

黄体機能不全 (LPD) と黄体補充療法 (LPS) をめぐる果てしなきサーガ

藤原 敏博

フェニックス アート クリニック

緒言

妊娠が成立するには、卵胞発育～排卵～受精～胚発生～着床という一連の過程がスムーズに進行することが必須であることは論を俟たない。このうち、最後のプロセスである着床に着目すると、エストロゲン（主としてエストラジオール）ならびにプロゲステロンという2種類の性ステロイドホルモンが協調しながら重要な役割を果たしている。これらのホルモンは卵胞あるいは排卵後に形成される黄体より産生・分泌されており、着床が独立した事象ではなく、それ以前の卵胞発育や排卵とも連関していることがうかがえる。

一方で、これらのホルモンの産生・分泌に支障が生じると、着床過程が障害され妊娠の成立が妨げられることとなる。とりわけプロゲステロンの分泌不全は着床にとっては致命的であり、こうした状態を黄体機能不全 (luteal phase deficiency; LPD) と称する。そして、黄体機能不全に対してそれを是正する行為が黄体補充療法 (luteal phase support; LPS) である。

黄体機能不全の概念自体は明確であり、従来、その定義あるいは診断基準に関してさまざまな提示がなされてきた。しかし、最近の動向をみると、とくに正常排卵周期を有する際の黄体機能不全の診断はきわめて不明瞭になってきており、明確に識別できる独立した疾患単位としての立場が揺らいできています。これは同時に、黄体補充療法の意義にも関わってくることとなり、実際に、正常排卵周期をもち黄体機能不全と診断された女性に対して黄体補充療法を行っても妊娠率の改善には繋がらないことが示されている。かかる渾沌とした状況の中では、もはや黄体補充療法の存在意義が失われてしまった感すら覚えるが、しかしながら、生殖補助医療 (assisted reproductive technology; ART) においてはむしろ

黄体補充療法が必須であり、妊娠成立のために重要な要素となっている。このように黄体機能不全ならびに黄体補充療法はこれまでにさまざまな変遷を経て現在に至っており、しかもまだ終着点を迎えている訳ではなく、まだこれからも続いていくことが予想される。本稿においては、こうした歴史的な変遷を踏まえ、黄体機能不全と黄体補充療法の現在の立ち位置ならびに今後予想される動向について詳述していくこととする。

着床過程におけるプロゲステロンの意義

妊娠の成立において主役となるのは2種類の配偶子、すなわち卵子および精子である。卵子は女性の卵巣において形成され、体外から直接認識することは叶わないが、卵胞発育・排卵という過程において経膈超音波検査を用いて視覚的に、あるいは血清中の諸ホルモンの測定により内分泌学的に間接的ながらその動向を把握することができる。一方の精子も直接肉眼で確認することはできないが、男性の精巣において形成され、卵子と異なり容易に体外に射出されることから、その性状について把握することは卵子よりむしろ容易である。自然妊娠成立過程においては、女性側において卵胞発育・排卵がスムーズに起こり、一方男性側においては正常な造精機能の元で精子が産生され、両者が正常な受精を経て、その後胚発生が順調に進行することが必要条件となる。これら一連の過程を経たうえで、最終的に胚が子宮内膜に生着することにより着床が成立することとなり、胚の体外環境での完全な成育維持ができない現時点においては、着床の成立をもって妊娠の開始時期とみなすことができる。

こうした一連の流れにおいては、さまざまなホルモンが相互に関連をもちつつ作用することが必要である。妊娠成立に関わる多くのプロセスが起こる女性の身体内における変化をみていくと以下ようになる。月経開始後、脳下垂体より性腺刺激ホルモンの1つであるFSHが分泌され、卵巣に作用し卵胞発育をつかさどる。これに反応して、卵胞壁の構成成分である顆粒膜細胞からはエストラジオールが産生・分泌され、卵胞発育とともにこれ

