

排卵を有する不妊婦人に対する hMG 療法 の有用性に関する検討

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

石原 理 飯野 好明 齊藤 正博

須野 敏章 木下 勝之

Risks and Benefits of Gonadotrophin Therapy for Infertile Patients with Ovulatory Cycles

Osamu ISHIHARA, Yoshiaki IHNO, Masahiro SAITOH,

Toshiaki SUNO and Katsuyuki KINOSHITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama

概要 原因不明の不妊症患者に対する hMG 療法の有用性を検討するため、当科の hMG 投与周期における妊娠症例99例のうち、無治療でも排卵を有する症例 (A 群) 68例に注目し、各種の原因による無排卵症例 (B 群) 31例とその背景、妊娠の転帰などを比較し、以下の結果を得た。

1. A 群の平均年齢が B 群と比較して有意に高く、不妊期間が長い。両群間で hCG 切替時の卵胞数、卵胞径、hCG 投与量に差を認めず、当科における妊娠に至る全治療期間、hMG 投与周期数にも差がなかった。

2. A 群の自然流産率は13.2%と B 群 (6.5%) の2倍高値であった。多胎率は、B 群で39%に認められたが、A 群では8.8%に過ぎず、品胎以上は A 群では一例もなかった。

3. II 度以上の卵巣過剰刺激症候群は、A 群で11.8%に発生したが、これは B 群 (25.8%) の半数以下であった。

以上より、排卵を有する不妊症例に対する hMG 療法は、卵胞管理を厳重に行うことで、大きな危険を伴うことなく、妊娠成立に至らしめる可能性を有することが示唆された。

Synopsis In an attempt to evaluate the risks and benefits of human menopausal gonadotrophin (hMG) therapy for patients with unexplained infertility, the response and outcome of hMG therapy for anovulatory patients and ovulatory patients with unexplained infertility were analyzed in a group of successful cases of pregnancy. The number of follicles grown and the total doses of hMG were not significantly different in the two groups. The rate of spontaneous abortion in unexplained cases was twice as high (13.2%) as in anovulatory cases. However, the rate of multiple pregnancy was 8.8% for unexplained cases which was significantly lower than that for anovulatory cases (39.0%). In addition, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) occurred in 11.8% of unexplained cases and that was much lower than that for anovulatory cases (25.8%). This study justifies the application of gonadotrophin therapy to ovulatory patients with unexplained infertility in terms of the risks and benefits of the therapy in achieving pregnancy.

Key words: Unexplained infertility • Gonadotrophin therapy • Multiple pregnancy • Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

緒 言

無排卵症の治療に human menopausal gonadotrophin (hMG) など gonadotrophin の果たした役割は大きく、この治療により初めて排卵がおこり、妊娠する症例も多い。一方、不妊のス

クリーニング検査で異常はなく、排卵性周期であるにもかかわらず、妊娠に至らない不妊婦人に対して、排卵誘発による過排卵処理が有用とする報告も散見される¹⁾。しかし、無排卵症に対する gonadotrophin による排卵誘発周期では、卵巣過

刺刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠の頻度が高いことから、排卵周期を有する婦人への hMG 療法では、そのリスクは一層増大する可能性が考えられる。そこで、通常機能性不妊に分類される排卵を有する婦人に follicle stimulating hormone (FSH) 又は hMG による排卵誘発を行った場合の累積妊娠成立率とその予後、また多胎および OHSS の出現頻度などを、無排卵症例に対して同様な治療を施行した場合と比較し、その有用性と問題点を検討した。

対象と方法

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科不妊外来において、1991年1月より1993年3月の間に hMG あるいは FSH による排卵誘発周期に妊娠の成立した99例を対象とした。対象例は全例、LHRH テスト、TRH テスト、子宮卵管造影、精液検査などの不妊症スクリーニング検査をすでに終了していた。その結果、これらの症例のうち68例は、基礎体温上、また排卵誘発を行わない周期において超音波断層法により排卵が確認された(A群)。これら A 群は、当科来院以前に長期間不妊治療を受けていた症例や、当科において自然周期あるいはクロミッドなどによる排卵誘発周期における治療を行ったにもかかわらず妊娠の成立しない症例である。そして、この中には黄体機能不全(黄体期11日以下また黄体中期の progesterone < 10ng/mL) 18例、卵胞期過長(17日以上) 15例、子宮内膜症11例、潜在性高 prolactin 血症 (TRH 500 μ g 負荷後30分の prolactin > 85ng/mL) 9例、などを含んでいた。一方、31例は無排

