

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

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野

講師 松 崎 利 也

Development and Assessment of Ovulation Induction to Reduce the Incidence of Multiple Pregnancy

Toshiya MATSUZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Health Biosciences,
The University of Tokushima Graduate School, Tokushima

Key words : Ovulation induction · Multiple pregnancy · GnRH · Gonadotropin · Metformin

性腺刺激ホルモンを使用した排卵誘発や、体外受精・胚移植(IVF-ET)を中心とした生殖補助医療技術の進歩により、不妊治療の成績は飛躍的に向上した。しかし、多胎妊娠の発生率は1960年代半ばから徐々に上昇し始め、ゴナドトロピン製剤が健康保険採用になった1970年代半ばからは上昇の度合いを強め、さらにIVF-ETの導入が始まった1980年代後半からは急速に上昇した。双胎の増加に加え、自然では頻度の少ない3胎以上の多胎児出生率の上昇は劇的であり、これらの多胎発生の増加は不妊症診療の一般化に伴うものであることを如実に表している。多胎妊娠は、母体の合併症や早産、未熟児出生などの医学的な問題に加え、患者および家族の精神的、経済的負担や新生児医療体制の過剰な負荷などの社会的問題を引き起こしており、解決すべき問題であると認識されている。特に、排卵誘発は産婦人科診療所で広く行われている一般的な治療法であるため、排卵誘発における多胎発生の予防は産婦人医の大多数に共通の課題である。これまでに我々が開発し、評価した多胎妊娠を予防するための排卵誘発法について報告する。

1. 本邦における3胎以上の多胎妊娠の発生状況

不妊治療による多胎妊娠の発生の現状を把握する目的で、全国の不妊治療施設を対象として1994年に降に不妊治療によって発生した3胎以上の多胎妊娠に関する調査を3年ごとに行った^{1)~5)}。最新の調査(2003年から2005年の3年間)における発生原因は、3

胎以上全体では体外受精/顕微授精(66.0%)、4胎以上では排卵誘発(21.8%)が主要な原因であった(図1)。発生原因となった治療法の内訳を年代別に3年ごとに比較すると、4胎以上の多胎妊娠では排卵誘発の割合が調査の度に上昇していた。これは、体外受精/顕微授精に比べ、排卵誘発法における多胎防止の対策が遅れていることを意味していると思われる。排卵誘発における多胎は、ゴナドトロピン療法によるものが76%を占めており、フィードバック機構が働かないために血中FSH濃度の生理的濃度に調節することが困難で、排卵数のコントロールが十分でないことが窺われ

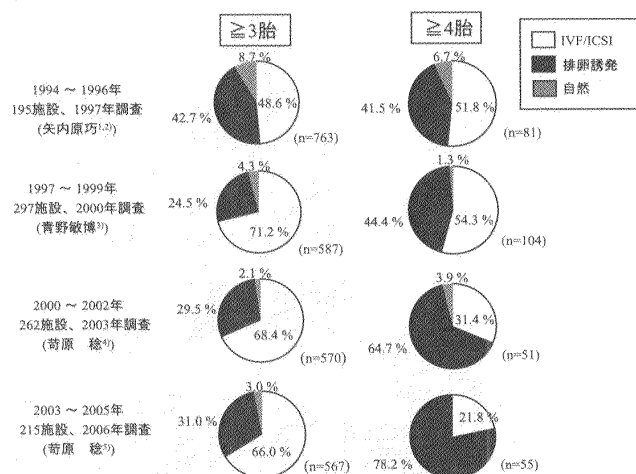


図1 3胎以上の多胎妊娠発生の原因となった治療法の内訳

る。排卵数をコントロールするためには、生理的な卵胞発育を考慮することが必要であり、その方法として、GnRH パルス状投与の利用、ゴナドトロピン療法の投与法の工夫、クロミフェン療法の奏効率上昇が考えられる。今後、排卵誘発では多発排卵を防ぐ排卵誘発法とキャンセル基準の普及が急務であると考えられる。

2. GnRH パルス療法を応用した排卵誘発法

①GnRH のパルス状分泌

Knobil によるアカゲザルを用いた一連の研究から、GnRH はパルス状に分泌されることが重要であることが明らかにされた⁶⁾、ヒトにおいても視床下部からの GnRH 分泌が卵胞発育に応じて変化し、最適な血中ゴナドトロピン濃度を維持していることが知られている。正常女性、排卵障害患者における LH のパルス状分泌を検討したところ、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)ではパルス頻度が亢進し、視床下部性の排卵障害では低下していた(図2)。また、ラットを用いた実験で、摂食調節、ストレス反応に関与するオレキシン、グレリン、NPY、 β エンドルフィン、CRH、ウロコチン2などの多種多様な神経ペプチド等が、性機能へのクロストークシグナルとして GnRH パルス状分泌を抑制し、体重減少性無月経、ストレス性無月経の一因となっていることを明らかにしてきた(図3)^{7)~9)}。このように、GnRH のパルス状分泌は生理的な卵胞発育に必要であり、GnRH 分泌異常は排卵障害の病態に

