

# 子宮内膜菲薄化による難治性不妊に対する PRP(多血小板血漿)療法

Intrauterine administration of platelet-rich plasma improves embryo implantation by increasing the endometrial thickness in women with repeated implantation failure



堤 治(写真) 野間 桃 久須美真紀

Osamu Tsutsumi<sup>1,2</sup>, Momo Noma<sup>1</sup>, Maki Kusumi<sup>1</sup>

医療法人財団順和会山王病院女性医療センターリプロダクション・婦人科内視鏡治療部門<sup>1</sup>, 国際医療福祉大学大学院生殖補助医療胚培養分野<sup>2</sup>

子宮内膜の最も重要な機能は着床の場を提供することであるが、その菲薄化は機能障害をきたし、難治性不妊の原因となる。多血小板血漿 (PRP) は再生医療のひとつで、近年、菲薄化子宮内膜に対して使用経験が報告されつつある。筆者らは、再生医療等安全性確保法を順守しつつ、反復着床不全を繰り返す菲薄子宮内膜症例 (7 mm 以下) に投与し、子宮内膜の有意な増殖肥厚と着床率改善を確認した。厚生局の認可のもと、当院と同一のプロトコールで国内 26 施設が実施し、良好な成績を上げている。菲薄化子宮内膜症例の解析から流産手術や子宮鏡手術がリスク因子として抽出され、予防の重要性が認識された。作用機序については PRP の増殖因子や抗炎症作用があげられるが、未解明な部分が多い。子宮内膜菲薄を伴わない反復着床不全例においても PRP は有効で、難治性不妊症の治療手段のひとつとして PRP は有力と考える。

## Keywords

多血小板血漿 (PRP)、菲薄化子宮内膜、再生医療、難治性不妊、胚移植

わが国は世界のなかでも体外受精治療が盛んな国で、年間 5 万 7 千人以上が誕生し、国内で生まれる子どもの 15 人に 1 人を占める<sup>1,2)</sup>。治療数や出産児数は世界のトップクラスでありながら、治療周期当たりの妊娠率は統計データのある国なかでは最低レベルという問題がある。その要因として、治療を受ける患者の高年齢化や難治性不妊の累積があげられる。子宮内膜は着床の場となるが、その菲薄化は機能障害をきたし、難治性不妊の原因となる<sup>3,4)</sup>。筆者らは、再生医療のひとつである多血小板血漿 (platelet rich plasma: PRP) を菲薄化子宮内膜による難治性不妊治療に導入し、良好な成績を得た<sup>5,6)</sup>。

ここでは PRP 療法の実際と今後の展望について述べる。

## 再生医療としての多血小板血漿 (PRP) 療法

PRP とは、血液を遠心分離して得られる自己血小板を濃縮した血漿を意味する<sup>7)</sup>。PRP が活性化されると血小板が内包する  $\alpha$  顆粒から高濃度の自

己サイトカイン (PDGF, TGF- $\beta$ , EGF など) を放出させる。PRP の内包するこれらの因子を用い、局所の創傷治癒や細胞組織活性化が歯科のインプ

## サイドメモ

### 大谷翔平選手と多血小板血漿 (PRP)

大谷翔平選手の大リーグでの活躍が日々報道され、面白い話題で日本国民を元気づけている。2018 年に肘の故障を乗り越えたことも記憶に新しい。シーズン半ばで多血小板血漿 (PRP) 療法を受け、短時間でリーグに復帰し、回復の速さが周囲を驚かせた。その後、手術治療も受けたが、術後にも PRP が使用されたことが推測される。PRP 療法の恩恵を受けた方は大リーガーだけでも田中将大選手、岡島秀樹選手など枚挙にいとまがない。国民の PRP に対する知識啓蒙に役立ったことは間違いない。PRP 療法は再生医療のひとつで、再生医療等安全性確保法に則って実施する必要がある。筆者らが 2018 年に、産婦人科領域において国内ではじめて PRP 療法を臨床研究として実施するにあたり、患者に説明する際、大谷選手の PRP 治療を引き合いに出すことで理解が進んだ。思いがけず日本の生殖医学発展に貢献された大谷選手にこの場を借りてお礼申し上げる次第である。

