

報 告

生殖・内分泌委員会

委員長 谷 口 文 紀
副委員長 廣 田 泰

委員 石川 博士, 大須賀智子, 小野 政徳, 河野 康志, 岸 裕司,
北島 道夫, 木村 文則, 福井 淳史, 吉野 修

幹事 東 幸弘

生殖・内分泌委員会では、常置的事業を含めて次の6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。

1. 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、主として直径3cm以下の無数の子宮筋腫が子宮筋を置換し、過多月経、重症貧血、子宮性不妊を呈する疾患である¹⁾。子宮粘膜下筋腫が多発することも多く、挙児希望がある女性がDULに罹患すると、生殖補助医療(assisted reproductive technology, ART)を行っても着床しない難治性不妊を呈すると考えられる。一方DULは稀少疾患であることから、本邦におけるDULを有する女性に対する診療実態は明らかでない。

DULの唯一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対症療法を行いつつ妊娠を目指すこととなる。治療の選択肢には通常の子宮筋腫に準じてホルモン療法、子宮鏡手術、腹腔鏡下あるいは開腹子宮筋腫核出術などがあるが、本邦でどのような治療介入が行われているのかは明らかでない。また、挙児希望のあるDUL女性の妊娠成績も明らかでない。

そこで本研究では、本邦におけるDULに対する診断と診療に関する実態を明らかにすることを目的とし、2023年度から全国調査を開始した。1次調査とし

て2023年12月に日本専門医機構の産婦人科研修プログラムに登録されてある全国1,080施設に対し、Googleフォームを用いて、WEB上でアンケート調査を記名式で行い、2013年から10年間のDUL診療経験の有無を尋ねた。また、全国からDULが疑われる症例のMRI画像を集積し、小委員会内でDUL画像の中央判定を行った。その結果、307例のDUL症例が集積され、DULを3つのサブタイプ(全層置換型、筋層置換型、粘膜下筋腫優位型)に分類した(図1)。

2025年度はこれらのDUL症例の治療実態と妊娠成績を明らかにするための2次調査を行うこととした。

2. 方法

1次調査でDULの診療経験があり、2次調査に協力可能であると回答のあった、日本専門医機構産婦人科専攻研修登録施設に対して、Googleフォームを用いて、アンケート調査を依頼した。アンケート内容として、以下の項目を盛り込んだ。

- 1) 患者背景：患者初診日、生年月日、妊娠・出産回数、初診時年齢、主訴、主訴以外の症状、既往子宮手術、家族歴(子宮筋腫、筋腫以外の悪性腫瘍)、挙児希望の有無、不妊の原因
- 2) 施行手術の内容と治療効果
- 3) 手術以外の治療法施行の有無
- 4) ART施行の有無
- 5) 妊娠の有無と周産期予後
- 6) 診療終了時の転帰

3. 結果・考察

アンケートは2025年7月に各施設へ配布した。2025

① 全層置換型(A, B)

② 筋層置換型(C, D)

③ 粘膜下筋腫優位型(E, F)



図1 DULのサブタイプ分類 文献(2)より

年10月から2026年2月にかけて、307例のDUL症例について、全例の症例調査を回収した。現在アンケート結果を解析中である。また、2023年度～2024年度の全国調査で明らかとなった、DULのサブタイプ分類を論文として公表した²⁾。

DULに対する筋腫核出術は中途半端に行うと、筋腫の遺残、術後早期の再発が懸念され、かえって生殖転帰に悪影響を及ぼす可能性がある。一方で、DULに対する広範(積極的)筋腫核出術(Extensive myomectomy, Aggressive myomectomy, Complete myomectomyなどの呼称あり)は、子宮筋層を左右に折半して子宮内腔を露出させ、徹底的に筋腫を摘出する術式である³⁾⁴⁾。筋腫を徹底的に核出することで難治性不妊症例での術後妊娠が期待される一方、術後の子宮内癒着症、子宮筋層の縫合不全、術後妊娠における子宮破裂や癒着胎盤のリスクが上がると考えられる。これまでのDULにおける妊娠例の報告は症例報告もしくは少数のケースシリーズ報告にとどまっているのが現状である⁵⁾。

4. まとめ

本研究で、307例のDULに関する診療実態が明らかになると考えられる。世界的に見ても稀少疾患であるDULに対して、この規模で症例を集積し解析した報告は見当たらない。本研究の結果を通じてDULの診断と治療、生殖転帰、妊娠例の周産期予後に関して新しい知見が得られ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(Suppl 1) : S50-S57.
- 2) Ishikawa H, Asano R, Ono M, Kitade M, Kusumi M, Tsuji S, et al. Novel Subtype Classification of Diffuse Uterine Leiomyomatosis Based on a Nationwide Survey in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2025 ; 51(12) : e70150.
- 3) Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Sakanaka M. Diffuse uterine leiomyomatosis in patient with successful pregnancy following new surgical management. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 ; 290(4) : 815-8.
- 4) Nishida M, Ichikawa R, Arai Y, Sakanaka M, Otsubo Y. New myomectomy technique for diffuse uterine leiomyomatosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 ; 40(6) : 1689-94.
- 5) Yamamoto K, Kawasaki K, Murakami K, Kotani Y, Matsumura N. Management of diffuse uterine leiomyomatosis for fertility preservation : Case series and systematic literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2025 ; 51(6) :

e16332.

II. 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が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る。

3. 実施事業

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。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。

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し情報解析する。

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

臨床的には手術予後を長期的に追跡するために、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。

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」を保険収載するための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筋症患者に対する子宮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筋症患者に対して、子宮筋症病巣除去術を用いた治療を行った群(子宮筋症病巣除去術群)と保存的治療を行った群(保存的治療群)とを比較し、子宮筋症による過多月経や月経困難症に対する子宮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、副次評価項目を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、子宮筋症病巣除去術36例とし、現在8医療機関へと参加機関を増やし、調査を進めている。

令和6年度には、全国で子宮筋症病巣除去術を実施する施設を把握し、事業計画①「子宮筋症病巣除去術実施施設のネットワーク構築」を実施するために、全国の病院施設を対象とした記名式アンケート調査を行った。

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フォームのいずれかで回答を得た。子宮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)を調査した。また、「子宮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。本調査は現在論文化を目指している。

令和7年度には、事業計画③子宮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のために、「子宮筋症病巣除去術の長期的な有効性および安全性を評価することを目的とした多施設症例登録研究」を立ち上げた。本研究は、妊孕能温存を目的として子宮筋症病巣除去術を受けた、もしくは受ける予定の患者を対象とし、全国の協力施設より広く症例を収集するものであり、症例登録数に明確な上限・下限は設けず、可能な限り多くの症例を登録する方針とした。対象は、MRIまたは病理学的評価により子宮筋症と診断された症例であり、開腹、腹腔鏡、子宮鏡など各種術式による子宮筋症病巣除去術を受けた、あるいは受ける予定の患者とした。評価項目としては、手術成績(術式、出血量、手術時間、周産期合併症など)、術後短期成績(疼痛および月経症状の改善、ホルモン療法の導入状況)に加え、長期予後として、月経関連症状の推移、再手術およびホルモン療法の継続状況、不妊治療の実施状況およびその成績、さらに妊娠・分娩転帰を設定した。評価は登録時点を基準とし、その後は原則として年1回の情報収集により継続的に行うこととした。

本研究は、子宮筋症病巣除去術の長期的な臨床的有用性と安全性を明らかにする中核的研究として位置づけられ、将来的な診療指針の確立および保険収載に向けた重要なエビデンス創出が期待される。

5. まとめと今後の予定

本小委員会では、子宮筋症病巣除去術の臨床的位置づけを明確にし、将来的な保険収載を見据えたエビデンス創出を目的として、施設ネットワークの構築、後方視的データ収集、ならびにレジストリ基盤の整備を段階的に進めてきた。その結果、全国における本術式の実施状況および臨床実態が明らかとなり、後方視的解析においては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も低いことが示された。さらに、周産期合併症として癒着胎盤や子宮

破裂が一定頻度で認められるものの、致命的な合併症は確認されず、本術式が一定の安全性のもとで施行されていることが示唆された。また、前向き共同研究の立ち上げに加え、令和7年度には多施設症例登録研究を開始し、長期的な有効性および安全性を評価するためのレジストリ基盤を整備した。これにより、後方視的・前向き・レジストリの3層構造による包括的なエビデンス創出体制が構築された。今後は構築したレジストリプラットフォームを実際に運用し、全国規模での継続的な症例登録および長期フォローアップを推進する段階へと移行する。これにより、術式ごとの治療成績、妊孕能改善効果、ならびに周産期予後に関するデータの蓄積が期待される。

