

総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究（健やか次世代育成総合研究事業）

令和3年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 大須賀 穰

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	1
大須賀 穰	
(資料1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書	
(資料2) 次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補とそのエビデンス調査報告書	
II. 分担研究報告	
1. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	4
久慈 直昭	
2. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	7
辻村 晃	
3. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	10
岩瀬 明	
4. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	13
廣田 泰	
5. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	16
山田 満稔	
6. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	19
原田 美由紀	
7. 生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究 -----	22
平田 哲也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	24

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
総括研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究
研究代表者 大須賀 穰 東京大学・医学部附属病院・教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

研究分担者

久慈 直昭	東京医科大学・医学部・教授
辻村 晃	順天堂大学・医学部附属浦安病院・教授
岩瀬 明	群馬大学・医学部附属病院・教授
廣田 泰	東京大学・医学部附属病院・准教授
山田 満稔	慶應義塾大学・医学部・専任講師
原田美由紀	東京大学・医学部附属病院・准教授
平田 哲也	東京大学・医学部附属病院・届出研究員

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療を保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発展してきたこと、不妊症患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療GLの作成・刊行すること、刊行した生殖医療GLについて改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療GL作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。

令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。

調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）

調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
 - (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
 - (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見（自由記載）
 - (4) GLに対する意見・提案等（自由記載）
- 以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。また、CQの再構成の提案（統合、入れ替え、題名の変更）や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはない予想されるCQをバックグラウンドクエスチョン（BQ）へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスチョン（FQ）として扱う、といった構成に関する提案もあった。また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

（資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照）

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題（5項目）
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査（HBV/HCV等）の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補（5項目）
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い（筋腫・内膜症、肥満・高血圧など）

（資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補のエビデンス調査報告書」を参照）

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada M, Ishikawa T, Iwasa T, Oishi H, Osuka S, Oka K, Ono S, Ono M, Orisaka M, Kanasaki H, Kawano Y, Kawamura K, Kishi H, Kimura F, Kuroda S, Kuwahara A, Kobayashi H, Komiya A, Saito H, Sato K, Sato S, Shiraishi K, Shirasawa H, Suzuki T, Takai Y, Takae S, Takahashi T, Takiuchi T, Tachibana M, Tamura I, Tamura H, Jwa SC, Baba T, Harada M, Hirata T, Fukui A, Fukuda Y, Fukuhara S, Maruyama T, Yumura Y, Yoshino O, Hirota Y, Tsujimura A, Kuji N, Osuga Y. Guidelines for Reproductive Medicine in Japan. *Reprod Med Biol.* 2022, 21(1):e12483.
- 2) Akashi K, Yamada M, Jwa SC, Utsuno H, Kamijo S, Hirota Y, Tanaka M, Osuga Y, Kuji N. Artificial oocyte activation using Ca²⁺ ionophores following intracytoplasmic sperm injection for low fertilization rate. *Front Endocrinol.* 2023, 14, 1131808.
- 3) Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, Kishi H, Kuwabara Y, Harada T, Hamatani T, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2020 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2023, 22:e12494.
- 4) Salehi R, Wyse BA, Asare-Werehene M, Esfandiarinezhad F, Abedini A, Pan B, Urata Y, Gutsol A, Vinas JL, Jahangiri S, Xue K, Xue Y, Burns KD, Vanderhyden B, Li J, Osuga Y, Burger D, Tan SL, Librach CL, Tsang BK. Androgen-induced exosomal miR-379-5p release determines granulosa cell fate: cellular mechanism involved in polycystic ovaries. *J Ovarian Res.* 2023, 16(1): 74.
- 5) Koike H, Harada M, Kusamoto A, Xu Z, Tanaka T, Sakaguchi N, Kunitomi C, Azhary JMK, Takahashi N, Urata Y, Osuga Y. Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023, 14:1124405.
- 6) Hiratsuka D, Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. DNA Methylation and Histone Modification Are the Possible Regulators of Preimplantation Blastocyst Activation in Mice. *Reprod Sci.* 2023, 30, 494-525.
- 7) Maeda E, Hiraike O, Sugimori H, Kinoshita A, Hirao M, Nomura K, Osuga Y. Working conditions contribute to fertility-related quality of life: a cross-sectional study in Japan. *Reprod Biomed Online.* 2022, 45(6):1285-1295.
- 8) Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, Mori T, Murakami T, Narahara H, Osuga Y, Yamaguchi K. Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition). *J Obstet Gynaecol Res.* 2022, 48(12): 2993-3044.
- 9) Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. A gene network of uterine luminal epithelium organizes mouse blastocyst implantation. *Reprod Med Biol.* 2022, 21, e12435.
- 10) Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2022, 29, 1457-1462.
- 11) Hiraoka T, Hirota Y, Aikawa S, Iida R, Ishizawa C, Kaku T, Hirata T, Fukui Y, Akaeda S, Matsuo M, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Osuga Y. Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females. *Endocrinology.* 2022, 163(5):bqac044.
- 12) 大須賀穰. 不妊治療の保険適用への困難な道のりを乗り越えて. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2023, 75(3): 386-391.
- 13) 大須賀穰, 寺田幸弘. 生殖医療の現状 保険適用拡大がもたらすもの. *アニムス* 2023, 28(1): 3-11.
- 14) 大須賀穰. 生殖医学の発展を期待して. *ファルマシア.* 2022, 5: 5.
- 15) 大須賀穰. ホルモン Q&A: 子宮腺筋症と不妊について教えてください. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2022, 29:144-146.
- 16) 大須賀穰. ホルモン Q&A: 子宮内膜症に対する GnRH アンタゴニストの使い方について教えてください. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2022, 29: 143-144.
- 17) 大須賀穰. 子宮内膜症. *日本医事新報.* 2022, 5110: 46.

2. 学会発表

- 1) 本邦における POI に対する診療の実態調査 生殖医療を中心に. 丸山哲夫, 内田明花, 岩瀬明, 河村和弘, 榊原秀也, 高橋俊文, 寺田幸弘, 大須賀穰. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
- 2) 反復着床不全 子宮腺筋症合併不妊に対する治療指針の探求. 松尾光徳, 廣田泰, 藍川志津, 石沢千尋, 飯田麗, 平田知之, 賀来哲明, 福井大和, 赤枝俊, 平岡毅大, 大須賀穰. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
- 3) 着床期子宮におけるプロスタグランジンシグナルを介した胚生育巣形成機構. 藍川志津, 廣田泰, 有田誠, 磯部洋輔, 杉浦悠毅, 赤枝俊, 松尾光徳, 大須賀穰. 第 95 回日本生化学会大会, 2022/11/9, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究分担者 久慈 直昭 東京医科大学・医学部・教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的
 令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬
 少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増しての要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報
 いる。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点
 険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推
 助医療を含む不妊症診療を保険制度へ移行する準備・検奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考と
 討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスがされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスター
 構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発トした。
 展してきたこと、不妊症患者の医学的背景は多岐で各医令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において
 療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか
 標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかで情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加える
 ないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討にべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出
 際には、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国とエビデンス調査を行うことを目的とした。
 内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生
 じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に B. 研究方法
 生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサ 1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出
 スに基づいた生殖医療 GL の作成・刊行すること、刊行日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委
 した生殖医療 GL について改訂に向けた案を検討するこ 員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向
 とを目的として本研究が開始された。生殖医療 GL 作成 けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課
 委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体 題や問題点の情報収集をした。
 となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行っ 調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖
 た。生殖医療ガイドライン作成・改良の実務を統括した。 医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作
 成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）
 調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
- (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
- (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
- (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)

以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。

各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。

客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。

また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われるCQをバックグラウンドクエスチョン(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。

また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Ono M, Ando H, Daikoku T, Fujiwara T, Mieda M, Mizumoto Y, Iizuka T, Kagami K, Hosono T, Nomura S, Toyoda N, Sekizuka-Kagami N, Maida Y, Kuji N, Nishi H, Fujiwara H. The Circadian Clock, Nutritional Signals and Reproduction: A Close Relationship. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(2):1545.
 - 2) Ueno K, Kojima J, Suzuki K, Kuwahara A, Higuchi Y, Tanaka A, Utsunomiya T, Mio Y, Nishi H, Yoshimura Y, Irahara M, Kuji N. Anthropometric measurements of term singletons at 6 years of age born from fresh and frozen embryo transfer: A multicenter prospective study in Japan. *Reprod Med Biol*. 2023, 22(1):e12506.
 - 3) Kuji N, Daniels K. Donor insemination for heterosexual couples: A practice in transition. *Reprod Med Biol*. 2023, 22(1):e12496.
 - 4) Suzuki T, Dai Y, Ono M, Kojima J, Sasaki T, Fujiwara H, Kuji N, Nishi H. Pivotal Role of Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 (UCHL1) in Uterine Leiomyoma. *Biomolecules*. 2023 Jan 18;13(2):193. doi: 10.3390/biom13020193. PMID:36830563; PMCID: PMC9953523.
 - 5) 久慈直昭. 【生殖医療の倫理的・法的諸問題】配偶子提供で創られる家族 精子提供を中心に. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*. 2022, 29(4): 255-259.
 - 6) 上野啓子, 小野政徳, 西洋孝, 久慈直昭. 【生殖医療の安全性-どんなリスクと留意点があるのか?】受精卵,児・家族への影響 ART 出生児の長期予後. *臨床婦人科産科*(0386-9865)76 巻 11 号 Page1129-1133(2022.11)
 - 7) 上野啓子, 小柳美里都, 小野政徳, 西洋孝, 久慈直昭. 最近の HIV 患者の動向と産婦人科診療. *産婦人科の実際*. 2022, 71: 1081-1086.
 - 8) 小野政徳, 細野隆, 藤原浩, 久慈直昭, 西洋孝. 子宮内膜機能と時計遺伝子. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*. 2022, 29: 29-35.
 - 9) 小野政徳, 山中紋奈, 久慈直昭, 西洋孝. 不妊の基礎知識. *薬局*. 2022, 73: 2466-2469.
 - 10) 小野政徳, 山田悦子, 河村ともみ, 久慈直昭, 西洋孝. 子宮筋腫・内膜症と体外受精 その不妊機序と一般不妊治療・体外受精の有効性. *臨床婦人科産科*. 2022, 76: 18-22.
 - 11) 小柳美里都, 上野啓子, 小島淳哉, 伊東宏絵, 西洋孝, 久慈直昭. HIV 陽性男性と陰性女性間におけるウイルス除去後精子による生殖医療の現状. *日本受精着床学会雑誌*. 2022, 39: 125-129.
 - 12) 久慈直昭. 提供精子によって出生した子の親子関係 出自を知る権利を含めて. *臨床婦人科産科*. 2022, 76: 523-528.
 - 13) 小野政徳, 久慈直昭, 上野啓子, 秋津憲佑, 西洋孝. 生殖補助医療(ART)の立場から ART 妊娠児の長期予後. *周産期医学*. 2022, 52: 349-352.
 - 14) 久慈直昭. 生殖医療と社会. *日本生殖医学会雑誌*(1881-0098)67 巻 4 号 Page229 (2022. 10)
2. 学会発表
- 1) 片側付属器摘出後の対側卵巣に未分化胚細胞腫が再発した未婚女性に対し、妊孕性温存目的に手術時に採卵を試みた 1 例. 山中紋奈, 小野政徳, 松田理花, 鷺坂誠宏, 林茂空, 菊地孝行, 忽那ともみ, 上野啓子, 久慈直昭, 西洋孝. 第 12 回日本がん・生殖医療学会, 2022/2/11, 国内, 口頭.
 - 2) 当院における男性患者への妊孕性温存治療の取り組み. 河村ともみ, 上野啓子, 山田悦子, 中崎千晶, 小野政徳, 久慈直昭, 西洋孝. 第 74 回日本産科婦人科学会, 2022/8/5, 国内, 口頭.
 - 3) 当院における医学的適応による未受精卵子と受精卵凍結・保存 近年の動向. 上野啓子, 小野政徳, 山田悦子, 中崎千晶, 忽那ともみ, 長谷川朋也, 久慈直昭, 西洋孝. 第 74 回日本産科婦人科学会, 2022/8/5, 国内, 口頭.
 - 4) ART により誕生した児の健康 ART 出生児の長期予後. 上野啓子, 鈴木孝太, 宇津宮隆史, 田中温, 山内潤, 小島淳哉, 小野政徳, 西洋孝, 久慈直昭. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
 - 5) 生殖医療と社会. 久慈直昭. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

辻村 晃 順天堂大学・医学部附属浦安病院・教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療を保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入されてきたこと、不妊症患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療GLの作成・刊行すること、刊行した生殖医療GLについて改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療GL作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。男性不妊分野のガイドライン作成・改良を担当した。

令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。
調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）
調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
- (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
- (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
- (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)

以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。

各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。

客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。

また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われCQをバックグラウンドクエスション(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスション(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。

また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスション追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Shah R, Agarwal A, Kavoussi P, Rambhatla A, Saleh R, Cannarella R, Harraz AM, Boitrelle F, Kuroda S, Hamoda TAA, Zini A, Ko E, Calik G, Toprak T, Kandil H, Gül M, Bakırcıoğlu ME, Parekh N, Russo GI, Tadros N, Kadioglu A, Arafa M, Chung E, Rajmil O, Dimitriadis F, Malhotra V, Salvio G, Henkel R, Le TV, Sogutdelen E, Vij S, Alarbid A, Gudeloglu A, Tsujimura A, et al. Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male Infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations. *World J Men's Health*. 2023, 41(1): 164-197.
 - 2) Shirai M, Miyoshi Y, Ogasa T, Miyoshi M, Ishikawa K, Hiramatsu I, Uesaka Y, Nozaki T, Koyama T, Tsujimura A. The MEN'S TRAINING CUP KEEP TRAINING, a masturbation aid, improves intravaginal ejaculatory latency time and erection hardness score in patients who are unable to delay ejaculation. *Sex Med*. 2023, 11(1): qfac010.
 - 3) Kurosawa M, Tsujimura A, Morino J, Anno Y, Yoshiyama A, Kure A, Uesaka Y, Nozaki T, Shirai M, Kobayashi K, Horie S: Efficacy and patient satisfaction of low-intensity shockwave treatment for erectile dysfunction in a retrospective real-world study in Japan. *Int J Urol* 30(4): 375-380, 2023
 - 4) Kurosawa M, Tsujimura A, Morino J, Anno Y, Yoshiyama A, Kure A, Uesaka Y, Nozaki T, Shirai M, Kobayashi K, Horie S: Efficacy and patient satisfaction of low-intensity shockwave treatment for erectile dysfunction in a retrospective real-world study in Japan. *Int J Urol* 30(4): 375-380, 2023
 - 5) 辻村晃. 男性不妊症に対する生殖医療の保険適応によるメリットとデメリット. *臨床泌尿器科*. 2022, 76: 686-689.
 - 6) 辻村晃. 染色体検査. *生殖医療グリーンノート*. 2022, 286-289.
 - 7) 辻村晃. 遺伝子検査. *生殖医療グリーンノート*. 2022, 290-292.
 - 8) 辻村晃. 性腺機能低下症(男性)今日の治療指針2022年版. 815-816. 2022
 - 9) 辻村晃. 顕微鏡下精巣内精子採取術(microdissection testicular sperm extraction; micro TESA). *生殖医療ポケットマニュアル第2版*. 2022, 162-165.
 - 10) 辻村晃. 総論 なぜ不妊症・不育症になるのか? 不妊治療に必要な基礎知識 男性生殖の基本. データから考える 不妊症・不育症治療. 2022, 56-61.
 - 11) 辻村晃. 各論2 疾患別の治療 男性不妊症. データから考える. 不妊症・不育症治療. *株式会社メディカルビュー社*, 299-303, 2022
 - 12) 辻村晃. 各論 男性不妊症 Q & A, 改訂第2版 データから考える 不妊症・不育症治療. *株式会社メディカルビュー社*, 437-443, 2022
 - 13) 辻村晃. 精索静脈瘤根治術の適応と有効性、臨床婦人科産科「最新の不妊症診療がわかる!」、76(4) 1: 271-273, 2022
 - 14) 平松一平、辻村晃: 専門性と多様性を両立させる! 泌尿器科外来ベスト NAVI 内分泌疾患、精索静脈瘤、臨床泌尿器科 76(4): 205-208, 2022
 - 15) 平松一平、辻村晃: 専門性と多様性を両立させる! 泌尿器科外来ベスト NAVI 内分泌疾患、高度乏精子症、臨床泌尿器科 76(4): 201-204, 2022
 - 16) 白井雅人、辻村晃: 3章2、勃起不全、泌尿器科のくすり こう選び、こう使う、日本医事新報社、114-123) , 2022
 - 17) 白井雅人、辻村晃: 3章3、射精障害、泌尿器科のくすり こう選び、こう使う、日本医事新報社、124-128, 2022
2. 学会発表
- 1) 男性生殖生理・生殖内分泌. 辻村晃. 日本生殖医学会2022年度生殖医療従事者講習会, ビデオセミナー, 2022/4/26, 国内, 口頭.
 - 2) 精液所見のあれこれーWHOの新基準ー. 辻村晃. 第40回日本受精着床学会総会・学術講演会, 2022/7/28, 国内, 口頭.
 - 3) ED診断と治療のモダリティー. 辻村晃. 第22回日本メンズヘルス医学会, 2022/9/18, WEB.
 - 4) 男性不妊症に対する生殖医療の保険診療化を迎えてー泌尿器科医師の役割ー. 辻村晃. 第87回日本泌尿器科学会東部総会, 2022/10/28, 国内, 口頭.
 - 5) 診療科連携一どのように連携すべきか 各施設の現状から学ぶ 泌尿器科における内分泌疾患に対する他科との連携. 辻村晃. 第32回臨床内分泌代謝update, 2022/11/11, 国内, 口頭.
 - 6) Traditional oriental herbal medicine as a remedy for Male infertility. Akira Tsujimura. The 38th KOREA-JAPAN Urological Congress, Dec 25th 2022, Busan, Korea.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。) 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究分担者 岩瀬 明 群馬大学・医学部附属病院・教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療を保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発

展してきたこと、不妊症患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に

生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療 GL の作成・刊行すること、刊行した生殖医療 GL について改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療 GL 作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。生殖医療専門家からの意見収集とエビデンス収集を担当した。

令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。

調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）
調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
- (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
- (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
- (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)

以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。
各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。

客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。

また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われるCQをバックグラウンドクエスチョン(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。
また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩瀬明. 卵巣予備能検査と不妊治療. アニムス. 2023, 28(1): 17-21.
- 2) 北原慈和, 岩瀬明. 高プロラクチン血症治療薬, 糖尿病治療薬, 漢方薬など. 調剤と情報. 2022, 28: 2236-2239.
- 3) 長谷川祐子, 津久井優美子, 岩瀬明. 多嚢胞性卵巣症候群と女性ヘルスケア. 産婦人科の実際. 2022, 71: 927-931.
- 4) 岩瀬明. さまざまな疾患と不妊内分泌疾患と不妊. 薬局. 2022, 73: 2584-2590.
- 5) 北原慈和, 岩瀬明. 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)回避の最近の考え方. 臨床婦人科産科. 2022, 76: 136-139.

2. 学会発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
総括研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究分担者 廣田 泰 東京大学・医学部附属病院・准教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的

令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか、情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療GLの作成・刊行すること、刊行した生殖医療GLについて改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療GL作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。関連学会・企業との連携・調整を担当した。

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
- (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
- (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
- (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)

以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。
各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。

客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。

また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われるCQをバックグラウンドクエスション(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスション(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。
また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスション追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiratsuka D, Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. DNA Methylation and Histone Modification Are the Possible Regulators of Preimplantation Blastocyst Activation in Mice. *Reprod Sci.* 2023, 30, 494-525.
- 2) Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. A gene network of uterine luminal epithelium organizes mouse blastocyst implantation. *Reprod Med Biol.* 2022, 21, e12435.
- 3) Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2022, 29, 1457-1462.
- 4) Hiraoka T, Hirota Y, Aikawa S, Iida R, Ishizawa C, Kaku T, Hirata T, Fukui Y, Akaeda S, Matsuo M, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Osuga Y. Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females. *Endocrinology.* 2022, 163(5):bqac044.
- 5) 藍川志津, 廣田泰. 着床のメカニズム. スキルアップ ART ラボ 生殖補助医療の必須知識とテクニック. 2022, 153-157
- 6) 福井大和, 廣田泰. 着床障害の検査. アニムス. 2023, 28, 28-32.
- 7) 藍川志津, 廣田泰. 子宮内膜機能と胚着床 胚浸潤の観点から. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2022, 29, 193-197. DOI : 10.34449/J0015.29.03_0037-0041
- 8) 廣田泰. 「生殖医療ガイドライン」のポイント. 産婦人科 Navi. 2022, 1-5.

2. 学会発表

- 1) 不妊症の保険診療拡大とその課題への新たなアプローチ. 廣田泰. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
- 2) 着床障害: 最近の知見と新たなアプローチ. 廣田泰. 第 24 回東北 ART 研究会, 2022/8/28, 国内, 口頭.
- 3) 子宮内環境と着床障害. 廣田泰. 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 2022/6/2, 国内, 口頭.
- 4) Key Regulators in Embryo Implantation: Lessons From Mice. Hirota Y. ASPIRE 2022 Virtual Congress, Keynote Lecture. 2022/4/30, 国外, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究分担者 山田 満稔 慶應義塾大学・医学部・専任講師

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的
令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療GLの作成・刊行すること、刊行した生殖医療GLについて改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療GL作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。生殖補助医療分野のガイドライン作成・改良を担当した。

B. 研究方法
1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出
日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。

調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）
調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
- (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
- (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
- (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)

以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。
各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。

客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。

また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われ、CQをバックグラウンドクエスチョン(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。

また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 福岡美桜, 山田満稔, 宇津野宏樹, 上條慎太郎, 浜谷敏生, 田中守. 人工授精の際の精子調整・精子凍結の方法と留意点. 臨床婦人科産科 2022, 76(4): 239-243.
 - 2) 明石一浩, 山田満稔. 機能性子宮出血. 日本医事新報 2022, 5114: 48-49.
 - 3) 山田満稔. 凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期に用いる薬. 調剤と情報 2022, 28(13): 2224-2228.
 - 4) 明石一浩, 宇津野宏樹, 山田満稔. 生殖補助医療による妊孕性の限界と今後の展望. 産婦人科の実際 2022, 71(10): 1142-1149.
 2. 学会発表
 - 1) 「保険診療における Shortening time to pregnancy を考える」機能性不妊症に対する不妊治療のステップアップの有用性. 山田満稔. 第 40 回日本受精着床学会学術講演会, 2022/7/28, 国内, 口頭.
 - 2) 生殖医療ガイドラインの観点から ART の卵巣刺激について考える. 山田満稔. 第 6 回 群馬県生殖医療研究会, 2022/9/28, 国内, 口頭.
 - 3) 生殖医療ガイドライン. 山田満稔. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2022/11/4, 国内, 口頭.
 - 4) Shortening time to pregnancy を目指した機能性不妊症に対する不妊治療のステップアップ. 山田満稔. 第 403 回東京産科婦人科学会例会ならびに第 44 回東京産婦人科医会との合同研修会, 2022/12/10, 国内, 口頭.
 - 5) 生殖医療におけるステップアップの有用性と保険適用. 山田満稔. 横浜市産婦人科医会 月例研究会, 2023/1/26, 国内, 口頭.
 - 6) 妊孕性温存療法の実際と寛解後妊娠. 山田満稔. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会, 2023/2/12, 国内, 口頭.
 - 7) 卵子活性化を巡る基礎と臨床. 山田満稔. 第 19 回東海 ART カンファレンス, 2023/2/12, 国内, 口頭.
 - 8) 生殖医療と保険適用. 山田満稔. 東京都病院薬剤師会診療所例会, 2023/3/6, 国内, 口頭.
 - 9) 月経周期における生殖器官共生細菌叢の変化と体外受精成績の相関に関する解析. 福岡美桜, 山田満稔, 笹部潤平, 宮戸健二, 明石一浩, 齋藤早貴, 上條慎太郎, 田中守. 第 40 回日本受精着床学会学術講演会, 2022/7/28, 国内, 口頭
- 10) 月経周期における生殖器官共生細菌叢の変化と体外受精成績の相関に関する解析. 福岡美桜, 山田満稔, 明石一浩, 齋藤早貴, 上條慎太郎, 田中守. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2022/11/4, 国内, 口頭
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究分担者 原田美由紀 東京大学・医学部附属病院・准教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療を保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発

展してきたこと、不妊症患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に

令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療 GL の作成・刊行すること、刊行した生殖医療 GL について改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療 GL 作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。add-ons 治療等の新規のエビデンス収集を担当した。

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。

調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）

調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
- (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
- (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
- (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)

以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。
各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。

客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。

また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われるCQをバックグラウンドクエスチョン(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。
また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, Kishi H, Kuwabara Y, Harada M, Hamatani T, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2019 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2021 Dec 14;21(1):e12434.
- 2) Koike H, Harada M, Kusamoto A, Kunitomi C, Xu Z, Tanaka T, Urata Y, Nose E, Takahashi N, Wada-Hiraike O, Hirota Y, Koga K, Osuga Y. Notch Signaling Induced by Endoplasmic Reticulum Stress Regulates Cumulus-Oocyte Complex Expansion in Polycystic Ovary Syndrome. *Biomolecules*. 2022 Jul 27;12(8):1037.
- 3) Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022 Oct 8;21(1):e12487
- 4) 浦田陽子, 原田美由紀. 女性不妊. 薬局. 20022, 73: 2488-2491.
- 5) 原田美由紀. 多嚢胞性卵巣症候群と周産期合併症. 産婦人科の実際. 2022, 71: 957-960.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特記事項なし

2. 学会発表

- 1) 原田美由紀. 教育講演4 「多嚢胞性卵巣症候群(PCOS) —古くて新しい疾患の現在地とこれから—」第66回日本生殖医療学会 米子 2021年11月
- 2) 原田美由紀. 教育講演1 「生殖医療と栄養」第46回日本女性栄養・代謝学会学術集会. 東京 2022年9月
- 3) Harada M. Japanese policy change in infertility area — how ART in Japan may change? — 5th IGENOMIX APAC SYMPOSIUM. Web. September 2022.
- 4) 原田美由紀. 教育講演2. 生殖 「PGT臨床研究の意義と方向性」 2. PGT研究の今後の方向性. 第8回日本産科婦人科遺伝診療学会. 新潟 2022年10月
- 5) Harada M. JSRM-KSRM joint session: Insights into the pathophysiology of PCOS -current understanding and directions of future research. 50th Korean Society of Reproductive Medicine. Incheon, Korea. Nov. 2022.
- 6) Harada M. Plenary Lecture: Insights into the development of PCOS – beyond the symptomatic treatment-. 28th Egyptian Fertility and Sterility Society (EFSS) Annual International conference. Cairo, Egypt. Dec 2022.

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究分担者 平田 哲也 東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療を保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発

展してきたこと、不妊症患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。このような社会背景のもと、生殖医療、特に

生殖補助医療に焦点を当てて、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療 GL の作成・刊行すること、刊行した生殖医療 GL について改訂に向けた案を検討することを目的として本研究が開始された。生殖医療 GL 作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。生殖補助医療分野以外のガイドライン作成改良担当を担当した。

令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。

調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）

調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

- (1) GL作成の担当となったCQに対する評価
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあったか
 - ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか
 - (2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）
 - ・CQの設定が適切であったか
 - ・十分なエビデンスがあると評価できるか
 - ・臨床の実態が反映されたものであるか
 - (3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見(自由記載)
 - (4) GLに対する意見・提案等(自由記載)
- 以上の項目につき情報収集・解析する。
解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

2) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂においてクリニカルクエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。
各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。
自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89% (34/38名) が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45% (17/38名) であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55% (21/38名) にとどまった。
客観的な評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていない点があるとするものも一部に認められた。
また、CQの再構成の提案(統合、入れ替え、題名の変更)や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくることはないと思われCQをバックグラウンドクエスチョン(BQ)へと振り分けることや、エビデンスが不足するものの今後重要な課題とされることが予測される項目をフューチャーリサーチクエスチョン(FQ)として扱う、といった構成に関する提案もあった。
また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドラインとの調整を行うべき項目も抽出された。

(資料1「生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査報告書」を参照)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

- ・厚生労働省から提案を受けた課題(5項目)
- ①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率
- ②人工授精時の男性の感染症検査(HBV/HCV等)の必要性、検査項目
- ③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き
- ④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績
- ⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビデンス
- ・アンケートより抽出されたCQ追加候補(5項目)
- ①Freeze-all
- ②ART児の長期予後
- ③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け
- ④ランダムスタート・Duostim
- ⑤併存症の取り扱い(筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料2「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスチョン追加候補のエビデンス調査報告書」を参照)

D. 考察

生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であるとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成の変更を行うことで更なる改善が期待される。ただし、現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究がなされるべき課題も明らかとなった。

E. 結論

本研究により、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされた。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQとして追加が適切か判断し、採用されればガイドライン改訂版に反映されることとなる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平田哲也. 保険適用拡大における不妊の薬物療法. 薬局. 2022, 73: 2477-2482.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
辻村晃	染色体検査	柴原浩章	生殖医療グリーンノート	中外医学者	東京	2022	286-289
辻村晃	遺伝子検査	柴原浩章	生殖医療グリーンノート	中外医学者	東京	2022	290-292
辻村晃	性腺機能低下症(男性)	福井次矢、高木誠・小室一成	今日の治療指針2022年版	医学書院	東京	2022	815-816
辻村晃	顕微鏡下精巣内精子採取術 (microdissection testicular sperm extraction; micro TESE)	大須賀穰、京野廣一、久慈直昭、辰巳賢一、市川智彦	生殖医療ポケットマニュアル 第2版	医学書院	東京	2022	162-165
辻村晃	総論 なぜ不妊症・不育症になるのか？ 不妊治療に必要な基礎知識 男性生殖の基本	黒田恵司、竹田省、田中温	データから考える 不妊症・不育症治療	メジカルビュー社	東京	2022	56-61
辻村晃	各論 男性不妊症 Q & A	黒田恵司、竹田省、田中温	データから考える 不妊症・不育症治療	メジカルビュー社	東京	2022	437-443
辻村晃	各論2 疾患別の治療 男性不妊症	黒田恵司、竹田省、田中温	データから考える 不妊症・不育症治療	メジカルビュー社	東京	2022	299-303
白井雅人、 辻村晃	3章2、勃起不全	影山 慎二	泌尿器科のくすり こう選び、こう使う	日本医事新報社	東京	2022	114-123
白井雅人、 辻村晃	3章3、射精障害	影山 慎二	泌尿器科のくすり こう選び、こう使う	日本医事新報社	東京	2022	124-128
藍川志津、 廣田泰	着床のメカニズム	柴原 浩章	スキルアップ ARTラボ 生殖補助医療の必須知識とテクニック	中外医学社	東京	2022	153-157

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada M, Ishikawa T, Iwasa T, Oishi H, Osuka S, Oka K, Ono S, Ono M, Orisaka M, Kanasaki H, Kawano Y, Kawamura K, Kishi H, Kimura F, Kuroda S, Kuwahara A, Kobayashi H, Komiya A, Saito H, Sato K, Sato S, Shiraishi K, Shirasawa H, Suzuki T, Takai Y, Takae S, Takahashi T, Takiuchi T, Tachibana M, Tamura I, Tamura H, Jwa SC, Baba T, Harada M, Hirata T, Fukui A, Fukuda Y, Fukuhara S, Maruyama T, Yumura Y, Yoshino O, <u>Hirota Y</u> , <u>Tsujimura A</u> , <u>Kuji N</u> , <u>Osuga Y</u> .	Guidelines for Reproductive Medicine in Japan.	Reprod Med Biol.	21(1)	e12483	2022
Akashi K, <u>Yamada M</u> , Jwa SC, Utsuno H, Kamiyo S, <u>Hirota Y</u> , Tanaka M, <u>Osuga Y</u> , <u>Kuji N</u> .	Artificial oocyte activation using Ca ²⁺ ionophores following intracytoplasmic sperm injection for low fertilization rate.	Front Endocrinol.	14	1131808	2023
Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, Kishi H, Kuwabara Y, Harada T, Hamatani T, <u>Osuga Y</u> .	Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2020 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology	Reprod Med Biol.	22	e12494	2023
Koike H, <u>Harada M</u> , Kusamoto A, Xu Z, Tanaka T, Sakaguchi N, Kunitomi C, Azhary JMK, Takahashi N, Urata Y, <u>Osuga Y</u> .	Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome.	Front Endocrinol (Lausanne)	14	1124405	2023
Salehi R, Wyse BA, Asare-Werehene M, Esfandiarienezhad F, Abedini A, Pan B, Urata Y, Gutsol A, Vinas JL, Jahangiri S, Xue K, Xue Y, Burns KD, Vanderhyden B, Li J, <u>Osuga Y</u> , Burger D, Tan SL, Librach CL, Tsang BK.	Androgen-induced exosomal miR-379-5p release determines granulosa cell fate: cellular mechanism involved in polycystic ovaries.	J Ovarian Res.	16(1)	74	2023
Hiratsuka D, Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, <u>Osuga Y</u> .	DNA Methylation and Histone Modification Are the Possible Regulators of Preimplantation Blastocyst Activation in Mice.	Reprod Sci	30	494-525	2023

