

オンライン説明会2025/6/28

PFC-FD 投与
高齢症例に対して当院の工夫

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下さい。

録画、録音、スクリーンショットはご遠慮ください。

- ・今回の内容は昨年のIVF学会のシンポジウムで用いたスライドを一部改変しているもののほぼ同じスライドを使用しているため表現が一部難しい箇所もありますがなるべくわかりやすく説明します。

卵巣、子宮の若返り:PFC-FD

血液由来加工受託サービス

PFC-FD

Platelet-derived Factor Concentrate Freeze Dry

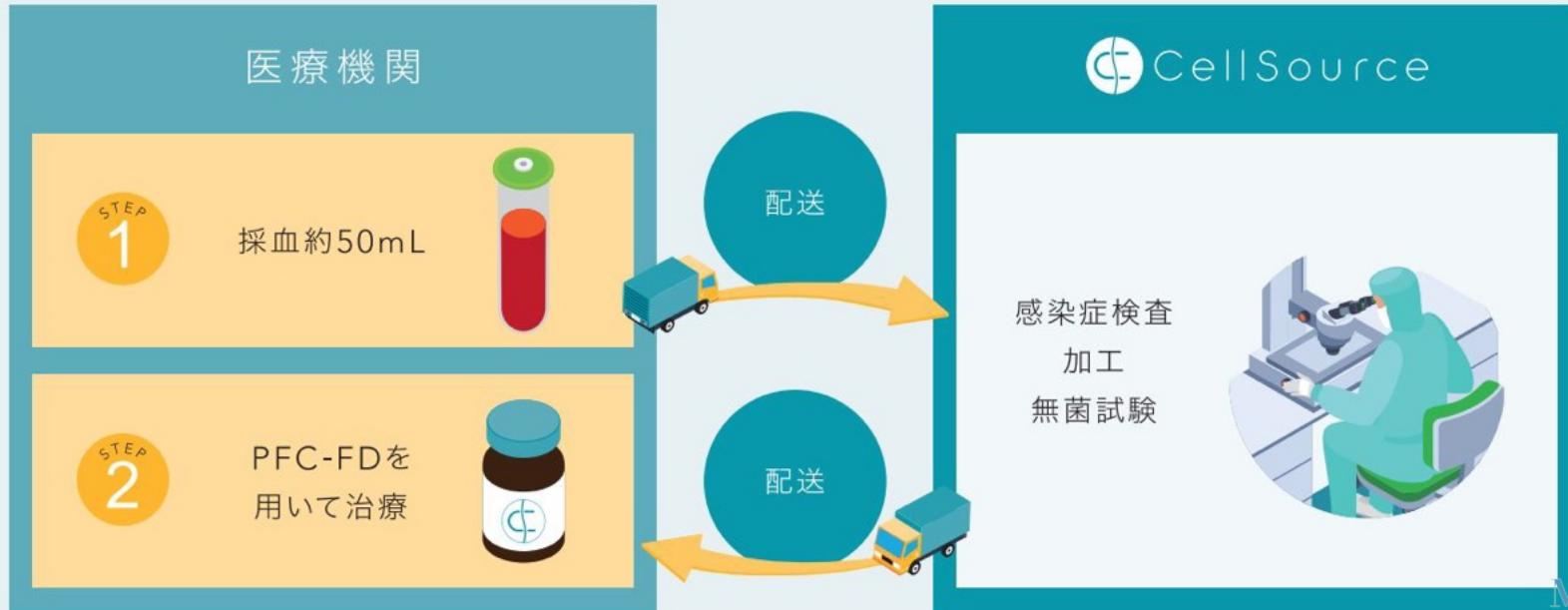
血小板由来因子濃縮物-凍結乾燥



PRP療法とは?(Platelet Rich Plasma)

自己血から抽出した多血小板血漿(PRIP)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。



PFC-FDとは

「PFC-FD(Platelet-derived Factor Concentrate Freeze Dry)」は、「成長因子」を高濃度に含んだ多血小板血漿(PRP)から「成長因子」のみを抽出・濾過して無細胞化。さらに、凍結乾燥したものです。「成長因子」の自己組織修復・抗炎症作用などを促すはたらきを活用し、さまざまな分野の治療に用いられ、その効果が期待されています。

成長因子のはたらき

PDGF

血管新生、細胞増殖
コラーゲン、コラゲナーゼ合成
マクロファージの活性化

EGF

幹細胞の増殖
分化他成長因子の
効果増強

VEGF

血管新生
血管内皮細胞の
増殖

FGF

筋細胞の増殖
血管新生

TGF- β

線維芽細胞の増生
新生創傷治癒を
促進

HGF

血管新生
線維化抑制

IGF-1

筋芽細胞
線維芽細胞の遊走
タンパク合成

PRPは様々な医療で用いられている

- ・歯科
- ・口腔外科
- ・美容外科
- ・皮膚科
- ・形成外科
- ・整形外科
- ・血管外科
- ・再生医療

PFC-FDとは

Platelet Derived Factor Concentrate Freeze Dry

- 50ml採血して多数の成長因子が含まれる製剤を作ります。
- 組織の再生や増殖を促すことが可能です。
- 血小板由来の成長因子を凍結乾燥したものがPFC-FDです。
- 特殊なフィルターで細胞成分を除いているところがPRP(Platelet Rich Plasma)との違います。

今回当院の3年間における子宮内、卵巣内投与をまとめたため具体的な方法、結果、工夫、課題、今後の展望などを示したい。

本日の予定

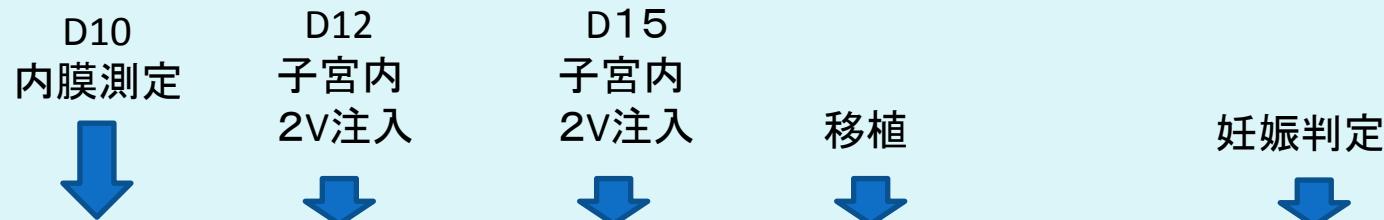
- (1) PFC-FD 子宮内投与
- (2) PFC-FD 卵巣内投与
- (3) 論文考察
- (4) 今後の展望
- (5) 結語
- (6) 質問

方法

- 投与時期
- 投与回数
- 投与濃度
- 投与方法
- 移植胚
- 安静時間
- 投与に用いる機材

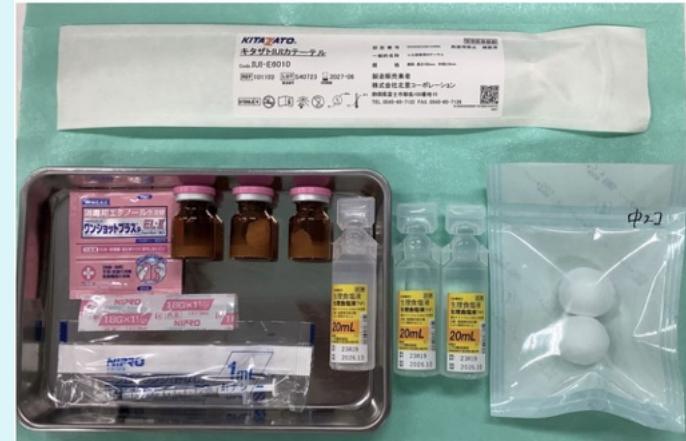
投与時期、回数

- 移植周期10日目前後で子宮内膜を計測。内膜が移植可能と判断したらPFC投与へと進んだ。
- 12日目前後及び15日目前後にPFC-FDを子宮内へ投与した。
- 投与回数は1回または2回とした。



投与濃度

- ・2バイアルと6バイアルで選択できるが、原則として6バイアルで作成した。
- ・注入量は1バイアルから3バイアルとし
- ・生食0.5mlで溶解した。
- ・使用本数は本人と相談の上決定した。
- ・内膜が薄い場合は3バイアルとした。
- ・溶解後30分以内に注入を終える。

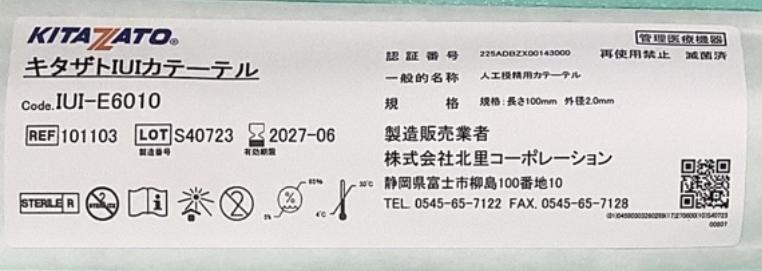


移植胚、移植個数、プロトコール

- ・移植胚は3日目胚または胚盤胞とした。
- ・3日目胚は1個～2個移植。胚盤胞は1個移植。
- ・内膜が薄い場合HRT周期をメインとした。
- ・周産期予後も考え自然周期やレトロゾールも行った。
- ・凍結胚をメインとしたが希望により新鮮胚も行った。
- ・PGT-Aは適応を満たしており希望される方には施行した。

