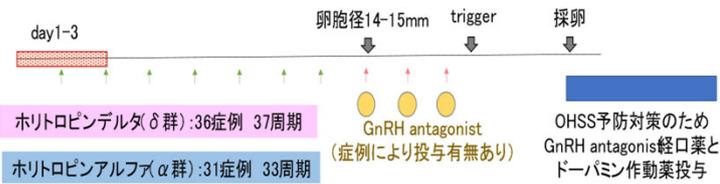


# 遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン剤（ホリトロピンデルタ）の個別化投与量アルゴリズムを利用した調節卵巣刺激における有用性

当院では、生殖補助医療においては、患者さんごとに、AMHやエコーで胞状卵胞数(AF)や血中ホルモン値により、内服薬や注射薬の選択、注射量の調整を行い、個別化治療を行っております。また注射薬にも種類があり、どれを選択するかも患者さんごとに決定していきます。その注射薬のひとつとしてリコンビナントFSH製剤がありますが、従来のリコンビナントFSH製剤はハムスター卵巣細胞株から製造されてきました。2021年10月にヒト由来細胞から製造されたホリトロピンデルタが発売され、本年4月からの保険適用における生殖補助医療においても使用されています。このホリトロピンデルタは、目標採卵数として8-14個を得ることを前提としたAMHと体重から個別化投与量アルゴリズムを利用し、一日の投与量が設定されます。この採卵数として8-14個を設定するには大きな意味があります。妊娠に繋げるためには、ある程度の採卵数が必要ですが、あまりにも多すぎると、合併症の一つである卵巣過剰刺激症候群（OHSS）を起こしてしまいます。そのバランスを考えると至適採卵数として、8-14個程度の採卵数が望ましいと言えます。今回、このアルゴリズムを用いたホリトロピンデルタの調節卵巣刺激法における有用性について検討し学会にて発表してきましたので、以下に内容を記載します。

## 対象

2021年10月～2022年3月  
AMHが $\geq 2.5$ ng/ml以上の症例



ホリトロピンデルタ(δ群): 36症例 37周期

ホリトロピンアルファ(α群): 31症例 33周期

ホリトロピンデルタ周期(δ群)、ホリトロピンアルファ周期(α群)について、ホリトロピンデルタ、ホリトロピンアルファを目的変数として、GnRH antagonist使用の有無、年齢、AMH、FSH基礎値、前胞状卵胞数を説明変数(背景)として、両群間背景をマッチングさせた

	ホリトロピンデルタ(δ群)	ホリトロピンアルファ(α群)	P value
周期数	19	19	
GnRH antagonist併用あり(周期数)	12	10	0.743
年齢	34.9±5.2	34.4±3.4	0.718
AMH (ng/ml)	6.3±3.4	6.0±1.5	0.761
FSH基礎値 (mIU/ml)	8.3±3.1	8.7±2.2	0.669
前胞状卵胞数(AF)片側	6.3±2.3	6.0±1.5	0.761

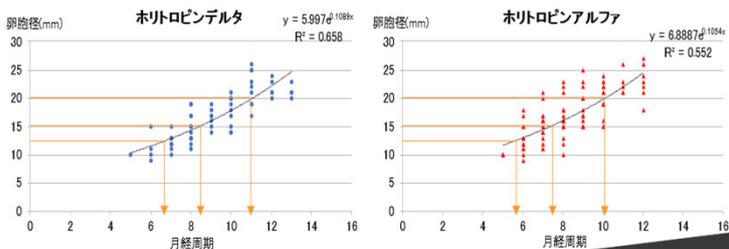
Sonoda Momoyo ART clinic

Sonoda Momoyo ART clinic

## 結果① 投与期間・投与量

	ホリトロピンデルタ(δ群)	ホリトロピンアルファ(α群)	P value
投与日数	9.0±1.5	7.5±1.2	0.003
follitropin(μg)	63.1±13.5	84.2±14.0	<0.001

## 結果② 卵胞発育速度



Sonoda Momoyo ART clinic

## 結果③ ホルモン動態

	ホリトロピンデルタ(δ群)	ホリトロピンアルファ(α群)	P value
<b>採卵決定時</b>			
LH (mIU/ml)	3.8±6.0	3.1±3.2	0.667
E2 (pg/ml)	1817.5±844.2	2388.0±1463.1	0.15
P4 (ng/ml)	0.5±0.3	0.7±0.6	0.255
<b>採卵日</b>			
LH (mIU/ml)	1.1±0.8	1.2±0.8	0.788
E2 (pg/ml)	1088.9±398.9	1339.5±607.5	0.142
P4 (ng/ml)	5.4±3.2	4.6±3.2	0.425
<b>採卵7日後</b>			
LH (mIU/ml)	1.6±1.6	1.3±0.8	0.456
E2 (pg/ml)	110.7±237.4	189.4±452.5	0.507
P4 (ng/ml)	2.2±5.7	4.5±12.5	0.482