Maeda E, Hiraike O, Sugimori H, Kinoshita A, Hirao M, Nomura K, <u>Osuga Y.</u>	Working conditions contribute to fertility-related quality of life: a cross-sectional study in Japan.	Reprod Biomed Online.	45(6)	1285-1295.	2022
Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, Mori T, Murakami T, Narahara H, <u>Osuga Y, Yamaguchi K.</u>	Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition).	J Obstet Gynaecol Res.	48(12)	2993-3044	2022
Aikawa S, <u>Hirota Y</u> , Fukui Y, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, <u>Osuga Y.</u>	A gene network of uterine luminal epithelium organizes mouse blastocyst implantation.	Reprod Med Biol	21	e12435	2022
Fukui Y, <u>Hirota Y</u> , Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, <u>Osuga Y</u>	Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix.	Reprod Sci.	29	1457-1462	2022
Hiraoka T, <u>Hirota Y</u> , Aikawa S, Iida R, Ishizawa C, Kaku T, Hirata T, Fukui Y, Akaeda S, Matsuo M, Shimizu-Hirota R, Takeda N, <u>Osuga Y.</u>	Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females.	Endocrinology	163(5)	bqac044	2022
大須賀 穰	不妊治療の保険適用への困難な道のりを乗り越えて	日本産科婦人科学会雑誌	75(3)	386-391	2023
大須賀 穰, 寺田幸弘	生殖医療の現状 保険適用拡大がもたらすもの.	アニムス	28(1)	3-11	2023
大須賀 穰	生殖医学の発展を期待して	ファルマシア	58(1)	5	2022
大須賀 穰	ホルモンQ&A: 子宮腺筋症と不妊について教えてください	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	29	144-146	2022
大須賀 穰	ホルモンQ&A: 子宮内膜症に対するGnRHアンタゴニストの使い方について教えてください	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	29	143-144	2022
大須賀 穰	子宮内膜症	日本医事新報	5110	46	2022
Ono M, Ando H, Daikoku T, Fujiwara T, Mieda M, Mizumoto Y, Iizuka T, Kagami K, Hosono T, Nomura S, Toyoda N, Sekizuka-Kagami N, Maida Y, <u>Kuji N</u> , Nishi H, Fujiwara H.	The Circadian Clock, Nutritional Signals and Reproduction: A Close Relationship.	Int J Mol Sci	24(2)	1545	2023

Ueno K, Kojima J, Suzuki K, Kuwahara A, Higuchi Y, Tanaka A, Utsunomiya T, Mio Y, Nishi H, Yoshimura Y, Irahara M, <u>Kuji N.</u>	Anthropometric measurements of term singletons at 6 years of age born from fresh and frozen embryo transfer: A multicenter prospective study in Japan.	Reprod Med Biol.	22(1)	e12506	2023
<u>Kuji N</u> , Daniels K.	Donor insemination for heterosexual couples: A practice in transition.	Reprod Med Biol.	22(1)	e12496	2023
Suzuki T, Dai Y, Ono M, Kojima J, Sasaki T, Fujiwara H, <u>Kuji N</u> , Nishi H	Pivotal Role of Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 (UCHL1) in Uterine Leiomyoma.	Biomolecules	13(2)	193	2023
Kojima J, Ono M, <u>Kuji N</u> , Nishi H	Human Chorionic Villous Differentiation and Placental Development.	Int J Mol Sci	23(14)	8003	2022
Utsunomiya T, Yao T, Itoh H, Kai Y, Kumasako Y, Setoguchi M, Nakagata N, Abe H, Ishikawa M, Kyono K, Shibahara H, Tsutsumi O, Terada Y, Fujii S, Yanagida K, Yokoyama M, Niimura S, Endo T, Fukuda Y, Inoue M, Kono T, <u>Kuji N</u> , Tawara F, Yoshida H, Yokota Y, Tada Y	Creation, effects on embryo quality, and clinical outcomes of a new embryo culture medium with 31 optimized components derived from human oviduct fluid: A prospective multicenter randomized trial.	Reprod Med Biol.	21(1)	e12459	2022
<u>久慈直昭</u>	【生殖医療の倫理的・法的諸問題】配偶子提供で創られる家族 精子提供を中心に	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	29(4)	255-259	2022
上野啓子, 小野政徳, 西洋孝, <u>久慈直昭</u> .	【生殖医療の安全性-どんなリスクと留意点があるのか?】受精卵, 児・家族への影響 ART出生児の長期予後	臨床婦人科産科	76(11)	1129-1133	2022
上野啓子, 小柳美里都, 小野政徳, 西洋孝, <u>久慈直昭</u>	最近のHIV患者の動向と産婦人科診療	産婦人科の実際	71	1081-1086	2022
小野政徳, 細野隆, 藤原浩, <u>久慈直昭</u> , 西洋孝	子宮内膜機能と時計遺伝子	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	29	29-35	2022
小野政徳, 山中紋奈, <u>久慈直昭</u> , 西洋孝	不妊の基礎知識	薬局	73	2466-2469	2022
小野政徳, 山田悦子, 河村ともみ, <u>久慈直昭</u> , 西洋孝	子宮筋腫・内膜症と体外受精 その不妊機序と一般不妊治療・体外受精の有効性.	臨床婦人科産科	76	18-22	2022

小柳美里都, 上野啓子, 小島淳哉, 伊東宏絵, 西洋孝, 久慈直昭	HIV陽性男性と陰性女性間におけるウイルス除去後精子による生殖医療の現状	日本受精着床学会雑誌	39	125-129	2022
久慈直昭	提供精子によって出生した子の親子関係 出自を知る権利を含めて	臨床婦人科産科	76	523-528	2022
小野政徳, 久慈直昭, 上野啓子, 秋津憲佑, 西洋孝	生殖補助医療(ART)の立場から ART妊娠児の長期予後	周産期医学	52	349-352	2022
久慈直昭	生殖医療と社会	日本生殖医学会雑誌	67(4)	229	2022
Shah R, Agarwal A, Kavoussi P, Rambhatla A, Saleh R, Cannarella R, Harraz AM, Boitrelle F, Kuroda S, Hamoda TAA, Zini A, Ko E, Calik G, Toprak T, Kandil H, Gül M, Bakırcıoğlu ME, Parekh N, Russo GI, Tadros N, Kadioglu A, Arafah M, Chung E, Rajmil O, Dimitriadis F, Malhotra V, Salvio G, Henkel R, Le TV, Sogutdelen E, Vij S, Alarbid A, Gudeloglu A, Tsujimura A, et al.	Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male Infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations.	World J Men's Health.	41(1)	164-197	2023
Shirai M, Miyoshi Y, Ogasa T, Miyoshi M, Ishikawa K, Hiramatsu I, Uesaka Y, Nozaki T, Koyama T, Tsujimura A.	The MEN'S TRAINING CUP KEEP TRAINING, a masturbation aid, improves intravaginal ejaculatory latency time and erection hardness score in patients who are unable to delay ejaculation.	Sex Med	11(1)	qfac010	2023
Kurosawa M, Tsujimura A, Morino J, Anno Y, Yoshiyama A, Kure A, Uesaka Y, Nozaki T, Shirai M, Kobayashi K, Horie S	Efficacy and patient satisfaction of low-intensity shockwave treatment for erectile dysfunction in a retrospective real-world study in Japan.	Int J Urol	30(4)	375-380	2023
辻村晃	男性不妊症に対する生殖医療の保険適応によるメリットとデメリット	臨床泌尿器科	76	686-689	2022
辻村晃	精索静脈瘤根治術の適応と有効性	臨床婦人科産科 「最新の不妊症診療がわかる！」	76(4)	271-273	2022
平松一平, 辻村晃	専門性と多様性を両立させる！泌尿器科外来ベストNAVI 内分泌疾患、精索静脈瘤	臨床泌尿器科	76(4)	205-208	

平松一平、辻村晃	専門性と多様性を両立させる！泌尿器科外来ベストNAVI 内分泌疾患、高度乏精子症	臨床泌尿器科	76(4)	201-204	
岩瀬明	卵巣予備能検査と不妊治療	アニムス	28(1)	17-21	2023
北原慈和、岩瀬明	高プロラクチン血症治療薬,糖尿病治療薬,漢方薬など	調剤と情報	28	927-931	2022
長谷川祐子, 津久井優美子, 岩瀬明	多嚢胞性卵巣症候群と女性ヘルスケア	産婦人科の実際	71	927-931	2022
岩瀬明	さまざまな疾患と不妊 内分泌疾患と不妊	薬局	73	2584-2590	2022
北原慈和, 岩瀬明	卵巣過剰刺激症候群(OHSS)回避の最近の考え方	臨床婦人科産科	76	136-139	2022
福井大和, 廣田泰	着床障害の検査	アニムス	28	28-32	2023
藍川志津, 廣田泰	子宮内膜機能と胚着床 胚浸潤の観点から	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	29	193-197	2022
廣田泰	「生殖医療ガイドライン」のポイント	産婦人科Navi		1-5	2022
福岡美桜, 山田満穂, 宇津野宏樹, 上條慎太郎, 浜谷敏生, 田中守	人工授精の際の精子調整・精子凍結の方法と留意点	臨床婦人科産科	76(4)	239-243	2022
明石一浩, 山田満穂	機能性子宮出血	日本医事新報	5114	48-49	2022
山田満穂	凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期に用いる薬	調剤と情報	28(13)	2224-2228	2022
明石一浩, 宇津野宏樹, 山田満穂	生殖補助医療による妊孕性の限界と今後の展望	産婦人科の実際	71(10)	1142-1149	2022
浦田陽子, 原田美由紀	女性不妊	薬局	73	2488-2491	2022
原田美由紀	多嚢胞性卵巣症候群と周産期合併症	産婦人科の実際	71	957-960	2022
平田哲也	保険適用拡大における不妊の薬物療法	薬局	73	2477-2482	2022

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究
(健やか次世代育成総合研究事業)

令和3～4年度 総括研究報告書

(資料1) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした
調査報告書

生殖医療ガイドライン改訂に向けた研究分担者および協力者を対象とした調査

2022年8月16日

厚生労働行政推進調査事業費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)「生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究」研究班

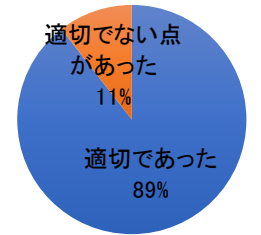
本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名(すべて生殖医療専門医)を対象として、電子メールにて記名式質問紙調査への参加を依頼した。調査への参加者はGoogle Formで作成されたアンケート形式の記名式質問調査表に回答した。調査は2022年5月18日～6月15日に行われた。調査への参加者は41名(回答率95%)であった。生殖医療ガイドライン初版の各臨床的クエスチョン(CQ)・アンサー(A)についてのCQ設定の適切性、既存のエビデンスの状況、診療実態の反映、についての設問、および、今後の改訂に際して追加すべきCQや項目等の改訂に向けた意見や提案についての設問を設けた。各質問項目についての回答は、以下の1～3にまとめた。

1. 生殖医療ガイドライン初版の担当 CQ に対する著者自身の評価

【設問】 ご自身が執筆を担当された CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった ……34 名(89%)

適切でない点があった ……4 名(11%)

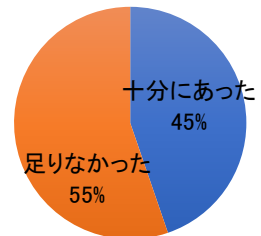


■ 適切であった
■ 適切でない点があった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった ……17 名(45%)

足りなかった ……21 名(55%)

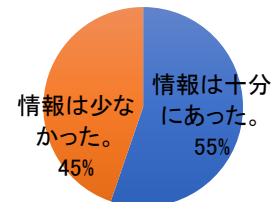


■ 十分にあった
■ 足りなかった

【設問3】当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。 ……21 名(55%)

情報は少なかった。 ……17 名(45%)



■ 情報は十分にあった。
■ 情報は少なかった。

2. 生殖医療ガイドライン初版の各 CQ に対する意見

CQ.1 採卵室・培養室の備えるべき条件は？

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・診療のガイドラインとしては不要では。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……0 名

足りない ……4 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・そもそもエビデンスを出しにくい CQ であり、BQ(を設定するなら)でも良い。

・科学的なエビデンスがあるか不明。

・ラボの設計などは各施設毎に異なるため、一律に設定するのは困難で。

・培養室の quality control のために必要な evidence が少ないことを痛感した。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・我が国の全国調査で実態把握が必要。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・現状に加えてはない。

・すでに学会等が施設認定を行っているのであえてガイドラインに載せる必要があるのか疑問です。

・CQ 作成について委員を幅広く募集してはどうでしょうか。

・今後提出される evidence に期待する。

CQ.2 責任医師の資格等は？ 医師以外の人員は？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・融解胚移植周期を含めた治療周期数に必要なマンパワー（培養士数など）

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしょうか。教えてください。

・認定看護師について、育成が中断されていたことなど。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・融解胚移植を含めた治療周期数に必要なマンパワーについてのエビデンスが得られるような研究調査

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……5 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法（変更・修正・削除など）についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・エビデンスに基づくものではないと思われます。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……2 名

足りない ……4 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・CQ の性質上しかたがない。BQ（を設定するなら）でも良い。

・科学的な根拠を述べているものではないのでは。

・実施要員に関するエビデンス作成は困難。

・国内における医師以外の人員、体制について。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……3名

【設問】上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

- ・培養士の数について、海外の診療体系と日本ではやや異なる。クリニックが多く、培養以外の業務も多いであろう日本では、患者あたりもう少し多くの培養士が必要であると推測する。
- ・連携が望ましい要員（泌尿器科医など）について Answer に入れても良いのでは。
- ・医師以外の人員について。特に胚培養士の記載について。

【設問】当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

- ・培養実態についての調査が必要
- ・現状に加えてはない。
- ・ガイドラインの項目として相応しいか疑問です。
- ・そろそろ新規に ART 登録する施設を生殖医療専門医に限定するべき時期になってきたと考えます。営利企業の経営する不妊クリニックも参入し、様々な医師が生殖医療に関わり、生殖医療に関する法律が未熟な本邦において生命倫理に関する様々な課題が上がってくると拝察します。
- ・学会で実態把握調査を行ったらいかがでしょうか。
- ・胚培養士の人員体制指標については 2022 年に新たな committee opinion を出している他、採卵+移植数を合計した周期数での評価を行っており、本邦のガイドラインにおいても周期数に応じた指標設定を考える必要があるかと思います。また add-ons の実施によっても医師以外の必要人員も異なるため、これらを踏まえた改訂内容も良いかと思いました。

QC.3 体外受精・顕微授精の至適試行回数と適格条件は？体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切でない点があった

【設問】 上の質問で、適切でない点があったを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・体外受精と顕微授精に分けて記載が望ましいが、エビデンスが乏しい場合の記載が困難

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・顕微授精の適応の問題もあるが、精液所見が正常な場合には有効性がないとする論文が多い。これをそのまま引用すると否定的な内容となる。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・CQ 設定が臨床も問題解決につながるガイドラインが望ましいと思います。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

妊娠成立に有効か？と至適施行回数と的確条件は？は2つの CQ に分けた方が良いのでは。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……3 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・至適試行回数について、より具体的な Answer が必要なのではと感じた

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

- ・至適試行回数について、より具体的な Answer が必要なのではと感じた
- ・ART 登録の継続

CQ.4 直接体外受精・顕微授精に進んでよい場合は？卵管両側閉鎖や重度男性不妊症例(精子濃度 100 万/mL 以下など)に対する一般不妊治療は無効か？体外受精・顕微授精が有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

男性不妊症例で IVF と ICSI のいずれを選択するかについて、一定の cut-off 値が存在しない。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

精液検査を初めとして、検査の精度に限界がある以上、Answer としては同様とならざるを得ない様に感じます。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

重度男性不妊症例をみつけるために、男性不妊症のスクリーニングの重要性を盛り込んでほしいです。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……2 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・女性が不妊をスクリーニングするときに、男性も精液検査と感染症を確認するとおもいます。男性不妊症のスクリーニングの重要性を盛り込んでほしいとおもいます。男性不妊症のスクリーニングは精液検査が現在は主流だとおもいますが、精液検査に代わるスクリーニング方法も研究段階であります。まずは、男性不妊症のスクリーニングの重要性をガイドラインで示してほしいです。

・本 CQ 以外に、体外受精と顕微授精の使い分けに関する CQ があった方が良いでしょう。

CQ.5 TESE の適応は？TESE は生殖補助医療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切でない点があった

【設問】 上の質問で、適切でない点があったを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・テーマが大きすぎた。いくつかに分けた方がよかった。またスペースが少なすぎた。

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・質の高いランダム化試験が足りない。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・妊娠率や生児獲得率に対する十分な情報がなかった

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・もっと本文や文献を多く記載できた方が良いと思います。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……6 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……5 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・micro と simple の単純比較などが存在しない。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……4 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・Answer には M-TESE のみ記載があるが、診療実態では C-TESE の記載もあり、Answer に M-TESES しか記載がないのは違和感がある。

・平成 27 年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業(我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究)しか情報がなかった

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・ガイドラインに即して保険診療は成り立っていますので、男性不妊 TESE で採取できた精子を ICSI でどのように使用するか、HOS やペンとキシフィリンを使用しているかについての記載が保険診療になく、皆困っているようですね。そちらの調査やアンケートなども行なって欲しいです。

・micro-TESE 精子での妊娠・出産をエンドポイントとした報告を期待し、次回の改訂に反映できればと思います。保険診療下での実態調査が必要と思われる。

・CQ37 の AZF 検査に関する内容と重複する部分があると思いますので、1つの CQ にまとめてはいかがでしょうか。

・保険診療下での実態調査が必要

CQ.6 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(刺激前検査・前処置)卵巣予備能の評価は卵巣刺激方法におけるゴナドトロピン製剤の量の選択に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

- ・下垂体脱感作法の選択に有効である。
- ・副作用(卵巣過剰刺激症候群)の発症予測に有効である。
- ・特定の卵巣予備能を持つ群において、ゴナドトロピン用量を調整することは有効である。これらの Answer の追加が妥当かどうか検討が必要と思いました。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3名

適切でない点がある ……1名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でない点か教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

- ・CQ に前処置の文言があるが何をさすかわかりにくい。卵巣予備能と投与量に限定したほうがすっきりする。(CQ6 と CQ7 は完全に区別した方が良いのでは)

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますか？

十分にある ……3名

足りない ……1名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

- ・一般不妊治療における AMH の有効性に関するエビデンス

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3名

反映できていない点がある ……1名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

- ・AMH は生殖補助医療だけでなく、一般不妊治療の際にも必須の検査として実施されている。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・24 頁の 2 行目, (AFC: AUC 0.81, AMH: AUC 0.79)の記載は, 実際には (AFC: AUC 0.79, AMH: AUC 0.81)が正しいのではないかとされた。

・AMH は卵巣刺激時の反応性の予測に有効であるが、解説の結論は「生殖補助医療における調節卵巣刺激前」に有効であるとされた。その結果として一般不妊治療における AMH の保険適用は明確に認められなかった。一般不妊治療においても AMH 検査が幅広く実施されており、有効であることをアンケートや研究で明らかにすることが必要だと思う。更に、AMH が POI の診断においても重要な検査であることについても触れ、POI を疑う場合に保険適用で実施できるようになることが望ましい。

・現状に加えてはない。

CQ.7 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(刺激前検査・前処置)治療前周期の性ホルモン剤投与は生殖補助医療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・卵巣刺激の前周期にエストロゲン・プロゲステンをルーチン投与している施設が、(開業クリニックを中心に)想像以上に多かったように思われる。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・エストロゲン・プロゲステンのルーチン投与を推奨すべき立場にないことは、変わりないと思われる。一方で GnRH アンタゴニスト周期で継続妊娠率は出生率が有意に低下したのは、新鮮胚移植周期のデータであることを明記しなかったため、一部より批判的な意見も寄せられたことも承知している。「凍結融解胚移植であれば臨床成績は低下しない」と主張なさる先生がおられるのであれば、積極的に情報発信して頂くことも必要かと思う。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

CQ6にも記載したが、こちらは刺激前検査は削除し、前処置にフォーカスした方が良い。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……2 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

- ・この CQ 内で触れられている内容は、新鮮胚移植の結果に基づくものであることに触れることだ大切と思われた。「特にアンタゴニスト法を用いた排卵誘発に先立って性ホルモン剤による前処置を実施した際には、新鮮胚移植は回避し、なるべく凍結胚移植の実施を優先すべきかもしれない」ぐらい具体的に触れなければ、answer の示す内容がやや曖昧に感じられる。
- ・現状に加えてはない。

CQ.8 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)high responder に対する卵巣刺激法に GnRH アンタゴニストは GnRH アゴニストと比較して有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

実臨床での薬剤投与の実際などの情報をプライベートクリニックなどから集めにくかった。製薬会社を介して実情を知るしかなかったので、いろいろな施設から使用実態を知りたいところである。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分にある ……3 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・本邦のスタンダードを示せていると思います。ありがとうございます。

・「OHSSを回避するためにPCOSではアゴニストよりもアンタゴニスト法を推奨」をより明確に述べることを検討していただきたい

・現状に加えてはなし

CQ.9 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)超音波断層検査に血液検査を追加することは IVF 周期における卵胞発育のモニタリングに有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

日本における全国調査のような資料はありませんでした。ある程度推測して記述いたしました。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

保険導入後の全国の不妊施設を対象とした実態調査が必要。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1 名

足りない ……2 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・エビデンス自体がありませんが、POI やそれに近い DOR に対する刺激周期中の採血・超音波検査の方法(至適)回数など

・血液検査を追加することのメリットは卵巣刺激法ごとに異なる可能性があると思います。

(本文中にも今回の結果がアンタゴニスト法にあてはまるかは不明と記載されていますが)アンタゴニスト法、PPOS 法、自然周期等に今回の answer があてはまるか。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・エビデンス自体がないので仕方ないと思いますが、臨床の実態として、POIは卵胞発育が認めるまで長期間の卵胞モニタリングが必要な場合がありますが、それについて、実態の最後の1文をもう少し具体的に記載してもよかったですかなと思います。

【設問】 当該CQの内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・上記理由で、POIに対する保険での採卵周期をくみにくい(卵胞が育ってくるまでは自費 など)ので、医療保険の意義から考えると、POIに対しても保険治療を全てカバーできるように、本邦の実態調査→論文などでエビデンスを作成し、保険につながればと思います。

・今回の Answer によれば、全例に血液検査を併用した場合に保険で査定されることが危惧されます。それが回避できるような記載の追加が可能でしょうか。

・本ガイドラインが体外受精治療の保険診療の基盤となっていることを踏まえ、実施すべき超音波検査、ホルモン検査の回数についても言及してほしい。現在の保険診療ではそこが不明確で、1周期あたり何回の超音波検査、ホルモン検査が施行可能か不明となっている。

・CQ8 のコメントと同様に包括的なオープン Q は必要か？またクローズド Q は、「・・・モニタリングに超音波検査および/または血液検査は必要か？」の方が良いのでは。

CQ.10 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)FSH は hMG と比較して卵巣刺激に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

解説に書いたように、患者集団を限定した場合の LH 含有量の差による有効性、安全性に対するエビデンスは不十分であった。保険適用拡大により rFSH 使用が増え LH の入らない製剤を多用することにより、採卵数、質に影響がでる集団がないのかの検討は必要である。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……4 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・1 日の投与量の最大値を入れたほうが良いと思いました。ex:hMG なら 450 単位

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますか？

十分にある ……4 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・保険適用により自己注射が可能になったことを反映させる

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・在宅自己注射管理料の算定についても言及しても良いかと思えます

・薬剤の使用上限量は記載しても良いと思えます。

・PCOS についてアンサー中に盛り込んでも良いのでは、と思いました。

- ・薬剤選択について非常に有意義な情報だと思っています。
- ・自己注射に関する記載は変更が必要。

CQ. 11 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)自然周期・mild ovarian stimulation は有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・CQ12 のうち、IVF 目的のレトロゾールの使用に関する記載は、CQ11 の内容ともオーバーラップするため、今後は異なる CQ 間で齟齬がないように、分担者間で確認することも有意義と思われた。全体を通じて、記述の統一感を持たせるために、次回以降は業者に校正を依頼できると良いと感じた。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分に ……1 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

「自然周期・マイルド刺激法の出生率が、調節卵巣刺激法と同等である」と言い切るには、エビデンスがまだまだ不足していると言わざるを得ない。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

現状の保険診療では、マイルド刺激を目的とするクロミフェン投与が、原則5日間に限定されている。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・実臨床では、トリガー前日までクロミフェンを継続投与することで、早発 LH サージを抑制し、効率的に採卵してきた経緯があり、クロミフェンの継続投与が保険適用されることを切望する。

- ・内容は問題ないが、記載方法がややわかりにくい。次回改訂では、本文・ANSともに少し改良の余地がある
- ・対象(正常・高・低反応性)と刺激法の種類が混在しており、わかりにくい。反応性もしくは刺激方法で分割した方が良いかも。(解説も長いので)

CQ.12 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)レトロゾール(LTZ)は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の卵巣刺激に有効か？メトホルミン(Met)は PCOS の卵巣刺激に有効か？LTZ は原因不明不妊の卵巣刺激に有効か？LTZ 併用ゴナドトロピン療法はクロミフェンクエン酸塩(CC)併用ゴナドトロピン療法と比較して、卵巣刺激として有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

わが国における LTZ を用いた原因不明不妊に対する一般不妊治療の成績

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

わが国における LTZ を用いた原因不明不妊に対する一般不妊治療の実態

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

LTZ を用いた一般不妊治療の実施数、妊娠率、安全性に関する研究調査、アンケート

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1名

適切でない点がある ……1名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・一つの CQ の中に多数の要素がごちゃ混ぜになっていて、極めて読みづらいものになっています。LTZ 使用ということで一つの CQ にしようとしたが担当する方も書くのに苦慮され、途中から PCOS への LTZ と Met, 原因不明不妊への LTZ, がん生殖での LTZ が混在してしまって、読みづらいものになった、と推察します。PCOS に対する COS で一つの CQ, がん生殖での CQ で 1 つの CQ, あとは原因不明不妊に LTZ は有効かという CQ で 1 つ、と分けたほうが読みやすいのではないのでしょうか。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1名

足りない ……1名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1名

反映できていない点がある ……0名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・Reviewer の観点から上記記述させていただきました。当該 CQ の対象患者は一般的な不妊患者にとどまらず、がん生殖の方も含まれていますため、対象者により十分な RCT 研究が存在しないこととなりました。こうした RCT 研究の存在しない事項について、改定の際にはガイドライン全体を通して取り上げないことも含めて検討が必要と思われました。

・ここは一般治療についての言及が大部分であり、体外受精法の卵巣刺激に対する注意点は？に含まれることに少し違和感を感じる。

CQ.13 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)

progesterin-primed ovarian stimulation (PPOS)は原因不明不妊患者における卵巣刺激に有効か？

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点か教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・PPOS の有効性については、原因不明不妊患者に限定する必要があるのかについて検討が必要と考えます。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……2 名

足りない ……2 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・比較的新しい COS 法であるためそもそもエビデンス自体が少ない。特に low responder に対するエビデンスが不足しているし、実際に low responder には向かない方法である可能性がある。

・全体として情報が少ないので、今後蓄積されるエビデンスを適宜取り入れる必要があると思います。また、卵胞発育が開始した後から併用を開始する、flexible 法についても記載があれば良いと思います。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……4 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・PPOS の有効性については、原因不明不妊患者に限定する必要があるのかについて検討が必要と考えます。

・改訂までにエビデンスがかなり追加されると考えられるので、改訂にそれを反映させられると思う。また、どのような患者集団に PPOS が適するのかが明らかになるとよいと思う。

・新しい論文をいくつか追加

CQ.14 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？(トリガー)IVF/ICSI 周期における卵子成熟と卵巣過剰刺激症候群(OHSS)回避には GnRH アゴニストは hCG 製剤と比較して有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

点鼻の GnRHagonist 製剤のエビデンス:海外では点鼻製剤はほとんど使用されていない

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

PPOS でのトリガーの扱いについての記載が現ガイドラインではなされていないため、次回改訂では追加が必要と考えます。自己注射が可能になった点も追記する。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……4 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・2022 年 4 月より保険適用が開始され実態に記載されている薬剤についても適応が追加されている部分を修正する必要がある。

・一般不妊治療の卵巣刺激における注意点は？(トリガー)

・一般不妊治療周期における卵子成熟と卵巣過剰刺激症候群(OHSS)回避には GnRH アゴニストは hCG 製剤と比較して有効か？

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……4 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

一般不妊治療におけるトリガーに GnRH アゴニストを用いた場合の有効性と安全性

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……2名

【設問】上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・一般不妊治療におけるトリガーや黄体機能補助において、患者の利便性や安全性に鑑みて、hCG 製剤の代わりに GnRH アゴニストを用いている施設が少なくない。

・トリガーを目的に使用できる GnRH アゴニストが、スプレキアに限定され、後発品が排除されている。そのため、スプレキアの供給不足が深刻化しており、GnRH アゴニストによるトリガーが実質不可能になっている。

【設問】当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・保険適応となり一部薬剤の使用方法について新たに適応が加わったのでその点で修正が必要と思われる。

・一般不妊治療におけるトリガーや黄体機能補助において、hCG 製剤の代わりに GnRH アゴニストを用いている施設の有無に関するアンケートを行う。更に、その有効性と安全性を hCG 製剤と比較する。

・トリガーを GnRH アゴニストから hCG 製剤へ切り替えざるを得ない事態に陥り、OHSS 症例が頻発している現状を見るに、厚生労働省による薬事承認の重大性を痛感した。学会が実臨床の実態を情報発信し、状況改善に努める努力は極めて重要と考える。

・調節卵巣刺激周期でのトリガー方法の実際についてのリアルワールドデータがあると良いと思う。

・アゴニストトリガーとしての有効性についての CQ が必要では?(いきなり注意点ではなく)。OHSS 関連は CQ15 にまとめた方が良い?

