

報 告

生殖・内分泌委員会報告

(不妊治療における卵巣過剰刺激症候群の
発生頻度・対応及び転帰について)

委員長 広 井 正 彦

OHSS ワーキンググループ

委員長 武谷 雄二

委員 伊吹 令人, 青野 敏博, 堤 治

齋藤 英和

はじめに

不妊症患者のうち排卵障害に由来するものは約15~25%とされ, 日常の産婦人科診療に排卵誘発剤はよく用いられている。一方, 補助生殖医療技術(Assisted Reproductive Technology, ART)が著しく発展し, 我が国でも体外受精・胚移植(IVF-ET)は年間10,000周期以上を数えるようになっており, 卵胞の発育と成熟卵子の採取のための排卵誘発剤の使用法についても多大な関心を集めている。

特に近年には強力な性腺刺激ホルモン製剤の普及に伴い, 排卵誘発剤は比較的多く用いられるようになってきた。そのため, これら排卵誘発剤による卵巣過剰刺激(ovarian hyperstimulation)による副作用が問題となり, 昨年この副作用によると思われる死亡例がマスコミにとりあげられ, 改めてその対応が求められている。

この緊急性に鑑み, 生殖・内分泌委員会では, 我が国における卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS))の発生頻度やその対応などの実態を把握するために調査したので報告する。

調査方法

全国の大学病院産婦人科にアンケート用紙を送付し, 平成7年1月初めより12月末までの1年間に取り扱った排卵誘発症例と体外受精などの症例について, OHSSの発生頻度やその際の治療法, 転帰などを調査した。

なお, OHSSの程度の分類は表1のごとくと定めた。

表1 卵巣過剰刺激症候群程度の分類

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			+	++

調査結果

1. 回答率

80の大学病院産婦人科に依頼し, 回答を得た施設数は63(回収率78.75%)であった。

2. 1年間に排卵誘発を行った周期数と入院を必要とした周期数(表2)

1年間に排卵誘発を行った周期数は17,951周期を数え, その12,764周期(71.10%)はclomiphene又はclomiphene+hCGであり, 4,321周期(24.07%)がhMG又はpure FSH+hCG, 866周期(4.82%)がhMG又はFSH+hCGにGnRHアゴニスト(GnRHa)を併用したもので頻度は少なかった。

そのうち入院を必要としたものは95周期(全体の0.53%に相当)あり, hMG又はFSH+hCGは75周期で入院を要した周期全体の78.95%を占めた。ついで, GnRHa+hMG又はFSH+hCGは18周期, clomiphene又はclomiphene+hCGは2周期みられたのみであった。

治療周期数に対する頻度をみると, 全体では0.53%

表2 排卵誘発の目的で排卵誘発剤を使用した周期数と排卵誘発剤使用による副作用と思われる症状のため入院した周期数

使用した排卵誘発剤	Clomiphene (+hCG)	hMG/FSH+hCG	GnRHa+hMG/FSH+hCG	合 計
全 周 期 数	12,764 (71.10%)	4,321 (24.07%)	866 (4.82%)	17,951 (100.00%)
入院を要した周期数	2 (2.11%)	75 (78.95%)	18 (18.95%)	95 (100.00%)
治療周期数に対する頻度	0.02%	1.74%	2.08%	0.53%

表3 体外受精などによる排卵誘発剤使用周期数と排卵誘発剤使用による副作用と思われる症状のため入院した周期数

使用した排卵誘発剤	Clomiphene (+hCG)	hMG/FSH+hCG	GnRHa+hMG/FSH+hCG	合 計
全 周 期 数	638 (10.02%)	366 (5.75%)	5,365 (84.24%)	6,369 (100.00%)
入院を要した周期数	0 (0.00%)	10 (2.80%)	347 (97.20%)	357 (100.00%)
治療周期数に対する頻度	0.00%	2.73%	6.47%	5.61%

表4 排卵誘発の目的で排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の症状の程度

症状の程度	1 度	2 度	3 度		合 計
			a	b	
周期数(頻度)	9 (9.47%)	50 (52.63%)	34 (35.79%)	2 (2.11%)	95 (100.00%)

表5 体外受精などのために排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の症状の程度

症状の程度	1 度	2 度	3 度		合 計
			a	b	
周期数(頻度)	168 (47.06%)	125 (35.01%)	59 (16.53%)	5 (1.40%)	357 (100.00%)

