

ARTにおける黄体ホルモン補充

～「黄体ホルモン」の基礎から臨床～

医療法人 絹谷産婦人科
院長 絹谷 正之

本日の講演内容

1. 「黄体ホルモン」とは？
2. 「黄体ホルモン製剤」とは？
3. 「黄体機能不全」とは？
4. ART(新鮮胚移植および凍結融解胚移植周期)の変遷
5. ARTにおける黄体ホルモン補充療法
6. 当院の黄体ホルモン補充法スケジュール＋「臨床研究」

1. 「黄体ホルモン」とは？

黄体から分泌：黄体ホルモン（プロゲステロン、P4）

妊娠成立に不可欠

機能的黄体化

卵－卵丘細胞複合体の膨化

顆粒膜細胞の黄体化

卵胞破裂

P4→プロゲステロン受容体（progesterone receptor, PR）を介して作用を発現

2. 「黄体ホルモン製剤」とは？

黄体ホルモン製剤

天然型：

①筋注：プロゲステロン負荷試験

ARTにおける黄体賦活 (luteal support)

②経口投与：初回通過効果 (**first pass effect**)

ほとんどが腸管から吸収され、門脈を介して肝臓で速やかに代謝され不活化される→微粒化 (micronized) し、経口投与しても肝通過量を抑制し、血中濃度を高めて不活化されにくい工夫もされている？ (日本では未認可)

合成型：肝臓で代謝されない

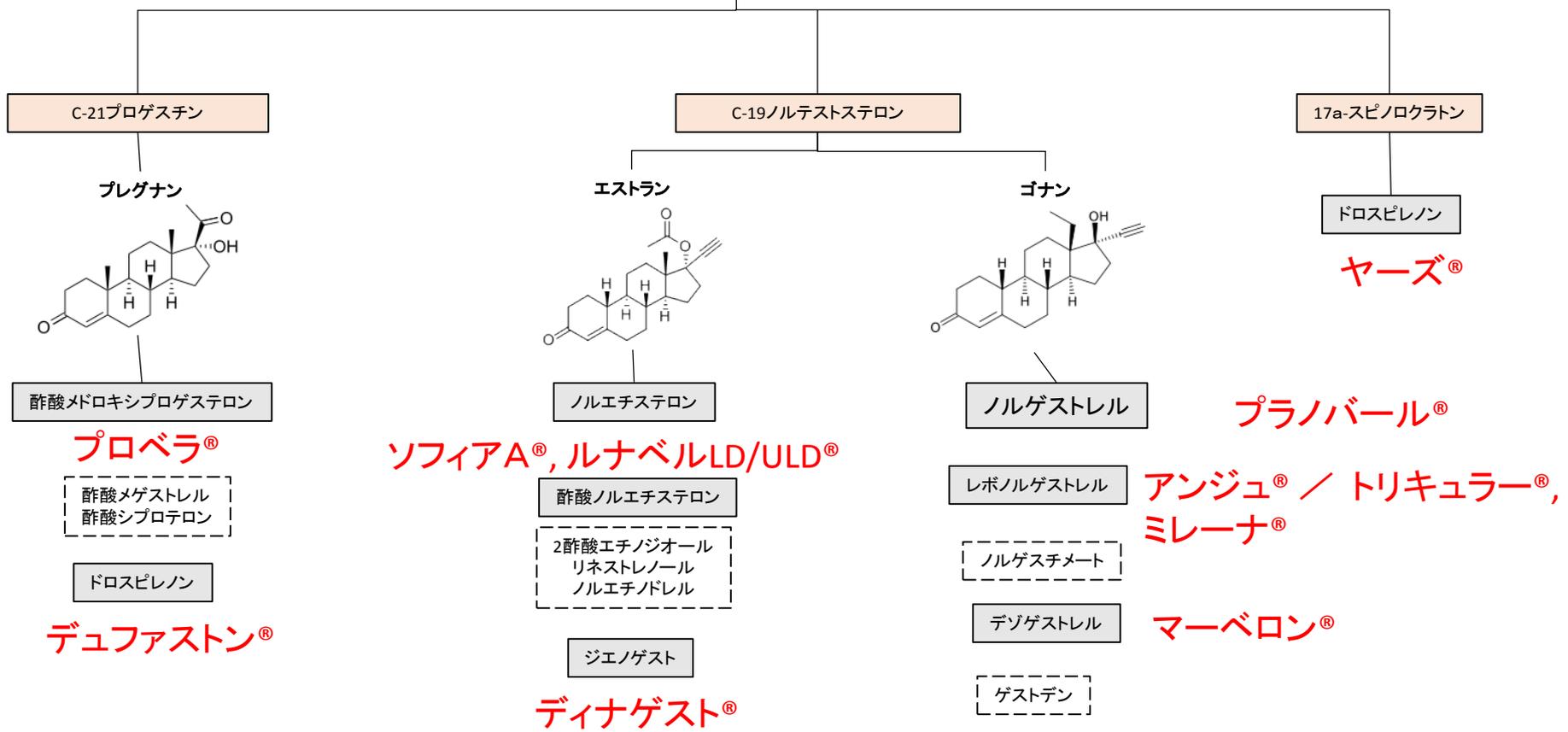
①単剤

②エストロゲンとの合剤 (低用量経口避妊薬：OC, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬：LEP)

