

表1. 多胎の種類別組数と出産率の年次推移, 1951~1968年と1974~1997年

年次	多胎出産組数						多胎出産率			
	ふたご	三つ子	四つ子	五つ子	六つ子	七つ子	ふたご (出産千対)	三つ子 (出産百万対)	四つ子 (出産百万対)	三つ子以上 (出産百万対)
1951	15143	136	0	0	0	0	6.43	57.75	0	57.75
1952	14007	125	2	0	0	0	6.34	56.59	0.91	57.49
1953	13053	91	0	0	0	0	6.33	44.15	0	44.15
1954	12655	103	2	0	0	0	6.47	52.64	1.02	53.66
1955	12042	130	5	0	0	0	6.29	67.92	2.61	70.53
1956	11725	102	3	0	0	0	6.36	55.31	1.63	56.93
1957	11407	96	3	0	0	0	6.54	55.08	1.72	56.80
1958	11817	109	2	0	0	0	6.43	59.28	1.09	60.37
1959	11579	95	0	0	0	0	6.40	52.54	0	52.54
1960	11159	88	1	0	0	0	6.25	49.29	0.56	49.85
1961	11394	103	2	0	0	0	6.44	58.22	1.13	59.35
1962	11454	101	1	0	0	0	6.38	56.24	0.56	56.79
1963	11638	105	0	0	0	0	6.34	57.22	0	57.22
1964	12168	93	5	0	0	0	6.46	49.34	2.65	51.99
1965	12266	107	1	0	0	0	6.18	53.90	0.50	54.40
1966	9848	91	2	0	0	0	6.53	60.30	1.33	61.62
1967	13212	110	2	0	0	0	6.34	52.76	0.96	53.72
1968	12347	117	1	0	0	0	6.13	58.06	0.50	58.56
1974	12392	124	7	1	0	0	5.79	57.95	3.27	61.69
1975	11805	132	13	2	0	0	5.89	65.89	6.49	73.38
1976	11269	129	6	2	1	0	5.82	66.85	2.97	71.38
1977	11477	131	2	3	0	0	6.20	70.62	0.68	72.91
1978	11094	129	8	0	0	0	6.18	71.64	4.18	75.81
1979	11004	129	8	1	1	0	6.38	74.59	4.64	80.01
1980	10583	126	4	2	0	0	6.40	76.16	2.42	79.79
1981	10426	154	5	2	0	0	6.48	95.94	3.11	100.29
1982	10398	165	8	2	0	0	6.53	103.75	4.86	109.87
1983	10299	143	4	1	0	0	6.52	90.68	2.53	93.84
1984	10211	136	4	0	0	0	6.54	87.06	2.56	89.62
1985	9806	131	12	0	0	0	6.53	87.52	8.00	95.52
1986	9399	131	12	1	0	0	6.49	90.43	8.28	99.40
1987	9318	154	15	1	1	0	6.61	109.18	10.63	121.23
1988	9236	150	12	0	1	0	6.72	109.44	8.74	118.30
1989	9074	158	15	4	1	0	6.97	121.35	11.52	136.71
1990	8933	214	17	3	1	0	7.00	168.04	13.33	184.51
1991	9142	225	20	4	0	0	7.18	176.38	15.70	195.22
1992	9428	288	25	4	0	0	7.50	228.69	19.68	251.55
1993	9644	286	22	6	0	0	7.82	231.88	17.23	253.98
1994	10662	352	35	2	0	1	8.32	274.98	26.73	304.06
1995	10529	337	30	3	0	1	8.58	274.77	24.46	302.49
1996	11094	321	8	1	0	0	8.90	257.61	6.42	264.83
1997	11080	318	15	1	0	0	9.00	258.28	12.18	271.28

* : 死産総数と出産数には性別不詳が含まれている。

表2. 卵性別ふたご出産率の地域格差、1993～1997年

県名	ふたご出産率(出産千対)	
	一卵性	二卵性
北海道	4.50	3.14
青森	4.09	3.14
岩手	4.41	3.90
宮城	4.46	3.28
秋田	3.79	3.66
山形	3.95	4.00
福島	4.39	3.99
茨城	4.20	4.08
栃木	5.18	5.58
群馬	4.38	5.10
埼玉	4.27	3.80
千葉	4.38	3.51
東京	4.49	3.64
神奈川	4.15	3.69
新潟	4.07	6.07
富山	4.84	4.01
石川	4.48	5.95
福井	4.45	4.29
山梨	3.77	4.48
長野	3.90	4.91
岐阜	3.82	4.27
静岡	4.30	4.43
岡崎	4.31	4.32
愛知	4.32	4.26
三重	4.14	4.93
京都	4.37	4.39
大阪	4.13	3.70
兵庫	4.20	4.08
奈良	3.91	3.78
和歌山	4.37	3.43
鳥取	3.75	5.56
根拠	3.29	4.66
岡山	4.69	4.01
広島	4.17	4.11
山口	4.20	4.89
徳島	3.98	4.42
香川	4.44	4.97
愛媛	3.85	4.39
高知	4.60	3.55
福岡	4.08	5.03
佐賀	4.28	5.18
長崎	3.67	4.37
熊本	4.46	3.91
大分	4.47	4.91
宮崎	4.39	3.81
鹿児島	4.64	3.26
沖縄	4.52	3.72

