

図3 3胎および4胎以上の妊娠の原因

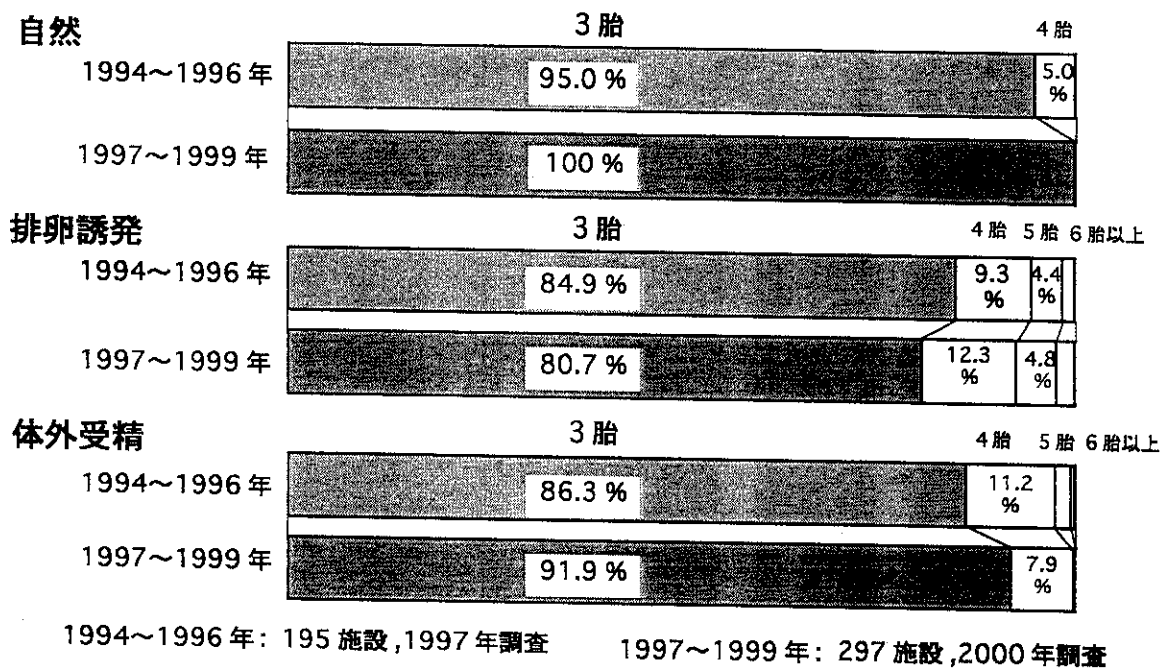


図4 原因別に見た3胎以上の胎数の割合

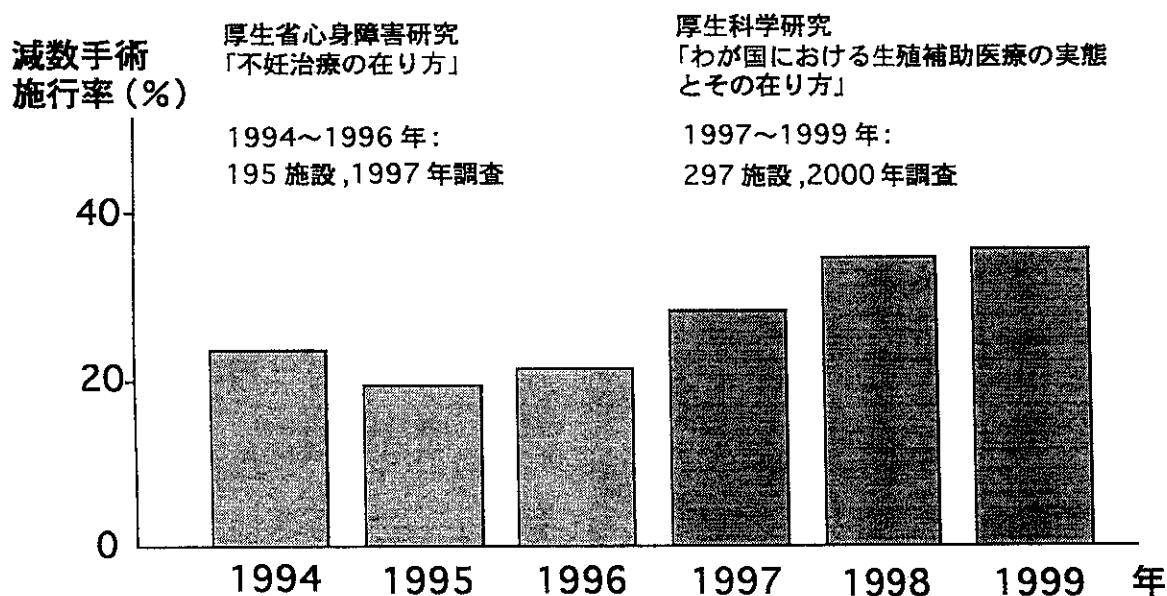


図5 3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術施行率の推移

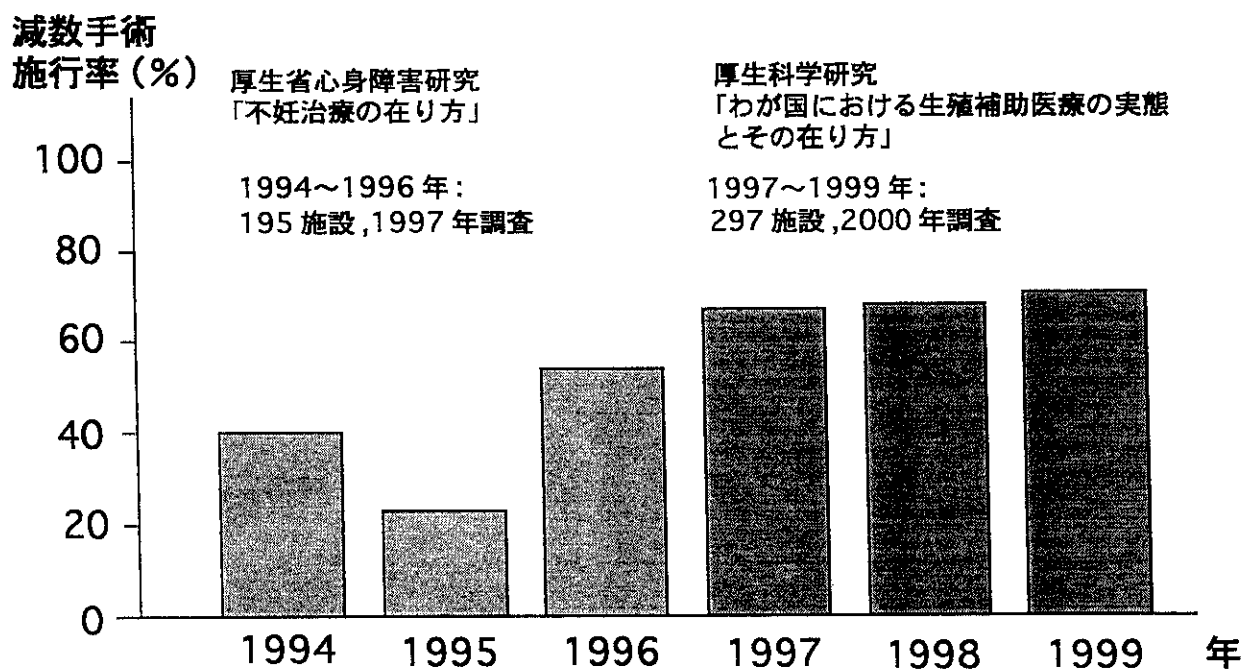


図6 4胎以上の妊娠に対する減数手術施行率の推移

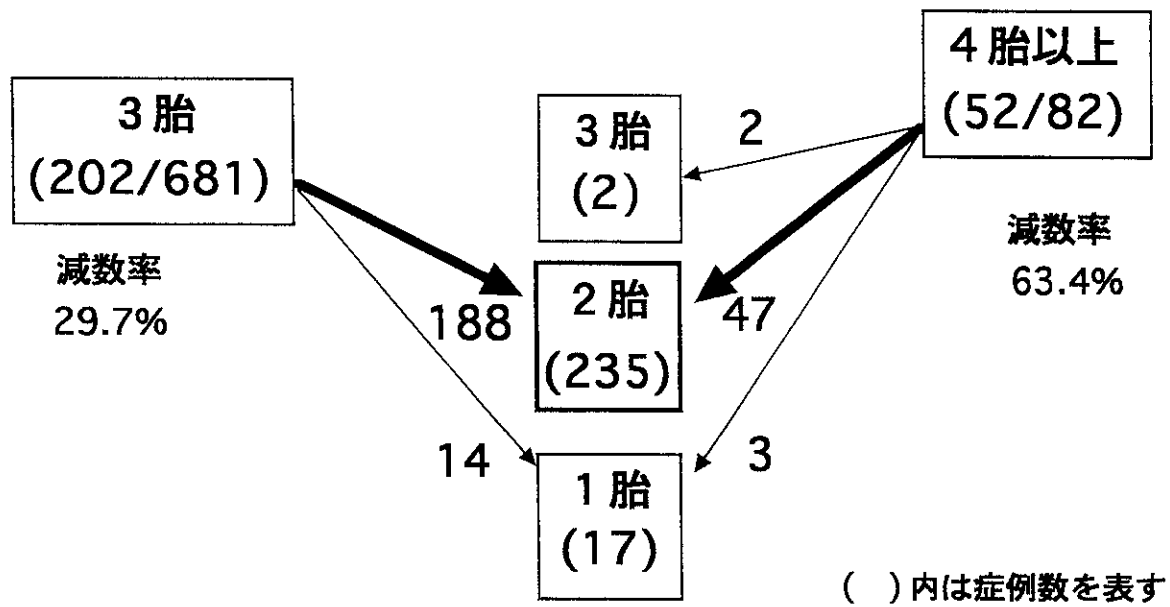


図7 減数手術実施の現状

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在り方」
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基礎的・臨床的検討
（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、以下の基礎的・臨床的検討をおこなった。①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における LH の生理的意義を検討するため、recombinant human (rh) FSH および rhLH を用い、in vitro follicle culture system により検討した。その結果正常卵巣において rhFSH と rhLH は協調的に卵胞発育に関与するが、PCO モデル卵巣では rhLH が卵胞発育に障害的に作用する可能性が示唆され、PCOS に対するゴナドトロピン療法においても可能な限り LH 活性の少ない製剤を用いるべきであると思われる。