今後は、収集されたデータを基にした解析および論文を進めるとともに、得られた知見を診療指針の策定や臨床現場への還元、さらには子宮腺筋症病巣除去術の保険取載へとつなげることで、子宮腺筋症診療の質の向上および患者のQOL改善に寄与することを目指す。

Ⅲ. 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、不妊症患者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free T4低値)と潜在性(TSH高値，free T4正常範囲)に分類される。妊娠を希望する女性、とくにART(生殖補助医療)施行例における潜在性甲状腺機能低下症(subclinical hypothyroidism: SCH)への介入基準については、アメリカ甲状腺学会のガイドライン¹⁾を参考として、TSH 2.5mIU/L以上を基準とする施設も多いが、2024年の米国生殖医学会のガイドラインでは、TSH 2.5~4.0mIU/Lの症例に対する一律の介入には慎重な見解も示されている²⁾。

このような状況を踏まえ、本小委員会では、本邦の不妊症患者における甲状腺機能評価およびレボチロキシン(LT4)補充の実態を把握し、さらにTSH値による治療介入の相違が生殖アウトカムに与える影響を明ら

かにすることを目的として検討を継続している。1期目には一次調査として診療実態調査を実施し、2期目である令和7年度は、個別症例を対象とした二次調査を開始した。

2. 方法と実施事業

一次調査として、不妊治療実施施設で診療にあたる医師を対象に、ウェブ回答によるアンケート調査を実施した。質問項目は、不妊患者におけるTSH，free T4，free T3，甲状腺自己抗体検査の実施状況，結果に応じた治療介入の有無と方法(カットオフ値，自己抗体陽性の考慮の有無)，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，検査前後の甲状腺機能評価等とした。

令和7年度は二次調査として、20~39歳の女性不妊症患者のうち、2022年4月1日から2023年12月31日の間にARTを経て臨床妊娠が成立し、ART開始前にTSH値が測定されていた症例を対象とする多機関共同観察研究を開始した。対象施設は事前アンケート調査において協力の得られる20施設を想定し、各施設から自施設の基準によるSCH介入例を含め約40例、全体で800例の登録を目標とした。主要アウトカムは血清TSH区分別の生産率とし、副次アウトカムとして、TSH 2.5mIU/L以上正常上限未満の症例におけるLT4投与の有無による流産率・生産率の変化等を設定した。

本研究計画については、名古屋大学倫理委員会一括審査で承認を得た。令和7年度中に委員会内で最終的な収集項目および解析方針を再確認し、2026年4月30日を提出締切として協力施設へ症例登録を依頼した。

3. 成績

一次調査では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ると258施設(回答施設のうち96.6%)で行われていた。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。内科紹介施設のうち、甲状腺自己抗体の有無を考慮しない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。一方、抗体の有無を考慮して内科へ紹介する91施設では、抗体陰性ではTSH基準値上限以上、抗体陽性ではTSH 2.5mIU/L以上を紹介基準とする施設が多く、抗体の有無で紹介基準に有意な変更がみられた。

また、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、このうち甲状腺自己抗体の有無を考慮しない施設では、TSH 2.5mIU/L以上を指標としてLT4投与を行う施設が多かった。子宮卵管造影については225施設(84%)が不妊治療のスクリーニングとして実施していたが、施行後にもTSH値を評価している施設は限られていた。

令和7年度の二次調査については、名古屋大学倫理委員会の承認を得て症例収集を開始した。2025年10月30日の小委員会において最終的なデータ収集内容を確認し、協力依頼を行った結果、2026年3月時点で14施設から参加承諾を得ている。現時点では症例収集開始段階であり、集計結果の提示には至っていないが、一次調査で明らかとなった施設間の介入基準の相違が生殖アウトカムに与える影響を検討するための基盤整備が進んだ。

4. 結論と今後の事業計画

一次調査の結果から、本邦の不妊症患者におけるSCHへの対応は施設間差が大きく、甲状腺自己抗体の有無を考慮する施設では陽性・陰性で介入基準を変更する一方、自己抗体を考慮しない施設ではTSH 2.5mIU/L以上を介入の目安とする施設が多いことが示された。

令和7年度は、こうした介入基準の相違と生殖アウトカムとの関連を明らかにするため、個別症例を対象とした二次調査を開始した。今後は協力施設からの症例収集を進め、TSH区別の生産率、流産率、ならびにLT4補充の有無による転帰の差を解析し、本邦における不妊症患者のSCH管理のあり方に資する知見を得ることを目指す。

【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 ; 27 : 315-389.
- 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population : a guideline. *Fertil Steril*. 2024 ; 121 : 765-782.

IV. 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,

川井清考, 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, 舟橋 啓

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。2023年には610施設が実際に治療周期の登録を行い、56万1,664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、登録のためには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が挙げられてきた。さらに、本データベースから過去にいくつものARTに関わる重要なエビデンスが発信されてきたものの、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。

このため本小委員会では、今年度、以下の3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した。

1. ART登録データの一括登録システムの精度評価・運用開始前準備
2. ART登録データにおいて収集する項目についての検討
3. ART登録データを利活用した保険適用前後の変化についての評価

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。

表1 ART登録データにおける収集項目見直しの概要

患者背景・卵巣予備能
治療周期開始時の妻の流産歴
Antral Follicle Count (両側合計)
直近1年以内のAMH値
胚・培養/PGT関連
成熟卵数
二段階胚移植の有無
胚凍結時の胚齢
PGT-A・SR実施時の移植胚の分類
移植胚の胚質
治療実施情報
治療日(採卵日または移植日)
移植回数
採卵後のPGT実施予定・実施の有無
採卵日(移植症例)
妊娠転帰関連
妊娠成立時の分娩予定日

2. 方法

1) ARTデータの登録のための一括登録システムの妥当性評価

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。本小委員会では、新たに一括登録のためのシステムを構築し、運用開始のための精度評価のための研究を実施した。

前年度には、2022年分のART登録データを用いて、一括登録システム自体の登録精度を検証し、高い精度であることを確認した。今年度は実際の運用を見据え、2023年分のART登録データを用いて、一括登録のためCSVファイルへの入力からシステムへのアップロード、登録後のデータの反映に至るまでの一連の過程の妥当性を評価した。対象は、事前調査において本研究への参加意向を示し、実際にデータ提供が得られた45施設とした。各施設において2023年に登録された治療周期の中から、採卵周期および凍結融解胚移植周期をそれぞれランダムに10例ずつ抽出し、一括登録用CSVファイルに入力したうえで、一括登録システムにアップロードしてもらった。その後、既にART登録データに登録済みのデータと、一括登録システムを用いて登録されたデータとを症例登録番号により突合し、各項目の一致率を評価した。あわせて、試行後にアンケート調査を実施し、一括登録システムの利便性や今後の運用可能性について評価した。

2) ART登録データで収集する項目についての検討

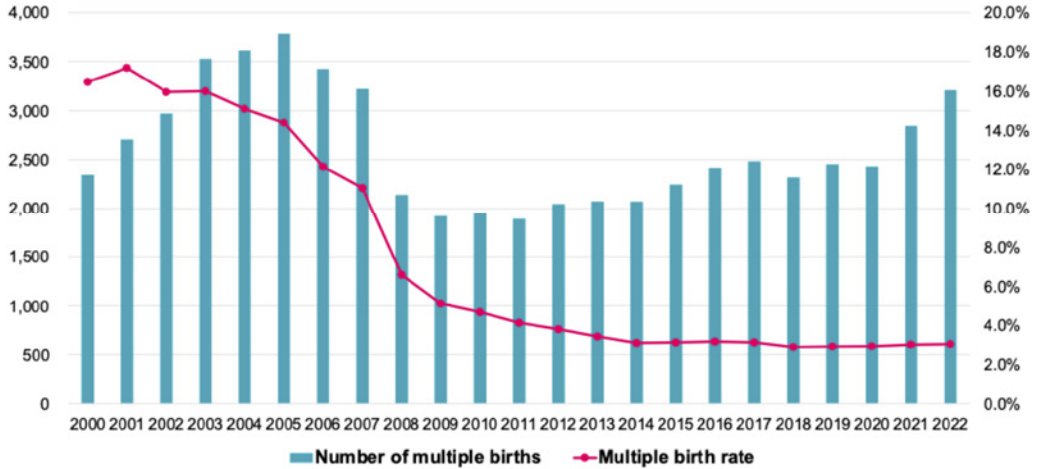
ART登録データの利活用を推進するためには、臨床実態をより正確に反映し、かつ研究基盤として収集項目を整備することが重要である。このため本小委員会では、昨年度に引き続き、現行の登録項目の妥当性や不足している情報について継続的に議論を行い、収集項目の見直しを進めた。その結果、治療周期開始時の妻の流産歴、Antral Follicle Count、抗ミュラー管ホルモン値、治療日(採卵または移植日)、移植回数、採卵後の着床前胚遺伝学的検査(Preimplantation genetic testing; PGT)の実施予定および実施の有無、成熟卵数、二段階胚移植の有無、胚凍結時の胚齢、PGT-A/SR実施時の移植胚の分類、移植胚の胚質、妊娠成立時の分娩予定日など、実臨床や今後の解析・検討に有用と考えられる項目を新たに追加した(表1参照)。あわせて、既存項目についても重複や実用性の観点から整理・統合・一部削除を行い、登録体系全体の見直しを実施した。これらの改訂内容を反映した新たな収集項目は、2026年1月より実際のART登録システムに導入され、運用を開始した。

