

## 報 告

## 生殖・内分泌委員会

委員長 寺 田 幸 弘

副委員長 岩 瀬 明

委員 大須賀 穰, 岡田 英孝, 小野 政徳, 折坂 誠, 河村 和弘,  
柴原 浩章, 高井 泰, 高橋 俊文, 浜谷 敏生, 平池 修

幹事 白澤 弘光(専門委員会幹事)

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行った。以下にその成果を記す。

#### [1] 生殖医療リスクマネジメントシステム構築に関する小委員会

委員長：高橋俊文

委員：片桐由起子, 浜谷敏生, 藤原敏博,  
岩佐 武, 折坂 誠

研究協力者：齊藤和毅

オブザーバー：苛原 稔

#### 1. 本小委員会の目的

本小委員会の目的は以下のように設定されている。

- 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成・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成・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. 実施事業

令和4年度は以下の3つの事業を実施した。1) ART施設での胚のトレーサビリティのシステム構築に関する検討、2) 医学的適応のない未受精卵凍結保存に関する再検討、3) ART施設での急な診療中断時のリスクマネジメントに関する実態調査。

#### 1) ART施設での胚のトレーサビリティのシステム構築に関する検討

【背景】現在、わが国のART治療による出生児の90%以上は凍結融解胚移植治療によるものである。選択的胚凍結(freeze all)の増加が新鮮胚移植の減少と凍結融解胚移植の増加の要因である。選択的胚凍結で

は、使用しない胚の凍結が継続されるため、ART施設内での凍結保存胚数は年々増加する。凍結胚の保存と廃棄に関する取り決めは患者(カップル)とART施設で取り交わされているが、実際のところ、胚の廃棄率は低い。胚の廃棄が実施されない理由として、患者(カップル)との連絡がつかなくなり、廃棄の意思確認ができないことがあげられる。同様の問題は妊孕性温存目的に実施された精子凍結にも起こっており、配偶子・胚の廃棄に関するコンセンサス形成が必要である。

【目的】わが国の凍結配偶子・胚の廃棄に関するコンセンサス形成の土台となる情報を調査・収集すること。

【方法】国内外の学会から発出されている配偶子・胚の凍結保存および廃棄に関する会告等を、インターネットおよびPubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)を用い調査・収集し、その内容を記述した。

【結果】国内外の関連学会で、配偶子・胚の凍結保存および廃棄に関する会告等を発出しているのは、日本産科婦人科学会、日本生殖医学会、日本泌尿器科学会、American Society for Reproductive Medicine (ASRM)、European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)の5つであった。

これらの声明は、凍結保存の対象や目的が異なるため、今回は、胚凍結に絞って検討を行った。胚凍結に関しては、日本産科婦人科学会の「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」<sup>1)</sup>、「医学的適応による未受精卵、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解」<sup>2)</sup>、ASRMの「Disposition of abandoned embryos(2004年, 2013年)」<sup>3)4)</sup>、「Disposition of unclaimed embryos(2021年)」<sup>5)</sup>、ESHREの「The cryopreservation of human embryos(2001年)」<sup>6)</sup>が該当した。

日本産科婦人科学会の「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」<sup>1)</sup>では、胚の凍結保存期間について、女性の生殖年齢を超えないものとの記載があるが、具体的な年齢には言及はしていない。一方、「医学的適応による未受精卵子、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解」<sup>2)</sup>では、保存された未受精卵子、胚は、(1)被実施者(胚の場合は、被実施者夫婦のいずれか)から廃棄の意思が表明された場合。(2)被実施者が生殖年齢を超えた場合。(3)被実施者(胚の場合は、被実施者夫婦のいずれか)が死亡した場合に廃棄されると記載され、生殖年齢に関しては、「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」同様、具体的な年齢には言及はしていない。患者(カップル)に連絡が取れない場合の廃棄に関しては、これらの見解にも記載されていない。

ASRMの「Disposition of abandoned embryos(放棄された胚の処分)」<sup>3)</sup>では、ART施設は患者(カップル)との間で、死亡、離婚、パートナーシップの解消、保管料の不払い、破棄同意が能力的に困難な状況、施設との音信不通などの場合について、胚の取り扱いを取り決めておくことが推奨される。また、患者(カップル)が現在の住所や連絡先を施設に伝えず、音信不通の状態が一定期間続く場合には、胚を破棄する旨を胚凍結の同意書に記載することが推奨され、音信不通の期間として5年間を提案している。つまり、5年間、電話やメールで患者に連絡をとる努力をしても音信不通の場合には、胚破棄の書面での同意が無くとも胚が放棄されたとみなすことは、倫理的に受け入れられるとされている。さらに、「Disposition of unclaimed embryos(所有権がなくなった胚の処分)」<sup>4)</sup>では、unclaimed embryo(所有権のなくなった胚)について、その定義や保管と破棄に関する施設の明文化された方針を患者に伝え、方針を決定する際には、法的な助言を受け、関係する州の法規に従うことが推奨されている。

ESHREは「The cryopreservation of human embryos」<sup>5)</sup>中で、胚の凍結期間を明確に規定している。ESHREのタスクフォースが提示する選択肢は、①5年間の保管の後に、希望により5年の延長を許可(計10年)、②3年間の保管の後に、希望により3年の延長を2回許可(計9年)である。保存期間の上限は医学的に妊娠を勧められる年齢としたが、具体的な年齢については言及していない。また、胚の保存期間延長に関する患者(カップル)との連絡については、患者(カップル)とART施設の両者に責務があるとし、ART施設

からの連絡に対して患者(カップル)から保存延長の連絡が無い場合は、凍結保存時に交わした同意書に従って廃棄が実行されると述べている。

【結語】本調査は、日本と諸外国における配偶子・胚の凍結保存と廃棄に関する情報を収集することを目的としたものである。本調査では、胚凍結に焦点を当て、凍結保存期間の決定や保存延長の連絡が取れない場合の対応に関する問題点を明らかにした。同様の問題は配偶子保存でも発生する可能性がある。日本においても、配偶子・胚の凍結保存と廃棄に関する指針を作成することが望まれる。本調査が議論の出発点となり、将来的に有意義な議論を促進することを期待する。

## 2) 医学的適応のない未受精卵子凍結保存に関する再検討

日本産科婦人科学会では、2014年に、「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」<sup>6)</sup>、2015年に、「医学的適応のない未受精卵子凍結保存に関する留意事項」<sup>7)</sup>を发出している。その中で、「医学的適応によるもの」と「医学的適応のないもの」について解説している。

医学的適応は、悪性腫瘍などの治療による卵巣機能低下が懸念される場合、悪性腫瘍などの治療を受ける状況(治療介入)が未受精卵子・卵巣組織凍結の適応である。医学的適応のない場合は、特定の疾患を有していない卵巣機能が正常な女性が、将来の加齢による卵巣機能低下に起因する妊孕性低下に対して行う、いわゆるノンメディカルな卵子凍結が該当する。

「医学的適応のない未受精卵子凍結保存に関する留意事項」では、ターナー症候群などの早発閉経を来す疾患について言及した。早発閉経を来す疾患や卵巣手術などで卵巣機能が低下または低下する可能性のある場合の卵子凍結保存については、これまで議論されてこなかった。本小委員会では、いわゆるノンメディカルな卵子凍結とは異なる疾患カテゴリーによる卵子凍結に関する議論を行った。

## 3) ART施設での急な診療中断時のリスクマネージメントに関する実態調査

【背景】日本産科婦人科学会に登録しているART実施施設は約600施設ある。病院および診療所を含めた医療施設は、何らかの事情により年間約8%が廃止または休止しており<sup>8)</sup>、これはART施設も例外ではない。また、自然災害や医療スタッフの健康状態による医療機関の急な診療中断は、配偶子・胚を取り扱うART治療では重大な問題が発生する。