用途：無月経、機能性子宮出血、黄体機能不全、経口避妊薬、ホルモン補充療法、月経困難症治療薬

プロゲステンの種類

プロゲステン



各種黄体ホルモンの作用スペクトル

プロゲスチン	黄体ホルモン作用	抗ゴナドトロピン作用	抗エストロゲン作用	エストロゲン作用	アンドロゲン作用	抗アンドロゲン作用	グルココルチコイド作用	抗ミネラルコルチコイド作用
プロゲステロン（ルテウム、プロゲホルモン）	+	+	+	—	—	±	+	+
ドロスピレノン（ヤーズが含有）	+	+	+	—	—	+	—	+
ジドロゲステロン（デュファストン）	+	—	+	—	—	±	—	±
酢酸クロルマジノン（ルトラル、プロスタール）	+	+	+	—	—	+	+	—
酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA, プロベラ、ヒスロン）	+	+	+	—	±	—	+	—
ノルエチステロン（ノアルテン）	+	+	+	+	+	—	—	—
レボノルゲストレル（ノルレボ、ミレーナ）	+	+	+	—	+	—	—	—
3-ケトデソゲストレル	+	+	+	—	+	—	—	—
ジエノゲスト（ディナゲスト）	+	+	±	±	—	+	—	—

＋：作用あり， ±：弱い作用あり， —：作用なし

プロゲステロン製剤の種類

一般名	商品名	剤形 (mg)
プロゲステロン	ルテウム	注 10, 25
	プロゲホルモン	注 10, 25
カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン	ルテウムデポー	注 125
	プロゲデポー	注 65, 125
シドロゲステロン	デュファストン	錠 5
酢酸クロルマジノン	ルトラール	錠 2
	プロスタール	
	プロスタット	
酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA)	プロベラ	錠 2.5, 5
	ヒスロン	錠 5
ノルエチステロン (ノルエシンドロン)	ノアルテン	錠 5
	プリモルトN	錠 5
レボノルゲストレル	ノルレボ	錠 0.75
	ミレーナ	子宮内システム
ジエノゲスト	ディナゲスト	錠 1

プロゲスチン・エストロゲン合剤

プロゲスチン剤(mg)	エストロゲン剤(mg)	商品名	剤形
カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン50	ジプロピオン酸エストラジオール1	E. P. ホルモンデポー	注
カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン125	安息香酸エストラジオール10	ルテスデポー	注
酢酸クロルマジノン2	メストラノール0.05	ルテジオン	錠
ノルエチステロン2	メストラノール0.1	ソフィアC	錠
ノルエチステロン1	メストラノール0.05	ソフィアA	錠
ノルゲストレル0.5	エチニルエストラジオール0.05	プラノバル	錠
レボノルゲストレル0.04	エストラジオール1	ウエールナラ	錠
酢酸ノルエチステロン2.7	エストラジオール0.62	メノエイドコンビパッチ	貼付剤

3. 「黄体機能不全」とは？

黄体機能不全

定義：

「黄体からのプロゲステロンとエストロゲンの分泌不全により、子宮内膜の分泌性変化が完全に起こらないもの」

日本産科婦人科学会用語集：

「黄体機能不全とは子宮内膜の分泌期変化が正常に起こらないもので、基礎体温、黄体期の性ステロイドホルモンの測定および子宮内膜組織診により診断される」「ステロイドホルモンの分泌は保たれているが、子宮内膜の応答不全がある場合は本症と区別して考えるべきである」

英語名：

luteal insufficiency, luteal phase defect, luteal phase deficiency, inadequate corpus luteum, luteal phase inadequacy