深く関与していると考えられる。

②GnRH パルス-hCG 療法の開発

1980 年, Leyendecker G, Crowley WF Jr et al. は, Knobil の動物実験を理論的背景として GnRH パルス療法をそれぞれ臨床応用した¹⁰⁾¹¹⁾。以後, Crowley et al. のグループ(MGH/Harvard Univ.)は GnRH パルス療法を発展させ、視床下部性無月経に対し hMG 療法よりも多胎妊娠率が低いことなどを報告している¹²⁾。彼らの行うオリジナルの GnRH パルス療法は、前腕の静脈にシリコンカテーテルを持続的に留置し、携帯型微量注入ポンプを用い妊娠するまで GnRH を投与するもので、症例によっては治療期間が数カ月に及ぶ。静脈カテーテルの管理は必ずしも容易でなく、患者の至便性が高くないことが問題である。一方、国内では、1989 年, GnRH 製剤(ヒポクライン®注射液, 田辺製薬, 大阪)が視床下部性性腺機能低下症の治療薬として承認された。投与方法は自動注入ポンプを用いて下腹部皮下へ投与するもので、入浴時の針の抜去、再刺入が患者本人に容易に行われている。ただし、本薬の適応は視床下部器質性障害、ゴナドトロピン単独欠損症などにおける視床下部性性腺機能低下症の回復を目的とした長期投与であり、単なる排卵誘発としての効能・効果を取得していないため、日常の不妊診療で実施できるのは希な疾患の症例に限られている。我々は、GnRH パルス療法を排卵誘発に応用するには、ポンプ装着日数を短縮することが必要と考え、hCG を併

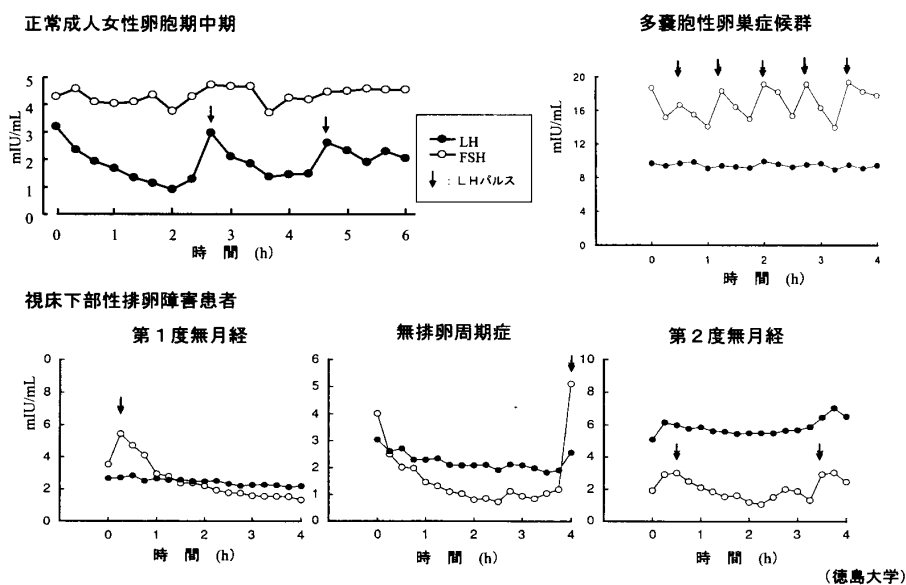


図2 正常女性、排卵障害患者における LH のパルス状分泌

用するプロトコル(GnRH-hCG療法)を考案し臨床研究として実施した¹³⁾。対象は視床下部性排卵障害で、消退出血の5日目からポンプ(ニプロ SP3I)を装着し、GnRH 20 μ gを2時間おきに自動的に下腹部皮下へ投与した。卵胞成熟時または自然排卵後にhCGを投与する2種類のプロトコルを検討した(図4)。その結果、卵胞成熟率は100%で、発育卵胞数は1.38 $\pm$ 0.13個の自然に近い排卵が得られた。ポンプ装着日数は、卵胞成熟時にhCGを投与するプロトコル1で

14.1 $\pm$ 1.1日、hCGを投与しないプロトコル2で9.6 $\pm$ 1.1日と短く、排卵率はそれぞれ89%、100%と良好であった(表2)。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。GnRHパルス-hCG療法は、ポンプ装着日数と通院日数が短い治療法であり、頻回に卵胞計測に来院できない患者では、プロトコル1を用いると内因性のLHサージによる排卵で妊娠を期待できる。皮下投与によるGnRHパルス療法は、至便性の高い排卵誘発法であると考えられる(図4)。

③FSH-GnRHパルス療法(FG法)の開発

GnRHパルス状投与のためのポンプ装着日数を

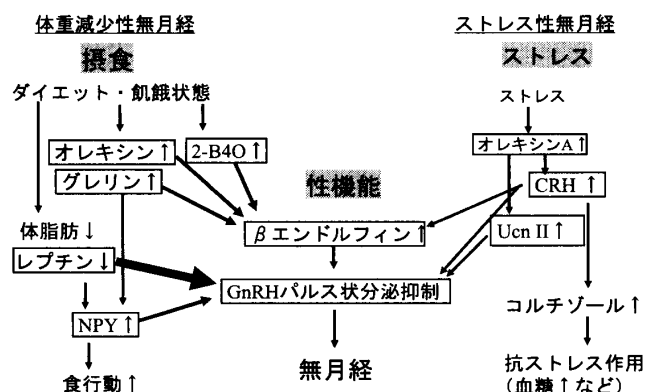


図3 体重減少、ストレスによる無月経の発症機序

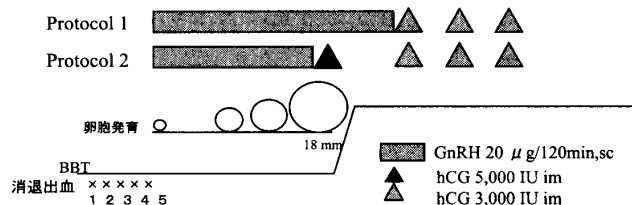


図4 GnRHパルス-hCG療法のプロトコル

表1 特発性低ゴナドトロピン性腺機能低下症に対するGnRHパルス療法とhMG療法の臨床成績の比較(%)

	GnRHパルス療法	hMG療法
排卵率	93	97
周期別妊娠率	29	25
症例別妊娠率	73.9	60
6周期累積妊娠率	96	72
流産率	23.8	16.6
多胎率	8.3 #	14.8 ##
重症OHSS発生率	0	0
卵胞3個以上の周期*	18.9	47.6
卵胞4個以上の周期**	5.4	16.6
hCGキャンセル周期**	0	4.5

