

凍結融解胚移植のための子宮内膜調整は妊娠高血圧症候群、癒着胎盤、妊娠糖尿病のリスク変化と関連する

Human Reproduction, Vol.34, No.8, pp. 1567-1575, 2019  
Advance Access Publication on July 12, 2019 doi:10.1093/humrep/dez079

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive epidemiology*

## Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus

Kazuki Saito<sup>1,2,3,\*</sup>, Akira Kuwahara<sup>4</sup>, Tomonori Ishikawa<sup>2</sup>, Naho Morisaki<sup>5</sup>, Mami Miyado<sup>3</sup>, Kenji Miyado<sup>6</sup>, Maki Fukami<sup>3</sup>, Naoyuki Miyasaka<sup>2</sup>, Osamu Ishihara<sup>7</sup>, Minoru Irahara<sup>4</sup>, and Hidekazu Saito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Perinatal Medicine and Maternal Care, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>2</sup>Department of Comprehensive Reproductive Medicine, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8510, Japan

<sup>3</sup>Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokushima Graduate School, Institute of Health Biosciences, Tokushima

770-8503, Japan <sup>5</sup>Department of Social Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>6</sup>Department of Reproductive Biology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical University, Saitama 350-0495, Japan

\*Correspondence address: Department of Comprehensive Reproductive Medicine, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. Tel: +81-3-5803-5322; Fax: +81-3-5803-0295; E-mail: saikcm@tmd.ac.jp

Submitted on February 4, 2018; resubmitted on April 24, 2019; editorial decision on April 29, 2019

### ○Abstract

#### STUDY QUESTION

ホルモン補充周期(HRC-FET)に凍結融解胚移植(FET)により妊娠した患者さんの妊娠転帰に関するリスクはどのようなものであったか。

#### SUMMARY ANSWER

HRC-FET で妊娠した患者は自然排卵周期の FET で妊娠した患者 (NC-FET) と比較して、妊娠高血圧症候群 (HDP) と癒着胎盤のリスクが高く、妊娠糖尿病 (GDM) のリスクが低いことがわかりました。

#### WHAT IS KNOWN ALREADY

これまでの研究で、HRC-FET と NC-FET 後の妊娠率および生児出生率は同等であることが示されている。子宮内膜の準備と他の妊娠転帰との関連については、ほとんど解明されていない。

## STUDY DESIGN, SIZE, DURATION

2014年に日本の生殖補助技術登録に基づき、HRC-FET後に妊娠した患者とNC-FET後に妊娠した患者の後ろ向きコホート研究を実施した。

## PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS

NC-FET (n=29760)とHRC-FET (n=75474)周期間で妊娠転帰を比較した。潜在的な交絡因子を検討するために、多重ロジスティック回帰分析を実施した。

## MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE

HRC-FET周期の妊娠率(32.1%vs36.1%)および妊娠中の生児出生率(67.1%vs71.9%)はNC-FET周期のそれよりも有意に低いものであった。多重ロジスティック回帰分析の結果、HRC-FET後の妊娠は、NC-FET後の妊娠と比較してHDP[調整オッズ比、1.43;95%信頼区間(CI)、1.14 - 1.80]および癒着胎盤[調整オッズ比、6.91;95%CI、2.87 - 16.66]のオッズが上昇しており、GDM[調整オッズ比、0.52;95%CI 0.40 - 0.68]のオッズは減少したことが示されました。

## LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION

本研究は後ろ向きの研究であり、データの欠損により除外された症例もあった。他の観察所見では偏りや、肥満度、アルコール摂取、喫煙習慣などの交絡因子の残存を考慮する必要がある。

## WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS

HRC-FET後の妊娠はHDPと癒着胎盤のリスクが高く、GDMのリスクは低い。子宮内膜の準備方法と産科的合併症との関連はさらに注目されるべきである。

## STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST

この研究に対して資金提供は受けていない。著者らは本研究に関連する利益相反を宣言しない。

## TRIAL REGISTRATION NUMBER

該当なし。

### ○Introduction

FETは、体外受精や卵細胞質内精子注入により得られた余剰胚の保存を可能にするものです。FETは胚の無駄を省き、卵子採取を繰り返すことなく、1回の卵子採取で複数の胚が得られた場合、数回の胚移植を試みることを可能にします。また、FET後の妊娠率向上は、医師がより少ない胚を移植することを促します。したがって、多胎妊娠や早産、卵巣過剰刺激症候群などの産科的合併症の発生率は低下します。したがって、FETは比較的低コストで安全に不妊カップルを治療する効率的な方法であると考えられる。

しかし、子宮内膜の準備方法がFETで妊娠した場合の転帰に与える影響は比較的不明です。いくつかの研究が妊娠、生児、または流産の率を調査しているが、その結果は依然として議論の余地があり、胚移植のために子宮内膜を調整する最良の方法は依然として不明で

ある。基本的に、胚は通常の排卵またはエストラジオールおよびプロゲステロンによりホルモン補充によって調整された子宮内膜に移植されます。ホルモン補充による子宮内膜調整は薬物療法を必要とするため、この状態は自然な排卵周期よりも生理的ではないかもしれない。着床期間中、プロゲステロンはエストラジオールで刺激した子宮内膜間質細胞の脱分化を誘導する。また子宮外濾胞細胞由来の止血、線溶、細胞外マトリックスのターンオーバー、および血管緊張の制御因子の変化を通じて、絨毛膜外絨毛 (EVT) 侵入および血管リモデリングを補助する。EVTの侵入、異常や欠陥は子癩前症や癒着胎盤などの産科的合併症を引き起こす可能性があるため、この厳密に制御されたEVT侵入は妊娠に不可欠である。しかし、妊娠率や出生率以外に、子宮内膜の調整方法と産科的合併症を含むほかの妊娠転帰との関連はほとんど調べられていない。

最近我々は日本の生殖補助医療 (ART) 登録データベースを調査し、自然排卵周期での FET (NC-FET) に比べ、ホルモン補充周期での FET (HRC-FET) 後の帝王切開および死産が増加することを報告しました。詳細は不明であるが、これらの違いの根底にある病態は不明である。

これらの患者群にはそれぞれ異なる特徴がある可能性があります。なぜなら、エストロゲンとプロゲステロンは胎盤の正常な発育に不可欠であり、これらのホルモンの変化は、HDP、癒着胎盤、全置胎盤、胎盤剥離等を引き起こす可能性があります。