CQ.15 生殖補助医療に伴う OHSS の発症や重症化の予防は？介入治療は OHSS の予防に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

OHSS の重症度分類、後、本邦で実施されている OHSS 予防法(レルミナ)に関するエビデンス

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

本邦での OHSS の発症率などの実態。2002 年の日産婦生殖内分泌委員会の報告が最後だと思います。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

本ガイドラインの趣旨と異なりますが、不妊治療保険化によって一般不妊による OHSS が増えた気がしますので、次のガイドラインの内容に一般不妊も含まれるならば、ART・一般不妊含めた OHSS の実態調査があれば望ましいかと思います。また、レルミナの使用状況についても情報があれば望ましいです。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1 名

足りない ……2 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・アロマトーゼ阻害薬は自費時代に広く用いられていたようだが、エビデンスが少ない

・採卵後にアロマトーゼ阻害剤・GnRH アンタゴニストを投与することによる OHSS 予防効果

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……2 名

【設問】上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

- ・臨床の実態としては、自費診療ではカベルゴリンとアロマトーゼ阻害薬の併用などを行っている施設もある様子
- ・採卵後に LTZ とレルゴリクスを用いて OHSS を予防している施設が少なくないが、エビデンスが不十分とされた。

【設問】当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

- ・エビデンスの追加によって改良されると思われます。
- ・OHSS ハイリスク症例の採卵後の OHSS 予防として、カベルゴリン単独群、LTZ・レルゴリクス併用群、カベルゴリン・LTZ・レルゴリクス併用群の 3 群で、OHSS 発症率、E2 濃度、VEGF 濃度、卵巣径に有意差がないかを検討する。適応外使用のため、特定臨床研究となる。
- ・現状の内容で十分かと思います。
- ・FSH/hMG 製剤投与量の調節は Answer にあった方が良い？、A3 の種類の薬剤の予防法のなかに黄体補充をプロゲステロンとすることが含まれているが、これは、他薬剤とは趣旨が異なり、Answer としては分けた方が良いのでは？

CQ.16 胚培養は妊娠成立に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 上の質問で、適切でない点があったを選択された場合、CQ が適切でないどのような点か教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

各施設の状況や症例に応じて培養液の選択、培養日数の選択など幅を持たせるような記述を最後に加えてもよかったかと感じた。

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

培養するインキュベーター(加湿型、無加湿型)について追加しても良いと思いました。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・設定があれば)BQ 相当か。

CQ.17 in vitro maturation (IVM)の適応と効果は？IVMはPCOSの患者の妊娠成立に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

RCT 論文数が 1 編のみ

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

当該 CQ については意見ありません。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・IVM については今回の保険適用において、体外受精および顕微授精管理料の算定要件(4)に「未成熟卵子を用いる場合、成熟させるための前処置を適切に実施すること」とありますが、適切な実施方法および評価手法についての記述も必要かと思えます。PCOS という適応の他、卵巣刺激方法の差(FSH/hMG, hCG トリガー有無など)を考慮する他、培養 medium についてもどのような medium が望ましいのか(IVM media kit などの商品使用必要性など)も、今後の保険適用を考慮する際にも必要かと思いました。一方で今回の保険適用では IVM の前処置に係る費用は別に算定できないことも考慮する必要があると思えます。がん妊孕性温存における OTO-IVM などに関する記載もあっても良いかとは思いました。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますか？

十分にある ……1 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・IVM における培養環境、IVM 使用卵の受精、授精タイミングおよび使用卵成績など。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思えますか？

反映できている ……0 名

反映できていない点がある ……2名

【設問】上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・IVMの適応がPCOSにほぼ限定された記載である点、IVMの成績に関して、各種背景を踏まえて検討する必要があると思います。

・提供卵子を用いた体外受精胚移植以外に確立された治療法がない、resistant ovary syndrome に対しての有効性の報告があることから、本疾患をこのCQの対象として適応と効果について実態に加えるのは如何か

【設問】当該CQの内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・IVMの適応と効果はPCOS以外の適応についても評価する必要があると思います。算定要件における「成熟させるための前処置を適切に実施すること」に関して、「前処置に係る費用は別に算定できない」現状を踏まえて、各医療機関でどの様に対応することが望ましいか、ガイドラインとしてエビデンスを基に示されると、より望ましいと思いました。またIVMについては白澤も複数発表、報告を行なっておりますが、エビデンスに乏しい分野であり、国内の使用medium、極体放出確認のタイミングなど施設差が大きいと思います。成績向上のための指標が示されるもしくは紹介されることも良いかと思いました。

・Answer1は必要か(IVMのことを扱うCQなので、OHSS発症予防策という表現を用いなくても良いのでは)。

CQ.18 胚発育の評価にタイムラプスインキュベーターは有効か？タイムラプスインキュベーターは体外受精の成績改善に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

・タイムラプスが周産期予後に与える影響や体外受精の成績の改善への寄与

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その

他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・体外受精の成績の改善への寄与を評価するするため、良質な RCT の実施が望まれる

CQ. 19 PGT-A の適応、有効性は？ PGT-A は累積妊娠成績や周期あたりの妊娠率と流産率の改善に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・禁止されていますので。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・数年後に見直しが必要

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……3 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……2 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・よりポジティブな記載の仕方が良いのではと感じました。

・広範に行われた学会の臨床研究の成績に基づき、アップデートする必要があると思われる。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・PGT-A が先進 A ではなく先進 B となってしまう、手続きに長時間かかってしまっております。必要な患者さんに自費診療でしか生殖補助医療を提供できない状況を作ってしまったっており、先進 A あるいは適応を定めた上での保険診療となるのが望ましい形であったと考えます。

・よりポジティブな記載の仕方が良いのではと感じました。

・エビデンスが証明された不育症に対する PGT-A/SR は、保険適用化が望ましいと考える。一方で、有効性が証明されなかった ART 反復不成功に対する PGT-A は、保険診療にそぐわないと思われる。

CQ.20 適切な移植胚数は？単胚移植(single embryo transfer, SET)は多胎妊娠抑制に有用か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・当該 CQ は既に日本生殖医学会および日本産科婦人科学会から見解が出されております。このことを文献も交えて本ガイドラインに記載することは実臨床において極めて重要なことと考えます。

CQ.21 assisted hatching は有効か？ assisted hatching は生殖補助医療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・実施している施設の割合と、施設内での全症例に対する実施割合が調べられない点。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・先進医療への承認が推奨レベル A,B に限ったものでない以上、AHについても推奨レベル C にすべきかと考えます。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・CQ の設定に対し、answer が「施行が許容される」および「多胎妊娠が増加する可能性を否定できない」というのは適切ではないかもしれません。臨床の実態や、保険適用上問題もあるのかもしれませんが、ガイドラインとして、エビデンスを考慮した上で同手法を推奨するのか、は次改訂で明記することも望ましいと思いました。現状の CQ に対する Answer の推奨度 B, C は assisted hatching そのものに対する推奨度ではなく、誤解を招く可能性があると思います。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますか？

十分にあり ……1 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・「症例に応じて」の手技施行の、症例選択に関するエビデンス

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・今回の保険適用において、胚移植不成功既往等、医師が必要と認めた場合に算定し、医学的理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載することになっています。一方、ガイドライン上は反復着床不全、高年女性、凍結融解胚移植の際に用いられるとの記載があります。しかし、それぞれについてはエビデンスが乏しい中、より個別して適応について再度記載していく必要があると思います。

【設問】当該CQの内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・どういった症例に対し本治療が許容されるのか、見出しのCQに対する回答に加えてもよいのではないかと感じました。

・今回の保険適用についてAHに対する実態が変わる可能性があると思います。新たなアンケートなど、臨床の実態を含めた評価が必要になると思います。今回保険適用となっておりますが、学術的なエビデンスに基づいたanswerも必要かと思います。

・A2については行為ではないので、推奨度を記載することより、エビデンスレベルを記載する方が良い(そもそも論として、ガイドラインの体裁問題であり、他にも同様のAは存在する)

CQ.22 精子の強拡大による選別 (IMSI、PICSI) は有効か？ 高度な精子選択技術は生殖補助医療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

・児の先天異常に関する報告が不足していた。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・臨床の実態

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・現状なかなかデータが無いのですが、今後、先進から保険診療として認められるに足る有効性を確認するには、ユニバーサルに有効性を証明するよりは、有効な対象に絞ったサブ解析や対象を限定した RCT を拾っていく必要があるかと考えております。もしも有効なデータが出てきた場合には CQ の立て方として A に〇〇症例には有効と書くのか、CQ として Broad な生殖補助医療においてではなく、限定的に〇〇症例には高度な精子選択技術は有効か？といった立て方の方が良いのかはご検討いただければ幸いです。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……0 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・強拡大による選別に PICSI は該当しないのではないかと思いますので、精子の強拡大による選別や、成熟評価ができた精子を顕微授精に用いるのは有効か、のような CQ が妥当かと考えます。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……0名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・強拡大による選別に PICS1 は該当しないのではないかと思いますので、精子の強拡大による選別や、成熟評価ができた精子を顕微授精に用いるのは有効か、のような CQ が妥当かと考えます。

CQ.23 人為的卵活性化処理は生殖補助医療に有効か？人為的卵活性化処理の安全性は？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・カルシウムイオノフォア以外の方法について

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・カルシウムイオノフォアに関しては市販品が複数存在し、それらが使用されている割合が高いのではないかと考えられますが、他の方法に関しては実態を知るのがむずかしい状況でした。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・特に、カルシウムイオノフォア以外の方法に関する情報の収集

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……0 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・十分なエビデンスが蓄積されておらず、ガイドラインではある意味で正解の示された問いを CQ に設定することが通常であることから、削除もありだと思います。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……0 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・とりわけ安全性についてはメタアナリシスの数も限られており、エビデンスは足りていないと考えています。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・もし本 CQ を継続し、かつ、実態の項目を残して改定される場合においては、卵子活性化に用いる薬剤の使用方法（濃度、時間）、適応についての実態を詳述するのがよいのではないかと思います。

CQ.24 黄体補充は有効か？(新鮮胚移植)新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療の成績向上に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・黄体補充の薬剤選択(特に内服)および投与期間についてのエビデンス

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・国内での実際の黄体補充の選択割合、使用薬剤量、投与期間の実際について。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・今回保険適用も考慮され、本来はエビデンスの乏しい薬剤、海外においては使用されていない薬剤も併記される形となりました。ガイドライン作成上、臨床の実態に基づく推奨度の設定、記載も重要とは思いますが、エビデンスに応じて各薬剤に対する推奨度に差をつける必要もあるかと感じました。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1名

適切でない点がある ……0名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1名

足りない ……0名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1名

反映できていない点がある ……0名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・GnRH アゴニスト(long 法、short 法)+hCG トリガーと、GnRH アンタゴニスト+GnRH アゴニスト トリガーでは、至適な黄体補充に違いはあるのではないか。

CQ.25 新鮮胚移植の安全性は？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切でない点があった

【設問】 上の質問で、適切でない点があったを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点か教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

”新鮮胚移植の有効性は？”という CQ でしたが、比較対象を何に設定すべきかあいまいで執筆当初困りました。

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

「どのような場合に新鮮胚移植を考慮(または避ける)べきか？」のような形の方が、より具体的な内容になるのではないかと思います。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・BQ 相当か(新鮮胚移植 BQ、凍結胚移植を新鮮胚移植と比較し CQ)

CQ.26 凍結胚移植の効果・安全性は？凍結融解胚移植は新鮮胚移植と比較して有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

当該 CQ については、次回改訂までに様々な情報が新たに蓄積されると思われます。それらを適切に取り入れることが必要と考えます。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分にあり ……3 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・ART で出生した児の長期予後についての項目または CQ があってもよいように思いました。

・凍結融解胚移植における、自然周期とホルモン補充周期の臨床成績、周産期合併症

CQ.27 凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期に比べ優れているか？凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期と比較して有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・自然周期には、内因性の LH サージの natural cycle と hCG をトリガーとして使用する modified natural cycle があり、これを明確に区別できない。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……4 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分にある ……4 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

実態についての記載が少なく、使用方法は添付文書通りなので、実際の使用方法についての情報が乏しく感じる。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・CQ26 と一部内容が重複する可能性があります。混乱を避けるため、次回も両者間で整合性を取る必要があると思われます。もしくは、これらをまとめて一つの CQ にするのもよいかもしれません。

・最近 HRT-FET だと、癒着胎盤が増えるなどの報告もあります。その結果も加味されるべきかもしれません。保険適用化以降の使用の実態や成績について知りたいです。

・実臨床の実態を反映できているとは思いますが、こちらに関しては施設による違いが大きいと考えます。黄体補充のプロゲステロンを増量すると妊娠反応陽性率が上昇するが、流産も同時に増加するなどの報告もあります。

エビデンスベースで何が最良か？と同時に、実臨床的に何が適切か？を知りたいと思いますし、ぜひ実態調査を行われたうえでの検証が必要な箇所であると思います。

CQ.28 凍結配偶子・胚・卵巣の凍結保存を実施する施設の要件と注意点は？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・ランダム化比較試験などの臨床研究に乏しく、他国のガイドラインのみの引用となりました。ただ、CQ の題としての性格もあろうかと存じます。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・他国のガイドラインは、米穀と欧州のものを引用しました。その他の国のガイドラインを引用する積極的な理由がなく、そのようにいたしました。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・他国のガイドラインの引用を致しましたが、どこまでわが国の実臨床と合致させられるかが、不明確であったため、推奨の強さ並びに記載の強さに迷いが生じました。この点に関しては、実態調査が必要かもしれません。また、感染症の検査に関して、現在は保険適応されていませんが、生体組織の保存のためには必須と考えます。各国ガイドラインでも推奨していると思われるので、そのような乖離についても是正できるようなものにしていただけると幸いです。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……0 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

3 月 31 日付けの疑義解釈資料によれば、「体外受精又は顕微授精の実施前の卵子又は精子の凍結保存に係る費用は、体外受精・顕微授精管理料の所定点数に含まれ、別に算定できない」とされています。凍結検体の管理も含め、実臨床に際してこの扱いは大変問題と思います。本 CQ で扱うべき内容ではないかもしれませんが、この点を回避できるような CQ を設定できないでしょうか。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……0 名

足りない ……1名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……0名

反映できていない点がある ……1名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

前述の通りです

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

- ・精子、卵子の凍結保存がどう行われているか、保険適応でどう変わったかに関するアンケート調査
- ・BQ 相当か

CQ.29 反復着床不全に子宮内膜胚受容能検査は推奨されるか？子宮内膜胚受容能検査は不妊治療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

RCT が無いこと。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

次回改訂時にエビデンスがなければ削除も考慮されると思います。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

反復着床不全を対象とするのか、全体を対象とするのか、記述を統一した方が良いのでは。

CQ.30 子宮内細菌叢検査は生殖補助医療の成績向上に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

細菌種の割合別の妊娠率の結果、治療方法別の効果

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしょうか。教えてください。

日本国内でちょうどデータが出だしている時であり、まとまったデータが無かった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

慢性子宮内膜炎という項目を作ってもよいと思います。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

反復着床不全を対象とするのか、全体を対象とするのか、記述を統一した方が良いのでは。

CQ.31 反復着床不全に SEET 法は有効か？SEET 法は不妊治療に有効か？(反復着床不全に限らない場合)

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……3 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

有益性が乏しい

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1 名

足りない ……3 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・meta analysis

・SEET 法の効果について

・十分な 客観的データがそろっていない

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……2 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・十分な 客観的データがそろっていない

・多くの施設で行われている手技だが、メタアナリシスでは有意な効果はないと言われている。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・今度、どのように取り扱うべきか検討が重要な手技の1つである。

・この CQ に対してというわけではないのと、十分なエビデンスがあるとは言い難いですが、凍結融解周期の内膜プレパレーションにおいて、特に薄い内膜に対する介入(LDA、アルギニン、VitE、PRP、GM-CSF、ペントキシフィリン、シルデナフィルなど)についての CQ の追加について。

・見直しが必要です

・反復着床不全を対象とするのか、全体を対象とするのか、記述を統一した方が良いのでは。

CQ.32 反復着床不全に Th1/Th2 測定は推奨されるか？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・データそのものがまだまだ不足していると思います。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしょうか。教えてください。

・データはありますが、すごく多いというわけではありません。さらに蓄積していったりより良いものとしていくべきだと思います。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・現在臨床で行われている検査は、T 細胞の IFN- γ /IL-4 比 (Th1/Th2 比) に特化されてしまっているように思っているので、これだけでは治療対象の決定に十分であるとは言えないと思います。他にも子宮内に存在する NK 細胞や制御性 T 細胞にも触れたいと思ったのですが、タイトル上触れることは出来ませんでした。また本検査は不育症の提言では有効ではないとされているので、免疫細胞の検査が着床においては有効である可能性を示すため、他の細胞を含め示すようにしていったら良いかなとおもいました。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・この CQ をガイドラインに取り上げること自体が「この検査は許容される」という混乱を招くので、改訂版では削除した方がよい

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……0 名

足りない ……2 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・引用されている文献が比較的古く、且つひとつの雑誌(AJRI)に集中している・解説での記述と Answer およびそのエビデンスレベルが乖離している・

・有用性を検討するにあたって、十分な質の高い検討に乏しい。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思えますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・この CQ を含め、判断を支持する十分な根拠を欠く CQ については、掲載自体を取りやめることも、検討されてよいのではないかと思います。

・反復着床不全を対象とするのか、全体を対象とするのか、記述を統一した方が良いのでは。

CQ.33 反復着床不全に高濃度ヒアルロン酸含有培養液は有効か？高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用培地は不妊治療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

特にございません。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・エビデンスが不十分である

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますか？

十分にある ……1 名

足りない ……2 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・GM-CSF についても加えていただけるとよいかと思いました。

・有益性を示せない

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・正しく調査されていない

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・上記にも書きましたが、GM-CSF についても加えていただけるとよいかと思いました。

- ・現状での EmbryoGlue の使用実態、国内でのエビデンス集積などがあったとしても良いかもしれない。
- ・もう少し否定的に記載が必要
- ・反復着床不全を対象とするのか、全体を対象とするのか、記述を統一した方が良いのでは。

CQ.34 子宮内膜スクラッチは生殖補助医療の成績向上に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・子宮内膜をスクラッチする方法、時期が報告により異なっていたため、同一条件でのデータは少ない印象であった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・今後時期、方法が統一されたプロトコールでのデータもさらに集積されると期待される。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分にあり ……0 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・スクラッチの方法、最適な時期、効果の持続期間

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・今後のエビデンスの集積が期待されます。スクラッチの具体的方法や施行時期については現状で実施される選択肢を提示しても良いように思いました。

CQ.35 反復着床不全にタクロリムス・LDA 等の免疫治療は有効か？危険性は？タクロリムス・LDA 等は不妊治療に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切でない点がある

【設問】 上の質問で、適切でない点があったを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・非常に幅広い項目となってしまったので可能であれば2つくらいに分けても良いのかなと思いました。御検討の程よろしく願い申し上げます。

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りない

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・タクロリムス、IVIg、イントラリピッドなどまだまだ研究段階と言わざるを得ないものがあるかと思えます。しかしこのガイドラインに取り上げて頂き、現在の状況を示すことができたのは非常に良かったと思えます。本当の適応をこれから ALL JAPAN で作っていけたらよいなと思っております。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・とくにタクロリムスは多くの施設で使われていますが、フォローアップが出来ていないの実態を知ることは難しい状況になっているかとおもいます。アスピリンの投与についても等よ時期に様々な意見があり、一定させるのはなかなか困難かとおもいました。IVIg,イントラリピッドは投資施設が少ないかとは思いますが、アンケートなど行えたら興味深いものがえられるかなと思いました。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・今後時期、方法が統一されたプロトコールでのデータもさらに集積されると期待される。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……1 名

適切でない点がある ……2 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・この CQ をガイドラインに取り上げること自体が「この治療は許容される」という混乱を招くので、改訂版では削除あるいは修正した方がよい”

・機序の異なる治療について、同列に検討するのは、まとめるのも大変ですし、再考が良いのではないのでしょうか

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分にある ……1 名

足りない ……2 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・引用されている文献が比較的古く、且つひとつの雑誌(AJRI)に集中している・解説での記述と Answer およびそのエビデンスレベルが乖離している。

・有効性を検討するに足る、十分な基礎・臨床での検討に乏しい。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・実際にどのくらいの施設がこの治療を採用しているのかが明示されていない

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・「…可能性がある(C)」という表現は玉虫色だと思います。せめて、他の CQ で言う「明確な証拠はない(B or A)」にした方がよいのではないかと思います。

・先程の CQ と同様ですが、現時点で有用性が判断のできない CQ (新規の治療法である or 根拠とできる十分なエビデンスに乏しい)については、CQ 自体の掲載を見合わせる事も、選択されて良いのではないのでしょうか。

・アスピリンについて、血栓性素因の有無・検査の必要性等についての言及が必要と思いました。

・反復着床不全を対象とするのか、全体を対象とするのか、記述を統一した方が良いのでは。

CQ.36 不妊治療を受ける患者に必要な情報提供と精神的支援は？心理学的・教育的介入は不妊治療を経験する不妊患者(カップル)の心理、社会アセスメント・サポート(支援)に有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

・薬剤や施術などの治療介入に比べて、精神支援や心理学的・教育的介入は、その内容や効果に関して、それぞれの国特有の社会・文化・価値観・慣習などに大きく影響を受ける。従って、日本独自のデータが重要であるが、これらに関するエビデンスレベルの高い日本のデータは無かった。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・本 CQ に関連する国内学会が複数存在しているが、それぞれの活動実績(認定者の数や認定制度の内容など)や調査データに関する情報が少なかった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・不妊カップルに対して実際にどのような精神支援や心理学的・教育的介入を行っているかについて、各施設へアンケート調査を行い日本の実態を明らかにした方が良いと思います。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……0 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

・無精子症患者のサポートを盛り込んでほしい。

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……0 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・無精子症患者の心理的サポートの点

【設問】当該CQの内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・無精子症患者の精神的支援があれば追加を希望します

CQ.37 精巣内精子採取術施行前に Y 染色体微小欠失検査は推奨されるか？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった ……2 名

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった ……1 名

足りなかった ……1 名

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

RCT の欠如

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。 ……2 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・無精子症でのみの使用ですがごく少数の精子しかない患者さんでも実際は使用されています。そちらの調査はしてもよいかもしれませんですね。

・染色体検査についても同 CQ(別でも)で検討する方が良い。また本検査前に既に無精子症となるほかの原因が分かっている場合でも(既知の疾患、大量化学療法後など)本検査が推奨されるかどうかについてなど、アンケートなどがあると良いかと思いました。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……2 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・海外のガイドラインと同様の内容であり、問題ないと思います

・保険診療として認められた点を今後記載が必要です。

CQ.38 勃起障害を伴う男性不妊症に対しホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬は有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

十分にあった

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は十分にあった。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・どのくらいの男性不妊症患者数に PDE5 阻害薬が処方されているか？年齢は？バイアグラとシアリスの処方の比率はどんな感じか？

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にありますが？

十分に ……1 名

足りない ……1 名

【設問】 上の質問で、足りないを選択された場合、足りないエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・性機能そのものに対するエビデンスは十分なるが、生殖医療としてのエビデンスは足りない。

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……1 名

反映できていない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、反映できていない点があると回答された場合、反映できていない点はどのようなものでしょうか。教えてください。

・不妊診療における実臨床の実態はまだ不明である。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・前項目と同じく、ガイドライン発刊後の実態調査が必要と思われる。

・保険適応後の実態の変化についての検討が必要

CQ.39 男性不妊に対するクロミフェン酸塩は有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。教えてください。

・報告されている論文の quality と本邦からの報告がなかったことです。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしょうか。教えてください。

・クロミッドを使用されている先生方が案外少ないことです。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・これからクロミッドを使用される先生が増え、本邦からのエビデンスが蓄積されると予想しています。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……1 名

【設問】 上の質問で、適切でない点があるを選択された場合、CQ が適切でないはどのような点が教えてください。

また、改良のための方法(変更・修正・削除など)についてご意見・ご提案をお願いいたします。

将来的にはアロマターゼ阻害剤も入れて欲しいです(メタアナリシスもあります)

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……1 名

足りない ……2 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……3 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・クロミフェンの追跡調査でしょうか

・薬剤を用いて出生した場合の安全性が問題視されていますので、何らかの調査が必要となると思います

・日本での使用実態や成績の調査が学会として必要です

CQ.40 逆行性射精に対する治療に三環系抗うつ薬であるアモキサピンは有効か？

著者からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切と感じましたか？

適切であった

【設問】 当該 CQ のためにエビデンス収集された際に、エビデンスはどうでしたか？

足りなかった

【設問】 上の質問で、足りなかったを選択された場合、足りないと感じたエビデンスはどのようなものでしょうか。

教えてください。

・臨床研究の結果、ガイドラインなど。

【設問】 当該 CQ のために臨床の実態について調査された際に、実態についての情報収集はどうでしたか？

情報は少なかった。

【設問】 上の質問で、情報が少なかったと回答された場合、少なかったと感じた情報はどのようなものでしたでしょうか。教えてください。

・上記に加え、症例報告も少ない。特に海外文献。

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・ガイドライン発刊後の使用調査は必要と思われる。今までオフライン使用であったので、エビデンスの蓄積が期待される。

著者以外からの回答

【設問】 当該 CQ の設定は適切でしょうか？

適切である ……2 名

適切でない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ におけるエビデンスは十分にあると思いますか？

十分にある ……2 名

足りない ……0 名

【設問】 当該 CQ について、臨床の実態が反映できていると思いますか？

反映できている ……2 名

反映できていない点がある ……0 名

【設問】 当該 CQ の内容について、次のガイドライン改訂・改良に向けてのご提案・ご意見をご記載ください。その他、今後必要と思われる研究調査やアンケートなどがあればご記載ください。

・非常によくまとまっていると思うが、膀胱内精子回収についての記載をもう少しだけ追加してもよいと思う

・これに関しましても、妊娠・出産をエンドポイントとした報告はほとんどありません。本学会の SIG で調べて、報告しても良いかもしれません。

3. 生殖医療ガイドライン改訂に向けた提案・意見

【設問】 次回のガイドラインに新たに加えたい CQ や項目等のご提案・ご意見がございましたら、その理由とともに記載ください。

● 反復着床不全

子宮鏡検査の有用性

血栓性素因検査の有用性

内膜菲薄化症例に対する選択肢 (LDA、アルギニン、VitE、PRP 療法、GM-CSF、ペントキシフィリン、シルデナフィルなどの有用性)

● 慢性子宮内膜炎

● 排卵誘発法に関して

ランダムスタート法

Duostim

貯卵の意義・有効性、貯卵の至適個数

COS 法選択のエビデンスの整理

● freeze-all の有効性

● 卵子凍結に関して

早発卵巣不全症例に対する適応

● 婦人科合併症に関して

子宮筋腫・内膜症

● 不育症に関して

反復着床不全と不育症における低用量アスピリン療法の使い分け

● プレコンセプションケアに関して (肥満症例、高血圧症例などへの注意喚起)

● コメディカルの役割に関して

胚培養士に必要な要件

胚培養士の国家資格化に向けて

培養士の地位向上に繋がるようなものも

● ART による出生児の長期予後

● 検査に関して

AMH 検査全般の適応

● 現在先進になっている医療に関する CQ の先進医療の結果を反映した改訂

● 採卵時の予防的抗菌剤投与や麻酔法について

● 男性不妊症に関して

スクリーニングの重要性

薬物治療

閉塞性無精子症に対する精路再建術の有用性

精索静脈瘤手術後の ART 成績

内科的治療法(内分泌的治療 ROSNI)

外科的治療法

凍結精子の使用法(TESE を含む)

精子機能検査(精子 DNA 断片化率・精液酸化還元電位検査・精子クロマチン構造検査の有効性)

●その他

・不妊治療を受ける患者に対して、生殖補助医療以外の選択肢(養子縁組、里親制度)の情報提供についても検討が必要と思いました。

●新たな CQ の設定に否定的なご意見

・CQ は増やさない方が良いと思います。

・新しい検査や治療法で十分なエビデンスが得られないものについては、CQ から削除を検討して良いのではないかと思います。

・新しい治療を CQ に加えるには、エビデンスが乏しく不適當な場合が多いと思います。

【設問】 その他、ガイドライン初版に対するご意見、次回のガイドラインに対するご意見・ご提案などがございましたら、自由にご記載ください。

(原文掲載)

- ・レイアウトが見つらいと感じました。内容については周囲からも素晴らしいとのご意見を頂いています。
 - ・解説がもう少し短いと読みやすいのでは。
 - ・ガイドラインの電子書籍化を要望します
 - ・広く活用してもらえるように無料でダウンロードできるようにすべきではないでしょうか？
 - ・時間の制約により、多数の目を通して質を担保する、と言う点に、合ったと思ひあると感じた。次回はコンセンサスマーケティングを多数回行い、よりよいものにして下さい。
 - ・次回のガイドラインでは、時間をかけて systematic review を行う必要があるかと思ひます。
 - ・今後のガイドラインでの CQ の追加、削除等について、広く会員から意見を募るのも良いのではないのでしょうか。
 - ・「実態」の項目は、著者の経験や印象の記載が多いように思ひましたので、CQ に合わせた厚労省の実態調査のようなものを行って、その結果(具体的な数値)を記載する方が良いと思ひました。
 - ・次回も「本邦の実態」は、ある程度は残した方がよいのかと思ひました。
 - ・「不育症管理に関する提言 2021」をベースに、不育症に関する記載を盛り込むことで、より実用的な「生殖医療ガイドライン」へバージョンアップすることを期待する。特に、「反復着床不全と不育症における低用量アスピリン療法の使い分け」が、もう少し明瞭になると、臨床現場としては有り難い。
 - ・ART 中心ながらも、それに一般不妊が関連する場合は、一般不妊の内容も盛り込んでよいのかと思ひました。
 - ・保険適用にも参考されるガイドラインであり、様々な御事情もある中、今回は短期間にも関わらず生殖医療ガイドラインが作成されましたこと、取りまとめて頂きました先生方に心より感謝申し上げます。
- 次回改訂については、各技術、薬剤、手法について、「推奨しない」評価についてもエビデンスに沿って記載があると良いかと個人的に思ひました。「使用が考慮される」のは、考慮されると思ひのですが、使用が考慮されるが answer であると、考慮しないわけでもないため、それら技術などについての評価が曖昧になってしまう懸念があります。勿論曖昧な状況である面もありますが、諸外国のガイドラインの推奨度と乖離を生じてしまう点を懸念いたします。ただ保険適用も絡み、難しい点もあると思ひますので、そのバランスが難しいと今回の自身の CQ 記載においても感じました。
- ・男性不妊セクションで推奨グレードの設定方法が曖昧だったと思ひるので、基準を設けた方がよいと思ひました(勘違いしていたら申し訳ありません)。
 - ・次回ガイドラインには、保険の導入に忖度を抜きにして、会員の知識の整理により役立つ内容になると期待している。エビデンスの解説と実態という構成は、次回以降も引き継がれると良いと感じた。
 - ・次回は推奨される医療と保険内容との整合性についても記載する必要があると思ひます。
 - ・薬剤投与の用量・期間など保険適応に直結するので、記載内容はエビデンスが多少乏しくとも現実に即した内容にした方が、臨床現場は混乱しないと思ひます。
 - ・ART ラボの管理や業務についてのガイドラインの策定も検討が必要と考えます

- ・今回のガイドラインにより、レジデントへの教育がかなりやりやすくなったと感じています。なかなか質の高いエビデンスはすぐには蓄積しないと思いますので、別活動もアリかと思います。たとえば、ガイドラインを患者向けに簡単な形に書き下ろしたり、医療者向けにマニュアルとして作成するのもありかと思いました。
- ・今回は保険収載にむけたエビデンスをまとめるという点に重点をおかれていたように思いますが、診療ガイドラインの側面から、患者さんに対する説明内容等に対する CQ があってもよいように思いました。特に、患者さんへの心理・社会的サポートについては、今後より重要な課題になってくるかと思しますので、そのような内容を含めてもよいかもしれないと感じました。
- ・今回は保険診療のためにつくられたガイドラインということになるかと思いますが、次回は手引きに近い実臨床のもととなるガイドラインとなればよいなと思います。
- ・次回令和 6 年にも保険診療については見直されるかとは思っていますので、令和 4 年度の実態調査の結果が知りたいところです。
- ・産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編の「内分泌・不妊」の一部は生殖医療ガイドラインに統合するのも良いのではないのでしょうか。
- ・「不育症管理に関する提言 2021」をベースに、不育症に関する記載を盛り込むことで、より実用的な「生殖医療ガイドライン」へバージョンアップすることを期待する。
- ・短期間に分かりやすいガイドラインができたと思っています。
- ・短期間でよくまとまっていると感じます
- ・短時間でよくぞここまでものを作成されたと思います。ほんの一部ですがお手伝いできたことを嬉しく思います。
- ・初版は短期間で素晴らしいものができたと思います。
- ・今回の作成にあたって研究班で中心的に働かれていた先生方におかれましては、短時間での膨大な作業があったと拝察します。大変ご苦労さまでした。今後とも宜しくおねがいします。
- ・日程の限られている中、大変な作業、お疲れ様でした。
- ・ガイドライン初版の臨床における貢献度はとても高かったです。
- ・ガイドライン初版については限られた期間で、これだけ網羅的かつ完成度の高いガイドラインを作成されたことについて関係者の皆様に敬意を表します。悪性腫瘍のガイドラインに匹敵するところまで育っていくことを期待しています。
- ・短期間にうまくまとめていただき、各関係者の皆様に御礼申し上げます。
- ・貴重な機会をありがとうございました。非常に勉強になりました。すこし不妊クリニックよりの記載になってしまったかとは思いますが、いまの現状をある程度を示せたのかとは思えました。本当にありがとうございました。
- ・ガイドラインがひとり歩きすることを懸念します。廃刊にしても良いとも思えます。

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究（健やか次世代育成総合研究事業）

令和3年度～令和4年度 総括研究報告書

（資料2）次期ガイドライン改訂 クリニカルクエスション追加候補のエビデンス調査報告書

CQ 追加候補項目

(CQ 追加候補 - 1) 新鮮胚移植は行わず全胚凍結を行うべきかどうか。

生殖補助医療(assisted reproductive technology, ART)において、元来初回胚移植は新鮮胚移植で行われてきた。凍結融解方法が slow freezing より vitrification に移行し凍結融解の技術が向上したことで、胚生存率が上昇し凍結融解胚が一般的に行われるようになった。さらに、全胚凍結は controlled ovarian stimulation が子宮内膜におよぼす影響や、卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)のリスクを低減すると考えられ、新鮮胚移植は行わず全胚凍結 (freeze all embryo, freeze all)を行いすべての胚移植を凍結融解胚移植で行うことが広がってきている。Freeze all のメリットとデメリットを評価し、採卵周期は全胚凍結あるいは新鮮胚移植のどちらを行うべきなのかを検討する必要がある。

凍結胚移植(新鮮胚移植は行わず全胚凍結)と新鮮胚移植を比較した 2021 年 Cochrane レビュー (1)では OHSS 発症リスクの観点からは freeze all が優れていると言えそうだが、治療成績の指標である cumulative live birth rate (CLBR)と cumulative ongoing pregnancy rate の観点からは同等であると考えられる。ただし症例を OHSS 発症リスク毎に分けた場合の治療成績の解析は Cochrane レビューではなされておらず、その後の報告からは OHSS ハイリスク群ではこれらの妊娠成績の指標が freeze all 群で優れている可能性がある。少なくとも freeze all を全症例に行うことを勧める理由はなさそうであるが、OHSS ハイリスク群など、freeze all を行うメリットのある集団を今後検討する必要があると考えられる。一方、周産期予後の観点について Cochrane レビューとその後の主だった報告の結果をまとめると、freeze all で妊娠中の高血圧疾患リスクが高くなる可能性、児の出生時体重が重くなる可能性があり、さらなる検討の必要がある。また最近 ART において妊娠成立に要する時間 (time to pregnancy)が指標として注目されてきているが、これについては fresh ET のほうが有利である可能性があり、今後の検討が待たれる。

以下に個々のアウトカムについて考察する。

* 2021 年 Cochrane レビューは 2020 年 9 月 23 日までの文献を対象としている。

卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Cochrane(2021) (1) では、OHSS 発生リスクは 'freeze all' では 1%、conventional *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (conventional IVF/ICSI)では 3%で、freeze all で OHSS リスクは低下するかもしれないと報告されている[odds ratio (OR) 0.26, 95% confidence interval (CI) 0.17 to 0.39; I2 = 0%; 6 randomized controlled trials (RCTs), 4478 women; low-quality evidence]。ただし Cochrane では全ての OHSS(mild/moderate/severe)が含まれており、かつ、様々な OHSS リスクの人が含まれている。

