



小川 誠司<sup>1,2</sup> 伊沢 博美<sup>2</sup> 永田 明久<sup>2</sup> 吉居 絵理<sup>2</sup> 岡田 竜美<sup>2</sup> 久永 一郎<sup>2</sup> 松山 夕稀己<sup>2</sup>

<sup>1</sup>藤田医科大学東京 先端医療研究センター

伊沢：現在、MBT

## 緒言

高齢患者の多い日本の不妊治療において、卵巣機能低下は不妊原因の最も大きな要因となっている。再生医療は不妊治療でも徐々に認知され、自己多血小板血漿（Platelet Rich Plasma：PRP）はすでに臨床応用されている。最近では、卵巣機能不全患者に対する間葉系幹細胞の有効性が海外から報告されており、神宮外苑Woman Life Clinicでは、2020年より第二種再生医療として「卵巣機能低下に対する自家月経血由来幹細胞の静脈投与」を提供してきたが、2023年より新たに「不妊症に対する自家月経血由来幹細胞の卵巣注入」の認可を受け、国内で初めて、卵巣機能低下および卵巣機能不全患者に対して、自家月経血由来間葉系幹細胞の卵巣投与を実施したため、報告する。

## 間葉系幹細胞の準備および投与方法

2023年8月から2023年12月にかけて、卵巣機能低下および卵巣機能不全患者計4名に対して、インフォームドコンセントを得たのち、自家月経血由来間葉系幹細胞の卵巣投与を行った。月経血は月経カップを利用して採取し、院内に併設された細胞培養加工施設にて約6週間培養したのち、両側卵巣に経腔超音波ガイド下に採卵用穿刺針（20G）を用いて、自己の月経血由来幹細胞を1ml（ $30 \times 10^6$ 細胞）投与した。

## 症例

### 患者背景

	年齢（歳）	不妊原因	不妊期間（年）	妊娠分娩歴	幹細胞投与の適応	AMH*（ng/ml）	FSH**（mIU/ml）	AFC***	既往採卵回数（回）
症例1	44	機能性不妊	1	G2P1	卵巣機能低下	0.34	10.6	2	6
症例2	44	機能性不妊	4	G1P0	卵巣機能低下	1.17	7.9	8	10
症例3	45	機能性不妊	3	G0P0	卵巣機能不全	<0.01	65.3	0	20
症例4	34	機能性不妊	5	G1P1	卵巣機能低下	1.34	13.8	6	8

\*AMH：Anti-Müllerian Hormone \*\*FSH：Follicle Stimulating Hormone \*\*\*AFC：Antral Follicle Count

いずれの症例も高齢あるいは低AMH（Anti-Müllerian Hormone）値を示す卵巣機能低下あるいは卵巣機能不全症例の患者であった。すでに他院にて複数回の採卵を実施しているが、卵胞発育を認めない、受精卵獲得自体が困難、あるいは着床前診断において染色体正常胚を獲得できない患者であった。4症例中2例で、2回以上にわたる複数回の幹細胞投与を実施した。幹細胞投与は、通常の採卵手技と同様に実施し、出血・感染等の副作用なく実施可能であった。また、現在初回投与から最長で約7ヶ月経過をしているが、血栓症や腫瘍形成など明らかな有害事象は認めていない。以下に、卵巣機能不全でPRP卵巣投与では効果が得られず卵胞発育を認めなかったが、幹細胞投与後に再度他院にて体外受精を継続し、複数の卵胞発育、採卵・胚凍結まで実施できた症例3について詳述する。

### 症例3

45歳 AMH：<0.01ng/ml 投与適応：卵巣機能不全

既往歴：子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術

治療経過：1年前に他院にてPRPの卵巣投与を施行し、複数回の採卵を試みるも卵胞発育せず、採卵に至らず、卵巣機能改善のため月経血由来間葉系幹細胞治療希望にて当院を受診した。