表3. 県別、卵性別ふたご出産率の年次推移、1995～1997年

県名	一卵性ふたご出産率(出産千対)			二卵性ふたご出産率(出産千対)		
	1995	1996	1997	1995	1996	1997
北海道	4.11	4.20	4.74	3.30	3.24	3.33
青森	3.10	4.36	3.62	3.17	3.19	3.97
岩手	3.25	6.07	3.31	4.43	3.00	4.31
宮城	4.62	5.16	3.32	2.85	2.60	5.07
秋田	5.29	3.76	3.09	3.84	4.35	2.79
山形	4.10	3.56	5.08	4.18	3.48	3.27
福島	4.99	4.82	4.57	4.35	3.96	3.08
茨城	4.22	4.61	5.09	4.87	4.38	4.38
栃木	6.11	4.95	5.85	6.00	5.05	5.49
群馬	4.70	4.47	4.33	4.80	5.50	5.98
埼玉	4.32	4.63	4.37	3.76	3.96	4.43
千葉	3.86	3.98	4.68	4.11	4.13	3.45
東京	4.96	4.44	4.38	3.64	4.03	4.45
神奈川	4.24	4.36	4.12	3.45	3.72	4.19
新潟	4.76	3.83	3.20	6.00	7.83	7.18
富山	4.17	5.77	6.12	3.88	4.54	5.16
石川	3.24	5.32	5.59	8.77	5.24	6.02
福井	5.06	3.63	5.02	4.95	4.68	4.30
山梨	2.87	5.11	4.33	5.51	5.44	3.77
長野	3.62	4.22	3.50	5.05	6.05	5.16
岐阜	3.95	4.64	2.58	4.44	4.54	5.55
静岡	4.42	4.39	4.53	4.45	4.74	4.97
岡崎	4.04	4.27	4.55	4.30	4.90	4.76
愛知	5.16	4.42	3.52	4.11	5.13	5.83
三重	3.14	3.99	5.47	5.26	5.89	5.12
京都	4.83	3.92	4.32	4.17	4.60	5.35
大阪	3.86	4.42	4.72	4.13	3.60	3.91
兵庫	4.91	3.51	4.25	3.90	4.79	4.85
奈良	4.17	3.21	4.05	3.80	4.28	4.34
和歌山	3.93	4.99	3.76	3.15	2.69	4.35
鳥取	4.54	4.99	2.93	5.71	4.82	8.62
根拠	2.44	4.12	3.28	6.03	4.83	3.88
岡山	4.15	5.31	5.05	3.53	3.75	4.24
広島	4.52	4.46	4.31	3.72	4.36	4.59
山口	3.29	4.28	5.71	4.82	5.08	3.95
徳島	4.17	3.01	5.40	3.13	6.02	5.40
香川	5.12	3.74	4.49	3.34	5.60	5.92
愛媛	3.49	3.52	4.38	4.61	5.92	4.38
高知	4.54	3.47	5.79	3.58	3.74	3.67
福岡	4.33	4.03	4.33	5.25	5.85	5.10
佐賀	2.64	6.56	3.56	6.16	6.02	5.83
長崎	4.79	3.79	3.52	3.62	3.79	4.64
熊本	4.32	4.40	4.70	4.80	4.24	3.82
大分	3.97	4.49	3.90	4.83	6.10	5.20
宮崎	4.89	4.52	5.22	2.28	5.65	3.65
鹿児島	4.35	6.57	4.29	2.98	2.95	3.36
沖縄	5.21	5.01	3.03	3.13	3.41	4.78

表4. 妊娠22週以後の死産比と早期新生児死亡率, 1980～1997年

年次	満22週以後の死産比			早期新生児死亡率		
	単胎児	ふたご	三つ子	単胎児	ふたご	三つ子
1980	15.93	73.90	197.23	3.66	23.45	58.82
1981	15.46	68.29	124.65	3.42	22.23	69.25
1982	14.59	65.19	198.35	3.12	20.42	49.59
1983	13.54	61.13	139.75	2.85	16.15	71.43
1984	13.44	58.40	103.77	2.65	19.16	69.18
1985	12.45	56.04	136.81	2.44	15.10	45.60
1986	11.91	50.05	90.91	2.17	15.85	35.71
1987	11.09	50.34	122.22	2.11	14.67	13.89
1988	10.21	48.96	69.95	1.95	12.13	41.45
1989	9.83	40.42	88.08	1.77	11.55	25.91
1990	8.83	41.70	81.63	1.75	13.13	25.97
1991	6.31	37.27	40.75	1.61	11.76	39.05
1992	6.00	32.64	47.23	1.60	11.32	39.14
1993	5.66	30.02	40.27	1.56	9.88	29.53
1994	5.40	28.93	34.04	1.51	10.97	24.47
1995	5.14	27.32	44.17	1.36	11.09	16.99
1996	4.84	25.41	16.89	1.27	9.13	29.28
1997	4.70	21.95	49.76	1.21	7.96	14.22

表5. 出生時体重別にみた単胎・ふたご・三つ子の乳児死亡率、1995-1997年

出生時体重	単胎児	ふたご	三つ子
500 g 未満	808.2	888.0	960.0
500- 699	483.0	556.7	430.8
700- 999	208.1	229.2	173.4
1000-1299	98.5	86.0	38.1
1300-1599	71.1	28.6	16.2
1600-1899	48.2	18.2	4.5
1900-2199	21.2	7.2	7.0
2200-2499	7.0	4.3	4.7
2500-2799	2.8	3.4	20.0
2800-3099	1.7	3.3	83.3*
3100-3399	1.4	5.2	-
3400-3699	1.3	3.9	-
3700 g 以上	1.6	24.4	-
総 数	3.2	17.1	42.7

