

平成 11 年度厚生科学研究（厚生科学特別研究事業）

総合研究報告書

「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」
生殖補助医療における OHSS の発生と予防に関する研究
（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 寺川直樹 鳥取大学医学部産科婦人科学 教授
原田 省 鳥取大学医学部産科婦人科学 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(Assisted reproductive technology, ART)のための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。平成 10 年度は、ART における OHSS の発生頻度とその対応に関する研究を行った。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 例、392 周期を対象とすると、OHSS の発生は 116 周期にみられ、その頻度は 29.7%であった。重症度の内訳は、軽症が 62 例で 53.4%、中等症が 44 例で 37.9%、重症が 10 例で 8.6%であり、最重症例はなかった。入院を要したのは 21 周期(5.4%)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、多嚢胞状変化のある症例では hMG 製剤の使用量が少なかつたにもかかわらず、OHSS 発生率は 67.1%(57/85)となり、多嚢胞状変化のないものの 19.9%(59/296)に比して有意に高かつた。

平成 11 年度は ART における OHSS の予防について文献的考察を行うとともに、Coasting 法の有用性について検討した。OHSS で入院既往のある多嚢胞卵巣を呈する患者 5 例を対象とした。Coasting 法は、発育卵胞の 30%が 15mm を超えた段階で hMG の投与を中止し、その後は経日的に血中 E2 濃度を測定し、3000pg/ml 以下に低下した時点で hCG を投与する方法である。以前に OHSS を発症した周期と Coasting 周期とを比較すると、hCG 投与日の血中 E2 濃度は Coasting 周期で著明に低下しており、発育卵胞数には差はみられなかつたものの採卵数が Coasting 周期で減少した。Coasting 周期では、すべての症例で卵巣腫大は軽減され、腹水量は少なく、重症 OHSS 発症例はみられなかつた。

OHSS の既往と多嚢胞卵巣を有するようなハイリスク患者に対して、Coasting 法は重症 OHSS の発生予防に有用と考えられた。

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)の著しい進歩に伴ない、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、血栓症などを惹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。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があるが、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)。したがって、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。さらに、ARTにおけるOHSSの予防について文献的考察を行うとともに、Coasting法の有用性について検討した。

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。Coasting法の有用性については、既往のIVF-ET治療に際して重症OHSSを発症し、入院加療を要した卵巢に多嚢胞状変化を有する5症例を対象とした。

2) IVF-ET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E2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事とした。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 E2 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（輸液、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。

4) Coasting 法

多数の卵胞が発育して OHSS の発生が予測される場合、発育卵胞の 30%が 15mm を越えた段階でゴナドトロピン注射を中止する。GnRH agonist 投与は継続しながら、血中 E2 濃度を連日測定し、3000pg/ml 以下となった日に hCG を投与する。

C. 研究結果

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 E2 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 67.1%(57/85)となり、多嚢胞状変化のないものの 19.9%(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の入院を要した OHSS の発生率は 26.3%(15/57)であり、多嚢胞状変化のないものの 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）。

既往の IVF-ET 施行時の OHSS 周期と Coasting 周期において、Coasting に要した日数、hCG 投与日の血中 E2 濃度および採卵成績を比較検討した（表 8）。両周期間で hMG の使用量に差はなかった。Coasting に要した日数は 3-5 日であり、平均 3.5 日であった。hCG 投与日の血中 E2 濃度は、既往の OHSS 周期では 10000pg/ml 以上の周期が多かったが、Coasting 周期で 425-1843pg/ml と著明に低下した。両周期間において発育卵胞数には明らかな差を認めなかったが、Coasting 周期では 6-15 個と OHSS 周期に比して採取卵数は減少した。しかしながら、Coasting 周期において採取された卵の成熟度は良好であり、受精率が低下することはなかった。

OHSS 周期と Coasting 周期において OHSS の重症度を比較すると、卵巢の最大径は、Coasting 周期において小さかった（表 9）。OHSS 周期では骨盤腔を越えて多量に腹水が貯留する症例もあったが、Coasting 周期では

ダグラス窩に少量認めのみで、腹水量は著明に減少した。日母分類によって OHSS の重症度を診断し、軽快するまでの日数を比較すると、OHSS 周期では 4-25 日であったが Coasting 周期では 0-3 日と短縮された。

症例 2 で Coasting 周期に妊娠が成立した。前周期の黄体期中期より GnRHagonist を使用し、FSH/hMG 製剤により卵巣刺激を行った。多数の卵胞発育がみられ、血中 E2 が急激に上昇したため、ゴナドトロピン注射を中止して E2 濃度の下降を待った。3 日間の Coasting により E2 濃度が 3000pg/ml 以下となった日に hCG を投与し、採卵・胚移植を行った。胚移植後も卵巣径の増大はみられず、妊娠経過は順調であり、妊娠 39 週で 3230g の女児を経膈分娩した (図 1)。