3) ART登録データを利活用した保険適用前後の変化についての評価

ART登録データの利活用の一環として、2022年4月から開始されたARTの保険適用が移植胚数および多胎数に及ぼした影響を検証した。具体的には、毎年公開されているARTデータブックに基づき2000年以降の多胎妊娠数および多胎妊娠率の年次推移を評価するとともに、保険適用前後の比較として2021年および2022年の全登録治療周期を対象に、患者年齢、新鮮胚移植・凍結融解胚移植の構成、複数胚移植率、胚盤胞移植率、臨床妊娠率などを比較した。さらに、新鮮胚移植周期および凍結融解胚移植周期に分けて、年齢別の複数胚移植率および複数胚移植における胚盤胞利用割合を算出し、保険適用導入前後で比較検討した。

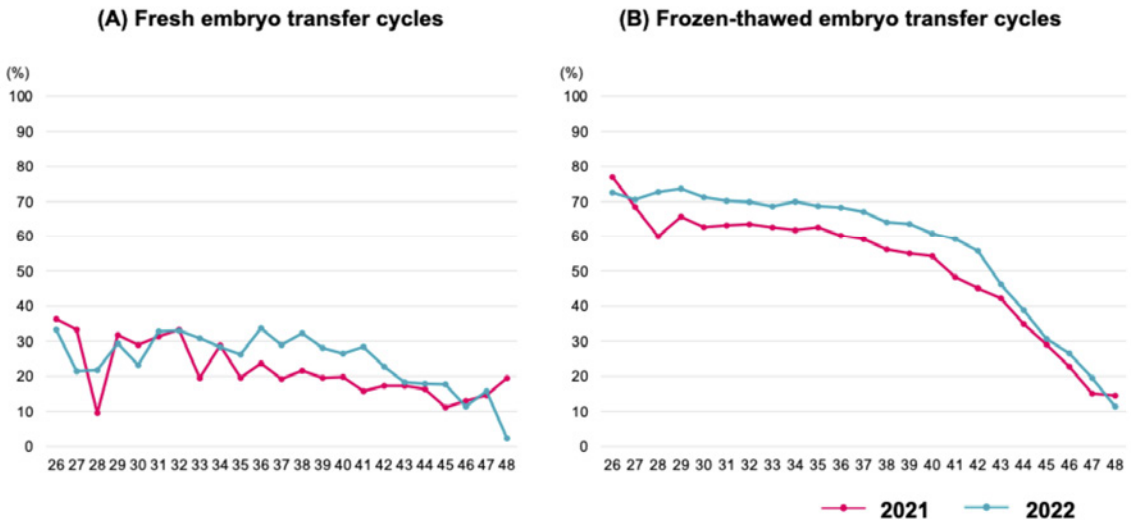
3. 結果

2023年分のART登録データを用いた精度評価には45施設が参加した。各施設でランダムに抽出した採卵周期および凍結融解胚移植周期を対象に、一括登録用CSVファイルへの入力からシステムへのアップロードまでを実施し、既存登録データとの一致率を検証した。その結果、妻年齢、治療方法、採卵数、移植胚・卵数、胎嚢数、妊娠転帰、出産児数など、ほとんどの項目で98%以上の高い一致率を示した。事後アンケートでは、トライアルが簡便であったとの回答が41%、



Ito A & Jwa SC, et al. Impact of health insurance coverage for assisted reproductive technology on multiple embryo transfers and multiple pregnancies in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2025;51(5):e16304.

図1 多胎妊娠数・率の推移について



Ito A & Jwa SC, et al. Impact of health insurance coverage for assisted reproductive technology on multiple embryo transfers and multiple pregnancies in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2025;51(5):e16304.

図2 複数胚移植周期における胚盤胞移植の年齢別割合

毎年の一括登録が可能との回答が48%であり、運用面でも概ね良好な評価が得られた。

ARTの保険適用が移植胚数および多胎妊娠数に及ぼした影響について検討したところ、多胎妊娠率自体は2021年の2.98%から2022年の3.05%へと有意な変化を認めなかった。しかし、胚移植周期数の増加に伴い、多胎妊娠数は3,209例まで増加し、日本産科婦人

科学会による単一胚移植の会告前の2007年と同程度の水準に達した(図1)。一方、全胚移植に占める複数胚移植率は15.4%から15.0%へ有意に低下したが、年齢別にみた複数胚移植率には大きな差を認めなかった。さらに、複数胚移植において胚盤胞移植が占める割合は、ほぼすべての年齢層で2022年に増加へ転じていることが明らかとなった(図2)。

4. まとめ

本年度の検討により、ART登録データの一括登録システムについて、登録精度のみならずCSV入力からアップロードまでを含む運用過程の妥当性が確認され、あわせて収集項目の見直しを経て、ART登録データを利活用するための基盤整備が大きく前進した。今後は、ART実施施設への周知を行った上で、一括登録システム運用開始をめざす。また、2023年データを用いた解析として、PGT-A/SRの実態や妊娠・流産率の検討、ならびに保険適用後にみられた多胎数の増加、複数胚移植における胚盤胞利用率の上昇について、さらに詳細な評価を進める予定である。さらに、次年度以降、ART登録データの解析をすすめ、採卵あたり累積生産率の予測モデルの構築等、ART登録データの一層の利活用を推進していく方針である。

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谷口 文紀 委員長にも心より感謝申し上げます。

V. 本邦におけるがん・生殖医療以外の適応による卵子凍結のあり方の検討小委員会

委員長：原田美由紀

委員：岩瀬 明，岩見菜々子，大須賀穰，
片桐由起子，白澤弘光，堤 治，
森本義晴

研究協力者：北原慈和，國富千智，小村愛里，
寺田幸弘

1. 背景・目的

近年、女性の社会進出やライフスタイルの多様化に伴い、妊娠・出産のタイミングを主体的に選択するニーズが高まっている。これに加え、自治体による助成制度の導入や社会的認知の向上を背景として、がん・生殖医療以外の適応による卵子凍結(planned oocyte cryopreservation: POC)の実施件数は増加していると考えられる。しかしながら、その実態や臨床的有用性については十分に明らかにされていない。

がん・生殖医療領域においては、厚生労働省「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」と連動した登録制度(日本がん・生殖医療登録: JOFR)が整備されており、症例の集積とともに有効性および安全性の検証が進められている。一方で、がん・

生殖医療以外の適応による卵子凍結については、全国的な登録制度が存在せず、症例数、患者背景、適応、治療経過、さらには凍結卵子の使用状況や妊娠転帰といった重要な臨床情報が体系的に把握されていないのが現状である。

また、POCは本来、自然妊娠の可能性を有する女性が将来の妊娠機会の確保を目的として実施する医療行為であるため、その適応や介入の妥当性については慎重な検討が求められる。特に、凍結卵子の使用率が低い可能性や、年齢依存的な妊娠率の変動などを踏まえると、個々の患者にとってのベネフィットを適切に評価する必要がある。さらに、卵子凍結および融解操作が卵子の質や胚発生に及ぼす影響についても、依然として十分なエビデンスが蓄積されているとは言い難い。

本研究では、「がん・生殖医療以外の適応」を、厚生労働省研究事業の対象外となる卵子凍結と定義し、①卵巣機能低下のリスクを有する医学的適応(例:重症子宮内膜症、反復卵巣手術を要する良性卵巣疾患、ターナー症候群など)および、②いわゆる社会的卵子凍結の両者を対象とした。

本研究の目的は、わが国におけるPOCの実態を明らかにするとともに、国際的動向および既存エビデンスを統合的に検討し、今後の適切な適応および運用の在り方について提言することである。

2. 方法

本研究は以下の3つの要素から構成される。

①国内実態調査

日本産科婦人科学会ART登録施設を対象に、2025年11月から12月にかけてアンケート調査を実施した。調査はGoogleフォームを用いて行い、がん・生殖医療以外の適応による卵子凍結の実施の有無を確認した。実施施設に対しては、開始時期、累積症例数、採卵時年齢、凍結卵子の使用経験および使用症例数について質問した。

