

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）8)-③

文献タイトル	Antimullerian hormone predicts menopause: A long-term follow-up study in normoovulatory women
著者名	<u>Broer SL</u> , <u>Eijkemans MJ</u> , <u>Scheffer GJ</u> , <u>van Rooij IA</u> , <u>de Vet A</u> , <u>Themmen AP</u> , <u>Laven JS</u> , <u>de Jong FH</u> , <u>Te Velde ER</u> , <u>Fauser BC</u> , <u>Broekmans FJ</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>J Clin Endocrinol Metab</u> . 2011 Aug;96(8):2532-9. doi: 10.1210/jc.2010-2776.
目的	閉経年齢を卵巣予備力検査から知ること。
研究デザイン	a long-term follow-up study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	正常月経周期を有する比較可能な3つのコホート
サンプルサイズ	N=257(正常排卵周期、21-46歳)
介入	T1と約11年後のT2に卵巣予備力を測定し、月経が整順か、閉経移行期か、閉経後か調査し、閉経年齢を調べた。
主要評価項目（エンドポイント）	① 閉経までの期間 ② 閉経年齢と推測するのに、卵巣予備力テストは有用か Cox regression で調べ、T1のAMH濃度と閉経年齢のノモグラムを作成する。
結果	48人(19%)がT2までにAMHとAFCが有意に閉経年齢と相関し(P<0.001)、有意に予測しえた(C-statistic, 0.87, 0.86, and 0.84, respectively). 年齢を調整すると、AMHのみが予測値を向上させた(C-statistic, 0.90)。作成したノモグラムから、閉経年齢の正常な分布は、個々の年齢特異的なAMH濃度によりかなりシフトするようである。
結論	AMHは閉経のタイミングを予測しうる。年齢とAMHを合わせることにより、閉経になる年齢を個別に計算しうる。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）9)-㉔

文献タイトル	Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status
著者名	<u>La Marca A, Sighinolfi G, Papaleo E, Cagnacci A, Volpe A, Faddy MJ.</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>PLoS One. 2013;8(3):e57005. doi: 10.1371/journal.pone.0057005.</u>
目的	AMH は閉経年齢の予測因子と考えられている。BMI と喫煙が閉経の年齢の独立因子となるか、すべての3つのこれらの変数を含んだモデルが AMH を基礎とした閉経年齢の予測モデルを改変するか評価した。
研究デザイン	Prospective observational study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	月経が整順の 19-44 歳の女性。AMH はこの人達の血液を測定した。
サンプルサイズ	N=375
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 閉経年齢 ② AMH, 年齢
結果	閉経は AMH が閾値を下回ることにより予測するという仮定のもとで、閉経年齢は AMH regression モデルが構築され閉経に関するモデルが組み立てられる。BMI と喫煙が AMH のモデルに組み込まれる。BMI と喫煙に依存する AMH の閾値があり、これらの変数はかなり有用である。
結論	AMH の予測する閉経年齢と観察による年齢はよく一致し、BMI と喫煙を加えることで予測モデルの精度が上昇した。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）10)-㉔

文献タイトル	Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status
著者名	<u>La Marca A, Sighinolfi G, Papaleo E, Cagnacci A, Volpe A, Faddy MJ.</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>PLoS One. 2013;8(3):e57005. doi: 10.1371/journal.pone.0057005.</u>
目的	AMH は閉経年齢の予測因子と考えられている。BMI と喫煙が閉経の年齢の独立因子となるか、すべての3つのこれらの変数を含んだモデルが AMH を基礎とした閉経年齢の予測モデルを改変するか評価した。
研究デザイン	Prospective observational study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	月経が整順の 19-44 歳の女性。AMH はこの人達の血液を測定した。
サンプルサイズ	N=375
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	③ 閉経年齢 ④ AMH, 年齢
結果	閉経は AMH が閾値を下回ることにより予測するという仮定のもとで、閉経年齢は AMH regression モデルが構築され閉経に関するモデルが組み立てられる。BMI と喫煙が AMH のモデルに組み込まれる。BMI と喫煙に依存する AMH の閾値があり、これらの変数はかなり有用である。
結論	AMH の予測する閉経年齢と観察による年齢はよく一致し、BMI と喫煙を加えることで予測モデルの精度が上昇した。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）11)-㉓

