

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「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）  
共同研究協力者 苛原 稔（徳島大学）  
東敬次郎（徳島大学）  
松崎利也（徳島大学）  
牛越賢治郎（徳島大学）

### 研究要旨

ゴナドトロピン療法は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、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。そこで、われわれ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った。

視床下部性排卵障害患者を対象に、FSH-GnRH 律動療法（FSH-GnRH 療法、20 症例 43 周期）、FSH 単独療法（24 症例 44 周期）、FSH 低用量維持療法（FSH 低用量療法、7 症例 12 周期）を行った。また PCOS 患者については、FSH-GnRH 療法（23 症例 67 周期）と FSH 単独療法（20 症例 44 周期）を比較した。

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 低用量療法の比較では、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。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 療法と FSH 低用量療法の妊娠例はすべて単胎妊娠であったが、FSH 単独療法では 33.3%が多胎妊娠であった。OHSS 発生率は FSH -GnRH 療法で 0%、FSH 低用量維持療法で 16.6%、FSH 単独療法で 33.6%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、完全には抑制できなかった。

PCOS 患者における FSH-GnRH 療法と FSH 単独療法の比較では、治療日数、排卵率、妊娠率に有意差はなかった。FSH-GnRH 療法では多胎妊娠はなく 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。

以上より、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ゴナドトロピン投与方法であり、特に PCOS などの副作用発生率の高いハイリスク症例に対して有用である。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副作用予防効果認められるので、将来ハイリスク症例を除けば有用である可能性があり、今後検討する価値があるものと思われる。

## A . 緒言

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、卵巣過剰刺激症候群 (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。

近年、hMG 製剤から特異的に LH を除去した LH 含量の少ない FSH 製剤が使用されるようになって来たが、製剤の変更では安全性が改善する傾向は認められていない。日本産科婦人科学会では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る。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ったので報告する。

## B . 研究方法

### 1 .FSH-GnRH 律動投与方法と FSH 単独投与方法

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-31）を用いて2時間毎に 20 µg 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 hCG 3000 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（7 症例 12 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）と FSH 単独療法（20 症例 44 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 2.2 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 5 例および FSH 低用量維持療法の妊娠例 3 例 (12.5%) はすべて単胎妊娠であったが、FSH 単独療法による妊娠例 3 例中 1 例 (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 16.6%、FSH 単独療法で 33.6% 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、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-GnRH 療法、FSH 単独療法および FSH 低用量維持療法の臨床成績の比較治療法

	FSH-GnRH 療法	FSH 単独療法	FSH 低用量療法
症例数 (周期数)	20 (43)	24 (44)	7 (12)
治療日数 (日)	7.4 ± 2.4	7.3 ± 1.4	10.3 ± 2.4
平均発育卵胞数 (個)	1.3 ± 2.4 *	3.9 ± 1.4 *	2.2 ± 1.0
周期別排卵率 (%)	88.3	88.6	83.3
周期別妊娠率 (%)	11.6	18.2	25.0
多胎率 (%)	0 *	12.5 *	0
OHSS 発生率 (%)	0 *	38.6 *	16.6

\* p < 001

## 2 . PCOS

PCOS 患者における FSH-GnRH 療法、FSH 単独療法の結果を表 2 に示した。治療日数、排卵率、妊娠率に有意差はなかった。しかし、平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 2.4 個と FSH 単独療法 6.3 個に比べて有意に低率であった。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 療法では多胎妊娠はなく 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。

表 2 PCOS 患者における FSH-GnRH 療法と FSH 単独療法の臨床成績の比較

治療法	FSH-GnRH 療法	FSH 単独療法
症例数 (周期数)	23 (67)	20 (44)
治療日数 (日)	7.6 ± 1.1	7.5 ± 1.3
平均発育卵胞数 (個)	2.4 ± 1.5 *	6.3 ± 3.8 *
周期別排卵率 (%)	91.0	88.6
周期別妊娠率 (%)	20.9	29.5
多胎率 (%)	0 *	30.3 *
OHSS 発生率 (%)	13.4 *	43.2 *

#### 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。ゴナドトロピンの投与量を調節して副作用を軽減する試みとしては、Low-dose 法、Step-down 法、hMG 律動投与法などが報告されている。

FSH-GnRH 療法は、視床下部性排卵障害および PCOS とともに、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。今回の検討では多胎妊娠は認められなかったが、対象が視床下部性排卵障害であるためと症例が少ないためと考えられる。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。今後、PCOS 患者での FSH 低用量療法を検討し、本治療法の評価を行う必要があると考えられる。

#### E . 結論

以上、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。

#### F . 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