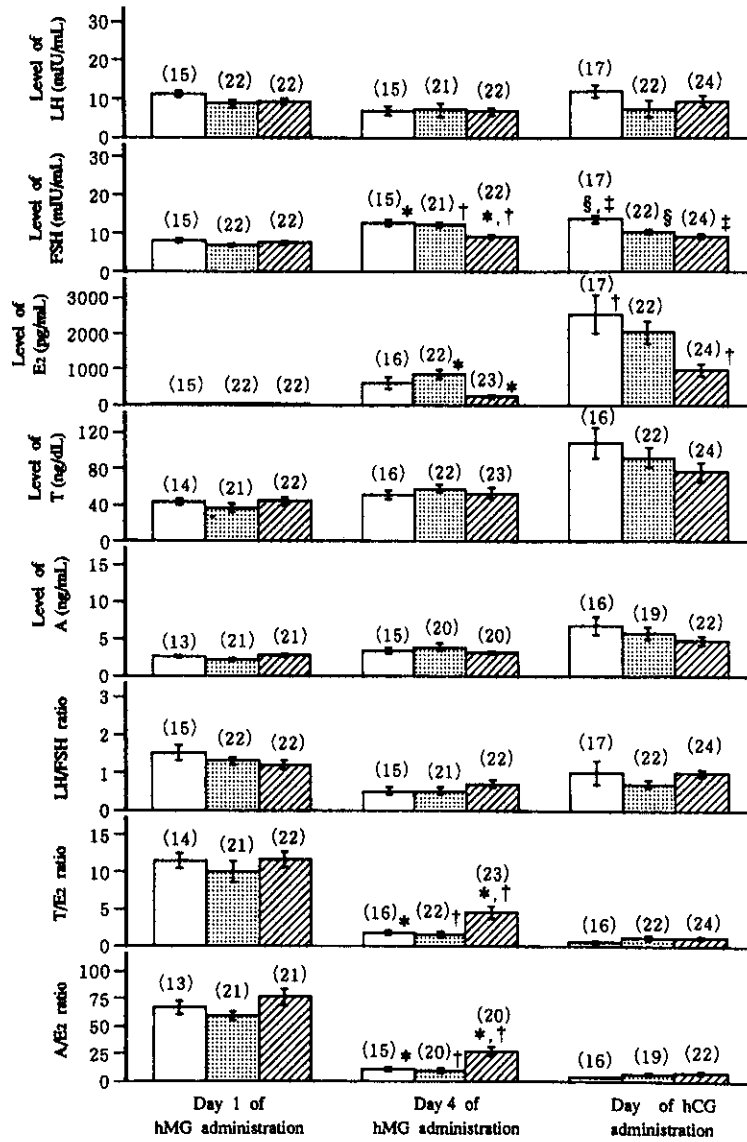


FIGURE 1

Changes in the serum levels of LH, FSH, E₂, testosterone (T), and androstenedione (A) and in LH:FSH, testosterone:E₂, and androstenedione:E₂ ratios. *Open, stippled, and lined bars* represent the fixed-dose regimen group, the step-down regimen group, and the low-dose step-up regimen group, respectively. *Error bars* represent means \pm SEM. Values in parentheses are numbers of assayed samples. Scheffé's multiple comparisons among the three different regimens were made at the indicated time. *, †, ‡, and § indicate statistical significance ($P < .01$).



研究- II) Recombinant human FSH 製剤、FSH 製剤、hMG 製剤の正常成熟マウスおよび多嚢胞性卵巣 (PCO) モデルマウスの卵胞発育作用に関する検討

A. 研究目的

高 LH 血症を特徴とする PCOS 症例に対するゴナドトロピン療法においては、理論的にできるだけ LH 活性を含まないゴナドトロピン製剤の使用が望まれるが、従来の薬理動態学的検討や排卵誘発の治療成績では製剤間に明らかな臨床成績上の差は認められていない。本研究は卵胞発育における LH の生理的意義を検討するため、LH 活性が異なる recombinant human FSH (rhFSH) 製剤、FSH 製剤、および hMG 製剤を用い、正常成熟マウスおよび多嚢胞性卵巣 (PCO) モデルマウスの卵胞発育作用を比較検討した。

B. 研究方法

8 週齢の BDF-1 正常成熟マウスおよび PCO モデルマウスの卵巣から small preantral follicle (直径; 100-120 μm) および secondary follicle (直径; 260-300 μm) を機械的に分離し、無添加群 (control) および rhFSH 製剤 (セローノ社), FSH 製剤 (フェルチノーム P; セローノジャパン), hMG 製剤 (パーゴナル) を添加し 4 日間培養した。連日卵胞径を計測し、培養 4 日目の培養液中の immunoreactive (ir) inhibin、estradiol、progesterone 値を測定した。なお PCO モデルマウスは 6 日齢の BDF-1 幼弱雌マウスに testosterone propionate (持田製薬) 1mg を投与して作成した。

C. 研究結果

正常成熟マウスの small preantral follicle および secondary follicle では rhFSH 製剤、FSH 製剤、hMG 製剤共に卵胞発育促進作用を示し、hMG 製剤で最も卵胞径の増大作用を認めた (Fig-1, 2)。また卵胞発育が開始する濃度 (FSH の閾値) は、rhFSH 製剤に比べ hMG 製剤では 1/10 ~ 1/100 の低濃度であった。一方 PCO モデルマウスでも、small preantral follicle に対しては rhFSH 製剤、FSH 製剤、hMG 製剤共に卵胞発育促進作用を示し、FSH の閾値は rhFSH 製剤に比べ hMG 製剤で 1/1000 の低濃度であったが、secondary follicle に対しては hMG 製剤では卵胞径の有意の増大作用が認められず、progesterone 産生が有意に高値を示した (Fig-3, 4, Table 1~4)。

D. 考察

以上の結果から、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。

Fig. 1 Normal adult mice のPreantral follicleに対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonalの卵胞発育作用

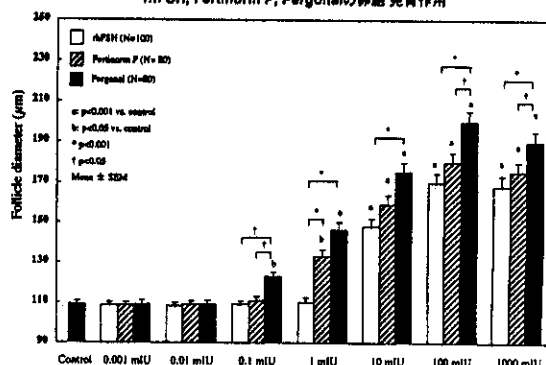


Fig. 2 Androgen-sterilized adult mice のPreantral follicleに対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonalの卵胞発育作用

