Japan Society of Obstetrics and Gynecology

研修医のための必修知識

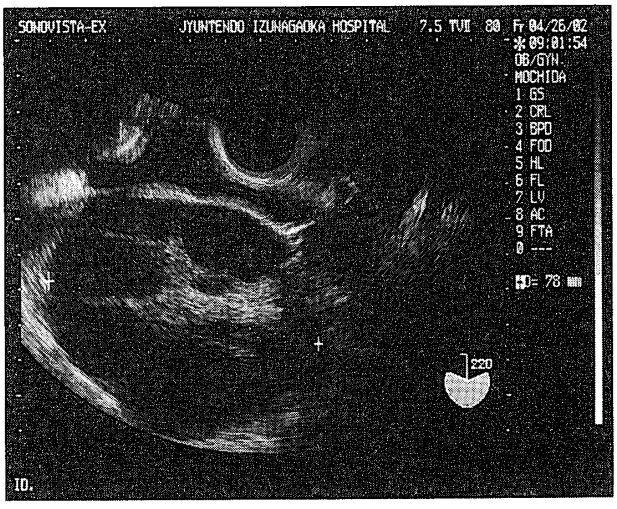
(5)卵巣過剰刺激症候群

卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)は多くは排卵誘発でhMG製剤を使用した場合に発症するが,時にクロミフェンでも起こることがあり,またまれであるがGnRH製剤でも発症が報告されている.いずれの場合でも外因性あるいは内因性の大量のゴナドトロピンにより卵巣が刺激されたために起こるもので,重症例では死亡例もあるため,これらの薬剤を使用するにあたっては,OHSSの危険を十分に理解し,さらに発症した場合の対処法を知っていなければならない.

1) OHSSの病態

OHSSは卵巣の腫大および血管透過性の亢進による腹水の貯留が二大症状である.原因は大量のゴナドトロピンによる刺激によるものである.OHSSを起こし腫大した卵巣のエコー像を図18に示したが,あたかも卵胞が巨大化したようにみえる多数の嚢胞が認められる.特別な刺激を行わない生理的な排卵周期の場合,ほとんどが単一の卵胞が排卵する.いくつかの卵胞が発育を開始しても,結局排卵に至るのは一つで,他の卵胞は閉鎖卵胞となる.この単一排卵のメカニズムはまだよくわかっていないが,発育してきた卵胞から分泌されるインヒビンなどにより,ゴナドトロピンの分泌が微妙に調節されているためと推測される.hMG投与周期などではそのような微妙な調節は不可能で,結果として多数の卵胞が発育してくる.

卵巣の腫大のみであれば,OHSSはさほど大きな問題とはならないが,腹水の貯留やそれに伴う血液濃縮などが起こると治療が必要となることが多い.このような現象が起こるのは血管の透過性が亢進するためだと理解されている.この血管透過性の亢進は主として卵巣近くの血管に発生する.クロミフェンやhMG製剤自身にはこのような血管透過性の亢進作用はなく,原因は過剰に刺激された卵巣で産生された物質によることが推測されている.大量のhMGを投与しても卵巣が反応しないような患者,すなわちpoor responderではOHSSは発症しないからである.卵巣で産生されOHSSの原因となる物質としてエストロゲン,プロゲステロン,アンドロゲン,ヒスタミン,プロスタグランディンなどが候補にあげられたが,これらのどれを大量に投与してもOHSSに似た病態は発生せず,原因としては否定的である.現在,レニン-アンギオテンシン,インターロイキン6, Vascular Endotherial Growth Factor(VEGF)などが候補としてあげられている.しかしいずれの物質でも,卵巣周囲の血管のみが透過性を亢進することは説明不可能で,OHSS発生には卵巣局所での変化が重要な鍵であることが推測される.体外受精では通常の排卵誘発に比べOHSSは増加しない.また排卵誘発のみで採卵を行わなかった周期にOHSSを起こした患者でも,採卵した場合はOHSSにならないことが多いといわれている.これは採卵のため多数の卵胞を穿刺して卵胞液を吸引することが原



(図18) hMGにて腫大した卵巣

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

因であろうといわれている.

おそらく通常の排卵周期でも卵胞周囲では程度は低くとも血管透過性は亢進していると予想され，多少の腹水は産生されているものと思われるが，OHSSはそれが桁違いに大きい場合と考えればよい．癒着が強い患者で偽嚢腫が発生することがあるが，これはやはり卵巣から産生される腹水が原因であり，正常の卵巣周期でもかなりの量の腹水が産生されていることは明らかである.

