

も広い範囲の欠失を認めた。以上より精子濃度が $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の重症乏精子症の患者においては AZFc 領域の微小欠失を検討する必要があることが示唆された。さらに、顕微授精を適応する際には微小欠失が児に遺伝することを十分に説明することが必要であると考えられた。

④これらの結果をもとに、精子濃度が $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の患者においては Y 染色体長腕上の微小欠失の検査を行うべきであると考えられた。また、文献的にみると $5 \times 10^6/\text{ml}$ までの精子濃度をもつ症例での微小欠失の報告が認められるので、精子濃度が $1 \times 10^6/\text{ml}$ から $5 \times 10^6/\text{ml}$ の患者に

においても検査の実施を検討すべきであると考えられる。

E. 結論

様々な不妊疾患における生殖補助医療の適用について検討を加えたが、この状況が時代とともに急速に発展を遂げつつあることを認識することが必要である。技術的発展は歓迎されるべきである一方で、医療サポートは適応に対して必要最小限であるべきであり、高度な先進技術を必ずしも必要としない病態までも技術の対象とすべきではないことが真の適用の原則であることに認識を深めるべきである。

厚生科学研究費補助金（子供家庭総合研究事業）
（分担）総合研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究
－生殖補助医療の適用に関する研究－

卵管性不妊症に対する新しい治療指針
－妊孕性からみた卵管鏡下卵管形成の効果と体外受精の選択－

分担研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

（研究要旨）卵管性不妊患者に対する新しい低侵襲な治療法として、卵管鏡下卵管形成(falloposcopic tuboplasty: FT)法の治療適応とその妊孕性の予後を総括した。406名757卵管の治療成績は、卵管別では術中に通過性回復が得られたものが89.0%で、少なくとも片方の卵管が通過性回復を生じた患者別成績は95.8%に及んだ。これまでに73例の妊娠が成立し、妊娠例におけるFT治療時に確認された病変部位の総計では、間質部が最も多いことを示した。卵管遠位末梢部の病変を有する症例にクラミジア感染症の既往の多い傾向を示した。FT治療後に妊娠が成立するまでの期間が平均7.3ヵ月、1年を経過するまでに妊娠症例のうちの86.7%が妊娠を成立させた。

卵管の近位部病変にはTCFTを、遠位部病変にはTFFTを選択し、治療後の経過が1年を超える場合には体外受精などの治療の併用または移行を検討すべきである。

A. 研究目的

卵管性不妊患者に対する新しい低侵襲な治療法として、卵管鏡下卵管形成(falloposcopic tuboplasty: FT)法が開発され、高い治療成績を示してきた。有効な卵管不妊への治療法が開発されないまま、体外受精が普及に至った歴史的背

景に対し、本法の卵管通過障害に対する治療法としての意義について、通過性回復成績および妊娠成立例から検討を加え、FT法の治療効果を治療後の妊孕性の評価から予後を総括し、卵管不妊への新しい治療指針を作製することを目的とした。

B. 研究方法

両側卵管閉塞を対象とした。子宮卵管造影および通気、通水法で閉塞と診断された後、子宮鏡下選択的卵管通水を行い、機能的閉塞を除外した器質的閉塞であることを確認した。FT法の方法にはカテーテルを子宮頸管から挿入して、子宮側卵管口にアプローチする原法の trans-cervical FT すなわち TCFT と、新たに開発したカテーテル長 10cm を超える遠位部末梢側の病変の治療に対して腹腔鏡的に卵管采から FT を行う trans-fimbrial FT すなわち TFFT の 2 法を開発し、治療として実施した。

FT 技術の代表的改善策として、下記の 4 つのテクニックを開発したことで治療成績を高め、安定化させた。

- (1) 治療時期の選択：子宮内膜の菲薄な月経終了後の時期を選択することで、カテーテルの卵管内挿入を容易にする。
- (2) initial 2cm eversion rule：最初の 2cm までの前進は、カテーテルを容易に引き戻すことが可能なため、一度、元へ戻って、子宮側卵管口の開口を確認する。
- (3) every 1cm eversion：カテーテルの前進は、1cm 毎の方が 2cm 毎より、はるかにバンチングが少ないため、1cm ずつ前進させる。
- (4) TFFT の開発：卵管遠位端の治療に有効である。

C. 研究結果・D. 考察

FT による卵管通過性回復成績

FT 治療全体の卵管通過性回復成績を集計すると 406 名 757 卵管の治療成績は、卵管別では術中に通過性回復が得られたものが 89.0% で、少なくとも片方の卵管が通過性回復を生じた患者別成績は 95.8% に及んだ。FT 術後 1-3 ヶ月に HSG による判定を行い、不明の時は子宮鏡下選択的卵管通水法を用いて確認した。

期間別妊娠率

妊娠率が、症例によって経過期間に差があるため、2 年以上と未満で分けて集計すると、2 年以上経過した症例のうち妊娠例は、全治療症例のうち 24.5%、FT 成功例のうち 30.3% であった。

妊娠例における年齢構成

妊娠例における年齢構成について検討すると、妊娠例と非妊娠例では年齢および不妊期間には、有意な差を認めないことが示された。

FT 治療による妊娠例における HSG 上の病変部位

妊娠例における術前の HSG 上の病変部位の検討では、ともに間質部である場合が最も多く、ともに峽部である場合がそれに次いだ。間質部病変を少なくともどちらかの卵管に有している例を合計すると、妊娠例で 74.9% におよび、間質部の内腔病変の頻度は高く、本治療にとって有用性の高い適応であることを示した。また、妊娠例、非妊娠例で、各病変部位の分布に傾向の差を認めなかった。この理由として TFFT の開発によって、膨大部病変の治療効果が向上した要素が考えられ