②PCOS に対するゴナドトロピン療法において排卵誘発法の工夫により多胎妊娠の発生が抑制できるか否かを明らかにするため、PCOS 妊娠例 48 例 60 周期について排卵誘発法別に多胎妊娠の発生を比較検討した。その結果いかなる投与方法を実施しても多胎妊娠が発生し、特に hCG 切替日に 14mm 以上の発育卵胞数が 5 個以上の場合に高率に発生することが明らかとなった。従って多胎妊娠の軽減・予防にはまず単一卵胞発育率が最も高い投与方法（low-dose step-up 法）を第一選択とすべきであるが、それでも多発排卵が予想される場合には hCG 投与を中断する必要があると思われる。

研究-1：Recombinant human FSH (rhFSH) および rhLH の正常成熟マウスと多嚢胞性卵巣（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。しかしゴナドトロピン製剤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を認めていない。既に我々は厚生科学研究「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（平成 10 年度研究報告書）-にて、LH 活性が異なる recombinant human FSH 製剤、urinary purified FSH 製剤、および hMG 製剤を用い、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、正常マウスではすべての製剤が有意の卵胞発育を引き起こすが、PCO モデルマウスでは hMG 製剤が小卵胞への過剰刺激と中卵胞の早期黄体化を引き起こすことを明らかにした。本研究では、さらに卵胞発育における LH の生理的意義を検討するため、rhFSH および rhLH を用い正常成熟マウスおよび PCO モデ

ルマウスの卵胞発育を比較検討した。

