

[産科合併症とその対策] OHSS の発生原因とその管理

鳥取大学医学部
産科婦人科学教室講師 同・教授
原田 省 寺川 直樹

はじめに

卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome ; OHSS) は、排卵誘発を目的として卵巣刺激を行う際に発生する医原性疾患である。OHSSの病態は、卵巣腫大に伴う血管透過性の亢進による third space への血漿成分の移行、すなわち腹水および胸水の貯留と、その結果生じる循環血液量の減少および血液濃縮である。病態が進行すると、尿量の減少を来て腎不全を招き、呼吸・循環不全に陥る。さらに重症化すると、血栓形成傾向も出現し、生命の危険も生じてくる。適切な処置がなされないと、これら一連の病態は悪循環を呈して進行することから、本症の治療にあたっては的確な病態の把握が重要である。本稿では、OHSS 発症のキーファクターであるサイトカインの役割と OHSS の管理について解説する。

発生頻度とリスクファクター

OHSS にはこれまで一定の診断基準がなかったこともあって、その発生頻度は報告によってばらつきがある。一般的に、ゴナドトロピン刺激周期のおよそ半数に本症は発生すると報告されている。多囊胞性卵巣症候群 (PCOS) 症例を対象として調査が行われた日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会の報告 (1993年) によると、Lunnenfeld の分類 (卵巣径5cm 以上、下腹部痛、腹水貯留) に基づいた対周期当りの発生率は、ゴナドトロピン周期では60%以上と高率であった(表1)。一方、排卵誘発治療を行った不妊症患者を対象とした場合、入院・加療を必要とした OHSS 重症例の発生頻度は、ゴナドトロピン療法で1.74%であった(表1)。

OHSS 発症のリスクファクターを表2 に示す。中でも、PCO や超音波断層法で卵巣にネックレスサインを有する症例、妊娠周期、多数の卵胞発育、血中エストラダイオール (E_2) 値が2,500pg/ml を超える症例はハイリスクと定義される¹⁾。

(表1) OHSSの発生頻度

PCO 症例における OHSS	
クロミフェン + hCG	3.2%
hMG + hCG	71.6%
FSH + hCG	64.1%
GnRHa + hMG + hCG	67.5%
GnRHa + FSH + hCG	73.2%
入院を必要とした OHSS	
クロミフェン	0.02%
ゴナドトロピン	1.74%

(1993年, 1996年 日産婦生殖内分泌委員会)

(表2) OHSS 発症のリスクファクター

	ハイリスク群	ローリスク群
年齢	35歳以下	36歳以上
排卵障害	PCO	低ゴナドトロピン
体型	やせ	肥満
血中 E_2	> 2,500pg/ml	≤ 2,500pg/ml
卵胞数	多数	少数
ネックレスサイン	あり	なし
妊娠	あり	なし
黄体維持療法	hCG	ゲスター

Navot et al. (1992) より改変

OHSSの病態生理

OHSSの病態生理は、過排卵刺激によって腫大した卵巣から産生・分泌される血管作動因子によって起こる血管透過性の亢進である(図1)。血管透過性亢進因子としては、これまでヒスタミン、セロトニン、プロスタグランдинなどが注目されてきたが、最近では、レニンーアンギオテンシン系やインターロイキン(IL)およびvascular endothelial growth factor(VEGF)などのサイトカインがキーファクターと考えられている。

レニンーアンギオテンシン系

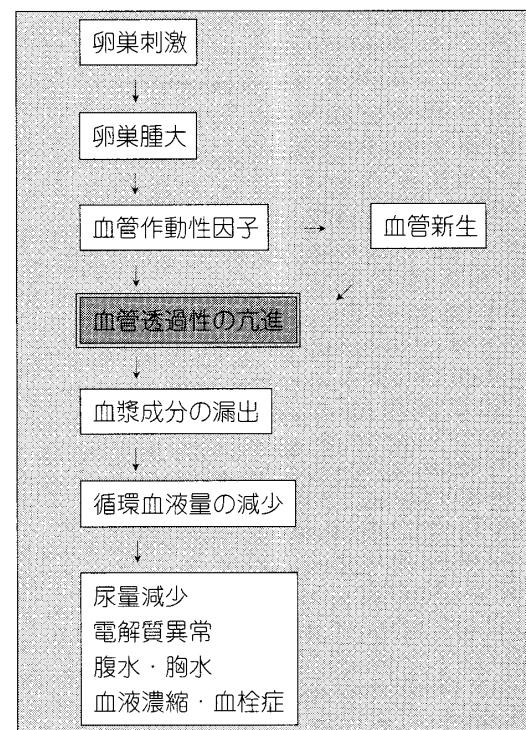
卵胞液中には、高濃度のプロレニン、血漿レニン活性、アンギオテンシンⅡ様免疫活性やアンギオテンシン変換酵素が存在する。卵巣でのレニンーアンギオテンシン系の活性化は、血管新生を介して卵胞発育と排卵過程に重要な役割を担っている。OHSSの病態においても、レニンーアンギオテンシン系は自ら小動脈の血管収縮や血管透過性亢進を誘発するとともに、プロスタグランдинやアルドステロン合成を促し、血管新生と血管透過性の亢進をもたらしてOHSSの進展に関与している²⁾。

