

令和2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、生殖補助医療は広く普及し、結果として治療の実施数や治療による出産数は著しく増加している。生殖補助医療は妊娠の初期に大きく介入するため、その影響は周産期医療に密接に関わる。しかし、生殖医療が周産期予後に与える影響は未だ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、過期産のリスクが増加することを報告してきた。今年度はホルモン補充周期移植後の妊娠において過期産のリスクが上昇することに着目し、子宮内膜調整法と分娩の進行の関連につき解析を行った。その結果、2012年から2015年までの凍結融解胚移植後妊娠において、軟産道強靱、微弱陣痛、分娩遷延などの分娩進行に関わる異常のリスクがホルモン補充周期で高いことが示された。本研究で得られた知見は、生殖医療が分娩の進行に影響を及ぼすことを明示し、生殖医療の内容に応じた厳重な周産期管理が必要であることを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のか、継続的な評価が今後とも必要である。

A.研究目的

生殖補助医療は広く認知されるようになり、近年では高齢のカップルのみならず若年カップルにおいても多数実施されている。一方で、生殖補助医療の安全性に関しては未だ十分な知見が得られていない。生殖医療の安全性を考える場合には、児への影響と母体への影響の双方について考える必要がある。生殖補助医療が出生時に与える影響に関しては数多くの調査がなされ、薬剤や受精方法、体外培養など様々な見地から多くの知見が得られている。一方で母体の周産期合併症への影響に関しては未解

明な部分が多い。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不可分である。また、わが国の周産期医療は未だ十分に提供されているとは言い難く、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。

生殖医療による妊娠の予後を検討する場合には、生殖医療そのものと生殖医療を受けた背景にある患者の不妊因子の双方が影

響を及ぼす。生殖補助医療が始まって初期の頃は現在と比べてより重度の不妊症の患者が対象となっていたために、その予後にも背景の不妊因子が大きく影響していたことが想像される。しかし前述の通り、近年多くの若年患者がより早期に生殖補助医療を行うようになったことにより、全体としての予後に占める背景の不妊因子の影響は薄まり”dilution effect”、生殖医療そのものの影響が相対的に明確となる可能性がある。そのため、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。またさらに、ホルモン剤を用いて着床環境を調整した群では分娩時期が遅くなり、過期産のリスクが高まることも報告した。過期産では母児ともに周産期予後が悪化するため、この結果は生殖補助医療の内容に応じた厳重な周産期管理が必要なことを明示するものである。

本年度は過期産の原因を解明するため、分娩の進行に関わる異常に関して発症

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、分娩進行に関する異常として微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止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。

抽出した分娩進行の異常症例に関しては、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、

微弱陣痛症例は137例（2012年29周期、2013年27周期、2014年49周期、2015年32周期）、分娩遷延症例は36例（2012年5周期、2013年9周期、2014年9周期、2015年13周期）、分娩停止症例は238例（2012年27周期、2013年58周期、2014年93周期、2015年60周期）確認された（表1）。このうち、新鮮胚移植による妊娠は微弱陣痛26例、分娩遷延4例、分娩停止69例であり、凍結融解胚移植は微弱陣痛111例、分娩遷延32例、分娩停止169例であった。カイ二乗検定では微弱陣痛（ $p < 0.001$ ）と分娩遷延（ $p = 0.002$ ）において2群間に有意な差を認めたものの、分娩停止に関しては有意な差を認めなかった（表1）。

これら分娩の進行に関わる異常につき、子宮内膜調整法が及ぼす影響に関して一般化推定方程式を用いて解析した。交絡因子として母体年齢、移植時の胚の発育段階、移植胚数、ARTの適応、Assisted hatchingの有無を用いて調整した結果、微弱陣痛はrate ratio 2.40（95%信頼区間1.51-3.79）、分娩遷延はrate ratio 2.69（95%信頼区間1.05-6.87）であり子宮内膜調整法は独立したリスク因子であることが示唆された（表2）。一方で分娩停止に関してはrate ratio 1.35（95%信頼区間1.00-1.81）であった。ただし、ホルモン補充周期移植後の妊娠では自然周期での移植後妊娠と比較して分娩時期が遅くなることから出生時の体重は重くなる傾向があり、胎児因子が分娩の進行に影響を及ぼす可能性もある。

