

## 平成19年度専門委員会報告

## 生殖・内分泌委員会報告

委員長 苛原 稔

副委員長 久保田 俊郎

委員 石原 理, 齊藤 英和, 水沼 英樹, 矢野 哲

平成19年度の生殖・内分泌委員会では、

- 1) 本邦における閉経後女性のHRTに関するガイドライン設定のための小委員会、
  - 2) 生殖補助医療における胚移植数に関する検討小委員会、
  - 3) 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関するガイドライン設定のための小委員会、の3事業を常置の事業とし、各小委員会が立案した計画に従って個別に事業展開を行った。  
また、理事会や会員からの依頼に基づく下記の案件について、個別に検討した。
- 1) ゴナドトロピン製剤の自己注射の是非に関して検討し、保険収載を厚労省に要望する文書を理事長に上申した(図1)。また、自己注射のガイドラインを作成中である。
  - 2) 性ホルモン製剤による治療を加えるため、子宮内膜症取扱い規約の一部修正を検討し、次年度に改訂版を予定する。
  - 3) 文部科学省研究振興局より本会に照会のあった「生殖補助医療における3前核胚の取扱い」について検討し、挙児を目的とした生殖補助医療では使用しない旨、理事長に結果を上申した(図2)。

#### 1. 本邦における閉経後のHRTに関するガイドライン設定のための小委員会

小委員長：水沼 英樹

委員：岡野 浩哉, 安井 敏之, 矢野 哲,  
若槻 明彦

協力者：樋口 毅

閉経後女性に対するホルモン補充療法(HRT)は、更年期障害の治療、骨粗鬆症の予防などで有効性が認められているが、2001年の米国 Womens Health Initiative(WHI)の報告以降、長期使用による乳癌や血栓症の発生の増加が指摘され、その意義付けについて懐疑的な意見が増加し、本会会員のHRTに対する見解が定まっていないのが現状である。しかし、HRTが更年期障害の治療や骨粗鬆症の予防などに極めて有用な治療法であることは周知のとおりである。

そこで、WHIの報告から数年が経過し、本邦を含め諸外国からこの方面の業績が集約されつつある現在、本邦において、HRTを有用に使用するために、学会としてHRTに対する意義付けを明確にし、現状における有用性のあるガイドラインを早急に会員に示すこと

が重要である。そのため、本小委員会を設置し検討を行った。

平成19年度は小委員会においてHRTガイドライン(案)を作成した。以下に、ガイドライン作成の手順について報告する。

##### 1) ガイドライン作成手順

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会内に「本邦における閉経後女性のHRTに関するガイドライン設定のための小委員会」が設置され、この小委員会は日本更年期医学と連携してガイドライン作成のための委員会(13名)を組織した。各委員はそれぞれのテーマに基づき、現時点でエビデンスとして認知される論文を選択かつ精読、レビューを行い、ガイドラインとして記載すべき内容および文言案を作成した。この文言案に対し委員間で討議を行い2/3以上の賛成で合意に至った項目とその内容をガイドラインとして採用した。一方、ガイドラインに取り上げるべき内容が、実地臨床において少しでも有用性が高まるように、ガイドラインに盛り込む内容に関し日本更年期医学学会会員に郵送によるアンケートを提出し、多くの会員が必要

平成19年7月13日

(社)日本産科婦人科学会  
理事長 吉村泰典 殿

徳島大学大学院女性医学 苛原 稔

#### ゴナドトロピン製剤の自己注射に関する要望書

最近の生殖医療においては、保険適応されている排卵障害患者に対する排卵誘発治療や、生殖補助医療における調節卵巣刺激に関して有効性が高いため、ゴナドトロピン製剤が頻用され、欠くべからざる薬剤になっております。しかし本邦においては、不妊患者に対するゴナドトロピン製剤を用いた治療については、自己注射は認められておりません。

しかし、不妊治療を受ける患者にとって、ゴナドトロピン製剤を用いた治療は妊娠率が高いものの、連日で長期の通院が必要であり、極めてコンプライアンスが悪いものとなっております。特に、勤労女性や遠距離通院を要する女性では、治療を断念する場合も多く、不妊治療の現場では大きな問題となっております。

