

両角レディースクリニック オンライン治療説明会

高齢の方への治療戦略
着床不全に対するの対策

両角レディースクリニック院長
両角和人

- 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:

カメラ、音声をオフにしていない方はオフにしてください。

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

- 高齢の方への治療戦略：着床不全に対しての対策（60分）
- その後質問時間をとります。（25分）
- 次回の説明会に関して、まとめ（5分）

今回は説明内容が多いため60分話をします

18時30分には終了します

質問はGoogleフォームからお送りください。

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。

高齢の方への治療戦略:着床不全に対しての対策

時間が限られている

限られた時間で結果を出さないといけない

胚が弱いため外因の影響を受けやすい

余計な検査や治療は時間的にできない

本当に必要な検査、本当に必要な治療を行う

エビデンスに基づき行うことが求められる

疑問点、問題点

- 子宮内
- 卵管内
- 腹腔内
- 免疫
- 着床の窓
- 移植の位置
- 移植の方法(自然、ホルモン補充)
- アスピリン、ヘパリン

疑問点、問題点

- 腹腔鏡検査は？
- 子宮鏡検査は？
- Th1/Th2検査は？
- タクロリムスは？
- ERA検査は？

着床障害とは複数回良好胚を移植しても妊娠しないことです。

外来でよく受ける以下の質問に関してエビデンスを基に説明したいと思います。

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

生殖医療 ガイドライン



一般社団法人 日本生殖医学会
Japan Society for Reproductive Medicine

一般社団法人 日本生殖医学会 編
後援 公益社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本泌尿器科学会

2021年11月1日に発行

生殖医療実施に当たり適切な指標となるような水準を目標として、**国内初の生殖医療ガイドライン**が作成され、刊行された。これにより、エビデンスと実態に基づいて**現時点での生殖医療の標準検査・治療**が示された。令和4年度から開始された生殖補助医療を含む不妊症診療に関する**新しい保険制度の設計**には、生殖医療ガイドラインが広く引用された。

一方、現時点で十分なエビデンスがないものについて推奨レベルが低い等、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、ガイドラインの改定に向けて、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内でのエビデンス蓄積を進める必要があると考えられた。

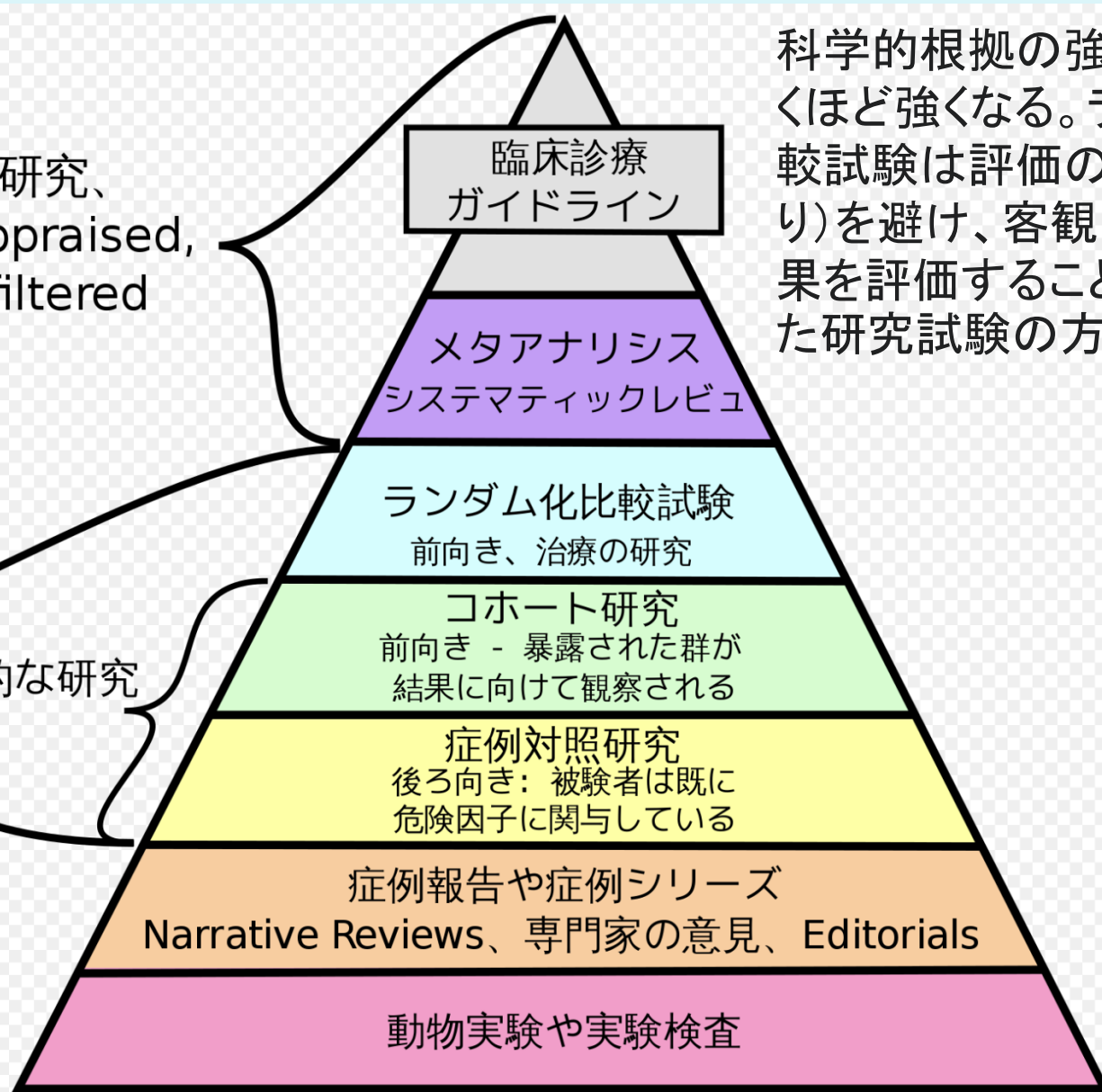
二次研究、
pre-appraised,
or filtered

一次研究

観察的な研究

設計なし

ヒトが
関与しない



科学的根拠の強さは、上に行くほど強くなる。ランダム化比較試験は評価のバイアス(偏り)を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。

生殖医療ガイドライン

推奨レベルの解釈

Answer 末尾の (A, B, C) は推奨レベル (強度) を示している。これら推奨レベルは推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性, エビデンス, 浸透度, 医療経済的観点等を総合的に勘案し作成した。推奨レベルは以下のように解釈する。

A: (実施すること等を) 強く勧められる

B: (実施すること等が) 勧められる

C: (実施すること等が) 考慮される

Cだと現時点ではエビデンスが無い
となります



エビデンスレベル

文献末尾の数字はエビデンスレベルを示している。数字の意味するところは概ね以下のとおりである。

I：よく検討されたランダム化比較試験成績

II：症例対象研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III：I II 以外，多くは観察記録や臨床的印象，または権威者の意見

ガイドラインの根拠となる文献が I だと良いですが、IIIだと根拠が低いとなります。

エビデンスが高いのはRCTと言ってランダム化比較試験です。言ったもの勝ちではありません。

偉い先生がこう言ってた、これはほぼ意味がないです。

Add-on

この「アドオン」は、英語ではadd-onと綴られ一般的な意味は“付属品、追加、税や請求などの加算”などがあります。ビジネスシーンでは、ほとんどがIT・コンピューター関連の言葉として一般的な意味“付属、追加”として使われますが、金融関連の用語でもあります。

Add-ons in the laboratory: hopeful, but not always helpful

Sarah Armstrong, M.B.Ch.B.,^a Monique Atkinson, B.Sc., M.B.B.S.,^b Jeanette MacKenzie, B.Sc., M.C.E.,^c
Allan Pacey, Ph.D.,^a and Cynthia Farquhar, M.B.Ch.B., M.D., M.P.H.^{c,d}

^a Department of Oncology and Metabolism, The University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; ^b Westmead Fertility Centre, Sydney, New South Wales, Australia; ^c Fertility Plus, Auckland District Health Board, Auckland, New Zealand; and ^d Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland, New Zealand











新しい技術や方法を使うことは期待されており実際に効果があることもあります。その一方でエビデンスが低く一部の論文でしか確認されていないこともあります。ただ臨床での需要が高く十分にエビデンスを取らないで使用されている技術や機器も数多くあります。

特に生まれてくる子供への安全性を十分に調べてから使用することが大切であり、少なくとも今後の検討は必ず必要であると思われます。そしてエビデンスに乏しい治療方法は控えるべきと言えます。




Fertil Steril. 2019 Dec;112(6):994-999.

Add-ons in the laboratory: hopeful, but not always helpful

タイムラプスインキュベーター
 アシステッドハッチング
 エブリオグルー
 精子試験 (DFI)
 カルシウムイオノフォアでの卵
 子活性化
 PICSI
 IMSI
 PGT-A
 ERA
 内膜スクラッチング
 薬を使用した免疫療法

Category	Add-on	HFEA traffic light scoring
Gamete, endometrial and embryological	Time-lapse imaging of embryos*	
	Assisted hatching*	
	EmbryoGlue*	
	Sperm DNA testing*	Not considered by HFEA
	Egg activation with calcium ionophore*	
	Physiological intracytoplasmic sperm injection (PICSI)*	
	Intracytoplasmic morphologic sperm injection (IMSI)*	
	Preimplantation genetic screening (PGS) (on subset of chromosomes) [§]	
	Endometrial receptivity array [†]	
Surgical procedures	Endometrial scratching [†]	
Drug therapies	Reproductive immunology [‡]	

Key

-  Evidence of clinical effectiveness and safety
-  Conflicting clinical effectiveness
-  Evidence of clinical ineffectiveness

赤字は臨床的効果がないと証明

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膣？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

当院における検討

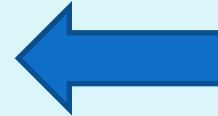
- 期間:2017年3月から2018年12月
(28歳から47歳)
- ラパロ施行件数:172 件
- 移植妊娠率:58.90%
- 移植出産率:43.84%

高齢で妊娠しない原因は

胚の異数性

着床環境

ラパロで治癒する



- 妊娠しない原因は胚の異数性と着床環境が悪い事が大きな理由です。
- 胚の異数性は良好胚をいかにして作るか、これにかかります。
- 着床環境の改善はラパロで治癒することができます。
- 治せる部分は治して最高の環境で胚を迎え入れることが卵子の弱い高齢の方に求められます。

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題: Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題: ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術(いわゆる内膜スクラッチ法)は効果があるか？

免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？

反復着床不全の原因の一つとして免疫異常が考えられており、受精卵・胎児に対する拒絶反応が強く、着床後の免疫学的な受け入れが十分行えない事その原因の一つと考えられています。具体的には1型ヘルパーT細胞(Th1)と2型ヘルパーT細胞(Th2)の比率の異常が問題となります。妊娠にはTh2が優位な状態では着床・妊娠継続しやすいと考えられており、Th1が優位な状態では着床・妊娠継続しにくいと考えられています。

Th1/Th2で異常が認められた場合には拒絶反応を抑えるために免疫細胞(T細胞)の機能を抑制する薬、「タクロリムス」を用いて母体の胎児拒絶を抑えることで治療を行います。

タクロリムスは臓器移植の際に主に使われています。近年の研究では移植された後タクロリムスを内服し続けた状態で妊娠・出産された報告も数多くあり、胎児に対する安全性も明らかにされています。

検査の方法:採血でTh1/Th2の比率を測定します。1週間程度で結果がでます。

検査する時期:月経周期を問わずいつでも可能です。

検査可能な日にち:平日の17時30分まで。土曜日や祝日は不可です。

費用: Th1/Th2検査17,000円(税別)

治療方法:タクロリムスによる治療を行います。費用は1錠500円(税別)となります。

CQ 32

Clinical Question

A

Answer

反復着床不全に Th1/Th2 測定は推奨されるか？

1. 末梢血を用いた Th1/Th2 測定は反復着床不全の診断に有効である可能性がある。(C)
2. 子宮内膜を用いた Th1/Th2 測定は反復着床不全の診断に有効である可能性がある。(C)
3. 複数回の良好胚移植で妊娠が成立しない場合には末梢血 Th1/Th2 比の検査実施が考慮される。(C)

Cのため根拠が低い

10個の文献も全てⅢのためエビデンスがかなり低い

生殖医療
ガイドライン

一般社団法人 日本生殖医学会
JRS (The Japanese Society for Reproductive Medicine)

一般社団法人 日本生殖医学会 編
編集 生殖医療法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本産科婦人科学会

問題点

どの時期にどのサイトかイン比を測定するか未定

一定の正常値を定める根拠がない

Th細胞は子宮内と末梢血(採血)ではその挙動が異なるとの報告がある

実態

体外受精胚移植に関する登録施設に対して行われたアンケート調査ではTh1/Th2比検査は多くの施設でオプションとして施行されており、さらに基本検査として大半の患者に施行している施設も一定数存在する。

権威者の意見や臨床的印象で行われている。

結論ありきの論文、学会報告。

タクロリムスは有効か？

CQ 35

Clinical Question

A

Answer

反復着床不全にタクロリムス・LDA等の免疫治療は有効か？ 危険性は？ タクロリムス・LDA等は不妊治療に有効か？

1. 反復着床不全に対するアスピリン・グルココルチコイドによる治療は有効である可能性がある。(C)
2. 反復着床不全に対する治療として、ヘパリン・タクロリムス・ヒドロキシクロロキン・免疫グロブリン・脂肪乳剤・抗TNF阻害薬などの使用が考慮される。(C)

Cのため根拠が低い

3個の文献も全てⅢのためエビデンスがかなり低い

生殖医療
ガイドライン

一般社団法人 日本生殖医学会
編集 一般社団法人 日本産科婦人科学会
監修 一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本産科婦人科学会

一般社団法人 日本生殖医学会 編
編集 一般社団法人 日本産科婦人科学会
監修 一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本産科婦人科学会

タクロリムスの効果に関してはメジャーな雑誌(アメリカ生殖医学会やヨーロッパ生殖医学会)に掲載されておらず確固たるエビデンスがまだ出ていない段階。

The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

There is **insufficient evidence** to recommend **tacrolimus** to improve IVF-ET outcome. (From a single Level-II study of Low quality). **(Grade C)**.

