

第48回

2025/9/27

# 両角レディースクリニック オンライン治療説明会

45歳以上で生まれた方に共通する  
刺激方法、治療戦略

両角レディースクリニック院長  
両角和人

Morozumi  
Ladies Clinic

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

注意事項：

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。**

質問はチャットにてお送りください。

説明会の間もどしどしありください。

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下さい。**

# 本日の予定

- ・ 45歳以上で生まれた方に共通する刺激方法、治療戦略～（30分）
- ・ 質問時間（30分）
- ・ まとめ、次回の案内（1分）

17時30分には終了します

45歳以上の方から生まれましたと報告が届きカルテを見返すと治療方法に共通点があります。

その方法は、多くの方がレトロゾール(フェマーラ)とHMGを用いての新鮮胚2個移植です。

45歳以上の場合以下の点がポイントです。

- ①新鮮胚移植
- ②初期胚移植
- ③2個移植
- ④フェマーラを用いる
- ⑤体外受精をする

本日は一つ一つポイントを説明します

# 初期胚移植をする

## 高齢の方には初期胚が良い理由①

高齢になると採卵数が減りなかなか胚盤胞になりにくくなります。

胚盤胞にならなければ移植できなくなります。

採卵だけ繰り返して移植しなければ妊娠しません。

数が少ないので胚盤胞になりにく  
セレクションする理由がない

## 高齢の方には初期胚が良い理由②

高齢になると**培養庫での長期の培養がストレス**になり  
胚盤胞培養が合わないケースもあります。

培養液に関しても相性があります。合わないと発生が  
止まります。

培養庫の環境は子宮内に近づけていますが、やはり  
母体の方が明らかに優っています。

**環境が悪い体外で育てる理由がない**  
**早く戻した方が良いに決まっている**

# 胚盤胞まで育たない理由は？

胚がDay3からDay5に進まない原因として染色体異常だから、という仮説がありますが、研究では正常胚でも60%近くしか胚盤胞にならないことが示されました。

これは培養環境が影響している可能性が高く、胚盤胞まで育たない＝妊娠できない胚、とは言い切れません。

RESEARCH

Open Access



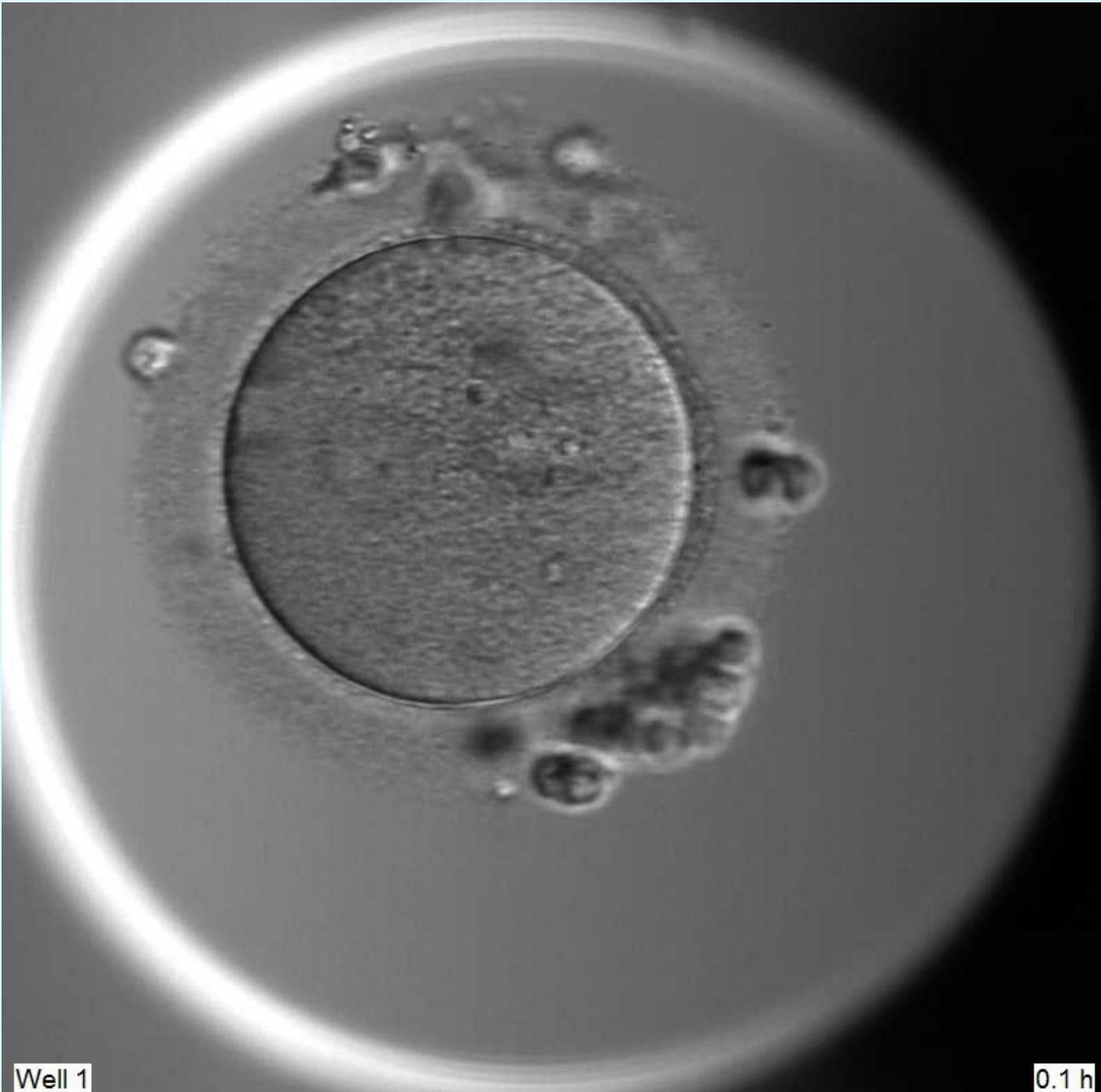
# Cleavage-stage human embryo arrest, is it embryo genetic composition or others?

Raoul Orvieto<sup>1,2,3\*</sup>, Anat Jonish-Grossman<sup>4</sup>, Sharon Avhar Maydan<sup>1,2</sup>, Meirav Noach-Hirsh<sup>1</sup>,  
Olga Dratviman-Storobinsky<sup>1</sup> and Adva Aizer<sup>1,2</sup>



6割しか胚盤胞  
にならない

培養していると体外培養が合わず発育が止まる胚があります。  
いかにも苦しそうです。



Well 1

0.1 h

## 高齢の方には初期胚が良い理由③

高齢になると胚盤胞が凍結に対して弱くなる傾向があります。融解後収縮して孵化しにくい傾向があります。

胚盤胞は融解後に収縮しやすい

初期胚は収縮しにくい

# 凍結や融解は技術が必要

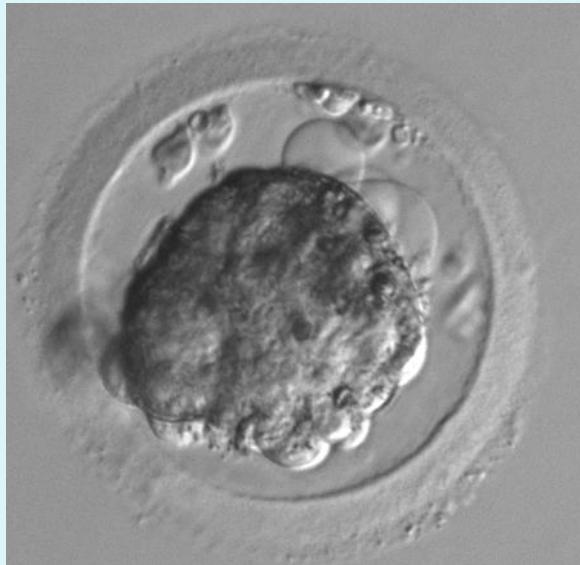
- 凍結融解をするのであればしっかりとプロトコールを守り最適化を図る
- どこの施設でも同じではない

# 新鮮胚移植をする

# 凍結、融解はストレス

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

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



体外受精を目指す：ICSIは行わない

# 顕微授精をなるべく行わない

- ・ 顕微が良いということは全くの間違い
- ・ 技術はなるべく使わない
- ・ 男性因子と受精障害以外は成績を上げない

- 顕微授精をして変性。



# 安易に顕微授精を選ぶのではなく IVFの弱点を克服していくべき

- 多精子受精⇒濃度を薄めて受精させる
- 前培養時間
- オーバーナイトで
- 遅い時間の採取
- スプリット(顕微と体外を行う)
- 院内採取
- 射精回数を増やす
- **男性外来(これはマスト)**
- 直後のレスキューは行わない→翌日のレスキューはOK

# 男性外来

## 診察日時

【毎月第4火曜日】15:00～18:00

【毎月第3土曜日】15:00～17:00

【毎月第1・2・4土曜日】14:00～17:00

## 当クリニックで行う男性不妊の治療

- ・男性不妊(乏精子症、精子無力症、無精子症)
- ・男性機能障害(勃起障害、射精障害、精力減退、膣内射精障害)

横浜市立大、帝京大学の専門医が来て診察をします。  
保険も通ります。

# Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non–male factor indications: a committee opinion

Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology

American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, Birmingham, Alabama

アメリカ生殖医学会からの提言

Fertility and Sterility® Vol. 114, No. 2, August 2020

# SUMMARY

- ICSI for unexplained infertility has been associated with increased fertilization rates and decreased risk of failed fertilization in some studies **but has not been shown to improve live-birth outcomes.**
- There are no studies addressing whether ICSI of poor-quality oocytes improves live-birth rates.
- **ICSI for low oocyte yield and advanced maternal age does not improve live-birth outcomes.**
- ICSI can increase fertilization rates when lower than expected or failed fertilization has previously occurred with conventional insemination.
- In cases without male factor infertility or a history of prior fertilization failure, **the routine use of ICSI for all oocytes is not supported by the available evidence.**

# Intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization in patients with non-male factor infertility

Aya Iwamoto, M.S., M.D., Bradley J. Van Voorhis, M.D., Karen M. Summers, M.P.H., Amy Sparks, Ph.D., and Abigail C. Mancuso, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

採卵数が少ない場合や高齢の方において、ついつい顕微授精を選ぶケースが多いかと思います。  
ただ男性因子がない場合(精液所見が正常な場合)、顕微授精は成績を上げなくて、かつコストがかなり高くなると言うことを示している論文がありましたので紹介します。

Fertility and Sterility® Vol. 118, No. 3, September 2022

- 出産率は男性因子がない場合(PGT-A無しの群)で顕微授精では 60.9%、体外受精では 64.3%と有意差なし(補正リスク比 0.99; 95% CI, 0.99–1.00)
- PGT-A ありの群において顕微授精と体外受精での出産率は 64.7% vs. 69.0%となり有意差なし。(補正リスク比, 0.97; 95% CI, 0.93–1.01)

Cumulative live birth and miscarriage rates among day 5 transfers using intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization.

Outcome	Without genetic testing (N = 22,314)				With PGT-A (N = 4,445)			
	ICSI	cIVF	RR (95% CI)	ARR (95% CI) <sup>a</sup>	ICSI	cIVF	RR (95% CI)	ARR (95% CI) <sup>a</sup>
CLBR	60.9%	64.3%	0.95 (0.93–0.97)	0.99 (0.99–1.00)	64.7%	69.0%	0.94 (0.88–0.99)	0.97 (0.93–1.01)
Miscarriage rate	11.3%	11.8%	0.96 (0.89–1.03)	1.00 (0.94–1.06)	9.0%	10.2%	0.882 (0.64–1.12)	0.95 (0.72–1.24)

ARR = adjusted risk ratio; CI = confidence interval; cIVF = conventional in vitro fertilization; CLBR = cumulative live birth rate; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; PGT-A = preimplantation genetic testing for aneuploidy; RR = risk ratio.

<sup>a</sup> Adjusted for age, body mass index, and the number of oocytes retrieved.

Iwamoto. ICSI vs. cIVF in non-male infertility. Fertil Steril 2022.

