

「あすか生殖医療Web講演会」（2024/8/28 19:00～、Web開催）

反復着床不全の対策を考える



医療法人 絹谷産婦人科
理事長/院長 絹谷 正之

**「あすか生殖医療Web講演会」
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。

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



「医師」が関わる部分

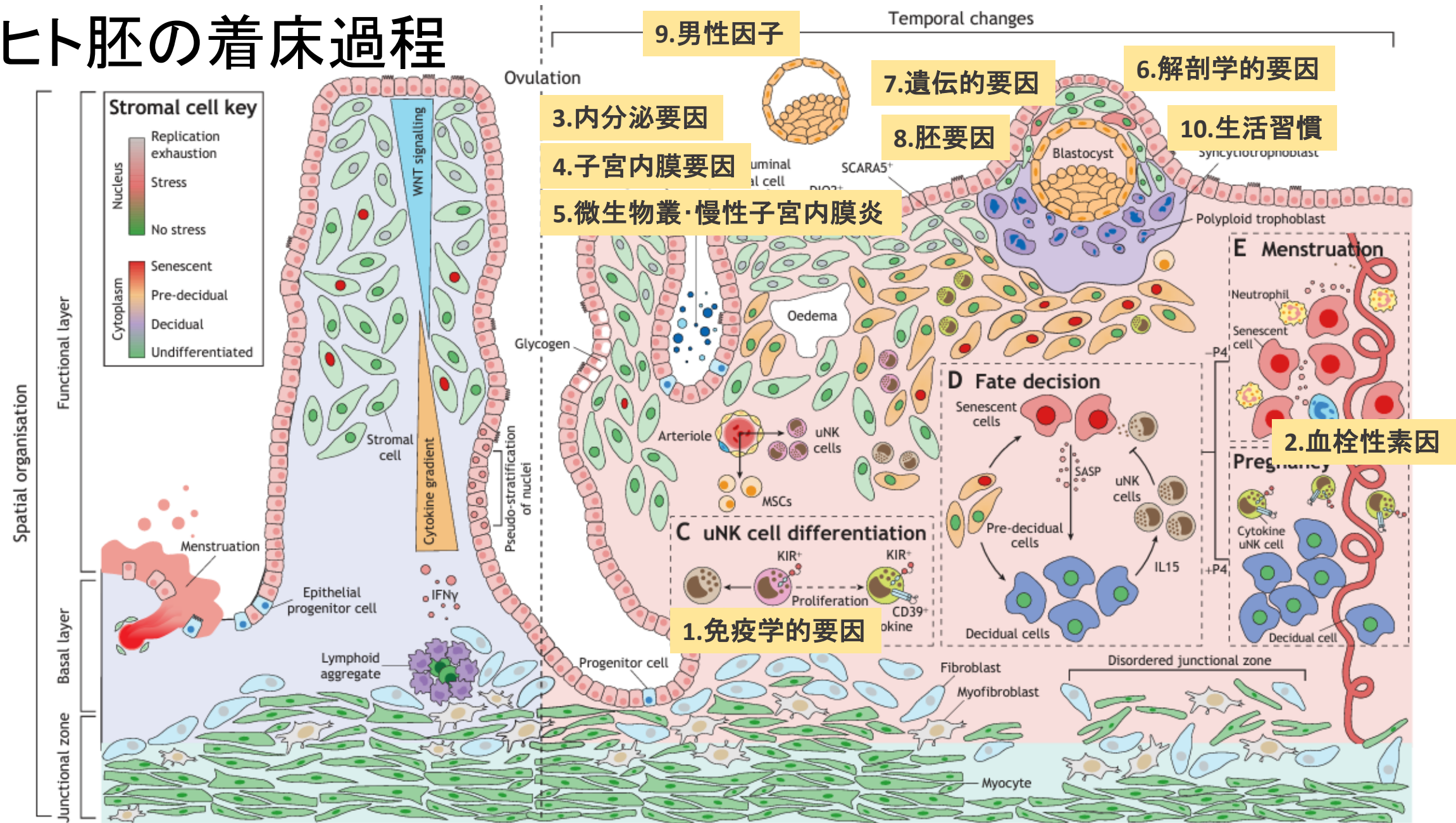


「胚培養士」が関わる部分

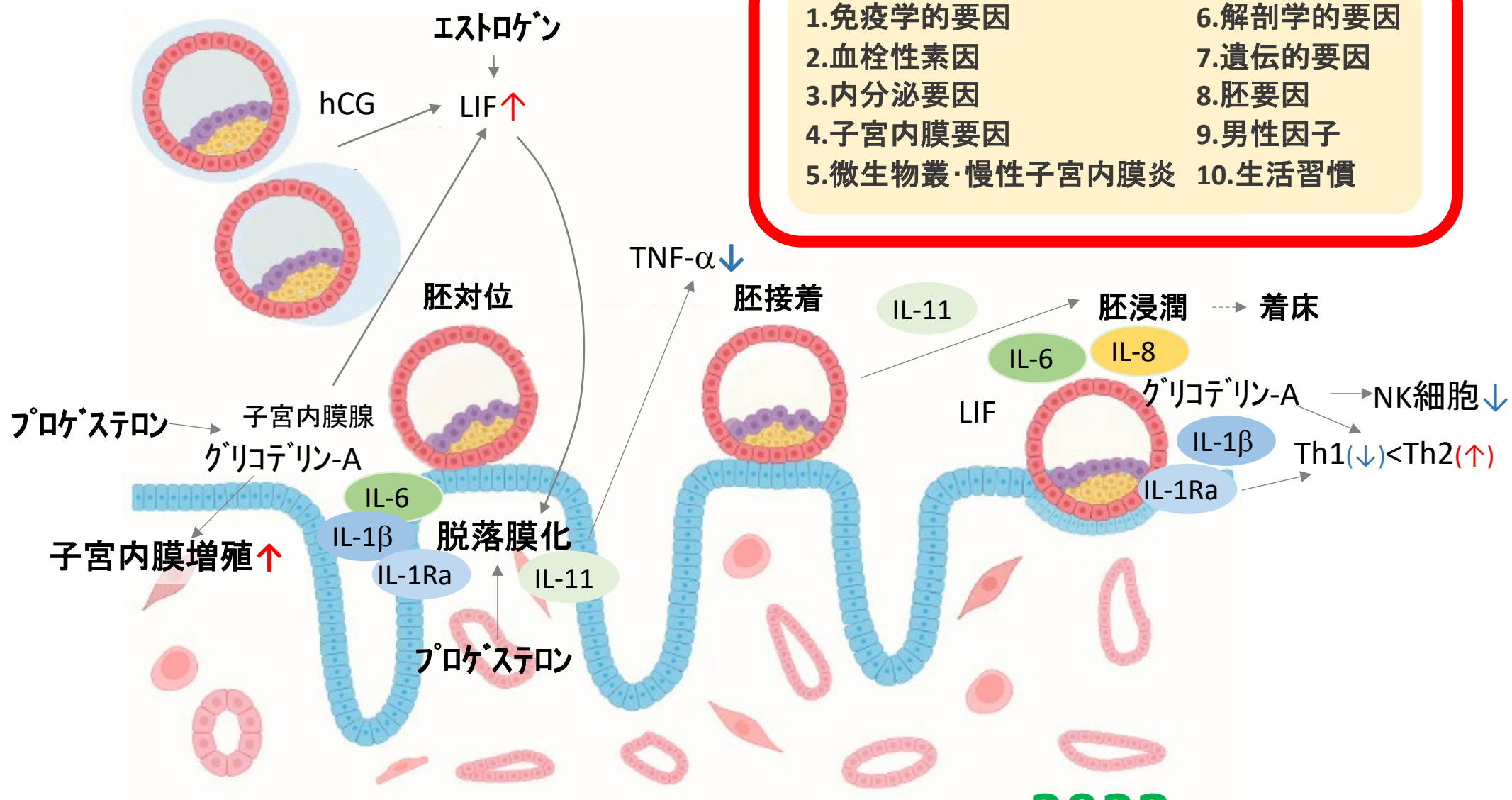


「着床」のメカニズム

ヒト胚の着床過程



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

Recurrent implantation failure: definition and management

Coughlan C. et al., Reprod Biomed Online. **2014**

“The term ‘recurrent implantation failure’ is a subgroup of recurrent IVF failure and should not be used to replace the latter.”

“「反復着床不全」という用語は、反復IVF失敗のサブグループであり、後者の代わりに使用されるべきではない。”

“this review proposes that RIF be defined as the failure to achieve a clinical pregnancy after transfer of at least 4 good-quality embryos in a minimum of three fresh or frozen cycles in a woman under the age of 40 years.”

“40歳未満の女性において、少なくとも3回の新鮮または凍結胚移植周期で4つ以上の良好胚を移植した後に臨床妊娠を達成できなかった場合を反復着床不全（RIF）と定義することを提案”

⇒現在の日本産婦人科医会の定義

RIFの定義

ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure[†]

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

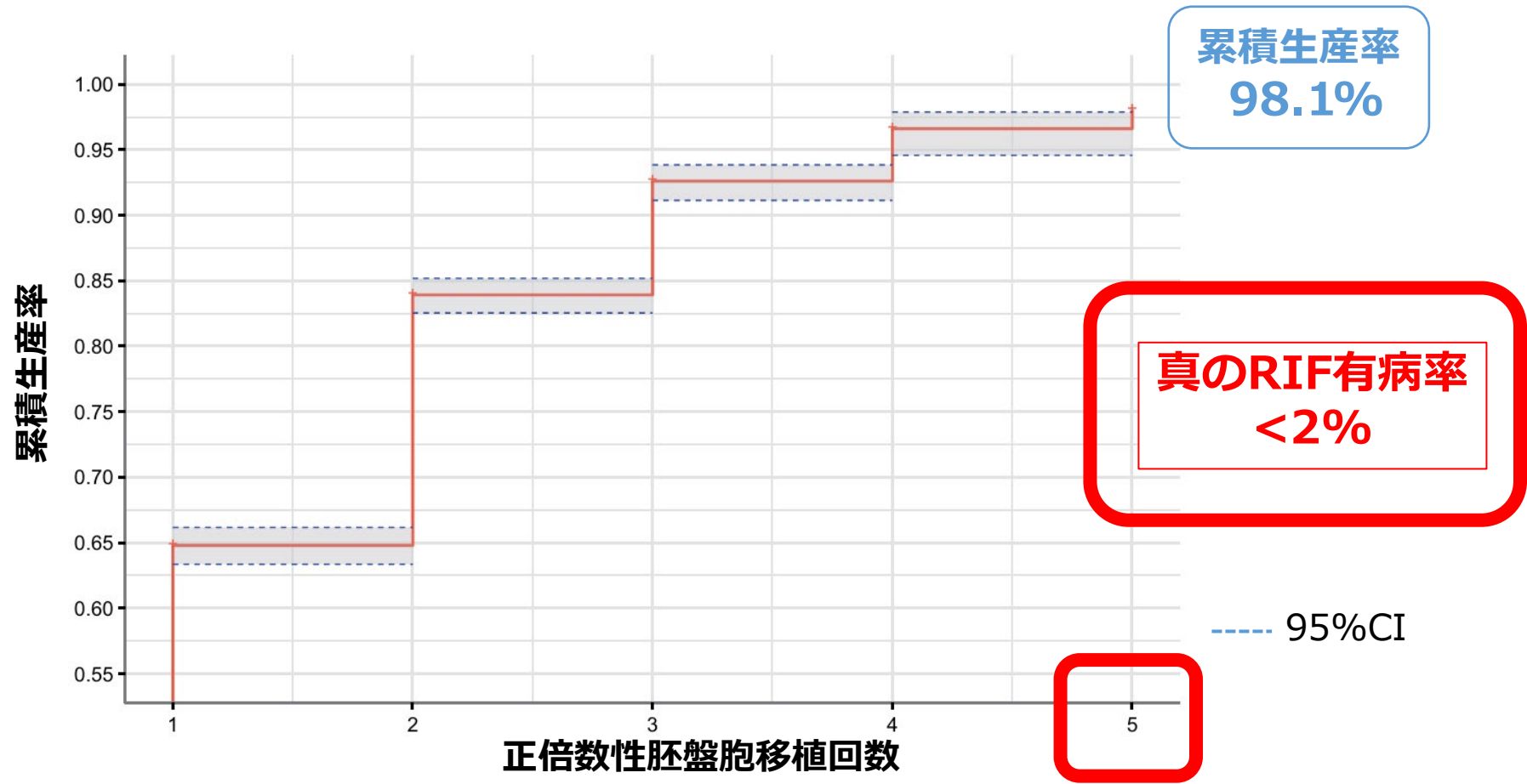
*PGT未実施胚: The European IVF Monitoring Programme data (Wyns C. et al., Hum Reprod Open. 2021 Aug 5;2021(3):hoab026.)

正倍数性胚: published data (Reig A. et al., J Assist Reprod Genet. 2020 Mar;37(3):595-602.)

**最小回数は2回 (“recurrent”)

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 (HRT, 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>免疫学的要因</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 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>
<p>血栓性素因</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 (ワイルド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”.</p>	<p>APA, APS*検査</p>
<p>内分泌要因</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>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)</p>
<p>子宮内膜厚</p>	<p>子宮内膜厚/菲薄, PRP, G-CSF, エストロゲン補充</p>	<p>子宮内膜厚の再評価</p>
<p>子宮内膜機能/受容能</p>	<p>WOI変位 プロスタグランジン合成抑制</p>	<p>子宮内膜機能検査</p>
<p>微生物叢 慢性子宮内膜炎</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>細菌叢プロファイリング 慢性子宮内膜炎検査</p>
<p>解剖学的要因</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, ミューラー管異常 (中隔子宮, 双角子宮) 卵管水腫</p>	<p>3D US / 子宮鏡検査</p>
<p>遺伝的要因</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) PGT</p>
<p>胚要因</p>	<p>ミトコンドリアDNA含有量</p>	<p>mtDNA含量評価</p>
<p>男性因子</p>	<p>精子ρミソ1/ρミソ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>精子DNAフラグメンテーション/FISH解析</p>
<p>生活習慣因子</p>	<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>生活習慣要因の再評価 (男女とも) ビタミンD検査</p>

RIF/RPLの要因

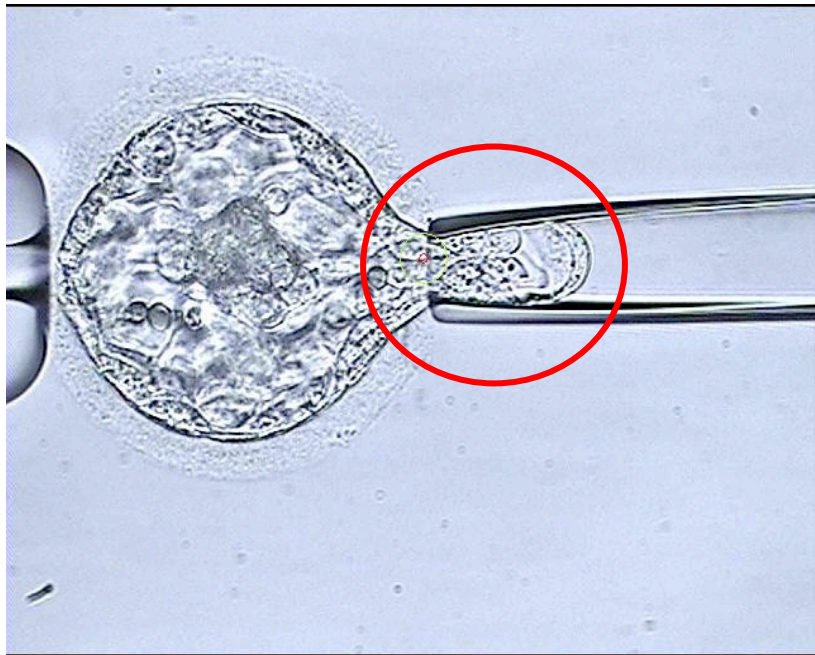
ESHRE recommendation: **RECOMMENDED**, **CAN BE CONSIDERED**, NOT RECOMMENDED

VIII 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
VII 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(フコイル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
IV 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)
IX 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
X 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
VI 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
III 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
I 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
XI 胚要因	ミトコンドリアDNA含有量	mtDNA含量評価
II 男性因子	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	精子DNAフラグメンテーション/FISH解析
V 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

I : 遺傳的要因

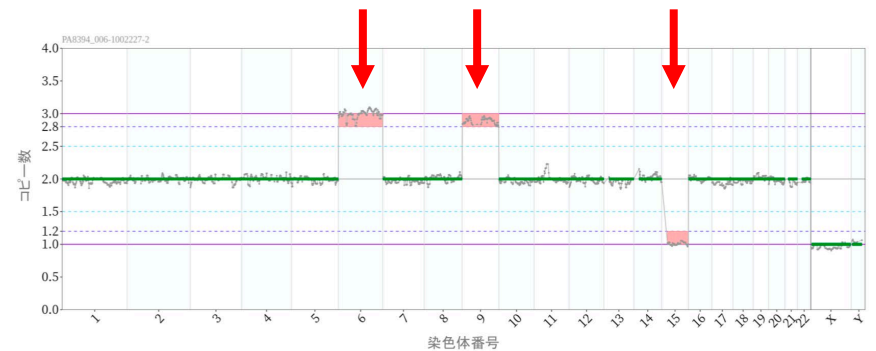
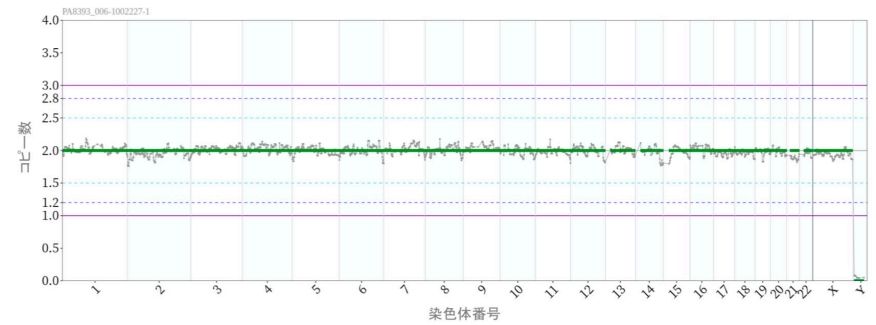
着床前胚染色体異数性検査 (PGT-A) RECOMMENDED

- 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

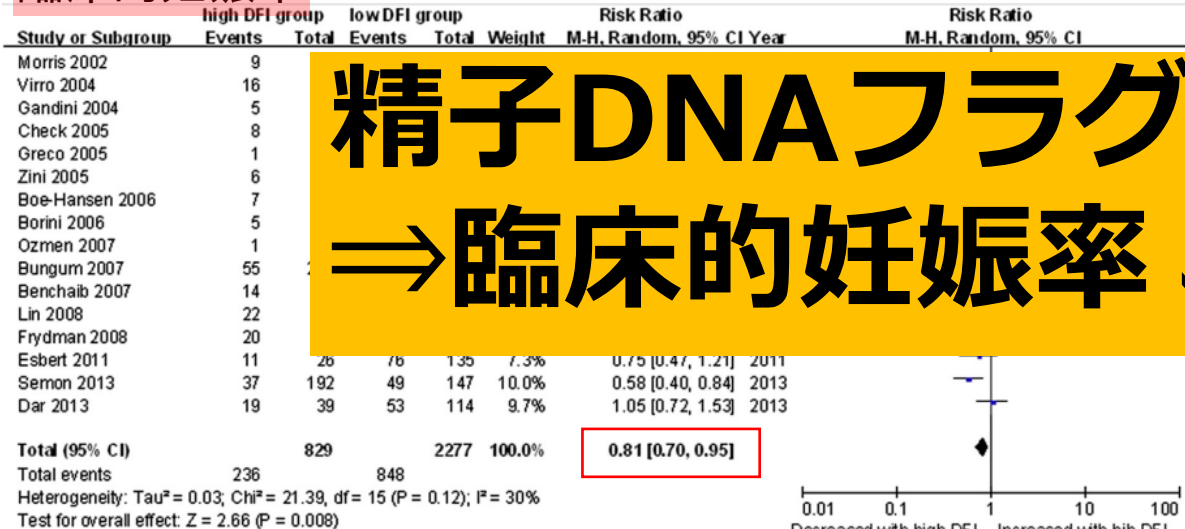
NOT RECOMMENDED

Meta-analysis

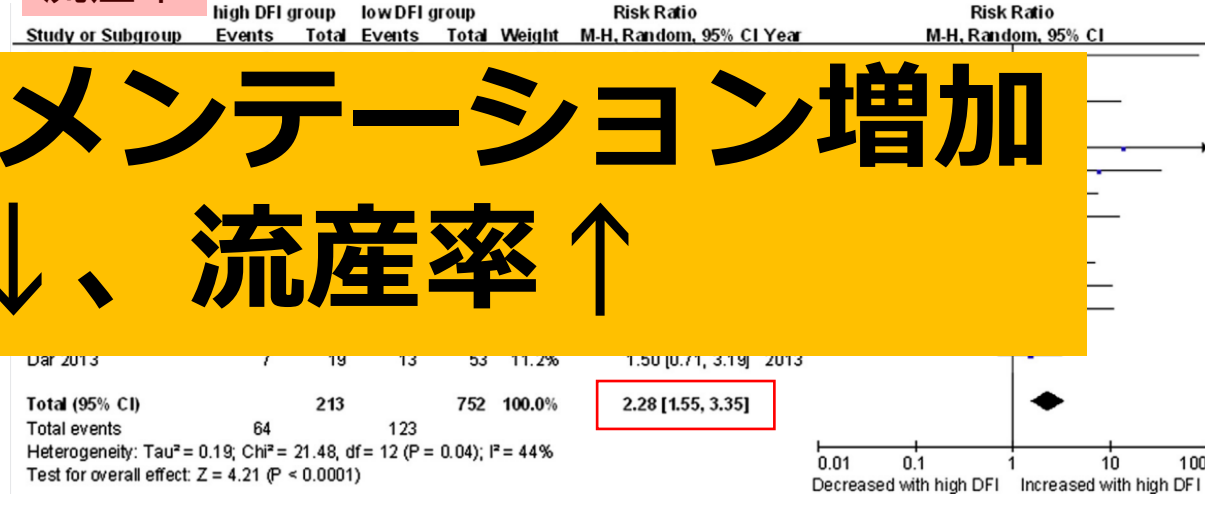
Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis

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

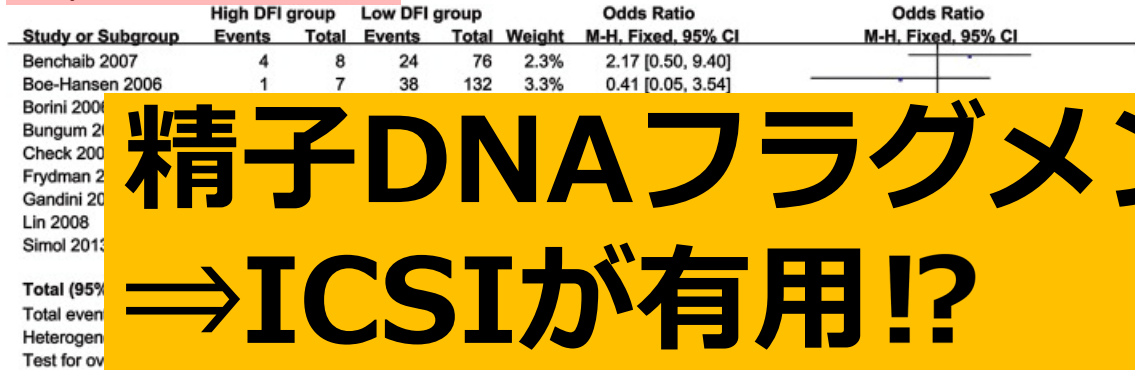


**精子DNAフラグメンテーション増加
⇒ 臨床的妊娠率 ↓、流産率 ↑**

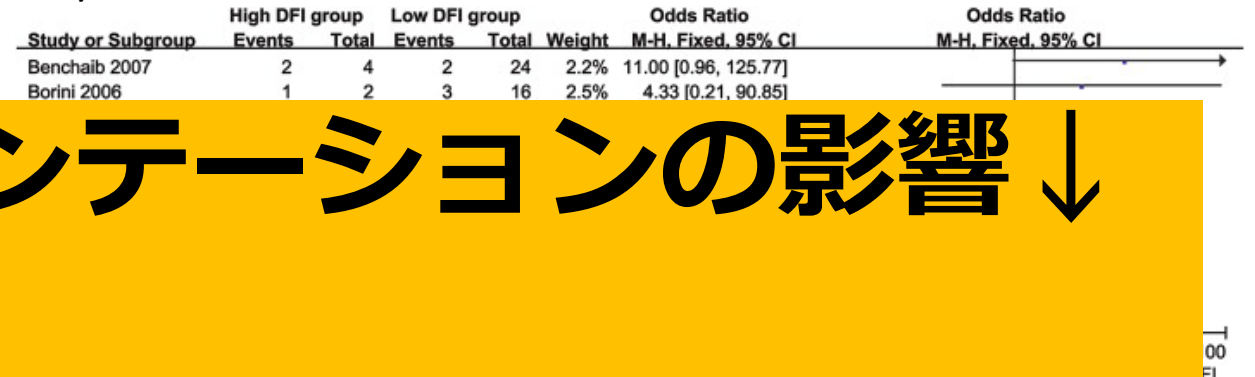
精子DNAフラグメンテーションは、IVF/ICSI後の臨床転帰(妊娠/流産)に有害な影響を与える。DNAフラグメンテーション検査とフラグメンテーションのない精子の選択を考慮すべき。