表1 急な診療中断時のリスクマネジメントに関するアンケート結果

カテゴリー	質問内容	回答結果
医師の業務継続困難	主たる医師の突発的な事由による業務継続困難時の対応フロー	● 決められている 45.6% ● 決められていない 54.4%
	主たる医師の突発的な事由による業務継続困難への不安	● とても不安 19.5% ● やや不安 51.1% ● ほぼ不安はない 19.1% ● 不安はない 10.3%
自然災害	地震などの大規模自然災害時の対応フロー	● 決められている 69.5% ● 決められていない 30.5%
	地震などの大規模自然災害時への不安	● とても不安 26.5% ● やや不安 59.9% ● ほぼ不安はない 8.4% ● 不安はない 5.2%
施設事故	停電・断水・火災などの施設事故時の対応フロー	● 決められている 79.0% ● 決められていない 21.0%
	停電・断水・火災などの施設事故への不安	● とても不安 19.5% ● やや不安 62.9% ● ほぼ不安はない 12.5% ● 不安はない 5.1%
システムセキュリティリスク	電子カルテの突発的な停止などへの対応フロー	● 決められている 64.0% ● 決められていない 36.0%
	電子カルテの突発的な停止などへの不安	● とても不安 15.8% ● やや不安 51.8% ● ほぼ不安はない 22.4% ● 不安はない 9.9%
生殖医療に関わる保険加入	急な診療（採卵・移植）中断に伴う患者保障に関わる保険に施設として加入していますか	● 加入している 14.0% ● 加入していない 86.0%
	凍結保存胚、配偶子の凍結保存に関する保険に施設として加入していますか	● 加入している 25.0% ● 加入していない 75.0%
採卵周期、胚移植周期	主たる医師が診療不可能な場合に、速やかに代診可能な体制がありますか	● ある 67.3% ● ない 32.7%
	医師が診療不可能な場合に、患者を紹介可能な施設が近隣にありますか	● ある 85.7% ● ない 14.3%
	近隣の施設と緊急の事態を想定した具体的な取り決めがありますか（上記質問で“ある”と答えた方）	● ある 77.0% ● ない 23.0%
	医療者の突発的な事由により治療が中止・延期されうることについて生殖補助医療の説明・同意書に記載がありますか	● 記載がある 55.9% ● 記載がない 44.1%
凍結胚	凍結胚の管理：現在保管されている凍結胚数	● 0～100 11.8% ● 101～500 30.5% ● 501～1,000 21.0% ● 1,001以上 36.8%
	最も古い凍結胚・配偶子の凍結時期	● 1990年以前 1.5% ● 1991～2000年 16.2% ● 2001～2010年 33.5% ● 2011年以降 48.5%
	地震などの大規模災害により、凍結保存されている胚および配偶子が棄損される可能性があることが生殖補助医療の説明・同意書に記載されていますか	● 記載されている 96.0% ● 記載されていない 4.0%
	停電や火災などの施設事故により、凍結保存されている胚および配偶子が棄損される可能性があることが説明・同意書に記載されていますか	● 記載されている 92.3% ● 記載されていない 7.7%
	閉院などの施設の状況により、凍結胚・配偶子の保管の延長ができない可能性があることが説明・同意書に記載されていますか	● 記載されている 68.8% ● 記載されていない 31.3%

表1 急な診療中断時のリスクマネージメントに関するアンケート結果(続き)

カテゴリー	質問内容	回答結果
凍結胚	自施設で突発的に凍結胚・配偶子の保管が困難となった場合の対応フロー	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 決められている 35.8%</li> <li>● 決められていない 64.2%</li> </ul>
	自施設での凍結胚・配偶子の保管が困難となった場合に、移送が可能な委託先	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ある 35.3%</li> <li>● ない 64.7%</li> </ul>
	凍結胚・配偶子の移送が必要となった場合の、移送に関わる費用についての取り決め	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ある 37.1%</li> <li>● ない 62.9%</li> </ul>
	保存胚・配偶子の情報が第三者にも理解可能な記載法で管理されていますか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 管理されている 91.2%</li> <li>● 管理されていない 8.8%</li> </ul>
培養・凍結保存設備	培養器などの主要機器に異常が生じた場合に知らせるアラーム機能は設定されていますか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 設定されている 86.8%</li> <li>● 設定されていない 13.2%</li> </ul>
	非常電源は最長何時間の停電を想定して備えていますか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非常用電源はない 4.7%</li> <li>● 24時間 37.9%</li> <li>● 48時間 18.8%</li> <li>● 72時間 16.2%</li> <li>● 73時間以上 22.4%</li> </ul>
	非常時に備えた液体窒素の備蓄がありますか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ある 66.2%</li> <li>● ない 33.8%</li> </ul>
	液体窒素容器内の液体窒素量ならびに蒸散による温度変化をモニターする体制はありますか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ある 46.7%</li> <li>● ない 53.3%</li> </ul>
	液体窒素タンクの老朽化により、突然内容が流出し使用できなくなる事例が報告されていることを知っていましたか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 知っている 71.3%</li> <li>● 知らなかった 28.7%</li> </ul>
	液体窒素タンクの老朽化の確認を行っていますか（上記質問で“知っている”と答えた方）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 定期的に行っている 50.7%</li> <li>● 不定期に行っている 23.5%</li> <li>● 行ったことがない 25.8%</li> </ul>
記録媒体	診療録の記録媒体	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 紙 20.2%</li> <li>● 電子 40.1%</li> <li>● 紙と電子の両方 39.7%</li> </ul>
	胚・配偶子の保管記録媒体	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 紙 15.8%</li> <li>● 電子 15.8%</li> <li>● 紙と電子の両方 68.4%</li> </ul>
	システム障害時にもある程度の診療業務が継続できるような対策がされていますか（電子カルテ導入施設のみ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 対策されている 76.6%</li> <li>● 対策されていない 23.4%</li> </ul>
	情報の暗号化、アクセス権限などの対策が取られていますか（電子カルテ導入施設のみ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 対策されている 80.6%</li> <li>● 対策されていない 19.4%</li> </ul>
	情報の改ざん、サイバー攻撃への対策が取られていますか（電子カルテ導入施設のみ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 対策されている 78.5%</li> <li>● 対策されていない 21.5%</li> </ul>
	非常用システム電源の確保、データの二重保管などの対策が取られていますか（電子カルテ導入施設のみ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 対策されている 84.5%</li> <li>● 対策されていない 15.5%</li> </ul>
	他施設からの受け入れ	他施設で治療の継続が困難となった、採卵周期途中の患者の受け入れが可能ですか
他施設で治療の継続が困難となった、移植周期途中の患者の受け入れが可能ですか		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可能 32.0%</li> <li>● 条件次第で可能 54.4%</li> <li>● 不可能 13.6%</li> </ul>
他施設で保管の継続が困難となった、凍結胚・配偶子の受け入れが可能ですか		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可能 36.8%</li> <li>● 条件次第で可能 51.5%</li> <li>● 不可能 11.8%</li> </ul>

【目的】ART施設における急な診療中断時のリスクマネジメントに関する実態を調査すること。

【方法】対象は、日本産科婦人科学会に登録されたART施設(616施設)。アンケート調査は、アンケート調査の依頼文書を2022年2月4日に郵送、2022年2月21日までにGoogleフォームを介して回答を記入。アンケートの総数は47項目である。

【結果】アンケートの回収率は44%(回答施設数271)であった。アンケートに回答したART施設の内訳は、大学病院19.1%、その他の病院14.3%、生殖医療クリニック33.9%、産婦人科医院32.8%であった。急な診療中断時のリスクマネジメントに関するアンケートを各カテゴリーに分類し、個別の質問内容とその回答結果を表1に示した。

アンケート結果を各カテゴリーについて要約した。  
1)地震などの大規模災害や停電・断水・火災などの施設事故に対する対応フローは両者とも約70%の施設で決められていた。2)主たる医師の突発的な事由による業務継続困難時の対応フローが決められている施設は約半数であった。これらの急な診療中断に対して、不安を感じている割合は70~86%に認められた。3)ART治療中に起きた診療中断に対しては、代診可能な体制がある施設は約70%であり、近隣の施設との連携が約80%で構築されていた。4)凍結胚に関するリスクマネジメントに関するアンケートでは、地震などの大規模災害や停電・断水・火災などの施設事故による凍結胚・配偶子の廃棄についての説明・同意書への記載はいずれも90%以上であったが、閉院などの施設の状態による凍結胚・配偶子の廃棄についての説明・同意書への記載は約70%と低い結果であった。また、自施設で突発的に凍結胚・配偶子の保管が困難になった場合の対応フローが決められている施設は約40%であり、半数以上の施設で決められていなかった。5)培養・凍結保存設備に関するリスクマネジメントについては、培養器などの機器に不具合が起きた際のアラーム設定は約90%が実施していたが、非常用の液体窒素の備蓄は約70%と低かった。液体窒素の液量モニタリングについては半数以上の施設でモニタリング体制が不十分であった。液体窒素タンクの老朽化の確認については、定期的または不定期に実施している施設が74%であり、残りの26%は実施していなかった。6)記録媒体に関するリスクマネジメントについては、電子カルテのシステム障害対策と情報管理の三原則である機密性、完全性、可用性について質問を行った。

いずれの項目でも約80%に対策が行われていた。7)他施設からの患者および凍結胚・配偶子の受け入れについては、約80%の施設で可能または条件次第で可能であった。

【考察・結論】分析結果に基づいて、ART施設において急な診療中断時のリスクマネジメントには改善の余地があることが示された。災害や医療スタッフの健康状態による医療機関の急な診療中断は、配偶子・胚を取り扱うART治療において特に重大な問題が生じることがあるため、十分な対策が必要である。アンケート調査により、地震や停電などの災害に対する対応フローや代診体制など、一定の対策がされていることが示されたが、施設の閉鎖や施設事故などによる診療中断に対する対策が不十分であることが判明した。また、凍結胚・配偶子の保管が困難になった場合の対応フローが決められていない施設が半数以上であることも明らかになった。今後、これらの問題に対して、より充実したリスクマネジメントの策定が必要である。

#### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会. 日産婦誌. 2023 ; 75 : 52
- 2) 日本産科婦人科学会. 日産婦誌. 2023 ; 75 : 53-55
- 3) Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Disposition of abandoned embryos. Fertil Steril, 2004 ; 82 Suppl 1 : S253
- 4) Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Disposition of abandoned embryos : a committee opinion. Fertil Steril, 2013 ; 99 : 1848-1849
- 5) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Disposition of unclaimed embryos : an Ethics Committee opinion. Fertil Steril, 2021 ; 116 : 48-53
- 6) Shenfield F, Pennings G, Sureau C, et al. II. The cryopreservation of human embryos. Hum Reprod, 2001 ; 16 : 1049-1050
- 7) 日本産科婦人科学会. 日産婦誌. 2014 ; 66 : 1882-1884
- 8) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会生殖医療リスクマネジメント小委員会. 日産婦誌. 2015 ; 67 : 1497-1498
- 9) 厚生労働省 政策統括官付参事官付保健統計

