

特 別 講 演

不妊治療におけるゴナドトロピンを用いた排卵誘発法の進歩と展開 —hMG 律動的皮下投与法を中心として—

杏林大学医学部産婦人科

教授 中 村 幸 雄

Past, Present, and Future of Gonadotropin Therapy : Pulsatile Subcutaneous Administration of Human Menopausal Gonadotropin (hMG)

Yukio NAKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo

Key words : Ovulation induction · hMG · OHSS · Pulsatile subcutaneous administration

I. ゴナドトロピンを用いた排卵誘発法の歴史^{1)~3)}

表1に示すように、ゴナドトロピンの初期における日本人産婦人科医の研究は重要な位置を占めている。1930年にはPMS(pregnant mare's serum gonadotropin, 妊馬血清性腺刺激ホルモン)が発見され、1938年には欧米で製剤として発売されている。我が国では欧米に20年遅れて、1958年にセロトロピン®として発売されたが、この薬剤によって始めて第二度無月経も排卵誘発可能となった。1941年には米国でhCGと羊の下垂体前葉エキスの混合物が排卵誘発に有効であることが発表され、Synapoidin®として発売されているが、我が国ではPMSの発売より早く1949年に同様な製剤が協力性性腺刺激ホルモン剤シナホリン®として発売され排卵誘発剤として広く用いられた。しかし、やがてセロトロピン®の出現によって1976年発売は中止された。セロトロピン®は第二度無月経に極めて効果的であったが、異種蛋白のため数回の使用によって抗体が産生され、排卵誘発効果がなくなる欠点があった。

この間LHの測定は1942年下垂体摘出雄ラット前立腺腹側葉重量法(Greep, Van Slike and Chow), 1943年マウス子宮重量法(Kleinfelter)によってbioassayが可能となり、FSHのbioassayは1953年Steelman-Pohley法として発表された。1958年には、より感度の高いLHのbioassayとしてラット卵巣アスコルビン酸減少法(Parlow), 1962年には血中FSH測定が可能なFSHのbioas-

say(五十嵐—McCann法)が発表された。

1958年にはヒトの下垂体から抽出されたHPG(human pituitary gonadotropin)がすぐれた排卵誘発効果を示したが、原料が入手困難であり、また1960年欧米で、1966(昭和41)年には我が国で発売された画期的なhuman menopausal gonadotropin製剤(hMG)の出現と共に忘れ去られた。昭和30年代に広く使用されていた安藤画一先生著、柚木祥三郎先生著の産婦人科教科書に「排卵誘発」なる言葉は存在せず、1957年発行の赤須文男先生著の教科書に始めて「排卵誘発」という言葉がみられる程度で、排卵誘発として有効なものは、PMS-hCG療法程度であった。しかも排卵の確認は、BBT, 子宮内膜組織診で行われ、今日用いられている血中ホルモン測定法は実用化されていなかった。

今日のホルモン測定の原点は、1949年Yalow and Bersonによって発表されたRIAにさかのぼる。1966年にはLH(Midgeley), 1967年FSH(Taymor & Aono, Midgeley)の発表によって血中ゴナドトロピン測定がルーチン化された。

1968年には各国にてゴナドトロピン製剤ではないが、画期的な経口投与可能な排卵誘発剤clomiphene citrateが発売され、1975年にはスイス、1979(昭和54)年には我が国で高prolactin血症に特効的なParodel®が発売され、今日排卵誘発に使用されている薬剤はすべて揃った。

hMG製剤はclomipheneと並んで広く用いられているが、hMG製剤は高頻度の多胎妊娠、卵巣過

表1 ギナドトロピンを用いた排卵誘発法の歴史

1920	(大正10年): 胎盤のホモジネイトを未熟ラットに注射⇒卵巣に黄体形成(広瀬)
1921	(大正11年): 下垂体エキスをラットに注射⇒卵巣に黄体形成(Evans & Long)
1928	(昭和3年): 妊婦尿をウサギに注射, 人工的に黄体形成(白井)
1928	(昭和3年): マウスを使う妊婦診断法(Zodek & Ashheim)
1929	(昭和4年): ウサギを使う妊娠反応(Friedman)
1929	(昭和4年): 下垂体ゴナドトロピンと絨毛性ゴナドトロピンの区別(Evans & Simpson, Engle)
1930	(昭和5年): 妊娠馬の血液中に性腺刺激ホルモン PMS(pregnant mares' serum gonadotropin 妊馬血清性腺刺激ホルモン)を発見(Cole & Hart et al.)
1938	(昭和13年): PMS 欧米で発売, PMS で排卵誘発(Davis et al.)
1941	(昭和16年): hCG と羊の下垂体前葉エキスの混合物を無排卵症例に使用(Mazer & Ravetz), 米国にて Synapoidin®として発売
1942	(昭和17年): LH の bioassay, 下垂体摘出雄ラット前立腺側葉重量法(Greep, Van Slike & Chow)
1943	(昭和18年): LH の bioassay, マウス子宮重量法(Kleinfelter)
1948	(昭和23年): ヒト尿より hMG 抽出(Donni)
1949	(昭和24年): 我が国で協力性性腺刺激ホルモン(シナホリン®)——哺乳動物の下垂体前葉エキス+ヒト胎盤 hCG を1:9の割合で混合した製剤が発売
1953	(昭和28年): FSH の bioassay(Steelman-Pohley 法)
1954	(昭和29年): PMS による排卵誘発(五十嵐)
1956	(昭和31年): 我が国で PMS(セロトロピン®)発売
1958	(昭和33年): LH の bioassay, ラット卵巣アスכולビン酸減少法(Parlow)
1958	(昭和33年): HPG(human pituitary gonadotropin)の臨床応用(Gemzell)
1958	(昭和33年): 胎盤性性腺刺激ホルモン(ゴナトロピン®)発売
1959	(昭和34年): hMG による排卵誘発(Lunnenfeld & Diczfalusy)
1959	(昭和34年): RIA 法(Yalow & Berson)
1960	(昭和35年): 欧米にて hMG 製剤 Humegon®発売
1960	(昭和35年): 補体結合血球凝集阻止反応を応用した妊娠反応(Brody & Carlstrom, Wide & Gemzell)
1961	(昭和36年): hMG+hCG による世界最初の児が誕生
1962	(昭和37年): 高感度 FSH bioassay(五十嵐—McCann 法)
1966	(昭和41年): 我が国で hMG 製剤ヒュメゴン®発売
1966	(昭和41年): hCG, LH の RIA 法(Midgeley)
1967	(昭和42年): FSH の RIA 法(Taymor & Aono, Midgeley)
1968	(昭和43年): 各国で clomiphene citrate 発売
1971	(昭和46年): GnRH(LHRH, LRF)の構造, 合成発表(Shally, Guillemin)
1975	(昭和50年): スイスで Parodel®発売
1979	(昭和54年): 我が国で Parodel®発売
1982	(昭和57年): 高純度 FSH 製剤欧米で発売
1991	(平成3年): 我が国で高純度 FSH 製剤(フェリチノーム®)発売
1996	(平成8年): 欧米で recombinant FSH 発売

剰刺激症候群(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS), さらに OHSS に引き続く脳梗塞, 血栓の発生, さらに死亡例の報告もみられるようになった。しかしこれらの副作用を完全に防止する方法はいまだ存在しない。今後のゴナドトロピンを用いた排卵誘発法の展開は, いかにして多胎妊娠, OHSS の発生頻度を減少, 防止するかにかかっている。hMG 製剤はその後, 1982年には高純度 FSH 製剤, さらに1996年には欧米で recombinant FSH が発売され, 数年のうちには我が国でも発売される予定であり, 副作用防止, 軽減のた

