

## 診 療

## Ovarian Hyperstimulation Syndrome の病態と

## 治療に関する考察

## — Clomiphene-HMG-HCG 療法による1症例の経験から —

大阪大学医学部産科婦人科学教室

青野 敏博 塩路 武徳 正田 常雄  
 阪根 修 衣笠 隆之 三宅 侃  
 宮崎 正敏 辛川 武久 倉智 敬一

## はじめに

これ迄 HMG-HCG 療法によつて重篤な卵巢過剰反応症候群を呈した症例は2, 3の報告にみられている (Neuwirth et al. 1965, Engel et al. 1972, Goldfarb et al. 1973). 今回我々は clomiphene で priming した上に HMG-HCG 療法を行い, 腹水および胸水を伴う ovarian hyperstimulation syndrome をきたした1例において, 血中の hormone level を連日測定する機会を得, また保存的治療によつて諸症状の寛解をみたのでそれらの成績から本症の病態と治療に関する考え方を報告する.

## 症例および成績

## 1. 症例

T.O. (29才) は24才時に結婚して以来の原発不妊である. これ迄子宮卵管造影および通水試験により異常を認めず, 夫の精液検査所見も正常である. 初潮は13才時に発来しており, 20才頃より稀発月経をへて次第に無月経に陥り Gestagen を投与して消退出血をみていたが, 他医にて Clomid 療法を10周期以上受けているがいずれも無効に終わっている. 昭和48年7月無月経と不妊を主訴として当科を初診し, 子宮は正常大にて両側付属器は触知せず, 多毛肥満は認めなかつたので, 卵巢機能不全症 (第1度無月経) による不妊と診断した.

## 2. 外来に於ける治療歴

48年10月より PMS-HCG 療法を3周期行つた. PMS を計 9,000~11,000 IU 投与すると3周期とも頸管粘液の卵胞成熟徴候は良好であつたが, HCG 9,000~10,000 IU 注射後の基礎体温曲線から判定すると初めの2周期は排卵性であつたけれども妊娠に至らなかつた. PMS 投与による抗体産生の問題も考慮して49年2月から HMG-HCG 療法に切り替えて2周期治療を行つた. その結果は Humegon (FSH として 75 IU/ampule) を7および11 ampule 投与したところ頸管粘液は卵胞成熟徴候を示したので HCG を投与したが, 基礎体温は6日間および7日間高温相を示したのみで消退出血を認めた. 尚卵巢腫大は治療中に触知されていない.

そこで49年4月には HMG と Clomid の協同効果を狙つて Clomid-HMG-HCG 療法を行つた. 最終月経開始 (49年4月13日) 後6日目から Clomid 100mg 5日間内服させ, 8日目より Humegon 150 IU を連日9日間投与した (図1). 頸管粘液の増量は PMS 又は HMG 単独投与に比し遅く, HMG 投与開始第8日目に 0.25ml, 結晶形成度 (廿), Spinnbarkeit 10cm となつたのみであつたが, 第10日目には右側卵巢が鶏卵大に触知されたのでそれ以上の HMG の投与を打ち切り HCG 5,000 IU を注射した. なおこの間血中の estrogen 測定用に採血をしていたが, 結果は後になつて得られたので, 直接卵胞成熟の指標として役立てえなかつ

