

ホルモン補充周期下凍結融解胚移植の黄体ホルモン補充としての 4つのプロゲステロン腔剤の臨床成績: 前向き無作為化試験

医療法人 絹谷産婦人科
院長 絹谷 正之

免責事項

症例の提示

本講演内容には一部、症例報告に関する情報を紹介しています。紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではなく、処方推奨する意図はありません。

使用にあたっては、効能・効果、用法・用量、使用上の注意について当該製品の最新添付文書をご参照ください。

適応外情報

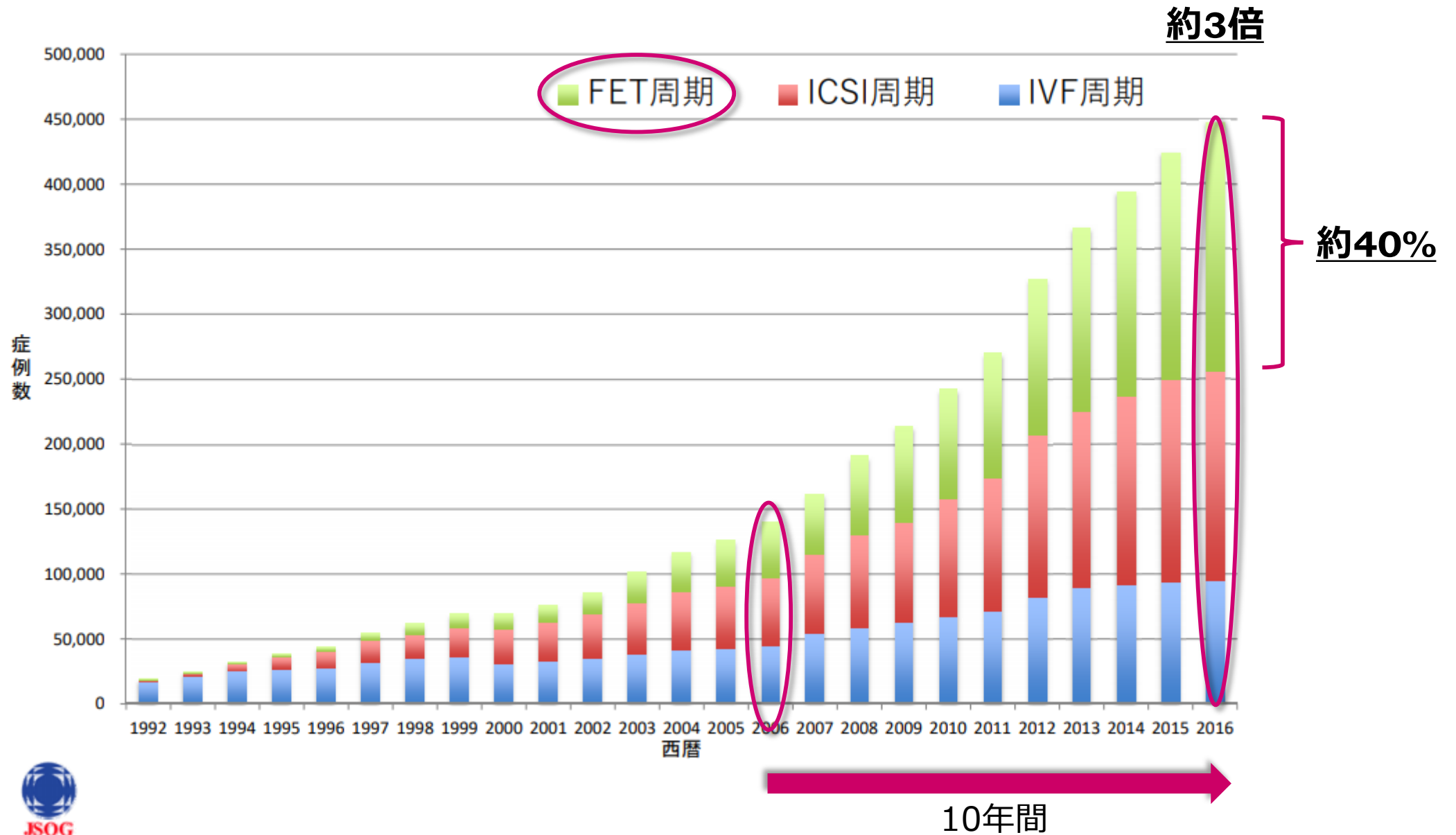
本講演内容には一部、他社医薬品を含む医薬品に関する適応外情報等がありますが、処方推奨する意図はありません。

使用にあたっては、効能・効果、用法・用量、使用上の注意について当該製品の最新添付文書をご参照ください。

本日の内容

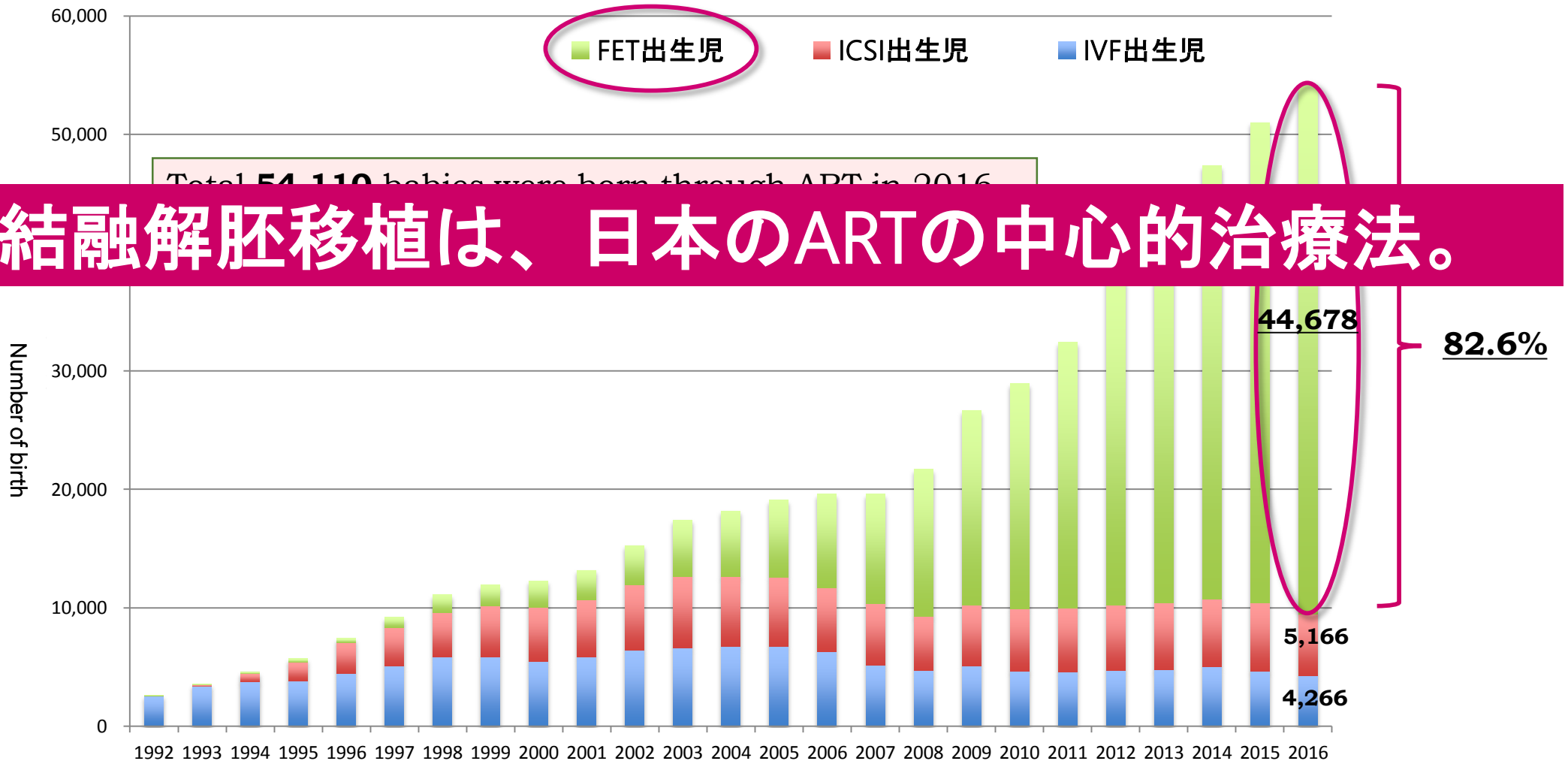
- ① 新鮮胚移植と凍結融解胚移植
- ② 凍結融解胚移植の内膜管理方法（排卵周期とホルモン補充周期）
- ③ 黄体ホルモン補充方法（内服と腔剤）
- ④ 4つのプロゲステロン腔剤の臨床成績（前向き無作為化試験）
- ⑤ 黄体ホルモンの周産期転帰に及ぼす影響

年別 治療周期数

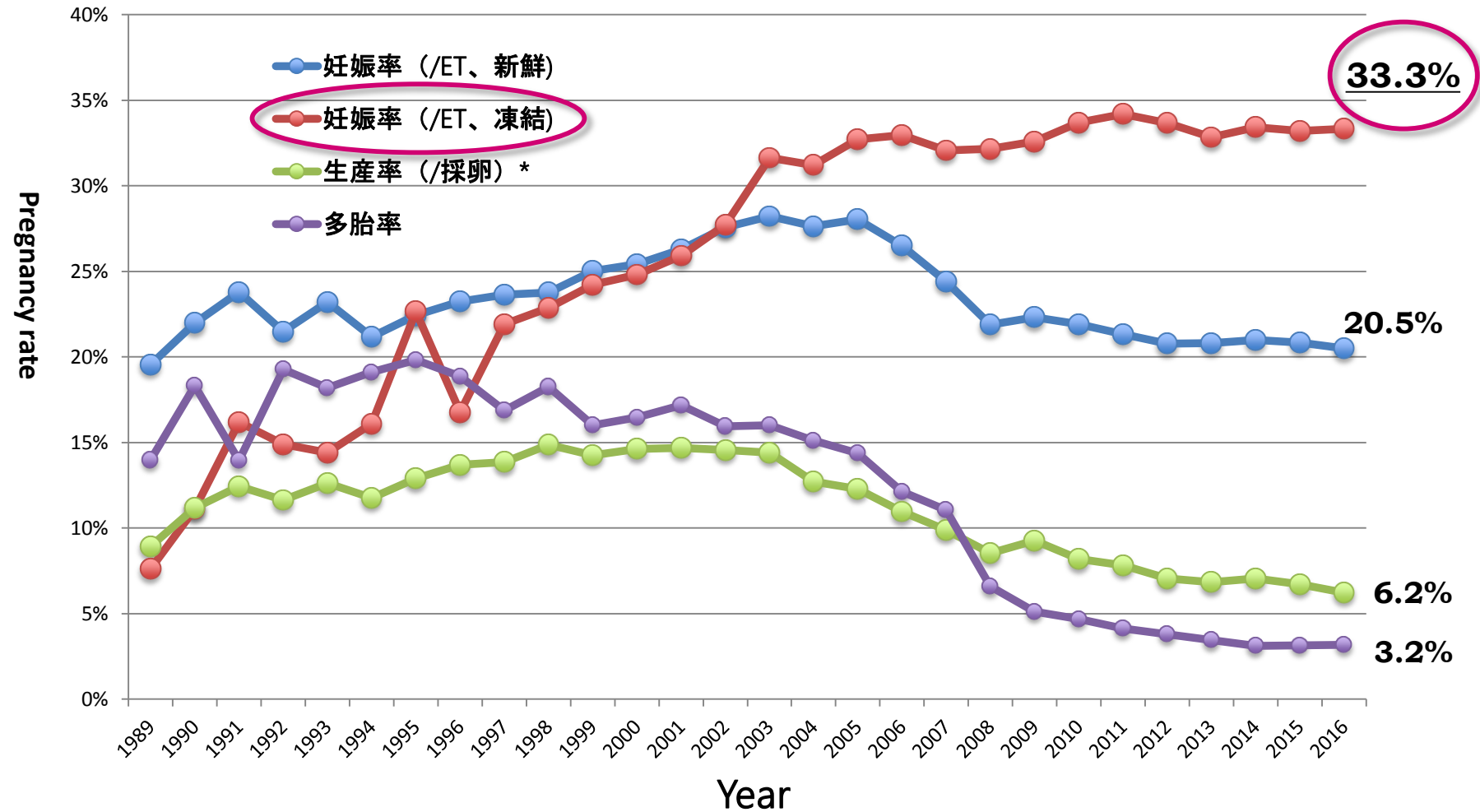


ART出生児における治療周期の割合

凍結融解胚移植周期の割合 “82.6%”



