

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

産婦人科の実際 (2007.05) 56巻5号:747～752.

【一般不妊検査・治療の再評価 臨床的意義と限界】 排卵誘発

堀川道晴、千石一雄

排卵誘発

堀川道晴* 千石一雄*

排卵誘発は不妊治療法として排卵障害例のみならず排卵周期を有する機能性不妊、子宮内膜症症例など多くの症例に汎用される。排卵誘発法はクロミフェン単独から hMG (FSH) 連日投与法まで多岐にわたるが、多胎妊娠・卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) などの副作用を極力防止し、不妊期間、年齢を考慮しながら漫然とした同一治療法の継続は避け、早期の人工授精の併用、体外受精などの ART 施行時期を失しないことへの留意も必要である。

はじめに

排卵誘発は排卵障害症例に対し排卵を誘起する ovulation induction と、排卵を有する症例に対し妊娠率向上を目的として過排卵を誘起する ovarian hyper stimulation に分けて考えるべきであろう。当然、前者は単一排卵が理想であり、後者の場合はある程度の複数卵胞の発育が必要とされる。いずれにしても排卵誘発に求められるのは多胎妊娠・卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) などの副作用を極力防止し、かつ良好な妊娠率の維持、低コスト・低侵襲、そして簡易性である。近年、排卵誘発は不妊治療法として排卵障害例のみならず排卵周期を有する機能性不妊、子宮内膜症症例など多くの症例に汎用されるに至っており、当科においても一般不妊治療による妊娠例の 47.5% が排卵誘発治療により妊娠に至っている。しかし、それに伴い、従来より排卵誘発法の副作用として知られている多胎妊娠、卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) の発生頻度の

増加が指摘され、多胎妊娠・OHSS を予防するための排卵誘発法の工夫が種々報告されている。しかし、その煩雑さゆえに一般臨床では応用が困難な方法も多く、また、現在のところ多胎妊娠、重篤な OHSS を完全に回避する方法はない。また実際に排卵誘発を開始したとして、一つの治療法を何周期まで施行すべきか、また、どの時点でステップアップしていくべきかに関しては確かなデータが少なく臨床の場で迷うことも多い。

本稿では一般不妊治療としての排卵誘発法の実際、多胎妊娠・OHSS の発生率の低減化に関する当教室の取り組みと、その成績と有用性に関し当科の成績から概説する。

1. 排卵誘発法の実際

排卵誘発法はクロミフェン単独から hMG (FSH) 連日投与法まで多岐にわたるが、簡易かつ副作用の少ない方法、また、より経済的方法から準じステップアップしていくのが一般的な方法と考えられ、当科ではクロミフェン療法をまず試み、続いてクロミフェンと hMG を隔日に投与するクロミフェン-hMG 療法、妊娠に

* Michiharu HORIKAWA, Kazuo SENGOKU
旭川医科大学産婦人科学教室
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1

至らなければ hMG 連日投与法を行うことを原則としている。

II. クロミフェン療法

クエン酸クロミフェン (クロミッド®) はトリフェニールエチレン誘導体であり、非ステロイド系の弱いエストロゲン作用を示す。間脳におけるエストロゲンレセプタに内因性エストロゲンと競合的に結合することによりエストロゲンアンタゴニストとしてネガティブフィードバック機構を抑制し、視床下部での GnRH の分泌を増加させ、下垂体からの LH, FSH の分泌を促進させる。クロミフェンの半減期は 5~7 日であり、投与終了後も下垂体への作用は持続し、上昇した FSH は卵胞発育を促進させる。卵胞発育の結果として血中エストロゲンを上昇させ、LH サージ、排卵を引き起こす。その適応症は視床下部性無月経であり第 1 度無月経、無排卵周期症、黄体機能不全である。

