

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」

ゴナドトロピン療法における多胎妊娠の予防に関する検討
(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 群馬大学医学部産科婦人科学教室
伊吹令人
安藤一道

要約：

当教室では多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対する排卵誘発法として、低容量FSH療法の一つであるStep-down法を実施しているが、多胎妊娠の予防という観点からこのStep-down法の有用性と限界につき検討した。Step-down法は従来のFixed-dose法に比べFSH製剤の投与量が有意に少ないにも関わらず、排卵率・妊娠率に差はなく、また卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症頻度も有意に少ないことから、安全かつ治療効率の高い排卵誘発法であることが示唆された。PCOSに対するStep-down法が多胎妊娠率は15周期中5周期(33.3%)で、多胎予防の観点からは必ずしも満足すべき結果ではなかった。PCOSでは卵胞径14mm以上の発育卵胞数が5個以上存在する多発卵胞発育周期には有意に多胎発症頻度が高く、このような周期がStep-down法の場合でも70周期中20周期(28.6%)に認められ血中FSH値が明らかに高値を示していることから、多胎予防のためには症例により投与量や投与法の個別化を検討する必要性がある。

見出し語：多嚢胞性卵巣症候群、排卵誘発、Step-down投与法

研究方法：

多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovarian syndrome:PCOS)に対するgonadotropin療法の一つである低容量FSH療法、特にStep-down法の単一排卵、OHSS発症頻度の低下および多胎妊娠の予防効果について検討し、あわせて文献的考察も行った。

結果

対象はクロミフェン療法が無効なPCOS17名で、従来のFixed-dose法とStep-down法を同一症例に対して無作為に施行した。PCOSの診断基準は以下のとおりである。

- ①第一度無月経または持続無排卵周期症、
 - ②超音波学的に多嚢胞性卵巣、
 - ③高LH血症、
 - ④血中PRL値正常、
 - ⑤血中androstenedione(>1.45ng/ml), testosterone(>43.8ng/dl), free-testosterone(>3.7pg/ml)のうち少なくとも1つのandrogen値が高値を示す
- の5つの条件を満たす症例をPCOS症例とした。

排卵誘発法はFSH製剤としてフェルチノームPを使用し、図1の様にFixed-dose法は1日2A(150単位)を連日投与し、一方Step-down法は初回の2日間3A(225単位)を投与し、以後1A(75単位)に減量した。卵胞発育のモニタリングは主に経膈超音波断層法を使用し、主席卵胞が18mmに達した時点でhCG5,000・10,000単位を筋注し排卵を誘発し、さらに最大卵巣径が60mm以下の場合には2・3日毎にhCG5,000単位を2・3回投与し黄体補充療法を実施した。

17症例24周期についてStep-down法とFixed-dose法によるCase Control Studyを行う

と、表1に示す如く、FSH製剤の投与期間は変わらないが、Step-down法ではその使用量が $15.3 \pm 9.5A$ と有意に少なく、hCG切り替え日の発育卵胞数も有意に少なく、さらに黄体期中期の卵巣径も $49.7 \pm 10.8\text{mm}$ と有意に小さいことから安全かつ治療効率の高い排卵誘発法であることが示唆された。以上の結果を踏まえ、当科では今日までクロミフェン療法が無効なPCOS症例に対してStep-down法を実施している。

次にStep-down法とFixed-dose法の治療成績を比較検討した。対象はStep-down法が36例89周期、Fixed-dose法が36例116周期で、治療周期あたりの排卵率はStep-down法が95.5%、Fixed-dose法が94.8%と差を認めなかったが、Step-down法ではFSH投与量が $14.3 \pm 7.4A$ と有意に少なく、hCG切り替え日の卵胞径14mm以上の卵胞数が1個の単一排卵周期が19周期(27.1%)と有意に多く、また黄体期中期の卵巣径は $54.3 \pm 17.7\text{mm}$ 、60mm以上の卵巣腫大を示した周期の頻度が21周期(30%)と有意に低値を示し、Step-down法により卵巣過剰刺激症候群の発症が有意に低下することが明らかとなった(表2)。