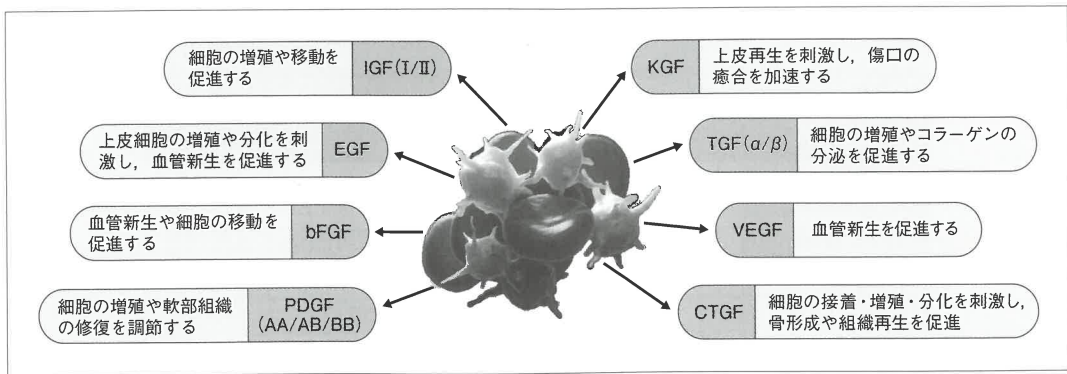


図 1 多血小板血漿 (PRP)

PRP とは、血液を遠心分離して得られる自己血小板を濃縮した血漿のことを指す。PRP が活性化されると血小板が内包する  $\alpha$  顆粒から高濃度の自己サイトカイン (PDGF, TGF- $\beta$ , EGF など) を放出させる。再生医療のひとつとして局所の創傷治癒や細胞組織活性化に応用される。

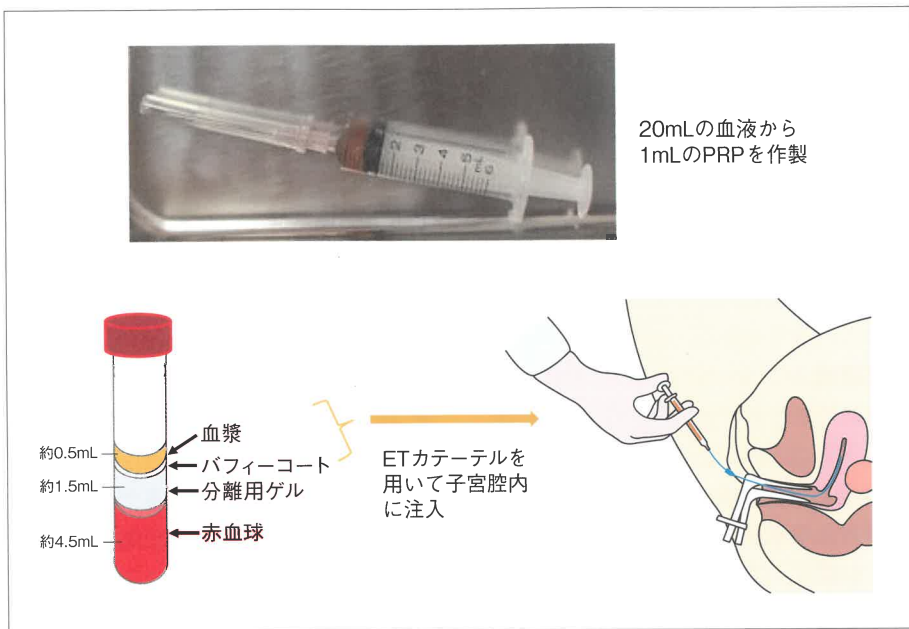


図 2 PRPの作製と投与

ラントなど、さまざまな医学領域で試みられている(図 1)。最近では、スポーツ医学における使用が注目されている(「サイドメモ」参照)。

PRP の医学的利用は再生医療に分類されている。そのため、2014 年 11 月に制定された、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(以下、再生医療等安全性確保法)」の順守が求められる。本法律は、ヒト ES 細胞(embryonic stem cells; 胚性幹細胞)や iPS 細胞(induced pluripotent stem cells; 人工多能性幹細胞)の臨床応用を想定して

