

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, 檜原 久司, 藤原 浩, 増崎 英明

平成28年度には、「離婚後100日以内の再婚を可能とするための医師の証明書作成の手引き」を親委員会において検討し、理事会に提出した。この経緯は次のとおりである。

平成27年12月16日、最高裁判所は、民法第733条が婚姻解消後の女性の再婚禁止期間を6か月と定めているうちの、婚姻解消後100日を超える部分は過剰な制約であり憲法違反である、との判断を示した。最高裁判所の判断を受け、民法第733条は、国会の審議を経た後、改正された。改正後の民法第733条によれば、婚姻解消後の女性の再婚禁止期間は100日とされている。さらに、民法第733条2項に該当する場合は、婚姻解消後100日を経過していなくても再婚することが可能となり、民法第733条2項に該当することは医師による証明書をもって判断するよう運用されることとなった。以上より、婚姻解消後100日を経過する前の再婚を望む女性が、産婦人科医に対し上記証明書の発行を求めることが推察される。そこで、産婦人科医がさまざまな状況の女性に対し証明書を作成することが可能となるよう、手引きを作成した。

この手引きは理事会承認の後、平成28年5月27日に、日本産科婦人科学会ホームページにおいて、お知らせとして掲載され、閲覧可能である。

次の6つの小委員会において、平成27年度から引き続いて活動を展開し、2年間にわたる研究を終え、成果が得られた。

- 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
- 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

以下に、2年間にわたる活動で得られた成果を報告する。この報告の要旨は、第69回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

[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

1. はじめに

近年、社会の成熟とともに、女性の活躍は目覚ましい発展をとげ、今や我が国の労働人口の一端を担っており、今後その重要性はますます増大するものと思われる。しかし、性差は就労するうえで、利点となる部分がある反面、往々にして不利な状況となる場面がある。特に生殖年齢の女性は、その社会活動において、

結婚・妊娠・出産・育児を経験し、かつ月経関連疾患という女性特有の健康問題を抱えることも少なくない。しかし、これら性差に関する健康問題は、他疾患に比較して表面化しにくく、女性特有の健康問題が与える労働生産性や、就労者のQOL (quality of life) への影響はいまだ不明な部分が多い。特に月経困難症などの症状は、Absenteeism (病気による欠勤や休業) ではなく、Presenteeism (出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下) に関与すると思われる。Presenteeism は病気による経済損失の71%を占め、Absenteeism、すなわち欠勤・休業に比較して、労働生産性にも大きく影響していることが報告されている¹⁾。女性にとって月経関連の健康問題が、Presenteeismとして出現しているのであるならば、女性は毎月健康問題を抱えながらの出勤・労働を強いられていることになり、精神的にも身体的にも負荷がかかっていると考えるべきである。ワークバランスを考えるうえで、就労する女性自身がなるべく多くの時間、ベストなパフォーマンスを発揮できる環境を整えることは、女性のキャリアと健康の両面からきわめて重要なことである。しかしながら、月経関連疾患は、毎月定期的に反復する健康問題であるため、疾患としての自覚症状が少なく、産婦人科の受診率が低いのが現状である。

今回、当小委員会は我が国において女性活躍社会を最も効果的に構築するにあたり、就労女性の月経関連疾患が女性の労働生産性とQOLにどの程度影響しているのか、そして就労する女性が本当に必要な医療サポートを調査することを目的とした。

2. 方法

2016年9月より約5か月間にわたり、大企業4社、中小企業8社で就労する女性約3万人を対象に無記名アンケート調査をwebおよび紙媒体を用いて施行し

た。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ている。

アンケート調査票は10項目にわたり、年齢、職種、就労背景、月経関連症状の程度、産婦人科受診歴、検診歴、投薬歴、また月経関連疾患に関する教育歴に加え、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health V2.0 (仕事の生産性及び活動障害に関する質問票: 健康全般 V2.0 (WPAI: GH))¹⁾とEQ-5D (EuroQol-5D) を挿入した。WPAI: GH は月経関連症状が与える労働生産性への影響の評価の算出に用いた。得られたWPAI: GHの結果より、percent of absenteeism, percent of presenteeism, percent overall work impairment (全労働への障害率), percent activity impairment (活動性障害) を算出し、症状の有無からの比較検討を行った。またEQ-5DはQOLへの同症状の影響を評価するために用い、質調整生存年 (QALYs: Quality Adjusted Life Year(s)) を算出した。効用値評価表 (タリフ) は日本の研究者グループ (土屋・池田ら) が作成し、EuroQol 本部がEQ-5D 日本語版 (3段階版) として承認したスコアを使用した²⁾。

統計は、二群間の統計は the Chi-squared test および Chi-squared test を使用し、統計ソフトは SPSS Ver24. (Advanced Analytics, Inc.) を用いた。

3. 結果

大企業4社10,948名、中小企業8社2,546名より回答が得られた。回答者の年齢は 37.0 ± 15.6 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。回答者の職種は55%が接客・サービス業 (図1)、また、回答者の勤務体制は96%がフルタイム勤務であった (図2)。日常生活に影響する月経関連症状、および仕事に影響する月経関連症状は、下腹部痛がそれぞれ53.2%、51.6%と最も多く、次いで腰痛 (21.5%、21.3%)、気分の落ち込み (17.4%、15.4%)