* 2800g以上

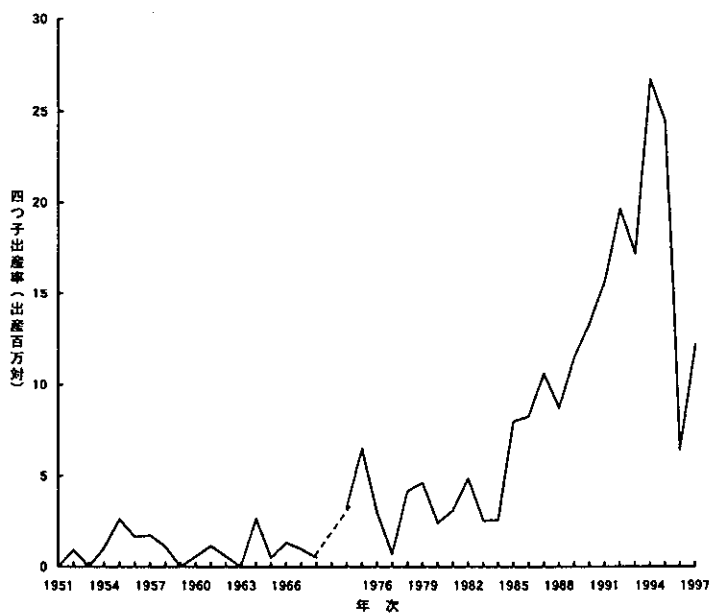
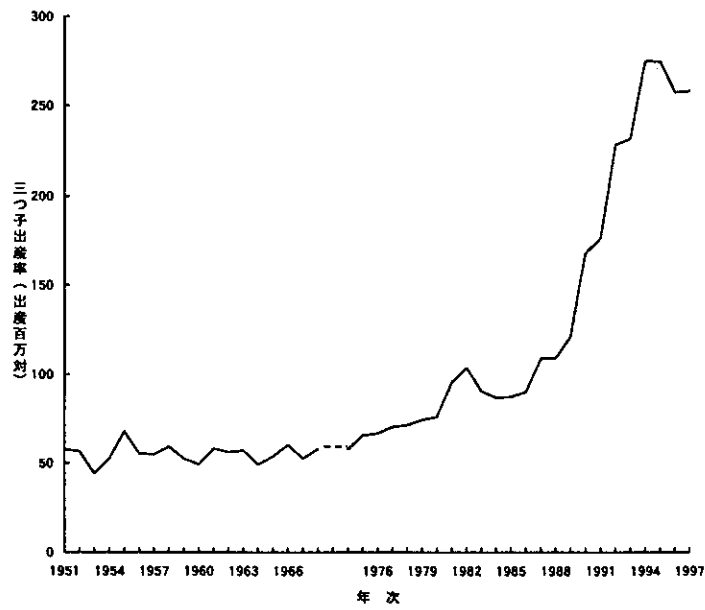
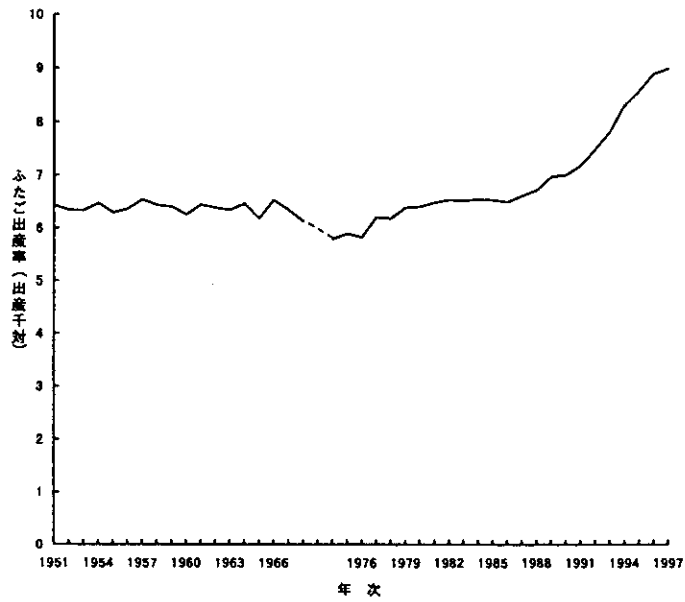