また、GDM は胎盤に関連しているかもしれない。なぜなら胎盤はインスリン抵抗ホルモンを生成し、妊娠中に生理的インスリン抵抗を引き起こすからである。

HRC-FET、NC-FET 後の患者の妊娠転帰における違いを明らかにするため、われわれは日本全国 ART 登録データベースを対象とし、統計的に分析した。

## ○Material and Methods

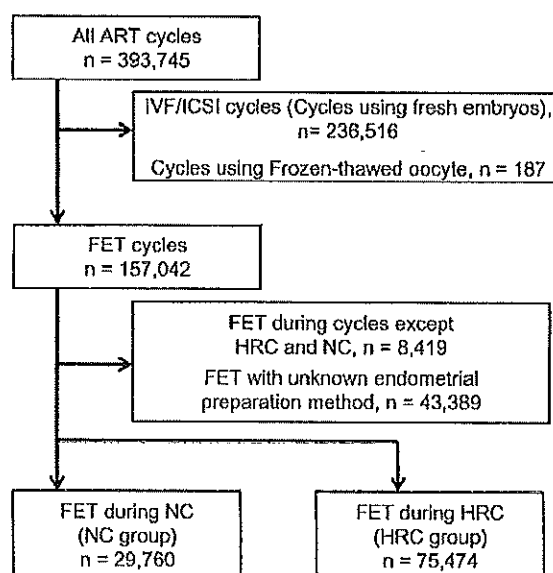
### Data source

この研究は日本産科婦人科学会倫理委員会 (JSOG) の治験審査委員会および登録研究分科会で審議された。ART 登録のデータセットを決定したガイドラインに基づき JSOG が提供しました。これらはすべての ART クリニックからオンラインシステムを通じてデータ収集した。日本政府は JSOG 認定 ART クリニックで治療を受ける患者に助成金を支給しています。日本のすべての ART クリニックがレジストリーに参加しており、データの取り締まりを行い、その品質も高い。各治療のサイクル固有情報、患者の年齢、子宮内膜の調整方法、周期を含む妊娠転帰は ART クリニックごとに分けて記録した。1 人の患者の治療はリンクされておらず、治療サイクルに関するデータはありません。この研究に含まれるデータは 2014 年に 572 の ART クリニックでの ART 周期から入手されました。

日本では提供された配偶子や胚を ART に使用することは禁止されており、全例で自家胚移植となっている。

ART 登録データベースにて計 393745 回の ART サイクルが記録された。新鮮胚を使

用した (n=23516)、凍結融解した卵子 (n=187) は除外した。FET 症例において、卵巣刺激を行った周期 (n=8419) と内膜調整におけるデータの紛失、不完全であったもの (n=43389) は除外した。NC-FET 群 (n=29760) および HRC-FET 群 (n=75474) で分類され、以下のように分析された。



**Figure 1** A flow diagram showing the distribution of the study populations. IVF, in-vitro fertilization; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; HRC, hormone replacement cycle; NC, natural ovulatory.

NC-FET 群には HCG トリガーまたは黄体補充され、modified natural FET 周期が含まれる。

日本では子宮内膜の調整法の選択は、患者の状態や各 ART 施設、医師の治療方針に基づいて行われる。例えば、排卵障害や子宮内膜の発育不全のある患者は自然排卵では子宮内膜を整えることが困難であるため、HRC-FET を行うことが多いようです。一方、FET の日程調整の利便性から HRC-FET が選択されることもある。HRC の管理については最適なプロトコルのコンセンサスが得られていないため、各クリニックや医師の判断にゆだねられる。投与経路については、経口および経皮エストロゲン製剤、経口、注射、経膈プロゲステロン製剤が使用されている。投与経路、投与量、投与期間は通常生理的なホルモンの状態を参考に決定されるが、管理方法は各クリニックによって異なる。ホルモン値は医師の判断で測定されるが、データベースの性質上そのようなデータは得られなかった。日本生殖医学会では 4 細胞胚、8 細胞胚、胚盤胞をそれぞれ排卵後 2 日目、3 日目、5 日目に FET することを推奨している。

#### Definition of pregnancy outcomes

主要評価項目は産科的合併症の発生率とした。産科的合併症には全置胎盤、胎盤剥離、HDP、早期破水、GDM、子宮内反等があげられる。本研究における HDP は子癩前症、妊娠高血圧症候群を対象とし、慢性高血圧症候群は除外している。GDM は国際的な勧告に基づいて診断されます。

副次的なアウトカムは妊娠、出産、帝王切開、前期・後期分娩、性別、出産時の体重などの率を分析した。本試験では胎嚢を超音波検査で確認し妊娠と診断する。妊娠期間は分娩妊娠 37 週以前（早産）、37-41 週まで（正常産）、41 週以降（後期産）とする。新生児出生体重は 2500g 未満、2500g 以上 3999g 未満、4000g 以上に分けられた。さらに日本小児科学会によって定められた平均的な身長、新生児の体重の新しい基準に従って、SFG、LFG を調査した。在胎週数、出生体重のデータに異常のあるケースは除外した。