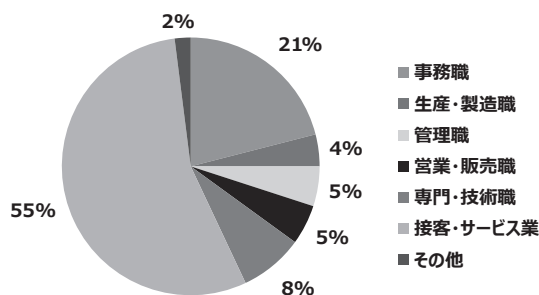


図1 回答者の職種

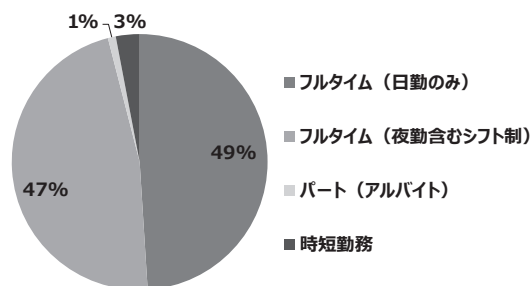


図2 回答者の勤務体制

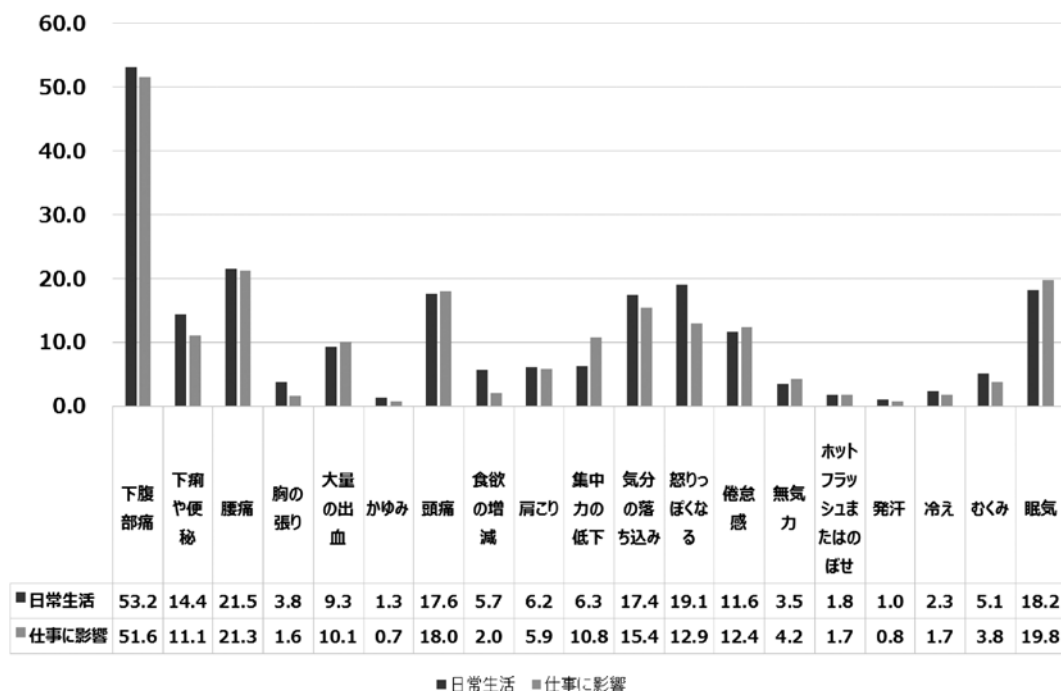


図3 月経関連症状の出現率(日常生活に影響するものと仕事に影響するもの)