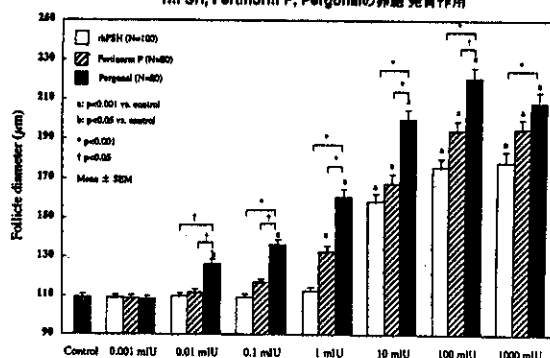


Fig. 3 Normal adult mice のSecondary follicleに対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonalの卵胞発育作用

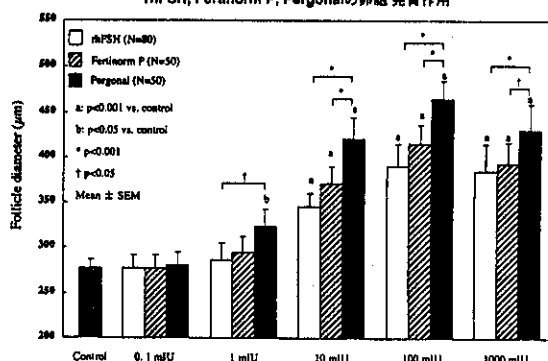


Fig. 4 Androgen-sterilized mice of Secondary follicleに対する rhFSH, Fertinorm P, Pergonalの卵巣発育作用

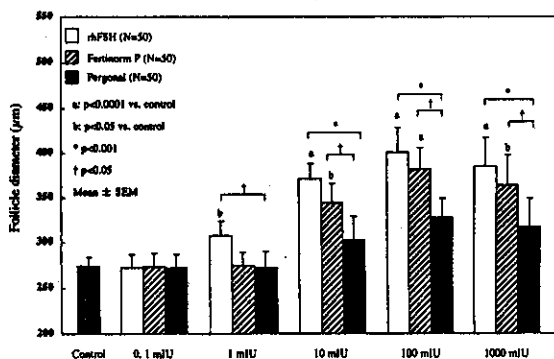


Table 1. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days.

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	10	0.7 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.001	8	0.8 ± 0.1	ND	ND
	0.01	8	0.9 ± 0.1	ND	ND
	0.1	8	0.8 ± 0.1*	ND	ND
	1	8	1.3 ± 0.1**	ND	ND
	10	8	4.0 ± 0.3**	6.3 ± 1.0	ND
	100	8	8.7 ± 0.3***	31.3 ± 5.1	ND
Fertinorm P	0.001	7	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	7	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.1	7	1.0 ± 0.1*	ND	ND
	1	7	1.8 ± 0.1**	8.1 ± 1.7	ND
	10	7	4.1 ± 0.8**	18.9 ± 2.6	ND
	100	7	8.0 ± 0.8***	63.4 ± 13.2	ND
Pergonal	0.001	9	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	9	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.1	9	1.2 ± 0.1**	5.9 ± 2.0	ND
	1	9	1.8 ± 0.1**	12.6 ± 3.2	ND
	10	9	4.8 ± 0.3**	74.7 ± 10.6 ^{ab}	ND
	100	9	4.7 ± 0.5**	892.8 ± 85.0 ^{cd}	0.3 ± 0.1
1000	8	3.9 ± 0.5**	662.4 ± 137.6 ^{bc}	1.1 ± 0.2 ^b	

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

^aP<0.001, ^bP<0.01, ^cP<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

^dP<0.001, ^eP<0.01, ^fP<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

Table 2. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days.

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	8	0.8 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.001	8	0.8 ± 0.2	ND	ND
	0.01	8	0.9 ± 0.1	ND	ND
	0.1	8	1.1 ± 0.1*	5.2 ± 2.3	ND
	1	8	1.8 ± 0.1**	10.7 ± 4.4	ND
	10	8	5.1 ± 0.4***	17.1 ± 2.6	ND
	100	8	8.9 ± 0.9***	15.4 ± 2.4	ND
Fertinorm P	0.001	8	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	8	0.9 ± 0.2	7.0 ± 1.1	ND
	0.1	8	1.1 ± 0.2*	4.1 ± 2.1	ND
	1	8	1.8 ± 0.3**	7.5 ± 1.6	ND
	10	8	5.4 ± 0.4***	14.9 ± 3.0	ND
	100	8	5.5 ± 0.9***	87.7 ± 22.4	ND
Pergonal	0.001	8	0.7 ± 0.1	ND	ND
	0.01	8	1.5 ± 0.2 ^{ab}	ND	ND
	0.1	8	1.8 ± 0.2 ^{ab}	3.1 ± 0.7	ND
	1	8	2.1 ± 0.1 ^{ab}	10.2 ± 4.5	ND
	10	8	6.8 ± 0.3***	89.2 ± 20.0 ^{cd}	ND
	100	8	4.5 ± 0.8***	816.2 ± 75 ^{cd}	0.4 ± 0.4
1000	8	4.2 ± 0.7**	478.4 ± 70.3 ^{cd}	2.0 ± 0.4 ^b	

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

^aP<0.001, ^bP<0.01, ^cP<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

^dP<0.001, ^eP<0.01, ^fP<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

Table 3. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days.

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	10	0.7 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.1	8	0.8 ± 0.1*	ND	ND
	1	8	1.8 ± 0.2*	5.7 ± 0.8	ND
	10	8	4.4 ± 0.4**	11.4 ± 4.2	ND
	100	8	7.1 ± 0.7***	84.1 ± 22.1	0.3 ± 0.1
	1000	7	7.1 ± 0.9***	110.5 ± 11.6	0.8 ± 0.3
Fertinorm P	0.1	8	0.8 ± 0.1	ND	ND
	1	8	1.4 ± 0.2*	7.8 ± 3.4	ND
	10	8	3.7 ± 0.6*	34.3 ± 11.1	ND
	100	8	6.1 ± 0.8**	216.6 ± 32.9	0.8 ± 0.1
	1000	8	5.1 ± 0.5**	384.3 ± 46.7 ^b	1.3 ± 0.4
Pergonal	0.1	8	1.1 ± 0.1	ND	ND
	1	8	1.3 ± 0.1*	10.4 ± 2.7	ND
	10	8	3.1 ± 0.3**	148.7 ± 11.8 ^{bc}	ND
	100	8	4.5 ± 0.5**	1026.5 ± 40.9 ^{cd}	0.8 ± 0.3
	1000	8	4.3 ± 1.0**	470.3 ± 68.1 ^b	3.3 ± 1.0

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

^aP<0.001, ^bP<0.01, ^cP<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

^dP<0.001, ^eP<0.01, ^fP<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

Table 4. The levels of estradiol, IR-inhibin and progesterone in the cultured medium after 4 days.

