

レトロゾール刺激による子宮内膜調整法は、多嚢胞性卵巣症候群の女性における凍結胚移植でのホルモン補充周期に代わる優れた手段である、コホート研究

2024/11/27 抄読会

Wang et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2023) 21:101  
<https://doi.org/10.1186/s12958-023-01154-x>

Reproductive Biology  
and Endocrinology

RESEARCH

Open Access



# Letrozole-stimulated endometrial preparation protocol is a superior alternative to hormone replacement treatment for frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome, a cohort study

Xiaojuan Wang<sup>1,2†</sup>, Yuan Li<sup>2†</sup>, Hongzhan Tan<sup>1</sup>, Sufen Cai<sup>2</sup>, Shujuan Ma<sup>2</sup>, Yangqin Peng<sup>2</sup>, Hui Guo<sup>2</sup>, Xiaofeng Li<sup>2</sup>, Yi Tang<sup>2</sup>, Shunji Zhang<sup>2</sup>, Ge Lin<sup>2,3</sup> and Fei Gong<sup>2,3\*</sup>

## Abstract

### 背景

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の女性に対する現在の通常の子宮内膜調整法は、ホルモン補充療法(HRT)です。レトロゾールは凍結胚周期ではほとんど使用されません。レトロゾール刺激法(LS)が PCOS 患者の凍結胚移植に適しているかどうか、またどのような患者に適しているかを確認するエビデンスはまだ不足している。

### 方法

本研究は、三次医療施設において 2019 年 1 月から 2020 年 12 月までの期間に PCOS に対して LS と HRT を行った全ての凍結胚移植周期を対象とした後ろ向きコホート研究である。多変量ロジスティック回帰を用いて、考えられる交絡因子を調整した上で、LS と HRT 間の臨床妊娠率、生児出生率、流産率、その他の妊娠および産科転帰の発生率の違いを分析した。サブグループ分析を用いて、LS が適している集団を調べた。

### 結果

多変量ロジスティック回帰の結果、LS は HRT と比較して臨床妊娠率(70.9% vs 64.4%, aOR:1.41, 95%CI: 1.18,1.68)、生児出生率(60.5% vs 51.4%, aOR:1.49, 95%CI: 1.27,1.76)の上昇、流産(14.7% vs 20.1%, aOR:0.68, 95%CI:0.53,0.89)、妊娠高血圧症候群(6.7% vs 8.9%, aOR:0.63, 95%CI: 0.42,0.95)、妊娠糖尿病(16.7% vs 20.7%, aOR:0.71, 95%CI: 0.53,0.93)のリスク低下と有意に関連していた。早産、帝王切開、SGA、LGA などの他の結果については、2 つの子宮内膜調整法の間で有意差はなかった。サブグループ分析では、ほとんどのサブグループにおいて LS は HRT よりも生児出生率が高かった。母親の年齢が 35 歳以上、月経周期が 35 日未満、インスリン抵抗性がないという 3 つのサブグループでは、2 つの子宮

内膜調整法の生児出生率は同程度だった。

### 結論

LS は、PCOS 患者の生児出生率を改善し、流産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病の発生率を低下させる可能性がある。LS は、あらゆるタイプの PCOS 患者に適している。LS は、PCOS の女性にとって適している子宮内膜調整法であると考えられる。

### 〈Background〉

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は、生殖年齢の女性に最も多く発症する内分泌障害であり、月経不順または無月経、高アンドロゲン血症、耐糖能異常などの多様な症状を伴う。無排卵性不妊症の主原因であり、その 90% を占める。

これまでのところ、PCOS の女性に対する子宮内膜調整のためのどのレジメンについても、優位性は示されていない。PCOS の女性は一般的に不規則または稀発性無排卵であるため、最も頻繁に使用されるレジメンはホルモン補充療法（HRT）である。HRT は胚移植の時期を計画するのに便利であるが、高価である。さらに、妊娠が確立すると、存在しない黄体の代わりとなる胎盤が形成されるまで、外因性のエストロゲンとプロゲステロンを中止することはできない。最近の研究結果では、HRT 周期で黄体が存在しないと、妊娠高血圧症候群（HDP）のリスクが高まる可能性があることが示唆されている。さらに、外因性エストロゲンの長期使用は、血栓塞栓症のリスクを高める可能性がある。

本研究は、PCOS の女性を対象に実施された凍結胚移植サイクルにおける HRT と LS の有効性と安全性をコホートで包括的に比較し、PCOS の女性に対する子宮内膜調整法の選択に関して調査した。