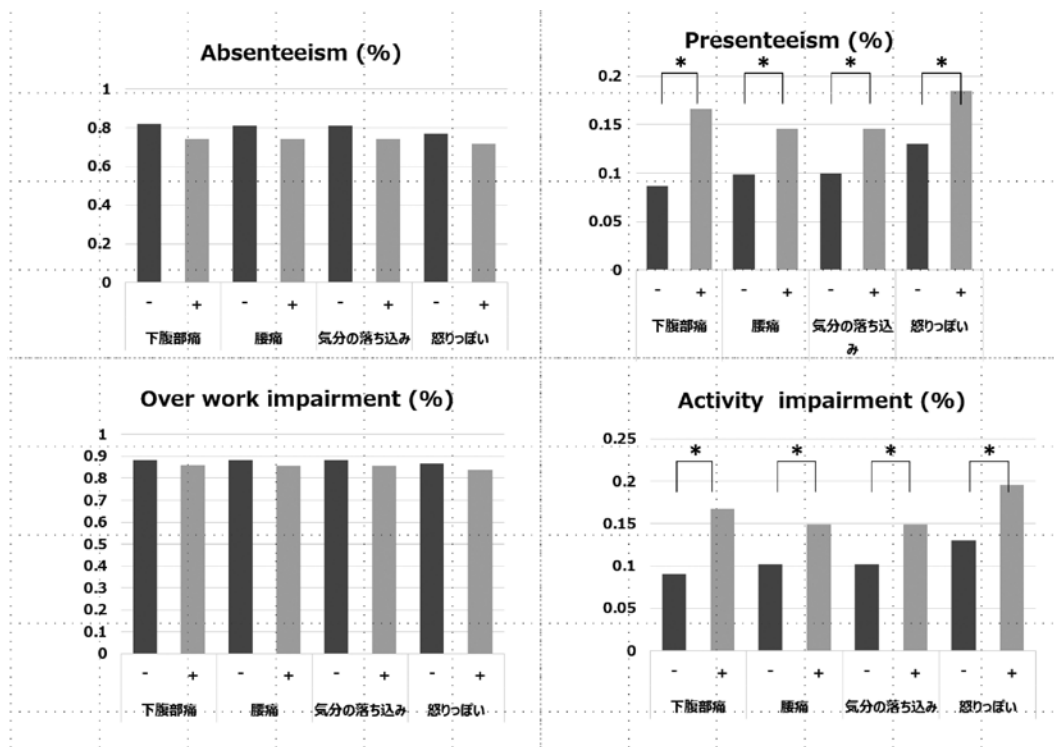


図4 WPAI:GHより算出した労働生産性の各症状別比較

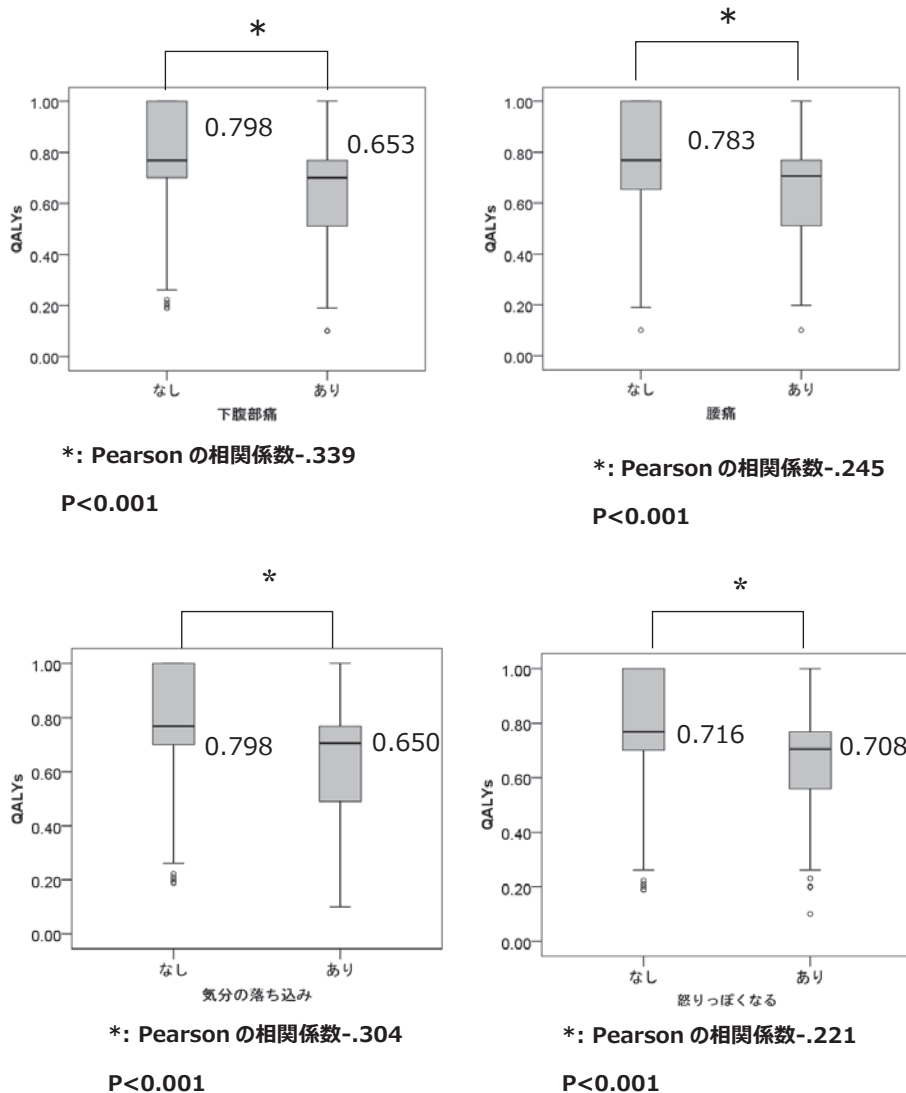


図5 EQ-5Dより算出したQOLの各症状の有無による比較
QALYs(Quality Adjusted Life Year)を指標とした

怒りっぽくなる(19.1%, 12.9%)であった(図3)。そこで、これらの症状におけるWPAI:GHより算出した労働生産性を比較した(図4)。月経関連症状のある女性と症状のない女性を比較すると、すべての症状において、absenteeism(%) (病気による欠勤や休業)に有意差は無かった。しかしpresenteeism(%) (出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下)は、月経関連症状のある女性において有意に高かった(P < 0.05)。また、overall work impairment(%) (全労働への障害率)には月経関連症状の影響はみられなかった

が、activity impairment(%) (活動性障害)は月経関連症状のある女性において有意に上昇していた(P < 0.05)。次に、EQ-5Dより算出したQALYsのそれぞれの症状の有無による比較を行った(図5)。下腹部痛・腰痛・気分の落ち込み・怒りっぽさ、すべてにおいて、症状を有することにより有意にQALYsの低下が認められた(P < 0.05)。

