

報 告

生殖・内分泌委員会

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22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,
- 4) 生殖医療リスクマネジメント小委員会,

の4事業を平成21年度から継続して常置の事業とし、各小委員会が立案した計画に従って取り組み個別的に事業展開を行い、以下に示す最終報告が得られた。

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, 苛原 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。この結果、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、一昨年自己注射の承認後、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した。

方 法

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2年間にわたり実施し、その状況や年次変化を分析した。2010年のアンケートは2009年のアンケート項目に問11から14までを付け加えた。

結 果

生殖補助医療の実施登録施設のうち2009年アンケートでは、2008年実施施設中351施設(回答率57%/617施設)、2010年アンケートでは、2009年実施施設中372施設(62%/600施設)から回答を得た。

各施設の調査前年1年間の年間生殖補助医療件数別の分布は図1に示す。2008年、2009年とも年間1~100件の治療件数となっている施設が約3割を占めていた。

回答を得た施設のうち自己注射を導入している施設は2009年186施設(53.0%)、2010年242施設(65.1%)と約半数の施設が導入しており、2010年は施設数、率とも上昇していた(図2)。

2009年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。2010年においては、130施設の導入していない理由は、2009年とほぼ同率の62施設(48%)が必要とする症例がないと答えていた(図3)。

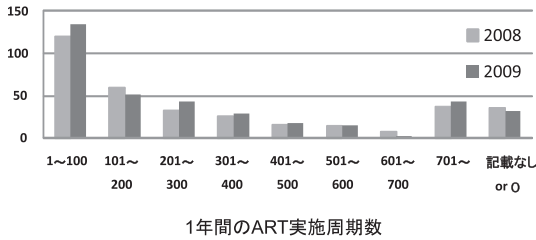


図1 調査前年1年間のART実施周期数別施設数

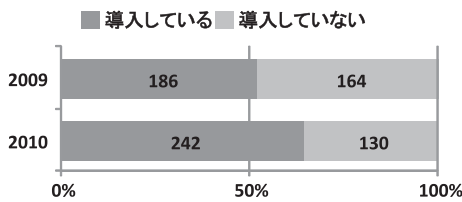


図2 自己注射の導入施設数と導入率

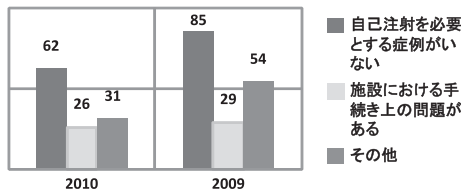


図3 導入していない理由

それぞれの施設の調査前年1年間ART治療周期数で1~100, 101~500, 500~の3群に分け、自己注射導入している施設数、施設割合を検討した。年間ART治療周期数が多い群ほど、自己注射導入率は高かった。また、2009年よりも2010年の方が自己注射導入施設数、施設率とも上昇していた(図4)。

2009年は自己注射を導入していた施設の大半(134施設; 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。2010年は同様の傾向であり、自己注射導入全施設数は2009年に比較し増加していた(図5)。

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、2009年、2010年ともリコンビナントFSH製剤の自己注射がもっと多くの施設で用いられていた(165施設、227施設)。そのほかhMG、hCG、GnRHアンタゴニスト製剤も自己注射されていることが判明した(図6)。またリコンビナントFSH製剤の自

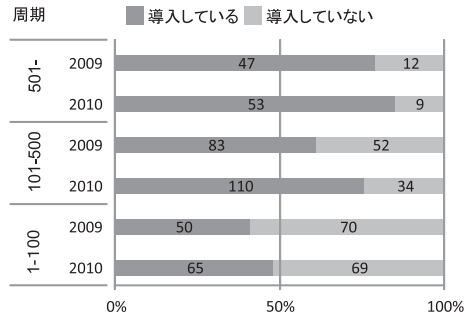


図4 ART治療周期数別自己注射の導入施設数と導入率

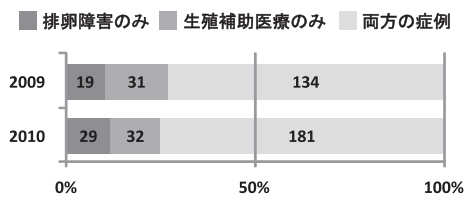


図5 施設の自己注射の使用目的

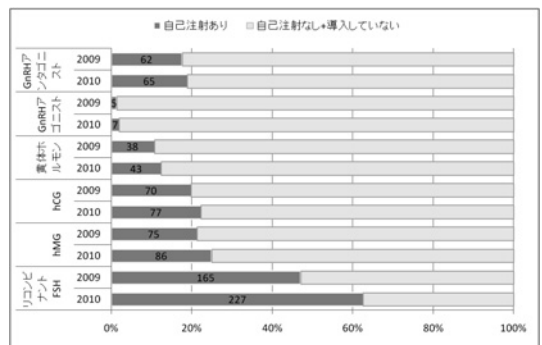


図6 製剤種類別自己注射の導入施設数と施設率

己注射は、2009年から2010年にかけて急激に導入施設数・率ともに伸びている。

リコンビナントFSHを自己注射した症例と通院による注射症例との治療成績について検討すると、2009年では8%の施設で通院症例よりも自己注射症例の治療成績がよく、89%の施設で通院による注射症例と差はない、3%が通院による注射症例よりも悪いとの回答であった。2010年は11%が通院症例よりも自己注射症例の治療成績が良いと、やや増加傾向であった。ただ、自己注射の方がよい、通院注射と変わらない、の合計

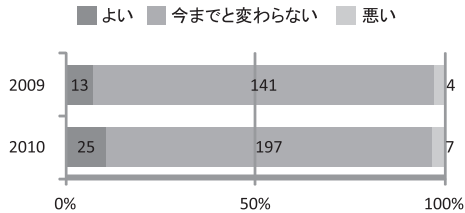


図7 リコンビナントFSHを自己注射された症例の治療成績は、通院による注射症例と比較し、差があるか

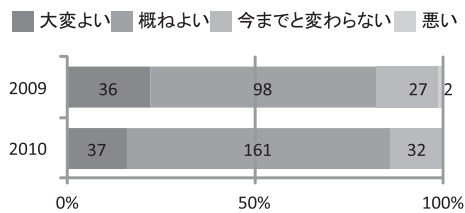


図8 リコンビナントFSHを自己注射した患者の注射に対する印象について

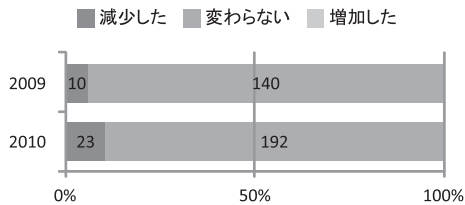


図9 リコンビナントFSHを自己注射された患者で、多胎の発生に変化があるか

では2009年、2010年の間に大きな差は認めていない(図7)。

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、2009年では大変よいが22%、概ねよいが60%と患者にとっても自己注射はよい印象が多かった。2010年は大変よいが16%とやや減少したが、「大変よい」と「概ねよい」の合計では2010年の方が86%とやや増加しており、自己注射した患者の注射に対する印象は概ねこの2年間で変化せず良好と考えられた(図8)。

リコンビナントFSHを自己注射した患者で、多胎の発生の変化について検討すると、2009年では通院に比較して減少したが7%、変化なしが93%と、多胎発生が増加することは認めなかった。2010年では、減少した

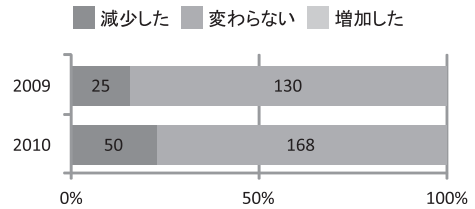


図10 リコンビナントFSHを自己注射された症例で、OHSSの発生に変化があるか

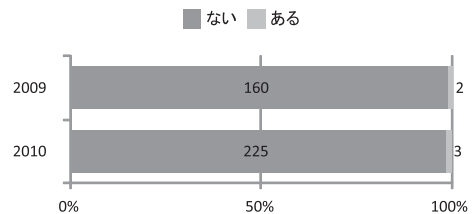


図11 その他リコンビナントFSH自己注射により、何らかの重篤な有害事象が生じたことがあるか

が11%と増加し、より安全な結果となっている(図9)。

リコンビナントFSHを自己注射された症例で、OHSSの発生の変化について検討すると、2009年では、通院注射に比較して減少したが16%、変化なしが84%と、OHSS発生が増加することは認めなかった。2010年は通院に比較して減少したが23%となり、より安全な結果となっている(図10)。

