

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」

最適排卵誘発法の確立

(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 群馬大学医学部 伊吹令人
共同研究者 群馬大学医学部 安藤一道, 安部由美子

要約

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)症例37例68周期に対し、hMG製剤(パーゴナル)を用いた用量固定法、用量漸減法、及び低用量漸増法を前方視的に実施し、最適モニタリングの方法及びゴナドトロピン製剤の投与方法を比較検討した。その結果、hMG製剤の投与量・投与期間は三法間で有意差を認めないが、1日あたりの平均hMG製剤使用量は用量固定法で2アンプル(150IU)、用量漸減法で1.7アンプル(127.5IU)、低用量漸増法で1.1アンプル(82.5IU)と有意に低用量漸増法で少なかった。hCG切り替え日の発育卵胞数は用量固定法に比べて低用量漸増法では有意に少なく、また卵胞径が14mm以上の発育卵胞数が4個以下の周期率も低用量漸増法で80%と用量固定法(42%)、用量漸減法(42%)に比べ有意に少なく、更にhCG投与後7日目の最大卵巣径も、低用量漸増法では用量固定法、用量漸減法に比べ有意に小さかった。血中ホルモン値を比較すると、hMG製剤投与後4日目の血中FSH及びE₂値は用量固定法や用量漸減法に比べ低用量漸増法で有意に低値を示し、逆にhCG切り替え日には用量固定法が低用量漸増法や用量漸減法に比べ有意に高値を示した。血中IR-inhibin及びinhibin B値は卵胞期に低用量漸増法で用量漸減法や用量固定法に比べ有意に低値を示した。臨床成績をみると、治療周期あたりの妊娠率は約20%とほぼ同率であるが、多胎妊娠は用量固定法で1周期(25%)、用量漸増法で2周期(40%)認められたが、低用量漸増法では1例も認められなかった。

本研究からゴナドトロピン療法において多胎妊娠を予防するためにはゴナドトロピン製剤の投与方法が極めて重要で、特にPCOS症例に対するゴナドトロピン単独療法に際して、現時点では低用量漸増法を第一選択の投与方法とすべきであることが明らかとなった。

見出し語：ゴナドトロピン療法、多胎妊娠、多嚢胞性卵巣症候群、用量漸減法、低用量漸増法。

研究目的

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するゴナドトロピン単独療法において、hMG製剤を用いた用量固定法(fixed-dose法)、用量漸減法(step-down法)、及び低用量漸増法(low-dose step-up法)を実施し、ゴナドトロピン療法時の多発卵胞発育を抑制し多胎妊娠を予防するための最適モニタリングの方法、及びゴナドトロピン製剤の投与方法を比較検討した。

研究方法

対象症例及び排卵誘発法

1995年5月から1997年8月までに当科不妊外来を受診した不妊婦人のうち、日本産科婦人科学会の定義に従い月経異常、高luteinizing hormone(LH)血症及び超音波学的に多嚢胞性卵巣の三徴候を満たすPCOS症例で、クエン酸クロミフェン(clomid;CC:塩野義製薬)療法にて排卵に至らないか、CC療法にて3周期以上排卵するも妊娠成立に至らないCC療法抵抗性PCOS症例37例68周期である。なお子宮卵管造影法にて卵管性因子を認めた症例、及び配偶者の精液検査にて精子濃度が2,000万/ml以下の男性因子を認めた症例は除外した。

表1に対象症例の臨床的,内分泌学的特徴を示す。

排卵誘発に際しては本研究の同意を得た後,ゴナドトロピン製剤の投与法を封筒法による前方視的方法にて用量固定法,用量漸減法,または低用量漸増法のいずれかを選択し実施した。三法の治療周期数は用量固定法が16例19周期,用量漸減法が23例24周期,低用量漸増法が22例25周期である。

排卵誘発はhMG製剤(パーゴナル:帝国臓器)を使用し,月経または消退出血3~5日目より開始した。卵胞発育のモニタリングはおもに経膈超音波診断にて実施し,用量固定法は150IU/日を2週間投与し卵胞発育徴候が認められない時には225IU/日に増量した。用量漸減法は最初の2日間225IU/日を投与し,その後150IU/日に減量し首席卵胞径が9mm(遅くとも11mm)に達した時点で75IU/日に減量した。なお75IU/日に減量後1週間継続しても卵胞発育徴候が認められない時は150IU/日に増量した。また低用量漸増法は75IU/日を7日間投与し卵胞径が10mm以下の時には112.5IU/日に増量し,さらに1週間投与後にも卵胞発育徴候が認められないときには150IU/日に増量した。hCG製剤(プレグニール;オルガノン)への切り替えは平均首席卵胞径が18mmに達した時点で5,000IUを投与し,多発卵胞発育の場合にもhCGの切り替えを実施した。hCG切り替え後3日目に最大卵巣径が60mm以下の場合にはhCG製剤5,000IUを追加投与し,更にhCG切り替え後7日目にカブロン酸ヒドロキシプロゲステロン(オオホルミンルテウムデポー:帝国臓器)125mgを投与し黄体機能賦活法を実施した。

経膈超音波検査:

卵胞発育及び卵巣径の測定は,5MHz~7.5MHzの経膈プローブを用いSonovista-ifまたはE X(持田製薬)を使用し,卵胞径は2方向の平均値を,卵巣径は最大値を測定した。

血中ホルモン測定および妊娠診断法:

血中ホルモン値の測定は血中LH・follicle-stimulating hormone(FSH)・estradiol(E_2)・androstenedione(A)・testosterone(T)をhMG製剤投与開始日,hMG製剤投与後4日目,7日目,14日目,及びhCG切り替え日に測定し,また血中progesterone(P)値をhCG切り替え日及びhCG切り替え後7日目に測定した。なお,用量固定法8例9周期,用量漸減法の19例20周期,及び低用量漸増法11例15周期については血中immunoreactive inhibin(IR-inhibin),inhibin A,及びinhibin BをhMG投与開始日からhCG切り替え日まで連日と,hCG切り替え後7日目に測定した。

