

平成 10 11 年度厚生科学研究

「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安全性に関する研究

(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 (徳島大学医学部産科婦人科)

共同研究者 苛原 稔 (徳島大学医学部産科婦人科)

東 敬次郎 (徳島大学医学部産科婦人科)

松崎 利也 (徳島大学医学部産科婦人科)

牛越賢治郎 (徳島大学医学部産科婦人科)

### ． 2 年間の研究目的

近年の不妊治療におけるゴナドトロピンによる排卵誘発治療や生殖補助医療技術(ART)の普及の結果、治療成績は著しく向上した一方、これらの治療の安易な実施により、副作用として多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発生が増加している。特に 1980 年代の後半から、不妊治療の結果と思われる多胎妊娠が急増し、また重篤な OHSS の発生により稀ではあるが死亡例も報告されている。そのため、有効かつ安全な不妊治療法の改善が求められている。

日本産科婦人科学会は 1996 年に「多胎妊娠に関する見解」を公表し、多胎妊娠予防のため、体外受精胚移植では移植胚数を 3 個以内に、また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、生殖補助医療の安全性に関して一定の指針を示す目的から、平成 10 11 年度の 2 年間の本研究班の事業として、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法の臨床検討、および最近 3 年間の不妊治療による多胎妊娠発生の動向把握の 2 事業を設定し、研究を行った。

### ． ゴナドトロピン療法の投与法の工夫

#### ( 1 ) 研究目的

ゴナドトロピン療法は、FSH 作用の強いヒト閉経期尿性ゴナドトロピン ( 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（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、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）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、有効性を保ったまま副作用を防止するのに現在最も有用と考えられるFSH低用量維持投与法とFSH-GnRH律動投与法について検討した。

## （2）研究方法

### 1.FSH単独療法

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し続けた。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hCG3000単位を3回、黄体機能賦活のため投与した。

### 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。卵胞の成熟（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。

### 3.FSH-GnRH律動投与法

FSH-GnRH律動投与法（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-3I）を用いて2時間毎に20 $\mu$ g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。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hCG3000単位を3回、黄体機能賦活のため投与した。

#### 4.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（16症例24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）、FSH単独療法（20症例44周期）、FSH低用量療法（3症例4周期）を比較した。

##### （3）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低用量療法はより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2.0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%の周期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療法による妊娠例およびFSH低用量維持療法の妊娠例はすべて単胎妊娠であったが、FSH単独療法による妊娠例の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12.0%、FSH単独療法で38.6%と、FSH-GnRH療法は他の治療法に比較して発生率が有意に低率であり、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ですが、OHSSを完全には抑制できなかった。

###### 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。排卵率、妊娠率には有意差はなかった。治療日数は視床下部性と同様、FSH-GnRH療法とFSH単独療法の間には差はなかったが、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2.4個、FSH低用量療法4.3個とFSH単独療法6.3個に比べて少なく、かつFSH-GnRH療法はFSH低用量療法よりもさらに少数であった。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の発生率は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。

なお、FSH低用量維持療法では症例数が少なく、有意差を検定できないが、安全性についてもFSH-GnRH療法とFSH単独療法の間になるものと想像される。

#### (4) 考察

FSH-GnRH療法は、視床下部性排卵障害およびPCOS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、ポンプの装着は短い日数なので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ることは、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。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。

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。

### 3. 3胎以上の妊娠の全国調査(中間報告)

#### (1) 研究目的

すでに本研究班では、1994年～1996年の3年間の不妊治療による多胎妊娠発

生の状況に関して全国調査を行い、有益な結果を得ているが、さらに最近 3 年間で不妊治療の発展とそれを巡る環境の変化が考えられる。

そこで今回、全国の不妊治療の中心的な医療機関を対象に、1997 年 1999 年の 3 年間の不妊治療に基づく多胎妊娠発生の状況とその結果を把握し、3 年前の調査結果と比較しながら、今後のわが国での不妊治療の方向性を検討する資料とすること、および現在検討されている減数手術に関して、わが国の現状とその転帰を知る目的で、再度全国調査を行った。