「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るか」の問いに対しては、2009年、2010年とも、なしが99%であった。有害事象ありの内容は、「皮下出血」と「薬疹の疑いがあり注射を中止」であった(図11)。

「自己注射の際に、患者さんからあった訴えについて」の問いに対しては、2009年、2010年ともに注射部位の内出血が最も多かった。2010年の方が自己注射施設総数多いために、各訴え数も多いが、率に換算してもやや、2010年の方が高い率となっていた(図12)。

これからの問いは2010年のみ設問である。

一般不妊に対する調節卵巣刺激に用いる開始時のゴナドトロピン量に関しては、Rec-FSHが50IU(47%)、75IU(32%)と比較的低用量で開始するのに対して、Rec-FSH以外の製剤に関しては、75IU(46%)、150IU(47%)とRec-FSHに比較して高容量より使用を開始していることがわかった(図13)。

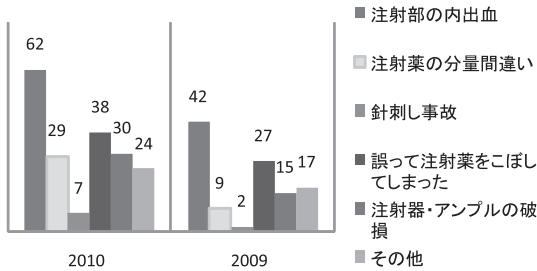


図12 患者さんからあった訴え

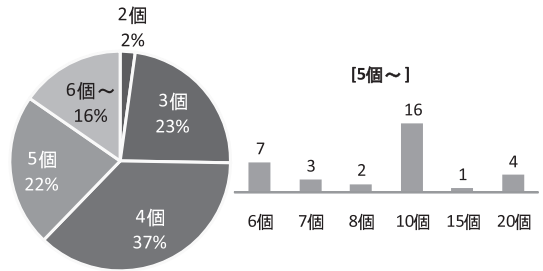


図15 一般不妊に対する調節卵巣刺激時、発育卵胞数がいくつ以上の場合排卵誘起を中止するか

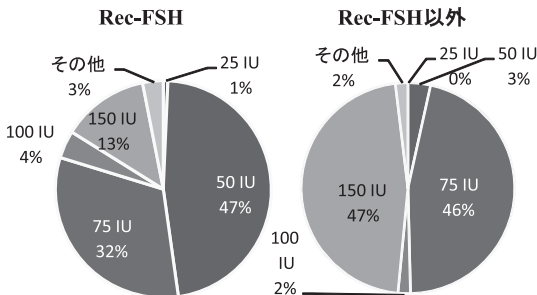


図13 一般不妊に対する調節卵巣刺激に用いる開始時のゴナドトロピン量

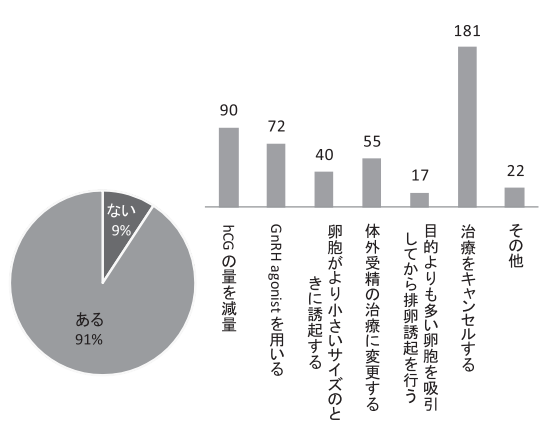


図16 一般不妊に対する調節卵巣刺激時、目的以上の卵胞数が発育したときは排卵誘起法を変えて誘起する

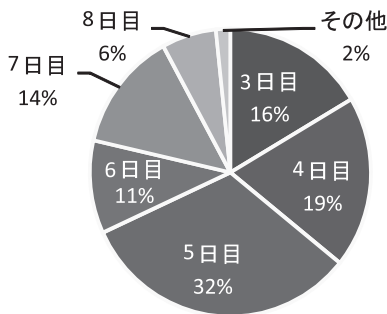


図14 一般不妊に対する調節卵巣刺激時、卵胞モニター開始時期はゴナドトロピン投与何日目か

「一般不妊に対する調節卵巣刺激時、卵胞モニター開始時期はゴナドトロピン投与何日目か」の検討では、投与3から5日目(67%)で最初の卵胞モニターを開始しており、比較的早期から、モニターしていることが判明した(図14)。

「一般不妊に対する調節卵巣刺激時、発育卵胞数がい

う厳しい基準を設けている施設も2%あるが、「4個以上であると排卵誘起を中止する」までの比較的安全を考慮して排卵誘起を行う施設が62%ある。しかし、その半面、発育卵胞数10個、15個、20個を排卵誘起の中止する基準としている施設もあった(図15)。

「一般不妊に対する調節卵巣刺激時、目的以上の卵胞数が発育したときは排卵誘起法を変えて誘起する場合はあるか」の問いでは、あるが91%を占めていた。その内容は、治療をキャンセルするが最も多く、181施設であった。その他、hCGの減量、GnRH agonistの使用など、いろいろな工夫が行われていることが判明した(図16)。

考案

2009年、2010年と同様の調査を行い、自己注射導入1年目、2年目の状況を調査し、両年度の導入状況を比

較検討した。導入状況は2009年に比較し2010年の方が高率であり、かつ、ART治療周期数が多い施設の方がより、自己注射導入率が高かった。これは、自己注射の安全性・利便性の高さに裏付けられた結果と考えられる。治療症例数の多い施設では、さらに使用が加速されていくと思われる。

自己注射に関するトラブルの発生した施設数、率ともやや増加していたことより、導入後安全対策に関し、患者への使用説明時間を十分取り、また十分理解できるための説明工夫も必要である。しかし、これは、各施設での自己注射利用症例数の増加に起因するとも考えられるが、安全対策を徹底するために使用時の説明を十分行うことはいうまでもない。

しかし、各施設の導入後の治療成績には良い傾向があり、かつ、多胎妊娠や卵巣過剰症候群の発生率に関しても、自己注射導入後減少した施設もこの2年で増加していることより、自己注射に各施設が習熟してきて、医学的治療効果も上昇していると考えられた。

自己注射の際の内出血などの患者からの訴えに関しても、各施設の利用症例数が増加していることにより、施設数としては増加しているが、習熟すること、注射

用器具の改良により、この率も減少できると考えられる。

一部の施設で排卵誘起中止基準の発育卵胞数が6個を超えている施設も16%に見受けられるため、自己注射に関する安全対策の意識を強く徹底させる必要があると思われた。一方、一般不妊に対する調節卵巣刺激において、リコンビナント製剤の使用に関しては、hMG製剤より低濃度で開始しており、また、早期から卵胞の発育モニターを実施し、安全に配慮した誘発管理が行われていた。また、目的以上の卵胞数が発育した時に取る対策においても、治療キャンセルを含め各施設ごとにいろいろ工夫されており、安全に配慮した治療がなされていると考えられた。

結 論

ゴナドトロピン製剤在宅自己注射導入後、2年間の使用状況を調査した。多くの施設で安全に配慮し使用方法を工夫しており、安全に使用されていることが判明した。また、治療成績も従来の通院での使用と同等であり、自己注射の利便性・安全性より、今後さらに広く普及されるものと考えられた。

別紙 《自己注射についてのアンケート》

施設名 _____

実施責任者氏名 _____

アンケート記入者氏名 _____

郵便番号 _____

連絡先メールアドレス _____

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2009年1年間の生殖補助医療実施周期数（体外受精、顕微授精、凍結卵・胚を用いた治療総周期数）をお教えください

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 施設における手続き上の問題がある

3 その他（具体的に） _____

問 2で 《 a 導入している 》 を選択した施設にお聞きします

問 3 自己注射の症例は

a 排卵検査のみ	b 生殖補助医療のみ	c 両方の症例
問 4 自己注射をしている製剤の種類について		
a リコンビナント FSH →	1 自己注射あり [約 _____%] 已注射なし	2 自
b hMG →	1 自己注射あり [約 _____%] 已注射なし	2 自
c hCG →	1 自己注射あり [約 _____%] 已注射なし	2 自
d 黄体ホルモン →	1 自己注射あり [約 _____%] 已注射なし	2 自
e GnRH アゴニスト →	1 自己注射あり [約 _____%] 已注射なし	2 自
f GnRH アンタゴニスト →	1 自己注射あり [約 _____%] 已注射なし	2 自

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 今までと変わらない 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

a 大変よい b 概ねよい c 今までと変わらない 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 _____ %]