当院にて月経血由来間葉系幹細胞（ $1 \sim 3 \times 10^7$ 細胞）を計3回静脈点滴を

施行した。静脈投与後の周期で卵胞発育を認め、他院にて再度採卵し、

分割胚1個を凍結した。最終の静脈投与2ヶ月後に月経血由来間葉系幹細胞

（ $3 \times 10^6$ 細胞）を両側卵巣に投与した。卵巣投与後の翌周期で、採卵し、

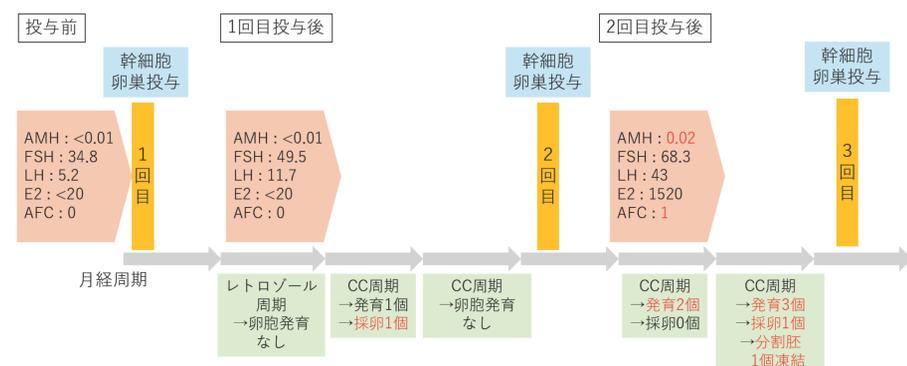
成熟卵を1個獲得するも、発生停止であった。初回卵巣投与の4ヶ月後に再度、

同量の月経血由来間葉系幹細胞を両側卵巣に投与し、翌周期に2個卵胞発育を

認めたが、卵子獲得はできなかった。翌々周期にAMHは0.02ng/mlとわずかが上昇し、再度採卵し、3個卵胞発育認め、分割胚1個を凍結した。初回卵巣投与の6ヶ月後に

再度、同量の月経血由来間葉系幹細胞を両側卵巣に投与した。初回卵巣投与後7ヶ月経過したが、腫瘍形成など明らかな有害事象は認めていない。

### 幹細胞投与と不妊治療経過、ホルモン値の推移



AMH(ng/ml)：Anti-Müllerian Hormone FSH(mIU/ml)：Follicle Stimulating Hormone LH(mIU/ml)：Luteinizing Hormone E2(pg/ml)：estradiol AFC：Antral Follicle Count CC：Clomifene Citrate

## 考察

卵巣機能不全患者に対して、これまで内分泌療法（ホルモン補充療法）や卵胞活性化療法（In Vitro Activation：IVA）、PRP療法が用いられてきたが、治療が奏功しない患者も少なくない。間葉系幹細胞の卵巣投与は、卵巣機能不全患者の月経を回復させ、妊娠に至ったとする報告があり、卵巣機能不全患者に対する新たな治療法として期待される。今回、月経血由来間葉系幹細胞を卵巣投与し、初回投与から最長で約7か月経過しているが、いずれの患者も腫瘍形成などの明らかな有害事象は認めていない。不妊治療を目的とした卵巣機能の改善には静脈点滴による全身投与より、卵巣に局所投与した方が、少ない細胞数で実施でき、血栓症のリスクが低く、より安全に治療できる可能性がある。治療効果についてはさらなる検討が必要だが、症例3のように効果の発現には数ヶ月かかり、また複数回投与することで、より効果が期待でき、

卵巣機能不全患者に対する新たな治療となる可能性が示唆された。

## 結論

月経血由来間葉系幹細胞は安全に卵巣投与が可能であった。今後は症例数を増やすとともに、FSH、AMHの推移、臨床成績などを解析し、さらなる不妊治療に対する有用性を検討していく必要がある。

演題名：卵巣機能低下及び不全患者における卵巣機能改善に向けた月経血由来間葉系幹細胞の卵巣投与

施設名：藤田医科大学東京 先端医療研究センター  
神宮外苑Woman Life Clinic

氏名：小川 誠司

筆頭演者は、過去1年間（1月～12月）において、本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。