妊娠率および多胎率を比較すると、Step-down法では排卵周期あたりの妊娠率が16.9%、妊娠周期あたりの多胎率が33.3%であり、Fixed-dose法と有意差を認めなかった。多胎妊娠の内訳を見ると、Step-down法では双胎妊娠が4周期、品胎妊娠が1周期、Fixed-dose法では双胎妊娠が1周期で、Step-down法が多胎妊娠予防効果には限界があることが示唆された(表3)。ゴナドトロピン療法における多胎妊娠の究極の予防法は単一排卵周期に導くことであるが、Step-down法でも必ずしも多発排卵を抑制しきれないことが明らかとなった。

Step-down法による排卵誘発法において、hCG切り替え日に14mm以上の発育卵胞数が1個しか認められなかった6例6周期、発育卵胞数が2-4個認められた9例11周期、5個以上の多発卵胞発育を認めた8例8周期について、治療開始の2日目から6日目までの血中FSH変動を表4に示す。5個以上の発育卵胞数を示す周期では治療開始2日目、3日目の血中FSH値は 572.2 ± 49.9 、 $767.2 \pm 85.0(\text{mean} \pm \text{SE})\text{ng/ml}$ と他の二群に比べ有意($p < 0.05$)に高値を示した。これに対して発育卵胞数が2-4個の場合には、血中FSH値は単一卵胞発育周期と有意差を認めなかった。

今回のPCOS症例に対する低用量FSH療法の効果の検討に加え、PCOS症例以外の排卵障害患者や排卵性不妊患者も含めて排卵誘発治療における発育卵胞数と多胎妊娠との関連についても検討した。

研究対象は、1989~1995年に当科にてゴナドトロピン療法を実施した110例451周期で、排卵誘発法はFSH(hMG)-hCG療法の他にGnRHアゴニスト、GnRH及びプロモクリプチンを併用した。対象症例の疾患別治療法の内訳は表5のとおりである。405周期に対してFSH(hMG)-hCG療法を実施し、PCOS症例に対してはGnRHアゴニスト併用療法を31周期に実施した。GnRHパルス併用療法、及びプロモクリプチン併用療法は主に視床下部性第二度無月経症例に実施した。FSH(hMG)-hCG療法で62周期、GnRHアゴニスト併用療法で5周期、GnRHパルス併用療法で6周期、プロモクリプチン併用療法で2周期の妊娠を認めた。

疾患別に見た排卵率、妊娠率、多胎妊娠率を表6に示す。排卵障害例では排卵率、妊娠率は各々93.2%、17.1%で疾患による差は認めなかった。排卵性不妊の妊娠率は22%であった。妊娠周期の内訳に関して、排卵性不妊で2例に胎嚢が2個認められたが、いずれも1個はempty sacで結果的に全例単胎妊娠となった。これに対して排卵障害例では13例20.3%に多胎妊娠を認め、その内訳は双胎妊娠が10例、品胎妊娠が3例であった。排卵障害例において疾患別の多胎妊娠の発生頻度に有意差は認めなかった。

発育卵胞数と多胎妊娠との関連を見ると流産例、単胎妊娠例、双胎妊娠例、品胎妊娠例においてFSHまたはhMGの投与量、投与期間に有意差はなく、また発育卵胞数にも有意差は見られなかった。図2は疾患別発育卵胞数と多胎妊娠との関連をグラフで表している。縦軸はhCG切り替え日の卵胞径14mm以上の卵胞数を示している。排卵性不妊では発育卵胞数が5個以上でも多胎妊娠例は1例もなかった。PCOSでは発育卵胞数が5個以下の場合1例のみの双胎妊娠であったが、5個以上では多胎妊娠が7例認められた。これに対して無排卵周期症や視床下部性第二度無月経では発育卵胞数が2個あるいは3個でも多胎妊娠