- 顕微授精を選択した場合、周期毎に余計に \$1,500は払わないといけない計算になります。

**Two pronuclei per oocyte retrieved, embryos transferred and frozen per 2 pronuclei, and available embryos transferred and frozen among day 5 transfers using intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization.**

Outcome	Without genetic testing (N = 22,314)			With genetic testing (N = 4,445)		
	ICSI Adjusted mean (95% CI) <sup>a</sup>	cIVF Adjusted mean (95% CI) <sup>a</sup>	Eta square	ICSI Adjusted mean (95% CI) <sup>a</sup>	cIVF Adjusted mean (95% CI) <sup>a</sup>	Eta square
2 PN per oocyte retrieved	64.6 (64.3–64.9)	66.4 (66.0–66.8)	0.002	65.1 (64.6–65.7)	67.6 (66.1–69.1)	0.003
Embryos transferred and frozen per 2 PN	53.7 (53.2–54.1)	51.7 (51.2–52.2)	0.001	50.3 (49.6–51.0)	54.2 (52.3–56.2)	0.003
Available embryos transferred and frozen	4.97 (4.92–5.02)	4.90 (4.84–4.96)	<0.001	5.19 (5.10–5.28)	5.70 (5.46–5.94)	0.003

CI = confidence interval; cIVF = conventional in vitro fertilization; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; PN = pronuclei.

<sup>a</sup> Adjusted for age, body mass index, and the number of oocytes retrieved.

Iwamoto. ICSI vs. cIVF in non-male infertility. *Fertil Steril* 2022.

顕微授精の方が11%も正常胚  
ができる確率が低くなる

# Compared with conventional insemination, intracytoplasmic sperm injection provides no benefit in cases of nonmale factor infertility as evidenced by comparable euploidy rate

Karishma Patel, M.D.,<sup>a</sup> Denis A. Vaughan, M.D.,<sup>b,c,d</sup> Angie Mae Rodday, Ph.D., M.S.,<sup>e</sup> Alan Penzias, M.D.,<sup>b,c</sup> and Denny Sakkas, Ph.D.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; <sup>b</sup> Boston IVF – The Eugen Group, Waltham, Massachusetts; <sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; <sup>d</sup> Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; and <sup>e</sup> Tufts Clinical and Translational Science Institute, Boston, Massachusetts.

医師も患者も顕微授精の方が成績が良いと考えている方が多くいます。しかし実際にはそれは間違いという論文です。顕微授精と従来の体外受精とで正常胚がどのくらい違うかを調べています。

## Euploid rate ratios<sup>a</sup> for ICSI vs. conventional insemination in nonmale factor infertility PGT-A cycles

Statistical Model	RR (95% Confidence Interval)	P Value
ICSI vs. Conventional Insemination		
Unadjusted	0.94 (0.90–0.97)	<.001
Multivariable adjusted <sup>b</sup>	0.89 (0.86–0.92)	<.001
Propensity score inverse Probability weight (PS IPW) <sup>c</sup>	0.91 (0.87–0.94)	<.001
PS IPW + multivariable adjusted <sup>b,c</sup>	0.89 (0.86–0.93)	<.001

問題は正常胚の率です。リスク比が0.89で、なんと顕微の方が11%も正常胚ができる確率が低くなります。これはかなり衝撃的な結果と論文でも述べられています

# 受精に対してラボのこだわり

- ・患者様の希望を優先しての培養方法
- ・医師と培養部との連携
- ・採卵や移植の映像が見れるので、患者様の安心感につながる。
- ・最新の機器を導入している。エンブリオスコープやIX83など
- ・精子調整は密度勾配遠心法後のSwim up法を施行。精子の成熟度と運動性により、精子をより精査している。

