

カレントレビュー

1. 内分泌

b. 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の病態と管理

Pathogenesis and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome

福田 淳 田中 俊 誠

Jun FUKUDA and Toshinobu TANAKA

はじめに

近年の生殖補助技術(assisted reproductive technology; ART)をはじめとする生殖医療の技術進歩はめざましく、不妊で悩む多くの夫婦に恩恵を与えている。一方、それらの治療に使用されるゴナドトロピン製剤の使用頻度も増加し、多胎や卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)などの副作用の増加も問題となっている。特にOHSSは生命予後に関わる合併症を併発することがあり、その予防法や治療法を確立することが急務の課題となっている。本邦におけるOHSSの頻度は日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会から報告¹⁾(表1)されており、入院を要したOHSS症例の頻度は10万人あたり794~1,502人(0.8~1.5%)の頻度で、危機的状況に陥った最重症型のOHSSの頻度は10万人あたり0.6~1.2人とされている。OHSSは医原性の疾患であることから、

生命予後に関わる副作用は臨床上、大きな問題である。

しかしながら、現在でもOHSSの発症の機序や治療法については確立された見解がなく、その対処に窮することが多い。そのようなことから本稿においては、現在まで報告されているOHSSの病態、予防法、および管理法について概説する。

卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の病態

排卵誘発剤(ゴナドトロピン製剤あるいはクロミフェンサイトレート)投与により発育した多数の卵胞に、LHあるいはHCG刺激が加わると、卵巣は嚢胞状変化を伴って腫大する。それとともに血管透過性の亢進のため、大量の腹水・胸水の貯留をきたしてくる。循環血漿の腹水・胸水への移行は血管内脱水・血液濃縮をもたらす。最悪の場合、稀ではあるが腎不全や血栓症を併発してくる。また、サイトカインの上昇や胸水の貯留により成人呼吸窮迫症候群(adult respiratory distress syndrome; ARDS)を併発することもある(図1)。OHSSの発症時期と時間的変動に関しては、HCG投与後比較的早期(6日目前後)に発症するearly onset typeと後期(12日目前後)に発症するlate onset typeが存在する。後者は妊娠による持続的HCG刺

秋田大学産婦人科

〒010-8543 秋田市本道1-1-1

Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita City, 010-0041, Japan

Key words : Ovarian hyperstimulation syndrome · Pathogenesis · Vascular endothelial growth factor · Prevention · Treatment

表1 重症 OHSS の発症頻度

排卵刺激周期数	入院を要した OHSS 周期数			最重症 OHSS 症例数				
	入院治療を要した OHSS 周期	腹水穿刺を施行した周期	胸水穿刺を施行した周期	①腎不全を併発した症例	②ARDS を併発した症例	③血栓症を併発した症例	④死亡に至った症例	⑤その他、致死性的合併症を併発した症例
37 万～70 万周期	5,557 周期	752 周期	84 周期	9 症例	14 症例	15 症例	1 症例	5 症例
10 万人あたりの発症率 (人)	794～1,502	107～203	12～23	1.3～2.4	2.0～3.8	2.1～4.1	0.14～0.27	0.7～1.4

10 年間 (平成元年～10 年) の重症 OHSS 症例に関するアンケート調査集計結果 (194 施設) 日本産科婦人科学会報告¹⁾

表2 OHSS 発症における early onset type と late onset type の比較

	症例数 (人)	HCG 投与時卵巣径 (cm)	採卵数 (個)	入院時 Ht (%)	入院時 WBC (/mm ³)	入院日 hCG 投与後	実治療日数 (日)
early onset	51	7.7 ± 1.3	19.1 ± 13.0	45.2 ± 5.2	16,400 ± 6,000	5.88 ± 5.21	6.49 ± 2.48
late onset	145	6.4 ± 2.0	15.0 ± 7.7	45.1 ± 6.2	15,200 ± 5,000	11.70 ± 4.96	12.81 ± 8.96
		p < 0.001	p < 0.05	N.S.	N.S.	p < 0.001	p < 0.001

