

がら業務の遂行に当たらなければならぬ。

非配偶者間生殖補助医療を実施すると膨大な数の症例（胚・配偶子提供者、被提供者、当該治療により出生した児）の生殖医療業務、提供された配偶子・胚による生殖補助医療のコーディネート・カンセリングを行い、さらにデータを管理することになる。この業務の際に生殖医療機関の具備すべき条件は、これらの業務が滞りなく遂行できるに十分な人的・物的資源が確保されていることであり、両機関の緊密な連携が重要な鍵となる。

配偶子・胚提供を含む統合的生殖補助技術のシステム構築に関する研究
—各種不妊原因に応じた最適な不妊治療の選択指針の確立に関する研究—

分担研究者 苛原 稔 徳島大学医学部発生発達医学講座女性医学分野教授

(研究要旨)

最近の不妊症の治療法の急速な発展は、一方で治療現場での治療法の選択に著しい混乱を招いており、早急な対応が望まれている。そこで、各不妊原因別の治療法について国内外の臨床成績をもとに医学的エビデンスを詳細に検討し、加えて患者の安全性、経済性、便利性にも配慮し、排卵誘発法、生殖補助医療、腹腔鏡などを適切に選択するガイドラインを作成した。本邦の現状に沿った治療法選択の最適な指標となるものである。

共同研究者

尾形理江 徳島大学医学部
発生発達医学講座
女性医学分野
松崎利也 徳島大学医学部
発生発達医学講座
女性医学分野講師
桑原 章 徳島大学医学部
発生発達医学講座
女性医学分野助手
前川正彦 徳島大学医学部
発生発達医学講座
女性医学分野講師

I. 不妊症患者の数と不妊診療を取り巻く社会状況

不妊を主訴として産婦人科を受診する患者は増加していると考えられ、日本で不妊治療を受けている患者は約30万カップルと推定されている(表1)。

最近では不妊症治療が一般化し、不妊期間が短くても比較的早期に受診し不妊治療を希望する患者が多くなってきた。また、重大な不妊原因を持つ患者にも治療の道が開かれたことも、不妊治療を受けている患者数の増加につながっている。

晩婚化で女性の妊娠可能期間は短縮し、また女性は高年齢になるにつれて妊孕能が低下する。30歳を超えた者の不妊率は高く(表2)、体外受精胚移植の治療成績も、女性の加齢により妊娠率が低下する(図1)。更に、早発閉経による排卵障害、子宮筋腫の増大、子宮内膜症の悪化、骨盤内感染症による骨盤内癒着の累積

A. 研究目的

近年、医療の現場では経験的な治療にエビデンスに基づいた考え方の導入が求められている。本研究では、不妊治療の現状を分析し、不妊症の原因を排卵因子、卵管因子および原因不明と分類し、それぞれに応じた最適な不妊治療の選択指針の確立について、国内外のデータに基づいて検討した。

B. 不妊治療の現状

表1 わが国における不妊治療受診患者数の推定

治療法	推定患者数	%
排卵誘発治療	165,500	58.1
人工授精	35,500	12.5
体外受精	17,700	6.2
顕微授精	14,500	5.1
その他	51,600	18.1
合計	284,800	100

表2 女性の年齢と不妊率

年齢(歳)	不妊率(%)
20-24	7.0
25-29	8.9
30-34	14.6
35-39	21.9
40-45	28.7

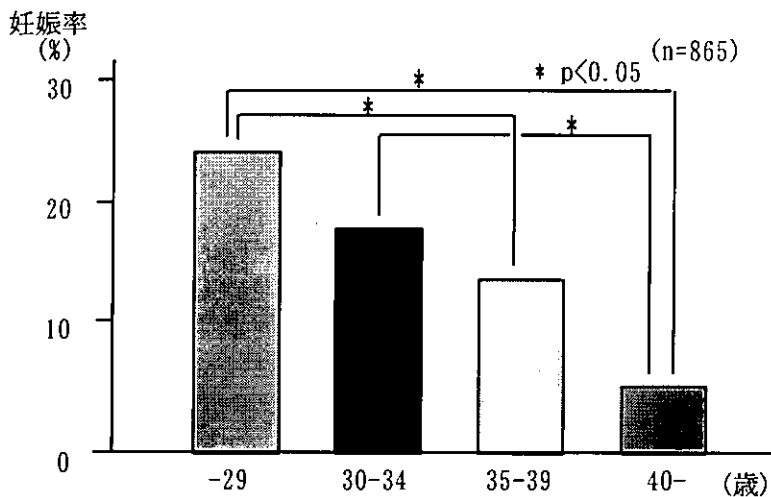


図1 女性の年齢とIVF-ETの妊娠率

など、不妊の原因となる多くの要素も、加齢に伴い頻度が上昇し、程度も悪化していく。従って不妊治療は的確な方針に基づいて行う必要がある。

II. 生殖補助医療の発展

最近の20年間に体外受精胚移植や顕微授精などの様々な不妊治療技術が発展し、重度の卵管閉塞や精子異常の治療成績が著しく向上した。これらを総称して生殖補助医療(assisted reproductive technology: ART)と呼ぶ。ARTの進歩に伴い、対象患者は卵管性不妊のみならず、重症の男性不妊、原因不明不妊へと拡大した。

日本でもARTはすでに広く普及しており、現在、約500を超える登録施設で体外受精胚移植や顕微授精などの

生殖補助医療が実施されている。ARTの臨床実施実績は日本産科婦人科学会の倫理委員会、登録・調査小委員会で集計され、定期的に報告されてきた。最近の報告によると、年間約60,000周期の治療が行われている。平成10年分('98年)の臨床実施成績で、ARTによる出生児は年間10,982人と初めて1万人を越え、日本で生まれる子供の約1%がARTにより妊娠した子供となっている。このうちの1/3が顕微授精、また1/6が凍結胚によるものであり、これらの技術は既に一般的なものと言える^{1,2)}。なお、新鮮胚、凍結胚、顕微授精の移植あたりの妊娠率は20~25%に安定してきているが、胚盤胞移植の普及などで、今後妊娠率が上昇する可能性もある。

III. 不妊治療の副作用

排卵誘発法の開発と生殖補助医療の発展により、不妊治療に変革がもたらされたが、一方では、当初予想しなかった種々の問題点が起こっている。不妊治療の副作用として、強い卵巣刺激による卵巣過剰刺激症候群（Ovarian hyperstimulation Syndrome：OHSS）や、多胎妊娠の発生が問題となる。OHSSは重篤になれば生命に関わる場合があり、また3胎以上の超多胎は産科的合併症や未熟児出生の頻度が高まりNICUのベッドを長期間占拠するなど、医学的、社会的に多くの問題を含んでいる。（表3）

表3 卵巣過剰刺激症候群のために入院した周期の割合	
ゴナドトロピンによる排卵誘発症例	
治療周期	17,951
入院周期数	95
"の割合	0.53%
ART症例	
治療周期数	6,369
入院周期数	357
"の割合	5.61%

本邦における過去40年間の多胎出産率の推移（図2）³⁾をみると、1960

年代半ば（hMG製剤の臨床応用開始）から3胎以上の多胎出産率が上昇し始め、1970半ば（hMG製剤の健康保険採用）から少し加速され、1980半ば（IVF-ETの導入）から急速に上昇している。そして、IVF-ETをはじめとしたARTが一般化した1990年代を迎えて、双胎出産率は着実に増加（1950年代の約1.5倍）し、3胎以上の超多胎児の出生率も高率（1950年代の約6倍）で推移している。

排卵誘発法のうち、ゴナドトロピン療法の多胎妊娠率は約21%であり、かつその多胎の中の約30%は3胎以上の超多胎である（図3）⁴⁾。また、ARTの多胎率は、通常のIVF-ET、顕微受精ともに約20%と報告されている（図4）^{1, 2)}。このことから、不妊治療による多胎妊娠の増加には、特にゴナドトロピン療法による排卵誘発とARTの一般化が大きな要因になっていると考えられる。3胎以上の多胎妊娠に関しては、母児の予後を考慮して妊娠初期の内に胎児数を減ら