②海外の動向および実態についての文献的調査

がん・生殖医療以外の適応による卵子凍結に関する国際的な動向を把握するため、PubMedを用いた文献検索を実施した。特に、2024年に公表された米国生殖医学会(ASRM)のEthics Committee Opinion¹⁾および、同時期のシステムティックレビュー・メタ解析を中心に検討した。また、International Federation of Fertility Societies(IFFS)²⁾の報告や各国の保健機関などのホームページをもとに、制度や法規制、保険適用の有無について整理した。

③卵子凍結が卵子，その後の胚発生に与える影響に関する文献的調査

卵子凍結が卵子および胚発生に与える影響について，以下の3つのクリニカルクエスチョン(CQ)を設定し，文献的検討を行った。

- 1) POC 卵子を用いた ART 成績(生存率，受精率，胚発生，妊娠率，生産率)はどの程度か
- 2) POC 卵子の使用率はどの程度か
- 3) POC は周産期リスクの上昇と関連するか

3. 結果

①国内実態調査

全 ART 登録施設 633 施設のうち 480 施設(75.8%)から回答を得た。全都道府県から少なくとも 1 施設の参加が得られた。POC を実施している施設は 207 施設

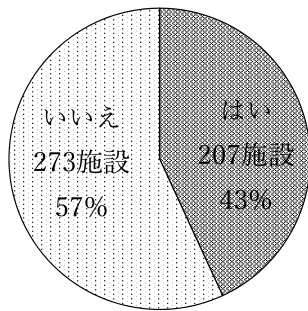


図1 がん・生殖医療以外の卵子凍結の実施の有無について

(43%)であり(図1)，実施開始時期は2023年以降に急増しており，助成金制度開始後の新規参入施設が多いことが示唆された(図2)。症例数については50例以下の施設が約70%を占め，施設間での経験症例数の偏りが認められた(図3)。また初回採卵時年齢は36~40歳が最多であった(図4)。

凍結卵子の使用経験は99施設(47.8%)に認められたが，多くの施設で使用症例数は5例以下と少数にとどまっていた(図5，6)。

②海外の動向および実態についての文献的調査

IFFSの報告によると，106か国中71か国(67%)で非医療的適応による卵子凍結が認められていた²⁾。さらに48か国(44.4%)において，法規制または専門学会によるガイドラインが整備されていた。また，スペイン，フランスなど8か国においては保険適用が認められていた。

③卵子凍結が卵子，その後の胚発生に与える影響に関する文献的調査

1) POC 卵子の融解後生存率は81~84.9%，受精率72.1%，妊娠率34%，患者あたり生産率28.4~28.9%，卵子あたり3.1%と示されている^{3)~5)}。近年の大規模データベース報告ではPOC 卵子を融解した患者の累積生産率は28.9%と報告されているが，POC 実施年齢の上昇と累積生産率には負の相関が認められる^{3)~5)}。

2) POC 卵子の利用率は10.8~11.8%(追跡期間：4~19，11.4年)と報告されている^{3)~5)}。

3) POC 凍結卵子による周産期リスクに関する報告

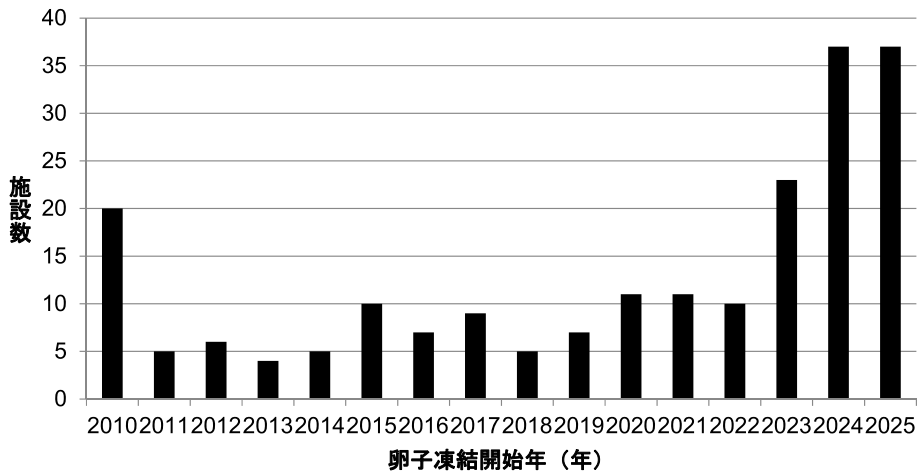


図2 がん・生殖医療以外の卵子凍結の開始時期について

はまだない。

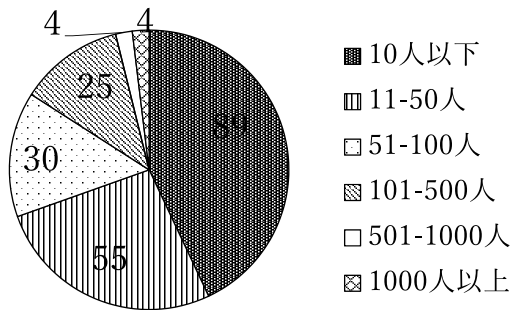


図3 がん・生殖医療以外の卵子凍結の実施症例数について

4. 考察

本研究により、わが国においてPOCはすでに一定の広がりを見せており、特に2023年以降に急速に普及していることが明らかとなった。この背景には、自治体による助成制度の導入が大きく寄与していると考えられる。一方で、多くの施設において症例数はまだ少なく、また凍結卵子の使用経験も限定的であることから、臨床的有効性を評価するためのデータは十分に蓄積されていない状況である。特に、使用率が約1割と低い点は重要であり、POCの実施が実際の妊娠・出産にどの程度寄与しているかについては慎重な解釈が必要である。また、POCの有効性は採卵時年齢に強く依存することが示されており、適応決定においては年齢を含めた個別化された評価が不可欠である。

海外においてもPOCの位置づけは一樣ではなく、

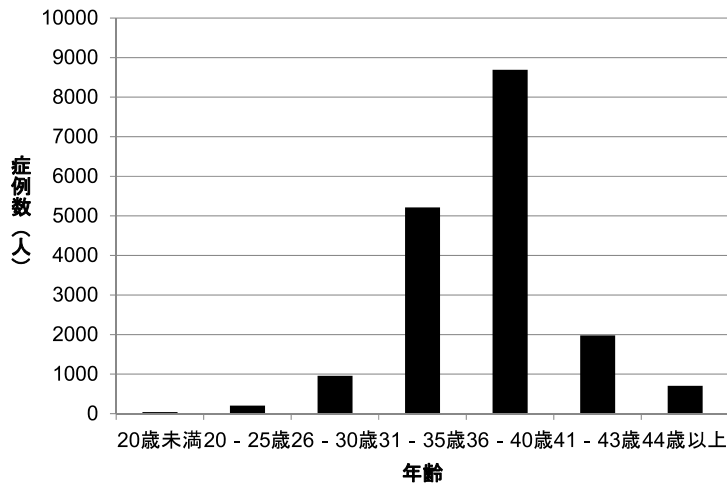


図4 がん・生殖医療以外の卵子凍結の初回採卵時年齢について

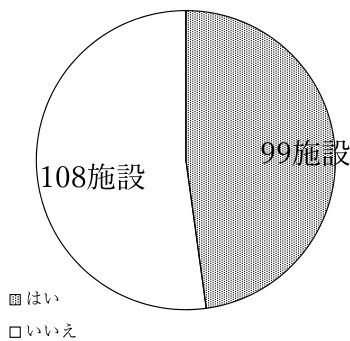


図5 凍結卵子使用の有無について

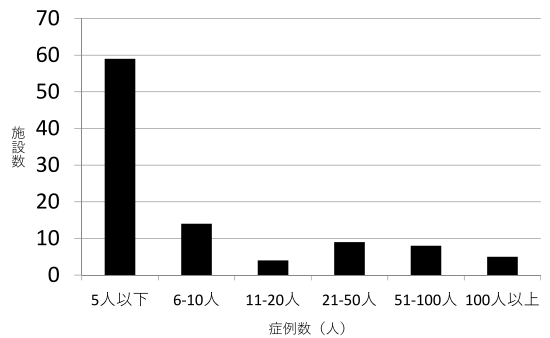


図6 凍結卵子使用した症例数について

法制度や倫理的枠組みは多様である。特にアジア地域では慎重な姿勢がみられることから、わが国においても単純な海外モデルの導入ではなく、社会的背景を踏まえた制度設計が求められる。

