



# **In vitro fertilization results of GNRH antagonists and medroxyprogesterone acetate used to prevent premature LH surge during ovarian hyperstimulation**

---

2024.09.18 抄読会 李 紘一郎



# 背景・目的

**背景:** 卵巣高刺激（OS: Ovarian Stimulation）中の早期LHサーージ発生率は、GnRH（Gonadotropin Releasing Hormone）アナログの導入により低下した<sup>1</sup>。GnRH antagonistは、卵巣過剰刺激症候群（OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome）リスクも軽減しているが、コスト面や手技の煩雑さが懸念されるため、他の早期LHサーージ抑制方法の模索が続いている<sup>2</sup>。

**目的:** 本研究の目的は、GnRH antagonistとメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA）の治療効果を比較し、早期LHサーージの抑制、胚発育及び凍結胚移植の妊娠結果を評価することである。

1. Garcia-Velasco, J. A. *et al.* *Hum. Reprod.* **16**(12), 2533–2539 (2001).

2. Kahyaoğlu, S., Yılmaz, B. & Işık, A. Z. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* **18**(1), 48–55 (2017).

# 方法・対象

**研究デザイン:** 後ろ向きコホート研究

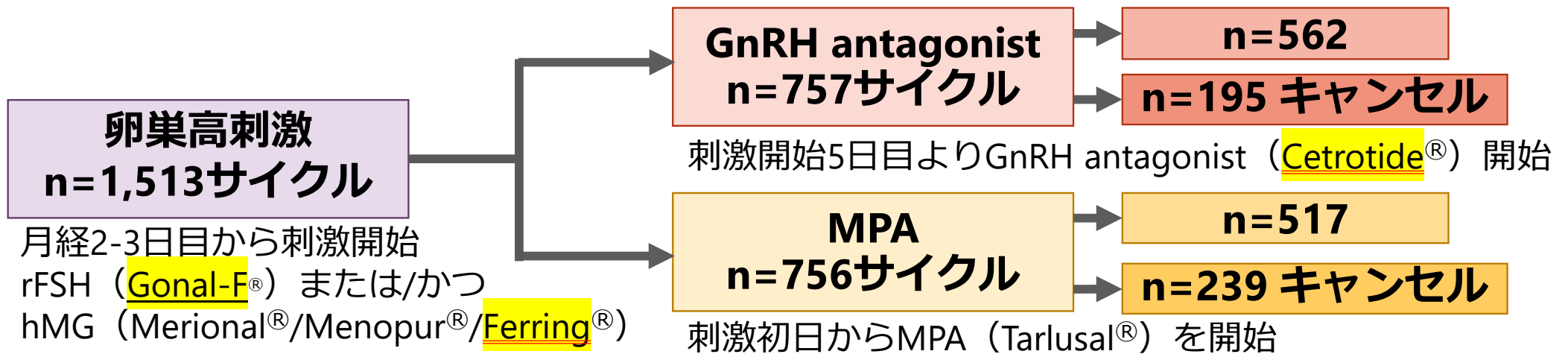
**対象:** 2018年10月～2022年4月

Akdeniz（トルコ）大学生殖センターで治療を受けた患者

- GnRH antagonist: 757サイクル
- MPA: 756サイクル

**評価主要項目:** 早発LHサージ（卵巣刺激中の基礎LH値×1.8以上）の頻度  
獲得卵子数、良好胚数、累積妊娠転帰など

# 対象詳細



※trigger(αhCG (Ovidrel®250μg) or GnRH agonist (Gonapeptyl®0.2mg) を使用

※採卵は排卵誘発から34~36時間後に実施

# 結果 対象の統計①

Variabilities	GnRH antagonist	MPA	P value
Age (mean ± SD)	32,6 ± 5,6	33,9 ± 5,6	< 0,001 <sup>a</sup>
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 5,1	25,1 ± 4,8	0,863 <sup>b</sup>
Duration of infertility (year),	4,1 ± 3,5	3,4 ± 3,0	0,001 <sup>b</sup>
Chronic comorbidities*	23,5 (178)	25,4 (192)	0,394 <sup>c</sup>
Total progressive motile sperm count (TPSC) (mean ± SD)	46,59 ± 60,7	25,11 ± 39,0	< 0,001 <sup>b</sup>
Antral follicle count (AFC) (mean ± SD)	11,97 ± 10,8	10,72 ± 8,6	0,007 <sup>b</sup>
Basal estradiol (E2) (mean ± SD)	60,12 ± 51,0	68,88 ± 81,4	0,850 <sup>b</sup>
Basal luteinizing hormone (LH) (mean ± SD)	5,16 ± 3,8	5,84 ± 5,0	0,012 <sup>b</sup>
Basal FSH (mean ± SD)	7,97 ± 5,2	8,40 ± 5,9	0,605 <sup>b</sup>
FSH starting dose (day)	208,6 ± 61,9	276,5 ± 44,9	< 0,001 <sup>b</sup>
Ovarian stimulation period (day)	9,5 ± 2,2	9,1 ± 2,0	< 0,001 <sup>b</sup>