文献タイトル	Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach
著者名	Simone LB, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod Update. 2013; 19(1):26-36.
目的	卵巣予備力検査を追加することにより、IVFの結果を予測する上で新しい価値があるか検討する。
研究デザイン	Meta-analysis
エビデンスレベル	1a
対象患者（疾患/病態）	ART
サンプルサイズ	55 研究、n=5,705
介入	ART random intercept logistic regression models, predictive value
主要評価項目（エンドポイント）	① Poor response, ongoing pregnancy ② FSH, AMH, AFC
結果	年齢に対する poor response を予測する ROC の AUC は 0.61 であった。AFC と AMH はモデルへの適合性を有意に上昇した (P<0.001)。AMH と AFC は単独で同程度の正確さであった (AUC 0.78 と 0.76)。組み合わせても poor response の予測の改善に寄与しなかった (AUC 0.80, P=0.19)。Ongoing pregnancy の予測に関しては、年齢が最善の単独の予測因子で (AUC 0.57)、卵巣予備力検査により予測値は向上しなかった。
結論	AFC と AMH は明らかに年齢に加えて poor response を予測するのよい指標となる。単独検査として卵巣の poor response のよい予測因子となる。一方、AFC と AMH は、IVF 後の挙児獲得率を予測する上で年齢から推測される以上の寄与をしない。IVF 前の卵巣予備力の臨床的有用性は卵巣の反応の予測に限られると思われる。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）12)-㉔

文献タイトル	Antimullerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization
著者名	<u>Kunt C, Ozaksit G, Keskin Kurt R, Cakir Gungor AN, Kanat-Pektas M, Kilic S, Dede A</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Arch Gynecol Obstet. 2011 Jun;283(6):1415-21</u>
目的	AMHを他の卵巣予備力検査と比較して、IVFのCOHにおける卵巣の反応のカットオフ値を決定する。
研究デザイン	A prospective analysis
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	初回のIVF周期。
サンプルサイズ	N=180
介入	IVF
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣の反応性 ② FSH, LH, E2, inhibin B, AMH
結果	day 3 LHは低反応群では有意に高かった。低反応群では、有意に低いAFC、採卵数と成熟卵巣数で、day 3 AMHでも同様であった(5.8 ± 2.32 vs. 1.8 ± 0.80 ng/ml)。AFC、基礎AMH、E2とトリガー時の卵胞数は正の相関があり、年齢とは負の相関があった。AMHは唯一成熟卵子数を予測する有意な因子であった。AMHのカットオフ値として2.97 ng/mlを設定すると、低反応が感度100.0% 特異度89.6%で推定しうる。しかし、同じカットオフ値を妊娠しないことに用いることはできない。
結論	AMHは、卵巣の反応性を予測するよい指標となり、カットオフ値として2.97 ng/mlが使用しうる。
コメント	AMHのカットオフ値が高すぎ実際には使えない可能性あり。
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）13)-⑩

文献タイトル	AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis
著者名	Broer SL
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod Update. 2011; 17(1): 46-54.
目的	AMH と AFC が IVF/ICSI 治療での過剰反応の予測因子となるかを検討する。
研究デザイン	Meta-analysis
エビデンスレベル	2a
対象患者（疾患/病態）	ART を行う卵巣刺激患者
サンプルサイズ	11 文献（AMH のみ 6 件、AMH と AFC 3 件、AFC のみ 2 件）,n=1611
介入	卵巣刺激
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣の過剰反応 ② AMH, AFC ③ A bivariate meta-analytic model. ROC. Post-test probabilities
結果	AMH の感受性 82%、特異度 76%、AFC の感受性 82%、特異度 80%であった。ROC に両者で差はなかった。
結論	AMH と AFC は共に卵巣刺激の過剰反応の正確な予測因子で、いずれも臨床的価値がある。卵巣予備力に基づいて FSH 量の個別化の可能性が開かれる。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）14-⑳

