

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
専攻医教育プログラム7

内分泌疾患

東京都立墨東病院産婦人科

久具 宏司

無月経・希発月経・頻発月経

無月経

原発性無月経

満18歳を迎えても初経の起こらないもの

(産科婦人科用語集・用語解説集第3版、日本産科婦人科学会, 2013.5)

The absence of any menstrual flow by age 16

(McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)

続発性無月経

これまでであった月経が3か月以上停止したもの

(生理的無月経を除く)

The absence of menstrual periods for three consecutive cycles or a time period of more than six months in a woman who was previously menstruating

初経の年齢

12.3 y (McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine, 2002)

12.43 y (Pediatrics 2006, 118:2245)

12.3 ± 1.0歳 (日産婦生殖内分泌委員会、日産婦誌 1997, 49:367)
日本と海外で大差はない。

既に初経を迎えている女性の割合 (既潮率?)

90% (13.75 y), 98% (15 y) (Pediatrics 2006, 118:2245)

92 ~ 100% (16歳), 98 ~ 100% (17歳) (プリンシプル産科婦人科学1997)

平均12歳ないし13歳で、大部分は満16歳までに発来する。
世界的にみて早発傾向あり。(総合産科婦人科学、1979)

初経を迎えていない女子に、 どの段階で介入するか？

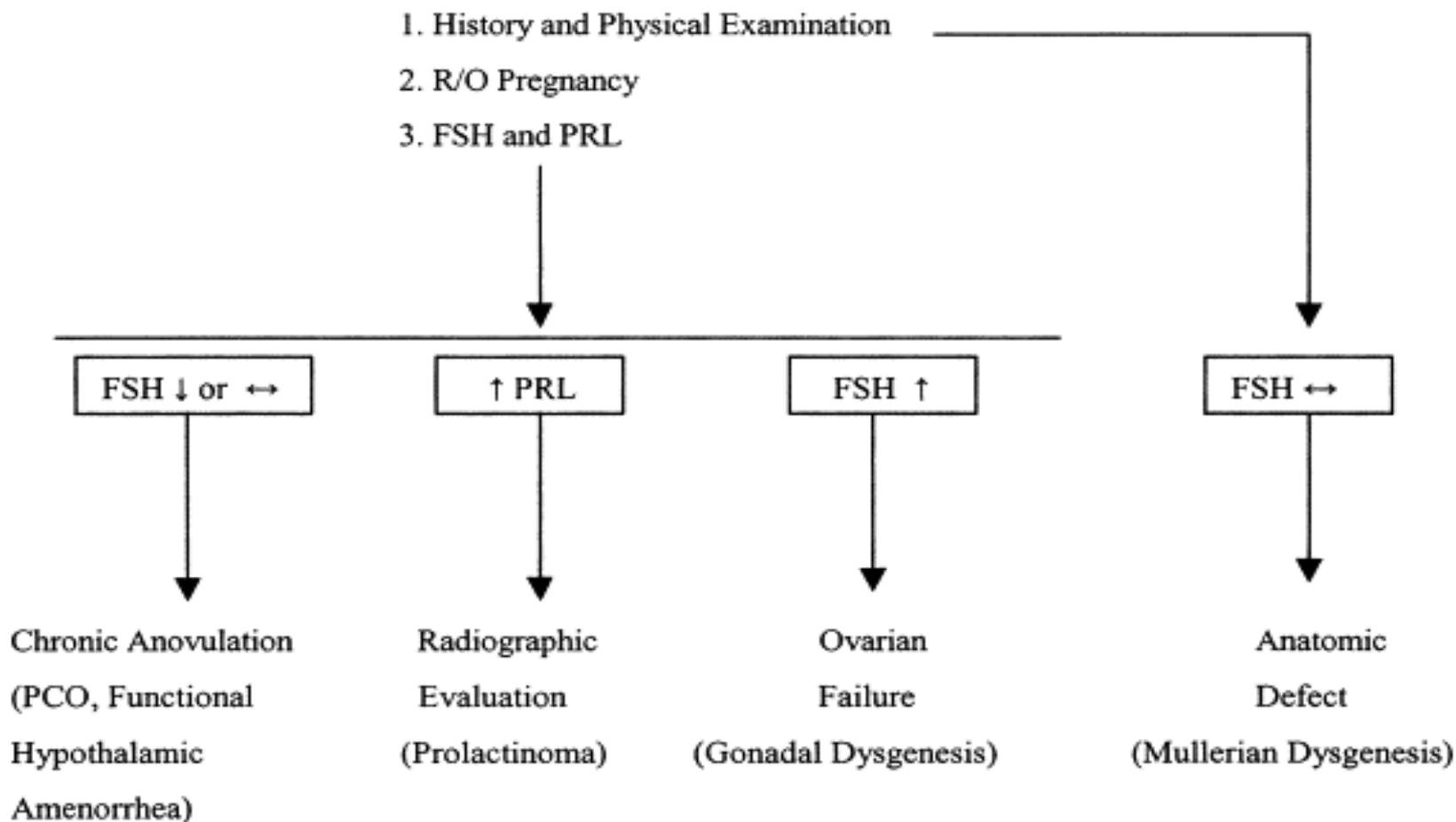
- ・第二次性徴が正常に見られるのに満15歳になるまでに初経が発来しない場合
- ・乳房発育が満10歳未満で見られた場合、その時点から5年以内に初経が発来しない場合
- ・満13歳になるまでに乳房発育が見られない場合

(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

満13歳 ⇒ 満15歳(16歳) まで継続的に観察する

原発性無月経の診断

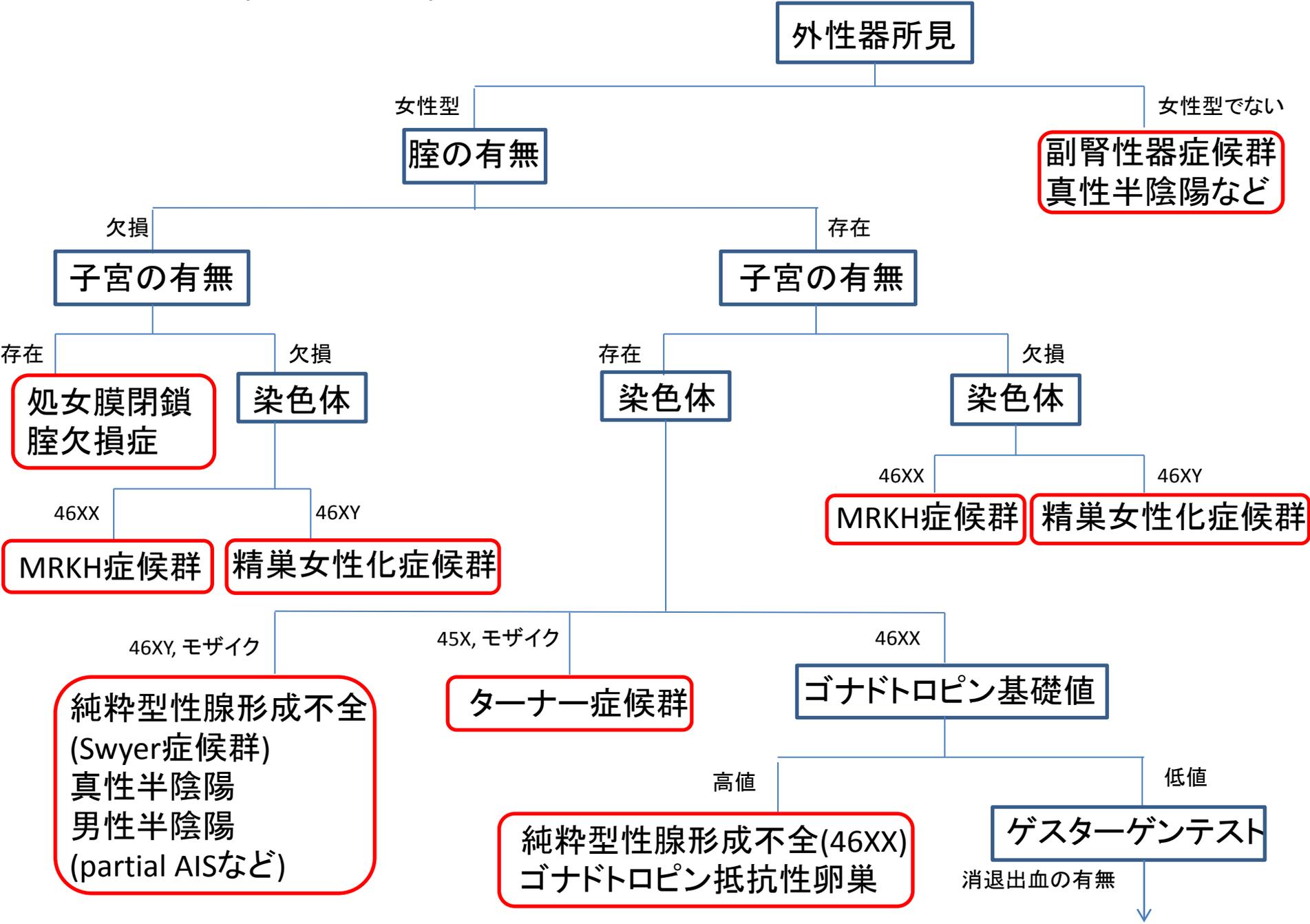
(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

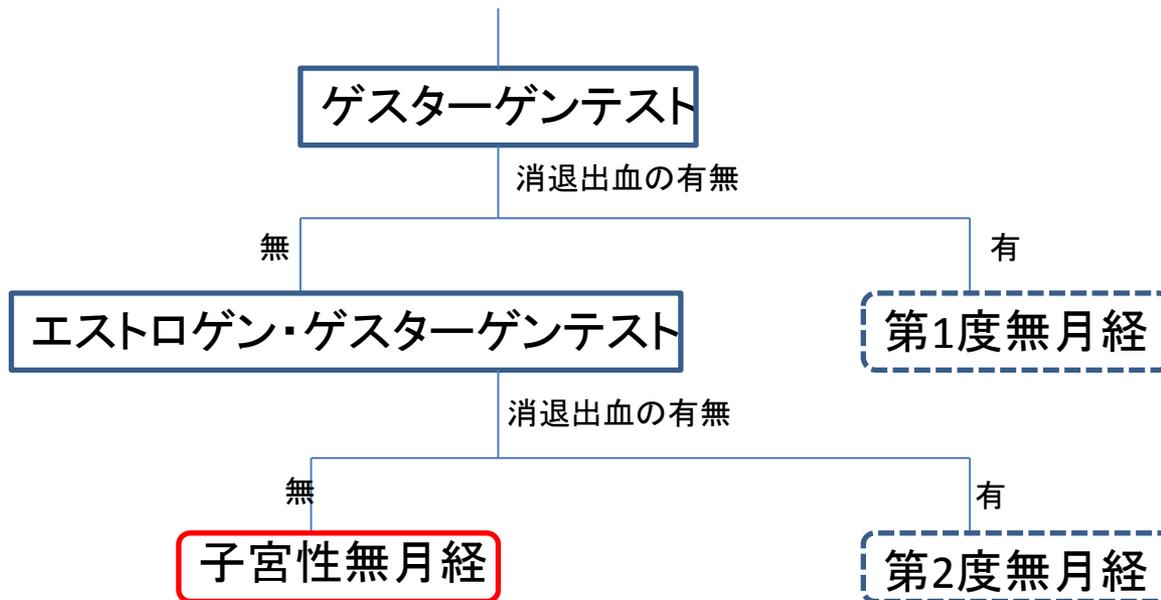


性機能障害の分類 (WHO)

type	障害部位	FSH	estrogen	臨床像
I	中枢	low	low	第2度無月経
II	中枢-卵巣系	normal	normal	第1度など軽度無月経
III	卵巣	high	low	卵巣不全
IV	子宮			子宮性無月経
hyperPRL	高プロラクチン	normal	normal	高プロラクチン血症

MRKH症候群: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群





原発性無月経の治療の目標

性交渉の可能性

妊娠の可能性

第二次性徴の進行補助
子宮発育の促進
低エストロゲン状態の回避

原因により異なる

原発性無月経の原因別頻度(概数)

乳房発育不良	%
High FSH	40
46XX	15
46XY	5
abnormal	20
Low FSH	30
constitutional delay	10
prolactinomas	5
Kallmann syndrome	2
other central nervous system	3
stress, weight loss, anorexia	3
PCOS	3
congenital adrenal hyperplasia	3
other	1

乳房発育良好	%
Müllerian agenesis	10
androgen insensitivity	9
vaginal septum	2
imperforate hymen	1
constitutional delay	8

(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群 の治療

女児5,000人に1人

性交渉を可能にする → 造膣術

妊娠を可能にする → 子宮移植(報告例あり)
代理懐胎(日本では認可されず)

* 機能性子宮を有する場合は、妊娠の可能性あり

造膣術のいろいろ

術式名	膣となる組織	開腹か否か	利点	欠点
Frank	膣前庭粘膜	非開腹	容易、侵襲小	時間がかかる、浅い
Williams	大陰唇	非開腹	容易	浅い、膣角度不自然
Wharton	肉芽組織	非開腹	容易	分泌物、狭窄、プロテナーゼ使用
McIndoe	腹部や大腿の皮膚	非開腹	比較的安全	感染、瘢痕 プロテナーゼ使用
Ruge	S状結腸	開腹	自然の膣に近い、十分な深さ	手技困難、感染、分泌物、発癌
Davydov	骨盤腹膜	開腹	比較的自然	プロテナーゼ使用
Vecchietti	膣前庭粘膜	開腹	比較的短期間で	特殊な器具使用

開腹に代わり、腹腔鏡下でも行われる。

XY female

頻度 : Pure gonadal dysgenesis (Swyer症候群)

100,000新生児に5人

(Clinical genetic handbook, 2nd ed, Blackwell, Boston, 1993)

Androgen insensitivity syndrome (AIS)アンドロゲン不応症

100,000新生児に1~5人

(Acta Obstet Gynecol Scand, 1992 etc)

アンドロゲン不応症は、アンドロゲン不応の程度により病型が分かれる。

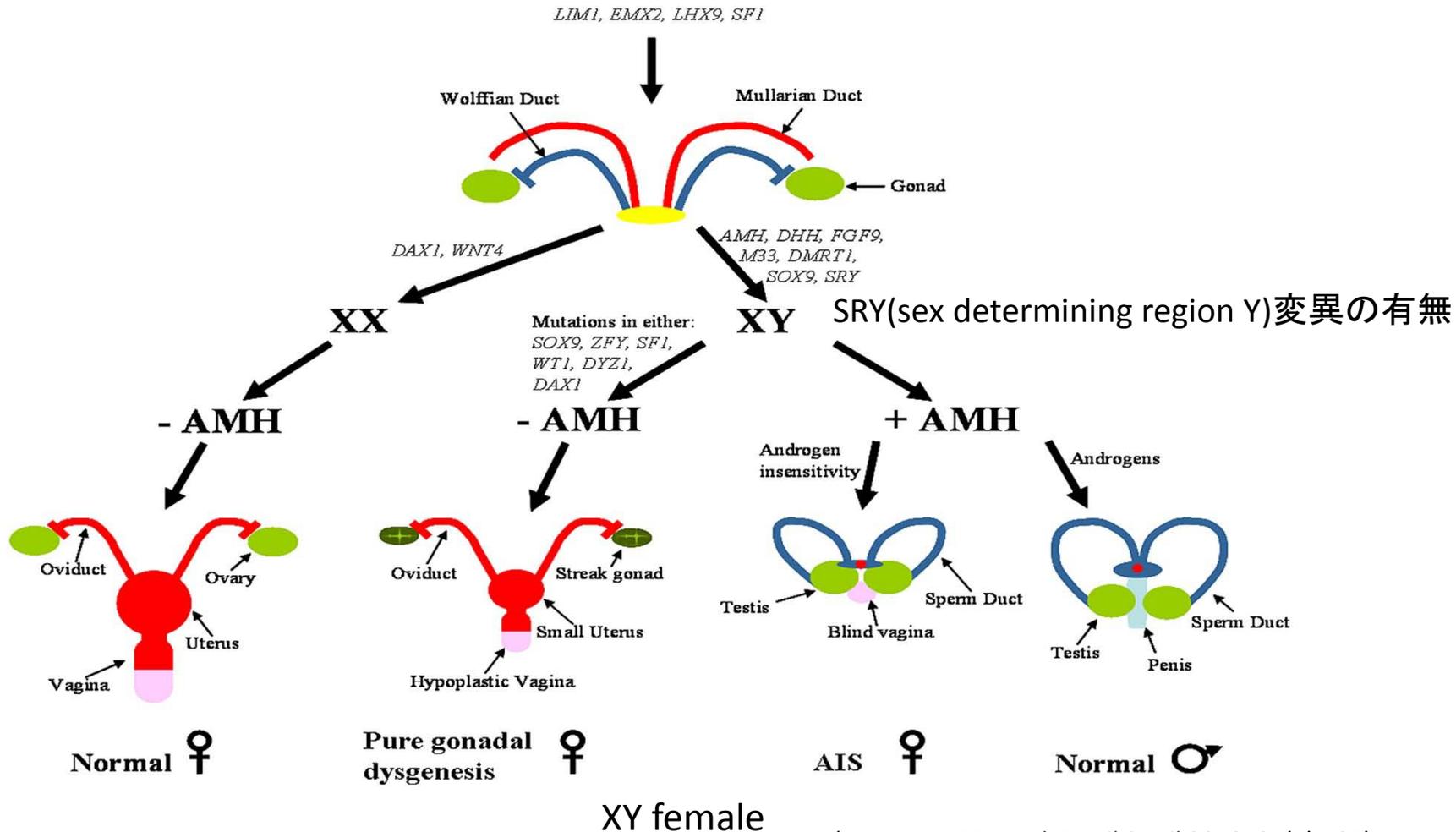
Complete AIS: complete female

Partial AIS: ambiguous genitalia

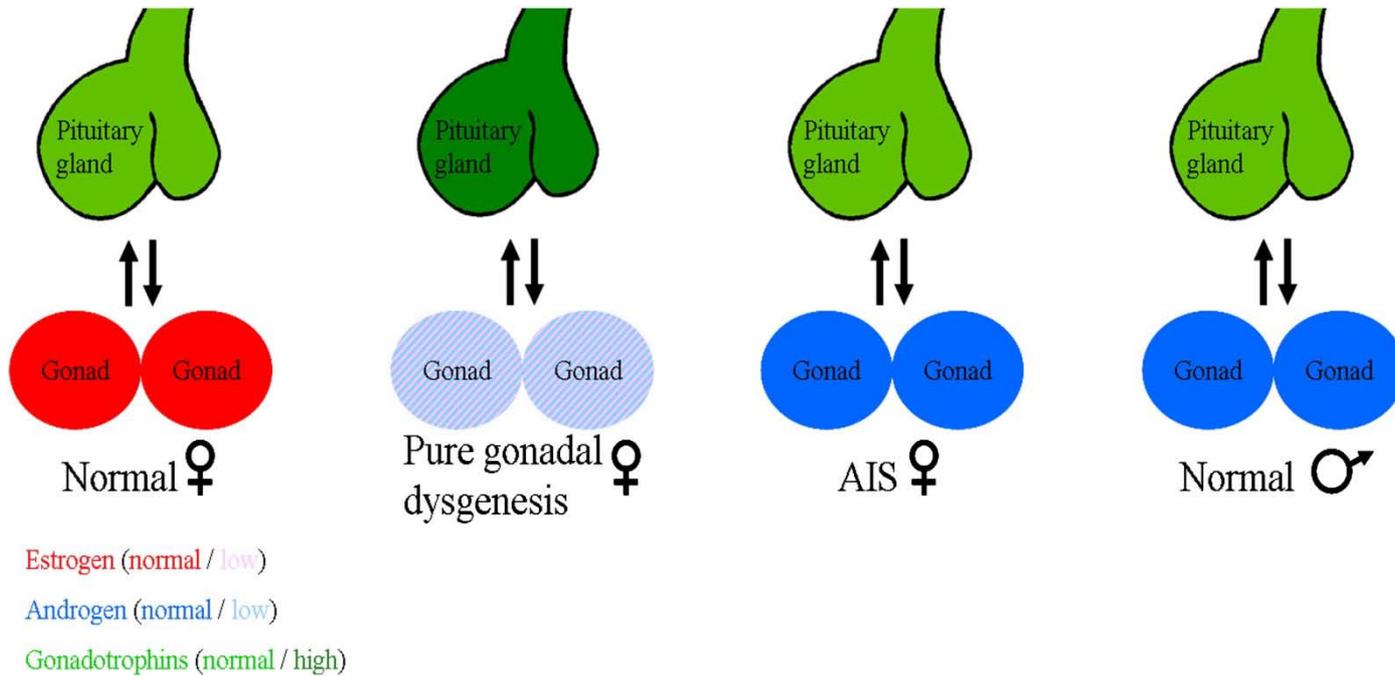
Minor AIS: infertile male

性ステロイド欠如のため、骨粗鬆症や心血管疾患のリスクがある。

Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症 (内外性器の分化)



Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症 (ホルモン分泌)



Pure gonadal dysgenesisとアンドロゲン不応症

	性腺の特徴	性管の特徴
アンドロゲン不応症	正常精巣	ウォルフ管
Pure gonadal dysgenesis	Streak gonads (ovarian stroma or Undifferentiated stroma)	ミュラー管
Mixed gonadal dysgenesis	Streak gonad + Dysgenetic/normal testis	ミュラー管(発育不良)
Partial gonadal dysgenesis	Dysgenetic testis (bilateral)	ミュラー管+ウォルフ管

Mixed gonadal dysgenesis: XY以外の核型も存在する(45,X/46,XY、モザイク、など)
外陰表現型は、男性型、不明瞭、女性型

XY femaleにおける腫瘍発生

	アンドロゲン不応症	Pure gonadal dysgenesis
腫瘍の種類	Seminoma 他にTeratoma Testicular tubular adenoma	Gonadoblastoma Dysgerminoma
好発年齢、頻度	30歳代後半～50歳代前半 3.6%(25歳), 33%(50歳) Partial type > Complete type	30% (46%, 75%の報告もあり) 年齢とともに上昇
対応	思春期を過ぎてから摘出 (性ステロイド産生あり)	診断が確定しだい摘出 (性ステロイド産生なし)

ターナー症候群

- ・2,500女児に1人の頻度。
- ・第二次性徴の認められる例は、45,Xで14%、モザイクで32%。
- ・思春期の過程を完了する例は、約10%。
- ・自然に妊娠が成立する例は、2%。
- ・腹腔鏡による生検で卵胞が検出される例は、26%。
モザイク、FSH低値、AMH高値、
思春期が自然に発来したもの、初経が自然に発来したもの

ターナー症候群の妊娠

高い流産率

ターナー症候群女性の妊娠は、大動脈解離のリスクのためにハイリスク妊娠となる。

Turner syndrome is a relative contraindication for pregnancy, and patients should be encouraged to consider alternatives, such as gestational surrogacy or adoption.

(Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2012; 97(2):282-284)

ターナー症候群へのホルモン補充

Age	Suggestions
10-11	自然の思春期発来を観察。Tanner stagingと血中FSH値で。
12-13	自然の発来がなくFSH上昇があれば、low dose E ₂ を開始。
12.5-15	E ₂ 用量を漸増し、約2年かけて成人の用量に達せしめる。
14-16	周期的なP投与を開始。E ₂ 単独投与で2年経過、または破綻出血が起きた時
14-30	成人用量のKaufmann療法を30歳まで続ける。
30-50	低用量HRTで十分に骨粗鬆症を予防できる。CEE 0.625mg/day相当。
50<	HRTを行うか否かは他の閉経後女性と同等に考慮。

(The Turner Syndrome Consensus Study Group: J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):10-25)

実際の投与方法 (日本小児内分泌学会薬事委員会: 日本小児科学会雑誌 2008; 112(6):1048-1050)

1) エストラジオール貼付剤(エストラナテープ) 2) 結合型エストロゲン(プレマリン)

1/8枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/10錠 1日1回 6~12か月

1/4枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/4錠 1日1回 6~12か月

1/2枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1/2錠 1日1回 6~12か月

1枚 2日ごとに貼り替え 6~12か月

1錠 1日1回 6~12か月

最大量で6か月投与、または破綻出血があればKaufmann療法へ移行。

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism) = CHH (IHH)

ゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下である。

男性では、4,000～10,000人に1人

女性では、男性よりも2倍以上少ない、とされている。

分類と頻度

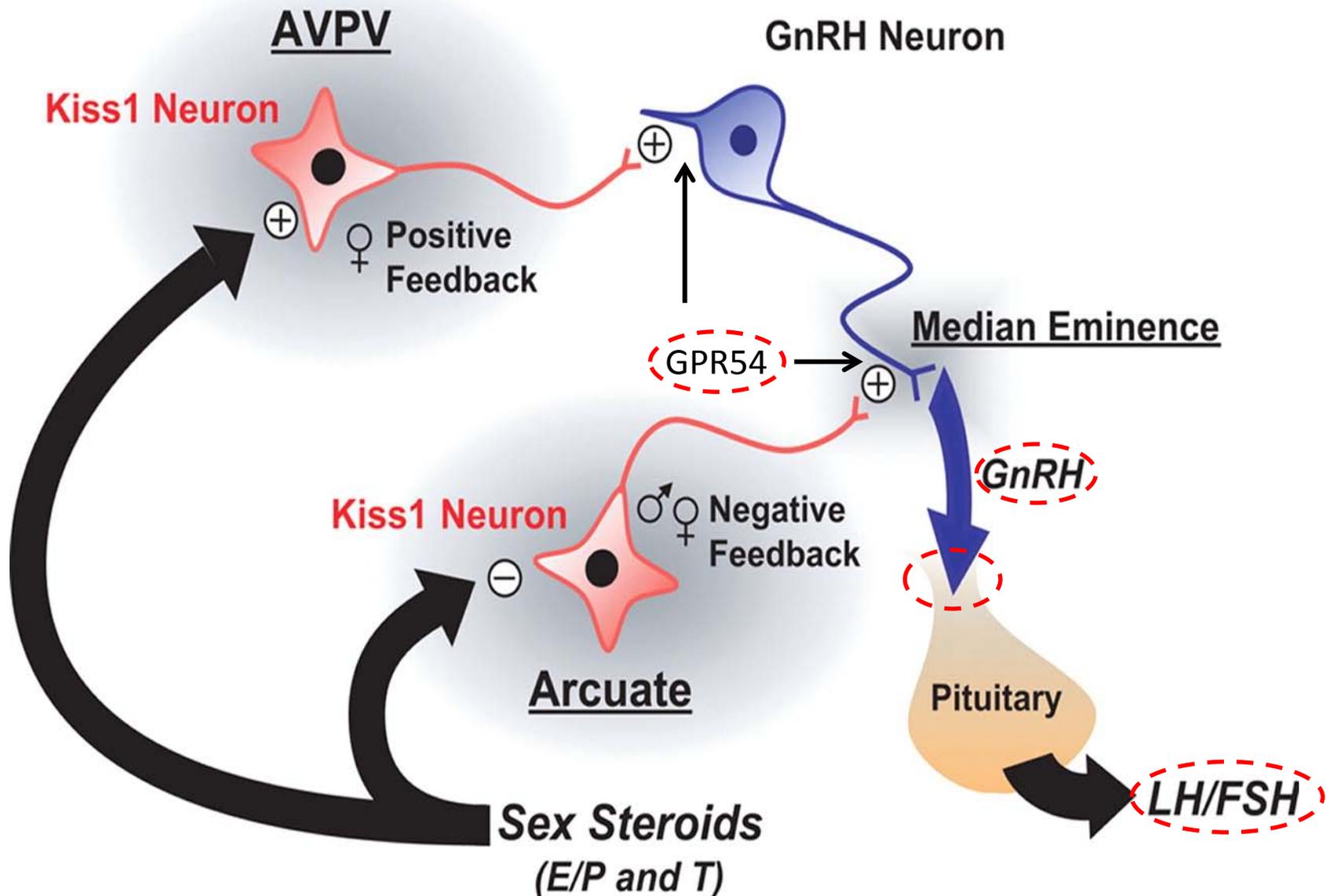
Normosmic non-syndromic CHH	51%
Kallmann's syndrome	41%
Syndromic CHH and adrenal hyperplasia with DAX1 mutations CHH multiple pituitary deficiencies associated with PROP1 mutations CHARGE syndrome Bardet Biedl syndrome Prader-Willi syndrome etc	8%

(Brioude F, et al: Eur J Endocrinol 2010; 162:835-851)

Normosmic non-syndromic CHHの原因

(site of mutation)

1. GnRH receptor (GnRHR)
2. G protein-coupled receptor 54 (GPR54)
3. Neurokinin B (NKB)
4. GnRH1
5. Gonadotropin



(Gottsch MI, et al: Mol Cell Endocrinol 2006; 254-255:91-96 改变)

Syndromic CHHの原因となる遺伝子

遺伝子	KAL 1	FGFR 1	PROK 2	PROKR 2	CHD 7	FGF 8
遺伝形式	X連鎖劣性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体劣性	不明	常染色体優性
随伴症状	片側腎欠損	口唇口蓋裂、歯牙欠損	痙攣、睡眠障害	痙攣、睡眠障害	CHARGE症候群	口唇口蓋裂、色盲

FGF: fibroblast growth factor

FGFR: fibroblast growth factor receptor

PROK: prokineticin

PROKR: prokineticin receptor

CHD 7: Chromodomain helicase DNA binding-protein 7

CHARGE: Coloboma of iris, Heart malformation, Atresia of nasal choanae, Retardation of growth and development, Genitourinary anomaly, Ear anomaly

CHH (IHH)の治療

(1) Kaufmann療法(妊娠希望のない場合)

(2) 排卵誘発

	GnRH療法	Gonadotropin療法
GnRHR異常	無効(軽症例では有効)	有効
GPR54異常	有効	有効
NKB異常	有効	有効
GnRH1異常	有効	有効
Gonadotropin異常	無効	有効
Kallmann syndrome	無効～有効	有効

実際は、Gonadotropin療法が行われることが多い。

GnRH療法は、GnRH(ヒポクライン)を律動的(パルス)に注入するので、生理的状态に近く、過剰刺激のリスクが小さい



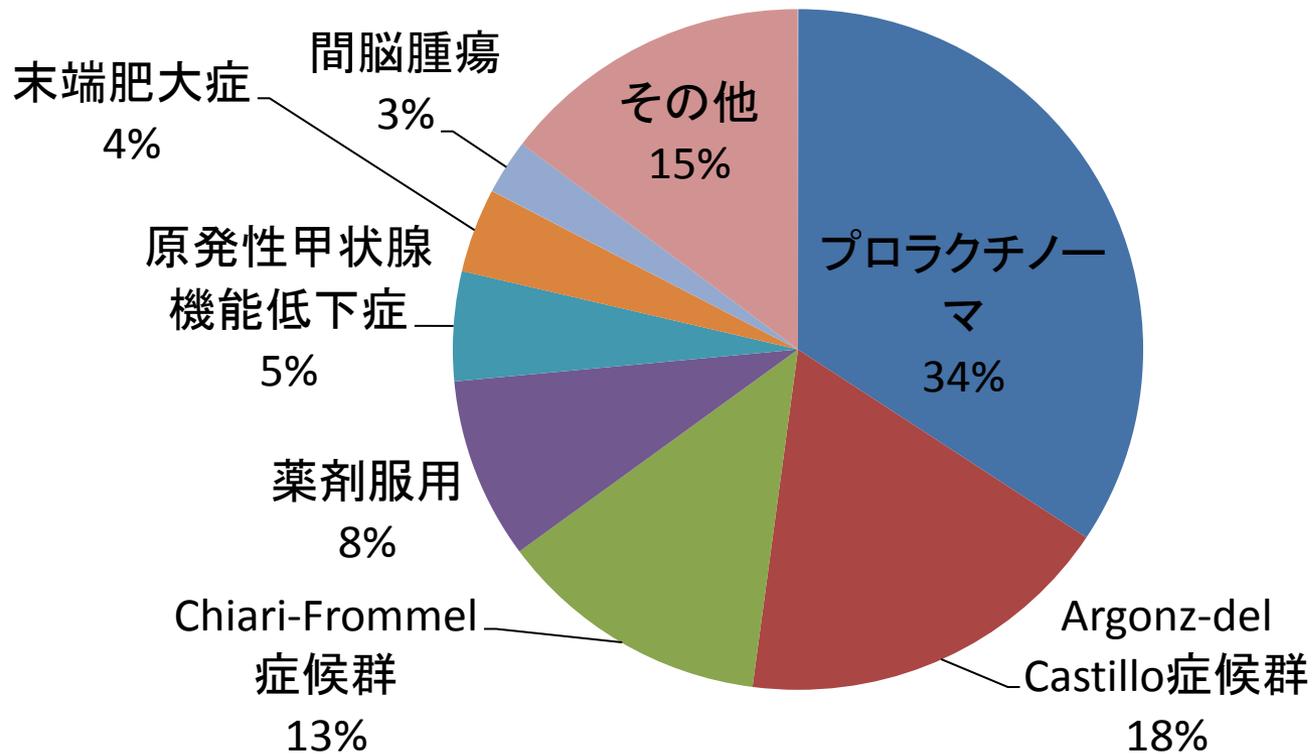
Pituitary causes of amenorrhea

Tumor	Prolactinoma
	Other hormone-secreting pituitary tumors
	Nonfunctional tumors (craniopharyngioma)
	Metastatic tumors
Space-occupying lesions	Empty sella syndrome
	Arterial aneurysm
Pituitary necrosis	Postpartum pituitary necrosis (Sheehan syndrome)
	Panhypopituitarism
Systemic inflammatory disease	Sarcoidosis
	Hemochromatosis
Other	Pituitary stalk interruption syndrome
	Ectopic location of the posterior pituitary

Pituitaryに原因あるものとしては、Hyperprolactinemiaが最も多い。
(Primary hypothyroidismに注意)

高プロラクチン血症の原因

高プロラクチン血症の原因別頻度(N=1112)



(厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班、1982)

プロラクチンの分泌調節

PIF (prolactin-inhibiting factor)

dopamine

GABA (γ -aminobutyric acid)

PRF (prolactin releasing factor)

TRH (thyrotropin-releasing hormone)

VIP (vasoactive intestinal peptide)

PHI (peptide histidine isoleucine)

serotonin

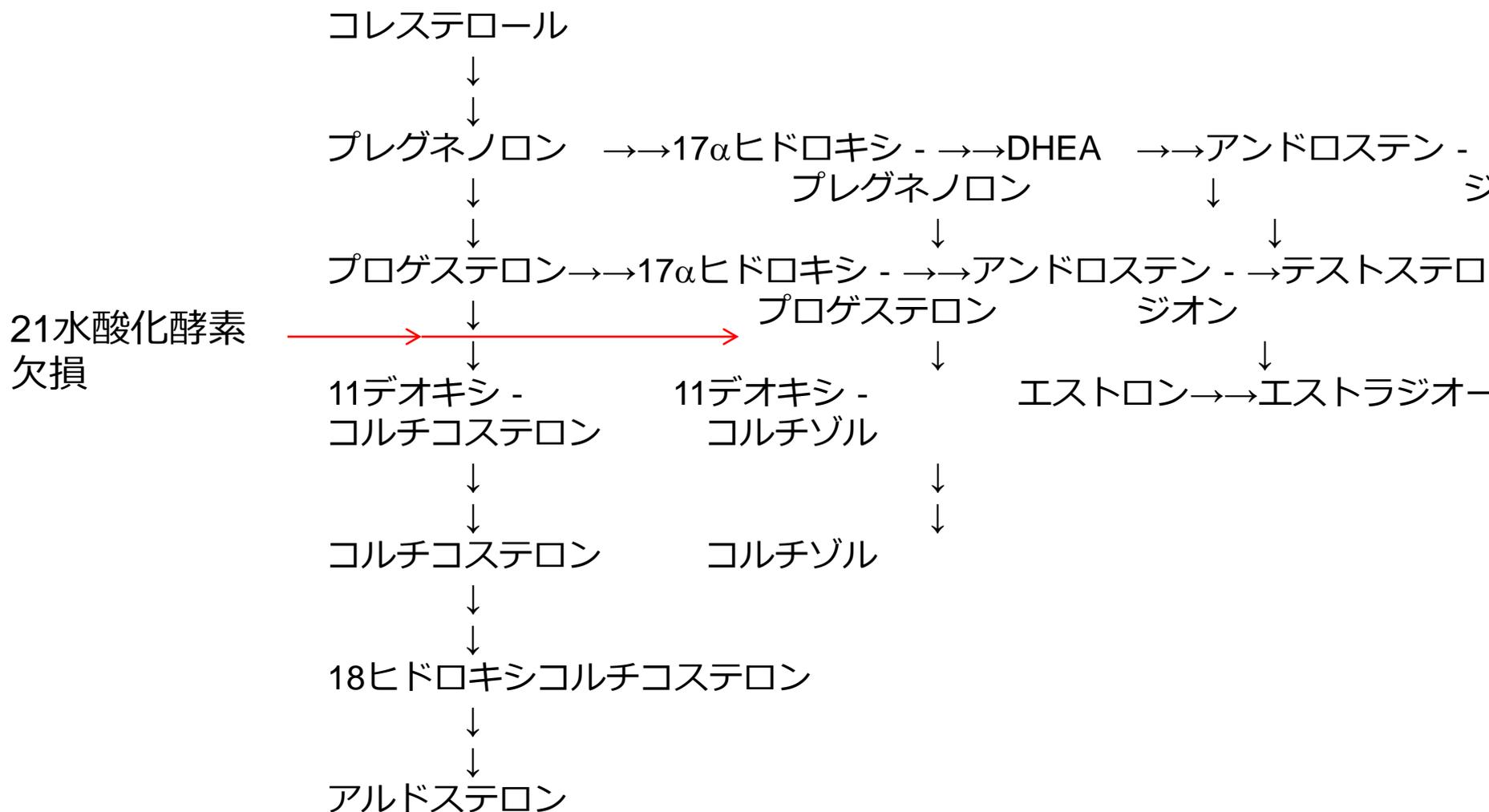
opioid peptides

主たる分泌促進因子は不明のままであった。

Prolactin-releasing peptide (PrRP) の発見(1998)

主要な分泌促進因子??