血中LH,FSH, E_2 ,A,T,及びP値の測定は,各々スパック-S LHキット(第一ラジオアイソトープ研究所),スパック-S FSHキット(第一ラジオアイソトープ研究所),DPCエストラジオールキット(日本DPCコーポレーション),DPCアンドロステジオンキット(日本DPCコーポレーション),DPCトータルテストステロンキット(日本DPCコーポレーション),及びプロゲステロンキット(日本DPCコーポレーション)を使用した。LH,FSH, E_2 ,A,T,及びP値のアッセイ内変動係数及びアッセイ間変動係数は各々,2.2%と1.5%,2.3%と2.7%,5.1%と2.6%,3.2%と5.1%,3.9%と2.5%,及び3.5%と2.5%であった。

血中IR-inhibin値の測定は二抗体法によるIR-inhibin RIAキット(日本DPCコーポレーション)を用い,また血中inhibin A及びB値の測定はELISA法によるinhibin A dimer assay kit(セロテック)及びinhibin B dimer assay kit(セロテック)を用いて測定した。IR-inhibin,inhibin A,及びinhibin Bのアッセイ内変動係数は各々4.4%,12.7%,4.9%であった。

妊娠の診断は尿中hCG値の感度が25mIU/mlの妊娠診断薬(hCGテストパック・プラス:アボット社)にて陽性反応を示した時とし,さらに経膈超音波診断にて子宮腔内に胎嚢が確認された場合に臨床的妊娠,妊娠診断薬のみが陽性の場合には化学的妊娠と診断した。

統計処理:

平均値の多重比較にはScheffeの方法を,三法間の頻度の比較には多重性を考慮したFisherの直接確率法を使用し, $p < 0.05$ の時に有意差ありと判定した。

研究結果

1) 臨床成績と妊娠予後

hMG製剤投与量及び投与期間は三法間で有意差を認めなかったが、1日あたりの平均hMG製剤投与量は用量固定法が2.0アンプル(150IU)、用量漸減法が1.7アンプル(127.5IU)、低用量漸増法が1.1アンプル(82.5IU)と、低用量漸増法が用量固定法、用量漸減法に比べて有意($p < 0.01$)に少量であった(表2)。

三法の排卵率はいずれも100%で、妊娠周期(率)は用量固定法が4周期(21%)、用量漸減法が5周期(21%)、低用量漸増法が5周期(20%)であった。一方流産例は、用量固定法で1例(25%)が妊娠6週で自然流産し、また用量漸減法でも双胎妊娠で1児が妊娠9週で胎内死亡を起こした。これに対して低用量漸増法では妊娠周期5周期中3周期(60%)が化学的妊娠で流産に終わった。多胎妊娠は用量固定法で1周期(25%)、用量漸減法で2周期(40%)であったが、低用量漸増法では1例も認められなかった(表3)。

本研究中に用量漸減法を施行した1例が、妊娠4週0日で最大卵巣径は75mmだが腹水が著明で入院を要し、低用量ドーパミン療法を実施して軽快退院した。

2) 超音波学的比較検討

最大卵巣径の変動を比較すると、hMG製剤投与開始日、hMG製剤投与後4日目、hCG切り替え日のいずれの時期においても三法間で有意差を認めなかった。しかしhCG切り替え日後7日目の最大卵巣径を比較すると、低用量漸増法が 63.4 ± 4.5 (Mean \pm SEM) cmと用量固定法(84.8 ± 4.4)、用量漸減法(81.3 ± 6.0)に比べ有意($p < 0.05$)に小さかった(表4)。また70mm以上の卵巣腫大頻度も、低用量漸増法が10/25(40%)と用量固定法(16/19:84%)に比べて有意($p < 0.05$)に低頻度であった。

三法間のhCG切り替え日の発育卵胞数を比較すると、低用量漸増法では小卵胞($11\text{mm} \leq < 14\text{mm}$)が 3.1 ± 0.7 個、中卵胞($14\text{mm} \leq < 18\text{mm}$)が 2.3 ± 0.6 個で、用量固定法(小卵胞: 7.6 ± 1.9 個、中卵胞: 5.7 ± 1.2 個)に比べ有意($p < 0.05$)に少なく、逆に14mm以上の卵胞数が4個以下の周期が低用量漸増法では20/25(80%)と、用量固定法(8/19:42%)、用量漸減法(10/24:42%)に比べ有意($p < 0.05$)に高頻度であった(表5a, 5b)。

3) 内分泌学的比較検討

hMG製剤投与開始日の血中LH, FSH, E_2 , T, A値、及びLH/FSH, T/ E_2 , A/ E_2 比には三法間で有意差を認めなかった。hMG製剤投与後4日目のホルモン値をみると、低用量漸増法の血中FSH値は 9.3 ± 0.4 mIU/mlと用量固定法(12.7 ± 0.8 mIU/ml)、用量漸減法(12.4 ± 0.6 mIU/ml)に比べ有意($p < 0.01$)に低値であった。更に低用量漸増法の血中 E_2 値は 214 ± 42 pg/mlと用量漸減法(847 ± 136 pg/ml)に比べ有意($p < 0.01$)に低値であった。一方低用量漸増法の血中T/ E_2 比は 4.6 ± 0.8 で用量固定法(1.8 ± 0.3)、用量漸減法(1.5 ± 0.4)に比べ有意($p < 0.01$)に高値であり、また血中A/ E_2 比も低用量漸増法で 26.4 ± 4.5 と、用量固定法(10.8 ± 1.7)、用量漸減法(8.7 ± 2.0)に比べ有意($p < 0.01$)に高値であった(表6)。

hCG切り替え日のホルモン値は、用量固定法の血中FSH値が 13.9 ± 0.8 mIU/mlと用量漸減法(10.8 ± 0.6 mIU/ml)、低用量漸増法(9.3 ± 0.6 mIU/ml)に比べ有意($p < 0.01$)に高値を示し、また血中 E_2 値も用量固定法では 2546 ± 541 pg/mlと低用量漸増法(956 ± 168 pg/ml)に比べ有意($p < 0.01$)に高値を示した。血中LH, T, A値、及びLH/FSH, T/ E_2 , A/ E_2 比については三法間で有意差を認めなかった。

