

卒後臨床研修プログラム

(3) Poor responder の排卵誘発

梅ヶ丘産婦人科院長
辰巳 賢一

座長：福井大学教授
小辻 文和

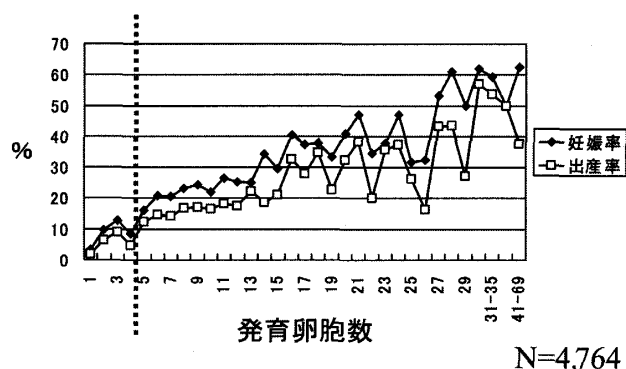
体外受精や顕微授精などの生殖補助医療(Assisted reproductive technology: ART)においては、排卵誘発剤を用いて複数の卵子を採取し、体外で受精させ、複数の胚を子宮内に戻すことにより妊娠率を上げようとする。培養液の改良や胚移植の手技の改善の結果、最近では質の良い卵子を多く得ることさえできれば高い妊娠率が期待できるようになった。このためにさまざまな卵巣刺激法が考案され、臨床応用されている。

現在最も広く行われているのは、GnRH アゴニストを黄体期中期から(ロング法)、または月経周期の2日目から(ショート法)投与し、月経周期の3日目からFSHやHMGを連日投与するGnRH アゴニスト・ロング法/ショート法である。最近ではFSHやHMGにGnRH アンタゴニストを併用する方法(アンタゴニスト法)も普及してきた。平成17年に当院で採卵を行った593例のうち、43%がロング法、24%がショート法、18%がアンタゴニスト法、クロミフェンを用いたものが12%であった。しかし、これらの方法を駆使しても少数の卵胞しか発育してこない症例があり、これを poor responder と呼ぶ。

図1は、当院の平成3年から17年の4,764回の採卵周期で、発育した卵胞数と、その採卵あたり最終的な(新鮮胚移植と凍結胚移植を含む)臨床妊娠率、出産率の関係をみたものである。発育卵胞数が多くなるほど妊娠率は高くなる。しかし、発育卵胞数が2~4個の場合には妊娠率は10%前後、卵胞数が1個の場合には妊娠率が3.3%しかない。

発育卵胞数が何個以下、あるいは採取卵数が何個以下を poor responder とするかについては統一された定義はない。今回は妊娠率からみて発育卵胞数が4個以下を poor responder とした。

図2に当院で行った卵巣刺激による発育卵胞数とそれぞれの症例数を示す。卵胞数の



(図1) 発育卵胞数と最終的臨床妊娠率、出産率

Ovarian Stimulation for Poor Responders

Kenichi TATSUMI

Umegaoka Women's Hospital, Tokyo

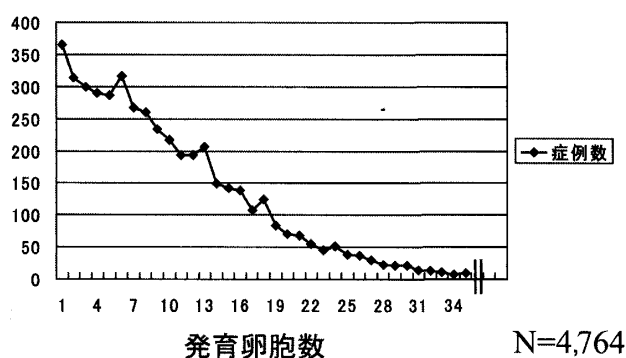
Key words : ART · Low responder · Controlled ovarian hyperstimulation · Growth hormone · Dehydroepiandrosterone

少ない症例ほど多く、図1と合わせてみると、poor responderがARTにおいていかに大きな問題であるかが理解できる。

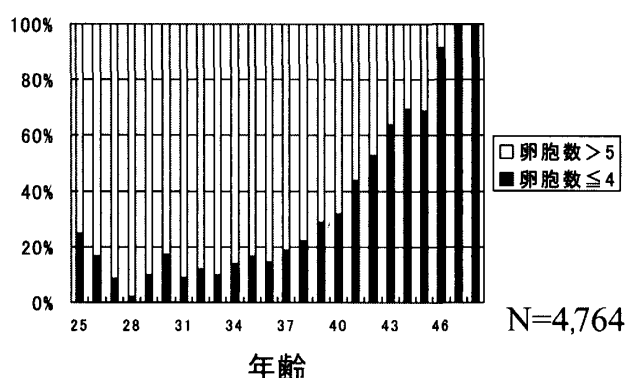
Poor responderは年齢が高くなると増加する。図3に各年齢におけるpoor responder率を示した。42歳でpoor responder率が50%を越え、47歳では全例poor responderとなる。しかし、35歳以下のどの年齢層でも約10%はpoor responderである。このpoor responderとはどういう症例なのだろうか。

