

黄体ホルモン併用卵巣刺激法(PPOS)は IVF を受ける高齢患者において正常倍数体率を下させる

2025/1/29 抄読会

Pai et al.
Reproductive Biology and Endocrinology (2023) 21:72
<https://doi.org/10.1186/s12958-023-01124-3>

Reproductive Biology
and Endocrinology

RESEARCH

Open Access

Progesterin Primed Ovarian Stimulation (PPOS) protocol yields lower euploidy rate in older patients undergoing IVF



Angel Hsin-Yu Pai¹, Yen Ju Sung¹, Chia-Jung Li¹, Chieh-Yu Lin¹ and Chia Lin Chang^{1*}

Abstract

背景

PPOS プロトコルに必要な外因性プロゲステロン製剤は、従来の GnRH アンタゴニストプロトコルと比較して着床前遺伝子検査(PGT-A)を受けた患者の正常倍数体率に影響を及ぼすかどうかを検討する。

方法

後ろ向きコホート研究では、2018年1月から2021年12月までの間に、大学病院関連の不妊治療センターで実施された128のPGT-Aを分析した。

27歳から45歳の不妊女性を対象で、PGT-Aを必要とする患者にはPPOSプロトコルまたはGnRHアンタゴニストプロトコルを用いた体外受精(IVF)または顕微授精(ICSI)が行われた。各PGT-Aサイクル後には凍結胚移植が実施された。

結果

PPOSプロトコルを受けた患者は、GnRHアンタゴニストプロトコルを受けた患者に比べ、胚盤胞形成率及び正常倍数体率が有意に低下した。年齢によるサブグループ解析では、患者を高齢群(38歳以上)と若年群(38歳未満)に分類した。高齢群では、PPOS群の胚盤胞形成率がGnRHアンタゴニスト群より有意に低く(45.8±6.1% vs 59.9±3.8%, p=0.036)、正常倍数体率もGnRHアンタゴニスト群の約20%にとどまった。(5.4% vs 26.7%, p=0.006)。若年群では、胚盤胞形成率(63.5±5.7% vs 67.1±3.2%, p=0.45)および正常倍数体率(30.1% vs 38.5%, p=0.221)に有意差はなかった。また、着床率、生化学的妊娠率、臨床的妊娠率、出生率、流産率といった二次的アウトカムは年齢に関わらず両治療群で同等であった。

結論

従来の GnRH アンタゴニストプロトコルと比較して PPOS プロトコルは高齢の患者において正常倍数体率を低下させる可能性がある。しかし、本研究は後ろ向き研究であるため結果の解釈には注意が必要である。PPOS プロトコルを広く導入する前に、この方法に適した患者選択を明確にするために、より大規模な集団を対象としたさらなる研究が求められる。

<Background>

調節卵巣刺激(COH)は、外因性ゴナドトロピンを投与して卵巣内の卵胞の成長を促進するもので生殖補助医療において重要なプロセスの一つである。COH 中に早期 LH サージや卵子の早期放出が起こり、成熟卵胞の採取が妨げられることがあるため、早期の排卵を抑制する方法が開発されてきた。中でも GnRH アンタゴニストプロトコルは早期 LH サージを防ぐだけでなく卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクを低減することから広く使用されている方法の一つである。しかし、GnRH アンタゴニストプロトコルは複数回の注射、高額な医療費という欠点もある。近年ではより患者に優しい方法で早期 LH サージを防ぐことを目的とした新しい刺激法である PPOS プロトコルが注目されている。

先行研究では PPOS プロトコルの臨床結果が従来の方法と同等であることが示されている。しかし、PPOS プロトコルは卵子の質、胚の利用可能性、胚移植、産科結果への影響などの副作用への懸念がある。特に IVF の成功が難しい患者において懸念されている。また、PPOS プロトコルでは採取できる卵子数が少なくなり、顆粒球細胞の機能や卵胞成長に悪影響を与えることが報告されている。

