

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

「不妊に悩む方への特定治療支援事業」のあり方に関する医療政策的研究
子宮内膜調整法が周産期予後に及ぼす影響に関する検討

研究分担者 齊藤和毅 東京医科歯科大学大学院 茨城県小児周産期地域医療学講座 助教

研究要旨：近年の生殖補助医療の普及により、治療の敷居は下がり治療の実施数および治療による出産数は増加している。一方で生殖補助医療と周産期医療は密接に関わるものの、いまだ生殖医療が周産期予後に与える影響は十分に解明されていない。研究分担者はこれまで凍結融解胚を移植した際に、着床環境をホルモン補充により調整した場合には、自然排卵で調整した場合と比較して癒着胎盤や妊娠高血圧症のリスクが増加することを報告してきた。今年度は、頻度は低いながら重篤な周産期合併症である子宮内反症に着目して調査を行った。その結果、2012年から2015年までの生殖補助医療による妊娠で発症した子宮内反症の実に98%以上が凍結胚移植後に発生しており、さらに子宮内膜調整法が明らかかなものは全てホルモン補充により調整されていることが明らかとなった。本研究で得られた知見は、生殖医療が周産期予後に影響を及ぼすことを明示し、さらにホルモン補充による着床環境の調整は子宮と胎盤の接着に影響を及ぼすことをさらに裏付けるものである。本研究で示されるように、生殖医療と周産期医療は不分離である。生殖補助医療を推進した場合に周産期医療全体にどのような影響を及ぼしうるのか、継続的な評価が今後とも必要である。

A.研究目的

近年、生殖補助医療は広く認知され、高年のみならず若年カップルにおいても多数実施されるようになった。今後ますます生殖補助医療の敷居は下がり、普及するものと予測される。一方で、過去に生殖補助医療に伴う多胎が周産期医療を圧迫した事例があったように、生殖補助医療と周産期医療は密接に関わっている。いまだわが国の周産期医療は十分に提供されているとはいえず、全国的な産婦人科医の不足は解消されていない。そのため生殖医療が周産期医療全体にどのような影響を及ぼすかを明

らかにすることは、生殖医療の普及を考える上で避けられない課題である。

これまで生殖補助医療に関する研究に関しては、妊娠率や生産率が治療効果の指標として用いられることが多かった。また周産期への影響に関しても、新生児予後に関する研究は多い一方で、母体予後に関する知見は限られていた。以前は生殖補助医療での妊娠は事例が比較的少ないことから、体外受精での妊娠はいわゆる「貴重児」として場合によってはやや特別視のもと管理されてきたが、生殖補助医療が普及した今こそ改めてその周産期医療への影響を評価

する必要がある。

この点に関しては、本課題の他の分担研究者でもある石原らが凍結融解胚移植後の妊娠では新鮮胚移植後の妊娠と比較して、妊娠高血圧症や癒着胎盤のリスクが上昇することを報告している。しかしそのリスクの差を生む背景にある病態は不明であった。そのため、本研究分担者は凍結融解胚移植の際の子宮内膜の調整法に着目してさらに詳細に解析を行い、凍結融解胚移植を行う際に自然の卵胞発育および排卵に伴うホルモン環境により着床環境を調整した群では、ホルモン剤を使用して調整した群と比較して妊娠高血圧症や癒着胎盤のリスクが低く、妊娠糖尿病のリスクが高くなることを明らかとした。この研究において、時として死に至る重篤な合併症である子宮内反症も、ホルモン補充周期でリスクが高まる可能性が示された。しかしその頻度の低さゆえに十分な解析を行うことは困難であった。

本年度は、低頻度ながらその重篤さを考慮して、子宮内反症に関して調査対象を拡大して発症リスクに関わる因子を検討した。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会の倫理委員会の承認を得て、日本産科婦人科学会のARTオンライン登録データを入手した。

2012年から2015年までの入手した治療データのうち、凍結融解胚移植を行った症例を抽出し、さらに出産まで至った症例に限定した。これらのうち、子宮内反症が起きた症例を分娩時合併症の自由記載欄の記載をもとに抽出した。

抽出した子宮内反症症例に関しては、その発症要因に関して検討するために女性年齢、分娩時期、分娩方法、子宮内膜調整法を含めた生殖補助医療の治療方法などを検討し、発症に影響を及ぼす特定の因子の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施されている。

C. 研究結果

2012年から2015年までに日本で実施された生殖補助医療は1,512,417周期（2012年326,297周期、2013年368,642周期、2014年393,558周期、2015年423,920周期）であった。このうち新鮮胚を用いた治療は920,693周期、凍結胚を用いた治療は591,724周期で実施されており、生産分娩に至った治療周期は新鮮胚の移植で40,459周期、凍結融解胚の移植で132,804周期であった。

生産分娩に至った173,263症例のうち、子宮内反症は75例（2012年13周期、2013年19周期、2014年23周期、2015年20周期）確認された（表1）。このうち、新鮮胚移植による妊娠は1例であり、凍結融解胚移植が74例であった（図1）。さらに、凍結融解胚移植のうち、子宮内膜調整法の情報がある39周期は全てホルモン補充周期であった。さらに分娩方法に関しては、75例の子宮内反症症例はいずれも経陰分娩が行われていた。また17例で大量出血、弛緩出血、出血性ショックもしくは輸血のいずれかが報告されており、1症例では開腹手術による子宮整復、2症例では子宮全摘術が行わ