国内ARTにおける臨床成績



Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer

2015年、海外データ

Matheus Roque, M.D.,^a Marcello Valle, M.D.,^a Fernando Guimarães, B.S.,^a Marcos Sampaio, M.D., Ph.D.,^b and Selmo Geber, M.D., Ph.D.^{b,c}

^a ORIGEN, Center for Reproductive Medicine, Rio de Janeiro; ^b ORIGEN, Center for Reproductive Medicine, Belo Horizonte;

新鮮胚移植と比較し、凍結融解胚移植の方が良好な成績。

In vitro fertilization outcomes for freeze-all cycles and fresh ET cycles.

Outcome	Freeze-all cycles (n = 179)	Fresh ET cycles (n = 351)	P value	Relative risk (95% CI)
Embryos transferred, mean ± SD	2.07 ± 0.65	2.27 ± 0.79	.003	
Implantation rate	98/370 (26.5)	159/797 (19.9)	.011	1.33 (1.07–1.65)
Pregnancy rate				
Pregnancy	90 (50.3)	144 (41)	.038	1.23 (1.01–1.49)
Clinical pregnancy	83 (46.4)	126 (35.9)	.017	1.29 (1.05–1.59)
Ongoing pregnancy	71 (39.7)	109 (31.1)	.044	1.28 (1.01–1.62)

Note: Values are n (%), unless otherwise indicated.

Roque. Freeze-all policy. Fertil Steril 2015.

凍結融解胚移植の内膜管理方法

- 「排卵周期」

長所：ホルモン補充を必要としない

短所：排卵日を特定する必要あり、患者来院頻度↑、日程調整が困難
（患者さん、スタッフの負担↑）

- 「ホルモン補充周期」

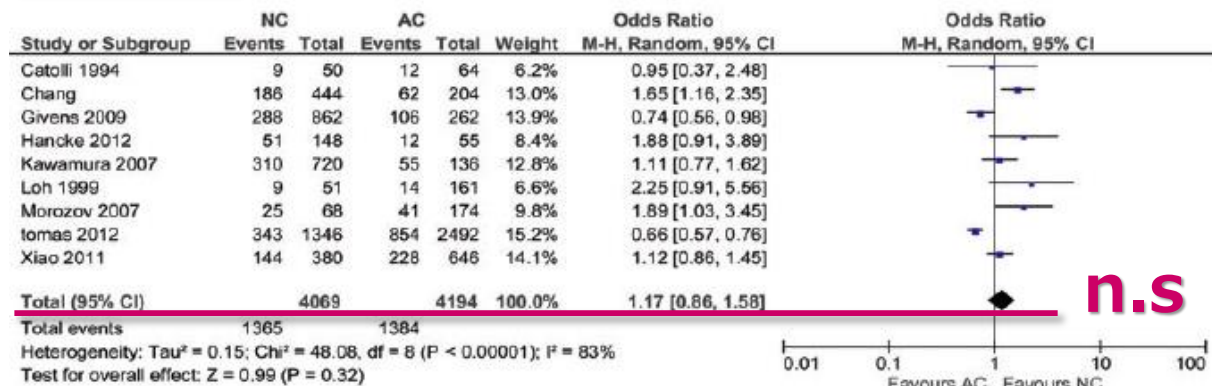
長所：日程調整が可能、卵巣機能に影響されない

短所：ホルモン剤の使用が必須→使用方法、薬剤選択が重要
（特に黄体ホルモン）

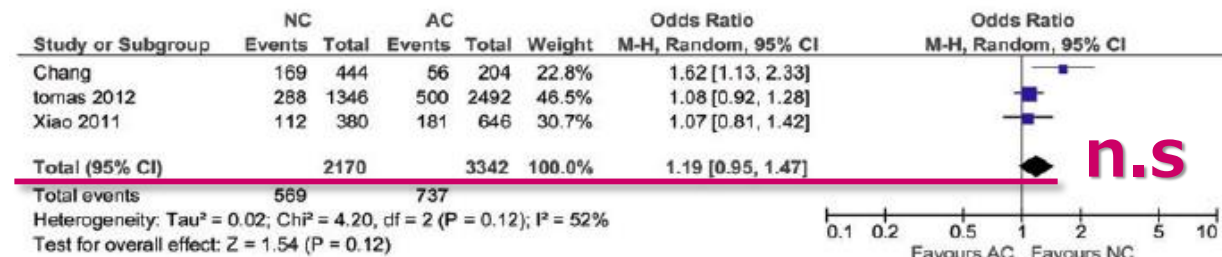
「排卵周期」と「ホルモン補充周期下」の成績比較（FET周期）

2013年、メタ解析

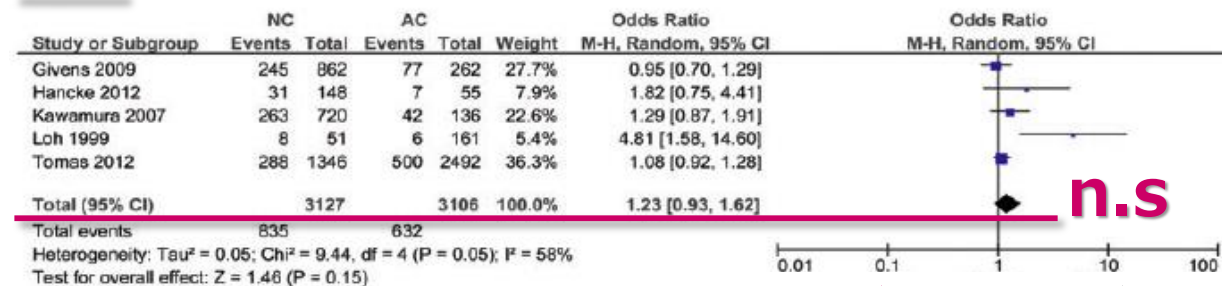
Clinical pregnancy



Ongoing pregnancy



Live birth



HR better ← → Natural better

排卵周期とホルモン補充周期で成績は変わらない。

Groenewoud ER. et al. Hum Reprod Update. 2013;19(5):458-70.

A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer

E.R. Groenewoud et al., ¹Department of Obstetrics and Gynecology, Leeuwarden Medical Centre, PO Box 888, 8901 HR Leeuwarden, The Netherlands

(FET周期)

2016年、ヨーロッパ

	凍結胚融解移植		OR (95%CI)	p値
	自然周期	HRT周期		
臨床的妊娠/ET	94/394 (23.9%)	75/340 (22.1%)	0.8 (0.64– 1.27)	0.6
継続妊娠/ET	57/394 (14.5%)	45/340 (13.2%)	0.8 (0.52– 1.22)	0.3
生産/ET	57/394 (14.5%)	41/340 (12.1%)	0.8 (0.53– 1.25)	0.3

HRT: oral estrogen (progynova 2 mgx3/d), vaginal P (Lutinus or Utrogestan 200 mgx3/d)

FET: Emb or BL

排卵周期とホルモン補充周期で成績は変わらない。

Impact of method of endometrial preparation for frozen blastocyst transfer on pregnancy outcome: a retrospective cohort study

Snigdha Alur-Gupta, M.D., Margaret Hopeman, M.D., Dara S. Berger, Ph.D., Clarisa Gracia, M.D., M.S.C.E., Kurt T. Barnhart, M.D., M.S.C.E., Christos Coutifaris, M.D., Ph.D., and Suneeta Senapati, M.D., M.S.C.E.

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

(FET周期)

2018年、アメリカ

Live birth rates for group A versus group B, stratified by age.

Age (y) group	HRT周期 (n = 425)	排卵周期 (n = 47)	aOR (95% CI)	P value
<35	244 (57)	25 (53)	0.9 (0.5–1.8)	.9
35–37	95 (23)	13 (28)	1.0 (0.4–2.4)	1.0
38–40	56 (13)	9 (19)	0.6 (0.2–1.9)	.4
>40	30 (7) ↑	0 (0) ↓	—	—

Note: Values are number (percentage). All analyses performed using logistic regression.

odds ratio, CI = confidence interval.