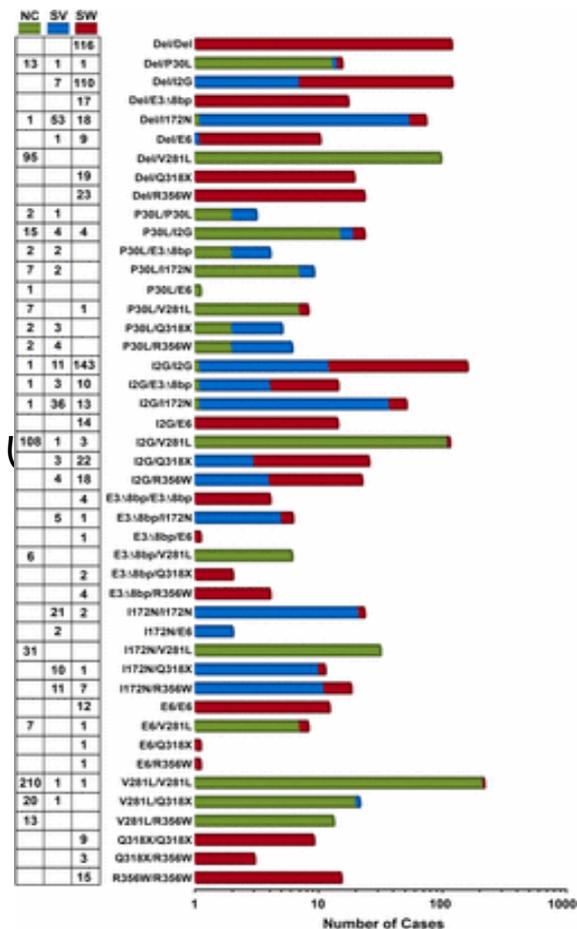
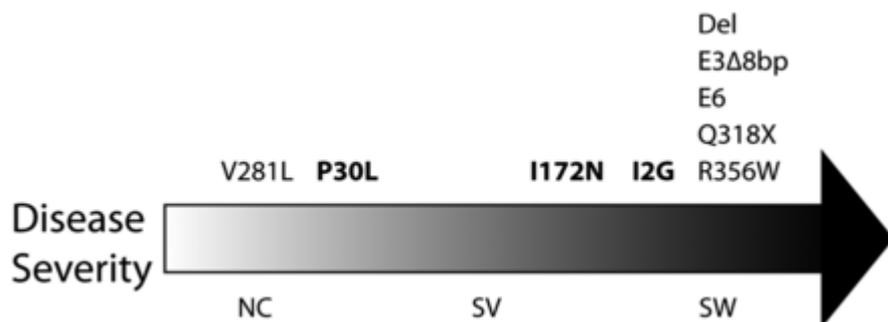
先天性副腎過形成症 (CAH)



先天性副腎過形成症 (CAH)

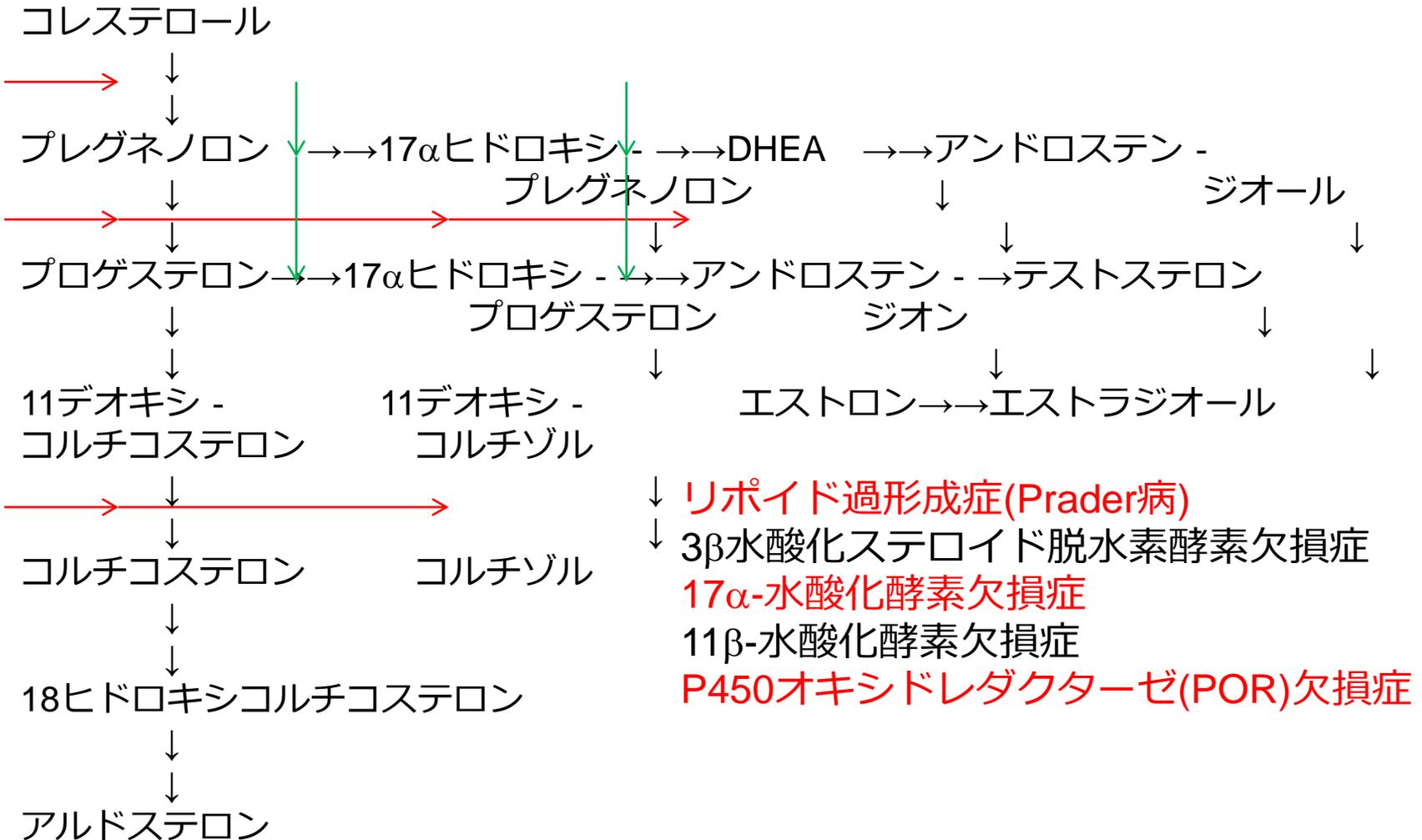
21水酸化酵素欠損症

- CAHの90%以上を占める
- 1.5~2万人に1人の頻度
- 常染色体性劣性遺伝
- 新生児マススクリーニングの対象、
17-OHP高値により診断
- 3つの病型、軽症から順に、非古典型(NC) –
単純男性化型(SV) – 塩喪失型(SW)
- 原因として、さまざまな遺伝子の変異が知られている
- 重症例は、幼時に診断され、
手術を受けている場合が多い。



(New MI, et al: PNAS 2013; 110(7):2611-2616)

その他のCAH



その他

卵巣腫瘍により原発性無月経となっているもの
granulosa cell tumor

(Kota SK, et al: Indian J Endocrinol Metab 2012; 16(5):836-839)

(Adachi T, et al: J Obstet Gynaecol Res 2012; 38(3):597-600)

mucinous cystadenoma (non-functional)

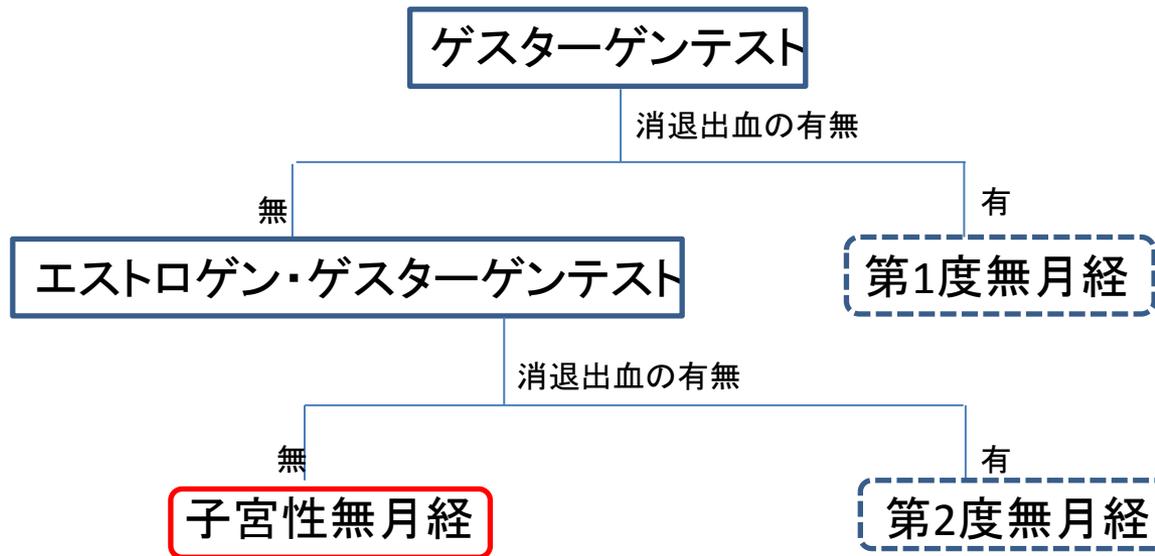
(Thomas RL, et al: Obstet Gynecol 2012; 120(2 Pt2):473-476)

Leydig cell tumor (progesterone-secreting, normal sized)

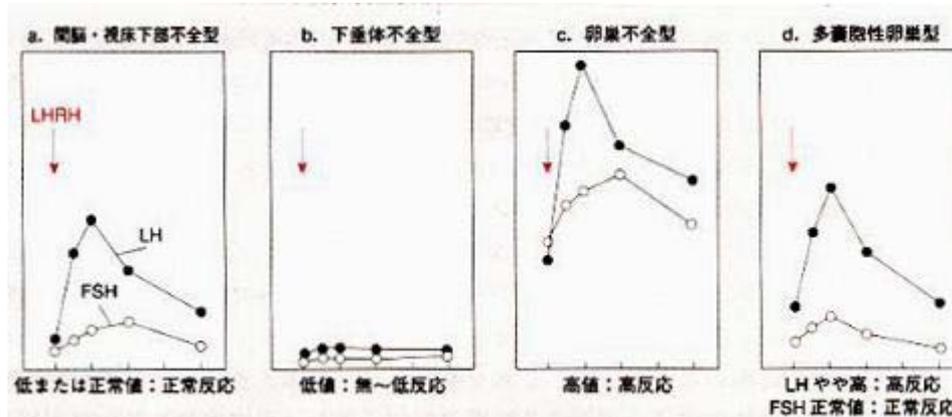
(Bry-Gauillard H, et al: Fertil Steril 2008; 90(4):1198,e1-e5)

いずれも腫瘍摘出により、ゴナドトロピン値が正常化し、初経をみる。

続発性無月経



GnRHテスト



続発性無月経と稀発月経

稀発月経：月経周期が延長し、39日以上で発来
(続発性無月経の軽症とみることもできる)

体重減少性無月経
多嚢胞性卵巣症候群

どちらも、まず食事など、生活習慣の改善

専攻医教育プログラム7 排卵誘発法

滋賀医科大学
木村文則

WHOによる排卵障害の分類

	Group 1	Group 2	Group 3
障害のメカニズム	視床下部・下垂体機能不全	視床下部・下垂体機能低下	卵巣不全 (卵胞を認めず)
LH、FSHレベル	↓ ↓ ↓	正常(PCOSではLH>FSH)	↑ ↑
E2rベル	↓ ↓	正常	↓ ↓
頻度	高い	最も高い	まれ
P test	反応なし	反応あり	反応なし
E+P test	反応あり	反応あり	反応あり
古典的分類	第Ⅱ度無月経	第1度無月経	第Ⅱ度無月経
主な診断名	視床下部性無月経	視床下部性、PCOS	早発卵巣不全
治療	ゴナドトロピン	クロミフェン、ゴナドトロピン	治療なし

中枢性排卵障害

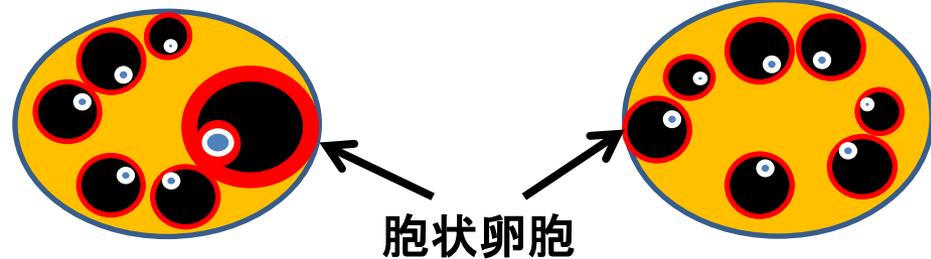
第Ⅰ度無月経
無排卵周期症
稀発月経

第Ⅱ度無月経

• 卵胞発育

中等度以上

小卵胞のみ
あるいは無し



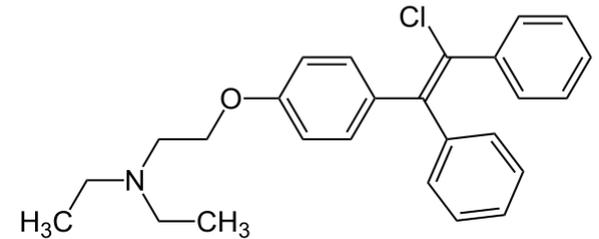
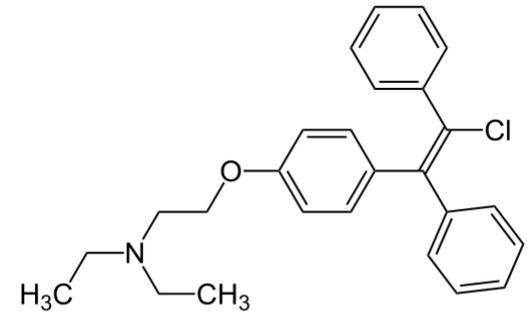
• 排卵誘発法

クロミフェン、Gn

Gn、
(GnRHパルス)

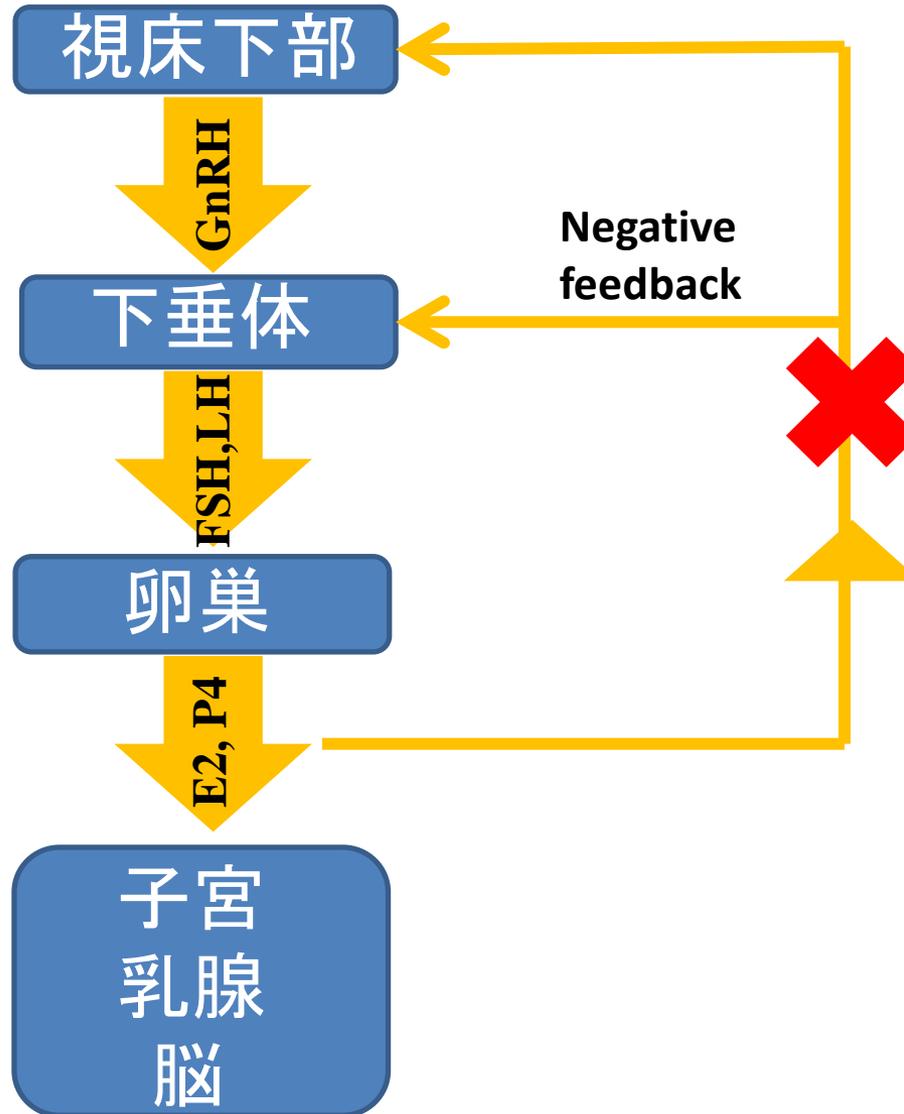
クロミフェン

- クロミフェンクエン酸塩 (CC)
- エストロゲン作用が弱い
生体内では抗エストロゲン作用
- 視床下部で内因性エストロゲンと競合拮抗
GnRH分泌を促進
- en-CCとzu-CC 2種類の光学異性体が含有されている



クロミフェンの作用機序

Negative feedback
が遮断されるため、
GnRH、FSH、LHの
分泌を促進



CCは、エストロゲンの
視床下部、下垂体への
negative feedbackを
遮断

クロミフェン使用の実際

- 適応

第1度無月経となる病態、無排卵周期症、
稀発月経

- 使用方法

クロミッド[®]、セロフェン[®] (50mg)

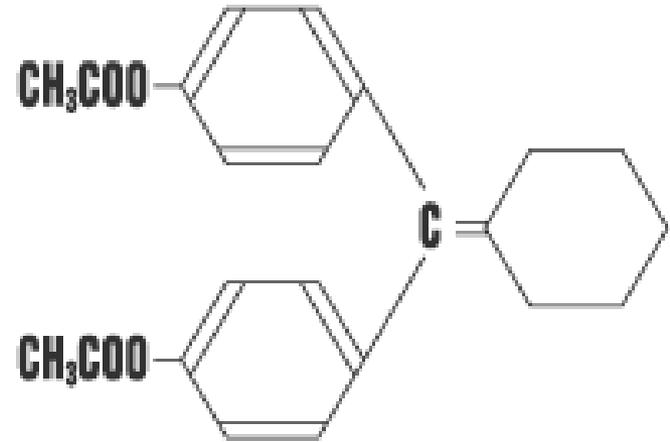
1-3錠 分1-3 月経or消退出血5日目から5日間

- 効果

月経のパターン	排卵率	妊娠率	多胎率	OHSS発生率
無排卵周期症	70-90 % 75.0%	25-30 %	4-6 %	1-3%
第1度無月経	50-70 % 56.3%	25-30 %	4-6%	1-3%

シクロフェニル

- CCと同様の作用機序
- 排卵作用はやや劣る
 - 第1度無月経 39.6%
 - 無排卵周期症 62.4%
- 頸管粘液の分泌抑制が少ない
- 双胎の頻度が低い 2-3%



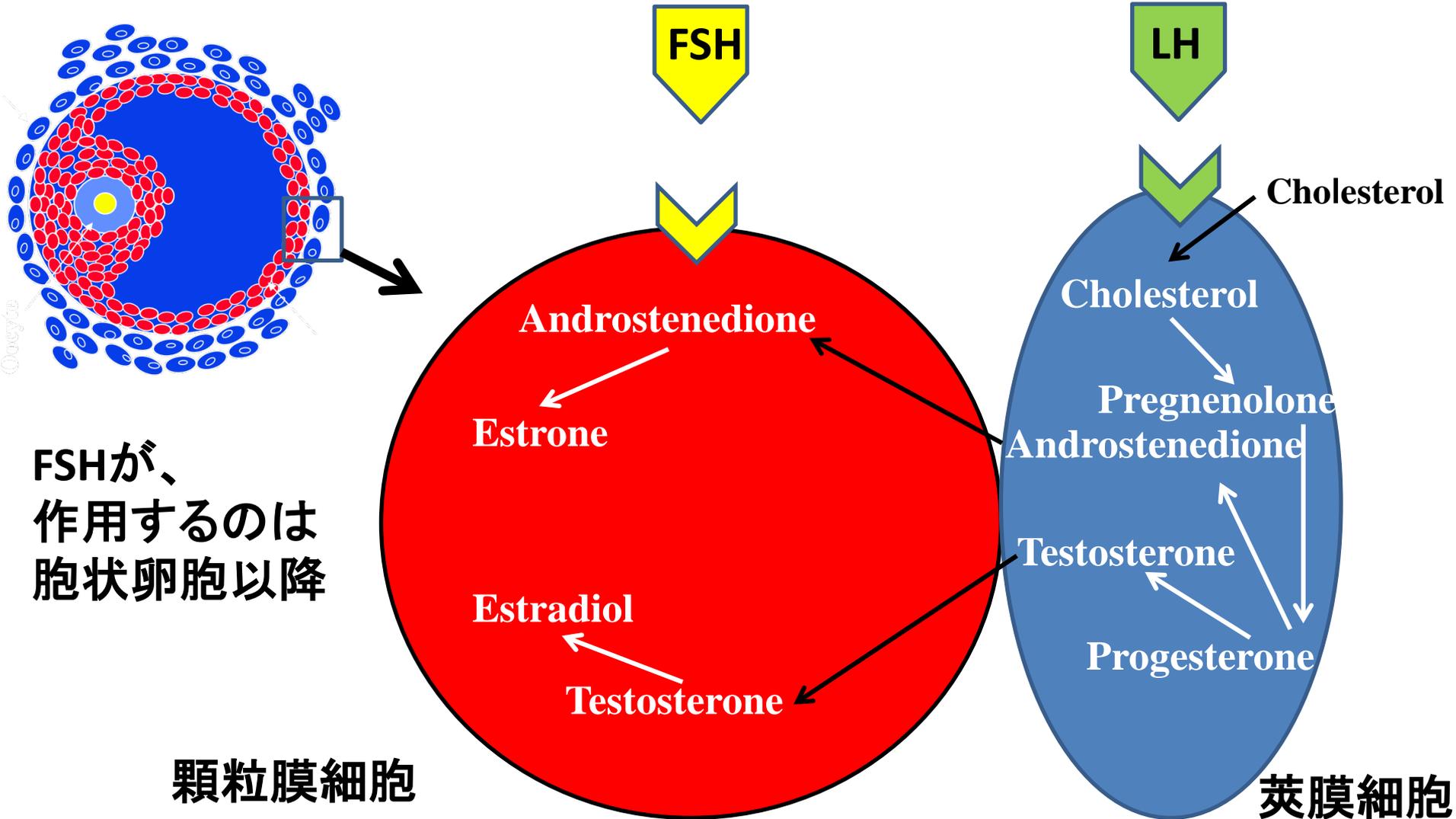
使用方法 1日400-600mg(4-6錠)を2~3回に分けて
5-10日間投与

ゴナドトロピン(Gn)

- 性腺刺激ホルモン
- 下垂体性とヒト絨毛性がある
- 卵胞発育には下垂体性Gn(FSH or hMG)を使用し、
排卵惹起にはヒト絨毛性Gn(hCG)を用いる
- 一般に排卵誘発のためのゴナドトロピン製剤とは、
FSHとhMGを指す

ゴナドトロピンの作用機序

Two cell two gonadotropin theory



ゴナドトロピン療法

- 適応

クロミフェン無効の第Ⅰ度無月経と無排卵周期症
第Ⅱ度無月経

- 使用方法

- ①月経5日目からhMG/FSH 製剤50-225単位を
連日または各日に投与
- ②週2-3回の診察
- ③主席卵胞18mm径となればhCG 5000単位投与
- ④16mm以上の卵胞が4個以上ならhCGキャンセル
- ⑤黄体賦活(高エストロゲンの影響)

ゴナドトロピン療法 多胎率

15mm以上の卵胞数	治療周期	妊娠数	妊娠率 (%)	出生数	多胎	多胎率 (%)
1	277	47	17.1	39	2	5.1
2	77	20	26.0	17	2	11.7
3	32	11	34.4	10	2	20.0
>3	19	5	26.3	4	2	50.0

(Internal report. Loumaye et al. 1995)

FSH低用量漸増療法

1. 初期投与量**50または75単位**/日（特に第1周期）
2. 初期投与量を**7日間**または14日間維持する
3. 増量する場合は**初期投与量の1/2**を加える
4. 卵胞計測は投与開始の1週間後，その後は週に2～3回程度
5. 1cm を超えた卵胞の発育速度は1日2mm 程度と予測する
6. 16mm を超えた卵胞数が4個以上の場合にはhCG をキャンセルする

（松崎利也 日産婦誌 2009）

生殖補助医療

Assisted reproductive technology ; ART

兵庫医科大学 産科婦人科学講座
兵庫医科大学病院 生殖医療センター

柴原浩章

生殖補助医療 (ART)

- 一般に体外受精・胚移植 (IVF-ET)、卵細胞質内精子注入・胚移植 (ICSI-ET)、および凍結・融解胚移植等の不妊症治療法の総称である。
- 本邦では1983年にARTが導入され、以後現在までにARTにより30万人以上の児が誕生している。

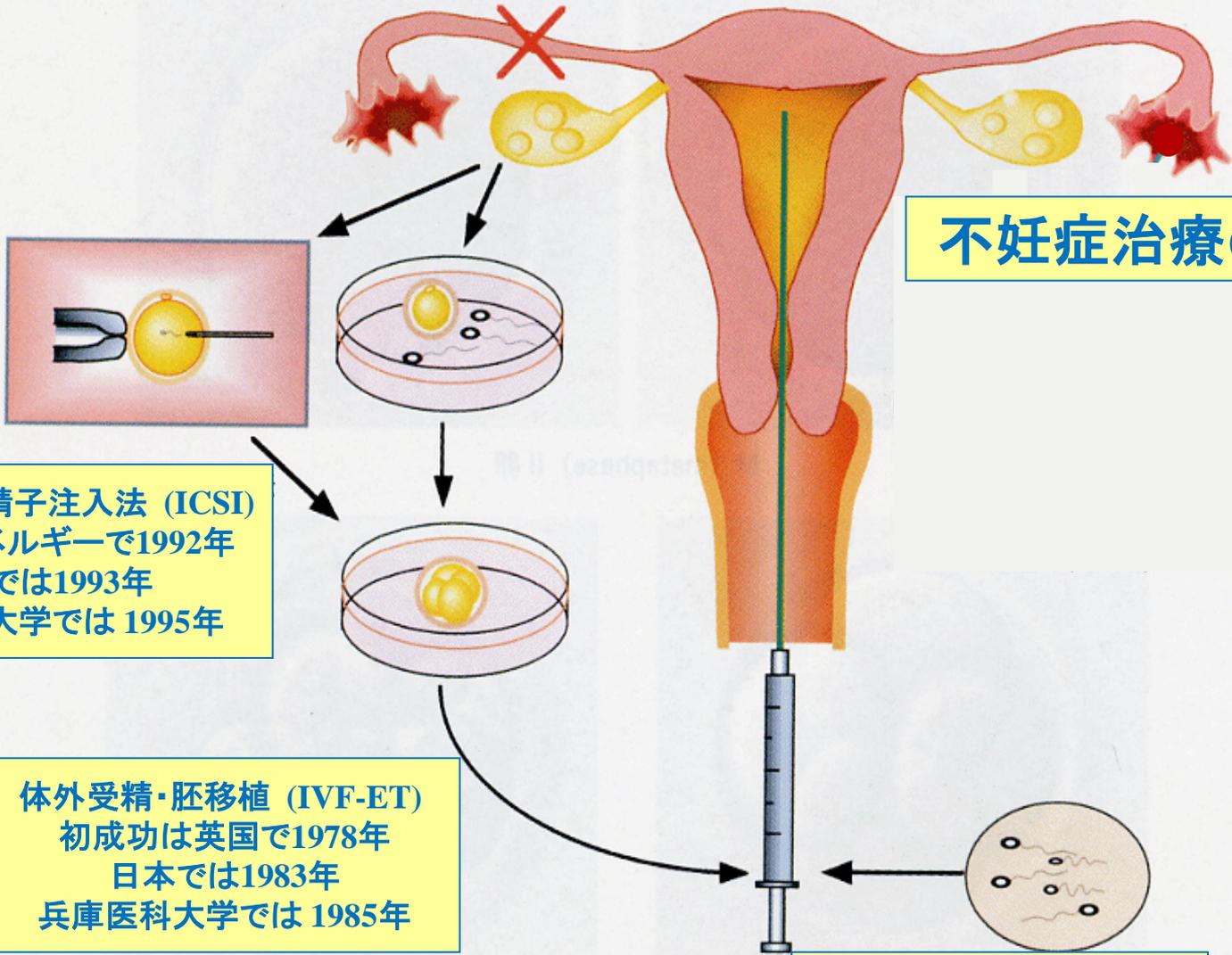
不妊症治療の主役

卵細胞質内精子注入法 (ICSI)
初成功はベルギーで1992年
日本では1993年
兵庫医科大学では1995年

体外受精・胚移植 (IVF-ET)
初成功は英国で1978年
日本では1983年
兵庫医科大学では1985年

人工授精 (AIH) 1799年~

主な生殖補助医療 (ART)



ARTの適応

■ IVFの適応

- 1) 両側の卵管閉塞による卵管性不妊症
- 2) 男性不妊症
- 3) 精子不動化抗体による免疫性不妊症
- 4) 原因不明不妊症

■ ICSIの適応

- 1) IVFによる受精障害 (多くは重度の男性不妊症)
- 2) 精巣精子あるいは精巣上体精子によるART

ARTの発展

- | | | |
|------|---|--|
| 1978 | 世界で初めてヒトのIVF-ETで妊娠・分娩に成功 (イギリス) | Steptoe & Edwards |
| 1980 | オーストラリアでIVF-ETによる妊娠・分娩に成功 | Lopata et al. |
| 1981 | 米国でIVF-ETによる妊娠・分娩に成功 | Jones Jr. et al. |
| 1983 | 日本でIVF-ETによる妊娠・分娩に成功
胚凍結後移植による妊娠・分娩に成功 | 鈴木雅洲 ほか
Trounson et al. |
| 1984 | GnRH agonistを卵巣刺激に応用 | Porter et al. |
| 1985 | 経膈エコーを採卵に応用 | Wikland et al. |
| 1988 | MESAで獲得した精巣上体精子による妊娠・分娩に成功
SUZIによる妊娠・分娩に成功 | Patrizio et al.
Ng et al. |
| 1990 | 胚ガラス化凍結後移植による妊娠・分娩に成功 | Gordts et al. |
| 1992 | ICSIによる妊娠・分娩に成功 | Palermo et al. |
| 1995 | TESEで獲得した精巣精子による妊娠・分娩に成功 | Devroey et al. |
| 1998 | GnRH antagonistを卵巣刺激に応用
胚盤胞培養法の確立 | Itskovitz-Eldor et al.
Gardner et al. |
| 1999 | ガラス化凍結卵子による妊娠に成功 | Kuleshiva et al. |

Edwards博士 & Steptoe博士の偉業に対し、ノーベル医学生理学賞が授与される (2010年)

366

THE LANCET, AUGUST 12, 1978

Letters to the Editor

BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO

SIR,—We wish to report that one of our patients, a 30-year-old nulliparous married woman, was safely delivered by caesarean section on July 25, 1978, of a normal healthy infant girl weighing 2700 g. The patient had been referred to one of us (P.C.S.) in 1976 with a history of 9 years' infertility, tubal occlusions, and unsuccessful salpingostomies done in 1970 with excision of the ampullae of both oviducts followed by persistent tubal blockages. Laparoscopy in February, 1977, revealed grossly distorted tubal remnants with occlusion and peritubal and ovarian adhesions. Laparotomy in August, 1977, was done with excision of the remains of both tubes, adhesiolysis, and suspension of the ovaries in good position for oocyte recovery.

Pregnancy was established after laparoscopic recovery of an oocyte on Nov. 10, 1977, in-vitro fertilisation and normal cleavage in culture media, and the reimplantation of the 8-cell embryo into the uterus 2½ days later. Amniocentesis at 16 weeks' pregnancy revealed normal α -fetoprotein levels, with no chromosome abnormalities in a 46 XX fetus. On the day of delivery the mother was 38 weeks and 5 days by dates from her last menstrual period, and she had pre-eclamptic toxæmia. Blood-pressure was fluctuating around 140/95, œdema involved both legs up to knee level together with the abdomen, back, hands, and face; the blood-uric-acid was 390 $\mu\text{mol/l}$, and albumin 0.5 g/l of urine. Ultrasonic scanning and radiographic appearances showed that the fetus had grown slowly for several weeks from week 30. Blood-œstriol and human placental lactogen levels also dropped below the normal levels during this period. However, the fetus grew considerably during the last 10 days before delivery while placental function improved greatly. On the day of delivery the biparietal diameter had reached 9.6 cm, and 5 ml of amniotic fluid was removed safely under sonic control. The lecithin: sphingomyelin ratio was 3.9:1, indicative of maturity and a low risk of the respiratory-distress syndrome.

We hope to publish further medical and scientific details in your columns at a later date.

Department of
Obstetrics and Gynaecology,
General Hospital,
Oldham OL1 2JH

University Physiology Laboratory,
Cambridge CB2 3EG

P. C. STEPTOE

R. G. EDWARDS

The classification of phenomena according to the Registrar General's social classes was a useful procedure when introduced in the 1911 Census and in later medical studies. For instance, it was used to demonstrate neatly and clearly an association between socioeconomic disadvantage and infant ill-health and death. In other words higher rates of infant mortality were associated with evils indicated roughly by the social-class classification which indicated lack of education, poverty, poor housing, hygiene, and nutrition, and so on. This association of low incidence in the professional classes and high incidence in the unskilled was found in many other conditions (e.g., tuberculosis).

Since 1911 jobs have tended to be reclassified because of the illness experienced by those who do them, so statements drawing on the system have tended to become circular. Moreover, socioeconomic changes have rendered the classification less useful. What were often virtually hereditary occupational castes in 1911 (e.g., mining, fishing, and farming) have now so changed that people may be employed in them for only short periods. Mobility, both within and between classes, is common. Income gaps have closed—e.g., in 1948 a consultant in the N.H.S. without a merit award was paid 5 times as much as a coalminer, whereas now, making similar allowances for income tax and other deductions, the differential is 2–2½. Differences in education and skill often remain, especially between social classes IV and V and the rest, and it is often these and the ideologies that accompany them that determine the life-style of the different groups.

Some people have suggested that social-class classification asserts differences which have their origins at conception, and we suspect that this is what Reid et al. are on about, though their paper is not clear on this point. This view, once confidently held by the more favoured members of society, can no longer be entertained. A more plausible statement is that social class is a classification of occupations which put their mark on their members in all sorts of obvious and in many subtle ways. For example, there is indeed a social-class association with cervical cancer but it is not as marked as associations between, for instance, the incidence of cervical cancer and early, frequent, and varied experience of sexual intercourse. What a social-class classification can never do is lend itself to pre-conception. True, medical students will become classified to social class I, provided they pass their exams, but future membership of a profession cannot have any bearing on a protein ratio in sperm. This Aristotelean way of thinking was abandoned by science centuries ago.

How a social-class classification is carried out is important, but Reid et al. give insufficient details of their method. For instance the U.K. subjects are said to have been classified "using



Robert Edwards (pictured in 1989) overcame a series of obstacles to make *in vitro* fertilization a reality.

AWARDS

Baby boom bags Nobel prize

UK pioneer of *in vitro* fertilization wins medicine honour.

BY ALISON ABBOTT

Very few scientists can say that four million people are alive because of their work, but Robert Edwards is one of those few. His development of the technique at the heart of that claim—*in vitro* fertilization (IVF)—has won him this year's Nobel Prize in Physiology or Medicine.

