

平成8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

要約

1989年1月～1996年6月までにゴナドトロピン単独または併用療法を施行した128例526周期中妊娠成立した78周期を研究対象として、基礎疾患、ゴナドトロピン製剤の使用量と投与期間、発育卵胞数、及び妊娠予後を検討した。その結果無排卵周期症や視床下部性第Ⅱ度無月経ではhCG投与日の14mm以上の発育卵胞数が2～3個でも多胎妊娠を起こしやすいのに比べ、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)や排卵性不妊では多胎妊娠例を起こしにくく、基礎疾患により多胎妊娠を起こしやすい卵胞数が異なる可能性が示唆された。特にPCOS症例ではhCG投与日の14mm以上の発育卵胞数が5個以上、18mm以上の卵胞数が3個以上の時に多胎妊娠の発生率が有意に高率になることが明らかとなり、多胎妊娠の予防には14mm以上の卵胞数を4個以下に押さえることが必要であると思われた。

そこで月経異常、高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23例に対し、hMG製剤を用いて封筒法によるprospective randomized studyにてfixed dose法、step-down法、及び低用量投与方法を実施し、臨床成績と同時に超音波学的および内分泌学的比較検討を加えた。その結果、低用量投与方法はfixed dose法に比べhMG製剤の投与期間は有意に延長するが、hCG投与日の血中FSH、E₂値は有意に低値で、14mm以上の発育卵胞数が4個以下の周期も82%(9/11)と高い傾向を認め、多胎妊娠の予防に有用である可能性が示唆された。

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、低用量投与方法、Step-down法。

緒言

ゴナドトロピン療法はおもに排卵障害例に使用されているが、最近では排卵性不妊に対しても妊娠率の向上のためにその使用が拡大されている。しかし一方で、ゴナドトロピン製剤の使用の増加は高度生殖医療技術の発達と相まって、各国で多胎妊娠の増加という大きな社会問題を引き起こしている^{1, 2, 3, 4}。過排卵刺激を含めたゴナドトロピン療法による排卵誘発において、多胎妊娠を予知するために血中エストラジオール(E₂)値の測定や超音波断層法による卵胞発育のモニタリングが実施されているが、血中E₂値については否定的報告が多く^{5, 6, 7}、超音波診断については賛否両論があり未だ結論がでていない^{8, 9, 10, 11}。最近では単一排卵を目指した新たな排卵誘発法が試みられ^{12, 13}、今後多胎妊娠の予防に大きく貢献するものと期待されるが、完全に多発排卵を防止するには至っていない。このようにゴナドトロピン療法における多胎妊娠の問題は、十分に解決されたとは言い難いのが現状である。

本研究の目的は、多胎妊娠を予防するための最適排卵誘発法を確立するために、まずゴナドトロピン療法の治療成績から多胎妊娠と卵胞発育の関連を検討し、さらに多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するゴナドトロピン療法において、低用量投与方法の有用性を検討することである。

研究方法

研究 I) ゴナドトロピン療法による多胎妊娠と発育卵胞数との関連

1989年1月～1996年6月までに群馬大学医学部付属病院産婦人科不妊外来にてゴナドトロピン単独または併用療法を施行した症例数は、排卵障害例が97例462周期、排卵性不妊が31例64周期である。排卵障害の原因別治療周期数は無排卵周期症が26周期、PCOSが310周期、視床下部性第Ⅰ度無月経が103周期、視床下部性第Ⅱ度無月経が23周期である。また排卵誘発法別治療周期数は、ゴナドトロピン単独療法が473周期、gonadotropin-releasing hormone (GnRH)アゴニスト併用療法(GnRH a併用療法)が36周期、GnRHパルス併用療法が11周期、メシル酸プロモクリプチン併用療法(Br併用療法)が6周期である(表-1)。このうち妊娠成立した78周期(無排卵周期症3周期、PCOS 41周期、視床下部性第Ⅰ度無月経13周期、視床下部性第Ⅱ度無月経8周期、排卵性不妊13周期)を研究対象とし、ゴナドトロピン製剤の使用量と投与期間、human chorionic gonadotropin(hCG)投与日の14mm以上の発育卵胞数、および妊娠予後を検討した。

排卵障害の診断は、続発無月経症例に対してはまず血中luteinizing hormone(LH)、follicle-stimulating hormone(FSH)、プロラクチン(PRL)を測定して高プロラクチン血症を除外し、プロゲステロン(ルテウム;帝国臓器)25～50mgによりゲスターゲンテストを実施し消退出血の有無を確認した。血中LH・FSH値が正常または低値でゲスターゲンテストで消退出血を認めた症例を視床下部性第Ⅰ度無月経、血中LH・FSH値が正常または低値でゲスターゲンテストで消退出血を認めない症例を視床下部性第Ⅱ度無月経と診断した。なお症例によりLH-RH(田辺)100 μ g負荷試験を実施し正常反応であることを確認した。PCOSの診断は第Ⅰ度無月経または無排卵周期症で、血中LH値のみが高値を呈し超音波診断にて多嚢胞性卵巣を示す症例とした。なお症例によりLH-RH負荷試験にてLHの過剰反応を確認し、また血中free testosterone, androstendione(A), testosterone(T)値を参考条件とした。無排卵周期症の診断は、血中LH・FSH・PRL値が正常で月経様出血を認めるも基礎体温表により排卵が認められない症例とした。

