

2017年7月21日 於 鳥取県米子市
第5回JISART生殖医療フォーラム
「未来を担う若手医師のための生殖医療フォーラム」

各種卵巣刺激法

絹谷産婦人科 院長 絹谷 正之

略 歴

絹谷 正之（キヌタニ マサユキ、1963年生まれ）

学歴 1982/3 修道高校卒業
1989/3 愛媛大学医学部医学科卒業

職歴 1989/4 広島大学医学部附属病院産婦人科研修医
1995/6 県立広島病院産婦人科
1997/2 山王病院リプロダクションセンター
1997/6 広島大学医学部産科婦人科学教室助手
1999/8 McGill大学医学部産婦人科
2000/4 絹谷産婦人科副院長
2002/5 絹谷産婦人科院長



資格 2000/6 医学博士（広島大学）

「Effects of pentoxifylline on sperm motion characteristics in normozoospermic men defined by a computer-aided sperm analysis」

日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医、日本生殖医学会認定生殖医療専門医

日本受精着床学会会員、日本IVF学会会員、日本卵子学会評議員

アメリカ生殖医学会（ASRM）会員、ヨーロッパ生殖医学会（ESHRE）会員

沿革（絹谷産婦人科）

- 1981.1 広島市中区大手町に絹谷一雄（現理事長）が不妊診療専門クリニックとして「絹谷産婦人科」を開設
- 2000.4 絹谷正之（現院長）が副院長に就任し、ARTを開始
- 2002.3 医療法人化
- 2002.5 絹谷正之が院長に就任
- 2007.9 広島市中区本通へ移転
- 2010.10 ISO9001認証取得
- 2011.2 JISART認証取得
- 2011.4 日本生殖医学会生殖医療専門医制度研修施設認定



（2017/7現在：医師 3名、看護部 14名、事務部 7名、培養部 7名、その他 5名）

本日の内容

1.生殖補助医療

体外受精-胚移植の流れ

2.卵巣刺激の基本

(1)排卵の仕組み

(2)視床下部-下垂体-卵巣系のホルモン調節機構と
卵巣刺激

3.不妊治療に用いられる薬剤

(1)GnRHアナログ製剤

(2)抗エストロゲン薬

(3)アロマターゼ阻害剤

(4)ゴナドトロピン製剤

(5)hCG製剤

4.調節卵巣刺激法

(1)低刺激排卵誘発法

(2)GnRHアゴニスト法

(3)GnRHアンタゴニスト法

(4)ランダムスタート法

(5)卵巣刺激開始時期の違いによる体外受精成績の比較

5.卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

(1)OHSSの発生機序

(2)OHSSのリスク因子

(3)OHSSのハイリスク因子

(4)OHSS重症度分類

(5)OHSS予防のための推奨方針（ASRM 2016）

(6)OHSS予防のための方針（絹谷産婦人科）

6.卵巣刺激法の選択

(1)ARTを目的とする調節卵巣刺激法の変遷

(2)体外受精成績の比較

～GnRHアゴニスト vs GnRHアンタゴニスト

(3)臨床成績の比較

～クエン酸クロミフェン vs アロマターゼ阻害剤

(4)ARTにおける卵巣刺激法の種類と特徴

(5)卵巣刺激法別妊娠率（2009年、日産婦）

(6)卵巣予備能の評価

(7)排卵誘発刺激における卵巣反応性とAMHの相関

(8)卵巣予備能の評価と卵巣刺激法の選択

(9)卵巣刺激におけるFSH投与開始用量

1.生殖補助医療

Assisted reproductive technology (ART)

2. 卵巣刺激の基本

目的

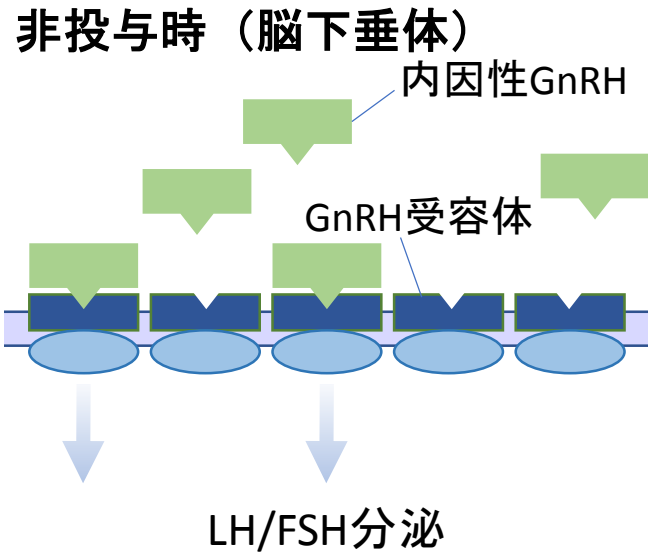
成熟した良好な卵子を複数育てること

3.不妊治療に用いられる薬剤

(1) GnRHアナログ製剤

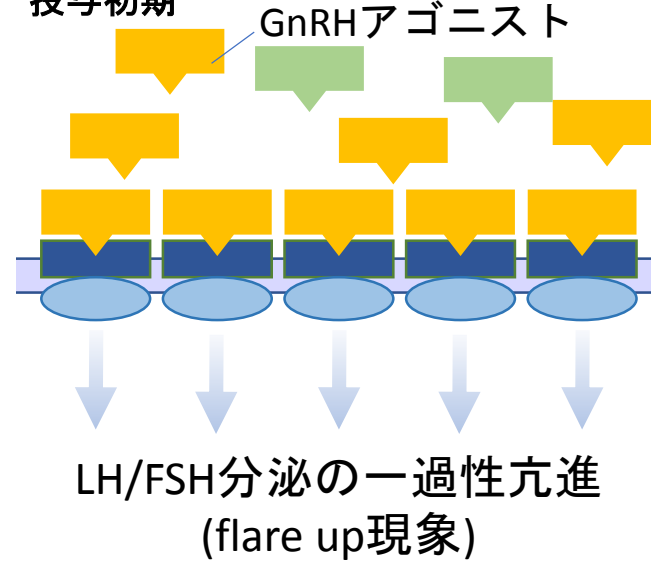
GnRHアゴニスト/GnRHアンタゴニスト

GnRHアナログ製剤の作用機序

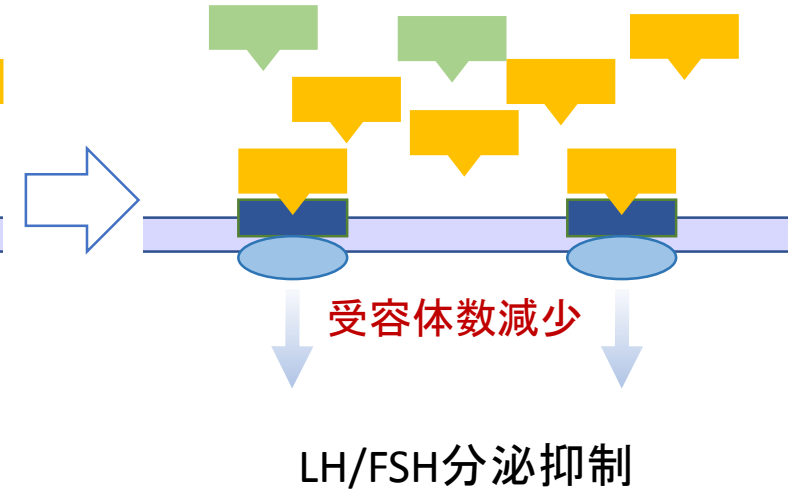


1. GnRHアゴニスト（スプレキュア®、ブセレキュア®、ナサニール® など）

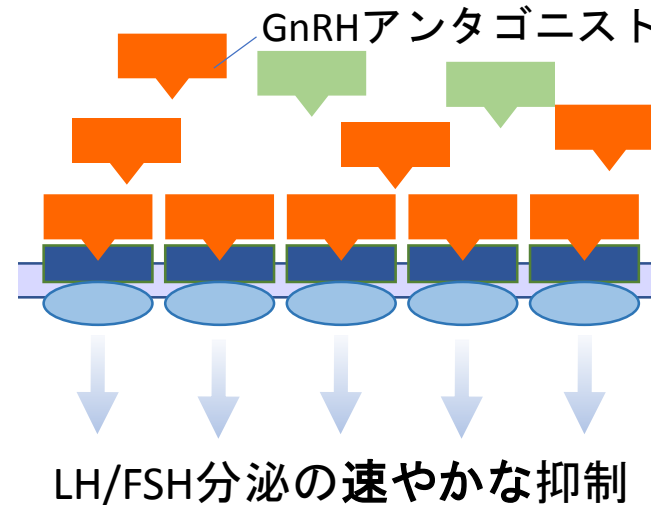
投与初期



反復投与



2. GnRHアンタゴニスト（ガニレスト®、セトロタイド®）



(2)抗エストロゲン薬 クエン酸クロミフェン

(3) アロマトーゼ阻害剤

排卵誘発剤としての特徴

	クロミフェン	アロマターゼ阻害剤
半減期	5-14日（長い）	2-3日（短い）
Negative feedback機構の回復	遅延	迅速
排卵	過排卵（1-5個程度）	単一排卵
LHサージの抑制	あり	なし
血中エストラジオール（E ₂ ）	上昇	低下
内膜厚	菲薄	正常
黄体期血中プロゲステロン	上昇	上昇

(4) ゴナドトロピン製剤

FSH製剤/hMG製剤

ゴナドトロピン製剤の種類

	特徴	作用	考慮すべき点
hMG	1970年代から広く使用 閉経後女性の尿由来	FSHとLH	ロット間のばらつき 供給量の不安定性 他のヒトタンパク質の混入によるアレルギー反応（注射部位の局所的な発赤、腫脹など）。 卵巣過剰刺激症候群を起こす可能性
Pure FSH	1980年代に開発 hMGからLH活性を低下させたもの	FSH:LH =1 : 0.0053以下	
Recombinant FSH	2005年より日本で使用可能 遺伝子組み換え技術により合成 病原体やタンパク不純物を含まない 安定した力価 ペン型注射器での自己注射可能	FSH	生物活性あたりの価格が尿由来製剤の2倍以上