安全性を重視した法律である。PRP 治療開始するには、以下のプロセスが必要となる。

PRP を作製するには、細胞培養加工施設が必要で、医療機関内で作製するためには、細胞培養加工施設の届出を提出し、認可を受ける。次に、治療および研究計画の届出が必要で、認定再生医療等委員会の厳正な審査を受け、合格のうえで厚生局の認可が得られる。再生医療はリスクに応じて第 1 種から第 3 種の 3 段階の基準がある。第 1 種再生医療等は、ヒトに未実施など高リスクの ES

表 1 PRP臨床研究スケジュール<sup>1)</sup>

観察・検査・評価日	同意取得	治療前	HRT 第1サイクル			HRT 第2サイクル					2週間後	1年後
			1日 ～ 3日	10日	14日	1日 ～ 3日	10日	12日	14日	19日?		
同意取得	○											
背景因子		○										
バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	○			
臨床検査		○									○	
ホルモン測定							○	○				
子宮内膜肥厚検査		○	○	○	○	○	○	○	○			
PRP 注入							○	○				
凍結胚移植										○		
妊娠検査											○	
有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
出産の有無												○

HRT 第1サイクルではホルモン補充のみを行い子宮内膜菲薄を確認。HRT 第2サイクルにおいてPRPを投与、胚移植を行う。内膜は第三者によるブラインド下の測定も行った。

細胞やiPS細胞などが対象で、PRPは該当しない。第2種再生医療等は体性幹細胞などで中リスクとされ、比較的審査は厳しく、第3種再生医療等は体細胞の加工など、リスクの低いもので比較的審査は容易である。PRPを用いた不妊治療の臨床研究は関節内注入と同様に第2種とされている。

## PRPの臨床研究

筆者らは、国内ではじめて産婦人科領域のPRP療法を開始するため、「菲薄化した子宮内膜に対する多血小板血漿(PRP)を用いた不妊治療研究」を故大橋康雄東京大学名誉教授の指導のもとで企画、審査、承認を受け、2018年2月より臨床研究を開始した<sup>5)</sup>。

PRPの作製は、抗凝固剤を含まないAeon InternationalのActi-PRP管を使用、閉鎖系で20mLを採血し、2,000gで6分遠心後、血漿を0.5mL残し、バッフィーコートと混合して行い、採血より30分以内程度にETカテーテルを用いて子宮腔内に注入した(図2)。対象は、生殖補助医療(assisted reproductive technology: ART)による不妊治療中で、ホルモン補充周期の凍結胚移植(frozen-embryo transfer: FET)を予定している女性患者で、42歳までに採卵した凍結胚があり、子宮内膜が7mmより増加しない難治性不妊患者とした。自己対照比較試験で、エストロゲン補充

周期を2回行い、月経周期14日目の内膜を比較した(表1)。1周期目に内膜の菲薄を確認、2周期目にFETを予定し、エストロゲン補充周期で、月経周期10日目と12日目にPRPを子宮内に注入し、14日目以降にプロゲステロンの投与を開始し、適切な時期に胚移植を行った(図3)。

36例(年齢31～47歳:平均39.7歳)にPRPを投与し、32例にFETを行った。PRP投与により、14日目の子宮内膜厚は7.25mmで、1.27mm増加し有意差を認めた( $p < 0.001$ )。6名が妊娠検査陽性を示し(18.8%)、出産まで予後調査できたのが3例であった。有害事象は認めなかった。菲薄化した子宮内膜を回復することはきわめて困難であるが、PRP治療によって回復する可能性が示された。また妊娠例を複数例認めたが、厚さに変化がなかった症例でも妊娠例があることから、子宮内膜の増殖以外に何らかの機序で子宮内膜の着床能を改善することが示唆された。

## PRPの実地臨床

先に示した臨床研究で、子宮内膜肥厚のみならず、想定した以上に着床能改善が認められ、2019年から実地臨床を開始した。臨床研究の成果も評価され、比較的短期間に特定認定再生医療として認可を得ることができた。実施の適応には、臨床研究の成績から子宮内膜菲薄例のみならず反復着