室. 令和2(2020)年医療施設(静態・動態)調査(確定数)・病院報告の概況2022.(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/20/dl/09gaikyo02.pdf>)

## [2]本邦における血清抗ミュラー管ホルモン測定の実態調査

委員長：岩瀬 明

委員：浅田義正, 大須賀智子, 河村和弘,  
北島道夫, 杉下陽堂

研究協力者：小林未史

### 1. 背景と目的

2022年4月より, 抗ミュラー管ホルモン(AMH)測定は「不妊症の患者に対して, 調節卵巣刺激療法における治療方針の決定を目的として, 血清又は血漿を検体としてEIA法, CLEIA法又はECLIA法により測定した場合に, 6月に1回に限り算定できる」こととなったが, 本検査については不妊治療の枠を超えて広く臨床応用されていく可能性を秘めている. 実際, 保険収載前の2021年に本小委員会で開催したアンケート調査では, AMH測定未導入施設からの回答において, 不妊スクリーニング検査, POI診断, PCOS補助診断, 卵巣手術時の卵巣機能評価, 悪性腫瘍治療時の卵巣機能評価, 妊孕性温存治療の適応判断の各項目で, 「測定意義あり」の回答が「測定意義なし」の回答を上回っていた(日産婦誌第74巻6号). これを受け, 2022年度には以下の2項目について調査・研究を行った.

### 2. 方法

#### 2-1.

低AMH症例のART治療成績を検討するため多機関共同研究を実施した(群馬大学一括承認). 17施設からAMH 1.1ng/mL未満症例のART成績(2021.1.1~12.31採卵分, 胚移植は2022.10.31まで実施分を含む)を集積し解析を行った.

#### 2-2.

AMH測定の目的別意義について, PubMedを用いたシステムティックレビューによるエビデンス収集を行い, エキスパートオピニオン案を作成した. 推奨度案は小委員会委員の投票により決定した.

### 3. 結果

#### 3-1.

617症例についてART成績を集積し解析を行っている. 患者背景と治療成績の概要を表1, 2に示す. 胚移植(新鮮胚+凍結胚)あたりの生産率(継続妊娠含む)

は26.3%, 1採卵周期あたりの累積生産率は26.3%であり, 今回の調査対象者年齢25~75パーセンタイルに相当する35~40歳の2020年登録ART成績との比較では, 胚移植あたりの生産率は同等(vs. 26.0%)であった.

#### 3-2.

キーワード検索と文献様式のフィルタリングにより文献を収集し, 「一般集団」, 「非ART不妊治療」, 「ART」, 「Primary ovarian insufficiency(POI)/Diminished ovarian reserve(DOR)」, 「閉経予測」, 「PCOS」, 「卵巣手術」, 「悪性疾患/妊孕性温存」の目的別にシステムティックレビューを行った. 定性的システムティックレビュー結果をClinical Question/Answer形式で, エビデンスレベル(I~IV)・推奨度(A~C)を付記し以下に案として示す.

I(強): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある

II(中): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある

III(弱): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である

IV(とても弱い): 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

A: 強く勧める

B: 勧められる

C: 考慮される

#### I. 一般女性

CQ1. 一般女性の妊孕性評価に有用か?

A1. 自然妊娠の弱い予測因子となり得るが, AMH低値は必ずしも妊孕性低下の指標とはならない. (エビデンスレベルI, 推奨度C)

A2. 低AMH値が自然妊娠流産の予測因子となる可能性がある. (エビデンスレベルIV, 推奨度C)

CQ2. 一般女性の閉経時期予測に有用か?

A. 有用だが精確な閉経時期の予測は困難. (エビデンスレベルI, 推奨度C)

簡単な解説

一般女性の自然妊娠予測を検討したメタ解析では, ROCのAUCが約0.6と弱い予測因子にとどまっている. また流産予測では, 2編の論文がAMH低値(<1.1および<0.4ng/mL)で流産率が上昇することを報告している. 閉経時期予測については複数のシステムティックレビューによりその有用性が指摘されている. 実臨床での使用を強く勧める報告はないものの, AMH<

表1 患者背景

	平均±SD	中央値 (IQR)
年齢 (y)	37.01±3.15	38 (35～40)
FSH (mIU/mL)	11.49±7.14	9.95 (7.2～13.9)
LH (mIU/mL)	5.60±3.20	5.2 (3.6～6.93)
E2 (pg/mL)	61.10±66.18	43.0 (28～75.2)
AMH (ng/mL)	0.71±1.59	0.69 (0.4～0.92)

表2 治療成績

	周期数	妊娠	うち流産	うち継続妊娠	うち生産
採卵	617	-	-	-	-
新鮮胚移植	45	16	3	0	13
(Freeze all)	457	-	-	-	-
凍結融解胚移植 (1回目)	352	145	42	27	76
凍結融解胚移植 (2回目)	146	44	11	9	24
凍結融解胚移植 (3回目)	56	14	4	5	5
凍結融解胚移植 (4回目)	18	4	1	3	0
凍結融解胚移植 (合計)	572	207	58	44	105

参考：35～40歳合計 (2020ART データブックより)

採卵	91,914	-	-	-	-
新鮮胚移植	13,522	3,255	839	-	2,300
凍結融解胚移植	96,698	36,940	9,346	-	26,408

10pg/mL以下の場合、48歳未満においても71%が12か月以内に閉経にいたるという報告がある。

## II. 不妊診療

CQ3. 一般不妊治療での妊娠・生産成否を予測できるか？

A. 低卵巣予備能症例に限れば不妊治療成績が低下する。(エビデンスレベルⅢ, 推奨度 B)

CQ4. ARTでの妊娠・生産予測に有用か？

A. 有用であるが予測精度は低い。(エビデンスレベルⅠ, 推奨度 B)

CQ5. AMH値によるdose調整は推奨されるか？

A1. 投与量の減量・投与期間の短縮が可能。(エビデンスレベルⅠ, 推奨度 A)

A2. OHSSの減少が期待できる。(エビデンスレベルⅠ, 推奨度 A)

### 簡単な解説

一般不妊治療においては統合された解析はないが、複数の観察研究で低AMH(1.0ng/mL前後以下)において妊娠率の低下、妊娠までの期間延長が報告されて

いる。ARTにおいては複数のメタ解析でAMHが妊娠・生産の弱い予測因子になりうることが示されているが、AMHがより低値の場合、odds ratioがより良好となる。

## III. POI/DOR

CQ6. POI診断およびリスク評価に有用か？

A1. POI診断に有用である。(エビデンスレベルⅡ, 推奨度 B)

A2. リスク評価に有用である。(エビデンスレベルⅣ, 推奨度 B)

CQ7. POI女性の排卵予測もしくは治療効果判定に有用か？

A. 排卵予測もしくは治療効果判定に対する有効性は定まっていない。(エビデンスレベルⅣ, 推奨度 C)

### 簡単な解説

FSHよりも診断精度がよく月経周期内の時期を問わず測定可能で利便性が良いため、POIの診断に有用である。また、POIと鑑別を要する疾患に、卵胞数は減少せずAMHが同年代女性正常値レベルかつ高ゴナ

ドトロピン低エストロゲン血症を呈するゴナドトロピン抵抗性卵巣があるが、AMHが鑑別に有用である可能性がある。さらに中枢性無月経(hypo-hypo)とPOIの鑑別という点では、その後の治療方針が異なるという観点からも測定が勧められる。

POI発症の予測因子として有用性については4つの論文があり、初期POI発症予測のカットオフ値は、それぞれ36歳未満の低AMH(<8pmol/L(1.12ng/mL))、40歳未満の低AMH(<1.21ng/mL)、モザイクを含めたターナー症候群の低AMH(<5pmol/L(0.70ng/mL))、18~40歳女性における低AMH(<0.83ng/mL)であった。これらデータから、18~40歳における<5pmol/L(0.70ng/mL)が初期POIのカットオフとしての参考値になるが、これらの研究はFSH上昇をPOIリスクと定義しているものがほとんどであることに注意を要する。

#### IV. PCOS

CQ8. PCOSの補助診断として有用か？

A. AMH値測定はPCOSの補助診断として有用である。(エビデンスレベルI, 推奨度B)

CQ9. AMH測定はPCOSに対する治療効果判定に有用か？

A. AMH測定はPCOSに対する治療効果判定に役立つ可能性がある。(エビデンスレベルI, 推奨度B)

CQ10. AMH測定はPCOS患者のOHSSリスク判定に有用か？

A. 有用である(エビデンスレベルIII, 推奨度A)

#### 簡単な解説

PCOSの診断精度について良好な結果を示す3編のメタ解析がある。これら報告では全年齢対象のカットオフ値として4.7ng/mL程度が見込まれている。PCOMの代替指標としての検討では、システムティックレビューで20~30pmol/L(2.8~4.2ng/mL)をカットオフとする報告がある。本報告書内のPCOS診断基準改訂に関する小委員会報告では、実態調査の結果に基づき年齢階層・測定キット別のカットオフ値(2.8~4.4ng/mL)が提案されている。PCOSに対するメトホルミン、肥満手術、ライフスタイル改善によりAMHが低下することが示されている。OHSSリスクについては、複数の観察研究がPCOS女性におけるAMH高値がリスク因子になることを指摘している。カットオフは3.9~8.5ng/mLと報告されている。