これらの症状に対するサポートについての満足度の評価を検討した。職場の精神的理解や具体的支援には、症状の有無にかかわらず、約80%が普通から満足と回

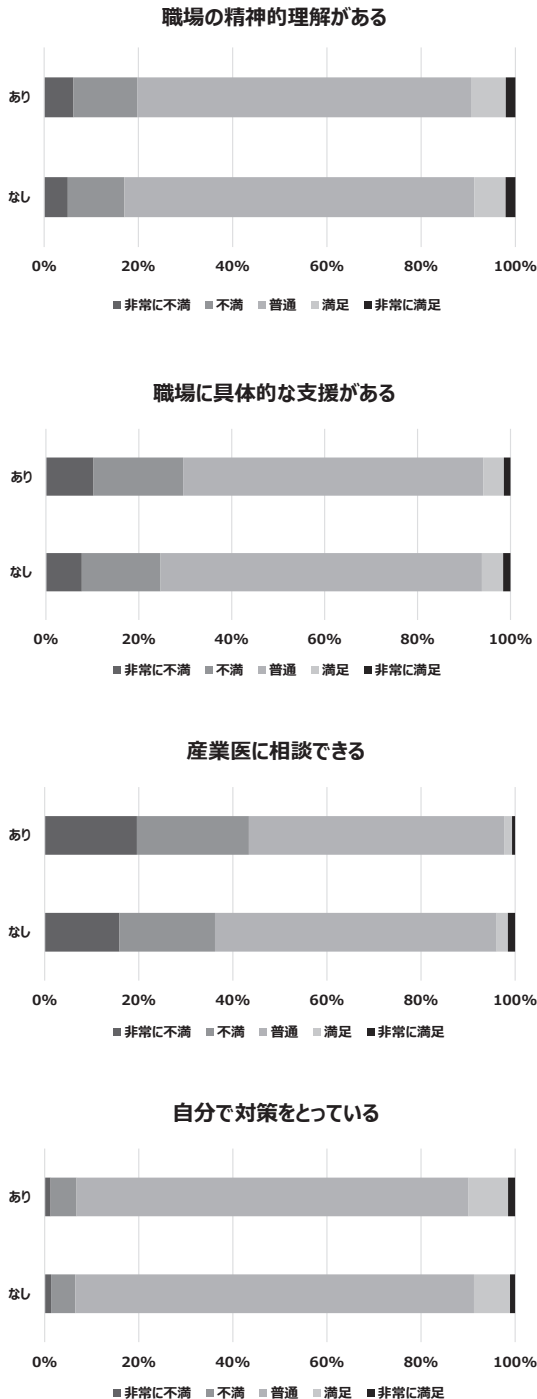


図6 職場の支援に対する満足度

答していたが、産業医への相談は、症状のない群で36%、症状がある群では43%が不満または非常に不満

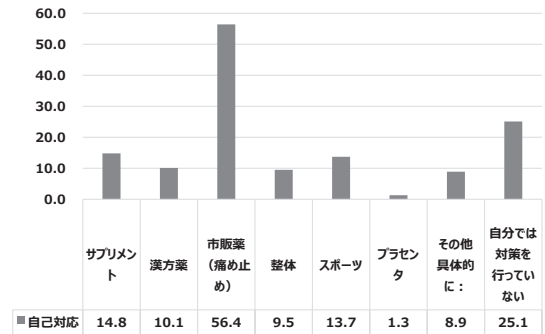


図7 就労女性の月経関連症状への自己対応

と回答していた(図6)。自己対応について、最も多かったのは、市販の鎮痛剤で56.4%であり、月経関連の最も顕著な症状は月経困難症、腰痛、慢性骨盤痛、月経に伴う頭痛などであった(図7)。

4. 考察

月経関連症状で最も頻度が高いのが、月経にともなう下腹部痛であり、次いで腰痛、気分の落ち込み、怒りっぽさであった。これらの症状は、有意に就労女性の労働生産性を低下させていた。これらの症状を有する女性は、症状がない女性に比較して、欠勤率は変わらず、強い自制を強いている可能性が考えられた。その背景として、これらの症状が病気ではなく女性にとっての生理現象であると、就労女性自らが捉えている可能性がある。しかし、出勤はしていても、労働遂行能力は有意に低下しており、就労女性のキャリアにとって、月経関連症状をコントロールすることは必須である。これらの月経関連疾患の症状が、就労女性自身の日常生活・QOLに与える影響についてQALYsで評価したところ、各症状でQALYsが低下していた。つまり、月経関連症状は就労女性の仕事における労働生産性と、日常生活におけるQOLの両方を低下させていることが示された。これらのコントロールには、理想的には産業医への相談から、婦人科受診、社内人事のサポートといった産業医を中心としたリエゾンがなされるのが理想ではあるが、女性特有の疾患のため、産業医のサポートに不満が多く、今後は産婦人科医師の産業医を置くなどの対策が求められる。

結論

月経関連症状は就労女性の、仕事における労働生産

性と日常生活における QOL の両者を低下させる。今後は就労女性のサポートとして、産業医などを中心とした産婦人科医師、社内人事を含めたりエゾンが必要と考えられる。また、月経関連症状についての更なる啓発も必要である。

〔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

1. 背景と目的

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てい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診断病名に至らないため介入（検査・診断・治療）時期の遅延につながる事が懸念されている。一方、海外では原発性無月経の基準を 16 歳前後にしていることが多く、わが国の小児内分泌学会においても、15 歳頃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。小児科側からの委員の参加を得て、(1) 用語の整理・改訂の可否、(2) 原発性無月経の診療実態の把握を目的として 2 年間の活動を行った。

2. 方法

国内外の文献、教科書等の渉猟、自験症例の個別検討、全国アンケート調査を行い、国内外の定義の異同、現状の問題点、改訂案の作成、改訂にあたっての留意点について検討した。

3. 結果

(1) 用語の整理と改訂の可否の検討

日本産科婦人科学会における原発性無月経に関する用語の定義とその改訂案を表 1 に示す。改訂案は、(1) 用語の変更(新設 2 語、削除 1 語)と (2) 診療ガイドライン CQ の作成の 2 つよりなる。

