APS*検査</b></p>
<b>IV 内分泌要因</b>	<p>甲状腺機能          早期プロゲステロン上昇, 黄体期中期プロゲステロン値</p>	<p><b>甲状腺機能評価</b>  <b>プロゲステロン値 (卵胞期後期/黄体期中期)</b></p>
<b>IX 子宮内膜厚</b>	<p>子宮内膜厚/菲薄, PRP, G-CSF, エストゲン補充</p>	<p><b>子宮内膜厚の再評価</b></p>
<b>X 子宮内膜機能/受容能</b>	<p>WOI変位          プロスタグランジン合成抑制</p>	<p><b>子宮内膜機能検査</b></p>
<b>VI 微生物叢 慢性子宮内膜炎</b>	<p>CD138, 子宮/腔内ラクトバチルス減少, 腸内微生物叢異常          非ラクトバチルス優勢微生物叢</p>	<p><b>細菌叢プロファイリング</b>  <b>慢性子宮内膜炎検査</b></p>
<b>III 解剖学的要因</b>	<p>粘膜下筋腫, 子宮内膜ポリープ, 子宮内膜症, 子宮腺筋症          子宮内癒着, ミュラー管異常 (中隔子宮, 双角子宮)          卵管水腫</p>	<p><b>3D US / 子宮鏡検査</b></p>
<b>I 遺伝的要因</b>	<p>染色体異常          胚の染色体異常または特定の遺伝子多型性</p>	<p><b>核型分析 (男女とも)</b>  <b>PGT</b></p>
<b>XI 胚要因</b>	<p>ミトコンドリアDNA含有量</p>	<p><b>mtDNA含量評価</b></p>
<b>II 男性因子</b>	<p>精子プロトミン1/プロトミン2比, 精子染色体異常, DNAフラグメンテーション, 濃度, 運動性, 形態</p>	<p><b>精子DNAフラグメンテーション/FISH解析</b></p>
<b>V 生活習慣因子</b>	<p>肥満/低体重 (BMI), 食事, ビタミンD          ストレス増加          アルコール摂取, 喫煙, カフェイン大量摂取,</p>	<p><b>生活習慣要因の再評価 (男女とも)</b>  <b>ビタミンD検査</b></p>

# I : 遺傳的要因

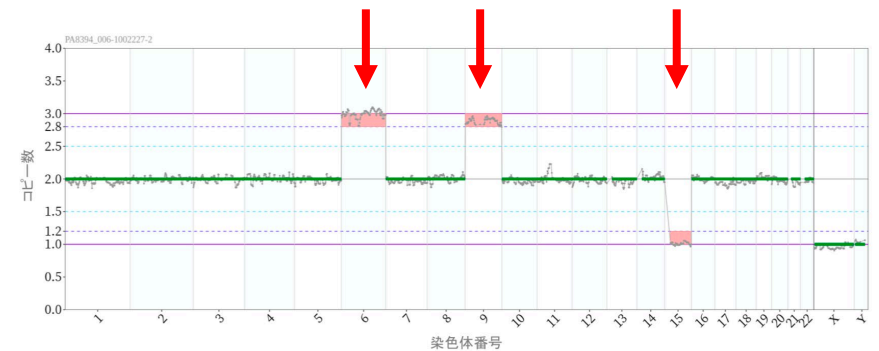
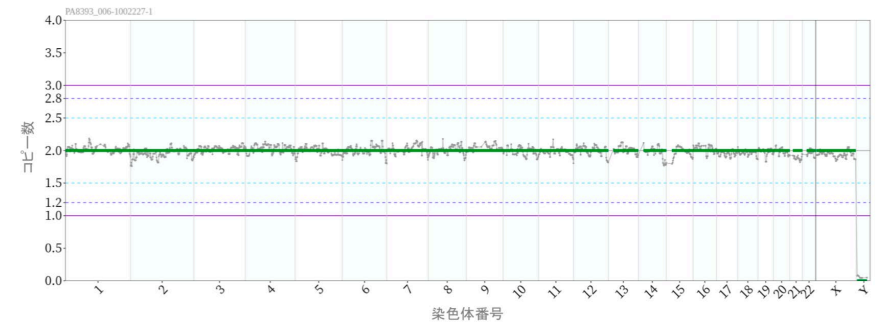
# 着床前胚染色体異数性検査 (PGT-A) RECOMMENDED

- 胚盤胞の栄養外胚葉細胞 (TE) の一部の細胞を採取し、次世代シーケンサーで解析することで、胚の染色体の本数を評価する技術
- 本数に異常を示す胚盤胞を移植候補から除くことにより、**流産のリスクを減らし、着床の確率を上げる効果が期待できる**



栄養外胚葉細胞 (TE) の一部を採取

次世代シーケンサー





## **II : 男性因子**

**精子DNA**

**NOT RECOMMENDED**

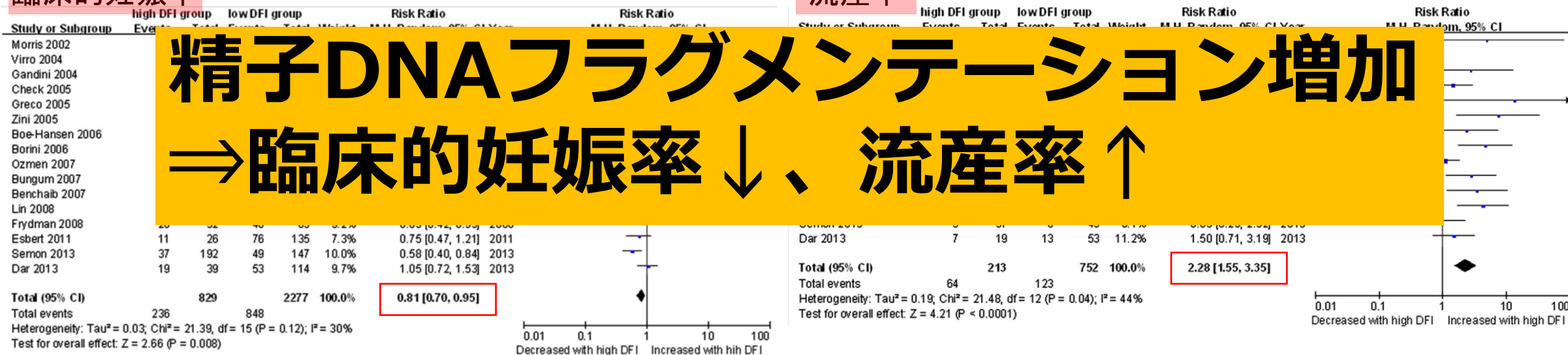
# Meta-analysis

Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis

## 精子DNAフラグメンテーションの妊娠転帰への影響 (High DFI vs. Low DFI)

臨床的妊娠率

流産率



精子DNAフラグメンテーションは、IVF/ICSI後の臨床転帰(妊娠/流産)に有害な影響を与える。DNAフラグメンテーション検査とフラグメンテーションのない精子の選択を考慮すべき。

# 受精法の違いによる 精子DNAフラグメンテーションの影響 (High DFI vs. Low DFI)

## IVF/臨床的妊娠率

Study or Subgroup	High DFI group		Low DFI group		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Benchaib 2007	4	8	24	76	2.3%	2.17 [0.50, 9.40]
Boe-Hansen 2006	1	7	38	132	3.3%	0.41 [0.05, 3.54]
Borini 2006	2	13	16	69	4.3%	0.60 [0.12, 3.00]
Bungum 2007	18	62	110	326	24.9%	0.80 [0.44, 1.46]
Check 2005	8	29	26	77	10.3%	0.75 [0.29, 1.92]
Frydman 2008	13	52	28	65	18.6%	0.44 [0.20, 0.98]
Gandini 2004	0	0	3	12		Not estimable
Lin 2008						
Simol 2013						
<b>Total (95% CI)</b>						<b>0.94 [0.70, 1.25]</b>

## IVF/流産率

Study or Subgroup	High DFI group		Low DFI group		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Benchaib 2007	2	4	2	24	2.2%	11.00 [0.96, 125.77]
Borini 2006	1	2	3	16	2.5%	4.33 [0.21, 90.85]
Bungum 2007	4	18	31	110	51.8%	0.73 [0.22, 2.38]
Check 2005	0	0	0	0		Not estimable
Frydman 2008	7	13	4	28	8.9%	7.00 [1.53, 32.00]
Gandini 2004	0	0	0	3		Not estimable
Lin 2008						
Simol 2013						
<b>Total (95% CI)</b>						<b>2.68 [1.40, 5.14]</b>

**精子DNAフラグメンテーションの影響 ↓  
⇒ ICSIが有用!?**

Study	Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Benchaib 2007	10	36	17.3%	0.64 [0.29, 1.42]
Boe-Hansen 2006	6	18	3.6%	1.94 [0.55, 6.77]
Borini 2006	3	30	10.4%	0.14 [0.03, 0.60]
Bungum 2007	35	73	20.3%	1.55 [0.88, 2.72]
Gandini 2004	5	10	1.9%	2.00 [0.36, 11.23]
Lin 2008	10	21	9.3%	0.83 [0.31, 2.22]
Ozman 2007	0	8	3.5%	0.18 [0.01, 3.52]
Shir 2013	15	39	12.4%	1.30 [0.61, 2.77]
Simol 2013	21	93	16.9%	0.54 [0.25, 1.20]
Zini 2007	6	11	4.4%	1.15 [0.31, 4.28]
<b>Total (95% CI)</b>				<b>0.94 [0.70, 1.25]</b>

Total events: 111 (High DFI), 264 (Low DFI)  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 16.28, df = 9 (P = 0.06); I<sup>2</sup> = 45%  
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)

Study	Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Benchaib 2007	3	10	8.6%	5.40 [1.06, 27.57]
Borini 2006	2	3	1.0%	31.67 [0.97, 1038.93]
Bungum 2007	10	35	52.5%	1.84 [0.68, 5.02]
Gandini 2004	0	5	0	Not estimable
Lin 2008	4	10	10.4%	5.00 [0.97, 25.77]
Simol 2013	2	21	20.2%	0.68 [0.09, 5.49]
Zini 2007	2	6	7.4%	3.67 [0.46, 29.42]
<b>Total (95% CI)</b>				<b>2.68 [1.40, 5.14]</b>

Total events: 23 (High DFI), 24 (Low DFI)  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 5.46, df = 5 (P = 0.36); I<sup>2</sup> = 9%  
Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)

精子DNAフラグメンテーションは、精子形態異常や運動性の低下と関連あり。  
ICSIでは、正常形態の精子を選択して注入するため理論的には受精卵に対するDNA損傷の影響が軽減する。

# 抗酸化物質の精子DNAフラグメンテーションへの影響 (抗酸化剤投与 vs. プラセボまたは無治療)



**抗酸化物質（ビタミンC, E）摂取  
⇒精子DNAフラグメンテーション↓**

Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)  
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 52.10, df = 7 (P < 0.00001), I<sup>2</sup> = 86.6%

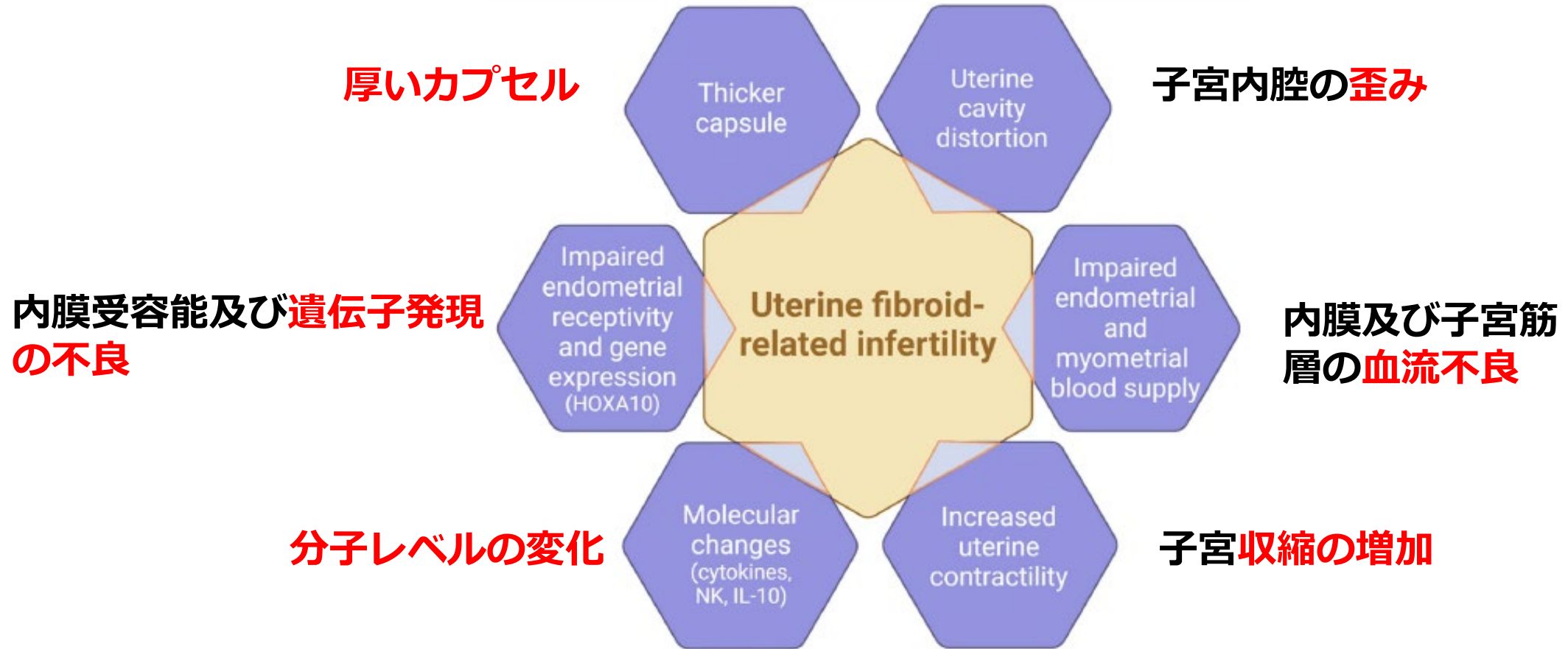
-50 -25 0 25 50  
Favours antioxidant Favours placebo/no treatment

# Ⅲ：解剖学的要因

# **子宮筋腫**

## **(粘膜下筋腫、筋層内筋腫)**

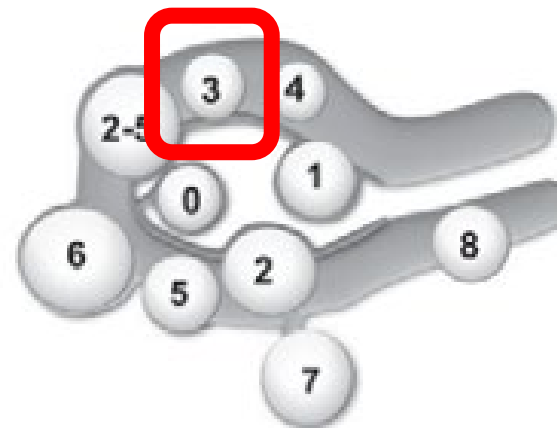
## 子宮筋腫が妊孕性を低下させる仕組み





## FIGO 子宮筋腫 亜分類

粘膜下 (SM)	0	有茎性-子宮腔内
	1	筋層内部分<50%
	2	筋層内部分 $\geq$ 50%
その他 (O)	3	筋層内 (内膜に接する)
	4	筋層内
	5	漿膜下 (筋層内部分 $\geq$ 50%)
	6	漿膜下 (筋層内部分<50%)
	7	有茎性-漿膜下
	8	その他 (頸部筋腫, 寄生筋腫など)
複合型	内膜と漿膜に対する関係で上記の複数に該当	
	2-5	子宮内腔および腹腔内の双方に50%未満の突出がある場合



## 筋層内筋腫 (FIGO分類type3)体外受精治療転帰への負の影響

	対象者 (cases-controls)	生産率 OR (95% CI)	臨床的妊娠率 OR (95% CI)	流産率 OR (95% CI)	着床率 OR (95% CI)
Bai et al. 2020	291 (97; 194)	2.21 (1.19-4.10)	1.98 (1.14-3.44)	0.58 (0.20-1.67)	1.75 (1.11-2.75)
Han et al. 2022	96 (47; 49)	3.15 (1.28-7.76)	2.52 (0.99-6.42)	0.17 (0.02-1.58)	—
Yan et al. 2018	604 (151; 453)	1.95 (1.26-3.02)	2.03 (1.36-3.04)	0.88 (0.40-1.94)	1.78 (1.27-2.49)
Total	991 (295; 696)	2.16 (1.55-3.01)	2.06 (1.52-2.81)	0.68 (0.37-1.25)	1.77 (1.35-2.32)

**内膜に接する「筋層内筋腫」は摘出を考慮すべき!?**

41歳、G3 P0、子宮内膜症、子宮筋腫

2019/5 結婚

2021/4 (38歳) ~ 不妊治療開始 (他院)

2022/7 (39歳) ~ ART開始 (他院にて採卵4回、胚移植4回、流産1回)

2024/8 (41歳) 当院初診



貯胚後に筋腫核出を予定

# 子宮内膜症・腺筋症

# 子宫腺筋症

# Meta-analysis

Effect of different treatment protocols on in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) outcomes in adenomyosis women: a systematic review and meta-analysis

臨床的妊娠率  
26% 低下

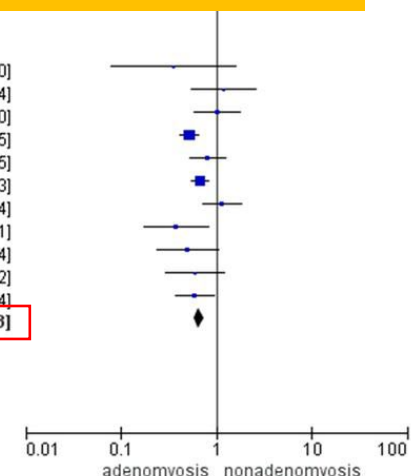
子宮腺筋症：臨床妊娠率 ↓ ↓  
流産率 ↑ ↑  
生産率 ↓ ↓ ↓

生産率  
35% 低下

対象: MUSA (子宮形態学的超音波検査) 基準に従って経膈超音波または MRI で子宮腺筋症と診断, 腺筋症の典型的な超音波所見がなければ非腺筋症と診断. 新鮮胚移植/凍結融解胚移植含む. 除外: PGT実施周期, 手術効果についての文献.

## 腺筋症の有無とART転帰

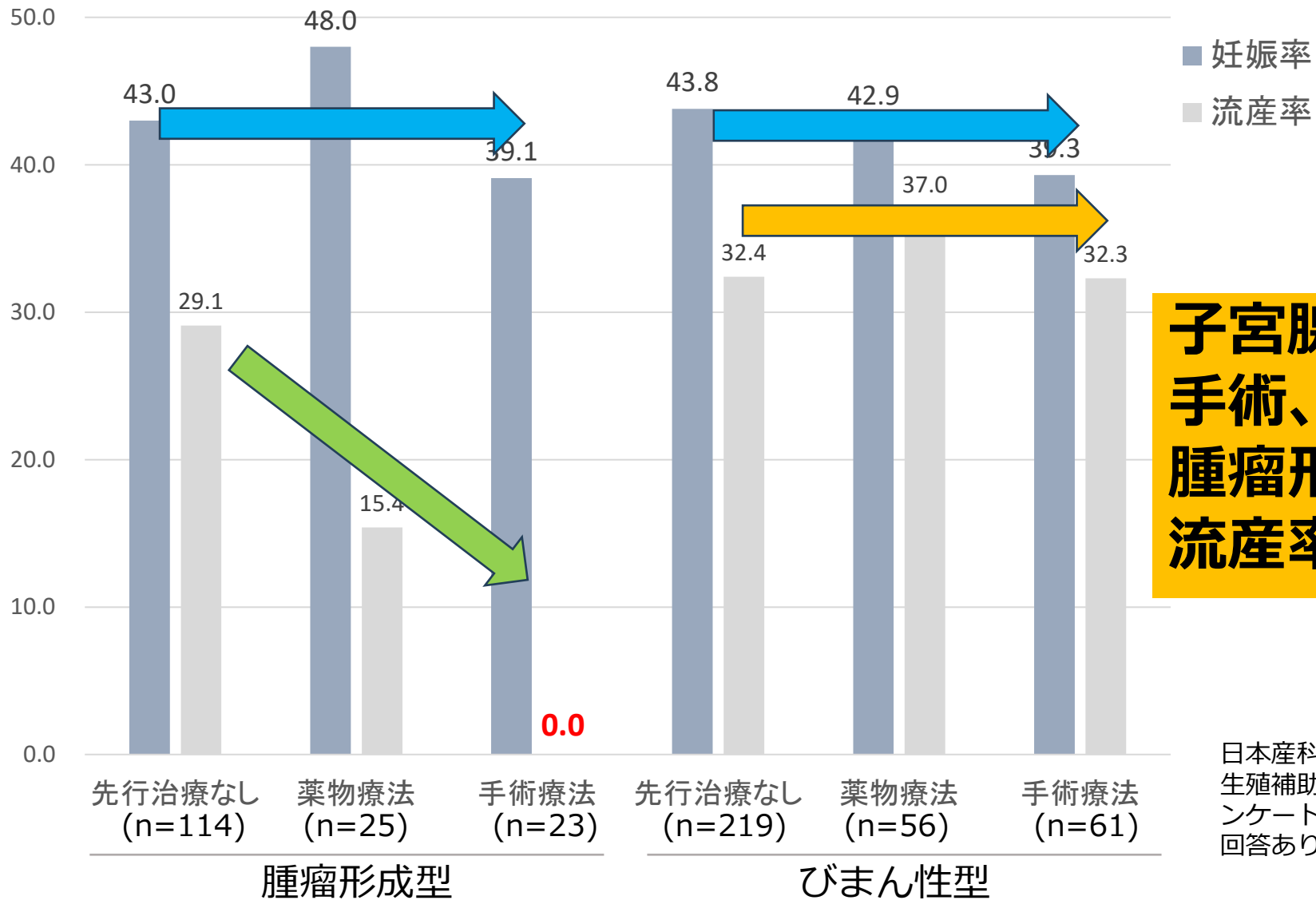
Study or Subgroup	adenomyosis		non-adenomyosis		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
<b>1.1.1 CPR</b>							
Chiang CH et al. 1999	6	19	38	144	0.8%	1.29 [0.46, 3.63]	
Costello MF et al. 2011	13	37	51	164	1.7%	1.20 [0.57, 2.54]	
Guo et al. 2016	55	120	40	92	3.4%	1.10 [0.64, 1.90]	
Han B et al. 2022	437	1146	246	519	28.6%	0.68 [0.55, 0.84]	
Higgins C et al. 2021	62	209	179	505	10.1%	0.77 [0.54, 1.09]	
Hou X et al. 2020	252	416	1893	2767	26.7%	0.71 [0.57, 0.88]	
Mavrelou D et al. 2017	21	72	129	303	4.8%	0.56 [0.32, 0.97]	
Neal S et al. 2020	76	95	407	543	3.3%	1.34 [0.78, 2.29]	
Salim R et al. 2012	4	18	108	229	1.7%	0.32 [0.10, 1.00]	
Sharma S et al. 2019	15	64	161	466	4.1%	0.58 [0.32, 1.07]	
TaoT et al. 2015	21	52	73	131	3.4%	0.54 [0.28, 1.03]	
Thalluri V et al. 2012	9	38	78	175	2.9%	0.39 [0.17, 0.86]	
Yan L et al. 2014	28	65	35	71	2.6%	0.78 [0.40, 1.53]	
Zhang XP et al. 2021	76	180	77	180	6.1%	0.98 [0.64, 1.48]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>2531</b>		<b>6289</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.74 [0.66, 0.82]</b>	
Total events	1075		2515				



Study or Subgroup	adenomyosis		non-adenomyosis		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
<b>1.1.3 LBR</b>							
Chiang CH et al. 1999	2	19	36	144	1.1%	0.35 [0.08, 1.60]	
Costello MF et al. 2011	11	37	42	161	1.7%	1.20 [0.55, 2.64]	
Guo et al. 2016	45	120	34	92	3.6%	1.02 [0.58, 1.80]	
Han B et al. 2022	297	1146	208	519	31.8%	0.52 [0.42, 0.65]	
Higgins C et al. 2021	34	209	97	505	7.1%	0.82 [0.53, 1.25]	
Hou X et al. 2020	203	416	1620	2767	32.5%	0.67 [0.55, 0.83]	
Neal S et al. 2020	66	95	361	543	4.9%	1.15 [0.72, 1.84]	
Sharma S et al. 2019	8	64	128	466	4.1%	0.38 [0.17, 0.81]	
TaoT et al. 2015	12	51	50	131	3.2%	0.50 [0.24, 1.04]	
Yan L et al. 2014	19	65	29	71	2.9%	0.60 [0.29, 1.22]	
Zhang XP et al. 2021	41	180	60	180	7.0%	0.59 [0.37, 0.94]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>2402</b>		<b>5579</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.65 [0.58, 0.73]</b>	
Total events	738		2665				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 18.65, df = 10 (P = 0.04); I <sup>2</sup> = 46%							
Test for overall effect: Z = 7.03 (P < 0.00001)							

Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 89.11, df = 2 (P < 0.00001), I<sup>2</sup> = 97.8%

# 子宮腺筋症合併不妊症の治療成績



**子宮腺筋症：  
手術、薬物療法は無効!?  
腫瘍形成型では手術療法で  
流産率が低下!?**

日本産科婦人科学会の専攻医指導施設725施設、生殖補助医療登録施設582施設を対象とし、アンケート調査を施行。190施設 (16.5%)より回答あり。

# 腺筋症に対するGnRHa投与のART転帰への効果

腺筋症を有する患者	臨床的妊娠率	流産率	生産率
全周期* <sup>1</sup> : Long acting GnRHa vs. non GnRHa* <sup>2</sup>	OR 1.44 [1.07, 1.94]	OR 0.96 [0.70, 1.32]	RD 0.08 [0.03, 0.12]
新鮮胚: Long acting GnRHa vs. long/antagonist	OR 1.33 [1.06, 1.66]	OR 1.06 [0.71, 1.58]	OR 1.40 [1.06, 1.86]
凍結胚: Long acting GnRHa+HRT vs. HRT	OR 1.57 [0.81, 3.06]	OR 0.87 [0.49, 1.52]	OR 1.25 [0.86, 1.82]
凍結胚: GnRHa pretreatment vs. 新鮮胚: ultralong	OR 1.04 [0.61, 1.76]	OR 0.77 [0.47, 1.26]	OR 0.98 [0.39, 2.45]
凍結胚: GnRHa pretreatment vs. 新鮮胚: long/antagonist	OR 1.91 [1.30, 2.80]	OR 0.79 [0.39, 1.59]	OR 2.02 [1.26, 3.23]

GnRHa: GnRH agonist

\* 1 全周期=新鮮胚移植+凍結融解胚移植

\* 2 long acting GnRHa: ultralong+Fresh ETとlong acting GnRHa pretreatment+HRTを含む, non-GnRHa: non-ultralong (long/antagonist)+Fresh ETとHRT単独を含む

**子宮腺筋症への対応：  
事前GnRHa療法 + 凍結融解胚移植がベスト!?**

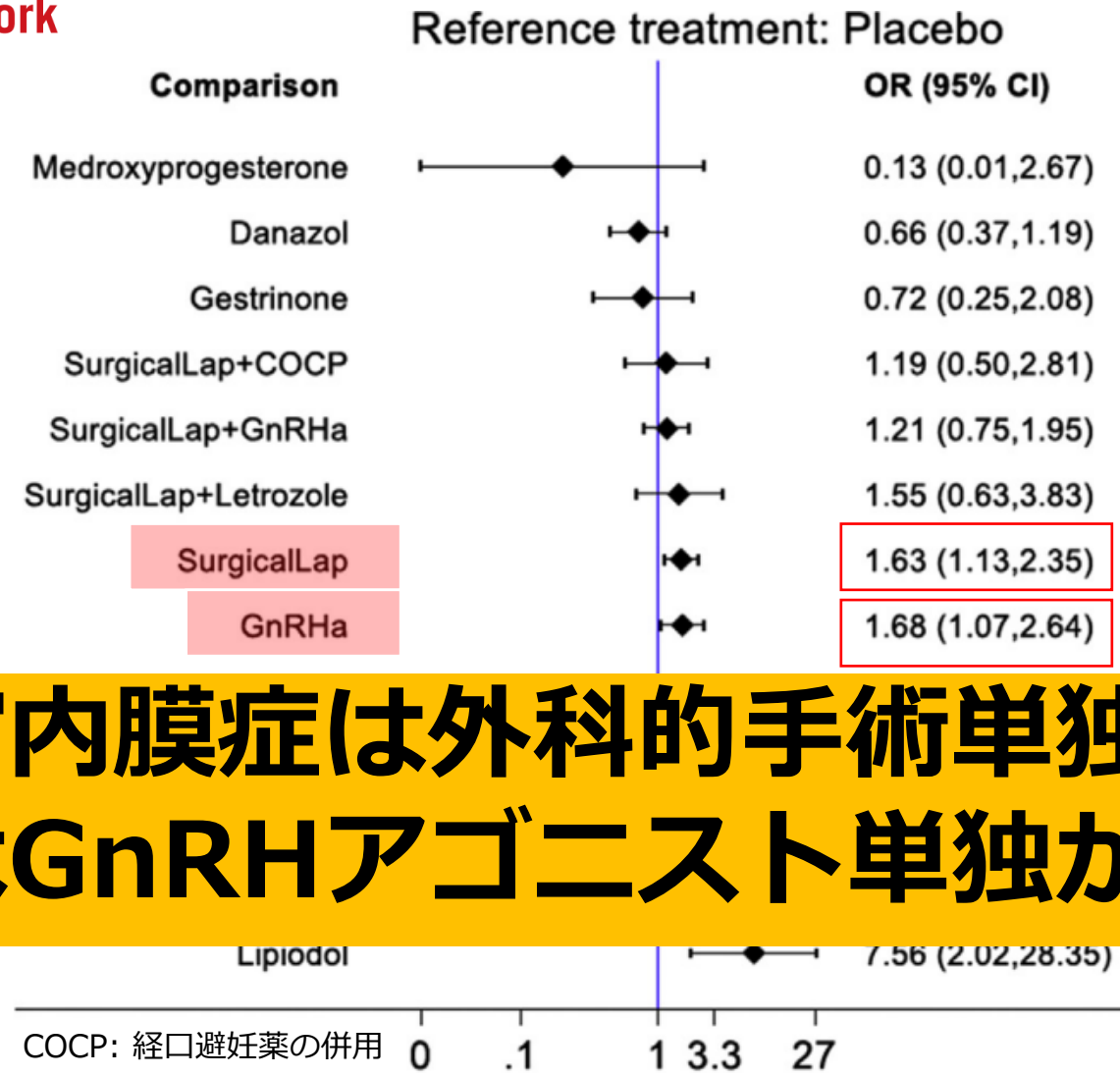


# 子宫内膜症

Meta-Analysis

Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis

子宮内膜症の各治療法の効果(臨床的妊娠率)



外科的腹腔鏡検査単独またはGnRHアゴニスト単独: 臨床的妊娠のオッズ比増加

子宮内膜症は外科的手術単独、又はGnRHアゴニスト単独が有用!?

## 子宮内膜症性嚢胞の片側/両側発生と嚢胞径の影響

	片側・40mm 未満 (n=165)	片側・40mm 以上 (n=51)	両側・40mm 未満 (n=50)	両側・40mm 以上 (n=31)
FSH 基礎値 (IU/L) <sup>a</sup>	7.7 ± 3.0	7.4 ± 2.3	7.3 ± 2.9	11.1 ± 9.7
AFC (個)	5.4 ± 4.0	4.6 ± 1.9	5.4 ± 4.2	4.4 ± 2.7
AMH (ng/mL) <sup>b</sup>	3.2 ± 2.2	1.6 ± 1.1	2.0 ± 1.8	1.5 ± 1.4
FSH 使用量 (mIU)	1,781 ± 942	1,602 ± 836	1,601 ± 601	1,761 ± 924
採卵数 (個)	8.1 ± 6.7	7.1 ± 5.2	7.3 ± 4.8	5.2 ± 2.6

M ± SD

\*p<0.05, \*\*p<0.01, ANOVA に引き続き Dunnett 法

<sup>a</sup> p<0.05, 二元配置分散分析法により交互作用あり (嚢胞径と片側/両側の2因子に交互作用あり)

<sup>b</sup> p<0.05, 二元配置分散分析法により嚢胞径および片側/両側それぞれ1因子による有意差あり

➤ 両側発生である方が、あるいは40 mm以上である方が卵巣予備能が低下する。

**両側 and/or 径40 mm以上は卵巣予備能が低下**

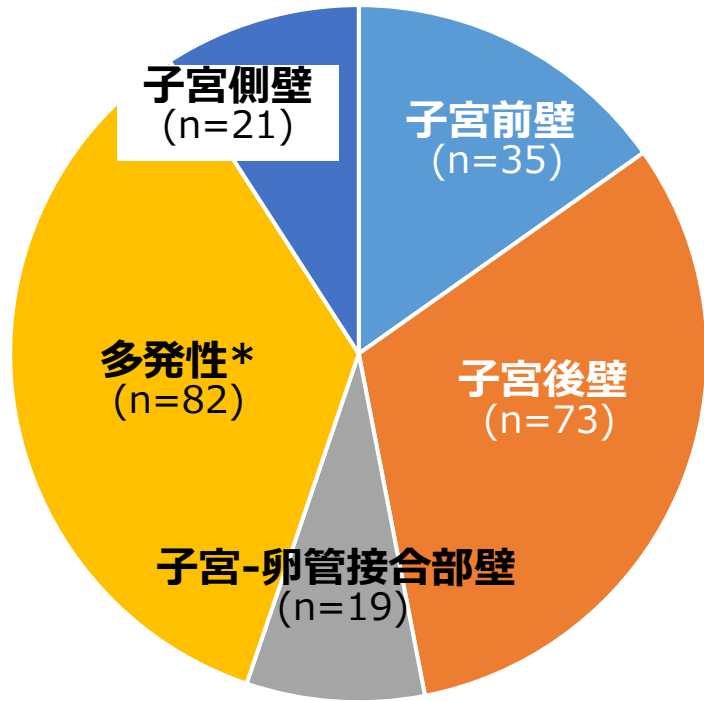
# 子宮内膜ポリープ

# Retrospective study

## Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients

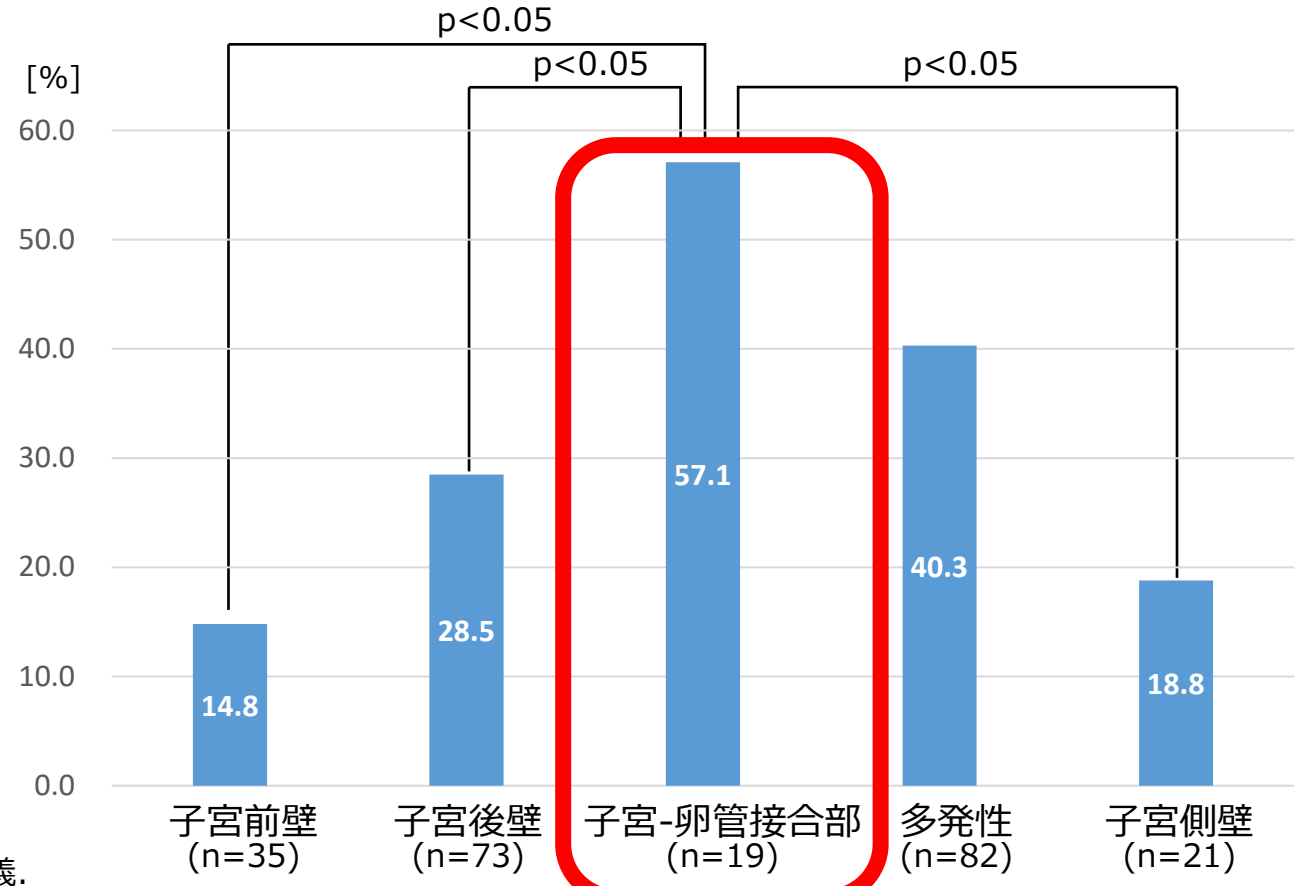
臨床的妊娠率: 31.7%  
ポリープ切除から妊娠まで: 平均 4.5±2.8 [月]

### 不妊症患者における 子宮内膜ポリープの位置



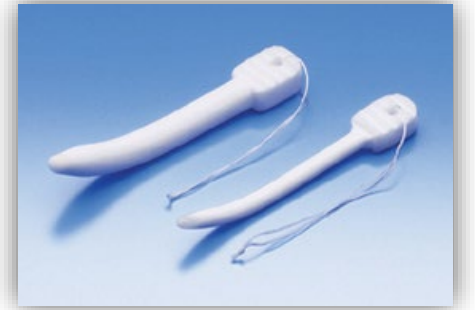
\* Multiple: 2か所以上に3個以上のポリープがあると定義。

### ポリープ位置と切除後の妊娠率



**子宮内膜ポリープの位置によって、着床阻害の程度が異なる!?**  
**子宮-卵管接合部は切除がより有用!?**

# 当院での「TruClear™」実施方法



11:00 来院

- 必要に応じて頸管拡張を行う  
(ラミケンRを使用)

12:30～14:00 「TruClear™」実施

- 静脈麻酔を用い手術室で実施
- 必要に応じて膣部鉗子、加圧バッグを使用

15:00～16:00 術後診察（説明）、帰宅へ



**ミューラー管異常**  
**(先天性子宮奇形、子宮形態異常)**

## Observational Study

Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study

### 子宮形態異常と体外受精転帰

<i>Shape of uterine cavity</i>	<i>Prevalence (n = 2375)</i>	<i>Clinical pregnancy (n = 1030)</i>	<i>Live birth (n = 874)</i>
Normal	1943 (81.8)	850/1943 (43.7)	722/1943 (37.2)
Arcuate	387 (16.3)	167/387 (43.2)	142/387 (36.7)
Major anomaly	45 (1.9)	13/45 (28.9)*	10/45 (22.2)†
Subseptate	16 (0.7)	4/16 (25.0)	2/16 (12.5)
Septate	11 (0.5)	1/11 (9.1)	0/11 (0.0)
Bicornuate	4 (0.2)	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)
Unicornuate	13 (0.5)	6/13 (46.2)	6/13 (46.2)
Didelphys	1 (0.04)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)

n (%) or n/N (%)

弓状子宮：  
子宮底輪郭：子宮底に陥凹があり、陥凹の中心点が鈍角 (>90°)  
外側輪郭：均一に凸状または陥凹が10mm未満

## 「弓状子宮」は大丈夫!?! 「大奇形」は要注意!?!

対象: 不妊症(避妊なしの定期的な性交で2年間妊娠がない)患者, 2375名, long法, 新鮮胚移植 (D2 or BL). 除外: 子宮筋腫, 子宮内避妊器具または腔を歪めるポリープ, アッシャーマン症候群, 子宮鏡手術既往, 画質の低さのため確定診断ができなかった症例.  
診断法: 月経周期卵胞期(2-5日目), 超音波検査評価 (Voluson E8, 3D-ultrasound). 子宮形態は, Salim et al.によって提案された修正AFS分類に基づく.