#### V. 手術

CQ11. 血中AMHの測定は卵巣腫瘍手術が卵巣予備能

に与える影響を評価するのに有用か？

A. 卵巣腫瘍とくに子宮内膜症性嚢胞の保存術後の卵巣機能低下の客観的評価に有用である。(エビデンスレベルI, 推奨度B)

CQ12. 手術手技の相違による卵巣予備能への影響が術後の血中AMHに反映されるか？

A1. (止血法)パイポラーによる焼灼は縫合や止血剤に比較して術後のAMHが低下する。(エビデンスレベルI, 推奨度なし)

A2. (システク vs. 焼灼)嚢胞壁の焼灼術は嚢胞摘出術に比して術後のAMHの低下が緩徐である。(エビデンスレベルI, 推奨度なし)

FQ. 術前の血中AMHの測定は卵巣腫瘍手術の適応判断・術式選択に有用か？

A. 術後の卵巣機能低下の回避に役立つ可能性があるが、術前の値から適応や術式を選択するために有用とするデータは十分でない。(エビデンスレベルIII, 推奨度なし)

#### 簡単な解説

チョコレート嚢胞手術では、複数のメタ解析により術後のAMH低下が示されている。術前値との比較では症例により1~4ng/mL程度の低下が見込まれる。良性の卵巣疾患に対する手術処置では根治性と機能温存の両立が重要であり、様々な術式の工夫が試みられている。止血法によるAMH低下の違いについても複数のメタ解析で示されている。手術前後における血中AMH値の測定は、疾患の特性や術式の違いが卵巣機能に与える影響を客観的に評価する指標となり、今後のエビデンスの蓄積により手術成績向上への貢献が期待できる。

#### VI. 妊孕性温存

CQ13. 化学療法・放射線治療後の卵巣機能・妊孕性評価に有用か？

A1. がん治療後のAMH測定は、AMH値が測定感度以下であれば無月経持続の予測因子となりうる。(エビデンスレベルI, 推奨度B)

A2. 月経回復がある女性においては、低卵巣予備能が持続する場合がある。(エビデンスレベルI, 推奨度B)

CQ14. 治療前のAMH測定は治療後の月経回復・妊孕性維持予測に有用か？

A1. 治療前のAMH測定は治療後の月経回復予測には有用である可能性があるが、妊孕性維持予測については不明である。(エビデンスレベルI, 推奨度B)

#### 簡単な解説



がん治療後の無月経群は月経再開群と比較した場合、治療後に測定した AMH 値が低値を示すという報告がある。がん治療後に排卵周期は徐々に回復し、AMH 値は緩徐に上昇することが知られている。月経回復後に AMH 値の再上昇を認める症例が多く報告されている一方、治療終了時の AMH 値が測定感度以下であった 40 歳以上の患者は、治療終了後 24 か月まで卵巣機能回復を認めず、治療終了時の AMH 値は治療後無月経の予測因子となる可能性がある。AMH と治療後妊孕性評価の相関については検討が不十分であり、今後さらなる検討が必要となる。

がん治療後の卵巣機能不全の発症については、抗癌剤治療前 AMH 値 0.5ng/mL 未満と以上で発症率に有意差があるという報告や、抗癌剤治療前の AMH 値が 2ng/mL 未満と以上では、治療後の月経回復傾向が異なるという報告があることから、治療前の AMH 測定は月経回復予測に有用である可能性がある。一方で、小児がん治療後患者では、癌種の違いで AMH 値及び POI 発症リスクに有意差はなかったというメタ解析があり、AMH 値の低下と POI 発症に有意差を認めないという報告と AMH の低下と POI 発生率に有意差を認めないとする報告があり、意見が分かれている。治療後 12 か月時点での無月経は治療時年齢のみが有意な相関を認め、治療後 AMH 値は相関を認めないが、がん治療後 18 か月時点の無月経では、治療時の年齢及び AMH 値共に相関があるという報告がある一方で、治療前 AMH と年齢は治療 12 か月後の無月経予測に有用であるという報告もあり意見が分かれている。

AMH は月経再開の予測因子として有用である可能性は考えられている。妊孕性維持予測については ASCO2013 妊孕性ガイドラインが出版されている。癌種によって抗癌剤の種類と量が異なり、その抗癌剤によりどのような卵巣機能低下が起こるのか示唆している。ASCO2013 指針と AMH 値を合わせて参照することにより、月経回復および妊孕性維持予測に参考となる可能性がある。

#### 4. まとめ

AMH 測定の有用性についてシステマティックレビューを行いエビデンスレベルと推奨度を付記したエキスパートオピニオンを提案した。一般集団の妊孕性評価以外の項目については、エビデンス総体として有用性が示唆されている。不妊治療領域では、AMH 低値が成績不良のリスク因子であり、1.0ng/mL 前後がカットオフとなるが、小委員会での多機関共同研究に

においても AMH 1.1mg/mL 未満では、採卵あたりの累積妊娠率が同世代平均よりも低くとどまることが示唆されている。これは 1 採卵あたりの採卵数が少ないことに起因すると考えられる。またチョコレート嚢胞手術による AMH 低下も複数の統合解析で類似した数値が示されており、定量的な評価に役立つことが期待される。さらに PCOS 診断における PCOM 代替基準としては、文献的なカットオフのエビデンスと生殖・内分泌委員会内小委員会調査によるカットオフは類似の範囲にあり、3~4ng/mL 程度を目安とすることの妥当性は高いと考えられる。今回の報告書では、文献検索のフローチャートと参考文献は割愛するが、これらを含んだ完全版として committee もしくは expert opinion の英語論文を発表する予定である。

### [3] 本邦における月経異常診断の実態調査に関する小委員会活動報告

委員長：平池 修

委員：小野政徳, 北原慈和, 高井 泰,  
前川 亮, 吉野 修

研究協力者：太田郁子

#### 1. 背景と目的

生殖可能年齢女性における子宮からの出血は、現在 abnormal uterine bleeding (AUB) という統一呼称になっている。月経の出血量、期間には正常値が設定されており、それに異常がある場合には AUB とみなされるが、FIGO では AUB の症状別分類法、疾患原因別分類記載法が提案されており、それぞれ AUB system 1 および 2 とされている。

2022 年度の本委員会事業としては、2021 年度から継続していた臨床現場における AUB および月経異常診断および治療の標準的手法に関する調査報告の取りまとめをおこない論文として出版した。また、日本において AUB の診断および治療手順を系統立てて検討した論文はまだないことが 2021 年度にわかったが、AUB の概念は 2011 年に既に提唱されていたことから海外においては AUB の診断および治療に関する論文が多くみられる。これらの関連した論文を調べることによって、本邦においてどのような手法を用いることができるかを判断出来ることから、海外論文レビューをおこなうこととした。

#### 2. 方法

2021 年度調査において AUB に関する和文報告はほぼ皆無であったことから、日本においての AUB 診断

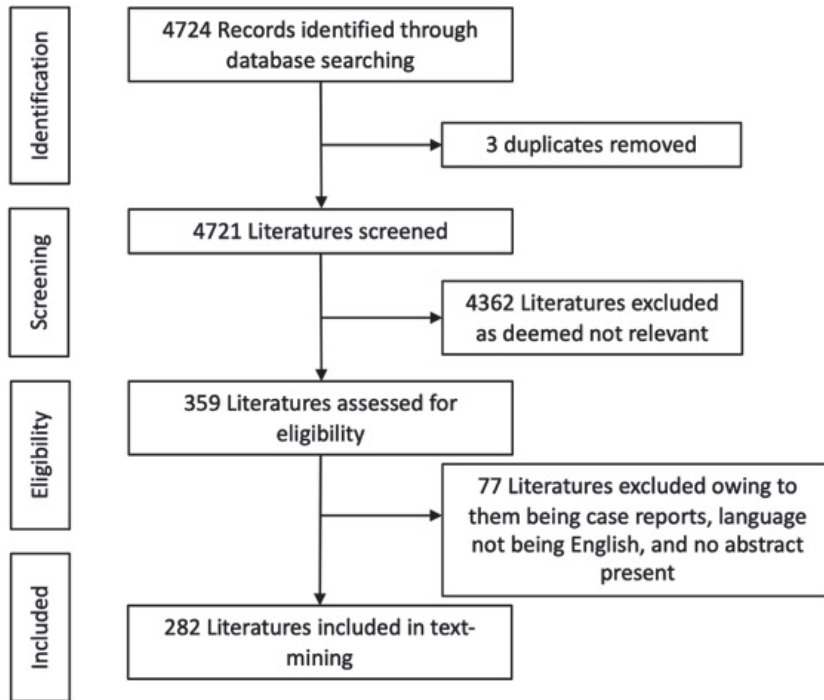


図1 論文サーチの手順

および治療は系統立てたものがまだないと判断した。海外における AUB の取り扱いを調査する目的で系統的文献検索をおこなった。検索は大阪大学医学部附属図書館司書諏訪敏幸氏に依頼し、海外論文は MEDLINE、和文論文は医中誌でおこない2022年1月にデータを得たことは2021年度において報告済である。論文のレビューとしては、narrative な手法が適していると判断したため、近年よく用いられているテキストマイニングの手法を用いることとした。当初の得られた論文数は4,724報であったが、重複除去、概要から関係ないと判断されるもの、症例報告、英文でないものなどを除去(図1)し、最終的に282報を検討することとなった(ただいま投稿中で revise 過程である)。AUB の PALM 各疾患、COEIN 各原因病態、診断および治療に関するもの、または過多月経 HMB : Heavy Menstrual Bleeding に関連したもの、その診断および治療に関するもの、というように、論文タイトル、概要などから論文を種類別に分けることで、各カテゴリーにおけるテキストマイニングをおこなった。テキストマイニングは、除外用語などを設定し、KH coder