めの新しい時代に突入した。

II. hMG 律動的皮下投与法

1. hMG 律動的皮下投与法の理論的背景

サル下垂体門脈中の GnRH agonist の分泌動態は, ほぼ90分ごとに律動的に分泌されており⁴⁾, ヒトでも同様な分泌動態が予想される。

一方ヒト末梢血中の LH, FSH 分泌動態は, 卵胞期にはほぼ90分の周期で分泌され, 排卵期には周期はそのままでは振幅は増大, 黄体期には振幅は卵胞期と同様であるが4時間の周期で分泌されている⁵⁾。

表2 PCO 及び OHSS の定義

多嚢胞性卵巣症候群(PCO)の定義				
1: 無排卵				
2: GnRH テストにて LH 前値やや高値, 過剰反応, FSH はほぼ正常				
3: clomiphene 無効				
4: 経陰超音波診断にて両側卵巣は多嚢胞性				
卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の定義				
	軽症	中等度	重症	最重症
卵巣腫大	6 ~ 8 cm	8 ~ 12 cm	12 cm 以上	
腹水	-	少量~中等量	多量	非常に多量
胸水	-	-	- ~ +	- ~ +

表3 hMG 律動的皮下投与法の排卵誘発成績(無月経分類別)

		対象症例		排卵		OHSS		妊娠	
		症例	周期	症例	周期	症例	周期	症例	周期
PCO	GnRHa + hMG	9*	41	9* (100%)	27 (65.9%)	1* (11.1%)	3 (7.3%)	2* (22.2%)	2 (4.9%)
	hMG	20*	114	20* (100%)	102 (89.5%)	16* (80.0%)	40 (35.1%)	12* (60.0%)	18 (15.8%)
Am2		19	106	19 (100%)	101 (95.3%)	15 (78.9%)	42 (39.6%)	12 (63.2%)	17 (16.0%)
Am1		26	102	26 (100%)	92 (90.2%)	18 (69.2%)	42 (41.2%)	17 (65.4%)	20 (19.6%)
総計		65	363	65 (100%)	322 (88.7%)	49 (75.4%)	127 (35.0%)	42 (64.6%)	57 (15.7%)

*症例に重複あり

表4 hMG 律動的皮下投与法の排卵誘発成績(薬剤別)

		対象症例		排卵		OHSS		妊娠	
		症例	周期	症例	周期	症例	周期	症例	周期
フェリチノーム		3*	8	3* (100%)	8 (100%)	3 (100%)	5 (62.5%)	0 (0%)	0 (0%)
hMG		64*	285	64* (100%)	263 (92.3%)	46* (71.9%)	109 (38.2%)	39* (60.9%)	51 (17.9%)
日研 hMG		5*	29	5* (100%)	24 (82.8%)	4* (80.0%)	10 (34.5%)	4* (80.0%)	4 (13.8%)
GnRHa + hMG		9*	41	9* (100%)	27 (65.9%)	1 (11.1%)	3 (7.3%)	2* (22.2%)	2 (4.9%)
総計		65	363	65 (100%)	322 (88.7%)	49 (75.4%)	127 (35.0%)	42 (64.6%)	57 (15.7%)

*症例に重複あり

1980年には Leyendecker et al.⁶⁾が, GnRH を90分ごとに律動的に静脈投与し排卵に成功している。その後1984年には Ho Yue et al.⁷⁾は hMG を90分ごとに静脈投与し排卵, 妊娠例を発表, 同年我々も⁸⁾hMG を90分ごとに皮下投与し排卵, 妊娠例を発表し, その後 IVF 症例を含め多くの症例に試みられている^{9)~12)}。我々が皮下投与を行った理由

は, (a) 静脈投与に比べ, 翼状針の脱着が容易で, 入浴等の際に翼状針をはずし, 再び翼状針を自分で刺入可能である, (b) hMG の静脈投与は我が国では認められていない, (c) 刺入部位の感染, 出血の危険がない, などの理由によるが, 投与量は静脈投与法より多くなる。また GnRH の律動的投与は我々も第二度無月経に行い排卵誘発に成功して

表5 ギナドトロピン療法による排卵率の比較(対周期)

hMG 律動的皮下投与法		hMG 連日筋注法	
Friedler(1987) ¹³⁾	85.7%(12/14)	Tyler(1968) ²¹⁾	78.1%(367/470)
Rossmannith(1987) ¹⁴⁾	88.9%(8/9)	Thompson(1970) ²²⁾	64.5%(1,935/3,002)
Polson(1987) ¹⁵⁾	69.7%(23/33)	Spandoni(1974) ²³⁾	72.9%(164/225)
Lanzone(1987) ¹⁶⁾	75.0%(6/8)	Schwarz(1980) ²⁴⁾	96.8%(634/655)
Ho Yuen(1989) ¹⁷⁾	86.9%(93/107)	高橋(1982) ²⁵⁾	61.9%(573/925)
Keloszar(1989) ¹⁸⁾	70.0%(7/10)	倉智(1983) ²⁶⁾	64.5%(3,934/6,096)
Mac Faul(1990) ¹⁹⁾	100%(31/31)	Kathryn(1993) ²⁷⁾	97.3%(108/111)
Steck(1991) ²⁰⁾	71.4%(15/21)	Chan(1993) ²⁸⁾	93.5%(286/306)
今回の報告(2001)	88.7%(322/363)		
全体	86.7%(517/596)	全体	67.9%(8,001/11,790)

>
p<0.001

表6 ギナドトロピン療法による OHSS 発生率の比較(対周期)

hMG 律動的皮下投与法		hMG 連日筋注法	
Friedler(1987) ¹³⁾	21.4%(3/14)	Tyler(1968) ²¹⁾	24.7%(116/470)
Rossmannith(1987) ¹⁴⁾	0%(0/9)	Thompson(1970) ²²⁾	11.1%(334/3,002)
Polson(1987) ¹⁵⁾	0%(0/33)	Spandoni(1974) ²³⁾	17.8%(40/225)※腹水+
Lanzone(1987) ¹⁶⁾	62.5%(5/8)	Schwarz(1980) ²⁴⁾	7.7%(45/587)
Ho Yuen(1989) ¹⁷⁾	3.7%(4/107)	高橋(1982) ²⁵⁾	9.4%(87/925)
Keloszar(1989) ¹⁸⁾	0%(0/10)	倉智(1983) ²⁶⁾	5.3%(322/6,096)
Mac Faul(1990) ¹⁹⁾	3.2%(1/31)	Kathryn(1993) ²⁷⁾	0%(0/111)※重症
今回の報告(2001)	35.0%(127/363)	Chan(1993) ²⁸⁾	45.8%(140/306)
全体	24.3%(140/575)	全体	9.2%(1,084/11,722)

>
p<0.001

いるが、投与日数が20日以上 of 長期間に及ぶ欠点がある。

2. 方法

1) 用いるポンプ及びhMG充填法, ポンプ装着法
hMG を律動的ポンプ(Nipro SP-3IT, 9×6.5×2.3 cm, 重さ150g)によって, 90分ごとに下腹部皮下に翼状針(Nipro SP-N, 27G, 長さ1cm)を用いて投与する。