ゴナドトロピン療法の実施基準は、無排卵周期症または視床下部性第Ⅰ度無月経症例に対してはまずシクロフェニル(セキソビット;帝国臓器)600mg/日を5日間、またはクエン酸クロミフェン(クロミッド;塩野義製薬)50～150mg/日を5日間投与し、排卵に至らない症例や6～12周期以上排卵周期を認めるも妊娠成立に至らない症例とした。またPCOS症例に対してはクエン酸クロミフェンを第一選択として、無効例や妊娠成立に至らない症例とした。視床下部性第Ⅱ度無月経症例に対してもクエン酸クロミフェンを投与し、無効例に対してゴナドトロピン療法やGnRHパルス単独療法、GnRHパルス併用療法を実施した。なお視床下部性第Ⅱ度無月経症例でBr併用療法を実施した症例はMacroprolactinomaの術後症例である。これに対して排卵性不妊の場合は、原則的に当科不妊外来に1年以上通院治療するも妊娠成立せず、腹腔鏡検査にて明らかな不妊原因を認めなかった機能性不妊症例に実施した。

ゴナドトロピン療法は原則として月経または消退出血開始3～5日目より開始し、FSH製剤としてメトロジンまたはフェルティノームP(セローノ)、human menopausal gonadotropin(hMG)製剤としてパーゴナル(帝国臓器)を使用した。卵胞発育のモニタリングはおもに経膈超音波検査にて実施し、首席卵胞径が18mm以上になった時点でhCG製剤(プレグニール;オルガノン)5,000-10,000IUを筋注した。さらに最大卵巣径が60mm未満の場合には2～3日ごとにhCG製剤5,000IUを2～3回追加投与し黄体機能賦活療法を実施した。なお黄体期の最大卵巣径が60mm以上の時に卵巣過剰刺激症候群(OHSS)とした。

GnRH a併用療法は酢酸ブセレリン(スプレキユア点鼻液;ヘキスト)900 μ g/日を平均3週間投与後から、GnRHパルス併用療法は酢酸ゴナドレリン(ヒポクライン;田辺製薬)を下腹部皮下より120分毎に10 μ g/パルスで7～10日間投与後から、またBr併用療法はパーロデル(サンド薬品)2.5～7.5mg/日を月経または消退出血1日目から投与し、その後からゴナドトロピン療法を実施した。なおゴナドトロピン製剤の隔日投与症例やGnRHパルス単独療法例は検討対象から除外した。

研究Ⅱ) PCOSに対する低用量hMG療法の有用性に関する検討

月経異常,高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 23例に対し,封筒法によるprospective randomized studyにてfixed dose法,step-down法,及び低用量投与法を実施し,臨床成績と同時に超音波学的および内分泌学的検討を加えた,

排卵誘発はhMG製剤(パーゴナル)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,fixed dose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.Step-down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.また低用量投与法は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.首席卵胞径が18mmに達した時点でhCG製剤(プレグニール)5,000IUを投与し,hCG製剤投与後3日目に最大卵巣径が60mm以下の場合にはhCG製剤5,000IUを追加し,さらにhCG製剤投与後7日目にカプ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-;帝国臓器)125mgを投与し黄体期賦活療法を施行した.なお研究Ⅱにおいては,hCG製剤投与後7日目の最大卵巣径が70mm以上の時をOHSと定義した.

血中ホルモン値の測定は血中LH・FSH・E₂・A・TをhMG製剤投与開始日,hMG製剤投与後4日目,hMG製剤投与後7日目,hMG製剤投与後14日目,及びhCG製剤投与日に測定し,また血中progesterone(P)値をhCG製剤投与日及びhCG製剤投与後7日目に測定した.

経膈超音波検査:

5MHz~7.5MHzの経膈プローブを用い,Aloka SSD620(アロカ社)・Sonovista-ifまたはCS(持田製薬)を使用し,卵胞径は2方向の平均値を,hCG製剤投与後7日目の卵巣腫大は最大卵巣径を測定した.

血中ホルモン測定および妊娠診断法:

血中LH,FSH,E₂,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.また妊娠の診断は妊娠診断薬(hCGテストパック・プラス;アボット社)にて陽性反応を示し,かつ経膈超音波診断にて胎嚢が確認された周期とした.

統計処理:

平均値の多重比較にはScheffe's multiple comparison(*)および一部はfixed dose法をcontrol groupとしてDunnettの検定(\$)を,その他の統計処理にはFisher's exact probability test(#)を使用しp<0.05の時に有意差ありと判定した.