が発生している。このように疾患別に発育卵胞数と多胎妊娠との関連を詳細に検討することにより、疾患により多胎妊娠が起こりやすい発育卵胞数が異なる可能性が示唆された。ゴナドトロピン療法において、多発卵胞発育を完全に抑制しきれていない現況を考えると多胎妊娠を予防するためには、症例毎に発育卵胞数を参考にした hCG の投与中止基準を設定することが重要になってくるであろう。

最後に現在 PCOS に対して実施されている低用量 FSH 療法の治療成績について文献をもとに検索した結果を示す。低用量 FSH 療法のプロトコールは報告者により若干異なっている (図 3)。

考察

PCOS に対する低用量 FSH 療法とは、単一卵胞発育が起こる 'FSH の閾値' が存在し、この閾値を若干越えた FSH 濃度を保つことにより単一排卵を引き起こすことができるという概念に基づいて考案された方法である。低用量 FSH 療法のプロトコールは、報告者により若干の違いはあるが、基本的に少量の FSH 製剤(52.5-75IU)から開始し、1-2 週間毎に少量(37.5-75IU)ずつ増量する方法がとられている¹⁻⁵⁾。これらの治療成績をみると、単一卵胞発育周期は 54.5-78.8% に達し、多胎妊娠率は 6.7% である⁶⁾。

これに対して、当科で実施している Step-down 法は、gonadotropin 製剤投与時の薬理動態の検討から⁷⁾、投与量を減量する方法が自然排卵周期の血中 FSH 分泌動態に近いことから開発された排卵誘発法である⁸⁾。

今回の臨床成績から、Step-down 法は従来の Fixed-dose 法に比べ FSH 製剤の投与量が有意に少ないにもかかわらず排卵率・妊娠率に差はなく、また OHSS 発症頻度も有意に少ないことから、安全かつ治療効率の高い排卵誘発法であることが改めて示唆された。しかし同時に妊娠周期あたりの多胎妊娠率は 33.3% と高率で、多胎予防の観点からは必ずしも満足すべき結果ではなかった。

Step-down 法ではなぜ多胎妊娠が防止できないのか？この点を明らかにするため、まず hCG 切り替え日の 14mm 以上の卵胞数を検討した。その結果、Step-down 法では単一卵胞発育周期が 27.1% と Fixed-dose 法の 10% に比べ有意に多いが、5 個以上の多発卵胞発育周期も 28.6% に認められ、必ずしも多発卵胞発育を抑制しきれていないことが明らかとなった。さらに発育卵胞数が 5 個以上の場合には、発育卵胞数が 5 個未満の場合と比較し妊娠率、流産率には差はないが多胎妊娠率が有意に高いことが明らかとなった。

一方、発育卵胞数と血中 FSH 値の関係では、5 個以上の卵胞発育を示す周期では治療開始 2・3 日目の血中 FSH 値が有意に高値を示していた。これに対して発育卵胞数が 2・4 個の場合には、血中 FSH 値は単一卵胞発育周期と有意差を認めなかった。

これらの結果は、Step-down 法でも症例や周期により FSH 製剤が過剰投与となり、そのために多数の卵胞発育が起こり、多胎妊娠が引き起こされることを示唆しており、従って多発卵胞発育を抑制するためには症例により投与量を減量する必要があると思われた。また発育卵胞数が 2・4 個の周期を単一卵胞発育周期にするためには投与量の減量のみでは限界があることも明らかとなった。

Fauser は初回投与量が 3 アンプル(225IU)では過剰投与となることから、2 アンプル(150IU)より開始し 1.5 アンプル(113IU)、1 アンプル(75IU)と減量する方法を報告している⁹⁾。さらに gonadotropin releasing hormone(GnRH)agonist を併用することにより、多胎妊娠率が 6% と今回の我々の成績より良好な結果を報告している¹⁰⁾。

以上の検討結果から、PCOS に対する Step-down 法において多胎妊娠を予防するためには、症例により投与量の減量や GnRH agonist の併用などさらに検討が必要であると思われる。

文献：

- (1) Buvat, J. et al: Fertil Steril,52:553,1989.
- (2) Shoham, Z. et al: Fertil Steril,55:1051,1991.
- (3) Strowitzki, T. et al: J Reprod Med,39:499,1994.

