

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、常置的事業を含めて次の8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。

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5~6年度の2年間で、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) 本邦における胚の凍結保存と放棄に関する提言(案)の検討。

【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】

1. はじめに

日本産科婦人科学会(以下、学会)は、2014年、「医学的適応による未受精卵子、胚(受精卵)、卵巣組織の凍結保存に関する見解」¹⁾(以下、文献1とする)を発売した。その後、医学的適応による卵子凍結等とは別に、

いわゆる“社会的卵子凍結保存”が実施されるようになった。これを受け、「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」²⁾(以下、文献2とする)が、エキスパートオピニオンとして生殖・内分泌委員会報告により発表された。

しかし、現在行われている未受精卵子凍結による妊孕性温存の適応については、学会の現行の見解や意見だけでは十分に対応できない状況となっている。そこで本小委員会では、未受精卵子凍結保存の適応を中心に、関連する用語の整理について議論を行ったため、ここに報告する。

2. 未受精卵子凍結保存に関する医学的適応の用語の現状と問題点

1) 医学的適応の有無と未受精卵子凍結保存に関する現状

学会がこれまでに公表している、医学的適応の有無と未受精卵子の凍結保存に関する文献¹⁾および文献²⁾に記載されている内容を以下に整理する。

(1) 医学的適応による未受精卵子凍結保存(文献1)

医学的適応とは、悪性腫瘍などの治療(手術、抗がん剤、放射線治療など)によって卵巣機能低下が懸念される場合に、妊孕性低下を予防する目的で適用されるものである。この見解には、悪性腫瘍による卵巣機能低下と悪性腫瘍以外の治療による卵巣機能低下の両者が含まれるが、悪性腫瘍以外の疾患に関して具体的な記載はない。

(2) 医学的適応のない未受精卵子凍結保存(文献2)

文献2は学会の見解ではなく、生殖・内分泌委員会報告として発表され、医学的適応に対し、医学的適応

のない場合の未受精卵子の凍結保存について言及している。具体的には、2つの医学的適応のない事例が取り上げられている。一つは、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対して自己希望により未受精卵子の凍結保存を行う、社会的卵子凍結保存である。もう一つは、ターナー症候群などの早発閉経患者に対する卵巣組織および未受精卵子の凍結保存である。

2) 医学的適応の有無と未受精卵子凍結保存の用語に関する問題点

文献1および文献2では、医学的適応のある場合と医学的適応のない場合の未受精卵子凍結保存に関する考えが述べられている。しかしながら、文献1の見解では悪性腫瘍と悪性腫瘍以外の疾患に対する治療を想定しているものの、悪性腫瘍以外の疾患に関する具体的な言及は存在しない。一方、文献2の医学的適応のない場合では、社会的卵子凍結保存への注意喚起が主な目的と考えられ、悪性腫瘍などの治療介入ではない事例としてターナー症候群のみが記載されており、十分とは言えない。

3) 未受精卵子の凍結保存による妊孕性温存の適応に関する用語について

未受精卵子の凍結保存における妊孕性温存の適応に関する用語を分類することは重要である。文献1および文献2では、未受精卵子の凍結保存による妊孕性温存を医学的適応の有無で分類しているが、その他の分類も可能である。

(1) 緊急性の有無による分類

久具は、妊孕性温存の緊急性の有無による分類を提唱している³⁾。緊急性とは、女性が妊孕性温存を決定するまでの時間的猶予があるか否かを指し、悪性腫瘍などの治療による卵巣機能低下は緊急凍結保存に分類される。一方、社会的卵子凍結保存は緊急性が低く、計画的凍結保存に分類される。

(2) 医学的適応の細分類

医学的適応による未受精卵子の凍結保存は以下のように定義することが可能である。医学的適応 (medical indication) とは、何らかの疾患がある場合に行う妊孕性温存を指し、それ以外に該当する場合は非医学的適応 (non-medical indication) とする。

未受精卵子の凍結保存における医学的適応を“何かしらの疾患がある場合”と定義すると、将来の妊孕性低下を起こす条件には、以下の3つのケースが想定される。①悪性腫瘍の治療介入例、②悪性腫瘍以外の治療

介入例、③悪性腫瘍以外の治療非介入例。

①悪性腫瘍に対する治療介入例は、手術、抗がん剤、放射線治療などによる卵巣機能低下であり、その理解は容易である。②悪性腫瘍以外の治療介入例は、卵巣機能低下を引き起こす薬物療法や手術療法を行う悪性腫瘍以外の疾患が想定される。卵巣機能低下を引き起こす薬物療法の代表としてシクロホスファミドが挙げられる。シクロホスファミドを用いる悪性腫瘍以外の疾患には、全身性エリテマトーデスなどのリウマチ性疾患やネフローゼ症候群がある。また、卵巣腫瘍の手術は、正常卵巣組織の摘出を伴うことが多く、卵巣機能が低下する可能性があるため、悪性腫瘍以外の治療介入例と考えられる。③悪性腫瘍以外の治療非介入例は、様々な疾患が想定可能である。文献2では、早発閉経を引き起こす疾患としてターナー症候群に言及しているが、早発卵巣機能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) も同様に該当する可能性がある。ただし、すべてのPOI患者が未受精卵子凍結の適応になるかについては、POIリスク予見性の観点から慎重な議論が必要である。

(3) その他の分類

未受精卵子の凍結保存に関して、時間経過を基準とした分類も考えられる。すなわち、時間依存的な卵巣機能低下に対する凍結保存と、そうでないものに分類することができる。

具体的に、時間依存的卵巣機能低下とは年齢の増加による卵巣機能の低下を指し、社会的卵子凍結保存の多くは、この時間依存的卵巣機能低下を予測した上で行われると考えられる。加齢が疾患ではないとすれば、社会的卵子凍結保存は医学的適応ではなく、非医学的適応による計画的な卵子凍結保存であると位置付けられる。

また、時間依存的卵巣機能低下には、現時点では診断されていないものの、将来的に早発卵巣機能不全 (Premature Ovarian Insufficiency, POI) を発症する可能性の高いハイリスク群も含まれる。将来的な展望として、POIの新たなバイオマーカーが開発されれば、POIハイリスク群が疾患として診断される可能性もあり、これにより医学的適応による未受精卵子の凍結保存が実施される可能性も否定できない。

3. おわりに

学会が公表している未受精卵子凍結保存による妊孕性温存に関する見解 (文献1, 文献2) について、現状認識とその問題点を整理した。また、未受精卵子凍結保

表1 関連学会における胚の凍結保存と放棄に関する見解など(がん生殖医療に関するものは除く)

学会	見解など
日本産科婦人科学会	・ ヒト受精胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解 (2024年改訂)
ASRM	・ Disposition of abandoned embryos (2004年, 2013年) ・ Disposition of unclaimed embryos (2021年)
ESHRE	・ The cryopreservation of human embryos (2001年) ・ Ethical Considerations for the cryopreservation of gamete and reproductive tissues for self-use (2004年)

ASRM: American Society for Reproductive Medicine, ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

存による妊孕性温存の適応に関する用語について、様々な視点からの分類を試みた。未受精卵子凍結保存による妊孕性温存は、医学の進歩と社会情勢に伴いさらに複雑化する可能性が高いため、今後も学会はその動向を注視していく必要がある。

【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】

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(令和3~4年度)では、「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、その結果の一部を令和4年度の小委員会報告として発表した。アンケート調査の結果は分析的な研究手法を用いて論文として執筆された。

【本邦における胚の凍結保存と放棄に関する提言(案)の検討】

1. はじめに

現在、我が国のART治療による出生児の90%以上は凍結融解胚移植である。選択的胚凍結の増加が新鮮胚移植の減少と凍結融解胚移植の増加をもたらしている。この方法では、使用しない胚も凍結されるため、ART施設内の凍結保存胚数は年々増加している。

凍結胚の保存期間や放棄に関する取り決めが行われていても、実際の胚の廃棄率は低い。同様の問題は精子凍結にも見られ、配偶子・胚の放棄に関するコンセンサス形成が必要である。

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(令和3~4年度)では、日本、欧州、米国における胚の凍結保存と放棄に関する見解をまとめた報告を行った。その報告を踏まえ、最も頻度の高い胚凍結に関して、本邦における胚の凍結保存と放棄に関する

提言(案)を検討した。

2. 胚の凍結保存および放棄に関する学会の見解の現状と問題点

国内外の関連学会において、配偶子・胚の凍結保存に関する見解を公表しているのは、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つである。この中で、精子やがん生殖医療に関する見解を除外すると、日本産科婦人科学会⁵⁾、ASRM^{6)~8)}、ESHRE⁹⁾の3つの学会が胚の凍結保存と放棄に関する見解を公表している(表1)。

日本産科婦人科学会の「ヒト受精胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」⁵⁾における、胚の保存期間と放棄に関する内容とその問題点を表2に示す。問題点として、以下の4点が挙げられる。①保存期間が、許容された保存期間が女性の生殖年齢を超えないと解釈して良いか不明確である。②女性の生殖年齢に関する具体的な年齢の定義がされていない。③定期的な保存の継続に関する文言の記載がされていない。④凍結された卵子・胚の放棄に関する具体的な要件の記述がない。さらに、体外受精治療などの生殖補充医療が2022年から保険診療となり、凍結保存維持管理料の算定が保険診療開始当初は3年間であったが、現在はその期間が撤廃されている。これに伴い、新たな対応が求められている。

海外の学会では、ASRMとESHREが胚の凍結保存と放棄に関する見解を示している(表3)。ASRMでは、3つのcommittee opinion^{6)~8)}の中で、凍結胚が使用されない状況について詳細に記載している。凍結胚が“放棄された胚”と見なすことができる基準として以下の6つの項目を挙げている。①カップルのいずれかの死

表2 ヒト受精卵および卵子の凍結保存と移植に関する見解および保険診療の現状とそれらの問題点

現状		問題点
見解	保険診療	
<ul style="list-style-type: none"> ART 実施登録施設は、被実施者夫婦に本法の内容、問題点、予想される成績、目的を達成した後の残りの受精卵または卵子、および許容された保存期間を過ぎたものの取り扱い等について、事前に文書を用いて説明し、了解を得たうえで同意を取得し、同意文書を保管する。 受精卵の凍結保存期間は、被実施者が夫婦として継続する期間であって、かつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。 	<ul style="list-style-type: none"> 凍結保存維持管理料で1年毎の更新が年齢制限なく可能 	<ol style="list-style-type: none"> 保存期間について、許容された保存期間が女性の生殖年齢を超えないと解釈して良いか。 女性の生殖年齢に関する具体的な年齢の定義がされていない。 定期的な保存の継続に関する文言の記載がない。 凍結された卵子・胚の放棄に関する具体的な要件の記述がない。 保険診療における、「凍結保存維持管理料」では算定の規定が、当初3年間とされていたが、現在は撤廃されている。

表3 ASRM と ESHRE の胚の凍結保存と放棄に関する見解

学会	胚の凍結保存と放棄に関する見解	内容
ASRM	<ul style="list-style-type: none"> Disposition of abandoned embryos (2004年, 2013年) Disposition of unclaimed embryos (2021年) 	<ul style="list-style-type: none"> 「放棄された胚 (unclaimed embryos)」について、その定義、およびその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る。 生殖医療提供施設が5年間患者に連絡を取る努力をしたにもかかわらず音信不通の場合には、胚を破棄することが倫理的に問題はないとする内容。
ESHRE	<ul style="list-style-type: none"> The cryopreservation of human embryos (2001年) Ethical Considerations for the cryopreservation of gamete and reproductive tissues for self-use (2004年) 	<ul style="list-style-type: none"> 5年間の保管の後に、希望により5年の延長を許可(計10年) 3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) 医学的に妊娠を進められる年齢を保存期間の上限とする。

ASRM : American Society for Reproductive Medicine, ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

表4 放棄され胚の定義とその取り扱い (ASRM committee opinion)

	2004 committee opinion Disposition of abandoned embryos	2013 committee opinion Disposition of abandoned embryos	2021 ethics committee opinion Disposition of unclaimed embryos
使用されない(放棄され、使用の請求がされない)状況	①死亡、②離婚、③パートナーシップの解消、④破棄同意が能力的に困難、⑤保管料の不払い、⑥施設との音信不通		
同意文書作成時の留意点		①放棄された胚を取り決めること ②放棄された胚の保持と破棄についての指針の明文化	請求されない胚について、その定義、その胚の保持と破棄についての指針を伝え、関係する州の法規に従う
音信不通の際の胚の取り扱い	音信不通の状態が一定期間続く場合には、胚の破棄する旨を同意書に記載することを推奨(5年間の連絡でも音信不通の場合が例)		施設固有の方針がない場合には、ART 施設の努力にもかかわらず、一定期間音信不通の場合に、請求されない胚とみなす(5年間の連絡でも音信不通の場合が例)

ASRM : American Society for Reproductive Medicine

亡、②離婚、③パートナーシップの解消、④破棄同意が能力的に困難、⑤保管料の不払い、⑥施設との音信不通。一方、ESHRE では、がん生殖医療を除く場合、

胚の凍結期間が最大10年間と定めている。

3. 本邦における胚の凍結保存と放棄に関する提言(案)作成の要点

現在の「ヒト受精卵および卵子の凍結保存と移植に関する見解」に記載されるべき事項として、凍結胚の絶対的放棄基準および放棄された胚と見なす基準が挙げられる。

以下の要件に該当する場合、凍結胚は絶対的に放棄されるものとみなされる。①被実施者(夫婦または事実婚のカップル)からの胚の放棄の意思が表明された場合、②被実施者である夫婦またはカップルのいずれかの死亡、③離婚またはパートナーシップの解消、④被実施者(女性)が生殖年齢を超えた場合。

一方、放棄された胚と見なす基準は、ASRMのcommittee opinion^{6)~8)}を参考にすると、以下の要件が挙げられる。①保管料の不払い、②施設との音信不通。特に、施設側が被実施者に対して5年間連絡を試みても応答がない場合、その胚を放棄されたものと見なす基準とすることが一案となる。

その他の重要事項として、以下の点が挙げられる。

①凍結胚の棄損と保管継続不可能と成る場合に関する免責事項の明記、②定期的な保存継続の意思確認のための受診の義務化、③凍結保存期間と放棄に関する事項についての事前説明と文書による同意の取得。これらの点を明確にすることで、ART施設における適切な胚管理およびリスク軽減につながることが期待される。

4. おわりに

本稿では、実臨床において最も頻度の高い胚の凍結保存および放棄に関する現状とその問題点を整理し、それに伴う留意点をまとめた。本稿が、ART施設における凍結胚の適切な管理およびリスク軽減の一助となれば幸いである。

【文 献】

- 1) 日本産科婦人科学会. 日産婦誌. 2014; 66: 1882-1884
- 2) 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
- 3) 久具. 日産婦誌. 2020; 72: 1157-1164
- 4) 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システム構築に関する小委員会. 日産婦誌. 2023; 75: 612-617
- 5) 日本産科婦人科学会. 日産婦誌. 2024; 76: 777
- 6) Ethics Committee of the American Society for

Reproductive M. Disposition of abandoned embryos. Fertil Steril, 82 Suppl 1: S253, 2004.

- 7) Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Disposition of abandoned embryos: a committee opinion. Fertil Steril, 99: 1848-1849, 2013.
- 8) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Disposition of unclaimed embryos: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril, 116: 48-53, 2021.
- 9) Shenfield F, Pennings G, Sureau C, et al. II. The cryopreservation of human embryos. Hum Reprod, 16: 1049-1050, 2001.

