

3) 不妊治療, 特に排卵誘発における新しい薬物療法

木戸病院産婦人科 源 川 雄 介

A New Medical Therapy for Infertility with Ovulation Disorder

Yuusuke MINAGAWA

*Department of Obstetrics & Gynecology,
Kido Hospital, Niigata.*

Recently, ovulation induction drugs have been widely used not only for the treatment of ovulatory disorders, but for the retrieval of multiple oocytes in the assisted reproductive technology (ART). In the polycystic ovary syndrome (PCOS), the major cause of ovulatory disorder, high ovulation rate can be achieved by the ovulation induction, however, pregnancy rate is not always satisfactory because of relatively low implantation rate. Furthermore, there exist two serious side-effects, namely, ovarian-hyperstimulation syndrome (OHSS) and multiple gestation in the ovulation induction for PCOS.

Some authors have reported the new ovulation induction protocols ensuring low frequency of these side effects. Gonadotropin step down method and gonadotropin releasing hormone (GnRH) pulsatile administration may be suitable for this purpose. Laparoscopic surgery for PCOS is also reported to be a safety and useful tool because it generates adequate hormonal milieu and high pregnancy rate without using much gonadotropins.

For the ovulation induction in ART, the existence of so-called "poor responder" is one of the difficult problems. To overcome it, some new attempts including GnRH short protocol and combined growth hormone (GH) therapy have been performed, however, their efficacy on the improvement of pregnancy rate is not yet elucidated.

More recently, attention has been directed to the relationship between the use of ovulation induction drugs and the occurrence of ovarian cancer. Careful observation for the gonadotropin users will be required to the physician participating in infertility treatment.

Key words: polycystic ovary syndrome, poor responder, gonadotropin therapy
多嚢胞性卵巣症候群, 低反応者, ゴナドトロピン療法

Reprint requests to: Yuusuke MINAGAWA,
Department Obstetrics & Gynecology,
Kido Hospital. 5-2-1 Kamikido,
Niigata City, 950-0891, JAPAN.

別刷請求先: 〒950-0891 新潟市上木戸5-2-1
木戸病院産科婦人科

源 川 雄 介

はじめに

1978年英国で Patric Steptoe, Professor Robert Edwards らによって成功し、世界初の“test tube” baby—Louise Brown—の誕生によって、世界の不妊治療は大きく変わり始めた。日本でもこの15年で大きく変化し、その変化は超音波断層法の普及やホルモン測定法の改良、内視鏡システムや排卵誘発剤の開発によって加速度的に発展した。

現在、生殖年齢にあって挙児希望をかなえられない不妊夫婦は、100万組を越えるといわれている。不妊原因には様々なものが存在し、複雑に関与している。その中で排卵障害は大きな領域を占めている。不妊治療はマニュアル化された治療が行われることが多いが、一人一人の患者に適合した個別化された治療が望ましいと思われる。排卵に関わる因子は多く、排卵障害の診断は(図1)のように系統的に進められる必要がある。

排卵障害で最も頻度の高いものは多嚢胞性卵巣症候群(以下 PCOS)であり、他には早発閉経(POF)や、過度のダイエットによる中枢性無月経などが見られる。排卵誘発の対象は(図2)のように排卵障害を有する場合のほか、不妊治療を目的として、より妊娠率を向上させるために排卵誘発剤を用いた卵巣刺激が行われるようになってきた。すなわち、排卵障害に対して行われる排卵誘発と、生殖支援技術(Assisted Reproductive Technology: ART)の効率を高めるために行われる卵巣刺激と2つの言葉が使い分けられるようになってきた。

同じ薬剤を使いながら、両者の意図するところは異なっている。すなわち、排卵誘発の場合は、クオリティーの良好な卵を少数排卵させることを目的としているのに対して、体外受精・胚移植では、同等な成熟卵を数多く回収することを目的としている。

