

つのテクニックを開発したことで治療成績を高め、安定化させた。

(1)治療時期の選択：子宮内膜の菲薄な月経終了後の時期を選択することで、カテーテルの卵管内挿入を容易にする。

(2)initial 2cm eversion rule：最初の2cmまでの前進は、カテーテルを容易に引き戻すことが可能なため、一度、元へ戻って、子宮側卵管口の開口を確認する。

(3)every 1cm eversion：カテーテルの前進は、1cm 毎の方が2cm 毎より、はるかにパンチングが少ないため、1cm ずつ前進させる。

(4)TFFT の開発：卵管遠位端の治療に有効である。

C. 研究結果・D. 考察

FT による卵管通過性回復成績

FT 治療全体の卵管通過性回復成績を集計すると406名757卵管の治療成績は、卵管別では術中に通過性回復が得られたものが89.0%で、少なくとも片方の卵管が通過性回復を生じた患者別成績は95.8%に及んだ。FT術後1-3ヵ月にHSGによる判定を行い、不明の時は子宮鏡下選択的卵管通水法を用いて確認した。

期間別妊娠率

妊娠率が、症例によって経過期間に差があるため、2年以上と未満で分けて集計すると、2年以上経過した症例のうち妊娠例は、全治療症例のうち24.5%、FT成功例のうち30.3%であった。

妊娠例における年齢構成

妊娠例における年齢構成について検討すると、妊娠例と非妊娠例では年齢および不妊期間には、有意な差を認めないことが示された。

FT 治療による妊娠例における HSG 上の病変部位

妊娠例における術前の HSG 上の病変部位の検討では、ともに間質部である場合が最も多く、共に峽部である場合がそれに次いだ。

間質部病変を少なくともどちらかの卵管に有している例を合計すると、妊娠例で74.9%におよび、間質部の内腔病変の頻度は高く、本治療にとって有用性の高い適応であることを示した。また、妊娠例、非妊娠例で、各病変部位の分布に傾向の差を認めなかった。この理由として TFFT の開発によって、膨大部病変の治療効果が向上した要素が考えられた。

妊娠例における FT 治療時の病変部位総計

妊娠例における FT 治療時に確認された病変部位の総計では、子宮からの距離が0-2.5cmを間質部、2.5-5cmを峽部、5-10cmを膨大部として分類すると、その比率は、約1/2、1/4、1/4の分布となり、間質部が最も多いことを示した。

クラミジア (CZ) 陽性率と治療成績

卵管病変の最も重要な原因として、クラミジア感染症が指摘されている。TCFT 症例では35.8%、TFFT を必要とした症例では、42.9%がクラミジア抗体陽性であり、統計的に有意とはいえないが、卵管遠位末梢部の病変を有する症例にクラミジア感染症の既往の多い傾向を示した。

通過性回復成績は、クラミジア抗体陽性者では、陰性者に比較して有意に低下していた。

妊娠例における CZ 陽性率

FT 後の妊娠例におけるクラミジア陽性率を検討すると、妊娠例64名のうち、クラミジア抗体陽性率は26.6%であり、一方、非妊娠例での37.6%は妊娠例より高い抗体陽性率を示した。

実施回数別の妊娠率

実施回数別の妊娠率の検討をすると FT 治療1回で、通過性を回復できた症例の妊娠率は、21.3%であったのに対して、再開塞を示したために、反復して FT を施行した例では通過性の回復を得た後、21.8%に妊娠が成立し、差を認めなかった。すなわち、再開塞を生じた症例でも通過性が回復すれば、妊娠性を

がとくに低下することはないことを示唆した。

反復 FT

反復して、FT を施行した症例のクラミジア抗体陽性率は 45.5% であり、FT 症例全体の陽性率が 36.2% であるのに対し、より高い頻度を示した。すなわち、再開塞する症例にはクラミジア罹患率が高いことが示唆されたが、反復 FT 治療後の妊娠率はクラミジア既往の有無で差を認めなかった。

妊娠例における治療後期間分布

妊娠例における治療後期間の分布を検討すると、FT 治療後に妊娠が成立するまでの期間が平均 7.3 ヶ月、妊娠症例のうち治療後 1 年以内に妊娠が成立した例が占める割合は 86.7% であった。

子宮外妊娠の発生

これまでに妊娠が成立した例のうち、3 例に子宮外妊娠が発生したが、治療として卵管摘出例は 1 例で、他の 2 例は早期診断の下に卵管切開による卵管温存手術を施行した。温存後には再度 FT を施行した。

E. 結論

(1) 子宮より 10cm 以内の内腔病変には、病変の部位に拘わらず TCFT が極めて有効であることを示した。

(2) 10cm を超える病変には逆行性に卵管形成を行う TPFT が有効であることが示された。

(3) 再開塞に対する反復 FT 治療は妊孕性の回復に有効であることが示唆された。

(4) TCFT 治療後 1 年を超える経過で不妊である場合は、体外受精もしくは腹腔鏡などの他の治療法への併用または移行を考慮すべきであることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

末岡 浩, 小林俊文, 吉村泰典: 卵管鏡手術. 日本医師会雑誌 116(13): 1776, 1996

末岡 浩, 土屋慎一, 篠原雅美, 小林紀子, 黒島正子, 小林俊文, 吉村泰典: 卵管鏡下の卵管形成術と卵管内腔の観察. 産婦人科の世界 49(3): 75-79, 1997

土屋慎一, 末岡 浩, 篠原雅美, 小林紀子, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管鏡による卵管内腔評価からみた体外受精適応の再考察- 妊孕性と子宮外妊娠例の検討-. 日本受精着床学会雑誌 15(1): 138-140, 1998

末岡 浩, 土屋慎一, 小林紀子, 篠原雅美, 松田紀子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成 (FT) の治療技術とその成績. 産婦人科の世界 50(1): 11-18, 1998

末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成術- 適応と治療成績. 臨床婦人科産科 52(6): 848-852, 1998