Treatment group	mIU	No. of exp	IR-inhibin (ng)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
Control	0	10	0.8 ± 0.1	ND	ND
rhFSH	0.1	10	1.2 ± 0.1	ND	ND
	1	8	2.2 ± 0.2*	ND	ND
	10	10	7.0 ± 0.5**	47 ± 7.1	ND
	100	14	7.8 ± 0.7**	155.7 ± 15.8	0.5 ± 0.1
	1000	8	5.8 ± 1.0**	139.0 ± 7.1	1.6 ± 0.4
Fertinorm P	0.1	8	1.0 ± 0.1	ND	ND
	1	7	1.1 ± 0.0 ^{ab}	ND	ND
	10	10	3.5 ± 0.3**	99.0 ± 4 ^b	0.4 ± 0.2
	100	13	5.5 ± 1.0 ^{ab}	272.9 ± 37.5 ^b	2.7 ± 0.7
	1000	8	3.5 ± 0.8**	218.9 ± 36.7	3.5 ± 0.8
Pergonal	0.1	8	1.0 ± 0.2	ND	ND
	1	8	1.0 ± 0.1 ^a	13.2 ± 2.7 ^{ab}	0.4 ± 0.1
	10	10	3.0 ± 0.1**	148.7 ± 17.2 ^{bc}	7.1 ± 1.1 ^b
	100	18	2.8 ± 0.3**	840.5 ± 61.3 ^{cd}	15.1 ± 1.1 ^{bc}
	1000	8	2.4 ± 0.2 ^b	354.6 ± 50.1 ^b	17.6 ± 2.2 ^{cd}

Values are means ± SEM. ND: not detectable.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001 vs. control

^aP<0.001, ^bP<0.01, ^cP<0.05 vs. rhFSH of the same dose.

^dP<0.001, ^eP<0.01, ^fP<0.05 vs. Fertinorm P of the same dose.

研究-III) PCOS 症例に対する FSH 製剤を用いた step-down 法による筋注法と律動的持続皮下投与法の比較検討

A. 研究目的

PCOS 症例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、FSH 製剤を用いた step-down 法による筋注法と律動的持続皮下投与法を case control study にて実施し、発育卵胞数、ホルモン値、OHSS 発症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 13 例 19 周期である。排卵誘発は FSH 製剤としてフェルチノーム P (セローノジャパン) を用い、月経または消退出血開始後 3~5 日目より開始し、step-down 法は初期投与量を 225IU/日として 2 日間投与し、投与後 3 日目より 75IU/日に減量した。なお減量後 7 日間投与後も卵胞発育が認められない場合には、投与開始後 10 日目より再び 150IU/日に増量した。投与経路について、筋注法 (IM) は左右の臀部に連日交互に one shot で筋肉内投与した。一方律動的持続皮下投与法 (Pulse) は、携帯用ミニポンプ (SP-3I; ニプロ社) を使用し、投与間隔を 120 分、1 回投与量を 0.175 μ l (18.75IU または 6.25IU) に設定し、下腹部皮下より持続投与した。投与経路は患者の承諾を得て、まず筋注法を実施し、妊娠成立に至らない場合には律動的持続皮下投与法を選択した。対象症例の臨床的・内分泌学的特徴を表-1 に示す。

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-cs; 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 (オオホルミルテウムデポー; 帝國臓器) 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 hCG 製剤切り替え日まで連日測定し、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差の検定には Mann-Whitney U test、頻度の比較には 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

臨床成績の検討

筋注法を 11 周期、律動的持続皮下投与法 8 周期に実施した。FSH 製剤の投与量・投与期間には有意差を認めず、排卵率はともに 100% で、80mm 以上の卵巣腫大頻度は筋注法が 55%、持続皮下投与法が 75% であるが、OHSS 入院例は認められなかった。一方筋注法で 2 周期 (18%) の妊娠成立 (1 例は双胎妊娠) を認めた (表-2)。

内分泌学的・超音波学的検討

投与開始から hCG 製剤切り替え日までの首席卵胞径、血中 LH・A・T 値には二群間で有意差を認めなかった。しかし、投与開始後 3 日目の血中 FSH・E2 値は持続皮下投与法で有意に高値を示した。一方 hCG 製剤切り替え日の最大卵巣径、発育卵胞数、子宮内膜厚に有意差はなく、また hCG 製剤切り替え後 7 日目の最大卵巣径、子宮内膜厚、血中 P・E2 値にも有意差を認めなかった (図-1~6)。

D. 考察

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。

表-1 研究対象

対象症例: PCOS 症例 13 例 19 周期

	筋注法 (n=11)	持続皮下投与法 (n=8)
年齢 (歳)	29.2 \pm 4.4	32.1 \pm 4.5
身長 (cm)	159.5 \pm 4.0	159.0 \pm 4.0
体重 (kg)	57.2 \pm 5.7	53.9 \pm 7.4
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 2.3	21.3 \pm 2.3
LH (mIU/mL)	15.8 \pm 4.8	14.8 \pm 6.3
FSH (mIU/mL)	7.4 \pm 1.5	7.6 \pm 1.6
PRL (ng/mL)	5.9 \pm 2.4	5.9 \pm 1.8
LH/FSH	2.2 \pm 0.7	2.0 \pm 1.1
E2 (pg/mL)	49.7 \pm 28.4	39.0 \pm 14.5

(Mean \pm SD)

表-2 臨床成績の比較検討

投与法	筋注法	持続皮下投与法
症例	11	8
治療周期	11	8
投与量 (A)	17.4 \pm 10.8	12.8 \pm 6.8
投与期間 (日)	10.4 \pm 5.2	7.8 \pm 4.1
排卵率 (%)	11 (100)	8 (100)
卵巣腫大周期* (%)	6 (55)	6 (75)
妊娠率 (%)	2 (18)	0 (0)
多胎妊娠 (%)	1 (50)	0 (0)
流産 (%)	0 (0)	0 (0)

* 卵巣径 \geq 80mm. (Mean \pm SD)

