

クリニカルカンファレンス5 不妊症診療上の問題点

1) 新しい排卵誘発治療

座長：高知大学
深谷 孝夫徳島大学
松崎 利也聖マリアンナ医科大学
石塚 文平

はじめに

排卵因子/排卵障害の代表疾患には多嚢胞性卵巣症候群性卵巣症候群(PCOS)、視床下部性無排卵症があり、排卵誘発治療が奏功する。排卵誘発における問題は、ゴナドトロピン療法で高率に発生する多胎妊娠と卵巣過剰刺激症候群である。これらの副作用の発生を防止することが治療の要点である。排卵誘発の最近の動向について、メトホルミンとFSH低用量漸増療法について述べる。

多嚢胞性卵巣症候群性卵巣症候群に対する治療指針

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は、2009年の春に多嚢胞性卵巣症候群の治療指針を公表した(図1)¹⁾。この指針では、クロミフェン抵抗症例でクロミフェン-メトホルミン併用療法が選択肢となること、ゴナドトロピン療法ではFSH低用量漸増療法を基本とすること、腹腔鏡下卵巣手術をFSH低用量漸増療法に並列して位置づけたことが特徴的である。

クロミフェン-メトホルミン併用療法

メトホルミンはピグアナイド系の経口血糖降下薬である。メトホルミンはPCOSの病態に関与するインスリン抵抗性を改善することで血中インスリン値を低下させ、卵巣のアンドロゲン産生を低下させる。クロミフェン抵抗症例を対象とした海外のメタ解析は、クロミフェン-メトホルミン併用投与とクロミフェン単独投与を比較し、排卵率76.4%、26.4%²⁾、妊娠率27.4%、3.8%、生児出産率15.4%、1.8%³⁾と、メトホルミンの併用が極めて効果的であると結論付けている。この治療法は簡便で、多胎、OHSSの発生率はクロミフェン単独投与と同程度でゴナドトロピン療法よりも低い。

本法は、国内でも排卵率57.7%と海外と同様に効果的である(表1)^{4)~7)}。メトホルミン

Recent Advances in Ovulation Induction

Toshiya MATSUZAKI

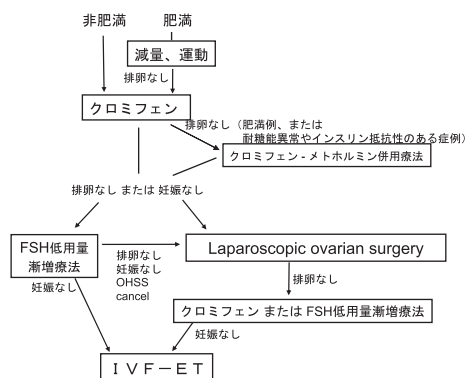
Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima

Key words: Ovulation induction · Metformin · Low-dose FSH therapy · Self injection

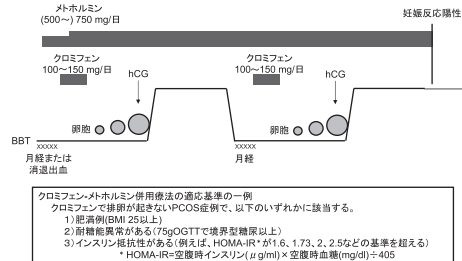
に排卵誘発薬としての保険適応がないこと、本来は糖尿病治療薬であることを考慮して、日産婦学会の治療指針では、肥満、耐糖能異常またはインスリン抵抗性を有する患者を適応としている。実際には非肥満例やインスリン抵抗性のない症例にも奏効例があるので、適応については検討を続ける必要がある。

メトホルミンの投与期間は妊娠するまでの連日投与が主流で、クロミフェンは通常通りに使用する(図2)。メトホルミンの一日投与量は、海外では1,700mg~2,000mgの報告が多いが、国内では糖尿病治療薬(メルピン®;大日本住友製薬, グリコラン®;日本新薬)として認可されている750mgまでの用量が用いられる。国内でクロミフェン-メトホルミン(750mg)併用療法無効例8例にメトホルミンを1,500mgに増量し、7例に排卵が起きたとの報告⁶⁾もあり、海外の投与量がより効果的とも推察されているが、国内では認可されていない投与量なので、慎重な判断が必要となる。