頻度：不妊症患者の10-30%
反復流産患者の25-60%

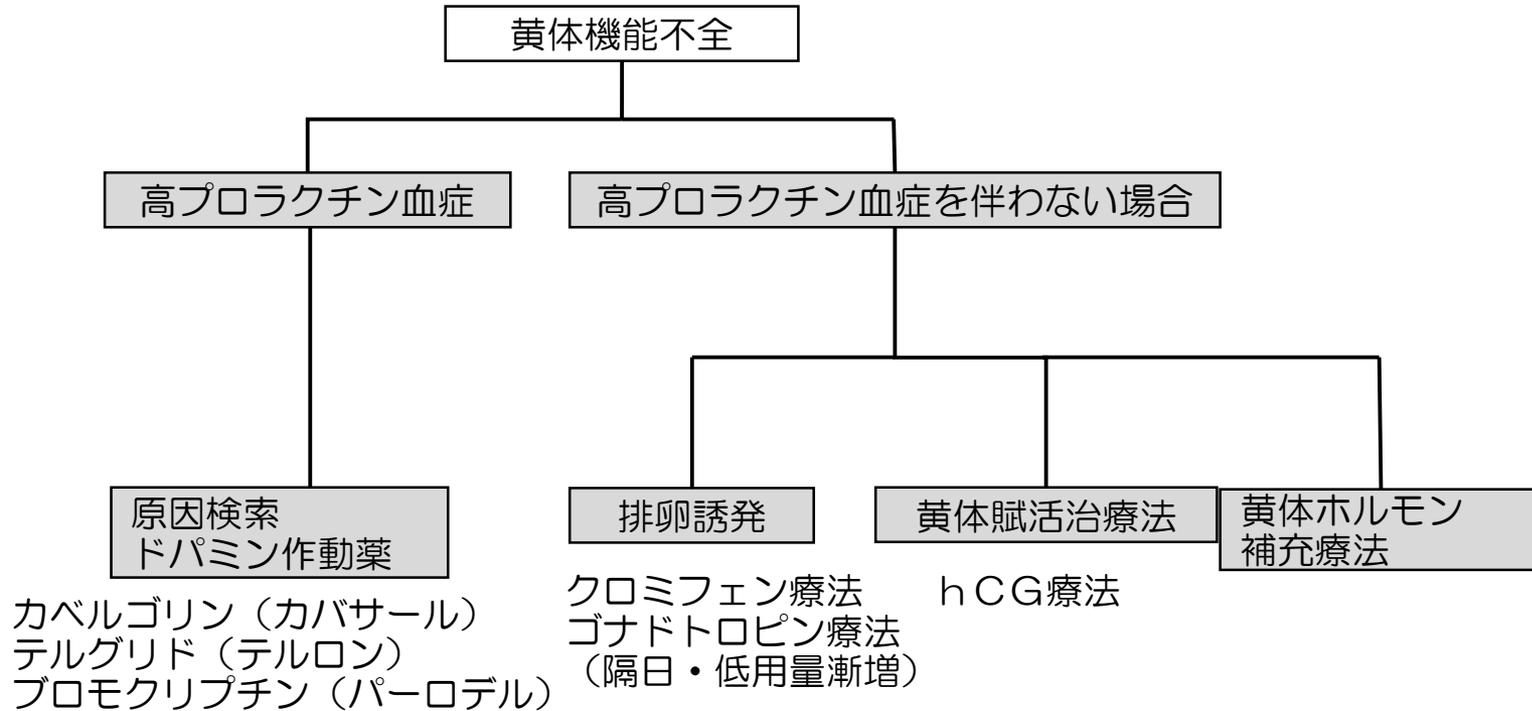
原因：（次スライド）

診断： 基礎体温
血中プロゲステロン濃度
子宮内膜日付診（黄体期7日目頃）
その他：基礎体温における高温期面積指数
インヒビンA
子宮内膜厚

黄体機能不全の原因として推定される病態

①神経内分泌学的要因	<ul style="list-style-type: none">• LHパルスの頻度の異常• 卵胞期F SHの分泌不全• 不十分なLHサージ• 卵胞期のLH/F SH比の異常• 高プロラクチン血症• 黄体期のLH分泌不全
②卵巣要因	<ul style="list-style-type: none">• 原子卵胞の減少• 黄体退行の加速• 卵胞の発育障害• 活性酸素の増加• 血流障害
③子宮要因	<ul style="list-style-type: none">• 不十分な子宮内膜のステロイドレセプター（特にプロゲステロン）の発現• 子宮内膜炎• 血流障害• サイトカイン,接着因子の異常
④その他	<ul style="list-style-type: none">• 生理的要因（初経後,分娩後,閉経前）• 慢性的低酸素• 薬剤性（クロミフェン, hMGなど）• 慢性全身性疾患（腎不全,肝不全など）• 甲状腺疾患• 肥満ややせ• 運動, ストレス• 生殖補助医療操作によるもの

