

Progesterone supplementation in natural cycles improves live birth rates after embryo transfer of frozen-thawed embryos — a randomized controlled trial

K. Wanggren, M. Dahlgren Granbom, S.I. Iliadis, J. Gudmundsson, and A. Stavreus-Evers

自然周期におけるプロゲステロン補充は凍結融解胚移植後の生児出生率を改善するか

ABSTRACT

黄体期と妊娠初期のプロゲステロン補充は凍結融解胚移植後の生児出生数を改善する可能性がある。しかし、先行研究の数が限られており主に後ろ向き研究であるため、エビデンスはまだ限られている。

研究デザイン：本研究は、2つの大学クリニックで行われた前向き無作為化比較試験である。2013年2月から2018年3月までの期間に、計500名の被験者を1:1で2群に割り付け無作為化した。無作為化は自然周期-凍結胚移植後に不透明な密封封筒を使用して行われた。主要アウトカムは生児出生率、副次アウトカムは妊娠、生化学的妊娠、臨床的妊娠、流産率、胚移植当日の血清プロゲステロンと生児出生率の間に関連性があるかどうかであった。

方法：自然周期で胚移植を受けた女性がこの研究に参加した。胚は2日目、3日目、5日目、6日目に凍結された。定期的な月経周期を持つ672人の女性に研究への参加を呼びかけ、そのうち500人が参加に同意し、最終的に488人がこの研究に参加した。被験者の半数には胚移植当日からプロゲステロン錠100mgを1日2回投与し、プロゲステロンの補充を行った。残りの半数の被験者にはいかなる治療も行わなかった。血清プロゲステロン測定のための採血は胚移植の日にすべての被験者で行った。

結果：両群間の背景特性に差はなかった。プロゲステロン投与群では、243人中83人 (34.2%) が生児を出産したのに対し、対照群では245人中59人 (24.1%) であった (オッズ比 1.635, 95% CI 1.102-2.428, $P=0.017^*$)。妊娠数は243例中104例 (42.8%)、245例中83例 (33.9%) であり (オッズ比 1.465, 95% CI 1.012-2.108, $P=0.049^*$)、臨床妊娠数は243例中91例 (37.4%)、245例中70例 (28.6%) だった (オッズ比 1.497, 95% CI 1.024-2.188, $P=0.043^*$)。生化学的妊娠率および流産率に有意差はなかった。転帰と血清プロゲステロン濃度との間に相関はなかった。

制限：本試験はプラセボ錠が入手できなかったため盲検化されていない。プロゲステロン錠は胚発育に関係なく胚移植日に開始され、その結果、2/3日目の胚に比べて5/6日目の胚のプロゲステロン投与時間は短くなった。自然周期でのプロゲステロン補充は凍結融解胚移植後の生児出生数を改善したことから、臨床での導入が検討されるべきと考えられる。

INTRODUCTION

子宮内膜受容期への正常な発達や最適な胚の着床及び妊娠の継続など、多くの理由で黄体からのプロゲステロン産生は自然な月経周期において極めて重要となる。しかしながら、プロゲステロン値は女性間でかなり

異なり、不妊治療中の女性の生児獲得をある程度予測できるに過ぎない。規則的な月経周期と正常な血清プロゲステロン値にもかかわらず、不妊治療を受けている女性の中には黄体期にプロゲステロンの産生が不十分な場合がある。人工周期及び自然周期で行われた研究において、凍結融解胚移植（FET）の前日、当日又は妊娠検査当日の血清プロゲステロン値の低下は、妊娠数の減少及び生児出生率の低下と関連していることが知られている。以上より、黄体期および妊娠初期に膈内プロゲステロンを補充することがFET後のアウトカムを改善し得るということが1つの前向きランダム化比較研究（Bjurestenら、2011）および2つの後向き研究（Velevaら、2013；Kimら、2014）で報告されている。しかし、1つの小規模ランダム化比較試験