(<https://kncoder.net>)を用いることで共起ネットワークを作成し、用語ごとの関連性を調べた。

### 3. 結果・考察

AUB の診断および治療に関する文献検索の結果として、検索結果件数は全年代合計で、MEDLINE 4,722件、医中誌 1,141件、合計 5,863件であり、2010年以降だけの件数は、MEDLINE 1,169件、医中誌 602件、合計 1,771件であった。和文では研究内容の論文はなく、全てエキスパートオピニオンのみである実態が明らかとなった。上述のように最終的には282報をカテゴリーごとに分類しテキストマイニングをしたところ、PALM-COEIN 全体において患者背景として“premenopausal”、“reproductive”が抽出され、疾患としては“adenomyosis”、“cancer”、“endometrial hyperplasia”、“fibroid”、“leiomyoma”、“polyp”が抽出された。診断手法としては、“biopsy”、“hysteroscopy”、“ultrasound”が用いられている実態が判明した(図2)。また、HMB 全体においては、患者背景として“Adolescent”が抽出された。各国において HMB に関連したガイドラインが独自に制定されていることも明らかになっ

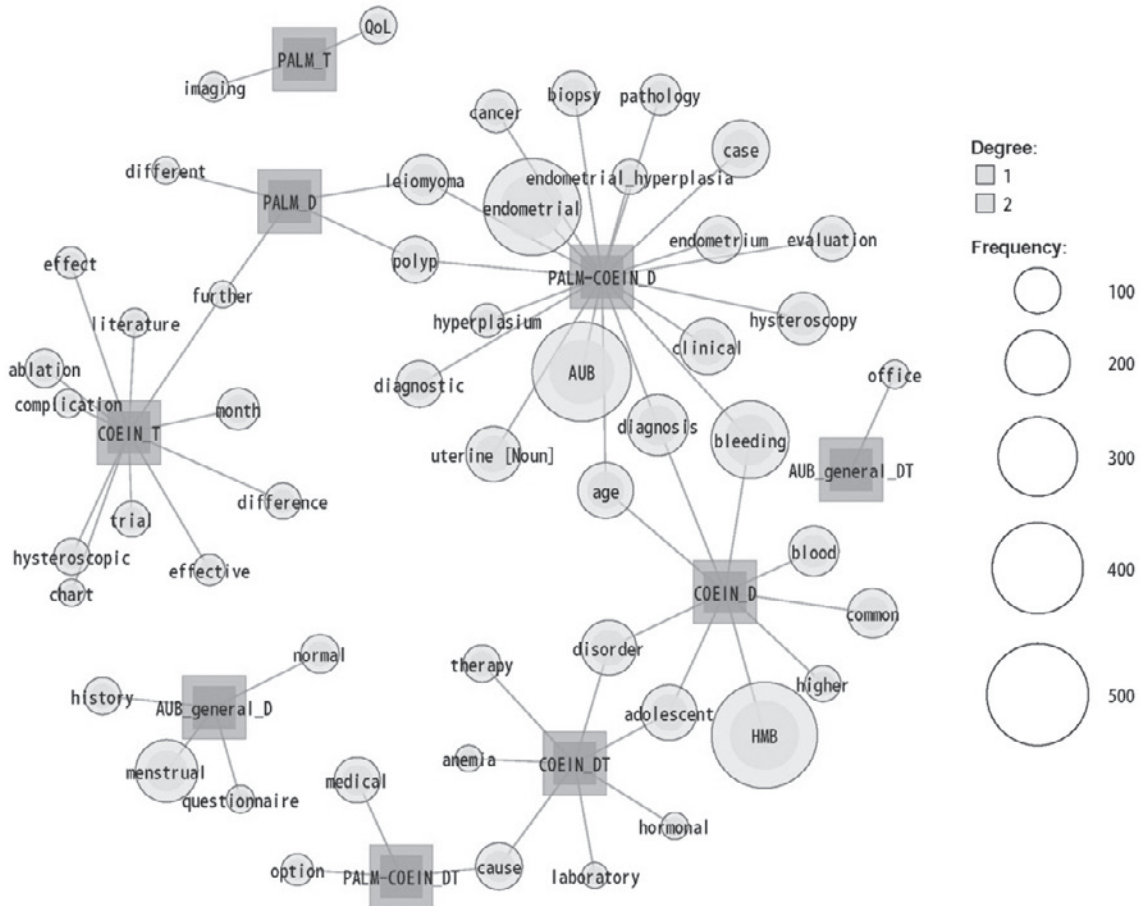


図2 PALM-COEN 各用語に関連する言葉の共起ネットワーク

た。出血の予測として“The Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC)”がよく用いられていることが明らかになった。治療をおこなう場としては“hospital”または“outpatient”であり、介入手段としての手術は“hysterectomy”と“endometrial ablation”がおこなわれている。“platelet function”も実臨床においては重要であることが示唆された(図3)。

#### 4. まとめ

AUB診断の基礎的データは、上記の二次調査解析をまとめJOCR誌に掲載された<sup>1)</sup>。論文レビューについては、テキストマイニング手法を用いることで簡易に用語同士の関連をみることが出来たため、視覚的にわかりやすい情報となった。海外におけるAUBに関する器質性疾患の診断・治療や、病態の実態も明らかに

なったことから、今後AUBの原因精査をする上で参考になるであろう。

謝辞：本調査を実施するにあたり、多くの日本産科婦人科学会所属施設に御協力頂きました。ここに心より感謝の意を表します。

#### 【参考文献】

- 1) Kitahara Y. et al. J Obstet Gynaecol Res. 2023 Jan; 49(1) : 321-330. doi : 10.1111/jog.15464

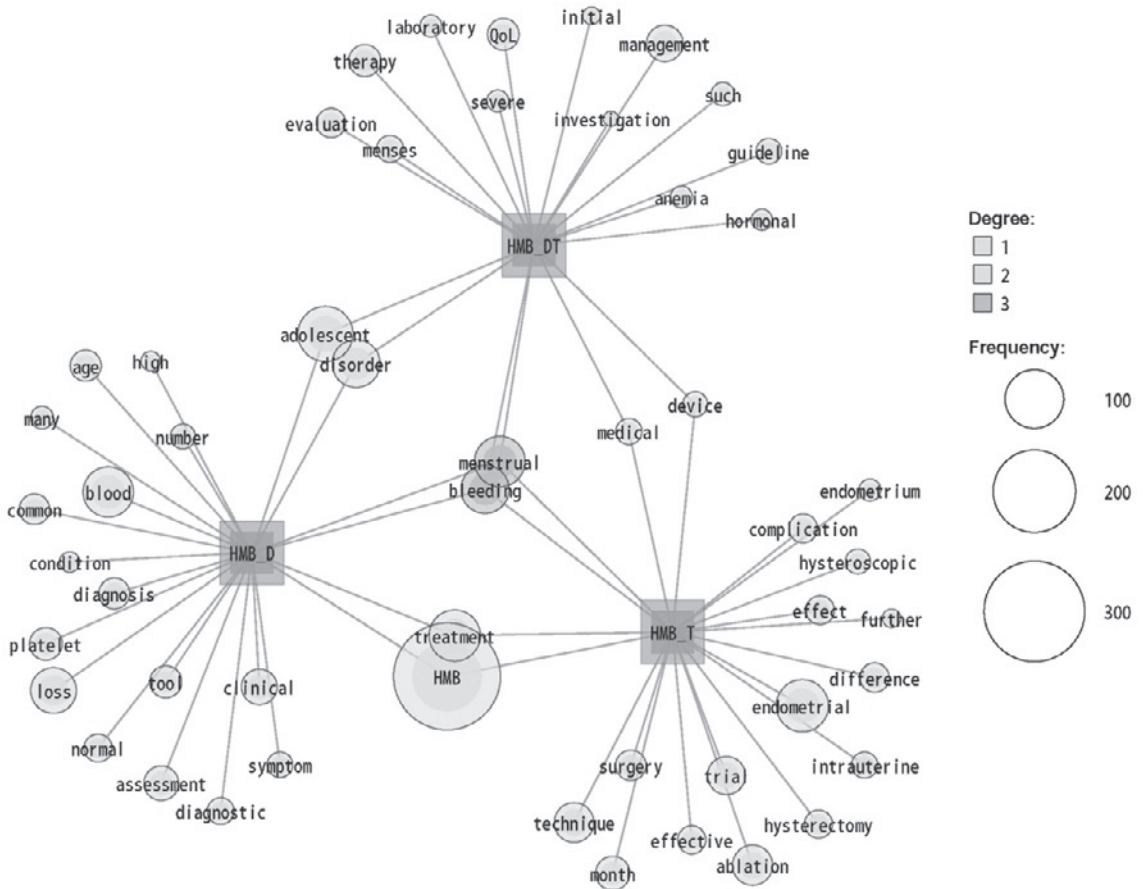


図3 HMBの診断および治療に関連した言葉の共起ネットワーク

#### [4] 生殖補助医療における技術導入の実態調査に関する小委員会

委員長：山田満稔

委員：大須賀穰，黒田恵司，白澤弘光，  
左 勝則，原田美由紀

研究協力者：原田沙也加，塩谷 渚

##### 1. 背景と目的

本邦では少子高齢化が現在急速に進行しつつあり、2021年の合計特殊出生率は1.30にまで低下している。少子化の原因は複合的であり、その一因に若年者の非正規雇用の増加や女性の就業継続の難しさが挙げられている。そうしたなか、生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)の重要性が増している。2020年には全国で年間449,900周期のARTが行われ、このうち生産分娩にまで至った治療周期は58,800周期