安静時間、使用機材

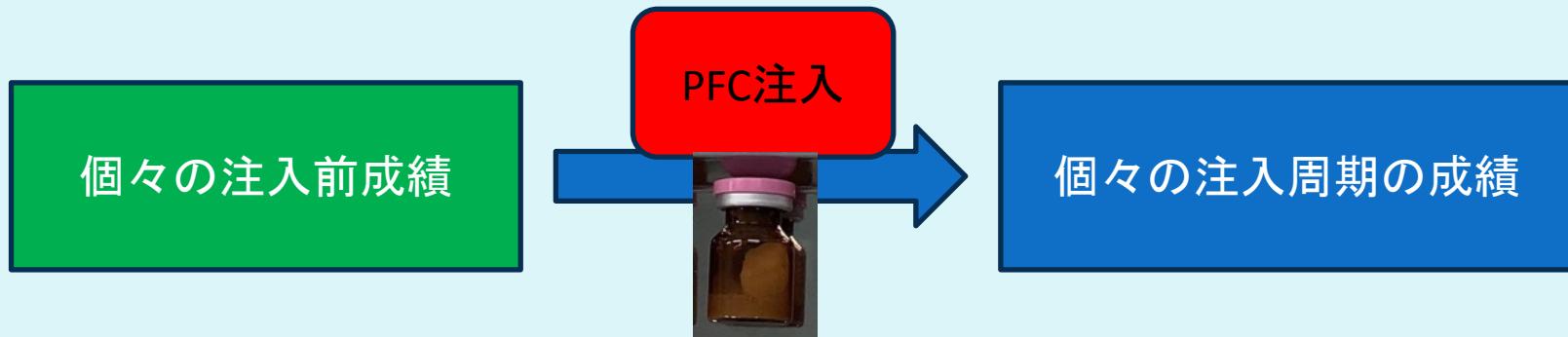
- ・特別安静時間は設けなかった。
- ・経腹エコ一下に膀胱充満で経腔で注入。
- ・キタザトIUIカテーテルを使用。
- ・ソフトを用い、入らない場合ハードを使用。



子宮内投与 検討及び結果

検討

個々の症例においてPFCを入れる前後で内膜の厚さや臨床成績が改善するかどうかを前後で比較検討した。



疑問:効果がいつまで続く?

疑問としてPFCの効果をどこで判断するか?
そのため注入の効果がいつまで続くかも検討した



疑問: 内膜が薄いと効きにくい?

疑問として子宮内膜が薄いと効果が出にくいのでは?
そのため内膜が薄い群と厚い群に分けて検討した



8ミリ未満の群

8ミリ以上の群

疑問: 高齢だと効きにくい?

疑問として高齢だと効果が出にくいのでは?
そのため43歳未満と43歳以上に分けて検討した



43歳未満の群

43歳以上の群

卵巢内投与

方法

- ・セッティング
- ・機材
- ・注入部位
- ・注入回数
- ・注入時期
- ・注入方法
- ・投与間隔

セッティング

生食1MLに2バイアル溶解

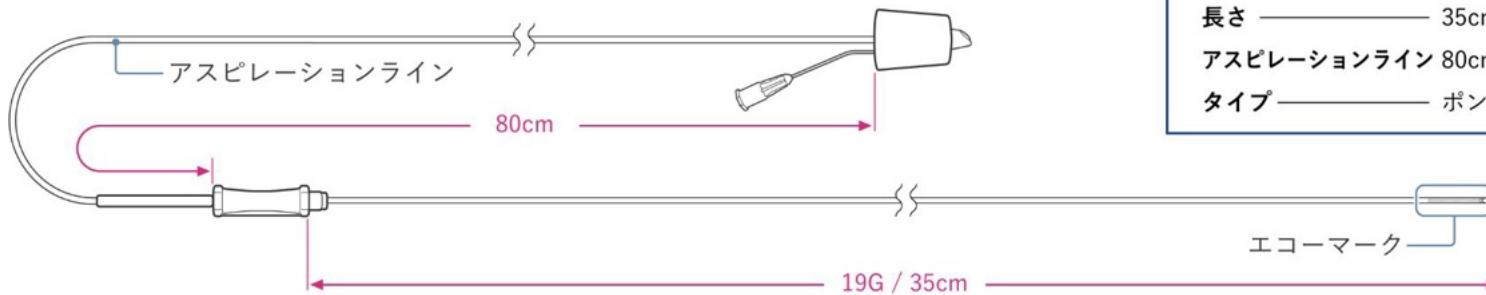
穿刺直前に作成(10分以内に使用)

北里23ゲージを使用。当初は北里21Gだったが針が太く液が漏れるため23に変更。細い針の方が調整がしやすい。

機材

北里23ゲージ採卵針が最適
細ければ細い程好ましい

シングルルーメン採卵針



OPU-A80L19G350B

シングルルーメン採卵針

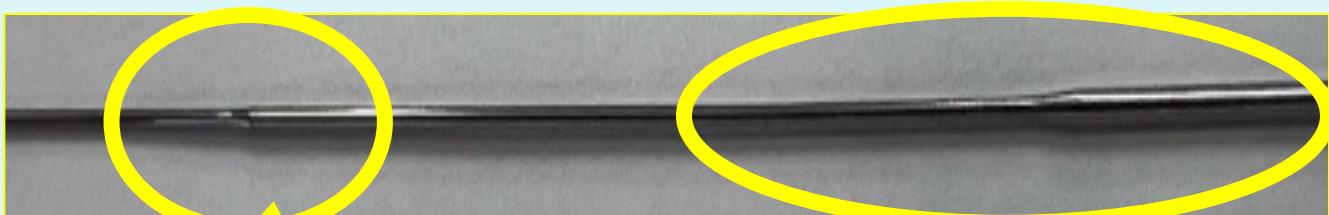
外径 1.06mm(19G)

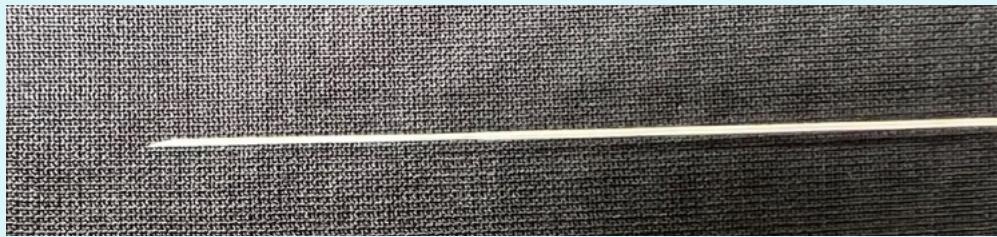
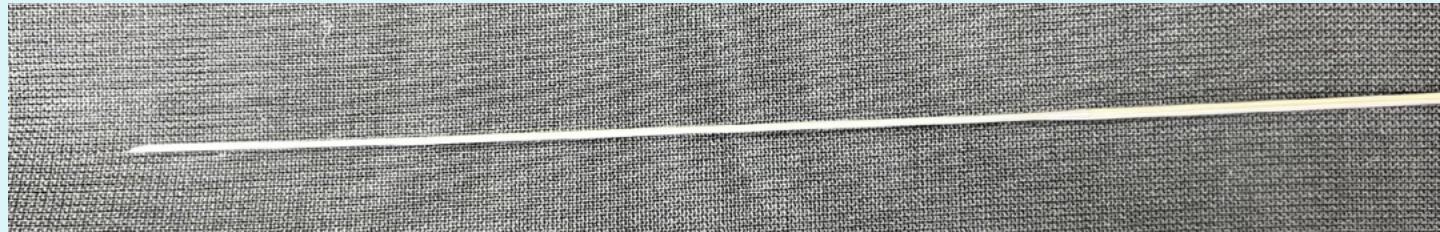
長さ 35cm