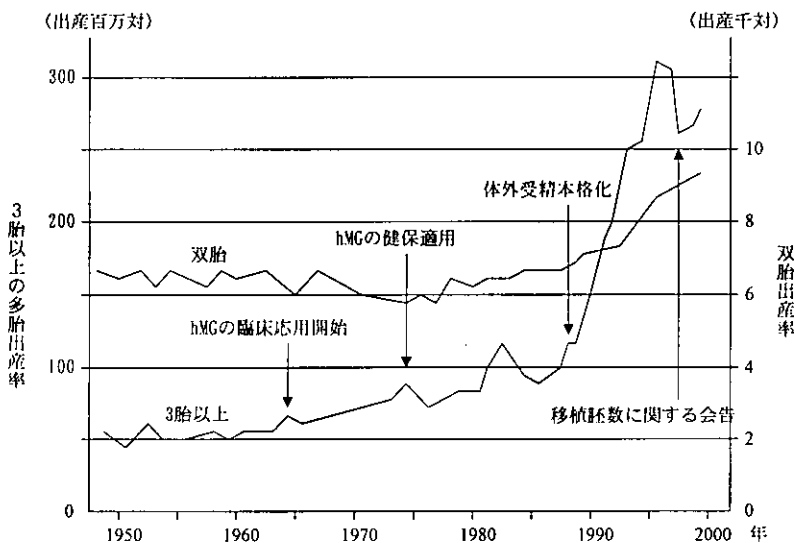


図2 多胎出産率の年次推移

薬 剤	多胎妊娠率	多胎の胎児数の内訳 (%)
ゴナドトロピン	21.1%	
クロミフェン	4.5%	
プロモクリプチン	1.1%	

■ 双胎 □ 三胎 ▨ 四胎 ▩ 五胎 ▪ 六胎

図3 各種排卵誘発剤の多胎妊娠率と胎児数の内訳

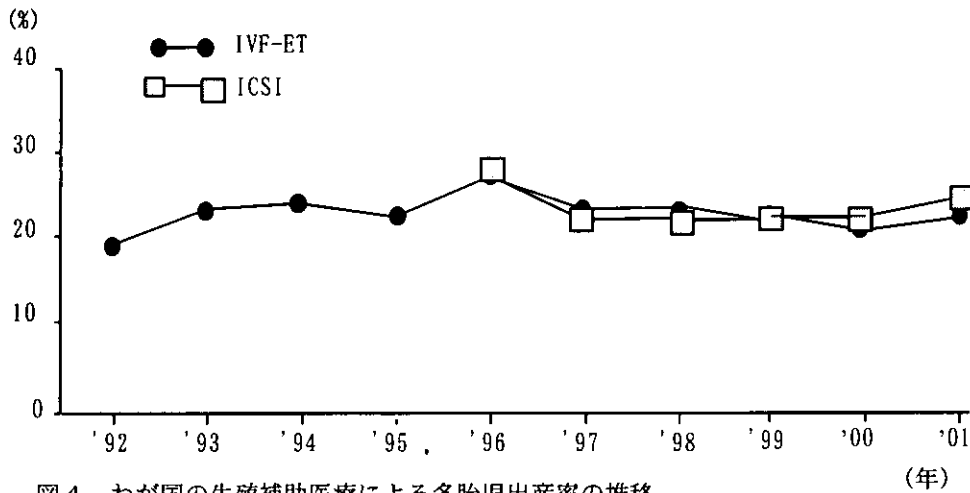


図4 わが国の生殖補助医療による多胎児出産率の推移 (年)

す減数手術が行われる場合があるが、法的あるいは倫理的問題もあり、社会的なコンセンサスも得られていない。不妊治療による多胎妊娠の急増を危惧した日本産科婦人科学会は、1996年に多胎妊娠に関する見解を公表し、体外受精における移植胚数に関する移植胚数を3個以内、またゴナドトロピン療法での製剤使用量を可能な限り少なくするよう勧告した。近年、排卵誘発法では低用量漸増法の導入やhCGのキャンセル基準の徹底、ARTでは胚盤胞移植などによる着床率向上を背景とした移植胚数2個の考え方が医療の現場に浸透してきており、3胎以上の多胎妊娠の発生数そのもの

が減少することが期待される。

C. 排卵障害による不妊の治療方針

I. 排卵誘発法におけるエビデンス

排卵誘発法の開発は不妊治療の成績向上に大きな役割を果たし、不妊症の約30%を占める排卵障害患者の有効な治療法となっている。しかし、治療の結果、多胎妊娠による母児の高いリスクと新生児医療に対する圧迫、重症卵巣過剰刺激症候群による死亡例など、重大な問題が発生している。排卵誘発治療では、ゴナドトロピン療法で問題が発生するの

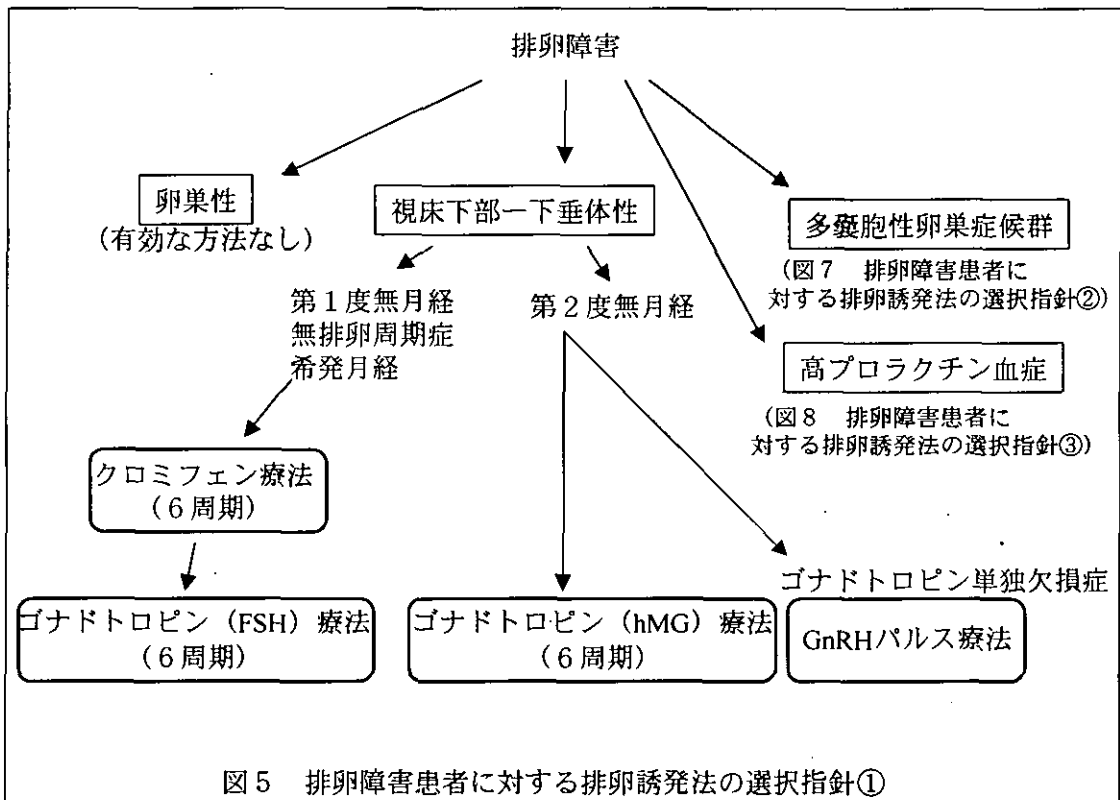


表4 排卵障害の分類と代表的疾患に対する有効な治療法

月経異常の程度 プロラクチン	障害部位	代表疾患	治療法
希発月経 無排卵周期症 第1度無月経	視床下部性	特発性 ストレス 体重減少	クロミフェン療法 ゴナドトロピン療法 漢方薬
	フィードバック障害	多嚢胞性卵巢症候群	クロミフェン療法 クロミフェン-グルココルチコイド療法 ゴナドトロピン (FSH) 療法 腹腔鏡視下 "ovarian drilling" メトホルミン療法
第2度無月経	視床下部性	ゴナドトロピン単独欠損症(*) Kallmann症候群(*) 視床下部器質障害(*) 長期ダイエット後 特発性、頭部外傷後	GnRHパルス療法(*) ゴナドトロピン (hMG) 療法
	下垂体性	Sheehan症候群 下垂体手術後	ゴナドトロピン (hMG) 療法
	卵巢性	早発卵巢不全 放射線・抗糖剤治療後 Turner症候群、Pure gonadal dysgenesis	(有効な方法なし)
高プロラクチン血症	機能的	Argonz-del Castillo 症候群 Chiari-Frommel 症候群	ドパミン作動薬
	間脳下垂体腫瘍	プロラクチノーマ	ドパミン作動薬 手術
	原発性甲状腺機能低下症		甲状腺薬
	薬剤副作用		薬剤中止、変更 ドパミン作動薬の併用

