

報 告

生殖・内分泌委員会報告

委員長 久保田 俊郎
副委員長 峯岸 敬

委員 石原 理, 倉智 博久, 齊藤 英和, 原田 省, 若槻 明彦

平成21年度の生殖・内分泌委員会では、

- 1) 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会、
- 2) 「婦人科術後患者のヘルスケア」の実態調査に関する小委員会
- 3) 本邦における子宮内膜症の治療が卵巣予備能に与える影響に関する検討小委員会、
の3事業を常置的事業とし、各小委員会が立案した計画に従って個別的に事業展開を行った。
また、理事会からの依頼に基づき新たに以下の2事業を立ち上げた。
- 4) 生殖医療リスクマネージメント小委員会、
- 5) 「収束超音波治療器・講習内容」に関する小委員会、
この2事業は、常置事業と同様に事業計画に基づき個別的に事業展開を行った。
さらに理事会の依頼に基づき、カバサール錠(ファイザー、キッセイ薬品工業)に係る添付文書の改訂について検討し、「本剤の長期投与に際しては」という文章を追加する改定案を上申した。理事会では承認されたが、医薬品医療機器総合安全部でこの改訂案は受け入れられなかった。

1. 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会

小委員長：齊藤 英和
委員：石原 理, 茅原 稔, 久慈 直昭,
森本 義晴, 吉田 淳
協力者：清水 康史

不妊治療では、排卵障害に対する排卵誘発や生殖補助医療に伴う調節卵巣刺激に、ゴナドトロピン製剤を投与することが多く、これを使用する患者数も増加している。日本産科婦人科学会は、ゴナドトロピン製剤の自己注射が承認されるよう、厚生労働省に要望書を提出し、2008年6月、この製剤に関する自己注射が認められた。さらに、10月には自己注射のためのペン型の注射器が発売され、自己注射利用の環境が整ってきた。ゴナドトロピン製剤投与を必要とする患者にとって、自己注射の環境は著しく改善してきている。

生殖・内分泌委員会「本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会」では、昨年の自己注射の承認後、各不妊治療施設の生殖補助医療に用いられている製剤に

関する自己注射利用状況を調査するとともに、自己注射に関する今後の課題を検討するため、日本産科婦人科学会に登録している生殖補助医療の実施登録施設にアンケート調査(別紙)を実施し、その状況を分析した。

結 果

351施設(回答率57%)から回答を得た。このうち自己注射を導入している施設は186施設(53.0%)と約半数の施設が導入していた。自己注射を導入していない164施設の導入していない理由は、85施設(52%)が必要とする症例がないと答えていた。導入していた施設の大半(73%)が生殖補助医療の治療症例と排卵障害症例の両方の症例に使用していた。

生殖医療で用いられる注射製剤の自己注射率について検討すると、リコンビナントFSH製剤の自己注射が最も多くの施設で用いられていた(165施設、47.1%)。そのほかhMG(75施設、21.4%), hCG(70施設、20%), GnRHアンタゴニスト(62施設、17.7%)製剤も自己注射されていることが判明した(図1)。

リコンビナントFSHを自己注射された症例と通院

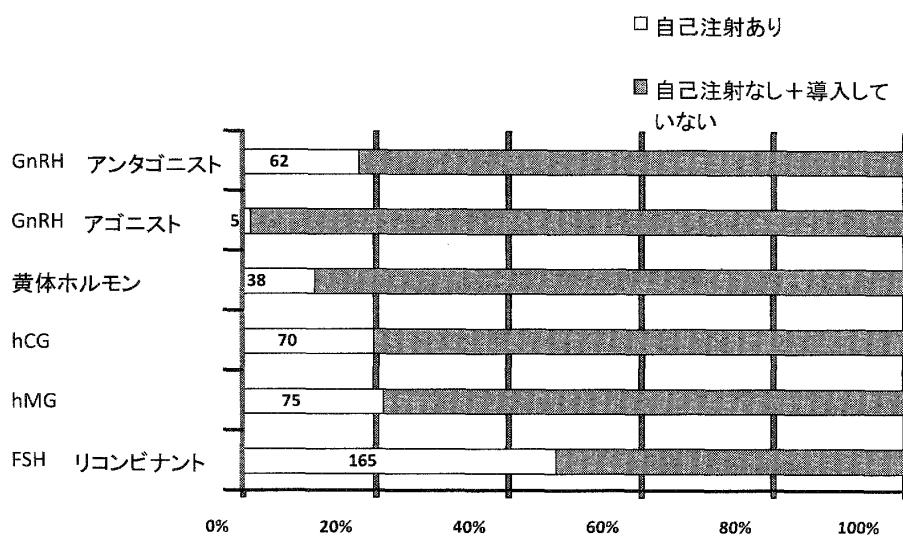


図1 各製剤の自己注射率

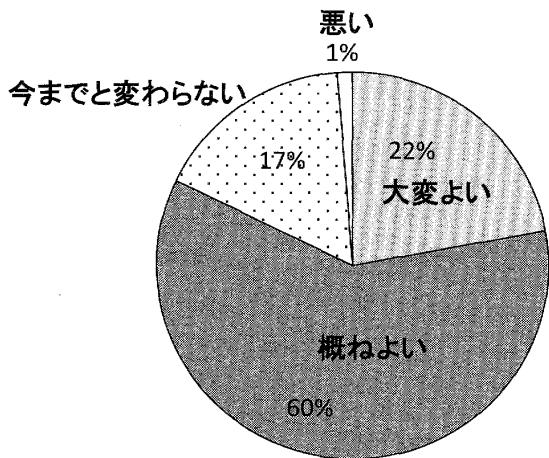


図2 リコンビナントFSHを自己注射した患者の注射に対する印象について

による注射症例との治療成績について検討すると、89%の施設で通院による注射症例と差はない、8%が通院症例よりもよい、3%が通院による注射症例よりも悪いとの結果であった。リコンビナントFSHを自己注射した患者の注射に対する印象について検討すると、大変よいが22%、概ねよいが60%と患者にとっても自己注射は良い印象が多かった(図2)。