I 排卵誘発について

排卵障害を呈する代表的な疾患は PCOS であり、内分泌異常、無月経あるいは希発月経、多毛、肥満などの臨床症状を呈し、血中 LH 高値と多数の小嚢胞を有する卵巣形態が特徴である。PCOS の排卵誘発治療には薬物療法と手術療法がある。

1) クロミフェン療法

不妊を主訴とする場合、クロミフェン療法が第一選択となり、Clomid 50 mg/day, 5日間投与から開始される(図3)。その排卵率は本邦において61.1%、妊娠

率12.2%、流産率11.8%であると報告されている。クロミフェン療法が比較的高い排卵率の割に妊娠率が低い理由は、クロミフェンの持つ抗エストロゲン作用による頸管粘液の質的・量的悪化、子宮内膜発育不全による着床障害や受精卵に及ぼす作用などが指摘されている。

2) クロミフェン併用療法

クロミフェンの持つ頸管粘液悪化作用に対してエストロゲン併用、子宮内膜発育不全に対してゲスターゲン併用が試みられている。

また PCOS が内分泌的背景としても高プロラクチン血症や、高アンドロゲン血症に対してプロモクリプチン(パーロデル)や、ステロイド(プレドニン)・芍薬甘草湯などが併用される(図3)。併用療法にもかかわらず、Clomid 150 mg/day, 5日間投与まで増量して排卵の無い場合や、排卵はあるものの6か月を経て妊娠成立しない場合には、積極的に治療法を step up すべきと考えられる。

3) ゴナドトロピン療法

クロミフェン無効の PCOS に対し、step up した排卵誘発法として採用される治療法である。ゴナドトロピン療法は、FSH 作用を有する閉経期婦人尿由来のゴナドトロピン(hMG)を投与して卵胞の発育を促し、一定の大きさに卵胞が発育したら LH 作用を有するヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)を投与して排卵を誘発する治療法である(図4)。hMG 製剤には LH の含有比率の異なる数種類が存在し、pure FSH も発売された。ゴナドトロピン療法は排卵障害に対して極めて強力な排卵誘発法であり、PCOS における排卵率は69~83%、妊娠率は34.2%、流産率は21%である。高い排卵率と妊娠率を有する本治療法も、35.9~25.9%の OHSS の発生率と、24.4%の多胎妊娠率が報告されており、大きな社会問題として取り上げられている。

OHSS と多胎妊娠に対する反省が数多くのゴナドトロピン療法の工夫として考案されてきた。目的は妊娠率の向上と1~2個の卵胞の発育・排卵および OHSS の回避である。

