

第17回

2022/4/23

両角レディースクリニック オンライン治療説明会

高齢で結果を出す方法
ここが他院との違い

両角レディースクリニック院長
両角和人

Morozumi
Ladies Clinic

- 今回の内容は**編集して**後日YouTubeにアップします。
- 過去の説明会の動画は全てYouTubeで見ることができます。

注意事項:

録画、録音、スクリーンショットはご遠慮ください。

本日の予定

- 最初に高齢で結果を出す方法:ここが他院との違いを説明します(30分)。
- その後質問を受け付けます(1時間)。

- 毎回全ての質問にお答えできず大変申し訳なく思っており、今回はしっかりと1時間取ります。
- 今から質問を送れるようにしております。
- 時間内でお答えできない質問には後日ブログで記事にします。

質問はGoogleフォームからお送りください。

URL: <https://x.gd/29ui1>

説明会の間もどしどしお送りください。
生殖医療に関してどんな分野の質問でも
わかる限りお答えします。

高齢の方の治療に関してはもちろんです
が、PGTA、胚培養、男性不妊、不育症、腹
腔鏡手術、排卵誘発、最新の治療など

個人情報など、質問の内容によってはお答えしかねることもありますのであらかじめご了承ください。

また患者さんから同意を得られていない個別の案件に関してはお答えすることは出来かねます。**質問が出ても受け付けない**ことをご了承ください。

高齢の方の治療戦略

- 高齢で成功するポイントは少なくとも100個くらいあります。
- 過去5回の説明会で50個くらいを紹介しました。
- 今日は**当院のこだわり**を時間の許す限り説明します。

当院のこだわり

- ½ガニレスト(Flexible)
- Flexible PPOS法
- トリプルトリガー
- 卵胞洗淨
- DuoStim
- ピエゾICSI
- ポロスコープ
- 複数の培養庫、複数の培養液

当院のこだわり

- 腹腔鏡
- PFC-FD卵巣内注入
- iDAスコア

誘発

凍結

受精

培養

採卵

高齡で結果を出す方法 ここが他院との違い

①誘発方法を高齢の方に最適化

薬剤投与量の個別化

- 誘発の際に適した薬剤に適した時期に適した量を用いている。
- 多すぎたり少なすぎたりすることは避ける。
- 全員同じとか毎回同じとかは好ましくない。

微調整 & 丁寧に

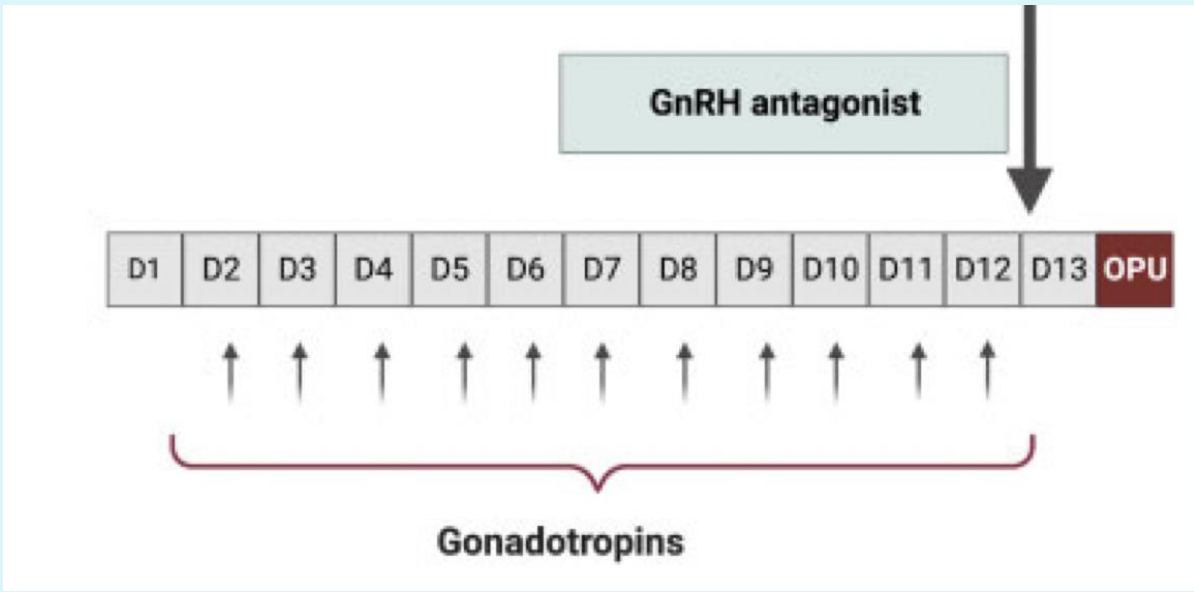
- エコーやホルモン値を見ながら微調整しつつコントロールする。
- 高齢の方は排卵しやすいため細かく見ていく。
- わずかなホルモン値の変化を見逃さない。

ブレーキはなるべくかけない

- アンタゴニスト法では排卵を抑制するためガニレストでブレーキをかけますが、当院ではなるべく用いません。
- 排卵を恐れてガニレストを早く用いると育てられる卵胞も育たなくなります。
- 検査もしないで機械的に刺激注射開始5日からガニレストを入れていく様な方法は高齢の方には向いていません。

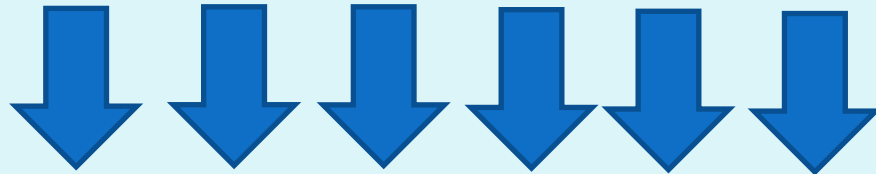
アンタゴニストは最小限

- アンタゴニストは卵胞の発育を抑制するため高齡の方には相反している。
- ガニレスト $\frac{1}{2}$ Aが当院のスタンダード。
- 使い始める時期も個別に周期毎に微調整。
- なるべく使わないようにする。
- トリガーの日も用いない。
- アンタゴニストは1周期に1回～2回。



通常

アンタゴニストによる抑制



採卵

当院

アンタゴニストによる抑制

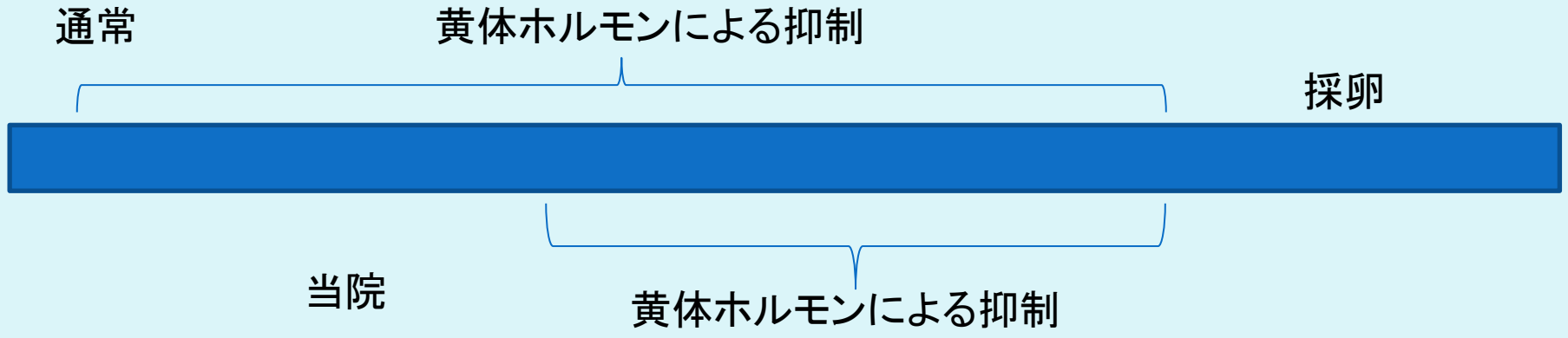
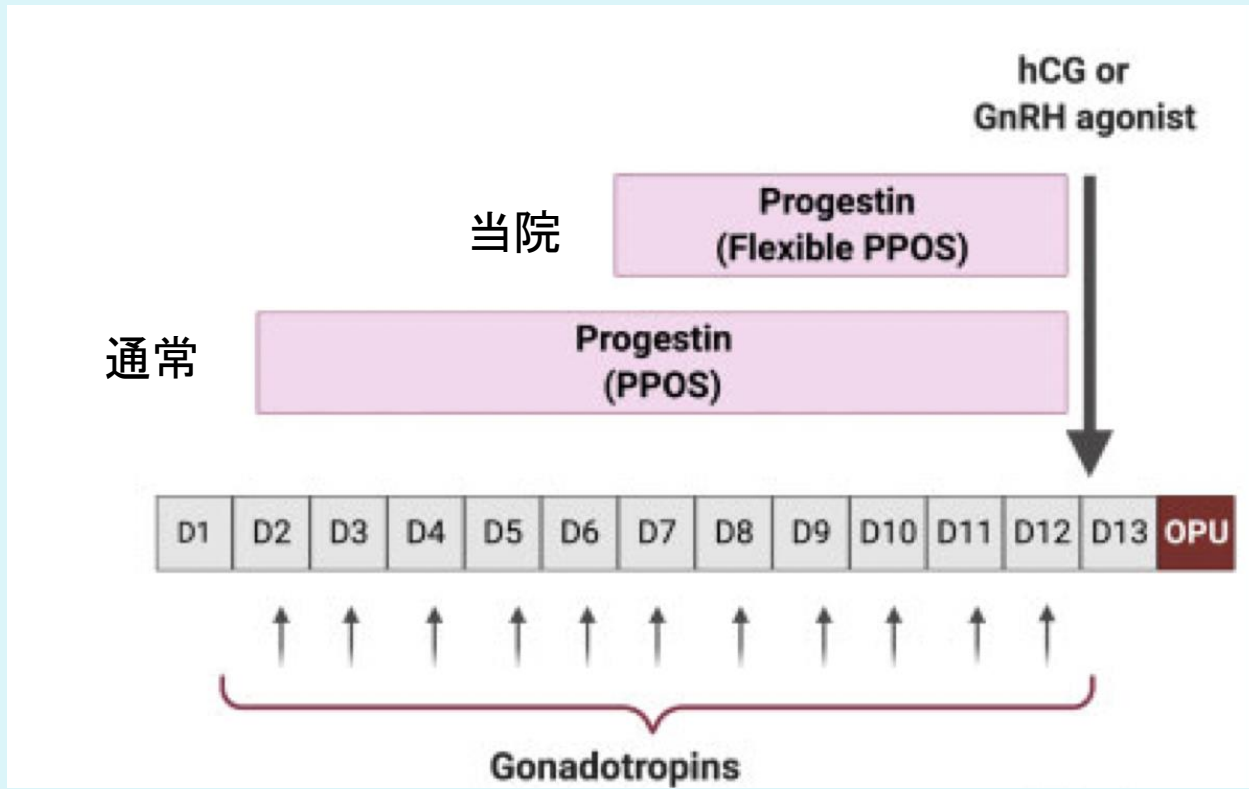