（RCT；Eftekharら、2013）および1つの大規模後ろ向き研究（Montagutら、2016）においては矛盾した結果が報告されている。また最近の2つのメタアナリシスでは、自然周期での凍結胚移植（NC-FET）後のプロゲステロン補充によってLBR=出生率が改善されることが示されたが、その後再び、結果を確認するために追加の大規模RCTが必要であると述べられている。その他にもFET周期における子宮内膜の準備にどのレジメンが最も最適かについては、まだコンセンサスが得られていない。

したがって、この試験の主な目的は膈プロゲステロンの補充が自然周期におけるFET後の生児出生数を改善するかどうかを研究することであり、副次的アウトカムは、生児出生に関連する妊娠率、生物化学的妊娠率、臨床妊娠率（CPR）、流産率、胚移植中の血清プロゲステロンレベルとした。

MATERIALS AND METHODS

STUDY MATERIAL

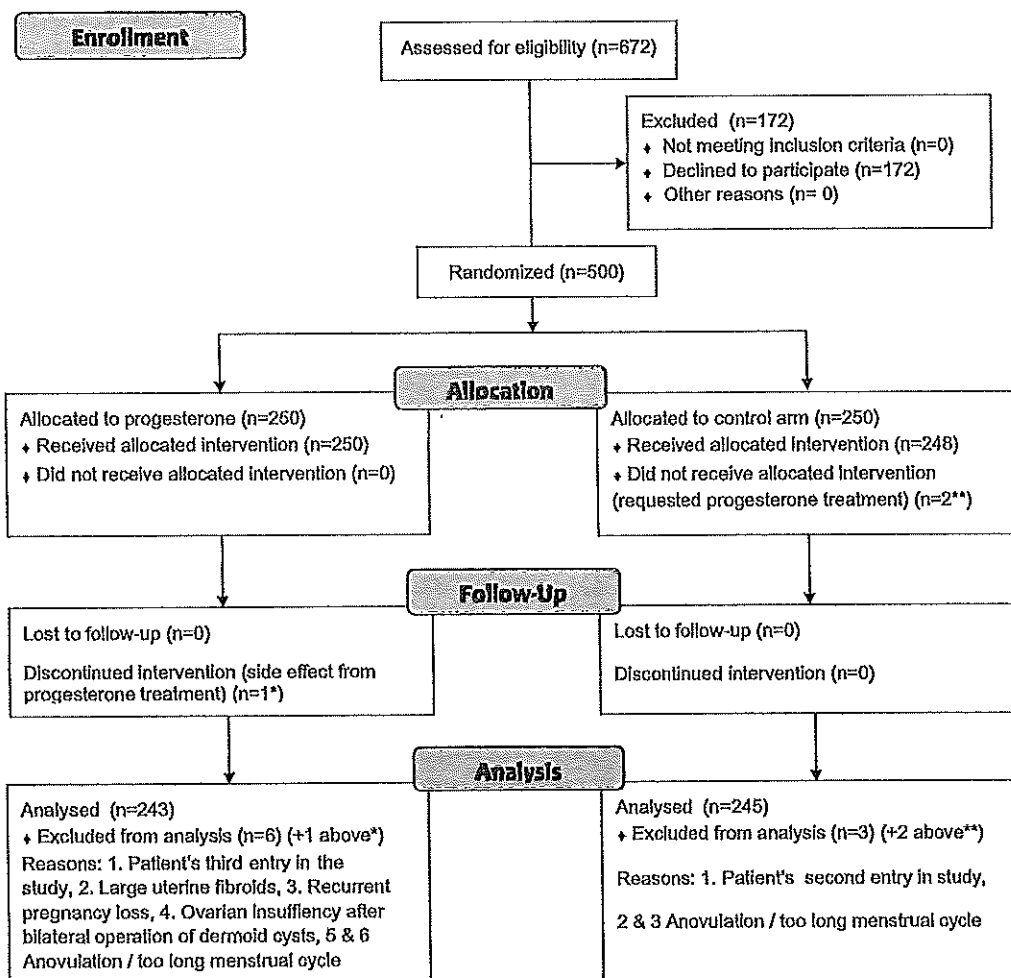


Figure 1. CONSORT 2010 flow diagram.

