

Fig. 1 低 Na 血症急速補正後 36 時間の生存率に与える iNOS 阻害剤の影響

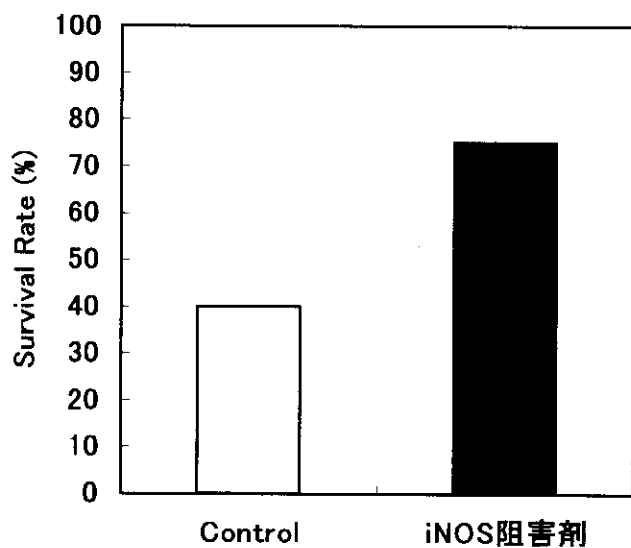


Fig. 2 低 Na 血症急速補正後の長期生存率に与える iNOS 阻害剤の影響

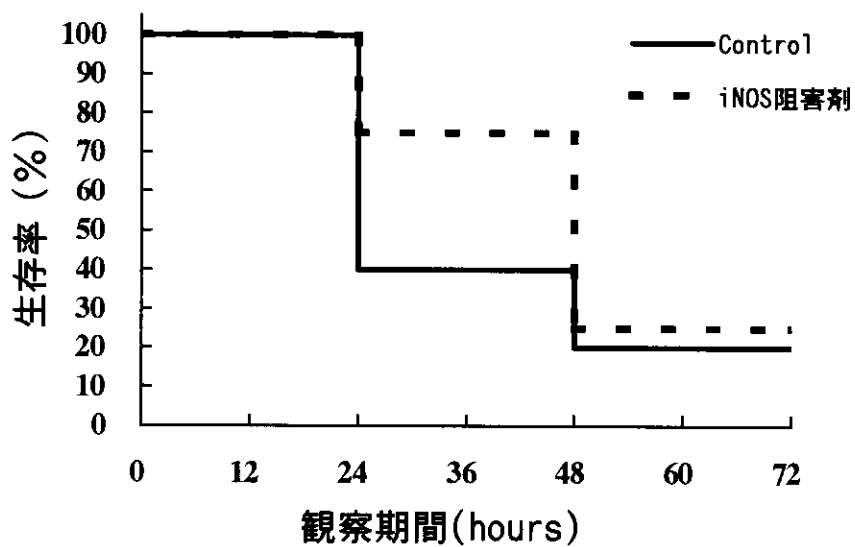


Fig. 3 低Na血症急速補正後の神経症状に与える iNOS 阻害剤の影響

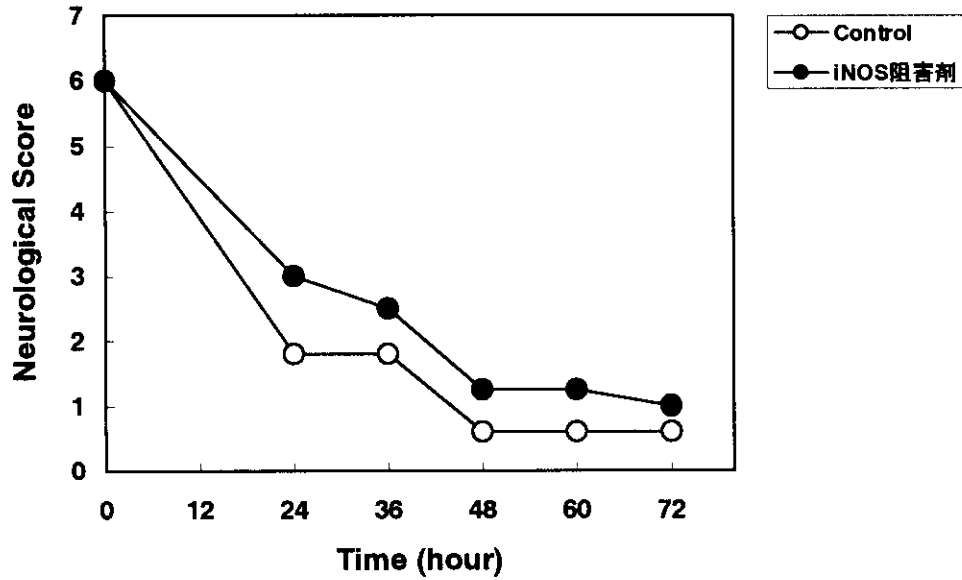


表 1. Neurological Score

6	no impairment
5	hyperexcited state
4	some motor changes
3	obvious motor disabilities
2	seizing and periods of listlessness
1	complete inability to move

表 2. 急速補正前後の血清 Na (mEq/L)

	補正前	補正24時間後
Control	108 ± 2	146 ± 4
iNOS阻害剤群	109 ± 2	146 ± 3

【2】ゴナドトロピン分泌異常症

「ゴナドトロピン分泌異常症」座長のまとめ

青野敏博（徳島大学産科婦人科）

今年度のゴナドトロピン分泌異常症のセッションでは、男性性腺機能障害と低ゴナドトロピン血症を呈する症例の報告、思春期早発症の女兒においてGnRHアゴニストによる性腺抑制療法後の性成熟状態の長期評価に関する報告、さらに排卵誘発法であるゴナドトロピン療法の副作用を軽減する投与法の工夫に関する報告が行われた。

