

Newsletter "INFERTILITY"

Vol.82

*本資材は医療関係者から求めに応じて提供するものであり、企業が積極的に提供する資材ではありません。本資材はフェリング・ファーマ株式会社が企画・作成しています。掲載されている論文は第三者である生殖医療の専門家が選定しています。なお、一部、国内での承認外の情報を含んでおりますが、本資材はこれを推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては最新の電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

エストロゲン経皮剤を用いたホルモン補充周期における凍結融解胚盤胞移植日の血清E₂高値は早期流産率の上昇と関連する

High serum estradiol levels on the day of frozen blastocyst transfer are associated with increased early miscarriage rates in artificial cycles using transdermal estrogens

Maignien C, Jobin T, Bourdon M, Melka L, Marcellin L, Laguillier-Morizot C, Chargui A, Patrat C, Chapron C, Santulli P
Hum Reprod, 40(5):876-884, 2025

子宮内膜の受容性や胎盤形成に関与するエストラジオール(E₂)について、ホルモン補充周期(HRT)での凍結融解胚移植日の血清E₂値が妊娠転帰に及ぼす影響として様々な結果が報告されている。また、研究の多くはE₂の経口剤が使用されている。本研究では、血栓塞栓性合併症のリスクが低いとされるE₂経皮剤の影響を検討するため、2019年1月～2022年12月にフランスの1施設においてHRTでの凍結融解胚盤胞移植(FBT)を施行し、採卵時の年齢が43歳未満であった女性2,364例の後方視的コホート研究を行った。FBT日の血清E₂値の中央値は195.3pg/mL(5.4～4572.2pg/mL)であった。FBT日の血清E₂値により、<25、25～75、>75パーセンタイルで分けた122pg/mL群(590例)、122～312pg/mL群(1,184例)、≥313pg/mL群(590例)の生産率は33.7%、31.6%、31.0%、早期流産率は25.5%、24.6%、30.3%であった。採卵時の年齢、BMI、出身地、

妊娠回数、不妊期間、AMH値、FBT日のP₄値、E₂投与期間、子宮内膜厚、FBT施行歴で調整した多重ロジスティック回帰分析の結果、122～312pg/mL群と比べた生産率の調整オッズ比(95%信頼区間)は、<122pg/mL群が0.9(0.72～1.14)、≥313pg/mL群が0.9(0.69～1.09)と有意差がみられなかった。一方、早期流産率の調整オッズ比(95%信頼区間)は、<122pg/mL群が1.0(0.71～1.45)であったが、≥313pg/mL群では1.5(1.06～2.18、p=0.022)とリスクが有意に高かった。臨床妊娠率や新生児転帰には群間で有意差がみられなかった。以上の結果から、HRT-FBTにおける胚移植日の血清E₂値が≥313pg/mLの女性は早期流産率の上昇と関連するが、生産率への有意な影響はないことが示唆された。胚移植日の血清E₂値を管理することで妊娠転帰を改善できる可能性がある。

腸内細菌叢：多嚢胞性卵巢症候群の黒幕

Gut microbiota: a hidden player in polycystic ovary syndrome

Senthilkumar H, Arumugam M
J Transl Med, 23(1):443, 2025

多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)は内分泌疾患であり、不妊の他に、肥満、インスリン抵抗性、心血管疾患のリスクを高めていることが知られている。その病態生理には腸内細菌叢の関与が考えられ、PCOS患者では*Bacteroidetes*および*Firmicutes*などが増加することで短鎖脂肪酸の産生が減少し、代謝、腸管バリア機能、免疫に悪影響を及ぼすとされている。一方、免疫や栄養素の吸収を改善する有益な細菌の*Lactobacilli*や*Bifidobacteria*はPCOS患者で減少すると報告されている。また、肥満のPCOS患者ではグラム陰性菌の*Escherichia*、*Shigella*、*Bacteroides*の著しい増加が明らかにされている。腸内細菌叢のバランス異常が生じると、腸管の透過性が高まり、バリア機能障害を起こす。グラム陰性菌が産生するリポ多糖類は、腸管から血中に入ることで慢性炎症や内毒素