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 μ m）および tertiary follicle（直径;260-300 μ m）を機械的に分離し、無添加群を control とし、rhFSH（オルガノン社）および rhLH（セローノ社）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 (E₂)、progesterone (P) 値を RIA にて測定した。PCO モデルマウス（androgen-sterilized mice）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。なおマウスの飼育は the principles of Animal Care and Experimentation Committee, Gunma University に準じておこなった。

C. 研究結果

正常成熟マウスの small preantral follicle および tertiary follicle に対して、rhFSH は濃度依存的に有意の卵胞発育促進作用を示すが、rhLH は PCO モデルマウスの tertiary follicle に対して卵胞発育促進作用を示さなかった（Figures 1 and 2）。また rhFSH と rhLH の協同作用をみると、正常成熟マウスでは有意の卵胞発育促進作用を認めたが、PCO モデルマウスの tertiary

follicle に対しては逆に卵胞発育を抑制し、また正常成熟マウスに比べ PCO モデルマウスで有意の P 産生を認めた (Figures 3 and 4)。

D. 考察

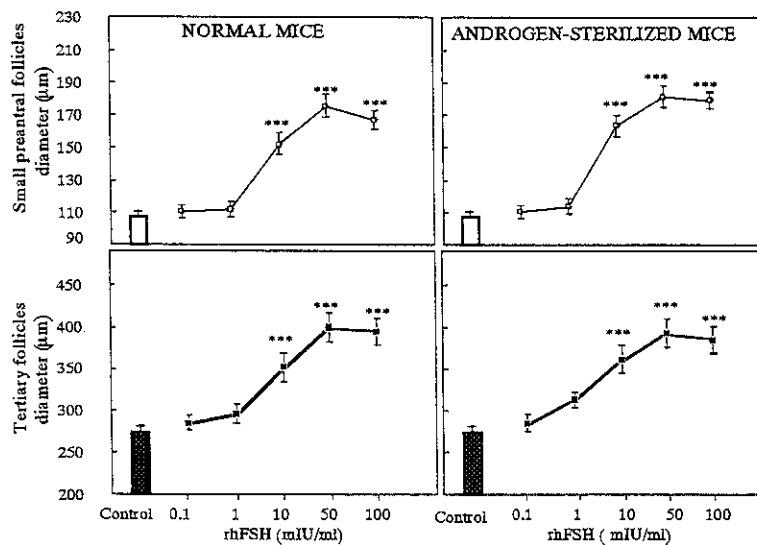
正常卵巣において LH と FSH は協調的に卵胞発育に関与するが、PCO モデル卵巣では LH が早期黄体化を引き起こし、卵胞発育に障害的に作用する可能性が示唆され、PCOS 症例に対

