

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に対する最適排卵誘発法の臨床的・基礎的検討
（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 伊吹令人 群馬大学医学部産科婦人科学教室教授

安藤一道 群馬大学医学部附属病院周産母子センター講師

研究要旨

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に対する最適排卵誘発法を検討するために、以下の臨床的検討と基礎的実験を実施した。①PCOS に対するゴナドトロピン療法に際してゴナドトロピン製剤の最適投与法を解明するため、PCOS 症例に対して hMG 製剤を用い fixed-dose 法、step-down 法、および low-dose step-up 法の三種類の投与法を比較検討した。その結果 low-dose step-up 法は他の二法に比べ発育卵胞数や hCG 切り替え日の血中 FSH・E₂ 値が有意に低値で、卵巣腫大も軽度で多胎妊娠を認めないことから最も安全な投与法であることが明らかとなり、現時点では PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法に際して第一選択の投与法とすべきであると思われる。②ゴナドトロピン製剤の違いによる排卵誘発効果を明らかにするため、LH 活性が異なる recombinant human FSH 製剤、FSH 製剤、および hMG 製剤を用い、正常正常マウスおよび多嚢胞性卵巣（PCO）モデルマウスの卵胞発育を in vitro follicle culture system により検討した。その結果、正常卵巣においては LH と FSH は協調的に卵胞発育に関与するが、PCO モデル卵巣では小卵胞への過剰刺激と中卵胞の早期黄体化を引き起こし、LH が卵胞発育に障害的に作用する可能性が示唆され、PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法においては可能な限り LH 活性の少ない製剤を用いるべきであると推測される。③PCOS に対するゴナドトロピン療法に際して、ゴナドトロピン製剤の投与経路を変更することが治療成績の改善につながるか否かを検討するため、PCOS 症例に対して FSH 製剤を用い step-down 法による筋注法と律動的持続皮下投与法を比較検討した。その結果 11 周期に筋注法を、8 周期に律動的持続皮下投与法を実施したが、現時点では症例数が少なく今後更に症例を重ねて結論を導き出す予定である。

研究-1) hMG 製剤を用いた多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に対する fixed-dose 法、step-down 法、low-dose step-up 法の比較検討

A. 研究目的

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最適なゴナドトロピン製剤の投与法を検討するため、PCOS 症例に対し hMG 製剤を用いて fixed-dose 法、step-down 法、および low-dose step-up 法の三種類の投与法を prospective randomized study にて実施し、発育卵胞数・血中ホルモン値・卵巣過剰刺激症候群（OHSS）発生頻度および臨床成績を比較検討した。

B. 研究方法

対象はクエン酸クロミフェン療法が無効の PCOS 症例 37 例 68 周期で、対象症例の臨床的・内分泌学的特徴を table 1 に示す。排卵誘発は hMG 製剤としてパーゴナル（帝国臓器）を用い、月経または消退出血開始後 3~5 日目より開始した。hMG 製剤の投与法として fixed-dose 法は 150IU/日を連日投与し、step-down

TABLE 1

Clinical and endocrinologic characteristics of patients who received one of three stimulation protocols.

Variable	Regimen		
	Fixed-dose (n = 16)	Step-down (n = 23)	Low-dose step-up (n = 22)
Age (y)	31.8 ± 1.0	30.8 ± 0.9	30.6 ± 1.0
Height (cm)	155.9 ± 1.3	155.0 ± 1.3	156.9 ± 1.5
Weight (kg)	55.8 ± 2.2	54.6 ± 1.9	56.6 ± 2.4
Body mass index (kg/m ²)	22.9 ± 0.8	22.8 ± 0.9	23.0 ± 0.9
LH level (mIU/mL)	15.1 ± 1.3	12.8 ± 0.9	13.9 ± 1.0
FSH level (mIU/mL)	7.8 ± 0.3	7.6 ± 0.3	7.8 ± 0.6
LH:FSH ratio	2.0 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.9 ± 0.1
PRL level (ng/mL)	7.1 ± 1.1	6.8 ± 0.8	7.3 ± 0.9
E ₂ level (pg/mL)	54.3 ± 8.1	43.0 ± 4.9	50.2 ± 6.3

Note: Values are means ± SEM.