* p < 0.01 ** p < 0.05 # 全て双胎 ## 双胎が25%, 品胎以上が75%
(Martin, Crowley et al., 1993)¹²⁾

表2 GnRHパルス-hCG療法の治療成績

	n	卵胞成熟に要した日数	ポンプ装着日数	排卵期E ₂ (pg/ml)	排卵率(%)	発育卵胞数
Protocol 1	9	9.6 $\pm$ 0.5	14.1 $\pm$ 1.1	567 $\pm$ 81	89 (8/9)	1.38 $\pm$ 0.13
Protocol 2	7	9.6 $\pm$ 1.1	9.6 $\pm$ 1.1	482 $\pm$ 91	100 (7/7)	

(文献13より改変) (mean $\pm$ SE)

GnRH パルス-hCG 療法よりもさらに短縮すること、また PCOS へも応用することを目的として、FSH-GnRH パルス療法 (FG 法) を考案した (図 5)。本法の特徴は、卵胞の発育に応じて FSH 投与と GnRH パルス状投与を使い分ける点であり、卵胞期の前半には FSH 150 単位の連日投与により卵胞発育を強く刺激し、卵胞発育の後半には GnRH 20 μ g/2hrs のパルス状投与により生理的な卵胞発育を起こす。FSH から GnRH パルスへの切り替え時期は、視床下部性無排卵症患者を対象として卵胞径 9mm, 11mm および 13mm で検討した結果、発育卵胞数が少なく、排卵率の高かった 11 mm に設定した¹⁴⁾。視床下部性無排卵症を対象として、FG 法と FSH 通常法 (FSH150 単位の連日投与) を前方視的に検討し、FG 法は FSH 通常法と同等の良好な排卵率を有し、FSH 通常法で得られなかった単一卵胞発育が 77.2% の周期に得られ、安全性の高い治療法であることがわかった²⁾¹⁵⁾。また、FG 法は PCOS に対しても同様の効果があった (表 3)¹⁶⁾¹⁷⁾。さらに、

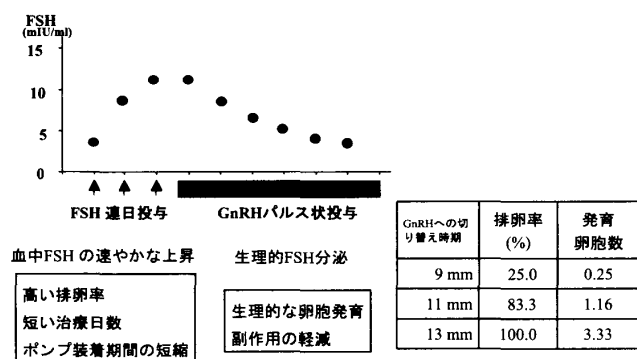


図5 FSH-GnRH パルス療法

FG 法の卵胞発育に要する日数は FSH 通常法と同等であり、ポンプ装着日数は 4 日程度にまで短縮された。治療中の血中ゴナドトロピン濃度は、FSH 通常法では FSH 濃度が卵胞期の前半から卵胞期の後半にかけて一貫して高値で推移するのに対し、FG 法では自然周期に類似し卵胞期の後半に血中 FSH が低下していた (図 6)。以上のように、FG 法は従来のゴナドトロピン療法に比べ卵胞発育数が少なく、多胎妊娠の発生を抑制できる治療法であると思われる。

3. FSH 低用量漸増療法に関する検討

治療効果の高いゴナドトロピン療法では多胎妊娠、卵巢過剰刺激症候群などの副作用が高頻度にかかるため、これらを軽減、予防するためにさまざまなゴナドトロピン製剤の投与方法が工夫されている。近年はゴナドトロピン製剤の投与方法として、初期投与量を少なくして必要に応じ増量する低用量漸増療法が注目されるようになってきている¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、注射回数が従来法よりも多くなり、長期連日の通院を要するために低用量漸増療法を行えない患者も多い。FSH 低用量漸増療法の効果、FSH 製剤の自己注射の安全性について検討を行った^{20)~22)}。

①FSH 低用量漸増療法と通常法の比較

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。

FSH 製剤の投与方法は、月経あるいは消退出血の 5 日目から開始し、通常量群では FSH 150 単位を、低用量群では FSH 75 単位を連日投与し、投与開始後 2 週

表3 FSH-GnRH パルス療法の臨床成績

	視床下部性無排卵症		PCOS	
	FSH-GnRH 療法 (20 例, 43 周期)	FSH 単独療法 (24 例, 44 周期)	FSH-GnRH 療法 (23 例, 67 周期)	FSH 単独療法 (20 例, 44 周期)
治療日数 (日)	7.4 $\pm$ 2.4	7.3 $\pm$ 1.4	7.6 $\pm$ 1.1	7.5 $\pm$ 1.3
発育卵胞数 (個)	1.3 $\pm$ 0.6 **	3.9 $\pm$ 1.5	2.4 $\pm$ 1.5 **	6.3 $\pm$ 3.8
排卵率 (%)	88.3	88.6	91.0	88.6
周期別妊娠率 (%)	11.6 (5/43)	18.2 (8/44)	20.9 (14/67)	29.5 (13/44)
多胎率	0 (0/5)	12.5 (1/8)	0.0 ** (0/14)	30.8 (4/13) †
OHSS 発生率* (%)	0.0 ** (0/43)	38.6 (17/44)	13.4 ** (9/67)	43.2 (19/44)
入院を要した OHSS (%)	0.0 (0/43)	2.3 (1/44)	1.5 (1/67)	4.5 (2/44)