表5 排卵誘発法のエビデンス

エビデンスが確かなもの	クロミフェン療法の排卵誘発効果 ゴナドトロピン療法の排卵誘発効果 視床下部性排卵障害に対するGnRHパルス療法の排卵誘発効果 高プロラクチン血症に対するドパミン作動薬の排卵誘発効果 PCOS に対する卵巣への外科的処置の排卵誘発効果 低用量漸増法によるゴナドトロピン療法の排卵誘発効果と副作用防止
エビデンスが確立しつつあるもの	PCOS に対するクロミフェン-グルココルチコイド併用療法の効果 PCOS に対する対するインスリン抵抗性改善薬の排卵誘発効果 FSH-GnRHパルス療法の排卵誘発効果と副作用防止
エビデンスがまだ十分でないもの	PCOS に対するメトホルミンの流産防止作用、GDM防止作用 メトホルミンとゴナドトロピン療法の併用による副作用防止 漢方薬の有用性 アロマターゼ阻害薬の有用性 Ovarian drilling の効果持続期間 PCOS に対するクロミフェン-ドパミン作動薬併用療法の排卵誘発効果
エビデンスがないもの	卵巣性無月経に対する排卵誘発法 PCOS に対する短期的なGnRHアゴニスト併用ゴナドトロピン療法の副作用防止 排卵誘発におけるrhFSH と uFSHの妊娠率の違い

表6 クロミフェン療法の治療成績

月経異常	排卵例/治療周期 (%)	排卵例/治療周期 (%)	妊娠例/排卵例 (%)	流産例/妊娠例 (%)
無排卵周期症	39/47 (83.0)	74/96 (77.1)	8/39 (20.5)	3/8 (37.5)
第1度無月経	28/47 (59.6)	51/112 (45.5)	8/28 (28.6)	2/8 (25.0)
第2度無月経	1/4 (25.0)	1/6 (6.3)	0/1 (0)	0/0 (0)
計	68/98 (69.4)	126/224 (56.3)	16/68 (23.5)	5/16 (31.3)

で、(B)クロミフェン療法の排卵率を上昇させる、(C)ゴナドトロピン療法の副作用の発生を減らす工夫をする、(D)通院日数を減らす、ということが具体的な目標となる。

現在、排卵障害を来す代表的な疾患に対して行われる治療法を表4に示す。排卵誘発法には既にエビデンスの確立した有効な方法があり、更に副作用防止などの観点から多くの臨床研究が行われている(表5)。

II. クロミフェン療法

クロミフェンは抗エストロゲン薬であり、視床下部のエストロゲン受容体と結合し、ネガティブフィードバック系をブロックすることにより GnRH の分泌を促進する。したがって第2度無月経には効果がなく、内因性エスト

ロゲンの分泌が保たれている疾患に有効で、視床下部性排卵障害(表4, 図5)と多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)(表4, 図7)による希発月経、無排卵周期症、第1度無月経などが適応となる。クロミフェン療法は簡便で、副作用の発生頻度が低く、安価であり、第1選択薬として汎用される。排卵率は第1度無月経で70%、無排卵周期症で88%と良好であり、妊娠率は28~30%である。クロミフェン50~100mgを用いた国内での治療成績をみると、軽症の排卵障害ほど良好であり、適応外の第2度無月経では効果が低い⁵⁾(表6)。一般に、50mgの投与で50%の患者に排卵が誘発されるが、不応例には1日

表7 低用量漸増FSH療法の治療成績

症例数	通常量群 (n=26)	低用量群 (n=26)	
排卵率 (%)	88.4	76.9	
妊娠率 (%)	11.5 (3/26)	19.2 (5/26)	
流産率 (%)	66.7 (2/3)	0	
多胎率 (%)	0 (0/3)	20 (1/5) ^{a)}	
OHSS 発生率 ^{b)} (%)	34.6	0 *	a) 双胎
キャンセル率 (%)	11.5	3.8	b) 中等度
無反応率 (%)	0	7.7	
FSH 投与日数 (日)	8.2±2.6	13.7±7.4 **	
FSH 投与総量 (A)	16.5±5.2	15.3±10.5	* p<0.05
排卵期 FSH (ng/dl)	13.4±3.4	9.9±6.3	** p<0.01
发育卵胞数 (個)	3.04±2.14	1.69±1.85 *	
排卵期 E2 (pg/ml)	1585±1748	372±369 **	(mean ±SD)
黄体期 P (ng/ml)	31.4±28.2	15.7±12.4 **	

Prospective Randomized study

投与量を 100mg、150mg と周期ごとに増量する。最大で 90%の適応患者に排卵を誘発でき、累積妊娠率は 50%に達する。妊娠症例の 75%は第 3 周期までに成立し、3~6 周期の治療によりクロミフェン療法での妊娠可能性を判定できる⁶⁾。したがって、排卵が認められた患者でもクロミフェン療法は 6 周期程度までにとどめ、ゴナドトロピン療法への移行を検討するのが適切である。抗エストロゲン作用により子宮内膜の増殖と頸管粘液の分泌が抑制されるため、これらに注意を払う必要がある。

III. ゴナドトロピン療法、低用量漸増法

ゴナドトロピン療法は最も強力な排卵誘発法であり、クロミフェン無効例の全てと、中枢性第 2 度無月経が適応となる (表 4、図 5)。排卵率と妊娠率が高い反面、多数の卵胞が発育し、副作用の多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群を起こしやすい (図 3)⁷⁾。

副作用の原因は、ゴナドトロピン製

剤の過剰投与に起因する多発排卵による面が大きく、日本産科婦人科学会の会告でも可能な限りゴナドトロピン製剤の投与量を減量するよう指示されている。近年は、一日投与量 75 単位で治療を開始し、2 週間で卵胞径が 1 cm に達しない場合には、開始量の 1/2 量を 1 週間おきに増量する低用量漸増療法^{8、9)}が一般化してきた。また、16mm を越える卵胞が 4 個以上発育したときに、hCG の投与をキャンセルするなどの基準を設けることも一般的になっている。国内の多施設共同無作為前方視的研究において、低用量漸増法の排卵率、妊娠率は連日 150 単位で投与する従来法と同等であり、副作用の発症頻度は低い (表 7)。

IV. GnRH パルス療法

1980 年に Crowley ら、Leyendecker らによって GnRH パルス療法は確立さ

表8 PCOS患者に対する各種ゴナドトロピン療法の治療成績

	FSH通常法	FSH低用量漸増療法	FSH-GnRHパルス療法
症例数/周期数	20/44	7/12	23/67
治療日数 (日)	7.5±1.3	14.8±5.2**	7.6±1.1
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 (13/44)	16.7 (2/12)	20.9 (14/67)
多胎率 (%)	30.3 (4/13) ¹⁾	0.0 (0/1)	0.0** (0/14)
OHSS発生率* (%)	43.2 (19/44)	33.3 (4/12)	13.4** (9/67)

(mean ± SD) 発育卵胞: 平均径≥14mm * 平均卵巣径 ≥70 mm ** p < 0.01

¹⁾4例とも双胎妊娠

れた。GnRHパルス療法は、欧米では視床下部性第2度無月経に対する治療法としてゴナドトロピン療法と並んで用いられている。投与経路は静注法が主流であり、MGHのCrowleyらの治療成績は、視床下部性無月経患者で周期別排卵率93%、周期別妊娠率29%、症例別妊娠率73.9%とhMG療法に匹敵し、多胎率は8.3%とhMG療法の14.3%よりも低率であった¹⁰⁾。この治療法は基本理論が明解で、視床下部性排卵障害患者に対するエビデンスは十分に確立されている。一方、PCOSに対する排卵率は65%と視床下部性無月経に比べ低率である¹¹⁾。