図1. ふたご、三つ子、四つ子出産率の年次推移、
1951～1968年と1974～1997年

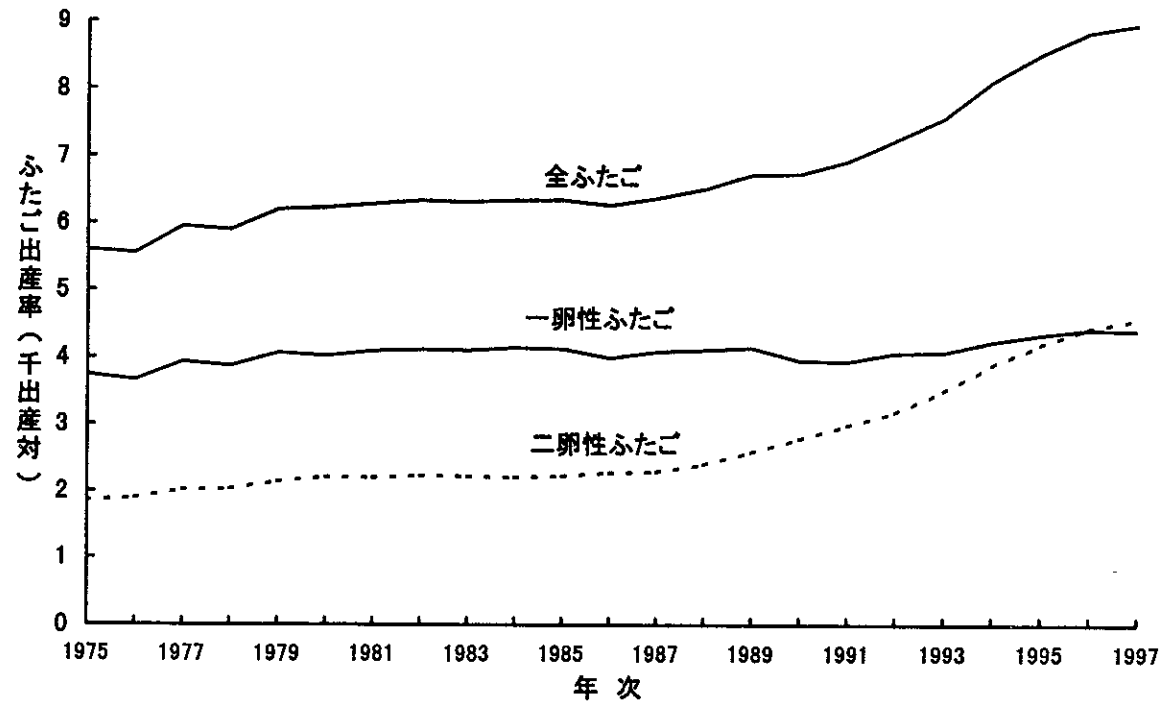


図2. 卵性別ふたご出産率の年次推移、1975～1997年

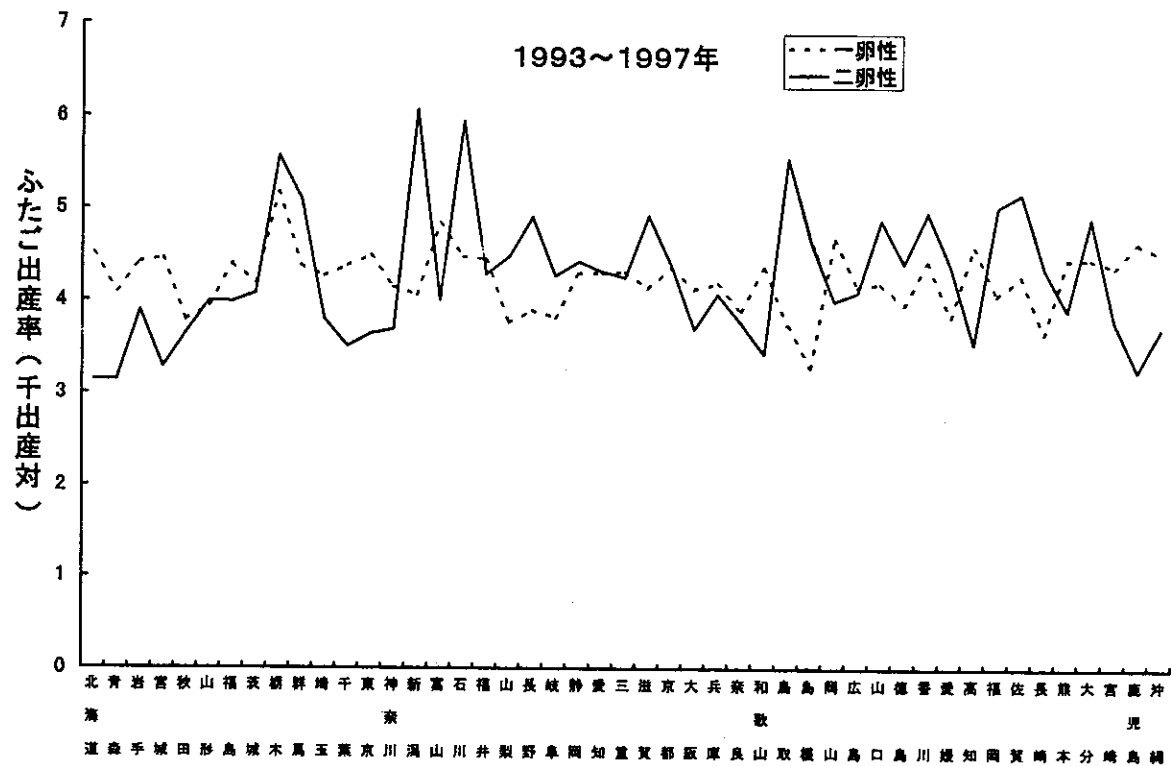


図3. 卵性別ふたご出産率の地域格差、1993~1997年

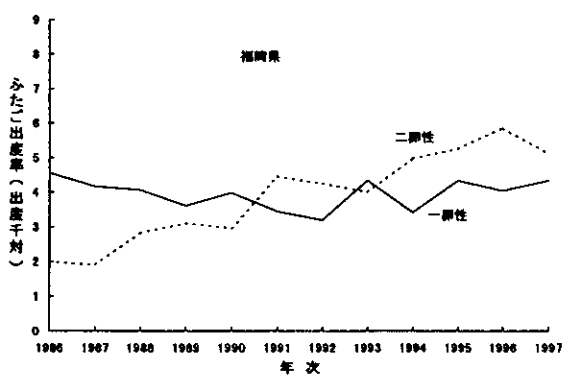
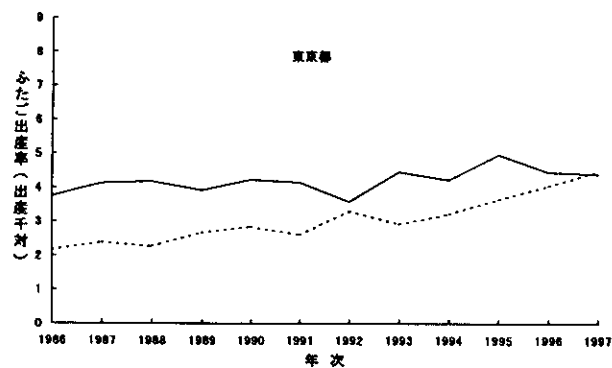
