

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ト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ト(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ト(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 クリニカルクエスト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.