

## 報 告

## 生殖・内分泌委員会

委員長 大 須 賀 穰  
副委員長 藤 原 浩

委員 明樂 重夫, 苛原 稔, 岩瀬 明, 片桐由起子, 久具 宏司, 寺田 幸弘, 丸山 哲夫

生殖・内分泌委員会では常置的事業を含めて次の5つの小委員会で活動を進行中である。平成29、30年度の2年間を通して活動を行うため、今回は中間の報告となる。以下に現時点での状況と成果を示す。

## 〔1〕生殖医療リスクマネジメント小委員会

委員長：苛原 稔

委員：片桐由起子, 齊藤英和, 高井 泰,  
辰巳賢一, 浜谷敏生, 藤原敏博

研究協力者：桑原 章

## 1. 常置事業としての本委員会の目的の設定

本小委員会は、今年度より生殖・内分泌委員会の常置事業として業務を推進することになり、本小委員会の目的として以下のように設定した。

- (1) 生殖医療に関連する諸問題点を検討し、必要に応じて適切な指針等を作製・公表する。
- (2) 生殖医療現場で発生したリスク事項について、その内容を調査し、リスク回避の観点から適切な対応を行い、必要に応じて指針等を作製・公表する。
- (3) 生殖医療の適切な推進の観点から、他の関連学会との連携を行う。

## 2. 平成29～30年度事業計画の立案

- (1) 保存された配偶子、胚や卵巣組織の移動に関する指針の検討
- (2) 生殖細胞由来の検査検体の輸送に関する指針の検討
- (3) 抗ミュラー管ホルモン(Anti-Müllerian Hormon: AMH)の適正な取り扱いに関する指針の作成

## 3. AMHの測定に関する留意事項の作成・公表

平成29年度の本委員会では、特に「AMHの適正な取り扱いに関する留意事項」を作成し公表した。以下にその内容を掲載する。

最近、AMHを産婦人科臨床の現場、特に生殖領域

の診療で測定する機会が増加している。

AMHは形質転換成長因子 $\beta$ (Transforming Growth Factor- $\beta$ )ファミリーに属する二量体の糖タンパク質で、男性において胎生期より精巣のセルトリ細胞から分泌され、ミュラー管を退縮させることで性分化に重要な役割を担うホルモンである。

一方、女性においては、直径6mm程度までの比較的早期の胞状卵胞に存在する顆粒膜細胞によって産生されるが、8mmを越す時期からその産生は低下するといわれている。また、血中のAMH値の年齢推移については、胎生期より産生が確認され、思春期に最高濃度に達したあと加齢に伴い徐々に減少し、閉経後には検出されなくなると報告されている。

血中のAMH値は、卵巣に存在する前胞状卵胞と小胞状卵胞の数を反映するといわれており、その結果として卵巣予備能の評価として有用であると考えられている。さらに、AMH測定はPCOSの診断やARTにおける調節卵巣刺激の選択、あるいは悪性腫瘍の治療による卵巣機能の低下の指標に応用できる可能性が報告されている。しかし、AMHの生理的な変動の詳細や診療上の意義については、まだ十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。また、現在の時点でAMHには保険適応されている疾患はない。

AMHの測定系に関しては発売会社の努力で改良されてきたが、測定感度、測定精度に関してはまだ改善の余地があると考えられる。特に、低値の場合の再現性は不十分と考えられる。さらに、最近、日本において製造承認がある測定系が利用できるようになったが、その取り扱い、例えば測定目的、測定値の解釈などには慎重な対応が求められる。

生殖医療の発展に伴い、妊娠を希望する女性の高齢化や難治化が進み、これからもAMH測定は増加すると考えられる。そこで、本小委員会では、AMH測定を適切に行う目的で、測定に際して留意していただきたい事項を以下に示す。

- (1) AMHは卵子の質とは関連しない。
- (2) AMHの測定値は個人差が大きく、若年女性でも低い場合や高齢女性でも高い場合があり、測定値からいわゆる「卵巣年齢」の推定はできない。
- (3) 測定値と妊娠する可能性とは直接的な関連はなく、測定値から「妊娠の可能性」の判定するのは不適切と考えられる。
- (4) 測定値が低い場合でも「閉経が早い」という断定はできない。

