

平成 11 年度厚生科学研究

「わが国における生殖補助医療の実態とそのあり方に関する研究」

ゴナドトロピン療法の投与方法の工夫

(分担研究：生殖補助医療の安全性に関する研究)

研究協力者 青野 敏博 (徳島大学医学部産科婦人科)

共同研究者 苛原 稔 (徳島大学医学部産科婦人科)

松崎 利也 (徳島大学医学部産科婦人科)

牛越賢治郎 (徳島大学医学部産科婦人科)

A. 研究目的

ゴナドトロピン療法は、FSH 作用の強いヒト閉経後尿性ゴナドトロピン (human Menopausal Gonadotropin : hMG) を投与して卵胞の発育を促し、一定の大きさに達したら、LH 作用のあるヒト絨毛性ゴナドトロピン (human Chorionic Gonadotropin : hCG) を投与して排卵を誘起させる現在最も強力な排卵誘発法であり、優れた臨床効果が報告されている。しかし hMG 製剤は、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巢過剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) などの発生頻度が高いことが報告され、安全性に問題があることが指摘されている。OHSS は重篤になれば生命に関係する場合がある。また、3 胎以上の超多胎妊娠は産科的合併症や未熟児出生の頻度が高まるなど、ゴナド

トロピン療法の副作用は医学的、社会的に多くの問題を抱えており、発生には十分注意する必要がある。日本産科婦人科学会では、1996 年に見解を公表し、多胎妊娠予防のため、ゴナドトロピン療法の施行にあたっては、可能な限り周期あたりの hMG (FSH) 製剤の使用量を減らすように勧告していた。そこで、我々はゴナドトロピン療法の有効性を保ったまま、多胎妊娠や OHSS の副作用を軽減する投与方法の工夫を行い、特に FSH 低用量維持投与方法と FSH-GnRH 律動投与方法の比較を行ったので報告する。

B. 研究方法

* FSH-GnRH 律動投与方法

FSH-GnRH 律動投与方法 (FSH-GnRH 療法) は、治療初期は FSH を投与して卵胞発育を促し、途中で GnRH 律動投与方法に切り替えて主席卵胞のみ選択的

に発育させる方法である。消退出血の5日目よりFSH製剤150単位を連日投与し、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 μ gを連日皮下投与した。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150単位を卵胞径が18mmに達するまで連日投与続けた。両治療法とも、卵胞成熟が得られたらhCG5000単位を投与して排卵を誘起した。また高温相の2-3日目より2-3日毎にhCG3000単位を3回、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が認められた場合はhCGの投与を中止した。

2. FSH低用量維持投与法

FSH低用量維持投与法（FSH低用量療法）では、消退出血の5日目から通常の半量のFSH75単位を、卵胞の発育モニターを行いながら連日投与した。場合によっては14日間まで連日投与した。14日経過して卵胞発育が認められない場合（主席卵胞径11mm以下）は、112.5単位に増量して投与した。卵胞成熟（主席卵胞平均径18mm）が得られたらhCG5000単位を投与して排卵を誘起した。21日間の投与で卵胞成熟（主席卵胞平均径15mm以上）が認められない場合には投与を中止した。ま

た高温相の2-3日目より2-3日毎にhCG3000単位を3回、黄体機能賦活のため投与した。黄体期にOHSSが認められる場合はhCGの投与を中止した。

3. 対象

徳島大学医学部附属病院産科婦人科に通院中の視床下部性排卵障害患者を対象に、FSH-GnRH療法（20症例43周期）、FSH単独療法（24症例44周期）、FSH低用量療法（16症例24周期）を行った。また、日本産科婦人科学会の診断基準に該当するPCOS患者については、FSH-GnRH療法（23症例67周期）、FSH単独療法（20症例44周期）、FSH低用量療法（3症例4周期）を比較した。

C. 研究結果

1) 視床下部性排卵障害

視床下部性排卵障害患者におけるFSH-GnRH療法、FSH単独療法、FSH低用量療法の結果を表1に示した。治療日数はFSH-GnRH療法とFSH単独療法は差はなかったが、FSH低用量療法は長期間必要であった。平均発育卵胞数は、FSH-GnRH療法1.3個、FSH単独療法3.9個、FSH低用量療法2.0個と、FSH-GnRH療法では高率（約80%）に単一卵胞発育が見られたのに対し、FSH単独療法では全く認められなかった。FSH低用量療法では33.3%で単一卵胞発育を認めたが、FSH-GnRH療法に

比べるとその率は低かった。

FSH-GnRH 療法、FSH 単独療法、FSH 低用量維持療法の間で排卵率、妊娠率に有意差はなかった。しかし、FSH-GnRH 療法による妊娠例およびFSH 低用量維持療法の妊娠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の 33.3%は多胎妊娠であった。また、卵巣径が 70mm 以上を OHSS とす

ると、OHSS 発生率は FSH -GnRH 療法で 0%、FSH 低用量維持療法で 12.0%、FSH 単独療法で 38.6%と、FSH -GnRH 療法は他の治療法に比較して有意に低率であり、FSH 単独療法は高率であった。FSH 低用量維持療法は FSH 単独療法よりも低いが、OHSS を完全には抑制できなかった。