図-1 主席卵胞径の変動

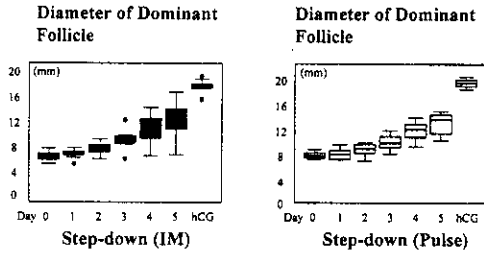


図-2 血中LH値の変動

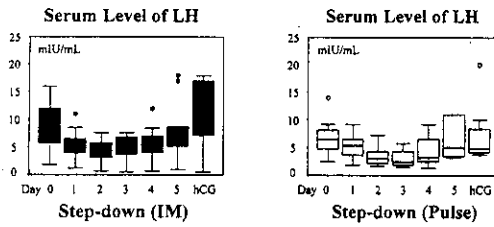
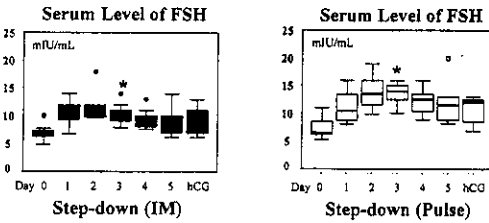
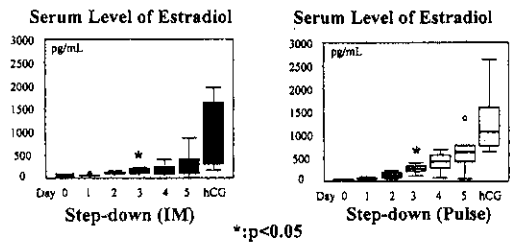


図-3 血中FSH値の変動



*:p<0.01

図-4 血中Estradiol値の変動



*:p<0.05

図-5 hCG切り替え日の内膜・卵巣所見

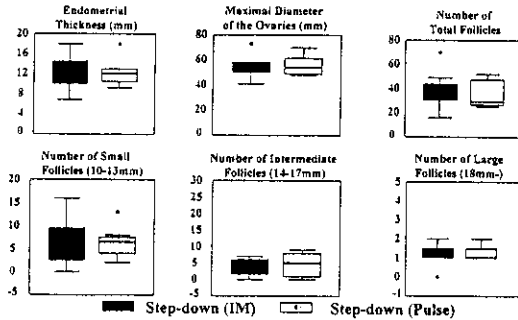
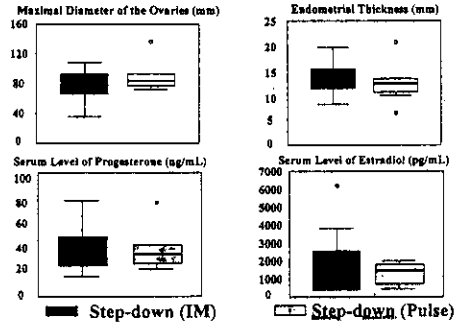


図-6 卵巣・内膜所見と黄体期血中ホルモン値の比較



F. 研究発表

1. 論文発表

Mizunuma H, Liu X, Andoh K, Abe Y, Kobayashi J, Yamada K, Yokota H, Ibuki Y, Hasegawa Y. Activin from secondary follicles causes small preantral follicles to remain dormant at the resting stage. *Endocrinology* 1999 140(1):37-42.

Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998 70(5):840-6

Liu X, Andoh K, Yokota H, Kobayashi J, Abe Y, Yamada K, Mizunuma H, Ibuki Y. Effects of growth hormone, activin, and follistatin on the development of preantral follicle from immature female mice. *Endocrinology* 1998 139(5):2342-7.

2. 学会発表

上条隆典、安藤一道、劉曉偉、宮坂牧宏、安藤昭彦、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の排卵誘発における fixed-dose 法、step-down 法、および low dose step-up 法の比較検討。（第 50 回日本産科婦人科学会学術講演会）

劉曉偉、山田清彦、横田英巳、小林淳郎、安部由美子、安藤一道、水沼英樹、伊吹令人。Activin および FSH の卵胞発育に対する人工的 gonadotropin-flush の影響。（第 50 回日本産科婦人科学会学術講演会）

小林淳郎、劉曉偉、横田英巳、安部由美子、山田清彦、安藤一道、水沼英樹、伊吹令人。In vitro follicle culture system における GH の胸膜細胞層形成作用についての研究。（第 50 回日本産科婦人科学会学術講演会）

劉曉偉、安藤一道、小林淳郎、菊地信正、安部由美子、上条隆典、横田英巳、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。In vitro follicle culture system を用いたマウス初期卵胞発育における LH の意義。（第 43 回日本不妊学会学術講演会）

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 GnRH α 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が発生したら厳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。

3) OHSSの診断と管理

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巣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 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、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巣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

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発生における卵巢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 卵巢の多嚢胞状変化とOHSSの重症度

重症度	多嚢胞状変化 なし		多嚢胞状変化 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

平成 10 年度 厚生科学研究「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在り方に関する研究

分担研究課題：双胎児の出生前評価に関する研究

分担研究報告書

分担研究者：池ノ上 克¹⁾

研究協力者：佐藤 郁夫²⁾

宇津 正二³⁾

岡村 州博⁴⁾

末原 則幸⁵⁾

茨 聡⁶⁾

-
- 1) 宮崎医科大学産婦人科
 - 2) 自治医科大学産婦人科
 - 3) 聖隷三方原病院産婦人科
 - 4) 東北大学医学部産婦人科
 - 5) 大阪府立母子保健総合医療センター産科
 - 6) 鹿児島市立病院周産期医療センター

研究要旨 母体が安全で、健康な児を出産するために多胎妊娠の管理の管理指針及びその医療体制を検討を行う。双胎妊娠は、代表的なハイリスク妊娠であり母児の罹患率、周産期死亡率も高い。さらに児の神経学的後遺症はその後の福祉の経済負担の増加につながる。そこで望ましい管理指針及びその医療体制のガイドラインを示し周産期死亡率や、児の神経学的後遺症の発生を防止することを目的とする。①双胎妊娠は、妊娠中毒症やHELLP症候群の頻度が高いこと、②妊娠中毒症の有無に関わらず、血小板数やアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）活性の減少があること、③一絨毛膜二羊膜性性双胎妊娠（MD）は二絨毛膜二羊膜性（DD）双胎妊娠に比して、流産や早産、胎児異常の発生が多いこと、④膜性診断を妊娠15週までに経膈超音波診断装置を用いて行うこと、⑤双胎妊娠の胎児発育は膜性により異なること、⑥双胎児間の体重の不均衡の有無で胎児発育が異なること、⑦一児IUFD症例の死亡時期、両児の体重差、死亡原因も膜性で異なること、⑧DD双胎では妊娠26週から30週の予防入院で妊娠期間の延長、児の予後の改善がみられること、⑨双胎妊娠の胎位の組み合わせにより安全な分娩様式があること、⑩多胎児の産科医療体制のシステムは、NICU1床あたり、新生児回復病床4.78床が必要であり、産科病床2.18床に対応する一以上のことがこれまでの後方視的研究で確認された。これに基づいて今後、前方視的研究を行う上で望ましい管理指針のガイドラインを作成した。