日本産科婦人科学会報告¹⁾

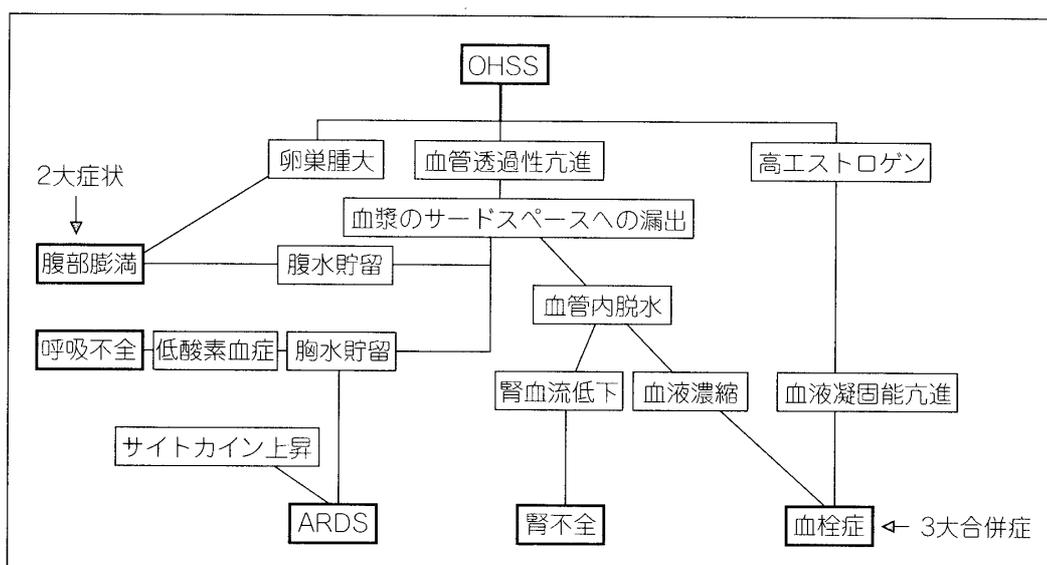


図1 OHSSの病態

激が関与していると考えられ、より重症化しやすい。表2¹⁾に重症のOHSS症例が入院した時期と入院期間を示す。

これらのOHSSの全身的な病態や時期的変動に関しては、広く受け入れられた事実であるが、最も重要と思われる腹水・胸水の産生場所およびその機序についていまだに明らかにされていない。これらの解明はOHSSの予防や根本的な治療に関わる重大な問題である。以下に現在まで報告されている知見について概説する。

腹水・胸水の貯留は血管透過性の亢進ということで説明されているが、腹膜など全身的な血管透過性亢進に起因しているのか、それとも卵巣そのものから漏出しているのかについてもいまだ結論が得られていない。Yarari et al.²⁾は実験的に卵巣を腹腔外に固定した後、過排卵刺激した場合でも腹水が貯留してくることより、腹水の起源は卵巣ではないと結論している。しかし、全身的な血管透過性の亢進で説明した場合、ほとんどの症例で浮腫が出現しないこと、またinclusion cystが存在する症例で、それ以外に腹水が存在しなかったこと、などの事実は逆に卵巣表面が腹水の起源になっていることを示して

おり、いまだ明確な結論は得られていない。

腹水・胸水の貯留は癌性腹水あるいはMeig's症候群にみられる腹水と似ているが、2つの点で大きく異なっている。ひとつめはOHSSではHCGあるいはLHの刺激に非常に鋭敏であること、2つめは腹水貯留の速度が非常に速く、循環血液量との平衡を超えて更に能動的に腹水を漏出する点である。これらのことは発育卵胞がHCGで刺激されることにより、能動的な水分輸送、血管透過性亢進、血管増成などをきたす何らかの物質を発現させていることを強く示唆している。それでは発育卵胞にHCG刺激を加えること、すなわち黄体化させることで、どのような物質が発現してくるのだろうか？黄体化に伴い、プロゲステロン産生のためのステロイド合成酵素の発現、サイトカイン、成長因子、コラゲナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、など劇的に遺伝子発現が誘導されることが知られているが、その中で、血管新生や血管透過性の亢進作用をもついくつかの物質が注目されている。OHSSの腹水産生を誘導する候補物質として現在まで報告されているものを列挙すると、エストロゲン、プロス

タグランジン, ヒスタミン, サイトカイン, レニン-アンジオテンシン系, キニン-カリクレイン系, VEGF (vascular endothelial growth factor) などがあげられる。これらの物質はいずれも黄体化に伴い, 増加する物質であるが, エストロゲンは血管透過性亢進作用をもつと報告されている一方で, 卵胞期に OHSS が発症しないことから原因物質としては否定的であると思われる。プロスタグランジン, ヒスタミンは血管透過性の亢進作用があるものの, 実際にその抑制剤を用いても OHSS を予防できないことから, これらの物質も OHSS との因果関係は低いものと予想される。サイトカイン, 特に IL-1, IL-6 は顆粒膜細胞の黄体化に伴い, 急激に増加することが知られているが, OHSS との直接的な因果関係はいまだ示されていない。そのようなことから, 最近では, OHSS 発症の原因物質としてレニン-アンジオテンシン系, キニン-カリクレイン系, VEGF を支持する報告が多くみられる。以下にそれぞれの物質に関する報告を概説する。

1) レニン-アンジオテンシン系

レニンはそもそも腎の糸球体輸入細動脈に存在する傍糸球体装置から分泌される物質で, 腎動脈圧の低下によって分泌が促進される。レニンはアンジオテンシノーゲンに作用し, アンジオテンシン I が生成され, 主に肺循環においてアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme; ACE) によりアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン II は血管収縮作用とともに, 副腎に作用し, アルドステロンの合成, 分泌を促進させる。アルドステロンは Na 再吸収亢進作用があり, これによって細胞外液が増加する。これらの系が OHSS の発症に関与するという報告がいくつかなされている。それらを列挙すると①卵胞液中においてレニン活性, ACE 活性が認められる³⁾, ②重症 OHSS と血中のレニン活性, アルドステロン濃度が相関する⁴⁾, ③ OHSS 家兎モデルにおいて