表 1 視床下部性排卵障害患者における FSH 単独療法、FSH 低用量維持療法および FSH-GnRH 療法の臨床成績の比較

	FSH 単独療法	FSH 低用量療法	FSH-GnRH 療法
症例数 (周期数)	24 (44)	16 (25)	20 (43)
治療日数 (日)	7.3 ± 1.4	11.1 ± 2.1 *	7.4 ± 2.4
平均発育卵胞数 (個)	3.9 ± 1.4	2.0 ± 1.5 *	1.3 ± 2.4 *
周期別排卵率 (%)	88.6	80.0	88.3
周期別妊娠率 (%)	18.2	20.0	11.6
多胎率 (%)	12.5 *	0 *	0 *
OHSS 発生率 (%)	38.6 *	12.0 *	0 *

* p < 001 (FSH 単独療法に対して)

2 . PCOS

PCOS 患者における FSH-GnRH 療法、FSH 低用量療法、FSH 単独療法の結果を表 2 に示した。排卵率、妊娠率には有意差はなかった。治療日数は視床下部性と同様、FSH-GnRH 療法と FSH 単独療法は差はなかったが、FSH 低用量療法は長期間必要であった。

平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 2.4 個、FSH 低用量療法 4.3 個と FSH

単独療法 6.3 個に比べて低率であり、かつ FSH-GnRH 療法は FSH 低用量療法よりもより低率であった。視床下部性排卵障害患者での治療成績に比べると PCOS では発育卵胞数が多いため、FSH-GnRH 療法でも単一卵胞発育率は約 50%程度であるが、FSH 単独療法では全てが 3 個以上であり、PCOS でも FSH-GnRH 療法は高率に単一卵胞発育が起こることが認められた。FSH-GnRH

療法に多胎妊娠はなくFSH単独療法による多胎妊娠30.3%に比較して有意に低率であった。また、OHSS発生率はFSH-GnRH療法で13.4%とFSH単独療法で43.2%比較して有意に低率であり、PCOSの治療においてもFSH-GnRH

療法の安全性は高いことが示された。

なお、FSH低用量維持療法では症例数が少なく、有意差を検定できないが、安全性についてもFSH-GnRH療法とFSH単独療法の中間になるものと想像される。

表2 PCOS患者におけるFSH-GnRH療法、FSH低用量維持療法およびFSH単独療法の臨床成績の比較

治療法	FSH単独療法	FSH低用量療法	FSH-GnRH療法
症例数(周期数)	20(44)	3(4)	23(67)
治療日数(日)	7.5±1.3	10.5±2.5	7.5±1.1
平均発育卵胞数(個)	6.3±3.8*	4.3±2.8	2.4±1.5*
周期別排卵率(%)	88.6	80.0	91.0
周期別妊娠率(%)	29.5	25.0	20.9
多胎率(%)	30.3*	0	0*
OHSS発生率(%)	43.2*	25.0	13.4*

* p < 001 (FSH単独療法に対して)

D. 考察

FSH単独療法は高い排卵率、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強く通常のゴ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の投与量の調節が重要である。

FSH-GnRH療法は、視床下部性排卵障害およびPCOSともに、FSH単独療法と同等の排卵率、妊娠率を保ったまま、発育卵胞数を減少させ、卵巣過剰刺激症候群の発生を軽減し、多胎妊娠を予防できることが示された。また治療日数も変わらず、患者のコンプライアンスも低下することはないと考えられる。さらに、OHSSや多胎妊娠を起こしやすいPCOSにおいて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たことは、従来ゴナドトロピン療法による治療を逡巡す

るような PCOS 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。

他方、比較的副作用の少ない投与方法と報告されている FSH 低用量維持療法について検討したところ、排卵率、妊娠率は FSH-GnRH 療法や FSH 単独療法と同等であるが、発育卵胞数と OHSS の発生率は FSH 単独療法より低いものの、FSH-GnRH 療法に比較すると高率であった。治療日数は他の投与方法よりも長く、患者のコンプライアンスは若干低下すると考えられる。

FSH-GnRH 療法は患者のコンプライアンス、有効性を保ったまま、OHSS や多胎妊娠の副作用を大幅に予防することが可能な排卵誘発法であり、特に PCOS などの副作用の発生率が高いハイリスク症例に対して有用である。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。一方、FSH 低用量療法は副作用予防効果は FSH-GnRH 療法にやや劣るが、FSH 単独療法に比較すると効果が認められるので、将来ハイリスク症例を除けば有用である可能性があり、今後検討の価値があるものと思われる。

E . 参考文献

1.Kurachi, K. et al : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 19:43-

- 51, 1985
- 2.Buvat, J. et al : Fertil Steril 52:553-559, 1989
- 3.Mizunuma, H. et al : Fertil Steril 55:1195-1196, 1991
- 4.青野敏博他 : 臨婦産、46:1045-1047、1992
- 5.Nabot, D.etal :Fertil.Steril., 58: 249-261, 1992
- 6.Kuwahara, A. et al : Fertil Steril 64:267-272, 1995
- 7.水口弘司他 : 日産婦誌、47 : 1298-1303、1995
- 8.青野敏博他 : 臨婦産、53 : 145-147、1999