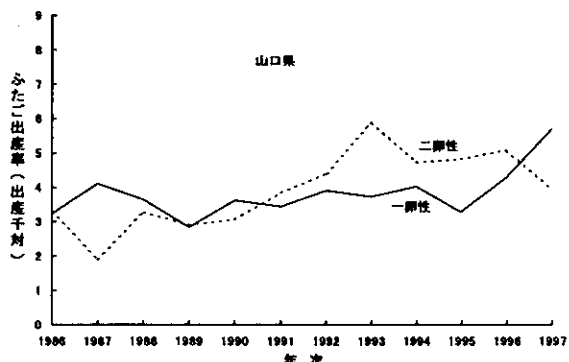
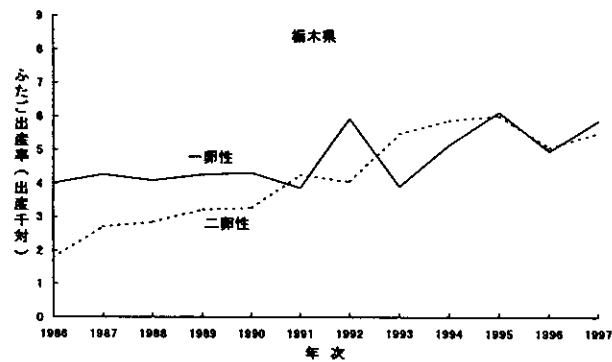
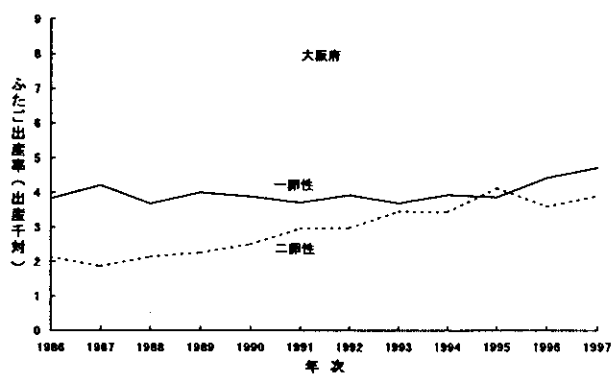
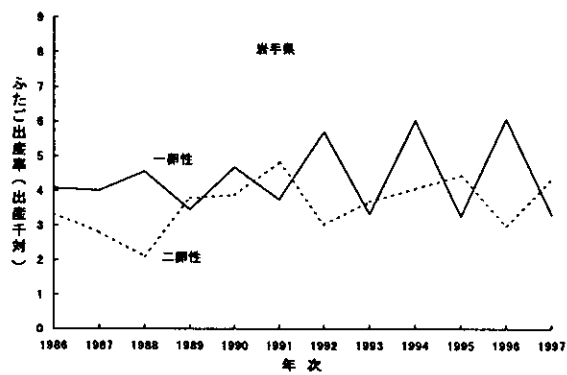
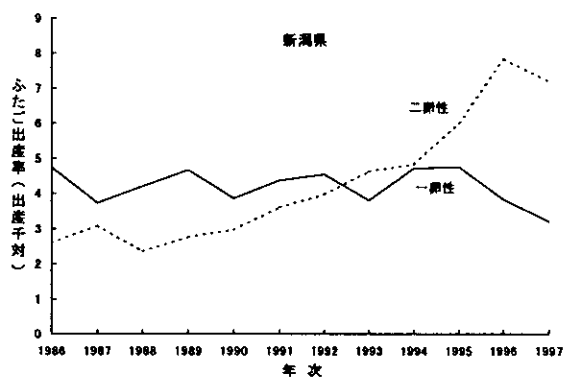
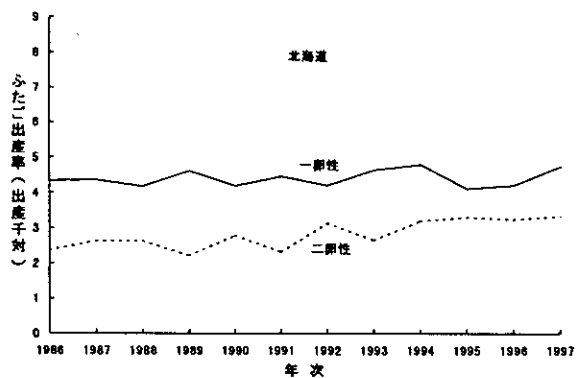