1-1 現状の問題点

① 18 歳を超えるまで確定病名がないため、介入が遅れる可能性がある。介入の必要性を示すためにも病名(病態名)が必要である。

② 15～18 歳で月経が始まったときの用語「遅発月経」があるが、月経が始まっていないことの記述する用語がないなど、現状の用語にやや混乱がある。

表 1 (原発性無月経)現在の用語と新たに提案する用語およびその定義

用語	定義	提案
現在の用語体系		
初経	初めて月経が発来すること	継続
原発(性)無月経	満 18 歳を迎えても初経がない	継続
遅発月経	満 15 歳～満 18 歳の間に初経が発来した	削除
これからの用語体系 (案)		
初経	初めて月経が発来すること	不変
原発(性)無月経	満 18 歳を迎えても初経がない	不変
初経遅延	満 15 歳以降満 18 歳未満で初経がない	新設
遅発初経	満 15 歳以降に初経が発来した	新設

③介入を意識した海外の診断基準および小児科で推奨されている介入のための基準との整合性がとれていない。

1-2 改訂案

- ・「原発性無月経」の定義は変更しない。
- ・「初経遅延」を 15～18 歳で初経の発来していない状態と定義し、介入の基準とする。
- ・「遅発月経」を削除し、15 歳以降に初経が発来したものに對し新たに「遅発初経」を定義する。

1-3 改訂案の解説・要点(表 1, 図 8)

「原発性無月経」は、これまで通り確定病名として用いる。これにより、過去の資料との対照が可能になる。

「初経遅延」を介入のための基準として用いる。初経遅延には検査・診察を行い、乳房発育がみられず初経の自然発来が期待できないときには治療介入を考慮する。なお、乳房発育が全くみられないときの検査介入基準としては 13 歳が推奨される。

15 歳以降に初経の発来があったことを記載するために「遅発初経」を用いる。原発性無月経とは異なる原因・病態を念頭において管理する。

受診時の年齢と初経の組み合わせにより診断病名をつける。たとえば、16 歳で初経がなく受診した患者が 18 歳 3 か月で初経発来となった場合、順に初経遅延(18 歳まで)、原発性無月経(18 歳 0～3 か月)、遅発初経(18 歳 3 か月以降)となる。これらの用語の組み合わせから、患者の病歴を推定出来る。

今後、外来診療ガイドライン CQ の作成を提案する。適切なタイミングでの診断介入と、治療に向けた小児科等関連診療科との連携に関する記述を含める。

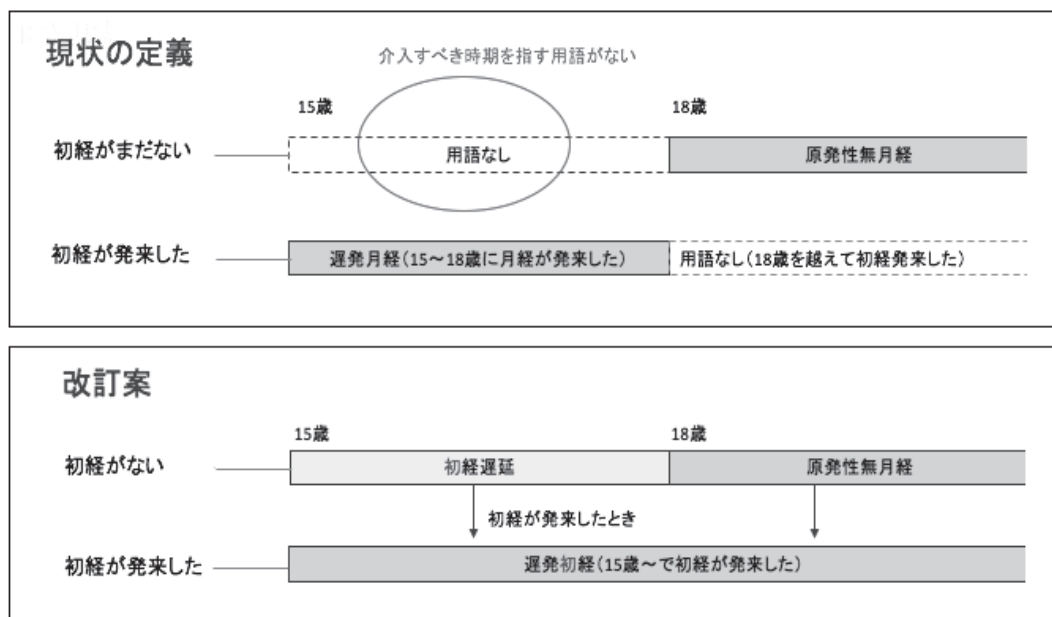


図8 (原発性無月経)現在の用語とその問題点, および改訂案

1-4 改訂に伴う留意点

用語集には「遅発思春期」(適正な年齢になっても、乳房発育、陰毛発生およびそのいずれもみないもの、その年齢は、現状では乳房発育 11 歳、陰毛発生 13 歳、および初経発来 14 歳である)が定義されている。これは、介入のための基準と考えられるが、今回の定義に示される介入基準の年齢(15 歳; 乳房発育あり, 13 歳; 乳房発育なし)とどのように整合させるか検討が必要である。

用語集では、月経は「子宮内膜からの周期的出血」、初経は「初めての月経が発来する」をいう。したがって「遅発月経」は「月経開始日が遅れた」と解することが可能である。このような曖昧さを避けるため「遅発月経」を削除し、代わりに「遅発初経」を用いることを提案した。「遅発月経」を廃し「遅発初経」を採用した場合、(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)に推奨変更する必要があるかもしれない。

(2) 原発性無月経の診療実態の把握

わが国における原発性無月経患者の産婦人科における診療実態を把握し、問題点を明らかにするための全国規模のアンケート調査を実施した。また、この調査に合わせて、小児内分泌学会の会員に対しても質問項