Freeze all の初回 thaw embryo transfer (thaw ET)(n=307)と fresh embryo transfer (fresh ET)(n=309)を比較した前向きランダム研究(2, 3)では、全 OHSS の発症リスクに有意差はなかった[freeze 11(3.6%) vs fresh 25 (8.1%): relative risk (RR) 0.44 (0.18 to 1.10) Adjusted 0.44 (0.15 to 1.30, p=0.051)]。

Moderate/severe OHSS に限った報告では、freeze all と fresh ET でのリスクは一定していない。

Thaw ET(n=2627)と fresh ET(n=2703)を含め 11 論文のメタアナリシス(4)では、moderate/severe OHSS は thaw ET で低い(RR = 0.42; 95% CI: 0.19-0.96; I2 = 76%; P = 0.04)。

Frozen single embryo transfer (SET)(n=825)と fresh SET(n=825)を比較した前向きランダム研究(5)で、

moderate/severe OHSS は有意差がなかった [frozen 4/825 (0.5%) vs fresh 9/825(1.1%) RR 0.44 (0.14–1.44), p=0.16]。

抗ミュラー管ホルモン(anti-mullerian hormone, AMH) 0.88 ng/ml 以上を対象とした前向きランダム研究(6)で、freeze all して modified natural cycle で blastocyst SET した群(n=223)と、fresh blastocyst SET した群(n=230) (11mm 以上の卵胞 18 個以上で fresh-ET なし)では、fresh blastocyst SET 群に重症 OHSS 1 例を認めるのみだった。

一方で、OHSS ハイリスク群別かつ moderate/severe OHSS に限った検討では、採卵 11 個以上の fresh ET では moderate/severe OHSS が増加すると報告されている。つまり、freeze all(n=1,475)と fresh ET(n=2,523)をした人を対象とし、採卵数によって 4 グループに分けて検討した後ろ向きコホート研究(7)で、moderate/severe OHSS は fresh ET 群では採卵数 11–15 個、16–25 個で増加していた[採卵数 11–15 個 12/348 (3.4%) vs 0/460 (0%), p<0.001][採卵数 16–25 個 38/348 (10.9%) vs 3/625 (0.5%), p<0.001]。

Cumulative ongoing pregnancy rate (採卵あたりの ongoing pregnancy rate)

Cochrane(2021) (1)では'freeze all' と conventional IVF/ICSI で有意差なし(OR 0.95, 95% CI 0.75 to 1.19; I2 = 31%; 4 RCTs, 1245 women; moderate-quality evidence)。

freeze all (n=103)と conventional IVF/ICSI (n=102)を対象とした前向きランダム研究(8)では、freeze all 群で低く[freeze 19/103(19%) vs fresh 32 (31%), RR 0.59 (95% CI 0.36–0.98)p=0.036]、初回 ET での ongoing pregnancy rate は freeze all 群で低かった[freeze 8(8%) vs fresh 25 (25%), RR 0.32 (95% CI 0.15–0.68) P=0.001](thaw ET はホルモン補充周期)。ただし、この研究の妊娠反応陽性(hCG \geq 2 mIU/ml)は fresh ET 35/102 (35%)なのに対して freeze all 15/103(15%)と著明に低いので凍結技術が疑問である。

Live birth rate (LBR)

Cochrane(2021) (1)では'freeze all' と conventional IVF/ICSI とでは、初回の ET あたりの LBR は'freeze all' の方が高い(OR 1.17, 95% CI 1.06 to 1.28; 13 RCTs, 7766 women)。

しかし、freeze all の初回 thaw ET(n=307)と fresh ET(n=309)を比較した前向きランダム研究(2, 3)では、live birth episode 有意差を認めなかった[freeze 87(28.3%) vs fresh 106(34.3%), RR 0.83 (0.61 to 1.13), adjusted 0.83 (0.65 to 1.06), p=0.054]。

後ろ向き研究ではあるが OHSS ハイリスク群(AMH 高値や採卵数が多い)集団では freeze all 群の LBR が高いという報告があるため、OHSS ハイリスク群がどれぐらい含まれているのかで報告が変わるのかもしれない。

Fresh ET(n=13,503)と freeze all 初回 thaw ET(n=2,237)の後ろ向きコホート研究(9)で、predicted life birth rate は AMH 7 ng/ml 以上で、freeze 群で高くなると報告されている。

Freeze all(n=1,475)と fresh ET(n=2,523)をした人を対象とし、採卵数によって 4 グループに分けて検討した後ろ向きコホート研究(7)で、初回 ET での LBR は採卵数 11–15 個、16–25 個では freeze all 群で増加していた[採卵数 11–15 個 fresh 45.7% (59/348) vs freeze 58.3% (268/460), p<0.001][採卵数 16–25 個 fresh 46.3% (161/348)

vs freeze 58.2% (364/625), $p < 0.001$]

AMH 0.88 ng/ml 以上を対象とした前向きランダム研究(6)で、freeze all して modified natural cycle で blastocyst SET した群($n=223$)と、fresh blastocyst SET した群($n=230$)で比較すると、LBR に有意差はなかった[freeze all (27.4% (61/223) vs fresh ET 28.7% (66/230); RR 0.98, 95% CI 0.87 to 1.10, $P=0.83$)]

Cumulative live birth rate (採卵あたりの Live birth rate)(CLBR)

Cochrane(2021) (1) では、'freeze all' と conventional IVF/ICSI で CLBR は有意差なし(ほとんど変わらない) (OR 1.08, 95% CI 0.95 to 1.22; $I^2 = 0\%$; 8 RCTs, 4712 women; moderate-quality evidence) ('freeze all' 57-63% vs conventional IVF/ICSI 58%)。

Freeze all($n=1,475$)と fresh ET($n=2,523$)をした人を対象とし、採卵数によって 4 グループに分けて検討した後ろ向きコホート研究(7)で、CLBR は採卵数 11-15 個、16-25 個で freeze all 群で増加していた[採卵数 11-15 個 freeze 328/460 (71.3%) vs fresh 201/348 (57.8%), $p < 0.001$][採卵数 16-25 個 freeze 447/625 (71.5%) vs fresh 227/348 (65.2%), $p = 0.04$]。

妊娠中の高血圧疾患 Hypertensive disorder (Chronic hypertension, pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, eclampsia)

Cochrane(2021) (1) では'freeze all' と conventional IVF/ICSI の比較で'freeze all' でリスク高い(OR 2.15, 95% CI 1.42 to 3.25; $I^2 = 29\%$; 3 RCTs, 3940 women; low-quality evidence)。

Freeze all の初回 thaw ET($n=307$)と fresh ET($n=309$)を比較した前向きランダム研究(2, 3)では、有意差がなかった[freeze 8(2.6%) vs fresh 7(2.3%), RR 1.15(0.31-4.28), $p=0.79$]。

Freeze SET($n=825$)と fresh SET($n=825$)を比較した前向きランダム研究(5)で、臨床妊娠あたりの pre-eclampsia が freeze SET で増加した[freeze 16/512 [3.1%] vs fresh 4/401(1.0%), RR 3.13, 95% CI 1.06-9.30, $p=0.029$]。

Freeze thaw ET($n=2,627$)と fresh ET($n=2,703$)を含め 11 論文のメタアナリシス(4)では、pregnancy-induced hypertension のリスクは 2 群で差がなかった(RR = 1.03; 95% CI: 0.48-2.18; $I^2 = 17\%$)が、pre-eclampsia は freeze thaw ET で増加していた(RR = 1.79; 95% CI: 1.03-3.09; $I^2 = 13\%$; $P=0.04$)。

Large-for-gestational age baby

Cochrane(2021) (1) では'freeze all' と conventional IVF/ICSI の比較で'freeze all' で多くなる(OR 1.96, 95% CI 1.51 to 2.55; $I^2 = 0\%$; 3 RCTs, 3940 women; low-quality evidence)。

Freeze SET($n=825$)と fresh SET($n=825$)を比較した前向きランダム研究(5)で、freeze SET で増加した[freeze 84/452(18.6%) vs 41/353(11.6%) RR 1.60(1.13-2.26) $p=0.0067$]。

一方で freeze all の初回 thaw ET($n=307$)と fresh ET($n=309$)を比較した前向きランダム研究(2, 3)では、large-for-gestational age に有意差はなく[freeze 9/307(2.9%) vs fresh 10/309(3.2%), RR 0.91 (0.28-2.90), $p=0.83$]、単胎分娩 with 正期産正常体重にも有意差がなかった[freeze 62(20.3%) vs fresh 75(24.4%), RR 0.83(0.62 to 1.12)

adjusted 0.84(0.62 to 1.15), p=0.28]。

出生時体重

Cochrane(2021) (1)では'freeze all'とconventional IVF/ICSIの比較で'freeze all'で重くなる(mean difference 127 g, 95% CI 77.1 to 177.8; I2 = 0%; 5 RCTs, 1607 singletons; moderate-quality evidence)。

AMH 0.88 ng/ml以上を対象とした前向きランダム研究(6)で、freeze allしてmodified natural cycleでblastocyst SETした群(n=223)と、fresh blastocyst SETした群(n=230)で比較すると、出生時体重はfreeze all群で重かった[3586g(SD610) 3117g(SD 641) p <0.001]。

Freeze all(n=1,475)とfresh ET(n=2,523)をした人を対象とし、採卵数によって4グループに分けて検討した後ろ向きコホート研究(7)で、出生時体重はfreeze all群で重かった[freeze all 3,201g vs fresh ET 3,064g (p<0.001)]。

Time to pregnancy

AMH 0.88 ng/ml以上を対象とした前向きランダム研究(6)で、freeze allしてmodified natural cycleでblastocyst SETした群(n=223)と、fresh blastocyst SETした群(n=230)で比較すると、freeze all群で長かった [(86 days, interquartile range 77–107) compared with the fresh transfer strategy group (28 days, interquartile range 27–30; P<0.001)]。

(参考文献)

1. Zaat T, Zegers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD011184.
2. Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, Brison D, Child T, Chong HY, et al. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Hum Reprod.* 2022;37(3):476–87.
3. Maheshwari A, Bari V, Bell JL, Bhattacharya S, Bhide P, Bowler U, et al. Transfer of thawed frozen embryo versus fresh embryo to improve the healthy baby rate in women undergoing IVF: the E-Freeze RCT. *Health Technol Assess.* 2022;26(25):1–142.
4. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update.* 2019;25(1):2–14.
5. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10178):1310–8.
6. Stormlund S, Sopa N, Zedeler A, Bogstad J, Praetorius L, Nielsen HS, et al. Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;370:m2519.
7. Boynukalin FK, Turgut NE, Gultomruk M, Ecemis S, Yarkiner Z, Findikli N, et al. Impact of elective frozen

vs. fresh embryo transfer strategies on cumulative live birth: Do deleterious effects still exist in normal & hyper responders? *PLoS One*. 2020;15(6):e0234481.

8. Wong KM, van Wely M, Verhoeve HR, Kaaijk EM, Mol F, van der Veen F, et al. Transfer of fresh or frozen embryos: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(4):998–1006.

9. Hu KL, Yang R, Xu H, Mol BW, Li R, Wang R. Anti-Mullerian hormone in guiding the selection of a freeze-all versus a fresh embryo transfer strategy: a cohort study. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(10):2325–33.

(CQ 追加候補 - 2) ART により出生した児の長期予後についての文献レビュー

1. はじめに

生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology, ART)は、現在、不妊症治療において中心的な位置を占めており、全世界で年間約 300 万治療周期の治療が行われている。一部の国では、ART によって生まれた児が全出生数の8%を超える国もある(1)。日本においても、2020 年には 6 万人以上の児が ART により出生しており、全出生数の 7.2%を占めている(2)。

これだけ多くの児が ART によりに出生しているものの、ART によって出生した児の長期予後については不明な点が多く、現在まで、様々な疾患と ART 治療の関係について報告されている。今回、生殖医療ガイドラインの次回改訂に向け、ART で出生した児の長期予後について調査を行った。

2. 方法

PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)に収載された英語文献を対象に、2022 年 12 月に文献検索を行い、対象となる文献を検索した。検索式は、Medical Subject Headings(MeSH)を用いて作成し、以下の条件を満たすものとした。

<治療要因(下記のいずれかを含む)>

- 1) Assisted reproductive technology
- 2) In vitro fertilization (IVF)
- 3) Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)
- 4) Embryo transfer

<児の成長段階(下記のいずれかを含む)>

- 1) Neonatal period
- 2) Infant period
- 3) Childhood
- 4) Adolescent

<除外対象>

- 1) Fertility preservation
- 2) Oocyte donation
- 3) Oncofertility
- 4) Uterine transplantation
- 5) Pregnancy outcome
- 6) Congenital anomaly
- 7) Obstetric outcome
- 8) Multiple birth
- 9) Preimplantation genetic testing

上記条件を満たす文献を検索するとともに、関連のある文献をハンドサーチし、対象文献に含めた。メタ解析を含むレビュー文献については対象文献には含めずに、代わりに考察で報告することとした。

3. 結果

文献検索の過程を図1に示す。検索式を用いてPubMedで検索した所、2,694の文献がヒットした。抽出した文献をタイトルおよびアブストラクトによるスクリーニングを行い、2580文献を除外した。またハンドサーチにより98文献を追加し、212文献を全文精査した。症例報告やstudy protocol、除外基準に当てはまる文献を除き、最終的に155文献をレビュー対象とした。

対象となる155文献のアウトカムのカテゴリー分類を図2に示す。最も多い研究はART後に生まれた児の発育・神経学的発達について評価したものであり、90文献(58%)を占めた。続いて精神疾患(17文献、11%)、生理機能(15文献、10%)、癌(11文献、7%)が続いた。以下、主要なアウトカムについて結果を記す。

3.1 発育・神経学的発達(90文献)

ARTで生まれた児の発育・神経学的発達について調査した90文献のうち、身長や体重等の発育について調査した研究が27文献、児の認知機能や行動、学業等の神経学的発達を調査した研究が63文献認められた。

3.1.1 児の発育について(27文献)

児の発育について調査した論文(27文献)における、調査対象としている児の年齢の分布を図3に示す。最も多く調査されていた年齢層は3-5歳および6-12歳(学童期)でありいずれも11文献認められた。ほとんどの文献は身長、体重、body mass index(BMI)のいずれかの指標について調査していたが(3, 4, 5, 6, 7, 8)、head circumference(HC)を調査しているものや(4, 9, 10)、思春期の児ではpubertal developmentを評価したもの(11, 12)も2文献認められた。また、児の代謝の指標である体脂肪率やskin fold thickness等の代謝関連の指標について調査したのも5文献認められた(9, 12, 13, 14, 15)。

主に調査している暴露要因では、IVF、ICSI、凍結融解胚移植(Frozen-thawed Embryo Transfer, FET)等のARTを調査しているものが19文献あり排卵誘発等の不妊治療全般(Medically Assisted Reproduction, MAR)を調査したものが4文献認められた(6, 8, 15, 16)。ARTについて調査している19文献の内、14文献は自然妊娠を比較対象としていたが、コントロール群がないものや(17, 18, 19)、national referenceを用いたもの(7)、不妊経験者を対象としている文献も1文献認められた(12)。対象群と比較して有意差を認めなかった文献は10文献あり、残る9文献はBMIや身長等のいずれかの指標で暴露群と対象群に有意差を認めた。

3.1.2 児の神経学的発達について(63文献)

神経学的発達を調査した論文63文献における、調査対象としている児の年齢の分布を図4に示す。最も多く調査されていた年齢層は、発育と同様に3-5歳(25文献)であり、続いて6-12歳(21文献)であった。調査内容は認知機能(cognitive function)や行動(behavior)を調査したものがほとんどであるが、用いられている評価尺度が様々であった。一方、学童期の児童では、学校での成績(school performance)を比較した文献が8文献認められた(20, 21, 22, 23, 24, 25, 26)。

主に評価している暴露要因は、IVF、ICSI、FET等のART全般を対象としているものが35文献であり、続いて

ICSIについて評価したものが10文献認められた(22, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35)。

ART全般を評価している35文献における比較対象として、最も多かったものは自然妊娠群であり、32文献であった。中には、MARを含めているものや(36)、不妊経験者、modified natural IVF等の異なる刺激法としている文献も認められた(37)。また、IVF妊娠における双胎を対象としたものや(38, 39, 40)、MARを対象としたもの(41, 42)、妊娠までの期間 (time to pregnancy, TTP)を評価したのも認められた(43, 44)。ART全般について評価している35文献のうち、19文献ではコントロール群と比較して有意差を認めず、6文献ではむしろARTにおいて比較対象よりも有意に良かった(24, 25, 26, 45, 46, 47)。一方、8文献では何らかの評価項目においてART後妊娠において、比較対象に比べ有意に低い結果であった(20, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54)。

3.2 精神疾患(17文献)

最も多く調査されていた疾患は自閉症 (autism spectrum disorder) であり8文献認められた(55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62)。ART全体では自然妊娠と比較し有意差がないとする報告が多いものの(56, 59, 60, 61)、8文献中5文献でICSIや卵巣刺激等の何らかの治療要因と自閉症との有意な関連を報告していた(55, 57, 58, 59, 62)。

最もサンプルサイズの大きい研究は2013年にスウェーデンから報告された population-based study であり(59)、1982年から2007年に生まれた児(250万人)を対象として(内30,959人がART後妊娠)自閉症のリスクを算出している。自閉症は自然妊娠と比較してART後妊娠では調整後リスク比(risk ratio, RR)が1.14(95%信頼区間(95% CI), 0.94-1.39)であり、単胎妊娠に限った解析においても有意なリスク上昇を認めなかった。一方、外科的精子採取によるICSIにおいて、IVFで生まれた児に比べ有意なリスク上昇を認めた(RR = 4.60, 95% CI, 2.14-9.88; 135.7 vs 29.3 per 100,000 person-years)。しかし、単胎妊娠に限った解析では、有意なリスク上昇は認めなかった(RR = 0.95, 95% CI, 0.13-7.09)。

2011年にデンマークから報告された population-based study では(62)、1995年から2003年に生まれた588,967人の児(内、ARTは33,139人)を対象として妊娠方法別の自閉症のリスクを算出している。ART後妊娠では0.68%の児が自閉症の診断であったのに対し、自然妊娠では0.61%であり、交絡因子(母親の年齢、教育歴、出産歴、喫煙、出生体重および複産)を調整した後のハザード比(hazard ratio, HR)は1.13(95% CI, 0.97-1.31)と有意なリスク上昇は認めなかった。一方、FSHを用いた刺激に限ったサブグループ解析では、自然妊娠に比べて有意に高いリスク上昇を認めた(adjusted HR = 1.44, 95% CI, 1.16-1.88)と報告している。

ICSIと自閉症との関連について、Kissinらは米国のNational ART Surveillance Systemと各種データベースをリンケージし、1997年から2006年にカリフォルニア州でART後に生まれた児(42,383名)の5年間のフォローアップデータを用いて解析結果を報告し、ICSI後妊娠では、IVF後妊娠と比べ、単胎妊娠(adjusted HR = 1.65, 95% CI, 1.08-2.52)、および多胎妊娠(adjusted HR = 1.71, 95% CI, 1.10-2.66)いずれにおいても自閉症のリスクが有意に高かったと報告している(58)。男性因子の有無で層別化した解析結果も報告しているが、男性因子に対して行われたICSIや、外科的精子採取によるICSIでは有意な上昇は認めず(adjusted HR = 1.23, 95% CI, 0.92-1.64)、一方男性因子がない場合のICSIにおいて有意なリスク上昇を認めた(adjusted HR = 1.57, 95% CI, 1.18-2.09)。その他に、原因不明不妊では、そうでない場合に比べ有意にリスクが低かった(adjusted HR = 0.38, 95% CI, 0.15-0.94)。男性因子に対するICSIにおいて自閉症のリスク上昇を認めなかった点については、前述のスウェーデンからの報告とは異なり(59)、サンプルサイズが小さいことを一つの理由としているが、今後さらなる検討が必要と記載している。

続いて多かった疾患は注意欠陥多動性障害 (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) であり、3文献

認められた(63, 64, 65)。全体では 2 文献が有意に ART 後に生まれた児においてリスクが高かった報告しており、1 文献ではリスク上昇を認めなかったと報告している。

最新の報告は 2022 年のカナダからの報告であり、2006 年から 2014 年にかけてオンタリオ州で生まれた 4 歳以上の児を対象とした population-based study である($n = 925,488$)。平均のフォローアップ期間 6 年において、自然妊娠に比べ、不妊経験群(治療なし)で adjusted HR = 1.19, 95% CI, 1.16–1.22、排卵誘発/IUI 群(adjusted HR = 1.09, 95% CI, 1.01–1.17)、IVF/ICSI 群(adjusted HR = 1.12, 95% CI, 1.04–1.22)いずれにおいても有意なリスク上昇を認め、不妊治療の有無にかかわらず不妊症そのものが児の ADHD リスク上昇と関連していることが示唆された(63)。

一方、スウェーデンの national register を用いた 1,600 万人を超える児(1986–2012 年生まれ)を対象とした検討では、ART 後に生まれた児では、それ以外で生まれた児に比較して ADHD リスクはむしろ低下する傾向にあった(crude HR = 0.83, 95% CI, 0.80–0.87)。同研究では、ICSI/IVF、新鮮胚移植/FET 別でリスクの違いがないかも検討しており、いずれにおいても有意なリスク上昇は認めなかった(64)。

3.3 生理機能について(15 文献)

生まれた児の生理学的指標を評価した文献は 15 文献認められた。そのうち最も多く調べられていたアウトカムは児の血圧であり、6 文献あった(66, 67, 68, 69, 70, 71)。

ART で生まれてきた児の血圧を調査した 6 つの報告のうち、5 文献では ART で生まれた児の血圧が、自然妊娠で生まれた児に比べて有意に高かったことを報告している(66, 67, 69, 70, 71)。最も初期の報告は 2008 年のオランダの研究で、8–18 歳の ART 後妊娠(225 名)と年齢と性別を調整した同数のコントロールの血圧値を比較した論文であり、収縮期・拡張期血圧ともに ART 後に生まれた児において高値であった(109 ± 11 vs. 105 ± 10 mmHg, $P < 0.001$; and 61 ± 7 vs. 59 ± 7 mmHg, $P < 0.001$)。

最新の報告は 2021 年に中国から報告された研究であり、386 名の 6–10 歳の ART 後妊娠と、年齢と性別をマッチさせた同数のコントロールにおいて、血圧とともに心エコーによる心機能の評価がおこなわれている。ART 後に生まれた児では、自然妊娠後の児に比べ、身長と BMI が有意に高く、血圧も前出の研究同様に有意に高かった(mean [SD] systolic blood pressure, 105.5 [6.9] mmHg vs 103.5 [8.4] mmHg; adjusted $P < 0.001$; mean [SD] diastolic blood pressure, 67.2 [5.6] mmHg vs 62.2 [6.3] mmHg; adjusted $P < 0.001$)。同研究では、エコーを用いて心機能についても評価しており、左室の収縮不全(mean [SD] left ventricular ejection fraction, 64.61% [3.20%] vs 66.70% [3.89%]; adjusted $P < 0.001$)、拡張不全や左室の過形成の頻度が高かった(67)。ART 後の胎児や小児期における心機能の異常は他にも報告されており(72, 73)、こうした ART 後妊娠の児における cardiac remodeling の要因として、1) 排卵誘発にともなう高エストロゲン環境によるエピジェネティックな影響や 2) 胎児への妊娠期の酸化ストレス、3) 生まれた児の脂質や糖代謝異常が寄与している可能性が示唆されている。

3.4 小児期の癌のリスクについて(11 文献)

ART で有意に小児期の癌のリスクが上昇するという報告は 4 文献(74, 75, 76, 77)、有意差なしとする文献が 6 文献(78, 79, 80, 81, 82, 83)、一部の癌種で有意差ありとする報告を 1 文献認められた(84)。有意差があると報告した研究においても、ART と比較対象とのリスク差はわずかであり、リスク上昇の程度はごく軽度と結論づけているものがほとんどであった。以下に代表的なものを示す。

Hargreave らはデンマークの population-based registry data を用いて、1996 年から 2012 年に生まれた児

(1,085,172 人)を対象とし、使用された薬と ART の各種治療技術別の癌のリスクを自然妊娠後に生まれた児と比較して算出している(77)。自然妊娠後の児における癌のリスクは 1 万人あたり 17.5 人であったのに対し、FET 後に生まれた児においてのみ、癌の発生率が 10 万人あたり 44.4 人と有意なリスク上昇を報告している(FET 後の癌は 14 例、adjusted HR = 2.43, 95% CI, 1.44–4.11)、リスク上昇の主な癌種は白血病(5 例、adjusted HR = 2.87, 95% CI, 1.19–6.93)であった。

2019 年に報告された米国の registry data を用いた報告では、ART では自然妊娠に比べて癌のリスクがわずかに高く(adjusted HR = 1.17, 95% CI, 1.00–1.36)、主なリスク上昇の癌腫は肝がん(100 万人あたり 18.1 vs. 5.7, adjusted HR = 2.46, 95% CI, 1.29–4.70)であった。同報告では FET と新鮮胚移植を比較して有意なリスクの上昇は認めなかった(76)。

William らは 1992 年から 2008 年に英国で ART により生まれた児(106,013 人)を対象に 15 歳までに発症した癌との関連を検討している(84)。108 例の癌が認められ、想定された癌の発生率と比べ全体では明らかになりリスク上昇を認めなかった(standardized incidence ratio = 0.98, 95% CI, 0.81–1.19)。一方、肝芽腫(standardized incidence ratio = 3.64, 95% CI, 1.34–7.93, absolute risk difference = 6.21 cases per 100 万人年)、横紋筋肉腫(standardized incidence ratio = 2.62, 95% CI, 1.26–4.82, absolute risk difference = 8.82 cases per 100 万人年)において有意なリスク上昇を認めた(84)。

3.5 その他(児の生殖機能について)

ART 後に生まれた児の生殖機能について調べた研究は2報あり、いずれも ART 後に生まれた男児における精液所見について報告しており両者の結果は異なっている(85, 86)。

2016 年にベルギーで行われた 56 人の ICSI 後の男性(18–22 歳)の精液検査所見を、57 名の自然妊娠後の男性と比較し、有意に精子数が少なく($17.7 \times 10^6/\text{mL}$ vs. $37.0 \times 10^6/\text{ml}$)、総運動精子数(12.7×10^6 vs. 38.6×10^6)も少なかった。交絡因子(年齢、BMI、泌尿生殖器系の先天異常の有無、禁欲期間、射出から検査までの時間)を調整後も有意差を認め、ICSI により出生した男児では有意に WHO(2010 年)の基準である 15 万/mL を下回るリスクが高かった(adjusted odds ratio (OR) 2.7; 95% CI 1.1–6.7)。

他方の研究は 2022 年にオーストラリアから報告された研究であり(86)、120 名の ICSI 後の男性(18–25 歳)と 356 名の自然妊娠後の男性の精液所見を比較している。主要評価項目は重度乏精子症(精子濃度 $< 5 \times 10^6/\text{mL}$)としており、両群で有意な有病率の差は認めなかった(9.0% vs. 5.3%)、精子濃度、総精子数、総運動精子数についても両群で有意差は認めなかったが、前進運動精子率(progressive motility) (adjusted coefficient, -9.9; 95% CI, -16.7–3.0)が有意に低く、一方で、正常な形態を有する精子の割合は ICSI 後の男性において有意に高かった。前述のベルギーの報告と異なる結果の理由として、研究参加の際の選択バイアスや、コントロールの選定の問題(ベルギーの研究では、ICSI 群の友人がコントロールとしてリクルートされている)、高い泌尿・生殖器系の先天異常割合(ICSI 群で 14.8%、コントロール群で 10.7%)を挙げている。

4. 考察

上記結果をふまえた上で、過去のシステマティックレビューの結果について以下に記載していく。

4.1 発育および神経学的発達について

ART 後に生まれた児の発育についてのシステマティックレビューは 2019 年に報告されている(87)。Bay らは

IVF または ICSI 後に生まれた単胎児の身長と体重を、自然妊娠と比較した文献を検索し、13 文献のメタ解析を行なった。3,972 人の ART 後に生まれた児と 11,012 人の自然妊娠後の児を比較し、全体として体重に有意差は認めなかったものの (mean difference (MD) in weight of -160 g; 95% $-360-3$)、5 歳未満の児では有意に ART 群で自然妊娠群と比較し体重が少なく (MD -180 g; 95% CI $-320-4$)、一方 5 歳以降では有意差を認めなかった (MD -160 g; 95% CI $-580-260$) と報告している。

神経学的発達についてのシステマティックレビューについては、いくつか報告されているものの (88, 89, 90, 91)、いずれの報告においても評価尺度が異なることに起因する heterogeneity のため、メタ解析までは行われていない。

2017 年に報告された ART で生まれた児の神経学的発達について評価した文献のシステマティックレビューでは、レビュー対象となった 35 文献の中から high quality と判断された 7 文献についての結果を報告している (89)。IVF で生まれた児では自然妊娠と比べ神経学的な発達にいずれの文献においても差を認めなかった。一方 ICSI で生まれた児では、自然妊娠と比較した 3 つの文献の内 1 つにおいて、児の知能指数が有意に低かったことを報告しており (92)、さらに ICSI と IVF で生まれた児を比較した 3 文献において、1 文献では ICSI 後では有意に精神発達遅滞の割合が多かったことを報告している (59)。その後のシステマティックレビューでは、ICSI と IVF を比較したもの (90) や自然妊娠と比較したもの (88) がそれぞれ 2017 年と 2018 年に報告されているが、以降は報告されていない。

4.2 精神疾患について

ART と自閉症のリスクについて調査したシステマティックレビューはこれまでに 6 報報告されている (93, 94, 95, 96, 97, 98)。最近のレビューでは、2020 年末までに出版された 18 報告についてメタ解析を行い、ART 後妊娠と自閉症には有意な関連性を認めなかったと報告している (OR = 1.04, 95% CI: 0.88-1.21) (97)。一つのレビューでは (95)、ICSI と自閉症のリスクについてもメタ解析を行っているが、前述の 2 報 (58, 59) のみのメタ解析で、IVF 後の児に比べ、ICSI 後の児では pooled OR = 1.49 (95% CI, 1.05-2.11) と有意にリスクが高かったことを報告している。

ADHD についてはこれまで 3 報のみの報告であり、システマティックレビュー文献は認めなかった。

4.3 生理機能について

ART 後に生まれた児と自然妊娠後の血圧について検討したシステマティックレビューは 2017 年に 1 報のみ報告されている (99)。Guo らは ART で生まれた児の血圧について調べた 10 報告 (872 名の ART 後妊娠と 3,034 名の自然妊娠) のメタ解析を行い、ART 後の児では収縮期 (1.88 mm Hg, 95% CI, 0.27-3.49) および拡張期血圧 (1.52 mm Hg, 95% CI, 0.34-2.70) とともに有意に ART 後の児で高かったと報告している。同報告では、心エコーによる心機能の評価を行った 5 文献 (402 名の ART 後妊娠と 382 名の自然妊娠) についてもレビューを行い、ART 後妊娠では自然妊娠に比べ、一貫して心機能がコントロール群に比べ標準以下であったと報告している。

4.4 癌について

ART 後の児における癌のリスクについて検討したシステマティックレビューは 3 報認めた (100, 101, 102)。最新のものは 2020 年に報告されており、11 のケース・コントロール研究と 16 のコホート研究をレビューし、各種 ART 治療技術別にメタ解析を行っている。IVF 後の児では、ケース・コントロール研究 (RR = 1.09, 95% CI, 0.74-1.58)

およびコホート研究(RR = 1.01, 95% CI, 0.80-1.28)いずれにおいても有意なリスク上昇は認めなかった。ICSI や 排卵誘発等についても検討を行い、自然妊娠と比較し有意な上昇はみとめなかったと報告している。同報告では、FET で生まれた児においてのみ、自然妊娠に比べ癌のリスクの有意な上昇を認めた(RR = 1.37, 95% CI, 1.04-1.81)。

一方、2019 年に報告されたシステマティックレビューでは、ART 後妊娠での有意なリスク上昇を報告している(101)。同報告は 16 のコホート研究と 13 のケース・コントロール研究をメタ解析し、全癌で有意なリスク上昇を認め、(RR: 1.16, 95% CI, 1.01-1.32)、癌腫別のメタ解析においても、血液がん(RR: 1.39, 95% CI, 1.21-1.60)、神経系を除くその他の固形癌(RR: 1.57, 95% CI, 1.14-2.16)でリスク上昇を認めた。

4.5 本報告の限界

本報告の限界を以下に述べる。今回、生殖医療ガイドライン収載にむけて、ART で生まれた児の長期予後について特定のアウトカムを設定せずに網羅的に調査した。そのため PubMed での検索結果がタイトルとアブストラクトによるスクリーニングが現実的ではないほど膨大になってしまったため、対象をコホート研究とし、いくつかの除外基準を設定せざるを得なかった。そのため本報告では、ケース・コントロール研究についてはその多くが除かれている可能性があり、また着床前遺伝学的検査や妊孕性温存等の目的で ART を実施したの特定のポピュレーションについても今回の検索対象から外れているため、注意が必要である。すべての報告を網羅することは事実上困難であるが、本報告ではそれぞれの疾患について現在までの程度報告があるか、システマティックレビューも含めて検討しており、これらの報告を踏まえ、今後特定のアウトカムに絞った上で、システマティックレビューおよびメタ解析を行うことが望ましいと考えられる。

今回調査した疾患で報告の多い疾患は自閉症、癌についてであり、これらについてはシステマティックレビューも複数報告されていた。しかし、癌についてのシステマティックレビューでは、近年報告されている2報においても結果が異なっており(101, 102)、エビデンスとして確立したものというには十分とはいえない。またいずれの疾患も有病率は非常に低く、たとえリスクが上昇したとしても、ART と比較対象とのリスク差はわずかであり、リスク上昇の程度はごく軽度と結論づけているものがほとんどであった。この点については、ART で生まれた児の長期予後について説明・解釈する際には大変重要な点であると思われる。

5. まとめ

今回、PubMed を対象に検索式を用いて ART で生まれた児の長期予後について調査を行った。疾病では自閉症や癌等で報告が多い傾向にあり、システマティックレビューも複数報告されていた。しかし、いずれの疾患においてもエビデンスとして十分に集積されているとは言い難く、今後さらなる研究の集積によって既存のシステマティックレビューとは結果が異なってくる可能性も十分に考えられる。また、どの疾患も有病率は非常に低いため、たとえリスクが上昇していたとしても、比較対象とのリスク差はわずかでありリスク上昇の程度はごく僅かである点についても留意する必要がある。本報告を踏まえ、今後特定の疾患に対するシステマティックレビューが必要であると考えられる。

6. 参考文献

1. Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. International

Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014dagger. *Hum Reprod.* 2021;36(11):2921–34.

2. Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, et al. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2020 by the ethics Committee of the Japan Society of obstetrics and gynecology. *Reprod Med Biol.* 2023;22(1):e12494.
3. Elhakeem A, Taylor AE, Inskip HM, Huang J, Tafflet M, Vinther JL, et al. Association of Assisted Reproductive Technology With Offspring Growth and Adiposity From Infancy to Early Adulthood. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2222106.
4. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet.* 1998;351(9109):1085–90.
5. Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(1):144–9.
6. Hinchely Ebdrup N, Hohwu L, Bay B, Obel C, Knudsen UB, Kesmodel US. Long-term growth in offspring of infertile parents: A 20-year follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(10):1849–57.
7. Takeshige Y, Takahashi M, Hashimoto T, Kyono K. Six-year follow-up of children born from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(3):564–71.
8. Yeung EH, Sundaram R, Bell EM, Druschel C, Kus C, Xie Y, et al. Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1621–8.
9. Kai CM, Main KM, Andersen AN, Loft A, Chellakooty M, Skakkebaek NE, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4352–60.
10. Fallah R, Jalalian MT, Golestan M, Dehghani-Firouzabadi R. Comparison of growth parameters of 5-year-old singleton children born in assisted versus natural conception. *Ann Acad Med Singap.* 2013;42(2):80–4.
11. Ernst A, Lauridsen LLB, Brix N, Arah OA, Olsen J, Olsen LH, et al. Parental time to pregnancy, medically assisted reproduction and pubertal development in boys and girls. *Hum Reprod.* 2019;34(4):724–32.
12. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2791–8.
13. Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod.* 2012;27(1):257–64.
14. Zandstra H, Brentjens L, Spauwen B, Touwslager RNH, Bons JAP, Mulder AL, et al. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1645–56.
15. Mintjens S, Menting MD, Gemke R, van Poppel MNM, van Wely M, Bensdorp AJ, et al. The effects of intrauterine insemination and single embryo transfer or modified natural cycle in vitro fertilization on offspring's health—Follow-up of a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;242:131–8.
16. Makhoul IR, Tamir A, Bader D, Rotschild A, Weintraub Z, Yurman S, et al. In vitro fertilisation and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*

Ed. 2009;94(5):F355–9.

17. Olivennes F, Kerbrat V, Rufat P, Blanchet V, Fanchin R, Frydman R. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1997;67(2):284–9.
18. Pruksananonda C, Israsena T, Boonkasemsanti W, Virutamasen P. Growth and development of infants conceived by in vitro fertilization: a preliminary report. *J Med Assoc Thai*. 1993;76(2):93–7.
19. Olivennes F, Schneider Z, Remy V, Blanchet V, Kerbrat V, Fanchin R, et al. Perinatal outcome and follow-up of 82 children aged 1–9 years old conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod*. 1996;11(7):1565–8.
20. Spangmose AL, Malchau SS, Schmidt L, Vassard D, Rasmussen S, Loft A, et al. Academic performance in adolescents born after ART—a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):447–56.
21. Spangmose AL, Malchau SS, Henningsen AA, Forman JL, Rasmussen S, Loft A, et al. Academic performance in adolescents aged 15–16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study. *BJOG*. 2019;126(2):261–9.
22. Norrman E, Petzold M, Bergh C, Wennerholm UB. School performance in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2020;35(2):340–54.
23. Al-Hathlol K, Al-Obaid OM, Al-Gholaiqa TS, Al-Hathlol B, Abdulaal AE, Al-Hajress RI, et al. School performance and long-term outcomes of very preterm children conceived via in vitro fertilization. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(1):61–5.
24. Mains L, Zimmerman M, Blaine J, Stegmann B, Sparks A, Ansley T, et al. Achievement test performance in children conceived by IVF. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2605–11.
25. Luke B, Brown MB, Ethen MK, Canfield MA, Watkins S, Wantman E, et al. Third grade academic achievement among children conceived with the use of in vitro fertilization: a population-based study in Texas. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1242–50 e4.
26. Luke B, Brown MB, Ethen MK, Canfield MA, Watkins S, Wantman E, et al. Sixth grade academic achievement among children conceived with IVF: a population-based study in Texas, USA. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(6):1481–92.
27. Papaligoura Z, Panopoulou-Maratou O, Solman M, Arvaniti K, Sarafidou J. Cognitive development of 12 month old Greek infants conceived after ICSI and the effects of the method on their parents. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1488–93.
28. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2003;79(3):512–6.
29. Tanaka A, Suzuki K, Nagayoshi M, Tanaka A, Takemoto Y, Watanabe S, et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. *Fertil Steril*. 2018;110(3):443–51.
30. Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, Derde MP, Devroey P, Liebaers I. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod*. 2003;18(2):342–50.
31. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A, Wennerholm U, Tarlatzis BC, et al. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum*

Reprod. 2004;19(6):1480–7.

32. Meijerink AM, Ramos L, Janssen AJ, Maas-van Schaaijk NM, Meissner A, Repping S, et al. Behavioral, cognitive, and motor performance and physical development of five-year-old children who were born after intracytoplasmic sperm injection with the use of testicular sperm. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1673–82 e5.
33. Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, Squires J, Verte D, Heimann M, et al. Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Hum Reprod.* 2004;19(12):2791–7.
34. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1388–97.
35. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod.* 2006;21(11):2922–9.
36. Raoul-Duval A, Bertrand-Servais M, Letur-Konirsch H, Frydman R. Psychological follow-up of children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1994;9(6):1097–101.
37. Schendelaar P, Heineman KR, Heineman MJ, Jongbloed-Pereboom M, La Bastide-Van Gemert S, Middelburg KJ, et al. Movement variation in infants born following IVF/ICSI with and without ovarian hyperstimulation. *Early Hum Dev.* 2013;89(7):507–13.
38. Olivennes F, Golombok S, Ramogida C, Rust J, Follow-Up T. Behavioral and cognitive development as well as family functioning of twins conceived by assisted reproduction: findings from a large population study. *Fertil Steril.* 2005;84(3):725–33.
39. Kuiper D, Bennema A, la Bastide-van Gemert S, Seggers J, Schendelaar P, Haadsma M, et al. Neurodevelopmental and cardiometabolic outcome in 4-year-old twins and singletons born after IVF. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(6):659–67.
40. Tully LA, Moffitt TB, Caspi A. Maternal adjustment, parenting and child behaviour in families of school-aged twins conceived after IVF and ovulation induction. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44(3):316–25.
41. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Fertility treatment and child intelligence, attention, and executive functions in 5-year-old singletons: a cohort study. *BJOG.* 2014;121(13):1642–51.
42. Zhu JL, Obel C, Basso O, Henriksen TB, Bech BH, Hvidtjorn D, et al. Infertility, infertility treatment and behavioural problems in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(5):466–77.
43. Seggers J, Schendelaar P, Bos AF, Heineman MJ, Middelburg KJ, Haadsma ML, et al. Increased time to pregnancy is associated with suboptimal neurological condition of 2-year-olds. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(5):F434–6.
44. Zhu JL, Obel C, Basso O, Olsen J. Parental infertility and developmental coordination disorder in children. *Hum Reprod.* 2010;25(4):908–13.
45. Ramoglu M, Kavuncuoglu S, Aldemir E, Yazar C, Eras Z. Neurodevelopment of preterm infants born after in vitro fertilization and spontaneous multiple pregnancy. *Pediatr Int.* 2016;58(12):1284–90.
46. Barbuscia A, Mills MC. Cognitive development in children up to age 11 years born after ART—a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1482–8.

47. Punamaki RL, Tiitinen A, Lindblom J, Unkila-Kallio L, Flykt M, Vanska M, et al. Mental health and developmental outcomes for children born after ART: a comparative prospective study on child gender and treatment type. *Hum Reprod.* 2016;31(1):100–7.
48. Goldsmith S, McIntyre S, Badawi N, Hansen M. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):73–80.
49. Boutet ML, Eixarch E, Ahumada-Droguett P, Nakaki A, Crovetto F, Civico MS, et al. Fetal neurosonography and infant neurobehavior following conception by assisted reproductive technology with fresh or frozen embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(5):646–56.
50. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes in Japanese preschool-age children conceived through assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(11):2847–52.
51. Vo MT, Le TMC, Le TQ, Do DV, Ngo MX. Comparison of psychomotor development among children conceived through icsi in-vitro-fertilisation and naturally at 5 through 30 months of age, Vietnam. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:157–61.
52. Drenth Olivares M, Kuiper DB, Haadsma ML, Heineman KR, Heineman MJ, Hadders-Algra M. IVF procedures are not, but subfertility is associated with neurological condition of 9-year-old offspring. *Early Hum Dev.* 2019;129:38–44.
53. Norrman E, Petzold M, Bergh C, Wennerholm UB. School performance in singletons born after assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1948–59.
54. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Ward M, Oei JL, Badawi N, Nsw, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely premature infants conceived after assisted conception: a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):F205–11.
55. Robinson SL, Parikh T, Lin T, Bell EM, Heisler E, Park H, et al. Infertility treatment and autism risk using the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT). *Hum Reprod.* 2020;35(3):684–93.
56. Diop H, Cabral H, Gopal D, Cui X, Stern JE, Kotelchuck M. Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART-Treated Women. *Matern Child Health J.* 2019;23(11):1489–99.
57. Davidovitch M, Chodick G, Shalev V, Eisenberg VH, Dan U, Reichenberg A, et al. Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;86:175–9.
58. Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, Fountain C, Bearman P, Schieve L, et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod.* 2015;30(2):454–65.
59. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA.* 2013;310(1):75–84.
60. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Hum Reprod.* 2013;28(3):812–8.
61. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjorn D, Kesmodel US. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ.* 2013;347:f3978.
62. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Svaerke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders

in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(6):497–502.

63. Fine A, Dayan N, Djerboua M, Pudwell J, Fell DB, Vigod SN, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in children born to mothers with infertility: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2022;37(9):2126–34.
64. Wang C, Johansson ALV, Rodriguez-Wallberg KA, Almqvist C, Hernandez-Diaz S, Oberg AS. Assisted Reproductive Techniques, ADHD, and School Performance. *Pediatrics*. 2021;148(1).
65. Levin S, Sheiner E, Wainstock T, Walfisch A, Segal I, Landau D, et al. Infertility Treatments and Long-Term Neurologic Morbidity of the Offspring. *Am J Perinatol*. 2019;36(9):949–54.
66. Zhu Y, Fu Y, Tang M, Yan H, Zhang F, Hu X, et al. Risk of Higher Blood Pressure in 3 to 6 Years Old Singleton Born From OHSS Patients Undergone With Fresh IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:817555.
67. Cui L, Zhao M, Zhang Z, Zhou W, Lv J, Hu J, et al. Assessment of Cardiovascular Health of Children Ages 6 to 10 Years Conceived by Assisted Reproductive Technology. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2132602.
68. Kuiper D, Hoek A, la Bastide-van Gemert S, Seggers J, Mulder DJ, Haadsma M, et al. Cardiovascular health of 9-year-old IVF offspring: no association with ovarian hyperstimulation and the in vitro procedure. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2540–8.
69. Seggers J, Haadsma ML, La Bastide-Van Gemert S, Heineman MJ, Middelburg KJ, Roseboom TJ, et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part I: multivariable regression analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):502–9.
70. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1682–8.
71. La Bastide-Van Gemert S, Seggers J, Haadsma ML, Heineman MJ, Middelburg KJ, Roseboom TJ, et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part II: an explorative causal inference approach. *Hum Reprod*. 2014;29(3):510–7.
72. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijnens B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013;128(13):1442–50.
73. Bi W, Xiao Y, Wang X, Cui L, Song G, Yang Z, et al. The association between assisted reproductive technology and cardiac remodeling in fetuses and early infants: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):104.
74. Weng SS, Huang YT, Huang YT, Li YP, Chien LY. Assisted Reproductive Technology and Risk of Childhood Cancers. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2230157.
75. Bal MH, Harlev A, Sergienko R, Levitas E, Har-Vardi I, Zeadna A, et al. Possible association between in vitro fertilization technologies and offspring neoplasm. *Fertil Steril*. 2021;116(1):105–13.
76. Spector LG, Brown MB, Wantman E, Letterie GS, Toner JP, Doody K, et al. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):e190392.
77. Hargreave M, Jensen A, Hansen MK, Dehlendorff C, Winther JF, Schmiegelow K, et al. Association Between Fertility Treatment and Cancer Risk in Children. *JAMA*. 2019;322(22):2203–10.
78. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW,

et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2019;34(4):740–50.

79. Gilboa D, Koren G, Barer Y, Katz R, Rotem R, Lunenfeld E, et al. Assisted reproductive technology and the risk of pediatric cancer: A population based study and a systematic review and meta analysis. *Cancer Epidemiol.* 2019;63:101613.

80. Sundh KJ, Henningsen AK, Kallen K, Bergh C, Romundstad LB, Gissler M, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod.* 2014;29(9):2050–7.

81. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril.* 2005;84(3):605–10.

82. Brinton LA, Kruger Kjaer S, Thomsen BL, Sharif HF, Graubard BI, Olsen JH, et al. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril.* 2004;81(4):1083–91.

83. Lerner-Geva L, Toren A, Chetrit A, Modan B, Mandel M, Rechavi G, et al. The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer.* 2000;88(12):2845–7.

84. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1819–27.

85. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Michielsen D, Van Steirteghem A, Verheyen G, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2811–20.

86. Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ, et al. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2022;117(4):727–37.

87. Bay B, Lyngso J, Hohwu L, Kesmodel US. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):158–66.

88. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2018;6(5):635–53.

89. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC, et al. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1489–507.

90. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017;5(4):610–21.

91. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril.* 2013;100(3):844–53.

92. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S, et al. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril.* 2008;90(2):289–96.

93. Andreadou MT, Katsaras GN, Talimtzis P, Doxani C, Zintzaras E, Stefanidis I. Association of assisted reproductive technology with autism spectrum disorder in the offspring: an updated systematic review and meta-

analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(9):2741–55.

94. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, Saviozzi I, Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod.* 2013;28(12):3316–27.
95. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Achmad TH, Halim D. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):33.
96. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(1):72–83.
97. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S, Farhadi Nasab A, Maleki A. The Association between Assisted Reproductive Technology and the Risk of Autism Spectrum Disorders among Offspring: A Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev.* 2022;19(1):83–9.
98. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:46207.
99. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):622–31 e5.
100. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(1):150–61.
101. Wang T, Chen L, Yang T, Wang L, Zhao L, Zhang S, et al. Cancer risk among children conceived by fertility treatment. *Int J Cancer.* 2019;144(12):3001–13.
102. Zhang Y, Gao R, Chen H, Xu W, Yang Y, Zeng X, et al. The association between fertility treatments and the incidence of paediatric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2020;138:133–48.

図 1. 文献検索の Flow diagram

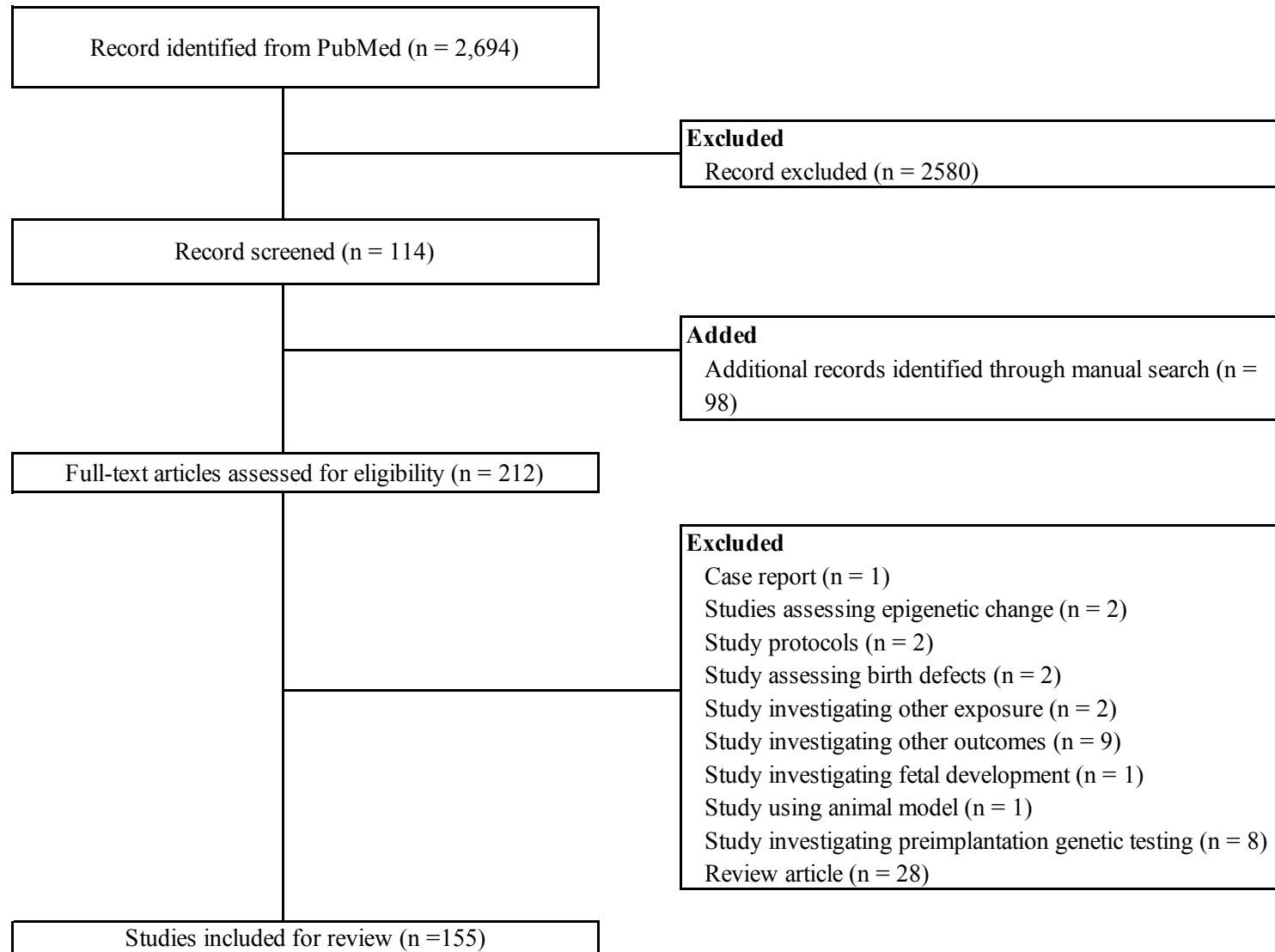


図 2. 対象文献のカテゴリ分布 (n = 162)

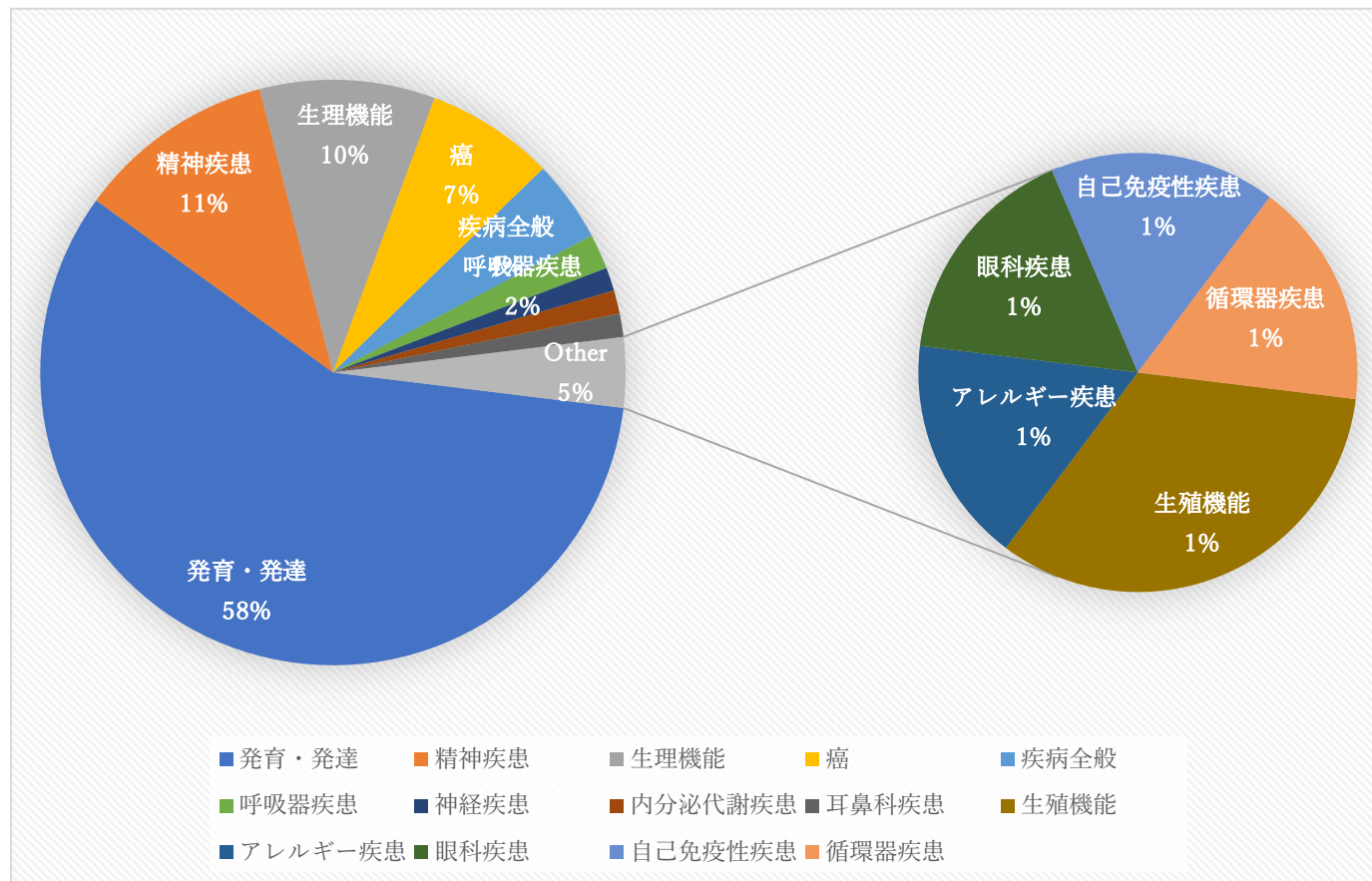


図3. 児の発育調査研究(27 文献)における調査対象年齢分布

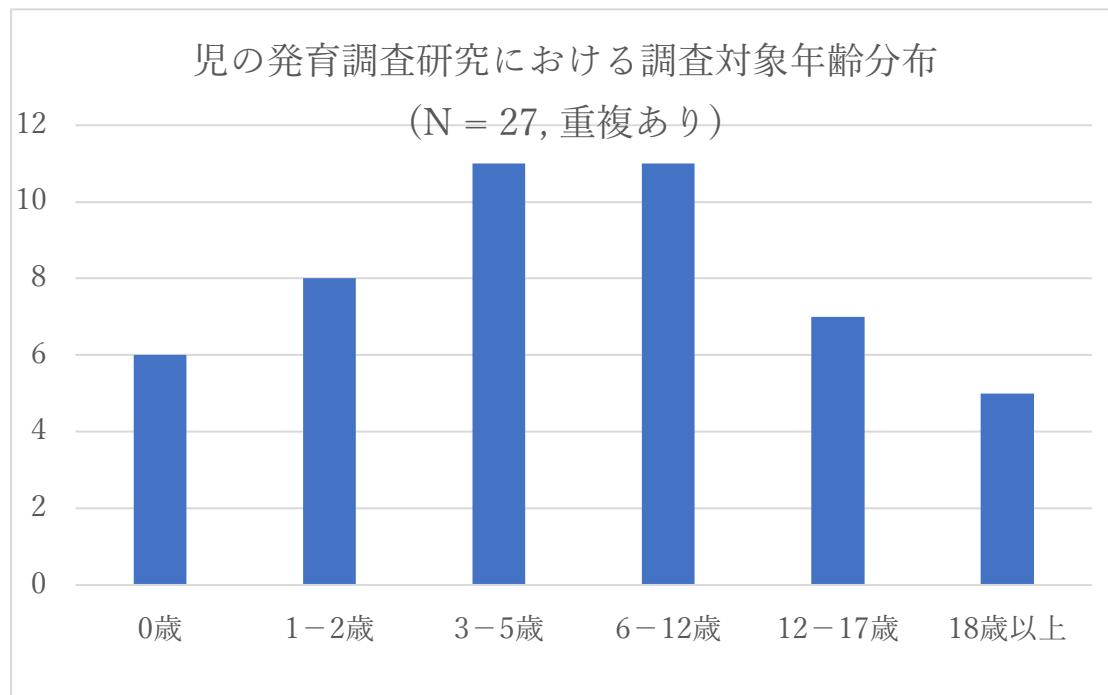
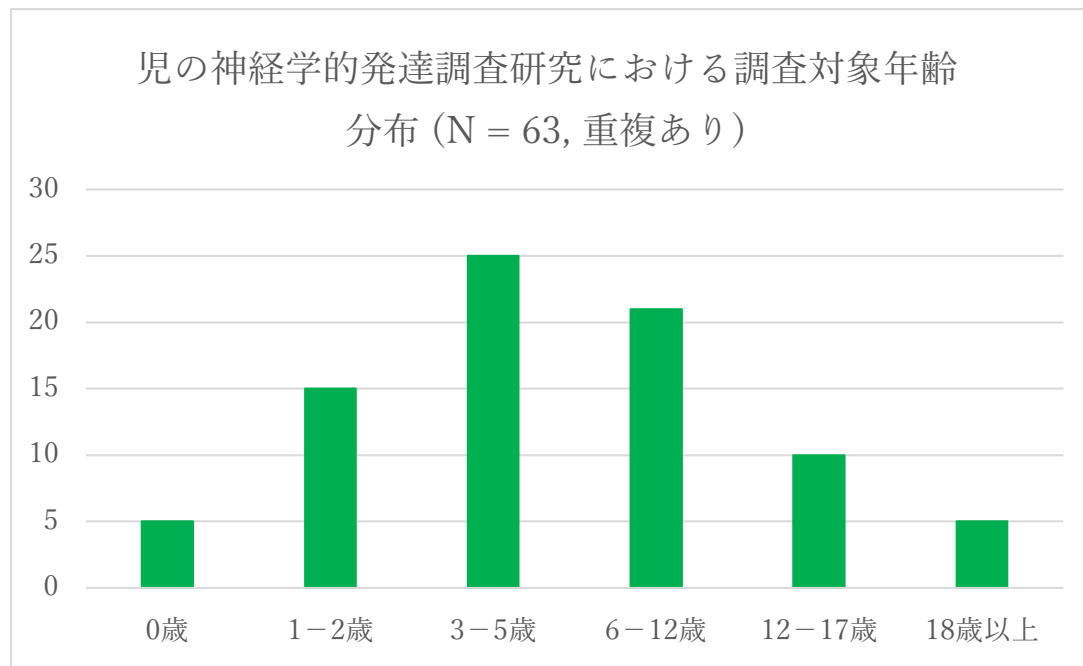


図 4. 児の神経学的発達調査研究(63 文献)における調査対象年齢分布



(CQ 追加候補 - 3) 反復着床不全患者を対象とした子宮鏡検査は、妊娠成績の改善に有効か？

Answer

1. 反復着床不全患者は、子宮の解剖学的構造の評価を受けることが望ましい。(B) evidence level II
2. 反復着床不全患者を対象にルーティンで外来子宮鏡検査を実施しても、体外受精の成績を向上させる効果は認められない。(B) evidence level I
3. 子宮鏡検査実施により子宮内腔の陽性所見が認められる場合には、外科的治療あるいは抗菌薬による加療により体外受精の成績の向上が期待される。(B) evidence level II

解説

反復着床不全 (recurrent implantation failure: RIF)は体外受精の胚移植が2回以上成功しなかった場合と定義され、生殖医療にいて困難な問題になっている。成績改善のためにいくつかの介入が提案されている。

1. 子宮内病変は、RIF患者の最大 33.6% (80/238)¹-44.9% (75/157)²において報告されている。体外受精開始前に子宮鏡検査を行うことにより、子宮頸管と子宮腔の異常の診断と治療が可能となり、体外受精の成績が向上すると期待されている。しかし既報は研究間の heterogeneity が高いことが課題となっている。
2. RIFの患者を対象として、外来子宮鏡検査の実施が体外受精の成績を向上に寄与するかについて調べた TROPHY trial と呼ばれる試験の報告がある³。これは、4ヶ国・8の施設が参加した多機関共同のランダム化比較試験 (RCT)であり、超音波検査で異常を指摘されておらず、かつ2-4周期までに着床不全を繰り返す患者を子宮鏡検査実施群 (350名)と非実施群 (352名)とに割り付け、主要評価項目である生産率を intention to treat 解析を用いて比較している。子宮鏡検査により子宮内腔の器質的異常を指摘された患者を34人 (11%)に認めており、うち15人が何らかの外科的処置を受けている。いずれの群においても29%の女性が生産に至ったことから、RIF患者に対する外来子宮鏡検査は生児獲得率を改善しないと結論している (オッズ比: 1.0; 95% CI 0.79-1.25; p=0.96)。近年報告された、中国のグループによるメタアナリシスの報告がある⁴。3つのRCT、3つの非ランダム化前向き研究および2つの後向きコホート研究の、総計3932人のRIF患者を対象としている。子宮鏡検査実施群および非実施群は、それぞれ1841人と2091人であった。着床率 (オッズ比: 1.22, 95% CI: 1.02-1.45, P = 0.025)および臨床的妊娠率 (オッズ比: 1.64, 95% CI: 1.30-2.07, P < 0.001)については、子宮鏡実施群が対照群に比して有意に高かったが、生児獲得率 (オッズ比: 1.30, 95% CI: 0.90-1.88, P = 0.168)および流産率 (オッズ比: 0.94, 95% CI: 0.66-1.35, P = 0.744)では、有意差がなかったと結論されている。したがって、現時点ではRIF患者を対象とするIVFの成績向上を目的とした子宮鏡検査の実施を支持する高いレベルのエビデンスは存在しない。
3. ただし、TROPHY trialにおいては子宮鏡手術を受けた研究協力者の数が少ないため、一般的な子宮内腔の異常 (ex. 子宮内膜ポリープ・粘膜下筋腫・中隔子宮の隔壁・癒着等)への介入が体外受精成績を改善するかという疑問には答えられていない。その後、同様に超音波検査で子宮内腔の異常を指摘されてない女性で、初回胚移植が不成功であった患者の334人を対象とする後向き研究の結果が報告されている⁵。そのうち137人が2回目の胚移植に先立って子宮鏡検査実施群に割り付けられており、生児獲得率は検査実施群で有意に高かった (58/137 vs. 52/197 p = 0.0025)。子宮鏡検査実施により判明した子宮内腔の陽性所見は、30% (41人)までに認められており、その全例に対して外科的治療あるいは抗菌薬による加療がなされ

ている。TROPHY trial と比較して子宮内腔の器質的異常を指摘された患者の割合が高い本研究において、検査後の生児獲得率の有意な上昇が観察されたことは、子宮鏡検査の実施による IVF の成績向上の効果には、検査自身が引き起こす内膜の炎症促進作用による着床の改善効果等の機能面でのメカニズムよりは、むしろ加療による子宮内腔の形態的な是正が主として寄与することを示している可能性がある。