図4. 8県における卵性別ふたご出産率の年次推移、1986～1997年

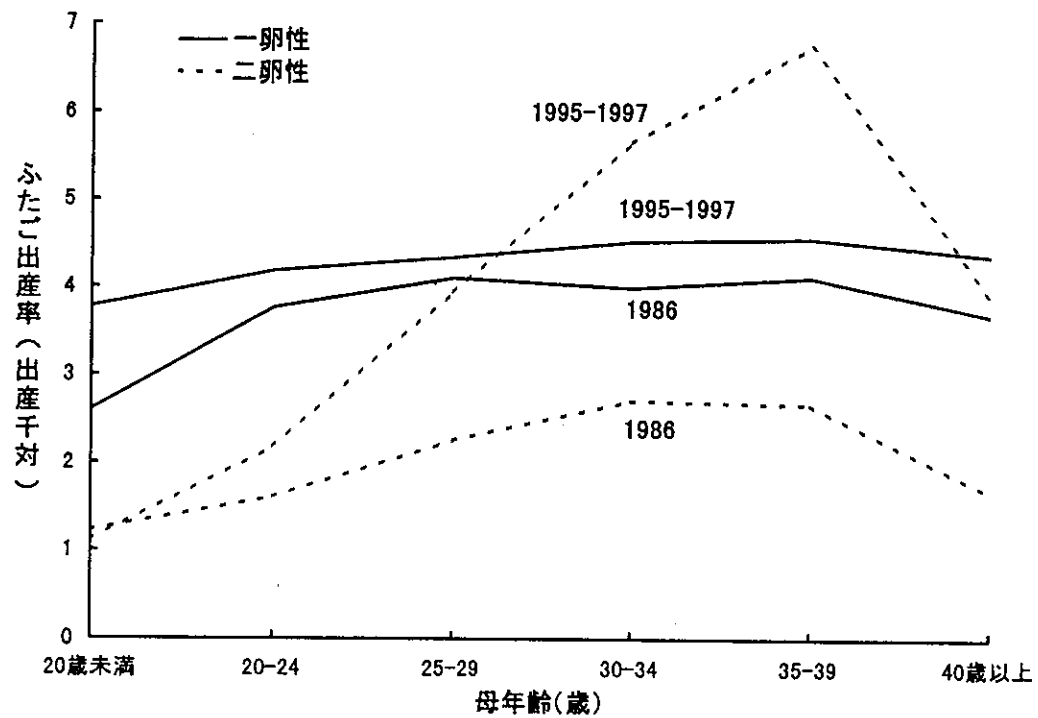


図5. 母年齢別にみた卵性別ふたご出産率の年次比較、1986年と1995～1997年

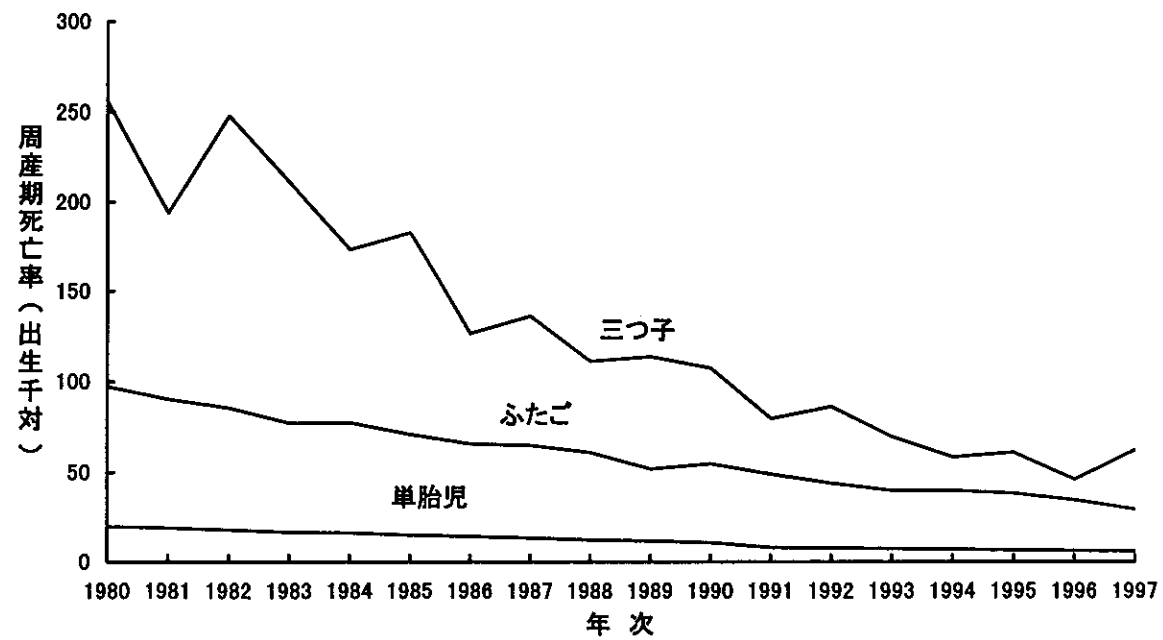


図6. 単胎児、ふたご、三つ子の周産期死亡率の年次推移、1980～1997年

乳児死亡の内訳 (%)