PCOS患者で妊娠初期にメトホルミンを内服した場合の新生児の重大奇形の発生率は2.2%(3/139)、内服しない場合で6.3%(4/63)と差がないとのメタ解析があり奇形発生は一般の率と同等と推測される⁷⁾。メトホルミンの副作用で頻度の高いものは、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛などの消化器症状であり、4%程度に発症する。重篤な副作用には乳酸アシドーシスがあり、10万人あたり年間3~4人、肝・腎機能低下症例に発症する。あらかじめ肝腎機能をチェックし、また、初期症状の悪心、嘔吐などの胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等が現れた場合は受診するよう指導しておく。また、同系統の薬剤で重篤な低血糖が起きたとの報告もあり、対処法を本人と家族に指導しておく。メトホルミンの使用に際して、保健適応がない点に



(図1) PCOSの不妊に対する治療法の選択手順



(図2) クロミフェン-メトホルミン併用療法の治療スケジュール

(表1) 国内におけるクロミフェン抵抗性PCOS症例に対するクロミフェン-メトホルミン併用療法の治療成績

	Met 投与量	投与期間	Cl + Metの排卵率	Clの排卵率
徳島大学 ⁸⁾	750mg	MC5 ~ 卵胞成熟	71.4%(5/7)	16.7%(1/6)
新潟大学 ⁹⁾	500mg	連続	58.6%(17/29)	
東京女子医科大学 ¹⁰⁾	750mg	連続	47.8%(11/23)	30.3%(10/33)
	1,500mg	連続	87.5%(7/8)	
山口県立総合医療センター ¹¹⁾	500 ~ 750mg	連続	36.4%(4/11)	
合計			56.4%(44/78)	28.2%(11/39)

Met : メトホルミン Cl : クロミフェン MC5 : 月経周期 5 日目

配慮し、施設内の倫理委員会で審査するなどの適切な手順とインフォームドコンセントが必要である。日産婦誌の本年3月号にインフォームドコンセントの一例が掲載されている¹⁾。また、メトホルミンの使用上の注意が本年に2回にわたり改訂され、ヨード造影剤を用いた検査の前後それぞれ48時間はメトホルミンを休薬すること、内服中に緊急の造影検査を行った場合は直ちにメトホルミンを休薬させ、検査後48時間は投与を再開しないこととなった。これは、造影剤を使用した場合の腎機能一過性低下が、乳酸アシドーシスの発症リスクを増大させるためである。

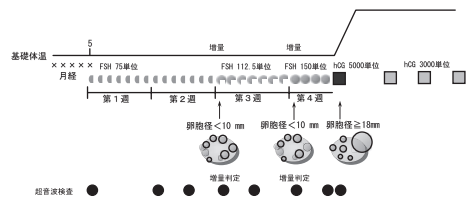
FSH 低用量漸増療法

FSH 低用量漸増療法は、多胎妊娠、卵巣過剰刺激症候群の発生率が低い投与方法である⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。この治療法は、卵胞の発育がFSHの血中濃度が閾値を一定時間超えたときに促進されることを理論的背景としている。その閾値に達する必要最小量のFSH投与量を見つけるために、少量の投与量で開始し、卵胞の発育を観察しながら投与量を少しずつ増量する(図3、4)⁴⁾。

FSH 低用量漸増療法の初期投与量には尿由来製剤では75単位を用いる報告が多かったが、遺伝子組換えFSH製剤(rFSH)では、フォリスチム[®]注、フォリスチム[®]注カートリッジ(シエリングプラウ株式会社)は50単位、ゴナールエフ[®]皮下注、ゴナールエフ[®]皮下注ペン(メルクセローノ株式会社)は75単位を初期投与量に設定し、いずれも良好な治療成績が得られている(表2)。

増量を判断する基準は、卵胞平均径が10mmまたは11mm、報告によっては12mmを超えない場合で、増量は初期投与量の1/2相当量とする。最初の増量判定は、7日間投与後か14日間投与後(原法：chronic low-dose step up：CLD法)に行う。CLD法は安全性が高いが、増量を要した症例では結果的には総投与日数が長くなってしまふ。なお、増量後は1週間ごとに増量の要否を判定し、最長4~5週間の治療期間に2~3回の増量を行う。卵胞の発育が見られなければ治療周期を終了し、次周期には開始量を個別化する。

また、ゴナドトロピン療法では、低用量法で行っても多数の卵胞が発育することがあり、そのような場合には副作用を軽減するためにhCGのキャンセルが必要となる。汎用されているhCGキャンセル基準は、平均径16mm以上の卵胞が4個以上存在する場合である。

