

## 報 告

## 生殖・内分泌委員会

委員長 久 具 宏 司

副委員長 大 須 賀 穰

委 員 生水真紀夫, 杉野 法広, 橋原 久司, 藤原 浩, 増崎 英明

平成 27 年度の生殖・内分泌委員会では、

- 1) 女性の活躍・健康と妊孕性・月経関連疾患についての社会的現状調査小委員会
- 2) 原発性無月経に関する小委員会
- 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小委員会
- 4) 周産期委員会との合同小委員会
- 5) 生殖医療リスクマネジメント小委員会
- 6) 本邦における EP 合剤による血栓症の頻度の調査および血栓症リスクに対する安全策に関する検討小委員会

において、各小委員会がそれぞれに立案した計画に沿って活動を展開し、以下に示す中間報告がなされた。

[1] 女性の活躍・健康と妊孕性・月経関連疾患についての社会的現状調査小委員会

委員長：大須賀穰

委 員：太田郁子, 北脇 城, 対馬ルリ子,  
浜谷敏生, 百枝幹雄

研究協力者：平野菜来

女性の活躍は我が国の最重要課題のひとつである。しかしながら、我が国において学校や職場における女性特有の健康問題がどのように女性の社会活動に影響しているかは不明な点が多い。少子化と出産年齢の高齢化が起きている現代では、労働者人口の中核を占める生殖年齢女性において、妊孕性・月経関連疾患が重要な問題となっている。よって、これらの疾患に焦点をあてて社会活動への影響を調査することを主目的として計画を作成した。

委員会の開催、メールでの連絡を通して、働く女性について月経を中心とした健康状態の問題を把握するためのアンケートを作成した。アンケート対象を得るために、複数の大企業、中小企業を訪問し、担当者と面談することによりアンケートの趣旨説明、アンケート依頼を行った。現在、数社より内諾を得ている。また、アンケートは電子媒体を主として行われるため、電子アンケート作成についての見積もりを進めてい

る。さらに、本アンケートに際して主施設となる東京大学の倫理委員会の承諾を得るべく準備を進めている。

平成 28 年夏までにアンケートを施行し、その後解析作業を行う予定である。また、平成 28 年度は女性の労働と不妊症通院に関するアンケートも計画している。

[2] 原発性無月経に関する小委員会

委員長：生水真紀夫

委 員：和泉俊一郎, 大場 隆, 緒方 勤\*,  
榊原秀也, 廣田 泰, 堀川玲子\*

研究協力者：石川博士

日本産科婦人科学会では、満 18 歳を過ぎても月経が発来しないものを原発性無月経と定義している。この基準では、満 18 歳を過ぎるまで確定病名とはならないため、介入(検査・診断・治療)時期の遅延につながるものが懸念されている。一方、海外では、原発性無月経の基準を 16 歳前後に設定していることが多く、我が国の小児内分泌学会においても、15 歳ころまでの介入を推奨している。

このような状況に鑑み、原発性無月経に関する小委員会が組織された。現在、小児科側からの委員の参加も得て、①用語の整理・改訂の可否、②原発性無月経への介入基準の策定、を目指して議論を進めている。

また、③我が国の原発性無月経の診療実態の調査も行う予定である。

以下に、これまでの検討経過を報告する。28年度は、この変更案を基にさらに検討を重ね、用語委員会や小児科学会とのすりあわせを行って、答申案を作成する予定する。

〈現状の問題点〉

1. 18歳を超えないと確定病名を付けられないため、介入が遅れる可能性がある。
2. 15~18歳で月経が始まったときの用語(遅発月経)はあるが、月経がないことを記述する用語はないなど、現状での用語にやや混乱がある。

〈問題解決のための変更案〉(図1)

1. 15歳以降に、初経が発来していない状態と発来した状態が区別できるように新たに「初経遅延」と「遅発初経」を定義する。これにともない「遅発月経」を削除する。
2. 新たに、初経のないときの介入指針を提案する。

〈変更案の要点〉

- ・「原発性無月経」を確定診断名として残す。(過去のデータとの参照比較が可能となる)
- ・初経のないときの介入基準を示す。
- ・新たに初経遅延を定義する。
- ・「遅発月経」を「遅発初経」に変更し、年齢上限を撤廃する。

※本変更案により、原発性無月経症例は、15歳から初経遅延と診断して介入を考慮することになる。

〈変更案の問題点〉

用語集にはすでに「遅発思春期」が収載されており、初経(14歳)以外に乳房発育(11歳)、恥毛発生(13歳)

の項目を含めて、介入基準と思われる基準値が記載がされている。今回提案する初経年齢の基準値の違い(14歳と15歳)はどうするか。また、介入の決断を、初経以外にひろく思春期徴候を用いるほうが合理的ではないか。一方で、乳房発育・恥毛発生は初経前にほぼ確実に出現するはずであり、初経をもって遅延を診断することに臨床的問題はないようにも思われる。遅発初経とした場合、(対称性を保つために)早発月経(現在の推奨用語)を早発初経(同義語)に推奨を変更する必要があるかもしれない。