## 妊孕性に対する子宮形態異常の影響 (対正常形態子宮)

形態異常	妊娠率	初期流産	中期流産	早産
弓状子宮	1.03 (0.94–1.12)	1.35 (0.81–2.26)	2.39 (1.33–4.27)**	1.53 (0.70–3.34)
中隔子宮	0.86 (0.77–0.96)*	2.89 (2.02–4.14)***	2.22 (0.74–6.65)	2.14 (1.48–3.1)
双角子宮	0.86 (0.61–1.21)	3.40 (1.18–9.76)*	2.32 (1.05–5.15)*	2.55 (1.57–4.17)***
重複子宮	0.9 (0.79–1.04)	1.10 (0.21–5.66)	1.39 (0.44–4.41)	3.58 (2.00–6)
単角子宮	0.74 (0.39–1.41)	2.15 (1.03–4.47)*	2.22 (0.53–9.19)	3.47 (1.94–6.22)***

中隔子宮は妊娠率 ↓

子宮形態異常は流産、早産と関連あり!?

risk ratio (95% CI). \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001.

- 中隔子宮は、臨床的妊娠の可能性を低下させ、流産や早産の可能性を高める。
- 中隔子宮、双角子宮、単角子宮では初期流産の可能性が高く、弓状子宮は中期流産と関連する。
- 弓状子宮以外の子宮形態異常は早産の可能性を高める。

## 中隔子宮を有する患者の Hysteroscopic metroplasty後の妊娠転帰

Study	Patients <i>n</i>	Conceiving <i>n</i>	Pregnancies (+ ongoing) <i>n</i>	Ectopics <i>n</i> (%)	Abortions <i>n</i> (%)	Preterm deliveries <i>n</i> (%)	Term deliveries <i>n</i> (%)	Live births <i>n</i> (%)
DeCherney <i>et al.</i> (1986) <sup>a</sup>	72/72	67	67 (+3)	0	~8 (11.9)	1 (1.5)	58 (85.6)	58 (85.6)
Fayez (1986) <sup>a</sup>	19/19	16	16	0	2 (12.5)	0	14 (87.5)	14 (87.5)
Valle and Sciarra (1986)	12/12	10	10 (+3)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	6 (60.0)	8 (80.0)
March and Israel (1987) <sup>a</sup>	91/66	57	56 (+7)	0	8 (14.3)	4 (7.1)	44 (78.6)	48 (85.7)
Perino <i>et al.</i> (1987) <sup>a</sup>	24/24	16	11 (+5)	0	1 (9.1)	0	10 (90.9)	10 (90.9)
Daly <i>et al.</i> (1989) <sup>a</sup>	70/66	54	84 (+4)	0	17 (20.2)	5 (6.0)	62 (73.8)	65 (77.4)
Choe and Baggish								10 (83.4)
Fedele <i>et al.</i> (1993)								55 (83.3)
Grimbizis <i>et al.</i> (1993)								NM
Total <sup>a</sup>	466/315	329	366	1 (0.3)	60 (16.4)	25 (6.8)	279 (76.2)	268/322 (83.2)

**中隔子宮は子宮鏡下形成術が有用!?**

**不妊治療をARTから開始する場合も、子宮形態をUS(3DUS)や子宮鏡、HSGで確認することが重要!?**

# 卵管水腫

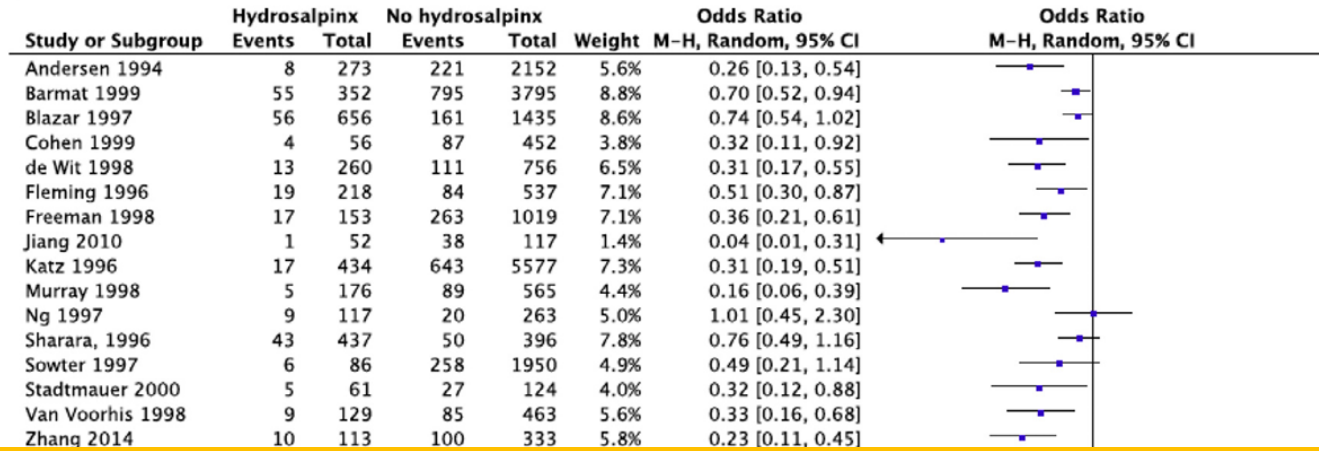
# Meta-Analysis

## Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis

# 卵管留水腫の有無と着床率

【vs. 卵管留水腫がない女性】

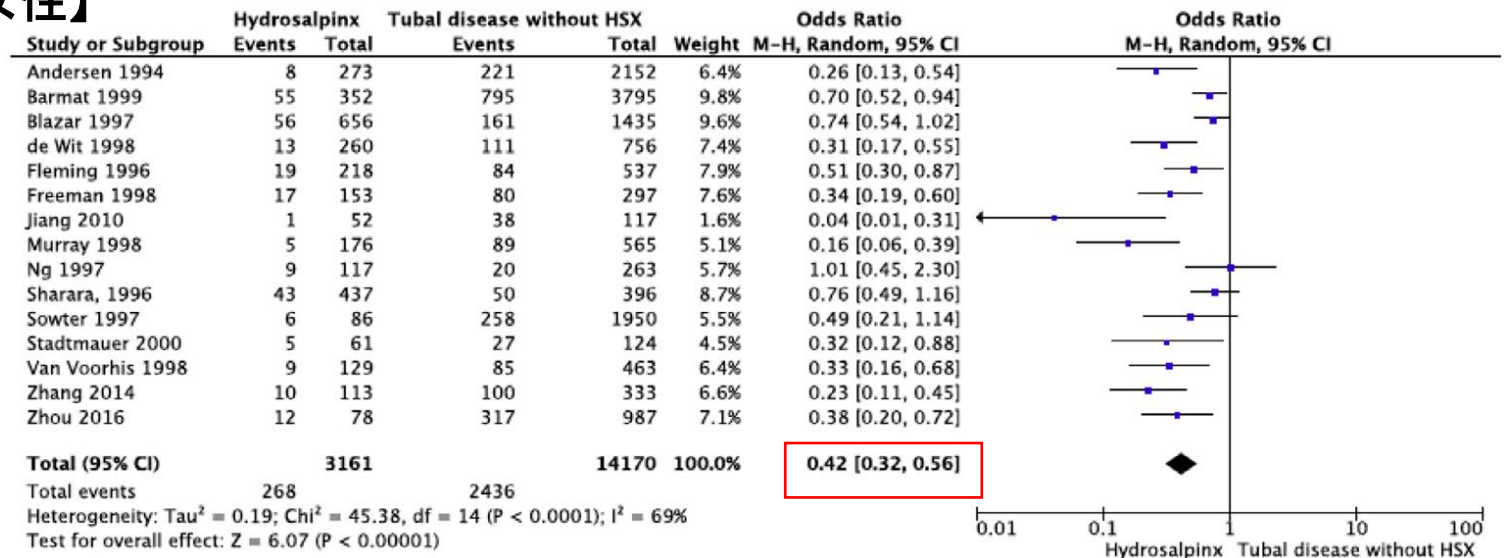
着床率/胚移植あたり  
59% 低下



# 卵管留水腫：着床率を有意に低下させる

【vs. 卵管留水腫以外の卵管因子がある女性】

着床率/胚移植あたり  
58% 低下



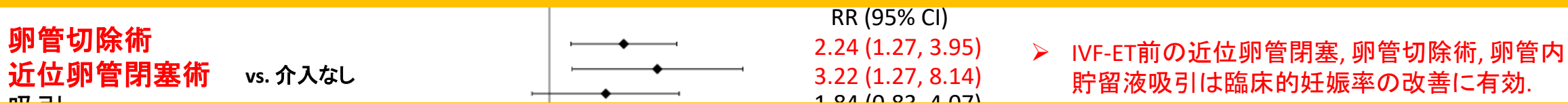
Network meta-analysis  
Surgical treatment for hydrosalpinx prior to *in-vitro*  
fertilization embryo transfer: a network meta-analysis

臨床的妊娠に対するIVE-ET前の卵管留水腫手術の効果

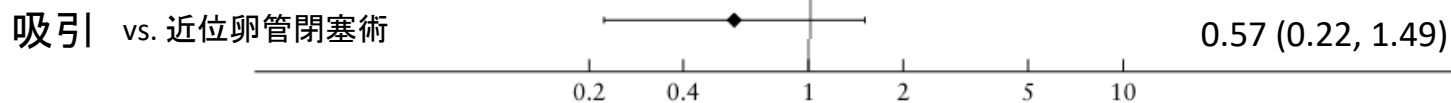


**何らかの手術的介入（吸引を含む）が有用!?**

**特に卵管切除、近位卵管閉塞術が有用!?**



**卵管切除≒近位卵管閉塞術の有用性に差はない!?**



対象: 超音波で卵管水腫が確認できる, <40歳, 体外受精予定, IVF-ETに先立って超音波ガイド下卵管内貯留液吸引, 卵管切除, 近位卵管閉塞を実施, または介入なし.

\* 95%PrIs (予測区間: 今後の試験で得られるリスク比が95%の確率でこの区間に含まれると予測される): PrIsが広く, 今後の研究で治療効果が有意でない結果が得られる可能性がある.

# 卵管切除術 (片側または両側)がAMH値に及ぼす影響

Study or Subgroup	Salpingectomy			No surgery (TL-MTX-No)			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
<b>1.1.1 RCT with bilateral salpingectomy</b>									
Herman 2017	0.81	1.13	22	0.72	0.62	24	0.0%	0.09 [-0.44, 0.62]	
Vignarajan 2019	3.2	1	82	2.1	1.1	83	0.0%	1.10 [0.78, 1.42]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>0</b>			<b>0</b>		<b>Not estimable</b>	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable									

**卵管切除術によりAMH値は約1.0 ng/ml低下**

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.04; Chi<sup>2</sup> = 1.11, df = 1 (P = 0.29), I<sup>2</sup> = 10%  
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)

## 1.1.4 Cohort studies with unilateral salpingectomy or both bilateral and unilateral salpingectomy

Grynnerup 2013	16.1	12.2	16	23.4	11.63	42	0.4%	-7.30 [-14.24, -0.36]	
Morelli 2013	0.43	0.41	79	0.43	0.48	79	18.0%	0.00 [-0.14, 0.14]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>95</b>			<b>121</b>	<b>18.4%</b>	<b>-0.94 [-1.04, -0.84]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.29; Chi<sup>2</sup> = 47.03, df = 6 (P < 0.00001); I<sup>2</sup> = 87%  
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)

**Total (95% CI)** 437 556 100.0% **-0.54 [-0.97, -0.10]**  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.27; Chi<sup>2</sup> = 52.98, df = 8 (P < 0.00001); I<sup>2</sup> = 85%  
Test for overall effect: Z = 2.41 (P = 0.02)  
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.10, df = 1 (P = 0.76), I<sup>2</sup> = 0%

No surgery: MTXおよび卵管結紮術実施例を含む  
MTX=Methotrexate, TL= tubal ligation

**近位卵管閉塞術の方がよい!?**

**卵管切除術によりAMH値は低下する  
平均 0.99 ng/mL減少**

\*FSH基礎値とAFCへの影響は認められなかった。

# **IV : 内分泌要因**

**甲状腺機能**

**CAN BE CONSIDERED**



Population-based cohort study

Association of Preconception Thyrotropin Levels With Fecundability and Risk of Spontaneous Abortion in China

A Fecundability 1周期当たりの妊娠確率

Thyrotropin level, mIU/L	No. of participants	No. with outcome (%)	HR (95% CI) <sup>a</sup>	P value
<0.10	71438	27550 (38.56)	0.90 (0.89-0.92)	<.001
0.10-0.36	193850	85877 (44.30)	1.06 (1.05-1.06)	<.001
0.37-2.49	8045163	3459877 (43.01)	1 [Reference]	NA
2.50-4.87	2524062	1032445 (40.90)	0.93 (0.93-0.94)	<.001
4.88-9.99	303616	114813 (37.82)	0.86 (0.86-0.87)	<.001
≥10.00	55873	18859 (33.75)	0.78 (0.77-0.79)	<.001

TSH ↑ ⇒ 妊娠までの期間が長くなる

B Spontaneous abortion 流産の確率

Thyrotropin level, mIU/L	No. of participants	No. with outcome (%)	OR (95% CI) <sup>b</sup>	P value
<0.10	27135	647 (2.38)	1.08 (1.01-1.17)	.04
0.10-0.36	84904	1775 (2.10)	0.96 (0.92-1.01)	.15
0.37-2.49	3417743	75296 (2.20)	1 [Reference]	NA
2.50-4.87	1017538	26341 (2.59)	1.16 (1.14-1.18)	<.001
4.88-9.99	112846	3468 (3.07)	1.33 (1.28-1.38)	<.001
≥10.00	18513	537 (2.90)	1.25 (1.14-1.36)	<.001

TSH ↑ ⇒ 自然流産のリスク ↑

対象: 妊娠を希望するカップル, 女性年齢 20-49歳, 妊娠前のTSH値を測定し, 妊娠転帰を追跡. TSH値とFecundability (1周期あたりの妊娠確率)および自然流産について解析 (4,678,679名)

# ガイドライン推奨事項

- **不妊女性はTSHおよびTPOAbのスクリーニングを受けるべき**。TgAbは各国の規定に従って追加する。
- **TSH >2.5 mIU/L**かつTPOAb正常の不妊女性は、TgAbの増加がないか検査する。
- **不妊男性の甲状腺障害 (TSHおよびTPOAb) のスクリーニング検査を推奨しない。**
- **射精および勃起障害や精液所見の変化がある場合には、甲状腺機能障害 (TSH)検査を提案する。**
- 男性が潜在性/顕性甲状腺機能異常 (低下症/亢進症)の場合は、精液所見に大きな影響がない限り、ART治療を遅らせるべきではない。
- **すべての不妊男性およびその親族に対する甲状腺癌のスクリーニングを推奨しない。**
- 挙児希望がある男性は、放射性ヨウ素(RAI)内服をART治療のための精子採取の少なくとも120日前に行うことを提案する。
- 男性が挙児希望を理由に甲状腺がんのRAI治療を控えることを推奨しない。ただし、RAI治療前に子供や家族計画について話合うべきであり、

**欧州：潜在性甲状腺機能低下症の不妊症女性**

**⇒TSH<2.5 mIU/L維持 (LT4投与) へ**

- 甲状腺自己免疫があり、**TSH>4.0 mIU/L/ULRR\***の女性はLT4服用により**TSH<2.5 mIU/L**を維持することを推奨する。
- 甲状腺自己免疫がなく、**TSH>4.0 mIU/L/ULRR**の女性はLT4服用により**TSH<2.5 mIU/L**を維持することを推奨する。
- 卵巣刺激前にすでに(潜在性)甲状腺機能低下症の治療を受けている女性は、**TSH<2.5 mIU/L**を維持するために、**LT4投与量を調整すべき**。
- 甲状腺自己免疫があり、**2.5<TSH<4.0 mIU/L/ULRR**の女性は、個々のケース(反復流産、>35歳、不妊原因)に応じて**低用量のLT4 (通常25-50 mg/日)**を卵巣刺激前に投与することを提案する。
- 甲状腺自己免疫をもたない甲状腺機能正常の女性に、卵巣刺激前にLT4治療を行うことを推奨しない。
- **甲状腺自己免疫がありLT4治療中の女性がART治療で妊娠した場合はTSH値を確認することを推奨する。**
- 甲状腺自己免疫をもたない甲状腺機能正常女性では卵巣刺激開始後のTSHモニタリングは、LT4を服用しない限り推奨しない。
- ART治療中で、**甲状腺自己免疫があり甲状腺機能正常の女性に対して一律にLT4治療を行うべきではない。**

\* ULRR, upper limit of the reference range

# TSHカットオフ値についての様々な報告

- Weghofer A. et al., *Reprod Biol Endocrinol*. **2015** May 15;13:43.  
TSH  $\leq 2.5$  mIU/mLの甲状腺機能正常女性では、TPO抗体が胚質に影響を及ぼす。TSH  $> 2.5$  mIU/mLでは、TSH値上昇が胚質に影響を与え、加えてTPO抗体が胚質を損なう可能性がある。
- d'Assunção VRN. et al., *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2022** Oct 10;13:1023635.  
IVF/ICSI治療中の自己免疫疾患のない甲状腺機能正常の女性において、TSH値 $< 2.5$ mIU/Lは臨床的妊娠または出産率の上昇につながらない。
- Reh A. et al., *Fertil Steril*. **2010** Dec;94(7):2920-2.  
TSHカットオフ値2.5 mIU/Lまたは4.5 mIU/Lのいずれにおいても、初回IVF周期の患者で臨床的妊娠率、出産率、流産率に差はなかった。  
TSHカットオフ値を2.5 mIU/Lとすると、甲状腺機能低下症と診断される女性は約5倍増加する。臨床転帰に差がないことを考慮した上で、TSH 正常上限を下げることのメリットについて考える必要がある。

# ASRMガイドライン

## 不妊女性における潜在性甲状腺機能低下症

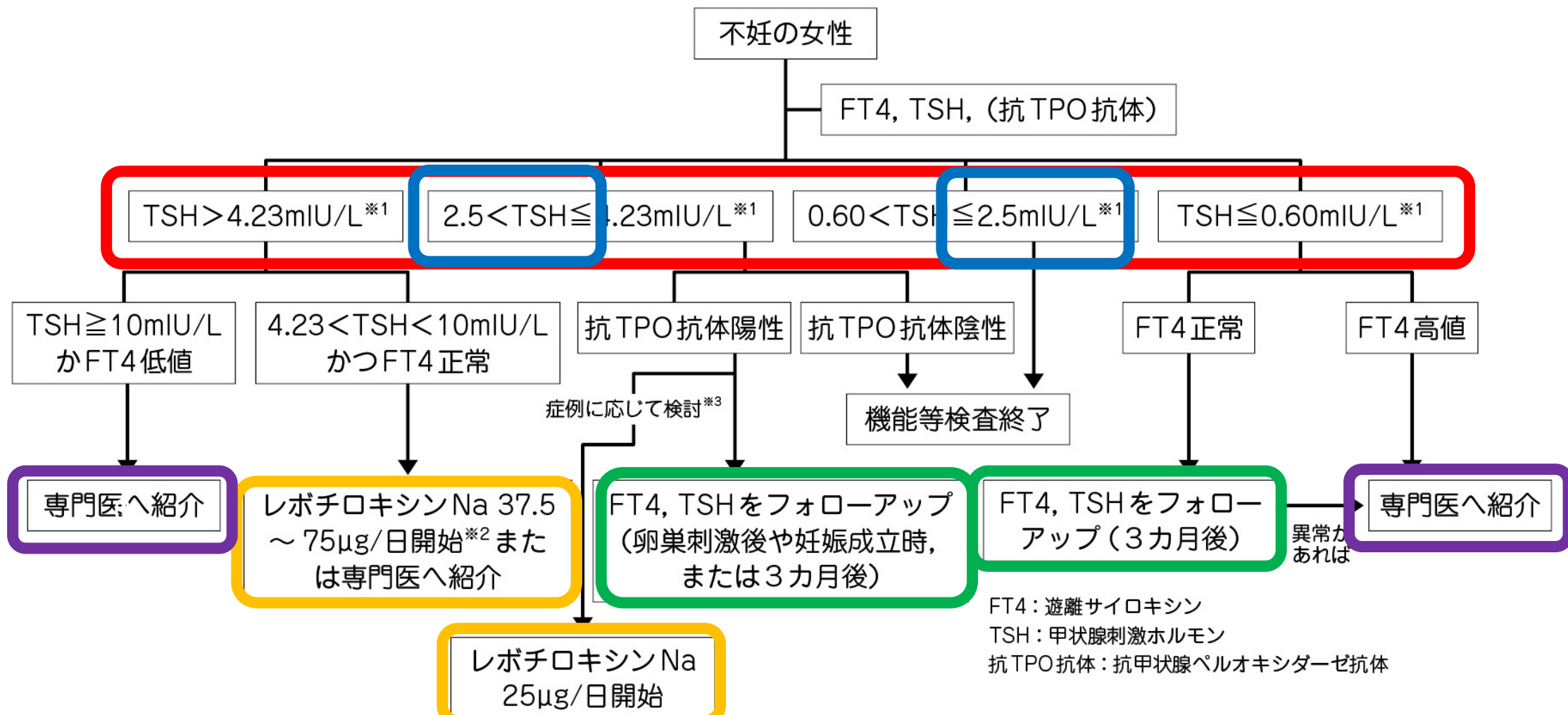
- 非妊娠患者および妊娠患者（妊娠3か月ごと）の潜在性甲状腺機能低下症の診断には、検査が定めるTSHカットオフ値を使用することを推奨する。検査室が定めるカットオフ値が利用できない場合は、TSH値の正常値上限を使用する（エビデンスの強さ：B; 推奨の強さ：中程度）。

➤ **ASRM：潜在性甲状腺機能低下症が不妊症と関連している十分なエビデンスはない**

- 潜在性甲状腺機能低下症が産科リスク増加と関連しないことを女性に説明することを推奨する（エビデンスの強さ：B; 推奨度：中程度）。
- 潜在性甲状腺機能低下症が児の神経発達障害と関連しないことを女性に説明することを推奨する（エビデンスの強さ：A; 推奨度：強）。
- 妊娠を希望している女性や既に妊娠している女性で潜在性甲状腺機能低下症と診断された場合、**レボチロキシン治療は流産を減少させる、または臨床的妊娠や生産転帰を改善することが証明されていないため、レボチロキシン治療は推奨されない**（エビデンスの強さ：B; 推奨度：中程度）。

➤ **潜在性甲状腺機能低下症と診断された場合、レボチロキシン治療は臨床的妊娠や生産転帰を改善することが証明されていない⇒LT4投与は推奨されない**

- **甲状腺刺激ホルモンおよびT4値は、全ての不妊症患者ではなく、甲状腺機能低下症の徴候や症状（不規則な月経周期を含む）を示す患者に対して測定すべき**（エビデンスの強さ：B; 推奨度：中程度）。



※1 2021年4月以降, TSH値の日本全国でのハーモナイゼーションが実施され, 日本人成人(20~60歳)の基準範囲は0.61~4.23mIU/Lに統一された。

※2 起床時か就寝前に投与。いったんレボチロキシンNaを開始したらTSH<2.5mIU/Lを目標に投与量を調節する。

※3 卵巣刺激前に症例に応じて検討する。

図3. 生殖補助医療を検討している女性における甲状腺機能異常への臨床的アプローチの1例

**プロゲステロン**

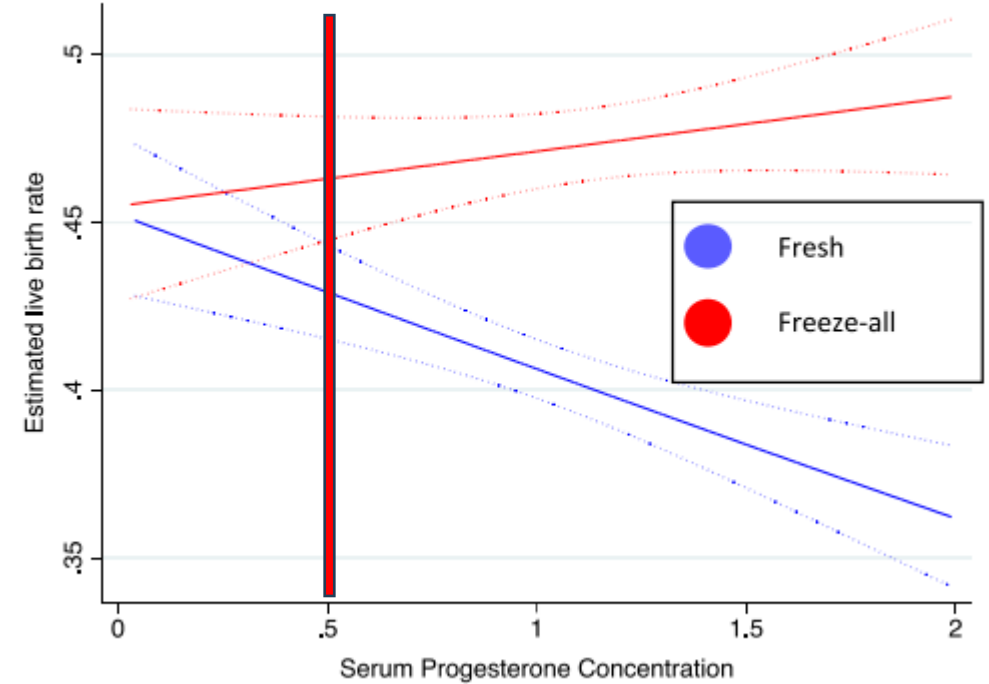
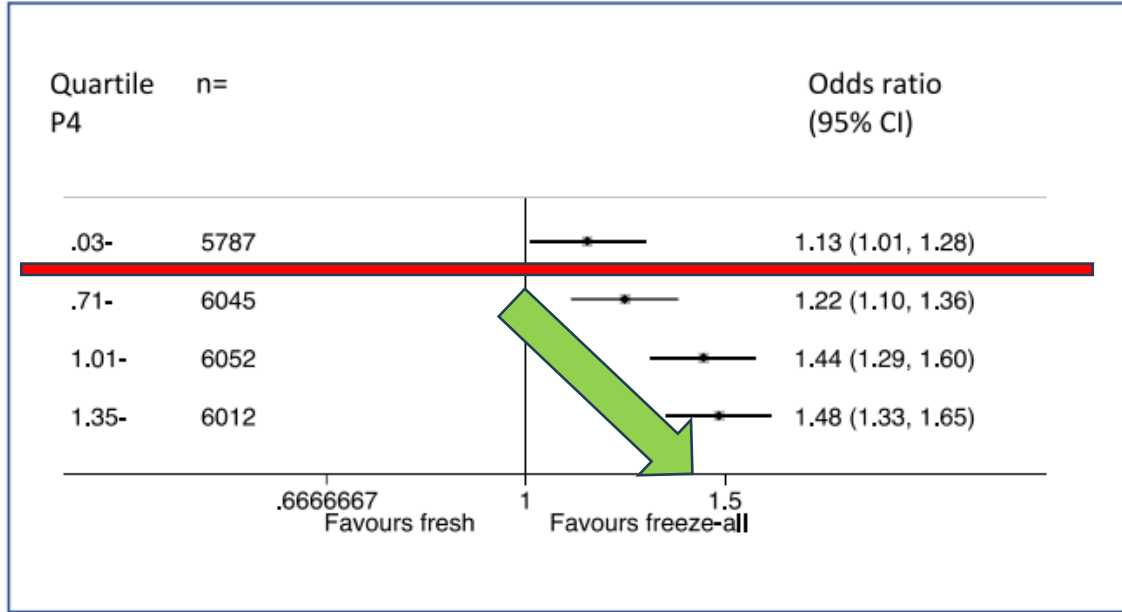
**CAN BE CONSIDERED**

## Retrospective cohort study

Can serum progesterone concentration direct a fresh or freeze-all transfer strategy in the first in vitro fertilisation cycle?

HCGトリガー日の血清プロゲステロン値 (四分位数)と生産  
新鮮胚移植 vs. 全胚凍結

HCGトリガー日のプロゲステロン濃度による  
全胚凍結および新鮮胚移植の予測生産率



女性年齢, BMI, PCOS, 採卵数, hCGトリガー日の血清プロゲステロン値を交絡因子として調整済.

