

# Q 29 妊娠率や出生率を向上させる治療法はありますか

**A** 高濃度ヒアルロン酸を含む培養液は、妊娠率や出生率を向上させます。反復着床不全の方についても、妊娠成績を改善する可能性があります。しかし、SEET法や子宮内膜スクラッチについてはまだ明確な治療効果が報告されていません。薬剤では低用量アスピリンと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ります。また、タクロリムスなどによる免疫抑制剤の使用も考慮されています。

## 高濃度ヒアルロン酸培養液

ヒアルロン酸は自然に存在する物質で、人の卵胞液や子宮内膜にも存在しており、水分を引き付けて組織を潤わせ、粘り気を出す作用を持っています。胚が子宮内膜に着床する際に、ヒアルロン酸が胚周囲の粘り気高め、子宮内膜に結合しやすくする働きがあるのではないかと考えられています。胚は胚移植用の培養液に移してから移植しますが、胚移植用の培養液に高濃度のヒアルロン酸を加えると妊娠率や出生率が向上します。

初回の胚移植で高濃度のヒアルロン酸を含む培養液を使用した場合、低濃度ヒアルロン酸を含む培養液、あるいはヒアルロン酸を含まない培養液を使用した場合と比べて出生率が上がり、副作用や流産率などは変わらなかったという報告があります。また、43歳以下で4回以上胚移植に成功しなかった患者さんを対象とした研究でも、高濃度ヒアルロン酸を含む培養液を使用した場合は妊娠率・出生率ともに上昇したという報告もあります。これらの研究により、高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用の培養液には一定の効果があると考えられています。

## SEET法

正常な着床には、胚と子宮内膜が互いに影響し合う相互作用が働き、それには胚から分泌されるタンパク質が関与しているといわれています。しかし、体外受精は受精と胚培養が子宮の外で行われるため、胚と子宮内膜の相互作用が不十分と考えられています。体外受精で行う胚培養では、培養液に胚から分泌されるタンパク質が含まれているため、培養液の上澄み液を胚移植前に子宮内腔に注入するSEET法(stimulation of endometrium-embryo transfer法)が開発されました。

しかし、反復着床不全や初回の不妊治療の患者さんにおいて、SEET法が不妊治療の成績を改善したという結果はまだ出ておらず、SEET法の効果は現段階では結論が出ていません。一方で、SEET法によって流産・早産・多胎・異所性妊娠・胎児奇形などが起こったという報告はなく、危険性は低いと考えられています。

## 子宮内膜スクラッチ

子宮内膜の一部に傷をつけ、妊娠率の向上を目指す方法です。傷が修復される過程では、胚が着床する際に分泌される物質と同じ物質が分泌されます。そのことから、子宮内膜に傷をつけることによって胚が着床しやすい状態となり、妊娠率が上がるのではと考えられるようになりました。

しかし、子宮内膜スクラッチにより妊娠率が上がるという報告がある一方、まったく上がらなかったという報告もあります。そのため、現段階では子宮内膜スクラッチが「妊娠率を高める可能性がある」とはいえず、「まだ明確ではない」としています。治療の対象者、治療のタイミングや回数、使用する器具の種類などについてもさまざま検証が行われていますが、「こういう場合に効果がある」といった一定の見解は得られていません。

## 薬剤による治療

反復着床不全の原因として、受精卵の異常や子宮内膜の異常などが挙げられます。子宮内膜の異常が疑われる場合、以下の薬剤が着床率を向上させる可能性があるといわれています。おおまかに血流を改善するものと、免疫系に作用するものがあります。

### 治療の有効性が期待されている薬剤

種類	働き	不妊治療における効果
アスピリン (アセチルサリチル酸)	抗炎症・血管拡張・抗血小板 <sup>※1</sup> の作用がある。消炎鎮痛で使用する際は高用量で、血液循環の改善で使用する際には低用量(low dose aspirin:LDA)となる。	卵巣と子宮の血流を増やすことで、卵子の質を改善し、また子宮内膜を厚くして着床しやすくすることが期待される。
グルココルチコイド (プレドニゾン)	グルココルチコイドは副腎皮質ホルモンの一つで、抗炎症・血糖上昇作用などがあり、生命の維持に不可欠。プレドニゾンはグルココルチコイドから作られる合成副腎皮質ホルモン製剤。	免疫細胞の代表格であるリンパ球の作用を抑制するため、子宮内膜が受精卵を受け入れる機能を上げることが期待されている。

※1 血小板:血液中に含まれる成分の1つで、出血を止める作用がある。抗血小板作用は、血小板の凝集を阻害する作用のこと。

以下の薬剤は、反復着床不全に対して有効である可能性が示されていますが、科学的なデータはまだ不十分であり、副作用の観点からも、使用にあたっては医師と十分に相談する必要があります。

### 使用が試されている薬剤

薬剤名	働き	不妊治療における効果
ヘパリン	血栓塞栓症などに使用される抗凝固薬。副作用に肝機能障害やヘパリン起因性血小板減少症 <sup>※2</sup> などがあるため、定期的な血液検査が必要となる。	抗凝固作用の他に、抗炎症・血管新生作用があるため、着床率を向上させる可能性がある。
タクロリムス	肝臓、腎臓、心臓などの臓器移植後の免疫抑制目的に使用される。	リンパ球の作用を抑制するため、子宮内膜が受精卵を受け入れる機能を上げる可能性がある。
ヒドロキシクロロキン	マラリアの治療薬として長年使用されてきた。日本では全身性エリテマトーデスなど一部の自己免疫性疾患に保険適応がある。	抗血栓・抗炎症作用があり、免疫異常による反復着床不全に有効である可能性があると考えられる。
免疫グロブリン	免疫抑制薬として用いられ、Th1/Th2比を正常化するなどの作用がある。	リンパ球の機能を安定させるなどの作用により、妊娠の成立・維持に役立つ可能性がある。
脂肪乳剤	大豆油と卵黄レシチンから成り、主に手術前後の栄養補給に使用される。	リンパ球を含む免疫系を安定させるなどの働きがあるとされ、着床不全に対して用いられることがある。
TNF <sup>※3</sup> 阻害薬	関節リウマチ、ベーチェット病、川崎病、炎症性腸疾患など免疫系の疾患に使用される。	免疫系を安定させて抗炎症作用を発揮するため、着床不全に対して用いられることがある。

※2 ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT):ヘパリンにより、血小板や免疫系に異常な活性化が起こり、血栓症やさまざまな臓器の障害を引き起こす。使用するヘパリンの種類によるが、0.1~数%の割合で起こるとされる。

※3 TNF:腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor)の略語で、免疫反応において重要な役割を果たす物質のひとつ。

**【参照生殖医療ガイドライン CQ】**

- CQ31：反復着床不全に SEET 法は有効か？ SEET 法は不妊治療に有効か？（反復着床不全に限らない場合）
- CQ33：反復着床不全に高濃度ヒアルロン酸含有培養液は有効か？ 高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用培地は不妊治療に有効か？
- CQ34：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？
- CQ35：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 等是不妊治療に有効か？