末岡 浩: 卵管不妊の治療法. 日本医師会雑誌 120(5): 717-721, 1998

末岡 浩: 不妊症検査. 生涯教育シリーズ - 47 生体・機能検査の ABC. 日本医師会雑誌 特別号 120(8): S263-S267, 1998

末岡 浩: 卵管鏡. 細胞 (The Cell) 30(4): 24(134)-27(137), 1998

末岡 浩: FT による卵管疎通術. 産婦人科の実際 47(12): 2005-2011, 1998

末岡 浩: 卵管鏡下手術 内視鏡手術- どこまで進んだか. 臨床婦人科産科 52(12): 1526-1530, 1998

Kou Sueoka, Hironori Asada, Shinichi Tsuchiya, Noriko Kobayashi, Masako

- Kuroshima & Yasunori Yoshimura:
Falloposcopic tuboplasty for bilateral
tubal occlusion. A novel infertility
treatment as an alternative for in-vitro
fertilization? Human Reproduction
13(1): 71-74, 1998
- 末岡 浩, 吉村泰典: 卵管機能検査.
臨床婦人科産科 53(4): 139-142, 1999
- 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一, 吉山礼子,
小澤伸晃, 吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成の腹
腔鏡併用の有無に関する検討. - 外来卵管
鏡手術の適応-. 産婦人科マイクロサージ
ャリー学会雑誌 12: 44-47, 1999
- Kou Sueoka: Reproductive medicine in
Japan: Progress and paradox.
JAPAN ECHO, 26(1):40-44, 1999
- 末岡 浩, 吉村泰典: 卵管性不妊の治療.
BIO Clinica, 14(7): 29(599)-33(603), 1999
- 松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 田中宏明,
吉山礼子, 吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成 (FT)
のトラブルシューティング. 産婦人科の実
際, 48(4): 581-587, 1999
- 谷垣礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
大澤淑子, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管鏡下卵管
形成法による遠位膨大部よりも末梢側病変
の治療指針- 経卵管采アプローチの意義-.
日本受精着床学会雑誌, 17(1): 211-214,
2000
- 末岡 浩: 卵管因子. 臨床婦人科産科,
54(4): 512-516, 2000
- 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
浅田弘法, 吉村泰典: 卵管鏡- その発展と意
義. 産婦人科治療, 81(5): 499-504, 2000
- 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成術の応用. 産
科と婦人科, 68(2): 161-167, 2001
- 末岡 浩: 卵管鏡による卵管機能の評価.
日本不妊学会雑誌, 46(1): 37-42, 2001
- 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
浅田弘法, 吉村泰典: 卵管機能の検査と評価
- 卵管鏡による-. 産婦人科の実際,
50(6): 665-671, 2001
- 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管不妊に対
する治療指針- 卵管鏡下卵管形成と体外受
精の選択. 日本受精着床学会雑誌,
18(1): 103-107, 2001
- 末岡 浩: 不妊診療における卵管鏡の適用と
実際. 産婦人科の世界, 53(春季増刊
号): 134-138, 2001
- 末岡 浩: 卵管鏡による診断と治療. 医学
のあゆみ, 196(7): 486-487, 2001
- 末岡 浩: 妊孕性からみた卵管形成の治療適
応. 日本産科婦人科学会雑誌, 53(9):
N204-N208, 2001
- 末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成の術後経過から
みた治療指針. 産婦人科の実際,
50(12): 1893-1897, 2001
- 末岡 浩, 佐藤健二, 中林 章, 吉山礼子,
吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成術- 不妊症治療
への効果と妊孕性評価. 産婦人科の世界,
53(10): 73-81, 2001

末岡 浩, 谷垣礼子, 佐藤健二, 中林 章,
吉村泰典: 卵管性不妊症へのアプローチ.
産婦人科の実際, 51(2): 171-180, 2002

末岡 浩: 卵管鏡下手術. 臨床婦人科産科,
56(4): 未定, 2002, in press

末岡 浩, 佐藤健二, 吉井 毅, 中林 章,
谷垣礼子, 吉井紀子, 浅田弘法, 小澤伸晃,
久慈直昭, 吉村泰典, 土屋慎一: 卵管鏡下卵管
形成による 73 例の妊娠からみた卵管不妊に
対する体外受精の適応. 日本受精着床学会
雑誌, 19(1): 未定, 2002, in press

2. 学会発表

末岡 浩, 吉村泰典: 腹腔鏡および卵管鏡下
の卵管不妊治療法. (ワークショップ)

“第9回 日本内視鏡外科学会総会”. 京王
プラザホテル(東京) (1996年12月4-5日)

末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成 (FT) の治療技
術とその成績- 100 例の経験から- .

(ランチョンセミナー)

“第15回日本受精着床学会ランチョンセミ
ナー”. ホテルセンチュリーハイアット
(東京) (1997年7月24-25日)

末岡 浩: 癒着剥離による卵管内病態の把握
- FT カテーテルシステムを用いて-. (シン
ポジウム). “第20回産婦人科マイクロサ
ージャリー学会” 浅草ビューホテル(東京)
(1997年8月28日)

末岡 浩: 卵管鏡下卵管通過術. (ビデオシ
ンポジウム) “第42回日本不妊学会総会”.
京王プラザホテル(東京)
(1997年11月13-14日)

末岡 浩: 外来卵管鏡. (ワークショップ)
“第21回 産婦人科マイクロサージャリ

ー学会”. 川崎市産業振興会館(神奈川)
(1998年8月6日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty
(FT) (招請講演).

“Singapore National University Seminar”.
Singapore National Hospital (Singapore)
(1998年10月14日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty for
bilateral tubal occlusion. A novel
infertility treatment as an alternative
for in-vitro fertilization? (招請講演).

“SGH Medical Lecture”. SGH (Singapore
General Hospital) (Singapore)
(1998年10月15日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty (FT)
(招請講演). “Mt. Elizabeth Hospital
OB/GY Seminar”. Mt Elizabeth Hospital
(Singapore) (1998年10月16日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty for
bilateral tubal occlusion. A novel
infertility treatment as an alternative
for in-vitro fertilization? (招請講演).

“National University of Taiwan Medical
Conference”. National University of
Taiwan (Taiwan) (1998年10月17日)

末岡 浩: 生殖医療の方向性- 新しいARTの
臨床応用- (特別講演). “第42回埼玉KG
会”. (浦和市) (1999年2月10日)

末岡 浩: 卵管通過障害のカテーテル療法
(招請講演). “産婦人科臨床懇話会セミナ
ー 不妊治療'99”. コンベンションホ
ール(家の光会館)(東京) (1999年8月
21-22日)

末岡 浩：卵管鏡による卵管機能の評価（ワークショップ）。“第44回日本不妊学会総会”。赤坂プリンスホテル（東京）（1999年11月11-12日）

末岡 浩：卵管不妊に対する内視鏡治療のストラテジー—卵管鏡下卵管形成の治療成績からの検討—（シンポジウム）。“第39回日本産科婦人科内視鏡学会”。大阪国際交流センター（大阪）（1999年8月6-7日）

末岡 浩：卵管鏡下卵管形成術の適応とコツ（招請講演）。“東京生殖医療懇談会”。東京全日空ホテル（東京）（2000年5月23日）

末岡 浩：生殖医療のトピックス—着床前遺伝子診断と卵管鏡下卵管形成—（招請講演）。宇都宮（2000年6月30日）

末岡 浩：妊孕性からみた卵管形成の治療適応（招請講演）。“第53回日本産科婦人科学会学術講演会”。ロイトン札幌／北海道厚生年金会館（札幌）（2001年5月12-15日）