# 全症例ピエゾICSI

- 2015年から全症例ピエゾICSIにしました。

# Piezo ICSI

ピエゾICSIとは通常の顕微授精と違い特殊な装置を使用した顕微授精です。

最近学会でかなり演題が増えており、有効であると言う報告がとても増えています。

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

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

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

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



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

# —インジェクションをより優しく、より簡単に—

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



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

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

## ■ピエゾインジェクション

### ●突き刺さない

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

### ●掻き混ぜない

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

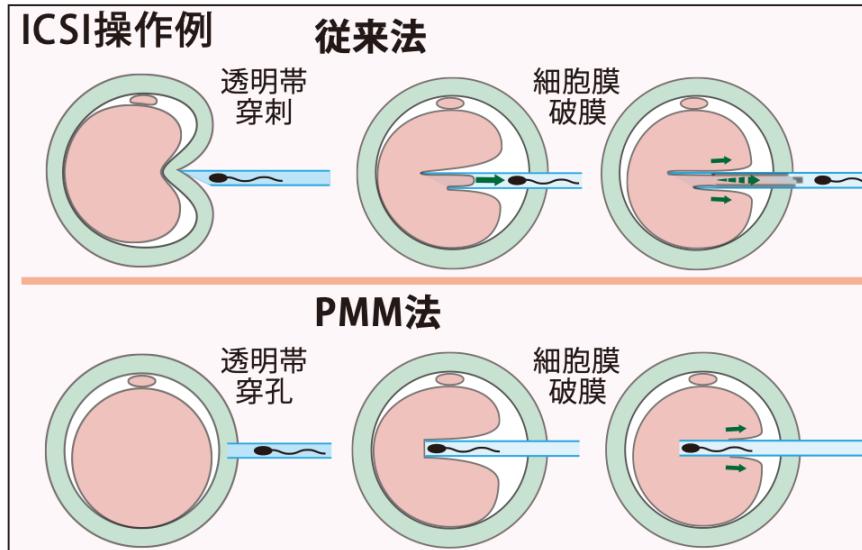
## ■安心のピペット

### ●先端がフラットなPMM用ピペット

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

### ●ピエゾインパクトフォースを先端に集中

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



### PT Micropipettes for PMM "Ultra-thin"

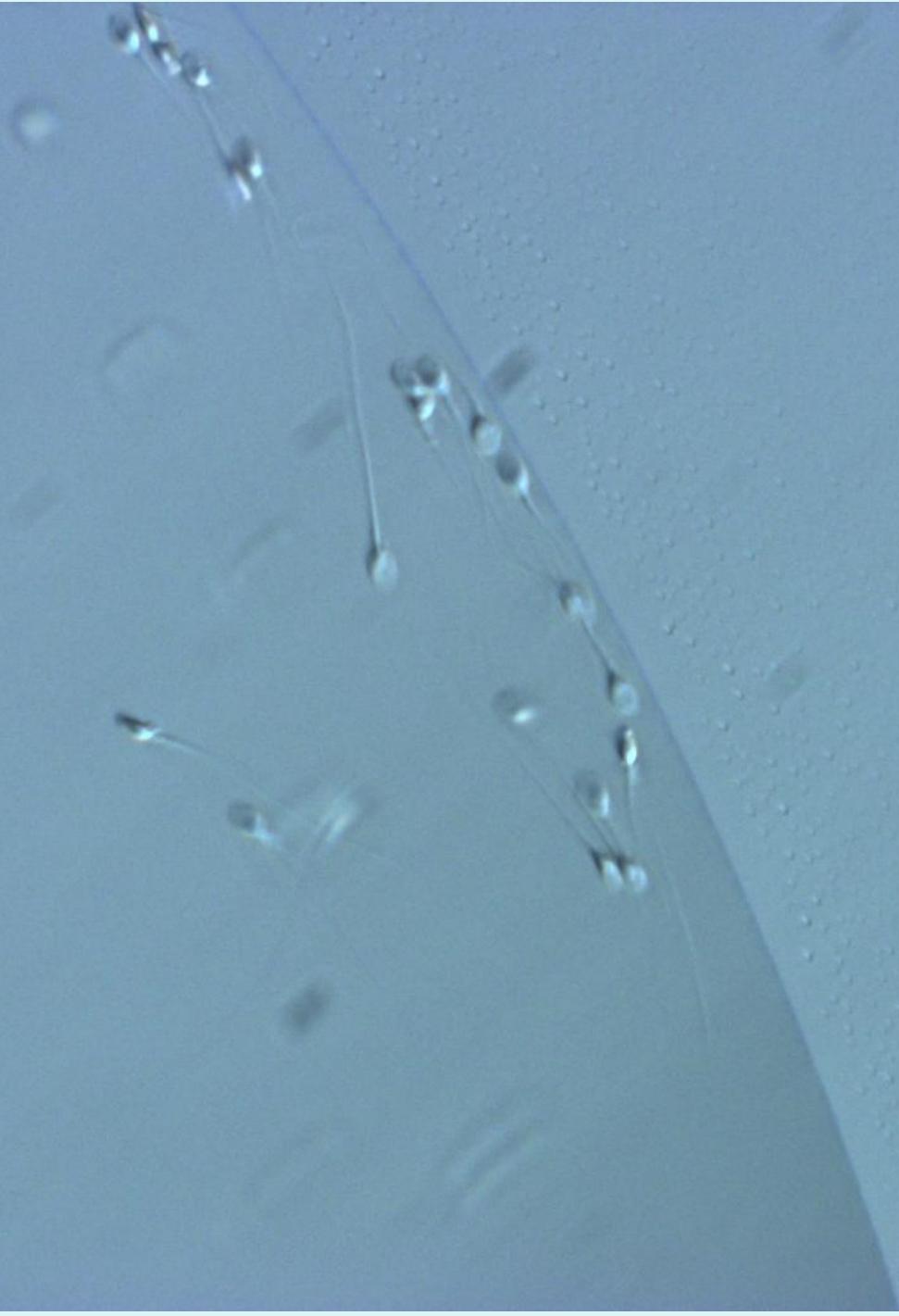


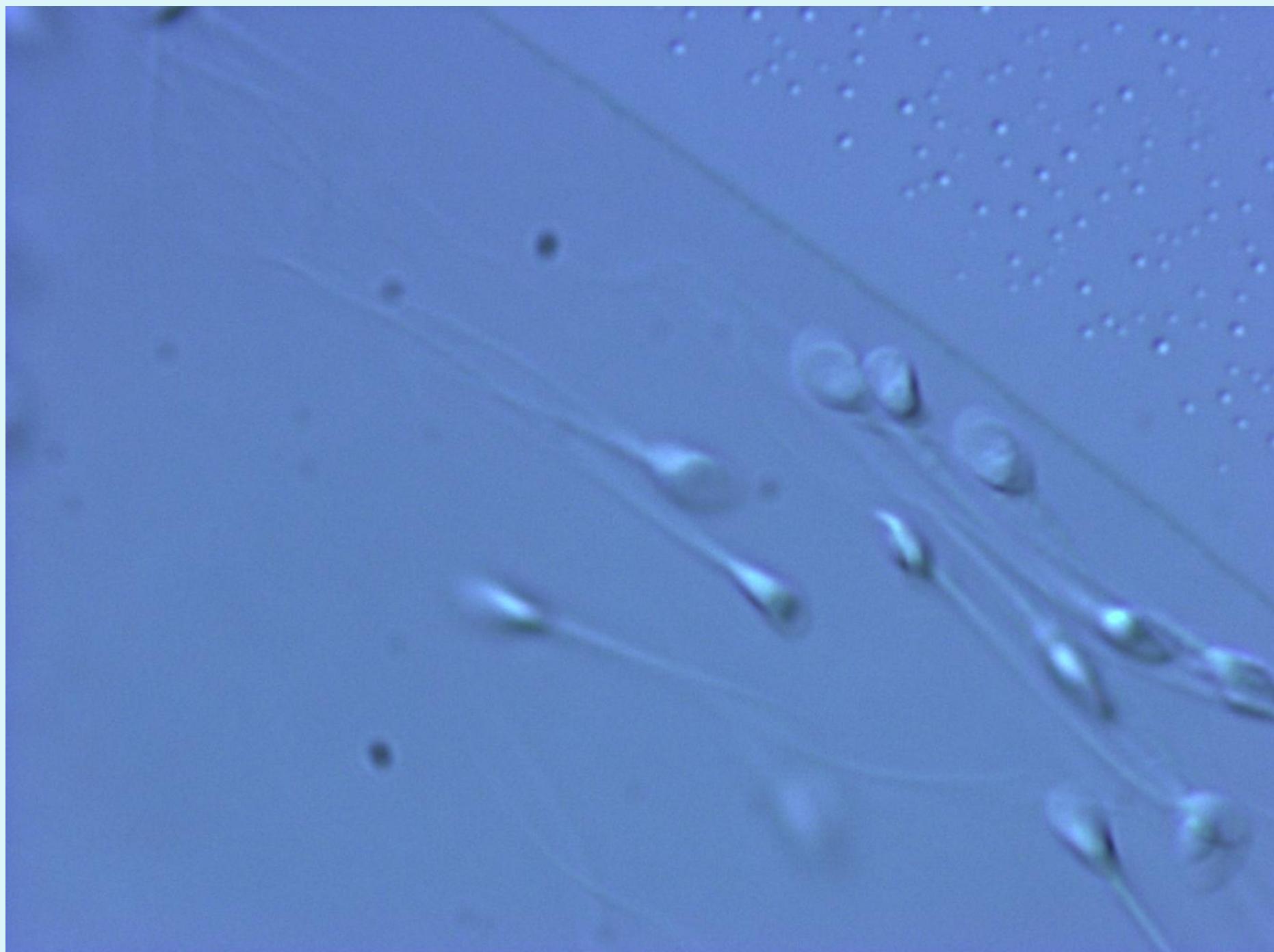
内径率 85%  
**Ultra-thin**  
極薄肉管

- γ線滅菌
- エンドトキシン試験実施
- Made in JAPAN

IX83倒立顯微鏡







# トリガーがとても大切

# トリガーはダブルかトリプル

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

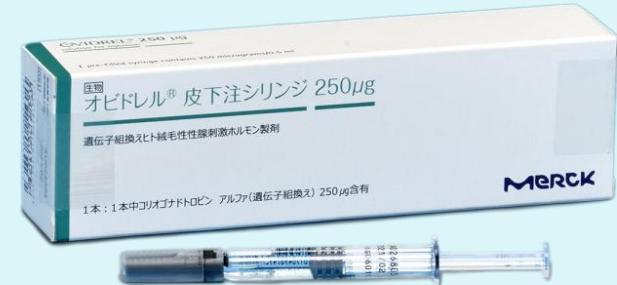
# 通常の施設

21:00 ブセレリン酢酸塩点鼻薬

当院 ダブルトリガー(通常)

21:00オビドレル250μg

21:15, 21:30ブセレリン酢酸塩点鼻薬



トリプルトリガー(空胞が多い方)

21:00 hCG10000単位

21:15 オビドレル250μg

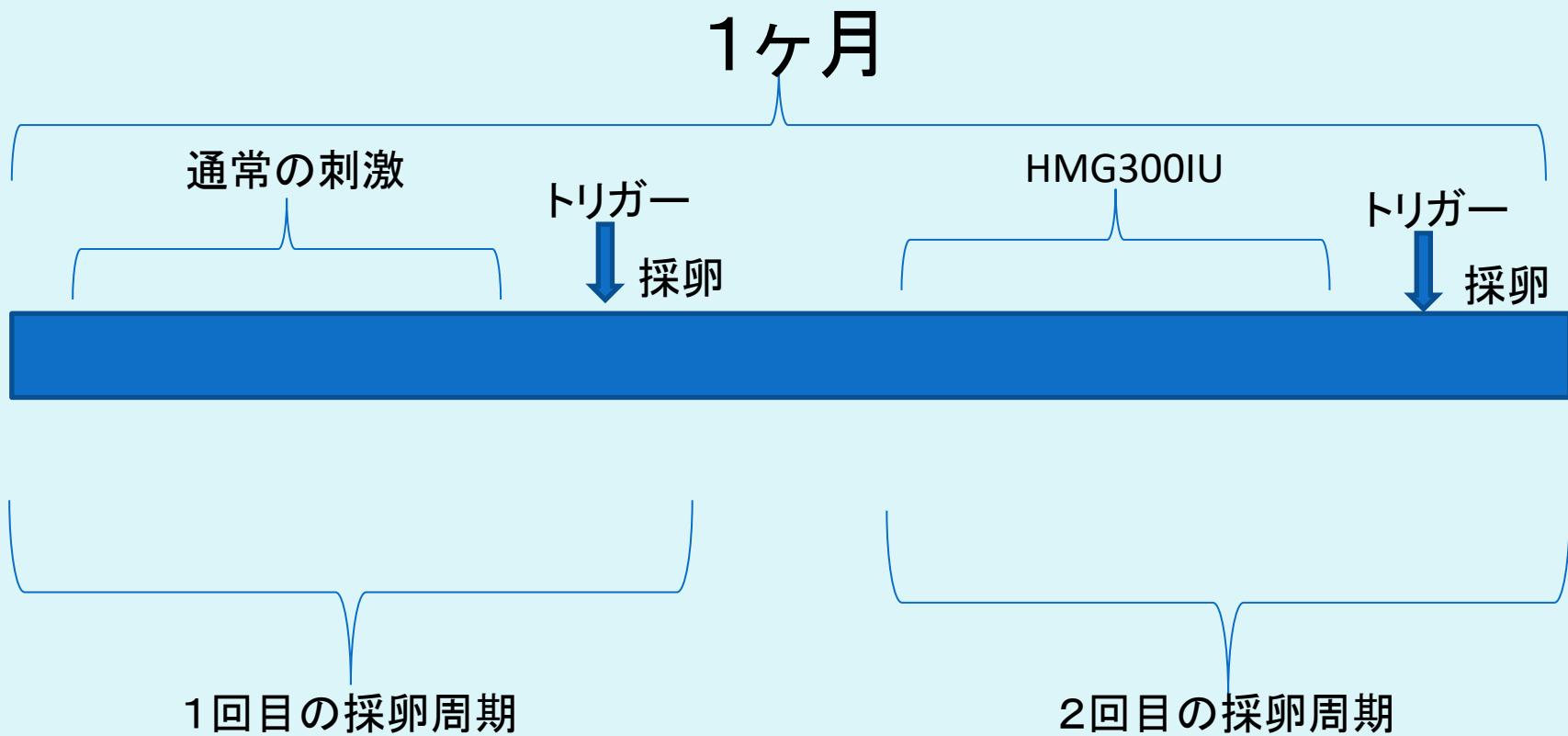
21:30, 21:45ブセレリン酢酸塩点鼻薬



# DuoStim

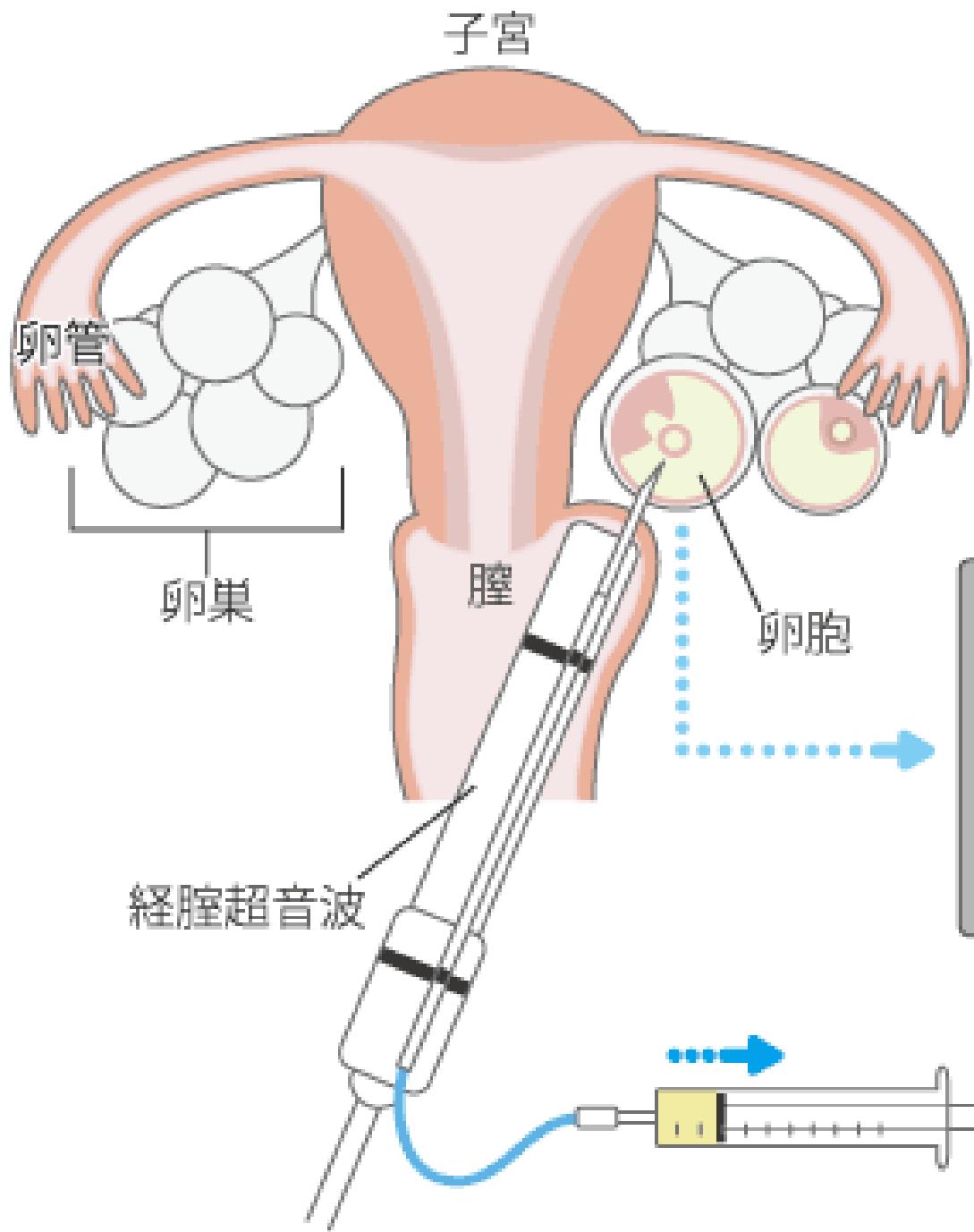
- ・ 採卵時に小さい卵胞があれば刺さずに2回目の刺激に持ち込む。
- ・ 小さい卵胞は刺しても未熟卵でしかない。
- ・ ただ高温期に刺激をすることで成熟卵が数多く取れる。
- ・ 高齢の方は時間が限られている。
- ・ 大切な高温期の2週間を無駄にしない。

通常 採卵は1月に1回だけ。次の生理からまた採卵へ。



当院 1月に2回採卵を行う。高温期も採卵する。  
2倍速で凍結胚が増える

# 採卵を最適化する



# 吸引圧

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

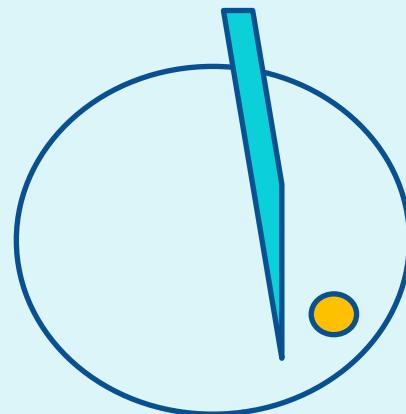
優しく圧をかけないで丁寧に吸引すること

# 温度管理

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

# 空胞は医師の造語

- ・ 空胞ではなく取れなかつたが正しい。
- ・ 壁についていて剥がれない事が原因。
- ・ 最後の1滴まで残さず吸い取る。
- ・ 卵胞洗浄をしっかりする。



# 45歳前後の高齢の場合の戦略

- ・ 高齢の場合卵子の老化が1番の問題。
- ・ すぐに妊娠したい気持ちを抑えて先に凍結胚を可能な限り増やす。
- ・ 合う合わないがあるため初期胚と胚盤胞の両方で凍結する。
- ・ ただしやはり初期胚をメインで凍結する。
- ・ 絶対妊娠できる方法はないが、最大限確率を上げるための作戦を立てる。

# 当院における45歳での初期胚の治療成績

妊娠率(移植あたり)

8% (=0.08)

流産率(妊娠あたり)

37% (=0.37)

出産率(生児率)

$0.08 \times (1 - 0.37) = 0.0504$   
 (=5.04%)

出産1回あたりに必要な移植回数(期待値) :

$1 \div 0.0504 \approx 19.84$ 回

約20回の移植で1回の出産が得られるという統計的な期待値になります。これはあくまで平均的な計算値であり、実際にはもっと早く妊娠・出産される方もいれば、それ以上かかる方もいます。