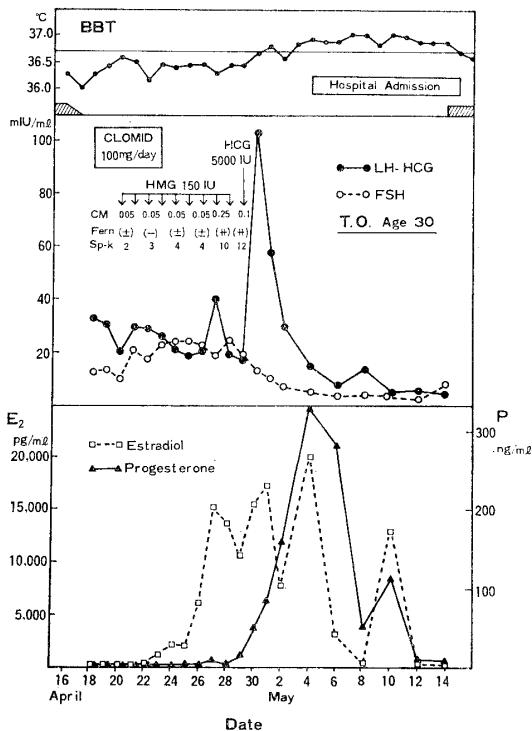
た。

HCG投与翌日より基礎体温は上昇したが、右側卵巣はさらに腫大して鶯卵大になり圧痛を訴え、日を追つて腹部の膨満感を訴えるようになった。HCG注射後5日目に当る5月4日には下腹部緊満感、呼吸困難、口渇などを訴えて来院し、内診上右側卵巣は小鶯卵大、左側卵巣も鶯卵大に触知し、腹水の貯留を認めた。血圧は96/60mmHgと下降し、脈搏数は120/minと頻脈であり、乏尿を認めたので、ovarian hyperstimulation syndromeと診断し直ちに入院管理することにした。

3. 血中 hormone 測定成績 (図1)

血清中のFSH, LH-HCG および estradiol-17βを radioimmunoassay (青野他1972, Mikhail et al. 1970) で progesterone を competitive protein binding assay (南川他1974) で、HCG投与2日後までは連日、その後は隔日に測定した。まず治療前の血中 hormone level はFSHが11.8 mIU/ml, LH が32.5mIU/ml とLHの中等度の

図1 Serum levels of FSH, LH-HCG, estradiol and progesterone in a patient with ovarian hyperstimulation syndrome during Clomid-HMG-HCG therapy



上昇がみられ、一方 estradiol は20pg/ml, progesterone は1.3ng/mlと低値で、この pattern から多嚢胞卵巣を疑う余地がある。Clomid とHMGの併用投与によつて血中FSH値は上昇し20~25mIU/mlのレベルを維持したが、LH値は全体としてむしろ下降傾向がみられた。この間血中 estradiol 値はHMG投与第4日目に既に1,070 pg/mlと上昇しているが頸管粘液の増量はみられなかつたので、さらにHMGの投与を続けたため、第8日目には15,000pg/ml以上と正常排卵期の約30倍にも及ぶ過剰な増加がみられている。HCGの投与に切り替えると血中LH-HCG値は103mIU/mlのpeakに達したのち下降し、FSH値も下降して低値を続けた。一方 estradiol は20,000pg/ml以上に増加し progesterone も337 ng/mlと正常黄体期の約20倍に及ぶ増加がみられ、黄体期後半に両者ともさらに1つの山を描いたのち下降し月経の発来をみている。

4. 入院後の経過 (図2)

5月4日の入院後直ちに循環血液量を増すために電解質液と低分子Dextran液各500mlを点滴静注したが、hematocritは翌日47%まで上昇し、

図2 Clinical course and laboratory data of a patient with hyperstimulation syndrome