島津らは、無精子症と低ゴナドトロピン血症を呈した先天性副腎過形成（21-水酸化酵素欠損症）の1例、および特発性男性不妊症および性機能障害を呈する成人発症の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の2例を報告した。まず、無精子症と低ゴナドトロピン血症を呈した症例では、CYP21遺伝子検索を行ったところ、エクソン4の172番目のアミノ酸がアスパラギンからイソロイシンに変異するミスセンス変異を認め、先天性副腎過形成と確定診断された。このことから、ゴナドトロピン低値を示す無精子症の中に、頻度は不明であるが、先天性副腎過形成による症例があることを明らかにした。次に、1997年にCrowleyらが初めて報告した成人発症型の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を2例報告し、GnRH律動投与法により男性性腺機能が回復したことから、成人発症型の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症がGnRH療法により治療可能であることを示した。

次に田中らは、GnRHアゴニストによる性腺抑制療法を行った思春期早発症の女兒において、治療終了後における性成熟状態を長期にわたり検討するため、連日早朝尿による尿中ゴナドトロピン値の測定を行い、排卵の有無を検討した。思春期早発症で11カ月から9年10カ月にわたり性腺抑制療法を施行した13症例は、治療終了後1~2年以内に月経が発来したが、尿中ゴナドトロピンと性ステロイドホルモン値の測定を行い排卵の有無を検討したところ、9例で排卵が認められた。性腺抑制療法後には比較的短期間で排卵性月経が認められる症例が多いこと、また連日早朝尿による尿中ゴナドトロピンと性ステロイドホルモン値の測定は、排卵性月経の検討に有用であることを報告した。

無排卵症に対する排卵誘発法として有効性が高いゴナドトロピン療法は、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（OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome）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。そこで青野らは、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法の工夫として、FSH低用量持続療法とFSH-GnRH律動療法を検討した成績報告した。その結果、FSH低用量持続療法は通常のFSH療法に比べ、多胎妊娠やOHSSの発症を減少できる一方、治療日数が長くコンプライアンスが低く、ハイリスク例では副作用予防効果が十分でないことがわかった。一方、FSH-GnRH律動療法は副作用の頻度が最も低率であり、PCOSなどのOHSSのハイリスク患者や長期間・連日の通院が困

難な症例に対して有用であることを示した。

無精子症を呈する先天性副腎皮質過形成

分担研究者	島津 章 (国立京都病院臨床研究部)
研究協力者	臼井 健 (同)
	田上哲也 (同)
	葛谷英嗣 (同)

【背景】

無精子症は精液中に精子がまったく見られない状態であり、その発生頻度は男性不妊症の患者の約10%と考えられている。種々の原因が報告されているが、多くは原因が不明で特発性とされてきた。最近、分子生物学的手法により特発性と考えられていた一部に azoospermia factor領域におけるY染色体の遺伝子欠損、アンドロゲン受容体遺伝子の CAGリピート数の異常、LH β 遺伝子変異などが原因として解明されつつある。

先天性副腎皮質過形成は、副腎皮質ステロイド生合成系の先天性異常によりACTHの過剰分泌から両側副腎過形成をきたす病態であり、多彩な病像を呈する。21-水酸化酵素欠損症の頻度がもっとも高く、塩喪失型、単純男性型のほか、遅発型や無症候型などの非古典型も存在する¹⁾。通常、男性において不妊の原因となることは少ない²⁾。今回、無精子症を呈した21-水酸化酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成の症例を経験し、その病態解析をおこなったので報告する。

【症例】

33歳男性。不妊の原因精査のため夫婦で不妊外来を受診し、無精子症を指摘された。内分泌検査でゴナドトロピンの低値を指摘され、精査目的にて本院内分泌代謝疾患センターに紹介された。なお二次性徴の発来は早く身長伸びも中学1年生の頃に止まった。性欲低下は認めていない。

既往歴、家族歴に特記すること無し。

理学的所見では、身長155.5 cm 体重 56.0 kg BMI 23.1 血圧 112/82 mmHg 胸腹部異常なく、色素沈着なし。恥毛は正常男性型で睾丸容積は右4 ml 左5 mlであった。

入院時一般検査所見では、電解質などに異常はなかった。

内分泌学的検査では、下垂体前葉ホルモンの基礎値では、ゴナドトロピン低値 (LH感度以下, FSH 0.2 mIU/ml), ACTHは115 pg/mlと高値であった。テストステロンは6.2

ng/mlと正常に保たれており、コルチゾールも13.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。一日尿中17-KS排泄量は54.3 mg/日と著増していた。

ゴナドトロピンはGn RHに対して無反応であった。GH, TSH, PRLはGRH, TRHに対して正常反応, ACTHはCRHに対して過剰増加反応を示した。下垂体副腎皮質系の日内変動の検査ではACTHは高値であるが日内変動を認め、コルチゾールは全く正常も変動であった。17-OHPを測定すると295 ng/mlと明らかな高値であった。1mgデキサメサゾン抑制試験で血中ACTH, コルチゾール, 17-OHPはほぼ完全に抑制され、テストステロンも急性では0.2 ng/mlまで抑制された。迅速ACTH試験で、血漿アルドステロンの増加を認めたが、コルチゾールは無反応, 17-OHPは著増を示した。

腹部CTによる画像検査では両側副腎の腫大(内部が嚢胞状構造)を認めた。

【遺伝子診断】

以上の臨床症状と検査成績から、先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症)を疑った。患者より文書で遺伝子検査の同意を得て、CYP21遺伝子を検索した。その結果、エクソン4の172番目のアミノ酸がイソロイシンからアスパラギンへ変異するミスセンス変異(I172N)を認め、確定診断された(図1)。