#### Statistical analysis

すべての特性について、平均値と標準偏差を算出した。HRC 群と NC 群の両方について、連続変数の平均値と標準偏差の値を、離散変数の症例数を算出した。群間差は群間の差は、二項変数についてはカイ二乗検定、離散変数についてはマン・ホイットニーの U 検定で評価した。連続変数については、Mann-Whitney U-test を用いた。妊娠率は、FET 周期数を分母として算出した。生児率、流産率、死産率は、成功した妊娠の数を分母として計算した。合併症や帝王切開を含む妊娠転帰率は、全出生数（生児および死産）に占める割合として算出した。両群とも妊娠 22 週以降の出生数（生児と死産）のうち、割合で算出し、両群の差を算出し、両群間の差をカイ二乗検定で評価した。妊娠転帰および HRC-FET と NC-FET の妊娠転帰および産科合併症に関するオッズ比および修正オッズ比（それぞれ cOR および aOR）を産科合併症について、多重ロジスティック回帰分析により評価した。多くの比較が行われたことを考慮し、我々は、信頼区間（CI）を、転帰の数に応じてボンフェローニ法を用いて補正した。すべてのモデルに含まれる共変量は以下の通りである。子宮内膜の調製方法（HRC vs NC）、母体年齢、移植胚の数、移植時の胚の段階（分割胚 vs 胚盤胞）、AHA の使用、および ART の適応であった。また、HRC 群と NC 群では、ホルモンの状態が全く異なるため、モデルに対する黄体補充の方法は含めなかった。また、子の数は移植した胚の数と多重共線性があるため、省略した。すべての共変量は、モデルにおいて独立変数とみなされ、連続変数または連続変数または二項変数として取り入れた。感度分析では、単胎の症例に限定して分析を繰り返した。単胎児に限定して解析を行った。この分析では、以下の点も評価した。この解析では、HRC-FET による妊娠と NC-FET による妊娠の間の子孫の転帰の違いも評価した。しかし、多胎児を含む主解析では、多胎児の転帰の違いは評価しなかった。すべての統計解析は、SPSS ソフトウェアプログラム、バージョン 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) を用いて行った。有意差は  $P < 0.05$  と定義した。

#### Results

Table 1 The characteristics and pregnancy outcomes of the NC and HRC groups.

	NC group (n = 29740)	HRC group (n = 75474)	P-value
Maternal age, years	38.0 ± 4.1	37.2 ± 4.4	<0.001
Number of embryos transferred	1.07 ± 0.35	1.21 ± 0.47	<0.001
Stage at embryo transfer			
Blastocyst	22503 (75.6%)	48326 (64.0%)	<0.001
Cleavage	6446 (21.7%)	23692 (31.3%)	<0.001
Cycles where ET was canceled	413 (1.4%)	1152 (1.5%)	0.075
Others	256 (0.9%)	2047 (2.7%)	<0.001
Unknown	142 (0.5%)	347 (0.5%)	
Assisted hatching			<0.001
Performed	17858 (59.9%)	32030 (68.9%)	
Not performed	11783 (39.6%)	23097 (30.6%)	
Unknown	142 (0.5%)	347 (0.5%)	
Luteal phase support			
None	4568 (16.4%)	1530 (2.0%)	<0.001
Progesterone alone	13506 (46.7%)	7492 (9.8%)	<0.001
hCG	2421 (8.1%)	77 (0.1%)	<0.001
Progesterone + hCG	3893 (13.1%)	1081 (1.4%)	<0.001
Estrogen + progesterone	3272 (11.0%)	6156 (8.1%)	<0.001
Estrogen + progesterone + hCG	467 (1.6%)	2294 (3.0%)	<0.001
Others	190 (0.6%)	1185 (1.6%)	<0.001
Unknown	142 (0.5%)	347 (0.5%)	0.614
Indication for ART			
Tubal factor	3054 (10.3%)	12191 (16.2%)	0.001
Endometriosis	1710 (5.7%)	3730 (4.9%)	<0.001
Antisperm antibody positive	137 (0.5%)	395 (0.5%)	0.210
Male factor	7142 (24.0%)	22551 (29.9%)	<0.001
Unexplained infertility	15978 (53.7%)	27815 (36.9%)	<0.001
Others	3368 (11.3%)	20850 (27.6%)	<0.001
Pregnancy			<0.001
Yes	10735 (36.1%)	24225 (32.1%)	
No	18854 (63.4%)	50994 (67.4%)	
Unknown	151 (0.5%)	245 (0.3%)	
Number of the offspring	(n = 10735)	(n = 24225)	<0.001
Singleton	10507 (97.7%)	23337 (96.3%)	
Tw-1	242 (2.3%)	872 (3.6%)	
Triplet	4 (0.1%)	16 (0.1%)	

Data are reported as the mean ± standard deviation or number (%). Differences between the groups were evaluated by the Mann-Whitney U test or chi-squared test.