ACE 阻害剤である captopril を投与することによって腹水量が40%に軽減される⁵⁾, などである。これによると, 発育卵胞自体でレニン-アンジオテンシン系が活性化され, 腹水を産生させるとするものである。しかし, レニン活性の上昇は卵胞が主ではなく, 腹水貯留による循環血漿量の低下が2次的にレニンを上昇させているという見解もなされている。また, captopril は後述するキニン-カリクレイン系とも関連している。ACE 阻害剤である captopril はキニンを分解するキナーゼ II と同一物質であり (図 2), この投与によって逆にキニン濃度が上昇することになる。キニンの中のブラディキニンは強力な血管透過性作用があることより, この上昇は逆に OHSS の病態を悪化させる。現にキニン-カリクレイン系を主な発症要因と考える研究者は captopril の投与によって, 腹水量は変化しない, もしくは増量すると報告⁶⁾している。このような矛盾点や報告の差が認められ, 現在のところレニン-アンジオテンシン系と OHSS の発症については不確定な要素がある。

2) キニン-カリクレイン系

排卵現象は一過性の炎症反応であるとする概念があり, 古くから排卵前後において卵胞内でのカリクレイン活性が上昇することが報告されていた。カリクレインはセリンプロテアーゼの一種で, キニノーゲンをキニンに変換させる (図 2)。キニン類は大きく分けて, 低分子キニノーゲンから変換されるカリヂンと高分子キニノーゲンから変換されるブラディキニンに分類される。ブラディキニンはブラディキニン受容体 II (BK-II) を介して血管透過性の亢進, 血管拡張など多岐にわたる作用を発揮する。この系と OHSS に関する報告を列挙すると, ①カリクレインは13個の遺伝子ファミリー (KLK) がある中で, いくつかの mRNA (1, 3, 7, 8, 9) が顆粒膜細胞において発現しており, in situ hybridization の結果, 黄体化顆粒膜細胞においては KLK3,

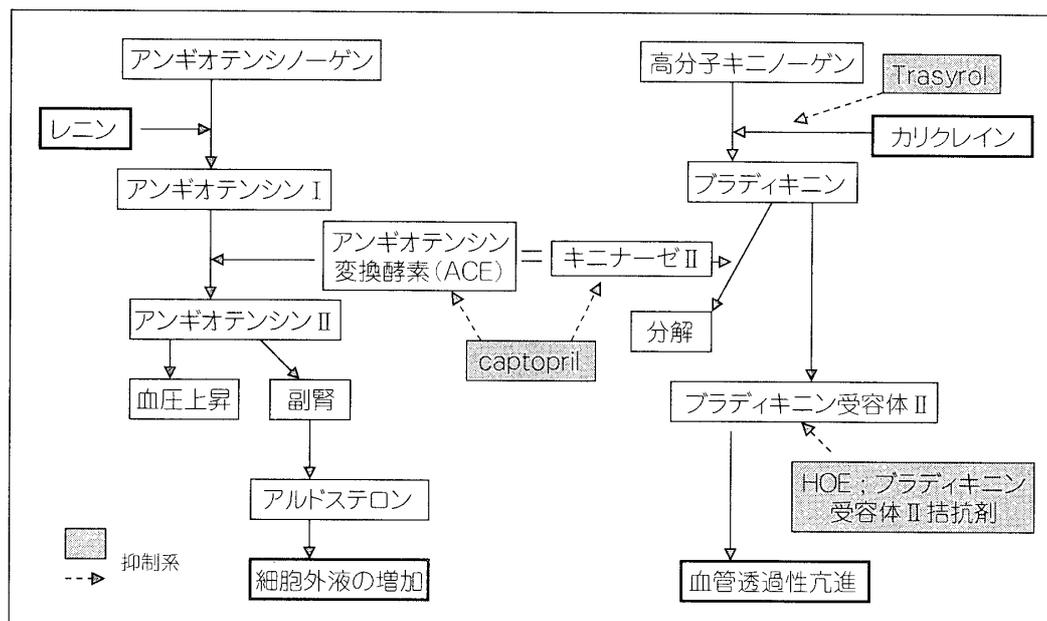


図2 レニン-アンジオテンシン系とキニン-カリクレイン系

KLK7が強く発現している⁷⁾, ②卵巣においてBK-IIの発現が認められる⁸⁾, ③血管透過性実験モデルにおいてOHSS症例の腹水は強い血管透過性作用を認めるが, カリクレインの拮抗剤であるTrasyrolを添加することによって, その作用が抑制される⁶⁾, ④OHSSモデルにおいてBK-IIの拮抗剤であるHOE140を投与すると腹水量が著明に減少する⁸⁾, などである. ブラディキニンは9個のアミノ酸からなるノナペプチドでその代謝時間が極めて短いことより, 直接的な測定結果とOHSSの相関を調べることは困難であり, 現在のところそれに関する報告は見あたらないが, 以上の報告はキニン-カリクレイン系がOHSSに関与する可能性を強く示唆するものである. ただし, 上記キニノーゲンII抑制剤であるcaptopril投与による腹水量への影響については今後も更なる検討が必要である.