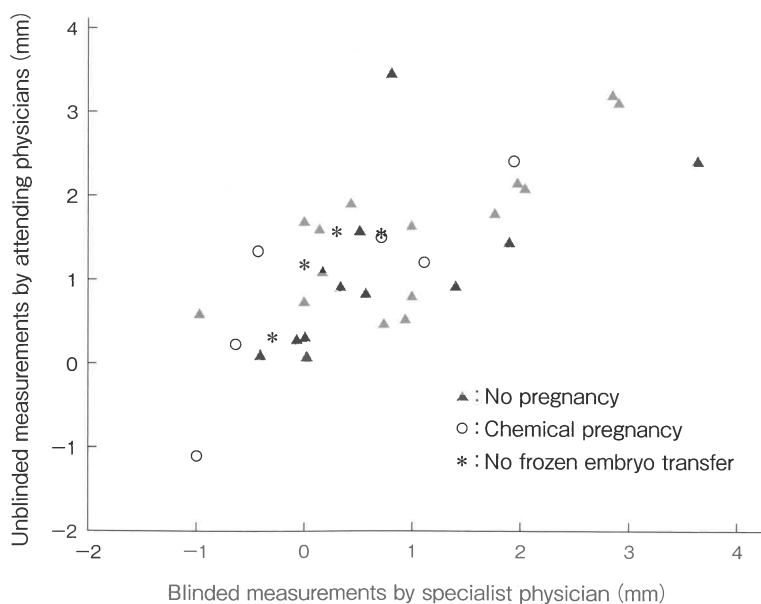


図3 PRP投与による子宮内膜厚の変化と胚移植の成績<sup>1)</sup>  
横軸に第三者の測定値、縦軸に担当医の測定値、妊娠反応陽性例を丸で示した。

床不全例も加えた。

山王病院リプロダクション・婦人科内視鏡治療センターにおいて2019年3月～2020年3月に実施したPRP療法を実施した症例数は63人で、内13人は当院でPRP投与と胚移植を行った、50人は全国各地からの他院患者で、当院ではPRP投与のみを行った。年齢は平均40.6歳〔28歳～51歳(採卵時年齢は42歳以下)〕であった。

PRP投与前の平均子宮内膜厚 $6.0 \pm 1.9$  mmに対して、1回目投与48時間後(2回目投与時)の平均子宮内膜厚は $7.5 \pm 2.46$  mmで有意に増加した。妊娠率は63例中20例(22.5%)であった。子宮内膜肥厚が観察されない症例でも妊娠例がみられた。有害事象は1例で、子宮内膜症性嚢胞合併症例の子宮内膜炎であった。

### 子宮内膜菲薄化の原因と予防

PRPの臨床研究および実地臨床の経験のなかで菲薄化子宮内膜患者の背景を検討すると、子宮疾患あるいは子宮に対する手術既往が浮かびあがった<sup>6)</sup>。臨床研究では、36例中30例(83%)に既往手術あるいは子宮動脈塞栓術があり、子宮内膜菲薄化のリスク因子と考えられた(表2)。実地臨床でも約半数に手術既往があり、流産による子宮

内容除去術も多く含まれた。子宮内膜が菲薄化した難治性不妊患者は医原性とはいわないまでも、子宮に対する手術が関係することが多く、機能温存に留意した手術を行う必要があると思われる。

流産の処置は、以前は子宮内容が残らないようdilatation and curettage(D&C)が行われたが、近年では、子宮カニューレと吸引器を用いる吸引法(D&E)が主となった。手動真空吸引法Manual vacuum aspiration(MVA)<sup>8)</sup>は子宮腔癒着や子宮内膜の菲薄化を防ぐとWHOも推奨している。子宮内膜ポリープの子宮鏡下手術は、通常の術式では電気メスを用いるため子宮内膜菲薄化の原因となることが懸念される。2020年4月に承認されたTruClear<sup>TM</sup>はパワーソースを使用せず、子宮内膜への侵襲を最小限にとどめてくれる可能性がある<sup>9)</sup>。

### 産婦人科PRP研究会

PRPの臨床研究や先に述べた当院の実地臨床で、患者は日本全国から集まり好成績をあげた。PRP療法を全国展開するには全国各地の個々の施設で厚生局から認可を受ける必要がある。時間と労力を省き速やかな普及をはかるため、山王病院の実施要領に準拠したプロトコルを作成、産