研究結果

研究Ⅰ-1)基礎疾患別にみた排卵率,卵巣過剰刺激症候群発症頻度および妊娠予後

排卵障害例の排卵率は93.9%で,60mm以上の卵巣腫大を示した卵巣過剰刺激症候群(OHS)発症頻度は,PCOSが47.7%,排卵性不妊が48.2%と,視床下部性第Ⅰ・Ⅱ度無月経に比べ有意(p<0.05~0.01)に高頻度であった(表-2).入院を要したOHSは9周期(1.7%)で,このうち8周期は妊娠が成立した周期であった.また周期あたりの妊娠率は排卵障害例が65周期(14.1%),排卵性不妊が13周期(20.3%)であった.妊娠予後をみると,妊娠初期の流産率は排卵障害例が16.9%,排卵性不妊が7.7%であったが,多胎妊娠率は排卵障害例が21.5%であ

るのに対し、排卵性不妊では多胎妊娠を認めなかった(表-3)。

研究 I-2) 妊娠予後からみた臨床的特徴

妊娠例78周期について、基礎疾患を考慮せずに流産例12周期、単胎妊娠例52周期、双胎妊娠例11周期、及び品胎妊娠例3周期について、ゴナドトロピン製剤の使用量と投与期間、および発育卵胞数を比較したがいずれも有意差を認めなかった(表-4)。

研究 I-3) 疾患別発育卵胞数と妊娠予後との関連

基礎疾患別にhCG製剤投与日の14mm以上の発育卵胞数と妊娠予後を検討すると、3個以下での多胎妊娠周期は無排卵周期症が1周期(1/2;50%)、視床下部性第Ⅱ度無月経が3周期(3/6;50%)であるのに対して、PCOSでは1周期(1/16;6%)、視床下部性第Ⅰ度無月経(0/6;0%)・排卵性不妊(0/3;0%)では多胎妊娠を認めなかった(図-1)。

研究 I-4) PCOSにおける発育卵胞数と妊娠予後

PCOSにおける妊娠予後と発育卵胞数を検討すると、単胎妊娠周期に比べ多胎妊娠周期では18mm以上の卵胞数が 3.4 ± 1.6 (mean \pm SD)個(n=9)、14mm以上の卵胞数が 6.1 ± 2.4 個と有意(p,0.05~0.01)に多いことが明らかとなった(表-5)。さらにhCG製剤投与日の発育卵胞数が明らかな201周期について、14mm以上の卵胞数が4個以下の場合と5個以上の場合の妊娠率、流産率、多胎妊娠率を比較すると、各々17.3%と19.1%、21.7%と7.7%、4.3%と61.5%であり5個以上の場合に多胎率のみが有意(p=0.007)に高値であった。また18mm以上の卵胞数が2個以下の場合と3個以上の場合の妊娠率、流産率、多胎妊娠率を比較すると、各々15.5%と26.1%、16.7%と16.7%、8.3%と58.3%であり3個以上の場合に多胎率のみが有意(p=0.024)に高値を示した(表-6)。

研究 II-1) 三群間の臨床的特徴と超音波学的検討

対象症例23例の臨床的・内分泌学的特徴を表-7に示す。三群の症例数と治療周期数はfixed dose法が10例12周期、step-down法が12例12周期、低用量投与法が11例11周期である。三群間の年齢・身長・体重・body mass index(BMI)には差を認めず、またhMG製剤使用量にも有意差を認めなかったが、hMG製剤の投与期間は低用量投与法が 12.0 ± 6.0 日とfixed dose法(6.9 ± 1.0 日)に比べ有意(p<0.05)に長期間を要した(表-8)。

投与法別に最大卵巣径の変動を比較すると、いずれの時期においても三群間で有意差を認めなかった(表-9a)。またhCG製剤投与日の発育卵胞数は、低用量投与法では14mm以上で18mm未満の卵胞数が 1.7 ± 1.7 個とfixed dose法(4.9 ± 3.6 個)に比べて有意(p<0.05)に少なく、また14mm以上の卵胞数が4個以下の周期も低用量投与法では9/11(82%)とfixed dose法(5/12;42%)に比べ高い傾向(p=0.089)を認めた(表-9b)。

研究 II-2) 三群間の内分泌学的検討

hMG製剤投与開始日の血中LH、FSH、LH/FSH比、 E_2 、T、A値は三群間で有意差を認めなかった(表-10a)。hMG製剤投与後4日目のホルモン値をみると、低用量投与法の血中FSH値は 8.6 ± 1.7 mIU/mlとfixed dose法(12.5 ± 3.3 mIU/ml)に比べ有意(p<0.05)に低値を示し、その結果LH/FSH比は低用量投与法では 0.8 ± 0.3 とfixed dose法(0.5 ± 0.3)、step-down法(0.4 ± 0.2)に比べ有意(p<0.05)に高値を示した(表-10b)。一方hCG製剤投与日のホルモン値は、fixed dose法の血中FSHが 13.8 ± 3.7 mIU/mlとstep-down法(9.6 ± 2.5 mIU/ml)、低用量投与法(9.6 ± 3.4 mIU/ml)に比べ有意(p<0.05)に高値を示し、また血中 E_2 値もfixed dose法では 2376 ± 1404 pg/mlと低用量投与法(894 ± 653 pg/ml)に比べ有意(p<0.05)に高値を示した(表-10c)。

研究 II-3) 治療成績と妊娠予後

三群の排卵率はいずれも100%で、またhCG製剤の投与を中断した症例はなかった。hCG製剤投与後7日目に70mm以上の卵巣腫大を認めた周期は、低用量投与法が4周期(36%)とfixed dose法の10周期(83%)に比べ有意(p=0.036)に低頻度であった。妊娠例はfixed dose法が2例(17%)、step-down法が3例(25%)、低用量投与法が2例(18%)で、多胎妊娠はfixed dose法で1例双胎妊娠を認めた。

OHSにて入院加療を要した症例はstep-down法で2例あったが、1例は腹痛にて入院し最大卵巣径が112mmと卵巣腫大を認めたが、腹水はなくクラミジア感染症が疑われ1週間の安