目を含めたアンケート調査を小児科側から実施した(今回は不掲載)。

2-1 アンケート方法

日本産科婦人科学会研修指導施設(640 施設)の指導責任医師宛てに質問紙の郵送によるアンケート調査(匿名)を行った。359 施設より回答があった。直近の 2 年間に原発性無月経疑いの患者の診療を実施した施設は 139 施設(38%)で、患者の受診がなかった施設が 220 施設(62%)であった。

2-2 アンケート結果

2 年間の患者数の総計は 581 人で、14 歳 12 か月(15 歳未満)までに受診した患者は 13%にすぎなかったが、17 歳 12 か月(18 歳未満)までには 61%が受診していた(図 9)。18 歳と 19 歳に患者数の落ち込みがみられており、18 歳を意識した受診行動がうかがわれた。

581 人中、医療機関等からの紹介なしに受診した患者は 110 人(18%)であった。紹介元では、院外の産婦人科が最も多く 44%、院内の小児科が 17%、院外の小児科が 12%の順であった(図 10)。

一施設あたりの患者数は、0~39 人で、10 人以上であった 18 施設(全施設の 5%)で 297 人(全患者の 51%)の診療が行われていた。患者数の多い施設では院外からの紹介数が多く集まっている傾向があった。原発性

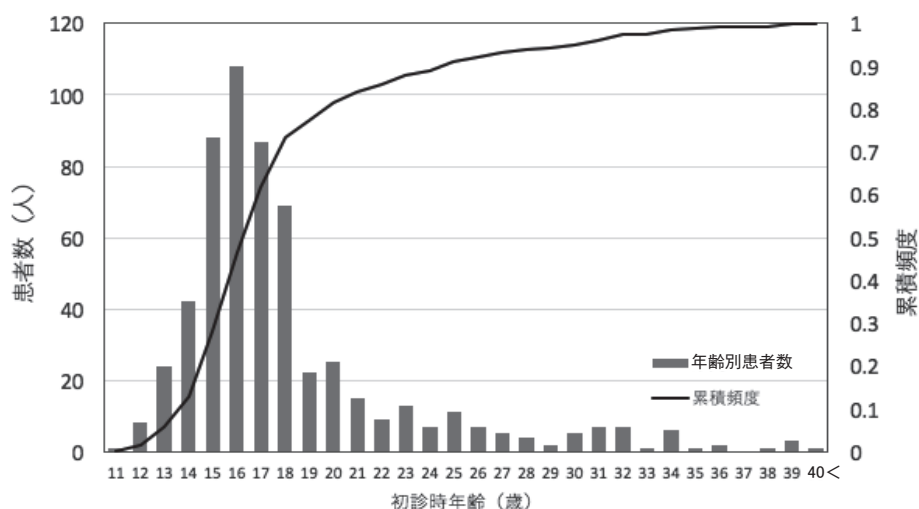


図9 (原発性無月経)初診時年齢別患者数

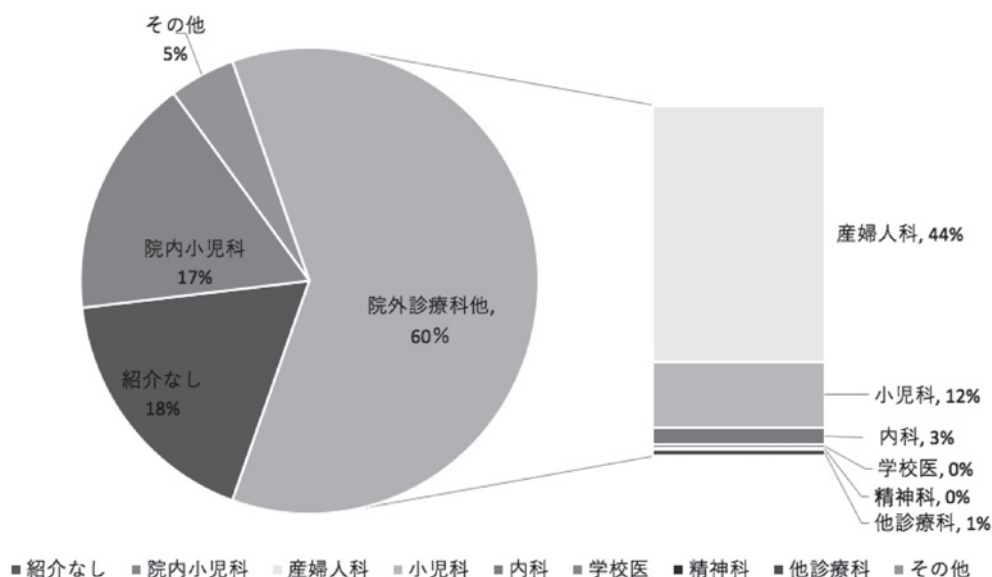


図10 (原発性無月経)紹介元別患者数比率

無月経の患者の多くが、少数の専門施設に集まって診療されていると考えられる。

初経が未発来であることを主訴に来院した患者に検査介入を考慮する年齢について質問したところ、16歳が86施設(38%)で最も多く、次いで15歳が74施設(33%)であった(図11)。18歳としたのは36施設(16%)であった。この結果から、18歳を介入基準としている

施設数は比較的少なく、高校入学前後を介入年齢としている施設が多いことが明らかとなった。患者にターナー症候群を疑う所見がある場合の検査介入年齢について同様の質問を行ったところ、15歳および16歳とする施設は減少し、13ないし14歳とする施設の割合が3倍に増加した。