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、患者さんからあった訴えについて、もし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 一般不妊に対する調節卵巣刺激に用いる開始時のゴナドトロピン量

① Rec-FSH の場合

a	25 IU	b	50 IU	c	75 IU	d	100 IU	e
f	その他 [_____ IU]							

② Rec-FSH 以外の場合

a	25 IU	b	50 IU	c	75 IU	d	100 IU	e
f	その他 [_____ IU]							

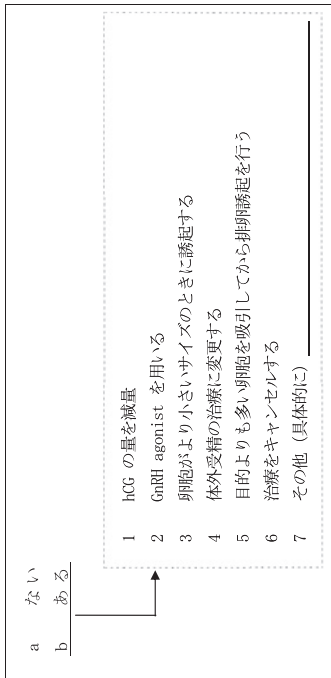
問 12 一般不妊に対する調節卵巣刺激時、卵胞モニターの開始時期はゴナドトロピン 投与何日目ですか

a	3 日目	b	4 日目	c	5 日目	d	6 日目
e	7 日目						
f	8 日目	g	その他 [_____ 日目]				

問 13 一般不妊に対する調節卵巣刺激時、発育卵胞数がいくつ以上の場合非卵巣起を中止しますか

a	2 個	b	3 個	c	4 個	d	5 個	e
	それ以上 [_____ 個]							

問 14 一般不妊に対する調節卵巣刺激時、目的以上の卵胞数が発育したときは排卵誘起法を変えて誘起する場合がありますか



問 1 5 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

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

活動計画

後方視的研究

1. 予防的卵巣摘出の実態調査

予防的卵巣摘出は将来の悪性化を予防する目的で、これまでも子宮筋腫など良性腫瘍の摘出時に行われてきた手術処置である。しかしながら、閉経前の両側卵巣摘出に起因する健康問題の存在に、大きな懸念が寄せられるようになってきた。そこで、我が国における予防的卵巣摘出の実態を調査することを目的として、できるだけ多くの施設(大学、基幹病院)の責任者を対象に、予防的卵巣摘出術の実施状況の調査をおこなった。

- 1) 対象施設：産婦人科専攻医指導病院
- 2) 簡潔な調査票を郵送し、FAX(返信用ハガキ)で回収

2. 婦人科術後患者のヘルスケアの実態調査

婦人科手術が、その後の健康状態に対してどのような内科的疾患の合併を誘発しているかを調査することを目的に、以下の検討を行った

- 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) 調査内容：内科的疾患の有無、服用薬の有無と種類など
- 3) 調査期間：平成21年11月に受診した患者
- 4) 調査開始時期：施設毎の倫理委員会の承認後
- 5) 調査方法：患者にアンケート用紙を配布し、患者が記入後、担当医が完成して送付してもらう。

前方視的研究<本小委員会メンバーの大学：弘前大学・山形大学・東京歯大市川総合病院・東京医歯大・愛知医大・大阪医大・鹿児島大学>

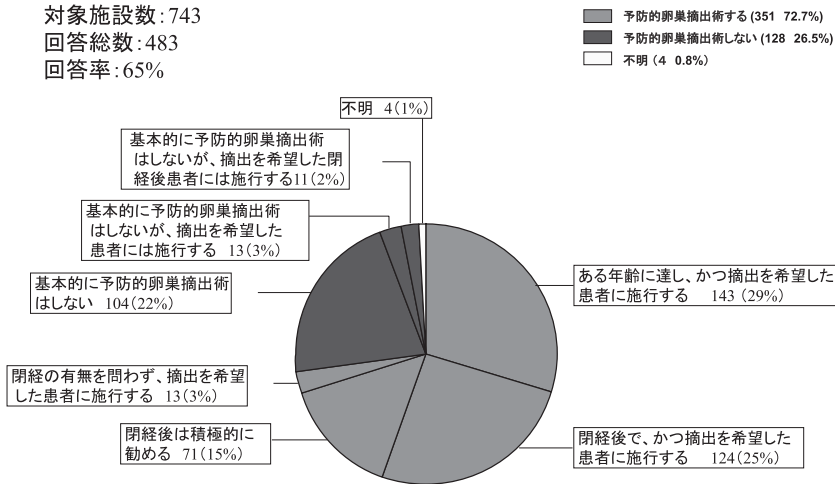


図17 1. 予防的卵巣摘出の実態調査

表1 専門分野別解析

専門分野 (人)	予防的卵巣摘出術 (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)

重複回答あり

解析結果

1. 予防的卵巣摘出の実態調査

- 1) 産婦人科専攻医指導病院(743施設)の産婦人科医師にアンケートを行い、アンケート回収率は65% (483施設)であった。
- 2) 「基本的に予防的卵巣摘出術を行う」と答えた施設は351(72.7%),「基本的に予防的卵巣摘出術を行わない」と答えた施設は128(26.5%),不明4(0.8%)であった(図17)。
- 3) 専門分野別解析では、腫瘍(81.4%),生殖(66.3%),周産期(66.9%),その他(76.8%)と腫瘍を専門とする医師が「基本的に予防的卵巣摘出術を行う」傾向にあった(表1)。
- 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(図18)。

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) 回答施設は62施設であり、アンケート回収率は72.1%であった。回答アンケート総数は4,111人分。
- 3) 術式不明患者685名、円錐切除術施行患者179名を除いた3,247名について解析した。手術時平均年齢および調査時年齢は、卵巣温存群(1,425名)では42.4±11.5歳および47.2±12.5歳であり、両側付属器摘出術(BSO)群(1,822名)では55.3±11.2歳および58.9±10.9歳であった。

3. 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(開腹)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)
- 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をお願い」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の内容をもとに、各施設の倫理委員会で承認を得る。
- 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

4) 術式で多かったものは、1. 子宮全摘術+両側付属器摘出術であり、以下、2. 子宮全摘術、3. 片側付属器摘出術、4. 筋腫核出術、5. 両側付属器

摘出術、6. 卵巣腫瘍核出術、7. 子宮全摘術+片側付属器摘出術であった(図19)。

5) 卵巣温存群とBSO群両群における、手術時年齢別に調査時年齢を考慮した5疾患(更年期障害、脂質異常症、骨粗鬆症、高血圧症、糖尿病)の有病率の解析(表2)

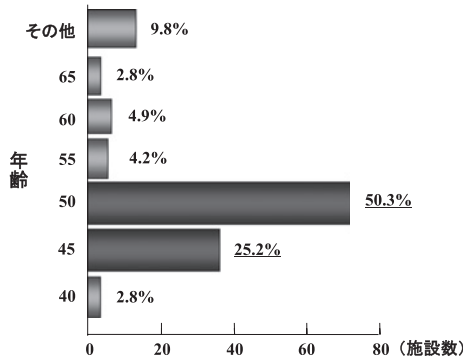


図18 ある年齢に達し、かつ摘出を希望した患者に施行する一では何歳になったら摘出すると考えるか?