た。

妊娠例における FT 治療時の病変部位総計

妊娠例における FT 治療時に確認された病変部位の総計では、子宮からの距離が 0-2.5cm を間質部、2.5-5cm を峽部、5-10cm を膨大部として分類すると、その比率は、約 1/2、1/4、1/4 の分布となり、間質部が最も多いことを示した。

クラミジア陽性率と治療成績

卵管病変の最も重要な原因として、クラミジア感染症が指摘されている。TCFT 症例では 35.8%、TFFT を必要とした症例では、42.9%がクラミジア抗体陽性であり、統計的に有意とはいえないが、卵管遠位末梢部の病変を有する症例にクラミジア感染症の既往の多い傾向を示した。

通過性回復成績は、クラミジア抗体陽性者では、陰性者に比較して有意に低下していた。

妊娠例におけるクラミジア陽性率

FT 後の妊娠例におけるクラミジア陽性率を検討すると、妊娠例 64 名のうち、クラミジア抗体陽性率は 26.6%であり、一方、非妊娠例での 37.6%は妊娠例より高い抗体陽性率を示した。

実施回数別の妊娠率

実施回数別の妊娠率の検討をすると FT 治療 1 回で、通過性を回復できた症例の妊娠率は、21.3%であったのに対して、再開塞を示したために、反復して FT を施行した例では通過性の回復を得た後、21.8%に妊娠が成立し、差を認めなかった。すなわち、再開塞を生じた症例でも通過性

が回復すれば、妊孕性がとくに低下することはないことを示唆した。

反復 FT

反復して、FT を施行した症例のクラミジア抗体陽性率は 45.5%であり、FT 症例全体の陽性率が 36.2%であるのに対し、より高い頻度を示した。すなわち、再開塞する症例にはクラミジア罹患率が高いことが示唆されたが、反復 FT 治療後の妊娠率はクラミジア既往の有無で差を認めなかった。

妊娠例における治療後期間分布

妊娠例における治療後期間の分布を検討すると、FT 治療後に妊娠が成立するまでの期間が平均 7.3 ヶ月、妊娠症例のうち治療後 1 年以内に妊娠が成立した例が占める割合は 86.7%であった。

子宮外妊娠の発生

これまでに妊娠が成立した例のうち、3 例に子宮外妊娠が発生したが、治療として卵管摘出例は 1 例で、他の 2 例は早期診断の下に卵管切開による卵管温存手術を施行した。温存後には再度 FT を施行した。

E. 結論 (新しい卵管不妊の治療指針)

従来から卵管不妊に対する有効な治療法の開発は遷延し、とくに内腔の癒着に起因する通過障害に対してはマイクロサージャリーによる閉鎖部の切除-端々吻合が行われるにすぎなかった。しかし、治療法の技術は困難性や間質部病変や多発性病変、再発病変に対する対応の困難

さから生殖臓器としての卵管を經由しない体外受精法の急速な普及が行われた。FT法は卵管本来の病変に直接アプローチして病変の治療と卵管内腔の観察を可能にした画期的な治療法であり、卵管不妊の治療指針を根本から変化させる治療法である。

図に卵管不妊に対する新しい治療指針を示すが、まず不妊一般検査として子宮卵管造影や通気・通水などを行うことで卵管通過障害が疑われた場合、間質部の閉鎖であれば子宮攣縮と鑑別するために子宮鏡下選択的卵管通水を行い、攣縮を否定できれば器質的な病変を治療するためにTCFTを行う。卵管膨大部末梢より遠位の通過障害、または卵管外面の癒着を疑わせる病態の存在が診断できれば腹腔鏡を行う。この際に卵管末梢部病変に対しては腹腔鏡による治療またはTFFTの適応となる。

FT治療後の妊娠のほとんどが治療後1年以内の妊娠成立であることから、1年を超える経過の際には体外受精など、他の治療法の併用または移行を積極的に考えることが有効な選択となりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

末岡 浩, 小林俊文, 吉村泰典: 卵管鏡手術. 日本医師会雑誌 116(13): 1776, 1996

末岡 浩, 土屋慎一, 篠原雅美, 小林紀

子, 黒島正子, 小林俊文, 吉村泰典: 卵管鏡下の卵管形成術と卵管内腔の観察. 産婦人科の世界 49(3): 75-79, 1997

土屋慎一, 末岡 浩, 篠原雅美, 小林紀子, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管鏡による卵管内腔評価からみた体外受精適応の再考察—妊孕性と子宮外妊娠例の検討—. 日本受精着床学会雑誌 15(1): 138-140, 1998

末岡 浩, 土屋慎一, 小林紀子, 篠原雅美, 松田紀子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成(FT)の治療技術とその成績. 産婦人科の世界 50(1): 11-18, 1998

末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成術—適応と治療成績. 臨床婦人科産科 52(6): 848-852, 1998

末岡 浩: 卵管不妊の治療法. 日本医師会雑誌 120(5): 717-721, 1998

末岡 浩: 不妊症検査. 生涯教育シリーズ—47 生体・機能検査のABC. 日本医師会雑誌 特別号 120(8): S263-S267, 1998

末岡 浩: 卵管鏡. 細胞 (The Cell) 30(4): 24(134)-27(137), 1998

末岡 浩: FTによる卵管疎通術. 産婦人

科の実際 47(12) : 2005-2011, 1998

末岡 浩 : 卵管鏡下手術 内視鏡手術-
どこまで進んだか. 臨床婦人科産科
52(12) : 1526-1530, 1998

Kou Sueoka, Hironori Asada, Shinichi
Tsuchiya, Noriko Kobayashi, Masako
Kuroshima & Yasunori Yoshimura:
Falloscopic tuboplasty for
bilateral tubal occlusion. A novel
infertility treatment as an
alternative for in-vitro
fertilization? Human Reproduction
13(1): 71-74, 1998

