

## FDA、適応内使用、適応外使用、有害事象、無作為対照試験.....1

生殖医療によく認められる疾患に対して、FDAが認可した薬剤の適応内使用と適応外使用について調査した。臨床家は作用機序から関連疾患の治療法として認められている薬剤を有益なものと考え代用してきた。FDAの厳しい認可システムを経た後においても、一部の薬剤で後にリスクが有用性を上回ったこともある。大部分の適応外使用の薬剤は違法でも医療過誤でもないと言われているが患者には説明が必要である。胎児毒性、催奇形性あるいは母体に対する有害事象を調べるための臨床試験の実施は極めて難しい。FDAは適応外使用を規制していないが、臨床家には安全性や有用性を示す必要性が求められている。我々が使用する薬剤はどのようなものであるかということについて患者に対して透明性を保つ必要がある。

Introduction: On-label and off-label drug use in reproductive medicine  
Richard S. Legro  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):581-582

【文献番号】 r14100 (新医療技術、研究開発、医学統計、胚性幹細胞)

## 女性不妊、薬物療法、適応外使用 .....2

女性不妊に用いられる適応外使用の薬剤について調べ、有用性、リスク、禁忌などの問題について検討した。排卵障害に対する薬剤や IVF に使用される薬剤で FDA の承認を得ていない薬剤は少なくない。クロミフェンは単独で、また IUI と併用し原因不明不妊の治療に適応外使用されている薬剤でもある。アロマターゼインヒビターはエストロゲンを低下させ、その結果、FSH の上昇を図り卵巣を刺激する。過去数十年間、タモキシフェンは適応外使用としてクロミフェンの代替薬として使用されている。

hCG は ART や排卵誘発の際の最終的な卵子の成熟や排卵を起こさせるために使用されている hCG の適応外使用として ART の際のルテアルサポートとしての使用がある。GnRH agonist 適応外使用として ART の際の LH surge の抑制や排卵の抑制を目的に使用されている。ルテアルサポートとしてプロゲステロンの筋注法が適応外使用されてきたが、最近 FDA は Crinone や Endometrin など認可した。dexamethasone の効果は DHEA が高い症例や正常な症例にも認められ顕著な副作用は伴わない。

cabergoline は hCG 投与後の卵胞からの VEGF の産生を抑制し OHSS の発現を抑制する。prednisone と aspirin を抗リン脂質抗体症候群の患者に投与することによる副作用を考慮する必要がある。sildenafil は子宮内膜の肥厚を促すために有用とは思われるが生児出生率に関するデータは限られている。PCOS の女性で月経を整順化し、高アンドロゲン症を改善する目的で metformin は適応外使用薬として用いられている。

生殖医療において低用量 aspirin が適応外使用されているが有用性に必ずしも一致した見解は得られていない。適応外使用として卵巣予備能が低下した女性あるいは低反応の女性に GH の併用が試みられることがある。低卵巣反応の患者において GH の有効性はよくわかっておらずさらに研究が必要である。DHEA が生児出生率を改善するとする根拠は限られているにもかかわらず DHEA は広く使用されている。DHEA の有用性を確認するためにはさらに大規模な無作為対照試験が必要である。新しい薬剤あるいは適応外の薬剤を生殖医療に使用する場合には患者に十分に説明し透明性を確保する必要がある。

On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility  
Rebecca S. Usadi, Kathryn S. Merriam  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):583-594

【文献番号】 r14200 (生殖医療関連事項)

## 男性不妊、特発性不妊、適応外使用、薬物療法、経験的治療 .....12

特発性不妊と診断された男性を治療する際にはその選択肢に限界があり、いろいろな問題が発生している。治療の選択肢の中には経験的治療も含まれている。それらの適応外の薬剤の使用法は多様で、その結果にも一致した見解は得られていない。男性不妊に対する薬物療法に関しては適切な治療のレジメンを開発し、妊娠がかかわる評価項目を定め、その有用性を確認する必要がある。

On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility  
Mahmoud Chehab, Alish Madala, J.C. Trussell  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):595-604

【文献番号】 r06200 (男性不妊、薬物療法、外科的治療)