静入院のみにて軽快退院した。他の1例は妊娠4(0)で最大卵巣径は75mmだが腹水が著明で入院し低用量ドーパミン療法を実施し軽快退院した。なお本症例は子宮内に胎嚢を2個認めた
が妊娠9週で1方が子宮内胎児死亡となり単胎妊娠となった。

考察

従来の報告では多胎妊娠と超音波診断による卵胞数に関連があるとする報告^{5, 8, 9)}と、関連が認められないとする報告^{6, 7, 10, 11)}がある。しかしこれらの報告は経膈超音波診断と経腹超音波診断のデータを合計したり、OHS Sの発生予防のために多発卵胞発育周期の場合にはhCG製剤の投与を中断したり、また排卵障害の原因別の検討はなされていない。

今回我々は排卵障害例を三群に分類し、さらに排卵性不妊も加えて検討した。その結果、無排卵周期症や視床下部性第Ⅱ度無月経ではhCG製剤投与日の14mm以上の発育卵胞数が2~3個の場合でも多胎妊娠を起こしやすいのに対し、PCOSや排卵性不妊症例では多胎妊娠を起こしにくく、発育卵胞数と多胎妊娠の発生は基礎疾患により異なる可能性が示唆された。PCOSに対する体外受精・胚移植法の治療成績をみると、卵管性不妊に比べ採卵個数は多いが受精率は低いことが指摘されており^{14, 15)}、また排卵性不妊では多胎妊娠が起こりにくいことも報告されている¹⁶⁾。今回の成績はこれらの報告を支持する結果であり、PCOSではhCG製剤投与日の14mm以上の発育卵胞数が5個以上の場合に多胎妊娠を起こしやすいことが明らかとなり、多胎妊娠を軽減・予防するためには14mm以上の卵胞数を4個以下に押さえることが必要であると思われる。

今回の検討では症例数の制限により排卵誘発法の違いまでは検討できなかった。PCOSに対するゴナドトロピン療法においてGnRHアゴニストを併用すると卵の質が向上するとの報告¹⁷⁾や、逆に低用量投与法ではA:E₂比やT:E₂比が増加し卵の質に悪影響を与えるかもしれないなどの報告¹⁸⁾もあるので、今後排卵誘発法の違いを考慮した検討も必要であると思われる。

ゴナドトロピン療法における副作用を予防するために、hMG律動的投与法¹⁹⁾やFSH-GnRHパルス療法¹²⁾、step-down法^{20, 21)}、低用量投与法^{13, 22, 23, 24)}などが試みられている。今回我々はPCOSに対しhMG製剤を用いた低用量投与法の有用性について検討し、低用量投与法ではhCG投与日の14mm以上の卵胞数が4個以下の周期が82%と高率に認められ、多胎妊娠の予防に有用である可能性が示唆された。しかしhCG製剤投与日の14mm以上の発育卵胞数が1個の単一卵胞発育周期は必ずしも低用量投与法で有意に高頻度を示さなかった。この一因として、今回の研究では首席卵胞径が18mm以上に達したときにhCG製剤の投与を実施した。18mm未満の場合に比べ18mmの場合には発育卵胞数が増加する可能性が指摘されており²⁵⁾、さらに過排卵刺激周期の場合ではあるが、平均卵胞径が15~17mmの場合でも排卵する可能性があるとして報告されている²⁶⁾。従って単一卵胞発育周期を増加させるにはFSH(hMG)製剤の投与法の工夫と同時に、hCG製剤への切り替えを時期を再検討する必要があると思われる。

既に我々は、PCOSに対するFSH製剤を用いたstep-down法が従来の投与量を一定にしたfixed dose法に比べ、FSH製剤の投与期間・排卵率・妊娠率などには有意差を認めないが、FSH製剤の投与量が有意に少なく、またOHS Sの発症頻度が有意に少ないことを報告した²⁷⁾。今回の検討では症例数の制限によりこれらの結果を確認できなかったが、今回のstep-down法では最初の2日間225IU/日を投与し、その後150IU/日を投与し、首席卵胞径が9mm(遅くとも11mm)に達した時点で75IU/日に減量する方法をとった。Step-down法では症例や治療周期によりFSH製剤が過剰投与となり多発卵胞発育が引き起こされる場合があり、卵胞径が9mm(場合により11mm)まで発育するのを待って75IU/日に減量するのは遅すぎたのかもしれない。またvan Santbrinkら²¹⁾はBMIを考慮してFSH(hMG)製剤の初期投与量を決定しており、このような配慮も必要かもしれない。

低用量投与法の問題点としては、36歳以上の妊娠率が悪いことや痩身婦人に比べ中等度肥満婦人(BMI; 25~28Kg/m²)でも排卵率や単一排卵率が有意に低値となり、ゴナドトロピン製剤の投与量が有意に多くなり、また流産率が有意に高いことが指摘されている²⁸⁾。今

回の検討でもfixed dose法に比べ低用量投与法ではhMG投与期間が有意に長期間を要したが,平均投与期間は12日で十分通院可能期間であった.本邦婦人のPCOS患者は欧米婦人に比べ肥満の頻度が少ないと報告されており²⁹⁾,低用量投与法はむしろ本邦婦人にとって今後非常に有用な投与法の一つになると思われる.

