

## 報 告

## 生殖・内分泌委員会

委員長 岩 瀬 明

副委員長 谷 口 文 紀

委員 石川 博士, 岡田 英孝, 片桐由起子, 河村 和弘, 木村 文則,  
高橋 俊文, 寺田 幸弘, 平池 修, 廣田 泰, 福井 淳史

幹事 北原 慈和(専門委員会幹事)

生殖・内分泌委員会では、親委員会ならびに7つの小委員会で活動を行った。以下にその成果を報告する。

## 親委員会の活動

## 【精子凍結をすすめる高度乏精子症の基準作成】

## 1. 背景と目的

乏精子症はその原因によりホルモン療法や手術療法の適応となるが、不妊カップルへ介入し妊娠を目指す治療として、人工授精および体外受精・顕微授精がある。乏精子症の中には進行性のものがあり、特に高度の乏精子症については、精液検査から治療までの期間によっては、体外受精・顕微授精時に射出精液から精子が得られない場合がある。このような事態を回避するため、生殖・内分泌委員会では本会会員への実態調査に基づき、「精子凍結保存実施についてのお願い」を発出した<sup>1)</sup>。

一般的に高度乏精子症(severe oligozoospermia)については、不妊治療成績やY染色体微小欠失との関連において議論されることが多く、 $<1 \times 10^6/\text{mL}$ <sup>2)3)</sup>、 $<5 \times 10^6/\text{mL}$ <sup>4)5)</sup>、その他<sup>6)7)</sup>と基準が統一されていないという現状がある。当委員会では今回、精子凍結の適切な実施のための客観的な介入基準を設定するために文献的な検討を行った。

## 2. 方法

本検討は乏精子症における精子凍結の適応を検討するものであり、PubMedを用い以下のようにキーワード検索を行った。

#1 Search "'frozen"[All Fields] OR "freezes"[All Fields] OR "freezing"[MeSH Terms] OR "freezing"[All Fields] OR "freeze"[All Fields] OR "freezings"[All Fields] OR "frozen"[All Fields] OR "freezes"[All Fields] OR "freezing"[MeSH Terms] OR "freez-

ing"[All Fields] OR "freeze"[All Fields] OR "freezings"[All Fields] OR "cryopreservability"[All Fields] OR "cryopreservable"[All Fields] OR "cryopreservant"[All Fields] OR "cryopreservants"[All Fields] OR "cryopreserved"[All Fields] OR "cryopreservation"[MeSH Terms] OR "cryopreservation"[All Fields] OR "cryopreserved"[All Fields] OR "cryopreservations"[All Fields] OR "cryopreservative"[All Fields] OR "cryopreservatives"[All Fields] OR "cryopreserve"[All Fields] OR "cryopreserving"[All Fields]"136,301, #2 Search "(("azoospermia"[MeSH Terms] OR "azoospermia"[All Fields] OR "azoospermias"[All Fields]) AND ("oligospermia"[MeSH Terms] OR "oligospermia"[All Fields] OR "oligozoospermia"[All Fields]))" 3,235, #3 Search #1 and #2 217, #4 Filters : English-2024.4.1

取得された217文献については、アブストラクトによりスクリーニングを行い、eligibilityありとみとめられた文献について精査を行った。本検索は英文文献のみを対象とした。

## 3. 結果

6文献がeligibilityありとして取得されたが、うち2文献はクラインフェルター症候群を対象とした少数例の検討<sup>8)</sup>、新鮮射出精子と凍結精子を用いた治療成績の比較<sup>9)</sup>であったため、最終的な検討から除外した。最終的に検討対象(included)となった4文献の内容を表1に示す。

## 4. 考察

得られた4文献のうち3文献<sup>10)~12)</sup>の観察期間は数か

表1 乏精子症の経時的変化

著者, 年 症例数 対象	Montagut, 2015 <sup>10)</sup> 247 ICSI時のazoospermiaに備えて事前に精子凍結を実施した症例	Song SH, 2010 <sup>11)</sup> 39 Severe male factor infertility	Bak CW, 2010 <sup>12)</sup> 208 Sever, moderate, mild oligozoospermia	Koscinski I, 2007 <sup>13)</sup> 133 cryptozoospermic, extreme oligozoospermic, control
精子由来 精子所見 定義	射出 WHO 1999	射出 WHO 1999	射出 WHO 1999	射出 (記載なし)
精子所見 区分	(記載なし)	$<5 \times 10^6/\text{mL}$	severe: $<5 \times 10^6/\text{mL}$ moderate: $5 \sim 10 \times 10^6/\text{mL}$ mild: $10 \sim 20 \times 10^6/\text{mL}$	crypto: $<10^3/\text{mL}$ ext. oligo: $10^3 \sim 10^5/\text{mL}$ control: $>10^5$
観察期間 (中央値)	84 か月	30 か月	無精子症発症までの中央値として1,193日	(記載なし)
観察期間 (範囲)	16 ~ 142 か月	6 ~ 134 か月	詳細不明だが図より2,500日程度と推測	
介入	ICSI 前の精子凍結	なし	なし	ICSI 前の精子凍結
評価項目 1-1	凍結精子のICSIへの使用率(症例あたり)	観察期間中に遠沈でしか精子が確認できない程度まで精子数が減少した症例	観察期間中の無精子症発症率	新鮮精子のICSIへの使用率(症例あたり)
結果 1-1	16%	17.90%	severe: 23.5% moderate: 3.0% mild: 0%	crypto: 39/44 (88.7%) ext. oligo: 46/46 (100%) control: 43/43 (100%)
評価項目 1-2		上記症例の精子濃度(中央値)	上記3群間のカプランマイヤー法による検定	
結果 1-2		$0.1 \times 10^6/\text{mL}$	P=0.0035	
評価項目 1-3		上記症例の精子濃度(範囲)		
結果 1-3		$0.05 \sim 5.0 \times 10^6/\text{mL}$		
評価項目 2-1	凍結精子非使用群 vs. 使用群の最低精子数( $\times 10^6$ )	観察期間中に2回以上検査をして無精子症と診断された症例	無精子症発症群(18例)と非発症群(190例)の初回精液検査所見( $\times 10^6$ )	
結果 2-1	$6.7 \pm 26.2$ vs. $0.2 \pm 0.5$ (P<0.0001)	12.80%	$3.60 \pm 7.51$ vs. $8.14 \pm 4.59$ (P=0.0002)	
評価項目 2-2	初回検査時 $1 \sim 5 \times 10^6$ の精子所見割合	上記症例の精子濃度(中央値)		
結果 2-2	33% vs. 8%	$1.3 \times 10^6/\text{mL}$		
評価項目 2-3	初回検査時 $\geq 5 \times 10^6$ の精子所見割合	上記症例の精子濃度(範囲)		
結果 2-3	22% vs. 0%	$0.05 \sim 5.0 \times 10^6/\text{mL}$		
結果のまとめ	凍結精子使用群と非使用群間に検査時の精液所見に有意差あり, 検査時精子数 $\geq 5 \times 10^6$ の症例では, 凍結精子使用例はなかった. $<1 \sim 5 \times 10^6$ の症例では精子凍結を考慮する	高度乏精子症( $<5.0 \times 10^6/\text{mL}$ )と診断された症例がその後無精子症となるリスクがあり, 精子凍結が考慮される.	$10 \times 10^6/\text{mL}$ 以下の乏精子症はその後無精子症となるリスクがあり, $<5 \times 10^6/\text{mL}$ の場合に顕著であり, 精子凍結を考慮する	$<10^3/\text{mL}$ の精子濃度の場合, 精子凍結を考慮する. ICSI 2週間前の精子濃度 $10^3 \sim 10^5/\text{mL}$ なら精子凍結は不要

月~数年であった。これら文献では、初回検査時 $5 \sim 10 \times 10^6/\text{mL}$ 以下の場合に観察期間中に無精子症への移行がみられた。一方、文献13では、 $10^3 \sim 10^5/\text{mL}$ 以上の場合、顕微授精時の凍結精子の使用はなかったとしている。本研究の観察期間は不明であるが、顕微授精2週間前の検査所見を参照し精子凍結を考慮する旨

の記載があり、長期間の観察に基づくものではないことが示唆される。一方、同様の検討をした文献10においては、精子数 $5 \times 10^6$ 以上の場合、凍結精子の使用はなかったことが報告されているが、全症例の観察期間の中央値は84か月と比較的長期である。

## 5. 結論

不妊治療においては生児を得るために治療期間が年単位にわたることは少なくない。今回の検討結果からは、精子凍結保存がすすめられる高度の乏精子症の基準としては、検査時精子濃度として $5 \times 10^6/\text{mL}$ 未満が適切であり、実際の精子凍結にあたっては不妊治療スケジュールも考慮して決定する必要がある。

### 謝辞

本検討に際し、千葉大学 市川智彦先生、順天堂大学 辻村見先生、横浜市立大学 湯村 寧先生に貴重なご助言を賜りましたこと深謝申し上げます。

### 【文 献】

- 1) 精子凍結保存実施についてのお祝い 学会からのお知らせ 公益社団法人日本産科婦人科学会 ([https://www.jsog.or.jp/news\\_m/](https://www.jsog.or.jp/news_m/))
- 2) Biol Reprod 2003 ; 69(2) : 535-9
- 3) Andrologia 2022 ; 54(2) : e14318
- 4) Asian J Androl 2020 ; 22(6) : 642-8
- 5) Urology 2021 ; 154 : 164-9
- 6) Reprod Biol Endocrinol 2023 ; 21(1) : 116
- 7) Fertil Steril 2006 ; 86(6) : 1792-5
- 8) Hum Reprod 2013 ; 28(6) : 1468-79
- 9) Hum Reprod 2002 ; 17(1) : 157-60
- 10) Hum Reprod 2015 ; 30(11) : 2486-92
- 11) J Androl 2010 ; 31(6) : 536-9
- 12) Int J Urol 2010 ; 17(11) : 937-43
- 13) Hum Reprod 2007 ; 22(10) : 2679-84

### 小委員会の活動

#### I. 保険診療を踏まえた生殖医療リスクマネージメントに関する小委員会

委員長：高橋俊文

委員：五十嵐秀樹，岩佐 武，片桐由起子，  
梶原 健，齋藤和毅，高井 泰

研究協力者：水沼直樹

#### 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5年度は以下の3つの事業を実施した。1) 未受精卵子凍結保存に関する医学的適応の用語とその運用に関する検討、2) 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検討、3) ART施設での胚トレーサビリティのシステムの構築に関する検討。