クロミフェンは月経 3~5 日目より 1 日 1~3 錠を 5 日間投与する。クロミフェン投与により月経 14~16 日目に排卵するようになり、また、short luteal phase を有する黄体機能不全を改善させる。クロミフェンの抗エストロゲン作用による副作用としてはエストロゲンの positive feedback の遅れによる LH サージの遅れ、子宮頸管粘液の減少、子宮内膜の菲薄化がある。特に頸管粘液の減少が顕著な場合や子宮内膜の厚さが 8 mm 未満の場合は月経 10 日目よりエストラダーム等のエストロゲン製剤を使用し改善を試みるが変化がみられない場合にはシクロフェニル (セキソビット®) 療法、ゴナドトロピン療法に切り替えることが必要である。また、クロミフェン周期で黄体化未破裂卵胞 (luteinized unruptured follicles; LUF) が認められることがあり次周期の卵胞期に超音波検査にて 2.5 cm 以上の嚢胞を認めた場合には排卵誘発を中止し、休薬をすることが大切である。

III. ゴナドトロピン療法

クロミフェンが無効であった第 1 度無月経と無排卵周期症および第 2 度無月経に対してクロミフェン-hMG 法、hMG 連日投与法が選択される。クロミフェン-hMG 法はクロミフェンを月経 3~5 日目より 1 日 1~3 錠を 5 日間投与を開始し、クロミフェン投与日より hMG (FSH) 150 IU を最大卵胞径が 18 mm に至るまで隔日投与する。卵胞が成熟した時点で hCG を 5,000 単位筋注して排卵を誘発する。その後、黄体を刺激しプロゲステロン、エストロゲンの産生、分泌を促す黄体期賦活を目的として高温 2~3 日目より hCG 製剤 3,000~5,000 単位を隔日 3~4 回筋注投与を行う。

hCG 投与が不可能な場合には直接不足しているプロゲステロンを補充する目的で黄体ホルモン補充療法が選択されるが、天然型のプロゲステロンは注射剤と陸坐薬しかなく、わが国では陸坐薬も未認可である。経口剤では天然型に近いジドロゲステロン (デュファストン) か酢酸クロルマジノン (ルトラール) を用い、アンドロゲン活性を有する薬剤は避ける。hMG 連日投与法は月経 3~5 日目より 150 IU/日連日投与し、最大卵胞径が 18 mm に至った時点で hCG を 5,000 単位筋注して排卵を誘発する。

IV. 排卵誘発による多胎妊娠および OHSS 発生頻度

当教室における各種排卵誘発法別の多胎妊娠発生頻度は、クロミフェン療法では、2.5%、クロミフェン-hMG 療法では 3.4% また、hMG 連日投与法ならびに GnRH アゴニスト併用 hMG 法では各々 24.6%、15.8% であり、両者を併せた多胎発生率は 22.5% で、双胎が 80% を占めるが、hMG 療法では三胎および四胎妊娠が認められた。本邦における多数例の検討では、クロミフェンの多胎発生頻度は 4.5% で、そのうちの 96% は双胎で、四胎以上の多胎は認められないと報告されている。hMG 療法の多胎発生率

は25~40%とする報告が多く、本邦における多施設の検討では平野ら¹⁾は23.5%、倉智ら²⁾は20.5%の多胎発生率を報告している。1995年の日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会の報告³⁾では、hMG療法による716例の妊娠例のうち123例(17.2%)に多胎が認められ、胎児数別の内訳では双胎102例(82.9%)、三胎8例(17.2%)、四胎3例(2.1%)と報告している。以上より、hMGによる排卵誘発治療では20%程度で多胎が発生し、三胎以上の妊娠例がそのうちの20%と高率に発生し得るものと考えられる。

また、当教室におけるOHSS発生率はクロミフェンで2.5%、CC-hMG 11.9%、hMG療法は30.0%を示した。

V. 多胎妊娠およびOHSS発症に関与する因子

多胎妊娠およびOHSSの発症のリスクファクターとして従来より、年齢、hMG投与量、血中E2値、発育卵胞数、不妊因子が挙げられ、年齢が若く、多嚢胞性卵巣(PCO)に代表される排卵障害を有する症例がハイリスク群とされている。

当科における検討では、若年齢ならびに発育卵胞数、特に10~14mmの中・小卵胞数が多胎妊娠発生に関与しており、不妊期間、hMG投与量、血中E2値は関与しない結果が得られている。特に、31歳以下の群、発育卵胞数7個以上、および排卵障害を有する症例では多胎妊娠が高率に認められた。