A.研究目的

双胎妊娠における母体と胎児の安全を確保するために必要な具体的方針を見いだすことを目的とした。双胎妊娠管理で必要な検査項目を挙げ、妊娠管理のプロトコールを作成した。本分担研究班の施設で管理する双胎妊娠を対象とし、今後、前方視的研究を行いデータを収集し、よりよい妊娠管理を検当を行う。

B.研究方法

双胎妊娠における母児の安全を確保するために必要な医学的検査と指導項目をあげ、妊娠第何ヶ月頃にどのように行えば最も効率よく行えるかを示すことを目的とした。具体的に妊娠管理上必要な検査項目を以下に示す。

1) 双胎妊娠の母体合併症の検索と妊娠中毒症の対策

母体の血液所見や理学所見を分析する。

合併症の有無、妊娠中毒症の症状（血圧異常、尿タンパク、浮腫）の分析を行う。

血液検査は、

（1）妊娠15週6日まで ヘモグロビン値、血小板数を測定する。

（2）妊娠16週0日以降 ヘモグロビン値、血小板数、アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）活性、GOT値、GPT値、LDH値、尿酸値を1～2週間隔で測

定する。

2) 双胎妊娠における胎児・胎盤の超音波検査の時期とその有用性に関する検討

妊娠初期に行わなければならない胎児、胎盤に関する超音波検査法を設定した。

（1）基本的には、いかなる場合でも多胎妊娠であるかもしれないということを念頭に置いて超音波検査を行う。子宮の3次元的な立体構築を認識して観察する。

（2）双胎の診断を何週に行なったのか、vanishing twinについても記す。

（3）妊娠週数の確認を行う。

胎児頭殿長（CRL）、胎児大横径（BPD）を計測する。

（4）膜性の診断を行う。

胎嚢の数と相互位置関係の確認（妊娠4～7週）

胎嚢内の胎芽数、心拍動および卵黄嚢数の確認

（妊娠6～8週）

胎嚢内の羊膜嚢の観察と数の確認（妊娠7～9週）

絨毛膜無毛部（隔壁）の厚さの計測

（妊娠9週～13週）

絨毛膜無毛部（隔壁）の辺縁部の形状の観察

（妊娠9週～13週）

以上を観察し、膜性の診断を確実にを行う。

（5）胎児奇形の評価。

(6) 妊娠初期子宮頸管所見をとる。

内診所見、経膈超音波検査で子宮頸管長を測定する。

(7) 頸管縫縮術を行ったか、また、その適応、方法が何であるかを記す。

3) 双胎妊娠における胎児発育の評価

推定体重の評価、IUGRの有無、双胎児間の推定体重の不均衡の有無を評価し、児の発育を膜性別に検討する。また、胎内一児死亡例における死亡時期、原因、不均衡の有無について膜性別に検討を行う。

4) 双胎妊娠における早産の防止

外来健診を妊娠19週6日までは、2週に1回、妊娠20週0日以降は1週に1回行う。双胎妊娠の予防入院の効果を見るために、妊娠26週から30週にかけて予防入院し安静とした群と外来管理群に分けて、妊娠期間、児の予後、新生児期の異常所見について膜性別に検討を行う。

5) 多胎妊娠における分娩の方法とその時期

双胎の胎位の組み合わせによる、より安全な分娩時期と分娩様式について検討する。膜性、胎位別に分娩方法と児の予後との関連を検討する。

C. 研究結果

双胎妊娠管理で母体と胎児の安全を確保するために必要な検査項目を挙げ、妊娠管理のプロトコールを作成した。以下にそのケースカードを示す。

@妊娠15週6日まで 2週間に1回の外来健診

(1) 双胎の診断 (w)

vanishing twin (有、無)

(2) 妊娠週数の確認 (good, poor)

CRL (w mm)

BPD (w mm)

(3) 膜性の診断

DD (w) 所見 ()

MD (w) 所見 ()

MM (w) 所見 ()

膜性不明

(3) 胎児奇形 (w) (無、有)

(4) 妊娠初期子宮頸管所見

開大 cm

子宮頸管長 cm

(5) 子宮頸管縫縮術 (有、無)

予防的 治療的

時期 (w)

方法 (シロッカー法、マクドナルド法)

使用糸 ()

(6) 母体情報

合併症 (無、有; 病名)

治療方法 ()

血圧異常 (無、有 wから)

尿タンパク (無、有 wから)

浮腫 (無、有 wから)

(7) 妊娠初期採血 CBC

(w, WBC Hb g/dl, platelet)

@妊娠19週6日まで 2週に1回の外来健診、

妊娠20週0日以降 1週に1回の外来健診

(1) 入院 治療目的 (無、有 wから)

(理由;)

予防目的 (無、有 wから)

(2) 超音波検査

1 胎盤の異常 (無、有)

2 臍帯の異常 (無、有)

胎児1 辺縁付着 (無、有)

過捻転 (無、有 ピッチ)

胎児2 辺縁付着 (無、有)

過捻転 (無、有 ピッチ)

3 奇形 胎児1 (無、有)

胎児2 (無、有)

4 推定体重 IUGRの有無

胎児1 (無、有 wから)

胎児2 (無、有 wから)

不均衡 (無、有 wから %)

5 羊水量異常 胎児1 (無、有 wから)

胎児2 (無、有 wから)

不均衡 (無、有 wから %)

一児羊水過多 (無、有 wから)

治療法; 羊水穿刺除去 (有、無)

羊膜穿破 (有、無)

酸素療法 (有、無)

6 臍帯動脈血流の異常

胎児1 (無、有)

胎児2 (無、有)

7 胎児水腫 胎児1 (無、有 wから)

胎児2 (無、有 wから)

8 心不全の評価

PLI異常 胎児1 (無、有 wから)

胎児2 (無、有 wから)

fractional shortening異常

胎児1 (無、有 wから)

胎児2 (無、有 wから)

心室中隔の厚さの異常

胎児1 (無、有 wから mm)

胎児2 (無、有 wから mm)

9 尿産生量異常

胎児1 (無、有 wから)

胎児2 (無、有 wから)

(3) 胎児心拍数モニター wから評価

異常 胎児1 (無、有

wから 所見;)

wから 所見;)

wから 所見;)

異常 胎児2 (無、有

wから 所見;)

wから 所見;)

wから 所見;)

(4) 子宮頸管所見 wから

開大 cm 子宮頸管長 cm

(5) 採血 w d

CBC (WBC Hb g/dl, platelet)