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

IVF/臨床的妊娠率

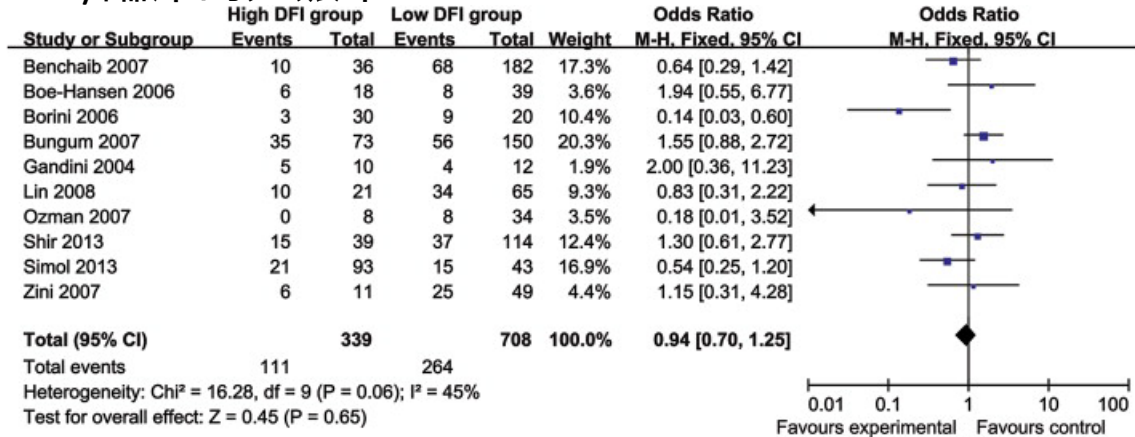


IVF/流産率

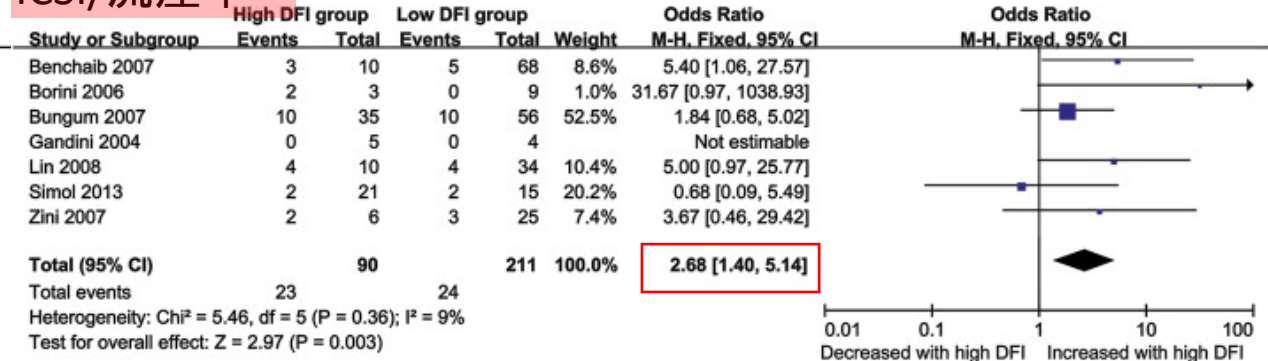


**精子DNAフラグメンテーションの影響 ↓
⇒ ICSIが有用!?**

ICSI/臨床的妊娠率



ICSI/流産率



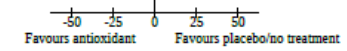
精子DNAフラグメンテーションは、精子形態異常や運動性の低下と関連あり。
ICSIでは、正常形態の精子を選択して注入するため理論的には受精卵に対するDNA損傷の影響が軽減する。

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)

Study or Subgroup	Antioxidant			Placebo/no treatment			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
1.6.1 Astaxanthin + Vitamin E									
Kumalic 2020 (1)	51.2	17.9	37	49.8	16.9	35	100.0%	1.40 [-6.64, 9.44]	
Subtotal (95% CI)			37			35	100.0%	1.40 [-6.64, 9.44]	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)									
1.6.2 Folic acid									
Raigani 2014 (2)	33.1	8.2	20	38.9	14.5	18	100.0%	-5.80 [-13.40, 1.80]	
Subtotal (95% CI)			20			18	100.0%	-5.80 [-13.40, 1.80]	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)									

**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↓**

Akashi 2020 (6)	12.20	4.02	19	10.30	4.04	11	31.2%	1.90 [-2.00, 5.80]	
Gonzalez-Ravina 2018 (7)	7.8	9.8	15	9.5	16	5	3.6%	-1.70 [-16.58, 13.18]	
Gonzalez-Ravina 2018 (8)	6.2	9.8	15	9.5	16	5	3.6%	-3.30 [-18.18, 11.58]	
Gonzalez-Ravina 2018 (9)	8.6	9.8	15	9.5	16	5	3.6%	-0.90 [-15.78, 13.98]	
Martinez-Soto 2010 (10)	11	9.8	21	25.1	16	15	9.7%	-14.10 [-23.22, -4.98]	
Subtotal (95% CI)			85			52	100.0%	-1.16 [-4.00, 1.68]	
Heterogeneity: Chi ² = 10.16, df = 5 (P = 0.07); I ² = 51% Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.42)									
ビタミンC+ビタミンE									
Greco 2005 (11)	9.1	7.2	32	22.9	7.9	32	100.0%	-13.80 [-17.50, -10.10]	
Subtotal (95% CI)			32			32	100.0%	-13.80 [-17.50, -10.10]	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 7.30 (P < 0.00001)									
1.6.7 Zinc									
Raigani 2014 (12)	40.2	18.3	24	38.9	14.5	18	100.0%	1.30 [-8.62, 11.22]	
Subtotal (95% CI)			24			18	100.0%	1.30 [-8.62, 11.22]	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.80)									
1.6.8 Combined antioxidants									
Gamidov 2017 (13)	24.9	6.7	38	18.2	6.8	19	15.8%	6.70 [2.97, 10.43]	
Gamidov 2017 (14)	23.6	8	38	18.2	6.8	19	13.9%	5.40 [1.42, 9.38]	
Gamidov 2019 (15)	18	5.1	60	23	7.2	20	18.9%	-5.00 [-8.41, -1.59]	
Micic 2019 (16)	35	13.9	119	38	3.8	46	29.5%	-3.00 [-5.73, -0.27]	
Steiner 2020 (17)	21.4	10.5	65	23.3	13.1	70	13.8%	-1.90 [-5.89, 2.09]	
Stenqvist 2018 (18)	31.2	10.4	37	34.1	12.5	38	8.1%	-2.90 [-8.10, 2.30]	
Subtotal (95% CI)			357			212	100.0%	-0.52 [-2.00, 0.96]	
Heterogeneity: Chi ² = 34.00, df = 5 (P < 0.00001); I ² = 85% Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)									
Test for subgroup differences: Chi ² = 52.10, df = 7 (P < 0.00001), I ² = 86.6%									

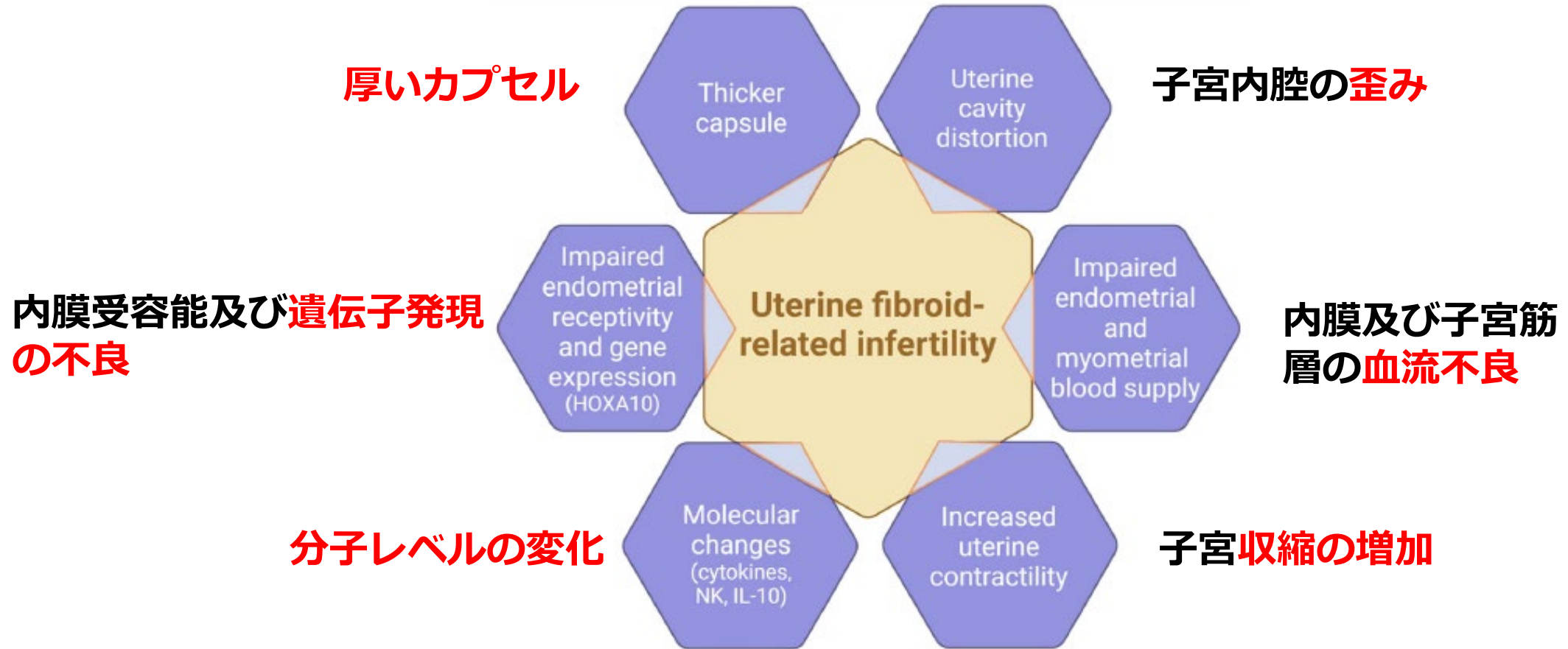


Ⅲ：解剖学的要因

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



Randomized controlled trial

Effects of the position of fibroids on fertility

子宮筋腫発生部位と切除後の**妊娠率**

子宮筋腫発生部位と切除後の**流産率**

「粘膜下筋腫」は40mm未満でも摘出すべき!?

粘膜下 (n=52)	実施	30	13	43.3	<0.05	粘膜下 (n=52)	実施	9/13	38.5
	実施せず	22	6	27.2			実施せず	3/6	50.0
	実施	23	13	56.5	ns	実施	4/13	30.8	

「粘膜下-筋層内複合筋腫」は摘出すべき!?

筋層内-漿膜下複合 (n=31)	実施	17	6	35.3	ns	筋層内-漿膜下複合 (n=31)	実施	2/6	33.3
	実施せず	14	3	21.4			実施せず	2/3	66.6

「筋層内筋腫」は摘出不要!?

対象: 35歳以下, 少なくとも1年間の不妊, 直径 ≤ 40 mmの結節および/または筋腫が1つある, 他の不妊原因がない患者 (n=181).

除外: 直径 > 40 mmの結節および/または筋腫が2つ以上ある, 正常体重より $> 20\%$ 重い, 8週間以内にエストロゲン, プロゲスチンまたはアンドロゲンを含む薬剤を使用している.

子宮筋腫の発生部位別, および切除術 (開腹または子宮鏡下) 実施群 (n=92) と非実施群 (n=89) で妊娠転帰 (タイミング法) を比較, 12か月追跡. * 1: 漿膜下筋腫: 手術適応がなく手術実施せず. * 2: 流産: 妊娠7週~12週の臨床的喪失

妊孕性に対する子宮筋腫の影響: 子宮腔に影響しない筋腫

妊娠転帰	報告数	RR	95% CI	p
臨床的妊娠率	24	0.897	0.800-1.004	ns
着床率	14	0.792	0.696-0.901	<0.001
継続妊娠率/生産率	16	0.780	0.690-0.883	<0.001
自然流産率	16	1.891	1.473-2.428	<0.001
早産率	2	2.767	0.797-9.608	ns

* コントロール: 子宮筋腫がない不妊女性

「子宮腔に影響しない筋腫」も摘出すべき!?

Prospective studiesのみ

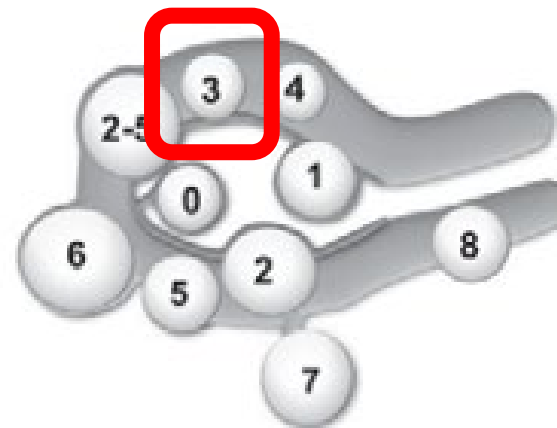
「筋層内筋腫」も摘出すべき!?

自然流産率	2	2.384	1.110-5.122	0.002
早産率	0	-	-	-
子宮鏡により全例診断した報告のみ				
臨床的妊娠率	2	0.845	0.666-1.071	ns
着床率	1	0.714	0.547-0.931	0.013
継続妊娠率/生産率	2	0.733	0.383-1.405	ns
自然流産率	2	1.215	0.391-3.774	ns
早産率	1	6.000	0.309-116.606	ns

筋層内: 内腔を歪めないが, 子宮筋層内に存在する病変,
 漿膜下: 主に子宮筋層の外側に突出する筋腫.
 粘膜下筋腫と筋層内筋腫がある: 粘膜下として解析.
 * 筋層内筋腫と漿膜下筋腫がある: 筋層内として解析.
 筋層内と漿膜下のいずれかを有する女性は, どちらのグループにも割り当てず, 粘膜下と「その他」(=子宮腔内を変形させない子宮筋腫)の解析をした場合のみ含めた.

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
複合型	8	その他 (頸部筋腫, 寄生筋腫など)
	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)
<p>内膜に接する「筋層内筋腫」も摘出を考慮!?</p>					
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)

*コントロール: 子宮筋腫がない不妊女性

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

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



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 ↓ ↓ ↓

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	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.1.1 CPR							
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]
Mavrelos 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]

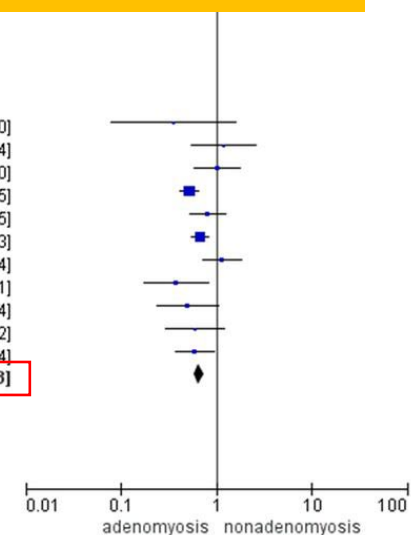
Total events: 290 (adenomyosis), 454 (non-adenomyosis)
Heterogeneity: Chi² = 19.75, df = 10 (P = 0.03); I² = 49%
Test for overall effect: Z = 6.46 (P < 0.00001)

1.1.3 LBR

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]
Subtotal (95% CI)		2402		5579	100.0%	0.65	[0.58, 0.73]

Total events: 738 (adenomyosis), 2665 (non-adenomyosis)
Heterogeneity: Chi² = 18.65, df = 10 (P = 0.04); I² = 46%
Test for overall effect: Z = 7.03 (P < 0.00001)

Test for subgroup differences: Chi² = 89.11, df = 2 (P < 0.00001), I² = 97.8%



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.

2024

子宮腺筋症がある患者には、 事前GnRHアゴニスト療法 + 凍結融解胚移植 がベスト!?

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

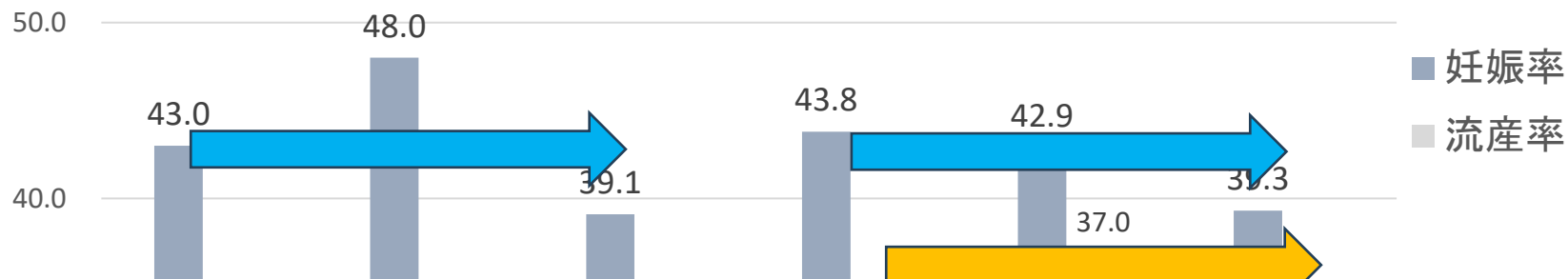
* 2 long acting GnRHa: ultralong+Fresh ETとlong acting GnRHa pretreatment+HRTを含む, non-GnRHa: non-ultralong (long/antagonist)+Fresh ETとHRT単独を含む

新鮮胚移植: ultralong protocolで臨床的妊娠率と生産率が改善する

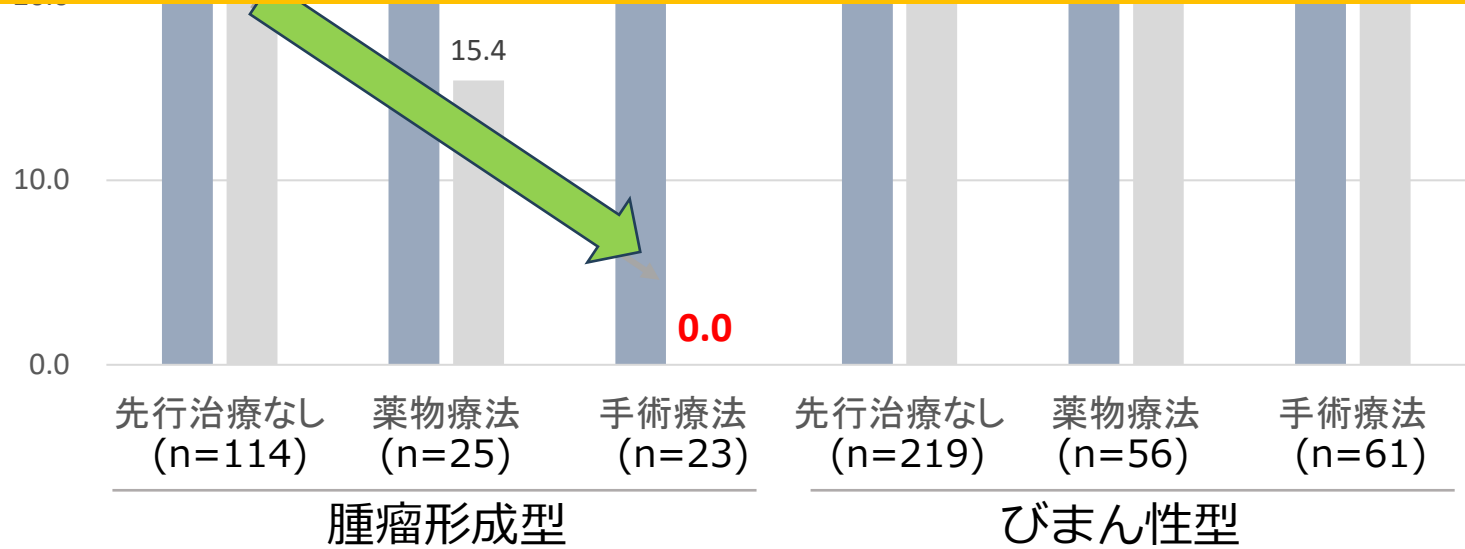
治療期間が長く、費用負担が増えることがデメリット

→凍結融解胚移植でGnRHa pretreatmentを組み合わせる方法がより良い治療法

子宮腺筋症合併不妊症の治療成績



**子宮腺筋症：
腫瘍形成型では手術療法で流産率が低下!?**



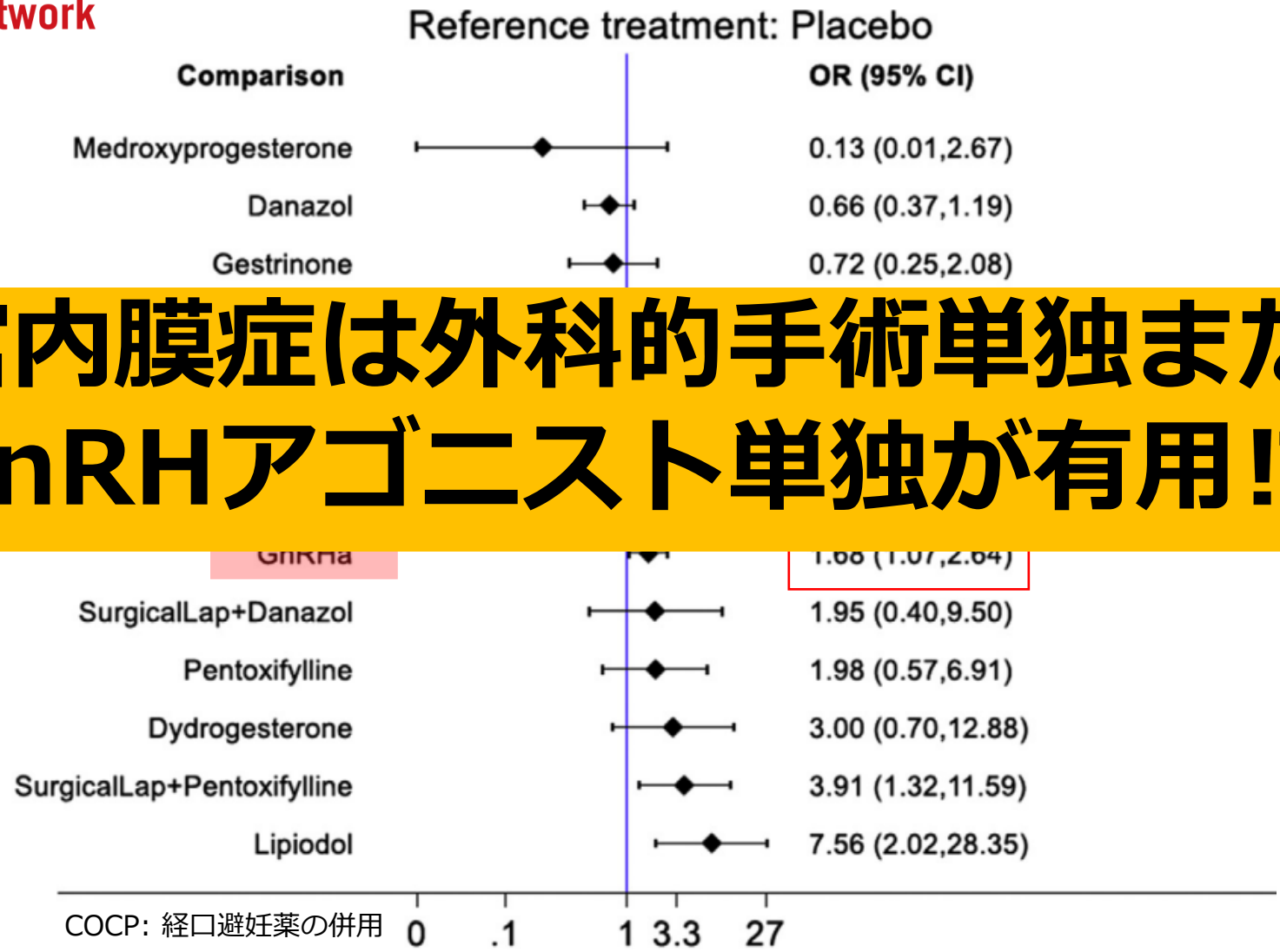
日本産科婦人科学会の専攻医指導施設725施設, 生殖補助医療登録施設582施設を対象とし, アンケート調査を施行. 190施設 (16.5%)より回答あり.