法は初期投与量を 225IU/日として 2 日間投与しその後 150IU/日に減量し卵胞径が 11mm に達した時点で 75IU/日に減量した。また low-dose step-up 法は 75IU/日を 7 日間投与し卵胞発育が認められない場合には 7 日毎に 37.5IU/日ずつ増量した。投与法の選択は患者の承諾を得て封筒法で実施した。

発育卵胞数・卵胞径および卵巣径の測定は経膈超音波診断装置 (SONOVISTA-If; 持田製薬) を用いて連日実施し、hCG 製剤 (プレグニール; オルガノン) への切り替えは平均首席卵胞径が 18mm に達した時点で 5,000IU を投与した。また hCG 製剤切り替え後 3 日目に最大卵巣径が 60mm 以下の場合には hCG 製剤 5,000IU を追加投与し、hCG 製剤切り替え後 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ー; 帝國臓器) 125mg を全症例に投与し黄体機能賦活法を実施した。

血中ホルモンは LH、FSH、estradiol (E2)、androstenedione (A)、testosterone (T) を hMG 製剤投与開始日、hMG 製剤投与後 4・7・14 日目、および hCG 製剤切り替え日に測定し、また progesterone (P) は hCG 製剤切り替え日、および hCG 製剤切り替え後 7 日目に測定した。統計処理は平均値の多重比較には Scheffe の方法を、三法間の頻度の比較には多重性を考慮した Fisher の直接確立法を使用し、 $p < 0.05$ の時に有意差があると判断した。

C. 研究結果

臨床成績の比較検討

hMG 製剤の投与期間は有意差を認めないが、1 日あたりの平均使用量は low-dose step-up 法で 1.1 アンプルと fixed-dose 法、step-down 法に比べ有意に少量であった (table 2)。排卵率はいずれも 100% で、妊娠率も有意差を認めないが、多胎妊娠率と流産率は、各々、fixed-dose 法が 25% と 25%、step-down 法が 40% と 0%、low-dose step-up 法が 0% と 60% であった (table 3)。なお、OHSS による入院例は step-down 法で妊娠成立した 1 周期に認められた。

超音波学的比較検討

hCG 製剤切り替え日の 11mm 以上で 18mm 未満の発育卵胞数は、fixed-dose 法に比べ low-dose step-up 法で有意に少なく、また hCG 製剤切り替え後 7 日目の最大卵巣径も、low-dose step-up 法では fixed-dose 法や step-down 法に比べ有意に小さかった (table 4)。

内分泌学的比較検討

hMG 製剤投与後 4 日目の血中 FSH 値は、low-dose step-up 法が fixed-dose 法や step-down 法に比べ有意に低値で、血中 E2 値も low-dose step-up 法は step-down 法に比べ有意に低値であった。また hCG 製剤切り替え日の血中 FSH・E2 値も、low-dose step-up 法では fixed-dose 法に比べ有意に低値であった。これに対して、hMG 製剤投与後 4 日目の血中 T/E2 比・A/E2 比

は low-dose step-up 法が他の二法に比べ有意に高値を示した (Figure 1)。

D. 考察

以上の結果より、PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法において、low-dose step-up 法は fixed-dose 法と step-down 法に比べ発育卵胞数や hCG 切り替え日の血中 FSH・E2 値が有意に低値で、卵巣腫大も軽度で多胎妊娠を認めないことから安全な投与法で、現時点では PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法に際して第一選択の投与法とすべきである。しかし、流産率が高い問題点も明らかとなり、治療成績の向上のためには更なる検討が必要であると思われる。

TABLE 2
Duration and dosage of hMG stimulation among patients who received one of three protocols.

Stimulation protocol	No. of patients	No. of treatment cycles	Mean (\pm SD) duration of hMG (d)	Mean (\pm SD) hMG dose (ampoules)	Mean daily dose (ampoules)
Fixed-dose regimen	16	19	7.3 \pm 0.8	14.5 \pm 2.0	2.0*†
Step-down regimen	23	24	7.5 \pm 3.4	12.5 \pm 5.3	1.7*†
Low-dose step-up regimen	22	25	9.9 \pm 4.7	11.7 \pm 8.9	1.1††

Note: 1 ampoule = 75 IU.

* $P < .01$.

† $P < .01$.

†† $P < .01$.

TABLE 3

Clinical results and pregnancy outcome for patients who received one of three stimulation protocols.

Stimulation protocol	No. of ovulatory cycles (%)	No. of pregnancy cycles (%)	No. of abortions	Pregnancy outcome		
				No. of singleton pregnancies	No. of multiple pregnancies (%)	No. of multiple pregnancies (%)
Fixed-dose regimen	19 (100)	4 (21)	1	2	1 (25)	
Step-down regimen	24 (100)	5 (21)	1*	3	2 (40)	
Low-dose step-up regimen	25 (100)	5 (20)	3†	2	0	

* One fetus of a twin pregnancy died in utero at 9 weeks of gestation.

† All three pregnancy cycles ended in preclinical pregnancies.

TABLE 4

Changes in maximal diameters of ovaries and number of growing follicles on day of hCG administration.