3) VEGF

VEGF (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞の増殖とともに強力な血管透過性作用をもつ. このVEGFとOHSSとの因果関係

についてはそれを支持する多くの報告がみられる. ①刺激周期においてHCG投与後, 血中のVEGF濃度が上昇する⁹⁾, ②OHSSの重症度と腹水・血中VEGF濃度が相関する¹⁰⁾, ③顆粒膜細胞の培養系においてHCG添加によりVEGF mRNAが強く誘導される¹¹⁾, ④OHSSの腹水量はVEGF抗体の投与により抑制される, ⑤実験モデルにおいて, HCG投与後にVEGF受容体2の拮抗剤であるSU5416を投与すると, 血管透過性が抑制される¹²⁾, などである. これらの報告はOHSSがHCG投与により増悪する病態をよく説明しており, 非常に説得力がある. しかし, いくつかの点で反対する意見もある. 癌性腹水におけるVEGF濃度はOHSSの腹水より8倍高濃度であること, OHSSの腹水による血管透過性の亢進をVEGF抗体が抑制しないこと⁶⁾, などがその理由としてあげられている.

以上のようにこれらの物質はOHSSとの因果関係を示唆するものであり, 特にキニン-カリクレイン系やVEGFに関してはその作用の強力さや, 上記種々の報告から, 最も可能性が高い原因物質であると考えられる. しかしながら,

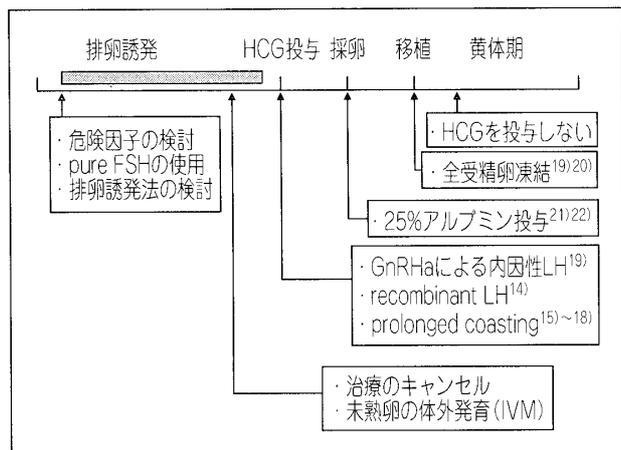


図3 各時期における OHSS の予防法

いまだ反対意見もあり，統一された見解とはなっていない．今後，これらのことが明らかになれば OHSS の予防法や治療法が確立される可能性があり，更なる研究が待たれるところである．

卵巣過剰刺激症候群の管理

ART などでは，そもそも複数の卵胞発育を目的とするため，OHSS の発症を完全に予防することは困難である．OHSS の大部分は軽症例で，一過性のものである．しかし，一旦，重症化すると，その治療は困難を極める．その理由は，卵巣摘出以外に根本的な治療が存在しないからである．不妊症例が対象であることを考えると，卵巣摘出は非現実的であり，対症療法によって軽快する時期まで粘り強く待機する以外に方法がない．その間に，重症例では激しく腹水・胸水などが貯留し，それによる血液濃縮や循環血漿量のコントロール，疼痛管理などが極めて困難になる．OHSS は重症化すると悪循環から逃れ得ず，その過程において，不幸にして腎不全，血栓症，ARDS など生命予後に関わる合併症を併発することがある．したがって，OHSS の管理にあたって，最も肝心なことは重症化させない予防策を講ずることである．

1. 卵巣過剰刺激症候群の予防策

OHSS の予防法は図3に示すように，各時期においてさまざまな方法が報告されている．刺激前においては，high risk 群を選別し，PCOS 例では事前に laser vaporization を施行しておくことも一方である．また，排卵誘発方法の適切な選択も重要で，製剤の種類，投与方法なども検討する．それにも発育卵胞数をコントロールできなかった場合は，いかに HCG の影響を少なくするかがポイントである．予防法の時期は大きく分けて，① HCG 投与前，② HCG 投与时，③ 移植時，④ 黄体期に分けられる．

① HCG 投与前

発育卵胞数が極めて多く，HCG 投与自体が危険である場合は，その治療周期のキャンセルを余儀なくされる場合がある．しかし，治療のキャンセルは患者の精神的負担が大きいため，最近では HCG を投与せず，未熟卵を採取後に体外発育させる方法 (in vitro maturation ; IVM) も検討されている．IVM は確かに OHSS の危険性を低下させるが，まだ技術的な問題が残されており，満足のいく妊娠率は得られていない．そのため現時点では研究段階として考えたほうがよい．

② HCG 投与时

HCG 投与が可能であると考えられる症例でも，その危険性を少なくするためにさまざまな検討がなされている．従来，LH サージを目的として HCG が用いられているが，LH に比べ，半減期が長いことが問題点として指摘されている．そのため，最近では GnRH agonist による内因性 LH を利用する方法¹³⁾ や recombinant LH¹⁴⁾ を用いることで HCG 刺激を減弱させる方法が試みられている．