1) 未受精卵子凍結保存に関する医学的適応の用語とその運用に関する検討

日本産科婦人科学会の「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」(以下、医学的適応による妊孕性温存)と生殖・内分泌委員会の生殖医療リスクマネージメント小委員会が発出した「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」(以下、留意事項)に記載されている、医学的適応に相当する疾患に関して検討を開始した。令和5年度は、医学的適応による妊孕性温存に関する見解と生殖内分泌委員会が発出した留意事項について、現時点での問題点を整理した。最終的な成果として、妊孕性温存のために行う、未受精卵子、胚(受精卵)および卵巣組織保存に関する用語の整理を目指す。

2) 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検討

令和3~4年度に、生殖医療リスクマネージメントシステム構築に関する小委員会で「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アンケート調査」を実施した。その結果の一部を、令和4年度の小委員会報告として報告した。今回は、アンケート調査の結果を分析的な研究手法を用い、論文として成果発表することを目的とした。令和5年度は、データ分析および発表に関する倫理的な手続きを実施した。

3) ART施設での胚トレーサビリティのシステムの構築に関する検討

令和3~4年度に、生殖医療リスクマネージメントシステム構築に関する小委員会の報告として、日本、欧州、米国における胚の凍結保存と廃棄に関する見解等をまとめ報告した。今回は、その報告を踏まえ、日本における胚の凍結保存と廃棄に関する提言(案)を作成することを目的とした。令和5年度は、小委員会内で現状の問題点について議論を実施した。

## Ⅱ. 排卵障害に関する用語設定とPCOSの長期予後検討に関する小委員会

委員長：平池 修

委員：岩佐 武，太田郁子，小野政徳，  
北原慈和，高井 泰，前川 亮，  
吉野 修

### 1. 背景と目的

既存の排卵障害のカテゴリー分類は、1973年および1976年のWHO方式分類が提唱されているものの、以降改変がなく今に至っている。英国産婦人科学会においてはClinical guideline (CG156)<sup>1)</sup>を2013年に発出していたが日本でそれは使用されていない。

2022年にFIGOは新たな排卵障害分類を提唱したが、下記の理由によりHyPO-Pと名付けられている(図1)。Hypo-Pシステム分類は、第一層が解剖学的部位(Hy:視床下部, P:下垂体, O:卵巣)およびPCOSである。HyPO-Pの第二層は, “GAIN-FIT-PIE”(Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm, Functional, Infectious, Inflammatory, Trauma and Vascular, Physiological, Idiopathic, Endocrine)であり, 原因疾患で層別化されている(図1)。本システムは教育, 臨床治療が容易になると期待されているものの, 個々の診断基準, 疾患頻度の分布などは不明であることから, 日本における全国調査をおこなうことを主たる目的とした。

また, PCOSの疫学的検討については, 先年多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査の結果と本邦における新しい診断基準(2024)<sup>2)</sup>において, 思春期の月経不順患者でPCOSを疑う場合の診療指針があって欲しい要望が多かったことから, PCOSの新診断基準に思春期条項: 思春期のPCOS疑い例の診断と管理における留意事項, が加えられていた。この背景を踏まえ, 思春期PCOS疑い症例の臨床的背景を明らかにすることは, 疾患管理の上で重要なデータとなりうる。

### 2. 方法

全国各施設における任意の連続した4週間の新規外来受診患者のうち, 排卵障害と診断された症例を抽出し, この分類でどの診断に至ったのかを検討することで疾患頻度分布を調べることとした。

今年度は2023年10月以降に日本全国の日本産科婦人科学会会員に対し, Google Formを用いて一次調査をおこなった。前回異常子宮出血AUBに関する調査を郵送にておこなった際には1,000施設超から回答を頂いたため, 回答数は大幅に少なかった。

## FIGO Ovulatory Disorders Classification (HyPO-P)

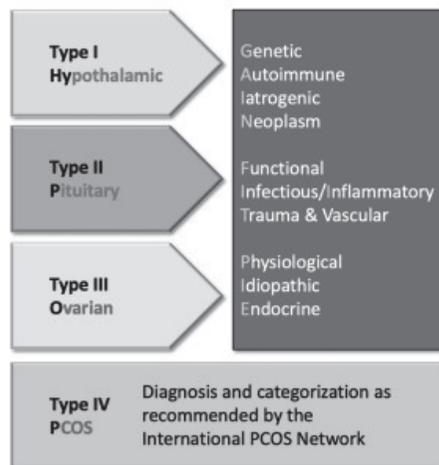


図1 HyPO-Pシステムの説明

FIGO-AUB systemと同様のRAND Delphiを用いて排卵障害の分類をすることになった。第一層が解剖学的部位(Hy:視床下部, P:下垂体, O:卵巣), 第二層が疾患(Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm, Functional, Infectious, Inflammatory, Trauma and Vascular, Physiological, Idiopathic, Endocrine)である。

論文3より引用

思春期PCOS疑い症例については, 新しい診断基準(2024)<sup>2)</sup>において, 月経周期異常とアンドロゲン過剰症またはLH高値という内分泌異常の2項目を共に満たす場合に「PCOS疑い」, いずれか1項目のみを満たす場合に「PCOSリスク」とすることにしており, 太田委員のクリニックに通院する15~20歳の該当者219例を検討対象としている。

### 3. 結果・考察

当該126施設から返信を頂いた(2024年2月末日現在)。任意の連続した4週間での外来初診者数は平均95.3(中央値80.5)例, うち, 月経異常または排卵障害を主訴として来院した患者は平均7.7(中央値4)人であった。視床下部を主座とするものは総計608例, 下垂体症例は235例, 卵巣は366例, PCOS症例は388例であった(表1)。

自施設で検査をおこない診断をつけた施設は73%, 自施設では未検査もしくは一部検査をおこない他院を紹介した施設が7.1%であり, 大半の施設において, 診断が自己完結していることが明らかとなった。症例数

表1 今回アンケート結果

疾患主座	最大	総計
視床下部疾患による排卵障害		
視床下部 遺伝的疾患 (Kallmann 症候群などを指す)	3	9
視床下部・自己免疫疾患	1	3
視床下部・医原性 (薬剤, 放射線照射, 神経性食欲不振, アスリートの無月経などが含まれる)	10	48
視床下部・悪性新生物 (頭蓋咽頭腫, 神経膠腫など)	4	4
視床下部・機能性 (思春期遅延, ストレス, 軽度の体重減少または増加に関連したもの, 過剰な運動)	40	231
視床下部・機能性 (感染症や炎症性疾患: サルコイドーシス, 結核など)	1	2
視床下部・外傷および血管障害 (頭部損傷など)	0	0
視床下部・生理的なもの (妊娠・授乳・その他)	20	102
視床下部・原因不明なもの	42	192
視床下部・内分泌疾患 (甲状腺機能, PCOS でない男性化徴候を示す疾患 例: クッシング病または症候群, その他)	5	17
下垂体疾患による排卵障害		
下垂体 遺伝的疾患 (下垂体低形成, ゴナドトロピン受容体異常など)	1	1
下垂体・自己免疫疾患	1	1
下垂体・医原性 (薬剤, 放射線照射, 手術など)	3	13
下垂体・腫瘍 (機能性腫瘍, 非機能性腫瘍)	4	12
下垂体・機能性 (LH サージ欠損)	4	18
下垂体・機能性 (感染症や炎症性疾患: サルコイドーシス, 結核など)	0	0
下垂体・外傷および血管障害 (Sheehan 症候群, 血管異常など)	1	1
下垂体・高 PRL 血症および生理的なもの (妊娠・授乳・その他)	10	69
下垂体・原因不明なもの	6	50
下垂体・内分泌疾患 (高 PRL 血症, 甲状腺機能低下症, その他)	8	70
卵巣疾患による排卵障害		
卵巣 遺伝的疾患 (モザイク含むターナー女性など)	6	16
卵巣・自己免疫疾患 (抗卵巣抗体存在など)	0	0
卵巣・医原性 (薬剤, 放射線照射, 手術など)	5	21
卵巣・腫瘍 (良性腫瘍, 原発性または転移性悪性腫瘍)	1	9
卵巣・機能性 (黄体化未破裂卵胞症候群 LUF, Luteal out of phase: LOOP など)	15	64
卵巣・機能性 (感染症など)	15	19
卵巣・外傷および血管障害 (手術など)	1	3
卵巣・生理的なもの (閉経)	40	140
卵巣・原因不明なもの (早発卵巣不全はここに含む)	10	71
卵巣・内分泌疾患	5	23
PCOS による排卵障害		
ロツテルダム基準による定義: 3 項目中 2 項目 (1. 月経周期異常 (無月経または不正出血), 2. 高アンドロゲン血症, 3. 多嚢胞性卵巣初見) を満たす	19	214
ロツテルダム基準による定義は満たさないが表現型から PCOS と判断できる	19	136
ロツテルダム基準による定義は満たさないが病因や遺伝から考えて PCOS と判断できる	7	24
ロツテルダム基準による定義は満たさないが「リスク増加」のカテゴリーを考慮し, 生殖成熟期 (初経後 8 年) 以内に再評価を行うことを勧めた	3	14

を考慮すると, 二次調査においては個々に診断手順を聞いてみるのが適切かもしれず, 委員会において検討をしたい。

#### 4. まとめ

このように排卵に関連した新たな知見を蓄積することは本委員会設置の趣旨に合致するだけでなく, 本邦女性の健康管理にも役立つことが期待される。本結果

については一次調査の集計をしたあと、2024年度に二次調査をおこなうことで引き続き解析を継続する。本調査結果をもとに、排卵障害診断の最適化をおこなう。

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。

### 【文 献】

- 1) Fertility problems : assessment and treatment Clinical guideline [CG156] Published : 20 February 2013 Last updated : 06 September 2017, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
- 2) 多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査の結果と本邦における新しい診断基準(2024)について 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 [https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1\\_20231204.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf) (2024年3月11日アクセス)
- 3) Munro MG, et al. for the FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Int J Gynecol Obstet.* 2022 ; 159 : 1-20.

