

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