サイトカイン

ILを始めとするサイトカインは卵子や顆粒膜細胞に発現し、卵胞液中にも高濃度存在することから、卵胞成熟に重要な働きをすることが示されている。OHSSにおいて、IL-1は血管透過性の亢進や急性反応に関与するものと考えられている。一方、IL-6とIL-8は血管新生と血管透過性亢進に関与する²⁾。

VEGF

VEGFは血管内皮細胞に特異的に作用する増殖因子であり、血管透過性亢進因子としても知られている。その強力な血管透過性亢進作用は、ヒスタミンの作用の1,000倍に相当する²⁾。VEGFはOHSSにおける血管透過性亢進因子の主要な因子である。IVF-ETの際に得られる卵胞液中のVEGF濃度は血清中濃度に比して100倍高い。OHSS患者腹水が有する血管透過性亢進活性の70%は抗VEGF抗体の添加に



(図1) OHSSの病態生理

(表3) OHSSの重症度分類

	軽症	中等症	重症	最重症
卵巣腫大	6～8cm	8～12cm	>12cm	
腹水	一	少量～中等量	多量	非常に多量
胸水	一	一	一～+	一～+
ヘマトクリット	軽度上昇	40～45%	>45%	>55%
白血球数	正常	軽度増加	>15,000	≥25,000
血清クレアチニン	正常	正常	1.0～1.5mg/dl	≥1.6mg/dl
CCr	正常	正常	≥50ml/min	<50ml/min
尿量	正常	軽度減少	乏尿	高度乏尿
低蛋白血症	一	軽度	高度	高度
			肝機能障害	腎不全
			全身浮腫	血栓塞栓症

Navot et al. の分類(1992)を一部改変した日母分類

(表4) 診断と治療に必要な検査

1. 血圧、脈拍、体重、腹囲、尿量測定
2. 超音波断層法による卵巣径の測定、腹水のチェック
3. 血液一般、生化学(T.P., Alb, Cr, BUN, 電解質, GOT, GPT)
4. 尿検査(比重、電解質)
5. 血清エストラジオール、プロゲステロン
6. 胸部X線
7. 血液線溶凝固系(PT, APTT, TAT, FDP, D-ダイマー等)
8. 動脈血ガス分析(胸水貯留、呼吸困難の場合)
9. 中心静脈圧測定(重症、合併症発生の場合)

よって中和される²⁾。hCG 投与が引き金となって OHSS は発生するが、hCG は顆粒膜細胞における VEGF の遺伝子発現を増強することが示されている²⁾。重症 OHSS 患者を対象とした臨床研究において、病状の進行および回復過程と血清 VEGF 濃度との間に相関がみられている³⁾。これらの成績から、hCG 投与によって黄体から大量の VEGF が産生・分泌されて OHSS が発症し、妊娠が成立すると、絨毛からの hCG によって VEGF 分泌がさらに増加することで OHSS は重症化するものと考えられる。

OHSS の重症度分類

OHSS の初発症状は、腹部膨満感、体重増加および下腹部痛などである。OHSS の管理・治療にあたっては、重症度分類に従って病状を把握し、重症以上あるいは妊娠例やリスクファクターのある症例は入院管理とする（表 3）。重症度に応じて検査が必要となるが、その検査項目を表 4 に示す。

OHSS の管理

OHSS への対応の要点（表 5）

排卵誘発の目的でゴナドトロピン製剤を使用するにあたっては、多胎妊娠と OHSS 発症の可能性について十分に説明し、患者の理解と同意を得る。OHSS が発症した際には、全身状態を的確に把握することが必要となる。OHSS の治療には薬物療法と外科的治療があるが、本質的には本症の発生をできる限り予防することが重要であり、さまざまな工夫が試みられている。