するゴナドトロピン療法においても可能な限り LH 活性の少ない製剤を用いるべきであると思われる。

E. 結論

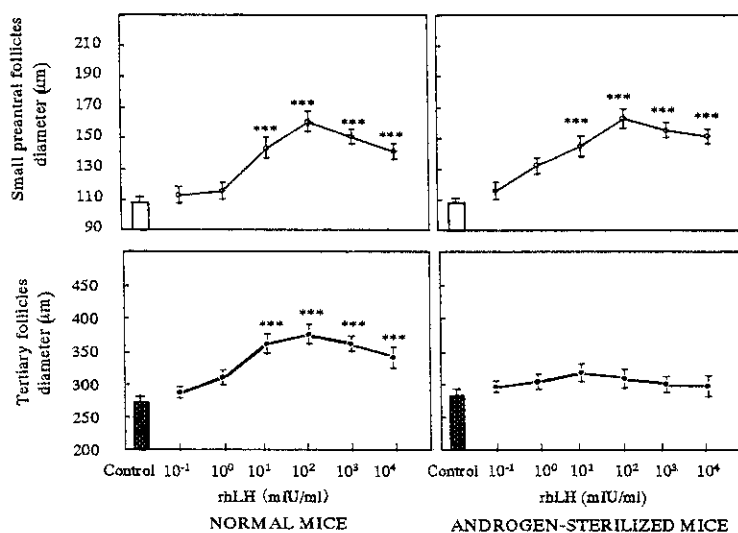
LH と FSH は正常卵巣の卵胞発育に協調的に作用するが、PCO モデル卵巣では LH が障害的に作用する可能性が明らかとなった。

Figure 1:



(***P<0.001 vs control)

Figure 2:



(***P<0.001 vs control)

Figure 3:

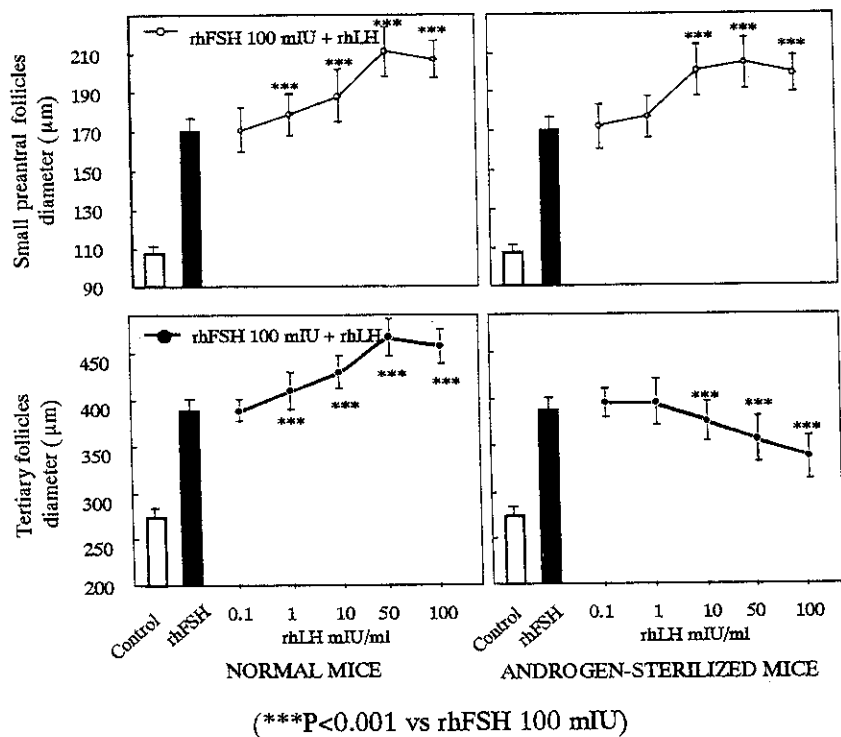
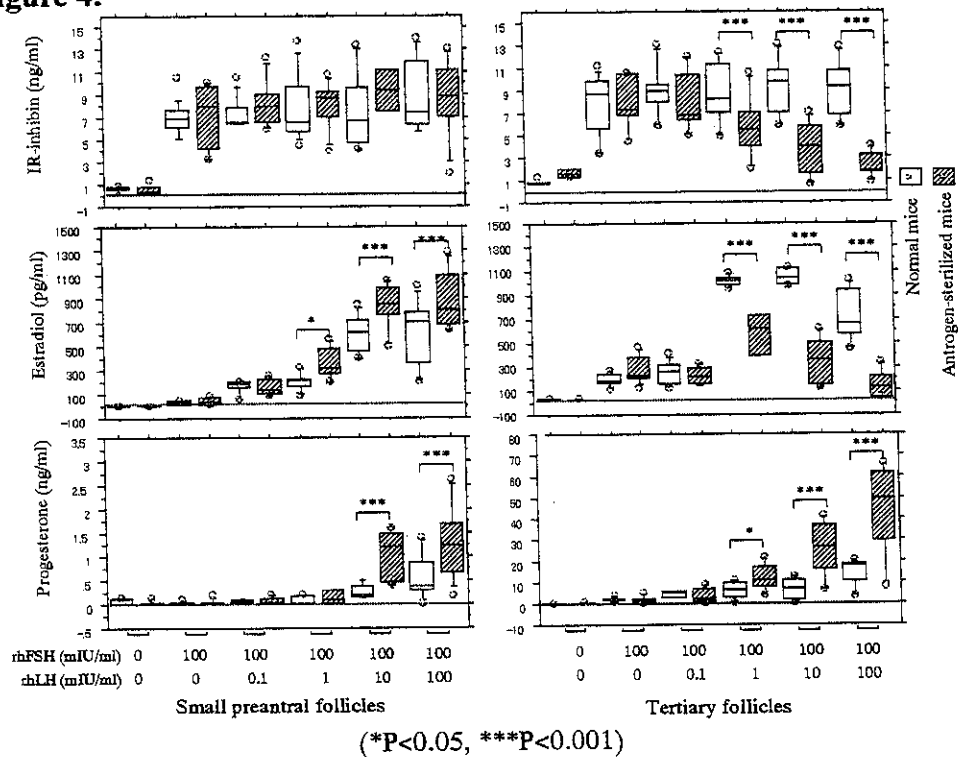