末岡 浩：卵管通過障害で形成手術かARTか（シンポジウム）。“第47回日本不妊学会総会”。岐阜長良川国際会議場（岐阜）（2002年10月3-4日予定）

以下より一般演題：

小林紀子，末岡 浩，黒島正子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典，野澤志朗：

経腔的アプローチの卵管鏡下卵管形成（FT）カテーテル単独治療による臨床知見。

“第91回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会”（1996.6.16）

末岡 浩，小林紀子，黒島正子，橋場剛士，浅田弘法，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，

吉村泰典：

卵管内腔の病態からみた体外受精適応の再考察。

“第14回日本受精着床学会学術講演会”（1996.7.11-12）

末岡 浩，小林紀子，黒島正子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：卵管鏡下卵管形成における操作技術の習熟と治療成績。

“第36回日本産科婦人科内視鏡学会”（1996.8.1-2）

黒島正子，末岡 浩，小林紀子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：非腹腔鏡下における卵管鏡下卵管形成の治療知見。

“第36回日本産科婦人科内視鏡学会”（1996.8.1-2）

小林紀子，末岡 浩，黒島正子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：NLA麻酔を用いた、非腹腔鏡下における卵管鏡下卵管形成の有用性。

“第41回日本不妊学会総会”（1996.11.6-8）

土屋慎一，末岡 浩，篠原雅美，小林紀子，黒島正子，岩橋和裕，久慈直昭，小林俊文，吉村泰典：

卵管間質部閉塞に対するカテーテル治療成績の考察。

“第115回日本不妊学会関東地方部会”（1997.2.8）

土屋慎一，末岡 浩，篠原雅美，小林紀子，久慈直昭，宮崎豊彦，吉村泰典
卵管内腔の病態からみた子宮外妊娠発生に関する1考察。

“第116回日本不妊学会関東地方部会”

(1997. 7. 5)

土屋慎一, 末岡 浩, 篠原雅美, 小林紀子,
黒島正子, 久慈直昭, 宮崎豊彦, 小林俊文,
吉村泰典:

卵管鏡による卵管内腔評価からみた体外受
精適応の再考察- 妊孕性と子宮外妊娠例の
検討-

“第 15 回日本受精着床学会”

(1997. 7. 24-25)

篠原雅美, 末岡 浩, 土屋慎一, 小林紀子,
久慈直昭, 宮崎豊彦, 小林俊文, 吉村泰典:
卵管不妊患者における卵管内腔病態の評価.

“第 42 回日本不妊学会総会”

(1997. 11. 13-14)

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 篠原雅美,
小林紀子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典:
FT システムによる反復卵管形成に関する検
討.

“第 117 回日本不妊学会関東地方部会”

(1998. 2. 28)

末岡 浩, 小澤伸晃, 土屋慎一, 松田紀子,
田中宏明, 久慈直昭, 吉村泰典:
経卵管采卵管鏡下卵管形成(TFFT)の有効性.

“第 16 回日本受精着床学会”

(1998. 7. 9-10)

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 田中宏明,
篠原雅美, 小林紀子, 小澤伸晃, 久慈直昭,
吉村泰典:
卵管通過障害に対する反復卵管鏡下卵管形
成の有効性.

“第 16 回日本受精着床学会”

(1998. 7. 9-10)

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 田中宏明,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典:
経頸管卵管鏡下卵管形成(TCFT)および経卵

管采卵管鏡下卵管形成(TFFT)の適応に対す
る考察.

“第 43 回日本不妊学会総会”

(1998. 11. 12-13)

吉山礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
篠原雅美, 大澤淑子, 小澤伸晃, 久慈直昭,
吉村泰典:

卵管鏡下卵管形成後の卵管内繊維性癒着の
経過- second look fallopscopy による検
討-

“第 119 回日本不妊学会関東地方部会”

(1999. 2. 6)

谷垣礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
大澤淑子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典:
卵管鏡下卵管形成法による遠位膨大部より
も末梢側病変の治療指診- 経卵管采アプロ
ーチの意義-

“第 17 回日本受精着床学会”

(1999. 7. 8-9)

谷垣礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
大澤淑子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典:
卵管鏡下卵管形成治療による妊娠成立例か
らみた新たな卵管不妊の治療指針.

“第 44 回日本不妊学会総会”

(1999. 11. 11-12)

末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典:
卵管不妊に対する治療指針- 卵管鏡下卵管
形成と体外受精の選択.

“第 18 回日本受精着床学会”

(2000. 7. 6-7)

末岡 浩, 土屋慎一, 谷垣礼子, 谷垣伸治,
松田紀子, 浅田弘法, 小澤伸晃, 久慈直昭,
吉村泰典:

卵管鏡下卵管形成の術後経過からみた治療

指針.

“第 45 回日本不妊学会総会” .

(2000. 11. 23-24)

谷垣伸治, 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子,
土屋慎一, 浅田弘法, 小澤伸晃, 久慈直昭,
宮崎豊彦, 吉村泰典 :

経卵管采卵管鏡下卵管形成 (TFFT) の適応と
妊孕性回復の意義.

“第 45 回日本不妊学会総会” .

(2000. 11. 23-24)

末岡 浩, 佐藤健二, 吉井 毅, 中林 章,
谷垣礼子, 吉井紀子, 土屋慎一, 浅田弘法,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :

卵管鏡下卵管形成による 73 例の妊娠からみ
た卵管不妊に対する体外受精の適応.

“第 19 回日本受精着床学会” .

(2001. 7. 12-13)

春日美智子, 小西康博, 秋葉靖雄, 岸 郁子,
中野真佐男, 末岡 浩, 吉村泰典 :

経卵管采卵管鏡下卵管形成 (TFFT) の適応に
関する考察.

“第 19 回日本受精着床学会” .

(2001. 7. 12-13)

土屋慎一, 末岡 浩, 谷垣礼子, 佐藤健二,
吉井 毅, 中林 章, 吉井紀子, 浅田弘法,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :

卵管鏡下卵管形成術 (FT) 治療におけるクラ
ミジア感染症の病的意義と成績.

“第 41 回日本産科婦人科内視鏡学会” .

(2001. 8. 3-4)

谷垣礼子, 末岡 浩, 佐藤健二, 吉井 毅,
中林 章, 吉井紀子, 土屋慎一, 浅田弘法,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :

卵管鏡下卵管形成治療後の妊娠例 74 例から
みた卵管不妊治療法の選択.

“第 41 回日本産科婦人科内視鏡学会” .

(2001. 8. 3-4)

土屋慎一, 末岡 浩, 谷垣礼子, 佐藤健二,
中林 章, 吉井紀子, 浅田弘法, 小澤伸晃,
久慈直昭, 吉村泰典 :

卵管鏡下卵管形成術後の妊娠症例からみた,
卵管不妊治療法の選択.

“第 46 回日本不妊学会総会” .

(2001. 11. 7-9)

春日美智子, 木村陽子, 村田美穂, 小関みづほ,
岸 郁子, 秋葉靖雄, 小西康博, 中野真佐男,
末岡 浩, 吉村泰典 :

経卵管采卵管鏡下卵管形成 (TFFT) の治療成
績に関する考察.

“第 46 回日本不妊学会総会” .

