Japan Society of Obstetrics and Gynecology

報　告

生殖・内分泌委員会報告

委員長　中　村　幸　雄

卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の診断基準設定と対策に関する小委員会

小委員長　伊吹　令人

委員　荒木　重雄，安藤　一道，齋藤　英和，田中　俊誠，堤　治
星　和彦，宮崎　康二，森　宏之，吉村　泰典

はじめに

生殖医療技術の発達は不妊治療の成績向上に大きく貢献しているが，一方で排卵誘発剤，特にゴナドトロピン製剤やgonadotropin releasing hormone(GnRH)アゴニスト製剤の使用の増加により，その副作用である卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome；OHSS)も大きな社会問題となっている．このような状況を憂慮し，日本産科婦人科学会の生殖・内分泌委員会「不妊治療における卵巣過剰刺激症候群の発生頻度・対応及び転帰について」(委員長：広井正彦)では，緊急に全国の大学病院産婦人科にアンケート用紙を送付し，平成8年9月に本邦におけるOHSSの実態調査を実施し報告しているが[1]，OHSSについていまだ統一した診断基準がないのが実状である．

本小委員会では，本邦におけるOHSSによる入院例を詳細に検討することによりOHSSによる入院の診断基準の設定を試みたので報告する．

研究方法

平成9年10月1日～平成10年3月31日までに全国9大学病院産婦人科(慶應義塾大学・自治医科大学・山形大学・山梨医科大学・島根医科大学・東京大学・帝京大学・秋田大学・群馬大学)で施行された，ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発治療周期及び体外受精・胚移植治療周期の全周期を対象に前方視的にアンケート調査を実施した．

アンケート内容は，年齢，不妊原因及び排卵誘発・体外受精の適応，排卵誘発法・卵巣刺激法及び使用薬剤，妊娠の有無及び妊娠予後などの基礎データや，human chorionic gonadotropin(hCG)切り替え日の卵巣径・発育卵胞数，採卵数などOHSSのリスク因子に加え，OHSSによる入院の診断基準設定及び治療法の妥当性を検討するため，黄体期中期又はOHSS入院日(入院例については症状最悪時と回復時)の自・他覚症状を調査し，さらに入院周期については入院後の治療法と治療効果，及び予後を調査した．

自覚症状としては腹部膨満感，悪心/嘔吐，下痢，及び呼吸障害，他覚所見として最大卵巣径，腹水の程度，血算(Ht，Hb，WBC，赤血球数，血小板数)，生化学検査(総蛋白(TP)，アルブミン(Alb)，GOT，GPT，アルカリフォスファターゼ，総ビリルビン値，血糖値)，電解質・腎機能検査(Na，K，Cl，クレアチニン，尿素窒素)を調査した．なお，腹部膨満感及び悪心/嘔吐の重症度として，軽度(+)，中等度(++)，高度(+++)，下痢及び呼吸障害の場合は軽度(+)，高度(++)に分類し，また超音波診断による腹水の程度として，明らかな腹水を認めない場合は(−)，ダグラス窩のみに少量認める場合は(+)，ダグラス窩及び膀胱上窩の小骨盤腔を満たす場合は(++)，小骨盤腔を越え上腹部に達する腹水を認める場合は(+++)と分類した．

統計処理は，相関についてはSpearmanの順位相関を，また頻度の差の検定には多重性を考慮したFisherの直接確立法を使用し，$p<0.05$の時に有意差ありと判定した．

研究結果

Ⅰ）排卵誘発及び体外受精の適応とOHSS入院管理周期

表1に排卵誘発及び体外受精の適応とOHSS入院周期数を示す．総治療周期数は417周期で，治療の内訳は排卵障害周期が130周期，過排卵刺激周期が58周期，体外受精・胚移植周期は229周期であった．また，OHSS入院周期は排卵誘発・過排卵刺激周期が5周期(2.7%)，体外受精・胚移植周期が24周期(10.5%)で