本研究では PPOS プロトコルが従来の GnRH アンタゴニストプロトコルと比較して卵子の質や臨床結果に悪影響を与えるかどうかを明らかにすることを目的とした後ろ向き研究である。

<Methods>

研究対象集団とデザイン

施設：長庚記念病院不妊治療センター

デザイン：後ろ向きコホート研究

期間：2018年1月から2021年12月

対象：PGT-Aを受けた不妊患者(128人)

除外基準：BMIが30を超える患者、既知の染色体転座、内分泌障害、全身性疾患、ミューラー管異常

治療プロトコル

月経周期の2-3日目から、150-300IU/日のゴナドトロピンを投与した。刺激開始後5-6日目に卵胞サイズの計測、ホルモンを測定しゴナドトロピンの量を調整した。早発LHサージの抑制には、PPOS群では経口合成プロゲステロン、GnRHアンタゴニスト群ではGnRHアンタゴニストを使用した。PPOS群では月経3日頃からトリガー日まで経口合成プロゲステロンを投与し、GnRHアンタゴニスト群では卵巣刺激の5日目からトリガー日までGnRHアンタゴニストを投与した。最終的に主席卵胞が直径18mm以上に達した時点で排卵誘発し、その36-38時間後に採卵施行した。

採卵した卵子は、ICSIにて受精させた。Gardner分類に基づき、グレードAA、AB、BA、BB、BCの胚のみが生検の対象となり、胚盤胞外胚葉の細胞を生検した。

評価項目

主要評価項目：正常倍数体率

副次評価項目：受精率、胚盤胞形成率、採取された卵子数、生化学的妊娠率、臨床的妊娠率、出生率、流産率

母体年齢の影響を調査するため、患者を38歳以上と38歳未満の2つの年齢層に分類した年齢層別サブグループ解析が行われた。

<Results>

本研究には 128 人の患者が含まれ、平均年齢は 37.5 歳であった。

PPOS 群(34 人)、GnRH アンタゴニスト群(94 人)の 2 群に分類された。

年齢、BMI、不妊期間、AMH 値などは両群で同等であった。

また、総ゴナドトロピン投与量、3 日目の FSH、LH 値、トリガー日の LH 値は両群で同等であった。

トリガー日までの日数、トリガー日の E2 値は PPOS 群の方が GnRH アンタゴニスト群と比較して有意に高かった。

Table 1 Patients' demographic characteristics and IVF cycle-related variables of the PPOS and GnRH antagonist treatment groups

	All patients			Age < 38			Age ≥ 38		
	PPOS N = 34 (cycles)	Antagonist N = 94 (cycles)	P Value	PPOS N = 15 (cycles)	Antagonist N = 47 (cycles)	P Value	PPOS N = 19 (cycles)	Antagonist N = 47 (cycles)	P Value
Age (years)	37.9±4.5	37.3±4.4	0.540	33.4±2.2	33.8±2.9	0.656	41.1±1.9	40.9±2.0	0.350
BMI (kg/m ²)	23.14±3.86	22.59±3.09	0.410	22.78±4.4	22.63±2.83	0.877	23.42±3.49	22.55±3.35	0.350
Infertility years	3.2±2.2	3.5±2.0	0.468	2.1±0.9	3.4±1.9	0.019	4.1±2.5	3.7±2.1	0.503
AMH (ng/ml)	2.56±1.83	2.56±2.1	0.986	3.056±2.206	2.905±2.351	0.839	2.166±1.420	2.299±1.871	0.790
Gonadotropin dose (IU)	2269.06±768.93	2200.72±545.05	0.664	1417.60±954.12	2204.59±643.19	0.0022	2596.54±340.45	2197.44±454.61	0.006
Day of trigger	10.9±1.7	9.3±1.2	<0.001	11.1±1.9	9.4±1.2	<0.001	10.8±1.5	9.3±1.2	<0.001
Day 3 FSH (IU/L)	7.54±2.76	8.08±2.78	0.330	7.15±2.33	8.42±3.17	0.162	7.84±3.09	7.76±2.33	0.911
Day 3 LH (IU/L)	4.68±2.14	4.7±2.36	0.968	5.15±1.92	4.50±2.21	0.311	4.31±2.28	4.90±2.52	0.381
LH on trigger day (IU/L)	4.79±4.02	4.48±3.59	0.689	4.40±4.70	4.54±3.81	0.923	5.08±3.45	4.42±3.39	0.494
E2 on trigger day (pg/ml)	2314.9±1956.5	1505.8±1166.2	0.008	2630.4±1692.0	1526.0±1067.6	0.006	2065.9±2154.7	1484.4±1276.3	0.210
Oocytes retrieved	12.2±8.3	12±8.9	0.928	16.1±9.7	12.3±10.2	0.214	9.1±5.6	11.7±7.5	0.176
MII rate (%)	86.6±2.7*	80.0±1.7*	0.004	87.4±3.7*	78.0±2.8*	0.075	89.5±3.8*	81.9±2.1*	0.024
Fertilization rate (%)	79.0±5.3*	76.4±2.6*	0.832	87.1±9.0*	80.4±4.2*	0.463	72.7±6.1*	72.5±3.0*	0.975
Blastocyst rate (%)	53.6±4.5*	63.5±2.5*	0.042	63.5±5.7*	67.1±3.2*	0.454	45.8±6.1*	59.9±3.8*	0.036
Euploidy rate (%)	17.0±4.6*	31.8±3.5*	0.027	27.4±6.2*	39.4±5.4*	0.245	8.3±6.1*	24.0±4.2*	0.003