OHSSの発生が有意に高いのは多嚢胞性卵巣症候群(PCO)の患者であることは周知の事実であり，PCOの病態とOHSS発症のメカニズムには共通点があることが予想されるが，詳しいことはまだ不明である．また妊娠が成立していない場合はOHSSは月経開始ころから自然に軽快していくが，妊娠が成立した場合はhCGの刺激によりさらに重症化することが多い.

2）OHSSの頻度

OHSSの頻度にはさまざまな報告があるが，それらをまとめてみると，軽症のものは8から23%，中等症のものは0.005から7%，重症のものは0.008から10%となる[1]．大部分の報告で重症例は2%以下となっている.

またOHSSの頻度については，妊娠例で頻度が高いこと，OHSSを起こした例では妊娠率が高いことが報告されている．さらに多胎妊娠でその率が高いこと，OHSSの既往歴のある患者は再び起こす率が高いこと，hMG療法に比べクロミフェンでは率が低いことなどが確認されている.

OHSSの頻度は人種差があり，欧米人では日本人などの黄色人種より頻度が高いとされている．例えば日本人ではクロミフェンによるOHSSは極めて少ないが，欧米では2%程度の率が報告されている.

3）OHSSの症状と分類

OHSSについては1967年にRabou et al.[2]がその症状と分類を発表して以来，軽症，中等症，重症の三つに分類することが慣習的に続いている．1978年に発表されたSchenkerとWeinsteinの分類[3]はOHSSの程度をグレード1からグレード6までに分類し，グレード1と2を軽症，3と4を中等症，5と6を重症とする分類で，その後に発表されたものはこの分類にいくつかの改変を加えたものがほとんどである．Schenker and Weinsteinの分類はそのような意味で重要なものであるが，症状の他に血中のエストロゲンやプレグナンジオールの排出量なども診断の要素に加えており，次第に実情にあわなくなってきたため，超音波による所見を加味した新しい分類が数多く発表されてきている.

表23にGolan et al.の分類を改変したものを示したが，臨床の現場では極めて扱いやすい分類である．すなわち超音波で腹水が認められればグレード3として中等症にする．また腹水による臨床症状があるか胸水あるいは呼吸困難が出れ

(表23) OHSSの重症度分類

(Golan et al.の分類を改変)

軽症
グレード1 腹部膨満および不快感
グレード2 嘔気，嘔吐あるいは下痢が加わる 卵巣は5ないし12cmに腫大
中等症
グレード3 超音波で腹水が確認できる
重症
グレード4 触診で腹水が確認できる．あるいは胸水の貯留．
グレード5 血液濃縮，凝固能異常および循環血液量の減少． 腎血流の減少と機能低下．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

（表24） OHSSの自覚症状（文献4より）

	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%)**

**：$p < 0.01$

ばグレード4，また凝固系など血液の性状に変化が出ればグレード5でそれぞれ重症に分類される．治療については，軽症では経過観察でよいであろうし，中等症では腹水の量によっては入院も必要であろうし，重症ではもちろん積極的な治療が必要になる．

それではOHSSでは実際にどのような症状あるいは検査の異常がどのような頻度で発生するのか，日本産科婦人科学会(日産婦)の生殖・内分泌委員会が1999年にまとめた報告がある[4]．表24に自覚症状とその出現頻度を示したが，入院を要した場合では腹部膨満感が96％とほぼ全例に認められるほか，悪心/嘔吐，下痢，呼吸障害などとなっている．また自・他覚所見の程度と入院頻度をまとめたものが表25である．これによると，入院かどうかの判断では，自覚所見ももちろん重要であるが，検査所見でのヘマトクリットの上昇，白血球の増加，総蛋白やアルブミンの減少なども重要な指標になっているようである．特にヘマトクリット45％以上，白血球15,000以上，総蛋白6g以下，アルブミン3.5g以下を示す症例では同時に大量の腹水が認められる例が多く，入院治療を要する頻度が高いとされている．

この日産婦の調査のような前方視的なものでは出てきにくいが，OHSSで最も重大な合併症は脳梗塞と腫大した卵巣の茎捻転である．脳梗塞はOHSSに伴う血液濃縮が原因であり，死亡例もあるので超音波で腹水を認める場合は血算を行い，ヘマトクリットが上昇してきたら注意を要する．また不妊患者にhMG製剤を初めて投与する場合は特に注意が必要である．また卵巣の茎捻転では卵巣の切除が必要になる場合もあり，医原性の疾患で不妊患者の卵巣を切除するという極めて残念な結果となってしまう．