初期胚20個凍結しておくことが大切

# 刺激方法

- 刺激方法はクロミッドHMG、アンタゴニスト法、PPOS、ショート法で刺激する。
- 特にPPOS法はたくさん採れるためお勧め。
- AMHが低い場合は採卵後の高温期にそのままDuoStimで1周期に2回採卵する。
- 出来るだけ早く一つでも多くの初期胚を凍結すること。時間との戦い。

# 新鮮胚移植をする場合の刺激

		レトロゾール	HMG	ガニレスト
D2	診察	1-0-1		
D3		1-0-1		
D4		1-0-1		
D5		1-0-1	150IU	
D6		1-0-1		
D7			150IU	
D8				
D9	診察		150IU	1A(21時)
D10			150IU	am
D11				
D12	採卵			
D13				
D14				
D15	移植			

いきなり新鮮胚移植はしてはいけない。

十分に凍結胚が出来た後(保険をかけた後)に新鮮胚移植へ移行する。

ここで腹腔鏡検査を行う事もとてもお勧め。

着床環境が最大限良くなる。

新鮮胚の場合、刺激はレトロゾール(朝夕)とHMG注射で行い、子宮内膜を厚くしつつ新鮮初期胚を2個移植する。

可能な限り体外受精(ふりかけ)を。

新鮮胚で妊娠しない場合凍結胚移植を行う。

難しい高齢の方に対してより難しいことをして  
結果を出せなくしているだけ。

胚盤胞で結果出ない高齢の方には初期胚での移植を強くお勧めします。

- ・ 短時間で初期胚の凍結胚を20個作成
- ・ 腹腔鏡手術を行う
- ・ 速やかに新鮮胚移植を行う
- ・ 刺激法:レトロゾールHMG法
- ・ 妊娠しない場合凍結胚を2個ずつ移植

# 論文紹介

RESEARCH

Open Access



# The effect of letrozole overlapped with gonadotropin on IVF outcomes in women with DOR or aged over 40 years old with repeated cycles

Xiaojia Li<sup>1</sup>, Jingbo Chen<sup>2</sup>, Yang Zhao<sup>2</sup>, Fengyi He<sup>3</sup>, Meijun Zeng<sup>1</sup>, Guijun Guan<sup>4,5</sup> and Xiaomiao Zhao<sup>2\*</sup>

卵巣予備能低下(DOR)や40歳以上の女性では、採卵できる卵子数や妊娠率が低く、体外受精で苦戦することが多いです。様々な刺激法が試されていますが、一定した有効性は示されていません。本研究は、レトロゾールとゴナドトロピンを重ねて投与する修正レトロゾールプロトコール(mLP:gonadotropin-modified letrozole protocol)が、従来の刺激法と比べて有効かどうかを検討しています。

対象: DOR女性243例、40歳以上女性249例(計492人)

今回採用した修正レトロゾールプロトコール(mLP)の具体的な流れ

D2からレトロゾール 5mg/日 5日間内服(D2～D6)  
ゴナドトロピン(FSHまたはHMG)併用 D5から 225～300  
IU/日を連日皮下注射  
レトロゾールと重ねて使用(overlap)しています  
GnRHアンタゴニスト投与 卵胞径が14mmを超えた時点、  
またはLH上昇(10 IU/L以上)で投与

**Table 1** Basic characteristic of patients, cycle parameters and reproductive outcomes of different COS protocols

Group	MLP group	GnRH-a long group	GnRH-anta group	Mild stimulation group	P
<b>Basic characteristic of patients</b>					
Number	123	123	123	123	
Cycle	2.02±0.13 <sup>bc</sup>	1.33±0.06 <sup>ad</sup>	1.54±0.07 <sup>ad</sup>	1.89±0.07 <sup>bc</sup>	<0.01
Age (y)	37.76±0.44	38.74±0.41	38.63±0.34	38.15±0.42	0.298
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.69±0.28	22.36±0.34	22.34±0.26	22.26±0.14	0.109
AMH (ng/ml)	1.14±0.09	1.24±0.08	1.18±0.10	1.03±0.09	0.358
AFC	5.02±0.22 <sup>c</sup>	5.63±0.24	6.04±0.30 <sup>ad</sup>	5.02±0.28 <sup>c</sup>	0.012
Infertile duration (y)	5.33±0.42	4.46±0.35	4.99±0.37	4.42±0.38	0.262
Primary infertile (%)	39.02(48/123) <sup>b</sup>	18.70(23/123) <sup>a</sup>	28.46(35/123)	26.02(32/123)	0.005
<b>Basic hormone level</b>					
PRL <sub>B</sub> (μg/L)	12.72(9.30–17.20)	11.43(8.42–15.07)	11.13(8.60–14.72)	11.38(8.53–15.35)	0.260
FSH <sub>B</sub> (IU/L)	8.76(6.75–12.94)	8.65(7.28–11.12)	9.59(6.97–12.86)	9.70(7.27–12.54)	0.406
LH <sub>B</sub> (IU/L)	3.95(2.84–5.25)	3.63(2.72–4.92)	3.76(2.93–4.98)	4.22(2.91–5.82)	0.155
E2 <sub>B</sub> (ng/L)	44.50(28.00–63.25)	38.00(27.50–58.00)	43.00(26.75–62.25)	44.50(28.00–59.25)	0.650
T <sub>B</sub> (nmol/L)	1.10(0.63–1.72)	1.00(0.69–1.46)	1.23(0.68–1.55)	1.12(0.70–1.72)	0.410
<b>Cycle parameters</b>					
Days of Gn stimulation (d)	8.02±0.23 <sup>bc</sup>	12.57±0.17 <sup>acd</sup>	8.78±0.19 <sup>abd</sup>	7.48±0.26 <sup>abc</sup>	<0.01
Total Gn dose (IU)	2338.21±71.30 <sup>bd</sup>	3393.21±73.21 <sup>acd</sup>	2243.09±64.71 <sup>bd</sup>	1145.90±48.09 <sup>abc</sup>	<0.01
<b>Trigger day</b>					
FSH (IU/L)	30.85(24.71–37.07) <sup>bcd</sup>	23.25(19.58–29.01) <sup>ad</sup>	21.58(18.67–27.42) <sup>ad</sup>	16.41(13.70–22.39) <sup>abc</sup>	<0.01
LH (IU/L)	3.98(2.34–6.45) <sup>bd</sup>	1.21(0.93–1.65) <sup>acd</sup>	3.09(2.01–4.87) <sup>bd</sup>	5.76(3.03–11.32) <sup>abc</sup>	<0.01
E2 (ng/L)	538.00(317.00–1039.75) <sup>bc</sup>	1407.00(861.00–2471.00) <sup>ad</sup>	1068.00(665.50–1797.00) <sup>ad</sup>	743.00(429.00–1182.00) <sup>bc</sup>	<0.01
P (μg/L)	0.80(0.59–1.22)	0.96(0.66–1.26) <sup>d</sup>	0.93(0.63–1.28)	0.75(0.52–1.09) <sup>b</sup>	0.044
T (nmol/L)	2.12(1.36–2.84) <sup>c</sup>	1.90(1.67–2.92)	1.59(1.15–1.82) <sup>a</sup>	-	0.018
Number of follicles ≥ 18 mm	1.92±0.11 <sup>cd</sup>	2.10±0.13 <sup>d</sup>	1.43±0.11 <sup>ab</sup>	1.08±0.11 <sup>ab</sup>	<0.01
Follicle output rate (%)	37.58(236/628) <sup>cd</sup>	36.71(254/692) <sup>cd</sup>	23.42(174/743) <sup>ab</sup>	20.87(129/618) <sup>b</sup>	<0.01
Endometrial thickness (mm)	9.44±0.21 <sup>bcd</sup>	11.39±0.31 <sup>ad</sup>	10.67±0.25 <sup>ad</sup>	8.35±0.28 <sup>abc</sup>	<0.01
<b>IVF laboratory parameters</b>					
Number of oocytes retrieved	4.46±0.26 <sup>bd</sup>	6.71±0.42 <sup>acd</sup>	4.64±0.31 <sup>bd</sup>	2.54±0.21 <sup>abc</sup>	<0.01
MII oocytes retrieved	3.66±0.23 <sup>bd</sup>	5.65±0.35 <sup>acd</sup>	3.96±0.28 <sup>bd</sup>	2.12±0.17 <sup>abc</sup>	<0.01
Available embryos	1.97±0.13 <sup>bd</sup>	2.52±0.14 <sup>acd</sup>	2.10±0.13 <sup>bd</sup>	1.34±0.11 <sup>abc</sup>	<0.01
Top-quality embryo rate (%)	52.94(126/238) <sup>d</sup>	58.77(181/308) <sup>d</sup>	50.00(125/250)	38.61(61/158) <sup>ab</sup>	<0.01
<b>Pregnancy outcomes</b>					
Embryo implantation rate (%)	23.14(28/121)	16.47(28/170)	17.05(22/129)	13.56(8/59)	0.347
Clinical pregnancy rate (%)	38.46(35/91) <sup>d</sup>	26.13(29/111)	29.17(30/103)	17.11(13/76) <sup>a</sup>	0.022
Miscarriage rate (%)	11.54(3/26)	11.54(3/26)	25.00(5/20)	25.00(2/8)	0.528
Cumulative clinical pregnancy rate (%)	33.33(40/120) <sup>d</sup>	21.68(31/143)	29.03(36/124)	13.04(15/115) <sup>a</sup>	0.024

Note: MLP: modified letrozole protocol; BMI: body mass index; AMH: anti mullerian hormone; AFC: antral follicle count; PRL: Prolactin; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; E2: estradiol; T: testosterone; P: Progesterone; Gn: gonadotropin; R: in subscripts means basic hormone level.