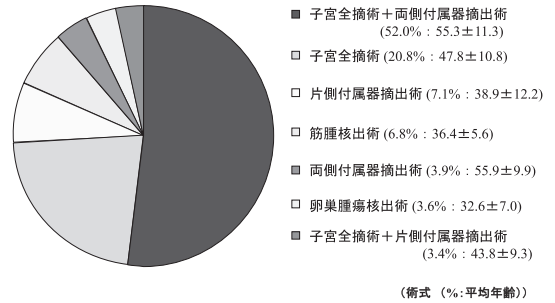


図19 2. 婦人科術後患者のヘルスケアの実態調査 婦人科術後患者3,247名の術式による分類

表2 手術時年齢別に調査時年齢を考慮した5疾患合併率の解析

手術時年齢	調査時年齢 (患者数: 温存 vs BSO)	更年期障害	脂質異常症	骨粗鬆症	高血圧症	糖尿病
45歳以下	≤ 45 (707 vs 204)	10.5 vs 51.5 *	1.6 vs 11.8 *	1.6 vs 7.8 *	0.1 vs 12.7 *	0.4 vs 6.4 *
	46-50 (121 vs 89)	37.2 vs 59.6 *	13.2 vs 21.3	4.1 vs 12.4	14.0 vs 9.0	0.8 vs 2.2
	51-55 (46 vs 28)	39.1 vs 82.1 *	6.5 vs 28.6 *	8.7 vs 7.1	10.9 vs 21.4	0 vs 14.3 *
	56-60 (27 vs 12)	55.6 vs 66.7	33.3 vs 33.3	18.5 vs 8.3	11.1 vs 41.7	11.1 vs 16.7
	61-65 (22 vs 6)	40.9 vs 66.7	40.9 vs 16.7	31.8 vs 33.3	40.9 vs 50.0	4.5 vs 0
	全年齢	30.3 vs 56.9 *	4.9 vs 16.5 *	3.5 vs 9.4 *	5.1 vs 14.1 *	1.0 vs 6.2 *
46-50歳	46-50 (107 vs 127)	19.6 vs 38.6 *	13.1 vs 11.8	2.8 vs 5.5	18.7 vs 15.0	1.9 vs 3.1
	51-55 (47 vs 92)	38.3 vs 50.0	23.4 vs 25.0	6.4 vs 4.3	31.9 vs 21.7	1.6 vs 6.5
	56-60 (13 vs 21)	37.8 vs 52.3	46.2 vs 14.3	7.7 vs 14.3	30.8 vs 42.9	15.4 vs 14.3
	61-65 (12 vs 15)	58.3 vs 53.3	41.7 vs 26.7	16.7 vs 26.7	25.0 vs 20.0	8.3 vs 11.3
	全年齢	27.9 vs 44.7 *	20.1 vs 17.6	5.0 vs 7.0	23.5 vs 20.0	3.4 vs 5.9
51-55歳	51-55 (30 vs 131)	23.3 vs 26.7	23.3 vs 13.0	0 vs 8.4	13.3 vs 11.5	0 vs 6.1
	56-60 (27 vs 109)	25.9 vs 18.3	22.2 vs 22.9	11.1 vs 9.2	22.2 vs 20.2	0 vs 1.8
	61-65 (15 vs 36)	46.7 vs 25.0	33.3 vs 38.9	6.7 vs 13.9	26.7 vs 27.8	0 vs 8.3
	66 ≤ (5 vs 17)	0 vs 23.5	60.0 vs 35.3	20.0 vs 11.8	60.0 vs 35.3	20.0 vs 17.6
	全年齢	27.3 vs 23.2	27.3 vs 21.2	6.5 vs 9.6	22.1 vs 18.1	2.1 vs 5.5
56-60歳	56-60 (38 vs 174)	10.5 vs 12.6	15.8 vs 17.8	13.2 vs 4.6	28.9 vs 21.8	10.5 vs 9.2
	61-65 (14 vs 124)	14.3 vs 8.9	28.6 vs 20.2	7.1 vs 5.6	57.1 vs 25.8	14.3 vs 4.8
	66 ≤ (13 vs 34)	7.7 vs 11.8	35.5 vs 23.5	38.5 vs 5.9	38.5 vs 35.3	7.7 vs 17.7
	全年齢	10.7 vs 11.1	23.1 vs 19.6	16.9 vs 5.2	36.9 vs 24.7	10.8 vs 8.4
61歳以上	61-65 (28 vs 112)	3.6 vs 7.1	17.9 vs 10.7	14.3 vs 4.5	25.0 vs 10.8	17.9 vs 4.5
	66 ≤ (79 vs 440)	2.5 vs 6.1	12.7 vs 11.4	12.7 vs 11.1	27.8 vs 21.6	3.8 vs 1.1
	全年齢	2.8 vs 6.3	14.0 vs 11.2	13.1 vs 9.8	27.1 vs 19.4	7.5 vs 2.0

温存群に比べてBSO群で高かった場合、%の差により青字(10%未満)、赤字(10%以上)で示した。* p < 0.05(温存群に比べBSO群で有意に高い)

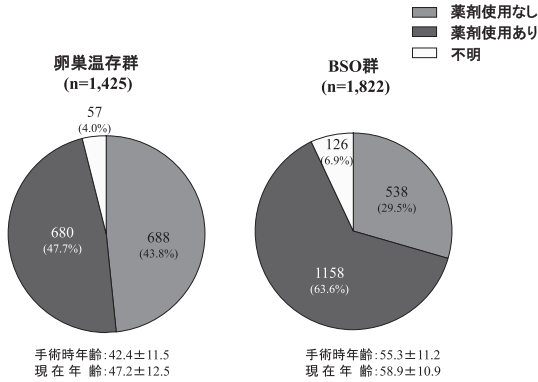


図20 薬剤介入状況

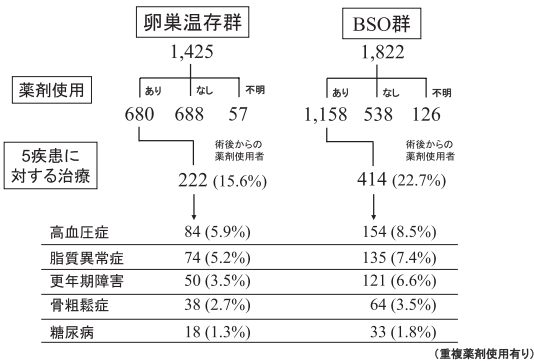


図21 術後からの薬剤使用者

45歳以下でBSOを行うと、卵巣温存群に比較して、更年期障害、脂質異常症、骨粗鬆症、高血圧症、糖尿病の全ての疾患の有病率が有意に増加していた(p<0.05)。46~50歳時にBSOを行うと、更年期障害、骨粗鬆症、糖尿病でBSO群の有病率が高かったが、有意な増加は更年期障害のみで認められた。

51歳以後にBSOを行った場合、有意な差をもって温存群より増加した疾患は認められなかった。

6) 閉経後女性のQOLに大きな影響を与えると考えられる5疾患(高血圧症、脂質異常症、更年期障害、骨粗鬆症、糖尿病)に着目し、これらに対する薬剤介入状況を調査した。

(1) 両群における調査時における薬剤使用率は、温存群680名47.7%、BSO群で1,158名63.6%であった(図20)。

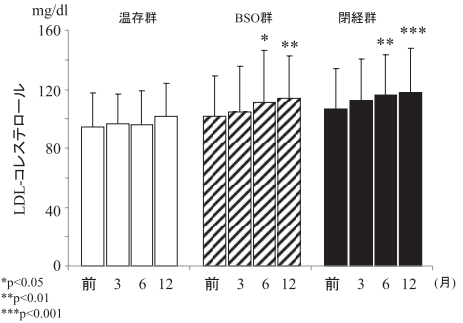


図22 術後のLDL-コレステロール値の変化

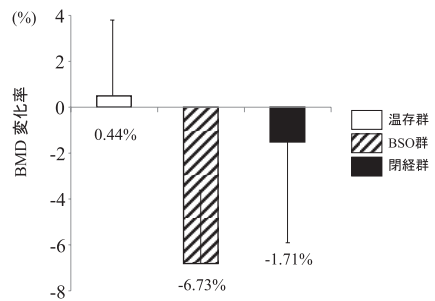


図23 術後骨塩量の変化率

(2) 卵巣温存群で手術後新規に薬剤介入が必要となった患者は22名(温存群の15.6%)であり、BSO群では414名(BSO群の22.7%)であった。

両群ともに手術後に治療対象となった疾患で最も多かった疾患は高血圧症であり、以下、2.脂質異常症、3.更年期障害、4.骨粗鬆症、5.糖尿病の順であった。治療されていた疾患の中で、最も多かった疾患は両群ともに高血圧症であった(図21)。

3. 予防的卵巣摘出術の健康に与える影響についての調査

BSO後、6カ月からLDLコレステロールが有意に増加してくる(図22)。BSO群では術後1年間で、6.73%骨量が減少する(図23)。また、閉経後女性にBSOを行うと、自然閉経における骨塩量減少よりも減少率が大きくなった(図24)。

SMIでは術後6カ月で有意な変化は認められなかったが、hot flush、発汗のSMI項目につき単独で評価すると、BSO群では有意に両項目を訴え

る患者の割合が増加していた(図25)。(表3~5, 図22~25: Yoshida T, Takahashi K, Kurachi H et al. Climacteric. in press より改変, 引用)

総 括

45歳以下で卵巣摘出術を行った群は卵巣温存群に比較して, 更年期障害, 脂質異常症, 骨粗鬆症, 高血圧症, 糖尿病のすべての疾病において, 有病率が増加することが示唆された。45歳以下での予防的卵巣摘出術は慎重に考慮されるべきであると考え, 50歳以下で卵巣摘出術を行った群は卵巣温存群に比較して, 更年期障害では有意に増加し, 骨粗鬆症・糖尿病では増加する傾向が認められたことから, 50歳以下における予