リコンビナントFSHを自己注射された患者で、多胎の発生に変化について検討すると、通院比較して減少したが7%，変化なし93%と、多胎発生が増加することは認めなかった。リコンビナントFSHを自己注射された症例で、OHSSの発生に変化について検討すると、通院比較して減少したが16%，変化なし84%と、OHSS発生が増加することは認めなかった。「その他リコンビナントFSH自己注射により、何らかの重篤な有

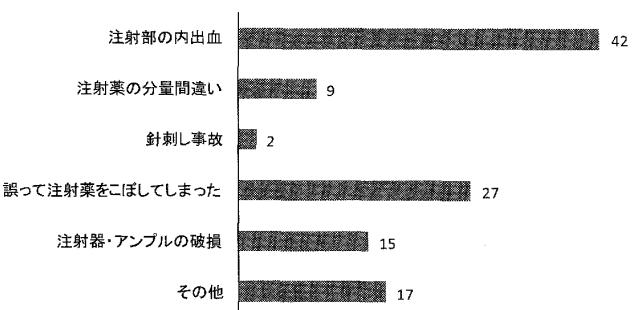


図3 自己注射の際に、患者さんからあった訴えについて

害事象が生じたことがあるか」の問い合わせに対しては、なしが99%であり、2施設より、有りとの回答であった。この内容は、「皮下出血」と「薬疹の疑いがあり注射を中止」であった。「自己注射の際に、患者さんからあつた訴えについて」の問い合わせに対しては、注射部位の内出血が最も多く42施設、誤って注射薬をこぼしてしまったが27施設であった(図3)。以上より、比較的安全に自己注射が導入され始めていることが判明した。

2009年7月から8月のうち1カ月のリコンビナントFSH自己注射症例数を前方視的に検討すると104施設から回答があり、多くの施設では、1カ月のリコンビナントFSH自己注射症例数は各治療とも1~10症例であり、大多数の施設では使用が始まった段階であることが判明した。

次年度は、今年度の同様の調査を行い、自己注射導入2年目の状況を調査し、1年目の導入状況との比較をするとともに、自己注射に関するトラブルに対する各施設の安全対策について、調査する予定である。

《自己注射についてのアンケート》

問4 自己注射をしている製剤の種類について。

施設名	a リコンビナントFSH → 1 自己注射あり [約 ___ %] 2 自己注射なし
実施責任者氏名	b hMG → 1 自己注射あり [約 ___ %] 2 自己注射なし
アンケート記入者氏名	c hCG → 1 自己注射あり [約 ___ %] 2 自己注射なし
連絡先メールアドレス	d 黄体ホルモン → 1 自己注射あり [約 ___ %] 2 自己注射なし
	e GnRHアゴニスト → 1 自己注射あり [約 ___ %] 2 自己注射なし
	f GnRHアンタゴニスト → 1 自己注射あり [約 ___ %] 2 自己注射なし

問1、問2は全ての施設にお聞きします

問1 貴施設における2008年1年間の生殖補助医療実施医療総周期数(体外受精、顯微授精、凍結卵・胚を用いた治療総周期数)をお教えてください。

_____ 周期

問2 貴施設では自己注射を導入していますか。

- a 導入している
- b 導入していない

- 1 自己注射を必要とする症例がない
- 2 施設における手続上の問題がある
- 3 その他(具体的に) _____

問5 リコンビナントFSHを自己注射された症例の治療成績は、通院による注射症例と比較し、差がありますか。

- a よい b 今まで変わらない c 悪い

問6 リコンビナントFSHを自己注射した患者の注射に対する印象は。

- a 大変よい b 概ねよい c 今まで変わらない d 悪い

問7 リコンビナントFSHを自己注射された患者で、多胎の発生に変化がありますか。大体の%がわかりましたらお書きください。

- a 減少した [約 ___ % → 約 ___ %]
- b 変わらない [約 ___ % → 約 ___ %]
- c 増加した [約 ___ % → 約 ___ %]

- a 排卵障害のみ
- b 生殖補助医療のみ
- c 両方の症例

問8 リコンビナントFSHを自己注射された症例で、OHSSの発生に変化がありますか。
大体の%がわかりましたらお書きください。

a 減少した	[約_____%]	→	約_____%
b 変わらない	[約_____%]	→	約_____%
c 増加した	[約_____%]	→	約_____%

問9 その他リコンビナントFSH自己注射により、何らかの重篤な有害事象が生じたことがありますか。

a ない
b ある(具体的に)

問10 自己注射の際に、患者さんからあつた訴えについて、もしもあれば教えてください。(複数回答可)

a 注射部の内出血
b 注射薬の分量間違い
c 針刺し事故
d 誤って注射薬をこぼしてしまった
e 注射器・アンプルの破損
f その他

問11 自己注射に関し、その他お気付きの問題点があればお書きください。

問12 <前方視的調査のお願い>			
貴施設で通常の時期(学会など長期休みを設定しない)で1ヶ月のリコンビナントFSH自己注射症例数は何例ですか(8月末日までにご返事いただける範囲で1ヶ月間を設定してください)。			
※ 問12については、前方視的調査のため締切日を 8月31日とします。ご返答は電子メール art@sog.or.jp で受け付けます。			
生殖補助医療症例	例	一般接觸発症例	例

ご協力ありがとうございました。 生殖・内分泌委員会

2. 「婦人科術後患者のヘルスケア」の実態調査に関する小委員会

小委員長：倉智 博久

委員：大道 正英，高松 潔，堂地 勉，
水沼 英樹

協力者：高橋 一広，寺内 公一

背景

産婦人科悪性手術ではしばしば若年者でも卵巣摘出を余儀なくされる。また、良性手術の際にも、卵巣がん予防目的で正常卵巣摘出術を行う場合がある。欧米での調査では、卵巣摘出は自然閉経に比較しても心血管系疾患や骨粗鬆症のリスクをより増大させることができているので、婦人科手術後の患者のヘルスケアの実態を調査することは重要である。