ATIII %

GOT , GPT , LDH , 尿酸

w d

CBC (WBC Hb g/dl, platelet)、

ATIII %

GOT , GPT , LDH , 尿酸

w d

CBC (WBC Hb g/dl, platelet)、

ATIII %

GOT , GPT , LDH , 尿酸

(6) 妊娠中毒症の評価

血圧異常 (無、有 wから)

尿タンパク (無、有 wから)

浮腫 (無、有 wから)

一妊娠中毒症、重症化 (無、有)

(7) 切迫早産の治療

子宮収縮抑制の使用

(無、有 w dから w dまで)

使用した薬剤; (内服、静注、その他)

w dから w dまで

使用した薬剤; (内服、静注、その他)

w dから w dまで

使用した薬剤; (内服、静注、その他)

w dから w dまで

(8) 分娩 (w d)

自然陣痛発来;

人工的妊娠中断; 理由

分娩方法 胎位 (/)

経膈分娩;

経膈分娩失敗→緊急帝王切開;

選択的帝王切開;

(9) 双胎の一児子宮内死亡 (無、有)

治療方針; 緊急娩出 待機

(子宮内死亡児の最終生存確認; 娩出 時間前)

(子宮内死亡児の死亡確認; 娩出 時間前)

@新生児評価

(1) 出生在胎週数 (週 日)

(2) 胎盤所見 膜性;

血管吻合の有無;

臍帯;

(3) 新生児情報

一児

出生体重 (g) 性別 ()

Apgar score (/)

臍帯動脈血ガス pH () PCO2 ()

PO2 () B.E. ()

CBC (WBC , Hb g/dl, Ht %、

platelet)

新生児管理 (無、有)

在院日数 (日間)

NICU入院日数 (日間)

人工換気日数 (日間)

頭部超音波所見

(異常なし

異常所見 生日)

異常所見 生日)

異常所見 生日)

頭部CT or MRI検査所見

(異常なし

異常所見 生日)

異常所見 生日)

異常所見 生日)

聴力所見(正常、異常

)

眼底所見(正常、異常

)

神経学的予後 (生日までfollow up)

生命予後 (生、死)

二児

出生体重 (g) 性別 ()

Apgar score (/)

臍帯動脈血ガス pH () PCO2 ()

PO2 () B.E ()
 CBC (WBC , Hb g/dl, Ht %, platelet)
 新生児管理 (無、有)
 在院日数 (日間)
 NICU入院日数 (日間)
 人工換気日数 (日間)
 頭部超音波所見
 (異常なし
 異常所見 生日)
 異常所見 生日)
 異常所見 生日)
 頭部CT or MRI検査所見
 (異常なし
 異常所見 生日)
 異常所見 生日)
 異常所見 生日)
 聴力所見(正常、異常)
 眼底所見(正常、異常)
 神経学的予後 (生日までfollow up)
 生命予後 (生、死)

D.考察

双胎妊娠における母体と胎児の安全を確保するために必要な具体的方針を見いだすことを目的とした。

双胎妊娠の合併症では、妊娠中毒症やHELLP症候群の頻度が高いこと、妊娠中毒症の有無に関わらず、血小板数やアンチトロンビンIII (AT- III) 活性の減少がみられる。双胎妊婦では、妊娠初期の血小板数の測定、妊娠32週に血小板数やAT- III活性の測定を推奨している。一絨毛膜二羊膜性性双胎妊娠 (MD) は二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎妊娠に比して、流産や早産、胎児異常の発生が多いことから、膜性診断の重要性が明らかといえる。双胎妊娠における胎児・胎盤の超音波検査の時期に関しては、膜性診断を妊娠15週までに、経膈超音波診断装置を用いて行うことが好ましい。双胎妊娠における胎児発育は、膜性に関係なくconcordant twinの発育は、単胎とほぼ同様な発育経過をとるが、discordant twinの大きい児の発育は、単胎のAFDの範囲内で発育する。MD双胎では、時期を問わず1週間以内に急にdiscordancyが生じることが少なくないのに対して、DD双胎では、妊娠25週ころからdiscordancyがはっきりしてくるものが多い。また、一児IUFDの時期はMD双胎ではどの時期でもおこりうるのに対し、DD双胎では30週をすぎると頻度は減少する。一児IUFD症例で25%以上のdiscordancyは、MD双

胎では23%にみられ、42%にみられないが、DD双胎では、それぞれ30%、13%である。一児IUFD症例では、MD双胎は臍帯付着異常の割合が特に高い上に、臍帯過捻転、臍帯狭窄を伴っていることが多い。DD双胎では、discordant twinに臍帯付着異常の頻度が著しく高かったが、死亡例と生存例には差はない。以上より、MD双胎では現在の検査法では、急激なdiscordancyの発生やIUFDの予測は困難であり、頻回の観察が肝要と考えられる。双胎妊娠の予防入院の効果は、DD双胎では妊娠期間の延長、児の予後の改善がみられるが、MD双胎では効果が得られない。DD双胎では妊娠26週から30週にかけての予防入院が勧められる。双胎妊娠における胎位の組み合わせと安全な分娩様式は、(1) 頭位- 頭位では妊娠週数に拘わらず経膈分娩 (2) 頭位- 非頭位では妊娠34週以降で1500g- 2000g以上であれば経膈分娩、そうでなければ帝王切開 (3) 先進児が非頭位の場合は帝王切開、とした。多胎児におけるNICUのベッド運用からみた産科医療体制のシステムを検討した結果、多胎児のためにNICU1床あたり、新生児回復病床4.78床が必要であり、産科病床2.18床に対応できると試算できる。

以上のデータをもとに双胎妊娠管理に必要な検査項目を挙げ、妊娠管理のプロトコールを作成した。本分担研究班の施設で管理する双胎妊娠を対象とし、今後、後方視的研究を行いデータを収集し、よりよい妊娠管理を検当する。また、三胎以上の多胎妊娠も双胎妊娠管理に準じて行い、その検討を行う予定である。

平成 10 年度 厚生科学研究「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在り方に関する研究

分担研究課題：男性不妊の実態及び治療等に関する研究

分担研究報告書

分担研究者：三 浦 一 陽¹⁾
研究協力者：市 川 智 彦²⁾
石 川 博 通³⁾
渡 辺 政 信⁴⁾
馬 場 克 幸⁵⁾
松 宮 清 美⁶⁾
六 車 光 英⁷⁾
岡 田 弘⁸⁾
太 田 昌 一 郎⁹⁾
山 本 泰 久¹⁰⁾