### 〈Methods〉

#### 研究対象集団とデザイン

施設：中国の医療施設（CITIC-Xiangya 生殖遺伝病院）

デザイン：後ろ向きコホート研究

期間：2019 年 1 月～2020 年 12 月

対象：PCOS の女性に実施されたすべての胚凍結周期

除外基準：着床前遺伝子検査の使用、反復流産歴、先天性子宮奇形、2 段階胚移植の使用

#### 子宮内膜調整法

LS プロトコルでは、レトロゾール 2.5mg を月経周期の 3～5 日目から 5 日間連続して投与した。超音波と血清ホルモン測定は、月経周期の 12～13 日以降に実施した。

- ① 12～13 日目に主席卵胞径が 12mm 以上に達した場合、排卵まで超音波検査を繰り返した。排卵がない状態で主席卵胞径が 18～20mm 以上で、子宮内膜の厚さが 8mm 以上の場合、プロゲステロン（P）が 1ng/ml 未満であれば、トリガーとして HCG 5000～10,000 IU を投与した。排卵日にデュファストン（10 mg、1 日 2 回）を開始し、妊娠した場合は胚移植後 28 日まで継続した。黄体化未破裂卵胞の場合、HCG 投与後 48 時間で P が 1.4 ng/ml 以上になった日、または卵胞径が 18～20mm 以上で LH が陽性で P が 1.4 ng/ml 以上になった日を排卵日とみなした。
- ② 12～13 日目に主席卵胞径が 12 mm 未満で P が 1 ng/ml 未満だった場合、卵胞の成長を刺激するた

めに、毎日 HMG 75 IU を投与した。HMG を 3~5 日間使用した後に主席卵胞があった場合、HCG の日まで HMG を継続して使用した。主席卵胞がまだないが、子宮内膜の厚さが 8 mm 以上に達し、P が 1 ng/ml 未満だった場合は、子宮内膜を変換するために HRT プロトコルに置き換え、これらのサイクルは分析に含めなかった。移植前日に主席卵胞が 3 つ以上（卵胞径 14 mm 以上）、または子宮内膜の厚さが 8mm 未満だった場合は、LS サイクルをキャンセルとした。

HRT プロトコルでは、月経周期の 3~5 日目に経口エストラジオール (E2) 錠 (3mg、1 日 2 回) の投与を開始した。10 日後、子宮内膜の厚さが 8mm 以上、 $P < 1\text{ng/ml}$  になった場合、ウトロゲスタン (200mg、1 日 3 回) を投与し、翌日からデュファストン (10mg、1 日 2 回) の投与を開始した。臨床妊娠が確認された場合、E2 の量を 1 日 4mg に減量し、胚移植後 45 日目に用量を 1 日 2mg に再度減量し、胚移植後 55 日目に中止した。胚移植後 45 日まではウトロゲスタンとデュファストンの併用が使用され、その後は胚移植後 70 日までデュファストンが単独で使用された。黄体補助日にプロゲステロンが 1ng/ml を超えた場合、または移植前日に子宮内膜の厚さが 8mm 未満であった場合、HRT サイクルはキャンセルされた。

#### 胚の凍結、融解、移植

初期胚 2 個、良好な胚盤胞 1 個、または不良な胚盤胞 1~2 個（患者の状態や要望による）を移植した。

LS プロトコル：排卵日を 0 日目として、初期胚は 3 日目、胚盤胞は 5 日目に移植

HRT プロトコル：プロゲステロン補充開始日を 0 日目として、初期胚は 3 日目、胚盤胞は 5 日目に移植

#### 評価項目

主要評価項目：妊娠 28 週以降の生児出産

副次評価項目：

臨床妊娠（胚移植後約 28 日目の超音波検査で子宮腔内に少なくとも 1 つの胎嚢が確認できる）

流産（妊娠 28 週未満）

早期流産（妊娠 12 週未満）

妊娠高血圧症候群（妊娠後に血圧が 140/90 mmHg を超える状態、慢性高血圧は除く）

妊娠糖尿病（妊娠中に発症または初めて認識された、重症度の異なる炭水化物不耐症）

早産（妊娠 28 週~37 週での出産）

死産（妊娠 20 週以上または出生体重 500g 以上で生まれた児の死亡）

出産方法

在胎週数に対して小さい (SGA) (出生体重が在胎週数の 10 パーセント未満)

