

Fertility & Sterility 2014/May

臨床治験、評価項目、評価法、健児出産、妊娠率1

不妊に関する臨床試験ではいろいろな臨床結果が評価項目として用いられている。IVF、ICSI、卵の凍結保存などを含むARTの大部分は無作為対照試験を試みずに実施されている。ARTにおける最終的な結果を妊娠の成立、健児出産あるいは健児獲得とするなど多様で、何が最適か明確になっていない。2013年8月に行われた非公開のコンセンサスカンファレンスで検討された臨床治験の評価項目に対する考え方を各専門家の観点からまとめ本誌に掲載された。

Introduction: Choosing the main outcome of an infertility trial is harder than you think

Richard S. Legro, Xiaoke Wu

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1201-1202

【文献番号】r01100 (ART総論、ART評価法)

無作為対照試験、生殖医療、一次評価項目、継続妊娠2

生殖医療において最も適切な一次評価項目は何かということについてしばしば議論が行われてきた。2003年、ESHREはARTあるいは非ARTによる治療の評価項目は単胎生児出産とすべきであるという勧告を発表した。生児出産は治療の目的ではあるが、それが不妊が関わる臨床治験において報告すべきであるとする議論はあまり行われてこなかった。そこで臨床治験においては継続妊娠を評価目標とすべきであるとする考えが示されている。われわれも継続妊娠が一次評価項目として最善と考えている。この継続妊娠が治療の有効性を最もよく反映するものと考えられる。

Ongoing pregnancy qualifies best as the primary outcome measure of choice in trials in reproductive medicine: an opinion paper

Miriam Braakhekke, Esme I. Kamphuis, Eline A. Dancet, Femke Mol, Fulco van der Veen, Ben W. Mol

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1203-1204

【文献番号】r01100 (ART総論、ART評価法)

不妊、臨床治験、評価項目、生児出産2

生殖医療の進歩のためには、デザインが良く、また適正な方法で行われた臨床治験が必要である。しかし、今日の臨床治験の結果の報告内容を見ると曖昧な点も多く研究によって異なっている。生殖医療における臨床治験の評価項目として生児出産を指標とするのが妥当と思われるが、多胎分娩に関しても明示すべきである。カップルあたりの多胎分娩率や妊娠あたりの多胎分娩率を示す必要もある。評価の単位として女性あるいはカップルあたりの結果を示すべきで、周期あたりとすべきではない。さらに、治療期間などに關しても明確に示す必要がある。生児出産を一次評価項目とすべきではあるが、多胎分娩、早産、SGA、死産などを含むその他の客観的な臨床結果も明示する必要がある。

Live birth is the correct outcome for clinical trials evaluating therapy for the infertile couple

Kurt T. Barnhart

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1205-1208

【文献番号】r01100 (ART総論、ART評価法)

産科的合併症、早産、妊娠の喪失、不妊治療、臨床治験、評価項目、健児出産率3

伝統的に不妊症に関わる臨床治験の一次評価項目は妊娠テストの陽性率や臨床的妊娠率などが用いられてきたしかし、患者は妊娠テストの陽性を望んでいるわけではなく、健康な成人に成長する健康な児の出産を望んでいる。不妊治療はいろいろな産科的リスクをもたらすという点が一つの問題となっている。そこで、不妊が関わる不妊症に対する研究結果を報告する際には分娩回数、多胎妊娠率、妊娠中の体重増加、産科的既往歴、分娩週数などを含めいろいろな産科的要因を明示する必要がある。

Infertility trial outcomes: healthy moms and babies

Robert Silver

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1209-1216

【文献番号】r01100 (ART総論、ART評価法)

ART、自然妊娠、先天奇形、神経発達、認知、行動学的発達、メタボリック症候群5

ART の出生児と自然妊娠の出生児を長期間にわたって追跡調査をした結果によると、2群間で先天奇形および身体発育に差異は認められていない。また脳性麻痺の発現頻度の上昇も認められていない。しかし、非特異的な神経系の軽微な徵候は上昇する可能性があるが、このような変化に関して有意差は確認されていない。データは少ないが ART の児において思春期の発達の遅延は認められていない。思春期、若年成人を比較した研究によると、認知および行動に関わる問題に2群間で差異は認められていない。自閉症スペクトラムあるいはインプリントィング異常のリスクの上昇も認められていない。またART の児において癌のリスクの上昇も認められていない。

Outcomes from infancy to adulthood after assisted reproductive technology

Seetha Shankaran

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1217-1221

【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)