References

1. Moini A, Kiani K, Ghaffari F, Hosseini F. Hysteroscopic findings in patients with a history of two implantation failures following in vitro fertilization. *Int J Fertil Steril* 2012; 6: 27-30. (II)
2. Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet* 2013; **287**: 357-60. (II)
3. El-Toukhy, T. et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 387, 2614-2621 (2016). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00258-0) (I)
4. Mao, X., Wu, L., Chen, Q., Kuang, Y. & Zhang, S. Effect of hysteroscopy before starting in-vitro fertilization for women with recurrent implantation failure: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 98, e14075 (2019). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014075> (I)
5. Zikopoulos, A. et al. Is Hysteroscopy Prior to IVF Associated with an Increased Probability of Live Births in Patients with Normal Transvaginal Scan Findings after Their First Failed IVF Trial? *J Clin Med* 11 (2022). <https://doi.org/10.3390/jcm11051217> (II)

(CQ 追加候補 - 4 - 1) ランダムスタート法 報告書

緒言

IVF/ICSI において一般的な調節卵巣刺激では、卵胞期初期から卵巣刺激を開始するが、ランダムスタート法は、月経周期に関わらず卵巣刺激を開始し、LH サージ抑制目的に GnRH アンタゴニスト製剤を併用する方法である(Cakmak H, et al. 2013)。不妊治療においては比較的若年で、ある程度の卵巣予備能が期待され、採卵周期での新鮮胚移植を想定しない症例に用いられるが、高齢女性など採卵を急ぐ必要のある場合にも考慮される。また、妊孕性温存目的では原疾患への早期の治療介入を要するがん患者の未受精卵子凍結にも用いられる。

エビデンス

最近のシステマティックレビュー(Lu BJ, et al. 2021)では、normal responder と poor responder を含む症例に対し、卵胞期初期から卵巣刺激を開始した通常法と卵胞期後期または黄体期から卵巣刺激を開始したランダムスタート法を比較したところ、ランダムスタート法では刺激日数が有意に延長し、ゴナドトロピン(Gn)総投与量は有意に多かった。採卵数はランダムスタート法で多くなったが、とくに poor responder での採卵数が増加したことに起因し、normal responder に絞って比較した場合の採卵数は同等であった。

ET 可能胚数は全体としてはランダムスタート法で有意に増加したが、ばらつきは大きく、サブ解析では normal responder、poor responder とともに通常法とランダムスタート法は同等であった。臨床妊娠率と生児獲得率はランダムスタート法で高い傾向にあった(オッズ比 1.15 と 1.17)。しかし、対象患者の 76.3%を占める 1つの研究(最大規模研究)を除外した場合の臨床妊娠率と生児獲得率は通常法とランダムスタート法は同等であった。

ランダムスタート法における臨床妊娠率や生児獲得率が上昇するという結果は 1つの研究(最大規模研究)を除外すると得られず、この論文の中ではランダムスタート法の有意性はその研究におけるレトロゾールの使用や誘発期間延長、Gn 投与量増加に起因する可能性が高いと考察している。

また、別のシステマティックレビュー(Alexandar VM, et al. 2021)は、同様に卵胞期初期から卵巣刺激を開始した通常法と卵胞期後期または黄体期から卵巣刺激を開始したランダムスタート法の成績を比較したものである。この中には poor responder を含むかどうかについては述べられていない。

刺激期間と Gn 総使用量は 4つの研究では有意差が認められなかったが、6つの研究ではランダムスタート法で有意に多かった。採卵数については、2つの研究においては、ランダムスタート法で有意に多かったが、全ての研究結果からは採卵数、受精率、凍結胚数などの臨床成績には有意差は認められなかった。成熟卵子採取数に関して評価を行っているものは7つの研究であり、そのうち 1つの研究ではランダムスタート法が有意に成熟卵子/全卵子の比率が高い結果であったが、全体として有意差は認められなかった。

また、同等の成熟卵子採取数でありながら、ランダムスタート法ではトリガー時の血中 E2 濃度が有意に低く、OHSS 発症に対する安全性が確認された。

考察

ランダムスタート法は通常法と比較して、刺激期間の延長や Gn 投与量が増加した。一方、採卵数や受精率、凍結胚数などの臨床成績には差は認められなかったが、poor responder では採卵数が増加することも否定はできないため、不妊治療における卵巣機能低下症例やがん患者の妊孕性温存における卵巣刺激法として重要な

選択肢になりうる可能性は残されている。しかし、着床と妊娠を評価した成績の報告はいまだ乏しいのが現状である。今後は対象症例を絞ることや、妊娠予後を含めたさらなる検証を継続していくことが不可欠である。また全例が凍結融解胚移植となることについてもランダムスタート法の有効性を議論するうえで考慮が必要であろう。

現在、IVF/ICSI の調節卵巣刺激においてランダムスタート法の普遍的な使用をサポートするエビデンスは不十分であり、ランダムスタート法を標準としたプロトコールはない。ESHRE のガイドライン(Bosch H, et al. 2020)においても調節卵巣刺激におけるランダムスタート法の使用は推奨されていないのが現状である。ランダムスタート法における研究のエビデンスレベルは、ランダム化比較試験は 1 つのみで、主に前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究に基づいており、有効性を証明するためには将来的にはより適切に設計されたランダム化比較試験による解析が必要と思われる。

考えられる CQ

調節卵巣刺激にランダムスタート法は推奨されるか？

参考文献

Cakmak H, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 100: 1673–1680, 2013

Lu BJ, et al. ART outcomes following ovarian stimulation in the luteal phase: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 38: 1927–1938, 2021

Alexandar VM, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer. A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 50: 102080, 2021

Bosch E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hun Reprod Open* 1–13, 2020

(CQ 追加候補 - 4 - 2) DuoStim 法に関するエビデンスについて

緒言

DuoStim は、Double ovarian stimulation のことであり、通常の卵胞期に卵巣刺激をして採卵を行い、さらに数日後から黄体期に卵巣刺激を行い、採卵を行う方法である。すなわち、同じ周期に 2 回卵巣刺激し、採卵を行う方法のことである。

がん患者の妊孕性温存の際に用いられており、限られた時間において採卵数を確保する目的で行われた(1)。Poor responder に対しては、2014 年に Kuang らが初めて報告している(2)。その後、Vaiarelli らのグループも poor responder に対する DuoStim の治療成績を報告している(3-5)。

エビデンスについて

RCT は 1 件のみで、38 歳以上で PGT-A を行う女性 80 人を対象とした、アンタゴニスト法による卵巣刺激による採卵周期を 2 連続周期で行う群と DuoStim の群での RCT による検討である。この 2 群の比較において、正数性胚盤胞を得る率については、有意差がなかったが、正数性胚盤胞を得るまでの日数は、DuoStim の方が有意に短かった(44.1 ± 2.0 日 VS 23.3 ± 2.8 日, P < 0.001)。

また、後方視的、前方視的検討の meta-analysis が 2 報ある(6, 7)。Sfakaianoudis らの報告によると、4 件の後方視的 cohort 研究と 1 件の前方視的 cohort 研究のメタアナリシスを行った。Poor responder を mixed population での検討となった。DuoStim と conventional stimulation と比較した場合に、採卵数は DuoStim で有意に多く、MII 卵子の数も DuoStim で有意に多かった。しかしながら、これは、DuoStim では同じ周期に 2 回卵巣刺激と採卵を行うのに対し、Conventional stimulation では 1 回の採卵となるので、それによる差であると考えられる。受精率、臨床妊娠率、出生率/妊娠継続率、流産率には有意差はみられなかった。Glujovsky らの報告では、DuoStim が 1 回の conventional stimulation に比較して、MII 卵子数が有意に多かったという報告のみである。いずれの study においても、bias が大きいため、conclusive な結果とは考えられない。

実際、Poor responder に対して DuoStim を用いて卵巣刺激を行うことは、理論的根拠、エビデンス、長期追跡調査が欠けており、十分な根拠は現時点ではないという opinion も掲載されている。(8) RCT 1 件、観察研究のメタアナリシス 2 件のみであり、総じて、どの集団においても、現時点では、DuoStim が conventional stimulation に比較して推奨されるとは言えない。今後、RCT による検討が望まれる。

1. Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Human fertility* 2017;20:248-53.

2. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y *et al.* Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online* 2014;29:684-91.

3. Vaiarelli A, Cimadomo D, Gennarelli G, Guido M, Alviggi C, Conforti A *et al.* Second stimulation in the same ovarian cycle: an option to fully-personalize the treatment in poor prognosis patients undergoing PGT-A.

Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2022;39:663–73.

4. Vaiarelli A, Cimadomo D, Conforti A, Schimberni M, Giuliani M, D' Alessandro P *et al*. Luteal phase after conventional stimulation in the same ovarian cycle might improve the management of poor responder patients fulfilling the Bologna criteria: a case series. *Fertility and sterility* 2020;113:121–30.
5. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L *et al*. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: a multicenter experience and SWOT analysis. *Frontiers in endocrinology* 2018;9:317.
6. Sfakianoudis K, Pantos K, Grigoriadis S, Rapani A, Maziotis E, Tsioulou P *et al*. What is the true place of a double stimulation and double oocyte retrieval in the same cycle for patients diagnosed with poor ovarian reserve? A systematic review including a meta-analytical approach. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:181–204.
7. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo CE, Lattes K, Ciapponi A. How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:2913–28.
8. Tocci A, Barad D, Łukaszuk K, Orvieto R, IVF IDNHGi. Routine double-ovarian-stimulation (DuoStim) in poor responders lacks rationale, evidence, and follow-up. *Human Reproduction* 2023:dead002.

(CQ 追加候補 - 5) 婦人科良性疾患および他科併存疾患と不妊治療

背景と目的

近年、生殖補助医療(ART)を含む不妊治療は高度に専門化し、不妊治療専門施設で実施されることが一般的である。こうした施設では自施設で分娩を取り扱うことが少なく、婦人科良性疾患に対する手術療法を実施する施設も多くはない。一方、産婦人科専門研修を行う基幹施設では、自施設で大規模な不妊治療を実施することは少ない。

こうした現況を背景として、本稿では、併存疾患が不妊症の予後に及ぼす影響について文献的に考察した。不妊治療に携わる医療者は、併存疾患を治療・管理するために、子宮や卵巣に対する手術適応について十分に検討し、他科とも適切に連携しなければならない。

代表的な婦人科良性疾患である子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患であり、高エストロゲン環境をもたらす不妊治療によって増悪する可能性がある。不妊治療が長引くことにより治療成績が悪化するばかりでなく、子宮や卵巣に対する手術が新たに必要になることがあり得る。逆に、手術が必要な状態であるにもかかわらず不妊治療にこだわることも避けなければならない。婦人科良性疾患が不妊症や妊娠の予後に及ぼす影響については多くの報告があるが、本稿では主として ART の治療成績に及ぼす影響について検討した。

不妊治療の目的は妊娠そのものではなく、母児にとって安全な出産であることは言うまでもない。近年、プレコンセプションケアの重要性が報告されているが、他科併存疾患を適切に診断・治療・管理しないまま不妊治療を実施することは、妊娠した場合の母児の予後を悪化させるばかりでなく、不妊治療成績をも悪化させる可能性がある。また、不妊症専門施設で妊娠した患者が、他科併存疾患のために出産施設を探すのに苦慮したり、周産期医療関係者に負担を強いたりすることは最小限に留めるべきであろう。本稿では注意すべき代表的な他科併存疾患について検討した。

・方法と結果

婦人科疾患と他科併存症について包括的なクリニカルクエスチョンを想定し、それぞれ代表的な疾患について関連ガイドラインおよび文献検索によりエビデンスを収集した。

1. 婦人科疾患(子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症)が IVF 治療成績に及ぼす影響は？

1-1. 子宮筋腫

参考ガイドライン：ASRM 2017

PubMed 検索式：(IVF or ICSI) and (FIBROID or LEIOMYOMA or MYOMA) and (META-ANALYSIS or SYSTEMATIC REVIEW or RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL or CLINICAL TRIAL): 36

Article type 別うちわけ(MA:11, SR:13, RCT:18, CT:24)

MA の対象疾患・テーマ内訳は、内膜変形のない筋層内筋腫が不妊治療成績に及ぼす影響を検討したもの 3 つ、子宮鏡の有用性に関する検討 4 つ、ソノヒステロの有用性に関する検討 1 つ、子宮筋腫が自然妊娠に及ぼす影響を検討したもの 1 つ、女性生殖における生物工学を検討したもの 1 つ、女性生殖における手術一般を検討したもの 1 つであった。

A1. 内膜変形を来す粘膜下筋腫は LBR と cPR を低下させ、MR を上昇させる。

Pritts 2009 らは IVF 治療を受けた不妊症女性のメタ解析にて、子宮粘膜下筋腫を有する女性は筋腫を持たない女性と比較して、臨床的妊娠率は 0.363 倍(95%CI: 0.179-0.737, $p=0.005$)、生産率は 0.318 倍(95%CI: 0.119-0.850, $p<0.001$)と低下し、流産率は 1.678 倍(95%CI: 1.373-2.051, $p=0.022$)と上昇することを報告している。また不妊症女性において、子宮粘膜下筋腫を子宮鏡下切除した女性は子宮粘膜下筋腫を切除しなかった女性と比べ、臨床的妊娠率が 2.03 倍(95%CI:1.08-3.82, $p=0.028$)と報告しており、2017 年 ASRM のガイドラインでも子宮粘膜下筋腫の子宮鏡下切除を推奨している(Grade B)。

A2. 内膜変形のない筋層内筋腫は、LBR と cPR を低下させる可能性がある。

近年のメタ解析やシステマティックレビューは、子宮内膜変形を伴わない筋層内筋腫が IVF 成績に及ぼす影響を検討したものが多く、Wang 2018 らや Sunkara 2010 らによるメタ解析では、LBR はそれぞれ 0.81 と 0.79 倍、cPR はそれぞれ 0.86 と 0.85 倍に低下するという同様な低下率を報告している。最近に行われた Rikhraj 2019 らのメタ解析では、より低い LBR と cPR を示した Behbahani 2018(それぞれ 0.56 倍と 0.53 倍)と Yan 2018(それぞれ 0.51 倍と 0.49 倍)の報告が加わった。さらに Rikhraj らは、少なくとも 1 つの筋層内筋腫を有し子宮内膜変形を伴わない女性を対象とし、子宮筋腫核出術後の女性はコントロールに含まない研究のみを検討した。Rikhraj らの報告では、内膜変形のない筋層内筋腫のみを有する女性は筋腫のない女性と比較し LBR は 0.62 倍で cPR は 0.70 倍、対象群に漿膜下筋腫合併例も含めた場合はコントロールと比し LBR は 0.56 倍で cPR は 0.68 倍と、より低い値となると報告している。

1-2. 子宮腺筋症

検索式: (IVF or ICSI) and (ADENOMYOSIS) and (META-ANALYSIS or SYSTEMATIC REVIEW or RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL or CLINICAL TRIAL): 10

Article type 別うちわけ(MA:4, SR:5, RCT:3, CT:4)

A3. 子宮腺筋症を有する女性では、生産率 LBR、臨床的妊娠率 cPR は低下し、流産率 MR は上昇する。

子宮腺筋症合併不妊における IVF 治療成績を検討したメタ解析は4つあり、直近の報告は Cozzolino 2022 と Nirgianakis 2021 である。Cozzolino らは、cPR と LBR のオッズ比はそれぞれ 0.66、0.59 と低下し、MR は OR2.11 に上昇すると報告しており、Nirgianakis らも同様な値を報告している。メタ解析で検討された論文の多くは、子宮筋腫を持つ女性を除外していたが、Cozzolino らが検討した 15 の研究のうち、子宮内膜症合併症例を除外していたのは 4 つのみであった。このため、子宮腺筋症に合併することが多い子宮内膜症が、子宮腺筋症の上述の結果に及ぼす影響は明らかでない。

A4. 子宮腺筋症を有する女性が IVF 治療にて妊娠成立した場合、その周産期予後において、早産および妊娠高血圧症候群のリスクが上昇する。

Nirgianakis 2021 は、IVF 治療を受ける女性を年齢で調整したうえで、子宮腺筋症のある女性をない女性と比較したところ、早産率は OR4.49 倍(95%CI: 1.89-10.64, $p=0.0006$)と有意に上昇し、自然妊娠においても OR3.25 倍(95%CI: 1.50-7.01, $p=0.003$)と有意差をもって高値を示した。妊娠高血圧症候群も IVF 妊娠により OR3.45 倍(95%CI: 1.12-10.61, $p=0.03$)と有意に上昇した一方、自然妊娠では有意差を認めなかった。子宮腺筋症は IVF 妊

娠の予後も悪化させる可能性がある。

A5. 子宮腺筋症を有する女性は子宮腺筋症のない女性と比べて、採卵数及び受精率に差はない。

Cozzolino らが検討した 14 の研究のうち、9の研究で採卵の評価を行っている。全てにおいて、腺筋症のありなしで採卵数と受精率に差はみられなかった。

1-3. 子宮内膜症

検索式:(IVF or ICSI) and (ENDOMETRIOTIC CYST or ENDOMETRIOMA or ENDOMETRIOSIS) and (META-ANALYSIS) and (2015/1-2022/12): 19

上記 MA のうち内容別内訳は、IVF への影響:8, IVF 向上のための治療:9, IVF が内膜症に及ぼす影響:1, であった。

A6. 卵巣子宮内膜症性嚢胞を有する女性では、採卵数は減る。

Qu 2022 は 70 の研究を含むメタ解析で、子宮内膜症のある女性をない女性と比較し、採卵数は OR0.84 倍 (95%CI: -2.06, -0.95, $p < 0.00001$)と有意に低下すると報告している。また、Alshehre 2021 は 8 つの研究を含むメタ解析で、手術歴のない卵巣子宮内膜症性嚢胞を有する女性を卵巣手術歴も子宮内膜症もない女性と比較し、採卵数は(加重平均の差 weighted mean difference; WMD)WMD-2.25 (95%CI: 3.43, -1.06, $p = 0.0002$)と有意に低下すると示している。Yang 2015 も、Alshehre 2021 同様に手術歴のない卵巣子宮内膜症性嚢胞を有する女性を卵巣手術歴も子宮内膜症もない女性と比較した、13 の研究を含むメタ解析を行っているが、採卵数は(mean difference; MD) MD-1.50 (95%CI:-2.84, -0.15, $p = 0.03$)と有意に低下することを示している。一方で、Alshehre らは受精卵数や良質受精卵数に有意な差はなく(それぞれ WMD0.16; 95%CI: 0.57-0.88, $p = 0.67$ と WMD-0.12; 95%CI: 0.45-0.22, $p = 0.50$)、子宮内膜症が採卵に量的影響はあるものの質的影響はない可能性を示唆している。

A7. 重症子宮内膜症を有する女性では、子宮内膜症のない女性と比べ cPR は低下する。

Rossi 2016 は子宮内膜症の stage 分類に言及した 9 つの研究を含むサブ解析 (I^2 値は 67%)を行っている。Stage I・II では内膜症のない女性と比べて、患者あたりの cPR も周期あたりの cPR も、それぞれ OR0.99 (95%CI: 0.63-1.56)、OR0.96 (95%CI: 0.74-1.24)と差はなかったのに対し、stage III・IV では内膜症のない女性と比べて患者あたりの cPR も周期あたりの cPR も、それぞれ OR0.45 (95%CI: 0.29-0.70)、OR0.47 (95%CI: 0.30-0.74)と有意に低かった。Qu 2022 は stage III・IV と内膜症のない女性における LBR を比較し、有意差はなかった (OR0.67; 95%CI: 0.18-2.56, $p = 0.56$)と報告しているが、このサブ解析は 4 つの研究を含み、 I^2 値は 96%と異質性が高かった。

2. 不妊治療開始時にスクリーニングを考慮する他科併存症にはどのようなものがあるか？

不妊治療の現状と各併存症の頻度を鑑みて、肥満、糖尿病、高血圧、甲状腺機能低下症を対象として①併存症が ART 成績に及ぼす影響、②併存症が妊娠予後に及ぼす影響の観点から現存するエビデンスを検証した。

2-1. 肥満

検索式:(IVF or ICSI) and (obesity or “overweight”) and (“meta-analysis” or “systematic review”)により 26 件

が抽出された(MA 15、SR 10、その他 1)。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

参考 GL: NICE guideline, Weight management before, during and after pregnancy (PH27)

A1. 肥満(BMI \geq 30)は ART 成績に悪影響を及ぼす

Sermondade らは 2007–2017 年の期間に報告された論文のメタ解析により、肥満患者は標準体重(BMI 18.5–24.9)の患者と比較して生産の可能性が低下する(RR 0.85, 95% CI 0.82–0.87)ことを報告した。また Ribeiro らは 2019 年までに報告された論文も含めてメタ解析し、肥満患者は BMI25 以下の患者と比較して妊娠しない可能性が高まる(RR 1.07, 95% CI 1.03–1.16)ことを報告している。

A2. 体重過多(BMI 25.0–29.9)は ART 成績に悪影響を及ぼす

1966–2010 年の論文を対象としたメタ解析では、体重過多の患者は BMI25 未満の患者と比較して臨床妊娠(RR 0.91, $p < 0.01$)、生産(RR 0.91, $p = 0.01$)の可能性が低下し、流産のリスクが上昇する(RR 1.24, $p < 0.01$)ことが報告されている。前述の Sermondade らのメタ解析でも体重過多の患者は生産の可能性が低下し(RR 0.94, 95% CI 0.91–0.97)、Ribeiro らの報告でも生産にならない可能性が上昇した(RR 1.07, 95% CI 1.01–1.12)。また NICE guideline(PH27)では、肥満患者に対しては母児の予後に与える影響について情報提供することを推奨している。まずは 5–10%程度の減量を目指し、可能であれば標準体重を目指すのが望ましいとしている。また肥満と新生児の二分脊椎の関連が報告されていることから、妊娠前からの葉酸接種を勧める Review が複数存在する。

2-2. 糖尿病

検索式: (IVF or ICSI) and (DM or “diabetes mellitus”) and (“meta-analysis” or “systematic review”)により 11 件が抽出された(MA 8、SR 2、その他 1)。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

参考 GL: 糖尿病治療ガイド 2022–2023, NICE guideline, Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NG3)

A3. 糖尿病が ART 成績に及ぼす影響に関するエビデンスは存在しない

検索した文献のスクリーニングおよび追加のハンドサーチでは、糖尿病が ART 成績に及ぼす影響について解析した論文は存在しなかった。

A4. 糖尿病は母児の妊娠予後に影響を及ぼす

糖尿病が母児の予後に及ぼす影響については多数のガイドラインで注意が喚起されている。糖尿病女性が拳児を希望する場合には①児の先天異常、②糖尿病合併症の悪化、③妊娠合併症のリスクの上昇に注意が必要である。これらのガイドラインでは、妊娠前の目標血糖指標を HbA1c 6.5%とし、網膜症や腎症のスクリーニングを行うと共に、妊娠中の増悪の可能性についての事前説明を推奨している。また、妊娠に向けて治療薬の事前調整も必要となるため、妊娠前から糖尿病治療医と不妊治療担当医師が連携することが望ましい。

2-3. 高血圧

検索式: (IVF or ICSI) and (DM or “diabetes mellitus”) and (“meta-analysis” or “systematic review” or “clinical trial” or “randomized control trial”) により 41 件が抽出された (MA 24, SR 3, RCT 4, CT 10)。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

参考 GL: 妊娠高血圧症候群の診療指針 2021 Best Practice Guide, NICE guideline, Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133)

A5. 高血圧が ART 成績に及ぼす影響のエビデンスは存在しない

検索した文献のスクリーニングおよび追加のハンドサーチでは、高血圧が ART 成績に及ぼす影響について解析した論文は存在しなかった。

A6. 高血圧は母児の妊娠予後に影響を及ぼす

高血圧合併妊娠は正常血圧妊娠と比較して加重型妊娠高血圧腎症 (RR 7.7, 95% CI 5.7–10.1)、帝王切開 (RR 1.3, 95% CI 1.1–1.5)、37 週未満の早産 (RR 2.7, 95% CI 1.9–3.6)、2500 g 未満の低出生体重児 (RR 2.7, 95% CI 1.9–3.8)、新生児死亡 (RR 4.2, 95% CI 2.7–6.5) などのリスクが上昇することが報告されている。ACE 阻害薬や ARB などの薬剤は妊娠中は避けることが望ましく、事前に薬剤を調整したうえでの計画的な妊娠が望ましい。

2-4. 甲状腺疾患

検索式: (IVF or ICSI) and (hypothyroidism) and (“meta-analysis” or “systematic review” or “clinical trial” or “randomized control trial”) により 11 件が抽出された (MA 5, SR 3, RCT 2, CT 1)。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

参考 GL: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction

A7. 顕性および潜在性甲状腺機能低下症 (SCH) の治療は妊娠予後を改善する

ATA のガイドライン 2017 では、顕性の甲状腺機能低下症では胎児の神経発達への影響などを考慮して L-T₄ 補充が推奨されている。また SCH も妊孕性や流産・早産と関連するため、ART を行う女性では TSH < 2.5 mIU/L を目標に L-T₄ 補充が勧められている。しかし TSH < 2.5 mIU/L は妊娠初期の基準値であるため、不妊治療患者の基準値として適正かについては十分な根拠はない。実際に、ヨーロッパ甲状腺学会のガイドラインでは、ART 予定の患者は TSH > 4.0 mIU/L の場合に L-T₄ を補充し、TSH 2.5–4.0 mIU/L かつ甲状腺自己抗体 (TAI) 陽性の場合には患者ごとに L-T₄ の補充を検討することを推奨している。

検索された報告のうち、ART 患者の SCH ないし TAI 陽性例における L-T₄ 投与を検討した論文は 7 報 (MA 3, SR 1, RCT 2, CT 1) であった。2 つの RCT (Kim 2011, Abdel Rahman 2010) では、SCH 症例において L-T₄ 内服は placebo ないし無治療群と比較して流産率が低下し、臨床妊娠率ないし生産率が上昇した。また Rao 2018 らの RCT 4 報 787 患者を対象とした MA では、SCH ないし TAI 陽性例に対する L-T₄ 投与は臨床妊娠率 (RR 1.46, 95% CI 0.86–2.48) と生産率 (RR 2.05, 95% CI 0.96–4.36) を改善しないものの、流産率を低下させた (RR 0.51, 95% CI 0.32–0.82)。2019 年のコクランレビューでも SCH に対する L-T₄ 投与は流産率を改善しないものの

(RR 0.11, 95% CI 0.01-1.98)、生産率を改善した(RR 2.13, 95% CI 1.07-4.21)。しかし甲状腺機能正常かつ TAI 陽性例においては、L-T₄ 投与は生産率も流産率も改善しなかった。2020 年の Venables らの RCT14 報の MA では甲状腺機能正常例における TAI の有無による ART 成績の差を検討しており、臨床妊娠(OR 0.88, 95% CI 0.69-1.12)、生産(OR 0.84, 95% CI 0.67-1.06)、流産(OR 1.18, 95% CI 0.52-2.64)のいずれにおいても差を認めなかった。

・考察とまとめ

そもそもの体外受精の適応となった両側卵管閉塞や、顕微授精に際し精巣内精子採取が必要な症例など、一部には絶対的と言える適応疾患もわずかに存在するが、生殖補助医療は妊娠の確率を高める手法として、その適応を拡大することによって広く普及してきたという現状がある。妊娠成立は個体全体に関わるイベントであり、ゆえに関係する臓器は多岐に渡り、不妊症の原因も多様かつ複雑であるが、不妊治療としての生殖補助医療は、これらの問題を機械的に一定程度バイパスできる技術としての地位を獲得したとも換言することができる。さらに一般不妊治療では全くのブラックボックスであった卵子成熟、受精、胚発育に関する多くの知見を提供し、これらを新しいターゲットとして、さらなる妊娠率・生産率向上を目的とした新技術の開発・導入が絶え間なく研究されている。2021年に上梓された生殖医療ガイドラインはこのような技術の有効性についての議論を中心としてまとめられたものである。

このような背景は不妊因子を軽視する状況を産みだしかねないが、一方で、生殖補助医療の適応と普及の拡大により、生殖補助医療成績に影響を与える身体的要因と疾患等について情報がもたらされることとなった。また妊娠予後および周産期リスクについても、長らく議論のある ART 自身の影響に加えて、代表的な不妊因子のひとつである子宮内膜症、潜在性を含む甲状腺機能低下症などについて妊娠方法別の報告がなされるようになったのも生殖補助医療症例の増加によるものと推測される。本検討はこのような知見の蓄積を背景に冒頭に述べた目的に沿ってエビデンスを収集した。

婦人科疾患としては、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症のそれぞれが生殖補助医療成績へ影響を及ぼすことがメタ解析において示唆されている。周産期リスクについては子宮腺筋症を対象とした IVF 妊娠における早産、妊娠高血圧症候群の増加が報告されている。子宮内膜症の周産期リスクについては、すでに複数のメタ解析が存在していることがよく知られており今回の検討からは除外したが、ガイドラインに採用する場合には再度エビデンス収集が必要であろう。これら疾患については、妊孕性改善目的の手術療法も重要な選択肢であるが、手術介入の有効性の議論は本調査範囲を超えるものであり、本報告書では有用性が明らかな粘膜下筋腫の切除に言及するにとどめた。

一方、他科併存症では、肥満と甲状腺機能低下症の ART 成績への影響が報告されている。肥満女性の減量については、不妊治療成績以外の観点からも推奨されることに異論はないであろうが、不妊治療成績改善に有効とする明らかなエビデンスは収集されなかった。一方で、潜在性を含む甲状腺機能低下症について、レボチロキシン Na 投与が有用であるとする結果が得られたが、投与基準の明確化は課題として残されている。比較的頻度の高い糖尿病と高血圧については、不妊治療成績への影響の有無に関するエビデンスは収集されなかったが、妊娠時の周産期リスクの観点からは、十分な注意と管理が必要であることが示唆されている。

診療ガイドラインには「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会)」との定義があり、主要な診療ガイドラインは、健康に関する重要な課題として特定の疾患を対象に作成されている。生殖医療ガイドラインにおける健康に関する重要な課題とは言うまでもなく不妊症であるが、前述したように不妊症の原因疾患は多様かつ時に複

合的である。また生殖補助医療のほとんどは、不妊因子の直接的解決を目指すものではない。ゆえに PICO に則り、個々の医療技術を不妊因子別対象に分けて議論することには限界があると言わざるを得ない。

一方で、不妊治療のゴールが健全な育児の開始であると考えれば、治療成績および周産期リスクと関連する併存疾患について、いわゆる害としての影響を軽視することができないのも厳然とした事実である。本検討では、不妊因子となる代表的な器質的婦人科疾患と比較的頻度の高い全身性の併存症について、不妊治療成績に与える影響および周産期リスクについてのエビデンスをまとめることができた。これらは不妊治療における意思決定に際し、患者カップルに提供されるべき情報であり、ガイドラインの背景疑問として採用される意義があると考えられる。

厚生労働省からご提案の課題

(厚生労働省からご提案の課題 - 1)

生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積妊娠率・分娩率

●不妊治療の実施件数の年次推移

2020年の日本の総治療周期数は449,900件であり、2019年の458,101件をピークにやや低下している。IVF(体外受精)周期数、ICSI(顕微授精)周期数ともに低下している。一方、FET(凍結胚移植)周期数は215,285件であり、増加し続けている。

不妊治療の実施件数の年次推移(2000-2020年)

2020年
449,900件

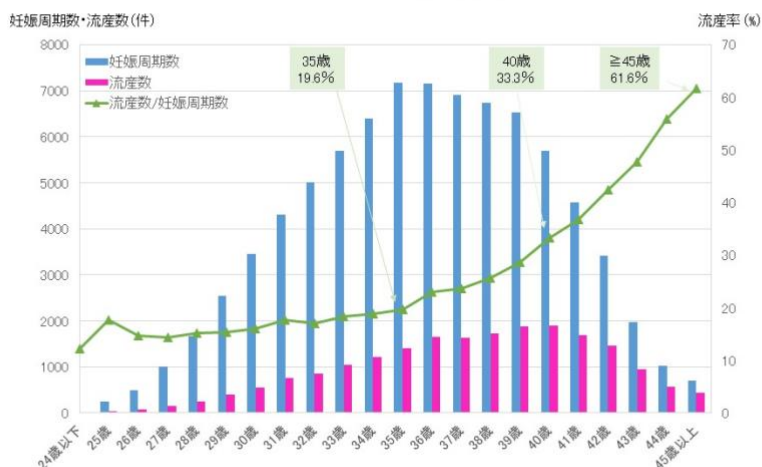


日本産科婦人科学会2020年データ

●不妊治療における年齢と流産率

一般的に加齢により流産率は上昇することが知られている。2020年の体外受精・胚移植における妊娠周期数と流産数を見ても、同様の結果であることがわかる。35歳までの流産率は20%以下だが、36-39歳は22-29%、40歳になると33.3%、45歳を超えると61.6%と上昇する。