表1は研究対象者の特徴と妊娠経過を示したものである。HRC群ではNC群と比較して平均母体年齢が低く、移植胚の数、分割胚移植、AHAが行われている率が高かった。ARTの適応となる子宮内膜症や男性因子の割合がNC群よりHRC群で高かった。卵管因子と原因不明の不妊症に割合は低かった。その他のカテゴリーでART適応症が多く記録されているのは母体の高年齢化と排卵障害である。

妊娠率はHRC群ではNC群に比べ有意に低い(32.1%vs36.1%)。全分娩の産科的転帰と子の転帰を表2に示した。HRC群はNC群と比較して生児率が低く(67.1%vs71.9%)、流産率は高かった(28.7%vs25.0%)。死産、流産、子宮外妊娠の発生率を2群で比較した。早産、後期産、帝王切開いずれにおいてもHRC群の方が、NC群より高頻度に観察された。HDP、癒着胎盤、前期破水、子宮捻転もHRC群で多く報告された。一方、GDMの発症はNC群よりHRC群で有意に低かった。子の転帰については平均出生体重は両群間で同等であった。しかし、出生体重が2000g未満、4000g以上の新生児の割合、および妊娠期間に対して大きい新生児の割合はHRC群がNC群より高かった。

Table II The pregnancy outcomes of the cases in the NC and HRC groups.

	NC group	HRC group	P-value
Outcomes of pregnancy	(n=10755)	(n=24225)	
Live birth	7737 (71.5%)	16248 (67.1%)	<0.001
M/Birth	26 (0.2%)	74 (0.3%)	0.330
Miscarriage	2685 (25.0%)	6952 (28.7%)	<0.001
Induced abortion	48 (0.4%)	103 (0.4%)	0.791
Ectopic pregnancy	48 (0.4%)	154 (0.6%)	0.032
Unknown	210 (2.0%)	694 (2.9%)	<0.001
Obstetrical outcomes of live birth and still-birth cases	(n=7763)	(n=16321)	
Gestational age at birth, weeks	38.5 ± 1.9	38.6 ± 2.2	<0.001
Gestational age category			<0.001
≥36 weeks	579 (7.4%)	1441 (8.8%)	
37-41 weeks	6931 (89.4%)	14126 (86.5%)	
≥42 weeks	26 (0.3%)	151 (0.9%)	
Unknown	229 (2.9%)	604 (3.7%)	
Mode of delivery			<0.001
Vaginal delivery	4717 (60.8%)	8531 (52.3%)	
Caesarean section	2617 (33.7%)	7221 (44.5%)	
Unknown	229 (2.9%)	518 (3.2%)	
Obstetrical complications			
Placenta previa	66 (0.9%)	119 (0.7%)	0.343
Placenta abruption	6 (0.1%)	26 (0.2%)	0.129
HDPs	237 (3.0%)	656 (4.0%)	<0.001
Placenta accreta	11 (0.1%)	142 (0.9%)	<0.001
GDM	256 (3.3%)	249 (1.5%)	<0.001
pPROM	15 (0.2%)	70 (0.4%)	0.005
Uterine inversion	0 (0.0%)	16 (0.1%)	0.005
Outcomes of the offspring in live birth and still-birth cases	(n=7974)	(n=16947)	
Sex of offspring			0.001
Male	4014 (50.3%)	8538 (50.4%)	
Female	3792 (47.6%)	7717 (46.7%)	
Unknown	168 (2.1%)	492 (2.9%)	
Birth weight, g	2991.7 ± 476.5	2996.4 ± 533.0	0.493
Birth weight category			<0.001
<2500g	660 (8.3%)	2209 (13.0%)	
2500-3999g	6859 (86.6%)	13974 (82.5%)	
≥4000g	77 (1.0%)	271 (1.6%)	
Unknown	178 (2.2%)	493 (2.9%)	
	(n=7681)	(n=15967)	
Small for gestational age	525 (6.8%)	1176 (7.4%)	0.147
Large for gestational age	544 (6.9%)	2163 (12.8%)	0.008

pPROM, preterm premature rupture of the membrane.