**早期プロゲステロン上昇⇒全胚凍結へ!?** に伴い,

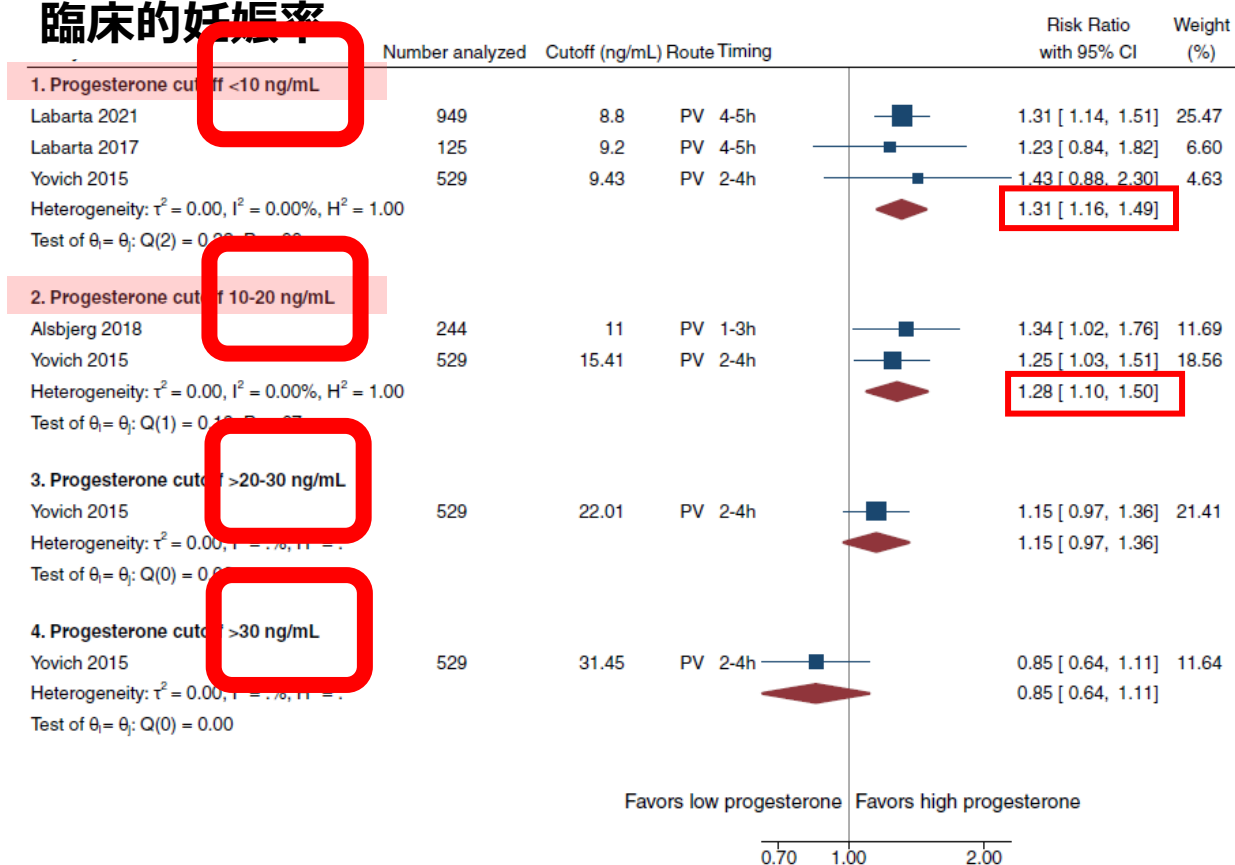
**早期プロゲステロン上昇の基準値 : 0.5 ng/mL ?**

# Meta-analysis

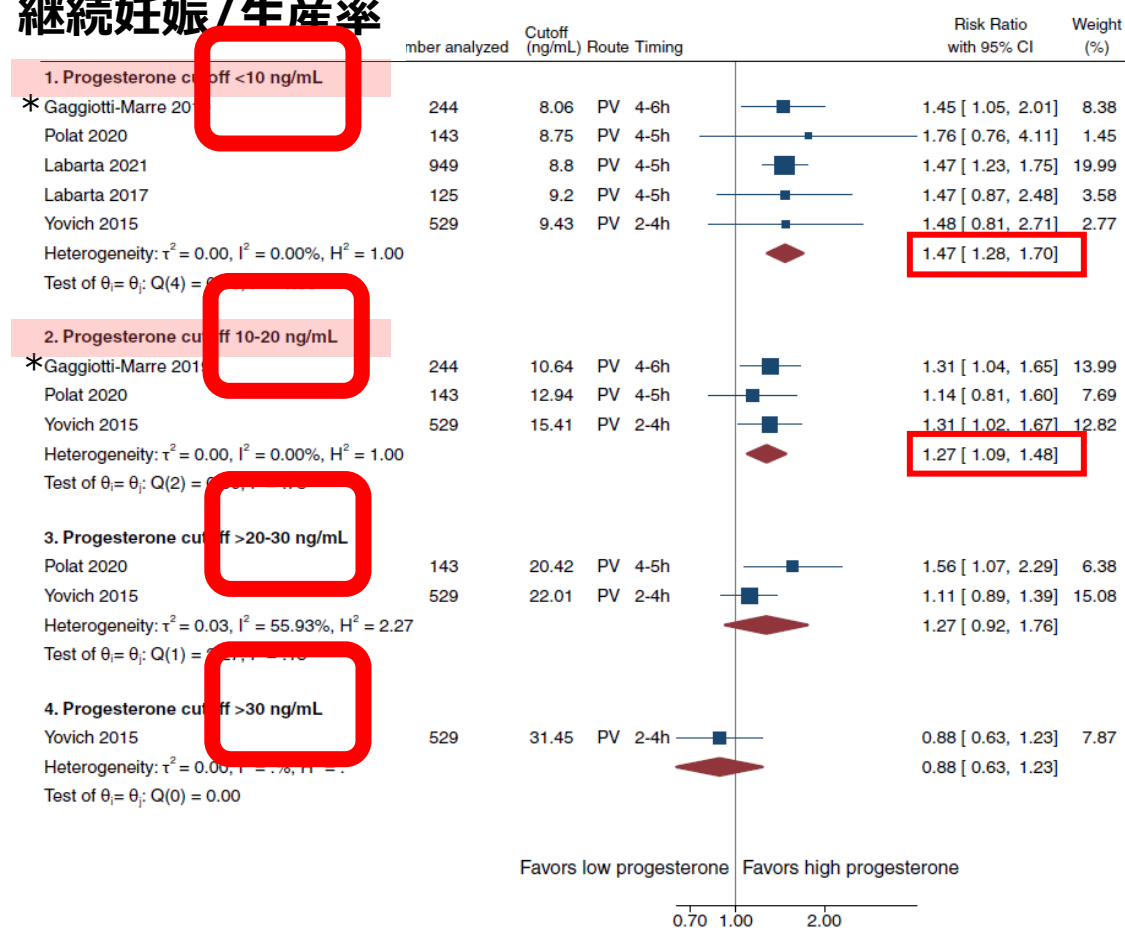
## Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis

### 血清プロゲステロン値と臨床的妊娠率, 継続妊娠/生産率

#### 臨床的妊娠率



#### 継続妊娠/生産率



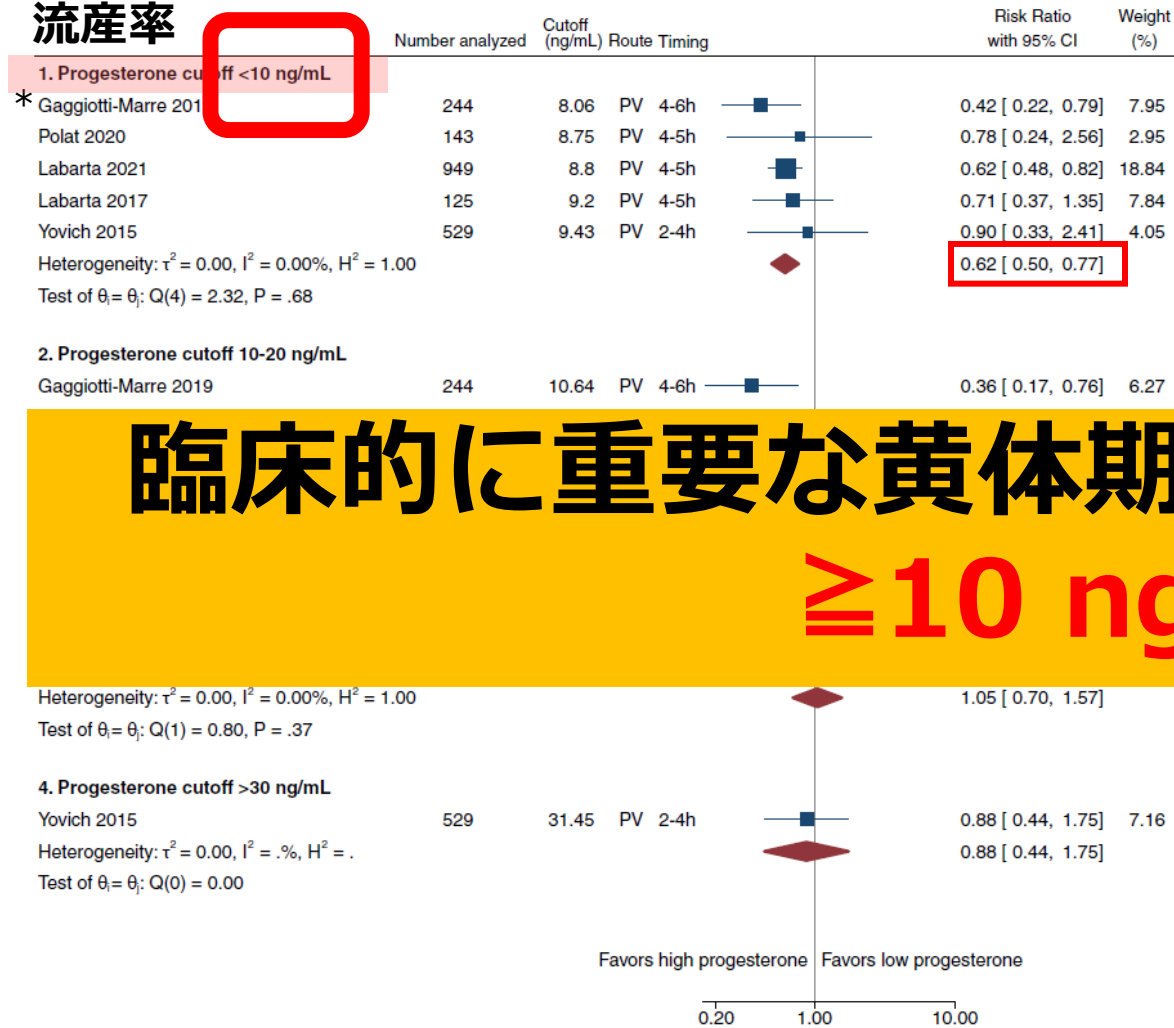
凍結融解胚盤胞移植, 経膈プロゲステロン投与

Random-effects model  
\*のみNC-FET



# 血清プロゲステロン値と流産率

## 流産率



臨床的に重要な黄体期プロゲステロン値 (最低値)

**臨床的に重要な黄体期プロゲステロン値：  
 $\geq 10 \text{ ng/mL}$**

$P \geq 10 \text{ ng/mL}$ : 研究間の異質性, 前方視的データの不足, 効果推定値のCIが幅広く不確定であることから, プロゲステロン値が高いほど治療結果に影響があるかどうかについては不明.

Random-effects model

凍結融解胚盤胞移植, 経腔プロゲステロン投与  
 血清プロゲステロン測定日; NC: 黄体期, HRT: P投与開始後から妊娠判定までの間.  
 \* のみNC-FET

**V : 生活習慣因子**

**ビタミンD**

**NOT RECOMMENDED**

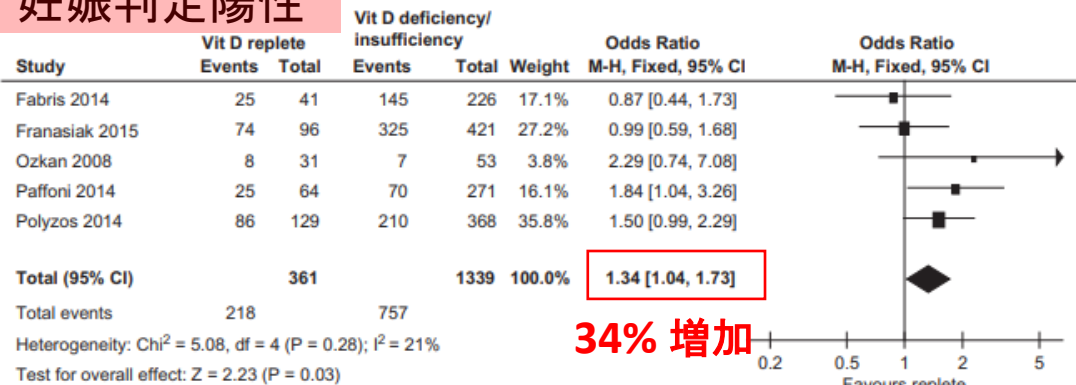
# Meta-analysis

## Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis

# ビタミンD濃度と胚移植転帰 (ビタミンD充足群 vs. 欠乏・不足群)

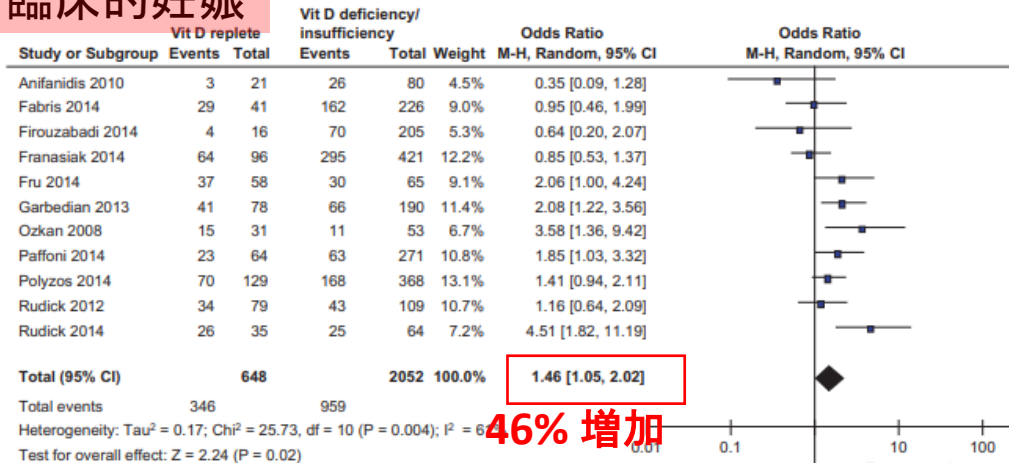
充足 : 75 nmol/l (30 ng/ml)以上  
 不足 : 50~75 nmol/l (20~30 ng/ml)  
 欠乏 : 50 nmol/l (20 ng/ml)未満  
 「the Endocrine Society classification of vitamin D」に沿って診断

### 妊娠判定陽性



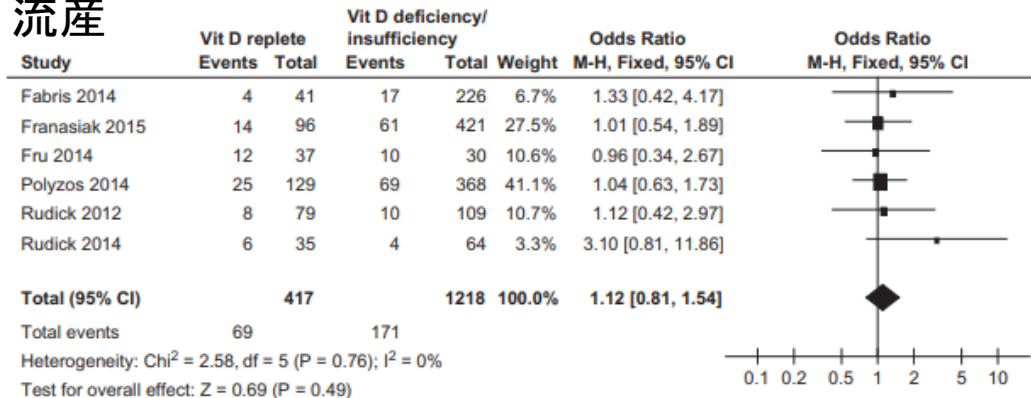
34% 増加

### 臨床的妊娠

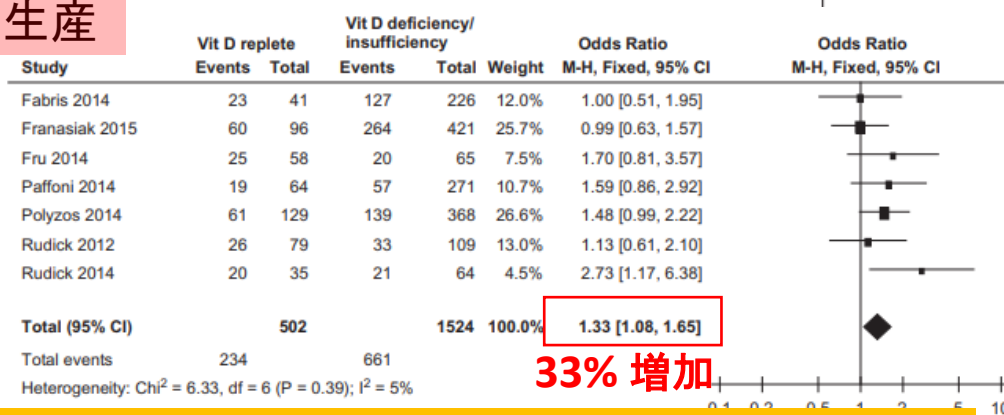


46% 増加

### 流産



### 生産

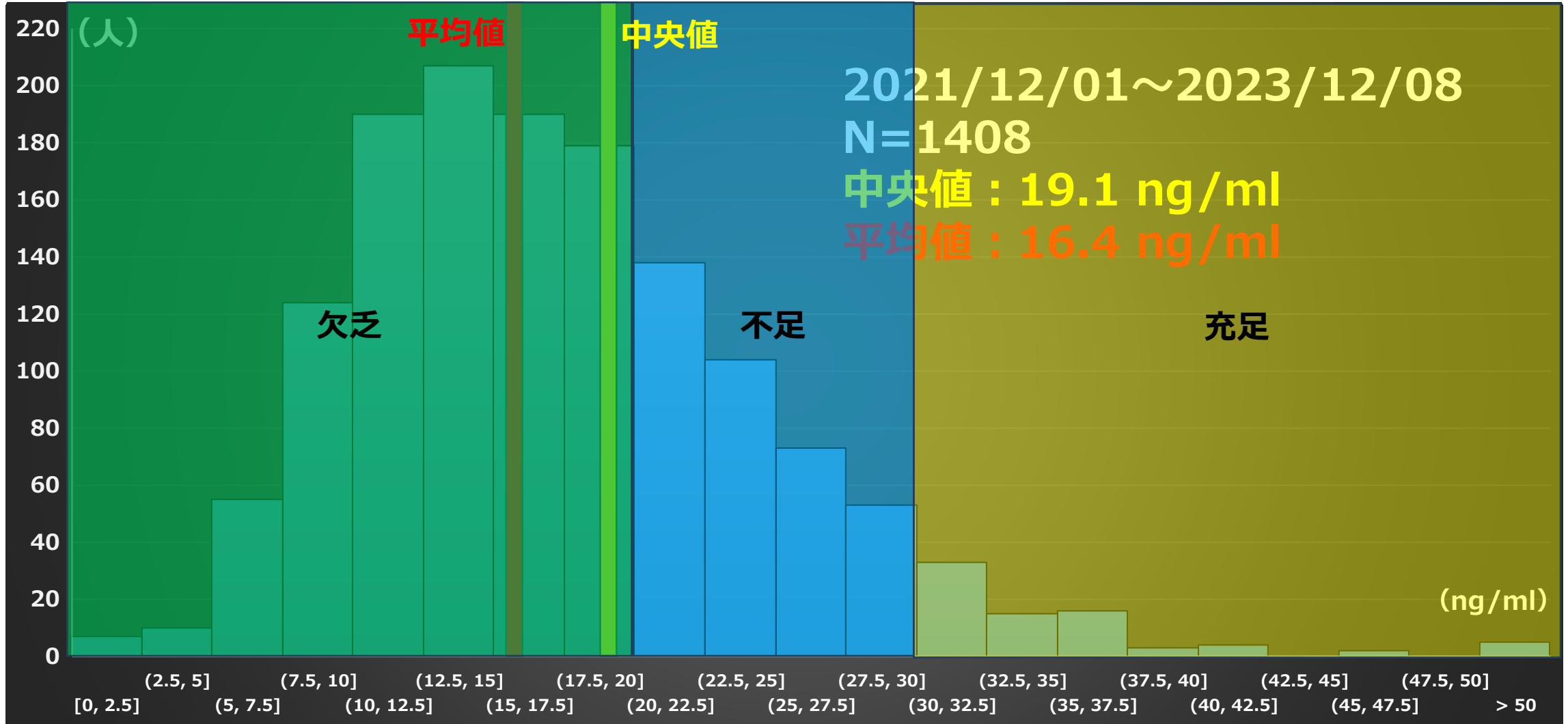


33% 増加

ビタ

**ビタミンD充足⇒臨床妊娠率、生産率↑**

# 血中ビタミン25(OH) D濃度

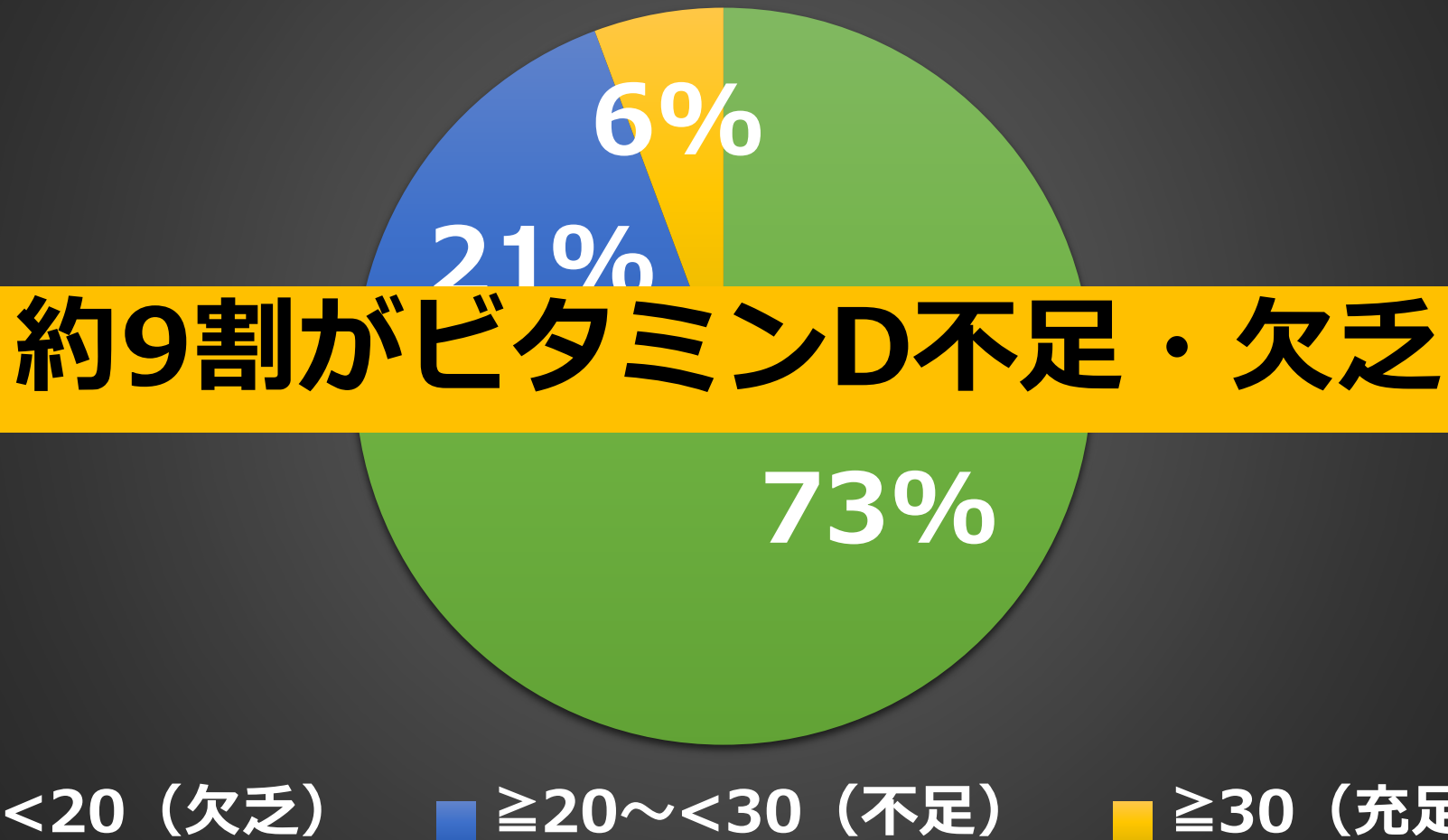


20

30

(当院データ、未発表)

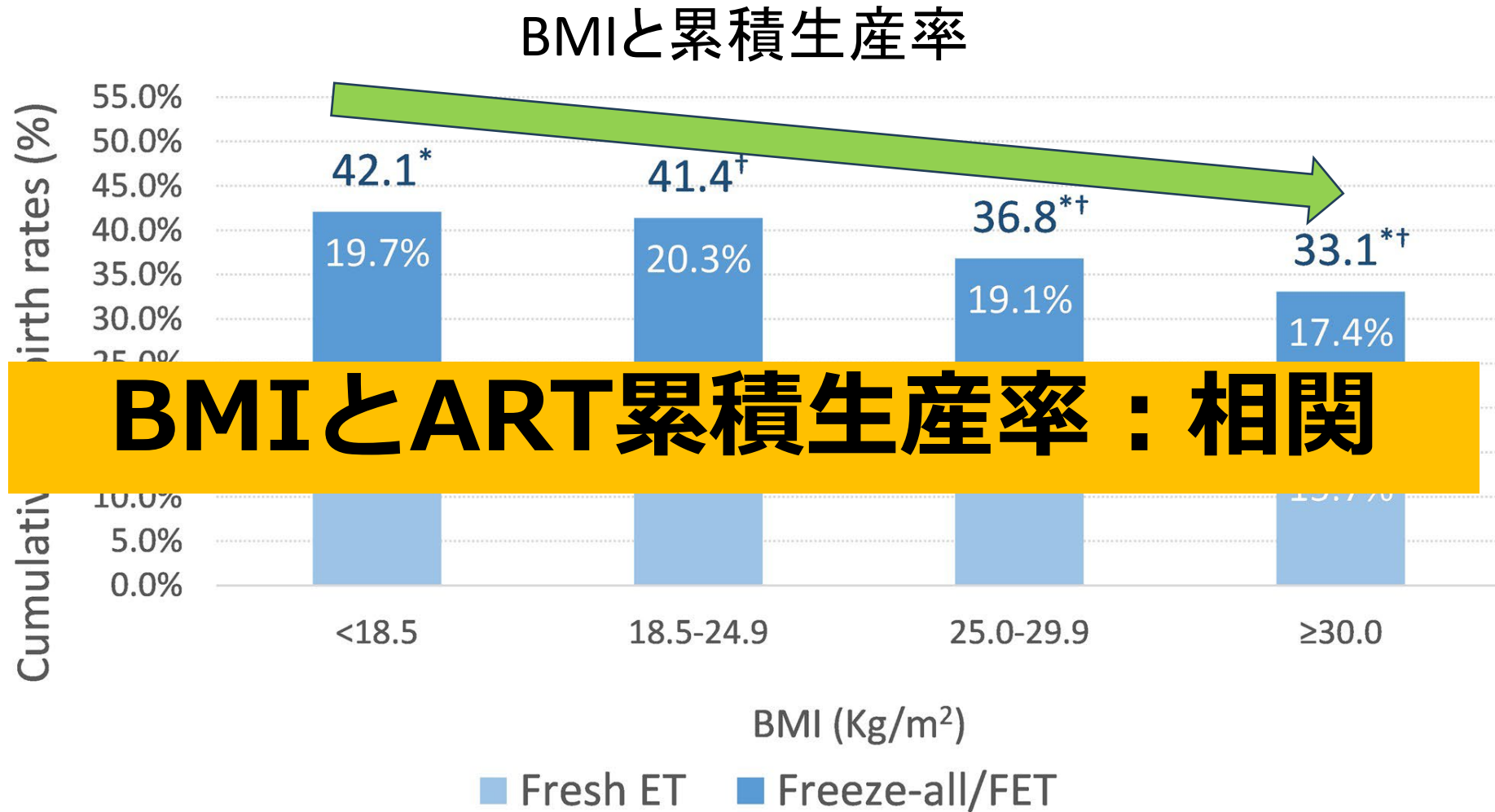
## 血中ビタミン25(OH) D濃度



(当院データ、未発表)

**肥滿 / 喫煙**

**RECOMMENDED**



対象: 自己卵子の初回IVF/ICSI周期と同一周期の胚を使用した凍結融解胚移植. 14,213名.

累積妊娠: 初回採卵 (新鮮胚移植および/またはその後の凍結融解胚移植)から最初の生産まで, または全ての胚が使用されるまでと定義.

BMI: 低体重 (<18.5 kg/m<sup>2</sup>), 標準体重 (18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>), 過体重 (25.0~29.9 kg/m<sup>2</sup>), 肥満 (30.0 kg/m<sup>2</sup>)に区分.



# 累積妊娠率に対する女性年齢とBMIの関連

Female age (y)	CLBR	Female BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
		<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	≥30.0	
30	56.4%	57.7%	3.0%↑	54.7%	3.4%↑	51.3%
31	56.7%	58.0%		55.0%		51.6%
32	56.4%	57.7%		54.7%		51.3%
33	51.6%	53.1%		50.0%		48.0%
36	48.7%	50.0%	3.1%↑	46.9%	3.3%↑	43.6%
37	44.8%	46.1%		43.1%		39.7%
38	40.1%	41.4%		38.4%		35.2%
39	34.7%	35.9%	2.9%↑	33.0%	2.9%↑	30.1%
40	28.7%	29.8%		27.2%		24.5%
41	22.6%	23.5%		21.3%		19.0%
42	16.7%	17.5%		15.7%		13.9%
43	11.5%	12.1%		10.8%		9.5%

翌年までにBMIカテゴリーを1段階

**年齢に応じた個別の減量アプローチが必要**

翌年までに肥満 (≥30.0)から標準体重 (18.5-24.9)に下げることが有益

BMIカテゴリーを下げることは、治療の1年間の遅延による加齢による低下を補うのに不十分。

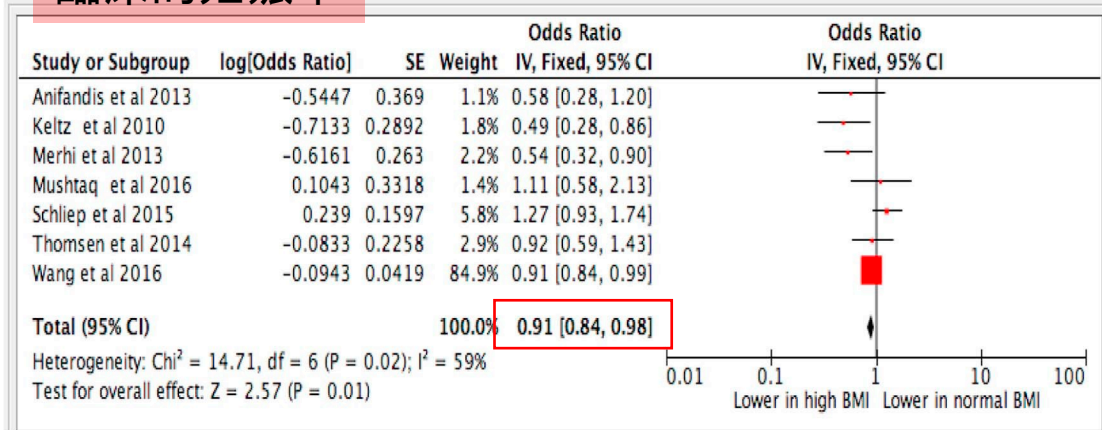
年齢に応じた個別の減量アプローチが必要

# Meta-analysis

Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis

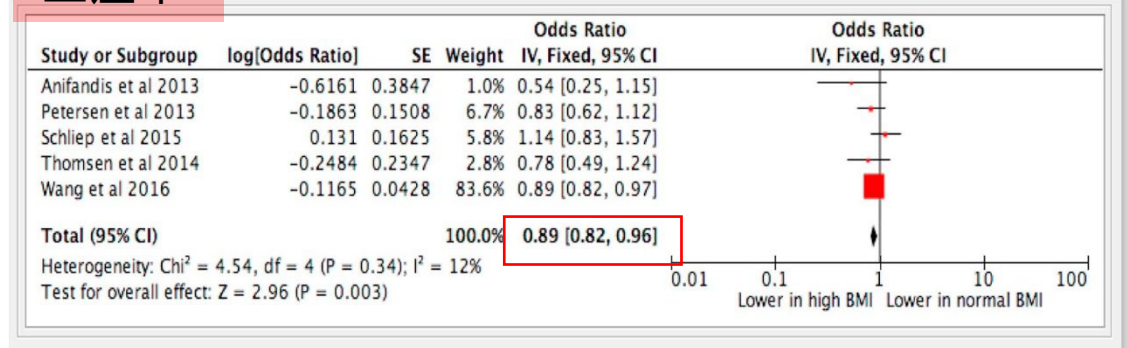
## 男性のBMIが胚移植転帰に与える影響

### 臨床的妊娠率



\* 女性のBMIをコントロールした報告のみを対象とした。

### 生産率



\* 女性のBMIをコントロールした報告のみを対象とした。

BMIが高い男性で、臨床的妊娠率、生産率は有意に低下する。

**男性の肥満度 ↑ ⇒ 妊娠率 ↓**

対象: IVFまたはICS治療中, 射出精子使用。

除外: 自然妊娠, 提供卵子使用周期, IUI, 排卵誘発, WHO BMIカテゴリーを使用していない報告

## 女性の喫煙が胚移植転帰に与える影響

	Non-heavy-smoking (0-10本/日)	Heavy-smoking (>10本/日)	p
提供卵子周期数	741	44	
レシピエント年齢 (歳)	39.6 ± 5.0	38.9 ± 4.9	ns
レシピエント BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 5.4	22.2 ± 4.9	ns
内膜調整期間 (日)	33.3 ± 11.3	35.2 ± 11.3	ns
移植胚数	2.1 ± 0.4	2.1 ± 0.4	ns
良好胚移植数	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.5	ns
ドナ一年齢 (歳)	25.5 ± 4.3	25.8 ± 4.5	ns
臨床的妊娠率 (GS(+)/患者あたり) (%)	52.2 (387/741)	34.1 (15/44) ↓	0.02
着床率 (GS数/移植胚数) (%)	33.2 (510/1534)	25.8 (24/93) ↓	ns
流産率 (~20 w/妊娠あたり)(%)	15.5 (60/387)	6.7 (1/15)	ns
多胎妊娠率 (%)	31 (120/387)	60 (9/15)	0.02
双胎 (%)	97.5 (117/120)	100 (9/9)	ns
品胎 (%)		(0/9)	ns

\*mean ± SD.

対象: 提供卵子使用

~GnRHag投与),

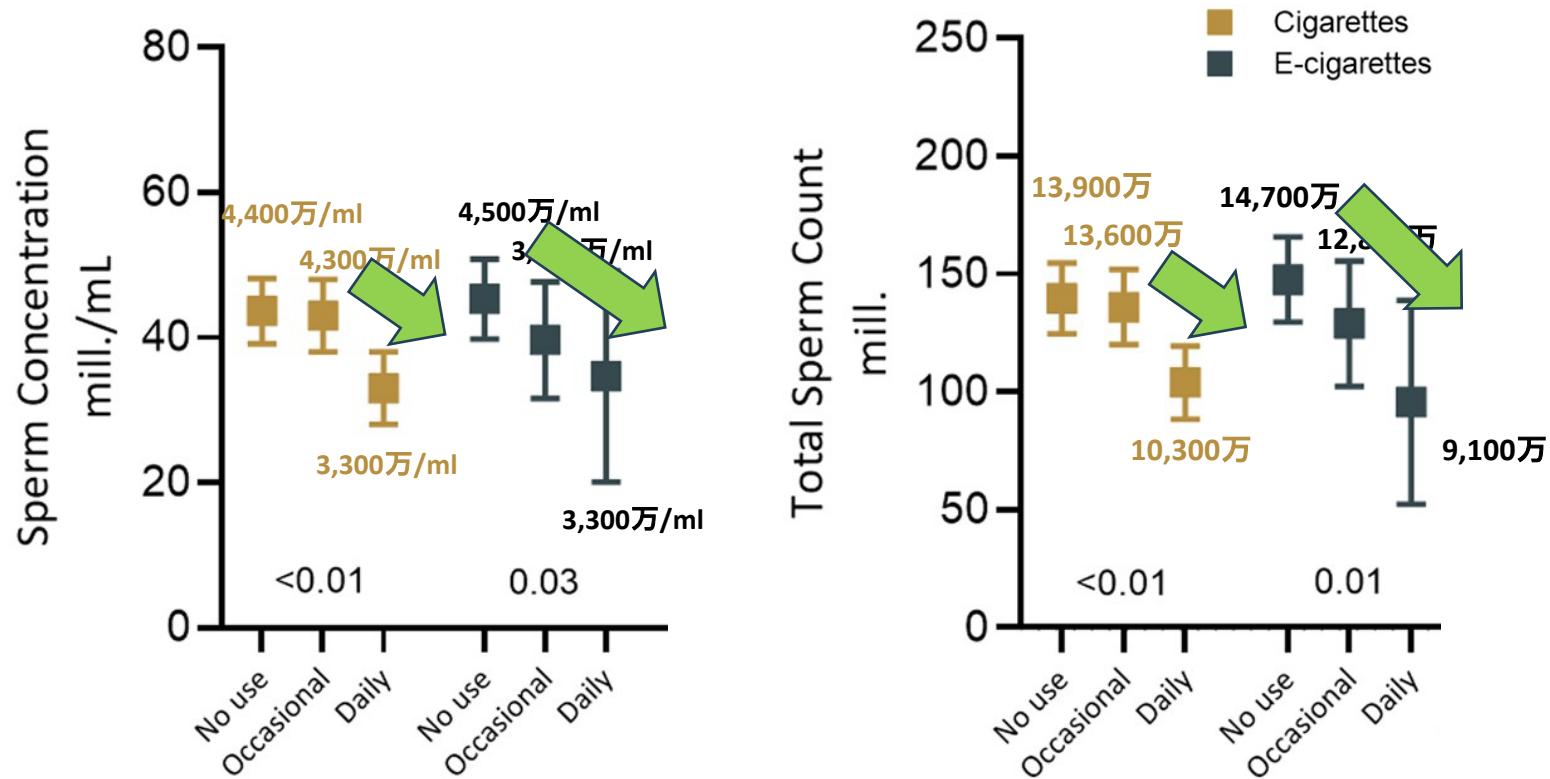
女性の喫煙⇒妊娠率 ↓

喫煙が卵巣機能とは独立して子宮の受容性に悪影響を与える可能性あり。

## Cross-sectional study

Use of e-cigarettes associated with lower sperm counts in a cross-sectional study of young men from the general population

# 男性の喫煙が精液所見に与える影響



喫煙だけでなく電子タバコの使用も精子数の減少と関連している

**男性の喫煙量 ↑ ⇒ 精液所見 ↓**

ており、ニコチンを含まない電子タバコの影響は調査できなかった。

**VI : 微生物叢/慢性子宮內膜炎**

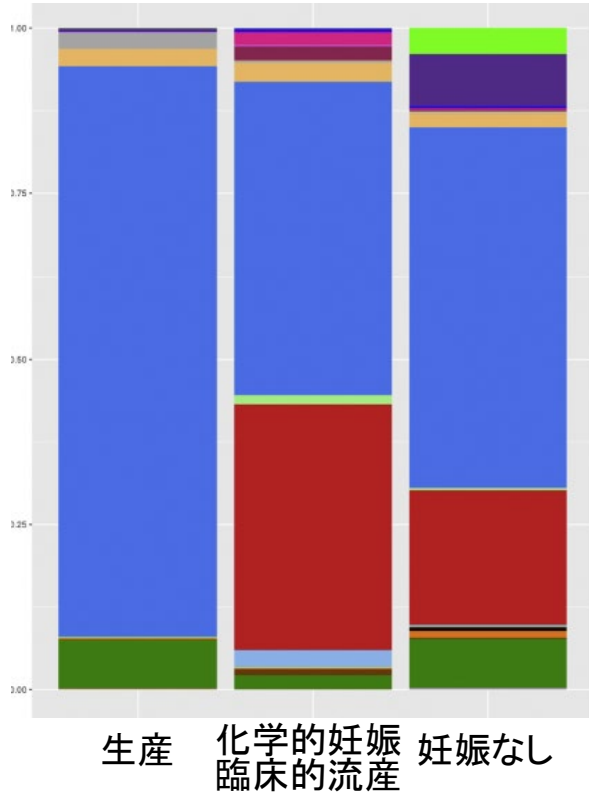
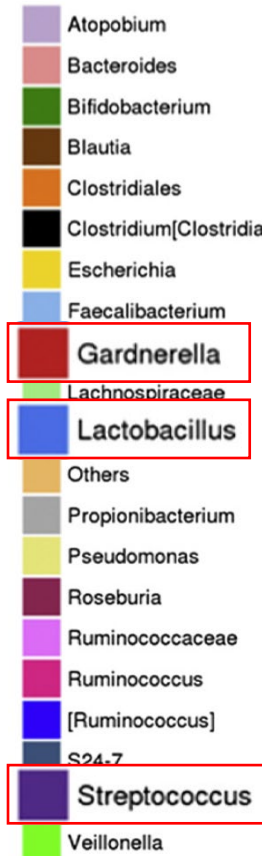
# 慢性子宮内膜炎検査

(CD138/子宮鏡/EMMA・ALICE/子宮内フローラ)

**CAN BE CONSIDERED**

Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure

# 胚移植転帰と子宮内腔液細菌叢



患者背景/転帰	Lactobacillus		p
	優勢 (>90%, n=17)	非優勢 (<90%, n=15)	
年齢 (歳)	40.06 ± 3.47	39.00 ± 5.09	.49
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.18 ± 5.18	22.45 ± 4.02	.30
妊娠歴	1.71 ± 2.44	1.53 ± 2.32	.84
流産歴	1.53 ± 2.21	1.14 ± 1.56	.58
MII数/周期	11.94 ± 4.27	10.20 ± 4.81	.28
受精数/周期	157/203 (77.34%)	118/153 (77.12%)	.62
移植胚数/周期	1.65 ± 0.49	1.73 ± 0.59	.65
子宮内腔液採取~胚移植 (月)	2.82 ± 2.55	1.80 ± 1.08	.16
<b>妊娠率</b> /周期	12/17 (70.6%)	5/15 (33.3%)	<b>.03<sup>a</sup></b>
<b>着床率</b> /移植胚	17/28 (60.7%)	6/26 (23.1%)	<b>.02<sup>a</sup></b>
<b>継続妊娠率</b> /周期	10/17 (58.8%)	2/15 (13.3%)	<b>.02<sup>a</sup></b>
流産率	2/12 (16.7%)	3/5 (60.0%)	.07
<b>生産率</b> /周期	10/17 (58.8%)	1 <sup>b</sup> /15 (6.7%)	<b>.002<sup>a</sup></b>

mean ± SD, a:  $\chi^2$ 検定, Studentのt検定

**Lactobacillus優勢 (>90%) : 着床率 ↑**

対象: IVF, ICSI  
 バイोटイクスを使用した患者は除外.