(2001. 11. 7-9)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（子供家庭総合研究事業）
（分担）研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究
－生殖補助医療の適用に関する研究－

ゴナドトロピン療法における副作用軽減の工夫
－多嚢胞性卵巣症候群に対して－

分担研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

（研究要旨） 排卵障害による不妊婦人に対するゴナドトロピン療法は、高い排卵率、妊娠率を示し、有効性の高い治療法であるが、同時に多数の卵胞発育および排卵が起こる結果、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）や多胎妊娠などの副作用を高率に引き起こすことが知られている。中でも多嚢胞性卵巣症候群の患者においては、ゴナドトロピン療法の副作用の発生頻度が特に高く、副作用の予防策が求められている。そこで、ゴナドトロピン療法の投与スケジュールを工夫し、多嚢胞性卵巣症候群患者に対する適切な排卵誘発法を検討した。

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）および視床下部性排卵障害の患者を対象に、FSH 低用量漸増療法（低用量法）と FSH-GnRH パルス療法（FSH-GnRH 療法）を行い、通常の FSH 療法（通常法）と臨床成績を比較検討した。平均治療日数は、通常法と FSH-GnRH 療法の違いはなかったが、低用量法では長期間の治療を要した。平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法<低用量法<通常法の順であり、単一卵胞発育率 FSH-GnRH 療法では視床下部性排卵障害で約 70%に、また PCOS では約 50%に単一卵胞発育が見られたのに対し、通常法では全く認められなかった。低用量法では約 30%で単一卵胞発育を認めたが、FSH-GnRH 療法に比べると低率であった。3 治療間で排卵率、妊娠率に有意差はなかった。しかし、FSH-GnRH 療法と低用量法の妊娠例のすべてが単胎妊娠であったのに対し、通常法では高率に多胎妊娠が発生した。また、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法<低用量法<通常法であり、FSH-GnRH 療法では他の二法に比較して有意に低率で、通常法は他の二法に比較して有意に高率であった。低用量法は FSH-GnRH 療法に比較すると特に PCOS において OHSS 発生率が高率であった。PCOS に対するゴナドトロピン療法の工夫

として、現在のところFSH低用量漸増療法とFSH-GnRHパルス療法が考えられるが、両治療法ともに、通常のFSH療法と同等の排卵率、妊娠率を保ったまま、発育卵胞数を減少させ、OHSSの発生を軽減し、多胎妊娠を予防できる方法であることが示され、特にFSH-GnRHパルス療法が有効な治療であると考えられた。

研究協力者

苛原 稔 徳島大学産科婦人科教授
松崎利也 徳島大学産科婦人科講師
安井敏之 徳島大学産科婦人科講師

A. 研究目的

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は排卵障害による月経不順と卵巣の多嚢胞性変化に加え、ゴナドトロピン分泌異常、男性ホルモン過剰産生などの内分泌異常を来す症候群である。PCOS患者は排卵障害のために不妊となることが多く、排卵誘発による治療を必要とする。PCOSに対する排卵誘発の特徴として、簡便なクロミフェン療法による排卵率が50%程度と低いために、ゴナドトロピン療法を要する症例が多く、しかもPCOSではゴナドトロピン療法を行うと複数の卵胞が発育しやすく、その結果卵巣過剰刺激症候群(OHSS)と多胎妊娠の副作用の発現頻度が高いことが挙げられる。OHSSは卵巣腫大、腹痛、多量の胸腹水貯留、血液濃縮、乏尿、血栓症などをきたし、重篤になれば生命にも影響する。一方、多胎妊娠は産科的合併症の増加、早産未熟児の出生による新生児医療への圧迫など、医学的・社会的な問題をはらんでいる。近年の多胎児出生数の増加は、体外受精胚移植をはじめとする生殖補助医療の普及だけが原因ではなく、一般不妊診療におけるゴナドトロピン療法の一般化と頻用によるところも大きく、この意味からゴナドトロピン療法における副作用の防止は急務である。日本産科婦人科学会ではゴナドトロピン療法の施行にあたっては、可能

な限りhMG(FSH)製剤の使用量を減らすように勧告し、投与方法を工夫することを求めている。

そこで、われわれはPCOSに対するゴナドトロピンを用いた排卵誘発誘発法について、通常のFSH療法、FSH低用量漸増療法、FSH-GnRHパルス療法の3種の投与方法を検討したので報告する。

B. 研究方法

1) 対象

日本産科婦人科学会の診断基準に該当するPCOS患者および視床下部性排卵障害患者を対象として、通常のFSH療法、FSH低用量漸増療法、FSH-GnRHパルス療法を行い臨床成績を比較した。

2) FSH療法(通常法)

通常のFSH療法では消退出血の5日目からFSH製剤150単位を連日投与し、卵胞径が18mmに達した日にhCG5000単位を投与して排卵を誘起した。また高温相の2日目より2-3日毎にhCG3000単位を投与し黄体機能を賦活した。黄体期にOHSSが認められる場合はhCGの投与を中止した。

3) FSH低用量漸増療法(低用量法)

低用量法では、消退出血の5日目から通常の半量のFSH75単位を連日投与した。14日間経過して卵胞の発育が認められない場合(平均首席卵胞径11mm未満)は、112.5単位に増量してさらに7日間投与した。卵胞の発育が認められない場合は150単位に増量してさらに7日間投与した。合計28日間経過しても卵胞の発育が認められない場合は中止した。

卵胞成熟（主席卵胞径 18mm）が得られた時点で hCG5000 単位を投与して排卵を誘起し、黄体機能賦活のため高温相の 2 日目より 2-3 日毎に hCG3000 単位を投与した。黄体期に OHSS が認められる場合は hCG の投与を中止した。

4) FSH-GnRH パルス療法 (FSH-GnRH 療法)

FSH-GnRH 療法は、卵胞期の前半には FSH 製剤の投与により確実に卵胞発育を促し、卵胞期の後半には GnRH のパルス状投与で主席卵胞を選択的に発育させる方法である。具体的には、消退出血の 5 日目より FSH 製剤（フェルティノーム P）150 単位を連日投与し、発育卵胞径が 11mm を超えた日に GnRH 製剤（ヒポクライン）のパルス状投与に切り替えた。GnRH のパルス状投与はマイクロポンプ（ニプロ SP-3I）を用いて 2 時間毎に 20 μ g を皮下投与した。主席卵胞平均径が 18mm を超え、卵胞の成熟が得られたら hCG5000 単位を投与して排卵を誘起した。また黄体機能を賦活するために高温相の 2 日目より 2-3 日毎に hCG3000 単位を投与した。OHSS が認められる場合は hCG の投与を中止した。