末岡 浩, 吉村泰典 : 卵管機能検査.
臨床婦人科産科 53(4) : 139-142, 1999

末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一, 吉山礼
子, 小澤伸晃, 吉村泰典 : 卵管鏡下卵
管形成の腹腔鏡併用の有無に関する検討.
- 外来卵管鏡手術の適応-. 産婦人科
マイクロサージャリー学会雑誌 12 :
44-47, 1999

Kou Sueoka: Reproductive medicine in
Japan: Progress and paradox.
JAPAN ECHO, 26(1):40-44, 1999

末岡 浩, 吉村泰典 : 卵管性不妊の治療.
BIO Clinica, 14(7) : 29(599)-33(603),

1999

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 田中宏明,
吉山礼子, 吉村泰典 : 卵管鏡下卵管形成
(FT)のトラブルシューティング. 産婦
人科の実際, 48(4) : 581-587, 1999

谷垣礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
大澤淑子, 久慈直昭, 吉村泰典 : 卵管
鏡下卵管形成法による遠位膨大部よりも
末梢側病変の治療指針- 経卵管采アプロ
ーチの意義-. 日本受精着床学会雑誌,
17(1) : 211-214, 2000

末岡 浩 : 卵管因子. 臨床婦人科産科,
54(4) : 512-516, 2000

末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
浅田弘法, 吉村泰典 : 卵管鏡- その発展と
意義. 産婦人科治療, 81(5) :
499-504, 2000

末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
吉村泰典 : 卵管鏡下卵管形成術の応用.
産科と婦人科, 68(2) : 161-167, 2001

末岡 浩 : 卵管鏡による卵管機能の評価.
日本不妊学会雑誌, 46(1) : 37-42, 2001

末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
浅田弘法, 吉村泰典 : 卵管機能の検査と評
価- 卵管鏡による-. 産婦人科の実際,
50(6) : 665-671, 2001

- 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管不妊に対する治療指針- 卵管鏡下卵管形成と体外受精の選択. 日本受精着床学会雑誌, 18(1): 103-107, 2001
- 末岡 浩: 不妊診療における卵管鏡の適用と実際. 産婦人科の世界, 53(春季増刊号): 134-138, 2001
- 末岡 浩: 卵管鏡による診断と治療. 医学のあゆみ, 196(7): 486-487, 2001
- 末岡 浩: 妊孕性からみた卵管形成の治療適応. 日本産科婦人科学会雑誌, 53(9): N204-N208, 2001
- 末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成の術後経過からみた治療指針. 産婦人科の実際, 50(12): 1893-1897, 2001
- 末岡 浩, 佐藤健二, 中林 章, 吉山礼子, 吉村泰典: 卵管鏡下卵管形成術- 不妊症治療への効果と妊孕性評価. 産婦人科の世界, 53(10): 73-81, 2001
- 末岡 浩, 谷垣礼子, 佐藤健二, 中林 章, 吉村泰典: 卵管性不妊症へのアプローチ. 産婦人科の実際, 51(2): 171-180, 2002
- 末岡 浩: 卵管鏡下手術. 臨床婦人科産科, 56(4): 未定, 2002, in press
- 末岡 浩, 佐藤健二, 吉井 毅, 中林 章, 谷垣礼子, 吉井紀子, 浅田弘法, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典, 土屋慎一: 卵管鏡下卵管形成による73例の妊娠からみた卵管不妊に対する体外受精の適応. 日本受精着床学会雑誌, 19(1): 未定, 2002, in press
2. 学会発表
- 末岡 浩, 吉村泰典: 腹腔鏡および卵管鏡下の卵管不妊治療法. (ワークショップ) “第9回 日本内視鏡外科学会総会”. 京王プラザホテル(東京) (1996年12月4-5日)
- 末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成 (FT) の治療技術とその成績- 100例の経験から-. (ランチョンセミナー) “第15回日本受精着床学会ランチョンセミナー”. ホテルセンチュリーハイアット(東京) (1997年7月24-25日)
- 末岡 浩: 癒着剥離による卵管内病態の把握 - FTカテーテルシステムを用いて-. (シンポジウム). “第20回産婦人科マイクロサージャリー学会” 浅草ビューホテル(東京) (1997年8月28日)
- 末岡 浩: 卵管鏡下卵管通過術. (ビデオシンポジウム) “第42回日本不妊学会総

会” . 京王プラザホテル (東京)

(1997年11月13-14日)

末岡 浩: 外来卵管鏡. (ワークショップ)

“第21回 産婦人科マイクロサージャリー学会” . 川崎市産業振興会館 (神奈川)

(1998年8月6日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty (FT) (招請講演) .

“Singapore National University Seminar” . Singapore National Hospital (Singapore) (1998年10月14日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty for bilateral tubal occlusion. A novel infertility treatment as an alternative for in-vitro fertilization? (招請講演) .

“SGH Medical Lecture” . SGH (Singapore General Hospital) (Singapore) (1998年10月15日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty (FT) (招請講演) . “Mt. Elizabeth Hospital OB/GY Seminar” . Mt Elizabeth Hospital (Singapore) (1998年10月16日)

Kou Sueoka: Falloposcopic tuboplasty for bilateral tubal occlusion. A novel infertility treatment as an alternative for in-vitro

fertilization? (招請講演) .

