

[不妊を取りまく諸問題] 不妊症治療における排卵誘発法

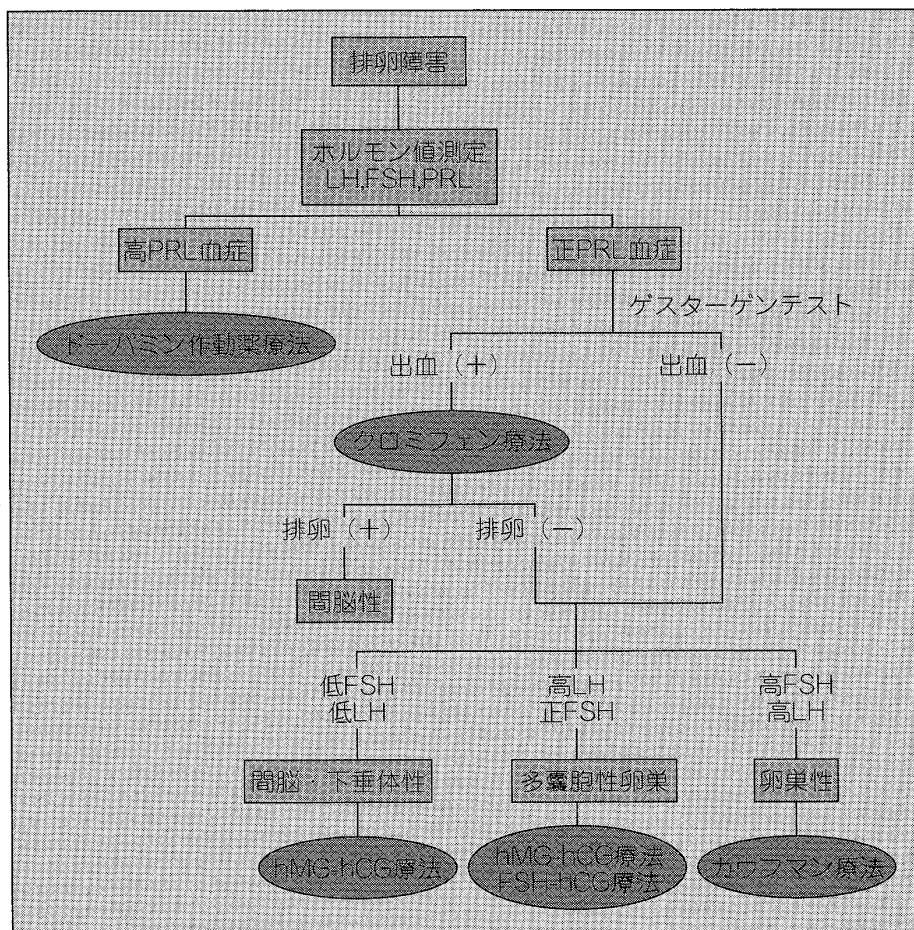
慶應義塾大学医学部
産婦人科教授
吉村 泰典

はじめに

不妊症の3大病因（排卵障害、卵管通過障害、精液異常）の一つである排卵障害の治療に対しては、まずその原因疾患と障害部位を診断したうえで、原因疾患の治療が優先される。どのような排卵誘発法を選択するかは無排卵の原因となった障害部位、あるいはその重症度によっても異なる。また排卵誘発を行うに際しては、挙児希望があること、および排卵障害以外に不妊原因が認められないことが前提条件となる。

排卵誘発法の選択

無排卵症の治療に対しては、その原因検索ならびにそれに対応した治療法を選択する必要がある。実際には図1に示す排卵障害の治療的診断法に従って検査を進める。血中P



(図1) 排卵障害の治療的診断法

口ラクチン（PRL）値を測定し、高値であれば原因疾患を診断し、その治療が優先されるが、同時にドーパミン作動薬を用いる治療が選択される。ゲスターーゲンテストで消退出血が認められる第1度無月経や無排卵周期症ではクロミフェンが第1選択となる。クロミフェン無効な第1度無月経や第2度無月経では、FSHやLH値により障害部位や治療方法が異なる。FSHやLH値がともに低値の場合、間脳・下垂体障害が考えられ、hMG-hCG療法の適応となる。LH値のみが高値の場合、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）が考えられ、クロミフェンが第1選択の薬剤となるが、無効な場合、hMG-hCG療法やFSH-hCG療法が用いられる。卵巣過剰刺激が予想される場合はGnRHアゴニストを併用する。FSH値が高値の場合は卵巣障害と考えられ、排卵誘発が困難であるため、カウフマン療法を原則として施行する。