血中P値については、hCG切り替え日に用量固定法が 1.9 ± 0.3 ng/mlと低用量漸増法(1.2 ± 0.2 ng/ml)に比べ有意($p < 0.05$)に高値を示したが、hCG切り替え後7日目の血中P値については三法間で有意差を認めなかった(表7)。

血中IR-inhibin値は三法ともhMG製剤を投与開始後増加したが、低用量漸増法では用量漸減法に比べhMG製剤投与開始後2~4日目とhCG切り替え日に有意($p < 0.05 \sim 0.01$)に低値を示した(図1)。血中inhibin A値についてはいずれの時期についても三法間で有意差を認めなかった(図2)。一方血中inhibin B値はhMG製剤投与開始後1日目より用量漸減法で急峻な上昇を示し、低用量漸増法に比べhMG製剤投与後1~4日目に有意($p < 0.05 \sim 0.01$)に高値を示した。また用量固定法でもhMG製剤投与後3~4日目に低用量漸増法に比べ有意($p < 0.05 \sim 0.01$)に高値を示した(図3)。

考察

1980年代後半から我が国の多胎妊娠率は著しい増加を示し、多胎妊娠に伴う様々な産科合併症や早産による低体重出生児の増加により周産期医療に大きな負担を強いている。多胎妊娠増加の主因は明白で、不妊治療における排卵誘発剤の使用による多発排卵と体外受精・胚移植など生殖医療技術による多数の胚移植が原因と考えられる。1995年、日本産婦人科学会は体外受精・胚移植等に際しては移植胚数を3個以内にすることを決定し、体外受精・胚移植等に関しては今後多胎妊娠の減少が期待される。一方排卵誘発剤、特にゴナドトロピン製剤の使用による多胎妊娠発生については、卵胞発育のモニタリングが厳重に行われているにもかかわらず卵巣過剰刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠はなお今日的な問題で、厳重なモニタリングのみでは多発卵胞発育によるOHSSや多胎妊娠発生の予知は可能であるが、対策としてはせいぜい排卵誘発を中断することを決定するくらいである。従って、これらの副作用を予防するためには単一排卵を目指した新たな投与法の開発が必要である。

本研究ではゴナドトロピン製剤としてhMG製剤を使用した。PCOSの内分泌学的特徴である高LH血症状態は卵子や受精卵の異常を引き起こし妊娠率の低下や流産率の増加をもたらすことが知られており、ゴナドトロピン療法に際しては可能な限りLH/FSH比を是正すべきで、この意味から少なくともPCOSに対する排卵誘発にはFSH製剤を第一選択とすべきである。しかし、hMG製剤とFSH製剤の薬理動態の検討では明らかな差は認められず、またPCOSに対する排卵誘発例における臨床成績の比較検討でも有意差は認められない。最近では遺伝子工学的手法により生成されたFSH活性のみを含有するrecombinant FSH(rFSH)製剤も臨床応用され、LH活性を全く含まないrFSH製剤でも排卵誘発が可能であるが、Aboulgharら¹⁾は重症のOHSS発症の既往があるPCOS症例に対して、rFSH製剤(ゴナールF)またはhMG製剤(パゴナル)を低用量漸増法(75IU/日を14日間投与し、卵胞径発育が認められない場合には1週間毎に37.5IUづつ増量し、16mmに達した時点でhCG製剤5,000IUを投与する)を実施し、排卵率、ゴナドトロピン製剤の投与量・投与期間、16mm以上の発育卵胞数が1個の単一卵胞発育周期率、hCG投与日のE₂値、妊娠率に有意差はなく、重症のOHSS例や多胎妊娠例は1例も認められなかったと報告している。このように多発卵胞発育を抑制し多胎妊娠やOHSSの発症を予防するためには、ゴナドトロピン製剤の種類よりはむしろその投与法が重要であると考えられる。

今回我々はPCOS症例に対し従来の用量固定法と新たな排卵誘発法である低用量投与法(用量漸減法及び低用量漸増法)を前方視的に実施し、臨床成績と同時に超音波学的、内分泌学的比較検討を加えた。hMG製剤やFSH製剤の半減期は約30~40時間で、投与量を150IU/日に固定した用量固定法では血中FSHは徐々に蓄積され投与後4~5日目にプラトーに達し、治療後半期の血中FSH濃度が明らかに高値となるため多発卵胞発育を引き起こされと考えられる。これに対して、低用量投与法とはゴナドトロピン療法における多発卵胞発育を抑制するために、ゴナドトロピン製剤の投与量を基本的に75IU/日と低用量にする投与法で、大別して2つの方法があり、投与初期から低用量で開始し卵胞発育をみながら少量ずつ増量する低用量漸増法と、初期投与量を多くしその後低用量に減量する用量漸減法がある。低用量漸増法は、卵胞発育が開始するためにはある一定以上のFSH濃度(「FSHの閾値」)²⁾が必要であり、この閾値を若干越えたFSH濃度を保つことにより首席卵胞のみが発育し単一卵胞発育が起こるという理論に基づいた投与法である。一方用量漸減法は、最初投与量を多くしその後低用量に減量することにより正常排卵周期の血中FSHの変動を模倣した方法で³⁾、投与初期に「FSHの閾値」を越えた濃度にして卵胞群を発育させた後、投与量を減量することにより首席卵胞以外の卵胞を閉鎖化し多発卵胞発育を防止することを目的として考案された投与法である。卵胞発育が開始した後では「FSHの閾値」以下の濃度でも首席卵胞は発育しつづけることが実証されており、Fauserら⁴⁾は「FSHの閾値」に時間的因子を加味した「FSH window」という概念を提唱している。用量漸減法は「FSHの閾値」を越える期間を短くすることにより狭い「FSH window」を形成し多発卵胞発育を抑制すると考えられる。

本研究の結果、hMG製剤の投与量・投与期間は三法間で有意差を認めないが、1日あたりの平均hMG製剤使用量は用量固定法で2アンプル、用量漸減法で1.7アンプル、低用量漸増法で1.1アンプルと有意に低用量漸増法で少なかった。hCG切り替え日の発育卵胞数は、用量固定法に比べて低用量漸増法では有意に少なく、また卵胞径が14mm以上の発育卵胞数が4個以下の周期も低用量漸増法で20周期(80%)と用量固定法8周期(42%)、用量漸減法10周期(42%)に比べ有