本試験では、不妊治療女性672名に本 RCT への参加を呼びかけた。このうち500名（74.2%）が試験に参加し、さらに除外を行った結果488名の女性が最終的に試験に参加した。すべての女性は健康で、定期的な月経周期があり、自然周期での胚移植が予定されていた。

除外基準は、研究に参加したくない女性、または過去にプロゲステロン投与の副作用があった女性とした。卵子提供、着床前検査、精巣精子提供を受けている女性も研究から除外された。12人の被験者は次の理由で除外された：対照群に割り付けられたにもかかわらずプロゲステロン投与を希望した女性が2名。1人はプロゲステロン治療による副作用（気分が悪くなった）を経験したため介入を中止となった。1人の女性が3回研究に参加したが、これは彼女の最初の参加のみを研究サンプルに含め、後の2回の参加は除外することで修正された。5人の女性が医学的な理由—4人は無排卵または月経周期が長すぎた（35日以上）ため、1人は習慣性流産のため、除外された。さらに両側卵巣嚢腫術後に卵巣機能不全となった女性1名と、巨大子宮筋腫を持つ女性1名が除外された。

PROGESTERONE SUPPLEMENTATION

被験者は10人ずつのブロックに分けられた番号付きの不透明な密封封筒を使って2群に無作為に割り付けられた。無作為化の順序はK.W.によって作成され、封筒は被験者が研究に参加する前に2つの研究センターに配られた。封筒の開封と研究グループへの割り当ては、FETを行なった医師または助産師が行った。

女性は一度だけ研究に参加することが許された。半数の女性にはプロゲステロン錠100mgを1日2回投与され、これは研究センターで日常的に使用されている用量であった。残りの半数の女性には治療を行わなかった。卵胞刺激薬や排卵誘発薬の投与はどの患者にも行わなかった。プロゲステロン投与はFET当日から行い、妊娠8週までの6週間続けられた。妊娠反応が陰性の場合、治療は直ちに終了した。妊娠検査薬陽性の場合、妊娠の結果にかかわらず妊娠が終了するまで追跡調査を行った。妊娠の経過を知るために、妊娠終了後に不妊治療クリニックに郵便、電子メール、電話などで報告するよう患者に指示した。報告がない場合、妊娠転帰に関する情報は分娩室の患者記録から、あるいは患者に電話で連絡することにより入手した。

DEFINITION OF INFERTILITY DIAGNOSES

不妊症は子宮内膜症、男性因子、卵管因子、非特定不妊症、社会的適応、もしくはその他で診断された。子宮内膜症は、病歴または膣超音波検査、腹腔鏡検査により診断した。男性不妊症はWHO基準（World Health Organization, 2010）による精液分析異常とした。卵管因子は子宮卵管造影検査により卵管の片側または両側の欠如、もしくは部分的な造影剤充填とした。原因不明の不妊症の患者は規則的な月経、膣超音波検査による正常な子宮内膜と卵巣の発育、子宮卵管造影検査による正常な卵管開存、正常な性交渉のできるパートナーであった。社会的適応群は健康な同性女性カップルあるいは独身女性で、いずれも正常な月経周期を持ち、婦人科疾患の徴候がないものとした。

その他の診断群には、これまでの診断のいずれにも当てはまらない女性15名が含まれた。具体的には、癌治療前に妊孕性温存の既往があった女性4名（舌癌1名、腕骨肉腫1名、乳癌2名）、男性パートナーの感染症が原因で治療を受けた女性2名（HBVとHIV）、多嚢胞性卵巣と診断されたが排卵サイクルは規則的である女性5名であった。そのほか重複子宮が1名、双角子宮が1名、子宮手術後が1名、腎手術後が1名であった。