〔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小委員会

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：山崎玲奈

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。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。

血中エストラジオールが高値となる原因としては、TAMの視床下部-下垂体系に対する抗エストロゲン作用に起因する作用として、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、および2)正のフィードバックのブロックによる排卵の抑制が考えられる。これらに加えてTAMの部分的なantagonistまたはagonistとしての卵胞に対する直

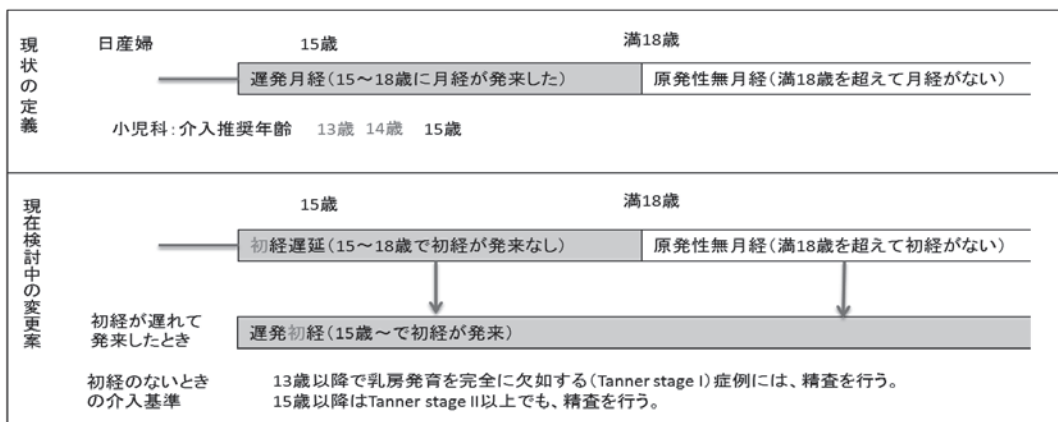


図1 原発性無月経をめぐる用語の現状と検討中の変更案

接作用も推定されるが、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、逆に刺激する作用が存在して子宮体癌を誘発することも広く知られている。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、あるいは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、子宮の胚受容能の低下、すなわち妊孕性の低下や将来の子宮の腫瘍化に対する影響が懸念される。

そこで、以下の研究を計画し、実施準備中である。

1. まず我が国で卵巣の過剰刺激、すなわち血中エストロゲン値の上昇がどの程度の割合で起こるのか、について全国規模の多施設アンケートによる後方視的実態調査を行うことにした。小委員会には乳癌外科医(2名)もメンバーに入っていたり、卵巣への刺激作用の頻度が高いようであれば、乳癌外科学会にTAM使用の個別化を提案することも念頭に置いている。また卵巣過剰刺激の程度についても実態を把握し、婦人科医へ正確な情報を発信する予定である。
2. 上記の計画と並行して「多施設共同による前方視的観察研究」を小委員会の委員が所属する医療機関および委員から推薦された医療機関に依頼して行うこととした。金沢大学の委員(藤原、井口、山崎)が金沢大学の臨床研究倫理委員会に申請し認可を得た雛形をもとに、協力施設においても連結的な倫理委員会の認可を受けて実施を行う予定である。

#### [4] 周産期委員会との合同小委員会

委員長：増崎英明

委員：安藤寿夫、大場 隆、片桐由起子、  
北島道夫、平池 修

平成27～28年度の本小委員会では、平成25～26年度の調査結果から、高齢での生殖医療とそれに伴う妊娠・分娩に関するカウンセリングを行うに際しての説明内容について検討する。平成25～26年度の本小委員会および周産期委員会内に設置された同名の小委員会で行った検討内容は「生殖医療にともなう高齢妊娠・分娩に関する全国調査」であり、周産期医療側は、高齢妊娠・分娩のリスクについて、不妊治療開始時から生殖医療側で説明されることが望ましいと認識して

いることが明らかとなった。しかし、生殖医療側でそれらの説明が必ずしも十分に行われているとはいえない現況であり、生殖医療側と周産期医療側のあいだに考え方の相違があることが考えられた。その要因として、生殖医療側に高齢妊娠のリスクに関する知識や認識あるいは説明体制が施設により統一されていないことが考えられた。例えば、生殖補助医療を受ける女性の年齢のピークが40歳を超えている現況では、クライアントの妊孕能や妊娠に関するリスクを適切に評価して、妊娠が困難と考えられる例では不妊治療を終了へ導くことも考慮する必要がある。しかしながら、不妊治療の終了をクライアントに選択させるのは必ずしも容易でなく、前年度の調査では、施設により認識や説明体制が異なることが明らかとなった。

そこで、平成27～28年度の本小委員会では、高齢化し、かつ複雑化している本邦の生殖医療において、クライアントに適切なカウンセリングを提供するための基礎資料を作成したい。まずカウンセリングの際に必要なと考えられる高齢での妊娠・分娩についての説明の項目とその内容についてエビデンスに基づいた知見を調査する。平成27年度はカウンセリングの項目を抽出したので、28年度はカウンセリングの具体的な方法について検討する予定である。

