

GnRH agonist、GnRH antagonist、黄体融解、新鮮胚移植、vitrification、ルテアルサポート..1

卵胞発育の最終段階における GnRH agonist によるトリガーの有用性について文献的レビューを試みた。GnRH antagonist が用いられるようになり、いろいろな対応法が試みられるようになった。FatemiらはGnRH agonistで排卵を誘発し、その後に認められる黄体融解について検討している。GnRHagonistでトリガーした場合には胚をvitrificationし、その後に胚移植する方法が最良な方法であると述べられている。GnRH agonistで卵胞の成熟を引き起こした場合、黄体機能に問題が発生するがOHSSはほぼ完全に抑制できる。しかし、GnRH agonistトリガーを試みた場合、黄体融解に伴い黄体機能は低下し新鮮胚移植の妊娠率は低下する。GnRHagonistでトリガーした場合の対応法として、estradiolとprogesteroneの併用法や低用量hCG併用法がある。本号にARTにおけるGnRH agonistトリガーに関し4つのレビューが掲載されているが、有用な情報が報告されている。

Introduction: Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final follicular maturation for in vitro fertilization

Robert F. Casper

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):865-866

【文献番号】 r01400 (ルテアルサポート、黄体機能)

GnRH、GnRH agonist、GnRH antagonist、hCG、OHSS2

GnRH agonistトリガーはより生理的なLHとFSHの放出を引き起こすが、卵子と胚の質の改善に結びつくか否かは不明である。GnRH agonistトリガーによるLHの放出は比較的短くそれがOHSSの発現頻度を低下させる。自然周期の中間期には1時間ごとにLHとFSHの大きな放出が促されそれが48時間ほど続く。外因性LHの急速減衰期の半減期は短く21分ほどで、LHをLHサージの代用として用いることはできない。自然周期ではLHサージ開始後38～40時間で排卵が引き起こされるが、hCGの投与によっても同様な結果が得られる。活性の高いGnRH agonistが合成されたが、hCGが依然としてLHサージの代用に用いられているがOHSSの発現が問題となっている。LHサージにおいてはLHとFSHがともに放出されるがFSHの意義についてはよく判っていない。

1989年、Lanzzoneらは200 μ gのbuserelinを12時間間隔で3回皮下投与し、すべての女性に排卵と正常な黄体期が得られたと報告した。1990年、Bentickらは50 μ gのbuserelinを1回鼻腔内投与し、34時間後に採卵し双胎妊娠に成功している。IVFの際にGnRH agonistの投与で適切な卵子が採取され、正常な胚発育と妊娠が成立することが確認されている。1992年、GnRH agonistをトリガーに用いた例において黄体期のestradiolとprogesteroneが低下し18%に黄体期は10日以内と短縮したと報告された。最近、GnRH antagonist周期においてGnRH agonistトリガーが試みられるようになった。GnRH agonistトリガーでは新鮮胚移植に伴う着床率や妊娠率は低下するため、適切な対応が必要である。

Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone-agonist triggering

Robert F. Casper

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):867-869

【文献番号】 r01300 (GnRH agonist、GnRH antagonist)

調節卵巣刺激、GnRH antagonist、GnRH agonist、黄体機能不全4

調節卵巣刺激を受けた患者においてGnRH agonistの1回ボーラス投与では黄体融解を引き起こすことが問題である。GnRH agonistトリガーのメリットはOHSSのリスクを低下させることであるが、黄体機能を改善する必要がある。GnRH antagonistプロトコルが用いられるようになり、GnRH agonistによるトリガーも試みられている。GnRH agonistで卵子の成熟を引き起こした場合、黄体期は短縮し所謂黄体機能不全を呈する。GnRH agonistでトリガーを試みた場合にはhCGを1,500単位ボーラス投与か、ステロイドによるルテアルサポートが必要である。GnRH agonistによるトリガーに伴う黄体機能不全にはprogesterone投与とestradiolの投与の併用も有用とされている。GnRH agonistでトリガーをしたとしても完全にOHSSを排除することはできない。GnRH agonistで卵子のトリガーを行い1,500単位のhCGを用いた例に早発型OHSSが発現した例が報告されている。10～14mmの卵胞が18個以上認められる例では大卵胞の数が少なくてもOHSSをみることがある。GnRH agonistでトリガーを試みた場合、どのようにルテアルサポートを試みるかが大きな問題である。

Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger

Human Mousavi Fatemi, Juan Garcia-Velasco

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):870-873

【文献番号】 r01300 (GnRH agonist、GnRH antagonist)