本小委員会は、わが国における予防的卵巣摘出術の実態と意識調査を行うとともに、術後の健康状態について後方視的調査を行うとともに、予防的卵巣摘出術の健康に与える影響について、前方視的研究も行うこととして構築された委員会である。

方法

I. 後方視的研究

1. 予防的卵巣摘出の実態調査

- 1) 対象施設：産婦人科専門医育成指導病院
- 2) 簡潔な調査票を郵送し、FAX(返信用ハガキ)で返送
- 3) 調査票(表1)

2. 婦人科術後患者のヘルスケアの実態調査

- 1) 調査対象：(1) 婦人科外来受診中の婦人科手術後患者(良性・悪性、術後の治療等は問わない(不妊症関連手術・産科手術は除く))
- (2) 指定の期間内に婦人科外来を受診した患者
- 2) 調査期間：調査期間を限定(1～2カ月)
- 3) 調査開始時期：施設ごとの倫理委員会の承認後
- 4) 調査方法：患者にアンケート用紙を配布し、患者が記入後、担当医が完成後に送付(表

2).

II. 前方視的研究<本小委員会メンバーの大学>

1. 予防的卵巣摘出術の健康に与える影響についての調査

- 1) 対象：婦人科手術を受ける患者（除外）帝王切開
- 2) 調査開始・期間：各施設倫理委員会承認後
期間は未定（1年ごと結果報告）

表1 「婦人科術後患者のヘルスケア」の実態調査

1. 予防的な卵巣摘出： する (() 歳以上、閉経後) ・しない
2. ご意見があれば、予防的卵巣摘出についての先生のお考えを記入してください。

表2 アンケート用紙

アンケートにご協力下さい
(日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会)

まず、当院の診察券の「登録No」を記入して下さい。□□-□□□□□-□

1. 現在の年齢：歳 身長 cm 体重 kg
 2. 手術時年齢：歳 手術時体重（おおよそでけっこうです）kg
 3. 手術時の病名：
 4. 手術の内容

1) 子宮はとりましたか？	はい・いいえ・わからない
2) 卵巣は両側とりましたか？	はい・いいえ・わからない

 5. 手術前から治療していた病気はありますか？ はい・いいえ（「はい」の方は病名など記入）

病名：	何歳頃からですか？	歳
病名：	何歳頃からですか？	歳
病名：	何歳頃からですか？	歳

 6. 手術後におこった以下の病気の有無について教えて下さい。

何歳頃から？	治療しましたか？	今も治療（服薬）中ですか？	
1) 更年期障害（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
2) 高脂血症（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
3) 骨粗鬆症（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
4) 高血圧（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
5) 狹心症（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
6) 心筋梗塞（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
7) 糖尿病（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
8) 脳梗塞（あり・なし）	歳	はい・いいえ	はい・いいえ
9) がん（あり・なし）	歳	はい・いいえ	（病名：）
10) その他（あり・なし）	歳	はい・いいえ	（病名：）