クロミフェン療法

1. 適応

血中PRL値が正常な無排卵周期症や第1度無月経に限られ、第2度無月経ではほとんど無効である。またPCOSでは第1度無月経であっても約50%の症例が無効である。

2. 投与方法

月経やゲスターーゲンによる消退出血開始5日目より1日50～150mgを5日間内服する。排卵は通常投与終了後7～10日目に起こる。投与周期の卵胞径は通常より大きくなることが多い（22mm前後で排卵）。卵胞径が20mmを超えた時点でhCG 5,000単位を筋注すると、クロミフェン単独療法が無効な場合でも排卵することがある。

3. 治療成績

排卵誘発率は第1度無月経で70%，無排卵周期症は80%以上に達するが、妊娠率は25～30%とやや低い。クロミフェンの副作用には重篤なものは少なく、多胎発生率は数%と低く、OHSS発生もほとんどみられない。

4. クロミフェンと他剤併用療法

クロミフェン無効な場合、ゴナドトロピン（Gn）療法の対象となるが、連日通院の必要があり、かつ多胎妊娠やOHSSなどの副作用の発生率も高い。Gn療法に伴う繁雑性や副作用を軽減する目的でドーパミン作動薬併用療法が試みられている。血中PRL値が正常であっても、月経周期1日目よりプロモクリプチン1.25mg/日やテルグリド1mg/日より開始し、クロミフェン100～150mg/日を同時投与する。

PCOSでは、プレドニゾロンを併用すると排卵がみられることがある。プレドニゾロンによりACTHの分泌が抑制され、副腎からのアンドロゲン分泌が減少し、Gn分泌異常が改善される。月経2日目よりプレドニゾロン（プレドニン[®]）5mg/日を10～14日間投与し、さらに5日目より5日間クロミフェン100～150mg/日を投与する。

ドーパミン作動薬

1. 適応および投与方法

甲状腺機能低下症や薬剤性高PRL血症を除いた血中PRL値が15ng/ml以上の多くは本療法の対象となる。明らかな下垂体腫瘍が確認されないマイクロプロラクチノーマや機能性高PRL血症、または血中PRL値が正常でもTRHテストで過剰反応を示す潜在性高PRL血症も適応となる。

投与の開始は原因疾患のある場合も含めて診断が確定した後であればいつからでもよい。プロモクリプチン（パーオデル[®]）2.5mg/日やテルグリド（テルロン[®]）1mg/日よ

り開始し、血中 PRL 値が正常化するまで漸次增量していき、維持量に達したら排卵が起こるまで投与を続ける。血中 PRL 値が下降し排卵が認められても、妊娠に至らなければ継続して投与する。また血中 PRL 値が正常化しても排卵がみられない場合は、本剤を投与しながらクロミフェンや Gn 療法を併用する。妊娠が成立したら本剤の投与は中止する。プロモクリプチン服用時には、悪心・嘔吐・便秘などの副作用の発生率が高いが、テルグリドの方が副作用が少ない。

2. 治療成績

機能性高 PRL 血症やマイクロプロラクチノーマでは、ドーパミン作動薬投与により 4 週で 50% 以上の症例で排卵がみられるようになる。機能性高 PRL 血症に対する排卵率は 80~85% であり、拳児希望例の妊娠率は 30~40% である。

ゴナドトロピン (Gn) 療法

1. 適応

クロミフェン無効の第 1 度無月経および無排卵周期症と血中 FSH 値が正常ないし低値の第 2 度無月経がその適応となる。高 PRL 血症でドーパミン作動薬服用後血中 PRL 値が正常化しても排卵が認められず、クロミフェン併用が無効な場合も Gn 療法が用いられる。また自然排卵やクロミフェンによる排卵があっても妊娠成立しない場合や、人工授精や体外受精時の過排卵刺激にも用いられる。