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表1 排卵誘発及び体外受精の適応とOHSS入院周期数

排卵障害例の適応	治療周期数
多嚢胞性卵巣症候群	62
高プロラクチン血症	24
無排卵周期症	16(2)
卵巣性無月経	10
下垂体性無月経	8
その他	10(2)
小計	130(4)
過排卵刺激の適応	**治療周期数**
男性因子	24
機能性不妊	14(1)
卵管性不妊	9
子宮内膜症	9
黄体機能不全	2
小計	58(1)
体外受精・胚移植の適応	**治療周期数**
卵管性不妊	79(8)
男性因子	73(4)
機能性不妊	43(5)
排卵障害	22(7)
その他	12
小計	229(24)
合計治療周期数	417(29)

( )；OHSS入院周期

表2 自覚症状の出現頻度

	OHSS非入院周期	OHSS入院周期
腹部膨満感	107/301(35.5%)	25/26(96.2%)**
悪心/嘔吐	13/301(4.3%)	16/26(61.5%)**
下痢	3/301(1.0%)	4/26(15.4%)**
呼吸障害	1/301(0.3%)	3/26(11.5%)**

**：$p < 0.01$

あった．入院周期の妊娠率は61.5%(16周期)で，入院期間は1～41日間，平均が12.5±9.7(mean±SD)日であった．

Ⅱ）自覚症状及び他覚所見の関連

表2にOHSSによる入院の有無別にみた自覚症状の出現頻度を示す．OHSS入院周期では腹部膨満感が96.2%，悪心/嘔吐が61.5%に認められたが，下痢，及び呼吸障害の出現頻度は10%台であった．一方，OHSS非入院周期例でも腹部膨満感が35.5%に認められた．

表3は自覚症状及び主な他覚所見の相関を示す．腹部膨満感と最も高い相関係数(r)を示したのは最大卵巣径($r=0.675, p<0.01$)で，また悪心/嘔吐と最も高い相関を示したのはWBC($r-0.435, p<0.01$)であった．一方，腹水と最大卵巣径，Ht，WBC，TP，Albの相関係数は，各々，0.355($p<0.01$)，0.199($p<0.05$)，0.337($p<0.01$)，−0.482($p<0.01$)，−0.465($p<0.01$)であった．

Ⅲ）OHSS入院の有無別にみた自・他覚症状

図1～3はOHSS入院の有無別にみた最大卵巣径と腹部膨満感，悪心/嘔吐，腹水の散布図を示す．最大卵巣径については，50mm以上になると中程度以上の腹部膨満感や悪心/嘔吐が出現し，70mm以上になると高度の腹部膨満感や中等度の悪心/嘔吐，高度の腹水が出現し入院周期が増加していることが示唆される．図4は悪心/嘔吐とWBCの散布図を示し，WBCが15,000/μL以上では12周期中11周期(91.7%)が悪心/嘔吐を訴えていた．図5～8は腹水とHt，WBC，TP，Albの散布図を示し，Htが45%以上，WBCが15,000/μL以上，TPが6.0g/dL以下，Albが3.5g/dL以下で(++)以上の腹水貯留を示す頻度が増加していた．

表4に示すように自・他覚所見の程度とOHSS入院頻度をみると，腹部膨満感では中等度で20.4%，高度で83.3%，悪心/嘔吐では軽度の場合35.0%，中等度の

表3 自覚症状と主な他覚所見の相関

	卵巣径 (n=247)	腹水 (n=305)	Ht (n=160)	WBC (n=162)	TP (n=152)	Alb (n=147)
腹部膨満感	0.675**	0.571**	−0.030	0.370**	− 0.613**	− 0.551**
悪心/嘔吐	0.358**	0.435**	0.283**	0.470**	− 0.413**	− 0.466**
下痢	0.196**	0.226**	0.104	0.126	− 0.212**	− 0.196*
呼吸障害	0.150*	0.168**	0.070	0.239**	− 0.095	− 0.223**
卵巣径	—	0.355**(243)	−0.105(128)	0.265**(130)	− 0.455**(120)	− 0.385**(115)
腹水		—	0.199*(149)	0.337**(151)	− 0.482**(141)	− 0.465**(136)