### Ⅲ. 生殖補助医療における技術導入の実態のための小委員会

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：塩谷 渚，原田沙也加

#### 1. 背景と目的

本邦では少子高齢化が急速に進行しつつあり、2022年の出生数は79万9,728人、同年の合計特殊出生率は1.26まで低下している(厚生労働省 人口動態調査)。不妊症は世界保健機構(World Health Organization : WHO)により「性と生殖に関する重大な問題」と位置付けられて世界において取り組みが求められている。不妊症に関する検査や治療を受けたカップルは18.2%にあがり(Gameiro et al., *Hum Reprod* 2015), 体外受精による出生数は2021年で69,797人(日本産科婦人科学

会 ART データブック 2021)と不妊治療実施数は世界有数となっているが、生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology : ART)は多くの患者にとって費用負担が大きい。

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が拡大されたが、その効用はいまだ明らかではない。米国における保険適用の影響を解析した報告によれば、保険適用により①患者の利用率の上昇、②妊娠に至る周期の割合・多胎率の低下、③胚移植あたりの移植胚数の低下(Jain et al., *NEJM* 2002)が指摘されている。このような結果が本邦に外挿できるかは、保険点数の設定や年齢・回数制限、急速に進行する少子高齢化といった本邦独自の特殊性を考慮する必要がある。

本小委員会では保険適用以前に「生殖医療における技術導入の実態調査」(前回調査)を報告した(Harada et al., *JOGR* 2023)。本調査では保険適用の影響を把握することを目的として、前回調査への回答施設を対象とした実態調査により、保険適用前後における生殖医療の実態の変化を解析することとした(Toward the Introduction of new technologies for handling Zygotes Survey on treatment ADD-ONS and Assisted Reproductive Medicine in Japan (IZANAMI project))。

#### 2. 方法

前回調査では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(有効回答率70.9%(437/616))。保険適用後調査(本調査)ではこれら前回回答施設を対象に調査を行うこととした。本調査は2023年10月31日、慶應義塾大学医学部倫理委員会による倫理審査により承認された(課題番号2023-1126)。

これを受けて2023年12月1日～2024年1月9日(2024年1月30日まで延長)の期間にwebを用いた調査を行った。メールおよび個別連絡による複数回のリマインドを行った。前回回答施設のうち10施設を削除(ART実施施設登録取り下げ2施設、実施責任者死亡退会1施設、重複回答8施設、登録抜け2施設)した(合計427施設)。304件の回答が得られ、うち重複20件と無効(前回調査で回答なし)1件を除き、合計283件の回答(回答率66.2%)を解析対象とした。

調査内容には前回調査対象とした①医療体制、②生殖医療、③add-ons医療に加えて、④患者層の変化に関する質問を加えた。一方、使用される医療資材に関

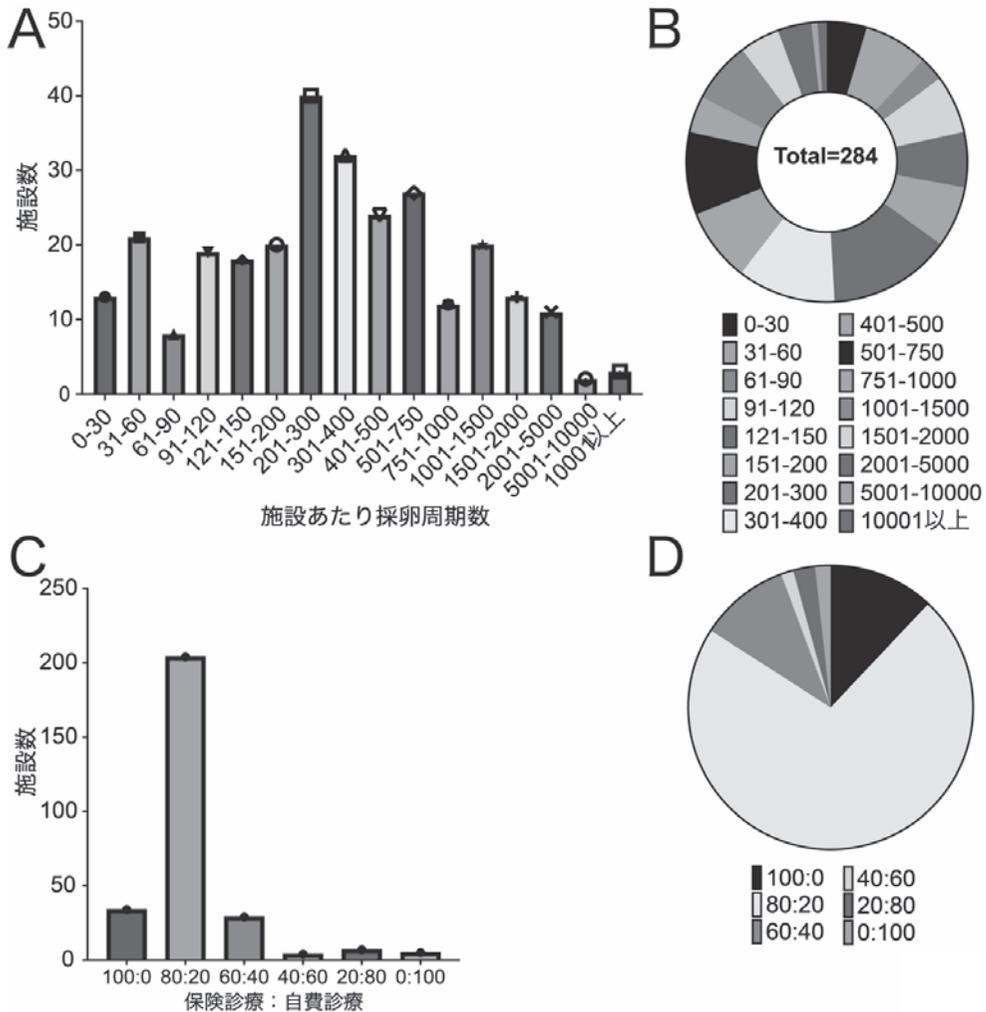


図1 採卵周期数の割合

する質問は他調査と重複することから削除した。さらに得られたデータから重複回答を整理したデータベースを作成した。

調査内容

A) 医療体制(生殖医療専門医・産婦人科専門医・泌尿器科専門医・看護師・遺伝カウンセラー・臨床心理士・不妊カウンセラー・ソーシャルワーカー・ピアサポーター・胚培養士の人員の配置, 麻酔施行の有無と体制)

B) 生殖医療(完全自然周期採卵周期数, 準自然周期採卵周期数, 高刺激(卵巣刺激)採卵周期数, 媒精, 顕微授精(ICSI), 胚盤胞培養周期数, 新鮮胚移植周期数と適応, 凍結融解胚移植周期数, 卵子凍結周期数, 卵巣凍結数, 精巣内精子抽出法(TESE)実施件数, 精巣内精子吸引法(TESA)実施件数, Sono-hysterography, 子宮鏡検査の有無と適応, 不育症検査の導入のタイミング, サプリメント, 血中ビタミンD計測, 血中AMH計測と活用目的)

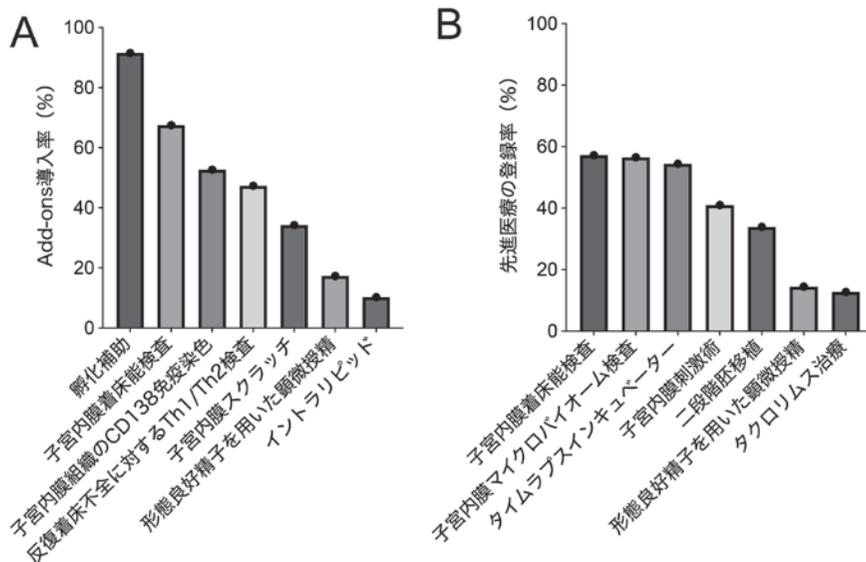


図2 Add-ons 医療と先進医療

- C) Add-ons 医療の実施と費用 (未成熟卵培養 (IVM), 小卵胞採卵, 卵子活性化, 形態良好精子を用いた顕微授精 (IMSI), 孵化補助 (Assisted hatching), 子宮内膜スクラッチ, 慢性子宮内膜炎の診断と治療, 着床前染色体検査 (PGT-A), 着床前診断 (PGT-SR, PGT-M), 子宮内膜着床能検査, 子宮内マイクロバイオーム検査, G-CSF 投与, 自己多血小板血漿注入療法 (PRP), Th1/Th2 検査, タクロリムス治療, タイムラプスインキュベーター使用周期数・対象患者・観察頻度・使用用途・評価方法, 2 段階胚移植, シート法 (SEET 法), ヒアルロン酸含有培養液, 反復着床不成功例に対するイントラリピッド使用の有無), 形態良好精子を用いた顕微授精 (IMSI)
- D) 患者層 (患者数, 患者数の推移, 患者年齢層の割合変化)

### 3. 結果

施設あたり採卵周期数は 201~300 の群がもっとも多く (図 1A), 取り扱い採卵周期数によらず満遍なく回答が得られた (図 1B)。ほとんどの施設が保険診療を行いながら自費診療も取り扱っており, 保険診療: 自費診療の割合が 80:20 の施設が大半を占めた (72.0%: 204/283)。一方, 保険診療限定 (12.0%: 34/283), あるいは自費診療限定 (1.7%: 5/283) とする施設も僅かな

が認めた (図 1C, 1D)。

十分にエビデンスが構築されておらず一部自費診療の対象となる add-ons 医療の導入率は, assisted hatching 91.5% (259/283), ERA/ERPeak 検査 67.4% (191/283), 子宮内膜組織の CD138 免疫染色 52.6% (149/283), 反復着床不全に対する Th1/Th2 検査 47.3% (134/283), 子宮内膜スクラッチ 34.2% (97/283), IMSI 17.3% (49/283), イントラリピッド 10.2% (29/283) の順に高かった (図 2A)。先進医療は厚生労働省の指定を受けた医療機関において, 診察・入院・検査代等に対する公的医療保険との併用が可能となりうる。そこで施設あたりの先進医療登録率を調べた結果, ERA/ERPeak 検査 57.2% (162/283), 子宮内膜マイクロバイオーム検査 56.5% (160/283), タイムラプスインキュベーター 54.4% (154/283) が多く, 子宮内膜刺激術 (シート法: SEET 法) 40.9% (116/283), 二段階胚移植 33.9% (96/283), IMSI 14.4% (41/283), タクロリムス治療 12.7% (36/283) が続いた (図 2B)。