(13.0%)、61,411人の新生児が誕生している。ARTを導入したとしても年齢が高くなるにつれて妊娠率・生産率は低くなる傾向があり、ARTを受ける場合でも可能であればより若い時期に受けることが大切である。しかしながら、生産年齢にある患者層が高価な費用負担を伴うARTへアクセスすることは困難な状況がある。そこで政府は少子化対策のひとつとして、2022年4月から一般不妊治療およびARTの一部を対象に保険適用を拡大した。

保険適用に先んじて、科学的エビデンスの整理を目的として2021年11月、本邦における生殖医療に関するガイドラインが発刊された。これまで不妊治療の実施件数や費用に関する報告が一部なされているものの、ART医療の医療体制および技術面における実態は十分明らかになっていない。今後のARTの発展を見

据えて、あらたな技術導入を円滑に進めるためには、医療体制や治療実態の把握に加えて、保険で必要か議論のある IVF add-ons の状況の把握が必要である。

そこで保険適用前の時点における医療体制、ART、add-ons 医療の実施率と費用負担、医療資材に関する実態を把握することを目的として、日本産科婦人科学会 生殖内分泌委員会 生殖補助医療における技術導入の実態調査に関する小委員会において ART を取り扱う医療施設を対象に実態調査を行うことにより、本邦における標準的な ART のあり方と今後の新たな医療の導入に不可欠な医療体制を算出するためのエビデンスの構築を目指すこととした。

## 2. 方法

日本産科婦人科学会に登録されている 621 の ART 登録施設を対象にウェブ回答方式による実態調査を実施した。ART 登録施設のうち、閉院・統合(5 施設)、体外受精の取り扱い停止(3 施設)、追加・新規開業(3 施設)について修正を行い、合計で 616 施設を調査対象とした。得られた 478 回答から重複回答 41 件を削除し、437 回答を有効回答として採用した。最終的な回答率は 70.9%(437/616)であった。

自由回答書式に関する整理を行い、確定されたデータベースを用いて、卵巣刺激方法別の採卵周期数と add-ons 医療を組み合わせた生殖医療に必要な人員数を解析するとともに、本邦における卵巣刺激方法の適応と実態、add-ons の施行状況と費用について解析を行った。一連のサーベイ調査を Toward the Introduction of new technologies for handling Zygotes Survey on treatment ADD-ONS and Assisted Reproductive Medicine in Japan (IZANAMI project) と名づけた。

## 3. 結果

合計 437(回答率 71%) の有効回答を解析対象とした。回答施設の 7 割を診療所が占めており、施設あたり年間 ART 周期数も多かった。培養士や看護師、産婦人科医師が豊富に確保されていた一方、コーディネーター、臨床心理士、遺伝カウンセラー、ピアサポーター、泌尿器科専門医、麻酔科医は 1 人も配置していない施設が大半であり、サポートが不足している可能性が示唆された。

卵巣刺激法では高卵巣刺激法が広く採用され、次いで低卵巣刺激法が用いられていた。媒精よりも顕微授精が多く採用されていた。新鮮胚移植と比較して凍結融解胚移植が圧倒的に多く行われており、なかでも全

胚凍結戦略が多くの周期で採用されていた。Add-ons 医療の内、孵化補助(Assisted hatching)、慢性子宮内膜炎の検査と治療、卵子活性化処置、子宮内膜着床能検査、子宮内膜マイクロバイオーム検査は比較的広く導入されていた。

施設あたりの導入率で半数を超えた卵巣過剰刺激症候群(OHSS)予防法には全胚凍結が、OHSS 予防目的で使用される薬剤にはカベルゴリン、アロマトーゼ阻害剤、GnRH antagonist が挙げられた。つぎに多い順にアスピリン、メトホルミン、アルブミン、カルシウム静脈投与が挙げられた。プレコンセプションケアを目的として採用されているサプリメントとして施設あたりの導入率で過半数を越えたものに葉酸、vitamin D が挙げられた。どのサプリメントも導入していない施設も散見された。

## 4. まとめ

本結果(一次調査結果)については 2023 年度中の学術雑誌への投稿を予定している。さらに、2022 年 4 月から開始された ART を含めた生殖医療の一部への保険適用後の実態調査(二次調査)を行い、保険適用がもたらす ART へのインパクトを解析する予定である。詳細については学術論文の形で公表を予定する。本調査結果をもとに、あらたな ART 技術の導入を可能とする人員体制を明らかにするとともに、エビデンスが患者および医療者に正しく伝わるよう、生殖医療のコンセンサスを形成する一助となりたい。

謝辞：本調査にご協力いただいた全ての ART 施設に深く感謝申し上げます。調査の実施にあたり、多大なご支援をいただいた公益社団法人 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会および寺田幸弘委員長にも心より感謝申し上げます。

## [5] 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会

委員長：松崎利也

委員：岩佐 武，岩瀬 明，金崎春彦，

久具宏司

研究協力者：木村文則，齊藤和毅，馬場 剛，

原 鐵晃，野口拓樹，湊 沙希

## I. 2022 年度の活動報告

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の症状、所見には人種差があるため、国内では日本人に適した診断基準が用いられてきた<sup>1)~3)</sup>。本小委員会は、2021 年度に会員に

表1 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準改定案(2024)  
(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会)

以下の1~3の全てを満たすものを多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経周期異常
2. 多嚢胞卵巣
3. アンドロゲン過剰症 または LH 高値

注1) 月経周期異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。

注2) 多嚢胞卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で直径2~9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。

注3) アンドロゲン過剰症は、血中アンドロゲン高値またはアンドロゲン過剰症で判定する。血中アンドロゲンの測定には総テストステロンを用い、測定系の基準範囲上限で判定する。アンドロゲン過剰症は男性型多毛を用い、modified Ferriman-Gallwey スコア $\geq 6$ を多毛有りとする。

注4) LH 高値は、LH 基礎値高値かつ LH/FSH 比高値で判定し(それぞれ正常女性の平均値+1 $\times$ 標準偏差以上)、肥満例(BMI $\geq 25$ )では LH/FSH 比高値のみでも可とする。アーキテクトによる測定の場合は LH $\geq 7.1$  mIU/mL、LH/FSH 比 $\geq 1.21$ 、エクルーシスの場合は LH $\geq 9.9$  mIU/mL、LH/FSH 比 $\geq 1.51$  をカットオフ値の参考とする。

注5) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬など、ゴナドトロピン分泌に影響を与えうる薬剤を直近1か月間以上投与していない時期に、直径1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から10日目までの時期は LH 高値の検出率が低いことに留意し、必要に応じて再検査を行う。

注6) 思春期症例(初経後8年、概ね18歳未満)では卵巣所見を用いず、1と3の2項目を共に満たす場合に「PCOS 疑い」、1と3のいずれか1項目のみを満たす場合に「PCOS リスク」とする。1の項目は下記を参考に判定する。初経後1年未満は判定しない。初経後1年以上3年未満: 21日未満あるいは45日を超える周期、初経後3年以上: 21日未満あるいは38日を超える周期、初経後1年以上で90日以上周期、初経遅延(15歳以降)、および15歳未満でも乳房発育の開始から3年経過し初経がない場合を、それぞれ異常とする。3の項目は成人の判定基準を用いて判定する。

注7) クッシング症候群、副腎酵素異常など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。思春期症例では中枢性および卵巣性排卵障害の鑑別にも配慮する。

対しアンケート調査を行い<sup>3)</sup>、2022年度に全国症例調査を行った。それらの結果と国内外の診断基準に関する動向<sup>4)5)</sup>を精査し、PCOSの診断基準改定案(2024)を作成した(表1)。この改定案は、生殖・内分泌委員会内の質疑応答や、委員会外のご専門の方々のご意見を踏まえて完成させたものであり、既に第75回日産婦科学会学術講演会にて公表している。今後、会員からの

意見聴取、修正等のプロセスを経て、新たな診断基準が確定するものと思われる。加えて、将来的に診断基準に抗ミューラー管ホルモン(AMH)を採用する意義や診断基準内での位置づけおよびカットオフ値についても症例調査に基づき提言し、保険収載された場合の診断基準の考え方も記載した。なお、紙面の都合により、ここでは症例調査のデータの一部の紹介に留め、詳細なデータと改定案の解説は別の機会にお示しする。