1/2しか使わない

PPOS法も個別化して対応

Flexible PPOS法

- PPOSは黄体ホルモンを使い排卵を抑制する新しい刺激方法。
- 当院では刺激開始からは用いない。
- あえて卵胞が育ち始めてから用いる。
- 当院の場合注射開始後4日目から。
- 固定で用いることはしない。



トリガーはダブルかトリプル

- 高齢の方はトリガーが効かないことが多い。
- トリガーのかけ方がとても大切。
- 基本はダブルトリガー。
- 必要ならトリプルトリガー。
- トリガーの時間も**高齢の方は2時間早く**する。
- 核だけでなく細胞質までしっかりと成熟させる。

通常

21:00 スプレキユア点鼻薬

当院

21:00 hCG10000単位

21:15, 21:30 スプレキユア点鼻薬

トリプルトリガーはもう一つ追加

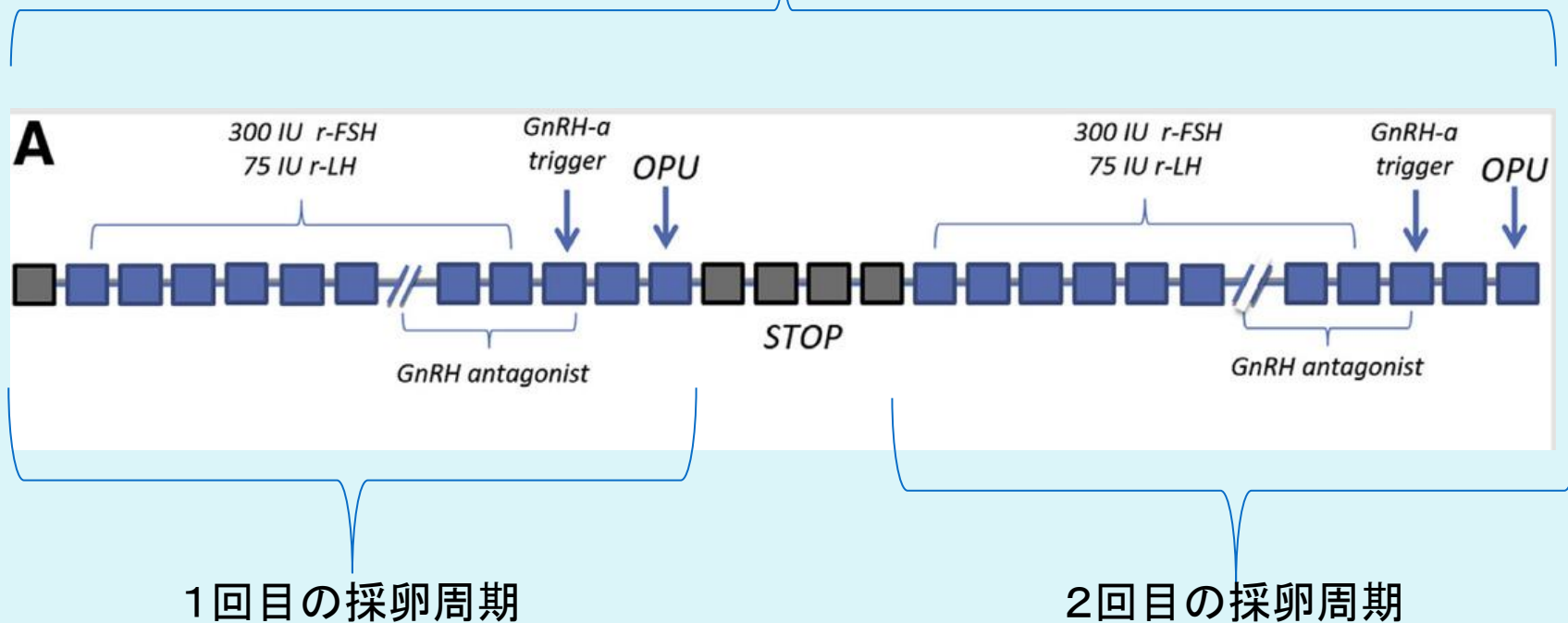
21:45 オビドレル

DuoStim

- 採卵時に小さい卵胞があれば刺さずに2回目の刺激に持ち込む。
- 小さい卵胞は刺しても未熟卵でしかない。
- ただ高温期に刺激をすることで成熟卵が数多く取れる。
- 高齢の方は時間が限られている。
- 大切な高温期の2週間を無駄にしない。

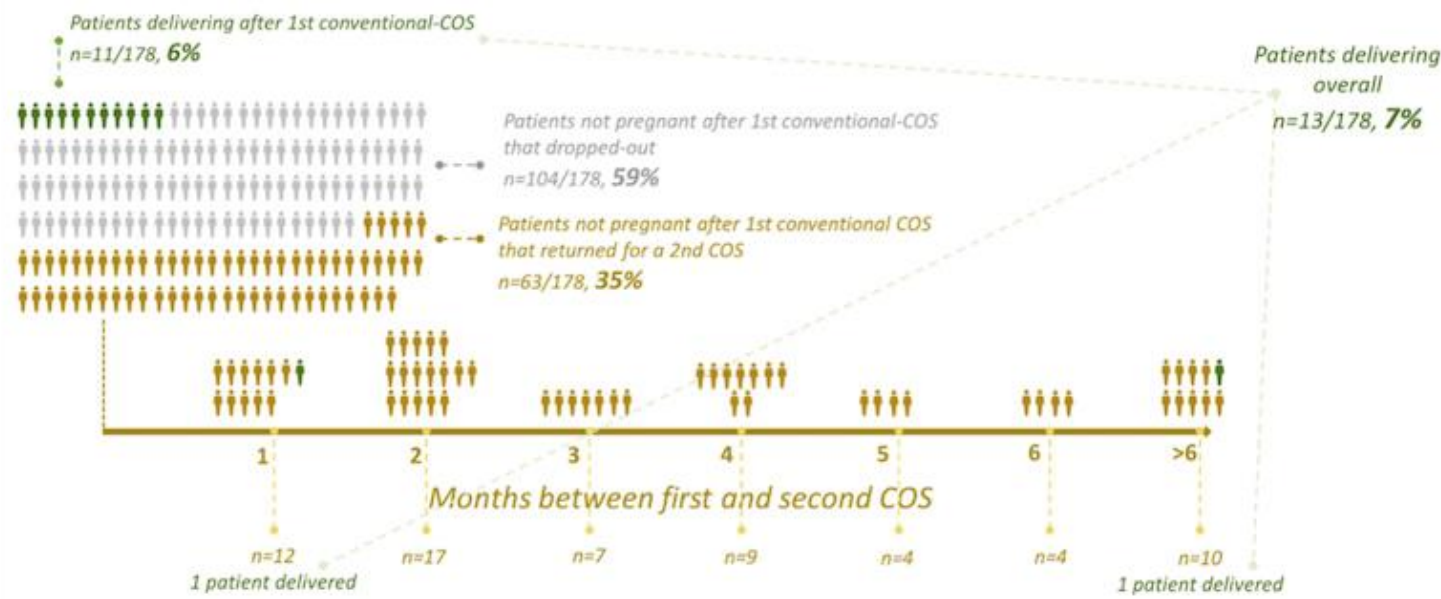
通常 採卵は1月に1回だけ。次の生理からまた採卵へ。

1ヶ月

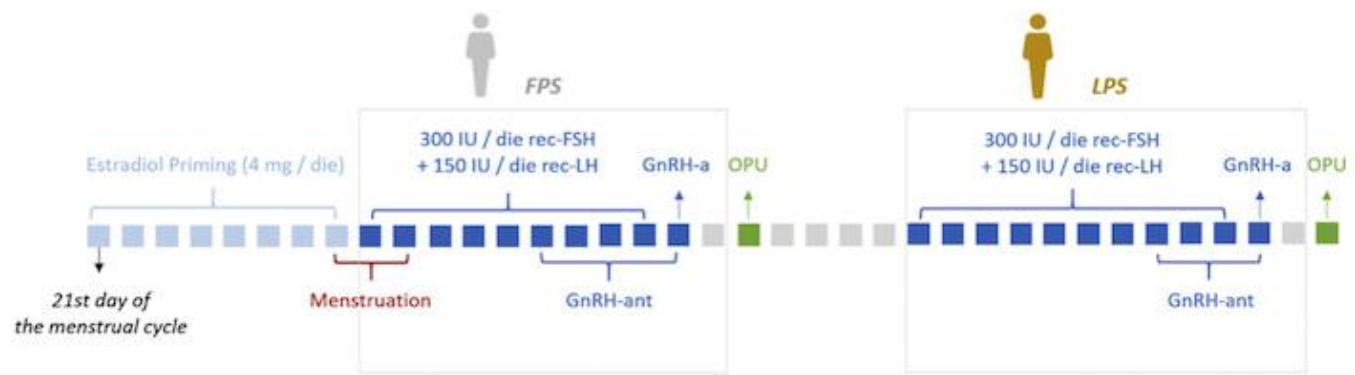


当院 1月に2回採卵を行う。高温期も採卵する。
2倍速で凍結胚が増える

A Conventional-COS strategy in patients fulfilling the Bologna criteria (years 2013-2014)

