

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

4. 不妊症

Infertility

5) 卵巣過剰刺激症候群 ovarian hyperstimulation syndrome

1. 概念・定義・頻度

排卵誘発により過剰に刺激された卵巣が腫大し、さまざまな症状を呈してくる医原性の疾患を卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)と呼んでいる。OHSSは重症化すると血栓症、腎不全、呼吸不全などの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理解しておくことが重要である。本邦における入院を要したOHSS症例の頻度は10万人あたり794~1,502人(0.8~1.5%)、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¹⁾とされている。

2. 病態および病因

a 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E-4-5)-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刺激が関与していると考えられ、より重症化しやすい。

b 病因

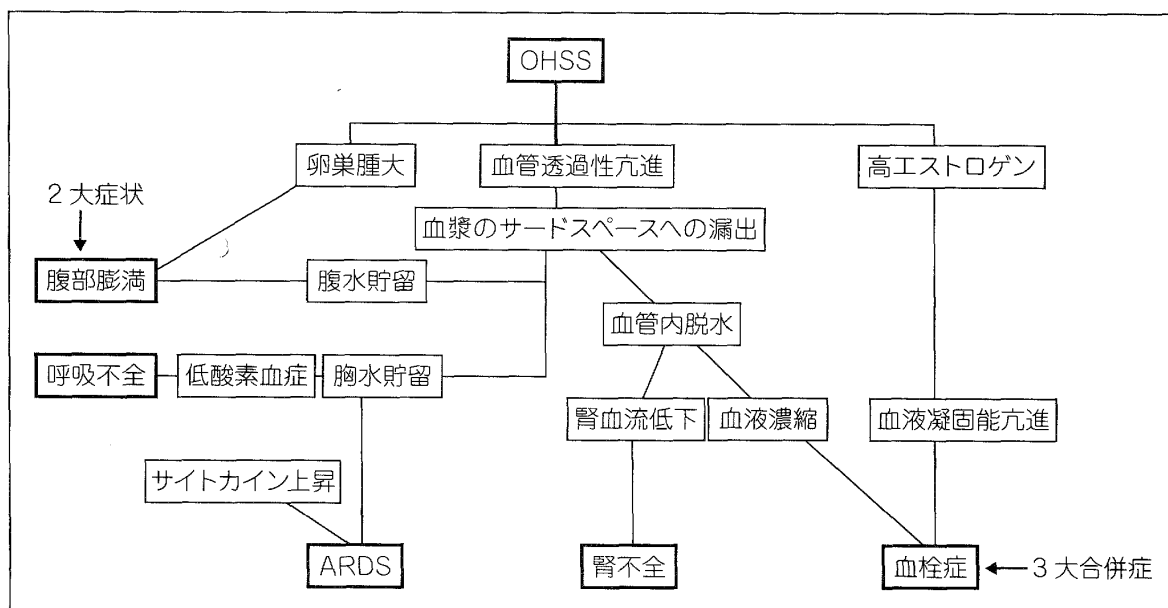
病因としてHCG刺激により黄体化嚢胞で増加する幾つかの物質が注目されており、主にレニン-アンギオテンシン系、キニン-カリクレイン系、VEGFの活性化が有力な候補として挙げられている。

3. 診断

OHSSの診断では重症度の判定が重要である。表E-4-5)-1-1に1999年に日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会から提唱された診断基準²⁾、および2009年に同委員会から報告されたOHSS重症度分類³⁾を示す。上記基準はあくまで目安であり、実際には発育卵胞数の数、リスク因子の有無、HCG投与からの時期、妊娠の可能性なども考慮に入れ総合的に判断する。一般的には中等症以上で今後増悪が予想される症例(妊娠の可能性が高い症例やハイリスク症例など)や重症例は入院加療を必要とする。

4. OHSSの管理

OHSSの管理指針についてのフローチャートを図E-4-5)-2に示す。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