意に少なく、更にhCG投与後7日目の最大卵巣径も、低用量漸増法では用量固定法、用量漸減法に比べ有意に小さかった。血中ホルモン値を比較すると、hMG製剤投与後4日目の血中FSH及びE₂値は用量固定法や用量漸減法に比べ低用量漸増法で有意に低値を示し、逆にhCG切り替え日には用量固定法が低用量漸増法や用量漸減法に比べ有意に高値を示した。臨床成績をみると、治療周期あたりの妊娠率は約20%とほぼ同率であるが、多胎妊娠は用量固定法で1周期(25%)、用量漸減法で2周期(40%)認められたが、低用量漸増法では1例も認められなかった。ただし低用量漸増法では5周期中3周期が化学的妊娠であった。

今回我々は血中インヒピン分泌動態についても検討した。月経周期の卵胞期における血中インヒピンの主な分泌源は卵巣顆粒膜細胞であり、免疫組織化学やin situ hybridization法によりインヒピンサブユニットの発現は卵胞の発育段階により異なることが報告され⁵⁻⁷⁾、血中インヒピンのアイソフォームも卵胞の発育を反映し変動する可能性が推測されていた。近年、血中inhibin Aとinhibin Bの測定が可能になり^{8, 9)}、月経周期においてinhibin Bは黄体期後期から卵胞期初期にかけてFSHの上昇に伴い上昇し、卵胞期中期にピークとなり、一方inhibin Aは卵胞期初期から中期には低値で卵胞期後期に上昇することが報告され、また首席卵胞の卵胞液中のinhibin A/inhibin B比も月経周期の進行に伴い変動することが報告されている^{9, 10)}。今回の成績から、IR-inhibin及びinhibin BはhMG製剤投与開始後早期より上昇し、特にinhibin BはhMG製剤投与後1日目より低用量漸増法と用量漸減法で有意差を認め、投与法の違いによる相違を最も鋭敏に反映していることから、今後、卵胞発育のモニタリング法の一つとして有用性が示唆された。

我々は既に、PCOSに対してFSH製剤を用いた用量漸減法が従来の用量固定法に比べ排卵率や妊娠率に差はないが、FSH製剤の投与量が有意に少なく、また卵巣腫大頻度も有意に少ないことからOHSSの軽減・予防に有効な投与法であることを報告した¹¹⁾。しかしhCG切り替え日に14mm以上の卵胞が5個以上発育した多発卵胞発育周期が30%に認められ、多胎妊娠率も33%と高値であり多胎妊娠の予防には限界があることも指摘した。本研究における用量漸減法の治療成績はFSH製剤を用いた以前の我々の治療成績と大きく異なっていたが、これは用量漸減法の原法が最初の2日間は225IU/日を投与しその後75IU/日に減量する方法であるのに対し、今回の方法は最初の2日間225IU/日を投与しその後首席卵胞径が9mmに達するまで150IU/日を投与したため、明らかに過剰投与となったためと思われる。van Santbrinkら¹²⁾は初期投与量が3アンプルでは過剰投与となることから、body mass index(BMI)を考慮して初期投与量を設定し、CC療法抵抗性無排卵症例での多胎妊娠率が8%と低率であったと報告している。最近、田辺ら¹³⁾はinfusion pump(ニプロSP-3I)を用いて90分に1回hMG製剤を間欠漸減皮下投与する方法を報告している。今回のhMG製剤を用いた筋注法の成績では9mmで減量した場合には明らかに過剰投与となるが、間欠皮下投与法の場合には9mmで減量すると十分な卵胞発育が得られず、途中で破綻出血を起し投与を中止せざるを得ない症例が半数以上認められ、むしろ卵胞径が13mmで減量するほうが9mmで減量する方法より排卵率が高く卵巣腫大頻度が少ないと報告している。筋肉注射の場合、血中FSH値は4-8時間でピークに達しその後減少する変動パターンを示すが、間欠皮下投与法ではこの変動パターンがより少なく安定した卵胞刺激を加えることが可能で、このため間欠漸減皮下投与法では過剰投与にならないのかもしれない。このように用量漸減法において狭い「FSH window」を引き起こし多発卵胞発育を抑制し多胎妊娠を予防するためには初期投与量の設定や減量するタイミングがキーポイントで、画一的な投与法では限界があり、投与量の個別化をする必要があると思われる。しかしどのような基準で初期投与量を設定するか、どのような基準で減量するか、さらには筋注法と間欠皮下投与法のどちらの投与経路が優れているかなど、今後更に検討すべき点が多々あると思われる。

低用量漸増法の問題点として投与期間の延長が指摘されているが、今回の検討では従来の報告に比べ明らかに短期間で、用量固定法や用量漸減法に比べても約2日間の延長を認めただけであり十分通院可能な期間であった。この理由として、今回の検討ではCC療法で排卵しない例のみでなく、CC療法にて排卵するが妊娠に至らなかった症例も対象症例としたことや、対象症例に肥満症例が少なかったこと、反応不良例では7日毎に37.5IUづつ増量したことなどが原因していると思われる。一方、約20%に多発卵胞発育が認められ、このような過剰反応

例では「FSHの閾値」が低いと考えられることから、初期投与量を更に50IU/日や37.5IU/日に減量する必要があると思われる。

低用量漸増法はゴナドトロピン療法における二大副作用であるOHSSと多胎妊娠の予防に極めて有用であることが明らかとなったが、PCOSに対する排卵誘発治療が抱えるもう一つの問題点である流産率は本研究でも60%と高率で、流産率の軽減という点では限界があることが明らかとなった^{14, 15)}。なぜ低用量漸増法で流産率が減少しないのかは未だ明らかでないが、中等度肥満(BMI:25-28kg/m²)は流産の独立したリスク因子であり¹⁶⁾、またゴナドトロピン療法中の卵胞期後期のLHの上昇、hCG切り替え日の血中A/E₂比、血中T/E₂比の上昇からアンドロゲン優位状態による卵の異常などが示唆されている¹⁷⁾。今回の検討でも低用量漸増法では卵胞期中期のA/E₂比、T/E₂比の有意の上昇を認めた。しかし流産の原因については未だ不明で、従って流産率を減少させる具体的対策は今後の重要な検討課題であると思われる。

