

平成9年度厚生省心身障害研究  
「不妊治療の在り方に関する研究」

PCOSにおける排卵誘発法の検討  
(分担研究：多胎妊娠の予防に関する研究)

分担研究報告書

研究協力者：徳島大学医学部産婦人科 青野敏博

共同研究者：徳島大学医学部産婦人科 苛原 稔, 桑原 章

要約：多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者は経口排卵誘発剤であるクロミフェンに不応のことがあり、その場合ゴナドトロピン療法が選択される。しかしPCOSでは卵巣のゴナドトロピンに対する感受性に個体差が大きく、従来の定量投与方法では調節性に欠けるため、不足時は卵胞発育を認めず、過剰な場合には卵巣過剰刺激症候群（OHSS）や多胎妊娠を視床下部性無排卵症に比べて高率に引き起こす事が知られている。そこで我々は、FSH療法にGnRH律動投与方法を組み合わせたFSH-GnRHパルス(FSH-GnRH)療法を行いその臨床的有用性を検討し、PCOSに対する最適な排卵誘発法について検討した。

FSH-GnRHパルス療法は消退出血の5日目よりFSH製剤にて治療を開始し、発育卵胞径が11mmを超えた日にGnRHパルス投与に切り替え、以後主席卵胞平均径が18mmを超えるまでGnRHの投与を続けた。対照としてのFSH単独療法はFSH製剤を卵胞径が18mmに達するまで続けた。いずれの周期もhCGの筋注にて排卵を促し、黄体機能賦活のため高温期にはhCGを追加投与した。対象とした症例はPCOS患者20例であった。FSH-GnRHパルス療法における排卵率は90.7%、周期別妊娠率は22.2%であり、当科でのPCOSに対するFSH単独療法の排卵率89.0%、周期別妊娠率29.5%と比較して有意差はなかった。FSH-GnRHパルス療法による妊娠例12例はすべて単胎妊娠でありFSH-GnRHパルス療法では有意に多胎妊娠率が低く、OHSSの発生率もFSH-GnRHパルス療法で16.3%とFSH単独療法に比較して有意に低率であった。

FSH-GnRH療法がPCOSに対して有効であり、かつ副作用のOHSS、多胎妊娠ともに少ない治療法であることが明らかになった。

見出し語：多嚢胞性卵巣症候群、排卵誘発、多胎妊娠、卵巣過剰刺激症候群

研究方法：徳島大学産科婦人科において、PCOS患者20例を対象にFSH-GnRHパルス療法を行い、FSH単独療法の結果と比較した。図1にFSH-GnRHパルス療法のプロトコールを示す。消退出血の5日目よりFSH製剤150単位にて連日治療を行い、発育卵胞径が11mmを超えた日に排卵誘発法をGnRH律動投与法に切り替え、主席卵胞平均径が18mmを超えるまでGnRHの律動投与を続けた。一方FSH単独療法ではFSH製剤を卵胞径が18mmに達するまで続けた。GnRH律動投与はマイクロポンプ（ニプロSP-3I）を用いて2時間毎に20 $\mu$ gを連日皮下投与し、卵胞成熟が得られたらhCGの筋注にて排卵を促し、また高温相の2-3日目より2-3日毎にhCG3000単位を黄体機能賦活のため投与した。いずれの周期でも黄体期にOHSSが認められる場合はhCG投与を中止した。

結果：FSH-GnRHパルス療法とFSH単独療法の結果を表1に示した。FSH-GnRH周期群とFSH単独周期群の間で排卵率、妊娠率に有意差はなかった。FSH-GnRHパルス療法による妊娠例12例はすべて単胎妊娠であったが、FSH単独療法による妊娠例13例中4例(30.8%)は双胎妊娠であった。卵巣過剰刺激症候群発生率はFSH-GnRHパルス療法で16.3%とFSH単独療法(43.9%)に比較して有意に低率であった。