---

## PCOS、薬物療法、多毛、インシュリン抵抗性、適応外使用 .....17

PCOSに認められる一般的な症状の治療に認可されている薬剤の数は限られているが、いろいろな薬剤が適応外使用として用いられることが多い。PCOSの患者において生殖機能や代謝などの面で状態を改善する薬剤が望まれている。しかし、それらの有用性を証明するための確かな研究は限られており、一部のプラセボ対照試験の結果をみてもその有用性に関する根拠は乏しい。また、若い女性における薬剤の副作用についても十分な評価は行われていない。PCOSの女性の治療に有用な薬剤に関して統計的パワーのある無作為対照試験が必要である。

Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome

Wendy Vitek, Snigdha Alur, Kathleen M. Hoeger

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):605-611

【文献番号】 r07100 (PCOS、PCO、インシュリン抵抗性、高アンドロゲン症、ovarian drilling)

---

## 子宮内膜症、適応外使用、薬物療法 .....21

子宮内膜症の治療法は確実に進化してきている。現在利用可能な治療法の中で単一の治療法がすべての患者に理想的な結果をもたらすという治療法はない。子宮内膜症の治療法として一部の薬剤はFDAが認可しているが適応外使用されているいろいろな薬剤も存在する。多くの有用性があると考えられている薬剤も必ずしもFDAの認可を得ているわけではないが、その治療効果に期待できるものもある。いずれの薬剤が有効であるか、さらに検討を進める必要がある。

On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis

Alexander M. Quaas, Elizabeth A. Weedon, Karl R. Hansen

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):612-625

【文献番号】 r11200 (子宮内膜症、診断、治療、病態、チョコレート嚢胞、合併症)

---

## 男性不妊、精索静脈瘤、自然妊娠、顕微鏡下手術 .....25

顕微鏡下精索静脈瘤切除術は精液所見を改善し自然妊娠率の向上をもたらすという結果が得られた術前の精子濃度のみが術後の自然妊娠の独立した予測因子となった。最初の精子濃度が高い患者においては精索静脈瘤の切除術でメリットが得られ、良好な自然妊娠率が得られた。

Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocelectomy and possible preoperative factors affecting the outcomes

Jing Peng, Zhichao Zhang, Wanshou Cui, Yiming Yuan, Weidong Song, Bing Gao, Zhongcheng Xin, Sainan Zhu

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):635-639

【文献番号】 r06100 (造精機能障害、無精子症、精索静脈瘤、性器形態異常、遺伝子、Y染色体微小欠失、染色体異常、DNA)

---

## 精子凍結保存、テストバイアル、液体窒素、窒素ガス、妊孕性温存 .....27

短期間に、例えば10日以内に複数の射出精液を凍結保存する場合、患者あたり1個の100 $\mu$ Lのテストバイアルの使用が適切であることを示す実験的根拠が得られた。液体窒素ガスを用いて精液を凍結保存する方法によって安定した結果が得られ時間を経ても安定した安全な環境を維持できる。

Optimizing human semen cryopreservation by reducing test vial volume and repetitive test vial sampling

Christian F.S. Jensen, Dana A. Ohl, Walter R. Parker, Andre M. da Rocha, Laura M. Keller, Timothy G. Schuster, Jens Sonksen, Gary D. Smith

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):640-646.e1

【文献番号】 r05101 (精子凍結、精巣組織凍結保存、自家移植、同種移植、精子バンク)

---

## 胚盤胞、子宮外妊娠、IVF、調節卵巣刺激 .....28

凍結融解 day5 胚盤胞を移植することによって凍結融解 day3 胚移植および新鮮胚移植よりも子宮外妊娠の発生率は低下した。

Frozen-thawed day 5 blastocyst transfer is associated with a lower risk of ectopic pregnancy than day 3 transfer and fresh transfer

Cong Fang, Rui Huang, Li-Na Wei, Lei Jia

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):655-661.e3

【文献番号】 r04200 (ART、妊娠、出産、合併症、流産、早産、子宮外妊娠、リスク因子、卵管留水腫)