なお、今回の報告は中間集計であり、最終的な分析は別途報告する。

## ( 2 ) 対象と方法

### 1. 全国アンケート調査の概要

日本産科婦人科学会の「体外受精・胚移植、および G I F T の臨床実施に関する登録」に登録されている施設を中心に、全国の主な不妊治療施設 494 施設に対しアンケート調査を行った。

調査対象は、平成 9 年 1 月 1 日から平成 11 年 12 月 31 日の 3 年間に、対象施設で成立した、自然妊娠を含む 3 胎以上の妊娠症例とした。

各症例毎に、背景、妊娠に至った治療法と胎数、および 判明する範囲での妊娠経過、および 出生児について、回答を依頼した。

なお、平成 12 年 1 月 10 日から 2 月 10 日までの 1 カ月間を調査実施期間とした。

### 2. 検討方法

今回の全国調査結果を集計、検討するとともに、1994 年から 1996 年の 3 年間の症例について調査した厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」の結果と比較し、最近の動向を分析した。

## ( 3 ) 調査結果

1 ) アンケート調査の回答施設は 297 施設で、回答率は 60.1%であった。

2 ) 3 胎以上の超双胎の発生数の最近 3 年間の推移については、1997 年 217 例、1998 年、246 例、1999 年 219 例で 3 年間の合計は 682 例であった ( 図 1 )。4 胎以上に限ると 1997 年 28 例、1998 年 29 例、1999 年 24 例で、3 年間の合計は 81 例であった。前 3 年間の発生件数と比較すると、3 胎以上の発生は近年若干増加している可能性があるが、4 胎以上の発生は増加していないと推測される ( 図 2 )。

3 ) 3 胎以上の妊娠の発生原因を最近 3 年間の合計で検討したところ ( 図 3 )、

体外受精によるものが73.2%、排卵誘発によるものが22.1%、自然が4.3%であった。4胎以上に限ると、体外受精によるものが54.3%、排卵誘発によるものが44.4%であった。このように3胎以上の大部分(98.7%)が不妊治療により発生しており、特に約3/4は体外受精によって発生していることが解った。

- 4) 3胎以上の多胎の胎数を発生原因別に検討したところ、4胎以上の割合は排卵誘発によるものは、前3年間では15.1%に対し、最近3年間は19.3%と、大きな変化がなかったのに対し、体外受精によるものは、前3年間の13.7%に対し、最近3年間では8.1%と減少していた(図4)。このことは、主に体外受精による4胎以上の発生の割合が減少しているためと推定される。
- 5) 3胎以上の多胎に対する減数手術の施行率は、年々上昇傾向にある(図5)。3年間の合計では前3年間で21.7%であったのに対し、最近3年間は33.4%と増加している。減数手術の施行率が上昇しているのは、4胎以上に限っても同様の結果であったが、最近3年間の増加率は横這いである。(図6)。
- 6) 減数手術の現状としては、3胎では29.6%、4胎以上では64.2%が減数手術を受けており、主に2胎を目指して減数が行われることがわかった(図7)。

#### (4) 考 察

厚生省の統計による出生率から見ると、最近の3年間は双胎は着実に増加しているが、3胎以上の超多胎児の出生率は1994年以後横這いである。そこで今回の中間集計結果を見ると、体外受精による多胎のうち、3胎以上の多胎妊娠の発生数は若干増加しているが、4胎以上の割合は明らかに減少している。このことは、日本産科婦人科学会の見解に従った治療を行っている施設が多く、最近では移植胚数が減少していることが推測され、見解の公表が一定の成果を得たものと推定される。

一方、一般の排卵誘発法で相変わらず一定の割合で多胎妊娠が発生しており、一般の排卵誘発法では多胎の発生を予防できていないと考えられる。

減数手術の施行率は、着実に増加し、特に4胎以上では高率である。結果として双胎にする方向にある。

今後は、生殖補助医療で着床率を上げる方法を検討し、移植胚数をさらに減少させることにより、3胎以上の超多胎妊娠の発生を激減させることが可能と

なると考えられる。また、一般の排卵誘発法では、ゴナドトロピン療法の投与方法の工夫により、多胎の発生を減少させる努力が必要である。

3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術は、現実的には施行されるケースが増加している。しかし対象の選択、母児の身体的、心理的問題に関する検討も十分ではなく、また倫理的問題もあり、社会的なコンセンサスは得られていない。本手術の是非等についても早急に一定の方向性を示す必要があると思われる。