結論

本研究からゴナドトロピン療法において多胎妊娠を予防するためにはゴナドトロピン製剤の投与方法が極めて重要で、特にPCOS症例に対する低用量漸増法では血中FSH、E₂、IR-inhibin、inhibin B値が用量固定法や用量漸減法に比べ有意に低値で、またhCG切り替え日に卵胞径が14mm以上の卵胞数が5個以上発育する多発卵胞発育周期が有意に少なく多胎妊娠の予防に有効であり、現時点ではPCOS症例に対するゴナドトロピン単独療法に際しては低用量漸増法を第一選択の投与方法とすべきであることが明らかとなった。

参考文献

- 1) Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM, Sattar MA, ElAttar E. Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:757-60.
- 2) Brown JB. Pituitary control of ovarian function-concepts derived from gonadotropin therapy. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1978;18:47-54.
- 3) Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi M. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:1195-96.
- 4) Fauser BCJM, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotropin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993;7:309-30.
- 5) Schwall RH, Mason AJ, Wilcox JN, Bassett SG, Zelenznik AJ. Localization of inhibin/activin subunit mRNAs within the primate ovary. *Mol Endocrinol* 1990;4:75-79.
- 6) Yamoto M, Minai S, Nakano R, Kobayashi M. Immunohistochemical localization of inhibin subunits in human ovarian follicles during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:989-993.
- 7) Roberts VJ, Barth S, El-Roeiy A, Yen SCC. Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1402-1410.
- 8) Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT, McNeilly AS. Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin Endocrinol* 1994;40:717-723.
- 9) Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401-1405.
- 10) Welt CK, Martin KA, Taylor AE, Lambert-Messerlian GM, Crowley WF, Smith JA, Schoenfeld DA, Hall JE. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: Evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2645-2652.
- 11) 安藤一道, 水沼英樹, 劉曉偉, 山田清彦, 伊吹令人. 多嚢胞性卵巣症候群に対する低用量FSH療法(step-down法)の有用性とその限界. *日本受精着床学会誌* 1996;13:1-4.
- 12) van Santbrink EJP, Donderwinkel PFJ, van Dessel TJHM, Fauser BCJM. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995;

10:1048-1053.

13) 田辺清男, 酒井のぞみ, 浜谷敏生, 岸郁子, 斎城綾子, 吉村泰典, 亀井清, 玉岡有告. 多嚢胞性卵巣症候群における hMG の間欠漸減皮下投与法による OHSS 軽減の試み. 産婦実際 1997;46:1411-1418.

14) Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Sagle M, Franks S. Low-dose gonadotropin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6:1095-1099.

15) Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for ovulation induction associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:729-733.

16) Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonado-trophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:128-131.

17) Brzyski RG, Grow DR, Sims JA, Seltman HJ. Increase in androgen:estrogen ratio specifically during low-dose follicle-stimulating hormone therapy for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;64:693-697.

A COMPARATIVE STUDY OF FIXED-DOSE, STEP-DOWN, AND LOW-DOSE STEP-UP ADMINISTRATIONS OF HUMAN MENOPAUSAL GONADOTROPIN (hMG) FOR PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS).

To compare the efficacy and safety of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up administrations of hMG for women with PCOS, three stimulation protocols were performed in a prospective randomized study. PCOS was defined as amenorrhea or anovulation, elevated serum level of LH with normal FSH (LH /FSH >1), and polycystic ovaries by ultrasound (US). Thirty-seven patients with PCOS were studied in 68 cycles. The fixed-dose regimen (19 cycles) was fixed with a daily dose of 150IU of hMG. The step-down regimen (24 cycles) started with 225IU/day for the first 2 days, followed by 150IU/day until the follicular diameter reached 9mm, then decreased to 75IU/day. The low-dose step-up regimen (25 cycles) was initiated with 75IU/day for the first 7 days, and if the follicular diameter did not exceed 9mm, a daily dose of hMG was increased to 112.5IU. 5,000IU human chorionic gonadotropin (hCG) was administered when the follicular diameter reached 18mm. US monitoring was carried out daily, and serum hormone levels were measured.

There were significant differences in the mean daily dose of hMG among the three stimulation protocols. On the day of hCG administration, serum FSH level in the fixed-dose regimen was significantly higher than in the step-down and low-dose step-up regimens. Conversely, the number of growing follicles (≥ 11 mm) in the low-dose step-up regimen was significantly smaller than in the fixed-dose regimen, and the incidence of the cycles with less than 4 follicles (≥ 14 mm) was significantly higher in the low-dose step-up regimen than in the fixed-dose and step-down regimens. Pregnancy rates per treated cycle in the fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens were 21%, 21%, and 20%, respectively. Multiple pregnancies occurred in one patient in the fixed-dose regimen and two in the step-down regimen, but none in the low-dose step-up regimen.

CONCLUSIONS: A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up administrations of hMG for women with PCOS revealed that the low-dose step-up regimen is an efficient and the safest protocol among the three stimulation regimens for reducing multifollicular development and preventing multiple pregnancy.

表 1 対象症例の臨床的・内分泌学的特徴

Age(y)	30.7±0.7
Height(cm)	156.4±1.1
Weight(kg)	57.3±2.0
Body mass index(kg/m ²)	23.4±0.7
LH(mIU/ml)	13.9±0.8
FSH(mIU/ml)	7.8±0.4
PRL(ng/ml)	6.4±0.6
LH/FSH	1.8±0.1
Estradiol(pg/ml)	48.2±4.5
Testosterone(ng/dl)	46.1±3.6
Androstenedione(ng/ml)	2.8±0.2

(mean±SEM)

表 2 hMG製剤の投与期間と投与量

hMG製剤投与方法	症例数	治療周期数	hMG製剤投与期間 (日)	hMG製剤の総投与量 (アンプル)	1日あたりのhMG製剤投与量 (アンプル/日)
Fixed-dose regimen	16	19	7.3±0.2	14.5±0.5	2.0±0.0*, †
Step-down regimen	23	24	7.5±0.7	12.5±1.1	1.7±0.0*, †
Low-dose step-up regimen	22	25	9.9±1.0	11.7±1.9	1.1±0.0†, †

*, †, ‡ : p < 0.01. 1アンプル=75IU. (mean±SEM).