Figure 4:



研究-2:ゴナドトロピン療法後の多胎妊娠発生からみた最適排卵誘発法とその限界

A. 研究目的

ゴナドトロピン療法において多発卵胞発育を抑制し多胎妊娠を予防するために、step-down法やlow-dose step-up法など様々な排卵誘発法が試行されてきた。本研究の目的はこれらの排卵誘発法の工夫により果たして多胎妊娠の発生が抑制できるか否か、また抑制できないとすればどのような原因によるのかを明らかにすることである。

B. 研究方法

1989年1月から1999年9月までに、群馬大学医学部附属病院産婦人科不妊外来にてゴナドトロピン療法を実施した207例805周期中、妊娠成立した97例112周期を対象に、後方視的に多胎妊娠発生の有無と基礎疾患、及びPCOS症例についてはゴナドトロピン製剤の投与方法(排卵誘発法)と発育卵胞数を調査・検討した。

C. 研究結果

表1・2に示すように、治療周期あたりの排卵率・妊娠率・多胎妊娠率は95.5%・14.0%・17.9%で、多胎妊娠の内訳は双胎妊娠が15例、品胎妊娠が5例であった。基礎疾患別にみた多胎妊娠率には有意差を認めなかった。PCOS症例に対しては、ゴナドトロピン製剤の投与量を一定(150IU/日)にしたconventional法、初期投与量を225IU/日として2日間投与しその後75IU/日に減量するstep-down法、初期投与量を75IU/日として7~14日間投与し、その後卵胞発育が認められない場合には37.5IU/日を増量するlow-dose step-up法、及びGnRH agonist(酢酸ブセレリン;スプレキア点鼻液)900 μ g/日にて少なくとも2週間前処置後、投与量を一定(150IU/日)にしてゴナドトロピン製剤を投与するGnRH agonist併用conventional法の4つの投与方法を実施した。尚、主席卵胞径が18m

m以上に達した時点でhCG製剤(プレグニール)5,000~10,000IUを筋注し、多発排卵が予想される場合でもhCG投与を中断しなかった。

表3・4に示すように、治療法別にみた排卵率・妊娠率には有意差を認めないが、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)による入院頻度はconventional法が4.2%、step-down法が2.3%で、low-dose step-up法とGnRH agonist併用conventional法では0%であった。一方すべての投与方法で多胎妊娠の発生を認め、投与方法別の多胎妊娠率には有意差を認めなかった。

図1及び表5に示すように、投与方法別にhCG切替日の14mm以上の発育卵胞数と多胎妊娠発生との関連をみると、投与方法に関係なく、発育卵胞数が5個以上の場合に多胎妊娠率が有意に高値を示した。

D. 考察

未だ完全に単一卵胞発育を引き起こすゴナドトロピン療法は確立されていない。従って、いかなる投与方法を実施しても多発卵胞発育を引き起こされる可能性があり、本研究はそのような多発卵胞発育周期に多胎妊娠が発生していることを示している。PCOSに対するゴナドトロピン療法においては、単一卵胞発育率が最も高い(多発卵胞発育を最も抑制する)low-dose step-up法が第一選択の投与方法として推奨されるが、現在おこなわれている投与方法の工夫だけでは限界があり、hCG切替日に14mm以上の発育卵胞数が5個以上の周期で多発排卵が予測される場合にはhCG投与を中断する必要があると思われる。