さらに、卵子凍結技術は進歩しているものの、卵子や胚に対する長期的影響については未解明の点も多く、今後の基礎的および臨床的研究の蓄積が必要である。

本研究の限界として、アンケート調査に基づく自己申告データであること、また症例レベルの詳細情報が含まれていない点が挙げられる。今後予定している二次調査により、患者背景や治療成績の詳細な解析を行う予定である。

5. まとめ

女性の社会的進出に伴い将来の妊孕性温存を目的として社会的卵子凍結は注目が増している。助成金制度の開始に伴い患者数も増加しているが、登録制度ではなく適応や治療方法などは各医療機関によるものとなっている。本調査において国内の実態を明らかにし、文献的調査による知見も合わせて、本邦におけるがん・生殖以外の適応における卵子凍結の方向性を提言していく。

【文 献】

- 1) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. To preserve future reproductive potential: an ethics committee opinion. *Fertil Steril*, 121 : 604-612, 2024.
- 2) Kathleen Miller, et al. International Federation of Fertility Societies'(IFFS) Triennial Report 2025. *Global Reproductive Health* 10(2) : e0110.
- 3) Abirami Kirubarajan, et al. Return rates and pregnancy outcomes after oocyte preservation for planned fertility delay: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Ateril*. 122 (5) : 902-917, 2024.
- 4) Ayala Hirsh, et al. Planned oocyte cryopreservation: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 30(5) : 558-568, 2024.
- 5) Mabel B. Lee, et al. Elective fertility preservation: a national database study on trends in oocyte cryopreservation and oocyte utilization

over a 5-to 7-year follow-up period. *Am J Obstet gynecol*, 234(2) : 432-439, 2026.

VI. 早発閉経リスク評価に基づく妊孕性温存療法指針作成小委員会

委員長：河村和弘

委員：大須賀智子，片桐由起子，北島道夫，
北原慈和，白澤弘光，左 勝則，
原田美由紀

研究協力者：岩瀬 明，小林 陸，山田泰平

1. 背景と目的

近年，社会的要因やライフスタイルの変化に伴い，女性の妊娠年齢は上昇傾向にあり¹⁾それに伴う卵巣予備能の低下が生殖医療における重要な課題となっている。卵巣予備能の主要な指標の一つである抗ミュラー管ホルモン (AMH : anti-Müllerian hormone) は，発育卵胞の顆粒膜細胞から産生され，前胞状卵胞から小胞状卵胞の段階で最も高く発現するホルモンであり，年齢とは独立した卵巣内の初期卵胞数を鋭敏に反映するバイオマーカーとされている²⁾。AMH は思春期以降に上昇してピークに達した後，加齢とともに低下する²⁾。早発卵巣不全 (POI : primary ovarian insufficiency) は，40歳未満で高ゴナドトロピン低エストロゲン性の無月経となる疾患であり，4か月以上の無月経と血清FSH値25IU/L以上を1回認める場合に診断される³⁾。POIは生殖年齢女性の約3.5%に認められ，不妊のみならず骨，心血管，神経認知機能などに広範な影響を及ぼすことが知られている³⁾。その原因は多岐にわたり，遺伝的素因，自己免疫異常，医原性(化学療法・放射線療法)などの機序が関与するが，原因不明の特異性が半数を占める⁴⁾。病態としては卵胞プールの早期枯渇がPOIの主因である⁴⁾。AMH値はこれらの卵胞動態を反映し，POIでは多くの症例で著しく低値または測定感度以下となるため，POIに至る前の段階である卵巣予備能低下 (DOR : diminished ovarian reserve) における早期スクリーニング指標としての有用性が注目されている²⁾。

DORは，年齢相当を上回る卵巣予備能の減少を特徴とする。その診断基準は統一されていないが，IVFにおける卵巣刺激反応不良 (POR : poor ovarian response) のESHREコンセンサス (Bologna criteria) では，AMH<0.5~1.1ng/mLまたはAFC減少(5~7個未満)が示されており⁵⁾，これらの指標が臨床的に広く用いられている。DORとPOIとの境界は必ずしも明

確ではなく、現時点ではDORからPOIへの移行を定義する統一的な基準や前向きデータは乏しい。AMH低値であってもFSHが診断閾値を超えない移行期症例の取り扱いには各施設の判断に委ねられているのが現状である⁴⁾。また、DORに生じる月経不順やエストロゲン欠乏症状のため、POIに至る前にホルモン補充療法を開始する症例も多く、この場合POIへの移行時期は不明となる。原始卵胞は出生後に再形成されないため、DOR/POI患者における卵胞数の減少は進行性である。そのため、卵巣予備能が低下した、あるいは低下するリスクのある女性が妊孕性温存を希望する場合は、DORの段階でのリスク評価と適切な時期に卵子・胚凍結を実施することが重要である。

AMH値とIVFにおける採卵数との関係は一樣ではなく、特に低AMH症例や高齢症例においてはAMH単独による予測能に限界があることが報告されている⁶⁾。卵巣刺激方法の違いも採卵数に影響し、DOR症例に対する高刺激は採卵数の増加に寄与する可能性が示唆されている⁵⁾。これまで本邦におけるDOR/POI症例を含むAMH値とIVFにおける採卵数の定量的データは十分に蓄積されておらず¹⁾、至適な卵巣刺激法はいまだ確立されていない。

そこで本研究では、DOR/POI症例に対して高刺激を実施している複数の施設における、DOR/POI症例のAMH値と採卵数との関係を後方的に解析し、AMH値を用いて採卵数の予測をすることを目的とした。DOR/POI患者の妊孕性温存では、卵巣予備能が高すぎるタイミングでの卵子・胚凍結の推奨は、ノンメディカルな凍結と同義になってしまうため、本研究により妊孕性温存に適した時期のAMH値が算出されることで、POIリスク評価および臨床的介入決定に資するエビデンスの構築を目指す。

2. 方法

2.1 解析対象

本研究では、同一の高刺激による卵巣刺激プロトコルを実施している順天堂大学医学部附属順天堂医院およびローズレディースクリニックの2施設において、AMH値1.1ng/mL以下の患者を対象とした。症例の偏りを避けるため、同一患者の解析は3周期を上限とした。解析対象は788周期(患者数400名)であり、1患者あたりの平均周期数は1.97であった。なお、AMH値検出感度以下(<0.03ng/mL)の症例はAMH値=0として処理した(396件、50.3%)。

2.2 同一患者内での周期間変動を検討

同一患者内での周期間変動を検討した結果、線形混合モデルでは周期番号の効果は有意でなく($\beta = +0.12$, $p = 0.079$)、Friedman検定でも同様であった($\chi^2 = 0.6$, $p = 0.74$)。患者間分散($SD = 1.75$)が残差分散($SD = 1.34$)を上回り、採卵数の個人差が周期効果より支配的であることが示された。各周期を独立観察単位として扱うことが統計的に正当化された。

2.3 採卵周期数の上限設定の根拠

同一患者が複数の採卵周期を有する場合、何周期まで解析に含めるかを事前に検討した。表Aに患者ごとの周期数分布を示す。患者の78.1%は3周期以内であり、4周期以上は88/400(21.9%)名と少数であった。そこで、症例の偏りを避けるために、各症例において採卵日が早い順に最大3周期を解析対象として用いた。

2.4 解析方法

AMH値と採卵数との相関はSpearmanの順位相関係数を用いて評価した。年齢を共変量として調整し、患者内相関を考慮した一般化推定方程式(GEE: generalized estimating equations)解析を実施した。AMH値は対数変換後に解析に用いた。

予測性能の評価には、患者単位の5分割交差検証(5-fold cross-validation)を用い、平均絶対誤差(MAE: mean absolute error)、二乗平均平方根誤差(RMSE: root mean square error)、ROC(receiver operating characteristic)、曲線下面積(AUC: area under the curve)、およびBrierスコアを算出した。採卵数の閾値(≥ 1 , ≥ 3 , ≥ 5 , ≥ 7 個)ごとにROC解析を実施し、Youden indexに基づく最適カットオフ値を決定した。

GEE解析においては、gaussian分布・exchangeable相関構造を仮定し、QIC(Quasi-likelihood under the Independence model Criterion)を用いてモデル選択を行った。候補共変量として、 $\log(\text{AMH})$ 、年齢、施設、AMH採血から採卵までの間隔(日)、および解析対象周期番号を設定した。各共変量の追加によるQICの改善度に基づき最適モデルを同定した。解析には患者IDをクラスタリング変数としてGEEを適用することで、同一患者内の複数周期間の相関を適切に考慮した。