PCOSに対するゴナドトロピン療法において,hMG製剤とFSH製剤の違いによる臨床成績に明らかな違いは認められていない^{30,31)}.我々は高LH血症を特徴とするPCOSに対してはLHを含有しないFSH製剤が理論的にゴナドトロピン療法の第一選択薬剤であると考えているが,本研究からhMG製剤を用いても投与法を工夫(低用量投与法)することにより安全にかつ多胎妊娠の予防効果が高い排卵誘発法である可能性が示唆された.今後さらに症例数を重ねて低用量投与法の有用性の検討をする必要があると思われる.

参考文献

- 1) Imaizumi Y. Recent and long term trends of multiple birth rates and influencing factors in Japan. *J Epidemiol* 1994;4:103-109.
- 2) Tuppin P, Blondei B, Kaminski M. Trends in multiple deliveries and infertility treatments in France. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:383-385.
- 3) Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:607-613.
- 4) Derom C, Derom R, Vlietinck R, et al. Iatrogenic multiple pregnancies in East Flanders, Belgium. *Fertil Steril* 1993;60:493-496.
- 5) Navot D, Goldstein N, Mor-Josef S, et al. Multiple pregnancies: risk factors and prognostic variables during induction of ovulation with human menopausal gonadotrophins. *Hum Reprod* 1991;6:1152-1155.
- 6) Ben-Nun I, Cohen H, Shulman A, et al. The inability of preovulatory ovarian scan to predict multifetal pregnancy occurrence in a follow-up of induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1993;60:781-785.
- 7) 千石一雄, 高岡康男, 田熊直之, 他. hMGによる排卵誘発治療時の各種因子の解析: 多胎妊娠発生との関連から. *日不妊誌* 1996;41:159-163.
- 8) Stone SC, Schimberni M, Schuster PA, et al. Incidence of multiple gestations in the presence of two or more mature follicles in the conception cycle. *Fertil Steril* 1987;48:503-504.
- 9) Farhi J, West C, Patel A, et al. Treatment of anovulatory infertility: the problem of multiple pregnancy. *Hum Reprod* 1996;11:429-434.
- 10) Yu SL, Pepperell RJ, Evans JH. Can ultrasonography reliably predict the occurrence of multiple pregnancies in gonadotrophin ovulation induction? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31:58-62.
- 11) Goldenberg M, Rabinovici J, Shalev J, et al. Lack of association between ovarian follicular size and number and the occurrence of multiple pregnancies in menotropin cycles. *Gynecol Endocrinol* 1994;8:83-87.
- 12) Kuwahara A, Matsuzaki T, Kaji H, et al. Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. *Fertil Steril* 1995;64:267-72.
- 13) Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:729-733.
- 14) Urman B, Fluker MR, Yuen BH, et al. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome failing to conceive

after ovulation induction with exogeneous gonadotropins. *Fertil Steril* 1992;57:1269-1273.

15)長谷川功,山本泰明,加藤龍太,他.多嚢胞性卵巣症候群を合併した症例に対する体外受精・胚移植の成績. *日不妊誌* 1996;41:8-12.

16)石原理,飯野好明,斉藤正博,他.排卵を有する不妊婦人に対するhMG療法の有用性に関する検討. *日産婦誌* 1994;46:221-226.

17)Homburg R,Levy T,Berkovitz D,et al.Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome.*Fertil Steril* 1993;59:527-31.

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

19)Nakamura Y,Yoshimura Y,Ubukata Y,et al.Clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy with pulsatile subcutaneous administration of human menopausal gonadotropin: a low incidence of multiple pregnancy. *Fertil Steril* 1989;51:423-429.

20)Mizunuma H,Takagi T,Yamada K,et al.Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:1195-1196.

21)van Santbrink EJP,Donderwinkel PFJ,van Dessel TJH,et al.Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995;10:1048-1053.

22)Buvat J,Buvat HM,Marcolin G,et al.Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome:slow administration is safer and more effective.*Fertil Steril* 1989;52:553-559.

23)Shoham Z,Patel A,Jacobs HS.Polycystic ovarian syndrome:safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of purified follicle-stimulating hormone.*Fertil Steril* 1991;55:1051-1056.

24)Strowitzki T,Seehaus D,Korell M,et al.Low-dose follicle stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome.*J Reprod Med* 1994;39:499-503.

25)van der Meer,Hompes PGA,Scheele F,et al.Follicle stimulating hormone (FSH) dynamics of low dose step-up ovulation induction with FSH in patients with polycystic ovary syndrome.*Hum Reprod* 1994;9:1612-1617.

26)Silverberg KM,Olive DL,Burns WN,et al.Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Fertil Steril* 1991;56:296-300.

27)安藤一道,水沼英樹,劉曉偉,他.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.

28)Hamilton-Fairley D,Kiddy D,Watson H,et al.Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin.*Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:128-131.

29)杉本修,青野敏博,苛原稔,他.本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成2年度~平成4年度)検討結果報告. *日産婦誌* 1993;45:1359-1367.

30)Larsen T,Larsen JF,Schøler V,et al.Comparison of urinary human follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome.*Fertil Steril* 1990;53:426-431.

31)Sagle MA,Hamilton-Fairley D,Kiddy DS,et al.A comparative,randomized study of

low-dose human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:55-60.