Data are expressed as the mean ± standard deviation or number (%).

Differences between the groups were evaluated by the Mann-Whitney U test or chi-square test.

\* Live birth cases of live stillbirth reduction cases in HRC group were relative reduction cases due to miscarriage pregnancy rate in the NC group.

多重ロジスティック回帰モデルにより、HRC 群は帝王切開 (aOR,1.69;95%CI,1.55-1.84)、後期産 (aOR,3.28;95%CI,1.73-6.19)、HDP (aOR,1.43;95%CI,1.14-1.80)、癒着胎盤 (aOR,6.91;95%CI,2.87-16.66) の独立危険因子であることが判明した。一方、GDM の留守区は HRC 群で有意に減少した (aOR,0.52;95%CI,0.40-0.68)。感度分析では単体字に限定して分析を行った。その解析でも HRC 群は帝王切開 (aOR,1.75;95%ci,1.60-1.92)、後期産 (aOR,3.25;95%CI,1.67-6.32)、HDP (aOR,1.45;95%CI,1.14-1.85)、胎盤剥離 (aOR,6.53;95%CI,2.60-16.42) のリスク上昇と GDM(aOR,0.52;95%CI,0.39-0.69) のリスクの減少と有意な関係があった。また単体児では、NC 群より HRC 群において出生体重 4000g 以上 (aOR,1.76;95%CI,1.18-2.62) および LFG (aOR,1.18;95%CI,1.03-1.34) のリスクが高いことが分かった。

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

Outcome	Crude OR (95% CI) <sup>a</sup>	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>
Cesarean section	<b>1.60 (1.48–1.74)</b>	<b>1.69 (1.55–1.84)</b>
Preterm delivery	<b>1.21 (0.96–1.30)</b>	<b>1.12 (1.05–1.40)</b>
Post-term delivery	<b>3.04 (1.65–5.59)</b>	<b>3.28 (1.73–6.19)</b>
Obstetrical complications		
Placenta previa	0.86 (0.56–1.31)	1.00 (0.64–1.56)
Placenta abruption	2.06 (0.59–7.24)	1.58 (0.43–5.88)
HDPs	<b>1.33 (1.07–1.65)</b>	<b>1.43 (1.14–1.80)</b>
Placenta accreta	<b>6.19 (2.60–14.73)</b>	<b>6.91 (2.87–16.66)</b>
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.

<sup>a</sup>Adjusted for maternal age, embryo stage at transfer, number of the embryos transferred, use of assisted hatching, and indications for assisted reproductive technology.

<sup>b</sup>95% CIs are corrected using the Bonferroni correction according to the number of the outcomes examined (9 outcomes; alpha value, 0.0056).

## ○Discussion

100000 以上の FET 再産を対象としたわれわれの大規模な後ろ向きコホート研究において、HRC-FET は NC-FET と比較して HDP および癒着胎盤のリスク増加と GDM のリスクの低下が有意に関連していたことが証明された。また HRC-FET で妊娠した場合帝王切開や後期産の増加をみとめることは前回の研究でも確認された。これまでの研究で FET 後の妊娠において HDP、癒着胎盤の発生率が増加していることは報告されていますが、詳細なメカニズムは不明なままです。この点に関してホルモン補充による内膜調整と HDP と癒着胎盤の間に関連性があるか評価した。この結果は内膜調整はその後の産科的合併症の発生と関連することが示唆された。HDP の危険因子として母体年齢と多胎妊娠は知られている。しかしながら、本研究では HRC 群の平均母体年齢が NC 群より有意に低かった。また感度分析でも HDP に対するオッズは増加したままであった。単胎児出産に限定した感度分析でも HRC のオッズは上昇したままであった。このように HRC-FET 後に HDP、癒着胎盤の多重ロジスティック分析で示されたオッズ比の上昇と一致し、ホルモン補充による子宮内膜の長性と HDP は関連性を支持している。子宮の手術既往と前置胎盤は癒着胎盤の重要な危険因子である。子宮の手術の既往は今研究では含まれていないが、両群において前置胎盤の頻度は同等であった。したがって、本研究における癒着胎盤の発生率の上昇は前置胎盤の発生率の増加によって引き起こされたとは考えられないと思われる。