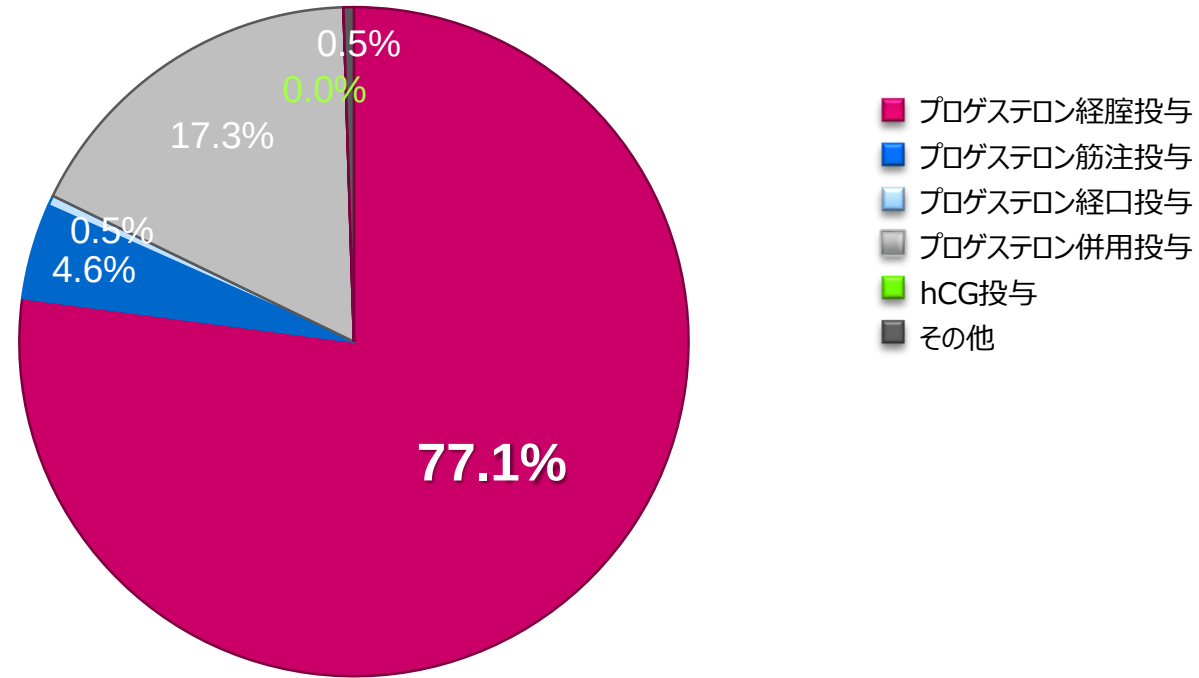
排卵周期とホルモン補充周期で成績は変わらない。

40歳以上では排卵周期よりホルモン補充周期で成績が良い。

ARTにおける黄体補充として使用されている黄体ホルモン製剤の種類と特徴

黄体ホルモン	投与経路	適応症	妊娠中の取り扱い
プロゲステロン	筋注	無月経、月経困難症、機能性子宮出血、 黄体機能不全による不妊症 、切迫流産、習慣性流産	禁忌 (切迫流産早産に適応)
	経膣	生殖補助医療における黄体補充	使用可
	経口	国内未発売のため添付文書がない	添付文書がない
自家製プロゲステロン	経膣	医薬品ではないので、添付文書がない	添付文書がない
クロルマジノン	経口	無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、月経困難症、機能性子宮出血、 卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症	妊娠中の取扱いの記載なし
ジドロゲステロン	経口	切迫流産、習慣性流産、無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経困難症、機能性子宮出血、 黄体機能不全による不妊症 、子宮内膜症	切迫流産に適応あり
エステル型 ヒドロキシプロゲステロン	筋注	無月経、機能性子宮出血、 黄体機能不全による不妊症 、切迫流産、習慣性流産	禁忌 (切迫流産早産に適応)
エステル型 メドロキシプロゲステロン	経口	無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、機能性子宮出血、 黄体機能不全による不妊症 、切迫流産、習慣性流産	切迫流産に適応あり
レボノルゲストレル	経口	緊急避妊	禁忌

世界における黄体補充法（2012年 in ART、新鮮胚移植）

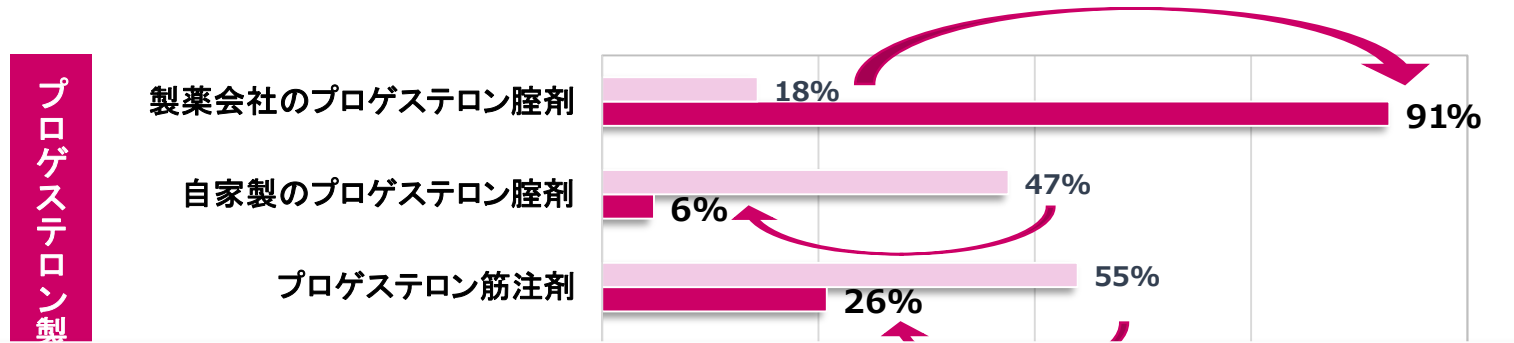


世界408施設、284,600周期の調査では77.1%がプロゲステロン経腔投与を選択していた。

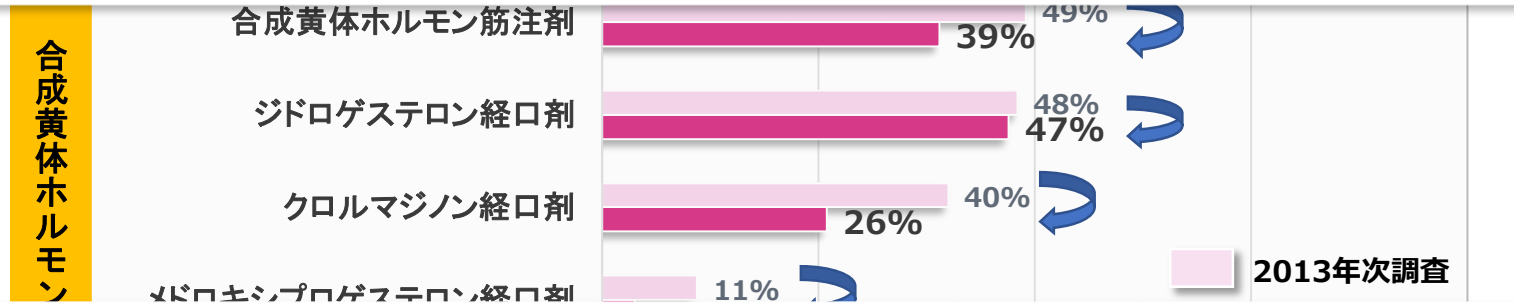
対象：世界82ヶ国のART施設(408施設)¹⁾

方法：IVF-worldwide.comよりART施設へ新鮮胚移植の黄体補充療法に関するウェブアンケートを実施した。

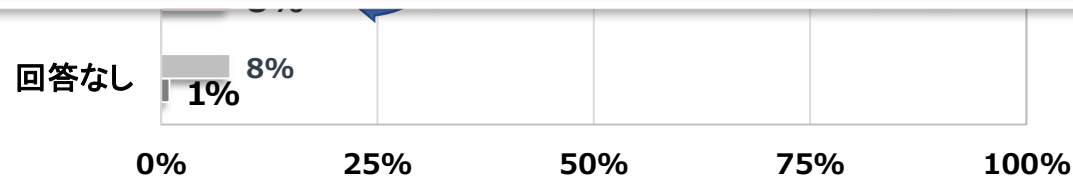
ART施設における薬剤採用の変化



2014年以降、日本の多くのART施設がプロゲステロン膣剤を採用した。



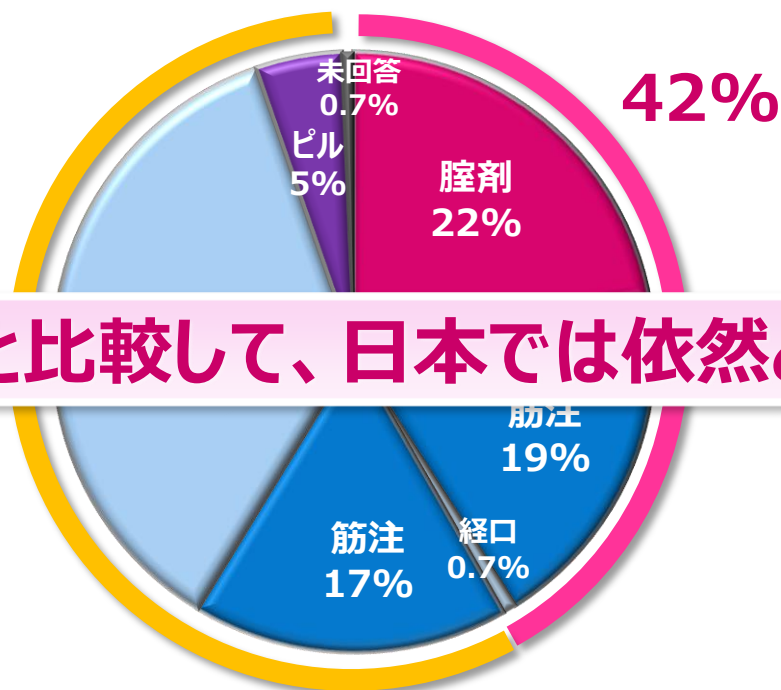
一方で、合成黄体ホルモン製剤も依然として多く採用されている。



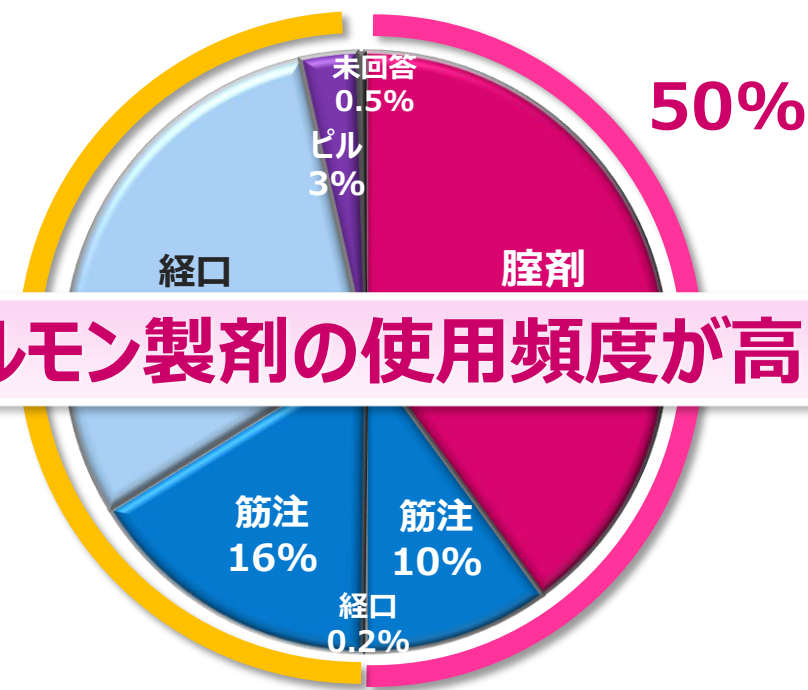
対象 : 日本産科婦人科学会ART登録施設: 212施設 (2013年)、267施設 (2017年)
方法 : 2017年12月に日本IVF学会から黄体ホルモンの使用実態について質問票を郵送し、無記名での返信を依頼した。
アンケート回収後に2013年2月時に実施したアンケート調査結果からの変化を評価した。

日本で使用される黄体ホルモン剤の種類の変化

- 凍結胚移植周期 -



2013年2月
(197施設)



2017年12月
(254施設)