 7. 現在何かお薬を使用していますか？ はい（何のお薬ですか：_____）・いいえ
 8. 生活習慣について教えて下さい。

- 1) 運動は、（毎日・たまに）する・しない
- 2) 喫煙は、する・しない・やめた
- 3) 飲酒は、（毎日・たまに）する・しない

~~~~~<ご協力ありがとうございました>~~~~~

担当医師記入欄

患者 ID : \_\_\_\_\_

婦人科手術の適応病名 : \_\_\_\_\_

術式（手術 年/月/日）: \_\_\_\_\_ (S·H 年 月 日)

担当医師名 : \_\_\_\_\_

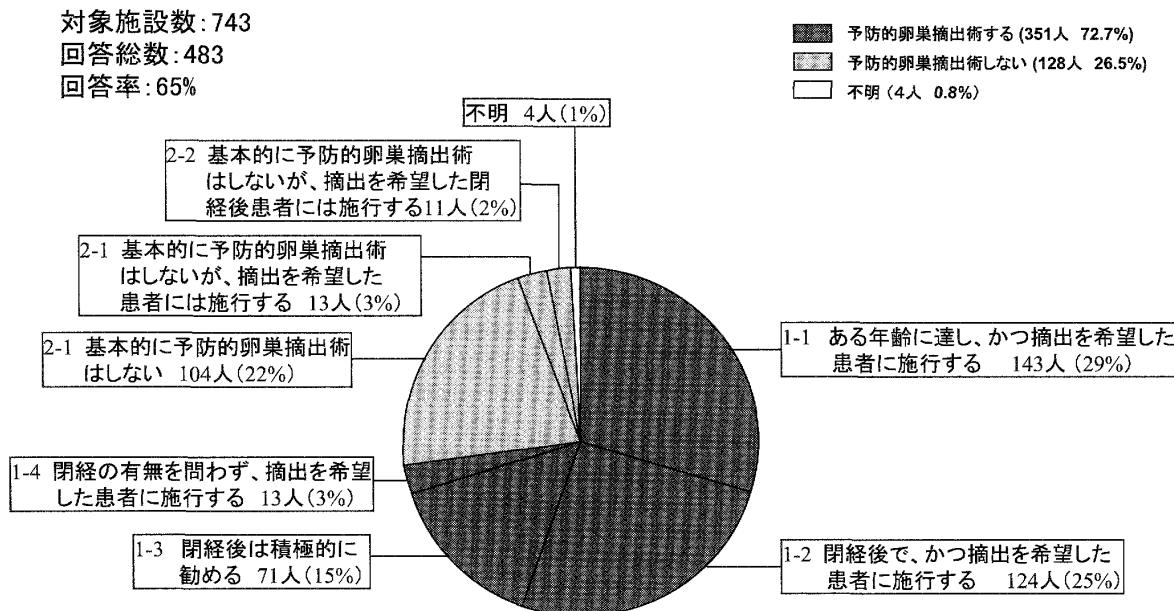


図4 「婦人科術後患者のヘルスケア」の実態調査

表3 専門分野別解析

|          | 予防的卵巢摘出術（人(%)) |          | 重複回答あり |
|----------|----------------|----------|--------|
| 専門分野（人）  | する             | しない      |        |
| 腫瘍（199）  | 162（81.4）      | 37（18.6） |        |
| 生殖（101）  | 67（66.3）       | 34（33.7） |        |
| 周産期（130） | 87（66.9）       | 43（33.1） |        |
| その他（75）  | 53（70.7）       | 22（29.3） |        |
| なし（95）   | 73（76.8）       | 22（23.2） |        |
| 専門医（人）   |                |          |        |
| 腫瘍（51）   | 43（84.3）       | 8（15.7）  |        |
| 生殖（34）   | 24（70.6）       | 10（29.4） |        |
| 周産期（62）  | 37（59.7）       | 25（40.4） |        |

- 3) 説明と同意：患者に「閉経後女性の健康管理指針の確立に関する研究のご協力のお願い」の説明用紙と同意書を配布して、同意を得る。山形大学医学部倫理委員会で承認済みである。この内容をもとに各施設の倫理委員会で承認してもらう。
- 4) 評価項目：更年期障害、脂質異常症、骨粗鬆症などに関連した項目

## 現在までの結果

## I. 後方視的研究

## 1. 予防的卵巢摘出の実態調査

①743名の産婦人科医師にアンケートを行い、483名の回答あり（回答率65%）。

②「基本的に予防的卵巢摘出術を行う」と答えた医師は351人(72.7%)、「基本的に予防的卵巢摘出術を行わない」と答えた医師は128人(26.5%)、不明4人(0.8%)であった（図4）。

③専門分野別解析では、腫瘍を専門とする産婦人科医師が「基本的に予防的卵巢摘出術を行

う」傾向があった(表3)。

④予防的卵巣摘出術を考慮する年齢は、50歳(50.3%)、45歳(25.2%)であった。

## 2. 婦人科術後患者のヘルスケアの実態調査

- ①参加施設総数86(50大学、36関連病院)に各施設産婦人科外来において患者アンケート依頼。
- ②平成22年3月現在、回答施設は60施設でありアンケート回収率は69.8%であった。回答アンケート総数は4,245人分である。
- ③現在1,108人のデータベース化終了(入力率26.1%)。うち手術術式の記載があるのは711人であった。この中で円錐切除術以外の669人についてのデータを一部解析した。

1) 669人の疾患、例数(卵巣摘出術例数)、両側卵巣摘出率、手術時年齢を示す。

|       |           |       |            |
|-------|-----------|-------|------------|
| 子宮筋腫  | 138( 25)人 | 25.4% | 41.7±7.5歳  |
| 子宮内膜症 | 61( 15)人  | 26.2% | 37.8±8.0歳  |
| 卵巣腫瘍  | 81( 34)人  | 42.0% | 45.9±15.3歳 |
| 子宮頸癌  | 116( 47)人 | 37.1% | 48.6±13.4歳 |
| 子宮体癌  | 127(114)人 | 89.8% | 58.1±10.3歳 |
| 卵巣癌   | 103( 89)人 | 86.4% | 53.1±12.4歳 |
| その他   | 43( 22)人  | 51.2% | 53.4±13.8歳 |

## 考察と今後の展望

今後はアンケートを全てデータベース化し、卵巣摘出術後とその後に発症する疾病との関連について解析する予定である。

## II. 前方視的研究

本小委員会メンバーの大学(山形大学、東京歯大市川総合病院、東京医科歯科大、弘前大学、愛知医大、大阪医大、鹿児島大)において研究遂行中である。

山形大学の途中結果を以下に示す(第62回日本産婦人科学会学術集会抄録集より抜粋)。

### 方 法

手術前の月経の有無と卵巣摘出術の有無で、卵巣温存群(M群:n=18, 39.7±6.2歳)、卵巣摘出群(SMP群:n=20, 46.5±4.4歳)、術前より閉経群(MP群:n=37, 60.2±7.2歳)の3群に分け、術前と術後3, 6, 12カ月後に、体重、脂質代謝、動脈硬化、インスリン抵抗性および骨代謝に関する項目を検討した。

## 現在までの結果

(1) 体重は有意な変化を認めなかった。(2) SMP群の総コレステロール値は、術前 $180.0\pm36.2$ から術後12カ月で $201.4\pm37.2$ mg/dLと有意に増加した。MP群でも術後12カ月に有意に増加した。(3) SMP群のHDL-コレステロール値は、術前 $59.9\pm11.6$ から術後3, 6, 12カ月で $69.2\pm18.9$ ,  $69.4\pm17.7$ ,  $77.4\pm21.0$ mg/dLと有意に増加した。M群で術後3, 6カ月、MP群でも術後12カ月に有意に増加した。(4) トリグリセリド値、LDL-コレステロール値は有意な変化を認めなかった。(5) 大動脈脈波伝播速度も有意な変化を認めなかった。(6) MP群のHOMA指数は術後12カ月で有意に増加した。(7) SMP群の尿中NTx値は、術前 $50.3\pm32.0$ から術後6, 12カ月で $78.7\pm40.0$ ,  $91.7\pm63.4$ nmol BCE/mmol Crと有意に増加した。(8) SMP群の骨塩量は、術前 $102.1\pm15.3$ から術後12カ月で $95.1\pm15.6$ %と有意に低下した。(9) 術後に薬剤介入したのは、SMP群で脂質異常症治療7%, 高血圧症治療3%, ホルモン補充療法10%に対し、M群ではホルモン補充療法4%(2例)あったが、これらは術後卵巣機能が停止した症例であった。

## 考察と今後の展望

卵巣摘出後12カ月以内では、脂質代謝、動脈硬化、インスリン抵抗性については有意に増加しないが、骨代謝の低下には注意すべきことが示唆された。卵巣摘出群は卵巣温存群と比べて薬剤介入が多く、卵巣摘出後のヘルスケアが大切であると考えられた。

今後は各施設のデータも併せて、卵巣摘出術後にみられる身体的、精神的变化を総合的に解析する予定である。

## 3. 本邦における子宮内膜症治療が卵巣予備能に与える影響に関する検討小委員会

小委員長：峯岸 敬