血症の原因となる。全身性の慢性炎症はインスリン抵抗性を悪化させるとともに、アンドロゲン合成酵素の発現促進、視床下部-下垂体-性腺軸の制御異常によるホルモンバランスの異常を起こす。短鎖脂肪酸の減少、インスリン抵抗性による分岐鎖アミノ酸の増加も代謝異常を介してホルモンバランスの異常を招く。腸内細菌叢を標的とした治療法としては、糞便微生物移植、プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスなどがあり、これらはPCOSの症状を軽減する可能性がある。さらに、各患者のマイクロバイオームを標的とした新たな治療法として、ポストバイオティクス、CRISPR-Cas9ゲノム編集もある。腸内細菌叢のバランス異常はPCOSの発症に関与している可能性があるが、この関係を解明するためには、腸内細菌叢の変化をさらに研究する必要がある。

多嚢胞性卵巣を有する女性のIVM転帰に対する卵胞刺激の影響を評価するための無作為化比較試験：corifollitropin alfaとフォリトロピンベータの比較

Randomized controlled trial to evaluate the impact of follicle priming on IVM outcomes in women with polycystic ovaries: CFA versus FSH-B

De Vos M, Mostinckx L, Drakopoulos P, Anckaert E, Smitz J, Mackens S, Blockeel C, Segers I
Hum Reprod, 40(6):1127-1137, 2025

corifollitropin alfa(CFA)は持続性のFSH活性を有する合成FSHである。CFAの単回投与は、フォリトロピンベータ(FSH-B)の連日投与と比べ、採卵数が多く、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクを高めなかつたとメタアナリシスで報告されている。トリガーを投与しないことでOHSSを回避できるIVMにおいて、CFAを使用すれば、より簡便なプロトコールが実現できると考えられる。本研究では、2017年11月～2022年12月にベルギーの1施設において多嚢胞性卵巣を有する37歳未満の女性145例を対象とした無作為化比較試験を行い、IVMにおけるCFAの有効性および安全性をFSH-Bと比較した。経口避妊薬を併用し、その最終投与日に73例(平均28.7歳)にはCFA 100 μgを単回注入し(CFA群)、72例(平均29.1歳)にはFSH-B 150IUを3日間連日注入した。注入開始5日後に卵子卵丘細胞複合体(COC)を採取し、ワンステップIVM培養液を用いて30時間培養後、ICSIを施行し、Day 3胚を凍結保存した。ホルモン補充周期凍結融解胚移植では2サイクル目まで單一胚移植を行つた。カテゴリー変数は両側カイニ乗検定、Fisherの正確検定、

連続変数は独立標本t検定、Mann-Whitney検定で比較した。採卵した患者は、CFA群が72例、FSH-B群が70例であつた。ITT解析の結果、CFA群はFSH-B群と比べて採卵時の血清FSH値(平均差16.1IU/L、p < 0.001)、E₂値(435.4ng/L、p < 0.001)、P₄値(0.09ng/L、p < 0.001)が有意に高く、LH値(-1.5IU/L、p = 0.002)が有意に低かつた。採取した卵胞数はCFA群が45.9 ± 31.5個、FSH-B群が37.7 ± 24.8個であり(p = 0.06)、穿刺卵胞あたりのCOCの割合はFSH-B群の59.8 ± 37.2%と比べてCFA群が46.1 ± 27.9%と有意に低かつた(p = 0.02)。成熟卵子の割合(CFA群48.3 ± 20.0% vs FSH-B群48.3 ± 16.6%、p = 0.88)、良好凍結胚数(3.5 ± 2.7個 vs 3.8 ± 2.9個、p = 0.53)、初回凍結融解胚移植後の生産率(34.2% vs 25.0%、p = 0.31)、採卵後12ヵ月間の累積生産率(45.2% vs 38.9%、p = 0.44)は群間で有意差がみられなかつた。OHSSが発現した女性はいなかつた。以上の結果から、多嚢胞性卵巣を有する女性のIVMにおいて、CFAは安全かつ簡便であり、FSH-Bと同程度に有効であることが示唆された。

Asherman症候群の新たな治療法：月経血由来幹細胞を用いた子宮内膜再生

Novel therapeutic strategies for Asherman's syndrome: endometrial regeneration using menstrual blood-derived stem cells