しかし、超音波断層法を用いた卵胞のモニタリングによる多胎妊娠発生の予知に関しては相反する報告が認められる。Navotら⁴⁾は18mm以上の卵胞数と多胎発生には相関は認められないが、15~18mmの中卵胞数が多い場合多胎妊娠が増加すると報告している。一方、Ben-Nunら⁵⁾は卵胞を大きさにより4群に分類し各々の卵胞数と胎児数との相関を検討した結果、いずれの大きさにおいても、卵胞数と胎児数には相関が認められないと述べている。

いずれにしても、排卵障害を有する例、若年者、発育卵胞数が多い場合は多胎妊娠、OHSS発生のハイリスク群と考えられ、十分な注意が必要であろう。

VI. 多胎妊娠防止を目的とした低容量ゴナドトロピン療法(ステップアップ法)

卵胞発育に必要な最低FSH濃度(FSH閾値)を一定時間超える(FSH window)ことを目標に設定された方法である。生理的な排卵周期では血中FSH値は卵胞発育初期に高値を示し、後期になるとインヒビン等の影響によりFSH値が低下するといわれており、後期にFSH濃度が高くなる傾向があるstep up法は生理的内分泌動態と相反するものであるが、一定量法、step down法に比べてFSH閾値のコントロールがより容易であり利用しやすいものと考えている。

図1にstep up法のプロトコルを示す。月経または消退出血3日目よりFSH製剤(フェルティノームP)を75IU/日を7日間連日投与し超音波診断による卵胞発育のモニタリングを行う。12mm以上の卵胞発育が認められない場合、7日ごとに37.5~70IUずつ増量する。主席卵胞が12mm以上になった場合はそのFSHの量を維持し、主席卵胞が17mm以上になり、血中エストラジオール値が250pg/ml以上になった時点でhCGを5,000IU投与する。ゴナドトロピン療法では黄体機能不全になりやすいため、黄体維持療法としてhCG 3,000IUを3日後と6日ごとに投与するが、OHSSの発症が予想される場合には追加のhCGの投与を行わずにプロゲステロン製剤(ルトラール4錠/日またはデュファストン3錠/日)を最初のhCG投与の2日後より10日間投与する。発育卵胞数が4個以上の場合、血中エストラジオール値が1,000pg/ml以上の場合にはOHSS発症を回避するためhCG投与を控えるべきである。