#### ．2年間の研究から考えられる不妊治療の安全性に関する指針

ゴナドトロピンによる排卵誘発治療では単一排卵を目指すことが副作用の予防に重要である。そのために、積極的にゴナドトロピン療法の投与方法の工夫を行う必要がある。少量のFSHを長期間投与するFSH低用量維持療法は、治療日数が長くなる欠点はあるが、比較的lowリスク症例で有効である。FSH-GnRHパルス療法は、lowリスクのみならず高リスクであるPCOSにおいても、OHSSの発生を軽減し、多胎妊娠を予防できることが示されている。症例に合わせた治療法の選択が重要である。

一方、ARTでは移植胚数を3個以内とすることが必要であり、今後は移植胚あたりの妊娠率を向上させ、移植胚数をさらに1-2個に減らす努力をすべきである。最大限の努力を行ったうえで発生した多胎には、医学的見地から減数(胎)術も選択肢のひとつになりうると思われる。

一定の不妊治療成績を得るに至った現在、副作用を顧みず妊娠率の向上のみを追求する姿勢はすでに許容されない時代に至っており、今後の不妊治療は安全性を重視した方向を目指すべきと思われる。

表 1 視床下部性排卵障害患者における FSH 単独療法、FSH 低用量維持療法  
および FSH-GnRH 療法の臨床成績の比較

	FSH 単独療法	FSH 低用量療法	FSH-GnRH 療法
症例数 (周期数)	24 (44)	16 (25)	20 (43)
治療日数 (日)	7.3 ± 1.4	11.1 ± 2.1 *	7.4 ± 2.4
平均発育卵胞数 (個)	3.9 ± 1.4	2.0 ± 1.5 *	1.3 ± 2.4 *
周期別排卵率 (%)	88.6	80.0	88.3
周期別妊娠率 (%)	18.2	20.0	11.6
多胎率 (%)	12.5 *	0 *	0 *
OHSS 発生率 (%)	38.6 *	12.0 *	0 *

\* p < 001 (FSH 単独療法に対して)

表 2 PCOS 患者における FSH-GnRH 療法、FSH 低用量維持療法および FSH  
単独療法の臨床成績の比較

治療法	FSH 単独療法	FSH 低用量療法	FSH-GnRH 療法
症例数 (周期数)	20 (44)	3 (4)	23 (67)
治療日数 (日)	7.5 ± 1.3	10.5 ± 2.5	7.5 ± 1.1
平均発育卵胞数 (個)	6.3 ± 3.8 *	4.3 ± 2.8	2.4 ± 1.5 *
周期別排卵率 (%)	88.6	80.0	91.0
周期別妊娠率 (%)	29.5	25.0	20.9
多胎率 (%)	0 *	0	30.3 *
OHSS 発生率 (%)	43.2 *	25.0	13.4 *

\* p < 001 (FSH 単独療法に対して)