Abstract

To investigate the association between ovarian follicular size and number and the occurrence of multiple pregnancies, we retrospectively examined the causes of ovulatory disturbance, the number and size of follicles, and pregnancy outcomes in 78 conceived cycles (52 singletons, 11 twins, 3 triplets, and 12 first trimester abortions) of 526 treatment cycles in 128 infertile women who received gonadotropin therapy between January 1989 and June 1996.

The risk of multiple pregnancies increased even if only two or three follicles $\geq 14\text{mm}$ were observed on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration in women with anovulatory cycles and hypothalamic amenorrhea grade II. On the other hand, in women with PCOS, multiple pregnancy rate significantly increased when more than five follicles $\geq 14\text{mm}$ and/or more than three follicles $\geq 18\text{mm}$ were present. This study suggests that hCG administration should be done when less than five follicles $\geq 14\text{mm}$ are present to prevent multiple pregnancies in women with PCOS.

Next, a prospective randomized study was carried out to compare the efficiency of fixed dose, step-down, and low dose administration of human menopausal gonadotropin (hMG) in 23 women with PCOS. Duration of hMG administration was significantly longer in low dose protocol. However, the frequency of development of less than five follicles $\geq 14\text{mm}$ on the day of hCG administration was 82% in low dose protocol. Although the number of cases is still small, this study suggests that low dose hMG protocol is effective to prevent multiple pregnancies.

表-1 対象症例の疾患別治療法の内訳

症例数	FSH(hMG)-hCC療法	GnRHα併用療法	GnRHαパルス併用療法	Br併用療法	治療周期数
無排卵周期症	9	26	0	0	26
多嚢胞性卵巣症候群	60	277	32	0	310
視床下部性第Ⅰ度無月経	19	98	2	3	103
視床下部性第Ⅱ度無月経	9	10	0	8	23
排卵障害例	97	411	34	11	462
排卵性不妊	31	62	2	0	64
合計	128	473	36	11	526

表-2 疾患別排卵率・OHSS発症頻度および妊娠率

	排卵周期数(%)	OHSS発症頻度	妊娠周期数(%)
無排卵周期症	24(92.3)	5/17 (29.4%) (1)	3(11.5)
多嚢胞性卵巣症候群	293(94.5)	112/235(47.7%)# (4)	41(13.2)
視床下部性第Ⅰ度無月経	97(94.2)	14/56 (25.0%) (3)	13(12.6)
視床下部性第Ⅱ度無月経	20(87.0)	3/17 (17.6%) (0)	8(34.8)
排卵障害例	434(93.9)	134/325(41.2%) (8)	65(14.1)
排卵性不妊	-	27/56(48.2%)## (1)	13(20.3)

#,##:視床下部第Ⅰ・Ⅱ度無月経に対して $p<0.05\sim 0.01$. () :入院を要した周期数

表-3 疾患別妊娠予後

	流産周期(%)	単胎妊娠周期	多胎妊娠周期(%)	双胎妊娠	品胎妊娠
無排卵周期症	0	2	1(33.3)	0	1
多嚢胞性卵巣症候群	6(14.6)	26	9(22.0)	7	2
視床下部性第I度無月経	5(38.5)	7	1(7.7)	1	0
視床下部性第II度無月経	0	5	3(37.5)	3	0
排卵障害症例	11(16.9)	40	14(21.5)	11	3
排卵性不妊症例	1(7.7)	12	0	0	0

表-4 妊娠予後と発育卵胞数との関係

流産例	単胎妊娠	双胎妊娠	品胎妊娠
妊娠周期数	52	11	3
投与量(アンプル)	16.3±9.1	15.4±6.0	12.7±3.1
投与期間(日)	8.4±2.7	8.6±3.8	9.0±2.8
発育卵胞数	n=43	n=10	n=3
18mm以上	1.6±0.9	2.6±2.0	2.7±1.2
14-17mm	1.8±1.8	2.2±1.0	2.7±0.9
14mm以上	3.4±2.1	4.8±2.9	5.3±2.1

(Mean±SD)