“National University of Taiwan Medical Conference” . National University of Taiwan (Taiwan) (1998年10月17日)

末岡 浩: 生殖医療の方向性- 新しいARTの臨床応用- (特別講演) . “第42回埼玉KG会” . (浦和市) (1999年2月10日)

末岡 浩: 卵管通過障害のカテーテル療法 (招請講演) . “産婦人科臨床懇話会セミナー 不妊治療'99” . コンベンションホール (家の光会館) (東京) (1999年8月21-22日)

末岡 浩: 卵管鏡による卵管機能の評価 (ワークショップ) . “第44回日本不妊学会総会” . 赤坂プリンスホテル (東京) (1999年11月11-12日)

末岡 浩: 卵管不妊に対する内視鏡治療のストラテジー- 卵管鏡下卵管形成の治療成績からの検討- (シンポジウム) . “第39回日本産科婦人科内視鏡学会” . 大阪国際交流センター (大阪) (1999年8月6-7日)

末岡 浩: 卵管鏡下卵管形成術の適応とコツ (招請講演) . “東京生殖医療懇談会” . 東京全日空ホテル (東京) (2000年5月23日)

末岡 浩：生殖医療のトピックスー 着床前遺伝子診断と卵管鏡下卵管形成ー（招請講演）．宇都宮（2000年6月30日）

末岡 浩：妊孕性からみた卵管形成の治療適応（招請講演）．“第53回日本産科婦人科学会学術講演会”．ロイトン札幌／北海道厚生年金会館（札幌）（2001年5月12-15日）

末岡 浩：卵管通過障害で形成手術かARTか（シンポジウム）．“第47回日本不妊学会総会”．岐阜長良川国際会議場（岐阜）（2002年10月3-4日予定）

以下より一般演題：

小林紀子，末岡 浩，黒島正子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典，野澤志朗：

経腔的アプローチの卵管鏡下卵管形成（FT）カテーテル単独治療による臨床知見．

“第91回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会”（1996.6.16）

末岡 浩，小林紀子，黒島正子，橋場剛士，浅田弘法，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：

卵管内腔の病態からみた体外受精適応の再考察．

“第14回日本受精着床学会学術講演会”（1996.7.11-12）

末岡 浩，小林紀子，黒島正子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：卵管鏡下卵管形成における操作技術の習熟と治療成績．

“第36回日本産科婦人科内視鏡学会”（1996.8.1-2）

黒島正子，末岡 浩，小林紀子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：非腹腔鏡下における卵管鏡下卵管形成の治療知見．

“第36回日本産科婦人科内視鏡学会”（1996.8.1-2）

小林紀子，末岡 浩，黒島正子，橋場剛士，久慈直昭，宮崎豊彦，小林俊文，吉村泰典：NLA麻酔を用いた、非腹腔鏡下における卵管鏡下卵管形成の有用性．

“第41回日本不妊学会総会”（1996.11.6-8）

土屋慎一，末岡 浩，篠原雅美，小林紀子，黒島正子，岩橋和裕，久慈直昭，小林俊文，吉村泰典：

卵管間質部閉塞に対するカテーテル治療成績の考察．

“第115回日本不妊学会関東地方部会”（1997.2.8）

土屋慎一，末岡 浩，篠原雅美，小林紀子，久慈直昭，宮崎豊彦，吉村泰典：

卵管内腔の病態からみた子宮外妊娠発生に関する1考察．

“第 116 回日本不妊学会関東地方部会”
(1997. 7. 5)

土屋慎一, 末岡 浩, 篠原雅美, 小林紀子,
黒島正子, 久慈直昭, 宮崎豊彦, 小林俊文,
吉村泰典 :

卵管鏡による卵管内腔評価からみた体外
受精適応の再考察- 妊孕性と子宮外妊娠
例の検討-

“第 15 回日本受精着床学会”
(1997. 7. 24-25)

篠原雅美, 末岡 浩, 土屋慎一, 小林紀子,
久慈直昭, 宮崎豊彦, 小林俊文, 吉村泰典 :
卵管不妊患者における卵管内腔病態の評
価.

“第 42 回日本不妊学会総会”
(1997. 11. 13-14)

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 篠原雅美,
小林紀子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
FT システムによる反復卵管形成に関する
検討.

“第 117 回日本不妊学会関東地方部会”
(1998. 2. 28)

末岡 浩, 小澤伸晃, 土屋慎一, 松田紀子,
田中宏明, 久慈直昭, 吉村泰典 :
経卵管采卵管鏡下卵管形成(TFFT)の有効
性. “第 16 回日本受精着床学会”
(1998. 7. 9-10)

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 田中宏明,

篠原雅美, 小林紀子, 小澤伸晃, 久慈直昭,
吉村泰典 :

卵管通過障害に対する反復卵管鏡下卵管
形成の有効性.

“第 16 回日本受精着床学会”
(1998. 7. 9-10)

松田紀子, 末岡 浩, 土屋慎一, 田中宏明,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :

経頸管卵管鏡下卵管形成(TCFT)および経
卵管采卵管鏡下卵管形成(TFFT)の適応に
対する考察.

“第 43 回日本不妊学会総会”
(1998. 11. 12-13)

吉山礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
篠原雅美, 大澤淑子, 小澤伸晃, 久慈直昭,
吉村泰典 :

卵管鏡下卵管形成後の卵管内繊維性癒着
の経過- second look falloposcopy によ
る検討-

“第 119 回日本不妊学会関東地方部会”
(1999. 2. 6)

谷垣礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,
大澤淑子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成法による遠位膨大部よ
りも末梢側病変の治療指診- 経卵管采ア
プローチの意義-

“第 17 回日本受精着床学会”
(1999. 7. 8-9)

谷垣礼子, 末岡 浩, 松田紀子, 土屋慎一,

大澤淑子, 小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成治療による妊娠成立例
からみた新たな卵管不妊の治療指針.

