

## II. クリニカルカンファランス—これだけは知っておきたい—

# 1. 不妊治療の最前線—多胎妊娠を予防するために 2) 病態からみた排卵誘発法の選択

日本赤十字社医療センター  
第二産科副部長  
安藤 一道

座長：熊本大学教授  
岡村 均

### はじめに

生殖医療の発達により、本邦の多胎出産率は1980年代後半より増加傾向を示し、周産期医療に重大な影を投げかけている。不妊治療に携わるものは排卵誘発剤の使用に際して患者の病態を十分把握し適切な排卵誘発法を選択し、妊娠率の向上と同時に多胎妊娠の予防に努めることが強く求められている。本稿ではヒト単一卵胞発育機序を概説後、多胎妊娠を予防するための排卵誘発法の選択基準および単一卵胞発育を目指したゴナドトロピン製剤の投与法について述べる。

### ヒト卵胞発育過程

ヒト卵胞の発育過程は原始卵胞(primordial follicle)、一次卵胞(primary follicle)、二次卵胞(secondary follicle)、前胞状卵胞(preantral follicle)、初期胞状卵胞(early antral follicle)および胞状卵胞(antral follicle)に分類される<sup>1)</sup>。原始卵胞は直径30~60 $\mu$ mで卵子とそれを取り巻く1層の扁平な上皮様細胞(前顆粒膜細胞)からなり、その形成は妊娠16週以降の胎生期に始まり分娩後6カ月までに終了する。一次卵胞は直径60 $\mu$ m以上で卵子とそれを取り巻く1層の立方化した顆粒膜細胞からなり、顆粒膜細胞からムコ多糖類が分泌され透明帯が形成される。二次卵胞は直径120 $\mu$ m以下で卵子とそれを取り巻く数層(2~3層)の顆粒膜細胞(600細胞以下)からなり莢膜細胞が出現する。原始卵胞から二次卵胞への発育は妊娠5~6カ月頃に始まり閉経まで持続するが、1個の原始卵胞から二次卵胞の発育までどのくらいの期間が必要か、またその発育機序はいまだ十分解明されていない。

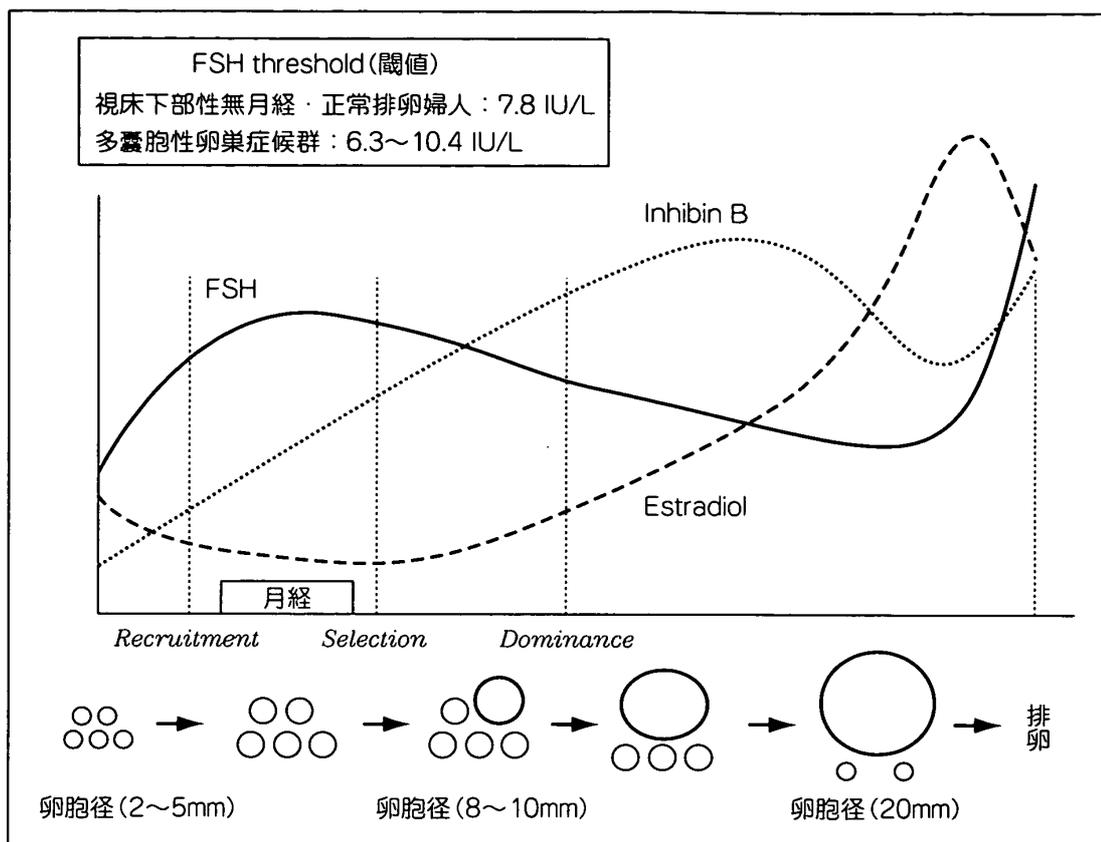
卵胞発育過程はゴナドトロピン依存性発育とゴナドトロピン非依存性発育に大別され、直径が0.12~0.2mmで二次卵胞以上に顆粒膜細胞数を有し卵胞腔を認めない前胞状卵胞から直径2mm以下で卵胞腔を有する胞状卵胞までは月経周期に伴う周期的ゴナドトロピンの変動に反応せずゴナドトロピン非依存性で、前胞状卵胞から直径2~5mmの胞状卵

