

平成7年度厚生省心身障害研究  
「多胎妊娠の管理及びケアに関する研究」

排卵誘発剤の使用方法を工夫することにより多胎の発生予防は可能か

( 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 産科婦人科学教室 青野敏博

要約 : 排卵誘発治療において多胎妊娠が高率に発生するのは、治療周期あたりの排卵する卵胞数が多数であるためであり、この卵胞数を少なくすることができ、かつ妊娠効果が従来の排卵誘発法と同等であれば臨床治療上有効な多胎妊娠予防法となる。卵巣過剰刺激症候群と多胎妊娠の予防を目的としてFSH-GnRHパルス療法を視床下部性無排卵症患者に行い、FSH単独療法の結果と比較しつつ、効果を検討した。FSH-GnRHパルス療法はFSH(150単位/日)を投与し発育卵胞径が11mmを超えた日にGnRH律動投与(20 $\mu$ g/2時間、皮下)に切り替え卵胞成熟日にhCGを投与し排卵を促す。またFSH単独療法ではFSHを卵胞成熟日まで続けた。FSH-GnRHパルス療法では80%の周期で単一卵胞発育が認められた。OHSSはFSH単独療法に比して有意に抑制された。FSH-GnRHパルス療法での妊娠は全て単胎妊娠であった。FSH-GnRHパルス療法は卵胞の発育に合わせて血中FSH濃度を低下させることにより、高率に単一卵胞発育を促し、OHSS、多胎妊娠の合併を抑制することが可能であった。

見出し語 : 排卵誘発、多胎妊娠、卵巣過剰刺激症候群、卵胞の選択

研究方法 : 視床下部性無排卵症患者18例を対象に、FSH-GnRHパルス療法とFSH単独療法を各症例毎に投与順序をランダムに選択して行い、各治療周期群間での結果を比較した。

FSH-GnRHパルス療法のプロトコール (図1)

消退出血の5日目よりFSH製剤(フェルチノームP<sup>®</sup>)150単位にて治療を開始し、発育卵胞径が11mmを超えた日に排卵誘発法をGnRH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律動投与を続けた。一方FSH単独療法ではFSH(150単位/日)を卵胞径が18mmに達する成熟まで続けた。GnRH律動投与は簡便で合併症の起こりにくい皮下投与とし、投与量と投与間隔を設定可能なマイクロポンプ(ニプロSP-3I<sup>®</sup>)を用いて

2時間毎に20 $\mu$ g投与を連日続けた<sup>1)</sup>。GnRH製剤は合成GnRHであるヒポクライン®を用いた。卵胞成熟が得られたらhCG筋注にて排卵を促し、また高温層の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。いずれの周期でも高温相でOHSSが認められる場合はhCG投与を中止した。

主席卵胞径が18mmを超えた日を卵胞成熟日とし、その時点で径が14mmを超える卵胞を发育卵胞として扱った。黄体期5日目には左右の卵巣平均径を測定し、7cmを超えるものをOHSSとして取り扱った。

**結果** : FSH-GnRHパルス療法またはFSH単独療法を行った結果を表1に示した。FSH-GnRH周期群とFSH単独周期群の間で治療開始からhCG投与日までの期間、排卵率、妊娠率に有意差はなかった。FSH-GnRH周期群では治療周期の80%単一卵胞发育が認められたが、FSH単独周期群では12.5%であった。単一卵胞发育の得られる周期がFSH-GnRH周期群では有意に多いため、卵巣の反応はFSH周期に比べて自然排卵周期に近く、OHSSの発生も認めなかった(FSH単独周期:25.0%)。確認された妊娠は全て単胎妊娠であった。

卵胞径が11mmとなった卵胞期中期における主席、第2および第3の卵胞径を比較すると有意の差は無く、どの卵胞も同程度に发育をしていた。しかしGnRHパルス療法に切り替えた場合、主席卵胞は2mm/日の順調な发育を続けたのに対して、他の卵胞の发育は緩徐となった。FSH療法中にはこのような現象は観察されず、複数の卵胞がほぼ平行して发育した。