最近特に注目されているのは，卵胞成熟時に血中エストラジオール値が 5,000pg/ml 以上ある場合，3,000pg/ml まで低下するのを待ってから HCG を投与する prolonged coasting という

表3 OHSSの危険因子

1) Navot et al. の報告 ²³⁾		2) 日本産科婦人科学会報告 ¹⁾ 腹水・胸水穿刺を余儀なくされた重症例の背景	
年齢	35歳以下	年齢(歳)	30.5 ± 4.4
排卵障害	PCOS	身長(cm)	157.1 ± 5.1
体型	やせ	体重(kg)	52.7 ± 7.6
E2値	4,000pg/ml以上	BMI	21.3 ± 2.8
卵胞数	35個以上	不妊期間(年)	4.5 ± 3.5
ネックレスサイン	あり	LH/FSH (n = 115)	1.23 ± 1.02
妊娠	あり	採卵数(IVFのみ128例)	16.1 ± 9.4
黄体補助療法	HCG	妊娠率(%)	74
卵巣刺激法	GnRHa	多胎率(%)	35.9

(n = 196)

方法^{15)~18)}である。この方法により、high risk 群においても入院を要したOHSS症例は2.8%で、特に重症化したOHSS症例が存在しなかったと報告されている。一方、HCG投与前にエストラジオールを低下させることで胚の質や、受精率、妊娠率に影響を与える可能性が指摘されていたが、実際の妊娠率の報告は20~57%と比較的良好に保たれている。しかし、現在までの報告は対象者やその方法にばらつきがあり、一般的なプロトコールの作成までには至っていない。

③移植時

妊娠が成立した場合、絨毛から分泌される持続的HCG刺激がOHSSを重症化させる(late onset type)。そのため、治療周期における妊娠成立をさける目的で、全受精卵を凍結保存し、自然周期あるいは人工周期において解凍胚を移植する方法が報告¹⁹⁾²⁰⁾されている。それに関する8つの報告をみると、重症OHSSの発症率は3~8%である。この方法ではlate onset typeは存在しないので、この率はearly onset typeの頻度を示している。一方、凍結解凍による妊娠率の低下が危惧されるが、良好胚もすべて凍結されることから妊娠率も17~58%(平均30%)と比較的良好に保たれている。したがって、この方法はearly onset typeの予防には無効であるが、

late onset typeの予防には有効と考えられる。

採卵時に25%アルブミンを200ml点滴する方法²¹⁾²²⁾も試みられている。これはHCG刺激後に卵巣から分泌されるさまざまな血管透過性亢進物質をアルブミンで吸着させることを目的としている。しかし、多くの報告をみると、early onset typeの重症度を軽減させるが、late onset typeの予防には効果がないとする意見が多い。また、この治療の有効性は低く、むしろアレルギーなどの問題から、行うべきではないとする意見もある。

④黄体期

黄体支持療法として、現在、HCGやプロゲステロンが用いられているが、少なくともOHSSの危険性がある症例ではHCGの使用を避けることは、ほぼ一致した意見である。

临床上、問題になることはどのような症例に、どの予防法をいつ選択するかということである。OHSSの危険因子については、いくつか報告がある。代表的なもの²³⁾を、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会から報告された重症OHSS症例の背景因子¹⁾とともに表3に示す。この中で、若年者、PCOS症例がhigh riskであることは一致するが、BMIに関してはやせが危険因子とする従来の報告と異なっている。この点に関してはいくつかの報告でもBMIとOHSSの相

関を否定しており、現在 BMI でその危険性を予測することは不可能であると思われる。

排卵誘発後の OHSS 発症の危険性については Asch et al.²⁴⁾の報告が有名である。OHSS の発症の危険性は HCG 投与時血中エストラジオール値が 6,000pg/ml 以上で 38%, 3,500~5,999pg/ml で 1.5%, 3,500pg/ml 以下で 0%, 採卵数では 30 個以上では 22.7%, 20~29 個で 1.4%, 20 個以下で少数であったと報告している。結論として血中エストラジオール値が 6,000pg/ml 以上で採卵個数が 30 個以上では 80% が OHSS となるため、何らかの善後策が必要であるとしている。しかし、この統計の問題点は early onset type と late onset type, すなわち非妊娠例と妊娠例が混在していることである。Morris et al.²⁵⁾は過排卵誘発で血中エストラジオール値高値、卵胞数が多数ある症例で、oocyte donation (donor は妊娠しない) による過排卵誘発では OHSS 発症率は 6.5% であるが通常の IVF では 14% であったと報告している。Lyons et al.²⁶⁾は early onset type では血中エストラジオール値、卵胞数と OHSS の危険性は相関するが、late onset type ではむしろ胎囊の数と相関すると報告している。また、血中エストラジオール値が 29pg/ml, 475pg/ml, 2,138pg/ml での重症 OHSS 症例、自然排卵での重症 OHSS 症例(妊娠例)なども報告されている。これらの報告は late onset type の OHSS 発症の予測が困難であることを示している。以上をまとめると、early onset type の予防には上記エストラジオール値、採卵数などが指標となるため各種予防策を講ずる必要がある。しかし、現在のところ late onset type の発症危険性の指標については明らかにされておらず、それを完全に予防することは困難である。現況では中程度以上に卵胞発育が認められ(具体的な指標は困難)、妊娠により増悪が予想される症例では全卵凍結法などを試みるといった抽象的な表現に留まらざるを得ない。今後、VEGF