交差検証における採卵数の予測モデルとしては、カウントデータに適したPoisson GLM(log link)を用いた。患者を単位として5分割し、各foldのテストデータに対する予測精度をMAE・RMSEで評価した。AMH層別(AMH = 0, $0 < 0.1$, $0.10 < 0.3$, $0.3 < 1.1$ ng/mL)にも予測性能を算出し、floor effect(AMH検出下

限以下症例)の影響を含めた予測精度の限界を検討した。

AMHと採卵数の関係における変曲点(ブレイクポイント)の存在を検討するため、折れ線回帰GEE(piecewise GEE)を実施した。AMH分布の10~90パーセンタイル範囲を候補として1ng/mL未満の範囲で系統的に走査し、QICが最小となる値を最適ブレイクポイントとして同定した。ブレイクポイント前後の傾きの差(折れ線項)の統計的有意性をWald検定により評価した。統計解析にはR(version 4.3以降)を使用した。有意水準は両側5%とした。

3. 施設間の背景

2施設を統合して解析する前提として、AMHと採卵数の関係が施設間で同質かどうかを確認した(表1)。なお、本セクションの施設間比較は、AMHが定量可能な症例(AMH>0.03ng/mL, 392周期/182患者)を対象とした。AMH<0.03ng/mL(検出下限値)群では両施設ともに採卵数のfloor effectが顕著であり、施設間の関係性の評価には適さないためである。

3.1 患者背景の比較

年齢の中央値は両施設とも38歳(IQR 34~40)で有意差を認めなかった($p=0.725$)。一方、AMHの中央値は順天堂大学医学部附属順天堂医院(順天堂)0.345ng/mL(0.15~0.68)に対し、ローズレディースクリニック(ローズ)0.108ng/mL(0.06~0.27)と、順天堂で有意に

表A 採卵周期数の累積分布

周期数上限	該当患者数	累積患者数	累積割合 (%)
1	149	149	37.2
2	111	260	64.8
3	53	313	78.1
4	27	340	84.8
5	30	370	92.3
6以上	41	400	100

高値であった($p<0.001$)。また、採卵数にも有意差が認められた(順天堂:3個 vs. ローズ:1個, $p<0.001$)。

3.2 AMHと採卵数の関係の同質性検討

採卵数に施設間差を認めるが、これはAMH分布の違いによる交絡と考えられる。根拠は以下の2点である。

図1にAMH(log scale)と採卵数の関係を施設別に示す。両施設のLOESS(locally estimated scatterplot smoothing)平滑化曲線はほぼ一致しており、視覚的に傾きの差は認められない。

第二に、交互作用モデル(採卵数~log_AMH×facility+(1|Patient ID))における交互作用項(log_AMH×ローズ)のp値は0.058であり統計的に有意でなかった。これは施設間でAMHと採卵数の関係の傾きに統計的差がないことを示す。一方、施設を調整変数として含めたモデルでは、AMH調整後も施設効果が残存した(施設(ローズ): $\beta=-0.53$, $p=0.11$)。これは採卵数のベースライン水準に施設差が存在することを示すが、両施設における傾きの同質性は保たれている。

以上より、AMHと採卵数の関係の傾きは施設間で同質であり(交互作用 $p=0.058$)、施設を調整変数として統合した本格解析を行う。

4. 結果

以降の解析は全例(788周期/400患者, AMH=0[検出下限以下]含む)を対象とした。施設はGEEモデルの調整変数として投入した。

4.1 AMHと採卵数の相関

AMH値と採卵数の間にはSpearman相関係数 $\rho=0.507$ ($p<2.2\times 10^{-16}$)の有意な正の相関が認められた($n=788$)。AMHが高いほど採卵数が多い傾向が示された。

表2および図2に採卵数別のAMH分布を示す。採卵数0~1個の症例ではAMH中央値が0(検出下限以下)であり、分布の重なりが大きい(floor effect)。採卵数3個以上からAMH中央値が上昇し始め、採卵数の

表1 施設間背景比較

	順天堂 (n=91)	ローズ (n=91)	p 値
観察周期数	204	188	—
年齢 中央値 (IQR)	38 (34 ~ 40)	38 (34 ~ 40)	0.725
AMH 中央値 (IQR) ng/mL	0.345 (0.15 ~ 0.68)	0.108(0.058 ~ 0.269)	<0.001
採卵数 中央値 (IQR)	3 (1 ~ 4)	1 (1 ~ 2)	<0.001

中央値 (IQR). p 値は Wilcoxon 順位和検定による。

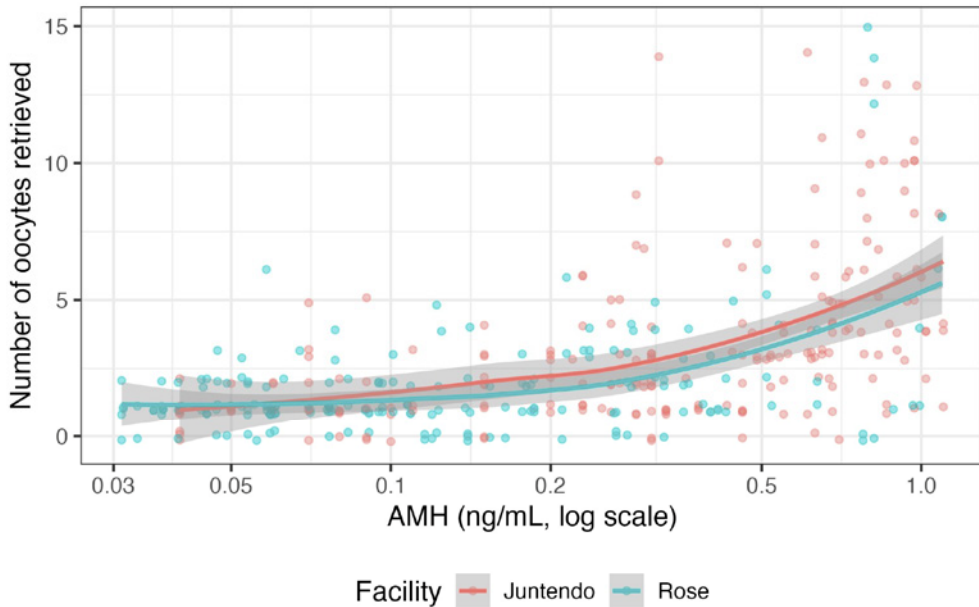


図1 AMH vs 採卵数(施設別, LOESS 平滑化)

表2 採卵数別にみた血清 AMH 値の分布(全例)

採卵数	n	AMH 中央値 (ng/mL)	Q1	Q3	最大値
0	117	0.000	0.000	0.080	0.814
1	402	0.000	0.000	0.058	1.100
2	111	0.054	0.000	0.260	1.020
3	61	0.237	0.070	0.510	0.930
4	34	0.544	0.266	0.728	1.100
5	16	0.580	0.268	0.702	0.970
6	14	0.675	0.288	0.870	1.080
7	7	0.49	0.365	0.71	0.83
≥8	26	0.814	0.77	0.97	1.09

First quartile (Q1); third quartile (Q3)

増加に伴い AMH 分布が高値側にシフトする。

4.2 GEE 解析(年齢・施設調整)

患者内相関を考慮した GEE (gaussian, exchangeable 構造) を用いて QIC によるモデル比較を行った。log (AMH) 単独ベースライン (QIC = 2,777) に対し、年齢と施設を追加したモデルで QIC が最も改善し (QIC = 2,709, Δ QIC = -68)、最適モデルとして採用した。採血間隔および周期数の追加ではさらなる改善は認められなかった (QIC = 2,710 ~ 2,714) ため、これらは主解析モデルに含めなかった。

全共変量モデルの結果を表 3 に示す。log (AMH) ($\beta = 0.331$, $p = 1.7 \times 10^{-15}$) のみが有意な独立予測因子であった。年齢 ($p = 0.99$)・AMH 検査間隔 ($p = 0.95$)・周期数 ($p = 0.55$) は有意でなく、施設効果は有意であった (施設 [ローズ]: $\beta = -0.844$, $p < 0.001$)。

4.3 AMH 層別における採卵数予測性能 (5-fold 交差検証)

患者単位 5 分割交差検証 (Poisson GLM, 全共変量) の結果を表 4 に示す。全体の Spearman $\rho = 0.466$, MAE = 1.09 個であった。AMH = 0 (検出下限以下) 群では MAE は最小 (0.48) であるが、Spearman $\rho = 0.031$ と識別能は著しく低く、floor effect を反映している。AMH 0.1 ~ 0.3 ng/mL 域で $\rho = 0.323$, 0.30 以上で $\rho = 0.267$ とほぼ同等ながら MAE は 2.41 と大きく、採卵数分散の拡大に伴う予測誤差増大が示された。