(平均 $\pm$ 標準偏差) * 平均卵巣径 $\geq$ 70 mm ** p < 0.01 † 4 例とも双胎妊娠

間目になっても卵胞の平均径が11mm未満であれば、1週間ごとにFSHを37.5単位ずつ増量して投与した。11mm以上であれば、FSHの増量を行わずその量の量で投与を持続した。卵胞平均径が17mmに到達した日にhCG 5,000IUを投与して排卵を誘発した。また、平均径16mm以上の卵胞が4個以上存在する場合には、副作用を防止するためにhCGの投与をキャンセルした。

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(表4)。FSH投与日数は、通常量群が 8.2 ± 2.6 日、低用量群が 13.7 ± 7.4 日と低用量群で有意に長く、二群間には5.5日の差があった。低用量群でも77.1%の症例では増量を要さず、それらの症例ではFSH投与日数は 10.2 ± 3.5 日にとどまった(図7)。LD法は卵胞発育数が少なく多胎防止に有効と考えられるが、一部の症例において初期投与量が全く無効で、通院日数が長引く点が問題と考えられた。

視床下部性無排卵症

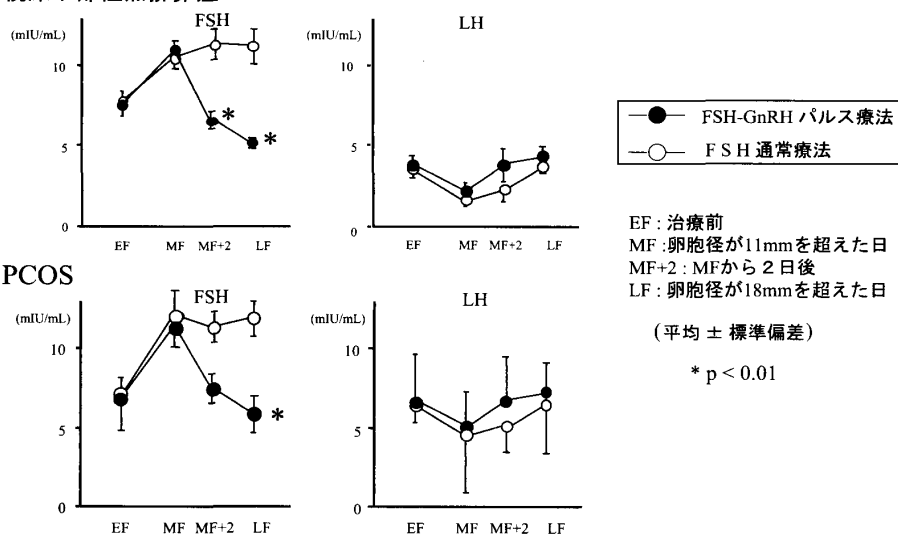


図6 治療中の血中FSHとLH値の推移

表4 FSH通常法とFSH低用量漸増法の臨床成績

		通常量群	低用量群
症例数		26	26
無反応率	(%)	0	7.7
キャンセル率	(%)	11.5	3.8
排卵率	(%)	88.4	76.9
妊娠率	(%)	11.5 (3/26)	19.2 (5/26)
多胎		0/3	1/5 ^{b)}
流産率	(%)	66.7 (2/3)	0
OHSS発生率 ^{a)}	(%)	34.6	0 **
FSH投与日数	(日)	8.2 ± 2.6	13.7 ± 7.4 *
FSH投与総量	(ampules)	16.5 ± 5.2	15.3 ± 10.5
排卵期FSH	(ng/ml)	13.4 ± 3.4	9.9 ± 6.3
発育卵胞数	(個)	3.0 ± 2.1	1.7 ± 1.9 **
排卵期E ₂	(pg/ml)	$1,585 \pm 1,748$	374 ± 369 **
黄体期P ₄	(ng/ml)	31.4 ± 28.2	15.7 ± 12.4 **

a) 中等度 b) 双胎 * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ (平均 ± 標準偏差)

②FSH 低用量漸増療法と FSH-GnRH パルス療法の比較

FSH 低用量漸増療法と FSH-GnRH パルス療法は副作用の少ない排卵誘発と思われる。PCOS を対象としてこれら二法を無作為前方視的に割り振り、クロスオーバー法で治療成績を比較した²¹⁾。その結果、排卵率、妊娠率は両治療法とも同等に良好であった(表5)。発育卵胞数は、FSH-GnRH パルス療法では 1.8 ± 0.8 個(平均 $\pm$ 標準偏差)、FSH 低用量漸増療法では 1.5 ± 1.2 個であり、単一卵胞発育率は、FSH-GnRH パルス療法で44.4%、FSH 低用量漸増療法で50%と同等で、副作用防止効果もほぼ同等と考えられた。しかし、卵胞発育に要した日数は、FSH-GnRH パルス療法が 8.2 ± 1.6 日、FSH 低用量漸増療法が 13.7 ± 6.9 日($p < 0.05$)、luteal support の3日間を含めた1周期あたりの総通院日数では、FSH-GnRH パルス療法が 8.9 ± 1.4 日、FSH

低用量漸増療法が 18.2 ± 6.4 日($p < 0.01$)と、FSH 低用量漸増療法は FSH-GnRH パルス療法の約2倍の通院日数を要した。また、排卵期 FSH 濃度は、FSH-GnRH パルス療法が低値であったが、 E_2 濃度には有意差を認めなかった。