To make IVF possible, Edwards had to solve numerous problems in basic biology—some

of which opened the door for embryonic stem-cell research—while facing bitter opposition from churches, politicians and even some of his eminent colleagues at the University of Cambridge, UK. An outgoing yet thoughtful personality who eagerly engaged in public debate, Edwards was hurt by charges that his work was unethical.

But thanks also to his collaboration with another outsider, Patrick Steptoe, an obstetrician at the Oldham and District General

Hospital, the world's first test-tube baby, Louise Brown, was born in 1978. Within five years, 150 test-tube babies had been born worldwide. Since then, IVF has become mainstream, and Edwards and Steptoe have been lauded for helping give life to millions. Had he not died in 1988, Steptoe would probably have shared the prize.

In 2001, Edwards won a Lasker award, which often presages the Nobel. Two years ago he celebrated the 30th anniversary of IVF at a symposium where the impact of this work on many levels of society—biology and medicine, but also law, ethics, the arts and social anthropology—was discussed. At 85, Edwards is now too frail to give interviews, but his wife told the Nobel Foundation of his happiness at receiving the prize. "No other scientist could have transformed so many aspects of our society," says Martin Johnson, one of Edwards's first graduate students and now professor of reproductive sciences at the University of Cambridge.

Edwards began his research career in the early 1950s working on the reproductive biology of mice. After harvesting eggs from female mice, he learned how to coax them, and eggs from other species, to mature and be fertilized in a test tube. He also worked out how to control the timing of the rodents' ovulation—which annoyingly tended to happen at night—by administering certain hormones.

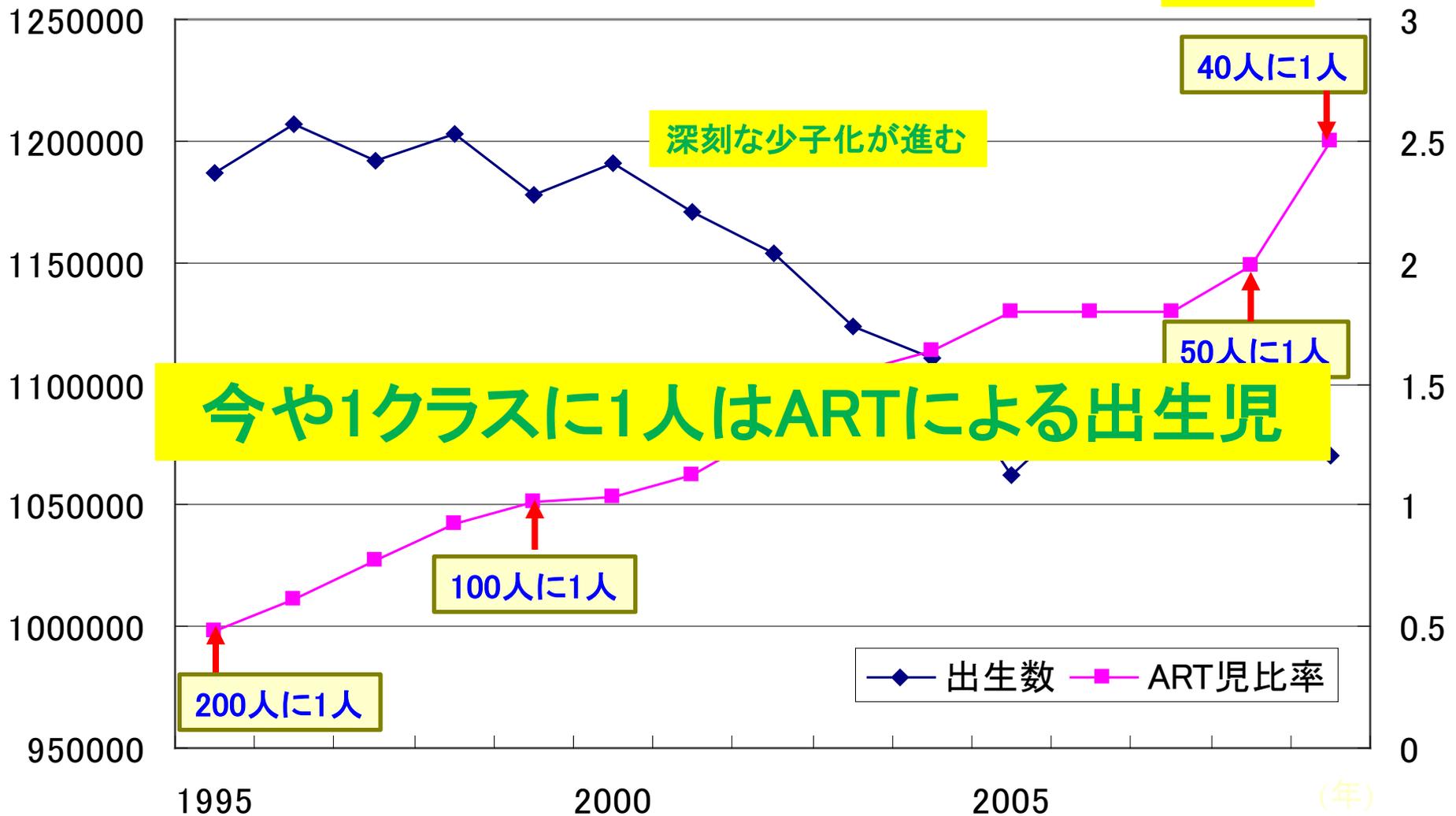
Soon after he joined the National Institute for Medical Research in London in 1958, Edwards began applying his findings, and those of other groups working on reproductive biology, to humans. He acquired slices of human ovaries from surgeons, and from these he isolated immature eggs. He spent two disappointing years failing to coax them to mature *in vitro*, until he realized that the process required at least 24 hours of incubation, not the 12 hours that rodent eggs required. "It is these empirical observations that move science forward," says Ian Wilmut of the MRC Centre for Regenerative Medicine at the University of Edinburgh, UK, who also had to modify the conventional timing of cell incubation to create the first cloned mammal, Dolly the sheep. "These things seem very small in retrospect, but they are critical."

By 1968, Edwards had fine-tuned the maturation of human eggs, learning how to fertilize them with the potential father's sperm and to prod them into forming embryos that could be implanted. Having moved to the University of Cambridge he needed a collaborator to help him apply these techniques in human ▶

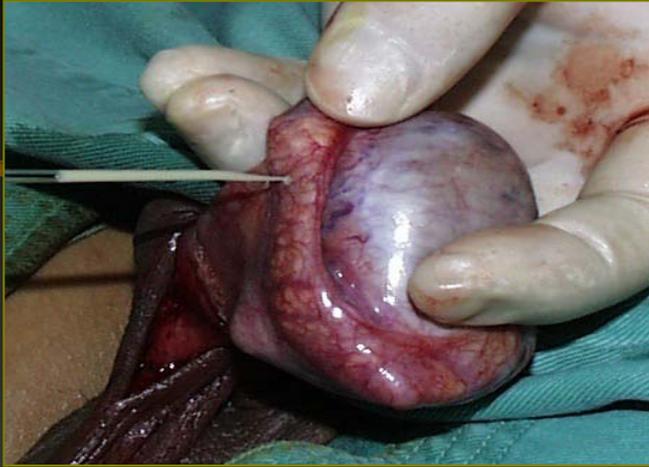
本邦における出生数とART児比率の推移

(人)

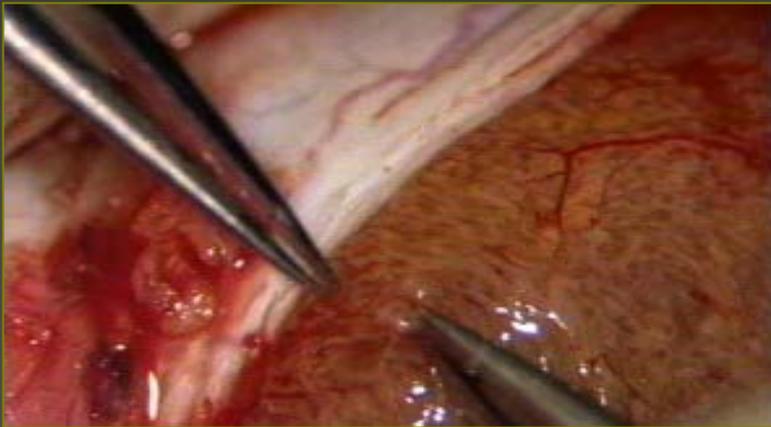
(%)



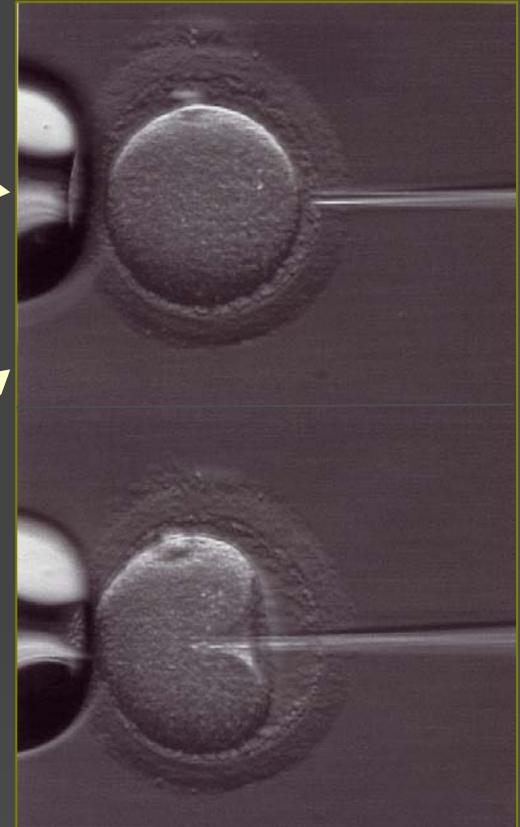
無精子症の不妊治療



MESA: microsurgical epididymal sperm aspiration
(閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣上体精子吸引術)



MD-TESE: microdissection-testicular sperm extraction
(非閉塞性無精子症に対する顕微鏡下精巣内精子採取術)



ICSI
(卵細胞質内精子注入法)

臨床・研究遂行上倫理的に注意すべき事項に関する会告 (日本産科婦人科学会)

最近の社会情勢に鑑み、学会における臨床・研究活動も倫理的観点から十分考慮されたものでなくてはなりません。そのため、既に学会は会告をもって臨床・研究を遂行する際に、倫理的に注意すべき事項に関する見解を公表してきました。ここに会員各位の注意を喚起すること、また便宜のためにそれら見解を改めて一括掲載します。学会は、会員が日常診療を行うにあたり、これらの会告を厳重に遵守されることを要望致します。会告を遵守しない会員に対しては、速やかにかつ慎重に状況を調査し、その内容により定款に従って適切な対処を行います。

生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解 2010年4月改定

「体外受精・胚移植」に関する見解 2006年4月改定

顕微授精に関する見解 2006年4月改定

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解 2010年4月改定

精子の凍結保存に関する見解 2007年4月

「XY精子選別におけるパーコール使用の安全性に対する見解」の削除について 2006年4月

「非配偶者間人工授精」に関する見解 2006年4月改定

ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解 2013年6月改定

死亡した胎児・新生児の臓器等を研究に用いることの是非や許容範囲についての見解 1987年1月

出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解 2013年6月改定

「生殖補助医療における多胎妊娠防止」に関する見解 2008年4月

「ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲」についての見解 1998年10月

「着床前診断」に関する見解 2010年6月改定

代理懐胎に関する見解 2003年4月

胚提供による生殖補助医療に関する見解 2004年4月

体外受精・胚移植に関する見解

体外受精・胚移植(以下,本法と称する)は,不妊の治療,およびその他の生殖医療の手段として行われる医療行為であり,その実施に際しては,わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し,本法の有効性と安全性を評価した上で,これを施行する。

1. 本法は**これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低い**と判断されるもの,および本法を施行することが,**被実施者またはその出生児に有益であると**判断されるものを対象とする。
2. **実施責任者**は日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり,専門医取得後,不妊症診療に2年以上従事し,日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植の臨床実施に関する登録施設(注)において1年以上勤務,または1年以上研修を受けたものでなければならない。また,**実施医師,実施協力者**は,本法の技術に十分習熟したものとする。
3. 本法実施前に,被実施者に対して本法の内容,問題点,予想される成績について,事前に文書を用いて説明し,了解を得た上で同意を取得し,同意文書を保管する。
4. **被実施者は婚姻しており,挙児を強く希望する夫婦で,心身ともに妊娠・分娩・育児に耐え得る状態**にあるものとする。
5. 受精卵は,生命倫理の基本にもとづき,慎重に取り扱う。
6. 本法の実施に際しては,遺伝子操作を行わない。
7. 本学会会員が本法を行うに当たっては,所定の書式に従い本学会に**登録,報告**しなければならない。

顕微授精に関する見解

顕微授精(以下,本法と称する)は,高度な技術を要する不妊症の治療行為であり,その実施に際しては,わが国における倫理的・法的・社会的基盤に十分配慮し,本法の有効性と安全性を評価した上で,これを実施する.本法は,体外受精・胚移植の一環として行われる医療行為であり,その実施に際しては,本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」を踏まえ,さらに以下の点に留意して行う.

1. 本法は,男性不妊や受精障害など,本法以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断される夫婦を対象とする.
2. 本法の実施に当たっては,被実施者夫婦に,本法の内容,問題点,予想される成績について,事前に文書を用いて説明し,了解を得た上で同意を取得し,同意文書を保管する.
3. 本学会会員が本法を行うに当たっては,所定の書式に従って本学会に登録・報告しなければならない.

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解

ヒト胚および卵子の凍結保存と移植(以下、本法と称する)は、体外受精・胚移植や顕微授精の一環として行われる医療行為である。その実施に際しては、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」を踏まえ、さらに以下の点に留意して行う。

1. この見解における凍結保存と移植の対象は、本学会会告「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」に基づいて行われた体外受精・胚移植または顕微授精等で得られた胚および卵子である。
2. 本法の実施にあたってART実施登録施設は、被実施者夫婦に、本法の内容、問題点、予想される成績、目的を達した後の残りの胚または卵子、および許容された保存期間を過ぎたものの取り扱い等について、事前に文書を用いて説明し、了解を得た上で同意を取得し、同意文書を保管する。
3. 凍結されている卵子はその**卵子の由来する女性**に、また凍結されている胚はそれを構成する**両配偶子の由来する夫婦に帰属する**ものであり、その女性または夫婦は、当該ART実施登録施設に対し、凍結卵子または胚の保管を委託する。
4. 胚の凍結保存期間は、被実施者夫婦の婚姻の継続期間であってかつ卵子を採取した**女性の生殖年齢を超えない**こととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。凍結融解後の胚および卵子は、**卵子採取を受けた女性に移植される**ものであり、ART実施登録施設は施術ごとに被実施者夫婦または女性の同意を取得し、同意文書を保管する。
5. 本法の実施にあたってART実施登録施設は、胚および卵子の保存やその識別が、安全かつ確実に行われるように十分な設備を整え、細心の注意を払わなければならない。
6. 本学会会員が本法を行うにあたっては所定の書式に従い本学会に登録、報告しなければならない。

「多胎妊娠」に関する見解改定について

(平成20年4月12日)

日本産科婦人科学会(以下、本学会)は、生殖補助医療の普及にともない増加した多胎妊娠を防止する目的で、平成8年「多胎妊娠」に関する見解を発表し、会員に遵守を求めてまいりました。その後、生殖補助医療の技術はさらにめざましい進歩を遂げ、治療成績と安全性の向上をみるに至っています。一方、周産期医療の場に目を転じると、母体および新生児の管理を担う体制は、施設、医療者とも、その量において相対的にきわめて不十分な状況となっています。これには、多胎妊娠の増加にともない、管理を要する母体と出生する早産児が増加したことも、その要因として大きく関与していると考えられます。

ここに本学会は、母体および胎児・新生児の健全なる福祉を保持する観点から、生殖補助医療にともなって発生する多胎妊娠をさらに減少せしめることが急務と考え、現在の生殖補助医療技術の水準を基に、次のとおり見解を改定いたします。

生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解

生殖補助医療の胚移植において、移植する胚は原則として単一とする。ただし35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容する。

治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず提示しなければならない。

Y染色体微小欠失を有する不妊患者 に対する顕微授精について

近年、**Y染色体長腕上のAZF領域**における微小欠失(Y-microdeletion)が、重症造精機能障害男性に高頻度に認められる一方、その精子を用いた顕微授精(ICSI)により挙児可能となってきた。最近、この**変異遺伝子が次世代男児に伝達される**との報告も散見され、出生児の将来の妊孕性に対する影響が懸念される。

本学会はさきに、染色体異常保有男性の精子を用いるICSIを実施する上での遺伝医学的、倫理的問題点について注意を喚起してきた。Y染色体上の遺伝子異常を保有する患者精子を用いるICSIに際しても、同様の留意と配慮が必要である。

1. Y染色体上の微小欠失と造精機能障害との関連について十分に説明する。
2. ICSIにより妊娠が成立し出生児が男児の場合、同様の遺伝子異常が伝達される可能性があることを十分に説明する。
3. **遺伝カウンセラー**を交えた説明や情報提供が望ましい。
4. 夫婦から文書によるインフォームドコンセントを得ておく。

Y-microdeletionの次世代男児への伝達

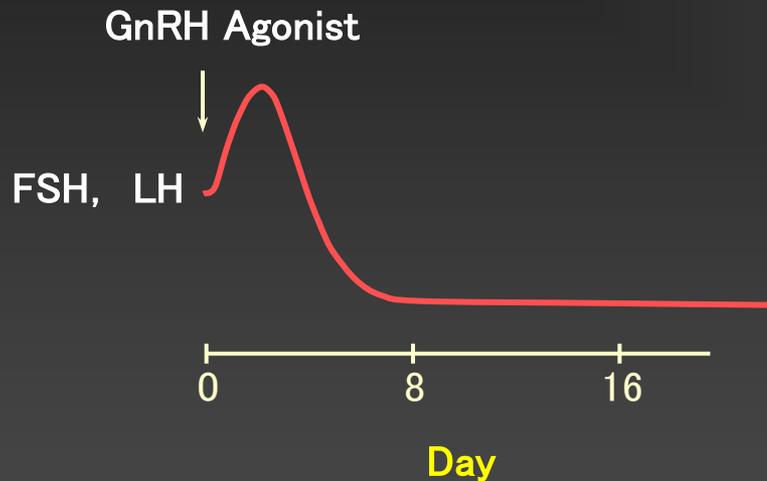


一度の手技で複数個採卵するためのCOS

- 調節卵巢刺激法 (COS)にはGnRH agonistを併用するLong法・Short法、ならびにGnRH antagonist法がある。
- Long法は調節性に優れ、卵巢予備能が低い者にはShort法、高い者にはantagonist法を選択する。
- Gn製剤にはHMG製剤、FSH製剤、recFSH製剤がある。
- 主席卵胞径が18mmに到達し、1卵胞当たりのE₂値が200pg/ml以上を目途にhCG投与に切り替える。

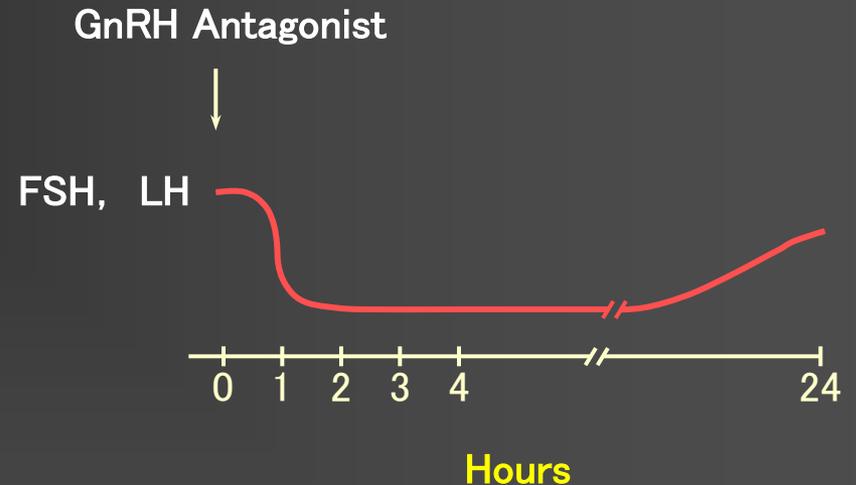
ゴナドトロピン分泌抑制の比較

GnRHアゴニスト



下垂体の GnRH 受容体が脱感作されるまで血中ゴナドトロピン分泌は抑制されない。投与終了後も抑制が持続する。

GnRHアンタゴニスト



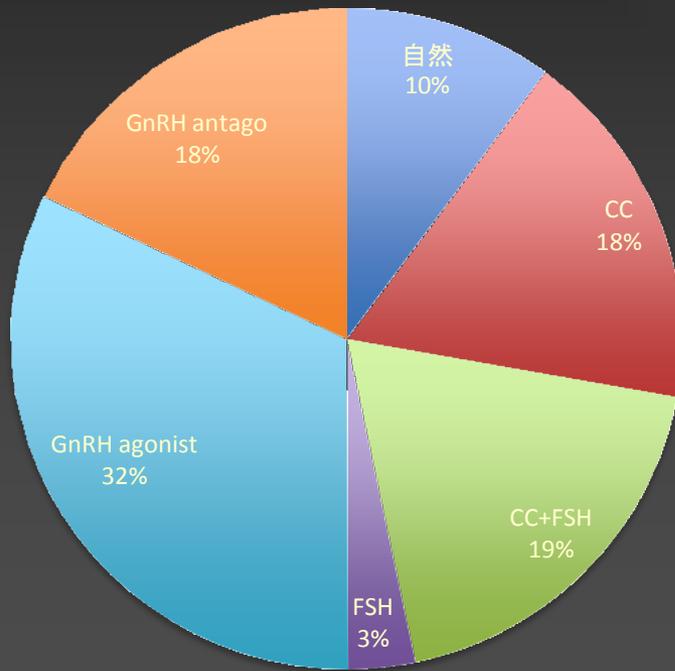
投与後数時間でゴナドトロピン分泌が抑制される。投与終了後は速やかに回復する。

ARTの卵巣刺激におけるGnRHアゴニスト併用法と GnRHアンタゴニスト併用法の比較

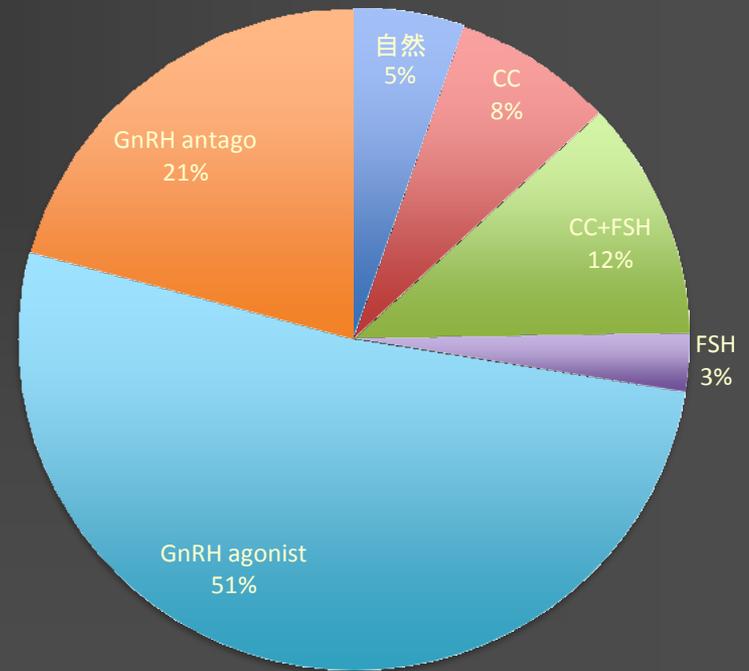
	GnRHアゴニスト	GnRHアンタゴニスト
Gn分泌抑制効果の特徴	一過性のflare up	速効性 (数時間以内)
下垂体機能回復までの時間	長い	短い
LHサージ	抑制	抑制
hMG投与日数	長い	短い
hMG投与量	多い	少ない
採取卵子数	多い	少ない
黄体補充	必須	必要
卵巣刺激費用	高い	安い
生産率		ほぼ同等
OHSS発症率	高い	低い

刺激方法別内訳 (2007-2011)

刺激周期



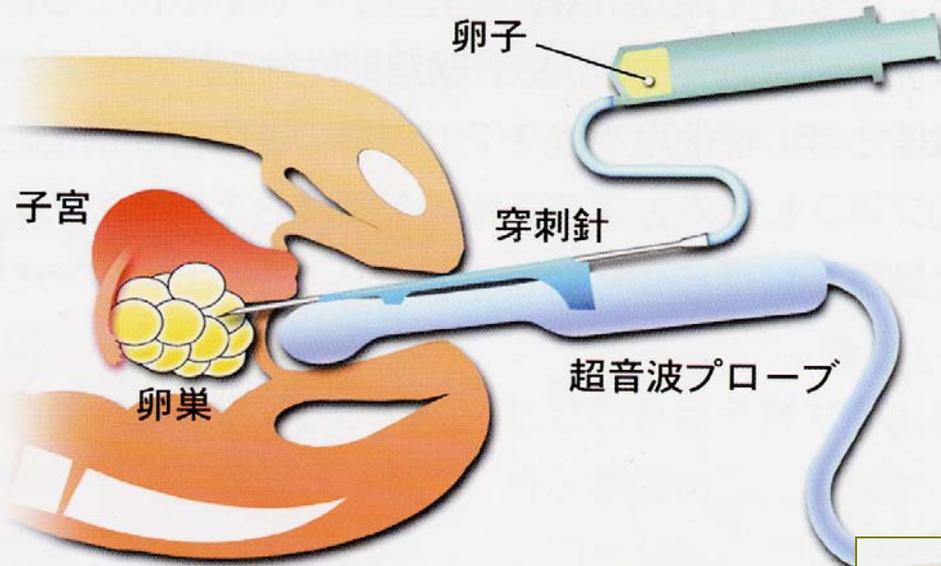
妊娠周期



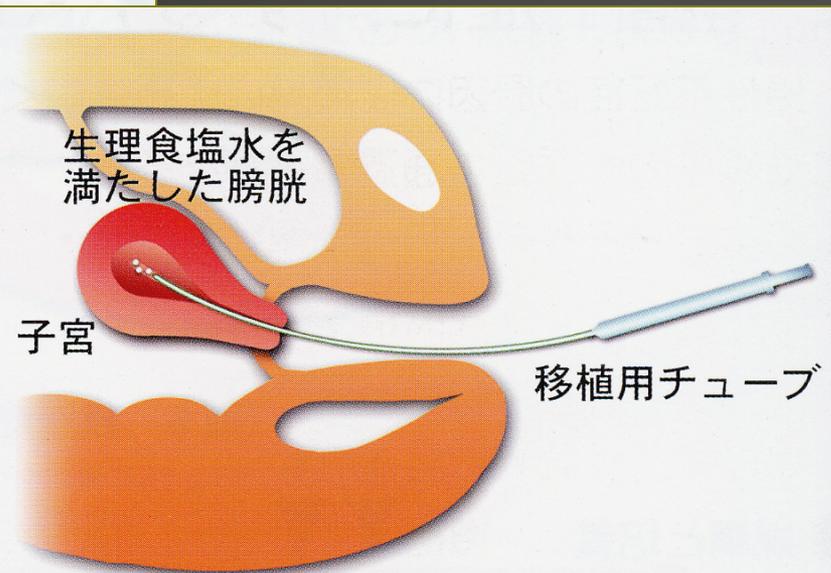
採卵と受精・胚発生

- hCG投与の約36時間後に経腔超音波ガイド下に19G程度の採卵針を用い卵胞液を吸引する。
- 回収した卵子は数時間の前培養のあと、IVFあるいはICSIにより媒精する。
- 翌日2前核の存在により正常受精を確認する。
- 採卵2日後に2~4細胞、3日後に4~8細胞、早ければ4日後に桑実胚、5日後に胚盤胞まで発生する。

採卵 (OPU)と 胚移植 (ET)



経膈超音波ガイド下採卵術



胚移植

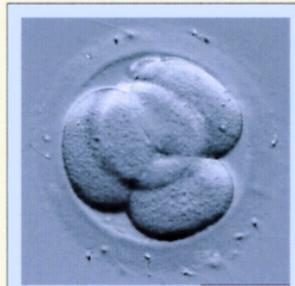
OPU; oocyte picking-up
ET ; embryo transfer

ヒト卵子の受精、胚盤胞への発生

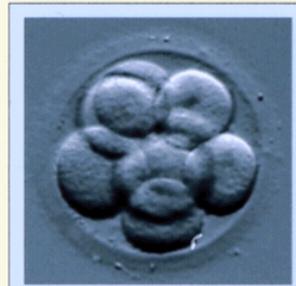
受精後の胚発生



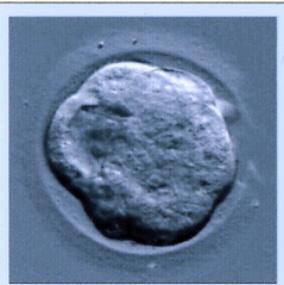
培養1日目: 前核期～2細胞期



培養2日目: 4細胞期



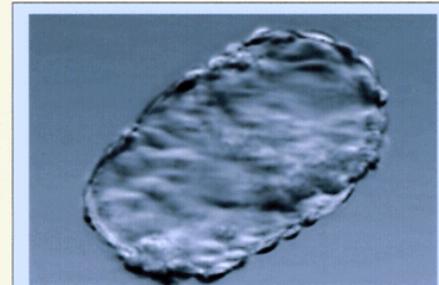
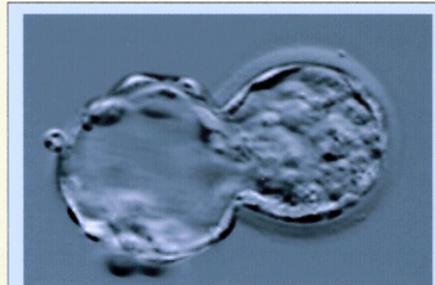
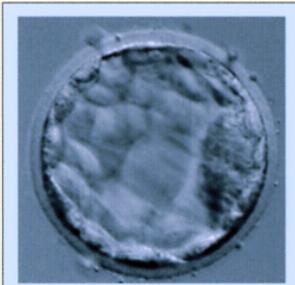
培養3日目: 8細胞期～compaction期



培養4日目: 桑実胚期



培養5～6日目: 胚盤胞期 (完全胚盤胞 / 拡張胚盤胞 / 孵化胚盤胞)



培養6～7日目: 孵化後胚盤胞

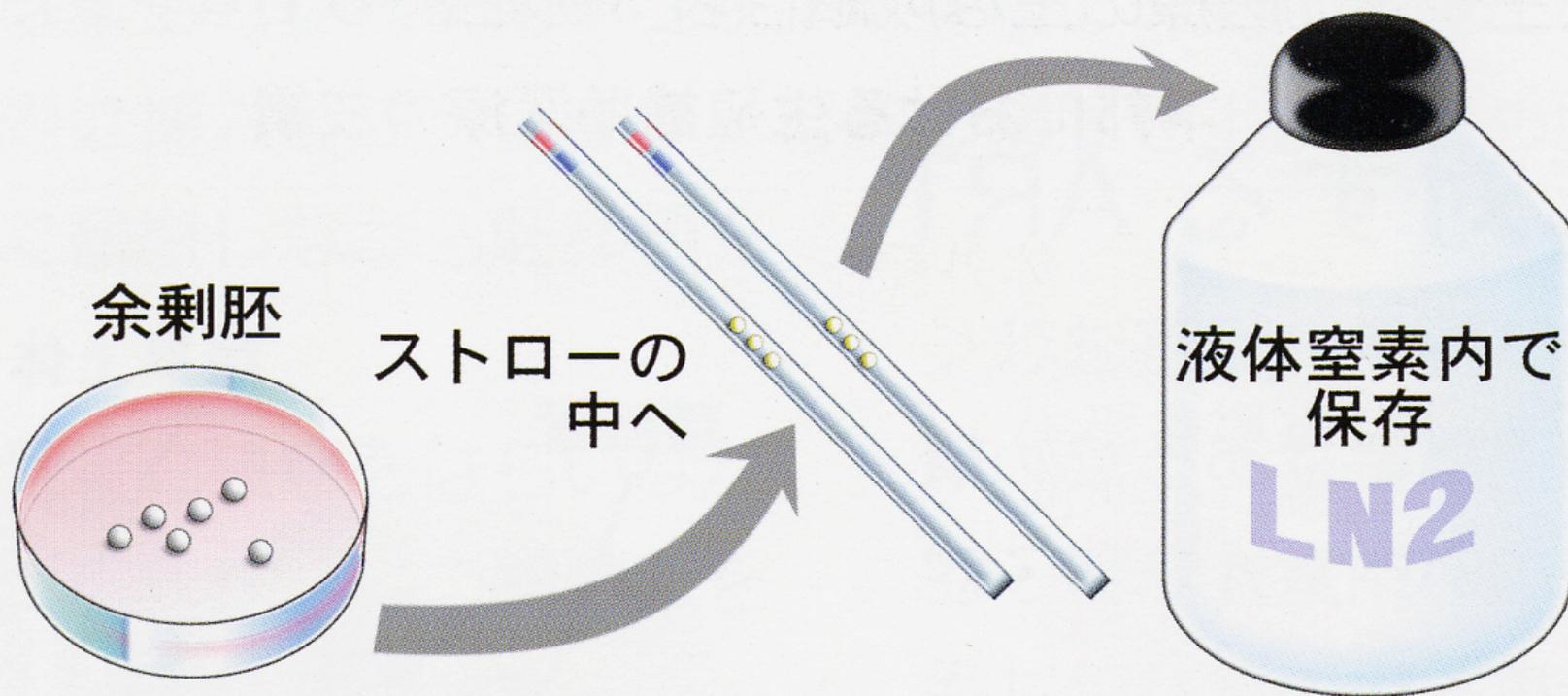
ARTの主な合併症

- ・ 多胎妊娠
 - ・ 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)
(ovarian hyperstimulation syndrome)
-

胚移植後の多胎妊娠・OHSSの発症予防

- 採卵2～6日後のいずれかの時期に、多胎妊娠発生予防のため子宮内に胚を原則1個移植する。
- 残りの胚は-196℃の液体窒素中で、女性の生殖年齢を超えない45歳程度を目途に凍結保存する。
- 採卵後から黄体補充療法を行うが、OHSSの発症には十分に注意を払う。

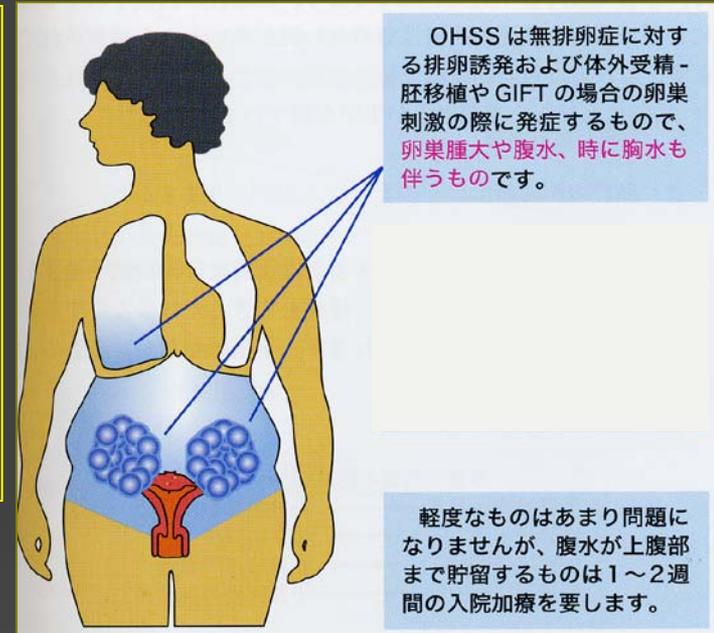
余剰胚の凍結保存 ～多胎妊娠の発生予防～



胚の凍結保存

OHSSの病態

- 腫大卵巣あるいは腹膜表面からの蛋白豊富な水分の分泌・漏出量の増加
- 卵胞液中のproreninとreninの増加
- Angiotensinによる毛細血管透過性の変化



血管内からthird spaceへの水分の移動

VEGFも血管透過性亢進に関与し、VEGF量はOHSSの重症度と相関する

その他、多数の因子がVEGFの経路を直接的・間接的に介して病態に関与
例) angiotensin II, IGF-1, EGF, TGF α , TGF β , BFGF, PDGF, IL-1 β , IL-6

The Practice Committee of the ASRM: Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 86 (Suppl 4):S178-S183, 2006.

OHSSの重症度分類

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感 嘔気 嘔吐	腹部膨満感 嘔気 嘔吐 腹痛, 呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水, あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大	≥ 6cm	≥ 8cm	≥ 12cm
血液所見	血算 生化学検査がすべて正常	血算 生化学検査が増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15,000/mm ³ TP < 6.0g/dL または Alb < 3.5 g/dL

ひとつでも該当する所見があれば, より重症なほうに分類する.

卵巣腫大は左右いずれかの卵巣の最大径を示す

中等症以上ならびに妊娠例は嚴重に管理し, 症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する.