GnRHの皮下注法は卵胞期にのみGnRHを投与し、排卵期以降はhCGを使うことでポンプ装着日数を短縮することが可能で、成績も排卵率89%~100%と良好である¹²⁾。我々は、更なるポンプ装着日数の短縮と、PCOSに対する排卵率の向上を目的としてFSH-GnRHパルス療法を開発した。本法では、まずFSH製剤で卵胞を確実に発育させ、その後はGnRHのパルス状投与で自然に近い卵胞発育を得る。FSH-GnRHパルス療法は視床下部性排卵障害¹³⁾、PCOS¹⁴⁾に対し、従来のゴナドトロピン療法と同等の効果と、低用量漸増法に匹敵する低い副作用発

症率両立し、排卵誘発に要する期間および通院日数も短い(表8)。GnRH製剤のパルス状投与の保険適応は、ゴナドトロピン単独欠損症、Kallmann症候群などの原発性視床下部性無月経患者、視床下部器質障害、下垂体柄損傷例などに対する長期治療であり、残念ながらその他の多くの視床下部性排卵障害の患者に対し、単なる排卵誘発のみを目的とした使用は認められていないのが現状である。

V. 多嚢胞性卵巣症候群に対する治療法

1. クロミフェンと他剤の併用療法

内因性エストロゲンの保たれた排卵障害の約7割はPCOSであり、その内の半数はクロミフェン単剤では排卵しない(表9)¹⁵⁾。クロミフェンの奏功率を上げることは、副作用の発生頻度が高いゴナドトロピン療法への移行例を減らす意義があり、他剤との併用療法が試みられている^{16) 21)}。

(1) クロミフェン-グルココルチコイド併用療法

PCOSの約半数の症例は、副腎由来の男性ホルモン、DHEA-Sの血中濃度が高い。グルココルチコイドのデキサメサゾンやプレドニゾロンを投与

表9 PCOSに対するクロミフェン療法の治療成績 (%)

治療方法	症例別排卵率	周期別排卵率	症例別妊娠率
クロミフェン	54.9	43.6	11.1
クロミフェン - hCG	66.7	58.1	12.8
クロミフェン - プレドニゾロン	70.2	51.3	19.3
クロミフェン - プロモクリプチン	66.0	61.7	7.5

(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会報告、1995)、一部改変)

し、副腎における DHEA-S の産生を抑制することで PCOS の病態を改善しようと試みられてきた。クロミフェン抵抗性 PCOS で、血中 DHEA-S 濃度の高い症例を対象とした無作為前方視的試験において、クロミフェン-デキサメサゾン併用療法の高い臨床効果が報告されており¹⁶⁾、国内においてもクロミフェン-プレドニン併用療法（月経の 2 日目からプレドニゾロン 5mg を 10 日間連続経口投与、月経の 5 日目からクロミフェン 150mg を 5 日間投与）により 85.1%の排卵率、43.7%の妊娠率が得られている¹⁷⁾。最近、DHEA-S 濃度の正常なクロミフェン抵抗性 PCOS を対象とした大規模な無作為前方視的三重盲検試験の結果が発表され¹⁸⁾、クロミフェン(200mg)-デキサメサゾン(2mg)併用群では排卵率 88%、妊娠率 40.5%と、クロミフェン(200mg)単独群の排卵率 20%、妊娠率 4.2%に比べ、それぞれ有意に高率であった。作用機序としては、内因性 DHEA-S の低下よりもグルココルチコイドの卵胞に対する直接刺激作用が想定されている。このように、クロミフェン-グルココルチコイド併用療法は、DHEA-S の値に関わらずクロミフェン無効の PCOS 患者に有用であるというエビデンスが出てきている。問題点は、短期間であるが耐糖能を悪化させるグルココルチコイドを投与する点、

保険適応がない点である。

(2) クロミフェン-プロモクリプチン併用療法

PCOS の病因として、視床下部におけるドパミン作用の減弱が GnRH のパルス頻度を上昇させ排卵障害を起こすという説がある。PCOS 症例の約 10%は軽度の高プロラクチン血症を伴っており、ドパミン作用の減弱を反映している可能性がある。この仮説からドパミン作動薬の効果が期待されたが、二重盲検の報告を含めプロモクリプチン単独では効果を認めないという報告が多数を占めている^{19, 20)}。クロミフェン-プロモクリプチン併用療法に関しては、クロミフェン無効例に対し症例別で 64%、周期別で 59.8%の高い排卵率を示し、奏功した群は DHEA-S が低い²¹⁾ など、有効性を示唆する臨床経験が散見されるものの、十分なエビデンスはない。

2. 低用量ゴナドトロピン療法

尿性ゴナドトロピン製剤は精製の程度によって LH 含量に違いがあるが、PCOS では内因性の LH が高値であり、また LH により男性ホルモンの産生が刺激されやすい特徴があるので、使用薬剤は高純度 FSH 製剤が適している。前述の低用量漸増法の報告の大半は PCOS を対象としており、従来法に比べ副作用が少ないことが証明されている。

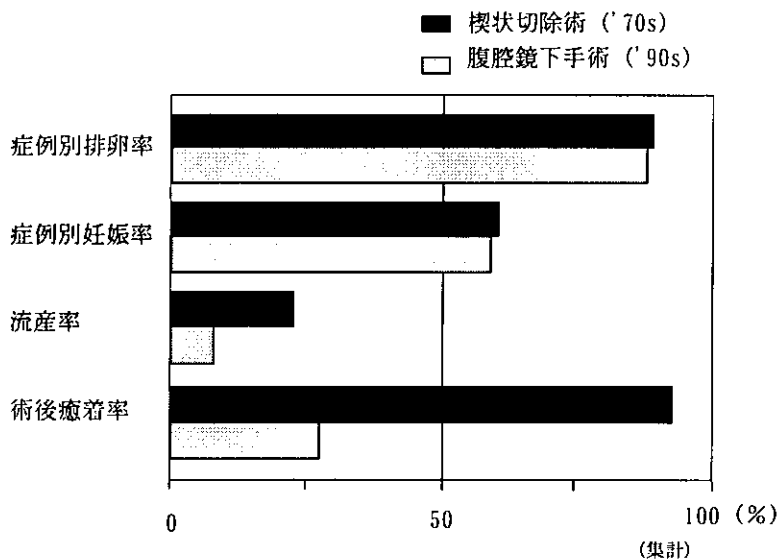


図6 PCOSに対する卵巣への外科的処置の治療成績

3. PCOS に対する手術療法

PCOS に卵巣楔状切除術を行うと、術後少なくとも半年から1年程度は自然の排卵周期が回復する。しかし卵巣周囲に癒着をおこすことから次第に行われなくなっていた。1980年代に腹腔鏡下に電気焼灼、レーザー蒸散をおこなう「ovarian drilling」が行われ²⁾、楔状切除術と同等の良好な治療成績が報告されるようになった(図6)。術後の卵巣周囲癒着も軽度であり、ovarian drilling術後6-12カ月の妊娠率は、ゴナドトロピン療法3~6周期に匹敵し、多胎率はovarian drillingが低率である^{2,3)}。このように、腹腔鏡下ovarian drillingは、クロミフェン無効PCOSに対する治療としてきわめて魅力的な方法である。麻酔と手術手技に伴うリスク、軽度ながら不可避の癒着の形成、限界のある効果持続期間、また腹壁に残る手術癒着痕などマイナスの点も多いが、これらを許容できる患者では腹腔鏡下ovarian drillingは有力な選択肢である。

4. PCOS に対するメトホルミン療法

PCOS患者は糖尿病や高血圧症など

の生活習慣病を発症する危険率が高く、その背景としてインスリン抵抗性が存在することが明らかになってきた^{24, 25)}。PCOSの病態を改善する目的で、近年インスリン抵抗性改善薬の臨床効果が検討されている。中でも報告が多いのはメトホルミンで、PCOS患者のインスリン抵抗性、脂質・糖代謝の各パラメーターを改善する作用が確かにあり、この薬剤を長期的に使うことで、生活習慣病の発症を予防できることも期待される。排卵誘発作用についても前方視的に検討した報告は多く、メタアナリシスでメトホルミン単剤の排卵率は46%とプラセボの24%に比し高率で、さらにクロミフェン無効例を対象とした場合では、クロミフェン-メトホルミン併用療法は排卵率76%とクロミフェン単独療法の42%に比し高率であった²⁶⁾。メトホルミンが奏功しやすい症例は、インスリン抵抗性が病態の中心である肥満症例、卵巣の異常が比較的軽い血中男性ホルモン濃度上昇が軽度の症例である²⁷⁾。非肥満PCOS症例に関しては、奏功例もあるがまだ十分なエビデンスはない(表10)。