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)



子宮内膜症は外科的手術単独またはGnRHアゴニスト単独が有用!?

独または独:
比増加

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) ^a	7.7 ± 3.0	7.4 ± 2.3	7.3 ± 2.9	11.1 ± 9.7
採卵数 (個)	8.1 ± 6.7	7.1 ± 5.2	7.3 ± 4.8	5.2 ± 2.6

統計的有意性: ** p < 0.01

子宮内膜症性嚢胞は、
両側、40mm以上は予後不良⇒手術考慮!?

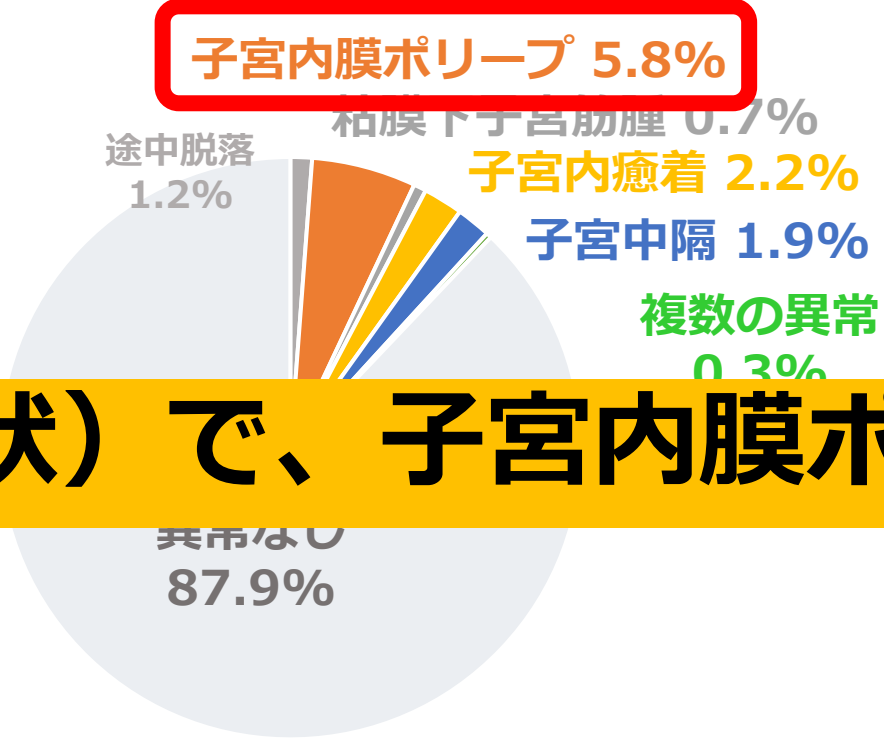
子宮内膜症性嚢胞は、
片側、40mm未満は手術しない方がよい!?

➤ 小さい嚢胞では摘出によるデメリットの方が大きいと考えられる。

子宮内膜ポリープ

Randomized Controlled Trial Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to *in vitro* fertilization

不妊症女性の子宮腔異常(無症状)有病率



子宮腔異常 (無症状) で、子宮内膜ポリープは最多

対象: 初回のIVF/ICSI治療予定の患者, <43歳, 無症状, 子宮鏡検査歴なし, 月経周期3-15日 (卵胞期)に子宮鏡検査を実施.

Retrospective study

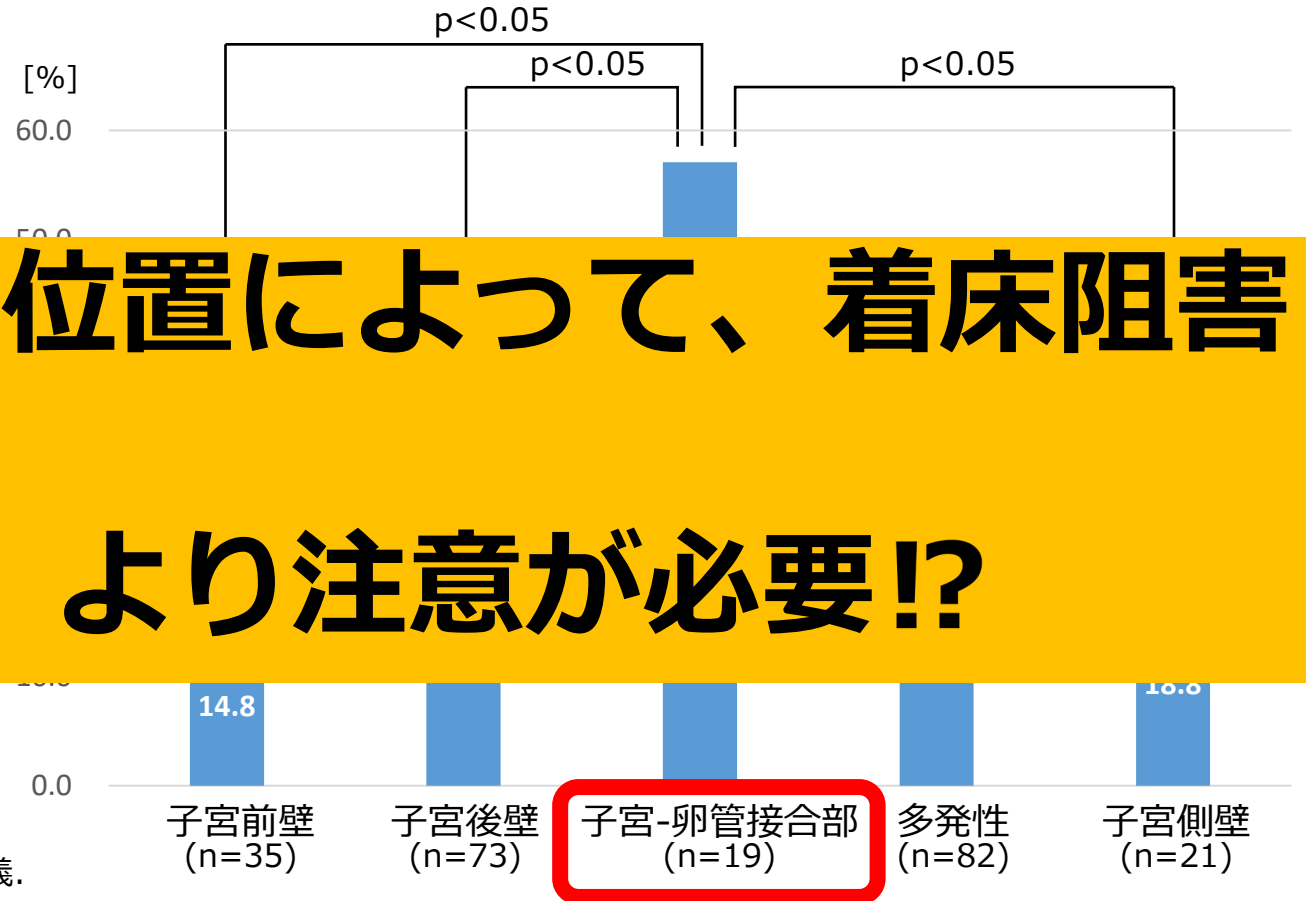
Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients

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



ポリープ位置と切除後の妊娠率

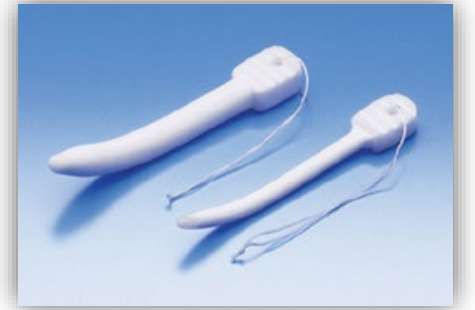


子宮内膜ポリープの位置によって、着床阻害の程度が異なる!?
子宮-卵管接合部は、より注意が必要!?

* Multiple: 2か所以上に3個以上のポリープがあると定義.

対象: 不妊症の女性 (n=230, 黄体機能不全, 男性因子, 原因不明不妊), 子宮鏡検査を実施, 子宮内膜ポリープ切除(鉗子 and/or 搔把) 後は患者それぞれの術前の治療法と同じ治療を実施, 6か月間追跡.

当院での「TruClear™」実施方法



9:30～11:00 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
- ・ スムーズに手術を行うため、当院では
腔部鉗子、加圧バッグを使用

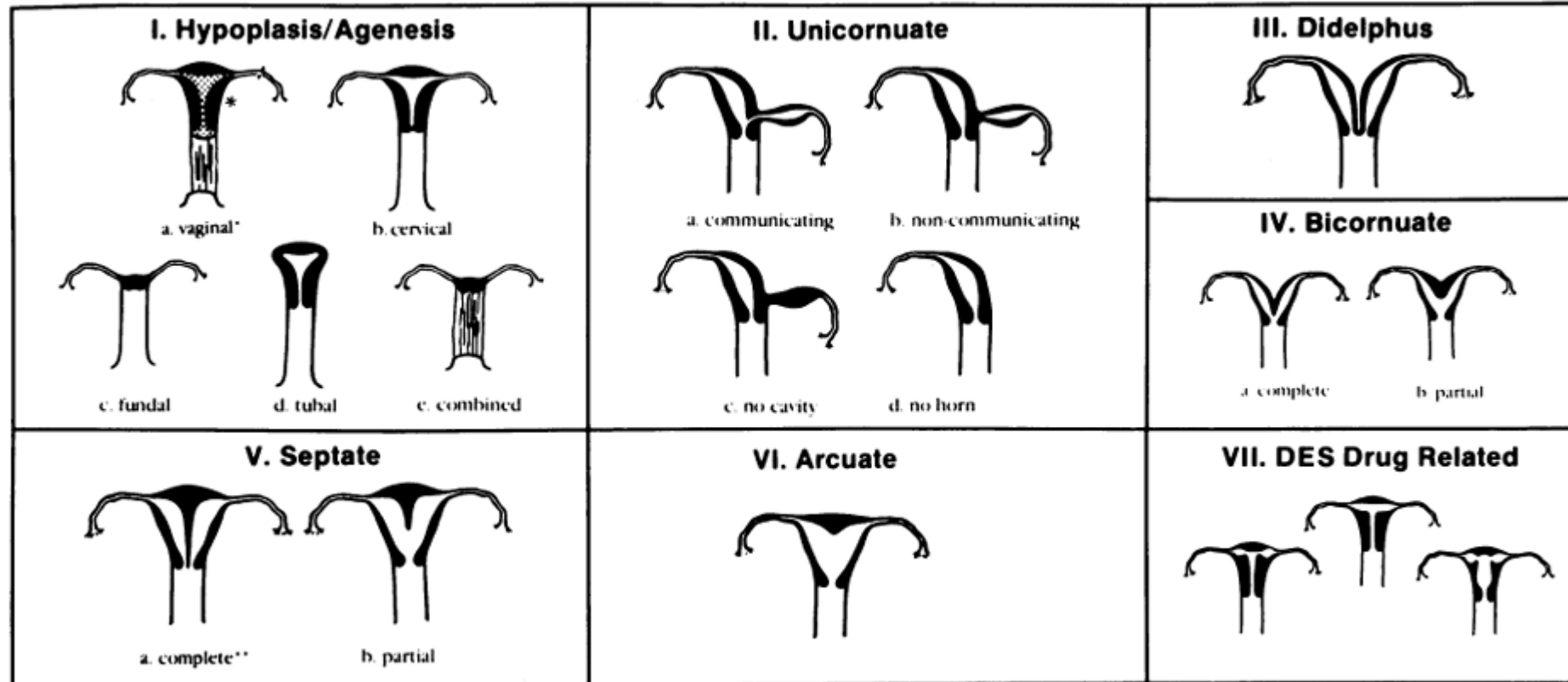
15:30～17:00 術後診察 (説明)

16:00～18:00 帰宅へ



ミューラー管異常
(先天性子宮奇形、子宮形態異常)

子宮形態異常の分類



* Uterus may be normal or take a variety of abnormal forms.

** May have two distinct cervixes

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>
--------------------------------	------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------

「弓状子宮」は大丈夫!?
「大奇形」は要注意!?

宮底に陥凹が
心点が鈍角

Unicornuate	15 (0.5)	0/15 (0.0)	0/15 (0.0)
Didelphys	1 (0.04)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)

n (%) or n/N (%)

外側輪郭: 均一に凸状または
陥凹が10mm未満

- 弓状子宮は、臨床的妊娠率と出生率に影響しない。
- 大奇形は、対照群よりも統計的に臨床的妊娠率(* $p=0.048$)および出生率(+ $p=0.042$)が低い。

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	2.89	2.22	2.14
双角子宮	(0.61–1.21)	(1.18–9.76)*	(1.05–5.15)*	(1.57–4.17)***
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> (%)
DeCher...								5.6
Fayez (...								1.5
Valle a...								1.0
March and Israel (1987)	91/66	57	50 (+7)	0	8 (14.5)	4 (7.1)	44 (78.0)	48 (85.7)
Perino <i>et al.</i> (1987) ^a	24/24	16	11 (+5)	0	1 (9.1)	0	10 (90.9)	10 (90.9)
Daly <i>et al.</i> (1989) ^a	70/66	54	84 (+4)	0	17 (20.2)	5 (6.0)	62 (73.8)	65 (77.4)
Choe and Baggish (1992) ^a	19/14	13	12 (+3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	10 (83.4)	10 (83.4)
Fedele <i>et al.</i> (1993)	102/?	66	66	0	10 (15.2)	10 (15.2)	45 (68.2)	55 (83.3)
Grimbizis <i>et al.</i> (1998) ^a	57/42	30	44	1 (2.3)	11 (25.0)	2 (4.5)	30 (68.8)	NM
Total ^a	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!?

A: 不妊症患者を含む, NM: not mentioned.

子宮中隔未処置(無症状)の患者
流産率: **44.3%** (221/499) 正期産: **33.1%** (165/499)
早産率: **22.4%** (112/499) 生産: **50.1%** (250/499)

卵管水腫

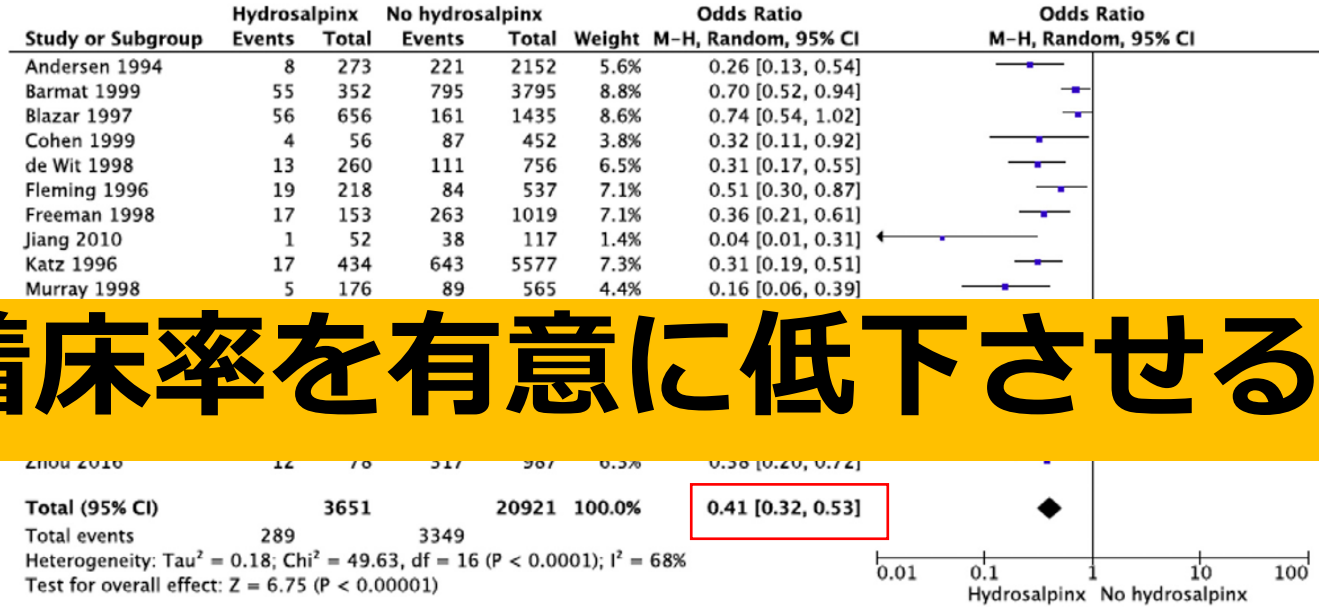
Meta-Analysis

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】

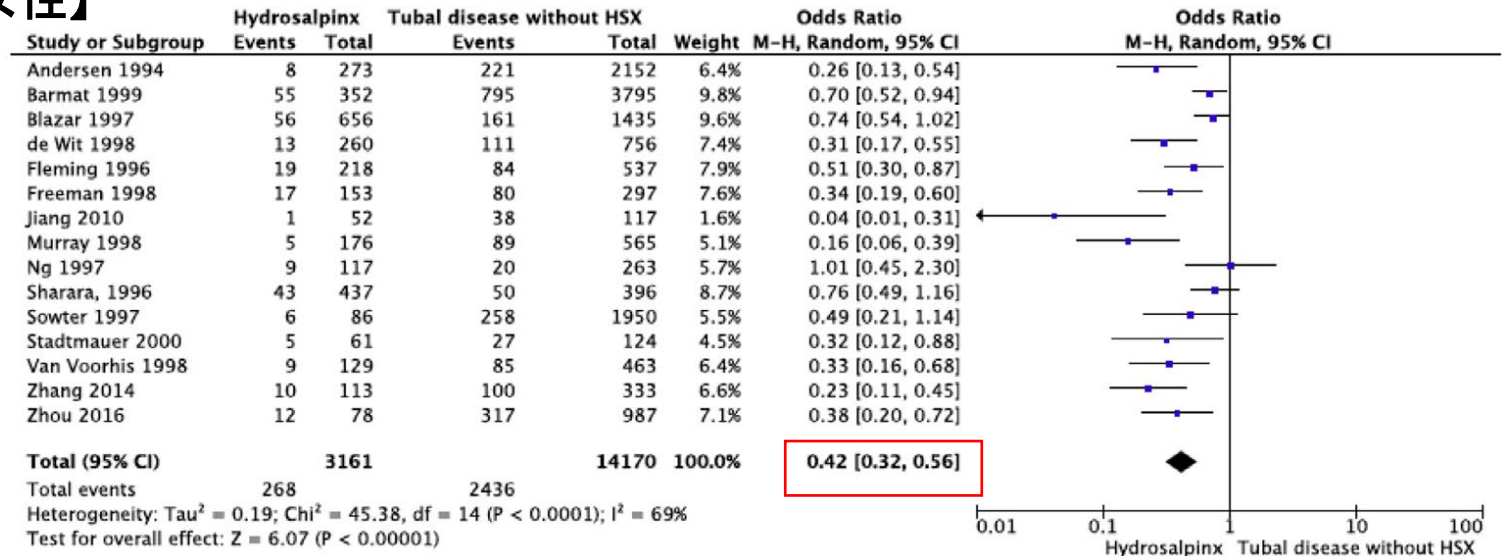
着床率/胚移植あたり
59% 低下



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】

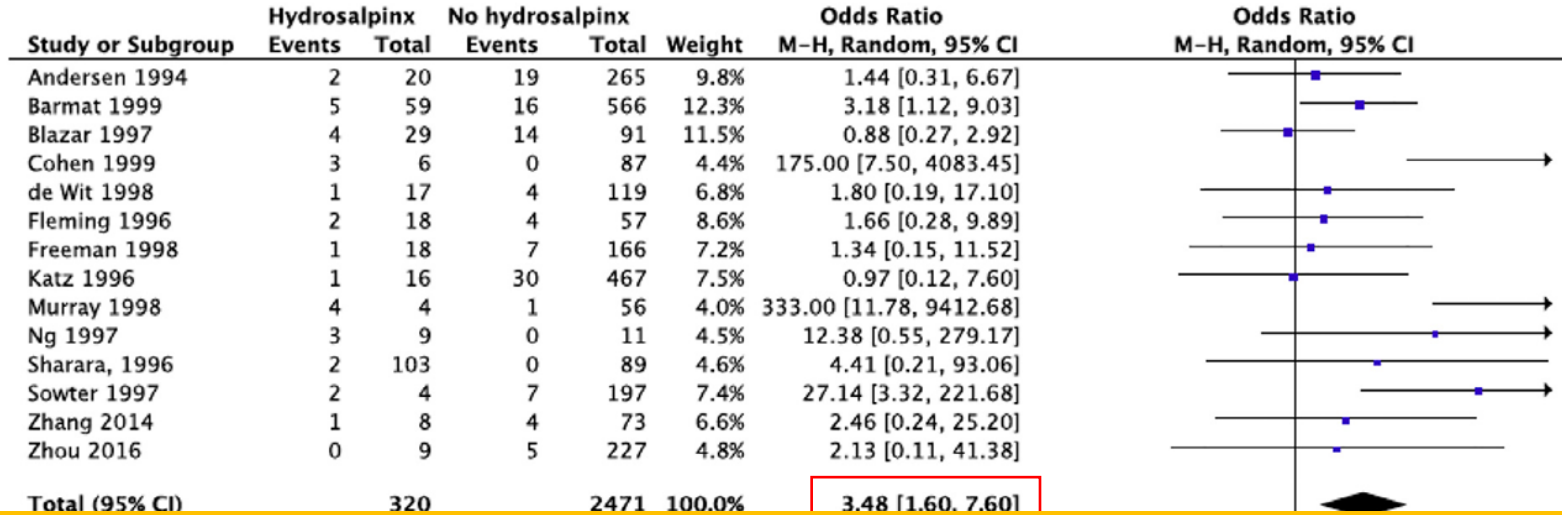
着床率/胚移植あたり
58% 低下



卵管留水腫の有無と異所性妊娠率

【vs. 卵管留水腫がない女性】

異所性妊娠率/臨床的妊娠あたり
約3.5倍 増加

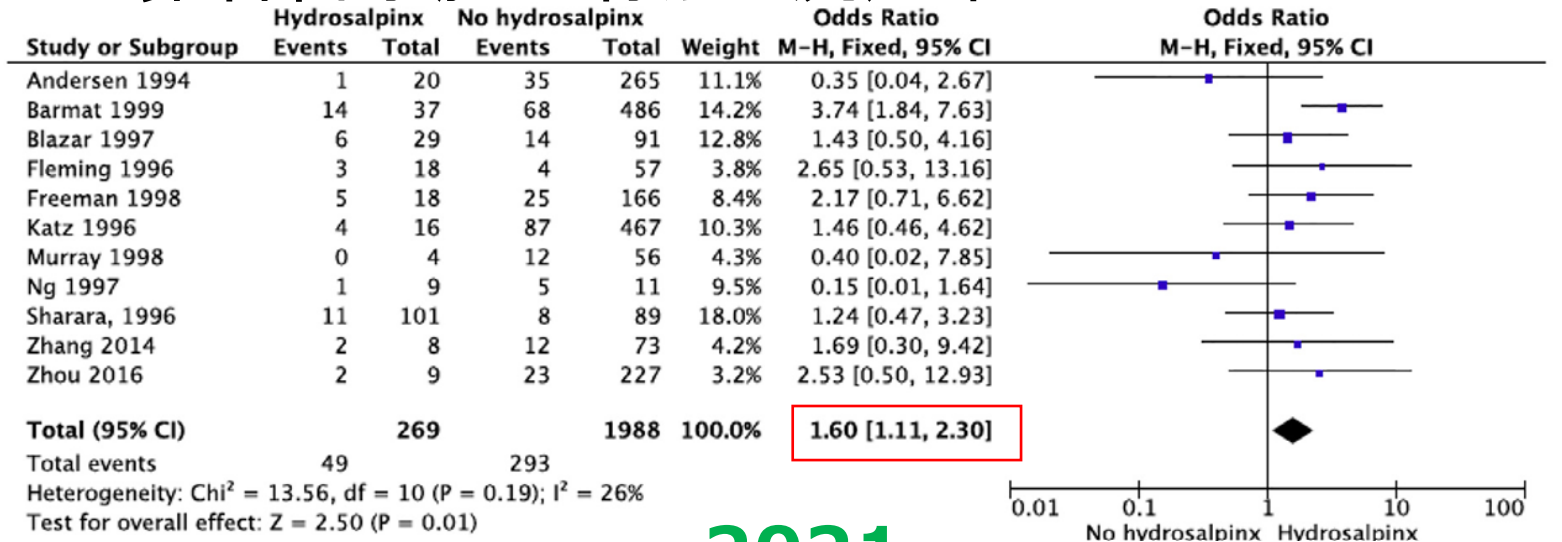


卵管留水腫：異所性妊娠率↑、流産率↑

卵管留水腫の有無と流産率

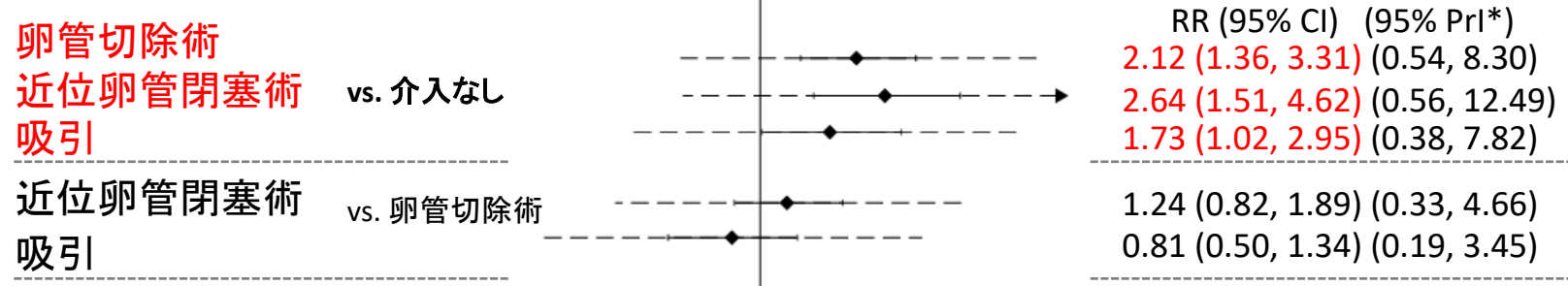
【vs. 卵管留水腫がない女性】

流産率/臨床的妊娠あたり
1.6倍 増加



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が有用!?