FSH total dose	3009,6 ± 1356,6	2685,8 ± 852,7	0,001 <sup>b</sup>
Type of ovulation induction agent	%23,8 (218)	%11,1 (84)	< 0,001 <sup>b</sup>
	%4,1 (31)	%77,6 (587)	
	Recombinant (Rec.) FSH + HMG	%67,1 (508)	%11,2 (85)

MPA群で1日のFSH使用量は多くとも刺激期間が短いためFSHの総量は抑えられた

GnRH antagonistではhMG+rFHS併用MPAではhMG単独が多い

FSH投与量/日

卵巣刺激期間

FSH投与量/総量

排卵誘発剤の種類

**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory data of patients of GnRH antagonist and MPA groups. \*Chronic diseases: Asthma, Behçet's disease, cardiac diseases, diabetes mellitus, endometriosis, familial Mediterranean fever, gastroenterological diseases, hypertension, liver diseases, malignancy, pituitary gland diseases, psychiatric diseases, renal diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erimatosus, thalassemia, thyroid diseases, vaginismus. <sup>a</sup>Unpaired samples t-test. <sup>b</sup>Mann Whitney U-test. <sup>c</sup>Pearson chi-square.

# 結果 対象の統計①

Variabilities	GnRH antagonist	MPA	P value
<b>年齢</b> (mean ± SD)	32,6 ± 5,6	33,9 ± 5,6	< 0,001 <sup>a</sup>
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 5,1	25,1 ± 4,8	0,863 <sup>b</sup>
<b>不妊期間</b> (fertility (year),	4,1 ± 3,5	3,4 ± 3,0	0,001 <sup>b</sup>
Chronic comorbidities*	23,5 (178)	25,4 (192)	0,394 <sup>c</sup>
<b>運動精子数</b> (motile sperm count (TPSC) (mean ± SD)	46,59 ± 60,7	25,11 ± 39,0	< 0,001 <sup>b</sup>
<b>胞状卵胞数</b> (AFC) (mean ± SD)	11,97 ± 10,8	10,72 ± 8,6	0,007 <sup>b</sup>
Basal estradiol (E2) (mean ± SD)	60,12 ± 51,0	68,88 ± 81,4	0,850 <sup>b</sup>
<b>基礎LH値</b> (LH) (mean ± SD)	5,16 ± 3,8	5,84 ± 5,0	0,012 <sup>b</sup>
Basal FSH (mean ± SD)	7,97 ± 5,2	8,40 ± 5,9	0,605 <sup>b</sup>
<b>使用FSH量/日</b> (FSH) starting dose (day)	208,6 ± 61,9	276,5 ± 44,9	< 0,001 <sup>b</sup>
<b>卵巣刺激期間</b> (day)	9,5 ± 2,2	9,1 ± 2,0	< 0,001 <sup>b</sup>
<b>使用FSH量/総量</b>	3009,6 ± 1356,6	2685,8 ± 852,7	0,001 <sup>b</sup>
<b>排卵誘発剤の種類</b>	%23,8 (218)	%11,1 (84)	< 0,001 <sup>b</sup>
	%41 (31)	%77,6 (587)	
	Recombinant (Rec.) FSH + HMG	%67,1 (508)	%11,2 (85)