表10 メトホルミンの排卵誘発効果に関する無作為前方向的研究

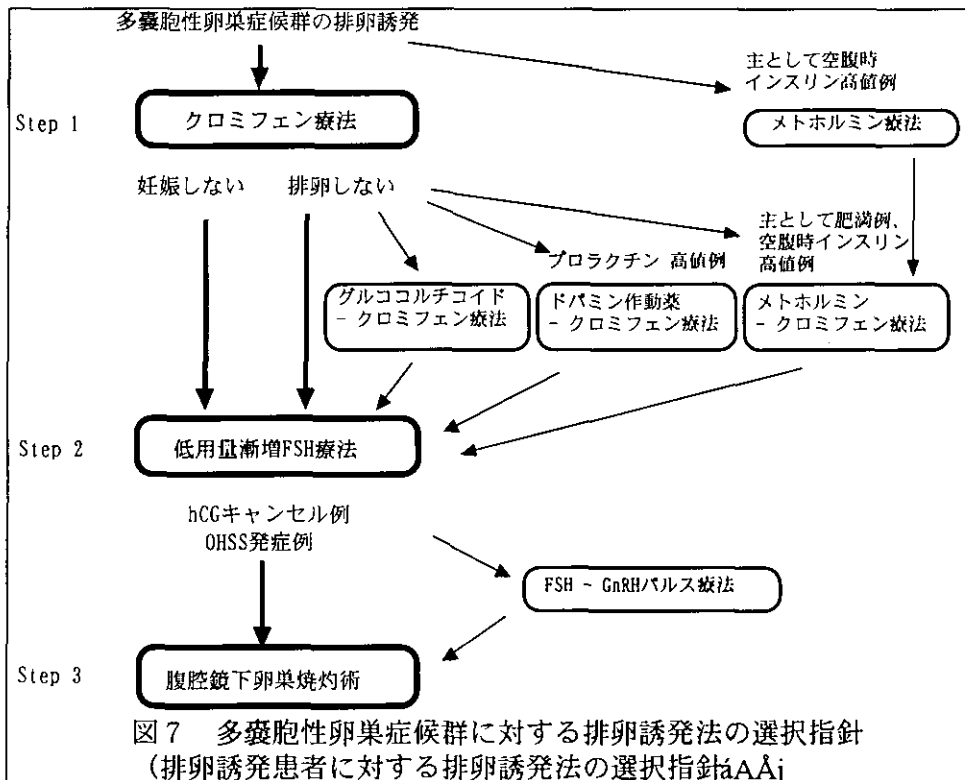
メトホルミン単独

報告者	報告年	症例数 診断基準	BMI	投与量	期間	排卵率(%)		症例の選択
						Met	Placebo	
Nestler	1998	61 ao	32.3	1500	34d	34 (12/35)	4 (1/26)	
Moughetti	2000	23 a	30.0	1500	20w or 3w	82 (32/39)	55 (17/31)	
Ng	2001	40 o	24.1	1500	3m	33 (3/9)	33 (3/9)	CI 無効例
Fleming	2002	94 o	35.2	1700	16w	30	18	

メトホルミン、クロミフェン併用

報告者	報告年	症例数 診断基準	BMI	投与量	検討周期数	排卵率(%)		症例の選択
						Met+Cl	Placebo+Cl	
Nestler	1998	61 ao	32.3	1500	50 1cycle	90 (19/21)	8 (2/25)	Met 無効例
Ng	2001	40 o	24.1	1500	100 1cycle	13 (1/8)	57 (4/7)	Cl 無効例
Kocak	2002	56 ao	31.9	1700	100 1cycle	78 (21/27)	14 (4/28)	Cl 無効例
Vandermolen	2001	28 a	37.6	1500	50-150 6 cycles	75 (9/12)	27 (4/15)	Cl, Met 無効例

診断基準：月経異常に加え、アンドロゲン高値(a)または超音波所見(o)にて診断。
Met: メトホルミン Cl: クロミフェン



メトホルミンは以前からNIDDMの治療に使われており安全性が高く、継続

投与で妊娠初期に内服した場合も胎児への悪影響は少ないと考えられている。しかしながら、メトホル

表11 プロラクチノーマ患者に対する治療成績

	プロモクリプチン	経蝶形骨洞手術
症例数	381	437
PRL正常化 (%)	70.6	46.9
排卵 (%)	77.2	46.8
妊娠 (%)	70.8	46.2
乳汁漏出改善 (%)	84.2	68.9
腫瘍縮小 (%)	63.0	99.3

(間脳下垂体機能障害調査研究班)

ミンの適応症は、糖尿病でSU剤により血糖のコントロールができていない症例に限られており、認可されている使用量も500~750mg/日と、海外の使用量の1500、1800、2000mg/日に比べて少量である。頻度は非常に低いが重大な副作用である乳酸アシドーシスも起こりうるので、管理にも注意を要する。図7にPCOSに対する排卵誘発法の選択指針を示す。

VI. 高プロラクチン血症

プロラクチン分泌が病的に亢進すると、乳汁が漏出し排卵が障害される。その主要な機序は、GnRHのパルス状分泌の抑制、ポジティブフィードバックの抑制であり、ドパミン作動薬や下垂体腫瘍摘出により血中プロラクチン濃度を正常化するとそれらは回復し排卵が回復する。

1. 高プロラクチン血症の治療

高プロラクチン血症は原因により治療法が異なる。主要な原因疾患であるプロラクチノーマ、機能性高プロラクチン血症に対する第一選択治療はドパミン作動薬であり(図8)、ドパミン作動薬は下垂体のD2受容体に作用して高プロラクチン血症、排卵を回復させる(表11)。ドパミン作動薬のプロモクリプチンは、嘔気、嘔吐が高率に発症することが治療上の問題点であったが、最近臨床応用されたカベルゴリンは、国内の第3相二重盲検試験の結果、嘔気、嘔吐などの消化管障害の発現率が20%と、

表12 プロラクチンの分泌を促進する薬剤

- I. ドパミンの生成を抑制
 1. レセルピン(アポブロン)
 2. 降圧薬: α -メチルドーパ(アルドメット)
- II. ドパミンの作用を阻害
 1. フェノチアジン系
 - a) クロルプロマジン(ウィンタミン, コントミン)
 - b) チオリダジン(メレルル)
 - c) ベルフェナジン(トリオミン, PZC)
 2. プチロフェノン系
 - ハロペリドール(セレネース)
 3. 三環系抗うつ剤
 - イミプラミン(トフラニール)
 4. ベンザミド系制吐薬:
 - a) スルピリド(ドグマチール)
 - b) メトクロプラミド(プリンペラン)
- III. 下垂体への直接作用
 1. エストロゲン
 - 経口避妊薬など

プロモクリプチンの62.1%に比べて有意に低率であった^{28, 29)}。また、カベルゴリンは薬理的に持続的な作用を持つため、1週間に1回、0.25g~1.0gと少量の内服で高い効果が得られる。