D. 考察

IVF-ET など ART の進歩・発展によって排卵誘発剤の使用は増加してきた。これに伴い、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、ART 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、IVF-ET 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 ART の排卵誘発において 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% とほぼ同程度の発生率であった(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、卵巣径は 12cm 以上であったが腹水は少量であり、これらの症例は外来通院によって厳重に管理した。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。

卵巣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 E2 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巣では、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 (67.1%)、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 の発生頻度 70.2% と同程度であった(3)。

ART を実施するためには多数個の卵採取を目的とすることから、OHSS の発生は避けられない。IVF-ET のために排卵誘発を行った際の OHSS 発生率は高率であり、特に、卵巣に多嚢胞状変化を有するものでは OHSS の発生が有意に高くなることも明らかとなった。そこで、ART における OHSS の予防について文献的考察を行うとともに、Coasting 法の有用性について検討した。これまでに報告されている OHSS の予防法を表 10 に挙げた。このうち、Coasting 法、全胚凍結、プロゲステロンによる黄体期補充が実地臨床では多用されている。予防的アルブミン投与と卵胞減数術の有

用性については未だコンセンサスは得られていない。

1995年、Sherらは卵胞数が30個以上であり血中E2濃度が6000pg/ml以上となった51例に対してCoasting法を用いてIVF-ETを行ったところ、重症のOHSSは1例も発生せず、妊娠率も41%と良好であったと報告した(4)。その後の報告でも、本法によって妊娠率は良好に保たれ、重症OHSSの発生はほとんど抑えられている(表11)。本研究においても、OHSSの既往や多嚢胞卵巣などOHSS発症のリスクが極めて高い患者を対象としてCoasting法を行った結果、重症OHSSの発生を予防できたことは、本法の有用性を強く示唆するものである。Coasting法の欠点としては、血中ホルモン測定を連日行う必要がある、卵丘が小さいため卵子の同定が困難である、卵採取率が低い等が挙げられる。

E. 結論

ART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巣の多嚢胞状変化が挙げられた。OHSSについては、その発生予防が重要であり、いったん発生した場合には厳重な管理のもとに重症化を阻止する必要がある。OHSSの既往と多嚢胞卵巣を有する患者に対して、Coasting法は重症OHSSの発生予防に有用である。

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巣過剰刺激症候群

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

4) Sher G, Zouves C, Feinman M, Massarani G. "Prolonged coasting" : an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. Hum Reprod 1995;10:3107-9.

F. 研究発表

1. 論文発表

原田 省、寺川直樹. OHSSの発生原因とその管理. 日産婦誌 1998;50:N135-8.

Ito M, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Terakawa N. Cytokine levels in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome before and after the ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. J Assist Reprod Genet 2000;17:118-120.

2. 学会発表

永野順恵、江夏亜希子、伊藤雅之、津戸寿幸、光成匡博、吉田壮一、岩部富夫、谷川正浩、原田 省、寺川直樹 Coasting法による卵巣過剰刺激症候群の発生予防 第51回日本産婦人科学会学術講演会(1999, 4, 12).

表 1 OHSS の重症度分類 (日母分類)

	軽症	中等症	重症	最重症
卵巢腫大	< 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 ~ 1.5mg/dl	1.6mg/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

表 8 Coasting 周期戸 OHSS 周期の血中 E2 値および採卵成績

	Coasting に要した日数	hCG 投与日の血中 E2 値(pg/ml)		採取卵数/ 穿刺卵胞数(%)	
		OHSS	Coasting	OHSS	Coasting
症例 1	5	44000	425	32/46(70)	9/42(21)
症例 2	3	26000	1843	AIH	15/48(31)
症例 3	3	5990	1008	26/45(58)	12/20(60)
症例 4	3	16000	1137	4/8*(50)	6/17(35)
症例 5	4	22000	1800	15/21(71)	6/69(9)

* 骨盤内癒着により左卵巢は穿刺できなかった

表 9 OHSS 周期と Coasting 周期における重症度の比較

	卵巢径(cm)		腹水量		軽快までの日数	
	OHSS	Coasting	OHSS	Coasting	OHSS	Coasting
症例 1	11.3	10.0	+++	+	11	3
症例 2	10.3	8.6	++	+	9	2
症例 3	10.2	7.2	+++	+	5	0
症例 4	7.6	6.6	+	+	4	0
症例 5	17.3	9.3	++	+	25	3