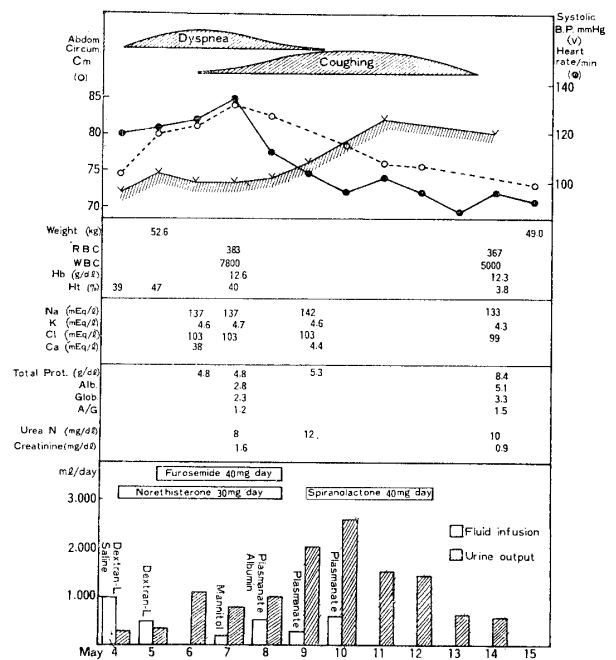
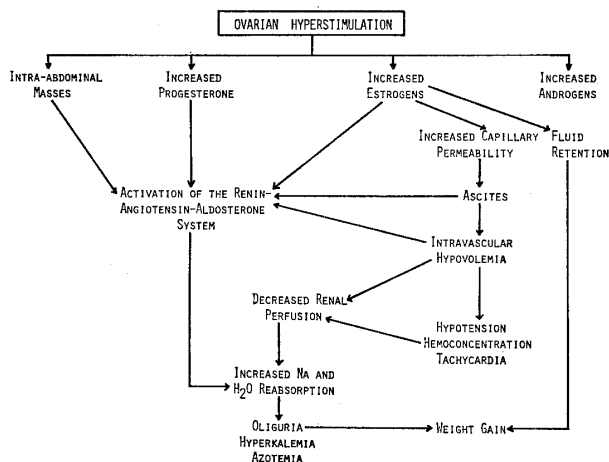


図3 Possible pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (Engel, T. et al. 1972)



低血圧と頻脈が持続した。腹水は日を追って貯留が高度となり、5月7日に腹囲は最高値84cmに達した。当日撮影した胸部レ線所見では左肺に胸水の貯留が認められ、呼吸困難と咳嗽のためFowlerの体位を余儀なくされた。この間過剰に存在するestrogenの作用と拮抗させる意味でNorluten 30 mg/dayを5日間投与し、入院時尿量が300～350ml/dayと減少していたのでLasix 40mg/dayを投与したところ翌日より尿量は約1 L/dayのレベルに回復した。血清電解質のバランスは治療経過中を通じてよく保たれていたが、血清蛋白の低下が著明で、5月8日より蛋白補給のためalbumin液15gやplasmanate計1,200mlの点滴を行うと尿量はさらに急激に2.6L/dayまで増加し、腹囲も減少しはじめ、5月10日には脈搏数はやや減少し、HCG投与後15日目に当たる5月14日には腹囲、体重とも旧に復し、血清蛋白も8.4 g/dlと増加しかつ月経が開始したので翌日退院させた。

### 考案

HMG-HCG療法による大きな副作用としては卵巣過剰反応症候群と多胎妊娠の2つが挙げられる。前者の発生率は報告者によっても異なるが、軽症のものを含むと11～29%であり、腹水を伴う重症例は1.7～2.0%にみられている。今回我々の行ったClomidによるprimingは内因性gonadotropinとの協調作用を期待したものであり(青野

他1974),又Clomidはgonadotropinに対する感受性を高めるとする小林他(1967)の動物実験の成績を根拠としている。以前のHMG-HCG単独療法によつて無排卵に終つた本症例に排卵を誘発できた点は成功と云えるが、血中のestrogenの増加の指標として頸管粘液を用いたためClomidのanti-estrogen作用にマスクされた結果両者間にdiscrepancyが起こりHMGの過量投与に陥つた点は今後充分注意すべきことと考えられる。事実我々は他に1例本療法により品胎妊娠を経験しており、関(1969)も多胎妊娠の多いことを報告している。従つてClomid-HMG-HCG療法を行う際には血中又は尿中のestrogen levelをmonitorすることが必須の条件と云えよう。