委 員：久保田俊郎、原田 省、百枝 幹雄、  
安井 敏之

協力者：伊藤 理廣、林 邦彦

### 背景

本小委員会委員である、安井敏之、林邦彦ら先行研究によれば、40歳以上の閉経後の女性23,000人という大規模なスタディでの検討で本邦の平均閉経年齢はおおよそ50歳であることが判明したが、このなかで閉経を早める因子として、喫煙、不妊が挙げられること

が判明した。更に不妊を因子別に検討したところ、唯一、内膜症だけが高いオッズ比で挙げられた。ところが、内膜症を不妊に関わらず因子として検討したところ閉経年齢とは無関係であった。このことから、何らかの不妊治療の介入が閉経を早める可能性として浮かび上がった。

そこで、本小委員会では長期的な視点と短期的な視点にわけて、内膜症治療が卵巣予備能に与える影響につき検討することとした。

### 検討内容

1. 安井論文の中で、追跡可能な対象者に不妊治療と内膜症治療の具体的な内容を更に調査検討する。
2. 日本産科婦人科学会倫理委員会の生殖補助医療実施登録施設に対して、ART 施行患者のなかで子宮内膜症を適応とする症例に関して、施行前の内膜症治療についてと、採卵成績、受精成績、妊娠成績などについてアンケートを行い、解析する。
3. 内外の文献から、手術と卵巣予備能、GnRH アゴニストと卵巣予備能等について文献的検討を行い、内膜症治療と卵巣予備能の関係を明らかにし、今後の治療の指針作りを目指す。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会<br>本邦における子宮内膜症治療が卵巣予備能に与える影響に関するアンケート                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |
| <b>検討課題</b><br>①内膜症の生殖医療に対する影響<br>②内膜症治療法によるその後の生殖医療に対する影響、と致します。<br>このため、以下の項目についてご回答下さいようご協力の程お願い申し上げます。                                                                                                                                                                                                            |  |  |  |
| <b>I. 機能性不妊のIVF-ET症例について</b> 貴施設における患者No. _____                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  |  |
| 1. 初経年齢 _____ 歳      喫煙歴 _____ 年      妊娠回数 _____ 回<br>2. 採卵時年齢 _____ 歳<br>3. 採卵個数 右 _____ 個 左 _____ 個 合計 _____ 個<br>4. 妊娠の有無 有 無<br>5. 採卵の刺激法 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. GnRH アゴニスト + hMG/FSH</li> <li>b. GnRH アンタゴニスト + hMG/FSH</li> <li>c. その他</li> </ul> 6. FSH 製剤使用単位数 _____ 単位<br>7. ホルモン測定値（治療前） |  |  |  |
| FSH<br>AMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |  |

## アンケートの集計結果

|                  | 機能性不妊<br>mean ± SEM (n =) | 内膜症性不妊<br>mean ± SEM (n =) | p 値       |
|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------|
| 初経年齢             | 12.39 ± 0.0687            | 12.41 ± 0.0848             | 0.879     |
|                  | n = 305                   | n = 294                    |           |
| 採卵時年齢            | 36.60 ± 0.2219            | 34.93 ± 0.2332             | < 0.0001* |
|                  | n = 320                   | n = 307                    |           |
| 採卵個数 右           | 4.179 ± 0.2401            | 3.509 ± 0.2380             | 0.0074*   |
|                  | n = 206                   | n = 206                    |           |
| 採卵個数 左           | 3.840 ± 0.2239            | 2.995 ± 0.1992             | 0.0005*   |
|                  | n = 207                   | n = 209                    |           |
| 採卵個数 合計          | 7.712 ± 0.3231            | 6.044 ± 0.3010             | < 0.0001* |
|                  | n = 323                   | n = 315                    |           |
| 妊娠回数             | 0.6025 ± 0.05133          | 0.3901 ± 0.04056           | 0.0022*   |
|                  | n = 317                   | n = 305                    |           |
| FSH 製剤使用単位数      | 1726.2 ± 52.285           | 1862.6 ± 58.932            | 0.0350*   |
|                  | n = 316                   | n = 305                    |           |
| ホルモン測定値<br>(FSH) | 7.405 ± 0.2477            | 8.428 ± 0.2911             | 0.0028*   |
|                  | n = 311                   | n = 280                    |           |
| ホルモン測定値<br>(AMH) | 11.05 ± 3.745             | 2.616 ± 0.8608             | 0.0200*   |