われわれの施設での成績を示す(表1)。FSH 150IU/日からスタートする一定量法に比

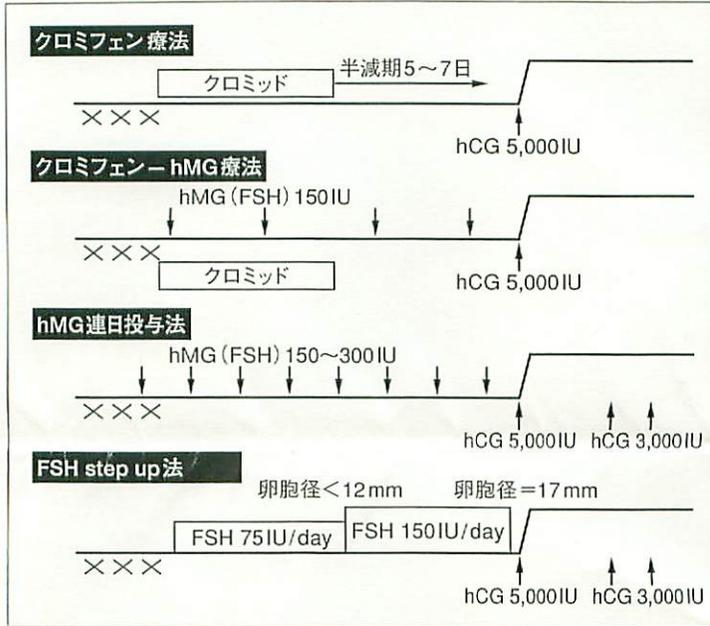


図1 排卵誘発法の実際

表1 Step up法による成績

	一定量法	step up法	<i>p-value</i>
FSH 投与期間 (日)	8.4 ± 2.1	11.0 ± 2.6	<0.01
FSH 総投与量 (IU)	1381.2 ± 505	932.8 ± 421	<0.01
発育卵胞数			
>15 mm	4.3 ± 3.2	2.2 ± 1.0	<0.05
10~14 mm	3.3 ± 3.0	1.9 ± 2.7	<0.05
内膜厚 (mm)	9.9 ± 2.6	9.8 ± 2.2	NS
エストラジオール値 (pg/ml)	1258.6 ± 1003	533.5 ± 525	<0.001
Premature LH surge (%)	14.6	12.2	NS
妊娠率 (%)	14.6	14.3	NS
多胎率 (%)	28.6	14.3	NS
OHSS 周期数 (%)	27.1	8.3	<0.01
Mild OHSS	10.4	8.3	NS
Moderate OHSS	16.7	0	<0.01

(旭川医科大学産婦人科)

べて投与期間は有意に延長するが妊娠率には差はなく卵子の質の低下はないものと考えられる。過剰の卵胞発育を抑え、エストラジオール値の低下、OHSSの発症率、特に入院を必要とする重症度のOHSSの発症が抑えられた。

VII. 原因不明不妊に対する排卵誘発治療

原因不明不妊は不妊症例の10~20%を占めるとされ、現在の不妊検査では評価できない潜在的な卵胞発育障害、精子障害など種々の因子が包含されている可能性がある。現在のところ timing 法でも妊娠に至らない症例、特に不

妊期間が3年以上、母体の年齢が35歳以上、既往に妊娠歴のない症例では妊娠予後が悪いとされており、排卵誘発および排卵誘発と人工授精(IUI)の併用療法が推奨されている。実際に、排卵誘発または排卵誘発とIUIの併用療法では、対照群に比し2~5倍の妊娠率が報告されており、その有用性が示されている。

クロミッド療法の有用性についてはHughesらによるコクレーンレビューが有名であり、原因不明の不妊症女性を対象として、自然周期またはプラセボをコントロールとして6件のRCTを抽出しており、クロミフェンはコントロールに比べて、1周期当たりの妊娠率を有意に増加させることが示されている(OR 2.5, 95%CI, 1.35~2.7)⁶⁾。排卵誘発および人工授精の併用による潜在的な卵胞発育・排卵障害の是正、また、受精の場における複数の卵子および多数の精子の存在が妊娠率の向上に寄与するものと考えられる。

排卵誘発法もクロミフェン単独からhMG(FSH)連日投与方法まで多岐にわたるが、簡易かつ副作用の少ない方法、また、より経済的方法から準ジステップアップしていくのが一般的な方法と考えられ、当教室ではクロミフェン療法をまず試み、続いてクロミフェンとhMGを隔日に投与するクロミフェン-hMG療法、妊娠に至らなければhMG連日投与方法を行うことを原則としている。しかし、実際には、一つの治療法を何周期まで施行すべきか、また、どの時点でステップアップしていくべきかに関しては確かなデータが少なく臨床の場で迷うことも多い。

図2にわれわれのクロミフェン投与6周期まで、クロミフェン-hMG療法、hMG連日投与方法5周期までに妊娠に至った症例の累積妊娠率を示す。クロミフェン投与4周期までの累積妊娠率は順調に増加を示すが、その後は大きな上昇は認められない。この結果からクロミフェン投与は4周期までが妥当であると考えている。KoustaらはWHO分類Ⅱ度の無月経の患者113症例に対しクロミフェン療法を12周期ま