Awano-Kim S, Hosoya S, Yokomizo R, Kishi H, Okamoto A
Regen Ther, 29:328-340, 2025

Asherman症候群(AS)は、手術操作による子宮内膜の破壊、子宮動脈塞栓、感染などで生じる子宮内腔癒着および子宮内膜菲薄化として知られており、不妊、骨盤痛、月経異常、妊娠後の胎盤異常を起こすことが報告されている。子宮内膜基底層が障害されると、無血管病変および子宮内膜菲薄化が生じ、癒着部位の基底層の破壊および子宮内膜幹細胞の喪失が起り、ホルモン刺激に反応する機能的子宮内膜上皮および間質細胞が失われ、子宮内膜の再生が阻害されると考えられている。また、炎症反応による細胞傷害性NK細胞と炎症促進性M1マクロファージの活性化が子宮内膜の恒常性維持を阻害する可能性が示唆されている。既存の治療法として、子宮鏡下癒着剥離、多血小板血漿(PRP)やG-CSFの子宮腔内投与があるが、エビデンスが少なく効果も様々である。近年、細胞治療の進歩により、新たな治療法として月経血由来間葉系幹細胞(MenSC)が注目されている。in vitroで増殖させたMenSCを子宮腔内に移植し、子宮内膜幹細胞

の喪失を埋め合わせることで血管新生や抗炎症活性が回復する可能性がある。MenSCには免疫調節作用の可能性があるほか、MenSCの移植は安全で毒性や腫瘍原性がないことも報告されている。子宮内腔癒着に対して自己MenSCの子宮腔内移植を行つた2件の臨床試験では胚移植前と比べて子宮内膜厚が改善した。7例中5例で子宮内膜厚が7mmを超えた試験では3例が妊娠した。12例の子宮内膜厚の変化が3.9～7.5mmであった試験では5例が妊娠した。MenSCは非侵襲的に月1回採取でき、間葉系幹細胞の供給源として魅力的である。今後、MenSCの採取と調製の方法を標準化するとともに、増殖能、血管新生、分化能、免疫調節作用などについて理解を深め、治療法を最適化する必要がある。

卵巣過剰刺激症候群のリスクが高い患者の妊娠転帰に及ぼす子宮内膜調整法の影響： 傾向スコアマッチングを用いた後方視的コホート研究

Impact of different endometrial preparation protocols on pregnancy outcomes in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome: a propensity score matched retrospective cohort study

Cao X, Gao C, Su M, Zhang D, Zhao F, Li W, Qu P, Shi J
BMC Pregnancy Childbirth, 25(1):449, 2025

凍結融解胚移植(FET)のための子宮内膜調整法であるホルモン補充療法(HRT)、自然周期(NC)、調節卵巣刺激(COS)による妊娠転帰を比較した複数の研究において、様々な結果が報告されている。卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクが高い女性の子宮内膜調整法を検討した研究はほとんどない。本研究では、2021年1月～2022年12月に中国の1施設においてFETを初めて施行したOHSSリスクが高い20～40歳の女性1,783例(HRT群1,431例、NC群212例、COS群140例)を対象とした後方視的コホート研究を行い、適切な子宮内膜調整法を検討した。HRT群には月経周期のDay 5にエストラジオール6mgを経口投与し、子宮内膜厚が7mm以上、血清プロゲステロン(P_4)値が1.5ng/mL未満を確認し、 P_4 60mg/日を筋注した。COS群には月経周期のDay 3～5からレトロゾール2.5～5.0mg/日を経口投与し、Day 5以降の主席卵胞径次第で適宜HMGを投与した。COS群とNC群には主席卵胞が17mm以上、子宮内膜厚が7mm以上の時点でhCGを投与し、排卵日か