連絡先：藤原敏博 医療法人社団鳳凰会フェニックスアートクリニック

〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷3-12-18

TEL: 03-3405-1101

FAX: 03-3405-1102

E-mail: fujiwat@mac.com

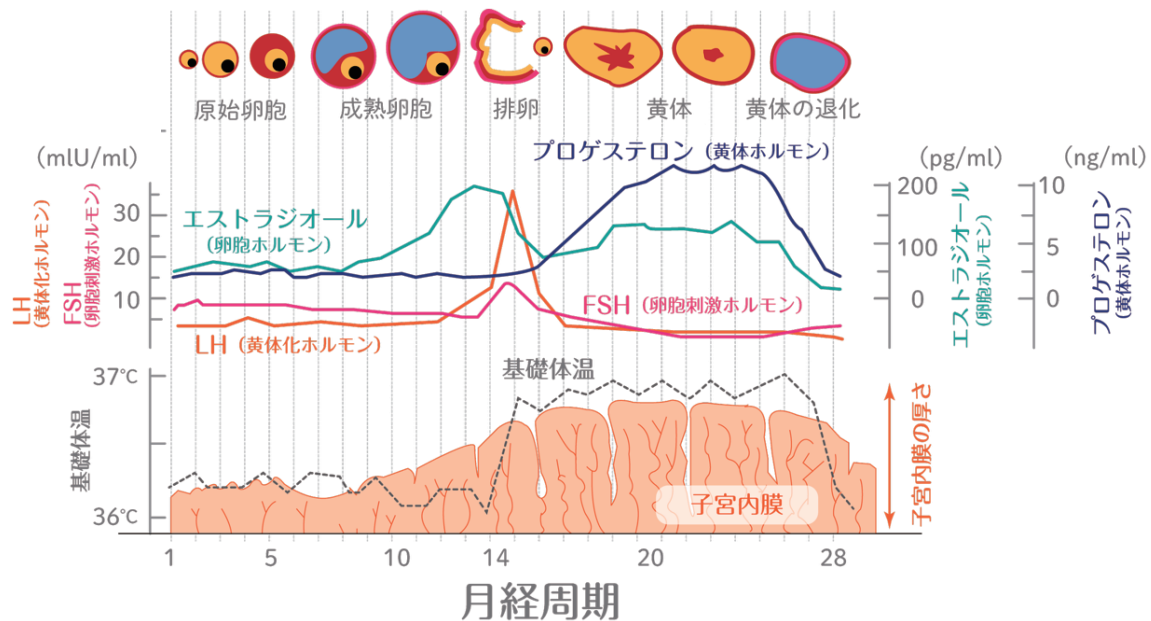


図1 月経周期/排卵周期における卵胞・子宮内膜の変化と基礎体温ならびに各種ホルモンの推移

が極値に達すると脳下垂体からもう1つの性腺刺激ホルモンであるLHが急峻かつ大量に分泌され(LHサージ)、排卵が起こる。さらに排卵後の卵胞においても大きな構造的・機能的変化が生じる。すなわち顆粒膜細胞やその外層に位置する莢膜細胞がともに黄体細胞へと分化し、プロゲステロンを産生・分泌するにいたる(図1)。顆粒膜細胞からは顆粒膜黄体細胞が形成されるが、これは大型で明調な細胞質が特徴的であり、一方莢膜細胞からは卵胞膜(莢膜)黄体細胞が形成され、こちらは小さく暗調な細胞質が特徴的である。生理的過程では、黄体はLHの支配を受けプロゲステロンを産生し続け、これが着床過程に重要な役割を果たす。そして着床が成立すると、絨毛組織よりhCG分泌が開始し、これが黄体に作用してプロゲステロンの産生・分泌を継続させ、妊娠維持に働くのである。プロゲステロンの生理作用を組織学的に示すものとして、de Zieglerらの報告がある。これによると、エストロゲンの投与に引き続きこれにプロゲステロンを加えた場合には正常な腺管形成が起こるのに対して、エストロゲンの投与後にその投与は中止しプロゲステロンのみを添加した場合には腺管形成はほぼ同等に起こるが分泌顆粒の減少が認められ、さらにエストロゲンの投与後にその投与を中止するとともにプロゲステロンも投与しなかった場合は、変成した内膜のみ認められている¹⁾。さらに、妊娠維持と黄体からのプロゲステロン分泌の関係をみた以下のような報告がなされている。Csapoらは、妊娠7週までに黄体を摘除した場合はほぼ全例が流産したのに対し、8週以降だと妊娠が継続したことを示した²⁾。また、Nakajimaらは、妊娠中の黄

体ならびに胎盤からのプロゲステロンの分泌される割合を示し、妊娠6週では75%:25%であるのが妊娠10週では50%:50%となり、妊娠15週においては25%:75%であるとした³⁾。前者からはプロゲステロンの産生主体が黄体から胎盤へと移行するluteo-placental shiftが概ね妊娠8週ごろと目されるが、後者の報告をみると、その後も黄体からのプロゲステロン産生が持続していることがうかがわれ興味深い。

ちなみに、LHサージ後に黄体が形成されてからプロゲステロンの産生・分泌がなされると前述したが、実際には排卵前の卵胞において既にプロゲステロンの産生はなされているようである。筆者らが正常排卵周期を有する女性において、異なる卵胞発育時期で卵胞液を採取してこれに含有されるプロゲステロン値を測定したところ、早い段階から指数関数的にその産生量が増加していることが示された⁴⁾(図2)。