Stimulation protocol	Mean (\pm SEM) diameter (cm) of ovaries at indicated time				Mean (\pm SEM) no. of growing follicles				
	Day 1 of hMG administration	Day 4 of hMG administration	Day of hCG administration	Day 7 after hCG administration	Small-sized follicle (≥ 1.1 to < 1.4 mm)	Intermediate-sized follicle (≥ 1.4 to < 1.8 mm)	Large-sized follicle (≥ 1.8 mm)		
Fixed-dose regimen	37.5 \pm 1.6 (17)	44.8 \pm 2.1 (15)	52.8 \pm 2.3 (17)	84.8 \pm 4.4 (19)*	7.6 \pm 1.9 (18)†	5.7 \pm 1.2 (19)‡	1.5 \pm 0.3 (19)		
Step-down regimen	40.7 \pm 1.4 (23)	46.0 \pm 1.8 (23)	54.5 \pm 2.2 (24)	81.3 \pm 6.0 (24)§	6.3 \pm 1.0 (24)	5.0 \pm 0.8 (24)	1.2 \pm 0.2 (24)		
Low-dose step-up regimen	38.5 \pm 1.2 (25)	43.8 \pm 1.7 (21)	51.0 \pm 1.9 (24)	63.4 \pm 4.5 (23)*§	3.1 \pm 0.7 (25)†	2.3 \pm 0.6 (25)‡	1.3 \pm 0.3 (25)		

Note: Values in parentheses are the number of cycles assessed by US.

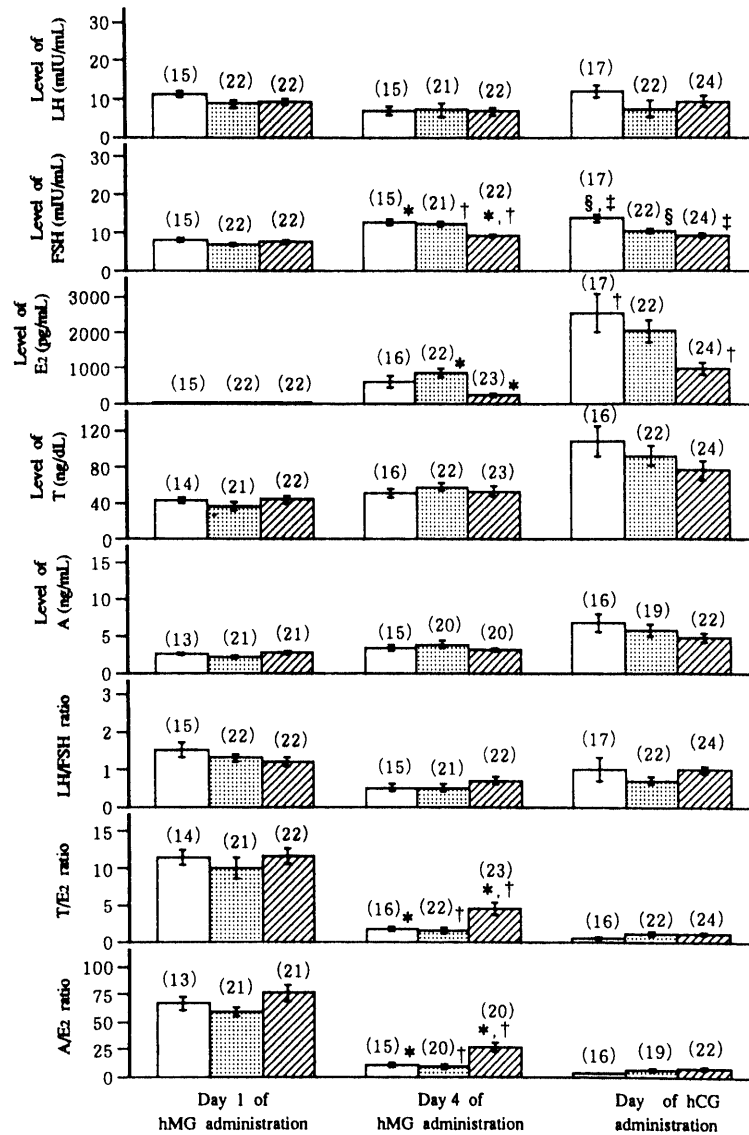
* $P < .05$.

† $P < .05$.

‡ $P < .05$.

FIGURE 1

Changes in the serum levels of LH, FSH, E₂, testosterone (T), and androstenedione (A) and in LH:FSH, testosterone:E₂, and androstenedione:E₂ ratios. *Open, stippled, and lined bars* represent the fixed-dose regimen group, the step-down regimen group, and the low-dose step-up regimen group, respectively. *Error bars* represent means \pm SEM. Values in parentheses are numbers of assayed samples. Scheffé's multiple comparisons among the three different regimens were made at the indicated time. *, †, ‡, and § indicate statistical significance ($P < .01$).