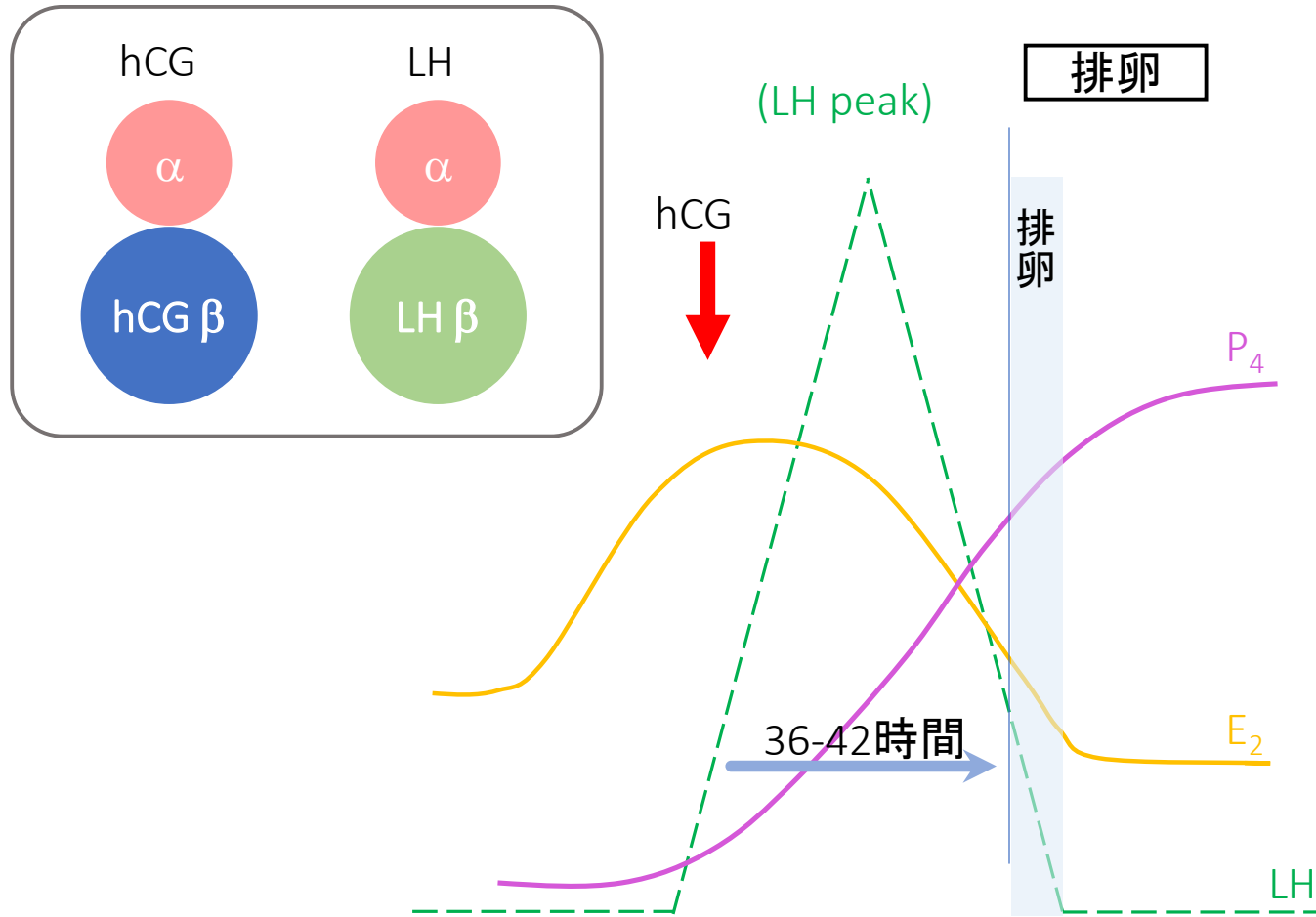
hMG/FSH製剤と単位数、LH活性

FSH製剤	単位	FSH:LH比
hMG（尿由来）		
HMG「フェリング」	75, 150	1 : 1
HMG「TYK」	100	1 : 1
HMG「テイゾー」	75, 150	1 : 1
HMG筋注用「F」	75, 150	1 : 0.33
Purified hMG（尿由来）		
HMG「TYK」	75, 150	1 : 0.005
Pure FSH（尿由来）		
ゴナピュール®	75, 150	1 : 0.000023
フォルルモン®P	75, 150	1 : 0.00027
Recombinant FSH		
ゴナールエフ®	75, 150	FSHのみ
ゴナールエフ®皮下注ペン	300, 450, 900	FSHのみ
フォリスチム®	50, 75, 150	FSHのみ
フォリスチム®注カートリッジ	300, 600, 900	FSHのみ

*HMG「TYK」は現在すべて販売中止

(5)hCG製劑

hCG製剤（プレグニール®、ゴナトロピン®、HCGモチダ、オビドレル®）



作用機序

LH, FSH, TSHと同一の α サブユニットと独自の β サブユニットからなる。**LH類似作用**をもつことから、排卵を促すための排卵調節に使用される。成熟した卵胞が存在する場合、**hCG投与から36-42時間のうちに排卵**が起こる。黄体補充として使用されることもある。

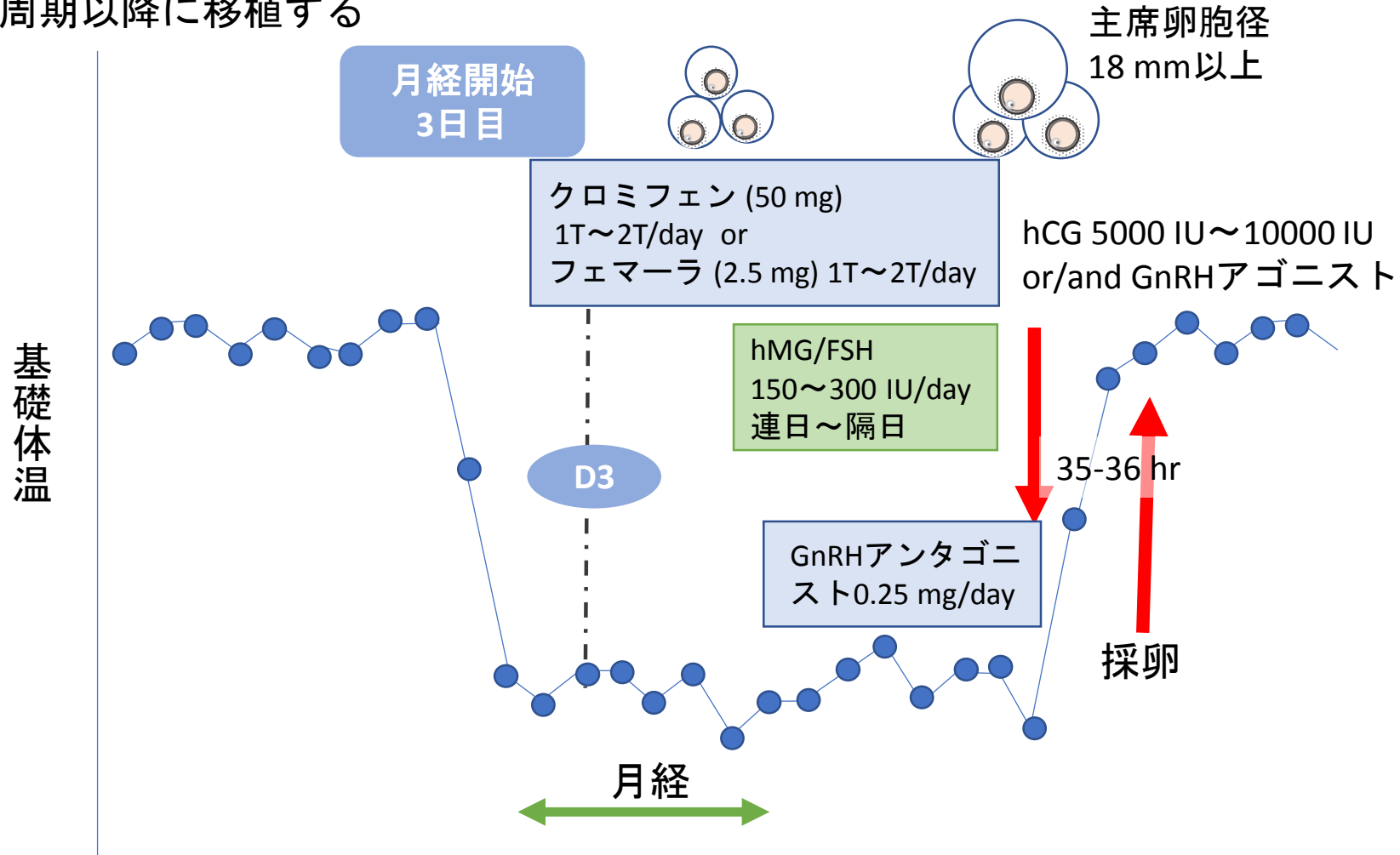
4.調節卵巢刺激法

(1)低刺激排卵誘発法

クロミフェンまたはフェマール

特徴

- 卵巣機能が低下した症例で適用（自然生理周期では卵胞発育が不良な場合）
- クロミフェン法では子宮内膜菲薄化が認められる場合があるため、受精卵は凍結し、次周期以降に移植する