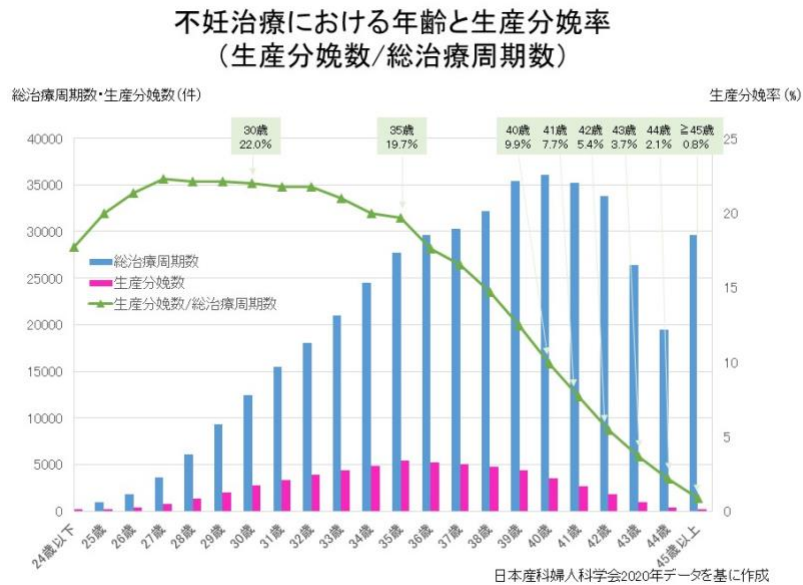
不妊治療における年齢と流産率
(流産数/妊娠周期数)



日本産科婦人科学会2020年データを基に作成

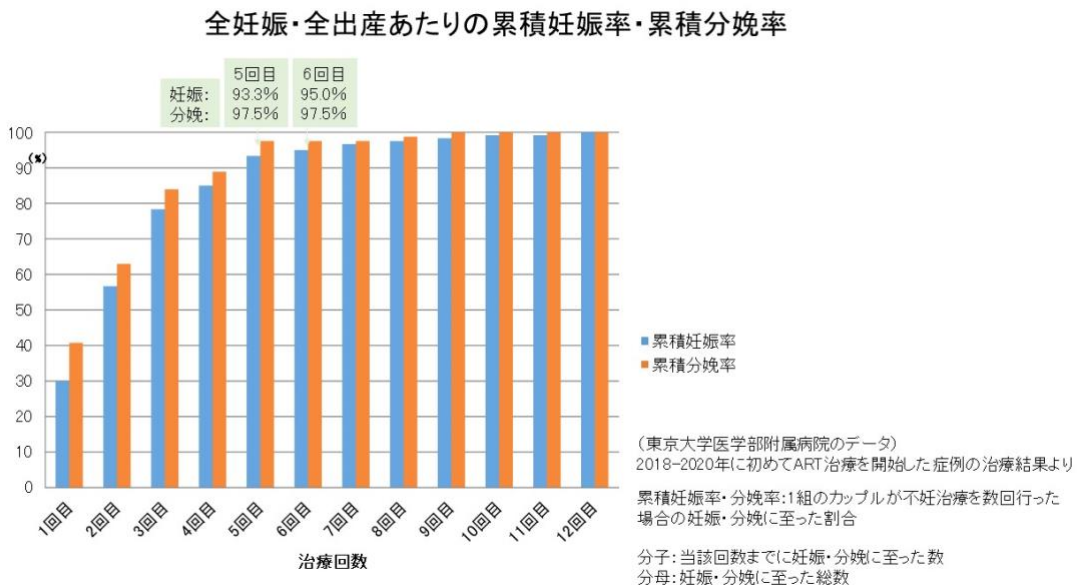
●不妊治療における年齢と生産分婉率

2020年の体外受診・胚移植における生産分婉率(生産分婉数/総治療周期数)は年齢とともに顕著に低下する。35歳までの生産分婉率は20%程度だが、36歳を超えると生産分婉率は急激に低下して、40歳になると10%以下に、43歳になると4%以下となる。



●全妊娠・全出産あたりの累積妊娠率・累積分婉率

東京大学医学部附属病院において2018年から2020年に初めてART治療を開始したカップルを対象に、累積妊娠率・累積分婉率を調べた。妊娠に至ったカップルは最大12回胚移植を施行しているが、93.3%のカップルは5回目までの胚移植で妊娠が得られたことがわかる。分娩に至ったカップルは最大9回胚移植を施行しているが、97.5%のカップルは5回目までの胚移植で分娩に至ったことがわかる。

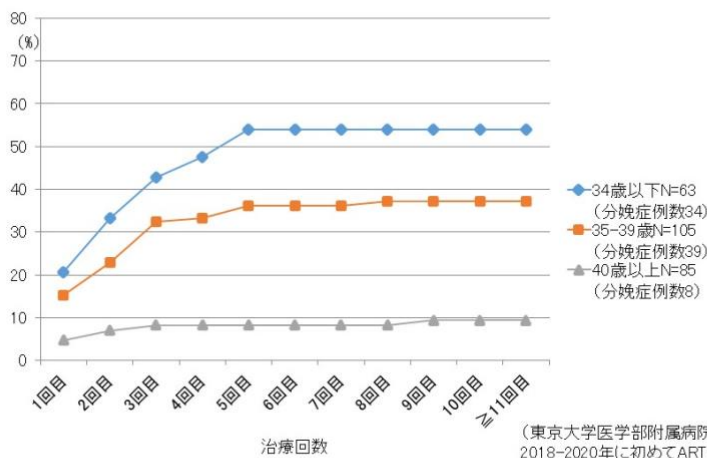


●年齢別にみた累積分娩率

東京大学医学部附属病院において 2018 年から 2020 年に初めて ART 治療を開始したカップルを対象に、年齢別にみた累積分娩率を調べた。

採卵時に 34 歳以下の場合、最大 5 回の胚移植を行うことにより 54%のカップルが分娩に至っている。採卵時に 35-39 歳の場合、3 回の胚移植で 32%、5 回の胚移植で 36%、最大 8 回の胚移植で 37%のカップルが分娩に至っている。採卵時に 40 歳以上の場合、3 回の胚移植で 8.2%、最大 9 回の胚移植で 9.4%のカップルが分娩に至っている。このように、採卵時の年齢が上昇すると、累積分娩率が低下して、分娩に至るまでの胚移植回数が増加することがわかる。

年齢別にみた累積分娩率



(東京大学医学部附属病院のデータ)
2018-2020年に初めてART治療を開始した253症例の治療結果より
累積分娩率:1組のカップルが不妊治療を数回行った場合の分娩に至った割合
分子:当該回数までに分娩に至った数
分母:分娩に至った総数

(厚生労働省からご提案の課題 - 2)

人工授精時の男性の感染症検査(HB,HC 等)の必要性、検査項目

要約

夫婦間の人工授精では、当該不妊夫婦が性行為を行っていることを前提としている。性行為と比較して粘膜の接触がない人工授精は夫から妻への感染の危険性は一般的に低いと考えられるので、夫婦間の感染防御という意味では人工授精施行前の感染症検査は必要ないという考え方もある。

そのことを考慮した上でも、人工授精・体外受精施行前に一回は感染症スクリーニングの施行が望ましいと考えられる理由は、1)未感染の妻への水平感染、2)胎児・新生児への感染および 3)診療スペースや凍結保存容器内での cross-contamination による第三者への感染、の三つを予防することができると考えられるからである。

このことを根拠として、欧州および合衆国の不妊学会は治療開始前スクリーニングとして HIV,HBV,HCV の三つのウイルス感染症を必須とし、HTLV-1,梅毒などその国特有の感染症についても考慮すべきとの勧告を出している。

我が国の HTLV-1,梅毒の有病率、成人・新生児の疾患発生状況を考えたとき、この二つの感染症も人工授精前のスクリーニング検査として考慮すべきと考えられた。

精液は、それが夫のものであれ、第三者からの提供によるものであれ、妻への感染を起こす危険性がある。これは精液中、特に精しょう中に様々な感染粒子が感染力を持ったまま存在しているためで、性行為を伴わない人工授精であっても男性から女性への水平感染が起こりうる。精液は輸血と同様、異個体に注入(人工授精など)する際には感染に極めて慎重な対応が必要な検体である。

これらの感染者は感染時期が明確ではないことや、自覚症状がないことが多く通常の職場健康診断ではスクリーニング項目に入っていないため、適切な時期に治療を受ける機会がなく、本人が気づかないうちに水平感染をおこしたり、肝硬変や肝がんへ移行する感染者が多く存在することが問題となっている。

特に、不妊治療のひとつである人工授精では、女性への感染が起こった場合、女性から胎児への垂直感染が起こりうる。感染した胎児は持続感染となり、負のサイクルを形成することになる。一方これらの感染症は、あらかじめわかっていたら妊娠前に適切な感染予防策をとることができ、妻への感染率を低減させることができる。

本項では、Human immunodeficiency virus (以下 HIV)、Hepatitis B virus (以下、HBV)、Hepatitis C virus (以下、HCV)を中心に、人工授精前に男性の感染症検査を行うことの是非、行わなかった場合のリスクを述べるとともに、各感染症の現状(有病率、精液を介した水平感染が起こる evidence、精液から女性への感染予防策など)について概説する。

A. 総論

1. 夫婦間人工授精における感染症スクリーニング検査の必要性

夫婦間の人工授精では、当該不妊夫婦が性行為を行っていることを前提としている。性行為と比較して粘膜の接触がない人工授精は夫から妻への感染の危険性は一般的に低いと考えられるので、夫婦間の感染防御という意味では人工授精施行前の感染症検査は必要ないという考え方もある。

そのことを考慮した上でも、人工授精・体外受精施行前に一回は感染症スクリーニングの施行が望ましいと考えられる理由は下記である。

1) 妻が未感染の場合にそれ以降の感染予防

夫の感染時期はいろいろであり、婚姻成立後、あるいは第一子妊娠後に感染する可能性もある。実際我々の外来に精液洗浄による治療を求めて来院する患者(夫)の中でも、第一子、あるいは第二子を作る際の不妊検査などで HIV 感染が発見された例が少なからず見られる。

このような場合、不妊治療前の一回の検査をするだけで、妻や、全く責任のない胎児への垂直感染の危険性を大きく減らすことができる。

2018 年の Cohlen らの review でも¹、evidence の強さは very low であるとしながらも、「(特に低所得の国、あるいはそのような集団の中では)感染防御は大きな意義をもつため、カップルあるいは個人、あるいは人工授精(Artificial insemination with husband' semen、以下 AIH)に精子を提供する男性は感染病原体についてその土地・社会あるいは国の基準によるスクリーニングを受けるべきである」、とされている。

2) 培養室内での他者(他の患者、および医療従事者)への感染予防

感染男性からの精液検体が不妊治療ユニットや培養室に入った場合、①他の患者、②ユニットに出入りする医療スタッフ、への感染の危険性が生じる。

他の患者への感染は、その感染病原体がどの程度感染力があるかによっても異なるが、もっとも危険なのは患者取り違えによる誤った人工授精である。あつてはならないことであるが、ヒトが行う医療である限り、その発生を完全に 0 にすることはできない。

一方、同じ液体窒素凍結容器内に保存してあった感染者の検体から、液体窒素に浮遊したウイルスが他者に感染することも考えられる。このような感染粒子の伝播については、実際急性肝炎患者の血液バッグの破損によって、同じタンクに凍結保存されていた骨髄検体が汚染され、この骨髄の移植を受けた 6 名の患者が肝炎を発症したという事例が Lancet に報告されている²。

Hanson らは、HIV、HBV、HCV 等の感染者から提出された検体については、1) 取り扱う場所を独立した培養室、あるいは培養室内の専用の場所で扱う、2) 検体容器 (tube など) を密閉型とし、かつ凍結検体を他の患者とは別のタンク、また液体窒素蒸気のタンクに保管する(これらのウイルスは液体窒素中で生存していることが確認されている)、ことを推奨している³。

医療者への感染もちろん重要である。ただ、毎回提出される精液検体をすべて、PCR などで検査することは実際上不可能であるため、医療者自身が standard precaution を遵守することが肝要である。

B. 各国のガイドライン

このような懸念を受けて、各国はそれぞれ独自のガイドラインを人工授精や、体外受精の際の夫婦の感染症検査について設けている。

1) 欧州

Wingfield らは、2010 年に夫婦間の不妊治療における、HIV、HBV、HCV など血液感染するウイルス疾患の定期的スクリーニングについて言及している⁴。この論文はその当時 EU の組織移植規定(組織移植全般について必要な手続きを定めた EU 全体の規制)で明確な基準が示されていなかった夫婦間の移植(人工授精)で、そのたび毎に感染症検査(HIV,HBV,HCV)が必要かについて議論しており、この時点で毎回(Ireland)、1-2 年ごと

(Finland)、毎年(England)など各国で対応がそれぞれ異なっていた。ここでは人工授精の場合、初回は検査が必要であることは「good practice」であることが結論として述べられているが、その後の定期的なスクリーニング検査の必要性については明確なエビデンスがないと結論づけている。

この論文では、HFEA の報告では患者の取り違えによる授精や移植は 52000 回に 2 回だけであり殆ど無視すること、培養士など職員への検体からの感染リスクがあること、凍結容器内での cross-contamination が起こりうること、human-error を考えて感染検体と非感染検体は別の培養室で取り扱うのが安全と考えられること、が述べられている。凍結容器内での感染粒子の伝播については、前述した急性肝炎患者検体からのタンク内液体窒素を介した水平伝播の報告はあるものの、この論文では配偶子や受精卵凍結保存の 30 年の歴史の中でこのような感染は 1 例も報告されていないことも強調されている。ただ同時に、凍結前の感染症スクリーニングと、最低限定期的なスクリーニングの必要性、できれば精液は洗浄すること、キャップ付きの cryovial では液体窒素が侵入するために伝播の危険性が高くなること、なども明記されている。

2) EU の組織移植規定

前述の EU の組織移植規定の最新版では、夫婦間の生殖細胞の移植(人工授精、体外受精)において、提供配偶子・提供胚の移植ほどには厳密ではないものの、下記のような疾患について、初回の移植前に検査が必要であることが勧告されている⁵。この規定は不妊治療を含む組織移植全般に関して、EU 加盟国全てで遵守されている。

(検査が必須であるもの)

- a. HIV (抗 HIV-1 および 抗 HIV-2 抗原/抗体)
- b. HBV (HBsAg および HBc 抗原)
- c. HCV (抗 HCV 抗原/抗体)

(各国の事情により検査を考慮すべきもの)

- a. 梅毒(梅毒トレポネーマ特異的及び非特異的検査; RPR、TPHA)
- b. HTLV-1 (抗 HTLV-1 抗体); 特に感染地域で生まれたもの
- c. マラリア, Zika virus, サイトメガロウイルス, クラミジア, トリパノソーマ その他その地方に特有の疾患

EU 加盟国では、血液検査は初回人工授精、胚移植施行前の 3 ヶ月以内に行う必要があり、少なくとも 2 年以内に反復して検査をする必要があると規定されている。

またこれらの感染症検査で陽性反応が出た場合でも、感染症専門家の consult を受けたうえで治療をすることは可能であるが、取扱や保管は一般患者とは異なる場所で行う必要が明記されている。

3) 米国不妊学会 (American Society of Reproductive Medicine、以下 ASRM)

ASRM は人工授精を考える夫婦間でのウイルススクリーニングの必要性について、2020 年に最新の勧告を出している⁶。これは 2013 年に出された同種の勧告の改訂版である。

この中で、夫婦が生殖補助医療を行う際には、夫婦それぞれがウイルススクリーニングを行うことを勧めており、それはパートナーや生まれてくる子どもへの感染を未然に防ぐことと、容器などを区別することにより cross-contamination(他者への感染)のリスクを最小に抑えるためであると明記されている。

スクリーニングの対象とするウイルスについては欧州同様 HIV、HBV、HCV は必須であるが、これ以外のウイルス感染症への留意の必要性についても言及しており、Zika Virus⁷や西ナイル熱ウイルス⁸について別に勧告をしていることが明記されている。

4) NICE

英国の医療保険についてのガイドラインである NICE ガイドラインでは、人工授精については感染症検査の必要性について記載はない。ただ、IVF 施行前に夫婦の HIV、HBV、HCV のスクリーニングをすべきことが明記されている⁹。

C. 感染症各論

各ウイルスの特徴、およびワクチンや精液中への排出、配偶子 DNA への組み込みなどについての現状一覧を表 1 に示す。

1. HIV

1) 有病率

令和 3 年の日本国内の総感染者数は、HIV 感染、AIDS、及び凝固因子製剤による感染を含めて約 32000 人であった¹⁰。年齢階級別にみると、HIV 感染者では 30-34 歳が最も多く、次いで 25-29 歳であり、生殖年齢男性が多く見られる。HIV は AIDS を発病するまで全く無症状のことが多く、無症状の既婚男性の中にも感染者が存在する。前述のように、我々の外来に精液洗浄による治療を求めて来院する患者(夫)の中でも、第一子、あるいは第二子を作る際の不妊検査などで HIV 感染が発見された例が少なからず見られる。

2) 精液を介した水平感染と、感染女性から胎児への垂直感染

ヒト後天性免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus type 1、HIV-1)は、提供された精液から感染が起こっているために、精液を介して感染することが確実である。1985 年にすでに、当時は HTLV-Ⅲと呼ばれていた HIV-1 が提供精液から女性に感染したという報告が Lancet に掲載されている¹¹。これらの提供精液による感染例では、提供精液中の *envelope* 遺伝子 V3 領域(高頻度変異領域)と、感染したレシピエントの V3 領域の塩基配列は 100% 一致しており、他のルートからの感染は考えにくい¹²。

一旦水平感染をおこせば妻の感染症治療が必要となると同時に、(化学療法の普及により 1% 程度と低率にはなったものの)母子感染を一定の確率でおこす。

一方、現在では HIV は抗ウイルス薬の開発により本人の生存だけでなく、他者への水平感染もほぼ防ぐことができるようになってきている。現在では異なる作用部位の抗 HIV 薬を 3 剤以上組み合わせて服用する多剤併用療法が標準治療であり、継続的な治療を受け、HIV-RNA 量が検出感度未満(Undetectable)の状態が最低 6 ヶ月以上持続していれば、相手が HIV 感染男性であっても女性であっても膣、肛門、口腔を使用した性行為で水平感染リスクはない(Untransmittable)とされており、さらにこれは感染者が何らかの性感染症に罹っていた場合でも同様である^{13,14,15}。

そのため感染者の社会的差別を根絶する目的で、全世界において「Undetectable=Untransmittable (U=U)」(検出されなければ感染しない)というキャンペーンが 10 年ほど前から全世界で繰り広げられ、我が国でも 2018 年に日本エイズ学会が U=U キャンペーン支持の方針を公表している。HIV は現在では、感染がわかってさえいれ

ば、治療によってほぼ 100%水平感染、垂直感染を防ぐことができる。

3) 精液から女性への感染予防策

① U=U

前述したように血中 HIV-RNA 量検出感度未満の状態が維持できていれば、U=U キャンペーンの方針に従う。6ヶ月以上この状態が続いていれば、通常の性交による妊娠や、不妊治療を行っても感染の危険性はない。

② 精液洗浄

化学療法が奏功しない、あるいは何らかの理由により化学療法を施行していないためにウイルスが血中から検出される症例に対しては、精液洗浄による AIH、IVF-ICSI が有効な治療法となる。

従来から、密度勾配法と swim up と組み合わせて RT-PCR にて HIV-1 陰性を確認した精子を用いて、人工授精¹⁶、あるいは IVF-ICSI^{17,18}を施行し、妻や児への感染を起こさずに挙児を得たという報告は数多い。我々も 0~80% Percoll の連続密度勾配を使用し精液を遠心分離し、その後 swim up を行うことでウイルスと精子を分離し、得られた精子を用いて顕微授精を行った結果、319 例の胚移植によって 91 児を得ているが、妻・児への水平感染はこれまで一例も起こしていない¹⁹。

なおアメリカは長く洗浄-swim up 精子による人工授精を禁止してきた。これは初期に、不十分な洗浄(密度勾配を除いた)で、人工授精による HIV の水平感染例がでたからであるが、2013 年にはすでにこれを撤回すべきであるという意見も出されている²⁰。

2. HCV

1) 有病率

我が国の HCV 持続感染者は、90 万人~130 万人存在するといわれる²¹。

2) 精液を介した水平感染と、感染女性から胎児への垂直感染

HCV の精液を介した感染リスクは、よくわかっていない。水平感染の多くは血液製剤の注入(輸血など)、あるいは針刺し事故などによっておこる。ただ HIV と異なり、妊娠中投与できる(胎児への安全性が確認されている)化学療法剤がないこともあって、母親が HCV 持続感染者の場合、出生児の 6%が垂直感染する。

HCV 持続感染者の 1/4 程度には精しよう中からウイルスが検出され、2020 年の ASRM の勧告でも、HCV の精液を介した感染は「small but measurable risk(少数であるが測定可能—有意なリスク)」とされている。

3) 精液から女性への感染予防策

① 化学療法

HCV は HIV 同様、有効なワクチンが現在も存在しない。そのため、夫婦間水平感染の予防は特に重要である。

男性が感染者で合った場合、初期治療は抗ウイルス剤(直接型抗ウイルス薬(DAA))による治療である。8-12 週の治療によって、98%の患者は完治(12 週後もウイルスが検出されない)する。注意すべきは、有効な薬剤の一つであるリバビリンには催奇形性の懸念があることで、妊娠中・授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌であるばかりでなく、妊娠する可能性のある女性患者、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合は薬剤投与終了後 6ヶ月まで避妊を指示する必要がある。

② 精液洗浄

HCV に関しても、洗浄が有用かもしれないという報告がある²²。

3. HBV

1) 有病率

我が国の HBV 持続感染者は、110 万人～120 万人存在するといわれる²³。

2) 精液を介した水平感染と、感染女性から胎児への垂直感染

HBV に感染したパートナーと性生活を営んでいるパートナーは、25%の確率で感染するという²⁴。

HBV の感染では、HBV 感染を必要とする HDV 感染の予防の重要で、HDV が重複感染しているとより肝硬変になりやすいと言われている。

現在、HBV の感染予防策として出生直後の免疫グロブリン＋ワクチン投与、その後 1, 6 ヶ月でワクチン投与が行われている。ただ、HBe 抗原陽性妊婦から出生した児に垂直感染予防を確実に実施しても 2-5%に胎内での垂直感染を起こすといわれており²⁵、2020 年の日本でのガイドラインでは記載がないが WHO はウイルス血中濃度が高値の妊婦に対して、生後のワクチンとともに 28 週からの抗ウイルス薬 (tenofovir) 服用を勧めている²⁶。

さらに日本において、5 歳以下の児の B 型肝炎水平感染で最も多い感染源は同居者の父親であるというデータがある²⁷。従って父親がキャリアであることが判明した場合には、たとえ母親が感染していなくても児に対する感染予防策 (HBIG は不要で 0, 1, 6 か月のワクチンのみ) が考慮される。「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017」の CQ606 の解説には、母以外の同居親族に HBV キャリアがいる場合、出生直後からの 3 回 B 型肝炎ワクチン接種を定期接種として行うことを推奨している (なお 2020 年版のガイドラインではこの記載はない)。

3) 精液から女性への感染予防策

HBV の提供精子を用いた人工授精 (AID) を介した水平感染も報告されている²⁸。この症例では、新鮮提供精子による人工授精を受けた女性が、授精の 6 ヶ月後 (妊娠は成立しなかった) に黄疸、昏睡と言う急性肝炎症状で入院、後に提供者が HBsAg 陽性であり、その subtype は adw で患者と一致してことがわかったという。この報告により、アメリカ不妊学会は提供精子スクリーニングにおけるガイドラインを改変している²⁹。

もし不妊カップルで夫のみが HBV キャリアだった場合、理想的には妻にワクチン接種、抗体価上昇を確認してから治療することが望ましい。

4. HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus type 1)

HTLV は成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia: ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) および HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) などの疾患を引き起こす感染症である。我が国では九州・沖縄地方を含む南西日本に特に多く見られ、先進国の中で唯一 HTLV-1 が風土病として確立している。輸血で HTLV-1 スクリーニングがなされるようになってから、感染経路は母子感染が殆どとなった。

1) 有病率

2008 年度～2010 年度に行われた HTLV-1 キャリア実態調査において、全国のキャリア数が約 108 万人と推定され、九州・沖縄地方のキャリア割合が減少する一方、関東・近畿地方の大都市圏で増加しており、全国に拡散する傾向がある。

HIV と似たようなウイルスであるために、密度勾配—swimup による洗浄が考慮される。

5. 梅毒

1) 有病率

梅毒は届け出感染症であるが、その届出数は 2022 年まで一貫して増えており、男女とも 100 件/週程度で大多数が異性間性感染で、20-60 代超まで広い範囲の年齢で見られる。

妊娠に合併した梅毒の報告も 2019 年は 208 例、2020 年は 185 例(うち 1 例異所性妊娠)あり、先天梅毒と考えられる症例もそれぞれ 23 例、19 例であった。

2) 精液を介した水平感染が起こる evidence

梅毒は、妊娠中の早期発見と適切な治療を行うことで母子感染を防ぐことができるが、妊娠早期の検査で陰性であってもその後陽転する、新たに感染するなどの例もあり、先天梅毒の根絶は難しい。ただ、性風俗従事者以外の女性の感染の大部分は夫からと考えられるため、不妊検査に夫の梅毒検査を含めることは先天梅毒を減少させる一定の効果はあると考えられる。

梅毒に関しては、今回調査した限り提供精子をもちいた人工授精で水平感染を起こした例は明らかでなかった。

3) 精液から女性への感染予防策

夫の抗生剤投与が第一選択となる。

6. その他

その他、胎児に先天奇形や重篤な疾病を起こす病原体として cytomegalovirus、Toxoplasma gondii、および単純ヘルペスウイルスがある。しかし、これらの病原体はいずれも、単回血液検査による感染性の確認が困難であり、現時点ではスクリーニングとして行うことは適切でないと考えられる。

まとめ

人工授精を行う前の男性に対して感染症検査を行う benefit があると判断されるためには少なくとも、

1) 当該感染症が妻への水平感染、あるいは胎児・新生児への垂直感染をおこすこと

2) 血液検査の特異性、感度が十分であること

の、2 つが満たされていなければならない。HIV、HBV、HCV、HTLV-1、梅毒はいずれもこの二つの条件に合致し、多くの参加施設で妊娠中のスクリーニング検査が行われている。

HIV、HBV、HCV の三つのウイルス疾患については、欧州・米国の不妊学会の勧告にもあるとおり妻への水平・胎児への垂直感染の予防とともに、診療スペースや凍結保存容器からの cross-contamination を予防するためにも思考が必須である。

このほか、EU の組織移植の際の規定にも挙げられている HTLV-1、梅毒も考慮すべきであろう。HTLV-1 は我が国に比較的多い感染症であり、HIV と同種のウイルスであるので同種の感染予防策がとれることから、スクリーニング項目に入れるのが妥当と考えられる。また梅毒は、妊娠初期の検査で治療開始すれば先天梅毒や妻の梅毒の進行は防ぐことはできるが、多くの場合の感染源となっている夫の感染を確認することは、妊娠中の新たな感染による先天梅毒を防ぐ意味でも意義がある。

¹ Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. Hum Reprod

Update. 2018 May 1;24(3):300-319. doi: 10.1093/humupd/dmx041. PMID: 29452361.

² Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet*. 1995 Jul 15;346(8968):137-40. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91207-x. PMID: 7603227.

³ Hanson BM, Dorais JA. Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jul;217(1):4-10. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.012. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28209492.

⁴ Wingfield M, Cottell E. Viral screening of couples undergoing partner donation in assisted reproduction with regard to EU Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC and 2006/86/EC: what is the evidence for repeated screening? *Hum Reprod*. 2010 Dec;25(12):3058-65. doi: 10.1093/humrep/deq261. Epub 2010 Oct 17. PMID: 20956268.

⁵ European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 29.5.1. Testing in partner donation. https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_17/detail (2023/1/30 最終 access)

⁶ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1158-1164. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.133. PMID: 33280723.

⁷ American Society for Reproductive Medicine. Caring for Women and Men Of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure. <https://www.guidelinecentral.com/guideline/8181/> (2023/1/30 最終 access)

⁸ Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Position statement on West Nile virus: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Oct;110(5):e1-e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.009. PMID: 30316447.

⁹ NICE guidance. Fertility problems: assessment and treatment. 1.3.9 Testing for viral status. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#investigation-of-fertility-problems-and-management-strategies> (2023/1/30 最終 access)

¹⁰ 厚生労働省エイズ動向委員会。令和3（2021）年エイズ発生動向 <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2021/nenpo/r03gaiyo.pdf>

(2023/1/30 最終 access)

- ¹¹ Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, Barr JA, Driscoll GL, Gold J, Lamont BJ. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet*. 1985 Sep 14;2(8455):581-5. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90585-9. PMID: 2863597.
- ¹² Matz B, Kupfer B, Ko Y, Walger P, Vetter H, Eberle J, Gürtler L. HIV-1 infection by artificial insemination. *Lancet*. 1998 Mar 7;351(9104):728. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78498-1. PMID: 9504526.
- ¹³ Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, Jin F, Fairley CK, Moore R, Roth N, Bloch M, Pell C, McNulty AM, Baker D, Hoy J, Tee BK, Templeton DJ, Cooper DA, Emery S, Kelleher A, Grulich AE; Opposites Attract Study Group. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018 Aug;5(8):e438-e447. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30132-2. Epub 2018 Jul 17. Erratum in: *Lancet HIV*. 2018 Oct;5(10):e545. PMID: 30025681.
- ¹⁴ Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano P, Gutiérrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kümmerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):667. Erratum in: *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2048. PMID: 27404185.
- ¹⁵ Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Raben D, Coll P, Antinori A, Nwokolo N, Rieger A, Prins JM, Blaxhult A, Weber R, Van Eeden A, Brockmeyer NH, Clarke A, Del Romero Guerrero J, Raffi F, Bogner JR, Wandeler G, Gerstoft J, Gutiérrez F, Brinkman K, Kitchen M, Ostergaard L, Leon A, Ristola M, Jessen H, Stellbrink HJ, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2428-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0. Epub 2019 May 2. PMID: 31056293; PMCID: PMC6584382.
- ¹⁶ Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Reprod*.

2007 Mar;22(3):772-7. doi: 10.1093/humrep/del422. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17107974.

¹⁷ Chu MC, Pena JE, Thornton MH 2nd, Sauer MV. Assessing the treatment efficacy of IVF with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) serodiscordant couples. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jan;10(1):130-4. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60814-0. PMID: 15705309.

¹⁸ Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Vardhana P, Jovanovic V, Guarnaccia MM. Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus: reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2455-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.013. Epub 2008 Jun 13. PMID: 18555235.

¹⁹ Inoue O, Kuji N, Ito H, Yamada M, Hamatani T, Oyadomari A, Kato S, Hanabusa H, Isaka K, Tanaka M. Clinical efficacy of a combination of Percoll continuous density gradient and swim-up techniques for semen processing in HIV-1 serodiscordant couples. *Asian J Androl*. 2017 Mar-Apr;19(2):208-213. doi: 10.4103/1008-682X.173442. PMID: 26908065; PMCID: PMC5312220.

²⁰ Cohan D, Weber S, Aaron E. CDC should reverse its recommendation against semen washing-intrauterine insemination for HIV-serodifferent couples. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):284. doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.031. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23628260.

²¹厚生労働省。肝炎総合対策の推進～肝炎とは https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/hepatitis_about.html
(2023/1/30 最終 access)

²² Bourlet T, Lornage J, Maertens A, Garret AS, Saoudin H, Tardy JC, Jimenez C, Guerin JF, Pozzetto B, Levy R. Prospective evaluation of the threat related to the use of seminal fractions from hepatitis C virus-infected men in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2009 Mar;24(3):530-5. doi: 10.1093/humrep/den414. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19073618.

²³厚生労働省。肝炎総合対策の推進～肝炎とは https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/hepatitis_about.html
(2023/1/30 最終 access)

²⁴ Mosley JW. The epidemiology of viral hepatitis: an overview. *Am J Med Sci*. 1975 Sep-Oct;270(2):253-70. doi: 10.1097/00000441-197509000-00005. PMID: 192077.

²⁵ American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In *RED BOOK 2015: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed.; Kimberlin, D.W., Brady, M.T., Jackson, M.A., Long, S.S., Eds.; American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL, USA, 2015; pp. 400–423.

²⁶ World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy.

<https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8>

(2023/1/30 最終 access)

²⁷ Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, Murakami J, Tokuhara D, Mizokami M. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol*. 2007 Jul;79(7):922-6. doi: 10.1002/jmv.20916. PMID: 17516534.

²⁸ Berry WR, Gottesfeld RL, Alter HJ, Vierling JM. Transmission of hepatitis B virus by artificial insemination. *JAMA*. 1987 Feb 27;257(8):1079-81. PMID: 3806899.

²⁹ American Fertility Society. New guidelines for the use of semen donor insemination: 1986. *Fertil Steril*. 1986 Oct;46(4) Suppl. 2):95S-110S. PMID: 11659031.