C: Low Quality or Major Flaws

Little evidence with inconsistent results; insufficient sample size for the study design; conclusions cannot be drawn

The establishment of a healthy pregnancy requires maternal immune tolerance to the invading trophoblast to ensure successful implantation and adequate placentation and fetal growth. Th1 and Th2 mediate immune rejection and tolerance, with recurrent implantation failure being associated with a high peripheral blood Th1/Th2 ratio. A Th1 immune response is associated with allograft, as well as embryo, rejection. Based on this rationale, a prospective study evaluated the effect of treating patients with recurrent implantation failure with tacrolimus—an immunosuppressive drug that inhibits antigen-induced lymphocytic proliferation, cytotoxic T-cell formation, IL-2 receptor expression, and the production of IL-2 and interferon-gamma. The study included patients with a history of at least five prior failed IVF cycles and elevated peripheral blood Th1/Th2 ratios and compared the outcomes of patients who received 1 to 3 mg tacrolimus 2 days prior to ET. When comparing IVF outcome of treated patients (n=425) and untreated controls (n=417), the treated cohort had significantly higher clinical pregnancy (per ET, treated 64% vs. untreated 0%, $P < .0001$) and live-birth rates (treated 60% vs. untreated 0%, $P < .0001$). **These results should be interpreted with caution as the study was subject to selection bias due to lack of randomization and a small sample size.**

これらの結果は、ランダム化の欠如とサンプルサイズが小さいために研究が選択バイアスの対象となったため、慎重に解釈する必要があります。

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

CQ

29

Clinical Question

A

Answer

反復着床不全に子宮内膜胚受容能検査は推奨されるか？

子宮内膜胚受容能検査は不妊治療に有効か？

1. 反復着床不全症例において子宮内膜胚受容能検査の結果に基づく個別化胚移植を行う。(C)
2. 反復着床不全症例以外では、得られる胚数が限られている症例において個別化胚移植を行う。(C)

Cのため根拠が低い

7個の文献も6個はⅢのためエビデンスがかなり低い

(残り一つの文献はⅡだがERA検査会社のアイジェノミクス社の論文のため利益相反があり)

生殖医療
ガイドライン

一般社団法人 日本生殖医学会
一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本泌尿器科学会

一般社団法人 日本生殖医学会 編
一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本泌尿器科学会

ERA

Q & A

Q 3つの検査をするために、3回の生検が必要ですか？

A 3つの検査を1回の検体採取のみで検査できます。

Q 検査はどのように行われますか？

A 子宮内に細い管のようなものを挿入し、子宮内膜の一部を採取いたします。多少の痛みや出血を伴うことがありますが、ほとんどの場合一時的なものです。

Q 痛い検査ですか？

A 子宮内膜組織を一部取るので多少の痛みがあります。(一般的には月経痛に似た痛みと言われます)通常麻酔は使用いたしません。痛みに弱い方には鎮痛剤を処方することもできます。ご担当医様にご相談ください。

Q 検査結果報告までどのくらいかかりますか？

A 弊社に検体が到着してから、3週間以内にご担当医様にご報告いたします。

Q 検査費用はどのくらいかかりますか？

A 詳細はクリニックにお尋ねください。

Q 検査はどこで受けられますか？

A 検査対応施設一覧は弊社HPをご参照ください。
(<https://www.igenomix.jp/era-patient>)



次世代の先進不妊治療検査

igenomix

PIONEERS IN REPRODUCTIVE GENETICS

株式会社アイジェノミクス・ジャパン

〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2-7-10 エル人形町4F
TEL : 03-6667-0456 EMAIL : servicejapan@igenomix.com WEB : www.igenomix.jp



ERA

子宮内膜着床能検査

EMMA

子宮内マイクロバイオーム検査

ALICE

感染性慢性子宮内膜炎検査



健康な子宮環境を目指す先進不妊治療検査のご紹介

健康な子宮内環境が妊娠へと導きます

ERA Endometrial Receptivity Analysis

エラ / 子宮内膜着床能検査

～あなたの着床の窓を調べます～
胚移植での妊娠率が約25%向上しています

EMMA Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis

エマ / 子宮内マイクロバイオーーム検査

～子宮内膜の細菌の種類と量を調べます～
子宮内の乳酸菌割合を上げると着床・妊娠率が上昇します

ALICE Analysis of Infectious Chronic Endometritis

アリス / 感染性慢性子宮内膜炎検査

～慢性子宮内膜炎を起こす細菌を調べます～
不妊症患者の30%が慢性子宮内膜炎に罹患しています

1回の検査で3つの検査を同時に調べることができます！

どんな検査？

- 子宮内膜には着床に適した期間（着床の窓）があります。
- この期間は個人によって異なり、ERA検査では、患者様個々の着床の窓を特定します。
- 最適なタイミングの胚移植をすることで、妊娠率を高めます。

このような方へ

- 良質な胚を移植したにもかかわらず、着床に至らなかった方
- 自分の着床の窓（着床に適した期間）を知りたい方
- 胚移植を行うタイミングを把握したい方

どんな検査？

- 子宮内膜の細菌の種類と量を測定し、バランスが正常かどうかを調べます。
- 子宮内膜の乳酸菌の割合は、着床・妊娠率に大きく関わります。
- 子宮内環境を改善する（乳酸菌の割合を上げる）ことにより着床・妊娠率が向上します。

このような方へ

- 着床しやすいように子宮内環境を整えておきたい方
- 今後の治療プロセスで、自分の子宮内膜の状況を調べておきたい方
- 乳酸菌が優位でない場合には、適切な治療をご提案いたします。

どんな検査？

- 慢性子宮内膜炎**は、細菌感染によって起こり、不妊症・不育症の原因の1つとなります。
- ALICE検査では、従来の方法では特定できなかった慢性子宮内膜炎の病原菌を検出いたします。

**慢性子宮内膜炎は不妊症患者の約30%、習慣性流産や着床不全患者では約66%が罹患していると言われていています。

このような方へ

- 体外受精をしたが、着床しない、または早期流産をご経験された方
- 慢性子宮内膜炎と診断されて、適切な治療をしたい方
- 検出された病原菌に対する治療に必要な抗生物質やプロバイオティクスをご提案いたします。

ERAの臨床成績は怎なの？
最新のデータは？

Live birth after transfer of a single euploid vitrified-warmed blastocyst according to standard timing vs. timing as recommended by endometrial receptivity analysis

Nicole Doyle, M.D., Ph.D.,^a Joshua C. Combs, M.D.,^b Samad Jahandideh, Ph.D.,^a Victoria Wilkinson, B.A.,^a Kate Devine, M.D.,^a and Jeanne E. O'Brien, M.D., M.S.^a

^a Shady Grove Fertility Center, Rockville, Maryland; and ^b Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Reproductive Endocrinology and Infertility Fellowship Program, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

着床の時期のずれが妊娠しない原因となるためERAを受けて着床の窓を合わせて移植を行うと良いという考え方があります。

ただ実際にはERAはエビデンスが乏しいか、有用なデータが出ていないことが問題視されています。

ERAが有効かどうかを**正常胚を移植して**検討している論文がありましたので紹介します。

ERAをしたところ40.7%が ERA receptive、59.3%がERA nonreceptiveでした。
 ERA-receptive vs. ERA-nonreceptiveにおいて出産率は以下の通り統計的有意差なし

48.8% and 41.7%, 補正オッズ比 1.17; 95% CI, 0.97–1.40

ERAをした場合としない場合において凍結胚移植の出産率は以下の通り統計的に有意差なし

44.6% and 51.3%, 補正オッズ比0.87; 95% CI, 0.73–1.04

ERA-timed FET outcomes within the exposed group and ERA-timed FET outcomes for exposed vs. unexposed groups.				
	ERA receptive n (%)	ERA nonreceptive n (%)	aOR (95% CI)	P value
Total patients	125	182		
Positive hCG	94 (75.2)	122 (67.0)	1.12 (0.92-1.34)	.16
Clinical pregnancy ^a	74(59.2)	94 (51.6)	1.15 (0.95-1.38)	.23
Live birth ^b	61 (48.8)	76 (41.7)	1.17 (0.97-1.40)	.27
	Exposed group (ERA-timed FET) n (%)	Unexposed group (Standard FET) n (%)	aOR (95% CI)	P value
Total patients	307	2,284		
Positive hCG	215 (70.0%)	1,585 (69.4%)	1.01 (0.84-1.16)	.74
Clinical pregnancy ^a	166 (54.1%)	1,346 (58.9%)	0.92 (0.79-1.2)	.25
Live birth ^b	137 (44.6%)	1,173 (51.3%)	0.87 (0.73-1.04)	.08

Note: aOR = adjusted odds ratio; CI = confidence interval; ERA = endometrial receptivity analysis; FET = frozen embryo transfer; hCG = human chorionic gonadotropin.

^a Clinical pregnancy = presence of gestational sac at 5 to 7 weeks of estimated gestational age.

^b Live birth = live birth at 23 weeks gestation or beyond.

結論

ERAをしてもしなくても出産率は変わらないということになるため反復不成功の方にERA検査を勧めることは根拠が低いということになります。

今回の論文では染色体正常胚のみを移植しているためよりはっきりとした結果だと言えます。今後この様なエビデンスを元に診療を行うべきだといえるのかと思います。

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 2, August 2022

Live birth after transfer of a single euploid vitrified-warmed blastocyst according to standard timing vs. timing as recommended by endometrial receptivity analysis

Journal Pre-proof

Endometrial Receptivity Array Before Frozen Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis

Sara E. Arian, MD, MSCI, Kamran Hessami, MD, Ali Khatibi, MD, PhD, Alvin K. To, MD, Alireza A. Shamshirsaz, MD, William Gibbons, MD

PII: S0015-0282(22)02039-8

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.11.012>

Reference: FNS 34028

To appear in: *Fertility and Sterility*



来月号に掲載される論文でERAをメタ解析した論文が出ていましたが以下の結果の様になりERAをしても成績を向上させるとの結果はありませんでした。

論文の結果

Aは妊娠率と出産率を示しています。ERAをしてもしなくても差はありません。

(OR 1.38, 95% CI 0.79-2.41, P 0.25, I² 83.0%)

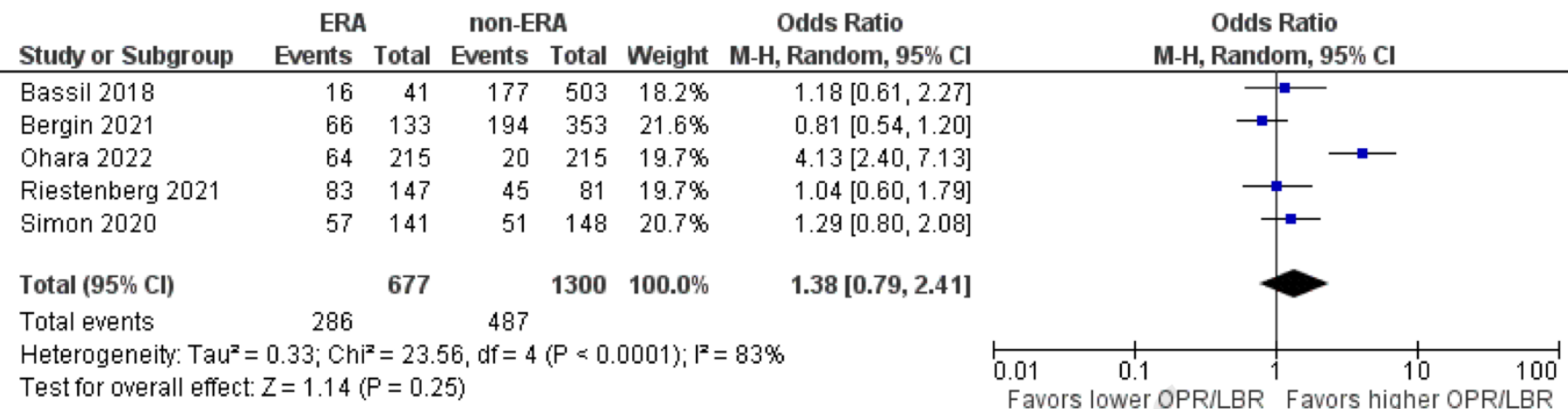
Bの臨床的妊娠率も同様で差はありません。

論文の結論です

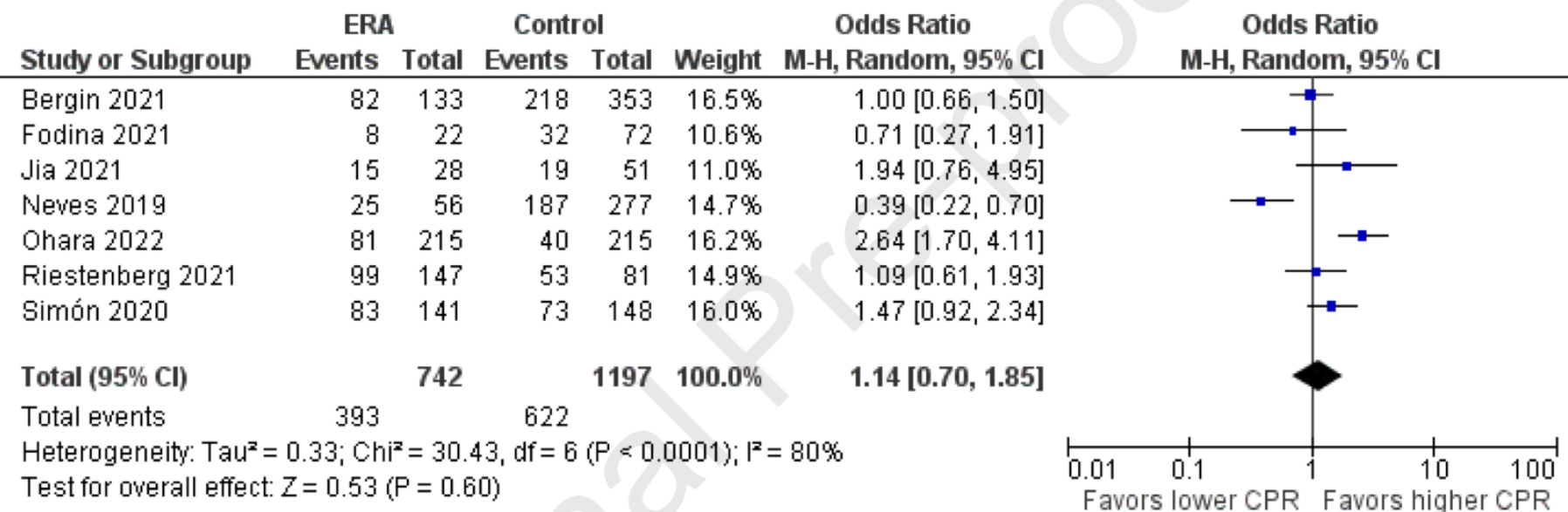
今回のメタ解析の結果ERAが体外受精の治療において効果を上げるか下げるかははっきりしませんでした。有効かどうかを評価するためには更なる精度の高いランダム化比較試験が必要です。現時点でERAをルーチンとして臨床に導入することは費用対効果、有効性根拠の欠落のため好ましくありません。

Endometrial Receptivity Array Before Frozen Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis

(A)



(B)



ERAは着床の窓を調べて適切な時期に移植する事で妊娠率が上がるとされています。

248個の遺伝子を調べて発現の状態から着床期のずれを診断します。

この考え方が一理ある様にも思います。世界中で60万件以上の診断の実績があるとのこと。そして結果により時期をずらして成功する方がいる事は事実です。

ただ実際にどうなのか疑問が多くあります。

自然の妊娠の場合を考えてもそうですが、本当に着床の窓はそんなに短いものなのか、

そして結果は本当に再現性が取れるのか（来月も、再来月も同じ結果になるのか）、

組織を採取する部位(どこの部位でも同じなのか)、

その量は？、

採取する医師の技量は？

内膜炎の状態は影響するのか？

この辺りがかなり疑問があります。

スペインの一つの企業のみが提唱している考え方であり、その根拠となる詳細なデータは外部には出されていません。他の施設で追試を行うことができません。

その理由は企業秘密のためでありこれはある程度やむを得ないことだと思いますが、正しい判断をするためには詳細を開示して本当に有効か、再現性が取れるのかを外部に評価させるべきだと思います。