子宮性不妊、子宮移植、追跡調査、拒否反応6

絶対子宮性不妊の女性においてドナーの子宮を移植するという方法は有用な方法と思われ拒否反応も低用量免疫抑制プロトコールによって回避することもできる。

First clinical uterus transplantation trial: a six-month report

Mats Brannstrom, Liza Johannesson, Pernilla Dahm-Kahler, Anders Enskog, Johan Molne, Niclas Kvarnstrom, Cesar Diaz-Garcia, Ash Hanafy, Cecilia Lundmark, Janusz Marcickiewicz, Markus Gabel, Klaus Groth, Randa Akouri, Saskia Eklind, Jan Holgersson, Andreas Tzakis, Michael Olausson

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1228-1236

【文献番号】r14100 (新医療技術、研究開発、胚性幹細胞)

卵巣組織凍結保存、妊娠性温存、化学療法、放射線療法、委員会報告、ガイドライン8

ASRM の診療委員会は卵巣組織の凍結保存に関しガイドラインを発表したが、その概要は以下の通りである。卵巣組織の凍結保存は良性疾患や出産年齢を遅らせるなどの目的で使用させるべきではなく、それは現在まだ実験的な段階である。卵巣組織の凍結保存とその後の移植は実験的なプロトコールの対象となる一部の患者に慎重に行われるべきである。

Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1237-1243

【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)

ICSI、閉塞性無精子症、先天性両側精管欠損症、CFTR遺伝子、妊娠、流産8

CFTR (cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator) の遺伝子の変異は、先天性両側精管欠損症 (CBAVD) と診断された患者において非CBAVDと診断された患者よりも高い頻度で認められた。おそらくCFTR 遺伝子の変異のためCBAVD の患者においては流産や死産のリスクは上昇し生児出産の頻度は低下するものと思われる。

Association of cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator gene mutation with negative outcome of intracytoplasmic sperm injection pregnancy in cases of congenital bilateral absence of vas deferens

Shaoming Lu, Yanyi Cui, Xiao Li, Haobo Zhang, Jiaolong Liu, Bin Kong, Feifei Cai, Zi-Jiang Chen

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1255-1260.e1

【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)

FSH、不妊、無精子症、検査特性10

FSH は非閉塞性無精子症の最も優れた予測因子となるという結果が得られた。FSHの動作特性に関する十分な知識を持って患者を教育し、FSHの測定値と相関する特異的なリスクを基に、治療を個別化することもできる。

Operating characteristics of follicle-stimulating hormone in azoospermic men

Matthew S. Christman, Suzanne R. Gudeman, Justin J. Nork, R. Chanc Walters, James O. L'Esperance, Donald S. Crain

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1261-1265

【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)