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、微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止の記録を認めたものは全体の0.48%（411/86,073例）であった。これらは全体的にホルモン補充周期で生じる傾向にあり、多変量解析の結果ホルモン補充周期による子宮内膜調整は微弱陣痛と分娩遷延の発症における独立したリスク因子であることが示された。

先行研究ではホルモン補充周期での胚移植後に妊娠した患者は自然排卵周期で移植し妊娠した患者と比較して分娩の時期が遅くなり、過期産のリスクが上昇することが明らかになっていた。本研究では分娩時期が遅れる原因を追究するために、分娩の深奥にかかわる異常につき検討した。分娩が進行するためには、十分な強さの陣痛すなわち子宮収縮が起きること、およびその結果子宮頸管が開大することが必須である。本研究ではホルモン補充周期で移植した群において微弱陣痛と分娩遷延が有意に多いことが示され、妊娠初期の着床環境が陣痛にまで影響を及ぼすことを示唆する点で大変興味深い。このことはまた、未だ十分に解明されていない陣痛発来メカニズムを考察する上でも有用な知見ともいえる。

本解析で確認された微弱陣痛、分娩遷延および分娩停止の症例数は少なく、一般的な発生頻度と比較しても少ない。このことは、本解析で用いたデータベースにおいてこれらの事象が自己申告で記載されるものであるゆえに、多くが記載されずに漏れているものと推測される。生命にかかわるような重篤な合併症であればデータベースに登録される可能性が高まる一方で、微弱陣痛（陣痛が弱い）や分娩遷延（分娩に時間を要する）といった事象は即生命に影響を

及ぼす類の異常ではないため、場合によっては患者本人にも正確な病名が告げられていないことすら考えられる。そのような点を加味すると、これら分娩の進行に関わる異常の発生頻度に関しては注意して理解する必要がある。一方で、ホルモン補充周期での妊娠であれ自然排卵周期での妊娠であれ、これら分娩の進行に関わる異常が記載される可能性は2群間で同等であるものと推測される。すなわちこの2群間で認められた頻度の差は、その多くが記載から漏れていることが予想されるとはいえ、実際の2群間における発生頻度の差を反映しているものと考えられる。

これまでに得られたホルモン補充周期での移植後妊娠では周産期合併症のリスクが上昇する知見も併せて考えると、本治療法で分娩の進行にも胎盤が何等かの形で寄与することが示唆される。未だその詳細なメカニズムは解明されていないものの、分娩が遷延した場合には母児の周産期予後が悪化するため、そのことが予測される場合にはあらかじめ適切な管理を行う必要がある。その点で、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より明確にし、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、ホルモン補充周期における凍結融解胚移植では自然排卵周期での移植と比較して分娩の進行が滞るリスクが高い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. 分娩進行に関わる異常の経時変化

	2012		2013		2014		2015		合計		P
	HRT	NC	HRT	NC	HRT	NC	HRT	NC	HRT	NC	
生死産数	8723	5510	11882	6940	16327	7765	20197	8729	57129	28944	
微弱陣痛	25 0.29%	4 0.07%	18 0.15%	9 0.13%	40 0.24%	9 0.12%	28 0.14%	4 0.05%	111 0.19%	26 0.09%	<0.001
分娩遷延	5 0.06%	0 0.00%	8 0.07%	1 0.01%	8 0.05%	1 0.01%	11 0.05%	2 0.02%	32 0.06%	4 0.01%	0.002
分娩停止	23 0.26%	4 0.07%	38 0.32%	20 0.29%	62 0.38%	31 0.40%	46 0.23%	14 0.16%	169 0.30%	69 0.24%	n.s.

表2 分娩進行に関わる異常 rate ratios

	adjusted rate ratio (95% CI)
微弱陣痛	2.40 (1.51–3.79)
分娩遷延	2.69 (1.05–6.87)
分娩停止	1.35 (1.00–1.81)

交絡因子: 母体年齢、移植時胚発育段階、移植胚数、ARTの適応、Assisted hatchingの有無。