ら P_4 60mg/日を筋注した。傾向スコアマッチングにより、HRT群：NC群・COS群が2：1、NC群：COS群が1：1のデータセットを作成した。胚移植前の子宮内膜厚、子宮内膜のトリプルライン、移植胚のステージ、胚移植数、胚質で調整した多変量回帰分析の結果、NC群はHRT群と比べて生産率(調整オッズ比1.50、95%信頼区間1.03～2.19)、生化学的妊娠率(1.57、1.03～2.39)が有意に高く、帝王切開率(0.44、0.26～0.74)が有意に低かった。COS群はHRT群と比べて生産率(2.53、1.55～4.14)、生化学的妊娠率(2.14、1.22～3.75)、臨床妊娠率(1.86、1.10～3.15)が有意に高く、流産率(0.29、0.12～0.71)が有意に低かった。以上の結果から、OHSSリスクが高い女性の子宮内膜調整法として、NCおよびレトロゾールを用いたCOSはHRTと比べて妊娠転帰が良好であることが示された。

ホルモン補充療法に無反応で子宮内膜が薄い凍結融解胚移植患者における新たな技術 -自己多血小板血漿の子宮内膜下注入：前方視的コホート研究

A novel technique- subendometrial autologous platelet rich plasma injection in patients with unresponsive thin endometrium undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study

Cakiroglu Y, Tohma YA, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Aslan IO, Kopuk SY, Korun ZEU, Yazicioglu C, Zeyneloglu HB, Tiras B
BMC Pregnancy Childbirth, 25(1):297, 2025

多血小板血漿(PRP)の子宮腔内投与による子宮内膜厚の増加および妊娠が報告されている。本研究では、PRPの子宮内膜下注入が子宮内膜厚および凍結融解胚移植(FET)の妊娠転帰に及ぼす影響を検討するため、2020年6月～2022年4月にトルコの1施設においてホルモン補充療法後の子宮内膜厚が7mm未満であった女性200例(平均36.4歳)を対象とした前方視的コホート研究を行った。同意が得られた100例をPRP群とし、超音波ガイド下で両側子宮内膜下に自己PRP 4～6mLを注入し、残りの100例を対照群とした。前周期に経口避妊薬を投与し、次の月経周期でPRPを注入後2回目の黄体期中期にGnRHアナログ3.75mgを投与し、その後の周期にエストラジオール(E_2)4～8mg/日の経口投与を開始した。 E_2 の投与14日後に反応が不十分な場合は E_2 の腔剤2mgおよび経皮貼付剤7.8mgを追加した。子宮内膜厚が7mm以上、子宮内膜

トリプルラインが認められた時点でプロゲステロン腔ゲルとプロゲステロン注射剤50mg、1日2回を投与し、投与開始から116～120時間後にFETを施行した。群間の比較にはStudent's独立標本t検定を行った。PRP群では注入後の子宮内膜厚が 7.7 ± 1.9 mmとなり、対照群の 6.1 ± 1.2 mmと比べて有意に増加した($p < 0.01$)。PRP群は対照群と比べ、薄い子宮内膜または子宮腔内液体貯留による胚移植キャンセル率が有意に低く[34.0%(33/97例) vs 75.0%(75/100例)、 $p < 0.001$]、血清hCG検査陽性率(25.8% vs 9.0%、 $p = 0.002$)、臨床妊娠率(22.7% vs 7.0%、 $p = 0.002$)、生産率(17.5% vs 2.0%、 $p < 0.001$)が有意に高かった。以上の結果から、子宮内膜の反応がホルモン補充療法で不十分な女性において、PRPの子宮内膜下注入は子宮内膜厚の増加や生産率の改善と関連することが示唆された。