日本では、厚生労働省の指針により、一定の条件を満たした薬剤であれば在宅医療が認められており、すでに多数の製剤が自己注射可能となっております。ゴナドトロピン製剤もこの条件にあてはまるものと考えます

そこで、ゴナドトロピン製剤の自己注射については、

- 1) コンプライアンスの観点から患者の希望が極めて高い、
  - 2) 安全性は適切なガイドラインを設定することにより担保できる、
  - 3) すでに諸外国では自己注射が一般的である、
  - 4) 排卵誘発では自己注射を導入することで、ゴナドトロピン製剤の副作用である多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群を回避できる低用量漸増投与方法が可能になる、
  - 5) 治療にかかる通院費を含めた医療費が抑制できる、
- などの利点が多く、ぜひ本邦においても早急に導入を図るべきであると考えます。

以上より、ゴナドトロピン製剤の自己注射が認可されるよう、日本産科婦人科学会より厚生労働省に申し入れていただきたく、理事会においてご検討お願い申し上げます。

図1 ゴナドトロピン製剤の自己注射に関する理事会への要望書

平成19年11月1日

(社) 日本産科婦人科学会  
理事長 吉村泰典 殿

生殖・内分泌委員長 苛原 稔

## 「生殖補助医療における3前核胚の取扱いについて」

## 前略

過日、ご下命いただきました表記の件（文部科学省研究振興局ライフサイエンス課長、菱山豊殿からご照会）に関し、生殖・内分泌委員会で慎重に検討致しました結果、下記のような検討結果に至りました。

不妊治療を目的として行った体外受精あるいは顕微授精により、数%程度の確率で3前核胚が作出される可能性があることは、よく知られた事実ですが、このような異常受精胚の場合、子宮内へ移植しても着床する可能性は低く、また万一妊娠が成立した場合でも、流産に至るリスクが極めて高いものと判断されています。すなわち、生殖補助医療において、このような異常受精胚は胚移植の対象にならない受精胚と考えられます。

従いまして、最終的に挙児を目的とする通常の治療行為では、3前核胚を子宮に移植することはないものと判断されます。

以上、ご回答申し上げますので、ご高配の程、宜しく願い申し上げます。

草々

図2 生殖補助医療における3前核胚の取扱いについての理事会への上申書

としている項目も拾い上げた。

- 2) ホルモン補充療法の特色と施行上の一般的注意点  
(1) HRTは症状の緩和や疾患の治療を目的とするもの、あるいは無症状の閉経後女性においてエストロゲン欠落に伴う諸疾患のリスク低下やヘルスケアを目的として行うものの2つの側面を持つ。HRTの開始に当たっては、きちんとした目的を認識すべきである。  
(2) HRTはその適正使用により閉経後女性のQOL

の増進や維持に有用であるが時に有害な作用をもたらす場合がある。特に、60歳以上の女性においてHRTを新規に開始する場合にはメリットよりリスクが高まる可能性が指摘されており、有益性と有害性を十分検討すべきである。