( )：治療周期数，* $p < 0.05$，** $p < 0.01$

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

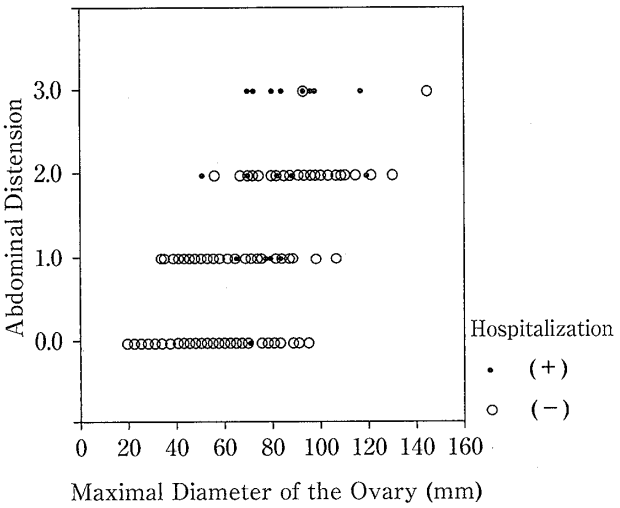

図1　OHSS入院の有無別にみた最大卵巣径と腹部膨満感との関連
Abdominal distension(腹部膨満感)の0.0はなし，1.0は軽度(+)，2.0は中等度(++)，3.0は高度(+++)を示す．

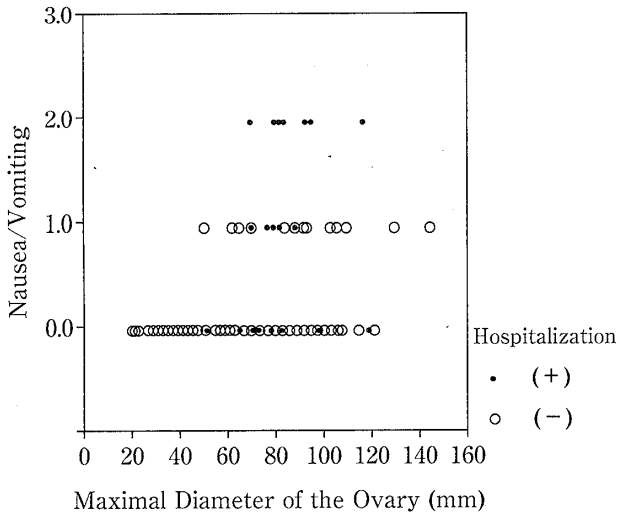

図2　OHSS入院の有無別にみた最大卵巣径と悪心/嘔吐との関連
Nausea/Vomiting(悪心/嘔吐)の0.0はなし，1.0は軽度(+)，2.0は中等度(++)，3.0は高度(+++)を示す．

場合100%，腹水は(++)で27.6%，(+++)で100%，最大卵巣径は50mm以下では入院周期は認められないが，50～69mmでは3.3%，70mm以上では26.3%であった．しかし，70～99mmの場合と100mm以上の場合の入院頻度は有意差を認めなかった．一方，Ht値は45%以上で66.7%，WBCは15,000/μL以上で75.0%，TPは6.0g/dL以下で63.6%，Albは3.5g/dLで93.3%の入院頻度であった．

Ⅳ）OHSS入院周期の治療法について

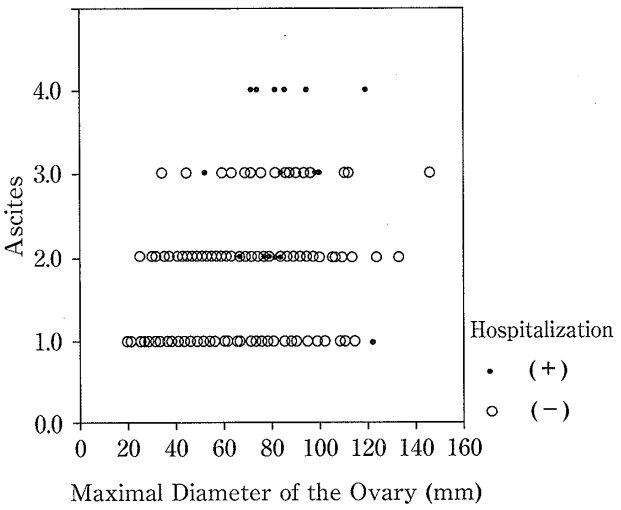

図3　OHSS入院の有無別にみた最大卵巣径と腹水との関連
Ascites(腹水)の1.0は明らかな腹水を認めない場合，2.0はダクラス窩のみに少量認める(+)の場合，3.0はダクラス窩及び膀胱上窩の小骨盤腔を満たす(++)の場合，4.0は小骨盤腔を越え上腹部に達する(+++)の場合を示す．