または自社が主催して無作為で前方試験を無料で数百名から数千名で大規模な検査をすべきです。その結果をもとに初めて有料で提案をしていくべきなのだと思います。

それが科学の進歩や医療の発展のために企業がとるべき真摯な姿勢なのであると思います。

再現性があり多くの施設で良い結果が出ていていて大規模な前向き研究で有意差が出ているのであれば是非行うべきだと思います。

ただ現時点ではメタ解析で有意差なしとなっています。逆に行わないほうが成績が良いと言う結果も出ています。

非常に高価な検査であり時間も2ヶ月近く要します。また痛みが伴い再検査になることもあります。

そしてホルモン補充周期でしかできないというデメリットがあります。近年の多数の報告でホルモン補充周期は妊娠高血圧になりやすく胎盤のトラブルや母子ともにリスクが上がります。出産時の出血も増えます。

ERA検査は着床の窓を調べていて何時間ずれているかを正確に判断するため自然周期では排卵時間がどうしてもアバウトになる関係で自然周期を使うことは理論的に厳しくなります。

また現在黄体ホルモン膣坐薬の供給が不十分なのでホルモン補充は出来ないから自然周期でERAを行うことなど本末転倒でありこれは問題があるかと思っています。

ただERAの考え方は受け入れられるものであり、今後企業のさらなる努力と改善を積み重ねて頂き再現性が取れて多くの方に結果を出せる検査方法になって欲しいと思います。

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

CQ

27

Clinical Question

A

Answer

凍結胚移植におけるホルモン調整周期は自然周期に比べ優れているか？

凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期と比較して有効か？

1. ホルモン調整周期は自然周期と妊娠率、出生率において同等の有効性をもつ。(A)
2. ホルモン調整周期ではエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤の投与経路、投与方法、投与量を適切に設定する。(B)

ガイドラインでは自然周期でもホルモン補充周期でも同等とされていますが、このガイドラインは2021年11月に発行されており(書いているのはもっと前)、その後の論文で多数母子ともに自然周期の方が好ましいと発表されています。

生殖医療 ガイドライン

一般社団法人 日本生殖医学会
編集 一般社団法人 日本産科婦人科学会
監修 一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本産科婦人科学会

一般社団法人 日本生殖医学会 編
編集 一般社団法人 日本産科婦人科学会
監修 一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本産科婦人科学会

Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis

Andrea Busnelli ^{1,2,*}, **Irene Schirripa**¹, **Francesco Fedele**^{3,4}, **Alessandro Bulfoni**⁵, and **Paolo Emanuele Levi-Setti** ^{1,2}

¹Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele—Milan, Italy ²Division of Gynecology and Reproductive Medicine, Department of Gynecology, Fertility Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano—Milan, Italy ³Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy ⁵Division of Obstetrics and Gynecology, Humanitas S. Pio X Hospital, Milan, Italy

凍結胚移植は自然排卵を起こしてその5日後に移植する自然周期とホルモン補充周期で行うホルモンコントロール周期(こちらは排卵をさせない)の2つの方法があります。どちらが妊娠率が好ましいかに関しては然程大差がないか自然周期が少し高くなります。

近年問題となっていることは母体や胎児や胎盤や妊娠中のトラブルなどどちらが多くなるかです。ここ数年の報告では自然周期の方が有意に良い結果になると報告されています。

今月号にでたこのメタ解析論文ではやはり自然周期の方が好ましいとしています。

長い論文のため以下要点だけを挙げるとホルモン補充周期だと妊娠高血圧症や子癇前症、分娩後出血、帝王切開率が自然周期よりも有意に高くなるとしています。

ただ論文の検討方法の差異もあり更なる前向きでの大希望な検討が必要ともししております。

いずれにしても可能な限り自然排卵を起こし黄体を作り出し黄体による様々なホルモン以外の分泌物による胎盤形成に対しての良好な影響を期待することが必要でそれによりより安全な妊娠期間、出産時のトラブルの軽減、そして児への影響を少なくすることが必要だと思います。

Human Reproduction, Vol.37, No.7, pp. 1619–1641, 2022

Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis

Table IV Summary of results and quality of evidence.

Outcome	PC-FET vs NC-FET			PC-FET vs tNC-FET			PC-FET vs mNC-FET		
	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
HDP	12	1.90 [1.64–2.20]	Very low	4	1.96 [1.53–2.51]	Low	2	2.19 [1.36–3.52]	Very low
PIH	4	1.45 [1.03–2.07]	Very low	2	1.05 [0.75–1.46]	Very low	1	4.16 [0.79–22.01]	Very low
PE	7	2.11 [1.87–2.39]	Low	2	1.98 [1.56–2.53]	Very low	2	2.91 [1.67–5.08;]	Very low
GDM	10	1.00 [0.82–1.21]	Very low	1	1.07 [0.87–1.40]	Very low	1	1.22 [0.07–21.23]	Very low
PP	10	1.27 [1.05–1.54]	Very low	//	//	//	2	1.12 [0.46–2.76]	Very low
PPH	6	2.53 [2.19–2.93]	Low	2	2.52 [2.16–2.93]	Low	2	2.23 [1.67–2.99]	Very low
Pabr	6	1.38 [0.83–2.17]	Very low	2	1.05 [0.54–2.04]	Very low	2	1.26 [0.41–3.86]	Very low
CS	12	1.62 [1.53–1.71]	Very low	4	1.44 [1.33–1.56]	Very low	2	1.56 [1.18–2.07]	Very low
PTB	15	1.19 [1.09–1.29]	Very low	4	1.28 [1.06–1.55]	Very low	2	0.93 [0.57–1.52]	Very low
VPTB	7	1.63 [1.23–2.15]	Very low	3	1.89 [1.04–3.41]	Very low	2	2.36 [0.94–5.91]	Very low
Paccr	2	6.29 [2.75–14.40]	Very low	//	//	//	//	//	//
PPROM	3	1.84 [0.82–4.11]	Very low	1	1.19 [0.81–1.75]	Very low	1	1.27 [0.84–1.92]	Very low
PostTB	8	1.90 [1.25–2.90]	Very low	3	1.52 [1.23–1.87]	Very low	1	2.34 [0.98–5.59]	Very low
Macros.	10	1.18 [1.05–1.32]	Very low	4	1.19 [0.99–1.44]	Very low	2	1.13 [0.85–1.51]	Very low
LBW	11	0.94 [0.60–1.47]	Very low	3	1.45 [0.92–2.28]	Very low	1	0.23 [0.01–4.99]	Very low
VLBW	5	1.19 [0.81–1.75]	Very low	1	1.01 [0.46–2.22]	Very low	//	//	//
LGA	14	1.08 [1.01–1.16]	Very low	4	1.06 [0.87–1.30]	Very low	2	1.11 [0.68–1.80]	Very low
SGA	13	1.04 [0.98–1.10]	Very low	4	1.11 [0.91–1.35]	Very low	2	1.37 [0.65–2.87]	Very low
Stillbirth	5	1.50 [0.47–4.79]	Very low	1	1.55 [0.43–5.59]	Very low	//	//	//
Cong. m.	8	0.98 [0.76–1.26]	Very low	2	1.03 [0.78–1.37]	Very low	1	0.71 [0.16–3.17]	Very low

Outcome	SC-FET vs NC-FET			PC-FET vs SC-FET			mNC-FET vs tNC-FET		
	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
HDP	4	1.31 [1.00–1.71]	Very low	5	1.60 [1.43–1.78]	Very low	1	0.73 [0.37–1.44]	Very low
PIH	2	1.32 [0.99–1.77]	Very low	2	1.05 [0.75–1.46]	Very low	//	//	//
PE	1	2.24 [1.48–3.33]	Very low	2	1.34 [0.60–2.96]	Very low	1	0.50 [0.23–1.09]	Very low
GDM	1	1.44 [0.97–2.16]	Very low	4	0.91 [0.84–1.00]	Very low	//	//	//
PP	3	0.90 [0.59–1.35]	Very low	4	1.80 [1.38–2.35]	Very low	1	0.55 [0.19–1.59]	Very low
PPH	//	//	//	//	//	//	1	1.42 [0.92–2.19]	Very low
Pabr	//	//	//	2	0.70 [0.38–1.28]	Very low	1	1.65 [0.20–13.61]	Very low
CS	3	1.07 [0.93–1.23]	Very low	3	1.33 [1.03–1.74]	Very low	1	0.92 [0.64–1.32]	Very low
PTB	4	0.98 [0.71–1.36]	Very low	4	1.30 [0.97–1.73]	Very low	1	0.65 [0.17–2.49]	Very low
VPTB	//	//	//	//	//	//	1	0.27 [0.10–0.73]	Very low
Paccr	//	//	//	//	//	//	//	//	//
PPROM	//	//	//	//	//	//	1	0.73 [0.45–1.18]	Very low
PostTB	2	1.42 [0.47–4.29]	Very low	//	//	//	1	0.22 [0.09–0.54]	Very low
Macros.	3	1.15 [0.97–1.36]	Very low	3	1.29 [1.06–1.58]	Very low	1	0.68 [0.48–0.96]	Very low
LBW	4	1.15 [0.93–1.42]	Very low	5	1.18 [0.88–1.58]	Very low	//	//	//
VLBW	//	//	//	//	//	//	//	//	//

Outcome	SC-FET vs NC-FET			PC-FET vs SC-FET			mNC-FET vs tNC-FET		
	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
LGA	4	0.99 [0.86–1.14]	Very low	4	1.18 [1.09–1.27]	Very low	1	0.82 [0.40–1.68]	Very low
SGA	4	1.21 [0.99–1.48]	Very low	5	0.82 [0.75–0.90]	Very low	1	0.64 [0.24–1.71]	Very low
Stillbirth	//	//	//	//	//	//	//	//	//
Cong. m.	2	1.02 [0.79–1.32]	Very low	//	//	//	//	//	//

Cong. m., congenital malformations; CS, cesarean section; GDM, gestational diabetes mellitus; HDP, hypertensive disorder of pregnancy; LBW, low birth weight (i.e. birthweight < 2500 g); LGA, large for gestational age (birthweight > 90° pct for gestational age); Macros., macrosomia; Macrosomi (i.e. birthweight > 4000 g); mNC-FET, modified natural cycle for frozen embryo transfer; NC-FET, natural cycle for frozen embryo transfer (tNC-FET + mNC-FET cycles); OR, odds ratio; PAb, placental abruption; PC-FET, programmed cycle for frozen embryo transfer; PE, pre-eclampsia; PIH, pregnancy-induced hypertension; PostTB, Post term birth (i.e. birth after 42 weeks of gestation); PP, placenta previa; PPRM, pre-term premature rupture of membranes; PTB, preterm birth (i.e. birth before 37 weeks of gestation); SC-FET, stimulated cycle for frozen embryo transfer; SGA, small for gestational age (birthweight > 10° pct for gestational age); tNC-FET, total natural cycle for frozen embryo transfer; VLBW, very low birth weight (i.e. birthweight < 1500 g); VPTB, very preterm birth (i.e. birth before 34 weeks of gestation).

Adverse obstetric and perinatal outcomes in 1,136 singleton pregnancies conceived after programmed frozen embryo transfer (FET) compared with natural cycle FET

Louise Laub Asserhøj, M.D.,^{a,b} Anne Lærke Spangmose, M.D.,^a Anna-Karina Aaris Henningsen, M.D.,^a Tine Dalsgaard Clausen, M.D., Ph.D.,^c Søren Ziebe, D.M.Sc.,^a Rikke Beck Jensen, M.D., Ph.D.,^b and Anja Pinborg, D.M.Sc.^a

^a Fertility Clinic and ^b Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen; and ^c Department of Obstetrics and Gynecology, Nordsjællands Hospital, Hillerød, Denmark

凍結胚を移植する場合、自然の排卵を利用して排卵後に移植を行う自然周期と、ホルモン剤を用いて排卵を抑制しコントロールしながら移植するホルモン補充周期があります。

数年前まではどちらで移植してもさほど変わらないと考えられていました。

しかしここ数年で実はそうではなく自然周期の方が周産期の合併症が減り成績も良くなるという結果が相次いで報告されています。

Logistic regression analyses: obstetric and perinatal outcomes in singleton deliveries in Denmark from 2006 to 2014 conceived after programmed FET (n = 357) and NC-FET (n = 779).

Outcome	Treatment		Programmed FET vs. NC-FET	
	Programmed FET n (%)	NC-FET n (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Obstetric				
HPD	37 (10.4)	44 (5.6)	1.93 (1.22–3.05)	1.87 (1.17–3.00)
Preeclampsia	33 (9.2)	31 (4.0)	2.46 (1.48–4.08)	2.40 (1.43–4.02)
Eclampsia	1 (0.3)	0 (0.0)	NA	NA
PPROM	50 (14.0)	88 (11.3)	1.28 (0.88–1.85)	1.19 (0.81–1.74)
Placenta previa	7 (2.0)	15 (1.9)	1.02 (0.41–2.52)	1.10 (0.46–2.62)
Placental abruption	5 (1.4)	7 (0.9)	0.64 (0.20–2.03)	1.19 (0.45–3.16) ^b
Induction of labor	149 (41.7)	231 (29.7)	1.71 (1.31–2.21)	1.68 (1.29–2.19)
Postpartum hemorrhage	137 (38.4)	179 (23.0)	2.09 (1.59–2.74)	2.24 (1.68–2.99) ^c
Cesarean section	123 (34.5)	213 (27.3)	1.41 (1.07–1.84)	1.52 (1.15–2.01)
Perinatal				
Child's sex, female	165 (46.2)	372 (47.8)	0.94 (0.73–1.21)	0.95 (0.73–1.22)
Post-term birth	12 (3.4)	20 (2.6)	0.75 (0.36–1.56)	1.27 (0.60–2.66) ^c
Preterm birth	26 (7.4)	64 (8.3)	0.88 (0.55–1.42)	0.91 (0.56–1.49)
Very preterm birth	11 (3.1)	14 (1.8)	1.75 (0.78–3.89)	1.94 (0.82–4.57)
Birth weight > 4,000 g	84 (23.7)	163 (21.0)	1.17 (0.86–1.57)	1.20 (0.88–1.63)
Birth weight > 4,500 g	6 (3.6)	25 (3.2)	1.99 (1.10–3.58)	1.95 (1.09–3.48) ^c
Small for gestational age ^d	14 (4.0)	20 (2.6)	1.55 (0.77–3.10)	1.47 (0.71–3.04)
Large for gestational age ^d	21 (6.0)	40 (5.2)	1.15 (0.67–1.99)	1.19 (0.70–2.03)

Note: CI = confidence interval; FET = frozen embryo transfer; HPD = hypertensive disorders in pregnancy; NA = no adjustment made because of few events reported; NC-FET = mNC-FET and tNC-FET; mNC = modified natural cycle; OR = odds ratio; PPRM = preterm prelabor rupture of membrane; tNC = true natural cycle.

^a Data were compared using logistic mixed models to adjust for correlation within siblings, including the following covariates: child's sex, birth year, parity, maternal age, fertilization method, embryo culture duration and single embryo transfer.

^b Not adjusted for year birth child because too few events were reported.

^c Not adjusted for embryo culture duration because too few events were reported.