4.4 採卵数閾値別の予測性能 (ROC 解析)

採卵数の閾値ごとに AMH 単独の ROC 解析を実施した (全例 788 件)。表 5 および図 3 に結果を示す。採卵数 ≥ 1 の識別能は限定的 (AUC = 0.60) であったが、 ≥ 3 以上では著明に向上した (AUC = 0.87)。採卵数閾値 ≥ 5 以上で AUC = 0.93, ≥ 7 以上で AUC = 0.94 と高い予測性能が示された。

4.5 AMH-採卵数関係のブレイクポイント解析

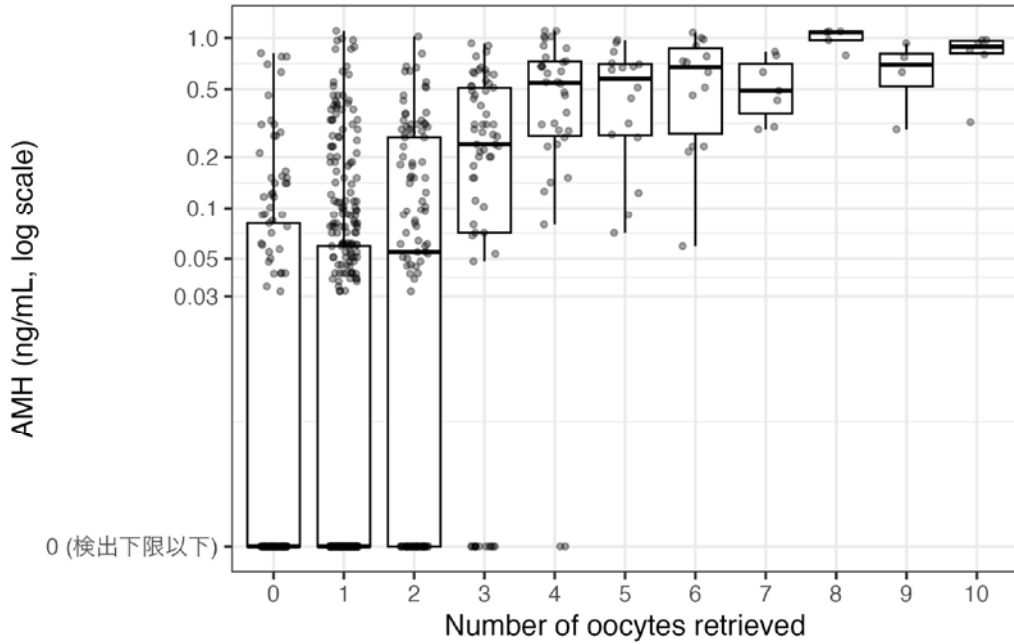


図2 採卵数別にみた血清 AMH 値の分布(箱ひげ図)

表3 GEE 解析結果(全共変量モデル)

変数	β	SE	Wald	p 値
(Intercept)	3.785	0.637	35.22	3.0×10^{-9}
log (AMH)	0.331	0.042	63.40	$1.7 \times 10^{-15}^{***}$
年齢	<0.001	0.014	<0.001	0.99
施設 (ローズ)	-0.844	0.242	12.12	$4.95 \times 10^{-18}^{***}$
AMH 検査間隔 (H)	<0.001	0.001	0.004	0.95
周期数	0.043	0.072	0.36	0.55

***p<0.001.

表4 AMH 層別における採卵数予測性能(5-fold 交差検証)

AMH 区分 (ng/mL)	n	MAE	RMSE	Spearman ρ
全体	788	1.09	1.78	0.466
=0 (検出下限以下)	396	0.48	0.70	0.031
0 ~ <0.1	126	1.05	1.23	0.112
0.1 ~ <0.3	103	1.41	1.70	0.323
0.3 ~ 1.1	163	2.41	3.29	0.267

AMH と採卵数の関係に変曲点(ブレイクポイント)が存在するかを折れ線回帰 GEE で検討した. AMH 分布の 10~90 パーセンタイルを候補として走査した結

果, 最適ブレイクポイントは AMH=0.186ng/mL と同定された(QIC=2,223, 折れ線項 $p=5.2 \times 10^{-11}$).

表6に折れ線 GEE モデルの結果を示す. AMH ≤

表 5 採卵数の閾値別にみた AMH 単独の予測性能(ROC 解析)

採卵数閾値	AUC	カットオフ (ng/mL)	感度	特異度
≧1	0.60	0.171	0.311	0.889
≧3	0.87	0.193	0.791	0.862
≧5	0.93	0.212	0.937	0.800
≧7	0.94	0.288	1.000	0.819

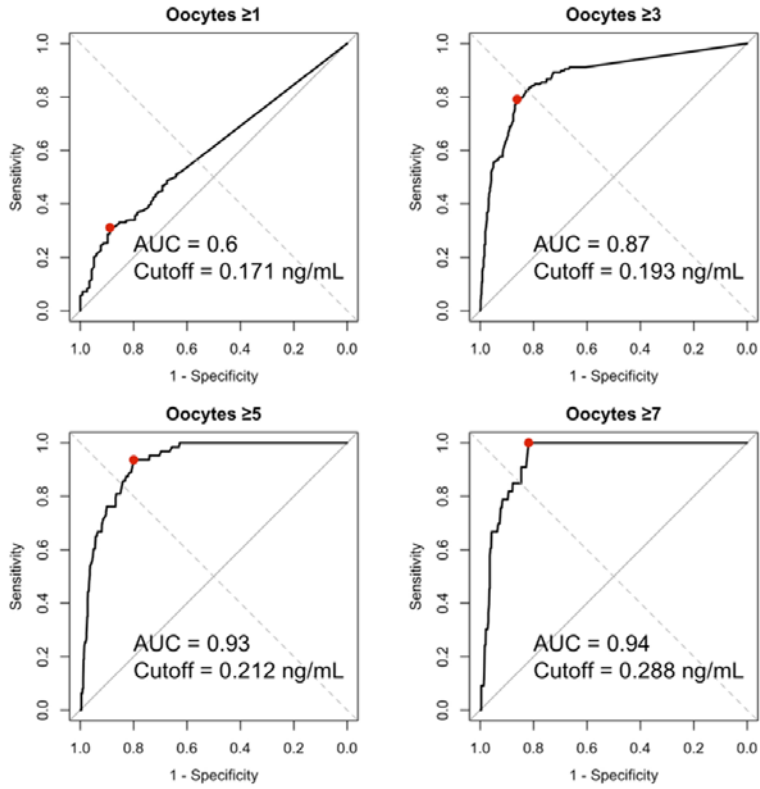


図 3 採卵数の閾値別 ROC 曲線(AMH 単独, 全例 788 件)各パネルは AUC と最適カットオフ値(赤点, Youden index 基準)を示す。

表 6 折れ線 GEE モデル(ブレイクポイント = 0.186ng/mL)

変数	β	SE	Wald	p 値
log (AMH) (AMH \leq 0.186 の勾配)	0.061	0.030	4.03	0.045*
折れ線項 (AMH $>$ 0.186 の追加傾き)	2.311	0.352	43.12	5.2×10^{-11} ***
年齢	0.011	0.012	0.83	0.36
施設 (ローズ)	-0.410	0.226	3.31	0.069
採血間隔 (日)	-0.000	0.001	0.19	0.66
周期数	0.096	0.069	1.96	0.16

piecewise GEE (gaussian, exchangeable 構造). 折れ線項 = $\max(\log(\text{AMH} + 0.001) - \log(0.186 + 0.001), 0)$. *** $p < 0.001$. * $p < 0.05$

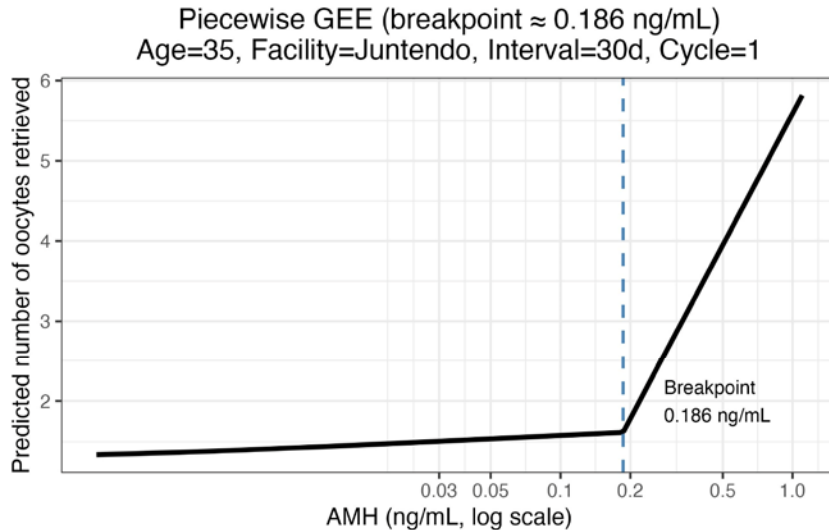


図4 折れ線 GEE による AMH-採卵数予測曲線(ブレイクポイント ≈ 0.186 ng/mL)年齢 35 歳・順天堂・採血間隔 30 日・第 1 周期で固定. 破線はブレイクポイント位置を示す.