Choice of Ovulation Induction Treatment Considering the Pathophysiology of Anovulation

Kazumichi ANDOH

Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo

Key words : Ovulation induction · Gonadotropin · Low-dose step-up protocol · Step-down protocol



(図1) ヒト単一卵胞発育機序

胞になるまでに約70日を要する。なおこの時期の卵胞もゴナドトロピンには反応する。一方直径2~5mm以上の胞状卵胞は周期的ゴナドトロピンの変動に反応して発育し、約14日間で単一排卵する。

最近我々は幼弱マウスの卵胞培養システムを用い、タイプ4卵胞(2層の顆粒膜細胞層を有し顆粒膜細胞数が60~100細胞の卵胞)が卵胞刺激ホルモン(FSH)には反応しないが、黄体化ホルモン(LH)、卵巣性・副腎性アンドロゲン、成長ホルモン(GH)、アクチビンAなどに反応し、更にFSHと同時に添加培養すると卵胞発育が更に促進されることを明らかにした。このことからヒト卵胞発育過程においても二次卵胞からゴナドトロピンに対する反応性が獲得されるものと推測される。

### ヒト単一卵胞発育機序(図1)

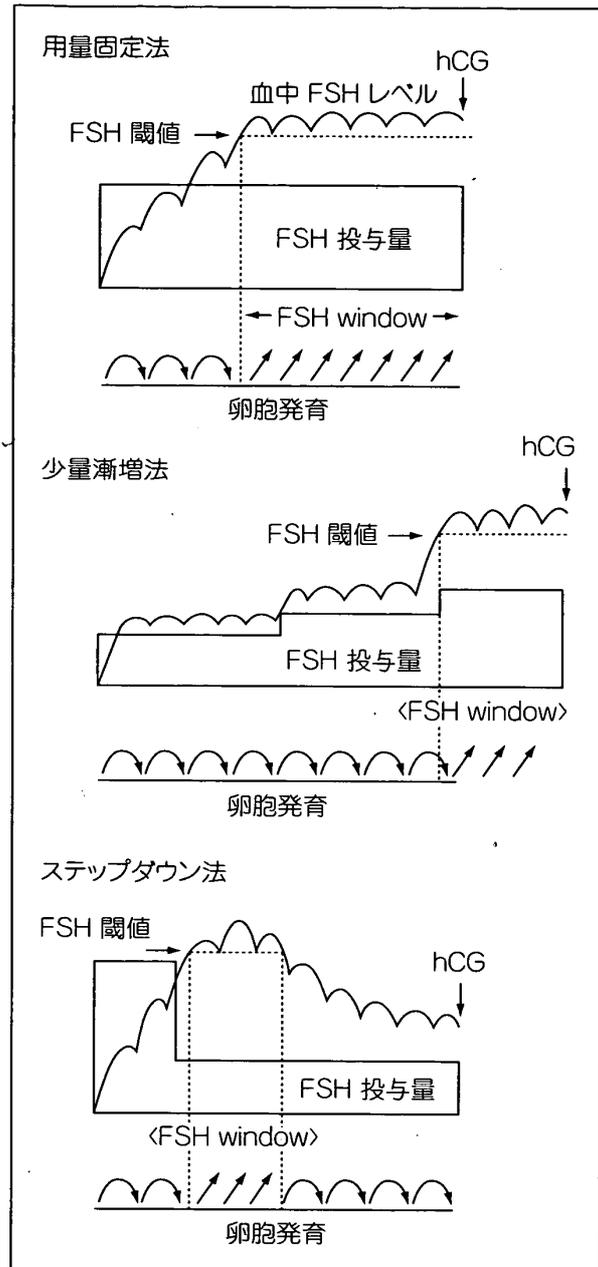
正常月経周期において、卵胞の発育は月経開始日の約2日前より始まる。すなわち黄体の退縮によりプロゲステロン(P)・エストラジオール(E2)・インヒビンAの分泌低下が起こり、これらが合同して黄体期後期~卵胞期初期に血中FSH値の上昇とLHパルス頻度の増加をもたらす。血中FSHの上昇により直径2~5mmの卵胞群が発育を開始し(卵胞群の発育; recruitment)、さらに最もFSHに対する感受性のある卵胞が8~10mmに達する頃には卵胞群間に大きさの偏りが発生し主席卵胞が出現する(主席卵胞の選別; selection)。卵胞期初期の血中FSHのピーク時期と主席卵胞の出現時期には時間的ズレがあり、卵胞期初期に高値を示す血中FSH値は卵胞群発育時期には卵胞群から分泌され