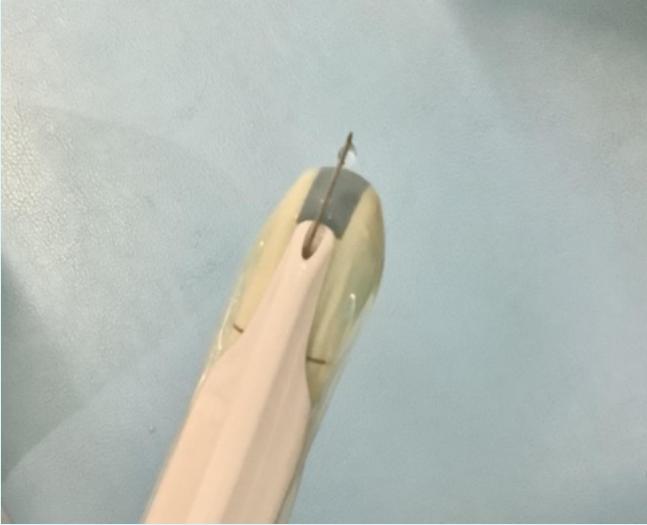
アスピレーションライン 80cm

タイプ ポンプタイプ

テーパー採卵針ジョイント形状(幅拡大図)OPU-A80L18-21-23G300B



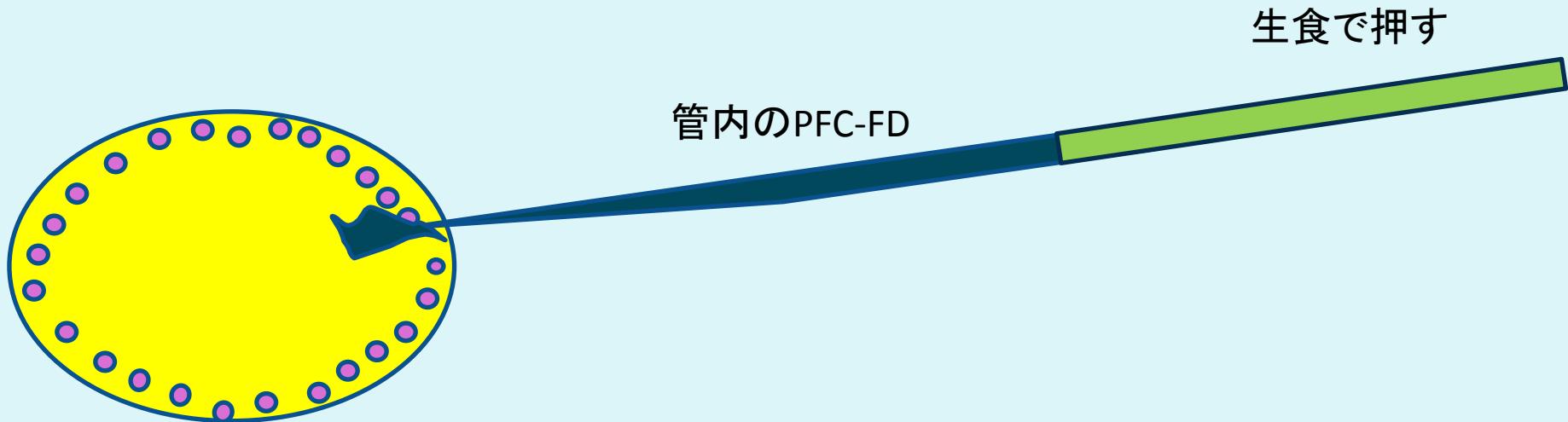




1. 針先に1~2適出るところまでPFCを採卵針に満たす(1.1ml全量)
2. 生食を0.1mlずつ注入

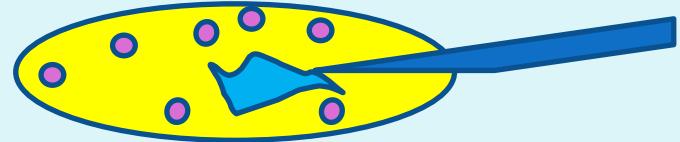
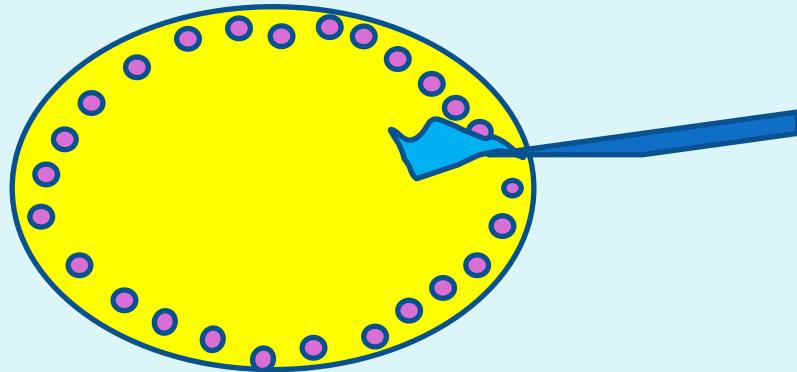
卵巣と接続部まで距離があることが問題。

穿刺針先端までPFC-FD溶液で満たし管内のPFCは最後
生食で押して使用。



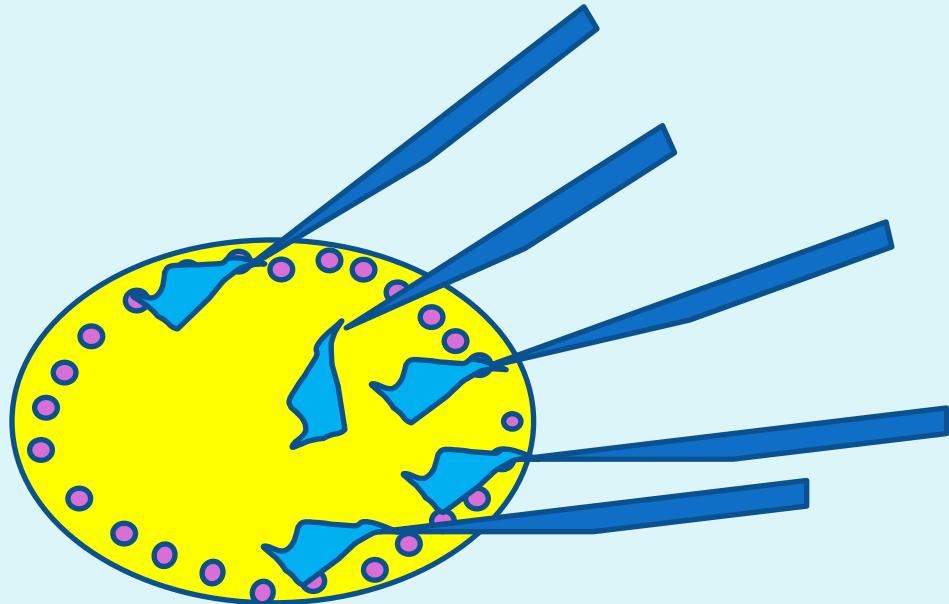
注入部位

可能な限り卵巣皮質(ここに卵子がある)に入る。
卵巣が萎縮している場合皮質に入れるのは困難で周囲に入れる
と漏れてしまうため、実質に入れた。



注入回数

1回に0.1mlずつ注入。5回刺して計0.5ml使用。両側で計1ml。
すぐに抜くと漏れるため**数秒待ってから針を抜く。**



PFC-FDの注入時期

卵胞期は卵巣が固く小さく注入がしにくい

卵巣機能不全では卵巣が線維化していて固く卵胞期では困難

採卵時は卵巣が大きく注入しやすく、hCGを打っているので卵巣が柔らかいため卵巣全体に万遍なく浸透させることが可能。

また採卵と同日に行う事で患者負担も減る。

卵胞発育がある場合採卵日に局所麻酔で行っている。

PFC-FDの投与間隔

症例により背景が異なるため様々だが概ね以下の方法
PFC-FDは全症例6Vで作成

月1回、2Vを採卵の際に両側卵巣へ注入

翌月も2Vを採卵の際に卵巣へ注入 連続して行う

卵巣投与の内膜への効果も期待して翌月に移植

移植の際に2V子宮内に入れて移植を行う。



PFC-FD卵巣内投与実施対象基準

(以下のどちらかとした)

- ①AMH が1 ng/ml未満の低値
- ②以前に体外受精を行っても獲得卵子数が3個以下で妊娠に至らなかった患者



検討方法

対象患者に対して、PFC-FDを卵巣内に注入することにより、注入前の採卵周期と比較して採卵数、MⅡ卵数、受精卵数、移植可能胚数、妊娠者数が向上するかどうかを検討した。

43歳未満のグループと43歳以上のグループに分けて比較検討した。

論文考察



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Autologous platelet-rich plasma for assisted reproduction (Review)

Vaidakis D, Papapanou M, Siristatidis CS

Cochrane Database Syst Rev. 2024 Apr 29;4(4):
CD013875. doi:10.1002/14651858.CD013875.pub2.

PRP子宮内注入の成績(低バイアス群)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention	Risk with intrauterine PRP				
Live birth (or ongoing pregnancy)	174 per 1000	188 per 1000 (74 to 398)	OR 1.10 (0.38 to 3.14)	94 (1 RCT)	 Very low^a	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP injection on live birth.
Miscarriage	43 per 1000	42 per 1000 (6 to 244)	OR 0.96 (0.13 to 7.09)	94 (1 RCT)	 Very low^a	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP injection on miscarriage.
Clinical pregnancy	261 per 1000	354 per 1000 (184 to 570)	OR 1.55 (0.64 to 3.76)	94 (1 RCT)	 Very low^a	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP injection on clinical pregnancy.
Adverse events: ectopic pregnancy	0 per 1000	0 per 1000 (1 to 48)	OR 2.94 (0.12 to 73.95)	94 (1 RCT)	 Very low^a	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP injection on ectopic pregnancy.