防的卵巣摘出術についても, 患者背景を含めてその得失を十分考慮して慎重に考慮すべきである。

今回の解析総数は, 「予防的卵巣摘出術は何歳以上なら女性のヘルスケア上不利益とならない」という点についての答えを示すには不十分と考えられる。今後は日本産科婦人科学会女性ヘルスケア委員会に場所を移し, 日本女性医学学会とも協調しながら, 新たなスタディを計画する予定である。

最後に, 本研究に協力していただいた日本産科婦人

表3 3. 予防的卵巣摘出術の健康に与える影響についての調査

Surgical menopause study
エントリー総数と術前背景

	卵巣温存群	卵巣摘出群	術前閉経群
n	100	97	216
年齢	39.5 ± 7.3 ^a	45.9 ± 4.6 ^b	58.5 ± 7.0 ^c
身長	158.2 ± 5.2 ^a	157.6 ± 5.8 ^a	154.0 ± 5.7 ^b
体重	53.9 ± 10.3	56.5 ± 9.4	53.2 ± 8.4
BMI	21.5 ± 3.8	22.8 ± 3.8	22.5 ± 3.5
E2	112.2 ± 139.0 ^a	82.0 ± 56.4 ^a	16.0 ± 12.9 ^b
FSH	8.0 ± 9.8 ^a	8.7 ± 5.2 ^a	58.3 ± 26.5 ^b

異なった記号で有意差あり

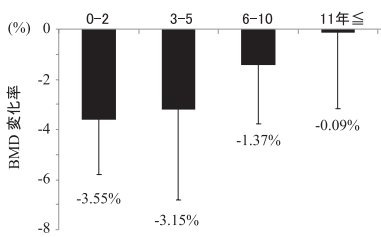


図24 閉経後年数別の術後骨塩量の変化率

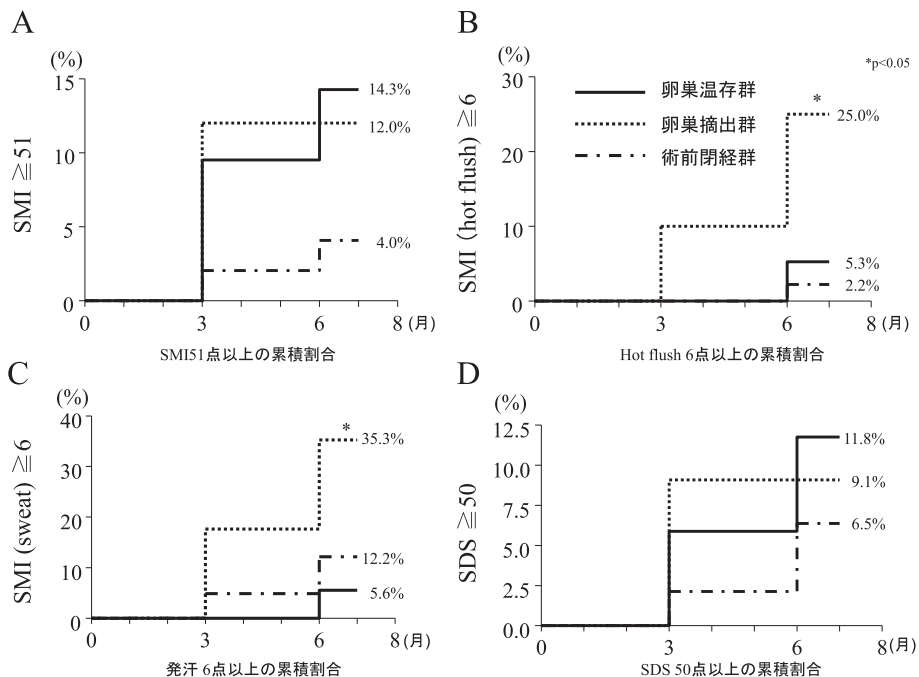


図25

表4 3. 予防的卵巣摘出術の健康に与える影響についての調査

Surgical menopause study
フォローアップスケジュール

術後	3カ月	6カ月	9カ月	1年	1年6カ月	2年	以後6カ月毎
採血	○	○	○	○	○	○	
体重・SMI・SDS	○	○	○	○	○	○	
PWV・血圧・W/H・HOMA・NTx・BAP		○		○	○	○	
骨塩量・IMT				○		○	

検査項目

脂質代謝：総コレステロール，中性脂肪，HDL-C，LDL-C

代謝：空腹時血糖，インスリン

骨代謝：尿中NTx，骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)，DEXA

ホルモン：FSH，LH，E2

表5 術後の薬剤介入状況

	温存群 (n = 100)	摘出群 (n = 97)
脂質異常症治療	0	9 (3)
高血圧症治療	0	3 (0)
骨粗鬆症治療	0	1 (1)
ホルモン補充療法	2* (2)	9 (9)

(術前正常者)

*子宮頸癌のため術後同時化学放射線療法後卵巣機能低下
(FSH > 30mIU/ml) (1名)

手術後に自然卵巣機能低下(1名)

科学会会員の皆様によく感謝申し上げます。

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：岸 裕司，林 邦彦

背 景

本学会による先行研究によれば、40歳以上の閉経後女性23,000人を対象とした大規模スタディにおいて、本邦での平均閉経年齢はおおよそ50歳であることが判明した。この中で、閉経を早める因子として、喫煙、不妊などが挙げられた。さらに、不妊について閉経年齢に与える影響について因子別に検討を行ったところ、唯一、子宮内膜症だけが高いオッズ比で関与するとの結果となった。ところが、内膜症を不妊とは独立した単独の因子として検討したところ、閉経年齢とは

関係を認めることができなかった。このことより、何らかの不妊治療の介入が閉経年齢を早めている可能性が浮かび上がってきた。

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いて検討を行うこととした。

本研究のパイロットスタディの結果から、子宮内膜症性不妊症例での採卵数の低下は、内膜症の存在自体による卵巣に対する悪影響ではなく、手術侵襲によって引き起こされていることが考えられた。この研究結果を踏まえ当委員会では、採卵数をエンドポイントとし、術式やチョコレート嚢胞の大きさ、ホルモン値による術前の卵巣機能の評価、内膜症進行度(癒着等)の影響、さらに手術と薬物治療の組み合わせ等が採卵数に及ぼす影響について、検討が必要であるとの結論となった。

今回、当委員会では内膜症性不妊の治療法と採卵数との関係について、多施設参加による疫学調査を行った。

本研究は、子宮内膜症性不妊症に対して生殖補助医療を行う際の、治療指針を確立することを最終的な目標としている。

方 法

全国より協力の得られた、生殖補助医療施行医療施設53施設に対してアンケートを送付し、それぞれの施設での生殖補助医療を施行された患者のうち、機能性不妊症例および子宮内膜症性不妊症の患者を対象とした。その対象者の治療成績(採卵数、妊娠成績等)についての報告をお願いした。また、内膜症性不妊の症例

については、その治療内容(腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術、嚢胞壁焼灼術、エタノール固定および吸引洗浄術)についても調査し、解析を行った。

結 果

A. 対象者のプロフィール

症例を、機能性不妊症と内膜症性不妊症に分類し、対象者の基礎データについて解析を行った。検定は、変数を順序尺度として(外れ値が多いことなどから)検定を行ったため、基本的にはt検定ではなく Wilcoxon の U 検定にて行った。

	機能性不妊	内膜症性不妊	
	mean ± SEM (n =)	mean ± SEM (n =)	p 値
初経年齢	12.41 ± 0.03643	12.21 ± 0.09150	0.0474 *
	n = 1,533	n = 243	
採卵時年齢	34.77 ± 0.08726	34.32 ± 0.2143	0.052
	n = 1,631	n = 307	
採卵回数 右	6.153 ± 0.15477	5.000 ± 0.40567	0.0033 *
	n = 797	n = 116	
採卵回数 左	5.498 ± 0.14893	4.267 ± 0.39037	0.0014 *
	n = 797	n = 116	
採卵回数 合計	10.70 ± 7.54948	8.924 ± 6.60456	0.0001 *
	n = 1,634	n = 263	
妊娠回数	0.4813 ± 0.02144	0.2941 ± 0.05389	0.0010 *
	n = 1,612	n = 255	
FSH 製剤使用単位数	1,606 ± 21.729	1,714 ± 54.193	0.0006 *
	n = 1,636	n = 263	
ホルモン測定値 (FSH)	7.734 ± 0.13338	7.507 ± 0.34829	0.9288
	n = 1,357	n = 199	
ホルモン測定値 (AMH)	25.43 ± 0.9636	24.92 ± 2.5394	0.1938
	n = 507	n = 73	