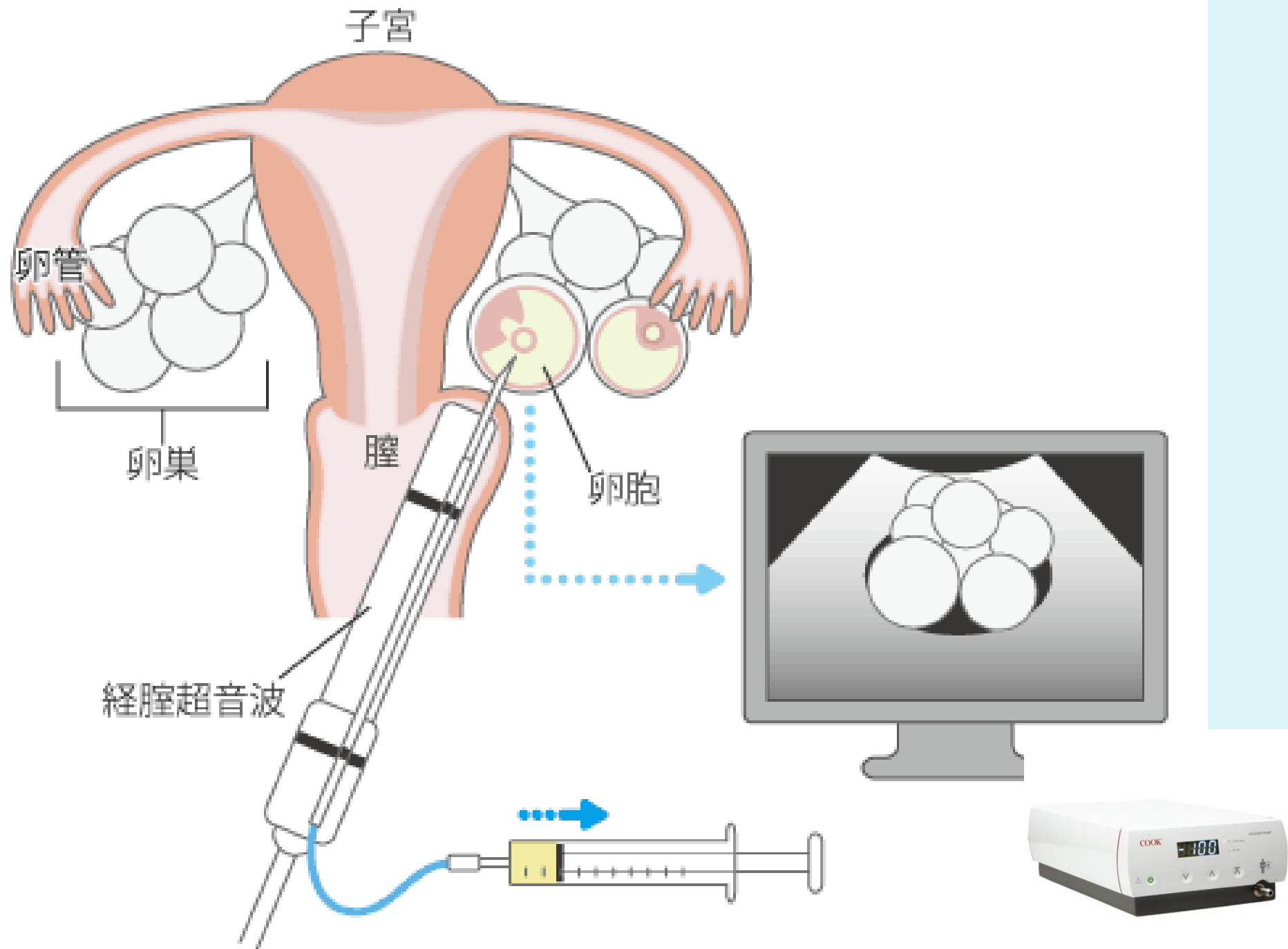


B DuoStim strategy proposed to patients fulfilling the Bologna criteria (years 2015-2017)



Conventional controlled ovarian stimulation (COS) strategy for the treatment of poor prognosis patients fulfilling the Bologna criteria (historic data: years 2013-2014) (A) versus novel DuoStim approach (study period: years 2015-2017) (B). Before the implementation of DuoStim in our clinical practice, the patients fulfilling the Bologna criteria showed a delivery rate per intention-to-treat of 6% after the first COS. Only 35% of the patients underwent a second COS in the following months (up to 17 months later). However, only a limited increase (overall 7%) in the delivery rate per intention-to-treat was gained, mainly due to the high drop-out rate (59%) between the first and second treatment. The implementation of DuoStim involves luteal phase stimulation (LPS) 5 days after the follicular phase stimulation (FPS) is ended. GnRH-a = gonadotropin-releasing hormone agonist; GnRH-ant = GnRH-antagonist; IU = international unit; OPU = oocyte pick-up; rec-FSH = recombinant follicle-stimulating hormone; rec-LH = recombinant luteinizing hormone.

②採卵を最適化する



吸引圧

- 採卵針、吸引圧を最適化する
- 手引きは圧が変わるためダメ
- 変性卵は吸引圧が高すぎる
- 変性卵が出た場合次回からの採卵時の吸引圧は下げる。

高齢なので優しく圧をかけないで丁寧に吸引すること

丁寧だけど速やかに

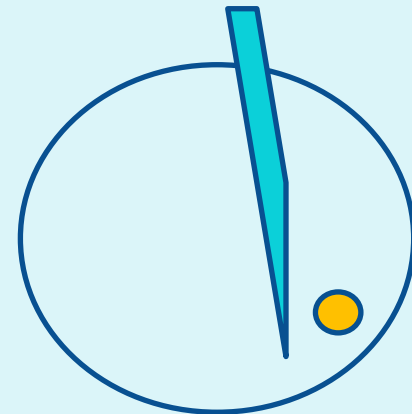
- 吸引圧は下げてゆっくり採卵するが、採卵した卵子を速やかに培養室へ渡す。
- 培養士は速やかに卵子を回収する。
- 卵子を早く培養庫へ入れる。

温度管理

- オペ室の温度管理
- トレイを置く場所の温度管理
- 試験管を立てる場所の温度管理
- 顕微鏡の台の温度管理

空胞は医師の努力で減らせる

- 空胞が出ないように努力する。
- 最後の1滴まで残さず吸い取る
- 卵胞洗浄をしっかりとる



空胞、変性卵

- 採卵数をなるべく多くする、この確実性を増していく努力をする事が大切です。特に卵胞数が少ない場合にはフラッシュを行い確実に採卵出来るように工夫をします。
- 採卵針も大切に、ある程度太い針でしっかりと採卵することで変性や空胞を避けることができることも事実です。過去の変性率、空胞率を考え最適な採卵針を用いることが正解だと思います。

採卵：痛みを減らすために

- ボルタレンの座薬を来院後すぐに入れます。
- 膣壁と子宮に局所麻酔をしっかりと行います。
- 看護師が隣に一人つきます。
- 刺す回数を極力減らします。
- 最短距離で刺します。
- 希望があれば静脈麻酔も可能です

痛みをできるだけ減らす採卵を心がけています

③受精方法を最適化

体外受精を選択する

- 顕微授精より体外受精が妊娠率が勝る。
- なるべく自然に近づける努力をすべき。
- 顕微授精は男性不妊の場合に限り用いる
- 不安だから顕微とか個数が少ないから顕微とか高齢だから顕微とかは良くない
- 全員顕微授精などあり得ない

ピエゾICSI

- 顕微はピエゾがマスト
- 当院では7年前から全症例ピエゾ
- 通常の顕微授精と比較して変性率も低くなり受精率も高くなる

Piezo ICSI

ピエゾICSIとは通常の顕微授精と違い特殊な装置を使用した顕微授精です。

最近学会でかなり演題が増えており、有効であるという報告がととも増えています。

特徴としてピエゾは基本的には技術的に簡単なため、装置の設定が出来れば安定して一定の効果を出せます。

また、よりしっかりとかつ正確に精子の不動化处理をすることができ、また卵細胞膜を穿刺する際に非常にダメージを与えにくい穿刺方法となります。

その結果として通常の顕微授精よりかなり受精率が高くなり、かつ顕微授精後の変性率もかなり低くなります。

顕微授精で変性卵が多い、異常受精が多いなどの場合にこのピエゾはとても有効です。



<https://primetech-jp.com/update/products/106>

— インジェクションをより優しく、より簡単に —

顕微授精、核移植、遺伝子組換など、近年の生命、繁殖工学分野の発展は多岐多様にわたり、マイクロマニピュレーションに対してもますます高度な技術と、高い成功率が求められています。PMMシリーズは世界中の最先端研究や医療現場で活躍し、数多くの実績を支えています。