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

2022年にFIGOはHyPO-Pと呼ばれる新たな排卵障害分類を提唱した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)および多嚢胞性卵巣症候群PCOS、第二層は、“GAIN-FIT-PIE”(Genetic, Autoimmune, Iatrogenic, Neoplasm, Functional, Infectious, Inflammatory, Trauma and Vascular, Physiological, Idiopathic, Endocrine)という原因疾患で、二層に層別化されている。異常子宮出血AUBの分類と同様にRAND Delphi法により国際的に整備された本システムの運用は基礎情報が明確でない。また、日常診療においてどの程度排卵障害の症例が病院を受診するのかについては明らかになっていない。

PCOSは、思春期症例(初経後8年、概ね18歳未満)では卵巣所見およびAMHを用いず、1: 月経周期異常と3: アンドロゲン過剰症またはLH高値の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」とする新しい診断基準(2024)²⁾が発出された。20歳頃の若年女性群コホートにおいて思春期PCOS疑い症例の臨床的背景を明らかにすることを目標とした。

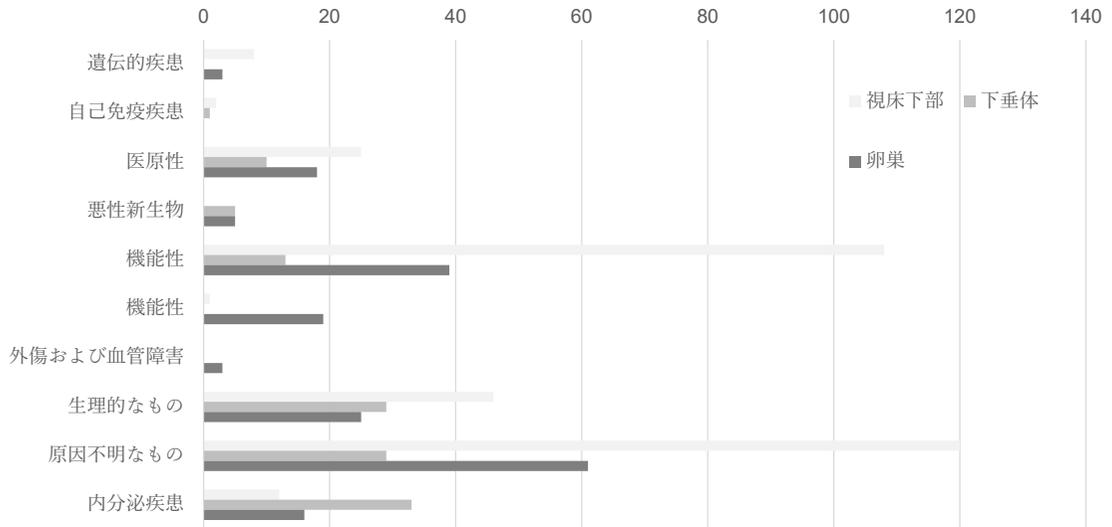


図1 HyPO-P システムによる排卵障害分類の最終結果

2. 方法

1) 2023年10月～2024年2月末までの期間で全国各地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に関する臨床情報を、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。

2) 太田委員のクリニックに通院する、月経不順などを主訴として受診した15～20歳の該当者219例を検討対象とし、背景因子、採血データ、併存疾患などについて検討した。

3. 結果・考察

1) 最終的に138施設からデータが提供された。任意の連続した4週間での外来初診者数は平均96.6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8.4人であった。視床下部を主座とするものは総計648例、下垂体症例は250例、卵巣は393例、PCOS症例は417例であった(図1)。原因不明、としたものが多く見られることから、判断の基準を示すことが必要と考えられた。

2) 母集団全体をAMH値で四分位に分けてみたところ、AMHと正の相関がみられたのが、貧血、MRIによるPCOM(PCO morphology)所見、月経不順、遅発月経、頻発月経、PMDD、尋常性ざそう、母の高血圧、高コレステロール血症、年齢、Testosterone、PRL、FSH、AMHと負の相関がみられたのが月経困難症と、Hb値であった(表1)。思春期条項でPCOS疑

い、PCOSリスク、と診断される例において、AMH、PCOMはどうなっているかを検討する目的で、18歳未満115例PCOS疑い群に対する検討をおこなった(図2)。父母の健康状態も含めた検討をしたところ、母親にPCOSや高血圧、高コレステロールがある場合、子におけるPCOS疑いとの関連が強かった。また、父親側の生活習慣病(肥満、脂肪肝など)との関係も認められ、遺伝的・環境的因子の双方がPCOSリスクに影響を及ぼすことがコレスポネンス解析やランダムフォレスト解析により明らかにされた(投稿準備中)。

4. まとめ

HyPO-Pシステムについては一次調査のみで終了した形となったが、国内においてHyPO-P分類を適用するにあたっては、各原因疾患の診断をよりわかりやすくしないと、「原因不明」の群が増加してしまう可能性が考えられた。

母親がPCOSを有する場合、第一度近親者である娘においてPCOSがみられやすいという報告は以前からあった³⁾。しかし、今回、詳細に家族歴をとっていたことで、母親がPCOSでない症例においては父親の肥満や代謝疾患がより強く関与するという興味深い結果が得られた。さらに、父母両方にリスク因子が多いほど、子のPCOS疑いへの該当率が高まるという傾向も認められたことから、将来的なPCOSの予防という観点から、両親への生活習慣病をおこなうことがPCOS発症の予防につながりうる可能性が示された。

表1 全母集団の四分位検討

因子	Q1	Q2	Q3	Q4	p 値
年齢	16.00 [10.00, 20.00]	17.00 [12.00, 20.00]	17.00 [13.00, 20.00]	18.00 [11.00, 22.00]	0.007
AMH	1.90 [0.45, 2.75]	3.45 [2.79, 4.20]	5.28 [4.25, 6.44]	8.53 [6.47, 16.19]	<0.001
Testosterone	0.32 [0.05, 0.57]	0.32 [0.05, 0.67]	0.35 [0.05, 1.28]	0.40 [0.18, 0.81]	0.010
PRL	5.70 [2.10, 10.10]	13.70 [2.40, 30.00]	17.50 [6.90, 25.20]	15.80 [8.90, 24.00]	<0.001
FSH	5.70 [3.40, 13.20]	12.30 [4.20, 42.00]	13.40 [6.70, 23.40]	13.60 [7.60, 34.50]	<0.001
LH	5.80 [3.50, 7.30]	5.60 [3.10, 15.80]	5.20 [2.40, 15.30]	5.30 [2.70, 15.40]	0.330
HgA1c	5.10 [4.60, 5.40]	5.20 [4.60, 5.40]	4.80 [4.60, 5.50]	5.10 [4.70, 6.00]	<0.001
Hb	12.50 [11.50, 14.10]	12.10 [5.60, 14.30]	11.90 [6.50, 14.40]	11.80 [7.50, 14.50]	0.002
貧血なし	47 (100.0)	39 (83.0)	28 (59.6)	31 (66.0)	<0.001
あり	0 (0.0)	8 (17.0)	19 (40.4)	16 (34.0)	
PCOM_MRI なし	46 (97.9)	9 (19.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
あり	1 (2.1)	38 (80.9)	47 (100.0)	47 (100.0)	

思春期条項でPCOS疑い、PCOSリスク、と診断される例において、AMH、PCOMはどうなっている？
18歳未満のコホートを用いる

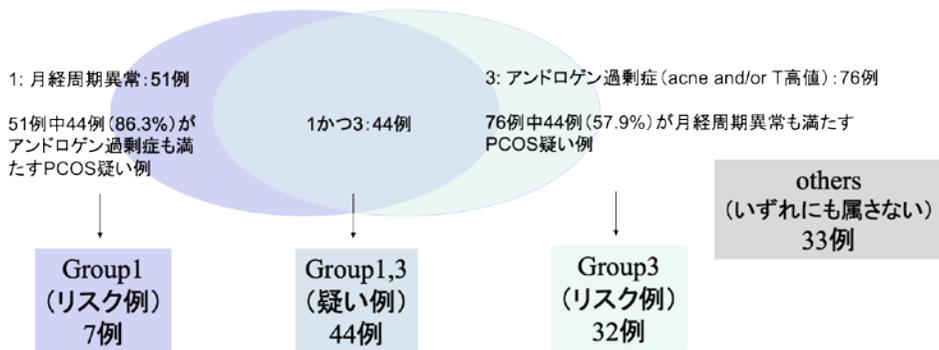


図2 思春期条項1および3を満たす群のベン図

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) Malcolm G. Munro et al., for the FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Re-

productive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Int J Gynecol Obstet.* 2022 ; 159 : 1-20.

- 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(2025年3月11日アクセス)
- 3) Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic Ovary Syndrome : An Evolutionary Metabolic Adaptation. *Reproduction.* 2025 Mar 1 : REP-25-0021. doi : 10.1530/REP-25-0021.

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，和田愛加

1. 背景と目的

本邦における2023年(令和5年)の出生数は72万7,277人，合計特殊出生率は1.20と少子高齢化が急速に進行しつつあり，生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology : ART)の重要性が増している。2022年には全国で年間543,630周期のARTが実施され，このうち生産分娩にまで至った治療周期は105,233周期(19.4%)，77,206人の新生児が誕生している¹⁾。これは2022年の出生数(770,747人)のうち約10%に当たる。

これまでARTは自由診療として展開され，患者への金銭的負担や医療施設への距離が診療の障壁として指摘されてきた²⁾。本邦における保険適用前の実態調査においては，採卵周期開始から妊娠判定までを含めた体外受精一式には40~50万円近く要することが多く(平均値501,284円，中央値500,000円，N=364)³⁾，加えて検査や投薬による薬物治療にも費用がかかる。体外受精は5周期以下の割合が83.9%を占め，その場合は250万円近く要することとなる。2022(令和4)年の1世帯当たり平均の所得は5,242,000円⁴⁾であり，ARTの治療費の経済的な負担はARTへのアクセスにおいて大きな課題となっている。

このような課題を踏まえ，諸外国においてARTへの

経済支援の試みが行われている。医療費が高額な米国では体外受精1周期に要する費用は12,500ドルと見積もられており⁵⁾，保険適用により年齢層に関わらず患者のART利用率は上昇した⁶⁾。本邦においても少子化対策の一環として政府は2022年(令和4年)からARTを含む不妊治療に対して保険適用を行った。しかしその効用はいまだ明らかでなく，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。

そこで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，「生殖医療における技術導入の実態調査」(前回調査)⁷⁾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

保険適用後調査(本調査)では保険適用前調査に回答された437施設(そのうち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)(合計427施設))を対象とし，webを用いた実態調査を行った(慶應義塾大学医学部倫理委員会承認 課題番号2023-1126)。合計283件の回答(回答率66.2%)の回答を得た(調査期間2023年12月1日~2024年1月30日)。調査内容は①医療体制，②生殖医療，③add-ons医療，④患者層の変化とした。

3. 結果

1) 保険適用後の患者数と年齢層の変化

保険適用により患者のARTへのアクセスが改善したかどうかを評価するため，保険適用前後における患者数の推移を解析した。年齢別でみた体外受精を利用する患者数の変化を解析した結果，保険適用内にあたる25~43歳では6.6%(193,183人から205,878人)増加し，とくに25~34歳の範囲で患者数は22.9%(44,144人から54,253人)と有意に増加した一方，保険適用範囲外である44歳以上では16.3%(24,516人から20,523人)と有意に減少した。この結果から，保険適用による経済的な支援は患者のARTへのアクセス向上に寄与した一方，保険適用外の年齢層においては治療の終結を促すことに繋がったと考えられた。

2) 大規模施設への患者の集中はみられたのか？

患者数に影響する施設側の因子として，取り扱い採

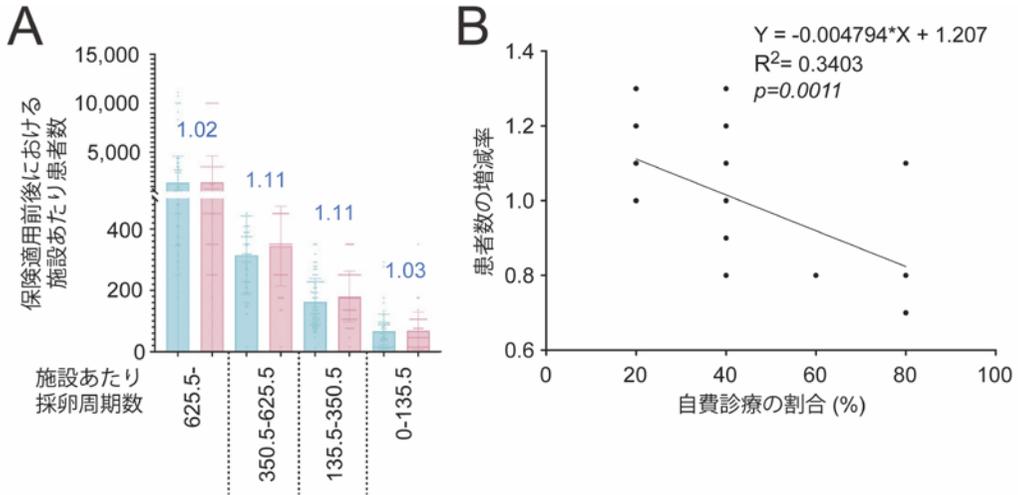


図1 保険適用前後の患者数の推移

A: 取り扱い採卵周期数の四分位ごとの保険適用前後の施設あたり患者数の増減率

B: 取り扱い採卵周期数2,000周期以上の施設における自己負担治療利用率と患者数増加の相関解析

卵周期数が多い大規模なクリニックは患者の人気が高く、保険適用後の割安感もあって患者が集中する可能性が考慮される。そこで保険適用前時点における施設あたりの患者数と採卵周期数を解析した。患者数が増加した施設における平均患者数は $627.0 \pm 1,443.0$ (標準偏差) であり、1施設あたり $742.8 \pm 1,585.4$ 回の採卵周期数を行っていた。一方、患者数が横ばいまたは減少した施設では、保険適用前の平均患者数が $989.7 \pm 2,238.7$ 人と多く、施設あたりの採卵周期数は 654.7 ± 845.0 回であった。つぎに回答施設の保険適用前の採卵周期数について四分位に分け、患者数の増減を評価した(採卵周期数上位25%: 625.5周期以上, 25~50%: 350.5周期以上, 50~75%: 135.5周期以上, 75~100%: 135.5周期未満)。結果、採卵周期数上位25~50%, 50~75%の群はどちらも患者数の増加率が10%を上回ったが(11.0%, 10.8%), 採卵周期数上位25%群では患者増加率が2%にとどまった(2.0%) (図1A)。

3) 自費診療はARTのアクセス率に影響を及ぼすのか?

自費診療は、患者に経済的負担を強いるため、ARTの利用率に影響を与える可能性がある。注目すべきことに、患者数が減少した施設(111施設)では患者数が増加した施設(172施設, 12.2%)と比較して自費診療の割合が高かった(20.7%)。この結果は自費診療の割合と

患者数の増減率の間に負の相関があることを示唆している。そこで全施設を対象として保険適用後における自己負担割合と患者数の関連性を検討した相関解析の結果、自費診療の割合と患者増加率との間に有意な負の相関が認められた($p = 0.0245$, $R^2 = 0.01793$)。我々は関連調査において、全体の95パーセントに相当する採卵周期数(2,000周期以上)を取り扱う施設においては他施設と比較して自費診療を多く取り入れていることを示している⁸⁾。そこでこれら施設を対象にした相関解析を行った結果、自己負担割合と患者数の負の相関はより強まった($p = 0.0011$, $R^2 = 0.3403$) (図1B)。これらの結果から、自費診療の取扱い比率が高い施設では患者増減率が低下する傾向があることが示唆された。

4) 施設所在地は患者のARTアクセス率に影響するののか?