EMBRYO TRANSFER

FETは朝の尿中LH検査陽性後に胚を凍結した日に応じて実施された。2日目に凍結した胚はLHテスト陽性後3日目に移植し、3日目の胚はLHテスト陽性後4日目に移植した。5日目、6日目の胚はLHテスト陽性から6日後に移植した。胚移植はすべて超音波ガイド下で行い、ウプサラ大学病院ではすべての胚移植が行われた。カロリンスカ大学では、生殖医療の訓練を受けたESHRE認定助産師1名または生殖医療の訓練を受けた産科・婦人科専門医が行なった。476例（97.5%）は単一胚移植（SET）であり、二重胚移植（DET）は12例

(2.5%) だけであった。プロゲステロン補充群では97.9%がSETであったのに対し、対照群では97.1%であった。

EMBRYO SCORES

すべての分割期胚は緩慢凍結し、すべての胚盤胞は瞬間凍結とした。胚の品質評価は胚凍結前と胚移植前の融解処置後に行った。解凍後の胚の品質が低すぎる場合は新しい胚を融解し、使用した胚が良質または最高品質のものであることを確認した。2/3 日目の胚の品質は訓練を受けた胚培養士が胚盤胞の数、断片化率および多核化率に基づいて形態学的に評価した。分割期胚は0（最高品質）、1（良品質）、2（適正品質）、3（不良品質）の評点をつけた。そして0（最高品質）および1（良質）のスコアを持つ胚を本研究で使用した。胚盤胞はGardner分類に従って評価し、Aを最高品質、Bを中程度の品質、Cを低品質とした。本研究ではAまたはBの胚を使用した。

BLOOD SAMPLE

血清プロゲステロン値と妊娠の関連を評価するため、胚移植当日に血液サンプルを採取した。血清プロゲステロン値の分析は、ウプサラ大学の研究室で競合免疫測定法と電気化学ルミネセンス検出法を用いて行われた。検出限界は0.636nmol/l、定量下限係数は2.4%、定量下限間係数は3.2%であった。研究施設の臨床化学検査室によると、黄体期の血清プロゲステロンの正常値は5.8~76nmol/lである。受精可能な女性の血清プロゲステロン値は正常な排卵周期の21日目には少なくとも32nmol/lであると考えられており、本研究ではいくつかの症例における胚移植が周期18日目に行われたため、上限を29nmol/lとし、サブ解析のための低プロゲステロン濃度は10nmol/lと設定した。

OUTCOMES

Primary outcomeは生児出生率—LBRとした。secondary outcomeは妊娠、生化学的妊娠、臨床的妊娠、流産、および胚移植日の血清プロゲステロン濃度と生児出生率の間に関連性があるかどうかとした。妊娠はFET18日後に行われた尿中妊娠検査が陽性と定義した。臨床的妊娠は、妊娠7-8週目に実施した膈超音波検査により胎嚢が確認されたものと定義した。生化学的妊娠はhCG尿測定が陽性で臨床的妊娠がないものと定義した。流産は妊娠検査が陽性であった後、妊娠21週6日までに妊娠が成立しなくなったものと定義した。生児は妊娠 22 週 0 日からの生児の出産と定義した。

STATISTICS

統計解析はSPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ソフトウェアを用いた。サンプルサイズの計算はLBRについて行い、プロゲステロン補充群の30%および対照群の20%がNC-FET後にLBRを有していた以前のランダム化比較試験 (Bjresten et al, 2011) に基づいた。 α 1/4 0.05、検出力 1/4 0.80で、推奨サンプルサイズは研究参加者 588 人であった。中間解析は200名の被験者を募集した後の2014年12月に行われた。妊娠継続とLBRを算出し両群間で比較した。解析の結果、プロゲステロン補充群では対照群に比べて妊娠継続率/LBRが有意に上昇しないことが示された（それぞれ30%対19%、 P 1/4 0.100）。しかし500人を対象とした後の2回目の解析で有意差があることがわかった。多重ルック (n 1/4 42) を考慮しprimary outcome (LBR) に関する修正有意水準は $P < 0.025$ に設定された。500人の対象者を対象とした検出力の計算では73.4%の予測検出力が示された。両群間の背景の差は、Mann-Whitney Rank-Sum test または Student's T-test を用いて分析された。2/3日目および5/6日目胚の層別化後と同様に、全集団における2群間の研究成果の比較は、フィッシャー検定を用いた。 P 値 < 0.05 は統計的に有意であるとみなされた。