【臨床経過】

デキサメサゾン治療によりACTH分泌を抑制すると1ヶ月目にはゴナドトロピンの分泌能は明らかに回復し、血中テストステロンも基準範囲に復した。3ヶ月目には精子数の著明な増加が認められた。

【考察】

本例でみられた遺伝子異常I172NはCYP21酵素活性が正常の1%に過ぎず、単純男性型の表現型を示すとされている¹⁾。通常21-水酸化酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成では、不妊となる男性例はほとんどみられない^{2,3)}。しかし、本例と同様に精子数の減少と不妊をきたした例の報告も一部に散見される⁴⁻⁸⁾。この中には、精巣内adrenal rest tumorを合併しているものもある。一方、特発性無精子症における先天性副腎皮質過形成の頻度はそう高くないものと想定される。Ojeifoらは、50例の特発性男性不妊症において21-水酸化酵素欠損症を疑わせる患者はいなかったと報告⁹⁾している。Milewiczらの報告¹⁰⁾では、特発性精子減少症患者19例のうち4例に21-水酸化酵素欠損症を疑わせる検

査成績が得られている。

本例ではCYP21活性低下に、より副腎由来の男性ホルモンが過剰となり、視床下部 - 下垂体を介して性腺機能に障害を与えた興味深い症例と考えられる(図2)。同時期に我々が経験した副腎偶発腫瘍例で同一の遺伝型I172Nを示した症例において性腺機能は全く正常で、本例と異なる表現型を示した。この相違の理由は不明である。性腺関連ホルモンの比較をすると本例においてDHEAおよびandrostendioneが有意に高値であった。CYP21活性以外の代謝酵素の関与などが示唆され、今後の課題と考えられる。

【結論】

頻度は明らかでないが、ゴナドトロピン低値を示す特発性無精子症や男性不妊症において先天性副腎皮質過形成を考慮する必要がある。

【文献】

1. White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21: 245 - 291, 2000.
2. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ: Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 299: 1392 - 1396, 1978.
3. Prader A, Zachmann M, Illig R: Fertility in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta EndocrinolCopenh [Suppl]* 177: 57, 1973.
4. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG: Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987; 47: 664 - 670
5. Wischusen J, Baker HW, Hudson B: Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 14: 571 - 577, 1981.
6. Chrousos GP, Loriaux DL, Sherins RJ, Cutler Jr GB: Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 126: 127 - 128, 1981.
7. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J: Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 14: 237 - 240,

1991.

8. 岩本晃明, 矢島通孝, 田中宏樹, 皆川信彦, 長田尚夫: 造精機能を回復した先天性副腎過形成による無精子症の1例. 日泌尿会誌 84: 2031 - 2034, 1993.
9. Ojeifo JO, Winters SJ, Troen P: Basal and adrenocorticotropic hormone-stimulated serum 17α -hydroxyprogesterone in men with idiopathic infertility. Fertil Steril 42: 97 - 101, 1984.
10. Milewicz A, Medras M: 21-Deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone responses to adrenocorticotropic hormone in males with idiopathic oligozoospermia. Andrologia 19: 393 - 397, 1986.