表 2 PRP臨床研究36症例の手術既往

術式	例数
子宮鏡下手術(ポリープ, 筋腫)	13
付属器手術(開腹・腹腔鏡を含む/卵巣・卵管手術含む)	10
子宮内容除去術 D & C	10
子宮筋腫摘出術(腹腔鏡・腹腔鏡補助下・開腹も含む)	10
子宮内膜搔爬術 total curettage	9
子宮鏡下癒着剝離術	7
子宮腺筋症摘出術	3
拡大子宮頸部摘出術	2
円錐切除術	2
子宮動脈塞栓術	2
その他	4

36 例中 30 例(83.3%)に手術既往を認めた。手術による侵襲が子宮内膜菲薄化のリスク因子と考えられる。術式は重複を含む。

表 3 国内におけるPRP療法実施施設

都府県	施設名
仙台	仙台 ART クリニック
東京	山王病院, 杉山産婦人科丸の内, 杉山産婦人科新宿, 京野アートクリニック ファティリティクリニック東京, 浅田レディースクリニック, みむろウィメンズクリニック 東邦大学大森病院医療センター
千葉	亀田 IVF クリニック幕張
神奈川	田園都市レディースクリニック, 神奈川 ART クリニック, 小田原レディースクリニック
静岡	いながきレディースクリニック
愛知	浅田レディースクリニック
岐阜	クリニックママ
三重	西山産婦人科
愛知	おち夢クリニック名古屋
京都	足立病院
大阪	HORAC グランフロント大阪クリニック
兵庫	英ウィメンズクリニック, 徐クリニック
愛媛	つばきウィメンズクリニック
福岡	高木病院, IVF 詠田クリニック

PRP 研究会参加施設では同一のプロトコールで治療を実施, 症例登録も行っている(2021 年 5 月現在, 産婦人科 PRP 研究会調べ)。

婦人科 PRP 研究会 (<https://ogprp.org/>) を設立した。表 3 に示すように, 全国各地 25 施設で PRP 療法が実施されている。症例登録制度も機能し, 2021 年 4 月の第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会(鈴木聡史他)において多施設共同研究として 431 症例の成果を発表することができた。PRP 療法を受ける患者は年齢が高いものが多く, 妊娠率の低下や流産率の上昇が問題になるが, 着床前胚の染色体異常性を調べる PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidy) の併用で妊娠率が向上, 流産がほとんどみられないことも明らかにになった。

## ■ おわりに

子宮内膜菲薄例を中心とする難治性不妊症に対し, PRP 治療は子宮内膜を厚くし, 妊娠率を向上することが確認された。PRP の子宮内膜への作用に対するいくつかのレポートはあるが<sup>10-12)</sup>, 筆者らの成績では子宮内膜の肥厚と着床率向上はかならずしも一致せず, 両者が独立している可能性が示唆された。PRP の子宮内膜への作用機構の解明は今後の課題である。国内の子宮内膜や菲薄化子宮内膜に関する基礎研究のレベルは高く<sup>13,14)</sup>, PRP がブラックボックスである着床のメカニズムを明らかにする手がかりになることを期待したい。

## 文献

- 1) 石原理(委員長). 日本産科婦人科学会雑誌 2020 ; 72 : 1229-69.
- 2) Ishihara O et al. *Reprod Med Biol* 2019;19:3-12.
- 3) Abdalla HI et al. *Hum Reprod* 1994;9:363-5.
- 4) Kasius A et al. *Hum Reprod Update* 2014;20:530-41.
- 5) Kusumi M et al. *Reprod Med Biol* 2021;19:350-6.
- 6) 堤治・他. 産婦人科の実際 2020 ; 69 : 1075-80.
- 7) Etulain J, Etulain J. *Platelets* 2018;29:556-68.
- 8) 本田徹郎. 産婦人科の実際 2020 ; 69 : 1197-200.
- 9) Tsuchiya et al. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7(1):16-21.
- 10) Aghajanova L et al. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:757-70.
- 11) Segabinazzi LG et al. *Theriogenology* 2017;104:120-6.
- 12) Mouanness M et al. *Reprod Sci* 2021;28:1659-70.
- 13) Miwa I et al. *Fertil Steril* 2009;91:998-1004.
- 14) Matsumoto L et al. *J Clin Invest* 2018;128:3186-97.

\* \* \*