高度にコントロールしたピエゾ素子の伸縮力をピエゾインパクトフォースとして試料への優れた穿刺性を発揮。自社での発生工学研究で使用、改良を重ね、安定的な穿刺性と使い易さに磨きをかけたピエゾマイクロマニピュレータ "**PMM4G**". ピエゾインジェクションのパイオニアである当社が豊富なノウハウを注ぎ込んだ 4 代目 Piezo Micro Manipulator です。

<https://primetech-jp.com/update/products/106>

■ ピエゾインジェクション

● 突き刺さない

ピペットを透明帯など試料の細胞壁に押し付けないPMM法では、試料を変形させない " 試料に優しい操作 " を実現します。

● 掻き混ぜない

細胞膜の破膜にインジェクタの吸引操作が不要なPMM法では、細胞質の吸引や攪拌が起こらない " 試料に優しい操作 " を実現します。

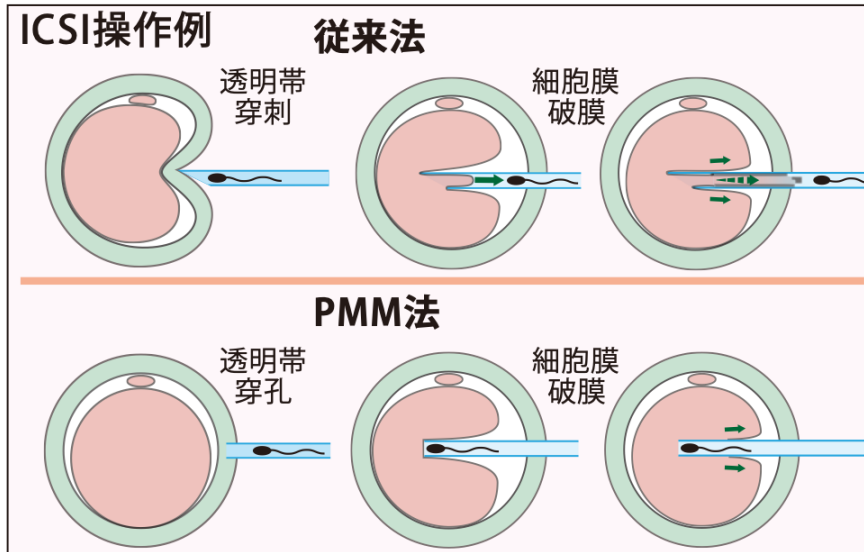
■ 安心のピペット

● 先端がフラットなPMM用ピペット

先端が平らなピペットを用いるPMM法では、不用意に試料を傷付けるおそれがなく " 試料に優しい操作 " を実現します。

● ピエゾインパクトフォースを先端に集中

PMM用ピペットに求められる品質の一つがピエゾインパクトフォースの伝達性です。**PT Micropipettes**は研ぎ澄まされた伝達性で、インパクトフォースを確かな穿孔力に変換します。キレの良いピペットが " 試料に優しい操作 " を実現します。



PT Micropipettes for PMM "Ultra-thin"



内径率 85%
Ultra-thin
極薄肉管

- γ 線滅菌
- エンドトキシン試験実施
- Made in JAPAN

通常顯微授精 (ICSI)

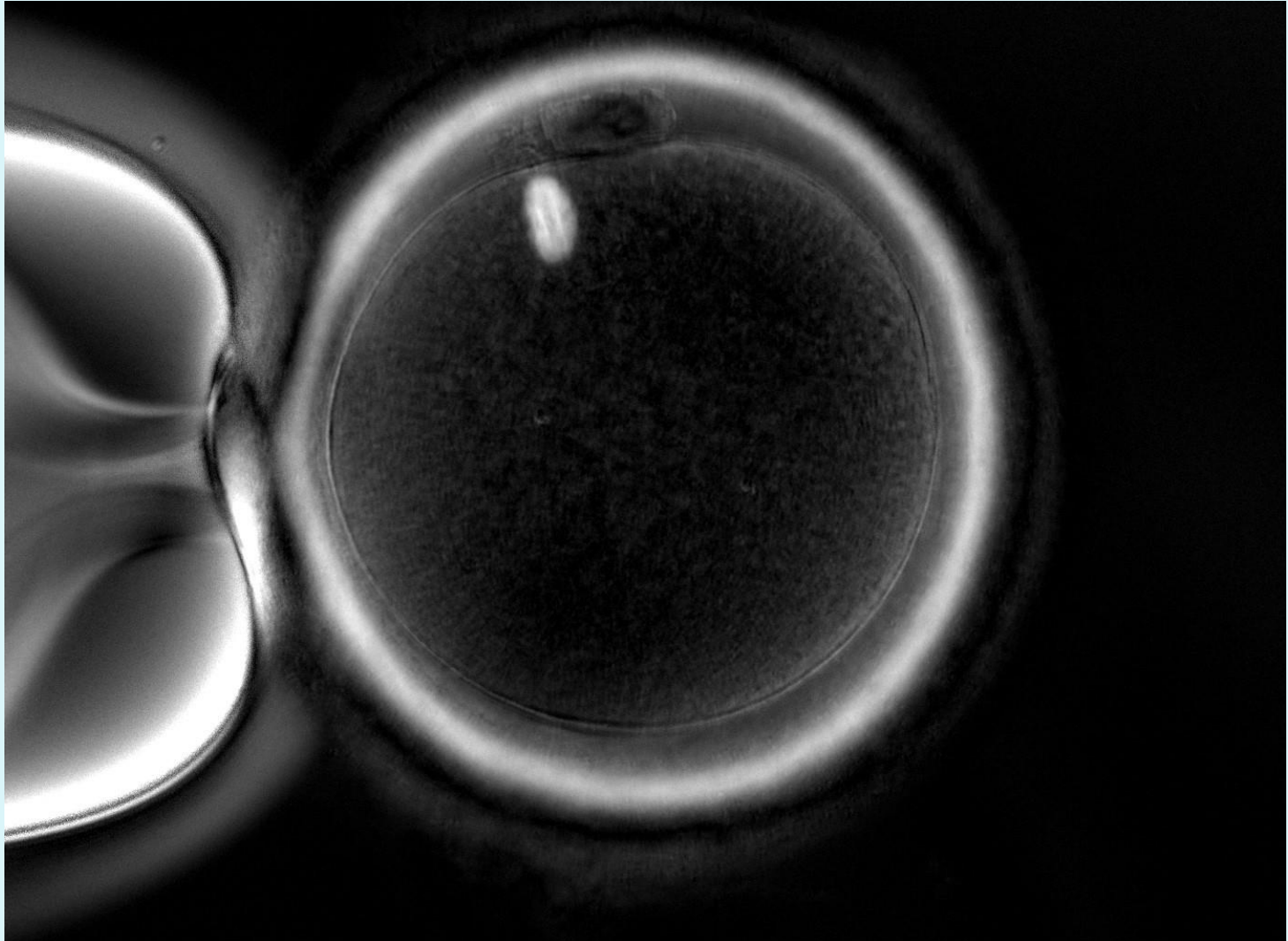


ピエゾICSI 動画



ポロスコープ

Oosight™ Imaging System (ポロスコープ)について



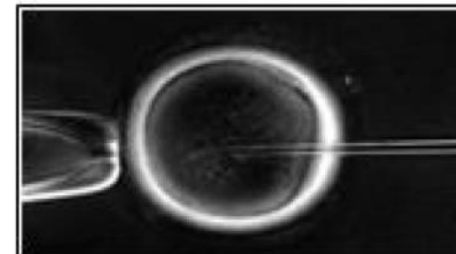
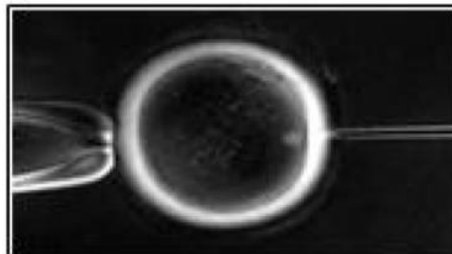
LC-Polscopeによる卵子紡錘体観察の有用性

Efficiency of Oocyte Spindle Observation with a LC-Polscope

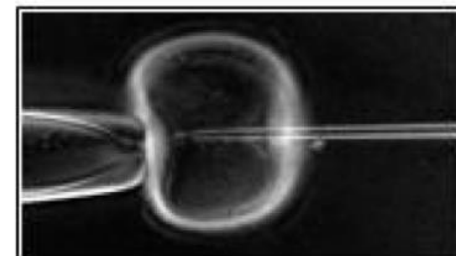
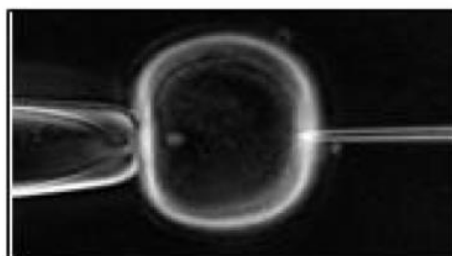
内山 一男^{1*}・菊池 理仁¹・家田 祥子¹・山下 直樹¹
竹原 祐志¹・貝嶋 弘恒¹・加藤 修¹