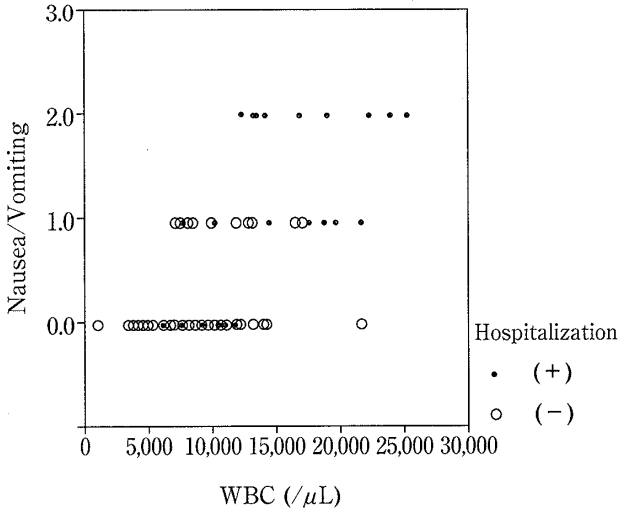

図4　OHSS入院の有無別にみた悪心/嘔吐とWBCとの関連
Nausea/Vomiting(悪心/嘔吐)の0.0はなし，1.0は軽度(+)，2.0は中等度(++)，3.0は高度(+++)を示す．

入院周期29周期のうち，治療法及び予後が明らかな26周期について，表5に入院後の治療法を示す．26周期中12周期は安静療法のみで軽快退院した．主な治療法の内訳は，電解質輸液が14周期，水分制限が12周期，利尿剤(ラシックス・マンニトール)が9周期，蛋白製剤が8周期，腹水再灌流法が5周期であった．なお，抗ヒスタミン剤，胸腔穿刺，治療的流産手術例は認め

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

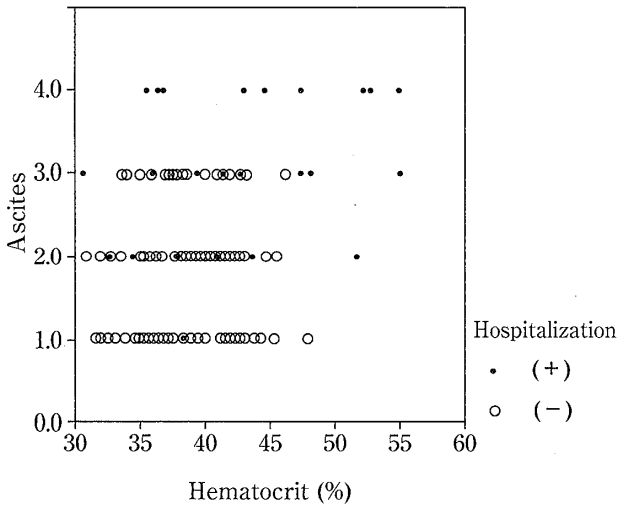

図5 OHSS入院の有無別にみた腹水とヘマトクリット(Ht)値との関連
Ascites(腹水)の1.0は明らかな腹水を認めない場合，2.0はダクラス窩のみに少量認める(+)の場合，3.0はダクラス窩及び膀胱上窩の小骨盤腔を満たす(++)の場合，4.0は小骨盤腔を越え上腹部に達する(+++)の場合を示す．