^d Small and large for gestational age were defined as <-2 standard deviation and >+2 standard deviation from the expected sex-specific birth weight for the given gestational age (18).

Asserhøj. Outcomes after different FET protocols. *Fertil Steril* 2020.

ホルモン補充だと妊娠高血圧症や分娩後の出血、帝王切開など増加する事がわかります。その他にも様々な違いが出ています。

結論として

この研究から凍結胚を移植するときにホルモン補充周期で戻すと周産期の予後に悪い影響を与えることがわかりました。そのためもし可能なら内膜を調整する方法としては排卵させ黄体を作り移植する移植方法を選ぶべきと言えます。

この結果から言えることとして

凍結胚移植を行う場合には可能な限り排卵させて黄体を作り黄体ホルモンだけでなくそれ以外のリラキシン、血管新生物質を出させる事が重要なポイントとなります。このような因子はホルモン補充周期では決して作ることができません。もしホルモン値が不安、内膜が薄くて不安という場合には排卵後にエストラーナと黄体ホルモンの膣座薬を補えばダブルで補充がされるので好ましくなります。

当院ではホルモン補充に対して数ヶ月前から黄体ホルモンは膣座薬のみではなく内服薬か注射を加えてダブルで補充するようにしています。

妊娠すれば良いという時代は終わりを告げていて、周産期の予後を高めるために自然の良いところを上手く取り入れる事が大切と言えます。

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

黄体補充は？（新鮮胚移植）

新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療の成績向上に有効か？

1. 新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効である。(B)
2. 黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与経路は経口，経膈，筋肉注射のいずれも用いることができる。(B)
3. 黄体補充は採卵日以降から，少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。(B)
4. 黄体補充として薬剤を使用する場合には，本CQの表1に記載された薬剤および投与量を参考にする。(B)

黄体ホルモンの補充は何が良い？

- 内服か？
- 経膣か？
- 筋肉注射か？

プロゲステロン50mg注射



ルトラール



デュファストン



黄体ホルモン製剤

膾座薬

ルティナス、ルテウム、ワンクリノン、ウトロゲスタン

ルテウム 1回400mgを1日2回,



ルティナス 1回100mgを1日3回



ワンクリノン腔用ゲル90mg1日1回



ウトロゲスタン 1回200mgを1日3回



Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial

Kate Devine, M.D.,^a Kevin S. Richter, Ph.D.,^b Samad Jahandideh, Ph.D.,^a Eric A. Widra, M.D.,^a and Jeffrey L. McKeeby, M.D.^a

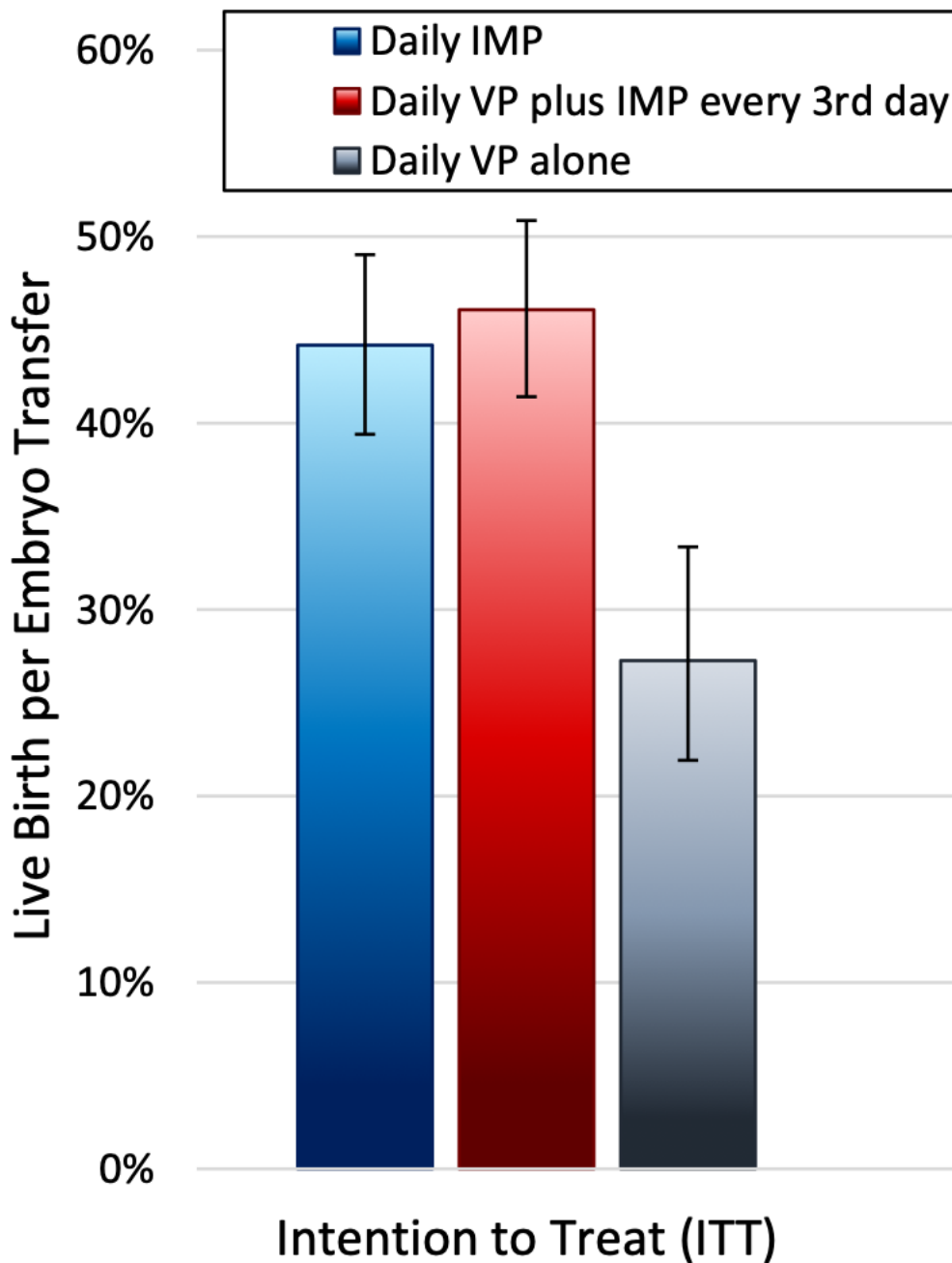
^a Shady Grove Fertility; and ^b Fertility Science Consulting, Rockville, Maryland

凍結胚移植の場合、自然周期とホルモン補充で移植します。ホルモン補充の場合内服、膣剤、注射が選べますが、日本では膣座薬が一般的です。

来月号のFertility and Sterilityに掲載されるこの論文ではホルモン補充の場合、注射、膣座薬、その両方を組み合わせた場合においてどれが一番良い成績かを比較しています。

膣座薬は200mgを2回（Endometrin; Ferring Pharmaceutical）

注射は50mgを使用しています。



1,060 周期を検討しています。

注射のみの場合：
出産率は44%（青）

膣座薬と注射の組み合わせた場合：
出産率は46%（赤）

膣座薬のみの場合：
出産率は27%（灰色）

Pregnancy and birth outcomes compared among the three treatment groups

	Intention-to-treat analysis				Statistical comparisons		
	IMP	VP + IMP	VP				
Embryo transfers	421	408	231				
Positive hCG (per transfer)	279 (66%)	254 (62%)	127 (55%)	$P = .02$	$P = .23$	$P = .004$	$P = .07$
Biochemical loss (per positive hCG)	50 (18%)	33 (13%)	41 (32%)	$P < .0001$	$P = .12$	$P = .001$	$P < .0001$
Clinical pregnancy (per transfer)	229 (54%)	221 (54%)	86 (37%)	$P < .0001$	$P = .95$	$P < .0001$	$P < .0001$
Clinical loss (per clinical pregnancy)	43 (19%)	33 (15%)	23 (27%)	$P = .038$	$P = .28$	$P = .12$	$P = .016$
Total pregnancy loss (per positive hCG)	<u>93 (33%)</u>	<u>66 (26%)</u>	<u>64 (50%)</u>	$P < .0001$	$P = .07$	$P < .0001$	$P < .0001$
Live birth (per transfer)	<u>186 (44%)</u>	<u>188 (46%)</u>	<u>63 (27%)</u>	$P < .0001$	$P = .58$	$P < .0001$	$P < .0001$

流産率

膣座薬のみ：50%

注射のみ：33%

注射と膣座薬の併用：26%

膣座薬に注射を組み合わせると一番良い成績

出産率で見ると黄体ホルモンの補充は膣座薬のみの補充だと
出産率の成績は悪くなりました。

黄体ホルモンの膣座薬に黄体ホルモン注射を組み合わせると
一番良い成績となりました。

流産率も膣座薬と注射を併用すると最も低くなりました。

プロゲステロン50mg注射3日毎



+



日本においてもかなり以前は注射を用いていました。私も研修医の頃は毎日夜に患者さんに注射をしていた事を覚えています。しかし10年前くらいからは腔座薬が全盛期を迎えていて、今の多くの施設で注射の併用はしていないと思われれます。

その理由として注射は痛くしこりになり筋肉注射のため通院が必要となりQOLが悪くなります。しかしこの論文から言える事として腔座薬に注射の併用が好ましいことが示唆されます。特に腔座薬を用いれば注射は3日ごとで良いとしている為、この方法はQOLをそこまで悪くしないため良い方法だと思います。

この様なエビデンスを元に今後は注射の併用も前向きに検討して良いのかと思います

当院での補充方法

ホルモン補充で移植する場合には経膣と内服、または経膣と注射のどちらかとしています。

どれにするかは利便性、快適さなどを元に相談して決めていきます。

いずれにしても複数の経路で補充することが好ましいと考えています。

例：ウトロゲスタン＋ルトラール

例：ルティナス＋デュファストン

例：ルティナス＋プロゲ筋注3日毎

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

子宮内は事前に確認する

- 子宮内膜ポリープ
- 子宮筋腫
- 子宮内腔の癒着
- 子宮内の炎症
- 子宮の中隔
- 胎盤遺残
- これらはいずれも妊娠を妨げるものです
- オペをすれば治すことができます
- 子宮鏡をしない理由はありません

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

慢性子宮内膜炎(CD138検査)
どんな検査なの??

様々な研究により慢性子宮内膜炎が形態良好胚を移植しても妊娠に至らない着床障害の原因になると報告されています。慢性子宮内膜炎の特徴は細菌等による子宮内膜間質への形質細胞(CD138陽性細胞)の浸潤があげられます。

慢性子宮内膜炎は細菌感染により起こり、子宮内膜基底層に形質細胞が複数存在することが確認できれば細菌感染によって内膜が炎症を起こしていると診断できます。形質細胞(CD138陽性細胞)を免疫染色することで、慢性子宮内膜炎の診断をつけることができます。

検査の方法: 子宮内膜の組織を採取キットにて採取します。若干の痛みが伴いますが事前に鎮痛剤(ナイキサン)の内服を行うことで痛みは軽減できます。また局所麻酔であるキシロカインスプレーも用います。

検査する時期: 月経終了後から排卵日前までに行います。子宮内膜の基底層を採取するため排卵後は不適切となります。生理の出血が見られる場合にも検査に影響を与えるため不適切となります。

費用: CD138検査15,000円(税別)

治療方法：抗生剤による治療を行います

CD138陽性細胞を10視野に5個以上認めた場合は抗生剤による治療を行います。第一選択薬はビブラマイシン(テトラサイクリン系)で2週間内服します。

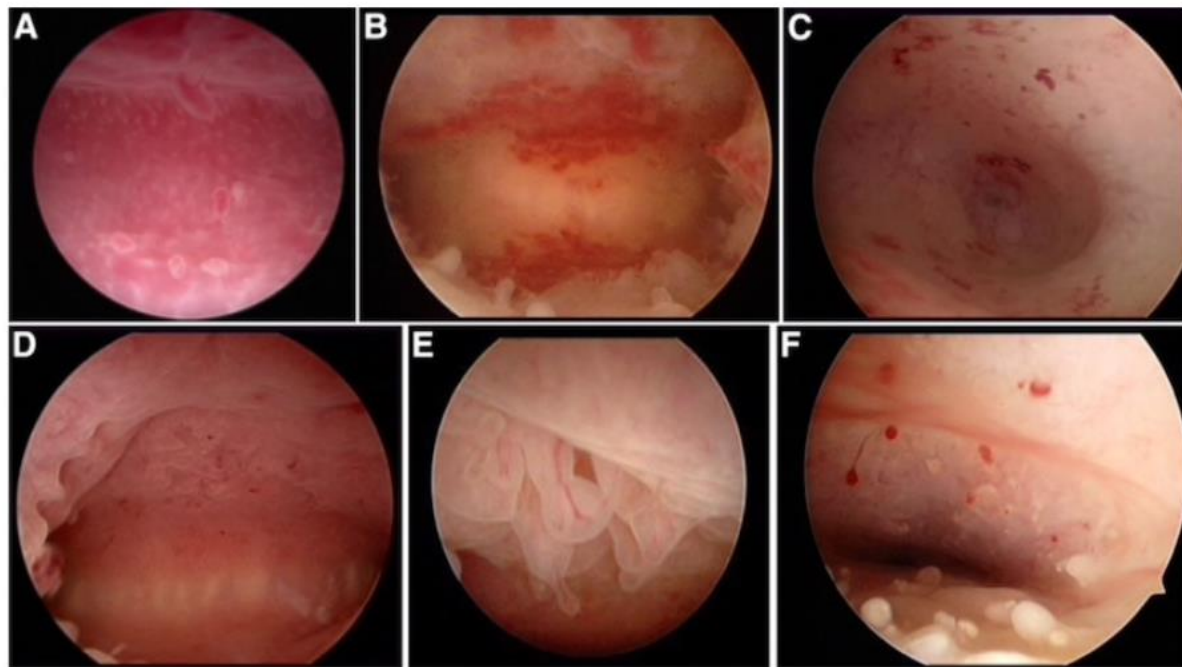
抗生剤の治療後に再度CD138の検査を行い治癒したかを確認します。再検査にてCD138陽性細胞が5個以上認められた場合にはセカンドラインの抗生剤の投与を行います。更に治癒したかを確認し治癒していない場合にはサードラインの抗生剤の投与を行います。抗生剤と同時に乳酸菌製剤(経口、経腔)も使用します。なおサードラインの抗生剤の投与後に治癒しない場合には腹腔鏡手術や子宮鏡手術での治療を行う事もあります。

抗生剤の中には妊娠中の服用を禁止されている薬剤が含まれているため、内服治療中は原則避妊をしていただくことになります。

医師との診察の際に検査日を予約します。お電話による検査の予約はいたしておりません。

結果が出るまでには2週間を要します。結果は医師から診察の際に説明いたします。お電話では検査結果のお伝えはしておりません。

以下の写真は慢性子宮内膜炎がある時に認められる特徴的な子宮鏡写真です。



A 広い範囲に充血するストロベリー所見

B 局所で見られる炎症がある場合

C 炎症の部位がはっきりと分かれている場合

D 小さなマイクロポリープがある場合

E 小さなマイクロポリープがある場合

F 間質に浮腫がある場合

この様な所見は慢性子宮内膜炎があると定義してから医師が子宮鏡を見ると診断の確率が高くなると述べられています。

当院ではCD138陽性細胞を10視野に5個以上認めた場合を慢性子宮内膜炎と診断

Histology and Immunohistochemistry

Endometrial samples were fixed in formalin and later embedded in paraffin for routine histologic analysis and immunohistochemistry. Five-micrometer sections were cut and incubated with mouse antihuman monoclonal CD138 antibody. The clone of anti-CD138 monoclonal antibody used in our study was MI15 Cell Marque (Biocare Medical). CD138-positive plasma cells were identified in the stroma. At least 50 high-power fields were examined per specimen. The biopsy specimens were graded as negative for CE if <1 plasma cell was identified per 10 HPF and positive when ≥ 1 plasma cell was identified per 10 HPF, according to published criteria (2, 12, 13). Mild CE was defined as plasma cell count <10 per 10 HPF and severe CE as plasma cell count ≥ 10 per 10 HPF. All endometrial biopsy specimens were examined by a single consultant histopathologist.