研究- II) Recombinant human FSH 製剤、FSH 製剤、hMG 製剤の正常成熟マウスおよび多嚢胞性卵巣 (PCO) モデルマウスの卵胞発育作用に関する検討

A. 研究目的

高 LH 血症を特徴とする PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法においては、理論的にできるだけ LH 活性を含まないゴナドトロピン製剤の使用が望まれるが、従来の薬理動態学的検討や排卵誘発の治療成績では製剤間に明らかな臨床成績上の差は認められていない。本研究は卵胞発育における LH の生理的意義を検討するため、LH 活性が異なる recombinant human FSH (rhFSH) 製剤、FSH 製剤、および hMG 製剤を用い、正常成熟マウスおよび多嚢胞性卵巣 (PCO) モデルマウスの卵胞発育作用を比較検討した。

B. 研究方法

8 週齢の BDF-1 正常成熟マウスおよび PCO モデルマウスの卵巣から small preantral follicle (直径; 100-120 μm) および secondary follicle (直径; 260-300 μm) を機械的に分離し、無添加群 (control) および rhFSH 製剤 (セローノ社), FSH 製剤 (フェルチノーム P; セローノジャパン), hMG 製剤 (パーゴナル) を添加し 4 日間培養した。連日卵胞径を計測し、培養 4 日目の培養液中の immunoreactive (ir) inhibin、estradiol、progesterone 値を測定した。なお PCO モデルマウスは 6 日齢の BDF-1 幼弱雌マウスに testosterone propionate (持田製薬) 1mg を投与して作成した。

C. 研究結果

正常成熟マウスの small preantral follicle および secondary follicle では rhFSH 製剤、FSH 製剤、hMG 製剤共に卵胞発育促進作用を示し、hMG 製剤で最も卵胞径の増大作用を認めた (Fig-1, 2)。また卵胞発育が開始する濃度 (FSH の閾値) は、rhFSH 製剤に比べ hMG 製剤では 1/10 ~ 1/100 の低濃度であった。一方 PCO モデルマウスでも、small preantral follicle に対しては rhFSH 製剤、FSH 製剤、hMG 製剤共に卵胞発育促進作用を示し、FSH の閾値は rhFSH 製剤に比べ hMG 製剤で 1/1000 の低濃度であったが、secondary follicle に対しては hMG 製剤では卵胞径の有意の増大作用が認められず、progesterone 産生が有意に高値を示した (Fig-3, 4, Table 1~4)。

D. 考察

以上の結果から、正常卵巣においては LH と FSH は協調的に卵胞発育に関与するが、PCO モデル卵巣では小卵胞への過剰刺激と中卵胞の

早期黄体化を引き起こし、LH が卵胞発育に障害的に作用する可能性が示唆され、PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法においては可能な限り LH 活性の少ない製剤を用いるべきであると推測される。

Fig. 1 Normal adult mice の Preantral follicle に対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonal の卵胞発育作用

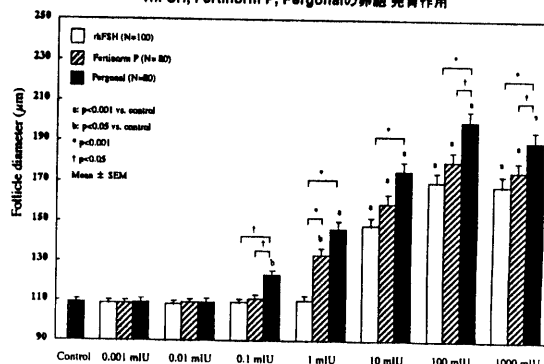


Fig. 2 Androgen-sterilized adult mice の Preantral follicle に対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonal の卵胞発育作用

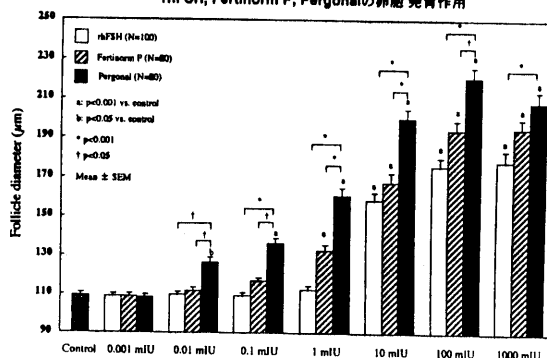


Fig. 3 Normal adult mice の Secondary follicle に対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonal の卵胞発育作用