-
- 1) 東邦大学医学部泌尿器科
 - 2) 千葉大学医学部泌尿器科
 - 3) 東京歯科大学市川総合病院泌尿器科
 - 4) 昭和大学医学部泌尿器科
 - 5) 聖マリアンナ医科大学泌尿器科
 - 6) 大阪大学医学部泌尿器科
 - 7) 関西医科大学泌尿器科
 - 8) 神戸大学医学部泌尿器科
 - 9) 富山医科薬科大学医学部泌尿器科
 - 10) 鳥取大学医学部泌尿器科

厚生科学研究補助金(子ども家庭総合研究事業)
分担研究報告書

男性不妊の実態および治療法に関する研究

分担研究者 三浦 一陽 東邦大学医学部泌尿器科学第一講座教授

研究要旨

日本泌尿器科学会の許可を受け全国の泌尿器科指導医のいる病院を対象にアンケート方式で、1997年に男性不妊症の治療を自分の施設で行なっているか、また診療していない場合、男性不妊症患者をどのような病院および診療科に紹介しているか調査した。調査結果では、調査表の回収率は44.1%であった。回答のあった病院のうち自分の施設で男性不妊症の診療を行なっているのは50.4%で、自分の施設では男性不妊症の診療を行なっていないため、他院に患者を紹介していたのは49.6%であった。

先ず男性不妊症の診療を行なっている病院の規模を病床数でみると、500床以上が39.1%、200床以上でみると85.2%で、ほとんどが中ないし大病院であることが判った。一方、自分の施設で診療していない病院の規模は対照的に500床以下が87.6%と中小規模病院が多いことが判った。

次に男子不妊症を扱っている病院の1997年1年間の泌尿器科外来新患総数に対する男性不妊症患者の占める率は1.96%、泌尿器科外来新患の内男性新患総数に対しては3.06%を占めていた。またこれら男性不妊症患者の36.4%が直接泌尿器科を訪れており、同じ病院の婦人科からの紹介は30.0%、他の病院からの紹介のうち泌尿器科からは11.9%、婦人科からは23.1%あった。一方、自分の施設で男性不妊症の診療をしていない病院ではどのような病院へ紹介しているかをみると大学病院74.1%、一般病院19.1%、医院・クリニックが7.5%であり、さらにどの診療科へ紹介したかを見ると、泌尿器科73.2%、泌尿器科的な不妊外来16.3%、婦人科5.1%、婦人科的な不妊専門クリニック5.4%となっており、最近急増している婦人科的な不妊専門クリニックへの紹介が意外と少なかった。

男性不妊症の病因、診断法、治療法について1997年度の研究協力者である全国の男性不妊症の診療で中心的役割を果たしている10大学病院の研究協力者の代表が協議して、調査した合計の男性不妊患者は1,369名で、全国調査の23.3%を占めていた。不妊原因のうち、精巣因子が79.7%、精路因子が14.4%、性機能障害が5.9%であった。精液検査では無精子症が23.7%を占めていた。治療面では薬物療法においては非ホルモン療法が大多数であり、手術療法では精索静脈瘤患者には52.6%、精路閉塞症患者には精路再建術を59.2%も行っていた。今回の調査では人工精液嚢造設やMESAはほとんどなくTESEの増加が目立った。

A. 研究目的

不妊は男女のどちら側に原因があっても妊娠しないので、不妊の場合は夫婦同時の検査が重要である。しかし男性不妊症のわが国における実態については今だ不明な点が多い。

そこで男性不妊症の実態や、特に男性不妊症の診断や治療に中心的な役割を果たしている全国10の大学病院を対象にその診断や治療面などの検討を行う事を目的とした。

B. 研究方法

我々は日本泌尿器科学会・教育委員会の許可を得て、全国の泌尿器科指導医のいる1,151の施設に1997年1年間の表1のようなアンケート調査を行った。また、男性不妊症の診断や治療に中心的役割を果たしている全国10の大学病院泌尿器科（千葉大、東歯大学市川病院、昭和大、東邦大、聖マリアンナ医大、大阪大、関西医大、神戸大、富山医科薬科大、鳥取大）に研究協力を依頼し、表2のような項目を調査することを、10大学の研究協力者の代表が検討し作製した。

C. 研究結果

I. 全国調査(表1)

調査用紙の回収率は1151施設に郵送し回答があったのは508施設で、回収率は44.1%であった。男性不妊症の診療の有無では、自分の施設で診療をしているが256施設(50.4%)であり、自分の施設で診療していないが252施設(49.8%)であった。

1. 自分の施設で男性不妊症の診療をしている場合

施設の規模(病床数で表示)は病床数1,001以上が21施設(8.2%)、500-1,000が78施設(30.9%)、201-500が117施設(46.1%)、100-200が29施設(11.3%)、100以下が9施設(3.5%)であった。

泌尿器科外来新患の中で男性不妊症の占める頻度は以下の通りである。1997年1年間の泌尿器科外来総新患数299,706例(記載のあった206施設の患者数)のうち男性新患総数は191,527例(63.9%)であり、1996年の64.3%とほぼ同数であった。これらのうち男性不妊症は5,863名であり、泌尿器科外来新患に対し男性不妊症の占める率は1.96%、泌

尿器科男性患者に対しては3.06%の頻度であった。また病院の規模による男性不妊症の占める頻度(男性新患に対して)は、病床数1,001以上で5.3%、501-1,000で3.2%、201-500で2.9%、100-200で1.7%、100以下で0.5%となり、病床数が少なくなるとともに男性不妊患者数の診療率が低下していた。

来院方式については、直接来院が36.4%、自分の病院の婦人科からの紹介が30.0%であった。また、他の病院からの紹介では泌尿器科からが11.9%、婦人科からが23.1%、その他の科からは1.9%であった。

2. 自分の施設で男性不妊症の治療をしていない場合

施設の規模(病床数で表示)は、病床数1001以上が5施設(2.0%)、501-1,000が46施設(18.3%)、201-500が153施設(60.7%)、100-200が32施設(12.7%)、100以下が16施設(6.3%)となっている。

他施設への紹介では複数回答であるが、紹介先の病院は大学病院206件(74.1%)、一般病院53件(19.1%)、医院・クリニック19件(7.5%)となっている。紹介先の診療科では泌尿器科が202件(73.2%)、泌尿器科的不妊外来45件(16.3%)、婦人科14件(5.1%)、婦人科的な不妊専門クリニック15件(5.4%)、記載なしが38件であった。

II. 全国10大学の研究協力者の結果

わが国での男性不妊症の診療で中心的な役割を果たしている10大学で1997年、1年間に限って男性不妊の病因、診断、治療について研究協力者全員で協議した質問項に回答して頂き、全国調査の男性不妊症の動態と対比し検討した。その結果これら10大学病院泌尿器科を1年間に訪れた男性不妊症患者