〈その他の関連文献〉

- 1) 単一凍結融解胚盤胞移植における内膜調整法としてのプロゲステロン修正自然周期とホルモン補充周期の比較(COMPROSET)：非盲検無作為化比較試験のプロトコール
Comparison of progesterone-modified natural cycle and hormone replacement therapy cycle for endometrial preparation in single frozen blastocyst transfer (COMPROSET): protocol for an open-label randomized controlled trial
Front Med (Lausanne),12:1522004,2025
- 2) 凍結融解胚移植周期における胚培養上清の子宮内膜注入はART転帰に悪影響を及ぼす
Endometrial injection of embryo culture supernatant adversely affects assisted reproductive technology outcomes in frozen thawed embryo transfer cycles
Sci Rep,15(1):10912,2025
- 3) ホルモン補充周期凍結融解胚移植による単胎児の満期妊娠は臍帯卵膜付着を含む胎盤形成異常のリスクを高める
Singleton term pregnancies resulting from frozen-thawed embryo transfer in hormone replacement cycles increase the risk of aberrant placentation, including velamentous umbilical cord insertion
Arch Gynecol Obstet,311(5):1275-1284,2025
- 4) 國際生殖補助医療監視委員会(ICMART)：2017～2018年に実施された周期の世界報告
International committee for monitoring assisted reproductive technologies (ICMART): world report for cycles conducted in 2017-2018
Hum Reprod,40(6):1110-1126,2025
- 5) 凍結融解胚移植周期における胚移植日の子宮内膜エコーパターンは妊娠転帰に影響する：後方視的臨床研究
Endometrial echo patterns of embryo transfer day affect pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles: a retrospective clinical study
BMC Pregnancy Childbirth,25(1):425,2025
- 6) ホルモン補充周期凍結融解胚移植における子宮内膜変化前のプロラクチン値上昇は妊娠転帰に悪影響を及ぼす
Elevated prolactin levels before endometrial transformation negatively impact reproductive outcomes in frozen embryo transfer cycles under hormone replacement therapy
BMC Pregnancy Childbirth,25(1):245,2025
- 7) 不妊女性の妊娠転帰判定における凍結融解胚移植日の血清P₄値による予測の有用性：前方視的コホート研究
Predictive value of serum progesterone levels on the day of frozen-thawed embryo transfer in determining pregnancy outcomes in infertile women: a cohort prospective study
Int J Fertil Steril,19(2):219-225,2025
- 8) 自然周期凍結融解胚移植におけるLHサージの定義：LH、E₂、P₄の役割
Defining the LH surge in natural cycle frozen-thawed embryo transfer: the role of LH, estradiol, and progesterone
J Ovarian Res,18(1):77,2025
- 9) 子宮腺筋症の女性における新鮮胚移植および凍結融解胚移植の転帰に対するGnRHアゴニスト前治療の影響：後方視的コホート研究と文献レビュー
Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist pre-treatment on outcomes of fresh and frozen embryo transfers in women with adenomyosis: a retrospective cohort study with literature review
BJOG,132 Suppl 2:62-74,2025
- 10) 慢性子宮内膜炎治療のための内膜調整法は凍結融解胚移植後の転帰に影響を及ぼさなかった
Endometrial preparation protocols did not impact outcomes after frozen-thaw embryo transfer for chronic endometritis treatment
Contracept Reprod Med,10(1):28,2025
- 11) ホルモン補充療法-凍結融解胚移植(HRT-FET)における標準的プロゲステロン腔剤レジメンから予測されること-PRISMAレビューとメタアナリシス
What to expect from a 'standard vaginal progesterone regimen' in hormone replacement therapy frozen embryo transfer (HRT-FET) - a PRISMA review and meta-analysis
Reprod Biomed Online,50(5):104736,2025
- 12) 凍結融解胚移植周期の管理：全世界で最良の方法は？
Cycle management in frozen embryo transfer: the best of all worlds?
Reprod Biomed Online,50(4):104789,2025
- 13) 単一euploid凍結融解胚移植の生産率に対する過体重と肥満の影響
Effect of overweight and obesity on live birth rate in single euploid frozen embryo transfers
Reprod Biomed Online,50(3):104443,2025
- 14) ホルモン補充周期凍結胚移植における子宮内膜圧縮はART転帰を改善する可能性がある：横断研究
Endometrial compaction can improve assisted reproductive technology outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles using hormone replacement therapy: a cross-sectional study
Int J Reprod Biomed,23(2):141-152,2025
- 15) euploid胚盤胞を3個得るために必要な自己凍結保存成熟卵子数は年齢とともに増加する
The number of autologous, vitrified mature oocytes needed to obtain three euploid blastocysts increases with age
Fertil Steril,S0015-0282(25)00234-1,2025
- 16) 原因不明不妊に対する自然周期でのプロゲステロンによる黄体補充：無作為化比較試験(PiNC試験)
Progesterone luteal support in natural cycles for unexplained infertility: a randomised controlled trial (The PiNC Trial)
BJOG,132(9):1220-1227,2025

URL : <https://www.ferring.co.jp>
(文献請求先)
くすり相談室 TEL : 0120-093-168



フェリング・ファーマ 株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号