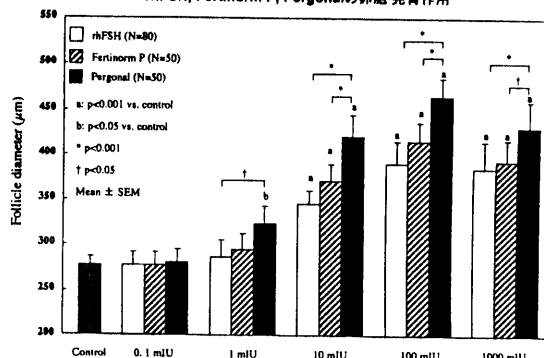


Fig. 4 Androgen-sterilized mice のSecondary follicle に対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonal の卵胞 発育作用

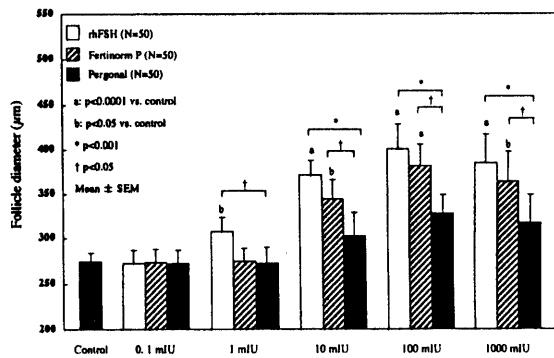


Table 1. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days.

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	10	0.7 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.001	8	0.6 ± 0.1	ND	ND
	0.01	8	0.6 ± 0.1	ND	ND
	0.1	8	0.8 ± 0.1*	ND	ND
	1	8	1.3 ± 0.1**	ND	ND
	10	8	4.0 ± 0.3**	6.3 ± 1.0	ND
	100	8	6.7 ± 0.3***	31.3 ± 5.1	ND
Fertinorm P	0.001	7	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	7	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.1	7	1.0 ± 0.1*	ND	ND
	1	7	1.5 ± 0.1**	9.1 ± 1.7	ND
	10	7	4.1 ± 0.5**	13.9 ± 2.6	ND
	100	7	6.0 ± 0.6***	63.4 ± 13.2	ND
Pergonal	0.001	9	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	9	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.1	9	1.2 ± 0.1**	5.3 ± 2.0	ND
	1	9	1.8 ± 0.1**	12.5 ± 3.2	ND
	10	9	4.6 ± 0.3**	74.7 ± 10.6**	ND
	100	9	4.7 ± 0.6**	992.8 ± 85.0**	0.3 ± 0.1

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

Table 2. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days.

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	8	0.8 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.001	8	0.6 ± 0.2	ND	ND
	0.01	8	0.9 ± 0.1	ND	ND
	0.1	8	1.1 ± 0.1*	5.2 ± 2.3	ND
	1	8	1.5 ± 0.1**	10.7 ± 4.4	ND
	10	8	5.1 ± 0.4***	17.1 ± 2.6	ND
	100	8	6.9 ± 0.9***	15.4 ± 2.4	ND
Fertinorm P	0.001	8	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	8	0.9 ± 0.2	7.0 ± 1.1	ND
	0.1	8	1.1 ± 0.2*	6.1 ± 2.1	ND
	1	8	1.6 ± 0.2**	7.5 ± 1.6	ND
	10	8	5.4 ± 0.4***	14.9 ± 6.0	ND
	100	8	5.3 ± 0.6**	67.7 ± 22.4	ND
Pergonal	0.001	8	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	8	1.5 ± 0.2**	ND	ND
	0.1	8	1.8 ± 0.2**	3.1 ± 0.7	ND
	1	8	2.1 ± 0.1**	10.2 ± 4.5	ND
	10	8	6.9 ± 0.3***	99.2 ± 20.9**	ND
	100	8	4.5 ± 0.6**	816.2 ± 75**	0.4 ± 0.4

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

Table 3. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	10	0.7 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.1	8	0.8 ± 0.1*	ND	ND
	1	8	1.6 ± 0.2*	6.7 ± 0.8	ND
	10	8	4.4 ± 0.4**	11.4 ± 4.2	ND
	100	8	7.1 ± 0.7**	54.1 ± 22.1	0.3 ± 0.1
	1000	7	7.1 ± 0.9**	110.5 ± 11.6	0.9 ± 0.3
Fertinorm P	0.1	8	0.8 ± 0.1	ND	ND
	1	8	1.4 ± 0.2*	7.9 ± 3.4	ND
	10	8	3.7 ± 0.4*	34.3 ± 11.1	ND
	100	8	6.1 ± 0.8**	216.6 ± 32.9	0.6 ± 0.1
	1000	8	5.1 ± 0.5**	354.3 ± 46.7*	1.3 ± 0.4
Pergonal	0.1	8	1.1 ± 0.1	ND	ND
	1	8	1.3 ± 0.1*	10.4 ± 2.7	ND
	10	8	3.1 ± 0.3**	148.7 ± 11.5**	ND
	100	8	4.3 ± 0.8**	1026.5 ± 40.9**	0.8 ± 0.3
	1000	8	4.3 ± 1.0**	470.3 ± 68.1*	3.3 ± 1.0