ETHICS

この研究は、ストックホルムの地域倫理審査委員会により承認された。すべての参加者は登録前に詳細な情報を受け取り、この研究に参加することに書面で同意した。試験登録番号はNL4152である。

RESULT

STUDY MATERIAL

Table I Characteristics of study subjects included in the study (n = 488).

Descriptive data	Treated (n = 243)	Controls (n = 245)
Age at embryo transfer (year)	34.1 (23-42)	34.1 (22-44)
Age at embryo freeze (year)	32.8 (21-39)	32.8 (21-42)
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 3.8	23.5 ± 4.1
Serum progesterone (nmol/l)	37.0 ± 15.6	37.4 ± 16.0
Cycle day of positive urinary LH test	13.4 ± 2.4	13.7 ± 2.6
Parity	1.1 ± 0.8	1.0 ± 0.8
Embryo thaw number	1.9 ± 1.2	2.0 ± 1.5
Antral follicle count	17.0 ± 7.1	16.7 ± 7.3
Blastocyst transfer	154 of 236 (65.2%)	154 of 242 (63.6%)
ICSI	31 of 237 (13.1%)	31 of 242 (12.8%)
Vitrification	153 of 234 (65.4%)	163 of 242 (67.4%)
SET	229 of 234 (97.9%)	235 of 242 (97.1%)

表1：治療群と対照群の背景。両群間で背景に差はなかった。

Table II Diagnoses of the subjects included in the study (n = 488).

Infertility diagnosis	Treated (n = 243)	Controls (n = 245)
Endometriosis	12 (4.9%)	19 (7.8%)
Tubal factor	12 (4.9%)	17 (6.9%)
Unexplained infertility	105 (43.2%)	93 (38.0%)
Social indication	36 (14.8%)	29 (11.8%)
Male factor	69 (28.4%)	80 (32.7%)
Other diagnoses	9 (3.7%)	7 (2.9%)

表2：両群の不妊の原因を示している。両群間で差はなかった。

PREGNANCY OUTCOME

Table III Pregnancy outcomes in treated and control groups (n = 488).

Outcome	Treated	Controls	P-value	OR	95 % CI
Pregnancy rate	104 of 243 (42.8%)	83 of 245 (33.9%)	0.049*	1.465	1.012–2.108
Biochemical pregnancy rate	13 of 104 (12.5%)	13 of 83 (15.7%)	0.671	0.769	0.336–1.763
Clinical pregnancy rate	91 of 243 (37.4%)	70 of 245 (28.6%)	0.043*	1.497	1.024–2.188
Miscarriage rate	8 of 91 (8.8%)	11 of 70 (15.7%)	0.22	0.517	0.196–1.364
Live birth rate	83 of 243 (34.2%)	59 of 245 (24.1%)	0.017*	1.635	1.102–2.428

表3：妊娠の結果を示す。妊娠率は治療群で有意に高かった。

治療群の4人（3人SET/1人DET）、対照群の2人（2人ともDET）が双胎出産であった。妊娠率、臨床妊娠率、出生率は治療群の方が有意に高かったが、生化学的妊娠と流産率に有意差はなかった。

除外された被験者がprimary outcomeに影響を及ぼしていないことを確認するためITT分析を行ったところ、500人全員を含むデータでは治療群では250人中84人（33.6%）が生児を出産したのに対し、対照群では250人中59人（23.6%）であった。治療必要数は10と算出された。