拳児希望がある場合の黄体機能不全の治療



胚移植の方法

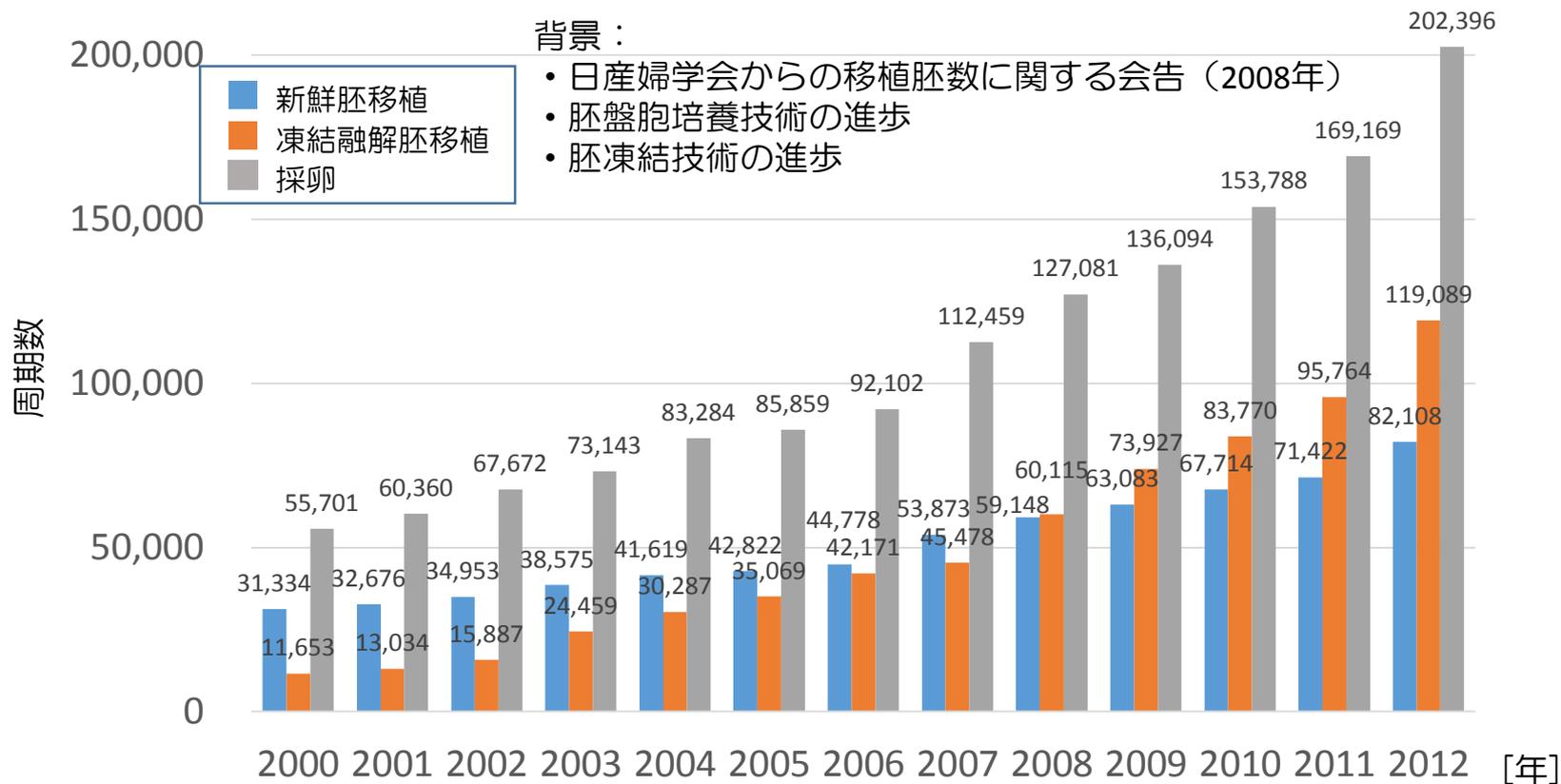
新鮮胚移植

採卵の周期に胚移植を行う方法。排卵誘発剤を使用しているためホルモンのバランスが崩れており、妊娠率がやや低い。卵巣の腫れ、黄体機能不全、卵巣過剰刺激症候群のリスクがある。

凍結融解胚移植（自然周期下、ホルモン補充周期下）

採卵で得られた受精卵（胚）を一旦凍結保存し、子宮環境を整えてから移植する方法。デメリットとしては、凍結、融解のコストがかかる・凍結、融解の過程で胚が変性する恐れがある・妊娠できる時期が遅れるなど。

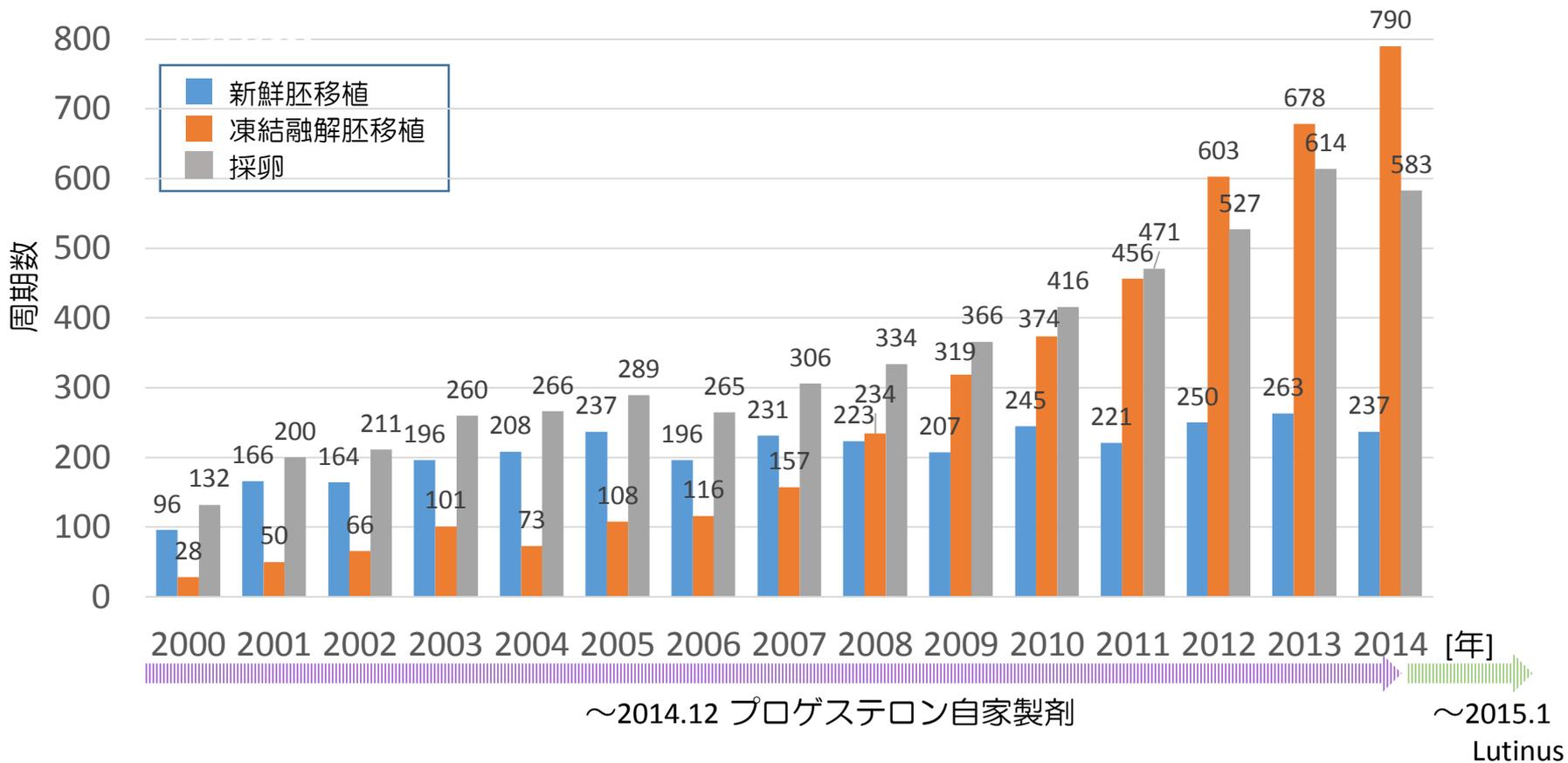
新鮮胚移植および凍結融解胚移植周期数の年次推移（全国）



1. 平成25年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告（2012年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2014年7月における登録施設名）.
日産婦誌66巻9号: 2445-2481, 2014