卵症例(B群)で、これらは、続発性無月経あるいは稀発月経の症例16例(B-1群)、多嚢胞性卵巣症候群10例(B-2群)および無排卵周期症例5例(B-3群)からなっていた。

排卵誘発に用いた gonadotrophin は、hMG としてパーゴナル(帝国臓器)あるいはヒュメゴン(日本オルガノン)、FSH としてフェルチノーム P (セロノジャパン)を用いた。また、hCG としては hCG モチダ(持田製薬)を、一部症例に用いた progesterone 製剤はプロゲホルモン(持田製薬)を、GnRH アゴニスト(GnRHa)としてスプレキュア(ヘキストジャパン)を用いた。hMG あるいは FSH 製剤にて排卵誘発開始後は原則として隔日に経腔超音波断層法による卵胞発育の観察を行い、首席卵胞径が18から20mmの時点で hCG を投与した。妊娠の診断は、尿中 hCG の検出と胎嚢の確認により行い、OHSS の診断は既報と同様に²⁾WHO の分類に従い、卵巣腫大のみあるものを I 度、下腹部膨満感、嘔吐など症状を伴うものを II 度、腹水を伴うものを III 度とした。また、統計的有意差検定は t 検定又は χ^2 検定を用いた。

成 績

排卵を有する症例(A群)と無排卵症例(B群)の背景因子を比較すると、表1に示すように A 群において、有意に平均年齢が高く、不妊期間も長かった。また、A 群において未産婦の比率が高い。さらに、卵胞初期の gonadotrophin 基礎値をみると、B 群が多嚢胞性卵巣症候群症例を含むため LH が高値を示した。背景因子の異なる症例群である B-1群、B-2群および B-3群のそれぞれにつき

表1 症例の背景因子初診時の年齢および不妊期間などを示す NS:有意差なし

	排卵を有する 症例 (A群)	無排卵症例 (B群)	有意差検定 (A vs B)	続発性無月経 又は稀発月経 (B-1群)	多嚢胞性卵巣 症候群 (B-2群)	無排卵性周期 (B-3群)
平均年齢	30.2 $\pm$ 4.1	26.9 $\pm$ 2.3	p<0.001	27.3 $\pm$ 2.5	25.9 $\pm$ 1.8	28.2 $\pm$ 1.3
平均不妊期間	2.7 $\pm$ 1.9	1.9 $\pm$ 1.1	p<0.05	2.3 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 1.1
未妊婦の比率	62.7%	51.6%		50%	60%	40%
未産婦の比率	91.0%	74.2%		75%	80%	60%
LH 基礎値	4.9 $\pm$ 2.9	9.9 $\pm$ 11.6	p<0.01	2.8 $\pm$ 3.1	18.9 $\pm$ 12.2	6.5 $\pm$ 5.3
FSH 基礎値	8.0 $\pm$ 2.1	6.6 $\pm$ 3.7	NS	5.4 $\pm$ 3.5	8.3 $\pm$ 3.3	6.4 $\pm$ 4.2
PRL 基礎値	7.5 $\pm$ 5.1	5.7 $\pm$ 4.7	NS	5.2 $\pm$ 3.0	6.8 $\pm$ 6.9	3.1 $\pm$ 1.3
症例数	68例	31例		16例	10例	5例

表 1 に示す。

妊娠成立周期における hMG 投与量および卵胞発育の状況などを表 2 に示す。B 群, 特に無月経および稀発月経症例 (B-1 群) において hMG 投与量の多い傾向が認められるが, A 群 B 群いずれも症例による差が著しく A 群と統計的に有意な差は認められなかった。hCG 切替時の卵胞数, 卵胞径, hCG 総投与量に統計的な有意差はなかった。しかし, B-2 群では, 比較的少量の hCG が用いられていた。治療開始から妊娠に至る全治療期間 (図 1), および hMG 療法を行った総周期数 (図 2)

