

**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  
生殖補助医療におけるOHSS 発生頻度とその対応について  
(分担研究：生殖補助医療の安全性に関する研究)**

鳥取大学医学部産科婦人科学教室  
寺川直樹 教授  
原田 省 講師

研究要旨：

卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)は、生殖補助医療においてゴナドトロピン療法を行う際に発生する医原性疾患として問題となっている。本研究では、1994年1月から1998年12月の5年間に当科において体外受精・胚移植のために排卵誘発を行った136症例、391周期を対象として、OHSSの発生率とその対応について検討した。排卵誘発はGnRHa投与のもとにhMGを連日投与して行い、発育卵胞の半数以上が径16mmを超えた時点で、hCG5000単位を投与した。黄体期管理は、原則としてhCG1000単位を週2回投与することとし、腹部膨満感などの腹部症状があるか卵巣径が6cm以上となった場合は、hCG投与を中止しプロゲステロン製剤による黄体期補充を行った。穿刺卵胞数が20を超え重症OHSSの発生が予測される場合は、胚移植を行わず全胚凍結を行った。腹部膨満感など腹部症状があるか卵巣径が6cm以上の症例をOHSSと診断し、重症度分類は日母分類を用いた。

OHSSの発生頻度は391周期中116周期、29.7%であった。入院時の重症度は、軽症が62例(53.4%)、中等症が44例(37.9%)、重症が10例(8.6%)であり、最重症例はなかった。OHSSの発生した周期では、発生しなかった周期に比して使用したhMG製剤の総投与量は変わらなかったが、hCG投与日の血中estradiol濃度は高く、穿刺卵胞数、採卵数は有意に多かった。入院を要したのは21周期(5.4%)であり、軽症3例、中等症13例、重症5例であった。入院を要した21例のうち、11例が妊娠例であった。入院時の治療としては、安静のみが5例、輸液が13例、輸液に加えてアルブミン補給を要したものが5例、さらにドーパミン療法を追加したものが2例、浸透圧利尿剤を併用したものが2例、腹水濾過濃縮再静注法を施行したものが1例であった。OHSS発生のリスク因子として卵巣の多嚢胞状変化(ネックレスサイン)に着目すると、多嚢胞状変化を有するものでは、OHSS発生率は67%と多嚢胞状変化のないものの20%に比して有意に高かった。

今回の研究成績から、生殖補助医療のために排卵誘発を行った際のOHSS発生率は29.7%と高率であった。入院を要したOHSSは5.4%であり、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会報告の6.5%とほぼ同等の発生率であった。今回の検討で、重症例が9%と委員会報告の18%に比して低く、腹水穿刺を必要とした症例が少なかったことは、黄体期管理にhCGに換えてプロゲステロン製剤を積極的に使用しているためと考えられた。

## A. 研究目的

体外受精・胚移植 (in vitro fertilization and embryo transfer、IVF-ET) に代表される生殖補助医療 (assisted reproductive technology, ART) の著しい進歩に伴い、ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発は不妊症診療を行ううえで不可欠となっている。卵巢過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) は、主として hMG-hCG 療法後に発生する医原性疾患である。OHSS の病態は卵巢腫大に伴う血管透過性の亢進による腹水および胸水の貯留と、その結果生じる循環血液量の減少および血液濃縮である(1)。重症例では腎不全、呼吸・循環不全、血栓などを引き起こし生命の危険も生じてくる。適切な処置がなされないと、これら一連の病態は悪循環を呈して進行することから、本症の治療にあたっては的確な病態の把握が重要である。本症の管理には、Nabot らの重症度分類を改変した日母分類が参考となる。OHSS が発生したら嚴重に外来管理を行い、日母分類で重症以上および自覚症状の強い症例は原則として入院のうえで管理治療を行う。これまで、OHSS の発生頻度に関しては日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会の報告はあるが、これは入院症例を対象としたもので軽症例を含めた発生率は明らかでなかった(2)。そこで、本研究では過去 5 年間に当院で施行した生殖補助医療における OHSS の発生率とその対応について検討した。

## B. 研究対象と方法

### 1) 対象

当院不妊外来で 1994 年 1 月から 1998 年 12 月までの 5 年間に体外受精など ART を目的として排卵誘発を行った 136 症例、391 周期を対象とし、後方視的に検討した。

### 2) 体外受精のプロトコール

排卵誘発は前周期の黄体期中期あるいは卵胞期初期から GnRH agonist 投与のもとに、pure FSH あるいは hMG150-300 単位を連日投与し行った。卵胞発育のモニタリングは、血中 estradiol および progesterone 濃度の測定と経膈超音波断層法による卵胞径の計測により行った。発育卵胞の半数以上が径 16mm を超えた時点で、hCG5000 単位を投与し、その 36 時間後に採卵を行った。黄体期管理は、原則として hCG1000 単位を週 2 回投与することとし、