ポンプは1回投与量50μl, 投与間隔を90分に設定する。hMG は原則として1日当たり150IU(必要に応じて225, 300IU に増量)を注射用生食水0.8ml にて溶解し, 2~3 日分(1.6~2.4ml)を専用の注射器(Nipro SP-N, 容量 3ml)に充填する。薬液の補充は2~3 日ごと(我々は通常, 月曜, 水曜日に各2 日分, 金曜日に3 日分)に行う。ポンプの容量が3 ml のため4 日分以上の充填はできない。しかし卵胞観察のため少なくとも2~3 日ごとの通院が必須であること, ポンプに7 日間以上の薬液を入れたままにしておくと, 体温のためhMG の力価が30%近くに低下することを確認しているため4 日

分以上の充填は必要がない。日常の活動, 軽い運動にはポンプ装着のままでなんら不都合はないが, 入浴その他邪魔になる時はポンプをはずし, 再び自分で装着可能である。

2) hMG 律動的皮下投与方式

① hMG 単独投与法

消退出血後, hMG を律動的に投与を開始する。卵胞が成熟したら hCG 5,000IU を排卵が確認されるまで連日投与する。排卵後は hCG 5,000IU を黄体期中期まで隔日投与し黄体機能を賦活する。卵胞の成熟とは(a) 頸管粘液0.2ml 以上, 羊歯状結晶形成3 度以上, (b) 経陰超音波診断によって最大卵胞の最大径が18mm 以上, (c) 血中 Estradiol 値が卵胞1 個当たり200~300pg/ml 以上, のいずれかの条件を満たした時とした。

② GnRH agonist(GnRHa) + hMG 投与法

主として多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic Ovary Syndrome, PCO)症例に行った。消退出血後 GnRHa(Suprecure®)900μg/日 を連日点鼻投与して内因性 LH, FSH を抑制し, 血中 LH 値が5mIU

表7 症例別, 無月経分類別にみた OHSS 発生頻度(OHSS 発生 / 治療周期数)

症例	PCO		症例	Am1	症例	Am2
	hMG	GnRHa + hMG		hMG		hMG
1	10/25	1/8	1	5/8	1	9/17
2	6/32	0/6	2	6/7	2	7/9
3	6/13	1/6	3	5/6	3	3/12
4	5/8		4	3/5	4	3/4
5	3/3	1/1	5	3/5	5	3/4
6	2/11	0/5	6	3/3	6	3/3
7	2/9	0/3	7	3/3	7	3/3
8	1/6		8	3/3	8	2/8
9	1/5	0/2	9	2/2	9	2/7
10	1/3		10	1/8	10	2/2
11	1/3		11	1/6	11	1/14
12	1/2		12	1/5	12	1/10
13	1/2		13	1/3	13	1/6
14	1/2		14	1/3	14	1/1
15	1/1		15	1/2	15	1/1
16	1/1		16	1/2	16	0/2
17	0/13	0/7	17	1/1	17	0/1
18	0/9		18	1/1	18	0/1
19	0/6	0/3	19	0/5	19	0/1
20	0/1		20	0/4		
43/155 周期 (27.7%)		3/41 周期 (7.3%)	21	0/4		
16/20 例 (80.0%)		3/9 例 (33.3%)	22	0/4		
			23	0/4		
			24	0/4		
			25	0/3		
			26	0/1		
			42/102 周期 (41.2%)		42/106 周期 (39.6%)	
			18/26 例 (69.2%)		15/19 例 (78.9%)	

/ml 以下になったら hMG 単独投与法と同様に hMG 投与を開始する。

1 日当たりの hMG 投与量を 150IU から開始した群と 75IU から投与開始した群 (75IU 投与を 20 日以上行っても排卵しない例は 150IU に増量した) の hMG 総投与量, 及び投与日数は 150IU 投与群 (12 例 20 周期) = 15.7 ± 0.9 日 (以下データは特に明記のない場合 $M \pm SE$ で示した), 75IU 投与群 (6 例 6 周期) = 39.5 ± 4.1 日, ($p < 0.001$), hMG 総投与量は 150IU 投与群 = $2,348 \pm 142$ IU, 75IU 投与群 = $3,900 \pm 544$ IU ($p < 0.001$) で, 共に 150IU 投与群の方が有意に少なかった。

3) 治療対象

治療対象は (a) 卵巣性を除く第二度無月経, (b) clomiphene 無効な第一度無月経, (c) bromocriptine または bromocriptine + clomiphene 無効の高 prolactin 血症とした。

なお, 症例はすべて著者自身が 1984 年から 2000

年 12 月まで, 慶應健康相談センター, 慶應大学産婦人科, 杏林大学産婦人科, 永井産婦人科にて排卵誘発, 経過観察を行った症例である。

4) hMG 連日筋注法との投与期間の差

hMG 律動的皮下投与と連日筋注法の排卵に要する hMG 投与期間の差を検討するため, 同一の 5 症例に hMG 律動的皮下投与と連日筋注法を行い比較したが投与期間は律動的皮下投与 (5 例 6 周期) = 13.5 ± 2.1 日, 連日筋注法 (5 例 5 周期) = 13.2 ± 2.4 日と有意差はなかった。

3. 治療成績

我々が用いた PCO 及び OHSS の定義は表 2 に示す。なお投与薬剤別中の hMG の内訳は Pergonal® (277 周期), Humegon® (27 周期) と 88.2% が Pergonal® であった。

hMG 律動的皮下投与による無月経分類別, 薬剤別の排卵誘発成績を表 3, 4 に示す。

1) 排卵率は, 症例別では無月経分類別, 薬剤別

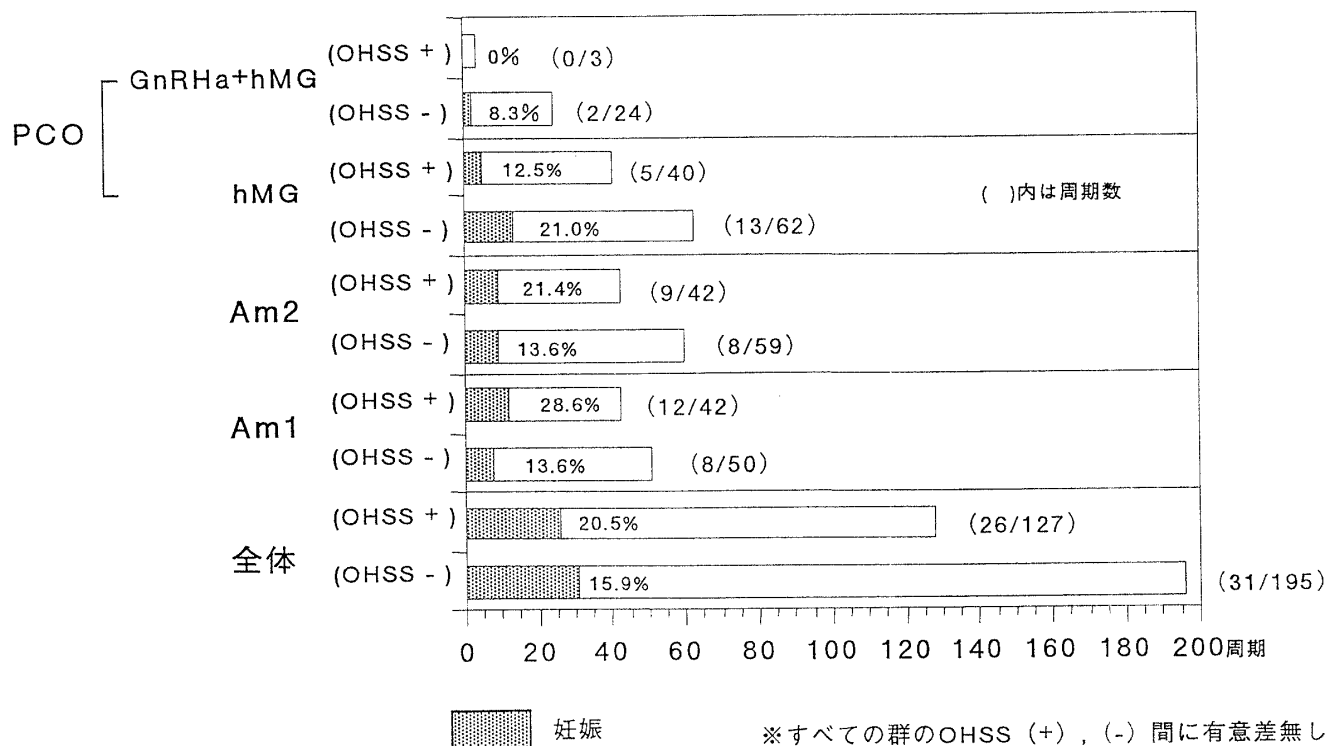


図1 OHSS 発症、非発症周期の妊娠率(無月経分類別)