図-1. 疾患別発育卵胞数と妊娠予後との関連

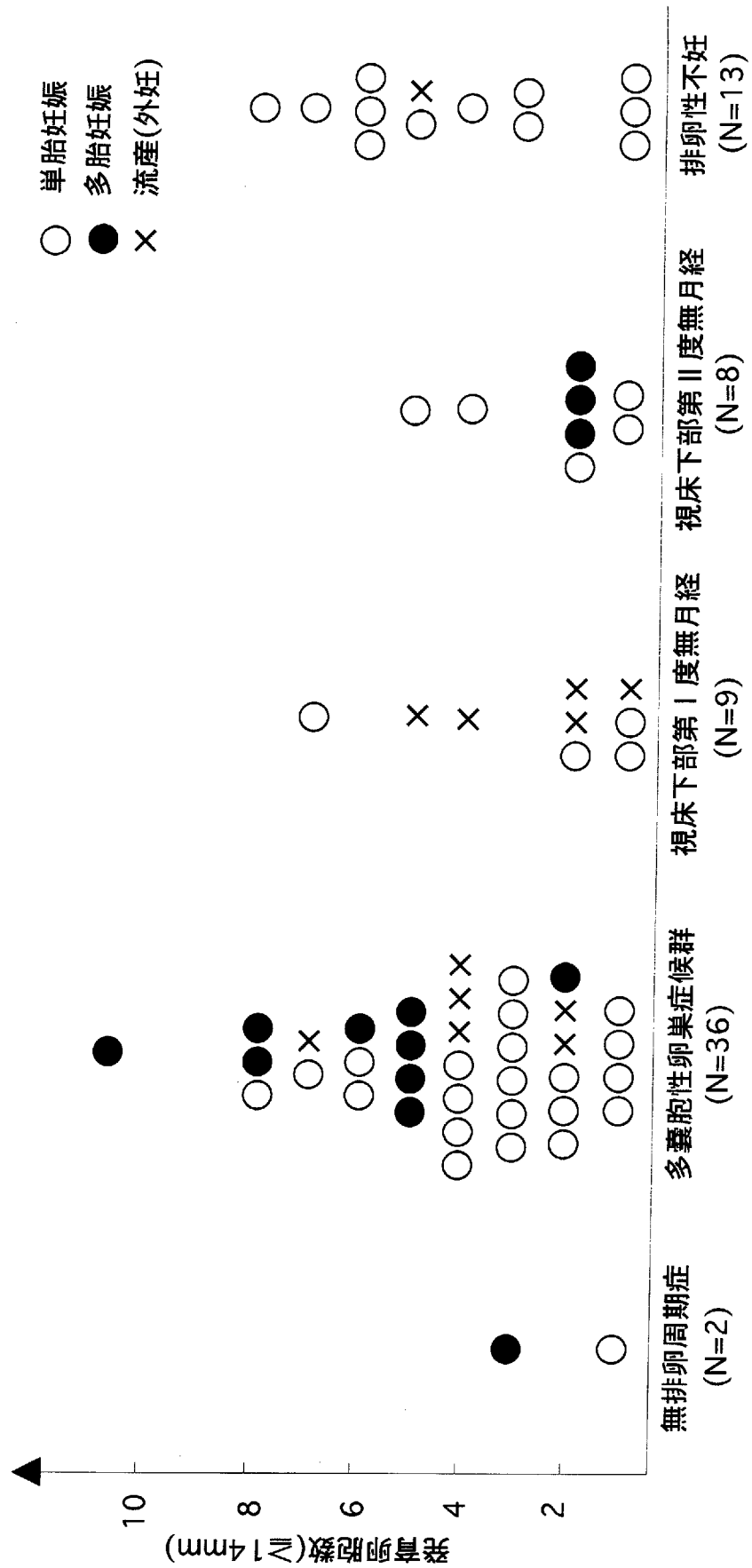


表-5 PCOSにおける妊娠子後と発育卵胞数

	18mm以上の卵胞数	14-17mmの卵胞数	14mm以上の卵胞数
単胎妊娠周期(n=21)	1.6±0.8*	1.8±1.5	3.4±1.9**
多胎妊娠周期(n=9)	3.4±1.6*	2.7±0.9	6.1±2.4**
妊娠初期流産(n=6)	2.2±1.8	1.7±0.9	3.8±1.7

* p<0.01, ** p<0.05. (Mean±SD)

表-6 PCOSにおける発育卵胞数と多胎妊娠との関係

発育卵胞数(≥14mm)	排卵周期数	妊娠周期数(%)	流産周期数(%)	多胎妊娠周期数(%)
≤4	133	23(17.3)	5(21.7)	1(4.3)#
5≤	68	13(19.1)	1(7.7)	8(61.5)#

#:p=0.007

発育卵胞数(≥18mm)	排卵周期数	妊娠周期数(%)	流産周期数(%)	多胎妊娠周期数(%)
≤2	155	24(15.5)	4(16.7)	2(8.3)#
3≤	46	12(26.1)	2(16.7)	7(58.3)#

#:p=0.024

表-7 対象症例の臨床的・内分泌学的特徴(n=23)

年齢	30.5±4.8 歳
身長	156.4±5.9 cm
体重	56.5±10.5 Kg
BMI	23.1±4.6 Kg/m ²
LH	13.6±5.1 mIU/ml
FSH	7.7±2.5 mIU/ml
PRL	5.7±3.2 ng/ml
LH/FSH	1.8±0.8
Estradiol(E ₂)	53.4±30.6 pg/ml
Testosterone(T)	50.0±23.3 ng/dl
Androstendione(A)	2.8±1.2 ng/ml

(mean±SD)

表-8 投与方法別にみた臨床的特徴とhMG投与期間および投与量

	年齢(歳)	身長(cm)	体重(Kg)	BMI (Kg/m ²)	hMG投与期間(日)	hMG使用量(アンプル)
Fixed dose法 (n=12/周期)	31.6±4.5(10)	154.6±6.1(10)	53.8±10.1(10)	22.5±3.9(10)	6.9±1.0*	14.0±1.9
Step-down法 (n=12/周期)	31.3±4.6(11)	156.7±5.5(12)	57.7±9.9(12)	23.7±5.1(12)	8.6±4.6	14.2±7.2
低用量投与方法 (n=11/周期)	30.6±5.0(11)	156.4±3.6(11)	56.6±11.6(11)	23.2±4.8(11)	12.0±6.0*	15.5±12.5

*: p<0.05, () 周期数, (mean±SD).