“第 44 回日本不妊学会総会”

(1999. 11. 11-12)

末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子, 土屋慎一,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管不妊に対する治療指針- 卵管鏡下卵
管形成と体外受精の選択.

“第 18 回日本受精着床学会”

(2000. 7. 6-7)

末岡 浩, 土屋慎一, 谷垣礼子, 谷垣伸治,
松田紀子, 浅田弘法, 小澤伸晃, 久慈直昭,
吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成の術後経過からみた治
療指針.

“第 45 回日本不妊学会総会” .

(2000. 11. 23-24)

谷垣伸治, 末岡 浩, 谷垣礼子, 松田紀子,
土屋慎一, 浅田弘法, 小澤伸晃, 久慈直昭,
宮崎豊彦, 吉村泰典 :
経卵管采卵管鏡下卵管形成 (TFFT) の適応
と妊孕性回復の意義.

“第 45 回日本不妊学会総会” .

(2000. 11. 23-24)

末岡 浩, 佐藤健二, 吉井 毅, 中林 章,
谷垣礼子, 吉井紀子, 土屋慎一, 浅田弘法,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成による 73 例の妊娠から

みた卵管不妊に対する体外受精の適応.
“第 19 回日本受精着床学会” .

(2001. 7. 12-13)

春日美智子, 小西康博, 秋葉靖雄, 岸 郁
子, 中野真佐男, 末岡 浩, 吉村泰典 :
経卵管采卵管鏡下卵管形成 (TFFT) の適応
に関する考察.

“第 19 回日本受精着床学会” .

(2001. 7. 12-13)

土屋慎一, 末岡 浩, 谷垣礼子, 佐藤健二,
吉井 毅, 中林 章, 吉井紀子, 浅田弘法,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成術 (FT) 治療におけるク
ラミジア感染症の病的意義と成績.

“第 41 回日本産科婦人科内視鏡学会” .

(2001. 8. 3-4)

谷垣礼子, 末岡 浩, 佐藤健二, 吉井 毅,
中林 章, 吉井紀子, 土屋慎一, 浅田弘法,
小澤伸晃, 久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成治療後の妊娠例 74 例か
らみた卵管不妊治療法の選択.

“第 41 回日本産科婦人科内視鏡学会” .

(2001. 8. 3-4)

土屋慎一, 末岡 浩, 谷垣礼子, 佐藤健二,
中林 章, 吉井紀子, 浅田弘法, 小澤伸晃,
久慈直昭, 吉村泰典 :
卵管鏡下卵管形成術後の妊娠症例からみ
た, 卵管不妊治療法の選択.

“第 46 回日本不妊学会総会” .

(2001. 11. 7-9)

春日美智子, 木村陽子, 村田美穂, 小関みづほ, 岸 郁子, 秋葉靖雄, 小西康博, 中野真佐男, 末岡 浩, 吉村泰典:
経卵管采卵管鏡下卵管形成(TFFT)の治療成績に関する考察.

“第 46 回日本不妊学会総会”

(2001. 11. 7-9)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

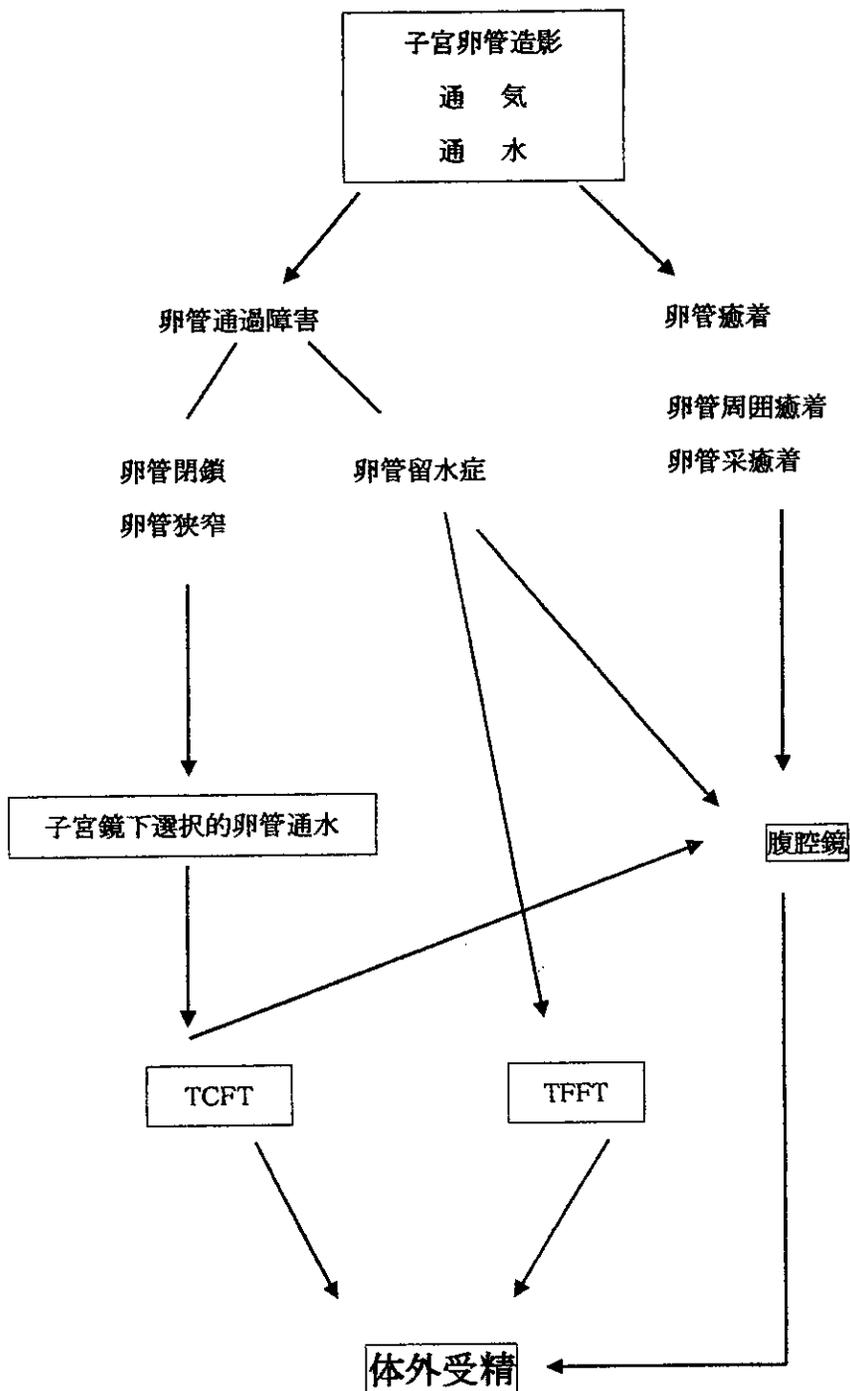
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 卵管不妊に対する新しい治療指針