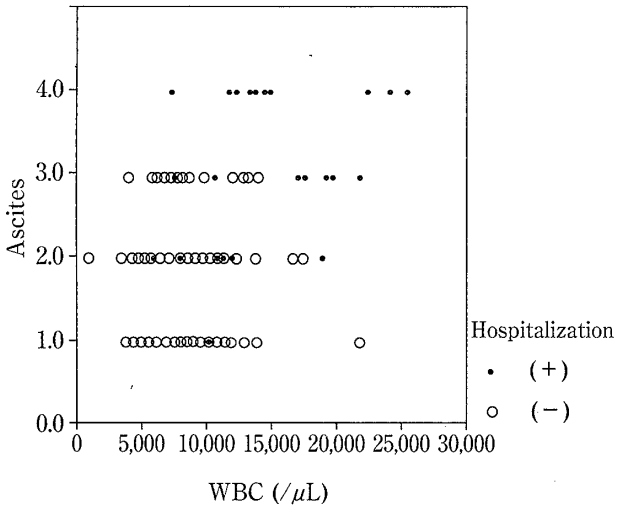

図6 OHSS入院の有無別にみた腹水と白血球数(WBC)との関連

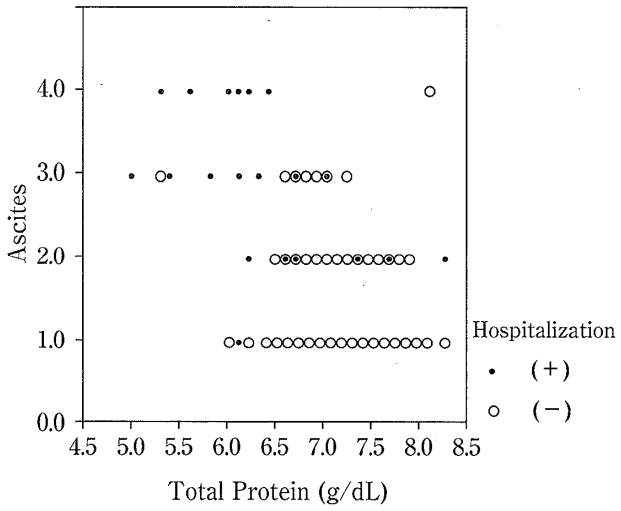

図7 OHSS入院の有無別にみた腹水と総蛋白(TP)との関連

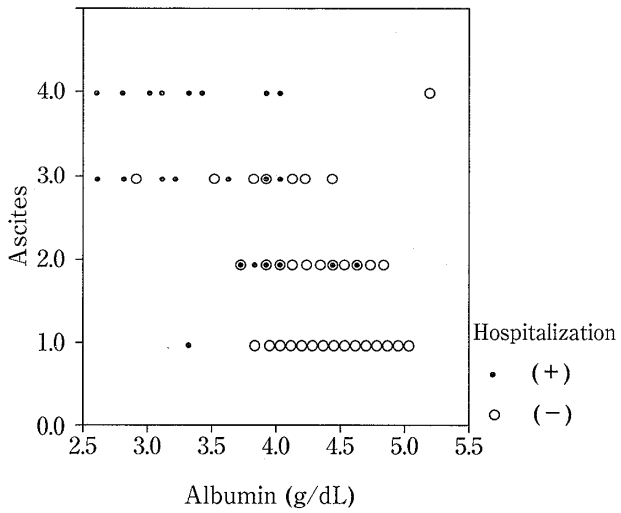

図8 OHSS入院の有無別にみた腹水と血清アルブミン(Alb)値との関連

られず，また血栓症による後遺症発症例も1例もなく全例軽快退院した．

考 察

OHSSの診断基準ついて，古くはRabau et al.の分類[2]やWHOの分類[3]・Schenker and Weinsteinの分類[4]，最近ではGolanの分類[5]が報告されている．また重症度分類として軽症(mild)・中等度(moderate)・高度(severe)に3分類され，軽度OHSSは治療不要，中等度OHSSは要経過観察，高度OHSSは入院加療を要する状態とされている．診断項目としては過剰のステロイド産生のほかに，自覚症状として腹部不快感・膨満感，悪気，嘔吐，下痢，呼吸困難などが，また他覚所見として卵巣腫大，腹水，胸水，血液濃縮などが挙げられている．一方，Navot et al.は高度OHSSのうち，卵巣腫大と著明な腹水(±胸水)に加えHt>55%，WBC≧25,000/μl，血清クレアチニン≧1.6mg/dL，クレアチニンクリアランス<50mL/min，乏尿，腎不全，血栓塞栓症，成人呼吸窮迫症候群を認める場合は生命を脅かす危機的(critical)OHSSと設定しより厳重な管理の必要性を指摘している[6]．これに対して本邦における