2. <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2012data.pdf>

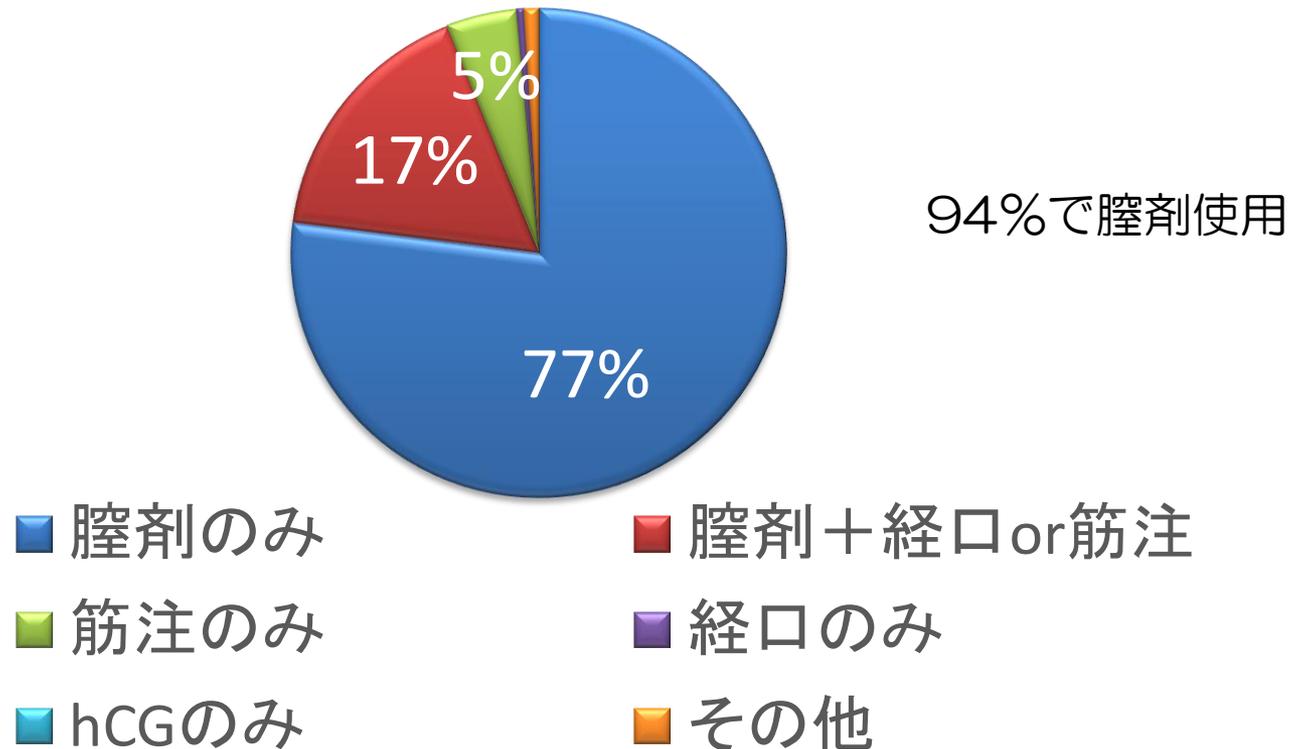
新鮮胚移植および凍結融解胚移植周期数の年次推移（絹谷産婦人科）



ARTにおける黄体補充として使用可能な黄体ホルモン製剤の種類と特徴

	黄体ホルモン	体内で作用するときの構造	妊娠中の取り扱い(添付文書)
1	Progesterone 筋注剤	progesterone	禁忌（切迫流産早産に適応あり）
2	micronized progesterone 膈剤	progesterone	一部の薬剤は使用が認められている
3	micronized progesterone 経口剤	progesterone	国内にはないので添付文書はない
4	自家製 progesterone 膈剤	progesterone	実験用試薬なので添付文書はない
5	hydroxyprogesterone caproate 筋注剤（ルテウムデポー、プロゲデポー）	hydroxyprogesterone caproate	禁忌（切迫流産早産に適応あり）
6	chlormadinone acetate 経口剤（ルトラール、プロスタール、プロスタット）	chlormadinone	妊娠中の取扱いの記載なし
7	dydrogesterone 経口剤（デュファストン）	dydrogesterone	切迫流産に適応あり
8	エステル型 medroxyprogesterone 経口剤（プロベラ、ヒスロン）	medroxyprogesterone	切迫流産に適応あり
卵胞ホルモン+黄体ホルモンの合剤			
9	避妊用ピル経口剤	norgestrel(ピルの一部)など	禁忌