文献タイトル	Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction
著者名	Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, Ledger W.
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod. 2011 Feb;26(2):414-22.
目的	IVF の卵巣刺激の直前に測定した卵巣予備力のホルモン値を組み合わせるにより、卵巣刺激のよりよい予測因子となるかを検証する。
研究デザイン	a prospective observational study
エビデンスレベル	2 b
対象患者（疾患/病態）	IVF のための卵巣刺激を行った女性
サンプルサイズ	N=356
介入	ART
主要評価項目（エンドポイント）	① 採卵数、妊娠結果 ② AMH, inhibin B, FSH
結果	単変量解析では、年齢、FSH, inhibin B と AMH が採卵数が少ないことを予測する有意な因子となった。AMH の receiver operating characteristic area under the curve (ROC(AUC)) が 0.827 と最も高く、次いで FSH が ROC(AUC) 0.721.であった。多変量解析では、変数として年齢、FSH、AMH が有意として残り、ROC(AUC) 0.819 と高い値であった。卵巣予備力テスト<0.3 では、75%の確率で治療がキャンセルとなった、しかし、0.73 だと 38%の妊娠の可能性がある。採卵数、投与 FSH あたりの卵子数は妊娠しないことに対する log model となった ( $r = -0.217$ , $P < 0.001$ and $r = -0.367$ , $P < 0.001$ , respectively)、しかし、予測力には限界がある。
結論	卵巣予備力検査を組み合わせると、一つの検査(AMH, inhibin B, FSH)による評価より採卵数のよい指標となる
コメント	サンプル数はまずまず
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）15)-㉔

文献タイトル	Role of baseline antral follicle count and antimullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilization cycle, a retrospective cohort analysis
著者名	Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH.
雑誌名、年；巻：ページ	PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e61095. doi: 10.1371/journal.pone.0061095.
目的	この後ろ向き研究で、最初の IVF 周期、AFC と AMH の基礎値が1周期あたりの累積生児獲得を AFC と AMH で予測しうるか検討した。
研究デザイン	Prospective cohort study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	最初の IVF 周期 で、AFC 基礎値と AMH を刺激前に測定し、累積生児獲得（新鮮胚＋凍結胚移植）との関連を解析する。
サンプルサイズ	N=1,156（中央年齢 35 歳）
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① IVF 後の累積生児獲得 ② 卵巣刺激前の AFC 基礎値と AMH
結果	AMH は有意に AFC と相関した。AMH と AFC は有意に年齢と卵巣の反応と移植可能胚数と相関した。AFC 基礎値と AMH は新鮮胚移植と累積において生児獲得群が有意に高かった。AMH と AFC が高いと有意に累積妊娠率が高い傾向がみられた。しかしながら、ロジスティック解析によると、年齢と移植可能胚数で調節すると、AMH と AFC はともに累積妊娠の有意な予測因子とはならなかった。単独の予測因子を考えると累積妊娠を予測するのに、AMH の the areas under the ROC curves (0.646, 95% CI 0.616-0.675) および年齢 (0.648, 95% CI 0.618-0.677) は AFC のものより少し高かった(0.617, 95% CI 0.587-0.647)。しかし AFC を組み込んでも組み込まなくても、AMH と年齢を組み合わせたモデルでも年齢のみのモデルと2%程度の精度を上げるのみであった。
結論	AFC の基礎値と AMH は、累積妊娠に関して少し予測可能性をあげるのみであり、女性年齢以上の価値を与えない。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃



アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）16)-㉔

文献タイトル	Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization
著者名	Lukaszuk K, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 168:173-177.
目的	年齢、AMH, inhibin B, FSH; AFC; 採卵数といった通常の臨床検査のなかで、IVFによる生児獲得を予測する因子を検討する。
研究デザイン	Retrospective observational
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	IVFを行う女性
サンプルサイズ	n=2,495
介入	ART(ICSI)
主要評価項目（エンドポイント）	① 生児獲得 ② 年齢, AMH, inhibin B, FSH(1-4日); AFC, 採卵数
結果	臨床妊娠率は開始周期あたり 35.71% (891/2495) で、移植あたり 51.26% (891/2318) であった。単変量解析では生児獲得のoddsは、年齢の増加、AMH、inhibin Bや採卵数の減少とともに有意に減少した。AMHが5.7ng/mlだと、1.9ng/ml以下と比較して生児獲得のodds 3.18倍となった [95% confidence interval (CI), 1.89-5.43]。多変量解析によると、AMH (OR=1.89; 95% CI, 1.00-3.60; p<0.05) と AFC (OR=1.86; 95% CI, 1.02-3.40; p<0.05) だけが有意に生児獲得と相関した。ROCのArea under the curve (ROCAUC)によると、AMH (AUC=0.60) は AFC (AUC=0.59), number of oocytes retrieved (AUC=0.59), inhibin B (AUC=0.55), FSH (ROCAUC=0.54) や暦年齢 (ROCAUC=0.53) より生児獲得を予測するのに優れていた。
結論	IVFによる生児獲得を予測するために、AMH, AFCと採卵数はよい指標となる。
コメント	年齢の中央値 32歳と若い。31歳以下が 35.4%, 31~37歳が 55.3%, 38歳以上 9.3%と年齢分布に偏りあり妊娠しやすい年齢群におけるAMHの評価となる。
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）17)-㉔

文献タイトル	AMH as predictor of reproductive outcome in subfertile women with elevated basal follicle-stimulating hormone levels: a follow-up study
著者名	Yarde F, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2013 Jun 10. S0015-0282(13)00607-9.
目的	FSH が上昇している不妊症患者で、AMH が 生児獲得と生殖段階を予測する予測因子となるかを検討する。 .
研究デザイン	prospective observational cohort study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	1）月経周期が規則正しい（25-35 日）、2）FSH 基礎値が $\geq 12.3$ IU/L、3）40 歳未満の不妊症患者（n = 96）。
サンプルサイズ	n = 96
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 生児獲得、生殖段階 ② AMH
結果	累積生児獲得率は、平均観察期間 3.3 年で 63.5% であった(n = 85)。AMH は、有意に生児獲得に関連していた。生児獲得の確率の上昇が、AMH 1 $\mu\text{g/L}$ まで非線形の予測パターンが認められた。他の卵巣予備力テストや暦年齢は限定的な価値しかなかった。加えて AMH は有意に生殖段階のタイミング(閉経への移行や、観察期間中の閉経)に関連していた(n = 68)。
結論	AMH は FSH が上昇している不妊女性の、本当の妊孕性の指標になる。
コメント	FSH が上昇しているコホートでの話である。
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）18)-①

文献タイトル	AMH is a marker of gonadotoxicity in pre- and post pubertal girls treated for cancer: a prospective study
著者名	Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):2059-67.
目的	思春期前の少女の卵巣ダメージの評価は現在可能ではないが、AMHは大人の卵巣予備力のよい指標である。AMHが小児の癌治療中・経過観察中の卵巣毒性の指標となるか評価した。
研究デザイン	前向き、縦断、大学病院
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	思春期前少女、治療前登録
サンプルサイズ	17人
介入	化学療法、放射線療法
主要評価項目（エンドポイント）	① 癌治療、follow up 中の卵巣予備力 ② AMH, inhibin B, FSH
結果	
結論	AMHはすべての年齢の少女で検出され、思春期前で思春期でも癌治療の間に急速に低下する。治療中と回復期の低下は生殖毒性のリスクに応じて様々である。AMHは卵巣予備力の臨床的に有用なマーカーである。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）19)-⑩