継続妊娠に対するIVE-ET前の卵管留水腫手術の効果

特に卵管切除、近位卵管閉塞術が有用!?



➤ 卵管閉塞術と卵管切除術が継続妊娠の改善に有効.

卵管切除と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			
1.1.1 RCT with bilateral salpingectomy									
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]	
Subtotal (95% CI)			0			0		Not estimable	
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

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]

近位卵管閉塞術の方がよい!?

Heterogeneity: Tau² = 0.29; Chi² = 47.03, df = 6 (P < 0.00001); I² = 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: Tau² = 0.27; Chi² = 52.98, df = 8 (P < 0.00001); I² = 85%
Test for overall effect: Z = 2.41 (P = 0.02)

Test for subgroup differences: Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.76), I² = 0%

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

**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

- **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**.
- **拳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**.

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

- **顕性甲状腺機能障害の女性はLT4治療を早期に開始すべき**.
- **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

Population-based cohort study

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

A Fecundability

Thyrotropin level, mIU/L	No. of participants	No. with outcome (%)	HR (95% CI) ^a	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

Thyrotropin level, mIU/L	No. of participants	No. with outcome (%)	OR (95% CI) ^b	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)

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 ≤ 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）。

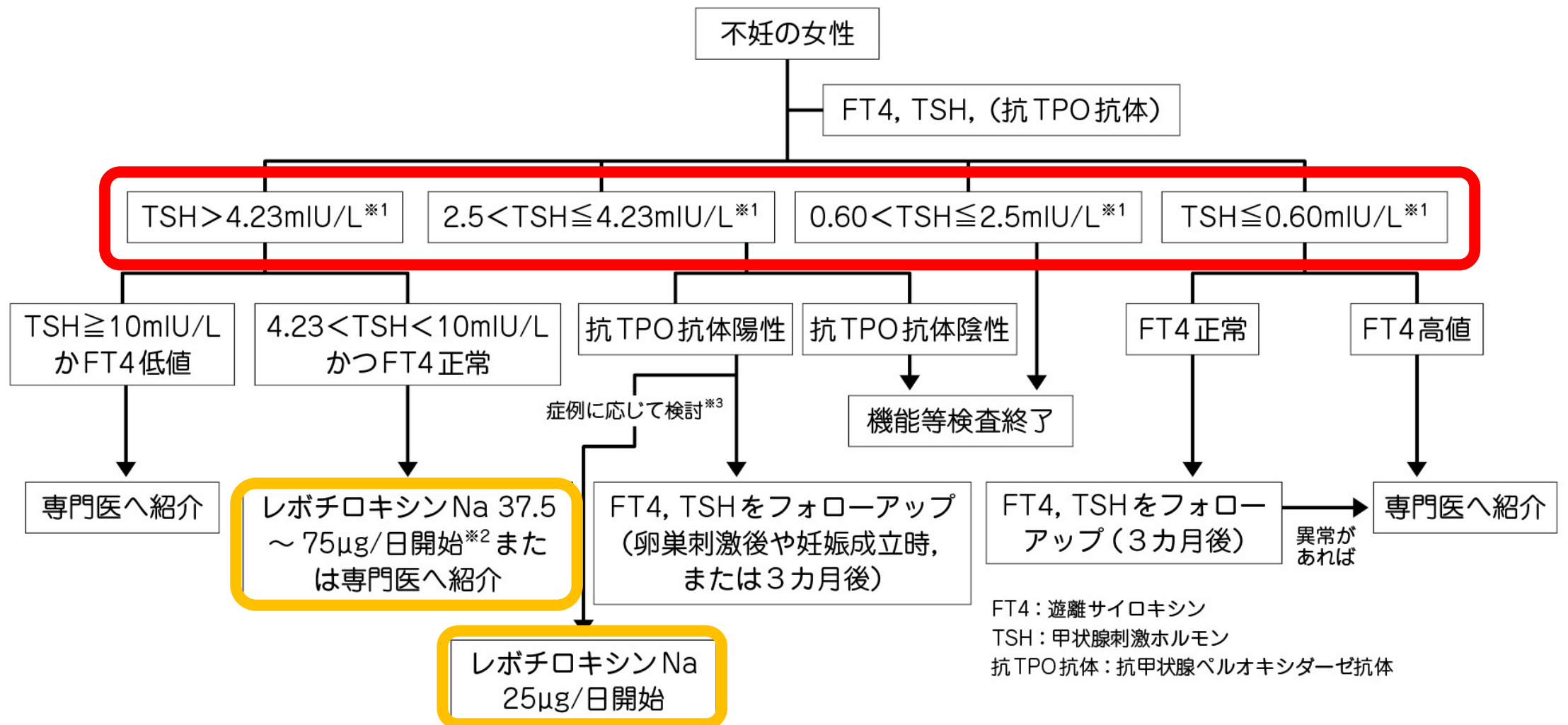
➤ **アメリカ：潜在性甲状腺機能低下症が不妊症と関連している十分なエビデンスはない**

- 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**

➤ **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

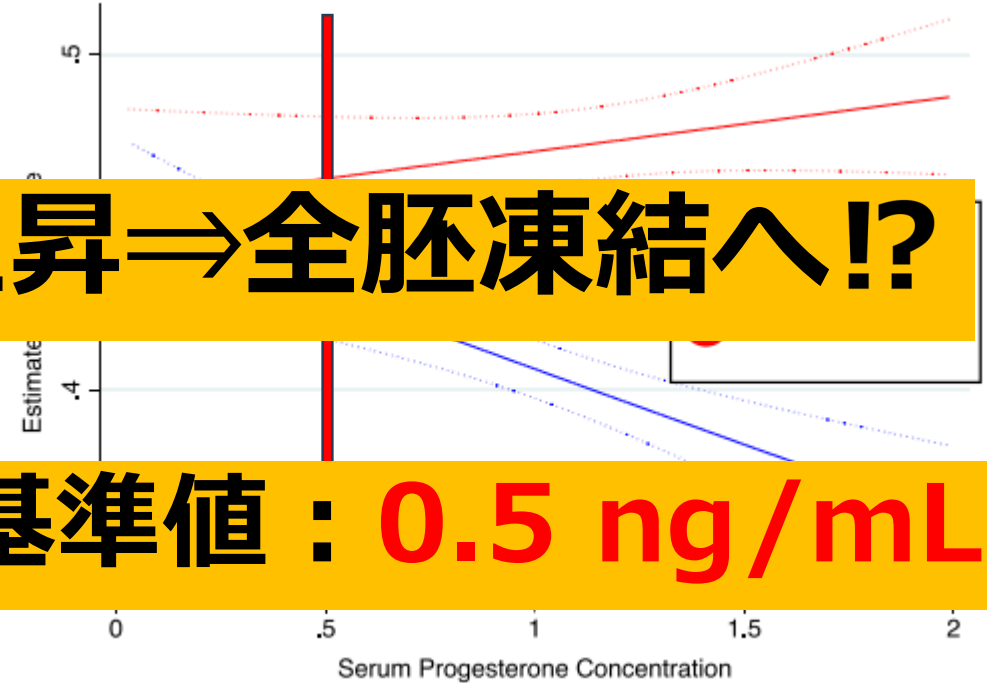
Retrospective cohort study

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

Quartile P4	n=	Odds ratio (95% CI)
1.01-	6052	1.44 (1.29, 1.60)
1.35-	6012	1.48 (1.33, 1.65)



早期プロゲステロン上昇⇒全胚凍結へ!?

早期プロゲステロン上昇の基準値：0.5 ng/mL ?

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.

プロゲステロン濃度が高いほど、
全胚凍結の生産オッズ比が高い。

プロゲステロン濃度増加に伴い、
全胚凍結がより有用。

対象: 初回IVF/ICSI周期, 自己卵子・精子 (26,661名)

除外: 卵子凍結, 提供卵子周期, PGT, ドナー精子使用, トリガー日の血清プロゲステロン \geq 2.0 または採卵数 \geq 20 個で全胚凍結となった周期。

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 ^a ; %	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
胚移植日のプロゲステロン目標値 : ≥9.2 ng/mL					
継続妊娠率: n/N ^a ; %	17/52; 33 [19.5-45.9]	20/53; 38 [35.1-63.0]	21/53; 39 [44.8-72.2]	27/53; 51 [37.0-64.9]	0.016

[]: 95%CI * P: Q1 vs. Q2-Q4 ^an: イベント数, N: リスク対象数

対象: 不妊患者244名, 初回または2回目の卵子提供周期, 良好BL-SETまたは良好BL-DET (D5 BL, 新鮮胚移植および凍結融解胚移植, HRT: EM > 6.5 mm, E2 > 100 pg/ml, P < 1 ng/ml, ウトロゲスタン 400 mg / 12h, 最終P補充 ET約6時間前), <50歳, BMI < 30 kg/m², 全身性疾患なし, 子宮内膜 (三層) > 6.5 mm (HRT).

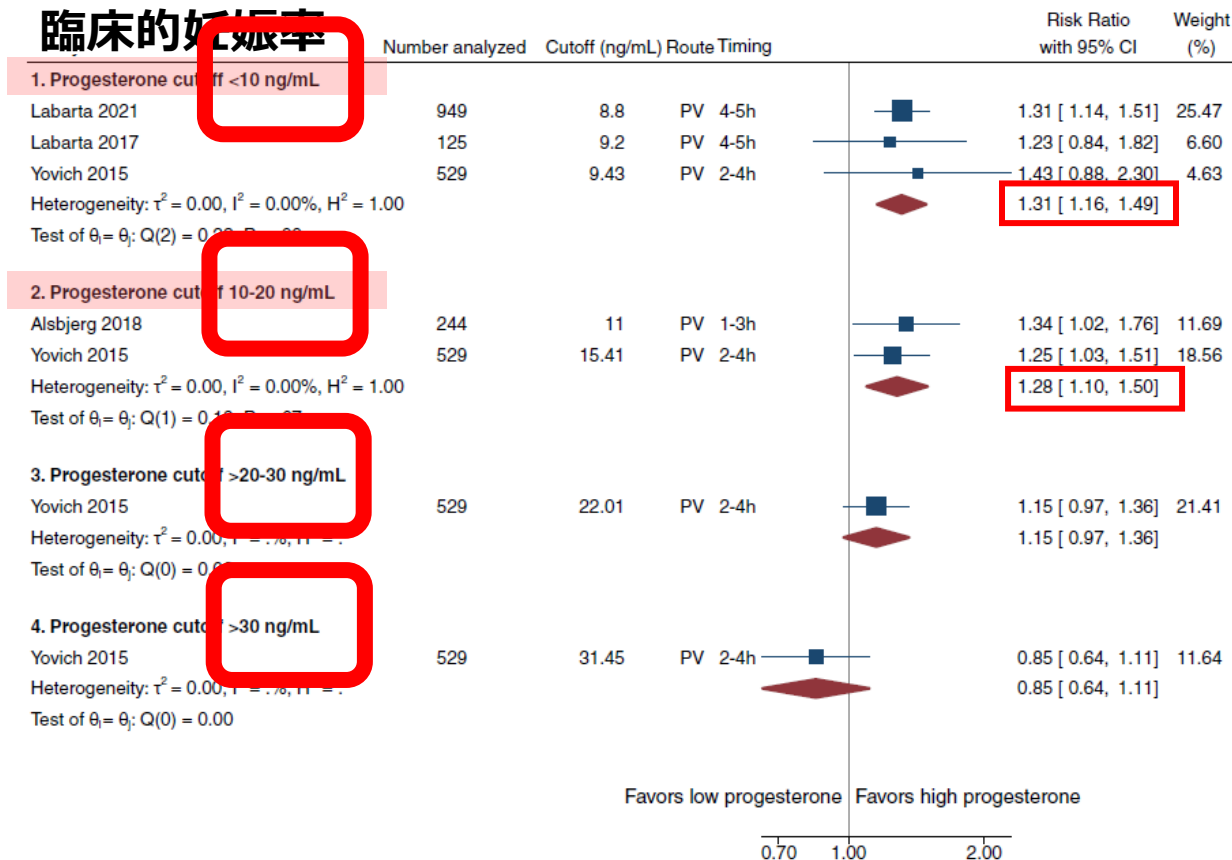
除外: RPL, RIF, 重度男性因子, 子宮疾患, 卵管留水腫

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

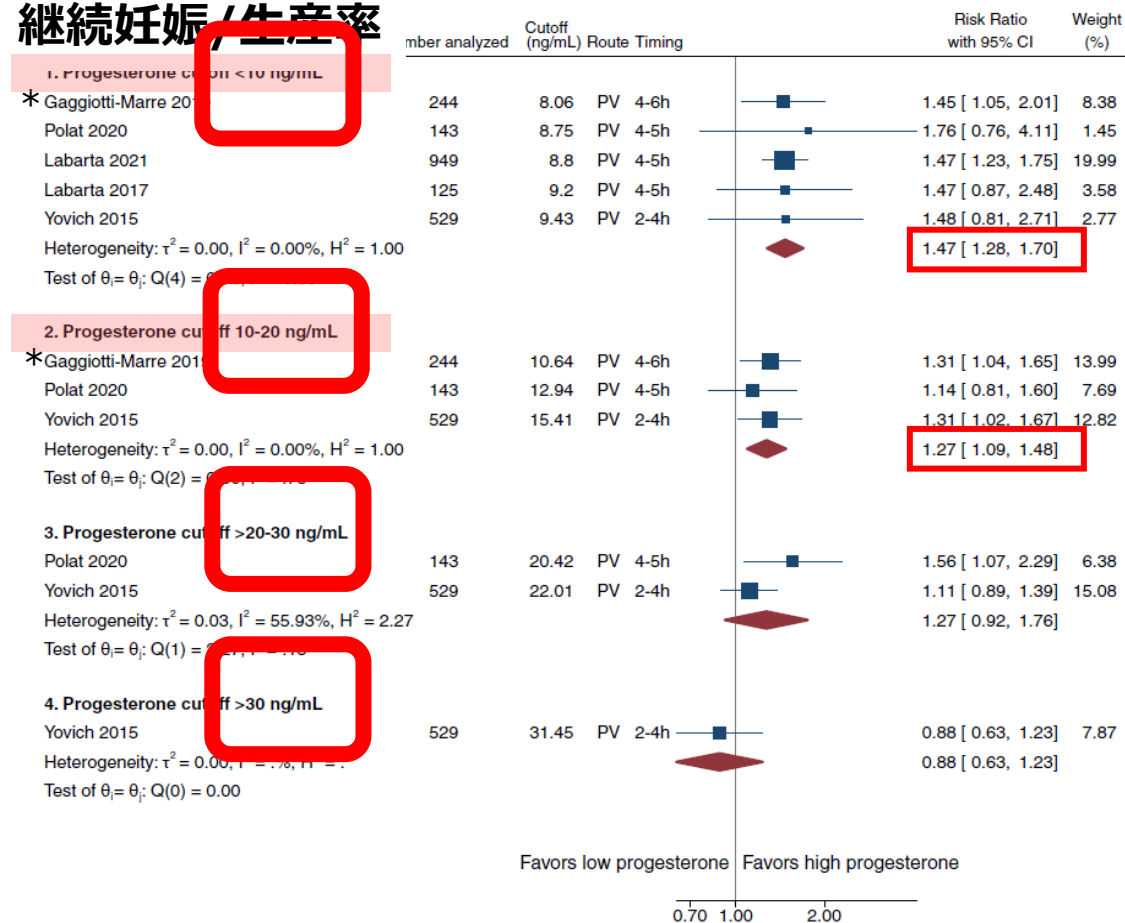
臨床的妊娠率



Random-effects model

凍結融解胚盤胞移植, 経膈プロゲステロン投与

継続妊娠/生産率

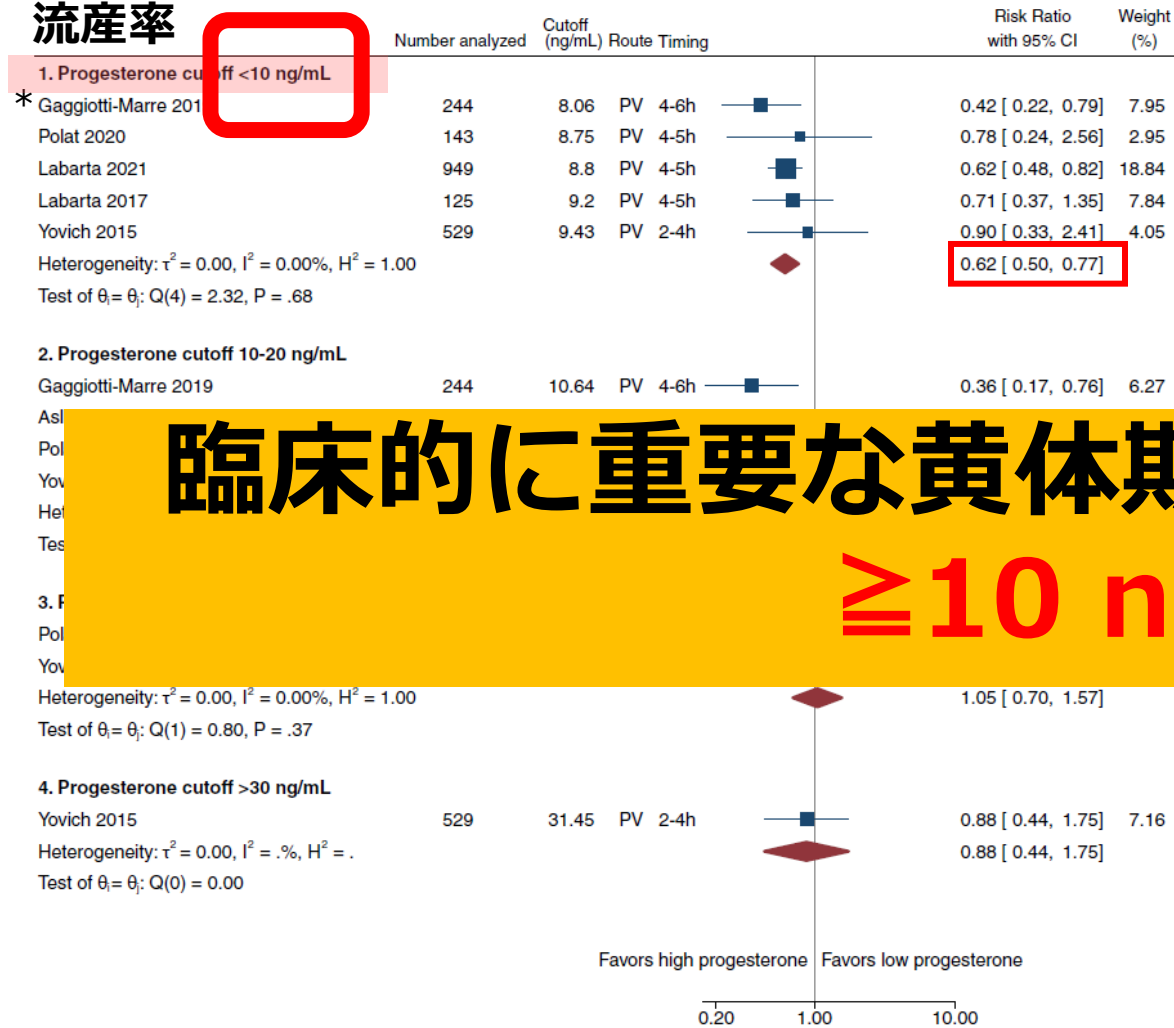


Random-effects model

*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：
≥ 10 ng/mL**

P ≥ 10 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

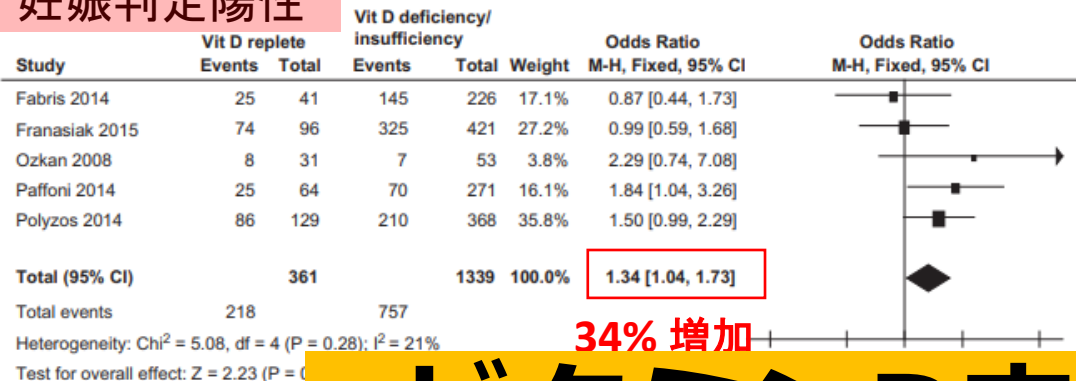
Meta-analysis

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

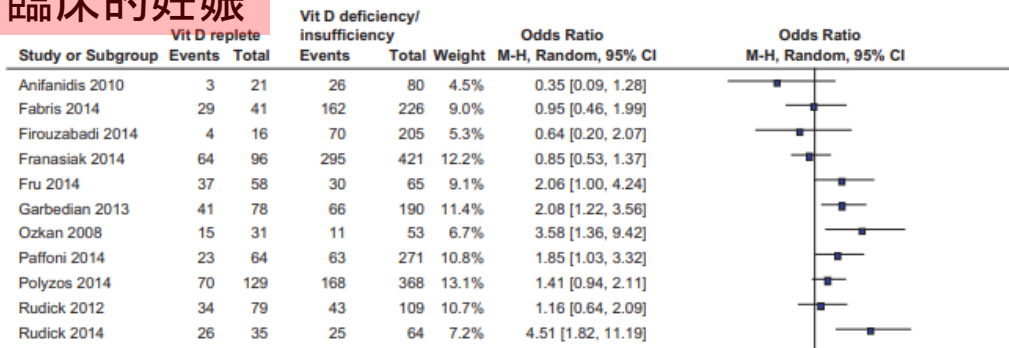
ビタミンD濃度と胚移植転帰 (ビタミンD充足群 vs. 欠乏・不足群)