世界における黄体補充法（2012年 in ART）



子宮初回通過効果

First uterine pass effect

プロゲステロン製剤の経口、筋肉内投与
プロゲステロンの

子宮内膜組織内濃度 < 血中濃度

プロゲステロン経腔投与
プロゲステロンの

子宮内膜組織内濃度 > 血中濃度

子宮初回通過効果

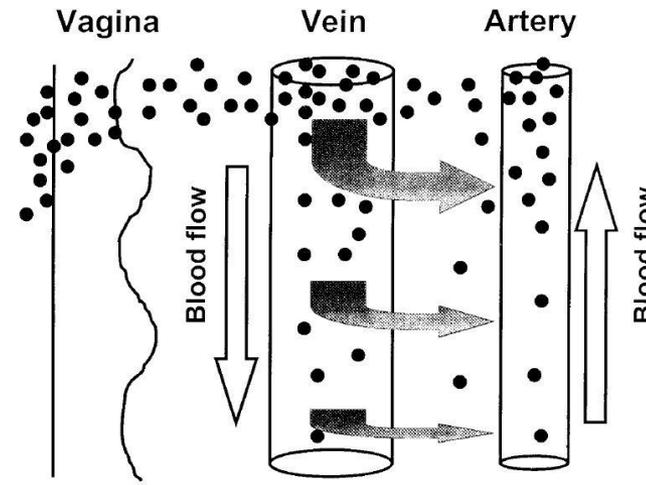
First uterine pass effect

* 対向流交換

条件：静脈と動脈が隣接・並走

静脈の物質濃度が動脈濃度より高い

血流が逆方向



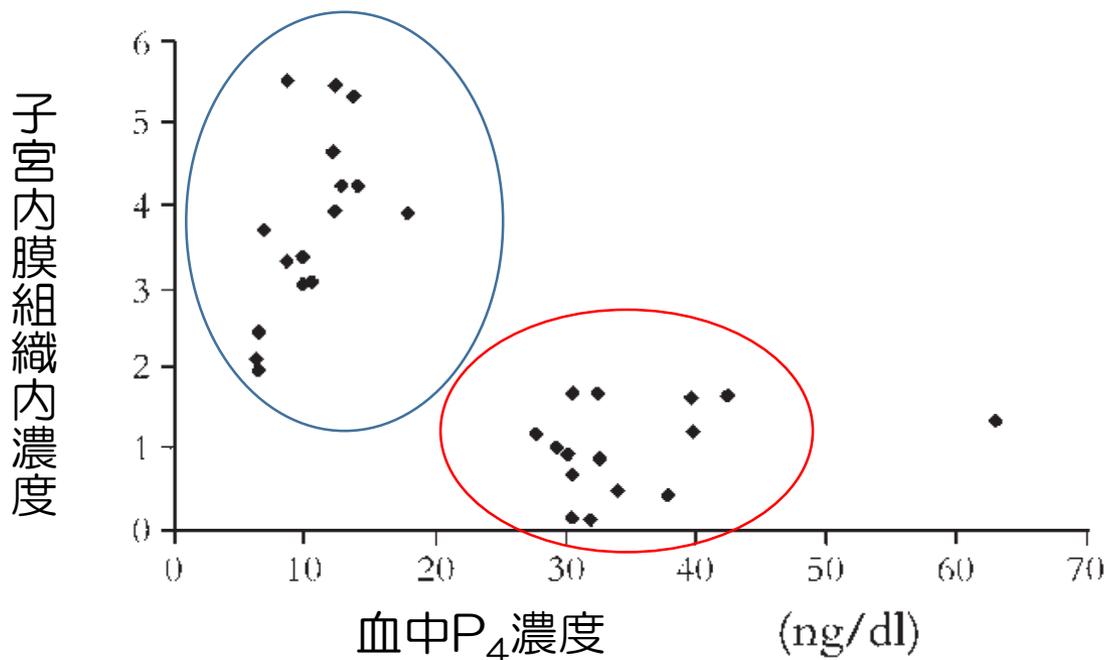
Cicinelli et al. Hum reprod
Update 1999;5(4)365-372

腔粘膜から子宮静脈に取り込まれたプロゲステロンは対向流交換により子宮動脈に移行し、全身循環を経由せずに子宮内膜に到達

* リンパ管からの移行

単純拡散（経子宮頸管、経子宮筋層等）

投与経路別の末梢血中濃度と子宮内膜組織内濃度



閉経女性32名にプロゲステロンとして経腔50mg or 筋肉注射50mg を投与

[Gynecol Endocrinol. 2004 May;18\(5\):240-3.Ficicioglu](#)

膾剤の特徴①

内膜に効果的にプロゲステロンを届けることが可能

膣剤の特徴②

- 患者自身で投与できることから、通院回数も減り、注射部位疼痛もない⇒患者の負担軽減

日本では・・・

販売許可がおりておらず、プロゲステロン注射剤（筋肉内投与）を適応外で使用、あるいは院内生成した膣座薬、個人輸入に頼る状況であった。

プロゲステロン自家製剤（200 mg/個）（絹谷産婦人科）

組成

1. ポリエチレングリコール 6,000	98 g
2. マクロゴール 400	145 ml
3. プロゲステロン	60.75 g



丸石製薬HPより

調整法

1. ポリエチレングリコール 98 gをビーカーに入れ、湯せんにかけて完全に溶解する。
2. プロゲステロン 60.75 gとマクロゴール 145 mlをビーカーに入れて攪拌する。
3. 1のポリエチレングリコールに2のプロゲステロン/マクロゴールを加え、60-65°Cまで加熱して混和する。
4. 3のビーカーにスターラーを入れ、ホットスターラーで55-65°Cに温度を維持しながら、3 mlシリンジで座薬コンテナー1個あたり1 mlを分注する。
5. 室温で放置し、座薬が固まれば、シーラーで座薬コンテナーをシールし、4°Cで保管する。