(厚生労働省からご提案の課題 - 3)

ヒアルロン酸含有培養液 Hyaluronic acid (HA) enriched transfer media 胚移植における有用性調査

構成

1. 背景
2. 厚労省からの質問と回答
3. 市販商品情報
4. References

1. 背景

生殖補助医療(ART)は国際的にも増加の一途を辿っており、培養技術および体外における胚培養培地組成の改善、および sequential あるいは one step culture media の利用が、最近の ART の進歩に貢献している[1]。ユビキタス細胞外マトリックス分子であるヒアルロン酸(Hyaluronic acid (HA))を有する専用の胚移植培地の使用は、実験及びランダム化比較試験(RCT)を含めた臨床研究において評価されてきた。

マウスモデルを含む *in vitro* 研究では、HA はそのレセプターである CD44 を介して細胞間および細胞とマトリックスの接着を促進し、HA は着床前期胚に発現するとともに[2]、さらに哺乳類の内膜間質にも発現している[3]ことが示唆されている。

着床に対する HA の有効性は Bontekoe らによる 2010 年のコクランレビュー[4]で評価され、胚移植用培地に使用した付着性化合物(ヒアルロン酸・フィブリンシーラント)によって臨床妊娠率が 8%増加したと報告された。3898 人の患者を含むフォローアップレビュー[5]は、臨床的妊娠率および生産率の改善 (1.17-1.69; 6 件の研究; n = 1,950)を報告した。解析の中で、低濃度の HA (l-HA)を含む培地と比較して、高濃度の HA (h-HA)を含む培養液では多胎妊娠のリスクが高くなると報告している。このエビデンスは中程度と評価されている。しかし、ほとんどの研究は新鮮胚移植周期で実施されたものであり、凍結融解胚移植(FET)サイクルに関するデータは非常に限られている。有害事象のリスクは HA の異なる濃度間で有意差はなかった。これらの臨床データの結果、多胎妊娠のリスクを低減するために、選択的単一胚移植 (SET)の際に HA リッチ培地を使用することが広がっている[6]。

一方、有効性を支持しないとする報告も存在する。4 つの研究によるサブグループ解析では、臨床妊娠率(OR 1.14, 95% CI 0.77-1.69, 4 件の研究, n = 506)および出生率(OR 0.97, 95%CI 0.52-1.80, 4 試験 n = 163)に対する治療効果の証拠は示されなかった。2 日目または 3 日目の新鮮胚移植が 169 サイクル、2 日目または 3 日目の凍結融解胚移植が 561 サイクルを対象に、FET サイクルにおける HA の有効性を評価した別の RCT では、凍結融解胚盤胞移植の場合においても妊娠率(l-HA 46.0%, h-HA 41.8%)、着床率(l-HA 45.8%, h-HA 41.3%)、流産率(l-HA 17.6%, h-HA 26.9%)に有意差は認められなかった[7]。Fu らによる 1632 名、1721 サイクルを対象に HA 培地と標準培地を比較した後方視的研究においても、全体として、FET の結果は両群間で同様だった[8]。さらに、h-HA と l-HA を比較した 2021 年の RCT では、h-HA 群と l-HA 群の生児出生率は同等であった(25.5% 対 25.8%, RR 0.99, 95%CI 間 0.74-1.31)[9]。英国の公的機関である Human Fertilization and Embryology Authority は、ほとんどの不妊症患者において生産率を高める効果について矛盾したエビデンスがあり、さらなる研究が必要であると判断している(Amber)[10]。

以上を踏まえて、ヨーロッパ生殖医学会（ESHRE）のガイドライン案では、ARTにおける胚移植用培地への付着性化合物としてのHAの添加は、有害事象に大きな影響を与えることなく、生産率/臨床妊娠率を増加させるようであり、多胎率の増加についてはさらに調査する必要があるが、胚移植用培地へのHA添加はSETの中でのみ実施することが推奨されると結んでいる（ESHRE add-ons working group. Good practice recommendations for add-ons in reproductive medicine）。

本 report では、厚労省よりいただいたヒアルロン酸の濃度に関する定義に触れた上で、製品情報について調査した範囲の結果を記載する。

2. 厚労省からの質問と回答

Question. 培養液、特に「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の定義

- 高濃度ヒアルロン酸とは、何%以上か？
- ガイドラインには、0.5mg/ml を高濃度、0.125mg/ml を低濃度として記載があるが、基本的に濃度はこの2種類しか無いのか。もしこの濃度以外も存在するのであれば、高濃度の線引きはどこであるかご教示願いたい。

Answer a. 高濃度ヒアルロン酸の定義は存在しない

高濃度の明確な定義はなされていない。以下論文等では慣用的に 0.5 mg/ml を高濃度とするエビデンスの蓄積が認められる。エビデンスのほとんどは高濃度 = 0.5mg/ml vs. 低濃度 = 0.125 mg/ml or 添加なし = 0mg/ml or 濃度記載なしの Control 培養液という報告となっている。

引用文献	URL	被験試薬種類/濃度	対象試薬種類/濃度
Friedler et al.	Hum. Reprod. 2007, 22; 2444-2448	EmbryoGlue 記載濃度:0.5mg/ml	HTF+SSS 記載濃度: Contains no HA (0mg/ml)
Nakagawa et al.	J. Assist. Reprod. Genet., 2012, 29: 679-685	EmbryoGlue 記載濃度:0.5mg/ml	HUCUM 記載濃度: Not containing (0 mg/ml)
Urman et al.	Fertil. Steril. 2008, 90(3):604-612	EmbryoGlue 記載濃度:0.5mg/ml	G2v3 記載濃度: 0.125 mg/ml
Balaban et al.	Hum. Reprod., 2011, 26:i24	EmbryoGlue 記載濃度:0.5mg/ml	G2v3 記載濃度: 0.125 mg/ml
Schoolcraft et al.	Fertil. Steril. 2002 Vol. 78 Suppl. 1 S5	EmbryoGlue 記載濃度:0.5mg/ml	G2v3 記載濃度: 0.125 mg/ml

Valojerdi et al.	J. Assist. Reprod. Genet. 2006, 23(5):207–212.	EmbryoGlue 記載濃度:0.5mg/ml	G1v3 記載濃度: 0.125 mg/ml
Heymann et al. (systematic review)	Cochrane Database Syst Rev. 2020, 9: CD007421	記載濃度:0.5mg/ml	記載濃度: 0.125 mg/ml :No(0 mg/ml) :Unknown

Answer b. 0.5mg/ml および 0.125mg/ml 以外の濃度も存在している可能性

0.5mg/ml および 0.125mg/ml 以外の濃度も存在している可能性が考えられる。既報の範囲では上述の通り、高濃度=0.5mg/ml、低濃度=0.125 mg/ml と記載があるものと、濃度記載のない文献が存在している。そのため、0.5mg/ml 以外の濃度に関しては、エビデンス不十分である。高濃度の線引きに関しても不明確である。

3. 市販商品情報

調査範囲において、これまで 4 社が販売している。既存の商品ではヒアルロン酸濃度 0.5mg/ml, および, 0.125mg/ml の2種類のみが販売されている。

高濃度

- Vitrolife Embryo Glue 0.5mg/mL
- ナカメディカル ETM 0.5mg/mL
- Kitazato EmbryoNida 0.5mg/mL
- CooperSurgical (Origio) SAGE 1-step(UTM より高濃度でヒアルロン酸を含有しているが、“高濃度ヒアルロン酸含有培養液”としては販売していない)

低濃度

- Vitrolife G2 medium 0.125mg/mL (Day3～6用シーケンシャル培養液, Embryo Glue と組成はほぼ同じ)
- CooperSurgical (Origio) UTM 非公表(論文からは 0.125mg/mL と読み取れる。)

References

1. Hardarson, T., et al., *Noninferiority, randomized, controlled trial comparing embryo development using media developed for sequential or undisturbed culture in a time-lapse setup.* Fertil Steril, 2015. **104**(6): p. 1452–9.e1–4.
2. Gardner, D.K., H. Rodriegez-Martinez, and M. Lane, *Fetal development after transfer is increased by replacing protein with the glycosaminoglycan hyaluronan for mouse embryo culture and transfer.* Hum Reprod, 1999. **14**(10): p. 2575–80.

3. Behzad, F., et al., *Expression of two isoforms of CD44 in human endometrium*. Biol Reprod, 1994. **51**(4): p. 739–47.
4. Bontekoe, S., et al., *Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. Cd007421.
5. Bontekoe, S., et al., *Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(2): p. Cd007421.
6. Harper, J., et al., *Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for 'add-on' interventions?* Hum Reprod, 2017. **32**(3): p. 485–491.
7. Nishihara, T. and Y. Morimoto, *Evaluation of transfer media containing different concentrations of hyaluronan for human in vitro fertilization*. Reprod Med Biol, 2017. **16**(4): p. 349–353.
8. Fu, W., M. Yu, and X.J. Zhang, *Effect of hyaluronic acid-enriched transfer medium on frozen-thawed embryo transfer outcomes*. J Obstet Gynaecol Res, 2018. **44**(4): p. 747–755.
9. Yung, S.S.F., et al., *Hyaluronic acid-enriched transfer medium for frozen embryo transfer: a randomized, double-blind, controlled trial*. Fertil Steril, 2021. **116**(4): p. 1001–1009.
10. *Treatment add-ons with limited evidence*. Human Fertilisation and Embryology Authority, 2020.

業者回答:ヒアルロン酸含有培地

a. Vitrolife 社回答

“高濃度”の定義は存在していませんが、以下論文等で頻繁に用いられている定義について言及致します。

エビデンスのほとんどは EmbryoGlue0.5 mg vs それ以外(HA 添加なし or HA 低濃度添加 0.125 mgなど)という報告ばかりです。

例えばですが、私の知る限りが一番初期の学会発表では、(再度確認が必要な際は本社の開発部にも問い合わせるのでご用命ください)[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(02\)03391-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(02)03391-5/fulltext) URLの通り、EG 0.5mg vs G2 0.125mg と定義づけております。G2 は弊社の Day3~6用シーケンシャル培養液で EG と組成はほぼ同じため、ヒアルロン酸と組み換えアルブミンの効果のみを比較することに適しているコントロールと考えられております。

その他のエビデンスも添付いたします。

- EG 0.5 mg vs G1 0.125mg [Valojerdi et al., Efficacy of a human embryo transfer medium: a prospective, randomized clinical trial study. J. Assist. Reprod. Genet. 2006, 23\(5\):207-212.](#)
- EG 0.5mg vs G2 0.125mg [Urman et al., Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. Fertil. Steril. 2008, 90\(3\):604-612.](#)
- マウスでの基礎データ濃度検討: 添付 Gardner et al 1999
- 他 Cochran での引用文献に用いられているものもほとんどこの定義で、これ以外を見つける方が難しいと思います。

また、他社製品との比較の場合であっても、添付の通り UTM を低濃度、EG を高濃度と定義しております (Nishihara&Morimoto 2017_UTM (low-HA)vsEG (high-HA): 添付論文の結果については EG の添付文書通りに使用できていないため参考程度に御覧ください)。

Cochran での引用文献や上記文献などのエビデンスから高濃度を定義するとすれば、0.5 mg/ml は、0.125mg 以下の濃度と比べての効果と安全性の報告は存在しているという解釈も可能かと思えます。

他社製品は私の知る限り、UTM(CooperSurgical 社)、ETM(ナカメディカル社)、EmbryoNida (KITAZATO 社から保険適用と同時に販売された??)が現在販売されており、UTM は低濃度 G2:0.125mg と同じ濃度かそれ以下、ETM は EG と同じ 0.5mg と言っているらしい、EN は使用実績を聞いたことがまだありません。という状況の様です。

上記を使用していない施設では、ワンステップ培養液もしくはシーケンシャル培養液をそのまま移植しているケースがほとんどです。

b. Kitazato 回答

1. 高濃度ヒアルロン酸定義

生殖医療ガイドライン、EmbryoGlue を参考にしています。

2. 濃度比較

北里、ヴィトロライフ、ナカメディカルは 0.5mg/mL と公表しています。

オリジオ社は公表しておりません。

3. 商品

他メーカー、他製品に関して 北里、ヴィトロライフを含めて 4 社あります。

・ナカメディカル ET メディウム http://www.nakamedical.co.jp/pdf_img/201706/cata_et010_etm.pdf

・オリジオ UTM

<https://coopersurgicalfertility-jp.com/products/utm/>

・オリジオ GM-CSF

<https://coopersurgicalfertility-jp.com/products/gm-csf/>

培養士個別回答

1. 高濃度ヒアルロン酸の“高濃度”に関する定義はございますか？

申し訳ございません、高濃度の定義は把握しておりません。

メーカーに聞いてみます。返答がありましたら再度ご連絡いたします。

2. Cochrane では 0.5mg/mL, 0.125mg/mL に分けて解析しています。これ以外の濃度の商品というのは他の会社も含めて取り扱いがあるのでしょうか？

高濃度ヒアルロン酸含有培養液として市販されているのは EmbryoGlue (Vitrolife) と UTM (Origio) だけという認識です。

EmbryoGlue のヒアルロン酸濃度は 0.5mg/ml です。

UTM については企業秘密で教えてもらっていません。

濃度 0.125mg/ml の培養液は Vitrolife が販売する G2 medium (Vitrolife) です。

業者によると、SAGE 1-step (Origio) は UTM より高濃度でヒアルロン酸を含有しているが、“高濃度ヒアルロン酸含有培養液”としては販売していないとのことでした。

Cochrane を見直してみたところ、ほとんどの研究では、study group で EmbryoGlue を使用しており、他は自前でヒアルロン酸を添加した研究が 2 例あるだけでした

Control としてヒアルロン酸濃度 0.125mg/ml の G2 medium を使用した研究が最も多く、他は CSCM (0mg/ml, Irvine Scientific), P1 medium (0mg/ml, Irvine Scientific) を使用していました。

3. Vitrolife 以外に当該商品を扱っている業者がありましたらご教示いただけますでしょうか？

Vitrolife 以外では Origio (Cooper Surgical) だけと認識しています。

メーカー: Origio

商品名: UTM

URL: <https://coopersurgicalfertility-jp.com/products/utm/>

メーカー営業: 鶴田 健太郎

連絡先: Mob:070-2806-5556, E-Mail: Kentaro.Tsuruta@coopersurgical.com

(厚生労働省からご提案の課題 - 4)

同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移植成績

<はじめに>

現在日本においては、凍結胚融解胚移植が多く行われている。日本産科婦人科学会から公表された 2020 年の ART データブックでは、凍結胚融解胚移植が 211,914 周期であり、IVF と ICSI での胚移植周はそれぞれ 13,362 周期と 19,061 周期であったため、凍結胚融解胚移植が圧倒的に多く行われていることがわかる。さらに、2022 年 4 月から施行された生殖医療が保険収載されたが、胚移植に関しては一定回数が保険適用となることとなった。そのため、今後はさらに良好胚を用いた胚盤胞移植が増加する可能性が考えられる。胚盤胞移植の場合、多胎を防ぐという観点や臨床的妊娠率の観点からも、単一の良好胚盤胞を用いた胚移植を行うことが多い。その場合、複数の凍結胚を融解し、良好な胚盤胞を移植する機会が増加すると考えられる。このような状況に鑑みると、今後、さらに同一胚に対して凍結や融解を繰り返すケースが増加する可能性が考えられる。

そこで、同一胚に対して複数回の凍結・融解を行った場合、その後の妊娠や出産への影響を文献的に考察することとした。

<方法>

1. PICO の設定

今回、システマティックレビューを行うにあたって、以下のような PICO を設定した。

P: 凍結胚融解胚移植を受けた患者

I: 再凍結胚を用いた凍結胚融解胚移植治療

C: 一般的な凍結胚融解胚移植を受けた患者

O: 胚に与える影響(融解後の胚への影響)、臨床的妊娠率、生産率など

以上の PICO をもとに、文献検索の検索式を設定した。

2. システマティックレビュー用の検索式

今回の文献検索で用いた検索条件は以下の通りである。

2.1. 文献検索式

今回の文献検索で用いた検索式を以下に示した。人を対象とした文献のみを検索するように設定を行った。

```
((("freezing"[MeSH Terms] OR "freezing"[All Fields] OR "frozen"[All Fields]) AND ("embryo transfer"[MeSH Terms] OR "embryo"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "embryo transfer"[All Fields])) OR ((("freezing"[MeSH Terms] OR "freezing"[All Fields] OR "frozen"[All Fields]) AND ("embryo transfer"[MeSH Terms] OR "embryo"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "embryo transfer"[All Fields] OR "blastocyst"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "blastocyst transfer"[All Fields])) OR ("embryo transfer"[MeSH Terms] OR "embryo"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "embryo transfer"[All Fields]) OR ((("blastocyst"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "blastocyst transfer"[All Fields]) OR ("blastocyst"[MeSH Terms] OR "blastocyst"[All Fields] OR "blastocysts"[All Fields]) OR ("embryo's"[All
```

Fields] OR "embryoes"[All Fields] OR "embryonic structures"[MeSH Terms] OR ("embryonic"[All Fields] AND "structures"[All Fields]) OR "embryonic structures"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "embryos"[All Fields])) AND (("refreeze"[All Fields] OR "refreezes"[All Fields] OR "refreezing"[All Fields]) OR "re-vitrification"[All Fields] OR "Re-cryopreservation"[All Fields]) AND ("human's"[All Fields] OR "humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])

2.2. 対象としたデータベース

対象としたデータベースは、Pub Med、Web of Science、医中誌の3つとした。

2.3. 文献検索の対象期間

文献検索の対象期間は、凍結胚融解胚移植が初めて行われた 1983 年の翌年 1984 年 1 月から 2022 年 12 月までとした。

2.4. 対象文献の適格条件

上記の方法で検索した文献より、今回のシステマティックレビューの対象とする文献の抽出を以下の方法で行った。

- ① まず、会議録など本文のない文献を除外
- ② Title および Abstract より関連する文献を選択
- ③ ②で選択した論文を確認し、PICO に一致する論文を選択

上記の方法で対象論文を抽出した。

3. 結果

3.1. 対象とした論文

今回、3つのデータベースで検索をして対象となった論文は、英文 24 編 和文 45 編であった。そのうち、今回のレビューの対象となった論文は、英文 14 編(うち1編は医中誌で検索された英文の文献)であった(表1)。

表1:文献リスト

文献番号	著者	発行年	文献・研究の種類・内容
1	Baker, A.	1996	ケースレポート (再々凍結後の融解胚移植での妊娠例)
2	Chang, C. C.	2008	ケースレポート (凍結提供卵子で ICSI を行い、胚盤胞で再凍結を行い、その後妊娠をした2例)
3	Cimadomo, D	2018	他施設共同後方視的研究 (PGT-A で再生検を行い正常とされた胚盤胞 107 個を再凍結。その後、再融解胚移植をした研究)
4	Farhat, M	2001	ケースレポート (ICSI で初期胚凍結後し、融解後に胚盤胞で再凍結。その後、妊娠成立した 1 例)
5	Kumasako, Y.	2009	後方視的研究 (再凍結胚を融解胚移植した 50 周期。コントロールと比較して有意差なしという報告)
6	Li, J., S.	2021	後方視的研究 (day3 で凍結、再融解後に day3 で再凍結した群 vs day3 で凍結、再融解後に胚盤胞で再凍結 での比較。後者の方の成績が悪かったという報告)
7	Lierman, S.	2014	ケース・コントロール (再凍結をした胚盤胞でも、形態的な変化は認めなかったという報告)
8	Murakami, M.	2011	フォローアップ研究 (再凍結胚 92 周期 vs 一般的な融解胚移植での比較。出生割合は変わらなかったという報告)
9	Otsu, E.	2009	基礎研究 (再凍結を行なった胚でも、第1染色体の異数性などの異常は増加しなかったとする報告)
10	Smith, L. K.	2005	ケースレポート (再凍結胚の胚盤胞移植で妊娠した 1 例)
11	Wang, M.	2021	後方視的コホート研究 (再凍結胚群は、コントロールと比較して、着床率・臨床妊娠率・出産率ともに低下していたとする報告)
12	Yokota, Y.	2001	ケースレポート (再凍結胚の移植で妊娠した 1 例)

13	Zhou, S.	2021	後方視的研究 (PGT-A で複雑型モザイクと診断された胚を再凍結。その後、再度生検。正常胚盤胞を再凍結、融解胚移植した報告)
14	平岡, 謙一郎	2007	後方視的研究 (再凍結を行なっても、着床能は低下しない可能性があるという報告)

3.2. 再凍結胚の再融解後のそれぞれの outcome について

ケースレポートを除いた文献において、再解凍後の胚の生存率や臨床的妊娠率、生産率などに言及があったものについて、以下の表にまとめた(表2)。

表2:凍結・融解を繰り返した胚移植後の成績

文献番号	著者	胚あたりの再融解後の生存割合	胚あたりの着床割合	ET 周期あたりの妊娠割合	出産割合
3	Cimadomo, D				19/49 (38.8%)
5	Kumasako, Y.	53/63 (84.1%)		10/36 (27.8%)	
8	Murakami, M.	106/108 (98.1%)		61/105 (58.1%)	45/61 (73.8%)
11	Wang, M.		94/227 (41.4%)	85/216 (39.4%)	57/85 (67.1%)
13	Zhou, S.	86/89 (96.6%)		7/18 (38.9%)	6/7 (85.7%)
14	平岡, 謙一郎	26/27 (92.9%)	9/26 (34.6%)	7/15 (46.7%)	5/7 (71.4%)

これらの結果を見てみると、

- ① 再凍結胚を再融解した場合、胚の生存割合はおおよそ90%程度(84.1%~98.1%)とする報告が多かった。
- ② ET あたりの妊娠割合は、40%程度(27.8%~58.1%)とする報告が多かった。これらの報告は、年齢や移植胚のグレードなどで調整をされていないが、おおよそ一般的な凍結胚融解胚移植の成績と同様のものと考えられた。
- ③ 出産割合についてもおおよそ70%程度(38.8%~85.7%)とする報告が多かった。これらの報告も、年齢による調整がされていないが、一般的な凍結胚融解胚移植の成績と同様のものと考えられた。
- ④ 上述したが、文献番号13については、一般的な融解胚移植に比べると着床割合、臨床的妊娠割合、出生割合が低下すると報告していた。

3.3. 我々の施設での成績

我々の施設でのデータも確認してみたが、以下のような結果であった(表3)。

表3:我々の施設での成績

ID	年齢	凍結時 日齢	移植時 日齢	胚のグレード	妊娠の有無
1	34	Day5	Day5	3bc	あり
2	31	Day5	Day5	4bc	あり
3	35	Day6	Day6	4cc	なし
4	31	Day4	Day4	良好な桑実胚	なし
5	38	Day5	Day5	2bb	なし
6	45	Day5		融解胚が死滅していたため 胚移植キャンセル	
7	45	Day3	Day5	4bb	なし

我々の施設においては、再融解時の胚の生存割合は 85.7%(6/7)であった。臨床的妊娠割合は 33.3%(2/6)であり、この 2 例とも出産に至っていた。

4. 考察

今回、凍結・融解を複数回行った場合の胚移植成績について、文献的な検索を行った。学会発表などの会議録については、医中誌では数を多く見られたが、原著論文としては Pub Med や Web of Science ではそれほど多くの文献は認めなかった。

研究デザインとして RCT を行うことは困難であると考えられるため、そのほとんどがケースレポートや後方視的な研究であった。また、システマティック・レビューやメタアナリシスの論文も認めなかった。

報告されている文献を見てみると、凍結・融解を複数回行っても、胚の生存割合や妊娠割合、出生割合については、一般的な凍結胚融解胚移植と比較しても低下しないとする報告が多かった。我々の施設でも、おおよそ既報と同様の成績であることがわかった。

PGT-Aに関連した文献が2報あったが、今後、我が国でも PGT がさらに行われるようになると、このような凍結・融解を複数回行った胚を移植するケースも増えてくる可能性があると考えられた。

(厚生労働省からご提案の課題 - 5)

卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境

体外受精において、胚培養環境の選択は体外受精-胚移植の成績へと影響し得る。生体内において人の卵・胚は卵管膨大部で受精した後、卵管を通過して最終的に子宮内へと移行し、その発育段階によって場所を変えるが、もともと体外受精における卵子・胚培養環境の設定は、これらの環境を模倣することことから始まり、その後それぞれの要素に関して条件検討を目的とした研究がなされている。

【培養環境の要素:温度】

不適切な温度は細胞の機能と発達を損なう可能性があるため、細胞の取り扱い及び培養の際に、適切な温度を維持することは重要である。例えば、紡錘体は受精や細胞分割に重要な役割を担うことが明らかとなっているが、温度変化などの環境変化に敏感であることが知られている。顕微授精を行う際の温度を37°Cに保ったシステムと、温度変化が起こりやすいシステムとを比較した研究では、厳密な温度管理は紡錘体を安定させ、顕微授精後の受精率および臨床妊娠率を向上させたという報告がある¹。

培養温度には従来37°Cとされるケースが多いが、これはヒトの体温が37度であることに因む。しかし、ヒトの体温は計測部位により異なることや、性周期に影響されて変化することから、生体内で卵子や発育胚がある卵巣・卵管の温度が常に一定であるかは不明である。ウサギやブタを用いた研究では、同じ生殖器内であっても箇所によって1°C以上の温度勾配があるとする報告もある²。

生体内の胚発育の環境が37°Cより低い可能性から、いくつかのRCTでは37°C未満の培養環境について検討がなされている。受精から胚培養までの一連の温度を37°Cまたは36°Cのいずれかに分け比較した前向きランダム化比較試験(RCT)では、ヒト胚を37°Cで培養した場合は、36°Cで培養した群と比較して3日目胚の平均細胞数が高く、胚盤胞形成率や移植しうる胚盤胞の割合が有意に多かった(37°C 対 36°C, 48.4% vs 41.2%)との報告がなされている³。

培養温度を36.5°Cと37°Cとにそれぞれ設定し、ヒト胚の発育やその後の着床率や妊娠率に与える効果を評価した前向き研究では、着床率や妊娠率には優位差はなかったものの、37°Cでは36.5°Cと比較して受精率が低く、良好胚が少なかったとの報告がなされている⁴。

しかし、より高い出生率につながる胚培養の温度について検討した2019年のコクランレビューでは、上記の研究を含む3つのRCTについて評価を行なっているが、主要評価ポイントである出生率や流産率をはじめ、十分なエビデンスがあると判断されたアウトカムはなく、更なる検討が必要であるとしている⁵。また、欧州ヒト生殖・発生学会(ESHRE)のIVF培養室に関するガイドラインでは、特定の胚培養の温度の推奨はされていない⁶。

【培養環境の要素:湿度】

培養器には湿度が100%になるよう設定された加湿型と、湿度が30~60%程度に保たれる乾燥型の2種類とがある。加湿型では一般的には培養器内に設置した加湿バットによる自然蒸散で湿度を保つため、カビなどによる発生が問題になるが、その一方乾燥型では、培養液の蒸発を促進し、浸透圧を上昇させ、pHの変化を招く。これは結果的に胚にストレスを与え臨床成績に悪影響を与える。体外受精・胚培養に使用される培地は数10~数100μl程度と少量であるため、その蒸発を防ぎ、培地の高浸透圧化を防ぐためにミネラルオイルにより被覆をする。しかしこれは完全に蒸発を防げるものではない^{7,8}。

基礎研究において、培養液の高浸透圧が胚発育の停止や、遺伝子発現やエピジェネティックな変化と関連していると報告されている⁹⁻¹⁰。胚培養における至適浸透圧は明確では無いが、260~270mOsm/L程度に調節されていることが多い。

湿度の高い培養環境・低い培養環境のそれぞれを比較した前向き臨床研究では、湿度の高い環境でされた胚は乾燥状態で培養された胚と比較して、培養3日目での胚の質や、培養5~6日目での胚盤胞率・形態学的評価が良好(加湿型 対 乾燥型, 胚盤胞率 73% vs 51%, 良好胚盤胞率 61% vs 35%, それぞれ $P<0.05$)であり、さらには臨床的妊娠率・妊娠継続率が高い(加湿型 対 乾燥型, 臨床的妊娠率 57% vs 43%, 妊娠継続率 52% vs 37%, それぞれ $P<0.05$)ことが示されている¹¹。

同一の機械で加湿・乾燥培養の双方が可能なタイムラプス培養器を用いて、加湿培養環境(湿度~60%)と乾燥(~35%)とを比較した前向き試験では、5・6・7日目の良好胚獲得率が加湿型で有意に高い(加湿型 対 乾燥型, Day5: 24.1% vs 14.4%, Day6: 49.4% vs 25.6%, Day7: 50.6% vs 31.1%, それぞれ $P<0.05$)という報告がなされている¹²。

欧州ヒト生殖・発生学会(ESHRE)のIVF培養室に関するガイドラインでは、胚培養の湿度に関する推奨等はない⁶。

【培養環境の要素:酸素濃度】

胚培養における酸素濃度は一般的に5%前後とされている。

哺乳動物の子宮腔内の酸素濃度は、大気圧酸素濃度より低く、例えばウサギの子宮や卵管では8.7%と高値であり、さらには着床期には3.5%と低下するとした、性周期により酸素濃度が異なるといった報告もなされている¹³。

多くの研究において、大気圧酸素濃度と低酸素濃度(5% O_2)との培養環境による比較を行い、5% O_2 の優位性を実証している¹⁴。また、低酸素環境は分割期にのみ悪影響を与えるとした仮説に基づいた試験では、0日目から5~6日目を20% O_2 とした群・0日目から2~3日目を5% O_2 としてその後を5% O_2 として培養した群・0日目から5~6日目を5% O_2 とした群の3グループに分け比較をすることで、少なくとも培養0日目から2~3日目の分割期を低酸素とすることこそが重要であるとする報告されている^{15,16}。

また低酸素濃度・大気圧酸素濃度とで培養した胚を移植した際の産科的・新生児予後を後方視的に検討した研究では、その影響は明らかではないとしている¹⁷⁻¹⁸。

参考文献

1. Wang WH, Meng L, Hackett RJ, Oldenbourg R, Keefe DL. Rigorous thermal control during intracytoplasmic sperm injection stabilizes the meiotic spindle and improves fertilization and pregnancy rates. *Fertil Steril*. Jun 2002;77(6):1274-7. doi:10.1016/s0015-0282(02)03117-5
2. Hunter RH. Temperature gradients in female reproductive tissues. *Reprod Biomed Online*. Apr 2012;24(4):377-80. doi:10.1016/j.rbmo.2011.12.007
3. Hong KH, Lee H, Forman EJ, Upham KM, Scott RT. Examining the temperature of embryo culture in vitro fertilization: a randomized controlled trial comparing traditional core temperature (37° C) to a more

physiologic, cooler temperature (36° C)☆. *Fertility and Sterility*. 2014/09/01/ 2014;102(3):767-773. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.009>

4. Fawzy M, Emad M, Gad MA, et al. Comparing 36.5° C with 37° C for human embryo culture: a prospective randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. Jun 2018;36(6):620-626. doi:10.1016/j.rbmo.2018.03.011

5. Baak NA, Cantineau AE, Farquhar C, Brison DR. Temperature of embryo culture for assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 17 2019;9(9):Cd012192. doi:10.1002/14651858.CD012192.pub2

6. De los Santos MJ, Apter S, Coticchio G, et al. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod*. Apr 2016;31(4):685-6. doi:10.1093/humrep/dew016

7. Swain JE, Schoolcraft WB, Bossert N, Batcheller AE. Media osmolality changes over 7 days following culture in a non-humidified benchtop incubator. *Fertility and Sterility*. 2016/09/01/ 2016;106(3, Supplement):e362. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1028>

8. Yumoto K, Iwata K, Sugishima M, et al. Unstable osmolality of microdrops cultured in non-humidified incubators. *J Assist Reprod Genet*. Aug 2019;36(8):1571-1577. doi:10.1007/s10815-019-01515-9

9. Wang F, Kooistra M, Lee M, Liu L, Baltz JM. Mouse embryos stressed by physiological levels of osmolarity become arrested in the late 2-cell stage before entry into M phase. *Biology of reproduction*. Oct 2011;85(4):702-13. doi:10.1095/biolreprod.111.090910

10. Swain JE, Cabrera L, Xu X, Smith GD. Microdrop preparation factors influence culture-media osmolality, which can impair mouse embryo preimplantation development. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012/02/01/ 2012;24(2):142-147. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.008>

11. Fawzy M, AbdelRahman MY, Zidan MH, et al. Humid versus dry incubator: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. Aug 2017;108(2):277-283. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.036

12. Holmes R, Weinberg J, Kalaghan L, Goode B, Schoolcraft WB, Swain JE. Comparison of humidified versus non-humidified incubation with sequential culture media in a time-lapse incubator using sibling oocyte splits. *Fertility and Sterility*. 2019;112(3):e270. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.801

13. Fischer B, Bavister BD. Oxygen tension in the oviduct and uterus of rhesus monkeys, hamsters and rabbits. *Journal of reproduction and fertility*. Nov 1993;99(2):673-9. doi:10.1530/jrf.0.0990673

14. Bontekoe S, Mantikou E, van Wely M, Seshadri S, Repping S, Mastenbroek S. Low oxygen concentrations for embryo culture in assisted reproductive technologies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(7)doi:10.1002/14651858.CD008950.pub2

15. Herbemont C, Labrosse J, Bennani-Smires B, et al. Impact of oxygen tension according to embryo stage of development: a prospective randomized study. *Sci Rep*. Nov 16 2021;11(1):22313. doi:10.1038/s41598-021-01488-9

16. Herbemont C, Maurin P, Cedrin-Durnerin I, Grynberg M, Sifer C. What stage of in vitro embryo development is affected by oxygen tension? a randomized clinical trial (RCT). *Fertility and Sterility*. 2018;110(4):e363. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.1013

17. Rendón Abad M, Serra V, Gámiz P, et al. The influence of oxygen concentration during embryo culture

on obstetric and neonatal outcomes: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. Sep 1 2020;35(9):2017-2025. doi:10.1093/humrep/deaa152

18. Gamiz P, Rendon M, de los Santos JM, et al. The use of atmospheric oxygen (O_2) concentration during embryo culture until day 3 of development, does not affect obstetric and perinatal outcomes. *Fertility and Sterility*. 2018;110(4):e51-e52. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.160