# 慢性子宮内膜炎が妊孕性に与える影響

- 1.局所的な炎症プロセスの活性化に伴うサイトカインおよびケモカイン分泌の変化
- 2.子宮内膜への異常な白血球浸潤
- 3.子宮収縮の変化
- 4.脱落膜化不全
- 5.子宮内膜血管形成不全



# CD138(+) 形質細胞数と慢性子宮内膜炎頻度

	対象	n	CE頻度	CD138閾値	アウトカム評価
Johnston MacAnanny et al., 2009	IVF-ET, RIF	33	30.3%	1/HPF (10/10 HPF)	妊娠と流産
Zolghadri et al., 2010	原因不明の 反復自然流産	142	42.9%	1/HPF (10/10 HPF)	流産(後方視的)
McQueen et al., 2015	2回以上の 妊娠喪失	107	56%	1/HPF (10/10 HPF)	自然妊娠, 生産, 流産
				5/HPF	

**報告によって、CEの診断基準、頻度は様々**

Song et al., 2018	閉経前, 子宮鏡下生検実施	1551	24.4%	1/10 HPF	流産(後方視的)
Zhang et al., 2019	RIF既往	298	36.58%	1/HPF (10/10 HPF)	妊娠, 生産, 流産
Hirata et al., 2021	組織学的検査後, BL-SET/HRT-FET	53	20.8% ~49.1%	1/10 HPF 2/10 HPF 3/10 HPF 5/10 HPF	妊娠, 生産, 流産
Herlihy et al., 2022	IVF治療中, 不妊症	80	4% ~49%	1/10 HPF 5/10 HPF 10/10 HPF	妊娠, 生産, 流産

## 子宮鏡所見と慢性子宮内膜炎および細菌検出率

	コントロール群 (n=89)	子宮内膜ポリープ (n=301)	粘膜下筋腫 (n=29)	子宮腔癒着 (n=38)	中隔子宮 (n=13)	p
<b>CD138(+)</b> 形質細胞数	2.9±6.8	30.6±46.8	18.7±25.6	23.6±31.6	41.8±94.8	< .0001
<b>CE有病率</b>	14 (15.7)	258 (85.7)	20 (69.0)	30 (78.9)	6 (46.2)	< .0001
細菌検出率						
Lactobacillus spp. or Bifidobacterium spp.	11 (12.4)	43 (14.3)	4 (13.8)	2 (5.3)	2 (15.4)	.62
<b>その他</b>	10 (11.2)	81 (26.9)	10 (34.5)	12 (31.6)	3 (23.1)	.009
検出なし	68 (78.7)	184 (61.1)	16 (55.2)	24 (63.2)	8 (61.5)	.08
内膜ポリープ併存	—	—	16 (55.2)	17 (44.7)	10 (76.9)	.14
<b>ポリープを認めない女性のCE有病率</b>	14 (15.7)	—	4 (30.8)	16 (76.2)	0 (0)	< .0001

n (%) or mean ± SD

対象: 子宮内疾患に対する子宮鏡手術を受けた不妊治療中の女性., コントロール群: 子宮内疾患と慢性子宮内膜炎を認めない患者.  
 除外: 手術前3か月以内に抗生物質投与を受けた患者, 帝王切開癒着症候群のために子宮鏡手術を受けた患者.手術後, CD138免疫組織戦勝と細菌培養再検査前に抗生物質治療を希望した患者.  
 方法:慢性子宮内膜炎陽性の診断後, 抗生物質投与はせず, 術後初めての月経周期でCD138と細菌培養検査を再実施. CD138(+)細胞が≤4で不妊治療再開, ≥5で抗生剤投与.**慢性子宮内膜炎の診断: CD138陽性細胞 ≥5/10視野(x400)**

# 抗生物質治療後の凍結融解胚移植転帰

		被験者群 EMMA・ALICE実施	コントロール群 EMMA・ALICE非実施	p
内膜調整法	移植胚数	1.36±0.54	1.34±0.48	0.844
	ホルモン補充周期	127 (96.9%)	63 (98.4%)	1.000
	自然周期	4 (3.1%)	1 (1.6%)	
介入後の初回ET結果	<b>hCG陽性率</b>	62.6% (82/131)	14.1% (9/64)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>臨床的妊娠率</b>	42.0% (55/131)	12.5% (8/64)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>継続妊娠率</b>	33.6% (44/131)	9.4% (6/64)	<b>&lt;0.001</b>

## 抗生物質治療後、臨床成績改善!?

ET2周期の累積転帰	<b>臨床的妊娠率</b>	64.5% (79/131)	33.3% (25/64)	<b>0.005</b>
	<b>継続妊娠率</b>	48.9% (64/131)	32.8% (21/64)	<b>0.028</b>
	多胎妊娠率	9.4% (6/64)	5.0% (1/20)	0.680
	化学的妊娠率	21.4% (28/131)	10.9% (7/64)	0.111
	早期流産率	13.0% (15/79)	11.8% (4/25)	0.498
	死産率	0% (0/64)	4.8% (1/21)	0.247
	<b>生産率</b>	48.9% (64/131)	31.2% (20/64)	<b>0.020</b>
	<b>妊娠週数 (単胎)</b>	38.8±1.71	37.6±3.42	<b>0.044</b>
	出生時体重 (単胎)	2995.8±380.7	2816.8±688.5	0.157

mean±SD

# EMMA・ALICE検査 推奨治療 (抗生物質)の主な例

	抗生物質	投与量	日本での商品名/ 1日の投与量	期間	適応菌種 (参考)
1回目の検査 で推奨	メトロニダゾール	メトロニダゾール 500 mg/12 h	フラジール 250 mg 2錠 x 2回	7日	<b>Gardnelleria</b>
	アモキシシリン/ クラバン酸	(アモキシシリン 500 mg +クラバン酸 125 mg)/8h	(オーグメンチン 250RS 1錠 +サワシリン 250 mg 1錠) x 3回	7日	<b>Streptococcus, Atopobium</b>
	トリメトプリム/ スルファメトキサゾール	(スルファメトキサゾール 800 mg +トリメトプリム 160 mg)/12h	バクタ配合錠 2錠 x 2回	7日	<b>(Enterobacteriaceae)腸内細菌科 (Escherichia)</b>
	アジスロマイシン	1日目 500 mg/d, その後250 mg/d x 4日間	1日目: ジスロマック錠 250 mg 2錠 x 2 2-4日目: ジスロマック錠 250 mg 2錠 x 1	1日 + 4日	<b>Mycoplasma</b>
再検査 で推奨	クリンダマイシン	クリンダマイシン 300 mg/12h	ダラシン 150 mg 2錠 x 2回	7日	<b>Atopobium, Gardnerella</b>
	ジアセチルミデカマイシン	ジアセチルミデカマイシン 600 mg/12h	クラリスロマイシン 200 mg 2錠 x 2回 * 日本では1回400 mgで1日2回を上限 としている.	7日	<b>Streptococcus</b>
	シプロフロキサシン	シプロフロキサシン 500 mg/12h	シプロフロキサシン 200 mg 2錠 x 2回 * 推奨投与量は日本では多すぎるため1 日400 mgを目安としている.	5日	<b>(Enterobacteriaceae)腸内細菌科 (Enterococcus)</b>

\* 複数の菌が検出された場合は、広域抗生物質をIgenomixの微生物学者が都度菌に合うものを推奨している。

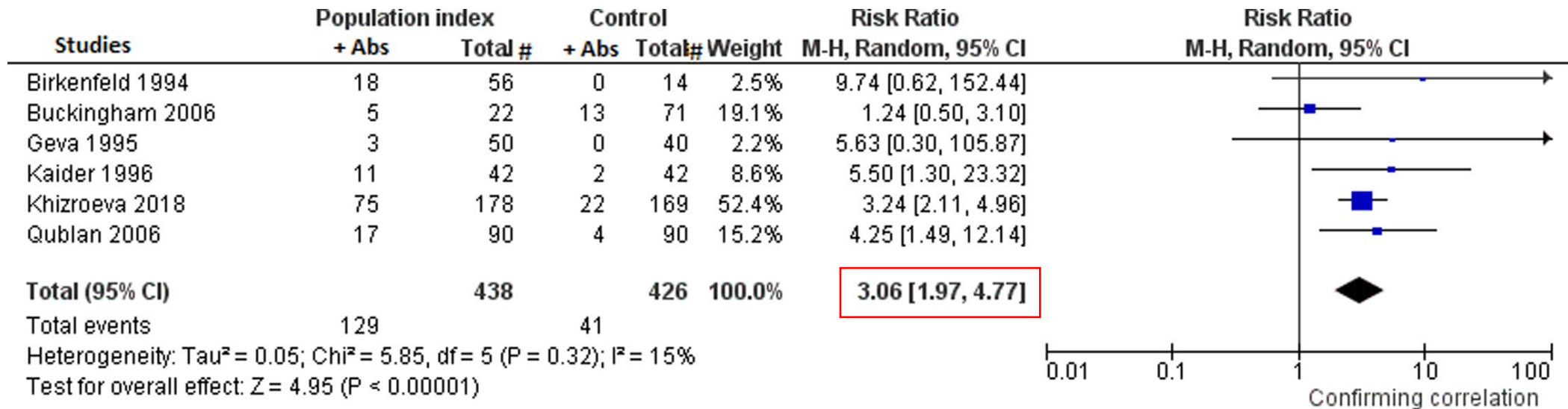
**VII：血栓性素因**

**RECOMMENDED**

## Meta-Analysis

Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following *in vitro* fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis

### 抗リン脂質抗体\*が着床不全に及ぼす影響 IVF-ET反復着床不全の女性 vs. IVF-ETで妊娠歴がある女性



**抗リン脂質抗体陽性者は、RIFになるリスクが約3倍!?**

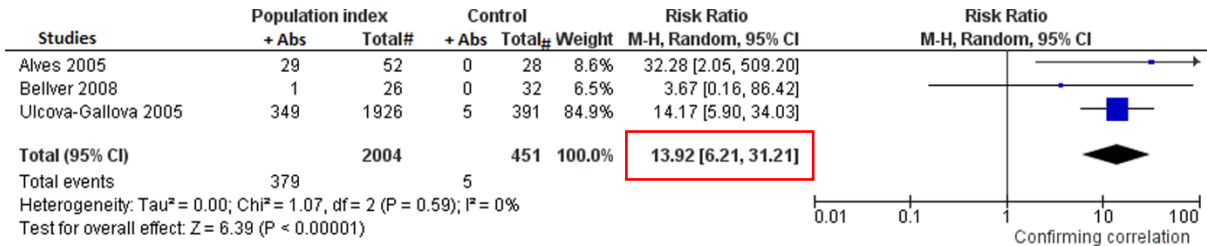
\* 抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン, 抗β<sub>2</sub>グリコプロテインI, 抗ホスファチジルセリン, 抗ホスファチジルコリン, 抗ホスファチジルエタノールアミン, 抗ホスファチジイルノシトール, 抗ホスファチジン酸, 抗ホスファチジルグリセロール抗体)のIgG, IgMまたはIgA isotypesのいずれか。

対象: APSに罹患した女性や血栓症の病歴のある女性を含まない, 既知の自己免疫疾患・内分泌疾患または感染症に罹患していない生殖年齢の健康な女性

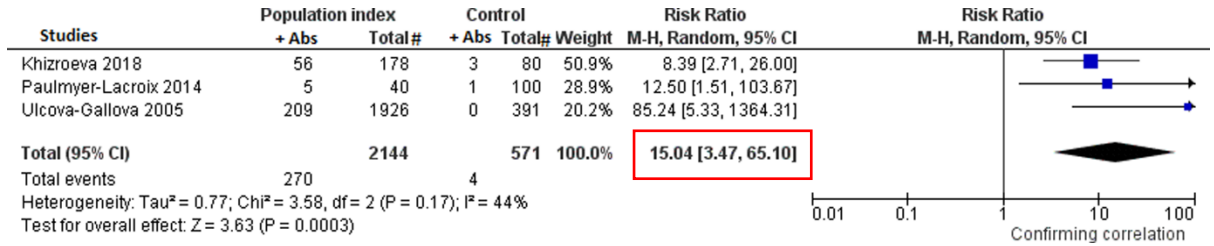
# 抗リン脂質抗体の種類と着床不全の関連

## 反復着床不全の女性 vs. 妊孕性がある女性\*

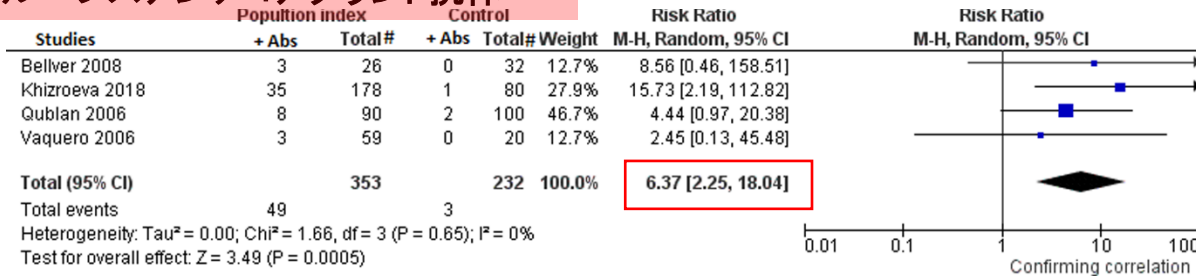
### 抗カルジオリピンIgG抗体



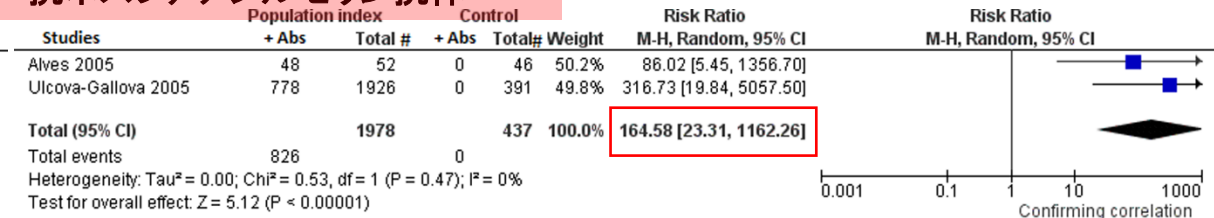
### 抗β<sub>2</sub>グリコプロテインI抗体



### ループスアンチコアグラント抗体



### 抗ホスファチジルセリン抗体



\* 1回以上の自然妊娠がある女性またはIVF治療歴がなく妊孕性がある女性

**不妊患者に予め抗リン脂質抗体を測定することで、RIFを防げる可能性がある!?**

## ART治療中の女性における低用量アスピリンの胚移植転帰への効果

転帰	比較リスク (95%CI)		OR(95%CI)	対象者数 (報告数)	エビデンスレベル (GRADE)
	仮定リスク プラセボ又は 治療なし	対応リスク 低用量アスピリン			
臨床的妊娠	337/1000	347/1000 (307-395)	1.03 (0.91-1.17)	2142 (10)	moderate
流産率/患者数	43/1000	47/1000 (29-76)	1.1 (0.68-1.77)	1497 (5)	low
生産	225/1000	204/1000 (162-258)	0.91 (0.72-1.15)	1053 (3)	moderate
性器出血	8/1000	8/1000 (1-58)	1.01 (0.14-7.13)	487 (1)	very low

## ART患者への一律の低用量アスピリン投与は「無効」!?

ART治療中の女性では、プラセボまたは無治療と比較して、アスピリンの使用に関連する生産率、臨床的妊娠率、流産率、出血率は差を認めない。



## Double-blind, Randomized, Crossover trial

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies

# 抗リン脂質抗体または抗核抗体陽性かつ胚移植不成功歴がある女性に対する ヘパリンおよびアスピリンの併用投与と胚移植転帰 (vs. プラセボ)

転帰	OR (95%CI)
$\beta$ hCG陽性率*/(胚)移植	0.65 (0.33–1.29)
生産-妊娠率**/(胚)移植	0.60 (0.27-1.35)
胎児心拍率/移植(胚)数	0.64 (0.34-1.23)
生児獲得率/移植(胚)数	0.77 (0.38–1.57)

\*  $\beta$ hCG  $\geq$  100 IU, \*\* 移植あたりの、1児以上の生産につながった妊娠数. 全てp<0.05.

**ヘパリン+アスピリン投与は、  
着床率、妊娠率、生児獲得率を改善しない!?**

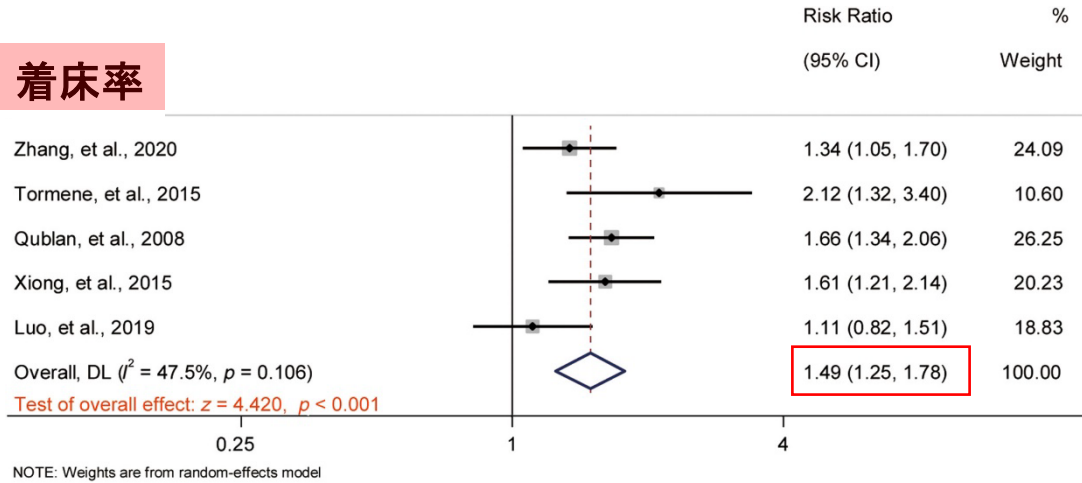
方法: 患者は無作為に割り付けられ、未分画ヘパリンナトリウム(5000 U/ 0.2 mL, 1日2回皮下投与)およびアスピリン(100 mg経口)(移植胚総数=296,胎児心拍率: 7%, 生児獲得率: 6%), またはプラセボ (NaCl 0.9% in 0.2 mL皮下投与, and sucrose 経口投与)(移植胚総数=259, 胎児心拍率: 8%, 生児獲得率: 7%) を胚移植(凍結融解胚移植含む)またはGIFT実施日から妊娠判定日まで継続.

# Meta-analysis

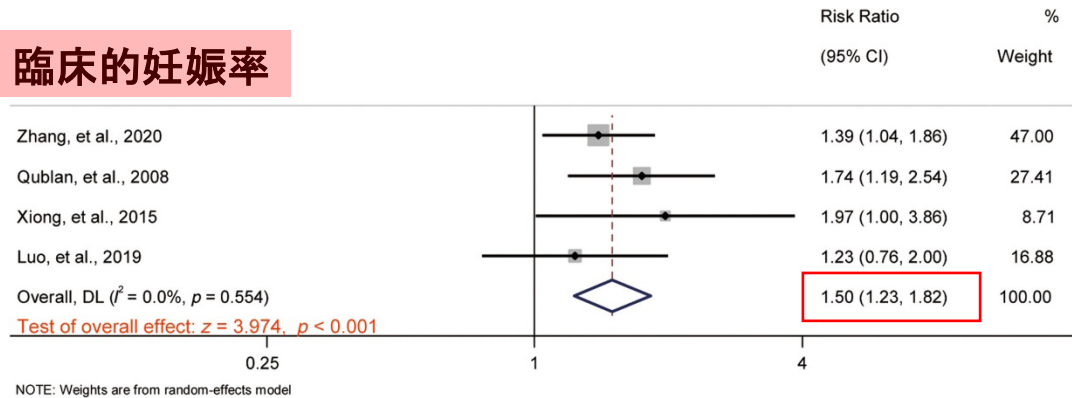
Low-molecular-weight heparin in thrombophilic women receiving in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis

## 血栓性素因女性におけるLMWH使用の胚移植転帰への効果

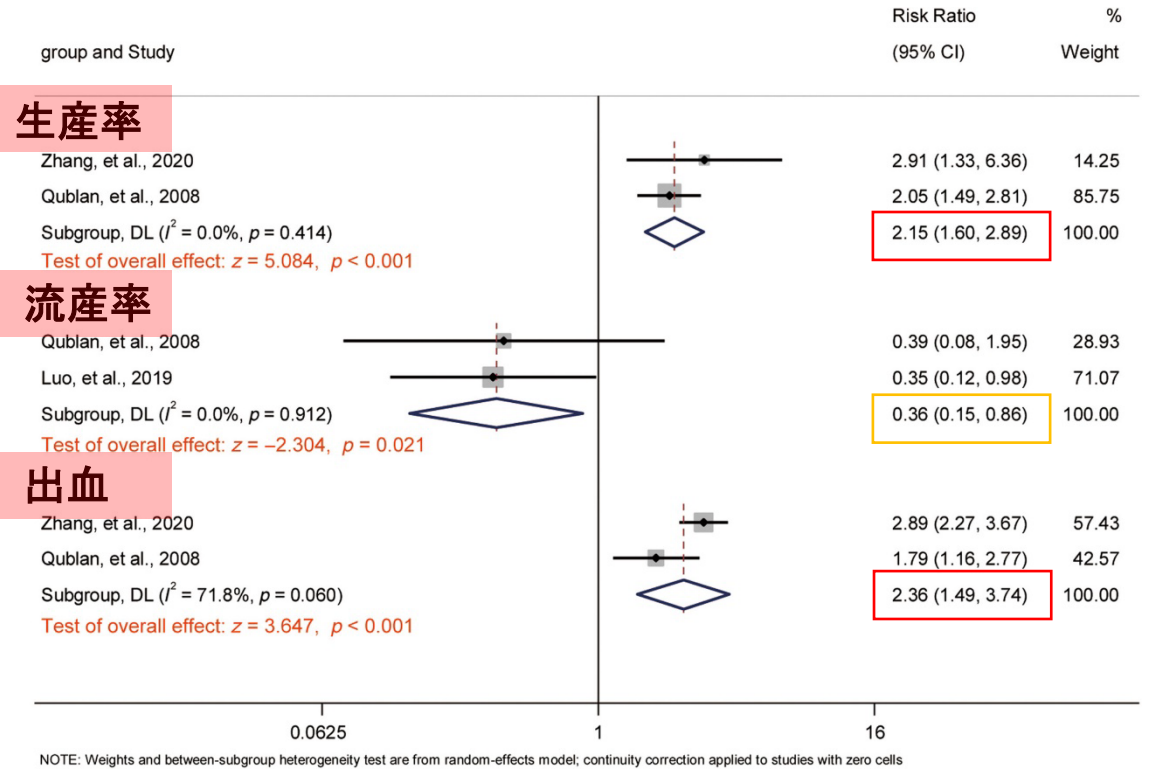
### 着床率



### 臨床的妊娠率



### 生産率



低分子ヘパリンの投与は、ART治療を受けている血栓性女性の臨床的妊娠率、着床妊娠率、生産率を改善し、流産率を低下させる。ただし、出血のリスクを高める。

**血栓性素因女性への低分子ヘパリン投与は有用!?**

# 生殖補助医療における抗凝固療法/免疫療法の推奨事項 概要

ASRM

ESHRE

BFS

CFAS

アスピリン

”一般集団のART周期において生産転帰を改善するために**低用量アスピリンの日常的な使用に反対することを推奨する良いエビデンス**“

卵巣刺激前または刺激中の補助薬(アスピリン含む)の**使用は推奨されません**。

”IVF周期でのアジュバントとしての**アスピリンの日常的な使用に対する有効性が証明されていない**“

“RIFで**日常的に提供されるべきではない**”  
“胚移植周期で子宮内膜が薄い患者において、**妊娠率を改善するためのアスピリン使用に反対することを提案する**”

ヘパリン

**低分子量ヘパリン(LMWH)がRIFの女性の妊娠や生産の可能性を高めることは推奨されない**。

“体外受精治療を受けている幅広い女性集団におけるLMWHの**日常的な使用は正当化されない**”  
”LMWHは**血栓性素因の女性では慎重に検討されるべきである**”

”RIFに対する経験的なLMWH使用は**研究に限定されるべきである**”

コルチコステロイド

“一般集団のART周期における生産転帰を改善するために、刺激および着床期間中の**コルチコステロイドの日常的な使用に反対することを推奨する良いエビデンス**”

-

“IVF周期でアジュバントとして経験的にコルチコステロイドを**日常的に使用することを支持する確固たる証拠がない**”

“RIF患者のグルココルチコイド使用は**研究に限定されるべきである**”

亜集団におけるコルチコステロイドの有効性についてエビデンスの追加が必要

“コルチコステロイドが体外受精を受けている女性および自己免疫または原因不明の着床不全の女性サブグループの**妊娠率を改善する可能性があるという証拠は限られている**”

G-CSF

“IVF転帰を改善するために局所または全身にG-CSFを投与することを**日常的に推奨するかしないかについては証拠が不十分**”

(RIF患者に対する)G-CSF投与(子宮内または皮下投与)は**推奨されない**

-

“RIF患者のG-CSF使用は、**研究に限定されるべきである**”

”胚移植周期で子宮内膜が薄い患者において、**妊娠率を改善するためのG-CSF子宮内注入に反対することを提案する**”

# 生殖補助医療における抗凝固療法/免疫療法の推奨事項 概要

	ASRM	ESHRE	BFS	CFAS
イントラリピッド	”体外受精を目指す不妊症の女性に静脈内脂肪エマルジョンを <b>日常的に推奨するにはエビデンスが不十分</b> ” 亜集団における脂質内投与の有効性に関するエビデンスの追加が必要	(RIF患者に対する) <b>静脈内脂質注入は推奨されない</b> . 生物学的根拠や臨床的利益の証拠がない. <b>他の患者集団で重篤な副作用の可能性が報告されている</b> .	”体外受精周期のアジュバントとして <b>イントラリピッド療法を推奨する証拠がない</b> .したがって、 <b>静脈内脂質の使用は支持できない</b> .”	”RIF患者におけるイントラリピッドの使用は <b>研究に限定されるべきである</b> ”
IVIg	“IVF転帰を改善するためにIVIg投与を推奨するには <b>エビデンスが不十分</b> ” 亜集団における適応症, リスク, 有益性を同定するためにRCTの追加が必要	(RIF患者に対する) <b>静脈内免疫グロブリン(IVIg)は推奨されない</b> . 生物学的根拠や臨床的利益の証拠がない. <b>他の患者集団で重篤な副作用の可能性が報告されている</b> .	“体外受精を実施するRIFの女性におけるアジュバントとしての <b>IVIgの使用と安全性に関する説得力のある証拠はない</b> . <b>IVIgの使用は支持できない</b> ”	”RIF患者における免疫療法の使用は <b>研究に限定されるべきである</b> ”
r-hLIF	-	<b>免疫調節治療は推奨されない</b> . 生物学的根拠や臨床的利益の証拠がない. <b>他の患者集団では重篤な副作用の可能性が報告されている</b> .	-	-
PBMCs	“IVF転帰を改善するために, ET前に <b>自己末梢単核細胞の子宮内注入を推奨するにはエビデンスが不十分</b> ”	(RIF患者に対する) <b>子宮内自己末梢血単核細胞(PBMC)注入は推奨されない</b> .	-	-
TNF-α阻害薬	“IVF転帰を改善するために <b>アダリムマブ治療を推奨するにはエビデンスが不十分</b> ”	<b>免疫調節治療は推奨されない</b> . 生物学的根拠や臨床的利益の証拠がない. <b>他の患者集団では重篤な副作用の可能性が報告されている</b> .	“IVF周期でアジュバントとして <b>抗TNF-α製剤を使用することの有効性と安全性を示すエビデンスがない</b> .したがって、 <b>抗TNF-α製剤の使用は支持できない</b> .”	-

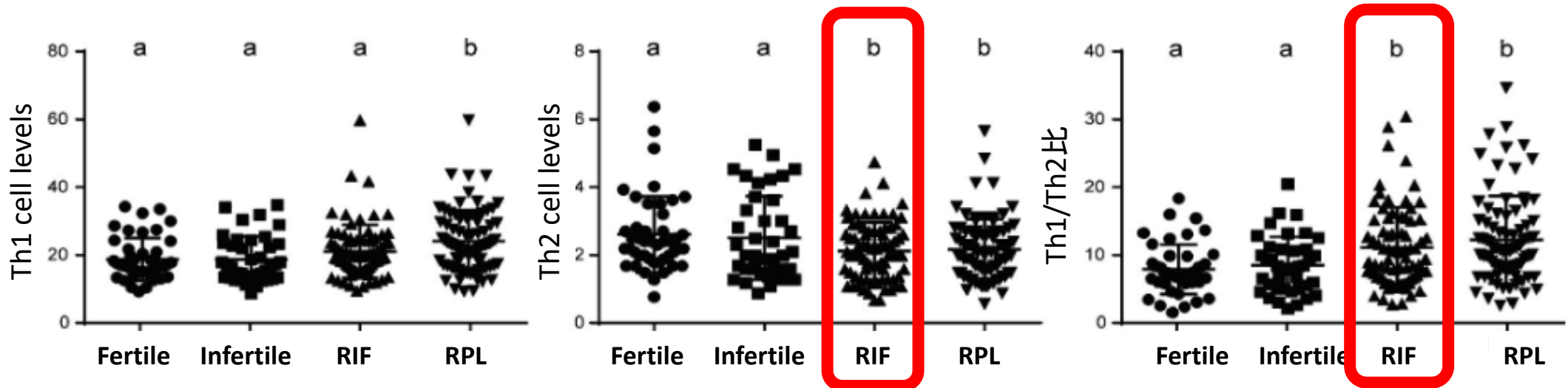
# **VIII：免疫学的要因**

**Th1/Th2不均衡**

Increasing number of implantation failures and pregnancy losses associated with elevated Th1/Th2 cell ratio

## Th1/Th2比の比較

妊孕性のある女性 (Fertile) , 一般不妊治療患者 (Infertile) , 反復着床不全 (RIF) , 反復妊娠喪失 (RPL) の女性



Fertile: 不妊治療によらない出産歴があり, 1回未満の妊娠喪失がある. (General) Infertile: IVF治療歴なし, 妊娠喪失歴1回以下の患者. RIF: 形態学的良好胚を用いた胚移植3周期以上で着床失敗がある患者. RPL: 2回以上の妊娠喪失がある, 化学的妊娠と異所性妊娠は含めず.

**RIFでTh2低値、Th1/Th2比高値**

## Prospective cohort study

Immunosuppression with Tacrolimus Improved Reproductive Outcome of Women with Repeated Implantation Failure and Elevated Peripheral Blood Th1/Th2 Cell Ratios

### RIF患者に対するタクロリムス投与後の胚移植転帰

	タクロリムス		p
	投与群 (n=25)	非投与群 (n=17)	
胚移植周期数, n	25	17	-
移植胚数/周期	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	ns
凍結融解胚移植 周期数, n	16	11	-
新鮮胚移植 周期数, n	9	6	-
良好胚率 (%)	68.9	70.8	ns

**タクロリムスによる免疫抑制療法は、Th1/Th2比上昇を認めるRIF患者の妊娠転帰を改善する!?**

新鮮胚移植-GS (+)率 (%)	44.4	0	ns
凍結融解胚移植-GS (+)率 (%)	75.0	0	<0.0001
移植あたりGS (+)率 (%)	64.0	0	<0.0001
流産率 (%)	6.3		ns
生産, n	15	0	-
新鮮胚移植-生産率 (%)	33.3	0	ns
凍結融解胚移植-生産率 (%)	75.0	0	<0.0001
生産率 (%)	60.0	0	<0.0001

平均±SD

対象: 形態および発生が平均~良好な胚を適切な子宮内膜(内膜厚≥8 mm)にETし, 5回以上のET失敗がある患者. 粘膜下筋腫, 子宮内膜ポリープ, 子宮内癒着, 子宮先天異常, 卵管留水腫なし(経膈超音波検査, HSGおよび子宮鏡検査で評価). 自己免疫疾患の病歴や活動性の自己免疫疾患の病歴なし. D3胚の新鮮胚移植または凍結融解胚移植 (SETまたはDET), ET2日前から妊娠判定日までタクロリムス投与 (n=25, 非投与群 n=17). 除外: 慢性疾患や炎症性疾患のある女性, 過去ETで流産歴のある女性, 3か月以内にワクチン接種を受けた女性, 後天性または遺伝性の血栓性素因のある女性.

Nakagawa K. et al., Am J Reprod Immunol. **2015**  
Apr;73(4):353-61.



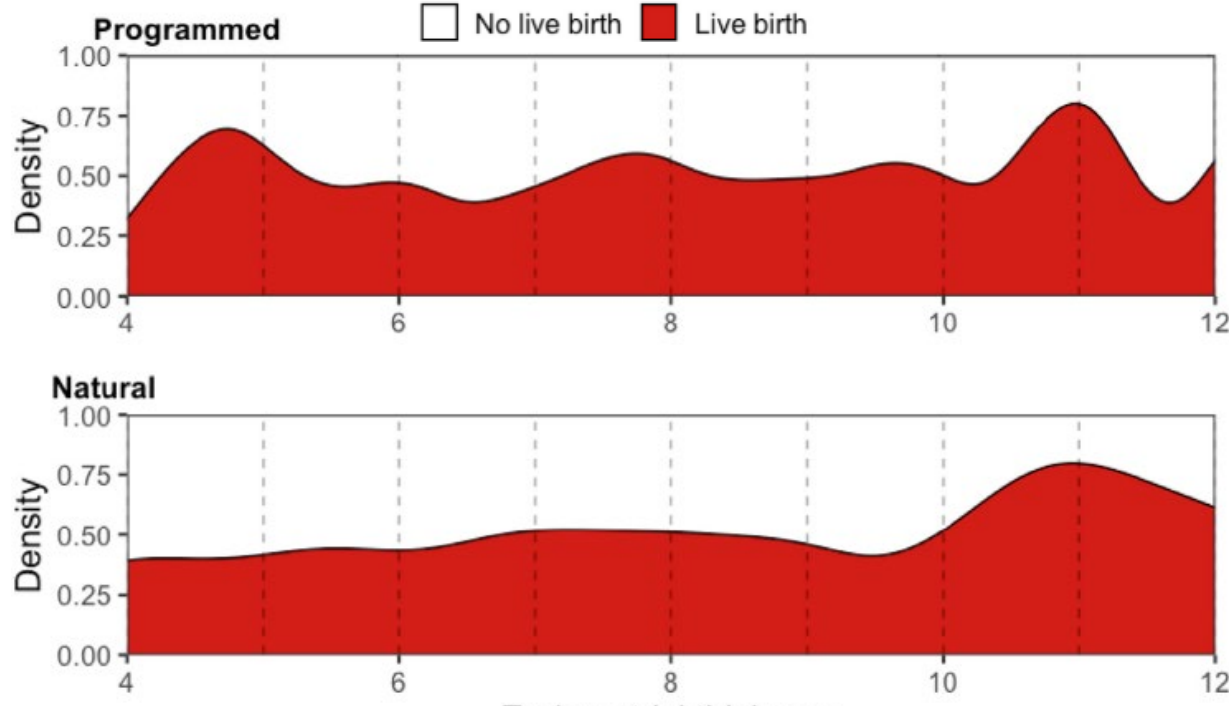
# IX : 子宮内膜厚の再評価

RECOMMENDED

Retrospective study

Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness

# 子宮内膜厚と生産周期の分布



**内膜厚の閾値は無い!?**  
**7mmにこだわらなくてもよい!?**

【対象】 正倍  
 【方法】 Pro

排卵後5日目にET.