表 10 ART における OHSS の予防法

1. Coasting 法
2. 胚の凍結
3. 予防的アルブミン投与
4. 黄体期補充法
5. 選択的卵胞減数術

表 11 Coasting に関する報告

	症例数		日数 (日)	採卵数 (個)	妊娠率 (%)	重症 OHSS
Sher et al (Hum Reprod 1995)	51	>29follicles >6000pg/ml	6.1	21	41	0
Benadiv et al (Fertil Steril 1997)	22	>3000pg/ml	1.9	15.0	45.4	0
Tortoriello et al (Fertil Steril 1998)	44	>3000pg/ml	3.1	12.7	57.1	0
Dhont et al (Fertil Steril 1998)	120	>2500pg/ml >20follicles	1.9	19.7	37.5	1
Waldenstrom et al (Hum Reprod 1999)	65	>25follicles	4.3	10	42	1
Fulker et al (Fertil Steril 1999)	93		5.3	10.8	36.5	0

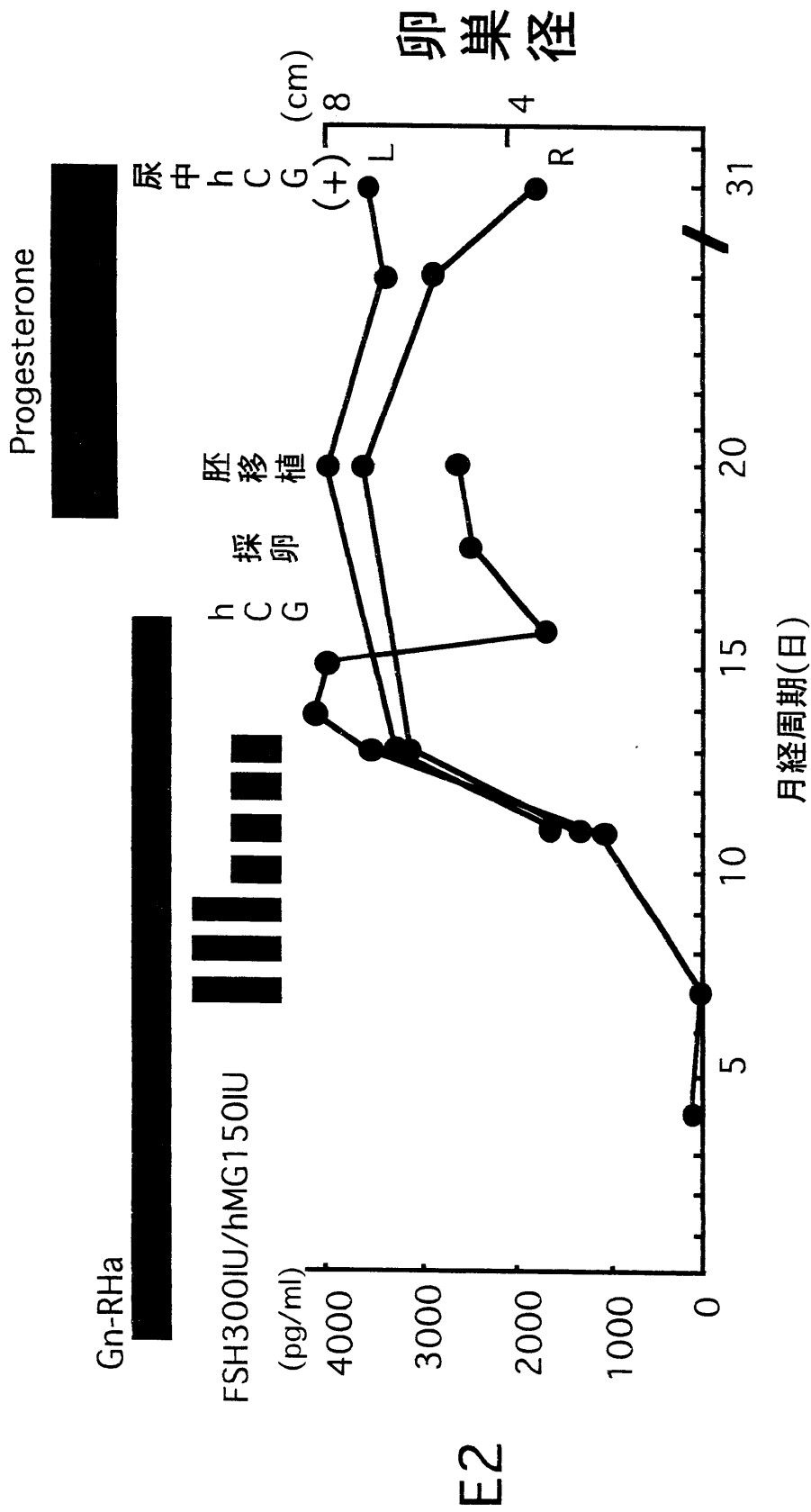


図1 Coasting法によるIVF-ET