### 4. まとめ

今回の調査結果から, 多くの施設が保険診療を取り入れながら, 一部自費診療も提供していることが明らかとなった。また先進医療の対象となっている add-ons 医療の場合, 多くの施設が厚生労働省の指定を受けて先進医療を実施することで, 保険診療を円滑に進

めるよう努めている様子が示唆された。

今後は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作成する。保険適用前後のデータ比較を行うことで、生殖医療に必要な人員、卵巣刺激方法の適応と実態、add-onsの施行状況と費用、患者層に対する保険適用の影響に関する解析を行う。これにより保険適用の課題を抽出し、医療施設にとっては医療の質の向上を、患者にとっては医療サービスへのアクセスが容易になるためのエビデンスを構築したい。

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岩瀬 明 委員長にも心より感謝申し上げます。

#### IV. 本邦におけるびまん性子宮平滑筋腫症の診断と治療に関する実態調査小委員会

委員長：石川博士

委員：浅野涼子，小野政徳，北出真理，  
久須美真紀，辻俊一郎，中村智子，  
前川 亮

研究協力者：甲賀かをり

##### 1. 背景と目的

びまん性子宮平滑筋腫症(diffuse uterine leiomyomatosis；DUL)は、大小さまざまな子宮筋腫(ほとんどが直径3cm未満)が内膜面に近接した筋層内から子宮筋を置換するように無数に発生する疾患である<sup>1)</sup>。DULの好発年齢は通常の子宮筋腫よりも低く20~30歳代であり、患者の多くは重度の過多月経とそれに伴う鉄欠乏性貧血を主訴に医療機関を受診する<sup>2)</sup>。昨今の晩婚・晩産化に伴い、DULと診断を受けた時には具体的な挙児希望がなく、その後数年して挙児希望が出現しその時点でDULが進行して子宮性不妊を呈する患者が増加していると推定される。しかしながらDULは稀な疾患であること、DULという疾患概念が産婦人科医に十分浸透していないことなどから、本邦におけるDUL罹患女性に対する診療実態は明らかでない<sup>3)</sup>。

DULの根治的治療は子宮全摘であり、妊孕性温存を希望する場合には病状のコントロールにも生殖医療にも難渋すると考えられる。挙児希望があるDUL罹患女性に対する治療の選択肢として内分泌療法、子宮鏡、腹腔鏡あるいは開腹による子宮筋腫核出術が考えられるものの、治療方針決定の指標となるようなガイドラ

インは存在しない。またDULは術中の大量出血、筋腫の遺残、術後早期の再発等のリスクが高く、出血低減のための術前術中の準備、術前術後の内分泌療法の選択と使用期間、術後避妊期間は施設間によって差異があると考えられる。本邦からDUL罹患女性に対して開腹による筋腫核出術後に妊娠、生児獲得例の報告がある一方<sup>2)4)</sup>、海外においてもDUL罹患女性が手術あるいは内分泌療法後に妊娠し生児を獲得したものは症例報告にとどまり、妊孕性温存手術の有効性を広く比較検討した報告はない<sup>5)6)</sup>。

DULと同じく多発性子宮筋腫を呈し、フマル酸ヒドラターゼ遺伝子(Fumarate Hydratase, FH)の生殖細胞系列変異が原因で生じる遺伝性平滑筋腫症腎細胞がん(hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer；HLRCC)は、皮膚の平滑筋腫、多発性子宮筋腫、腎細胞がんを発症する遺伝性疾患である<sup>7)</sup>。HLRCCはFH腫瘍易罹患性症候群とも呼ばれ、HLRCC罹患女性の9割に多発性子宮筋腫がみられる<sup>8)</sup>。しかしながら疾患の発生頻度が極めて低いこと、産婦人科医の疾患認識度が低いことから本邦における実際の患者数はDULと同様に明らかではない。

そこで本研究では、本邦の産婦人科診療施設におけるDULに対する診療実態、HLRCCの診療経験を明らかにすることを目的とした。2023年度は産婦人科診療施設における、DULおよびHLRCCの診療経験数に関するアンケート調査を行った。

##### 2. 方法

2023年12月から2024年1月にかけて、日本専門機構産婦人科専門研修プログラムに登録されている1,080の産婦人科診療施設に対し、Google formを用いて記名式でwebアンケート調査を行った。アンケートでは、DULの疾患概念と定義、典型的画像を掲載し、以下の調査項目を設定した。DULの定義は、(1)子宮筋層内に大小無数の筋腫が存在し、正常筋層を置換する、(2)子宮内膜筋層境界部(いわゆるjunctional zone)が筋腫により消失している、(3)子宮漿膜面への筋腫の突出は比較的少なく、子宮全体が腫大している、とした。参考画像として、2019年に報告されたDUL手術症例のMRI画像と開腹の手術所見を、責任著者である京都大学小西郁生名誉教授から提供いただき掲載した<sup>2)</sup>(図1)。

アンケートの設問を以下に示す。

設問1. 2013年1月1日から2022年12月31日の10年間に貴施設の通院歴のあるDUL症例の経験の



図1 びまん性子宮平滑筋腫症(DUL)の典型画像  
MRIと開腹手術所見を示す(京都大学名誉教授小西郁生先生より許可を得て掲載).

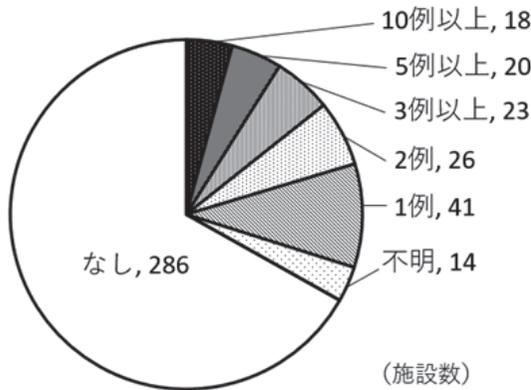


図2 DUL 経験症例数のアンケート結果  
全国1,080の産婦人科診療施設にアンケートを送付し、428施設から回答を得た。

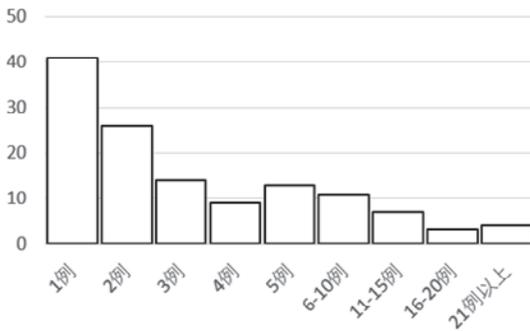


図3 DUL 経験症例数ごとのヒストグラム  
DUL の経験症例数があると回答のあった施設の経験症例数によるヒストグラムを示した。

#### 有無

設問2. 同期間におけるDUL 経験症例数(既に診断や管理が開始されていた症例を含む)

設問3. 同期間におけるHLRCCの経験の有無

設問4. 同期間におけるDUL 経験症例数(既に診断や管理が開始されていた症例を含む)

#### 3. 結果

全国1,080施設のうち、428施設から回答が得られた。自施設で5例以上のDUL罹患女性の診療経験があると回答した施設が38施設あり、最も経験数の多い施設は50例の経験があるとの回答であった。アンケート回答施設の経験症例数の合計は、634例であった(図2)。一方、DULの経験が全くないと回答した施設が286施設あり、1例のみ経験があると回答した施設は

41施設であった(図3)。HLRCCの診療経験があると回答した施設は8施設であった。

#### 4. 考察

今回のアンケート調査の結果から、2013年からの10年間にDUL罹患女性の診療経験のある施設数と全国の産婦人科施設におけるおおよそのDUL経験症例数が明らかとなった。またHLRCCの診療経験を有する施設は限定されることが明らかとなった。

DULと多発性子宮筋腫の鑑別は必ずしも容易ではない。また、DULの定義もコンセンサスが得られていない。今回のアンケート調査においても、これまで多発性子宮筋腫と診断していたものの中にDULが含まれている可能性があるものの、膨大な数の子宮筋腫症例を一例一例チェックしてDULを拾い上げることは困難である。自施設ではDULと確実に診断できる自信がないため、DUL症例の抽出が困難である、といったフリーコメントが多く寄せられた。したがって、今後行う予定の症例ごとの詳細な調査においては、本研究内でDULの判断基準を定義し、画像所見からDULの診断を確定する必要がある。

残念ながら、産婦人科診療施設におけるHLRCCに関する診療経験は極めて限定的であった。これはHLRCCが産婦人科医にとってDUL以上になじみが少ないこと、HLRCCの3主徴である多発性子宮筋腫、皮膚の平滑筋腫、腎細胞がんの中でcommon diseaseである多発性子宮筋腫がきっかけとなりHLRCCが発見されることは極めて稀であることが挙げられる<sup>9)</sup>。逆に、多発性子宮筋腫を有する女性の中にHLRCCが隠れている可能性があるといえる。今回のアンケート調査をきっかけに1人でも多くの産婦人科医がDUL、HLRCCという疾患概念を認知することも期待したい。

#### 5. まとめ

全国の産婦人科診療施設にDULの診療経験を問う実態調査を行い、日本専門医機構産婦人科専門研修プログラム実施施設1,080の4割以上の施設から回答を得た。アンケート回答施設から過去10年間で合計634例の症例経験が報告された。今後特定の個人を識別できない状態にした情報を利用する2次調査を行う予定であり、本研究により本邦におけるDULの診療実態が明らかになることが期待される。

謝辞：本調査にご協力いただいた日本専門医機構産婦人科専門研修実施施設の担当者様に深く感謝申し上げます。

## 【文 献】

- 1) Jin X, Cao Y, Mi K, et al. Evaluation of different treatment modalities for diffuse uterine leiomyomatosis : A case series report and review of the literature. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 ; 163 : 51-7.
- 2) Konishi I. Diffuse Leiomyomatosis : Complete Myomectomy for Innumerable Small Nodules to Achieve Fertility Sparing and Childbearing. *Surg J (N Y).* 2020 ; 6 : S50-s7.
- 3) Tam T. Diffuse uterine leiomyomatosis : a rare discovery. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 ; 309 : 1659-61.
- 4) Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, et al. Diffuse uterine leiomyomatosis in patient with successful pregnancy following new surgical management. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 ; 290 : 815-8.
- 5) Zhao H, Yang B, Li H, et al. Successful Pregnancies in Women with Diffuse Uterine Leiomyomatosis after Hysteroscopic Management Using the Hysteroscopy Endo Operative System. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 ; 26 : 960-7.
- 6) Purohit R, Sharma JG, Singh S. A case of diffuse uterine leiomyomatosis who had two successful pregnancies after medical management. *Fertil Steril.* 2011 ; 95 : 2434.e5-6.
- 7) Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Semin Cancer Biol.* 2020 ; 61 : 158-66.
- 8) Uimari O, Ahtikoski A, Kämpjärvi K, et al. Uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) syndrome can be identified through distinct clinical characteristics and typical morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 ; 100 : 2066-75.
- 9) Alkhrait S, Ali M, Kertowidjojo E, et al. Investigating Fumarate Hydratase-Deficient Uterine Fibroids : A Case Series. *J Clin Med.* 2023 ; 12 : 5436.