4) GnRHa-FSH 療法

PCOS の治療において排卵率は良いのに妊娠率が悪いのは、高 LH 血症、高エストロゲン血症、高アンドロゲン血症、高プロラクチン血症が原因であるとされている。

GnRHa を前周期より使用することによって、高 LH 値は低値、高エストロゲン値の低下、高アンドロゲン値の正常化、高プロラクチン値の低下をきたしてくる。

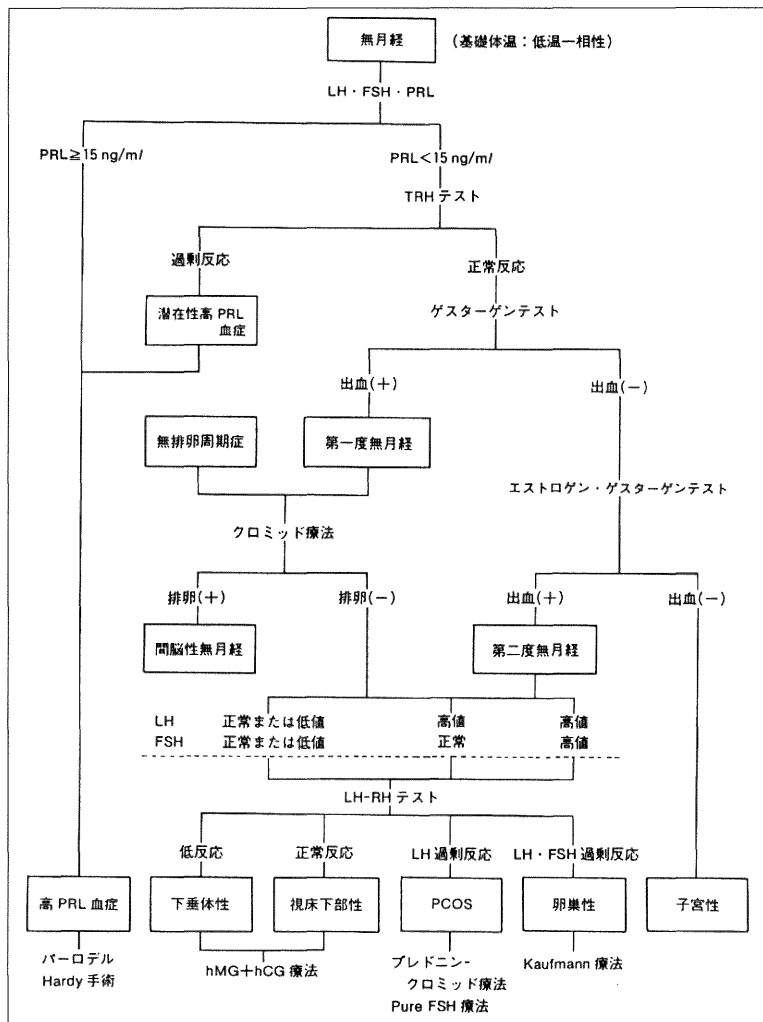


図1 排卵障害の診断および排卵誘発法

図2 排卵誘発の対象

- 1) 排卵障害を有する場合.
- 2) 体外受精など多数の卵を得ることを目的とする場合.
- 3) 機能性不妊など, 自然周期で排卵が認められるが一定期間を経過しても妊娠が成立しない場合.

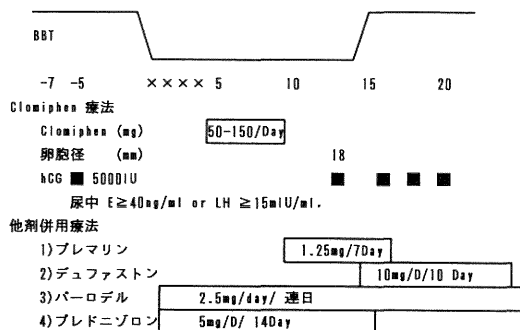


図3 クロミッド療法および併用療法

この変化を確認した時点で GnRHa を使用しながら FSH 投与を開始する。卵胞径を見ながら連日 FSH を投与し、首席卵胞径が 18 mm に達した時点で GnRHa を中止し、hCG 5000~10,000 IU 投与により排卵に至らせるものである(図 5)。1988 年アメリカで発表された原著論文において、本法を極めて有用な治療法であり、治療 1~2 周期で妊娠が成立すると結んでいる。当科でゴナドトロピン療法およびその併用療法において、妊娠成立に至らなかった難治性 PCOS 間者 13 例 14 周期に本法を実施し、7 例 8 周期で妊娠成立し、そのすべてが治療 1~2 周期以内の妊娠であった(図 6)。その妊娠率は周期当たり 57.1 % であり、難治性 PCOS に対して極めて有効な治療法であることが確認された。しかし、妊娠 8 周期中 3 例の双胎(37.5 %)と 2 例の流産(25.0 %, 1 例は抗核抗体 X 320)、中等症以上の OHSS は 8 周期中 6 例(75.0 %), 内 1 例(12.5 %)が重症であった。極めて有効な治療法であるが、その多胎率・OHSS 発生率は高く、実施には厳重な注意と管理を要する。