|                  | n = 9                     | n = 10                     |           |

## A. 対象者について

初経年齢に於いては、両群で有意差はない。

採卵時年齢に関しては、機能性不妊の群が有意に高齢であった。

## B. 内膜症が採卵数に及ぼす影響について

1. 手術の有無にかかわらず内膜症性不妊の状況を解析する。

採卵数右・左と合計どれも内膜症で機能性より有意に少ない。

妊娠の有無は両群で差なし、しかし妊娠回数は内膜症で有意に少ない。

FSH 使用単位は内膜症で有意に多い。

FSH 基礎値は内膜症で有意に高い。

AMH は数が少ないので、内膜症の方が有意に低値。

これらの結果から、内膜症性不妊は機能性不妊よりも卵巣予備能が低下していることが判明した。

## 2. 内膜症性における手術の影響を知るための検討

内膜症性不妊で手術をしていない卵巣のみで集計し検定

|         | 機能性不妊             | 内膜症性不妊            | p 値    |
|---------|-------------------|-------------------|--------|
|         | mean ± SEM (n = ) | mean ± SEM (n = ) |        |
| 採卵個数 右  | 4.179 ± 0.2401    | 4.038 ± 0.3627    | 0.4276 |
|         | n = 206           | n = 104           |        |
| 採卵個数 左  | 3.840 ± 0.2239    | 3.683 ± 0.3117    | 0.4514 |
|         | n = 207           | n = 101           |        |
| 採卵個数 合計 | 7.712 ± 0.3231    | 7.519 ± 0.8408    | 0.3662 |
|         | n = 323           | n = 52            |        |

### ①内膜症性卵巣での手術をしていない群での採卵数の比較

機能性の卵巣、内膜症で手術をしていない卵巣で、左右ずつで比較し、さらに採卵個数の合計を機能性と内膜症両側卵巣の未手術症例の比較をしたが、どれも採卵数に有意差はなく、内膜症があっても手術しなければ採卵数に差がない。ただし、薬物療法の有無で層別にしていないので、その影響は不明である。

### ②手術による影響

内膜症性不妊における、手術側卵巣と非手術側卵巣での採卵個数の左右差

|           |       |
|-----------|-------|
| 非手術側 採卵個数 | 3.952 |
| 手術側 採卵個数  | 2.67  |

Wilcoxon の符号付き順位検定 n = 85

p 値 0.0005\*

内膜症性不妊の手術による影響をみるために同一患者の片側のみ手術した症例の採卵数の左右差を検討した。

内膜症の人で手術側では、有意に採卵数が少ない結果となった。

### 文献的考察

卵子提供胚を子宮内膜症と早発閉経などの対照群に移植した場合、同等の着床率が得られ、子宮内膜症の患者からの胚を第三者に移植した場合、対照群に比べて着床率が低かった。これらのことより子宮内膜症の不妊原因には、子宮内膜の着床環境より、卵の質に問題があると考えられている<sup>1)</sup>。

チョコレート嚢胞に対する外科処置は正常卵巣組織に対して侵襲的であり、術後に少なからず卵巣予備能

が低下する<sup>2)</sup>。また、手術を受けていない例で検討した報告では、チョコレート嚢胞が存在する卵巣では、もともとゴナドトロピンへの反応性が低下していることが示されているが<sup>3)</sup>、チョコレート嚢胞の摘出術により卵巣機能が向上するかどうかはエビデンスに乏しい。チョコレート嚢胞に対する外科処置の有無が人工授精あるいは体外受精の際の卵巣刺激に対する反応性や妊娠予後に関連するかどうかは報告により成績が相反する<sup>4)5)</sup>。

不妊症で内膜症性卵巣を持つ症例では、腹腔鏡下手術をどの段階で取り入れるかが問題であり、今回の調査の目的の一つに手術介入が卵巣機能に及ぼす影響を検討することとした。

### まとめ

今回のアンケート調査の結果からは、子宮内膜症性不妊の採卵数の低下は、内膜症自体による卵巣に対する悪影響ではなく、手術侵襲が採卵数の減少に影響を与えていることが考えられた。アンケート結果を踏まえて当委員会では、今後の調査としては、手術手技、チョコレート嚢胞の大きさ、AMH による術前の卵巣機能の評価、癒着の影響さらに手術と薬物治療の組み合わせ等の検討が必要であるとの結論になった。

- Pellicer, A., et al. *Endometrial quality in infertile women with endometriosis*. Ann N Y Acad Sci 2001; 943: 122–130
- Garcia-Velasco, J.A. and E. Somigliana, *Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch*. Hum Reprod 2009; 24: 496–501
- Somigliana, E., et al. *The presence of ovarian en-*

*dometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins.* Fertil Steril 2006; 86: 192—196

4. Alborzi, S., et al. *A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma.* Fertil Steril, 2007; 88: 507—509
5. Somigliana, E., et al. *Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles?* Hum Reprod Update, 2006; 12: 57—64

#### 4. 生殖医療リスクマネジメント小委員会

小委員長：苛原 稔

委員：石原 理，久具 宏司，久保田俊郎，齊藤 英和，峯岸 敬，矢野 哲

本小委員会では、生殖補助医療に関するリスクマネジメントの在り方を再検討するとの理事会の意向を受けて設置された。そこで、本年の事業として、平成18年度に改訂した本学会会告「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」を見直すことになり、2回(5月、8月)の小委員会と必要に応じたメール会議を開催して見解改定案を作成した。理事長の裁下を経て倫理委員会に審議された後、平成21年度第2回理事会に提出され承認された。以下にその見解を掲載する。

#### 生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解はじめに

生殖補助医療(ART)は不妊診療の重要な選択肢のひとつであり、難治性不妊症に対する治療法として位置付けられている。ARTの実施にあたっては、受ける患者の医学的、社会的、経済的かつ心理的側面に十分に配慮するとともに、施設・設備、要員などについて一定の基準を満たすことが必要である。また、登録施設においては効果的で安全な医療を行うために、必要な義務を負う。