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

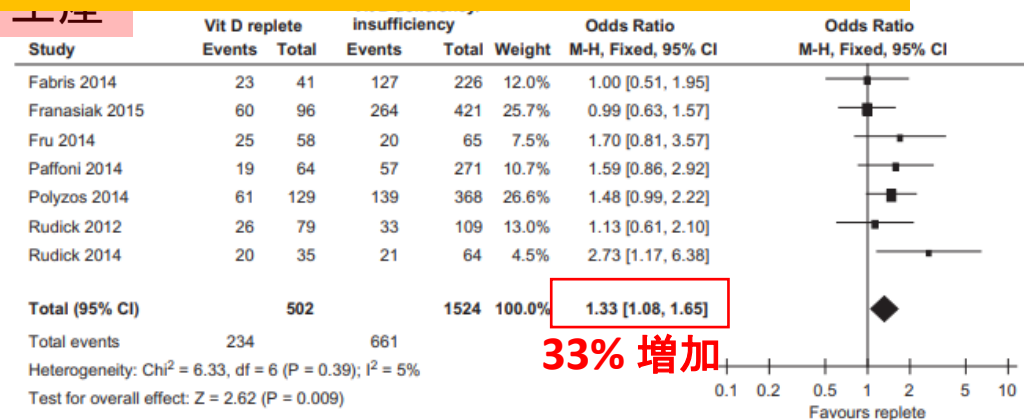
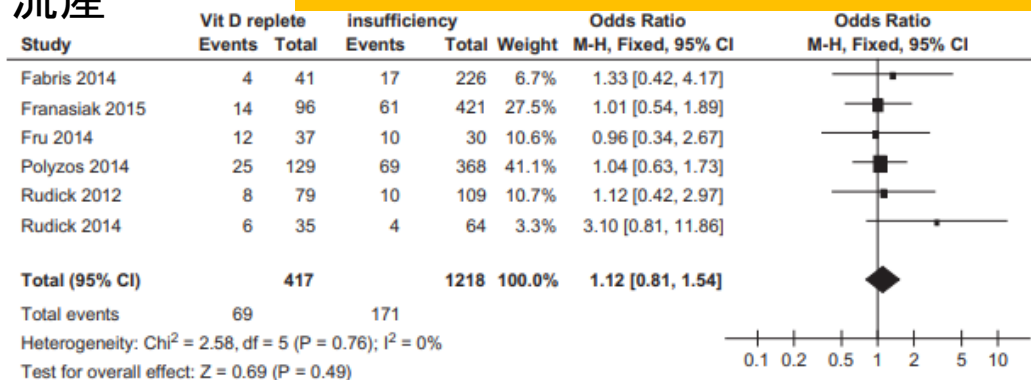


臨床的妊娠



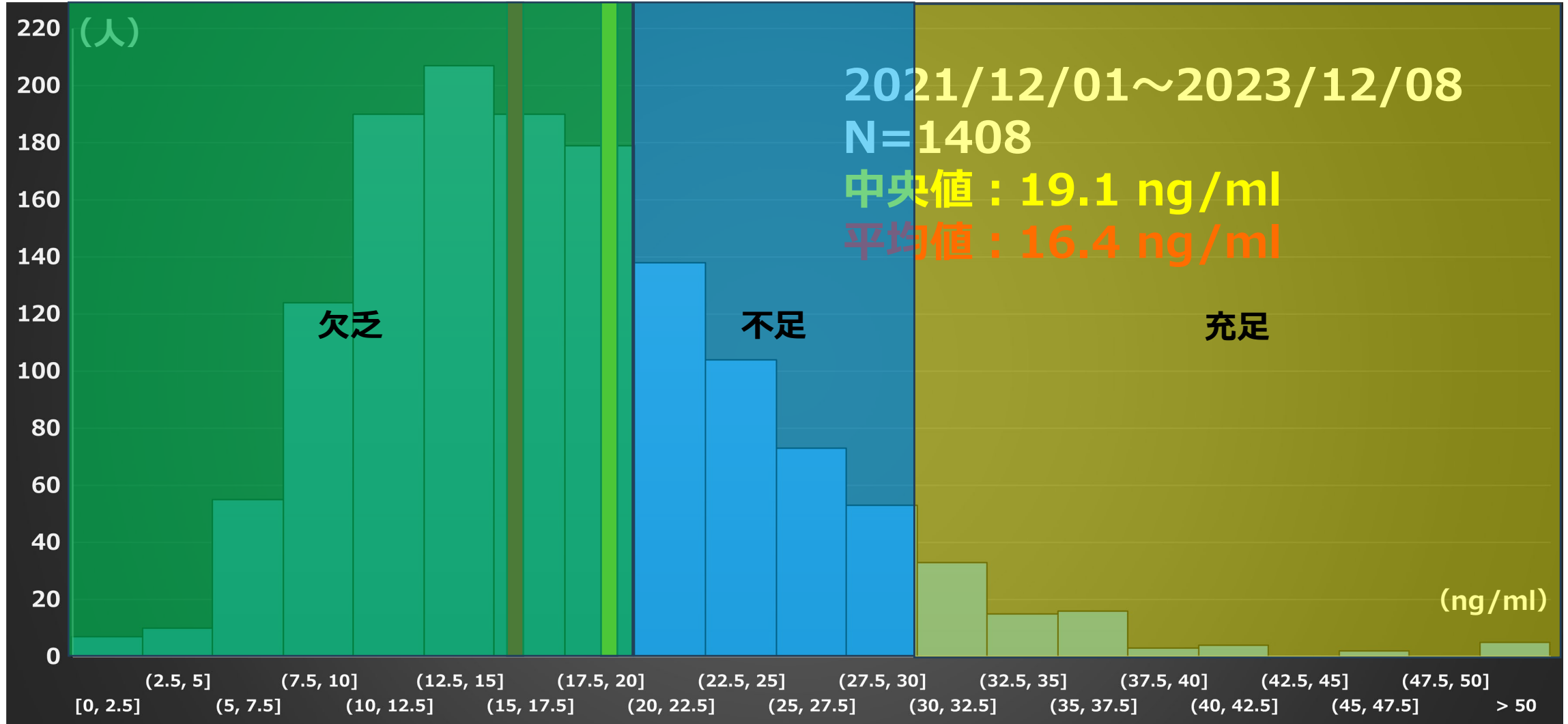
ビタミンD充足⇒臨床妊娠率↑

流産

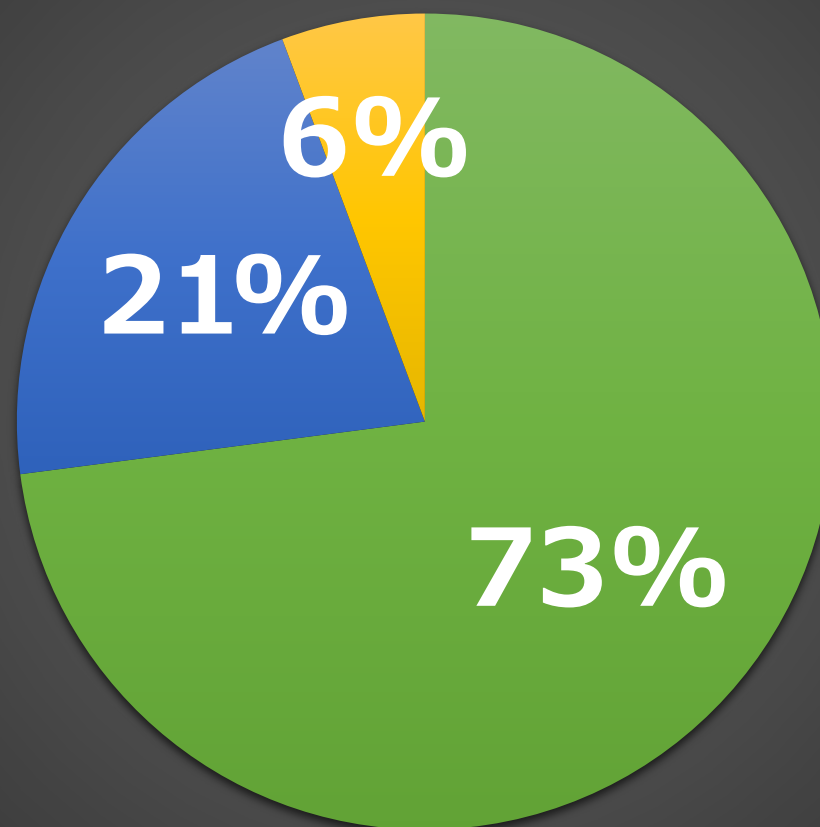


ビタミンD欠乏症を診断して治療することは有益

血中ビタミン25(OH) D濃度



血中ビタミン25(OH) D濃度



■ <20 (欠乏)

■ ≥20~<30 (不足)

■ ≥30 (充足)

肥滿 / 喫煙

RECOMMENDED

Retrospective cohort study

The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles

BMIとART治療転帰

BMI* (kg/m ²)	低体重 < 18.50 (n = 92)	標準体重 18.50–24.99 (n = 2,605)	過体重 25.0–29.99 (n = 1,027)	肥満/クラスI 30.00–34.99 (n = 477)	肥満/クラスII 35.00–39.99 (n = 275)	肥満/クラスIII ≥ 40.00 (n = 133)
No. of oocytes retrieved ^a	1.01 (0.94–1.09)	Reference	0.98 (0.96–1.01)	0.99 (0.95–1.02)	0.99 (0.94–1.04)	1.02 (0.95–1.09)
No. of embryos transferred ^a	0.96 (0.80–1.16)		1.01 (0.95–1.07)	0.99 (0.91–1.08)	1.00 (0.90–1.11)	1.01 (0.86–1.19)
Implantation ^b	0.92 (0.54–1.58)		0.93 (0.77–1.12)	0.69 (0.53–0.90)	0.52 (0.36–0.74)	0.58 (0.35–0.96)
Clinical pregnancy ^b	0.98 (0.57–1.70)		0.90 (0.74–1.09)	0.70 (0.53–0.92)	0.41 (0.27–0.62)	0.43 (0.24–0.76)
SAb ^b	1.12 (0.39–3.18)		0.75 (0.50–1.14)	1.16 (0.71–1.89)	0.77 (0.36–1.62)	1.27 (0.53–3.05)
Biochemical ^b						1.63 (0.78–3.39)
Global miscarriage ^b						1.92 (1.14–3.22)
Ectopic pregnancy ^b						1.23 (0.15–9.99)
Live birth ^b						0.32 (0.16–0.64)
Multiple birth ^b						
Twins	0.83 (0.29–2.39)		0.76 (0.52–1.11)	0.93 (0.53–1.62)	0.85 (0.35–2.06)	0.93 (0.22–3.83)
Triplets	–		1.5 (0.41–2.71)	0.64 (0.11–3.71)	–	4.87 (0.47–50.07)

Note: Data presented as: ^a incidence rate ratio (95% confidence interval [CI]) (Poisson regression); or ^b odds ratio (95% CI) (logistic regression). SAb = spontaneous abortion.

Moragianni. BMI effect on ART outcomes. Fertil Steril 2012.

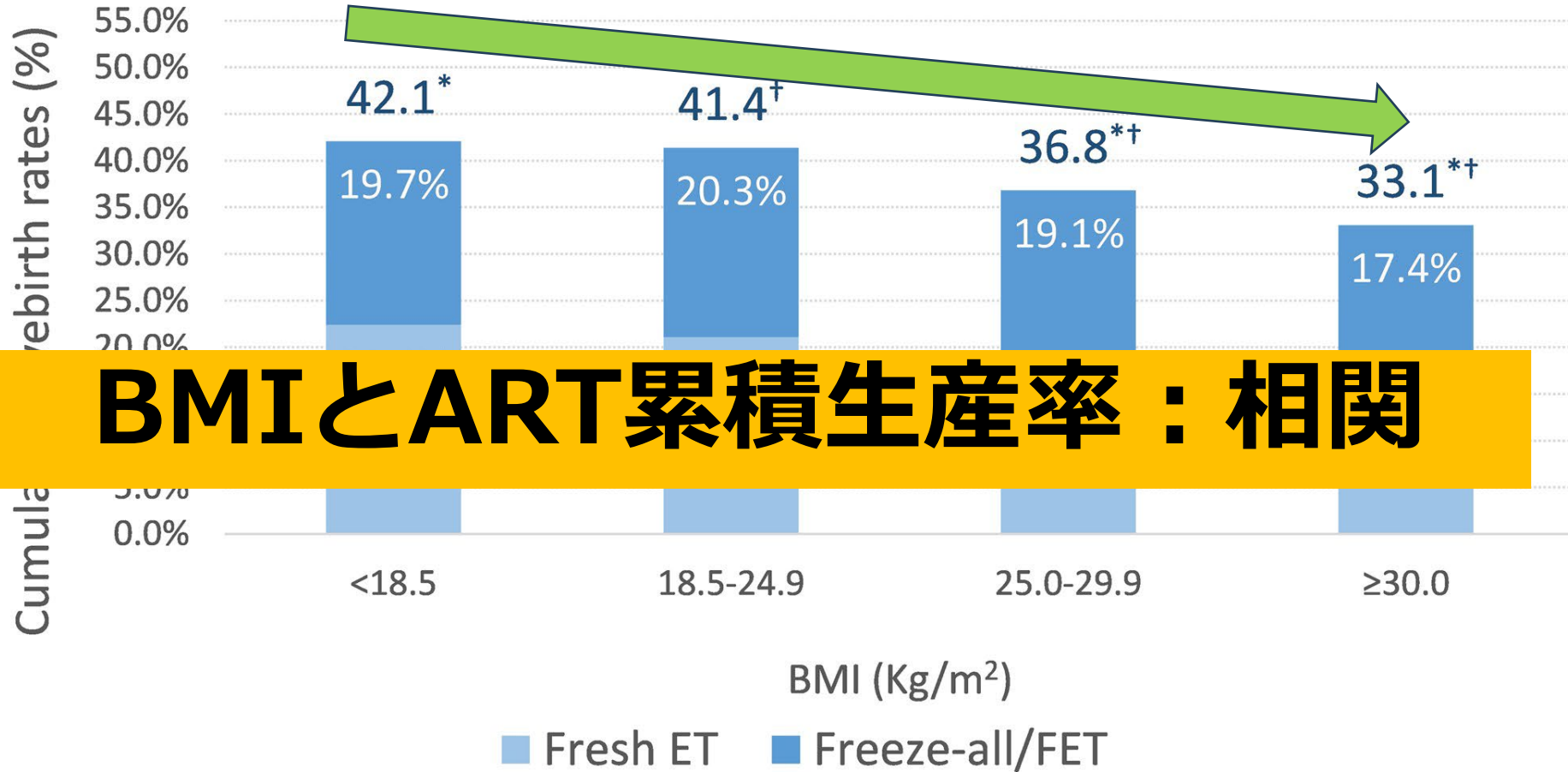
肥満 (BMI ≥ 30) ⇒ 着床率 ↓

母年齢, 父年齢, FSH基礎値, 胚質, 卵巣刺激期間, ゴナドトロピン投与量, 血清E₂ピーク値, ICSI使用, 胚移植日, 採卵数, 移植胚数を交絡因子として調整. * WHO BMIカテゴリーに基づいて分類.

対象: 20–47歳, 初回IVF/ICSI, 自己卵子使用. 除外: 提供卵子使用, 代理母, 凍結融解胚移植周期.

肥満患者 (クラスI, II, III) では、標準体重のコホートよりも着床, 臨床的妊娠, 生産が有意に少ない。
Global miscarriage (生化学的妊娠と自然流産の両方を含む) は、肥満クラス IIIでのみ有意に高かった。
* これらの結果は、年齢とBMIの相互作用を考慮した後でも変わらず。

BMIと累積生産率



BMIとART累積生産率：相関

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/m²), 標準体重 (18.5~24.9 kg/m²), 過体重 (25.0~29.9 kg/m²), 肥満 (30.0 kg/m²)に区分.

累積妊娠率に対する女性年齢とBMIの関連

Female BMI (kg/m²)

年齢に応じた個別の減量アプローチが必要

Female age (years)	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
	56.4%	56.7%	56.4%	55.6%	54.0%	51.8%	48.7%	44.8%	40.1%	34.7%	28.7%	22.6%	16.7%	11.5%
	57.7%	58.0%	57.7%	56.8%	55.3%	53.1%	50.0%	46.1%	41.4%	35.9%	29.8%	23.5%	17.5%	12.1%
	54.7%	55.0%	54.7%	53.8%	52.3%	50.0%	46.9%	43.1%	38.4%	33.0%	27.2%	21.3%	15.7%	10.8%
	51.3%	51.6%	51.3%	50.4%	48.9%	46.6%	43.6%	39.7%	35.2%	30.1%	24.5%	19.0%	13.9%	9.5%

翌年までにBMIカテゴリーを1段階下げることが有益

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。

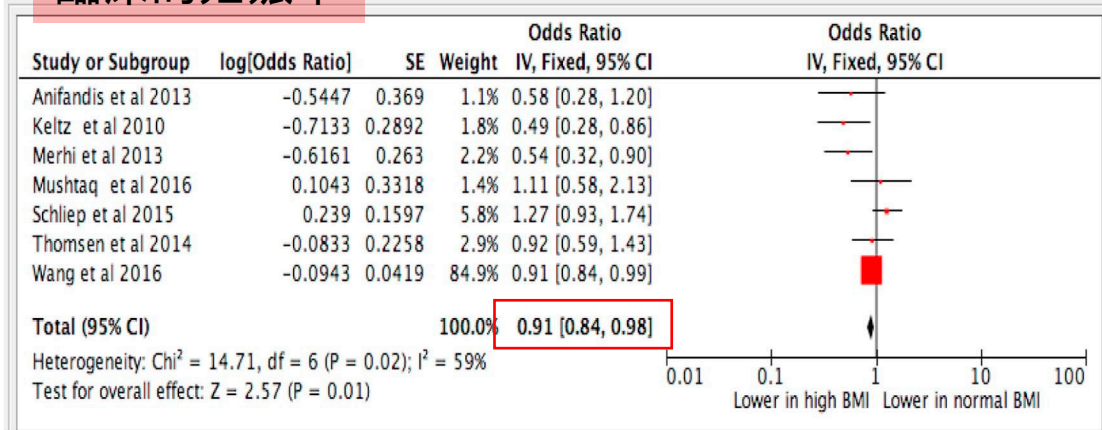
年齢に応じた個別の減量アプローチが必要

Meta-analysis

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

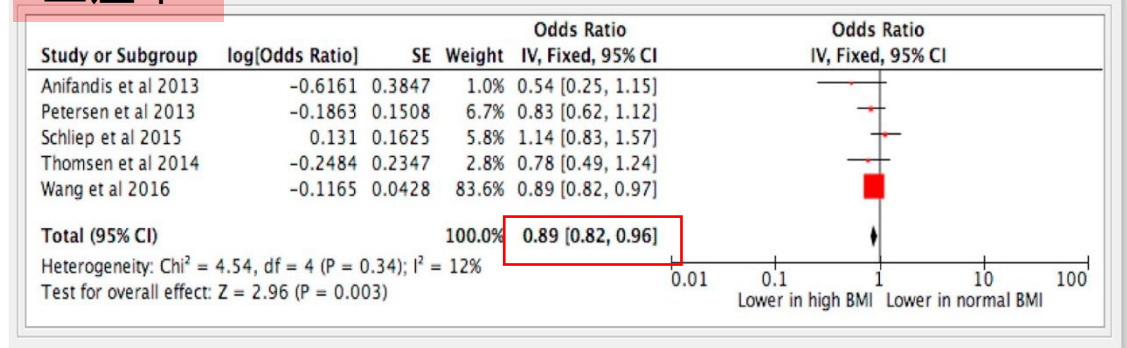
男性のBMIが胚移植転帰に与える影響

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。

男性の肥満⇒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 ²)	22.1 ± 5.4	22.2 ± 4.9	ns
内膜調整期間 (日)	22.2 ± 11.2	25.2 ± 11.3	ns
移植胚数	1534	93	ns
良好胚移植数	117	9	ns
ドナー年齢 (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 (%)	2.5 (3/120)	0 (0/9)	ns

女性の喫煙⇒妊娠率 ↓

*mean ± SD.