世界と比較して、日本では依然として合成黄体ホルモン製剤の使用頻度が高い。

対象 : 日本産科婦人科学会ART登録施設 : 212施設 (2013年)、267施設 (2017年)
方法 : 2017年12月に日本IVF学会から黄体ホルモンの使用実態について質問票を郵送し、無記名での返信を依頼した。
アンケート回収後に2013年2月時に実施したアンケート調査結果からの変化を評価した。

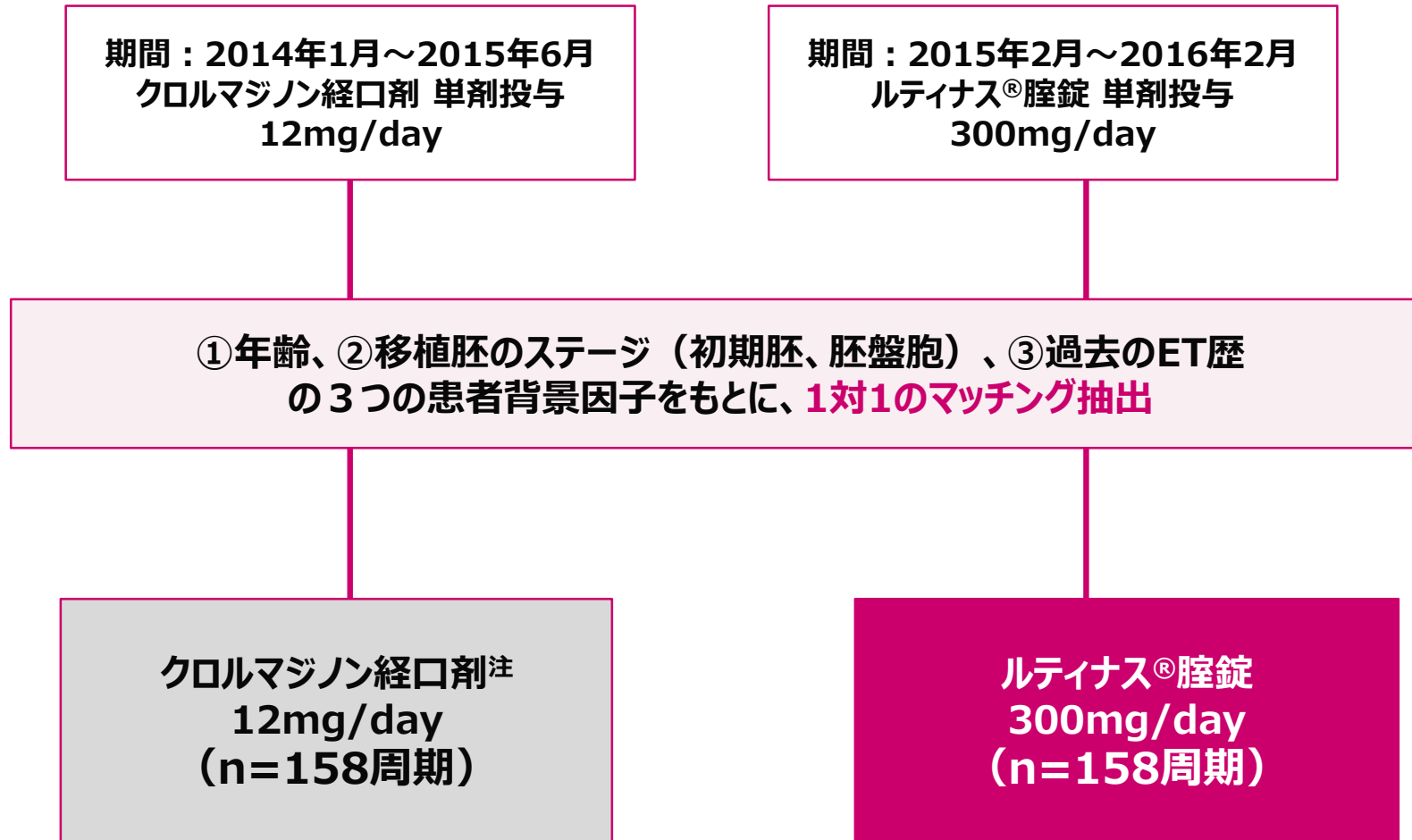
ホルモン補充周期下凍結融解胚移植

「ホルモン補充周期下」の黄体ホルモンの経口投与（合成黄体ホルモン製剤）と経腔投与（プロゲステロン製剤）の成績

どちらが優れている？変わらない？

ホルモン補充周期凍結融解胚移植

- クロルマジノン経口剤とプロゲステロン腔剤の妊娠成績 -



香川珠紀ら. 日本受精着床学会雑誌 2018;35(1):112-115より作図

注. クロルマジノン経口錠の適応症: 無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症

患者背景

		クロルマジノン経口剤 12mg/day群 ^注 (n =158)		ルティナス [®] 膣錠 300mg/day群 (n=158)		P value
年齢 [†]	(Mean)		36.7		36.7	1.00
	< 35歳	(n, %)	45	28.5%	45	28.5%
	35-39歳	(n, %)	69	43.7%	69	43.7%
	≥ 40歳	(n, %)	44	27.8%	44	27.8%
胚移植歴 [†] (ET歴)	初回	(n, %)	104	65.8%	104	65.8%
	2回目以降	(n, %)	54	34.2%	54	34.2%
移植胚の [†] ステージ	初期分割胚	(n, %)	52	32.9%	52	32.9%
	胚盤胞	(n, %)	106	67.1%	106	67.1%
受精法	c-IVF	(n, %)	35	22.1%	42	26.6%
	ICSI	(n, %)	123	77.9%	116	73.4%
移植胚数	SET	(n, %)	155	98.1%	156	98.7%
	DET	(n, %)	3	1.9%	2	1.3%
子宮内膜厚	(Mean)		11.7		11.6	0.851
	7.0-9.0mm	(n, %)	18	11.4%	11	7.0%
	9.0-11.0mm	(n, %)	55	34.8%	56	35.4%
	≥11.0mm	(n, %)	85	53.8%	91	57.6%

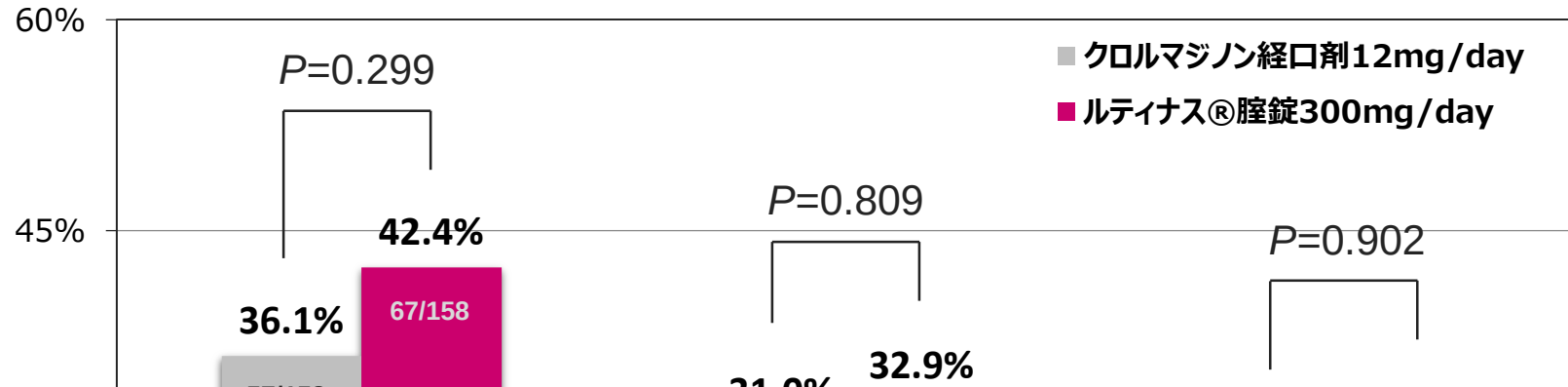
† : マッチング変数

* P value: Student t-test or Fisherの正確検定

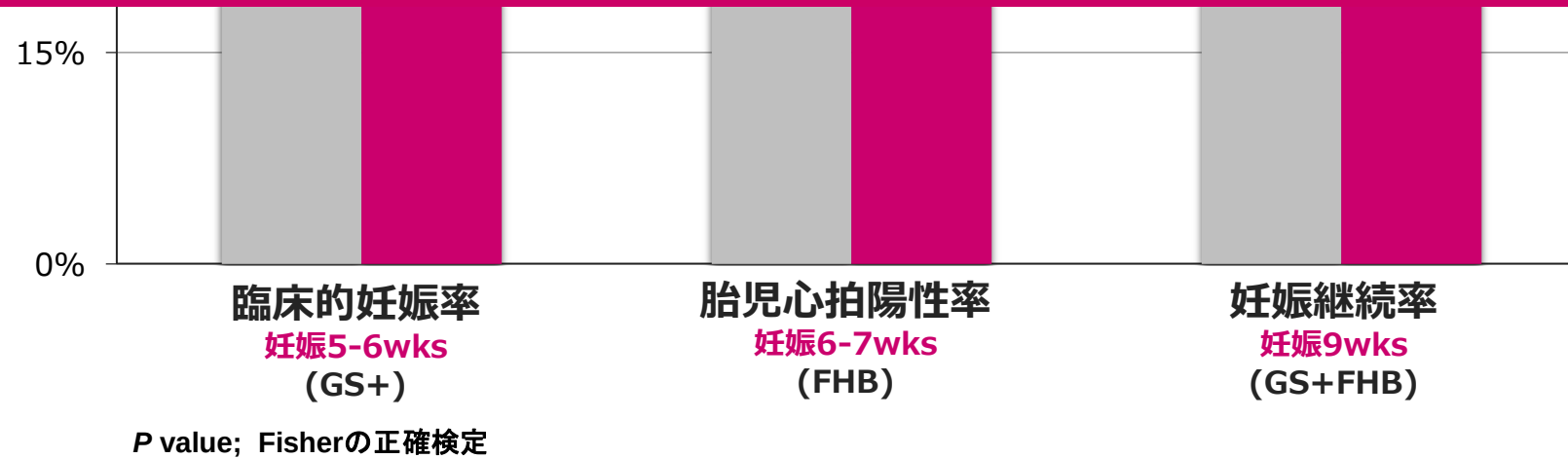
香川珠紀ら, 日本受精着床学会雑誌 2018;35(1):112-115.

注. クロルマジノン経口錠の適応症: 無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経量異常(過少月経、過多月経)、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症

臨床成績



ホルモン補充周期下融解胚移植での黄体ホルモン補充は、経口投与（合成型）と経膣投与（天然型）で臨床成績は変わらない。



◆ 安全性：論文内に各々の治療群に関する該当データの記載なし

注. クロルマジノン経口剤の適応症：無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症

香川珠紀ら. 日本受精着床学会雑誌 2018;35(1):112-115.

プロゲステロン腔剤 vs ジドロゲステロン経口剤：海外データ

- メタアナリシス結果, Barbosa MWP et al. JBRA Assist Reprod 2018 -

	プロゲステロン 腔剤	ジドロゲステロン 経口	RR (95%CI)	Sample size (試験数)	エビデンス レベル
	Absolute chance %				
出生率／継続妊娠	24%	25%	1.08 (0.92-1.26)	3,386 (8)	High

ホルモン補充周期下融解胚移植での黄体ホルモン補充は、経口投与（合成型）と経腔投与（天然型）で臨床成績は変わらない。

All outcomes, except miscarriage, were analyzed per randomized women.