E. 結論

PCOSに対するゴナドトロピン療法においては単一卵胞発育率が最も高いlow-dose step-up法を第一選択の投与方法とすべきであるが、それでも多発排卵が予想される場合にはhCG投与の中断を考慮すべきである。

表1：ゴナドトロピン療法の治療成績

基礎疾患	症例	治療周期	排卵周期	OHSS入院周期	妊娠症例	妊娠周期
多嚢胞性卵巣症候群	99	457	439(96.1%)	12(2.6%)	48(48.5%)	60(13.1%)
無排卵周期症	13	29	26(90.9%)	2(6.9%)	5(38.5%)	5(17.2%)
視床下部性第一度無月経	27	123	115(93.5%)	3(2.4%)	15(55.6%)	16(13.0%)
視床下部性第二度無月経	10	26	22(84.6%)	0	5(50.0%)	7(26.9%)
Macroprolactinoma術後	4	13	12(92.3%)	0	2(50.0%)	2(15.4%)
排卵性不妊	54	157	155(97.5%)	2(1.3%)	22(40.7%)	22(14.0%)
合計	207	805	769(95.5%)	19(2.4%)	97(46.9%)	112(14.0%)

表2：ゴナドトロピン療法後の妊娠予後

基礎疾患	妊娠周期	流産	子宮外妊娠	単胎妊娠	多胎妊娠	： 双胎	品胎
多嚢胞性卵巣症候群	60	7(11.7%)	1	39	13(21.7%)	： 9	4
無排卵周期症	5	0	0	3	2(40.0%)	： 1	1
視床下部性第一度無月経	16	3(18.8%)	2	10	1(6.3%)	： 1	0
視床下部性第二度無月経	7	0	0	5	2(28.6%)	： 2	0
Macroprolactinoma術後	2	0	0	1	1(50.0%)	： 1	0
排卵性不妊	22	2(9.1%)	0	19	1(4.5%)	： 1	0
合計	112	12(10.7%)	3	77	20(17.9%)	： 15	5

表3:PCOSに対するゴナドトロピン療法の
投与方法別治療成績 (1989.1~1999.9)

投与方法	症例	治療周期	排卵周期	OHSS入院	妊娠症例	妊娠周期
Conventional法	61	189	178(94.2%)	8(4.2%)	22(36.1%)	26(13.8%)
Step-down法	74	175	169(96.5%)	4(2.3%)	20(27.0%)	23(13.1%)
Low-dose step-up法	35	61	61(100%)	0	6(17.1%)	6(9.8%)
自己皮下投与方法	8	18	18(100%)	0	2(25.0%)	2(11.1%)
GnRH agonist併用 Conventional法	20	32	31(96.9%)	0	5(25.0%)	5(15.6%)
合計	99*	457	439(96.1%)	12(2.6%)	48(48.5%)*	60(13.1%)

*重複症例あり

表4:PCOSに対するゴナドトロピン療法の
投与方法別妊娠予後 (1989.1~1999.9)

投与方法	妊娠周期	流産	子宮外妊娠	単胎妊娠	多胎妊娠: 双胎	品胎
Conventional法	26	4(15.4%)	1	17	4(15.4%): 3	1
Step-down法	23	2(8.7%)	0	14	7(30.4%): 6	1
Low-dose step-up法	6	0	0	5	1(16.7%): 0	1
自己皮下投与方法	2	0	0	2	0 : 0	0
GnRH agonist併用 conventional法	5	1(20.0%)	0	3	1(20.0%): 0	1
合計	60	7(11.7%)	1	39	13(21.7%): 9	4