4. まとめ

日本産科婦人科学会の満18歳をもって原発性無月経とする定義は、満18歳を超えて初経が発来する例が極めて少ないことから確定診断名として合理的である。また、わが国で広く普及し長く用いられてきており、論文や研究資料との対照が可能であることなどのメリットもある。したがって、現時点では定義の変更を提案しない。新たな用語として、初経遅延(15歳以上18歳未満で初経が発来していないもの)を導入し、初経が未発来でかつ介入に適切と考えられる年齢基準を示す用語として用いることを提案する。

現状では、中学卒業を目安に介入が実施されていることが多く、小児科側の推奨年齢とほぼ一致している。産婦人科で取り扱う原発性無月経の62%が最初に産婦人科を、29%が小児科を受診しており、介入時期の判断など最初の診療に携わる産婦人科医の役割が大きいことが示された。小児科との円滑な連携を視野においた診療ガイドラインの策定が望まれる。

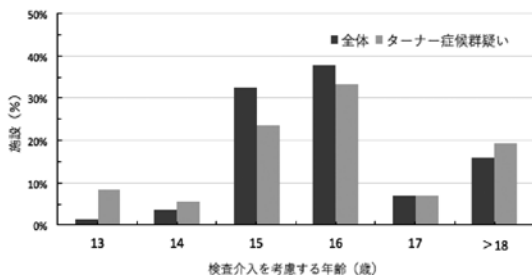


図11 (原発性無月経)産婦人科施設が医療介入を考慮する年齢

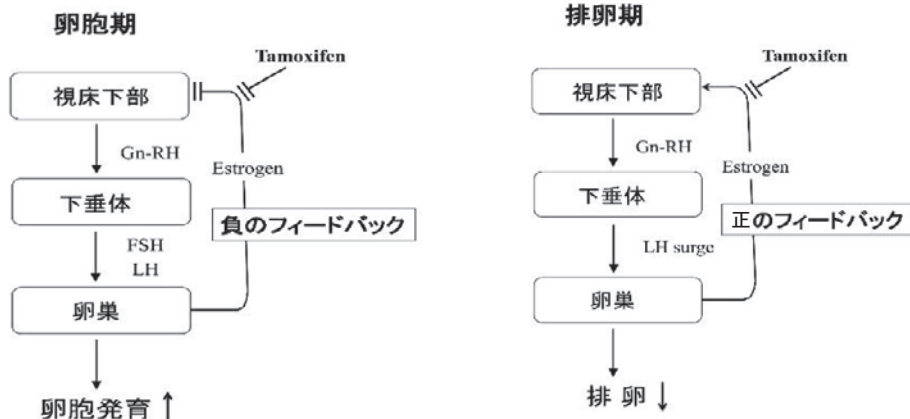


図12 卵胞期(左)および排卵期(右)において想定されるタモキシフェンの卵巣への作用

[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

1. 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。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、

(1) TAMの視床下部-下垂体系に対する抗エストロゲン作用(図12)³⁾

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

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 としての卵胞に対する直接作用が推定されるが、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

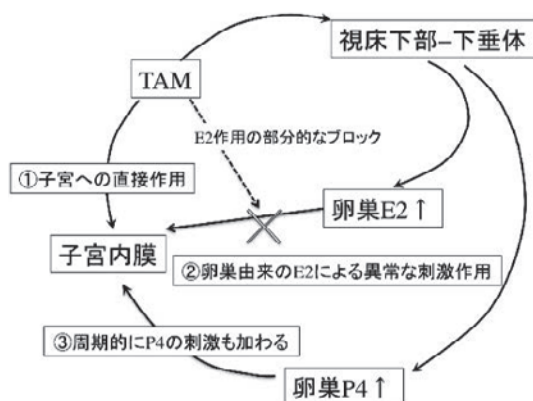


図13 想定されるタモキシフェンの子宮内膜刺激作用

直接刺激する。

という二つの刺激作用が想定され、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13)。

このような背景のもと、乳癌治療のガイドライン作成メンバーからも日本人女性におけるTAM副作用の実態に関する婦人科からの情報提供を要望されている。そこで本研究を生殖・内分泌委員会の小委員会のテーマとして申請し、得られた解析結果を検討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。

2. 方法

①閉経前乳癌患者に対するTAMホルモン療法の卵巣刺激作用および子宮内膜への作用についての意識調査を、日本産科婦人科学会専攻医研修施設を対象にしてアンケートを行った。

②我が国のガイドラインに沿ったTAMを用いたホルモン療法を受けている閉経前乳癌患者に、卵巣刺激作用が発生している症例の頻度、病態、および子宮内膜への作用について、施設を小委員会内および関連の数施設に限定して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開始している。

3. 結果

日本産科婦人科学会専攻医研修施設(640施設)の指導責任医師宛てに質問紙(匿名)を郵送し、397施設

表2 閉経前乳癌患者へのタモキシフェン療法に対する産婦人科医の意識調査

項目	「はい」の回答
TAMの卵巣に対する副作用を認識している	57%
高エストロゲンを呈する症例を経験した	21%
卵巣の嚢胞性腫大を呈する症例を経験した	35%
乳腺外科からのTAM服用中症例の紹介を経験した	83%
乳腺外科との間に取扱いの申し合わせがある	14%
乳癌学会と日産婦との間で管理指針の検討を要する	88%

(62%)より回答を得た(表2)。また、要望事項として、TAM服用中の女性は婦人科検診を必ず受けるよう外科において指導してもらう(62施設)、TAM服用症例の産婦人科でのフォローアッププロトコルの策定(29施設)がみられた。

4. 今後の計画

TAM服用中の患者の、乳腺外科からの閉経前と閉経後でのリスクの違いに基づいた紹介基準、および産婦人科紹介症例に対する産婦人科でのフォローアップのプロトコルを提言するため、前方視的研究と後方視的研究を継続する。以上の結果を論文等にまとめて発表し、産婦人科医と乳腺外科医に広報する。