考察：FSH療法は高い排卵率、妊娠率を示すが、多数の排卵が同時に起こりOHSSや多胎妊娠を視床下部性無排卵症に比べて高率に引き起こす事が知られている。ことにPCOSでは卵巣の反応性が多様で通常のコナドトロピン投与量でも重篤なOHSSを起こす場合があり、多胎妊娠も他の無排卵症に比較して高率に認められ、治療に難渋する場合が多い。副作用を減少させるためには詳細な卵胞発育のモニターとゴナドトロピン投与量の調節が重要である。ゴナドトロピン投与量を調節して副作用を軽減する試みとしては、Low-

dose法、Step-down法、hMG律動投与方法などが報告されている。

我々が検討したFSH-GnRH療法については、すでに視床下部性無排卵症において発育卵胞数を減少させ、卵巢過剰刺激症候群、多胎妊娠を予防できることが示されている。そして今年度の検討から、視床下部性無排卵症に比べてOHSSや多胎妊娠を起こしやすいPCOSにおいても、視床下部性無排卵症に対する成績に近い副作用軽減効果が認められ、かつ排卵率、妊娠率が従来のゴナドトロピン療法と同等であることが示された。従来ゴナドトロピン療法での治療が困難であった多嚢胞性卵巢症候群患者にもFSH-GnRH療法を用いることで安全かつ有効な治療が可能になると考えられる。ただし、GnRH製剤の使用は現在のところ保険適応されていないので、保険収載に向けて努力する必要がある。

研究課題に対するリコメンド：PCOS患者に対する排卵誘発法としては、現在のところFSH-GnRH療法が最も有用な方法であると思われるが、残念ながら保険適応されていない。そこで現段階としては、まずLow dose step-up法を実施するのが望ましい。また、早急にFSH-GnRH療法の保険収載に向けて努力する必要がある。

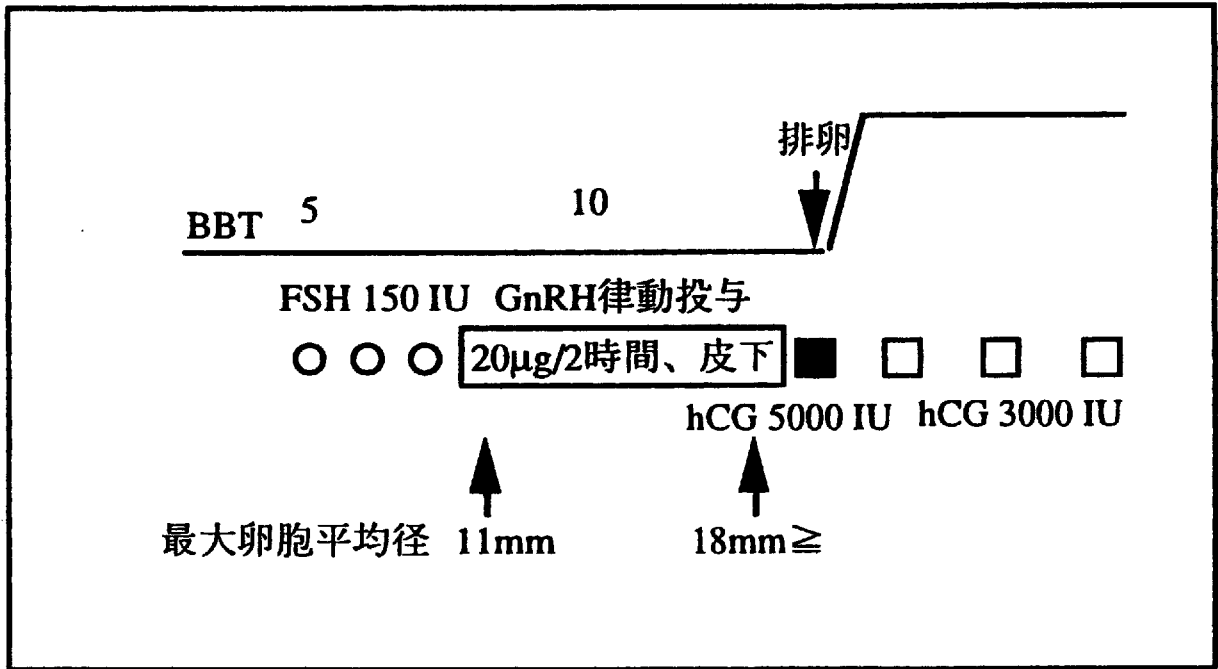
#### 参考文献

1. Kurachi, K. et al : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 19:43-51,1985
2. Navot, D. et al : Am J Obstet Gynecol 159:210-215,1988
3. Buvat, J. et al : Fertil Steril 52:553-559,1989
4. Mizunuma, H. et al : Fertil Steril 55:1195-1196,1991
5. Nakamura, Y. et al : Fertil Steril 51:423-429,1989
6. Kuwahara, A. et al : Fertil Steril 64:267-272,1995