## V. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療指針の検証に関する小委員会

委員長：木村文則

委員：岩佐 武, 金崎春彦, 黒田恵司,  
齊藤和毅, 原田美由紀, 馬場 剛,  
松崎利也研究協力者：久具宏司, 野口拓樹, 原 鐵見,  
山中彰一郎

## 1. 背景と研究目的

本邦における多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) の患者は、多毛などのアンドロゲン過剰症状や肥満が少ないなどの特徴がある。現在、学会員が主に用いている治療法は、本会の生殖・内分泌委員会内の小委員会での検討「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関する治療指針作成のための小委員会報告」<sup>1)</sup>を基にしていると考えられるが、これは、設定から14年が経過しており、この間に新しい治療方法が開発されてきている。2018年および2023年に International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome <sup>2)</sup>が、American Society for Reproductive Medicine (ASRM) および European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) の協力のもと Centre for Research Excellence in PCOS により提出された ([https://www.monash.edu/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf), [https://www.monash.edu/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf](https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf)) が、この中にはアロマターゼ阻害薬、抗アンドロゲン作用を有する黄体ホルモン剤など新たな PCOS の治療に関する知見が含まれている。本邦においても、2022年4月に PCOS に対する排卵誘発薬としてレトロゾール (アロマターゼ阻害薬) とメトホルミンが、また、生殖補助医療の調節卵巣刺激における卵巣過剰刺激症候群の軽減にはメトホルミンとカベルゴリンが、公知申請または課長通達による保険適用となっている。また、2021年度から2022年度にかけて診断基準の検討が本学会専門委員会生殖・内分泌小委員会で行われ、その内容が改定されると共に思春期 PCOS 患者の取り扱いに関する留意事項が提案された。

このような背景から今回の研究においては、日本における PCOS の診断を検証した動きと連動し、本邦における PCOS 患者の治療についてリアルワールドの状

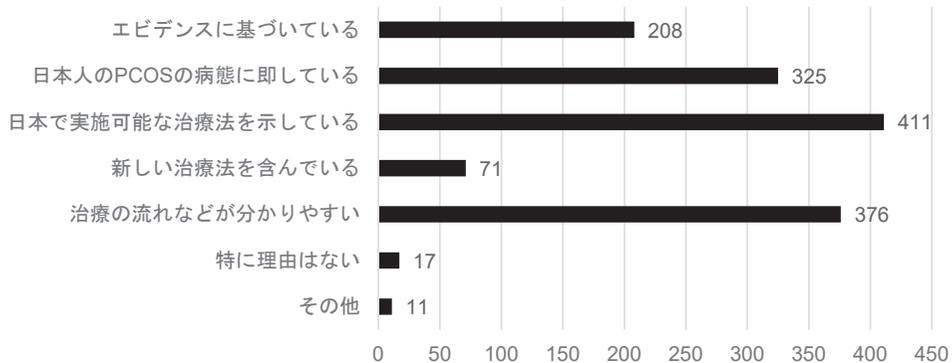


図1 日本産科婦人科学会の治療指針が必要な理由(複数回答可)(有効回答者数574人)

況を実態調査により把握し、現在の本疾患治療に関するエビデンスとリアルワールドにおける状況を勘案し治療指針を更新することを最終的な目的としている。2023年度は、現在の本邦におけるPCOS患者に対する治療ついてリアルワールドの状況の把握を行った。

## 2. 方法

本会会員を対象として、日本産科婦人科学会ニュースを通じてGoogleフォームを用いるアンケートを依頼した。質問の括りとして、①使用している治療指針、および日本の基準の必要性、②将来的には希望はあるが、現在挙児を希望していない性成熟期PCOSの月経周期異常、多毛などのアンドロゲン過剰症状や肥満などの症状別の治療内容、③思春期PCOSの症状別の治療内容、④挙児希望のあるPCOSに対する排卵誘発法、⑤腹腔鏡下卵巣開孔術についての実施状況ならびに方法、⑥生殖補助治療を施行する際の治療内容についての質問を行った。回答期間を2024年2月7日から2024年3月5日とした。709名からの回答が得られ解析を行った。

## 3. 結果

### 1) 使用している治療指針および日本の基準の必要性

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編、日本産科婦人科学会 多嚢胞性卵巣症候群治療指針(JSOG 2009)、INTERNATIONAL EVIDENCE-BASED GUIDELINE FOR THE ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROMEを用いている会員の割合はそれぞれ49.8, 88.9, 2.6%であった。また、これらのどの治療指針を用いていないと回答したものは、3.1%であった。日本産科婦人科学会多嚢胞性卵巣症候群治療指針の必要性

に関する設問では、必要、どちらかといえば必要を合わせ、87.6%の会員が必要と考えており、不必要およびどちらかといえば不必要を合わせた1.7%を大きく上回っていた。必要と考えている理由として、日本国内で実施可能な治療方法を示している(71.6%)、治療の流れなどが分かりやすい(65.5%)、日本人のPCOSの病態に即している(35.6%)、エビデンスに基づいている(36.2%)が多く割合で認められたが、新しい治療法を含んでいると回答した割合が12.4%と低かった(図1)。

### 2) 挙児希望のないPCOS患者に対する治療

挙児希望がないPCOS患者に対してどの症状や状態を治療対象としているかとの問いには、月経周期異常(無月経、希発月経、無排卵周期症など)98.9%、子宮内膜増殖症予防64.0%、尋常性ざ瘡(にきび)35.1%、肥満34.2%、耐糖能異常27.6%、多毛23.2%、抑うつなどの精神症状15.0%との回答が得られた(図2)。月経周期異常の治療として低用量経口避妊薬/低用量エストロゲン・プロゲステン配合錠(Oral Contraceptives/Low dose Estrogen Progestin: OC/LEP)が84.0%、Holmstrom療法が82.3%、Kaufmann療法が51.9%に使用されていたが、他の治療は低い割合であった。子宮内膜増殖症予防に対しては、Holmstrom療法が88.1%、OC/LEPが73.5%、Kaufmann療法が37.0%に用いられていたが、他の治療は低い割合であった。尋常性ざ瘡(にきび)に対する治療としてOC/LEP(90.5%)、皮膚科紹介(42.7%)が多く、他の治療は少数であった。肥満の治療として、栄養指導の実施(61.1%)、運動療法の実施(59.5%)、栄養指導について専門職への紹介(55.3%)、内科受診指示(53.7%)が多

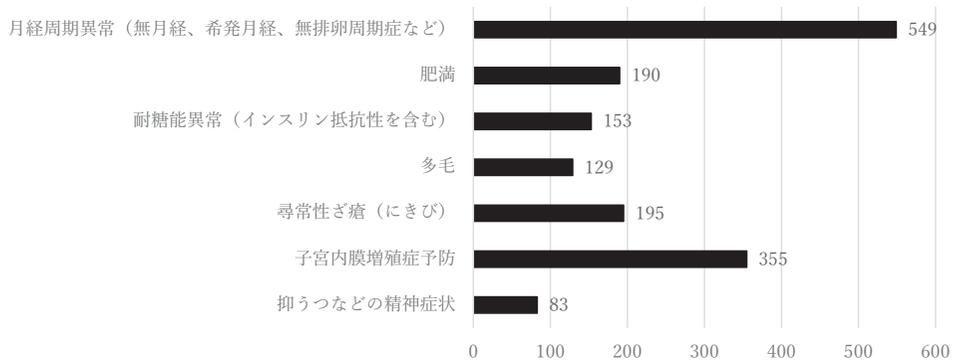


図2 挙児希望がないPCOS患者の治療対象としている症状や状態(複数回答可)(有効回答者数555人)

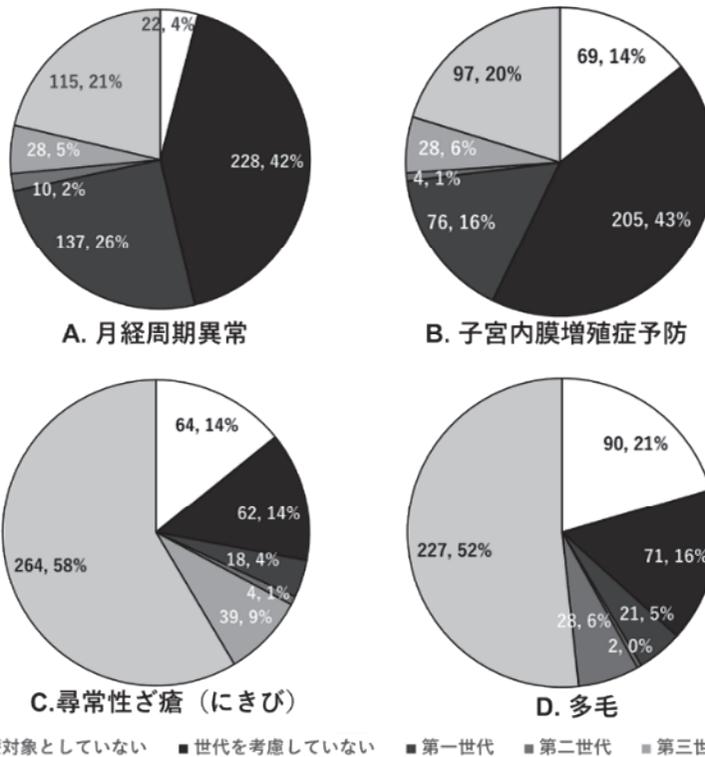


図3 症状別の各世代OC/LEP使用状況

かったが、自身で薬物療法を行われている会員も24.7%に認められた。

月経異常、子宮内膜増殖症予防、尋常性ざ瘡、多毛に対してOC/LEPの使用が数多く認められた。OC/LEPの世代を意識しているかどうかについて調査を

行ったところ月経周期異常、子宮内膜増殖症予防においては世代を考慮しないが最も多かった(それぞれ42.2%、42.8%)が、尋常性ざ瘡、多毛においては第4世代が最も多く、半数以上の割合(それぞれ58.5%、51.7%)で使用されていた(図3)。