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

Table 4. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	10	0.9 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.1	10	1.2 ± 0.1	ND	ND
	1	8	2.2 ± 0.2*	ND	ND
	10	10	7.0 ± 0.5**	47 ± 7.1	ND
	100	14	7.8 ± 0.7**	135.7 ± 15.8	0.5 ± 0.1
	1000	8	5.6 ± 1.0**	133.0 ± 7.1	1.9 ± 0.4
Fertinorm P	0.1	8	1.0 ± 0.1	ND	ND
	1	7	1.1 ± 0.9*	ND	ND
	10	10	9.8 ± 0.3**	99.0 ± 4*	0.4 ± 0.2
	100	13	5.5 ± 1.0**	272.9 ± 37.8*	2.7 ± 0.7
	1000	8	3.8 ± 0.5**	216.8 ± 36.7	5.5 ± 0.6
Pergonal	0.1	8	1.0 ± 0.2	ND	ND
	1	8	1.0 ± 0.1*	13.2 ± 2.7**	0.4 ± 0.1
	10	10	3.0 ± 0.1**	143.7 ± 17.2**	7.1 ± 1.1*
	100	15	2.6 ± 0.3**	540.5 ± 61.3**	15.1 ± 1.1**
	1000	8	2.4 ± 0.2*	364.6 ± 50.1*	17.6 ± 2.2**

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

*P<0.001, *P<0.01, *P<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

研究-III) PCOS 症例に対する FSH 製剤を用いた step-down 法による筋注法と律動的持続皮下投与法の比較検討

A. 研究目的

PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法に際して、ゴナドトロピン製剤の投与経路を変更することが治療成績の改善につながるか否かを検討するため、FSH 製剤を用い step-down 法による筋注法と律動的持続皮下投与法を case control study にて実施し、発育卵胞数、ホルモン値、OHSS 発症頻度および臨床成績を比較検討した。

B. 研究方法

対象はクエン酸クロミフェン療法が無効の PCOS 症例 13 例 19 周期である。排卵誘発は FSH 製剤としてフェルチノーム P (セローノジャパン) を用い、月経または消退出血開始後 3~5 日目より開始し、step-down 法は初期投与量を 225IU/日として 2 日間投与し、投与後 3 日目より 75IU/日に減量した。なお減量後 7 日間投与後も卵胞発育が認められない場合には、投与開始後 10 日目より再び 150IU/日に増量した。投与経路について、筋注法 (IM) は左右の臀部に連日交互に one shot で筋肉内投与した。一方律動的持続皮下投与法 (Pulse) は、携帯用ミニポンプ (SP-3I; ニプロ社) を使用し、投与間隔を 120 分、1 回投与量を 0.175 μ l (18.75IU または 6.25IU) に設定し、下腹部皮下より持続投与した。投与経路は患者の承諾を得て、まず筋注法を実施し、妊娠成立に至らない場合には律動的持続皮下投与法を選択した。対象症例の臨床的・内分泌学的特徴を表-1 に示す。

発育卵胞数・卵胞径および卵巣径の測定は経膈超音波診断装置 (SONOVISTA-cs; 持田製薬) を用いて連日実施し、hCG 製剤 (プレグニール; オルガノン) への切り替えは平均首席卵胞径が 18mm に達した時点で 5,000IU を投与した。また hCG 製剤切り替え後 3 日目に最大卵巣径が 60mm 以下の場合には hCG 製剤 5,000IU を追加投与し、hCG 製剤切り替え後 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ー; 帝国臓器) 125mg を全症例に投与し黄体機能賦活法を実施した。

血中ホルモンは LH、FSH、estradiol (E2)、androstenedione (A)、testosterone (T) を hCG 製剤切り替え日まで連日測定し、また progesterone (P) は hCG 製剤切り替え日、および hCG 製剤切り替え後 7 日目に測定した。統計処理は平均値の差の検定には Mann-Whitney U test、頻度の比較には Fisher の直接確立法

を使用し、 $p < 0.05$ の時に有意差があると判断した。

C. 研究結果

臨床成績の検討

筋注法を 11 周期、律動的持続皮下投与法 8 周期に実施した。FSH 製剤の投与量・投与期間には有意差を認めず、排卵率はともに 100% で、80mm 以上の卵巣腫大頻度は筋注法が 55%、持続皮下投与法が 75% であるが、OHSS 入院例は認められなかった。一方筋注法で 2 周期 (18%) の妊娠成立 (1 例は双胎妊娠) を認めた (表-2)。