出産 (OR 1.10, 95% CI 0.38 to 3.14; 94 women)

流産 (OR 0.96, 95% CI 0.13 to 7.09; 94

PRP子宮内注入の成績(全ての群)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention or placebo	Risk with intrauterine PRP				
Live birth (or ongoing pregnancy)	142 per 1000	283 per 1000 (161 to 446)	OR 2.38 (1.16 to 4.86)	564 (6 RCTs)	⊕⊕⊕ Very low^a	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion or injection on live birth (or ongoing pregnancy).
Miscarriage	32 per 1000	48 per 1000 (19 to 117)	OR 1.54 (0.59 to 4.01)	504 (5 RCTs)	⊕⊕⊕ Very low^b	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion or injection on miscarriage.
Clinical pregnancy	195 per 1000	349 per 1000 (266 to 441)	OR 2.22 (1.50 to 3.27)	824 (9 RCTs)	⊕⊕⊕ Very low^c	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion or injection on clinical pregnancy.
Adverse events: multiple pregnancy	33 per 1000	85 per 1000 (27 to 234)	OR 2.68 (0.81 to 8.88)	240 (2 RCTs)	⊕⊕⊕ Very low^d	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion on multiple pregnancy.

出産または妊娠継続 (OR 2.38, 95% CI 1.16 to 4.86; $I^2 = 54\%$; 6 studies, 564 women)

流産 (OR 1.54, 95% CI 0.59 to 4.01; $I^2 = 0\%$; 5 studies, 504 women)

PRP子宮内注入とG-CSF子宮内注入を比較し検討

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with intrauterine G-CSF	Risk with intrauterine PRP				
Live birth (or ongoing pregnancy)	368 per 1000	339 per 1000 (201 to 514)	OR 0.88 (0.43 to 1.81)	132 (1 RCT)	⊕⊕⊕ Very low ^a	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion compared with intrauterine G-CSF infusion on live birth.
Miscarriage	79 per 1000	143 per 1000 (51 to 338)	OR 1.94 (0.63 to 5.96)	132 (1 RCT)	⊕⊕⊕ Very low ^b	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion compared with intrauterine G-CSF infusion on miscarriage.
Clinical pregnancy	385 per 1000	437 per 1000 (293 to 596)	OR 1.24 (0.66 to 2.35)	172 (2 RCTs)	⊕⊕⊕ Very low ^c	The evidence is very uncertain about the effect of intrauterine PRP infusion compared with intrauterine G-CSF infusion on clinical pregnancy.
Adverse events	—	—	—	—	—	Neither study reported adverse events.

出産 (OR 0.88, 95% CI 0.43 to 1.81; 1 study, 132 women; very low-certainty evidence)

流産 (OR 1.94, 95% CI 0.63 to 5.96; 1 study, 132 women; very low-certainty evidence)

臨床妊娠(OR 1.24, 95% CI 0.66 to 2.35; 2 studies, 172 women; very low-certainty evidence)

PRF卵巣内注入の成績

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no intervention	Risk with intraovarian PRP				
Ongoing pregnancy	171 per 1000	184 per 1000 (64 to 429)	OR 1.09 (0.33 to 3.63)	73 (1 RCT)	⊕⊕⊕ Very low ^a	The evidence is very uncertain about the effect of intraovarian PRP injection compared with no intervention on ongoing pregnancy.
Miscarriage	—	—	—	—	—	Herlihy 2022 did not report miscarriage.
Clinical pregnancy	257 per 1000	238 per 1000 (97 to 474)	OR 0.90 (0.31 to 2.60)	73 (1 RCT)	⊕⊕⊕ Very low ^a	The evidence is very uncertain about the effect of intraovarian PRP injection compared with no intervention on clinical pregnancy.
Adverse events	—	—	—	—	—	Herlihy 2022 did not report adverse events.

継続妊娠 (OR 1.09, 95% CI 0.33 to 3.63; 73 women; very low-certainty evidence)

臨床妊娠 (OR 0.90, 95% CI 0.31 to 2.60; 73 women; very low-certainty evidence)

論文の結論

PRPの子宮内または卵巣内投与が不妊治療に与える影響については**不確実**。

12件のうち1件の研究のみが低いバイアスリスクと評価され、ほかの研究は生児出産の報告が少なく、方法の不備や参加者数が少ないため、**結果を慎重に解釈する必要がある**。

Is it justified to offer intrauterine infusion of autologous PRP in women with repeated implantation failure?

Evangelia T. Katsika  ¹, Christos A. Venetis  ^{1,2}, Julia K. Bosdou  ¹, and Efstratios M. Kolibianakis  ^{1,*}

¹Unit for Human Reproduction, 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

²Centre for Big Data Research in Health, Faculty of Medicine & Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

*Correspondence address. Unit for Human Reproduction, 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Agiou Pavlou 76, 56429 Thessaloniki, Greece. E-mail: stratis.kolibianakis@gmail.com  <https://orcid.org/0000-0003-0031-9460>

着床不全にPRPは有効か？メタ解析から

着床不全(RIF:repeated implantation failure)」に対して、自己血小板由来成分(PRP)の子宮内注入が効果的だ考えられています。実際、これまでに13のRCTと11のメタ解析が報告され、妊娠率が有意に上がった、出産率も高まったという結論が出されています。

この表は、PRPの効果を調べた代表的なメタ解析の一覧です。

Li et al., 2022では臨床妊娠率RR 1.79、出生率RR 2.92

Hu et al., 2023では出生率RR 7.03という非常に高い数字が報告されています

一見すると、PRPは有効と思える結果です。しかし問題はその信頼性に疑問があると今回の著者らは指摘しておりそれぞれのRCTが本当に信頼できる研究だったのかを

CochraneのRoB2(バイアス評価ツール)とTRACTチェックリストを用いて厳密に評価しました。その結果、すべてのRCTに重大な懸念ありと判定されました。

Table 1. Meta-analyses evaluating intrauterine infusion of autologous PRP in RIF patients.

Meta-analysis, year	RIF population: participants (studies)	Studies included in the meta-analysis		Probability of pregnancy Effect measure 95% CI n=RIF patients
		RCTs: n First author	Non RCTs: n First author	
Busnelli et al., 2021	195(2)	2 Nazari et al., 2019b ¹ , Zamaniyan et al., 2021 ¹	-	Clinical pregnancy RR 2.45 1.55-3.86 n = 195
Li et al., 2022	1629(10)	6 Nazari et al., 2019b ² , Nazari et al., 2022b ³ , Safdarian et al., 2022, Zargar et al., 2021, Zamaniyan et al., 2021 ² , Ershadi et al., 2022	4 Tehraninejad et al., 2021, Noushin et al., 2021, Mehrafa et al., 2019, Xu et al., 2022	Clinical pregnancy RR 1.79 1.55-2.06 n = 1629 Live birth RR 2.92 2.22-3.85 n = 878
Liu et al., 2022	1219(8)	5 Nazari et al., 2019b ³ , Zamaniyan et al., 2021 ³ , Nazari et al., 2022b ³ , Allahveisii et al., 2020, Zargar et al., 2021	3 Madhavan et al., 2018, Tehraninejad et al., 2021, Majjyd et al., 2020	Clinical pregnancy OR 2.24 1.41-3.54 n = 1219 Live birth OR 5.76 1.55-21.44 n = 791
Kong et al., 2023	958(7)	6 Obidniak et al., 2017, Safdarian et al., 2022, Zamaniyan et al., 2021 ⁴ , Zargar et al., 2021, Nazari et al., 2019b ⁴ , Nazari et al., 2022b ⁴	1 Alhalabi et al., 2019	Clinical pregnancy OR 0.41** 0.26-0.66 n = 878 Live birth OR 0.27** 0.07-0.97 n = 593
Anitua et al., 2023	893(9)	9 Obidniak et al., 2017, Allahveisii et al., 2020, Bakhsh et al., 2022, Ershadi et al., 2022, Zamaniyan et al., 2021 ⁵ , Zargar et al., 2021, Nazari et al., 2019b ⁵ , Nazari et al., 2019a ⁵ , Nazari et al., 2022b ⁵	-	Clinical pregnancy RR 2.18 1.76-2.70 n = 893 Live birth RR 3.36 0.84-13.45 n = 523
Deng et al., 2023	1555(10)	6 Liu, 2021, Nazari et al., 2019b ⁶ , Nazari et al., 2022b ⁶ , Rageh et al., 2020, Safdarian et al., 2022, Zamaniyan et al., 2021 ⁶	4 Coksu et al., 2019, Liu, 2020, Tehraninejad et al., 2021, Xu et al., 2022	Clinical pregnancy RR 1.96 1.67-2.31 n = 1405 Live birth RR 2.83 1.45-5.52 n = 871
Hu et al., 2023	678(4)	4 Nazari et al., 2019b ⁷ , Nazari et al., 2022b ⁷ , Obidniak et al., 2017, Zamaniyan et al., 2021 ⁷	-	Clinical pregnancy RR 2.46 1.93-3.12 n = 678 Live birth RR: 7.03 3.91-12.66 n = 433
Maged et al., 2023	Unclear* (12)	6 Allahveisii et al., 2020, Bakhsh et al., 2022, El-Samman et al., 2022, Obidniak et al., 2017, Zargar et al., 2021, Rageh et al., 2020	unclear Tehraninejad et al., 2021	Clinical pregnancy OR 2.54 1.61-4.02 n = 416 Live birth OR 2.36 0.15-36.35 n = 130
Panda et al., 2023	335(4)	4 Obidniak et al., 2017, Nazari et al., 2019a ⁸ , Allahveisii et al., 2020, Zamaniyan et al., 2021 ⁸	-	Clinical pregnancy RR: 1.88 1.17-3.03 n = 335

PRP子宮内注入に関するRCTの研究デザインの妥当性が比較されています。

多くのRCTで以下の不備があり

- ①無作為化の方法が不明確
- ②単純(奇数偶数など)盲検化(blinding)が行われていない
- ③症例数の根拠(サンプルサイズ計算)が示されていない
- ④妊娠率の定義が曖昧

これらの点から、見かけ上は「差がある」ように見えても、バイアスの影響を否定できず、信頼性に乏しいと判断。

Table 2. Methodological characteristics of RCTs evaluating intrauterine infusion of autologous PRP in patients with RIF.