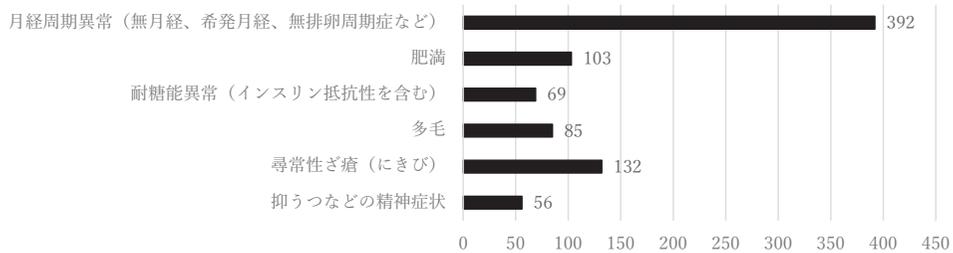


図4 思春期PCOS(疑い例含む)患者の治療対象となる症状と病状(複数回答可)(有効回答者数401人)

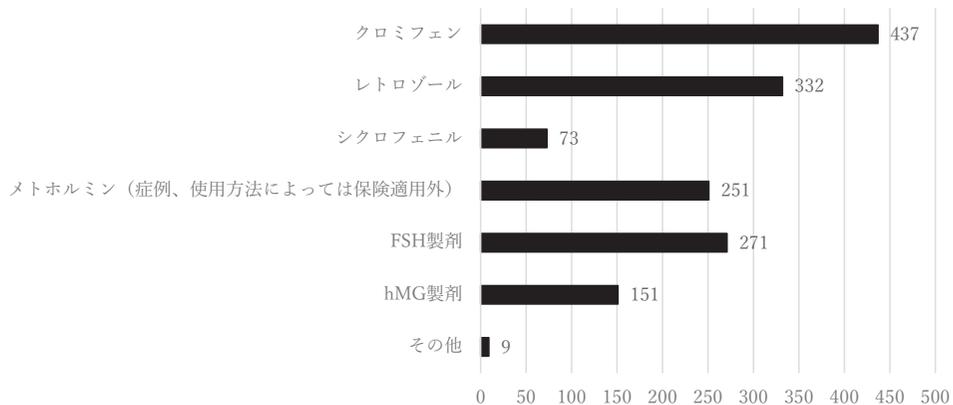


図5 挙児希望があるPCOS患者に排卵誘発を行う際に使用する薬剤(複数回答可)(有効回答者数472人)

### 3) 思春期PCOS患者に対する治療

思春期PCOS患者に対して治療対象としている症状や状態は、月経周期異常(無月経、希発月経、無排卵周期症など)が97.8%、尋常性ざ瘡(にきび)が32.8%、肥満が25.7%、多毛が21.2%、耐糖能異常が17.2%、抑うつなどの精神症状が14.0%であった(図4)。月経周期異常の治療は、ほとんどの会員が治療を行っているが、アンドロゲン過剰症の症状や肥満の治療を行っているものは1/3以下であった。月経周期異常の治療として、Holmstrom療法が79.8%、Kaufmann療法が53.1%、OC/LEPが44.9%で、他の治療が行われているのは少数であった。尋常性ざ瘡(にきび)に対する治療としてOC/LEPが93.4%、皮膚科紹介が42.8%、皮膚塗り薬が16.5%で多く、他の治療は少数であった。

### 4) 挙児希望のあるPCOS患者の治療

挙児希望があるPCOS患者に、排卵誘発を行う際に使用する薬剤は、クロミフェン92.6%、レトロゾール70.3%、卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hor-

mone: FSH)製剤57.4%、メトホルミン53.4%、hMG製剤32.0%であった(図5)。第一選択として用いたことがある治療方法として、クロミフェン89.2%、レトロゾール59.8%、クロミフェン+メトホルミン32.1%、ゴナドトロピン23.0%、レトロゾール・メトホルミン21.6%の順であった。挙児希望があるPCOS患者に第一選択治療としてレトロゾールまたはクロミフェンを用い、排卵が起きなかった場合に次に行う治療として、非肥満例では、もう一方の内服薬、ゴナドトロピン療法などが選択され、肥満例では内服薬(レトロゾールまたはクロミフェン)とメトホルミンの併用が上位を占めていた。また、Assisted Reproductive Technology (ART)は4~5位であった。挙児希望があるPCOS患者に第一選択治療としてレトロゾール単独で排卵誘発を複数回行い、排卵したが妊娠しない場合に次に行う治療として、ART49.8%、ゴナドトロピン療法36.9%、クロミフェン単独療法25.4%となっていた。一方挙児希望があるPCOS患者に第一選択治療としてクロミ

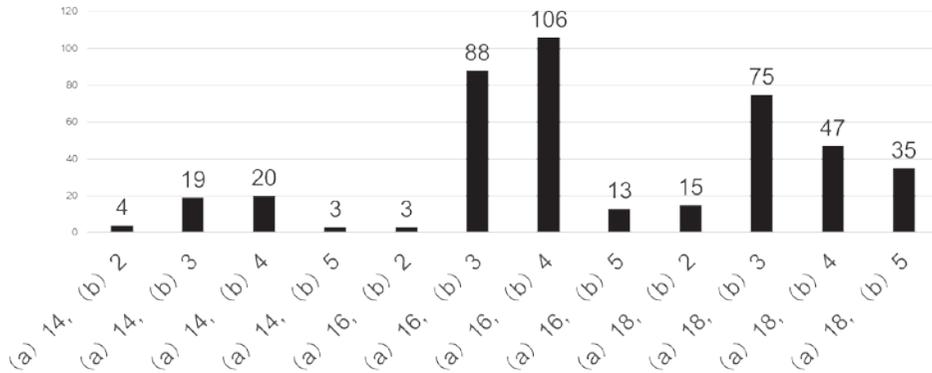


図6 挙児希望があるPCOS患者において、排卵誘発中のhCG投与のキャンセル基準「卵泡平均径(a)mm以上の卵泡が(b)個以上」(有効回答者数436人)

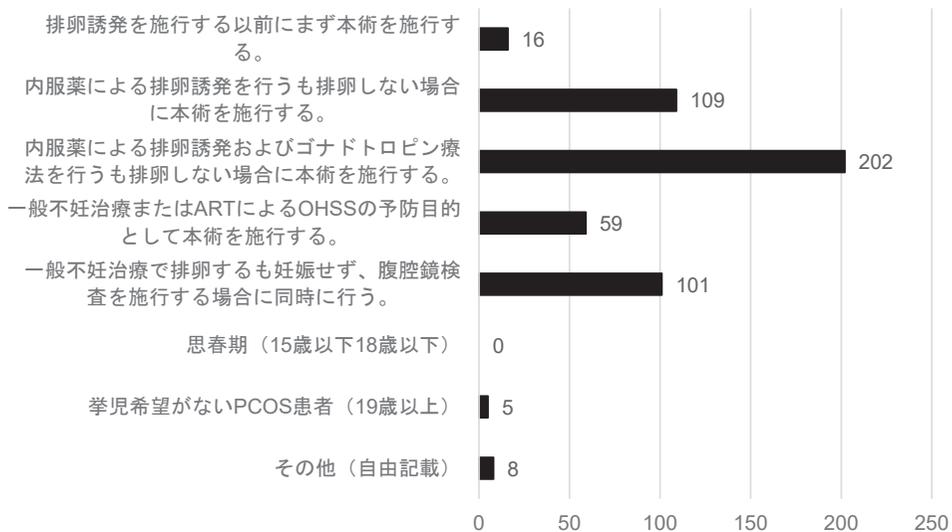


図7 腹腔鏡下卵巣開孔術を施行する目的(複数選択可)(有効回答者数332人)

フェン単独で排卵誘発を複数回行い排卵したが妊娠しない場合次に行う治療としては、レトロゾール単独療法44.6%、ART 42.1%、ゴナドトロピン療法39.4%を次に選択するとの回答であった。レトロゾールの優位性が認識されている結果となった。挙児希望があるPCOS患者にゴナドトロピン療法を行う際、63%が第1周期において「低用量漸増法」を用いているとの回答であった。排卵誘発中の挙児希望があるPCOS患者において、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotropin : hCG)製剤投与のキャンセル基準として16mmが4個以上、16mmが3個以上、18mmが3

個以上、18mmが4個以上、18mmが5個以上の順となっていた(図6)。

5) 腹腔鏡下卵巣開孔術についての実施状況と方法

回答者の22.6%が、直近3年間に腹腔鏡下卵巣開孔術を行っていた。どのような目的で腹腔鏡下卵巣開孔術を施行するかとの問いに対しては、内服薬による排卵誘発およびゴナドトロピン療法を行うも排卵しない場合に本術を施行するが60.8%、内服薬による排卵誘発を行うも排卵しない場合に本術を施行するが32.8%、一般不妊治療で排卵するも妊娠せず、腹腔鏡検査を施行する場合に同時に行うが30.4%、一般不妊

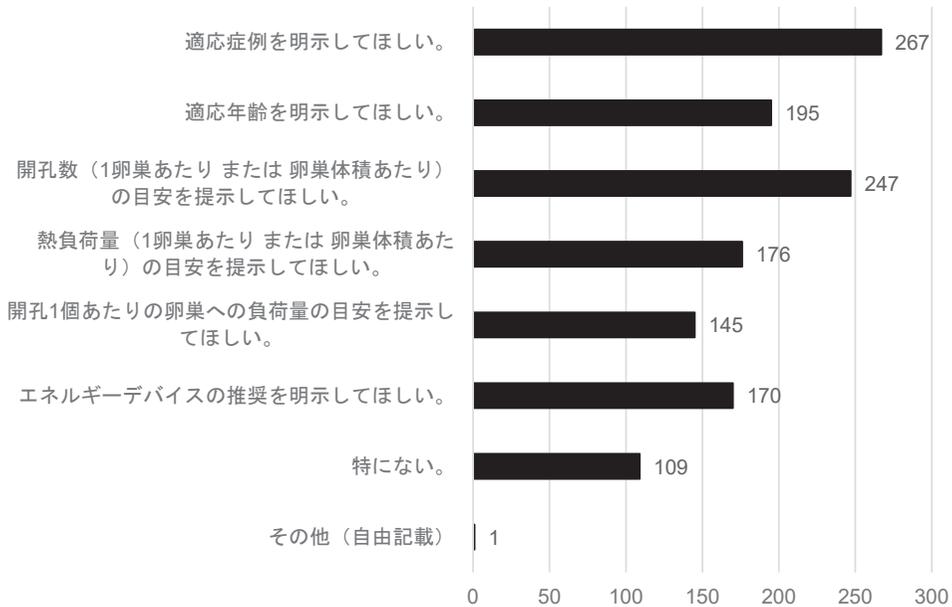


図8 今回の腹腔鏡下卵巣開孔術に関連した要望(複数回答可)(有効回答者数456人)