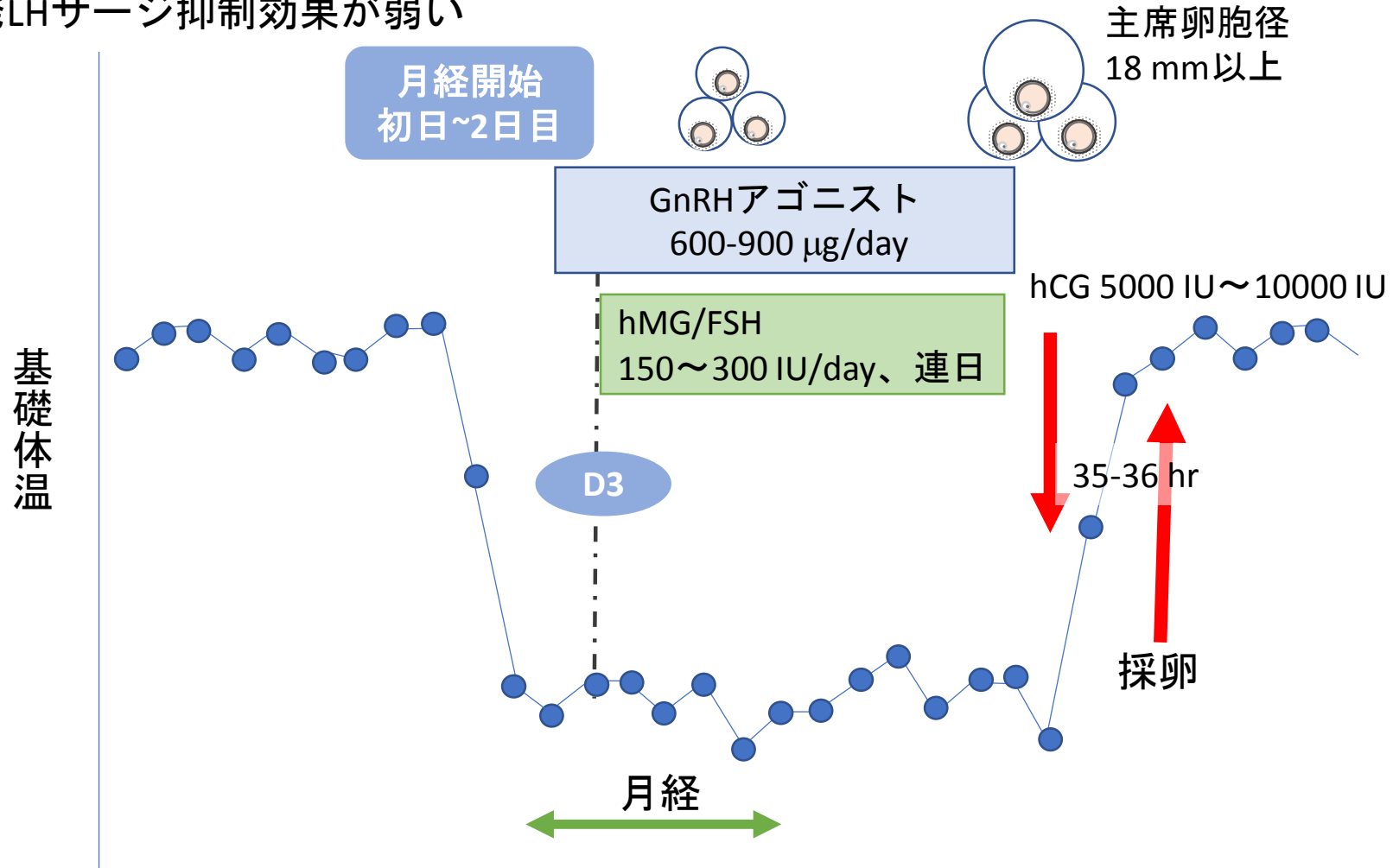
(2) GnRH アゴニスト法

ショート法/ロング法/ウルトラロング法

① ショート法

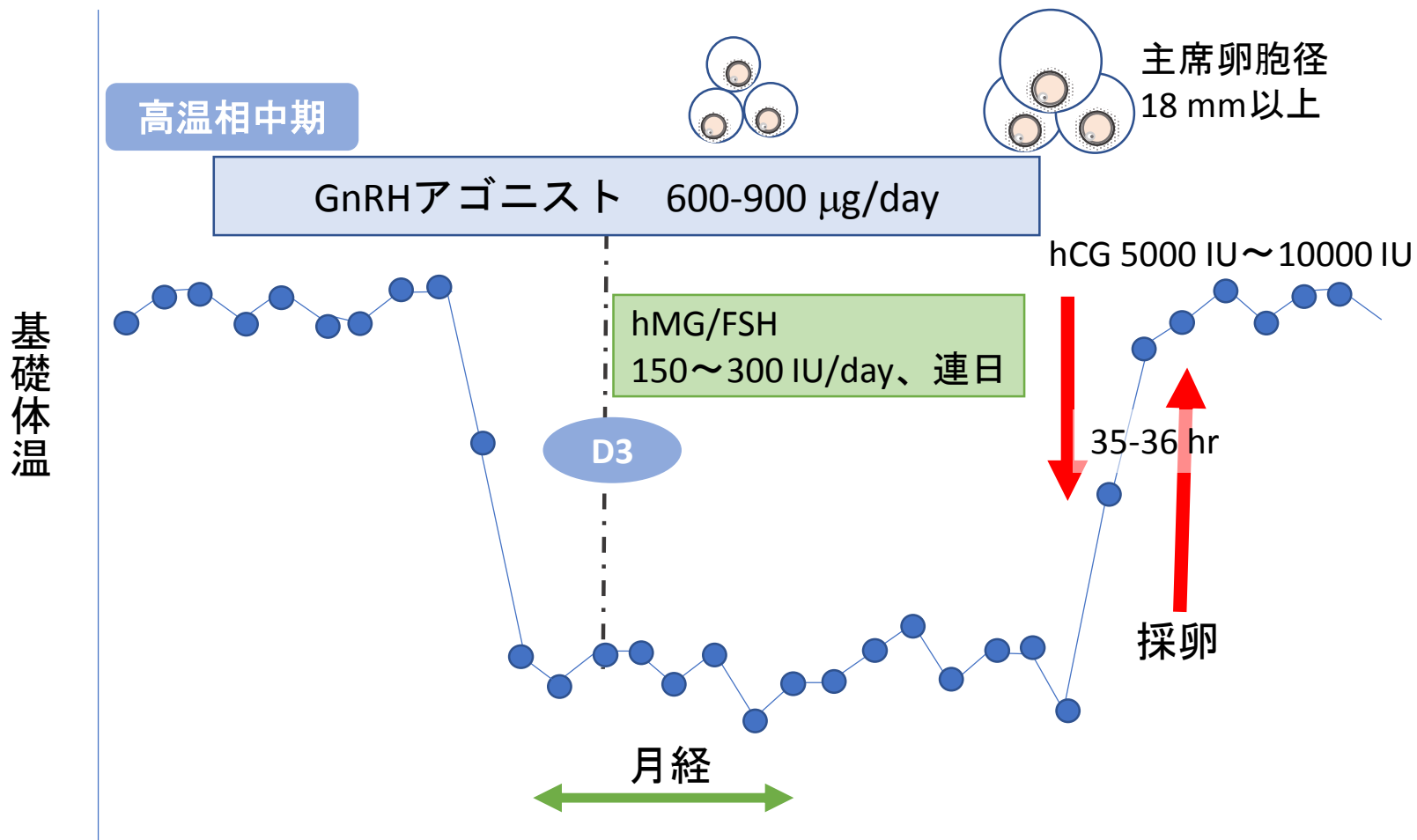
特徴

- 卵巣機能が軽度低下した症例で適用（ロング法で卵巣の反応性が低かった症例に適用されることが多い）
- GnRHアゴニスト投与初期のflare up効果により卵胞発育を促進
- 早発LHサージ抑制効果が弱い



②ロング法

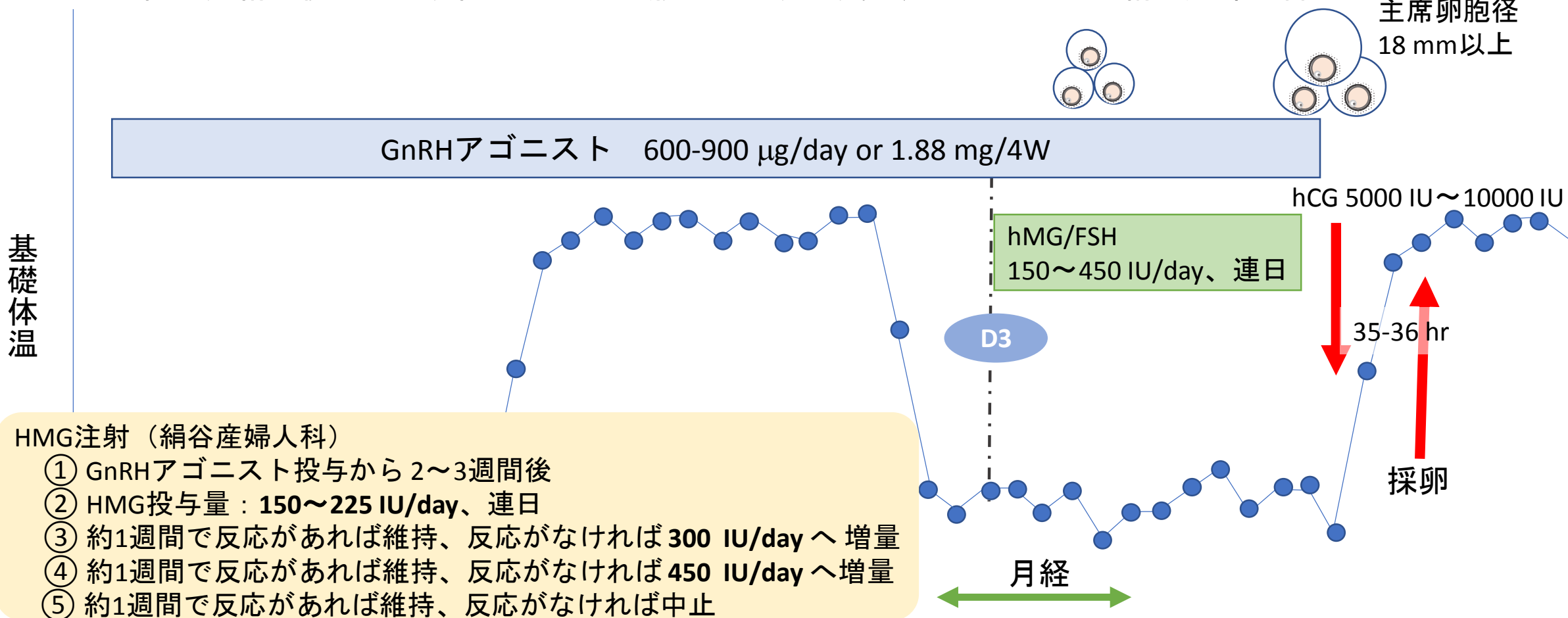
- 特徴**
- GnRHアゴニスト法で最も汎用されている方法
 - 卵巢予備能が保たれている症例で適用
 - 早発LHサージを確実に抑制できる
 - hMG製剤の必要量が多い
 - OHSSのリスクはショート法より低い
 - 下垂体の抑制解除に時間がかかり、黄体機能不全を引き起こすことがある