(3) エストロゲン欠落に伴う諸疾患のリスク低下やヘルスケアを目的としてHRTを行う場合には、生活習慣(食事、喫煙、飲酒、運動など)の適正化を同時

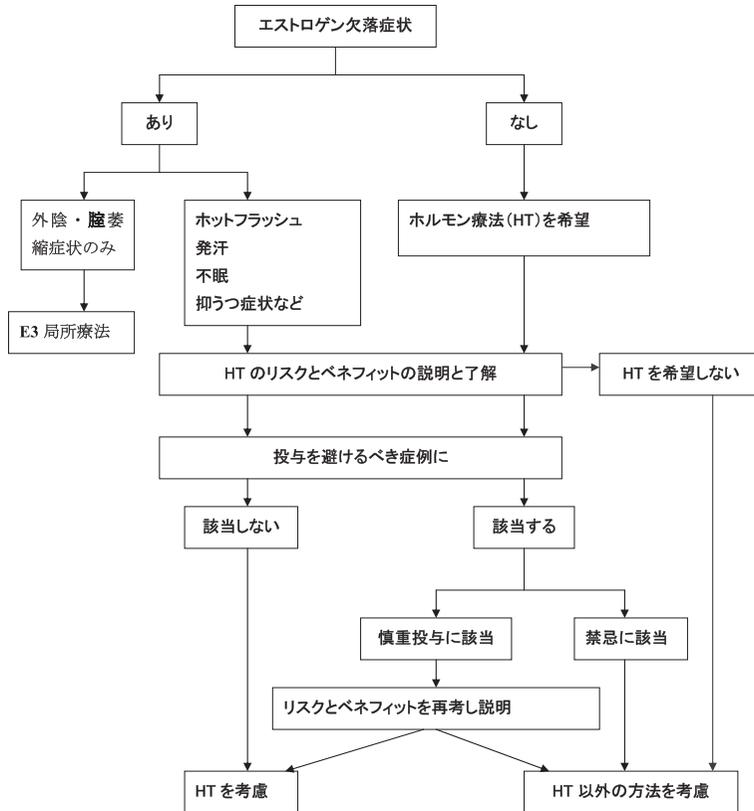


図3 HRT 開始までのアルゴリズム

に考慮する。

(4) HRT を計画する場合には投与前にリスクの評価を行い、リスクが高いと考えられる場合にはHRT以外の療法を考慮する。投与前に合併症や既往症の存在を確認し、画像診断を用いた乳房検査を行う。投与開始後は少なくとも年1回の検査を行い、ベネフィットとリスクの評価を行う。

(5) 我が国で現在使用可能なエストロゲンには複数の製剤が存在し、投与ルートも異なる。これらはベネフィットとリスク発現の点で同一ではない。

(6) ホルモン剤に対する反応性には個人差があり、能書に記載された用量より少ない投与量で効果を示す場合が少なくない。副作用の発現予防の観点から少ない用量を用いることが望ましい。

(7) 萎縮性陰炎の治療のみを目的とする場合には局所療法を優先する。

(8) 黄体ホルモン投与の目的は全身的なエストロゲン投与による子宮内膜の過形成や発癌のリスクを増や

さないことにある。したがって子宮のない女性や少量のエストロゲンによる局所投与を行う場合には不要である。

(9) 子宮内膜癌のリスクを増やさないために黄体ホルモンは4週間あたり10日以上投与が必要とされている。投与周期を3カ月に1回に少なくする方法や、IUDとして子宮内への直接投与、最近開発された黄体ホルモン投与によるデータは不十分である。

(10) 投与期間は目的により異なる。HRTの効果とリスクを個別に評価して継続の可否を判断するべきであると考えている。5年以上の使用により乳癌のリスクが増えると報告されている。長期使用が必要な場合には、症例ごとにインフォームドコンセントを得て適宜判断する。

現在、HRTのガイドライン案(図3,4)に関する専門家の意見を聴取中である。そのため、平成20年2月10日(徳島市)、平成20年2月15日(東京都)「更年期医療の専門家を対象にした設定案の検討会」を開催した。専