Study, year, journal	Study period	PRP n	No PRP n	Randomization method	Allocation concealment		Sample size calculation	Primary outcome	Effect of PRP on the probability of pregnancy: PRP vs no PRP	Financial support
					Not reported	Not reported				
Allahveisai et al., 2020, Helyon	2018-2019	25	25	The patients were randomly assigned the numbers 1-50; those with an even number were assigned to the control group and those with an odd number were assigned to the treatment group	Not reported	Not reported	Not reported	Unclear	Chemical pregnancy rate 28.0% vs 36.0%, P = 0.830 Clinical pregnancy rate* 28.0% vs 24.0%, P = 0.830	None
Abduljabbar et al., 2022, Cureus	September 2020–May 2021	35	35	Simple random sampling	Not reported	Not blinded	Performed	Endometrial thickness	Clinical pregnancy rate Odds ratio: 0.319**, P < 0.050 Chemical pregnancy rate 43.8% vs 26.1%, P = 0.073 Clinical pregnancy rate (4 weeks) 39.6% vs 26.1%, P = 0.164 Clinical pregnancy rate (7 weeks) 35.4% vs 26.1%, P = 0.320 Ongoing pregnancy rate 16.7% vs 5.3%, P = 0.053 Live birth rate 18.8% vs 17.4%, P = 0.864	None
Baybordi et al., 2022, International Journal of Reproductive BioMedicine	May 2017–December 2019	59	59	Sealed envelopes randomization	Sealed envelopes	Triple-blind	Performed	Unclear	Pregnancy rate 12.5% vs 2.5%, P = 0.464 Live birth rate 12.5% vs 0.0%, P = 0.054	Jihad-e Daneshgahi Organization, East Azerbaijan, Iran.
Zargar et al., 2021, Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	Not reported	40	40	Randomization table, block size of 6	Not reported	Single-blind	Performed	Unclear	Pregnancy rate 20.0% vs 13.3%, P = 0.620 Chemical pregnancy rate 40.0% vs 27.0%, P = 0.192 Clinical pregnancy rate 33.0% vs 24.0%, P = 0.410	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences
Bakhsh et al., 2022, JBRRA Assisted Reproduction	Not reported	50	50	Not reported	Not reported	Double-blind	Not reported	Unclear	Pregnancy rate 53.1% vs 27.1%, P = 0.010 Clinical pregnancy rate 44.9% vs 16.7%, P = 0.003	Not reported
Ershadi et al., 2022, Journal of Family Medicine and Primary Care	2019	45	45	Blocked randomization	Not concealed	Not reported	Not reported	Unclear		None
Nazari et al., 2019b, Human Fertility	2016-2017	49	48	Computer generated simple random tables in a 1:1 ratio	Not reported	Single-blind	Performed	Unclear		Research department of the school of medicine Shahid Beheshti University of Medical Sciences

(continued)

この表には、各研究で報告書の不備が列挙されています。

- ①手法の不透明さ
- ②RIFの定義がない
- ③ランダム化方法の不明確さ、
- ④結果と記載の不一致
- ⑤研究としての基本的信頼性に欠ける

Table 3. Problems in the RCTs evaluating intrauterine infusion of autologous PRP in patients with RIF.		
Study, year, Journal	Title	Problems identified
Allahveisi et al., 2020, <i>Heлиyon</i>	The effect of PRP on the achievement of pregnancy during frozen embryo transfer in women with a history of failed implantation	<ol style="list-style-type: none"> 1. No registration 2. No flow diagram 3. No description of method of randomization 4. No inclusion/exclusion criteria 5. No definition of RIF
Abduljabbar et al., 2022, <i>Cureus</i>	The effect of autologous PRP treatment on IVF/intracytoplasmic sperm injection and its impact on the endometrium and clinical pregnancy rate	<ol style="list-style-type: none"> 1. No registration 2. No flow diagram 3. No description of method of randomization 4. No definition of RIF 5. Discrepancy in inclusion and exclusion criteria; in inclusion criteria EMT 0.4-0.7 cm but in exclusion EMT <0.7 cm 6. No information regarding the time PRP was administered
Baybordi et al., 2022, <i>International Journal of Reproductive BioMedicine</i>	The effect of PRP on the improvement of pregnancy results in repeated implantation failure: a RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retrospective registration 2. Protocol was updated twice after registration with no clear reason 3. Different methods of blinding between original protocol registered and the updates 4. No information regarding the recruitment period
Zargar et al., 2021, <i>Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology</i>	Effects of intrauterine autologous PRP infusions on outcomes in women with repetitive IVF failures: a prospective randomized study	<ol style="list-style-type: none"> 5. Discrepancy between the inclusion criteria in the flow chart (at least two IVF failures with age below 45 years) and in the main text (women with 'at least two IVF failures and age below 41 years') 6. Wrong registration ID reported 7. Discrepancy in population characteristics in inclusion criteria between the registered protocol and the published manuscript (patients with at least 2 cycle of IVF failures & at least six good-quality embryos transferred in previous cycles in the registered protocol and infertile women with a history of RIF who had failed to achieve clinical pregnancy despite having four good-quality embryos transferred, and were candidates for IVF/ICSI or freeze embryo transfer cycles, aged <40 years with BMI < 30 kg/m² in manuscript) 8. Unclear whether fresh or frozen cycles were studied 9. Although according to the protocol women with uterine abnormalities were excluded, the analysis performed incorporates patients with Asherman's syndrome 10. No flow diagram 11. No description of the method of randomization 12. Pregnancy rates reported do not match with the number of pregnancies reported 13. No information regarding patient enrolment and allocation 14. No flow chart is present
Bakhsh et al., 2022, <i>JBRA Assisted Reproduction</i>	Effects of autologous PRP in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction	<ol style="list-style-type: none"> 15. Discrepancy in population characteristics in inclusion criteria between the registered protocol and the published manuscript (female age below 40 years is an additional inclusion criterion in the published manuscript while patients with thin endometrium that were included in the registered protocol appeared not be included in the published study)
Ershadi et al., 2022, <i>Journal of Family Medicine and Primary Care</i>	Evaluation of the effect of intrauterine injection of PRP on the pregnancy rate of patients with a history of implantation failure in the IVF cycle	
Nazari et al., 2019b, <i>Human Fertility</i>	The effects of autologous PRP in repeated implantation failure: a RCT	

さらに、重要な点としてRCTごとにPRPの作り方・量・投与タイミングが異なるという実態が明らかになりました。

Table 4. Intrauterine autologous PRP infusion protocols used in the available RCTs in patients with RIF.