文献タイトル	Ovarian function in female survivors of childhood malignancies
著者名	El-Shalakany AH, Ali MS, Abdelmaksoud AA, Abd El-Ghany S, Hasan EA
雑誌名、年；巻：ページ	Pediatr Hematol Oncol. 2013 May;30(4):328-35
目的	小児癌生存者の卵巣機能と妊孕性
研究デザイン	Cross-sectional study with control
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	小児癌生存者と年齢を合わせたコントロール。悪性腫瘍の型、診断時の年齢、治療の有る無し期間、受けた治療（放射線療法、化学療法剤）、性別、月経、妊娠、妊娠歴を記録。
サンプルサイズ	N=30（コントロールも30）
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 月経、妊娠、妊娠歴 ② T4, TSH, LH, FSH, AMH, 卵巣容積
結果	24人（80%）は正常に月経発来し、6人（20%）で発来が遅れた（ $P > .05$ ）。患者群で高いLH, FSH,低いAMHであったが（ $P < .05$ ）、甲状腺機能検査に差はなかった（ $P > .05$ ）。患者群で卵巣容積が低かった（ $6.32 \pm 2.31 \text{ cm}^3$ ）（ $P = .041$ ）。固形癌では血液癌と比較して高いLHとFSHであった（ $P = .05$ and $.04$ respectively）。FSHと悪性腫瘍診断時の年齢とは正の相関があり、（ $r = 0.65, P = .014$ ）、処刑年齢（ $r = 0.74, P = .036$ ）、治療期間（ $r = 0.54, P = .025$ ）にも相関があった。初経年齢とAMHには負の相関があった（ $r = -0.61, P = .03$ ）。
結論	小児癌生存者は卵巣予備力が低下しており、卵巣容積は低下しており、特に年齢が高かったり、初経年齢が高い、治療期間と相関していた。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）20)-⑬

文献タイトル	Impact of cancer therapies on ovarian reserve
著者名	<u>Gracia CR</u> , <u>Sammel MD</u> , <u>Freeman E</u> , <u>Prewitt M</u> , <u>Carlson C</u> , <u>Ray A</u> , <u>Vance A</u> , <u>Ginsberg JP</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Fertil Steril</u> . 2012 Jan;97(1):134-40
目的	卵巣予備力が癌治療を受けた患者と同年代および後期生殖年齢の健康なコントロールで差があるか検討する。
研究デザイン	Cross-sectional analysis of data from a prospective cohort study.
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	癌生存者で年齢は15-39歳。67人の健康で年齢のあったコントロールと69人の生殖年齢後期(40-52歳)の患者。
サンプルサイズ	N=71
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 化学療法後の卵巣予備力 ② 卵胞期初期のFSH, E(2), inhibin B, AMH, ovarian volume, AFC
結果	FSH, AMH, と AFC は化学療法の有無で差があった(FSH 11.12 mIU/mL vs. 7.25 mIU/mL; AMH 0.81 ng/mL vs. 2.85 ng/mL; AFC 14.55 vs. 27.20)。FSH <10 mIU/mL,癌患者はコントロールと比較してAMH と AFC が低かった。アルキル剤スコアはFSHの増加とAMHの低下に関連していた。骨盤への放射線照射はFSH, AMH, AFC, と ovarian volume.に負の影響があった。高容量の化学療法を受けた患者のAMHは40-42歳の値と同等であった。
結論	化学療法後の卵巣予備力は同年齢と比較して容量依存的に低下していた。高容量の化学療法を受けると生殖年齢後期に相当する卵巣予備力となる。各測定法の妊娠に対するpredictive valueを検討する必要がある。
コメント	サンプルサイズが小さい
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）21)-⑥