重症は, 原則的に入院管理を考慮する.

排卵誘発剤による致死的OHSS

■ 排卵誘発剤の副作用に関する統計資料

1. 厚生労働省医薬局安全対策課の報告（平成14年6月25日付）では、1994～2002年までに排卵誘発剤による副作用321人で440件（ひとりに複数件の副作用がある場合があるため）、うち5名死亡、未回復7名（転帰不明を含む）、後遺障害20名（失語症、半身麻痺、卵巣摘出など）などが記録されている。産婦人科学会による調査では死亡例は1例となっているが、厚生労働省の調査では5例となっている。この厚生労働省の調査は、社民党議員の北川れん子さんの国会質問をきっかけにして行われたもので、不妊当事者で組織されているフィンレージの会（<http://www5c.biglobe.ne.jp/~finrrage/>）の会報2002年12月号でも紹介されている。（この件に関する情報はフィンレージの会の鈴木良子さんからご提供いただきました）

* 死亡例 *

1995年	30歳代前半	メーグス症候群
1995年	20歳代後半	腹水、卵巣腫大、脳梗塞
1996年	20歳代後半	脳梗塞、卵巣過剰症候群
1996年	20歳代後半	脳梗塞、卵巣過剰症候群
1999年	30歳代前半	脳梗塞、卵巣過剰症候群

OHSSの予防法

CQ309 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症や重症化の予防は？

Answer

1. PCOS 症例と OHSS 既往症例に対してゴナドトロピン療法を行う際は、リコンビナントまたはピュア FSH 製剤を用いて低用量で緩徐に刺激する (B)
2. 一般不妊治療の排卵誘発中に OHSS のリスクが高いと判断したら、hCG 投与を中止する (B)
- ③ ART の卵巣刺激中に OHSS のリスクが高いと判断したら、
 - 1) ルテアルサポートに hCG を使用しない. (A)
 - 2) LH サージの代用としての hCG 投与を延期 (coasting 法) するか減量する (B)
 - 3) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する (B)
4. 軽症例には水分を十分に摂取させ、激しい運動や性交を控えさせる (C)
5. 中等症以上ならびに妊娠例は嚴重に管理し、症状や検査結果が改善しない場合は高次医療機関での管理を考慮する. (B)
6. 重症では原則的に入院管理を勧める. (B)

重症OHSSの治療法

第1選択:血液濃縮所見の改善と利尿の回復

- ・輸液 (細胞外液補充液)
- ・ヘパリン (抗凝固療法)
- ・アルブミン製剤 (膠質浸透圧利尿)
- ・低用量ドパミン (腎血流増加による利尿)

第2選択:腹水・胸水による圧迫除去

- ・腹水・胸水穿刺
- ・腹水再還流法 (自己蛋白の再提供)

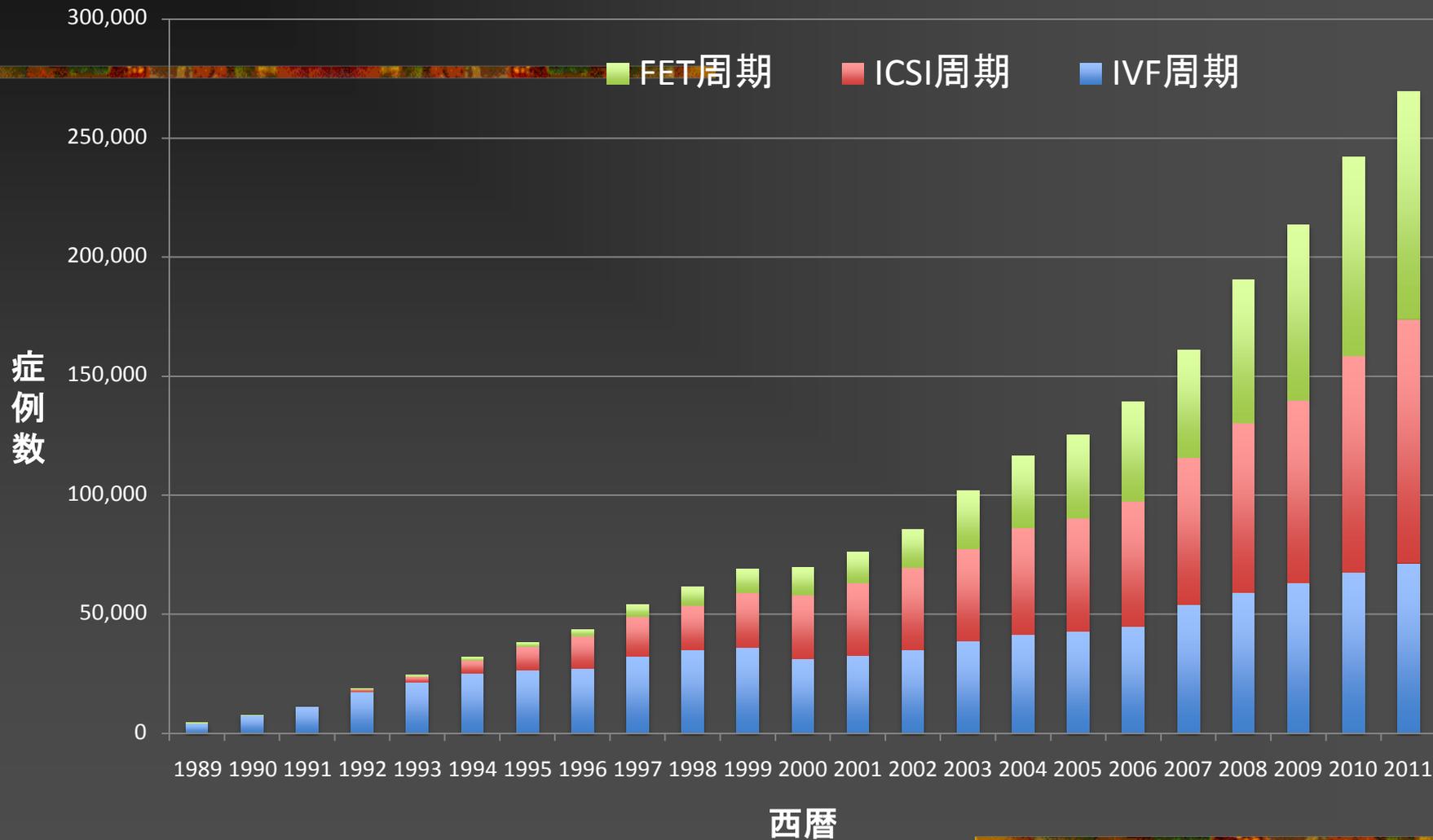
最終選択:人工妊娠中絶

妊娠後の経過と出産の調査

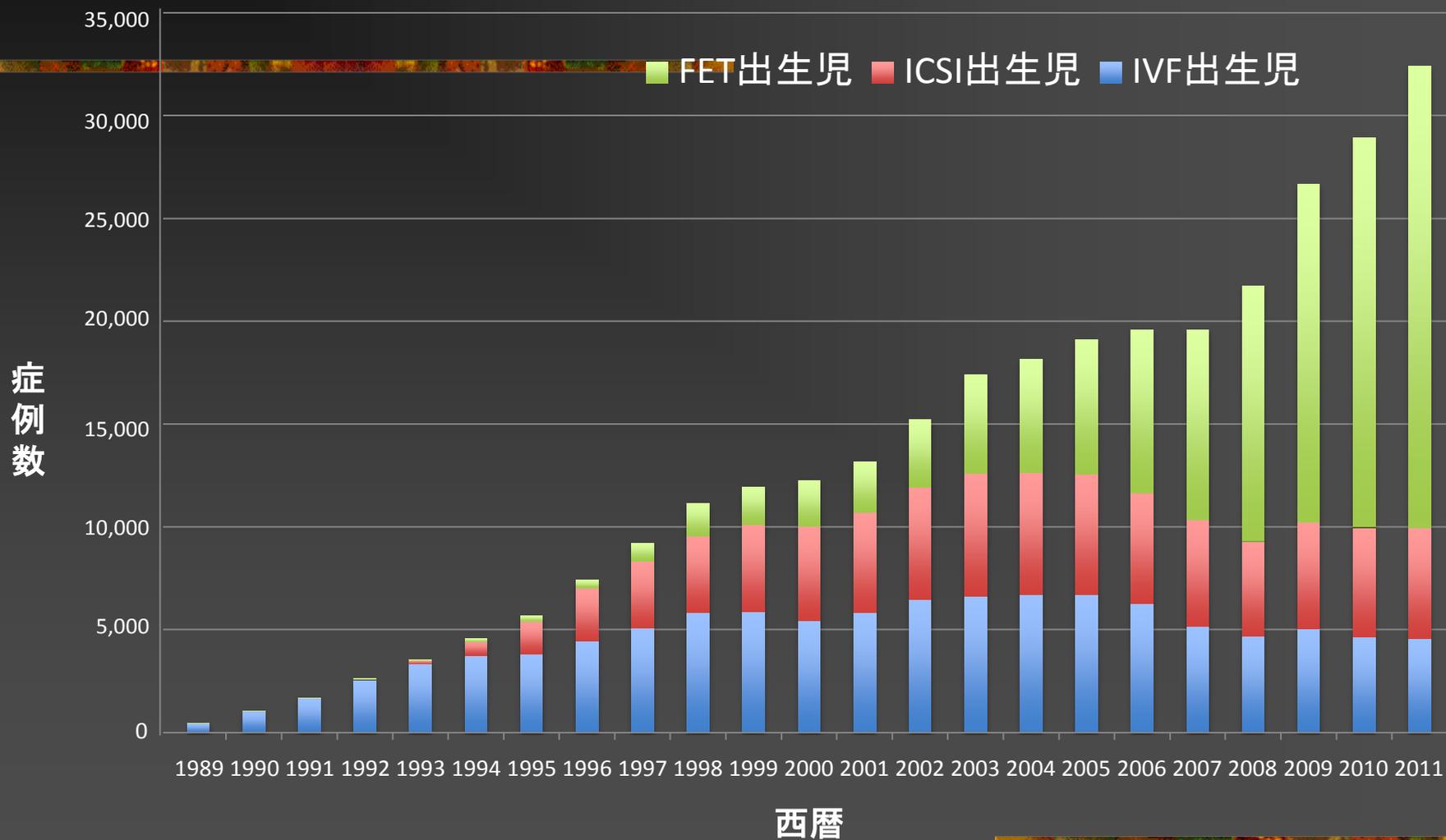
実施登録施設は、次の項目を満たすことが必要である。

- 1) 自医療機関で妊娠経過を観察し分娩する妊婦に関しては**妊娠から出産に至る経過を把握**すること。
- 2) 自医療機関で分娩を取り扱わない場合には、**分娩を取り扱う他の医療機関と適切な連携**を持ち、妊娠から出産に至る経過について報告を受け把握すること。
- 3) 日本産科婦人科学会が実施する「生殖医学の臨床実施に関する調査」に対し、自医療機関の**ART実施の結果を報告**すること。ART登録施設が「生殖医学の臨床実施に関する調査の報告」の義務を果たさない場合はその理由を問わず、**登録を抹消**されることがある。
- 4) ART登録施設の本学会へのART実施結果の報告において連続する3年間、体外受精胚移植・顕微授精・凍結受精卵移植のいずれも行われなかった場合は、その施設における凍結受精卵の保管のないことを照会の後、当該施設の登録を抹消する。当該施設がART実施を再開する場合は、再度登録申請を要する。
- 5) 妊娠し生児を得た症例の不妊治療に関する記録については、**保存期間を20年以上とする**のが望ましい。

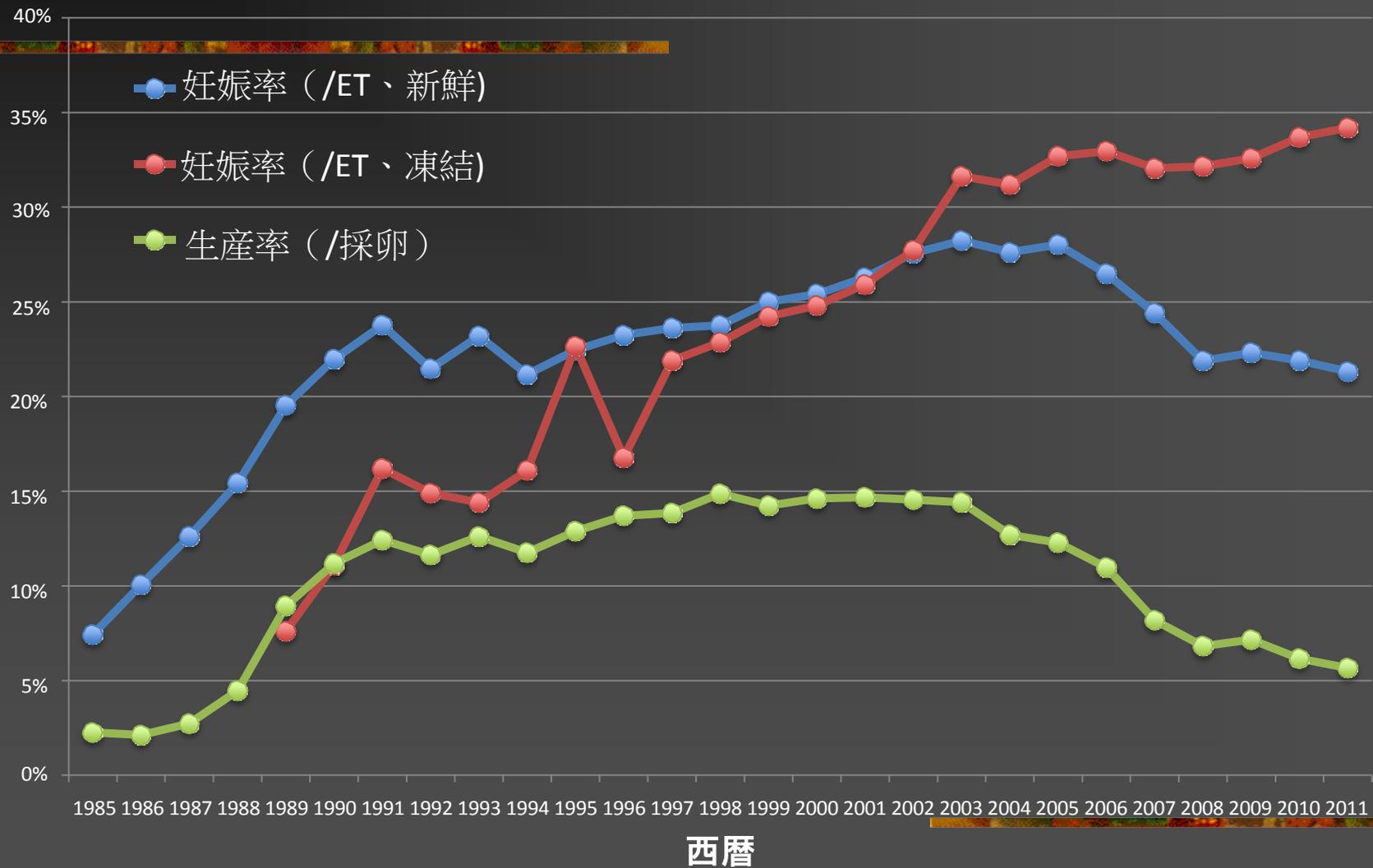
年別治療周期数



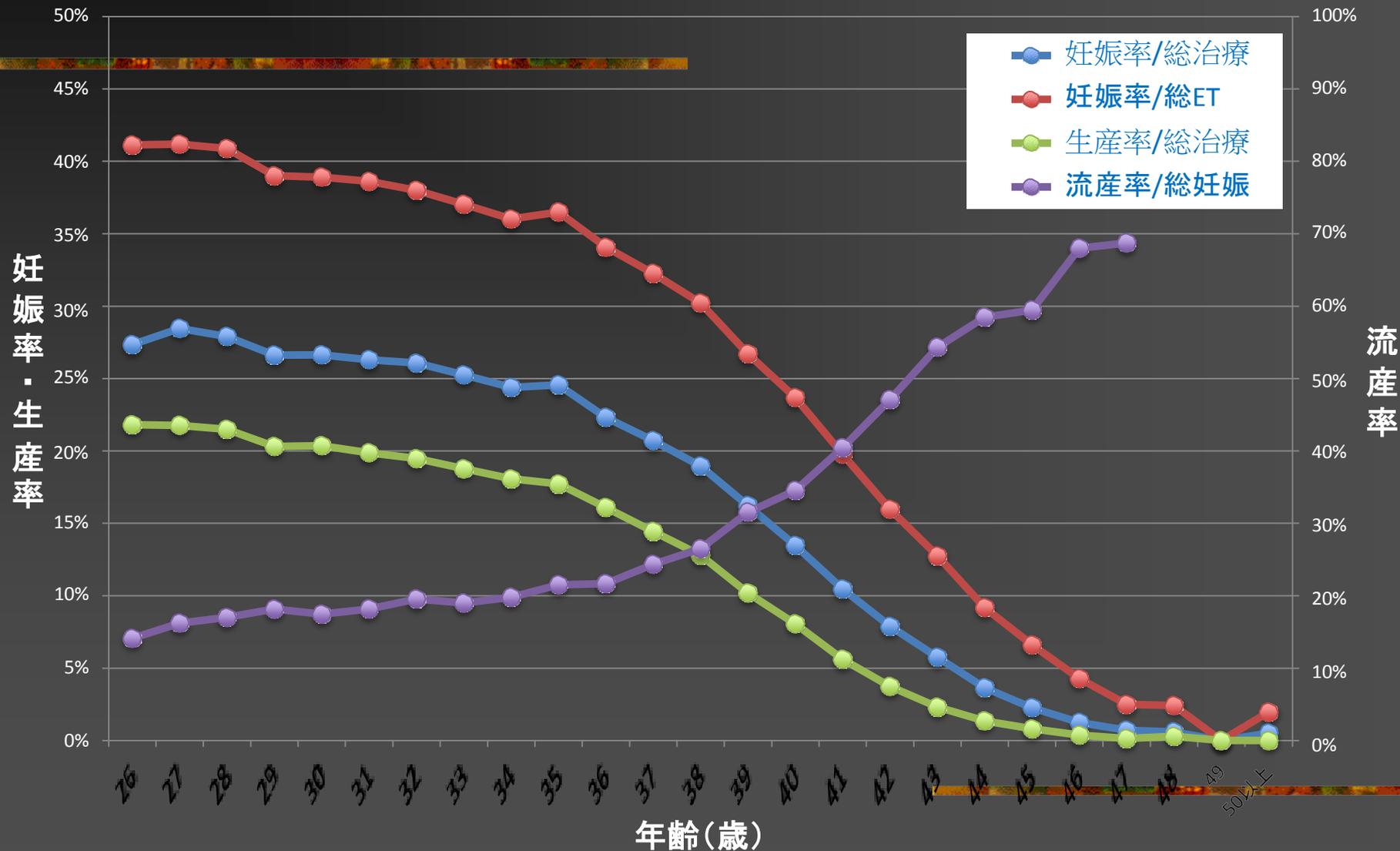
年別出生児数



年別妊娠率・生産率



ART妊娠率・生産率・流産率 2011



設問1. 次のうち正しいのはどれか。

1. これから生殖補助医療を行う施設は、日本生殖医学会に登録する。
 2. 日本産科婦人科学会は生殖医療専門医を認定している。
 3. 性交後試験がnegativeの場合は、体外受精の適応である。
 4. 採取した卵子数が1個だけの場合は、必ず顕微授精を行う。
 5. 生殖補助医療により生児を得た症例のカルテは20年以上保存する。
-

設問2. 次のうち正しいのはどれか。

1. Y染色体短腕上の微小欠失は造精機能障害と深く関わる。
2. AMHが高値の女性には、Short法による卵巣刺激を選択する。
3. GnRH antagonistによる卵巣刺激はflare up効果を利用する。
4. 媒精後、胚盤胞に到達するまでに5～6日を要する。
5. OHSSの発症予防のため、HMG製剤を低用量で投与する。

非典型的な性分化・生殖器の多様性

埼玉医科大学産科婦人科

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

石原 理

DSD (Disorders of Sex Development)

- 2006 米国小児科学会がIntersexを置き換え (Lee PA et al: Pediatrics 118:e488, 2006)
- 差別的用語ではなく、多様性を認める「非典型的な性分化」とするのが望ましい
- ただし、Disorderとすることへの反発がある
- DSDの動物モデル(ノックアウトマウス)が作製された(Egger S & Sinclair A: Chromosome Res 2012)

DSDの分類

- **Sex Chromosome DSD**

- Turner症候群、Klinefelter症候群、45,X/46,XYあるいは46,XX/46,XY (Ovotesticular DSD)

- **46,XY DSD**

- 性腺発生障害
 - Complete gonadal dysgenesis, Partial gonadal dysgenesis
- アンドロゲン産生/作用障害
 - Androgen biosynthesis defect, AIS, LHR defects, AMH(or AMHR) defect

- **46,XX DSD**

- 性腺発生障害
 - Ovotesticular DSD, Testicular DSD (SRY+ etc), Gonadal dysgenesis
- アンドロゲン過剰症
 - Fetal (21-hydroxylase def. etc.), Fetoplacental (aromatase def. etc), maternal
- その他
 - Cloacal extrophy, Vaginal atresia, MURCS (Mullerian, renal, cervicothoracic somite abnormalities), R-K-H syndrome

Müller管発生過程障害の頻度

症例数	全子宮奇形	低形成子宮	単角子宮	重複子宮	双角子宮	中隔子宮	弓状子宮	T型子宮
9690	441	5	6	8	21	104	204	3
	4.6%	0.1%	0.1%	0.1%	0.3%	1.3%	2.4%	0.03%

Müller管発生過程障害の頻度

- ・AFS分類は、解剖学的所見による分類
- ・Müller管の無形成、癒合不全、中隔吸収不全などにより形成されるという理論に基づく

新しいMüller管発生過程障害の分類

- 1 片側泌尿生殖器の無形成あるいは低形成
泌尿生殖堤の無形成あるいは低形成による
- 2 子宮の重複(双角あるいは重複)と片側腔閉鎖
(または片側子宮腔部と腔無形成)、同側腎欠損
Herlyn-Werner症候群、Wunderlich症候群など
- 3 Müller管単独の子宮および腔の形成障害
AFS分類に含まれ他の障害を合併しないもの
- 4 正常子宮に副次的子宮を伴う
- 5 尿生殖洞の異常
処女膜閉鎖、膀胱腔瘻、総排泄腔異常など
- 6 複合奇形

婦人科診療におけるDSDと関連疾患

- 外陰部がambiguousな例、典型的・特徴的な外見を示す例→新生児期、小児期に精査・診断(と治療)が行われることが多い
- Turner症候群の多数例→小児期までに診断治療が行われることが多い
- 産婦人科専門医が実際に診断にたずさわる例は？
- 婦人科診療において、留意すべきことは？

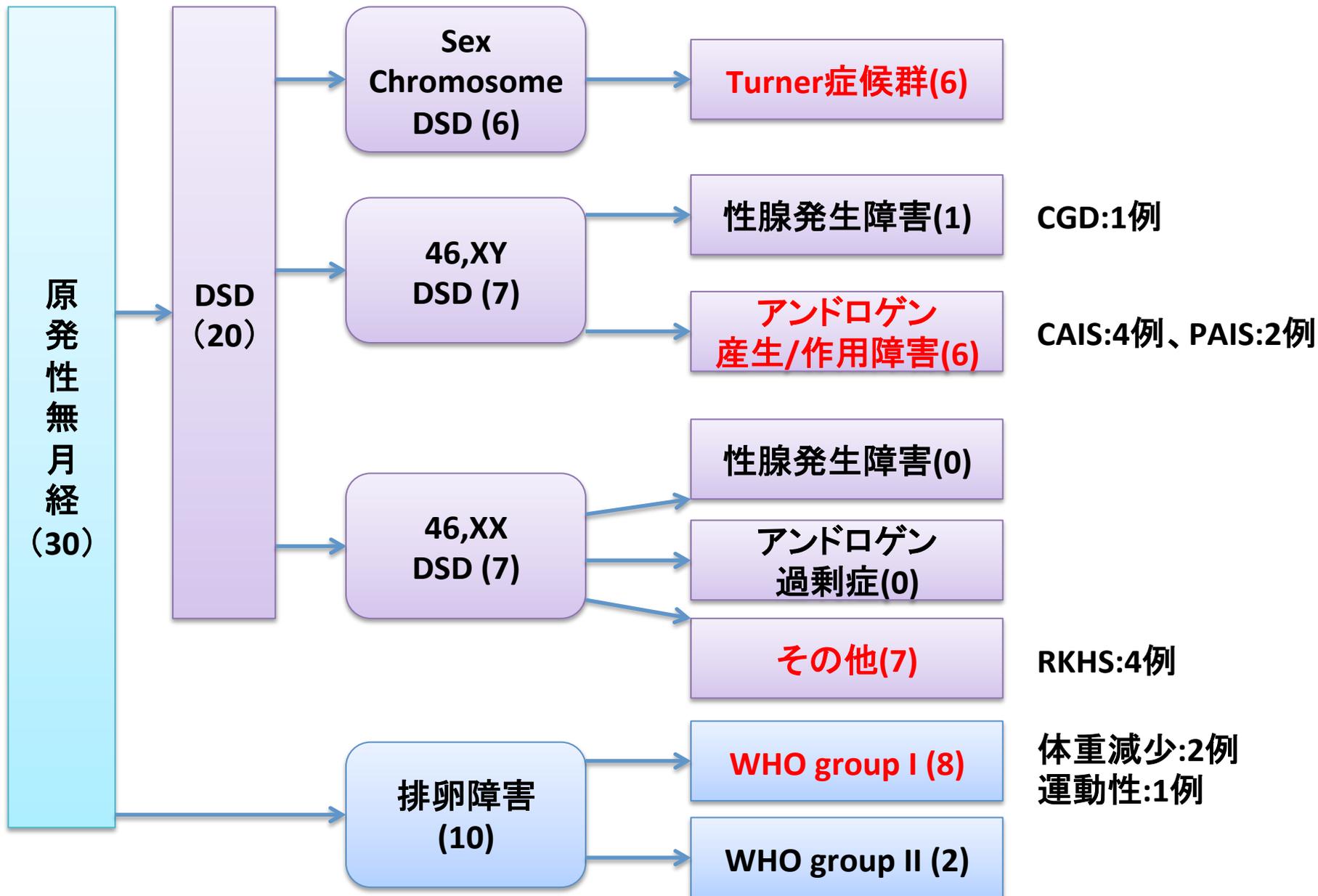
DSDと関連疾患の主訴

- 原発性無月経
- 周期的腹痛・月経困難症（機能性子宮内膜あり）
- （不妊症）

埼玉医大病院産婦人科受診例

- 2008-2013に原発性無月経を含む主訴による来院例(電子カルテによる検索): 30例
- そのうち腹痛を主訴: 4例
- 年齢 20.6 ± 6.7 歳(12-43)(mean \pm SD)
- 45,X (mosaic): 6例、46,XY: 7例、46,XX: 17例

埼玉医大病院における症例のまとめ



婦人科診療におけるDSDと関連疾患

- 思春期以後に婦人科を受診するDSD患者の主訴は、原発性無月経あるいは腹痛であるため、小児科とは、その疾患分布が異なる。
- AISやM-R-M-K症候群の頻度が高いが、典型的な身体的特徴に乏しいTurner症候群例(多くはmosaic)も多い。
- しかし、視床下部性無月経(WHO group I排卵障害)の初診例も多く、DSDと鑑別を要する。

DSDと関連疾患：診断と検査の要点

- 出生時からの生育状況を詳細に聴取（特にヘルニアなど手術歴、定期的な腹痛の有無）
- 特徴的な身体所見の有無、外陰部の観察
- 経直腸超音波、MRなど画像診断
- 染色体検査が不可欠
- LH、FSH、エストラジオール、テストステロンは最低限測定

DSDと関連疾患：産婦人科診療の要点

- 多くの場合、性自認既確立でgender assignmentは不要。
- 機能障害の回復・補充が治療の中心。
- 多くの例で、遺伝子診断は治療上、不可欠でない。一方、責任遺伝子未確定な病態も多数あり、研究的意義はある。
- 停留精巣がある場合、その悪性化可能性を評価し、手術適応と時期について相談する。
- 骨塩量評価、他の合併症可能性について検索する。
- 長期的な健康に対する影響は、解明されていないが、造脛術など手術療法とホルモン療法は、少なくとも、社会的適合をより容易にすると思われる。
- 長期間にわたるホルモン補充の必要性和有用性、問題点を説明し、十分な理解を得た後に開始する。

DSDと関連疾患：当事者対応の要点

- 当事者本人が、「自分の体をよく理解し、かけがえのないものとして、好きになること」がもっとも大切であることを話す。
- ネットなどで、容易にさまざまな疾患に関連する各種情報は得られるので、むしろ診断や理解のために必要な医学的知識を提供し、さらに、DSDの交流サイトや自助グループのあることを積極的に伝える。
- 両親に対しては、支持的・受容的に対応し、多くの同様の方が幸せにすごし、パートナーを得ている事実を説明する。

DSDと関連疾患：今後の課題

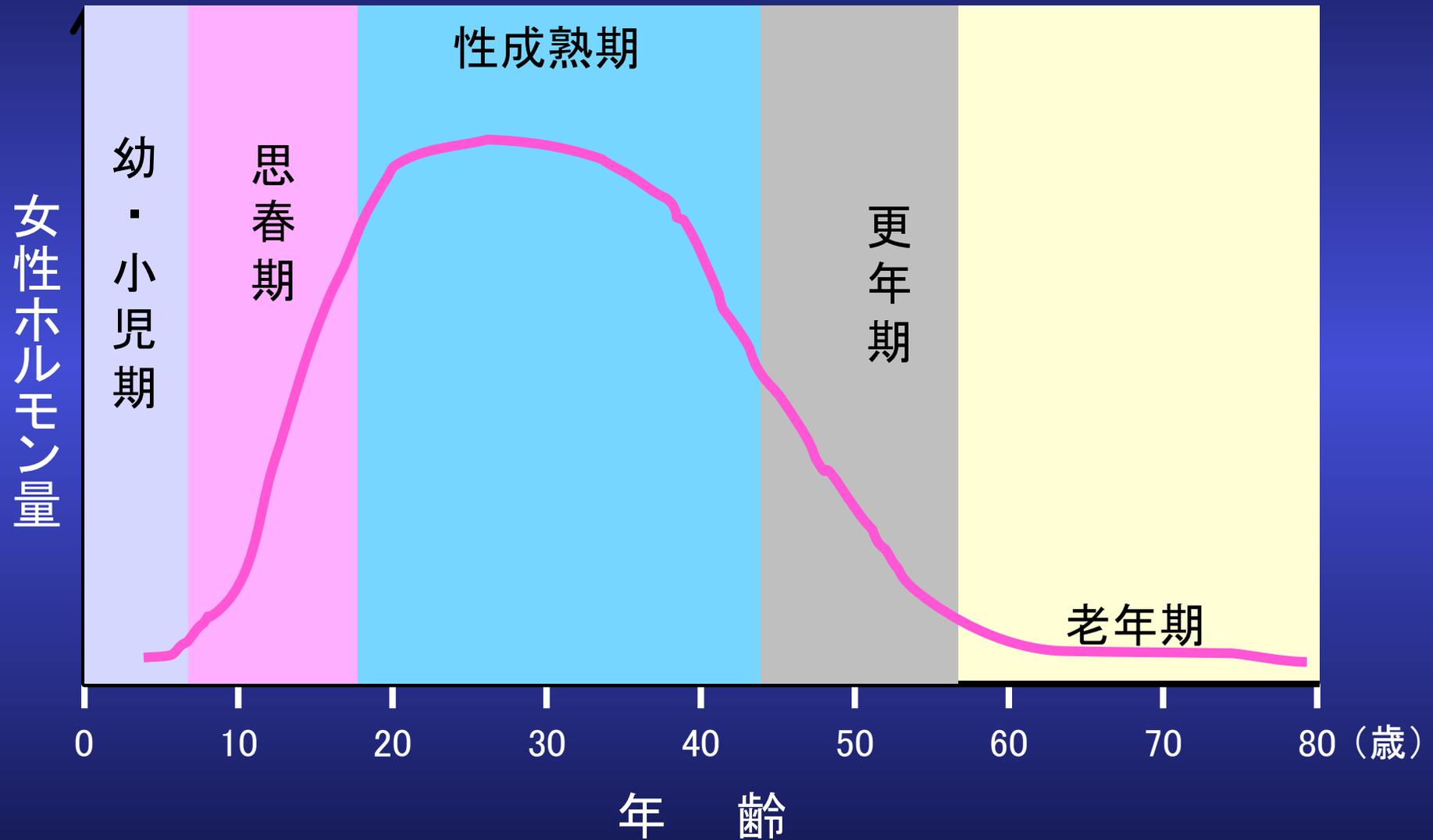
- 新生児期にambiguousな外陰部所見で発見される例に対するgender identity確立以前における非可逆的介入の是非
- 機能回復目的手術の時期と最善術式の検討
- 妊孕性期待に対する産婦人科医の対応方法
- DSDの長期的予後に関する検討

ホルモン補充療法

愛知医科大学産婦人科学

若槻 明彦

女性ホルモン(エストロゲン)の経年的変化



エストロゲンの標的細胞

骨

脳

眼

歯

血管運動系

心

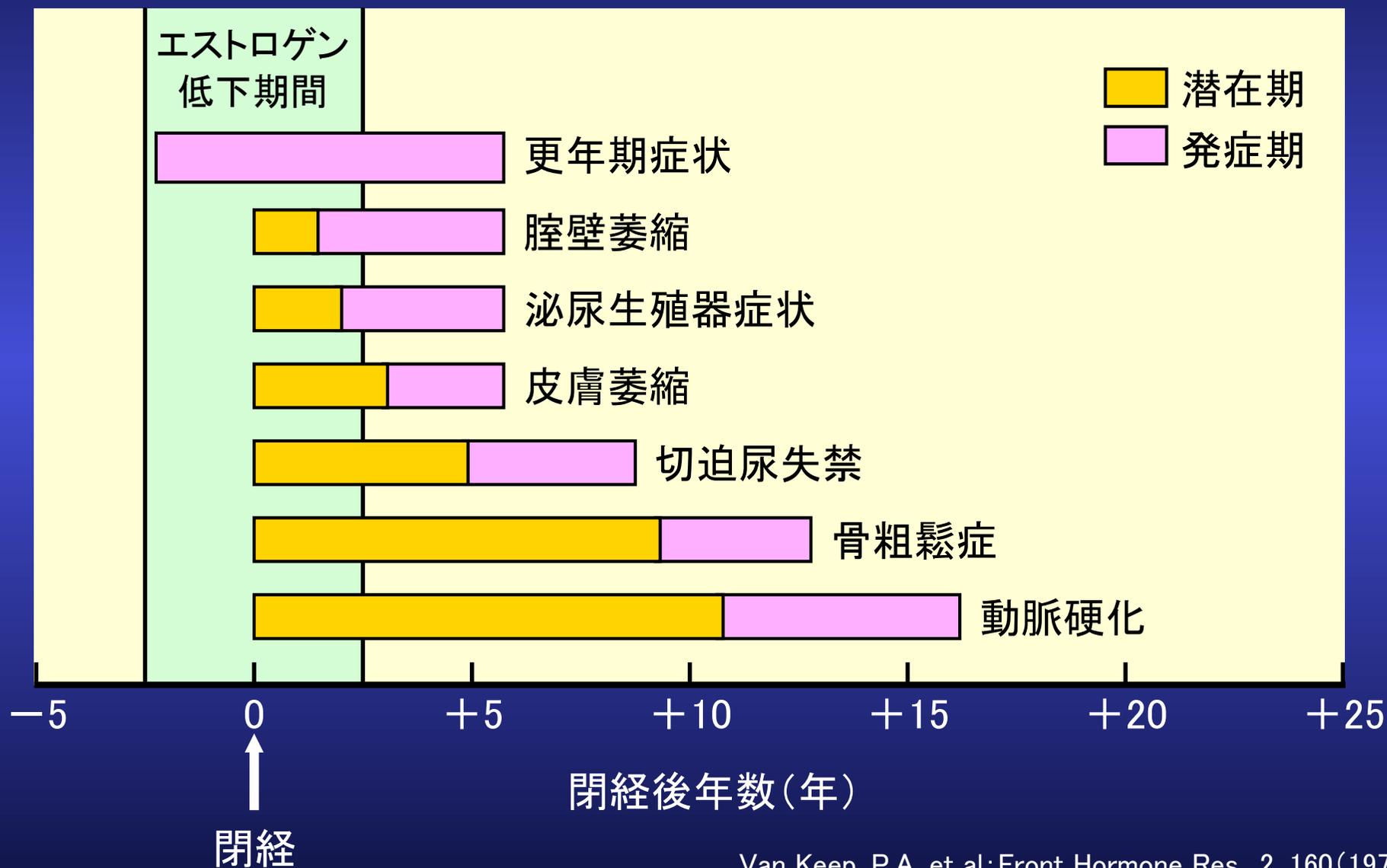
乳房

結腸

泌尿生殖器系



長期的にみた エストロゲンの分泌低下と諸症状



更年期障害とは

更年期指数

簡略更年期指数(SMI)