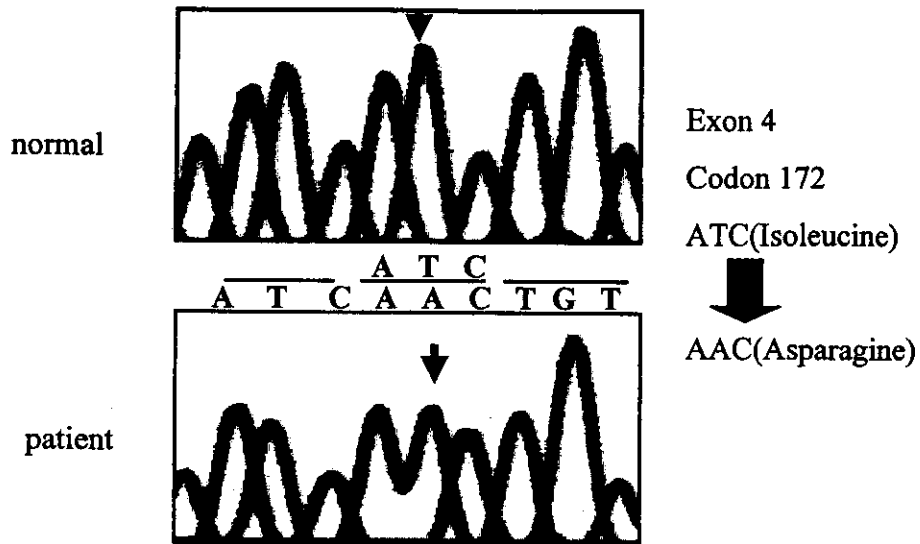


図1. 無精子症を呈した症例における P450 C21 遺伝子エクソン4の遺伝子解析

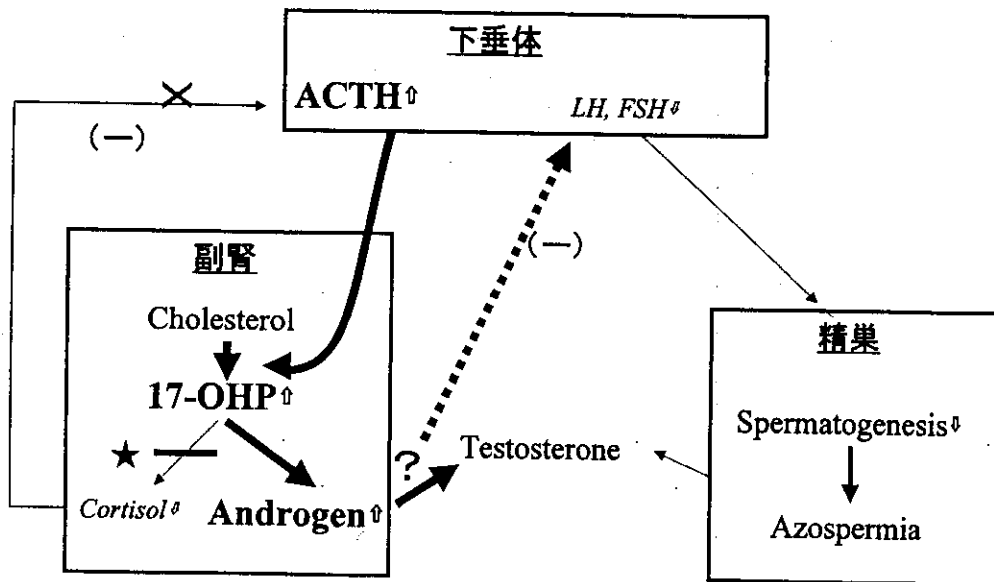


図2. 先天性副腎皮質過形成における無精子症の病態

成人発症の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

分担研究者 島津 章 (国立京都病院臨床研究部)
研究協力者 臼井 健 (同)
田上哲也 (同)
葛谷英嗣 (同)

【背景】

1997年Nachtigallら¹⁾は、成人発症型の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性例を報告した。10例の成人男性(27-57歳)で、全例、二次性徴の発達は正常であるが、特発性男性不妊症、性機能障害を呈し、検査ではテストステロン低値、LHパルス状分泌の欠如がみられた。GnRH治療によく反応することから、治療可能な男性不妊症として重要であることを強調した。今回、我々も同様の2症例を経験したので報告する。

【症例】

症例1は33歳、男性。主訴は性欲低下。二次性徴の発来には異常がなかった。1-2ヶ月で約8kgの体重増加があった。身長171.1cm 体重87.0kg BMI29.7。外性器の萎縮あり。LH 0.61 mIU/ml, FSH 1.1 mIU/ml, テストステロン 0.39 ng/mlと低値。GnRH単回投与に対しLH, FSHとも増加反応を示した。HCG負荷によりテストステロンは良好な増加反応を示した。他の下垂体ホルモン分泌は正常に保たれていた。

症例2は36歳、男性。主訴は射精不能。31歳時に1児をもうけたが、2年後より次第にリビドの低下、勃起困難、射精不能となり受診した。身長164.8cm 体重69.4kg(最大73kg) BMI 25.6。精液検査では、液量少く無精子であった。LH 0.5 mIU/ml以下, FSH 1.5 mIU/ml, テストステロン 0.2 ng/ml以下と低値。GnRH単回投与にLH, FSHとも増加反応を示した。ITT試験を含めた他の下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験では異常なかった。GnRH連続負荷によりLH, FSHともに良好な増加反応を認めたため、LHRH間歇皮下注射療法を実施した。性欲は数ヶ月後から回復し、テストステロンも増加、精子数も9ヶ月後には 54×10^6 と回復した。

画像検査では両症例とも視床下部-下垂体に器質的な病変を認めなかった。さらに低臭症も認めず頭部外傷の既往もなく、成人発症の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断した。

【考察】

成人発症型の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と考えられる2例を経験した。プレマリン試験やクロミフェン負荷などは今回実施できなかったが、他の負荷試験の結果より視床下部GnRH神経細胞からのGnRH分泌の特異的障害が示唆された。1例において治療的にはLHRH間歇皮下注射が著効した。

本症の病因は未だ不明である2)。現在、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、いくつかの遺伝子異常が明らかにされている3)。ヒトではまだ報告がないがhpgマウスモデルでみられたGnRH遺伝子異常、Kallmann症候群におけるKAL遺伝子異常、先天性副腎低形成におけるDAX-1遺伝子異常、GnRH受容体遺伝子異常、レプチン遺伝子およびレプチン受容体遺伝子異常、ゴナドトロピンβサブユニット遺伝子異常、PROP-1遺伝子異常などである。たとえ先天性遺伝子異常があっても、家族性中枢性尿崩症にみられるように症状を呈する時期が遅れる可能性も否定できない。

Crowleyら2)は、視床下部GnRHのパルス状分泌の障害を想定している。GnRH神経細胞そのもの、またはGnRH受容体やGnRH細胞内情報伝達機構に対する自己免疫機序なども今後、検索する必要がある。今回の症例では、発症初期における異常な体重増加、肥満が特徴的であった。視床下部の機能的障害を示唆するものかもしれない。

本疾患は治療可能な男性不妊症1)として重要であり、今後、性機能障害患者についても十分な検索が必要である。

【結論】

成人発症型の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は見過ごされやすいが、治療可能な男性不妊症として重要と考えられる。

【文献】

- 1) Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WE Jr: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *New Engl J Med* 1997; 336: 410-415
- 2) Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone deficiency in human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998; 19: 521-539
- 3) Layman L: The molecular basis of human hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 191-199