- (4) Franks, S. et al: Ovulation Induction, Eds. Filicori, M. and Flamigni, C., P145, Excerpta Medica, 1994.
- (5) Homburg, R. et al: Fertil Steril 63:729, 1995.
- (6) 安藤一道, 劉曉偉: 產婦治療, 71(3):270, 1995.
- (7) Mizunuma, H. et al: Fertil Steril 53:440, 1990.
- (8) Mizunuma, H. et al: Fertil Steril, 55:1195, 1991.
- (9) Fauser, BCJM.: Ovulation Induction, Eds. Filicori, M. and Flamigni, C., p153, Excerpta Medica, 1994.
- (10) Fauser, BCJM. et al: Bailliere's Clin Obstet Gynaecol, 7:309, 1993.

Abstract:

A study for preventing multiple pregnancy by exogenous gonadotropin administration in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Yoshito Ibuki, Kazumichi Andoh

To re-evaluate the efficacy of step-down administration of urinary FSH, we retrospectively compared the clinical results in 46 infertile women with PCOS treated using either the step-down or the fixed dose regimen. The step-down regimen succeeded in ovulation induction with smaller dose of FSH and lower incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in comparison with the fixed dose regimen. There were no significant differences in cycle fecundity and multiple pregnancy. In conclusion, the step-down regimen is safer and higher cost-performance in comparison with the fixed dose regimen. However, more study is needed to prevent multiple pregnancy.

Key words: Polycystic ovarian syndrome, Ovulation induction, FSH, Step-down administration.

表1：PCOS症例に対する低容量FSH療法（Step-down法）と Fixed dose法との比較 -Case Control Study-

	Step-down法	Fixed dose法	p value
症例数	17	17	
治療周期	24	24	
FSH投与量(A)	15.3±9.5	17.8±5.8	p<0.01
投与期間（日）	9.3±4.5	9.1±3.0	NS
発育卵胞数			
18mm以上	1.3±0.9	2.4±1.7	p<0.01
14-17mm	1.4±1.3	2.3±2.4	NS
14mm以上	2.4±1.9	4.8±2.9	p<0.01
卵巣径(mm)	49.7±10.8	68.5±14.6	p<0.01

NS:Not Significant (Mean±SD)

表2：PCOS症例に対する低容量FSH療法（Step-down法）と Fixed dose法との比較 -卵胞発育・OHSS発症頻度-

	Step-down法	Fixed dose法	p value
症例数	36	36	
治療周期	89	116	
排卵周期（排卵率）	85(95.5%)	110(94.8%)	NS
FSH投与量(A)	14.3±7.4	17.9±11.0	p<0.01
投与期間（日）	9.1±3.9	8.5±3.0	NS
発育卵胞数（計測周期）	70	60	
18mm以上	1.7±1.3	1.9±1.5	NS
14-17mm	1.7±1.5	2.1±1.8	NS
14mm以上	3.4±2.3	4.0±2.4	NS
単一排卵周期	19(27.1%)	6(10.0%)	p<0.05
卵巣径(mm)	54.3±17.7	61.4±16.0	p<0.05
OHSS発症頻度	21(30.0%)	32(53.3%)	p<0.05

NS:Not Significant (Mean±SD)

表3：PCOS症例に対する低容量FSH療法（Step-down法）とFixed dose法との比較 -妊娠率・多胎妊娠率-

	Step-down法	Fixed dose法	p value
症例数	36	36	
治療周期	89	116	
排卵周期（排卵率）	85(95.5%)	110(94.8%)	NS
妊娠症例数	11(30.6%)	12(33.3%)	NS
妊娠周期数	15(16.9%)	14(12.1%)	NS
流産周期	3(20.0%)	3(21.4%)	NS
単胎周期	7(46.7%)	10(71.4%)	NS
多胎妊娠周期	5(33.3%)	1(7.1%)	NS
双胎妊娠周期	4	1	
品胎妊娠周期	1	0	