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表4　自・他覚所見の程度と入院頻度

腹部膨満感	入院頻度
なし	1/196(0.5%)
軽度	5/71(7.0%)**
中等度	10/49(20.4%)**, §
高度	10/12(83.3%)**, §§, ††
悪心／嘔吐	入院頻度
なし	10/299(3.3%)
軽度	7/20(35.0%)**
中等度	9/9(100.0%)**, §§
高度	0/0(0%)
卵巣径	入院頻度
＜50mm	0/89(0.0%)
50～69mm	2/61(3.3%)
70～99mm	18/61(29.5%)**
＞100mm	2/15(13.3%)*
腹水	入院頻度
(－)	1/181(0.6%)
(＋)	7/111(6.3%)**
(＋＋)	8/29(27.6%)**, §§
(＋＋＋)	10/10(100.0%)**, §§, ††
Ht(%)	入院頻度
＜40	10/92(10.9%)
40～45	7/58(12.2%)
＞45	8/12(66.7%)**, §§
WBC(/μL)	入院頻度
＜10,000	7/116(6.0%)
10,000～15,000	10/36(27.8%)**
≧15,000	9/12(75.0%)**, §§
TP(g/dL)	入院頻度
＜6.0	7/11(63.6%)
≧6.0	19/143(13.3%)**
Alb(g/dL)	入院頻度
＜3.5	14/15(93.3%)
≧3.5	12/134(9.0%)**

腹部膨満感・悪心／嘔吐：** p＜0.01 vs なし，§p＜0.05，§§p＜0.01 vs 軽度，††p＜0.01 vs 中等度．
卵巣径：*p＜0.05，** p＜0.01 vs 50mm 未満及び50～69mm．
腹水：** p＜0.01 vs (－)，§§p＜0.01 vs(＋)，††p＜0.01 vs (＋＋)．
Ht：**p＜0.01 vs 40 未満，§§ p＜0.01 vs 40～45．
WBC：** p＜0.01 vs 10,000 未満，§§ p＜0.01 vs 10,000～15,000．
TP・Alb：** p＜0.01．

表5　OHSS 入院例の治療法(重複あり)

治療法	治療周期数
電解質輸液	14
水分制限	12
利尿剤	9
蛋白製剤	8
腹水再灌流法	5
塩酸ドパミン	3
ヘパリン	2
ATⅢ製剤	1
腹腔穿刺及び腹水除去	1

OHSSの統一した診断基準はいまだないが，生殖・内分泌委員会[1]及び日本母性保護産婦人科医会の分類[7]をみるとSchenker and Weinstein[4]やNavot et al.[6]の分類を改変したものである．

OHSSの診断基準設定に際しては，まず卵巣過剰刺激の程度及び入院の必要性を簡便かつ客観的に評価する診断基準が必要で，次に入院後治療法を決定するための詳細な病態把握のための検査が重要となる．今回の調査ではOHSS入院周期が29周期と少ないため排卵誘発周期，過排卵刺激周期，体外受精・胚移植周期を合わせて検討した．

OHSSの病態は卵巣腫大と血管透過性亢進による著明な腹水産生増加に2分され，まずOHSSの前提条件として最大卵巣径を，また自覚症状として腹部膨満感，悪心/嘔吐，下痢，及び呼吸障害，他覚所見として腹水の程度や血算，生化学検査，電解質・腎機能検査結果を検討した．最大卵巣径については，50mm以上になると中等度以上の腹部膨満感や悪心/嘔吐が出現し，70mm以上になると高度の腹部膨満感や中等度の悪心/嘔吐，高度の腹水が出現し入院頻度が有意に増加しているが，100mm以上の腫大で必ずしも入院頻度のさらなる増加は認められず，また腹水との相関係数も0.355と比較的に低値であった．今回のOHSS入院周期の内，排卵誘発・過排卵刺激周期が僅かに5周期で，採卵のために卵胞穿刺を施行している体外受精・胚移植周期が24周期(82.8%)を占めていたことも，このような最大卵巣径の結果をもたらしていると思われる．自覚症状についてはいずれの項目もOHSS入院周期で有意に高い出現頻度を示したが，下痢と呼吸障害の出現頻度は20%以下で診断基準の必須項目とするには不適当と判断された．一方，他覚所見については，Ht値が45%以上，WBCが15,000/μL以上，TPが6.0g/dL

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表6 本邦におけるOHSSによる入院の診断基準

自覚症状及び他覚所見	入院の診断基準
腹部膨満感	(卅)
悪心/嘔吐	(艹)～(卅)
卵巣径	≧70mm
腹水の程度	(卅)
Ht	＞45%
WBC	≧15,000/μL
TP	＜6.0g/dL
又はAlb	＜3.5g/dL