表 3 治療成績と妊娠予後

hMG製剤投与法	排卵周期(%)	妊娠周期(%)	流産周期	妊娠予後 単胎妊娠周期	多胎妊娠周期(%)
Fixed-dose regimen	19(100)	4(21)	1	2	1(25)
Step-down regimen	24(100)	5(21)	(1)*	3	2(40)
Low-dose step-up regimen	25(100)	5(20)	3†	2	0(0)

* 妊娠9週で双胎妊娠の1児が子宮内胎児死亡となる。

† 3周期すべてが化学的流産に終わる。

表 4 最大卵巣径の変動

hMG製剤投与法	hMG投与開始日	hMG投与後4日目	hCG切り替え日	hCG投与後7日目
Fixed-dose regimen	37.5±1.6(17)	44.8±2.1(15)	52.8±2.3(17)	84.8±4.4(19)*
Step-down regimen	40.7±1.4(23)	46.0±1.8(23)	54.5±2.3(24)	81.3±6.0(24)†
Low-dose step-up regimen	38.5±1.2(25)	43.8±1.7(21)	51.0±1.9(24)	63.4±4.5(23)*, †

*, † : p < 0.05. (): 周期数. (mean ± SEM)mm.

表 5 a hCG切り替え日の発育卵胞数

hMG製剤投与方法	小卵胞 (11mm ≤ < 14mm)	中卵胞 (14mm ≤ < 18mm)	大卵胞 (18mm ≤)
Fixed-dose regimen	7.6 ± 1.9 (18) *	5.7 ± 1.2 (19) †	1.5 ± 0.3 (19)
Step-down regimen	6.3 ± 1.0 (24)	5.0 ± 0.8 (24)	1.2 ± 0.2 (24)
Low-dose step-up regimen	3.1 ± 0.7 (25) *	2.3 ± 0.6 (25) †	1.3 ± 0.3 (25)

*, † : p < 0.05. () : 周期数. (mean ± SEM) .

表 5 b hCG切り替え日の発育卵胞

hMG製剤投与方法	14mm以上の卵胞数が1個の周期 (%)	14mm以上の卵胞数が4個以下の周期 (%)
Fixed-dose法	2 (11)	8 (42) *
Step-down法	4 (17)	10 (42) †
Low-dose step-up法	9 (36)	20 (80) *, †

*, † : p<0.05.

表 6 血中LH, FSH, estradiol (E₂), testosterone (T), androstenedione (A), LH/FSH, T/E₂, A/E₂ 値の変動

ホルモン	hMG製剤投与法	hMG投与開始日	hMG投与後4日目	hCG切り替え日
LH(mIU/ml)	Fixed-dose regimen	11.2±1.1(15)	6.9±1.8(15)	12.0±2.2(17)
	Step-down regimen	8.7±0.8(22)	7.1±1.3(21)	7.4±1.5(22)
	Low-dose step-down regimen	9.4±0.8(22)	6.8±1.0(22)	9.3±1.4(24)
FSH(mIU/ml)	Fixed-dose regimen	8.1±0.5(15)	12.7±0.8(15)*	13.9±0.9(17) §, ‡
	Step-down regimen	6.9±0.4(22)	12.4±0.6(21) †	10.6±0.6(22) §
	Low-dose step-up regimen	7.9±0.4(22)	9.3±0.4(22)*, †	9.3±0.6(24) ‡
Estradiol(E ₂) (pg/ml)	Fixed-dose regimen	38.2±3.2(15)	609±168(16)	2546±541(17) †
	Step-down regimen	38.9±2.4(22)	847±136(22)*	2023±328(22)
	Low-dose step-up regimen	38.9±2.3(22)	214±42 (23)*	956±168(24) †
Testosterone(T) (ng/dl)	Fixed-dose regimen	42.1±3.3(14)	50.9±4.8(16)	108.6±16.4(16)
	Step-down regimen	37.0±4.9(21)	58.0±4.5(22)	92.5±10.7(22)
	Low-dose step-up regimen	43.8±3.8(22)	53.3±5.3(23)	76.4±10.3(24)
Androstenedione (A)(ng/ml)	Fixed-dose regimen	2.5±0.1(13)	3.3±0.4(15)	6.8±1.2(16)
	Step-down regimen	2.2±0.2(21)	3.8±0.5(20)	5.8±0.8(19)
	Low-dose step-up regimen	2.7±0.2(21)	3.1±0.2(20)	4.8±0.6(22)
LH/FSH ratio	Fixed-dose regimen	1.5±0.2(15)	0.5±0.1(15)	1.0±0.3(17)
	Step-down regimen	1.3±0.1(22)	0.5±0.1(21)	0.7±0.1(22)
	Low-dose step-up regimen	1.2±0.1(22)	0.7±0.1(22)	1.0±0.1(24)
T/E ₂ ratio	Fixed-dose regimen	11.5±1.0(14)	1.8±0.3(16)*	0.6±0.1(16)
	Step-down regimen	10.1±1.4(21)	1.5±0.4(22) †	1.1±0.3(22)
	Low-dose step-up regimen	11.6±1.0(22)	4.6±0.8(23)*, †	1.2±0.2(24)
A/E ₂ ratio	Fixed-dose regimen	66.7±6.3(13)	10.8±1.7(15)*	3.4±0.4(16)
	Step-down regimen	58.6±3.9(21)	8.7±2.0(20) †	5.7±1.4(19)
	Low-dose step-up regimen	75.9±7.5(21)	26.4±4.5(20)*, †	7.1±1.0(22)

*, †, ‡, § : p < 0.01. () : 周期数. (mean±SEM) .

表 7 血中progesterone値の変動

hMG製剤投与法	hCG切り替え日	hCG投与後7日目
Fixed-dose regimen	1.9±0.3(17) *	59.4±14.8(15)
Step-down regimen	1.5±0.2(22)	69.5±13.2(21)
Low-dose step-up regimen	1.2±0.2(23) *	33.2±5.6 (20)

* : p < 0.05. (): 周期数. (mean±SEM) ng/ml.