日本でも

2014年12月：ルティナス®腔錠

2016年 2月：ウトロゲスタン®腔錠

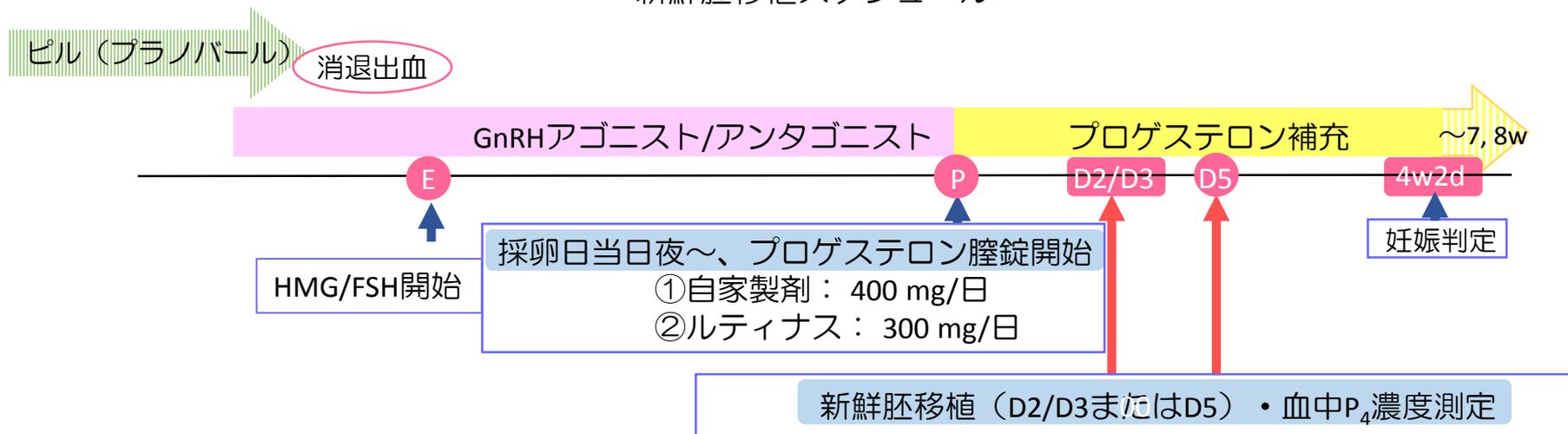
4月：ルテウム®腔錠

7月？：クリノンゲル®（腔剤）

- いずれの薬剤も海外では使用経験が長く、安全性・有効性（妊娠率）は証明されている
- 海外では新鮮胚移植が多く、凍結融解胚移植のデータが少ない
- 日本でルティナス発売後、凍結融解胚移植の報告が増えてきた