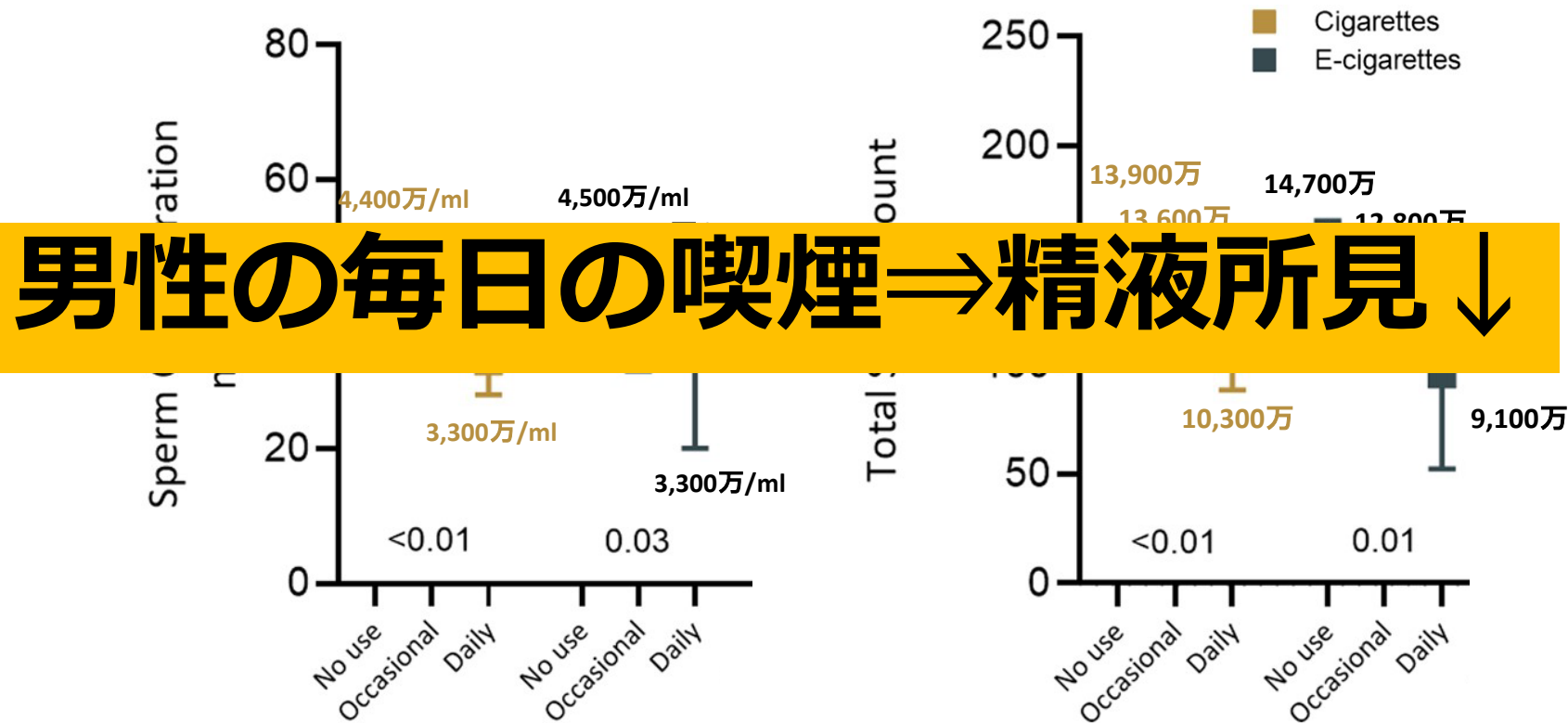
対象: 提供卵子使用周期, 夫が非喫煙者, ドナーは ≤10本/日の non-heavy smoker のみ, D3ET, HRT 周期 (前周期黄体期中期 ~ GnRHag 投与),

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

対象: 男性 (デンマーク), 平均年齢19.0歳 (18.4-22.4), アンケートにて一般的な健康状態, 生殖関連, 健康に関する行動などについて回答 (n=1,219). 電子タバコDaily use者の大多数は、ニコチンを含んでいると回答しており, 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

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

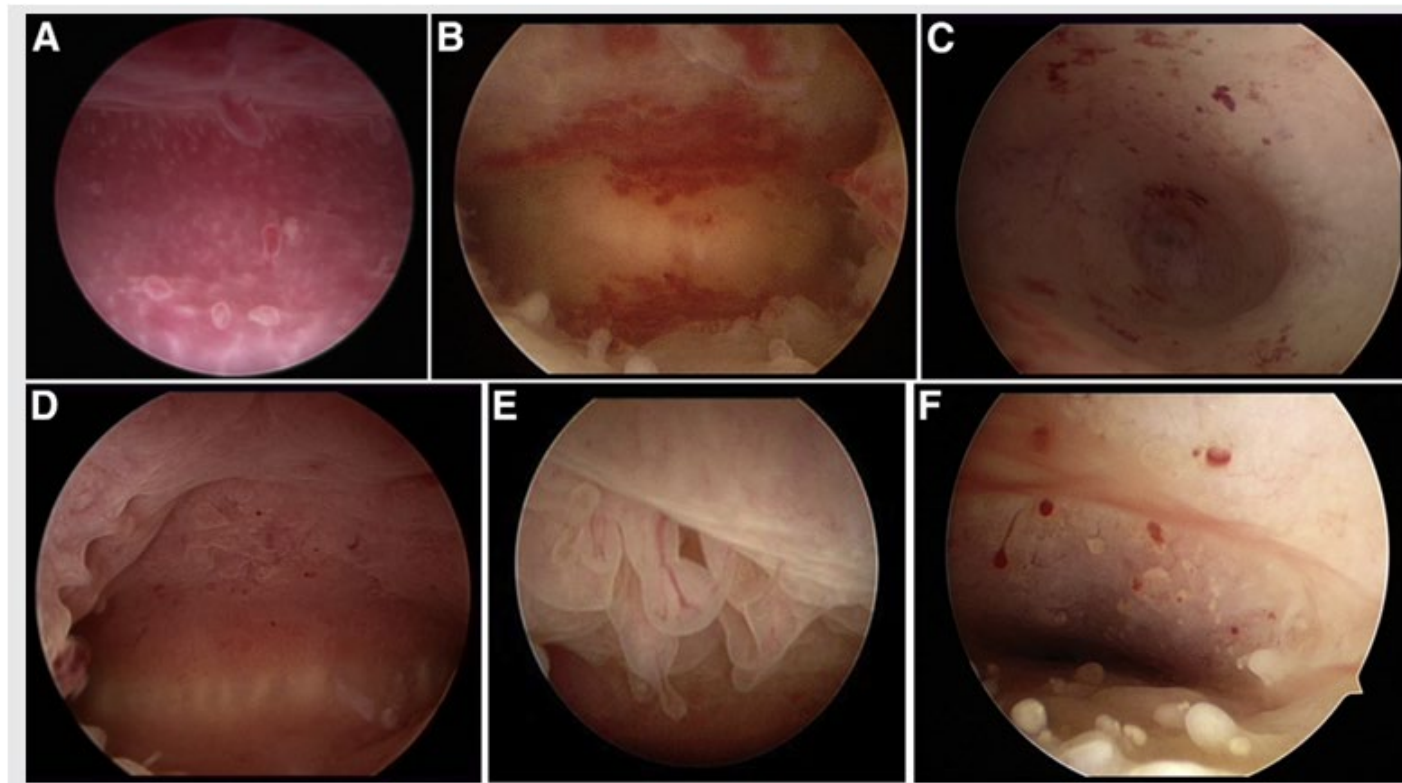
	対象	n	CE頻度	CD138閾値	アウトカム評価
Johnston MacAnanny et al., 2009	IVF-ET, RIF	33	30.3%	1/HPF (10/10 HPF)	妊娠と流産
Zolghadri et al., 2010	原因不明の 反復自然流産	142	42.9%	1/HPF (10/10 HPF)	流産(後方視的)
McQueen et al., 2015	2回以上の 妊娠喪失	107	56%	1/HPF (10/10 HPF)	自然妊娠, 生産, 流産
Chen et al., 2016	不明	不明	不明	5/HPF	不明, 流産, 生産(後方視的)
Kitaya et al., 2017	不明	不明	不明	不明	妊娠, 生産, 流産
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

CEの診断基準、頻度は様々

Randomized-controlled observer study

Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study

子宮鏡による慢性子宮内膜炎の診断基準 (Delphi調査による提案)



(A)イチゴ状発赤

(B)局所的鬱血

(C)出血点

(D, E)局所または広範囲のマイクロポリープ

(F)卵胞期の間質浮腫による子宮内膜の肥厚と淡明な外観

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
CD138(+) 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
CE有病率	14 (15.7)	258 (85.7)	20 (69.0)	30 (78.9)	6 (46.2)	< .0001

**内膜ポリープ、粘膜下筋腫、子宮腔癒着、中隔子宮
⇒慢性子宮内膜炎の頻度 ↑**

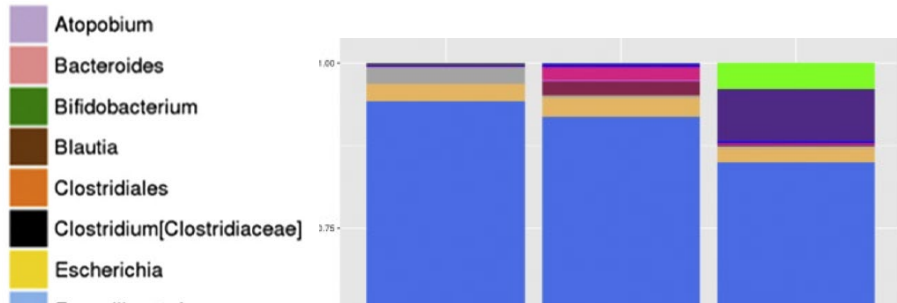
内膜ポリープ併存	—	—	16 (55.2)	17 (44.7)	10 (76.9)	.14
ポリープを認めない 女性のCE有病率	14 (15.7)	—	4 (30.8)	16 (76.2)	0 (0)	< .0001

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免疫組織染色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)**

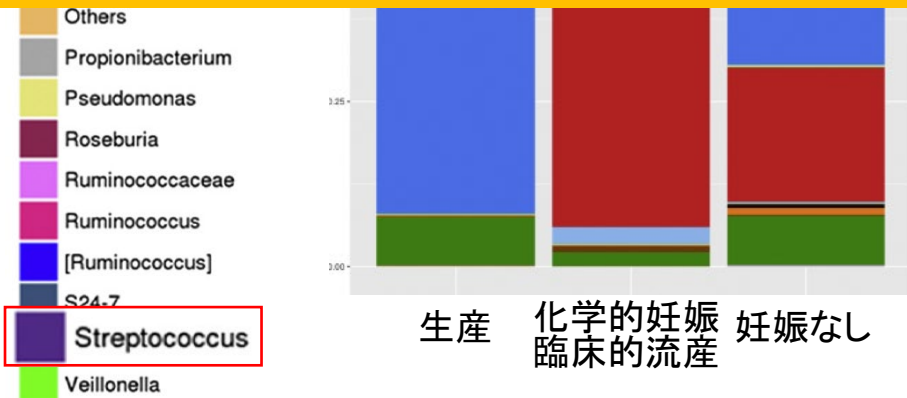
Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure

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 ²)	24.18 ± 5.18	22.45 ± 4.02	.30
妊娠歴	1.71 ± 2.44	1.53 ± 2.32	.84

Lactobacillus優勢 (>90%) : 着床率 ↑



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
妊娠率 /周期	12/17 (70.6%)	5/15 (33.3%)	.03^a
着床率 /移植胚	17/28 (60.7%)	6/26 (23.1%)	.02^a
継続妊娠率 /周期	10/17 (58.8%)	2/15 (13.3%)	.02^a
流産率	2/12 (16.7%)	3/5 (60.0%)	.07
生産率 /周期	10/17 (58.8%)	1 ^b /15 (6.7%)	.002^a

mean ± SD, a: χ^2 検定, Studentのt検定

対象: IVF治療中でERAにより“Receptive”と判定された不妊患者. 25-40歳, 正常核型, ICSIまたは卵子提供治療中で少なくとも1個の良好胚を移植. 1カ月以内に抗生剤やプロバイオティクスを使用した患者は除外.

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	hCG陽性率	62.6% (82/131)	14.1% (9/64)	<0.001
	臨床的妊娠率	42.0% (55/131)	12.5% (8/64)	<0.001
	継続妊娠率	33.6% (44/131)	9.4% (6/64)	<0.001

抗生物質治療後、臨床成績改善!?

ET2周期の累積転帰	臨床的妊娠率	64.5% (79/131)	33.3% (25/64)	0.005
	継続妊娠率	48.9% (64/131)	32.8% (21/64)	0.028
	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
	生産率	48.9% (64/131)	31.2% (20/64)	0.020
	妊娠週数 (単胎)	38.8±1.71	37.6±3.42	0.044
	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	Gardnelleria
	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	Streptococcus, Atopobium
	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	(Enterobacteriaceae)腸内細菌科 (Escherichia)
	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	Mycoplasma
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	Atopobium, Gardnerella
	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	Streptococcus
	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	(Enterobacteriaceae)腸内細菌科 (Enterococcus)

* 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

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン

表2-1 抗リン脂質抗体症候群改訂分類基準 (Sapporo criteria, 2006年シドニー改変)

臨床所見

1. 血栓症

1回以上の動脈、静脈あるいは小血管血栓症

(血栓症は画像検査や病理検査で確認され、血管炎による閉塞を除く)

2. 妊娠合併症

a. 1回以上の妊娠10週以降の原因不明子宮内胎児死亡(胎児形態異常なし)

b. 1回以上の子癇、重症妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全*による妊娠34週未満の早産(新生児形態異常なし)

*胎盤機能不全には、胎児低酸素症を疑わせる胎児心拍数パターン異常、ドップラー血流速度波形異常、羊水過少、10パーセンタイル未満のlight for gestational age児が含まれる

c. 3回以上の連続した妊娠10週未満の原因不明流産(子宮形態異常、内分泌異常、染色体異常を除く)

検査基準(12週以上の間隔で2回以上陽性)

1. ループスアンチコアグラント(LA)陽性

2. 抗カルジオリピン抗体(IgG/IgM)が中高力価(40 GPL/MPL以上、または健常人の99パーセンタイル以上)

3. 抗 β_2 GPI抗体(IgG/IgM)が陽性(健常人の99パーセンタイル以上)

診断

臨床所見の1項目以上、かつ検査基準の1項目以上が存在する

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

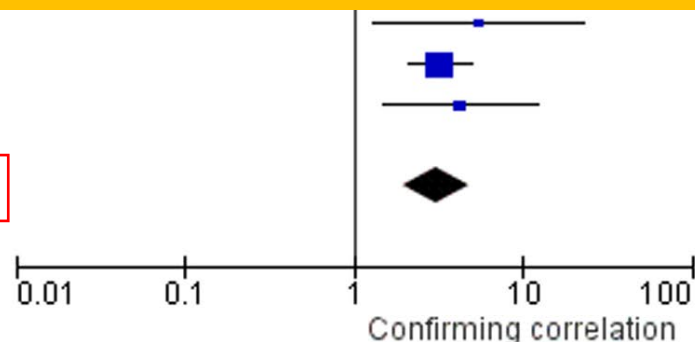
抗リン脂質抗体*が着床不全に及ぼす影響

抗リン脂質抗体陽性の女性に反復着床不全の女性、抗リン脂質抗体陰性の女性に反復着床歴がある女性

**抗リン脂質抗体陽性の女性は、
反復着床失敗を経験するリスクが約3倍**

Kaider 1996	11	42	2	42	8.6%	5.50 [1.30, 23.32]
Khizroeva 2018	75	178	22	169	52.4%	3.24 [2.11, 4.96]
Qublan 2006	17	90	4	90	15.2%	4.25 [1.49, 12.14]
Total (95% CI)		438		426	100.0%	3.06 [1.97, 4.77]

Total events 129 41
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $\text{Chi}^2 = 5.85$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.32$); $I^2 = 15\%$
Test for overall effect: $Z = 4.95$ ($P < 0.00001$)

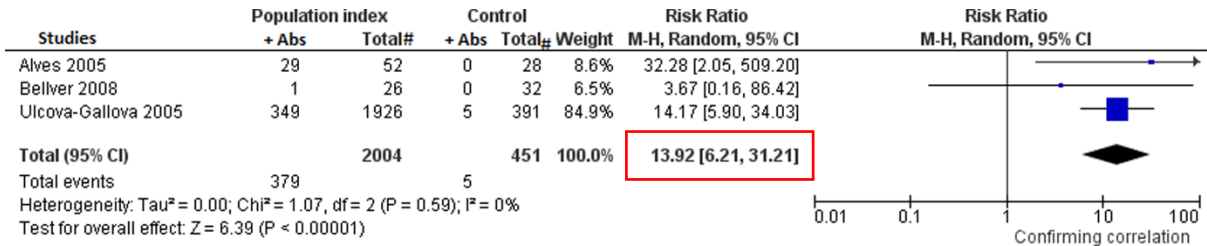


* 抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン, 抗 β_2 グリコプロテインI, 抗ホスファチジルセリン, 抗ホスファチジルコリン, 抗ホスファチジルエタノールアミン, 抗ホスファチジルイノシトール, 抗ホスファチジン酸, 抗ホスファチジルグリセロール抗体)のIgG, IgMまたはIgA isotypesのいずれか。

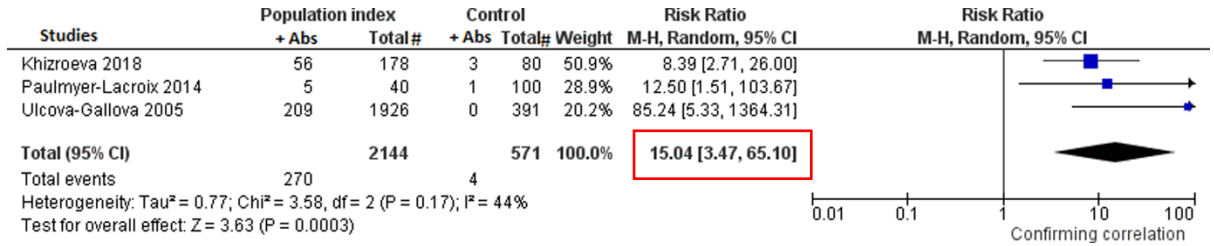
対象: APSに罹患した女性や血栓症の病歴のある女性を含まない, 既知の自己免疫疾患・内分泌疾患または感染症に罹患していない生殖年齢の健康な女性

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*

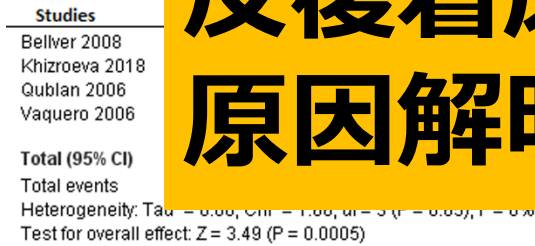
抗カルジオリピンIgG抗体



抗β₂グリコプロテインI抗体



ループス



**反復着床不全患者にも抗体の測定を行い、
原因解明と治療提案ができる可能性がある**

* 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

抗リン脂質症候群 (APS)の診断を受けていない女性において、APSの定義に含まれる抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 抗β₂グリコプロテインI抗体は, IVF-ETにおける着床失敗と強く関連している。

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)

**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!?**

生児獲得率/移植(胚)数 0.77 (0.38–1.57)

* β 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 $p < 0.05$.

対象: 抗リン脂質抗体, 抗核抗体, β 2グロブリン自己抗体のうち1つ以上陽性で, 10個以上の胚を移植して妊娠に至らなかった女性 (n=143).

除外: 子宮鏡で子宮腔内に異常が認められた, 骨粗しょう症, 血栓性素因がある, 血小板機能不全などの血液学的・血栓性疾患を有する女性.

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.

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 (337-357)	1.03 (0.91-1.17)	2142 (10)	moderate
性器出血	8/1000	9/1000 (1-58)	1.01 (0.14-7.13)	487 (1)	very low

**低用量アスピリン投与は、
妊娠率↑、流産率↓に寄与しない!?**

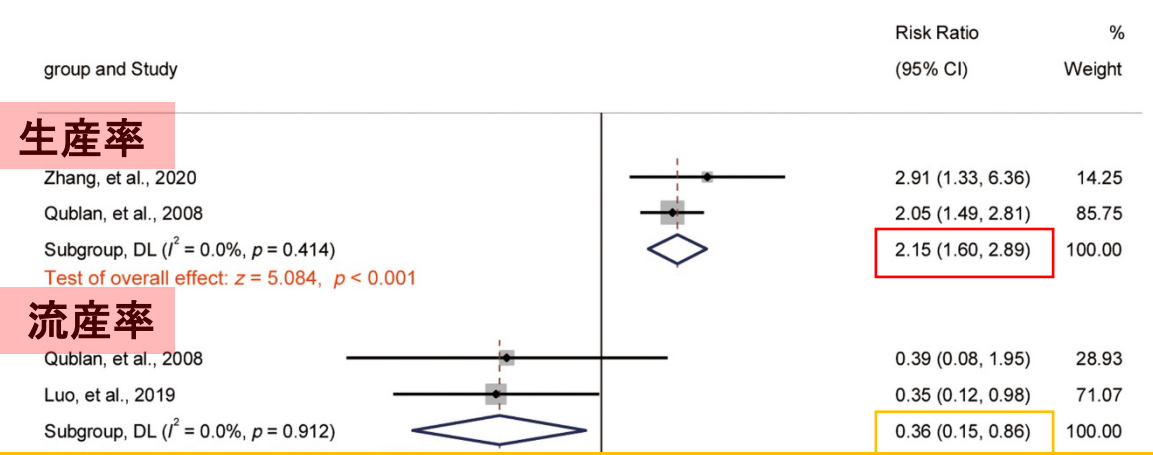
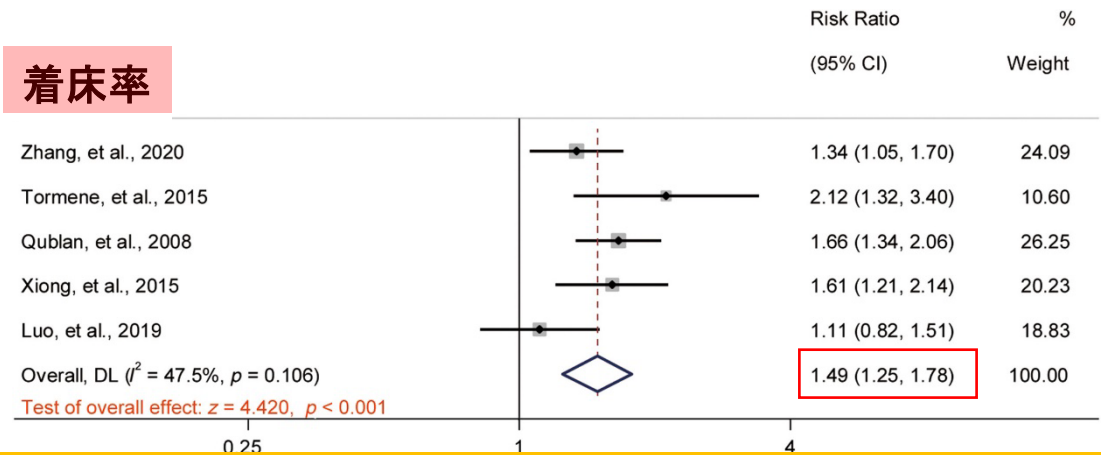
Low dose aspirin: <150 mg/day, 対象群: プラセボ投与または介入なし

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。

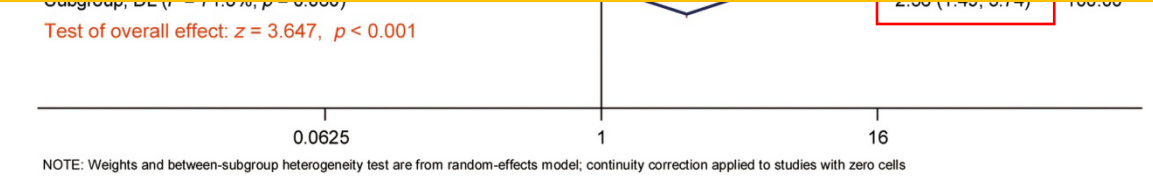
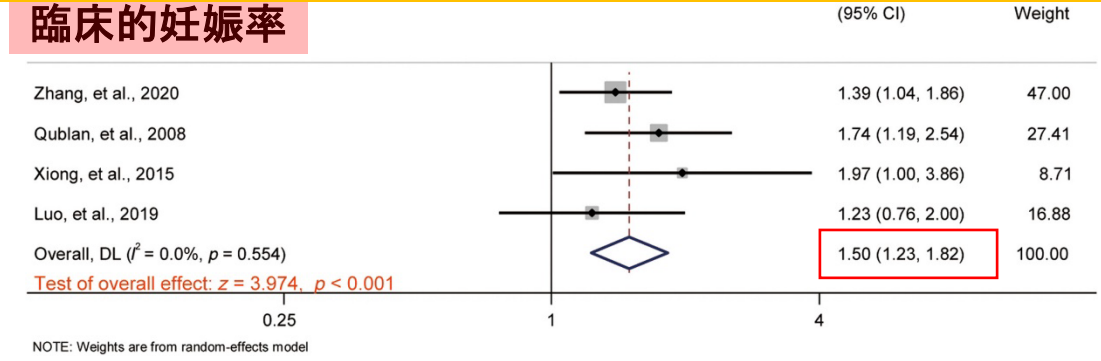
Meta-analysis

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



血栓性素因女性に低分子ヘパリン投与は有用!?