対象はDORまたは40歳以上の女性を、mLP(修正レトロゾール法)、GnRHアゴニスト長期法、GnRHアンタゴニスト法、低刺激法の4群に分けて比較。

mLP群の臨床妊娠率は38.5%と、低刺激群(17.1%)より有意に高く、従来のGnRH長期法(34.1%)やアンタゴニスト法(30.9%)と同等以上の結果。

採卵数や胚盤胞数もmLP群が安定して高値を示し、数も質もバランスよく得られることが示されています。

# Table 2: 繰り返し不成功例におけるmLP vs non-mLP 比較

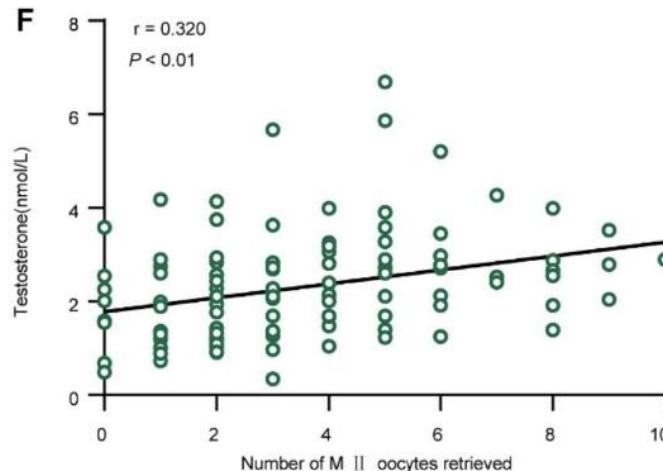
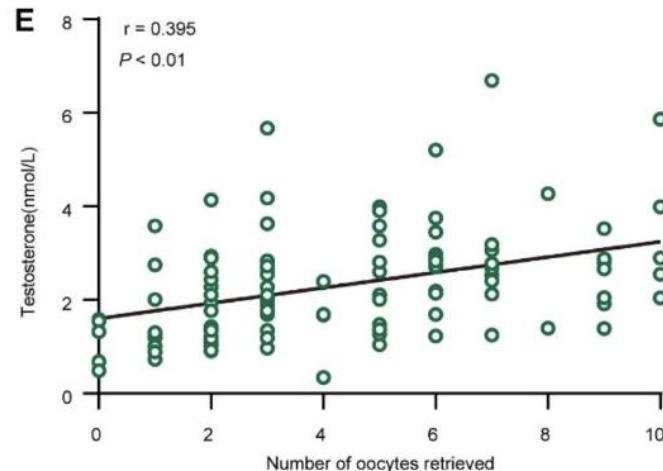
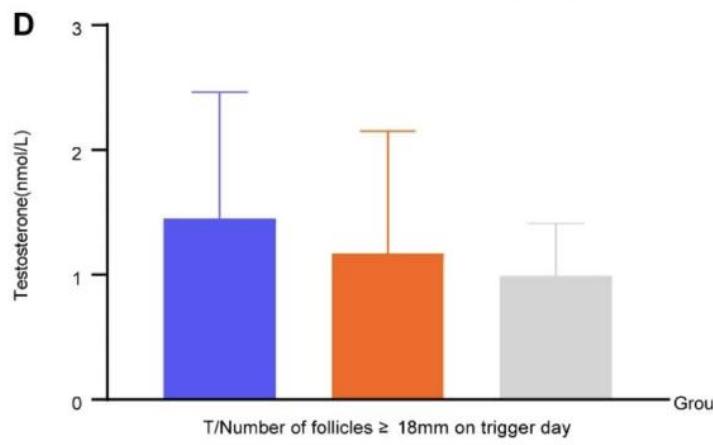
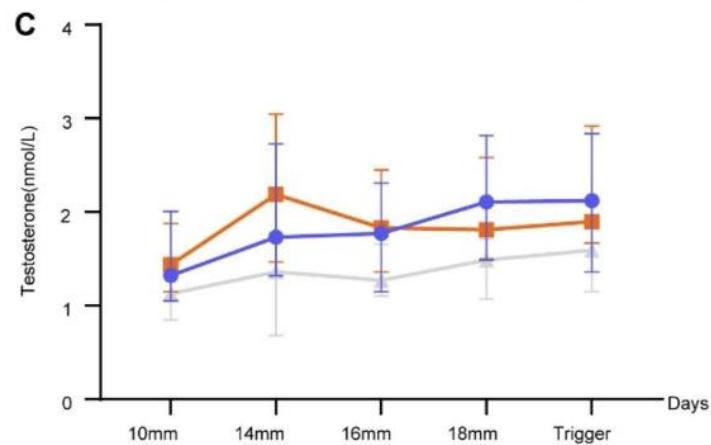
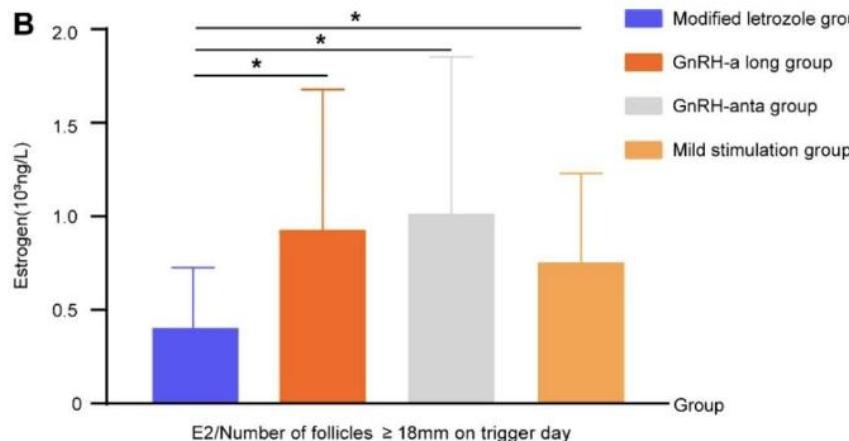
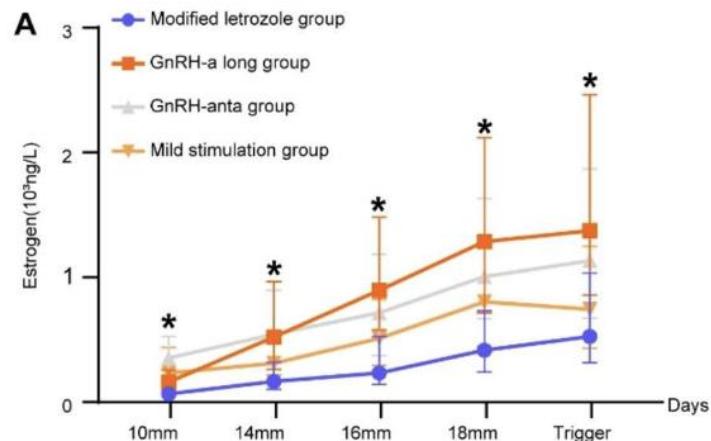
**Table 2** Cycle parameters and reproductive outcomes of repeated cycles between mLP and non-mLP groups

Group	mLP group	Non-mLP group	P
Number	50	50	
<b>Cycle parameters</b>			
Total Gn dose (IU)	2443.00±97.09	2521.00±157.83	0.548
Days of Gn stimulation (days)	8.30±0.32	10.26±0.44	<0.01
<b>Features of trigger day</b>			
FSH (IU/L)	33.16(24.84–39.92)	23.69(10.04–30.66)	<0.01
LH (IU/L)	3.92(2.34–5.48)	2.46(1.45–6.38)	0.039
E <sub>2</sub> (ng/L)	436.50(278.25–819.50)	1179.00(595.50–1750.75)	<0.01
Number of follicles ≥ 18 mm	1.80±0.17	1.50±0.17	0.133
Endometrial thickness (mm)	9.73±0.36	10.35±0.40	0.034
<b>IVF laboratory parameters</b>			
Number of oocytes retrieved	4.16±0.38	4.88±0.70	0.860
Number of MII oocytes	3.42±2.47	3.56±2.34	0.724
MII oocytes retrieved rate (%)	82.21(171/208)	82.03(178/217)	0.961
Number of fertilized oocytes	2.70±2.24	3.30±2.27	0.092
Fertilization rate (%)	64.90(135/208)	76.04(165/217)	0.012
Normal fertilization rate (%)	70.37(95/135)	84.85(140/165)	<0.01
Number of cleaved embryos	3.04±2.48	3.22±2.17	0.617
Available embryos rate (%)	62.91(95/151)	50.35(72/143)	0.03
Top-quality embryo rate (%)	47.38(45/95)	38.89(28/72)	0.075
<b>Pregnancy outcomes</b>			
Clinical pregnancy rate (%)	37.21 (16/43)	6.06 (4/66)	<0.001
Miscarriage rate (%)	18.75 (3/16)	75.00 (3/4)	0.061
Live birth rate (%)	30.23 (13/43)	0	<0.001

Note: MLP: modified letrozole protocol; Gn: gonadotropin; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; E2: estradiol; T: testosterone; MII oocytes: metaphase II oocytes

他の刺激法で複数回妊娠に至らなかつた症例を対象に、mLPに切り替えた場合と従来法を継続した場合を比較。mLP群は臨床妊娠率37.2%、生児獲得率30.2%。non-mLP群は妊娠率6.1%、出生率は0%と大きな差。

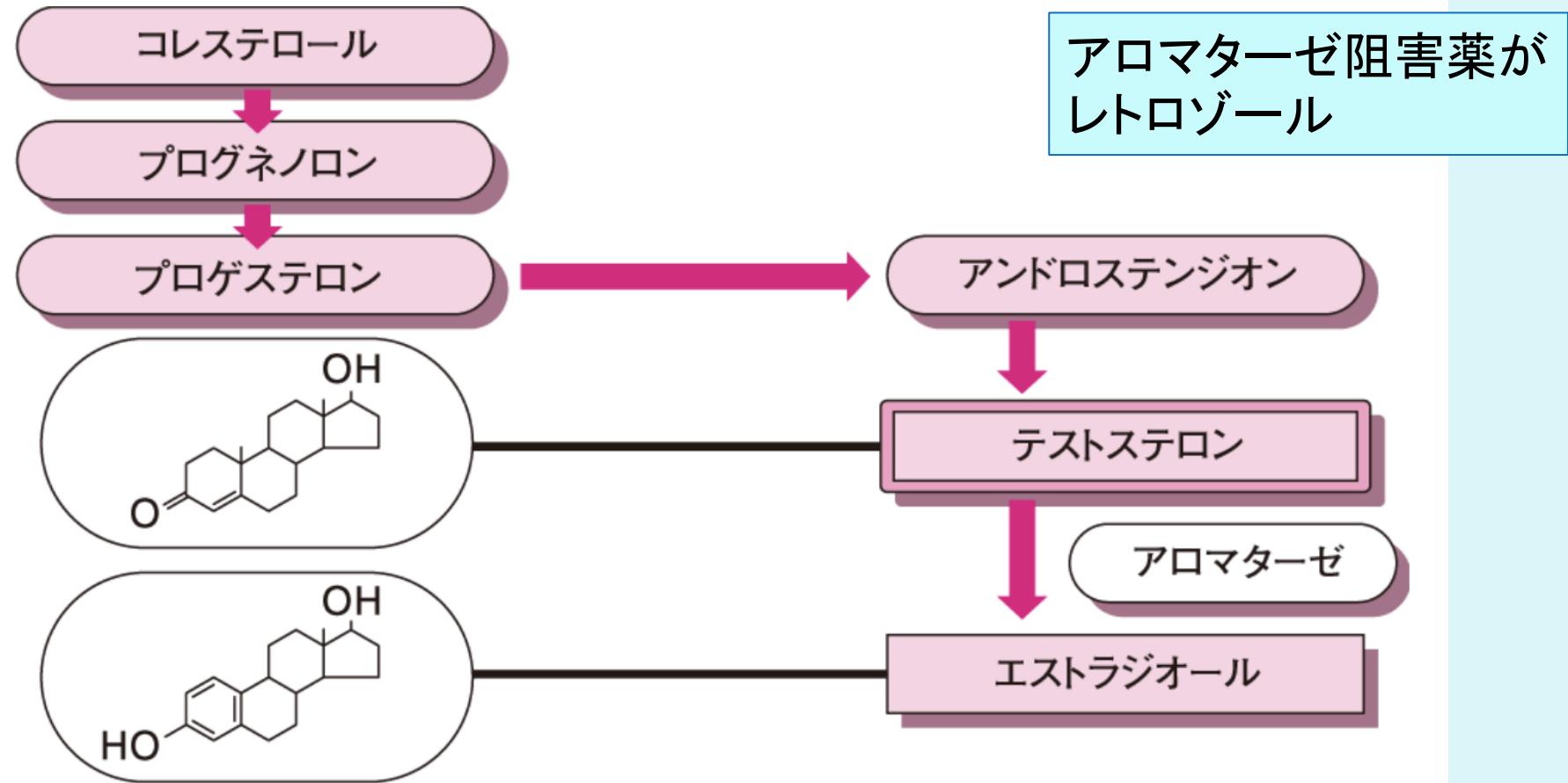
特にこれまで妊娠できなかつた患者でもmLPにより新たなチャンスが生まれることを示す重要な表です。



# レトロゾールによるエストロゲン低下とその影響

- ・ レトロゾールはアロマターゼ阻害薬です。アロマターゼはアンドロゲン(テストステロンやアンドロステンジオン)をエストロゲン(エストラジオールなど)に変換する酵素です。
- ・ これを阻害すると、卵胞内・血中のエストロゲンが下がり、相対的にアンドロゲンが高まる状態になります。
- ・ エストロゲンが低下すると、視床下部-下垂体系へのネガティブフィードバックが弱まります。その結果、下垂体から内因性FSHの分泌が増えるのです。
- ・ このFSH上昇が卵胞刺激ホルモン(外因性FSH/HMG)と相まって作用し、卵胞の反応性が高まります。

# 性腺ステロイドの生合成経路



テストステロンの一部が芳香族化(ベンゼン環形成)されると女性ホルモンであるエストラジオールになる。この反応は、芳香化酵素(アロマターゼ)の存在下に進む。

# 卵胞でのアンドロゲンの役割

- ・ アンドロゲンは卵胞内で単なる「エストロゲン前駆体」ではなく、卵胞発育にとって重要な役割を果たします。
- ・ 動物実験や臨床研究から、アンドロゲンが**卵胞顆粒膜細胞**におけるFSH受容体の発現を増やすことが知られています。
- ・ これにより、同じ量のFSHが作用しても、卵胞の感受性が増し、卵胞発育が効率的に進むようになります。
- ・ また、アンドロゲンは卵胞内IGF-1(インスリン様成長因子1)経路を介して細胞増殖や分化を促す作用も報告されています。

# レトロゾール+HMG刺激の仕組み

## ① レトロゾール投与

アロマターゼ阻害 → エストロゲン低下・アンドロゲン上昇

## ② エストロゲン低下

下垂体からのFSH分泌が増える

## ③ アンドロゲン上昇

卵胞のFSH受容体を増加 → 卵胞が反応しやすくなる

## ④ HMG投与（外因性FSH）

内因性FSHと相乗効果 → 卵胞発育と成熟卵子数が増加

## ⑤ 結果

卵子の質改善・妊娠率向上の可能性

# mLP群で観察された現象

- この研究では、mLP群で刺激中のテストステロン濃度が比較的高く保たれていたことが確認されました。
- さらに、血中テストステロン濃度と採卵数やMII卵子数に正の相関がありました。
- つまり「アンドロゲンが多いほど、採れる卵子数や成熟卵子数が多い」という傾向です。
- 著者らはこれを「レトロゾールがアンドロゲン濃度を維持・上昇させ、それがFSH感受性を高め、卵胞発育と成熟を助けた」と解釈しています。

Li X, Chen J, Zhao Y, He F, Zeng M, Guan G, Zhao X.