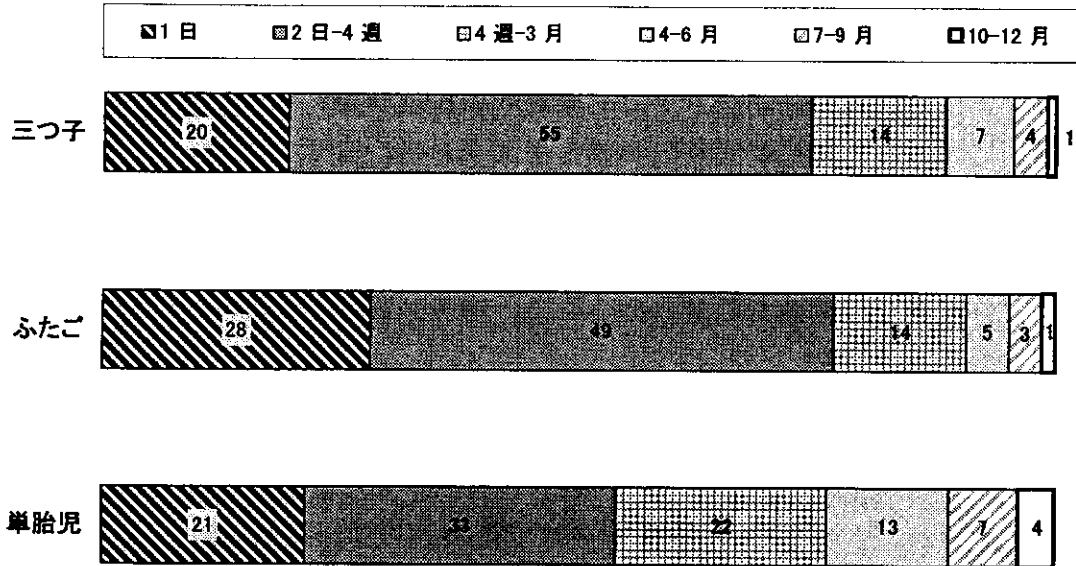


図7. 単胎・多胎児別に見た乳児死亡の死亡時期, 1995~1997年

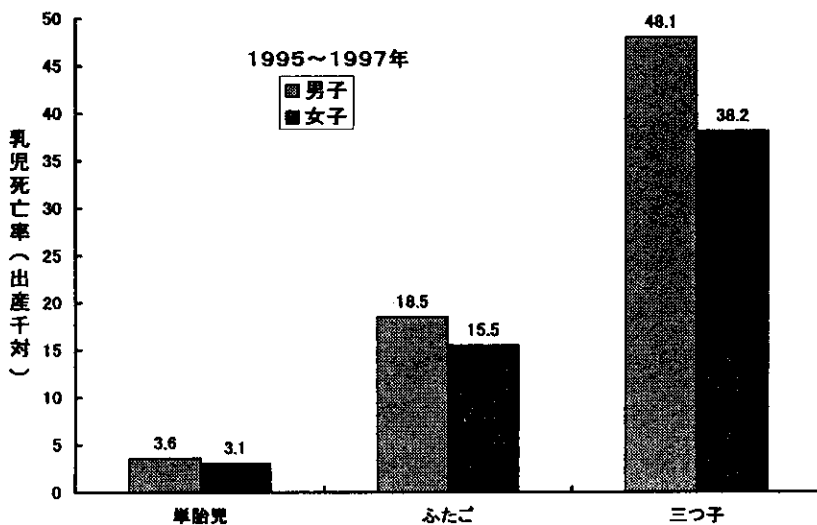
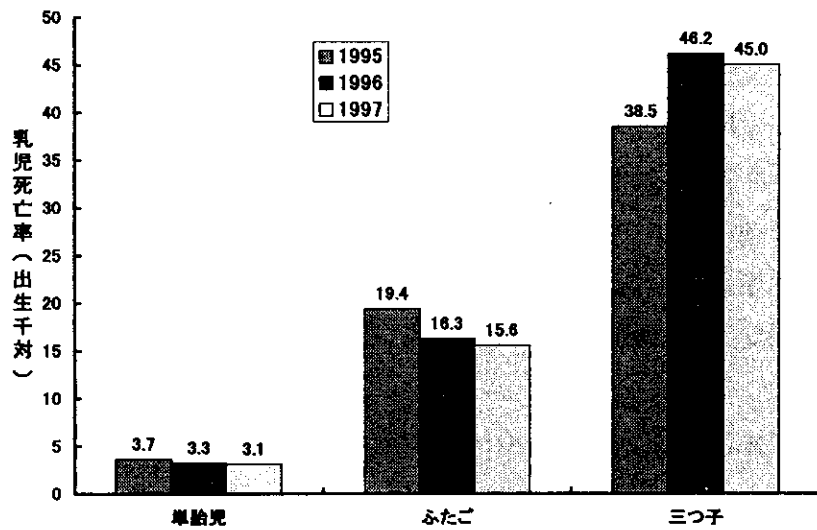


図8. 単胎・多胎児別に見た乳児死亡率の年次比較と性差, 1995~1997年

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
「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投与方法の工夫

（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）
共同研究協力者 苛原 稔（徳島大学）
東敬次郎（徳島大学）
松崎利也（徳島大学）
牛越賢治郎（徳島大学）

研究要旨

ゴナドトロピン療法は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、卵巢過剰刺激症候群（Ovarian hyperstimulation syndrome:OHSS）など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、われわれは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方法の工夫を行った。

視床下部性排卵障害患者を対象に、FSH-GnRH 律動療法（FSH-GnRH 療法、20 症例 43 周期）、FSH 単独療法（24 症例 44 周期）、FSH 低用量維持療法（FSH 低用量療法、7 症例 12 周期）を行った。また PCOS 患者については、FSH-GnRH 療法（23 症例 67 周期）と FSH 単独療法（20 症例 44 周期）を比較した。

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 低用量療法の比較では、治療日数は FSH-GnRH 療法と FSH 単独療法は差はなかったが、FSH 低用量療法は長期間必要であった。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 療法と FSH 低用量療法の妊娠例はすべて単胎妊娠であったが、FSH 単独療法では 33.3%が多胎妊娠であった。OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法で 0%、FSH 低用量維持療法で 16.6%、FSH 単独療法で 33.6%と、FSH-GnRH 療法は他の治療法に比較して有意に低率であり、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、完全には抑制できなかった。