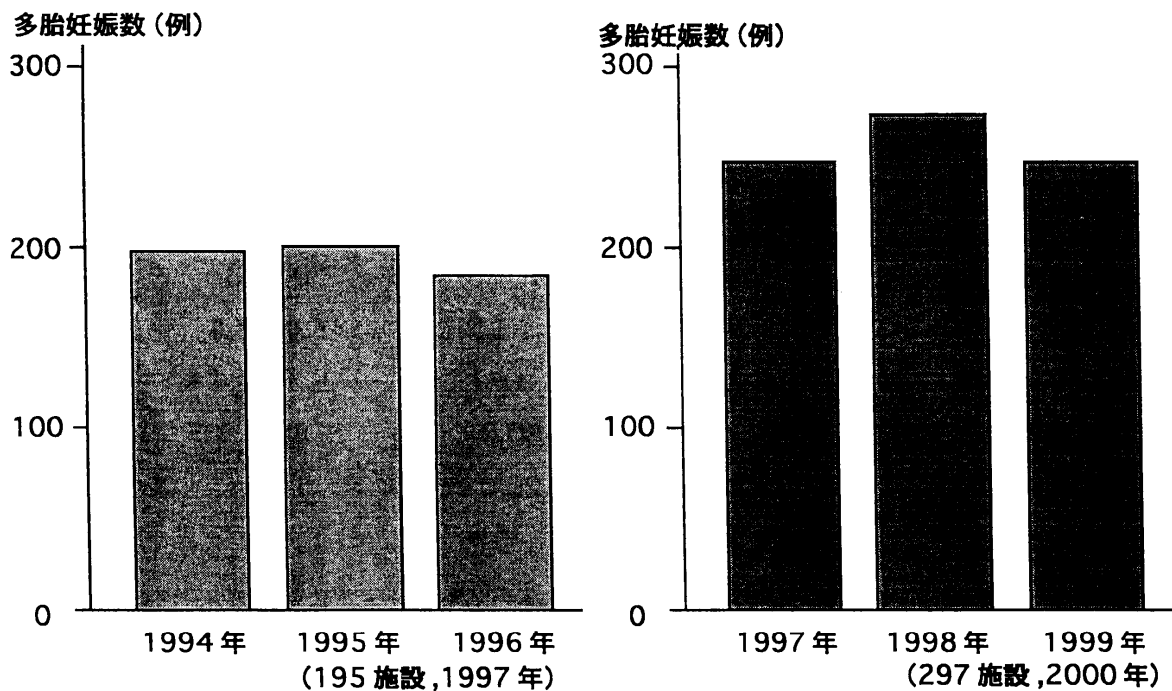


図1 年度別の3胎以上の多胎妊娠の発生数の変化

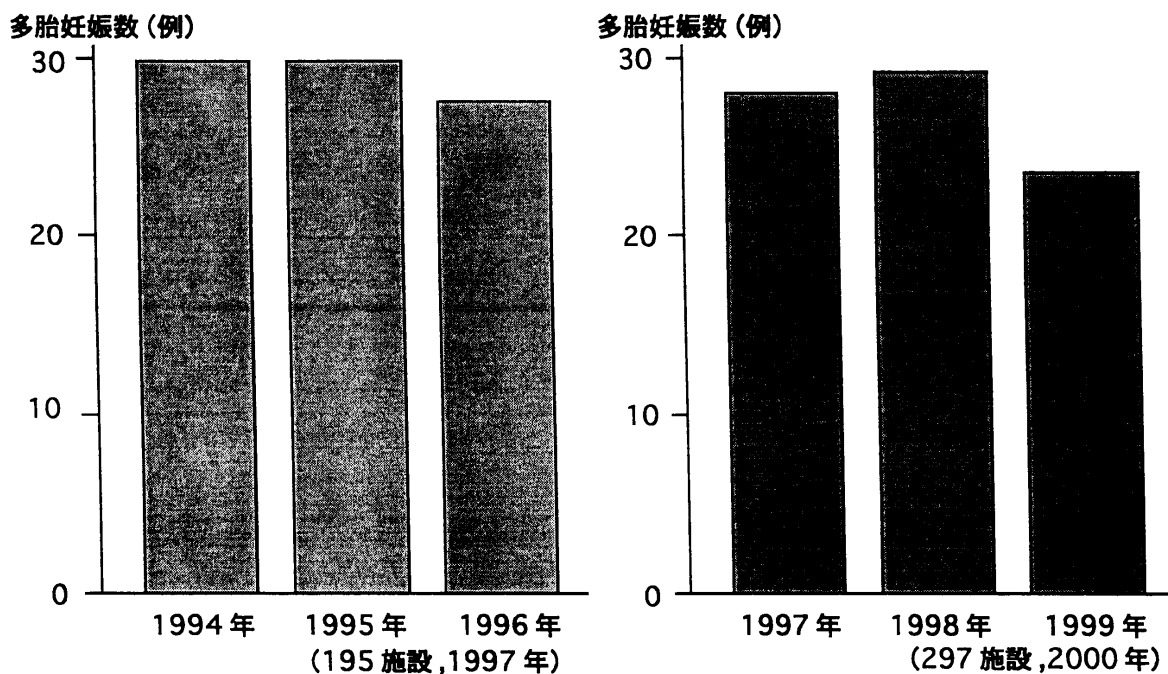