CI = confidence interval; RR = relative risk; 95% CI was determined using the RR and its 95% CI;

1. Chakravarty et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005a;97:416-20. ⇒新鮮胚ET
2. Ganesh A et al. Fertil Steril. 2011;95:1961-5. ⇒新鮮胚ET
3. Patki A et al. Gynecol Endocrinol. 2007;23:68-72. ⇒新鮮胚ET
4. Rashidi BH et al. Asian Pac J Reprod . 2016; 5: 490-4. ⇒凍結胚ET (in Persian language)
5. Saharkhiz N et al. Gynecol Endocrinol. 2016;32:213-7. ⇒新鮮胚ET
6. Salehpour S et al. Iran J Reprod Med. 2013;11:913-8. ⇒新鮮胚ET
7. Tournaye H et al. Hum Reprod. 2017;32:1019-27. ⇒新鮮胚ET
8. Zarei A et al. Arch Gynecol Obstet. 2017;295:239-46. ⇒凍結胚ET
9. Zargar M et al. Int J Pharm Res Allied Sci. 2016;5:229-36. ⇒新鮮胚ET

新鮮胚RCT論文数

7/9 報

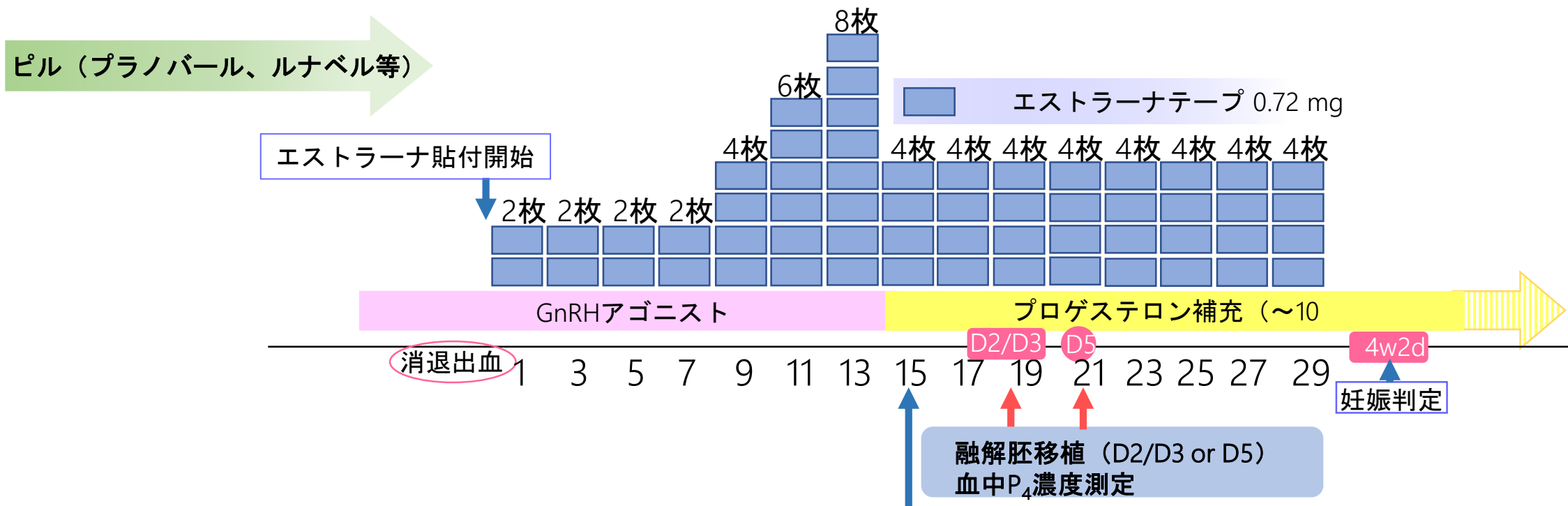
凍結胚RCT論文数

2/9 報

国内で使用可能なプロゲステロン腔剤

	ルティナス腔錠 100 mg	プロゲステロン 腔用カプセル 200 mg	プロゲステロン 腔用坐剤 400 mg	プロゲステロン 腔用ゲル 90 mg
国内販売開始	2014年12月	2016年2月	2016年4月	2016年9月
国際誕生	2002年7月	1980年1月	1977年2月	1995年6月
剤形	発泡性の腔錠	腔用カプセル剤	腔用坐剤	腔用ゲル剤
投与回数・用量 (1日あたり)	100 mg x 2-3回	200 mg x 3回	400 mg x 2回	90 mg x 1回
投与期間	採卵日から最長10週間 (または妊娠12週まで)	胚移植2-7日前より経 腔投与。妊娠時は、胚 移植後9週(妊娠11週) まで	採卵日から最長10 週間(または妊娠12 週まで)	採卵日から最長10週 間(または妊娠12週ま で)

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)

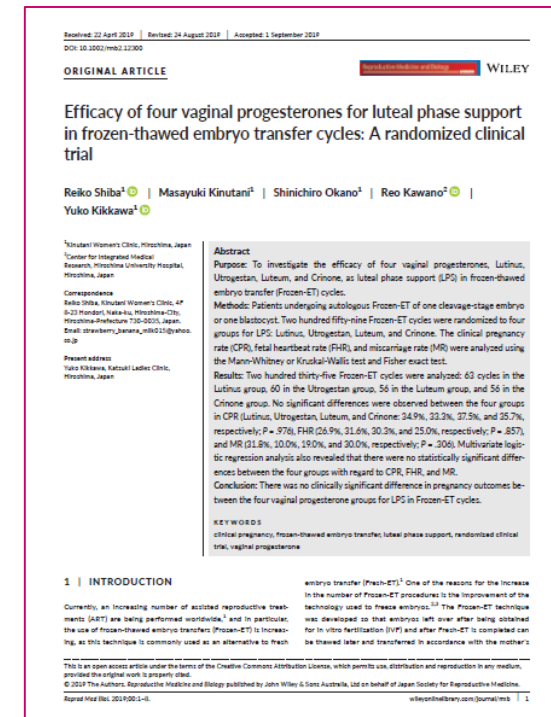


プロゲステロン腔剤開始・子宮内膜厚測定

- ①ルティナス腔錠 100 mg : 300 mg/日
- ②プロゲステロン腔用カプセル 200 mg : 600 mg/日
- ③プロゲステロン腔用坐剤 400 mg : 800 mg/日
- ④プロゲステロン腔用ゲル 90 mg/日

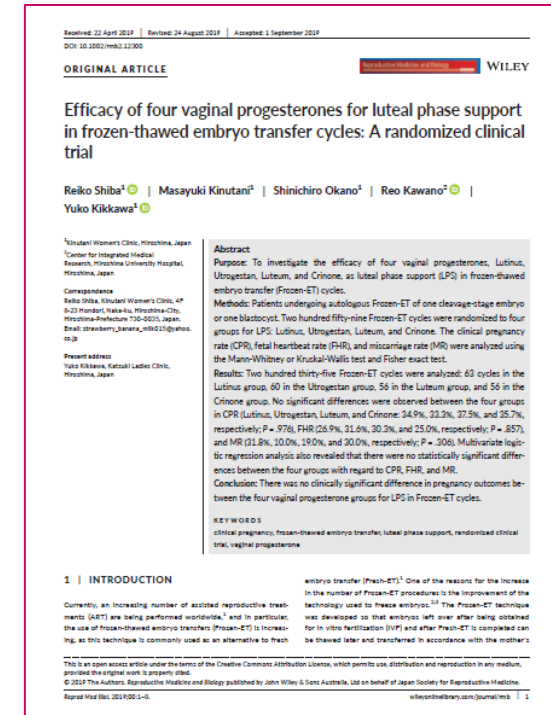
方法

- 試験実施期間: 2016年12月1日～2017年12月30日
- 試験方法: ランダム化割付による前向き探索的試験
- 解析対象: 28-47歳のHRT-FET予定の患者183名、235周期
- 倫理委員会承認の下、担当医より患者へインフォームド・コンセントを行い、同意が得られた患者のみ試験登録した。
- 移植前に、ルティナス膣錠(100 mg、3回/日投与)、プロゲステロン膣用カプセル(200 mg、3回/日投与)、プロゲステロン膣用坐剤(400 mg、2回/日投与)、プロゲステロン膣用ゲル(90 mg、1回/日)のいずれかにランダム化割付を行った。
- 初期胚あるいは胚盤胞を1個のみ移植。試験期間中の黄体ホルモンの増量・併用は一切行わない。
- 妊娠4週目に血中hCGで陽性が確認できた場合は、以降1週間ごとに胎児発育を確認し、最長で妊娠10週まで膣剤の投与を継続した。

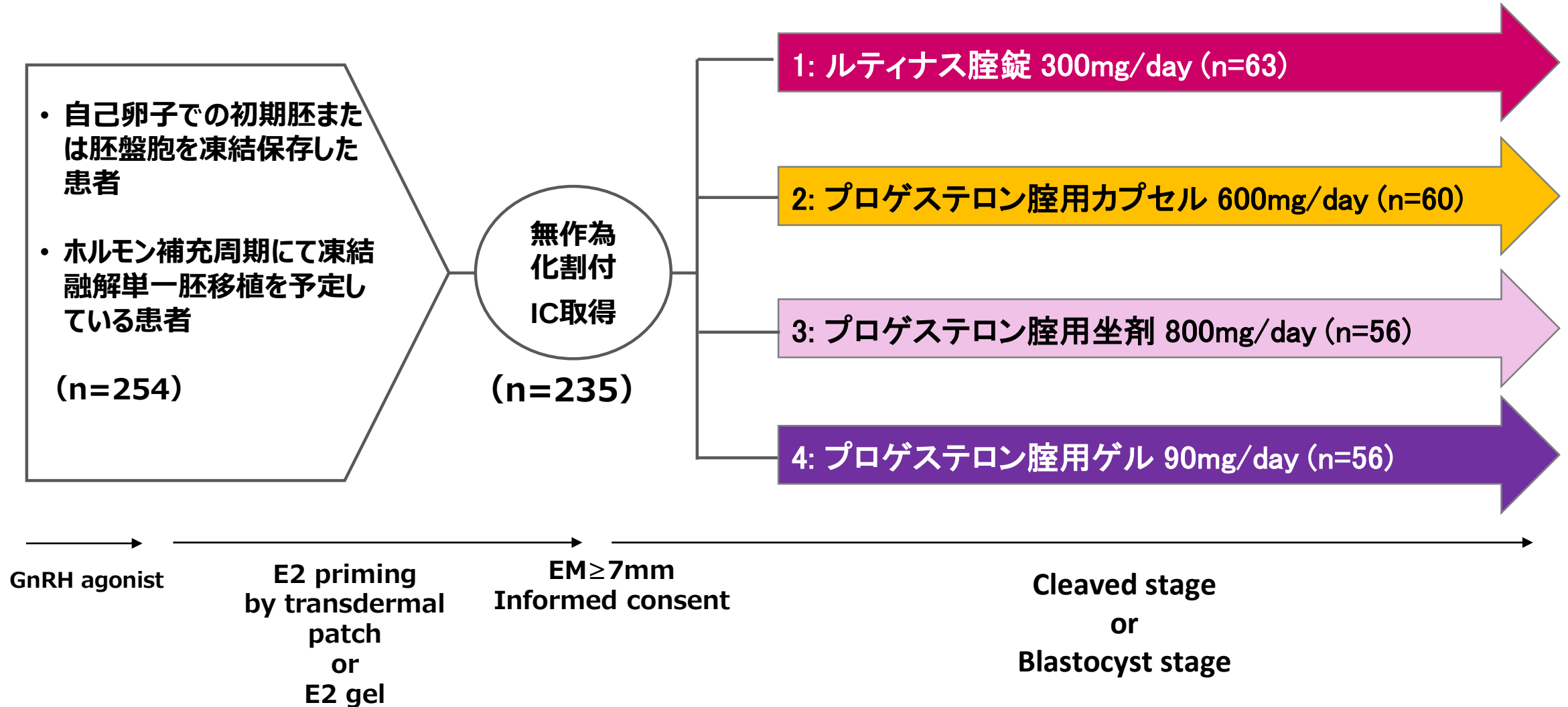


評価項目

1. 4剤の臨床成績について以下を比較検討した。
 - 臨床的妊娠率: 妊娠5週での胎嚢確認
 - 胎児心拍陽性率: 妊娠7週での胎児心拍確認
 - 流産率: 臨床的妊娠(+)における妊娠8週までの流産
2. 有意水準を5%未満 ($p < 0.05$) と定義した。