#### 4. 未承認薬剤を使用する際の注意喚起

近年、生殖医療の現場では、未承認薬剤を臨床に使用する機会が増加している。また、未承認薬剤について臨床研究を行い、研究発表する場合も増えている。そこで、臨床現場での使用に際しては、未承認であることを必ず伝えるなどインフォームドコンセントを十分に行って患者同意を得るとともに、臨床研究に際しては各施設の倫理委員会に諮り、適正かつ慎重に進めることが必要であるので、今後その方向で会員に注意喚起を行うことになった。喚起の方法については今後検討することとした。

#### [2]本邦における原発性無月経の実態調査の小委員会

委員長：久具宏司

委員：鹿島田健一\*、榊原秀也、生水真紀夫、  
原田美由紀、堀川玲子\*

研究協力者：原口広史

#### 1. 緒言

原発性無月経は、満18歳を迎えても初経の起こらないものと定義される。初経は、思春期女性における二次性徴の完成を示す生理現象であり、視床下部・下垂体・卵巣軸という内分泌器官に起こった大きな変化の結果である。初経が起こらない、ということは、二次性徴が完成の段階にまで到達していない、という現象だけでなく、内分泌機構になんらかの欠陥があることを意味することもある。生下時から存在する解剖学的異常や、染色体異常、その他の性分化異常が、この時期になり原発性無月経が疑われる状態になって初めて診断されることも少なくない。

生殖・内分泌委員会では、過去に、我が国における原発性無月経の定義につき検討し、現在の定義の正当性を確認した。さらに我が国での原発性無月経の原因からみた現状を明らかにすることが望ましい。しかしながら現在、我が国において原発性無月経について全国的な調査に基づく統計は存在しない。そこで、今期の生殖・内分泌委員会において、原発性無月経の原因による頻度を明らかにすることを目的とした実態調査を行うことを計画した。

#### 2. 調査の要点および方法

今日までこの領域に関し、十分な検討がなされなかった要因のひとつに、当該患者が産婦人科と小児科のいずれか一方を受診するという現実がある。そこで、本小委員会では、双方の科を横断する形での調査検討が必要と考え、小児科医師にも参画を要請し、調査対象として、産婦人科専攻医指導施設のほかに小児内分泌学会評議員の所属施設を含めることとした。

過去3年間に初経遅延または原発性無月経で調査施設を初診した女性に対し、無月経の原因別の患者数を調査し、原因別発生頻度を明らかにする。ここでいう初経遅延とは、満16歳になっても初経が発来していない状態を指す。

上記と同じ3年間に、初経遅延または原発性無月経のために調査施設を受診している全患者(すでに治療が開始されているものを含む)を、その原因別に解析し、これら疾患の有病率を明らかにする。

無月経の原因として解析の対象とする疾患は、処女膜・腔の中隔などの月経血流出路遮断疾患、ミュラー管無形成症、アンドロゲン不応症候群、ターナー症候群、性腺形成不全症、下垂体腫瘍・カルマン症候群などの中枢性無月経、多嚢胞性卵巣症候群、先天性副腎皮質過形成、および、悪性腫瘍性疾患治療に起因する無月経である。ターナー症候群をはじめとするホルモン補充療法が適応となる疾患に対する治療のレジメン、ミュラー管無形成に対する手術療法の術式選択についての各施設における考え方についても調査する。

#### 3. 研究の進行状況

平成30年4月末現在、各施設に送付するための調査票が完成し、東京大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を得る段階である。倫理委員会承認後ただちに各施設に調査票を送付し、回答を得た後、平成30年末を目途に調査結果をまとめる予定としている。