れていた。また20症例において癒着胎盤との合併が報告されていた。

治療開始時の女性の満年齢は平均34.39歳、標準偏差4.47歳であり、分娩週数は平均39.52週、標準偏差1.07週であった。以前2,014年の日産婦のART登録データをもとに報告した論文では、ホルモン補充周期後妊娠の平均分娩週数および標準偏差は 38.6 ± 2.2 週であり、また治療開始時の女性年齢の平均および標準偏差は 35.3 ± 4.0 歳であった。

D. 考察

2012年から2015年の間にわが国で生殖補助医療後に出生した児のうち、98.7% (74/75例) が凍結融解胚移植後であった。さらに、これら凍結融解胚移植後の妊娠において、移植時の子宮内膜調整法のデータが込れるものは全てホルモン補充により子宮内膜が調整されていた。また分娩はいずれも経膣分娩で行われていた。

先行研究では排卵周期およびホルモン補充周期での凍結融解胚移植後の妊娠について解析を行い、子宮内反症は全てホルモン補充周期後に発生することが明らかになっていた。本研究では調査対象を新鮮胚移植、およびその他の子宮内膜調整法を含む凍結融解胚移植に拡大して調査を行った。その結果、先行研究で示されたホルモン補充周期での胚移植と子宮内反症の関連が改めて強調された。子宮内反症のほぼ全例が凍結融解胚移植後であるため、この治療プロセスの何かしらの因子が発症に関与することが推察される。さらに、卵子提供が禁止されているわが国においては、ホルモン補充による子宮内膜調整は凍結融解胚移植

でのみ可能な方法である。各治療法における出生児数の割合をみると、本調査では子宮内反症症例はホルモン補充周期での凍結融解胚移植に著しく偏っていることから、ホルモン補充は子宮内反症の発症要因を考察する上で大変重要である。

子宮が内反するにあたり、最も重要な因子は癒着胎盤である。実際本調査でも、子宮内反症をおこした症例の26.7%が癒着胎盤を合併していた。先行研究で明らかになった通り、ホルモン補充周期での凍結胚移植は癒着胎盤のリスクを増加させるため、胎盤の異常な癒着を介して子宮内反症のリスク上昇に寄与する可能性がある。

とくに重要な点として、子宮内反症の全てが経膣分娩で発症していたことが挙げられる。子宮内反症のうち3例で治療のために子宮摘出術や開腹手術での整復が行われていることから、17例で多量出血を呈していることから分かるように、本症は命に係わる重篤な合併症である。本調査で子宮内反症のすべてが経膣分娩で起こっている理由としては、帝王切開で同じ状態になった場合に診断は、子宮内反症ではなく癒着胎盤となることが推察される。そのため、子宮内反症が経膣分娩でしか発生しないと論ずることは無意味である。しかし、子宮内反症が手術室のない分娩施設であったり、通常の分娩体制の中で突然に発症する可能性があることを明示している。

今回の年齢や分娩週数などの検討では発症を予測する要因は現時点では明らかにはならなかった。今後合併症発症症例を詳細に検討することで、発症に関わる因子を明らかにし、妊娠後の周産期医療をも見据えた適切な生殖医療の在り方を模索すること

が重要である。

E. 結論

本研究により、子宮内反症の多くがホルモン補充周期における凍結融解胚移植で発症していること、全症例が経膈分娩で発症していることが明らかとなった。生殖補助医療と周産期医療は切り離せない関係であるため、生殖補助医療の普及が周産期医療に与える影響は継続して注視する必要がある。

F. 研究発表

Saito K, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of

hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. Human reproduction 2019; 34:1567-1575.

Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H. Reply: Artificial cycle 'per se' or the specific protocol of endometrial preparation as responsible for obstetric complications of frozen cycle? Human reproduction 2019; 34:2554-2555.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 子宮内反症症例 年次別 治療情報

| 年度 | 子宮内反症 症例数 | 新鮮胚 移植 | 凍結胚 移植 | ホルモン 補充周期 | 排卵 周期 | 周期情報 不明例 |
|------|--------------|-----------|-----------|--------------|----------|-------------|
| 2012 | 13 | 1 | 12 | 4 | 0 | 8 |
| 2013 | 19 | 0 | 19 | 7 | 0 | 12 |
| 2014 | 23 | 0 | 23 | 15 | 0 | 8 |
| 2015 | 20 | 0 | 20 | 13 | 0 | 7 |

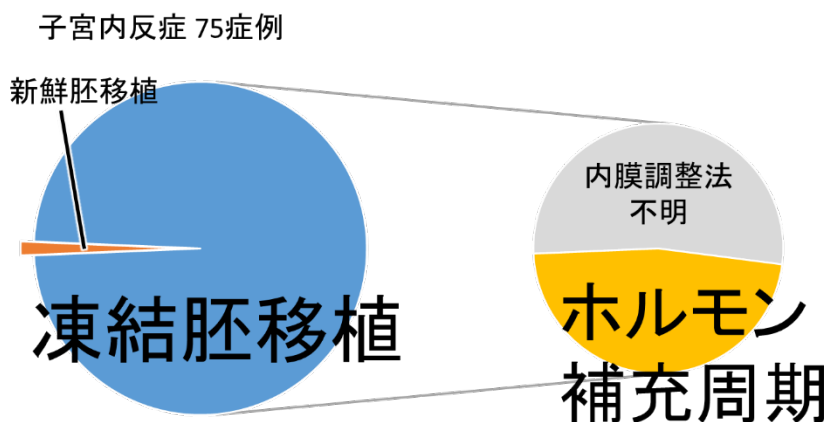


図1. 子宮内反症 生殖補助医療うちわけ