5) GnRHa-flare up 療法

月経開始 3 日目よりゴナドトロピン(FSH/hMG)にて排卵誘発を開始し、卵胞径 18~20 mm に達した時点で GnRHa 300 μ g \times 3 回、1 日間使用し、GnRHa のもたらす flare up 現象により排卵を促そうとするものである(図 5)。本法は hCG を使用しないため OHSS の発生は抑制できるものの、排卵時期の予知がやや困難であること、多胎妊娠の発生を予防できないことを理解し、多胎妊娠の発生が強く疑われるときは、該当周期の治療中止が必要となることもある。

6) Step down 法

7) FSH-fixed dose 法

8) FSH-step up 法

投与法は(図 7)のとうりであるが、多胎妊娠と関係する首席卵胞に続く 2 次卵胞・3 次卵胞の卵胞期中期以降の卵胞径を見ることにより、2~3 個目の排卵を推測し多胎の可能性を予想できる。(図 8)によると fixed dose 法や step up 法では、2 次・3 次卵胞がそれぞれ発育するのに対し、step down 法では 2 次卵胞以降の閉鎖卵胞化が認められ、単一卵胞のみが発育し多胎の抑制効果があると考えられる。

9) hMG Pulse 療法

(図 9)のような投与法により実施されるが、多胎発生率・OHSS 発生率ともに抑制されていない。

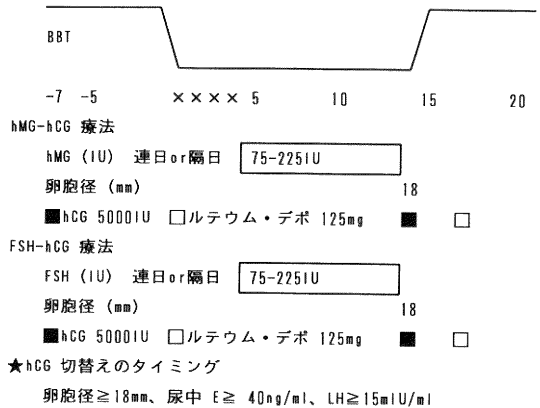


図 4 hMG/FSH-hCG 療法

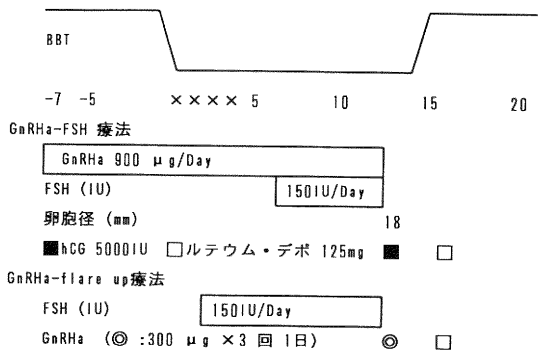


図 5 PCOS に対する排卵誘発

10) FSH-GnRH pulse 療法(図 9)

消退出血 5 日目より FSH 150 単位投与し、首席卵胞径 11 mm に達した時点で、合成 GnRH(ヒポクライン) 20 μ g/120 min を携帯用ミニポンプを用いて連日皮下投与に切り替える。首席卵胞径が 18 mm 以上に達した時点で hCG 5000 単位投与し排卵を誘発する。排卵後も hCG 3000 単位を隔日に投与する。FSH と GnRH pulse 投与を組み合わせることにより、下垂体-卵巣系の生理的フィードバック機構が生かされて、卵胞期後期の FSH 濃度をよりの確に減ずることにより、多発排卵や OHSS 発生予防を目的としている。

有望ないくつかの排卵誘発法の効果と合併症を(図 10)に比較した。多発排卵予防のためには発育卵胞数より FSH-GnRH pulse 療法と FSH-step down 法が優れている。OHSS 発生率も同じ 2 療法が優れているが、FSH-GnRH pulse 療法における多胎率 0 %、