腹部膨満感などの腹部症状があるか卵巢径が 6cm 以上となった場合は、hCG 投与を中止しプロゲステロン製剤による黄体期補充を行った。穿刺卵胞数が 20 を超え重症 OHSS の発生が予測される場合は、胚移植を行わず全胚凍結を行った。

### 3) OHSS の診断と管理

腹部膨満感など腹部症状があるか卵巢径が 6cm 以上の症例を OHSS と診断した。OHSS の重症度分類は Nabot の分類を改変した日母分類を用いた(表 1)。原則として、日母分類で重症以上の症例と、中等症以下であっても下腹部膨満感などの自覚症状が強い症例や重症化が予測される症例は入院のうえ加療することとした。入院後の管理としては、体重測定、尿量測定、超音波断層法による卵巢径測定および腹水のチェック、血液一般あるいは生化学検査による血液濃縮、低蛋白血症、水分収支バランス、電解質異常の評価を行うとともに、血中 estradiol と progesterone 測定、血液凝固能検査、胸部 X 線撮影を行う。治療はまずヘマトクリット 45%未満になるように血液濃縮の改善(安静、輸液)をはかり、尿量の確保と低アルブミン血症の改善(アルブミン補給、低用量ドーパミン療法、浸透圧利尿剤の投与)を行う。胸水や腹水貯留が著明な場合は穿刺治療(穿刺濾過濃縮再静注法)を行う。

## C. 研究成績

OHSS の発生頻度は 391 周期中 116 周期、29.7%であった。入院時の重症度は、軽症が 62 例(53.4%)、中等症が 44 例(37.9%)、重症が 10 例(8.6%)であり、最重症例はなかった(表 2)。OHSS が発生した周期の hMG 製剤の総投与量は 2143 単位であり、発生しなかった周期の 2399 単位に比して差がなかった。一方、OHSS 周期では、発生しなかった周期に比して hCG 投与日の血中 estradiol 濃度(3091 vs 1646pg/ml)は高く、穿刺卵胞数(17.2 vs 8.0 個)、採卵数(11.4 vs 5.6 個)は有意に多かった(表 3)。

OHSS 発生のリスク因子として卵巢の多嚢胞状変化(ネックレスサイン)に着目すると、多嚢胞状変化のある症例では hMG 製剤の使用量が少なかったにもかかわらず、OHSS 発生率は 67%(57/85)と多嚢胞状変化のないものの 20%(59/296)に比して有意に高かった(表 4、5)。

入院を要したのは 21 例(5.4%)であり、

軽症 3 例、中等症 13 例、重症 5 例であった。そのうち妊娠例は 11 例であった。卵巢の多嚢胞状変化を有する例では入院を要した OHSS の発生率は 26.3%(15/57)であり、多嚢胞状でないものの 10.2%(6/59)に比して有意に高かった(表 5、6)。入院後の治療としては、安静のみが 5 例、輸液が 13 例、輸液に加えてアルブミン補給を要したものが 5 例、さらにドーパミン療法を追加したものが 2 例、浸透圧利尿剤を併用したものが 2 例、腹水濾過濃縮再静注法を施行したものが 1 例であった(表 7)。

#### D. 考察

体外受精・胚移植など生殖補助医療の発展によって排卵誘発剤の使用は増加してきた。これに伴って、hMG 製剤使用による副作用として多胎と OHSS が問題となっている。医原性疾患である OHSS の対策を考える上で、生殖補助医療における OHSS の発生頻度、重症度、治療法についての詳細な検討が必要である。

今回の研究から、体外受精・胚移植のために排卵誘発を行った際の OHSS 発生率は 29.7%と高率であった。この成績は、多数の卵採取を目的とした生殖補助医療における排卵誘発において OHSS 発生の予防は困難であることを示している。入院を必要とした OHSS は 5.4%であり、平成 7 年に全国の 80 大学病院を対象に調査された生殖内分泌委員会報告の 6.5%とほぼ同等の発生率であった(2)。入院を要した症例のうち、軽症が 3 例存在した。内訳は、遠方のため頻回の外来通院が困難であった 2 例と、採卵時に 30 個以上の卵胞を穿刺し重症化が予測されたため採卵後そのまま入院管理となった 1 例である。中等症では妊娠症例が多く、内因性の hCG による重症化を予測し入院加療とした。一方、重症であっても入院しなかった症例は、卵巢径は 12cm 以上であったが腹水は少量であり、これらの症例は頻回の外来通院によって嚴重に管理した。重症例が 9%と委員会報告の 18%に比して低く、腹水穿刺を必要とした症例