紡錘体損傷処理区

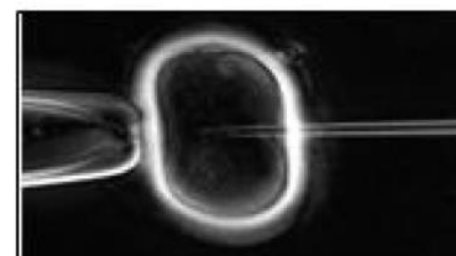
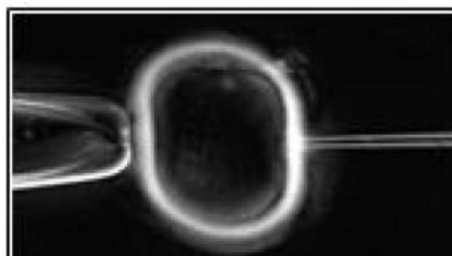
穿刺処理
(N = 25)



吸引処理
(N = 25)



非損傷
通常ICSI
(N = 25)



- 顕微授精は通常成熟卵子の第一極体を12時の方向にあわせて固定し、3時方向から穿刺し卵子の内部に精子を注入します。この理由として重要な紡錘体が第一極体の近くに存在することが多く、この紡錘体を傷つけずに精子の注入を行うためことがその理由です。
- しかし実際には紡錘体は第一極体から離れた位置に存在することがあり、そのような卵子に通常の顕微授精を施行すると紡錘体をさす恐れがありその結果として傷つけてしまう可能性があります。
- Oosight™ Imaging Systemは、特殊なフィルターとレンズを用いることで紡錘体を可視化(透かして見る事が可能)することができるため、紡錘体の位置を確認しながらの顕微授精が可能となり、顕微授精の効率、確実さ、安全性を高めることができます。

また、紡錘体の確認ができない場合は、卵子がまだ成熟していないケースがあり、少し時間をおいてから再度成熟しているかの確認を行い、顕微授精を施行することで受精率の向上を期待することができます。

実際に複数回顕微授精を施行しても良い結果が得られていない場合(未受精、異常受精など)、Oosight™ Imaging Systemで紡錘体の位置を確認しながらの顕微授精を行うことで、受精率の向上や胚発生の改善(胚盤胞到達率の向上)が期待でき、妊娠率向上という良い結果につながる可能性が高くなります。

なるべく早く受精させる

- 受精を早く行うこと。
- 卵子も精子もエイジングを減らす。
- レスキューICSIはエイジングのリスクがあるため行わない。

④培養方法を最適化

エンブリオスコープ

- エンブリオスコープはマスト
- 当院では5年前から全症例エンブリオスコープ
- なるべく胚を外に出さない
- 細かいエラーも見逃さない

培養液、培養庫を変える

- 最初はエンブリオスコープ（無加湿）
- 培養庫や培養液が合わない場合には変更する事を行う
- 次は加湿で培養液も変える
- 加湿か無加湿かで相性がある

大きく分けて培養庫は加湿型と無加湿型があります。
こちらは加湿型の培養庫



こちらが無加湿型の培養庫



加湿型は湿度が100%ですが無加湿は湿度は室内の環境と同じです。

培養液はミネラルオイルでカバーされており蒸発を防いでいます。

加湿型は培養液の蒸発が起きませんが無加湿はある程度の培養液の蒸発は起きてきます。

蒸発により浸透圧の変化が生じてくる可能性があります。これにより培養成績の差が生じる可能性がありますが一概には言えません。

どちらが優れているかはケースバイケースでその施設の使用している培養液、培養庫の運用方法、培養士の技術、症例数、患者さんの特性などがあり左右されます。

胚盤胞を目指さない

- 胚盤胞まで培養することにこだわらない
- 胚盤胞にならないなら無理にしない
- 目的は胚盤胞を作るのではなく産むこと
- 初期胚を移植して最高の環境である母体で育てる
- 培養液や培養庫を過信しない

培養により胚の質を悪くしない様に最大限努力する

⑤凍結融解を最適化する

凍結や融解は技術が必要

- 凍結融解をするのであればしっかりとプロトコルを守り最適化を図る
- どの施設でも同じではない

凍結、融解はストレス

- 凍結や融解の過程で胚にかなりの負担がかかる
- 若い胚は全然平気
- 高齢の胚はかなりの負担になる

新鮮胚を移植する

- 融解後に胚盤胞の収縮が見られたり一部の細胞に変性が見られたらストレスを受けている証拠
- その様な場合、新鮮胚を移植すべき
- 新鮮胚はストレスフリー

AIが胚を診断：iDAスコア

Column with scores for each embryo

Decision buttons

Click the eye to see the last image taken

Click the arrow to play the entire video, or to make annotations and comments

Non-2PN highlighted with warning

Embryo	Score	Fresh	AI	Promoted	Decision
AC-12	9.4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AC-2	9.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AC-6	9.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AC-4	8.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AC-5	8.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AC-1	8.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 PN1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

iDAScore

胚評価のために開発された
インテリジェントデータ分析が
臨床現場の判断を
強力にサポートします



iDAScore

当院で使用しているエンブリオスコーププラスの胚評価支援ツールです。

AIを用いて開発したシステムが自動的に胚を評価し点数化します。iDAScoreの点数が高い胚ほど妊娠継続の可能性が高い胚となります。AIのデータは115,000個以上の胚のタイムラプス画像分析をもとに行われていて、iDAScoreは着床の可能性に関わる胚の特徴を瞬時に判別し、順位をつけることが可能になるなどとても優れたソフトとなっています。

iDAScoreによって得られるスコアは胚培養士の判断とかなり一致していて、人ごとに出てしまう経験レベルに影響されることなく胚の優先順位付けを行うことができます。

胚評価に新技術 ワンクリックで自動的に分析

IVFにおいて、タイムラプス技術は、胚培養と胚選択を発展させたばかりでなく、胚の発達に関する知識を増大させました。そして今、人工知能（AI）の画像解析法を適応させたことにより、胚の評価法が各段に向上することになりました。

深層学習を利用して開発されたiDAScoreは、フルシーケンスのタイムラプス画像を完全に自動的に分析することが可能です。ボタンをクリックするだけで、各胚の着床する可能性に基づいた客観的な順位を得ることができます。

より優れた評価

従来の胚評価法には、主観や外部因子の影響を受けやすいという問題がありました。例えば、経験レベルや時間的制約、ラボの担当者の能力などです。実際、同じ培養士が同じ胚盤胞に対し、異なる状況では異なるスコアをつけた事例が報告されています^{1,2}。iDAScoreは個々の胚を、類似した発生パターンを示す他の複数の胚と客観的に「比較」して、着床の可能性に基づいたスコアを算出します。



iDAScoreによる胚スコアは非常に説得力があります。我々の経験では、着床率との相関は、KIDScoreと同程度に優れた傾向を示しています。胚評価へのAIの適用に対する信頼感がさらに高くなれば、iDAScoreが胚評価の将来を書きかえる可能性があると考えています。

Tony Price, Embryology Manager
Wessex Fertility, UK

AIを活用して開発

iDAScoreが使用するアルゴリズムは、ヴィトロライフの人工知能専門チームが開発し、臨床結果が既知のすべての胚培養タイムラプスシーケンスデータを用いて学習しています。

学習データ

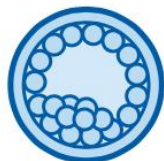
- フルシーケンスのタイムラプス画像
- 臨床結果とリンク
- 115,000の胚
- 18のクリニック



検証

- 他からの影響を受けない
- 正確
- 一般化が可能

3次元畳み込みニューラルネットワーク



115,000
の胚



18
のクリニック



14,644
のKID胚*



多数の国からの
データ

ディープニューラルネットワーク

iDAScore は深層学習と3次元畳み込みニューラルネットワークを用いて開発しました。深層学習はビッグデータがあってこそであり、データ入力が増えるほど性能が向上します。iDAScore は、115,000 を超えるフルシーケンスのタイムラプス画像分析に基づいて、着床の可能性に関わる胚の特徴を識別します。

データの多様性

AI はデータが含むあらゆる特徴点を学習します。逆に特徴点がないものからは学べません。そのため、多様性に欠けると、特定のサブグループのデータに対するAIのパフォーマンスが低下し、望ましくないバイアスがかかることとなります。データの多様性を担保するため、国内外の施設からの様々なデータセットを使用してiDAScoreは開発されました。

iDAScoreの働き



EmbryoScope+Familyがタイムラプス画像を生成します



iDAScoreのアルゴリズムが、着床の可能性を反映したスコアを算出します

SCORE
1-9.9



培養士がさらに胚を観察して最終的な評価をします



評価プロセスの改良

- 一貫性
- 客観性
- 完全自動
- 信頼性

腹腔鏡手術

- 高齢の方にとって受精卵はなるべく良い環境で育てていくことが大切。
- 移植前に子宮内、卵管内、腹腔内を丁寧に確認し洗浄し治療しておく事はとても大切。
- これにより受精卵は着床しやすくなり、着床後も快適に育つことができます。
- 子宮内、卵管内、腹腔内のわずかな炎症が弱い受精卵にはストレスになります。