本見解は、現在におけるART実施施設が満たすべき義務、施設・設備・要員の基準、および登録および安全管理に関する留意点について、最低必要要素を示すものである。

#### 1. 生殖補助医療の実施登録施設の義務

- 1) ARTを実施しようとする全ての医療施設は、日本産科婦人科学会が示す施設、設備、要員に関する基準を満たすことが必要である。なお、

ここでいうARTとは、日本産科婦人科学会へ登録義務のある生殖補助医療であり、ARTの過程で行われる下記の各手技は、登録施設において行われなければならない。

- ①採卵および採卵に必要な麻酔
- ②媒精
- ③卵細胞質内精子注入、および類似の顕微授精手技
- ④卵子および受精卵の培養
- ⑤卵子および受精卵・胚の凍結と、凍結物の保管
- ⑥凍結されている卵子および受精卵・胚の解凍
- ⑦胚移植
- 2) ARTを実施しようとする全ての医療施設は、日本産科婦人科学会に対して登録する義務を負う。登録承認された施設においてのみ、これを実施することができる。
- 3) 實際の診療においては、有効かつ安全な治療を実施するとともに、実施した症例の経過、妊娠・出産を含む転帰を把握し、報告する義務を負う。
- 4) 治療の安全を確保するために、マニュアル等を整備し、各症例の診療に関連する記録・情報を保存・管理する義務がある。
- 5) 安全に支障を来たした際には、患者および取り扱う配偶子、胚に対して最善の対策をとるとともに、情報を共有し今後の再発を防ぐために、問題を正確に学会に報告する義務を有する。

#### 2. 実施登録施設が具備すべき施設・設備基準

- 1) 必ず有すべき施設・設備
  - ①採卵室・胚移植室(酸素吸入器、吸引器、生体監視モニター、救急蘇生セットを備えていること)。
  - ②培養室・凍結保存設備(施錠できること)。
- 2) その他の有することが望ましい施設・設備。
  - ①採精室
  - ②カウンセリングルーム
  - ③検査室

#### 3. 実施登録施設が配置すべき人員の基準

- 1) 必要不可欠な基準要員
  - ①実施責任者(1名)。

- ②実施医師(1名以上、ただし実施責任者と同一人でも可).
- ③看護師(1名以上)：不妊治療、および不妊患者の看護に関する知識、技術を十分に修得した看護師であること.
- ④胚を取り扱える技術者  
配偶子、受精卵、胚の操作、取り扱い、および培養室、採精室、移植室などの施設、器具の準備、保守の一切を実際に行うARTに精通した高い倫理観をもつ技術者(医師あるいは、いわゆる胚培養士).
- 2) 生殖補助医療の実施登録施設における実施責任者の要件  
本会に登録の必要のあるARTを申請する施設の実施責任者は次の各項の条件を全て満たす者であることを要する.
  - ①日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり、専門医取得後不妊治療に2年以上従事した者.
  - ②日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設において1年以上勤務、または1年以上研修を受け、体外受精・胚移植の技術を習得した者.
  - ③常勤であること.
  - ④日本生殖医学会認定生殖医療専門医であることが望ましい.
- 3) 実施責任者の責務は次の通りとする.
  - ①診療に関する医療安全管理体制および各種書類の策定と管理.
  - ②診療の実施に伴う安全管理.
  - ③診療に関する記録・情報等の保存と管理.
  - ④日本産科婦人科学会への定期的な報告.
- 4) その他の要員：連携が望ましい要員
  - ①泌尿器科医  
精巣内精子生検採取法(TESE)、精巣上体内精子吸引採取法(MESA)等を実施する施設では、緊密な連携をとることができる泌尿器科医師.
  - ②コーディネーター  
患者(夫婦)が納得して不妊治療を受けることができるよう、不妊治療の説明補助、不妊の悩みや不妊治療後の妊娠・出産のケア等、患者(夫婦)を看護の側面から支援する者(いわゆるコーディネーター).

### ③カウンセラー

生殖医学・遺伝学の基礎的知識、ARTの基礎的知識および心理学・社会学に深い造詣を有し、臨床におけるカウンセリング経験をもち、不妊患者夫婦を側面からサポートできる者(いわゆるカウンセラー)との連携が望ましい。

## 4. 実施施設が設置すべき委員会

### 1) 倫理委員会

- ①ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究を実施する施設、ならびに非配偶者間人工授精(AID)を実施する施設は、自医療機関内に倫理委員会を設置し承認を得る.
- ②倫理委員会は中立を保つため委員構成に配慮が必要あり、中立的な外部委員を複数入れることが望ましい.
- ③倫理委員会委員長を施設責任者・実施責任者が兼ねてはならない.
- ④施設申請に際しては、倫理委員会の審査記録を添付すること。但し、審査記録には審議議題と結果ならびに審査者氏名を含むこと.
- ⑤自医療機関で十分な人員は確保できない場合には、他の医療機関・大学等に設置されている、上記会告に準じた倫理委員会に審査を委託してもよいこととする。

### 2) 安全管理委員会

医療機関内に生殖医療に関する安全管理のための委員会を設置すること。医療機関内で発生する生殖医療に関する事故等の安全確保を目的とした改善のための方策を講ずること。なお、当該医療機関において、医療法に基づくりスクマネジメント委員会等の同種の委員会がすでに設置されている場合には、それを充てても良い。

## 5. その他の要件

実施登録施設は、次の項目を満たすことが必要である。

- 1) 自医療機関で妊娠経過を観察し分娩する妊婦に関しては、妊娠から出産に至る経過を把握すること.
- 2) 自医療機関で分娩を取り扱わない場合には、分娩を取り扱う他の医療機関と適切な連携を持

ち、妊娠から出産に至る経過について報告を受け把握すること。

- 3) 日本産科婦人科学会が実施する「生殖医学の臨床実施に関する調査」に対し、自医療機関の不妊治療の結果を報告すること。いかなる理由であっても、「生殖医学の臨床実施に関する調査の報告」の義務を果たさない場合は登録を抹消する。
- 4) 妊娠した症例の不妊治療に関する記録については、保存期間を20年以上とするのが望ましい。

## 6. ART 実施施設登録の申請および審査の留意点

- 1) 施設登録審査は日本産科婦人科学会倫理委員会で行う。
- 2) 生殖補助医療に関する登録申請にあたり留意すべき事項は以下のとおりである。
  - (1) 実施場所
    - ①採卵室、培養室、移植室を分娩室と兼ねてはいけない。
    - ②実施場所の設備配置に関する詳細な見取り図を提出すること。見取り図は実施場所の安全性(施錠)の評価が可能なものとすること。
  - (2) 実施責任者および実施医師
    - ①実施責任者に異動が生じた場合には、遅滞なく報告する。実施責任者の条件を満たす医師が欠ける場合には、その欠員が充足されるまで実施を停止する。
    - ②ART 研修歴のうち、国外で ART 技術を習得したものはその詳しい内容を示

す証明書の原文と邦訳を提出すること(国外での ART 研修歴について実施責任者要件に見合うものであるか否かは個別に審査する)。

- ③登録申請時に、その勤務・研修を行った施設の実施責任者による勤務・研修証明書を添付する。