HIV、エイズ、包皮環状切除、手術装置	11
包皮環状切除を行うための装置を利用し手術を行ったところ、成人男性において包皮環状切除が安全に実施できることが検証研究で証明された。	
Simple circumcision device: proof of concept for a single-visit, adjustable device to facilitate safe adult male circumcision James M. Hotaling, Laura S. Leddy, Mahum A. Haider, Matthew Mossanen, Michael R. Bailey, Brian MacConaghay, Francis Olson, John N. Krieger Fertil Steril. 2014 May;101(5):1266-1270	
【文献番号】g07600 (手術関連事項)	
anabolic-steroid、男性ホルモン、女性様乳房、精巣萎縮、勃起障害	12
anabolic-androgenic steroid (AAS) の使用に伴う合併症は多様で患者によって異なるが、適切な治療によって良い結果を得ることができる。AASが関わる性腺機能低下症はAASの種類や使用期間に依存するため、AASの使用状況に関する詳細な情報が治療には重要である。	
Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment Cyrus D. Rahnema, Larry I. Lipshultz, Lindsey E. Crosnoe, Jason R. Kovac, Edward D. Kim Fertil Steril. 2014 May;101(5):1271-1279	
【文献番号】r06200 (男性不妊、薬物療法、外科的治療)	
男性不妊、精液所見、乳製品、低脂肪乳製品	14
低脂肪の乳製品の摂取、すなわち低脂肪の牛乳の摂取は精子濃度の上昇および前進運動精子率の上昇と相関したが、チーズの摂取は喫煙の経験のあるものあるいは現在喫煙しているものにおいて精子濃度の低下と相関した。	
Dairy intake and semen quality among men attending a fertility clinic Myriam C. Afeiche, Naima D. Bridges, Paige L. Williams, Audrey J. Gaskins, Cigdem Tanrikut, John C. Petrozza, Russ Hauser, Jorge E. Chavarro Fertil Steril. 2014 May;101(5):1280-1287.e2	
【文献番号】r06300 (精液検査、精子形態、運動率、先体反応、受精能、酸化ストレス、抗酸化能、走化性)	
凍結融解胚移植、自然周期、progesterone	17
自然周期における凍結融解胚移植においてLH サージの日におけるprogesterone の上昇を認める割合は刺激周期と同様な頻度であった。LH サージの前2日以上にわたってprogesterone の上昇が認められた場合には臨床の妊娠率を障害したが、LHサージの日におけるprogesterone の上昇はネガティブな影響はもたらさなかった。	
Effect of preovulatory progesterone elevation and duration of progesterone elevation on the pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer in natural cycles Vivian Chi Yan Lee, Raymond Hang Wun Li, Joyce Chai, Tracy Wing Yee Yeung, William Shu Biu Yeung, Pak Chung Ho, Ernest Hung Yu Ng Fertil Steril. 2014 May;101(5):1288-1293	
【文献番号】r01700 (胚移植、移植法、単一胚移植、凍結融解胚移植)	
ART、胚盤胞移植、単一胚移植、新鮮胚移植、vitrification	18
vitrification-warming 単一胚盤胞移植を試みたところ、新鮮単一胚盤胞移植と同様な生児出産率が得られ、分娩週数と生下時体重などの臨床結果はvitrification-warming 単一胚盤胞移植において改善し高い値が得られた。	
Single-embryo transfer of vitrified-warmed blastocysts yields equivalent live-birth rates and improved neonatal outcomes compared with fresh transfers Tammie K. Roy, Cara K. Bradley, Mark C. Bowman, Steven J. McArthur Fertil Steril. 2014 May;101(5):1294-1301.e2	
【文献番号】r01700 (胚移植、移植法、単一胚移植、凍結融解胚移植)	

胚移植、頸管粘液除去、臨床結果、メタアナリシス 20

IVF/ICSI の胚移植の前に頸管粘液を除去することの有用性を現在入手可能な低～中等度の質の臨床治験のデータを対象にメタアナリシスで調べたが、頸管粘液を除去することの有用性を示す根拠は得られなかった。胚移植の前の頸管粘液の除去や頸管洗浄の有用性を検討するためには、臨床的多様性、統計的な分析の多様性およびバイアスのリスクなども考慮し多施設が参加した無作為对照試験が必要である。

Cervical mucus removal before embryo transfer in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Laurentiu Craciunas, Nikolaos Tsampras, Cheryl Fitzgerald

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1302-1307.e6

【文献番号】r01700 (胚移植、移植法、単一胚移植、凍結融解胚移植)

低卵巣反応、調節卵巣過剰刺激、GnRH antagonist 21

低卵巣反応の患者においてGnRH を早期から投与し gonadotropin 刺激を遅延させる方法を試みたところ、卵の発育能を障害することなく、卵胞の発育と同調が促されるという結果が得られた。

A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders

Hakan Cakmak, Nam D. Tran, A. Musa Zamah, Marcelle I. Cedars, Mitchell P. Rosen

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1308-1314

【文献番号】r01200 (調節卵巣過剰刺激、mild stimulation、friendly IVF、非刺激周期)

性比、性比の偏り、胚移植、ART、IUI、IVF、ICSI 23

IVF で出産した児の累積数はイギリスやその他の地域において上昇してきていることを考えると、ARTで出産した児における性比の偏りがどのような影響をもたらしているかということについて研究してみる必要がある。特に、性比の偏りが社会に与える影響についても検討してみる必要がある。

Effects of assisted reproductive technologies on human sex ratio at birth

Walid E. Maalouf, Mina N. Mincheva, Bruce K. Campbell, Ian C.W. Hardy

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1321-1325

【文献番号】r05400 (ART 関連事項)

提供卵、IVF、双胎妊娠、子瘤前症、妊娠高血圧 24

提供卵子を用いた IVF で双胎妊娠に至った患者において妊娠高血圧や子瘤前症のリスクは上昇したが、早産率や低出生体重児出産率は上昇しなかった。提供卵子が必要となった患者には子瘤前症や妊娠高血圧のリスクの上昇に関して慎重なカウンセリングが必要であるが、提供卵子を用いたとしてもその他の有害事象のリスクを上昇させることはないということも話しておく必要もある。