図4に年齢と卵子数の関係を示す。Nikolaou and Templetonの仮説¹⁾によれば、通常、思春期に30万個あった卵子は37.5歳に2.5万個となり、このあたりから妊娠率の著明な低下が始まる。そしてその13年後に卵子数が1,000個以下となり閉経となる。卵子が2.5万個になってから閉経までの期間は約13年とほぼ一定である。閉経年齢は通常51歳前後であるが、約10%の女性はそれよりかなり早く閉経となり、40歳以前に閉経すればPremature ovarian failure(POF)と呼ばれる。40歳で閉経する女性は、その13年前、すなわち27歳で卵子数が2.5万個となり、すでに妊孕性が低下し始めている。そして、30歳過ぎにはpoor responderとなる。後述するように、poor responderとなってしまった症例に対する排卵誘発は非常に難しくなる。そのため、poor responderとなる可能性の高い症例を見つけ、poor responderとなる前に治療を上げる必要がある。同じ27歳でも卵子が15万個ある女性もいれば、卵子が2.5万個になっている女性もいるのである。

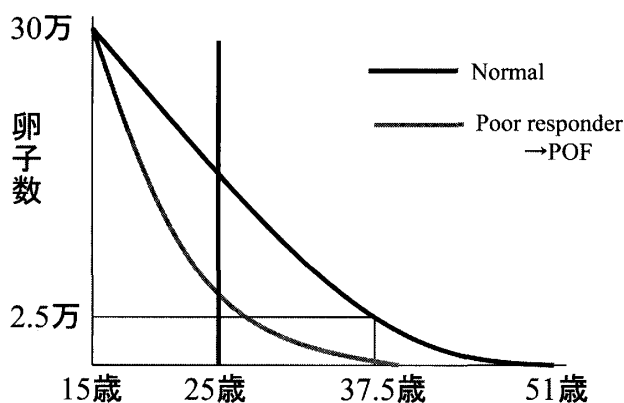
卵巣にどの程度の卵子が残っているかどうかを卵巣予備能、ovarian reserveという。卵巣予備能を判定する検査には、血中FSH基礎値、月経周期2,3日目の胞状卵胞数、クロミフェン・チャレンジテストなどがある。それ以外に卵巣容積、インヒピンB、血中エストラジオール基礎値、Anti-mullerian hormoneなども有用とされている。一方、poor responderとなる原因は、遺伝、化学療法、放射線療法、骨盤内手術、骨盤内感染、子宮内膜症、喫煙などが挙げられる。これらの因子と検査結果を総合的に判断し、それぞれ



(図2) 発育卵胞数とその症例数



(図3) 各年齢における Poor responder の率



(図4) 各年齢における卵子数

の症例の卵巢予備能を的確に判断したうえで治療方針をたてる事は、不妊治療のなかで重要な位置を占める。

Poor responder となってしまう症例に対しては、図5に示すようにさまざまな卵巢刺激法が考えられている。通常最もよく用いられるロング法は poor responder には用いられない。卵巢予備能の低下した症例に GnRH アゴニストによる強力な down regulation を効かせると、卵巢は反応しないばかりか、そのまま POF に移行する症例すらある。

卵巢予備能の低下が軽度な症例には、ショート法で、さらに HMG/FSH の用量を上げることにより発育卵胞数を増やすことができる。

ショート法の GnRH アゴニストを通常量の 1/5 程度の用量にする GnRH アゴニスト microdose flare 法、ロング法と同じように前周期の黄体期中期から GnRH アゴニストを開始し、月経が開始した時点で GnRH アゴニストの投与を中止する Stop GnRH アゴニスト法、アンタゴニスト法なども卵巢予備能の低下が顕著でない low responder の症例では有用である²⁾。

卵巢予備能がさらに低下すると、これらの方法でもなかなか卵胞が発育しなくなる。このような症例に対しては、クロミフェン単独、あるいはクロミフェン+HMG/FSH がむしろ有効ことが多い。当院では poor responder の約半数にはクロミフェンを用いた卵巢刺激を行っている。

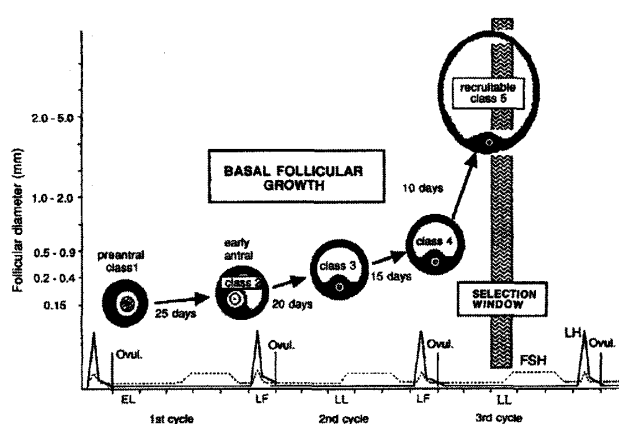
さらに卵巢予備能が低下し、POF に近い症例にはクロミフェンも使えず、自然周期によりなんとか1個の卵胞を発育させ、採卵を行う。このような例の大半は卵子の質も悪くなっているが、少数ながら妊娠する例もある。