MPA群で1日のFSH使用量は多くとも刺激期間が短いためFSHの総量は抑えられた

GnRH antagonistではhMG+rFSH併用MPAではhMG単独が多い

**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory data of patients of GnRH antagonist and MPA groups. \*Chronic diseases: Asthma, Behçet's disease, cardiac diseases, diabetes mellitus, endometriosis, familial Mediterranean fever, gastroenterological diseases, hypertension, liver diseases, malignancy, pituitary gland diseases, psychiatric diseases, renal diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erimatosus, thalassemia, thyroid diseases, vaginismus. <sup>a</sup>Unpaired samples t-test. <sup>b</sup>Mann Whitney U-test. <sup>c</sup>Pearson chi-square.

# 結果 対象の統計②

Variabilities		GnRH antagonist	MPA	P value
Minimum LH (mean ± SD)		1,6 ± 1,6	4,3 ± 3,2	< 0,001 <sup>b</sup>
Maximum LH (mean ± SD)		5,4 ± 3,9	8,1 ± 8,7	< 0,001 <sup>b</sup>
hCG day E2 (mean ± SD)		2183,5 ± 5592,3	2516,1 ± 2069,2	< 0,001 <sup>b</sup>
hCG day LH (mean ± SD)		3,1 ± 6,4	6,1 ± 10,1	< 0,001 <sup>b</sup>
hCG day progesterone (mean ± SD)		0,8 ± 0,5	0,9 ± 1,4	0,397 <sup>b</sup>
Trigger type	hCG	%3,2 (24)	%1,6 (12)	< 0,001 <sup>b</sup>
	GnRH agonistx2	%4,2 (32)	%12,2 (92)	
	hCG + GnRH agonist	%92,6 (701)	%86,2 (652)	
Obtained oocytes (mean ± SD)		10,2 ± 7,9	9,3 ± 8,1	0,004 <sup>b</sup>
Metaphase 2 (MII) oocyte count (mean ± SD)		7,1 ± 6,0	6,9 ± 6,2	0,218 <sup>b</sup>
2 pro-nuclei (2PN) count (mean ± SD)		3,5 ± 3,5	3,2 ± 3,2	0,289 <sup>b</sup>
Total number of embryos (mean ± SD)		2 ± 1,2	1,3 ± 1,3	0,765 <sup>b</sup>
Good embryos (quality)		%32,4 (245)	%39,5 (298)	< 0,001 <sup>c</sup>
Poor embryo quality		%67,6 (502)	%60,5 (454)	
MIIs (%) (mean ± SD)		0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	< 0,001 <sup>b</sup>

獲得卵子数

良好胚

MIIの割合

獲得卵子数はGnRH antagonistが多いが良好胚、MII卵はMPAの方が多く、獲得卵子数当たりでの割合は、MPAの方が良い結果となった

**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory data of patients of GnRH antagonist and MPA groups. \*Chronic diseases: Asthma, Behçet's disease, cardiac diseases, diabetes mellitus, endometriosis, familial Mediterranean fever, gastroenterological diseases, hypertension, liver diseases, malignancy, pituitary gland diseases, psychiatric diseases, renal diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erimatosus, thalassemia, thyroid diseases, vaginismus. <sup>a</sup>Unpaired samples t-test. <sup>b</sup>Mann Whitney U-test. <sup>c</sup>Pearson chi-square.