文献タイトル	Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Mullerian hormone
著者名	<u>Lie Fong S</u> , <u>Laven JS</u> , <u>Hakvoort-Cammel FG</u> , <u>Schipper I</u> , <u>Visser JA</u> , <u>Themmen AP</u> , <u>de Jong FH</u> , <u>van den Heuvel-Eibrink MM</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Hum Reprod. 2009 Apr;24(4):982-90</u>
目的	成人の小児癌生存患者の治療に関連する卵巣ダメージを AMH を用いて評価する。
研究デザイン	A retrospective cohort study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	185 人の癌生存者、42 人のコントロール、平均観察期間 18.1 年 (range 4.1-43.2 年).
サンプルサイズ	N=185
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣予備力 ② AMH
結果	平均 AMH 濃度はコホートとコントロールで差がなかった (median 1.7 versus 2.1 microg/l; P = 0.57). しかし、AMH レベルは 27%(49/182)の生存者で 10%正常値より低かったさらに、43% (79/182) では 1.4 microg/l 未満であった。この値は以前設定した、ART により ongoing pregnancy を予測するためのカットオフ値である。病気の種類によるサブクラスで AMH に差はなかった。しかし、3 回以上の procarbazine を含む化学療法を行うと有意にコントロールより AMH は低かった (median 0.5 microg/l; P = 0.004). Also 腹部もしくは全身の放射線治療を受けた人も有意に AMH は低かった (median < 0.1 microg/l; P < 0.001)。
結論	AMH により妊孕性の減少や POF のリスクがある小児癌生存者のサブグループを同定できる。これらの患者では IVF でも妊娠の可能性が低いので、妊孕性温存(FP)を治療開始前に考えるべきである。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）22)-⑮

文献タイトル	A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer
著者名	Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Bentzen JG, Larsen EC
雑誌名、年；巻：ページ	Reprod Biomed Online. 2013 Apr 18. pii: S1472-6483(13)00185-5
目的	女の子の癌患者の妊孕性早くなることを以前報告したが、同じコホートで生殖機能を10年後に再評価した。
研究デザイン	A prospective longitudinal cohort study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	小児癌患者（女性）
サンプルサイズ	オリジナルコホート100人で、再評価は71人で行った。
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	36人(51%)で月経は整順、6人(8%)が不順な月経で、11人(15%)がピルを使用、12人(15%)がHRTで、6人(8%)が妊娠中であった。210人のコントロールと比較すると、有意にAFCは低かった(median 15 versus 18, P=0.047)が、AMHは同等であった(median 13.0 versus 17.8pmol/l)。最低限の化学療法で済んだ患者は、容量が多かったりアルキル化剤を含む化学療法、卵巣への放射線療法による治療を行った患者と比較して有意にAFCとAMHが高かった(20.0, 5.8 and <3pmol/l, P<0.001; and 15, 9 and 2, P=0.03, respectively)。71人のうち46人(65%)が妊娠しており、そのうち38人(69%)が生児を得ていた。20代半ばの生存者の大部分で卵巣機能は正常であり妊娠分娩しており卵巣予備力は観察期間中で変化なかった。しかし、第2トライメスターの流死産が4例あり、主には骨盤への放射線療法を行った患者であった。
結論	小児期の癌生存者は卵巣予備力の低下があるが、もし、20代前半から中期まで卵巣機能が保たれていたなら30代半ばまで保たれ子供を持つ機会は大いにある。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）23)-④