表8 ギナドトロピン療法による妊娠率の比較(対周期)

hMG 律動的皮下投与法		hMG 連日筋注法	
Friedler(1987) ¹³⁾	14.3%(2/14)	Tyler(1968) ²¹⁾	8.1%(38/470)
Rossmannith(1987) ¹⁴⁾	11.1%(1/9)	Thompson(1970) ²²⁾	11.1%(334/3,002)
Polson(1987) ¹⁵⁾	15.2%(5/33)	Spandoni(1974) ²³⁾	11.6%(26/225)
Lanzone(1987) ¹⁶⁾	37.5%(3/8)	Schwarz(1981) ²⁴⁾	27.8%(182/655)
Ho Yuen(1989) ¹⁷⁾	15.9%(17/107)	高橋(1982) ²⁵⁾	8.2%(76/925)
Keloszar(1989) ¹⁸⁾	20.0%(2/10)	倉智(1983) ²⁶⁾	8.6%(523/6,096)
Mac Faul(1990) ¹⁹⁾	3.2%(1/31)	Kathryn(1993) ²⁷⁾	25.2%(28/111)
今回の報告(2001)	15.7%(57/363)	Chan(1993) ²⁸⁾	19.6%(60/306)
全体	15.3%(88/575)	全体	10.7%(1,267/11,790)

>
p<0.001

表9 ギナドトロピン療法による多胎妊娠発生率の比較(対周期)

hMG 律動的皮下投与法		hMG 連日筋注法	
Friedler(1987) ¹³⁾	0%(0/2)	Tyler(1968) ²¹⁾	13.2%(5/38)
Rossmannith(1987) ¹⁴⁾	0%(0/1)	Gemzell(1969) ²⁹⁾	29.7%(30/101)
Polson(1987) ¹⁵⁾	20.0%(1/5)	Thompson(1970) ²²⁾	17.1%(57/334)
Lanzone(1987) ¹⁶⁾	66.7%(2/3)	Spandoni(1974) ²³⁾	30.8%(8/26)
Ho Yuen(1989) ¹⁷⁾	29.4%(5/17)	Schwarz(1981) ²⁴⁾	22.5%(41/182)
今回の報告(2001)	12.3%(7/57)	高橋(1982) ²⁵⁾	19.7%(15/76)
		倉智(1983) ²⁶⁾	20.5%(93/454)
		Chan(1993) ²⁸⁾	20.0%(12/60)
全体	17.6%(15/85)	全体	20.5%(261/1,271)

← N.S. →

ともに100%と高率であった。周期別排卵率ではPCOに対するGnRHa+hMG法が他より有意($p < 0.001$)に低かった。文献的にみた律動的皮下投与法と連日筋注法の周期別排卵率は表5^{13)~28)}に示すように、律動的皮下投与法が有意に高かった。

2) OHSS

OHSSは65症例中49例(75.4%)、399周期中127周期(35.0%)と高い発生率を示した。従来からOHSSはPCOにおいて発症しやすいといわれてきたが、今回のデータではPCOが他の無月経群よりOHSS発生率が高いとはいえなかった。OHSSの重症度分類別では中等度8例(重症、最重症例は0例)、入院例は11例でいずれも安静、輸液のみで軽快した。

OHSS発生率は無月経分類別、薬剤別にみてもGnRHa+hMG法は有意($p < 0.05 \sim 0.001$)に低かった。文献的にみた律動的皮下投与法と連日筋注法の周期別OHSS発生率は表6に示すように、律動的皮下投与法が有意に高かったが、各報告のOHSSの定義はさまざまで、なかには定義の記載のないもの、重症例あるいは腹水貯留例のみをOHSSとした報告などが含まれ、厳密な比較は困難である。今後OHSS発生率を検討する際には、一定のOHSS定義のもとに議論することが重要である。

OHSS発症、非発症周期において排卵誘発のためのhCG投与日の血中Estradiol値はOHSS発症周期： $3,208 \pm 446 \text{ pg/ml}$ 、非発症周期： $1,436 \pm 196 \text{ pg/ml}$ と発症周期が有意に高値であった。Estradiolが高いことは、多数卵胞の発育を意味しており、卵胞成熟後hCG投与に際しEstradiolが高値の時はOHSSの発生に注意が必要である。

表7は症例、無月経分類別にみたOHSS発症頻度をみたものである。OHSS発症頻度の高い症例と全くOHSSを発症していない症例とが存在した。PCOに対しhMG単独ではOHSSを発症していた症例でもGnRHa+hMG法を行うとOHSSを発症しない症例が多かった。OHSS発症、非発症周期別にみた妊娠率を図1に示す。OHSS発症周期の妊娠率は20%前後で、OHSS発症、非発症周期間の妊娠率に差はなかった。従来からOHSS発症している周期では妊娠している可能性が高いとの印象がもたれていたが、その可能性は非発症周期と同一であった。

3) 妊娠率

妊娠率は症例別で60%以上、周期別で15%以上と高く、GnRHa+hMG法の妊娠率は統計的に有意

差はないが、他の投与法より低かった。文献的にみた律動的皮下投与法と連日筋注法の周期別妊娠率は表8に示すように、律動的皮下投与法が有意に高かった。

多胎妊娠は7例(7/44:15.9%)7周期(7/57:12.3%)で、いずれもPergonal®にて妊娠している。5胎1例(PCO)、3胎1例(PCO)、2胎5例(第一度無月経:3、第二度無月経:2)で、5胎の1例は本人の希望により他医にて2胎に減胎し、2児を得ている。7例中5胎の1例を除き6例はOHSSを発症しているが、いずれも軽症であった。文献的にみた律動的皮下投与法と連日筋注法の周期別多胎妊娠率は表9に示すように、統計学的には有意差はなかったが、絶対値では律動的皮下投与法が低く、とくに今回の我々の報告は12.3%と低かった。

4) 薬剤別にみた成績の比較

薬剤別の治療成績を比較するため、同一症例において各薬剤間の成績を比較した。hMG製剤(Pergonal®9例76周期)とGnRHa+hMG法(9例41周期)間、hMG(5例77周期)と日研hMG®(5例29周期)間、及びhMG(53例26周期)とフェリチノーム®(3例8周期)間には排卵率、妊娠率、OHSS発生率に差はなかった。

4. ゴナドトロピン使用量

無月経分類別にみたゴナドトロピン使用量は、第一度無月経= $2,340 \pm 124 \text{ IU}$, $n=92$ 、第二度無月経= $2,415 \pm 109 \text{ IU}$, $n=101$ 、PCO= $2,162 \pm 89 \text{ IU}$, $n=129$ で、差はなかった。