(件)  
2500

# ET時の内膜の厚さ (2000/4~2024/7、15,388件)

全体 4.0~21.2mm、平均：10.9mm、中央値：10.9mm

2000

**「着床あり」** 子宮内GS(+)  
5,380件、臨床的妊娠率：35.0%  
5.3~21.2mm、平均：11.1mm、中央値：11.0mm

1500

**「着床なし」** 子宮内GS(-)  
10,008件  
4.0~20.0mm、平均：10.8mm、中央値：10.8mm

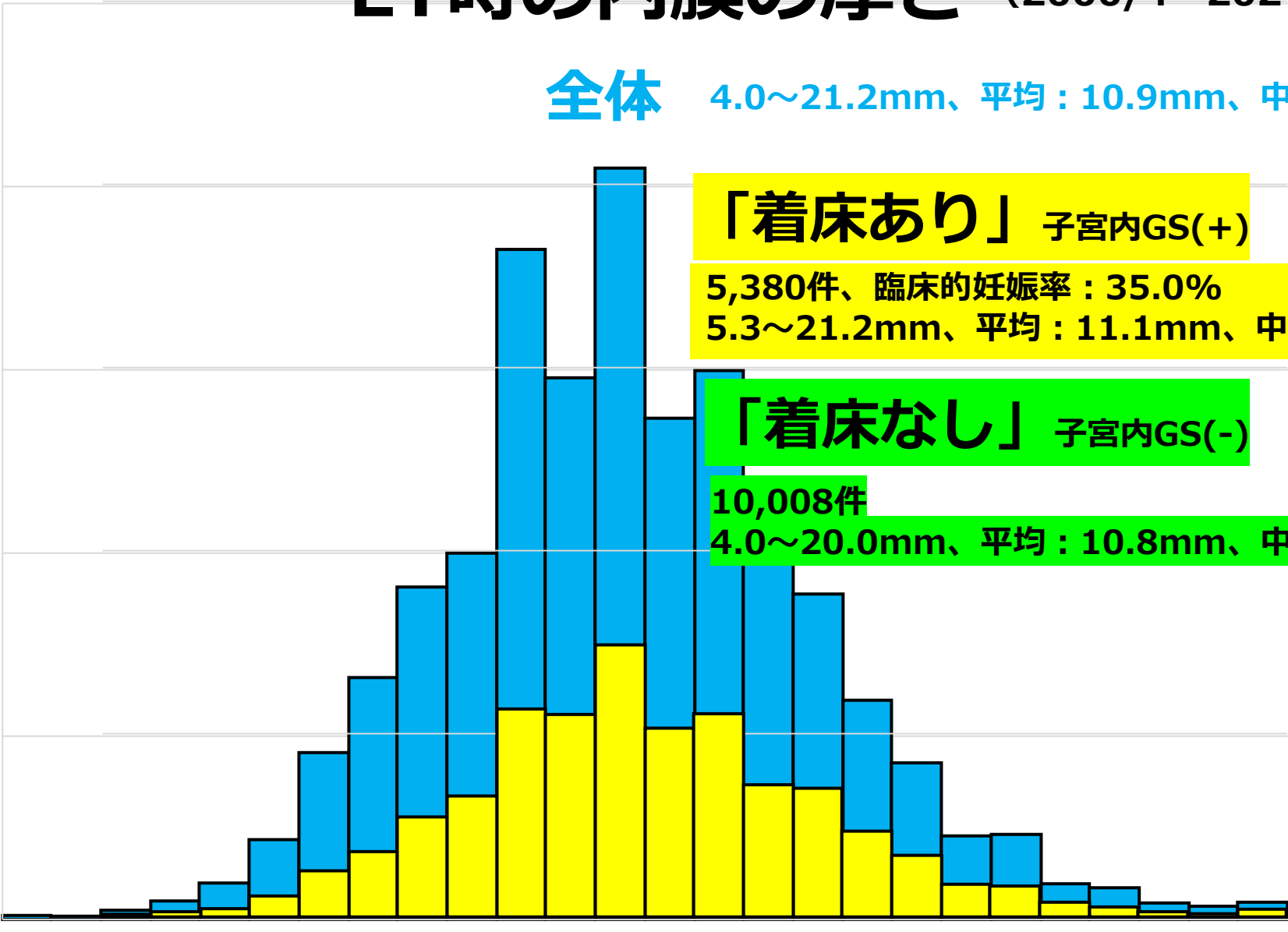
1000

500

0

≤5 (5, 5.5] (5.5, 6] (6, 6.5] (6.5, 7] (7, 7.5] (7.5, 8] (8, 8.5] (8.5, 9] (9, 9.5] (9.5, 10] (10, 10.5] (10.5, 11] (11, 11.5] (11.5, 12] (12, 12.5] (12.5, 13] (13, 13.5] (13.5, 14] (14, 14.5] (14.5, 15] (15, 15.5] (15.5, 16] (16, 16.5] (16.5, 17] >17 (mm)

(当院、未発表データ)



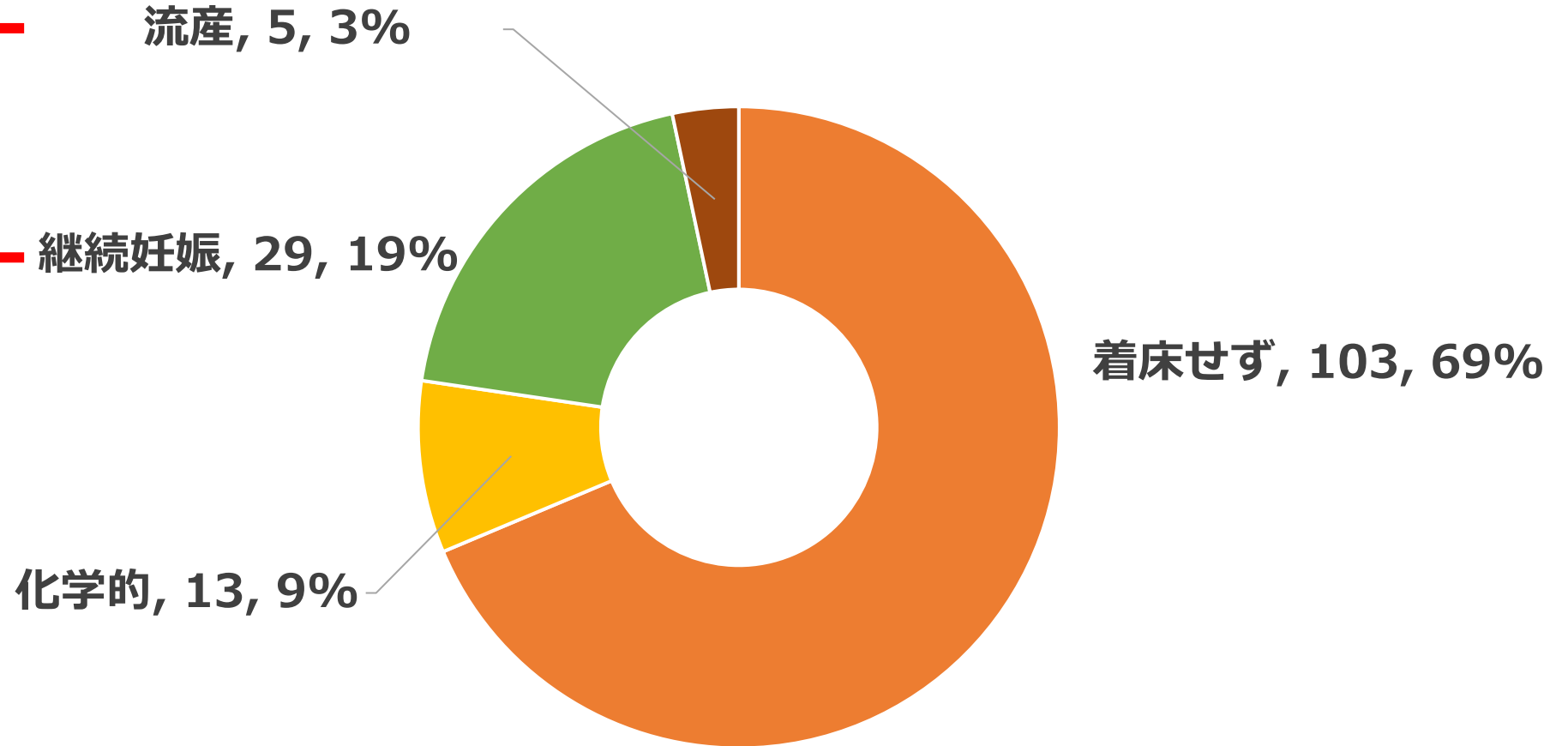
# ET時の内膜の厚さ

(2000/4~2024/7、15,388件)

7mm未満

150/15,388件 (1.0%)

臨床的妊娠率  
22.7%



■ 着床せず ■ 化学的 ■ 継続妊娠 ■ 流産

(当院、未発表データ)



内膜 : 6.2mm



胚移植実施



GS(+)

**PRP**

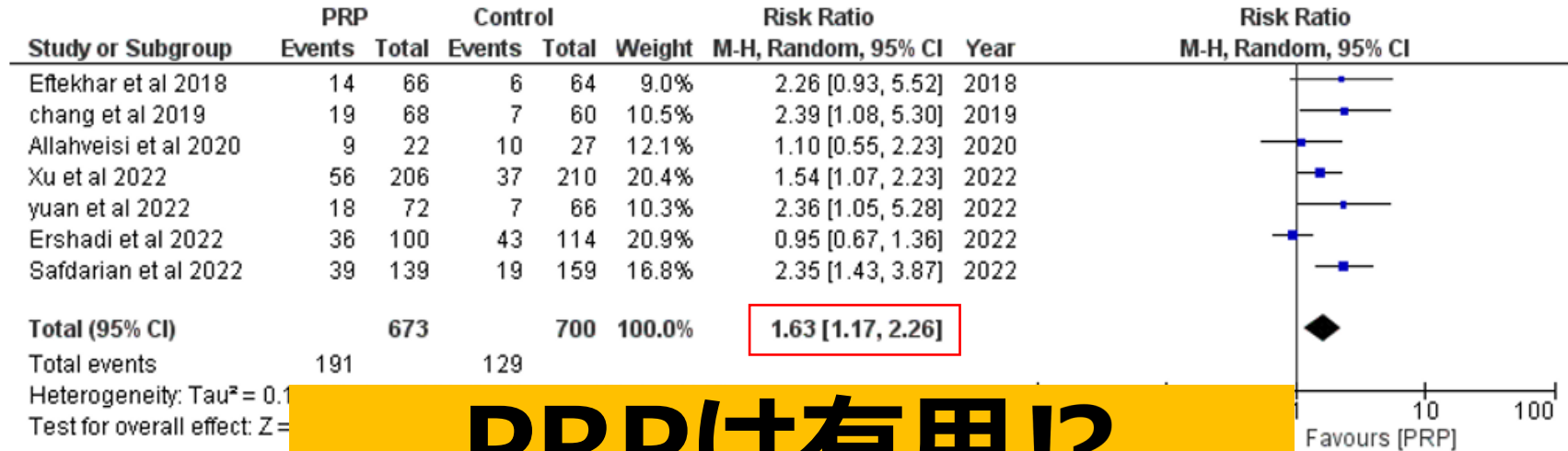
**(Platelet-rich plasma)**

## Meta-Analysis

The efficacy of intrauterine infusion of platelet rich plasma in women undergoing assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis

# PRP子宮腔注入の着床率に対する効果

PRP注入で  
1.63倍増加

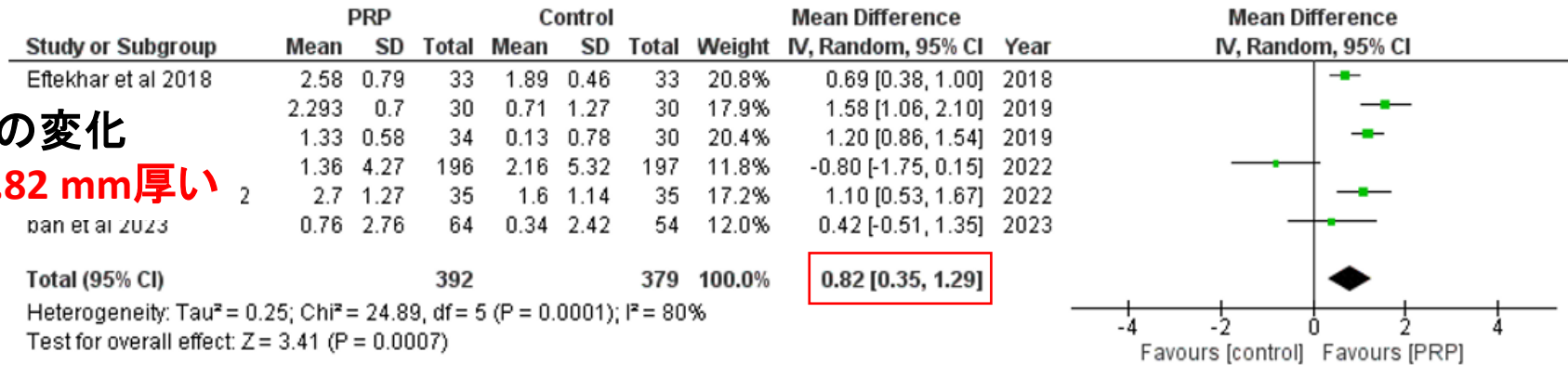


PRP子宮腔注入

**PRPは有用!?**

効果

子宮内膜厚の変化  
PRP注入で平均0.82 mm厚い



対象: IVF/ICSI治療中の不妊女性, PRPまたはプラセボを含まないplatelet-rich plasmaを子宮腔に注入. 投与量は0.5 ml, 0.5-1.0 ml, 1.0 ml, ≥1.5 ml, 最も多い投与時期はETの48時間前, その他, 月経周期8-13日の間, ETの3日前.

**X : 子宮内膜機能/受容能**

**CAN BE CONSIDERED**



**WOI**  
**(Window of Implantation)**

Multicentre, open-label randomized controlled trial

A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF

# 初回胚移植治療成績と累積治療成績

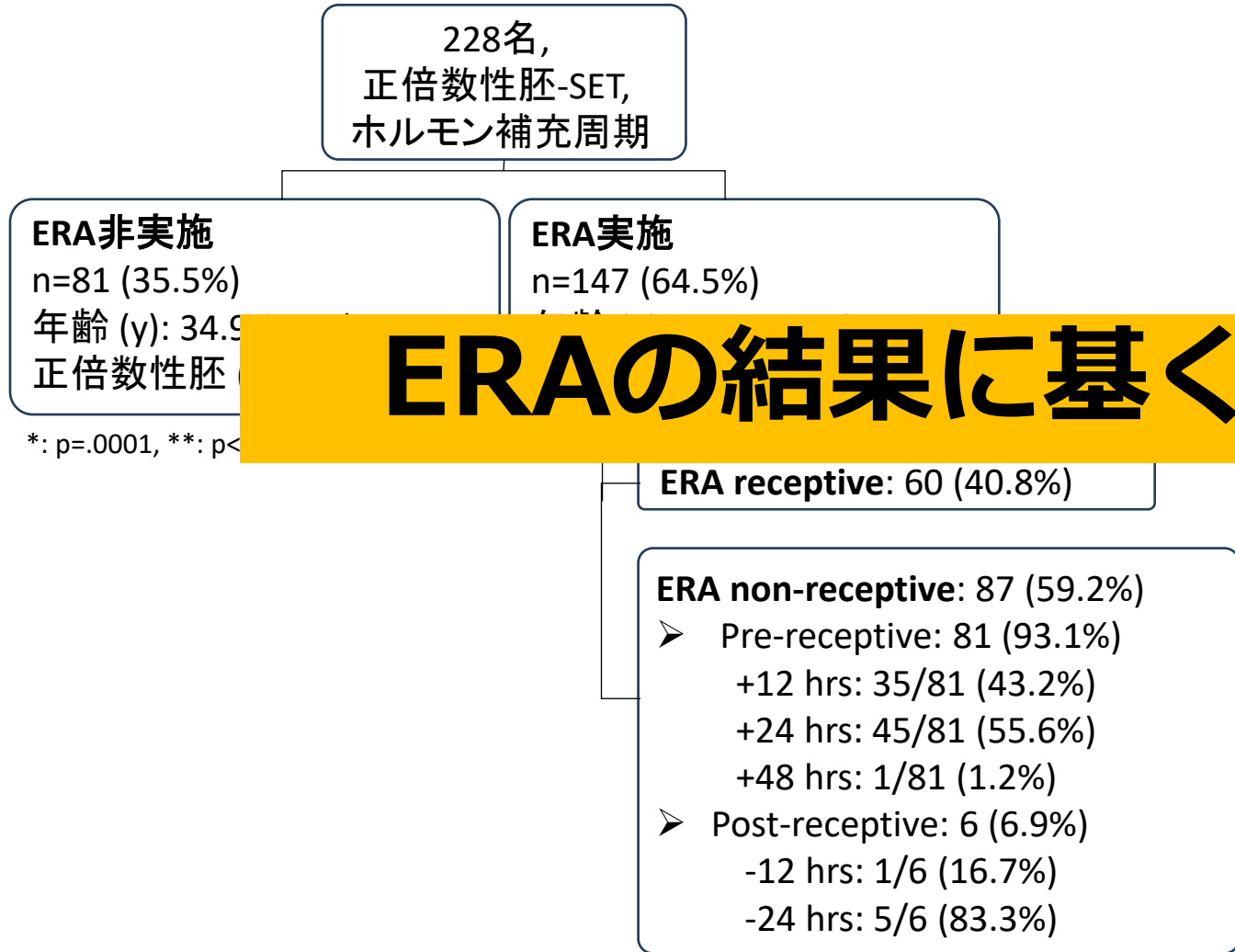
	PET* (n=80)	凍結融解胚移植 (n=92)	新鮮胚移植 (n=94)	PET vs. 凍結融解胚移植		PET vs. 新鮮胚移植	
				RR (95%CI)	p	RR (95%CI)	p
<b>妊娠率, n (%)</b>	58 (72.5)	50 (54.3)	55 (58.5)	1.33 (1.06-1.68)	<b>0.01</b>	1.24 (1-1.54)	0.057
<b>着床率, n (%)</b>	63/110 (57.3)	60/139 (43.2)	58/150 (38.6)	1.33 (1.03-1.70)	<b>0.03</b>	1.48 (1.14-1.92)	<b>0.004</b>
生産率, n (%)	45 (56.2)	39 (42.4)	43 (45.7)	1.33 (0.98-1.80)	0.09	1.23 (0.92-1.65)	0.17
単胎	40/45 (88.9)	30/39 (76.9)	33/43 (76.7)	1.16 (0.95-1.41)	0.16	1.16 (0.95-1.41)	0.16
多胎 (全て双胎)	5/45 (11.1)	9/39 (23.1)	10/43 (23.2)	0.48 (0.18-1.32)	0.16	0.48 (0.18-1.28)	0.16
臨床流産, n (%)	9/58 (15.5)	7/50 (14.0)	3/55 (5.4)	1.11 (0.44-2.76)	1	2.84 (0.81-9.97)	0.13
化学的妊娠, n (%)	4/58 (6.9)	4/50 (8.0)	8/55 (14.5)	0.86 (0.23-3.27)	1	0.47 (0.15-1.49)	0.23
異所性妊娠, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)				
余剰胚を 余剰胚 累積胚移植数, n	119	110	104				
余剰胚 胚移植による妊娠, n	18	15	4				
<b>累積妊娠率, n (%)</b>	76/80 (95)	65/92 (70.6)	59/94 (62.8)	1.34 (1.17-1.55)	<b>&lt;0.0001</b>	1.51 (1.28-1.78)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>累積生産率, n (%)</b>	57 (71.2)	51 (55.4)	46 (48.9)	1.28 (1.02-1.62)	<b>0.04</b>	1.46 (1.13-1.87)	<b>0.003</b>
単胎	51/57 (89.5)	41/51 (80.4)	34/46 (73.9)	1.11 (0.95-1.31)	0.28	1.21 (1-1.47)	0.066
多胎 (全て双胎)	6/57 (10.5)	10/51 (19.6)	12/46 (26.1)	0.54 (0.21-1.37)	0.28	0.40 (0.16-0.99)	0.066
累積臨床流産, n (%)	10/76 (13.2)	8/65 (12.3)	3/59 (5.1)	1.07 (0.45-2.55)	1	2.59 (0.75-8.99)	0.15
累積化学的妊娠, n (%)	9/76 (11.8)	6/65 (9.2)	9/59 (15.3)	1.28 (0.48-3.41)	0.78	0.78 (0.33-1.83)	0.62
累積異所性妊娠, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1/59 (1.7)				
<b>患者あたり胚移植数</b>	3.05±1.61	2.13±0.34	3.5±1.29	0.92 (-0.11-1.97)	<b>0.09</b>	-0.45 (-2.13-1.24)	1

**ERAの結果に基づくpETは有用!?**

対象: IVFを受ける初診不妊症患者, BL-ET (D5 or D6), 37歳以下, BMI 18.5-30, normal ovarian reserve (antral follicle count ≥8 and FSH <8 IU/ml).  
 除外: 反復流産 (2回以上の化学的妊娠または自然流産既往がある), 着床不全 (良好胚を胚移植したIVF周期が3回以上の失敗している), または重度男性不妊 (精子<200万/ml). \* PET群: ERA検査結果から胚移植日を決定した (HRC周期).

Prospective cohort study

**Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate**



**ERAの結果に基づくpETは無効!?**

**胚移植転帰  
ERA非実施 vs. ERA実施**

転帰	ERA非実施 n=81	ERA実施 n=147	p*
生産率	45 (55.6)	83 (56.5)	.89
臨床的妊娠率	52 (64.2)	99 (67.4)	.77
出生率	36 (44.4)	65 (44.2)	.45
化学的妊娠	9/81 (11.1)	18/117 (15.4)	.91
流産率	7/53 (13.2)	15/99 (15.2)	.75

\* $\chi^2$ 検定

対象: 初回FET, 正倍数性胚 (胚盤胞), programmed cycle.  
ERA非実施群, ERA実施群 (pET実施)で治療成績比較

# **XI : 胚要因**

## Review

The Role of Mitochondria in Human Fertility and Early Embryo Development: What Can We Learn for Clinical Application of Assessing and Improving Mitochondrial DNA?

## ヒト胚におけるmtDNA含量の評価と臨床的意義

	Material	N	Aneuploidy	Morphology	Implantation	Live Birth	Maternal Age
Ritu et al., 2019	TE	287	●	●	●	●	●
Scott et al., 2020	TE	615	-	●	●	●	●
Wu et al., 2021	TE	1301	-	●	●	-	●
El-Damen et al., 2021	TE	355	-	●/●	●	●	●
Lee et al., 2019	B	39	●	-	-	-	-
	TE	998	●	-	●	-	●
De Munk et al., 2021	B	112	●	-	-	-	●
	TE	112	●	-	-	-	●

- mtDNA含有量の増加が異数性と正の相関を示すとの報告が多い

- m...

**mtDNA含量評価 (NOT RECOMMENDED)**  
**: 異数性胚と正の相関!?**

de Los Santos et al., 2018	TE	465	●	●	-	-	●
Victor et al., 2017	TE	1396	●	-	●	-	●
Fragouli et al., 2015	B	39	-	-	-	-	●
	TE	340	●	-	●	-	●
Fragouli et al., 2017	TE	199	-	-	-	-	●
Ravichandran et al., 2017	TE	1505	-	●	●	-	●
Treff et al., 2017	TE	374	-	●	●	-	●
Shang et al., 2018	B	149	●	●	●	-	●
	TE	250	●	●	●	-	●
Podolak et al., 2022	B	314	●	●	●	●	●

ミトコンドリアゲノム編集  
 ミトコンドリア置換

N: サンプルサイズ, TE: BL栄養外胚葉, B: 割球 ● 正の相関 ● 負の相関 ● 相関なし

# まとめ①

# 「反復着床不全」の対策

- ✓ 「**着床**のメカニズム」は複雑であり、**未解明**な部分が多く残されている
- ✓ **真**の「反復着床不全」は**稀**（2%程度）
- ✓ RIFの「**要因**」を**初めから**常に考慮（提案）して診療にあたることが重要!?
- ✓ 「**解剖学的要因**」（筋腫、内膜症、腺筋症、ポリープ、癒着、子宮奇形、卵管水腫等）、**「内分泌的要因**」（甲状腺機能等）、**「血栓性素因**」について再検討！
- ✓ 「**生活習慣**」（肥満、喫煙等）、**「男性因子**」も再検討！
- ✓ PGT-Aも考慮！（**「自費**も止む無し）
- ✓ 「**慢性子宮内膜炎**」、「**WOI**」、「**免疫学的要因**」は検査法、診断基準、治療法は未確立
- ✓ 続発性の場合は、「**帝王切開子宮瘢痕症**(**Cesarean scar disorder: CSDi**)」にも注意！

# 「反復着床不全」に対する当院の対応

初診時：詳しい問診（治療歴、**BMI**、**喫煙歴**等）内診、US（**子宮奇形**、**卵管水腫**、**粘膜下筋腫**、**腺筋症**、**内膜症**等を見逃さない）、血液検査

良好胚移植2～3回不成功⇒**PGT-A**言及

「**解剖学的要因**」再考：筋腫⇒タイプ？ 摘出検討

内膜症⇒手術又はアルコール固定、薬物療法検討（**内容吸引だけでも効果あり？**）

腺筋症⇒手術又は**薬物療法**検討

ポリープ⇒子宮鏡下手術実施

癒着⇒癒着剥離術実施

子宮奇形（中隔子宮）⇒手術

卵管水腫⇒腹腔鏡下手術（**吸引だけでも効果あり？**）

「**内分泌要因**」（甲状腺機能等）再考⇒加療開始、「**生活習慣**」（肥満、喫煙等）再確認⇒指導

「**慢性子宮内膜炎**」、「**WOI**」、「**免疫学的要因**」を精査：

CD138、HF、ERA/EMMA/ALICE(TRIO)、子宮内フローラ検査、Th1/Th2測定⇒加療？

「**二段階胚移植**」、「**スクラッチ**」、「**PFC-FD (PRP)** 子宮内注入」を考慮



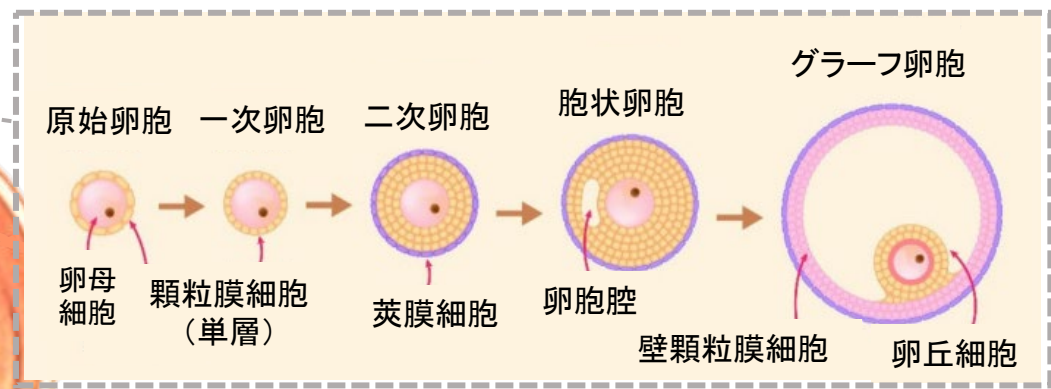
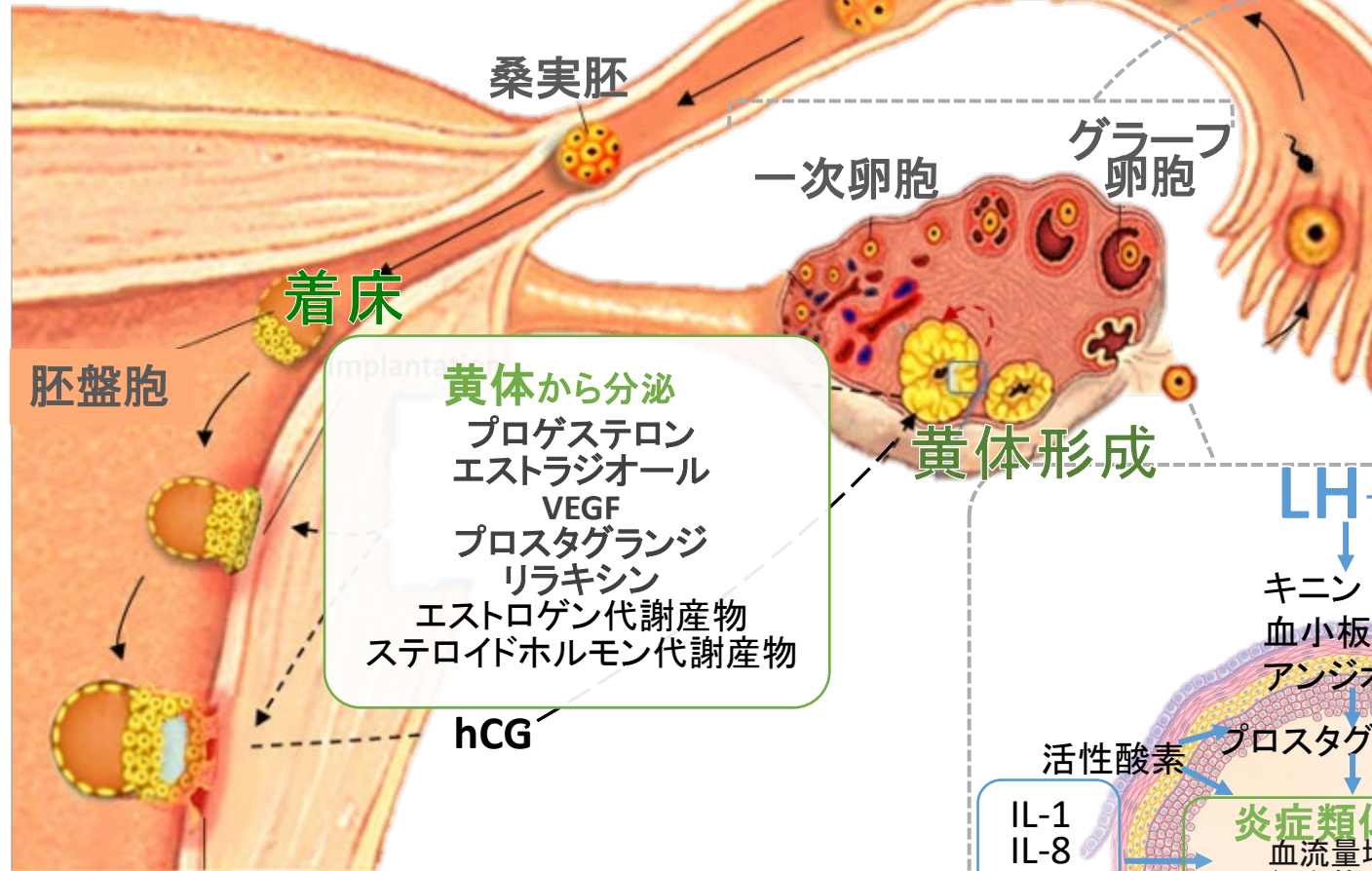
# **2022年 体外受精・胚移植等の臨床実施成績**

# 年別「出生児数」



# 「排卵・黄体形成」のメカニズム

# 排卵～胎盤形成の仕組み



黄体から分泌  
 プロゲステロン  
 エストラジオール  
 VEGF  
 プロスタグランジ  
 リラキシン  
 エストロゲン代謝産物  
 ステロイドホルモン代謝産物

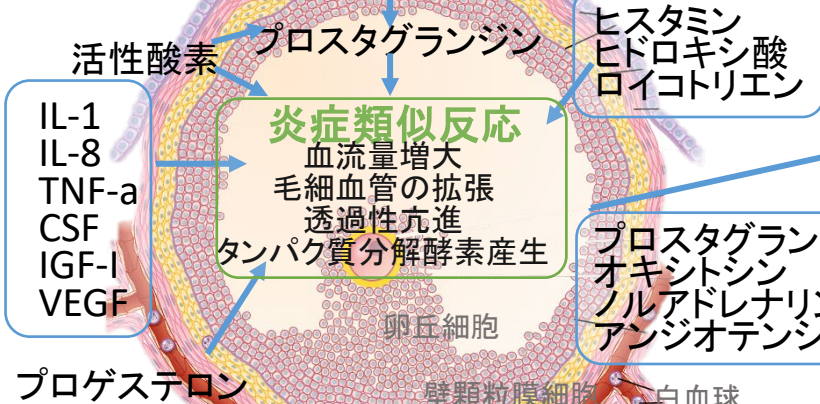
hCG

胎盤形成

黄体形成

LHサージ

キニン  
 血小板活性化因子  
 アンジオテンシンII



排卵

卵胞壁の菲薄化

卵胞内圧の上昇

平滑筋の収縮

Turathum B. et al., Cells. 2021 Sep 2;10(9):2292.  
 檜原久司, 日本産科婦人科学会雑誌. 52 (11), 2000-11-01  
 Duffy DM. et al., Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):369-416  
 Pereira MM. et al., Hum Reprod Update. 2021 Jun 22;27(4):651-672. をもとに作成

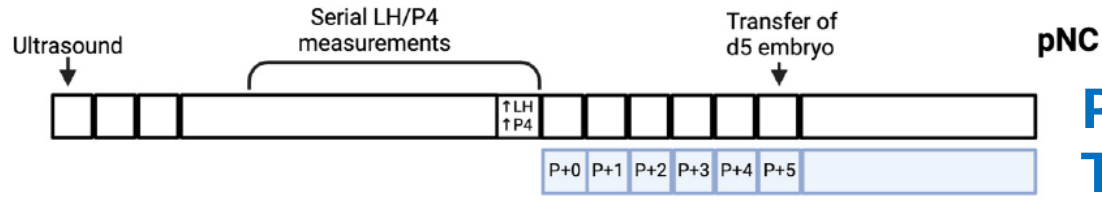
**凍結融解胚移植**  
**HRT周期 vs. 自然周期**  
**臨床成績**

# 子宮内膜調整法の種類

HRT

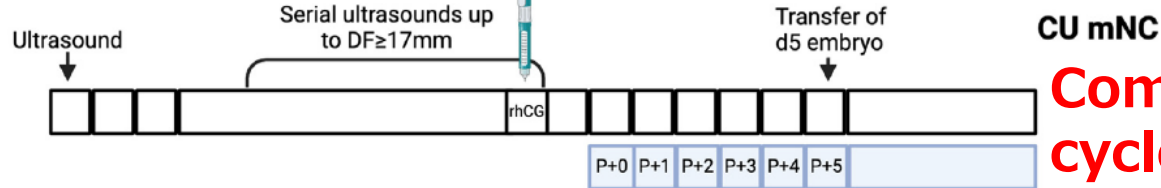
**LHサーージ(+): 翌日を「排卵日」と想定**  
**HCG投与実施: 翌々日を「排卵日」と想定**

HCGなし



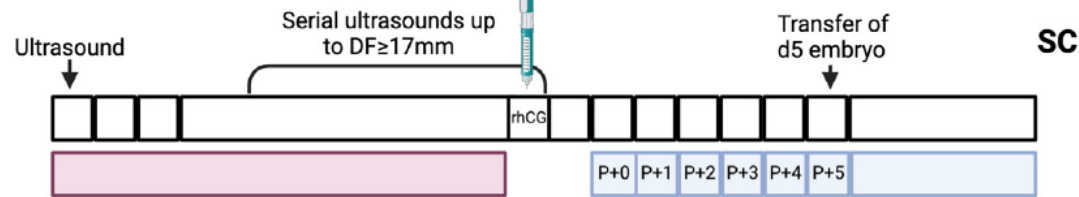
Pure Natural cycle (pNC)  
 True Natural cycle (tNC)

HCGあり



Common Use Modified Natural cycle (CU mNC)  
 Modified Natural cycle (mNC)

卵巣刺激  
 +HCGあり



Stimulated cycle, SC

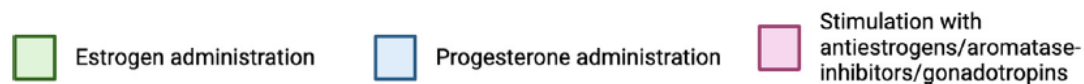


FIGURE 1 Different protocols used for frozen embryo transfer endometrial preparation. CU mNC, common use modified natural cycle; DF, dominant follicle; HRT, hormone replacement therapy; P4, progesterone; pNC, pure natural cycle; rhCG, recombinant human chorionic gonadotrophin; SC, stimulated cycle. Created with BioRender.com.