## II. 診断基準改定案(2024)の概要

日産婦の診断基準は、PCOSとして備えるべき3項目を全て満たすことで診断が確定する構造となっている。そのため、各項目それぞれに90~95%以上の高い感度が求められる。その原則の下で、症例調査のデータに基づき全項目を点検し、国際的な動向を精査して改定案を作成した。改定案の骨子は、1. アンドロゲン過剰症の多毛採用、2. 思春期条項新設、3. LH 高値の注記を現行測定系に変更、の3点である。

今回の改定案(2024)は、多毛の採用でRotterdamの診断基準(Rotterdam2003)<sup>4)</sup>との整合性を高め、アンドロゲン過剰症の診断率を向上させた。国内の報告から多毛のカットオフ値を独自に設定した。また、生化学的アンドロゲン過剰症については、調査結果、保険収載の状況および測定系の信頼性を考慮して、総テストステロン(T)のみの記載に変更した。LH 高値は、現行測定系のカットオフ値を検証し注記を刷新した。卵巣所見の判定はデータに基づき据え置いた。思春期症例の診断については国際ガイドライン(IEBG2018)<sup>5)</sup>との整合性をとり、「PCOS 疑い」、「PCOS リスク」を設定した。

## III. PCOS 患者に関する全国症例調査

### 1 目的

現行の診断基準の問題点を検討するためにPCOS患者に関する全国症例調査を実施した。

### 2 方法

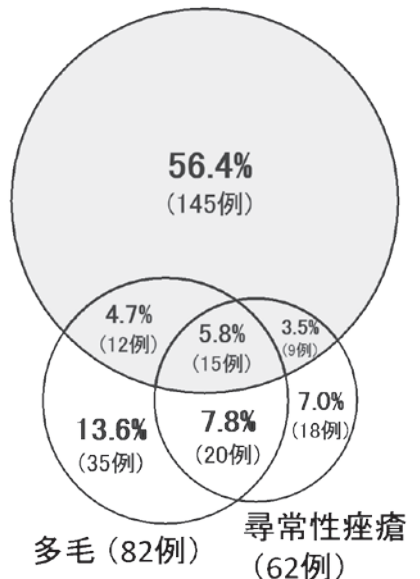
対象症例は日産婦2007またはRotterdam 2003<sup>4)</sup>で診断したPCOS症例(PCOS群)と、排卵障害がなく上記期間に生殖補助医療を開始した症例(コントロール群)とした。対象施設は、全国の国公私立大学病院(81施設)および全国の生殖補助医療登録施設(625施設)で、データ集積管理システムREDCapを用いて、データをWeb上で収集した。なお本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会による承認の下で実施した。

### 3 結果・考察

表2 本邦と欧米における PCOS 患者の症状と内分泌検査所見の比較

		本症例調査	日本 <sup>2)8)</sup>	欧米 <sup>6)7)9)11)</sup>
症状	月経異常	98.7%	99.9%	79.1%
	多毛	13.5%	10.5%	74.7%
	尋常性痤瘡, 低声音, 陰核肥大など	10.3%	2.5%	21%
	肥満 (BMI $\geq$ 25)	26.0%	25.9%	-
	肥満 (2度以上) (BMI $\geq$ 30)	10.3%	-	49%
卵巣超音波所見	多嚢胞卵巣所見	99.6%	97.8%	>90%
内分泌検査所見	LH 高値	75.4%	68.2%	<60%
	LH/FSH 高値	78.8%	74.6%	95%
	テストステロン高値	33.2%	14.3 ~ 44.2%	22.4 ~ 84.4%
	遊離テストステロン高値	-	65.3%	68.4%
	アンドロステンジオン高値	-	67.5%	-
	インスリン抵抗性	-	32.8%	>50%

## テストステロン高値 (181例)



テストステロン高値、多毛、尋常性痤瘡のうち少なくとも1つを有する症例254例を解析

図1 アンドロゲン過剰症集積の状況

程度で、測定頻度はTが9割程度、遊離テストステロンが1割程度であり、アンドロステンジオンを測定している症例はなかった。Tの高値率は33.2%と以前よりも高く、測定系の精度向上によるものと思われる<sup>8)</sup>。多毛は13.5%に認められ欧米よりも低率であった<sup>2)9)</sup>。アンドロゲン過剰症の集積状況から、T高値に多毛を加えるとアンドロゲン過剰症の検出率は30%増加する(図1)。多毛は単独でも治療対象となり、Rotterdam2003との整合性を向上させる意味でも診断基準への採用が望ましい、多毛の評価にはmodified Ferriman-Gallwey(mFG)scoreが推奨されている。従来海外では、95パーセントイルのカットオフ値mFG $\geq$ 6~8が用いられたが<sup>4)</sup>、IEBG2018ではケア対象を広げるために、85~90パーセントイルのmFG $\geq$ 4~6に変更している<sup>5)</sup>。一方、本邦の女性において、369名の健常ボランティアのうちmFG score $\geq$ 6の女性は33名(8.9%)と報告され<sup>10)</sup>、これは90パーセントイルに相当する。多毛導入にあたり、疾患概念が曖昧にならないために、この厳しい値を採用するのが妥当と思われる。患者が美容処置を受けている場合も多いので、自己評価シートを用いることにより処置前の状態の評価を可能とし、同時に診療の煩雑さも軽減するのが良いと思われる。

PCOS群は回答率18.2%(117/643)、回答症例数1,005例、コントロール群はそれぞれ16.5%(103/625)、965例であった。PCOS群における肥満者の割合は26.0%で、コントロール群よりも有意に高かった。海外と比べBMI30以上(海外のobese)の少なさは際立っていた(表2)<sup>6)7)</sup>。アンドロゲン測定を行っている症例は2/3

多嚢胞卵巣所見は欧米でも高頻度に見られる<sup>11)</sup>。今回の解析で卵状卵胞数(AFC)のROC分析から感度95%以上のカットオフ値は10個以上で、日産婦2007を支持する結果が得られた。ただし、データの分布範囲が広く、2~9mmの小卵胞を正確に、また日本全国で均質に計測することが簡単ではないことを示唆して

表3 年齢階層別の AMH カットオフ値(ルミパルス換算)の一覧

年齢階層	PCOS n	コントロール n	AMH カットオフ値 (感度 95%) (ng/mL)	AMH カットオフ値 (Youden index) (ng/mL)	AMH カットオフ値 (特異度 100%) (ng/mL)	ROC 解析 AUC
20～29歳	n=198	n=118	4.41 (感度 95.5%, 特異度 61.9%)	6.74 (感度 84.9%, 特異度 87.3%)	11.89 (感度 46.5%, 特異度 100%)	0.928
30～34歳	n=224	n=252	3.07 (感度 95.1%, 特異度 48.8%)	5.84 (感度 84.4%, 特異度 89.7%)	11.44 (感度 36.2%, 特異度 100%)	0.925
35～39歳	n=99	n=362	3.05 (感度 96.0%, 特異度 69.3%)	4.47 (感度 90.9%, 特異度 88.7%)	9.65 (感度 53.5%, 特異度 100%)	0.954
全年齢	n=534	n=863	3.61 (感度 95.1%, 特異度 71.2%)	5.72 (感度 86.0%, 特異度 91.0%)	11.84 (感度 38.0%, 特異度 100%)	0.947

表4 PCOSの卵巣所見判定のためのAMHカットオフ値

	AMH カットオフ値 (ng/mL)	
	アクセスルミパルス	エクルーシス
20～29歳	4.4	4.0
30～39歳	3.1	2.8

いる。近年、超音波診断装置の性能向上を考慮し、IEBG2018ではAFCのカットオフ値を20個以上と上方修正している<sup>5)</sup>。欧米ではRotterdam基準の構造から各項目の特異度を重視しており、感度を重視する日本と同列に論じることは適切ではないものの、AFCについては引き続き検討を要する。

PCOS群のLH値、LH/FSH比は有意に高く、FSH値は有意に低かった。今回の症例調査のデータに先行研究<sup>12)</sup>のカットオフ値を当てはめてPCOSの内分泌異常検出率を算出したところ、先行研究、および1993年<sup>1)</sup>、2007年<sup>2)</sup>の症例調査の検出率と同等であり、このカットオフ値(表1)採用の妥当性が示された。

AMHは測定系間の回帰式<sup>13)</sup>を用いてアクセスおよびエクルーシスの測定値をルミパルスに統合して解析した。20～29歳、30～34歳、35～39歳の3つの年齢階層の全てにおいてAMH値はPCOS群が有意に高く、年齢の高い階層ほどAMH値が低かった。AMHとAFCは有意な相関を示した。AMHのカットオフ値として、ROC分析で①感度95%、②Youden index、③特異度100%をそれぞれ年齢階層別を選択した(表3)。①～③のカットオフ値は年齢階層が高いほど低かったが、①では30～34歳と35～39歳のカットオフ

