

## 東邦大学医学部久保晴海教授補足資料

第28回生命倫理専門調査会（3月15日開催）における  
説明についての補足資料

ARTにおける調節卵巣刺激法および採卵の際の母体への浸襲性について、  
?特に排卵誘発剤の影響について-

東邦大学医学部第1産婦人科 久保春海

(卵子の採取の際に使用される)「排卵誘発剤」による副作用のリスクの概要  
について。

ARTに用いられる調節卵巣刺激法(COS)では、ゴナドトロピン製剤(hMG / FSH)にGnRH agonistの長期投与法(long protocol)を併用し、最終卵胞成熟因子としてhCG製剤を5,000-10,000 IU筋注して、その36時間後に採卵する方法が、最も一般的である。IVFニュースによれば本法は、わが国のART施設での刺激法のほぼ83%を占めている。次にクロミフェン(clomiphene citrate)かサイクロフェニール(cyclofenile)にゴナドトロピン製剤を順次使用して卵胞成熟させる方法が9%、ゴナドトロピン製剤単独で刺激する方法が3%、clomiphene / cyclofenile単独3%、自然周期が2%である。

これらの排卵誘発剤のうちで、ゴナドトロピン製剤が最も強力な排卵誘発効果があり、それだけ副作用も生じ易いと考えられている。ゴナドトロピン製剤の副作用としては、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)と多発卵胞発育による多胎妊娠が重要である。とくに重症OHSSは生命に対するリスクを伴い、多胎妊娠は産科的合併症や未熟児出産の頻度が増加するなど、ゴナドトロピン製剤の副作用は医療的、社会的に多くの問題を含むことがある。このため使用には十分に注意するとともに、重篤な副作用の発生を予防するため、投与量、投与期間および投与中の管理方法に工夫をする必要がある。

「排卵誘発剤」による主な副作用の発生頻度及び悪影響の程度

OHSSはゴナドトロピン製剤の投与により卵巣が腫大し、腹水、胸水の貯留、血液濃縮、凝固能の亢進、乏尿などをきたした状態である(表1)。OHSSは発症しても通常は軽症で推移する場合が殆どであり、外来通院による経過観察で良い。しかし、中等症では卵巣刺激の中止、入院による経過観察が必要となり、重症?最重症例では入院加療による厳重な管理が必要となる。治療の原則は安静と循環血液量の確保である。このためアルブミン療法、腹水の腹膜外濾過再還流法、ドーパミン製剤の微量注入法による治療が行われる。

表 1

卵巣過剰刺激症候群の重症度分類				
症状・検査結果	軽 症	中 等 症	重 症	最 重 症
卵巣腫大	< 8 cm	8 ~ 12 cm	> 12 cm	> 12 cm
腹 水	なし	少~中等量	多量	非常に多量
胸 水	なし	なし	-~+	-~+
尿 量	正常	軽度減少	乏尿	高度乏尿
白血球	正常	軽度	> 15,000	≥ 25,000
血中クレアチニン	正常	正常	1.0 ~ 1.5 mg/dl	≥ 1.6 mg/dl
クレアチニンクリアランス	正常	正常	≥ 50ml/分	< 50ml/分
低蛋白血症	なし	軽度	高度	高度
その他の症状			肝機能障害 全身浮腫	腎不全 血栓塞栓症 呼吸不全

日本産婦人科学会・生殖内分泌委員会による報告（2002.6）では、体外受精の施設登録をしている448施設を対象として、OHSSに関するアンケート調査を実施し、194施設から回答を得た。わが国の平成元年から平成10年までの間で、実施された卵巣刺激周期は37万7000周期と推定され、その中で、入院を要したOHSSを発症した周期は5,557周期、腹水、胸水穿刺例はそれぞれ752周期および84周期であった。最重症型と考えられる例は39例で、その内訳は血栓症15例、成人型呼吸窮迫症候群14例、腎不全9例、死亡例1例であった。したがって当該期間に入院を要した重症OHSS症例の頻度は10万人あたり794人、1,502人で、およそ0.8~1.5%の頻度であった。合併症を併発した最重症型の頻度は10万人あたり6~12人であった（表2）。

表 2

排卵刺激周期数	入院を要したOHSS周期数			最重症OHSS症例数				
	入院治療を要したOHSS周期	腹水穿刺を施行した周期	胸水穿刺を施行した周期	①腎不全を併発した症例	②ARDSを併発した症例	③血栓症を併発した症例	④死亡に至った症例	⑤その他、致命的合併症を併発した症例
37万～70万周期	5,557周期	752周期	84周期	9症例	14症例	15症例	1症例	5症例
10万人あたりの発症率(人)	794～1,502	107～203	12～23	1.3～2.4	2.0～3.8	2.1～4.1	0.14～0.27	0.7～1.4

生殖補助医療における「排卵誘発剤」による副作用への対応策の現状と今後の展望。

今までに本邦における大規模な調査によるOHSSの発症頻度については報告が見られず、上記生殖内分泌委員会報告が重要な参考指標になると思われる。しかし、これらの発症頻度も時代背景を考慮する必要がある。近年、recombinantFSH (recFSH) などが開発され、卵巣刺激法も技術的な改良がなされるとともに、一般臨床家におけるOHSSの危険性の認知も向上してきているため、近年、重症型以上のOHSSの頻度は減少してきているものと予想される。特に不妊患者に対する治療の質( quality of care )に重点を置く観点より、出来るだけ患者に負担や侵襲をかけず、副作用の少ない刺激法が講じられるようになってきている。このため卵巣機能の正常反応性を有する患者の場合、従来の最大限の卵胞発育を目的とした刺激法( maximal stimulation )から、中等度刺激法( moderate stimulation )、さらに最小限刺激法( minimal stimulation )へと変化してきている( 図 1 )。