治療またはARTによる卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS)の予防目的として本術を施行するが17.8%となっていた(図7)。

片側当たりの開孔数は、10~19個が最も多く(34%)、決めていない(29%)、20~24個(14%)の順となっていた。腹腔鏡下卵巣開孔術を施行しても自然排卵が起きなかった場合に、次にどの治療を行うかとの問いには、ART(57.9%)、レトロゾール(35.5%)、クロミフェン(34.2%)、ゴナドトロピン療法(32.9%)の順となっていた。腹腔鏡下卵巣開孔術を施行し自然排卵は起きるが妊娠しなかった場合に、次にどの治療を患者に提示するかとの問いには、ART(75.2%)、ゴナドトロピン療法(24.8%)、クロミフェン療法(22.1%)、レトロゾール療法(21.8%)とARTに移行する機会が多いことが明らかとなった。

今回の治療指針の改定で、腹腔鏡下卵巣開孔術に関連した内容に関する要望を問うと、適応症例を明示してほしい(58.6%)、開孔数(1卵巣あたり、または、卵巣体積あたり)の目安を提示してほしい(54.1%)、適応年齢を明示してほしい(42.8%)、熱負荷量(1卵巣あたり、または、卵巣体積あたり)の目安を提示してほしい(38.6%)、エネルギーデバイスの推奨を明示してほしい(37.3%)、開孔1個あたりの卵巣への負荷量の目安を提示してほしい(31.8%)が高い割合であった。腹腔

鏡下卵巣開孔術の治療において多くの項目について標準化を望んでいると考えられた(図8)。

#### 6) 生殖補助治療を施行する際の治療内容

PCOSの患者に体外受精を行う際の主な卵巣刺激法については、Progestin Primed Ovarian Stimulation (PPOS)法52.8%、アンタゴニスト法25.8%でその他は少なかった。PCOSの患者にロング法・ショート法以外で卵巣刺激を行う際に主に用いるmaturation trigger(卵成熟惹起)については、GnRHアゴニスト製剤(単回または2回投与)が55.2%と最も多く、それ以外の遺伝子組み換えhCG製剤(250 $\mu$ g)16.3%、hCG製剤(5,000単位未満)10.4%、Dual trigger(hCG+GnRHアゴニスト)9.0%、hCG製剤(5,000~10,000単位)7.7%と少数であった。OHSSの予防を行う判断基準として、発育卵胞数81.9%、maturation trigger(卵成熟惹起)時のエストラジオール値73.8%、過去にOHSSを発症した例57.0%、獲得卵子数39.8%、PCOSの全例32.6%、anti-Müllerian hormone/Antral Follicle Count (AMH/AFC)値29.9%であった。保険診療で不妊治療を行っているPCOSの患者に卵巣刺激を行う際にOHSS予防のために行っている方法については、全胚凍結97.2%、採卵後のカベルゴリン追加87.8%、新鮮胚移植後に黄体補充として行っているhCG製剤投与の中止70.6%、採卵後のレトロゾール追加55.7%、

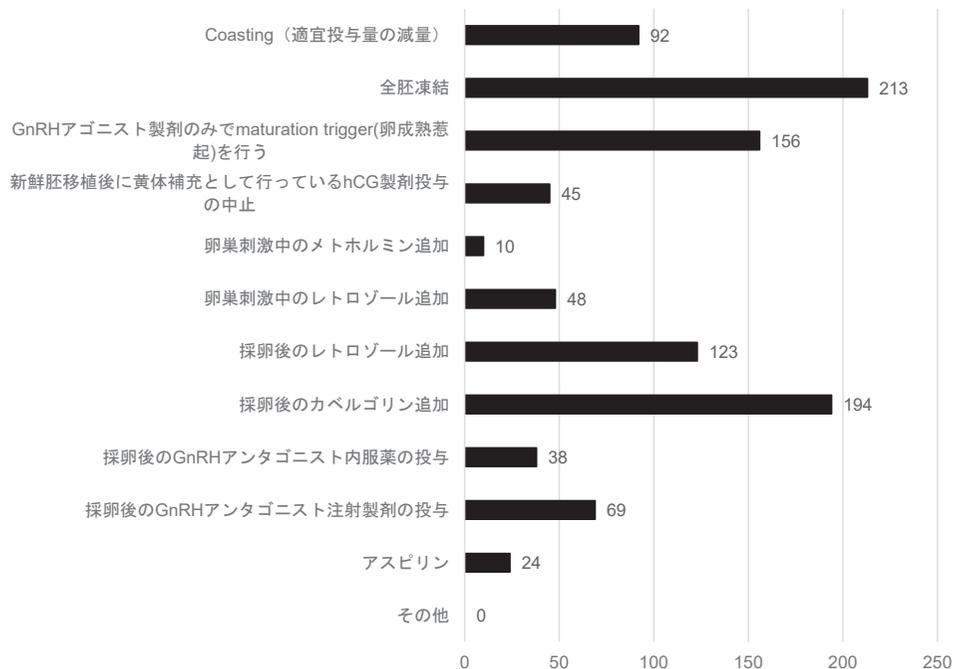


図9 保険診療で不妊治療を行っているPCOSの患者に卵巣刺激を行う際にOHSS予防のためにに行っている方法(有効回答者数219人)

Coasting(適宜投与量の減量)41.6%となっており(図9)、多くの手法を用いられていることが明らかとなった。

#### 4. 考察と今後の予定

PCOSは、症状や所見の人種差が存在し、その病態も異なる。それに加え、保険診療の状況が国によって差異があることから、必ずしも国際的に統一した治療が行われているとは限らない。我が国では2009年に本会の生殖・内分泌委員会内の小委員会での検討JSOG2009が報告され、現在まで日々の診療に用いられてきた。今回のアンケート結果から今後も日本産科婦人科学会の治療指針が必要と考える会員が多数を占めていることが明らかとなった。その一方でPCOSの治療にJSOG2009を使用している割合も高かったが、産婦人科診療ガイドラインを用いているとの回答の割合が最も高かった。日本産科婦人科学会の治療指針は、日本で実施可能な治療法を示している、治療の流れなどが分かりやすい、日本人のPCOSの病態に即している点が多く、多くの会員から評価されているが、新しい治療法を含んでいる点について評価されているものは少ない状況であった。本点については3年ごとに更新され

るガイドラインの優位性があると考えられる。また、例えばJSOG2009で記載されている腹腔鏡下卵巣開孔術の方法論について、多くの会員が熟知していないと思われる結果となった。ガイドラインにおいては情報量の制約があり、そこに記載されていないが、有効性があり、かつ会員が欲している治療内容・方法について紹介していく必要がある。このような点からも今回、新しいエビデンスに基づいた治療法を紹介する本治療指針の改定には妥当性があると考えられる。

挙児希望のないPCOS患者に対しては、月経周期異常(無月経、希発月経、無排卵周期症など)、子宮内膜増殖症予防、尋常性ざ瘡(にきび)、多毛、肥満、耐糖能異常の症状に対して治療が行われていた。しかしながら、多くの会員が、月経周期異常のみならず、尋常性ざ瘡(にきび)や多毛などのアンドロゲン過剰症、長期的な予後に関係する子宮内膜増殖症予防に対しても治療対象であると認識している一方、PCOSの病態に深く関わる肥満に対しての治療を行っている割合が低かった。肥満の改善は、排卵周期の回復を促すのみではなく、長期的生命予後を改善する。このことから肥満を認めるPCOSの治療において肥満の治療を行う

こととその方法を周知することが本改定では必要であると考えられた。月経周期異常の治療として、OC/LEP, Holmstrom 療法, 子宮内膜増殖症予防にも Holmstrom 療法, OC/LEP が主に用いられていた。アンドロゲン過剰症に対する治療には主に OC/LEP が用いられ、特に第4世代が多く用いられていることが明らかとなった。

PCOS 新診断基準(2024)では注記に思春期条項が設けられ、月経周期異常とアンドロゲン過剰症または LH 高値という内分泌異常の2項目を共に満たす場合に「PCOS 疑い」、いずれか1項目のみを満たす場合に「PCOS リスク」とすることが記載された。また、PCOS の早期診断と早期からの医学的介入は健康管理に有益であることから、思春期「PCOS 疑い例」、および「PCOS リスク例」には、適切な指導、対症療法および経過観察を行うこととなっている。今回のアンケート調査では、挙児希望のない PCOS 患者と同様に思春期症例に対して月経周期異常とアンドロゲン過剰症の治療を行っている割合が高かったが、肥満に対する治療を行っている割合が低かった。肥満に対する取り組みを明示する必要があると考えられた。

挙児希望のある PCOS 患者の治療については、薬物療法において第一選択としてクロミフェン、レトロゾールを用いるものが多かった。レトロゾールの使用が、一般診療においても浸透してきていることが明らかとなった。治療費用に関して劣るもののレトロゾールの治療効果における優位性についてさらに言及していく必要があると考えられた。メトホルミンについては、半数程度にしか使用がされていなかった。その適応、有効性、副作用について言及し安全に使用できるようにより具体的な方法を示すことが必要であると考えられた。ゴナドトロピン療法を行う際に第1周期で低用量漸増療法が用いられている場合が多かったが、hCG の投与をキャンセルする場合の基準については、JSOG2009 に示した方法が最も多く用いられているもののばらつきが認められた。今回の改定でも低用量漸増療法の有効性と管理方法について示す必要があると考えられた。

腹腔鏡下卵巣開孔術については、内服及び注射による排卵誘発剤に効果が認められない場合に最も実施されていた。また、腹腔鏡下卵巣開孔術の施行に際しての適応症例を明示してほしい、開孔数(1卵巣あたりまたは卵巣体積あたり)の目安を提示してほしい、適応年齢を明示してほしい、熱負荷量(1卵巣あたり また