③ ウルトロング法

特徴

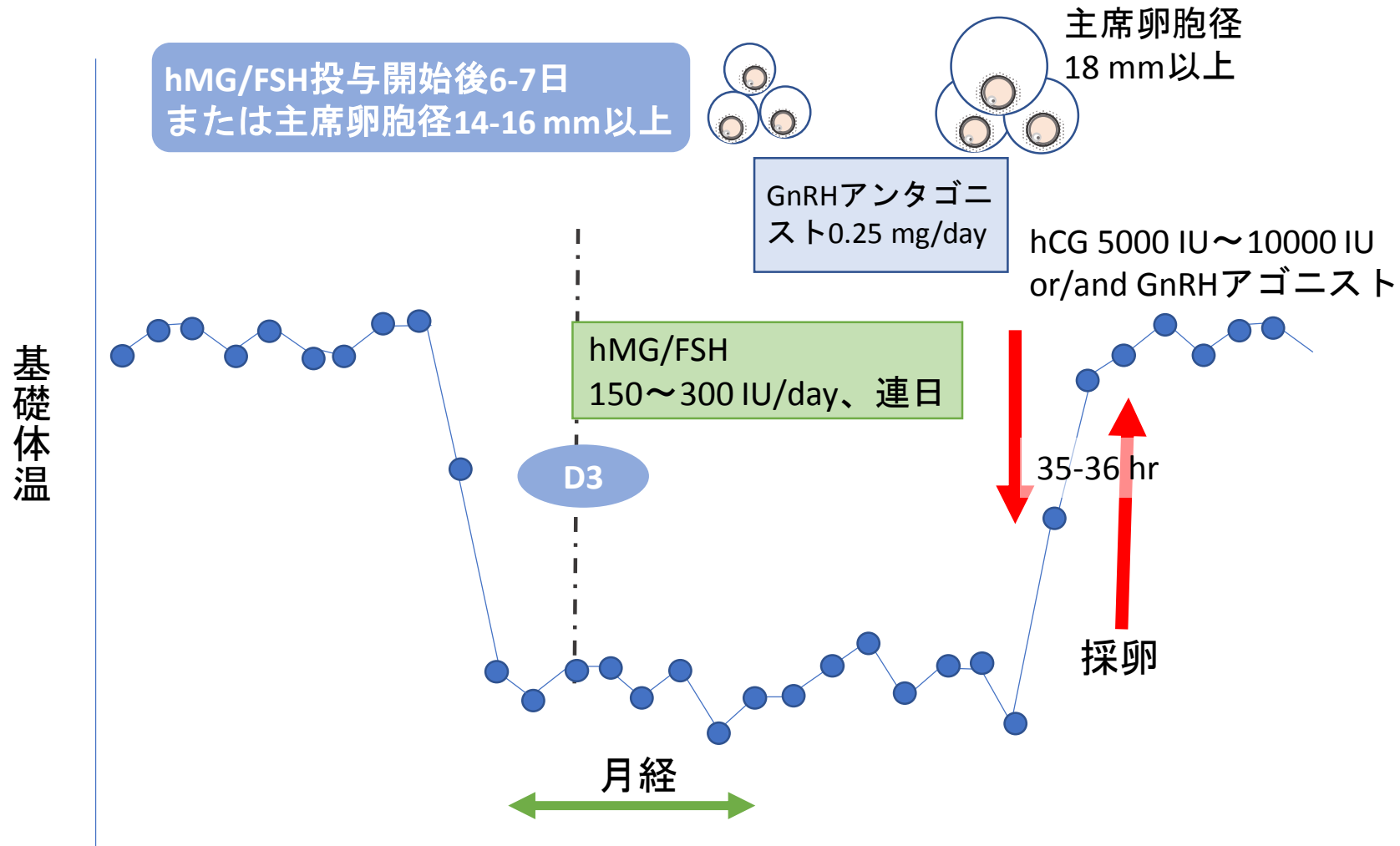
- 長期にGnRHアゴニストを投与することにより子宮内膜症の病勢を抑えて調節卵巣刺激を行う方法
- 少なくとも1ヶ月程度、GnRHアゴニストを投与
- 体外受精反復不成功、高齢不妊（40歳以上）、胚質不良症例に適応（絹谷産婦人科）



(3) GnRH アンタゴニスト法

GnRHアンタゴニスト法

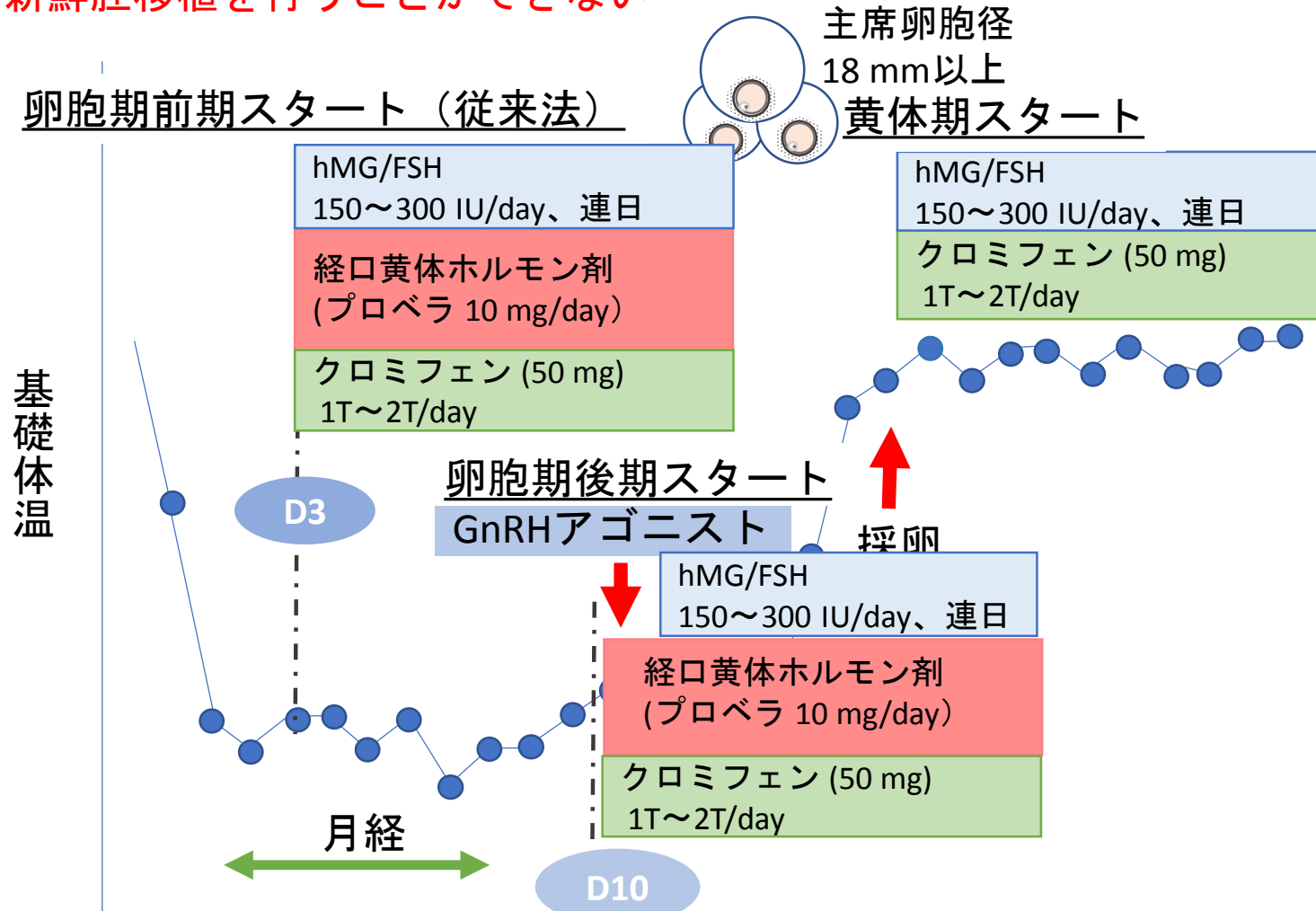
- 特徴**
- GnRHアンタゴニスト投与後、数時間でLH放出を抑制し、投与中止後2-4日で下垂体機能が回復する
→GnRHアゴニストのflare up、作用発現の迅速性・調節性に欠けるという点を克服
 - 内因性ゴナドトロピンを活用したい卵巣予備能低下症例での適用が多い
 - 内因性エストロゲンを低下させる作用があるため、OHSSが重症化しにくい