---

---

## 卵子凍結保存、妊孕性温存、array-CGH、PGS、異数性染色体、胚盤胞形成率 .....29

凍結卵子から得られた胚においては新鮮卵から得られた胚と比較し胚盤胞形成率が障害されるが胚盤胞における正倍数性の胚の割合、着床率および生児出産率には同様な値が得られ、卵子の凍結保存は安全で有用性の高い方法であるという結果が得られた。

Long-term cryopreservation of human oocytes does not increase embryonic aneuploidy

Kara N. Goldman, Yael Kramer, Brooke Hodes-Wertz, Nicole Noyes, Caroline McCaffrey, Jamie A. Grifo  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):662-668

【文献番号】 r05102 (卵子凍結、卵巣組織凍結保存、自家移植、同種移植、卵バンク)

---

## IVF、progesterone、卵胞、progesterone/卵胞指数 .....31

卵巣刺激後期の progesterone レベルの上昇は臨床結果にネガティブな影響をもたらすが、それは卵胞当たりの progesterone レベルの上昇の結果を反映したもので卵胞発育の状態を反映したものではない。progesterone/卵胞指数は患者のいろいろな状態を識別する上で有用である。

Progesterone-to-follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level

Yoel Shufaro, Onit Sapir, Galia Oron, Avi Ben Haroush, Roni Garor, Haim Pinkas, Tzippy Shochat, Benjamin Fisch  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):669-674.e3

【文献番号】 r02100 (卵子の質、胚の質、卵巣反応性、胚評価法、metabolomic screening、タイムラプス画像)

---

## 無排卵症、clomiphene、排卵誘発、PCOS、stair-step protocol .....32

CC-SS プロトコールで排卵に至った患者の大部分はその後の周期において以前に排卵に至ったCC投与量を用いることによって排卵に至るものと思われる。排卵に至らないと思われる患者に対してはclomipheneの投与量を増加させることによって排卵を促すことができる。

Ovulation rate and cycle characteristics in a subsequent clomiphene citrate cycle after stair-step protocol

Tara H. Budinetz, Claudio A. Benadiva, Daniel W. Griffin, Lawrence L. Engmann, John C. Nulsen, Andrea J. DiLuigi  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):675-679

【文献番号】 r07200 (排卵誘発、過排卵刺激、クロミフェン、ゴナドトロピン、アロマターゼインヒビター)

---

## 胚盤胞、胚培養、IVF、microfluidics .....33

microfluidic device を用い静止した培養環境の中で胚培養し胚盤胞への発育に成功したが、さらに、早期の胚が microfluidic device で有用性が得られるか否か検討してみる必要がある。ヒトの胚発育においては多くの重要なステップはすでに4日前に発現していることから、早期の胚における発育を確認してみる必要がある。microfluidic device を改良し単一の胚を平行して培養できるようにする方法やメディアウムを新しいものに変えるような方法また、センサーなどの装着も考えてみる必要がある。

In vitro development of donated frozen-thawed human embryos in a prototype static microfluidic device: a randomized controlled trial

Dorit C. Kieslinger, Zhenxia Hao, Carlijn G. Vergouw, Elisabeth H. Kosteljik, Cornelis B. Lambalk, Severine Le Gac  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):680-686.e2

【文献番号】 r01600 (媒精、精子選別、胚培養、胚発育)

---

## IVF、胚発育、生存能、良好胚、不良胚、バイオマーカー、massspectrometry .....34

IVFの際に胚の生存能を顕微鏡的に調べるができるが、その結果を参考にした場合に得られる妊娠率は25~30%である。培養液中の  $\alpha$ -1 haptoglobin fragment を定量的に調べることによって生存能を欠く胚を特定することができ、その結果、IVFの妊娠率を50%まで高めることができた。

Noninvasive embryo viability assessment by quantitation of human haptoglobin alpha-1 fragment in the in vitro fertilization culture medium: an additional tool to increase success rate

Gergely Montsko, Zita Zrinyi, Tamas Janaky, Zoltan Szabo, Akos Varnagy, Gabor L. Kovacs, Jozsef Bodis  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):687-693

【文献番号】 r02100 (卵子の質、胚の質、卵巣反応性、胚評価法、metabolomic screening、タイムラプス画像)