表の通り、機能性不妊と内膜症性不妊との間で有意差が認められた項目は、初経年齢、採卵回数、妊娠回数、FSH 製剤使用単位数であった。ホルモン測定値は、FSH、AMH 共に有意差を認めなかった。

初経年齢は、前回の調査では有意差を認めてなかったが、今回はわずかではあるが、有意差をもって、内膜症性不妊症例において初経年齢が早いとの結果となった。

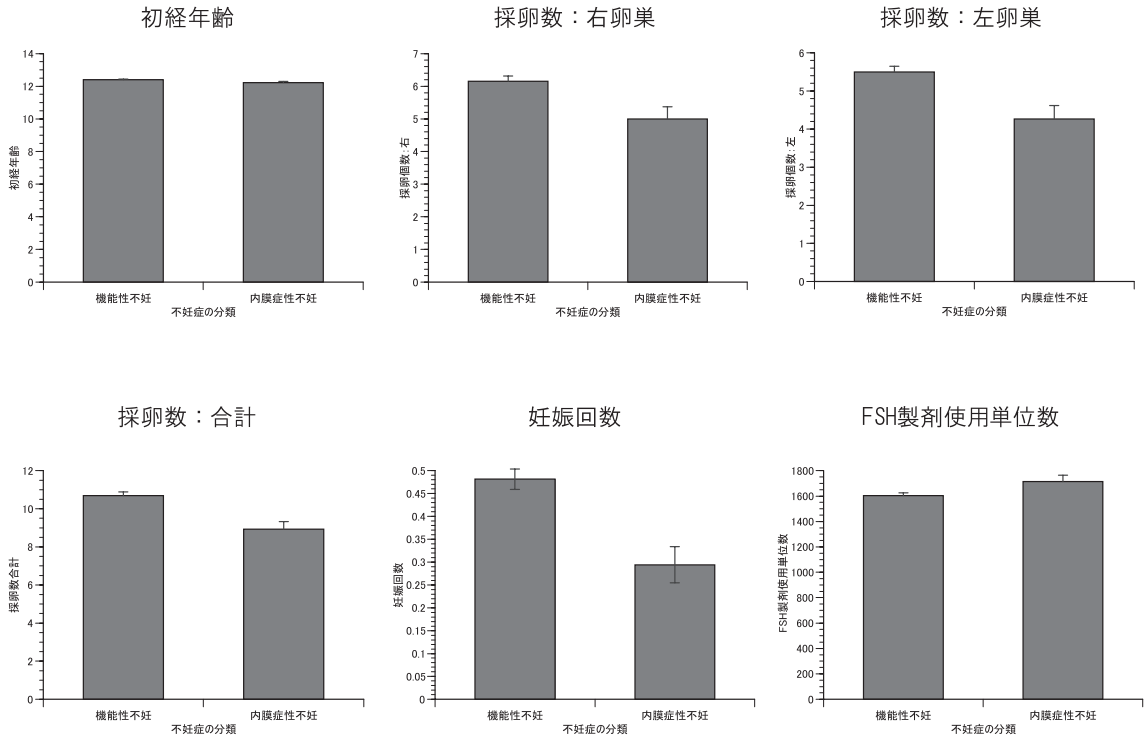
採卵回数は、左右別および合計数のいずれにおいても、内膜症性不妊症例において減少していた。これは、以前の結果とも一致する。

妊娠回数についても、内膜症性不妊症例において少なくなっている。

また、治療に要した FSH 製剤の単位数は、内膜症性不妊症例でより高単位であった。

FSH 値・AMH 値と12週以上の妊娠継続の有無については、両群間に有意差を認めなかった。

これらの結果から、臨床的な治療成績の上において、内膜症性不妊症例は、機能性不妊症例に比べ卵巣予備能(採卵数)が低下しているとの結果となる。しかし、通常、卵巣予備能の検査値での指標とされる FSH および AMH 値については、両群の間での有意差を認めることができなかった。これらについては、年齢層別化し両群間での比較も行った(後述)。



B. 年齢層別化による解析

・採卵数

採卵数は、機能性不妊、内膜症性不妊症例の双方において、年齢が上がると共に減少していく傾向を認めた。それぞれの年齢層ごとの比較において、30～34歳および35～39歳の群では、機能性不妊と比し内膜症性不妊で有意な採卵数の減少を認めた。

・AMH 値

機能性不妊・内膜症性不妊のいずれも、年齢層が上がると共に、AMH 値の減少傾向が認められ

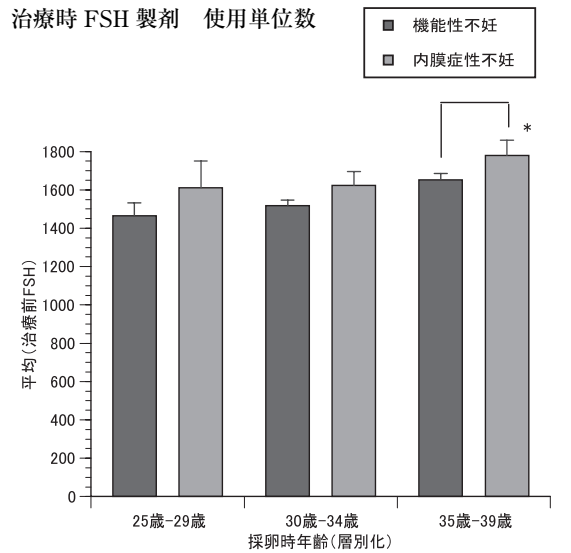
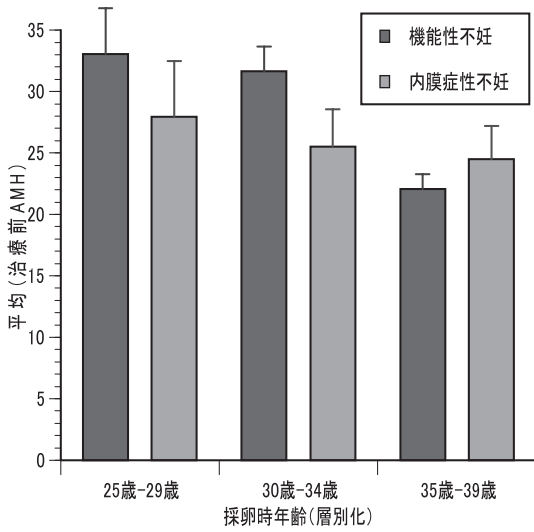
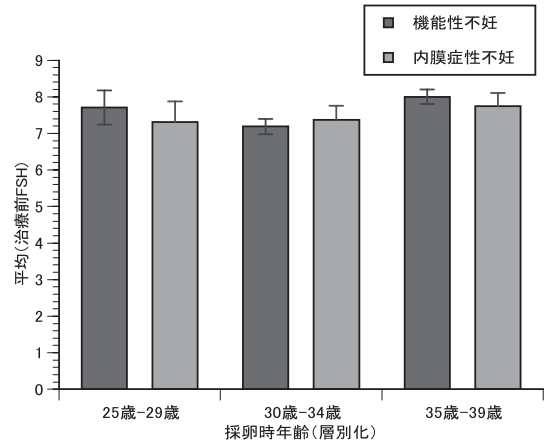
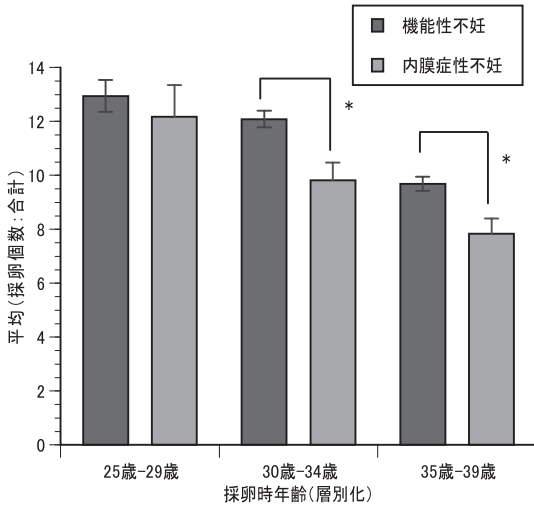
た。しかし、この両群間では統計学的有意差は認められなかった。