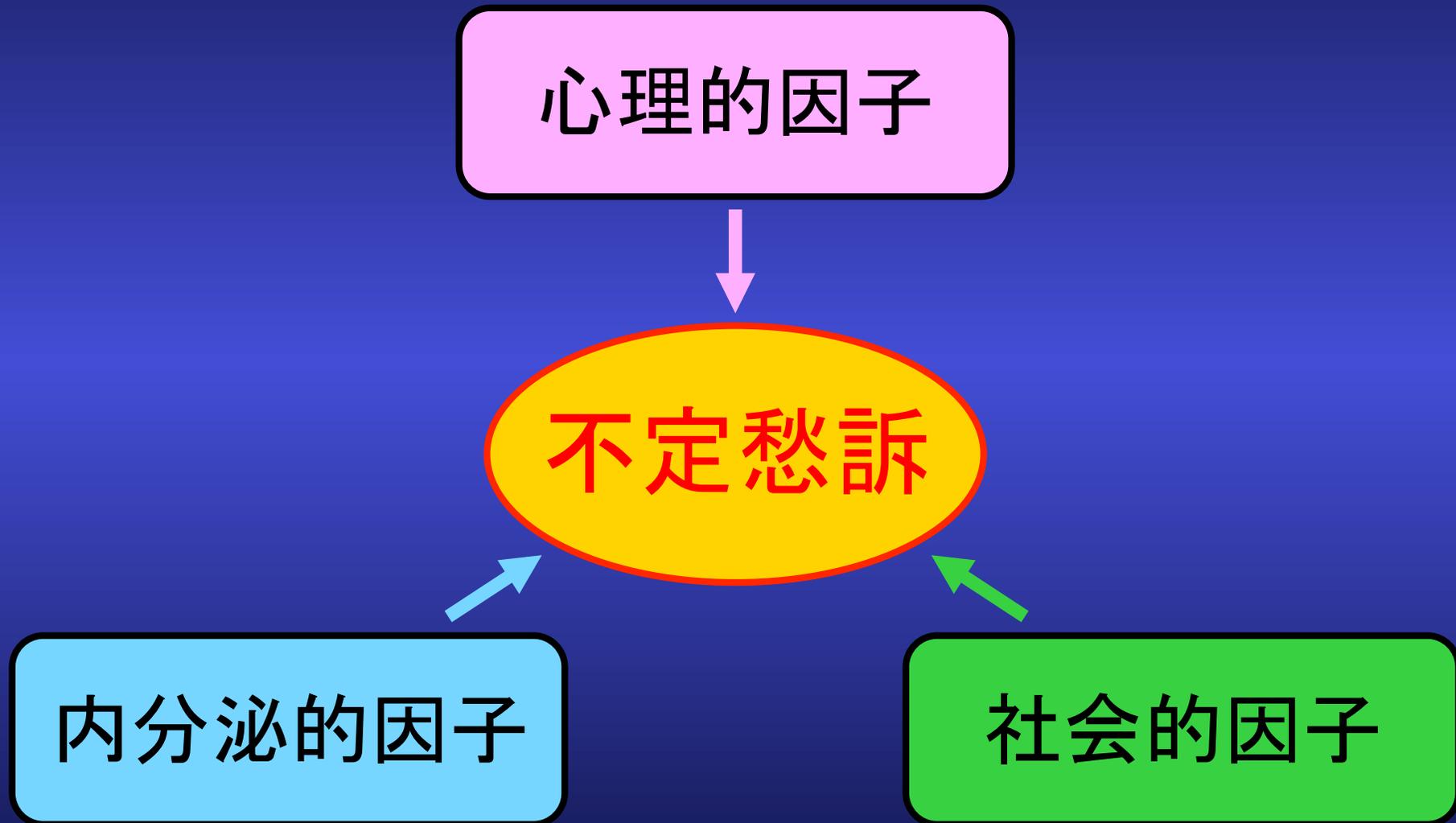
症状の程度に応じ(どれか1つでも症状が強く出れば、強とする)
自分で点数を入れて、その合計点数をもとにチェック

症 状	強	中	弱	なし	点数
①顔がほてる	10	6	3	0	
②汗をかきやすい	10	6	3	0	
③腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0	
④息切れ、動悸がする	12	8	4	0	
⑤寝つきが悪い、眠りが浅い	14	9	5	0	
⑥怒りやすく、イライラする	12	8	4	0	
⑦くよくよしたり、憂うつになる	7	5	3	0	
⑧頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0	
⑨疲れやすい	7	4	2	0	
⑩肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0	
合計点					

更年期指数の自己採点の評価法

0～25点・・・異常なし 26～50点・・・食事、運動に注意 51～65点・・・更年期・閉経外来を受診
66～80点・・・長期間の計画的な治療 81～100点・・・各科の精密検査、長期の計画的な対応

更年期障害の発症にかかわる因子

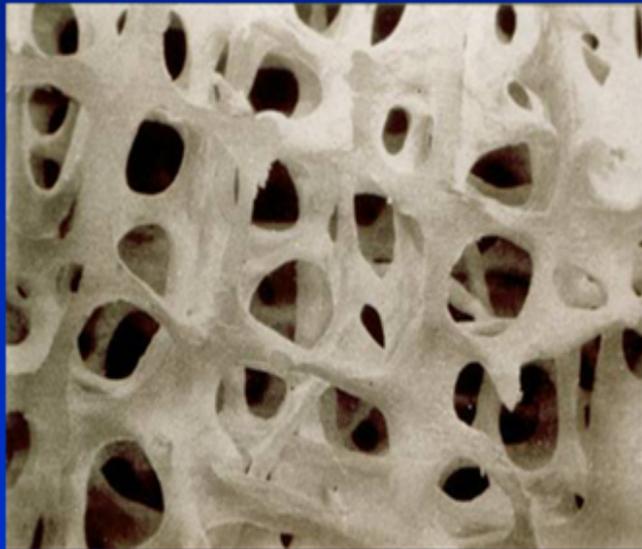


骨粗鬆症 定義および病態

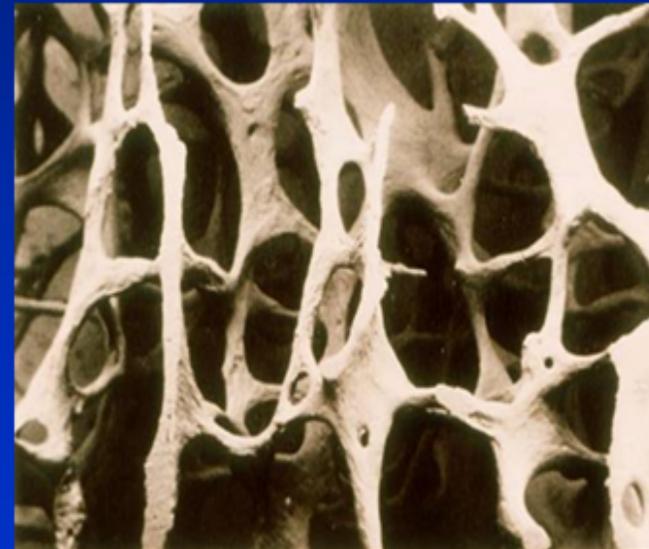
骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は骨強度の低下によって、
骨折のリスクが高くなる骨の障害と定義される。
骨強度は骨密度と骨の質の両方を反映する。

2000年NIHコンセンサス会議



正常な骨梁



骨粗鬆症

骨粗鬆症の進行



正常な
脊柱



50歳 閉経期
更年期症状を呈する



55歳以上 閉経後
他の部位に比べて
椎体骨折のリスクが高くなる



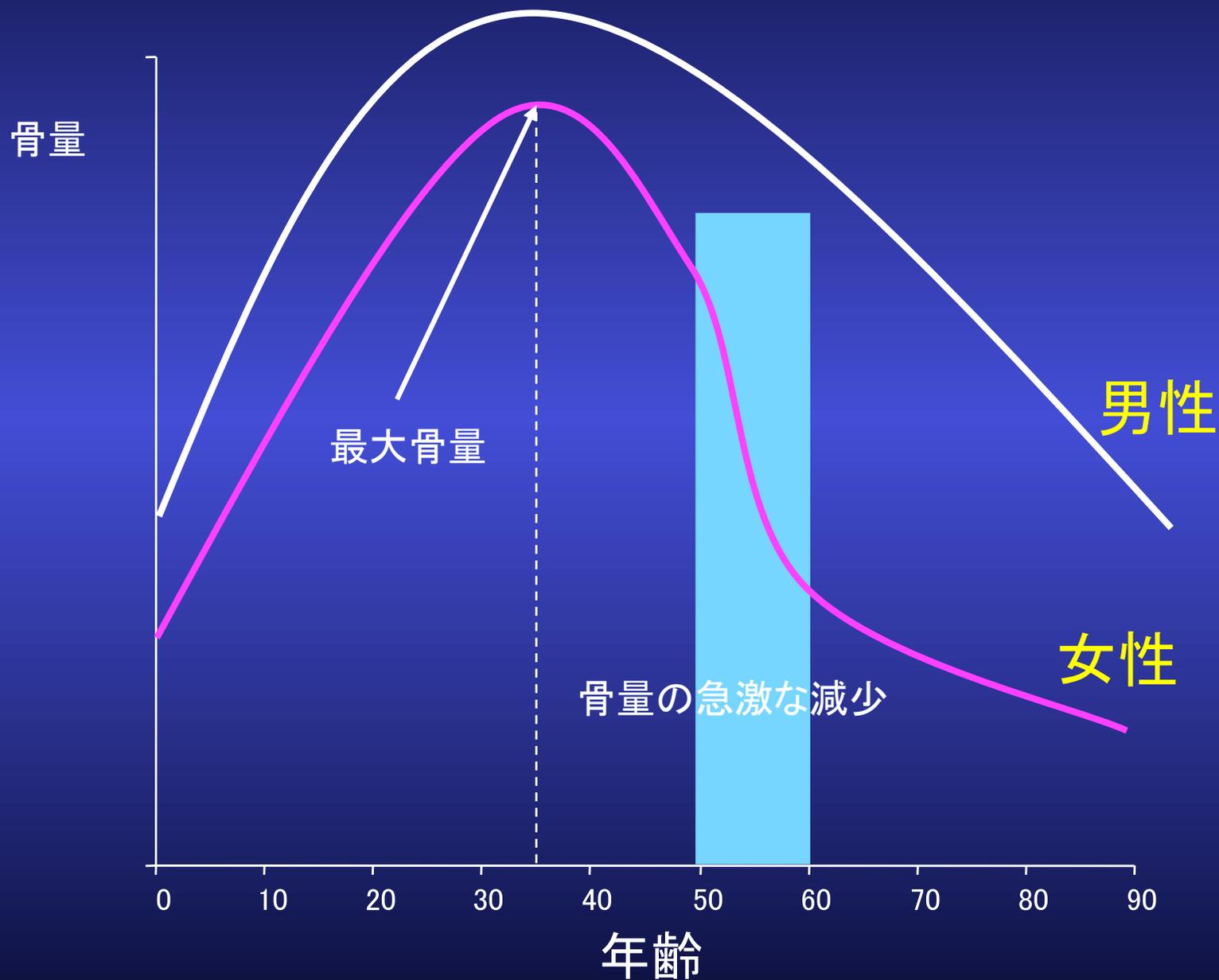
75歳以上 脊柱後弯
大腿骨頸部骨折の
リスクが高くなる



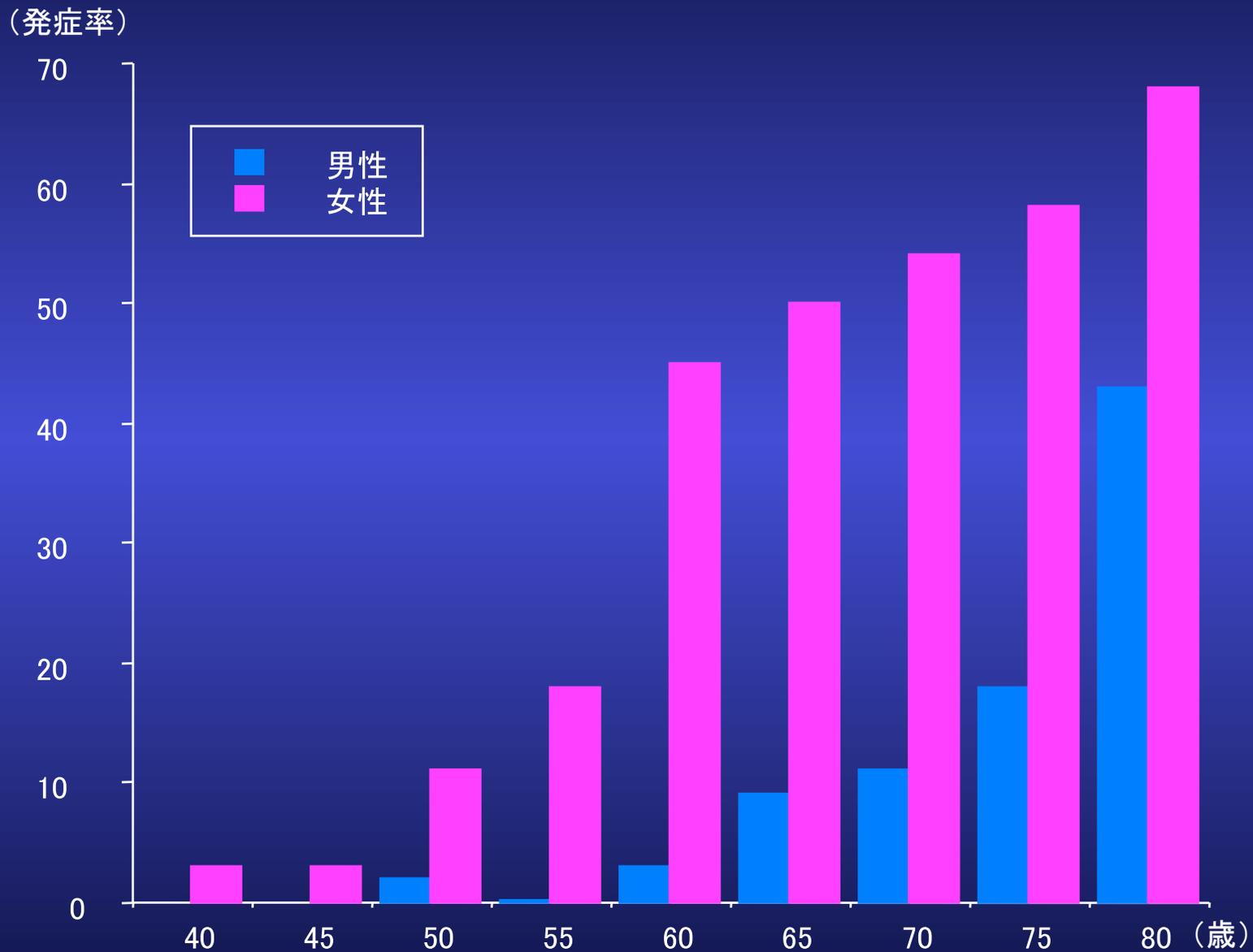
後弯した
脊柱

女性の骨粗鬆症の特徴

男女の経年的骨量の変化



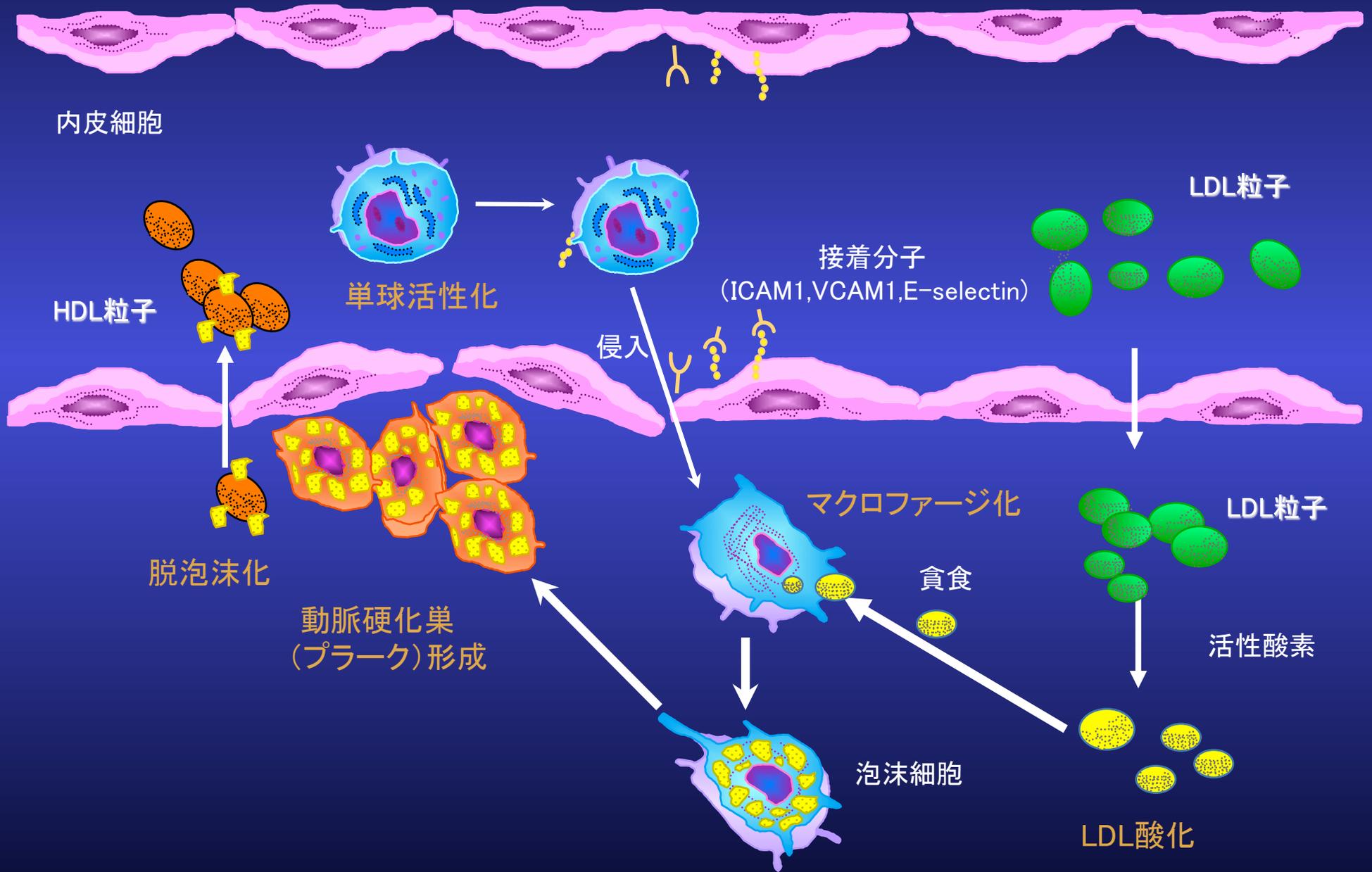
骨粗鬆症の性別・年齢別発症率



〔井上哲朗, 1991〕

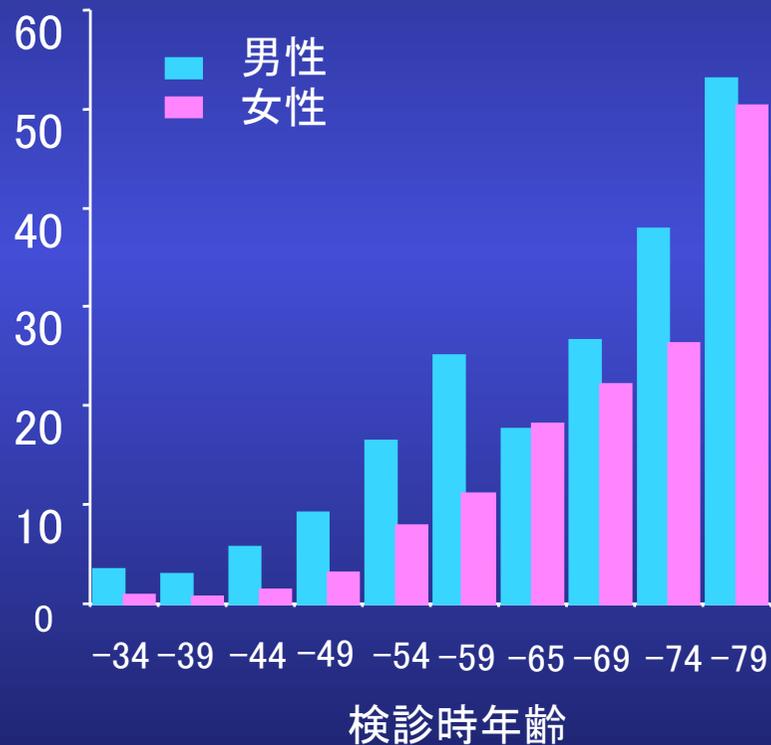
動脈硬化性疾患

粥状硬化の発症機序



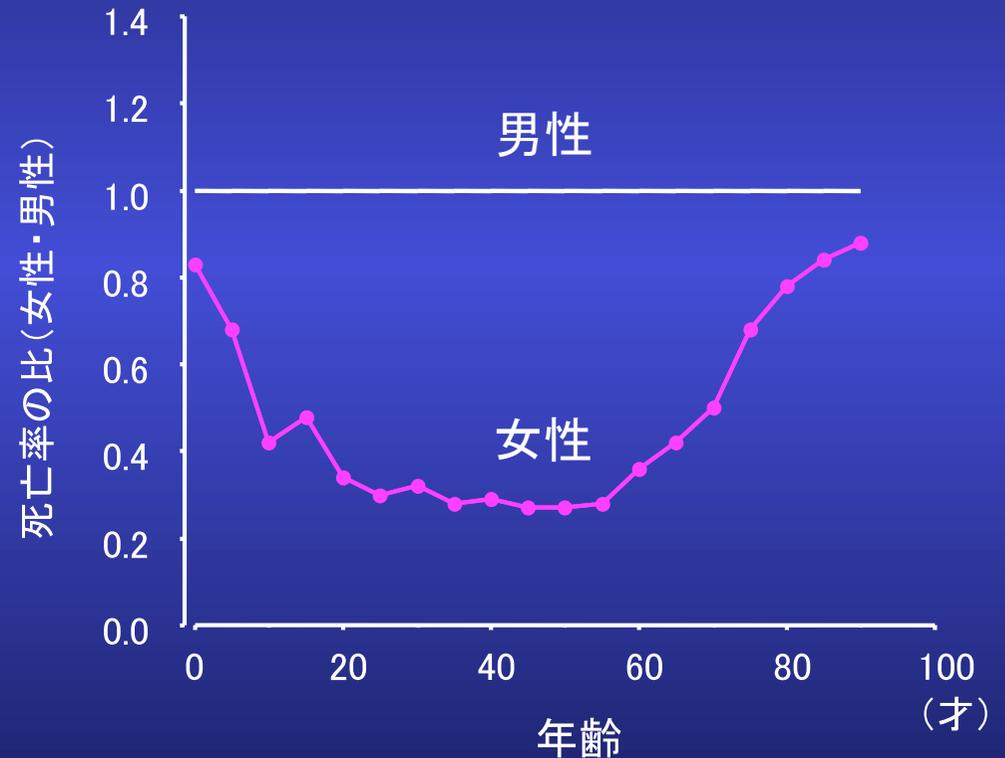
年齢、性別の心血管疾患発症率 (Framingham Study 20年間追跡調査)

(人/1000人/年)



(Kannel et al. Ann Intern Med, 1976.)

本邦における心疾患による 死亡率の男女比



(国民衛生の動向2002年:厚生統計協会)

脂質異常症の診断基準(空腹時採血)

(動脈硬化疾患予防ガイドライン2012)

LDLコレステロール

140 mg/dL以上

高LDLコレステロール血症

120~139 mg/dL

境界型高LDLコレステロール血症

HDLコレステロール

40 mg/dL未満

低HDLコレステロール血症

トリグリセライド

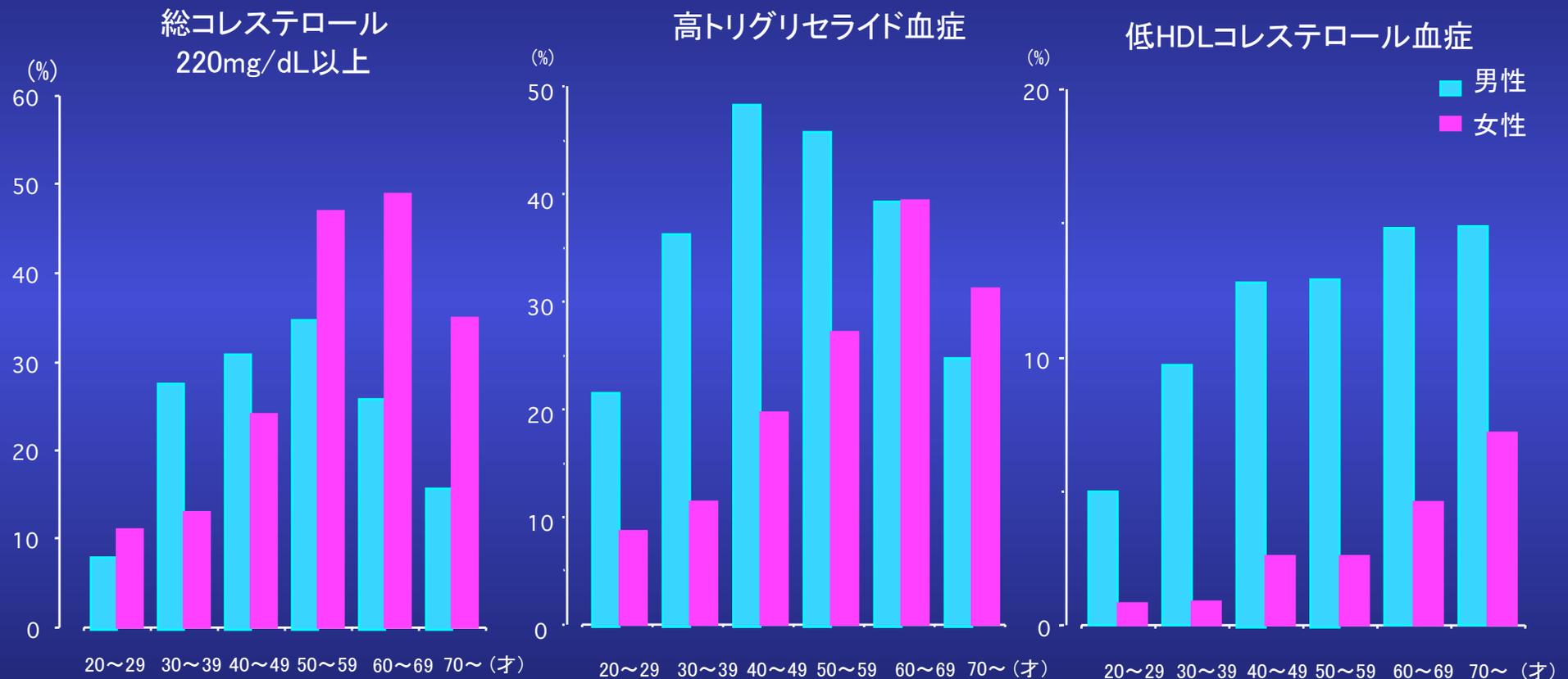
150 mg/dL以上

高トリグリセライド血症

※ LDLコレステロールはFriedewalde ($TC - HDL - C - TG/5$)の式で計算する

※ TGが400 mg/dL以上の場合や食後の場合にはnon HDL-C ($TC - HDL - C$)を使用し、基準はLDL-C + 30 mg/dLとする

脂質異常症の頻度

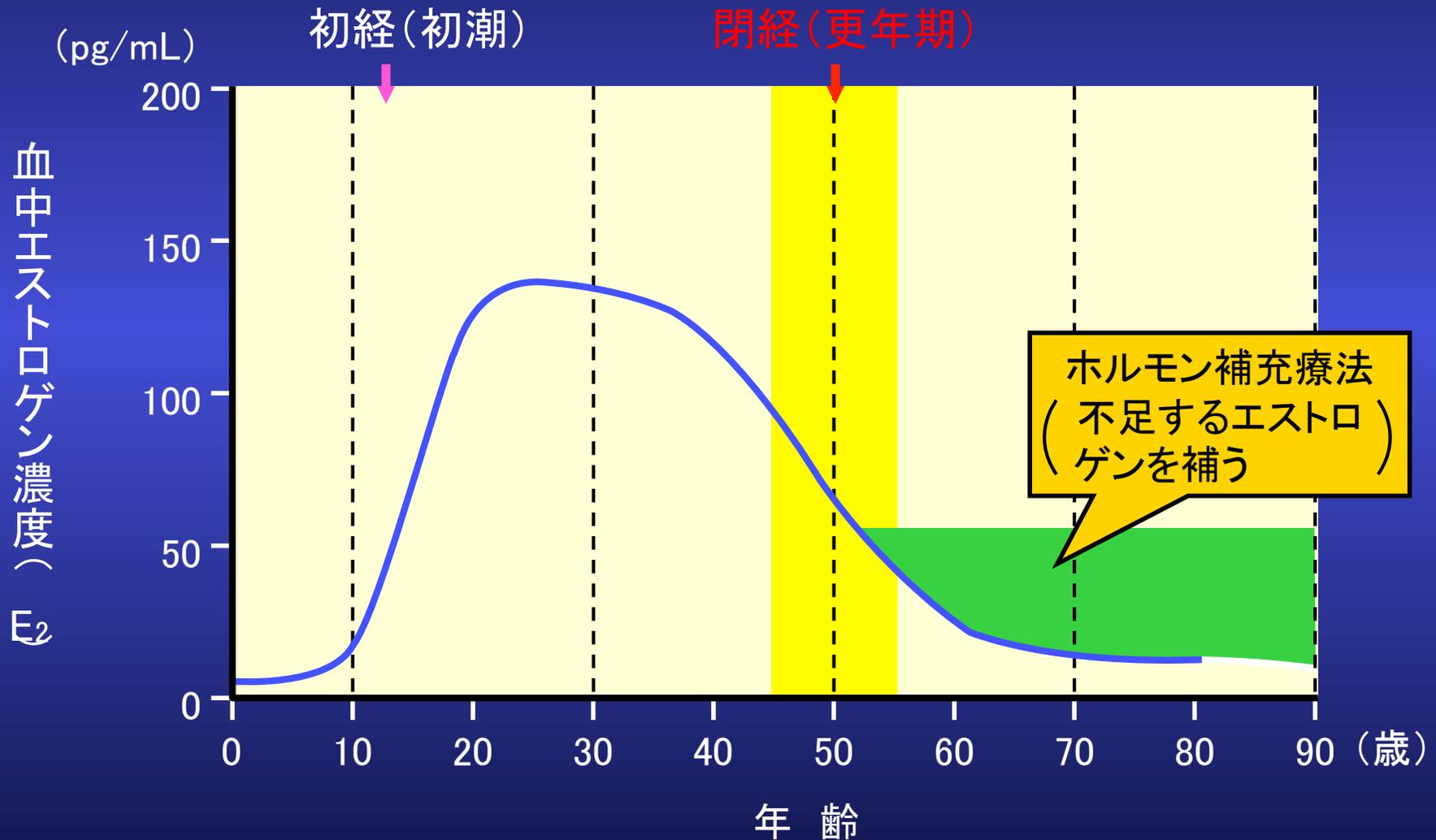


(厚生労働省:平成18年国民健康・栄養調査報告,2005)

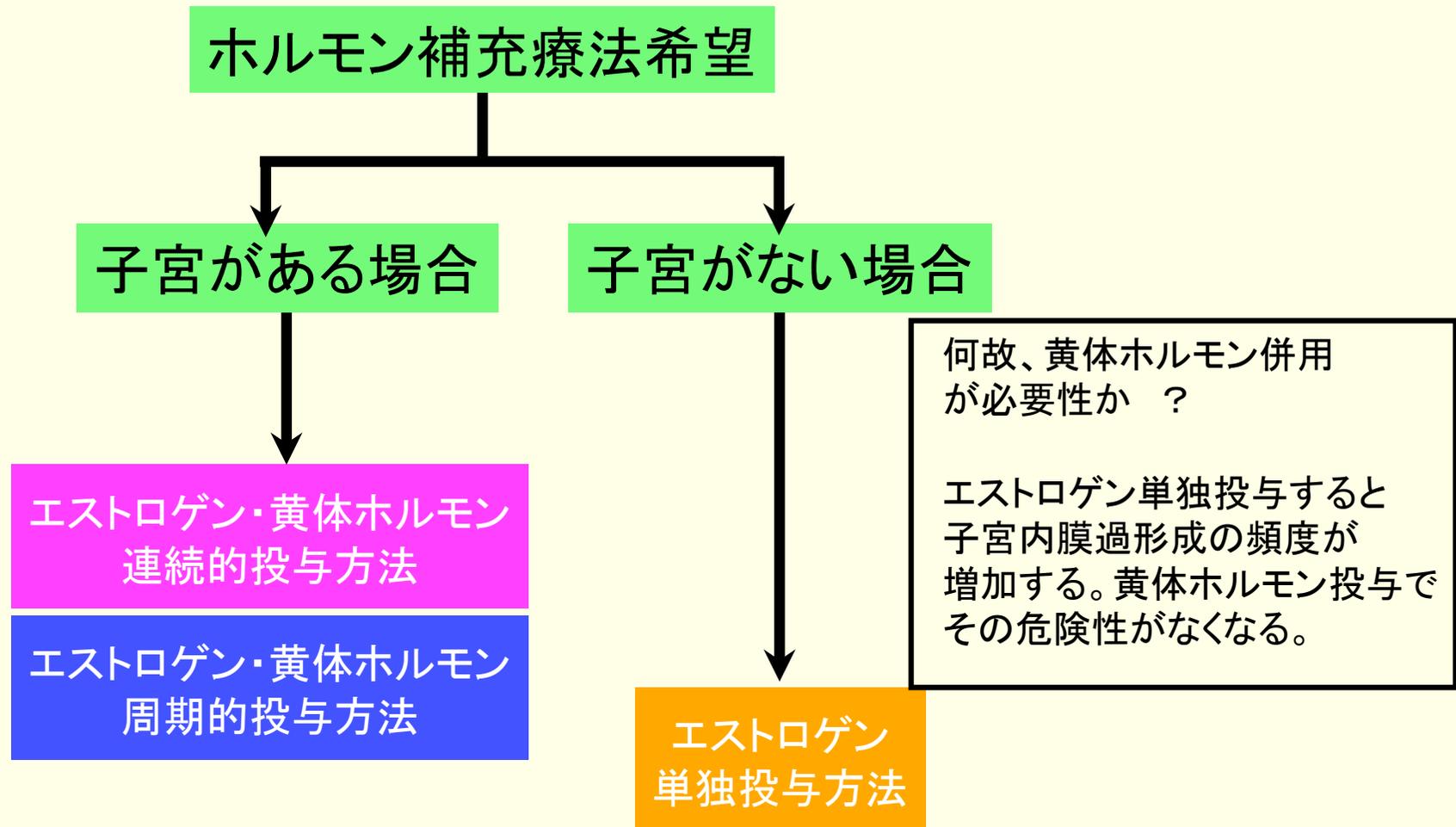
ホルモン補充療法(HRT)

ホルモン補充療法 (HRT) とは

(HRT=Hormone Replacement Therapy)