対象患者内訳



患者背景

		ルティナス錠 300mg/day (n=63)	P4腔用カプセル 600mg/day (n=60)	P4腔用坐剤 800mg/day (n=56)	P4腔用ゲル 90mg/day (n=56)	p value
年齢		37.0 (33.0-40.0)	35.0 (32.0-39.0)	37.5 (33.0-41.0)	36.0 (33.0-38.0)	0.169
BMI		20.8 (18.9-22.2)	20.2 (18.7-21.7)	20.2 (18.8-21.8)	19.9 (18.5-21.0)	0.384
妊娠既往	なし	30 (47.6)	31 (51.6)	26 (46.4)	23 (41.0)	0.732
	あり	33 (52.3)	29 (48.3)	30 (53.5)	33 (58.9)	
胚移植歴 (回)	0	21 (33.3)	24 (40.0)	15 (26.7)	15 (26.7)	0.679
	1	16 (25.4)	17 (28.3)	16 (28.5)	16 (28.5)	
	≥2	26 (41.2)	19 (31.6)	25 (44.6)	25 (44.6)	
移植日内膜厚 (mm)		11.2 (10.2-12.8)	10.8 (9.9-12.1)	10.5 (9.9-11.7)	11.0 (9.75-12.0)	0.132
移植胚ステージ	初期胚	31 (49.2)	30 (50.0)	25 (44.6)	25 (44.6)	0.909
	胚盤胞	32 (50.7)	30 (50.0)	31 (55.3)	31 (55.3)	
胚盤胞Quality	High	23 (71.8)	25 (83.3)	21 (67.7)	20 (64.5)	0.384
	Poor	9 (28.1)	5 (16.6)	10 (32.2)	11 (35.4)	

臨床成績(全体)

- 単変量解析 -

		ルティナス腔錠 300mg/day (n=63)	P4腔用カプセル 600mg/day (n=60)	P4腔用坐剤 800mg/day (n=56)	P4腔用ゲル 90mg/day (n=56)	p value
全体	臨床的妊娠率	22 (34.9)	20 (33.3)	21 (37.5)	20 (35.7)	0.976
	胎児心拍陽性率	17 (26.9)	19 (31.6)	17 (30.3)	14 (25.7)	0.858
	流産率	7 (31.8)	2 (10.0)	4 (19.0)	6 (30.0)	0.306

4 剤で臨床成績に統計学的有意差は認めなかつ

臨床成績(全体)

- 多変量ロジスティック回帰分析 -

Outcome	Group	単変量解析		多変量解析	
		OR (95%CI)	P-value	AOR (95%CI)	P-Value
臨床的妊娠率	ルティナス錠	1.0			
	P4腔用カプセル	0.93 (0.44 - 1.97)	0.853	0.42 (0.13 - 1.30)	0.131
	P4腔用坐剤	1.12 (0.53 - 2.37)	0.770	0.60 (0.21 - 1.75)	0.351
	P4腔用ゲル	1.04 (0.49 - 2.20)	0.927	0.76 (0.27 - 2.18)	0.611
胎児心拍陽性率	ルティナス錠	1.0		1.0	

4 剤で臨床成績に統計学的有意差は認めなかつ

	P4腔用ゲル	0.90 (0.40 - 2.05)	0.806	0.61 (0.20 - 1.88)	0.390
流産率	ルティナス錠	1.0		1.0	
	P4腔用カプセル	0.24 (0.04 - 1.32)	0.101	0.17 (0.02 - 1.83)	0.146
	P4腔用坐剤	0.50 (0.12 - 2.07)	0.342	0.55 (0.10 - 3.14)	0.503
	P4腔用ゲル	0.92 (0.25 - 3.41)	0.899	0.82 (0.17 - 3.92)	0.807

■ 安全性: 本試験に組み入れられた各群の被験者にて重篤な副作用は認められなかった。

AOR: Adjusted Odds Ratio, CI: Confidential Interval
p value: Multivariate logistic regression analysis (n=235)
調整因子: 年齢、BMI、過去の移植回数

Siba R, Kinutani M et al. Reprod Med Biol 2019;18(4) In press.

1. 3剤の臨床成績（臨床的妊娠率、胎児心拍陽性率）を前向き無作為化割付により検討した。
2. 移植日の血中P4値を、9.0 ng/ml未満（Low）、9.0–12.0 ng/ml（Control）、12 ng/ml以上（High）の3群に分けて、Control群に対するLow、High群の臨床成績を検討した。
3. 有意水準を5%未満（ $p < 0.05$ ）と定義した。

芝 令子、絹谷正之 他, 日本受精着床学会雑誌 2018;35(1):33-40.

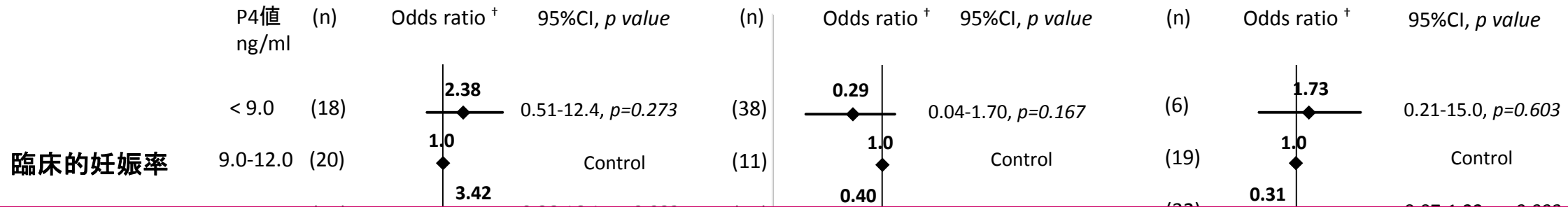
患者背景

		ルティナス®錠 300mg/day (n=67)	(%)	プロゲステロン 腔用カプセル 600mg/day (n=59)	(%)	プロゲステロン 腔用坐剤 800mg/day (n=57)	(%)	p value
年齢 (歳)	mean±SD	37.6±3.8		36.9±4.3		37.5±4.8		0.642
	<35	15	(22.4)	17	(28.8)	14	(24.6)	0.570
	35-39	28	(41.8)	24	(40.7)	18	(31.6)	
	≥40	24	(35.8)	18	(30.5)	25	(43.9)	
BMI (kg/m²)	mean±SD	21.1±3.1		21.1±2.3		21.2±3.0		0.978
	<20	25	(37.3)	21	(35.6)	23	(40.4)	0.670
	20-23	33	(49.3)	31	(52.5)	23	(40.4)	
	≥23	9	(13.4)	7	(11.9)	11	(19.3)	
既往移植回数 (回)	<3	35	(52.2)	31	(52.5)	31	(54.4)	0.968
	≥3	32	(47.8)	28	(47.5)	26	(45.6)	
妊娠既往	なし	29	(43.3)	26	(44.1)	22	(38.6)	0.811
	あり	38	(56.7)	33	(55.9)	35	(61.4)	
移植時内膜厚 (mm)	mean±SD	11.2±1.9		11.2±2.3		10.7±1.7		0.238
	<11.0	28	(41.8)	26	(44.1)	33	(57.9)	0.163
	≥11.0	39	(58.2)	33	(55.9)	24	(42.1)	
移植日E2 (pg/ml)	mean±SD	406.7±274.4		378.9±227.0		490.0±318.7		0.080
	<300	30	(44.8)	24	(40.7)	20	(35.1)	0.548
	≥300	37	(55.2)	35	(59.3)	37	(64.9)	
移植胚	分割胚	32	(47.8)	28	(47.5)	19	(33.3)	0.195
	胚盤胞	35	(52.2)	31	(52.5)	38	(66.7)	
	不良	8	(22.9)	10	(32.3)	14	(36.8)	0.758
	良好	27	(77.1)	21	(67.7)	24	(63.2)	

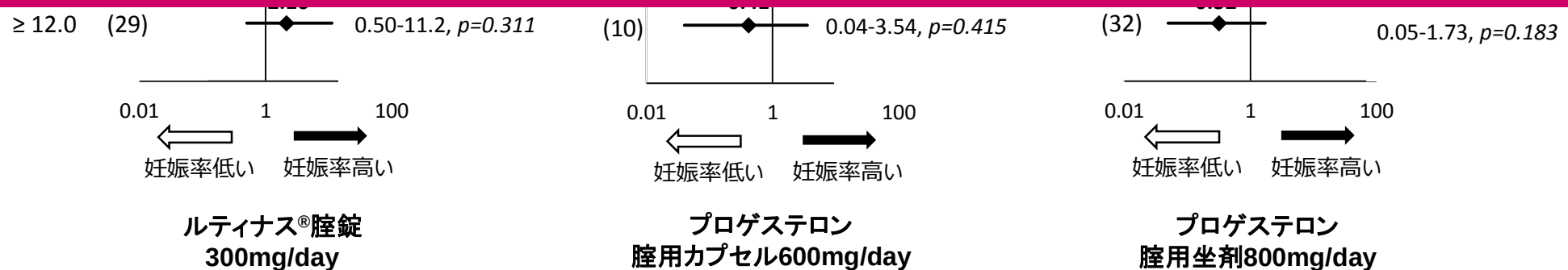
*P<0.05, t検定、χ2検定 or Fisherの正確検定

胚移植日血中プロゲステロン値と臨床成績の関係

－ 腔剤形別の検討 －



胚移植日血中P4値の臨床的意義は腔剤形によって異なる可能性が示唆された。



■ 安全性: 本試験に組み入れられた各群の安全性情報に関する該当情報はない。

†: 胚移植日血中P4値: 9.0-12.0ng/ml群の妊娠率を1.0(Control)とした場合のLow群(<9.0ng/ml)とHigh群(≥12.0ng/ml)のオッズ比