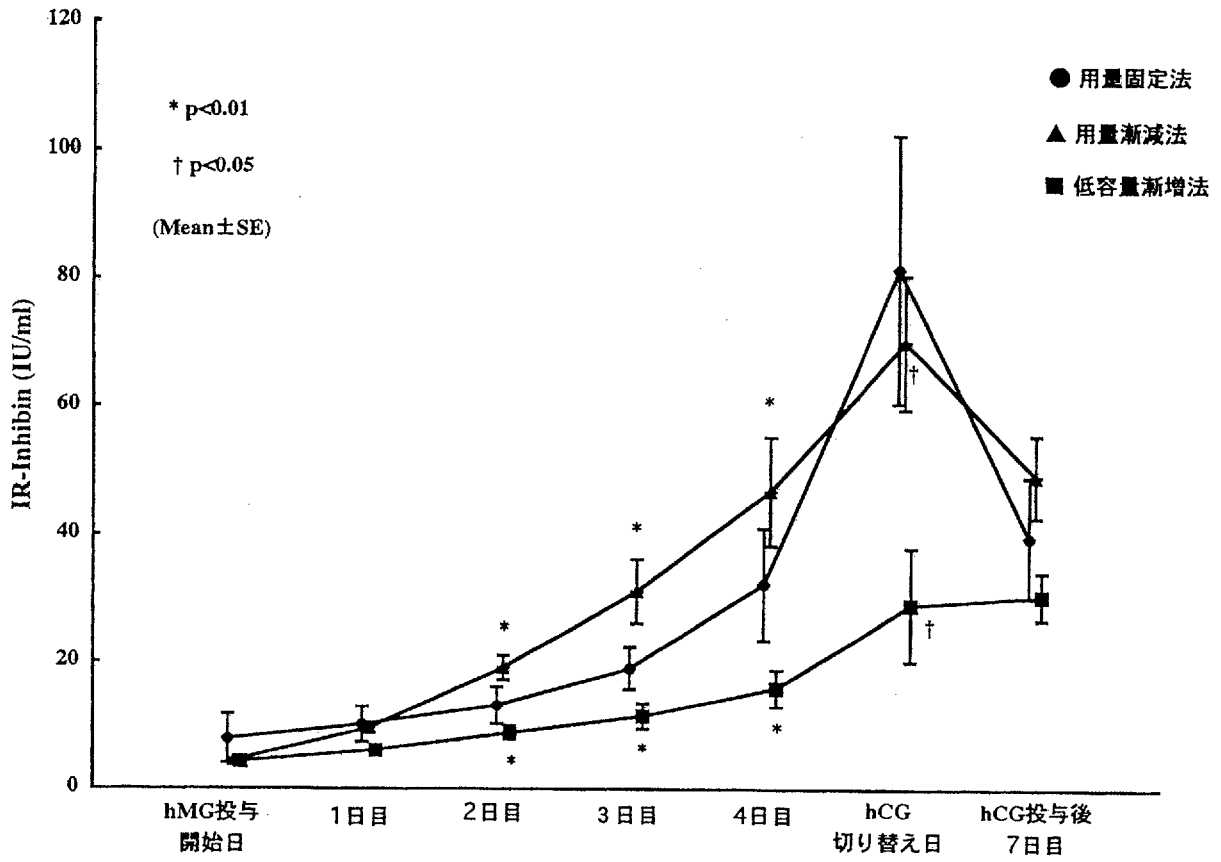


図1 血中IR-Inhibin値の変動

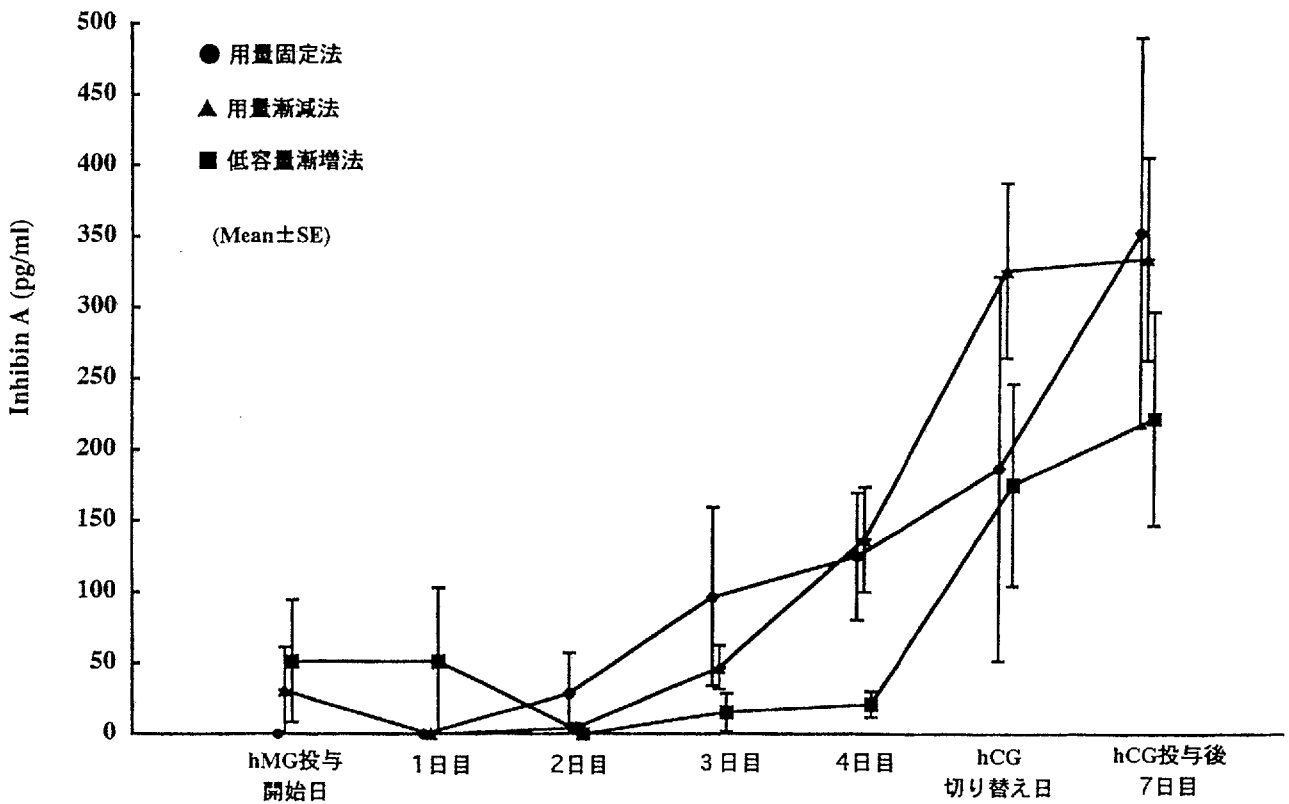


図2 血中Inhibin A値の変動

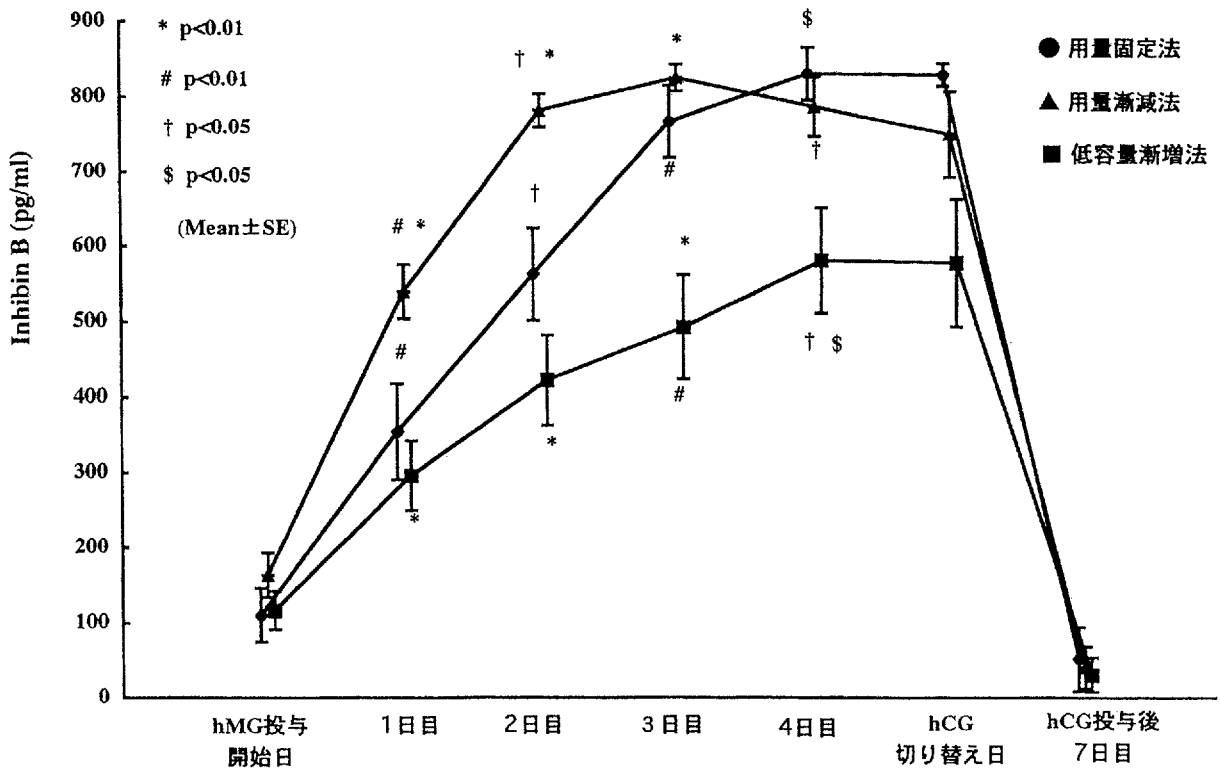
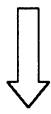


図3 血中Inhibin B値の変動



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)症例 37 例 68 周期に対し,hMG 製剤(パーゴナル)を用いた用量固定法,用量漸減法,及び低用量漸増法を前方視的に実施し,最適モニタリングの方法及びゴナドトロピン製剤の投与法を比較検討した.その結果,hMG 製剤の投与量・投与期間は三法間で有意差を認めないが,1 日あたりの平均 hMG 製剤使用量は用量固定法で 2 アンブル(150IU),用量漸減法で 1.7 アンブル(127.5IU),低用量漸増法で 1.1 アンブル(82.5IU)と有意に低用量漸増法で少なかった.hCG 