Study, year, Journal	Method of preparation	Route	Dose/mode of administration	Time	Adverse effects
Allahveis et al., 2020, <i>Helyon</i>	35 ml of autologous venous blood coated with 5 cc of acid citrate as the anticoagulant solution and centrifuged at 1700g for 12 min. Finally, the separated plasma was centrifuged for 7 min at 3300g.	Not reported	0.5 ml/once	48 h before ET	Not reported
Abduljabbar et al., 2022, <i>Cureus</i>	10–20 ml of autologous blood was drawn into a syringe that contained 2.5 ml of acid citrate anticoagulant solution and centrifuged at 1500 rpm for 10 min. The obtained plasma was then centrifuged at 3000 rpm for 5 min to extract the PRP.*	IUI catheter	0.5 ml/once	After oocyte retrieval	Not reported
Baybordi et al., 2022, <i>International Journal of Reproductive BioMedicine</i>	PRP was taken from the participant's autologous venous blood simultaneously, then prepared by centrifugal platelets and growth factors isolated and concentrated from the participant's serum.	Not reported	0.5–1 ml/once or twice per cycle	48 h before ET	None
Zargar et al., 2021, <i>Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology</i>	8.5ml of autologous venous blood was drawn from the syringe pre-filled with 1.5ml of anticoagulant solution and centrifuged immediately at 12 000g for 10 min. The plasma layer was collected to another tube and re-centrifuged at 12 000g for 10 min.	Not reported	1.5 ml/PRP (1.5 ml) was re-injected for two patients who did not have an appropriate endometrial thickness 48 h after the first injection	48 h before ET	Not reported
Bakhsh et al., 2022, <i>JBRA Assisted Reproduction</i>	8.5cc autologous venous blood was taken, 2.5cc acid citrate was added and was centrifuged at 1400 rpm for 10 min. The upper plasma was separated and re-centrifuged at 3500 rpm for 6 min to obtain the PRP.*	IUI catheter	0.5 cc	48 h before ET	None
Ershadi et al., 2022, <i>Journal of Family Medicine and Primary Care</i>	8ml of autologous venous blood was taken in a syringe containing 2.5 ml of citrate acid, separated at 1200 rpm for 12 min. Then plasma was reabsorbed at 1200 rpm for 7 min to obtain the PRP.*	IUI catheter	0.5 ml	48 h before ET	Not reported
Nazari et al., 2019b, <i>Human Fertility</i>	8.5 ml of autologous venous blood was drawn in a syringe containing 1.5 ml of acid citrate and centrifuged at 1200 rpm for 10 min to separate the red blood cells. The solution was centrifuged again at 3300 rpm for 5 min to separate plasma and obtain the PRP.*	ET catheter under US guidance	0.5 ml	48 h before ET	Not reported
Rageh et al., 2020, <i>Evidence Based Women's Health Journal</i>	17.5 ml of autologous venous blood was drawn into a syringe containing 2.5 ml of acid citrate and centrifuged at 1200 rpm for 12 min to separate red blood cells, then plasma was centrifuged again at 3300 rpm for 7 min to obtain PRP.*	ET catheter	0.5–1 ml	48 h before ET	Not reported
Zamaniany et al., 2021, <i>Gynecological Endocrinology</i>	17.5 ml of autologous venous blood was drained into a syringe containing 2.5 ml of acid citrate and anticoagulant solution and centrifuged at 1200 rpm for 12 min to detach red blood cells, and then, plasma was centrifuged for a second time at 3300 rpm for 7 min.*	IUI catheter	0.5 ml	48 h before ET	Not reported

(continued)

Study, year, Journal	Method of preparation	Route	Dose/mode of administration	Time	Adverse effects
Dawood, 2022, <i>The Egyptian Journal of Fertility of Sterility</i>	15cc of autologous venous blood was collected in specified tubes for PRP at a temperature between 21 and 24°C and first centrifugation was performed at 1200 rpm for 12 min. The upper layer was transferred into another sterile tube and second centrifugation at 3300 rpm for 7 min was done. The upper 2/3 of the tube is discarded while the remaining 1/3 was homogenized and a total of 1 ml of PRP was obtained.*	ET catheter under US guidance	1 ml	On Day 11 of menstrual cycle and may be repeated on Day 13 if endometrial thickness is still <7 mm	Not reported
El-Samman et al., 2022, <i>Al-Azhar International Medical Journal</i>	A syringe with an anticoagulant was used to draw a sample of the autologous venous blood of the patient (10 cm ³). PRP was obtained via sequential centrifugation (soft spin 200g/15 min, then hard spin 600g/6 min)	IUI catheter under US guidance	0.5–0.8 ml	72 h before ET in patients with endometrial thickness of 7 mm or more	None
Safarian et al., 2022, <i>International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences</i>	8.5 ml of autologous venous blood was drawn from the 10-ml syringe pre-filled with 1.5 ml of acid citrate as an anticoagulant solution and was centrifuged at 1600 rpm for 10 min to separate red blood cells. Then, plasma was re-centrifuged again for 10 min at room temperature (18°C) to obtain 1.5 ml of simple PRP.*	IUI catheter under US guidance	0.5 ml	48 h before ET	Not reported
Nazari et al., 2022b, <i>Reproductive Sciences</i>	8.5 ml of autologous venous blood was drawn in a tube containing 1.5 ml of anticoagulant solution and centrifuged at 1200 rpm for 12 min to separate red blood cells. In second step, the harvested plasma was centrifuged at 3300 rpm for 5 min to acquire PRP.*	ET catheter under US guidance	0.5 ml	48 h before ET	Not reported

ET, embryo transfer; PRP, platelet-rich plasma; RCTs, randomized controlled trials; RIF, recurrent implantation failure; US, ultrasound.

* Centrifugal diameters are not stated in the published RCT(s) and therefore g cannot be calculated.

Table 5. Characteristics of the population studied in the RCTs evaluating intrauterine infusion of autologous PRP.

Study, year, Journal	Definition of RIF	Population age (years)	Subgroup analysis by age	Number of failed ETs	Embryo euploidy	ESHRE criteria* met/not met
Allahveis et al., 2020, Heliyon	Not reported	Not reported	No	1-2	Unknown	Not met
Abduljabbar et al., 2022, Cureus	Not reported	18-44	No	≥1	Unknown	Not met
Baybordi et al., 2022, International Journal of Reproductive BioMedicine	Not reported	18-45	No	≥1	Unknown	Not met
Zargar et al., 2021, Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	Infertile women with atleast two IVF failures	≤41	No	≥2	Unknown	Not met
Bakhsh et al., 2022, JBRA Assisted Reproduction	Failure to achieve clinical pregnancy despite having four good-quality embryos transferred	≤40	No	≥2	Unknown	Not met
Ershadi et al., 2022, Journal of Family Medicine and Primary Care	History of two to three IVF failures	≤40	No	2-3	Unknown	Not met
Nazari et al., 2019b, Human Fertility	Failure to conceive after ≥3 ETs with high-quality embryos	≤40	No	1-10	Unknown	Not met
Rageh et al., 2020, Evidence Based Women's Health Journal	History of failed previous ETs attempts between 3 and 5 times	≤40	No	3-5	Unknown	Not met
Zamanian et al., 2021, Gynecological Endocrinology	Failure to conceive after ≥3 ETs with good-quality embryos	20-40	No	≥3	Unknown	Not met
Dawood, 2022	Failure to conceive after ≥3 ETs with good-quality embryos (four embryos) in women aged <40years	20-35	No	1-4	Unknown	Not met
El-Samman et al., 2022, Al-Azhar International Medical Journal	≥3 unsuccessful IVF-ETs cycles	18-35	No	2-5	Unknown	Not met
Safdarian et al., 2022, International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences	Failure to conceive after ≥3 ETs with high-quality embryos and had at least one frozen good-quality blastocyst-stage embryo	20-40	No	≥3	Unknown	Not met
Nazari et al., 2022b, Reproductive Sciences	Failure to conceive after ≥3 ETs with high-quality embryos	18-38	No	≥3	Unknown	Not met

RIFの定義は研究ごとにバラバラで、欧州生殖医学会が定義する本来のRIFに当てはまる症例はなし。多くの研究はRIFではない症例にPRPを投与して効果があったと報告している可能性がある。

この論文が伝えたいこと

PRPを子宮内に注入すると妊娠率が向上するという論文は多数あるが、その多くは方法が統一されておらず、患者定義も曖昧であり、科学的に有効と断言できる状態にはなく、今後PRPがRIF患者に有効かどうかを明らかにするには、ESHRE定義による真のRIF患者のみを対象にすること、PRPの調製法・投与量・タイミングを統一すること、そして信頼性の高いRCTで検証することが必要であり、PRPが効果がないと指摘しているわけではなくむしろ可能性があるからこそしっかりした検証が必要であるとしています。