Odds ratio, 95%CI, p value: 多変量ロジスティック回帰分析 (n=183) *p<0.05

調整因子: 移植胚ステージ、移植日内膜厚、移植日E2値 ※流産率(AR)は症例数不足により推定不可

考察

- プロゲステロン腔剤の4剤形（発泡性腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル）において、**新鮮移植においては、臨床成績、安全面ともに4剤は同等**との報告がある¹⁾。一方で、凍結胚移植においては4剤の評価は報告によって一定でない。
- 当院の検討にて**4剤の臨床成績に統計学的有意差は認めなかった**²⁾。
✓ NejatらのNCSを指標とした検討にて、胚受容能を得る必要最低血中P4値は4.0ng/mlと低値であることが報告されている³⁾。4剤形の承認用量にて着床期における必要P4量は補っていた可能性がある。
- 当院の検討（中間解析:受着誌2018）において、**胚移植日血中P4値の臨床的意義は腔剤形によって異なる可能性**が示唆された⁴⁾。サンプルサイズが小さく、探索的検討であるため、さらなる症例集積により詳細を検討する必要がある。
- 近年において**海外**より報告されている報告（腔用ゲル、腔用カプセル、腔用坐剤）においては、**HR-FETの胚移植日血中P4値の低値症例では臨床成績が低い**との報告がある^{5~10)}。人種差等、体型の違いを考慮する必要があるのかもしれない。

1. Child T et al. Reprod Biomed Online. 2018 Jun;36(6):630-645.
2. Siba R, Kinutani M et al. Reprod Med Biol 2019;18(4) In press.
3. Nejat EJ et al. Reprod Sci. 2014 Jul;21(7):915-920.
4. 芝 令子, 絹谷 正之 他. 日本受精着床学会雑誌 2018;35(1):33-40.
5. Yovich JL et al. Reprod Biomed Online. 2015 Aug;31(2):180-91.

6. Labarta E et al. Hum Reprod. 2017 Dec 1;32(12):2437-2442.
7. Alsbjerg B et al. Reprod Biomed Online. 2018 Nov;37(5):641-647.
8. Gaggiotti-Marre S et al. Gynecol Endocrinol. 2018 Dec 26:1-4.
9. Cédric-Durnerin I et al. Gynecol Endocrinol. 2018 Dec 26:1-4.
10. Cédric-Durnerin I et al. Reprod Biomed Online. 2019 Jan 5. pii: S1472-6483(19)30004-5.

結語

- HRT-FETにおいて、各製薬会社が提示している用法・用量でP4腔剤を使用した場合、臨床成績に統計学的有意差は認めなかった。
- 胚移植日血中P値と妊娠率については各々の剤形との関連がある可能性があるため、更なる症例集積により、詳細を検討する必要がある。

今後の取り組むべき課題

凍結融解胚移植周期における胎児・母体の周産期転帰^{1~3)}

- 我が国の黄体ホルモン剤の歴史的変遷を踏まえた考察 -

1. The practice committee of ASRM. Fertil Steril 2008;89:789-92.
2. Ishihara O et al. Fertil Steril. 2014;101(1):128-33.
3. Saito K et al. Hum Reprod. 2019 Jul 12. pii: dez079.

凍結融解胚移植が母体および胎児の周産期転帰に及ぼす影響 (vs 新鮮胚移植周期)

(2008年～2010年、日本)

– 胎児 –

凍結融解胚移植は新鮮胚移植に比べ胎児の周産期転帰を改善させている。

Outcome	AOR	95%CI	P value
出生時体重標準値90パーセンタイル以上の巨大児	1.48	1.38-1.58	< 0.001

– 母体 –

一方で、母体の胎盤関連合併症(癒着胎盤、妊娠高血圧症)の頻度が新鮮胚移植に比べて有意に高い。

Outcome	AOR	95%CI	P value
妊娠高血圧症候群	1.58	1.35-1.86	< 0.001

対象：2008年から2010年に単一胚移植にて単胎妊娠に至った症例 (n=277,042、日本)

AOR: 調整オッズ比 CI: 信頼区間 Pvalue: 多変量ロジスティック回帰分析 (n=277,042)

調整因子：母親の年齢、移植胚ステージ(初期胚 or 胚盤胞)、胎児の性別

凍結融解胚移植における内膜管理方法別の検討

自然排卵周期移植 (NC-FET) vs ホルモン補充周期移植 (HR-FET)

Human Reproduction, pp. 1–9, 2019
doi:10.1093/humrep/dez079

(2014年、日本)

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Reproductive epidemiology

Endometrial preparation
for frozen-thawed embryo
transfer is associated with altered

Table III Crude and adjusted ORs of a hormone replacement cycle against a natural ovulatory cycle for obstetrical outcomes.

Outcome	Crude OR (95% CI) ^a	Adjusted OR ^a (95% CI) ^b
Cesarean section	1.60 (1.48–1.74)	1.69 (1.55–1.84)

ホルモン補充周期FETでは自然排卵周期に比べ「癒着胎盤」の発生頻度が高い。

Kazuki Saito^{1,2,3,*}, Akira Kuwahara⁴, Tomo
Naho Morisaki⁵, Mami Miyado³, Kenji Miya
Naoyuki Miyasaka², Osamu Ishihara⁷, Min
Hidekazu Saito¹

HDPs	1.33 (1.07–1.65)	1.43 (1.14–1.80)
Placenta accreta	6.19 (2.60–14.73)	6.91 (2.87–16.66)
GDM	0.45 (0.35–0.58)	0.52 (0.40–0.68)
Preterm premature rupture of the membrane	1.94 (0.87–4.31)	1.87 (0.82–4.28)

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Odds ratios were obtained via a multiple logistic regression analysis.

Significantly increased or reduced odds are indicated by boldface.

^aAdjusted for maternal age, embryo stage at transfer, number of the embryos transferred, use of assisted hatching, and indications for assisted reproductive technology.

^b95% CIs are corrected using the Bonferroni correction according to the number of the outcomes examined (9 outcomes; alpha value, 0.0056).

■ 対象と方法

2014年の日本産婦人科学会ART登録レジストリにおいて、凍結融解胚移植を施行後に単胎出生児を得た105,234周期 (NC: 29,760周期、HR: 75,474周期)を対象に移植方法の違いと周産期アウトカムの関係を検討した。

Saito K et al. Hum Reprod. 2019;34(8):1567-1575.

癒着胎盤の関連因子^{1~4)}

1. 胚関連の因子

- 形態学的不良：（栄養外胚葉；TE）
- 染色体異常の関与：（栄養外胚葉；TEのモザイク） etc

2. 内膜関連の因子^{1~3)}

- 移植周期ピーク血中E2低値：（E2製剤）
- 移植時における薄い子宮内膜：（E2製剤、成長因子）
- 子宮内膜脱落膜化の分化不全：（黄体ホルモン） etc

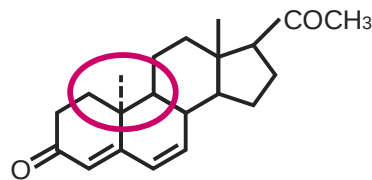
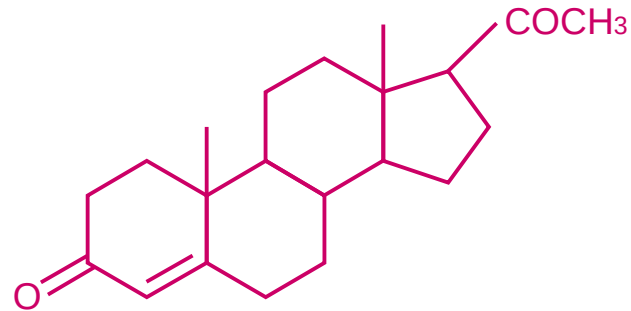
3. その他の因子⁴⁾

- 年齢
- 帝王切開既往
- 前置胎盤 etc

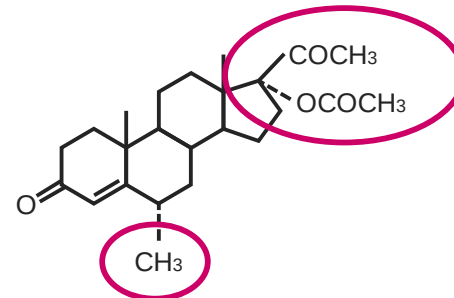
1. Kaser DJ et al. Fertil Steril. 2015 May;103(5):1176-84.
2. de Ziegler D et al. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Feb;74(2):322-31.
3. Tantbirojn P et al. Placenta. 2008 Jul;29(7):639-45.
4. Miller DA et al. Am J Obstet Gynecol. 1997 Jul;177(1):210-4

黄体ホルモン剤の化学構造式

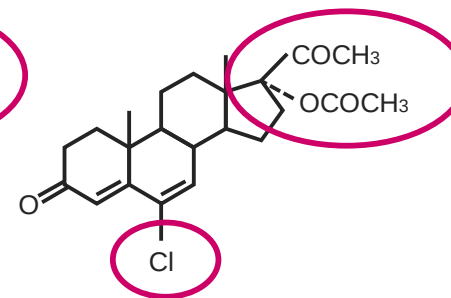
プロゲステロン



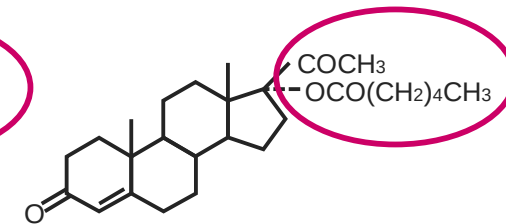
ジドロゲステロン



メドロキシプロゲステロン ac.



クロルマジノン ac.



ヒドロキシプロゲステロン caproate

黄体ホルモン剤のステロイド受容体親和性の違い

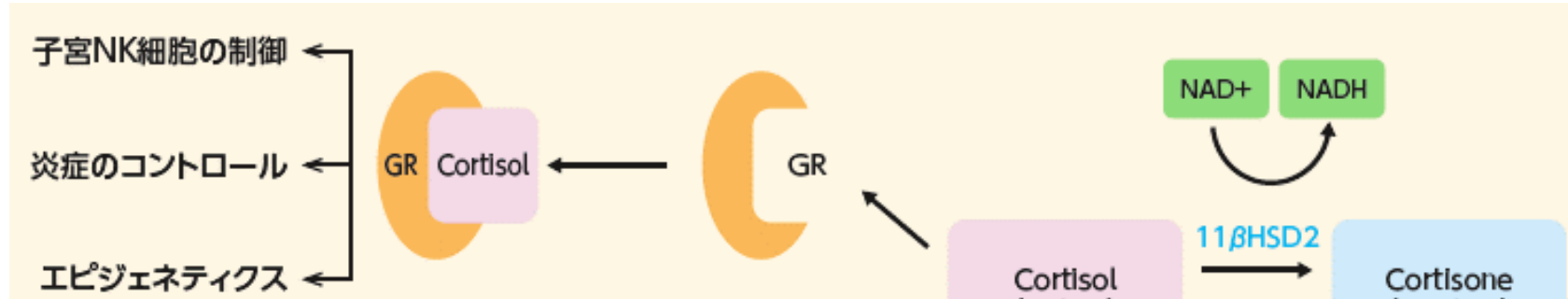
合成
黄体
ホルモン
剤

	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
プロゲステロン	50	0	0	10	100	0	36
ジドロゲステロン	75	0	-	-	-	-	-
クロルメジソン	67	5	0	8	0	0	0

プロゲステロンと合成黄体ホルモン剤でステロイド受容体への親和性が大きく異なる。

PR: プロゲステロン受容体 (promegestone = 100%).
AR: アンドロゲン受容体 (metribolone = 100%).
ER: エストロゲン受容体 (estradiol-17 = 100%).
GR: グルココルチコイド受容体 (dexamethason = 100%).
MR: ミネラルコルチコイド受容体 (aldosterone = 100%).
SHBG: 性ホルモン結合グロブリン(dihydrotestosterone = 100%).
CBG: コルチコステロイド結合グロブリン (cortisol = 100%).