地理的要因は患者のART利用率に影響を及ぼす重要な要素であり、保険適用はARTへのアクセスの改善に寄与する可能性がある。そこで三大都市圏とそれ以外の地域に分類し、施設数および患者数の保険適用後の変化を評価した。三大都市圏は人口100万人を超える都市およびその周辺地域を含む東京圏(東京都, 神奈川県, 千葉県, 埼玉県), 名古屋圏(愛知県, 岐阜県, 三重県), 大阪圏(大阪府, 兵庫県, 京都府)と定義した。これらの大都市圏とその他の地域における患者数

の増加率を比較した結果、地方における患者数の増加率は、大都市圏と比較して有意に高かった($p=0.03$)。

4. 考察

ARTに対する保険適用が導入されたことで、保険適用年齢範囲内の患者のなかでもとくに25~34歳の若年層における治療へのアクセスが有意に改善されたことが明らかとなった。特に保険適用の効果は非三大都市圏においてより顕著であった。この知見は、若年層の治療選択肢を拡大し、ARTアクセスにおける地理的格差を緩和する上で、経済的支援が果たす役割を浮き彫りにしている。

保険適用はARTへのアクセスのみならず、治療成績にも影響を及ぼす可能性がある。本研究の解析では、保険適用対象となった年齢層においてARTの利用率が有意に上昇したことが明らかとなった。この結果は米国の先行研究と一致しており、保険適用州におけるART利用率が部分適用州および非適用州と比較して高く、また、ニュージャージー州およびコネチカット州では保険適用前後でART利用率が増加したことが報告されている⁶⁾⁹⁾。さらに費用負担の軽減が単一胚移植の導入の促進につながり、妊娠に至る周期の割合は低下したものの、多胎率も低下した⁶⁾ことが示されている。本邦では2022年にARTに対する保険が適用される以前から、政府により経済的な援助が行われてきた。特に2021年には補助金受給の要件であった年取制限が撤廃されており、同年の総治療周期数と2022年の生児出生数は前年と比較して増加したことから¹⁰⁾、保険適用に限らず適切な経済的支援がARTの成績改善に効果を持つと考えられる。一方ARTの治療成績への影響を検証したドイツの報告では、2004年にARTに対する保険補償が全額補償から半額補償に変更された結果、ART後の出生数が54%減少したことが報告されている¹¹⁾。

自費診療の割合が高い施設や保険適用外の患者の利用は有意に減少していた。このことから、保険適用の有無は治療継続の意思決定にネガティブな影響を与えた可能性も示唆される。年齢層の高い患者に対するARTの成功率には限界がある^{12)~14)}ことから、英国のNICE Guidanceでは、40~42歳に対する体外受精は1周期のみ保険適用とされている¹⁵⁾。韓国では少子化がより急速に進むことを背景に2019年に保険適用の年齢制限を撤廃した¹⁶⁾。本邦では40~42歳までは3回までの胚移植を保険適用とし、43歳以上は保険適用外とした。保険適用の範囲は科学的根拠に基づき適切に検

討する必要があるものの、Reproductive health and rights(生殖の健康と権利)の観点からは、単に年齢制限を設けるだけではなく、ARTに関する正しい知識の普及や啓発活動も重要と考えられる。特に、高齢の患者に対しては、治療の限界や期待される成功率を踏まえた上で、十分な情報提供を行うことが求められる。

5. 結論

ARTに保険が適用されたことで、特に35歳未満と非三大都市圏に居住する患者におけるARTへのアクセシビリティが向上した。このことは、経済的・地理的障壁を緩和するためにARTに対する経済的支援が重要な役割を果たし、それによって、以前はこれらのサービスへのアクセスが限られていた集団の間でARTの利用が拡大したとともに、医療アクセスの地域格差が患者の選択に影響を及ぼしうることを示している。抽出された保険適用の課題を通して、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、寺田 幸弘 前委員長、岩瀬 明 委員長にも心より感謝申し上げます。

【文 献】

- 1) ART Data Book. 2022 ; Available from : https://www.jsog.or.jp/activity/art/2020_ARTdata.pdf.
- 2) Lee, J.C., et al., Association of state insurance coverage mandates with assisted reproductive technology care discontinuation. *Am J Obstet Gynecol*, 2023. 228(3) : p. 315.e1-315.e14.
- 3) FY2020 Research Project for the Promotion of Support for Children and Child-rearing, Survey Research on the Reality of Infertility Treatment, Final Report. 2021[cited 2023 March 26th] ; Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf>.
- 4) Comprehensive Survey of Living Conditions. 2023 [cited 2025 Feb 16] ; Available from : <https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hss/index.html>.

- 5) Chambers, G.M., et al., *The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries*. *Fertil Steril*, 2009. 91 (6) : p. 2281-94.
- 6) Jain, T., B.L. Harlow, and M.D. Hornstein, *Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization*. *N Engl J Med*, 2002. 347 (9) : p. 661-6.
- 7) Harada, S., et al., *Fact-finding survey on assisted reproductive technology in Japan*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023. 49 (11) : p. 2593-2601.
- 8) Kuroda, K., et al., *Nationwide survey on the transition of treatment protocols after the introduction of insurance coverage for assisted reproductive technology in Japan: The IZANAMI project*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2025. 51 (2) : p. e16234.
- 9) Crawford, S., et al., *Assisted reproductive technology use, embryo transfer practices, and birth outcomes after infertility insurance mandates: New Jersey and Connecticut*. *Fertil Steril*, 2016. 105 (2) : p. 347-55.
- 10) Katagiri, Y., et al., *Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2021 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology*. *Reprod Med Biol*, 2024. 23 (1) : p. e12552.
- 11) Dietrich, E.S. and W. Wevers, *Effects of the Statutory Health Insurance Modernization Act on the supply and expenditure situation in cases of assisted reproductive technologies in Germany*. *Fertil Steril*, 2010. 93 (3) : p. 1011-3.
- 12) Malizia, B.A., M.R. Hacker, and A.S. Penzias, *Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization*. *N Engl J Med*, 2009. 360 (3) : p. 236-43.
- 13) Luke, B., et al., *Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles*. *N Engl J Med*, 2012. 366 (26) : p. 2483-91.
- 14) Smith, A., et al., *Live-Birth Rate Associated With Repeat In Vitro Fertilization Treatment Cycles*. *Jama*, 2015. 314 (24) : p. 2654-2662.
- 15) *Quality statement 6: IVF for women aged 40 to 42 years*. 2014; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs73/chapter/Quality-statement-6-IVF-for-women-aged-40-to-42-years>.
- 16) *Research report on financial support for infertility treatment in foreign countries*. [cited 2023 March 26th]; Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/000775178.pdf>.

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, 後藤優希, 高田章代

1. 背景と目的

びまん性子宮平滑筋腫症(diffuse uterine leiomyomatosis; DUL)は、大きささまざまな子宮筋腫(多くは直径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稀な疾患で、多くの患者は重度の過多月経とそれに伴う鉄欠乏性貧血を呈する¹⁾²⁾。DULの根治的治療は子宮全摘であり、挙児希望のある女性では、DULは生殖補助医療を行っても妊娠に至らない難治性不妊の原因となりうる。しかしながらDULは稀な疾患であること、疾患概念が産婦人科医に十分浸透しておらず多発性子宮筋腫との鑑別があいまいなことなどから、本邦におけるDULの診療実態は明らかでない。また世界的に見てもDUL罹患女性の生殖予後、妊娠転帰に関するまとまった報告はない。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¹⁾³⁾、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、あるいは内分泌療法の妊娠婦結に対する有用性を広く比較検討した報告はない⁴⁾⁵⁾。

また、フマル酸ヒドラーゼ遺伝子(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、FH腫瘍易罹患性症候群とも呼ばれ多発性子宮筋腫と皮膚の平滑筋腫、腎細胞がんを発症する⁶⁾。HLRCC罹患女性の9割に多発性子宮筋腫がみられ、その一部はDULと同じ無数の子宮筋腫を認める⁷⁾。しかしながらHLRCCの発生頻度はDULよりもさらに低いと予想されること、遺伝性腫瘍症候群であるHLRCCの産婦人科医の認識度が低いことから、本邦における診療実態はDULと同様に明らかではない。

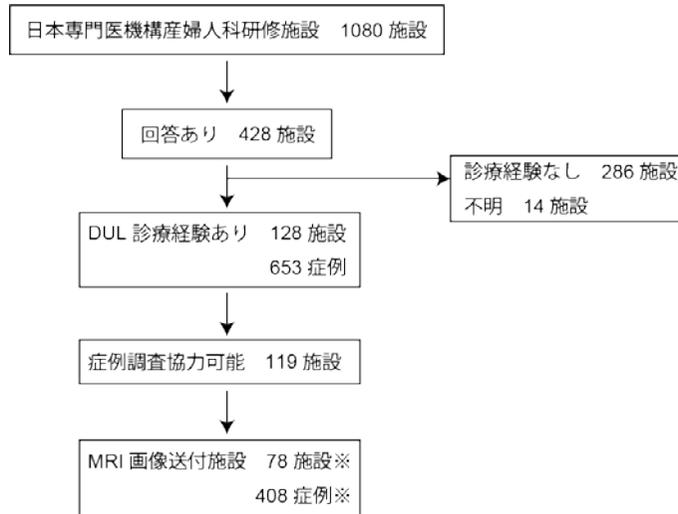


図1 本研究の概要

全国1,080の産婦人科診療施設にアンケートを送付し、428施設から回答が得られた。
※2025年1月現在、78施設から408例のMRI画像が小委員会に送付されている。

そこで本研究では、本邦の産婦人科診療施設におけるDULおよびHLRCCに対する診療実態を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2023年12月から2024年1月にかけて、日本専門医機構産婦人科専門研修プログラムに登録済み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、2013年1月から2022年12月までの10年間にDULとHLRCCの診療経験があるかどうかを質問した。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, JZ)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、典型的画像を掲載した¹⁾。

次にDULの疾患概念が浸透していないことからDULと多発性子宮筋腫との区別があいまいな症例が存在すると考えられたため、画像提供が可能であると回答のあった施設に対し、DULの診断に至ったMRI画像を小委員会あてに送付してもらい、central reviewを行った。DULか否かの判定は、T2強調画像矢状断面で行った。初回判定は2名(石川、後藤)で行い、上記の定義を満たし明らかにDULと判定できるもの、明らかにDULではないと判定できるもの、

判定保留に分類した。2回目の判定は小委員会内で行い、判定保留となった画像に関してDUL、もしくは非DULと判定した。さらにDULと判定されたものを画像の特徴からDULのタイプ別に亜分類を行った。なお本研究の研究計画は千葉大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会の承認を得て行われた。(研究課題名:びまん性子宮平滑筋腫症の診断と治療に関する全国実態調査, 研究責任者 石川博士, HK202405-06)

3. 結果

全国1,080施設のうち、428施設からwebアンケート調査の回答が得られた。DULの診療経験があると回答した施設が128施設、経験がないと回答した施設は286施設、経験があるかどうか不明と回答した施設が14施設であった(図1)。各施設の経験症例数のヒストグラムを図2に示す。5例以上の経験がある施設は38施設あり、最も症例数の多い施設は50例の診療経験を有していた。一方で多くの施設が5例未満の経験数にとどまり、41施設は1例のみの経験であった。またアンケート回答施設の経験症例数の合計は653例であった。一方、HLRCCの診療経験があると回答した施設は8施設のみであった。

次にDULの診療経験があり症例ごとの調査が可能であると回答のあった119施設に対し、MRI画像の提供を依頼し78施設から408例のMRI画像を収集した。

MRI 画像の central review の結果を図3に示す。初回判定で DUL と判定されたのは 283 例 (69%)、DUL でないと判定されたのは 75 例 (19%)、判定保留が 49 例

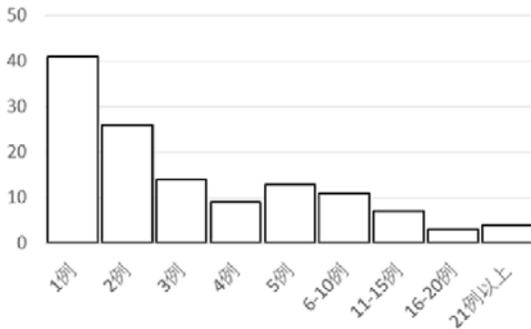


図2 DUL 経験症例数ごとのヒストグラム
DUL の経験症例数があると回答のあった施設の経験症例数によるヒストグラムを示す。

(12%)であり、画像が不鮮明で判定不能が1例認められた(図3 A, B)。判定保留例を小委員会内で検討した結果、最終的に307例がDULと判定された。次にDULをJZが破壊され筋層内、粘膜面ともに無数の筋腫が発生している全層置換型(全層型, total replacement type, 図4 A, B)、JZの粘膜面への筋腫の突出はほとんどないものの筋層内には無数の筋腫が認められる筋層置換型(筋層型, myometrial replacement type, 図4 C, D)、さらに粘膜下筋腫が多発しているものの、筋層の漿膜面には正常筋層が残されている粘膜下筋腫優位型(粘膜下優位型, submucosal myoma-dominant type, 図4 E, F)に分類した。307例の内訳は全層型が230例(75%)、筋層型49例(16%)、粘膜下優位型27例(9%)であり、1例は妊娠中のMRI画像で判定不能であった(図3 C)。

4. 考察

本研究の結果から、本邦におけるDULの診療経験のある施設数と10年間の国内で取り扱われたおおよ

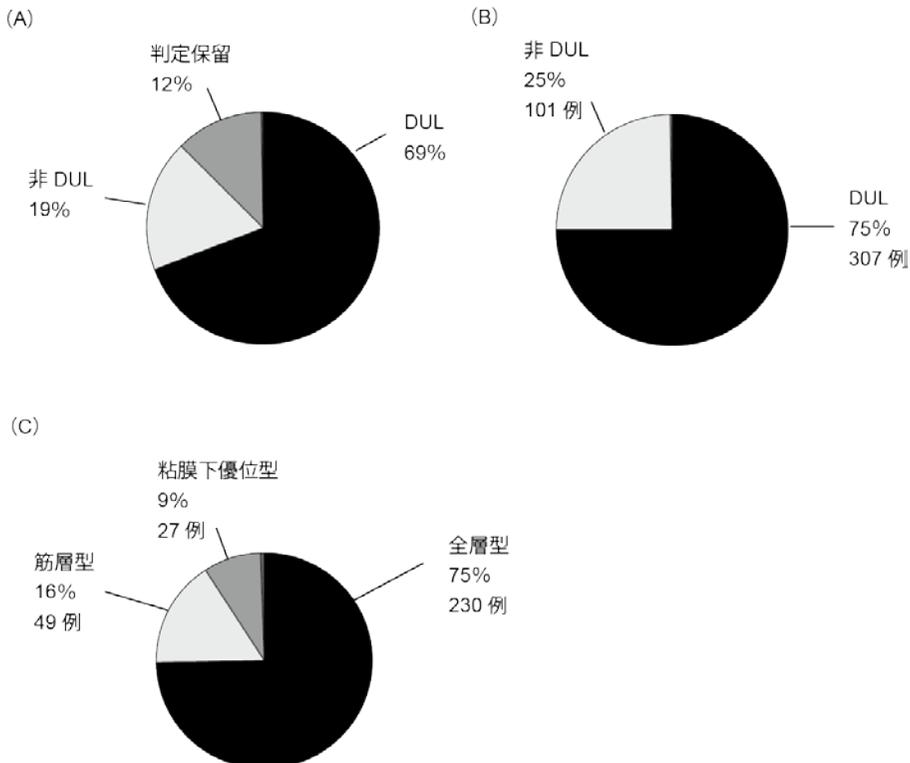


図3 MRI 画像の central review の結果
(A)初回判定 (B)最終判定 (C)サブタイプ分類

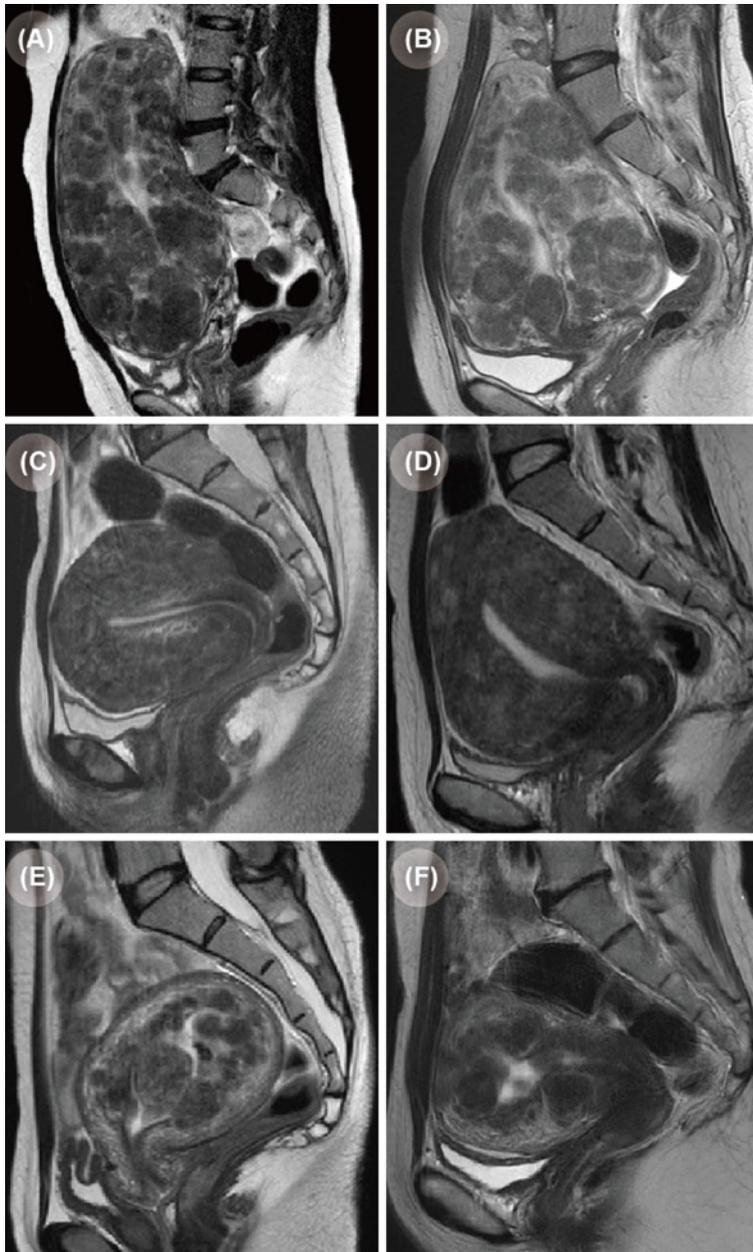


図4 DULのサブタイプ別典型画像

- (A)(B)全層置換型(全層型)：無数の筋腫が筋層内にも粘膜下にも存在する
 (C)(D)筋層置換型(筋層型)：無数の筋腫が筋層内に存在する一方、粘膜下筋腫は認められない
 (E)(F)粘膜下筋腫優位型(粘膜下優位型)：粘膜下筋腫が多発するが漿膜側の筋層には筋腫がほとんど認められない。