# 各種内膜調整法の生産率に関する比較

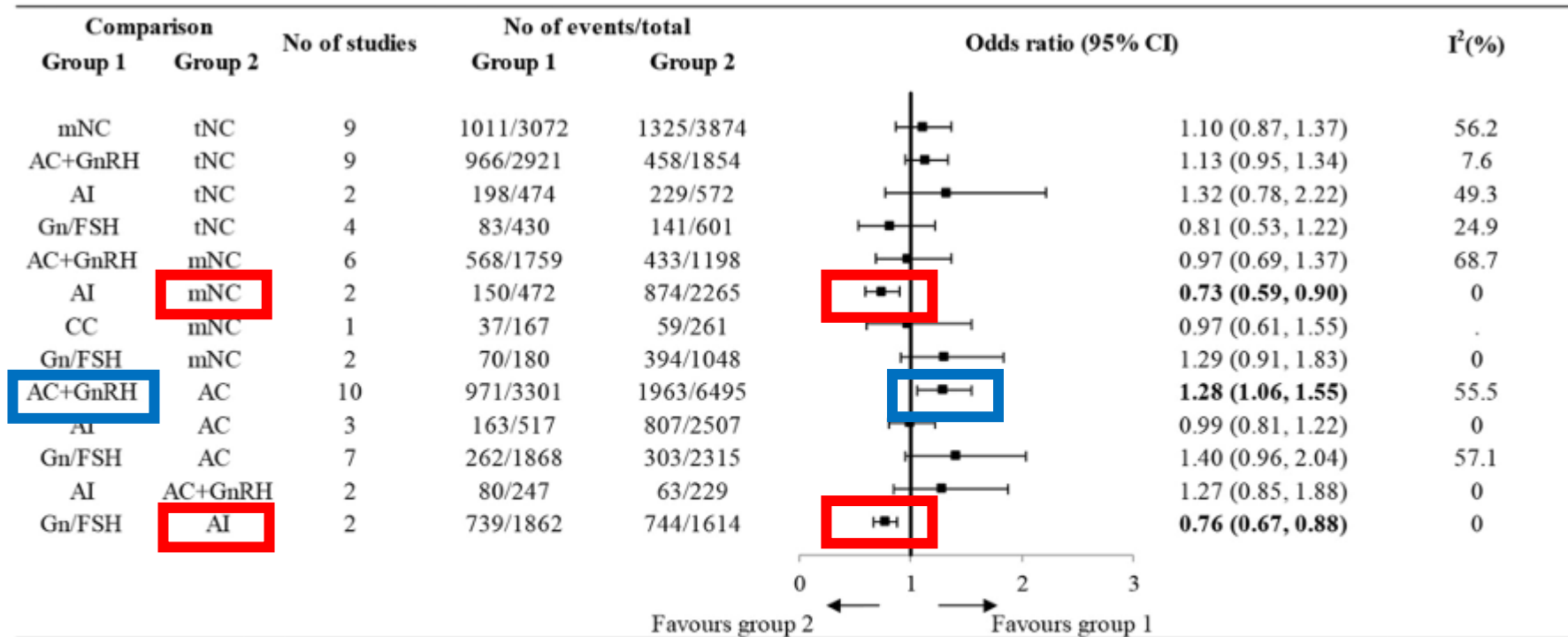


Fig. 7 The effects of different endometrial preparation protocols on live birth in cohort studies. tNC, true natural cycle; mNC, modified natural cycle; AC, artificial cycle without suppression; AC+GnRH, artificial

cycle with gonadotropin-releasing hormone cycle; Gn/FSH, ovarian stimulation with gonadotropin or follicle stimulating hormone; AI, aromatase inhibitor; CC, clomiphene citrate

**AI < mNC, AC < AC+GnRH, SC < AI**

”This review did not find sufficient evidence to support the use of one cycle regimen in preference to another in preparation for FET in subfertile women with regular ovulatory cycles. The most common modalities for FET are natural cycle with or without HCG trigger or endometrial preparation with HT, with or without GnRHa suppression. We identified **「HRT周期」 ≒ 「自然周期」** support the use

**「排卵周期が規則的な不妊女性の FET 準備において、ある周期レジメンを別の周期レジメンよりも優先して使用することを支持する十分な証拠は認められなかった。」**

FET の最も一般的な方法は、HCG 誘発の有無にかかわらず自然周期法、または GnRHa 抑制の有無にかかわらずホルモン補充法による子宮内膜調整である。これら 2 つの方法の直接比較は 4 報のみであり、どちらか一方を他方よりも優先して使用することを支持する十分な証拠はなかった。」



**凍結融解胚移植**  
**HRT周期 vs. 自然周期**  
**周産期への影響**

# 内膜調整法と黄体形成有無による影響

## 単胎-自然妊娠との比較

Variants	Notes	No of CLs (ovulation status)	Hormonal profile*	Adverse obstetric and perinatal outcomes
<p><b>Programmed FET:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>E<sub>2</sub> for endometrial preparation (day 2 or 3 of the 2nd menstrual cycle after oocyte retrieval).</li> <li>Daily P when the endometrial thickness ≥8 mm.</li> <li>On day 4 of the P regimen, day-3 frozen embryo is thawed and transferred.</li> <li>The LP is supported with E<sub>2</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allows convenient scheduling for ET.</li> <li>Adverse effects associated with medications.</li> </ul>	No CL (ovulation suppressed)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↔hCG</li> <li>↔E<sub>2</sub></li> <li>↔P</li> <li>↓↓Relaxin</li> <li>↓ VEGF (early pregnancy)</li> <li>↑sFlt-1</li> <li>↔PIGF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑PE</li> <li>↑Postpartum haemorrhage</li> <li>↑Macrosomia?</li> </ul>

**Relaxin (卵巣や子宮、胎盤などから分泌されるホルモン) ↓ ↓**

**VEGF (血管内皮細胞に特異的に作用する糖タンパク質、血管新生やリンパ管新生、血管透過性の亢進などの作用) ↓**

**sFlt-1 (妊娠高血圧腎症の短期発症予測のマーカー) ↑**

Vaginal P supplementation is used routinely.

# 内膜調整法と周産期転帰の比較

HRC vs. NC

Outcome	Crude OR (95% CI) <sup>b</sup>	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>
Cesarean section	1.60 (1.48–1.74)	1.69 (1.55–1.84)
Preterm delivery	1.21 (0.96–1.30)	1.12 (1.05–1.40)
Post-term del		
Obstetrical co		
Placenta p		
Placenta a		
HDPs		
Placenta a		
GDM		
Preterm p		

**HRT周期法による妊娠は、  
妊娠高血圧症候群 (HDP) ↑  
癒着胎盤 ↑  
妊娠糖尿病 (GDM) ↓**

母体年齢, 移植胚種類, 移植胚数, AHA有無, ART適応により調整. 太字: 有意に増加

# 自然周期法 (Natural cycle)

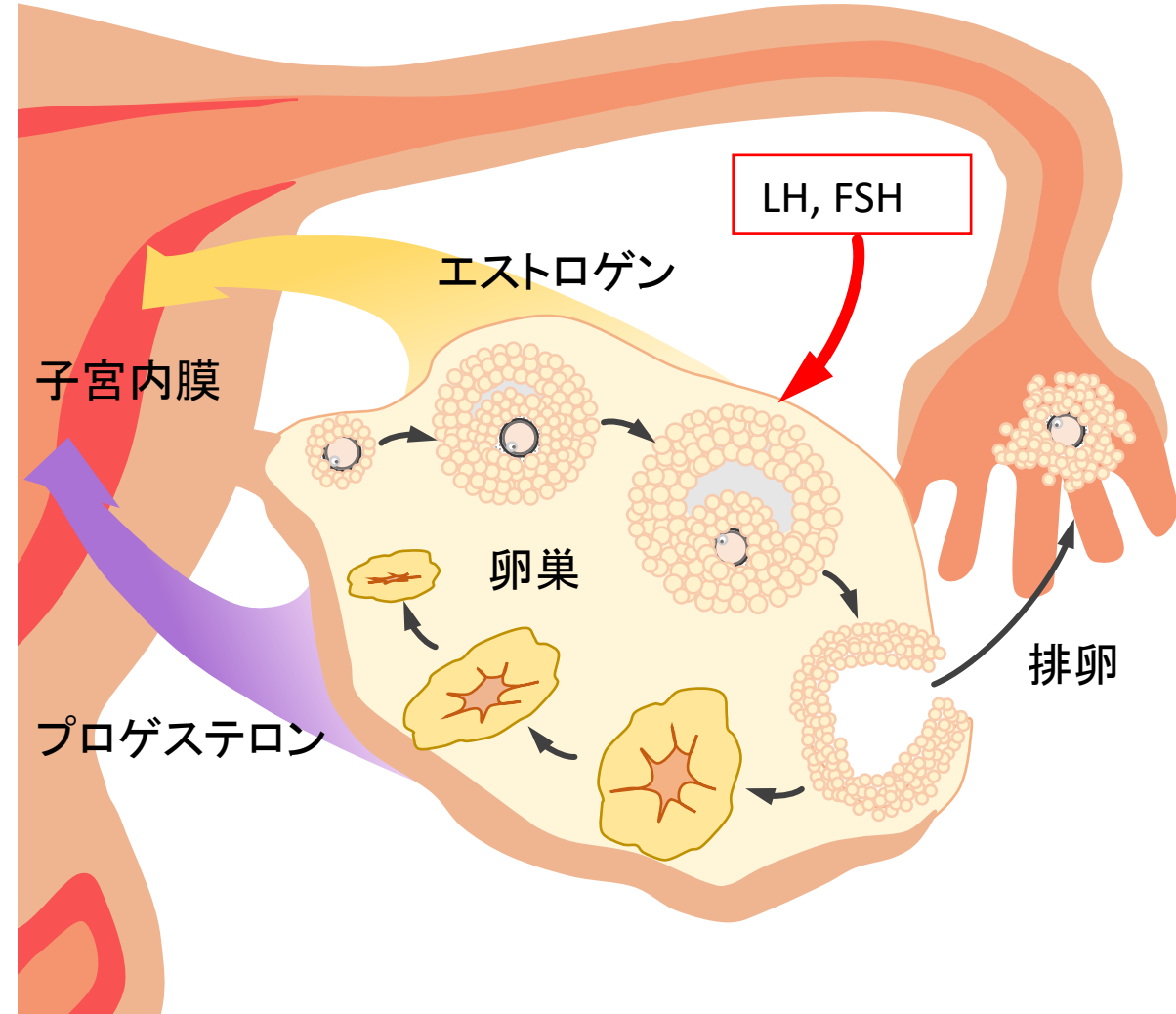
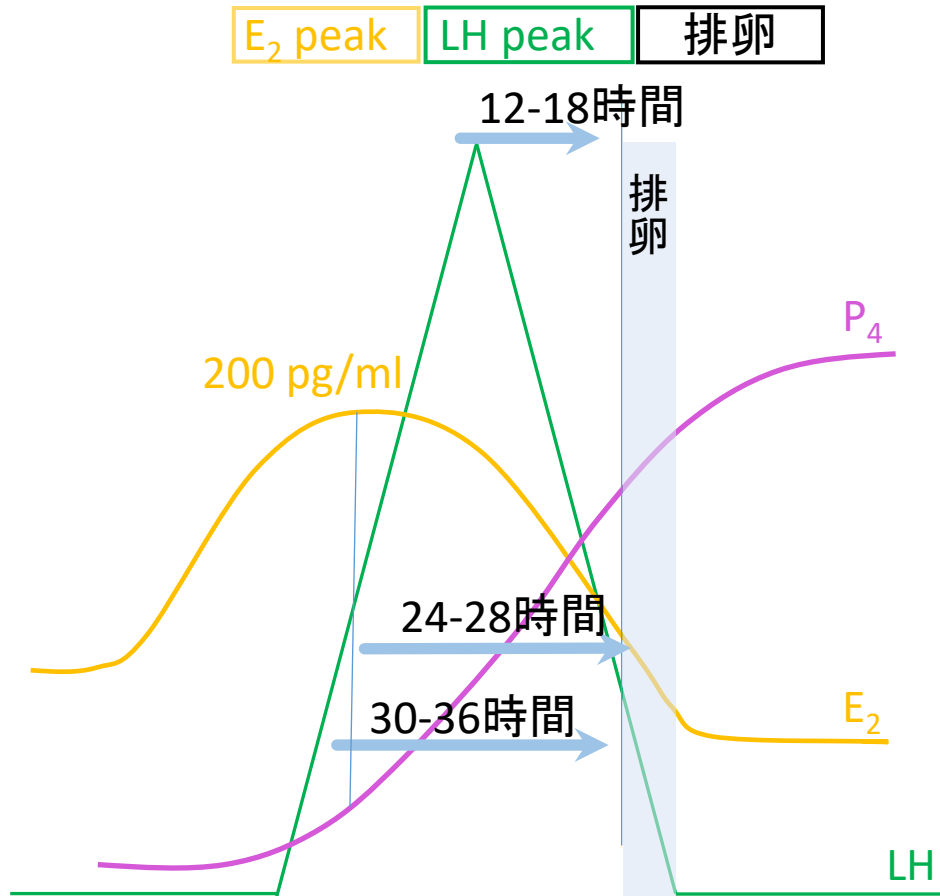
# 自然周期法の特徴

- ①子宮内膜は、発育卵胞による**内因性エストロゲン**産生と排卵後の**黄体**により産生される**プロゲステロン**によって調整される。
- ②**月経周期が規則的**であることが前提。
- ③胚移植のタイミングが自然排卵 (true NC)またはhCG投与による排卵(modified NC)により決まるため、**周期の柔軟性が低く、またコントロールが難しい**。
- ④HRT周期法と比較して、**より多くの診察が必要**になる。

## 自然周期法 (Natural cycle)

LHサーージ、HCG投与から「想定排卵」までの時間

# 排卵の仕組み



# 排卵周期法の胚移植適正時間

Modified-natural cycles

	±4hrs	±6hrs	±8hrs	±12hrs
136	0.76 (0.55-1.09) <i>n</i> =74	0.81 (0.58-1.12) <i>n</i> =78	0.80 (0.58-1.09) <i>n</i> =87	0.82 (0.60-1.11) <i>n</i> =97
148	1.34 (0.94-1.91) <i>n</i> =14	1.34 (0.98-1.84) <i>n</i> =20	0.98 (0.66-1.45) <i>n</i> =31	1.26 (0.96-1.68) <i>n</i> =06
160	1.52 (1.15-1.99) <i>n</i> =71	1.35 (1.01-1.79) <i>n</i> =84	1.37 (1.04-1.81) <i>n</i> =90	1.42 (1.08-1.86) <i>n</i> =99
172	1.14 (0.20-6.63) <i>n</i> =2	0.51 (0.08-3.43) <i>n</i> =4	0.63 (0.18-2.22) <i>n</i> =7	1.03 (0.70-1.52) <i>n</i> =41
184	0.86 (0.25-2.99) <i>n</i> =3	0.68 (0.17-2.78) <i>n</i> =4	0.39 (0.72-2.09) <i>n</i> =6	0.57 (0.17-1.90) <i>n</i> =8

生産率: 104/253周期 (41.1%)

True-natural cycles

	±4hrs	±6hrs	±8hrs	±12hrs
136	0.99 (0.77-1.26) <i>n</i> =126	1.07 (0.87-1.31) <i>n</i> =179	1.08 (0.90-1.30) <i>n</i> =235	1.03 (0.88-1.21) <i>n</i> =382
148	1.07 (0.87-1.33) <i>n</i> =132	0.96 (0.78-1.18) <i>n</i> =175	1.01 (0.84-1.22) <i>n</i> =229	0.97 (0.82-1.14) <i>n</i> =395
160	1.09 (0.90-1.33) <i>n</i> =183	1.12 (0.94-1.33) <i>n</i> =236	1.07 (0.90-1.28) <i>n</i> =277	1.07 (0.91-1.26) <i>n</i> =383
172	0.86 (0.58-1.29) <i>n</i> =46	0.86 (0.61-1.23) <i>n</i> =60	0.87 (0.63-1.21) <i>n</i> =72	1.11 (0.90-1.38) <i>n</i> =148
184	1.23 (0.85-1.79) <i>n</i> =39	1.19 (0.85-1.68) <i>n</i> =49	1.10 (0.78-1.54) <i>n</i> =56	1.06 (0.79-1.43) <i>n</i> =76

RR	>1.1	>1.1	1.0-1.1	1.0-1.1	<1.0	<1.0
----	------	------	---------	---------	------	------

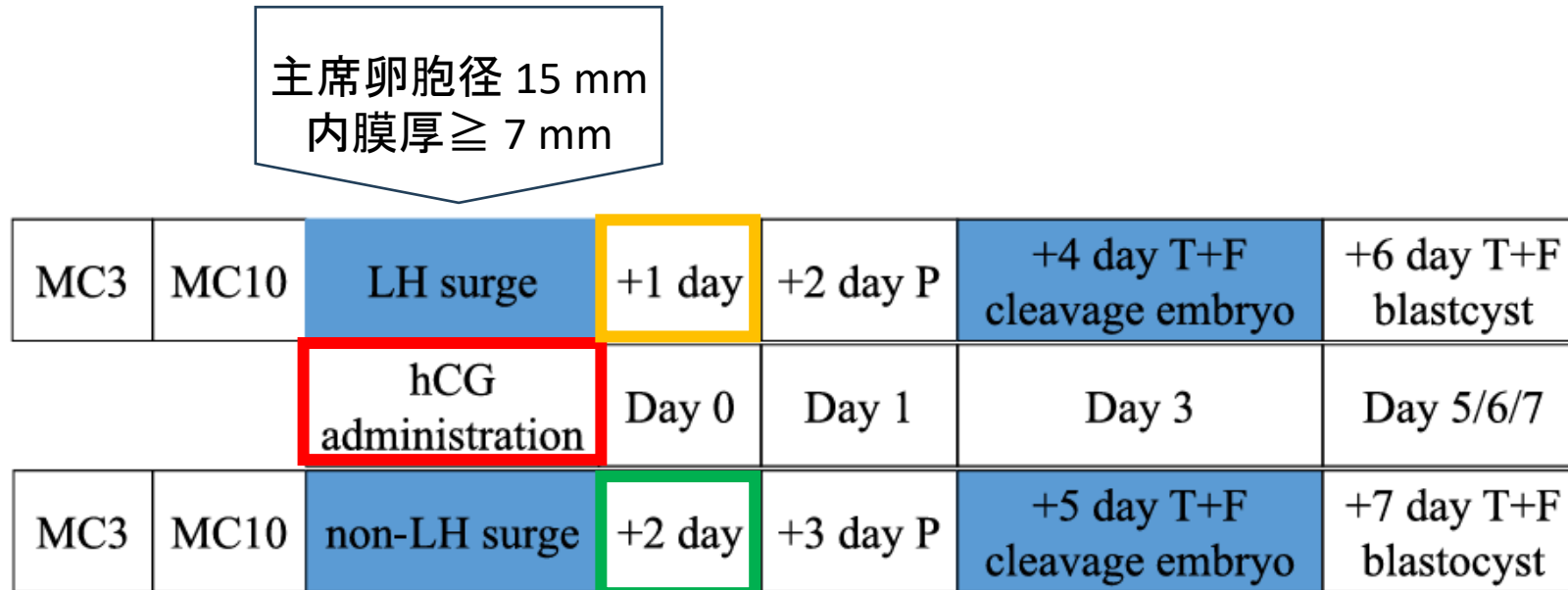
hCG

**HCG投与後は、160±4時間がベスト!?**

**HCG投与なしは、広い時間幅で成績に差がない!?**



# 子宮内膜調整法と胚移植転帰 (LH)mNC vs. HRT



**Fig. 2** Schematic summary of the FET cycle. Abbreviations: MC3/10, menstrual cycle day 3/10; P, additional progesterone administration; T + F, thawing and frozen embryo transfer; Day 0, theoretical day of ovulation

定期的な月経周期の女性 (25-35d), 初回ET, 初回mNC-FET,  
 除外: トリガー日のP値  $\geq$  1 ng/ml, 早発の黄体形成がなく自然排卵によりキャンセルとなった周期.

生産率:

LH surge group: 43.7% vs. Non-LH surge group: 43.8% (P=0.961)

子宮内膜調整法と生産率  
LH/mNC vs. HRT

**Table 3** Multivariate regression analysis of the factors associated with live birth

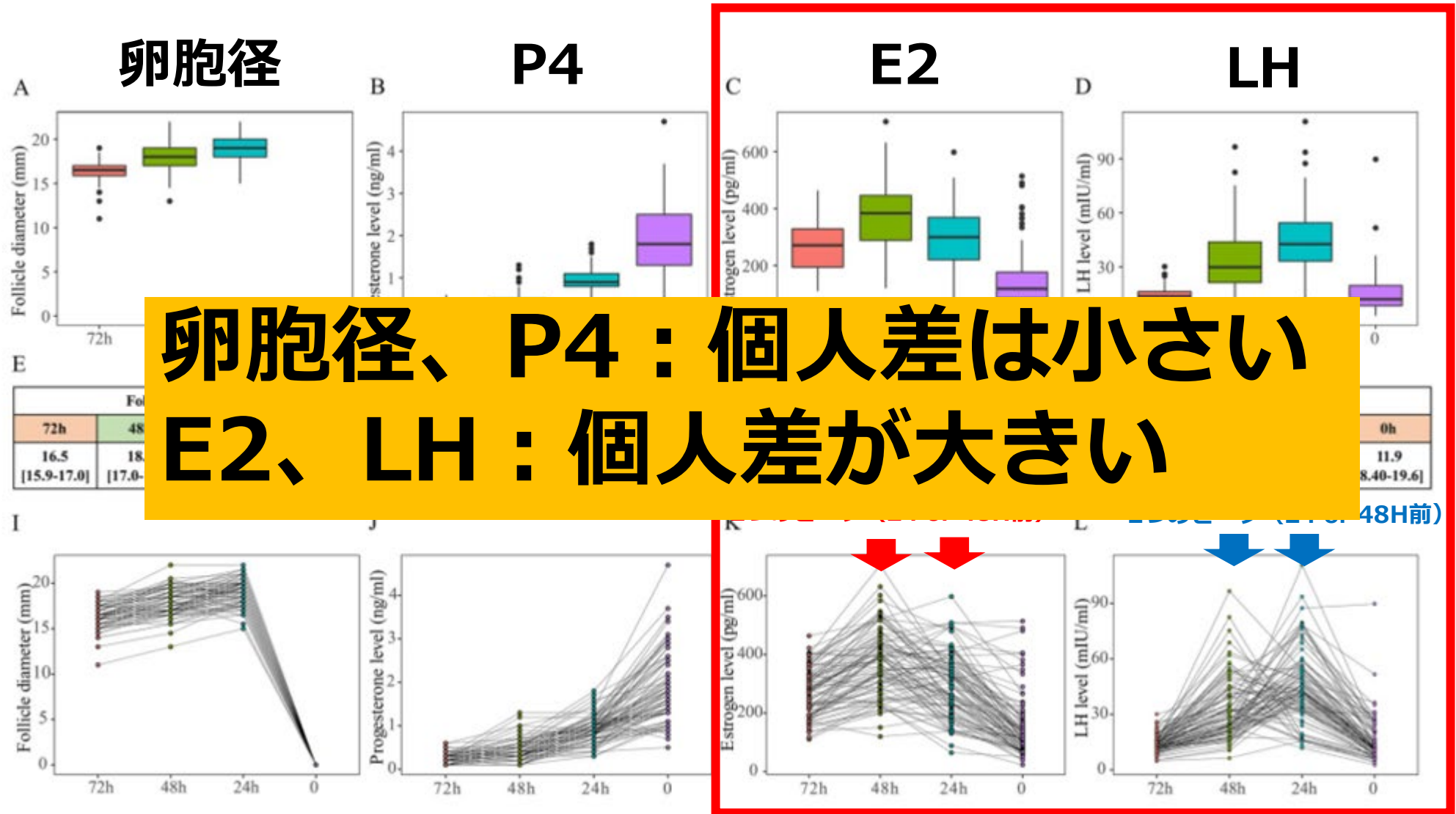
	aOR (95%CI)	P
Age (years)	0.919 (0.895, 0.944) per every 1-year increase	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.148 (0.827, 2.502)	0.185
Infertility duration (years) (< 1 vs ≥ 1)	1.02 (0.984, 1.058)	0.284
Infertility type (primary vs secondary)	1.039 (0.83, 1.3)	0.74
Infertility cause		
T		
D		
E		
Male factors	0.956 (0.678, 1.348)	0.799
Others	1.120 (0.762, 1.646)	0.564
Endometrium thickness (mm)	1.054 (1.001, 1.109) per every 1-mm increase	0.045
Embryo transfer number (2 vs 1)	2.454 (1.846, 3.261)	0
Embryo stage (blastocyst vs cleavage)	1.362 (0.997, 1.898)	0.082
Embryo quality (good vs poor)	1.035(1.012, 1.081)	0.038
cryopreservation time	0.999 (0.997, 1.000) per every 1-year increase	0.126
LH surge (yes vs no)	0.947 (0.769, 1.166)	0.607

LHサーージ確認の有無で生産率は変わらない!?

LHサーージ確認は不要!?

# 排卵周期法における排卵までの各指標の変化 (tNC)

個人差大



true NC, regular menstrual cycle, 24時間ごとに各ホルモン値測定, USにて主席卵胞の消失を排卵と定義, ECLIA法にて測定 (n=84名).

# 自然周期におけるhCGトリガー後のP4開始時間と胚移植転帰

## hCGトリガー後のP4投与開始時間

24時間  
(n=182)

48時間  
(n=574)

Odds ratio  
(95%CI)

p

**hCGトリガーの24時間後又は48時間後からP4開始  
⇒臨床成績に差はない!?**

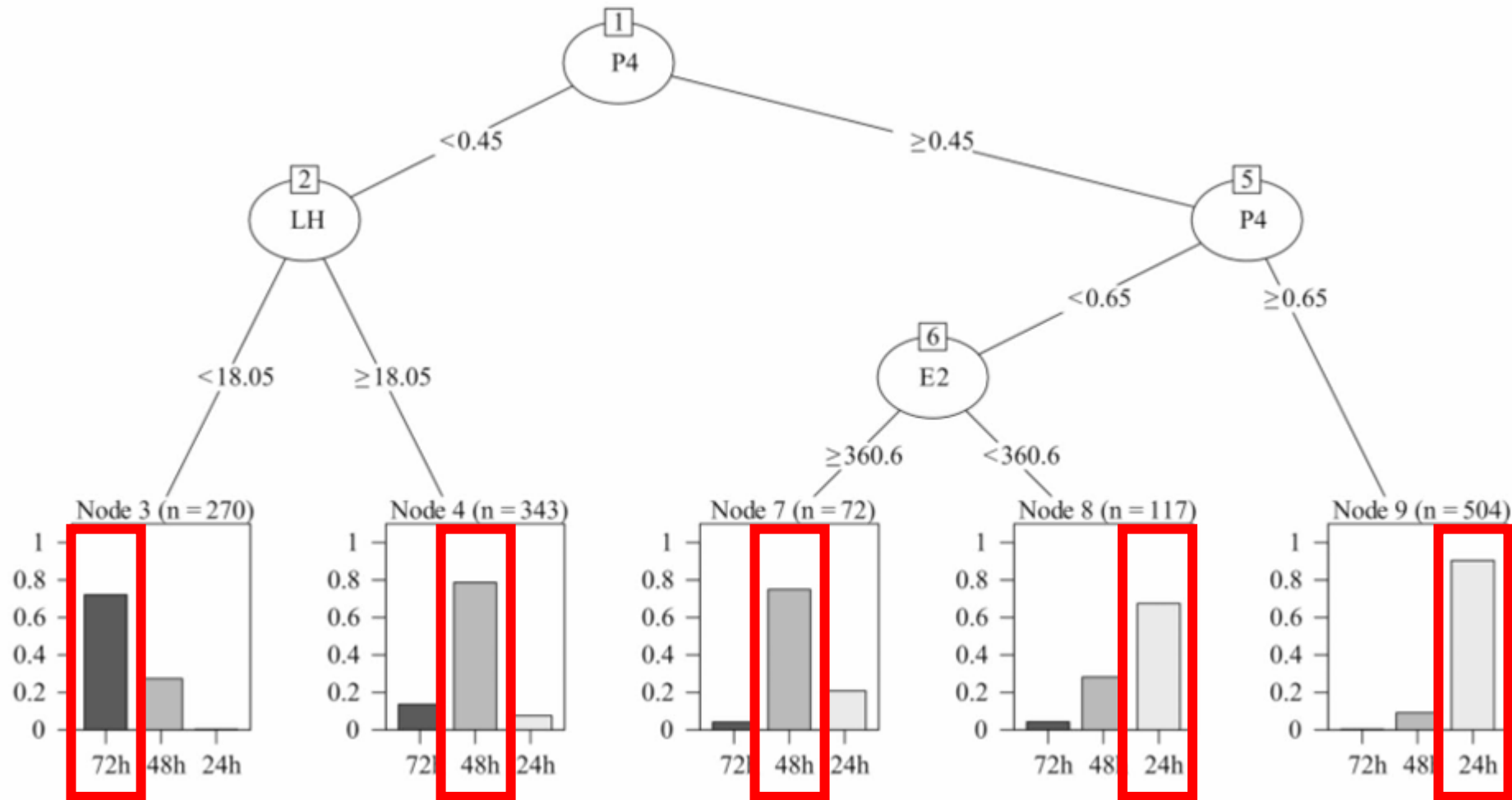
Live birth rate	56 (30.8)	179 (31.2)	0.99 (0.77 to 1.27)	0.916
Multiple pregnancy rate per positive pregnancy (including twins)	11 (15.3)	34 (15.5)	0.98 (0.53 to 1.84)	0.960
Preterm delivery among clinical pregnancies	9 (13.4)	27 (12.5)	1.08 (0.53 to 2.17)	0.841
Singleton birthweight (g), mean ± SD	3268.1 ± 484.1	3291.8 ± 478.8	-	0.720

**LHサージは確認せず、「hCGトリガー+P4」が  
利便性、簡便性、有効性で優れている!?**

hCGトリガーからP4投与開始まで24時間と48時間でmNC-FETの結果に差を認めない。  
→胚移植日を柔軟に決定することができる。

(hCGトリガーのタイミング：主席卵胞径：17mm以上、子宮内膜厚7mm以上、P4：1.5ng/ml未満、E2：150pg/ml以上)

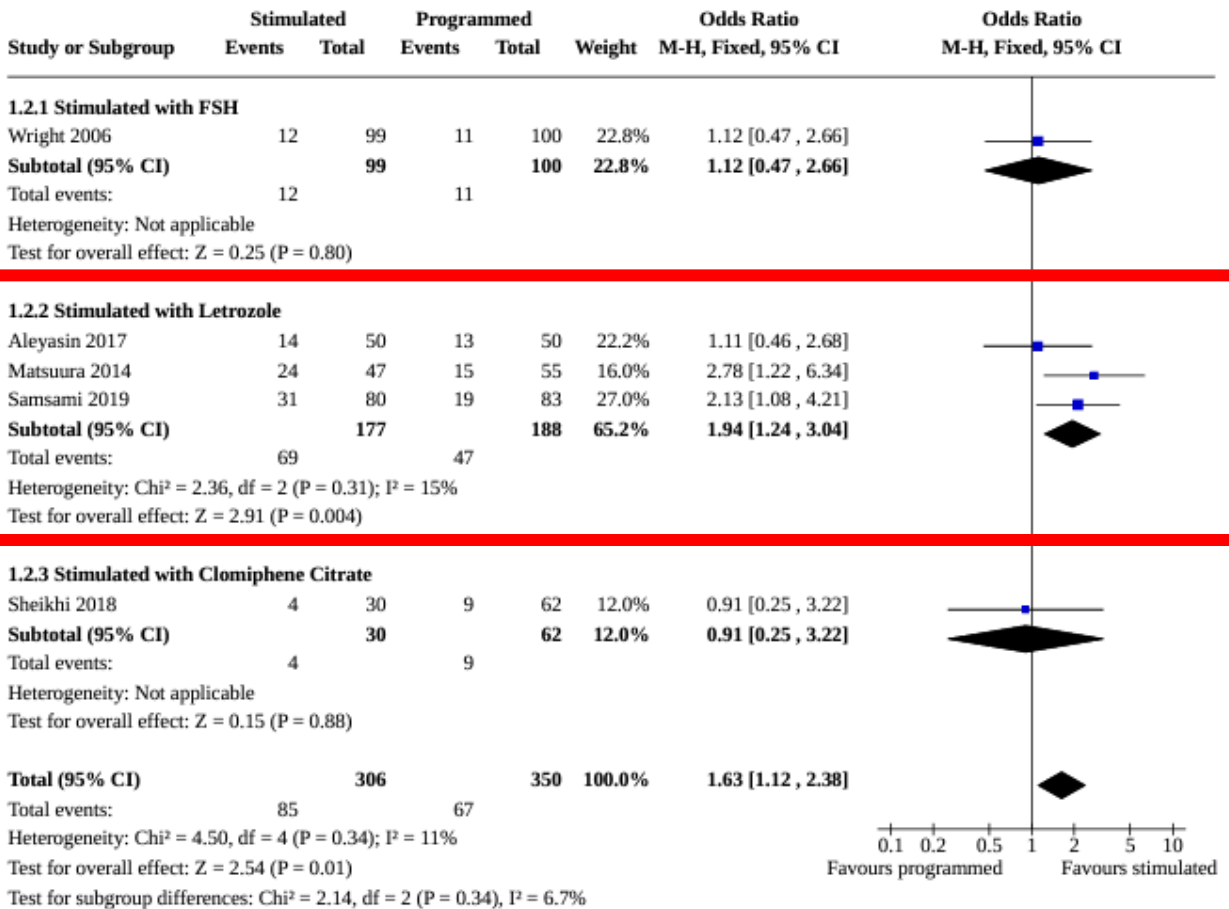
# 血清P4値, E2値, LH値を用いた排卵予測



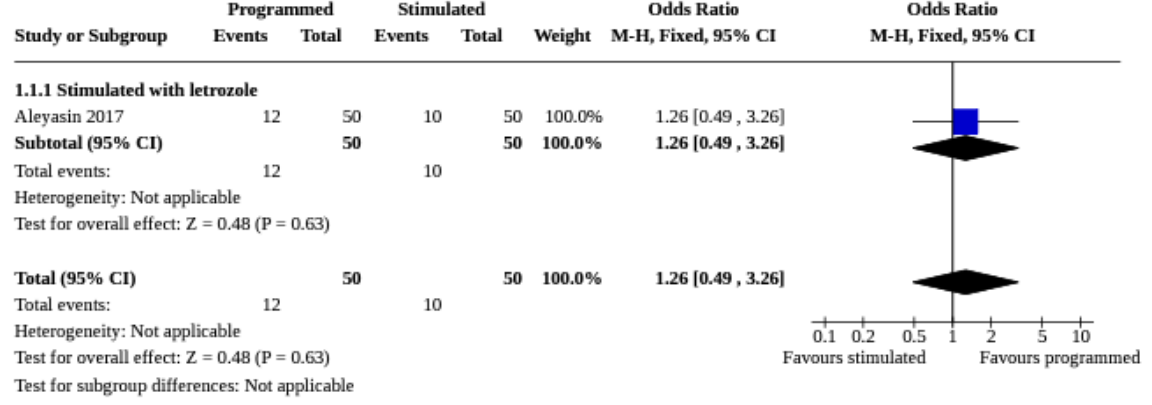
# 自然周期法 (Natural cycle)

## 様々なバリエーション

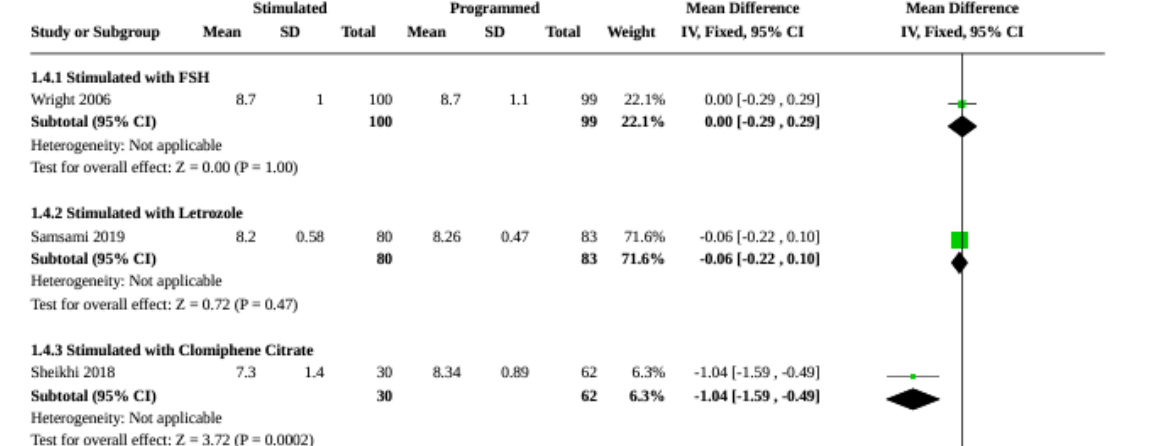
Analysis 1.2. Comparison 1: Programmed cycle versus stimulated cycle, Outcome 2: Clinical pregnancy rate



Analysis 1.1. Comparison 1: Programmed cycle versus stimulated cycle, Outcome 1: Live birth rate