内分泌学的・超音波学的検討

投与開始から hCG 製剤切り替え日までの首席卵胞径、血中 LH・A・T 値には二群間で有意差を認めなかった。しかし、投与開始後 3 日目の血中 FSH・E2 値は持続皮下投与法で有意に高値を示した。一方 hCG 製剤切り替え日の最大卵巣径、発育卵胞数、子宮内膜厚に有意差はなく、また hCG 製剤切り替え後 7 日目の最大卵巣径、子宮内膜厚、血中 P・E2 値にも有意差を認めなかった (図-1~6)。

D. 考察

現時点では症例数が少なく、今後更に症例を重ねて結論を導き出す予定である。

表-1 研究対象

対象症例: PCOS 症例 13 例 19 周期

	筋注法 (n=11)	持続皮下投与法 (n=8)
年齢 (歳)	29.2 \pm 4.4	32.1 \pm 4.5
身長 (cm)	159.5 \pm 4.0	159.0 \pm 4.0
体重 (kg)	57.2 \pm 5.7	53.9 \pm 7.4
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 2.3	21.3 \pm 2.3
LH (mIU/mL)	15.8 \pm 4.8	14.8 \pm 6.3
FSH (mIU/mL)	7.4 \pm 1.5	7.6 \pm 1.6
PRL (ng/mL)	5.9 \pm 2.4	5.9 \pm 1.8
LH/FSH	2.2 \pm 0.7	2.0 \pm 1.1
E2 (pg/mL)	49.7 \pm 28.4	39.0 \pm 14.5

(Mean \pm SD)

表-2 臨床成績の比較検討

投与法	筋注法	持続皮下投与法
症例	11	8
治療周期	11	8
投与量 (A)	17.4 \pm 10.8	12.8 \pm 6.8
投与期間 (日)	10.4 \pm 5.2	7.8 \pm 4.1
排卵周期 (%)	11 (100)	8 (100)
卵巣腫大周期* (%)	6 (55)	6 (75)
妊娠周期 (%)	2 (18)	0 (0)
多胎妊娠 (%)	1 (50)	0 (0)
流産 (%)	0 (0)	0 (0)

* 卵巣径 \geq 80mm. (Mean \pm SD)

図-1 主席卵胞径の変動

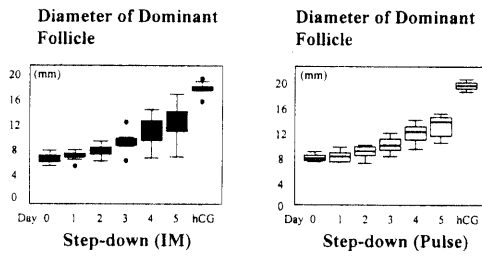


図-2 血中LH値の変動

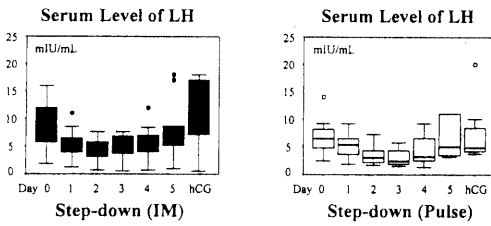
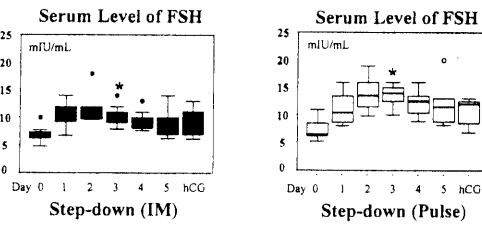
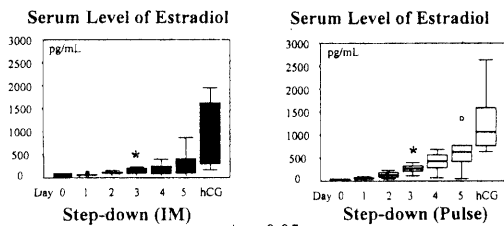


図-3 血中FSH値の変動



*:p<0.01

図-4 血中Estradiol値の変動



*:p<0.05

図-5 hCG切り替え日の内膜・卵巣所見

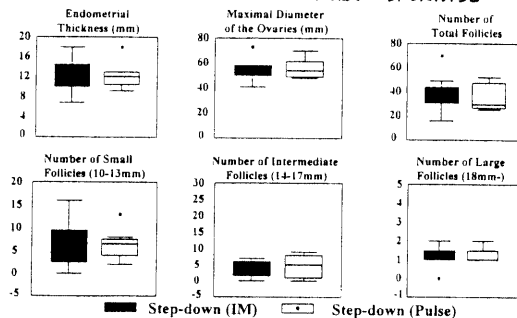
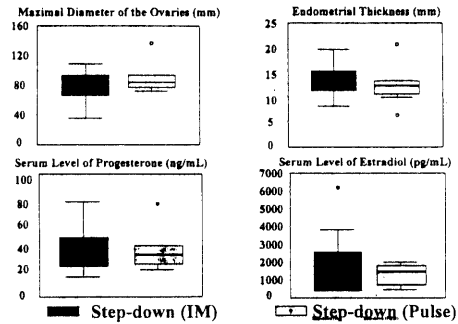