図6 PCOSに対するGn-RHa-HMG療法による妊娠症例

症例	体重	妊娠歴	臨床診断	先行治療	Buserelin投前内分泌所見		Buserelin 開始時期	hMG使用量	hMG切り換え	OHSS	妊 娠
					LH/FSH	Total T					
Y. K 28	58	0-0-1-0	PCOS	Kaufmann 療法 2年 Clomiphene 1年排卵 (-)	50.8/12.0 (mIU/ml)	1.7 (ng/ml)	前周期 8日目より 900 μ g/日	ヒュメゴン (R) 9A	<15日目> 主席卵胞 21 mm 血中 LH1.7 mIU/ml H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade II	SWIM UP AIH ↓ 単胎
K. K 31	84	0-0-0-0	PCOS	腹腔鏡下楔状切除後 Clomiphene+hCG 療法 8周期 排卵 (+)	40.3/ 6.1	0.5	月経周期 3日目より 900 μ g/日	ヒュメゴン (R) 9A	<14日目> 主席卵胞 22 mm 血中 LH8.5 mIU/ml H. E. 80ng/ml (\uparrow)	(-)	SWIM UP AIH ↓ 単胎
A. K 30	68	1-0-0-1	PCOS	Buserelin+hMG+hCG 療法	13.7/4.6		月経周期 3日目より 900 μ g/日	フェルチノーム (R) 9A ヒュメゴン (R) 9A	<19日目> 主席卵胞 21 mm H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade II	PERCOLL AIH ↓ 双胎
Y. K 32 2回目	60	1-0-1-1	PCOS	GN-Rha-D-FSH	14.2/6.8	4.0	月経周期 3日目より 900 μ g/日	フェルチノーム 6A ヒュメゴン 13A	<19日目> 主席卵胞 18 mm H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade III	PERCOLL AIH ↓ 双胎
K. M 28	45	0-0-0-0	PCOS	CC+HCG+AIH \times 9	11.2/11.9	1.5	月経周期 2日目より 900 μ g/日	フェルチノーム P 10A	<10日目> 主席卵胞 20 mm H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade I	PERCOLL AIH ↓ 双胎
K. H 29	80	1-0-1-1	PCOS	(-)	5.8/6.5	6.0	前周期 30日目より 900 μ g/日	フェルチノーム P 30A ヒュメゴン 6A	<21日目> 主席卵胞 18 mm H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade II	SWIM UP AIH ↓ 単胎 \rightarrow Ab
H. Y 30	48	0-0-1-0	PCOS	CC-HCG \times 3 CC-HMG-HCG \times 1 CC-HCG-AIH \times 2 \rightarrow Ab Gn-Rha-HMG-HCG-AIH OHSS (+)	11.0/6.3	2.8	月経周期 2日目より 900 μ g/日	フェルチノーム P 12A	<13日目> 主席卵胞 33 mm H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade II	PERCOLL AIH ↓ 単胎 抗核抗体160 \uparrow
Y. N 30	47	0-0-0-0	PCOS	CC 1年以上 CC+HMG \times 3 Gn-Rha-HCG \times 2 OHSS (+)	12.4/6.3	1.4	月経周期 2日目より 900 μ g/日	CC 100 C2 \times 2 \times 6A	<15日目> 主席卵胞 21 mm H. E. 80ng/ml (\uparrow)	Grade II	SWIM UP AIH ↓ 単胎 \rightarrow Ab 抗核抗体320 \uparrow