ホルモン補充療法の選択基準



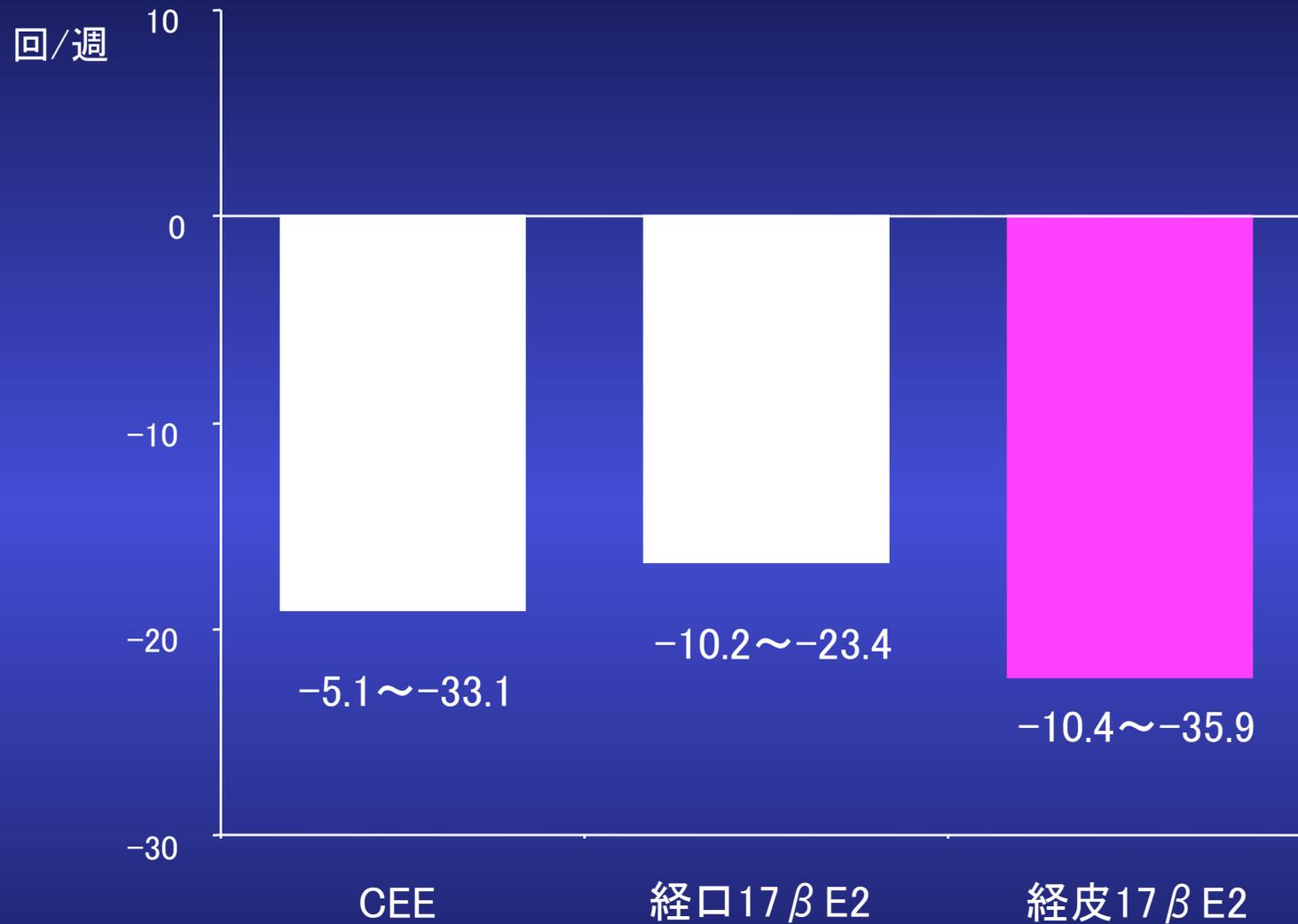
ホルモン補充療法の投与方法

	投与方法
① エストロゲン 単独投与方法	<p>1か月 2か月</p> <p>(連続的)</p> <p>エストロゲン</p>
② エストロゲン・ 黄体ホルモン 周期的投与方法	<p>1か月 2か月</p> <p>エストロゲン 5~7日間休薬</p> <p>黄体ホルモン 12~14日間</p> <p>エストロゲン 5~7日間休薬</p> <p>黄体ホルモン 12~14日間</p>
④ エストロゲン・ 黄体ホルモン 連続的投与方法	<p>1か月 2か月</p> <p>エストロゲン</p> <p>黄体ホルモン</p>

▲ : 消退出血

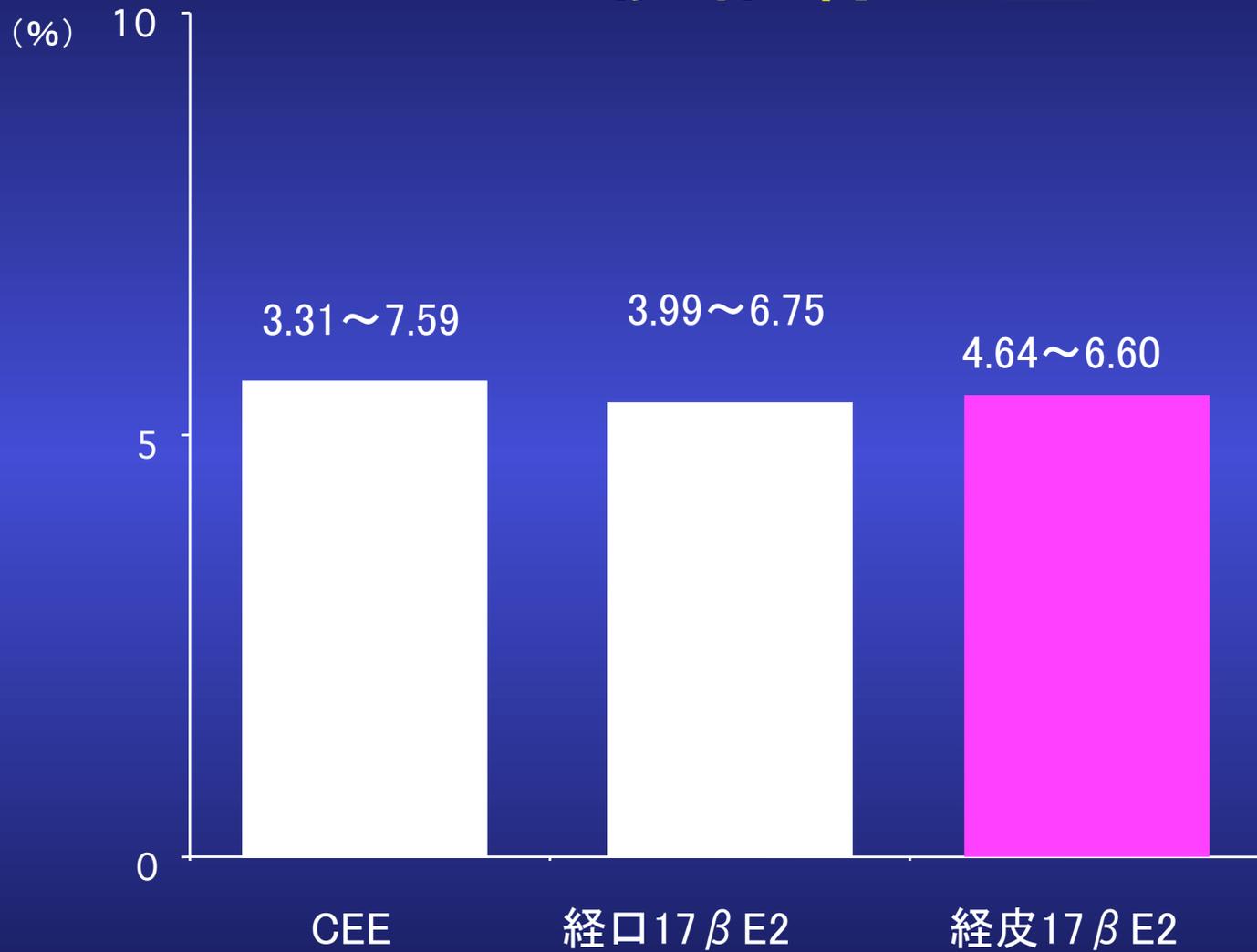
エストロゲンには内服剤と貼布・ゲル剤がある。

HRTとホットフラッシュの頻度



(Nelson HD et al. JAMA, 2004)

HRTと腰椎骨塩量

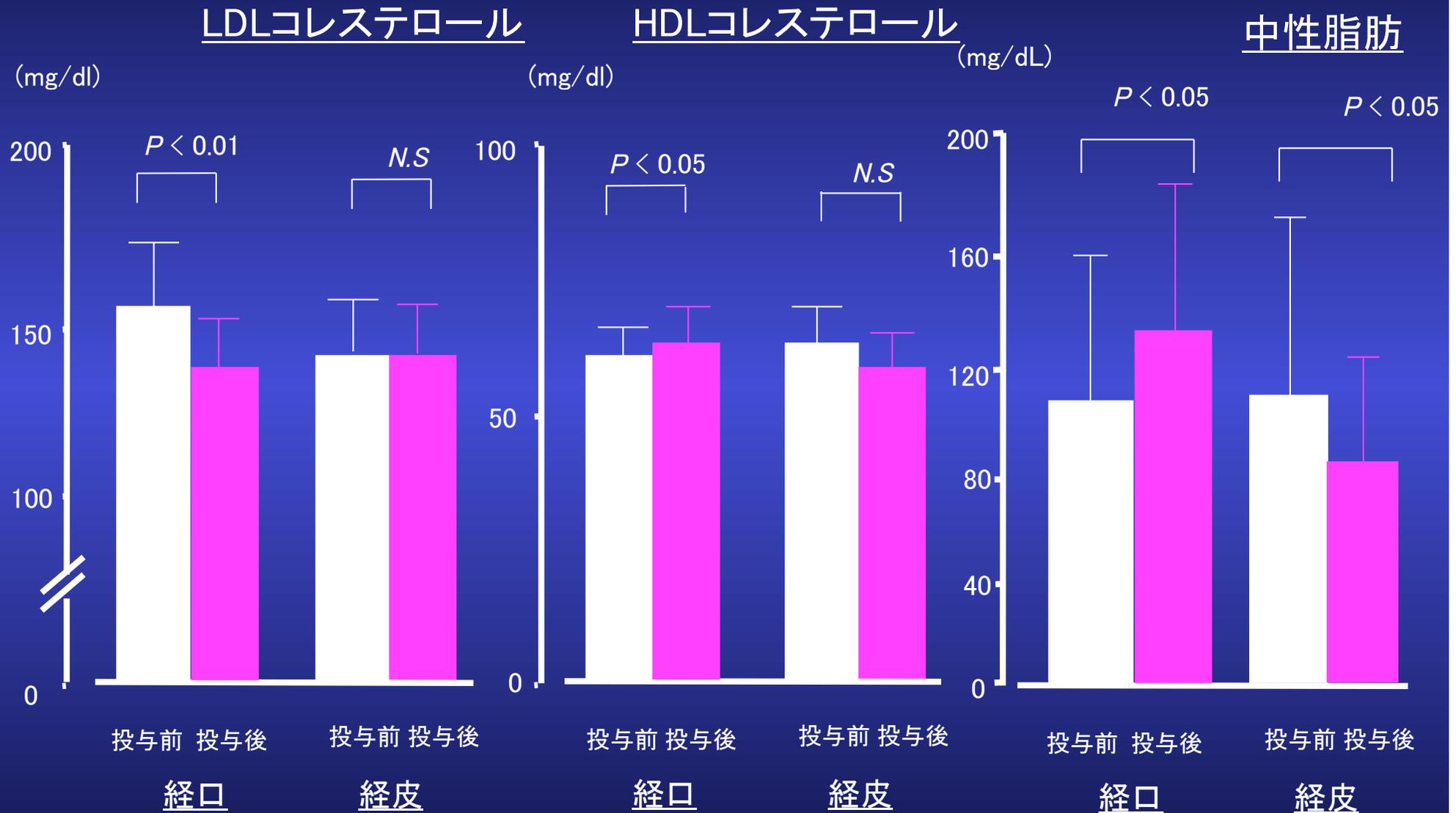


(Wells G et al. Endocr Rev, 2002)

HRTによる骨折の相対危険度



HRTと脂質濃度（経口と経皮）



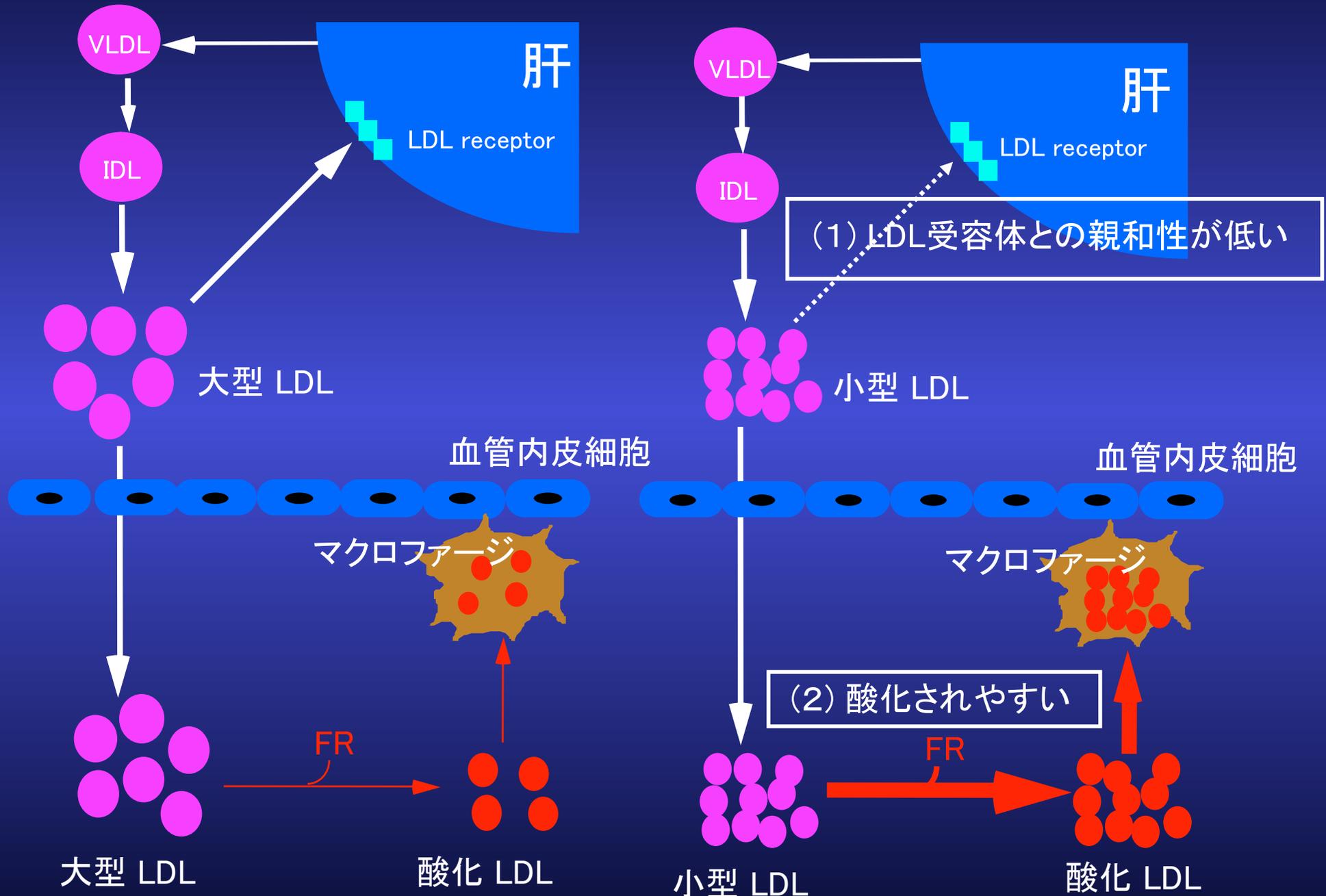
(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

高トリグリセライド血症の問題点

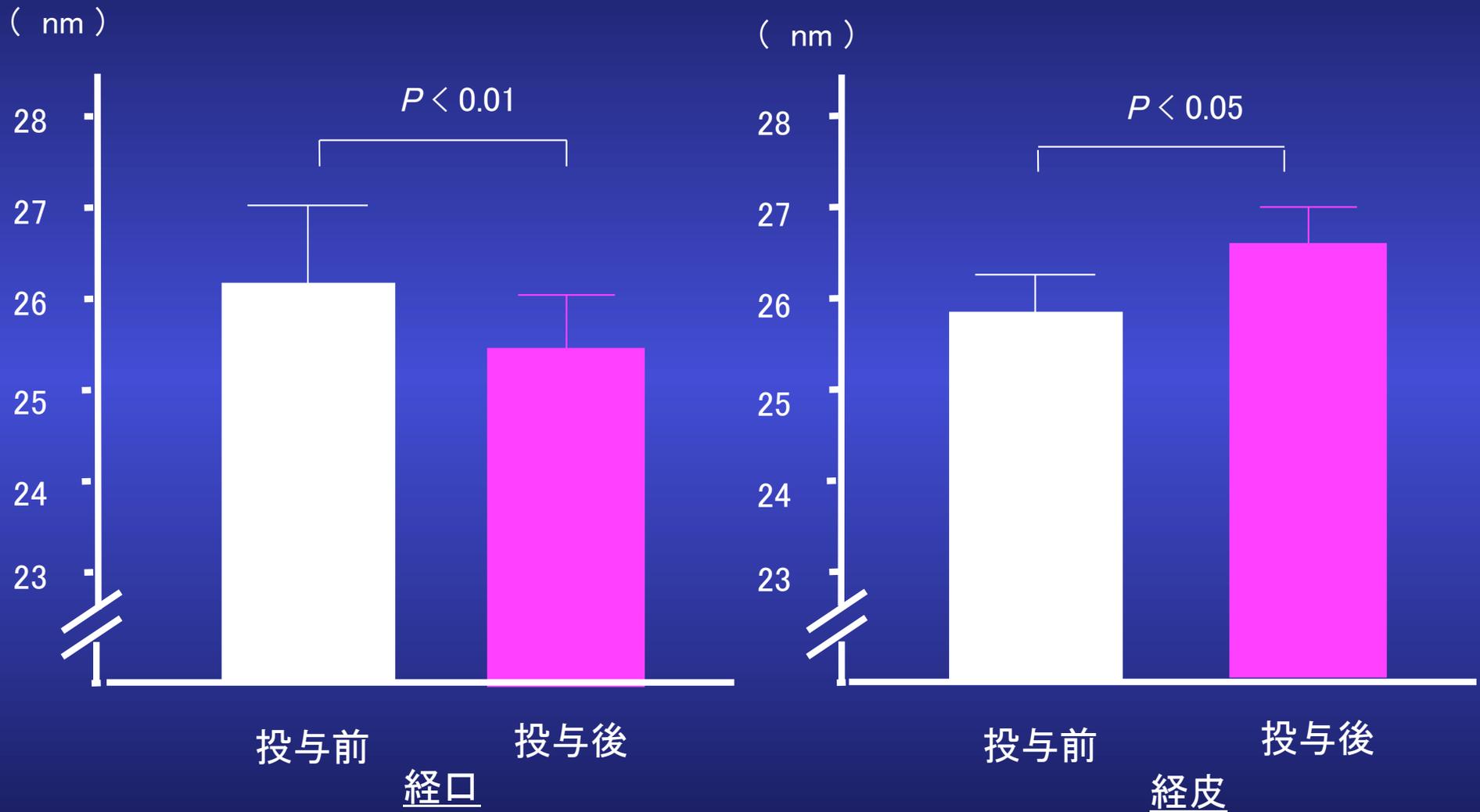
- 1, LDLの小粒子化
- 2, 低HDL血症
- 3, インスリン抵抗性
- 4, 肥満
- 5, 高血圧
- 6, 血栓線溶
- 7, 血管内皮機能低下

大型LDL粒子

小型LDL粒子

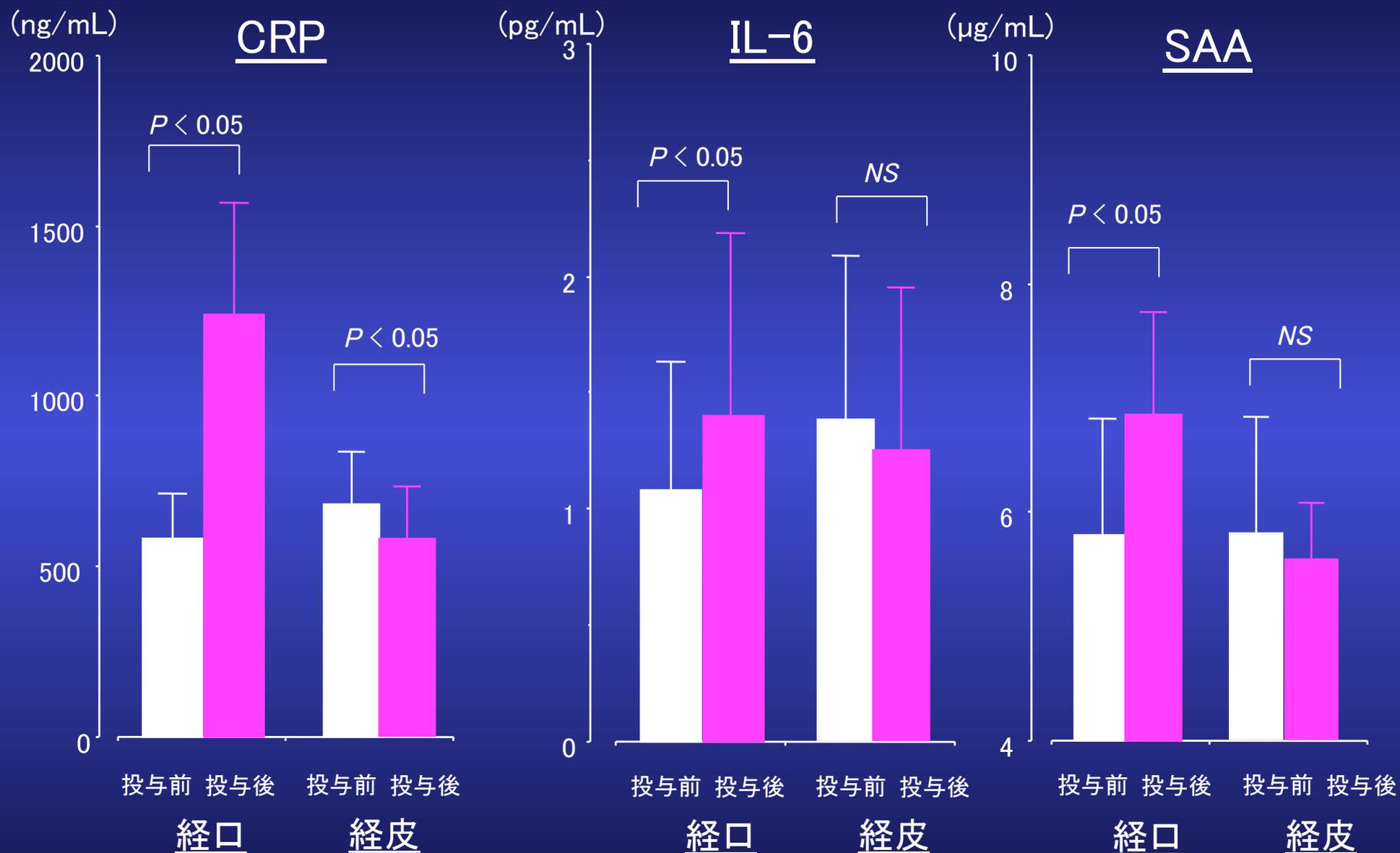


HRTとLDL粒子径(経口と経皮)



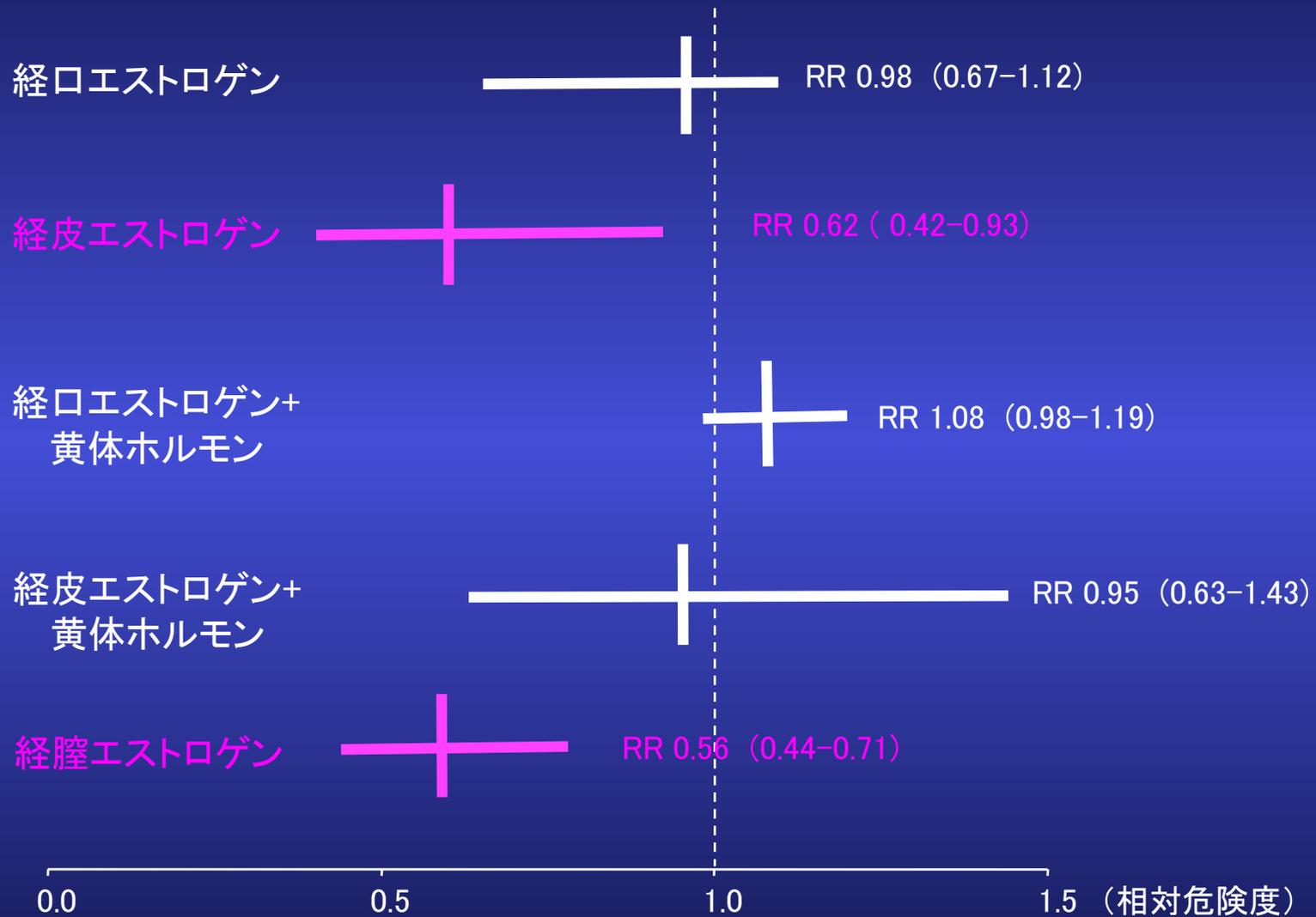
(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

HRTと血管炎症マーカー（経口と経皮）



(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

経皮エストロゲンは心筋梗塞のリスクを低下させる



(Lokkegaard E et al., European Heart J, 2008)

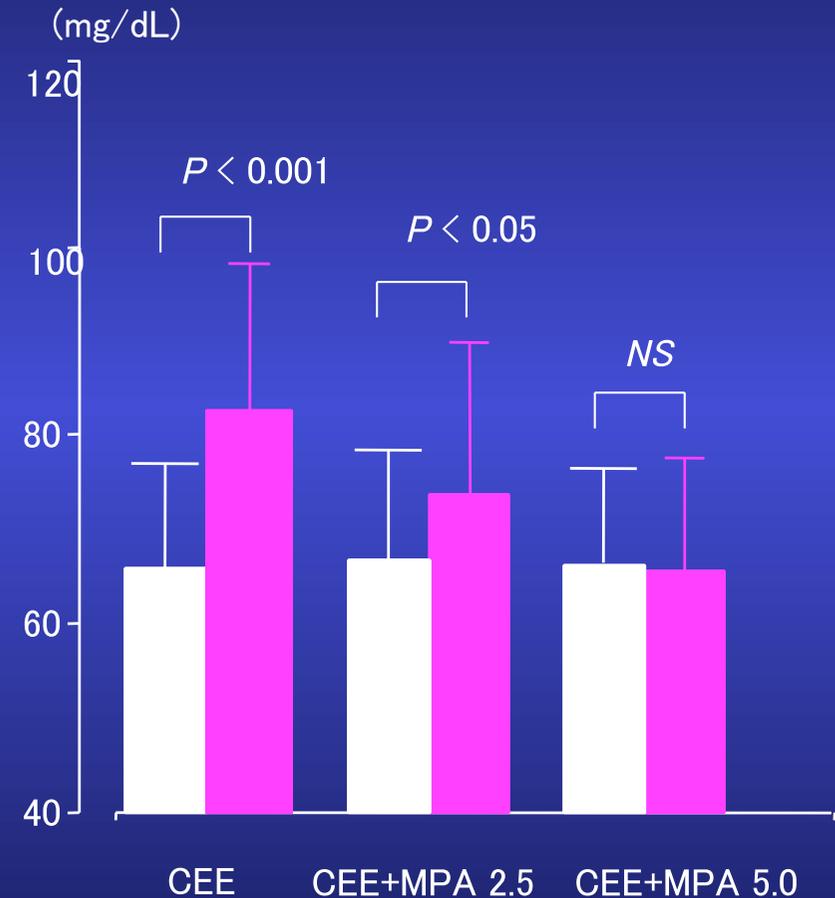
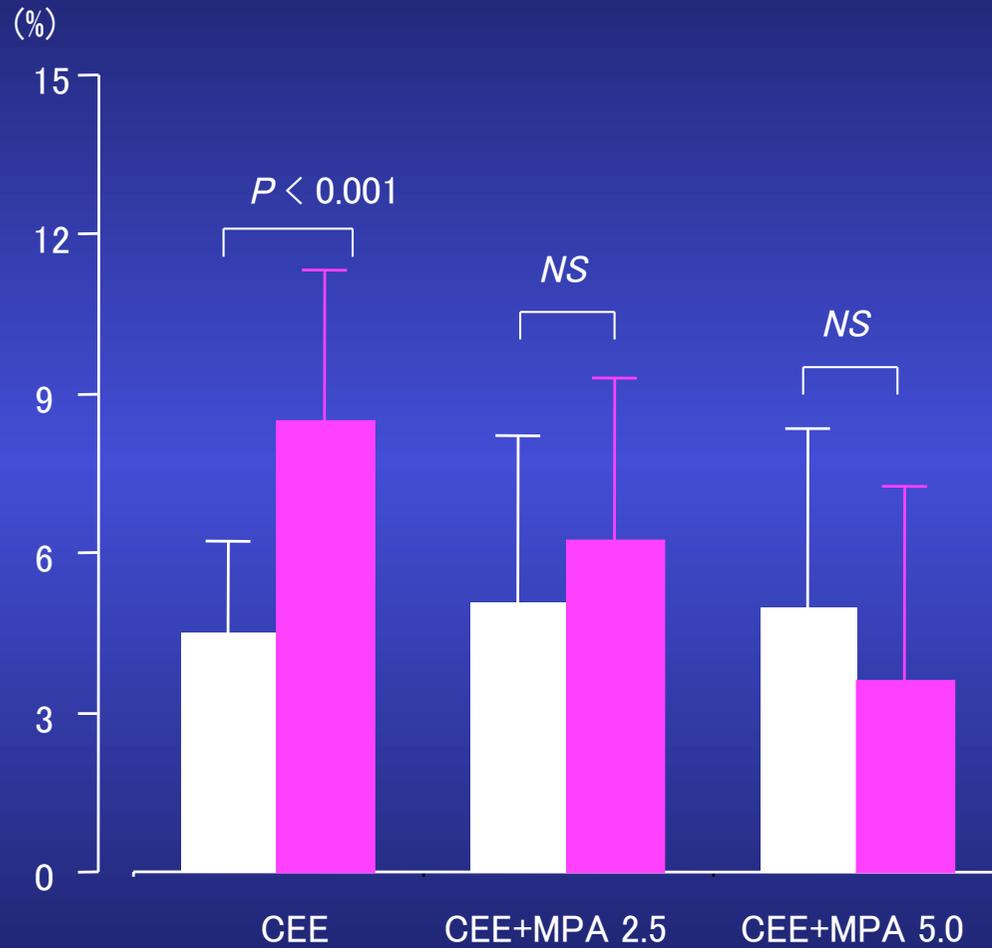
黄体ホルモンのプロファイル

	プロゲステロン 作用	アンドロゲン 作用	抗アンドロゲン 作用	グルココルチコ イド作用	抗ミネラルコル チコイド作用
プロゲステロン	+	-	±	+	+
ジドロゲステロン	+	-	±	-	+
MPA	+	+	-	+	-
ノルエチステロン	+	+	-	-	-
ノルゲストレル	+	+	-	-	-
デソゲストレル	+	+	-	-	-
ドロスピレノン	+	-	+	-	+
ジェノゲスト	+	-	+	-	-

(Σηινδλερ ΑΕ ετ αλ. Ματυριτας 2003)

血管内皮機能 (FMD)

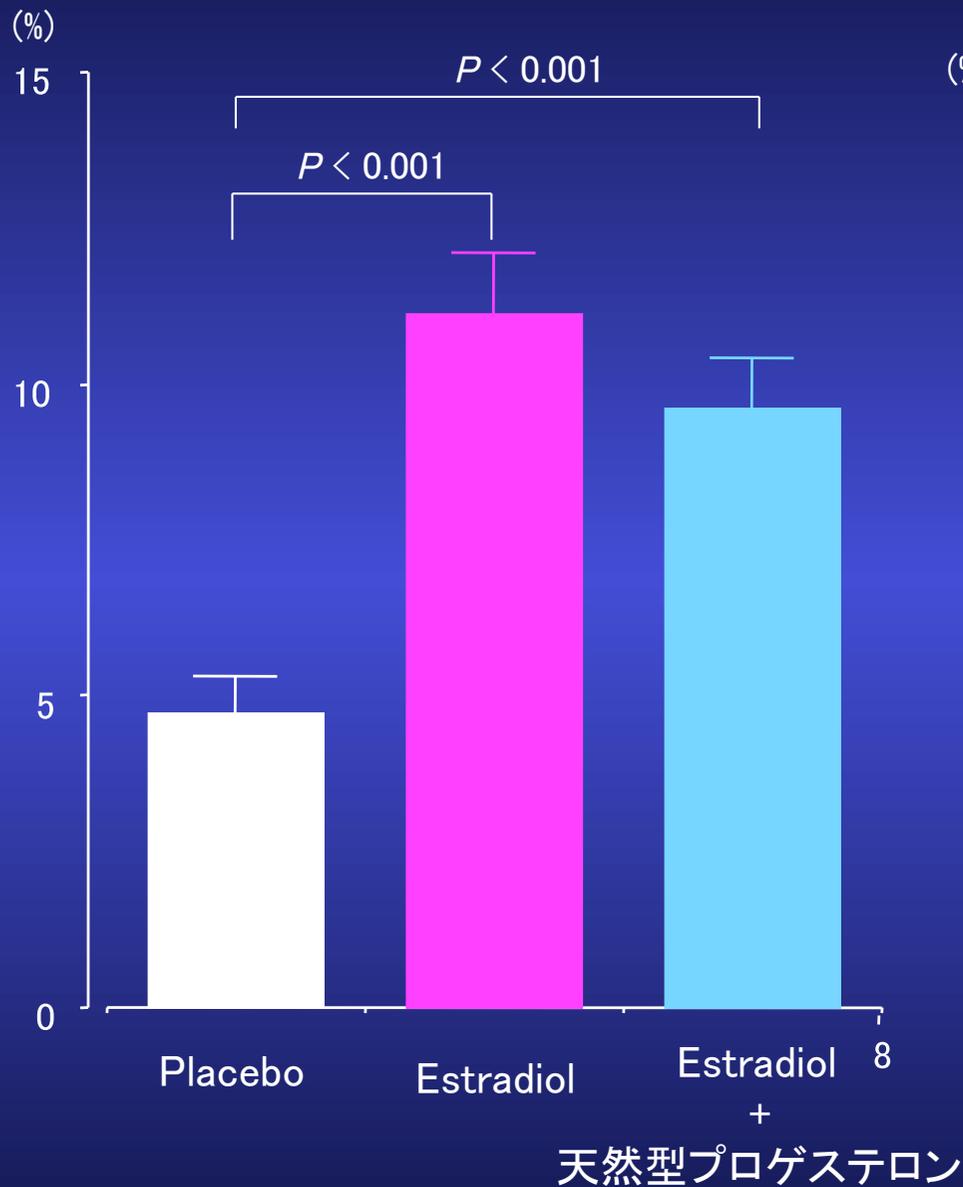
HDLコレステロール



(Wakatsuki et al., Circulation, 2001)

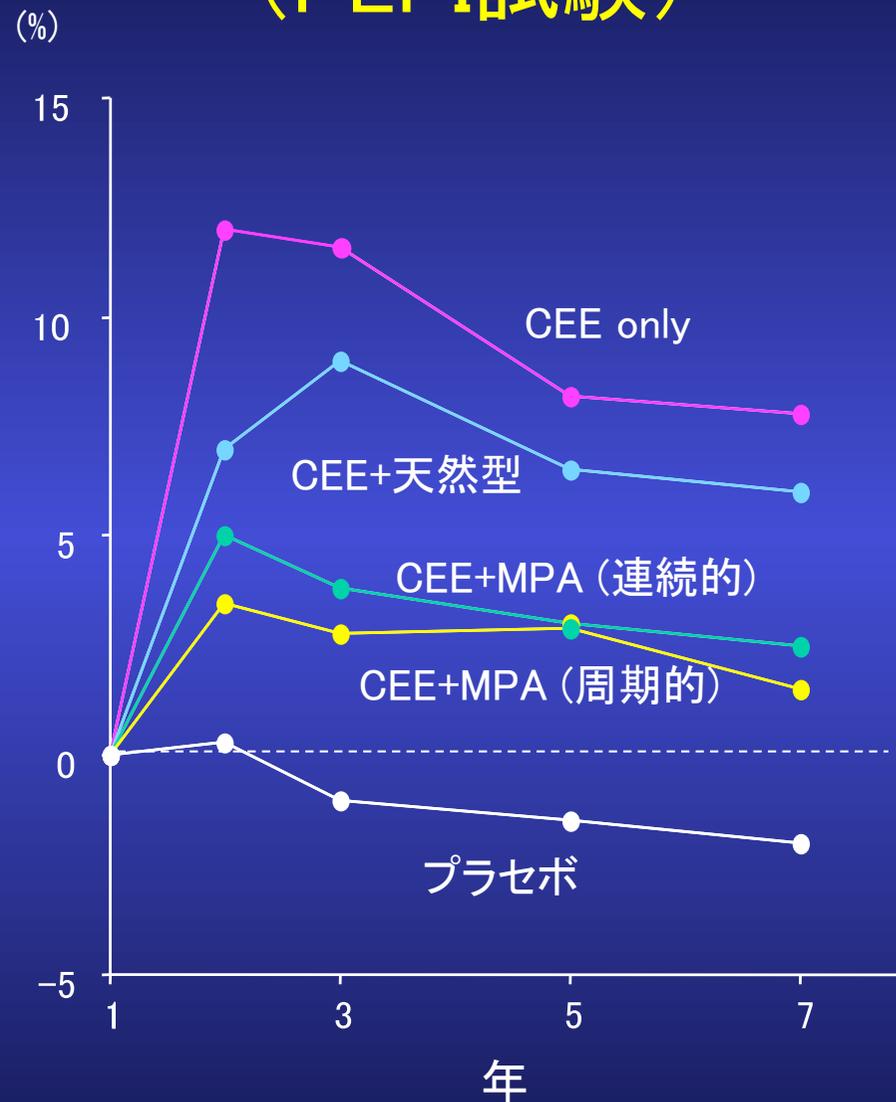
(Wakatsuki et al., Maturitas, 1996)