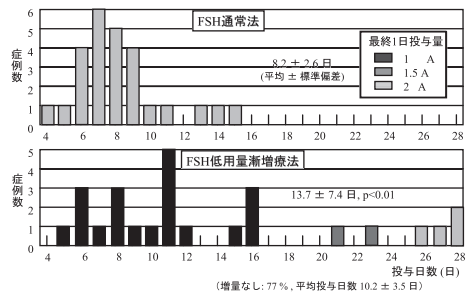


(図3) FSH低用量漸増療法の治療周期の一例
月経周期の5日目に治療開始。

開始量は75単位で、7日間連日投与した後超音波検査による卵胞計測を行い、2週目以降は週2回の卵胞計測を行う。

投与開始後15日目、22日目の増量判定ポイントで、卵胞径が10mmに達していないため、それぞれ37.5単位の増量を行っている。投与第4週の5日目に卵胞径が18mmになり、hCGを投与。この例では、黄体期にhCGによる黄体賦活を行っている。

この例では長期間のFSH投与を要しているため、次の治療周期には開始量を112単位や150単位にするなど、スケジュールの個別化を考慮する必要がある。なお、2回の増量を要する例は高度肥満例などで、全体の7割程度は初期投与量で卵胞が成熟する。



(図4) FSH投与日数の分布

FSH 低用量漸増療法では、FSH の投与日数が長引く傾向があるので、通院の負担を軽減するために自己注射の導入が求められていた。2008年に rFSH 製剤の自己注射が認可され、ペン型の注入器も発売されたことから、現在は自己注射が急速に普及している。FSH 低用量漸増療法を安全に治療を行うために、卵胞発育の予測、hCG 投与基準の適用などに習熟する必要がある。

自己注射による FSH 低用量漸増療法を安全に行うコツは、以下の通りである。

1. 初期投与量50または75単位/日(特に第1周期)。
2. 初期投与量を7日間または14日間維持する。
3. 増量する場合は初期投与量の1/2を加える。
4. 卵胞計測は投与開始の1週間後、その後は週に2~3回程度。
5. 1cm を超えた卵胞の発育速度は1日2mm 程度と予測する。
6. 16mm を超えた卵胞数が4個以上の場合には hCG をキャンセルする。

おわりに

本稿では排卵誘発の新しい薬物療法について解説した。PCOS と診断した場合には、日産婦の治療指針に整理されているように、減量、腹腔鏡下卵巣手術(多孔術)も含めて治療法を選択すると効率よく治療できる。また、中枢性第二度無月経では hMG 製剤を用いる必要があることや、特発例低ゴナドトロピン性性腺機能低下症などでは GnRH パルス療法も保険診療として実施できる可能性があること、高プロラクチン血症は原因を特定した上でドパミン作動薬を用いるなどの点も従来からある排卵誘発の基本として習熟する必要がある。

《参考文献》

1. 生殖・内分泌委員会。「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関する治療指針作成のための小委員会」報告。日産婦誌 2009 ; 61 : 902—912
2. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. Fertil Steril 2006 ; 86 : 1432—1437
3. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome : a systematic review. Hum Reprod Update 2007 ; 13 : 527—537
4. 松崎利也. 多胎妊娠を予防するための排卵誘発法の開発と評価. 日産婦誌 2007 ; 59 : 1776—1786
5. Kurabayashi T, Suzuki M, Kashima K, Banzai J, Terabayashi K, Fujita K, Tanaka K. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 2004 ; 3 : 19—26
6. 松浦広明, 清水聖子, 後藤智子, 花田 梓, 太田博明. メトホルミン750mg/日投与が無効な PCOS 症例において、メトホルミンの継続投与および増量は有効か 第53回日本生殖医学会 2008年10月22-23日, 神戸
7. 中村康彦, 上田一之. PCOS 症例におけるメトホルミン投与対象の選択に関する研究 ; 有効例と無効例の検討 第53回日本生殖医学会 2008年10月22-23日, 神戸

-
8. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin : a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006 ; 86 : 658—663
 9. 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
 10. 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
 11. 松崎利也, 岩佐 武, 苛原 稔. FSH 低用量漸増療法による多胎妊娠の防止. *産婦治療* 2009 ; 98 : 648—657
-