以下，Albが3.5g/dL以下では(艹)以上の腹水貯留例が増加し，OHSS入院頻度も有意に高値を示した．

以上の検討から，OHSSの診断項目として，自覚症状では腹部膨満感と悪心/嘔吐を，他覚所見としては卵巣径の他に腹水の程度を，血液濃縮の指標としてHt，腹膜刺激所見としてWBC，低蛋白血症の指標としてTPかAlbが適当であると思われる．その他の自覚症状(下痢・呼吸困難など)や検査所見(尿量，クレアチニンクリアランス，肝機能検査，腎機能検査，凝固能検査，胸部XP，動脈血ガス分析など)は，患者の病態をより詳細に把握しOHSSの治療法の個別化を計るうえでは必要不可欠な検査項目であるが，OHSSによる入院の診断基準としては必ずしも必須項目とすべきではないと思われる．なお，本研究の症例では血栓症による後遺症発症例など重篤なOHSS発症周期はなく，Navot et al.が指摘した危機的なOHSSの診断基準を設定するとはできなかった．この点を解明するためには後方視的なより広範囲なアンケート調査が必要であるが，本研究によりOHSSによる入院の診断基準を明らかにしたことは，OHSSの早期診断・加療を可能にし危機的なOHSSの発生予防にもつながると考える．

OHSS入院管理例の一般的治療方針は，血管透過性亢進による血液濃縮や低Alb血症を改善し同時に尿量を確保し，また血栓症の発症予防や血清電解質バランスの正常化，腹水又は胸水の増量防止に努めることである．また保存的治療に抵抗して腹水が増加し呼吸困難，動脈血ガス分析の異常を認める場合や，血液濃縮が改善されても多量の腹水による腹腔内圧の上昇により乏尿が持続する場合には腹・胸水穿刺や腹水再灌流法を施行する[7][8]．今回の調査では，Navot et al.が設定したHtが55%以上の症例や血清クレアチニンが，1.6 mg/dL以上の症例はなく，またWBCが25,000/μL以上の症例も1周期のみで，12周期(46%)は安静療法のみで，軽快退院した．安静・水分制限以外の治療法では電解質輸液，利尿剤，蛋白製剤，及び腹水再灌流法などが実施され，さらにヘパリン投与が2周期，ATⅢ製剤投与が1周期に実施されているが重篤な合併症もなく全例軽快退院していることから，今回のOHSS入院症例に対する治療法が妥当であったことが示された．

まとめ

OHSSによる入院の診断基準として，自覚症状では腹部膨満感と悪心/嘔吐を，他覚所見としては卵巣径の他に腹水の程度を，血液濃縮所見としてHt，腹膜刺激所見としてWBC，低蛋白血症としてTPかAlbを指標とするのが適当である(表6)．その他の自・他覚症状や検査所見は，患者の病態をより詳細に把握しOHSSの治療の個別化を計るうえでは必要不可欠な項目であるが，OHSSによる入院の診断基準としては必ずしも必須項目ではないと思われる．

文 献

1. 生殖・内分泌委員会報告．不妊治療における卵巣過剰刺激症候群の発生頻度・対応及び転帰について．日産婦誌 1996；48：857—861
2. *Rabau E, Serr DM, David A, Mashiach S, Lunenfeld B.* Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Am J Obstet Gynecol 1967；98：92—98
3. WHO Scientific Group. Agents stimulating gonadal function in the human. Geneva：World Health Organization, 1973(technical report series no 514).
4. *Schenker JG, Weinstein D.* Ovarian hyperstimulation syndrome：a current survey. Fertil Steril 1978；30：255—268
5. *Golan A, Ron el-R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E.* Ovarian hyperstimulation syndrome：an update review. Obstet Gynecol Surv 1989；44：430—440
6. *Navot D, Bergh PA, Laufer N.* Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies：prevention and treatment. Fertil Steri 1992；58：249—260
7. 日母医報．卵巣過剰刺激症候群の管理．1996；48：1—12
8. **原田 省，寺川直樹．** OHSSの発生原因とその管理．日産婦誌 1998；50：N-135—N-138

NII-Electronic Library Service