子宮内膜脱落膜化におけるコルチコステロイドシグナル経路



子宮内膜脱落膜化にコルチコステロイドシグナルが重要な役割を担っている。

11βHSD: 11β水酸化ステロイド脱水素酵素 GR: グルココルチコイド受容体 MR: ミネラルコルチコイド受容体
NAD: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型 (NAD⁺)、還元型 (NADH)
NADP: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸化型 (NAD⁺)、還元型 (NADH)

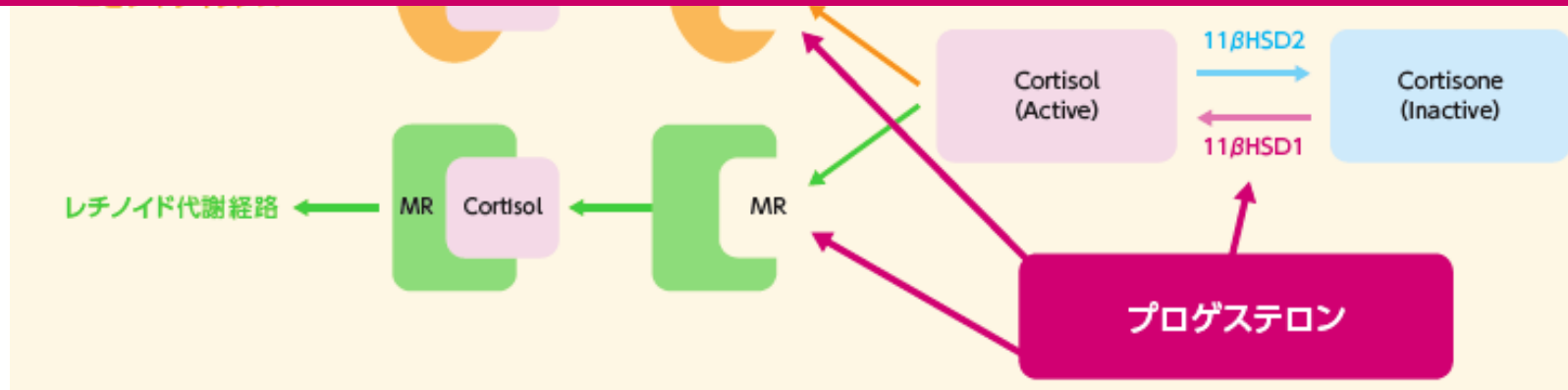
GR: グルココルチコイド受容体 MR: ミネラルコルチコイド受容体

- 子宮NK細胞の制御：脱落膜化マーカー、内膜の炎症、血管新生 等
- レチノイド代謝経路：免疫寛容（液性免疫コントロール：Th2↑）
着床前後の受精卵の分化をコントロール

プロゲステロンおよび合成黄体ホルモン剤の作用する核内受容体

	PR	AR	ER	GR	MR
Progesterone	50	0	0	10	100
ジドロゲステロン	75	0	—	—	—
クロルマジノン	67	5	0	8	0

コルチコステロイドシグナルに関与しているGR、MRにプロゲステロンは親和性を有している。



GR: グルココルチコイド受容体 MR: ミネラルコルチコイド受容体

- Quenby S et al. Hum Reprod. 1999;14 (9) :2386-91.
- Kuroda K et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98 (11) :4429-37.
- Lachapelle MH et al. J Immunol. 1996;156 (10) :4027-34.

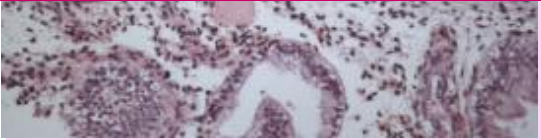
- Lash GE et al. Angiogenesis. 2011;14 (4) :523-32.
- Salker M et al. PLoS One. 2010;5 (4) :e10287.

上記論文を元に作成

プロゲステロンおよび合成黄体ホルモン剤の子宮内膜脱落膜化へ及ぼす影響：海外データ

対象	投与薬剤 (用量/日)	n	内膜生検日 (周期日)	子宮内膜組織所見		
				遅延なし 被験者数		全被験者数
早発卵巣機能不全	ジドロゲステロン経口 20mg	6 (クロスオーバー法)	21	1	/	6
	プロゲステロン腔剤 600mg			5	/	6

プロゲステロンは合成黄体ホルモン剤と比較し、子宮内膜脱落膜化を促進する作用を有している？



プロゲステロン腔剤600mg/day



ジドロゲステロン経口20mg/day

投与7日目の内膜組織所見

対象：閉経後女性 6例 クロスオーバー試験（ウォッシュアウト期間：8週間）
方法：HRT周期1日目より26日目までエストラジオール、15日目より26日目まで黄体ホルモン剤を投与した。黄体ホルモン剤の投与期間はクロスオーバー法にて、天然型プロゲステロン腔剤または合成黄体ホルモン経口剤を投与した。
エストロゲン製剤：2×2mg (day1-7) → 3×2mg/day (day8-15) → 2×2mg/day (day16-26) 黄体ホルモン剤：ジドロゲステロン 2×10mg/dayまたは、プロゲステロン腔剤3×200mg/day (day15-26)

注1. 外国人を対象としたホルモン補充周期下移植における両剤の臨床成績を比較検討したデータは限定的であり、本試験結果は臨床使用時の成績と直接関係するものではない
注2. スライド内容には一部、症例報告に関する情報を紹介しています。紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではない。
使用にあたっては、効能・効果、用法・用量、使用上の注意について当該製品の最新添付文書をご参照すること。

栄養膜細胞の子宮内膜浸潤とプロゲステロンの関係

Reproductive Biology and Endocrinology

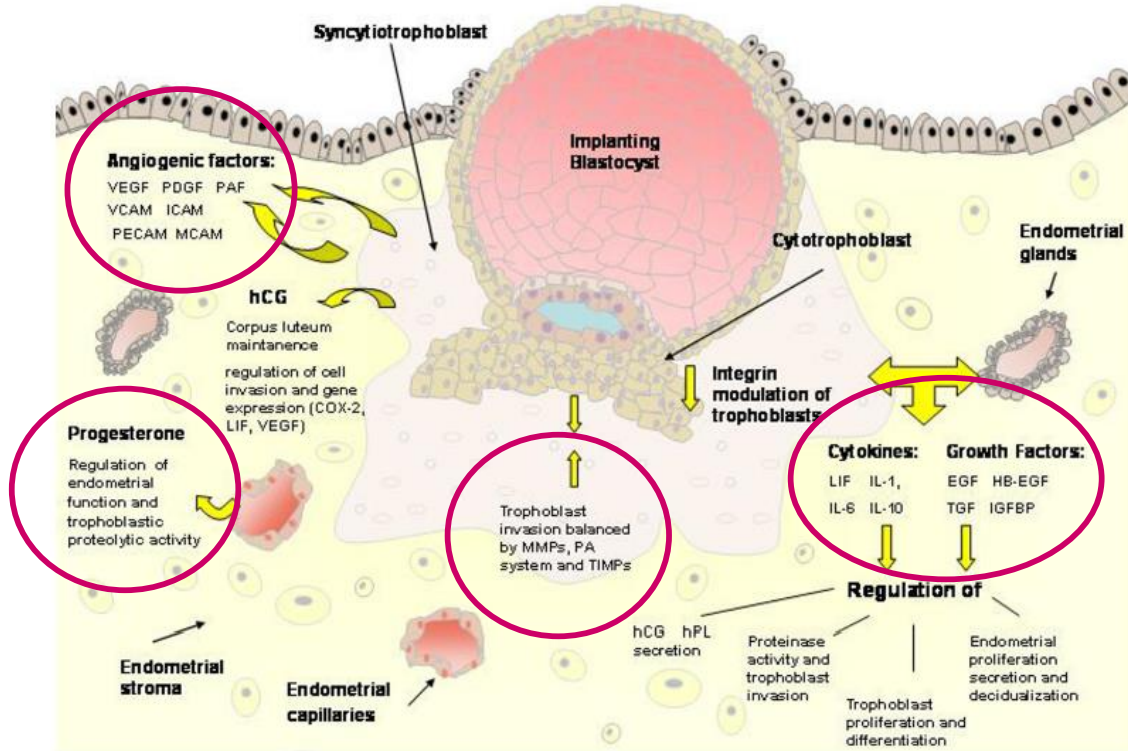
BioMed Central

Review

Open Access

Human trophoblast function during the implantation process

Elsebeth Staun-Ram^{1,2} and Eliezer Shalev^{*1,2}



プロゲステロンは細胞外マトリックスを分解する作用を有するMMP-9（マトリックスメタロプロテアーゼ9：Matrix metalloproteinase）のダウンレギュレーションを介して栄養膜浸潤性に影響を及ぼすことが知られている。

プロゲステロンは、MMPs（細胞外マトリックス分解酵素）を阻害することにより、子宮内膜分解を抑制することが知られている。

この抑制効果は、**プロゲステロンが栄養膜細胞の子宮内膜組織への浸潤を妨げることを意味する。**

プロゲステロンの作用が**不十分**である場合、脱落膜化不全により、栄養膜細胞の過剰な浸潤が起こり、“癒着胎盤”を引き起こす可能性？

まとめ

- ARTにおいてホルモン補充周期下凍結融解胚移植は有効性の高い治療法である。
- ホルモン補充周期下凍結融解胚移植における黄体ホルモン補充として腔剤の使用は有用である。
- 現在、日本で市販されている4つのプロゲステロン腔剤に臨床成績に差はない。
- 凍結融解胚移植は胎児の周産期転帰を改善させている一方で、母体の胎盤関連合併症（癒着胎盤、妊娠高血圧症）の頻度が新鮮胚移植に比べて有意に高く、今後の検討が必要である。

謝 辞

ご清聴、誠にありがとうございました。

この度は、「Ferring ART conference ～Lutinus 5th anniversary～」にて講演する機会をお与えいただきました、フェリング・ファーマ株式会社、並びに座長の労をお取りいただきました後藤 栄 先生に心より深く感謝を申し上げます。