は卵巣体積あたり)の目安を提示してほしい、エネルギーデバイスの推奨を明示してほしい、開孔1個あたりの卵巣への負荷量の目安を提示してほしいなどの会員からの要望が多くこれらを指針で示す必要があると考えられた。

PCOS の患者に体外受精を行う際の主な卵巣刺激法については、PPOS 法、アンタゴニスト法が多く用いられており、胚凍結を前提として患者負担の減少や maturation trigger の選択により OHSS を予防できるように施行されていると考えられた。OHSS の予防については、具体的には全胚凍結、採卵後のカベルゴリン追加、新鮮胚移植後に黄体補充として行っている hCG 製剤投与の中止、採卵後のレトロゾール追加、coasting(適宜投与量の減量)などが実施されていた。体外受精施行者は、生殖医療専門医あるいはそれを目指している医師が実施していることから最新の治療をよく取り入れ予防策に努められていると考えられた。

令和6年度は、PCOS 治療に関する新しいエビデンスを収集するとともに上記のアンケート調査を基に学会員に必要と考えられる情報をわかりやすく提供できるように治療指針を改定する予定である。

#### 【文 献】

- 1) 久保田俊郎, 荻原稔, 小辻文和, 原田省, 藤原敏博, 松崎利也, 吉木尚之. 日本産科婦人科学会雑誌 2009; 61: 902-91

#### Ⅵ. 子宮腺筋症病巣除去術の患者レジストリのプラットフォーム作成小委員会

委員長: 廣田 泰

委員: 熊澤由紀代, 北島道夫, 左 勝則,

太田啓明, 入山高行, 近藤英治,

竹田 純

研究協力者: 西田正人, 松尾光徳

##### 1. 本小委員会の背景

子宮腺筋症は子宮内膜類似組織が子宮筋層内にでき月経痛・過多・不妊・流産をきたす疾患で、30~40代女性が罹患する。病巣が正常筋層内に複雑に入り込み正常筋層と分離除去が難しく従来子宮摘出が唯一の手術法であった。ライフスタイルの変化で妊孕能温存希望の子宮腺筋症患者が増加し、子宮温存を目的とした腺筋症治療が必要になった。挙児希望の子宮腺筋症患者には腺筋症合併の状態で妊娠してもらわざるを得ない一方で、腺筋症合併妊娠では流産、早産、妊娠高

血圧症候群、前置胎盤などの周産期リスクが高いことが判明している。そのため挙児希望の子宮腺筋症患者に対して妊孕能温存を目的として病巣を除去し子宮を縫合・修復する子宮腺筋症病巣除去術が施行されるようになり、その手術数で日本は世界最多である。先進医療Aとして2023年3月まで全国6施設で施行されていた高周波切除器を用いる方法だけでなく、用いない方法でも術後症状の改善が得られることからその効果の本質が使用器械によらず病変切除であると推測される。後方視的検討で流産率低下、生産率改善の報告は散見されるが、前向き研究は少なく術式毎の治療予後は明らかでない。また術後妊娠では子宮破裂や癒着胎盤等による周産期予後不良が懸念されている。これらの課題を克服して保険適用の手術として有効性・安全性を担保するために、術式毎に手術予後を長期的にフォローアップし術後妊娠を含めた情報収集を可能にする体制構築が必須と考えられる。

## 2. 目的

本研究は、腺筋症患者レジストリのプラットフォームを構築し、治療予後を長期的に追跡することを目的とする。術式毎の有効性・安全性、不妊合併症例の術後妊孕能改善効果、術後妊娠の周産期合併症などの重要課題についてのエビデンスを創出して当該手術の臨床的位置づけを明らかにし、子宮腺筋症の治療指針策定に繋げたい。

## 3. 事業計画

### 1) 事業計画① 子宮腺筋症病巣除去術実施施設のネットワーク構築

後方視的研究、患者レジストリ構築のため、子宮腺筋症病巣除去術実施施設のネットワークを構築する。施設ネットワークを構築し研究の参加施設を最大化する(10~20施設を予定)。多施設共同で病巣除去術の各種術式毎に診療情報を収集し解析する体制を確立する。

### 2) 事業計画② 子宮腺筋症病巣除去術患者に関する後方視的な臨床情報収集・解析

計画①で確立した病巣除去術実施施設ネットワークを用い、当該手術の臨床情報を後方視的に収集・解析する。病巣除去術患者から、妊娠分娩歴、主訴・症状、治療歴、画像情報、治療予後、術後妊娠の周産期予後などの情報を系統的に収集する。

### 3) 事業計画③ 子宮腺筋症病巣除去術患者レジストリのプラットフォーム作成(2023~2024年度)

臨床的には手術予後を長期的に追跡でき、基礎的には患者検体を共有し大規模研究として利用可能にする

ために、腺筋症患者レジストリのプラットフォームを作成する。腺筋症患者のデータシェアリングが可能な情報統合基盤を構築し、情報収集の効率化や品質保証、情報へのアクセス向上、共同研究や国際連携の促進、診断・治療への還元、患者のQOL向上が期待される。制限公開データは公開データベースへの登録を行い、非制限公開データは腺筋症レジストリとしてウェブサイトへの情報公開を行うことで、データの二次利用や第三者研究機関との共同研究の促進につなげる。バイオリポジトリや検体の遺伝子情報バンクなども同じプラットフォームに乗せられるため、患者レジストリプラットフォーム作成の際には、子宮腺筋症検体のバイオリポジトリと遺伝子情報バンクのプラットフォーム作成も同時に試みる。

## 4. 活動報告

子宮腺筋症病巣除去術が2023年3月に先進医療Aの登録から除外され、自費以外で本術式を行うことが困難となった。

「妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者に対する子宮腺筋症病巣除去術の有効性・安全性評価を検討する多施設前向き共同研究」を立ち上げ、さらに事業計画②・事業計画③と合わせ、子宮腺筋症病巣除去術の保険収載にするためロードマップの要と位置付け、2024年3月に開催された先進医療委員会にて先進医療Aとして「適」との評価を受けた。

事業計画②のための一次・二次調査の調査票の作成を行い、現在倫理委員会にて評価中である。

## VII. 本邦の不妊症患者における潜在性甲状腺機能低下症治療介入の実態調査小委員会

委員長：大須賀智子

委員：岸 裕司、桑原慶充、黒田恵司、  
田村 功、浦田陽子、荒田尚子、  
吉原 愛

研究協力者：長谷川祐子

### 1. 背景と目的

甲状腺機能低下症は不妊症のスクリーニング検査時にTSH(甲状腺刺激ホルモン)高値からしばしば発見される。甲状腺機能低下症は、顕性(TSH高値かつfreeT4低値)、潜在性(TSH高値、freeT4正常範囲)に分類される。アメリカ甲状腺学会のガイドライン<sup>1)</sup>では、挙児希望の顕性甲状腺機能低下症に対し、胎児の神経発達への影響を鑑み妊娠に先立ちLT4(レボチロキシン)補充による甲状腺機能の是正を推奨している。一方

潜在性甲状腺機能低下症では、十分な根拠が無いながらも ART(生殖補助医療)妊娠を目指す女性には TSH <2.5mIU/L になるように LT4(レボチロキシン)補充を行うことを推奨、他方非 ART 妊娠を目指す女性で甲状腺自己抗体陰性の場合には LT4 補充のエビデンスは十分ではないとしている。ヨーロッパ甲状腺学会のガイドライン<sup>2)</sup>では、ART に先立ち、TSH 4.0mIU/L を超える場合に LT4 補充を行うこと、TSH 2.5~4.0mIU/L で甲状腺自己抗体陽性の場合、症例ごとに LT4 補充の必要性を検討することを推奨している。これらを受け、本邦では、不妊患者において TSH 高値が認められた際、TSH >2.5mIU/L で積極的に LT4 補充を行う施設、専門科へ紹介する施設、TSH が測定上限以上であれば LT4 補充を行う施設等、施設によって対応が様々である。また、甲状腺機能は正常だが、甲状腺自己抗体を認める女性への LT4 補充についても多くの議論がある。さらに、ヨウ素摂取がアメリカやヨーロッパより多い本邦におけるエビデンスの集積も望まれる。また、子宮卵管造影による甲状腺機能への影響も指摘されている<sup>3)</sup>が、造影剤についての配慮や甲状腺ホルモン値検査実施については施設間でのばらつきがある。

このような現状を踏まえ、本調査では、不妊症患者における TSH 値や甲状腺自己抗体検査結果と LT4 補充の実態を把握、本邦の不妊女性における潜在性甲状腺機能異常とそれに対する治療介入が妊孕能へ与える影響を調査することを目的とする。

## 2. 方法と実施事業

一次調査として、不妊治療実施施設で治療にあたる医師を対象としたウェブ回答によるアンケート調査により、不妊症患者における潜在性甲状腺機能低下症についての対応に関する実態調査を行う。委員会での検討により、質問項目として、不妊患者における TSH, freeT4, freeT3, 甲状腺自己抗体検査実施の有無、費用負担について(保険/自費)、各測定キット名、タイミング、回数、結果による治療介入の有無、方法(カットオフ値、自己抗体陽性を考慮するかどうか)、専門科への紹介の有無、子宮卵管造影時に用いる造影剤の種類、検査前の甲状腺機能検査の有無等を設定した。また、会員の負担軽減のため、「保険適用による生殖補助医療

への影響に関する実態調査(保険適用後調査)」で得られた施設情報を共有し、解析に利用する。当既存情報の利用を含め、多機関共同研究として名古屋大学大学院医学系研究科/医学部附属病院観察研究専門審査委員会への申請を行った。

一次調査終了後、二次調査として、潜在性甲状腺機能低下症への治療介入が妊孕能に与える影響について個別調査を行う。

## 3. まとめと今後の予定

2023 年末に、Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine より、8 年ぶりに不妊症患者における潜在性甲状腺機能低下症についてのガイドラインが更新発表され<sup>4)</sup>、潜在性甲状腺機能低下症と不妊や流産との関連や治療介入については消極的な記載となっている。当委員会では今後ヨウ素摂取の比較的多い本邦のデータを取得することで、妊娠を希望する女性の管理への寄与をめざす。

## 【文 献】

- 1) Alexander EK, Pearce EN, et al, 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar ; 27(3) : 315-389.
- 2) Poppe K, Bisschop P, et al, 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb ; 9(6) : 281-295.
- 3) Kaneshige T, Arata N, et al, Changes in serum iodine concentration, urinary iodine excretion and thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium (lipiodol). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar ; 100(3) : E469-72.
- 4) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population : a guideline. *Fertil Steril*. 2023 Dec 30 : S0015-0282(23)02109-X.