NS:Not Significant

表4：Step-down法における発育卵胞数と血中FSH値との関連

発育卵胞数	血中FSH値(ng/ml)				
	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
1	429.7±14.9 ¹⁾	547.5±53.5 ²⁾	513.6±68.3	425.4±35.8	357.5±36.6 ⁴⁾
2-4	478.0±34.1	552.2±45.1 ³⁾	490.5±54.8	448.4±35.5	413.9±45.3
5以上	572.2±49.9 ¹⁾	767.2±85.0 ^{2, 3)}	617.6±44.0	553.8±41.4	561.6±70.0 ⁴⁾

Duncan's multiple comparison : 1),2),3),4) p<0.05 (mean±SE)

表5：対象症例の治療法別内訳

	症例数	FSH(hMG)-hCG療法	GnRHa併用療法	GnRH pulse療法	Br併用療法	治療周期数
排卵障害例	84	350	31	9	6	396
無排卵周期症	8	21	0	0	0	21
多嚢胞性卵巣症候群	50	236	31	0	1	268
視床下部性第一度無月経	17	87	0	1	0	88
視床下部性第二度無月経	9	6	0	8	5	19
排卵性不妊	25	50	0	0	0	50
合計	109	400	31	9	6	446

表6：疾患別妊娠率及び多胎妊娠率

	妊娠周期(%)	初期流産周期(%)	多胎妊娠周期(%)	双胎妊娠周期	品胎妊娠周期
排卵障害例	63 (15.9)	17 (27.0)	13 (20.6)	10	3
無排卵周期症	4 (19.0)	0	1 (25.0)	0	1
多嚢胞性卵巣症候群	38 (14.2)	11 (28.9)**	8 (21.1)	6	2
視床下部性第一度無月経	14 (15.9)	6 (42.9)*	1 (7.1)	1	0
視床下部性第二度無月経	7 (36.8)	0	3 (42.9)	3	0
排卵性不妊	11 (22.0)	2 (18.2)***	0 (0.0)	0	0