# 結果 対象の統計②

Variabilities	GnRH antagonist	MPA	P value
最小LH値 (mean ± SD)	1,6 ± 1,6	4,3 ± 3,2	< 0,001 <sup>b</sup>
最大LH値 (mean ± SD)	5,4 ± 3,9	8,1 ± 8,7	< 0,001 <sup>b</sup>
誘発初日のE値	2183,5 ± 5592,3	2516,1 ± 2069,2	< 0,001 <sup>b</sup>
誘発初日のLH値	3,1 ± 6,4	6,1 ± 10,1	< 0,001 <sup>b</sup>
hCG day progesterone (mean ± SD)	0,8 ± 0,5	0,9 ± 1,4	0,397 <sup>b</sup>
Trrigerの種類	hCG	%1,6 (12)	< 0,001 <sup>b</sup>
	GnRH agonistx2	%4,2 (32)	
	hCG + GnRH agonist	%92,6 (701)	
獲得卵子数 (mean ± SD)	10,2 ± 7,9	9,3 ± 8,1	0,004 <sup>b</sup>
Metaphase 2 (MII) oocyte count (mean ± SD)	7,1 ± 6,0	6,9 ± 6,2	0,218 <sup>b</sup>
2 pro-nuclei (2PN) count (mean ± SD)	3,5 ± 3,5	3,2 ± 3,2	0,289 <sup>b</sup>
Total number of embryos (mean ± SD)	2 ± 1,2	1,3 ± 1,3	0,765 <sup>b</sup>
良好胚 quality	%32,4 (245)	%39,5 (298)	< 0,001 <sup>c</sup>
Poor embryo quality	%69,9 (302)	%60,5 (218)	
MIIの割合 (mean ± SD)	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	< 0,001 <sup>b</sup>

獲得卵子数はGnRH antagonistが多いが良好胚、MII卵はMPAの方が多く、獲得卵子数当たりでの割合は、MPAの方が良い結果となった

**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory data of patients of GnRH antagonist and MPA groups. \*Chronic diseases: Asthma, Behçet's disease, cardiac diseases, diabetes mellitus, endometriosis, familial Mediterranean fever, gastroenterological diseases, hypertension, liver diseases, malignancy, pituitary gland diseases, psychiatric diseases, renal diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erimatosus, thalassemia, thyroid diseases, vaginismus. <sup>a</sup>Unpaired samples t-test. <sup>b</sup>Mann Whitney U-test. <sup>c</sup>Pearson chi-square.



# 結果 早期LHサーージと周期キャンセル

## 早期LHサーージと早期排卵

	GnRH antagonist	MPA	P value
1.8-fold increase of LH during OS (% , n)	%20,1 (152)	%19,3 (146)	0,708 <sup>a</sup>
Maximum LH > 10 IU/L during OS (% , n)	%9,0 (68)	%19,8 (150)	< 0,001 <sup>a</sup>
Maximum LH > 15 IU/L during OS (% , n)	%3,6 (27)	%6,1 (46)	0,022 <sup>a</sup>
Premature ovulation (% , n)	%2,2 (17)	%2,9 (22)	0,415 <sup>a</sup>

最大LHはMPA群が有意に高値だがLHサーージ、早期排卵に有意差無し

Table 2. Examination of cycles with 1.8-fold increase in basal LH value or maximum LH values above 10 IU/L and 15 IU/L measured in MPA and GnRH antagonist group. <sup>a</sup>Pearson chi-square.

## 周期キャンセル理由

Reasons for cycle cancellation	GnRH antagonist n=195 (25.6%)	MPA n=239 (31.6%)	P value
Failure to obtain oocytes in OPU (n, %)	23 (%11,8)	26 (%10,9)	0,244 <sup>a</sup>
Abnormal oocyte (n, %)	36 (%18,5)	45 (%18,8)	
Fertilization failure (n, %)	70 (%35,9)	67 (%28,0)	
Embryo arrest (n, %)	66 (%33,8)	101 (%42,3)	

周期キャンセル率に有意差無し  
発育不良はMPA、受精障害はGnRHで多かったがこれらも有意差無し

Table 3. Reasons for cycle cancellation after OS or OPU procedure.

