

# 生殖補助医療におけるクエン酸クロミフェンの使用と Adverse pregnancy outcomeの媒介要因の探索

Investigation of mediating factors between use of clomiphene citrate and adverse pregnancy outcomes in assisted reproductive technology.

埼玉医科大学 産科婦人科学 准教授 左 勝則

## 要 約

日本では生殖補助医療においてクエン酸クロミフェン（以下クロミフェン）を用いた排卵誘発が世界的にみて特異的に多く、日本全国で採卵した周期の実に3割にのぼる。こうした排卵誘発法や治療の違いが児の周産期予後に影響を及ぼしている可能性を評価するため、日本産科婦人科学会が管理するARTレジストリーを用いて検討を行った。経膈分娩に至った単胎生産分娩症例を対象に、分娩時の癒着胎盤および胎盤遺残や胎盤ポリープ等のいわゆる Retained products of conception (RPOC) に関連する治療要因を探索した。不妊原因等の患者背景情報およびクロミフェンを用いた排卵誘発法を含む治療内容とこれらのアウトカムとの関連を多重ロジスティック回帰分析により検討し、調整後オッズ比 (OR) および95%信頼区間 (95% CI) を算出した。経膈分娩後の癒着胎盤は0.46%に認められ、95%が凍結融解胚移植後の分娩であった。新鮮胚移植において、不妊原因、排卵誘発法、採卵個数、体外受精や顕微授精などの受精方法と癒着胎盤に関連は認めなかったが、アシステッドハッチング (AH) を用いた胚移植において有意なリスク上昇を認めた。凍結融解胚移植では、ホルモン補充周期が最も高いリスク因子であり、クロミフェンとゴナドトロピンを併用した卵巣刺激法およびAHにおいても有意なリスク上昇を認めた。RPOCは全分娩の0.04%に認められ、癒着胎盤と同様に凍結融解胚移植周期で多く、ホルモン補充周期において有意にリスクが高かった。経膈分娩後の癒着胎盤やRPOCは、大部分が凍結融解胚移植周期後の妊娠で認められ、ホルモン補充周期やAH後の胚移植で多かった。経膈分娩後の癒着胎盤は分娩前に診断することは困難であるため、こうした治療技術を用いたART後の妊娠では分娩管理に注意を要する。

## 緒 言

癒着胎盤は産科危機的出血と密接にかかわる重篤な妊娠合併症である<sup>1</sup>。体外受精後妊娠ではそのリスクが増加することが以前より報告されてきたが、近年体外受精後の癒着胎盤において、自然妊娠後の癒着胎盤に比べ妊娠中に診断されないものが多く存在し、かつ周産期予後も不良であることが報告されている<sup>2,3</sup>。また、最近では Retained products of conception (RPOC) という概念が提唱され、産褥期の異常出血の主要な原因であるとともに、そのリスク因子としても体外受精による妊娠が報告されている<sup>4</sup>。

日本では生殖補助医療においてクエン酸クロミフェン（以下クロミフェン）を用いた排卵誘発が世界的にみて特異的に多く、日本全国で採卵した周期の実に3割にのぼる<sup>5</sup>。クロミフェンは古くから使用

されている排卵誘発剤であるものの、生殖補助医療における有効性、安全性についてのエビデンスは圧倒的に不足している。

一般に、癒着胎盤の最も強いリスク因子として既往帝王切開が報告されており、帝王切開の回数が増えるほど、前置癒着胎盤のリスクが増加することが知られている<sup>3</sup>。通常、前置癒着胎盤の場合には帝王分娩が選択される。一方、過去の報告において、前置胎盤を合併しない癒着胎盤では、65%の症例において経膈分娩が選択されていることが報告されている<sup>3</sup>。興味深いことに、前置癒着胎盤の最大のリスク因子は既往帝王切開であるのに対し、前置胎盤を合併しない癒着胎盤では既往帝王切開は有意なリスク上昇を認めず、体外受精後妊娠が最大のリスク因子であった。

このことから、体外受精後妊娠では癒着胎盤のリスクが上昇するものの、経膈分娩で出産に至っている症例が少なくないことが推測される。子宮に対する手術後の分娩の多くが帝王切開による分娩が選択されるため、経膈分娩症例に限って癒着胎盤のリスクを評価することによって、排卵誘発法を含むARTの詳細な治療要因と癒着胎盤との関連が明らかにできるのではないかと考えた。このため本研究では、日本産科婦人科学会が管理するARTレジストリーを用いて、経膈分娩に至った単胎生産分娩において分娩後の癒着胎盤の合併に関連する治療要因を探索し、さらにRPOCに関連する治療要因も探索することを目的とした。