そのDUL症例数が明らかとなった。また、DULは筋腫の発生位置により全層型、筋層型、粘膜型の3種類に分類可能であった。一方、HLRCCの診療経験を有する施設は極めて少ないことも明らかとなった。

DULと多発性子宮筋腫を完全に区別することは困難である。これはDULの定義が「無数の筋腫で正常筋層が置換された状態」となっており、この無数という表現に対しコンセンサスが得られていないからである。各施設にDULの経験症例数を尋ねた今回のアンケート調査においても、多発性子宮筋腫とDULを区別せずに診療をしていた、DULと思われる症例は確かに経験があるが多発性子宮筋腫との鑑別ができないため正確に経験数を算出することができない、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寄せられた。したがって本研究ではDULの判断基準を定義し、MRI画像のcentral reviewを行いDULか否かを判定した。初回判定でDULの判定が保留となった症例を小委員会内で協議した際には、子宮筋腫核出術が高難度と想定されるものをDULと判定する基準にし、委員の多数決でDULか否かを判定した。

今回、DULは3つのサブタイプに分類することができる、という新しい知見が得られた。これは稀少疾患であるDULの診療経験に関して全国規模で調査し多数例を解析することができたからである。最も多かったのが全層型であり、DUL全体の75%を占めた。次に多かったのが筋層型で16%、残りの9%が粘膜下優位型であった。小委員会委員が調べた範囲内では、世界的にもDULをサブタイプに分類した報告はなく、今後DULのサブタイプ別の生殖医療による治療効果、子宮温存手術の施行状況、治療効果、妊娠帰結、周産期予後を明らかにすることで、これまで子宮全摘が唯一の治療であるといわれてきたDULの治療方法に関して新たな提案ができる可能性がある。例えば粘膜下筋腫はほとんどない筋層型DULでは、ARTのみで妊娠が成立する症例が存在する可能性がある。また、粘膜下筋腫が多発するが筋層の漿膜面近くには筋腫が全く見られない粘膜下優位型では、子宮鏡手術により粘膜下筋腫を切除することで妊娠能が改善する可能性があると考えられる。

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が見られることが稀であることが挙げられる⁷⁾。逆に言えば、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十分にありえる。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2013年からの10年間で合計653例の症例経験が報告された。また、各施設においてDULと診断された症例のMRI画像を小委員会でcentral reviewした結果、DULを筋腫の発生部位から全層型、筋層型、粘膜下優位型の3つのサブタイプに分類することができた。一方、産婦人科診療施設におけるHLRCCの診療実績は非常に限られていることも明らかになった。今後の追加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) Konishi I. Diffuse Leiomyomatosis : Complete Myomectomy for Innumerable Small Nodules to Achieve Fertility Sparing and Childbearing. Surg J(N Y). 2020 ; 6 : S50-S7.
- 2) Tam T. Diffuse uterine leiomyomatosis : a rare discovery. Arch Gynecol Obstet. 2024 ; 309 : 1659-61.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Semin Cancer Biol*. 2020 ; 61 : 158-66.
- 7) 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.

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：浦田陽子，久具宏司，野口拓樹，
原 鐵見，山中彰一郎

1. はじめに

本邦における多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) の病態や臨床所見は，欧米とは異なる。令和5年(2023年)，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は，本邦のPCOS患者の特徴，新しい知見，国際的な診断基準との整合性を考慮し，PCOS診断基準を改定し，「PCOS診断基準(2024)」を作成した¹²⁾。本診断基準では，新たに思春期条項が設けられ，アンドロゲン過剰症状や血清中抗ミュラー管ホルモン (anti-Müllerian hormone : AMH) が診断基準に採用された。この新しい診断基準に対応した治療法の解説が求められること，また，前回のPCOS治療指針作成(2007年)³⁾から10年以上が経過し，排卵誘発法や卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) の予防方法など，新たな知見が得られていることから，治療指針の改訂が必要とされた。令和5~6年度に，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会「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」は，日本産科婦人科学会会員を対象にアンケート調査を実施し，PCOS治療の現状や傾向を分析した。今回，この調査結果と最新の知見に基づき，PCOS治療指針の改訂を行った。具体的には，

PCOSの新治療指針に関するアルゴリズムを図1に示した。また，今回の改訂の要点を提示した後，①挙児希望のないPCOSの治療・思春期患者の管理，②一般不妊治療におけるPCOSの治療，③腹腔鏡下卵巣開孔術，④高度生殖医療の項目に分け，現在用いられる標準的な治療法について解説を行った。

2. 改訂の要点

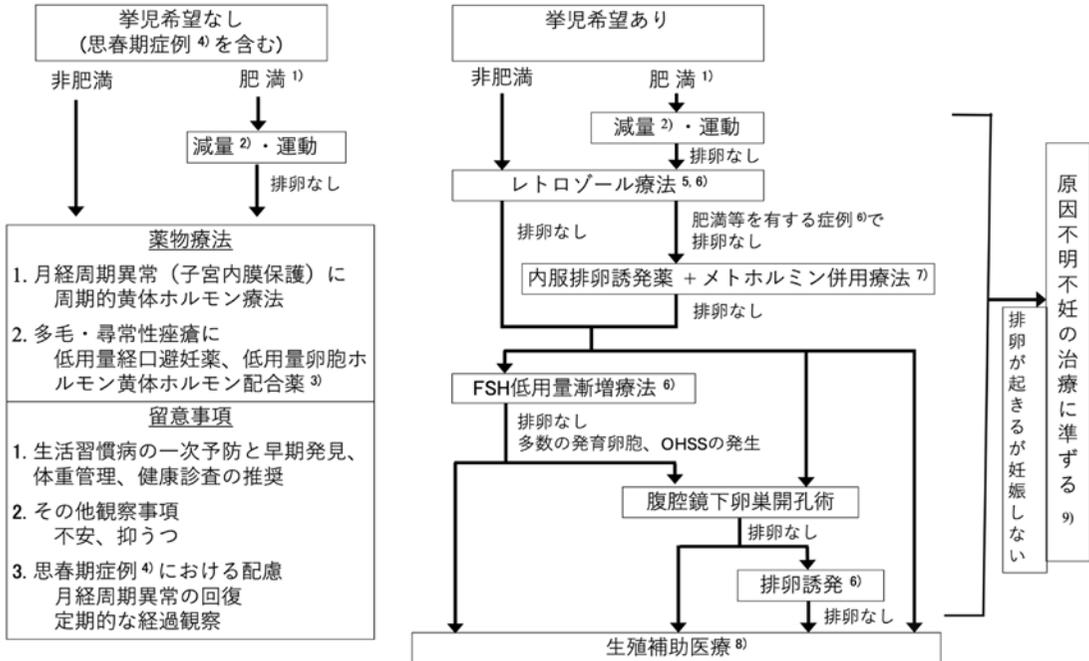
1) 挙児希望のないPCOS患者

前回と同様に，BMIが25kg/m²以上の患者を肥満と分類する。肥満患者には減量・運動療法を指示するほか，肥満に関連する耐糖能障害に対する治療法も紹介している。やせ型や肥満が改善しても排卵が起こらない場合は，子宮内膜保護を行う必要がある。PCOSの病態は，第一度無月経であり，unopposed estrogenが問題であることから，周期的プロゲステン投与 (Holmstrom療法)のみを治療として紹介している。PCOS診断基準(2024)では，アンドロゲン過剰症が診断項目に採用されたため，その臨床症状である多毛や尋常性痤瘡(にきび)の治療として，低用量経口避妊薬 (oral contraceptives : OC) や低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 (low dose estrogen progestin : LEP) を治療薬として紹介している。さらに，生活習慣病の一次予防・早期発見，体重管理，健康診査の推奨など，PCOSに関わる長期的な健康管理上の問題にも言及し，不安や抑うつなどの合併症についても取り上げた。加えて，新診断基準で採用された思春期条項に関連して，思春期症例における対応として，月経周期異常の回復，定期的な経過観察について記述している。

2) 挙児希望のあるPCOS患者

肥満患者には，挙児希望のない場合と同様に減量・運動療法を指示している。やせ型や肥満が改善しても排卵が起こらない場合には，第一選択薬としてその有効性からクロミフェンクエン酸塩(以降，クロミフェン)に変え，レトロゾールを使用することを推奨した。患者に肥満・耐糖能障害があり，レトロゾールが無効であった場合の対応としてメトホルミンを併用することがあるが，現在までのメトホルミンの併用の有効性に関するエビデンスは，クロミフェンを中心に集積されていることから，「内服排卵誘発薬・メトホルミン併用療法」と記載し，推奨することとした。

内服薬による排卵誘発後の治療として，治療指針(2009)では，PCOSの病態に則して，FSH低用量漸増法，卵巣開孔術が紹介されているが，今回の改訂では，内服排卵薬(メトホルミン併用を含む)で排卵している



- 注 1) BMI ≥ 25
 2) 5~10%の減量と3~6か月のダイエット期間を目標とする。
 3) 多毛、尋常性痤瘡の治療に保険適用はない。
 4) 診断基準でPCOS疑い、PCOSリスクと判定された症例。
 5) 排卵誘発は、内服薬のレトロゾールが第一選択である。副作用が強いなどの場合にはクロミフェン療法を考慮する。
 6) 16mm以上の卵胞が多数(例えば4個以上)見られた場合はhCG投与を中止
 7) 肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性を持つ症例。メトホルミンをレトロゾールかクロミフェンと併用。
 8) OHSS防止策を講じる。例: GnRHアンタゴニストやPPOS法による調節卵巣刺激、ゴナドトロピン製剤にメトホルミンを併用した調節卵巣刺激、GnRHアゴニストによる卵成熟惹起、全胚凍結、採卵後のカベルゴリン・レトロゾール・GnRHアンタゴニスト(セトロタイド、ガニレストは適応外使用が認められている)
 9) 卵巣刺激(+人工授精)、診断的腹腔鏡(+卵巣開孔術)、生殖補助医療

図1 多嚢胞性卵巣症候群の治療指針(案)

患者に対して、他の不妊原因の可能性を考慮した治療フローを作成した。すなわち、PCOSによる排卵障害以外にも不妊原因が存在している可能性があり、内服薬による排卵誘発で排卵している場合と排卵しない場合で柔軟に対応を変更できるようにした。内服排卵薬による治療の次の段階として、注射による排卵誘発、腹腔鏡下卵巣開孔術(試験腹腔鏡を兼ねて施行も考慮)、体外受精(in vitro fertilization: IVF)へと治療を進める可能性を示し、他に不妊原因が認められない場合には原因不明不妊として治療する流れとした。以上よりPCOS患者を不妊患者と捉え、速やかに不妊治療としての治療を実践していただけるようにした。また、生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)においては、患者の負担が少なく、より安全な方法のエビデンスが蓄積されてきており、卵巣刺激法、

ゴナドトロピン製剤、排卵抑制、卵成熟誘起法、OHSS予防の観点から紹介している。

3. 挙児希望がない患者への治療

1) 挙児希望がない患者への治療の考え方

PCOSは若年女性における排卵障害に伴う不妊症の原因となる他、肥満、耐糖能異常、アンドロゲン過剰症、子宮体癌のリスクの上昇、抑うつ・不安障害など、様々な健康問題をもたらす。産婦人科医はPCOS患者の健康指導の主導的立場を担い、関連する各専門分野へ患者を的確につなげ、治療における主軸としての機能を果たすことが求められる。

2) 肥満・耐糖能異常

PCOSの病因は未解明だが、肥満・耐糖能異常の改善で症状が軽減する例があるため、まずこれらの是正を優先する。

(1) 肥満を伴う PCOS の治療指針

BMI 25kg/m²以上のPCOSでは減量により排卵障害、高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性が改善し³⁾、体重の5%減少で排卵再開や内分泌・代謝の改善が報告されている⁴⁾。3~6か月での5~10%の減量を目指す。有酸素運動は成人で週250分以上(高強度なら150分以上)、思春期では60分間の運動を週3回以上推奨される。食事は低炭水化物など特定の推奨はなく、健康的な食事が推奨される。

生活習慣改善とメトホルミンの併用により、単独治療よりも体重減少や月経周期の改善がみられる⁵⁾⁶⁾。GLP-1受容体作動薬の有効性も報告されているが、海外でも積極推奨には至っていない⁷⁾。

(2) 耐糖能異常を伴う PCOS の治療指針

PCOS患者では痩せ型でも75%、肥満型では95%が耐糖能異常を合併し⁸⁾、特にアジア人で顕著である⁹⁾。40歳以上、高アンドロゲン血症、アジア系民族では2型糖尿病リスクが高いため、PCOS診断後に定期的な耐糖能スクリーニングが必要となる¹⁰⁾。

メトホルミンはPCOS患者の耐糖能異常・2型糖尿病治療に広く用いられているが、1日500mgを2回食直前または食後で開始し、750~1,500mgで維持する。BMI、空腹時血糖、テストステロン濃度の低下が期待されるが、アンドロゲン過剰症状の改善効果は限定的とされる¹¹⁾。副作用には胃腸障害や乳酸アシドーシスがあり、腎機能障害や脱水状態の患者には注意が必要である。

3) 月経周期異常・子宮内膜増殖症予防

PCOSでは、小卵胞由来のエストラジオールと脂肪組織由来のエストロンにより、血中エストロゲン値が比較的高くなる。排卵が起らないため、子宮内膜はプロゲステロンの影響を受けず、エストロゲンにさらされ続ける(unopposed estrogen)。PCOS患者は非PCOS女性に比べ、子宮体がん[OR 7.08(95% CI 4.05~12.38)]および子宮内膜増殖症[OR 6.01(95% CI 3.38~10.70)]のリスクが有意に高いとされる¹²⁾¹³⁾が、肥満や2型糖尿病が交絡因子となる可能性も指摘されている¹⁴⁾。不正出血を伴わない無症状患者への子宮内膜スクリーニング検査は、侵襲性や費用対効果の観点から推奨されていないが、経膈超音波検査で子宮内膜が20mmを超える場合は精査を検討する¹⁵⁾。

子宮内膜保護には、定期的なプロゲステリン投与による撤退出血が重要である。2023年の小委員会によるアンケートでは、月経周期異常に対しエストロゲン・プ

ロゲステリン療法(カウフマン療法)を実施しているとの回答が51.9%だった¹⁶⁾。PCOSによる無月経は、第1度無月経に分類され、周期的なプロゲステリン投与で消退出血が期待できる。処方例として、メドロキシプロゲステロン(プロベラ® 2.5mgまたはヒスロン® 5.0mg)を2.5~10mg/日、4週間ごとに12~14日間内服する方法がある。

4) アンドロゲン過剰症状

PCOS診断基準(2024)では、「血中男性ホルモン高値」の項目が「アンドロゲン過剰症」に変更され、多毛が評価項目に追加された¹²⁾。国際ガイドラインでは心理社会的影響を考慮し¹³⁾、mFGスコアのカットオフ値が8から4~6に引き下げられることを推奨している¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。自己評価の活用も可能となり、臨床現場での適用が容易になっている。一方、ざ瘡には国際的評価指標がなく、QOLへの影響を考慮した症状聴取が重要である。総テストステロンを評価し、重症例では皮膚科受診を検討する。

薬物治療としてLEPや抗アンドロゲン薬があるが、抗アンドロゲン薬は保険適用外である。インスリン抵抗性はアンドロゲン過剰を悪化させるため、治療対象となる¹⁹⁾。LEPは視床下部を抑制し、黄体形成ホルモン(Luteinizing hormone: LH)・卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone: FSH)分泌を低下させてアンドロゲン合成を抑える。プロゲステリンの特性により作用は異なるが、いずれもアンドロゲン過剰症の改善が期待できる。特にドロスピレノンは抗アンドロゲン作用が報告されている²⁰⁾が、特定世代のLEP推奨にはコンセンサスがなく、さらなる研究が必要である。処方時には血栓症リスクを考慮し、低用量または超低用量のエストロゲン製剤を第一選択とする。PCOS患者は肥満の割合が高いため、血栓症リスクには十分な注意が必要である。