厚生科学研究費補助金（子供家庭総合研究事業）
（分担）総合研究報告書

生殖補助医療の適応及びそのあり方に関する研究
－生殖補助医療の適用に関する研究－

ゴナドトロピン療法における副作用軽減の工夫
－副作用を軽減するための排卵誘発のガイドライン－

分担研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

（研究要旨）ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発法は、排卵障害による不妊婦人の治療法として有効性が高い反面、効果の高いゴナドトロピン療法を行った場合、卵巢過剰刺激症候群（OHSS）、多胎妊娠の副作用を高率に引き起こすことが知られている。我々はこれらの副作用を軽減するためにゴナドトロピン療法の投与方法を工夫し、その検討結果をもとに安全性を考慮したゴナドトロピンによる排卵誘発法のガイドラインの作成を試みた。対象を視床下部性排卵障害および PCOS 患者に分け、それぞれに FSH 低用量漸増療法（FSH 低用量法）、FSH-GnRH パルス療法（FSH-GnRH 療法）を行い、通常の FSH 療法（通常法）と比較検討した。その結果、視床下部性排卵障害および PCOS 患者のいずれの場合も、排卵率、妊娠率は 3 法の間には有意差はなくいずれも良好であった。平均発育卵胞数、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法<低用量法<通常法の順であり、FSH-GnRH 療法と低用量法は通常法に比較して有意に低かった。なお、FSH-GnRH 療法は、低用量法よりも OHSS 発生率が有意に低く、3 法の中で副作用が最も軽度であった。OHSS の発生は、視床下部排卵障害患者よりも PCOS 患者において高率であった。また、FSH-GnRH 療法と低用量法の妊娠例のすべてが単胎妊娠であったのに対し、従来法では高率に多胎妊娠が発生した。治療日数は、通常法と FSH-GnRH 療法の間には差はなかったが、低用量法では有意に長かった。以上より、低用量法と FSH-GnRH 療法は通常法に匹敵する効果を有し、多胎妊娠や OHSS の副作用を軽減する有用な方法であることが明らかになった。FSH-GnRH 療法は副作用の頻度は最も低く通院日数も少ないが、現在のところ保険適応がないので、治療日数が長く、また PCOS などのハイリスク例では副作用予防効果が十分ではな

い点が問題であるが、現実的には保険診療の枠内で行える低用量法を選択することになる。FSH-GnRH療法はハイリスクなPCOSの治療において必要性が高く、将来健保収載されれば低用量法に代わる治療法になると思われる。以上の結果より、ゴナドトロピンによる排卵誘発法のガイドラインとして、視床下部性の排卵障害ではまず通常法を行い、複数の卵胞発育があれば低用量法を行う。PCOSでは通常法は危険なのでまず低用量法を行い、ハイリスクの症例はFSH-GnRH療法を用いることが望ましいと考えられる。なお、1日も早いFSH-GnRH療法の保険適応が望まれる。

研究協力者

苛原 稔 徳島大学産科婦人科教授
松崎利也 徳島大学産科婦人科講師
安井敏之 徳島大学産科婦人科講師

A. 研究目的

ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発法は排卵障害による不妊婦人の治療法として有効性が高い反面、効果の高いゴナドトロピン療法を行った場合には、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)、多胎妊娠の副作用を高率に引き起こすことが知られている。中でも多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者ではクロミフェンの奏功率が低いためゴナドトロピン療法の必要性が高く、ゴナドトロピン療法を行うと多数の卵胞が発生しやすく、副作用の発生頻度が特に高率である。OHSSは卵巣腫大、腹痛、多量の胸腹水貯留、血液濃縮、乏尿、血栓症などをきたし、重篤になれば生命にも影響する。一方、多胎妊娠は産科的合併症の増加、早産未熟児の出生

による新生児医療への圧迫など、医学的・社会的な問題をはらんでいる。近年の多胎児出生数の増加は、体外受精胚移植をはじめとする生殖補助医療の普及だけが原因ではなく、一般不妊診療におけるゴナドトロピン療法の一般化と頻用によるところも大きく、この意味からゴナドトロピン療法における副作用の防止は急務である。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、本研究においては、ゴナドトロピンを用いた排卵誘発法について、通常のFSH療法、FSH低用量漸増療法、FSH-GnRHパルス療法の3種の投与方法を検討し、その検討結果をもとに副作用を軽減するための排卵誘発法のガイドライン作成を試みた。