・FSH 製剤使用単位数

年齢の上昇と共に、FSH 製剤の使用単位数は増加する傾向を示した。35～39歳の群では内膜症性不妊において、有意にFSH 製剤の使用単位数が増加していた。

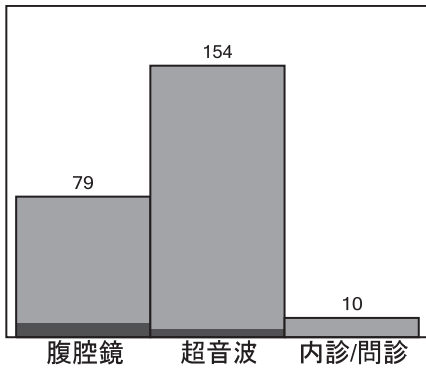
・FSH 値

FSH 値については、年齢別、不妊原因別のいずれの場合においても有意差を認めず、一定の傾向を認めなかった。



2. 内膜症性不妊における解析

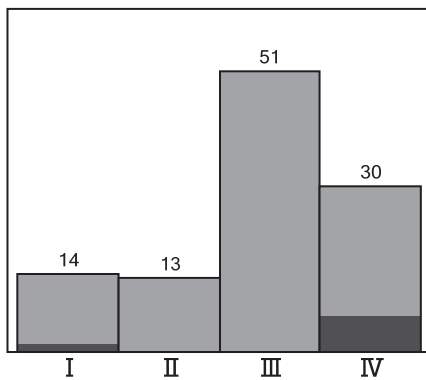
(1) 内膜症の診断法



水準	度数	割合
腹腔鏡	79	0.32510
超音波	154	0.63374
内診/問診	10	0.04115
合計	243	1.00000

内膜症の診断は、腹腔鏡および超音波でその約95%が診断されていた。

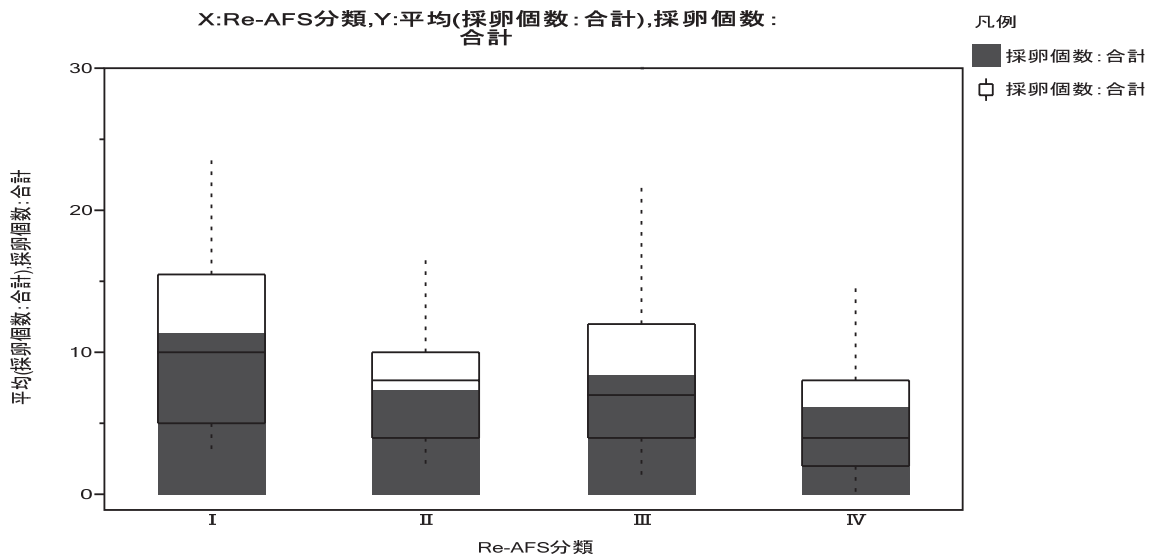
(2) Re-AFS分類



水準	度数	割合
I	14	0.12963
II	13	0.12037
III	51	0.47222
IV	30	0.27778
合計	108	1.00000

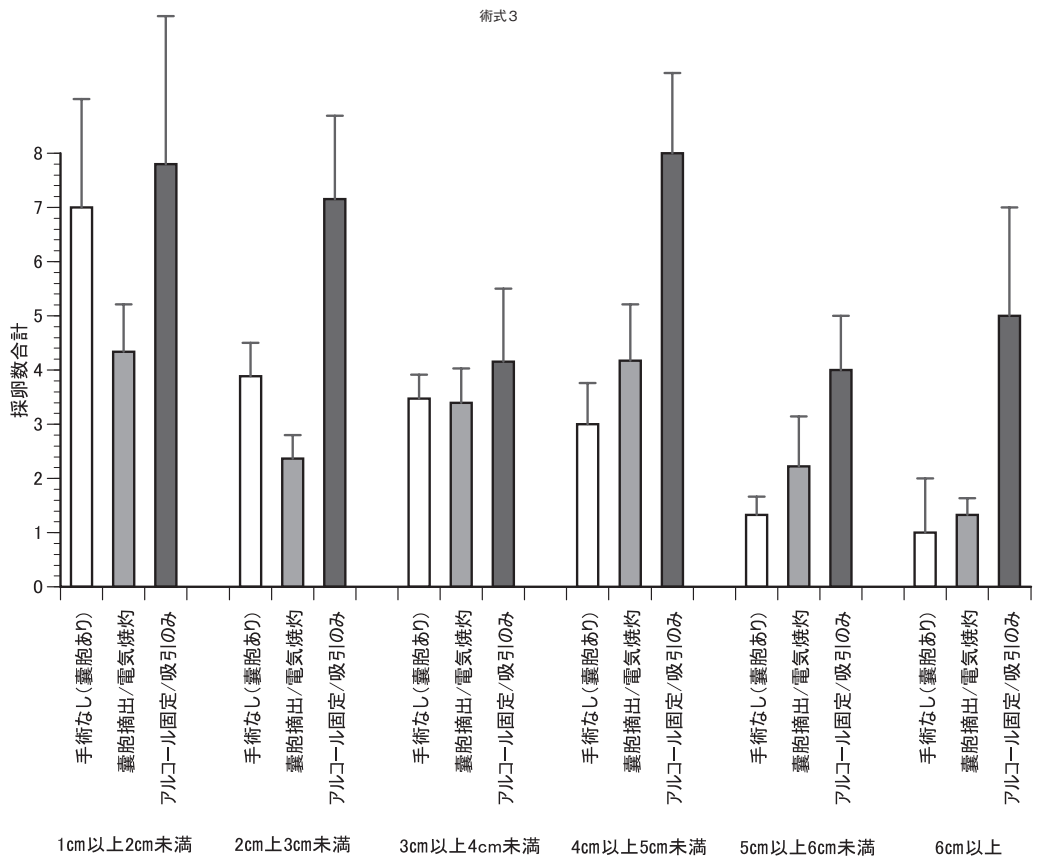
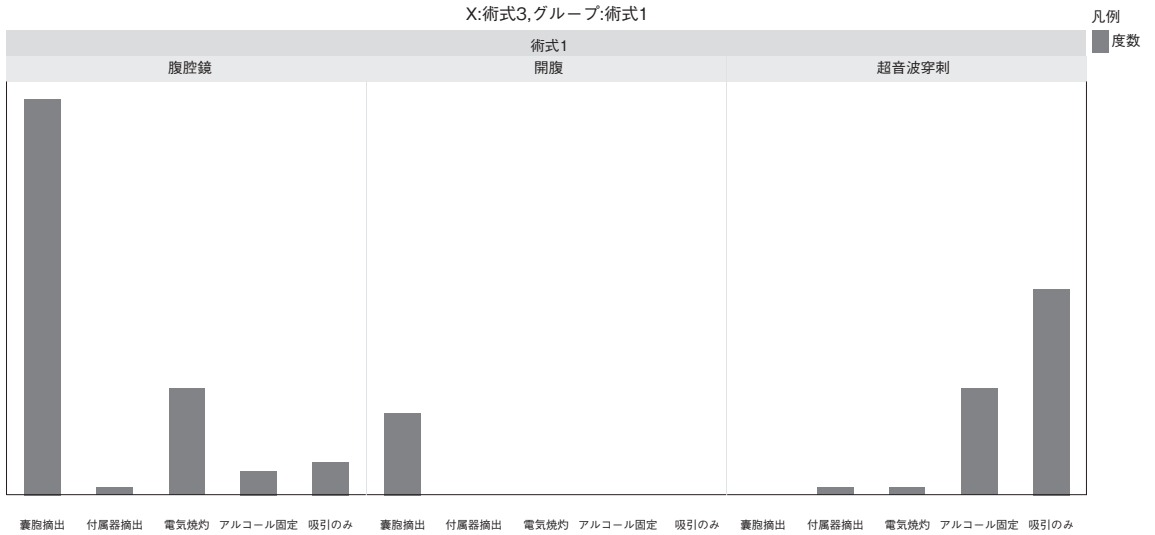
(3) Re-AFS分類と採卵数