などの OHSS の重症度に関する血中マーカーが開発されることが望まれる。

2. 卵巣過剰刺激症候群の治療

OHSS が発症した場合、はじめにすべきことはその重症度と時期をできるだけ正確に判別することである。重症度に関する診断基準は Navot et al.²³⁾の報告が有名であるが、本邦においても日本産科婦人科学会から類似した診断基準²⁷⁾が報告されている(表 4)。この中で、軽症例あるいは中等症例の大部分は安静で軽快するため、本稿では特に入院の必要な重症例の管理について述べる。

外来で OHSS 症例を診察する場合、入院が必要かどうかの判断に困ることがある。特に中等症の場合、その診断基準の範囲が広いこと、症状、検査成績にばらつきが認められる症例が存在すること、診察の時期(HCG 投与後の時期)によって症状の程度が異なること、妊娠の可能性の有無によって OHSS が軽快していく症例と悪化していく症例が存在すること、などの問題があり、確実な入院診断基準を設けることは困難である。そのような理由から、中等症 OHSS の入院の必要性については各報告者でばらつきがみられる。日本産科婦人科学会から入院診断基準²⁸⁾(表 5)の目安が示されており、それを参考に各症例の特殊性を加味して判断する。

重症 OHSS 症例は時期的に活動期、平衡期、利尿期と経過して軽快する。この期間は late onset type で長期化する。この全経過を通じて重要なことは、循環血漿量がある程度維持すること、疼痛対策をすること、最重症型である血栓症、腎不全、ARDS を予防することである。各時期における治療の概略を図 4 に示す。

① 輸液療法、蛋白製剤投与

循環血漿量を保つ、尿量を確保する、血液濃縮を軽減する、低蛋白血症を改善する、などの目的で行う。全経過を通じて最も基本的な治療法である。しかし、細胞外液だけの大量の輸液

表4 OHSSの診断基準

日本産科婦人科学会報告²⁷⁾

臨床所見	1度	2度	3度	
			a	b
腹部膨満	+	++	+++	+++
嘔気・嘔吐	±	+	++	+++
呼吸障害	-	±	+	++
腹・胸水	±	+	++	+++
卵巣腫大	< 6cm	< 12cm	≥ 12cm	≥ 12cm
血液濃縮 Hct	正常	< 45%	≥ 45%	> 55%
血液濃縮 WBC	正常	< 15,000	≥ 15,000	≥ 25,000
乏尿 (/h)	正常	> 30ml	≤ 30ml	≤ 30ml
Cr (mg/dl)			1.0 ~ 1.5	≥ 1.6
Ccr (/min)			≥ 50ml	< 50ml
肝機能障害			+	++
腎機能障害			-	+
全身浮腫			+	++

表5 OHSSの入院診断基準

日本産科婦人科学会報告²⁸⁾

自覚症状及び他覚所見	入院の診断基準
腹部膨満感	+++
悪心・嘔吐	++ ~ +++
卵巣径	≥ 70mm
腹水の程度	+++
Ht	> 45%
WBC	≥ 15,000
TP	< 6.0
または Alb	< 3.5

は腹水・胸水を増加させるし、高濃度のアルブミンの輸液は循環血漿量を著しく変動させる。そのため、その量、速度に関しては慎重に行うべきで、尿量は300~500ml/日、Htは上昇させない程度の輸液を行う。重要な点はOHSSにおける循環血漿量の変動は著しく速いので、Htの測定などにより体液バランスのモニターをこまめに行うことである。

②腹水穿刺・胸水穿刺および再還流

活動期においては腹水貯留による疼痛や、胸水貯留による呼吸不全などが問題となる。多く

の場合、薬物療法などの対症療法では不十分で、穿刺による腹水・胸水の除去を余儀なくされる。腹水の除去は圧迫による腎血流の低下を改善させるとの報告もあるが、除去後の循環血漿量の変動が著しいため、その後の体液バランスの管理が困難になることがある。したがって、患者の疼痛が著しい場合のみ、十分な管理を行える環境で行うべきである。腹水・胸水を除去した後は相当な蛋白が失われることになる。それによる低蛋白血症はさらに循環血漿のサードスペースへの漏出を助長し、悪循環を形成することになる。それに対して、除去した腹水・胸水を濾過した後、再度点滴する方法(再還流法)がとられる。この方法は体液バランスを保つ意味では優れているが、濾過されない腹水中のさまざまな物質が全身に与える影響について未知であることが問題である。