0.186ng/mL の範囲での勾配は $\beta = 0.061$ であるが, AMH > 0.186ng/mL では追加勾配 ($\beta = 2.311$) が有意に加わる ($p = 5.2 \times 10^{-11}$). これは AMH > 0.186ng/mL 域で採卵数が $\log(\text{AMH})$ に対して急峻に増加することを示す. 図 4 に年齢 35 歳・順天堂・採血間隔 30 日・第 1 周期での予測曲線を示す.

5. 考察

本研究では, AMH ≤ 1.1 ng/mL の DOR/POI 症例を対象に, 年齢・AMH 値と採卵数の関係を 2 施設の後方視的な臨床データ (788 周期/400 患者) から検討した. AMH と採卵数の間には Spearman $\rho = 0.507$ の有意な正の相関が認められ, $\log(\text{AMH})$ は GEE モデルにおける唯一の有意な独立予測因子であった ($\beta = 0.331$, $p = 1.7 \times 10^{-15}$). 一方, 年齢は調整後に有意な効果を示さなかった ($p = 0.99$). これは, AMH が年齢から独立して採卵数を予測できることを示した先行研究と一致している⁶⁾.

本研究の重要な知見として, ROC 解析において採卵数 ≥ 3 個を識別する最適カットオフ値が AMH = 0.193ng/mL (AUC = 0.87, 感度 0.791, 特異度 0.862) と同定された. 採卵数 3 個以上は, 妊孕性温存の観点から臨床的に意義ある目標値とされている. Cil et al. (2013) の個人データメタ解析では, 凍結融解卵子の年齢別生児出生率が示されており, 凍結融解卵子の年齢別生児出生率が示されており, 凍結融解卵子の年齢別生児出生率が示されており, 凍結融解卵子の年齢別生児出生率が示されている.

る⁷⁾. 同報告によると, 30 歳の女性で凍結融解卵子 6 個の場合, ガラス化法 (VF) での生児出生確率は約 24% であり, 35 歳では約 18%, 40 歳では約 13% に低下する. このデータを踏まえると, 臨床的に意義ある妊孕性温存を達成するためには複数回の採卵が必要となる場合も多く, 1 周期あたり 3 個以上の採卵を確保できるかどうかは, 妊孕性温存戦略の立案において重要な意思決定ポイントとなる. 本研究で同定された AMH 0.193ng/mL というカットオフ値は, DOR/POI 症例において採卵数 3 個以上を期待できる下限として機能し, 妊孕性温存適応の判断に有用な指標となりうる.

また, ブレイクポイント解析により AMH ≈ 0.186 ng/mL を変曲点として, それ以上の域で AMH と採卵数の関係が急峻に増加することが示された (折れ線項 $p = 5.2 \times 10^{-11}$). このブレイクポイントと ROC 解析の最適カットオフ値 (0.193ng/mL) がほぼ一致していることは注目に値する. すなわち, AMH 0.19ng/mL 前後を境界値として, 採卵数の挙動が質的に変化することが示唆される. この値は ESHRE の Bologna 基準 (AMH < 0.5 ~ 1.1ng/mL) よりも低値であるが, 本研究が対象とした AMH ≤ 1.1 ng/mL という特定の低予備能集団において, より精緻な層別化が可能であることを示す. Hirsch et al. (2024) の計画的卵子凍結に関するシステマティックレビューおよびメタ回帰分析では, 採卵数・年齢・AMH が生児出生率の主要な予測

因子であることが示されており⁸⁾、本研究の知見はこれと整合する。特に本研究ではAMH低値域特有のfloor effectと、変曲点以上での急峻な予測精度向上が実証されており、DOR/POI症例の妊孕性温存カウンセリングに際して、画一的なAMHカットオフではなく層別化されたアプローチの重要性を示唆している。

本研究の知見は、DOR/POI症例に対する妊孕性温存療法の助成金基準の策定にも重要な示唆を与える。現在、わが国では一部の自治体においてがん患者を対象とした妊孕性温存療法への公的助成が開始されているが、DOR/POI症例を対象とした助成制度の基準は十分に整備されていない。本研究で示されたAMH 0.193ng/mLというカットオフ値は、採卵数3個以上を期待できる下限として機能することから、このAMH値を助成対象の選定基準の一つとして検討することが有益と考えられる。すなわち、 $AMH \leq 0.193ng/mL$ かつ年齢が一定の閾値以下(例: 40歳未満)の症例を「高リスク群」として位置づけ、優先的に助成対象とする枠組みの構築が考えられる。また、ブレイクポイント解析で示された変曲点($AMH \approx 0.186ng/mL$)は、AMH値が当該閾値を下回る症例において採卵反応が著しく減少することを示しており、こうした症例への早期かつ積極的な妊孕性温存介入の必要性を支持するエビデンスとなりうる。助成金基準の策定においては、本データのような実臨床に基づいたエビデンスを根拠とすることが、制度の妥当性と公平性の担保に不可欠である。

6. Limitation

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、後ろ向きデザインに起因する限界として、AMH測定タイミング等の選択バイアスが排除しきれない点が挙げられる。施設間でAMH中央値や採卵数に有意差が認められたが(表1)、これは患者背景の違いを反映した交絡の可能性があり、施設を調整変数として投入することで対処したものの、観察研究としての限界は残る。第二に、採卵数を主要アウトカムとしているが、妊孕性温存の最終的な目標は生児出生であり、本研究では移植後の妊娠・出生転帰は評価の対象外となっている。Cil et al.(2013)のメタ解析が示すように、解凍卵子数から生児出生率への変換には年齢・凍結方法など複数の要因が関与するため⁷⁾、採卵数の増加が直接的に生児出生確率の向上に結びつくという解釈には注意が必要である。第三に、本研究の対象者は重度の卵巣機能不全患者が多く、周期あたりの採卵数が5個以上の患者

の割合はかなり少ないため、比較的AMHが高い患者における解析結果の信頼性は劣る。

これらの後ろ向き研究としての限界を踏まえ、現在、前向きコホート研究の計画・準備を進めている。前向きデザインにより、AMH測定時期の統一・比較的AMHが高い患者のデータ収集・移植後の妊娠・出生転帰の追跡が可能となり、DOR/POI症例における妊孕性温存の介入決定モデルを、より高いエビデンスレベルで構築することが可能と考えられる。

7. 結語

本研究は、DOR/POI症例において、AMH 0.193ng/mLが採卵数3個以上を期待しうる指標となることを示した。この閾値は、既報⁷⁾⁸⁾が示す採卵数・生児出生率のエビデンスと合わせることで、妊孕性温存カウンセリングの具体的指針として活用可能と考えられる。今後は本知見をもとに前向きデータの集積を進めるとともに、DOR/POI症例を対象とした助成金制度の基準策定への貢献を目指す。

【文 献】

- 1) Asada Y, et al. Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response. *Reprod Med Biol.* 2017 ; 16 (4) : 364-373.
- 2) Dewailly D, et al. Anti-Müllerian hormone : clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online.* 2006 ; 12(6) : 695-703.
- 3) ESHRE, ASRM, CREWHIRL and IMS Guideline Group on POI ; Panay N, et al. Evidence-based guideline : Premature Ovarian Insufficiency. *Hum Reprod Open.* 2024 ; 2024(4) : hoae065.
- 4) Jankowska K. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny.* 2017 ; 16(4) : 170-175.
- 5) Ferraretti AP, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization : the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 ; 26(7) : 1616-1624.
- 6) Cimadomo D, et al. IVF results in patients with very low serum AMH are significantly

- affected by chronological age. *J Assist Reprod Genet.* 2016 ; 33(5) : 603-612.
- 7) Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation : an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 ; 100(2) : 492-499.e3. doi : 10.1016/j.fertnstert.2013.04.023.
- 8) Hirsch A, Hirsh Raccach B, Rotem R, Hyman JH, Ben-Ami I, Tsafirir A. Planned oocyte cryopreservation : a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2024 ; 30(5) : 558-568. doi : 10.1093/humupd/dmae009.
-