Intraobserver and Interobserver Variability

To measure intraobserver variability, CD138⁺ cells on 20 blinded slides were counted twice by the same person; at the time of the second count, the person did not have any knowledge of the results of the earlier measurement. To measure interobserver variability, two observers independently examined the same set of 20 randomly chosen sections. In both tests, the 20 slides were selected randomly by the Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0 (SPSS; IBM).

この表は今までの報告での子宮内膜炎の診断の制度を比較しています。

10視野に5個以上CD138が有れば慢性子宮内膜炎と診断した場合には感度は40%、特異度は80%。となります。その他の報告も述べられており結果がマチマチである事が分かります。

Authors (year) (reference)	Criteria of hysteroscopic diagnosis	Histology diagnostic criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Diagnostic accuracy (%)
Bouet et al. (2016) (26)	Micropolyps and endometrial hyperemia ^a	≥5 CD138 ⁺ cells/10 HPFs	40	80	NA	NA	NA
Yang et al. (2014) (19)	Hyperemia, mucosal edema, and micropolyps ^a	Not mentioned clearly	35.2	67.5	NA	NA	NA
Cicinelli et al. (2005) (9)	Micropolyps	H&E >1 plasma cell in whole section	54	99	94	89	90
Cicinelli et al. (2005) (10)	Hyperemia and edema ^a	H&E >1 plasma cell in whole section	91.8	92.9	63.9	98.9	92.7
	Hyperemia, edema, and micropolyps ^a		55.4	99.9	98.4	94.5	93.4
Zolghadri et al. (2011) (22)	Hyperemia and micropolyps ^a	H&E >1 plasma cell/HPF	98.4	56.23	63.5	97.82	NA
Polisseni et al. (2003) (12)	Hyperemia	H&E >1 plasma cell in whole section	16.7	93.3	25	89.1	NA
Song et al. (present study)	Any one of three features (hyperemia, mucosal edema, and micropolyps)	≥1 CD138 ⁺ cells/10 HPFs	59.3	69.7	42.1	82.8	66.9

慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？

The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens

Emily Ryan, M.D.,^a Alisha T. Tolani, M.D.,^b Jiaqi Zhang, M.S.,^c Giovanna I. Cruz, Ph.D.,^c Ann K. Folkins, M.D.,^a and Ruth B. Lathi, M.D.^c

^a Department of Pathology, Stanford Healthcare, Stanford, California; ^b Department of Obstetrics and Gynecology, University of California San Francisco, San Francisco, California; and ^c Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford Healthcare, Stanford, California

慢性子宮内膜炎の検査は生理周期のいつに行うのが良いかいまだに良くわかっていません。

施設によっては生理直後に限定するところもあり、また排卵前なら良いとする施設もあり、いつでも関係ないとする施設もあります。

排卵前、排卵後によって結果が異なるのであれば同じ時期に行わないと値が正しく出ないかどうかを調べている論文がありましたので紹介します。今回アメリカのスタンフォード大学からの報告です。

Plasma cell detection based on biopsy timing in luteal vs. follicular phase and in early vs. late follicular phase.

Biopsy timing	Total (157) <i>n</i> (%) ^a	No. of plasma cells present (%)				Odds ratio (95% CI)	P value
		Yes	No				
Cycle phase							
Luteal	66 (42.0)	13 (19.7)	53 (80.3)		0.17 (0.08, 0.35)	< .001	
Follicular	91 (58.0)	54 (59.3)	37 (40.7)		Reference: follicular		
	Total	Rare	Scattered	Clusters	None		
Luteal	66 (42.0)	12 (18.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	53 (80.3)		
Follicular	91 (58.0)	19 (20.2)	23 (25.3)	12 (13.2)	37 (40.7)		
Odds ratio (95% CI)		0.44 (0.19, 1.02)	0.03 (0.01, 0.24)	NA	Reference		
P value		.05	< .01	NA	-		

Biopsy timing	Total (91) <i>n</i> (%) ^a	No. of plasma cells present (%)				Odds ratio (95% CI)	P value
		Yes	No				
Follicular phase							
Early	38 (41.8)	29 (76.3)	9 (23.7)		Reference: early follicular	.006	
Late	53 (58.2)	25 (47.2)	28 (52.8)		0.28 (0.11, 0.7)		
	Total	Rare	Scattered	Clusters	None		
Early	38 (41.8)	9 (23.7)	15 (39.5)	5 (13.2)	9 (23.7)		
Late	53 (58.2)	10 (18.9)	8 (15.1)	7 (13.2)	28 (52.8)		
Odds ratio (95% CI)		0.36 (0.11, 1.15)	0.17 (0.06, 0.54)	0.45 (0.11, 1.77)	Reference		
P value		.09	< .01	.25	—		

^a % is column percentage. NA = There are no patients with clusters of plasma cells in the luteal phase, so the odds ratio and P value are unavailable; CI = confidence interval; No. = number.

Ryan. Stage impacts plasma cell detection. *Fertil Steril* 2022.

今回の研究の結果ですが卵胞期(低温期)の方が黄体期(高温期)よりも形質細胞が多く認められています(59.3% vs. 19.7%).

特に卵胞期の早い時期(生理5-8日)の方が卵胞期の遅い時期(生理9-14日)よりも多く認められています。(cycle days 5-8, 29 cases or 76.3%) (cycle days 9-14, 25 cases or 47.2%).

卵胞期の方が黄体期よりもより濃密な形質細胞を認めています。(25.3% vs. 1.5% scattered and 13.2% vs. 0 clusters).

結論

形質細胞は卵胞期の方が黄体期よりもより多く認められました。卵胞期でも特に早期の卵胞期の方がより顕著でした。どの時期が最も良いタイミングかを決めるには更なる検討が必要です。

この結果から言えること

CD138の検査は周期のいつに行なっても良いわけではなく生理終了から排卵前に行うようにして結果のばらつきをなくすべきと言えます。子宮内膜の基底層を採取するため排卵後は不適切となります。

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 4, October 2022

The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens

治療前に慢性子宮内膜炎は治療すべきか？

Should patients be screened for chronic endometritis before assisted reproductive technology?

VOL. 118 NO. 4 / OCTOBER 2022

Should patients be screened for chronic endometritis before assisted reproductive technology?

VOL. 118 NO. 4 / OCTOBER 2022

FERTILE BATTLE

Ettore Cicinelli, M.D.,^a Dana B. McQueen, M.D.,^b Bridget Huepfel, B.S.,^b Amerigo Vitagliano, M.D., Ph.D.,^c Inmaculada Moreno, Ph.D.,^d Carlos Simon, M.D., Ph.D.,^{d,e,f} Paul Pirtea, M.D.,^g Richard T. Scott Jr., M.D.,^{h,i} Marina Bellavia, M.D.,^j and Dominique de Ziegler, M.D.^k

^a Department of Biomedical and Human Oncological Science (DIMO), 1st Unit of Obstetrics and Gynecology, University of Bari, Policlinico, Bari, Italy; ^b Department of Obstetrics and Gynecology, Section of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of Chicago, Chicago, Illinois; ^c Department of Women and Children's Health, Unit of Gynecology and Obstetrics, University of Padua, Padua, Italy; ^d Carlos Simon Foundation, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, Spain; ^e Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain; ^f Department of Obstetrics and Gynecology BIDMC, Harvard University, Boston, Massachusetts; ^g Department of Obstetrics and Gynecology, Section of Reproductive Endocrinology and Infertility, Hospital Foch, Suresnes, France; ^h IVIRMA New Jersey, Basking Ridge, New Jersey; ⁱ Department of Obstetrics and Gynecology, Sidney Kimmel Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; ^j Direttore Sanitario FMH Ginecologia – Ostetricia ed Procreazione Medico Assistita; and ^k Hopital Foch – UVSQ University, Paris, France

Disclaimer: Authors for “fertile battles” are chosen to represent the full breadth of opinions. Individual authors, even within one side of the debate, do not necessarily agree with all viewpoints expressed.



PRO: Patients should be screened for chronic endometritis before assisted reproductive technology

Pro 1: Ettore Cicinelli, M.D.

Testing for Chronic Endometritis before Assisted Reproductive Technology



CON: Patients should not be screened for ce before assisted reproductive technology

Con 1: Paul Pirtea, M.D.

Recently increasing data have concurred to suggest that CE might be a potential cause for RIF, early miscarriages, RPL, and certain obstetric complications. Further, CE is a persistent inflammation of the endometrial cells (33) that is often underdiagnosed, as it is generally asymptomatic. Although, a decades old disorder, there are no

trial cells (33) that is often underdiagnosed, as it is generally asymptomatic. Although, a decades old disorder, there are no

CD138が5個以上の場合には抗生剤
の治療をすべき??

Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles

Yujing Xiong, M.D., Ph.D.,^{a,b} Qi Chen, M.Sc.,^{a,b} Chunxiao Chen, B.S.,^c Jinfeng Tan, M.Sc.,^c Zengyan Wang, M.D., Ph.D.,^{a,b} Fang Gu, M.D., Ph.D.,^{a,b} and Yanwen Xu, M.D., Ph.D.^{a,b}

^a Reproductive Medical Center, ^b Guangdong Provincial Key Laboratory of Reproductive Medicine, and ^c Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, People's Republic of China

慢性子宮内膜炎があれば治療をすべきという施設が多いかと思えます。しかし明確な結論を出している報告があまりなくどうすれば良いか迷う時もあります。参考になる内容が掲載されていたので以下に紹介します。

CD138の結果で抗生剤の治療を行いその後の成績を調べています。
 CD138が0個と1-4個において妊娠率は変わりませんでした。
 CD138が5個以上の場合抗生剤の治療により89%は治癒しました。
 CD138が4以下の群と、慢性子宮内膜炎の治療をしても陰性化しな
 かった群で臨床成績を見ていますが、両群を比べると明らか難知性
 の群では成績が低下しています。

臨床的妊娠率 65.7% vs. 42.3%

出産率 52.1% vs. 30.7% 累積出産率 64.2% vs. 38.5%

Clinical characteristics and pregnancy outcomes of infertile women with CD138+ /HPF ≤4 and those with PCE.

Characteristic and Outcome	CD138+ /HPF ≤4 (n = 403)	PCE (n = 26)	P Value (RR, 95% CI)
Maternal age (years) (mean ± SD)	31.9 ± 3.7	32.5 ± 4.5	.51
Maternal BMI (kg/m ²)	21.3 ± 2.7	22.1 ± 2.7	.2
Years of infertility	3.9 ± 2.6	4.0 ± 3.8	.85
Cause of infertility			
Male factor	212	15	.69
Tubal factor	171	14	.26
Polycystic ovary syndrome	23	3	.23
Unexplained	12	1	.8
Basal FSH (IU/L)	5.7 ± 2.2	5.0 ± 1.0	.07
Endometrium preparation protocols			
HRT	301	22	.35
Natural cycle	102	4	.35
No. of embryos transferred	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.6	.8
Endometrium thickness on ET day	9.9 ± 1.8	10.0 ± 1.8	.83
Implantation rate	313/606 (51.6%)	11/34 (32.3%)	.034 (2.23, 1.07–4.66)
Clinical pregnancy rate	265/403 (65.7%)	11/26 (42.3%)	.016 (2.62, 1.17–5.86)
Live birth rate	210/403 (52.1%)	8/26 (30.7%)	.043 (2.45, 1.04–5.76)
Early pregnancy loss rate	38/265 (14.3%)	3/11 (27.2%)	.237 (0.45, 0.11–1.76)
Cumulative live birth rate	259/403 (64.2%)	10/26 (38.5%)	.008 (2.88, 1.27–6.51)

Note: BMI = body mass index; CD138+ /HPF = number of CD138+ cells per high-power field; CI = confidence interval; ET = embryo transfer; FSH = follicle-stimulating hormone; HRT = hormone replacement treatment; PCE = persistent chronic endometritis; RR = relative risk.

結論として

CD138が4以下の場合臨床成績には影響を与えませんでした。抗生剤の治療により有意に成績は改善しました。しかし抗生剤の治療に対しても抵抗を示した群ではその後の成績が有意に低下しました。

今回の論文を踏まえて

CD138が5個以上の場合には抗生剤の治療をすべきと言えます。そしてビブラマイシンによる最初の治療、その後治癒しない場合にはメトロニダゾールなどの第2選択薬を治療してそれでも改善しない場合にはその後移植に進むケースもありますが、今回の結論だと移植しても妊娠成績が低下することを踏まえると、場合によっては腹腔鏡手術などの外科的な処置を入れることが好ましいかと思います。当院の場合には最終的には外科的な治療によりその後移植を行い結果を出しています。

Fertility and Sterility® Vol. 116, No. 2, August 2021

Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

子宮内に乳酸菌が多い方が良い？

CQ 30

Clinical Question

A

Answer

子宮内細菌叢検査 子宮内細菌叢検査は生殖補助医療の成績向上 に有効か？

1. 本検査の不妊治療における有効性については、明らかとなっていない。(C)
2. 子宮内細菌叢に変化が認められた場合に *Lactobacillus* 属を優位にするための確立された治療方法は認められない。(C)
3. 子宮内細菌叢の検査のための子宮内腔液採取には複数の方法があるが、いずれの方法も患者の安全性の観点からその施行が否定されることはない。(C)