文献タイトル	Pretreatment AMH levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy
著者名	<u>Dillon KE</u> , <u>Sammel MD</u> , <u>Prewitt M</u> , <u>Ginsberg JP</u> , <u>Walker D</u> , <u>Mersereau JE</u> , <u>Gosiengfiao Y</u> , <u>Gracia CR</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Fertil Steril</u> . 2013 Feb;99(2):477-83
目的	化学療法を行っている期間と、直後の卵巣予備力に影響を与える因子を同定する。
研究デザイン	前向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	46人の新しく診断された化学療法が必要な若年乳癌患者。15歳～35歳。登録されたのは81人。
サンプルサイズ	N=46
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣予備力 ② 血中 FSH, LH, E2, inhibin B, AMH と AFC と卵巣容量。3ヶ月毎に測定。
結果	卵巣予備力の変化は、急性期の影響を linear regression を用い、縦断的な回復は mixed-effects models を用いて定量化した。卵巣予備力基礎値、アルキル化剤の使用の有無とホルモンの使用に関して補正した。少なくとも治療前に1回、治療後2回の検査を行い、平均観察期間は12ヶ月であった。すべての卵巣予備力の値は化学療法中に有意に変化した。アルキル化剤への暴露と卵巣予備力基礎値が急性期における障害の程度と関係した。患者年齢、ホルモン剤の使用、放射線照射の有無は影響を及ぼさなかった。急性期の変化としては、FSH, LH, AMH の値が有意に変化した。AMH の治療前の値は治療後の回復のスピードと関連した。FSH も有意に回復した。補正モデルによれば、治療前に AMH>2 ng/ml の患者は化学療法後1ヶ月あたり11.9%のスピードで回復した。一方、治療前 AMH<=2 ng/ml だと1ヶ月あたり2.6%回復した。
結論	基礎卵巣予備力とアルキル化剤暴露は急性期の変化の強さに影響を与える。AMH の回復のスピードは治療前の値に関係する。
コメント	Preliminary report. Power analysis によると72例が必要。
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃



アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）24)-⑩

文献タイトル	Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer
著者名	<u>Partridge AH</u> , <u>Ruddy KJ</u> , <u>Gelber S</u> , <u>Schapira L</u> , <u>Abusief M</u> , <u>Meyer M</u> , <u>Ginsburg E</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Fertil Steril</u> . 2010
目的	抗がん化学療法を受けた初期乳癌患者とコントロールで卵巣予備力マーカを評価する。
研究デザイン	Cross-sectional evaluation of markers of ovarian reserve
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	化学療法後に持続的は月経がある乳癌患者、年齢と出産でコントロールした。50%の生存者は現在も tamoxifen.を投与されている。
サンプルサイズ	N=20、コントロール 20。
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣機能予備力マーカー ② day 2か3,か4 の AFC, AMH, FSH, inhibin B (InB), E(2).
結果	Median AFC はがん生存者 6 で、コントロールで 9.5 であった。2つのグループで AFC, AMH は有意に差があったが、FSH と inhibin B では差がなかった。すべてコントロールの方が差が大きかった。The AFC と AMH は強く相関している ( $r = 0.72$ )。tamoxifen を内服している生存者では、使っていない群と比較し、AFC, AMH, Inhibin B, は低く rE(2)は高かった。
結論	閉経前の乳癌患者生存者の卵巣予備力は減少している。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）25)-⑦

文献タイトル	Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy
著者名	<u>Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, Hershman DL</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Cancer. 2010 May 1;116(9):2099-105.</u>
目的	AMH, E2, FSH と月経の状態が化学療法を受ける女性でどのように変化するかを評価する。
研究デザイン	A nested prospective cohort study
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	adjuvant chemotherapy を行った 40 歳未満の女性。
サンプルサイズ	N=26, コントロー=134
介入	AMH, FSH, and E2 を化学療法前（基礎値）、6 週目、12 週、36 週、52 週に測定する。コントロールは妊孕性が確認されている年齢を合わせた 134 人。ホルモン値は基礎値は症例とコントロールで比較。無月経の有無と年齢のサブグループでの差をみた。
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣機能 ② AMH, FSH, E2
結果	乳癌患者とコントロールは同じ程度の AMH 値であった (median, 0.94 ng/mL vs 0.86 ng/mL; $P > .05$ ). AMH は 6 週で有意に低下し、52 週で抑制されたままであった。E2 は減少し FSH は化学療法中に増加したが、52 週で基礎値に戻った。52 種で、15 人が月経が戻っていた。11 人は閉経前の FSH 値であり、13 人で E2 は卵胞期レベルであった。35 歳未満では、25% が無月経で、35 歳以上では 50% が無月経であった。無月経でも月経があっても、基礎値、経過観察の値でも同じ程度の AMH 値であった。
結論	若年乳癌患者では、化学療法で AMH は急激に劇的に減少する。急速は AMH の減少からその後の月経機能を予測することはできなかった。卵巣予備力と内分泌機能は化学療法によって別個に影響を受けている。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）26)-⑧