---

**分割期胚、割球数、正倍数性、CGH、IVF、胚発育 .....35**

day3 の分割期胚において6 ~ 9 個の割球を有する胚は9 個超の割球を有する胚よりも移植に適していると考えられる。正倍数性の胚の選択の確率を向上させるために、特に余剰胚が得られるような状態においては、day3 における割球の数とともに培養期間の延長を試みることも有用である。これらの選択の基準が臨床結果を向上させるか否かという点についてはさらに研究が必要である。

Increased blastomere number in cleavage-stage embryos is associated with higher aneuploidy  
Lindsay L. Kroener, Gayane Ambartsumyan, Margareta D. Pisarska, Christine Briton-Jones, Mark Surrey, David Hill  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):694-698

【文献番号】 r09200 (出生前診断、着床前診断、着床前スクリーニング、男女産み分け)

---

**費用対効果、選択的単一胚移植、選択的単一凍結融解胚移植、2個胚移植、ART .....37**

今回の調査の結果では、選択的単一胚移植を試みたとしても2個胚移植よりも費用対効果の面で優れているという結果は得られなかった。選択的単一胚移植+選択的単一凍結融解胚移植群と2個胚移植群の比較において有意差が認められなかったことから、どのような戦略を用いるかはヘルスケアのシステムや個々の患者の予後を考慮し決定する必要がある。

Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program  
Elisa Hernandez Torres, Jose Luis Navarro-Espigares, Ana Clavero, MaLuisa Lopez-Regalado, Jose Antonio Camacho-Ballesta, MaAngeles Onieva-Garcia, Luis Martinez, Jose Antonio Castilla  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):699-706

【文献番号】 r05400 (ART 関連事項)

---

**ART、IVF、小児期、合併症、疾患、リスク因子、系統的レビュー .....37**

ART で妊娠し出産に至った児は自然妊娠で出産に至った児と比較し、小児期に疾患のリスクは上昇する可能性があるが、研究間によって必ずしも一致した見解は得られていなかった。

Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review  
Laura Ozer Kettner, Tine Brink Henriksen, Bjorn Bay, Cecilia Host Ramlau-Hansen, Ulrik Schioler Kesmodel  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):707-719

【文献番号】 r04400 (ART、先天奇形、胎児異常、新生児、合併症、身体発達、精神発達、imprinting disorder)

---

**子宮外妊娠、超音波診断、膨大部妊娠、VEGF .....38**

卵管膨大部妊娠において、血中 VEGF 濃度の上昇は超音波画像で確認された心拍動を有する胎児の所見と相関するという結果が得られた。VEGFの産生の増大は子宮外における胎児の発育を示唆するものである。

Association between ultrasound findings and serum levels of vascular endothelial growth factor in ampullary pregnancy  
Fabio Roberto Cabar, Pedro Paulo Pereira, Regina Schultz, Rossana Pulcinelli Francisco, Marcelo Zugaib  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):734-737

【文献番号】 o01200 (子宮外妊娠、部位不明妊娠、内外同時妊娠)

---

**チョコレート嚢胞、腹腔鏡下手術、嚢胞切除術、卵巣予備能、再発 .....39**

チョコレート嚢胞の再発のために2度目の手術を行うことによって初回手術例と比較し卵巣組織が失われる割合は有意に高く、胞状卵胞数と卵巣体積を指標とした卵巣予備能にもより有害な影響がもたらされるという結果が得られた。チョコレート嚢胞の再発に対して手術の適応の有無に関して慎重に検討する必要がある。

Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery  
Ludovico Muzii, Chiara Achilli, Francesca Lecce, Antonella Bianchi, Silvia Franceschetti, Claudia Marchetti, Giorgia Perniola, Pierluigi Benedetti Panici  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):738-743

【文献番号】 r11200 (子宮内膜症、診断、治療、病態、チョコレート嚢胞、合併症)

---

**BMI、染色体、異数性、PGS .....40**

IVF を受け PGS を試みた患者において BMI と正倍数性の胚の割合には統計的に有意な相関は認められなかったことから、過体重や肥満が IVF や生殖に関わる治療結果に与えるネガティブな影響には染色体の異数性は関わっていないものと思われる。