黄体機能不全の概念と診断基準

上記のように、プロゲステロンは着床ならびに妊娠維持に重要な役割を果たすが、その産生が十分ではないと当然ながら着床過程が障害されることとなり、この状態を黄体機能不全と称する。古くからその診断のためにさまざまな検査ならびに診断基準が提示されているが、これらはそれぞれの時期において施行可能な検査に基づくことはいうまでもない。たとえば、プロゲステロンのRIAによる測定が可能となったのは1960年代であるが、コマーシャルベースでの測定ができるようになったのは

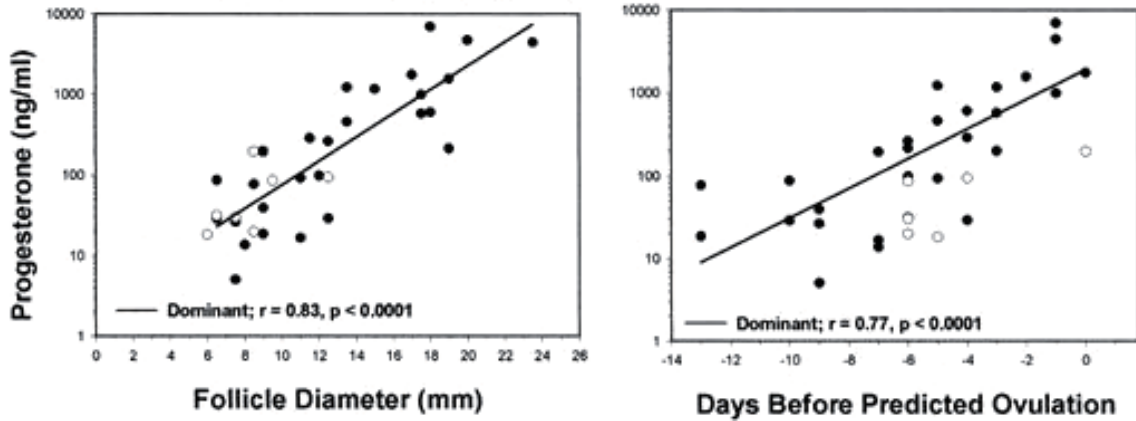


図2 卵期における卵胞液中プロゲステロン値
排卵前の発育中の卵胞において既にプロゲステロンは産生されており、排卵直前まで指数関数的に増加している。

文献4. より引用

1980年代であるから、血清プロゲステロン値が診断基準に組み込まれるのもそれ以降ということになる。こうした変遷を経ているため、診断方法は古くからあるものと比較的新しいものが混在することとなっている。

こうした中、比較的最近用いられてきた黄体機能不全の診断基準としては、①基礎対応の高温相が10日以下、②黄体中期の血清プロゲステロン値が10ng/mL未滿、③子宮内膜日付診における相の乖離、が挙げられる⁵⁾。しかし、この診断基準については近年異論が投げ掛けられてきている。まず基礎体温については、容易に想像されるように正確性に欠けるとの指摘があり、定量性をもった診断基準に組み込むには限界があると考えられる。そして子宮内膜日付診においては、検者間での判定結果の不一致など、やはり正確性・定量性については疑問視されている。また、客観性が高いと思われる黄体中期の血清プロゲステロン値についても、短時間で周期的変動をとることが知られており⁶⁾、単回測定で評価するには無理があるとされる。こうした状況から American Society for Reproductive Medicine (ASRM) の委員会報告では、自然排卵周期を有する場合にこうした検査を施行すること、さらにはその検査に基づいて黄体補充や賦活を行うことに意義は認められないとしている⁷⁾。ただし同報告においては、中枢性の排卵異常や高プロラクチン血症・甲状腺機能異常（特に甲状腺機能低下症）が存在する場合には、二次的に黄体機能が障害されることが知られているため、こうした異常の有無を検知し、また該当する場合には治療を行うことが重要であるとしている。このように、特に背景因子を認めない、いわば「特発性黄体機能不全」というものは、たとえそうしたものがあっても診断方法が明確でない以上、その疾患概念自体が揺らいできているといえる。

ARTにおける黄体機能不全

かかる状況下においては、あたかも黄体機能不全という疾患概念が意味を失ってしまったかのような印象を受ける。しかし、不妊症の最高次治療である体外受精を中核とするARTでは、黄体機能不全が厳然として存在し、その管理が診療上重要な意味をもつことが知られている。

ARTにおいては、排卵誘発剤を用いて同調性多発卵胞発育を促し（調節卵巣刺激）、発育卵胞を専用の針で穿刺して内溶液を吸引しそこから卵子を回収し（採卵）、男性パートナーの精子と受精させて培養を行い、良好胚を獲得するというプロセスをとる。良好胚が得られたら、至適な内膜環境を整えた子宮に胚を戻し（胚移植）、着床成立を待機する。胚移植を行うには、採卵に引き続いて行う新鮮胚移植と、胚を一旦凍結保存した後に、採卵とは異なる周期に行う凍結融解胚移植とがあるが、以下に示す理由により、このいずれにおいても黄体機能不全が生じることとなる。