在胎週数に対して大きい (LGA) (出生体重が在胎週数の 90 パーセント以上)

## 〈Results〉

PCOS 患者の凍結胚移植周期 3707 回が含まれ、このうち 1700 回は HRT、2007 回は LS プロトコルが施行された。単変量解析の結果、2 つのグループ間では、胚移植前の母体の年齢、BMI、FSH、LH/FSH、抗ミュラー管ホルモン(AMH)、胞状卵胞数(AFC)、プロゲステロン(P)、E2、移植胚の発育段階、IR に統計的に有意な差があり、その他の特性は同等であった (Table1)。

## 妊娠・出産の結果 (Table2)

- ・ LS 群が HRT 群を上回った指標  
臨床妊娠率、生児出産率、単胎妊娠における SGA 発生率
- ・ LS 群が HRT 群を下回った指標  
流産率、早期流産率、GDM の発生率、帝王切開、単胎妊娠における LGA、双胎妊娠における LGA
- ・ 2 群間で同等の指標  
HDP、早産、死産の発生率、胎数

**Table 1** Basic characteristics of HRT and LS groups

| Characteristics                              | HRT group<br>(n=1700) | LS group<br>(n=2007) | P      |
|--|-----------------------|----------------------|--------|
| Maternal age (years)                         | 29.49±3.58            | 29.86±3.76           | 0.002  |
| Maternal body mass index(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.44±2.91            | 22.27±2.96           | 0.033  |
| Infertility duration (years)                 | 3.64±2.44             | 3.61±2.5             | 0.443  |
| Gravidity                                    | 0.67±1.03             | 0.68±1.04            | 0.905  |
| Parity                                       | 0.11±0.34             | 0.12±0.36            | 0.379  |
| Cause of infertility                         |                       |                      | 0.177  |
| Male factor                                  | 453(29.53)            | 520(26.98)           |        |
| Endometriosis                                | 22(1.43)              | 25(1.30)             |        |
| Uterine factor                               | 258(16.82)            | 295(15.31)           |        |
| Tubal factor                                 | 718(46.81)            | 982(50.96)           |        |
| Unexplained infertility                      | 83(5.41)              | 105(5.45)            |        |
| FSH (IU/L)                                   | 5.28±1.41             | 5.47±1.47            | <0.001 |
| LH (IU/L)                                    | 7.35±6.02             | 7.19±5.25            | 0.403  |
| LH/FSH                                       | 1.41±1.06             | 1.34±0.95            | 0.009  |
| Total T (ng/mL)                              | 1.47±6.46             | 2.41±9.17            | 0.055  |
| AMH (ng/mL)                                  | 12.46±6.69            | 11.13±6.73           | <0.001 |
| AFC  | 47.48±24.6            | 48.82±23.44          | 0.007  |
| Menstrual cycle (days)                       | 57.98±36.08           | 53.92±28.06          | 0.144  |
| P before embryo transfer(ng/ml)              | 8.64±3.87             | 13.64±6.99           | <0.001 |
| E2 before embryo transfer(pg/ml)             | 448.97±674.36         | 110.79±184.88        | <0.001 |
| Endometrial thickness before transfer(mm)    | 11.58±1.7             | 11.49±1.64           | 0.353  |
| Number of embryos transferred                | 1.55±0.5              | 1.58±0.49            | 0.097  |
| Quality of embryos transferred               |                       |                      | 0.198  |
| Good quality                                 | 1124(66.12)           | 1367(68.11)          |        |
| Non-good quality                             | 576(33.88)            | 640(31.89)           |        |
| Developmental stage of embryos transferred   |                       |                      | 0.010  |
| Blastocyst (day 5)                           | 1126(66.24)           | 1247(62.13)          |        |
| Cleavage stage (day 3)                       | 574(33.76)            | 760(37.87)           |        |
| Phenotypes of metabolic disorder             |                       |                      |        |
| IR   | 1355(79.71)           | 1694(84.4)           | <0.001 |
| Elevation of fasting plasma glucose          | 212(15.33)            | 247(14.02)           | 0.301  |
| Elevation of blood pressure                  | 282(17)               | 320(16.14)           | 0.486  |
| Central obesity                              | 470(27.65)            | 509(25.36)           | 0.116  |

Date were expressed as the mean±standard deviation or number (%)

Difference between the groups were analyzed by the Mann-Whitney U-test or chi-squared test