Association of body mass index with embryonic aneuploidy  
Kara N. Goldman, Brooke Hodes-Wertz, David H. McCulloh, Julie D. Flom, Jamie A. Grifo  
Fertil Steril.2015 Mar;103(3):744-748

【文献番号】 r09200 (出生前診断、着床前診断、着床前スクリーニング、男女産み分け)

---

---

## コホート研究、イソフラボン、大豆製品、植物性エストロゲン、ART .....41

ART による治療を受けた女性において大豆製品の摂取量は生児出産の確率と正の相関を示すという結果が得られた。

Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology

Jose C. Vanegas, Myriam C. Afeiche, Audrey J. Gaskins, Lidia Minguez-Alarcon, Paige L. Williams, Diane L. Wright, Thomas L. Toth, Russ Hauser, Jorge E. Chavarro

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):749-755.e2

【文献番号】 r05400 (ART 関連事項)

---

## 一卵性双胎、発現頻度、遺伝的要因、ART .....42

不妊クリニックを訪れた患者において一卵性双胎の発現頻度の上昇は遺伝的要因の影響を受け良好な卵巣機能は一卵性双胎の発現を上昇させる要因となるという結果が得られた。家族に一卵性双胎が認められ、良好な卵巣機能を有する若い女性には単一胚移植が勧められる。このような結果に従い適切なカウンセリングが必要である。

High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself

Ales Sobek, Blazena Zborilova, Martin Prochazka, Eva Silhanova, Olga Koutna, Eva Klaskova, Emil Tkadlec, Ales Sobek

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):756-760

【文献番号】 r02500 (多胎妊娠、胎児減数手術、多胎妊娠回避法、胎児自然喪失)

---

## 子宮内癒着、受胎産物、子宮内遺残、子宮鏡、アッシャーマン症候群 .....42

受胎産物の貯留に対する子宮鏡下の処置は今回の症例シリーズの患者においては 3.6%に重度の子宮内癒着を引き起こすという結果が得られた。帝王切開後に受胎産物の貯留をみた女性においては子宮内癒着の発現するリスクは高い。

Intrauterine adhesions after hysteroscopic treatment for retained products of conception: what are the risk factors?

Oshri Barel, Ayala Krakov, Moty Pansky, Zvi Vaknin, Reuvit Halperin, Noam Smorgick

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):775-779

【文献番号】 r10500 (卵管病変、卵管形成術、子宮付属器病変、子宮内膜病変、アッシャーマン症候群、PID)

---

## PCOS、超音波検査、卵胞、代謝、高アンドロゲン症 .....43

卵巣体積ではなく胞状卵胞数がPCOSにおける生殖に関わる機能障害の重症度を反映するという結果が得られた。いろいろな大きさの卵胞はPCOS患者における代謝に関わる機能障害の重症度を反映したものである。

Ultrasound features of polycystic ovaries relate to degree of reproductive and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome

Jacob P. Christ, Heidi Vanden Brink, Eric D. Brooks, Roger A. Pierson, Donna R. Chizen, Marla E. Lujan

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):787-794

【文献番号】 r07100 (PCOS、PCO、インシュリン抵抗性、高アンドロゲン症、ovarian drilling)

---

## アンドロゲン過剰症、DHEAS、耐糖能、インシュリン抵抗性、肥満、PCOS .....43

PCOS 患者において副腎性高アンドロゲン症が認められた場合にはインシュリン感受性は低下し血圧は上昇するが、脂質のプロファイルにはよい影響をもたらすのではないかとと思われる。肥満は心血管系のリスク因子の主たる決定因子となるのではないかとと思われる。

Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome

Macarena Alpanes, Manuel Luque-Ramirez, M. Angeles Martinez-Garcia, Elena Fernandez-Duran, Francisco Alvarez-Blasco, Hector Francisco Escobar-Morreale

Fertil Steril.2015 Mar;103(3):795-801.e2

【文献番号】 r07100 (PCOS、PCO、インシュリン抵抗性、高アンドロゲン症、ovarian drilling)

---