The effect of letrozole overlapped with gonadotropin on IVF outcomes in women with DOR or aged over 40 years old with repeated cycles.

J Ovarian Res. 2023;16:193.

# 今月の注目論文

# Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Alessandro Conforti, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Luigi Carbone, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Raffaella Di Girolamo, M.D.,<sup>b</sup> Giuseppe Gabriele Iorio, M.D.,<sup>a</sup> Maurizio Guida, M.D.,<sup>a</sup> Maria Rosaria Campitiello, M.D.,<sup>c</sup> Filippo Maria Ubaldi, M.D.,<sup>d</sup> Laura Rienzi, Ph.D.,<sup>d,e</sup> Alberto Vaiarelli, M.D.,<sup>d</sup> Danilo Cimadomo, M.D.,<sup>d</sup> Carlo Ronsini, M.D.,<sup>f</sup> Salvatore Longobardi, M.D.,<sup>g</sup> Thomas D'Hooghe, M.D.,<sup>h,i</sup> Sandro C. Esteves, M.D.,<sup>j,k</sup> and Carlo Alviggi, Ph.D.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neuroscience, Reproductive Science and Odontostomatology, University of Naples Federico II, Naples, Italy;

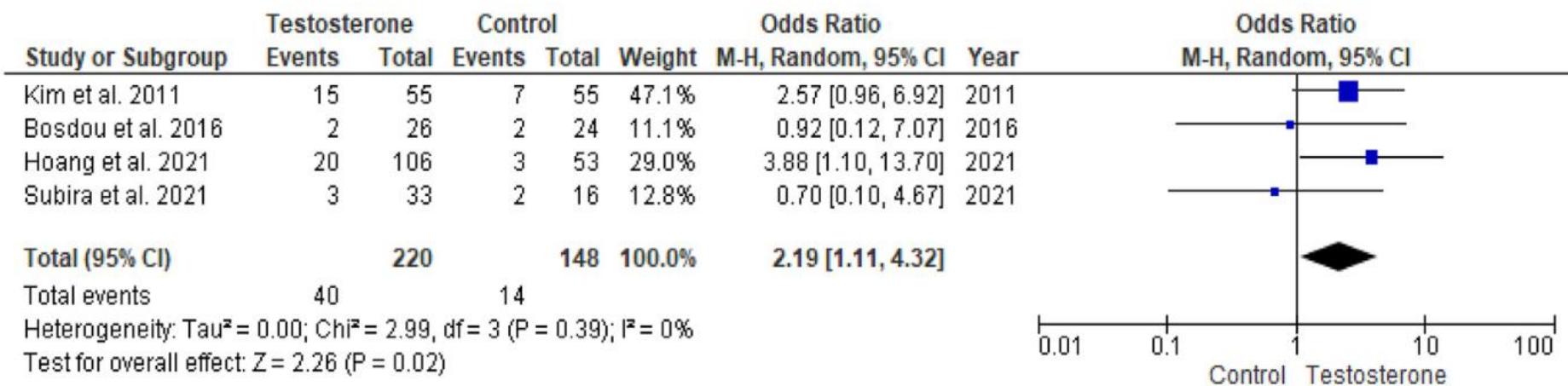
<sup>b</sup> Department of Public Health, University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology and Physiopathology of Human Reproduction, ASL Salerno, Salerno, Italy; <sup>d</sup> IVIRMA Global Research Alliance, Genera, Clinica Valle Giulia, Rome, Italy; <sup>e</sup> Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino "Carlo Bo," Urbino, Italy; <sup>f</sup> Department of Woman, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli," Naples, Italy; <sup>g</sup> Merck Serono S.p.A, Rome, Italy; <sup>h</sup> Merck KGaA, Darmstadt, Germany; <sup>i</sup> Department of Development and Regeneration, Biomedical Sciences Group, KU Leuven (University of Leuven), Leuven, Belgium; <sup>j</sup> ANDROFERT, Andrology and Human Reproduction Clinic, Campinas, São Paulo, Brazil; and <sup>k</sup> Faculty of Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

2025年3月にFertility and Sterility誌に掲載されたシステムティックレビューでは、POSEIDON分類に基づいてDORと定義された症例のみを対象とし、38件の無作為化比較試験を統合解析しています。本研究は、これまでDORの定義が一貫していなかった過去の解析に比べ、より均質な対象設定に基づいた信頼性の高い報告である点に特徴があります。

評価された項目は、テスosterone補充、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、高用量 vs 低用量ゴナドトロピン、GnRHアンタゴニスト遅延スタート法、レトロゾール、クロミフェン、成長ホルモン、LH補充、デュアル刺激法など多岐にわたります。

主要アウトカムは生児獲得率、継続妊娠率、採卵数、成熟卵数、臨床妊娠率および流産率でした。

## Live birth rate/Ongoing pregnancy rate



最も注目すべき結果は、テストステロン補充療法が生児獲得率および臨床妊娠率の改善に有意な効果を示したことです。

出生率に対するオッズ比は2.19(95%信頼区間: 1.11–4.32)で、採卵数の増加(平均+0.88個)も認められました。

その他の治療、レトロゾール、クロミafen、成長ホルモン、LH補充、デュアルトリガー、デュアル刺激法、コリフォリトロピンアルファ、エストラジオール前処置などについては、有意差は示されませんでした。

## まとめ

DORの治療において「採卵数を増やす」だけでは十分とは言えません。最終的に妊娠・出産に繋がる治療を見極めることが重要です。

今回のデータからは、「テストステロン補充 + 最適な刺激法」という選択肢が、DORの患者さんにとって現時点で最も現実的な希望と言えます。

# 注目論文

## REVIEW

# Higher live birth rate following transdermal testosterone pretreatment in poor responders: a systematic review and meta-analysis



## BIOGRAPHY

Evangelia Katsika graduated from the Medical School of Aristotle University of Thessaloniki, Greece, in 2018 and received her Master's degree in Human Reproduction in 2022. She currently is an Obstetrics and Gynecology Resident at University College London Hospital, London, UK, with an interest in infertility and gynaecological endocrinology.

Evangelia T. Katsika<sup>1</sup>, Julia K. Bosdou<sup>1</sup>, Dimitrios G. Goulis<sup>2</sup>,  
Grigoris F. Grimbizis<sup>1,2</sup>, Efstratios M. Kolibianakis<sup>1,\*</sup>

体外受精(IVF)における低反応群(poor responders)は、9~24%の頻度で存在するとされ、卵巣刺激に対する反応が乏しく、妊娠率や出産率が著しく低いという課題があります。これまで様々な治療的工夫が試されてきましたが、多くは有効性が限定的でした。最近注目されているのが、アンドロゲン補充、特に経皮テストステロンの前投与です。

本研究は、RCTのみを対象とした系統的レビューとメタ解析です。検索はMEDLINE、EMBASE、CENTRALなどを用い、2022年7月までに発表された文献を対象としました。最終的に8件のRCT(合計797人)が解析対象となり、すべてで経皮テストステロンゲル(1%製剤、10～12.5 mg/日)を10～56日間投与するプロトコールが用いられていました。対象女性は「低反応群」と定義される患者で、定義基準はBologna基準、POSEIDON基準、または各研究独自の指標が用いられています

Authors (year), journal	Testosterone administration			
	Type	Route	Dose	Duration
Massin et al. (2006), Human Reproduction	Testosterone gel 1%	Transdermal	10 mg/day	15–20 days
Kim et al. (2011), Fertility and Sterility	Testosterone gel 1%	Transdermal	12.5 mg/day	21 days
Kim et al. (2014), Development and Reproduction	Testosterone gel 1%	Transdermal	12.5 mg/day	Subgroup a: 14 days Subgroup b: 21 days Subgroup c: 28 days
Bosdou et al. (2016), Human Reproduction	Testosterone gel 1%	Transdermal	10 mg/day	21 days
Doan et al. (2017), Gynecological Endocrinology	Testosterone gel 1%	Transdermal	12.5 mg/day	From day 6 of previous menstrual period to day 2 of stimulated menstrual period
Al-Jeboory (2019), Annals of Tropical Medicine and Public Health	Testosterone gel 1%	Transdermal	10 mg/day	21 days
Hoang et al. (2021), Reproductive Medicine and Biology	Testosterone gel 1%	Transdermal	12.5 mg/day	Subgroup a: 28 days Subgroup b: 42 days
Subirá et al. (2021), Reproductive BioMedicine Online	Testosterone gel 1%	Transdermal	12.5 mg/day	Subgroup a (long testosterone): 56 days Subgroup b (short testosterone): 10 days