(1) 新鮮胚移植：調節卵巣刺激において使用されるFSH製剤やhMG製剤などのゴナドトロピン製剤の作用により複数個の卵胞発育が起こると、卵胞から産生・分泌されるエストラジオールが高値をとり、結果としてネガティブフィードバック機構により脳下垂体からのFSHならびにLH分泌が抑制される。また、調節卵巣刺激においては排卵の抑制措置が行われるが、その際頻用されるのがゴナドトロピン放出因子のアゴニスト製剤あるいはアンタゴニスト製剤である。これらの薬剤もまた脳下垂体からのFSHならびにLH分泌を抑制する。こうした中枢からの内因性ゴナドトロピンの分泌抑制状態は採卵後も持続するために、黄体機能不全が生じること

表1 プロゲステロンならびにプロゲステチンの受容体親和性の違い

文献8. より引用

| Progestin | PR | AR | ER | GR | MR | SHBG | CBG |
|--|-----|----|----|----|-----|------|-----|
| Progesterone | 50 | 0 | 0 | 10 | 100 | 0 | 36 |
| Dydrogesterone | 75 | 0 | - | - | - | - | - |
| Chlormadinone | 67 | 5 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| Medroxyprogesterone acetate | 115 | 5 | 0 | 29 | 160 | 0 | 0 |
| Norethisterone (19-Nortestosterone derivatives) | 75 | 15 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 |

PR: progesterone receptor (promegestone = 100%).
AR: androgen receptor (metribolone = 100%).
ER: estrogen receptor (estradiol-17 = 100%).
GR: glucocorticoid receptor (dexamethason = 100%).

MR: mineralocorticoid receptor (aldosterone = 100%).
SHBG: sex hormone-binding globulin (dihydrotestosterone = 100%).
CBG: corticosteroid-binding globulin (cortisol = 100%).

となる。さらに、採卵手技により黄体細胞の前駆体である卵胞顆粒膜細胞の剥脱が起こるため十分な黄体組織が形成されず、その結果として黄体機能が低下することも黄体機能不全の一因となる。

(2) 凍結融解胚移植：受精後に獲得された良好胚を一旦凍結保存し、翌周期以降にこれを融解して胚移植を行うため、新鮮胚移植でみられた形での黄体機能不全は生じない。しかし、凍結融解胚移植のための準備として子宮内膜の調整が行われるが、この際頻用されるホルモン補充周期下においては、補充されるエストロゲン製剤のネガティブフィードバック機構により、多くの場合排卵が抑制される。この場合内因性プロゲステロンは全く産生されないため、黄体機能は完全に途絶しており、結果として外部からの十分なプロゲステロン補充を行わない限り妊娠の成立・維持を果たすことは不可能である。究極の黄体機能不全状態であるということが出来る。

ARTにおける黄体補充療法

このようにARTにおいてはどの状況においても黄体機能不全が生じるため、黄体補充療法が必須である。次に、実際に黄体補充療法を行うにあたり重要となるのは、投与薬剤と投与経路である。

(1) 投与薬剤：黄体ホルモン製剤は、大きく天然型プロゲステロンと合成プロゲステチンとに分類される。後者にはジドロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、クロールマジノン等がある。それぞれの薬剤の薬理作用は結合する受容体により規定されるが、主な合成プロゲステチン製剤の受容体親和性を表1⁸⁾に示す。このうち男性

ホルモン受容体親和性を有するものについては、兎に尿道下裂を起こす可能性があるため、使用は推奨されない⁹⁾。最も使用に適しているのが天然型プロゲステロンであるのは当然であるが、最近ではジドロゲステロンについても有効性・安全性を示す報告が散見される¹⁰⁾。

(2) 投与経路：主要投与経路として、経口・注射（筋注・皮下注）・経陰・経直腸が挙げられる。天然型プロゲステロンにおいて、経口投与はbioavailabilityが低く十分なプロゲステロンの補充は困難であるため、本経路での投与は適さない。筋注投与は十分な血中プロゲステロン値が維持でき高い妊娠率を得られるが、油性製剤でありかつ頻回投与が必要であるため、煩雑さに加え局所の硬結・発赤・疼痛や痒痒といった副作用がみられ、さらに頻度は低いものの急性好酸球性肺炎という全身性副作用の報告もあり¹¹⁾、これらの欠点からは利便性に劣っている。さらに本邦において本薬剤は発売中止になっており、本経路での投与はできなくなった。また、皮下注製剤も存在するが、本邦では未発売である。