**Table 2** Pregnancy and obstetric outcomes of HRT and LS groups

| Outcomes                            | HRT cycles<br>(n=1700) | LS cycles<br>(n=2007) | P      |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------|
| Clinical pregnancy rate             | 1095(64.4)             | 1423(70.9)            | <0.001 |
| Miscarriage rate                    | 220(20.1)              | 209(14.7)             | <0.001 |
| Early miscarriage rate              | 151(13.8)              | 148(10.4)             | 0.009  |
| Hypertensive disorders of pregnancy | 78(8.9)                | 81(6.7)               | 0.056  |
| Gestational diabetes mellitus       | 181(20.7)              | 203(16.7)             | 0.020  |
| Live birth rate                     | 874(51.4)              | 1214(60.5)            | <0.001 |
| Gestational age (weeks)             | 37.41±2.34             | 37.43±1.99            | 0.175  |
| Preterm birth                       | 278(31.8)              | 390(32.1)             | 0.878  |
| Stillbirth                          | 1(0.1)                 | 0(0.00)               | 0.254  |
| Mode of delivery                    |                        |                       | 0.023  |
| Vaginal                             | 204(23.4)              | 337(27.8)             |        |
| Cesarean delivery                   | 668(76.6)              | 875(72.2)             |        |
| Number of fetuses                   |                        |                       |        |
| 1                                   | 701(80.2)              | 924(76.1)             | 0.048  |
| 2                                   | 173(19.8)              | 288(23.7)             |        |
| 3 or more                           | 0(0)                   | 2(0.2)                |        |
| Birthweight                         |                        |                       |        |
| Singleton                           | 3311.6±540.13          | 3271.7±507.03         | 0.039  |
| Twin                                | 2440.26±520.42         | 2511.23±434.49        | 0.199  |
| SGA                                 |                        |                       |        |
| Singleton                           | 23(3.3)                | 55(6.0)               | 0.013  |
| Twin                                | 13(3.8)                | 22(3.8)               | 0.962  |
| LGA                                 |                        |                       |        |
| Singleton                           | 140(20.0)              | 139(15.0)             | 0.009  |
| Twin                                | 53(15.3)               | 61(10.6)              | 0.035  |

Date were expressed as the mean±standard deviation or number (%). Difference between the groups were analyzed by the Mann-Whitney U-test or chi-squared test

レトロゾールサイクルは、さらにレトロゾール単独とレトロゾール+ HMG のサブグループに分けられた。単胎妊娠における SGA の発生率は、レトロゾール単独の方がレトロゾール+ HMG のサブグループよりも高く、その他の妊娠および産科的転帰は同等であった。

多変量ロジスティック回帰モデルを用いて可能性のある交絡因子を調整した後、LS は HRT と比較して、臨床妊娠率と生児出生率の上昇、流産、早期流産、HDP、および GDM のリスク低下と有意に関連していた (Table3)。

**Table 3** Crude and adjusted odds ratios of pregnancy and obstetric outcomes of HRT and LS groups

| Outcomes                            | cOR (95%CI)            | aOR (95%CI)                        |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Clinical pregnancy rate             | <b>1.35(1.17,1.55)</b> | <b>1.41(1.18,1.68)<sup>a</sup></b> |
| Miscarriage rate                    | <b>0.68(0.56,0.84)</b> | <b>0.68(0.53,0.89)<sup>a</sup></b> |
| Early miscarriage rate              | <b>0.73(0.57,0.92)</b> | <b>0.69(0.51,0.94)<sup>a</sup></b> |
| Hypertensive disorders of pregnancy | 0.73(0.53,1.01)        | <b>0.63(0.42,0.95)<sup>a</sup></b> |
| Gestational diabetes mellitus       | <b>0.77(0.62,0.96)</b> | <b>0.71(0.53,0.93)<sup>a</sup></b> |
| Live birth rate                     | <b>1.45(1.27,1.65)</b> | <b>1.49(1.27,1.76)<sup>a</sup></b> |
| Preterm birth                       | 0.99(0.82,1.19)        | 1.09(0.86,1.38) <sup>b</sup>       |
| Cesarean delivery                   | <b>0.8(0.65,0.97)</b>  | 0.78(0.60,1.01) <sup>c</sup>       |
| SGA                                 |                        |                                    |
| Singleton                           | <b>1.87(1.14,3.07)</b> | 1.58(0.81,3.05) <sup>b</sup>       |
| Twin                                | 1.02(0.51,2.05)        | 0.79(0.33,1.90) <sup>b</sup>       |
| LGA                                 |                        |                                    |
| Singleton                           | <b>0.71(0.55,0.92)</b> | 0.81(0.58,1.13) <sup>b</sup>       |
| Twin                                | <b>0.65(0.44,0.97)</b> | 0.62(0.38,1.00) <sup>b</sup>       |