5) 抑うつ・不安障害

PCOS患者は、抑うつや不安障害の割合が高いとされる¹⁷⁾²¹⁾²²⁾。2017年のメタアナリシスでは、PCOS患者は中等度から重度の抑うつ(OR: 4.18; 95% CI: 2.68~6.52)および不安障害(OR: 6.55; 95% CI: 2.87~14.93)のリスクが上昇し²¹⁾、2018年のメタアナリシスでも、抑うつ(OR: 2.79)、不安障害(OR: 2.75)、双極性障害(OR: 1.78)、強迫性障害(OR: 1.37)のリスク増加が報告されている²²⁾。

精神障害の原因は明確でないが、多毛やざ瘡による自尊感情の低下、無月経や月経不順による妊孕性への

不安が影響すると考えられる²³⁾。これらの慢性的ストレスはQOLに影響を与え、評価にはPCOSQ²⁴⁾、SF-36、WHOQOLが用いられる。抑うつや不安の評価にはHADS、HAM-A、HAM-Dなどがあり、外来診療では質問項目が少ないものを用いることが多い。

PCOS患者の抑うつや不安障害のスクリーニングは望ましいが、多くの患者は精神症状とPCOSの関連を認識しておらず、抵抗感を示すこともある。特に若年患者には、初診時には簡単な問診にとどめ、以降の診察でスクリーニングを提案するなどの配慮が求められる。スクリーニングの結果、介入が必要と判断された場合、患者の希望を考慮し、カウンセリングや精神医療機関への紹介を検討する。

6) 思春期患者の管理～思春期患者の診断・治療、留意する点～

(1) 思春期PCOS患者の診断とその意義

性成熟期の女性の約5～15%がPCOSとされ、思春期から月経異常が持続することが多い。月経不順の思春期女子が後にPCOSと診断されることもあり、肥満や耐糖能異常で小児科医が管理する症例の中にもPCOSが疑われるケースがある。

2024年の診断基準改定では、思春期条項が追加され、月経周期異常とアンドロゲン過剰症またはLH高値の2項目を満たす場合を「PCOS疑い」、いずれか1項目のみを満たす場合を「PCOSリスク」と定義した¹²⁾。「PCOS疑い」は成人後に卵巣所見を満たせば確定診断となり、「PCOSリスク」は将来的にPCOSを発症する可能性がある。早期発見により、適切な指導や管理が期待される。

思春期のPCOS疑い例への早期介入の意義として、①子宮体癌の予防②メタボリック症候群や生活習慣病のリスク軽減③高アンドロゲン症状への対応④抑うつ・不安障害への支援が挙げられる。無排卵性の月経異常がある場合、子宮内膜を保護するため周期的なプロゲステン投与が必要となる。また、肥満例では糖尿病や高血圧などの予防のため、早期の減量指導や薬物療法が重要である²⁵⁾。

(2) 思春期PCOS疑い例・リスク例の治療・管理について

思春期PCOS疑い例やリスク例の管理では、肥満、月経不順、多毛などのアンドロゲン過剰症状への対応が重要である。PCOS患者は一般女性より肥満の割合が高く、肥満は代謝異常や月経異常を悪化させる要因となるため²⁶⁾、体重管理、カロリー制限、運動の推奨

などの生活習慣改善が必要である²⁷⁾。特に肥満を伴う場合、減量と運動により血中テストステロン値の低下や月経周期の回復が認められており²⁷⁾、まず健康的な生活スタイルの確立を目指すべきである。

薬物治療として、無排卵性の月経異常には周期的なプロゲステン投与が必要であるが、OCやLEPは子宮内膜保護に加え、ニキビや多毛の改善にも有効である。LEPはPCOSに対する保険適用はないが、月経困難症治療薬として安全に使用されている²⁸⁾。アンドロゲン過剰症状に対しては、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。また、多毛にはレーザーや光脱毛などの美容療法も有効であり、精神的な安心につながる。

PCOS患者には不安や抑うつ、摂食障害のリスクが高く、思春期にはその頻度が増すため、精神面のケアにも注意が必要である。メトホルミンや抗アンドロゲン剤の有効性を示す報告もあるが、エビデンスが不十分なため推奨されない。

思春期のPCOS疑い例やリスク例には適切な指導・対症療法・経過観察を行い、初経3年後に月経不順の再評価を、初経開始8年後には超音波による卵巣形態の観察やAMH測定を実施し、PCOSの診断を確認する。PCOSは生涯の健康に影響を及ぼすため、早期の適切な管理が重要である。

4. 一般不妊治療（内服および注射製剤による排卵誘発法）

1) 排卵誘発法の選択

PCOS患者の不妊治療では、排卵障害が主な原因であるため、単一卵胞の発育を目指した排卵誘発が行われる。一般的な治療には、①減量・運動、②内服薬、③注射薬、④腹腔鏡下卵巣開孔術(laparoscopic ovarian drilling: LOD)が含まれる。

肥満(BMI \geq 25kg/m²)の患者には、まず減量と運動が推奨される。3～6か月で5～10%の体重減少を目指し、6か月間で5～8%の減量が達成できた場合、約50～60%で排卵が再開する²⁹⁾³⁰⁾。推奨される運動は、週150～300分の中等度または75～150分の高強度の活動である¹³⁾。

非肥満の患者や減量で排卵しない肥満患者には、クロミフェンとの効果を比較し、レトロゾールが第一選択薬とされる^{31)～33)}。副作用が強い場合にはクロミフェンの使用を検討する。肥満やインスリン抵抗性を有する患者で効果が不十分な場合、メトホルミンとの併用が有効とされる^{34)～37)}。

内服薬で排卵しない場合、FSH低用量漸増療法やLODが選択肢となる。患者の背景や施設の状況を考慮し、相談の上で決定する。ARTへの移行も検討される^{38)~41)}。

排卵誘発で多数の卵胞が発育した場合、hCG投与の中止が推奨される。特に16mm以上の卵胞が4個以上ある場合や、2~3個でも年齢や治療歴を考慮してhCG投与を中止する。OHSSの発症時には、LODやARTの検討が必要となる。

排卵誘発に成功している場合、累積妊娠率の観点から12周期までの実施が妥当とされる。12周期以上で妊娠が成立しない場合、人工授精の併用、診断的腹腔鏡(+LOD)、ARTなどが選択肢となる。ただし、不妊原因が他に認められる場合や、年齢など患者の背景から治療を早める必要がある場合には、それに応じた治療を行う必要がある。

2) レトロゾール療法

PCOS患者の排卵誘発には、レトロゾールが第一選択とされる。通常、月経周期3日目から1日1回2.5mgを5日間経口投与し、効果不十分なら5mgに増量する。排卵しない場合、メトホルミン併用、FSH低用量漸増療法、LOD、またはARTを検討する。排卵が起こり6~12周期の治療でも妊娠しなければ、原因不明不妊に準じた治療へ移行する。

レトロゾールはアロマターゼ阻害によりエストロゲンのネガティブフィードバックを改善し、GnRHパルス頻度やLH・FSH分泌を修飾し、排卵を促す。さらに、卵巣内アンドロゲン濃度上昇による卵胞発育促進の可能性も示唆される⁴²⁾。

PCOS女性374人を対象とした研究では、レトロゾール2.5~7.5mgの5周期投与で排卵率61.7%、累積生児獲得率27.5%と報告され、クロミフェンとの比較で累積生児獲得率が1.44倍($p=0.007$)、排卵率が1.28倍($p<0.001$)高かった³¹⁾。また、別の研究では、レトロゾール2.5~5.0mgの6周期投与で妊娠率61%、生児獲得率48.8%とされ、クロミフェンと比較して妊娠率1.4倍($p=0.022$)、周期あたりの妊娠率1.5倍($p=0.036$)だった⁴³⁾。2022年のコクランレビューでは、レトロゾール療法による臨床妊娠率は32~39%、生児獲得率は27~35%と報告されている。副作用には疲労、めまい、まれに傾眠があり、6周期の治療で重篤な副作用は1.3%(出血性嚢胞1例)と報告されている⁴⁴⁾。また、OHSSの発生率は0.5%程度と報告されている。催奇形性については、2005年に心奇形の増加が指摘された⁴⁵⁾

が、その後の研究ではレトロゾールは、クロミフェンや自然排卵周期とは差がないとされ、2021年のシステマティックレビューでも先天奇形発生率は2.15%で差は認められなかった⁴⁶⁾。

3) クロミフェン療法

初回周期では、クロミフェンを1日50mg、月経5日目から5日間投与する。排卵が確認できない場合、次周期から1日100mgに増量する。保険適用内では最大用量・期間は1日100mg(保険適用外で1日150mg)、5日間である。2~3周期投与しても排卵が見られない場合は中止する。排卵が見られる場合でも、抗エストロゲン作用による累積妊娠率の頭打ちを考慮し、6周期程度を上限とする。

クロミフェンは抗エストロゲン薬で、視床下部でエストロゲンと競合拮抗し、PCOS患者のGnRHパルス分泌を正常化することで排卵を誘発する。しかし、長期使用では子宮内膜の菲薄化や子宮頸管粘液の分泌低下を招き、妊娠に不利となる。

PCOS女性376人にクロミフェン50~150mgを5周期投与した結果、累積生児獲得率19.1%、排卵率48.3%、流産率29.1%、双胎妊娠率7.4%と報告されている³¹⁾。また、PCOS女性79人にクロミフェン50~100mgを6周期投与した結果、患者あたりの排卵率79.7%、妊娠率43%、生児獲得率35.4%、流産率17.6%、双胎率0%とされている⁴³⁾。

副作用として、頭痛、嘔気、ホットフラッシュ、視覚障害などが報告されており、霧視が生じる場合は自動車運転を避ける。卵巣腫大や多胎妊娠のリスクがあり、PCOS患者では特に注意が必要である。PCOS女性79人への6周期投与では、重度の有害事象として出血性嚢胞1.3%、急性胆嚢炎1.3%が報告されている。

4) メトホルミン併用療法

本治療は、ゴナドトロピン製剤以外の内服排卵誘発薬(レトロゾール、クロミフェン)で効果が不十分なPCOS患者のうち、肥満、耐糖能異常、またはインスリン抵抗性を有する者を対象とする。

レトロゾールやクロミフェンと併用し、通常、月経開始後2~5日目からメトホルミン500mgを1日1回経口投与し、副作用を確認しながら最大1,500mg(500mgを1日3回)まで増量、排卵までに中止する。レトロゾールは1日5mg、クロミフェンは1日100mgまたは150mg(保険適用外)を用いる。

メトホルミンとの併用療法は、クロミフェン単独療法よりも排卵率・妊娠率に優れ、特にBMI 30kg/m²未

満の患者で効果が高いとされる³⁶⁾。クロミフェン抵抗性PCOS患者のメタアナリシスでは、併用療法の排卵率76.4%³⁶⁾、妊娠率27.4%⁴⁷⁾、生産率15.4%⁴⁷⁾と、単独療法より有意に高かった。国内調査では、周期あたりの排卵率65.1%、妊娠率9.9%で、平均卵胞成熟日数は 20.0 ± 6.3 日、単一卵胞発育率81.1%であった。多胎妊娠やOHSSの発生はなく、空腹時インスリン値15以上の群で排卵率が高く、BMI 30 kg/m^2 以上の患者の妊娠率は50%とBMI 30 kg/m^2 未満より有意に高かった。

クロミフェン抵抗性のPCOS患者を対象に、クロミフェン-メトホルミン併用療法とレトロゾール-メトホルミン併用療法を比較した報告がある。1周期目の妊娠率に差はなかったが、3周期目ではクロミフェン併用群の9.6%に対し、レトロゾール併用群は20.6%と高かった。これは、クロミフェンによる子宮内膜菲薄化が原因と考えられている⁴⁸⁾。

メトホルミンの副作用には、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満感などの消化器症状があり、約4%の頻度で発生する。これらの副作用により、投与を中断せざるを得ない場合もある。重篤な副作用として乳酸アシドーシスがあり、10万人あたり年間3~4人の頻度で、肝・腎機能低下症例に起きる。投与前に肝腎機能を確認し、初期症状である悪心、嘔吐、腹痛、下痢、倦怠感、筋肉痛、過呼吸などが現れた場合は、速やかに受診するよう指導する。また、同系統の薬剤で重篤な低血糖が報告されているため、対処法を患者本人と家族に指導する。メトホルミンに催奇形性はないと考えられている。PCOS患者が妊娠初期にメトホルミンを内服した場合の新生児の大奇形発生率は、メタアナリシスによると2.2%(4/139)、内服しない場合は6.3%(4/63)であり、差はない⁴⁹⁾。PCOS患者とPCOS以外の糖尿病患者のデータを合わせても、妊娠初期にメトホルミンを内服した患者での奇形発生率は1.7%で、一般の発生率と同等と推測される。最近の前向きコホート研究でも、妊娠初期の内服が大奇形発生率や流産率に影響しないことが確認されている⁵⁰⁾。

5) FSH 低用量漸増療法

内服排卵誘発薬で排卵が起きない症例を対象とする。第1周期では投与日数が長引く傾向があるが、遺伝子組換えFSH製剤(ゴナールエフ[®])の自己注射を用いると本療法を実施しやすい。自己注射デバイスでは投与量の微調整も可能である。FSH製剤の初期投与量は37.5~75単位の間で、体型、年齢、不妊期間、血中

AMH濃度などを考慮して設定する。例えば、BMIが20未満の症例には37.5または50単位、20以上30未満では50または62.5単位、30以上では62.5または75単位とする³¹⁾。初期投与量で7日間連日投与し、超音波検査で卵胞を計測する。その後、週2~3回の頻度で超音波検査を行い、10~12mmの卵胞が見られたらFSH依存の発育が始まっていると判断し、投与量を固定して継続する。卵胞の発育速度は1日約2mmと予測し、18mmを超える前に次の超音波検査を行い、投与日数の過剰を防ぐ。初期投与量で7~14日間連日投与しても10mmの卵胞が見られない場合、1日あたりのFSH投与量を12.5単位(または初期投与量の半分を超えない範囲)増量して継続する。1週間ごとに増量の要否を判断し、4~5週間の投与で卵胞発育が見られない場合、その周期の治療を終了し、次周期では初期投与量を調整して再試行する。

卵胞は平均径18mmで成熟とみなすが、16mmでも排卵する可能性が高い。16mmを超える卵胞が複数発育している場合、多胎妊娠のリスクがある。不妊期間が短い患者や20代の患者では、発育卵胞が2個でも多胎の可能性があるので、hCG投与の是非を患者と相談する。平均径16mmを超える卵胞が4個以上の場合、hCG投与を中止することが望ましい⁵²⁾。

第1周期で単一排卵に成功した場合、成熟卵胞時の最終的な1日投与量とその患者に適した初期投与量と判断する。その投与量またはやや少ない量を次周期の初期投与量の候補とする。一方、複数の卵胞が発育した場合、次周期の初期投与量を減らし、増量判断を2週間ごとに行うなど、治療スケジュールを個別化する。

単一卵胞発育は69%(54~88%)、多胎妊娠は5.7%(0~14.1%)と報告されている⁵²⁾。

5. 腹腔鏡下卵巣開孔術

1) PCOSに対する排卵誘発における腹腔鏡下卵巣開孔術(LOD)の作用機序と位置づけ

LODは、エネルギーデバイスを用いて卵巣に小孔を開け、部分的に組織を除去することで自然排卵を回復させる術式である。作用機序は明確ではないが、卵巣予備能の低下によりリクルートされる卵胞が減少し、アンドロゲン産生の低下と視床下部のエストロゲンフィードバック機構の是正を通じてゴナドトロピン分泌異常が改善されると考えられている⁵³⁾。

LODが第一選択療法(first line therapy)として他の治療法と比較された報告は少なく、クロミフェンと同等の生児獲得率、排卵率、流産率を示す⁵⁴⁾が、全身麻

酔を要し手術合併症のリスクがあるため、第二選択療法(second line therapy)と位置づけられる¹⁷⁾⁵⁵⁾。全国調査によると、腹腔鏡手術を実施する196施設の半数以上がLODを施行しており、約60.8%の医師が内服薬やゴナドトロピン療法に抵抗性の症例に対してLODを選択している。

2) 適応

以下のような場合が、適応になると考えられる。①日本産科婦人科学会基準¹²⁾またはロッテルダム基準⁵⁶⁾に基づき診断されたPCOS患者で、レトロゾール(5mg/日)やクロミフェン(150mg/日：保険適用外であるが、海外の報告で有効性が示されている)で排卵しない薬剤抵抗性の場合、②頻回な診察を希望しない、または遠方で通院が困難なPCOSの不妊症患者で、将来的に自然妊娠を希望する場合、③ゴナドトロピン療法や卵巣刺激によるOHSSを経験したPCOS患者、④無排卵不妊症PCOS患者で、排卵誘発が成功しても妊娠せず、腹腔鏡手術による卵管因子の検索や卵管形成術を要する場合である。