(1) 薬剤性

原則的には原因となる薬剤(表12)を休薬あるいは変更する。原因薬を続けながら、ドパミンアゴニスト製剤を併用投与して治療することもある。

(2) 原発性甲状腺機能低下症

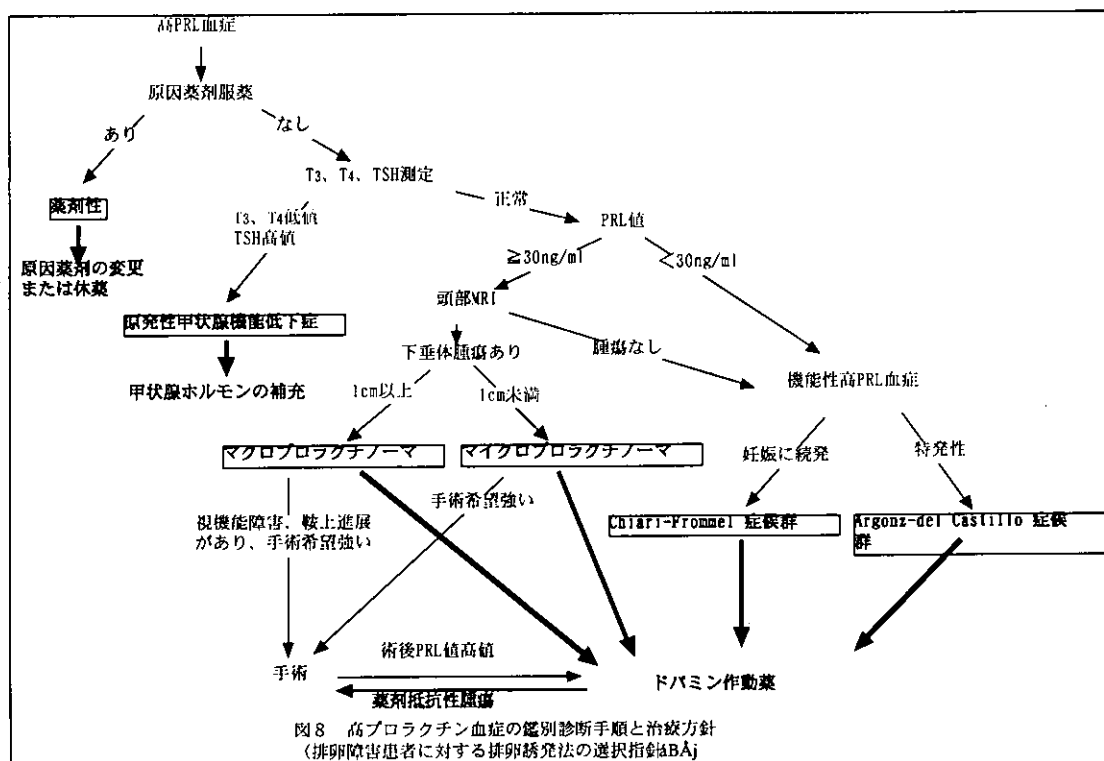
甲状腺ホルモン薬のサイロキシシン(チラージンS錠®(50 μ g)、帝国臓器)を1日100 μ g投与する。治療開始から10~70日(平均44.3日)で月経が回復する³⁰⁾。

(3) 機能性高プロラクチン血症

ドパミンアゴニストの単独投与で約90%が排卵する。排卵がみられない場合でもクロミフェンを併用投与すると約80%の症例で排卵が起きる。

(4) プロラクチノーマ

マイクロプロラクチノーマでは、ドパミン作動薬のプロモクリプチンを投与した39例の87%に排卵が回復し、挙児希望症例の2/3にあたる62%で妊娠が成立した。一方、Hardy手術(経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘除術)



を行った30例では、排卵率50%、妊娠率43%とプロモクリプチンよりも低い率であった。しかも、治癒したと考えられた患者のうち50%は高PRL血症が再発し、結局はドパミン作動薬を内服することになる。

マクロプロラクチノーマでは術後の短期的なプロラクチンの正常化率は約50%と低率で、排卵、妊娠率も約30%と低率である。術後に高PRL血症が持続する患者にプロモクリプチンを投与すると排卵および妊娠率は約60%となる。マクロプロラクチノーマのうち、トルコ鞍上部への進展がみられ、既に腫瘍による圧迫症状がある症例に対しては、妊娠した場合に非治療では胎児-胎盤系由来のエストロゲンの作用により腫瘍が増大し、視神経の圧迫症状や、脳圧亢進症状をきたす潜在的な危険があるので、妊娠前に腫瘍を可及的に摘出、減量しておくという考え方もある。しかしながら、プロモクリプチンの催奇形性は、動物実験と

ヒトの疫学調査から否定されているので、プロモクリプチンを妊娠中に投与することも可能である。

以上のように、プロラクチノーマは薬物療法で良好な成績が得られ、良性疾患で自然消失もあり得ることから、最近ではサイズにかかわらず薬物療法を第一選択とする考えが中心になっている³¹⁾。また、薬物療法でコントロールが困難な症例は手術療法の絶対的適応であるが、最近臨床応用されたカベルゴリンはプロモクリプチン抵抗性および副作用による不適症例の98%に有効である³²⁾。図8に高プロラクチン血症の鑑別診断手順と治療方針を示す。

VII. 早発卵巣不全

早発卵巣不全 (Premature ovarian failure : POF) は、35歳ないし40歳までに高ゴナドトロピン血症をきたし、無排卵症、続発無月経を呈する症例をいう (産科婦人科用語解説集、日

表 1 3 不妊症の原因別頻度

不妊原因	頻度
女性因子	87.0% (484例)
内分泌因子	64.2% (357例)
卵管因子	31.7% (176例)
子宮因子	12.1% (67例)
原因不明不妊	9.9% (55例)
染色体異常	1.3% (7例)
男性因子	42.4% (236例)

徳島大学 1996～2000年, 重複例有り

本産科婦人科学会, 2003)。POF は原因不明、病態不明であり、有効性が証明された排卵誘発法はなく、GnRH アゴニスト併用ゴナドトロピン療法、大量ゴナドトロピン療法、カウフマン療法などが試みられる場合があるが、無治療の場合と妊娠率に差はない。

POF でも卵胞が残存する症例では時に卵胞が発育することがあり、それを見逃さないことが、唯一現実的な管理法と考えられる。無月経であるために、むしろ女性ホルモンを補充する意味でのカウフマン療法が必要となるが、プレマリン投与中にも自然排卵が認められる場合があるので、卵胞発育の追跡は必要である。

D. 卵管因子の治療方針

卵管因子は不妊症の原因の中で最も高頻度に認められる異常のひとつである。表 1 3 は 1996 年から 2000 年における徳島大学不妊外来での不妊原因をまとめたものであるが、約 30%に卵管性不妊が疑われる症例がある。

I. 卵管性不妊の治療方針

HSG などにより卵管異常が疑われる場合でも、上記のように必ずしも

腹腔内の所見と一致するわけではない。また卵管異常には、両側卵管閉塞、片側卵管閉塞、卵管留水腫、卵管周囲癒着など様々な異常が含まれており、妊孕能に対する影響も病態により異なると考えられる。Molらによれば、後方視的に HSG 異常と妊娠率を調べると、卵管異常(卵管閉塞、卵管留水腫)がある場合の妊娠の期待値は、正常 HSG を 1.0 として、片側異常で 0.81、両側卵管異常では 0.30 であり、これらの傾向は年齢、男性因子、無排卵症などの他の不妊因子や人工授精、過排卵刺激などの治療法を考慮に入れても変わらない³³⁾。

また、卵管周囲癒着症例の妊娠の期待値は 1.4 であるとした。Maas らの meta-analysis の結果も同様であり、HSG 所見による妊娠予後の予見は困難であるが、両側卵管閉塞例では自然妊娠の可能性はきわめて低いと結論づけている³⁴⁾。

これらの報告に基づけば、両側卵管異常例では早期に卵管形成術や ART を考慮すべきであろうし、片側卵管異常例や卵管周囲癒着例では保存的な治療を行ってから、卵管因子に対する治療を行うべきであろう。

表 1 4 卵管形成術の術後妊娠率

術式	マイクロサージェリー	腹腔鏡下手術
癒着剥離術	27.8 - 59.2 %	27.8 - 57.2 %
子宮卵管移植術*	10.0 - 67.9 %	
卵管端々吻合術	20.9 - 60.6 %	
卵管開口術	11.1 - 25.8 %	13.8 - 30.2 %
卵管采形成術	25.8 - 39.4 %	20.9 - 33.3 %

*卵管角吻合術, 子宮卵管吻合術を含む

1. 卵管通水療法

軽度の卵管通過障害や、卵管の外科手術を加えた後の癒着防止のために通水療法が行われているが、その有用性を示唆する報告が Cochrane よりなされている。

ひとつは油性造影剤と水溶性造影剤による tubal flashing の効果を比較したものである。8つの randomised control study の meta-analysis であるが、油性造影剤と無治療の比較では有意に妊娠率の増加を認めている (Odds ratio 3.57, 95%CI 1.76-7.23)。油性と水性造影剤の比較では、生児獲得率は油性造影剤が勝るものの (Odds ratio 1.49, 95%CI 1.05-2.11)、妊娠率では有意差は認められなかったことより、その差を明らかにするにはさらなる検討が必要であるとされた³⁵⁾。