前のクリニックで妊娠せず当院に転院してきて、腹腔鏡手術をしてその後の移植で直ぐ妊娠する方が多くいます。

転院を繰り返す前の若い卵子でも全く妊娠せず、高齢になり以前よりも卵子の質は低下していますが腹腔鏡手術をした後は年齢が上がっても妊娠します。

転院前の移植の状況を見てみると良好胚盤胞を何回も移植しており胚には問題が無いという事が分かります。

転院後当院でのみ良い胚ができたという事ではなく、腹腔内の環境を良くしてから移植したから妊娠に至ったのだと思われれます。

「転院して妊娠するのは培養環境や移植技術が良いからですよね」

この様に思う方もいて、確かにそれが当てはまるケースもあります。

しかし当院の患者さんでも、腹腔鏡手術前に移植をしても結果が出ないため腹腔鏡検査を受けてその後の最初の移植で妊娠する方が多くいます。

採卵した日は同じで胚盤胞のグレードも良好胚から移植するためむしろ妊娠している胚のグレードは腹腔鏡手術前よりも下がります。

同一患者の同一周期胚での事のため、やはりオペをしたことが良かったのだと考えることが妥当といえます。

卵巣の若返り:PFC-FD

血液由来加工受託サービス

PFC-FD

Platelet-derived Factor Concentrate Freeze Dry

血小板由来因子濃縮物-凍結乾燥



PRP療法とは？(Platelet Rich Plasma)

自己血から抽出した多血小板血漿 (PRP) を患部に注入し、自己組織の修復を促す治療です。整形外科や口腔外科・皮膚科をはじめ様々な領域で行われています。

PRPには、抗炎症作用や自己修復に必要な細胞増殖を促す成長因子 (PDGF-a/b、TGF- β 、bFGF、VEGF、EGF等) が含まれています。

医療機関

STEP
1

採血約50mL



STEP
2

PFC-FDを
用いて治療



配送



配送

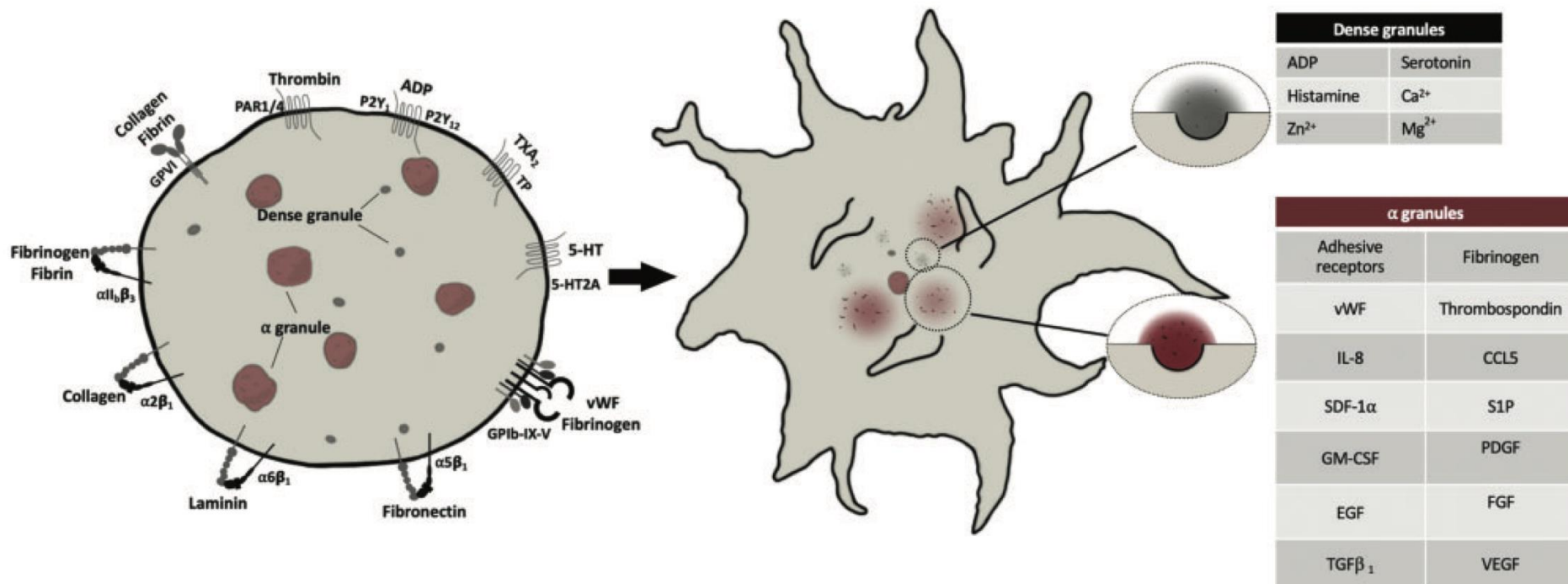


 CellSource

感染症検査
加工
無菌試験



活性化された血小板からは多数の物質が放出されます



当院で6ヶ月の検討

- 当院では特注して6本で精製しています
（通常の施設は2本）。
- 卵巣内へ注入している方でその後の卵胞発育が明らかに増加している傾向が出ています。
- 胚のグレードが明らかに上がっています。
- 卵胞や卵子に良い影響を与える可能性が高いと思われます。

A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency

Soumya R. Panda ¹, Shikha Sachan ², Smrutismita Hota ³

1. Obstetrics and Gynaecology, All India Institute of Medical Sciences, Mangalagiri, Guntur, IND 2. Obstetrics and Gynaecology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, IND 3. Radiodiagnosis and Imaging, All India Institute of Medical Sciences, Mangalagiri, Guntur, IND

PRPを卵巣内に注入すると卵巣機能が向上するかどうかを比較検討しているとてもわかりやすいシステマティックレビューがありましたので紹介します。最近パブリッシュされた4つの論文を検討しています。

以下の4つの研究を比較検討しています。

トルコ、ベネズエラ、ギリシャ、アメリカからの4つの論文ですが、どれも卵巣内に直接PRPを注入してその後のAMH,FSH,AFがどう推移するかを調べています。またその後の胚の状態や妊娠の経過も見えています。

対象の方は卵胞の発育が著しく悪い方を対象としています

Sl no.	Study	Country	Study design	Population	Sample size	Intervention	Control	Outcome measures
1.	Cakiroglu et al. 2020 [19].	Turkey	Quasi-experimental-(uncontrolled before and after studies)	Infertile POI	311	Injection of approximately 2-4 ml PRP into each ovary was performed under transvaginal ultrasound guidance.	-	Number of retrieved oocytes, number of mature oocytes, number of 2 pronuclei embryos, fertilization rate, number of cleavage stage embryos
2.	Melo et al. 2020 [20].	Venezuela	Non-randomized clinical trial	Infertile patients planning for IUI/IVF with (i) age 38 years old and above, (ii) baseline FSH, day 3 of the menstrual cycle) > 12 mIU/mL, (iii) AMH < 0.8 ng/mL	Cases-46 Controls-37	200-µL PRP injection received once between days 7 and 9 of the menstrual cycle for three consecutive cycles (cycles 1, 2, and 3).	No intervention	Primary outcome: AFC and serum levels of FSH and AMH as a measure of ovarian reserve. Secondary outcome: number of oocytes collected and fertilization rates during IVF/ICSI; rates of biochemical, clinical, and ongoing pregnancy per participant; and rates of first-trimester miscarriage and live birth
3.	Sfakianoudis et al. 2020 [21].	Greece	Quasi-experimental-(uncontrolled before and after studies)	Four pilot studies were conducted on POR, POI, perimenopause, and menopause	30 subjects for each cohort	Injection of approximately 4 ml PRP into each ovary was performed under transvaginal ultrasound guidance.		AFC, AMH, and oocyte yield in the ICSI-ET cycle, mature metaphase II (MII) oocyte yield in the ICSI-ET cycle post-PRP, number of resulting embryos, and cycle cancellation rate.
4.	Sills et al. 2020 [22].	USA	Quasi-experimental-(uncontrolled before and after studies)	POR with at least one previous failed IVF cycle in perimenopausal or menopausal age	182	1 mL of activated PRP via transvaginal USG guidance		Serum AMH & FSH

この表は4つの論文の具体的な治療のプロトコルを示しています。
 PRPを入れるタイミングは論文により様々で生理の10日以内、7～9日目、3日目。
 入れる量は様々です。

1	Cakiroglu et al.2020 [19].	PRP injection was timed randomly in women who were amenorrheic, while in women who reported oligomenorrhea, PRP was injected within 10 days after completion of menstrual bleeding.	On the second menstrual cycle (on the 2 nd to 4 th day of menses) after the PRP procedure, AFC and serum AMH and FSH levels were re-assessed. Those who were found to have antral follicle(s) at that point were started on controlled ovarian hyperstimulation (COH), while those who did not were followed monthly, up to 6 months, and underwent COH when/if they developed antral follicle(s).	After blood collection, the tubes were centrifuged at 830 g for 8 minutes. Then, a 16 G needle connected to a 5 ml syringe was inserted into the tube and advanced to the buffy coat layer. The PRP was collected by rotating the needle tip. After collecting approximately 2-4 cc PRP from the first tube, the second tube was processed similarly (a total of 4-8 cc PRP was collected). The collected solution was transferred to the re-suspension tube and shaken gently for 30s-1 min.
2	Melo et al. 2020 [20].	Participants who opted for PRP injections received treatment once between days 7 and 9 of the menstrual cycle for three consecutive cycles (cycles 1, 2, and 3).	Following the completion of treatment with PRP, participants were advised to undergo IVF/ICSI, IUI, or timed intercourse as soon as the next menstrual cycle started.	A total of 5 blood collection tubes containing sodium citrate 3.8% were filled with 4.5 mL of blood each and centrifuged at 270g for 10 min. Following centrifugation, 100 µL of the platelet-rich supernatant were transferred from each of 4 of the original blood tubes and mixed with 0.1 mL of 10% calcium chloride. The blood in the remaining fifth tube was not mixed with calcium chloride to allow for quantification of the total number of platelets in the sample. On the day of blood collection (i.e. day 7, 8, or 9 of the cycle), 200 µL of PRP were injected into the cortex of each ovary using a single lumen aspiration needle.