図2 年度別の4胎以上の妊娠の発生数の変化

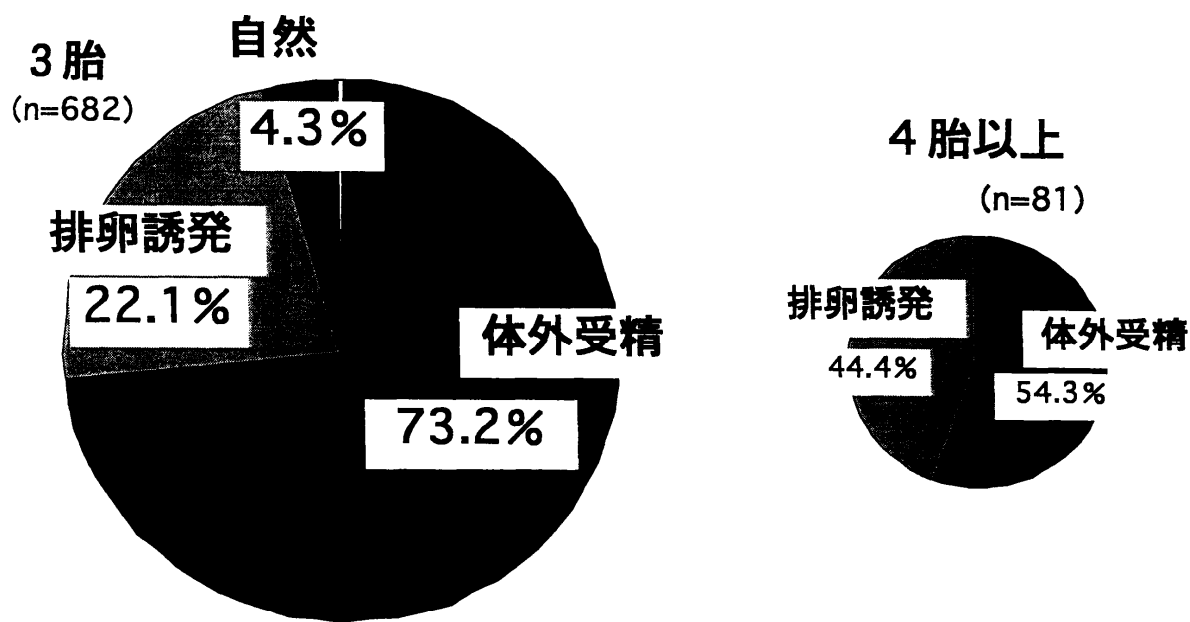
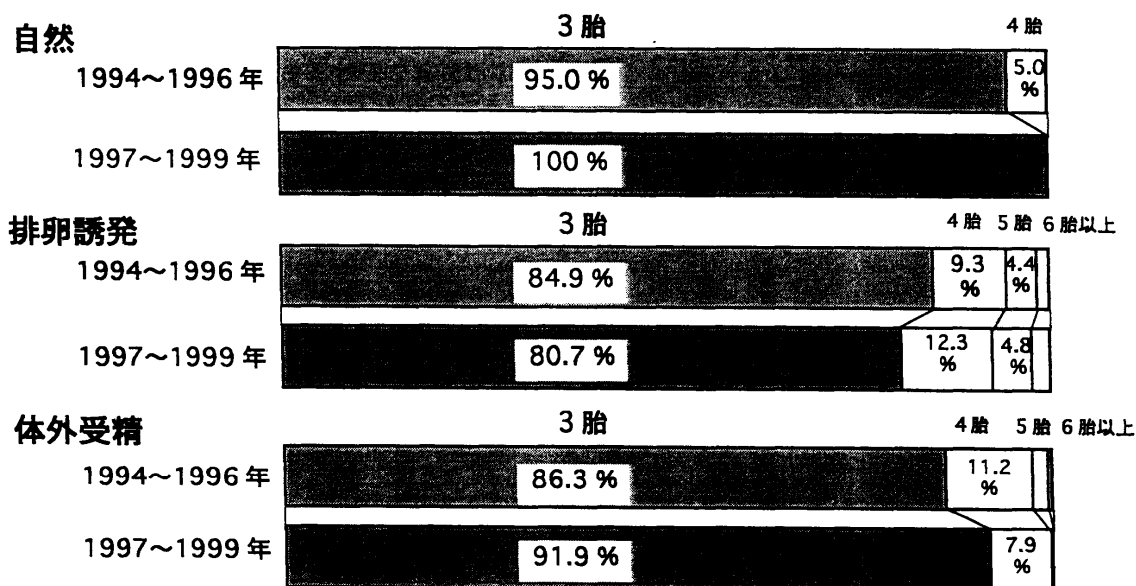