C. 研究結果

1) PCOS 患者の治療

PCOS 患者における治療成績を表 1 に示した。平均治療日数は低用量法で有意に長い期間を要しており、この差は視床下部性排卵障害の患者の場合よりも顕著であった。排卵率、妊娠率に 3 法の間に有意差はなかった。しかし、平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 < 低用量法 < 通常法の順であった。視床下部性排卵障害患者での治療成績に比べると PCOS 患者では発育卵胞数が多いため、FSH-GnRH 療法でも単一卵胞発育率は 50% 程度であるが、通常法では単一卵胞発育は全く得られず、全ての周期で 3 個以上の卵胞が発育した。このように、PCOS 患者でも FSH-GnRH 療法では高率に単一卵胞発育を起こすことができた。また FSH-GnRH 療法と低用量法では多胎妊娠の発生はなく、OHSS 発生率も通常法に比較して有意

に低率であり、PCOS 患者の治療においても FSH-GnRH 療法と低用量法の安全性が高いことが示された。

2) 視床下部性排卵障害の治療

視床下部性排卵障害患者における治療成績を表 2 に示した。平均治療日数では、通常法と FSH-GnRH 療法は同等であったが、低用量法は有意に長い日数を要した。平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 < 低用量法 < 通常法の順であり、FSH-GnRH 療法では高率に単一卵胞発育が見られたのに対し、FSH 療法では全く認められなかった。FSH 低用量法では 33.3% で単一卵胞発育を認めたが、FSH-GnRH 療法に比べると低かった。

3 つの治療法間で排卵率、妊娠率に有意差はなかった。しかし、FSH-GnRH 療法による妊娠例 5 例および低用量法の妊娠例 3 例はすべて単胎妊娠であったが、従来法による妊娠 3 例中 1 例 (33.3%) は多胎妊娠であった。

また、本検討では卵巣最大径 70mm 以上で OHSS と厳しい基準を用いたが、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法 < 低用量法 < 通常法の順であり、FSH-GnRH 療法は他の 2 法に比較して有意に低率で、通常法は他の 2 法に比較して有意に高率であった。低用量法は通常法よりも低いが、OHSS を完全には抑制できなかった。

D. 考察

ゴナドトロピンの投与方法を工夫して副作用の発生を軽減する試みとしては、低用量漸増法、漸減法、hMG 律動投与方法などが報告されているが、未だ満足できるものはない。

比較的副作用発生の少ない投与方法と報告されている FSH 低用量漸増療法については、卵巣に対する刺激が弱いため臨床効果が十分でないことが懸念されるが、今回、PCOS 患者と視床下部性排卵障害患者を対象に検討したところ、排卵率、妊娠率は従来の FSH 療法と同等であり、効果の面で通常法に劣らないことが解った。また低用量法は通常法に比べて平均発育卵胞数が少なく、多胎が発生せず、OHSS

の発生率も通常法より低率であり、副作用予防の面で通常法より優れているので、保健診療の範囲でゴナドトロピン療法を行う際には、特に本療法の有用性が高いと考えられる。ただし、低用量から開始することから治療日数が延長する。実際今回の検討でも通常法に比べ治療日数は有意に延長、特にPCOSにおいてこの傾向は顕著であり、通常法の2倍の日数を要している。欧米では低用量法の欠点である長期の通院日数を自己注射法によって解決しているが、現在日本では認められていない。そのため長期連日の通院は患者にとっては非常に困難であり、本療法の普及には限界があると予想される。

一方、FSH-GnRH療法については、従来法に匹敵する排卵率、妊娠率が得られ、副作用は低用量法をしのぐ良好な成績が得られた。しかも治療に要した日数は従来法と同等であった。ポンプを4日程度装着する煩雑さはあるが、ポンプ装着中は通院しないので、通院日数は従来法よりもむしろ少なくなり、これをメリットととらえることもできる。勤労婦人では最も行いやすい方法といえる。FSH-GnRHパルス療法は、効果と副作用のバランスでは、最も優れた方法である。この方法は現在臨床試験が進んでおり、将来的に保険収載され広く用いることができるようになることが望まれる。

以上、副作用の発生しやすいPCOS患者にゴナドトロピン療法を行う際は、現状では低用量法を選択することが第一であ

ると思われるが、FSH-GnRHパルス療法により有用性が高いと思われるので、過去にOHSSや多胎を起こしたPCOSなどのハイリスク患者に対しては考慮すべきであろう。

E. 結論

1. PCOSに対するゴナドトロピン療法の工夫として、現在のところFSH低用量漸増療法とFSH-GnRHパルス療法が考えられる。
2. FSH低用量漸増療法は通常のFSH療法に比べ、多胎妊娠やOHSSの発症を減少できる一方、治療日数が長いためにコンプライアンスが低い。
3. FSH-GnRHパルス療法は副作用の頻度が最も低率であり、OHSSのハイリスク患者や長期間・連日の通院が困難な症例に対して有用である。保険収載が待たれる。

F. 研究発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 PCOS患者におけるFSH療法、FSH低用量漸増療法およびFSH-GnRHパルス療法の臨床成績の比較

治療法	FSH	FSH低用量漸増	FSH-GnRHパルス
症例数(周期数)	20(44)	7(12)	23(67)
平均治療日数(日)	7.5±1.3	14.5±5.2*	7.6±1.1
平均発育卵胞数(個)	6.3±3.8	3.8±3.0*	2.4±1.5*
周期別排卵率(%)	88.6	91.6	91.0
周期別妊娠率(%)	29.5	25.0	20.9
多胎率(%)	30.3	0*	0*
OHSS発生率(%)	43.2	33.3*	13.4*

* p<0.01 vs FSH療法

表2 視床下部性排卵障害患者におけるFSH療法、FSH低用量漸増療法およびFSH-GnRHパルス療法の臨床成績の比較

治療法	FSH	FSH低用量漸増	FSH-GnRHパルス
症例数(周期数)	24(44)	16(25)	20(43)
平均治療日数(日)	7.3±1.4	11.1±2.1*	7.4±2.4
平均発育卵胞数(個)	3.9±1.5	2.0±1.5*	1.3±0.6*
周期別排卵率(%)	88.6	80.0	88.3
周期別妊娠率(%)	18.2	20.0	11.6
多胎率(%)	12.5	0*	0*
OHSS発生率(%)	38.6	12.0*	0*

* p<0.01 vs FSH療法

厚生科学研究費補助金（子供家庭総合研究事業）

（分担）研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究

－生殖補助医療の適用に関する研究－

子宮内膜症への生殖補助医療(ART)の適応に関する研究

分担研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

（研究要旨）近年、腹腔鏡検査や腹腔鏡下手術の応用により、子宮内膜症の各種病変に対しても診断と同時に手術治療がおこなわれるようになり、子宮内膜症治療法のパラダイムが変化しつつある。腹腔鏡下手術は患者に対する侵襲が少ないのみならず、術後の癒着形成も最小限であると期待され、不妊治療においては特に有用である。また、軽度子宮内膜症では、腹腔鏡検査に先立ちより低侵襲な経膈注水腹腔鏡検査を導入することにより、卵管采の微細な構造や卵管機能を評価することが可能となり、子宮内膜症における卵管因子の解明に有効と考えられる。ただし、高度子宮内膜症での卵管機能障害の顕著な例では手術ないし薬物療法による妊娠成績は不良であり、早期のART適応が望まれる。