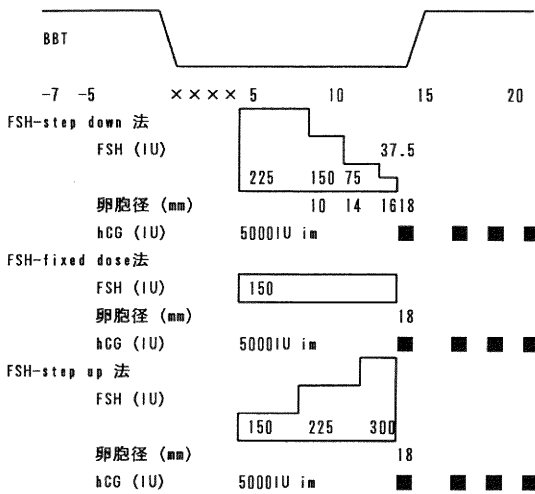


図7 ギナトトロピン投与法の工夫

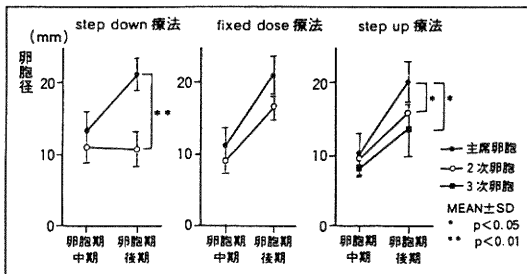


図8 FSH 各種投与法における卵胞期中期以降の卵胞径の比較 (昭和大学, 1995)

OHSS 発生率 0%, 単一排卵率 80% は注目に値する。

11) PCOS に対する手術療法

GnRHa が発売される以前、クロミフェン無効例や hMG 無効例に対して開腹手術をして、卵巣に対する楔状切除術が施行された。1989 年頃より開腹手術に代わって腹腔鏡手術が行われるようになり、卵巣部分切除、白膜切除、電気焼灼が施行された。その後レーザーの実用化によりレーザー下 multiple puncture が行われるようになり、現在 PCOS に対する手術療法の主流となっている。各術式と妊娠率は (図 11) のとおりである。

レーザー下 multiple puncture は、両側卵巣に対して各々 30~50 か所の卵巣穿刺を施行する。その目的は卵巣白膜直下に存在する小嚢胞を穿刺することにより、高エストロゲンの内容物を排出することにある。これにより PCOS の内分泌の特徴である高エストロゲン状態

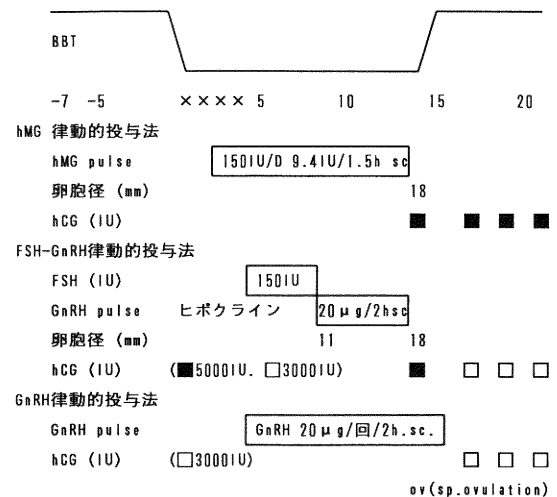


図9 ギナトトロピン投与法の工夫

図10 各種排卵誘発法の効果と合併症

	症例数	排卵率	妊娠率	多胎率	OHSS 発生率	発育卵胞数	単一排卵率
FSH 単独療法 (青野 1995)	36	94.1	18.8	—	25.0	3.9±1.5	0
hMG パルス療法 (中村 1995)	36	90.2	17.7	13.8	34.8	3.4±2.3	0
FSH-GnRH パルス療法 (青野 1995)	18	89.7	22.2	0	0	1.3±0.6	80
FSH-Step down (昭和大学 1995)	67	91.0	22.4	13.3	7.2	1.8±1.2	—

図 11 外科的治療別排卵・妊娠率 (%)

	排卵率	妊娠率
焼灼	70~94	33~69
punch biopsy	86	57
レーザー CO ₂ YAG	71 70~73	56 36~50
capsule resection	56	43