血管内皮機能



(Gerhard M et al., Circulation, 1998)

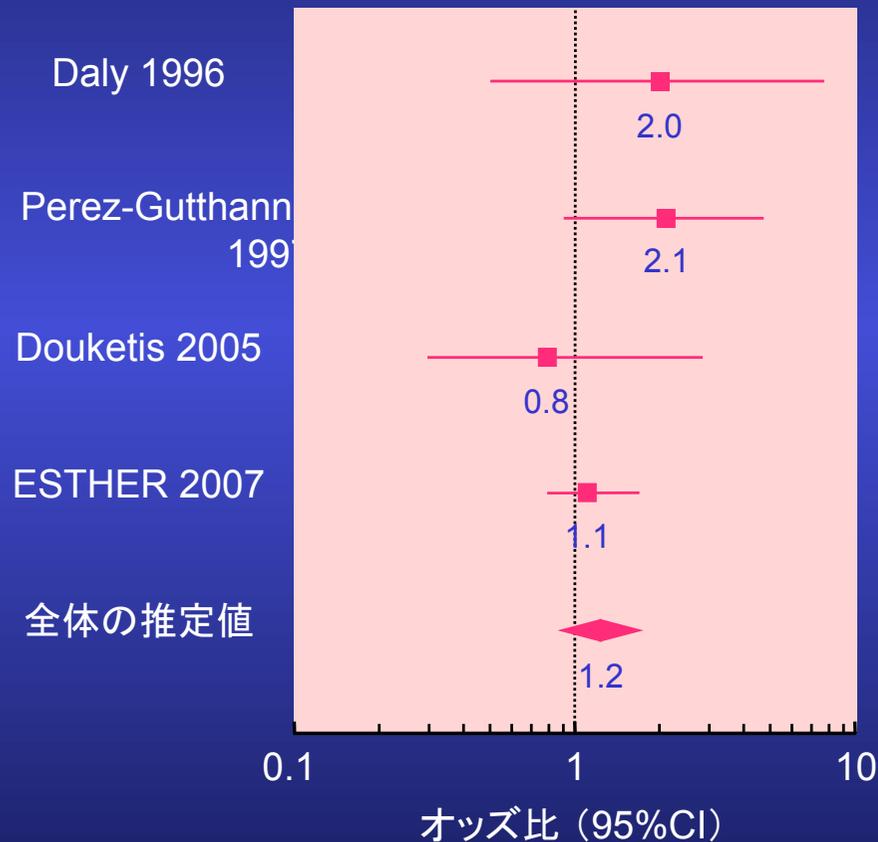
HDLコレステロール (PEPI試験)



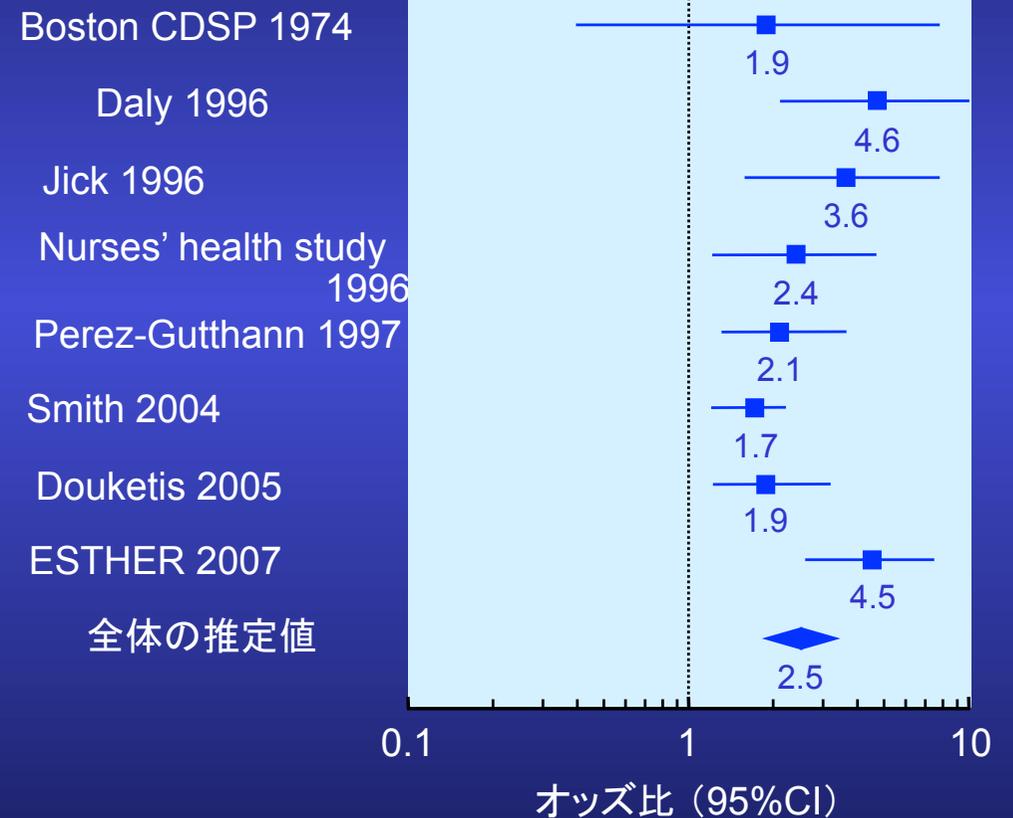
(The Writing Group. JAMA, 1995)

エストロゲン投与経路と静脈血栓症の発症リスク

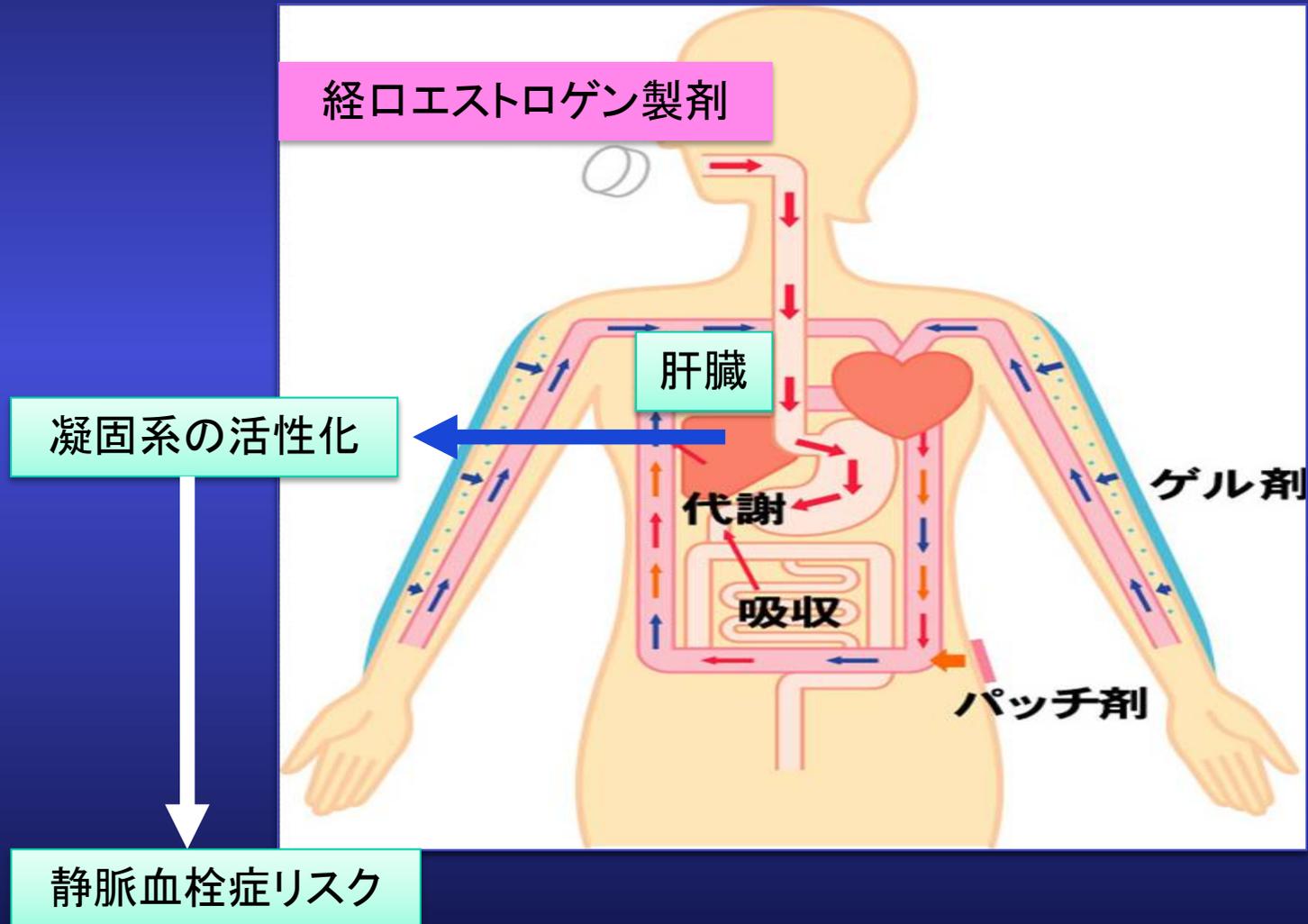
経皮エストロゲン



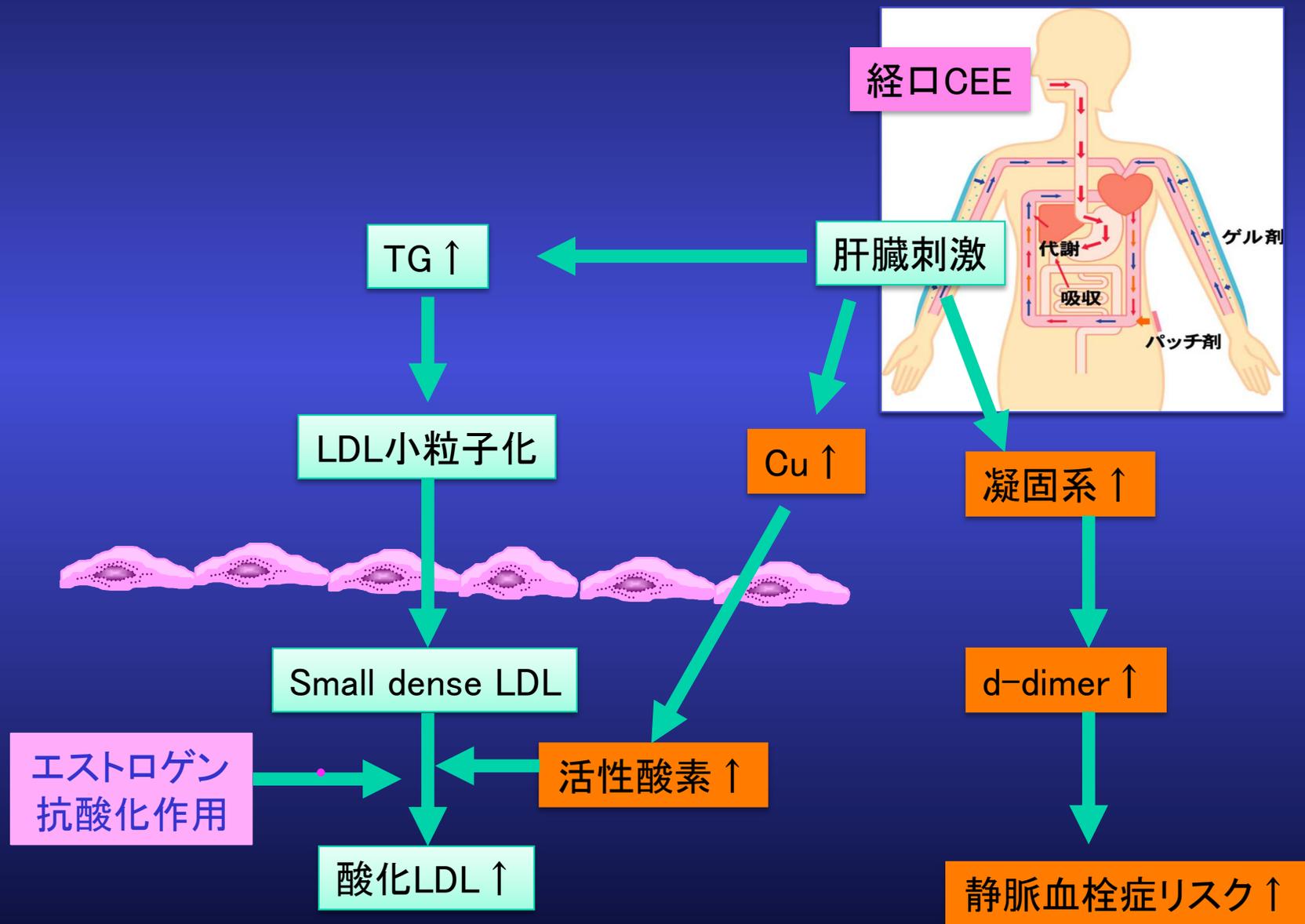
経口エストロゲン



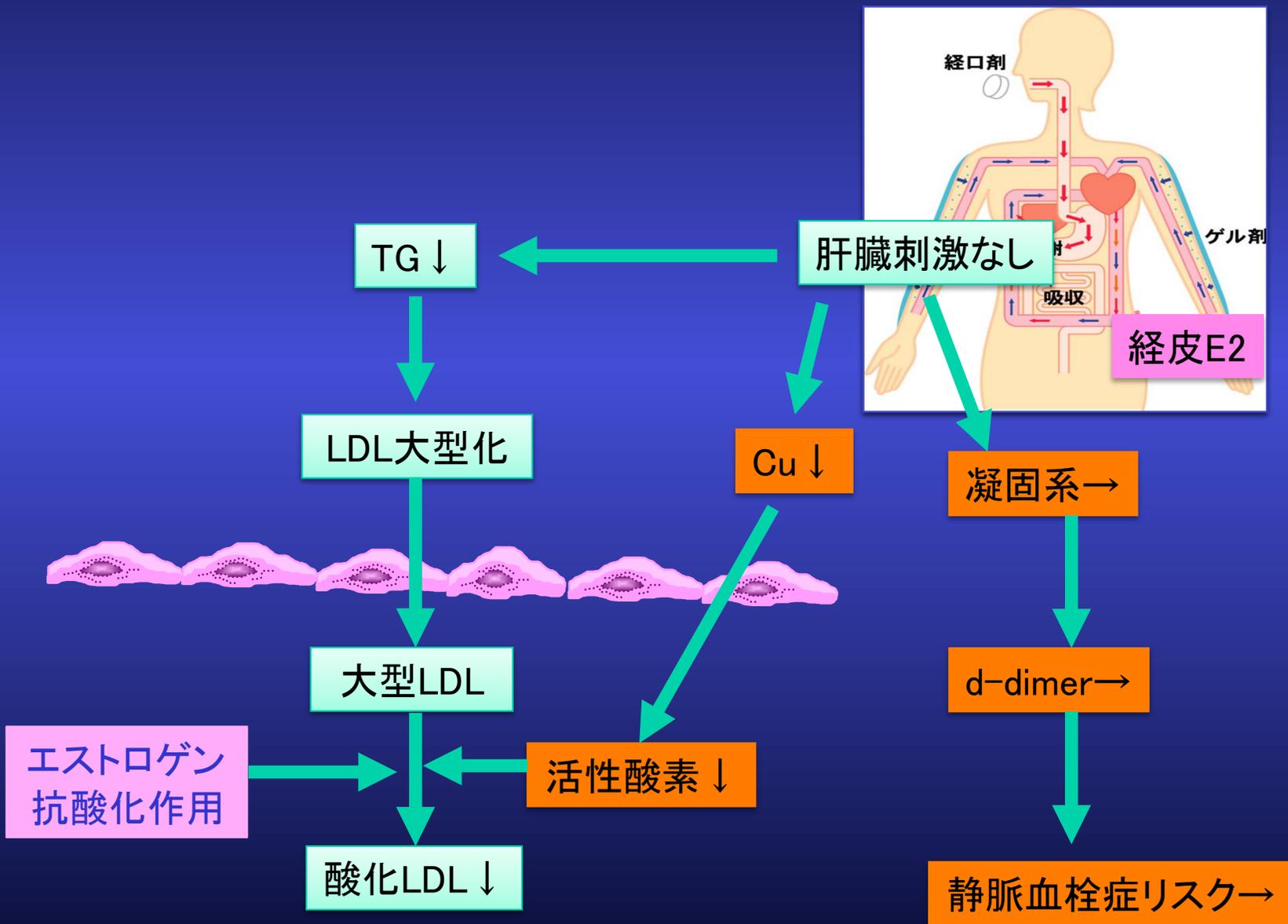
静脈血栓症リスクは経口エストロゲン量と関係する



経口と経皮エストロゲンの差異



経口と経皮エストロゲンの差異



エストロゲン投与ルートの違いによるリスク・ベネフィット

	経口エストロゲン	経皮エストロゲン	
更年期障害	改善	改善	
骨折	予防	予防	
冠動脈疾患	上昇	低下	
脳卒中	上昇	?	
<u>脂質</u>			
TC	減少	不変	好影響
TG	上昇	低化	悪影響
HDL-C	上昇	不変	
LDL-C	減少	不変	
LDLサイズ	減少	増加	
LDL酸化	不変	抑制	
<u>血管内皮機能</u>			
FMD	上昇	上昇	
<u>血管炎症</u>			
	促進	抑制	
静脈血栓	上昇	不変	
乳癌	上昇	不変～上昇	
胆嚢疾患	上昇	不変	

第66回日本産科婦人科学会学術講演会
2014年4月18日(東京)
専攻医教育プログラム9

骨粗鬆症

山形大学
高橋一広

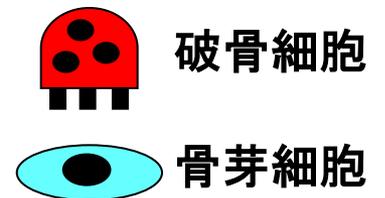
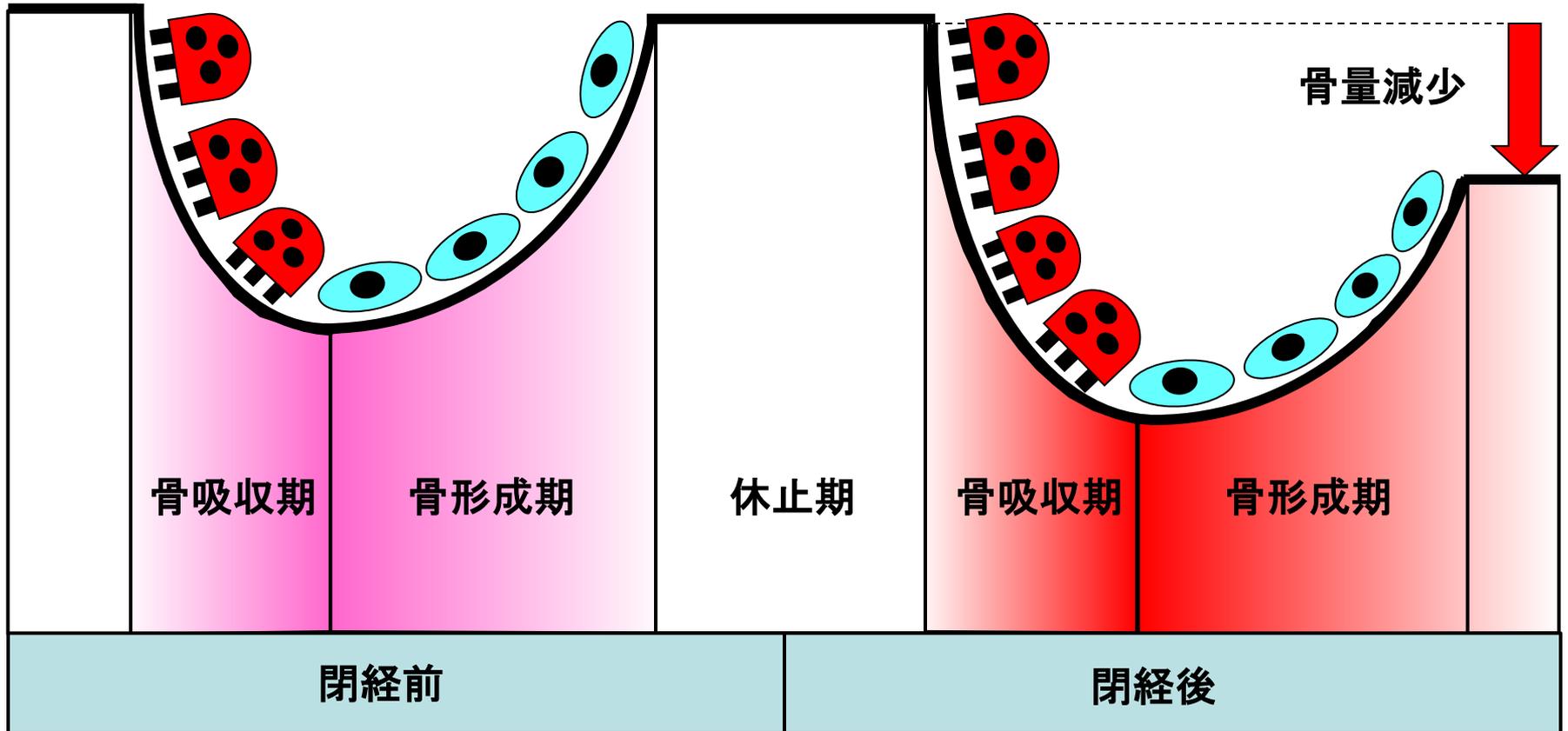
骨粗鬆症

WHOの定義

骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である。

A disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk.

閉経後は骨吸収が亢進する



骨強度に及ぼす骨密度と骨質の関係

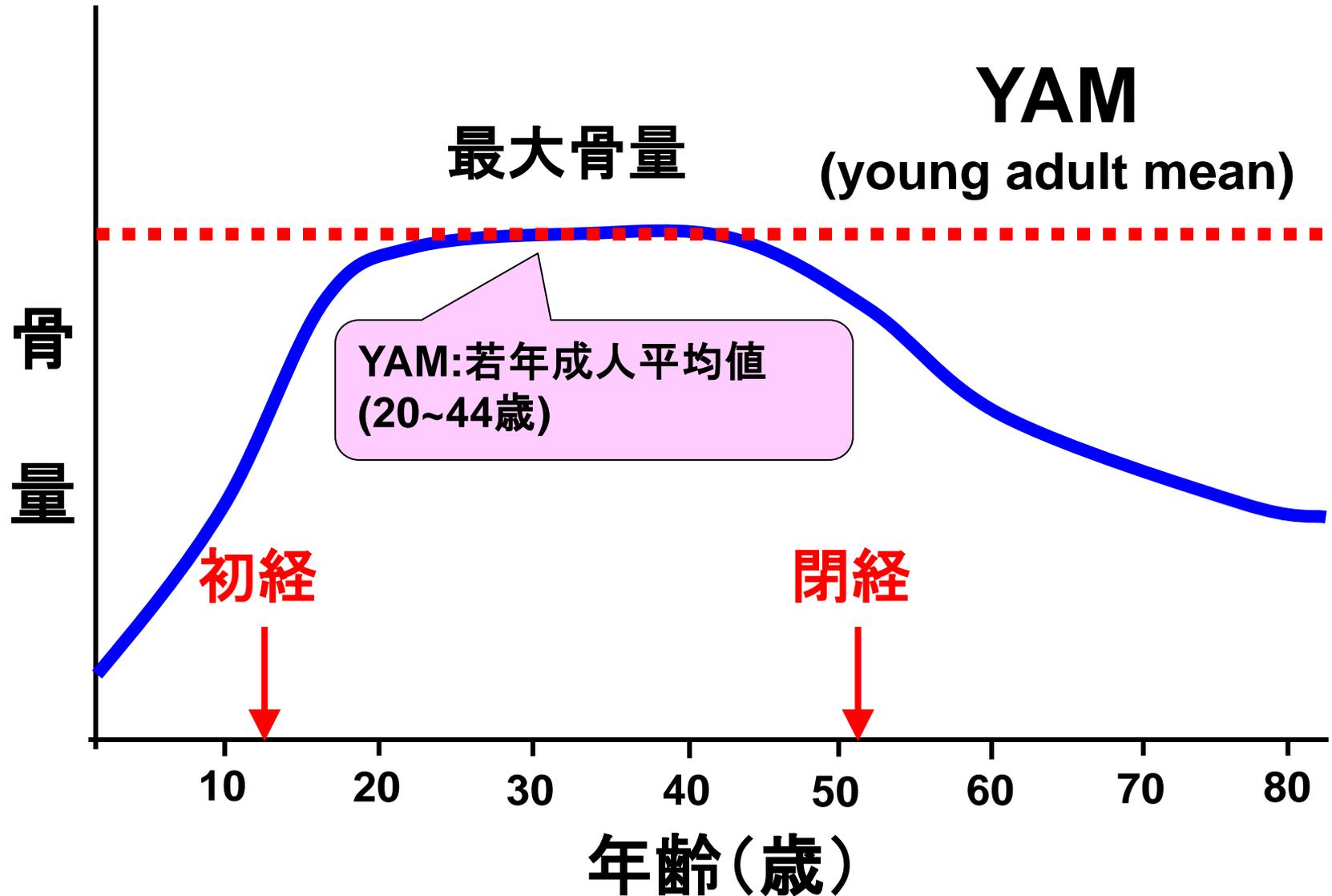


・BMD

- ・微細構造
- ・骨代謝回転
- ・微小骨折
- ・石灰化

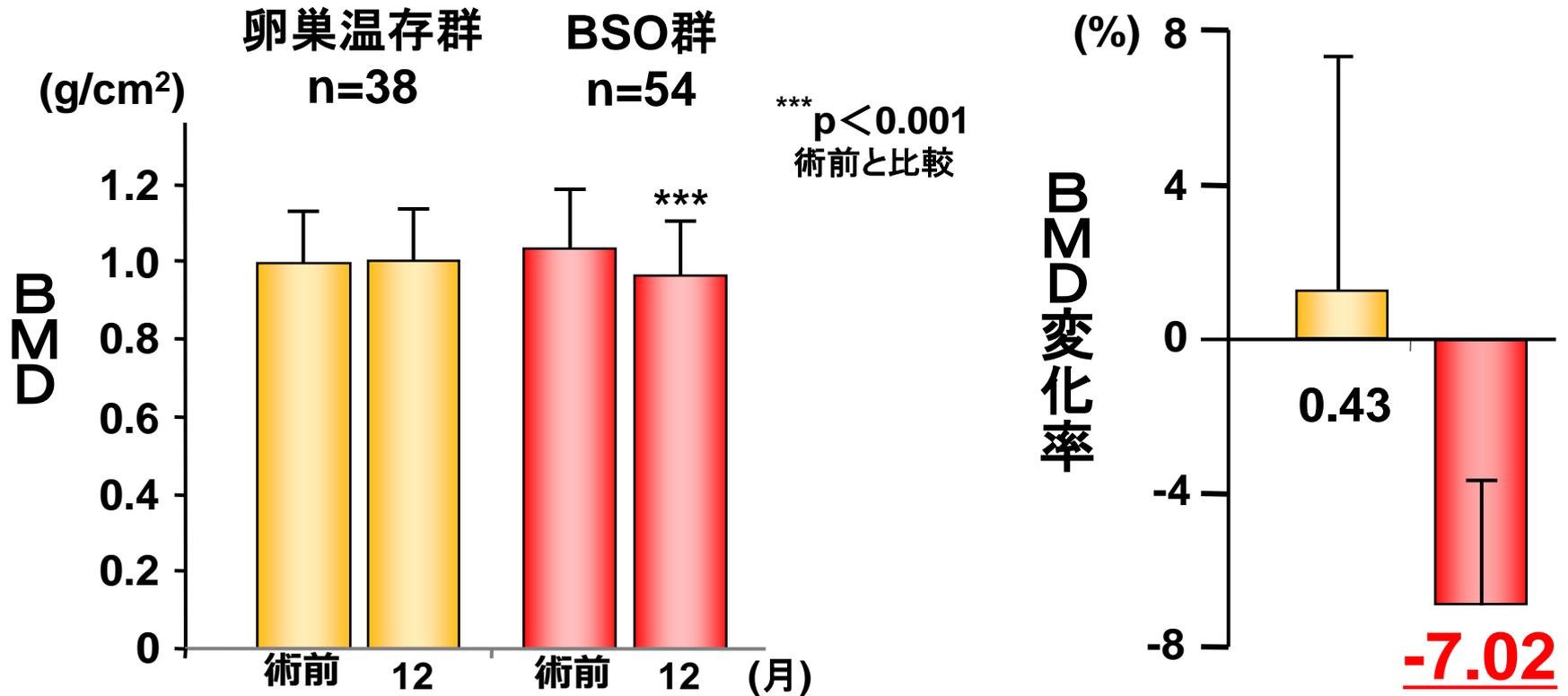
(NIH コンセンサス会議のステートメントより)

加齢による骨量の推移



両側卵巣摘出術は術後1年間で 骨密度を7.0%減少させる

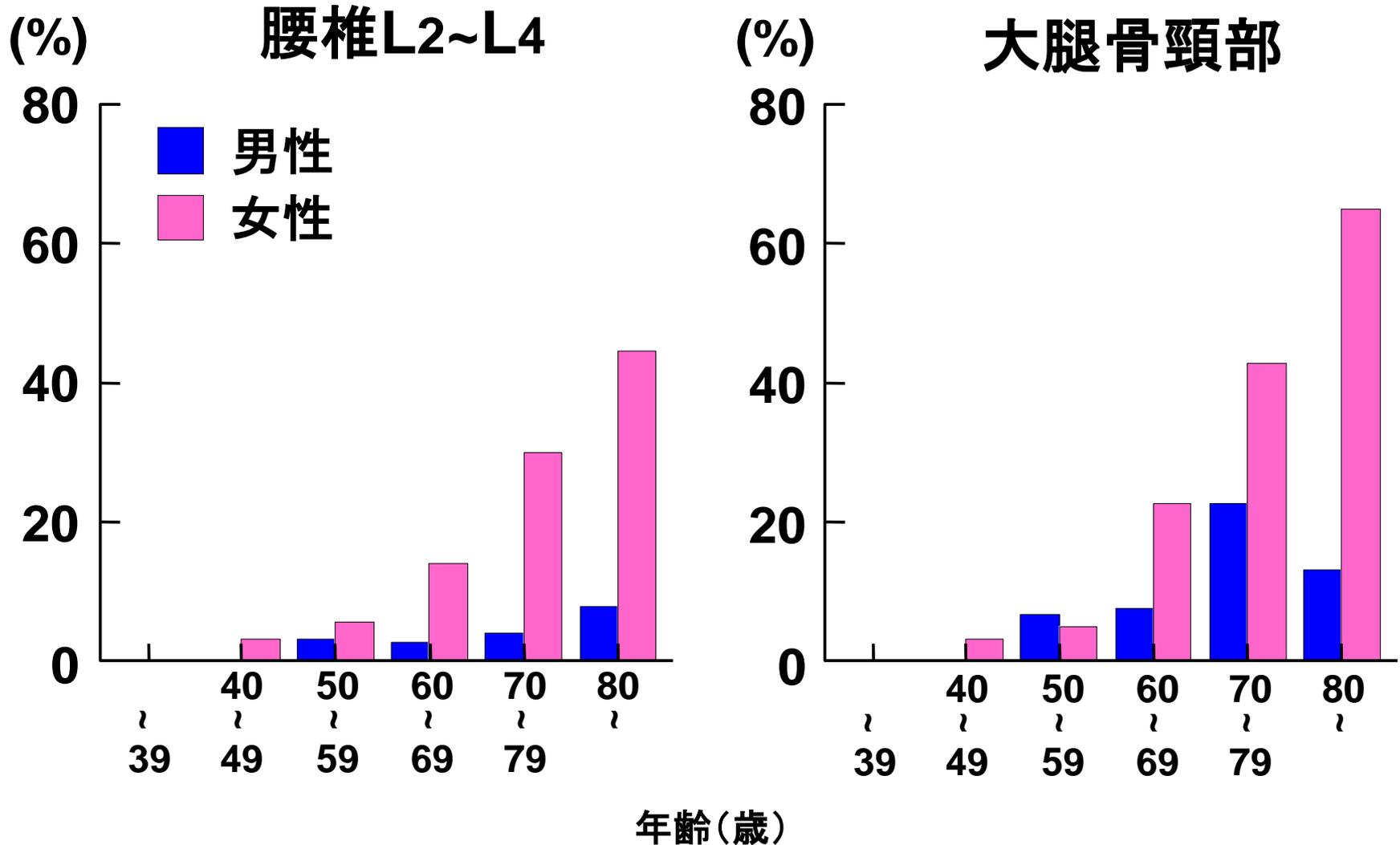
Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Climacteric. 2011;14:445-52