## 方法

### 1. 経膈分娩後の癒着胎盤に影響を及ぼす要因の探索

本研究は日本産科婦人科学会が管理するART登録データベースを用いた後方視的研究である。2012年から2016年に単一胚移植後に経膈分娩で生産に至った単胎妊娠（88,974例）を解析対象とした。患者背景として年齢と不妊原因、治療要因として新鮮・凍結周期、新鮮胚移植における排卵誘発法、採卵個数、受精方法、移植時の胚発育段階およびアシステッドハッチング（AH）を抽出し、凍結融解胚移植周期では子宮内膜調整法、移植時の胚発育段階およびAHを抽出した。主要アウトカムは前置胎盤を合併しない癒着胎盤とした。

癒着胎盤の有無別に患者背景および新鮮・凍結周期の分布を検討した。年齢はStudentのt検定、不妊原因および新鮮・凍結周期の分布はカイ二乗検定で検討した。次に治療内容と癒着胎盤との関連を多重ロジスティック回帰分析により新鮮・凍結周期別に検討し、調整後オッズ比（AOR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。交絡因子は年齢、不妊原因および治療年とした。新鮮胚移植周期では、排卵誘発法、採卵個数、受精方法、移植胚の発育段階（初期胚、胚盤胞およびその他）およびアシステッドハッチング（AH）とし、凍結融解胚移植では子宮内膜調整法、移植胚の発育段階およびAHとした。

### 2. 分娩後のRPOC発症に影響を及ぼす治療要因の探索

続いて2007年から2017年に新鮮または凍結融解胚移植後に生産で分娩に至った単胎妊娠（369,608例）

を対象に、分娩後にRPOCを発症した症例を抽出した。RPOCがどのような母体背景および分娩転帰をたどっているかを検討し、その後に上記1. と同じ方法で、RPOCに影響をおよぼす治療要因を探索した。

## 結果

### 1. 癒着胎盤に影響を及ぼす要因

解析対象者の癒着胎盤の有無別の背景情報を表1に示す。経膈分娩後の癒着胎盤は88,974例中408例（0.46%）に認められた。平均年齢は35.0歳（Standard deviation [SD] = 3.9）であり癒着胎盤の有無別で差を認めなかった。癒着胎盤あり群では子宮内膜症、男性因子の割合が癒着胎盤なし群に比べ有意に高く、原因不明不妊の割合が有意に低かった。癒着胎盤の95.1%は凍結融解胚移植周期後の妊娠であった。

表1 癒着胎盤の有無別による解析対象の背景

	癒着胎盤なし (n=88,566)	癒着胎盤あり (n=408)	P value
年齢	35.0 ± 3.9	35.0 ± 3.9	0.96
不妊原因			
子宮内膜症あり	5523 (99.3%)	39 (0.70%)	0.006
子宮内膜症なし	83043 (99.6%)	369 (0.44%)	
男性因子あり	24999 (99.5%)	134 (0.53%)	0.039
男性因子なし	63567 (99.6%)	274 (0.43%)	
原因不明不妊	39526 (99.6%)	145 (0.37%)	<0.001
不妊原因あり	49040 (99.5%)	263 (0.53%)	
新鮮周期	25301 (99.9%)	22 (0.09%)	<0.001
凍結周期	63265 (99.4%)	386 (0.61%)	

n (%) または mean ± SD.

次に、新鮮・凍結融解胚移植周期別の癒着胎盤に対する要因分析を表2に示す。新鮮胚移植周期では、明らかなリスク上昇を示す治療要因は認めなかった。一方、凍結融解胚移植周期では、子宮内膜調整法の一つであるホルモン補充周期（hormone replacement cycle; HRC）で有意なリスク上昇を認め、さらにクロミフェンとゴナドトロピンによる排卵誘発後の凍結融解胚移植においても有意なリスク上昇を認めた。自然排卵周期における凍結融解胚移植では癒着胎盤は0.07%（16/22,673）に認められたのに対し、HRC周期では1.0%（352/35,087）であり、クロミフェンとゴナドトロピンによる排卵誘発では0.42%（2/477）であった。