OHSS発症の有無別にゴナドトロピン使用量をみると第一度無月経:OHSS(+)= $1,943 \pm 159 \text{ IU}$, $n=42$ 、OHSS(-)= $2,681 \pm 173 \text{ IU}$, $n=50$ ($p < 0.01$)、第二度無月経:OHSS(+)= $2,141 \pm 122 \text{ IU}$, $n=42$ 、OHSS(-)= $2,610 \pm 149 \text{ IU}$, $n=59$ ($p < 0.05$)、PCO:OHSS(+)= $2,093 \pm 166 \text{ IU}$, $n=43$ 、OHSS(-)= $2,182 \pm 131 \text{ IU}$, $n=62$ (有意差なし)、とOHSS発症周期の方がゴナドトロピン使用量が少なかった。同様に妊娠の有無別にゴナドトロピン使用量をみると第一度無月経:妊娠(+)= $1,970 \pm 208 \text{ IU}$, $n=20$ 、妊娠(-)= $2,618 \pm 150 \text{ IU}$, $n=82$ ($p < 0.001$)、第二度無月経:妊娠(+)= $2,157 \pm 264 \text{ IU}$, $n=17$ 、妊娠(-)= $2,598 \pm 124 \text{ IU}$, $n=89$ (有意差無し)、PCO:妊娠(+)= $2,250 \pm 278 \text{ IU}$, $n=20$ 、妊娠(-)= $2,400 \pm 107 \text{ IU}$, $n=135$ (有意差なし)、と妊娠周期の方がゴナドトロピン使用量が少ない傾向を示した。

5. ホルモン動態

今回用いたホルモン測定法は、LH、FSHはス

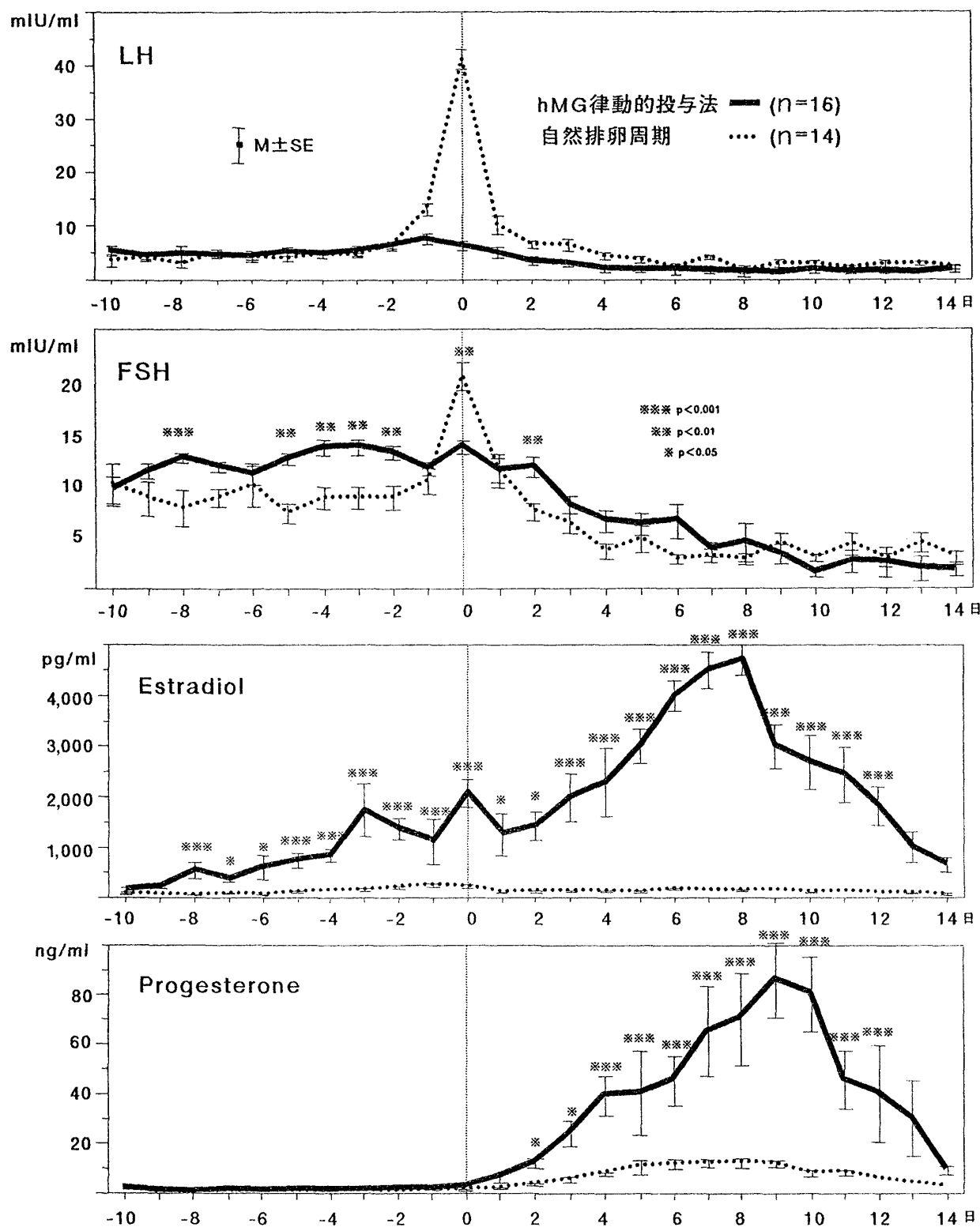


図2 自然排卵周期, hMG 律動的皮下投与排卵周期のホルモン動態の比較(非妊娠周期)

バック SLH, SFSH キット, Estradiol は Estradiol-6-oxime-BSA 抗体を用いた RIA 法, Progesterone は Progesterone-11-succinyl-BSA 抗体, Progesterone 1-3-CMO-BSA 抗体を用いた RIA 法による。

自然排卵周期(n=14)と hMG 律動的皮下投与法

にて排卵した周期(n=16)の非妊娠周期のホルモン動態(LH, FSH, Estradiol, Progesterone)の比較を図2に示した。LH, FSH は律動的皮下投与周期では、排卵日にサージがみられないこと、FSH は排卵前に投与された FSH のため、有意の高値を