Poor responder の卵巢刺激に併用することにより効果があると報告されているものに、成長ホルモン、Macrophage colony-stimulating factor、高圧酸素療法などがある。以前から成長ホルモンの効果については少数例の検討により賛否両論があったが、Tesarik et al. は2005年に、100例の prospective randomized study を行い、40歳以上の IVF 周期に成長ホルモンを併用することにより、卵胞数は増加しないが、IVF の臨床妊娠率、出産率が有意に向上したと報告している³⁾。また、経口避妊薬を治療前周期に服用することにより卵胞数が増えるという報告もあるが異論もある。

さて、Gougeon によれば、図6に示すように、resting follicle が gonadotropin sensitive となって卵胞発育が始まり、class 1 の卵胞(preantral)が3周期かけて class 8 (preovulatory) となり排卵が起こるという⁴⁾。図7に示すように class 1 の時点では多数

- High HMG/FSH dose
- Flare GnRH agonist (ショート法)
- Microdose-flare GnRH agonist
- Stop-GnRH agonist
- GnRH antagonist (アンタゴニスト法)
- Clomiphene-HMG (+GnRH antagonist)
- Clomiphene
- Natural cycle

(図5) Poor responder の排卵誘発



Gougeon Endocrine Reviews 1996

(図6) Gonadotropin 依存性の卵胞発育 (Gougeon⁴⁾)

の卵胞が発育周期に入っているが, atresia により卵胞は減少し排卵周期に入ったところの class 6 の卵胞数はかなり少数となる. normal responder ではこの時点でも10個以上の発育卵胞が残存するが, poor responder ではその数が1個~数個となっている. 通常, ART の卵巣刺激はこの class 6 の卵胞の時点から始まるが, すでに発育可能卵胞が非常に少なくなっているため, 卵巣刺激法を工夫しても著明な改善は望めない. 少ない卵胞を, 卵巣刺激法を駆使してできるだけ拾い上げ, 成長ホルモンなどで卵子, 卵胞の環境を改善するしかない.

卵胞発育には3周期かかることを考えると, 異なった strategy も考える. 例えば resting follicle から多くの卵胞を発育周期に取り込む. あるいは, 卵胞発育周期に入ってから排卵周期になるまでに多くの卵子が atresia となる. この atresia を防ぐ. このよう

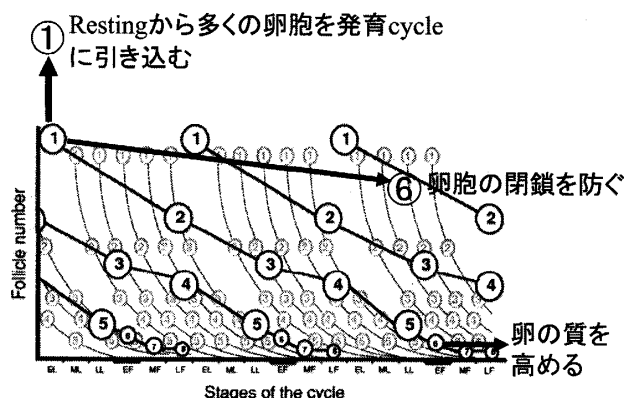
な方法が可能なら, poor responder が good responder になることもあり得る. 2005年, Barad and Gleicher は Dehydroepiandrosterone(DHEA)の服用により発育卵胞数が3個から18個にまで増加した症例を報告した⁵⁾. そのメカニズムとして, 前述した卵子の atresia の抑制の可能性を挙げている. 現在多くの不妊クリニックが DHEA の有効性について検証中である. DHEA が本当に poor responder の response を著明に高めるのなら, 不妊治療は大きく様変わりするだろう.

Poor responder に対する対策として最も重要なことは, 各症例の卵巣予備能を把握し, poor responder となる前に治療を上げることである. Poor responder となってしまった場合には, その程度に応じた適切な卵巣刺激法が必要となる. また, 卵胞発育は排卵の3周期前から始まっていることを念頭に置き, その頃から何らかの治療を行うことにより, 劇的な治療効果が得られる可能性もある.

Poor responder は POF につながる可能性もあり, 高齢の患者の多い現代の不妊治療において最も大きく切実な問題である. Breakthrough が強く望まれるところである.

《参考文献》

1. Nicolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing : a hypothesis : Detection and clinical relevance. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1137—1139
2. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization : two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. Fertil Steril 2005 ; 84 : 555—569
3. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged > 40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. Human Reprod 2005 ; 20 : 2536—2541
4. Gougeon A. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates : Facts and Hypotheses. Endocrine Reviews 1996 ; 17 : 121—155
5. Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. Fertil Steril 2005 ; 84 : 756



Gougeon Endocrine Reviews 1996より改変

(図7) 卵胞発育過程の卵子数 (Gougeon⁴⁾より改変)