また、治療効果が報告されている18~38歳が適応となる⁵⁷⁾⁵⁸⁾。全国調査では、35歳未満を適応とする医師が最も多く、次いで37歳以下が多かった(全体の79.7%)。

LODの施行に際しては、高アンドロゲン症状(多毛、にきび等)の改善目的の治療にはならないことに留意するほか⁵⁹⁾、BMI 30kg/m²以上の肥満患者では手術合併症のリスクが高まる¹⁷⁾ため、術前の体重減少が推奨される。また、肥満例ではLODの効果が低いとする報告もある⁶⁰⁾。排卵はあるが1年以上妊娠しない症例において、LODが妊娠率を向上させるかは不明だが、原因検索の一環として腹腔鏡を行う際に考慮される。

LOD後に排卵が回復しなかった場合や、IVF後に中等症~重症のOHSSを発症した場合、AMHが高値であれば慎重に再施行を検討する⁶¹⁾。

3) 手術手技

(1) 手術の概要

使用デバイスとしてモノポーラー電極が一般的に用いられる。腹腔鏡および鉗子ポートを設置後、卵巣を持ち上げ、モノポーラー針状穿刺針で卵巣皮質を切開し、間質の凝固を行う。卵巣血流を阻害しないよう、卵巣門から8~10mm以内の開孔は避ける⁵⁸⁾⁶²⁾。熱損傷を抑えるため、生理食塩水で冷却しながら開孔を進め、止血確認後、骨盤内を洗浄し癒着防止策を施す⁵⁸⁾⁶³⁾。

(2) 術前評価

AMH、FSH、LH、エストラジオール、総テストステロンなど内分泌学的検査を施行する。

2Dまたは3D超音波で卵巣体積の計測を行う⁵⁷⁾。2D超音波では、卵巣体積=0.523×長径×短径×幅で計算する。LODの治療強度は、主に「総開孔体積」と「総負荷熱量」により規定されると考えられる。「総負荷熱量」=エネルギーデバイスの出力×凝固時間×総開孔数であり、「総開孔体積」=a×開孔面積×開孔の深さ×総開孔数 a:開孔の形状により規定される係数(例:円柱状の場合はa=1,円錐状の場合はa=1/3)となる。

適切な治療強度を設定することで、治療効果を最大化し、過剰な卵巣機能の低下を回避することができる。術後の自然排卵率60%、卵巣刺激を加えた時の排卵率80%を期待できる効果を得るための総開孔数は過去の文献を参考にすると、3個~18個程度と幅がある。総開孔体積が大きい時は総負荷熱量を下げ、総開孔体積が小さい時は総負荷熱量を上げる必要がある。例えば、直径4mm、深さ8mmで開孔、1孔あたり30W×5秒=150Jの負荷熱量とし、単位体積あたりの開孔数は0.6個/cm³(卵巣体積をPCOSの基準値10cm³とすると6個)で上記の成績を得ている⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁶³⁾。総開孔体積は、2×2×π×8×6=192πcm³であり、総負荷熱量は、150×6=900Jである。

一方、直径2mm、深さ4mmで開孔し、1孔あたり40W×2秒=80Jの負荷熱量とした報告では⁶⁴⁾、単位体積あたりの開孔数は1.8個/cm³(これはPCOSの卵巣体積基準値10cm³とすると18個)で同様の成績を得ている。総開孔体積は、1×1×π×4×18=72πcm³であり、総負荷熱量は、80×18=1,440Jである。

(3) 使用デバイスと開孔する卵巣の選択

デバイスの選択としてモノポーラーが推奨される。バイポーラーは2か所で組織と接触するため、卵巣の組織破壊が大きくなる⁶⁵⁾。レーザーは術後の付属器周囲癒着が多いとの報告がある⁶⁰⁾。

卵巣へのダメージを最小限に抑えるため、片側卵巣のみ開孔する unilateral LOD (ULOD) が選択されることがある⁵⁸⁾。術後の付属器周囲癒着は左側に多いため、通常は右側を開孔する。

両側を開孔する bilateral LOD (BLOD) と比較すると、排卵率(59% vs 70%)、臨床妊娠率(34% vs 46%)はやや低いが、生児獲得率は同等との報告がある⁵⁵⁾。ただし、質の高い研究は少なく、今後の症例集積が必要とされる。一方で、それぞれの卵巣に対し単位体積あたりの熱容量を調整すれば、BLODの方がULODよ

りも月経回復、排卵率、生児獲得率の面で優れるとする報告もある⁶⁶⁾。

ULODの場合でも両側卵巢から排卵することがあり⁶⁷⁾、これは卵巢局所の変化が視床下部・下垂体系にも影響を及ぼしている可能性を示唆しており、LODの作用機序を考える上で興味深い。その他の術式として、経腔的アプローチ(transvaginal hydrolaparoscopy)や細径内視鏡(microlaparoscopy)を用いた報告があるが、効果と安全性については確立されていない⁶⁸⁾。

術後には、AMH、FSH、LH、エストラジオール、総テストステロンを測定可能な範囲で評価する。また、手術1か月後に卵巢体積を測定し、その低下を評価する。卵巢体積は、術後1か月間は経時的に低下するが、それ以降はほぼ変化しない。

LODをfirst line therapyとした報告は少ないが、無排卵のPCOS患者に対する成績では、排卵率64%(21/33)、術後1年以内の妊娠率52%(17/33)、自然流産率12%(2/17)、生児獲得率46%(15/33)と報告されている⁵⁴⁾。単位体積ごとに熱容量を調整する術式が、一定の熱容量を負荷する術式よりも排卵率・臨床妊娠率が高いとされるが、流産率に差はなく⁵⁵⁾、さらなるデータの蓄積が必要である。LOD後のLH、FSH、アンドロゲンの変化が4~9年持続するとの報告⁷⁰⁾があり、LODを先行した方がゴナドトロピン療法を先行した場合より、長期間の生児獲得率が高く、IVFや排卵誘発の必要性が低かった⁷¹⁾。また、10年後の周産期合併症や代謝・心血管系疾患のリスクがゴナドトロピン療法より低いとする報告もある⁷²⁾。

LODは主にクロミフェン抵抗性PCOSの治療として行われてきた。Cochraneの報告では、LODと薬剤のみの治療を比較した際、生児獲得率は同等またはやや低いが、多胎率とOHSS発生率は低いことが示された。ただし、このメタアナリシスでは開孔体積や熱負荷の影響を詳細に検討しておらず、治療効果や副作用にバイアスが存在する可能性がある。また、レトロゾール抵抗性PCOSに対するLODの有効性については、質の高い研究がまだない。

生児獲得率においては、薬剤のみの治療では42%、LODでは28~40%とやや低いが、ランダム化比較試験の感度分析では差がなくなる(オッズ比0.90, 95%信頼区画: 0.59~1.36)⁵⁵⁾。ゴナドトロピン、レトロゾール、メトホルミン併用療法との比較でも差は認められなかった。多胎妊娠率について、薬剤治療の多胎妊娠率は5%に対し、LODは0.9~3.4%と有意に低い(オッ

ズ比0.34, 95%信頼区画: 0.18~0.66)⁵⁵⁾。ゴナドトロピン療法(10%)と比較すると特に低く、メトホルミン療法とは差を認めない。臨床妊娠率は、LODは43%、薬物療法は44%で、両者の間に有意な差はない(オッズ比0.86, 95%信頼区画: 0.72~1.03)⁵⁵⁾。流産率については、LOD 7%、薬物療法6%で、統計的な差は認められない(オッズ比1.11, 95%信頼区画: 0.78~1.59)⁵⁵⁾。OHSS発生率は、LODは1%、薬物療法は2%、ゴナドトロピン療法は3%であり、LODがOHSSのリスクを低減する可能性がある(オッズ比0.25, 95%信頼区画: 0.07~0.91)⁵⁵⁾。排卵率は、データの質は低いが、LODと薬物療法の間に有意な差はみられなかった。

LODには合併症、副作用を有することに留意する必要がある。卵巢周囲の癒着は開孔数に関係なく左側に多く発生し⁵⁷⁾、10~20%に生じる⁷³⁾が、多くは軽度から中等度であり、術後の妊娠率には影響しないとされる。卵巢への熱負荷量とは相関せず、焼灼時の温度上昇を抑えるために生理食塩水での冷却が重要である⁶³⁾。LOD施行後、卵巢体積は1.2~6mL減少し⁶⁴⁾⁶⁵⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾⁷⁴⁾、血清AMHが平均2.1ng/mL低下する⁷⁵⁾。そのため、副作用を最小限に抑える適切な手術手技が求められる。単位体積熱負荷量200J/cm³以上では術後の卵巢体積や胞状卵胞数(Antral Follicle Count: AFC)が1/2以下に減少したとの報告もある⁶⁴⁾。特に思春期にLODを受けた場合、35~45歳時点でAMHやAFCが低く、FSHが高い傾向が見られる⁷⁶⁾。重篤な卵巢機能低下や体積減少を防ぐために、事前に穿刺針で除去する卵巢体積と総熱負荷量を計算しておくことが重要である。

LOD後は排卵誘発薬(クロミフェンやゴナドトロピン)への感受性が向上するため⁷⁷⁾、自然排卵がない場合でもIVFに進む前にこれらの薬剤を再度試みる価値があると考えられる。

6. 生殖補助医療

1) PCOSに対するARTの留意点

PCOSの不妊治療は、排卵誘発剤による排卵誘発が基本で、一般不妊治療で妊娠に至らなかった場合の最終的治療法としてARTが用いられる⁷⁸⁾。PCOSでは、下垂体からのLH分泌亢進、卵巢莖膜細胞でのアンドロゲン過剰産生⁷⁹⁾および過剰なインヒビン・AMH分泌によりFSHの分泌・作用が阻害され、ゴナドトロピン製剤に対する反応性が低下して卵胞発育が抑制される⁸⁰⁾⁸¹⁾。さらに、肥満や耐糖能異常による高インスリン血症が副腎からのアンドロゲン産生を亢進し、全身の

内分泌異常の悪循環を引き起こす⁸²⁾。その結果、ARTでは採取卵子の質の低下や採卵後のOHSS、妊娠しても流産・妊娠高血圧症候群などのリスクが高いことが報告されている⁸³⁾⁸⁴⁾。

このため、PCOS患者のARTではOHSSリスクを抑えつつ十分な卵子採取と高い妊娠成績を維持することが重要となる。特に保険診療下では、全胚凍結を基本とする中で、①卵巣刺激法、②ゴナドトロピン製剤、③排卵抑制、④卵成熟誘起法の各選択が鍵となる。

卵巣刺激法は、ゴナドトロピン製剤を連日225IU以上投与する高卵巣刺激法(controlled ovarian stimulation: CS)と、低用量(<225IU)または高用量でも短期間投与する低卵巣刺激法(mild ovarian stimulation: MS)に大別される⁸⁵⁾。31報告のRCTのメタアナリシスでは、PCOSなどhigh responderにおいて採卵ごとの累積生産率はCSとMSで差がなく(RR: 0.96, 95%CI: 0.86~1.07)、OHSS発症リスクはMSで有意に低い(RR: 0.47, 95%CI: 0.31~0.72)。またMSは総投与量が少なく経済的・身体的負担も軽い⁸⁶⁾⁸⁷⁾ため、PCOSにはMSが推奨される⁸⁷⁾。ただし、自然周期変法やクロミフェンなどの経口排卵誘発剤単独による方法はMSに含まれず、採取卵子数が少ないため推奨されない⁸⁵⁾。

使用する製剤にはhMG、尿由来FSH、遺伝子組み換えFSHなどがあり、一般不妊治療では妊娠成績に大きな差は認められていない⁸⁸⁾。ARTでのMSを用いたランダム化比較試験では、FSH製剤はhMGより総投与量が少なく、投与期間も短く、採取卵子数・獲得胚数が多いと報告されている⁸⁹⁾。全胚凍結を前提とする場合、LHが高いPCOSにはFSH製剤の適性についてさらなる検討が必要である。

PCOSはゴナドトロピン反応性が低いため、排卵抑制により刺激期間延長・投与量増加が懸念される一方、持続的なLH高値は早期排卵を招く可能性がある。排卵抑制法として、GnRHアゴニスト製剤、GnRHアンタゴニスト製剤、Progesterin-primed Ovarian Stimulation(PPOS)法のプロゲステン、さらにはクロミフェンやNSAIDsなどが用いられる⁸⁷⁾。ロング法とアンタゴニスト法を比較したメタアナリシスでは、採卵数や妊娠率に差はなく(相対リスク: 1.01, 95%信頼区画: 0.86~1.19)、OHSSリスクはアンタゴニスト法が低かった(相対リスク: 0.53, 95%信頼区画: 0.30~0.95)⁹⁰⁾。現状、PCOSを含むhigh responderにアンタゴニスト法が推奨される⁹¹⁾が、PPOS法は臨床妊娠率

に差がなく、OHSSリスクが最も低い可能性が示されている⁹²⁾。将来的にはPPOS法が第一選択となる可能性もある。

OHSSの主要因である卵成熟誘起法のhCG⁹³⁾の代替として、PCOSなどhigh responderではGnRHアゴニスト製剤を用いると、メタアナリシスでは重症OHSSの発症率は0%と報告されている⁹⁴⁾。ただし、hCGと比べ新鮮胚移植での妊娠成績が劣る⁹⁵⁾ため、採卵・体外受精後に全胚凍結する方法が推奨される。

また、レトロゾールは、エストラジオールを低下させ、FSH分泌を促進する。7つのランダム化比較試験のメタアナリシスでは、レトロゾール併用で中等度~重症OHSSが有意に低下(相対リスク: 0.16, 95%信頼区画: 0.04~0.68)する⁹⁶⁾。メトホルミンは、肥満や耐糖能異常を伴うPCOS患者で排卵率向上に寄与し、ARTにおいてもOHSSリスクが低下(相対リスク: 0.46, 95%信頼区画: 0.29~0.72)する⁹⁷⁾が、乳酸アシドーシスなどの副作用も報告されているため選択的使用が推奨される⁹⁷⁾。

まとめると、PCOS患者のARTでは、レトロゾールを併用したアンタゴニスト法またはPPOS法による卵巣刺激を行い、GnRHアゴニストによる卵成熟誘起と全胚凍結が推奨される。また、PCOS診断基準(2024)では、多嚢胞性卵巣の代わりにAMHが用いられ¹⁾²⁾、20~29歳でAMH \geq 4.0~4.4ng/mL、30~39歳で \geq 2.8~3.1ng/mLと比較的低い値で診断されるようになった。このため、各患者の卵巣予備能、年齢、過去の反応性などを考慮し、最適な卵巣刺激法を選択することが重要である。

2) OHSSの発症予測と予防介入について

OHSSは、卵巣刺激によって引き起こされる医原性疾患であり、卵巣腫大、血管透過性亢進、凝固能亢進を主たる病態とする。特に血管透過性亢進の影響は大きく、循環血漿量減少による多臓器不全や胸・腹水貯留を生じ、生命を脅かす可能性がある。OHSSのハイリスク症例であるPCOSの卵巣刺激においては、発症予防ならびに迅速かつ適切な治療が欠かせない。

OHSSの発症予測に関しては、AMHやAFC、発育卵胞数、卵成熟誘起時のエストラジオール値、獲得卵子数が参考となる。AMH $>$ 3.4ng/mLやAFC $>$ 24の背景をもつ症例、卵巣刺激の際に卵成熟誘起時点で発育卵胞数 $>$ 17~19個やエストラジオール値 $>$ 5,000pg/mL、獲得卵子数 $>$ 15~18個をハイリスクとみなす^{98)~101)}。また、PCOS自体がリスク因子であることか

ら、全例でOHSS予防措置を検討する必要がある。これらの指標の多くは、hCGによる卵成熟誘起を行った症例での検討を根拠としている。発症リスクを低減させるGnRHアゴニストでの卵成熟誘起を用いたPPOS法やアンタゴニスト法におけるカットオフ値については今後のデータ集積が必要であると考えられる。