今後の展望

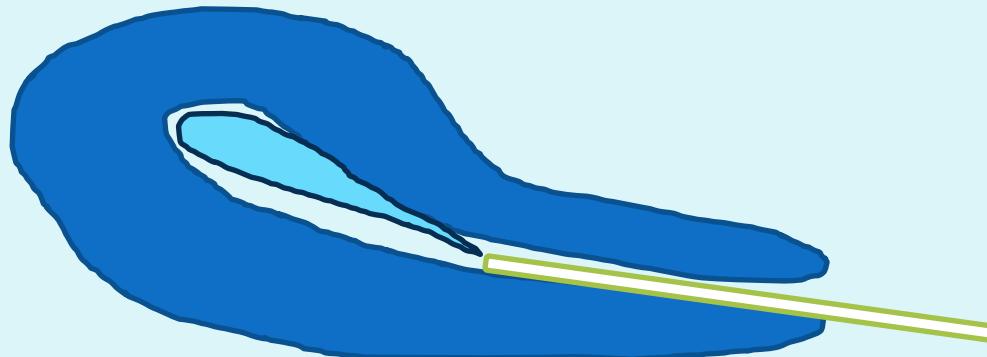
- ・今回の結果を踏まえいくつかの改善点を示したい

子宮内投与の問題点

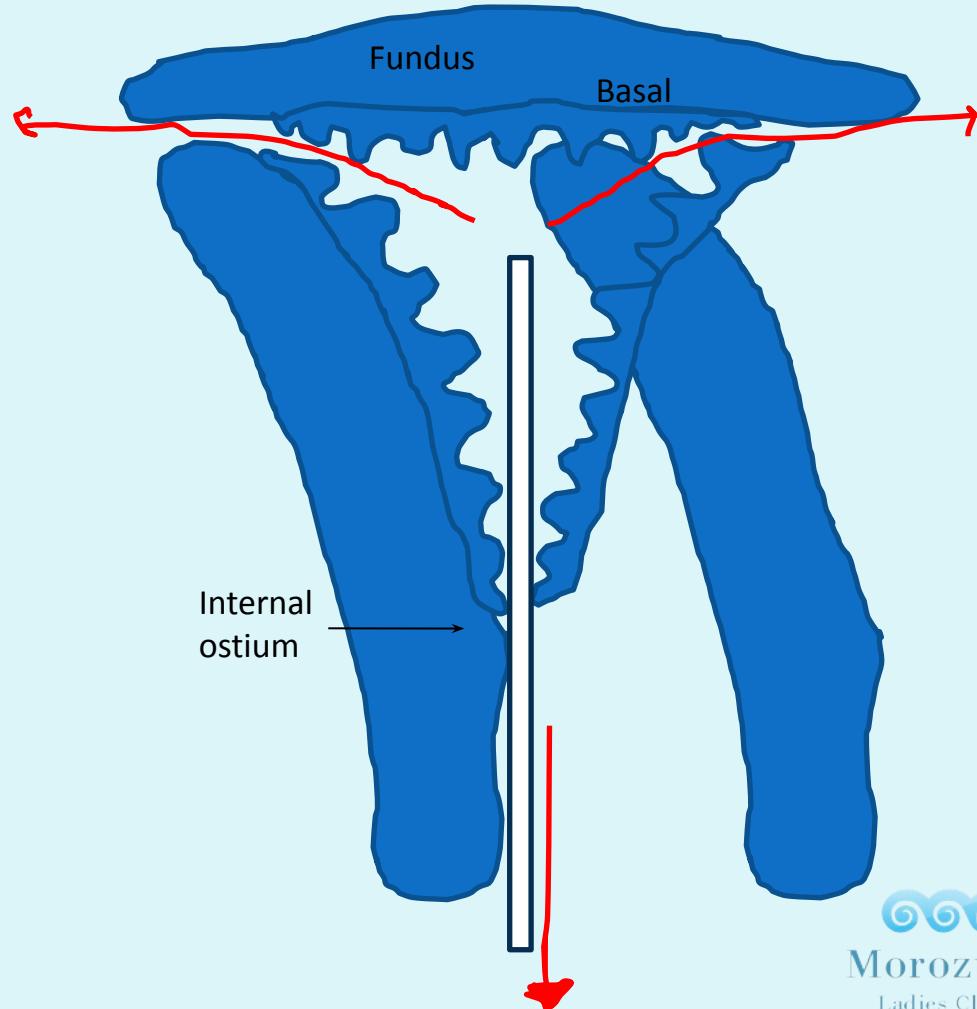
- ・投与時期
- ・投与回数
- ・投与濃度
- ・投与方法
- ・投与場所
- ・安静時間
- ・投与に用いる機材

子宮内投与の問題点

- ・子宮は両側卵管と頸管があるためPFCが子宮内部に留まること
ができない。
- ・子宮口を把持して内腔にとどませればよい人工授精と異なり卵
管へ液体が移行しては都合が悪い。



両側卵管と頸管があるため
PFCが子宮内部に留まることは
かなり困難。



キタザトETカテーテル

かなりよさそうではあるが、やはり頸管から漏れてしまう



ET-G3017ART

ガイド

外径 1.9mm

長さ 17cm

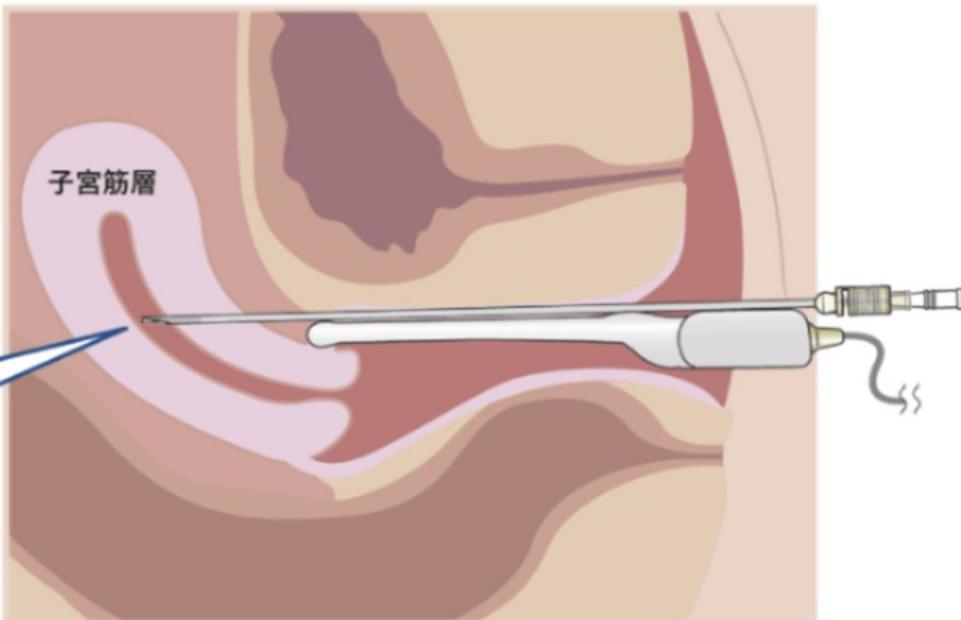
TOWAKO®メソッドETカーテル

漏れないように内膜直下の子宮筋層へ注入する方法もあるが
痛みもあり出血もするし効果も不明。

先端が1mm出た状態

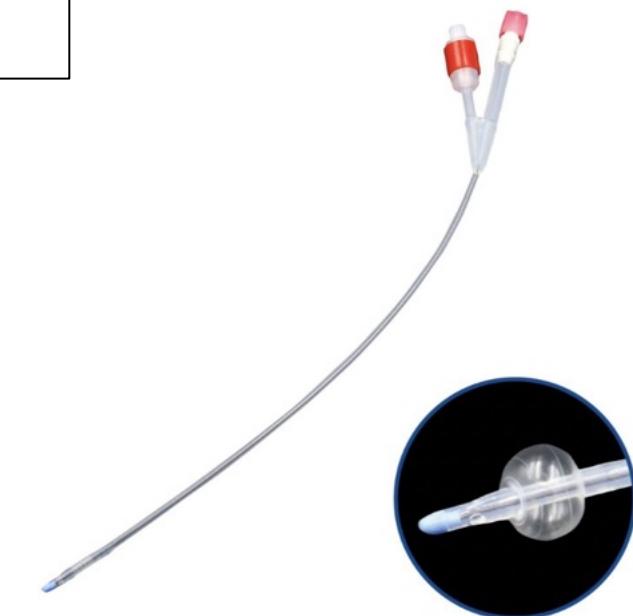
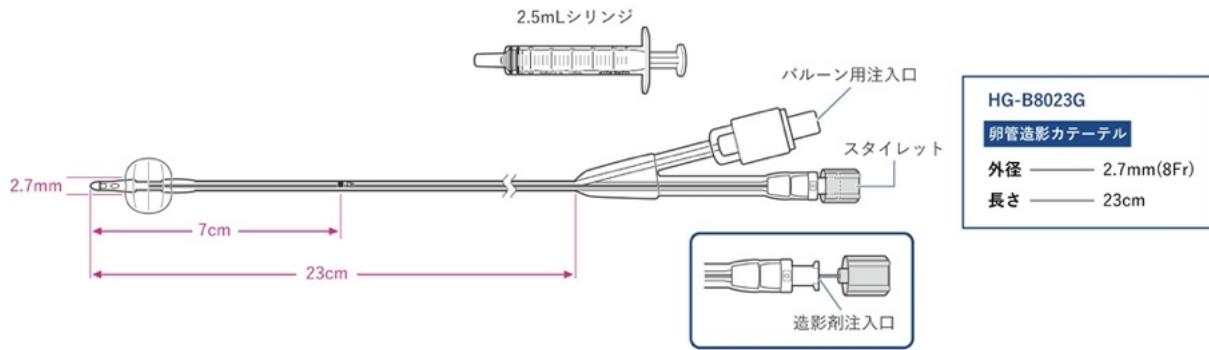


カーテル先端



キタザト卵管造影バルーンカテーテル

頸管からは漏れないため最適な方法となり得る。5分間バルーンを留置する。
今回の結果を元に現在行なっている方法。



投与濃度と投与回数

- ・49歳で出産した症例や他の高齢症例は**1周期に3バイアルを2回投与**している。
- ・**高齢のため活性化因子が低下**しており、3バイアルで2回用いることが好ましいと考えられる。