表2 新鮮・凍結周期別癒着胎盤に対する  
要因分析

	調整後オッズ比 (95%信頼区間)*
<b>新鮮胚移植周期</b>	
排卵誘発法	
自然	Reference
CC単独	0.37 (0.04 to 3.5)
CC+Gn	-
Gn	2.9 (0.29 to 28.1)
GnRHアゴニスト法	1.2 (0.33 to 4.5)
GnRHアンタゴニスト法	1.2 (0.30 to 5.1)
その他	0.34 (0.03 to 3.3)
アシステッドハッチングなし	Reference
アシステッドハッチングあり	<b>2.8 (1.1 to 6.8)</b>
<b>凍結融解胚移植周期</b>	
子宮内膜調整法	
自然	Reference
CC単独	3.0 (0.40 to 23.1)
CC+Gn	<b>6.5 (1.5 to 28.4)</b>
Gn	2.6 (0.35 to 19.8)
ホルモン補充周期	<b>14.4 (8.7 to 23.8)</b>
その他	<b>4.9 (2.4 to 10.0)</b>
アシステッドハッチングなし	Reference
アシステッドハッチングあり	<b>1.3 (1.006 to 1.6)</b>

\*年齢、不妊原因、登録年を調整。

CC,クエン酸クロミフェン;Gn,ゴナドトロピン  
有意差のあるものは太字で表記。

## 2. RPOCの分娩転帰

RPOCは解析対象の内132例 (0.04%) に認められた。RPOCの有無別による分娩転帰の比較を表3に示す。分娩週数および出生体重は、RPOCの有無で差を認めなかったが、RPOCでは経膈分娩が有意に多く、分娩時に癒着胎盤を合併している割合が有意に高かった。

## 3. RPOCに影響をおよぼす治療要因

新鮮・凍結周期別のRPOCに対する要因分析を表4に示す。RPOCは癒着胎盤同様、新鮮胚移植周期に比べ凍結融解胚移植周期で有意に高い頻度で認められた (10/95,260 [0.01%] vs. 122/274,348 [0.04%])。治療要因分析でにおいても、癒着胎盤同様、凍結融解胚移植周期における子宮内膜調整法である自然排

表3 RPOCの有無別による分娩転帰の比較

	RPOCなし (n=369,476)	RPOCあり (n=132)	P value
分娩週数(週)	38.7 ± 2.0	38.6 ± 2.2	0.57
出生体重(g)	3024 ± 467	3013 ± 486	0.80
分娩方法			
経膈分娩	225754 (61.1%)	103 (78.0%)	
帝王切開	134682 (36.5%)	26 (19.7%)	<0.001
不明	9040 (2.5%)	3 (2.3%)	
分娩時合併症			
前置胎盤	2989 (0.81%)	3 (2.3%)	0.06
癒着胎盤	1651 (0.45%)	32 (24.2%)	<0.001
常位胎盤早期剥離	663 (0.18%)	1 (0.76%)	0.12
妊娠高血圧症候群	11689 (3.2%)	3 (2.3%)	0.34

n (%) またはmean ± SD.

RPOC, retained products of conception.

表4. 新鮮・凍結周期別RPOCに対する要因分析

	調整後オッズ比 (95% 信頼区間)*
<b>新鮮胚移植周期</b>	
排卵誘発法	
自然	Reference
CC単独	-
CC+Gn	-
Gn	-
GnRHアゴニスト法	1.3 (0.15 to 11.6)
GnRHアンタゴニスト法	0.95 (0.09 to 10.7)
その他	-
アシステッドハッチングなし	Reference
アシステッドハッチングあり	2.6 (0.62 to 11.2)
<b>凍結融解胚移植周期</b>	
子宮内膜調整法	
自然	Reference
CC単独	-
CC+Gn	-
Gn	-
ホルモン補充周期	<b>4.9 (2.0 to 12.4)</b>
その他	1.1 (0.12 to 9.0)
アシステッドハッチングなし	Reference
アシステッドハッチングあり	<b>1.9 (1.2 to 3.2)</b>

\*年齢および登録年を調整。

CC,クエン酸クロミフェン;Gn,ゴナドトロピン  
有意差のあるものは太字で表記。

卵周期に比べ、HRC周期で有意なリスク上昇を認められた(AOR = 4.9, 95%CI, 2.0-12.4)。また、凍結融解胚移植周期では、アシステッドハッチングでも有意なリスク上昇を認めた。

## 考 察

本研究では癒着胎盤に関連する治療要因を探索する目的で、経膈分娩後の単胎生産症例に限って解析を行った。癒着胎盤は経膈分娩症例全体の0.46%に認められた。また、癒着胎盤症例の95.1%が凍結融解胚移植後の妊娠であった。HRC周期およびクロミフェンとゴナドトロピンによる排卵誘発後の凍結融解胚移植において有意なリスク上昇を認めた。RPOCでは経膈分娩症例が有意に多く、分娩時に癒着胎盤を合併していることが多かった。また、要因分析では、癒着胎盤同様、自然排卵周期に比べ、HRC周期で有意なリスク上昇を認めた。