# 結果 初回胚移植と胚移植累積での妊娠率

## 初回胚移植成績

		GnRH antagonist	MPA	p değeri
Positive hCG (% , n)	None	%60,8 (325)	%55,8 (260)	0,104 <sup>a</sup>
	Yes	%39,2 (210)	%44,2 (206)	
Biochemical pregnancy (% , n)	None	%91,2 (488)	%91,2 (425)	0,713 <sup>a</sup>
	Yes	%8,8 (47)	%8,7 (41)	
Clinical pregnancy (% , n)	None	%69,9 (374)	%64,6 (301)	0,074 <sup>a</sup>
	Yes	%30,1 (161)	%35,4 (165)	

Table 4. Pregnancy results of both groups in the first ET. <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare.

初回胚移植でも、全胚移植でも  
hCG陽性率、生化学妊娠率、  
臨床的妊娠率に有意差は認められなかった

## 胚移植累積成績

Variables		GnRH antagonist	MPA	P value
Positive hCG (% , n)	None	%60,3 (352)	%55,3 (287)	0,102 <sup>a</sup>
	Yes	%39,7 (232)	%44,7 (232)	
Biochemical pregnancy (% , n)	None	%90,8 (530)	%90,6 (470)	0,919 <sup>a</sup>
	Yes	%9,2 (54)	%9,4 (49)	
Clinical pregnancy (% , n)	None	%69,9 (408)	%64,7 (336)	0,077 <sup>a</sup>
	Yes	%30,1 (176)	%35,3 (183)	

Table 5. Cumulative pregnancy results per total transfer in MPA and GnRH antagonist groups. <sup>a</sup>Pearson chi-square.

本研究での累積での臨床的妊娠率は  
GnRH : 30.1%、MPA : 35.3%で  
有意差を認めなかった

# 結果まとめ

## 1. 早期排卵防止効果:

MPAとGnRH antagonist (以下、両群間) で有意差を認めない (2.9% vs 2.2%,  $p=0.415$ )

## 2. 胚発育数:

両群間に有意差なし ( $1.3 \pm 1.3$  vs.  $1.2 \pm 1.2$ ,  $p=0.765$ )

## 3. 有害事象:

周期キャンセルや胚発育不良、受精障害などに有意差無し

## 4. 臨床的妊娠率の比較:

両群間で有意差を認めない (35.4% vs 30.1%,  $p=0.074$ )

これらの結果から、MPAはGnRH antagonistの代替として、有望であるとされる。

## 考察① MPAの利点

### 筆者が挙げるMPAの利点:

- ①MPAは中/強度のプロゲステロン作用を有すも、アンドロゲン作用は少ない。
- ②本研究で、主要評価項目でGnRH antagonistと有意差を認めなかった  
※以前の研究ではMPAの臨床成績はGnRH antagonistに劣るとも言われていた<sup>3</sup>。
- ③MPAは、GnRH antagonistよりもコストが抑えられる。
- ④MPAによる胚質や受精、胚発育への悪影響は見られない<sup>4</sup>。

3. Beguería R, García D, Vassena R, Rodríguez A. Hum Reprod. 2019 May 1;34(5):872-880.

4. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, et al. Fertil Steril. 2015 Jul;104(1):62-70.e3.

## 考察② MPAの注意点と研究の限界

### 筆者が挙げるMPAの注意点:

- ①早期LHサージの定義を、 $LH < 10IU/L$  or  $15IU/L$ とした場合、MPAは GnRH antagonistほどLHサージを抑制できない、ということになる。

※早期排卵防止が目的のため、臨床的には問題ない

- ②MPAは、子宮内膜の受容性への影響から、新鮮胚移植は実施できない<sup>5</sup>。

### 本研究の限界:

- ①研究デザインが後ろ向きコホートであること。
- ②誘発タイプ別での患者変数を評価していないこと。

5. Liang YX, Liu L, Jin ZY, et al. Sci Rep. 2018 Jan 15;8(1):712.

# 結論

MPAはGnRH antagonistと同様に早期排卵を防止する効果があり、胚発育および妊娠結果も類似していることが示された。

よって、MPAは凍結胚移植においてGnRHアンタゴニストの代替として検討されうるため、前向きランダム化比較試験での更なる有効性、安全性の確認が待たれる。