経陰投与は、投与後の血中プロゲステロン値は低めを推移するものの、子宮内膜局所濃度は筋注投与と比較するとむしろ高値をとることが知られており^{12,13)}、十分な妊娠率を得ることが可能である。これは「子宮初回通過効果」とよばれるメカニズムによると考えられており、そのうちの1つである「対向流交換 (counter current exchange)」が、直接の実証はされていないが、上記の現象を説明し得る候補として挙げられている。これは、通常物質は動脈から静脈に移行するが、①動脈と静脈が近接かつ並走し、②両者の血流が逆方向であり、③当該物質の濃度が動脈より静脈において高値である場合に、通

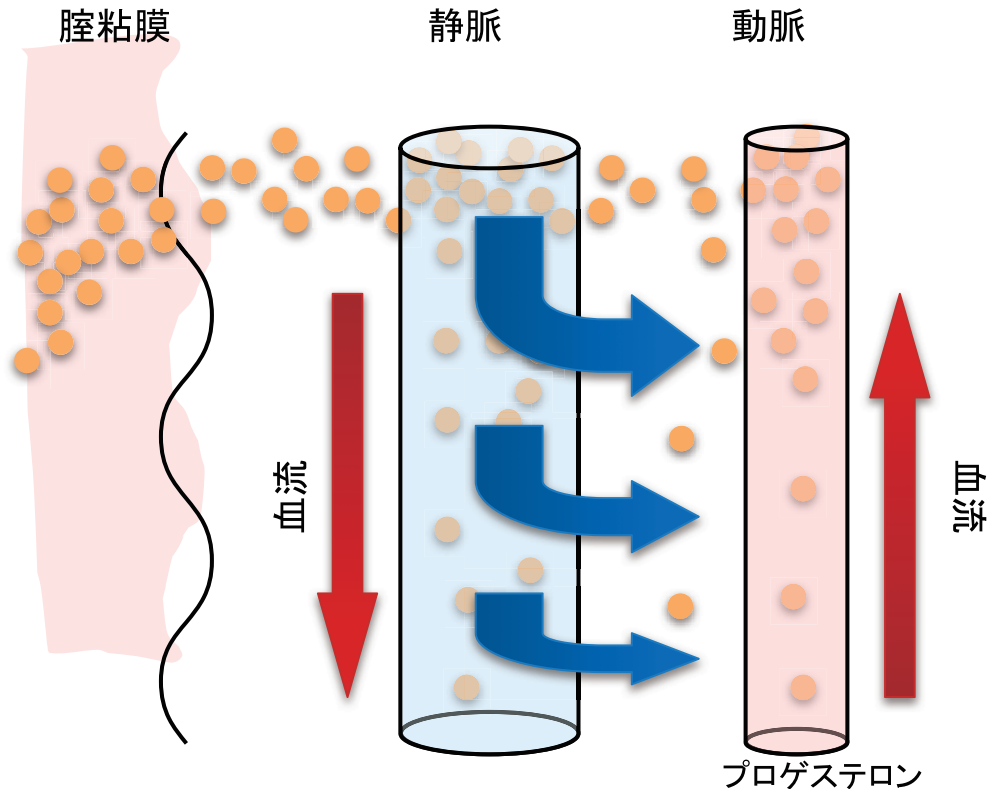


図3 子宮初回通過効果 (First uterine pass effect) のモデルの1つである対向流交換 (Counter Current Exchange)
 ① 動脈と静脈が近接かつ並走し、② 両者の血流が逆方向であり、③ 物質 (ここではプロゲステロン) 濃度が静脈の方で高い場合に、その物質の静脈から動脈への移行が起こる。
 文献13. より引用

常とは逆の静脈から動脈に物質の移行が起こるとするものである¹³⁾ (図3)。

また経腔投与は、経口投与と比較すると煩雑であり、融解した基剤による外陰部違和感などの局所症状がみられることはあるが、筋注投与と比較して副作用の程度は軽度であり、全体としては利便性が高いといえる。なお、経腔投与剤を経直腸投与した報告も少数みられるが、十分なエビデンスは確立していないものの、経腔投与と同等の効果は得られるようである。

