

胚移植方法の違いによる癒着胎盤及び妊娠高血圧症候群との関連性

片山 博子・川田 清彌・加川 俊明・片山 富博

医療法人よつばウイメンズクリニック

Associations between embryo transfer methods and risks of placenta accreta and hypertensive disorders of pregnancy

Hiroko Katayama・Kiyoya Kawada・Toshiaki Kagawa・Tomihiko Katayama

Yotsuba Women's Clinic

胚移植方法の違いによる癒着胎盤及び妊娠高血圧症候群との関連性を検討した。2015年から2021年までに当院でART (assisted reproductive technology) 治療により妊娠し出産に至った972例を対象とした。子宮全摘出術が必要となった癒着胎盤4症例、妊娠高血圧症候群の悪化により妊娠34週未満にて帝王切開術を必要とした9症例の胚移植法について検討した。子宮全摘出術が必要となった癒着胎盤4症例すべてがホルモン補充周期による凍結融解胚移植であった。重症妊娠高血圧症候群で帝王切開となった9症例すべてが凍結融解胚移植であり、7症例がホルモン補充周期であった。周産期合併症を減少させるためには、ホルモン補充周期による凍結融解胚移植を避けることが示唆された。当院での胚移植の61.4%がホルモン補充周期による凍結融解胚移植であり、癒着胎盤および妊娠高血圧症候群のハイリスクとなる。凍結融解胚移植における自然周期とホルモン補充周期には妊娠率に差がないため、自然周期を増やす必要がある。40歳以上では新鮮胚移植と凍結融解胚移植には妊娠率に差がなく、積極的に新鮮胚移植も行うべきと考えられた。

We investigated whether different embryo transfer methods are associated with altered risks of placenta accreta and hypertensive disorders of pregnancy. The participants were 972 patients who gave birth following assisted reproductive technology at our hospital between 2015 and 2021. We investigated transplantation methods in four patients with placenta accreta requiring total abdominal hysterectomy and in nine patients who required cesarean section at fewer than 34 weeks of gestation because of worsening hypertensive disorders of pregnancy. All four patients with severe placenta accreta underwent frozen-thawed embryo transfer with hormone replacement cycles. All nine patients with severe hypertensive disorders of pregnancy who required cesarean section underwent frozen-thawed embryo transfer, and seven of these patients underwent hormone replacement cycles. To reduce perinatal complications, we avoided frozen-thawed embryo transfer with hormone replacement cycles. A total of 61.4% of the embryo transfers at our hospital were frozen-thawed embryo transfers using hormone replacement cycles, which pose a high risk for placenta accreta and hypertensive disorders of pregnancy. Efforts are required to increase the number of natural cycles, as there is no difference in the pregnancy rate between natural and hormone replacement cycles in frozen-thawed embryo transfer. Additionally, there was no difference in pregnancy rates between fresh and frozen-thawed embryo transfer in patients aged >40 years, suggesting that fresh embryo transfer should be actively performed.

キーワード：癒着胎盤、妊娠高血圧症候群、ホルモン補充周期、凍結融解胚移植

Key words: placenta accreta, hypertensive disorders of pregnancy, hormone replacement cycle, frozen-thawed embryo transfer

緒 言

生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) によって、日本では2022年に過去最多の77,206人が生まれ、年間出生数の9人に1人がARTにより出生した¹⁾。近年、生殖年齢女性の晩婚化や挙児希望年齢が上昇しているため、その対策としてARTは高い妊娠率や挙児獲得が期待できる手段であり、今後もARTが不妊治療の中心となることは明らかである。ただし、

ARTによる妊娠は自然妊娠と比較して、周産期合併症のリスクが高く、周産期管理を困難にされている²⁾。ART妊娠の様々な合併症の中でも癒着胎盤・妊娠高血圧症候群は重篤な状態となる可能性がある^{3, 4)}。今回、癒着胎盤・妊娠高血圧症の発症率を下げるための胚移植法を検討した。

方 法

2015年から2021年の間に当院にて胚移植を行った

2,891例を対象とし、年齢、排卵誘発方法、黄体補充方法、胚移植数、妊娠率、妊娠転機などの臨床情報について診療録を参照し収集した。癒着胎盤により子宮全摘出術が必要となった癒着胎盤症例と妊娠高血圧症候群の悪化により妊娠34週未満にて帝王切開を必要とした症例について検討した。

胚移植方法別の妊娠率に関する統計学的検定については、 χ^2 検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。