GnRH トリガー、dual trigger、OHSS、黄体機能不全、ルテアルサポート、低用量hCG6

IVFの臨床結果に問題を起こすことなく新鮮胚移植を行う方法について検討が進められている。全胚凍結も有用とされているが、現在のところ新鮮胚移植を試み健康な児の出産が理想とする考えもある。黄体融解には非生理的なレベルのsteroidによるLHの分泌の抑制という環境も関与していると思われる。GnRH agonist トリガー周期において、ルテアルサポートを試みない例では黄体期は4日ほどに短縮する。GnRH agonist でトリガーを試みた場合、hCGでトリガーを試みた周期と同様なルテアルサポートではよい結果は得られない。

血中エストラジオールを200pg/mL超に維持し、プロゲステロンを20ng/mL超に維持したところ良好な結果が得られている。どのようなルテアルサポートが理想的であるかということについては現在も研究が続いている。エストラジオールが4,000pg/mL未満の患者ではGnRH agonistと1,000単位のhCGのdual trigger法が勧められる。GnRH agonistでトリガーした場合、黄体期中期のLHレベルは自然周期より75%も低下する。黄体機能を高める方法として外因性hCGを用いる方法とGnRH agonistと低用量hCGを用いるdual triggerが有用とされている。全胚凍結も勧められているが、新鮮胚移植の方が好ましいものであると考えるものが多い。

Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches

Peter Humaidan, Lawrence Engmann, Claudio Benadiva

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):879-885

【文献番号】r01400 (ルテアルサポート、黄体機能)

ART、不妊、早産、低出生体重児、周産期死亡8

単胎分娩例における早産率と低出生体重児出産の割合は、ARTを試みない不妊の一般の女性群と比較し、ART群において有意に高かったが、ART群と妊孕性のあるコントロール群との差異よりは小さかった。不妊女性の出産例を調べる際には不妊に関わる独立したリスク因子も考慮し臨床結果を調べてみる必要がある。

Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART)

Eugene Declercq, Barbara Luke, Candice Belanoff, Howard Cabral, Hafsatou Diop, Daksha Gopal, Lan Hoang, Milton Kotelchuck, Judy E. Stern, Mark D. Hornstein

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):888-895

【文献番号】r04200 (ART、妊娠、出産、合併症、流産、早産、子宮外妊娠、リスク因子、卵管留水腫)

男性不妊、遺伝、染色体異常、数的異常、FISH10

女性パートナーに反復流産を認めた男性群においてはコントロールの男性群と比較し精子の染色体の異数性を認める割合が上昇した。反復流産群において、精子濃度および運動率が正常と判定された男性の40%に精子の異数性の上昇が認められた。乏精子-精子無力症と診断され、strict criteriaで精子形態が異常と判定された男性群においては正常精液所見を有する男性群と比較し、精子染色体に異数性を認めるものの割合は上昇した。

Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss

Ranjith Ramasamy, Jason M. Scovell, Jason R. Kovac, Peter J. Cook, Dolores J. Lamb, Larry I. Lipshultz

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):906-909.e1

【文献番号】r06100 (造精機能障害、無精子症、精索静脈瘤、性器形態異常、遺伝子、Y染色体微小欠失、染色体異常、DNA)

ART、IVF、ICSI、臨床結果、卵巣予備能、精子DNA、fragmentation12

卵巣予備能の低下している女性において精子DNA fragmentationはIVFおよびICSIの結果に影響を与えることが明らかとなった。精子DNA fragmentation testはこれらのカップルにおいて臨床的意義があるものと思われる。

Effect of sperm DNA fragmentation on the clinical outcomes for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in women with different ovarian reserves

Jianyuan Jin, Chengshuang Pan, Qianjin Fei, Wuhua Ni, Xu Yang, Liya Zhang, Xuefeng Huang

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):910-916

【文献番号】r06100 (造精機能障害、無精子症、精索静脈瘤、性器形態異常、遺伝子、Y染色体微小欠失、染色体異常、DNA)

AMH、胞状卵胞数、IVFクリニック、無作為対照試験、採卵数、卵巣反応性13

GnRH agonist プロトコールと GnRH antagonist プロトコールのいずれにおいても、調査に参加したいずれのセンターにおいて gonadotropin に対する卵巣の反応性の予測能は AMH のほうが胞状卵胞数より優れているという結果が、無作為対照試験で確認された。胞状卵胞数を AMH に加えたとしても採卵数の予測能が高まるという結果は得られなかった。

Comparison of antimullerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials

Scott M. Nelson, Bjarke M. Klein, Joan-Carles Arce

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):923-930.e1

【文献番号】 r02100 (卵子の質、胚の質、卵巣反応性、胚評価法、metabonomic screening、タイムラプス画像)

IVF、採卵数、生児出生率、出生体重、低出生体重15

自己の卵子を用い 2 個の胚移植で成立した単胎妊娠例において採卵数の上昇は低出生体重児の発現頻度と関連した。しかし、ドナーの卵子を用いた周期においてはそのような相関は認められなかった。自己の卵子を用いた周期において採卵数の上昇が低出生体重児の発現頻度に及ぼす影響は僅かであったが、いろいろなサブグループでどのような関係を有するかという点に関してさらに研究を進める必要がある。

Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization

Valerie L. Baker, Morton B. Brown, Barbara Luke, Kirk P. Conrad

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):931-938.e2

【文献番号】 r04200 (ART、妊娠、出産、合併症、流産、早産、子宮外妊娠、リスク因子、卵管留水腫)

progesterone、ルテアルサポート、IVF、投与開始時期18

採卵日の夕方から、また採卵後3日目までにルテアルサポートとして progesterone の補充を行うことが適切なウインドウであると思われる。一部の研究では経膈 progesterone の投与を採卵後2日目まで遅らせる方が有用であると報告されているが、その研究は適切な評価を行うための無作為対照試験ではなかった。ART の際のルテアルサポートのために progesterone をどの時期から投与すればよいかということに対してはさらに無作為対照試験で調べてみる必要がある。

Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review

Matthew T. Connell, Jennifer M. Szatkowski, Nancy Terry, Alan H. DeCherney, Anthony M. Propst, Micah J. Hill

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):939-946.e3

【文献番号】 r01400 (ルテアルサポート、黄体機能)

arrayCGH、調節卵巣刺激、正倍数性19

同一の患者における反復した調節卵巣刺激においてどのような対応を試みたとしても同様な刺激法を反復したものと比較し正倍数性の胚の数を上昇させることはできなかった。このような分析を行う場合には患者間の差異について補正しなければならないが、個々の患者においても周期間でかなりのばらつきがあるということを考えておく必要がある。

Changing ovarian stimulation parameters in a subsequent cycle does not increase the number of euploid embryos

Brooke Hodes-Wertz, David H. McCulloh, Alan S. Berkeley, Jamie A. Grifo

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):947-953

【文献番号】 r09200 (出生前診断、着床前診断、着床前スクリーニング、男女産み分け)

ART、IVF、多胎分娩、胚移植、ガイドライン20

アメリカにおいて双胎分娩および3胎以上の高次多胎分娩を減少させるためには、35歳未満の予後が良好と考えられる女性、平均的な予後と考えられる女性および提供卵子を用いたレシピエントにおいて単一胚盤胞移植を試みることによって達成できるものと思われる。

Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention

Dmitry M. Kissin, Aniket D. Kulkarni, Allison Mneimneh, Lee Warner, Sheree L. Boulet, Sara Crawford, Denise J. Jamieson, National ART Surveillance System (NASS) group

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):954-961

【文献番号】 r02500 (多胎妊娠、胎児減数手術、多胎妊娠回避法、胎児自然喪失)

原因不明不妊、aromatase inhibitor、レトロゾール、gonadotropin、クロミフェン、多胎妊娠....22

今回の臨床試験に参加したカップルにおいて不妊の原因は明確ではなく、女性は整順な排卵周期を有し、基礎レベルのFSH、AMHおよび胞状卵胞数から良好な卵巣予備能を有していると判定され、男性パートナーは正常精液所見であった。clomiphene、letrozoleあるいはgonadotropinの3つの治療群は共通の背景を有していた。従って、卵巣刺激にレトロゾールを用いることによってゴナドトロピンやクロミフェンで認められるよりも多胎妊娠の割合は低下するという仮説を調べる上で妥当な対象者であるという結果が得られた。

Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics
Michael P. Diamond, Richard S. Legro, Christos Coutifaris, Ruben Alvero, Randal D. Robinson, Peter Casson, Gregory M. Christman, Joel Ager, Hao Huang, Karl R. Hansen, Valerie Baker, Rebecca Usadi, Aimee Seungdamrong, G. Wright Bates, R. Mitchell Rosen, Daniel Haisouleder, Stephen A. Krawetz, Kurt Barnhart, J.C. Trussell, Yufeng Jin, Nanette Santoro, Esther Eisenberg, Heping Zhang, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Reproductive Medicine Network
Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):962-973.e4

【文献番号】 r07200 (排卵誘発、過排卵刺激、クロミフェン、ゴナドトロピン、アロマトーゼインヒビター)