文献：9個提示されているが1個はⅠ、1個はⅡ、7個がⅢ

実態：現在多くの施設で子宮内細菌叢検査が施行されている。子宮内細菌叢に関しては十分なエビデンスは得られておらずこの後の研究が期待される。

生殖医療
ガイドライン

一般社団法人 日本生殖医学会
編集 公認社団法人 日本産科婦人科学会
監修 一般社団法人 日本産科婦人科学会

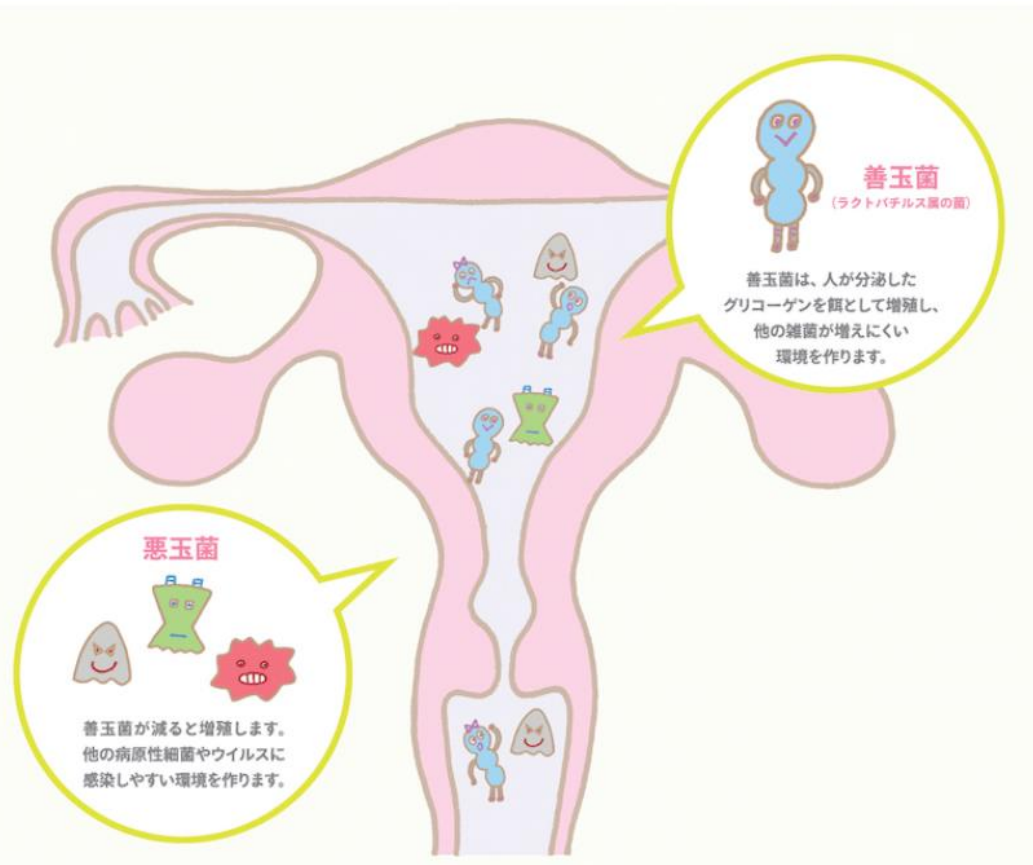
一般社団法人 日本生殖医学会 編
編集 公認社団法人 日本産科婦人科学会
監修 一般社団法人 日本産科婦人科学会

近年になって、無菌だと考えられていた子宮にも菌が存在することがわかりました。感度の高い解析技術を用いることで、腸内の菌の集合体「腸内フローラ」のように、「子宮内フローラ」を構成する菌の割合を調べられるようになりました。

2015年、米国ラトガース大学の研究者らは、子宮内に善玉菌が存在することを発見し、善玉菌が着床時の免疫に影響を与える可能性を指摘しました。

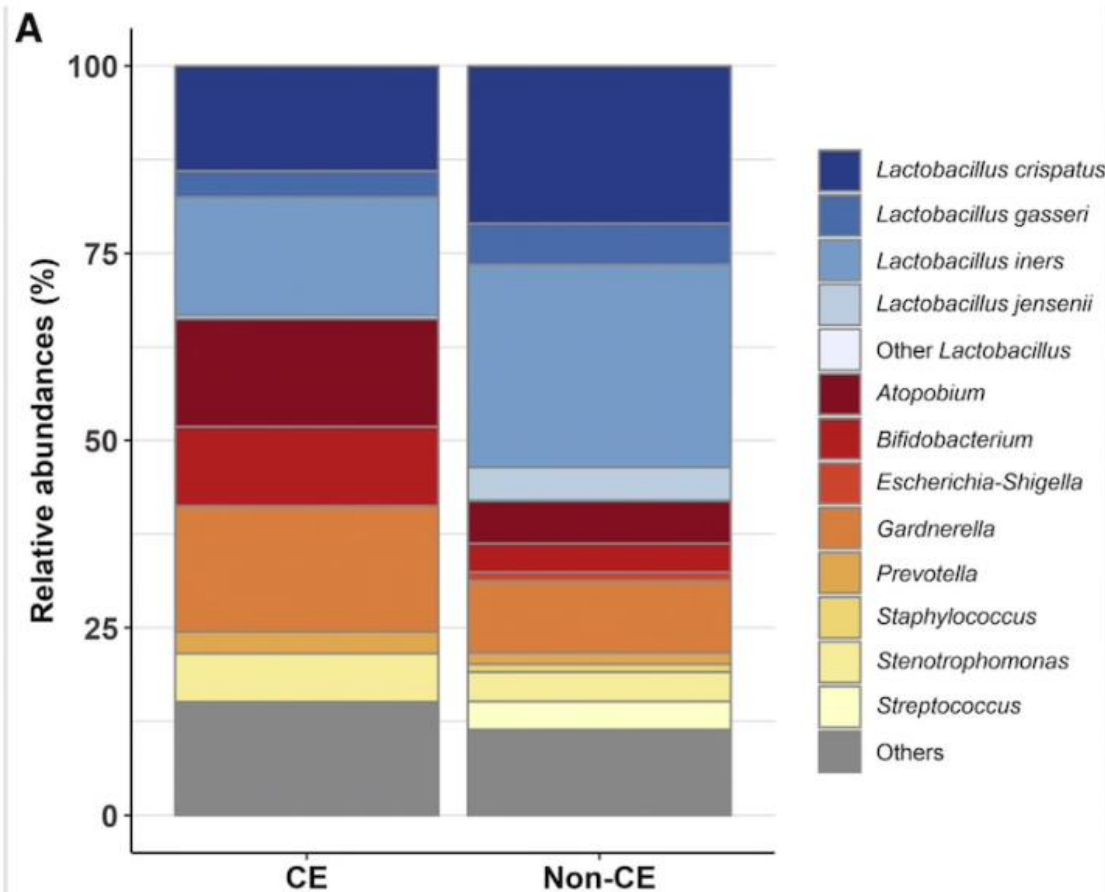
その後、2016年、米国スタンフォード大学の研究者らが、妊娠成功群と妊娠不成功群で善玉菌の量を調べたところ、妊娠不成功群では善玉菌が少ない傾向にあることを見つけました。

さらに、子宮体癌や子宮内膜症と関わる菌も発見され、子宮内の菌環境と女性の健康が密接にかかわっている可能性が次々と報告されています。



慢性子宮内膜炎(CE)は様々な原因が上がっており診断も様々あり混乱しています。CEの診断方法は子宮鏡で見る、CD138の数、組織培養で見るなどがあります。この論文では慢性子宮内膜炎の細菌を調べてどの様な傾向があるかを見ています。

この下のグラフはCEとNon CE(正常)でのマイクロバイオータを見ています。濃紺や薄い青は乳酸桿菌ですが正常と比較してCEはその割合が少ない事がわかります。その一方乳酸桿菌以外の赤や橙や黄色などの細菌が多い事がわかります。つまり細菌叢が異なる事がわかります。





ラクトフローラ（ハードカプセル）
名称：凍結乾燥（フリーズドライ）乳酸菌混合末サ
プリメント（健康食品）
原材料名：乳酸菌混合末、デキストロース（非遺伝
子組み換え）、デンプン、セルロース、ステアリン
酸マグネシウム（野菜由来）、カプセル：ヒドロキ
シメチルセルロース、二酸化チタン
1個の重量：220 mg
栄養成分表示：[1日あたり：1粒220 mg]、熱量0.9
kcal、タンパク質 25 mg、脂質 12 mg、炭水化物
220 mg、食塩相当 20 mg、乳酸菌50億個以上含有
(*Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus
rhamnosus*)
内容量：胃酸抵抗性カプセル（30個入）
原産国：イタリア

女性用の乳酸菌カプセルです。2種類の乳酸菌が含まれており、自然で健康な乳酸菌フローラをサポートします。胃酸抵抗性のハードカプセルのため、乳酸菌が保護されます。



ラクトフローラ (ソフトカプセル)
名称:凍結乾燥(フリーズドライ) 乳酸菌混合水
サプリメント(健康食品)
原材料名:乳酸菌混合水、ラクトール単水合物、
デンプン、ステアリン酸マグネシウム、キサンタ
ンゴム、二酸化チタン、ゼラチン
1カプセルの量:650 mg
栄養成分表示:1日あたり:1粒650 mg、熱量
2.5 kcal、タンパク質 15 mg、脂質 12 mg、炭水
化物 347 mg、食塩相当 20 mg、乳酸菌20億個以
上含有(Lactobacillus gasseri, Lactobacillus
rhamnosus)
カプセル:ソフトタイプ (10カプセル入)
原産国:デンマーク

女性用の乳酸菌カプセルです。2種類の乳酸菌が含まれており、それらにより、自然で健康な乳酸菌フローラをサポートします。ソフトカプセルのため、すぐに溶けて乳酸菌が広がります。

Von
Frauenärzten
empfohlen



乳酸菌タンポン

ellen® Probiotic Tampon 乳酸菌タンポン



ellen®プロバイオティックタンポン（以下、ellen®タンポン）は2003年にスウェーデンで膣感染症治療を目的に発売され、現在では世界13カ国以上で販売されています。海外では薬局やドラッグストアでも購入が可能な一般的な製品です。

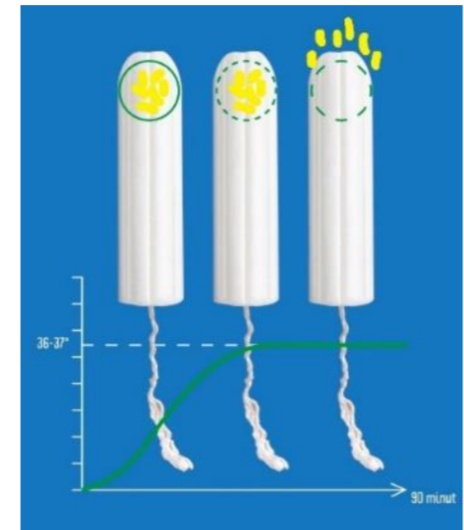
◇CEマーク（EU加盟国の基準を満たす製品に付けられるマーク）取得のClass III Medical Device

製品の特長

- ellen®タンポンの使用方法は通常のタンポンと同じです。（アプリケーターは付属しません）
- ellen®タンポンの本体はレーヨン製で、取出し用の紐はコットン製です。
- ellen®タンポンには凍結乾燥された乳酸菌（ラクトバチルス菌）株が含まれています。経血を吸収し体温（36-37℃）で温められることで、乳酸菌が活性化・放出されて膣や子宮内の細菌叢を調整します。

保管方法

- 乳酸菌を湿気から保護するため、缶の中には乾燥剤が入っています。
- 体温以上の温度でellen®タンポンの乳酸菌が活性化するため、室温以上で保管しないでください。（夏場は冷所で保管ください）
- 缶に記載されている有効期限は開封後の使用期限です。開封後は蓋を閉めて保管してください。期限を過ぎた製品を使用しても人体に害はありませんが、乳酸菌の効果が低下する場合があります。



月経期間中、1日3回、3日間連続して使用し、必要に応じて数カ月間継続してください。

- ・月経中に使用してください。
- ・手を良く洗ってから使用してください。
- ・活性化した乳酸菌は60～90分で放出されますので、少なくとも90分は取り出さないでください。
- ・1日3回（1本は6～8時間着用できます）定期的に交換し、取出し忘れに注意してください。
- ・経血が少なく膣内が乾燥しているとタンポンを引き抜きにくい場合があります。経血量が比較的多い期間のご使用をお勧めします。
- ・使用時間は8時間を超えるような就寝の場合には使用しないでください。

禁忌・禁止（してはいけないこと）

- ①再使用禁止。②過去にTSSを発症した事がある人は、使用しないでください。③分泌物（おりもの）に異臭がある人は、使用しないでください。④タンポンのヒモを切って使用しないでください、タンポンを2本同時に挿入しないでください。（取り出せなくなります）

使用方法

手を良く洗います。

フィルムの点線を中心に、矢印方向にひねって開封します。

フィルム下部を取り外して紐を軽く引き出します。

フィルム上部も取り外します。（ヒモを引っ張ってとれない事を確認してください）

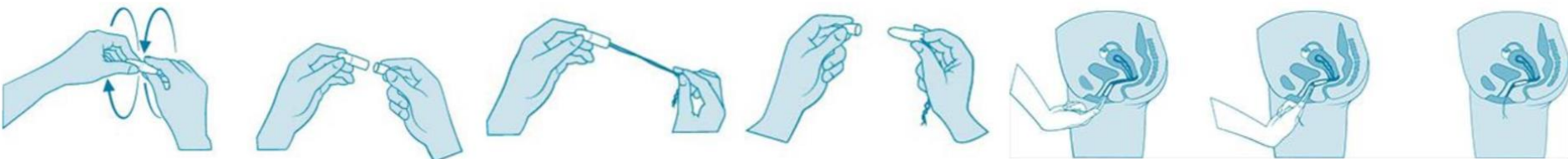
リラックスした体勢を取り、片手でellen®タンポンの紐の端を持ち、もう一方の手の人差し指でellen®タンポンを挿入します。

挿入の途中で抵抗感を感じたら、少し向きを変えて可能な限り奥に挿入します。（正しい位置に装着されると違和感がなくなります）

取り出すときは取出し用の紐を引き抜くだけです。

※万一、個包装が破損している場合は使用しないでください

※万一、ヒモがとれタンポンが取り出せなくなった時は、すぐに産婦人科などでタンポンを取り出してもらってください。



ご注意ください

他のタンポンと同様に黄色ブドウ球菌の侵入を防ぐため手を良く洗ってから使用してください。

使用に際して手指を清潔にしなかったり、長時間使用したり、取り出し忘れたりすると黄色ブドウ球菌が増殖し、毒素を産生しやすくなるといわれています。説明書に従って使用することでTSS（※）発症の可能性を減らすことができます。