通常、癒着胎盤の多くは前置癒着胎盤であり、事前に癒着が想定される場合には自己血貯血等の準備を行った上で帝王切開分娩が選択される。しかし近年、体外受精後の癒着胎盤において、自然妊娠後の癒着胎盤に比べ妊娠中に診断されないものが多く存在し、かつ周産期予後も不良であることが報告されている<sup>2,3</sup>。本研究では経膈分娩に限って解析をおこなったが、経膈分娩後の癒着胎盤は多くが事前には診断されていないものと思われる。特にHRC周期において妊娠した症例では1%もの症例に癒着胎盤を合併していたため、HRC周期で妊娠した症例に対しては、周産期管理上注意が必要と考えられる。

RPOCもART後の妊娠において増加することが報告されている<sup>6</sup>。しかし、ARTにおける具体的な治療要因とRPOCの関連については今までわかっていなかった。本研究から、RPOCの多くが経膈分娩後の癒着胎盤に続発しており、癒着胎盤同様にHRC周期においてRPOCが多く発生していることが明らかになった。

本研究の強みは、解析対象を経膈分娩に限定することにより、癒着胎盤に対する最も強い要因である既往帝王切開、子宮手術等の影響を除いた上で、ARTの詳細な治療要因と癒着胎盤との関連を探索で

きたことである。一方、癒着胎盤の診断は、子宮摘出症例を除いてはほとんどが臨床的な診断であるものと思われる。また、RPOCの解析においては発生率が0.04%と既報と比較して少なく、報告されていない症例も存在することが推測される<sup>7</sup>。今後は、HRCやクロミフェンとゴナドトロピンを併用した子宮内膜調整法と妊娠成立後の胎盤形成過程を具体的に評価するような基礎研究が重要であるとともに、経膈分娩後の癒着胎盤を事前に診断できるような検査手法の探索も必要であると思われる。

経膈分娩後の癒着胎盤や産後RPOCは、大部分が凍結融解胚移植周期後の妊娠で認められ、HRCやクロミフェンとゴナドトロピンを用いた排卵誘発およびAH後の胚移植が多かった。特に経膈分娩後の癒着胎盤は分娩前に診断することが困難であるため、こうした治療法を用いたART後の妊娠では分娩管理に注意を要する。

## 参考文献

1. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006;107:927-41.
2. Matsuzaki S, Nagase Y, Takiuchi T, et al. Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:9205.
3. Ogawa K, Jwa SC, Morisaki N, et al. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305:607-615.
4. Takahashi H, Ohhashi M, Baba Y, et al. Conservative management of retained products of conception in the normal placental position: A retrospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 240:87-92.
5. Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, et al. Neonatal outcomes following different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer. *Sci Rep.* 2019; 28(9):3076.
6. Takahashi H, Tanaka H, Osuga Y, et al. Retained products of conception (RPOC) following delivery without placenta previa: Which patients with RPOC show postpartum hemorrhage? *Placenta.* 2022; 24(124):12-17.
7. Romero R, Hsu YC, Athanassiadis AP, et al. Preterm delivery: a risk factor for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):823-5.

**Abstract**

Assisted reproductive technology (ART) is reported to increase the risk of antenatally undiagnosed placenta accreta spectrum (PAS) and retained products of conception (RPOC). However, associations between specific ART treatment factors and risks for these complications have not been elucidated. We investigated ART treatment factors associated with PAS and RPOC using the Japanese national ART registry. Singleton live births cases were included for analysis. Odds ratio (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) of treatment factors for PAS and RPOC risks in fresh and frozen cycles were calculated using multiple logistic regression, adjusting for confounders. Overall, PAS was diagnosed in 0.46 % of deliveries, of which 386 cases (94.6 %) were derived from frozen embryo transfer (FET) cycles. Among fresh ET cycles, assisted hatching (AH) was associated with a significantly increased risk of PAS. For FET cycles, the use of hormone replacement cycles (HRCs) and ovarian stimulation using clomiphene citrate (CC) plus gonadotropin (Gn) as an endometrial preparation method and AH demonstrated significant risk factors. RPOC was diagnosed in 0.04% of analyzed sample. Similar to PAS, majority of RPOC was observed in FET cycles, and HRC and AH was associated with significant increased risks for RPOC. These findings indicate that additional care should be exercised in the management of patients undergoing deliveries following ART under specific treatment conditions.