ART、不妊、早産25

ARTで単胎児を出産した初産婦において、男性パートナーに不妊原因があるとされた場合においても早産のリスクは上昇する。母親に不妊原因があるとされARTで妊娠し出産に至った場合、早産のリスクは高く最も早い時期に出産に至る。

Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas
Galit Levi Dunietz, Claudia Holzman, Patricia McKane, Chenxi Li, Sheree L. Boulet, David Todem, Dmitry M. Kissin, Glenn Copeland, Dana Bernson, William M. Sappenfield, Michael P. Diamond
Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):974-979.e1

【文献番号】 r04200 (ART、妊娠、出産、合併症、流産、早産、子宮外妊娠、リスク因子、卵管留水腫)

IVF、ART、不妊、先天奇形、先天異常26

登録システムに基づいた研究において親が不妊と診断された場合には腹壁欠損、陰茎陰囊部尿道下裂、右室流出路狭窄、インプリンティング疾患を引き起こすメチレーションの欠損などを認めるリスクは上昇するという結果が得られた。IVF/ICSIでは多指症のリスクは上昇し、特に手の多指症をみる頻度は上昇した。

Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: a registry-based study in the northern Netherlands
Jorien Seggers, Hermien E.K. de Walle, Jorieke E.H. Bergman, Henk Groen, Mijna Hadders-Algra, Marly E. Bos, Annemieke Hoek, Maaïke L. Haadsma
Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1001-1010.e3

【文献番号】 r04400 (ART、先天奇形、胎児異常、新生児、合併症、身体発達、精神発達、imprinting disorder)

ミューラー管異常、Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser症候群、CNV、arrayCGH28

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 症候群 (MRKH) を含むミューラー管の異常を有する女性においては、その他の先天異常やゲノムのアンバランスを認める割合は高いという結果が得られた。MRKHに関わる反復微小欠失や微小重複は遺伝子の異常がMRKHの原因として関わっている可能性を示唆するものである。ミューラー管異常の女性の調査に当たってはいろいろな検査が必要でarray CGHなどによる検査も考慮すべきである。特に、家系に染色体異常が多いような場合には広範な検査が必要である。

DNA copy number variations are important in the complex genetic architecture of mullerian disorders
Ruth McGowan, Graham Tydeman, David Shapiro, Tracey Craig, Norma Morrison, Susan Logan, Adam H. Balen, S. Faisal Ahmed, Miriam Deeny, John Tolmie, Edward S. Tobias
Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1021-1030.e1

【文献番号】 r10602 (性器奇形、子宮奇形、膣欠損症、半陰陽)

PGD、NGS、遺伝子型、染色体異数性スクリーニング31

分割期胚をバイオプシーし、得られた割球を用いてNGS (next-generation sequencing) を利用しPGDを試み、新鮮胚移植を行う方法は妥当な方法である。現在一般に行われている異数性のスクリーニングの方法に加え、分割期胚を対象にしたNGSは有用な選択肢であると思われる。このような結果を確認するためにはさらにデザインの良い無作為対照試験が必要である。

Routine use of next-generation sequencing for preimplantation genetic diagnosis of blastomeres obtained from embryos on day 3 in fresh in vitro fertilization cycles

Krzysztof Lukaszuk, Sebastian Puksza, Dagan Wells, Celina Cybulska, Joanna Liss, Lukasz Plociennik, Waldemar Kuczynski, Judyta Zabielska

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1031-1036

【文献番号】 r09200 (出生前診断、着床前診断、着床前スクリーニング、男女産み分け)

ロバートソン転座、相互転座、PGD、染色体異数性、臨床成績33

転座と異数性のスクリーニングのためにIVF-PGDを行ったところ良好な臨床結果が得られた。IVF-PGDを考慮している転座を有する35歳以上の女性においては、胚移植に至らないリスクが高いことを説明する必要がある。

Pregnancy outcomes following 24-chromosome preimplantation genetic diagnosis in couples with balanced reciprocal or Robertsonian translocations

Dennis Idowu, Katrina Merrion, Nina Wemmer, Janine Gessner Mash, Barbara Pettersen, Dusan Kijacic, Ruth B. Lathi

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1037-1042

【文献番号】 r09300 (反復流産、流産、抗リン脂質抗体、着床障害、栓友病、血栓形成傾向、染色体異常)

loop electrosurgical excision procedure、LEEP、流産34

LEEPから妊娠までの期間が12か月未満の女性においてはその後の妊娠において流産のリスクは上昇する。

Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage

Andrea Ciavattini, Nicolo Clemente, Giovanni Delli Carpini, Chiara Gentili, Jacopo Di Giuseppe, Pamela Barbadoro, Emilia Prospero, Carlo Antonio Liverani