図1：投与方法別にみたhCG切替日の14mm以上の発育卵胞数と多胎妊娠発生との関連

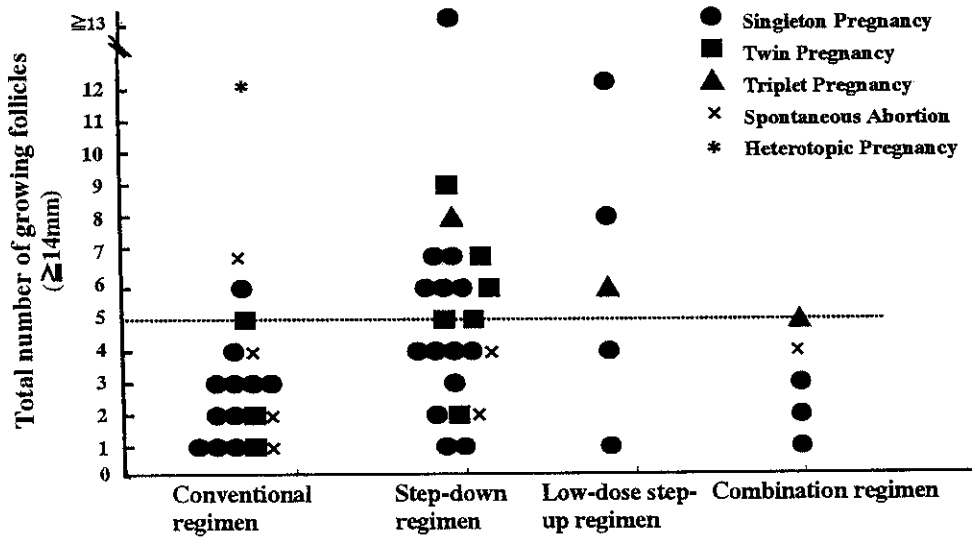


表5:PCOSに対するゴナドトロピン療法の投与方法別にみた発育卵胞数と多胎妊娠頻度

hCG切替え日の 発育卵胞数 ($\geq 14\text{mm}$)	投与方法別にみた双胎・多胎妊娠頻度				合計
	Conventional法	Step-down法	Low-dose step-up法	GnRH agonist併用 conventional法	
≤ 4	2/15(13.3%)	1/11(9.1%)	0/2(0%)	0/4(0%)	3/32(9.4%)*
≥ 5	1/4(25.0%)	6/12(50.0%)	1/3(33.3%)	1/1(100%)	9/20(45.0%)*

Fisher's exact probability test *p=0.0056

F. 研究発表

1. 論文発表

Liu X, Andoh K, Kamijo T, Yamada K, Mizunuma H, Ibuki Y. The relationship between the number of growing follicles and the occurrence of multiple pregnancies in women treated with gonadotropin. *Jpn J Fertil Steril* 1999; 44: 213-219

Liu X, Andoh K, Abe Y, Kobayashi J, Yamada K, Mizunuma H, Ibuki Y. A comparative study on transforming growth factor-beta and activin A for preantral follicles from adult, immature, and diethylstilbestrol-primed immature mice. *Endocrinology* 1999; 140: 2480-5

Kobayashi J, Mizunuma H, Kikuchi N, Liu X, Andoh K, Abe Y, Yokota H, Yamada K, Ibuki Y, Hagiwara H. Morphological Assessment of the Effect of Growth Hormone on Preantral Follicles from 11-Day-Old Mice in an in Vitro Culture System. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 5;268:36-41

2. 学会発表

安藤一道、王華、上条隆典、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。ゴナドトロピン療法後の品胎妊娠の検討。(第44回日本不妊学会学術講演会)

安藤一道、劉曉偉、安部由美子、小林淳郎、菊池信正、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。

In vitro follicle culture system を用いた follistatin の卵胞発育作用に関する検討。(第51回日本産科婦人科学会学術講演会)

劉曉偉、安藤一道、上条隆典、安部由美子、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。

Androgen-sterilized mice (PCO モデルマウス) の卵胞発育に対するゴナドトロピンの作用: In vitro follicle culture system を用いた

検討。(第51回日本産科婦人科学会学術講演会)

菊池信正、小林淳郎、劉曉偉、横田秀巳、安部由美子、安藤一道、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。In vitro follicle culture system を用いた幼弱マウス未熟卵における IGF-1, activin, leptin の卵胞発育に関する基礎的研究。(第51回日本産科婦人科学会学術講演会)

菊池信正、安藤一道、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。レプチンの卵胞発育に関する研究(IGF-1-GH系を利用した細胞増殖能に対する影響)。(第44回日本不妊学会学術講演会)

王華、安藤一道、菊池信正、安部由美子、山田清彦、水沼英樹、伊吹令人。未熟マウスの卵胞発育に対するアンドロゲンの作用。(第44回日本不妊学会学術講演会)

上条隆典、山田清彦、水沼英樹、安藤一道、伊吹令人。マイクロラパロスコピー(細径腹腔鏡)の有用性—術後疼痛の軽減と早期回復の観点から—。(第44回日本不妊学会学術講演会)

山田清彦、上条隆典、安藤一道、水沼英樹、伊吹令人。超音波凝固切開を用いた腹腔鏡下子宮筋腫核出術の経験。(第44回日本不妊学会学術講演会)

など

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 11 年度厚生科学研究（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

「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 の予防

（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 年度に行われた ART における OHSS の発生頻度に関する研究では、体外受精・胚移植のために排卵誘発を行った 136 例、392 周期を対象とした結果、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 発生リスク因子として卵巣の多嚢胞状変化に着目すると、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。

以上の研究成績をもとに、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状卵巣を呈する患者 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ったものの採卵数が 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 発症はみられなかった。

今回の研究成績から、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。卵巣過剰刺激症候群(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 の病態は卵巣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。

平成 10 年度に行われた ART における OHSS の発生頻度に関する研究では、体外受精・胚移植のために排卵誘発を行った 136 例、392 周期を対象として、OHSS の発生率について検討した。OHSS の発生は 116 周期にみられ、その頻度は 29.7%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 発生率は多嚢胞状変化のないものに比して有意に高かった。本年度は 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。

B. 研究対象と方法

1) 対象

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巣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) 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 を超えた段階でゴナドトロピン注射を中止する。GnRH agonist を継続投与しながら、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. 研究成績