更に、卵管形成術などの術後の通水療法、もしくは癒着剥離術を含む second look laparoscopy の有用性について5つの trial をもとに検証されたが、その有用性は明らかにはなっていない³⁶⁾。

2. マイクロサージェリー

卵管形成術は癒着剥離術、卵管采形成術、卵管開口術、卵管端端吻合術、

子宮内卵管移植術の5型に分類される。それぞれの術式の妊娠率について文献的報告をまとめたものが表14である³⁷⁻⁴⁰⁾。

長田らによる国内23施設2524例のアンケート調査によれば、マイクロサージェリーの妊娠率は33.8%であった。術式別の治療成績は卵管吻合術48.0%、卵管端々吻合術42.0%、卵管采形成術37.8%、癒着剥離術34.9%で、卵管開口術は22.6%と他の術式に比べ妊娠率は低い⁴⁰⁾。

3. 腹腔鏡下手術

HSGなどのスクリーニング検査で卵管性不妊症が疑われるものの確定できない場合に腹腔鏡検査による診断が必要となる。これに加え、大量通水療法、卵管周囲癒着剥離術、卵管采周囲癒着剥離術、卵管開口術などが腹腔鏡下に行うことができる。

(1) 大量通水法

大量通水療法は通水圧のモニター下に200-2000mlの大量の生理食塩水を500ml/hの速度で注入する。関ら⁴¹⁾によれば機能性不妊患者104例中に通水圧600mmHg以上の症例が31例(29.8%)認められこれらは従来の通色素検査では見逃される可能性があるとしている。また、この31例のうち大量通水療法により21例が300mmHg

以下に低下し、11例が妊娠したと報告している。

(2) 腹腔鏡下卵管形成術

腹腔鏡下手術では組織損傷が少なく術後癒着が軽度であると考えられ、手術侵襲も低いと思われることから広く行われるようになっていく。

長田らの多施設アンケートの結果では、腹腔鏡下癒着剥離術で27.8%、卵管形成術で26.2%であったが、マイクロサージェリーの場合同様に、卵管開口術の成績が悪く13.8%の術後妊娠率であった。

4. 卵管鏡下手術

卵管鏡下卵管形成術は卵管内腔の観察とともに子宮側から10cmまでの治療を行うことができる。特にマイクロサージェリーで術後成績の悪い卵管峡部や間質部閉塞は、卵管鏡下手術のよい適応である。末岡らによれば⁴²⁾、卵管疎通性回復率は79.4%であり、特に閉塞解除部位は子宮側卵管口から2.5cm未満の卵管間質部閉塞例がもっとも多い。また多発性閉塞例も37%あり、これらの診断治療には卵管鏡下手術が有用である。

不妊症に対する骨盤内手術の有用性を検討したCochran Reviewが発表されている⁴³⁾。(B)不妊症手術と無治療群の比較では、開腹下の癒着剥離術が妊娠率を上昇させる。(F)IVF-ETや子宮鏡下卵管形成術、選択的卵管造影と卵管形成術との比較は、報告が無く検討できない。(G)顕微鏡下手術と直視下手術を比較した場合、癒着剥離術、卵管開口術、卵管端々吻合術では、顕微鏡下手術のほうが妊娠率が高い。また卵管近位側の閉塞では差は認めない。卵管端々吻合ではルーベと顕微鏡下手術の差異は認められない。(H)卵管形成術の際CO₂レーザー使用の有無では治療成績に有意差を認めない。(I)腹腔

鏡下手術とマイクロサージェリーの比較では、癒着剥離術では同等であるが、卵管開口術では腹腔鏡下手術の術後妊娠率が低い。以上のような報告がなされたが、十分なrandomized studyがないため、結論は限定的である。

5. IVF-ET

IVF-ETが考案された当初の適応は絶対的卵管性不妊症であり、現在でもIVF-ETのよい適応であり妊娠率も比較的高率である。しかし、IVF-ETの適応は「これ以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みのないと判断される症例」であり、卵管形成術の成績や他の不妊因子、年齢、治療経過などを考慮し、総合的に判断すべきである。

卵管障害としてのIVF-ETの適応は、卵管形成術を試みるも疎通性の回復されない症例、卵管機能が失われており卵管形成術の適応とならない症例(卵管峡部に及ぶ卵管留水腫、健常卵管が4cm未満の症例など)、卵管形成術後に妊娠成立をみない症例などが対象となる。

卵管留水腫を有する症例でIVF-ETを施行する場合、事前に卵管切除術を施行した症例の妊娠率が有意に高いことがCochrane Reviewに報告されている(OR 1.75、95%CI 1.07-2.86)⁴⁴⁾。また、Surreyらによれば卵管切除術と電気メスをもちいて近位卵管を閉塞させた場合を比較したところ、妊娠率に差は無かった⁴⁵⁾。卵管留水腫症例でIVF-ETを予定する場合、卵管留水腫に対する治療を行っておくことが望ましい。

II. 子宮内膜症と卵管障害

子宮内膜症による炎症性変化の結果として形成される種々の癒着は卵管機能にも影響を与え、卵管周囲

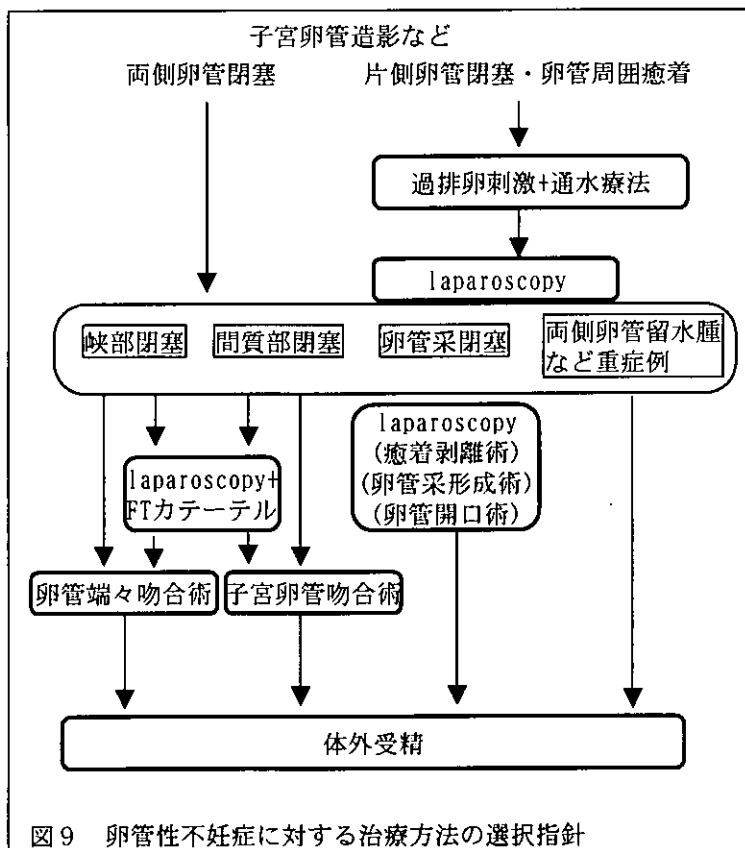


図9 卵管性不妊症に対する治療方法の選択指針

癒着、卵管采閉塞さらには卵管留水腫を形成することがある。卵管部分切除子宮内膜症病変があるとの報告もある。

また、腹腔鏡手術時の軽度子宮内膜症病変に対する治療が、妊娠予後に与える影響については議論のあるところであるが、1997年 Canadian Group による randomized trial では腹腔鏡下内膜症病巣除去術を行った方が妊娠率が高いとの結果であった (OR 2.03, 95%CI 1.28-3.24)⁴⁶⁾。Gruppo Italiano による randomized trial はこれに反する結果であったが⁴⁷⁾、2つの報告をまとめた meta-analysis では有意に妊娠率が高かった (OR 1.64, 95%CI 1.05-2.57)⁴⁸⁾。