HRC は薬物療法を必要とし、生理的な状態ではないことから、子宮内膜の状態やその後の胎盤の発達の変化を通じて、産科的合併症のリスクを調節することができるかもしれません。ホルモンの状態に関しては、着床後の HRC およびホルモン補充期間に関するコンセンサスは得られていない。プロゲステロンは子宮内膜間質細胞の脱分化を誘導し、EVT の浸潤を制御するため妊娠初期のプロゲステロンレベルの以上は EVT の過剰浸潤や浸潤不全につながる可能性がある。実際、Tamimi らは、妊娠第 3 期の血清プロゲステロン値の上昇と胎盤が典型的に表在胎盤の特徴を示す子癩前症の発症との関連性を報告した。一方、妊娠初



期に血清プロゲステロン濃度が低下すると正常な脱落がされず、EVT の過剰浸潤のため癒着胎盤を引き起こす可能性があります。この点に関して、胎盤付着がこの合併症の有意な危険因子であるため、HRC 群で排他的に報告された子宮捻転も注目に値する。本研究における HRC-FET 後に子宮捻転の発生率の増加は HRC と子宮壁への胎盤の異常な付着との関連をシズルかもしれない。癒着胎盤や子宮内反などのあまり頻度の高くない合併症は異常であり、しばしば子宮摘出を含む治療を必要とする。さらにこれらの合併症は予測が困難であり、分娩時に診断されることが多い。したがって、今回の結果は HDP だけでなく癒着胎盤や子宮内反などの追加治療を必要と思われる患者を示すことで産科管理の改善に役立つと考えられる。特に HRC-FET 後の GDM のリスクは NC-FET 後のほぼ半分であることが分かった。GDM は年齢、肥満、家族内の糖尿病、民族性などの母親の特徴に関連しているが、われわれの結果は、SRT 治療も GDM のリスクを変調させることをしめした。Ashrafi らは ART 後に妊娠した女性では自然妊娠した女性よりも GDM のリスクが 2 倍高いことを報告した。また妊娠中のプロゲステロンの使用は GDM の重要な危険因子であると報告している。妊娠中はプロゲステロンやヒトなど、胎盤が産生するインスリン抵抗ホルモンにより生理的なインスリン抵抗性が誘導される。したがって、この生理的なインスリン抵抗性には胎盤の京子な八たるが不可欠である。実際、Gauster らは GDM の母親の胎盤は GDM でない母親の胎盤と比較して解剖学的、生理学的に変化がみられると報告している。本研究では HRC-FET 後の患者において胎盤関連疾患の割合が増加したことから GDM のリスクは胎盤の解剖学的、機能的変化によっても調整されている可能性がある。具体的には胎盤からのインスリン抵抗ホルモンの分泌が減少していることが、HRC-FET 後の妊娠における GDM の発症を抑制している可能性がある。本研究ではホルモン状態とその後の GDM の発症の関連性を明らかにするためにこの考え方はさらなる研究が必要である。