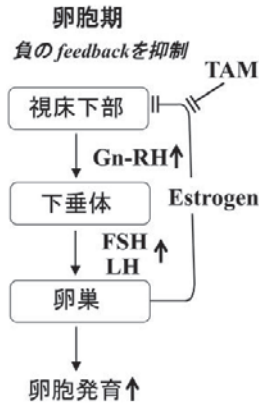


図1

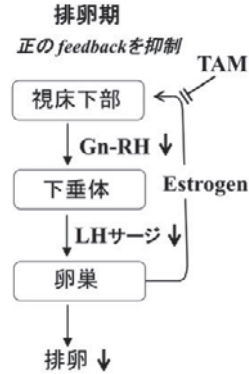


図2

### 〔3〕性成熟期乳癌患者におけるタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の実態調査

委員長：藤原 浩

委員：綾部琢哉，井口雅史\*，内田聡子，  
杉江知治\*，松崎利也

研究協力者：石川 源，川井清孝，難波 聡，  
山崎玲奈

本小委員会は我が国での閉経前乳癌患者に対するタモキシフェン療法の卵巣過剰刺激症候群の発生状況を把握してその対策を提言する目的で設置された。平成28～29年の1期目では全国の日本産科婦人科学会研修施設に対して施行した意識調査アンケートを行い，その結果を昨年日本産科婦人科学会学術講演会で報告した。今期は多施設共同による後方視的観察研究と前方視的観察研究を行うことを計画しており，平成29年度では主として後方視的観察研究を，また後半の平成30年度は前方視的観察研究の推進を計画した。以下に今年度の活動内容に関して報告する。

#### 【背景】

我が国の乳癌患者は年々増加しており閉経前患者へのホルモン治療ではタモキシフェン(TAM)が第一選択となっている中で以前からTAM服用で血中エストラジオールの高値が誘導されることが報告されているが，日本人女性における実態は明らかにされていない。

#### 【推定される機序】

血中エストラジオールが高値となる原因として，

① TAMの視床下部-下垂体系に対する抗エストロゲン作用

1) 負のフィードバックを介したゴナドトロピン分泌亢

進による卵巣過剰刺激(図1)

2) 正のフィードバックのブロックによる排卵の抑制

② TAMの部分的なantagonistまたはagonistとしての卵巣に対する直接作用(図2)

が推定されるが，その機構の詳細や乳癌治療効果への影響は不明なままである。

一方で同様にTAMの子宮内膜への抗エストロゲン作用は部分的であり，逆に直接刺激する作用が存在して子宮体癌を誘発することが知られている。したがって性成熟期の患者では，

① 過剰に産生されたエストロゲンがTAMによって一部の作用をブロックされた異常な条件下で子宮内膜を刺激する。

② TAM自身も部分的なagonistとして子宮内膜を直接刺激する。

という2つの刺激作用が予想され，将来の妊孕性の低下や腫瘍化に対する影響が懸念される(図3)。

このような背景のもと本研究では多施設共同による後方視的観察研究と前方視的観察研究を施行して閉経前乳癌患者に対するTAMを用いたホルモン療法の副作用に関する情報を日本産科婦人科学会員に提供するとともに，卵巣刺激作用や子宮内膜への悪影響の軽減を目指した新しいプロトコルを婦人科医から乳腺外科医に提案することとした。

#### 【研究方法】

① 多施設共同による後方視的観察研究

本研究は多施設共同観察研究として7施設を対象に計画し，各施設とも倫理委員会に申請中であり，承認された機関では研究を開始している。本年度は3施設

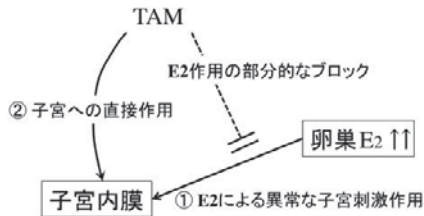


図 3

からの報告を既に受けており現在金沢大学にて解析中である。

#### ②多施設共同による前方視的観察研究

上記の研究と同様に多施設共同観察研究として7施設を対象に計画し、3施設においてすでに症例の登録が進行中である。

#### 【参考論文】

Yamazaki R, et al. Tamoxifen-induced ovarian hyperstimulation during premenopausal hormonal therapy for breast cancer in Japanese women. Springerplus. 2015 Aug 19; 4: 425.

