



卵巣機能面からみた卵巣刺激法short protocolとlong protocolの比較検討

山口, 聡

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1997-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1680

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001680>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	やまぐち さとし 山口 聡	（大阪府）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）	
学位記番号	博い第1107号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与の日付	平成9年3月31日	
学位論文題目	卵巣機能面からみた卵巣刺激法 short protocol と long protocol の比較検討	

審査委員	主査 教授	丸尾 猛	
	教授	尾原 秀史	教授 片岡 徹

論文内容の要旨

緒言

体外受精－胚移植（IVF-ET）では複数個の成熟卵を採取することを目的にhMG-hCG法あるいはclomiphene+hMG-hCG法が卵巣刺激法として用いられてきた。しかし、これらの刺激法では不適切なLH上昇が起こり、採卵中止を余儀なくされる周期がある。そこでGnRH analogue（GnRHa）を投与することにより採卵前に下垂体をGnRHに対してdesensitizationし、不適切なLH上昇を防止する卵巣刺激法が考案された。現在、IVF-ETに対するGnRHaとhMGを併用する卵巣刺激法として、月経周期初期よりGnRHa投与を始めるshort protocol（S法）と前周期の黄体期中期よりGnRHaを投与するlong protocol（L法）が用いられている。S法ではGnRHa投与によって卵胞期初期に一過性の内因性ゴナドトロピンの分布亢進が期待でき、hMG投与量が少なくすむが、ゴナドトロピンの分泌亢進の程度に個体差があるため、卵胞発育の調節が難しい。一方、L法では卵胞期初期に下垂体がdesensitizationの状態にあり、内因性ゴナドトロピンによる卵胞発育が期待できないため、hMG投与量が多くなるが、卵胞発育の調節が容易となる。これら2法につき、個々の症例に適した卵巣刺激方法の選択を可能とするため、症例それぞれの卵巣機能別に、S法とL法でのIVF-ETの成績を比較、検討した。

対象・方法

同一施設で行ったIVF-ET目的の卵巣刺激周期のうち、正常月経周期を有する正常卵巣機能群60周期（S法；15，L法；45）、体重減少性無月経群30周期（S法；12，L法；18）、多嚢胞性卵巣症候群25周期（S法；7，L法；18）を選び、検討の対象とした。

IVF-ETに際しては、S法、L法、いずれの刺激方法においても卵胞径が16mmを越す卵胞が2個以上になった時点でhMG投与を中止し、hCGを投与した。採卵はhCG投与後34時間に経腔超音波下で行った。精子の調整はswim up法で行い、採卵後6時間の前培養の後に、卵あたり約10万の精子を媒精し、2前核の確認ができた2～4細胞期の胚を経腹超音波下に子宮内に移植した。そして3群

におけるS法とL法での刺激周期間でhMG投与量、hCG投与時の血中estradiol (E_2) 値およびprogesterone (P_4) 値、採卵数、妊娠率を比較した。

成績・考案

hMG投与量は正常群の場合、S法でL法に比較して明らかに少なかったが、他の群ではS法とL法の間に有意な差を認めなかった。このことより、卵巢機能が正常な症例では外部からの卵巢刺激に対する卵巢の反応が安定しており、卵巢あるいは下垂体がGnRHa刺激に対してなんらかの制御機構を有している可能性が示唆された。つまり正常群では経済的な見地からhMG投与量が少なくてすむS法が優れているといえる。

体重減少性無月経は体重減少と卵巢機能の低下を主徴とする疾患であり、治療の原則は体重の回復であり、体重増加に伴って性機能の改善がみられる。本疾患群では、hCG投与時の E_2 、採卵数がL法に比較してS法で有意に高値を示し、正常群でのS法の成績と比べても有意に高値であった。S法でのhMG投与量はL法に比べ明らかに少ないにもかかわらず、過剰反応を示した理由として、体重減少性無月経症例では体重が回復し性機能が第2度無月経から第1度無月経へと改善した場合、GnRHに対する下垂体の反応性が高まり、卵胞期初期のGnRHa投与に伴う内因性ゴナドトロピンの上昇が顕著に現われたためであると考えられる。妊娠率は過剰反応を示したS法での刺激周期で33.3%とL法での55.6%に比較して低い傾向を示した。卵巢の反応性が高いS法で逆に妊娠率が低い傾向にあったことは、卵巢刺激を行わない自然排卵周期やreplacement周期での凍結胚移植症例の妊娠率が高いことに一致していた。また、過剰反応例では胚移植後に卵巢過剰刺激症候群を起こす可能性が高く、この面からも体重減少性無月経群に対する卵巢刺激法としてはL法がより適していると考えられる。