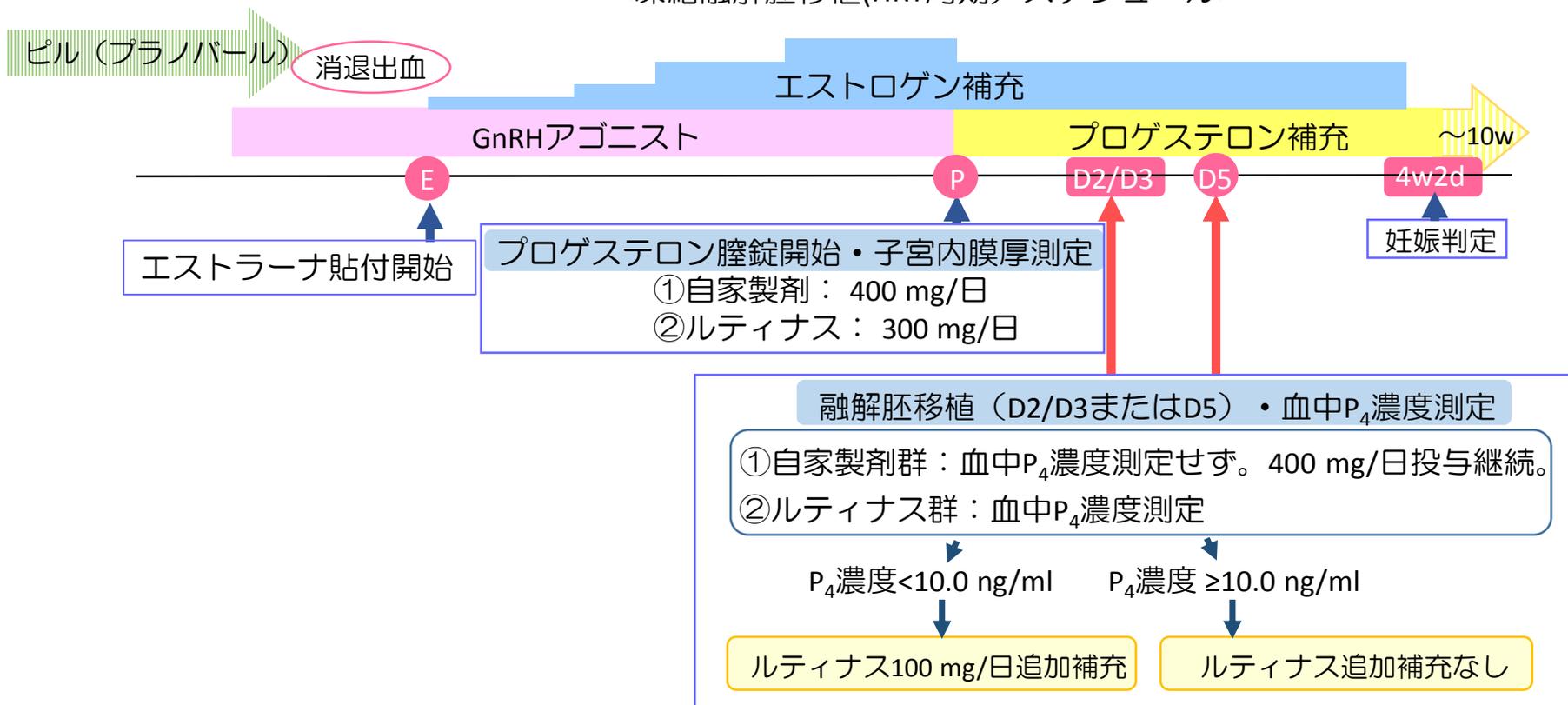
新鮮胚移植における黄体ホルモン補充法（絹谷産婦人科）

<新鮮胚移植スケジュール>



凍結融解胚移植における黄体ホルモン補充法（絹谷産婦人科）

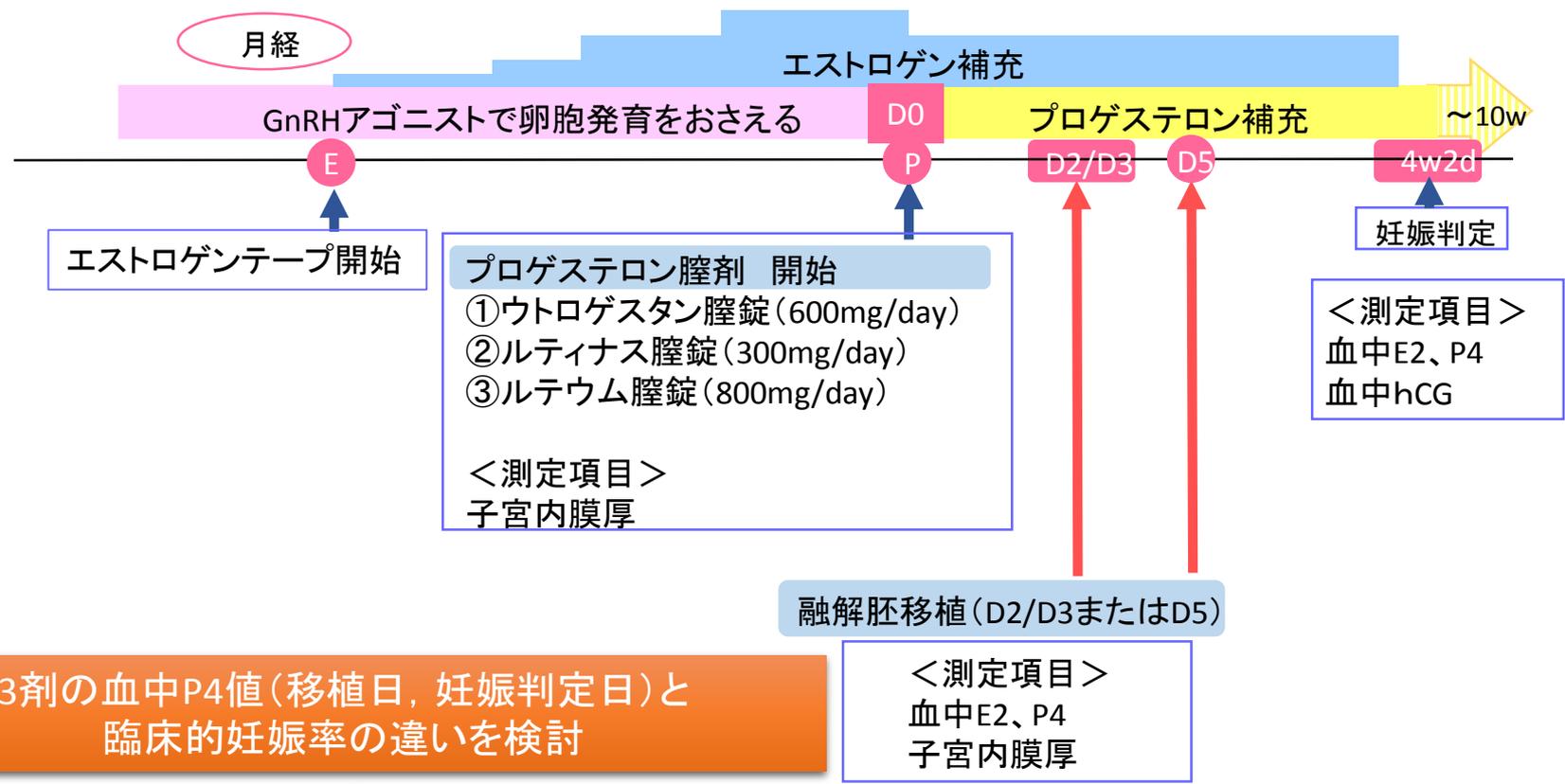
<凍結融解胚移植(HRT周期) スケジュール>



臨床研究「ウトロゲスタン膾錠^R（600mg/day）,ルティナス膾錠^R（300mg/day）,ルテウム膾錠^R（800mg/day）の血中プロゲステロン値と臨床的妊娠率に関する探索的試験」

- ウトロゲスタン膾錠（600mg/day），ルティナス膾錠（300mg/day），ルテウム膾錠（800mg/day）では、プロゲステロンの1日投与量・投与回数・使用方法が異なる→血中P4濃度、使用感に差がある？
- 凍結融解胚移植の黄体補充法として3剤いずれかを妊娠判定日まで使用し、血中P4値（移植日と妊娠判定日）と妊娠率に関連があるかどうかを調べることを目的とした。
- 血中P4値に関わらず薬剤の増減はしない。
- 検討の結果、P4値と妊娠率に関連がない場合は、今後採血を省略することができ、患者の負担軽減につながる。
- 3剤で妊娠率に差が無ければ、使用感（患者満足度）が重要となる。もし差があれば、その原因（組織内濃度？など）を検討する必要がある。

今回の当院臨床試験プロトコール



3剤の血中P4値(移植日, 妊娠判定日)と臨床的妊娠率の違いを検討

+

3剤の「患者使用感」(アンケート調査)の違いを検討