図 1

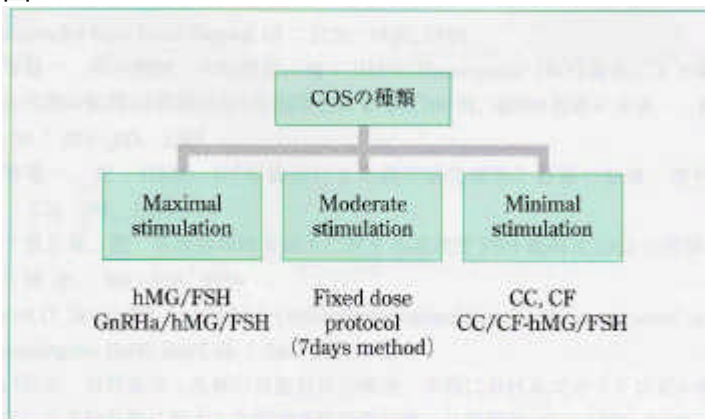


図 1 調節卵巣刺激法の分類と方法

したがって最近の卵巣刺激法では、適度な卵胞数のみを発育させて、単胎妊娠成立の利点( benefits )が得られ、OHSSや多胎妊娠などの副作用を軽減させるような

minimal stimulationへと刺激法は改良されてきている（図2）。

図2

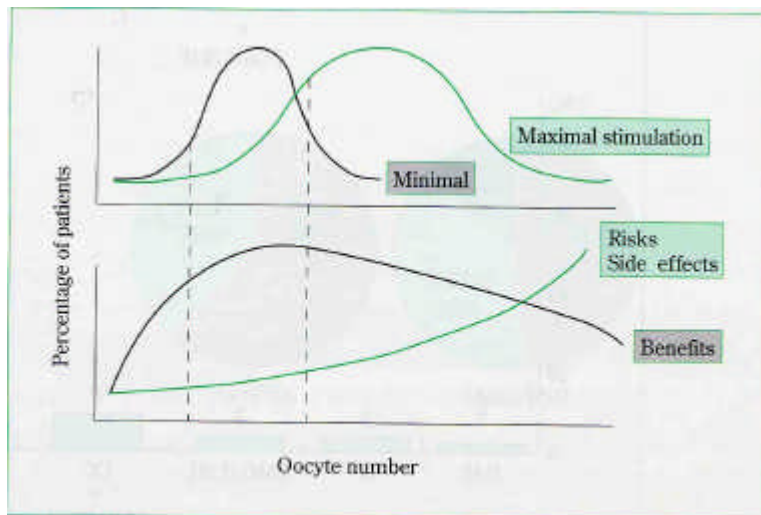


図2 最大刺激と最小刺激法のリスクと利点

さらに欧米では、副作用の少ないrecFSH製剤の自己注射法も積極的に臨床応用されており、安全性、副作用の発生率も施設内投与方法と差はないと報告されている。わが国でもrecFSHは臨床治験が終了し、すでに厚生労働省の認可待ちの状態である。しかし、現状では卵巣刺激による軽症OHSSを完全に予防することは不可能であるため、より重症化しないための予防策を講じることが重要である。その点で重症例の患者背景、hCG投与前の卵巣の状態、検査所見の特徴を把握することが必要である。OHSS重症例では平均年齢が30歳とやや若年であること、多嚢胞性卵巣の頻度が高いことなどがリスクとして有意であった。その他のリスク因子としてはprotein Cなどの凝固系の先天異常や、生活習慣、環境要因、ストレスなども関与している可能性が指摘されているが、今後の検討課題である。

医師の側から見た限りでの排卵誘発剤の副作用に対する患者さん（未受精卵を採取される女性）の受け止め方

卵巣刺激法では多数の卵胞が同時に発育するためにOHSSを起こす可能性が十分にある。したがって、このような副作用を患者さんに十分説明して、理解してもらうことでインフォームドコンセントが得られるかどうか、患者さんの刺激法に対する態度として重要な部分を占める。このための説明内容の要点は；

1. 卵巣刺激法の重要性、必要性を十分に説明し、刺激法の種類、方法、使用薬剤、期間、副作用の頻度、程度などを提示し、採卵女性に最も適した刺激法を選択するよう心掛ける。多嚢胞卵巣など、どうしても副作用のリスクが考えられる患者さんには、代替手段として自然周期による採卵法もあることを説明する。

2. 卵巣刺激開始後に、OHSSの初期症状である腹部膨満感、下腹痛、嘔吐などが発現した場合、すぐに担当医に連絡出来るように緊急連絡用の電話番号などを伝え、適切な管理、処置を行えば重症化は殆ど予防出来ることを説明しておく。
  3. 患者さんの自由意志により、卵巣刺激法はいつでも中断、変更出来ること、その後の卵巣機能の回復は4? 6週間程度で正常に戻ることを説明しておく。
- これらの説明を十分に行えば、殆どの患者さんは納得していただけます。

#### 参考文献

新しい生殖医療技術のガイドライン（改訂第2版）日本不妊学会編、編集主幹 久保春海  
生殖・内分泌委員会報告；卵巣過剰刺激症候群（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（小委員長）田中俊誠、（委員）伊吹令人、加藤紘、久保春海他