(図 E-4-5)-1) OHSS の病態

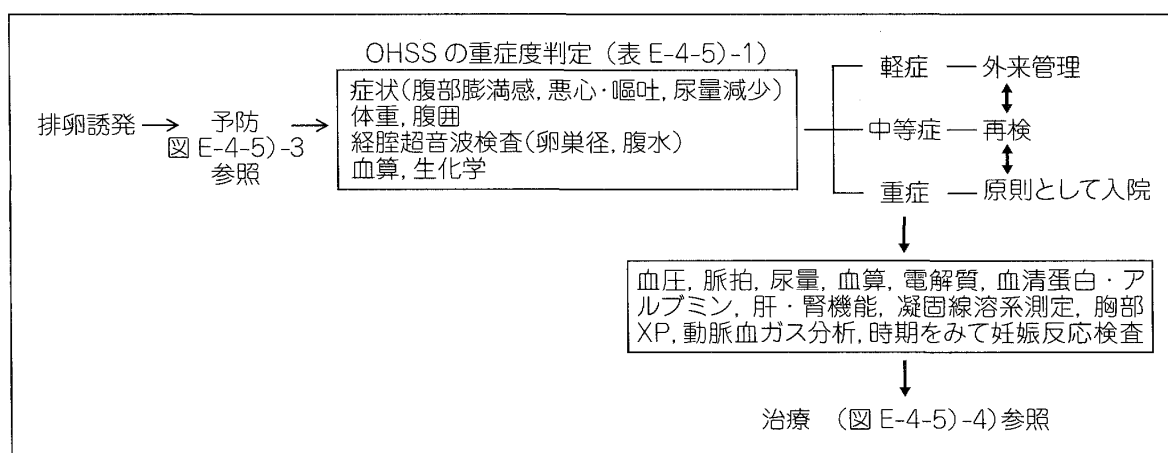
(表 E-4-5)-1-1) OHSSの診断基準:日本産科婦人科学会報告³⁾, 1999

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			+	++

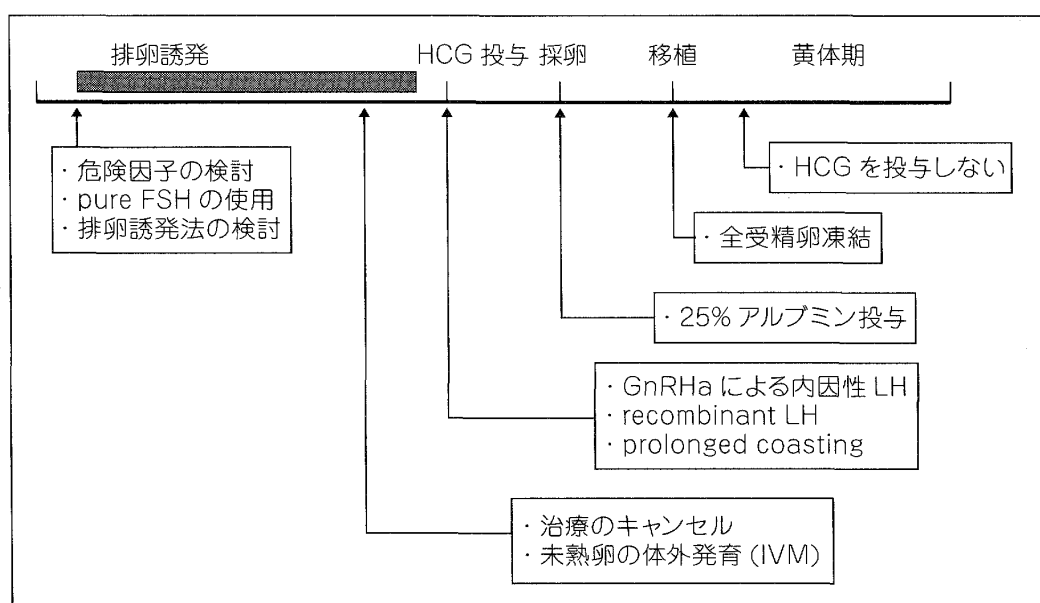
ることを考えると、卵巣摘出は非現実的であり、対症療法によって軽快する時期まで粘り強く待機する以外に方法がない。その間に、重症例では大量の腹水・胸水などが貯留し、それによる血液濃縮や循環血漿量のコントロール、疼痛管理などが極めて困難になる。OHSSは重症化すると悪循環から逃れ得ず、その過程において、不幸にして腎不全、血栓症、ARDSなど生命予後に関わる合併症を併発することがある。従って、OHSSの管理にあたって、最も肝心なことは重症化させない予防策を講ずることである。

a. OHSSの予防策

OHSSの予防法は図E-4-5)-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、high risk群を選別し、製剤の種類、投与方法などを慎重に検討する。それにも関わらず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。



(図 E-4-5)-2) OHSS の管理



(図 E-4-5)-3) 各時期における OHSS の予防法

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。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 投与時