BSO: 両側卵巣摘出群
BMD: bone mineral density

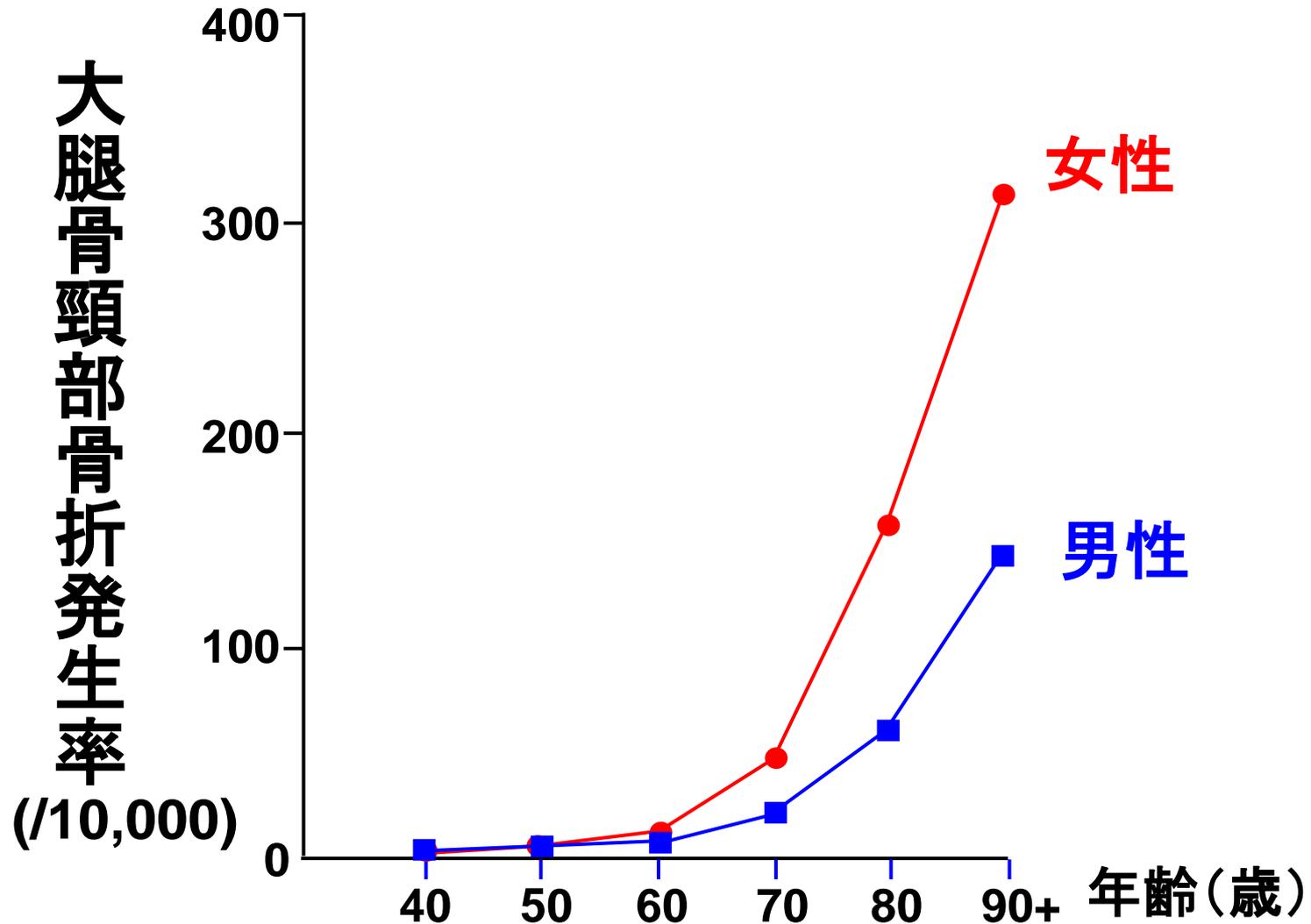
骨粗鬆症の年代別有病率

Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab 2009;27:620



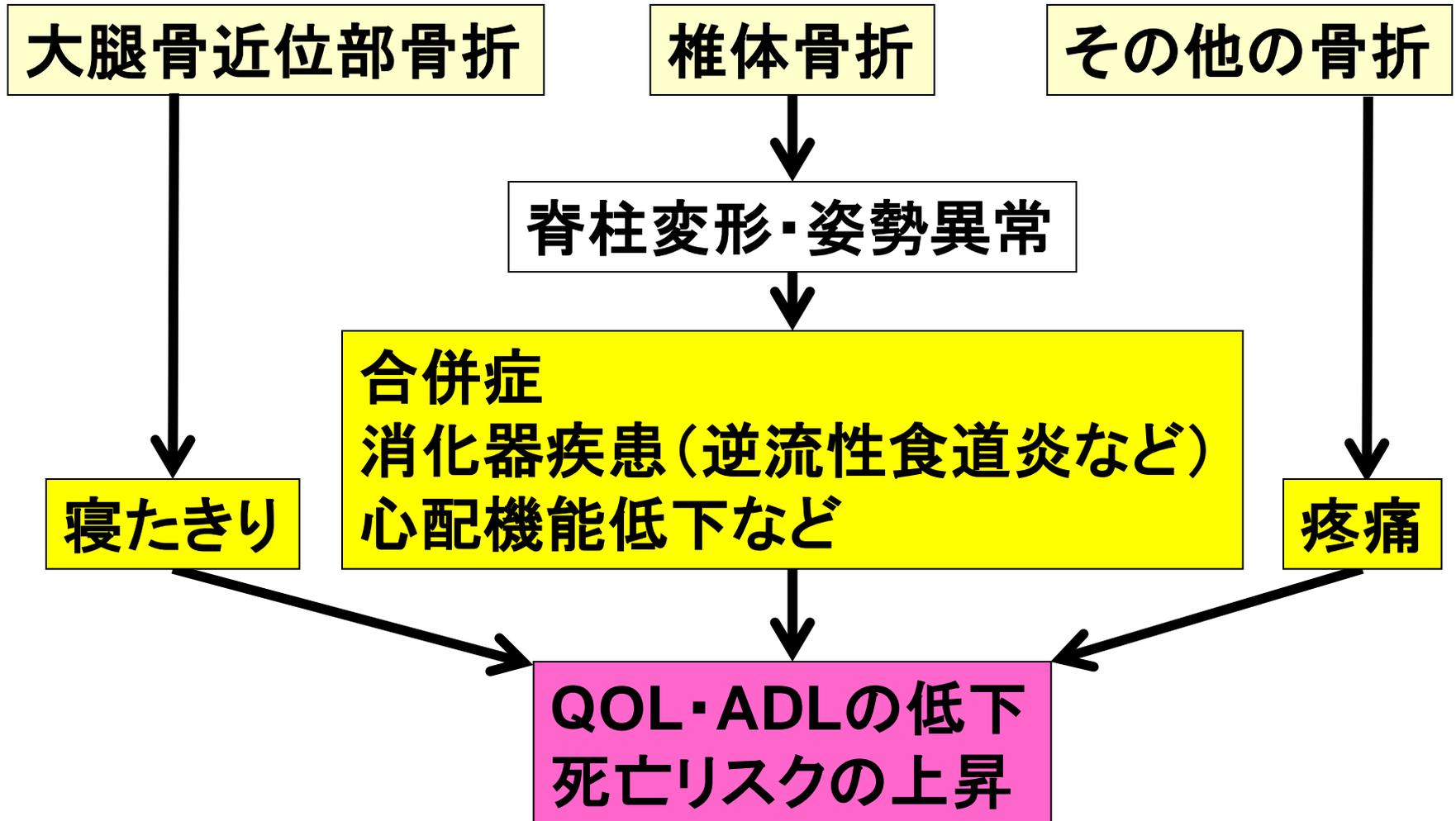
女性の大腿骨頸部骨折発生率は男性の2倍

折茂 肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績. 医事新報 2004;4180:25



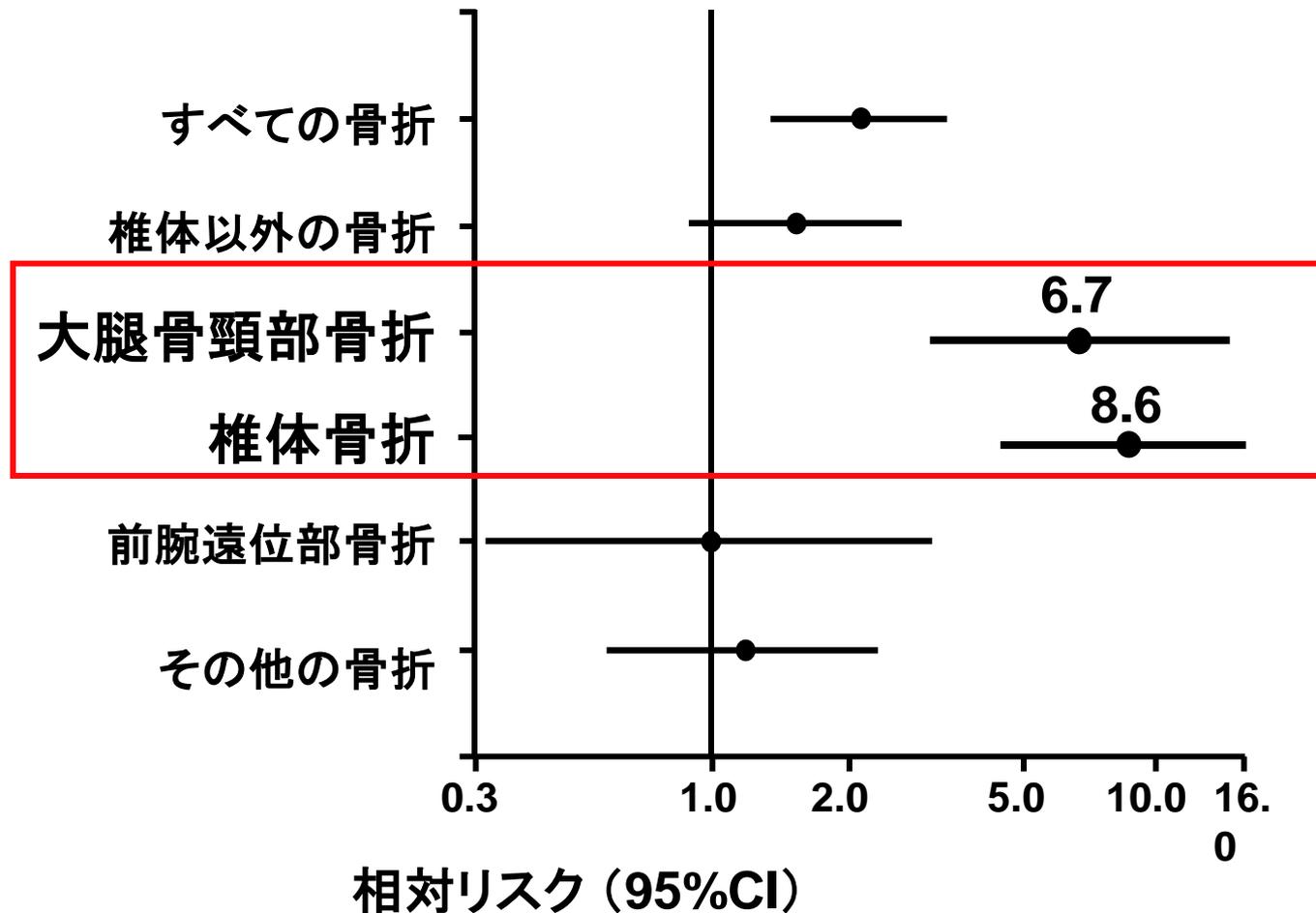
骨折により死亡リスクが上昇する

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版から抜粋



臨床的骨折発生後の死亡の相対リスク

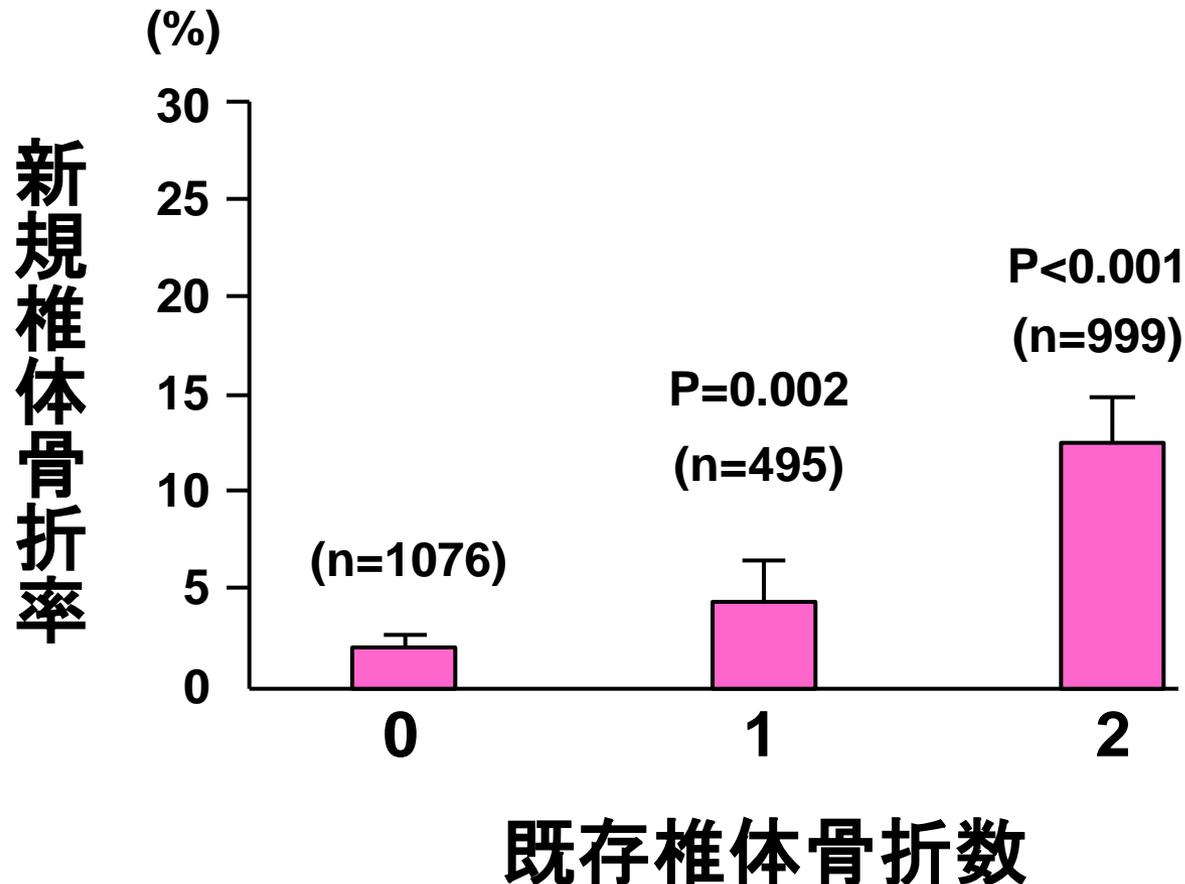
Cauley JA, et al. Osteoporos Int. 2000;11,:556



骨折が骨折をよぶ骨粗鬆症

Lindsay R. et al. JAMA 2001;285:320

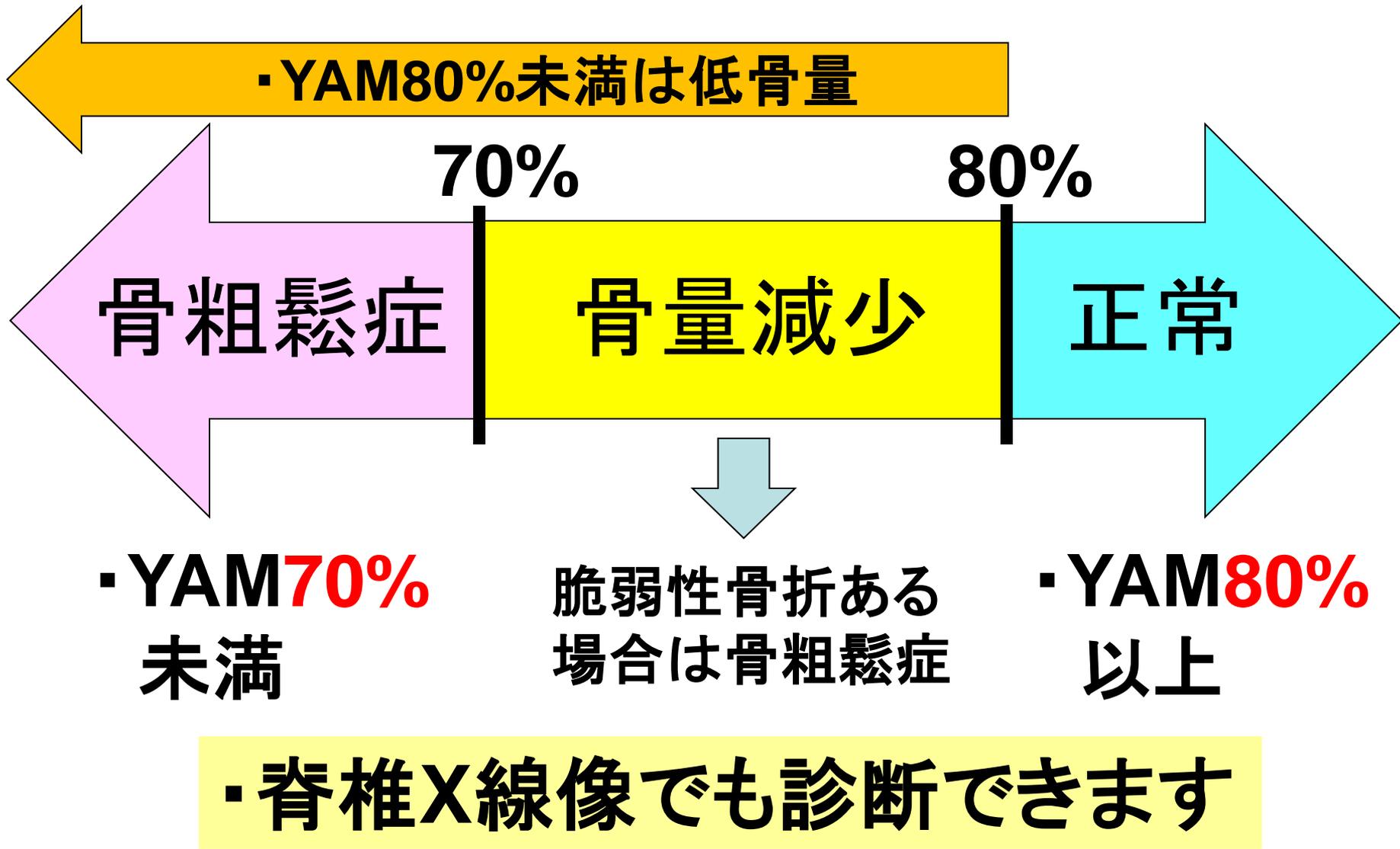
初回の椎体骨折を予防することが大事



骨折の危険因子

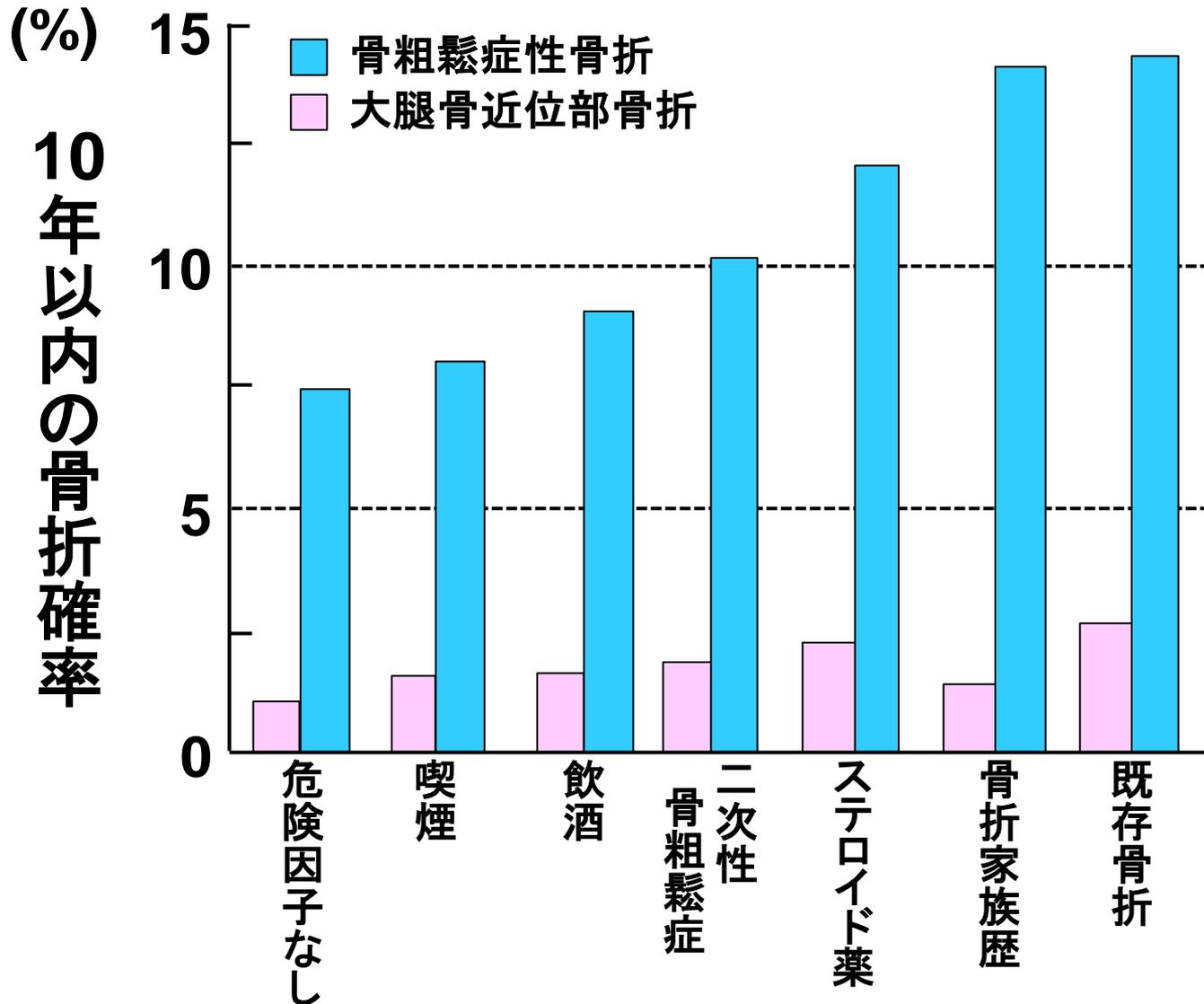
危険因子		
低骨密度		Marshall D, et al. BMJ 1996 Johnell O, et al. J Bone Miner Res 2005
骨密度と独立した危険因子	既存骨折	Klotzbuecher CM, et al. J Bone Miner Res 2000 Kanis JA, et al. Bone 2004
	喫煙	Kanis JA, et al. Osteoporos Int 2005 Vestergaard P. J Intern Med 2003
	飲酒	Kanis JA, et al. Osteoporos Int 2005
	ステロイド薬使用	Kanis JA, et al. J Bone Miner Res 2004 van Staa TP, et al. Osteoporos Int 2002
	骨折家族歴	Kanis JA. Bone 2004
	運動不足	Gregg EW, et al. J Am Geriatr Soc 2000 Joakimsen RM, et al. Osteoporos Int 1997
骨密度を介した危険因子	体重, BMI	De Laet C, et al. Osteoporos Int 2005
	カルシウム摂取	Wells G, et al. Endocr Rev 2002

骨量測定からみた骨粗鬆症診断



危険因子別の10年間骨折確率

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版



薬物治療開始基準におけるFRAX[®]

FRAX[®] WHO 骨折リスク評価ツール

ホーム

計算ツール

▼ 図表

よくある質問

参考資料

日本語 ▼

計算ツール

10年以内の骨折発生リスクをBMDがある場合と無い場合について計算するために、次の質問に回答してください。



国: 日本

名前/ ID:

リスク要因について

アンケート:

1. 年齢 (40 ~90歳) あるいは誕生日

年齢:

誕生日:

年:

月:

日:

2. 性別

男性 女性

3. 体重 (kg)

4. 身長 (cm)

5. 骨折歴

なし はい

6. 両親の大腿骨近位部骨折歴

なし はい

7. 現在の喫煙

なし はい

8. 糖質コルチコイド

なし はい

9. 関節リウマチ

なし はい

10. 続発性骨粗鬆症

なし はい

11. アルコール(1日3単位以上)

なし はい

12. 骨密度(BMD)

BMDを選びなさい ▼

取り消し

計算する

Weight Conversion

Pounds kg

Convert

Height Conversion

Inches cm

Convert

00195137

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011

CQ

DXAをいつ、誰に行うか？

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版から抜粋

65歳以上の女性、危険因子を有する65歳未満の閉経後から閉経周辺期の女性においては、骨折リスク評価のための骨密度検査は有効である。危険因子とは、過度のアルコール摂取（1日3単位以上）、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴である。

アルコール1単位に相当する各種酒量

ビール 500 ml、日本酒1合 (180ml)、焼酎100 ml、ワイン 200 ml

骨粗鬆症診断にはdual-energy X-ray absorptiometry: DXAを用いて、腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましく、診断にはYAMに対するパーセンテージの低い方を用いる。

骨密度の測定部位は我が国では原則的には腰椎骨密度だが、国際的には大腿骨近位部骨密度が汎用される。腰椎DXAでは前後方向を測定し、側方向測定は診断に使用しない。

骨代謝マーカー測定

- ・骨代謝回転が亢進しているほど骨密度に関係なく、骨折の危険性が高まることから、骨代謝マーカーは骨折危険性の優れた代用指標となる。
ガイドライン婦人科外来編 2011

骨代謝マーカーの測定は以下の場合に役立つ

- ①治療の必要性に対する患者の理解を更に高めたい場合
- ②薬物治療を予定している場合
- ③治療薬の選択に役立てたい場合
- ④骨粗鬆症の病態などを評価する場合

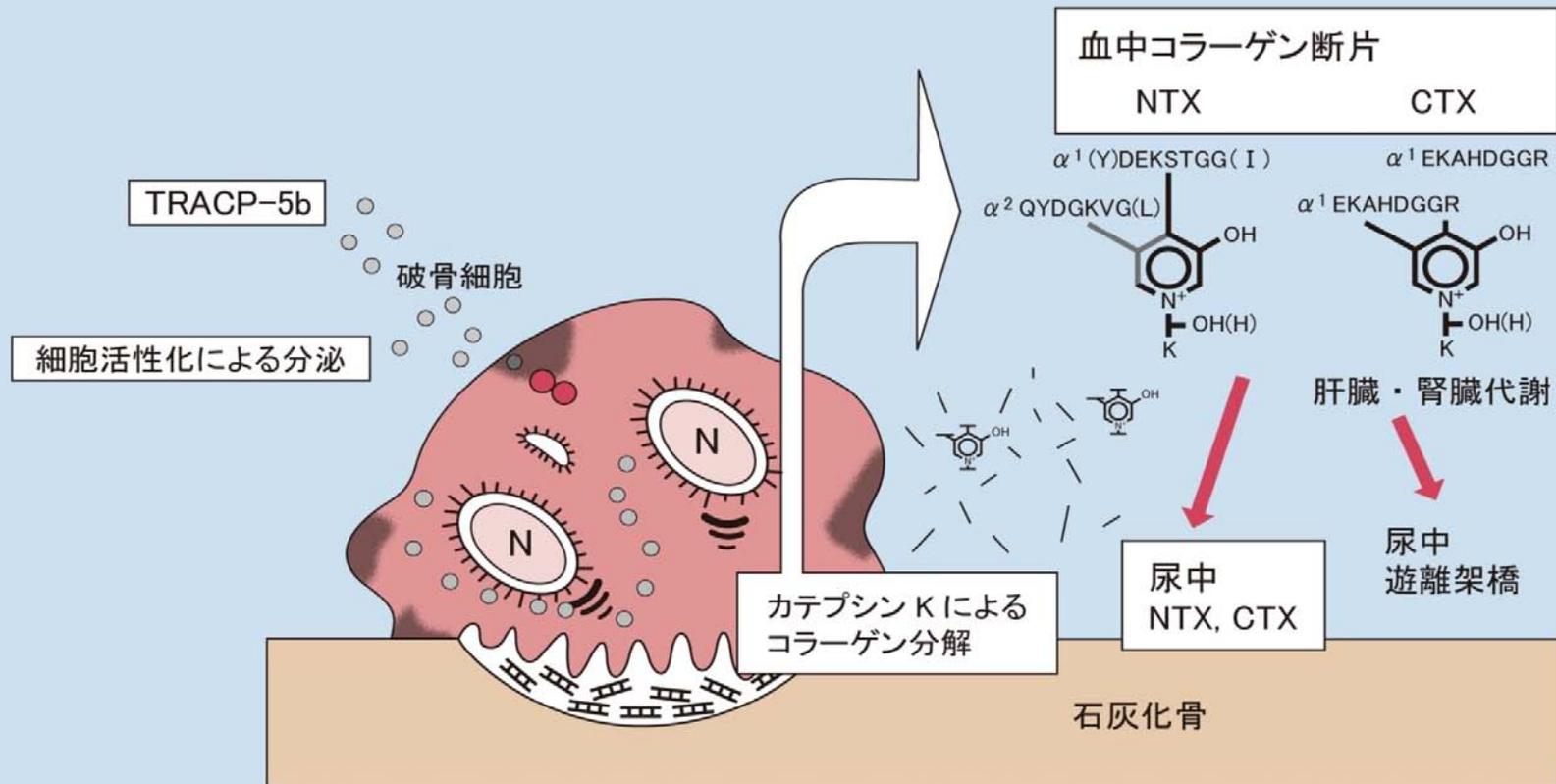
骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版

骨粗鬆症で測定される骨代謝マーカー

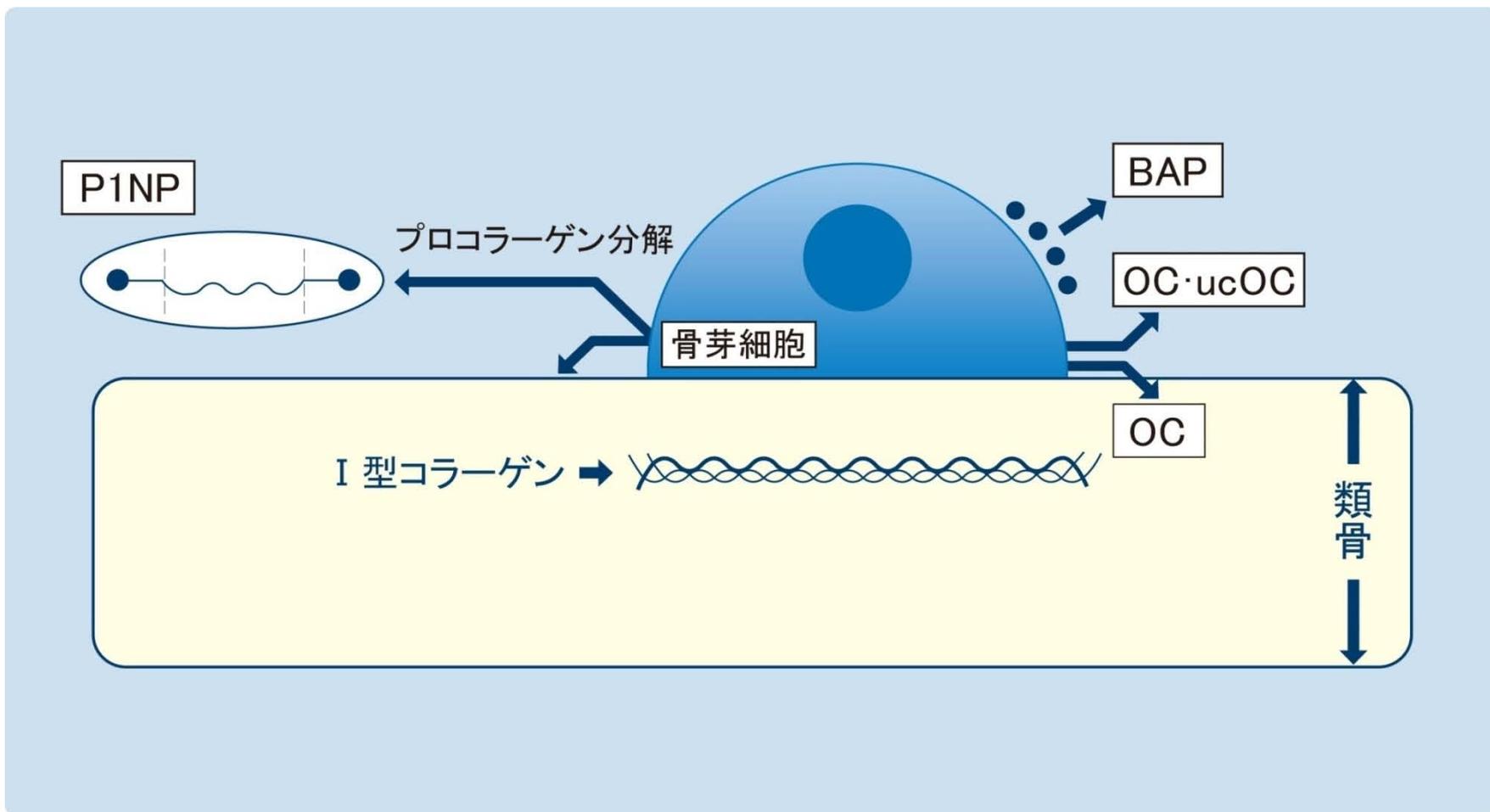
カテゴリー	検体	マーカー名	略語	点数
骨吸収 マーカー	血清	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	160
	血清・血漿	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	170
	血清・血漿	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ	TRACP-5b	160
骨形成 マーカー	尿	デオキシピリジノリン	DPD	200
	尿	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	160
	尿	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	170
	血清	骨型アルカリホスファターゼ	BAP	170
	血清・血漿	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	P1NP	170
骨マトリックス 関連マーカー	血清・血漿	低カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	170

骨吸収マーカー

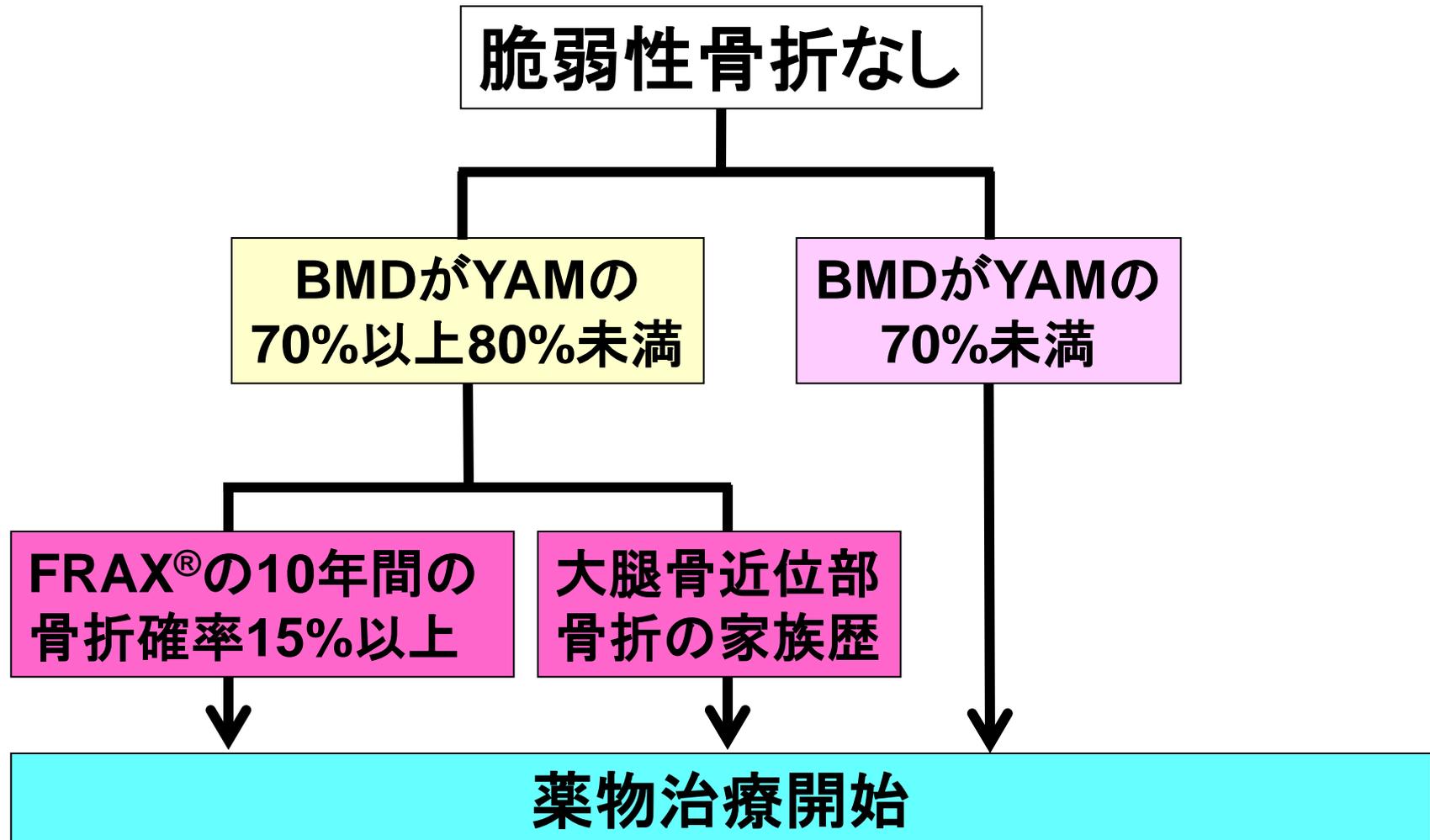
- ・尿中マーカーは日内変動がある。
- ・血清マーカーは日内変動がほとんど見られない。
(ただし、血清CTXは食事の影響を受ける)



骨形成マーカー



原発性骨粗鬆症の薬物開始基準 (脆弱性骨折なしの場合)



骨粗鬆症治療薬の推奨レベル

骨粗鬆症の予防とガイドライン2011年版

	骨密度 増加	椎体 骨折予防	非椎体 骨折予防	大腿骨近位部 骨折予防
エチドロネート	A	B	B	C
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ミノドロン酸	A	A	C	C
ラロキシフェン	A	A	B	C
バセドキシフェン	A	A	B	C
結合型エストロゲン	A	A	A	A
エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミンD3	A	A	B	C
カルシウム製剤	C	C	C	C

CQ416 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？

1. 骨粗鬆症予防のために運動の励行, カルシウム摂取を勧める. (B)
2. 骨粗鬆症の早期発見のためには, 65歳以上の女性, および骨折危険因子を有する65歳未満の女性に骨密度測定または椎体X線撮影を行う. (B)
3. 骨密度の測定は, 基本的に躯幹骨二重エックス線吸収法(DXA)で行うが, 末梢骨DXAないしは踵骨の定量的超音波測定法(QUS)も用いることができる. (C)
4. 骨代謝マーカーは, 薬剤の選択あるいは治療効果の評価の目的で測定する. (C)

CQ416 閉経後骨粗鬆症の予防と早期診断・治療は？

5. 治療の目的は骨折の予防であるので、薬剤治療は骨粗鬆症の診断基準を満たさなくとも骨折危険因子を考慮して開始する. (B)
6. 薬剤治療はビスフォスフォネート製剤, 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)を第一選択とする. (A)
7. エストロゲン(結合型エストロゲン, 17β エストラジオール)は, 骨代謝以外への作用に留意して使用する. (B)

まとめ

- 女性は男性に比較し、骨粗鬆症の有病率および骨折の発生率が高い。
- エストロゲンの欠乏により骨吸収が亢進する。
- 65歳以上の女性および骨折危険因子を有する65歳未満の女性に骨密度測定を行う。
- 骨密度測定は躯幹骨DXAが望ましい。
- 骨量減少の場合はリスク因子を考慮して治療を開始する。