本研究では HRC-FET 後の成功した妊娠のうち、妊娠率及び生児率が NC-FET 後よりもわずかに低いことが判明した。FET のための最適な子宮内膜調整を検討する以前の研究では論争的となる結果が得られたが、我々の研究では HRC-FET 後のよりも NC-FET 後の方がいい妊娠率と出生率を支持するいくつかの証拠を追加している。しかし、本研究では NC-FET、HRC-FET どちらも 30% 以上の妊娠率を達成したことをかんがえると、どちらの方法も妥当であると思われる。排卵障害がある場合、子宮内膜調整が困難であるため、HRC-FET が良い適応となる。加えて、HRC-FET は外来受診が減少し、排卵障害の有無にかかわらず、自由に FET のスケジュールを調整することができる。実際、HRC-FET は卵管因子、男性因子、原因不明の不妊が多く報告されている。また表 1 にあるように自然排卵の患者の多くが HRC-FET を受けている。HRC-FET の上記のメリットは本研究で観察された妊娠率、生児率のわずかな現象を補うかもしれない。しかしながら、子宮内膜調整を行う際には、産科的リスクを綱領する必要がある。HRC-FET、NC-FET では産科的合併症や帝王切開のリスクが異なることが本研究で明らかとなった。

この研究の強みは、サンプルサイズが大きいことです。日本の ART 登録は世界最大の ART

登録の1つであり、日本で行われたほぼすべての ART サイクルをカバーしている。軽度の産科的合併症や、比較的まれな事象を調査するためには、大規模なサンプルサイズが必要です。つまり、さまざまな産科的合併症のリスクを評価するのに十分なサンプルサイズであった。しかしながら、本研究においておく塚の限界を言及する必要がある。第1にわれわれのデータは日本におけるすべての ART サイクルを含んでおり、HRC 群と NC 群はサイズなど多くのパラメーターでかなり異なっていた。一方で、選択バイアスはサンプルを選択する過程がないため本研究の結果にほとんど影響を及ぼさなかった。したがって、選択バイアスがないことは、2つのグループの違いによって引き起こされる欠点を補うものである。第2に社会経済的状況、喫煙習慣、飲酒、健康状態、不妊期間、分娩数、肥満度、胚の質などの患者特性が妊娠転帰に影響を及ぼすと考えられるが、われわれはデータを得られなかった。このため、我々の結果はこの感受性のバイアスによって子宮内膜調整の方法の選択を決定するのに影響を与える可能性がある。同じ理由で、われわれは、ART の施行、妊娠の経験、治療施設、HRC-FET を選択した理由などについてのデータが不足しているため、どのような女性が HRC-FET を受けやすいかの分析もできていない。自然周期の子宮内膜の厚さは FET 周期の厚さと関連しているため、以前の治療に関するデータは FET における内膜調整の決定に影響を与える可能性がある。加えて、HRC を選択する要因は、産科的合併症と関連する可能性がある。例えば、多嚢胞性卵巣症候群は一般的な排卵障害であり、またいくつかの産科的合併症と関連している。したがって、HRC を選択する理由は注目する。なぜなら、HRC は産科的合併症と関連性があるため解析結果をゆがめてしまう可能性がある。この点に関して、肥満度の低さは子宮内膜の発育障害と GDM のリスクの低さと関連している。もし HRC 群に肥満度の低い患者が多ければこの群における GDM のリスクの減少を説明することができる。しかし、HRC 群では妊娠期間中に LFG を産むリスクが高いことからこの推定は否定的である。通常 LFG は母親の肥満と関連しているからである。BMI と妊娠転帰に関連するこの矛盾はさらに注意を払う必要がある。理想的には、これらの要因を含む前向き研究を実施することである。とはいえ、HRC-FET をで妊娠した患者は産科的合併症のリスクが高いことを証明できたため、われわれの研究は注目に値する。つまり NC-FET で妊娠した情勢よりも嚴重な監視が必要であることを示唆している。結論として、本研究は子宮内膜調整の方法と産科的合併症の関連を示した初めての研究である。日本の ART 登録データを分析し、HRC-FET 群は NC-FET 群と比較して HDP と癒着胎盤のリスクが高く、GDM のリスクは低いことを明らかにした。子宮内膜の調整と産科的合併症の間の関連性を明らかにするために、他の可能性のある交絡因子を含めたさらなる研究が必要である。