3	Sfakianoudis et al. 2020 [21].	<p>For women presenting with menstrual cycles, such as POR and perimenopausal women PRP administration was done on day-3 of the menstrual cycle. For POI and menopausal women being amenorrheic, PRP administration was performed on a random day.</p>	<p>PRP administration took place during the early follicular phase of the cycle PRP intraovarian infusion treatment was performed at least two months following the last failed ICSI-ET cycle. In the third menstrual cycle post-PRP treatment, all participants received the GnRH antagonist protocol and underwent an ICSI-ET fresh cycle.</p>	<p>Blood samples were collected from the median antebraichial vein. PRP was prepared according to the manufacturer's instructions employing a RegenACR®-C Kit (Regen Laboratory, Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland). Approximately 60 ml of the patient's peripheral blood was required in order to yield the required volume of PRP. The initial concentration of platelets in peripheral blood was approximately 250,000 platelets/μL. The goal concentration of platelets in PRP was approximately 1,000,000 platelets/μL. According to our protocol, prepared PRP could be stored for one hour at a temperature of 4 °C if required. However, regarding the vast majority of the participants, PRP intraovarian infusion was performed immediately following preparation.</p>
4	Sills et al. 2020 [22].	<p>All patients had testing for serum AMH, estradiol (E2), and FSH at approximately two-week intervals after ovarian PRP.</p>		<p>Approximately 8-10 mL whole blood was collected by peripheral venipuncture from each patient using a 21G butterfly catheter affixed via vacutainer to negative pressure-receiving tubes (RegenLab; Mont-Sur Lausanne, CH). Samples were immediately labeled and placed in room temperature centrifuge set to 1500g x5 min. Processed blood was then fractionated, and erythrocytes were trapped beneath while lower density components settled atop the separator gel. Less than 3 mL of supernatant (corresponding to relatively platelet-poor plasma fraction) was then aspirated off the top of each column before recapping the vial for gentle tube inversion/resuspension, as per supplier instructions. PRP activation was achieved with calcium gluconate.</p>

PRPを入れる前と入れた後のAMHを比較していますが、全ての論文で有意差を持って上昇しています。FSHは入れた後有意に低下している報告が多く占めています。胞状卵胞AFも入れた後有意に上昇しています。

		Cakiroglu et al. 2020 [19]. (N=311)	Melo et al 2020 [20]. (N=46)	Sfakianoudis et al.2020 [21]. (pilot of poor ovarian response) (N=30)	Sfakianoudis et al., 2020 [21]. (premature ovarian insufficiency pilot) (N=30)	Sfakianoudis et al. 2020 [21]. (perimenopause pilot) (N=29)	Sfakianoudis et al. 2020 [21]. (menopause pilot) (N=25)	Sills et al. 2020 [22]. (N=182)
AMH (ng/mL)	Pretreatment	0.13 ± 0.16	0.62* (0.47 to 0.76)	0.66 ± 0.20	0.168 ± 0.04	0.94 ± 0.29	0.12 ± 0.04	0.18 ± 0.25
	Posttreatment	0.18 ± 0.18	1.01* (0.9 to 1.3)	1.14 ± 0.26	0.57 ± 0.05	1.26 ± 0.26	0.40 ± 0.13	0.24 ± 0.05
	p-value	<0.01	<0.001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0016
FSH (mIU/L)	Pretreatment	41.9 ± 24.7	13.6* (12.9 to 17.5)	10.71 ± 1.62	49.82 ± 6.19	18.47 ± 2.47	80.69 ± 5.61	52.67 ± 4.64
	Posttreatment	41.6 ± 24.7	9.07* (8.3 to 10.5)	8.95 ± 1.40	36.16 ± 6.6	15.85 ± 3.69	48.03 ± 5.90	64.68 ± 5.5
	p-value	p=0.87	<0.001	0.1342	<0.0001	0.0024	<0.0001	<0.0001
Total AFC (n)	Pretreatment	0.5 ± 0.5	4* (3 to 5)	2.63 ± 0.93	0 ± 0	1.43 ± 0.55	0 ± 0	
	Posttreatment	1.7 ± 1.4	7* (6 to 8)	5.20 ± 1.35	1.39±0.37	3.64 ±0.78	1.23 ± 0.46	
	p-value	<0.01	< 0.001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

PRPを卵巣に注入した後採卵数や受精した数、分割した胚の数が上がっていることが示されています。

SI no.	Study	Participants	Number of retrieved oocytes	Number of mature oocytes	Number of 2 pronuclei embryos	Fertilization rate	Number of cleavage stage embryos	Good quality embryo (grade-1&2)	Cancellation Rate
	Cakiroglu et al., 2020 [19].	-	1.81 ± 1.30 (N=100)	1.47 ± 0.76 (N=93)	1.24 ± 0.49 (N=82)	55.8 ± 29.1 (N=82)	1.18 ± 0.39 (N=82)	-	-
	Melo et al., 2020 [20].	Cases (PRP infusion) N=22	5.0 (2.0–9.0) (N=22)	-	-	0.5 (0.33–1.0)	-	22 (100)	-
		Controls (N=18)	3.0 (0.0–6.0)	-	-	0.5 (0.0–1.0)	-	6 (55)	-
		P-Value	< 0.001	-	-	0.51	-	0.03	-
	Sfakianoudis et al., 2020 [21].	Cases (Post-PRP ICSI Cycle)	3.37 ± 1.54	2.97 ± 1.38	2.43 ± 1.38	-	1.93 ± 1.26	28/58 (48.2%)	9/30 (30%)
		Controls (Prior ICSI cycle)	1.20 ± 0.76	1.00 ± 0.79	0.73 ± 0.52	-	0.60 ± 0.56	8/18 (44.4%)	19/30 (63.3%)
		P-Value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	-	< 0.0001	0.7945	0.0191

今回のレビューから卵巣内へPRPを注入することは卵巣機能が低下した方に対して成熟卵子数や受精率、良好胚が増加したりと効果がある様に思われます。

このセンセーショナルな治療法は卵巣機能が低下した方へ素晴らしい結果をもたらす可能性を秘めています。今後更なる質の高いランダム化された研究により妊娠や出産率を向上させるかどうかの検討が必要です。また卵巣へPRPの注入によりAMHやAFが増えるかどうかの検討も必要といえます。

当院でも現在PRPをフリーズドライ化したPFC-FDを用いて行なっています。詳細をご希望の方は診察の際に医師までご確認下さい。

2020 Panda et al. Cureus 12(12): e1203

A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet- Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency

PFC-FDの注入タイミングはいつが良いのか？

ベストは採卵時

■ 採卵時は卵巣が大きく注入しやすい

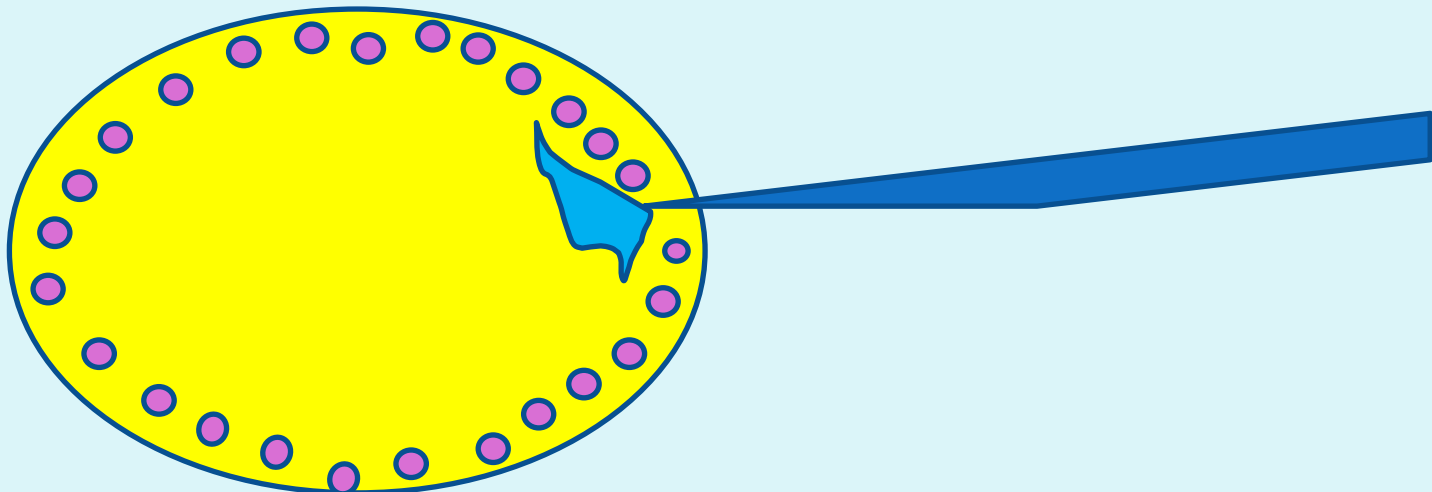
● hCGを打っているなので卵巣が柔らかいイメージ

● 全体に浸透させることが可能

● 卵巣全体に万遍なく注入することが可能

打つ場所はどこが良い？

ベストは卵巣皮質：ここに卵子がある



注入量(溶解量)