GnRH試験

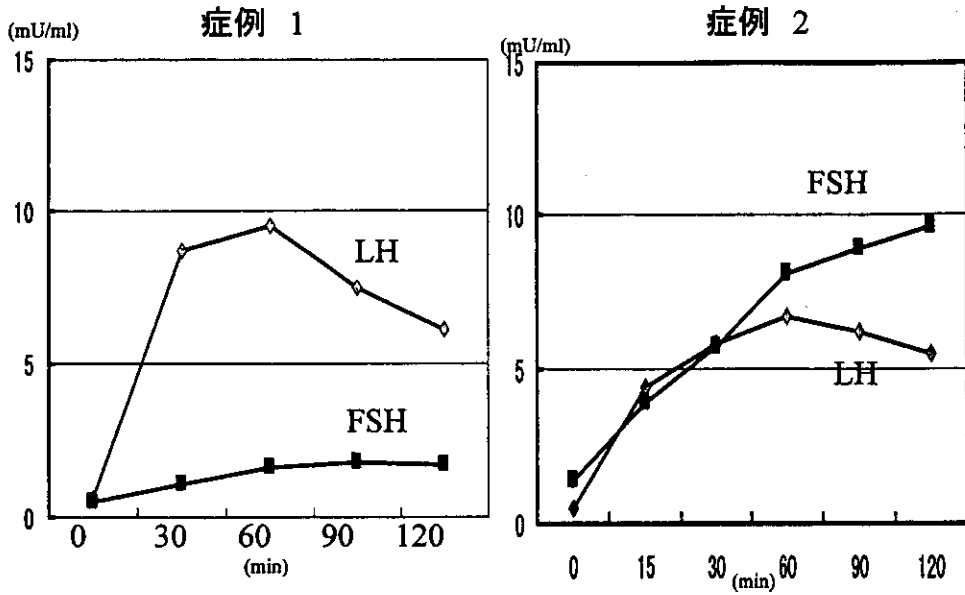
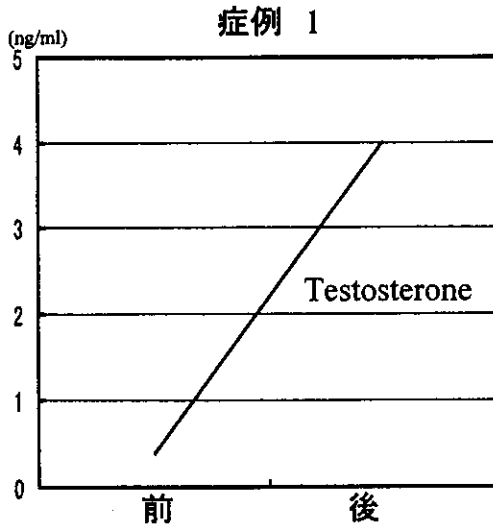


図1. 成人発症特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症例におけるGnRH単回投与に対するLH, FSH反応

hCG連続負荷試験



GnRH連続負荷試験

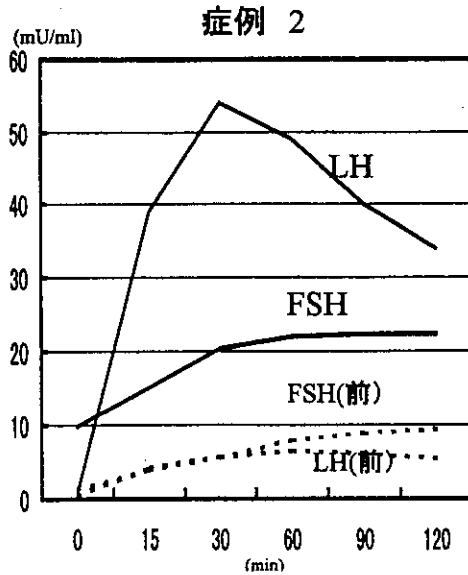


図2. hCG負荷試験に対するテストステロン反応およびGnRH連続負荷試験におけるLH, FSH反応

思春期早発症女児の性腺抑制療法終了後の性腺機能回復の評価

分担研究者 田中敏章（国立小児病院内分泌代謝研究部）
研究協力者 堀川玲子（国立小児病院内分泌代謝科）
勝又規行（国立小児病院内分泌代謝研究部）

【背景】

女子の中枢性思春期早発症は、LHRHアナログの開発で安全で有効な治療ができるようになり、最終身長も改善されてきた。もう1つの問題点は治療終了後の卵巣機能の回復であるが、月経の発来をみる限りは、ほぼ全例月経が認められている。しかし、将来的な妊孕性を保証するためには排卵性月経であることを確認することが必要で、それが治療の最終的な安全性の確認となると考えられる。

本研究では、連日早朝尿中のゴナドトロピンを測定して正常小児における卵巣機能の成熟パターンを確認し、それを思春期早発症女児の性腺抑制療法終了後の性腺機能の評価を行った。

【対象および方法】

対象は、正常小児3名と性腺抑制療法を受けて終了した思春期早発症女児11名。正常小児は、5歳より18歳まで縦断的に検体を採取した。

思春期早発症女児の性腺抑制療法開始年齢は平均8.2歳（2歳1ヶ月～11歳7ヶ月）、性腺抑制療法の終了年齢は平均12.2歳（11歳6ヶ月～12歳11ヶ月）、性腺抑制療法の期間は平均3.9歳（11ヶ月～9年10ヶ月）であった。性腺抑制剤は、主にリュープリン、ブセレリン、デカペプチールのLHRHアナログであったが、アンドロクルも一部の症例で用いられた。6例にアンドロクルが使われ、うち3例はリュープリンまたはブセレリンに変更されている。リュープリン単独が2例、デカペプチール単独2例、ブセレリン単独2例であった。4例に成長ホルモンが併用され、1例はもともと甲状腺機能低下症のため甲状腺剤を服用していた。

早朝尿は初経前は28日連日採取し、月経発来後は月経終了後より次の月経開始前まで採取した。尿中LH、FSHはデルフィア法（TR-FIA法）、エストロゲンはRIA法、プレグナンジオールはガスクロマトグラフィー法にて測定した。