FSH-GnRH パルス療法と FSH 低用量漸増療法は、PCOS などの排卵障害に対して、有効かつ安全に用いることのできる優れた治療法であることが明らかとなった。FSH-GnRH パルス療法は、通院日数が少なく患者への負担が軽いという点で、FSH 低用量漸増療法よりも至便性のある治療法と考えられる。FSH-GnRH パルス療法や FSH 低用量漸増療法のように、ゴナドトロピン製剤の使用量を可能な限り少なくし、適正な卵巣刺激を行うことによって、現在不妊治療で問題となっている多胎妊娠などの副作用の発生を減少させることが可能である。今後これらの方法を普及させ、不妊治療の安全性を高めるためには、FSH-GnRH パルス療法では、排卵誘発に対する保険適応の拡大、FSH 低用量漸増療法では、長期連日の通院に対する解決策としての FSH 製剤の自己注射の導入が課題である。

③自己注射を用いた FSH 低用量漸増療法の安全性と有効性に関する検討

ゴナドトロピン療法の効果が高いが、治療に伴う多胎妊娠や OHSS などの副作用の発症が問題視されている。特にゴナドトロピン製剤の所用量は症例により、また周期により一定ではなく、製剤の過剰投与による副作用が起こりやすい。FSH 低用量漸増療法の治療成績が良好でかつ副作用の抑制効果に優れている。

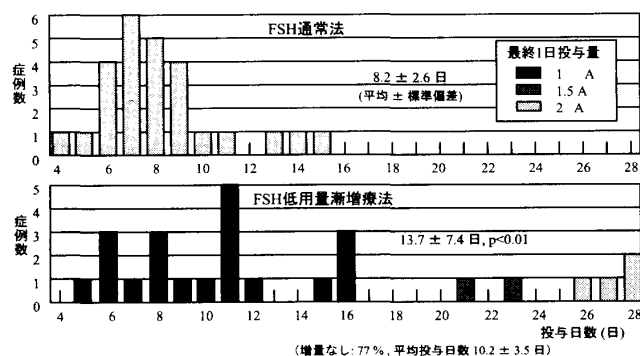


図7 FSH投与日数の分布

表5 FSH-GnRH パルス療法と FSH 低用量漸増療法の治療成績

治療法	FSH-GnRH パルス療法	FSH 低用量漸増療法
周期数(周期)	9	8
通院日数(日)	8.9 ± 1.4 *	18.2 ± 6.4
卵胞発育に要した日数(日)	8.2 ± 1.6 **	13.7 ± 6.9
発育卵胞数(個)	1.8 ± 0.8	1.5 ± 1.2
単一卵胞発育率(%)	44.4 (4/9)	50.0 (4/8)
hCG キャンセル率(%)	0 (0/9)	12.5 (1/8)
排卵率(%)	88.9 (8/9)	75.0 (6/8)
妊娠率(%)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)
多胎妊娠率(%)	33.3 (1/3) §	0 (0/2)
OHSS 発生率(%)	0 (0/9)	0 (0/8)
排卵期 FSH (mIU/ml)	4.8 ± 1.3 *	8.1 ± 1.5
排卵期 E_2 (pg/ml)	617.2 ± 448.5	493.2 ± 570.4
黄体期 P_4 (ng/ml)	41.8 ± 27.5	21.9 ± 5.8

(平均 $\pm$ 標準偏差, * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, § 双胎妊娠)

しかし、卵胞の発育に時間を要し、必然的に通院期間が長期に及ぶ。さらに、欧米諸国と異なり、本邦では副作用の発生への懸念から、不妊治療を目的としたゴナドトロピン製剤の自己注射が認められておらず、注射のための長期に及ぶ通院が本法の普及を妨げている。今回、自己注射の安全性と有用性を確認するため、不妊を主訴とする排卵障害患者に自己注射によるFSH低用量漸増療法を行い、通院注射と比較し、自己注射の安全性を検討した²²⁾。WHOグループ2の排卵障害患者7名(PCOS患者5名含む)を対象として、ゴナドトロピン製剤の投与を医療従事者が行う方法(通院注射)と患者自身で行う方法(自己注射)に無作為に振り分け、1周期目の治療を行い、クロスオーバー法で2周期目を行った。自己注射周期の開始日に、無菌操作、アンプルのカット、製剤の吸引、実際の皮下注射を担当看護師の指導のもと、被験者自身に行わせ、自己注射手技に関する説明文書、投与日程を示した書面、および一式の器具を手渡した。排卵誘発の方法は低用量漸増法で、月経5日目からrFSH(フォリスチム[®]、日本オルガノン株式会社)50単位を26G針を用いて連日皮下投与した。14日間の刺激で卵胞径が10mmに達しなければ、1日投与量を75単位に増量した。さらに7日後に卵胞径が10mmに達しなければ、100単位に増量した。28日間の投与で卵胞の発育がみられない場合にはその周期を中止した。主席卵胞径(三方向平均)が18mmに達した時点で、hCG 5,000単位を投与した。Luteal supportは高温相の2~3日目からhCG 3,000単位を隔日で3回投与した。

7症例に対し13周期の治療を行った。全周期が排卵に至り、いずれの周期でも単一卵胞発育が得られた。通院周期の1例で単胎妊娠が成立した。rFSHの投与日数は、自己注射で 14.5 ± 7.1 日(平均 $\pm$ 標準偏差)、通院注射で 15.3 ± 5.4 日、hCG投与日までの通院回数は自己注射で 4.5 ± 1.3 日、通院注射で 16.2 ± 5.4 日($p < 0.01$)であった(表6)。いずれの周期も注射部位に発赤、高硬などの異常を認めなかった。治療中の血中FSH濃度は、自己注射と通院注射で同様の推移を示していた(図8)。自己注射に関する患者アンケートの結果、自己注射には不安を伴うものの、通院注射に比べて仕事や生活への支障が軽減されることから、全例が高い満足度を示していた。

FSH低用量漸増療法は、自己注射と通院注射のいずれの投与法も排卵率、単一卵胞発育率が良好で、副作

表6 治療日数とhCG投与日までの通院回数

FSH投与日数(日)	自己	14.5 ± 7.1
	通院	15.3 ± 5.4
hCG投与日までの通院回数(日)	自己	$4.5 \pm 1.3^*$
	通院	16.2 ± 5.4