が少なかったことは、黄体期管理を hCG に換えてプロゲステロン製剤を積極的に使用したことによるものと考察された。

卵巢の多嚢胞状変化は経膈超音波断層法で容易に診断可能である。多嚢胞状変化のあるものでは hMG の使用量は少ないにもかかわらず、血中 estradiol 濃度が高く、穿刺卵胞数、採取卵数は多かった。多嚢胞状変化を有する卵巢では hMG 製剤に対する反応性が高くなっているものと考えられた。多嚢胞状変化を有するものでは OHSS の発生が有意に高く、この成績は平成 5 年の生殖内分泌委員会報告の PCOS 症例における OHSS 発生頻度が 70%であった成績と同等であった(3)。今後は、多嚢胞状変化を有する症例に hMG 製剤を使用する場合の OHSS 発生の予防が課題と考えられた。

#### E. 結論

生殖補助医療のために hMG 製剤を使用すると OHSS は高率に発生することが明らかとなり、OHSS 発生の危険因子として卵巢の多嚢胞状変化が挙げられた。OHSS は発生の予防が重要であり、いったん発生した場合には嚴重な管理のもとに重症化を阻止する必要がある。また、多嚢胞状変化を伴う症例においていかに OHSS 発生を予防するかが今後の課題である。

#### 参考文献

- 1) 原田 省、寺川直樹「OHSS の発生原因とその管理」日産婦誌 1998, 50, N-135-N-138
- 2) 生殖・内分泌委員会報告 委員長 広井正彦, 「不妊治療における卵巢過剰刺激症候群の発生頻度・対応及び転帰について」日産婦誌 1996, 48, 857-861
- 3) 生殖・内分泌委員会報告 委員長 杉本 修, 「本邦婦人における多嚢胞卵巢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

表1 OHSSの重症度分類（日母分類）

	軽症	中等症	重症	最重症
卵巣腫大	<6~8cm	6or8~12cm	>12cm	
腹水	-	少量~中等量	多量	非常に多量
胸水	-	-	-~+	-~+
ヘマトクリット	軽度上昇	40~45%	>45%	>55%
白血球数	正常	軽度増加	>15000	≥25000
血清クレアチニン	正常	正常	1.0~1.5 mg/dl	≥1.6 mg/dl
CCr	正常	正常	≥50ml/min	<50ml/min
尿量	正常	軽度減少	乏尿	高度乏尿
低蛋白血症	-	軽度	高度 肝機能障害 全身浮腫 呼吸不全	高度 腎不全 血栓塞栓症

表2 OHSSの重症度と発生頻度

OHSSの発生頻度 116周期/391周期 (29.7%)

重症度	周期数
軽症	62 (53.4%)
中等症	44 (37.9%)
重症	10 (8.6%)
最重症	0

表3 OHSSの発生と排卵誘発成績

OHSS	年齢(歳)	hMG (単位)	E2(pg/ml)	穿刺卵胞数(個)	採卵数(個)
なし	35.5	2399	1646	8.0	5.6
あり	33.6	2143	3091	17.2	11.4

表4 OHSS発生における卵巣の多嚢胞状変化と排卵誘発成績

	周期数	年齢(歳)	hMG (単位)	E2(pg/ml)	穿刺卵胞数	採取卵数
多嚢胞状変化なし						
OHSSなし	247	35.9	2500	1524	7.0	5.0
OHSSあり	59	34.7	2384	2447	11.1	8.1
多嚢胞状変化あり						
OHSSなし	28	32.0	1545	2756	17.0	10.9
OHSSあり	57	32.6	1894	3758	23.5	14.7

表5 卵巣の多嚢胞状変化とOHSSの重症度

多嚢胞状変化	なし		あり	
	症例数	妊娠数	症例数	妊娠数
軽症	41 (69.5%)	0	24(42.1%)	3
中等症	16 (27.1%)	5	25(43.9%)	8
重症	2 (3.4%)	1	8 (14.0%)	4

表6 OHSSの重症度と妊娠成績

入院を要したOHSS症例 21周期/116周期 (18%)

重症度	入院例数	妊娠例数
軽症	(n=62) 3 (5%)	0
中等症	(n=44) 13 (30%)	8 (18%)
重症	(n=10) 5 (50%)	3 (30%)

表7 OHSS の治療と例数

安静のみ	5例
輸液	13例
アルブミン補給	5例
低用量ドーパミン療法	2例
浸透圧利尿剤	2例
腹水濾過濃縮再静注法	1例