Massinら(2006) : 10 mg/日を15～20日間

Kimら(2011) : 12.5 mg/日を21日間

Kimら(2014) : 12.5 mg/日を14～28日間の群で比較

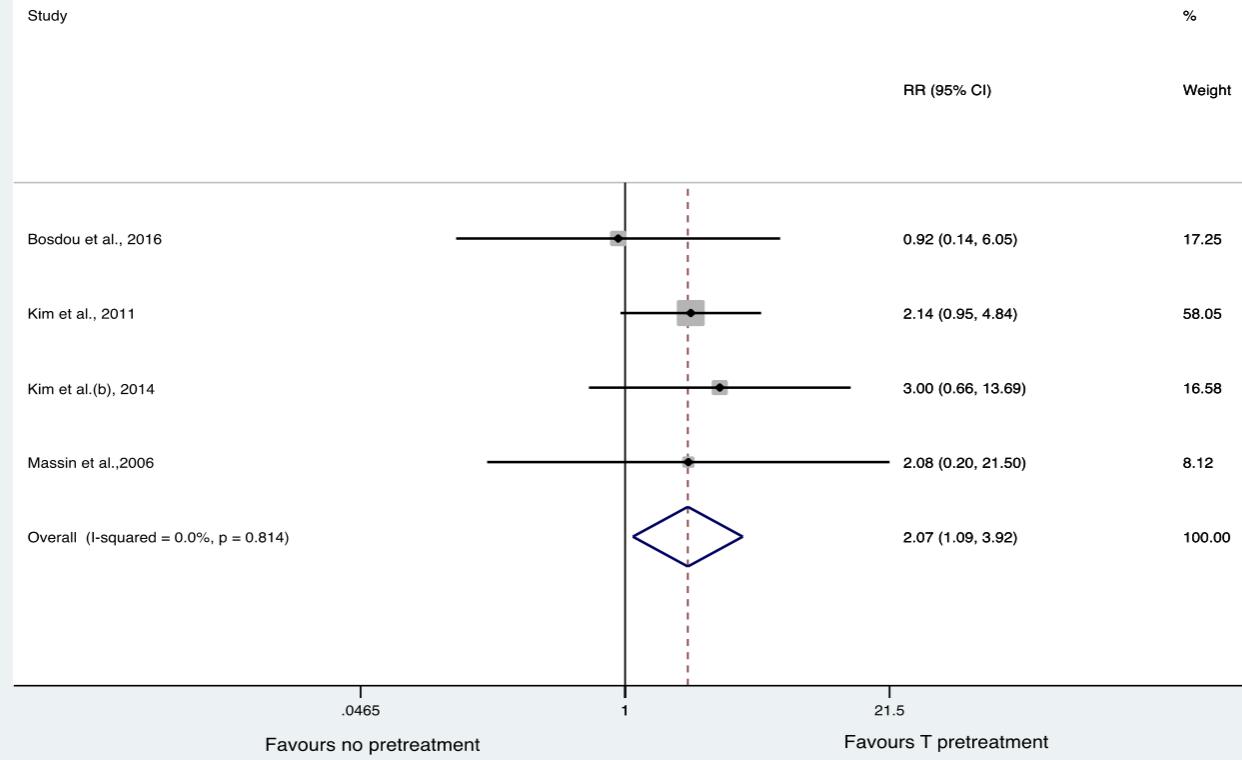
Bosdouら(2016) : 10 mg/日を21日間

Doanら(2017) : 12.5 mg/日を前周期6日目から刺激2日目まで

Al-Jeboory(2019) : 10 mg/日を21日間

Hoangら(2021) : 12.5 mg/日を28日間または42日間

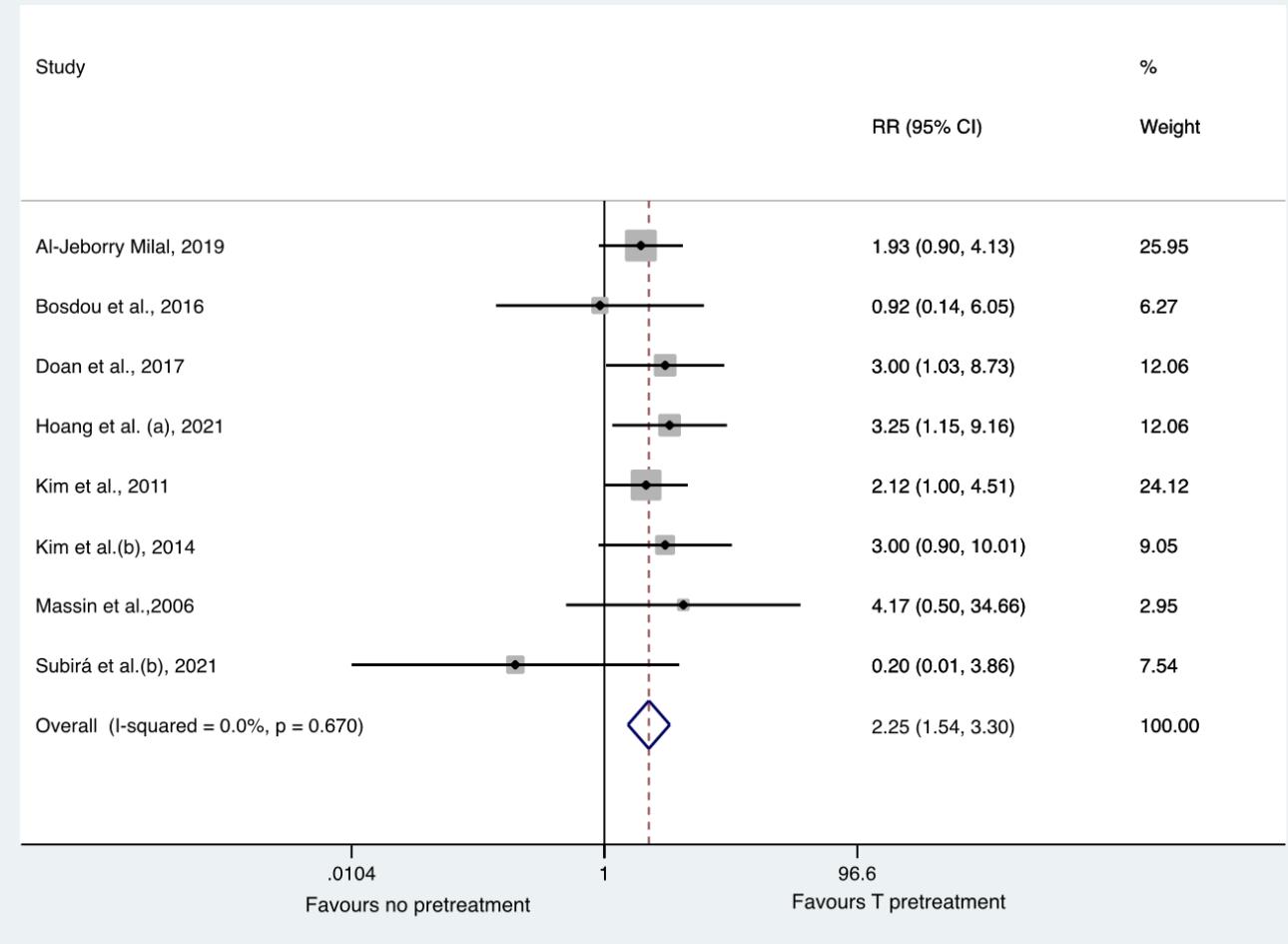
Subiráら(2021) : 12.5 mg/日を10日間または56日間



**FIGURE 2** Risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI) for live birth in patients with poor ovarian response pretreated or not pretreated with testosterone (T). When the studies were evaluating testosterone pretreatments of different durations, subgroups a–c were created in each study for more precise results. Therefore, a, b or c in brackets next to the study authors represents the particular subgroup from the total sample size evaluating testosterone pretreatment of different durations.

## 生児獲得率・妊娠率

図2(p.7)に示されるように、生児獲得率はテストステロン前投与群で有意に高く、リスク比2.07(95%CI 1.09–3.92)でした。



**FIGURE 3** Risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI) for clinical pregnancy in patients with poor ovarian response pre-treated or not pretreated with testosterone (T). When the studies were evaluating testosterone pretreatments of different durations, subgroups a–c were created in each study for more precise results. Therefore, a, b or c in brackets next to the study authors represents the particular subgroup from the total sample size evaluating testosterone pretreatment of different durations.

臨床妊娠率も有意に改善し、リスク比2.25(95%CI 1.54–3.30)と報告されています

	<b>Studies</b>	<b>Sample size</b>	<b>Method applied</b>	<b>Effect(95% CI)</b>
<b>Outcomes improved following testosterone pretreatment</b>				
Duration of ovarian stimulation (days)	7	744	Random effects model, $I^2$ : 92%	WMD: -0.81 (-1.46 to -0.16)
Total dose of gonadotrophins required for ovarian stimulation (IU)	8	797	Random effects model, $I^2$ : 87%	WMD: -368.8 (-612.4 to -125.2)
Endometrial thickness on the day of triggering final oocyte maturation (mm)	5	561	Random effects model, $I^2$ : 77.6%	WMD: 0.83 (0.13 to 1.53)
Cancellation rate due to poor ovarian response	6	681	Fixed effects model, $I^2$ : 0%	RR: 0.37 (0.20 to 0.71)
No. of cumulus–oocyte complexes retrieved	8	797	Random effects model, $I^2$ : 78.7%	WMD: 0.88 (0.22 to 1.54)
<b>Outcomes not significantly different following testosterone pretreatment</b>				
Oestradiol concentration on the day of triggering final oocyte maturation (pg/ml)	4	394	Fixed effects model, $I^2$ : 0%	WMD: -8.12 (-118.2 to 101.96)
No. of follicles $\geq 17$ mm on the day of triggering final oocyte maturation	5	386	Random effects model, $I^2$ : 85.7%	WMD: 0.82 (-0.11 to 1.74)
No. of metaphase II oocytes	3	245	Fixed effects model, $I^2$ : 0%	WMD: 0.48(-0.16 to 1.13)
No. of 2pn oocytes	7	665	Random effects model, $I^2$ : 80.3%	WMD: 0.49 (-0.11 to 1.10)
No. of embryos transferred	8	797	Random effects model, $I^2$ : 70.5%	WMD: 0.21 (-0.07 to 0.49)
No. of miscarriages	3	202	Fixed effects model, $I^2$ : 0%	RR: 1.12 (0.30 to 4.22)
Proportion of patients having an embryo transfer	8	797	Fixed effects model, $I^2$ : 15.9%	RR: 1.00 (0.96 to 1.04)

2pn, two-pronuclear; CI, confidence interval;  $I^2$ , heterogeneity; RR, risk ratio; WMD, weighted mean difference.

刺激日数:0.8日短縮(WMD -0.81日)。ゴナドトロピン総投与量:約370 IU減少。採卵時の子宮内膜厚:0.83 mm増加。キャンセル率:有意に低下(RR 0.37)。採取卵子数(COC):平均0.9個増加。MII卵子数、2PN受精卵数、胚移植数、流産率には有意差が認められませんでした。

このメタ解析は、これまでの報告の中で最も規模が大きく、797例を対象にしています。その結果、経皮テストステロン前投与が生児獲得率・妊娠率を有意に改善する唯一の介入であることを示しました。副作用はほぼ認められず、安全性も高いと報告されています。ただし、長期的な影響や出生児の予後についてはまだ十分なデータがありません。

基礎研究の知見として、テストステロンはFSH受容体の発現を増加させ、卵胞初期発育や顆粒膜細胞の分化を促進するとされます。

また、IGF-1(インスリン様成長因子1)経路を介して卵子の生存や成長を助ける作用も示されています。

経皮テスステロン前投与(10~12.5 mg/日、10~56日間)は、低反応群女性において生児獲得率と妊娠率を有意に改善しました。

刺激日数短縮、ゴナドトロピン使用量減少、子宮内膜肥厚、採卵数増加、キャンセル率低下など複数の利点が示されています。

有害事象はほぼなく、実臨床での導入可能性が高いと考えられますが、長期予後の検証は今後の課題です。

## 結論

卵巣予備能が低い女性(poor responders)に対して、体外受精前に経皮テストステロンを一定期間塗布すると、生児獲得率と妊娠率が有意に改善する。

Evangelia T. Katsika, Julia K. Bosdou, Dimitrios G. Goulis,  
Grigoris F. Grimbizis, Efstratios M. Kolibianakis.  
Higher live birth rate following transdermal testosterone  
pretreatment in poor responders: a systematic review and  
meta-analysis.

Reproductive BioMedicine Online. 2023;46(1):81–91.

**使用薬剤**:すべて経皮テストステロンゲル

(1%製剤、代表例はAndroGel<sup>®</sup>)。

**投与量**:10~12.5 mg/日。

**投与期間**:10日間~最大56日間。多くの試験では約21日間が標準的に使われています。



## 代表的なスケジュール(28日周期の場合)

- Doan et al. 2017 (Gynecol Endocrinol)
  - 前周期6日目から刺激周期2日目までテストステロンゲル 12.5 mg/日を外用。
  - 期間はおおよそ 2~3週間。
- Kim et al. 2011 (Fertil Steril) や Bosdou 2016 (Hum Reprod)
  - 採卵周期に入る直前の21日間を連日投与。
  - つまり前周期の生理後半～排卵期以降から投与を開始し、次周期の卵巣刺激開始日(生理2~3日目)まで続ける設計。

## テストステロン補充の機序

- 外因性にテストステロンを与えることで、卵胞内のアンドロゲン受容体刺激を直接高めます。
- その結果：
  - 顆粒膜細胞でのFSH受容体発現が増加し、卵胞の感受性が高まる
  - IGF-1シグナルや卵胞初期発育が促進される
- 海外RCTでは卵子数や妊娠率、生児獲得率の改善につながったと報告されています。

## レトロゾールの機序

- ・アロマターゼ阻害薬であり、アンドロゲン→エストロゲンへの変換を阻害します。
- ・その結果：
  - ・卵胞内に相対的にアンドロゲン（テストステロンやアンドロステンジオン）が蓄積
  - ・これによりテストステロン補充と同じく、FSH受容体発現増加→卵胞反応性向上につながる
- ・さらに血中エストロゲンが下がることで、視床下部-下垂体系からのFSH分泌が増える作用もあり、卵巣刺激が強まりやすい。

## 両者の関係

- ・**共通点**: いずれも卵胞内アンドロゲン濃度を高め、FSH感受性を改善する。
- ・**違い**:
  - ・ テストステロン補充は「外から直接アンドロゲンを足す」。
  - ・ レトロゾールは「卵胞内でアンドロゲンを減らさないようにする+FSH分泌を上げる」。

## Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate

Mohamed F. M. Mitwally, M.D., and Robert F. Casper, M.D.