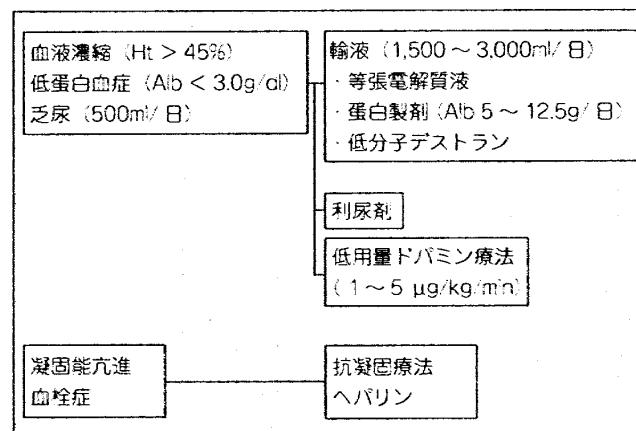
OHSS の治療

OHSS の薬物療法としては、まず第一に、血液濃縮の改善を目的として輸液療法を行う（図 2）。OHSS では高カリウム、低ナトリウム血症状態を呈していることから、これを是正するために細胞外液を輸液する。同時に、蛋白製剤を用いて低蛋白血症を補正して膠質浸透圧の維持をはかる。血液濃縮が改善されたにもかかわらず尿量が増加しない場合は、浸透圧利尿剤を第一選択として利尿を促す。フロセミドの投与は慎重に行う。低用量ドバミン療法は、腎血流量の増加作用により利尿をもたらす。凝固能亢進や血栓症に対しては細心の注意を払う。

外科的療法としては、腹水・胸水穿刺術が行われる。最近では、穿刺液の濾過濃縮後再灌流法が試みられており、重症例においては有用である⁴⁾。

（表 5） OHSS への対応の要点

1. インフォームドコンセント
2. 全身状態の的確な把握
3. 治療
 - 薬物療法
 - 外科的治療
4. 予防
 - 卵胞期管理
 - 黄体期管理



（図 2） OHSS の薬物療法

（表 6） OHSS の予防

排卵誘発

1. GnRH パルス療法
2. ゴナドトロピンの投与量と投与法の工夫
3. 選択的卵胞減数術
4. hCG 投与の中止

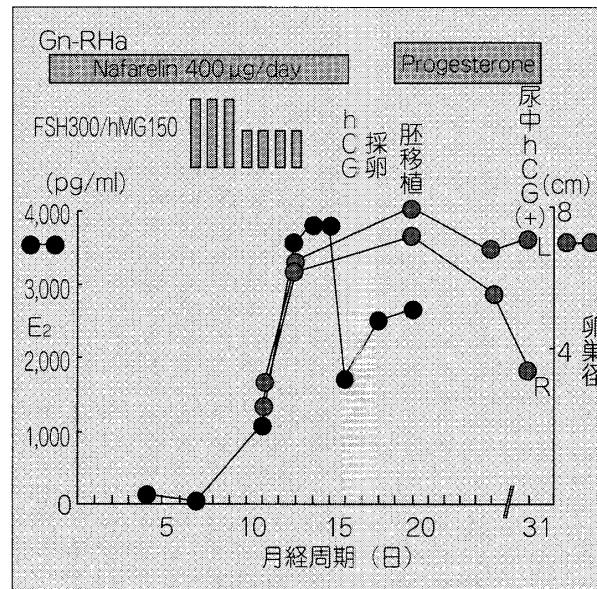
IVF-ET

1. Coasting 法
2. 黄体期補充法
3. 黄体囊胞穿刺
4. 胚の凍結

OHSSの予防

排卵誘発療法におけるOHSSの予防には、発育卵胞数の減少を目的としてGnRHパルス療法やゴナドトロピン投与法の工夫が行われる(表6)。多数の卵胞が発育してしまった場合は、選択的卵胞減数術かhCG投与の中止を考慮する。

ARTに際しては、黄体期補充にはhCGを用いずにプロゲステロン製剤を使用する。妊娠例や多胎妊娠例ではOHSSがより重症化することから、フレッシュな胚移植を行わずに胚を凍結保存し、卵巣刺激を行わない次周期以降に融解・胚移植する方法も有用である。Coasting法は、OHSSの発生が予測される周期において30%の卵胞が径15mmを超えた段階でhMGの投与を中止し、その後は経日的に血中E₂濃度を測定し、3,000pg/ml以下に低下した時点でhCGを投与する方法である⁵⁾。図3に示す症例は、前回のIVF-ET時に重症OHSSを発症し入院加療を要したPCO症例である。ゴナドトロピン投与7日目に血中E₂は3,000pg/mlを超え、20個以上の卵胞が観察されたため、Coasting法を行った。15個の卵を採取し、12個の受精卵が得られ、3個の胚移植により単胎妊娠が成立した。OHSSは重症化しなかった。PCO症例に対するART治療に際して有用な手段と考えられる。



(図3) Coasting法によるIVF-ET

《参考文献》

- 1) Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 249—261
- 2) Elchalal V, Shenker GS. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome-views and ideas. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 1129—137
- 3) Abramov Y, Barak V, Nisman B, Shenker JG. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 261—265
- 4) Fukaya T, Chida S, Terada Y, Funayama Y, Yajima A. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril* 1994 ; 61 : 561—564
- 5) Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. "Prolonged coasting" : an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995 ; 10 : 3107—3109