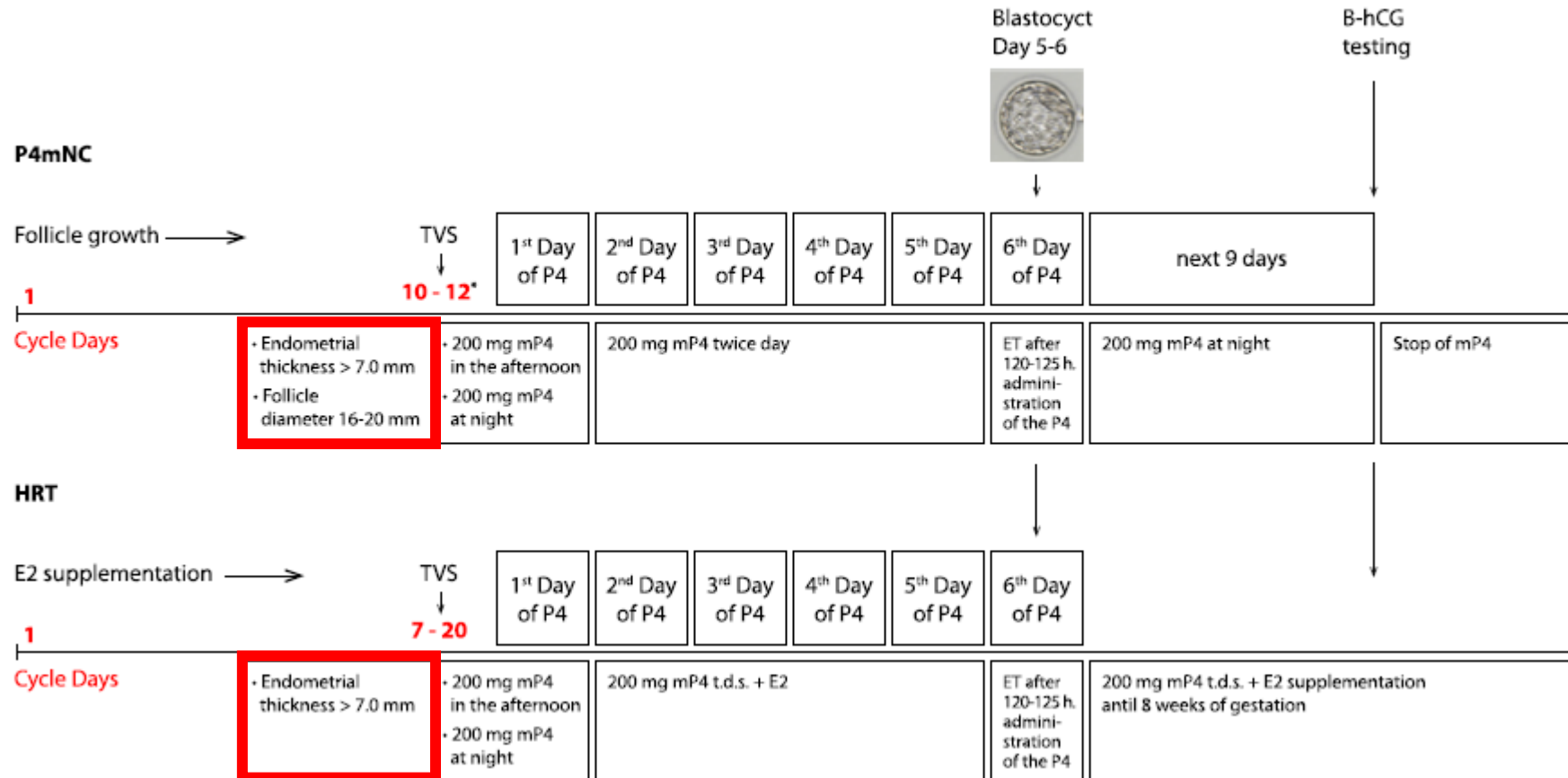
Analysis 1.4. Comparison 1: Programmed cycle versus stimulated cycle, Outcome 4: Endometrial thickness (mm)



**排卵誘発はレトロゾールがよい!?**

# 子宮内膜調整法と胚移植転帰①

## P4mNC\* vs. HRT



\***主席卵胞 16-20 mm, 内膜厚>7.0 mmでP4投与開始**  
**LHの確認なし、HCGトリガーなし**



# 子宮内膜調整法と胚移植転帰

## P4mNC vs. HRT

Outcome	P4mNC (n = 327) % (n)	HRT (n = 396) % (n)	P-value	Unadjusted OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)
Positive $\beta$ -HCG test	56.3 (184)	58.3 (231)	0.576	0.919 (0.684–1.236)	0.536	0.905 (0.660–1.241)
Clinical pregnancy rate	50.2 (164)	47.0 (186)	0.394	1.136 (0.847–1.523)	0.688	1.066 (0.780–1.456)
Miscarriage rate	9.8 (16)	14.5 (27)	0.176	0.637 (0.330–1.229)	0.115	0.574 (0.289–1.145)
Live birth rate	45.0 (147) <sup>a</sup>	39.6 (157) <sup>b</sup>	0.150	1.243 (0.924–1.673)	0.331	1.166 (0.855–1.592)

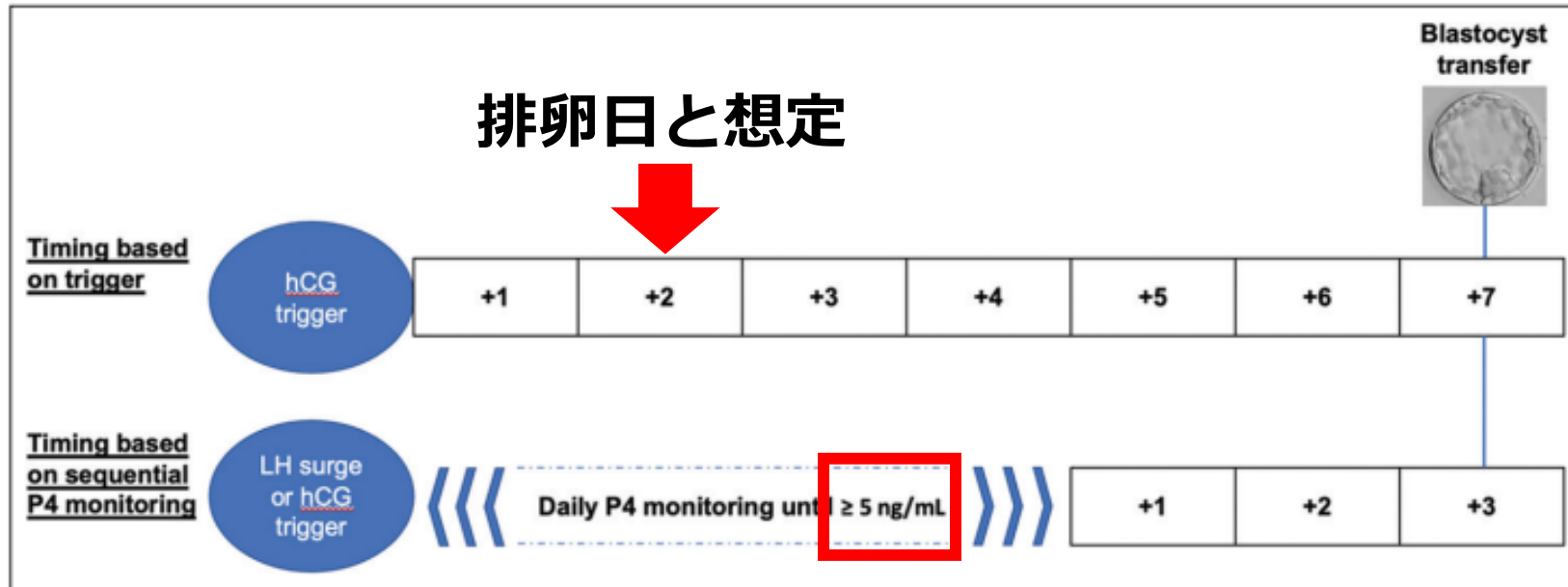
正倍数性BL-FET, HRT or P4mNCの胚移植転帰を比較, a: 双胎2例, 死産1例含む, b: 双胎1例, 死産2例含む.  
BMI, 採卵時年齢, 胚生検日齢 (D5 or D6), BLグレード, 不妊症分類 (原発性 or 続発性), 受精方法で調整.

**P4mNC  $\doteq$  HRT**

# 排卵を伴う内膜調整法の種類と胚移植転帰の比較

Modified  
Natural cycle,  
mNC

P4モニター  
Natural cycle



**Figure 1:** Clinical methods for embryo transfer timing. hCG = Human chorionic gonadotropin, P4 = Progesterone. For timing based on trigger, blastocyst transfer occurs seven days after hCG trigger (hCG + 7). For timing based on sequential progesterone monitoring, blastocyst transfer occurs three days after progesterone crosses a threshold of 5 ng/mL. LH: Luteinizing hormone

LHサーージ: LH >17 IU/LかつLH基礎値の2.5倍

hCGトリガー: 主席卵胞>17 mmかつエストラジオール値 >150 pg/mLで投与

黄体補充を行う場合は以下のうちいずれか: endometrin 100 mg vaginal inserts administered twice daily (Ferring Pharmaceuticals), crinone 8% 90 mg vaginal gel daily (Actavis Pharma, Inc.), prometrium 200 mg vaginally daily (Virtus Pharmaceuticals, Inc.), intramuscular progesterone in oil daily

**Table 2: Implantation rate by key cycle parameters**

Variable	Implantation rate <sup>a</sup>	aRR (95% CI)	P
Letrozole use			
Letrozole (n=79)	0.54	1.20 (0.93–1.57)	0.17
No letrozole (n=104)	0.62		
Administration of exogenous hCG trigger			
Trigger (n=54)	0.57	1.07 (0.80–1.43)	0.66
No trigger (n=129)	0.59		
Transfer timing			
Trigger timing (n=38) (hCG +7 days)	0.54	1.15 (0.81–1.61)	0.43
Sequential progesterone (n=145)	0.59		

<sup>a</sup>Expressed as the number of gestational sacs divided by the number of embryos transferred. aRR=Adjusted rate ratio, CI=Confidence interval, hCG=Human gonadotropin

**Table 3: Clinical pregnancy by key cycle parameters**

Variable	Clinical pregnancy, n (%)	aOR (95% CI)	P
Letrozole use			
Letrozole (n=79)	44 (55.7)	1.35 (0.76–2.40)	0.31
No letrozole (n=104)	64 (61.5)		
Administration of exogenous hCG trigger			
Trigger (n=54)	32 (59.3)	1.10 (0.58–2.09)	0.78
No trigger (n=129)	76 (58.9)		
Transfer timing			
Trigger timing (n=38) (hCG +7 days)	21 (55.3)	1.35 (0.68–2.69)	0.44
Sequential progesterone (n=145)	87 (60.0)		

aOR=Adjusted odds ratio, CI=Confidence interval, hCG=Human gonadotropin

**Table 4: Ongoing pregnancy by key cycle parameters**

Variable	Ongoing pregnancy, <i>n</i> (%)	aOR (95% CI)	<i>P</i>
Letrozole use			
Letrozole ( <i>n</i> =79)	36 (45.6)	1.62 (0.93–2.83)	0.10
No letrozole ( <i>n</i> =104)	58 (55.8)		
Administration of exogenous hCG trigger			
Trigger ( <i>n</i> =54)	28 (51.9)	1.91 (1.07–3.41)	0.70
No trigger ( <i>n</i> =129)	66 (51.2)		
Transfer timing			
Trigger timing ( <i>n</i> =38) (hCG +7 days)	18 (47.4)	1.50 (0.75–3.01)	0.32
Sequential progesterone ( <i>n</i> =145)	76 (52.4)		

**AI、tNC、mNC、P4モニターNCで、  
臨床成績に差はない!?**

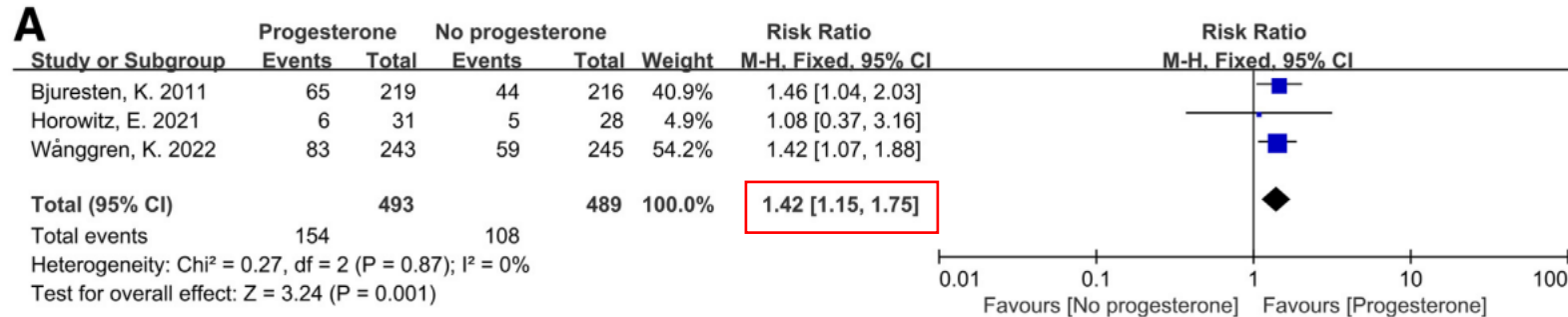
No letrozole ( <i>n</i> =104)	40 (46.5)		
Administration of exogenous hCG trigger			
Trigger ( <i>n</i> =54)	18 (40.0)	1.36 (0.62–2.99)	0.51
No trigger ( <i>n</i> =129)	48 (43.2)		
Transfer timing			
Trigger timing ( <i>n</i> =38) (hCG +7 days)	11 (34.4)	1.36 (0.62–2.99)	0.51
Sequential progesterone ( <i>n</i> =145)	55 (44.4)		

<sup>a</sup>Calculated among the subset of cycles with known live birth outcome (*n*=32 for trigger timing, *n*=124 for sequential progesterone).  
aOR=Adjusted odds ratio, CI=Confidence interval, hCG=Human gonadotropin

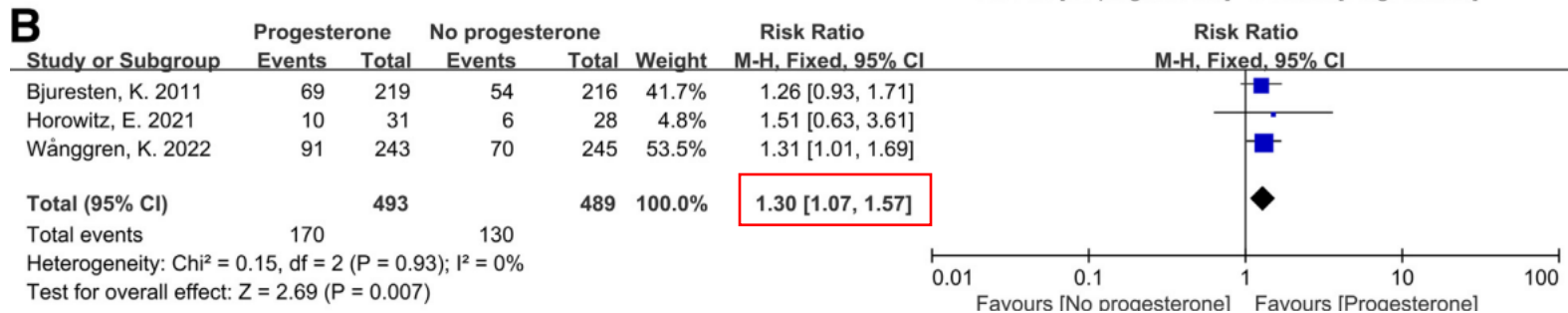
## Randomized controlled trials

# The effect of progesterone supplementation for luteal phase support in natural cycle frozen embryo transfer: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials

### 生産率



### 臨床的妊娠率



自然周期の凍結融解胚移植では、  
黄体ホルモン補充を実施した方が臨床成績がよい!?

Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)

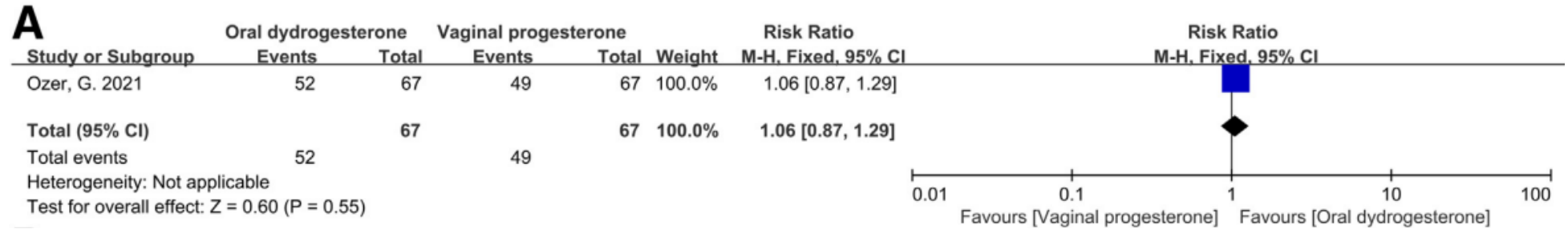
Favours [Progesterone] Favours [No progesterone]

プロゲステロン: 経膈投与

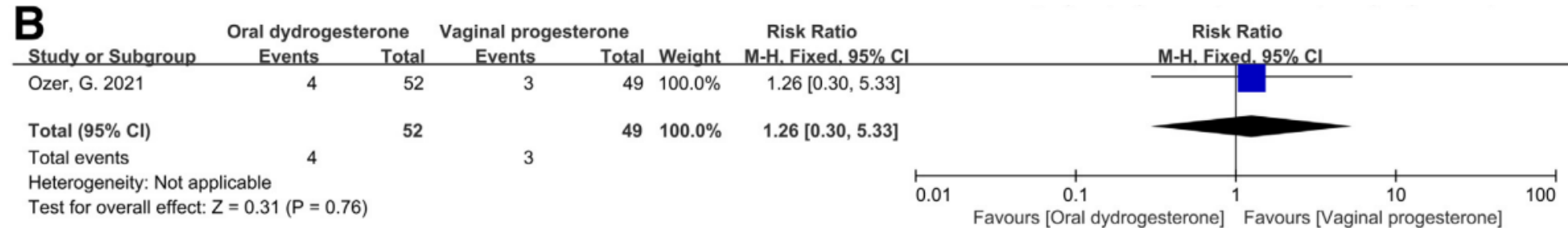
Quality of evidence; 生産率・臨床的妊娠率: moderate, 流産率: very low.

# ジドロゲステロン経口投与 vs. プロゲステロン経膣投与

## 臨床的妊娠率



## 流産率



**自然周期の凍結融解胚移植での黄体ホルモン補充は、内服と膣座薬で臨床成績は変わらない!?**

# HRT周期法 エストロゲン？

# 生殖補助医療におけるホルモン補充のためのエストロゲン製剤一覧

製品名	ジュリナ錠	エストラジオール錠「F」	ディビゲル	ル・エストロジェル0.06%	エストラーナテープ
種類	経口E2製剤	経口E2製剤	経皮E2製剤	経皮E2製剤	経皮E2製剤
含量	0.5 mg	0.5 mg	1 mg/1包1.0 g	0.54 mg/1プッシュ0.9g	0.36, 0.72mg
用法用量	1日 <b>0.5-4.5</b> mg (2.0 mg/回を超えないこと)	1日 <b>0.5-4.5</b> mg (2.0 mg/回を超えないこと)	2.0-4.0 mgを 1日2回	1.08-5.40 mgを 1日1回	0.72- <b>5.76</b> mgを 2日毎に張り替え
投与期間*	妊娠 <b>8</b> 週まで	妊娠 <b>8</b> 週まで	妊娠 <b>8</b> 週まで	妊娠 <b>8</b> 週まで	妊娠 <b>8</b> 週まで
国内発売年月	2008年9月	2023年7月	2007年11月	2007年8月	2000年2月, 2015年9月
国際誕生年月	2008年4月	不明	1994年4月	1974年3月	1999年10月
薬価	43.70	22.10	36.60	20.20	55.40, 79.30
一日薬価	393.3	198.90	292.8	<b>181.8</b>	<b>443.2-317.2</b>
Cmax (pg/mL)	37.2 ± 13.0	37.2 ± 13.0* <sup>1</sup>	<b>31.6 ± 12.8</b> * <sup>2</sup>	51.9 ± 40.7* <sup>3</sup>	<b>58.8 ± 38.8</b> * <sup>4</sup>
Tmax (hr)	<b>8.1 ± 6.9</b>	<b>8.1 ± 6.9</b> * <sup>1</sup>	12.9 ± 9.6* <sup>2</sup>	37.0 ± 18.0* <sup>3</sup>	<b>24 (8-48)</b> * <sup>4, 5</sup>
AUC (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-48</sub> : <b>1.01 ± 0.49</b>	AUC <sub>0-48</sub> : <b>1.01 ± 0.49</b> * <sup>1</sup>	AUC <sub>0-72</sub> (pg·hr/mL): 798.7 ± 303.2* <sup>2</sup>	AUC <sub>0-48</sub> (pg·hr/mL): 1418.4 ± 973.9* <sup>3</sup>	AUC <sub>0-48</sub> (pg·hr/mL): <b>2264.5 ± 1495.8</b> * <sup>4</sup>

\*最長妊娠10週を超えないこと

\*<sup>1</sup>1.0 mgを単回投与した場合, \*<sup>2</sup>1.0 mgを大腿部に単回塗布した場合, \*<sup>3</sup>1.5 mgを単回投与した場合, \*<sup>4</sup>0.72 mgを単回貼付した場合, \*<sup>4</sup>中央値 (範囲).



## Retrospective analysis

Effects of serum estrogen levels before frozen-thawed blastocyst transfer on pregnancy outcomes in hormone replacement cycles

### 血清エストロゲン値 (Endometrium transformation day)と胚移植転帰

Quartile群**	E <sub>2</sub> [pg/ml]	周期数	臨床的妊娠率***	着床率	多胎率	流産率	生産率
A <sub>1</sub>	<157.5	176	75.6 (133/176)	62.8 (221/352)	50.0 (88/176)	9.0 (12/133)	68.8 (121/176)
A <sub>2</sub>	157.5~206.3	178	70.8 (126/178)	52.8 (188/356)	36.0 (64/178)	11.1 (14/126)	62.4 (111/178)
A <sub>3</sub>	206.4~302.2	176	77.8 (137/176)	59.4 (209/352)	40.9 (72/176)	14.6 (20/137)	66.5 (117/176)
A <sub>4</sub>	≥302.3	178	69.7 (124/178)	50.0* (178/356)	32.6* (58/178)	11.3 (14/124)	60.7 (108/178)
χ <sup>2</sup>			4.101	14.864	12.696	2.112	3.184
p			0.251	0.002	0.005	0.550	0.364

対象: ≤40歳, EM  
BL-DET (3BB以  
除外: 子宮内病変

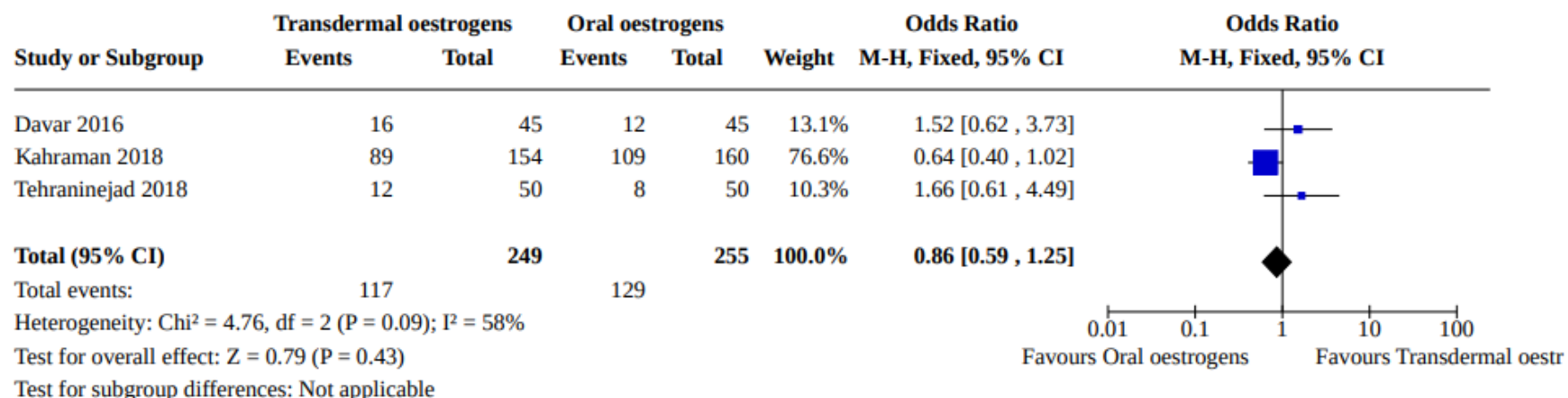
\*Compared with o  
\*\*Quartile群: Endo  
\*\*\*臨床的妊娠率

**HRT周期法でのP4開始日のE2値は、  
高すぎる (≥302.3) と着床率 ↓ !?**

# エストロゲン投与経路と臨床的妊娠率, 流産率

## 経皮 vs. 経口

### Analysis 3.1. Comparison 3: Transdermal oestrogens versus oral oestrogens, Outcome 1: Clinical pregnancy rate

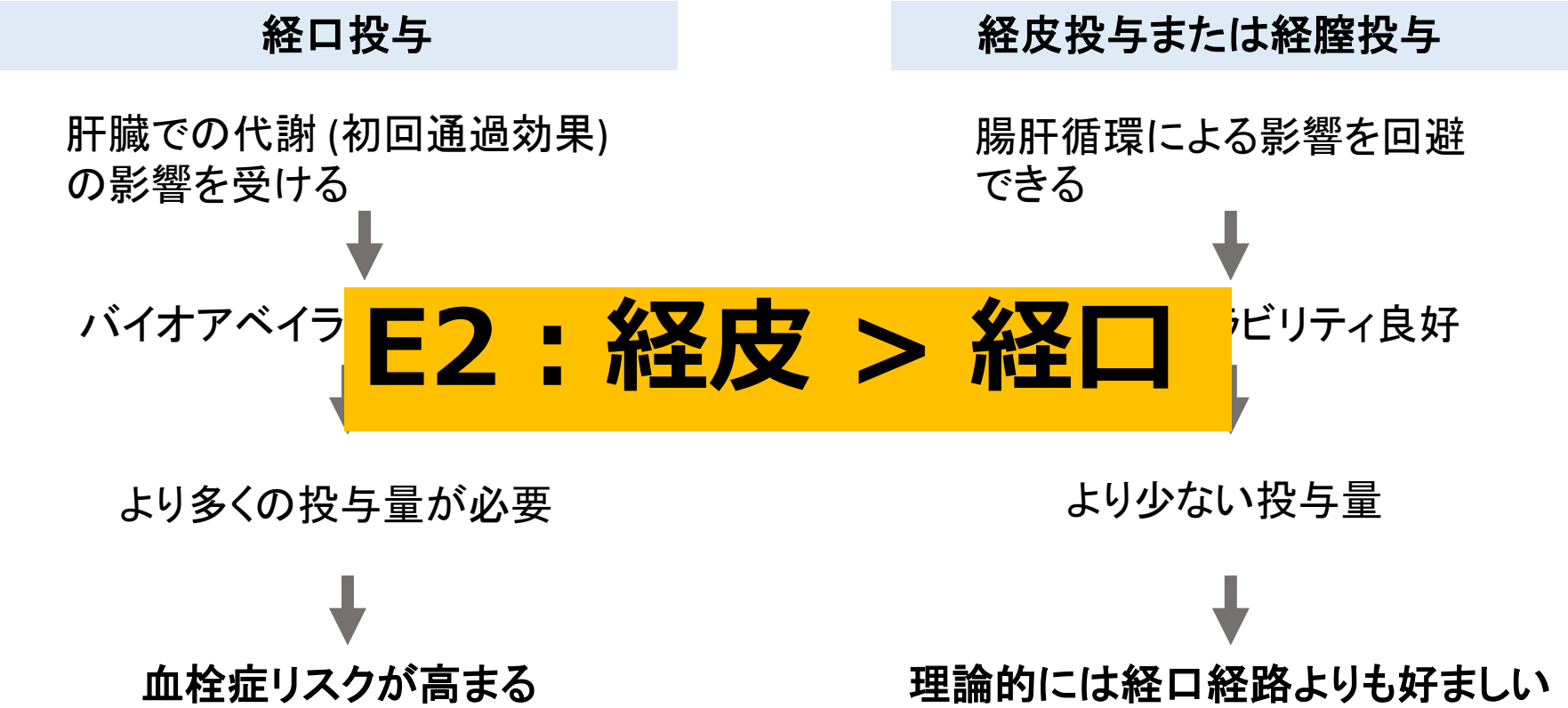


### Analysis 3.2. Comparison 3: Transdermal oestrogens versus oral oestrogens, Outcome 2: Miscarriage rate



**E2の投与経路：経皮 ≒ 経口**

# エストロゲン投与経路と効果



# HRT周期法 プロゲステロン？

## Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study

	Quarter (プロゲステロン ng/ml)				p*
	Q1 (<9.2) (n=52)	Q2 (9.2-11.7) (n=53)	Q3 (11.8-15.7) (n=53)	Q4 (≥15.8) (n=53)	
着床率 (%)	45 [32.5-57.9]	58 [44.8-70.3]	61 [49.1-73.2]	55 [41.8-67.8]	0.083
臨床的妊娠率: n/N <sup>a</sup> ; %	26/52; 50 [35.9-64.1]	35/53; 66 [52.9-79.2]	37/53; 70 [57.0-82.6]	33/53; 62 [48.8-75.7]	0.048
流産率: n/N <sup>a</sup> ; %	9/26; 35 [15.0-54.2]	9/35; 26 [10.5-40.9]	6/37; 16 [3.8-28.7]	6/33; 18 [4.3-32.1]	0.124
継続妊娠率: n/N <sup>a</sup> ; %	17/52; 33 [19.5-45.9]	26/53; 49 [35.1-63.0]	31/53; 59 [44.8-72.2]	27/53; 51 [37.0-64.9]	0.016

**ET日のP4は「9.2以上」がよい!?**

BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, 全身性疾患なし, 子宮内膜 (三層) > 6.5 mm (HRT).

除外: RPL, RIF, 重度男性因子, 子宮疾患, 卵管留水腫

Labarta E. et al., Hum Reprod. **2017** Dec 1;32(12):2437-2442.

Labarta E. et al., Hum Reprod. **2018** Jan 1;33(1):178. Erratum

# ホルモン補充周期における胚移植日の血清P4値と生産率予測

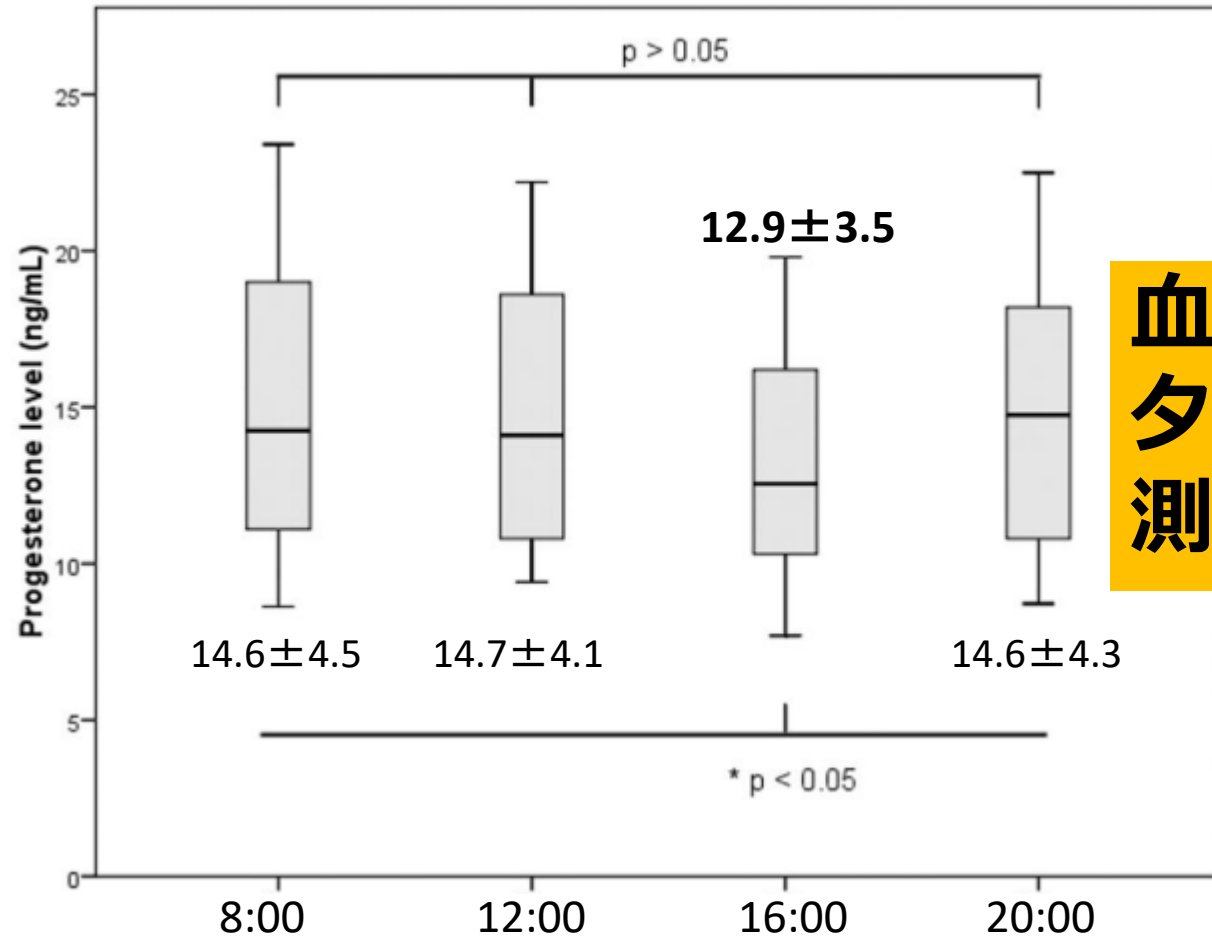
Quatile	生産率 /ET, n (%)	B	OR	95%CI	p
Q <sub>1</sub> (< 19 ng/ml, n=64)	27 (42.2)	-0.16	0.851	0.42-1.70	0.650
Q <sub>2</sub> (19-29 ng/ml, n=65)	30 (46.2)	Reference group			
Q <sub>3</sub> (29-49 ng/ml, n=65)	20 (30.8)	-0.65	0.51	0.25-1.06	0.073
Q <sub>4</sub> (> 49 ng/ml, n=64)	11 (17.2)	-1.41	0.24	0.10-0.54	0.001

HRT, 形態学的良好BL, 初回または2回目ET (freeze-all strategy), プロゲステロン膣座薬および筋注にてプロゲステロン投与. n=258名 (うち生産88名), VIDAS® Progesterone Assay使用.

プロゲステロン第4四分位数(Q4) は第2四分位(Q2) と比較して、生産の可能性が低下する

**ET日のP4値：高すぎ (>49) はよくない!?**

# mNCにおける胚移植日プロゲステロン値の日内変動



**血清P値には日内変動あり!?**  
**夕方(16:00)が最も低値!?**  
**測定時刻の考慮が必要!?**

mNC-FET当日8:00, 12:00, 16:00, 20:00)にE2 and/or P 値測定, mean ± SD.

8:00にP<10 ng/ml 未満の場合, ET当日夕方(最終採血後)からP投与. 卵胞直径16-20 mmで絨毛性ゴナドトロピン アルファ 250 μgを投与, 7日後にBLET(10:00-12:00).

# 胚移植後の妊娠に伴う 血清エストロゲン値および血清プロゲステロン値の変化

Baseline serum E2値 (4w0d)  
415 pg/mL

Baseline P値  
28.1 ng/mL

Cycle day	Estradiol (pg/mL)	P	Progesterone (ng/mL)	P
28 (GA: 4 weeks)	415	-	28.125	-
29	347	0.09	26.4	0.007*
30	482.5	<0.001*	28.7	0.53
31	400	0.32	26.7	0.25
32	464.5	0.17	27.1	0.07
33	450	0.46	27.71	0.02*
34	501	0.001*	28	0.42
35 (GA: 5 weeks)	427	0.93	27.2	0.27
36	542	<0.001*	28.25	0.08
37	490.5	0.009*	28.2	0.41

5w1d~

血清E2値が有意に上昇

**E2補充はいつまで？ ⇒ 5週まででOK?**

**P4補充はいつまで？ ⇒ 7週まででOK!?**

胎盤ホルモンの産出は  
妊娠5週頃に始まる可  
能性がある

47	774	<0.001*	30.55	0.74
48	770	<0.001*	31.6	0.02*
49 (GA: 7 weeks)	776	<0.001*	32.15	0.03*
50	921	<0.001*	30.8	0.13
51	883	<0.001*	32.6	0.07
52	1007	<0.001*	30.85	0.04*
53	948	<0.001*	29.25	0.04*
54	973	<0.001*	31	0.26
55	914	<0.001*	31.45	0.002*
56 (GA: 8 weeks)	1113	<0.001*	34.05	<0.001*
57	1110	<0.001*	31.35	0.05*
58	1165	<0.001*	33.37	0.004*
59	1120	<0.001*	32.1	0.003*
60	1212	<0.001*	31.5	0.009*

血清P値が有意に上昇

前周期黄体期にGnRHアゴニストで排卵抑制、または無排卵の患者の新鮮胚移植または凍結融解胚移植周期にて、単胎妊娠・単胎生産に至った周期を対象.エストロゲン貼付剤とプロゲステロン筋注使用(用量調整あり). BLおよび初期胚, 自己卵および提供卵子含む.