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1043-1048

【文献番号】 o01100 (流産、性器出血、病因、診断、処置、リスク因子)

子宮内膜炎、子宮内膜ウェーブ、超音波検査、子宮筋収縮性、子宮の運動性35

子宮内膜炎を有する女性においては排卵期および黄体期中期において子宮内膜のウェーブのパターンに変化が認められた。子宮内膜のウェーブの変化は疼痛、異常子宮出血、不妊、恐らくは子宮内膜症などの子宮内膜炎に伴う症状を説明する上で有用な所見となる可能性がある。

Altered uterine contractility in women with chronic endometritis

Vincenzo Pinto, Maria Matteo, Raffaele Tinelli, Paola C. Mitola, Dominique De Ziegler, Ettore Cicinelli

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1049-1052

【文献番号】 r01800 (着床、子宮内膜、サイトカイン、遺伝子、内分泌環境、薬物療法)

不妊、累積発現率、生児出産、コホート研究36

2つの評価法を用いて比較研究を行った結果からみて、横断面的研究から得られた不妊の発現頻度は実際の不妊の発現頻度を過小評価しているという結果が得られた。30代中期から後期にかけて初めて不妊と診断されたものにおいては、不妊が解消される割合や親になる割合が有意に低下する。親になることを遅らせることにより意図せず子どもが得られない、あるいは希望する子どもの数が満たされない結果をもたらすことになる。

Cumulative incidence of infertility in a New Zealand birth cohort to age 38 by sex and the relationship with family formation

Thea van Roode, Nigel Patrick Dickson, Alida Antoinette Righarts, Wayne Richard Gillett

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1053-1058.e2

【文献番号】 r10700 (一般不妊関連事項)

妊孕性、早産、低出生体重児、前方視的研究、コホート研究37

デンマークにおける前方視的研究の結果、不妊治療などに対する背景で補正したところ、妊娠成立までの期間の延長は出産に関わるネガティブな臨床結果の指標となるのではないかとと思われる。

Prospective study of time to pregnancy and adverse birth outcomes

Lauren A. Wise, Ellen M. Mikkelsen, Henrik Toft Sorensen, Kenneth J. Rothman, Kristen A. Hahn, Anders H. Riis, Elizabeth E. Hatch

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1065-1073.e2

【文献番号】 r10700 (一般不妊関連事項)

AMH、胞状卵胞数、卵巣予備能、生殖年齢、自動測定装置40

AMH を完全自動化測定法で調べたところ、生殖年齢の女性においてAMH は年齢および胞状卵胞数と良好な相関が得られ、発育卵胞のプールを評価する上で再現性がある指標となるという結果が得られた。

Prospective study into the value of the automated Elecsys antimullerian hormone assay for the assessment of the ovarian growing follicle pool

Richard A. Anderson, Ellen Anckaert, Ernesto Bosch, Didier Dewailly, Cheryl E. Dunlop, Daniel Fehr, Luciano Nardo, Johan Smitz, Kelton Tremellen, Barbara Denk, Andrea Geistanger, Martin Hund

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1074-1080.e4

【文献番号】 r02200 (低卵巣反応、卵巣予備能、加齢、予測因子、AMH)

WHO タイプ 2 無排卵症、排卵誘発、FSHレセプター、多型性41

FSH レセプターの遺伝子の多型性はクロミフェン抵抗性無排卵症と有意な相関が認められた。このようなデータはより効果的な個別化した治療のアルゴリズムをデザインする上で有効である。

Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism affects the outcome of ovulation induction in normogonadotropic (World Health Organization class 2) anovulatory subfertility

Olivier Valkenburg, Evert J.P. van Santbrink, Tamar E. Konig, Axel P.N. Themmen, Andre G. Uitterlinden, Bart C.J.M. Fauser, Cornelis B. Lambalk, Joop S.E. Laven

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):1081-1088.e3

【文献番号】 r07200 (排卵誘発、過排卵刺激、クロミフェン、ゴナドトロピン、アロマターゼインヒビター)

委員会報告、黄体機能不全、治療法、臨床的有用性42

progesterone は着床と早期の胚発育にとって重要な役割を演じているが不妊を引き起こす独立した疾患としての黄体機能不全の存在は確認されていない。

Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine ASRM@asrm.org

Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):e27-e32

【文献番号】 r07500 (黄体機能、ルテアルサポート)