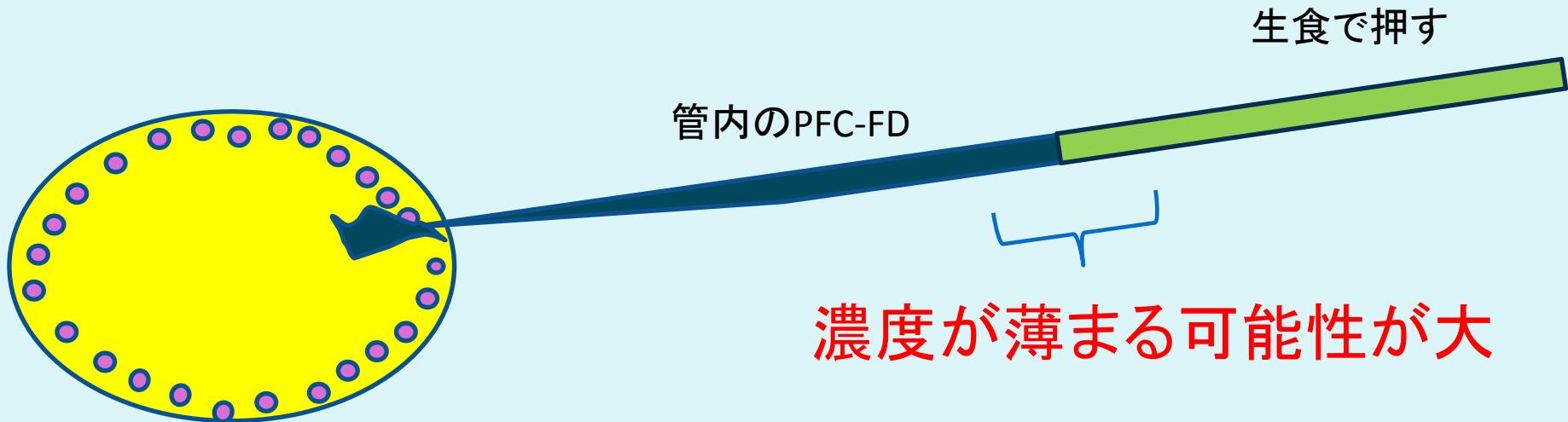


卵巣内投与の問題点

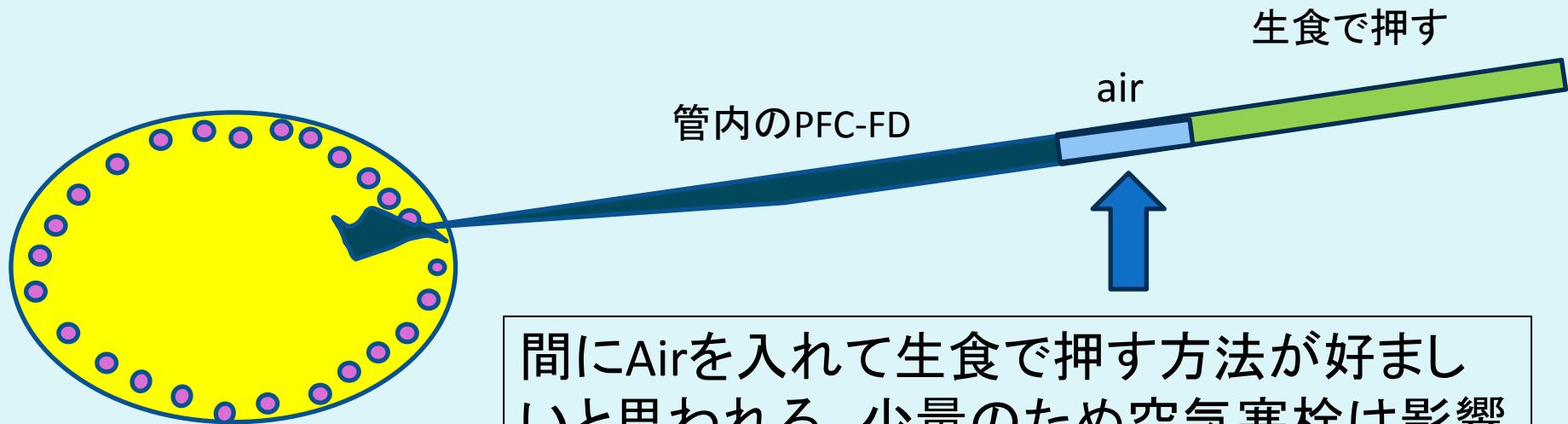
- 投与部位
- 投与方法
- 投与濃度、回数

卵巣と接続部まで距離があることが問題。

穿刺針先端までPFC-FD溶液で満たし管内のPFCは最後生食で押して使用。



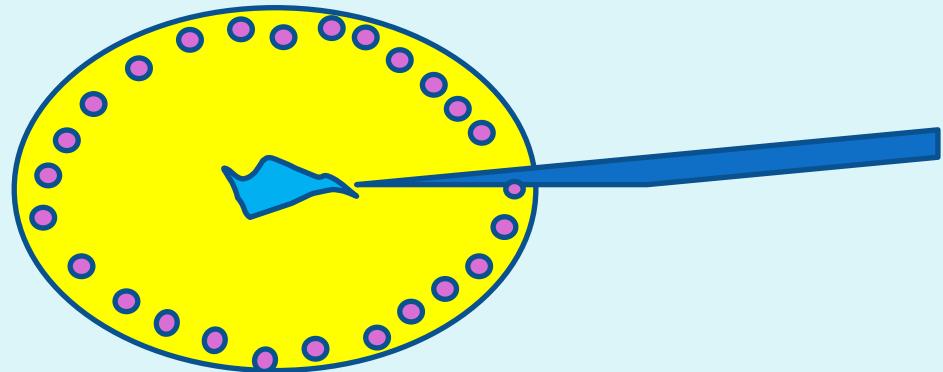
PFCを生食で押しているが生食とPFCが混ざることが懸念



間にAirを入れて生食で押す方法が好ましいと思われる。少量のため空気塞栓は影響しないと予測。今後試してみたい。

注入部位

高齢の場合卵巣が小さいため周囲に入れると漏れてしまうため
可能な限り卵巣実質に入れる。



投与濃度

- ・高齢の場合活性化因子が低下しており片方の卵巣に1回につき2バイアルは必要。
- ・濃度が濃い方が効果は高いと予測。

課題

- ・治療費が高額なため適応症例があっても断られる。
- ・作成費用、注入費用を下げることで多くの方が恩恵を受けられると考えられる。

結語

- PFC-FDの子宮内投与、卵巣内投与により有意に成績が向上することは示せなかつた。
- ただ高齢で結果を出している方がいることも踏まえると、投与回数、投与方法、投与濃度、手技面を見直すことで**十分期待が持てる治療**と言える。
- 今後RCTを行い確認したい。

【特別支援概要】

対象:PFC-FD療法を受けられるすべての患者様
(初回・再来問わず)

提供期間:2025年5月1日～7月31日

特別価格:165,000円(税込)(通常価格220,000円)

利用回数:期間中であれば何回でも適用可

※治療の安全性・品質は従来と一切変わりません。

※この特別支援は、両角レディースクリニックのみの限定実施です。

※当院での子宮内注入・卵巣内注入を目的の方が対象です。

この特別支援は、単なる価格割引ではなく、より多くの患者様に再生医療のチャンスを広げたいという私たちの願いから実現したものです。

より多くの患者様に再生医療の力を届けたいという想いから、製品提供元であるセルソース株式会社と協力し、当院限定で、特別価格にて「PFC-FD療法」をご提供する取り組みをしています。

担当の方に、どんなに良いものでも届けられなければ意味がない、自信があるならまず使ってもらいその価値を知ってもらうべき。そう説得しました。

【PFC-FDは、誰もが行う治療ではない】

- ・この治療は、誰にでも必要なものではありません。
普通に採卵がうまくいき、受精し、胚盤胞になり、子宮内膜も十分に厚く、問題なく移植ができる方には必要ありません。
- ・何度も治療を続けても結果が出ない。どうすればいいのか
わからない方にとって、この治療法はひとつの期待が持てる選択肢になります。

【卵子提供は現実的か？】

- もう一つの選択肢として卵子提供があります。しかし、それは非常に大きな決断です。
経済的負担はもちろんですが、**遺伝的に自分の子ではなくなる**ということが最大の問題点です。
- 日本では行う事ができない治療でもあります。
- そういった中PFC-FDは**自分の血小板で、自分の卵子を活性化させる治療方法**であり、安全な治療です。

- ・ 実際、当院でも40代後半でこの治療に取り組まれた方が、出産という結果を出しています。

私は、その方にとて**PFCが奇跡を起こした**と確信しています。

もちろん、それがすべての方に当てはまるとは言いません。しかし、「もう他に方法がない」と感じている方にこそ、**挑戦して欲しい治療**です。

- PFC-FDは決して安い治療ではありませんし、卵巣への投与には痛みも伴います。不安を抱くのは当然です。
- ただ一方で、**何もせずに同じ治療をして 良い卵が出るのを待ち続ける事が本当に後悔のない選択なのか。**
それを今一度、ご自身の気持ちと向き合って考えていただけたらと思います。
- 絶対に成功する治療法などありません。ただこれだけやつたら後悔ないという治療を受けることは可能です。

- ・私は、もし自分ならどうするか、自分の家族ならどうするか。そう常に考えています。
- ・もちろん医師として、客観的なデータとして論文も多数読みます。ただ**最後は自分ならどうするか**と考えて治療を行なっています。
- ・悩んでいる方がこの治療に一歩踏み出すことで、少しでも未来が変わることを願って、今回のセミナーを開催しました。

質問時間

ご清聴ありがとうございました