多嚢胞性卵巢症候群はGnRHに対して特に下垂体性LHが過剰反応を示すことを特徴とする疾患群である。この群ではS法でのhCG投与時の P_4 値がL法でのそれに比較して明らかな高値を示した。 P_4 の高値は顆粒膜細胞の黄体化と卵の過熟性を反映しており、S法での刺激周期の妊娠率が23.5%とL法での33.8%に比べて低いことの原因になっていると推測される。この疾患群に対しては卵胞期初期よりGnRHaを投与することによりLHの過剰な上昇が採卵周期に悪影響を及ぼすS法よりも、GnRHに対する下垂体の反応が低下してから採卵周期を迎え、hMGを投与していくスケジュールのL法が適していると考えらる。

結 論

GnRHaを用いた卵巢刺激法であるS法とL法はIVF-ETの成績の向上に大きく貢献し、現在多くの施設で用いられている。しかし、妊娠率を高め、卵巢過剰刺激症候群発生のリスクを抑えるためには個々の症例の内分泌学的背景と卵巢機能の違いを十分に把握した上で、それぞれに適した卵巢刺激法を選択することが要求される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

現在、体外受精-胚移植 (IVF-ET) に対するGnRHaとhMGを併用する卵巢刺激法として、月経周期初期よりGnRHa投与を始めるshort protocol (S法) と前周期の黄体期中期よりGnRHaを投与するlong protocol (L法) が用いられている。S法ではGnRHa投与によって卵胞期初期に一過

性の内因性ゴナドトロピンの分泌亢進が期待できるが、個体差があるため、卵胞発育の調節が難しい。一方、L法では卵胞期初期に下垂体がdesensitizationの状態にあり、内因性ゴナドトロピンによる卵胞発育が起こらないため、卵胞発育の調節が容易となる。そこで、個々の症例に適した卵巣刺激法の選択を可能とするため、卵巣機能別に、S法とL法でのIVF-ETの成績を比較、検討した。

対象には同一施設で行ったIVF-ET目的の卵巣刺激周期のうち、正常月経周期を有する正常卵巣機能群60周期（S法；15，L法；45），体重減少性無月経群30周期（S法；12，L法；18），多嚢胞性卵巣症候群25周期（S法；7，L法；18）を選び、IVF-ETに際しては、S法，L法，いずれの刺激方法においても卵胞径が16mmを越す卵胞が2個以上になった時点でhMG投与を中止し，hCGを投与した。採卵はhCG投与後34時間に経腔超音波下で行った。採卵後6時間の前培養の後に，卵あたり約10万の精子を媒精し，2～4細胞期の胚をに子宮内に移植した。そして3群におけるS法とL法でのhMG投与量，hCG投与時の血中estradiol（ E_2 ）値およびprogesterone（ P_4 ）値，採卵数，妊娠率を比較した。

hMG投与量は，正常群ではS法でL法に比較して明らかに少なかったが，他の群ではS法とL法の間に差を認めなかった。このことより，卵巣機能正常例では外部からのGnRHa刺激に対して卵巣あるいは下垂体なんらかの制御機構を有している可能性が示唆された。つまり正常群では経済的な見地からもhMG投与量が少なくてすむS法が優れていることが明らかとなった。

体重減少性無月経は体重減少と卵巣機能低下を主徴とする疾患であり，体重増加に伴って性機能の改善がみられる。本疾患群では，hCG投与時の E_2 ，採卵数がL法に比較してS法で有意に高値を示し，正常群でのS法の成績と比べても有意に高値であった。S法でのhMG投与量は少ないにもかかわらず，卵巣が過剰反応を示した理由として，体重減少性無月経症例では体重の回復と共にGnRHに対する下垂体の反応性が高まり，卵胞期初期のGnRHa投与に伴う内因性ゴナドトロピンの上昇が顕著に現われたためであろうと考えられる。妊娠率はS法での刺激周期の場合33.3%であり，L法での55.6%に比較して低い傾向を示した。卵巣の過剰反応例では胚移植後に卵巣過剰刺激症候群を起こす頻度が高く，この面からも体重減少性無月経群に対する卵巣刺激法としてはL法がより適していると考えられた。

多嚢胞性卵巣症候群はGnRHに対して特に下垂体性LHが過剰反応を示すことを特徴とする疾患群であり，この群ではS法でのhCG投与時の P_4 値がL法でのそれに比較して高値を示した。 P_4 の高値は顆粒膜細胞の黄体化と卵の過熟性を反映し，S法での刺激周期の妊娠率が23.5%とL法での33.8%に比べて低いことの原因になっていると考えられた。従って，多嚢性卵巣症候群に対してはS法よりも，L法が適していることが明らかとなった。

本研究はGnRH agonistを用いた卵巣刺激法についてその投与法を研究したものであるが，従来ほとんど行われなかった卵巣機能別卵巣刺激法の個別化について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。