*：1例は子宮外妊娠

**：1例は内外同時妊娠；2例は多胎妊娠(双胎及び4胎妊娠)

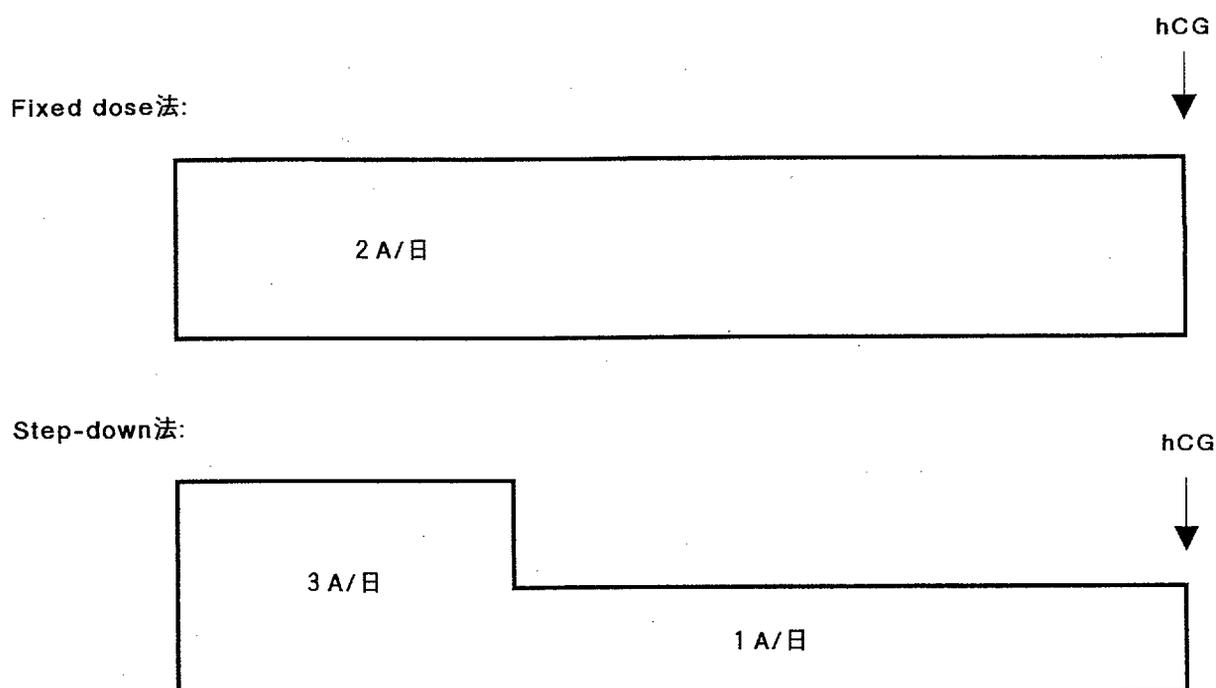
***：2例は多胎妊娠

表7：PCOS症例における発育卵胞数と妊娠予後との関連

発育卵胞数	妊娠率	流産率	多胎妊娠率
5>	15/91(16.5%)	5/15(33.3%)	1/15(6.7%)*
5≤	10/39(25.6%)	1/10(10.0%)	5/10(50.0%)*