PFC-FD1Vを1mLが今のところベスト。

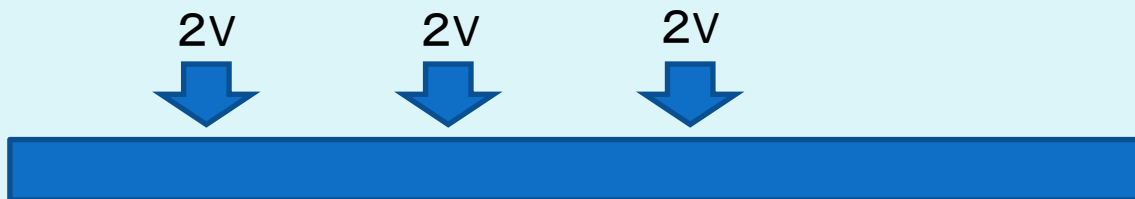
効果判定期間(目安)

発育卵胞数を見るのであれば注入後3か月前後

活性化持続期間は

2ヶ月くらい

1ヶ月に2バイアル。それを2クール。効き目が悪い場合
更にもう1クール



質問を受け付けます

この後はGoogleフォームからご質問をお送りください。胚培養、刺激方法、腹腔鏡、着床障害、不育症、男性不妊、PGT-A、、、どんな質問でもお答えします。

その前に少し余談を

今一番行きたい場所は



Park Hyatt Niseko Hanazono

へようこそ

新千歳空港からホテルまでの所要時間は約150分

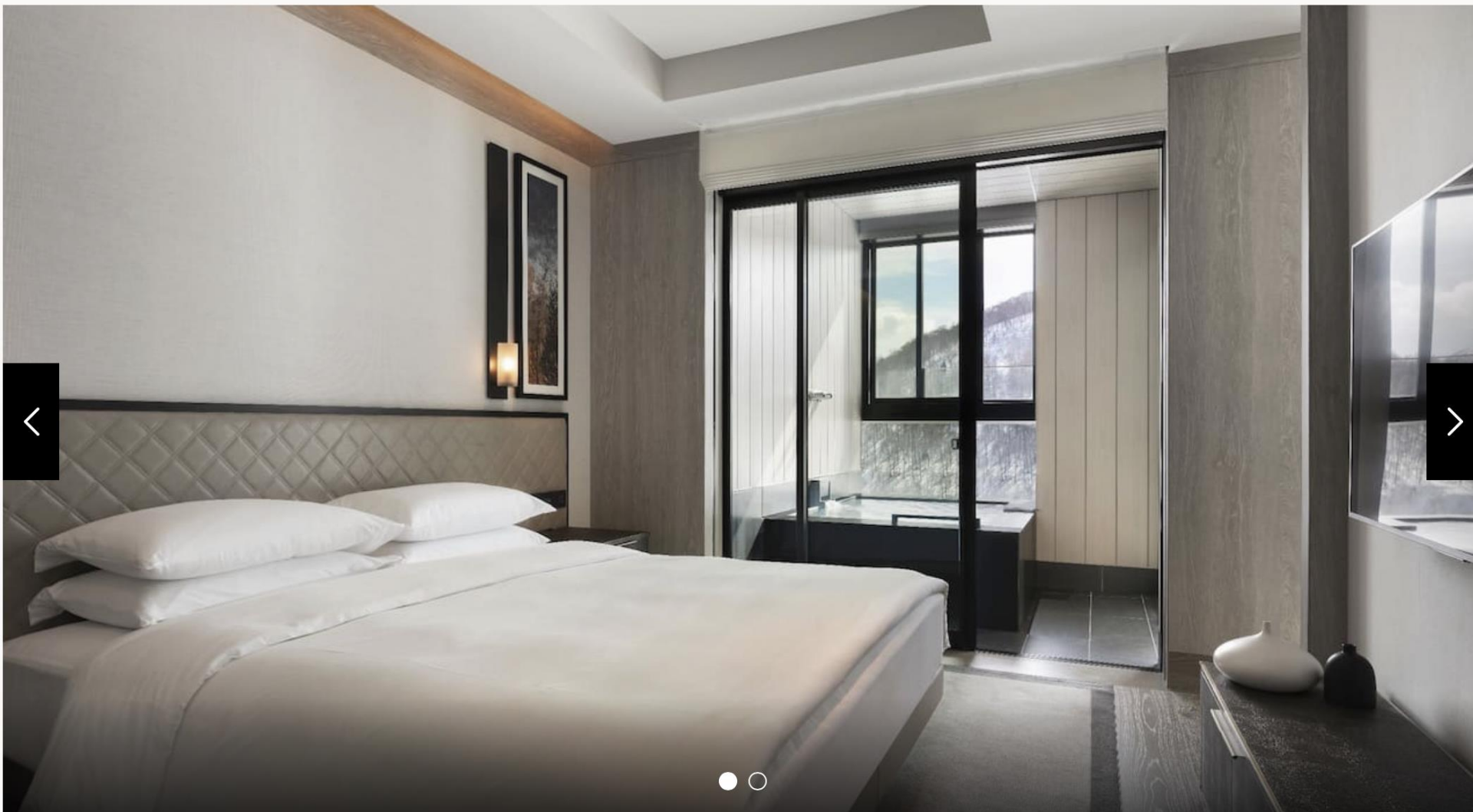


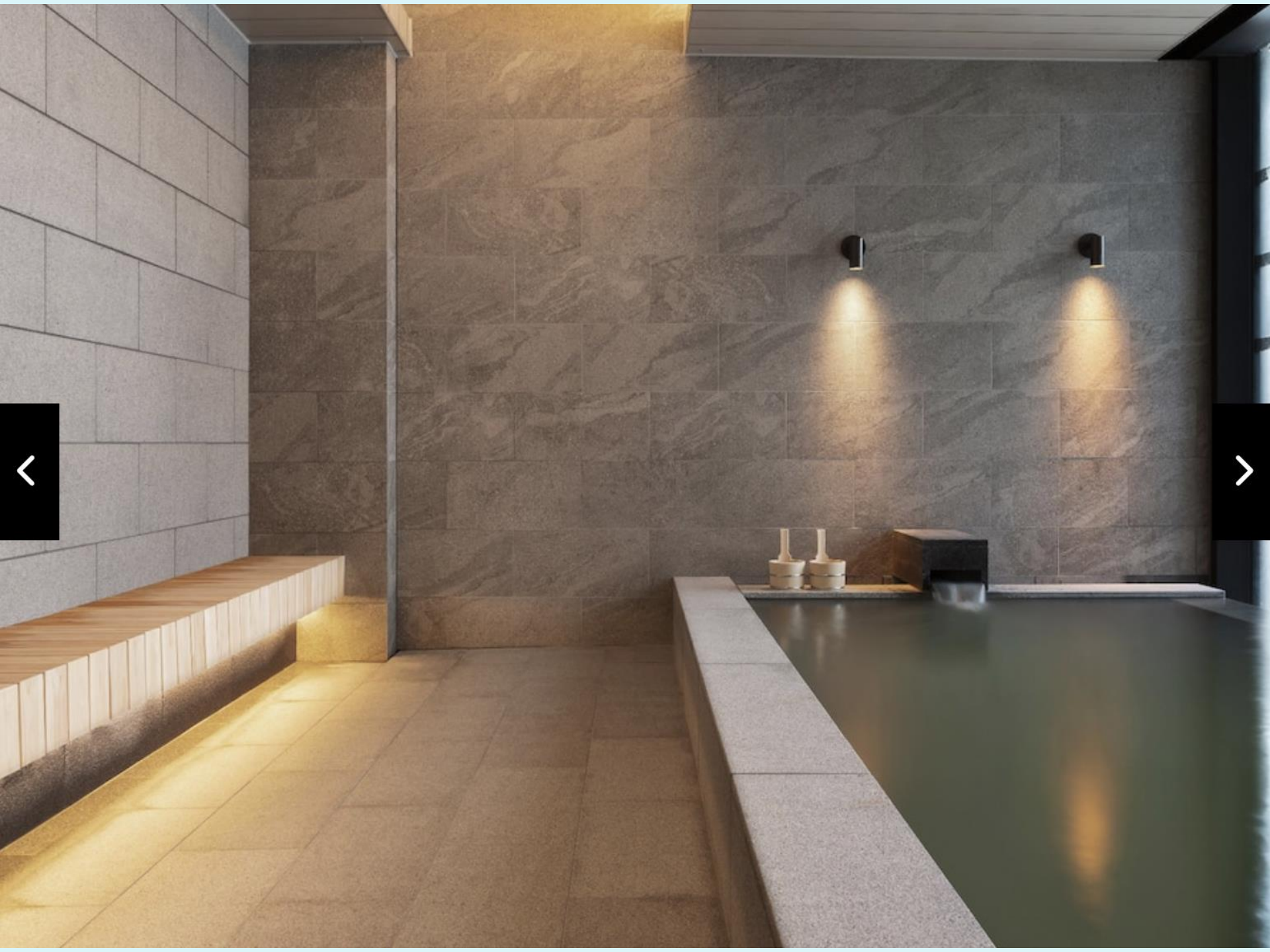






パークスイート 〈温泉付き〉 キングベッド1台







ここから質問のお時間とします

60分時間をとりますのでGoogleフォームからお送りください。

個人情報など、質問の内容によってはお答えしかねることもありますのであらかじめご了承ください。

また患者さんから同意を得られていない個別の案件に関してはお答えすることは出来かねます。

質問が出ても受け付けないことをご了承下さい。

質問時間

次回のご案内

- 次回のオンライン説明会は6月4日です。
- テーマはこの後アンケートを送りますので希望のテーマをお書きください。
- 最も多くの希望が寄せられた内容をテーマとします。
- お申し込みはお早めに。

ご清聴ありがとうございました