Effect of oocyte donation on pregnancy outcomes in in vitro fertilization twin gestations

Lucky H. Sekhon, Rachel S. Gerber, Andrei Rebarber, Daniel H. Saltzman, Chad K. Klauser, Simi Gupta, Nathan S. Fox

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1326-1330

【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)

提供卵、ART、成功率、加齢、妊娠性低下 25

最近の全国統計のデータを分析したところ、提供卵子を用いたART においてレシピエントの年齢が45 歳未満の群では妥当な妊娠率が得られ問題はなかったが、45 歳以上の高齢女性においてはわずかではあるがネガティブな影響が認められた。

Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology

Jason S. Yeh, Ryan G. Steward, Annie M. Dude, Anish A. Shah, James M. Goldfarb, Suheil J. Muasher

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1331-1336.e1

【文献番号】r05300 (提供卵、提供精子、提供胚、代理母)

エストロゲン、プロゲスチン、経口避妊薬、チョコレート嚢胞 26

経口避妊薬に含まれているEE (17β -ethynodiol)は卵巣のチョコレート嚢胞の上皮細胞に対するprogestinの増殖抑制効果に支持的に働くことが明らかとなった。estrogenのプライミングを欠くような状態においては、estrogenを同時に作用させることが最大限のprogestinの効果を生み出すために必要なprogesterone receptorの迅速な誘起に必要である。

Concurrent estrogen action was essential for maximal progestin effect in oral contraceptives

Yukiko Bono, Satoru Kyo, Tohru Kiyono, Yasunari Mizumoto, Mitsuhiro Nakamura, Yoshiko Maida, Masahiro Takakura, Hiroshi Fujiwara

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1337–1343

【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)

胎児減数手術、経腔手術、双胎妊娠、臨床結果 28

妊娠早期に3胎妊娠から双胎妊娠に減数手術を行ったとしても、周産期の臨床結果は胎児減数手術を試みなかった双胎妊娠と同様な臨床結果が得られた。

Perinatal outcome of twin pregnancies after early transvaginal multifetal pregnancy reduction

Jigal Haas, Ariel Hourvitz, Jehoshua Dor, Shai Elizur, Yoav Yinon, Eran Barzilay, Adrian Shulman

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1344–1348

【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)

CGH、マイクロサテライト分析、細胞遺伝学的分析、反復妊娠喪失、流産 29

凍結保存された流産組織においてCGHとreflex-MSAを試みる方法は染色体の状態を知る上で有効で、有用な情報が79%の検体において得られた。母体由来の組織の混入は最初の検査で2倍体の女性型と診断された場合はreflex-MSAでチェックする必要がある。

Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue

Nidhee Mathur, Latrice Triplett, Mary D. Stephenson

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1349–1352

【文献番号】r09100 (染色体異常、遺伝子異常、妊娠性、先天奇形、imprinting disorder)

子宮内膜症、卵巣子宮内膜症、深部浸潤性子宮内膜症、AMH、AMHRII、TGF- β superfamily 30

子宮内膜と子宮内膜症病変においてAMHおよびAMHRIIのmRNAおよびその蛋白の発現のレベルは上昇していることから考え、子宮内膜症の発現にはAMHが関わっているのではないかと思われる。

Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis

Patrizia Carrarelli, Ana Luiza Lunardi Rocha, Giuseppe Belmonte, Errico Zupi, Mauricio Simoes Abrao, Felice Arcuri, Paola Piomboni, Felice Petraglia

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1353–1358

【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)

胎盤抵抗指数、妊娠合併症、社会経済的背景、臍帯動脈拍動指数、子宮動脈抵抗指数 33

社会経済的レベルが低い女性において胎盤抵抗指数の上昇が認められたが、これが妊娠合併症を引き起こす可能性もある。このような現象は主に妊娠期間中の母体の喫煙によって説明できるのではないかと思われる。

Socioeconomic inequalities in placental vascular resistance: a prospective cohort study

Selma H. Bouthoorn, Frank J. van Lenthe, Romy Gaillard, Albert Hofman, Eric A.P. Steegers, Vincent W.V. Jaddoe, Hein Raat

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1367–1374.e4

【文献番号】o12600 (妊娠、画像診断、超音波診断、血流速度、血管抵抗、RI、PI)