であるが、clomiphene 又は clomiphene+hCG では 0.02%、hMG 又は pure FSH+hCG では 1.74%、hCG 又は FSH+hCG に GnRHa を併用した周期では 2.08%であった。

3. 体外受精などによる排卵誘発剤使用周期数と入院を必要とした周期数 (表3)

体外受精などによる卵胞刺激を行った周期数は 6,369周期を数え、5,365周期 (84.24%) は hMG 又は FSH+hCG に GnRHa を併用したものであり、638周期 (10.02%) は clomiphene 又は clomiphene+hCG、366周期 (5.75%) は hMG 又は pure FSH+hCG であった。

そのうち入院を必要としたものは357周期 (全体の 5.61%) あり、hMG 又は FSH+hCG に GnRHa を併用したものは347周期で入院を要した周期全体の 97.20%を占めた。ついで hMG 又は pure FSH+hCG の10周期であった。

治療周期数に対する頻度をみると、全体では5.61%であるが、hMG 又は FSH+hCG に GnRHa を併用したものでは6.47%、hMG 又は pure FSH+hCG では 2.73%である。

4. 排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の症状の程度 (表4)

症状の程度では2度が50周期 (52.63%) と最も多く、ついで3度-aが34周期 (35.79%)、1度が9周期 (9.47%) で、最も症状の重い3度-bは2周期 (2.11%) みられた。

5. 体外受精などによる排卵誘発剤使用周期数と入院を要した周期の症状の程度 (表5)

症状の程度では1度が168周期 (47.06%) と最も多く、ついで2度が125周期 (35.01%)、3度-aが59周期 (16.53%) で、最も重い3度-bは5周期 (1.40%) と少なかった。

6. 排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の治療

表6 排卵誘発の目的で排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の症状の程度別治療法

症状の程度	全症例	輸液	蛋白製剤	塩酸ドパミン	抗ヒスタミン	ヘパリン	フロセミド	マンニトール	腹水穿刺	腹水精製輸液	卵胞吸引	妊娠中絶	その他	不明
合計	91	67	47	21	1	1	15	21	14	2	1	0	14	4
1度	9	9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
2度	48	34	22	6	0	0	10	14	0	1	0	0	6	1
3度 a	31	31	23	13	0	0	5	7	13	1	1	0	6	3
度 b	2	2	2	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0

表7 体外受精などのために排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の症状の程度別治療法

症状の程度	全症例	輸液	蛋白製剤	塩酸ドパミン	抗ヒスタミン	ヘパリン	フロセミド	マンニトール	腹水穿刺	腹水精製輸液	卵胞吸引	妊娠中絶	その他	不明
合計	354	149	71	49	2	3	12	20	28	3	4	1	16	3
1度	165	11	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
2度	125	78	26	20	1	0	9	12	3	0	0	0	4	0
3度 a	59	55	38	25	1	2	3	7	21	1	3	0	7	0
度 b	5	5	4	4	0	1	0	1	4	2	1	1	3	0

法(表6)

入院した周期の治療法をみると、治療法不明が4周期みられたが、輸液が67周期(73.63%)と最も多く、ついで蛋白製剤の輸注47周期(51.65%)と、この二つの治療法が大半である。症状の程度が重くなると塩酸ドパミン(23.08%)やマンニトール(23.08%)、フロセミド(16.48%)、腹水穿刺(15.38%)などの治療法を用いた割合も高くなっている。

7. 体外受精などによる排卵誘発剤使用周期数と入院を要した周期の治療法(表7)

入院した周期の治療法をみると、治療法不明が3周期みられたが、輸液が149周期(42.09%)と最も多く、ついで蛋白製剤の輸注71周期(20.06%)、腹水穿刺28周期(7.91%)、マンニトール20周期(5.65%)などとなり、症状の程度が重くなると複数の治療が施されている。

8. 排卵誘発剤を使用して入院を要した周期の転帰(表8)

転帰についてみると、不明が4周期みられたが、軽快した周期が64例(70.33%)である。死亡が1例報告されているが、この症例は、当初排卵誘発剤を使用した機関以外のところで入院加療しているため、OHSSとの因果関係は不明である。また、後遺症とみられる症例も1例報告されている。それは一側卵巣を茎捻転