BEAUTY
AWARD

First half of
2020



◇ Varinos

LACTOFERRIN

子宮内フローラのための
ラクトフェリン

栄養補助食品

90粒

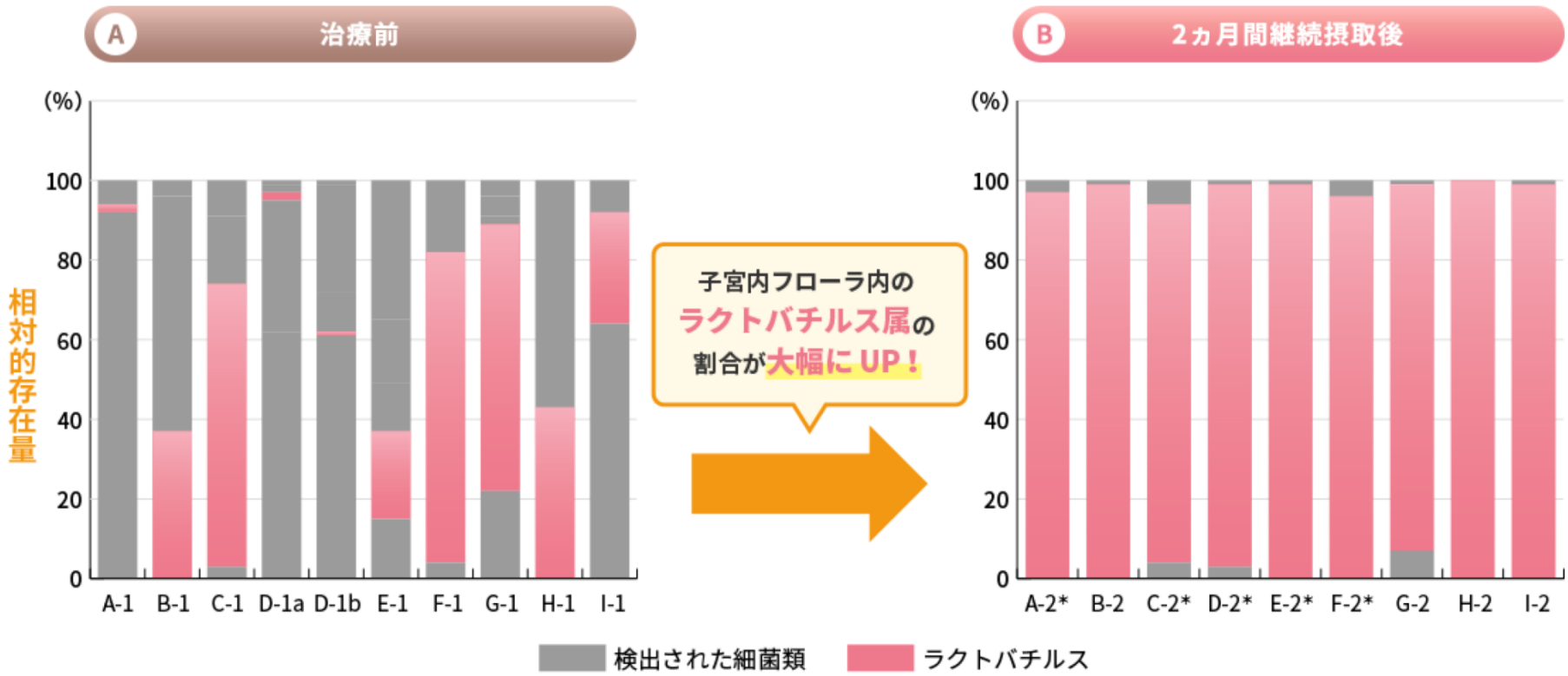
子宮内フローラのためのラクトフェリン
栄養補助食品 90粒

多機能性タンパク質 ラクトフェリン

ラクトフェリンは、母乳や涙、子宮けい管粘液に含まれる天然の物質で、ヒトをはじめとする哺乳動物の体内に存在しています。

ラクトフェリンは初乳(生後2~3日に出る母乳)に最も多く含まれており、成人においては、外気に触れる機会の多い涙や唾液、子宮けい管粘液などに多く含み、ヒトを守る働きをしています。

9名の不妊症の女性に抗生物質を1週間投与後、ラクトフェリンの腸溶製剤を1日あたり300mg摂取してもらい、2カ月後に子宮内フローラを調べたところ、全例においてラクトバチルス属の割合が大幅に高くなりました。



(*印のある患者は、その後の不妊治療で妊娠した患者を示す。)
 (グラフの下の記号は患者のコードを表し、同一コードは同一患者であることを示す。)

【出典】 Kyono K. Hashimoto T. Kikuchi S. Nagai Y. Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. Reprod Med Biol. 2018

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膣？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

スクラッチはどのようなの??

スクラッチ

- 先進医療Aとして現在保険診療とも併用可能な技術。
- 数ヶ月に1回は論文に出ており賛否両論がありエビデンスはブレます。

Should we stop offering endometrial scratching prior to in vitro fertilization?

VOL. 111 NO. 6 / JUNE 2019
FERTILE BATTLE

Sarah Lensen, Ph.D.,^a Christos Venetis, M.D., Ph.D.,^b Ernest H. Y. Ng, M.B.B.S., M.D.,^c Steven L. Young, M.D., Ph.D.,^{d,e} Amerigo Vitagliano, M.D.,^f Nicholas S. Macklon, M.D., Ph.D.,^{g,h} and Cynthia Farquhar, M.B.Ch.B., M.D., M.P.H.^{a,i}

^a Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ^b Centre for Big Data Research in Health and School of Women's and Children's Health, UNSW Medicine, Sydney, New South Wales, Australia; ^c Department of Obstetrics and Gynaecology, LKS Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Pok Fu Lam, Hong Kong; ^d Department of Cell Biology and Physiology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; ^e Department of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; ^f Unit of Gynecology and Obstetrics, Department of Women and Children's Health, University of Padua, Padua, Italy; ^g London Women's Clinic, London, United Kingdom; ^h Zealand University Hospital, Koege, Denmark; and ⁱ Fertility Plus, Auckland District Health Board, Auckland, New Zealand

Disclaimer: Authors for “fertile battles” are chosen to represent the full breadth of opinions. Individual authors, even within one side of the debate, do not necessarily agree with all viewpoints expressed.



PRO: We should stop offering endometrial scratching before in vitro fertilization

Pro 1. Sarah Lensen, Ph.D.

Should We Stop Offering Endometrial Scratching and Why?



CON: We should not stop offering endometrial scratching before in vitro fertilization

Con 1. Steven L. Young, M.D., Ph.D.

Why Endometrial Injury?

The concept of therapeutic endometrial injury arose from a

CQ 34

Clinical Question

子宮内膜スクラッチ 子宮内膜スクラッチは生殖補助医療の成績向上に有効か？

A

Answer

1. 子宮内膜スクラッチが着床に与える影響は定まっていない。(C)
2. 対象患者, 子宮内膜へのアプローチの方法, 施行時期, 回数など一定の見解は得られていない。(C)

実態: 厚生労働省による日本における不妊治療実態調査によると複数の施設が子宮内膜スクラッチを導入している。現状では子宮内膜スクラッチの着床に与える影響は定まっておらず、今後の大規模な比較試験の結果が注目される。

生殖医療
ガイドライン

一般社団法人 日本生殖医学会
編集 一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本泌尿器科学会

一般社団法人 日本生殖医学会 編
編集 一般社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本泌尿器科学会

子宮内膜スクラッチ

内膜を傷つけることで修復過程から着床しやすくなるのでは

Therapeutic endometrial scratching and implantation after in vitro fertilization: a multicenter randomized controlled trial

Mia Steengaard Olesen, M.D., Ph.D.,^a Benedicte Hauge, M.D.,^a Lisbeth Ohrt, B.S.N.,^a Tine Norregaard Olesen, M.D.,^b Janne Roskaer, B.S.N.,^b Vibeke Bæk, B.Sc.,^b Helle Olesen Elbæk, M.D.,^c Bugge Nøhr, M.D., Ph.D.,^d Mette Nyegaard, MSc, Ph.D.,^e Michael Toft Overgaard, Ph.D., Professor,^f Peter Humaidan, D.M.Sc.,^c Axel Forman, D.M.Sc.,^g and Inge Agerholm, M.Sc., Ph.D.^a

^a Fertility Clinic, Horsens Regional Hospital, Horsens; ^b Fertility Clinic, Aalborg University Hospital, Aalborg; ^c Fertility Clinic, Skive Regional Hospital, Skive; ^d Fertility Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, Herlev; ^e Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus; ^f Department of Chemistry and Bioscience, Aalborg University, Aalborg; and ^g Department of Gynecology and Obstetrics, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

子宮内膜のスクラッチは有効かどうか、議論が多くあります。この論文では過去に3回以上不成功の場合にはスクラッチは効果があるのではと結論しています。刺激前の高温期にスクラッチをすることで妊娠率が上がるかどうかを調べています。

コントロール群と比較してスクラッチ群では特に有意な差は認めませんでした。(38.5% vs. 44.4%; relative risk 1/4 1.15; confidence interval [0.86–1.55]).

Reproductive outcomes of the endometrial scratch and nonscratch groups using an ITT analysis of the randomized participants and a PP analysis of the participants complying with their randomization.

Variable	ITT analysis (n = 304)			
	Scratch group (n = 151)	Nonscratch group (n = 153)	RR (95% CI)	P value
Clinical pregnancy rate	55/151 (36.4)	50/153 (32.7)	1.11 (0.82–1.52)	.492
Ongoing pregnancy rate	47/151 (31.1)	37/153 (24.2)	1.29 (0.89–1.86)	.176
Live birth rate	47/151 (31.1)	37/153 (24.2)	1.29 (0.89–1.86)	.176
Miscarriage rate	11/151 (7.3)	16/153 (10.5)	0.70 (0.33–1.45)	.331
Analysis per protocol (n = 254)				
Variable	Scratch group (n = 124)	Nonscratch group (n = 130)	RR (95% CI)	P value
Clinical pregnancy rate	55/124 (44.4)	50/130 (38.5)	1.15 (0.86–1.55)	.340
Ongoing pregnancy rate	47/124 (37.9)	37/130 (28.5)	1.33 (0.94–1.90)	.110
Live birth rate	47/124 (37.9)	37/130 (28.5)	1.33 (0.94–1.90)	.110
Miscarriage rate	11/124 (8.9)	16/130 (12.3)	0.72 (0.35–1.49)	.374
Implantation rate	58/153 (37.9)	50/158 (31.6)	1.20 (0.88–1.63)	.246
Multiple pregnancy rate	3/55 (5.5)	0/50 (0)		.094

Note: Data in parentheses are percentages unless otherwise indicated.

Olesen. Scratching for RIF patients only. *Fertil Steril* 2019.

ただし3回以上の着床障害群のサブグループ群においては妊娠率が有意に高くなりました。
(31.1% vs. 53.6%; relative risk 1/4 1.72; confidence interval [1.05–2.83])

Three or more previous failed implantations (n = 117)				
ITT	Scratch group (n = 66)	Nonscratch group (n = 51)	RR (95% CI)	P value
Clinical pregnancy rate	30/66 (45.5)	14/51 (27.5)	1.66 (1.01–2.78)	.046 ^a
Ongoing pregnancy rate	26/66 (39.4)	12/51 (23.5)	1.67 (0.94–2.98)	.069
Live birth rate	26/66 (39.4)	12/51 (23.5)	1.67 (0.94–2.98)	.069
Miscarriage rate	5/66 (7.6)	2/51 (3.9)	1.93 (0.39–9.35)	.409
PP	Scratch group (n = 56)	Nonscratch group (n = 45)	RR (95% CI)	P value
Clinical pregnancy rate	30/56 (53.6)	14/45 (31.1)	1.72 (1.05–2.83)	.024 ^a
Ongoing pregnancy rate	26/56 (46.4)	12/45 (26.7)	1.74 (1.00–3.05)	.042 ^a
Live birth rate	26/56 (46.4)	12/45 (26.7)	1.74 (1.00–3.05)	.042 ^a
Miscarriage rate	5/56 (8.9)	2/45 (4.4)	2.01 (0.41–9.87)	.378
Implantation rate	32/70 (45.7)	14/52 (26.9)	1.70 (1.01–2.84)	.034 ^a

Note: Data in parentheses are percentages unless otherwise indicated. Reproductive outcomes stratified for one, two, and three or more implantation failures using an ITT and PP analysis.
^a Statistically significant.

Olesen. *Scratching for RIF patients only. Fertil Steril* 2019.

特に生まれた児に対しての差は認められませんでした。

Prenatal and birth data of the endometrial scratch group and nonscratch group (84 women, 87 children).			
Variable	Scratch group (50 children, 47 women)	Nonscratch group (37 children, 37 women)	P value
Preeclampsia	5/47 (10.6)	2/37 (5.4)	.389
IUGR	2/47 (4.3)	3/37 (8.1)	.439
GDM	2/47 (4.3)	2/37 (5.4)	.806
Preterm birth (gestational age < 36+6 wk)	7/47 (14.9)	4/37 (10.8)	.396
Sex male	22/50 (44.0)	20/37 (54.1)	.354
Sex female	28/50 (56.0)	17/37 (45.9)	.354
Length at birth, cm	50.26 ± 2.97	50.84 ± 2.85	.367
Weight at birth	3,242 ± 623	3,358 ± 699	.427
Birth defects/malformations	0	0	
Placenta malformations	4/47 (8.5)	3/37 (8.1)	.947

Note: Data in parentheses are percentages.

Olesen. *Scratching for RIF patients only. Fertil Steril* 2019.

結論

3回以上の着床障害がある場合、刺激前の高温期に子宮内膜のスクラッチングをする事は妊娠率が有意に高くなるとしています。

Fertil Steril. 2019 Dec;112(6):1015-1021.

Therapeutic endometrial scratching and implantation after in vitro fertilization: a multicenter randomized controlled trial

Randomised controlled trials evaluating endometrial scratching: assessment of methodological issues

**Wentao Li¹, Sophie Suke¹, Dagmar Wertaschnigg^{1,2}, Sarah Lensen³,
Rui Wang^{1,4}, Lyle Gurrin⁵, and Ben W. Mol^{1,6,*}**

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Clayton 3800, Australia ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Paracelsus Medical University, Salzburg 5020, Austria ³Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland 1023, New Zealand ⁴Robinson Research Institute, The University of Adelaide, Adelaide 5006, Australia ⁵Centre for Epidemiology and Biostatistics, Melbourne School of Population and Global Health, The University of Melbourne, Melbourne 3010, Australia ⁶Monash Women's, Monash Health, Clayton 3168, Australia

スクラッチは効果があるかを確かめている論文がありましたので紹介します。

体外受精前に子宮内膜へスクラッチを行うことが効果があるかを調べている論文です。

多数(25件)の論文を検討しています。

論文の登録方法や統計の方法に関して調べています。

そのうちの10件には方法に問題があるとされています。

Table I Registration and statistical analysis of RCTs evaluating endometrial scratching prior to IVF.

Study	Registration ^a	Issue of statistical method ^b	No. of inconsistencies between reported and reproduced univariable analyses		
			Baseline/intermediate continuous variable	Baseline/intermediate categorical variable	Outcome
Baum 2012	Adequate	No	3	NA	0
Gibreel 2015	Adequate	No	4	2	2
Guven 2014	Retrospective	No	6	1	2
Öztürk İnal 2012	Retrospective	No	0	7	0
Karimzade 2010	Retrospective	No	2	NA	0
Karimzadeh 2009	Absent	No	NA	NA	0
Narvekar 2010	Absent	No	7	2	2
Nastri 2013	Adequate	No	0	0	1
Safdarian 2011	Retrospective	No	3	NA	2
Shohayeb 2012	Absent	No	6	3	2
Yeung 2014	Retrospective	Yes	NA	4	7
Aflatoonian 2016	Late	Yes	1	0	1
Eskew 2019	Absent	Yes	NA	NA	NA
Frantz 2019	Adequate	Yes	NA	NA	NA
Hilton 2019	Adequate	No	NA	NA	0
Lensen 2019	Adequate	No	NA	NA	NA
Liu 2017	Retrospective	Yes	7	1	2
Maged 2018	Adequate	No	9	3	4
Mahran 2016	Retrospective	No	14	1	4
Mak 2017	Adequate	Yes	NA	NA	2
Shahrokh-Tehranejad 2016	Retrospective	Yes	4	NA	3
Sherif 2018	Retrospective	Yes	NA	0	NA
Singh 2015	Late	No	0	0	NA
TK 2017	Late	Yes	1	NA	3
Xu 2015	Absent	Yes	NA	NA	NA

NA = not applicable

^aRegistrations that happened 6 months after the initiation of recruitment dates but before the completion of recruitment were considered as 'late'. Attempts that registered after the completion of recruitment were defined as 'retrospective' registration

^bAn absent or extremely brief description of the statistical method which hinders us from reproducing univariable analysis, inconsistency between the specified method and what is presented in the Results section (including tables and figures), use of non-pre-specified statistical methods or inappropriate choice of statistical methods given data type

Table II Registration and statistical analysis of RCTs evaluating endometrial scratching prior to IUI/intercourse.