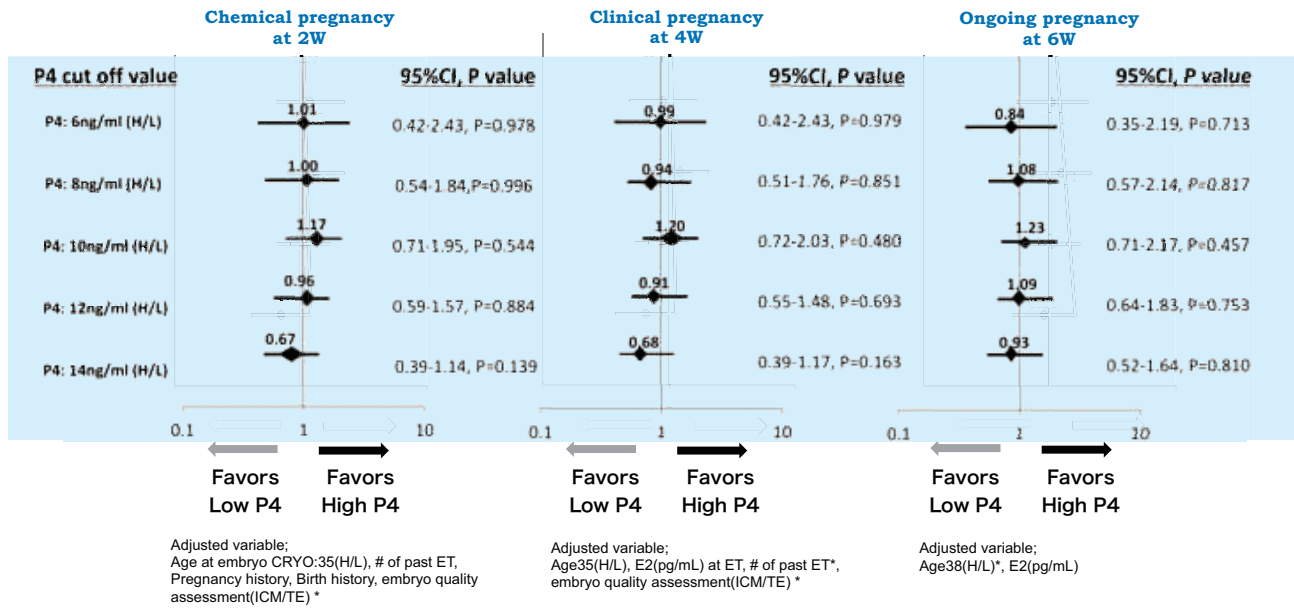
以上をまとめると、薬剤としては天然型プロゲステロンが、そして投与経路としては経腔投与が安全性・利便性・治療効果の面からみて最適であるものと考えられる。

血中プロゲステロン濃度の意義

現在本邦において、プロゲステロン経腔製剤は2014年に最初の製剤が上市されて以降、計4剤が発売されている¹⁴⁻¹⁷⁾。これまでの報告をみると製剤間で有効性に差異はないようである。また、これらの薬剤は2022年4月からの不妊治療への保険適用化において、全て保険適応薬剤となっている。

天然型プロゲステロン製剤を使用することの利点の1つに、血中濃度測定によるモニタリングが可能であることが挙げられる。一方で、前述のごとく経腔製剤はその薬物動態から、子宮内膜局所濃度が高くなっているにもかかわらず血中濃度はさほど上昇しないという特徴をもつ。したがって、血中プロゲステロン値に過度に敏感になる必要はないことが予想される。しかし実際には、従来から黄体機能不全の診断基準に「血中プロゲステロン値が10ng/mL未満」という項目が含まれていたため、これより低値をとる場合には薬剤の増量や他剤の追加投与等が行われる傾向にある。しかし、新鮮胚移植においては血中プロゲステロン値にかかわらず妊娠率に差はみられないこと、したがって治療経過中の血中プロゲステロン値のモニタリングや、あるいはその値に応じた薬剤投与量の変更などは必要ないことが示されている¹⁸⁾。

一方で、ホルモン補充周期下の凍結融解胚移植においては、多くの場合排卵が起こらず内因性プロゲステロン分泌がなされないことを考えると、新鮮胚移植以上に厳密な管理が求められることとなる。実際、本プロトコル下における血中プロゲステロン値と妊娠率との関連に関しては見解の異なる報告がみられる。本邦における報告の多くは、ホルモン補充周期下の凍結融解胚移植にお



◆: Adjusted odds ratio, CI —: 95% confidential interval, P value; (H/L): Higher versus Lower Multivariate logistic regression model, * P value< 0.05

図4 経膈プロゲステロン製剤の固定用量の単独使用における胚移植日の血中プロゲステロン値と妊娠率との関係《SHIFT Study》
 化学的妊娠・臨床妊娠・継続妊娠のそれぞれの妊娠群において、胚移植日の血中プロゲステロン値について6ng/mL、8ng/mL、10ng/mL、12ng/mL、14ng/mLの5種類のカットオフ値でそれぞれ2群に分け、この値の高低の両群間で妊娠率に差があるかを検討した。いずれの妊娠群においても、全てのカットオフ値に関して、妊娠率に差は認められなかった。文献20. より引用