Data are expressed as mean ± SD or frequency (%)

* mean ± standard error of the means (SEM)

BMI Body mass index, AMH Anti-Müllerian hormone

FSH Follicle stimulating hormone, LH Luteinizing hormone, E2 Estradiol, MII Metaphase II

407 個の胚盤胞が解析対象となった。

採取された卵子数および受精率は両群で同等であった。

PPOS 群の成熟卵母細胞(MII 卵母細胞)の割合は、GnRH アンタゴニスト群より有意に高いことが確認された。(86.6% vs 80.0%、 $p=0.004$)

しかし、PPOS 群では胚盤胞形成率($53.6 \pm 4.5\%$ vs $63.5 \pm 2.5\%$ 、 $p=0.042$)および正常倍数体率($17.0 \pm 4.6\%$ vs $31.8 \pm 3.5\%$ 、 $p=0.027$)が GnRH アンタゴニスト群と比較して有意に低かった。

Table 2 The number of oocytes and blastocysts obtained as well as the euploidy rate per embryo following COH treatments

Embryos from	All patients			Age < 38			Age ≥ 38		
	PPOS	Antagonist	P Value	PPOS	Antagonist	P Value	PPOS	Antagonist	P Value
Total No. of retrieved oocytes (N)	398	1129	N/A	216	580	N/A	182	549	N/A
Total No. of injected MII oocytes (N)	364	890	N/A	208	455	N/A	156	435	N/A
No. of 2PN (N)	273	645	N/A	156	333	N/A	117	312	N/A
No. of blastocysts (N)	110	291	N/A	73	156	N/A	37	135	N/A
No. euploid blastocysts (N)	24	96	N/A	22	60	N/A	2	36	N/A
Euploid blastocyst per injected MII (%)	6.5%	10.7%	N/A	10.5%	13.1%	N/A	1.3%	8.3%	N/A
Fertilization rate per MI oocytes (%)	273/364 (75%)	645/890 (72.5%)	0.605	156/208 (75.0%)	333/455 (73.2%)	0.622	117/156 (75.0%)	312/435 (71.7%)	0.431
Euploidy rate per blastocysts (%)	24/110 (26.8%)	96/291 (33.0%)	0.029	22/73 (30.1%)	60/156 (38.5%)	0.221	2/37 (5.4%)	36/135 (26.7%)	0.006

Data are expressed as mean ± SD or frequency (%)