生児出生数はウプサラ大学では193例中48例（24.9%）であったのに対し、カロリンスカ大学では295例中94例（31.9%）と両施設間に有意差はなかった。（P 1/4 0.104）しかし、ウプサラ大学では胚盤胞移植は16.1%であり、カロリンスカ大学では胚盤胞移植が93%であったが、2/3日目の移植や胚盤胞移植後のLBRには影響がなかった。胚移植後のLBRは医師と中堅医師との間で有意差はなかった。

EMBRYO DATE/PROGESTERONE LEVELS

Table IV Pregnancy outcomes across embryos among controls and treated study subjects.

Day 2/3 embryos	Treated	Controls	P-value	OR	95% CI
Top-quality embryos	54 of 82 (66%)	63 of 88 (72%)	0.508	0.765	0.399–1.467
Pregnancy	29 of 82 (35%)	23 of 88 (26%)	0.244	1.546	0.802–2.982
Clinical pregnancy	28 of 82 (34%)	20 of 88 (23%)	0.125	1.763	0.897–3.466
Live birth	26 of 82 (32%)	18 of 88 (21%)	0.115	1.806	0.900–3.622
Serum progesterone, no live birth	17.7 ± 11.5, n = 51	24.8 ± 9.5, n = 67			
Serum progesterone, live birth	13.0 ± 3.6, n = 26	17.3 ± 11.5, n = 19			
Day 5/6 embryos					
Top-quality embryos	33 of 153 (22%)	33 of 154 (21%)	1.000	1.008	0.585–1.738
Pregnancy	72 of 153 (47%)	60 of 154 (39%)	0.167	1.393	0.885–2.192
Clinical pregnancy	60 of 153 (39%)	50 of 154 (32%)	0.235	1.342	0.840–2.143
Live birth	54 of 153 (35%)	41 of 154 (27%)	0.110	1.503	0.923–2.448
Serum progesterone, no live birth	38.7 ± 12.9, n = 101	37.0 ± 15.7, n = 113		–	
Serum progesterone, live birth	39.11 ± 17.6, n = 54	42.2 ± 15.6, n = 41		–	
Day 2 embryos, Live birth	11 of 46 (24%)	12 of 51 (24%)	1.000	1.021	0.400–2.606
Day 3 embryos Live birth	15 of 38 (40%)	6 of 37 (16%)	0.039*	3.37	1.133–10.018
Day 5 embryos Live birth	43 of 105 (41%)	27 of 115 (24%)	0.006*	2.26	1.265–4.040
Day 6 embryos Live birth	11 of 49 (22%)	14 of 39 (36%)	0.234	0.517	0.202–1.320

表4：胚ステージにおけるpregnancy outcomeの結果

分割期胚移植と胚盤胞移植では妊娠率、臨床妊娠率、出生率に有意差はなかったが、胚盤胞移植群では良好な結果が得られる傾向が見られた。しかし胚の日数ごとにグループ分けしたところ、3日目および5日目の胚については治療群で生児数が多かった。その他の特性は胚の日数によって有意差はなかった。

血清プロゲステロンの平均値は出産の有無に関わらず両群間で有意差はなかった。出産しなかった2日目と3日目の分割期胚を移植した治療群と対照群では、治療群の方がプロゲステロン値は低い傾向であった。2/3日目と5/6日目を比較すると5/6日目の方が周期の後半にプロゲステロン採血されたためより高い値となった。また血清プロゲステロン値が29nmol/l以下の対照群—90人中22人(24.4%)と血清プロゲステロンが29nmol/l以上の対照群—149人中36人(24.2%)ではLBRに有意差はなかった(24.2%; P 1/4 1)。同じく、血清プロゲステロン値が29nmol/l以下の治療群—86人中29人(33.7%)と29nmol/l以上の治療群—149人中52人(34.9%)でLBRに有意差はなかった(P 1/4 0.888)。