いても、血中プロゲステロン値と妊娠率との間には関連が認められないとするものが多い¹⁹⁾。筆者らが行った多施設での前方視的検討《SHIFT Study》においても、ホルモン補充周期下の凍結融解胚移植日の血中プロゲステロン値に複数のカットオフ値を設定して、その高値群と低値群とで比較した場合、いずれのカットオフ値においても妊娠率に差は認められなかった(図4)。また同様に、妊娠率に寄与する因子の多変量ロジスティック解析においても、血中プロゲステロン値は有意な影響を与えなかった²⁰⁾。これに対して海外の報告には、胚移植時の血中プロゲステロン値が高い方が妊娠率も高くなるものや、複数の剤型の薬剤投与を推奨するものが多い²¹⁻²⁵⁾。現時点では、明確な結論を出すことはできないが、少なくとも薬剤使用のアドヒアランスが保たれていれば、胚移植時点での血中プロゲステロン値は妊娠率に影響を与えるものではないという印象をもっている。実臨床の現場では、患者の薬剤使用状況が適正でないと考えられたり、性器出血があり経膈製剤の吸収効率が懸念されたりする場合には、適宜他剤形の薬剤の併用を考慮する等、臨機応変な対応でよいものとする。

また、プロゲステロン経膈製剤の中止時期については、新鮮胚移植では妊娠反応が陽性となった時点までで理論上は大丈夫であるが、余裕をもって胎嚢が確認できるま

で使用すれば十分である。ホルモン補充周期下の凍結融解胚移植においては、胎盤機能が確立し始める妊娠8週か、この少し後まで使用するのが一般的である。

凍結融解胚移植と周産期予後

本邦においては、ARTで妊娠が成立して出生する児の実に90%以上は凍結融解胚移植によるものである²⁶⁾。これは、優れた胚凍結融解技術を背景として、卵巣過剰刺激症候群の予防や、調節卵巣刺激に伴う非生理的内分泌環境に起因する妊娠率低下を回避する目的での全胚凍結が頻用される結果であるといえる。そして、凍結融解胚移植における子宮内膜調整には自然排卵周期下に行う方法とホルモン補充周期下に行う方法とがあるが、両者の妊娠率は同等とされる。一方、ホルモン補充周期下凍結融解胚移植はスケジュールを立てやすいという利点を有するため、とくに仕事をもつ女性患者には好まれる傾向があると考えられる。このように本邦で主流となっている凍結融解胚移植であるが、良好な治療効率とは裏腹に、妊娠予後に影響を与えることを示唆する報告が多くみられるようになってきている。まず、出生児の生下時体重が、自然妊娠児に比べて約100g程度重いと報告がみられる。これ以外に発育に影響がみられるとする

報告はなく、またこの差異も5歳頃までには消失するようである。周産期管理上問題となるのは胎盤の異常であり、癒着胎盤 (placenta accreta spectrum) が有意に高頻度に見られるとされる。また、妊娠高血圧症候群の頻度も有意に高くなっている²⁷⁾。これらの原因は特定されてはいないが、ホルモン補充周期下凍結融解胚移植においては、エストロゲンとプロゲステロンという2種類の性ステロイドホルモンのみで妊娠の成立および維持ができるという画期的な側面がある一方、おそらくは胎盤形成においては、これだけでは十分な条件が満たされていないことが考えられる。凍結融解胚移植において、自然排卵周期下に行う場合とホルモン補充周期下に行う場合とを比較すると、前者ではリスクの増加が認められないとする報告がある²⁸⁾ことからこのことが裏付けられ、おそらく黄体から分泌される何らかの物質が胎盤形成の質を担保するものと考えられる。

かかる状況を勘案すると、凍結融解胚移植における子宮内膜調整法の見直しが必要となってくる。排卵障害がある症例ではホルモン補充周期下に行うことになるが、それ以外の症例では自然排卵周期下凍結融解胚移植を積極的に行っていることが必要と考えられる。この場合、欠点であるスケジュールの立てにくさや移植日程の融通のなさを補うために、卵胞サイズと子宮内膜厚を基にhCG投与により排卵を誘導していく方法 (準自然排卵周期法) 等の採用も考慮すべきであろう。また、排卵障害症例についても、内分泌環境に大きく影響を与えない範囲での排卵誘発療法を行ったうえで、hCG投与により排卵を誘導していく方法も検討に値する。

終わりに

黄体機能不全および黄体補充療法についてみてきたが、いずれも紆余曲折を経て現在に至り、またいまだ定まったとは言い難い状況にあって、まだまだ果てしない道程の途上にあると言わざるを得ない。黄体機能不全に関しては、おそらくは存在するであろう「特発性黄体機能不全」を識別し得る診断基準の確立が課題である。一方の黄体補充療法に関しては、現在ではARTにおける適用が主体となっており、高い治療効率を認めてはいるものの、周産期予後の改善へ向けての新たな戦略の策定が求められている状況である。留まるところを知らず絶えず変化していくことは医学の世界における常ではあるが、臨床の現場での心強い道標となるような診断基準なり治療指針なりが定まることを願って止まない。