OHSSの予防介入としては、ハイリスク症例では卵巣刺激法での工夫に加え、以下の方法が提唱されている。まず、保険診療内で実施可能な治療法としては、全胚凍結、カベルゴリン(ドパミン作動薬)、レトロゾール(アロマターゼ阻害薬)、セトロレリクス酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩(GnRHアンタゴニスト)、メトホルミン、Coastingがあげられる。全胚凍結は、妊娠による内因性hCGの上昇を防ぐことでOHSS発症リスクを低減させる(オッズ比0.26, 95%信頼区画: 0.17~0.39)¹⁰²。カベルゴリンは血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の産生を抑制し、OHSS発症抑制・重症化予防効果を示す(オッズ比0.32, 95%信頼区画: 0.23~0.44)¹⁰³。0.25mg錠を1回2錠、1日1回就寝前、卵成熟誘起日もしくは採卵後から7~8日間服用する。レトロゾールはエストラジオールの低下と黄体退縮の促進によりOHSSリスクを低減させることが期待される(相対リスク0.52, 95%信頼区画: 0.37~0.73)¹⁰⁴。卵巣刺激の際に併用する方法のほか、2.5mg錠を1回2錠、1日1回、採卵日から5日間服用することが、いわゆる55年通知により保険診療で可能となった(適応外使用の保険適用)。GnRHアンタゴニストは、理論的にはレトロゾール同様に黄体退縮の促進によりVEGF産生を抑制しOHSSを低減させることが期待される¹⁰⁵が、非ランダム化比較試験での結果は一致を見ていない¹⁰⁶¹⁰⁷。採卵日から5日間、セトロレリクス0.25mgもしくはガニレリクス0.25mgを1日1回皮下投与する。メトホルミンはゴナドトロピン製剤と併用することでOHSS発症率の低下を示す(リスク比0.46, 95%CI: 0.29~0.72)¹⁰⁸。Coastingはメタアナリシスによって有効性を示すことが報告されている(オッズ比0.11, 95%信頼区画: 0.05~0.24)¹⁰⁹¹¹⁰。

次に、保険適用外だが有効性が期待される薬物療法として、レルゴリクス、低用量アスピリン、カルシウム製剤(グルコン酸カルシウム)、血漿増量剤(ヒドロキシエチルデンプン)がある。レルゴリクスはセトロレリクスやガニレリクスと同様にGnRHアンタゴニストであることから、薬理的には同様の効果が期待される。血小板の活性化はVEGF産生¹¹¹)に関連しているが、低

用量アスピリンは血小板の活性化を抑制するほか、OHSSの合併症である血栓症抑制が期待される(相対リスク0.89, 95%信頼区画: 0.23~3.18)¹¹²。カルシウム製剤はcyclic adenosine monophosphate(cAMP)によるレニン分泌を抑制することでアンジオテンシン変換酵素IIの産生を低下させ、VEGFの産生を減少させることで効果を発揮すると想定される¹¹²。10%グルコン酸カルシウム10mLを生理食塩水100mLに希釈し1日1回、採卵日から4日間、点滴投与する。血漿増量剤は血漿増量効果による血液粘度の低下に加え血小板凝集抑制効果があり、OHSS予防に有用との報告がある(相対リスク0.14, 95%信頼区画0.04~0.46)¹¹²。アルブミンについては血液製剤であり適正使用の観点からは利用しにくいことから、6%ヒドロキシエチルデンプンを用いる。6%ヒドロキシエチルデンプン500~1,000mLを採卵直後に投与する。

7. おわりに

今回、生殖・内分泌委員会では、PCOSの新しい治療指針のアルゴリズムを改訂し、それに基づいて治療を進めるための解説を行った。本指針は、PCOS診断基準(2024)に準拠するとともに、最新のエビデンスも取り入れた内容となっており、今後の生殖医療に貢献することを期待している。

【文 献】

- 1) 松崎利也, 岩佐 武, 岩瀬 明, 金崎春彦, 久具宏司, 齊藤和毅, 馬場 剛, 原 鐵見, 野口拓樹, 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(令和3年度)検討結果報告. 日産婦誌 75 : 624-631, 2023
- 2) 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, 松崎利也ら. 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, 2024. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf
- 3) 久保田俊郎, 苛原 稔, 小辻文和, 原田 省, 藤原敏博, 松崎利也, 吉木尚之. 生殖・内分泌委員会報告「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. 日産婦誌 61 : 902-912, 2009
- 4) Gu Y, Zhou G, Zhou F, Wu Q, Ma C, Zhang Y, Ding J, Hua K. Life Modifications and PCOS :

- Old Story But New Tales. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 ; 13 : 808898.
- 5) Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition : A systematic review and meta-analysis *Sci Rep*. 2020 ; 10 : 7802.
 - 6) Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update* 2015 ; 21 : 560-74.
 - 7) Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 ; 14 : 1081-1089.
 - 8) Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013 ; 28 : 777-84.
 - 9) Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS : a systematic review and meta-regression *Hum Reprod Update*. 2018 ; 24 : 455-467.
 - 10) Glintborg D, Kolster ND, Ravn P, Andersen MS. Prospective Risk of Type 2 Diabetes in Normal Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomedicines*. 2022 ; 10 : 1455.
 - 11) Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2017 ; 60 : 1656-1661.
 - 12) Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS *Steroids*. 2013 ; 78 : 782-5.
 - 13) International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023 https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf
 - 14) Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer : Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers*. 2020 ; 12 : 1766.
 - 15) Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2005 ; 59 : 149-54.
 - 16) 木村文則, 岩佐 武, 金崎春彦, 他. 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(令和5年度)検討結果報告. *日産婦誌* 76 : 638-645, 2024.
 - 17) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
 - 18) Ferriman, D. and J.D. Gallwey, Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961 ; 21 : 1440-7.
 - 19) Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome : Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020 May ; 35 : 100937.
 - 20) Muhn P, Fuhrmann U, Fritzscheier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone : a novel progestogen with antiminerlocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 ; 761 : 311-35.
 - 21) Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017 ; 32 : 1075-91.
 - 22) Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018 ; 62 : 318-25.
 - 23) Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL.

- Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome : A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008 ; 14, 15-25.
- 24) Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, Cook D, Dunaif A. Development of a health-related quality-of-life questionnaire(PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome(PCOS). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 ; 83 : 1976-87.
- 25) 厚生労働省研究班(2007). “小児メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究.”平成18年報告書73(5) : 1328-1343.
- 26) Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013 ; 14 : 95-109.
- 27) Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK ; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ; 98 : 4565-92.
- 28) Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr ; 93(4) : 1105-20.
- 29) Matsuzaki T, Douchi T, Oki T, et al. Weight reduction using a formula diet recovers menstruation in obese patients with an ovulatory disorder. *Reprod Med Biol*. 2017 ; 16 : 268-275.
- 30) Cowan S, Lim S, Alycia C, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome - beyond diet and physical activity. *BMC Endocr Disord*. 2023 ; 23 : 14.
- 31) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 ; 371 : 119-129.
- 32) Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors(letrozole)for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 ; 5 : CD010287.
- 33) Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome : an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 ; 25 : 717-732.
- 34) Matsuzaki T, Iwasa T, Matsui S, et al. Insulin Resistance and Metformin Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Mamm. Ova Res*. 2014 ; 31 : 17-22.
- 35) Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Iwasa T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol*. 2017 ; 16 : 179-187.
- 36) Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 ; 11 : CD003053.
- 37) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 ; 12 : CD006105.
- 38) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編, 2023
- 39) 久保田俊朗, 青原 稔, 小辻文和, 他. :「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. *日産婦誌* 2009 ; 61 : 902-912
- 40) Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, Hoshiai H, Irahara M, Mizunuma H, Saito H, Andoh K, Bebia Z, Yanaihara T. Recombinant follicle-stimulating hormone (follicotropin alfa) for ovulation induction in Japanese patients with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility : results of a phase II dose-response study. *Reprod Med Biol*. 2009 ; 9 : 91-97.
- 41) Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, Hoshiai H, Irahara M, Mizunuma H, Saito H, Andoh K, Yanaihara T. Recombinant follicle-stimulating

- hormone (folliotropinalfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility : results of a single-blind Phase III study. *Reprod Med Biol.* 2010 ; 9 : 99-106.
- 42) 水口雅博, 松崎利也, 苛原 稔. アマターゼ阻害剤による治療の試み(2) 排卵誘発. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2008 ; 15(1) : 67-73.
- 43) Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2017 ; 32(8) : 1631-38.
- 44) Franik S, Le QK, Kremer J, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 27 ; 9(9) : CD010287.
- 45) Biljan, MM, Hemmings R, Brassard N : The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 84(Suppl 1) : S95, 2005
- 46) Pundir J, Achilli C, Bhide P, Sabatini L, Legros RS, Rombauts L, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021 ; 27 : 474-85. doi : 10.1093/humupd/dmaa055
- 47) Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome : a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007 ; 13 : 527-537.
- 48) Bjelica A, Trninić-Pjević A, Mladenović-Segedi L, et al. Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome patients. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2016 ; 144 : 146-150.
- 49) Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin : a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006 ; 86 : 658-663.
- 50) Scherneck S, Schlinke N, Beck E, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin : A prospective cohort study. *Reprod Toxicol.* 2018 ; 81 : 79-83.
- 51) Matsuzaki T, Iwasa T, Yanagihara R, et al. Pilot study of the optimal protocol of low dose step-up follicle stimulating hormone therapy for infertile women. *Reprod Med Biol.* 2018 ; 17 : 315-324.
- 52) Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome : rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update.* 1999 ; 5 : 493-499.
- 53) Chang RJ, Dokras A, Dumesic D. Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenic states. Strauss III, et(eds) : *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology : Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 9th edition. pp516-547, Elsevier Inc, Philadelphia, 2024
- 54) Amer SA, Li TC, Metwally M, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 ; 24 : 219-225.
- 55) Bordewijk EM, NgKYB, Rakic L, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue. Art. No. : CD001122.
- 56) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 ; 19 : 41-7.
- 57) Sunj M, Canic T, Baldani DP, et al. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 2013 ; 28 : 2417-2424.

- 58) Mercurio F, Mercurio A, Sardo ADS, et al. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril.* 2008 ; 89 : 1229-1233.
- 59) Lepine S, Jo J, Metwally M, et al. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11.* Art. No. : CD009526.
- 60) Abu Hashim H. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome : an evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 ; 291 : 11-18.
- 61) Mahey R, Gupta M, Bansiwala R, et al. Successful IVF outcome after repeat laparoscopic ovarian drilling in a case of resistant PCOS. *2020 BMJ Case Rep.* 2020 ; 13 : e235628.
- 62) Mitra S, Nayak PK, and Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling : An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *JNSBM.* 2015 ; 6 : 40-48.
- 63) Ott J, Wirth S, Nouri K, et al. Luteinizing hormone and androstendione are independent predictors of ovulation after laparoscopic ovarian drilling : a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 ; 7 : 153-159.
- 64) 児玉美穂, 原 鐵晃, 頼 英美, 他 : 腹腔鏡下卵巣開孔術後の卵胞発育の有無は, 術前 LH/FSH 比と卵巣単位体積当たりの開孔数によって推測することができる. *日産婦内視鏡学会* 2022 ; 38 : 19-25
- 65) Hendriks ML, van der Valk P, Lambalk CB, et al. Extensive tissue damage of bovine ovaries after bipolar ovarian drilling compared to monopolar electrocoagulation or carbon dioxide laser. *Fertil Steril.* 2010 ; 93 : 969-975.
- 66) El-Sayed MLM, Amed MA, Mansour MAA, et al. Unilateral versus bilateral laparoscopic ovarian drilling using thermal dose adjusted according to ovarian volume in CC-resistant PCOS, a randomized study. *J Obstet Gynaecol India* 2017 ; 67 : 356-362.
- 67) Balen AH and Jacobs HS. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1994 ; 62 : 921-925.
- 68) Zhang J, Zhou K, Luo X, et al. Variation of laparoscopic ovarian drilling for clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and infertility : A meta-analysis. *JMIG.* 2020 ; 27 : 1048-1058.
- 69) Vizer M, Kiesel L, Szabo I, et al. Assessment of three-dimensional sonographic features of polycystic ovaries after laparoscopic ovarian electrocautery. *Fertil Steril.* 2007 ; 88 : 894-899.
- 70) Amer SAKS, Banu Z, Li TC, et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling : endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod.* 2002 ; 17 : 2851-2857.
- 71) Nahis MJ, Kose N, Bayram N, et al. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod.* 2011 ; 26 : 1899-1904.
- 72) Nahuis MJ, Lhuis EJO, Bayram N, et al. Pregnancy complications and metabolic disease in women with clomiphene citrate-resistant anovulation randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotropins : a 10-year follow-up. *Fertil Steril.* 2014 ; 101 : 270-274.
- 73) Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome : an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016 ; 22 : 687-708.
- 74) Elmashad A. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2022 ; 95 : 2342-2346.

- 75) Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod.* 2009 ; 24 : 2760-2766.
- 76) Beltadze K, Barbakadze L. Ovarian reserve in women of late reproductive age by the method of treatment of PCOS. *Iran J Reprod Med.* 2015 ; 13 : 263-268.
- 77) Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome : a comprehensive review. *Reprod Biomed Online.* 2011 ; 22 : 556-568.
- 78) Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod* 2023 ; 38 : 1655-79.
- 79) Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod* 2013 ; 19 : 828-37.
- 80) Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3686-91.
- 81) Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Mullerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome : a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015 ; 13.
- 82) Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon A, Brik VC, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2001-5.
- 83) Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - a reappraisal. *Human Reproduction* 2000 ; 15 : 612-5.
- 84) Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013 ; 11.
- 85) Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 2801-4.
- 86) Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 2050-5.
- 87) Kuroda K, Katagiri Y, Ishihara O. Optimal individualization of patient-oriented ovarian stimulation in Japanese assisted reproductive technology clinics, a review for unique setting with advanced-age patients. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2022.
- 88) Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 ; 1 : Cd010290.
- 89) Yahyaei A, Vesali S, Ghaffari F. Introduce an optimal method of ovarian stimulation in the polycystic ovarian syndrome affected : a randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2023 ; 23 : 323.
- 90) Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF : a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017 ; 23 : 560-79.
- 91) The ESHRE Guideline Group On Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P et al. ESHRE guideline : ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020 ; 2020 : hoaa009.
- 92) Deng R, Wang J, He J, Lei X, Zi D, Nong W et al. GnRH antagonist protocol versus progestin-primed ovarian stimulation in patients

- with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2024 ; 309 : 1151-63.
- 93) Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 249-61.
- 94) Ioannidou PG, Bosdou JK, Lainas GT, Lainas TG, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. How frequent is severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist triggering in high-risk women? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021 ; 42 : 635-50.
- 95) Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014 ; 2014 : Cd008046.
- 96) Jiang L, Qiu Y, Xu L, Chang R, He F. Effect of aromatase inhibitors for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in infertile patients undergoing in vitro fertilization : a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2024 ; 22 : 85.
- 97) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014 ; 2014 : Cd006105.
- 98) Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012 Sep ; 98(3) : 657-63.
- 99) Mai Q, Hu X, Yang G, Luo Y, Huang K, Yuan Y, Zhou C. Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women : a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan ; 216(1) : 42.e1-42.e10.
- 100) Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, Polyzos NP. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*. 2016 Feb ; 31(2) : 370-6.
- 101) Magnusson Å, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF : a balance between efficacy and safety. *Hum Reprod*. 2018 Jan 1 ; 33(1) : 58-64.
- 102) Zaat T, Zegers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 4 ; 2(2) : CD011184.
- 103) Tang H, Mourad SM, Wang A, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 ; 4 : CD008605.
- 104) Jiang L, Qiu Y, Xu L, Chang R, He F. Effect of aromatase inhibitors for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in infertile patients undergoing in vitro fertilization : a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Jul 23 ; 22(1) : 85.
- 105) Eftekhari M, Miraj S, Mortazavifar Z. The effect of luteal phase gonadotropin-releasing hormone antagonist administration on IVF outcomes in women at risk of OHSS. *Int J Reprod Biomed*. 2016 Aug ; 14(8) : 507-10.
- 106) Wang YQ, Luo J, Xu WM, Xie QZ, Yan WJ, Wu GX, Yang J. Can steroidal ovarian suppression during the luteal phase after oocyte retrieval reduce the risk of severe OHSS? *J Ovarian Res*. 2015 Sep 23 ; 8 : 63.
- 107) Zeng C, Shang J, Jin AM, Wu PL, Li X, Xue Q. The effect of luteal GnRH antagonist on moderate and severe early ovarian hyperstimulation syndrome during in vitro fertilization treatment : a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jul ; 300(1) : 223-233.

- 108) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 ; 12 : CD006105.
- 109) D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 23 ; 5(5) : CD002811.
- 110) Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, Horne G, Fitzgerald CT, Pease EH, Brison DR, Lieberman BA. The optimal length of 'coasting protocol' in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb).* 2006 Sep ; 9 (3) : 175-80.
- 111) Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2010 May 1 ; 93(7) : 2281-4.
- 112) Wu D, Shi H, Yu Y, Yu T, Zhai J. Comparison of the Effectiveness of Various Medicines in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome : A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 26 ; 13 : 808517.