本研究は当院の倫理委員会による承認を受けた上でを行い、オプアウトの手続きについては院内掲示を行い、研究への参加を希望しない患者には当院へ連絡するよう記載した。

成 績

当院では、1,253例が妊娠し（妊娠率43.3%）、流産数は276例、972例が出産に至った。新鮮胚移植が13.3%（384件）、凍結融解胚移植の自然周期が25.3%（731件）、ホルモン補充周期が61.4%（1,776件）とホルモン補充が非常に多く用いられている（表1）。

それぞれの移植方法による年代別の妊娠率は、20歳代は新鮮胚移植22.2%、凍結融解胚移植の自然周期が70%、ホルモン補充周期が61.7%、30～34歳は新鮮胚移植43.2%、凍結融解胚移植の自然周期が67.5%、ホルモン補充周期が59.4%、35～39歳は新鮮胚移植28.3%、凍結融解胚移植の自然周期が45%、ホルモン補充周期が50.6%、40歳以上は新鮮胚移植22.1%、凍結融解胚移植

の自然周期が25.9%、ホルモン補充周期が26.8%であった。30歳代までは新鮮胚移植は凍結融解胚移植と比べて明らかに妊娠率が低かった。ただし、40歳以上では新鮮胚移植と凍結融解胚移植の妊娠率に有意差はなかった。また、すべての年齢で凍結融解胚移植の自然周期とホルモン補充周期との間に有意差はなかった（図1）。

癒着胎盤により子宮全摘術が必要であった重篤な癒着胎盤の症例が4例、妊娠高血圧症候群の悪化により妊娠34週未満で帝王切開が必要となった症例が9例あり、それらの移植方法について検討した。重篤な癒着胎盤4例のすべてが、ホルモン補充周期による凍結融解胚移植であった（表2）。重症妊娠高血圧症候群で帝王切開となった症例9例のすべてが凍結融解胚移植であり、さらにそのうち7例がホルモン補充周期であった（表3）。

考 案

ARTによる妊娠は自然妊娠と比較して周産期合併症のリスクが高いと思われるが、50のコホート研究のメタアナリシスでは、母体について、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、分娩前出血、産後出血、羊水過多、羊水過少、帝王切開率、すべてでリスクが上がっており、児についても、早産、低出生体重児、周産期死亡率、先天奇形などリスクが高いことが報告されている²⁾。

日本では胚移植において、凍結融解胚移植の割合が増加しており、2022年ART出生児の93.5%が凍結融解胚移

表1 患者背景および移植方法による妊娠率(当院2015–2021年)

	新鮮胚移植 384件 (13.3%)	凍結融解胚移植・自然周期 731件 (25.3%)	凍結融解胚移植・ホルモン補充周期 1776件 (61.4%)
平均年齢(歳)	37.5±4.5	37.4±4.1	36.8±4.7
排卵誘発			
自然	11	541	
クロミフェンクエン酸塩	42	0	
シクロフェニル	22	81	
レトロゾール	53	11	
FSH/hMG	18	98	
GnRHアゴニスト法	132		
GnRHアンタゴニスト法	106		
黄体補充			
エストロゲン(内服あるいは貼付剤) + プロゲステロン(腔錠 + 内服)	89	167	1768
エストロゲン(内服あるいは貼付剤) + プロゲステロン(内服)	0	2	8
プロゲステロン(腔錠 + 内服)	295	549	0
プロゲステロン(内服)	0	13	0
胚移植			
初期胚1ヶ	210	58	114
胚盤胞1ヶ	173	655	1640
2ヶ移植	1	18	22
AHAあり	0	43	253
妊娠率	111 (28.9%)	336 (46.0%)	806 (45.4%)

FSH: follicle stimulating hormone
hMG: human menopausal gonadotropin
GnRH: gonadotropin releasing hormone
AHA: assisted hatching