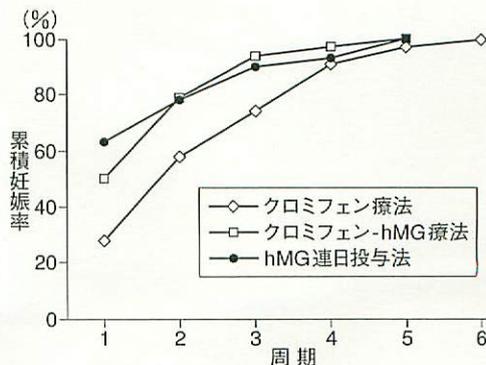


図2 累積妊娠率

で行ったところ、各周期における妊娠率は11%となり、全妊娠症例のうち71%は最初の3周期以内に成立した⁷⁾。累積妊娠率について調べたところ6周期目では51.4%であり、6周期以上では56.6%であった。クロミフェン-hMG療法では投与3周期までの累積妊娠率は上昇を認めるが、その後の上昇率は緩徐である。hMG連日投与方法でも同様に1周期目の妊娠率が高く、3周期目まで累積妊娠率は上昇を示すが、その後の妊娠率は極めて低値であった。この結果より、クロミフェン-hMG、hMG連日投与方法は3周期までを一つの目安とすべきであると考えている。このような治療法によっても妊娠に至らず、すべての治療を受けるとすれば治療周期が10カ月となり、休薬期間を考えれば1年以上経過することとなる。

このように、累積妊娠率、治療に要する期間を考慮すれば、排卵誘発治療周期は最大限この程度が妥当なところではないかと考えられる。また人工授精の有用性についてはDuranら⁸⁾によるシステマティックレビューによると自然周期における人工授精はタイミング法に対するオッズ比は2.7と高く、排卵誘発周期におけるオッズ比も1.8と人工授精の有用性を認めており、受精の場における多数の精子の存在が妊娠率の向上に寄与するものと考えられ、早期に併用することを勧めるべきである。

VIII. どの時点で ART に移行すべきか?

Aboulghar らは原因不明不妊症の 594 例のカップルに対し以下の実験を行った⁹⁾。全症例に対しまず 3 周期まで COH/IUI を行い、妊娠が成立しなかった 222 例のうち、91 例はさらに 3 周期まで COH/IUI を実施し、131 例は 1 周期の ART を施行した。最初の 3 周期のうちには 182 例が妊娠し、周期当たりの妊娠率は 16.4%、累積妊娠率は 39.2%であった。さらに 3 周期の COH/IUI を追加することにより周期当たりの妊娠率は 5.6%と有意に妊娠率は低下し、累積妊娠率は 6 周期目で 48.5%にとどまった。一方 ART に移行した症例は周期当たりの妊娠率が 36.6%とさらに 3 周期まで COH/IUI を実施した群に比べ有意に高かったことより、3 周期まで COH/IUI を行い妊娠が成立しなかった場合、ART に移行すべきであるとしている。

おわりに

われわれの施設で行っている排卵誘発法の方法と工夫について述べた。排卵誘発を行うことにより高い妊娠率を維持することは当然であるが、多胎妊娠、OHSS 発症の防止を常に念頭に置く必要があり、少なくとも重症 OHSS の発症、三胎以上の妊娠を皆無にする努力が必要である。また漫然とした治療の継続は避けるべきであり、不妊期間、年齢を考慮しながら、治療周期は個別に対応することが重要であり、早期の人工授精の併用、体外受精などの ART 施

行時期を失しないことへの留意も必要である。

文 献

- 1) 平野陸男, 他: 本邦における hMG による副作用に関するアンケート調査の集計成績. 臨婦産, 31: 830-834, 1977.
- 2) 倉智敬一, 他: hMG-hCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰. 産と婦, 47: 1146-1152, 1980.
- 3) 日産婦生殖内分泌委員会報告: 本邦におけるゴナドトロピン療法により成立した多胎妊娠に関する全国調査結果報告. 日産婦誌, 47: 1298-1302, 1995.
- 4) Navot D, Goldstein N, Mor-Josef S, et al: Multiple pregnancies: risk factors and prognostic variables during induction of ovulation with human menopausal gonadotropins. Hum Reprod, 6: 1152-1155, 1991.
- 5) Ben-Nun I, Cohen I, Shulman A, et al: The inability of preovulatory ovarian scan to predict multifetal pregnancy occurrence in a follow-up of induction of ovulation with menotropins. Fertil Steril, 60: 781-785, 1993.
- 6) Hughes E, Collins J, Vandkerckhove P: Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. Cochrane Database Syst Rev (3), CD000057, 2000
- 7) Kousta E, White DM, Franks S: Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update, 4: 359-365, 1997.
- 8) Duran HE, Morshedi M, Kruger T, et al: Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. Hum Reprod Update, 4: 373-384, 2002.
- 9) Aboulghar M, Mansour R, Serour G, et al: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. Fertil Steril, 75: 88-91, 2000.