図 12 外科的治療前後の変化 (当科)

	前	後
LH (mIU/ml)	7.27	5.31
FSH (mIU/ml)	6.12	6.14
LH/TSH	1.19	0.86
E ₁ (pg/ml)	290.7	128.5
E ₂ (pg/ml)	60.6	60.5
E ₁ /E ₂	4.80	2.12

が改善し、引き続いて高 LH 血症・高アンドロゲン血症も改善されてくる (図 12). は当科において手術療法を行った PCOS における手術前後のホルモン値を比較検討したものである. 術後, LH 低下により逆転していた LH/FSH 比が正常化し, エストラジオール不変のままエストロン値が低下し, E₁/E₂ 比が低下する (図 13). によれば手術後, 18 mm 以上の卵胞数に変化はなかったものの, 排卵までに要したゴナドトロピンの量は少量となり, 症例別・周期別ともに OHSS 発生率は減少し, 特に Grade III の重症 OHSS の発生はなかった.

II 生殖支援技術 (ART) における卵巣刺激

1) 体外受精-胚移植 (IVF-ET) における卵巣刺激

IVF-ET における卵巣刺激では, 同等に発育した成熟卵をできるだけ多く回収することを目的としている. IVF-ET 開始当初, 自然卵巣周期やクロミフェン周期で行われた. ゴナドトロピン使用により多くの成熟卵が回収できるようになった. しかし, GnRH_a が使用されるまでは採卵前に自然の LH サージにより排卵が起こり, 採卵がキャンセルになることがあった. GnRH_a の使用とともに LH サージが起きることはなくなり, キャンセルは飛躍的に減少した.

図 13 外科的治療前後の変化 (当科)

外科的治療	前	後
排卵誘発周期中 ゴナドトロピン使用周期	40.7	47.1 (%)
OHSS 発生率 (Gn RH _a 併用周期を除く, すべてのゴナドトロピン周期)		
症例別 OHSS	50.0	31.3
重症 OHSS	6.3	0
周期別 OHSS	20.2	15.8
重症 OHSS	1.2	0 (%)
ゴナドトロピン投与量 (U/周期)	683.9	551
18 mm 以上の卵胞数 (個/周期)	2.0	2.2

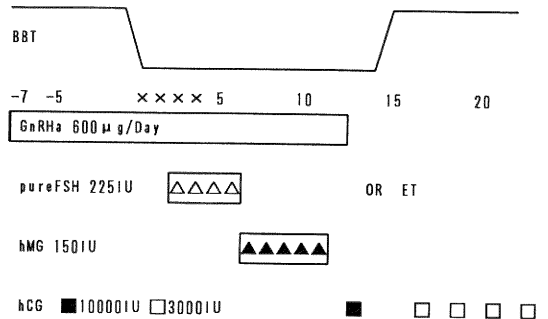


図 14 IVF-ET における排卵誘発

しかし IVF-ET も, 移植胚の多さに起因する多胎妊娠が問題となり, 学会において移植胚は 3 個以内にするとという申し合わせがされた事により, ゴナドトロピンの使用量の減少化の傾向にある. 一般的には (図 14) のような方法で卵巣刺激を行う.

2) Low Responder に対する卵巣刺激

最近, ART を行うすべての施設で卵巣刺激に対する Low Responder の存在が問題となっている. 通常の卵巣刺激を行っても 1~2 個の卵胞発育しか認めないものを Low Responder という. Low Responder に対して以前はゴナドトロピンの倍量投与方法が行われたが, 現在では, GnRH_a の flare up 効果を利用して卵巣刺激に対する反応性を高めようとする Short Protocol 法, あるいは, down regulation を利用して内因性ゴナドトロピンが低下するまで 4 W 以上 GnRH_a を使用した後, 卵巣刺激を開始する Ultra Long Protocol が用いられている (図 15). これらの方法に対してもなお反応の悪い例は, ゴナドトロピン非存在下で卵胞発育を促進することが知られている成長ホルモン (GH) を

Low Responder に対する排卵誘発

- 1) FSH/hMG 倍量投与
 2) Short protocol (GnRHaのflare up効果を利用)
-
- 3) Ultra long protocol (down regulationにより内因性Gnを下げる.)
 4W以上GnRHaを使用, 内因性Gn低下をみてFSH投与開始.