【結果】

尿中ゴナドトロピン濃度は、5～6歳頃はFSH有意で10 IU/gCr前後の値を示したが、

徐々に低下した（図1）。二次性徴発現前より再びF S H有意の上昇を示し、乳房がTanner 2~3度の発育では、LH、F S Hとも1日おきに濃度の上昇を示した（図2(b)）。Tanner 4~5度にかけては、ゴナドトロピンの濃度がさらに上昇し、LH有意となってきた（図2(c)）。初経発来後1~2年を経過し、規則正しい月経を認めるようになると、LHの大きなサージを認めた。尿中エストロゲンはLHサージの直前またはほぼ同時に高くなり、プレグナンジオールはサージの後で上昇し、排卵性月経のパターンを示した（図2(c)）。

性腺抑制療法終了後の月経発来年齢は平均13.1歳（11歳11ヶ月~14歳4ヶ月）で性腺抑制後平均0.9年（1ヶ月~1年6ヶ月）であった。月経発来後平均3年3ヶ月後（6ヶ月~5年5ヶ月）に連日早朝尿測定を行った。9例は尿中ゴナドトロピンのパターンで20 IU/gCr以上のLHサージが認められたが（図3(a)(c)）、2例にはLHサージは認められなかった（図3(b)）。20 IU/gCr以上のサージが認められた9例のうち、LHサージから月経までの期間が1週間以内の例は3例あった。尿中エストロゲンとプレグナンジオールを測定した4例のうち、尿中プレグナンジオールが0.5mg/gCrを超える期間が5日以上あった例は3例で、1例はプレグナンジオールが0.5mg/gCrを超えなかった。

【考察】

正常女児の縦断的連日早朝尿のゴナドトロピンの測定により、前思春期のから思春期にかけてのゴナドトロピン分泌のパターンおよび排卵性月経のパターンが明らかになった。思春期早発症女児の抑制療法終了後に、9例ではLHのサージが認められた。排卵はLHのサージが認められることがまず必要であるが、その後の黄体ホルモンの上昇が排卵の証拠となる。しかしながらその期間も重要で、LHサージの時期が次の月経の1週間以内の場合には、プレグナンジオールの上昇があってもunruptured luteinized follicleの場合がある。正常小児においても、そのような時期を経て、最低1週間のプレグナンジオールの上昇が認められてきている。思春期早発症の例で、LHサージがみられても黄体期が1週間以内の例が3例認められており、これらは排卵性月経とは診断しがたい。