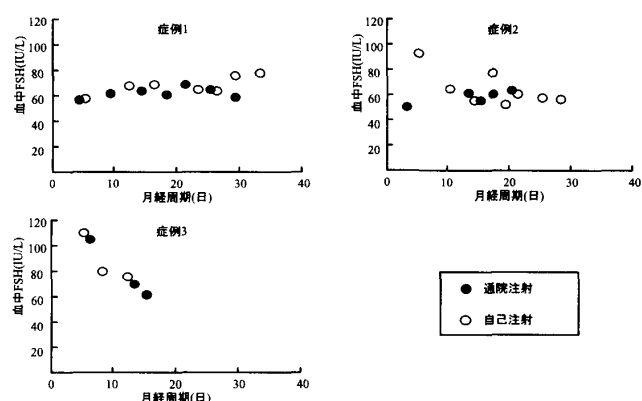
* : $p < 0.01$ (平均 $\pm$ 標準偏差)

図8 血中FSH濃度の推移

用の抑制効果に優れていた。また、自己注射と通院注射で血中ホルモン濃度の変動に差を認めず、局所反応も問題がなかったことから、自己注射の手技に問題はなかったと考えられる。自己注射、通院注射とも卵胞発育までに長期間を要したが、連日の通院が必要な通院注射に比べ、自己注射では3日に1回程度の通院で治療を行うことができた。このように、自己注射はFSH低用量漸増療法の安全性と有用性を保ちつつ、FSH低用量漸増療法の連日通院という欠点を補完し、本法の普及に寄与すると考えられた。今後、ゴナドトロピン製剤の自己注射の安全性を担保するための使用ガイドラインの作成と保険収載が望まれる。

4. 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

1992年にDahlgren et al.はPCOSの長期追跡から、糖尿病、高血圧症の発症頻度が有意に高いことを報告した。その後も2型糖尿病、高血圧症、高脂血症、冠動脈疾患などの発症率が高いことを指摘する報告が相次ぎ、それらの背景としてインスリン抵抗性の存在がクローズアップされている。PCOSにおけるインスリン抵抗性と、インスリン抵抗性改善薬による排卵誘発について検討した²³⁾。

①PCOS におけるインスリン抵抗性の評価

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. インスリン抵抗性は肥満により悪化するので, 検討に際して肥満と非肥満を分けて検討する必要がある. 日本産科婦人科学会の診断基準を満たす PCOS 患者と非 PCOS 女性を対象とし 75gOGTT を行ったところ, 肥満 PCOS 群では血糖とインスリン値が他の 3 群よりも有意に高かった. また, 非肥満 PCOS では血糖の推移は正常であるが, インスリン値は非肥満正常女性よりも高い傾向があった. この成績から, PCOS の肥満例にはインスリン抵抗性が存在し, 非肥満例においてもインスリン抵抗性の存在が推定される. 次に, インスリン抵抗性の評価法として, 最も信頼性が高い正常血糖クランプ法を用いて検討した. インスリンによる組織への糖取り込みを表す GIR (glucose infusion rate, 糖利用率) は, 低いほどインスリン抵抗性が強いと判定する. GIR は BMI と負の相関を認め, BMI を共変数とした ANCOVA 分析で, PCOS 群では正常群に比べ GIR が有意に低値であった (図 9). 以上から, インスリン抵抗性は肥満の程度が高いほど強くなるが, 体格にかかわらず PCOS 群では正常群よりもインスリン抵抗性が強いことがわかった. また, PCOS 患者のインスリン分泌能は正常に保たれているので, 空腹時インスリン値, HOMA-R 指数〔空腹時インスリン ($\mu\text{g/ml}$) $\times$ 空腹時血糖 (mg/dl) $\div 405.2$ 以上でインスリン抵抗性あり〕が正常血糖クランプ法ともよく相関し, 簡便にインスリン抵抗性を評価することが可能である (図 10). 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く, その評価に HOMA-R 指数は有用であった.

②クロミフェン-メトホルミン併用療法の検討

PCOS 患者に対し, インスリン抵抗性改善薬のメトホルミンは排卵の回復を目的として海外で汎用されている. メタアナリシスによる成績では排卵率は単剤で 46% とプラセボの 24% に比し高率で, クロミフェンに匹敵する効果を有する. また, クロミフェン無効例を対象とした場合にも, クロミフェンとメトホルミンの併用療法は排卵率 76% とクロミフェン単独療法の 42% に比べ排卵率が高率である. 国内でも PCOS 患者にメトホルミンは使用され始めているが, 臨床的な治療成績のデータはまだ多くない. クロミフェン

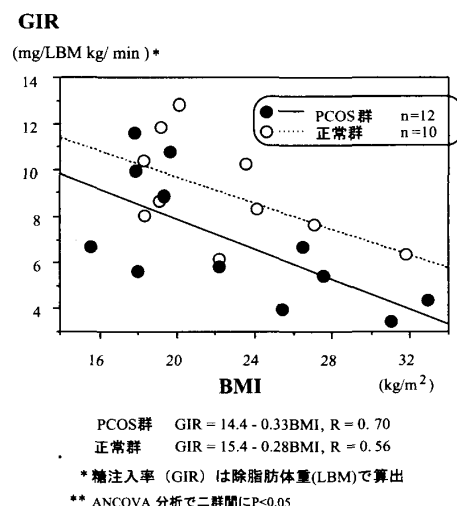


図 9 正常血糖クランプ法によるインスリン抵抗性の検討

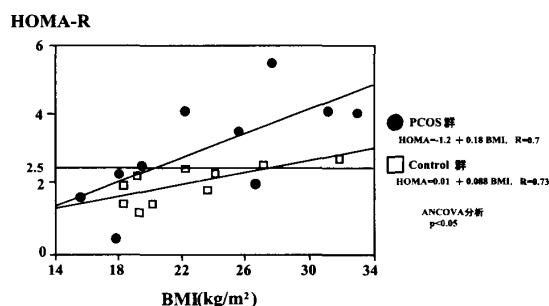


図 10 HOMA-R 指数によるインスリン抵抗性の検討

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クロスオーバー法で比較した. 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.