B. 研究方法

(1)対象

視床下部性排卵障害患者および日本産科婦人科学会の診断基準に該当する PCOS 患者を対象として、通常の FSH 療法、FSH 低用量漸増療法、FSH-GnRH パルス療法を行い臨床成績を比較した。

(2)FSH 療法 (通常法)

通常の FSH 療法では消退出血の 5 日目から FSH 製剤 150 単位を連日投与し、卵胞径が 18mm に達した日に 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 単位を投与し黄体機能を賦活した。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 低用量漸増療法 (低用量法)

低用量法では、消退出血の 5 日目から通常の半量の FSH75 単位を連日投与した。14 日間経過して卵胞の発育が認められない場合 (平均主席卵胞径 11mm 未満) は、112.5 単位に増量してさらに 7 日間投与した。卵胞の発育が認められない場合は 150 単位に増量してさらに 7 日間投与した。合計 28 日間経過しても卵胞の発育が認められない場合は中止した。

卵胞成熟 (主席卵胞径 18mm) が得られた時点で hCG5000 単位を投与して排卵を誘起し、黄体機能賦活のため高温相の 2 日目より 2-3 日毎に hCG3000 単位を投与した。黄体期に OHSS が認め

られる場合は hCG の投与を中止した。

(4)FSH-GnRH パルス療法 (FSH-GnRH 療法)

FSH-GnRH 療法は、卵胞期の前半には FSH 製剤の投与により確実に卵胞発育を促し、卵胞期の後半には GnRH のパルス状投与で主席卵胞を選択的に発育させる方法である。具体的には、消退出血の 5 日目より FSH 製剤 (フェルティノーム P) 150 単位を連日投与し、発育卵胞径が 11mm を超えた日に GnRH 製剤 (ヒポクライン) のパルス状投与に切り替えた。GnRH のパルス状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 を皮下投与した。主席卵胞平均径が 18mm を超え、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。また黄体機能を賦活するために高温相の 2 日目より 2-3 日毎に hCG3000 単位を投与した。OHSS が認められる場合は hCG の投与を中止した。

C. 研究結果

(1)視床下部性排卵障害の治療

視床下部性排卵障害患者における治療成績を表 1 に示した。平均治療日数では、通常法と FSH-GnRH 療法は同等であったが、低用量法は有意に長い日数を要した。平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 < 低用量法 < 通常法の順であった。

3つの治療法間で排卵率、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例および低用量法の妊娠例3例はすべて単胎妊娠であったが、従来法による妊娠3例中1例(33.3%)は多胎妊娠であった。

また、本検討では卵巣最大径 70mm以上を OHSS とする厳しい基準を用いたが、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法<低用量法<通常法の順であった。低用量法は通常法よりは低率であるが、OHSS を完全には抑制できなかつた。

(2) PCOS 患者の治療

PCOS 患者における治療成績を表 2 に示した。平均治療日数は低用量法では他の 2 法に比べ有意に長い期間を要しており、この差は視床下部性排卵障害の患者の場合(表 1)よりも顕著であった。排卵率、妊娠率に 3 法の間には有意差はなかった。しかし、平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法<低用量法<通常法の順であった。視床下部性排卵障害患者での治療成績に比べると PCOS 患者では発育卵胞数が多く、通常法では単一卵胞発育は全く得られなかつたが、FSH-GnRH 療法では 50%程度に単一卵胞発育を認めた。また FSH-GnRH 療法と低用量法では多胎妊娠の発生はなく、OHSS 発生率も通常法に比較して有意に低率であり、PCOS 患者の治療においても FSH-GnRH 療法と低用量法の安全性が高いことが示

された。

D. 考察

排卵率、妊娠率からみた低用量法と FSH-GnRH 療法は通常法に匹敵する有効性があり、かつ多胎妊娠や OHSS の副作用を軽減する有用な方法である。とりわけ、FSH-GnRH パルス療法は副作用の頻度は最も低く、治療日数が短く、通院日数も最短であり実地臨床上の患者のメリットは大きいと考えられる。視床下部性排卵障害患者に対しては、副作用は比較的軽微なので従来法を第 1 選択として良いが、PCOS に対しては副作用の発生頻度が高く、従来法を第 1 選択にはするべきでない。FSH-GnRH 療法は現在のところ保険適応がなく残念ながら一般臨床で用いることには患者の経済的負担が大きい。一方、低用量法は治療日数が長く副作用予防効果も十分とはいえないが、PCOS などのハイリスク症例に対する排卵誘発法としては、現実的には保険診療の枠内で行える低用量法をまず選択することが適切である。

以上の副作用の軽減を目的とした検討結果をふまえ、高プロラクチン血症と卵巣性無月経を除外した排卵障害患者に対する排卵誘発法の選択指針を図 1 にまとめた。第二度無月経を除く患者には、初期治療としては簡便なクロミフェン療法を行い、クロミフ

エン療法が奏功しない場合にゴナドトロピン療法を行う。視床下部性排卵障害患者の多くはクロミフェン療法で排卵、妊娠が成立するが、クロミフェン療法が無効の場合には、通常法のゴナドトロピン療法で効率よく、副作用も少なく治療できると思われる。また低用量FSH療法は治療日数の延長はあるものの視床下部性排卵障害患者に対する安全性は十分であり、OHSS発生患者に対して行うのが適している。

一方、OHSSのハイリスクであるPCOS患者では、半数でクロミフェン療法が無効であり、ゴナドトロピン療法の必要性が高いにもかかわらず、通常法では副作用の発生率が高い。そのためク