#### [5] 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：石原 理、久具宏司、齊藤英和、  
杉野法広、辰巳賢一、峯岸 敬

研究協力者：桑原 章

本小委員会の目的は、生殖医療や生殖補助医療にまつわるリスクに関して検討し、適切な指針を示すことにある。関連する他学会(日本生殖医学会、日本受精着床学会、日本アンドロロジー学会)との間に、定期的に生殖医療連絡会議を開催し、指針の提示に関し認識を共有するよう、調整する。

平成27年度は、平成25～26年度から検討してきた「不妊(症)」の定義の変更について、さらに検討を重ねた。

その結果、海外の諸機関(WHO, ICMART, ASRM, ESHRE)がinfertilityの定義を1年の不妊期間としていることから、本会用語集にある不妊(症)の定義の不妊期間について、従来の定義の「2年というのが一般的」を「1年というのが一般的」と変更するのが適当であるとの結論に達した。わが国において、女性の晩婚

化やキャリア形成指向, その他の理由により女性の妊娠する年齢が上昇する中, 不妊(症)の定義の変更により, 女性がより早期に適切な不妊治療を受けることに

つながることが期待される。

不妊(症)の定義は, 平成27年8月をもって, 下記のとおり変更された。

不妊(症)の定義の変更に関する新旧対照表(下線が変更点)

(旧)	(新)
不妊(症)infertility, sterility 生殖年齢の男女が妊娠を希望し, ある一定期間, 避妊することなく性生活を行っているにもかかわらず, 妊娠の成立をみない場合を不妊という。その一定期間については1年から3年までの諸説があるが, 2年というのが一般的である。一度も妊娠しない原発性不妊と, 過去に妊娠, 分娩した経験のある婦人がその後妊娠しない状態となった続発性不妊とがある。また, 不妊の原因によって男性不妊と女性不妊と分ける場合もある。	不妊(症)infertility, (sterility) 生殖年齢の男女が妊娠を希望し, ある一定期間, 避妊することなく <u>通常の性交を継続的に</u> 行っているにもかかわらず, 妊娠の成立をみない場合を不妊という。その一定期間については <u>1年</u> というのが一般的である。なお, 妊娠のために <u>医学的介入が必要な場合は期間を問わない</u> 。

#### [6]本邦におけるEP合剤による血栓症の頻度の調査および血栓症リスクに対する安全策に関する検討小委員会

委員長：橋原久司

委員：北脇 城, 久具宏司, 倉林 工,  
小林隆夫, 望月善子

経口避妊薬(oral contraceptive; OC)と同じ成分である低用量エストロゲン・プロゲステン(low dose estrogen-progestin; LEP)が2008年から相次いで月経困難症の治療薬として保険収載されるようになって以来, LEPは急速に処方数が増加している。そうした状況のなかで重大な有害事象の1つである静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism; VTE)の報告も散見されるようになった。2013年にはLEP服用者の死亡例がマスメディアから大きく報道されたことを受けて, 本学会においてもOCおよびLEPのリスクとベネフィットの正しい認識と適正な普及推進のための活動の一環として, 生殖内分泌委員会内に女性ヘルスケア委員会と合同で本小委員会を設置した。

本邦の医薬品医療機器総合機構(PMDA)のデータベースに基づいた統計によれば, 血栓塞栓症の発症率(2009年~2013年, 5年間の集計)は, OC使用者10,000人/年あたりのVTE, 動脈血栓塞栓症, 血栓塞栓症全例の罹患率はそれぞれ1.11(95%信頼区間:1.0~1.24), 0.37(0.30~0.44), 1.56(1.42~1.71)であった(Thromb Res 2015; 136: 1110)。

プロゲステンの種類によるVTEリスクに関する多

くの研究結果が発表されているが, 論文によって結果は異なっている。最新のドロスピレノン含有OC服用女性のVTEリスクに関するシステマティックレビューとメタアナリシスにおいて, 前向きコホート研究とケースコントロール研究ではVTEリスクの増加は認められなかったが, 後向きコホート研究とコホート内ケースコントロール研究においてはVTEリスクが増加したと結論づけている(Aust Fam Physician 2016; 45: 59)。

また本学会は, 2015年11月に「低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン(OC・LEPガイドライン)2015年度版」を発刊し, その中で「OCはプロゲステンの種類により, 第一世代から第四世代まで分類される。OCの種類によるVTE発症頻度の違いについては, 後方視的研究では差があるとの報告がある一方, 前方視的研究では差がないとの報告もある。このようにOCの種類によるVTE発症頻度に差があるか否かについては, 一致した見解がないため現時点では明確でないが, VTEリスクは全てのOC・LEPの共通した有害事象であることを認識するべきである」と解説している。

現時点では配合剤の種類によるVTEリスクの差は明らかではない。VTEのハイリスク因子とOCおよびLEP投与中の管理を正しく理解し, リスクとベネフィットを十分に勘案したうえで, より一層のOCおよびLEPの普及が望まれる。