を累積妊娠率で比較すると, 同様に両群間に差を認めなかった。

これらの症例には表 3 に示すように高い頻度で GnRHa の併用や progesterone の補充が行われており, 同様に配偶者間人工授精 (AIH) も併用されていた。hMG 妊娠の転帰は, 表 4 に示すように A 群において自然流産率が 13.2% と, B 群の 6.5% に対して 2 倍高値であった。子宮外妊娠の比率はほぼ同様であった。一方, 多胎率は無排卵症例 B 群では 39% に認められるのに対し, A 群では 8.8% に過ぎなかった。また, 品胎以上の super

表 2 妊娠成立周期での排卵誘発の状況 NS: 有意差なし

	排卵を有する 症例 (A 群)	無排卵症例 (B 群)	有意差検定 (A vs B)	続発性無月経 又は稀発月経 (B-1 群)	多嚢胞性卵巣 症候群 (B-2 群)	無排卵性周期 (B-3 群)
平均 hMG 投与量 (IU)	1,278±604	1,506±1,532	NS	1,866±667	1,140±381	1,290±248
hCG 切替時 首席卵胞径 (mm)	20.0±3.1	20.4±3.8	NS	20.6±3.4	21.0±2.9	18.6±5.6
直径 10mm 以上卵胞数	1~2 30(44%) 3~5 14(21%) 6~ 9(13%) 不明 15	14(45%) 6(19%) 6(19%) 5	NS	10(63%) 2(13%) 2(13%) 2	3(30%) 3(30%) 2(20%) 2	1(20%) 1(20%) 2(40%) 1
平均 hCG 投与量 (IU)	12,955±3,937	11,742±3,741	NS	13,125±3,243	9,222±3,860	12,200±3,033