るインヒピンBにより、また主席卵胞出現時期以降は主席卵胞から分泌されるE2とインヒピンAのnegative feedbackにより抑制され、卵胞期中期～後期には血中FSHは減少する。この結果、主席卵胞のみが発育しその他の卵胞群は閉鎖卵胞に陥る(主席卵胞の発育; dominance)。この際主席卵胞がFSHに対する感受性を増加させ、また次席以下の卵胞群が閉鎖卵胞に至る機序として、性ステロイドホルモン(E2・アンドロゲン)やインスリン様増殖因子(Insulin-like growth factor; IGF)系、腫瘍化増殖因子(Transforming growth factor; TGF)- $\beta$ スーパーファミリー(インヒピン・アクチピン)などさまざまな卵巣内局所因子による傍分泌・自分泌調節が関与する。また主席卵胞から次席以下の卵胞群に対して抑制因子の作用も示唆されている。

このようにヒト単一卵胞発育はゴナドトロピンを中心とする内分泌調節と各種の卵巣内局所因子による傍分泌・自分泌調節により引き起される。

### 排卵誘発法の選択基準

排卵障害は血中プロラクチン(PRL)・LH・FSH値より高PRL血症性、低ゴナドトロピン(G)血症性、正G血症性、および高G血症性排卵障害に分類され、高PRL血症性にはドーパミン作動薬(プロモクリプチン・テルグリド)、低G血症性(視床下部性第二度無月経)にはゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)パルス療法、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)を含む正G血症性には抗エストロゲン療法(クエン酸クロミフェン・シクロフェニール)が第一選択の排卵誘発法で、これらの排卵誘発法では多胎妊娠の発生頻度は少ない。これに対して下垂体性性腺刺激ホルモン(hMG)製剤を用いたG療法は、おもに抗エストロゲン療法抵抗性のPCOSを含む正G血症性排卵障害に対する第二選択の治療法に位置づけられるが、hMG製剤に対する卵巣の反応性は病態および個人により大きく異なり、時に多発卵胞発育・排卵が誘発され多胎妊娠の発生頻度が高くなる。したがって排卵障害に対しては第一選択の排卵誘発法を実施し、無効の場合にG療法を



(図2) 用量固定法、少量漸増法、ステップダウン法とFSH閾値との関係  
(Fauser BC, et al.: Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1993; 7: 309-330)

選択すべきである。

ゴナドトロピン製剤には LH を等量または相当量含有する hMG 製剤から LH をほとんど含まない hMG 製剤や FSH 製剤があり、第二度無月経の場合には LH を含む hMG 製剤を、内因性 LH 分泌の高い PCOS では LH 含有量の少ない FSH 製剤を用いる。