治療中のFSH、LH濃度を検討すると、外因性FSH投与によって上昇した血中FSH度はGnRH律動投与の開始後、緩やかに下降し、卵胞期後期にはFSH単独周期に比して有意に低値を示した。

**考察** : 排卵誘発法や体外受精・胚移植の普及に伴い、妊娠率の向上、妊娠例の増加が認められる一方、合併症としての多胎妊娠も増加している<sup>2,3)</sup>。多胎妊娠は産科的管理が難しいだけでなく、早産や子宮内胎児发育遅延の発症のため、低出生体重児の頻度が高い。その結果、新生児医療のためのNICUの病床数の不足という社会問題も引き起こしている。現在、緊急避難的に多胎妊娠における児の選択(減数手術)が行われているが、法律的、社会的、倫理的に未解決な部分が多いだけでなく、医学的にも慎重な対応が求められている。

排卵数を単一にすることは、多胎妊娠を防ぐ上で最も効果的な方法である。また排卵数の増加は妊娠率には直接影響しない<sup>4)</sup>ので、単一卵胞发育は不妊治療という観点からも妥当性がある。

ゴナドトロピン療法においては、詳細な卵胞发育モニターとゴナドトロピン投与量の調節が重要である。エストロゲン迅速測定法や超音波断層法の進歩によって、詳細な卵胞モニターが可能となっているが、hMG療法中には複数の卵胞がほぼ同時に发育を開始すること

が多く、卵胞発育モニターとhCG投与時期の検討だけで合併症を防ぐことには限界がある。37.5~75単位/日の投与量で治療を開始し、一週間毎に卵巣の反応性を見ながら増量してゆくLow-dose法<sup>5)</sup>は、良好な成績が得られているが治療期間が数週間と長期に及ぶことが多い。150単位/日の投与量で始め、数日後より投与量を減らすStep-down法<sup>6)</sup>は、その理論的妥当性と臨床成績から注目されている。またhMGを律動的、持続的に投与し総投与量を減少させることも報告されている<sup>7)</sup>。しかしいずれの方法にても単一の卵胞発育を誘発するには至っていない。

FSH-GnRHパルス療法では、卵巣-下垂体系のフィードバック機能により卵胞期中期以降の血中ゴナドトロピン濃度をより適切に維持することで単一卵胞発育を高率に引き起こすことが可能となった。その効果を高めるためにFSHからGnRHパルスに切り替える時期の検討も重要と思われた。我々の検討では卵胞の発育が不十分な時期(卵胞径<10mm)にGnRH療法に切り替えると排卵に至らないことが多い。一方、多くの卵胞がさらに発育した時期(卵胞径>12mm)までFSH療法を続けると多発排卵が高頻度に起こることが予備実験で観察されている。

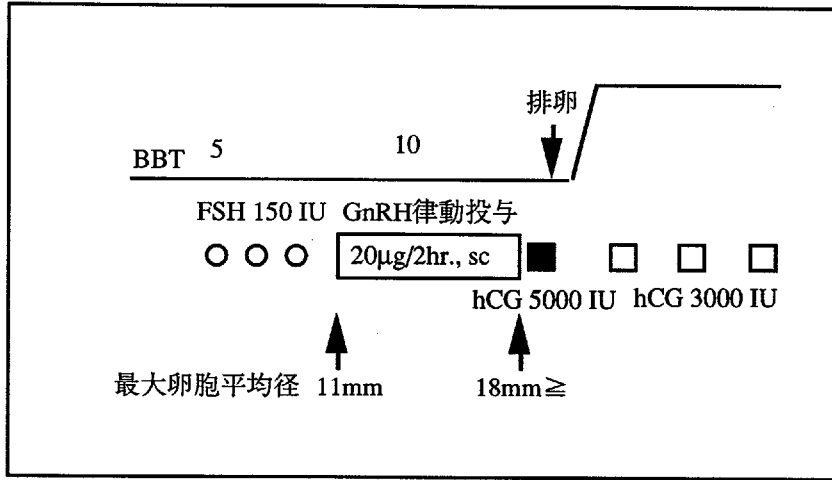
機能的な主席卵胞の選択は、卵胞発育の比較的初期の段階で決まると報告<sup>8)</sup>されている。本治療中に観察される主席卵胞のみの発育パターンは、機能的に他の卵胞より優位に立っている主席卵胞が最終的に超音波学的検査で区別できるようになってきたと考えられる。Pacheら<sup>9)</sup>は自然排卵周期においても同様の発育パターンが観察されると報告している。ゴナドトロピン療法中に見られる過剰排卵は、FSH刺激によって本来閉鎖へと向かわずの卵胞まで成熟・排卵へ向かわせてしまうために起こると考えられる。