研究協力者

堤 治 東京大学医学部産婦人科教授

A. 研究目的

不妊症の原因検索において、腹腔鏡検査が実施されるがその際に子宮内膜症が発見されることは多い。また子宮内膜症の診断確定や進行期評価のために腹腔鏡が実施される。腹腔鏡下手術は、入院期間の短縮化が図れ、術後早期の社会復帰が可能となるため、従来開腹手術となっていた子宮

内膜症の治療に適応されている。しかしながら、腹腔鏡下手術や腹腔鏡検査は、局所麻酔下で細径腹腔鏡を使用した日帰り手術も可能ではあるが、多くは全身麻酔下で行われるため全身管理を必要とし、経腹的アプローチゆえの合併症も存在する。

最近、より低侵襲な経膈注水腹腔鏡検査を行うことにより、卵管の微細な所見を得ることができるようになった。この経膈注水腹腔鏡は、ダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察するものである。最

も大きな利点は、卵管采の微細な形態や卵管周囲癒着、卵巣周囲癒着などの多様な情報が得られることである。特に軽度子宮内膜症の診断に当たっては、経腔注水腹腔鏡が腹腔鏡検査に比べて優れているといっても良い。その低侵襲性と診断能力が、生殖補助医療(ART)にどのように組み込まれるかが本研究の主な目的である。また子宮内膜症へのARTの適応に関連して子宮内膜症における不妊の原因究明や腹腔鏡下手術を含む治療の有効性の評価もおこなおうとした。

B. 研究方法

研究方法としては、平成12年度に引き続き文献的ないし実態調査として以下の方法をとる。(1)子宮内膜症へのARTの適応の実態を文献的に明らかにし、その成績も調査する。(2)腹腔鏡下手術の子宮内膜症における有用性を評価し、その適用方法を検討する。(3)子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の標準的術式を比較検討する。これに加え平成13年度は、(4)経腔注水腹腔鏡検査の侵襲性を評価し、初期子宮内膜症診断への有用性を検討する。(5)子宮内膜症に対する経腔注水腹腔鏡下手術の術式を検討する。これらにより子宮内膜症性の不妊治療に対するARTの適応基準を策定する。

また、前年度に引き続き子宮内膜症への生殖補助医療(ART)を適応し成果をえるために、子宮内膜症の成因や病態にせまる必

要もある。各種サイトカイン濃度を含めた腹腔内環境の変化を定量し、合わせて子宮内膜症における妊孕能を評価する。

C. 研究結果

不妊症の原因検索において、腹腔鏡検査が実施されるがその際に子宮内膜症が発見されることは多いとされていた。前回の調査では不妊患者の30-50%に子宮内膜症が発見されることが明らかになった。しかしながら、明らかな子宮内膜症性嚢胞やブルーベリースポット等の腹膜病変は、腹腔鏡検査で診断できるが、子宮内膜症による微細な卵管采の変化や卵管周囲の微小な癒着、繊維性の癒着に関しては、腹腔鏡検査では評価できないこともある。

腹腔鏡下手術は、入院期間の短縮化が図れ、術後早期の社会復帰が可能となるため、従来開腹手術となっていた子宮内膜症のほとんどに適応されている。また、腹腔鏡下検査は、体外受精などのARTが発達した現在においても、不妊症の原因検索に重要な位置を占めている。しかしながら、腹腔鏡下手術や腹腔鏡検査の多くは、全身麻酔下で行われるため全身管理を必要とし、経腹的アプローチゆえの合併症も存在する。

最近導入された経腔注水腹腔鏡検査は、特に軽度子宮内膜症の診断に当たって、その低侵襲性と診断能力において、腹腔鏡検査に比べて優れているといっても良い。これは経腔注水腹腔鏡検査が自然な位置にある卵管や卵巣を近接して観察すること

と生理食塩水中での観察が効果的と考えられるからである。

経腔注水腹腔鏡検査は、ダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察するものである。腔からのアプローチのため、局所麻酔下で行うことが可能であり、しかも、骨盤低位の体位で手技ができるので、全身麻酔や呼吸管理の必要がない。視野確保は、CO₂ gas ではなく、生理食塩水を骨盤内に注入することにより得る。ただし、ダグラス窩から挿入したスコープで、骨盤内を観察するため、視野は子宮後面の一部、卵管、卵巣、子宮広間膜後葉ならびに骨盤側壁などに限られる。すなわち、子宮前面やダグラス窩の一部は視野の外になり、骨盤内全体を観察することはできない。

局所麻酔下での手技が可能であるので、外来検査として行えるが、局所麻酔のみでは痛みや不安感を訴える場合があり、鎮静剤や鎮痛剤あるいはマスク麻酔を併用することを考慮すると、手術室で行うことが望ましい。また、直腸損傷を避けるために、検査前に注意深い内診と問診、そして経腔超音波、経直腸超音波によるダグラス窩の検索が必要である。

経腔注水腹腔鏡検査では、カニューレをダグラス窩に挿入後、ワーキングチャンネルから把持鉗子、ハサミ鉗子とバイオプシー鉗子などを挿入して手術を行うことができる。簡単な癒着剥離は可能であるが、生理食塩水中なので monopolar による切開や止血が行えない。そこで、生理食塩水

中でも切開、止血が可能となる Nd/YAG Laser を利用した Polycystic ovarian syndrome (PCO) の ovarian drilling を行い、経腔注水腹腔鏡下手術の安全性と有用性を検討した。

Nd/YAG Laser を使用した ovarian drilling は、経腔注水腹腔鏡下手術として安全に行えることがわかった。ダグラス窩穿刺時の腸管損傷の頻度は 1%であり、そのほとんどは外科的処置を必要としない。経腔注水腹腔鏡検査は、局所麻酔下での手技が可能であるが、今回の経腔注水腹腔鏡下手術は、患者の同意を得た上で、ラリンジアルマスクによる全身麻酔下に行った。今後は経腔注水腹腔鏡下手術の低侵襲性から局所麻酔下でも可能と考えられる。また、Nd/YAG Laser を用いることにより、軽度の出血であれば十分に対処できることがわかり、軽度の卵管周囲癒着剥離や子宮内膜症焼灼などの操作も十分可能であることが推察された。

D. 考察、E. 結論

不妊患者に腹腔鏡下手術を行うと 30-50%の患者に子宮内膜症が見い出されることが知られているが、明らかに卵の輸送の障害となるような癒着病変がない場合でも不妊の原因となりうる。卵管癒着のない場合や軽度の子宮内膜症での不妊原因を考える上で重要な現象として、それら患者に腹腔鏡（腹腔内洗浄）を行うと妊娠率が向上することから内膜症患者の腹腔