③低用量塩酸ドパミン療法

低用量塩酸ドパミンの持続的点滴は腎血流量を増加させる作用がある。これによる利尿、および腹水・胸水量の軽減を目的とした治療である。この治療は平衡期以降では有効であるとす

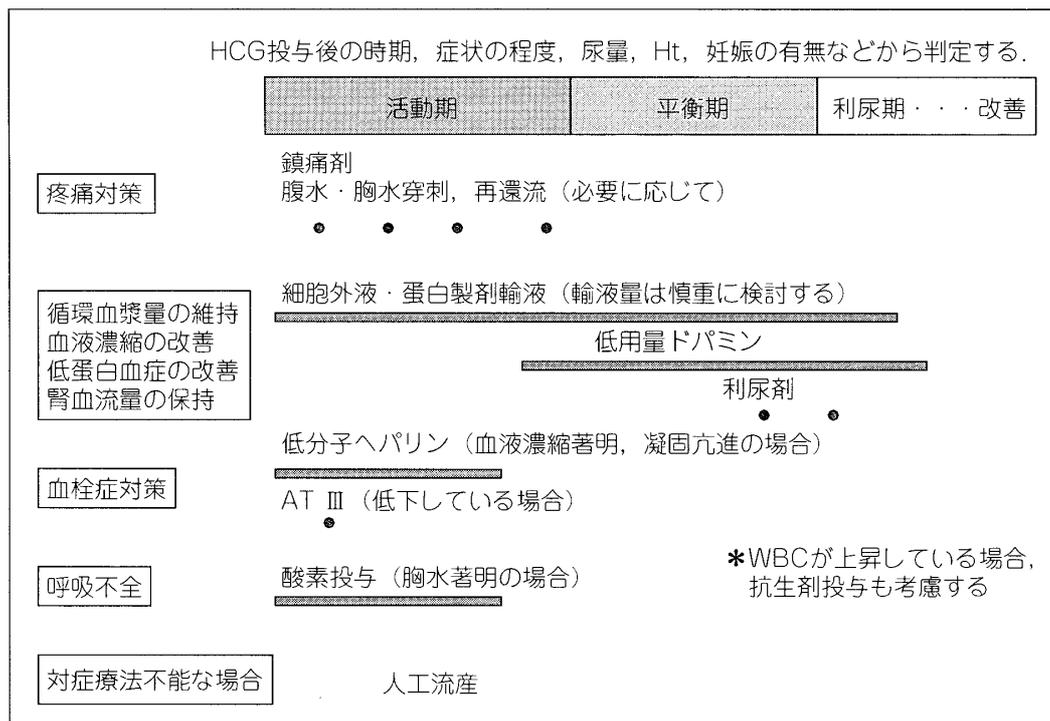


図4 OHSSの治療

る報告が多いが, 活動期においては逆に循環血漿量を低下させ, 増悪させるとの報告もある. 現在のところ活動期における低用量塩酸ドパミンの使用については慎重な対応が必要である.

④抗凝固療法

血液濃縮が高度で, 凝固因子が活性化されている症例に対し, 血栓症を予防する目的で, 抗凝固療法が行われる. 一般的には低分子ヘパリンの持続的点滴, AT III製剤の投与などが行われる. 血栓症の特徴については日本産科婦人科学会の報告¹⁾に詳しいので参照されたい.

⑤利尿剤

尿量が保たれない場合, 腎不全の予防として利尿剤を使用することがある. しかし, 活動期における利尿剤, 特にフルセミドの使用は血液濃縮を更に助長し, 血栓症併発の危険性を高めるため, 禁忌といってもよい. 利尿剤はOHSSの時期を慎重に見極めて投与されるべきである.

⑥人工流産

表6 各治療法の選択率

腹水・胸水穿刺を余儀なくされた重症例の治療法

種類	例数(人)	割合(%)
輸液療法	196	100
蛋白製剤	149	76
塩酸ドパミン	105	54
ヘパリン療法	27	14
AT III製剤	5	3
腹水再還流	68	35
利尿剤 ラシックス	24	12
マンニトール	37	19
人工流産	4	2

日本産科婦人科学会報告¹⁾

治療抵抗性の多くは late onset type である. 検査成績や症状から妊娠継続が困難であると判断された場合, HCG 刺激を絶つ目的で, 人工中絶を余儀なくされることがある.

日本産科婦人科学会から報告された腹水あるいは胸水穿刺を余儀なくされた重症例に対する各治療法の選択率¹⁾を表6に示す.