臨床的転帰の評価では、どちらの群においても正常倍数体胚を移植した後の臨床的転帰は類似していた。

着床率、生化学的妊娠率、臨床的妊娠率、出生率、流産率において有意差は認めなかった。

Table 3 Clinical outcomes after COH treatments

Cycles	All patients			Age < 38			Age ≥ 38		
	PPOS N=20	Antagonist N=60	P Value	PPOS N=10	Antagonist N=29	P Value	PPOS N=10	Antagonist N=31	P Value
No. of embryo / ET cycle (N)	1.5±0.8	1.4±0.6	0.698	1.5±0.7	1.4±0.6	0.842	1.5±1.0	1.4±0.7	0.832
Biochemical pregnancy (%)	55% (11/20)	53% (32/60)	0.897	10% (1/10)	10.3% (3/29)	0.975	0% (0/10)	3.2% (1/31)	0.565
Clinical Pregnancy (%)	40% (8/20)	41.7% (25/60)	0.896	50% (5/10)	55.2% (16/29)	0.777	50% (5/10)	41.9% (13/31)	0.655
Implantation rate (%)	36.7% (11/30)	39.8% (33/83)	0.766	33.3% (5/15)	46.3% (19/41)	0.384	35.7% (5/14)	33.3% (14/42)	0.871
Miscarriage rate (%)	5% (1/20)	8.3% (5/60)	0.624	10% (1/10)	13.8% (4/29)	0.757	30% (3/10)	12.9% (4/31)	0.212
Live birth rate (%)	35% (7/20)	33.3% (20/60)	0.891	40% (4/10)	41.4% (12/29)	0.939	20% (2/10)	29% (9/31)	0.575

Data are expressed as mean ± SD or frequency (%)

サブグループ解析

38歳以上の患者において、PPOS群はGnRHアンタゴニスト群と比較して、胚盤胞形成率、正常倍数体率が有意に低かった。胚ごとの解析でも、PPOS群の正常倍数体率はGnRHアンタゴニスト群よりも有意に低かった。

PPOS群はGnRHアンタゴニスト群と比較して、トリガー日が遅く、成熟卵母細胞形成率は有意に高かった。

38歳未満においては、PPOS群とGnRHアンタゴニスト群の間では、胚盤胞形成率や正常倍数体率に差は認めなかった。胚ごとの解析でも正常倍数体率に有意な差は認めなかった。

38歳未満、38歳以上のいずれのサブグループにおいても、着床率、生化学的妊娠率、臨床的妊娠率、出生率、流産率において有意な差は認めなかった。

<Discussion>

PPOSプロトコルはCOH中にLHサージを抑制し、早発排卵を防ぐ。

メタアナリシスではPPOSは卵巣予備能が低下している患者や正常な卵巣予備能を有する患者において、採取卵子数、成熟卵子数、胚数を増加させ、早期LHサージの発生率を低下させることが示された。特にPCOSの患者では、従来の方法と比較してOHSSのリスクが低いことが報告されている。しかし、PPOSプロトコルの欠点として、子宮内膜受容性に悪影響を及ぼすことである。そのため、凍結胚移植サイクルが必要になる。

今回の後ろ向きコホート研究では、PPOS群とGnRHアンタゴニスト群では臨床的な結果に差は認めなかったが、高齢患者群において胚盤胞形成率と正常倍数体率に有意な差があることが示され、以下の可能性が考えられる。

- ① PPOSプロトコルは、異数体形成のリスクが高い患者に対してGnRHアンタゴニストプロトコルほど効果的ではない可能性がある
- ② プロゲステロンは卵子形成や着床後の発育には影響を与えないものの、初期胚形成時の卵子や胚の質に主に影響を及ぼす可能性がある

<Conclusion>

従来のGnRHアンタゴニストプロトコルと比較してPPOSプロトコルは高齢の患者(38歳以上)において正常倍数体率を低下させる可能性があり、年齢が重要な要因である可能性を示唆している。

PPOSプロトコルに適した最適な患者層を明らかにするためにより大規模な集団での有効性に関する研究が必要である。