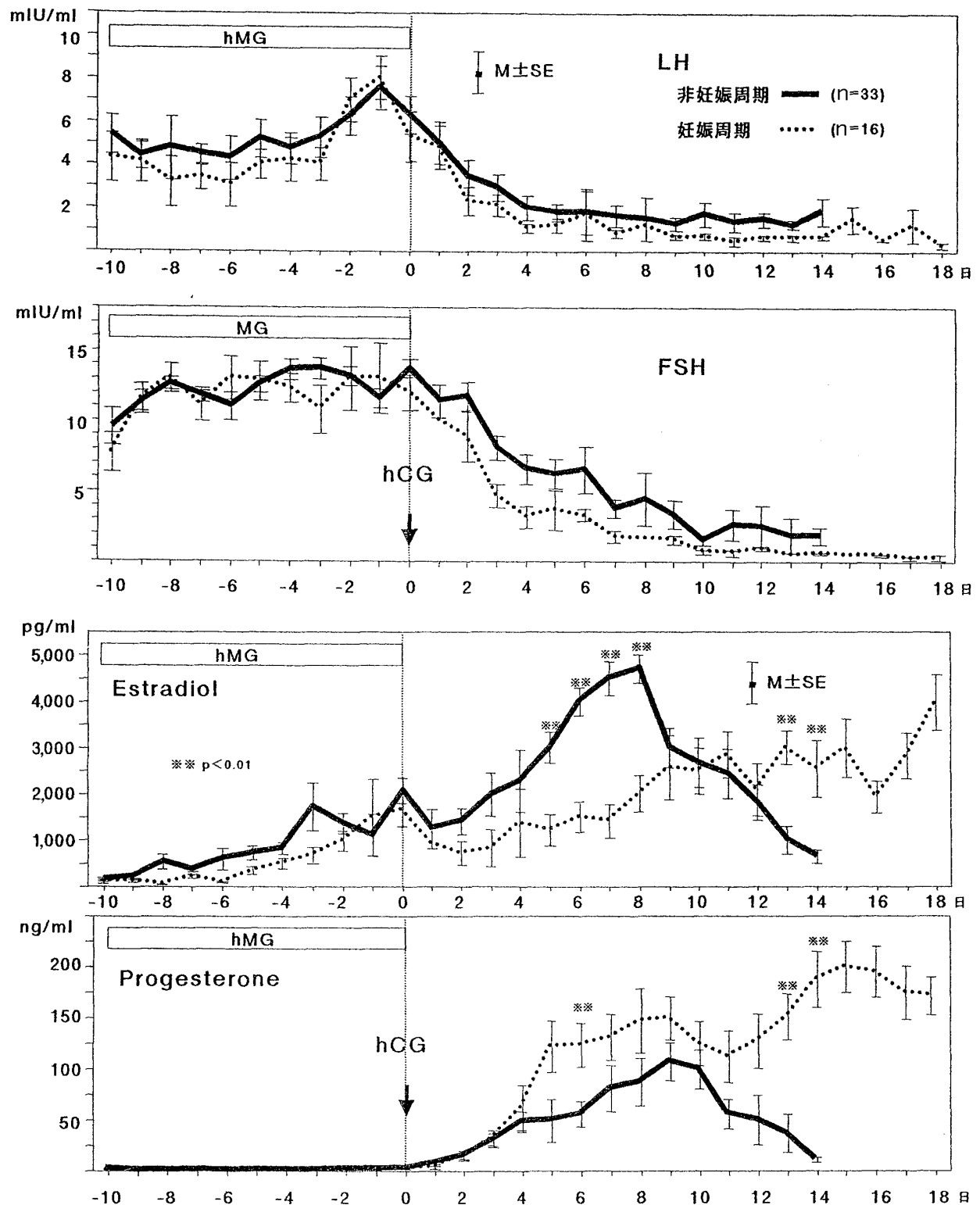


図3 hMG 律動的皮下投与法の妊娠、非妊娠周期のホルモン動態の比較

示す点が自然排卵周期と異なった。Estradiol, Progesterone は hMG 投与後、自然排卵周期より著しい高値を示した。自然排卵周期、律動的皮下投与周期の妊娠周期のホルモン動態も同様の傾向を示した。

律動的皮下投与周期の非妊娠周期と妊娠周期のホルモン動態の比較を図3に示した。LH, FSH は非妊娠周期と妊娠周期に差は認めないが、Estradiol は妊娠周期では、黄体期中期まで非妊娠周期より有意に低く、Progesterone は逆に妊娠周期

