

## a Gonadotropin療法における多胎妊娠と 卵巣過剰刺激症候群の予知予防について

大阪大学医学部産婦人科

倉智敬一・青野敏博  
田坂慶一・荻野瑠美

従来より低～正常ゴナドトロピン性無排卵婦人の治療にはHMG-HCG療法が広く行われ、優れた排卵誘発成績が得られている。しかし、本療法は、卵巣成熟状態をモニターするのが困難なため、しばしば卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠の発生を認めることが問題となっている。これはHMGに対する卵巣の反応は個人差が大きく、かつ至適量と過剰量の幅が非常に狭いので、HMGからHCGに切り換えるタイミングを測るのが難しいためと考えられている。以前より卵巣成熟の指標として、頸管粘液検査が用いられてきたが、この方法は生物学的反応である為に時間的・量的な点で必ずしも卵巣成熟度とは比例しない場合がある。血中エストロゲンの迅速測定は卵巣成熟度をより正確に把握しようという点で現在最も優れた方法と考えられるが、エストロゲンを短時間で測定する必要があり、現段階では実用化されていない。数年来、我々は血中エストロゲンを5時間で測定できる迅速 radioimmunoassayを開発導入し、ゴナドトロピン療法の患者を管理している。今回本療法を施行した症例の治療前の状態、治療内容、卵巣成熟徴候、血中エストロゲン値の変動などの要因と排卵、妊娠率および卵巣過剰刺激症候群と多胎妊娠の発生率の関係を検討し、多胎妊娠を減少させるカギを見出そうとした。

治療開始前に血中 gonadotropin を測定し、血中 FSH値が 20 mIU/ml 以下の症例で昭和48年から昭和53年までの6年間に本療法を施行した第1度無月経55例と第2度無月経52例の計107例を対象とした。

HMG-HCGまたは clomiphene-HMG-HCG療法を行った107例454周期の成績は以下の通りで、排卵した例は87例の81.3%、周期別排卵率は314周期69.2%で、このうち、50例58周期に妊娠を認め、(症例別妊娠率46.7%、周期別妊娠率12.8%)、多胎妊娠は9例14周期、(症例別多胎率20.9%、周期別妊娠率27.5%)、又卵巣過剰刺激症候群については、25例29周期(症例別卵巣過剰刺激症候群発生率23.4%、周期別卵巣過剰刺激症候群発生率6.4%)

であった。

以前当科において頸管粘液を指標としてHCGに切り替えた成績と最近の血中エストロゲンを指標とした成績を比較した。頸管粘液量0.3ml以上の時の排卵率76%、血中エストロゲン300pg/ml以上の時は94%と、血中エストロゲンを指標とした方がより排卵誘発の確実性が増し、また卵巣過剰刺激症候群は頸管粘液量0.3ml未満でも9.4%の発生をみたが、血中エストロゲン300pg/ml以下のものでは、1.4%と極めて低率であった。以上のことから、HMGからHCGへの切り替えの指標として頸管粘液よりも血中エストロゲンをモニターする方がより適当であることが確認された。

我々の行なっている迅速RIA法の概要は、採血後ただちに処理し、従来のカラムクロマトグラフィーによる分離精製を省略した一抗体法で、感度は50pg/mlで、同一サンプルを用いて従来の estradiol radioimmunoassay と比較検討した結果、相関係数0.94とよく相関し、迅速法で得られた総estrogen値は、ほぼ血中 estradiol 値の動きと平行し、卵巣成熟徴候の指標として用いることは妥当と思われた。

図1に卵巣過剰刺激症候群の発生率と注射前の内分泌状態の関係を示したが、第1度無月経例が第2度無月経例に比し有意に発生しやすく、血中LHが上昇するにつれ発生率が高く、一方FSHの値とは一定の傾向はみられなかった。従って多量卵巣症例にHMG-HCG療法を行う際には、嚴重なmonitorが必要と思われる。

図2に同様の分析を多胎妊娠についても行ってみた。しかし、無月経の程度、治療開始前の血中LH・FSHの基礎分泌値と多胎の発生との間には一定の関係は見出せなかった。

図3に使用薬剤と多胎妊娠との関係を示した。clomiphene 併用例に多胎率がやや高い傾向が認められ、またHMGは11～40バイアル使用時には多胎は20%前後発生するのに比べ、10バイアル以下の少量か、

41バイアル以上の大量使用例に多胎が43~60%もの高率に発生した。

表1にHMGからHCGに切り替えた際の血中estrogen値別の治療成績を示す。我々は、estrogenレベルが301~800 pg/mlになった時点でHCGに切り替えるようにしているが、それ以下と、それ以上の3群についてみると、estrogen値が高くなるに従い排卵率、妊娠率は上昇するが、その反面、800pg/mlを超えると重症の卵巢過剰刺激症候群の発生率が上がる。

また多胎妊娠に関しては、血中estrogen値が300 pg/ml以下のとき20%の発生率をみ、301~800 pg/mlのとき33.3%とやや増加するが、801 pg/ml以上のときは10.0%とかえって減少し、多胎率と血中estrogen値との間に一定の関係はみられなかった。

図1.