切り替え日の発育卵胞数は用量固定法に比べて低用量漸増法では有意に少なく,また卵胞径が 14mm 以上の発育卵胞数が 4 個以下の周期率も低用量漸増法で 80%と用量固定法(42%),用量漸減法(42%)に比べ有意に少なく,更に hCG 投与後 7 日目の最大卵巣径も,低用量漸増法では用量固定法,用量漸減法に比べ有意に小さかった.血中ホルモン値を比較すると,hMG 製剤投与後 4 日目の血中 FSH 及び E2 値は用量固定法や用量漸減法に比べ低用量漸増法で有意に低値を示し,逆に hCG 切り替え日には用量固定法が低用量漸増法や用量漸減法に比べ有意に高値を示した.血中 IR-inhibin 及び inhibin B 値は卵胞期に低用量漸増法で用量漸減法や用量固定法に比べ有意に低値を示した.臨床成績をみると,治療周期あたりの妊娠率は約 20%とほぼ同率であるが,多胎妊娠は用量固定法で 1 周期(25%),用量漸減法で 2 周期(40%)認められたが,低用量漸増法では 1 例も認められなかった.

本研究からゴナドトロピン療法において多胎妊娠を予防するためにはゴナドトロピン製剤の投与法が極めて重要で,特に PCOS 症例に対するゴナドトロピン単独療法に際して,現時点では低用量漸増法を第一選択の投与法とすべきであることが明らかとなった.