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

a Adjusted for maternal age, maternal BMI, FSH, LH/FSH, AMH, AFC, P before embryo transfer, E2 before embryo transfer, endometrial thickness before transfer, number of embryos transferred, quality of embryos transferred, developmental stage of embryos transferred, IR and basic diseases of women

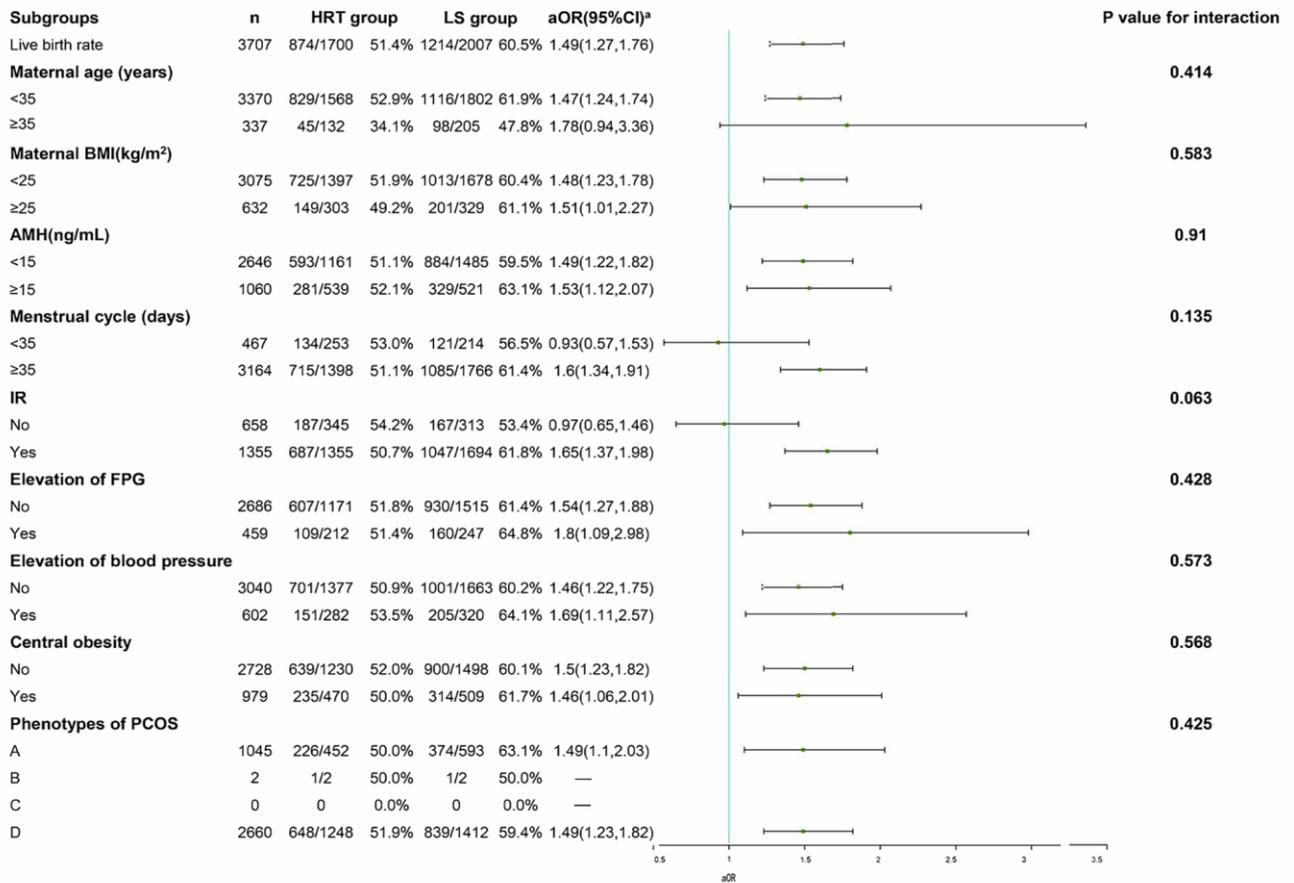
b Adjusted for maternal age, maternal BMI, FSH, LH/FSH, AMH, AFC, P before embryo transfer, E2 before embryo transfer, endometrial thickness before transfer, number of embryos transferred, quality of embryos transferred, developmental stage of embryos transferred, IR, basic diseases of women, HDP and GDM