クロミフェン抵抗 PCOS で C 法 6 周期中 1 周期 (16.7%) が排卵し妊娠はなかったが, CM 法では 7 周期中 5 周期 (71.4%) が排卵し, 2 周期で単胎妊娠が成立した. CM 法で卵胞発育に要した日数は 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. 今回の検討では, メトホルミンの

表7 クロミフェン・メトホルミン併用療法の臨床成績

	クロミフェン ・メトホルミン	クロミフェン
周期数 (症例数)	7	6
排卵率 (%)	71.4 (5 / 7)	16.7 (1 / 6)
妊娠率 (%)	8	0 (0 / 6)
多胎率 (%)	0 (0 / 2)	—
OHSS 発生率 (%)	0 (0 / 6)	0 (0 / 6)
他の副作用 (%)	14.3 (1 / 7) (嘔気)	0 (0 / 6)
発育卵胞数 (個)	1 ± 0	1
単一卵胞発育率 (%)	100 (5 / 5)	(1 / 1)
多数卵胞発育による hCG キャンセル (%)	0 (0 / 5)	(0 / 1)
卵胞発育に要した日数*	13.5 ± 3.1 (11 ~ 17)	13
総通院日数 (日)**	3.3 ± 0.6 (3 ~ 4)	3

卵胞が発育した
周期のみ集計

(平均 ± 標準偏差)

* hCG 投与日ークロミフェン投与開始日

** 卵胞刺激開始日, 卵胞計測の総通院日数

投与を最小限にとどめたが, 短期間でメトホルミンの排卵誘発効果が得られた. 日本の PCOS 患者にもクロミフェン・メトホルミン併用療法は有用である可能性が示唆された.

考 察

排卵誘発治療による多胎妊娠の発生を減少させるには, 発育卵胞数の少ない排卵誘発を行う必要がある. 治療効果の高いゴナドトロピン療法を行うと, 多胎妊娠, 卵巣過剰刺激症候群などの副作用が高頻度で起こることが最大の問題である. 多胎妊娠の発生を防止するには, ゴナドトロピン療法を避けるか, 薬剤の投与法を工夫することになる. PCOS 症例ではクロミフェンにメトホルミンの併用が有望であるが, 適応症例選別の可否, プロトコールについての検討が必要であり, 排卵誘発への適応がない現状では臨床試験として行う姿勢が必要であると思われる. また, 本研究では触れなかったが, 肥満例に対するダイエット, PCOS に対する腹腔鏡下の卵巣多孔術も自然排卵の回復に有用な方法である. ゴナドトロピン療法を行う場合は, 副作用防止効果が高い低用量漸増療法を用いるのが理想であるが, 一部の症例で長期の通院を要する. 今回検討したように, FSH 製剤の自己注射による低用量漸増療法は通院回数が少なく, 安全に行うことができる. 今後は自己注射のガイドラインを作成し, 臨床へ導入する必要がある. GnRH パルス療法の臨床応用についても今後の課題である. 以上の排卵誘発治療の

普及によって, 不妊治療によって発生する多胎妊娠を減らすことができると考えられる. 今後も排卵誘発薬の投与法の改善, 新しい薬剤の応用などの臨床検討を続けることが重要であると思われる.

謝 辞

本シンポジウムにおいて発表の機会をお与え下さいました丸尾 猛学術集会長, 座長の労をお執り頂きました岡井 崇教授, 苛原 稔教授に深謝致します.

共同研究者

岩佐 武, 水口雅博, 桑原 章, 苛原 稔

文 献

1. 矢内原巧, 田原隆三, 藤間芳郎. 不妊治療の実態調査及び不妊治療技術の適応に関する研究(分担研究; 不妊治療の実態及び不妊治療技術の適応に関する研究), 厚生省心身障害研究 不妊治療の在り方に関する研究 平成8年度研究報告書, 矢内原 巧, 平成9年7月, pp.3—12
2. 青野敏博, 苛原 稔, 田原隆三, 藤間芳郎, 矢内原巧. 超多胎妊娠の動向と不妊治療の今後の課題—不妊治療の実態調査の再分析—(分担研究: 多胎妊娠の予防に関する研究), 厚生省心身障害研究 不妊治療の在り方に関する研究 平成9年度研究報告書, 矢内原巧, 平成10年5月, pp.132—138
3. 青野敏博, 苛原 稔, 松崎利也, 寺尾俊彦, 矢内原巧. 3胎以上の妊娠の動向に関する全国調査中間集計報告(「わが国における生殖補助医療技術の実態とその在り方」分担研究), 平成11年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書, 矢内原巧, 平成12年, pp.799—806