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。

対象: 診断基準に従って血栓症と診断され(反復着床不全またはIVF不成功に関係なく), IVF/ICSIを受ける患者,
 介入: 研究群; LMWHを受ける患者(用量, カテゴリーに関係なく), 対照群; プラセボ投与または治療なし。
 全てRCT対象だが、Very-low-certainty evidence(サンプルサイズ, 研究間の異質性などにより)とコメントあり。

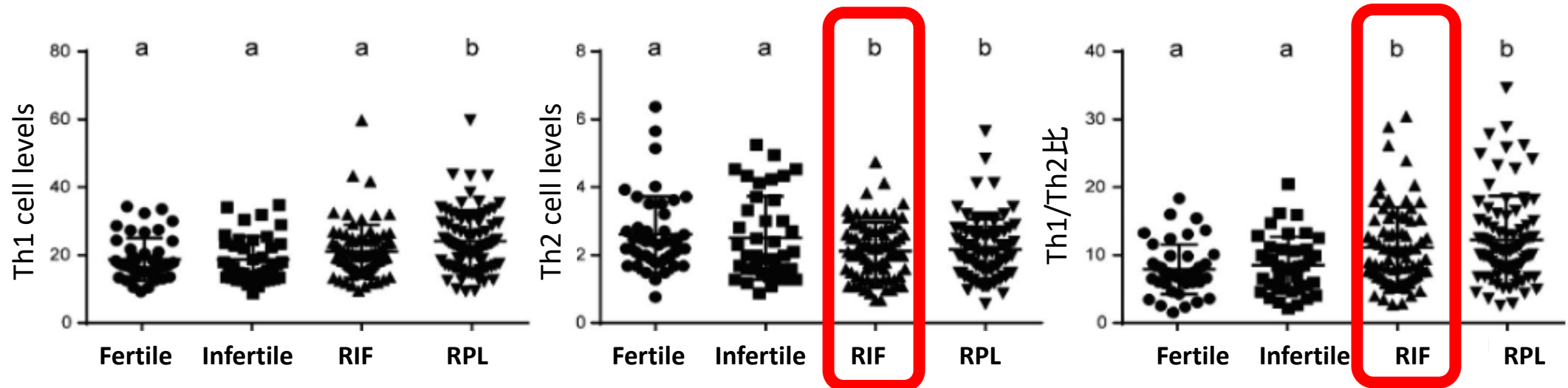
VIII : 免疫学的要因

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

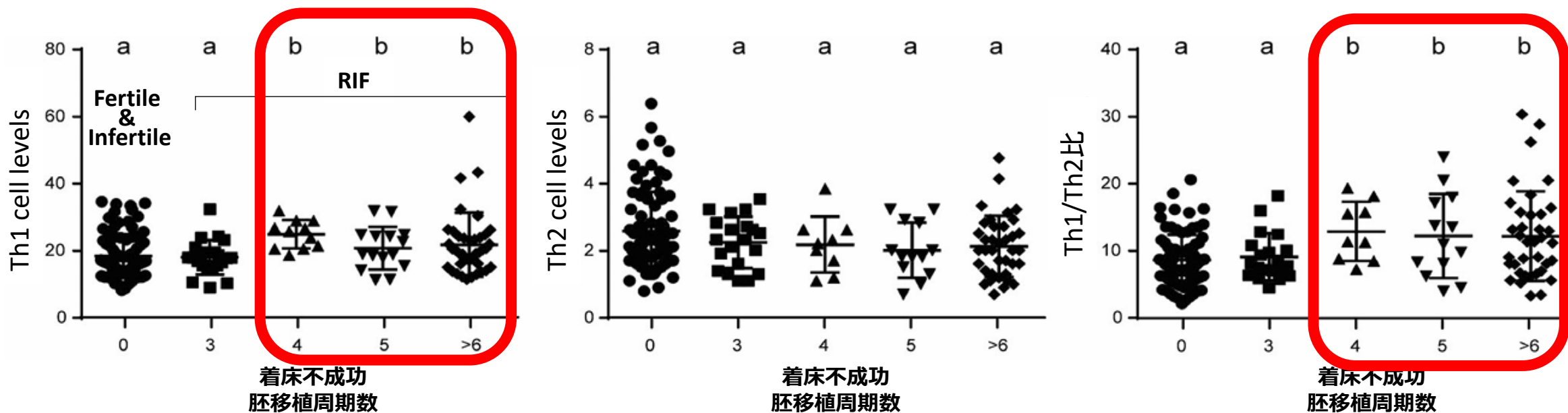
妊孕性のある女性 (Fertile) , 一般不妊治療患者 (Infertile) , 反復着床不全 (RIF) , 反復妊娠喪失 (RPL) の女性



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

Th1/Th2細胞比と着床不成功に至った胚移植周期数の関係



a, b: 異なる文字は互いに有意に異なることを示す (p < .05).

**Th1高値とTh1/Th2比高値：
4回以上の着床不成功と関連**

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!?

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.

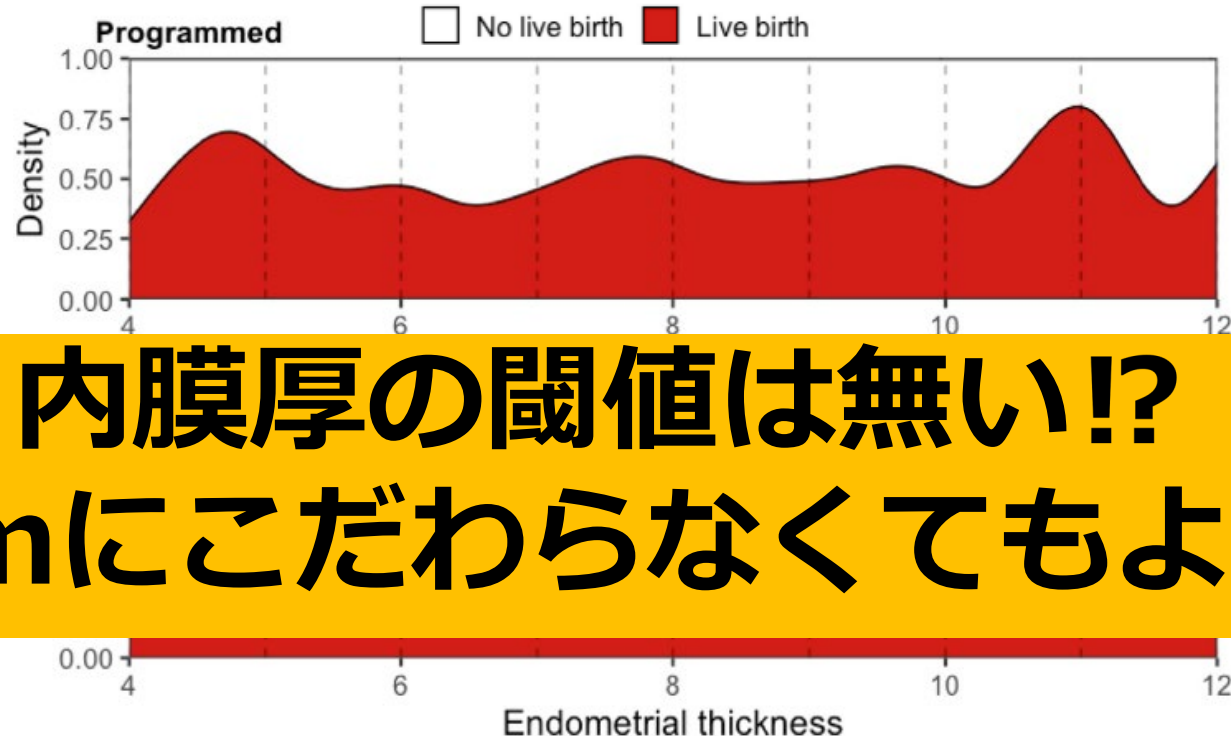
IX : 子宮内膜厚の再評価

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】 正倍数性胚盤胞 (D5, 6: 3CC以上をBiopsy実施), SET. 子宮因子、卵管水腫は除外

【方法】 Programmed cycles (n=644): trilaminar pattern (E投与後10-16日目)でP投与開始。
内膜厚でキャンセルしない.P投与の120時間後にET.

tNC (n=315) : LH値上昇後のE値の低下とP値 \geq 1.5 ng/mlで排卵と判断してP開始。
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
1500
1000
500
0

「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

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

≤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)

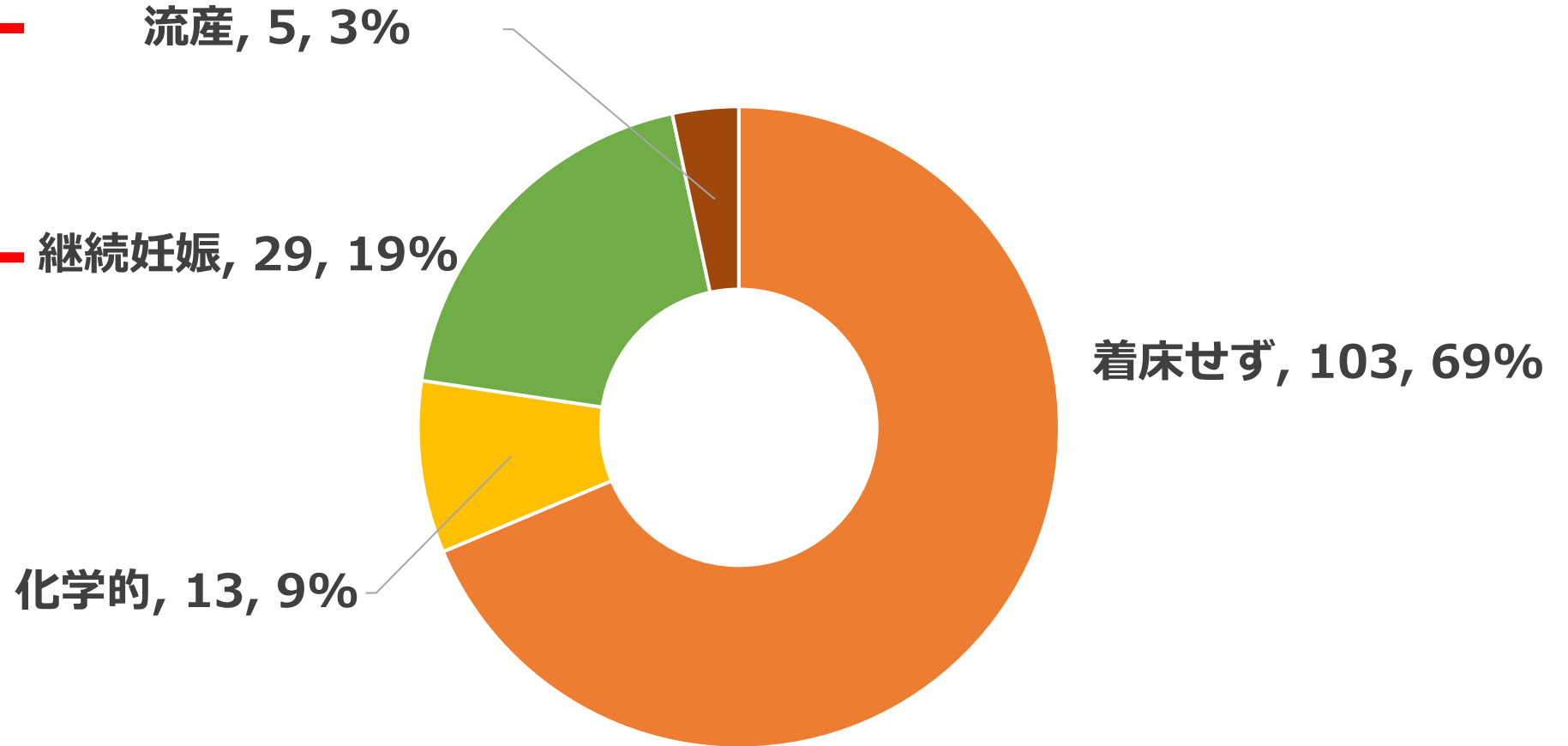
ET時の内膜の厚さ

(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(+)

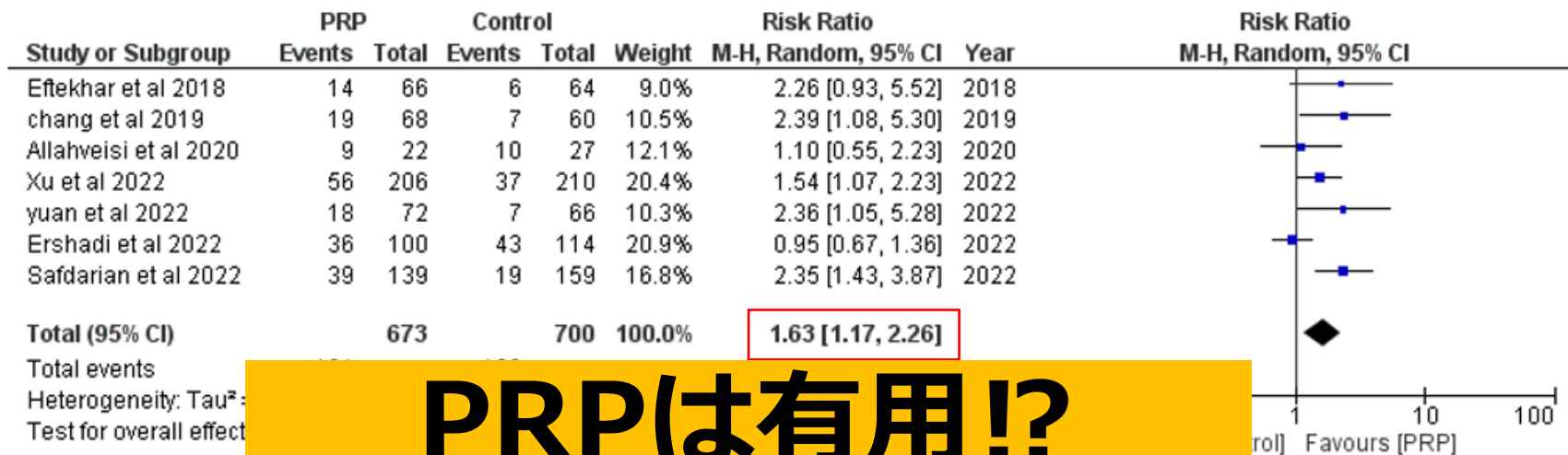
PRP

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

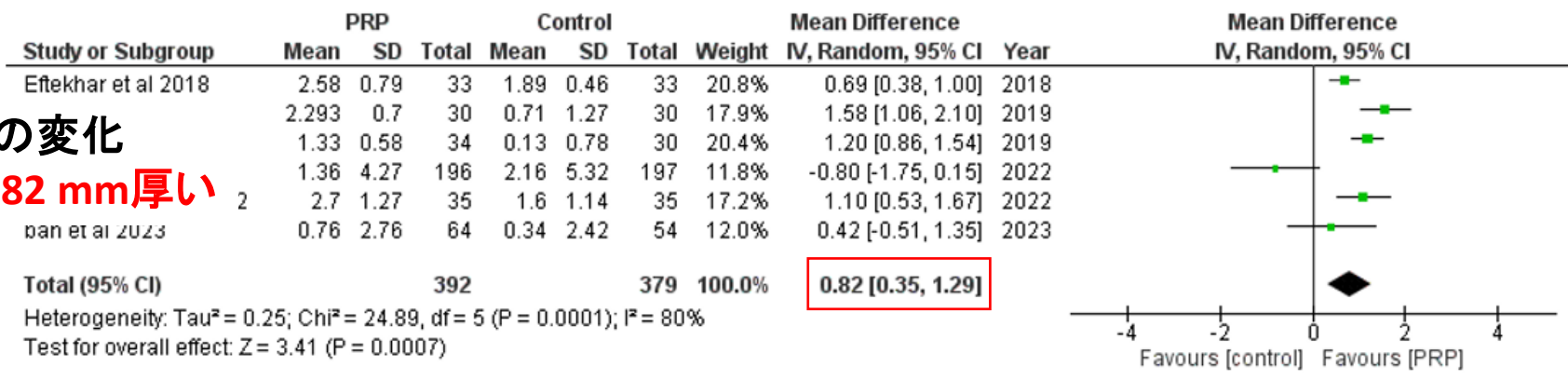
PRP注入で
1.63倍増加



PRPは有用!?

PRP子宮腔注入の子宮内膜厚に対する効果

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

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

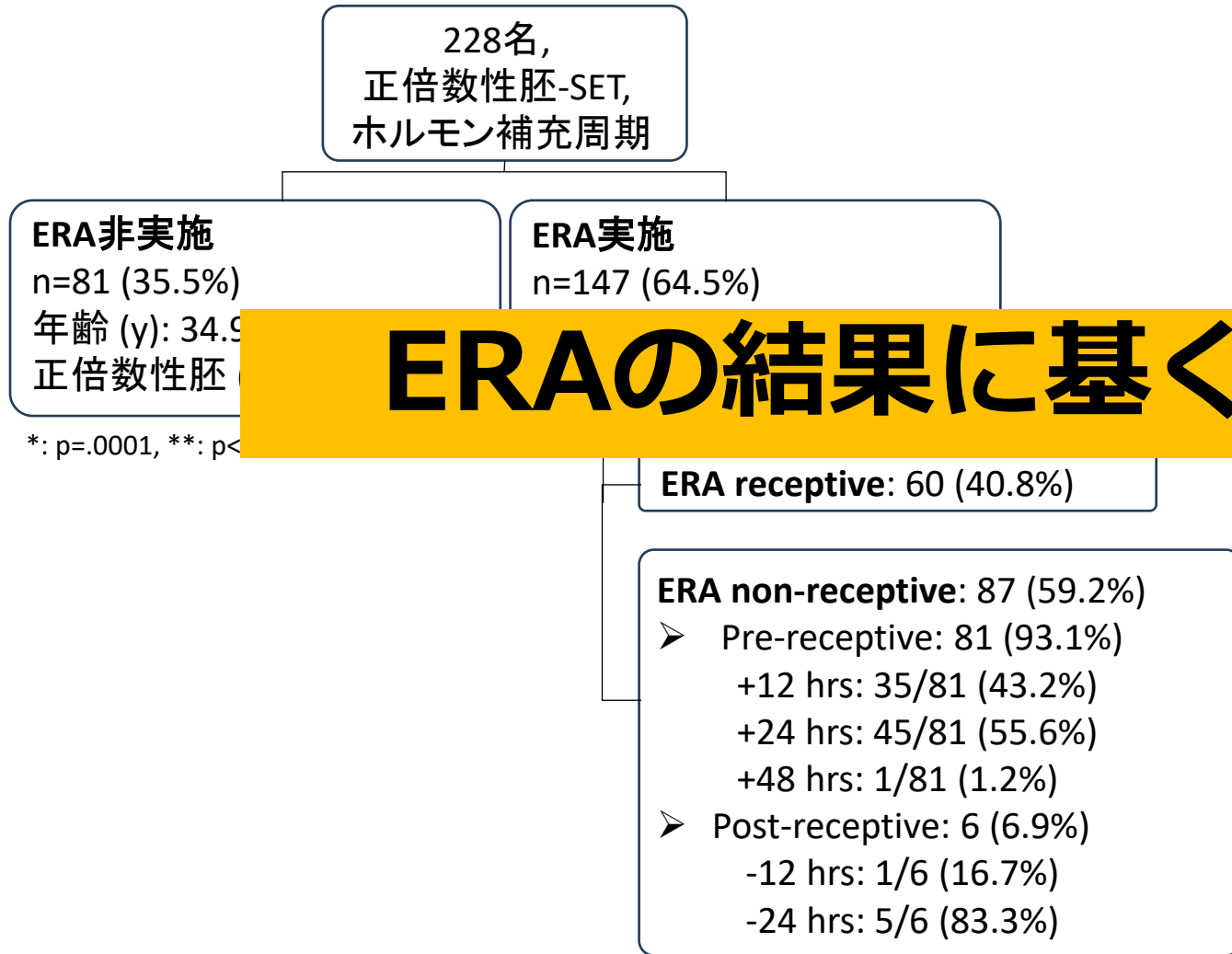
	PET* (n=80)	凍結融解胚移植 (n=92)	新鮮胚移植 (n=94)	PET vs. 凍結融解胚移植		PET vs. 新鮮胚移植	
				RR (95%CI)	p	RR (95%CI)	p
妊娠率, n (%)	58 (72.5)	50 (54.3)	55 (58.5)	1.33 (1.06-1.68)	0.01	1.24 (1-1.54)	0.057
着床率, n (%)	63/110 (57.3)	60/139 (43.2)	58/150 (38.6)	1.33 (1.03-1.70)	0.03	1.48 (1.14-1.92)	0.004
生産率, n (%)	45 (56.2)	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)	0 (0.0)				
余剰胚を凍結保存した割合, n (%)	42 (52.5)	42 (45.7)	42 (44.7)				
余剰胚 胚移植による妊娠, n	18	15	4				
累積妊娠率, n (%)	76/80 (95)	65/92 (70.6)	59/94 (62.8)	1.34 (1.17-1.55)	<0.0001	1.51 (1.28-1.78)	<0.0001
累積生産率, n (%)	57 (71.2)	51 (55.4)	46 (48.9)	1.28 (1.02-1.62)	0.04	1.46 (1.13-1.87)	0.003
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)				
患者あたり胚移植数	3.05±1.61	2.13±0.34	3.5±1.29	0.92 (-0.11-1.97)	0.09	-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 (HRT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
臨床妊娠率	50 (61.7)	90 (61.2)	.77
着床率	55 (67.9)	96 (65.3)	.45
胎子の妊娠	9/81 (11.1)	18/147 (12.3)	.91
流産率	7/53 (13.2)	15/99 (15.2)	.75

* χ^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
➤ m
愈
に
せ

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

Klimczak et al., 2018	TE	1510	-	●	●	-	●
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

「着床」に関わる「先進医療」

先進医療会議における検討状況 (令和5年6月1日時点)

○ 先進医療会議 (令和3年9月2日、令和3年10月7日、令和3年11月4日、令和3年12月2日、令和4年1月6日、令和4年2月6日、令和4

先進医療13個中9個が「着床」関連

		況	の状況	振り	奨度
PICSI	ヒアルロン酸を含有する培地を用いて、成熟精子の選択を行う技術。				
タイムラプス	培養器に内蔵されたカメラによって、胚培養中の胚を一定間隔で自動撮影し、培養器から取り出すことなく、正確な胚の評価が可能となる技術。				
子宮内細菌叢検査 (EMMA/ALICE)	子宮内の細菌叢が、正常であるのか、異常であるのか、またその菌の種類の組成を判断する検査。	適		先進医療 A	C
SEET法	胚培養液を胚移植数日前に子宮に注入し、受精卵の着床に適した環境を作り出す技術。				
子宮内膜受容能検査 (ERA)	子宮内膜を採取し、次世代シーケンサーを用いて遺伝子の発現を解析し、内膜組織が着床に適した状態であるのかを評価する検査。				
子宮内膜スクラッチ	胚移植を行う予定の前周期に子宮内膜のスクラッチ (局所内膜損傷を与える) を行い、翌周期に胚移植を行う技術。				
IMSI	強拡大の顕微鏡を用いて、成熟精子の選択を行う技術。				
子宮内フローラ検査	子宮内の細菌叢が、正常であるのか、異常であるのか、またその菌の種類の組成を判断する検査。	条件付き 適	適		
子宮内膜受容期検査 (ERPeak)	子宮内膜を採取し、RT-qPCRを用いて遺伝子の発現を解析し、内膜組織が着床に適した状態であるのかを評価する検査。	—			
二段階胚移植法	先行して初期胚を移植し、後日、継続培養を行った別の胚盤胞を移植する技術。	適			
マイクロ流体技術を用いた精子選別	特殊な膜構造を用いて、成熟精子の選択を行う技術。	—			
反復着床不全に対する投薬 (タクロリムス)	反復着床不全に対して、免疫抑制剤 (タクロリムス) の投与を行う技術。	審議中		先進医療 B	C
着床前胚異数性検査 (PGT-A)	胚から一部の細胞を採取して染色体の量の解析を行い、染色体数が正常な胚を選択する技術。				B

SEET法

Randomized Controlled Trial

Stimulation of endometrium embryo transfer (SEET):
injection of embryo culture supernatant into the
uterine cavity before blastocyst transfer can
improve implantation and pregnancy rates

SEET法 vs. 胚盤胞移植 (コントロール群)

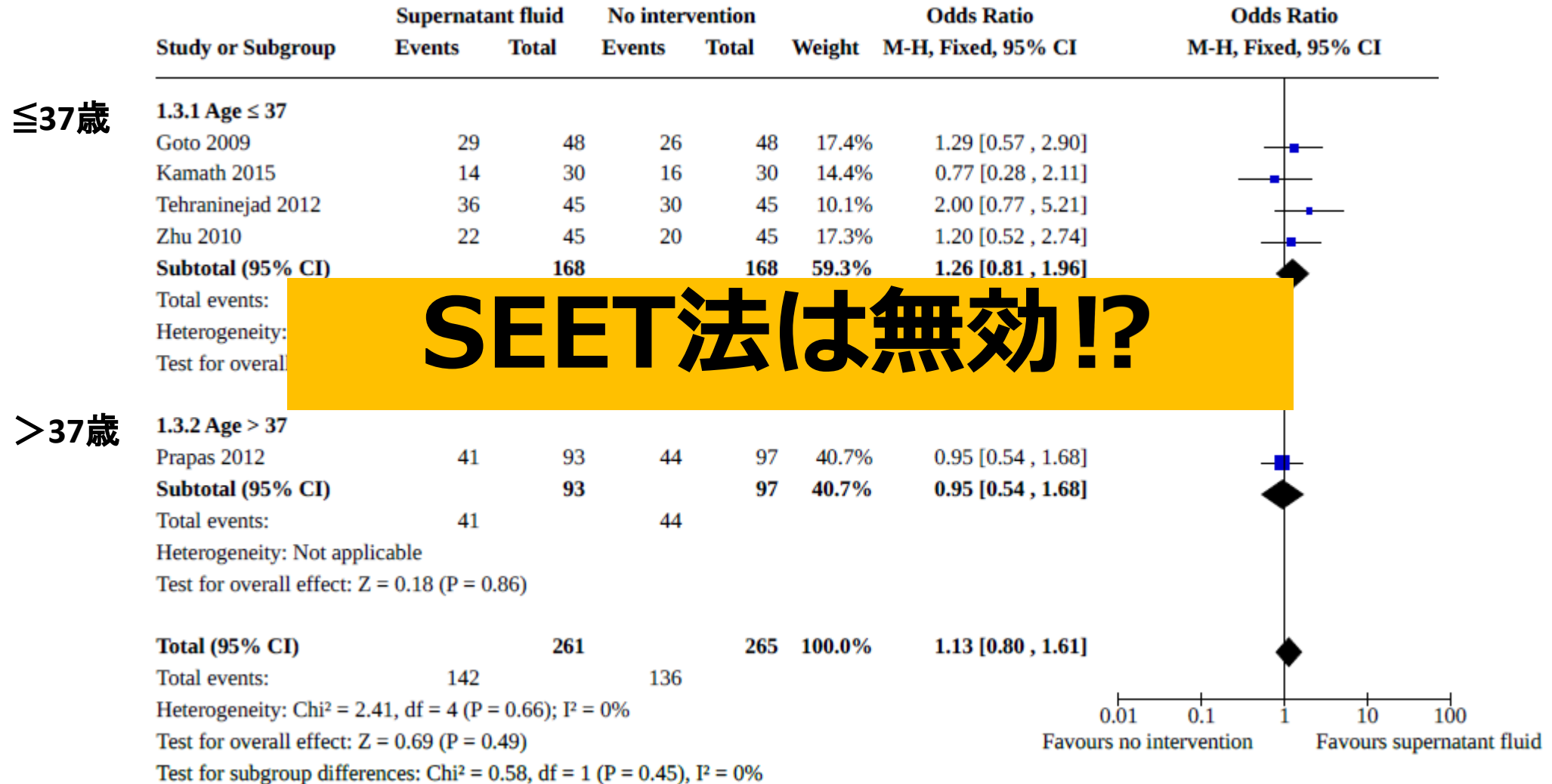
	SEET (n=23)	胚盤胞移植 (コントロール群) (n=25)	p
臨床的妊娠数	20	12	.006
単胎妊娠	17	10	
双胎妊			
臨床的妊			.006
着床率/移植胚 (%)	71.5 (23/32)	57.8 (14/24)	.007
血清b-hCG (IU/mL) on day 30	248±184	138±163	.036
エストラジオール (pg/mL) on day 23	370±224	350.5±195	.764
プロゲステロン (ng/mL) on day 23	6.7±3.6	7.1±2.8	.682

SEET法は有用!?