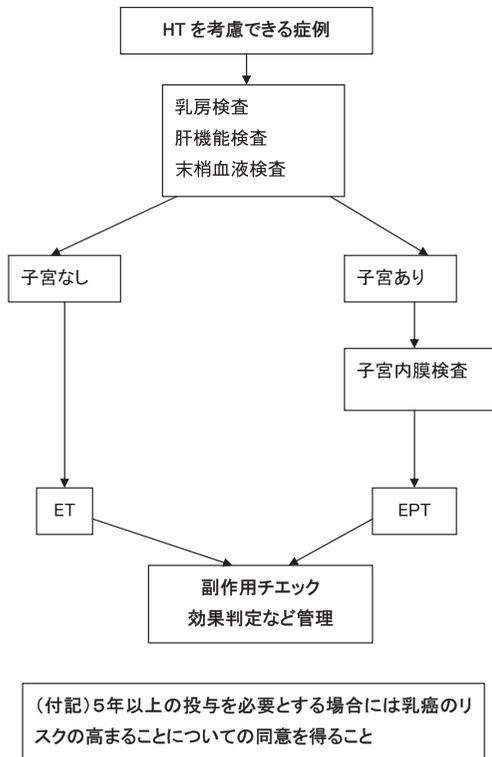


図4 HRTの投与を考慮できる症例の取り扱い

門家の意見を取り入れてこの案を修正し、平成20年度中に機関誌に掲載して会員からの意見を聴取したうえで、理事会に報告する予定である。

## 2. 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する検討小委員会

小委員長：石原 理

委員：齊藤 英和、柴原 浩章、森本 義晴、  
吉村 泰典

協力者：桑原 章

本邦における最近の生殖補助医療技術の普及にはめざましいものがあり、不妊治療の成績を著しく向上させてきたが、一方で、結果として、生殖補助医療を原因とする多胎妊娠もまた増加しているのが現状である。多胎妊娠は、母体の合併症や未熟児出生などの医療面のみならず、経済的、社会的な諸問題を発生させており、不妊治療にあたっては緊急に解決すべき重要課題となっている。

生殖内分泌委員会では多胎妊娠の防止の観点から、1993年に生殖補助医療の移植胚数と妊娠率、多胎率の

検討を行い、総合的に移植胚数を3個以内に制限するよう勧告した。しかし、その後の多胎妊娠の発生状況を見ると必ずしも多胎を抑制できているかは疑問である。加えて、最近の諸外国や本邦でのデータを総合すると、移植数をさらに減少させても妊娠率は低下せず、多胎妊娠を抑制できる可能性が示されている。すなわち、早急に1993年の検討成績を再吟味し、現状に併せた成績を集計し、有用性のある情報を会員に早急に示す必要がある。

そこで本小委員会では、生殖医療の健全な発展と多胎防止の観点から、胚移植数のさらなる減少を検討し、適切なガイドラインを会員に示すことを目的とする。なお、現状における有用性のあるガイドラインを早急に会員に示すことが重要と考え、小委員会を設置して検討した。

### 1) アンケート調査

#### (1) 対象と方法

2007年6月現在における、日本産科婦人科学会生殖医療登録施設590施設に対し、2007年7月にアンケート用紙を返信用封筒とともに郵送し、回答を依頼した。アンケート用紙を送付した590施設のうち、399施設(回収率67.6%)から、返送があった。このうち27施設は2006年現在ARTを実施していないと判断される回答内容であったため、以下の検討はARTを実施している372施設からの回答に基づく解析である。

#### (2) 標準的な移植胚数についての調査

2006年における標準的な移植胚数についての回答をまとめた。数字を明確に示した施設のデータによる平均移植胚数は、分割胚で2.06から2.14個、胚盤胞で1.44から1.47個であるが、中には平均4個と回答した施設が存在した。また、GIFTでは平均3.7個の卵子が移植されていた。

移植胚数の決定には、さまざまなパラメーターが用いられている可能性があるため、特に女性の年齢と既治療周期数を移植胚数の選択時に考慮するかどうかについて回答を求めた。女性の年齢が35歳以上になると移植胚数を増加するという施設が増え、逆に35歳未満で減少させる可能性が示された。また、図2に示すように、初回と2回目の治療の場合、移植胚数を減らす施設があり、特に初回では6割近くが考慮していた。

#### (3) 移植胚数制限について意見を求める調査

移植胚数制限の方法についての意見をまとめる。約2/3が学会や医師会による制限を妥当だと回答した。法制定や行政機関の公的指導による制限が望ましいとす

る回答が一定数ある一方で、移植胚数の制限は不要とした回答は、きわめて少数であった。約70%の施設が程度の差はあるもののSET移行へ積極的であり、時期尚早と回答した施設は10%にすぎなかった。

SETを選択する場合の条件についての回答では、年齢と既治療周期数について、一定の条件の設定を求めたところ、35歳未満、既往治療3回未満にほぼ半数が集中したが、獲得良好胚数については意見が分かれた。