連日早朝尿ゴナドトロピン測定は、妊孕性の判定に有用であると考えられた。

図1. 正常女児の前思春期の尿中ゴナドトロピン

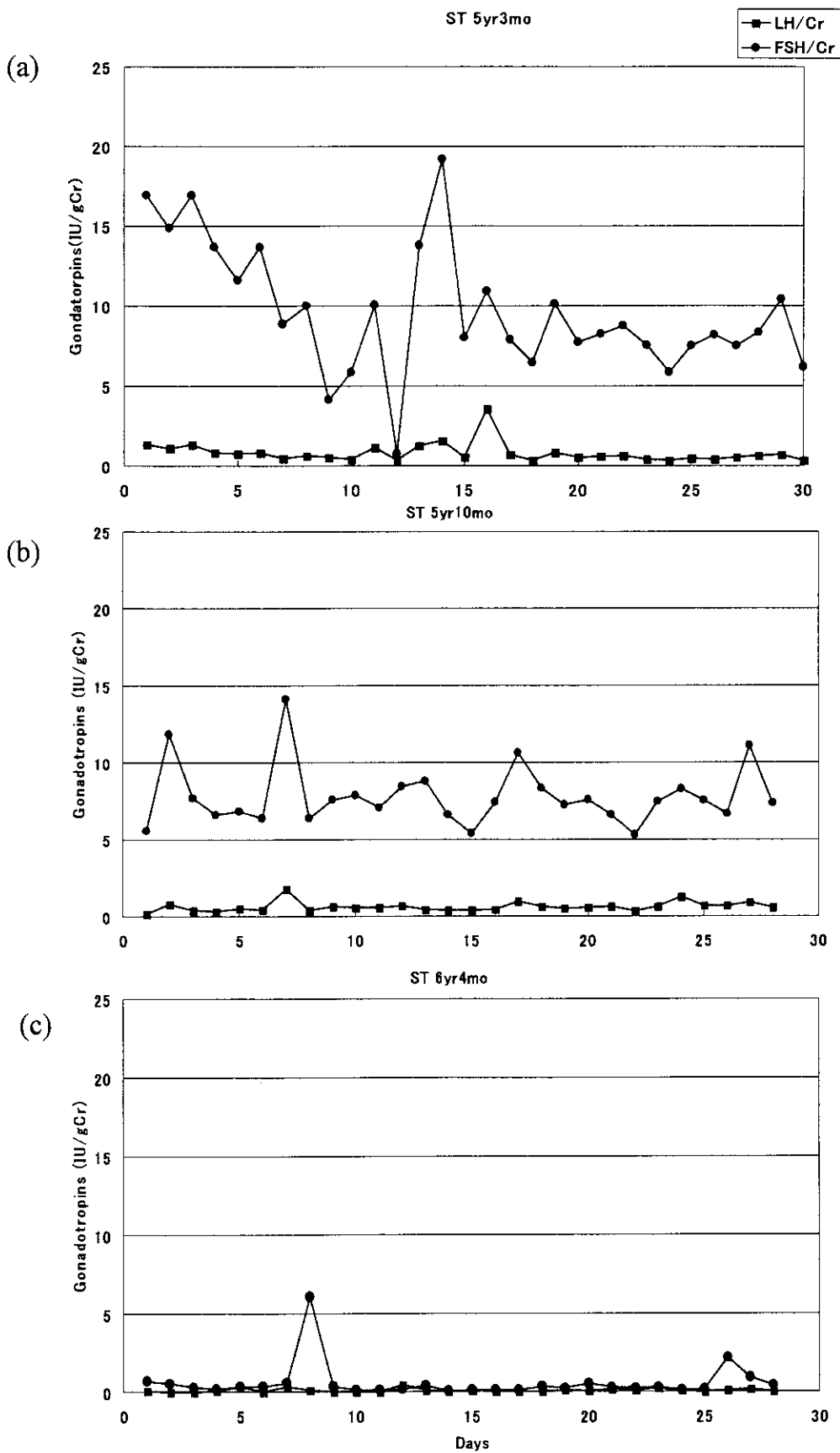


図2. 正常女児の思春期の尿中ゴナドトロピン

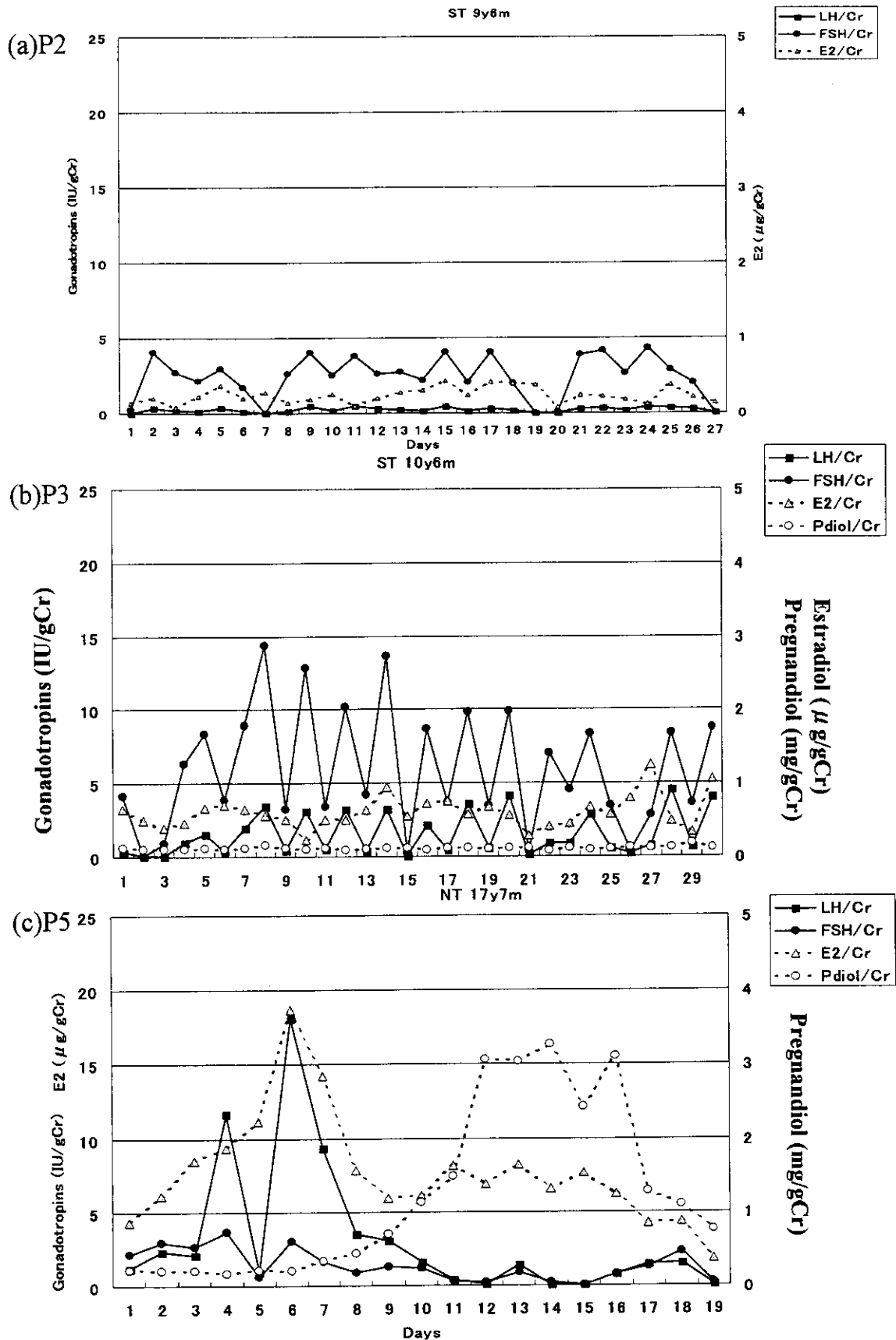
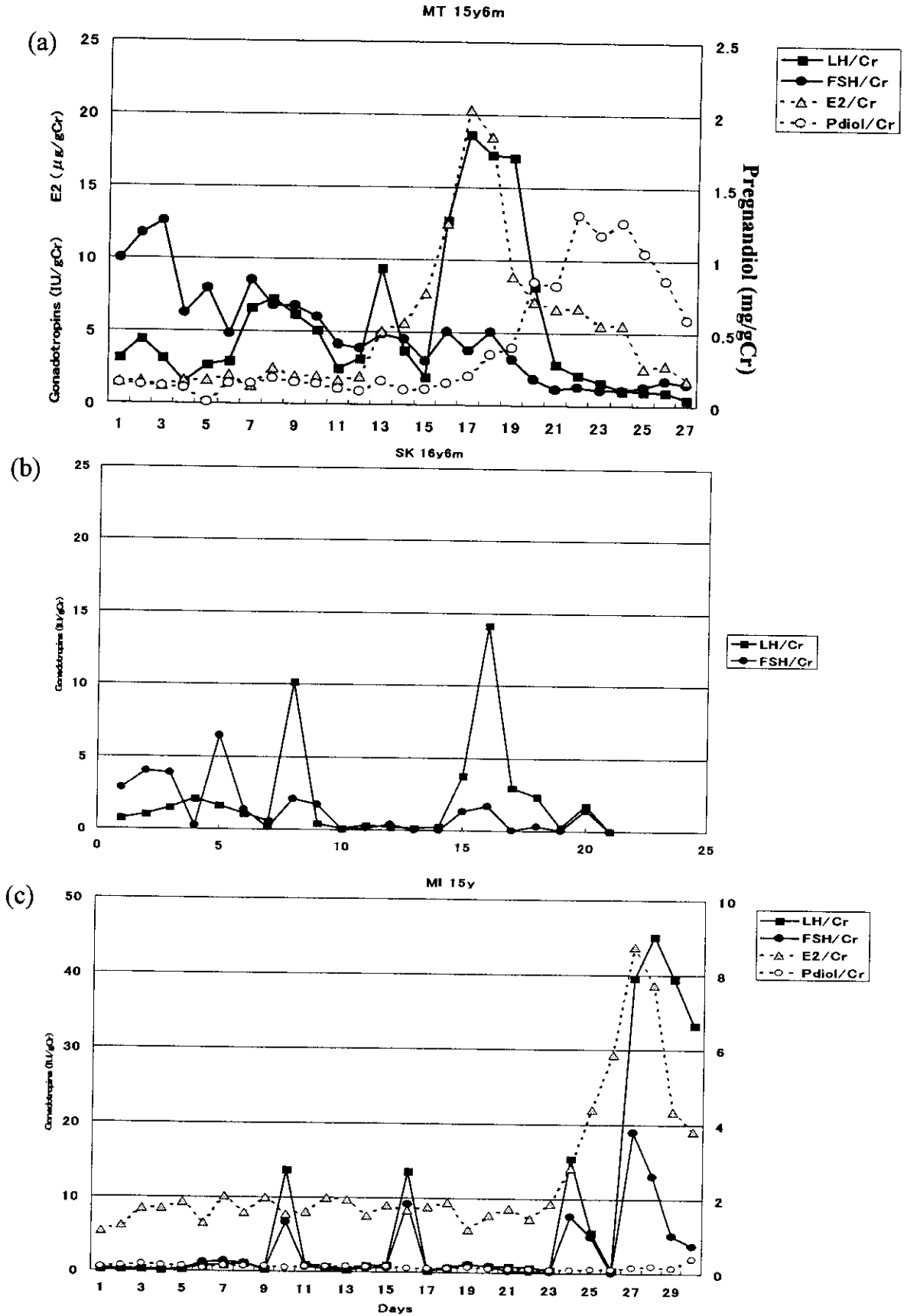