〔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年度の調査結果を元に、高年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際の説明内容について検討した。

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は、医療機関へのアンケート調査(「生殖医療にともなう高齢妊娠・分娩に関する全国調査」)を行った。本調査では、周産期医療側は、高年齢妊娠・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。一方、生殖医療側では、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との考え方に相違のあることが考えられた。その要因のひとつとして、生殖医療側の高年齢妊娠・分娩のリ

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。そこで、平成27～28年度の本小委員会では、生殖医療側での説明・カウンセリングの際に患者への提供が必要と考えられる高年齢での妊娠・分娩に関する説明内容について基礎資料を作成することを目標とした。

平成27年度は、カウンセリングの際に必要と考えられる高年齢での妊娠・分娩についての説明の項目を抽出した。平成28年度はカウンセリングの具体的な方法について検討を行い、文献的エビデンスに基づいた説明内容の要旨を、メディカルスタッフが説明する際に使いやすいようにQ&A形式にまとめた。作成したQ&Aは、「周産期医療を視野に入れた生殖医療カウンセリングQ&A(仮題)」として、今後出版される。

以下にその概要を示す。

1. 年齢と妊娠能低下、流産率上昇に関する項目

女性の年齢上昇と妊娠能低下、不妊に対する女性年齢の関与、重要性；女性の年齢上昇と流産率上昇との関連、重要性；年齢と周産期リスク：「35歳(高年初産婦)」の意義；卵巣予備能検査の評価法；その意義と信頼性；年齢上昇による妊娠能低下と生殖補助医療の効果と意義

2. 不妊原因やARTに関連する周産期リスク(多胎・子宮筋腫など)に関する項目

周産期リスクの評価および介入を考慮した項目について(HbA1c, 血圧, BMI, 肝機能・腎機能, 風疹抗体価)

3. 不妊治療開始時に行うべき検査(周産期リスクの評価および介入を考慮した項目を含む)に関する項目

ARTによる多胎妊娠；ARTと周産期リスクとの

関連；年齢の上昇とともに増加する婦人科・内科的疾患と周産期リスク(子宮内膜症・子宮筋腫, 子宮頸癌, 内科疾患, やせ, 肥満)

4. ARTが出生児に及ぼす影響に関する項目

ARTと先天異常；ARTと出生児の発育；凍結などのARTの手技と児の発育

5. 加齢にともなう周産期リスクに関する項目

提供卵による妊娠；超高年(周閉経期以降)での妊娠；男性の高齢化が妊娠に及ぼす影響

[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, 齋藤英和,
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27～28年度の本小委員会の活動は、前年度から検討を続けていた下記案件について、検討して指針をまとめ、会員に提示した。

1. 「不妊症」の定義の変更について、海外の諸機関の取扱いに合わせ、「通常の性交を継続的に行っているのに『1年間』妊娠の成立をみない場合」とする結論を、発表した(日産婦誌第67巻10号2135頁)。

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行っている</u> 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。 <u>なお、妊娠のために医学的介入が必要な場合は期間を問わない。</u>

2. 「医学的適応のない未受精卵子の採取・凍結・保存に

関する留意事項」を発表し、この中で、さまざまな医学

的、社会的、倫理的問題点から、学会は、医学的適応のない未受精卵子の採取・凍結・保存の実施を基本的に推奨しない、とした。

[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)と同じエストロゲン・プロゲステン(EP)合剤である低用量EP配合薬(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により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。本小委員会は、以下の指針をまとめ、会員へのお知らせとして全会員に通知した。

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(2009～2013年、5年間の集計)によれば、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)であり、血栓塞栓症全例の45.5%はOC服用開始90日以内(27.7%は30日以内)の発症であった(Thromb Res 2015；136：1110)。

エストロゲンの含有量に関しては、低用量化に伴うVTEリスクの減少が以前から指摘されているが、最近の海外のコホート研究においても20 μ gの方が30～40 μ gよりも肺血栓塞栓症、虚血性卒中、心筋梗塞リスクが低下することが示されている(BMJ 2016；353：i2002)。プロゲステンの種類によるVTEリスクに関しても多くの研究結果が発表されているが、論文によって結果が異なっている。最近のOC服用女性のVTEリスクに関するシステムティックレビューとメタアナリ

シスにおいて、ドロスピレノン含有OCは他のプロゲステン含有OCと比較して、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リスクが増加したが、前向きコホート研究ではVTEリスクの増加は認められなかった(Aust Fam Physician 2016；45：59, Contraception 2016；93：378)。

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べきである」と解説している。

現時点ではOC・LEPの種類によるVTEリスクの差は明らかではない。OC・LEPガイドライン2015年度版に記載のあるVTEのハイリスク因子を正しく理解し、リスクとベネフィットを十分に勘案したうえで、OC・LEPの使用を開始し、投与中は適切な管理に努めることにより、より一層のOCおよびLEPの普及が望まれる。

文献

- 1) Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ：A review of methods to measure health-related productivity loss. Am J Manag Care 2007；13(4)：211—217
- 2) Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M：Estimating an EQ-5D population value set：the case of Japan. Health Econ. 2002；11(4)：341—353
- 3) Yamazaki R, Inokuchi M, Ishikawa S, Myojo S, Iwadare J, Bono Y, Mizumoto Y, Nakamura M, Takakura M, Iizuka T, Ohta T, Fujiwara H：Tamoxifen-induced ovarian hyperstimulation during premenopausal hormonal therapy for breast cancer in Japanese women. Springerplus. 2015 Aug 19；4：425