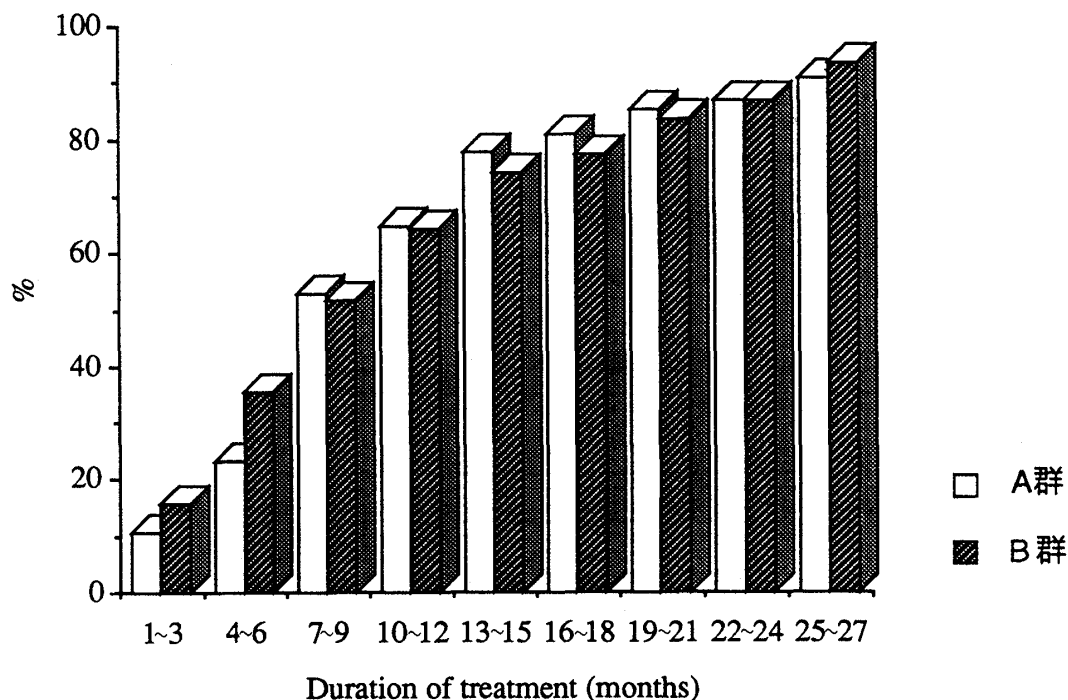


図 1 排卵を有する症例 (A 群) と無排卵例 (B 群) における hMG 妊娠に至るまでの治療期間

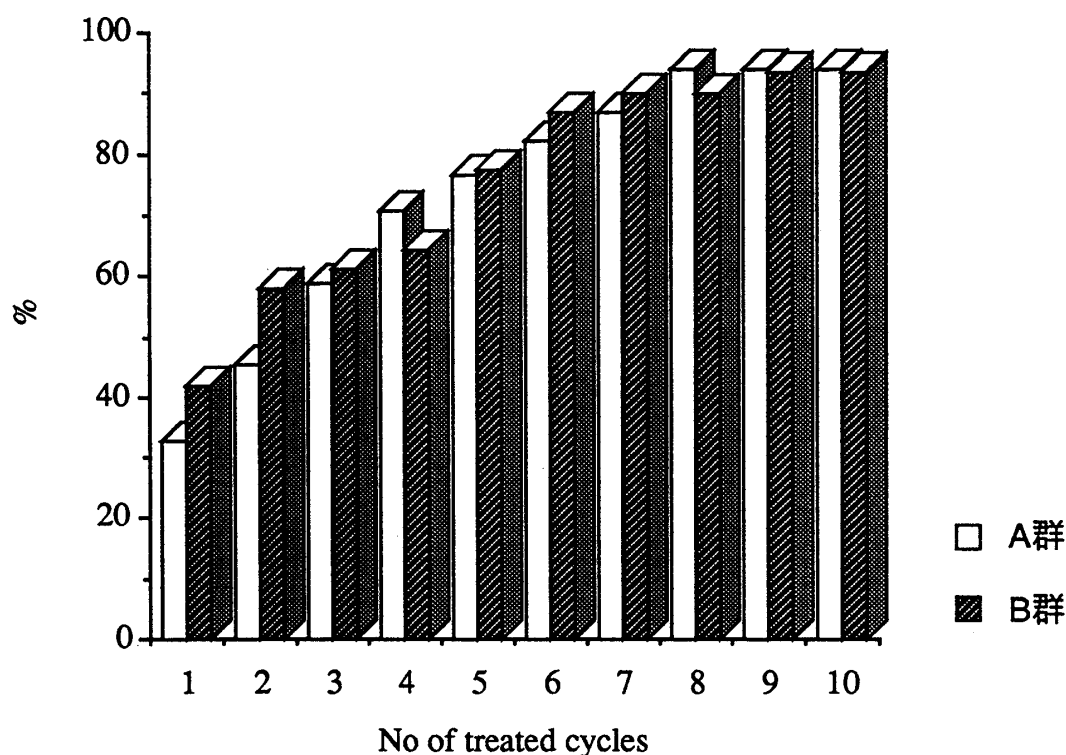


図2 排卵を有する症例 (A 群) と無排卵例 (B 群) における hMG 妊娠に至るまでの hMG 投与周期数

表3 妊娠周期に併用した排卵誘発人工授精などの頻度

	排卵を有する症例 (A 群)	無排卵症例 (B 群)
ovulation induction		
GnRHagonist	24(35.3%)	10(32.2%)
Bromocriptine	11(16.2%)	2 (6.5%)
luteal support		
hCG	44(64.7%)	12(38.7%)
progesterone	19(27.9%)	2 (6.5%)
AIH	33(48.5%)	5(16.1%)

multiple pregnancy は、A 群では一例もなかった。さらに OHSS の頻度も、症状を伴う II 度以上を比較すると、A 群において 11.8% で、B 群と比較するとその頻度は二分の一以下であった。

考 案

排卵性周期を有する不妊婦人に対する gonadotrophin による排卵誘発の有用性が報告され¹⁾、長期原因不明不妊の治療として、IVF-ET を施行する前段階として行うことの意義が報告されている³⁾。確かに原因不明長期不妊症例に対して、hMG 療法を施行することにより、妊娠成立を得