図3. 思春期早発症女児の抑制療法終了後の尿中ゴナドトロピン



ゴナドトロピン療法の副作用軽減を目的とした投与方法の工夫

分担研究者	青野敏博	(徳島大学産科婦人科)
研究協力者	苛原 稔	(同)
	牛越賢治郎	(同)
	斉藤誠一郎	(同)
	桑原 章	(同)
	松崎利也	(同)
	安井敏之	(同)

【背景】

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、卵胞が成熟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) 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は卵巢腫大、腹水貯留、血液濃縮等を引き起こし、重篤になれば生命を脅かす場合がある。また、多胎妊娠は産科的合併症の発生や早産により未熟児出生の頻度が高まる。このように、ゴナドトロピン療法の副作用の増加は医療的、社会的に多くの問題を含んでおり、十分注意する必要がある。

近年の不妊治療の一般化に伴い、ゴナドトロピン療法を選択する場合が増加しており、それにつれて多胎妊娠やOHSSの発生頻度が急増している。そのため、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hMG(FSH)製剤の使用量を減らすように勧告し、投与方法を工夫することを求めている。

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ので報告する。

【方法と対象】

1. FSH療法

FSH療法では消退出血の5日目からFSH製剤150単位を卵胞径が18mmに達するまで連日投与を続け、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日目より2-3日毎にhCG3000単位を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。

2. FSH低用量維持投与方法

FSH低用量維持投与方法では、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28日間まで連日投与した。14日間経過して卵胞発育が認められない場合（平均主席卵胞径11mm以下）は、112.5単位に増量して投与した。さらに21日間経過してもまだ平均主席卵胞径11mm以下の場合は150単位に増量した。

いずれの時点でも、卵胞成熟（主席卵胞径18mm）が得られたらhCG5000単位を投与して排卵を誘起した。28日間の投与で卵胞成熟（15mm以上）が認められない場合には、その後の投与を中止した。また高温相の2日目より2-3日毎にhCG3000単位を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. FSH-GnRH律動投与方法

FSH-GnRH律動投与方法は、治療初期はFSHを投与して卵胞発育を促し、途中でGnRHの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。すなわち、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律動投与方法に切り替えた。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。卵胞の成熟が得られたらhCG5000単位を投与して排卵を誘起した。また高温相の2日目より2-3日毎にhCG3000単位を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が認められる場合はhCG投与を中止した。

4. 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単独療法、FSH低用量維持療法、FSH-GnRH律動療法を行った。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、FSH単独療法とFSH-GnRH律動療法を比較した。

【結果】

1. 視床下部性排卵障害患者の治療

視床下部性排卵障害患者におけるFSH療法、FSH低用量維持療法、FSH-GnRH律動療法の治療成績の比較を表1に示した。平均治療日数では、FSH療法とFSH-GnRH律動療法には差はなかったが、FSH低用量維持療法は長期間必要であった。平均発育卵胞数はFSH-GnRH律動療法<FSH低用量療法<FSH単独療法であり、FSH-GnRH律動療法では高率に単一卵胞発育が見られたのに対し、FSH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律動療法に比べると低かった。

3つの治療間で排卵率、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律動療法<FSH