引用文献

1. de Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie DA, Massai MR, Milgrom E, Frydman R, Bouchard P (1992) Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*, 74 (2) : 322-331.
2. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG (1972) The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol*, 112 (8) : 1061-1067
3. Nakajima ST, Nason FG, Badger GJ, Gibson M (1991) Progesterone production in early pregnancy. *Fertil Steril*, 55 : 516-520.
4. Schneyer AL, Fujiwara T, Fox J, Welt CK, Adams J, Messerlian GM, Taylor AE (2000) Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (9) : 3319-3330.
5. 一般社団法人日本生殖医学会 (編) (2017) 生殖医療の必修知識, 181-184.
6. Filicori M, Butler JP, Crowley Jr WF (1984) Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest*, 73 : 1638-1647.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility (2021) Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*, 115 : 1416-1423.
8. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JHH (2003) Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 46 (S1) : S7-S16.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008) Progesterone supplementation during the luteal phase and early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 89 : 789-792.
10. Ozer G, Yuksel B, Cicek OSY, Kahraman S (2021) Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 50 (5) : 102030.
11. Khan AM, Jariwala S, Lieman HJ, Klapper P (2008) Acute eosinophilic pneumonia with intramuscular progesterone after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 90 (4) : 1200. e3-6.
12. Ficioglu C, Gurbuz B, Tasdemir S, Yalti S, Canova H (2004) High local endometrial effect of vaginal progesterone gel. *Gynecol Endocrinol*, 18 : 240-243.
13. Cicinelli E, de Ziegler D (1999) Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. *Human Reprod Update*, 5 : 365-372.
14. Fujiwara T (2015) A multi-center, randomized, open-label,

- parallel group study of a natural micronized progesterone vaginal tablet as a luteal support agent in Japanese women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol*, 14 : 185-193.
15. 桑原章, 柴原浩章, 苛原稔 (2016) 生殖補助医療における黄体補充を目的としたプロゲステロン腔剤 (FSN-011-02) の非ランダム化多施設共同オープン試験 (第 III 相臨床試験). *新薬と臨床*, 65 : 150-161.
 16. 宇都宮隆史, 見尾保幸, 田中温, 苛原稔 (2016) 生殖補助医療における黄体補充を受ける女性を対象とした AKP-008 (ルテウム (R) 腔用坐剤400mg) の有効性と安全性の検討 (第 III 相臨床試験). *新薬と臨床*, 65 : 1590-1601.
 17. Kokeguchi S, Hayashi N, Rogoff D, Shimizu S, Ishihara O (2016) Phase III trial of 8 % vaginal progesterone gel for luteal phase support in Japanese women undergoing in vitro fertilization and fresh embryo transfer cycles. *Reprod Med Biol*, : 6 (1) : 52-57. doi:10.1002/rmb2.12009.
 18. Yanushpolsky EH (2015) Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Repro Med*, 33 : 118-127.
 19. 逸見博文, 金澤朋扇, 奥河朱希, 池田詩子, 長澤邦彦, 曾山浩明, 桑原美佳, 本間寛之, 遠藤俊明, 東口篤司, 齋藤豪 (2016) ウトロゲスタン (R) 腔座薬を用いたホルモン補充周期凍結融解胚盤胞移植における血中プロゲステロン値が妊娠に与える影響についての検討. *日受受精着床会誌*, 33 (1) : 11-15.
 20. Fujiwara T, Kusumi M, Utsunomiya T, Nomiya M, Yanagida K, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Tanaka A (2022) Efferescent Progesterone Vaginal Tablet Mono-Administration Demonstrated Comparable Pregnancy Rate Across the Different Serum Progesterone Levels on the Day of Embryo Transfer in SHIFT Study. *Fertil Reprod* 4 (2) : 58-66.
 21. Alsbjerg B, Thomsen L, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Haahr T, Humaidan P (2018) Progesterone levels on pregnancy test day after hormone replacement therapy-cryopreserved embryo transfer cycles and related reproductive outcomes. *Reprod Biomed Online*, 37 (5) : 641-647.
 22. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, Herbemont C, Sifer C, Grynberg M (2019) Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online*, 38 (3) : 472-480.
 23. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, Barri PN, Polyzos N, Coroleu B (2019) Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecol Endocrinol*, 35 (5) : 439-442.
 24. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E (2017) Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod*, 32 (12) : 2437-2442.
 25. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN (2015) Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online*, 31 (2) : 180-191.
 26. 日本産科婦人科学会 (編) (2022) 令和3年度倫理委員会 (現臨床倫理監視委員会) 登録・調査小委員会報告. *日産婦学会誌*, 74 (9) : 1408-1429.
 27. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD (2014) Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277, 042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril*, 101 (1) : 128-133.
 28. Saito K, Miyado K, Yamatoya K, Kuwahara A, Inoue E, Miyado M, Fukami M, Ishikawa T, Saito T, Kubota T, Saito H (2017) Increased incidence of post-term delivery and Cesarean section after frozen-thawed embryo transfer during a hormone replacement cycle. *J Assist Reprod Genet*, 34 : 465-470.