**卵巢過剰刺激症候群**

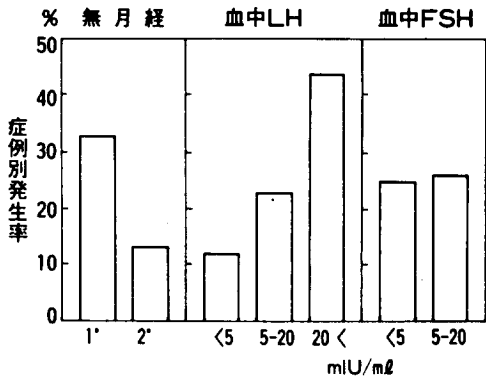


図3.

**多胎妊娠**

従って、estrogen値の測定は卵巢過剰刺激症候群の予防には役立つが、多胎妊娠の予知・予防には使えないことが判かった。

以上のことを要約すると、次の3点にまとめられる。

1. 卵巢過剰刺激症候群の発生率は3.3%、多胎妊娠発生率は27.5%であった。
2. HMG-HCG療法中は血中estrogen値をmonitorすることによって、卵巢過剰刺激症候群の発生を抑制することが可能なので、estrogenのモニターが必要である。
3. 現状では、多胎妊娠の予知・予防は困難なので、多胎妊娠が発生する可能性については事前に患者および家族の了解を得ることが必須である。

図2.

**多胎妊娠**

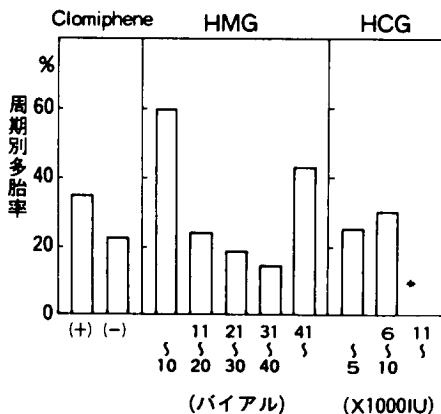
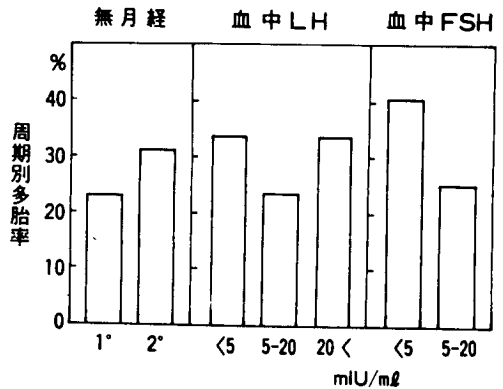
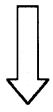


表1 HCG切り替え時のエストロゲン値と排卵率・妊娠率・卵巢過剰刺激症候群発生率  
および多胎率

エストロゲン値 ( pg / ml )	周期数	排 卵 率 (%)	妊 娠 率 (%)	卵巢過剰刺激 症候群発生率 (%)	多 胎 率 (%)
～ 300	71	40.8	7.0	1.4	20.0
301 ～ 800	81	95.1	11.1	0	33.3
801 ～	47	100.0	21.3	17.0	10.0
計	199	76.9	12.1	4.5	20.8



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



従来より低～正常ゴナドトロピン性無排卵婦人の治療には HMG-HCG 療法が広く行われ、優れた排卵誘発成績が得られている。しかし、本療法は、卵胞成熟状態をモニターするのが困難なため、しばしば卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠の発生を認めることが問題となっている。これは HMG に対する卵巣の反応は個人差が大きく、かつ至適量と過剰量の幅が非常に狭いので、HMG から HCG に切り換えるタイミングを測るのが難しいためと考えられていた。以前より卵胞成熟の指標として、頸管粘液検査が用いられてきたが、この方法は生物学的反応である為に時間的・量的な点で必ずしも卵胞成熟度とは比例しない場合がある。血中エストロゲンの迅速測定は卵胞成熟度をより正確に把握しようという点で現在最も優れた方法と考えられるが、エストロゲンを短時間で測定する必要があり、現段階では実用化されていない。数年来、我々は血中エストロゲンを 5 時間で測定できる迅速 radioimmunoassay を開発導入し、ゴナドトロピン療法 of 患者を管理している。今回本療法を施行した症例の治療前の状態、治療内容、卵胞成熟徴候、血中エストロゲン値の変動などの要因と排卵、妊娠率および卵巣過剰刺激症候群と多胎妊娠の発生率の関係を検討し、多胎妊娠を減少させるカギを見出そうとした。