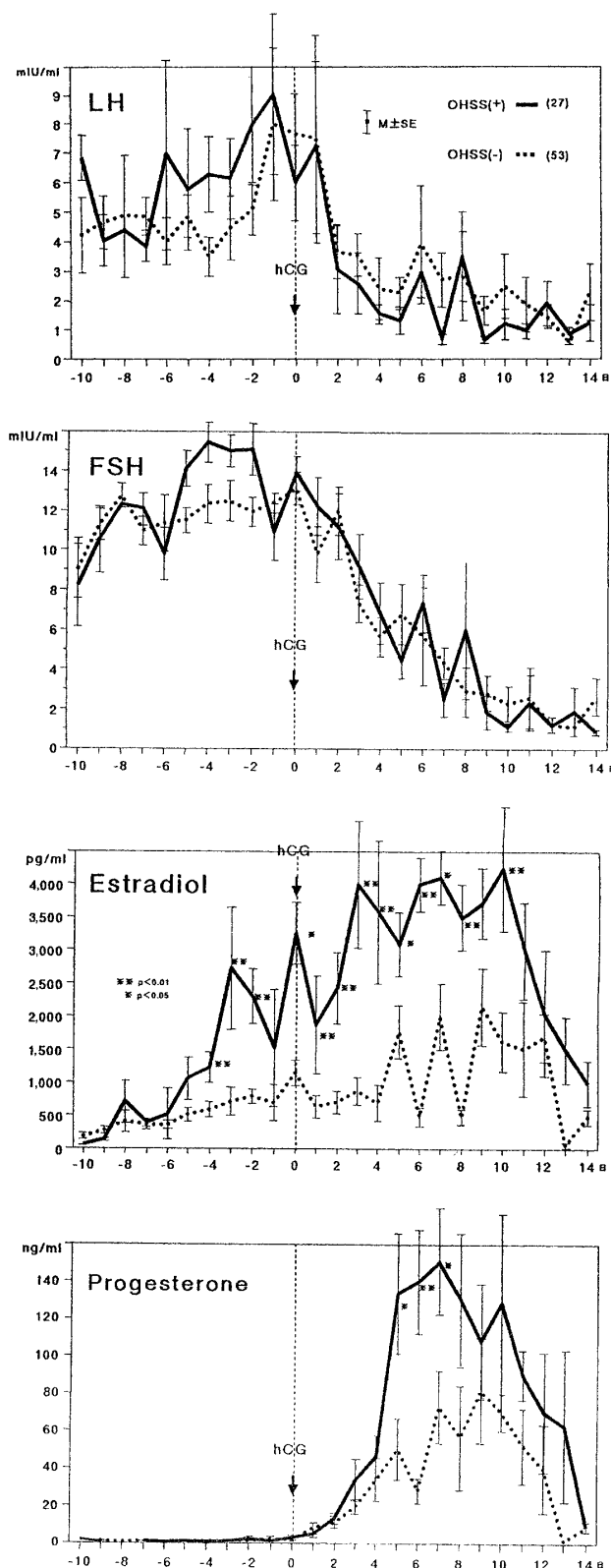


図4 OHSS 発生周期, 非発生周期のホルモン動態の比較

は非妊娠周期より高い傾向を示した。

OHSS 発症周期と非発症周期のホルモン動態の比較を図4に示した。LH, FSHはOHSS 発症と非

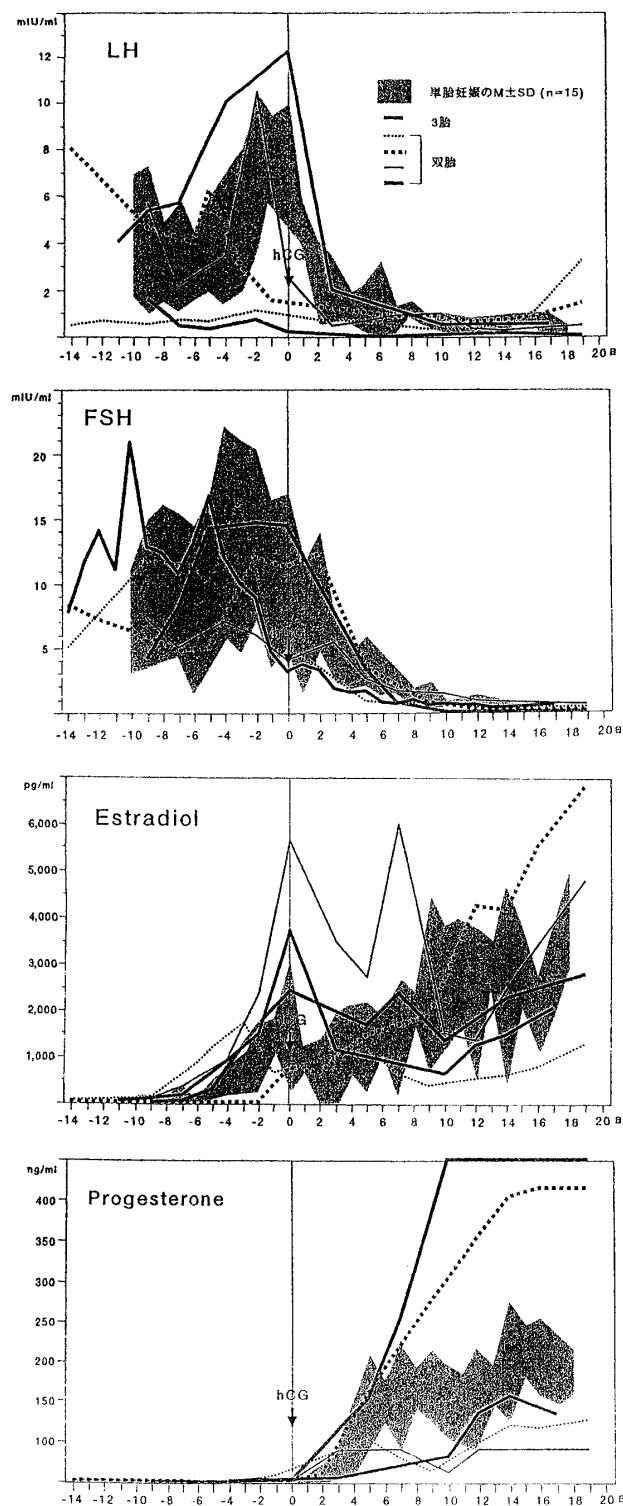


図5 単胎妊娠と多胎妊娠のホルモン動態の比較

発症周期の間には差は認めないが、EstradiolはOHSS 発症周期では全周期にわたって、また Progesteroneは黄体期に有意の高値を示した。

律動的皮下投与による多胎妊娠(3胎1例, 2胎4例)のホルモン動態を単胎妊娠の15例の正常域(M±SD)と比較(図5)したが、胎児の数とホルモ

ン値との間には一定の関係は認めなかった。

6. 卵胞成熟後 hCG 投与することなく排卵した症例

排卵誘発を行った場合、通常は卵胞成熟後 hCG 投与によって排卵が誘発されるが、hMG 律動的皮下投与法では、hCG 投与することなく排卵した症例が認められた。第一度無月経：26例3例(11.5%)、92周期中4周期(4.3%)、第二度無月経：19例中2例(10.5%)、101周期中2周期(2.0%)、PCO：20症例中7症例(35.0%)、129周期中12周期(9.3%)に認められた。PCO にやや多いが有意差はなかった。OHSS は4周期に、妊娠は1周期に認められた。これらの症例のうちホルモン動態を経日的に観察し得た症例では、排卵日に LH サージを認めた。Messinis et al.³⁰⁾、Glasier et al.³¹⁾ は IVF に際して自然排卵を有する婦人に我々と同様に hMG 律動的皮下投与を行い卵胞成熟後 hCG 投与することなく排卵した症例を報告している。恐らく hMG 律動的皮下投与法は、他の排卵誘発法に比べ、より自然に近く律動的にゴナドトロピンが投与されたためこのような現象が生じたと推定された。

7. おわりに

hMG 律動的皮下投与による排卵誘発法は

- 1) clomiphene 無効な各種無排卵症に対して高い排卵率、妊娠率を示す
- 2) 連日筋注法に比し、連日通院の必要がなく、排卵率、妊娠率は高く、多胎発生率は低い
- 3) PCO 症例における GnRHa + hMG 療法は、OHSS の発生頻度を有意に減少させるが、排卵率・妊娠率を低下させる

等のすぐれた点をもつ排卵誘発法である。しかし他のゴナドトロピンを用いた排卵誘発法と共に、高い OHSS 発生率、自然妊娠より高い多胎妊娠発生を示すという大きな欠点を有する。これらの欠点に対し hMG 律動的皮下投与法を含めいくつかの試みが発表されているが、いまだ決定的な方法は存在しない。将来的には数年のうちに発売が予定されている GnRH antagonist, recombinant FSH を応用して、内因性 LH, FSH を抑制後に律動的皮下投与法を用いて recombinant FSH 及び LH を種々の割合で投与することにより、より自然に近く副作用の少ない排卵誘発の可能性が期待される。

1998年4月突然、ゴナドトロピンの自己注射が医療保険上承認された。しかし間歇的注入ポンプを用いたゴナドトロピン注入法による排卵誘発法については一旦認可されが、その実績、副作用な

どについての全国統計がなく、適正な使用法、安全性などについてのデータも不十分との指摘を受け、この排卵誘発法は残念ながら再び非認可となった。その後我々は全国調査データ³²⁾を行うと共に、hMG 律動的皮下投与による排卵誘発法は、今回の報告で十分従来のゴナドトロピン連日筋注法より優れた点を有していることが証明されたと考えている。一日も、早く再び保険収載されることを願って特別講演とする。

謝 辞

本学会にて特別講演の機会を与えられた第53回日本産婦人科学会会長藤本征一郎教授並びに日本産科婦人科学会会員各位、本講演の司会の労をおとり頂いた永田行博教授、長年にわたり不妊症につき御指導頂いた慶應大学飯塚理八名誉教授に厚く御礼申し上げます。

本論文は、2001年5月13日第53回日本産婦人科学会学術講演会(札幌)における特別講演の要旨である。

共同研究者並びに研究協力者

岩下 光利、高橋 康一、神野 正雄、武者 晃永、土屋清志、塩川 滋達、安藤 索、野口 顕一、葉梨 秀樹、小菅 浩章、佐藤 学、勝又木綿子、星合 敏久、菅原新博、尾崎 恒男、酒井 謙、矢崎 智子、田中 逸人、橋本 正広、中里 泉、鈴木 典子、百村 麻衣、桃井満礼、渡辺由紀子、望月 朋子、佐野 裕子、松本 浩範、近藤 憲一、佐原 雅代、嘉治 真彦、室田 恵、増永 郁子

文 献

1. 五十嵐正雄. 生殖内分泌を築いた巨匠達の群像 第3回. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2000; 1: 94—100
2. 五十嵐正雄. 生殖内分泌を築いた巨匠達の群像 第4回. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2000; 2: 199—205
3. 仲野良介. ゴナドトロピン 東京: 医学の世界社 1977; 1—13
4. Carmel PW, Araki S, Ferin M. Pituitary stalk portal blood collection in Rhesus Monkeys: Evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Endocrinology 1976; 99: 243—248
5. Yen SSC, Tsai CC, Naftolin F, Vandenberg G, Ajabor L. Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. J Clin Endocrinol 1971; 34: 671—675
6. Leyendecker G, Struve T, Plotz E. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. Arch Gynecol 1980; 229: 77—90
7. Ho Yuen B, Pride SM, Simo MO. Successful induction of ovulation and conception with pulsatile intravenous administration of human menopausal