自由記載部分には移植胚数の削減とSETへの移行について、先進的、建設的な意見が多数記載された。中でも周産期医療の危機的状況に言及し、移植胚数制限の必要性を強調する記載が数多くみられた。特に「ガイドラインがあったほうが患者に説明しやすい」という意見は重要と考えられる。

#### (4) まとめ

今回の調査により、近年の日本国内における移植胚数削減の実情が判明し、予想以上に実際の平均移植胚数が減少しつつあること、SETへの移行が既にかなり進んでいることが明らかとなった。したがって、2006年以降の多胎妊娠数の変化が注目されることである。

移植胚数に関連して、日本産科婦人科学会の会告改定あるいは新規ガイドライン策定の可能性については、大勢の支持が得られるものと推察される。しかし、その詳細については、実現可能な範囲でやや高度の基準を示す誘導的な性格を持つものとする必要性が示唆される。

本件に関してアンケート調査の詳細を日産婦誌第60巻1号に掲載した。また、胚移植数を減らすガイドラインを11月に理事会に提出した。これらに基づき、倫理委員会で移植胚数に関する会告変更が検討された(図5)。

### 3. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関するガイドライン設定のための小委員会

小委員長：久保田俊郎

委員：苛原 稔, 小辻 文和, 原田 省,  
藤原 敏博

協力者：松崎 利也

治療法のガイドライン作成に向けて資料を収集中であり、次年度に排卵誘発治療、外科的治療法、インスリン抵抗性改善薬治療、体外受精胚移植法などを組み合わせた適切な治療のためのガイドラインを公表する予定である。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)ははまだ原

生殖補助医療の胚移植において、移植する胚または胚盤胞の数は原則1個とする。ただし、女性が35歳以上、あるいは反復不成功例においては2胚移植を許容する。治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず表示しなければならない。

図5 胚移植数に関する修正案(理事会提出20年2月18日)

因が明確でなく、治療についても難治性で、排卵誘発治療では副作用が発生しやすいなど、管理が難しい疾患である。しかし、最近の原因究明や病態把握の研究の進歩に伴って、治療法は著しく変化し拡大している。すなわち、排卵誘発治療では、インスリン抵抗性改善薬の有効性の報告、ゴナドトロピン療法での遺伝子組み換え型FSH製剤の導入、腹腔鏡下手術の普及などが挙げられる。また、QOLの観点から子宮内膜癌の発生予防も注目されるなど、さまざまな多様性のある治療法が報告されている。しかし、いまだそれぞれの治療法の意義付けについては明確でなく、また管理法も不十分であり、臨床現場では混乱が生じていることは周知のとおりである。

そこで、本邦において、混乱しているPCOSの治療法を整理し、現状での有用性のあるガイドラインを早急に会員に示すことは極めて重要である。そのため、本小委員会を設置し、検討を行った。

本年度はPCOSの治療法を整理し、フローチャートを作成することを目的として検討を行った。具体的には、減量、インスリン抵抗性改善薬のメトホルミン、腹腔鏡下卵巣多孔術(LOD)、体外受精胚移植の際の注意点、治療の全体像(フローチャート)などについて検討した。

#### 1) 減量

肥満は、PCOSの臨床像と内分泌動態を悪化させ、減量で全ての病態が改善することが知られている。肥満を伴うPCOSの第一選択治療は減量とし、BMI>25を減量の対象とする。

減量の目標は、5か月程度で5~10%の体重減少を目標とする。運動療法や、機能的食品、医師による指導を減量の補助とする。減量の効果がない場合には薬物療法に移行する。