図3 3胎および4胎以上の妊娠の原因



1994~1996年: 195施設, 1997年調査      1997~1999年: 297施設, 2000年調査

図4 原因別に見た3胎以上の胎数の割合

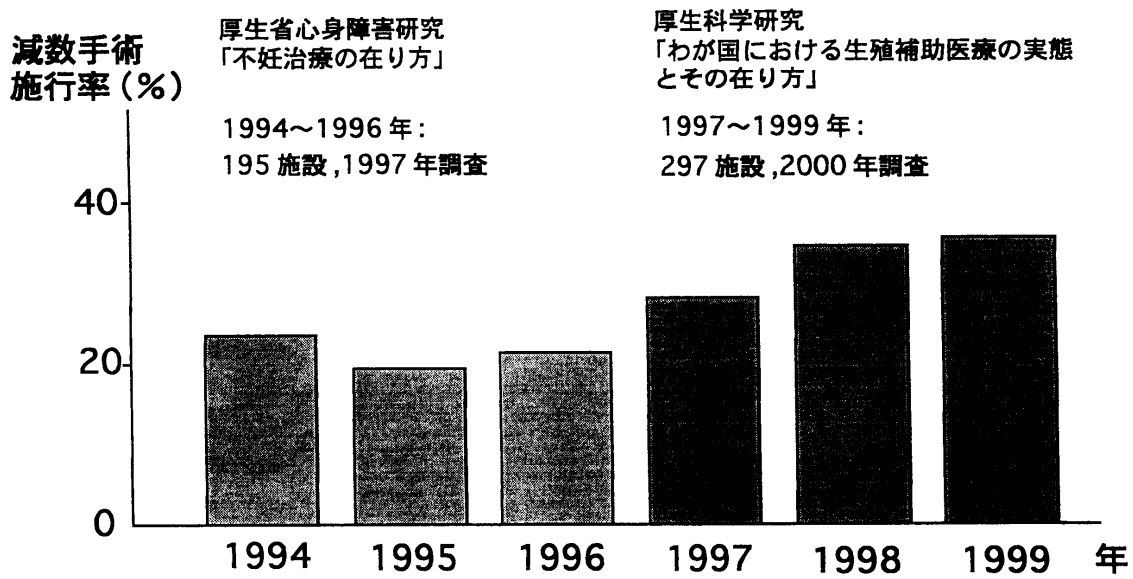