Data are presented as medians  
GA gestational weeks



# 生殖補助医療におけるホルモン補充のための**プロゲステロン**一覧

製品名	ルテウム腔用坐剤	ルティナス腔錠	ウトロゲスタン腔用カプセル	ワンクリノン腔用ゲル
種類	黄体ホルモン製剤	黄体ホルモン製剤	天然型黄体ホルモン製剤	黄体ホルモン製剤
規格	400 mg	100 mg	200 mg	90 mg
用法用量	1回 <b>400</b> mgを1日 <b>2</b> 回	1回 <b>100</b> mgを1日 <b>2</b> 回又は <b>3</b> 回	1回 <b>200</b> mgを1日 <b>3</b> 回	1回 <b>90</b> mgを1日 <b>1</b> 回
投与期間	EMが十分な厚さになってから 最長 <b>10</b> 週間 (又は妊娠 <b>12</b> 週まで)	EMが十分な厚さになってから 最長 <b>10</b> 週間 (又は妊娠 <b>12</b> 週まで)	最長 胚移植2~7日前から 妊娠時は胚移植後 <b>9</b> 週 (妊娠 <b>11</b> 週)まで	EMが十分な厚さになってから 最長 <b>10</b> 週間 (妊娠 <b>12</b> 週まで)
国内発売年月	2016年4月	2014年12月	2016年2月	2016年9月
国際誕生年月	<b>1977年2月</b>	2002年7月	1980年1月	1995年6月
薬価	541.9	361.2	361.2	1083.8
一日薬価	<b>1,083.8</b>	<b>1,083.6</b>	<b>1,083.6</b>	<b>1,083.8</b>
添加物	<b>ハードファット</b>	軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ポビドン、アジピン酸、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	<b>ヒマワリ油、大豆</b> レシチン (カプセル本体)ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン	濃グリセリン、軽質流動パラフィン、ポリカルボフィル、カルボキシビニルポリマー、モノステアリン酸グリセリン、ソルビン酸、pH調整剤
Cmax (ng/mL)	<b>11.1 ± 3.6</b>	1日2回: 18.5 ± 2.3 / 3回: <b>24.1 ± 2.3</b>	12.56 ± 5.62**	11.2 ± 4.1
Tmax (hr)	8.1 ± 2.9	1日2回: 18.0 ± 3.8 / 3回: 18.0 ± 3.8	<b>107.6 ± 16.7**</b>	<b>6.0</b> (1.5-12.0)***
AUC (ng・hr/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> ; <b>92.1 ± 23.8</b>	AUC <sub>0-24</sub> ; 2回: 327 ± 52 / 3回: 436 ± 43	<b>399.00 ± 134.64**</b>	AUC <sub>0-∞</sub> ; 340.5 ± 138.5

\*用法・用量通りの1日目の各薬物動態パラメータ, \*\*用法・用量通りの5日目の薬物動態パラメータ, \*\*\*中央値(範囲)

# プロゲステロン製剤種類と胚移植転帰

Outcome	Group	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Clinical pregnancy rate	Lutinus <sup>a</sup>	1		1	
	Utrogestan	0.93 (0.44-1.97)	.853	0.42 (0.13-1.30)	.131
	Luteum	1.12 (0.53-2.37)	.770	0.60 (0.21-1.75)	.351
	Crinone	1.04 (0.49-2.20)	.927	0.76 (0.27-2.18)	.611
Miscarriage	Luteum	1.18 (0.53-2.62)	.685	0.53 (0.17-1.67)	.279
	Crinone	0.90 (0.40-2.05)	.806	0.61 (0.20-1.88)	.390
	Lutinus <sup>a</sup>	1		1	
	Utrogestan	0.24 (0.04-1.32)	.101	0.17 (0.02-1.83)	.146
	Luteum	0.50 (0.12-2.07)	.342	0.55 (0.10-3.14)	.503
	Crinone	0.92 (0.25-3.41)	.899	0.82 (0.17-3.92)	.807

**4剤で臨床成績に変わりはない!?**

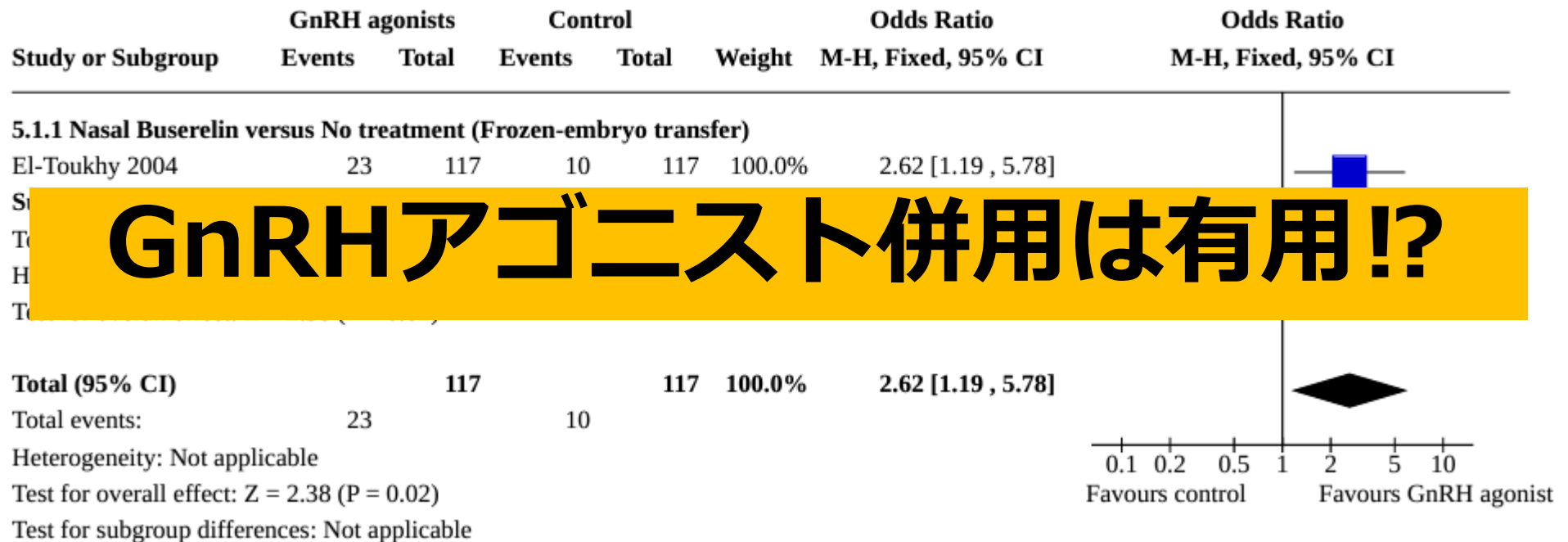
調整因子: 年齢, BMI, 過去胚移植周期数

# HRT周期法

## 排卵抑制の有無？

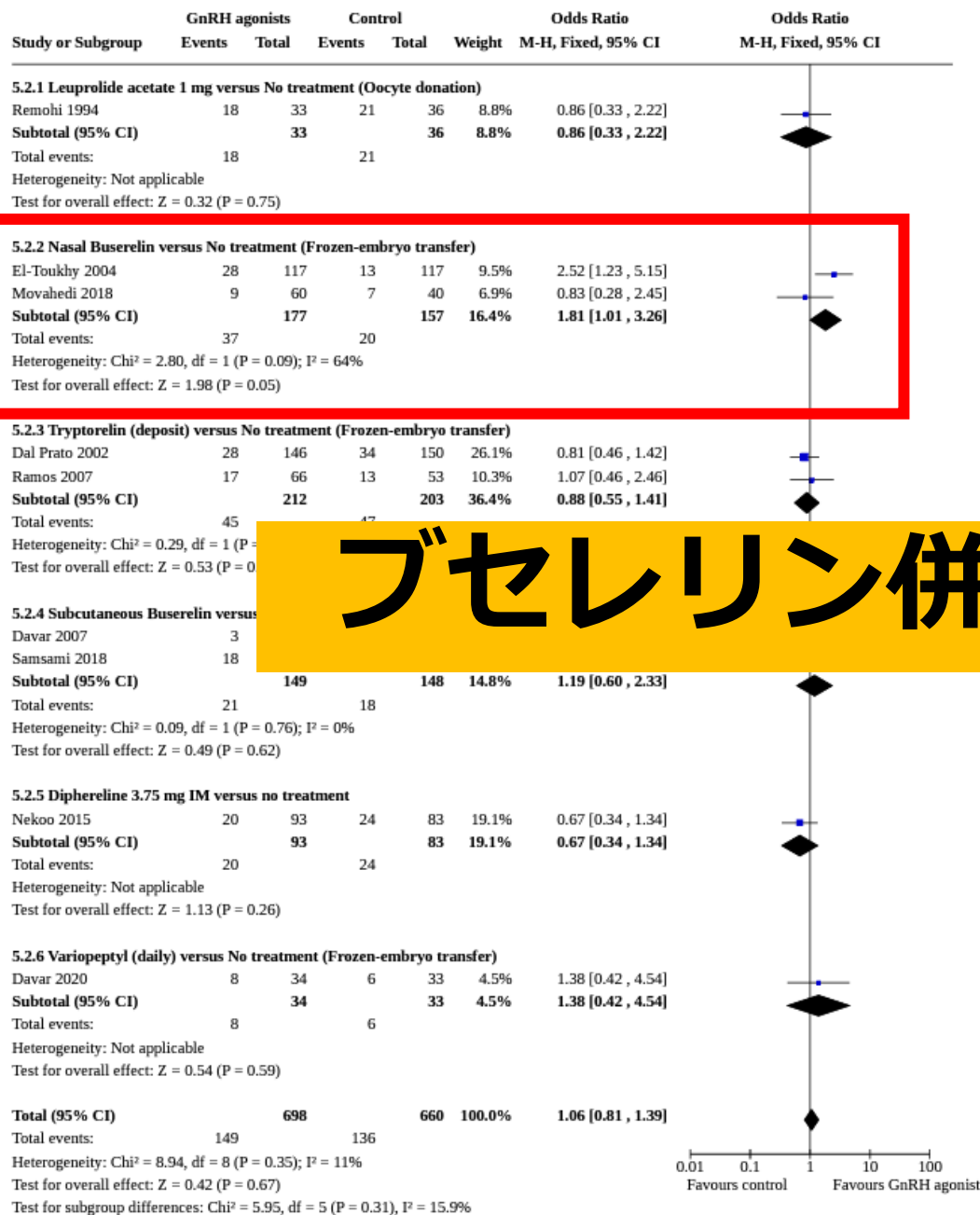
## 下垂体抑制有無と生産率

### Analysis 5.1. Comparison 5: GnRH agonists versus control, Outcome 1: Live Birth Rate



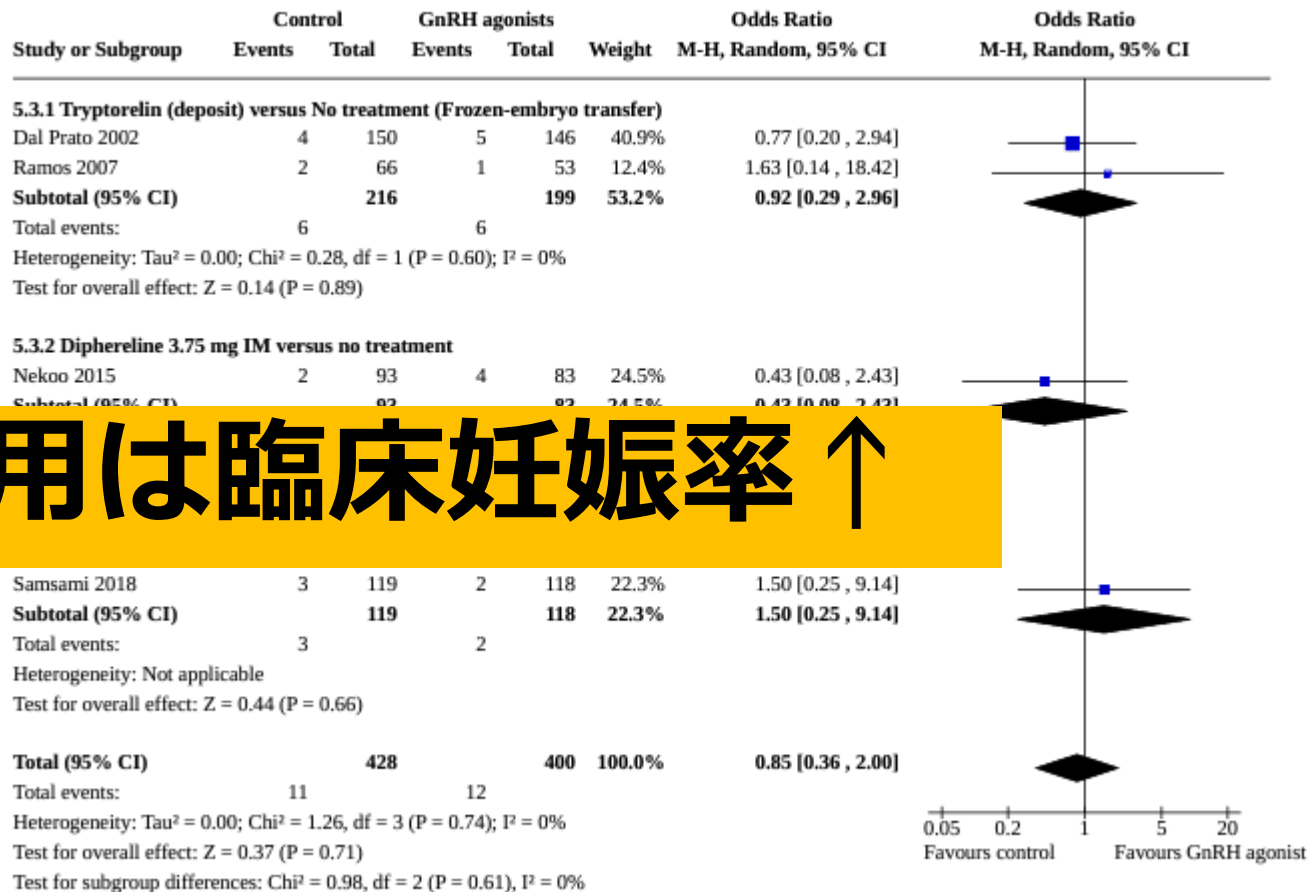
**GnRHアゴニスト併用は有用!?**

Analysis 5.2. Comparison 5: GnRH agonists versus control, Outcome 2: Clinical Pregnancy Rate



# 下垂体抑制有無と臨床的妊娠率,流産率

Analysis 5.3. Comparison 5: GnRH agonists versus control, Outcome 3: Miscarriage Rate



**ブセレリン併用は臨床妊娠率↑**

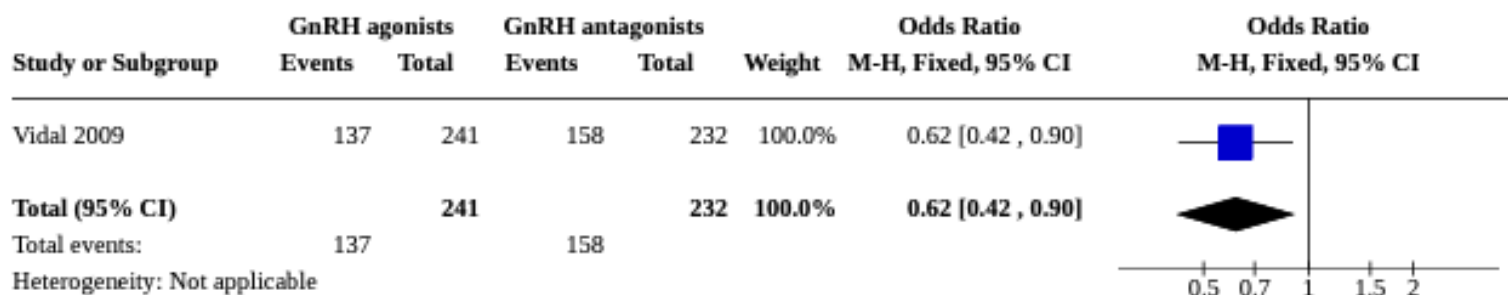
**コクランレビュー**

**2020**

# 下垂体抑制のための薬剤種類と胚移植転帰

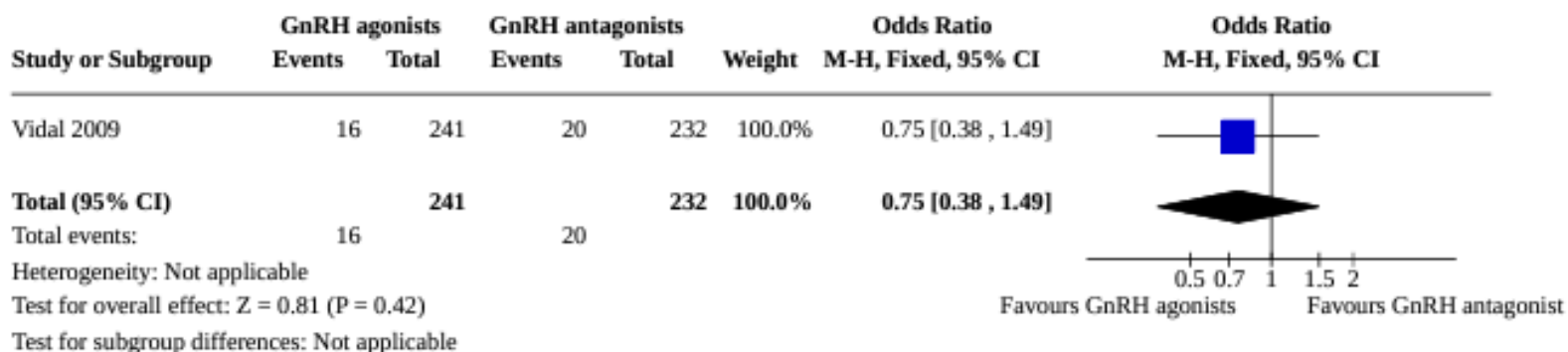
GnRH **agonist** vs. GnRH **antagonist**\*

## Analysis 7.1. Comparison 7: GnRH agonists versus GnRH antagonists, Outcome 1: Clinical pregnancy rate



**GnRHはアゴニストよりアンタゴニストがよい!?**

## Analysis 7.2. Comparison 7: GnRH agonists versus GnRH antagonists, Outcome 2: Miscarriage rate



\* GnRH antagonist: cetrorelix, GnRH agonist: tryptorelin

# まとめ②

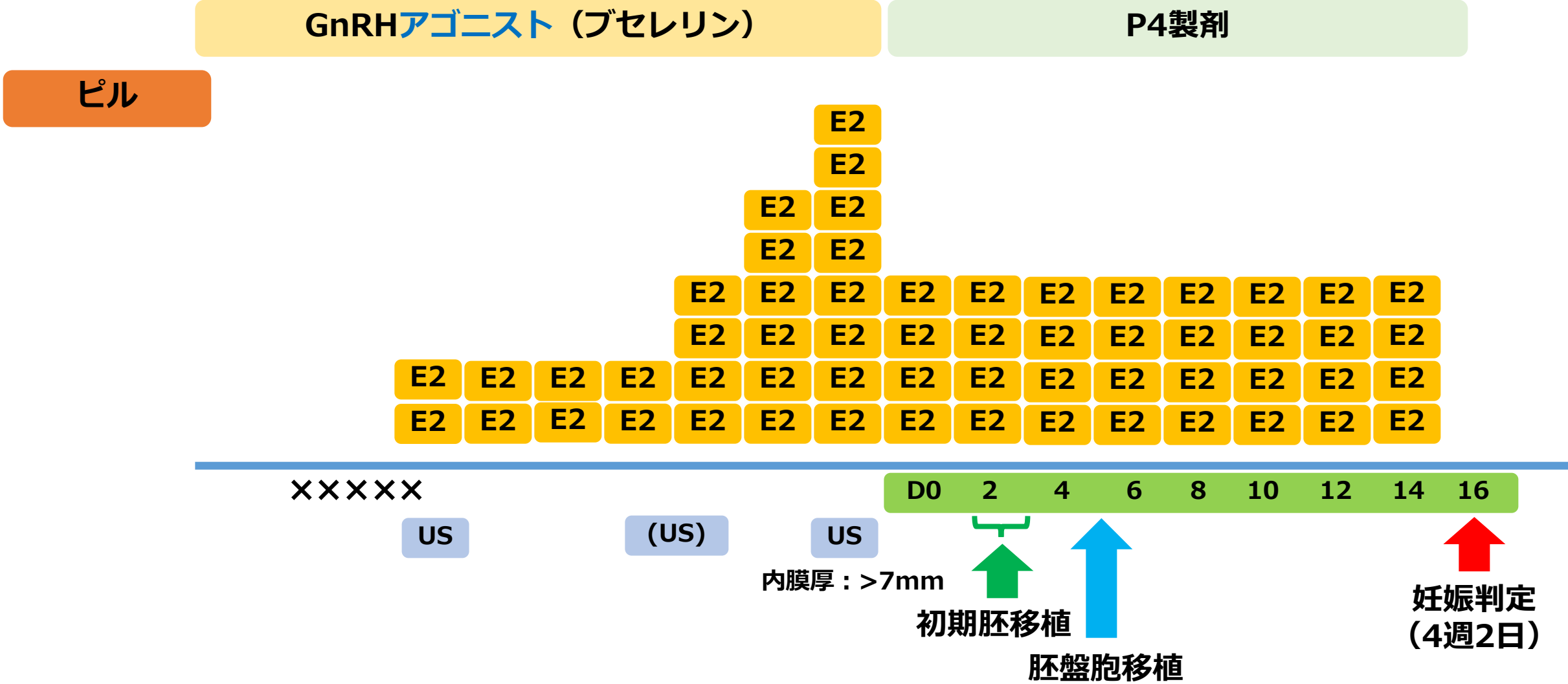
# 「凍結融解胚移植」の内膜調整法

- ✓ 凍結融解胚移植時の内膜調整法は、自然周期、HRT周期で臨床成績に差はない!?
- ✓ ただし、周産期への影響は考慮すべき
- ✓ 自然周期法では、LHサーージ確認（翌日を排卵日と想定?）、HCG投与（翌々日を排卵日と想定?）、P4投与（開始日を排卵日と想定）があり、臨床成績に差はない!?
- ✓ 自然周期法で排卵誘発を併用するならAI !?
- ✓ 「HCG投与 + P4補充併用」が利便性、有効性からベスト!?
- ✓ HRT周期法ではE2は生理的範囲内（200～300 pg/ml?）がよい!?
- ✓ HRT周期法ではP4は10～30 ng/mlがよい!?
- ✓ HRT周期法でのE2補充は妊娠5週、P4補充は妊娠7週まででOK !?
- ✓ HRT周期法では排卵抑制併用（GnRHアンタゴニスト?）がよい!?

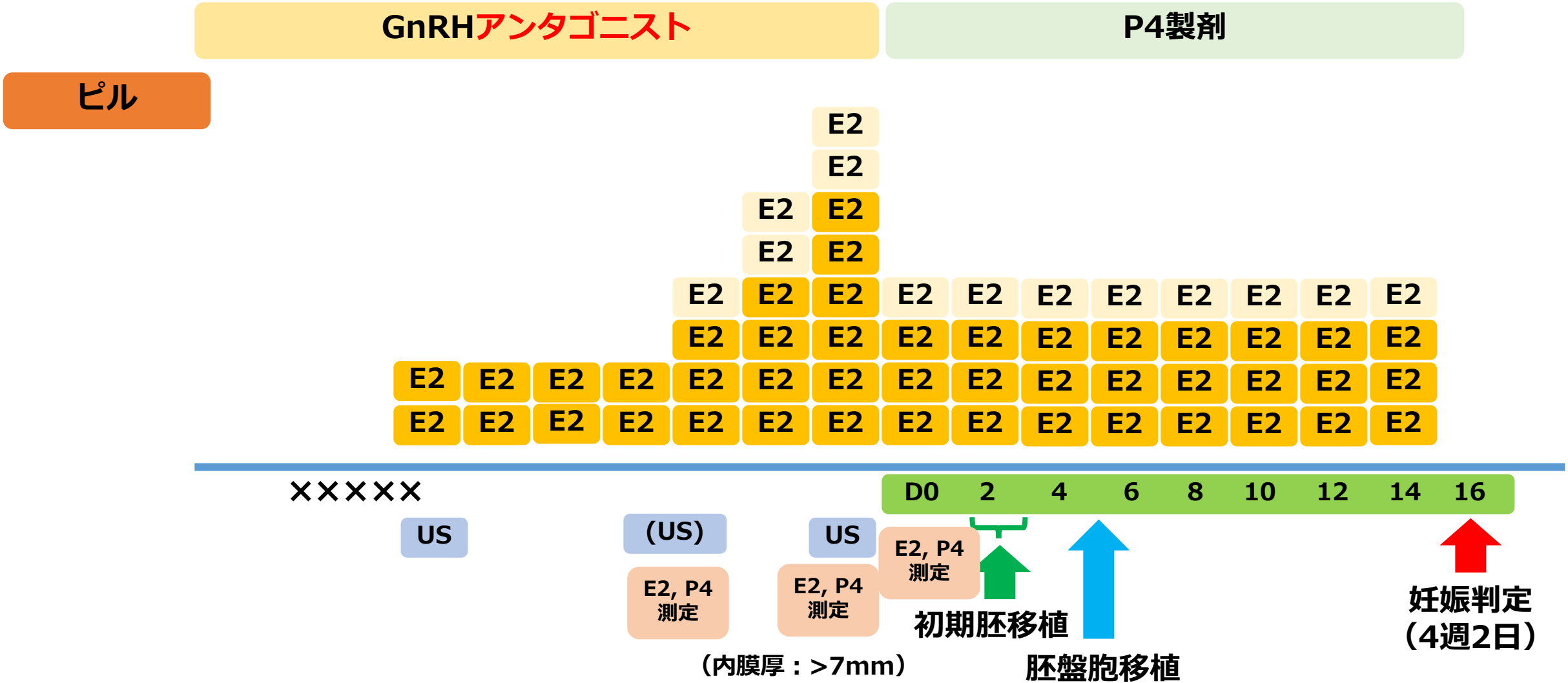


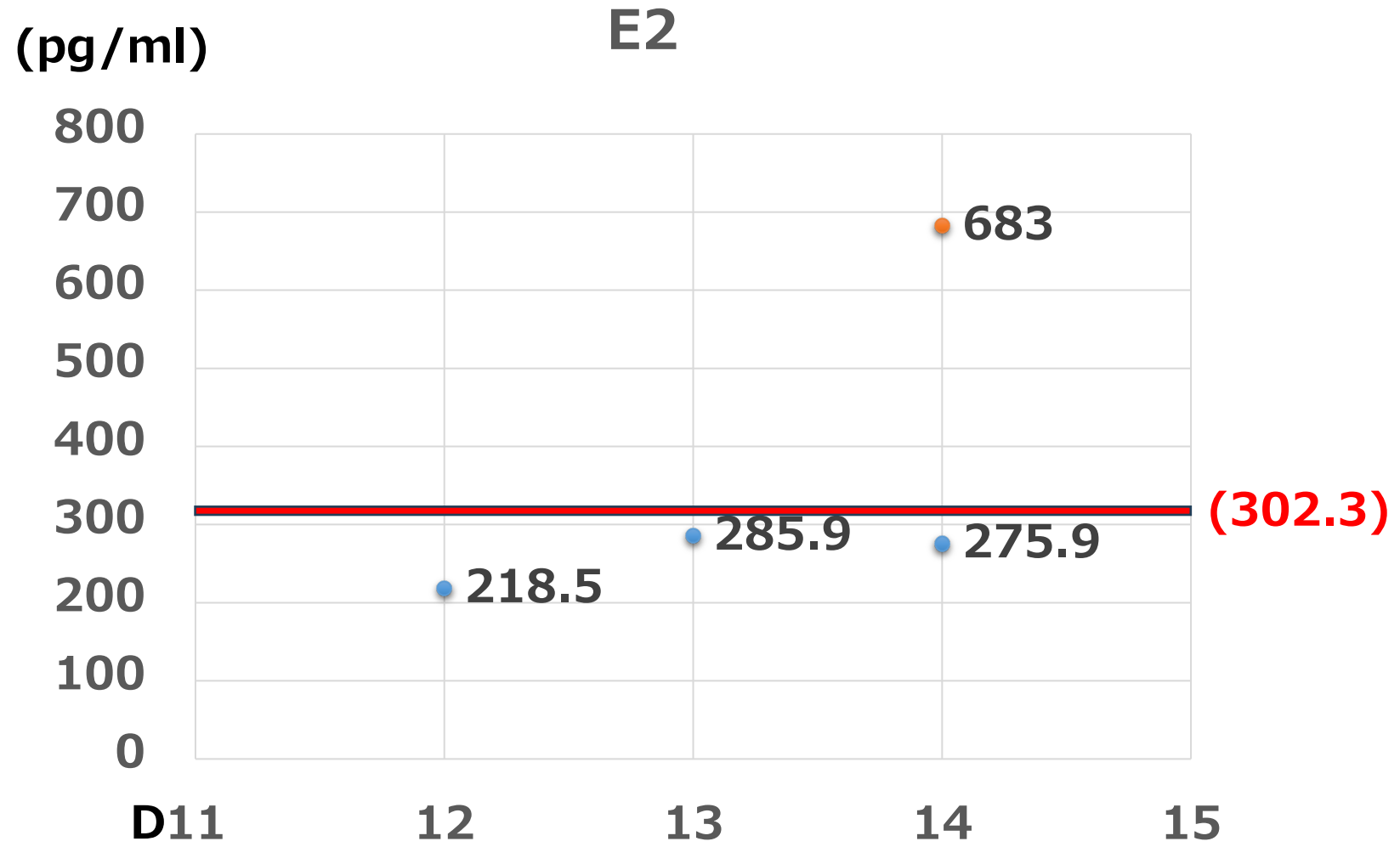
# 当院のプロトコール 自然周期、HRT周期

# HRT周期 (現在)



# HRT周期 (今後?)

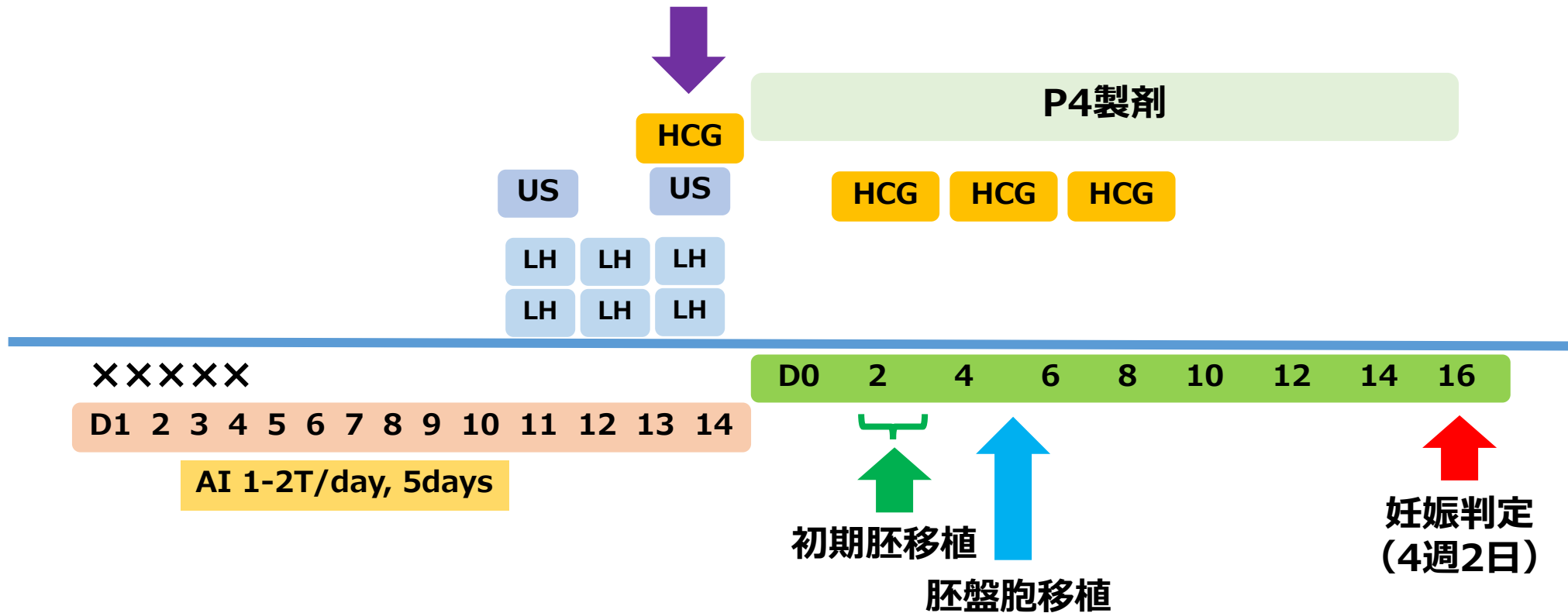




# 自然周期 (現在)

LHサージ (+) ⇒翌日を「排卵日」と想定⇒P4開始

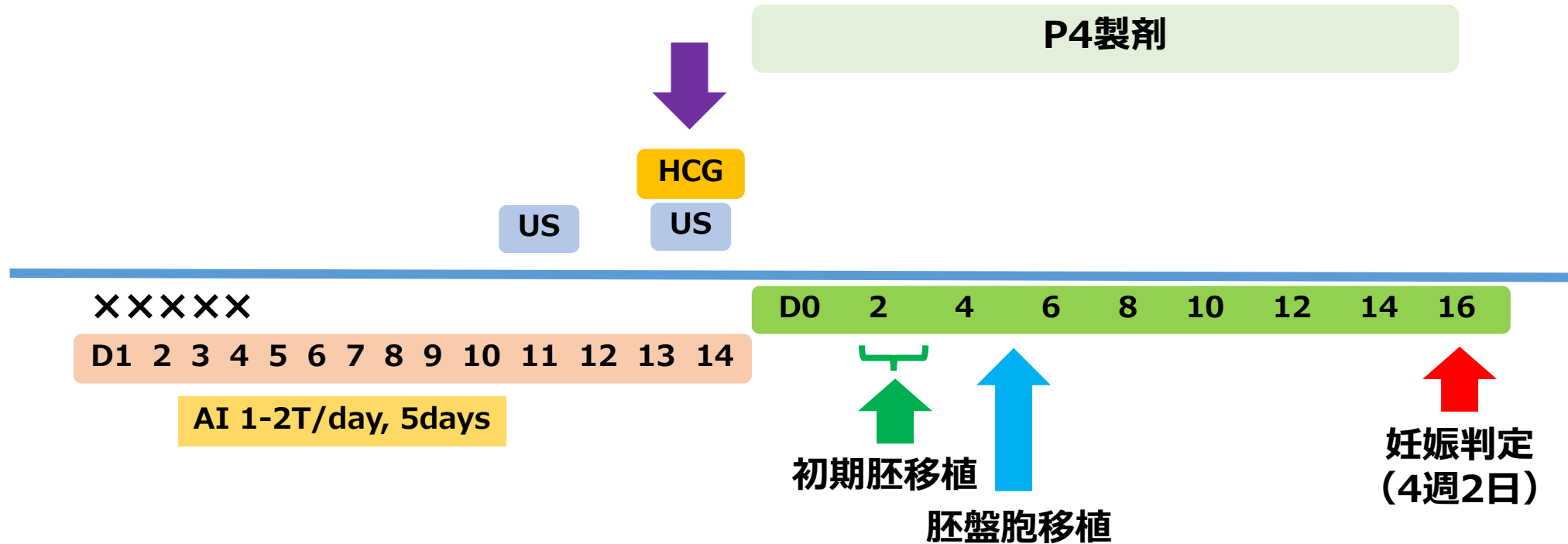
HCG投与⇒翌々日を「排卵日」と想定⇒P4開始



# 自然周期（今後？）

主席卵胞径16-20 mm、子宮内膜厚 7mm超を確認

HCG投与⇒「胚移植日」を考慮して、翌日又は翌々日からP4開始



# 謝 辞

**座長の労を賜りました古賀 文敏先生、また、講演の機会を与えていただきました「あすか製薬株式会社」に深謝いたします。**

**ご清聴、誠にありがとうございました。**

**講演内容に関するお問い合わせ、質問等は「あすか製薬」にご連絡下さい。**