Study	Registration ^a	Issue of statistical method ^b	No. of inconsistencies between reported and reproduced univariable analyses		
			Baseline/intermediate continuous variable	Baseline/intermediate categorical variable	Outcome
Abdelhamid 2013	Absent	Yes	NA	NA	NA
El-Khayat 2015	Adequate	No	1	2	1
Gibreel 2013	Retrospective	No	3	1	1
Maged 2016	Retrospective	No	NA	NA	3
Parsanezhad 2013	Retrospective	No	3	NA	1
Wadhwa 2015	Late	Yes	NA	NA	NA
Zarei 2014	Retrospective	Yes	2	4	8
Ashrafi 2017	Retrospective	Yes	8	2	1
Bahaa Eldin 2016	Retrospective	Yes	NA	0	1
Goel 2017	Late	No	NA	0	0
Helmy 2017	Adequate	No	0	0	7
Soliman 2017	Absent	No	1	NA	0

NA = not applicable

^aRegistrations that happened 6 months after the initiation of recruitment dates but before the completion of recruitment were considered as 'late'. Attempts that registered after the completion of recruitment were defined as 'retrospective' registration

^bAn absent or extremely brief description of the statistical method which hinders us from reproducing univariable analysis, inconsistency between the specified method and what is presented in the Results section (including tables and figures), use of non-pre-specified statistical methods or inappropriate choice of statistical methods given data type

移植の成功の可能性をあげると言われているスクラッチはいまだに効果があるか結論が出ていませんが、近年ではその効果は否定されています。

未だに結論が出ていない理由としてこの論文で指摘されている通りで「研究の方法に問題があること」が挙げられます。

本当に正しい結論を出すためには無作為に2群に分けて前向きの研究をしないといけないのですが実際には後ろ向きの研究が多く入り込みます。そしてバイアスが入ることもあります。つまり、「結論ありき」の論文になります。

論文を読む際には特に「研究方法をどの様にしているか、統計はどの様にしているのか、どこの国の論文か」をしっかりと理解しながら読まなければいけません。

10年以上前の論文で、お金を払えば掲載させてもらえる様な雑誌に掲載されたとしてもそれは意味がありません。スクラッチが有効とされていた論文はこの様な論文が少なからずありました。

論文の質や発表された年、そしてどこの施設からのものか、また論文のインパクトファクターはどの位なのか、この辺りを理解して本当に効果があるかどうかを判断する必要があります。

結論

- スクラッチ法は根拠が認められていない。
- 今後の更なる大規模な検討が必要だが、恐らく有意差がないと思われる。
- そのため現時点で着床障害には行うべきではない。

質問を受け付けます

この後はGoogleフォームを使用してご質問をお送りください。以前お話しした刺激方法、腹腔鏡、着床障害、不育症、男性不妊、PGT-Aなどどんな質問でもお答えします。

その前に旅行の話を少々

行きたい場所

- リッツカールトン日光
- パークハイアット ニセコ
- ハレクラニ沖縄

- 年末年始は外来があったのでハワイには行けませんでした。正月のお休みに日光に行ってきました。



リッツカールトン日光



- リッツカールトンのクレドが好きで、特にお客様が言葉にされない願望やニーズを先読みしてお答えする
- 当院の理念の一つとしています



THE RITZ-CARLTON®

クレド

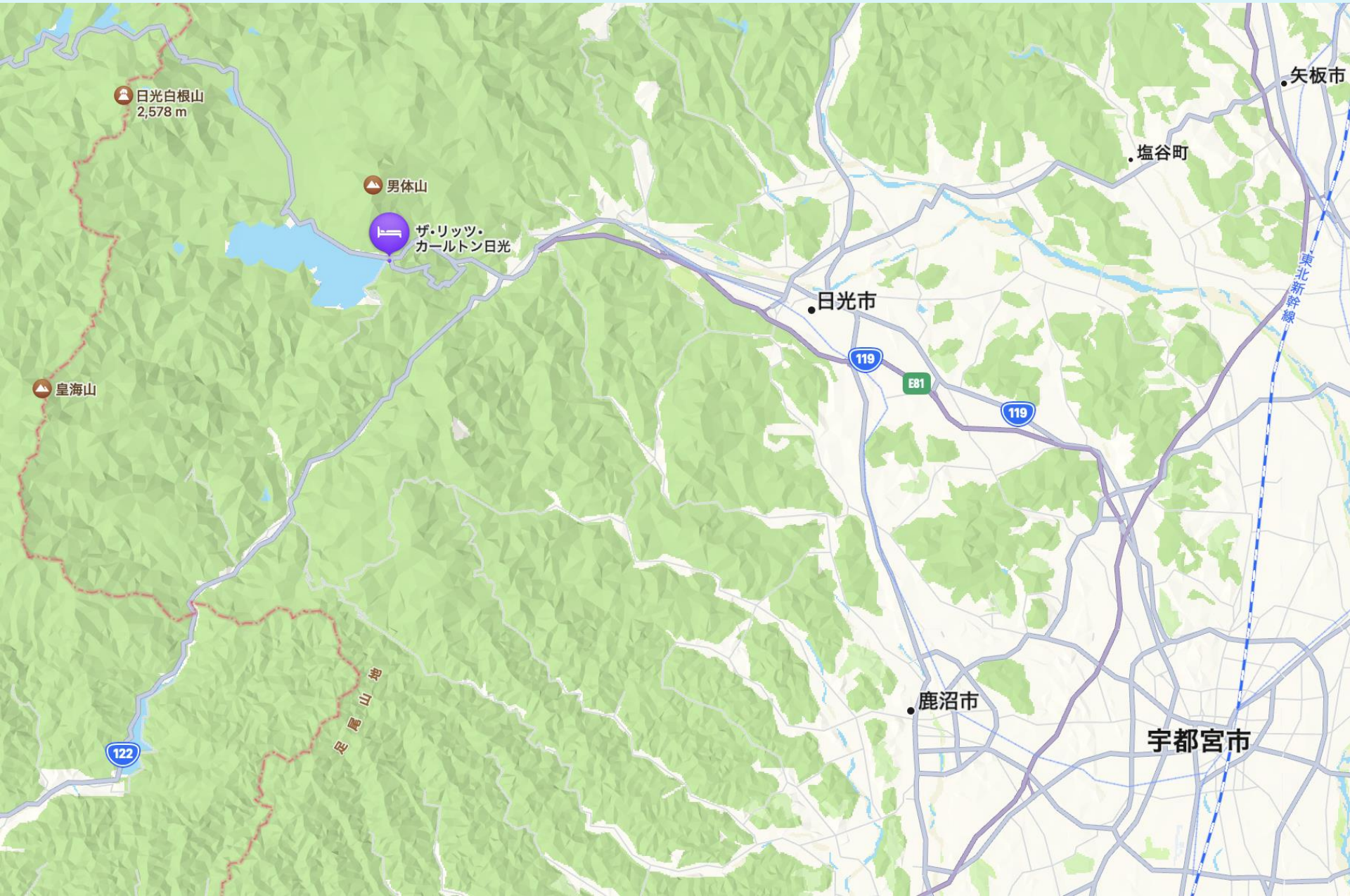
リッツ・カールトン・ホテルは
お客様への心のこもったおもてなしと
快適さを提供することを
もっとも大切な使命とこころえています。

私たちは、お客様に心あたたまる、くつろいだ
そして洗練された雰囲気
常にお楽しみいただくために
最高のパーソナル・サービスと施設を
提供することをお約束します。

リッツ・カールトンでお客様が経験されるもの、
それは、感覚を満たすこころよさ、
満ち足りた幸福感
そしてお客様が言葉にされない
願望やニーズをも先読みしておこたえする
サービスの心です。

当院の理念

1. 患者様が言葉にされないニーズを先読みしておこたえする
2. 患者様には自分の家族の様に寄り添う
3. 患者様や仲間に誠実に向き合う(嘘や言い逃れはしない)
4. 互いに教え合い共に成長する
5. チームワークを大切にする
(同僚や他部門が苦しい時は助け合う)
6. 患者様や仲間や家族に感謝する
7. 常に素直な人間になる
(わからない事は素直に認め教えてもらう)
8. 現状に満足せず常に新しい事に挑戦し続ける
9. 笑顔を忘れない
10. 熱く楽しんで仕事に向き合う



日光白根山
2,578 m

男体山

ザ・リッツ・
カールトン日光

皇海山

日光市

塩谷町

矢板市

東北新幹線

鹿沼市

宇都宮市

足尾山地

122

119

E81

119

0 100 150 m



中宮祠小中学校
(体育館)

中宮祠中学校

湖畔第一駐車場

中禅寺温泉街

日光市立中宮
祠小中学校

アドニス

常陸屋

中禅寺温泉

居酒屋 高幡

120

UYA

ショップ

トンカツ 浅井

旅籠なごみ

新月

野州蕎麦処 いなりや

ル湖上苑

東武興業 中禅
寺湖機船営業所

遊覧モーターボート貸ボートのりば

立木観音入口

日光中禅寺湖温泉 ホテル 花庵

らーめん屋敷

けごんプラザ

味処 南摩

なんたい

レストラン滝

すぎもと館

トヨタシェア

中禅寺温泉バスターミナル

日光自然博物館

菱屋

華厳の滝 エレベーター前広場

華厳の滝 つみっこ

ザ・リッツ・カールトン

県道250号

中禅寺ペンション

レストランメープル

星野リゾート 界 日光

ホテル&レスト
ラン コタン

華厳瀑および中宮祠
湖(中禅寺湖)湖畔

華厳滝観瀑台

120



THE RITZ-CARLTON

THE RITZ-CARLTON

THE RITZ-CARLTON
NIKKO







雪が積もっていて風情がありました





栃木の景勝百選

湯ノ湖

LAKE YUNOKO







海拔 1,000 M

日本の道
百選
日光いろは坂
栃木県知事 渡辺文雄








THE RITZ CARLTON
NIKKO















THE THREE WISE LIONS
100% COTTON
MADE IN CHINA
100% COTTON
MADE IN CHINA
100% COTTON
MADE IN CHINA
¥ 8.000 / per

歴史ある日光湯元温泉の源泉を引く湯は、空気に触れると白濁に変わる硫黄泉。リッツカールトン初の温泉。ホテルの温泉とは思えないとてもハイクオリティです。







ここから質問のお時間とします

30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。

本日のまとめ

高齢の方への治療戦略:着床不全に対しての対策

時間が限られている

限られた時間で結果を出さないといけない

胚が弱いため外因の影響を受けやすい

余計な検査や治療は時間的にできない

本当に必要な検査、本当に必要な治療を行う

エビデンスに基づき行うことが求められる

- ①子宮内、卵管内、腹腔内の問題は腹腔鏡手術で解決可能か？
- ②免疫の問題：Th1/Th2検査は有効？エビデンスは？
- ③着床の窓の問題：ERA検査は効果があるか？
- ④移植の方法は自然、ホルモン補充のどちらが良いか？
- ⑤黄体ホルモン補充は内服？経膈？注射？
- ⑥子宮鏡検査は本当にしなくて良いか？
- ⑦慢性子宮内膜炎検査はいつ行うか？難治性に対しては？
- ⑧子宮内フローラ検査はどう治療するか？乳酸菌はどう補うか？
- ⑨子宮内膜擦過術（いわゆる内膜スクラッチ法）は効果があるか？

時間がない高齢の方にとって根拠のない検査や治療は行わない。

根拠に基づき適切な検査と治療を行うことが最も大切。

今回が24回目

- 2021年1月25日に第1回目のオンラインセミナーを行い、毎月1回行い今回が24回目でした。
- コロナ禍でオンラインに切り替えたことでより多くの方に参加して頂く事が出来ました。
- 毎回100名前後、かなり遠方の方や海外の方も参加して頂いています。
- 毎回異なるテーマで自分にとっても作るのは大変ですが実に勉強になります。

第1回:PGT-Aについて

第2回:腹腔鏡手術(ラパロ)について

第3回:良好胚をつくるための刺激方法

第4回:着床障害に対する検査と治療法

第5回:不妊治療の費用と流れ

第6回:不妊治療の基本から

第7回:男性不妊

第8回:良い卵子を作るためには

第9回:着床率向上の工夫

第10回:着床前診断:最新の情報

第11回:FTと腹腔鏡下手術について

第12回:胚培養

第13回:高齢の方の治療戦略

第14回:高齢の方の治療戦略 続編

第15回:40歳代前半に焦点を当てた高齢不妊治療の成功例:ここを改善したら出産できた

第16回:高齢、低AMHで結果を出す治療戦略:成功例をもとに

第17回:高齢で結果を出す方法:ここが他院とのちがい

第18回:高齢で結果を出す秘訣

第19回:PFC-FD:最新技術で妊娠させる!

第20回:保険診療で結果が出なかった場合の治療戦略

第21回:高齢で結果を出している方の共通点

第22回:高齢の方への治療戦略:排卵誘発編

第23回:不妊治療 大質問会

次回のご案内

- 次回のオンライン説明会は2月18日(土)です。
- 3部構成とします。
- 第一部 15:30～16:00: 培養室澤井部長
「培養に関して澤井部長に質問」の時間を取ります。お申し込みの際に質問を受け付けます。

部長

澤井 毅 Takeshi Sawai

資格：日本卵子学会 生殖補助医療胚培養士 / 日本臨床エンブリオロジスト学会 認定臨床エンブリオロジスト

ご来院の皆様へ

培養主任として、スタッフの気持ちをついにし、患者様1人1人と向き合い、患者様に合った培養環境を目指して日々努力していきます。

今後希望するテーマ

- 卵子の量、質を高めるために出来ることについて教えていただきたいです。
- 自分が高齢者なので、今回の様な高齢者向けのアドバイスを頂きたいです。
- 質の良い卵を作るためにできること。具体的に実践方法をしりたい。
- 妊活と日常生活で気をつけること
- **結果が出た方の不妊治療中の運動習慣および生活習慣(医学の観点から)**

今後希望するテーマ

- 卵子の量、質を高めるために出来ることについて教えていただきたいです。
- 移植から出産にこぎつける人の特徴や努力できること。
- 高齢でも卵子の質を上げることは可能なのか。卵子の質をあげる方法。
- とにかく子を授かるために出来ることを教えていただきたいです。

前回の説明会での質問

採卵数を増やすために、規則正しい生活と運動が良いとされていますが、運動はどのくらいが適切なのでしょうか。例えば散歩だと一日何歩などイメージありましたら教えてください。

運動の適切なイメージは過去に論文で示されています。しっかりとデータを提示しますので次回までお待ち下さい。

次回のご案内

- 第二部 16:00～17:00: 結果が出た方の不妊治療中の運動習慣および生活習慣(医学の観点から)
- 第三部 17:00～17:30 質問時間
- 大勢の方のご参加をお待ちしております。

ご清聴ありがとうございました