2. 投与方法

月経周期の 3~5 日目より閉経後婦人尿由来の hMG 製剤（ヒュメゴン[®]、パーゴナル[®]、hMG 日研[®]）や尿中の FSH を高純度化し、LH 活性を極めて微量量化した FSH 製剤（フェルチノーム P[®]）を 75~150 単位連日筋注し、卵胞発育をはかる。主席卵胞径が 18mm を超えた時点で hCG を 5,000 単位筋注する。

3. 治療成績および副作用

Gn 療法の排卵率は 70~80%，妊娠率は 30% 前後であるが、流産率も 20% と高い。Gn 療法の最大の問題点は OHSS と多胎妊娠であり、Gn の 1 日投与量を減量するなどさまざまな副作用防止対策が講じられている。

OHSS は hMG により過剰に刺激された卵巣に hCG が投与された場合に発生する。特に PCOS に Gn 療法を使用する際には本症の発生に注意すべきである。また、15mm 前後の卵胞が 4~5 個以上観察される時は、hCG の投与を中止する。エストロゲンの過剰分泌、卵巣の腫大、血管透過性の亢進に伴う胸・腹水の貯留、血液凝固能の異常、乏尿、電解質異常などを来す。軽症の場合は経過観察でよいが、重症では急性腎不全、血栓塞栓症、呼吸窮迫症候群、肝機能不全を併発し、死の転帰をとることがあるので、OHSS の発生を早めに察知して適切な管理を行うことが望ましい。hCG 投与後 2~4 日前後に卵巣の状態、腹水の有無を観察すべきである。

もう一つの問題点が多胎妊娠である。Gn 療法に伴う多胎発生率は 20~30% で、品胎以上の多胎が約 4 分の 1 を占めている。また Gn 療法後には黄体機能不全の頻度が高いので、OHSS の発生に注意しながら hCG による黄体刺激療法やゲスターーゲンによる黄体機能維持療法を行うことが必要となる。

4. 副作用防止対策

1) GnRH アゴニスト併用療法

GnRH アゴニスト（スプレキュー[®]、ナサニール[®]）を併用し、下垂体の down regulation を誘起し、内因性の LH レベルを抑制した後に Gn 療法を施行する。この療法の目

的は、Gn療法中にみられる早発黄体化を抑え妊娠率の向上とOHSSの発生予防にある。OHSSの発生頻度は減少するが、多胎発生率に関しては改善がみられず、hMG使用量が増加する欠点がある。

2) FSH漸減投与法

FSH製剤（フェルチノームP[†]）を周期の初期には225単位ずつ2日間投与し、3日目から75単位に減量する方法である。従来の150単位/日投与しつづける方法に比べ、排卵率・妊娠率に差はない、投与総量が減少し、OHSSの発生頻度も有意に減少する。しかし多胎発生率の減少は認められない。

3) hMG律動的皮下投与法

hMGを、携帯用ミニポンプを用いて皮下に律動的に投与する方法である。90分間隔で1回の投与量を9.375単位（1日量150単位）に設定し、下腹部皮下に投与する。周期別の排卵率は80%以上であり、多胎発生率は10%前後で従来の筋注法に比較すると2分の1以下である。最近、卵胞径が13mmの時点でhMG投与量を減少させる間欠漸減皮下投与法が考案され、OHSSや多胎防止に有効であるとされている。

4) FSH-GnRHパルス療法

本治療法は正常月経周期の卵胞期のFSHの分泌パターンに近づけ、単一卵胞の発育をねらったものである。周期の5日目からFSH（フェルチノームP[‡]）を150単位ずつ連日投与し、経腔超音波で計測した最大卵胞の径が11mmに達した時点でGnRH（ヒポクライン[§]）を20μgずつ120分ごとにミニポンプで腹部皮下投与する。主卵胞径が18mmに達したら、hCG 5,000単位を筋注射して排卵を促す。排卵率が90%，妊娠率が22%すべて単胎妊娠で、OHSSの発生は極めて低いとされている。hCGを注射した時点で单一卵胞発育であった周期が80%であり、平均発育卵胞数も1.3個と少ない。従来のGn療法でみられたOHSSや多胎発生の防止に有効な方法と考えられている。

おわりに

排卵障害に対する排卵誘発法は、不妊治療の最も有効な手段であり、良好な妊娠成績も得られているが、その反面多胎やOHSSが大きな社会問題となっている。今後は妊娠効率の追求のみならず、副作用の防止に努めるべきである。