おわりに

ARTにおけるOHSSの発症は、妊娠率と相反する側面をもっている。妊娠率を上昇させようとするともOHSSの発症頻度は高くなるし、OHSSの予防に重点をおくと妊娠率が低下してしまう。ここに臨床家として大きなジレンマが生ずるのである。OHSSの重症化に伴う危機的な状況は患者にとっても医師にとっても多大な苦痛を伴う。今後、妊娠率を下げずに、OHSSを予防あるいは治療する方法の開発が切に望まれる。

文 献

1. 生殖・内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小委員会. 日産婦誌 2002; 54: 860—868
2. *Yarali H, Fleige-Zahradka BG, Yuen BH, McComb PF*. The ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome does not originate from the ovary. *Fertil Steril* 1993; 59: 657—661
3. *Glorioso N, Atlas SA, Laragh JH, Jewelewicz R, Sealey JE*. Prorenin in high concentrations in human ovarian follicular fluid. *Science* 1986; 233: 1422—1424
4. *Balasz J, Fabregues F, Arroyo V*. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2718—2730
5. *Sahin Y, Kontas O, Muderris II, Cankurtaran M*. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril and angiotensin II antagonist saralasin in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 231—236
6. *Kobayashi H, Okada Y, Asahina T, Gotoh J, Terao T*. The kallikrein-kinin system, but not vascular endothelial growth factor, plays a role in the increased vascular permeability associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *J Mol Endocrinol* 1998; 20: 363—374
7. *Clements JA, Mukhtar A, Holland AM, Ehrlich AR, Fuller PJ*. Kallikrein gene family expression in the rat ovary: localization to the granulosa cell. *Endocrinology* 1995; 136: 1137—1144
8. *Ujioka T, Matsuura K, Tanaka N, Okamura H*. Involvement of ovarian kinin-kallikrein system in the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: studies in a rat model. *Hum Reprod* 1998; 13: 3009—3015
9. *Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C*. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71: 482—489
10. *Agrawal R, Conway GS, Sladkevicius P, Payne NN, Bekir J, Campbell S, Tan SL, Jacobs HS*. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal menstrual cycle: association with changes in ovarian and uterine Doppler blood flow. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 101—106
11. *Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Asch RH*. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 268—272
12. *Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A*. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002; 143: 4339—4348
13. *Fausser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG*. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 709—715
14. The European Recombinant LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1507—1514.
15. *Delvigne A, Rozenberg S*. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod* 2001; 16: 2491—2495
16. *Delvigne A, Rozenberg S*. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 291—296
17. *Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I*. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002; 17: 310—313

18. *Whelan JG 3rd, Vlahos NF*. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 883—896
19. *Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, Selman HA, Feliciani E*. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome : efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 1457—1460
20. *Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Moomjy M, Liu HC, Rosenwaks Z*. Withholding gonadotropin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997 ; 67 : 724—727
21. *Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H*. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme : a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Jun ; 96 : 187—192
22. *Costabile L, Unfer V, Manna C, Gerli S, Rossetti D, Di Renzo GC*. Use of intramuscular progesterone versus intravenous albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 : 182—185
23. *Navot D, Bergh PA, Laufer N*. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 249—261
24. *Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC*. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology : definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991 ; 6 : 1395—1399
25. *Morris RS, Wong IL, Hatch IE, Gentschein E, Paulson RJ, Lobo RA*. Prorenin is elevated in polycystic ovary syndrome and may reflect hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1995 Dec ; 64 : 1099—1103
26. *Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr*. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome : two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994 ; 9 : 792—799.
27. 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
28. 生殖・内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の診断基準と対策に関する小委員会. *日産婦誌* 1999 ; 51 : 487—492

Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a rare iatrogenic complication arising from treatment with gonadotropin for induction of follicular growth. Severe ascites and pleural effusion, induced by increased vascular permeability, are characteristic for OHSS. In mild cases, there may be symptoms of abdominal bloating, nausea, and vomiting. In severe cases, OHSS may be associated with enlargement ovaries, ascites, pleural effusion, and even adult respiratory syndrome. Biochemically, there is hemoconcentration, hypercoagulability, and electrolyte imbalance. Critical cases may experience thrombosis and renal failure. There are two distinct forms: early-onset and late-onset OHSS. The early-onset OHSS occurs 5.88 ± 5.21 day after administration of HCG, whereas the late-onset OHSS is identified 12.81 ± 8.96 day after ovulatory dose of HCG and frequently is associated with pregnancy.

Although the exact pathogenesis of OHSS is still unknown, the biochemical changes in OHSS can be explained in a number of ways. The crucial event appears to be an increase in capillary permeability. The cause of this increase in permeability is uncertain, but evidence suggests that the pathogenesis of OHSS may involve the immune system, various inflammatory mediators, ovarian renin-angiotensin system, kallikrein-kinin system and growth factors. Of these, vascular endothelial growth factor (VEGF) has been implicated as having a major role in the development of OHSS. Follicular fluid was shown to contain VEGF by Western blot. The vascular permeability was largely blocked by antiserum against VEGF. Cultured granulosa cells are known to produce VEGF, and this production is increased in a time- and dose-dependent manner by HCG. Serum VEGF concentrations during the course of OHSS have been reported to reflect the clinical severity of the disease. However, the exact role of these mediators is still uncertain and requires clarification.

Thromboembolic phenomena are the ultimate complication of OHSS, and are sometimes fatal despite appropriate treatment. As we have no specific treatment for this severe OHSS, we have to base our decisions about preventive strategies. So far, some preventive methods have been reported. The following particular preventive strategies were reviewed: canceling the cycle, modifying the methods of ovulation triggering, prolonged coasting, administration of albumin and cryopreservation of all embryos.