4）OHSSの治療

OHSSの治療にあたっては，その病態が血管透過性の亢進による血管内の脱水と，腹水や胸水のようなサードスペースへの水分の貯留にあることを理解しておくことがまず必要である．さらにOHSSの治療では現在の症状や検査所見が重要であることはいうまでもないが，今後の経過を予想することも大きな意味をもつ．例えば以前の治療周期でOHSSを発症したかどうか，またその程度はどうであったかなどは治療を考えるうえで非常に参考になる．またhCG投与からどの程度の日数で発症したのか，また妊娠が成立しているのかそうでないのかなども今後の経過を考えるうえで考慮すべき事項である．もちろんOHSSがさらに重症化すると予想される場合は早期から治療を開始するべきであるし，現在の症状がピークであろうと考えられる場合では経過をみていくだけでよいこともある．

①軽症の場合

軽度の腹満感，卵巣の腫大，少量の腹水程度の場合は外来での治療が可能である．安静をとらせ，数日ごとに外来で経過を観察していく．このとき水分摂取を制限する考えもあるが，渇きを我慢させてまで制限することはない．脱水になり血液濃縮におちいることをまず避けなければならないので，水分は普通に摂取させ，場合によっては外来受診時に輸

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

（表25） OHSSでの自・他覚所見の程度と入院頻度（文献4より，一部改変）

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（ 0.0%）
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（ 12.1%）
＞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%）

液をしてもよい．腹満の亢進や尿量の減少などに注意するように患者に説明しておく．

②中等症の場合

かなりの腹水が認められる場合は入院治療が安全である．入院したら安静を保たせ，尿量，ヘマトクリット，白血球，血清アルブミンなどを検査していく．入院の場合でも飲水制限は必要ないが，摂取量は記録しておくと参考になる．治療ではまず適当な尿量が保てるように輸液を開始する．飲水量と輸液を合わせた水分摂取量にみあうだけの尿量が確保できない場合は，利尿剤を投与する．利尿剤はフロセミド（ラシックス®）でよい．血清アルブミンが低下し尿量の確保が難しい場合はアルブミンを補っていく．フロセミドの効果

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

が十分でない場合は少量のドパミンを用いると有効なことがある．治療が長引く場合は電解質が異常にならないように注意する必要がある．

③重症の場合

重症化した場合は中等症の治療をさらに強力に行う．すなわち輸液，アルブミン補充，利尿剤の投与である．しかし重症例ではさらに症状により追加治療を要することも多い．腹水が大量になり自覚症状が強度の場合は腹腔穿刺し腹水を除去する必要があるが，この場合アルブミンを大量に補う必要があるので，繰り返して穿刺が必要な場合は腹水の再灌流法が有効である．また治療を行ってもヘマトクリットが上昇する場合，血栓や脳梗塞の危険があるのでヘパリンを投与しそれらの予防を考慮する．

保存的な治療がどうしても有効でない場合や患者が治療に耐えられない場合に妊娠の中絶あるいは腫大した卵巣の摘出を行ったという報告はあるが，治療としては例外的と考えてよいであろう．

4）OHSSの予防

妊娠を目的とした排卵誘発で，全くOHSSが発症しないようにすることは現在では不可能である．このOHSSの予防は多胎妊娠を予防することともかなり共通点がある問題である．最も簡単なのは，hMG投与中に期待以上の数の卵胞が発育した場合に以降のhMGあるいはhCGの投与をキャンセルする方法で，特に重症のOHSSの既往のある患者ではよく採用される方法である．しかし当然ながら妊娠率が減少するため患者を説得するのが問題である．また，hMGの投与をスタートは多く，卵胞の発育にあわせ漸減する方法は多胎を減少させる方法として発表されたが，当然OHSS予防にも効果があることが期待される．またhMGに代わり，LHRHの持続皮下注が単一排卵を期待できることが報告されているが，保険適応でないことが問題である．体外受精で卵胞穿刺を行うとOHSSが減少することから，hMG投与で多数の卵胞が発育してしまった場合，そのいくつかを穿刺吸引することも有効といわれている．

《参考文献》

1. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian Hyperstimulation Syndrome : An Update Review. Obst and Gynecol Survery 1989 ; 44 : 430—440
2. Rabau E, Serr DM, David A. Human meno-Pausal gonadotropins for anovulation and sterility. Am J Obstet Gynecol 1967 ; 96 : 92—96
3. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1978 ; 20 : 443—449
4. 生殖・内分泌委員会報告.〔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〕日産婦誌　1999 ; 51 : 487—492

〈三橋　直樹*〉

*Naoki MITSUHASHI
*Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine, Izu Nagaoka Hospital, Shizuoka

Key words : Gonadotropin · Ascites · Hemoconcentration

NII-Electronic Library Service