は1,369例でその原因のうち精巣因子は1,091例(79.7%)で、このうち原因不明(特発性)が565例(41.3%)を占めていた。また原因の明らかなものとしては精索静脈瘤422例(30.8%)にみられた。また、精路因子は197例(14.4%)で他は精機能障害(射精障害、勃起障害など)が、81例(5.9%)であった。精液検査では、精液量の記載のあるものが1,274例で、そのうち978例(76.8%)がWHOの基準値で正常の2ml以上であった。精子数の測定は1,307例に施行され、WHOの基準で 20×10^6 /ml以上と正常値を示したのは566例(43.3%)であった。また、無精子症は310例(23.7%)であった。また、精子運動率では1,183例に測定され、WHOの基準で50%以上の正常値を示したものが399例(33.7%)で、50%以下が676例(57.1%)であった。また、まったく運動性のない症例が108例(9.1%)にみられた。精子形態では1,087例に検査されWHO基準で30%以上の正常値を示すものが675例(62.1%)で、29%以下の症例は396例(36.4%)であった。

一方、治療法は様々であるが、精巣因子に対する治療ではまったく治療せずが421例(35.2%)であった。残りの670例に対しての薬物療法のうち非ホルモン療法が472例(60.5%)と最も多く、ホルモン療法は81例(10.4%)、手術療法は222例(28.6%)で精索静脈瘤に対する手術であった。なお、複数の治療を行なっているのが775例となっている。

次に精路閉塞症に対しては精管精管吻合が32例(54.2%)、精管精巣上体管吻合は10例(16.9%)、精巣内精子採取による顕微授精(以下TESE-ICSIと略)が13例(22.0%)、その他の方法が4例(6.8%)であった。しかし以前行われていた人工精液造設やMESA

などはほとんど行われなくなった。

前立腺炎を中心とした精路炎症に対しては71例に抗菌剤の投与が施行されていた。

一方、精機能因子のうち逆行性射精に対しては薬物療法が15例(57.7%)、膀胱内からの精子回収が11例(42.3%)であった。また射精不能例に対しては薬物療法が4例(30.8%)、肛門よりの電気刺激が3例(23.1%)、パイプレーターが1例(7.7%)、TESE-ICSIが5例(38.5%)であった。勃起障害に対しては29例(82.9%)が薬物療法で、手術療法は1例(2.9%)、精神療法が5例(14.3%)であった。

次に補助的生殖医療(以下ARTと略)に対する精子の回収法では、以前みられた精巣上体からの回収は現在ではほとんど行われておらず、精巣からであった。そのうち精巣因子が原因で回収したものが49例(76.6%)、精路因子が原因で回収したものが11例(17.2%)、精機能障害が原因で回収したものが4例(6.3%)であった。

D. 考察

わが国の男性不妊症の診療の実態を調査するために全国の泌尿器科指導医のいる施設を対象にアンケート方式で行なったが、1997年の調査用紙の回収率は44.1%と1996年の51.4%より良くない回収率であった。しかし1996年の自分の施設で男性不妊症の診療をしているのは308施設で、男性不妊症患者は5,369名であったが、1997年の自分の施設で男性不妊症の診療をしているのは256施設と減少しているにも関わらず男性不妊症患者は5,863名と増加していた。これは1997年の調査においては積極的に男性不妊症の診療をしている施設からの回答が多かったものと考えられる。

また、1996年の男性不妊症の頻度についての全国的調査では泌尿器科外来新患総数に占める率は1.53%、うち男性新患だけでみると男性不妊症の占める率は2.38%であったが、1997年の男性不妊症の頻度についての全国的調査では泌尿器科外来新患総数に占める率は1.96%、うち男性新患だけでみると男性不妊症の占める率は3.06%と上昇しており、これらからも1997年の調査においては積極的に男性不妊症の診療をしている施設からの回答が多かったものと推察される。

また、他の施設からの報告では泌尿器科外来新患総数に占める率は1%前後と報告されているが、1997年の調査では約2倍に増加していたという結果であった。一方、病院の規模による男性新患だけでみる男性不妊症の占める率は病床数1001以上が5.3%、501-1000で3.2%、201-500で2.9%、100-200で1.7%、100以下で0.5%と病床数の多い病院ほど男性不妊症患者を診療する率が高くなっている。

次に男性不妊症患者の来院方式は直接泌尿器科に来た者が36.4%と他院泌尿器科からの紹介11.9%に対し、同じ病院の婦人科からの紹介の30.0%と他院の婦人科からのを加えると婦人科からの紹介の方が多く婦人科からの紹介の重要性が判る。これは、1996年の調査でも同様の結果であったように、わが国では不妊の場合はまず妻が婦人科を受診し、夫の検査を泌尿器科で受けるように勧められて来院するケースが多いためと、不妊夫婦が同時に受診できる不妊外来やリプロダクションセンターのような施設の普及が遅れているためと考えられる。これは我々の調査においても明らかであった。すなわち東邦大学大森病院リプロダクションセンターへ1997年に来院した

男性不妊症患者のうち、男性自身が進で来院したのは、わずか9%で、25%が夫婦同時に来院し、残りの66%が先ず妻が婦人科を受診し、夫の検査を受けるように勧められて来院したという驚くべき結果であった。

一方、自分の施設で男性不妊症の診療をしていない病院の規模は男性不妊症の診療をしている施設より小さく500床以下の病院が87.6%にのぼり、1996年の81.7%と類似している。また、このような病院からの紹介先は大学病院が74.1%と圧倒的に多く、次いで一般病院19.1%、医院・クリニック7.5%で、紹介先の診療科では泌尿器科と泌尿器科的不妊外来へは89.5%と大多数を占めていた。婦人科と婦人科的な不妊専門クリニックには10.5%となっており、男性が婦人科へ受診する事に抵抗感があることが推察された。

現在、婦人科的な不妊専門クリニックが急増しているにも関わらず、そのような施設へ紹介するケースが少ないという印象である。それは最近患者は色々とメディアより情報を得ており紹介して欲しい希望施設を指定する機会が多いのでこれら不妊専門クリニックへの紹介が少なかったのは意外な結果であった。その理由はARTへの不安か診療費用の問題が最も考えられる。

次に、1996年にパイロットスタディに協力頂いたわが国で男性不妊症の診療で中心的役割をしている全国の10大学病院の研究協力の代表者と協議検討し1996年用調査内容を多少変更し男性不妊症の病因、検査法、治療法の質問項目に回答してもらった。1997年1年間に限った調査であるが、10大学の1年間の男性不妊症患者数は1,369名で、全国調査の総計5,863名に対し実に23.3%の男性不妊患者を診察した事になる。10大学