

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）

総合分担研究報告書

「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、治療の実施件数および治療による出産数は増加している。生殖補助医療と周産期医療は密接に関わる一方で、未だ生殖補助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。本研究では、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うと共に、子宮内膜調整法と分娩の進行の関連について解析を行った。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。また、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、生殖医療が周産期予後に影響を及ぼすことを明示し、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や分娩の進行に影響を及ぼす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、今後とも継続的な評価が必要である。

A.研究目的

近年わが国において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が普及すると予測される一方で、過去に不妊治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。未だわが国の周産期医療は充足し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。

これまでの生殖補助医療に関する研究は、治療効果の指標として妊娠率や生産率が度々用いられていた。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数ある一方で、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やや特別視のもと管理されてきたが、生殖補助医療が標準的な治療とし

て普及した今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。また本研究分担者は、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示すものである。

以上より、その重篤性を考慮して子宮内反症に関して調査対象を拡大すると共に、分娩の進行に関わる異常の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。また同様に、分娩進行に関わ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抽出した。

抽出した合併症症例に関しては、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膈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。内反症症例における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。

分娩の進行に関わる異常に関しては、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2)。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2)。

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、移植挿入、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3)。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発症した子宮内反症のうち、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め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膈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膈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、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膈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、子宮内反症が経膈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。しかし、合併症発症症例を詳細に検討することで、発症に関わる因子が明らかになるものと思われる。

また、同期間に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。これらは概して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。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。

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。また、移

植時の子宮内膜調整法により分娩の進行に影響を受けることも明らかとなった。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 生殖補助医療内容 内訳

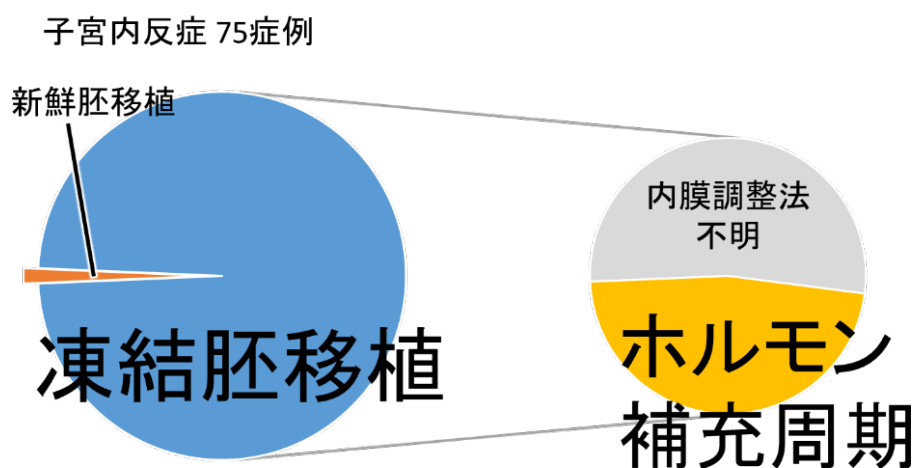


表2. 分娩進行に関わる異常の経時変化

	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3. 分娩進行に関わる異常の率比

	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。