

シンポジウム2:「多胎妊娠の予防と管理」

(1) 多胎妊娠を予防するための排卵誘発法の開発と評価

徳島大学講師 松崎 利也

【目的】

排卵誘発治療による多胎妊娠は依然として高率であり、多胎防止策はまだ十分と言えないのが現状である。そこで本研究では、排卵誘発治療による多胎発生を抑制するために、国内における多胎妊娠の発生の現状を調査するとともに、種々の排卵誘発法の有用性について検討を行った。

【方法】

①本邦における3胎以上の多胎妊娠の発生状況
全国の不妊治療施設494施設(1997年~1999年)および588施設(2000年~2002年)に、3胎以上の多胎妊娠例の原因、転帰に関するアンケート調査を行った。

②ゴナドトロピン療法およびGnRHパルス療法による副作用防止

1. GnRHパルス療法のポンプ装着日数短縮による不妊治療への導入

GnRHパルス療法は副作用の発症率が低いが、ポンプの装着器官が長く、治療日数が延長する傾向がある。そこで、GnRHパルス療法(皮下注法)のポンプ装着期間の短縮を目的として、視床下部性排卵障害7例、高プロラクチン血症性排卵障害6例に対し、月経周期5日目から卵胞成熟および排卵までの2種類の短期投与を行い効果を検討した。

2. FSH-GnRHパルス療法(FG法)の開発

GnRHパルス療法のポンプ装着日数をさらに短縮し、また多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対する排卵率を高めるために、FSH150単位の投与に引き続きGnRHパルス状投与を行うFSH-GnRHパルス療法を考案した。初期の検討結果からGnRHパルスとの切り替えは卵胞径11mmに設定した。視床下部性排卵障害を対象としてFG法38周期、

FSH通常法16周期を前方視的に比較し治療中のゴナドトロピンの推移を検討した。PCOSを対象として本療法とFSH通常法を検討し、さらにFSH低用量漸増療法(LF法)を含め後方視的に比較した。FSH通常法で卵巣過剰刺激症候群(OHSS)既往のPCOS症例に対するFG法の臨床効果を検討した。PCOS症例10例に対し、LF法とFG法を無作為前方視的に比較した。

3. FSH低用量漸増療法(LF法)に関する検討

LF法の特徴を明らかにするために、クロミフェン無効の中枢性排卵障害またはPCOS症例(合計52症例)を対象に、FSH通常療法群(通常量群、26症例26周期)とFSH低用量漸増療法群(低用量群、26症例26周期)の2法を無作為前方視的に比較し、低用量法の特徴を検討した。また、自己注射の効果と安全性を検討するために、LF法の効果を自己注射と通院注射で中枢性排卵障害患者3例を対象に無作為前方視的に検討した。

③多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するインスリン抵抗性とその改善薬の効果の検討

PCOS患者および正常月経周期女性に75gOGTT、正常血糖クランプ法、HOMA指数で、BMIを考慮して耐糖能とインスリン抵抗性を検討した。さらに、クロミフェン100mgに2周期以上排卵を認めない不妊PCOS患者5例を対象とし、クロミフェン増療法(C法)とクロミフェン-メトホルミン併用療法(CM法)を1周期ずつ無作為前方視的にcrossover法で比較した。C法では月経周期の5日目からクロミフェン150mgを5日間投与し、CM法ではクロミフェンに加え、メトホルミン750mgを卵胞の成熟まで投与した。

【成績】

①本邦における3胎以上の多胎妊娠の発生状況

2000～2002年の3胎以上の多胎妊娠の発生原因は、IVF/ICSIが68.4%、排卵誘発法が29.5%、自然発生が2.1%で、4胎以上に限ると排卵誘発が64.7%であった。排卵誘発の内訳ではゴナドトロピン療法が85.1%と多数を占めていた。排卵誘発で発生した3胎以上の多胎発生数に占める4胎以上の割合は、1997年～1999年が19.3%、2000～2002年が29.5%とARTより高い。排卵誘発では1絨毛膜(MZ)多胎7%(12例)、非MZ多胎82.1%(142例)、不明10.9%(19例)と、非MZ多胎が多く多発排卵が多胎の原因であると考えられた。以上より、ゴナドトロピン療法による排卵数のコントロールが十分でないことが伺われ、対策が急務であると考えられた。

②ゴナドトロピン療法およびGnRHパルス療法による副作用防止

1. GnRHパルス療法のポンプ装着日数短縮による不妊治療への導入

視床下部性排卵障害での発育卵胞数は 1.38 ± 0.13 個の自然に近い排卵が得られた。ポンプ装着日数、排卵率は、hCGを投与する場合で 9.6 ± 1.1 日、100%、hCGを投与しない場合 14.1 ± 1.1 日、89%と良好で、GnRHの慢性的な投与を要さず、皮下注ポンプとhCGの組み合わせで簡便なパルス療法が可能となった。

2. FSH-GnRHパルス療法 (FG法) の開発

FG法とFSH通常法の成績は、排卵率はともに80%以上と良好であったが、単一卵胞発育は77.2%、0%、発育卵胞数は 1.26 ± 0.09 個、 3.94 ± 0.37 個と、FG法の卵胞発育個数が有意に少なく安全性が高かった。FG法では血中ゴナドトロピンは自然周期に近い推移を示した。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対してもFG法はOHSS既往例を含めて副作用防止効果が高く、通常法、FG法、FSH低用量漸増療法(LF法)の多胎妊娠率はPCOSで30.3%(4/13)、0%(0/14)、0%(0/1)、視床下部性排卵障害で12.5%(1/8)、0%(0/19)、

0%(0/5)と、FG法、LF法で多胎が発生しにくく、発育卵胞数と副作用防止効果は同等であった。

3. FSH低用量漸増療法(LF法)に関する検討

発育卵胞数は、通常量群(3.0 ± 2.1 個)に比べ低用量群(1.7 ± 1.9 個)が有意に少なく、中等度以上のOHSSは通常量群のみに発生した(34.6%)。多胎は通常量群で0/3、低用量群で1/5であった。FSH投与日数は、通常量群で 8.2 ± 2.6 日、低用量群で 13.7 ± 7.4 日と低用量群が有意に長く、5.5日の差があった。FSH投与量を増量した症例は低用量群の22.9%であった。LD法で通常法よりも卵胞発育数が有意に少ないが、通院日数が有意に長い点が問題と考えられた。

また、自己注射の検討では通院日数は通院注射 17.7 ± 8.0 日、自己注射 6.0 ± 1.0 日で、血中FSHの推移は同等で、自己注射を安全に行うことができた。

③多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するインスリン抵抗性改善薬の効果

PCOSは肥満の有無にかかわらず非肥満例よりもインスリン抵抗性が強かった。クロミフェン抵抗PCOSでC法4周期中1周期(25%)が排卵し妊娠はなかったが、CM法では5周期中4周期(80%)が排卵し、2周期で単胎妊娠が成立した。CM法で卵胞成熟に要した日数は 13.5 ± 3.1 日(平均 \pm 標準誤差)で、排卵した全周期が単一卵胞発育であった。CM法はインスリン抵抗性の存在した症例ではCM法中にFIRI、HOMA-IR、遊離テストステロン値が低下した。日本のPCOS患者にCM法が有用である可能性が示唆された。

【考察】

日本においては、排卵誘発治療による多胎妊娠の発生を十分に抑制できていないことを明らかにした。また、多胎妊娠を減らすには、排卵障害の原因や重症度を加味し、それらに応じた適切な治療法を選択する事が必要であることを示した。