## 結果④ 培養結果

	ホリトロピンデルタ(δ群)	ホリトロピンアルファ(α群)	P value
採卵数	9.2±4.0	9.8±5.1	0.675
M II 卵数	7.5±3.3	8.7±4.8	0.377
受精卵数 (異常受精除く)	6.4±2.6	7.0±4.2	0.652
day3良好胚数	4.4±2.5	5.2±2.7	0.367
胚盤胞数	4.0±2.7	4.5±3.4	0.572
良好胚盤胞数	2.8±2.0	3.3±2.6	0.544

Sonoda Momoyo ART clinic

## 結果⑤ OHSS評価

\* OHSS予防対策のためGnRH antagonist経口薬とドーパミン作動薬投与している

	ホリロピンデルタ ( $\delta$ 群)	ホリロピンアルファ ( $\alpha$ 群)	P value
採卵7日後の卵巣サイズ (mm)	41.9 $\pm$ 17.1	42.3 $\pm$ 13.9	0.94
採卵から消退出血開始 までの日数	5.1 $\pm$ 2.6	5.1 $\pm$ 2.4	0.95

Sonoda Momoyo ART clinic

## 結果⑥ AMH別データ

25 $\leq$ AMH<5

AMH $\geq$ 5

	$\delta$ 群 (レコベル)	$\alpha$ 群	P value		$\delta$ 群 (レコベル)	$\alpha$ 群	P value
採卵数	8(3-21)	7(5-24)	1	採卵数	9.5(4-21)	11.5(1-32)	0.172
MII卵数	7(3-19)	5(3-23)	0.936	MII卵数	8(4-16)	9.5(1-29)	0.153
MII率	86.9%(159/183)	89.8%(88/98)	0.5668	MII率	79.4%(131/165)	84.9%(225/265)	0.15
受精卵数 (異常受精除く)	6(3-17)	5(2-21)	0.335	受精卵数 (異常受精除く)	6.5(2-14)	7.5(1-26)	0.38
受精率	87.4%(139/159)	78.4%(69/88)	0.0703	受精率	87.0%(114/131)	83.6%(188/225)	0.4447
day3良好胚数	4(0-14)	4(2-13)	0.763	day3良好胚数	5(1-13)	5.5(1-15)	0.732
day3良好胚率	75.5%(105/139)	73.9%(51/69)	0.8653	day3良好胚率	76.3%(87/114)	64.4%(121/188)	0.0303
追加培養胚数	136	69		追加培養胚数	111	179	
胚盤胞数	4(0-13)	4(0-14)	0.689	胚盤胞数	5(0-13)	5(0-9)	0.722
胚盤胞率	69.9%(95/136)	69.6%(48/69)	1	胚盤胞率	74.8%(83/111)	53.6%(96/179)	0.0003
良好胚盤胞数	4(0-9)	3(0-11)	0.732	良好胚盤胞数	4(0-9)	2(0-7)	0.282
良好胚盤胞率	51.5%(70/136)	55.1%(38/69)	0.659	良好胚盤胞率	50.5%(56/111)	32.4%(58/179)	0.0029

Sonoda Momoyo ART clinic

## 今後の課題

- ・ホリロピンデルタを使用する場合は、刺激期間が長くなることが予想されるため、卵胞発育確認のための検査のタイミングを再考する必要がある。
- ・ホルモン値に関しては、E2が低い傾向にあり、その点に注意しながら、卵胞発育を観察する必要がある。
- ・AMHが高値の症例において、良好胚が得られており、ホリロピンデルタが適している可能性があるが、AMHが低値の症例などその他の要因における、適応症例については更に検討する必要がある。

Sonoda Momoyo ART clinic

## 結論

- 1.ホリロピンデルタはホリロピンアルファと比較し、有意に投与日数は長い結果であった。
- 2.ホリロピンデルタはホリロピンアルファと比較し、総投与量は有意に少ない結果であった。
- 3.採卵決定時および採卵日におけるホルモン値は、E2値において、有意差はないが、ホリロピンデルタで低い傾向で、ホリロピンデルタを使用した際、卵子1ヶあたりのE2が低い可能性がある。
- 4.採卵結果および培養結果は同等の結果であった。
- 5.AMHが5ng/ml以上の症例においては、採卵数はデルタ群で少ない傾向であったが、day3および胚盤胞の良好胚率は高く、良好胚が得られる可能性がある。

Sonoda Momoyo ART clinic

今後とも、個々の患者さんに適した、より良い卵巣刺激法を提供できるよう、検討を重ねてまいります。

院長 園田桃代