Division of Reproductive Sciences, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, and the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

排卵誘発の第一選択はクロミフェン(CC)ですが、約20～25%の女性は無効です。また、CCは抗エストロゲン作用のため、子宮内膜が薄くなる・頸管粘液が悪化するなど妊娠率を下げる副作用が知られています。本研究は、CCで効果不十分(排卵しない、または排卵しても内膜厚が0.5 cm以下)の患者に対し、アロマターゼ阻害薬レトロゾールの有効性を検討しました。

## 方法

対象: PCOSで無排卵の12例、排卵はあるが不妊の10例(合計22例)。全員CC既往あり。

治療: レトロゾール2.5 mgを月経3~7日目に内服。

評価: 排卵率、内膜厚、妊娠率。

PCOS群のCCとレトロゾール比較(内膜厚0.62 vs 0.81 cm, E2低下も有意)。

TABLE 1

Characteristics of letrozole and CC treatment cycles in anovulatory patients with PCOS.

Variable	Mean value for letrozole treatment ( $\pm$ SD)	Mean value for CC treatment ( $\pm$ SD)	P value	Range for letrozole treatment	Range for CC treatment	Median for letrozole treatment	Median for CC treatment
Day of hCG administration	14.2 $\pm$ 2.1	14.8 $\pm$ 2.7	NS	12–18	11–19	14	14
Endometrial thickness (cm) on day of hCG	0.81 $\pm$ 0.14	0.62 $\pm$ 0.25	<.01	0.7–1.1	0.3–1.2	0.8	0.6
Follicles >1.5 cm on day of hCG	2.1 $\pm$ 0.93	1.9 $\pm$ 1.6	NS	1–4	1–5	2	2
E <sub>2</sub> (pmol/L) on day of hCG	962 $\pm$ 654	1,638 $\pm$ 1,406	<.01	344–2,347	178–5,210	844	1,174
E <sub>2</sub> per mature follicle (pmol/L)	444 $\pm$ 256	830 $\pm$ 279	<.01	172–786	278–1,174	347	917
LH on day of hCG (IU/L)	22 $\pm$ 22	19 $\pm$ 14	NS	6–66	5.6–43	9.6	10.1

Note: Letrozole gave 9 ovulatory cycles among a total of 12 cycles; CC gave 8 ovulatory cycles among a total of 18 cycles. NS = not significant.

Mitwally. Letrozole for induction of ovulation. *Fertil Steril* 2001.

## PCOS群

CCでは排卵率44%、全例で内膜厚0.5 cm以下、妊娠ゼロ。  
レトロゾールでは排卵率75%、平均内膜厚0.81 cmに改善、妊娠率25%。

Table 2に比較データ(内膜厚0.50 vs 0.89 cm, E2大幅低下)。

TABLE 2

Characteristics of letrozole and CC treatment cycles in ovulatory patients.

Variable	Mean value for letrozole treatment ( $\pm$ SD)	Mean value for CC treatment ( $\pm$ SD)	P value	Range for letrozole treatment	Range for CC treatment	Median for letrozole treatment	Median for CC treatment
Day of hCG administration	11.6 $\pm$ 2.6	10.5 $\pm$ 1.6	NS	8–16	8–13	12	10
Endometrial thickness (cm) on day of hCG	0.89 $\pm$ 0.12	0.5 $\pm$ 0.1	<.001	0.7–1.1	0.3–0.6	0.9	0.5
Follicles >1.5 cm on day of hCG	2.3 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 1	NS	1–4	1–5	2	2
E <sub>2</sub> (pmol/L) on day of hCG	719 $\pm$ 411	3,003 $\pm$ 1,422	<.001	357–1,674	559–6,782	548	2,756
E <sub>2</sub> per mature follicle (pmol/L)	344 $\pm$ 217	1,366 $\pm$ 683	<.001	136–837	280–2,755	257	1,378
LH on day of hCG (IU/L)	17 $\pm$ 14	13 $\pm$ 7	NS	3.6–40	3–29	8	12.7

Note: Letrozole = 10 cycles; CC = 15 cycles. NS = not significant.

Mitwally. Letrozole for induction of ovulation. *Fertil Steril* 2001.

## 排卵性不妊群

CCでは全例排卵するも内膜厚は0.5 cm以下、妊娠ゼロ。  
レトロゾールでは内膜厚0.89 cm、妊娠率10%。

レトロゾールは短時間で消失し、エストロゲン受容体を枯渇させないため、CCに見られる子宮内膜の薄化や頸管粘液悪化を回避できること結論づけています。結果的に、CC無効例でも内膜が厚く保たれ、妊娠成立率が改善しました。

## 臨床的意義

レトロゾールは、**CC抵抗性患者やCCで内膜が薄くなる患者において有効な選択肢**となり得ます。特にPCOS女性で「CCでは排卵しても妊娠できない」理由の一つが子宮内膜の薄化であり、それを改善できる点が強調されています。

Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate.

Fertil Steril. 2001;75(2):305–309.

レトロゾールの薬物動態:血中半減期:およそ **45 時間**  
(約2日)とされています。クロミフェン(クロミッド)の半減  
期**5~7日**と比べると、かなり短いです。

クロミフェンはエストロゲン受容体に長期間結合し、薬が  
体内から消えても子宮内膜や頸管粘液に「抗エストロゲ  
ン作用」が残ります。

一方、レトロゾールはアロマターゼ阻害薬で、体内のエス  
トロゲン合成を一時的に抑えるだけ。半減期が短いため  
排卵期には体外から消失し、エストロゲン作用はすぐに  
回復します。

この「短い半減期」によって、クロミフェンで見られる子宮  
内膜の菲薄化や頸管粘液の質低下 が起きにくく、そのた  
め今回の論文のように、レトロゾールはクロミフェン無効  
例や内膜が薄くなる患者で有効と考えられています。

質問受け付けます



# CIRQUE DU SOLEIL AUANA™



# アイコニック なパートナー シップ

「アウアナ」の真髄は、島々の素晴らしい景観に対するハワイ先住民の感謝の気持ちに深く根ざしています。このインスピレーションは、鮮やかな色彩やさまざまな質感、没入型の映像、そして魅力的なサウンドによって具現化され、ハワイの豊かな文化遺産を讃える壮大な作品となっています。地元および国際的な才能あるアーティストたちのアンサンブルによって、魅力的に表現されています。

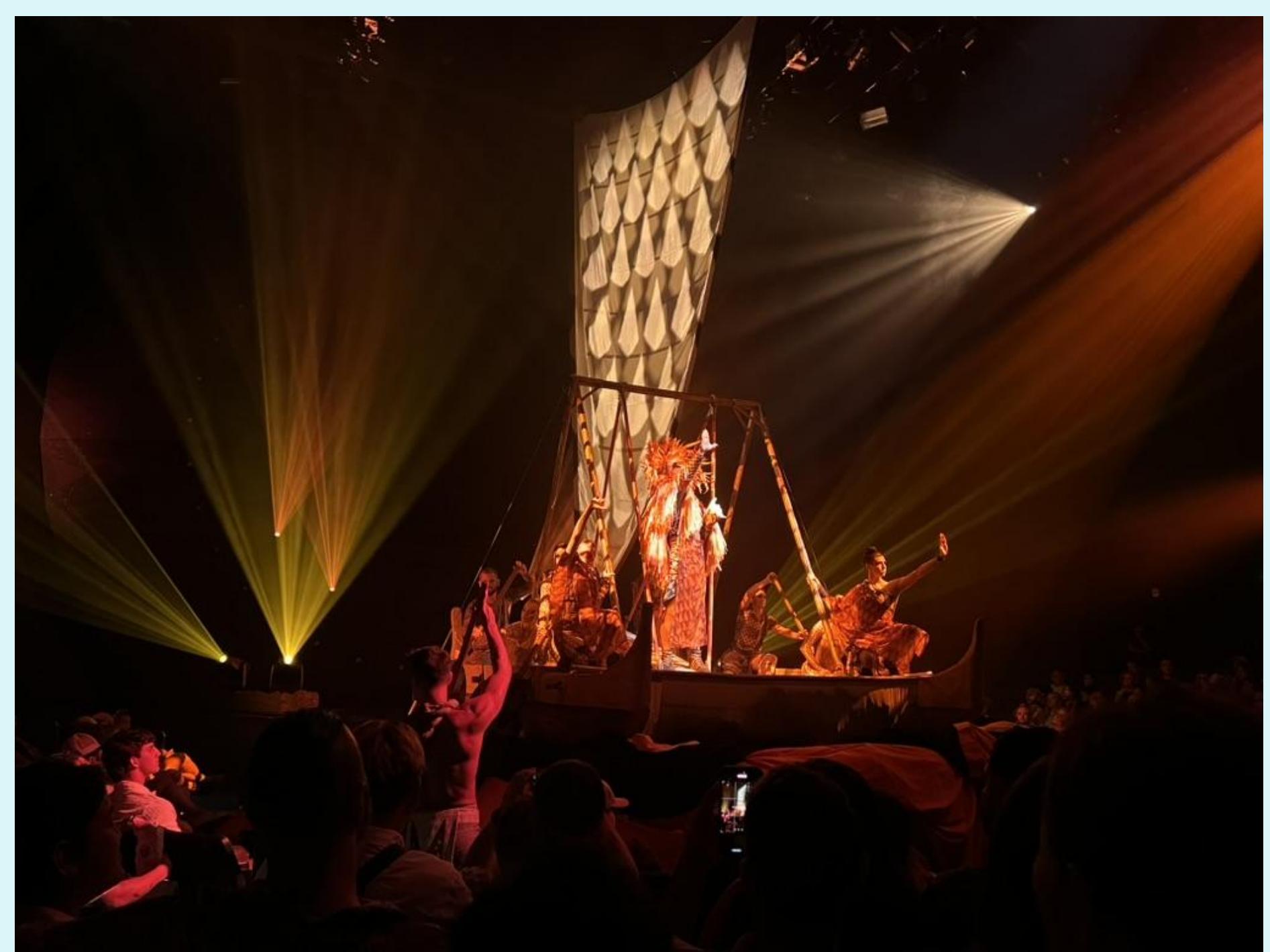
# ハワイ文化へのオマージュ

ハワイ初のシルク・ドゥ・ソレイユ常設ショー

現実が姿を変え、ハワイの精神が躍動を始める世界に足を踏み入れましょう。シルク・ドゥ・ソレイユがお届けする魅惑の旅、「アウアナ」へようこそ。この壮大なショーは、息を呑むような芸術性と畏敬の念を起こさせる身体能力の表現を通じて、島々の真髄を讚えます。才能豊かな国内外のアーティストが集結し、アクロバット、笑い、魅惑的なフラダンス、心を揺さぶる音楽を織り交ぜた多彩なアンサンブルを披露します。魅了される準備をしてください。









**30% OFF**

Made from all  
that doesn't float  
in the ocean

New Arrivals





We're in  
business  
to save





# JOHN A. BURNS SCHOOL *of* MEDICINE

[ABOUT](#) • [APPLY](#) • [EDUCATION](#) • [RESEARCH](#) • [HEALTH CARE](#) • [NEWS & EVENTS](#)

# Yanagimachi Institute for Biogenesis Research (YIBR)

Center of Biomedical Research Excellence (COBRE)



YANG-GIL MACH  
INSTITUTE FOR  
BIOGENESIS RESEARCH



# Choco le'a (チョコレア)



## Mānoa Store & Kitchen

Online order picks up only  
**Tuesday from 10:00am - 5:00pm**  
via new car courier service

Shop open for walk-ins:  
**Wednesday through Saturday from 10:00am - 5:00pm**

***Soft Cream Hours:***  
***Wednesday-Saturday, 10AM-5PM***



SHOP  
OPEN



OPEN





質問受け付けます

# 次回のテーマについて

特にテーマは設けません

日頃ここを聞いてみたいということがあればお送りください。質問に返答する会とします。

事前に質問を送れるようにフォームを作成します。

# 次回のご案内

- ・ 次回のオンライン説明会は10月25日(土)16時30分からです。
- ・ 次回は「**皆様からの質問にお答えする会**」です。
- ・ 大勢の方のご参加をお待ちしております。
- ・ 申し込みの案内はこの後メール致します。

ご清聴ありがとうございました