*p<0.05

図1：FSH製剤（フェルチノームP）の投与方法



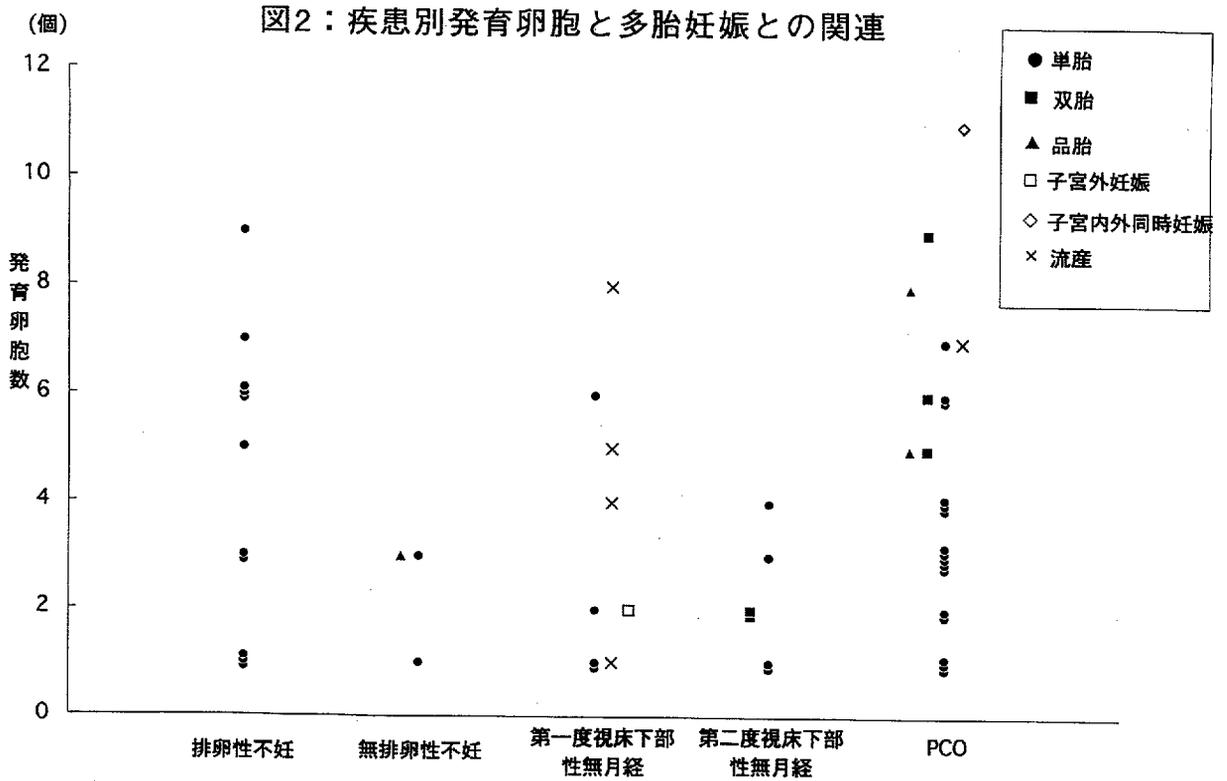
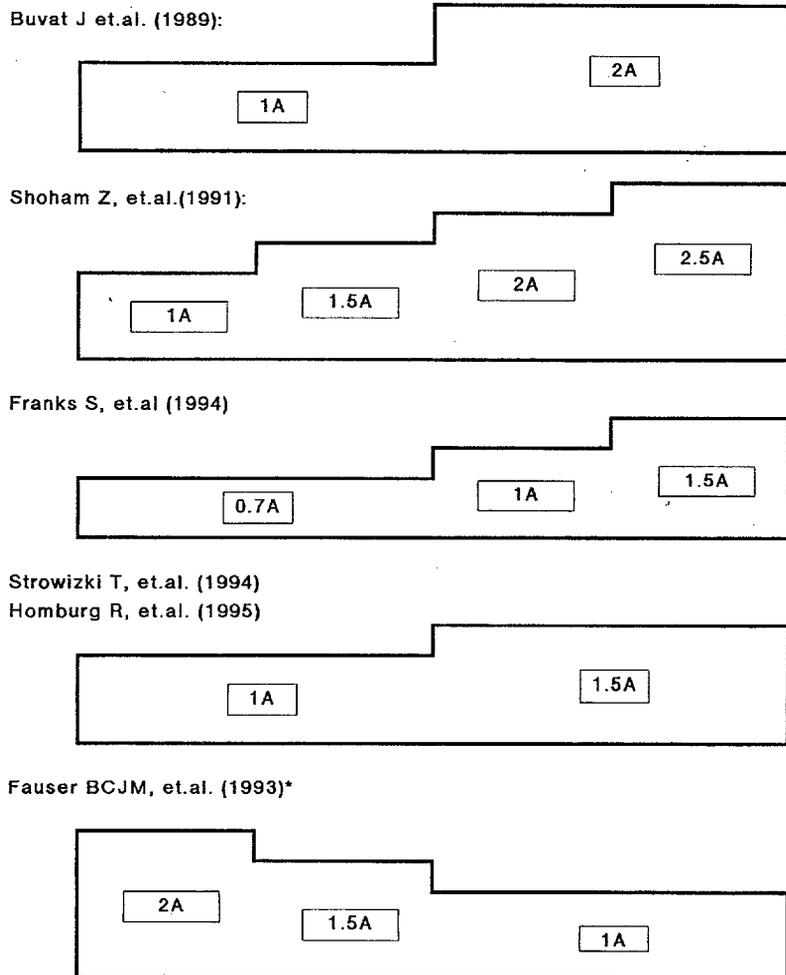
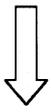


図3：低用量FSH療法のプロトコール

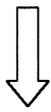


*GnRHagonistを併用



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:

当教室では多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対する排卵誘発法として、低容量 FSH 療法の 1 つである Step-down 法を実施しているが、多胎妊娠の予防という観点からこの Step-down 法の有用性と限界につき検討した。Step-down 法は従来の Fixed-dose 法に比べ FSH 製剤の投与量が有意に少ないにも関わらず、排卵率・妊娠率に差はなく、また卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症頻度も有意に少ないことから、安全かつ治療効率の高い排卵誘発法であることが示唆された。PCOS に対する Step-down 法の多胎妊娠率は 15 周期中 5 周期(33.3%)で、多胎予防の観点からは必ずしも満足すべき結果ではなかった。PCOS では卵胞径 14mm 以上の発育卵胞数が 5 個以上存在する多発卵胞発育周期には有意に多胎発症頻度が高く、このような周期が Step-down 法の場合でも 70 周期中 20 周期(28.6%)に認められ血中 FSH 値が明らかに高値を示していることから、多胎予防のためには症例により投与量や投与法の個別化を検討する必要がある。