表8 排卵誘発の目的で排卵誘発剤を使用し入院を要した周期の症状の程度別転帰

症状の程度	全症例	軽快	後遺症	死亡	不明	妊娠例	(妊娠の率%)
合計	91	64	1	1	4	41	(45.05)
1度	9	9	0	0	0	3	(33.33)
2度	49	42	0	0	1	20	(40.82)
3度 a	31	20	1	1	3	17	(54.84)
度 b	2	2	0	0	0	1	(50.00)

表9 体外受精などのために排卵誘発剤を使用し入院を要した周期の症状の程度別転帰

症状の程度	全症例	軽快	後遺症	死亡	不明	妊娠例	(妊娠の率%)
合計	354	343	0	0	3	84	(23.73)
1度	165	161	0	0	3	22	(13.33)
2度	125	118	0	0	0	39	(31.20)
3度 a	59	59	0	0	0	22	(37.29)
度 b	5	5	0	0	0	1	(20.00)

のため摘出している症例であった。

妊娠した周期は41周期あり、入院周期に対する率は全体で45.05%と高率であった。

9. 体外受精などによる排卵誘発剤使用周期数と入院を要した周期の転帰 (表9)

転帰についてみると、不明が3周期みられたが、軽快した周期がほとんどで343例(96.89%)であり、後遺症を残した例や死亡例はなかった。

妊娠した周期は84周期あり、入院周期に対する頻度は23.7%であった。

考 察

OHSSは排卵誘発や体外受精などの生殖補助技術に際して卵巣刺激のための排卵誘発剤の使用に伴って起こる卵巣腫大、腹水あるいは胸水貯留、血液濃縮、循環血液量の減少、電解質異常、乏尿などを呈する症候群である。重症化した場合、肝腎障害、血栓塞栓症や呼吸不全などにより死に至る恐れもある。排卵誘発剤は近年は体外受精などの生殖補助技術の発展に伴い、その使用は益々拡大し、今日の不妊症治療において一般的な薬剤となっている。一方、排卵誘発剤の使用に伴う副作用としてOHSSが、その予防の困難さ、重症化に伴う種々の合併症の発生から大きな問題点となっている。そのため日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は平成7年1年間の排卵誘発剤の使用に伴うOHSSの発生頻度、その治療法および転帰について全国の大学病院産婦人科に対しアンケート調査を行い、我が国における実態を調査した。排卵障害例に対する排卵の誘発では主として単一排卵による妊娠を期待するものであり、一方体外受精などの生殖補助技術における卵巣刺激では多くの場合には本来排卵周期を有しているが、多数の卵を採取する目的で排卵誘発剤を使用するものであり、両者で使用目的が異なるため、この調査では両者を区別して検討した。

1. 入院を要したOHSSの発生頻度および重症度

排卵誘発症例は17,951周期でそのうち入院を必要としたOHSSは95周期で全体の0.53%にあたるが、排卵誘発剤の種類、使用方法により発生頻度は異なり、hMGあるいはFSH製剤の使用によるOHSSの発生頻度はclomiphene周期に対して高い率を示した。体外受精などの生殖補助技術は6,369周期中866周期が入院を必要としたOHSSで5.75%と排卵誘発症例に比べて高率であった。これは排卵障害に対する卵巣刺激は単一排卵を主目的とするのに対し、生殖補助技術では排卵の認められる症例を対象とし、多発排卵を目的としているため卵巣刺激に用いる排卵誘発剤の種類および投与法が異なることが大きな原因である。両者に共通しているのはGnRHaを併用した周期にOHSS

が高率に発症している点である。体外受精などでは卵巣刺激にGnRHaを併用した周期が84.24%で排卵誘発例の4.82%と比較すると非常に高率である。これがGnRHa併用群でOHSSの頻度が高い一つの原因といえる。もう1点は、PCOS症例に対してはGnRHaを併用することが多く、本症はOHSSを起こしやすいので、対象症例にバイアスがかかっていることが考えられる。今回の調査結果を評価するうえで注意すべきは生殖補助技術では本来、入院管理を要さずに外来にて経過観察が可能と考えられる軽症の1度症例が168周期、47.06%と約半数を占めている点である。これは生殖補助技術では多発排卵を目的としているためにほとんどの症例で軽症以上のOHSSを発生するのは必発ともいえ、しかも採卵術を入院管理下に行っている施設では結果として入院したOHSS周期が多数になったものと考えられる。したがってOHSSの頻度を検討する場合、2度以上のOHSSの頻度で比較することがより实际的である。2度以上のOHSSの頻度は排卵誘発症例で86周期0.48%、生殖補助技術症例で189周期2.97%となる。また特に管理に注意を要する3度以上の頻度はそれぞれ36周期0.20%、65周期1.00%である。これらの数値は諸外国の報告ともほぼ一致するものであった^{1)~3)}。