#### [4]本邦における早発卵巣不全に対する診療の実態調査—生殖医療を中心に—

委員長：丸山哲夫

委員：岩瀬 明, 河村和弘, 榑原秀也,  
高橋俊文, 寺田幸弘

研究協力者：内田明花

近年の晩婚化・晩産化の増加と相俟って、生殖年齢にある女性の約1%にみられる早発卵巣不全(primary/premature ovarian insufficiency, POI)の不妊の原因に占める割合は増加している。POIに対しては、限りなく少ない妊孕性を引き出して自身の卵子による妊娠を試みるさまざまな治療法が行われてきた。しかし、現時点でエビデンスのある不妊治療は卵子提供以外にはなく、施行可能な国ではそれがPOIの標準不妊治療となる。我が国では卵子提供は一般的ではないこともあり、様々な治療が試みられているが、その実態は十分には把握されていない。そこで、本小委員会による全国規模の調査を通じて、我が国におけるPOIに対する診療、特に生殖医療の実態を明らかにする。これにより、我が国独自の診療指針の作成や新しい治療法・患者管理の開発に際して重要な基盤知見・情報が得られることが期待される。

平成29年度に当該小委員会を2回開催し、プロジェクトの目的と内容、および具体的な調査の実施手順やその方法について委員間で確認および討議を行った。その結果、①まず1次調査を行い、その結果を受けて2次調査を実施する、②対象とする医療機関は、生殖医療専門施設だけでなく、全国の1次～3次医療機関の産婦人科とする、③個々の症例調査ではなく、各施設でのPOIに対する診療の実態を調査する、ことを決定した。

これを受けて、委員間のメールでの連絡を通じて、1次調査票を完成させて、現在調査対象の選定と調査方法について関連各所と調整を行っている。2次調査内容もほぼ確定しており、前述①の通り1次調査の結果を反映させて電子アンケートのフォーマットで2次調査票を完成させる予定にしている。しかし、前述の関連各所との調整に際して、1次調査の実施前に2次調査も含めた全調査内容の詳細が求められる可能性が生じており、並行して2次調査票を早急に完成すべく現在作成中である。今後は、平成30年度早々に1次調査を行い2次調査は同年度半ばまでに終了し、年度後半でデータ解析を行って年度内に調査結果を公表する予定である。

#### [5]女性の活躍と妊孕性・月経随伴症状についての社会的現状調査小委員会

委員長：明樂重夫

委員：岩瀬 明, 太田郁子, 対馬ルリ子,  
浜谷敏生, 平池 修

研究協力者：大内 望, 市川智子

働く女性が社会的に活躍する上で、女性特有の健康問題である月経随伴症状や妊孕性低下が大きな障害となっているが、職場においてはそれらの健康問題に対するサポート体制が重要である。そのため、月経関連疾患の就労女性における労働生産性とQOLへの影響及び今後必要とされる医療サポートに関して、管理者に対するアンケート用紙を健保連、女性の健康研究会の監修のもと作成し、倫理委員会に諮った。現在、スマートフォン上で回答できるシステムを構築中であり、完成し次第アンケートを実施する予定である。

一方、妊孕性が低下した就労女性の問題点を探る目的で、不妊治療を受けるにあたって何が障害か、どのようなサポートが必要かを問うアンケートが作成され、パイロットスタディを行った。その結果、就労女性の32.3%(23/71)が不妊治療により仕事に支障を来



していると回答，仕事の時間のやりくりが体力的・精神的負担となっていることが判明した。また，42.6%が職場に不妊治療中であることを話せていないと回答し，多くが不妊治療は他の病気の場合と比べて，職場の理解を得ることが難しいとしていた。一方，不妊治療に職場のサポートがあると答えたのは6.7%にすぎ

なかった。不妊治療を続けるうえで望まれる職場のサポートは不妊治療による時短やフレックスタイムの導入が最も多く，次いで治療費の補助が挙げられた。今後，このパイロットスタディの結果をもとに不妊患者に対するアンケート用紙をブラッシュアップし，大規模なアンケート調査をしていく予定である。