血清プロゲステロンが10 nmol/l以下の対照群女性は18人中2人(11.1%)で、血清プロゲステロンが>10 nmol/lの対照群は221人中56人(25.3%、P 1/4 0.255)とLBRに統計的差異はなかった。血清プロゲステロン10nmol/lの治療群は12人中5人(41.7%)であり、血清プロゲステロン10nmol/l以上の女性は223人中76人(34.1%、P 1/4 0.756)であった。

DISCUSSION

本研究の主な知見はNC-FET後のプロゲステロン補充が有益な役割を果たし、その結果、生児が10%有意に増加したことである。これらのデータは、Bjrestenら(2011)によって発表された以前の研究の結果に基づき、最近の2つのメタアナリシス(Seolら、2020; Mizrachiら、2021)で示されたNC-FETにおけるプロゲステロンによる黄体期補充に関する報告と一致する。しかし、Montagutらによる1つの大規模な後ろ向き研究(2016; n 1/4 2353)ではNC-FETとluteal phase support (LPS)を行なったmodified NC-FETと比較し、CPRについて矛盾した結果を報告している。ただしこの研究ではNC-FETとLPSを行なったNC-FETのCPRの有意差は示されていない。矛盾する結果の理由の一つは、LH上昇の翌日からすでにLPSが早期に開始され、着床窓が早期に閉鎖された可能性があること。そして不妊治療の目的である臨床妊娠と生児出産が一致しないことと考えられる。その他102人を含むRCTではサンプルサイズが小さいためか、LPS後のCPRに有意な改善は見られなかった(Eftekhari et al., 2013)。しかし、プロゲステロン補充群では対照群と比較してCPRが高くなる傾向があり、これは本研究の結果及びBjrestenら(2011)による以前のRCTと一致する。そして胚移植後の高用量のプロゲステロン投与がLBRを改善することが示されている人工周期における胚移植に関するデータとも一致している(Alsbjergら、2013)。

以上よりLPSの開始時期が重要であると考えられる。本研究では、LH検査陽性後3~6日目の胚移植時にLPSを開始したが、これは通常の月経周期における血清プロゲステロンの上昇と同様の期間となる。以前の研究では、新鮮体外受精においてプロゲステロン補充を卵子採取前に開始した場合、卵子採取後よりもCPRが低くなると報告されている(Sohnら、1999)。また、LPSの投与開始が排卵6日後の症例では、排卵3日後に比べてCPRが低かったという報告もある(Williamsら、2001)。したがって、LPSの開始時期が治療成績に影響すると考えられ、胚盤胞移植においてもLH検査陽性から3日後にプロゲステロンの補充を開始すればLBRがさらに良好になった可能性は否定できず、今後の検討が必要である。

妊娠検査薬陽性となった場合、LPSは妊娠8週まで継続した。新鮮胚移植周期における前向き研究では、妊娠検査薬陽性時にLPSを終了した場合と妊娠6-7週目で終了した場合でLBRは同程度であった(Liuら、2012)。しかし、自然周期における胚移植のための最適なLPSの長さは十分に研究されておらず、この点を決定するためにさらなる研究が必要である。

本研究で移植に使用した胚は、良品または最高品質と判定された分割期胚、または中品質または最高品質と判定された胚盤胞であった。治療群と対照群では移植された胚盤胞の割合に分割期胚との差はなかった。LBRは胚のステージに関係なく治療群で高かった。3日目および5日目胚で有意に高いLBRが見られたが、2日目および6日目の胚でも同様の傾向が見られた。しかし、これらの群では胚の数が少なく胚の日数に関する結論を導き出すことは困難である。