図5 3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率の推移

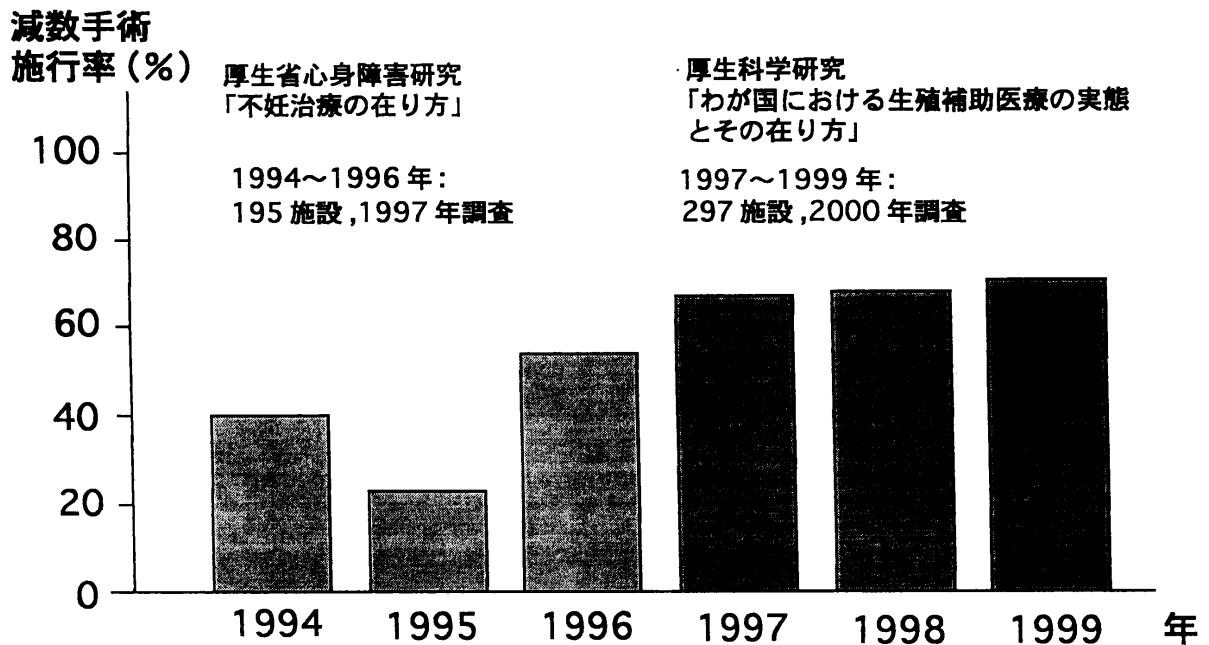


図6 4胎以上の妊娠に対する減数手術施行率の推移

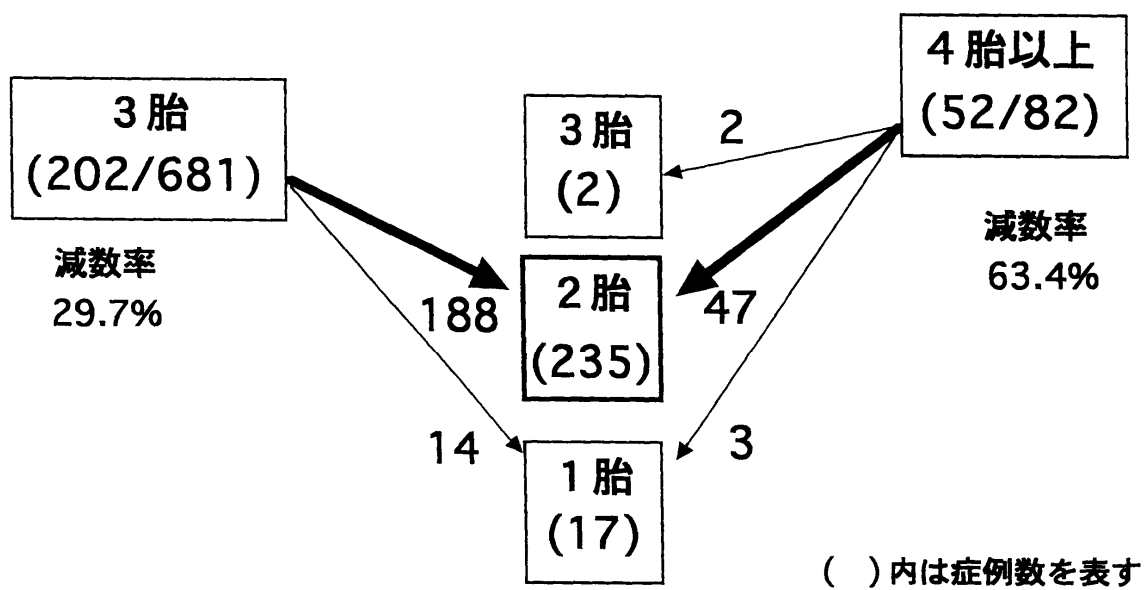


図7 減数手術実施の現状