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 1)。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、卵巣の最大径は、Coasting 周期において小さかった (表 2)。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られるのみで、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 の女児を経膣分娩した (図 1)。

D. 考察

IVF-ET 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。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。平成 10 年度の研究から、IVF-ET のために排卵誘発を行った際の OHSS 発生率は 29.7% と高率であり、入院を必要とした OHSS は 5.4% であった。一方、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、本研究では 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。

これまでに報告されている OHSS の予防法を表 3 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 4)。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

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巢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巢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 法による卵巢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 Coasting周期と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巣は穿刺できなかった

表2 OHSS周期とCoasting周期における重症度の比較

	卵巣径(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3 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4 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	>29 follicles >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 >20 follicles	1.9	19.7	37.5	1
Waldenstrom et al (Hum Reprod 1999)	65	>25 follicles	4.3	10	42	1
Fulker et al (Fertil Steril 1999)	93		5.3	10.8	36.5	0

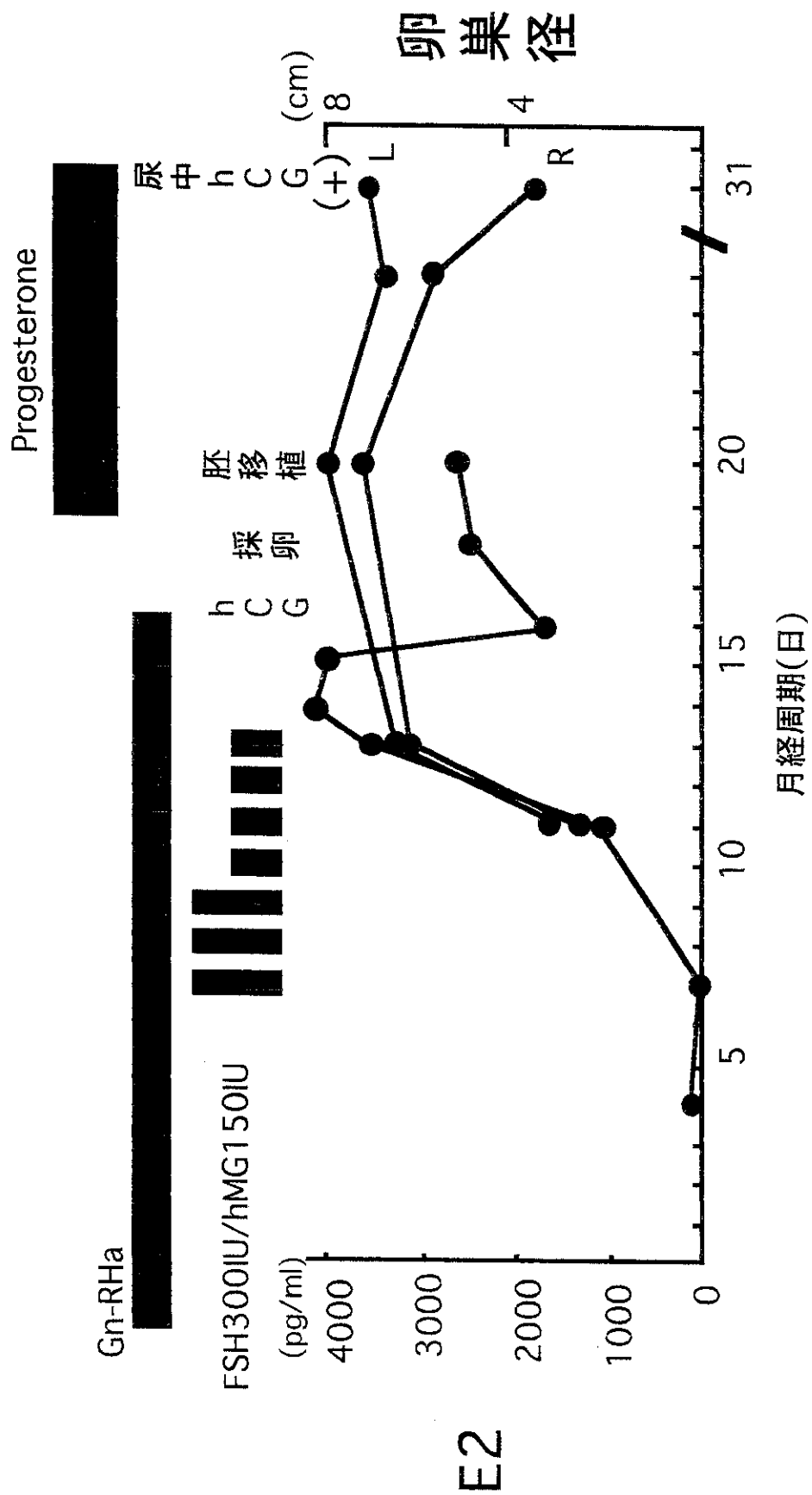


図1 Coasting法によるIVF-ET