FET後のLBRは年々改善されているが、これはおそらく緩慢凍結から液体窒素による瞬間凍結へ以降したことと、移植に利用できる良質の胚盤胞の数が増えたことによる (Rienziら、2017 ; Saketら、2021) 。このことは本研究においても同様で、試験中に瞬間凍結にシフトした結果、ウプサラ大学で行われた試験の第1部と比較して、カロリンスカ大学で行われた試験の第2部ではLBRが高くなる傾向がみられた。これはカロリンスカ大学で胚移植の大部分を行った特別な訓練を受けた不妊治療専門の助産師によって行われた胚移植後のLBRが、両大学の不妊治療専門医によって行われた胚移植と比較して高い傾向にあることを説明することができる。すでに医師または助産師への基本的な大学教育は、訓練を受けた人材によって行われた胚移植の成功率を決定しないことは示されている (Bjurestenら、2003年) 。

血清プロゲステロン濃度に群間差はなかった。血清プロゲステロン濃度は女性によってかなり異なるため、1回のプロゲステロン測定は自然周期における着床成功の完全な予測マーカーとはならないかもしれない (Murtoら、2013) 。しかし、過去に人工周期および自然周期における血清プロゲステロンの低レベルは妊娠継続、LBRの低下、および流産率の上昇と相関することが示されている (Labartaら、2017 ; Alsbjergら、2018 ; Kuら、2018 ; Gaggiotti-Marreら、2019 ; Gaggiotti-Marreら、2020) が、本研究では、29nmol/lの閾値ではこれらの知見を再現することができなかった。胚移植当日の血清プロゲステロンが10nmol/l以上の対照群に比べ、血清プロゲステロンが10nmol/lの対照群では生児出生率が低かったが、これは統計的な差ではなく、本研究はこの問題を評価するために設計されたものではない。

2施設の設定は、群間の差を検出するのに十分な統計的検出力を持つ大きなサンプルサイズを提供し、研究の強みであると考えられる。胚盤胞移植の割合に有意差があったが、LBRには2施設間で統計的に有意な差はなく、臨床的質は同等と考えられる。したがって、この2施設のデータは一緒に分析することができる。新しいスタッフで研究を継続するための時間的なギャップが遅れた理由であるため、2施設での組み入れの時間差は不利になる可能性がある。しかし、胚盤胞の割合が高いこと以外に臨床的な処置は2施設で同じであった。またSETが多かったことはこの研究の長所と考えることができる。不妊性の原因も様々であったが対照群と治療群で差はなかった。さらに、2/3日目および5/6日目に凍結した胚の移植も含まれており、本研究に含まれる不妊症の診断でNC-FERを受けた患者のほとんどにこの結果が有効であると推測される。

LIMITATION

本研究では招待した672人の女性のうち500人 (74.4%) が研究への参加に当初は同意した。倫理的な理由による制限として、研究からのオプトアウトの原因が登録されていないことがあげられる。RCTでは通常ITT解析が推奨されるため、結果の一次解析をper-protocol解析で行なったことは本研究の制限と考えられる。しかし、今回のITT解析は主要な結果を大きく変えることはなかった。検出力の計算では、588名の参加が必要であったが、primary outcomeであるLBRには500人の被験者で十分であったため、さらなる女性を含めることはしないことに決定した。さらにもう一つの制限は、研究プロトコルのため、胚のステージによってプロゲステロン補充開始時期が異なり、理論的には胚盤胞を移植された患者にとって結果にマイナスの影響を与える可能性があることである。さらに、この研究はプラセボ錠を製造することができなかったので二重盲検化されていない。プラセボ効果はあらゆる種類の医療でよく知られており、プロゲステロン補充を支持する研究結果と解釈に影響を与える可能性が高いが、無作為化は胚移植の後に行われたので、胚移植の成績は影響を受けないと考える。プラセボ錠がないことによる心因性の影響は、無処置群の結果に悪影響を及ぼした可能性は考えられる。

CONCLUSION

本研究では黄体期にプロゲステロンを補充することにより自然周期でのFET後のLBRが改善されることが示され、これまでのデータも確認された。したがって、自然周期でFETを受ける患者にはプロゲステロンを含むLPSを提供することが望ましいと考えられる。