(4) ランダムスタート法

ランダムスタート法

- 特徴
- 月経周期に関係なく排卵誘発を行うことができる
 - 早発LHサージの抑制にはMPA（酢酸メドロキシプロゲステロン）が有効
 - 新鮮胚移植を行うことができない



卵巣刺激開始時期の違いによる体外受精成績の比較

刺激開始時期	卵胞期前期 (50周期)	卵胞期後期 (50周期)	黄体期 (50周期)	<i>p</i>
卵巣刺激日数	8.9±1.4	11.4±3.1	10.9±3.4	< .001
hMG投与日数	9.0±1.4	10.1±2.7	10.6±3.4	< .05
hMG投与量 (IU/day)	149.2±14.6	155.9±11.9	169.4±28.1	< .001
採卵数	6.6±3.8	5.9±4.3	5.9±4.2	ns
成熟率	87.2 (287/329)	87.8 (260/296)	88.1(259/294)	ns
受精率	85.7 (246/287)	78.8 (205/260)	78.8(204/259)	ns
分割率	97.6 (240/246)	97.1 (199/205)	98.0 (200/204)	ns
良好胚率 (採卵数あたり)	37.9 (127/329)	38.5 (107/296)	43.6 (127/294)	ns
キャンセル率	10.0 (5/50)	22.0 (11/50)	16.0 (8/50)	ns
移植胚数	1.8	1.7	1.7	-
臨床的妊娠率 (移植あたり)	41.5 (17/41)	45.5 (15/33)	38.9 (14/36)	ns
妊娠継続率	39.0 (16/41)	39.4 (13/33)	33.3 (12/36)	ns

5. 卵巢過剩刺激症候群 (OHSS)

OHSSのリスク因子

- ・ 多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）
- ・ 中枢性第2度無月経
- ・ OHSS既往
- ・ 若年
- ・ やせ
- ・ ゴナドトロピン製剤投与量の増加
- ・ 血中エストラジオール値の急速な増加
- ・ 多数の発育卵胞、生殖補助医療における多数の採卵数
- ・ hCG投与量の増加、hCGの反復投与
- ・ 妊娠例

OHSSのハイリスク因子

- 若年者、BMI 低値、排卵障害症例、PCOS症例
- 抗ミュラー管ホルモン(AMH)高値: $> 3.4 \text{ ng/mL (B)}$ *
- 胞状卵胞数: > 24 個 (B)
- 発育卵胞: ≥ 25 個 (B)
- peak E_2 level: $> 3,500 \text{ pg/mL(B)}$
- 採卵数: ≥ 24 個 (B)

*Grade B: There is a fair evidence to support the recommendations, either for or against.

Practice Committee of the ASRM, 2016より引用

OHSS重症度分類

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感、嘔気・嘔吐	腹部膨満感、嘔気・嘔吐、腹痛、呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水、あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大 [*]	≥ 6 cm	≥ 8 cm	≥ 12 cm
血液所見	血算・生化学検査がすべて正常	血算・生化学検査が憎悪傾向	Ht ≥ 45 % WBC $\geq 15,000/\text{mm}^3$ TP < 6.0 g/dLまたはAlb < 3.5 g/dL

*左右いずれかの卵巣の最大径を示す。

**ひとつでも該当する所見があれば、より重症な方に分類する。

日産婦誌 2009; 61: 1138-1145

重篤副作用疾患別対応マニュアル OHSS 2011年3月 厚生労働省より引用

OHSS予防のための推奨方針（ASRM 2016）

1. AMH高値でAFC多数のPCOS患者にはOHSSリスクを低減する卵巣刺激法を選択する(B)
2. OHSSリスクが高い患者にはGnRHアンタゴニスト法による卵巣刺激法が有用である(A)
3. Peak E₂値が高い、または多数の卵胞発育が認められる場合には、卵子成熟のtriggerとしてGnRHアゴニストを使用する(A)
4. hCG trigger投与と同時にDopamine agonistを数日間投与する(A)
5. PCOS患者に対してはmetforminを使用する(A)
6. Aspirin投与(A)や胚の凍結保存（新鮮胚を用いた移植を行わない）(B)も有効である

OHSS予防のための方針（絹谷産婦人科）

- Antagonist法(A)もしくは低刺激法で排卵誘発し、トリガーはアゴニスト(両鼻1回ずつ点鼻)を用いる(A)(+hCG 3,000 IU)
- 全胚凍結をすすめる(B)
- Metformin (500 mg): 3T/日内服(誘発開始～採卵日)※PCO症例(A)
- Cabergoline (0.5 mg): 1T/日内服(トリガーから1週間)(A)
- Letrozole (2.5 mg): 1～ 2T/日内服(トリガーから1週間)(C)
- Antagonist 1A 1回(採卵日)(C)
- Aspirin (100 mg): 1T /日内服(採卵日から1週間)(B)
- 重症度に応じて適宜、血液検査、点滴等を行う

6. 卵巣刺激法の選択

ARTを目的とする調節卵巢刺激法の変遷

年	卵巢刺激法の変遷
1978	自然周期での採卵が始まる
1981	クエン酸クロミフェンあるいはHMGによる卵巢刺激周期での採卵
1988	GnRHアゴニスト併用法の応用開始（ロング法・ショート法）
1992	Recombinant FSH製剤の導入
1994	GnRHアンタゴニスト併用法の応用開始
1999	Recombinant LH製剤の導入
	Recombinant HCG製剤の導入

柴原 浩章、クリニカルカンファレンス3 生殖医療のup-to-date 3)調節卵巢刺激法、日産婦誌62巻9号：N141-144, 2010

体外受精成績の比較～GnRHアゴニスト vs GnRHアンタゴニスト

	GnRH アンタゴニスト	GnRHアゴニスト (ロング法)	Mean Difference/Odds Ratio [95% CI]	<i>p</i>
卵巣刺激日数	短	長	-0.80 [-1.36, -0.23]	0.006
ゴナドトロピン投与量	少	多	-3.52 [-5.56, -1.48]	0.0007
子宮内膜厚（hCG投与日）	同等		-0.06 [-0.22, 0.11]	0.50
E ₂ 値（hCG投与日）	低	高	-365.49 [-532.93, -198.05]	<0.0001
採卵数	少	多	-1.41 [-1.84, -0.99]	<0.00001
分割胚数	少	多	-0.99 [-1.38, -0.59]	<0.00001
キャンセル周期率	同等		0.86 [0.52, 1.44]	0.57
臨床的妊娠率* ¹	低	高	0.86 [0.75, 1.00] *	0.04
妊娠継続率（12 wks～）	同等		0.87 [0.74, 1.03] *	0.11
流産率	同等		0.98 [0.69, 1.40]	0.93
生産率	同等		0.89 [0.64, 1.24] *	0.50
OHSS発症率	低	高	0.69 [0.57, 0.83]	<0.0001

*¹ : not concluded

Wang R. et al., PLoS One. 2017 Apr 24;12(4):e0175985 (normal ovarian responders, exclusion criteria: low or high ovarian responders, endometriosis)

*Xiao JS. et al., PLoS One. 2014 Sep 12;9(9):e106854

(normal ovarian responders, exclusion criteria: more than 3 IVF cycles, low or high ovarian responders, PCOS, severe endometriosis, oocyte donation cycles)

臨床成績の比較～クエン酸クロミフェン vs アロマターゼ阻害剤

	クエン酸 クロミフェン	アロマターゼ阻害剤 (レトロゾール) [95% CI]	Odds Ratio [95% CI]	Quailty of evidence*
生産率	188/1000	275/1000 [234, 321]	1.64 [1.32, 2.04]	low
OHSS発症率	0/1000	0/1000 [0, 0]	-	moderate
臨床的妊娠率	202/1000	262/1000 [230, 295]	1.4 [1.18, 1.65]	low
流産率	134/1000	123/1000 [86, 174]	0.91 [0.61, 1.36]	moderate
多胎妊娠率	18/1000	7/1000 [3, 15]	0.38 [0.17, 0.84]	moderate

Franik S. et al., Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Review), Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 24;(2):CD010287

*Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**表中には各群のイベント生起率を提示

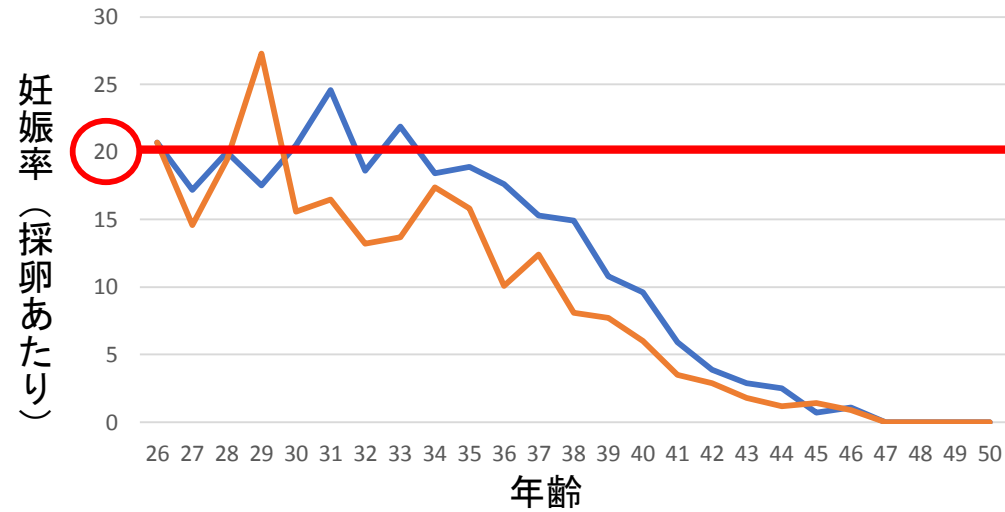
ARTにおける卵巣刺激法の種類と特徴

刺激法	意図する採卵数 (個)			特徴		
	1	2～7	10～	利点	欠点	妊娠率*
自然周期	◎			安価 通院が少ない、副作用が少ない	採卵中止、移植中止が多い 周期あたり妊娠率が低い	6%
CC単独	◎	○		自然周期と同じ利点がある 自然周期より採卵数が多い 自然周期より管理が簡単	内膜への負の作用 移植中止が多い 周期あたり妊娠率が低い	5%
FSH単独	○	○	△	CCより採卵数が多い	高価 周期あたり妊娠率が低い OHSSのリスク	8%
CC+FSH	○	◎	○	CCより採卵数が多い CCより周期あたり妊娠率が高い	内膜への負の作用 採卵中止が多い 通院回数が多い OHSSのリスク	10%
FSH+GnRH アゴニスト	△	○	◎	固定日採卵が容易 採卵数が多い 最も妊娠率が高い	点鼻が患者にとって煩雑 治療期間が長い、通院回数が多い FSH使用量が多く、より高価 OHSSのリスク	18%
FSH+GnRH アンタゴニスト	○	◎	◎	点鼻しなくてよい 治療期間が短く単純 FSH使用量がアゴニスト法より少ない 採卵数が多い、妊娠率が高い	アンタゴニストが高価 通院回数が多い 採卵数がアゴニストロング法より少ない OHSSのリスク	13%

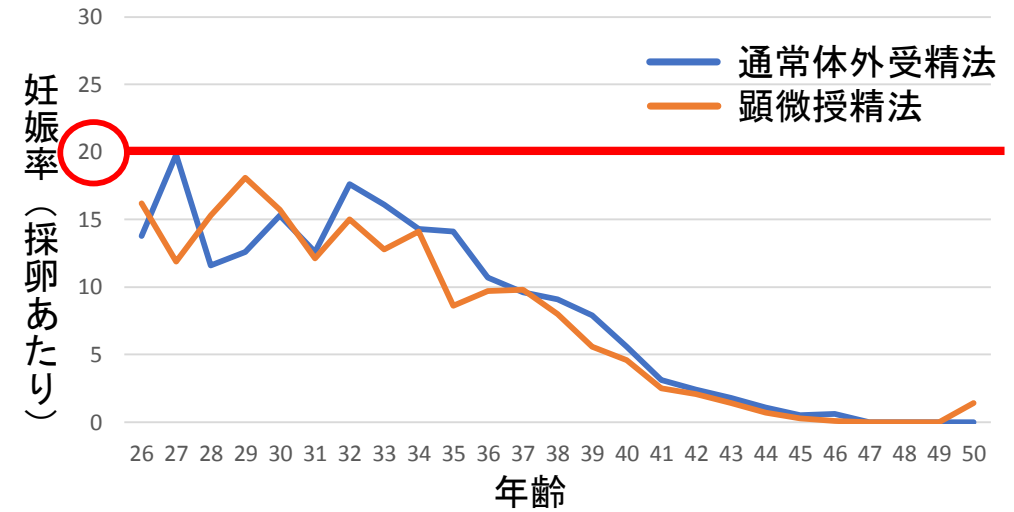
◎:適している ○:可能だが、時に困難を伴う △:困難を伴う *刺激あたり妊娠率