c Adjusted for maternal age, maternal BMI, FSH, LH/FSH, AMH, AFC, P before embryo transfer, E2 before embryo transfer, endometrial thickness before transfer, number of embryos transferred, quality of embryos transferred, developmental stage of embryos transferred, IR, basic diseases of women, HDP, GDM and gestational age

### サブグループ分析(Fig.1)

LS が適用可能な対象を調べるために、母親の年齢、BMI、AMH、月経周期、IR、FPG の上昇、血圧の上昇、中心性肥満、PCOS の表現型などの因子を層別化し、サブグループ解析で LS の生産率への影響を分析した。母親の年齢が 35 歳以上、月経周期が 35 日未満、IR のないサブグループを除いて、ほぼすべてのサブグループで LS の生児出産率が HRT よりも高かった。これらの層別因子と子宮内膜準備プロトコルの間には有意な相互作用は見られなかった。

**Fig. 1** Subgroup analysis of live birth rate. **a** Adjusted factors including maternal age, maternal BMI, FSH, LH/FSH, AMH, AFC, P before embryo transfer, E2 before embryo transfer, endometrial thickness before transfer, number of embryos transferred, quality of embryos transferred, developmental stage of embryos transferred, IR and basic diseases of women. When a factor is used for subgroup analysis, it is no longer adjusted



## 〈Discussion〉

### 今回の研究結果からの考察

#### ① LS プロトコルにより臨床妊娠率と生児出生率の向上

理由：

- ・ レトロゾールが子宮内膜の受容性のマーカー（白血球抑制因子、線維芽細胞増殖因子 22、LIF/GP130 受容体の子宮内膜 mRNA 発現など）を改善する可能性があるため。
- ・ レトロゾールは、黄体期の E2 を減少させ、P を増加させることで臨床転機を改善するため。

#### ② LS プロトコルプロトコルにより、流産率と妊娠合併症（HDP、GDM）のリスクが低下

理由：

- ・ HRT では黄体が形成されないため、リラキシンや血管内皮増殖因子などの物質の欠如につながり、胎盤発達に影響を与え、HDP につながる。
- ・ レトロゾールは P450 の作用を低下させることで、IR、耐糖能障害、2 型糖尿病の発症を軽減する可能性がある。

#### ③ 適応対象患者の特定

サブグループ解析により、LS は PCOS のほぼ全てのタイプに適している。特に月経周期が長く、IR を伴う患者では、より効果的であった。レトロゾールがアロマターゼ阻害することにより IR も軽減されるためと考えられる。IR により生児出生率が低下し、流産率が上昇するという報告もあった。

### 他研究との比較

- ・ 過去の研究では、LS は HRT と比較して生児出生率が高く、流産率が低下するという報告はあったが、有意差が確認できないものもあった。本研究ではより大規模なデータを用いて、有意差を認めた。
- ・ LS プロトコルの優位性はこれまでも報告されていたが、本研究は適応患者層を明確化した。

### 本研究の強み

- ・ サンプルサイズが大きいため、LS プロトコルの長所と短所を包括的に評価できた。
- ・ LS プロトコルの適用可能な集団を調査した、最初の研究であるため、臨床応用をよりよく導くことができる。

### 本研究の限界

後ろ向き研究であり、固有のバイアスがある。HRT と LS を受けた患者はランダム化されていなかったため、2つのグループ間でいくつかの特徴が異なっていた。交絡因子を調整するために多変量解析を実行したが、未調整の交絡因子が影響している可能性がある。さらに、後ろ向き研究に制限されているため、子宮内膜調整法と結果の関連性しか観察できず、特定のメカニズムについてはさらなる研究が必要である。

## 〈Conclusion〉

この研究で、PCOS の女性では、LS は HRT と比較して臨床妊娠率と生産率を上昇させ、流産、HDP、GDM の発生率を低下させる可能性があることが分かった。LS プロトコルは、PCOS のすべてのタイプの患者、特に月経周期が長い患者や IR 患者に適している。今回の結果を検証するには、今後の RCT とメカニズム研究が必要である。