ヒステロスコピー、三次元ソノヒステログラフィー、中隔子宮、子宮鏡下子宮形成術 34

子宮鏡下子宮形成術後に三次元ソノヒステログラフィー(3D-SIS)で子宮腔の状態を調べた結果は観察者間および観察者内においても高い一致率が得られ、ヒステロスコピーと同様な高い診断精度が得られることが明らかとなつた。second-look hysteroscopyによる検査は再手術が必要な症例に限って行ってもよいのではないかと思われる。

Diagnostic accuracy of three-dimensional sonohysterography compared with office hysteroscopy and its interrater/intrarater agreement in uterine cavity assessment after hysteroscopic metroplasty

Artur Ludwin, Inga Ludwin, Marek Kudla, Kazimierz Pitynski, Tomasz Banas, Robert Jach, Anna Knafel

Fertil Steril. 2014 May;101(5):1392–1399.e4

【文献番号】r10200 (内視鏡、子宮鏡、腹腔鏡、HSG、卵管疋通検査、画像診断、ソノヒステログラフィ)

肥満、過体重、体重減少、不妊、BMI	35
--------------------------	----

不妊を訴える過体重の患者において体重減少は生児出産率の向上をもたらす妊娠を望む過体重の患者にケアを提供する際には、ヘルスケア提供者は体重減少のカウンセリングを取り入れるべきである。

A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility

Jonathan D. Kort, Caitlin Winget, Sun H. Kim, Ruth B. Lathi
Fertil Steril. 2014 May;101(5):1400–1403

【文献番号】r08200 (妊娠性、癌治療、加齢、生活習慣、嗜好品、肥満、環境因子、代替療法)

心血管障害、メタボリック症候群、PCOS、リスク因子、クラスター分析	36
--	----

PCOS は代謝系のリスクと相関するが、肥満は生殖年齢の女性における心代謝系の障害の最も大きな決定因子であった。高プロラクチン血症と早発卵巣不全は心血管系および代謝系の疾患のリスクと相関しなかった。

Cluster analysis of cardiovascular and metabolic risk factors in women of reproductive age

Chii-Ruey Tzeng, Yuan-chin Ivan Chang, Yu-chia Chang, Chia-Woei Wang, Chi-Huang Chen, Ming-I Hsu
Fertil Steril. 2014 May;101(5):1404–1410.e1

【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)

OHSS、VEGF、顆粒膜細胞、dopamine receptor 2、dopamine receptor 2-agonist	37
---	----

dopamine receptor 2-agonist の OHSS 抑制効果は黄体化顆粒膜細胞における VEGF の分泌の抑制能に依存するのではないかと考えられる。この反応性は用量依存性であり、卵巣内における dopamine receptor 2-agonist のレベルの上昇が OHSS の予防効果と相関するか否か調べてみる必要がある。

Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in vitro: implications for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with dopamine receptor 2 agonists

Hortensia Ferrero, Carmen M. Garcia-Pascual, Raul Gomez, Francisco Delgado-Rosas, Omar Cauli, Carlos Simon, Francisco Gaytan, Antonio Pellicer
Fertil Steril. 2014 May;101(5):1411–1418.e2

【文献番号】r02400 (卵巣過剰刺激症候群、coasting、血栓症、全胚凍結)

microRNA、培養液、胚発育、染色体異常、正常胚盤胞、バイオマーカー	39
--	----

microRNA は IVF の培養液中に存在していることが確認され、一部の microRNA は IVF の方法、染色体の状態、妊娠成立の有無などによって発現のレベルに差異が認められた。microRNA は IVF の成功を予測するバイオマーカーとなる可能性がある。

Human embryos secrete microRNAs into culture media—a potential biomarker for implantation

Evan M. Rosenbluth, Dawne N. Shelton, Lindsay M. Wells, Amy E.T. Sparks, Bradley J. Van Voorhis
Fertil Steril. 2014 May;101(5):1493–1500

【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)

外生瘢痕部妊娠、子宮鏡下手術、腹腔鏡下手術	39
-----------------------------	----

瘢痕部妊娠に対し腹腔鏡下手術を施行したところ高い成功率が得られ、合併症は少なく、hCG が正常レベルに達するまでの時間は短いというメリットが得られた。腹腔鏡下手術は外生瘢痕部妊娠の治療として有用であると思われる。

Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy

Guangwei Wang, Xiaofei Liu, Fangfang Bi, Lili Yin, Rina Sa, Dandan Wang, Qing Yang
Fertil Steril. 2014 May;101(5):1501–1507

【文献番号】r02600 (子宮外妊娠、ART 合併症)