卵巣刺激法別妊娠率（2009年、全国）

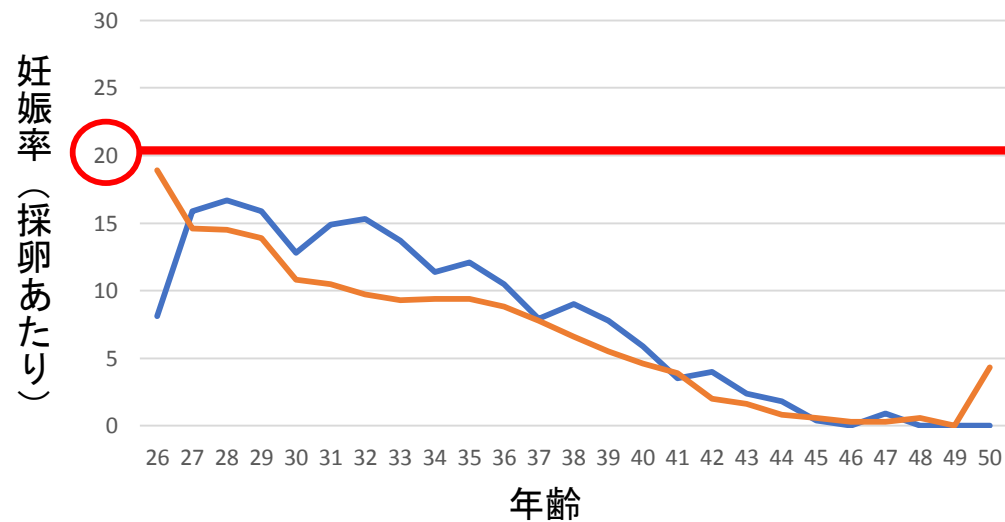
自然周期



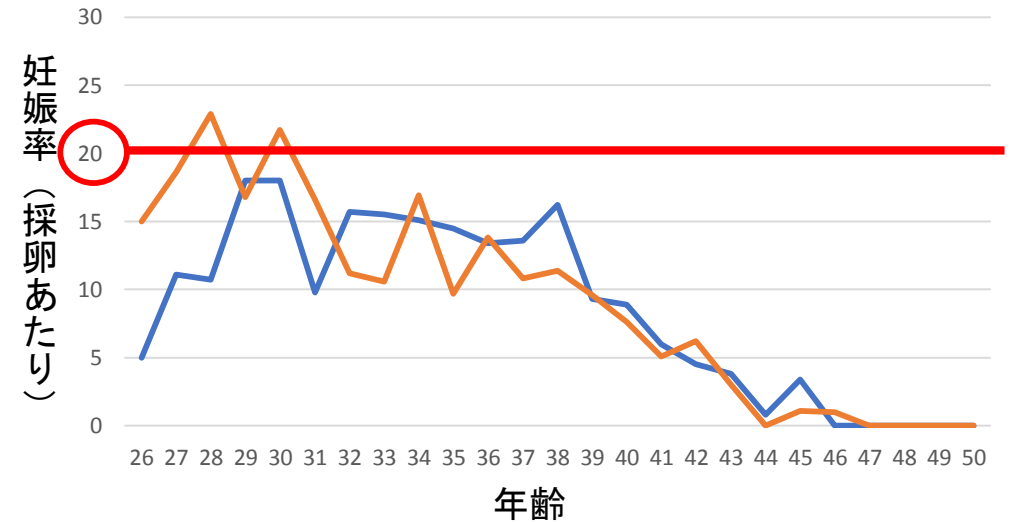
クエン酸クロミフェン



クエン酸クロミフェン+hMG/FSH

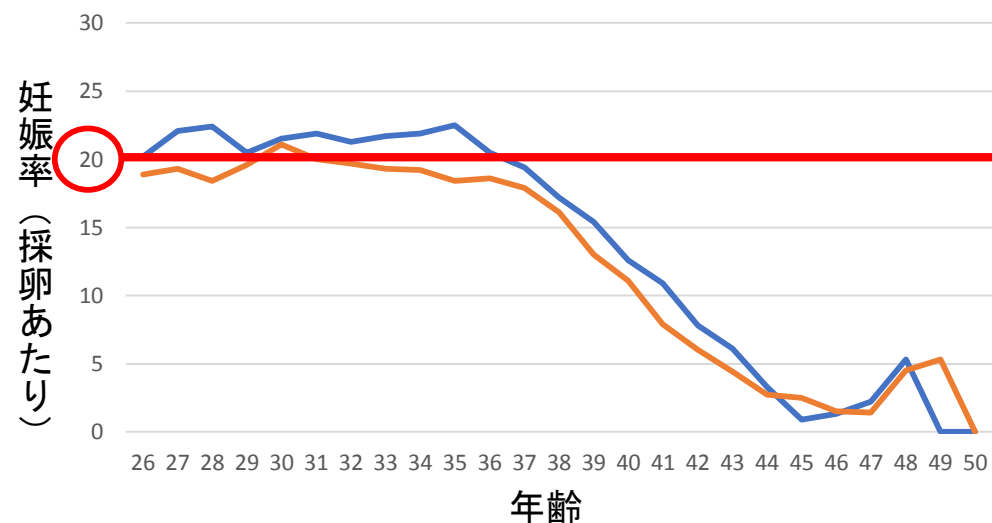


hMG or FSH

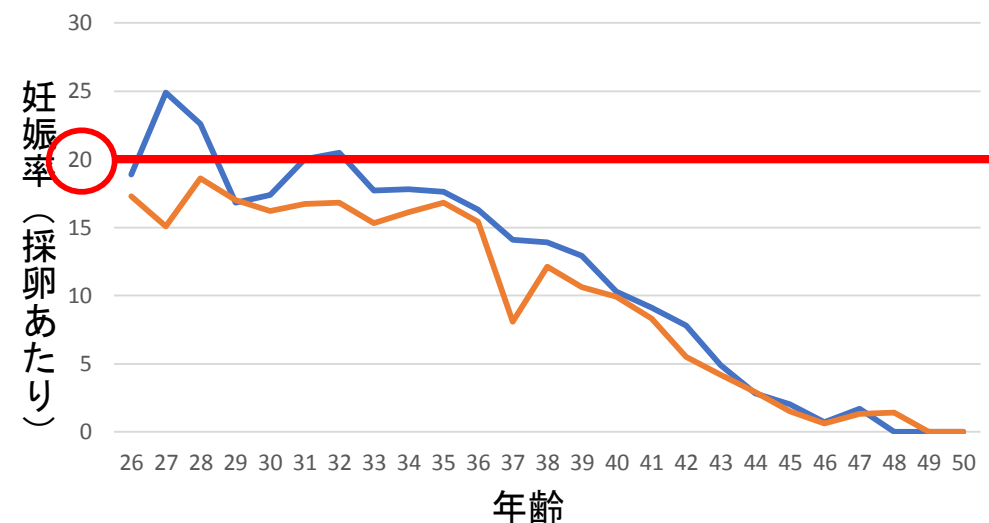


卵巣刺激法別妊娠率（2009年）

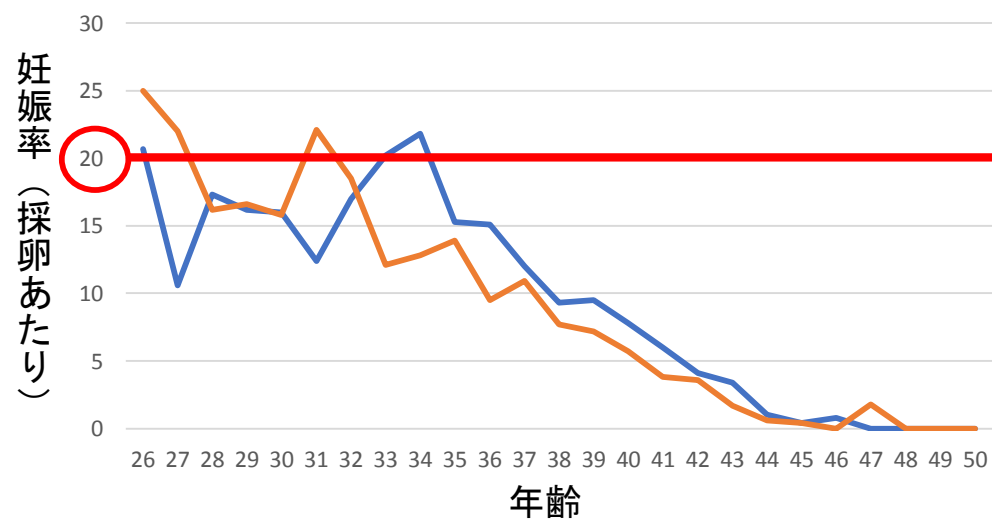
GnRH agonist + hMG or FSH



GnRH antagonist + hMG or FSH

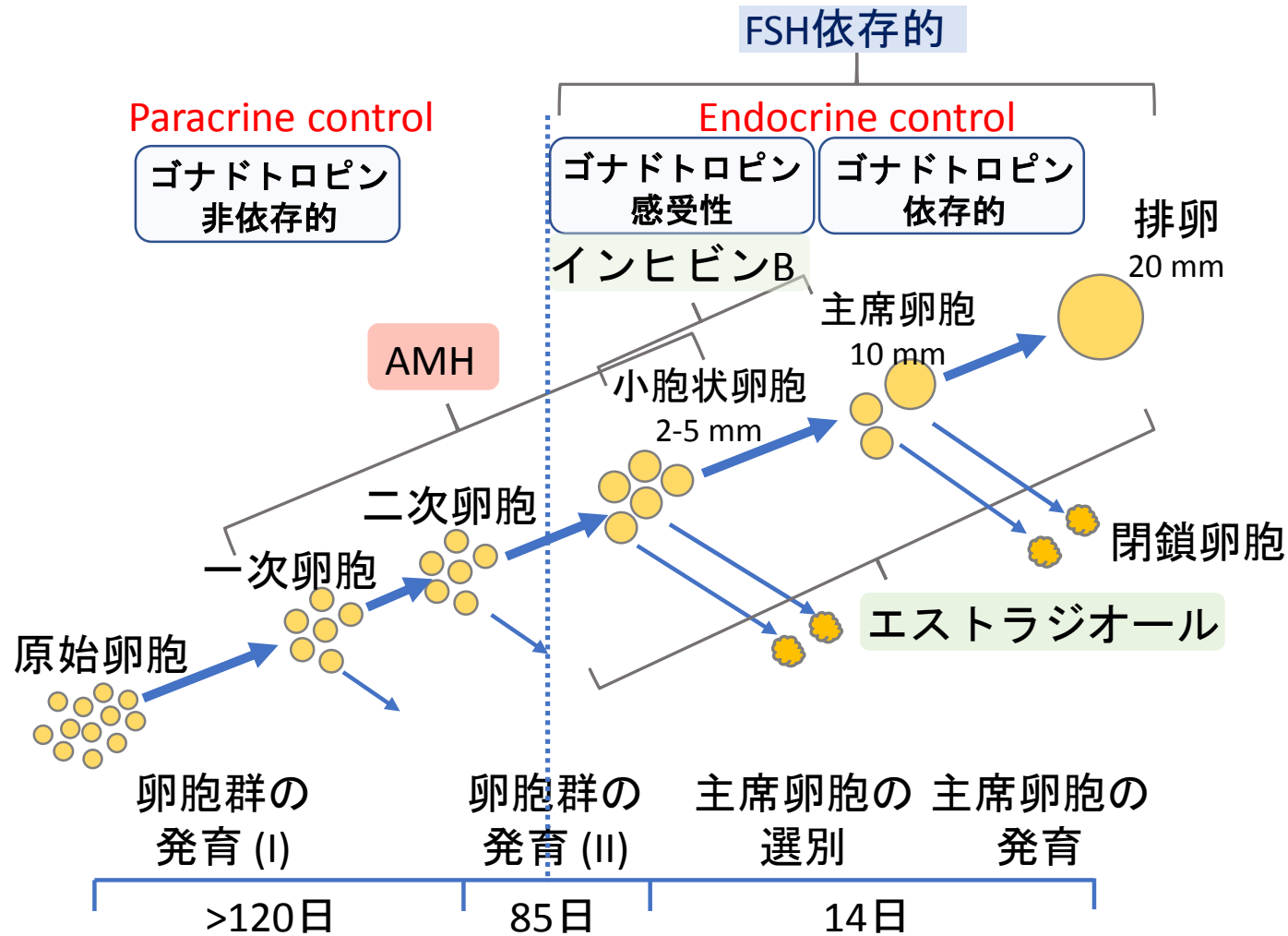


その他

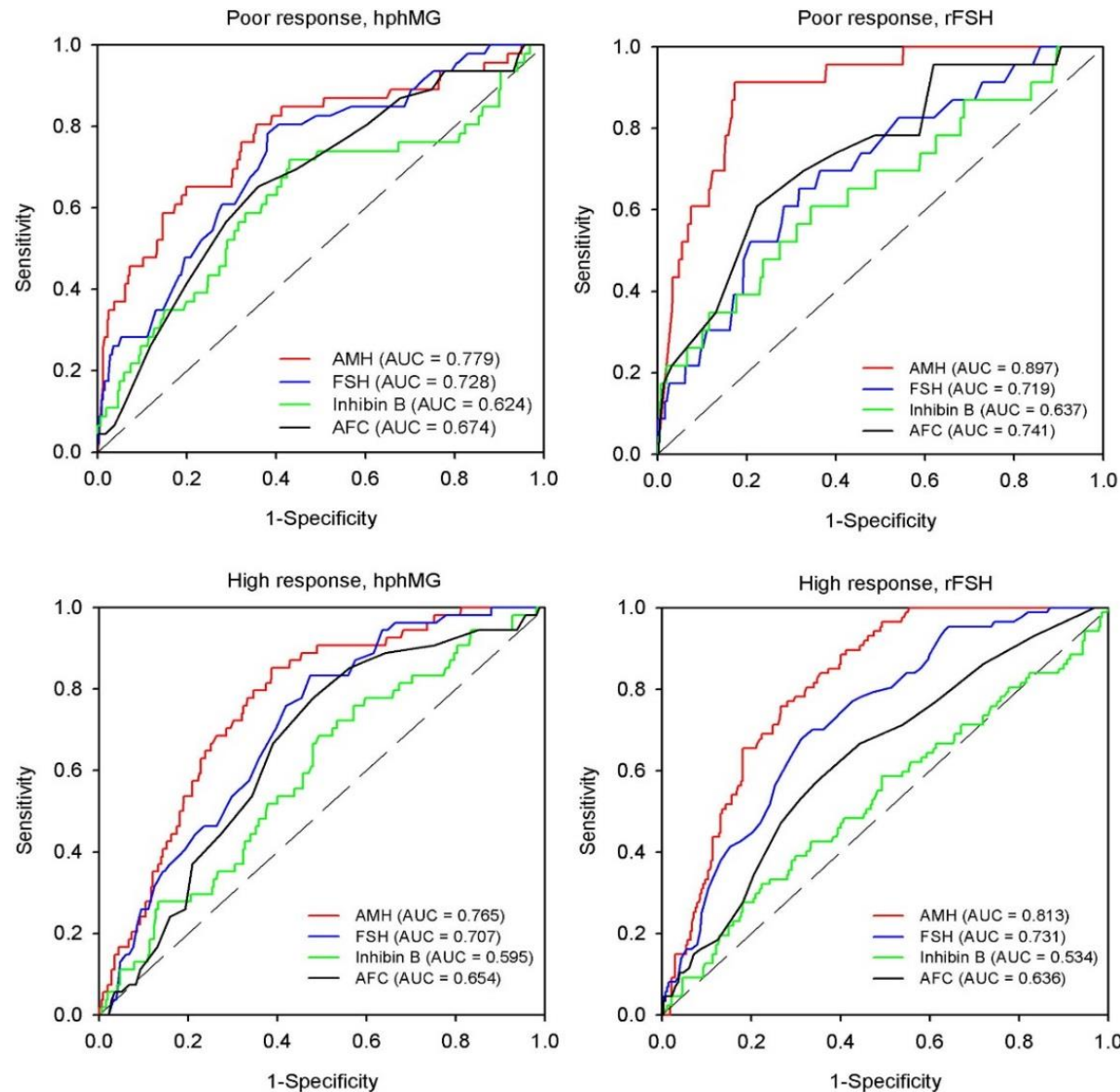


— 通常体外受精法
— 顕微授精法

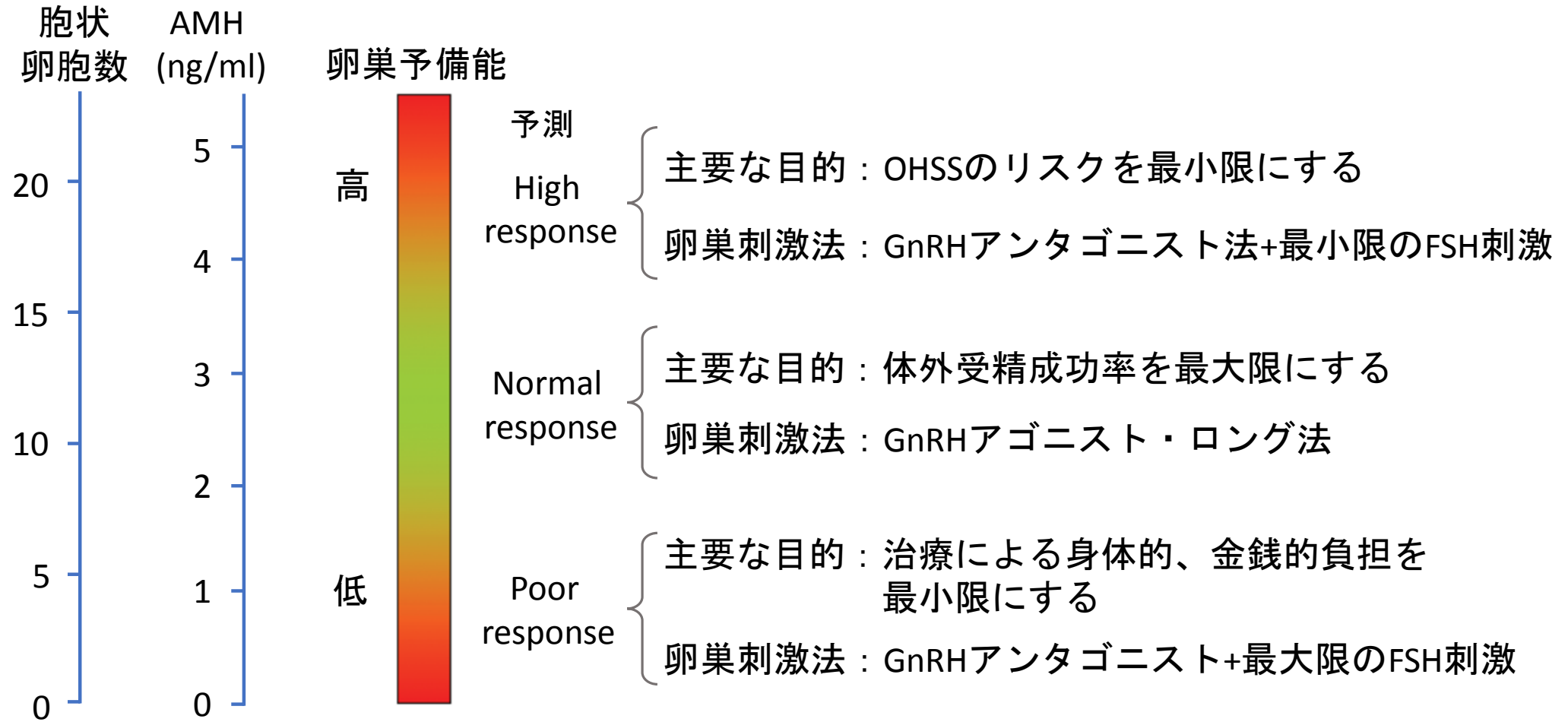
卵巣予備能の評価～ Anti-Müllerian hormone (AMH)



AMHと排卵誘発刺激における卵巢反応性の相関性



卵巣予備能の評価と卵巣刺激法の選択



[illegible]

症例 2 :

37才、G2 P1、卵管性不妊

AMH: 1.26 ng/ml

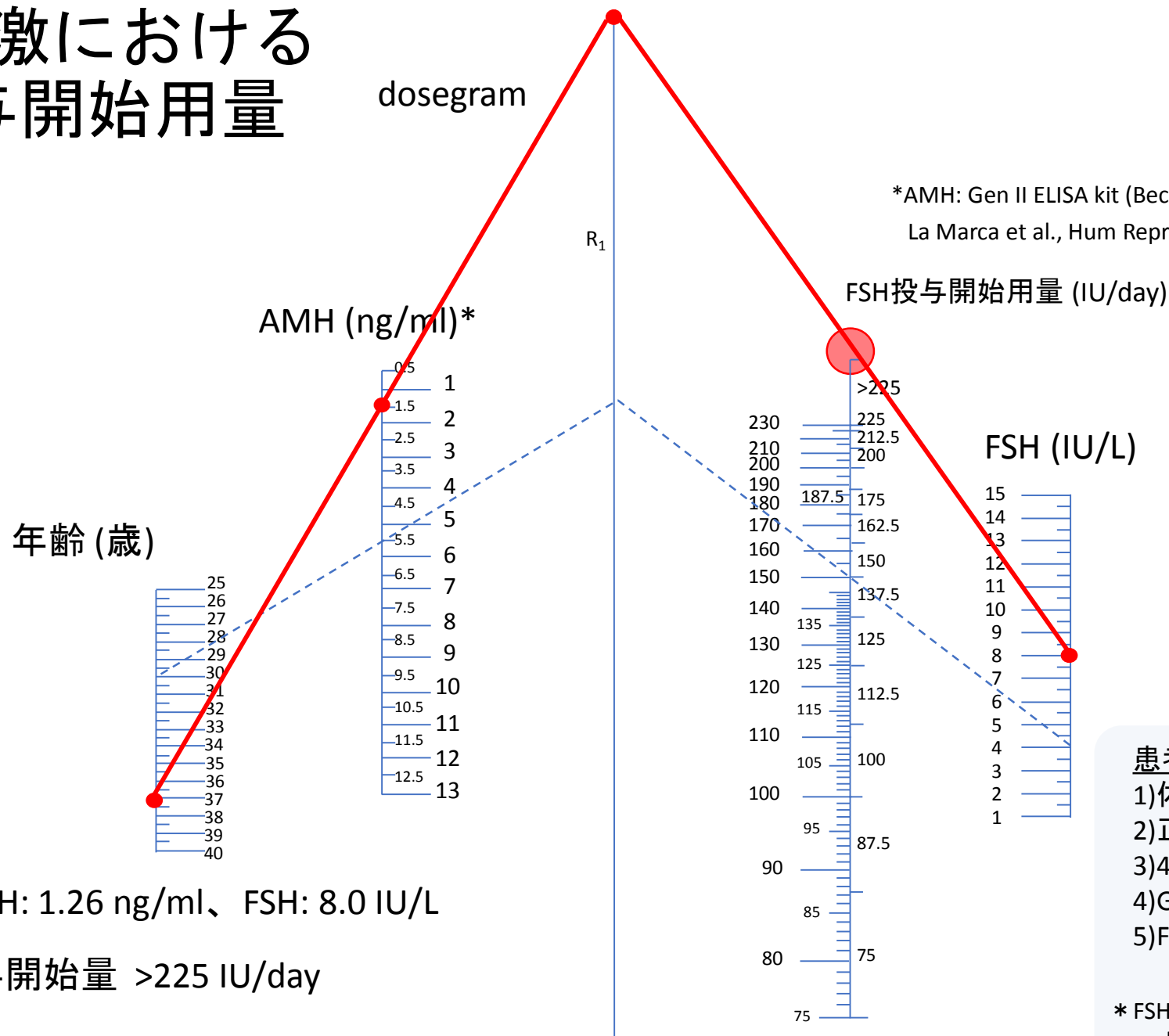
3回目

ショート法

採卵 : 7個 (M II : 5個、M I : 2個)

		FOLLICULAR PHASE																
DATE		6/16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
CYCLE DAY		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
U L T R A S O U N D	ENDOMET				8.1				10.7		11.2							
	FOLLICLE >21	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L		