本例に於ては両側卵巣の鷲卵大の腫大をみたが、Goldfarb et al. (1973)はhyperstimulation syndromeの開腹所見から卵巣の多嚢胞状の腫大と、組織学的には高度の黄体化と間質の浮腫、局所性の血栓形成とそれに伴う壊死や炎症がみられたと報告している。さて腹水や胸水の貯留や乏尿の発生する機作はどのようになつているのであろうか。Engel et al. (1972)は図3に示したような病態生理を考えている。即ち大量に増加したestrogenが毛細血管の透過性を増加するために、血清成分が腹水や胸水として貯留し、循環血液量の減少のため低血圧、頻脈、hematocritの上昇がみられる。さらにsteroid hormoneの増加は腹腔内の腫瘍とあいまつてRenin-angiotensin-aldosterone系を刺激し、腎におけるNaと水の再吸収を促進するので乏尿となり体重が増加するわけである。本例に於ても血中estradiol値は20,000pg/ml以上と増加し、先に述べた一連の諸症状が揃つて観察された。

終りに治療について検討を加えよう。本症の発生機序から考えて多量に存在するestrogenに拮抗する物質としてClomidの投与が合理的であるが、妊娠に移行した場合に胎児に対する影響が危惧されるので実際には使用できない。同じ目的でGestagen剤の投与がGemzell(1962)により推奨されており、我々もNorlutenを5日間投与し

たが、効果を疑問視する説 (Engel et al. 1972) もあり評価は一定していない。対症的には循環血液量の改善のため補液が必要であるが、電解質補液や plasma expander とともに血清蛋白を補給するために plasmanate や albumin 液の点滴静注が必要である。乏尿があるからと云つて利尿剤のみを使用することは hypovolemia を助長し重篤な結果を招くおそれがあり禁忌と云える。本例は低分子 Dextran と電解質液による補液をした後に Lasix を4日間投与したが、尿量の軽度増加をみたのみで、蛋白補給とともに Aldactone を投与してからはじめて多量の利尿がつき腹水も軽減した。但しこの時期には血中の steroid hormone も低下傾向にあつたので、この影響もあつたものと考えられる。本例は幸にして保存的治療により症状の寛解が得られたが、最悪の転帰は卵巣破裂であるので、血圧, hematocrit, 腹痛などの一般状態に充分留意して入院観察する必要がある。又内診や腹水穿刺も腫大した卵巣の破裂の誘因となるので極力避けるべきであろう。

#### まとめ

Clomid-HMG-HCG 療法により惹起された重篤な ovarian hyperstimulation syndrome の1例を経験し、特に内分泌学的に詳しく follow up できたのでその成績から病因論及びその予防と治療について言及した。

稿を終るにのぞみ LH, FSH RIA kit 及び抗 estrone 血清を提供された第1ラジオアイソトープ研究所及び帝國臓器神戸川明博士に深謝いたします。又血中 progesterone 測定を御指導頂いた第二病理松本圭史助教授に感謝いたします。尚本論文の要旨は第51回近畿産科婦人科学会(昭和49年10月京都市)において発表した。

#### 追記

尚本例は49年11月に慶応大学産婦人科において開腹の結果、多嚢胞卵巣であることが確認された。

#### 文 献

- 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一 (1972): 日産婦誌, 24: 821.  
 青野敏博, 宮崎正敏, 南川淳之祐, 三宅 侃, 衣笠隆之, 倉智敬一, 松本圭史 (1974): 日内分泌誌, 50: 1265.  
 小林文彦, 三宅 有 (1967): 日内分泌誌, 43: 858.  
 南川淳之祐, 青野敏博, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一, 松本圭史 (1974): 日産婦誌, 26: 226.  
 関 光倫 (1969): 産婦治療, 18: 671.  
 Engel, T., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Speroff, L. and Vande Wiele, R.L. (1972): Amer. J. Obstet. Gynec., 112: 1052.  
 Gemzell, C.A. (1962): Fertil. Steril., 13: 153.  
 Goldfarb, A.F. and Rakoff, A.E. (1973): Rosenberg, E. ed. Gonadotropin therapy in female infertility, p. 225, Excerpta Medica, Amsterdam.  
 Mikhail, G., Wu, C.H., Ferin, M. and Vande Wiele, R.L. (1970): Steroid., 15: 333.  
 Neuwirth, R., Turksoy, R.N. and Vande Wiele, R.L. (1965): Amer. J. Obstet. Gynec., 91: 977.

(No. 2863 昭50・1・25受付)