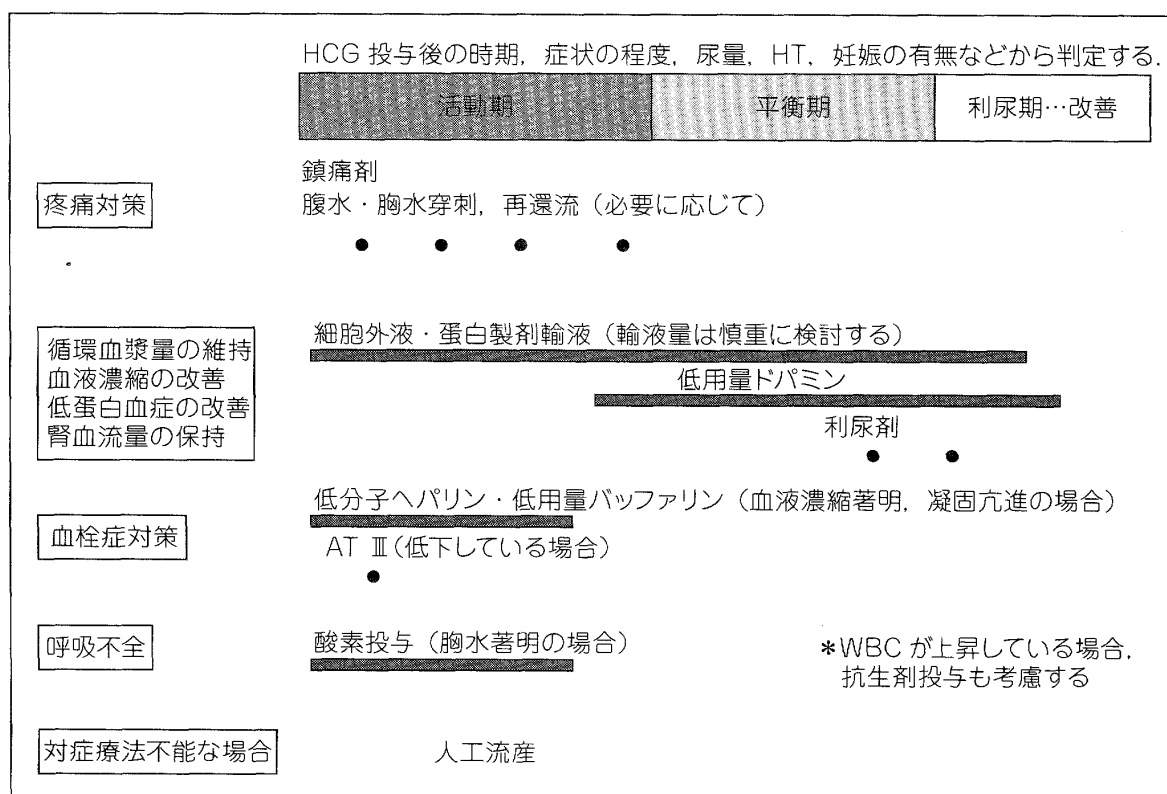
HCG 投与が可能であると考えられる症例でも、その危険性を少なくするためにさまざまな検討がなされている。従来、LH サージを目的として HCG が用いられているが、LH に比べ、半減期が長いことが問題点として指摘されている。そのため、最近では GnRH agonist による内因性 LH を利用する方法や recombinant LH を用いることで HCG 刺激を減弱させる方法が試みられている。また、卵胞成熟時に血中エストラジオール値が 5,000 pg/mL 以上ある場合、3,000pg/mL まで低下するのを待ってから HCG を投与する pro-

(表 E-4-5)-1-2) OHSS 重症度分類：日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会, 2009 年³⁾

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感 嘔気・嘔吐	腹部膨満感 嘔気・嘔吐 腹痛, 呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水, あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大※	≥ 6cm	≥ 8cm	≥ 12cm
血液所見	血算・生化学検査がすべて正常	血算・生化学検査が増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15,000/mm ³ TP < 6.0g/dL または Alb < 3.5g/dL

※左右いずれかの卵巣の最大径を示す。

※※ひとつでも該当する所見があれば, より重症なほうに分類する。



(図 E-4-5)-4) OHSS の治療

longed coasting という方法も報告されている。

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されている。採卵時に25%アルブミンを200mL 点滴する方法も試みられている。これは HCG 刺激後

に卵巣から分泌される様々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。

b. OHSS 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(表 E-4-5)-1-2)と時期をできるだけ正確に判別することである。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。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、循環血漿量の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 E-4-5)-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。細胞外液だけの大量の輸液は腹水・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ある。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・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。

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。一般的には低用量バップアリン、低分子ヘパリン、ATⅢ製剤の投与などが行われる。

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

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。

《参考文献》

1. 生殖・内分泌委員会報告. 卵巢過剰刺激症候群 (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. 生殖・内分泌委員会報告. 卵巢過剰刺激症候群 (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
3. 平成20年度生殖・内分泌委員会報告. 卵巢過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項. 日産婦誌 2009; 61: 1138—1145

〈福田 淳*〉

* Jun FUKUDA

* *Department of Obstetrics and Gynecology, Akita City Hospital, Akita*

Key words : Ovarian hyperstimulation syndrome · Ovulation induction ·
Assisted reproductive technology

索引語 : 卵巢過剰刺激症候群, 排卵誘発, 生殖補助技術