- 3) 日本産科婦人科学会に報告された実施症例のデータは学会に帰属し、その管理、公開、その他の使用に関する責任は日本産科婦人科学会が負う。

## 7. 安全管理に関する留意事項

ART 登録施設は、医療の安全を確保するため、下記の事項に留意すること。

- ①医療に係る安全管理のための指針を整備し、医療機関内に掲げること。
- ②医療に係る安全管理のための委員会を設置し、安全管理の現状を把握するとともに、医療機関内における事故報告等の医療に係る安全の確保を目的とした改善のための方策を講ずること。
- ③医療に係る安全管理のための職員研修を定期的に実施すること。
- ④医療を実施するにあたっては、安全確保の観点から必ずダブルチェックを行う体制を構築すること。なお、ダブルチェックは、実施医師1名(実施責任者を兼ねてもよい)と、医師、看護師、またはいわゆる胚培養士のうち1名以上の少なくとも2名以上で行う必要がある。要因例を下記に示す。

|     | 実施責任者<br>(実際の医療には携わらない場合) | 実施責任者で<br>実施医師 | 実施責任者で<br>ない実施医師 | 実施責任者で<br>ない実施医師 | 看護師 | いわゆる胚培<br>養士 |
|-----|---------------------------|----------------|------------------|------------------|-----|--------------|
| 例 1 | ●                         |                | ●                | ●                |     |              |
| 例 2 | ●                         |                | ●                |                  | ●   |              |
| 例 3 | ●                         |                | ●                |                  |     | ●            |
| 例 4 |                           | ●              | ●                |                  |     |              |
| 例 5 |                           | ●              |                  |                  | ●   |              |
| 例 6 |                           | ●              |                  |                  |     | ●            |

⑤各医療機関における安全管理体制の状況を、  
「ART の臨床実施における安全管理に関する

調査票」を用いて、毎年、日本産科婦人科学会  
倫理委員会に報告すること。

#### ART の臨床実施における安全管理に関する調査票

日本産科婦人科学会 殿

下記のように報告します。

平成 年 月 日

施設名

実施責任者

役職・氏名

|   | 内 容                                 | 行われている場合には<br>チェック | 備考             |
|---|-------------------------------------|--------------------|----------------|
| 1 | 生殖医療に関する安全管理のための指針を整備し、医療機関内に掲げている。 |                    |                |
| 2 | 医療機関内に生殖医療に関する安全管理のための委員会を設置している。   |                    |                |
| 3 | 重大かつ普遍的に発生することが予想される事故が発生した。        |                    | 発生した場合には報告すること |
| 4 | 生殖医療に関する安全管理のために定期的に職員の研修を実施している。   |                    | 研修報告書を提出すること   |
| 5 | 生殖医療に関する安全管理のために作業安全管理マニュアルを策定している  |                    |                |
| 6 | ART の実施においてはダブルチェックを行える体制を整えている。    |                    |                |
| 7 | ART の実施においてはすべての症例ごとに記録を残している。      |                    |                |

#### 5. 「集束超音波治療器・講習内容」に関する小委員会

小委員長：久保田俊郎

委 員：井坂 恵一、竹下 俊行、森田 峰人、  
矢野 哲

「集束超音波治療器・講習内容」に関する小委員会では、GEヘルスケア・ジャパン(旧社名：GE横河メディカルシステム)から依頼された「MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000」の「市販後トレーニング(案)」を検討した。

GEヘルスケア・ジャパンは、自社製の子宮筋腫治療目的のMRガイド下集束超音波治療器の医療機器としての承認を、現在厚生労働省に申請した。厚労省はその許可の条件として、会社側がこの機器の使用に際しての適切な講習会を開くことを要求し、その講習内容の是非について日本産科婦人学会に意見を求めた。それを受け生殖・内分泌委員会では、上記の講習会の内容がこの機器の操作法・安全性・有害事象を

担保するうえで適切か否かを審査する目的で、本小委員会を立ち上げた。この小委員会に招集された5人の委員の出席のもと、GEヘルスケア・ジャパンから2人の説明者を呼び講習会の内容について説明を聞き、疑問点についての質疑応答や意見聴取そして要望などを会社側に伝えた。その要点を以下に示す。

1. 会社側より、「MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000」についての機械の概要やこの機器を使用する際の治療の流れが説明された。その後、トレーニングプログラム(案)の概要、適応患者の選択の基準、安全性、操作における注意点、有害事象および治療後のフォローアップ方法などについて、PCプロジェクターを用いて、各委員に説明された。
2. 委員からは、スライドの内容に関する疑問点が適宜指摘され、その質疑応答がなされた。同時に、スライド内容の不備な点や訂正箇所が指摘された。

3. 有害事象に対する説明部分が不足しており、注意事項や危険な点をもっと強調するような講習方法が考慮されるべきとの意見が、各委員から出された。
4. 2, 3で各委員から指摘、指導された点をふまえ、トレーニングプログラムおよびスライドの修正が指示された。修正プログラムは、会社側から各委員

に個別に提示し、確認をとるよう決定した。

各委員から指摘、指導された後に作成され修正案を本小委員会では妥当と判断し、その旨理事会に報告した。理事会ではそれを受けて、この講習プログラムの評価を東北大学 梅村教授にも意見を求め、その妥当性を確認した上で承認された。

---