従来、卵管性不妊に対しては、マイクロサージェリーによる卵管形成術が行われてきた。近年、腹腔鏡や卵管鏡など内視鏡機器の導入により、多く

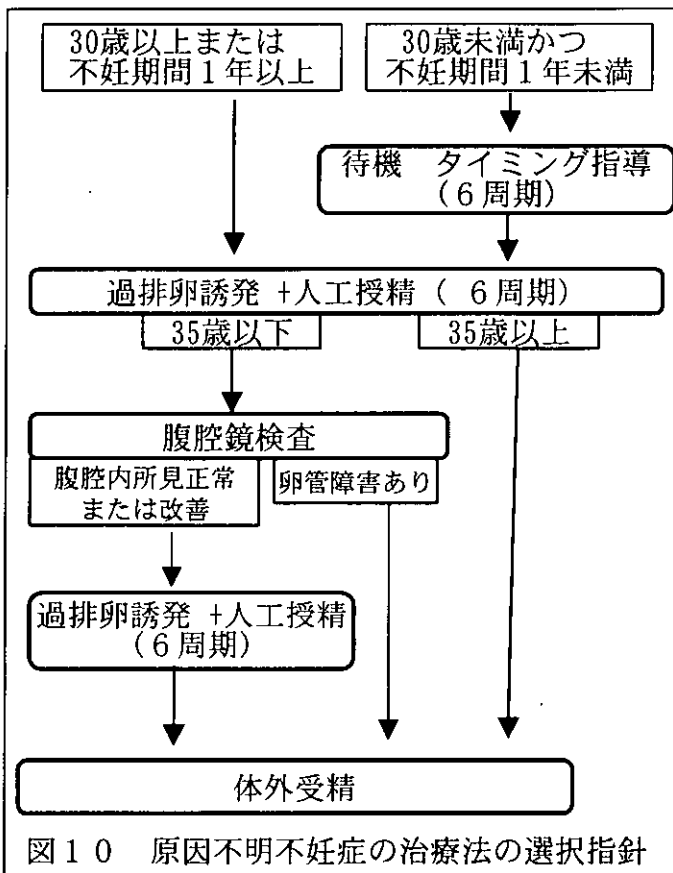
を受けた症例の標本の14~17%に

の形成術が内視鏡下に可能となってきたおり、治療法の選択肢は多岐にわたっている。治療法を比較した報告は少ないのが現状であるが、可能な限りエビデンスに基づいた治療が望まれる (図9)。

E. 原因不明不妊症の治療方針

I. 原因不明不妊症とは

一般的な不妊症検査で不妊原因が発見されない症例を原因不明不妊症と診断する。不妊期間が短い症例では待機するだけで妊娠に至る症例もあるが、1年以上の不妊期間を有する症例では、待機した場合に比べて積極的な治療を行うことで妊娠率の上昇が期待できる。また、女性の晩婚化や不妊治療技術の進歩、患者の



意識の変化から比較的不妊期間が短い場合でも、症例に応じた治療を選択する必要がある。

原因不明不妊症の頻度は検査内容に左右され、報告によって0~37%、一般には15~20%存在す⁴⁾⁹⁾。抗精子抗体（精子不動化抗体）による不妊症は従来原因不明不妊症として取り扱われてきたが、受精障害がその主な不妊症発症機序であることが証明され⁵⁾⁰⁾、治療法としてのIVF-ETの有効性も明らかである⁵⁾¹⁾ことから、免疫性不妊症として分類される。当院の過去1年における不妊症初診患者全体に占める原因不明不妊症の割合は21/119（17.6%）となっている。

原因不明不妊症と診断される症例には、1)治療の過程で原因が明らかになる「原因未検出」症例、2)黄体機能不全や軽度の男性不妊症のように検査の方法や検出精度が曖昧な

め絶対的な診断に至ることが困難な「グレーゾーン」症例、3)さまざまな検査を行っても異常を検出することができない真の「原因不明不妊」症例、4)妊娠の妨げになる原因が無く偶然今まで

妊娠していない症例などが混在している。子宮内膜症や卵管周囲癒着などの卵管通過性に影響を与えない腹腔内病変は腹腔鏡検査を行わないと診断できないことが多い。また卵や精子の機能的障害が体外受精治療ではじめて診断される症例も存在する。また、子宮内膜の受容能や着床障害、胚初期発生の異常など現在の医学知識では診断できない異常を有する症例もある。

II. 原因不明不妊の治療方針

原因不明不妊症に対する方針としては、待機療法からARTまでさまざまな方法が考えられる。原因が明らか

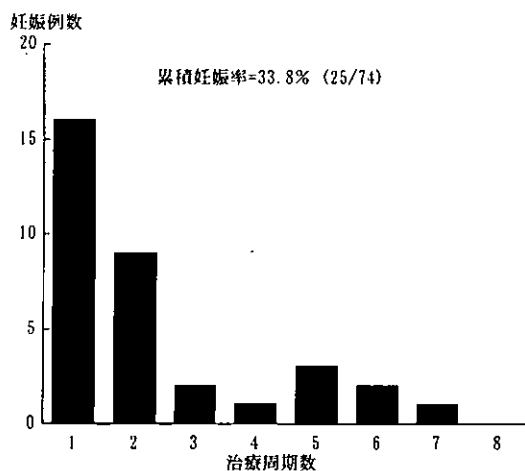


図11 原因不明不妊症に対する初期過排卵誘発治療の成績

でないため絶対的な治療方針は無い。施設で可能な治療法について、妊娠率、費用やリスクなどの evidence に基づいて説明し、場合によっては追加検査・治療方針を行い、個々の症例に応じて治療方針を組み立てることが必要となる。図10に示すように一部の軽症例を除き過排卵誘発治療に人工授精を加えた積極的な治療を行い(6周期)、妊娠が成立しない場合には腹腔鏡検査を行い、腹腔内癒着や子宮内膜症などの異常所見の有無を確認する。腹腔鏡検査では診断に加えて腹腔内、卵管内を十分洗浄し、異常が認められた場合には可能な限りその障害を取り除き、術後早期に積極的な治療を再開する。それでも妊娠が成立しない場合にはARTの適応とする。

腹腔鏡検査は腹腔内病変の有無を検出するもっとも正確な診断法であり、腹腔内の洗浄などにより術後妊娠率が上昇することも指摘されており、原因不明不妊症の診断、治療における重要性は高い。しかし侵襲を伴うため不妊症の初期検査に含めることは稀であり、過排卵誘発治療や人工授精を試みても妊娠が得られない場合に行われることが多い。

1. 経過観察

原因不明不妊症患者を治療せずに

経過観察した場合、一般夫婦より妊娠率は劣るが、ある程度の妊娠率は期待される。Hullら⁵²⁾は患者年齢が若く不妊期間が1~2年と比較的軽症例の原因不明不妊症を3年間経過観察し、患者の年齢や不妊期間で変動するものの30~80%に妊娠が成立する一方、不妊期間が2~3年を越える症例では周期あたり3%程の妊娠率しか期待できないと報告している。また、Templetonら⁵³⁾は妊娠成立症例が妊娠までに要した時間を検討し、治療群では2年以内に86.1%が妊娠しているのに比して待機群では67.2%と有意に低いことを示している。原因不明不妊症に積極的に治療を行い早期に妊娠が成立する、あるいは累積妊娠率が上昇すること⁵⁴⁾から、原因不明不妊症に対する積極的治療は重要である。

2. 排卵誘発と人工授精

現在、クロミフェンまたはhMGを用いた過排卵誘発治療と人工授精はART治療と並んで原因不明不妊症に対する治療の中心的役割を果たしている。自然に排卵している女性にさらに排卵誘発剤を投与することで妊娠率が向上する理由として、(ⅱ)軽度の黄体機能不全など初期検査ではつきりと異常と指摘されない内分泌異常を改善(補充)する、(ⅲ)排卵数、受精卵数、および精子数を増やすことで妊娠のチャンスを増加させることがあげられている。(徳島大学での初期過排卵誘発治療の成績(図11))

Zikopoulosら⁵⁵⁾の報告によると、原因不明不妊症に対して過排卵誘発治療を行うと11%と有意に高い周期別妊娠率(自然周期では2%)が得られると報告している。過排卵誘発に