Sequential FSH - pulsatile GnRH treatment for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome

The clinical effect of sequential FSH and pulsatile GnRH treatment was investigated in 20 patients with polycystic ovary syndrome. In sequential treatment, daily FSH injection was switched to pulsatile GnRH administration when the follicle diameter reached 11 mm. In FSH treatment, daily FSH injection was continued as fixed dose or step-down manner. In both cycles, hCG was given when the diameter of the dominant follicle reached 18 mm. Ovulation rate and conception rate during FSH-GnRH treatment were similar to that of FSH alone. In the FSH treatment cycles, ovarian hyperstimulation syndrome was observed in 43.9% and 4 of 13 gestations were resulted in twin pregnancy. On the other hand, ovarian hyperstimulation syndrome were occurred in significantly fewer cycles (16.3%) and there was no multiple gestation in 12 babies boen with FSH-GnRH treatment cycles. In conclusion, the sequential FSH - GnRH treatment is a safe and effective treatment for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome.

図1. FSH-GnRHパルス療法のプロトコール



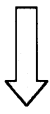
FSH : フェルチノームP      GnRH : ヒポクライン

表1 多嚢胞性卵巣症候群におけるFSH-GnRHパルス療法の成績

	FSH-GnRH療法	FSH単独療法
患者数 (例)	20	19
治療周期数 (周期)	54	44
周期別排卵率 (%)	90.7	89.0
周期別妊娠率 (%)	22.2	29.5
平均発育卵胞数(>14mm) (個)	2.8	4.6
OHSS発生率 (%)	16.3*	43.9
多胎妊娠率 (%)	0*	30.8

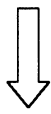
\* p<0.01

OHSS : 卵巣径 > 7 cm



## 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



要約:多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者は経口排卵誘発剤であるクロミフェンに不応のことがあり、その場合ゴナドトロピン療法が選択される。しかし PCOS では卵巣のゴナドトロピンに対する感受性に個体差が大きく、従来の定量投与方法では調節性に欠けるため、不足時は卵胞発育を認めず、過剰な場合には卵巣過剰刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠を視床下部性無排卵症に比べて高率に引き起こす事が知られている。そこで我々は、FSH 療法に GnRH 律動投与方法を組み合わせた FSH-GnRH パルス(FSH-GnRH)療法を行いその臨床的有用性を検討し、PCOS に対する最適な排卵誘発法について検討した。

FSH-GnRH パルス療法は消退出血の 5 日目より FSH 製剤にて治療を開始し、発育卵胞径が 11mm を超えた日に GnRH パルス投与に切り替え、以後主席卵胞平均径が 18mm を超えるまで GnRH の投与を続けた。対照としての FSH 単独療法は FSH 製剤を卵胞径が 18mm に達するまで続けた。いずれの周期も hCG の筋注にて排卵を促し、黄体機能賦活のため高温期には hCG を追加投与した。対象とした症例は PCOS 患者 20 例であった。FSH-GnRH パルス療法における排卵率は 90.7%、周期別妊娠率は 22.2%であり、当科での PCOS に対する FSH 単独療法の排卵率 89.0%、周期別妊娠率 29.5%と比較して有意差はなかった。FSH-GnRH パルス療法による妊娠例 12 例はすべて単胎妊娠であり FSH-GnRH パルス療法では有意に多胎妊娠率が低く、OHSS の発生率も FSH -GnRH パルス療法で 16.3%と FSH 単独療法に比較して有意に低率であった。

FSH-GnRH 療法が PCOS に対して有効であり、かつ副作用の OHSS、多胎妊娠ともに少ない治療法であることが明らかになった。