#### 2) メトホルミン

糖尿病治療薬メトホルミンのPCOSに対する排卵

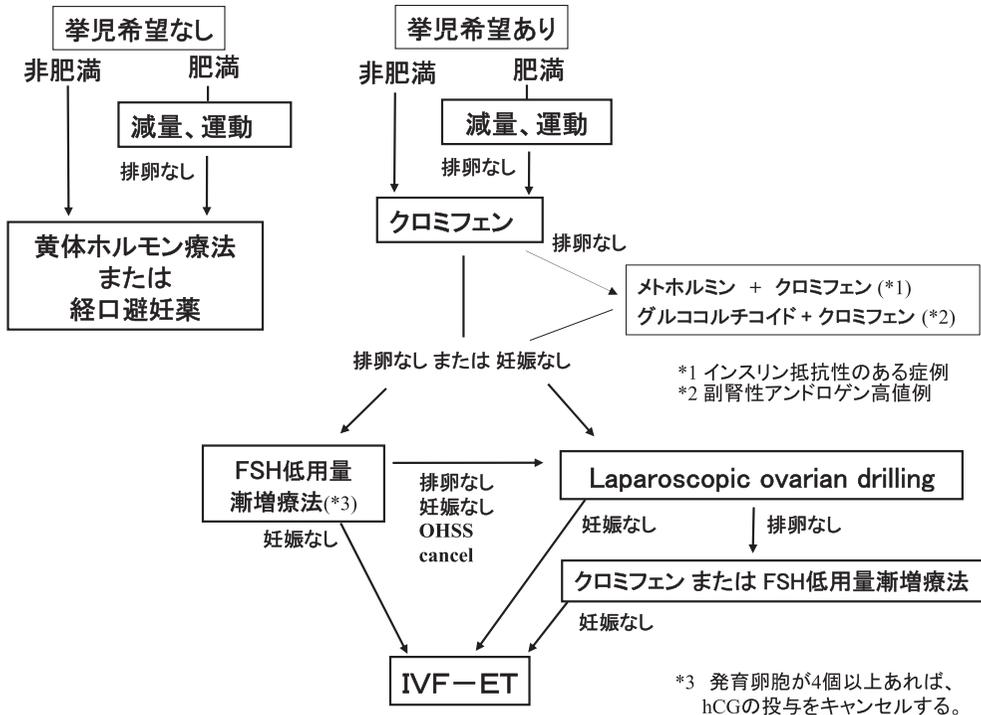


図6 PCOS 排卵障害の治療法 (案)

誘発について、海外での成績を分析するとともに、国内における報告を検討した。PCOS に対する薬剤による排卵誘発法の第一選択は、クロミフェン療法が妥当であり、メトホルミン単剤投与はクロミフェンと同等の効果しかない。すなわち、クロミフェン抵抗症例には、クロミフェン-メトホルミン併用療法の効果が期待できる。しかし、非肥満例でのメトホルミンの治療効果についてはエビデンスが少ないこと、国内ではメトホルミンの排卵誘発への使用は適応外であることを考慮し、クロミフェン-メトホルミン併用療法を行う際には、十分な施設内手続きとインフォームドコンセントが必要である。

3) 腹腔鏡下卵巢多孔術 (LOD)

PCOS に排卵を誘発する方法として、LOD が行われている。過去の35論文を集計すると、LOD 後の自然排卵は74%に起き、妊娠は60%に成立している。多胎率は2%とゴナドトロピン療法よりも低い。長期予後については十分に明らかになっていない。現時点では、クロミフェン抵抗性の不妊に対し、ゴナドトロピン療法と並ぶ選択肢のひとつと考えられる。

4) 体外受精胚移植の際の注意点

PCOS そのものが ART の適応になる訳ではないが、PCOS 患者が卵管因子、男性因子、長期不妊などの理由で ART を行う場合も多く、その場合、PCOS 患者特有の注意点が必要となる。

- (1) 卵巢刺激には、FSH の純度の高い製剤が OHSS の発症頻度が低く有用。
- (2) GnRG アゴニストは成熟卵の割合が高く、GnRH アンタゴニストは重症 OHSS の頻度が低い。アゴニスト、アンタゴニストに優劣はつけられない。
- (3) 採卵後に重症 OHSS のリスクが高ければ、全胚凍結を行う。
- (4) 今後、OHSS のリスクの低い IVM-IVF などの確立が期待される。

5) 治療の全体像 (フローチャート) (図6)

挙児希望の有無に分けて考える。子宮内膜癌の発症リスクを回避するため、挙児希望がなくとも月経異常を治療する。