図 15 IVF-ETにおけるLow Responderに対する排卵誘発

-
- GH : ギナドトロピン非作用下で卵胞発育を促進する。
 血中のIGF-1 (insulin-like-growth-factor)を増加する。
 血中のIGF-1は卵巣のIGF-1を増加する。
 卵巣のIGF-1はギナドトロピンの作用を増強する。
 対象 : hMG-hCG療法に反応の悪い例。

図 16 成長ホルモン併用排卵誘発法

併用した卵巣刺激法が報告されている(図 16)。GHは血中のIGF-1 (insulin like growth factor-1)を増加させ、血中のIGF-1は卵巣局所のIGF-1を増加させ、卵巣のIGF-1はギナドトロピンの作用を増強すると言われている。GHも遺伝子組み換えで比較的安価に生産できるようになり、我々も使用可能となってきた。

Ⅲ 排卵誘発剤と卵巣癌

排卵誘発剤と卵巣癌の関係が最近取り上げられている。卵巣癌の発癌過程は不明であるが、疫学的調査によれば、未産婦は経産婦の4～5倍卵巣癌が多く、経口避妊薬をのむと卵巣癌は0.5倍に減少する。すなわち、排卵回数が多いと卵巣表面に反復して生じる小さな裂傷が多くなり、卵巣上皮の癌化の可能性も多くなると言う考えである。小西の報告によれば、過去11年間3837人の排卵誘発を受けた不妊症患者のうち25人に卵巣癌が発生した。その組織型は(図 17)に示すが25例中20例までが漿液

図 17 不妊治療中または治療後の卵巣癌報告例のまとめ

組織型	進行期	症例数	I期	II期	III期
漿液性境界悪性腫瘍		11	6	3	2
漿液性嚢胞腺癌		9	2	0	7
類内膜癌		2	2	0	0
明細胞癌		3	3	0	0
計		25	13	3	9

性卵巣癌であり、20例中11例がborderline malignancyであった。また、女性は無排卵・無月経が長く続くと子宮内膜癌の発生頻度が高くなると言われている。現時点で排卵誘発のリスクはそのメリットと比較して高いとは言えず、インフォームド・コンセントを行った上で慎重に投与すれば良いと考える。当科でも過去12年間で1例の類内膜癌と1例の漿液性境界悪性腫瘍を経験したが、いずれも手術にて治療している。不妊治療中は頻繁に超音波断層法を行うため異常を判断しやすいが、治療終了後も定期的に癌検診を受診するよう勧めておきたい。

ま と め

20年前大学病院の不妊外来で症例当たりの妊娠率は18%であったが、現在では50%に達している。妊娠率の向上に大きく貢献している排卵障害に対する排卵誘発法とARTに欠かせない卵巣刺激法について述べた。排卵誘発において、PCOSに対する治療がすべての基本であると考えられる。排卵誘発を行う時、多胎とOHSSは避けることのできない問題であり、場合によれば、児または母体の生命予後に影響を与える病態が起こり得る治療法であることを理解し、厳重な管理が必要である。排卵誘発と卵巣癌の関係については、産婦人科としてのコンセンサスを得たわけではない。しかし、十分に可能性があり得ると考えられ、慎重な検診・管理が必要と考えられる。

司会 ありがとうございます。新しい治療法ということでお話しただいたわけですが、何かご質問がございますでしょうか。では、4番目の新村先生お願いいたします。