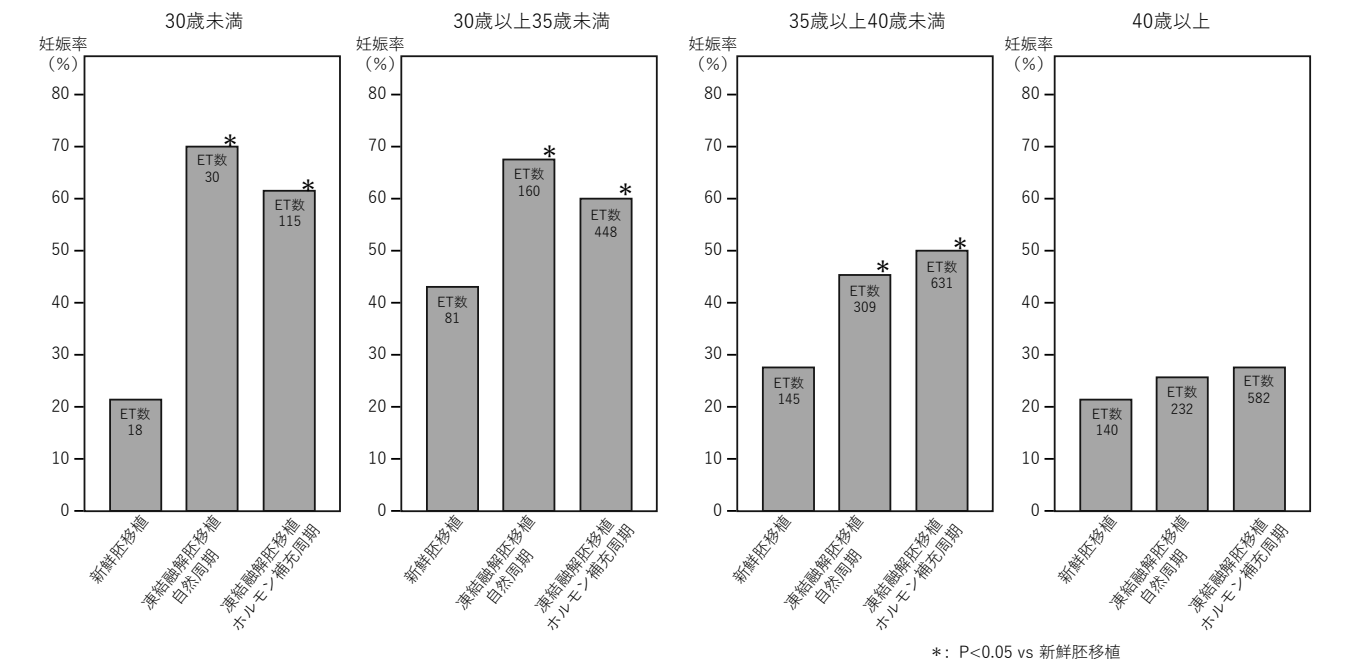


図 1 年齢別，移植方法による妊娠率の違い（当院2015－2021年）
ET: embryo transfer

表 2 子宮全摘術が必要であった癒着胎盤の4症例

年齢 (歳)	妊娠分娩歴	合併症	不妊因子	c-IVF or ICSI	移植時 子宮内膜厚 (mm)	初期胚移植 or 胚盤胞移植	新鮮胚移植 or 凍結胚移植	ホルモン補充周期 or 自然周期	分娩様式	在胎週数	出血量 (g)	手術様式	出生時体重 (g)	Apgar score (1分/5分)	臍帯動脈pH
31	G1P0	3cmの子宮筋腫	卵管因子	c-IVF	9.8	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	経膣分娩	40w0d	10000	腹式単純子宮全摘出術	3590	8/9	7.41
35	G2P1	なし	卵管因子	c-IVF	14.8	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	経膣分娩	39w6d	不明	腹式単純子宮全摘出術	2970	8/9	7.19
33	G3P1	双頸双角子宮 既往帝王切開術	子宮奇形	c-IVF	8.7	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	帝王切開術 (前回帝王切開術)	38w4d	5614	右側子宮腔上部切断術	3818	8/9	不明
39	G7P1	胎盤遺残既往	不明	c-IVF	9.1	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	経膣分娩	40w5d	不明	腹式単純子宮全摘出術	3932	不明	不明

c-IVF: conventional in vitro fertilization
ICSI: intra cytoplasmic sperm injection