- gonadotropin in anovulatory infertile women resistant to clomiphene and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 148 : 508—512
8. 中村幸雄, 田辺清男, 井合澄子, 吉尾敬徳, 服部政博, 簡 邦彦, 飯塚理八. HMG (Pergonal) の律動的皮下投与による排卵誘発. *産婦の世界* 1984 ; 36 : 981—988
 9. Nakamura Y, Yoshimura Y, Tanabe K, Iizuka I. Induction of ovulation with pulsatile subcutaneous administration of human menopausal gonadotropin in anovulatory infertile women. *Fertil Steril* 1986 ; 46 : 46—54
 10. Nakamura Y, Yoshimura Y, Tamaoka U, Ubukata Y, Yoshida K, Yamada H, Iizuka R, Suzuki M. Treatment of polycystic ovarian disease by induction of ovulation with pulsatile subcutaneous administration of human menopausal gonadotropin associated with luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Clin Endocrinol* 1988 ; 29 : 395—402
 11. Jinno M, Katsumata Y, Ubukata Y, Yoshimura Y, Satou M, Nakamura Y. An improvement in the embryo quality and pregnancy rate by the pulsatile administration of human menopausal gonadotropin in patients with previous unsuccessful in vitro fertilization attempts. *Fertil Steril* 1996 ; 65 : 382—386
 12. 中村幸雄, 土屋清志, 田中逸人, 近藤憲一, 松本浩範. hMG 律動的皮下投与法を用いた排卵誘発法. *産婦の実際* 1998 ; 47 : 713—717
 13. Friedler S, Diamant YZ. Ovulation induction with pulsatile human menopausal gonadotropin (hMG) administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987 ; 25 : 303—313
 14. Rossmanith WG, Sterzik K, Wolf AS. Initial experiences with subcutaneous pulsatile human menopausal gonadotropin administration : successful induction of ovulation in patients with polycystic ovarian disease. *Int J Fertil* 1987 ; 32 : 460—466
 15. Polson DW, Mason HD, Saldahna MBY, Franks S. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1987 ; 26 : 205—212
 16. Lanzzone A, Apa R, Fulghesu AM, Caruso A, Conte M, Mancuso S. Induction of ovulation by intermittent intravenous purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1987 ; 48 : 1058—1061
 17. Ho Yuen B, Pride SM, Callgari PB, Leroux AM, Moon YS. Clinical and endocrine response to pulsatile intravenous gonadotropins in refractory anovulation. *Obstet and Gynecol* 1989 ; 74 : 763—768
 18. Koloszar S, Bartfai G, Godo G, Sas M. Ovulation induction with pulsatile administration of human menopausal gonadotropin. *Acta Chirurgica Hungarica* 1989 ; 30 : 237—242
 19. MacFaul PB, Traub AL, Thompson W. Treatment of clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome with pure follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1990 ; 53 : 792—797
 20. Steck T, Wüfel M, Witteler P, Albert P. Kontinuierliche pulsatile subkutane Gonadotropin-stimulation beim polyzystischen Ovarsyndrom : eine therapeutische Alternative. *Geburth u Frauenheilk* 1991 ; 51 : 373—377
 21. Tyler ET. Treatment of anovulation with menotropins. *JAMA* 1968 ; 205 : 16—22
 22. Thompson CR, Hansen LM. Pergonal (menotropins) : a summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil Steril* 1970 ; 21 : 844—853
 23. Spandoni LR, Cox DW, Smith DC. Use of menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ; 120 : 988—993
 24. Schwarz M, Jewelewicz R, Dyrenfurth I, Tpopper P, Vande Wiele R. The use of human menopausal and chorionic gonadotropins for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 138 : 801—807
 25. 高橋茂雄. HMG—HCG 療法による臨床成績とその内分泌動態. *日不妊学会誌* 1982 ; 27 : 13—25
 26. 倉智敬一, 他38名. HMG (Humegon)—HCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰(5年間累計)—全国集計による2166例6096周期の成績—.*産と婦* 1983 ; 50 : 274—281
 27. Kathryn AM, Janet EH, Judith MA, William FC. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 125—129
 28. Chan YF, So WWK, Ho PC, Tang GWK. The value of transabdominal pelvic ultrasonography in monitoring of ovulation induction with gonadotropins. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1993 ; 19 : 153—158
 29. Gemzell C. Treatment of female and male sterility with human gonadotropins. *Acta Obst et Gynec Scandinav* 1969 ; XLVIII : suppl. 117—31
 30. Messinis IE, Templeton A, Baird DT. Endogenous luteinizing hormone surge during superovulation induction with sequential use of clomiphene citrate and pulsatile human menopausal gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61 : 1075—1080
 31. Glasier A, Hillier S, Thatcher SS, Baird DT, Wickings EJ. Superovulation with exogenous gonadotropin does not inhibit the luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1988 ; 49 : 81—90
 32. 平成9年度～10年度生殖・内分泌委員会報告. 我が国における間歇的性腺刺激ホルモン製剤注入による排卵誘発, 体外受精時の卵胞刺激の調査報告書. *日産婦誌* 1999 ; 51 : 1010—1017

Abstract

Ovulation was induced by pulsatile subcutaneous administration of hMG (150~300 IU of FSH per day) at 90 minutes intervals without administration of GnRH agonist (hMG method) in anovulatory women with polycystic ovary syndrome (PCO, 114 cycles of 20 women), degree I of amenorrhea which was diagnosed when withdrawal bleeding was induced by an injection of 25 mg progesterone (102 cycles of 26 women), and degree II of amenorrhea which was diagnosed when withdrawal bleeding was induced by an injection of 5mg estrogen and 50 mg progesterone but not by an injection of 25 mg progesterone alone (106 cycles of 19 women). In women with PCO, successful ovulation was induced in 102 cycles of 20 women, pregnancy was achieved in 18 cycles of 12 women, and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) occurred in 40 cycles of 16 women. In women with degree I of amenorrhea, successful ovulation, pregnancy and OHSS occurred in 92 cycles of 26 women, 20 cycles of 17 women, and 42 cycles of 18 women, respectively. In women with degree II of amenorrhea, successful ovulation, pregnancy and OHSS happened in 101 cycles of 19 women, 17 cycles of 12 women, and 42 cycles of 15 women, respectively. In 41 cycles of 9 women with PCO, ovulation was induced by pulsatile administration of hMG under pituitary desensitization with nasal administration of GnRH agonist (GnRH agonist + hMG method). Ovulation, pregnancy, and OHSS occurred in 27 cycles of 9 women, 2 cycles of 2 women, and 3 cycles of 1 women, respectively. In total, multiple pregnancy happened in 7 cycles of 7 women, consisting of one quintuplet, one triplet, and 5 twin pregnancies. The induction of ovulation by pulsatile subcutaneous administration of hMG has excellent characteristics as follows : 1) the high rates of successful ovulation and pregnancy for various types of anovulation being refractory to therapy by clomiphene citrate, 2) a low incidence of multiple pregnancy, 3) unnecessary of daily visit to outpatient clinic, in contrast to conventional daily intramuscular administration of hMG, and 4) significant decreases in an incidence of OHSS as well as the rates of ovulation and pregnancy by the GnRH agonist + hMG method. Although occurrence of OHSS and a higher incidence of multiple pregnancy than natural conception cannot be prevented completely by pulsatile administration of hMG and other recent attempts, the severity and incidence of these complications are decreased, compared with conventional intramuscular administration of hMG. In near future, the induction of ovulation without complications almost similar to natural ovulation will be expected by pulsatile subcutaneous administration of recombinant FSH and LH at various ratios under suppression of endogenous FSH and LH by GnRH antagonist.