	20																	
	19																	
	18																	
	17																	
	16																	
	15																	
	14																	
	13																	
E N D O	12																	
	11																	
	10																	
	<10																	
	CYST	(-)																
	LH	9.13			4.11				9.18		3.94							
	FSH	23.82			24.31				28.45		25.62							
	E2	20.41			149.3				1062.4		2091.5							
	P4	0.106			0.194				0.856		1.153							
	PRL																	
D R U G	OTHER																	
	GnRHa	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○							
	HMG	150	150	150	300	300	300	300	300	300	300	300						
	FSH	150	150	150														
ACTION & COMMENTS																		

卵巣刺激における FSH投与開始用量



*AMH: Gen II ELISA kit (Beckman-Coulter)による測定値

La Marca et al., Hum Reprod Update. 2013;20(1):124-140より引用して作成

37才、AMH: 1.26 ng/ml、FSH: 8.0 IU/L

→FSH投与開始量 >225 IU/day

患者背景

- 1)体外受精1回目
- 2)正常生理周期(25-35日)
- 3)40歳以下
- 4)GnRHアゴニストロング法
- 5)FSH投与開始用量225 IU/day
(投与開始5-6日間)

* FSH投与開始量 1 unitあたりの採卵数を
endpointとして統計解析 (最適採卵数9個と設定)