図-6 卵巣・内膜所見と黄体期血中ホルモン値の比較



F. 研究発表

1. 論文発表

Mizunuma H, Liu X, Andoh K, Abe Y, Kobayashi J, Yamada K, Yokota H, Ibuki Y, Hasegawa Y. Activin from secondary follicles causes small preantral follicles to remain dormant at the resting stage. *Endocrinology* 1999 140(1):37-42.

Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998 70(5):840-6

Liu X, Andoh K, Yokota H, Kobayashi J, Abe Y, Yamada K, Mizunuma H, Ibuki Y. Effects of growth hormone, activin, and follistatin on the development of preantral follicle from immature female mice. *Endocrinology* 1998 139(5):2342-7.

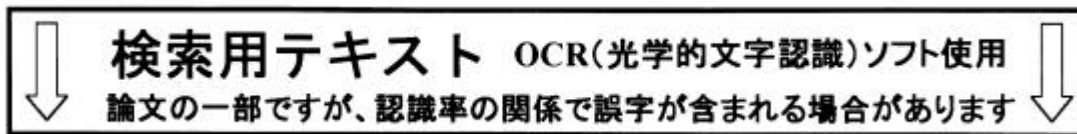
2. 学会発表

上条隆典、安藤一道、劉曉偉、宮坂牧宏、安藤昭彦、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の排卵誘発における fixed-dose 法、step-down 法、および low dose step-up 法の比較検討。（第 50 回日本産科婦人科学会学術講演会）

劉曉偉、山田清彦、横田英巳、小林淳郎、安部由美子、安藤一道、水沼英樹、伊吹令人。Activin および FSH の卵胞発育に対する人工的 gonadotropin-flush の影響。（第 50 回日本産科婦人科学会学術講演会）

小林淳郎、劉曉偉、横田英巳、安部由美子、山田清彦、安藤一道、水沼英樹、伊吹令人。In vitro follicle culture system における GH の胸膜細胞層形成作用についての研究。（第 50 回日本産科婦人科学会学術講演会）

劉曉偉、安藤一道、小林淳郎、菊地信正、安部由美子、上条隆典、横田英巳、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。In vitro follicle culture system を用いたマウス初期卵胞発育における LH の意義。（第 43 回日本不妊学会学術講演会）



研究要旨

多嚙胞性卵巣症候群(PCOS)に対する最適排卵誘発法を検討するために、以下の臨床的検討と基礎的実験を実施した。PCOSに対するゴナドトロピン療法に際してゴナドトロピン製剤の最適投与法を解明するため、PCOS症例に対してhMG製剤を用いfixed-dose法、step-down法、およびlow-dosestep-up法の三種類の投与法を比較検討した。その結果low-dosestep-up法は他の二法に比べ発育卵胞数やhCG切り替え日の血中FSH・E2値が有意に低値で、卵巣腫大も軽度で多胎妊娠を認めないことから最も安全な投与法であることが明らかとなり、現時点ではPCOS症例に対するゴナドトロピン療法に際して第一選択の投与法とすべきであると思われる。ゴナドトロピン製剤の違いによる排卵誘発効果を明らかにするため、LH活性が異なるrecombinanthumanFSH製剤、FSH製剤、およびhMG製剤を用い、正常正常マウスおよび多嚙胞性卵巣(PCO)モデルマウスの卵胞発育をinvitrofollicledeculturesystemにより検討した。その結果、正常卵巣においてはLHとFSHは協調的に卵胞発育に関与するが、PCOモデル卵巣では小卵胞への過剰刺激と中卵胞の早期黄体化を引き起こし、LHが卵胞発育に障害的に作用する可能性が示唆され、PCOS症例に対するゴナドトロピン療法においては可能な限りLH活性の少ない製剤を用いるべきであると推測される。PCOSに対するゴナドトロピン療法に際して、ゴナドトロピン製剤の投与経路を変更することが治療成績の改善につながるか否かを検討するため、PCOS症例に対してFSH製剤を用いstep-down法による筋注法と律動的持続皮下投与法を比較検討した。その結果11周期に筋注法を、8周期に律動的持続皮下投与法を実施したが、現時点では症例数が少なく今後更に症例を重ねて結論を導き出す予定である。