### 単一卵胞発育を目的としたゴナドトロピン製剤の投与方法

ゴナドトロピン製剤の投与方法には投与量を一定にした用量固定法、初期投与量を多くしその後減量する漸減法(ステップダウン法)、および少量を投与し卵巣の反応をみて増量してゆく漸増法(少量漸増法)に大別される(図2)。ヒト卵胞発育においては、黄体期後期～卵胞期初期に血中 FSH 値が増加し最も FSH に対する感受性がある卵胞が発育を開始する FSH 濃度(FSH 閾値)を上回ることが単一卵胞発育には重要で、少量漸増法は卵胞発育が開始する FSH 濃度を維持することにより単一卵胞発育を目的とした投与方法で、特に多発卵胞発育を起こしやすい PCOS に対し現時点では第一選択の投与方法である。実際の投与方法は、FSH 製剤75単位(IU)/日を14日間投与し卵胞発育が認められない場合には7日ごとに37.5IU/日ずつ増量し、卵胞径が16～18mm に達した時点で胎盤性性腺刺激ホルモン(hCG)5,000～10,000IU を投与する。本療法の PCOS に対する周期あたりの妊娠率、単一卵胞発育周期率、多胎妊娠率は各々20%、69%、5.7%と報告されている<sup>2)</sup>。

これに対してヒト単一卵胞発育時の血中 FSH 値の変動をみると、ステップダウン法が最も生理的に近い投与方法であると考えられる。単一卵胞発育が起こるためには血中 FSH の上昇と同時に上昇している期間(「FSH window」<sup>3)</sup>)が重要で、この期間が長引くと多発卵胞発育が引き起こされる。水沼ら<sup>4)</sup>は初期投与量3アンプル(A)(225IU)を2日間投与しその後1A(75IU)に減量する方法を提唱したが、「FSH window」が広く多胎妊娠の予防には限界があった。その後 van Santbrink and Fauser<sup>5)</sup>は2A(150IU)を投与し卵胞発育が認められたら1.5A(112.5IU)・1A(75IU)に減量する方法、最近では Balasch et al.<sup>6)</sup>が4A(300IU)を投与後3日間休薬しその後75IU に減量する方法を実施し少量漸増法より

(表1) PCOS に対する少量漸増法と漸減法の比較検討(Balasch J, et al. : Hum Reprod 2001 ; 16 : 652—656)

	少量漸増法	Step-down 法	p-value
治療周期数	26	26	
R-FSH 製剤			
投与量(Ampules)	16.1 ± 1.8	18.3 ± 1.3	0.09
投与量(IU)	1,185 ± 139	1,326 ± 107	0.1
投与期間(日)	15.1 ± 1.2	15.7 ± 0.9	NS
Threshold dose	84.6 ± 5.5	81.7 ± 5.2	NS
hCG 切替日 :			
発育卵胞数(>10mm)	3.6 ± 0.9	1.7 ± 0.2	< 0.01
発育卵胞数(>14mm)	2.5 ± 0.5	1.5 ± 0.16	< 0.05
発育卵胞数(>17mm)	1.5 ± 0.2	1.08 ± 0.2	< 0.05
血中 E2 値(pg/ml)	421 ± 61	326 ± 28	NS
過剰反応による hCG 投与中止 6(23%)		0	

成熟卵胞(>14mm)数が4個以上の時はhCG投与中止 Mean ± SD, NS : not significant.

発育卵胞数が低いと報告している(表1)。このようにステップダウン法は「FSH window」を狭めるために更なる検討が必要であるが、今後少量漸増法を凌駕する可能性のある投与方法であると思われる。なお、少量漸増法やステップダウン法を実施しても15mmを越える卵胞が3個以上、あるいは14mm以上の卵胞数が5個以上の時には多胎妊娠予防のためにhCG切り替えを中止する<sup>7)</sup>。

## おわりに

排卵障害例に対する排卵誘発に際しては病態を十分考慮して排卵誘発法を選択し、G療法を実施する場合は単一卵胞発育を目指した投与方法を実施することが多胎妊娠の予防につながるものと考ええる。

### 《参考文献》

1. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates : facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996 ; 17 : 121—155
2. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome : rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999 ; 5 : 493—499
3. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993 ; 7 : 309—330
4. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi M. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991 ; 55 : 1195—1196
5. van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility : prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3597—3602
6. Balasch J, Fabregues F, Creus M, Puerto B, Penarrubia J, Vanrell JA. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome : prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 652—656
7. 安藤一道, 水沼英樹. ゴナドトロピン療法. 武谷雄二編 新女性医学大系13 排卵障害 東京 : 中山書店, 2000 ; 210—231