4. 苛原 稔, 松崎利也, 田中尚子, 岩佐 武, 尾形理江. 多胎妊娠防止のための発育卵胞数の調節に関する研究「不妊治療による3胎以上の多胎妊娠の発生とその転帰の全国調査」. 平成15年度厚生労働省成育医療研究委託事業研究報告書 国立成育医療センター 2004; 291—295
5. 苛原 稔, 松崎利也, 田中尚子, 岩佐 武. 多胎妊娠発生に関する研究(「生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究」分担研究報告書). 厚生労働省科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業 生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究 平成18年度総合研究報告書(主任研究者 吉村泰典)2007; 82—90
6. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36: 53—88
7. Saito S, Shitsukawa K, Irahara M, Matsuzaki T, Aono T. Effects of 2-buten-4-olide, an endogenous feeding suppressant, on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 467—472
8. Irahara M, Tamura T, Matsuzaki T, Saito S, Yasui T, Yamano S, Kamada M, Aono T. Orexin-A suppresses the pulsatile secretion of luteinizing hormone via beta-endorphin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 232—236
9. Iwasa T, Matsuzaki T, Kiyokawa M, Shimizu F, Minakuchi M, Kuwahara A, Maegawa M, Yasui T, Irahara M. Corticotropin-releasing hormone type 2 receptor mediates Orexin A-induced LH suppression in ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol* 2007, in press
10. Leyendecker G, Wildt L, Hansmann M. Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump (“Zyklomat”)—a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1214—1216.
11. Crowley WF Jr, McArthur JW. Simulation of the normal menstrual cycle in Kallman’s syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 173—175
12. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 125—129
13. Matsuzaki T, Azuma K, Irahara M, Yasui T, Aono T. Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1994; 62: 1143—1149
14. Kuwahara A, Matsuzaki T, Irahara M, Aono T. Single Follicular development by sequential FSH-pulsatile GnRH treatment. *Frontiers in Endocrinol* 1995; 13: 209—214
15. Kuwahara A, Matsuzaki T, Kaji H, Irahara M, Aono T. Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. *Fertil Steril* 1995; 64: 267—272
16. 青野敏博, 苛原 稔, 松崎利也, 山田正代, 牛越賢治郎, 福持光男, 安井敏之. FSH-GnRH パルス療法による排卵障害の治療成績. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 平成11年度研究報告書, 加藤 譲, 編, 東京: 厚生省, 2000; 87—90
17. 苛原 稔, 松崎利也, 桑原 章, 安井敏之. OHSS 既往 PCOS 症例に対する FSH-GnRH パルス療法の効果. 厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班, 平成13年度総括研究事業報告書, 加藤 譲, 編, 東京: 厚生省, 2002; 120—123
18. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 729—733
19. Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 70: 840—846
20. 青野敏博, 苛原 稔, 牛越賢治郎, 斎藤誠一郎, 桑原 章, 松崎利也, 安井敏之. ゴナドトロピン療法の副作用軽減を目的とした投与方法の工夫. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 平成12年度研究報告書, 加藤 譲, 編, 東京: 厚生省, 2001; 62—65
21. 苛原 稔, 松崎利也, 田中尚子, 岩佐 武. 多嚢胞性卵巣症候群に対するゴナドトロピン療法の最適化の試み. 厚生労働省厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究, 平成16年度総括・分担研究報告書, 千原和夫, 編, 東京: 厚生省, 2005; 44—49
22. 苛原 稔, 松崎利也, 桑原 章, 岩佐 武. 生殖補助医療における調節卵巣刺激のためのゴナドトロピン製剤の自己注射の検討. 厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業 生殖補助医

療技術の安全管理および心理的支援を含む統合的運用システムに関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書, 吉村泰典, 編著, 東京: 厚生省, 2006; 90—97

23. 松崎利也, 岩佐 武, 水口雅博, 清水扶美, 苛原稔. メタボリックシンドロームと多嚢胞性卵巣症候群. 産婦実録 2006; 55: 231—235

Synopsis

In this study, we tried to develop new methods for ovulation induction and examined their safety and convenience. Pulsatile GnRH treatment is a physiological method in patients with hypothalamic amenorrhea. In order to minimize the days for GnRH injection, we used hCG (pulsatile GnRH-hCG therapy) for trigger of ovulation and luteal support (protocol 1) or only for luteal support (protocol 2). Days for GnRH injection and rates of ovulation were 9.6 ± 1.1 and 100% in protocol 1, 14.1 ± 1.1 and 89% in protocol 2, respectively. Number of developing follicles was 1.38 ± 0.13 . Both protocols were safe and convenient, and protocol 2 seemed suitable for patients who could not attend hospitals for follicle check frequently. Subsequently, we developed FSH-pulsatile GnRH therapy (F-pG) to reduce further the days for GnRH injection, and to apply pulsatile GnRH to PCOS. In this method, FSH injection was followed by pulsatile GnRH when follicle diameter reached 11mm. The days for GnRH injection were minimized to 4 or 5 days in F-pG. F-pG was as effective as FSH therapy for both hypothalamic anovulation and PCOS, and showed lower number of developing follicles and lower rates of multiple pregnancy than FSH therapy.

We compared low-dose FSH therapy (LD-FSH) with conventional FSH therapy (C-FSH) for 52 patients with WHO group 2 anovulation in RCT design. LD-FSH was as effective as C-FSH and showed lower number of developing follicles, however, LD-FSH required longer days for FSH injection (13.7 ± 7.4) than C-FSH (8.2 ± 2.6). Next, we compared LD-FSH with F-pG for patients with PCOS, prospectively, and revealed that LD-FSH required longer days for follicular development and attendance to hospital. Then, we studied safety of LD-FSH by FSH selfinjection in patients with WHO group 2 anovulation, prospectively. Adverse event did not occur, and total ambulant days was shorter in self injection cycles (4.5 ± 1.3) than in attendance injection cycles (16.2 ± 5.4). Selfinjection of FSH would help LD-FSH become wide use.

We compared the efficacy of clomiphene-metformin (CM) therapy with clomiphene (C) therapy by prospective randomized crossover design in clomiphene resistant patients with PCOS. Dose of clomiphene, metformin were 100mg, 750 mg respectively. Rates of ovulation and pregnancy were 80% and 40% in CM therapy, 25% and 0% in C therapy, respectively. All cycles of CM therapy showed mono-follicular development. CM therapy might be a useful alternative for clomiphene resistant PCOS also in Japan.