値は同等であった。感度95%の年齢階層別AMHカットオフ値(①)を、回帰式を用いてルミパルスから他の測定系の数値に換算した。エクルーシスはBeckman Coulter Generation 1(Gen1)をスタンダードとし、現在のアクセスとルミパルスはGen2をスタンダードとしている。そのため、エクルーシスの測定値は10%程度低い。感度95%の年齢階層別のAMHカットオフ値は、30～34歳と35～39歳を30～39歳にまとめ、回帰式を用いて他の測定系の数値に換算した(表4)。

#### IV. 本会の多嚢胞性卵巣症候群の診断基準におけるAMHの位置付け

AMHはAFCと高い相関を示し<sup>14)</sup>、各種パラメータのうち卵巣所見のみがPCOS患者のAMHを規定する独立した因子である<sup>15)</sup>。PCOSの診断におけるAMHの有用性に関する報告は多いが<sup>16)</sup>、Youden indexを用いたカットオフ値の診断能は十分ではなく、AMH単独で診断することは不可能である。AMHを日本の診断基準に組み込む場合、AFCと高い相関を示す特性を生かし、卵巣所見の判定にAFCとともに用いることが妥当である。また、診断基準の構造を考慮する必要がある<sup>17)</sup>、本邦の診断基準では全診断項目を必須とするためAMHの感度を95%以上とし、AMHが年齢とともに低下することも考慮し、年齢階層別に設定する必要がある。今回、国内症例調査に基づき、測定系、測定時年齢を考慮して国内の診断基準に特化したAMHカットオフ値を前述のように設定している(表4)。今後PCOSの診断にAMHが保険収載された場合、PCOS診断基準の「2. 多嚢胞卵巣」を、「2. 多嚢胞卵巣またはAMH高値」に変更し、注2)に「AMH高



値は、年齢階層別のカットオフ値を用いて判定する(本小委員会報告等を引用として付す。)と追記することで対応可能である。測定機器や測定者間の誤差など種々の要因に左右される AFC 値に比べ、AMH 値は客観的で信頼性が高い<sup>18)</sup>。AMH を採用することで卵巣所見を客観的に評価することができ、PCOS の診断精度向上に資するものと思われる。

## V 思春期における多嚢胞性卵巣症候群の診断と管理における留意事項

### 1 思春期 PCOS の診断

思春期女子の卵巣は多嚢胞性に腫大していることが多く、初経後 8 年間は成人の多嚢胞卵巣所見の判定基準を適用することが出来ない<sup>19)</sup>。そのため思春期に PCOS の診断を確定することはできないが、将来 PCOS と診断される可能性のある症例をピックアップすることは可能である。今回の改定案(2024)(表 1)では注記に思春期条項を設け、1. 月経周期異常と 3. アンドロゲン過剰症/LH 高値の内分泌異常の 2 項目を共に満たす場合に「PCOS 疑い」とし、いずれか 1 項目のみを満たす場合に「PCOS リスク」とすることを記載した。この思春期条項は IEBG2018 に合致している。月経周期異常は IEBG2018<sup>3)</sup>の記載を参考にして判定する(表 1)。T 高値または多毛が成人の基準を用いても判定できる程の顕著な場合にアンドロゲン過剰症があるとす。LH 高値にも成人のカットオフ値を用いる。

「PCOS 疑い」例は、成人後(概ね 18 歳以降)に卵巣所見を満たせば確定診断に至る。一方「PCOS リスク」例のように、月経周期異常、あるいは内分泌異常の 1 つが存在する症例が PCOS を発症する可能性があることは下記から十分に想定できる。

まず、月経周期異常の項目のみを満たす例では、その月経周期異常は成年後も持続することが多い<sup>20)</sup>。さらに思春期から成人期にかけて体脂肪量が増加することや T 値が上昇することから<sup>21)</sup>、思春期に成人の基準値を超えていなくとも、後に基準を満たす可能性がある。

次に、内分泌異常、ことにアンドロゲン過剰症のみを満たすような症例は、性成熟とともに月経周期異常が顕在化する可能性が指摘されている。思春期に月経周期が整でも成長とともに不整になる症例があり<sup>22)</sup>、思春期前に早期恥毛発育がある症例では月経周期が整でも初経後の数年間に不整になるリスクがあることが示されている<sup>23)</sup>。思春期前から成年期に起きる脂肪蓄積は PCOS の病態の増悪因子であり月経周期異常を顕

在化させる要因となる。そのことは、成人後にも体重増加による PCOS の発症が見られること、逆に成人の肥満 PCOS 症例において体重減少が月経周期の回復に有効であることから類推できる。なお、月経周期異常がなく、LH 高値を示す症例は PCOS リスク例としては想定していない。

「PCOS リスク」の設定は、幅広い症例をフォローする公衆衛生上のメリットを考慮したものであるが、その設定が妥当であるか、データを蓄積して検証する必要がある。

### 2 思春期 PCOS 疑い例、PCOS リスク例の管理

思春期例には、適切な指導、対症療法および経過観察を行う。初経 3 年後に不規則月経の再評価を、初経開始 8 年後に超音波による卵巣形態の観察を行う<sup>5)</sup>。

肥満を伴う患者において体重制限、カロリー制限、運動の推進などの生活習慣への介入が、高血圧、脂質異常、耐糖能異常を改善することが知られており、思春期症例においても減量と運動による血中 T 値の低下、月経周期の回復がランダム化比較試験により示されている<sup>24)</sup>。したがって、思春期例においても、肥満があれば体重のコントロール、カロリー制限、運動を推奨する等の健康的な生活スタイルの確立に向けた介入が必要である。

排卵のない月経周期異常では、子宮体癌発症予防に Holmstrom 療法が必要である。また、低用量卵胞ホルモン黄体ホルモン配合薬(LEP)/低用量経口避妊薬(OC)は子宮体癌発症予防に加え、ニキビ、多毛の改善にも有効である<sup>25)</sup>。LEP は PCOS に保険適応は無いが、月経困難症の治療薬として思春期女子にも保険適用薬として安全に使用されている。思春期 PCOS 患者のアンドロゲン過剰症状を取り扱う場合には、十分な説明と同意の下で、自費診療として OC の使用も選択肢となり得る。

PCOS 患者にみられる不安やうつ傾向は、思春期例でより高頻度に認められるので<sup>26)</sup>、不安、抑うつ、摂食障害についても注意する。

### 【参考文献】

- 1) 杉本 修, 青野敏博, 森 崇英, 矢内原巧, 桑原惣隆, 武谷雄二, 三宅 侃, 田辺清男, 苛原稔. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成 2 年~平成 4 年度)検討結果報告. 日産婦誌. 1993; 45: 1359-1367

- 2) 水沼英樹, 苛原 稔, 久具宏司, 高橋健太郎, 堂値 勉, 藤井俊策, 松崎利也. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会(平成17年度~平成18年度)検討結果報告. 日産婦誌. 2007 ; 59 : 868-886
- 3) 松崎利也, 岩佐 武, 岩瀬 明, 金崎春彦, 久具宏司, 木村文則, 齊藤和毅, 馬場 剛, 原 鐵晃, 湊 沙希. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会. 日産婦誌, 2022 ; 74 : 681-685
- 4) The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus Work Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 ; 81 : 19-25
- 5) International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome ; 2018. <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>. (参照 2023-04-02)
- 6) Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1963 ; 14 : 631-653
- 7) Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome : A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2012 ; 18 : 618-637
- 8) Niki H, Matsuzaki T, Kinouchi R, et al. Improvement in diagnostic performance of the revised total testosterone measuring system in Japanese women with polycystic ovary syndrome. *J Med Invest*. 2014 ; 61 : 65-71
- 9) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome : the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 ; 91 : 456-488
- 10) 市川弥生, 浅井光興, 正橋鉄夫, 他. 本邦性成熟婦人の多毛症に関する臨床統計的研究 多毛症と月経異常との関連について. 日産婦誌 1988 ; 40 : 1719-1724
- 11) Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology : a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014 ; 20 : 334-352
- 12) Yanagihara R, Matsuzaki T, Aoki H, et al. Compatible cut-off values for LH and the LH/FSH ratio in diagnostic criteria of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology for polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 ; 49 : 253-264
- 13) ルミパルス AMH, 富士レピオ株式会社, 2019年8月作成(第1版), 2021年4月改訂(第2版)
- 14) Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 ; 20 : 370-385
- 15) Matsuzaki T, Munkhzaya M, Iwasa T, et al. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2017, 30 ; 64 : 531-541
- 16) Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, et al. Anti-müllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril*. 2021 ; 116 : 1149-1157
- 17) Dewailly D. Toward a universal serum anti-müllerian hormone threshold as a surrogate for polycystic ovarian morphology on ultrasound : the story is not over... . *Fertil Steril*. 2021 ; 116 : 1158-1159
- 18) Arvis P, Rongières C, Pirrello O, et al. Reliability of AMH and AFC measurements and their correlation : a large multicenter study. *J Assist Reprod Genet*. 2022 ; 39 : 1045-1053
- 19) Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries : is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Hum Reprod*, 2010, 25 : 3117-3122
- 20) Wiksten-Almstromer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008 ; 87 : 1162-1168

- 21) Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility : serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990 ; 71 : 970-974
  - 22) Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality : prospective cohort study. *BMJ*, 2020, 371 : m3464
  - 23) Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche : early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 ; 84 : 2691-2695
  - 24) Lass N, Kleber M, Winkel K, et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011 ; 96 : 3533-3540
  - 25) Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 ; 93 : 1105-1120
-