ることはしばしば経験されるが、hMG 投与による多胎や、OHSS の危険性が、これらの症例に対する hMG 療法の際にどの程度問題となるか明らかでなかった。そこで今回の検討では、排卵を有する症例に hMG 投与を行った場合の有効性を多胎妊娠、OHSS のリスクとの相対的評価を試みた。

今回の検討は、妊娠の成立した周期のみに着目したが、このような条件では、hMG 投与量はやや異なるものの、A 群と多嚢胞性卵巣症候群症例を除いた B 群間に、hCG 投与時における卵胞発育の差は認められず、hMG 投与により、多数の卵胞が発育してしまう症例は、排卵を有する症例群においても同様の頻度で存在していることが判明した。また、B 群における多数卵胞の発育する症例の大部分は多嚢胞性卵巣症候群症例であったが、A 群では、必ずしも LH 基礎値などに一定の傾向を認めなかった(データ省略)。したがって、hMG 投与に反応した卵胞発育には、その症例が本来排卵性周期を有していたかどうかは、あまり関与しないことが示唆された。

表 4 妊娠の予後とOHSS発症の比率

	排卵を有する 症例 (A群)	無排卵症例 (B群)	続発性無月経 又は稀発月経 (B-1群)	多嚢胞性卵巣 症候群 (B-2群)	無排卵性周期 (B-3群)
全妊娠数	68例	31例	16例	10例	5例
妊娠継続	57(83.8%)	28(90.3%)	15(93.8%)	8(80%)	4(80%)
単胎	51(75.0%)	16(51.6%)	9(56.3%)	4(40%)	3(60%)
双胎	6 (8.8%)	6(19.4%)	3(18.8%)	2(20%)	1(20%)
品胎以上	0	6(19.4%)	3(18.8%)	2(20%)	0
流産	9(13.2%)	2 (6.5%)	1 (6.3%)	1(10%) (品胎のため治療的流産)	1(10%)
子宮外妊娠	2 (2.9%)	1 (3.2%)	0	1(10%)	0
OHSS					
なし	53(77.9%)	20(64.5%)	11(68.8%)	6(60%)	3(60%)
I 度	7(10.3%)	3 (9.7%)	1 (6.3%)	1(10%)	1(20%)
II 度	3 (4.4%)	4(12.9%)	2(12.5%)	1(10%)	1(20%)
腹水(+)	5 (7.4%)	4(12.9%)	2(12.5%)	2(20%)	0

従来の報告では、無排卵症例に対する hMG 療法に伴う多胎率は、16から66.6%と報告されており⁴⁾、日本人女性の多胎率は、31.4%⁵⁾、20%⁶⁾などと報告されている。今回の検討では、B 群において39%と高い多胎率であったが、これは既報のように⁷⁾、排卵誘発の困難な多嚢胞性卵巣症候群症例に対して、GnRHa を併用し妊娠に成功した症例を多数（多嚢胞性卵巣症候群症例10例中5例が多胎）含むことが影響している。しかし、B-1群においても同様に高率の多胎が発生していることは、これまでの本邦における super multiple pregnancy の報告⁸⁾⁹⁾が、例外なく無月経など無排卵症例に対する hMG 治療の結果であることと併せて興味深い。一方、A 群では、多胎妊娠は、8.8%に過ぎないが、hCG 切替時の卵胞数や hCG 投与量が B 群とほぼ同一であることを考慮すると、排卵を有する症例に hMG を投与した時に限って、無排卵症例における hMG-hCG による排卵誘発を行った時よりも過排卵の頻度が低いとは考えにくい。むしろ、B 群の年齢が高いこと、流産率が、B 群において高いことなどから、同一の排卵数があるにもかかわらず、卵の quality の問題から受精率や着床率が低い可能性は否定できないと思われる。

一方、もうひとつの大きなリスクである OHSS の発現頻度は、軽症例を含めると8.4から23%にみ

られる¹⁰⁾とされるが、今回の検討では、A 群では臨床的に問題となる入院を必要とするような重症 OHSS となることは希であった。排卵障害症例、特に多嚢胞性卵巣症候群における OHSS は、多胎と同様、etiology に卵巣自体の局所的な要因が関係している可能性が高いと考えられる。