今回我々が報告したFSH-GnRHパルス療法は、卵胞の発育に合わせて血中FSH濃度を途中から低下させることによって、主席卵胞の最終的選択が可能となり、成熟卵胞を少数に止めることができた。OHSSと多胎妊娠の発生を抑制する有効な治療法と考えられる。

## 参考文献

1. Matsuzaki, T. et al : Fertil Steril 62:1143-1149,1994
2. Kurachi, K. et al : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 19:43-51,1985
3. Navot, D. et al : Am J Obstet Gynecol 159:210-215,1988
4. Martin, K.A. et al : J Clin Endocrinol Metab 77:125-129, 1993.
5. Buvat, J. et al : Fertil Steril 52:553-559,1989
6. Mizunuma, H. et al : Fertil Steril 55:1195-1196,1991
7. Nakamura, Y. et al : Fertil Steril 51:423-429,1989
8. Chikazawa, K. et al : J Clin Endocrinol Metab 62:305-313,1986
9. Pache, T. et al : Fertil Steril 54:638-642,1990

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. 視床下部性無排卵症における治療結果

|              | FSH-GnRH周期  | FSH単独周期   |
|--------------|-------------|-----------|
| 患者数          | 18          | 16        |
| 治療周期数        | 39          | 16        |
| 治療日数         | 7.4 ± 2.4   | 7.3 ± 1.4 |
| 内GnRH投与日数    | 4.1 ± 0.9   | -         |
| 排卵率 (%)      | 89.7        | 94.1      |
| 平均発育卵胞数 (個)  | 1.3 ± 0.6 * | 3.9 ± 1.5 |
| 単一卵胞発育率 (%)  | 80.0*       | 12.5      |
| 症例別妊娠率 (%)   | 22.2**      | 18.8**    |
| OHSS発症率* (%) | 0.0*        | 25.0      |

(mean±S.D.)

発育卵胞：平均径≥14mm      \*P<0.01      \*\*全て単胎妊娠



## 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 : 排卵誘発治療において多胎妊娠が高率に発生するのは、治療周期あたりの排卵する卵胞数が多数であるためであり、この卵胞数を少なくすることができ、かつ妊娠効果が従来の排卵誘発法と同等であれば臨床治療上有効な多胎妊娠予防法となる。卵巣過剰刺激症候群と多胎妊娠の予防を目的として FSH-GnRH パルス療法を視床下部性無排卵症患者に行い、FSH 単独療法の結果と比較しつつ、効果を検討した。FSH-GnRH パルス療法は FSH (150 単位/日) を投与し発育卵胞径が 11mm を超えた日に GnRH 律動投与 (20  $\mu$ g/2 時間、皮下) に切り替え卵胞成熟日に hCG を投与し排卵を促す。また FSH 単独療法では FSH を卵胞成熟日まで続けた。FSH-GnRH パルス療法では 80% の周期で単一卵胞発育が認められた。OHSS は FSH 単独療法に比して有意に抑制された。FSH-GnRH パルス療法での妊娠は全て単胎妊娠であった。FSH-GnRH パルス療法は卵胞の発育に合わせて血中 FSH 濃度を低下させることにより、高率に単一卵胞発育を促し、OHSS、多胎妊娠の合併を抑制することが可能であった。