PCOS 患者における FSH-GnRH 療法と FSH 単独療法の比較では、治療日数、排卵率、妊娠率に有意差はなかった。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 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。

以上より、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ゴナドトロピン投与方法であり、特に PCOS などの副作用発生率の高いハイリスク症例に対して有用である。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副作用予防効果認められるので、将来ハイリスク症例を除けば有用である可能性があり、今後検討する価値があるものと思われる。

A. 緒言

ゴナドトロピン療法は、FSH 作用の強いヒト閉経後尿性ゴナドトロピン (human Menopausal Gonadotropin : 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 (human Chorionic Gonadotropin : 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 hMG 製剤は、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巢過剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) など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。OHSS は重篤になれば生命に関係する場合がある。また、3 胎以上の超多胎妊娠は産科的合併症や未熟児出生の頻度が高まるなど、ゴナドトロピン療法の副作用は医学的、社会的に多くの問題を

抱えており、発生には十分注意する必要がある。

近年、hMG 製剤から特異的に LH を除去した LH 含量の少ない FSH 製剤が使用されるようになって来たが、製剤の変更では安全性が改善する傾向は認められていない。日本産科婦人科学会では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方法の工夫を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. FSH-GnRH 律動投与方法と FSH 単独投与方法

FSH-GnRH 律動投与方法 (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 律動投与方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 μ 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。一方、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続けた。両治療法とも、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。いずれの周期でも黄体期にOHSSが認められた場合はhCGの投与を中止した。

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。黄体期にOHSSが認められる場合はhCGの投与を中止した。

3.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(7症例12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)とFSH単独療法(20症例44周期)を比較した。

C. 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2.2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%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 5 例および FSH 低用量維持療法の妊娠例 3 例（12.5%）はすべて単胎妊娠であ

ったが、FSH 単独療法による妊娠例 3 例中 1 例(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 16.6%、FSH 単独療法で 33.6%と、FSH-GnRH 療法は他の治療法に比較して有意に低率であり、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、OHSS を完全には抑制できなかった。

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

	FSH-GnRH 療法	FSH 単独療法	FSH 低用量療法
症例数（周期数）	20 (43)	24 (44)	7 (12)
治療日数（日）	7.4±2.4	7.3±1.4	10.3±2.4
平均発育卵胞数（個）	1.3±2.4*	3.9±1.4*	2.2±1.0
周期別排卵率（%）	88.3	88.6	83.3
周期別妊娠率（%）	11.6	18.2	25.0
多胎率（%）	0*	12.5*	0
OHSS 発生率（%）	0*	38.6*	16.6

* p < 0.01

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。治療日数、排卵率、妊娠率に有意差はなかった。しかし、平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 2.4 個と FSH 単独療法 6.3 個に比べて有

意に低率であった。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。

表2 PCOS患者におけるFSH-GnRH療法とFSH単独療法の臨床成績の比較

治療法	FSH-GnRH療法	FSH単独療法
症例数(周期数)	23(67)	20(44)
治療日数(日)	7.6±1.1	7.5±1.3
平均発育卵胞数(個)	2.4±1.5*	6.3±3.8*
周期別排卵率(%)	91.0	88.6
周期別妊娠率(%)	20.9	29.5
多胎率(%)	0*	30.3*
OHSS発生率(%)	13.4*	43.2*

D. 考察

FSH単独療法は高い排卵率、妊娠率を示すが、多数の排卵が同時に起こりOHSSや多胎妊娠を高率に引き起こす事が知られている。ことにPCOSでは卵巣の反応性が強く通常のゴナドトロピン投与量でも重篤なOHSSを起こす場合があり、多胎妊娠も他の無排卵症に比較して高率に認められ、治療に難渋するケースが多い。副作用を減少させるためには詳細な卵胞発育のモニターとゴナドトロピンの投与量の調節が重要である。ゴナドトロピンの投与量を調節して副作用を軽減する試みとしては、Low-dose法、Step-down法、hMG

律動投与法などが報告されている。

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、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。今回の検討では多胎妊娠は認められなかったが、対象が視床下部性排卵障害であるためと症例が少ないためと考えられる。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。今後、PCOS 患者での FSH 低用量療法を検討し、本治療法の評価を行う必要があると考えられる。

E. 結論

以上、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。

F. 参考文献

1. Kurachi, K. et al : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 19:43-51,1985
2. Buvat, J. et al : Fertil Steril 52:553-559,1989
3. Mizunuma, H. et al : Fertil Steril 55:1195-1196,1991
4. 青野敏博他:臨婦産、46:1045-1047、1992
5. Nabot, D. et al : Fertil. Steril., 58: 249-261,1992
6. Kuwahara, A. et al : Fertil Steril 64:267-272,1995
7. 水口弘司他:日産婦誌、47: 1298-1303、1995
8. 青野敏博他:臨婦産、53:145-147、1999

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/日づつ増量した。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 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方法で、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方法とすべきである。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 (ampules)	Mean daily dose (ampules)
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 ampule = 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 (%)	Pregnancy outcome		
			No. of abortions	No. of singleton 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 (≥ 11 to < 14 mm)	Intermediate-sized follicle (≥ 14 to < 18 mm)	Large-sized follicle (≥ 18 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.

* $P < .05$.

† $P < .05$.

‡ $P < .05$.