* 1 臨床的妊娠率: GS(+), * 2 着床率: GS数/移植胚数

Endometrial injection of embryo culture supernatant for subfertile women in assisted reproduction

SEET法 vs. 標準胚移植 臨床的妊娠

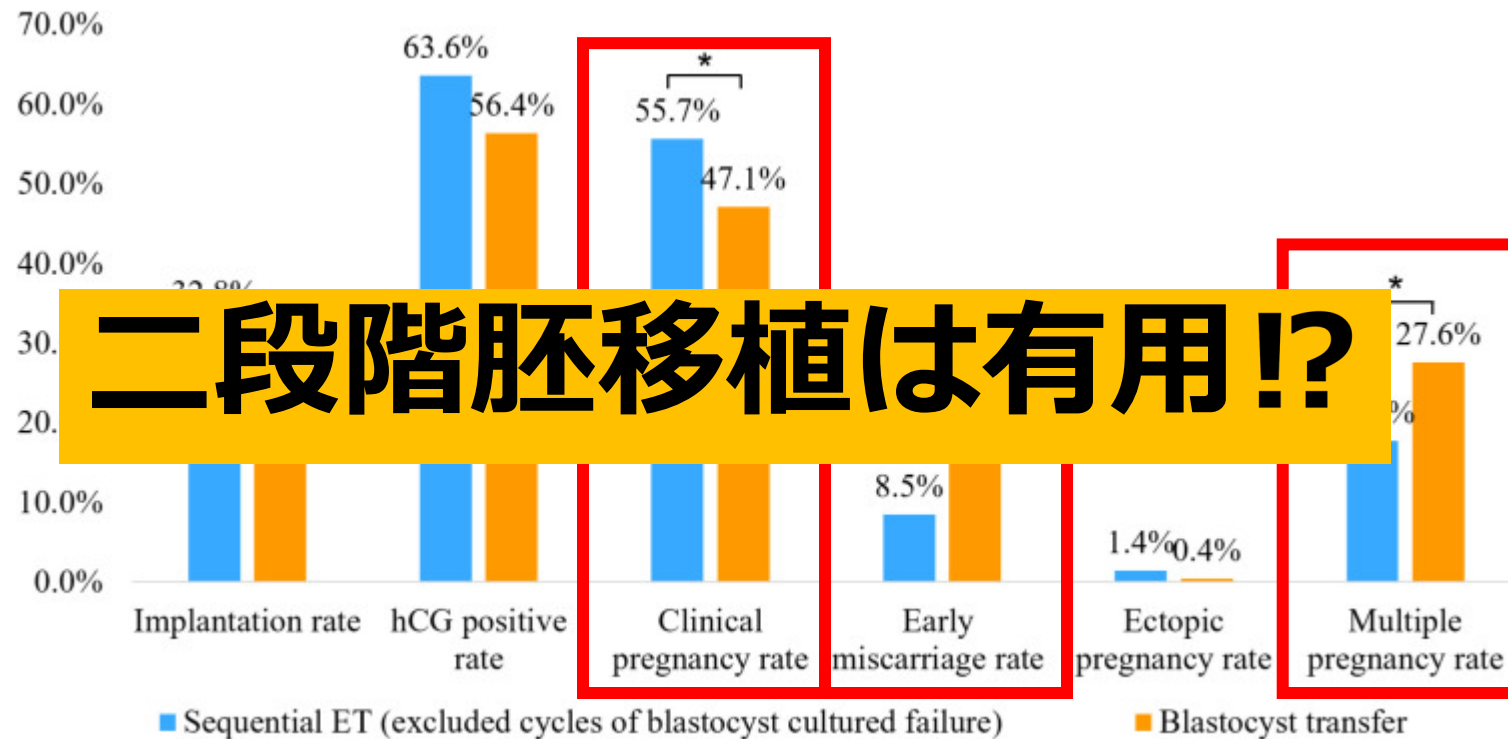


二段階胚移植

Retrospective cohort study

Sequential embryo transfer versus double cleavage-stage embryo or double blastocyst transfer in patients with recurrent implantation failure with frozen-thawed embryo transfer cycles: a cohort study

二段階胚移植と胚盤胞2個移植の胚移植転帰



二段階胚移植は有用!?

* p<0.05

対象: 3周期以上のET不成功がある患者で, 連続ET (D3初期胚1個+D5/6胚盤胞1個: D3胚を融解・ET後, 他の初期胚はBL培養継続しBLET) 実施周期 (253周期). 凍結融解胚移植 (HRT, NC, Stimulationのいずれかで内膜調整).

コントロール群: D5/6胚盤胞2個ET (493周期).

除外: PGT-A, -SR実施患者, 卵子提供周期, 内膜厚< 6 mm, 自己免疫疾患患者.

子宮内膜スクラッチ

Meta-analysis

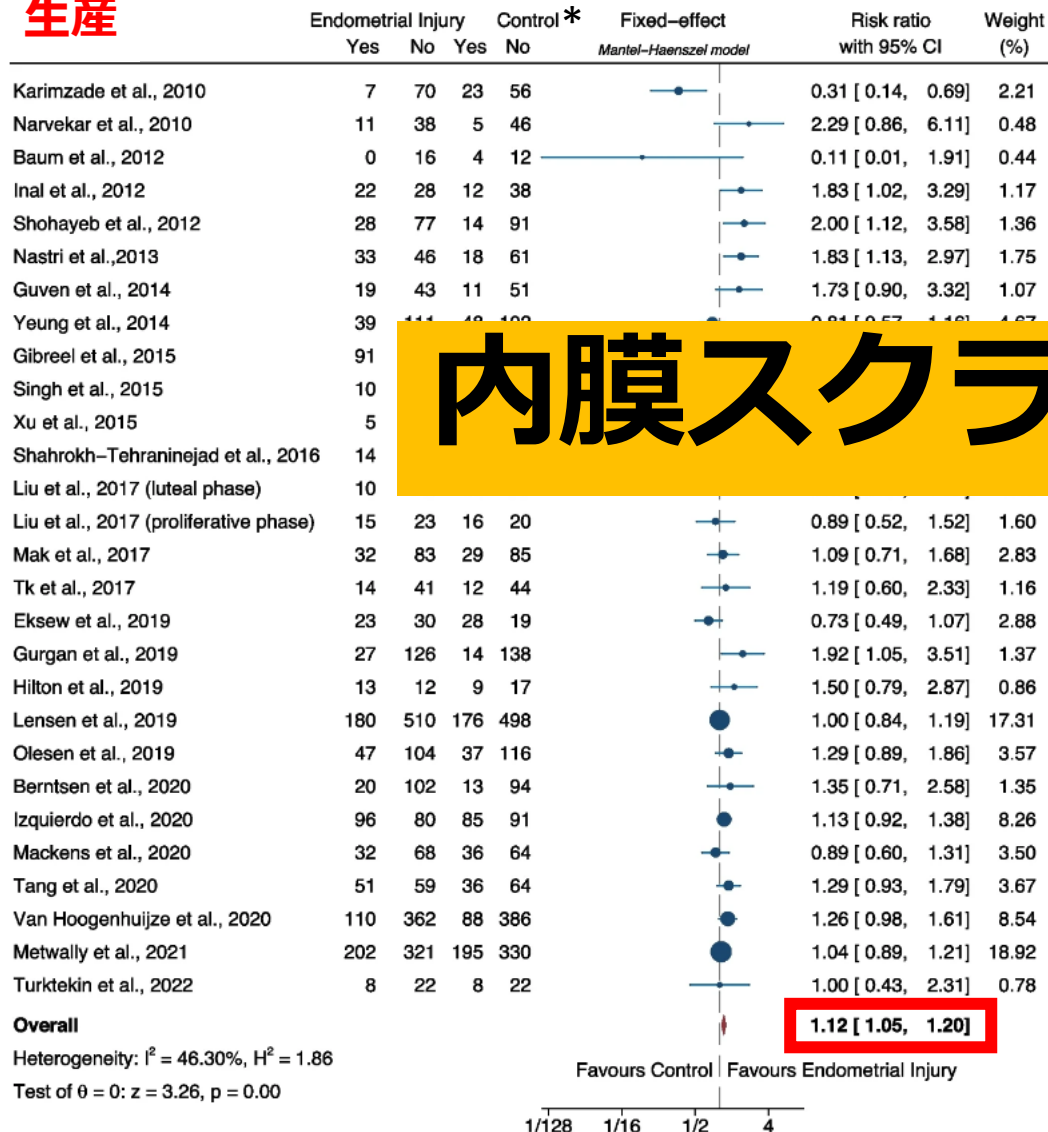
The role of endometrial scratching prior to in vitro fertilization: an updated systematic review and meta-analysis

臨床的妊娠



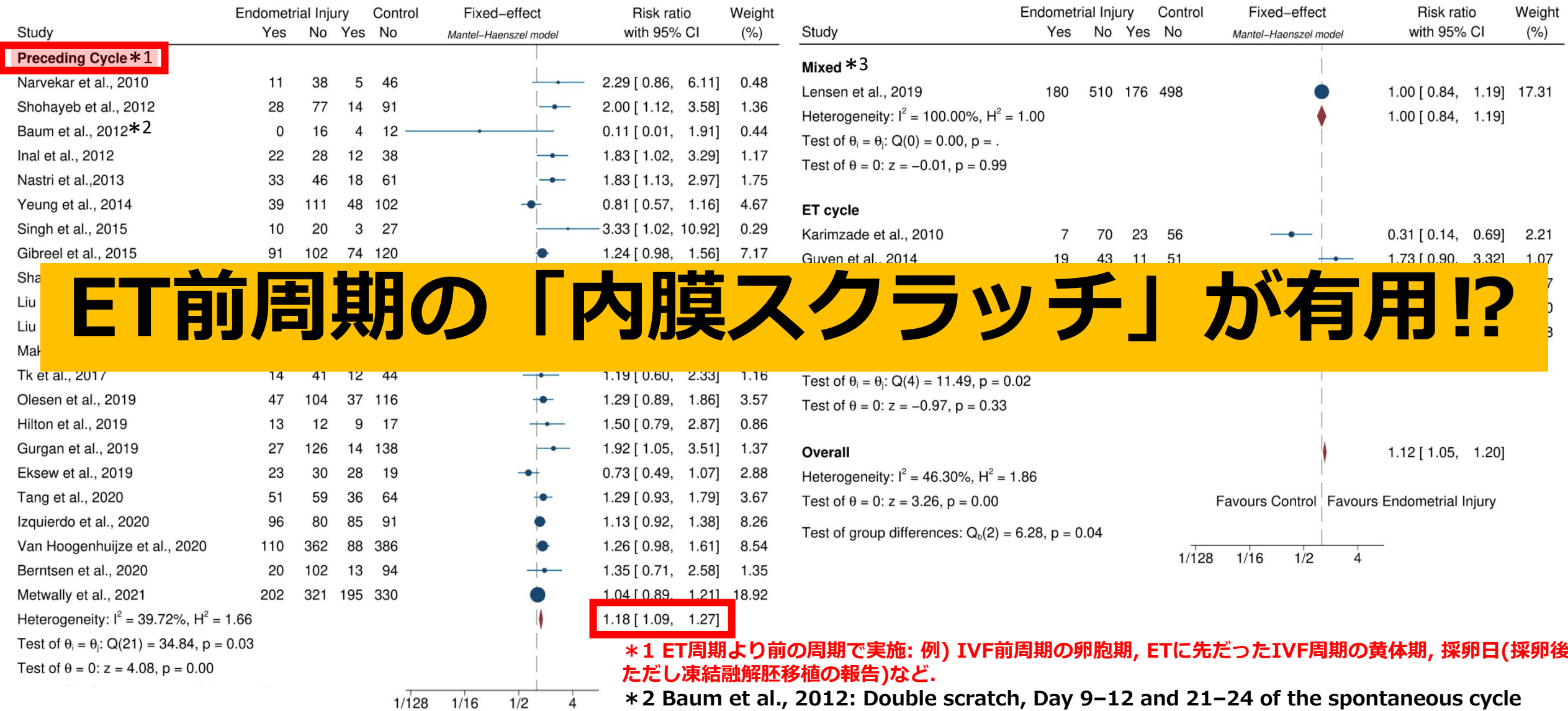
内膜スクラッチは有用!?

生産



* control: placebo/sham or no intervention

子宮内膜スクラッチ実施時期の生産への影響



ET前周期の「内膜スクラッチ」が有用!?

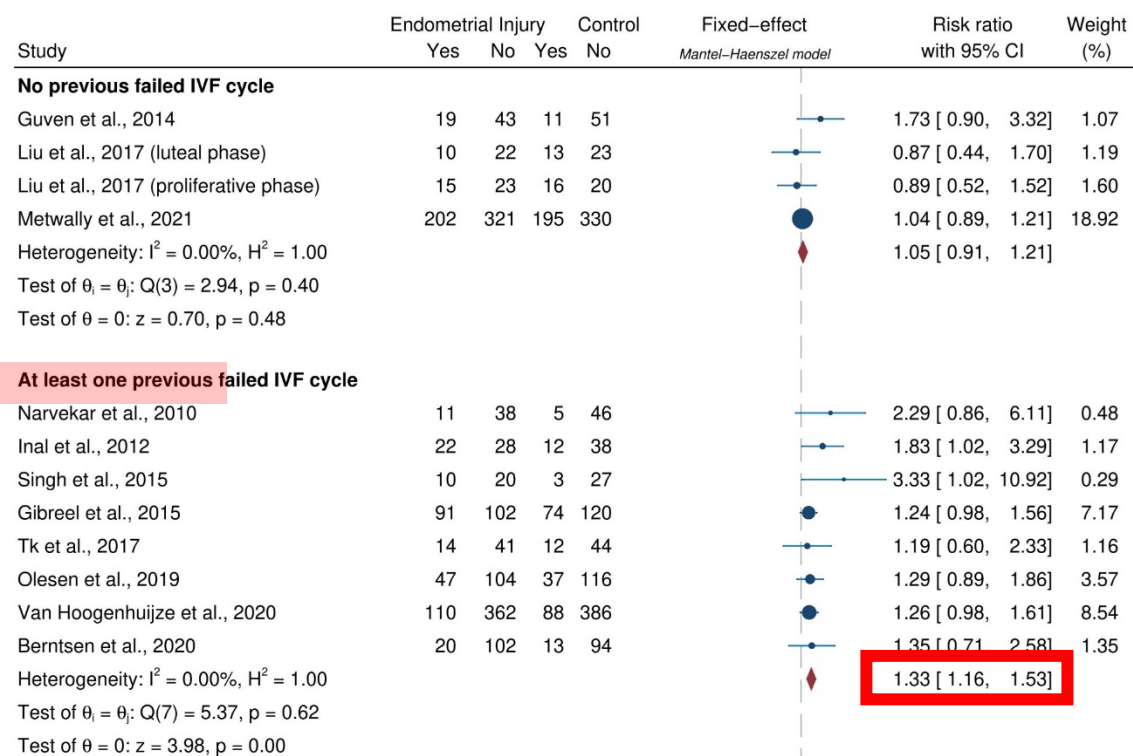
*1 ET周期より前の周期で実施: 例) IVF前周期の卵胞期, ETに先だったIVF周期の黄体期, 採卵日(採卵後。ただし凍結融解胚移植の報告)など。

*2 Baum et al., 2012: Double scratch, Day 9–12 and 21–24 of the spontaneous cycle preceding IVF (control: sham procedure).

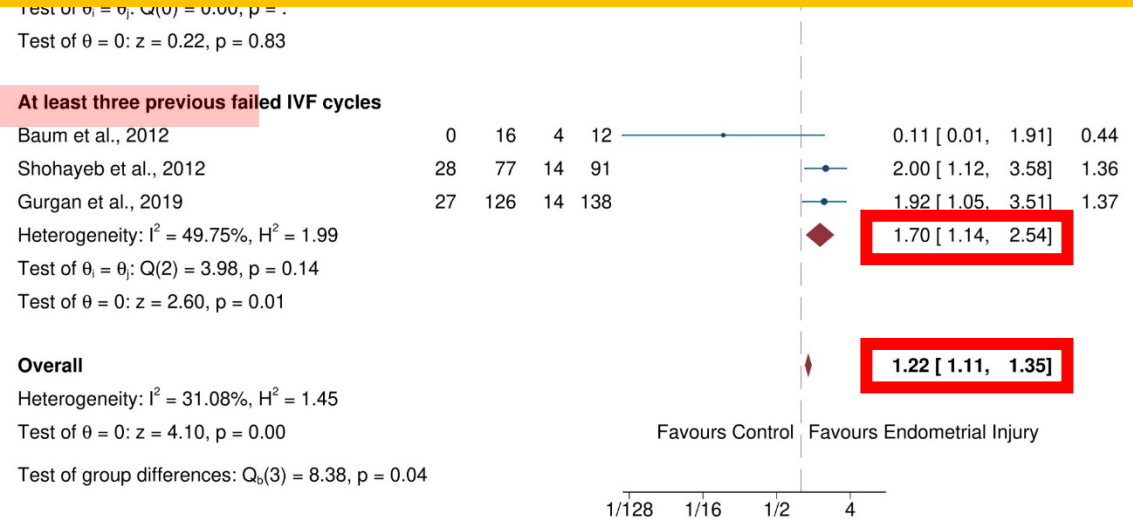
*3 Mixed: “Preceding cycle”と“ET cycle”のいずれか

体外受精不成功回数と子宮内膜スクラッチの生産への影響

実施時期: 体外受精前の月経周期中
 対象者: 体外受精失敗歴がある患者
 (体外受精の失敗がより多い患者)



「内膜スクラッチ」は、ET不成功例により有用!?



まとめ

「反復着床不全」の対策

- ✓ 「**着床のメカニズム**」は**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、治療法は未確立
- ✓ 「**二段階胚移植**」、「**内膜スクラッチ**」、「**PRP**」は有効!?
- ✓ 続発性の場合は、「**帝王切開子宮癒痕症(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
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

「**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

当院「初診」時検査

女性

初診時に行う検査/保険

●経膈超音波

- 尿一般検査
- 血圧測定
- 血液一般検査
- 抗ミュラー管ホルモン(AMH)

必要時に適宜行う検査/保険

- フナーテスト
- クラミジアPCR(抗原)

希望時に行う検査

- 子宮頸部細胞診(子宮頸癌検診)
- ストレス評価(STAI)

女性

必須の検査/自費

- 感染症検査(HBs、HCV、HIV、RPR・TPHA)

●クラミジア抗体IgG、IgA

- 風疹抗体(ワクチン接種 有・無)(抗体有・無) 公費有

●甲状腺(TSH、抗Tg抗体、抗TPO抗体)

- 糖尿病検査(HbA1c)
- 抗核抗体
- PRL

●ビタミンD

- クレアチニン
- ホモシステイン

女性

希望時に行う検査/自費

- 精子不動化抗体(抗精子抗体)
- 着床障害検査(推奨 / 選択)
- 染色体検査(男女お二人で実施)

男性

初診時に行う検査/自費

- 感染症検査(HBs、HCV、HIV、RPR・TPHA)

- 風疹抗体検査

希望時に行う検査/自費

●精液検査(精子特殊分析検査)

- 染色体検査(男女お二人で検査)

当院「着床障害」時検査

女性

初診時に行う必須の検査/保険

- 経膈超音波
- 尿一般検査
- 血圧測定
- 血液一般検査
- 甲状腺 (TSH、抗Tg抗体、抗TPO抗体)**
- 糖尿病検査(HbA1c)
- PRL

必要時に適宜行う検査/保険

- フーナーテスト
- クラミジアPCR(抗原)

希望時に行う検査/保険

- 不育症検査(推奨)
- ・ **ループスアンチコアグラント(蛇毒法)**
- ・ **抗CL・β2GPI複合体抗体・抗CL抗体IgG**
- ・ aPTT
- ・ 第XII因子活性
- ・ ProteinC活性
- ・ ProteinS抗原
- 不育症検査(選択)
 - ・ 抗DNA抗体
 - ・ 抗SS-A抗体
 - ・ **染色体検査**(男女お二人で実施)
- 子宮頸部細胞診(子宮頸癌検診)
- ストレス評価(STAI)

女性

必須の検査/自費

- 感染症検査(HBs、HCV、HIV、RPR・TPHA)
- クラミジア抗体IgG、IgA
- 抗ミューラー管ホルモン(AMH)
- 風疹抗体(ワクチン接種有・無)(抗体有・無) 公費有
- 抗核抗体
- **ビタミンD**
- クレアチニン
- ホモシステイン

希望時に行う検査/自費

- 精子不動化抗体(抗精子抗体)
- 不育症検査(推奨)
- ・ **ループスアンチコアグラント(リン脂質中和法) [自 / 保]**
- ・ **抗CL抗体IgM**
- ・ **抗PE抗体IgG/IgM**
- ・ ProteinS活性
- ・ **Th1/Th2比**
- 不育症検査(選択)
 - ・ β2GPIネオセルフ抗体
 - ・ **NK細胞活性**

男性

初診時に行う検査/自費

- 感染症検査
(HBs、HCV、HIV、RPR・TPHA)
- 風疹抗体検査
- **希望時に行う検査/自費**
 - **精液検査(精子特殊分析検査)**
- **希望時に行う検査/保険**
 - **染色体検査**(男女お二人で検査)

謝 辞

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。

ご視聴いただきました皆様、ご清聴、誠にありがとうございました。