表 3 妊娠34週未満で帝王切開が必要となった妊娠高血圧症候群の9症例

年齢 (歳)	妊娠分娩歴	合併症	不妊因子	c-IVF or ICSI	初期胚移植 or 胚盤胞移植	新鮮胚移植 or 凍結胚移植	ホルモン補充周期 or 自然周期	在胎週数	妊娠合併症	出生児体重 (g)	Apgar score (1分/5分)	臍帯動脈pH
32	G2P0	ベ-ット病	卵管因子	c-IVF	初期胚移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	31w4d		1099	不明	不明
40	G1P0	なし	卵管因子	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	24w5d	胸水貯留	476	1/6	7.33
25	G2P0	なし	不明	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	33w2d		2036	不明	不明
35	G3P2	なし	不明	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	自然周期	29w4d		834	不明	不明
40	G2P0	なし	卵管因子	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	30w6d	HELLP症候群	1430	3/5	7.30
42	G1P0	妊娠糖尿病	卵管因子	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	29w5d	HELLP症候群	977	5/8	7.26
31	G1P0	IgA腎症	卵管因子 子宮内膜炎	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	自然周期	33w1d	胸水貯留	1474	6/7	7.25
37	G3P1	なし	卵管因子	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	32w1d		1444	5/8	不明
42	G3P1	なし	卵管因子	c-IVF	胚盤胞移植	凍結胚移植	ホルモン補充周期	30w1d		1106	不明	不明

c-IVF: conventional in vitro fertilization
ICSI: intra cytoplasmic sperm injection

植により妊娠している¹⁾。当院でも胚移植の86.7%が凍結融解胚移植であり高い割合となっている(表1)。

Ishihara et al.⁵⁾の報告では、凍結融解胚移植は新鮮胚移植と比較して、癒着胎盤(aOR 3.16, 95%CI 1.71~6.23)と妊娠高血圧症候群(aOR 1.58, 95%CI 1.36~1.86)の危険性が高くなることが報告されている。さらに、凍結融解胚移植がなぜ周産期合併症を多くするかを検討するために、胚移植時の子宮内膜調整法に着目して解析した報告がある。凍結融解胚移植を行う場合に、ホルモン剤を投与して疑似的に子宮内膜をつくるホルモン補充周期は自然の排卵に合わせて移植する自然周期と比べると帝王切開率、早産、過期産、妊娠高血圧症候群、癒着胎盤などのリスクが高くなっており、特に癒着胎盤(aOR 6.91, 95%CI 2.87~16.66)と妊娠高血圧症候群(aOR 1.43, 95%CI 1.11~1.80)の危険性が高くなることが報告されている⁶⁾。

一般に癒着胎盤のリスク因子として、前置胎盤・帝王切開などの子宮手術の既往・母体高齢・多産・高血圧合併・子宮奇形・アッシャーマン症候群や既往癒着胎盤なども報告されている⁷⁾。胚移植の方法によって癒着胎盤のリスクが異なり、ホルモン補充周期の凍結融解胚移植>自然周期の凍結融解胚移植>新鮮胚移植の順に癒着胎盤のリスクが高くなっている⁸⁾。今回の4症例においても、子宮筋腫合併、多産、子宮奇形、帝王切開の既往、胎盤遺残既往などのリスク因子が含まれており、ホルモン補充の融解胚移植であったことがさらに癒着胎盤のリスクを高めた可能性も示唆された。

ホルモン補充周期で周産期合併症のリスクが上昇する機序は解明されてはいないが、黄体の有無が関与している可能性がある⁹⁾。自然の排卵では卵巣に黄体が形成され、その黄体から分泌されるリラキシンやVEGF(vascular endothelial growth factor)などが胎盤形成に重要であるのではないかとされている。妊娠中の黄体のみから分泌されるリラキシンは強力な血管拡張作用があり、腎機能や体液調整機能に大きく影響する可能性が示唆されている。また、VEGFは胎盤形成における血管新生に関わると考えられる。黄体からはエストロゲンやプロゲステロンなどの性ホルモンのみならず、リラキシンやVEGFなどが作られており、血管拡張作用や血管新生から胎盤形成に重要な役割を持つと考えられる。ホルモン補充周期での融解胚移植では、この黄体の形成がないためにこれらの因子が作用しないため、胎盤形成不全や胎盤子宮の接着異常が生じ、妊娠高血圧症候群や癒着胎盤の原因となる可能性がある。よって、周産期合併症を減らすためには、新鮮胚移植や凍結融解胚移植の自然周期を増やすことが対策になると考えられる。

当院では、新鮮胚移植が13.3%、凍結融解胚移植の自然周期が25.3%、ホルモン補充周期が61.4%とホルモン

補充が明らかに多いとの結果が出ている。当院でのそれぞれの移植方法による妊娠率を比較すると、30歳代までは新鮮胚移植は凍結融解胚移植と比べて明らかに妊娠率が低かったが、40歳以上では新鮮胚移植と凍結融解胚移植の妊娠率に有意差はなく、またすべての年齢で凍結融解胚移植の自然周期とホルモン補充周期との間に有意差はなかった(図1)。