妊娠成立までの期間および hMG 投与周期数が、A 群および B 群間で差のないことは、ひとつには、排卵のあると考えられている症例においても、いわゆる黄体機能不全を呈する症例や、卵胞期の長い症例があり、自然の卵胞発育や排卵過程さらに黄体化に問題があると考えられるだけに、hMG 投与により排卵が正常化し、妊娠に結び付いている可能性が考えられる。あるいは、hMG 投与に伴う高 estrogen 環境、また黄体期の高 progesterone 環境が子宮内膜の妊卵着床時の条件を改善する可能性も考えられる。いずれにせよ、無排卵例同様、hMG 投与を7回以上繰り返しても累積妊娠率がある程度以上向上しない事実は、IVF-ET など assisted reproductive technology をこのような症例に適用する根拠となると思われる。

いわゆる原因不明の不妊婦人は、当科の不妊統計では1991年登録症例で10.0% (29/291) を占め、当科における1年間以上の治療にもかかわらず妊娠の成立しなかった症例は、来院しなくなった

drop out 症例を含め13例（妊娠率55.2%）である¹¹⁾。結果的に妊娠した原因不明不妊症例16例のうち、6例がhMG療法による妊娠であったことは、本研究により明らかとなった排卵を有する症例に対するhMG療法適用の可能性を、さらに支持する結果であると思われる。

排卵を有する症例に対するhMG療法は、超音波断層法などを用いて、卵胞発育の管理を厳重に管理することで、大きな危険を伴うことなく妊娠成立に至らしめる可能性を有しており、AIHと同様¹²⁾¹³⁾原因不明長期不妊症例に対して応用することは、有用であると思われる。

文 献

1. Welner S, Decherney AH, Polan ML. Human menopausal gonadotropins: A justifiable therapy in ovulatory women with long-standing idiopathic infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 111—117
2. 飯野好明, 竹田 省, 高田真一, 関 博之, 木下勝之, 坂元正一. Ovarian hyperstimulation syndrome(卵巣過剰刺激症候群)の臨床的検討. *産と婦* 1992; 59: 757—760
3. Simon A, Avidan B, Mordel N, Lewin A, Samueloff A, Zajicek G, Schenker JG, Laufer N. The value of menotrophin treatment for unexplained infertility prior to an in-vitro fertilization attempt. *Hum Reprod* 1991; 6: 222—226
4. Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35: 105—123
5. 倉智敬一, 鈴木雅洲, 小林拓郎, 田中俊誠, 平野睦男, 佐藤芳昭, 五十嵐正雄, 荒木重雄, 丸山正義, 飯塚理八. HMG (Humegon®)-HCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰. *産と婦* 1980; 47: 1146—1152
6. Igarashi M, Yazaki C, Yamada K, Taniguchi Y. A new protocol for individualized hMG therapy by estrogen priming and cervical mucus monitoring. *Int J Fertil* 1983; 28: 78—84
7. 竹田 省, 飯野好明, 木下勝之, 坂元正一. Polycystic Ovary Syndrome に対する Buserelin-hMG-hCG 療法の臨床効果について. *日不妊会誌* 1991; 36: 588—594
8. 東山秀聲, 玉舎輝彦, 小畑 義, 岡田弘二. HMG-HCG 療法後の五胎妊娠. *産婦世界* 1977; 29: 1359—1363
9. 森川 肇, 中村 肇. 多胎児の分娩管理と保育経験. *周産期医学* 1979; 9: 2023—2033
10. 佐藤芳昭. ギナドトロピンによる卵巣過剰刺激症候群. *産婦治療* 1981; 42: 665—668
11. 斉藤正博, 石原 理, 田谷順子, 飯野好明, 須野敏章, 木下勝之. 当科不妊外来の治療成績. *日不妊会誌* (投稿中)
12. 石原 理, 田谷順子, 飯野好明, 斉藤正博, 須野敏章, 木下勝之, 吉田謙一郎. AIH の成績から見た精子濃度の臨床的意義. *日不妊会誌* 1993; 38: 147—151
13. Deaton JL, Nakajima ST, Gibson M, Badger GJ, Blackmer KM, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intra-uterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083—1088

(No. 7449 平5・11・5受付)