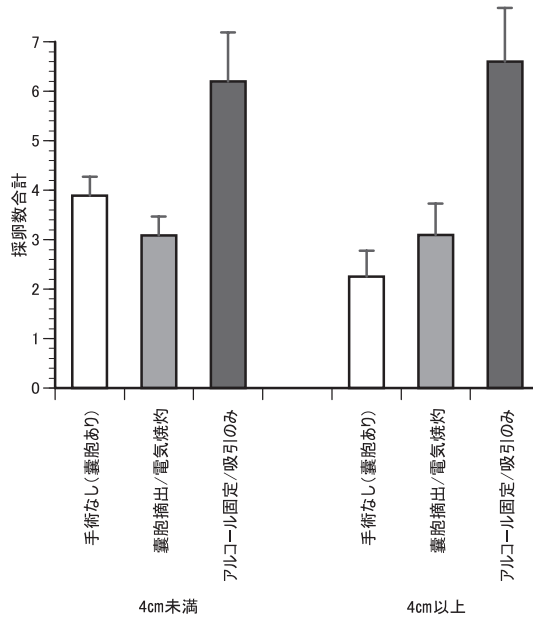
X:Re-AFS分類,Y:平均(採卵個数:合計),採卵個数:合計



Re-AFS 分類での重症度が上がるにつれ、その採卵数は減少する傾向となった。分散分析では有意差を認めなかったものの、Kruskal-Wallis の検定では有意差を認めている。

3. 卵巣内膜症性嚢胞に対する治療法(術式)と採卵数との解析
治療法の内訳





嚢胞のサイズ(4cm未満と4cm以上)によって群を分け、治療内容(手術非施行、嚢胞摘出および電気焼灼、内容吸引のみおよびアルコール固定)による採卵数の差を比較した。

嚢胞のサイズによらずいずれの場合も、内容吸引群での採卵数が、それ以外の治療法の際の採卵数と比し、有意に多くなるとの結果となった。

さらに詳細に、卵巢嚢腫のサイズ別に採卵数の検討を行った。いずれのサイズにおいても、内容吸引/アルコール固定施行例で、最も採卵数が多い点は変わらなかった。3cm未満までの群では、手術非施行例において、嚢胞摘出/電気焼灼施行例よりも多い採卵数を認める傾向にあったが、3cm以上4cm未満の群では、この両者での採卵数はほぼ同等となり、4cm以上の群では、嚢胞摘出/電気焼灼施行例において、採卵数が多い傾向となっていた。

文献的考察

Cochrane review では、卵巢内膜症性嚢胞をもつ患者に ART を行う際に、内膜症に対する治療が及ぼす影響について、過去の4つのRCTをもとにした検討を行っている。それによると、臨床的な妊娠率については、外科的療法と待機的療法との間で、その成績には有意差を認めなかった。嚢胞内容の吸引治療は、待機的療法と比し採卵の際に得られる成熟卵子を増加さ

せ、また、ゴナドトロピンに対する卵巢の反応(血中E2値)を上昇させるとの結果となった。一方、嚢胞切除術は、刺激に対しての卵巢の反応性を低下させた¹⁾。

これらの報告は、今回の我々の検討結果とも一致する部分があり、採卵に先んじて(あるいは採卵時)の卵巢内膜症性嚢胞吸引術には、卵巢の治療に対しての反応性を改善させる効果がある可能性がある。この明らかな機序は不明であるが、嚢胞による圧迫が解除されることで、卵巢の血流状態が改善することや、採卵時であれば卵胞の位置が変化することにより、採卵が容易になること等が寄与していることが考えられる。嚢胞切除は、この操作に際して正常卵巢組織の障害をゼロにすることは不可能であり、ある程度の卵巢予備能の低下は不可避と思われる。ただ、そのダメージを最小限に留めるような、術式の工夫(ピトレッシン加生食による嚢胞剝離等)は行われている。また、採卵数には差が認められるものの、妊娠率について有意差を認めるとの結論とはなっておらず、嚢胞吸引の際には治療後の嚢胞再発が必発であることなど、長期的な視野の中では、こういった嚢胞からの卵巢癌発生の可能性も残ってしまうことから、安易な結論は導くことができない。

なお、薬物療法に関しては、ART 施行前に3~6カ月間 GnRH アゴニストを投与すると、妊娠率が改善する(OR 4.28, 95% CI 1.08~78.22)という3つのRCTからなるメタアナリシスが報告されている²⁾。

まとめおよび今後の展望

卵巣子宮内膜症性嚢胞を持つ不妊症例の治療を考える場合、採卵数の増加のみをその最終目標として評価を行った場合には、嚢胞内容の吸引(およびアルコール固定)を行った群において、そのほかの群(手術非施行群、嚢胞摘出群)に比べ、有意差を持ってより多くの卵が得られるとの結果となった。

今回のアンケート結果では、必ずしも内膜症治療後のART周期で胚移植を行っていない症例も含まれており、また、最終的な評価の指標の一つとなる、妊娠率及び生児獲得率について検討することも困難であった。

そのため、今後はさらに症例数の増加およびデータの蓄積をはかり、治療成績についても検討を行う必要があると考えている。また、長期的な予後(嚢胞の再発率、嚢胞の悪性化率、閉経年齢)についても、今後調査を行っていく予定である。

参考文献

1. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, et al : Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology (Review). Cochrane Database Syst Rev. 11, 2010
2. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, et al : Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 25; (1), 2006

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

本小委員会は、生殖補助医療に関するリスクマネジメントのあり方を再検討するとの日産婦学会理事会の意向を受けて設置された。昨年度の事業として、平成18年度に改訂した本学会会告「生殖補助医療(ART)実施医療機関の登録と報告に関する見解」を見直し、当小委員会にて見解改定案を作成し日産婦学会倫理委員会にて審議された後、平成21年度第2回理事会に提出され承認された。

この見解に基づき、本年度に生殖医療連絡協議会を新たに立ち上げ、平成22年11月26日に第1回目の協議会を開催し、今後の生殖補助医療のリスクマネジメントのあり方について検討した。以下に本小委員会での本年度の活動状況の概要を示す。

小委員会での検討内容の概要

1. ARTの安全管理項目を盛り込んだ見解の改訂
昨年度から検討してきた「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」の改訂に関し、第62回総会において審議・議決された。
2. 生殖医療連絡協議会
 - 1) 日本産科婦人科学会, 日本生殖医学会, 日本受精着床学会, 日本泌尿器科学会が定期的に生殖医療の問題点について意見交換する組織を立ち上げ、これを「生殖医療連絡協議会」とした。
 - 2) 日本産科婦人科学会が主導で、定期的(年間1~2回)に開催することとなった。
 - 3) 生殖医療連絡協議会では、生殖医療に関する問題点, 特に倫理問題の安全管理問題などに関して各学会間の意志の疎通を図り、必要に応じて共同して他にも働きかけて行くことが確認された。
 - 4) 必要性があれば、他の関係学会の参加を検討することとなった。
3. ART実施のための安全管理に関する留意項目の策定
本会に登録されたART実施施設において医療を行う際には、安全管理に厳重に留意し、事故を未然に防止する努力を行わねばならない。不幸にも事故が発生した場合は、その内容を詳細に検討し、防止策を策定しなければならない。なお、特に下記の事項に留意して実施すべきである。
 - 1) 生殖医療に関する安全管理のための指針を整備すること。
 - 2) 当該医療機関内に、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など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、医療機関において設置されている医療安全管理委員会を充ててもよい。
 - 3) 重大あるいは普遍的に発生することが予想される事故が発生した場合には、日本産科婦人科学会倫理委員会登録調査委員会に文書をもって報告すること。なお、その報告書の様式について別途定める。
 - 4) 生殖医療に関する安全管理のために、定期的

安全管理のための調査票（素案）

医療機関名：
実施責任者名：

	内 容	行われている場合 にはチェック	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	重大で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。		

(少なくとも年2回程度)に職員の研修を実施し、その開催実績を日本産科婦人科学会倫理委員会登録調査委員会に年次報告すること。なお、研修実績報告書の様式は別途定める。

- 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すること。
- 6) ARTの実施においては、ダブルチェックを行

える体制を整備すること。

- 7) ARTの実施において、症例ごとに記録を残すこと。記録の形式に必要な項目は別途定める。なお、記録は20年保管することが望ましい。
- 8) 上記の安全管理の実施状況を、日本産科婦人科学会倫理委員会登録調査委員会に年次報告すること。