ロミフェン無効例にはまず低用量法を選択するのが適切であり、それでも卵胞発育数のコントロールが不良であったりOHSSを発症する場合には患者の経済的負担はあるがFSH-GnRH療法も選択肢として考えるべきである。PCOSに対する排卵誘発法としては、低用量法は治療日数が通常法の2倍となること、副作用の予防もFSH-GnRHパルス療法には及ばない可能性があることから問題も多い。FSH-GnRH療法はハイリスクなPCOSの治療に最も適しており、将来健保収載されれば低用量法に代わって用いられるようになると考えられる。1日も早い収載が望まれる。

表1 視床下部性排卵障害患者におけるFSH療法、FSH低用量漸増療法およびFSH-GnRHパルス療法の臨床成績の比較

治療法	FSH	FSH低用量漸増	FSH-GnRHパルス
症例数(周期数)	24(44)	16(25)	20(43)
平均治療日数(日)	7.3±1.4	11.1±2.1*	7.4±2.4
平均発育卵胞数(個)	3.9±1.5	2.0±1.5*	1.3±0.6*
周期別排卵率(%)	88.6	80.0	88.3
周期別妊娠率(%)	18.2	20.0	11.6
多胎率(%)	12.5	0*	0*
OHSS発生率(%)	38.6	12.0*	0*

* p<0.01 vs FSH療法

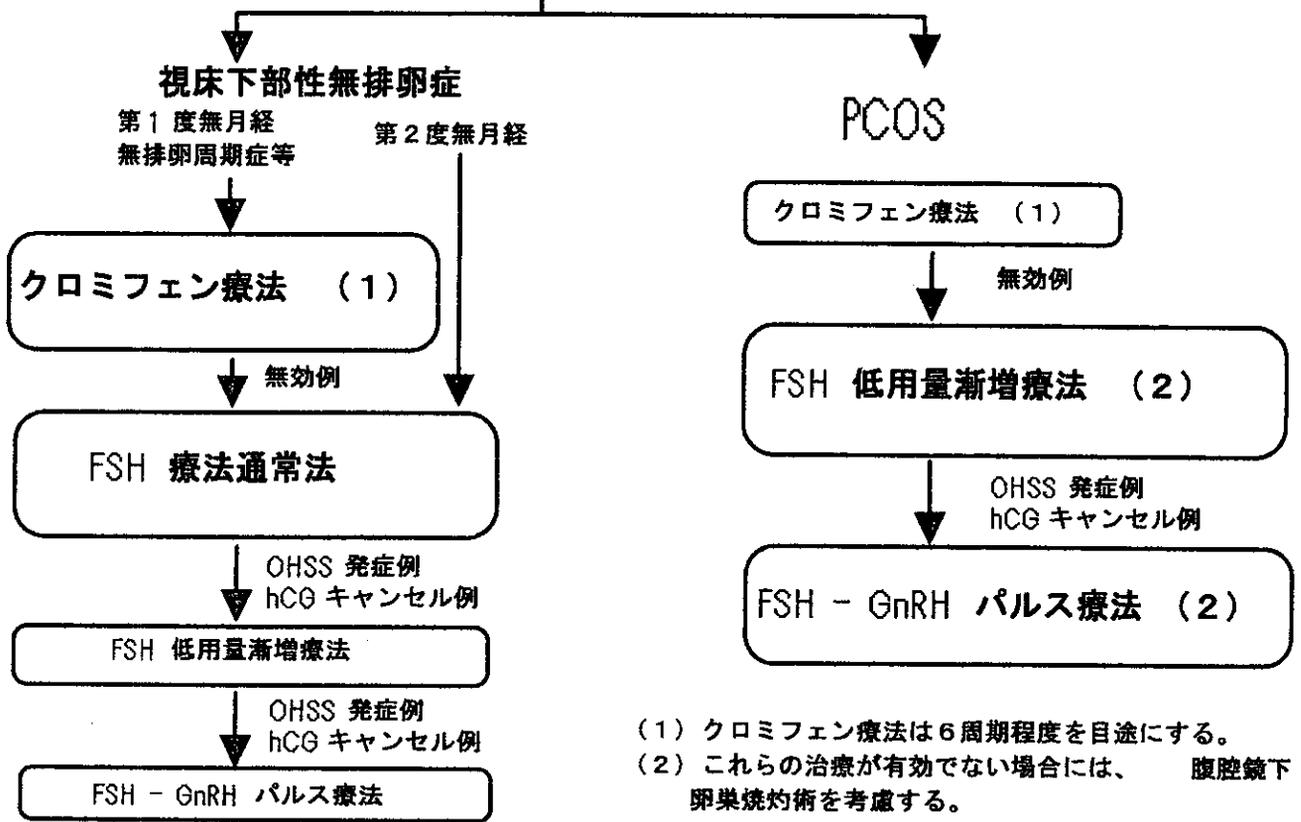
表2 PCOS患者におけるFSH療法、FSH低用量漸増療法およびFSH-GnRHパルス療法の臨床成績の比較

治療法	FSH	FSH低用量漸増	FSH-GnRHパルス
症例数(周期数)	20(44)	7(12)	23(67)
平均治療日数(日)	7.5±1.3	14.5±5.2*	7.6±1.1
平均発育卵胞数(個)	6.3±3.8	3.8±3.0*	2.4±1.5*
周期別排卵率(%)	88.6	91.6	91.0
周期別妊娠率(%)	29.5	25.0	20.9
多胎率(%)	30.3	0*	0*
OHSS発生率(%)	43.2	33.3*	13.4*

* p<0.01 vs FSH療法

排卵障害患者

(高プロラクチン血症、卵巣性無月経を除く)



- (1) クロミフェン療法は6周期程度を目途にする。
- (2) これらの治療が有効でない場合には、腹腔鏡下卵巣焼灼術を考慮する。

図1 排卵誘発法選択のガイドライン