表-9a 投与方法別にみた最大卵巣径の変動

投与方法	hMG投与開始日	hMG投与4日目	hCG投与日	hCG投与7日目
Fixed dose法	36.9±4.6(10)	45.3±8.7(9)	52.2±9.0(11)	77.8±16.8(12)
Step-down法	38.8±7.5(11)	44.6±9.2(12)	49.3±9.5(12)	68.3±23.9(12)
低用量投与方法	37.0±6.6(11)	42.9±6.9(8)	49.7±7.7(10)	60.7±18.8(11)

() 周期数, (mm, mean±SD).

表-9b 投与方法別にみたhCG投与日の発育卵胞数

投与方法	発育卵胞数			14mm以上が4個以下の周期
	11mm≦ 14mm	14mm≦ 18mm	18mm≦	
Fixed dose法	5.8±4.9	4.9±3.6§	1.6±1.3	5/12(42%)#
Step-down法	4.5±3.6	3.9±3.4	1.0±1.0	6/12(50%)
低用量投与方法	2.3±1.8	1.7±1.7§	1.5±1.9	9/11(82%)#

§ : p<0.05, # : p=0.089, (mean±SD).

表-10a 投与方法別にみた血中ホルモン値の変動(hMG投与開始日)

投与方法	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	LH/FSH	E ₂ (pg/ml)	T (ng/dl)	A (ng/ml)
Fixed dose法	10.2±2.7(10)	8.3±2.1(10)	1.3±0.4(10)	40.5±12.9(10)	45.6±13.2(9)	2.4±0.3(9)
Step-down法	8.5±2.6(11)	6.5±2.1(11)	1.4±0.5(11)	38.8±12.8(11)	40.7±27.5(11)	2.2±0.9(10)
低用量投与方法	11.5±3.9(10)	8.3±2.8(10)	1.4±0.4(10)	45.2±9.2 (10)	54.2±16.4(10)	2.7±0.9(10)

() 周期数, (mean±SD).

表-10b 投与方法別にみた血中ホルモン値の変動(hMG投与4日目)

投与方法	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	LH/FSH	E ₂ (pg/ml)	T (ng/dl)	A (ng/ml)
Fixed dose法	6.3±6.4(10)	12.5±3.3(10)*	0.5±0.3(10)*	589±677(10)	48.1±15.3(10)	2.8±0.7(7)
Step-down法	4.1±1.7(11)	11.0±2.0(11)	0.4±0.2(11)**	716±671(11)	55.7±12.9(11)	4.0±2.5(11)
低用量投与方法	6.8±2.8(11)	8.6±1.7(11)*	0.8±0.3(11)*,**	126±93 (11)	55.4±19.3(11)	3.0±0.7(11)

*,**,: p<0.05, () 周期数, (mean±SD).

表-10c 投与方法別にみた血中ホルモン値の変動(hCG投与日)

投与方法	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	LH/FSH	E ₂ (pg/ml)	T (ng/dl)	A (ng/ml)
Fixed dose法	10.3±6.1(10)	13.8±3.7(10)*,**	0.8±0.5(10)	2376±1404(12)*	96.5±36.4(11)	5.8±2.7(8)
Step-down法	6.7±9.2(10)	9.6±2.5(10)**	0.6±0.7(10)	1421±1461(10)	79.6±35.0(10)	5.3±3.7(8)
低用量投与方法	10.5±9.2(11)	9.6±3.4(11)*	1.1±0.8(11)	894±653(11)*	87.4±34.9(11)	4.7±2.2(11)

*,**,: p<0.05, () 周期数, (mean±SD).

表-11 投与方法別にみた妊娠予後

治療周期数	排卵周期数	OHSS発症頻度*	妊娠周期数(%)	多胎妊娠周期数
Fixed dose法	12	10/12(83%)#	2(17%)	1
Step-down法	12	6/12(50%)[2]	3(25%)	0
低用量投与方法	11	4/11(36%)#	2(18%)	0

*:hCG投与後7日目の最大卵巣径が70mm以上の周期, #:p=0.036, []:入院周期数.



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

1989年1月～1996年6月までにゴナドトロピン単独または併用療法を施行した128例526周期中妊娠成立した78周期を研究対象として、基礎疾患、ゴナドトロピン製剤の使用量と投与期間、発育卵胞数、及び妊娠予後を検討した。その結果無排卵周期症や視床下部性第1度無月経ではhCG投与日の14mm以上の発育卵胞数が2～3個でも多胎妊娠を起こしやすいのに比べ、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)や排卵性不妊では多胎妊娠例を起こしにくく、基礎疾患により多胎妊娠を起こしやすい卵胞数が異なる可能性が示唆された。特にPCOS症例ではhCG投与日の14mm以上の発育卵胞数が5個以上、18mm以上の卵胞数が3個以上の時に多胎妊娠の発生率が有意に高率になることが明らかとなり、多胎妊娠の予防には14mm以上の卵胞数を4個以下に押さえることが必要であると思われた。

そこで月経異常、高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23例に対し、hMG製剤を用いて封筒法によるprospective randomized studyにてfixed dose法、step-down法、及び低用量投与法を実施し、臨床成績と同時に超音波学的および内分泌学的比較検討を加えた。その結果、低用量投与法はfixed dose法に比べhMG製剤の投与期間は有意に延長するが、hCG投与日の血中FSH、E2値は有意に低値で、14mm以上の発育卵胞数が4個以下の周期も82%(9/11)と高い傾向を認め、多胎妊娠の予防に有用である可能性が示唆された。