内環境には何らかの妊孕能障害因子が存在するのではないかと考えられてきた。

この腹腔内環境の関与の一つとして、子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中には HGF、SCF、sTNFR、IL-1、IL-6、IL-8、TGF- β 、VEGF など数多くのサイトカイン・成長因子が上昇していることが報告されている。これら各サイトカイン・成長因子の妊孕能への影響も報告されている。以上のような腹腔内の各因子の正常からの逸脱は、妊孕能低下をもたらす一因ともなっていると考えられる。

経腔注水腹腔鏡検査は、腔からのアプローチのため、局所麻酔下で行うことが可能であり、しかも、骨盤低位の体位で手技ができるので、全身麻酔や呼吸管理の必要がない。また、経腔注水腹腔鏡検査により明らかになった軽度の子宮内膜症での腹腔内の微細な所見は、その後の妊娠率を評価する上で重要であり、原因不明と考えられていた不妊症の一部は、このような腹腔内の微細な変化が大きな意味を持つものとも考えられ、腹腔内環境の変化とともに ART の適応を考慮するときの判断材料となる可能性を残すものと言える。

経腔注水腹腔鏡は観察できる範囲は限られるため、手術操作も制限されるが、PCO に対する Nd/YAG Laser を用いた経腔注水腹腔鏡下手術による ovarian drilling は、合併症なく施行可能であり、十分な結果が得られた。特に不妊症例においては、軽度の子宮内膜症の診断や卵管の微細な変化

を同時に診断できることから、無用な腹腔鏡検査や不妊症治療を避けることができるので、経腔注水腹腔鏡下手術は腹腔鏡下手術に代用できる手技の一つとなりうると考える。

腹腔鏡下手術の応用により子宮内膜症の各種病変に対しても診断と同時に手術治療がおこなわれるようになった。これは開腹を回避し患者に対する侵襲が少ないのみならず、術後の癒着形成も最小限であると期待され、不妊治療においては特に有用であると考えられる。子宮内膜症治療法のパラダイムが変化しつつあるともいえる。軽度子宮内膜症では、腹腔鏡検査に先立ちより低侵襲な経腔注水腹腔鏡検査を導入することにより、卵管采の微細な構造や卵管機能を評価することが可能となり、子宮内膜症における卵管因子の解明に有効と考えられる。ただし、卵管機能障害の顕著な症例では手術ないし薬物療法による妊娠成績は不良であり、早期の ART 適応が望まれる。その成績は他の適応と同等ないし良好であることが明らかになっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Yano T, Taketani Y: Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. Reproductive

- Toxicology 2001 15:71-74
2. Ryo E, Shiotsu H, Takai Y, Tsutsumi O, Okai T, Taketani Y, Takeuchi Y: Effects of pulsed ultrasound on development and glucose uptake of preimplantation mouse embryos. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 27(7):999-1002, 2001
 3. Osuga Y, Tsutsumi O, Fujiwara T, Kugu K, Fujimoto A, Taketani Y: Usefulness of Long Jaw Forceps in Laparoscopic Cornual Resection for Interstitial Pregnancies. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists J Am Assoc Gynecol Laparosc.* ; 8(3):429-32, 2001
 4. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Kugu K, Momoeda M, Okagaki R, Suenaga A, Fujiwara T, Fujimoto A, Matsumi H, Hiroi H and Taketani Y : Evidence for the Presence of Keratinocyte Growth Factor (KGF) in Human Ovarian Follicles. *Endocrine Journal* 2001 48(2):161-166
 5. Tsuchiya F, Ikeda K, Tsutsumi O, Hiroi H, Momoeda M, Taketani Y, Muramatsu M, Inoue S. Molecular cloning and characterization of mouse ebag9, homolog of a human cancer associated surface antigen: expression and regulation by estrogen. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jun 1;284(1):2-10
 6. Yoshino O, Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Fujii T, Kugu K, Momoeda M, Fujiwara T, Tomita K, Taketani Y. Related Articles Evidence for the expression of interleukin (IL)-18, IL-18 receptor and IL-18 binding protein in the human endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2001 Jul;7(7):649-54.
 7. Kugu K, Momoeda M, Sharm S, Osuga Y, Fujiwara T, Okagaki R, Fukushima H, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Is an elevation in basal follicle-stimulating hormone levels In unexplained infertility predictive of fecundity regardless of age?. *Endocrine Journal*. 2001.
 8. Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Yano T, Yoshino O, Takai Y, Matsumi H, Hiroi H, Kugu K, Momoeda M, Fujiwara T, Taketani Y. Demonstration of angiogenin in human endometrium and its enhanced expression in endometrial tissues in the secretory phase and the decidua. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(11):5609-5614. 2001.
 9. Morita Y, Tsutsumi O, Taketani Y. Regulatory mechanisms of female Germ Cell apoptosis during embryonic development. *Endocrine journal* 2001 48(3):289-301
 10. Morita Y, DV Maravei, Tsutsumi O, et al. Caspase-2 deficiency prevents programmed germ cell death resulting from cytokine insufficiency but not meiotic defects caused by loss of ataxia

- telangi. Cell Death and differentiatio2001(8)614-620
11. Fujimoto A, Osuga Y, Tsutsumi O, Fujii T, Okagaki R, Taketani Y. Successful laparoscopic treatment of tleo-cecal endometriosis producing bowel obstruction. 2001 Vol.27(4)221-223
 1. 堤 治 : 生殖と環境ホルモン Hormone Frontier in Gynecology Vol18:55-60, 2001
 2. 堤 治 : 環境ホルモンと人類の未来 三重母性衛生学会会報 印刷中 : -, 2001
 3. 堤 治 : 内分泌攪乱物質と人類の未来 産婦人科の世界 増刊号生殖医療の基礎と臨床 Vol 53:270-276, 2001
 4. 堤 治 : 子宮内膜症の増加と環境因子 臨床と薬物治療 Vol 20:8-11, 2001
 5. 堤 治 : 子宮内膜症と環境因子 日本臨床 Vol 59:230-235, 2001
 6. 堤 治 : 原発性無月経の診断と治療 ホルモンと臨床 特集「リプロダクティブヘルスと内分泌」 Vol 49:419-426, 2001
 7. 堤 治 : 内分泌攪乱物質と生殖機能 Annual Review 内分泌, 代謝 2001, 47-53, 2001
 8. 堤 治 : 内分泌攪乱化学物質 ホルモンと臨床 特別増刊号「臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル 2001」 Vol 49:31-34, 2001
 9. 堤 治 : ロキタンスキー症候群 臨床婦人科産科 Vol 55:251-253, 2001
 10. 堤 治 : 子宮内膜症と環境因子 組織培養工学 Vol 27:80-83, 2001
 11. 堤 治 : 不妊治療の基礎と臨床—卵子と精子のタイミングよい出会いをいかに演出するか 医学のあゆみ Vol 196:469-472, 2001
 12. 堤 治 : 遅発月経 産科と婦人科 増刊号産婦人科ホルモン療法マニュアル Vol 68 Suppl:7-11, 2001
 13. 堤 治 : 多嚢胞性卵巣症候群 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル-2001 年版-ホルモンと臨床 Vol 49:179-181, 2001
 14. 堤 治 : 先天性膈欠損症の腹腔鏡下造膈術 産婦人科手術のコツ—その創意と工夫を伝承する— 112-113, 2001
 15. 堤 治 : 内分泌攪乱物質の生殖細胞・胚への影響 妊娠の生物学 131-137, 2001 永井書店
 16. 堤 治 : 原発性無月経 知っておきたい月経異常の診断と治療 先端医学選書 31-41, 2001 真興交易(株)医書出版部
 17. 堤 治 : 環境ホルモンと生殖機能 日本産科婦人科学会熊本地方部会雑誌 Vol 45:9-15, 2001
 18. 堤 治 : 安心 特集子宮内膜症 総論、診断法・治療法 安心 Vol 19: 118-119, 122-123, 2001, 7月号 マキノ出版
 19. 堤 治 : Assisted Reproductive Technology 生殖補助医療技術 Journal of Clinical Rehabilitation 10: 805, 2001