文献タイトル	Antimullerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive aged breast cancer survivors
著者名	Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman EW, Gracia CR, DeMichele A.
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer. 2010 Feb 1;116(3):592-9
目的	AMH と inhibin B が、後期生殖年齢生存者の化学療法後の卵巣機能の指標となるかの検討する。
研究デザイン	Retrospective case control study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	stage I to III で診断時閉経前の患者を化学療法後に登録し観察した。CRA は化学療法後 12 ヶ月以上の無月経と定義した。コントロールと AMH, inhibin B, FSH を比較した。
サンプルサイズ	N=127、中央年齢 43.2 歳 (range, 26.7-57.8 歳)
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 化学療法後の無月経(CRA) ② CRA の経時的変化 ③ AMH, inhibin B, FSH
結果	登録時、化学療法後期間の平均は 2.1 年で、55%が CRA であった。癌患者は有意に AMH が低く (P = .004) inhibin B (P < .001) も低く、FSH は高かった (P < .001). AMH (P = .002) と inhibin B (P = .001) は有意に CRA のリスク関連していた。FSH 値で調整後もそうであった。月経はあるが CRA になった患者の AMH は有意に低く (P = .03)、FSH は有意に高かった (P = .04)。
結論	AMH と inhibin B の測定は後期生殖年齢で化学療法を受けた患者の卵巣機能の推定に有意義である。さらなる研究により、これらのホルモン値は化学療法後の卵巣機能を知るにあ h 限界があるかもしれない。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）27)-④

文献タイトル	Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability
著者名	<u>Rustamov O</u> , <u>Smith A</u> , <u>Roberts SA</u> , <u>Yates AP</u> , <u>Fitzgerald C</u> , <u>Krishnan M</u> , <u>Nardo LG</u> , <u>Pemberton PW</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Hum Reprod</u> . 2012 Oct;27(10):3085-91
目的	同じ患者から繰り返し採血し、Gen II assay を行い Gen I [Diagnostic Systems Ltd (DSL)] assay の結果と比較し AMH 測定の variability を評価した。
研究デザイン	基礎研究
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	2008/9/1-2011/10/25 に妊孕性に関する問題がある 5007 人の女性；AMH は最初 DSL AMH ELISA で測定され、ついで Gen II assay. を行った。AMH の値を 2 つの測定系で比較した。さらに、330 人の女性では様々な検体で測定した。A mixed effects model in log(AMH) を利用して the sample-to-sample (within-subject) coefficients of variation of AMH を計算した（年齢は合わせた）。研究室での実験として、室温での検体の安定性を含めて検討した。
サンプルサイズ	N=5007
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	臨床実地として、Gen II AMH は ~20% DSL assay より低かった。両測定系とも高い within-subject 変動を示した（Gen II assay CV = 59%, DSL assay CV = 32%）。実験室で室温で 7 日間放置すると大部分の検体で増加した。分析前の希釈前すると AMH は 2 倍になった。血清を緩衝液と混ぜると高い値となる。（72% overall）。-20°C で 5 日間保存すると、AMH は 23% 増加した。
結論	The Gen II AMH assay はかなり大きな variability を示し、検体の不安定さで説明可能である。今回のデータで、AMH はある凍結もしくは分析の状態により安定しておらず、これは Gen II assay でより強い。さらなる研究が早急に必要であり、臨床での値の解釈に注意が必要である。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