海外の多施設のデータでは新鮮胚移植と凍結融解胚移植の出生率には差がなかったとの報告もあり、唯一差があるのは、新鮮胚移植がOHSS(Ovarian Hyperstimulation Syndrome)の発症率が高いということがあり、OHSSを回避できるのであれば、妊娠までの期間の短縮・経済的負担の軽減からも新鮮胚移植が推奨されている¹⁰⁾。また他の報告によると、年齢別の新鮮胚移植と凍結融解胚移植の出生率を比較すると、35歳未満では、融解胚移植の方が新鮮胚移植と比較して出生率が高いが、35歳以上では、新鮮胚移植と凍結融解胚移植の出生率には差はないと報告している¹¹⁾。海外のデータでは、凍結融解胚移植については自然周期とホルモン補充周期の妊娠率には差はないと報告されている¹²⁾。日本でのデータは、凍結融解胚移植における自然周期とホルモン補充周期の比較から、妊娠率・出生率・流産率のいずれも自然周期の方がわずかに良い結果となっている⁶⁾。

凍結融解胚移植における自然周期はホルモン補充周期と比較すると、長所はホルモン補充を必要としないため経済的負担の軽減があり、短所は患者が排卵障害を認めないことが原則で、さらに排卵日を特定する必要があるため患者来院の頻度が増え、日程調整が困難であることが挙げられる。それに対し、ホルモン補充周期の長所は、日程調整が可能であり、患者の卵巣機能に影響されないことである。短所としては、ホルモン剤の使用が非常に多く経済面の負担が挙げられる。新鮮胚移植、凍結融解胚移植の自然周期、ホルモン補充周期についてそれぞれの長所・短所はあるが、周産期合併症を減らすためには、新鮮胚移植や凍結融解胚移植の自然周期を増やすことが対策になると考えられる。

凍結融解胚移植における自然周期を行うためには、排卵に合わせて移植を行うため排卵障害がないことが原則となる。アロマターゼ阻害剤であるレトロゾールは排卵障害に対し排卵誘発剤として使用されるが、クロミフェンクエン酸塩と違い子宮内膜は薄くならないことが利点である。レトロゾールを使用した周期にて融解胚移植を行い、妊娠率・流産率ともに、自然周期やホルモン補充周期より良い結果となったとの報告もあり¹³⁾、排卵障害のある症例に自然周期を行うためには、排卵誘発剤の使用が考慮される。

凍結融解胚移植における自然周期とホルモン補充周期には妊娠率に差がないため、凍結融解胚移植は自然周期

を増やす必要がある。排卵障害がある場合もレトロゾールを使用することで、自然周期と同じ黄体の形成された移植が可能となる。また、新鮮胚移植と凍結融解胚移植には妊娠率が30歳代までには有意差があるが、40歳以上では有意差がなくOHSSのリスクも低いため積極的に新鮮胚移植も行うべきと考えられた。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会令和5年度臨床倫理委員会 登録・調査小委員会報告（2022年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2024年7月における登録施設名）。日産婦誌 2024；76：1588-1610.
- 2) Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2016; 105: 73-85. e6.
- 3) 佐治正太, 長谷川潤一. 【数値からみる周産期医療 産科編】産科合併症 胎盤異常&臍帯異常. 周産期医 2023；53：1208-1213.
- 4) 渡辺員支. 【数値からみる周産期医療 産科編】産科合併症 妊娠高血圧症候群. 周産期医 2023；53：1203-1207.
- 5) Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014; 101: 128-133.
- 6) Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod* 2019; 34: 1567-1575.
- 7) 高木耕一郎. 癒着胎盤. 日産婦誌 2009；61：N-62-66.
- 8) Matsuzaki S, Nagase Y, Takiuchi T, Kakigano A, Mimura K, Lee M, Matsuzaki S, Ueda Y, Tomimatsu T, Endo M, Kimura T. Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 9205.
- 9) Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril* 2020; 113: 252-257.
- 10) Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, Van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011184.pub3> [2025.02.09]
- 11) Lattes K, López S, Checa MA, Brassesco M, García D, Vassena R. A freeze-all strategy does not increase live birth rates in women of advanced reproductive age. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37: 2443-2451.
- 12) Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003414.pub3> [2025.2.9]
- 13) Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. Pregnancy and neonatal outcomes following letrozole use in frozen-thawed single embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2017; 32: 1244-1248.

【連絡先】

片山 博子
医療法人よつばウイメンズクリニック
〒761-8044 香川県高松市円座町 375 番地 1
電話：087-885-4103 FAX：087-885-4102
E-mail：hirokode7@gmail.com