20. 堤 治：特集赤ちゃんの不思議「性分化はどのようにしておこるの」 周産期医学 印刷中
 21. 堤 治：特集「内分泌攪乱化学物質研究の最新の動向」内分泌攪乱化学物質の着床前初期胚への影響 生活と環境 印刷中
 22. 堤 治：子宮内膜症の最近の話題 — 環境ホルモンから GnRHa の新しい使い方まで— エンドメトリオーシス研究会会誌 Vol. 22 2001
 23. 堤 治：環境ホルモンとその問題点 目黒区医師会報 東京 (印刷中)
 24. 堤 治：環境ホルモンと人類の未来 三重母性衛生学会会報
 25. 堤 治：性分化の異常 看護のための最新医学講座 中山書店 01. 6. 24 脱稿
 26. 堤 治：低侵襲性手術 臨床成人病
 27. 堤 治：内科医が知っておきたい外科的治療の Update 婦人科疾患に対する内視鏡下手術 medicina (印刷中)
 28. 堤 治：性腺機能低下症 今日の治療と看護 南江堂 (印刷中)
 29. 堤 治：臨床疾患の研究コーナー「子宮内膜症と環境因子」 組織培養工学 (印刷中)
 30. 堤 治：XY 型性腺形成不全症 新女性医学大系 性の分化とその異常 (印刷中)
- 共著
1. 西井 修、堤 治：細径腹腔鏡によるデイスージェリー 医学のあゆみ Vol196 :488-489, 2001
 2. 竹内 亨、堤 治：血清レプチン濃度の性差ならびに性ホルモンとの関連性についての検討 性差医学 No 7:58-63, 2001
 3. 本庄 英雄、伊吹 令人、野田 洋一、堤 治、齋藤 英和：生殖・内分泌委員会報告 平成 11 年度生殖医学登録報告 (第 11 報) 日本産科婦人科学会雑誌 Vol 53: 665-682, 2001
 4. 小島 俊行、石山 功、池田 誠、越野 哲郎、木戸 道子、堤 治：肝炎ウイルスキャリアの妊娠と分娩 周産期医学 Vol 31:577-583, 2001
 5. 竹内 亨、堤 治：不妊外来のホルモン検査 産婦人科の世界 春期増刊号「生殖医療の基礎と臨床」 Vol 53: 82-90, 2001
 6. 木戸 道子、堤 治：ホルモン補充療法の臨床的作用 悪性腫瘍 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン 172-177, 2001 メディカルビュー社
 2. 高井 泰、堤 治：ホルモン補充療法と環境問題 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン 290-297, 2001 メディカルレビュー社
 3. 関根裕子、高井泰、西井修、久高法子、小野澤明子、木津純子、荒川義弘、堤治：婦人科領域における腹腔鏡下手術時の至適腸管洗浄法の確立 637-645 薬学雑誌 vol121 (8) 2001

4. 竹内 亨、堤 治：内分泌代謝⑤ 性腺機能・月経異常の評価 99-106 加比 1-Mebio2001 vol18 (11)
5. 難波 聡、堤 治：内分泌攪乱物質と性分化異常：376-383 科学評論社 vol.13 (4)
6. 武谷雄二、堤 治、百枝幹雄、大須賀 穰：子宮内膜症の疫学と自然史 403-408 産婦人科治療 永井書店 vol83 (4)
7. 竹内亨、堤 治：中毒学—基礎・臨床・社会医学 荒木俊一編 朝倉書店
学会発表
8. 堤 治：子宮内膜症の最近の話題—環境ホルモンから GnRHα の新しい使い方まで— エンドメトリオーシス研究会 ランチオンセミナー 平成 13 年 1 月 19 日 大阪
14. 堤 治：内分泌攪乱物質 科学技術財団内分泌攪乱物質研究報告会 平成 13 年 1 月 25 日 川口
15. 堤 治：内分泌攪乱化学物質と生殖医療 科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業(CREST)内分泌かく乱物質公開シンポジウム 平成 13 年 2 月 6 日 福岡
16. 堤 治：環境ホルモンと人類の未来 江東・千葉西ブロック・江戸川区医師会産婦人科医会合同卒後研修会 平成 13 年 2 月 14 日 東京
17. Osamu Tsutsumi : Endometriosis and Dioxins: What is the Connecton?
U.S-Japan International Workshop for Endocrine Disrupting Chemicals 平成 13 年 3 月 1 日 筑波
18. Osamu Tsutsumi : Effects of Endocrine disruptors on preimplantaion embryo development. Recent Progress in Endocrine Disruptor Research March 5th 2001 Oksazaki 平成 13 年 3 月 5 日 岡崎
19. 堤 治：21 世紀の婦人科腹腔鏡下手術—テレサージャリーの実技とその応用— 日本産科婦人科学会総会 平成 13 年 5 月 15 日 札幌
20. 堤 治：子宮内膜症治療の最近の話題 ネットカンファランス 平成 13 年 5 月 23 日
21. 堤 治：子宮内膜症の最近の話題 第 7 回新潟 GnRH 研究会 平成 13 年 5 月 25 日
22. 堤 治：環境ホルモンと母性衛生 第 19 回東京母性衛生学会総会 平成 13 年 6 月 3 日 東京
23. 堤 治：環境ホルモンと人類の未来 市民講座生殖医療の進歩は私たちに希望をもたらすか 平成 13 年 6 月 9 日 名古屋
24. 堤 治：環境ホルモンと生殖 豊島区医師会 平成 13 年 6 月 20 日 東京
25. 堤 治：内分泌攪乱物質と生殖内分泌 第 1 回老年内分泌代謝研究会 平成 13 年 7 月 13 日 東京
26. 堤 治：21 世紀の子宮内膜症治療 アベンティスファーマメディカルセミナー