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：入山 高行, 太田啓明, 北島道夫,
熊澤由紀代, 近藤英治, 竹田 純,
左 勝則

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・流早産を引き起こす疾患で、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娠能温存を希望する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

腺筋症患者は、腺筋症を合併した状態で妊娠せ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娠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、使用しない方法でも術後症状の改善が得られることから、その効果の本質は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娠能改善効果、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. 実施事業

1) 子宮腺筋症病巣除去術実施施設のネットワーク構築(事業計画①)

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) 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(事業計画②)

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) 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(事業計画③)

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

「高周波切除器を用いた子宮腺筋症核出術」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。そこで再度、先進医療A「子宮腺筋症病巣除去術」を登録申請することとし、それに付随する研究として「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」を立ち上げるとともに、「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(本小委員会の事業計画②)」,「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(本小委員会の事業計画③)」を計画した。これら3つの調査研究を、先進医療A「子宮腺筋症病巣除去術」を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。

「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」においては、妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者に対して、子宮腺筋症病巣除去術を用いた治療を行った群(子宮腺筋症病巣除去術群)と保存的治療を行った群(保存的治療群)とを比較し、子宮腺筋症による過多月経や月経困難症に対する子宮腺筋症病巣除去術の有効性を検討するとともに、副次的に子宮腺筋症病巣除去術の安全性を検討している。主要評価項目を治療後3か月後の月経困難症スコア変化量とし、副次評価項目として月経困難症スコア、MRI

における子宮体積変化量、NRS(3か月後・9か月後)、MMASの変化量(3か月後・9か月後)、子宮腺筋症病巣除去術における手術成績(手術時間、出血量、手術合併症、子宮腺筋症病巣の切除範囲、検体重量)としている。目標症例数を保存的治療群18例、子宮腺筋症病巣除去術36例とし、現在6医療機関が参加し調査を進めている。

令和6年度には、全国で子宮腺筋症病巣除去術を実施する施設を把握し、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」をするために、全国の病院施設を対象とした記名式アンケート調査を実施した。

一次調査においては日本産科婦人科学会産婦人科専門研修の基幹/連携施設リストを参考に抽出した911施設へ郵送にて調査票を送付し、紙面・Google Formのいずれかで解答を得た。子宮腺筋症病巣除去術の実施経験の有無、手術適応とする症状や疾患(月経困難症、過多月経・貧血、不妊症、不育症、早産など)、手術の実施方法(病巣除去に用いるデバイス等)を調査とした。また、「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・解析の調査」として、2020年1月より2022年12月までの3年間での実施の有無、実施件数を調査した。その結果、全国で60以上の施設で実施経験が確認された。また、多くの施設において月経困難症・過多月経・不妊症を手術適応として施行されていることや、病巣切除に用いるデバイスや術式等にはばらつきがあることが明らかとなった。

また二次調査では、一次調査において2020年1月より2022年12月までの3年間に実施実績があると確認された施設へと研究協力依頼をし、調査を行った。期間内に本術式を実施した患者の個別情報を収集した。月経困難症や過多月経、不妊症や体外受精・胚移植の既往、自然流産歴といった患者背景をはじめ、子宮腺筋症病巣の術前評価、実施術式、病巣切除に用いたデバイス、子宮筋層の修復方法、手術成績(輸血の有無)、術後経過(月経症状の再発率、術後避妊期間、術後妊娠の周産期予後、不妊治療の実施、臨床的妊娠・生児獲得率、周産期合併症)などが調査された。その結果、子宮腺筋症病巣除去術に重篤な術後合併症は認められず、また術後1年時点での月経症状の再発率は10%未満と低かった。また周産期合併症として癒着胎盤が20%程度に認められ、子宮破裂が2%程度に確認されたが、致命的な合併症は認められなかった。

5. まとめと今後の予定

調査の結果、子宮腺筋症病巣除去術の実施状況が明らかとなり、調査期間での実施症例においては重篤な合併症は認められず、概ね安全な施行がなされていた。周産期予後についても致死的な合併症は認められなかったものの、今後も検討が必要と考えられる。現在、「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」の論文化を目指している。また、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」については、現在東京大学倫理委員会にて評価中であり、2025年度内での開始を予定している。

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：荒田尚子，浦田陽子，岸 裕司，
黒田恵司，桑原慶充，田村 功，
吉原 愛

研究協力者：長谷川祐子，三宅菜月

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¹⁾では、潜在性甲状腺機能低下症では、十分な根拠がないながらも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²⁾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。これらをうけ、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。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³⁾、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。

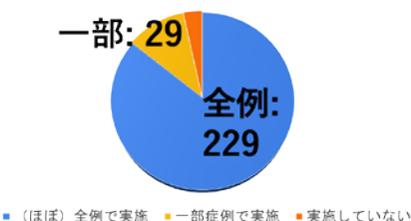
このような現状を踏まえ、本調査では、不妊症患者におけるTSH値や甲状腺自己抗体検査結果とLT4補充の実態を把握、本邦の不妊女性における潜在性甲状腺機能異常とそれに対する治療介入が妊娠能へ与える影響を調査することを目的とする。

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った。委員会での

甲状腺ホルモン値スクリーニングの実態

甲状腺ホルモンスクリーニング



異常値の対応

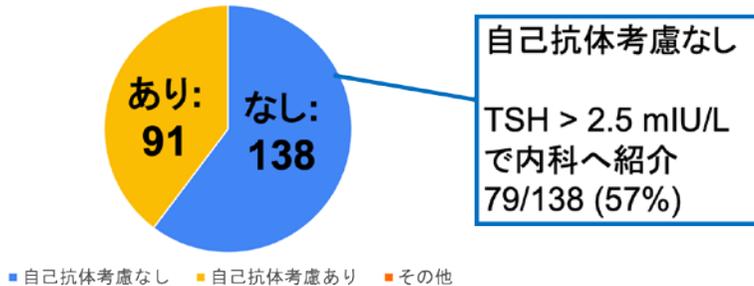


95%以上の施設で甲状腺ホルモン値スクリーニングを実施
異常値では内科に紹介が8割

図1 不妊治療開始前甲状腺ホルモン値スクリーニングの実態

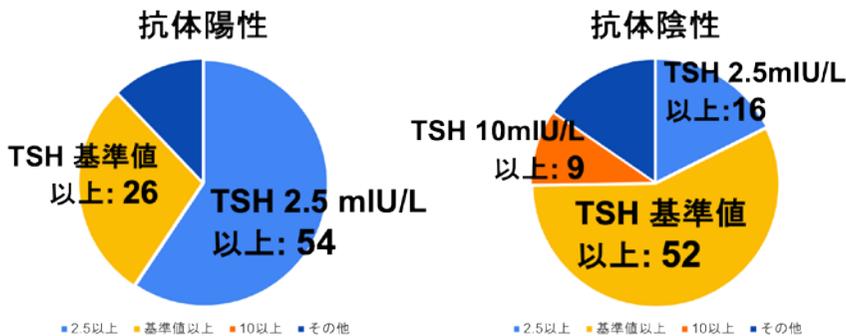
A. 内科紹介施設 (232施設)

紹介時 自己抗体有無考慮



甲状腺自己抗体を考慮しない施設ではTSH 2.5を基準とする施設が多い

B. 内科紹介施設 紹介基準 (自己抗体考慮あり: 91施設)



抗体陽性の方が基準が厳しい

図2 TSH値異常を認めた際の対応

A: 内科へ紹介する施設の内訳

B: 内科紹介施設のうち、甲状腺自己抗体の有無を考慮する施設の基準

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, 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。多機関共同研究として名古屋大学大学院医学系研究科/医学部付属病院観察研究専門審査委員会への申請・承認の下施行した。

3. 成績

267施設(42.7%)から回答を得た。甲状腺ホルモン値測定は、不妊治療開始前のスクリーニングとして、ほ

ぼ全例で実施と一部症例で実施を合わせ、258施設(回答施設のうち96.6%)で実施されていた。甲状腺ホルモン値や自己抗体に異常がみられた場合には、232施設(同83.4%)が内科へ紹介としていた(図1)。この232施設のうち、甲状腺自己抗体の有無を考慮せず内科へ紹介する138施設では、TSH 2.5mIU/L以上で紹介する施設が57%(79施設)であった(図2-A)。抗体の有無を考慮して内科へ紹介する91施設では、抗体陰性の場合の紹介基準はTSH基準値上限以上が57%(52/91施設), TSH 2.5mIU/L以上が17%(16/91施設), 抗体陽性ではそれぞれ28%(26/91施設), 59%(54/91施設)で

自科対応施設 (26施設)

介入への自己抗体有無の考慮



自科対応で甲状腺自己抗体を考慮しない施設では TSH 2.5mIU/Lでの介入が主流

図3 TSH 値異常に対し、自科で対応する施設の内訳

あり、抗体の有無で有意な紹介基準の変更 ($P < 0.0001$, Fisher's exact test) がみられた (図 2-B)。一方、自科で介入している施設は 26 施設 (回答施設の 9.7%) であり内 76% (10/13) が甲状腺自己抗体の有無を考慮せず TSH 2.5mIU/L を指標にレボチロキシン投与を行っていた (図 3)。

子宮卵管造影 (HSG) については、225 施設 (回答施設のうち 84%) が不妊治療のスクリーニングとして実施していた。このうち、HSG 前に TSH 値測定を行っている施設は 84% (189/225) であった。一方、HSG 後にも TSH 値を検査する施設は 15 施設のみであった。

4. 結論と今後の事業計画

不妊症患者における SCH への介入基準は、甲状腺自己抗体を考慮する施設では陽性/陰性で介入基準を設定する一方で、甲状腺自己抗体有無を考慮しない施設では、TSH 2.5mIU/L 以上を介入基準としている施設が多いことが示された。子宮卵管造影剤の甲状腺機能への影響について、検査前に SCH を呈する症例では 3 人に 1 人が顕性甲状腺機能低下症になるという報告⁴⁾もあり、施行後のフォローも重要といえる。一方そのような観点で、HSG 施行前後の評価を行っている施設は乏しかった。当委員会について、次期も継続予定であり、SCH 治療介入基準の相違と生殖アウトカムの関連調査を予定しており、倫理委員会申請をすすめている。

【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) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population : a guideline. *Fertil Steril*. 2024 May ; 121(5) : 765-782.
- 4) Mekaru K, Kamiyama S, et al., Thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Sep ; 24(9) : 498-501.

Ⅷ. 本邦における ART 登録データの利活用のあり方検討小委員会

委員長：左 勝則

委員：伊藤 歩, 植田彰彦, 大橋麻衣,
川井清孝, 北原慈和, 桑原 章,
羽原俊宏

研究協力者：片桐由起子, 筋野徒志雄,
林 伸旨, 平田 麗

1. 背景と目的

ART 登録データは日本産科婦人科学会が管理する国内最大の体外受精レジストリーである。学会が全数登録を義務付けているため悉皆性が高く、故に国内で生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology ; ART) によりうまれた児の数の集計にも用いられる唯一のデータベースである。2022 年には 608 施設が実際に治療周期の登録を行い、54 万 3,630 周期にのぼる治療周期が登録されており、これは学会が行っている登録事業の中では最大規模を誇る。

ART 登録データにおけるデータ登録システムは、2007 年にオンラインによる治療周期別登録が導入され、その後大きな変更なく経過してきた。問題点として、登録のためにデータを個別に入力しなければならず、これらの入力業務が ART 実施施設の業務の負担となっていることは言を俟たない。さらに、本データベースから過去にいくつもの ART に関わるエビデンスが発信されているものの、広く会員が活用できるた

めの基盤が整備されているとは言い難い。これまで本登録事業の登録の効率化も含めたデータの利活用については議論されたことはなく、本登録システムが導入された2007年以降、いまだに多くの施設が一例ずつ治療周期を手入力で登録しているのが現状である。

上記の背景から、本小委員会では以下の3つの点について議論を行い、新たな登録システムの開発・導入をすすめ、本データベースを用いた利活用について議論する。

1. ARTデータの一括登録システムの精度評価
2. 年次集計・公表内容について検討を行う

本報告では、今年度実施した研究内容について報告を行う。

2. 方法

1) ARTデータの一括登録システムの精度評価

現行のART登録データの入力システムは、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)を介したデータ登録システムである。今回、新たに一括登録のためのシステムを構築し、その精度評価のための研究を実施した。

① 2022年分のART登録データを用いた精度評価

2022年に通常のART登録データとして登録したデータをUMIN上でダウンロードした上で、今回開発した一括登録システムにアップロードし不具合なく登録できるかどうかを評価した。2024年6月から7月にかけて登録調査小委員会が実施した、ART一括登録に関するアンケート調査において、2022年のART一括登録トライアルに参加の意向を示した33施設を対象に一括登録の案内を送付し実施した。

② 2023年分のART登録データを用いた精度評価

現在、2023年分のデータを用いた精度評価を実施中である。今回の精度評価では、参加施設における2023年にART登録データに登録された治療周期の中から、ランダムに新鮮・凍結周期それぞれ10周期(計20周期)を抽出していただき、一括登録のためのフォーム(csvファイル)にデータを入力した上で、一括登録システムにアップロードしていただくことを予定している。登録されたデータと2023年のART登録データ上のデータを症例登録番号で突合し、一致率を評価する予定である。ART実施施設の中には、データ管理会社に依頼してART登録を実施している施設もあるため、データ管理会社向けに説明会を2024年12月に実施した。今回、参加の意向を示した80施設を対象に2025年4月より案内を開始する予定である。

2) 年次集計・公表内容についての検討

毎年収集されたデータは、ARTデータブックとして集計したデータを会員向けにWeb上で公開している。今回、ARTの保険適用が導入された初年度である2022年のデータを追加解析し、ARTデータブックを改訂するための取り組みを行った。

3. 結果

2022年分のART登録データを用いた一括登録の精度評価に関しては、2024年10月末までに21施設から実際のデータの登録を得ることができた。収集された治療周期数の一致率は83~100%と概ね良好であった。治療周期数が一致しない理由として、一括登録システム上でのエラーにより登録されない周期があることが明らかになり、不具合を修正した。一括登録システム実施後に各施設にアンケート調査を実施したところ、アンケートに回答した20施設のうち、14施設(70%)が、一括登録が簡便であったと回答した。

2022年のART登録データを、ARTの保険適用導入初年度という切り口で解析した。2022年は前年に比べ治療周期数が増加したが、年齢別の内訳をみると、増加したのは保険適用となった42歳までの年齢層であり、44歳以降は2022年を下まわった。2022年の新鮮周期における卵巣刺激法について集計した結果、新たな卵巣刺激法であるProgestin-primed ovarian stimulation法(PPOS法)が全刺激の11.9%を占めることが明らかになった(図1参照)。さらに多胎率・多胎数についての推移を解析した結果、多胎率や複数胚移植率に明らかな変化はないものの、多胎妊娠数が日産婦による単一胚移植の会告が出される前の2007年相当まで増加していることが明らかとなった。

4. まとめ

本調査により、ART登録データの一括登録システムの実用性と精度が一定の評価を得られることが明らかとなり、将来的な普及に向けた有用な知見が得られた。また、保険適用初年度におけるART登録データの解析を通じて、治療件数の年齢別動向や新たな刺激法の導入状況、多胎妊娠の増加傾向など、現場の変化を反映する重要な指標が確認された。次年度以降、一括登録システムの精度評価を継続し、2026年1月から一括登録システムの平行運用開始を目指す。今後は、一括登録の普及とともに、登録データのさらなる利活用とフィードバック体制の強化が求められる。

5. 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

新鮮周期における周期管理方法の内訳（採卵した周期）

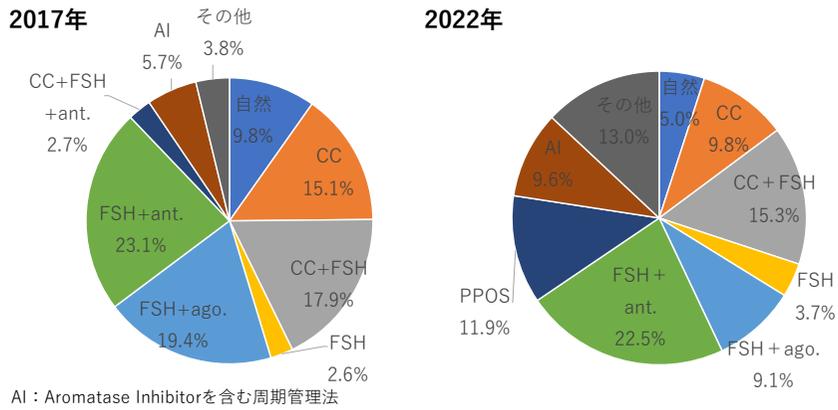


図1 新鮮周期における周期管理方法の内訳(採卵した周期)

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。