2. 入院を要したOHSSの治療法

OHSSの治療法は排卵誘発症例、生殖補助技術症例の両者に特別な違いはみられず、ともに輸液が最も多く、ついで蛋白製剤の輸注が多数を占めた。1度の周期ではほとんどこの2治療法で対処している。重症度が進むほど治療法は多様になるが、薬物療法として塩酸ドパミンやフロセミド、マンニトールなどの乏尿に対する治療が行われている。腹水除去は3度以上の重症例で排卵誘発症例42.42%、生殖補助技術症例で39.06%と頻度が高くなっている。また近年新しいOHSSの治療法として報告された腹水精製輸液も排卵誘発症例で2周期、体外受精などで3周期行われている⁴⁾。

3. 入院を要したOHSSの転帰

まず妊娠率についてみると、排卵誘発症例で45.05%と高率を示した。妊娠周期にみられる内因性hCGの上昇がOHSSの重症化に関与する重要な因子であることから十分予測された数値であった。生殖補助技術症例では全体で23.73%の妊娠率であったが、上述したように2度以上の周期でみると189周期中62周期32.80%とより高率になる。生殖補助技術症例の妊娠率

を検討する場合、注意を要するのは胚移植時に既に OHSS 発症の high risk 群と判定された周期には胚移植を施行せずにすべての胚を凍結保存し、妊娠による OHSS の重症化を防ぐという手段⁵⁾⁶⁾が選択された周期が存在している点である。後遺症および死亡については排卵誘発症例で各 1 周期ずつ報告されている。生殖補助技術症例では後遺症、死亡例とも報告はなかった。1950年代後半から hMG 製剤が排卵誘発に用いられ始め、当時は OHSS が原因とされる死亡例は報告されていた。しかしながら Brinsden et al. は OHSS の総説の中で卵巣刺激による死亡率は 40 万～50 万周期に 1 件の頻度で非常に低率であると推測し、卵巣刺激の安全性を主張している³⁾。今回の調査で報告された死亡例についても OHSS との因果関係は不明であった。

まとめ

本邦における平成 7 年 1 年間の排卵誘発剤の使用に伴う OHSS の発症に関するアンケート調査結果から、以下の点が明らかになった。

1. 入院を要した OHSS の発症頻度は排卵誘発症例で 0.53%、生殖補助技術症例では 5.75% で、後者がより高率であった。両者とも排卵誘発剤に GnRHa を併用した周期のほうが高率に発症していた。

2. 治療に関しては OHSS の重症度により個別的に、且つ現時点では適切な治療法が選択されていると判断された。

3. その結果、全体として予後は良好であった。しかし後遺症の認められた症例が 1 例報告され、OHSS との因果関係は不明であるが排卵誘発剤を投与され死亡に至った症例も 1 例報告された。

近年の体外受精などの生殖補助技術を含めた生殖医療の著しい発展に伴い、排卵誘発剤を使用した卵巣刺激を不妊患者に対して行う機会が著しく増加した。その結果、副作用としての OHSS の発生が増加している現在、常に重症の OHSS に対する治療法を周知し、そ

れに対する対応が速やかに且つ適切に講ずることができ、診療体系の整備と併せてその予防法に関してもさらなる検討が必要であると考えられる。

文 献

1. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: A European series and a proposal for presentation [see comments]. *Fertil Steril* 1990; 53: 502-509
2. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: Prevention and treatment [published erratum appears in *Fertil Steril* 1993; 59(6): 1334]. *Fertil Steril* 1992; 58: 249-261
3. Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 767-772
4. Fukaya T, Chida S, Terada Y, Funayama Y, Yajima A. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril* 1994; 61: 561-564
5. Wada I, Matson PL, Horne G, Buck P, Lieberman BA. Is continuation of a gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) necessary for women at risk developing the ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod* 1992; 7: 1090-1093
6. Wada I, Matson PL, Troup SA, Morroll DR, Hunt L, Lieberman BA. Does elective cryopreservation of all embryos from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? [published erratum appears in *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(6): 535]. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 265-269