

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)

平成23年3月作成
(令和2年 月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

公益社団法人日本産科婦人科学会マニュアル作成委員会

苛原 稔 徳島大学大学院医歯薬学研究部研究部長
辰巳 賢一 梅ヶ丘産婦人科院長
藤原敏博 フェニックスアートクリニック院長
高井 泰 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科教授
片桐 由起子 東邦大学医学部産科婦人科学講座教授
浜谷 敏生 慶應義塾大学産婦人科学教室講師
桑原 章 徳島大学大学院医歯薬学研究部准教授
岩佐 武 徳島大学大学院医歯薬学研究部講師

前回作成委員会（当時の所属を表記）

苛原 稔 徳島大学医学部産科婦人科学講座教授
矢野 哲 東京大学医学部産科婦人科学講座准教授
深谷 孝夫 高知大学医学部産科婦人科学講座教授
峯岸 敬 群馬大学医学部産科婦人科学講座教授
柴原 浩章 自治医科大学産科婦人科学講座教授
福田 淳 市立秋田総合病院産婦人科部長
藤井 俊策 下北医療センターむつ総合病院産婦人科部長
委員長（敬称略）

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか 千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓 東北大学病院薬剤部・准教授
萱野 勇一郎 大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之 福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長

谷藤 亜希子 神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘 がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一 福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代 公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

卵巣過剰刺激症候群

英語名：OHSS：ovarian hyperstimulation syndrome

A．患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

卵巣過剰刺激症候群は通常、不妊治療に用いる排卵誘発薬によって引き起こされます。

不妊治療等による医薬品の投与後に次のような症状がみられた場合には、直ちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

「おなかが張る(ウエストがきつくなった)」、「おなかが痛む」、「はき気がする」、「急に体重が増えた」、「尿量が少なくなる」など

1 . 卵巣過剰刺激症候群とは？

女性の卵巣は親指大ほど（3～4 cm）の臓器ですが、その中の卵（卵胞）が不妊治療における排卵誘発剤に過剰に刺激されることによって、卵巣がふくれ上がり、お腹や胸に水がたまるなどの症状が起こることを卵巣過剰刺激症候群（OHSS）と呼びます。重症例では、腎不全や血栓症など様々な合併症を引き起こすことがあります。

2 . 早期発見と早期対応のポイント

卵巣過剰刺激症候群は重症になると様々な合併症を来し、とても危険な状態になる場合があるので、早期に発見して対応することが大切です。薬による卵巣過剰刺激症候群は原因となった薬を中止することにより改善することもあるので、不妊治療中に「おなかが張る（ウエストがきつくなった）」、「お腹が痛む」、「はき気がする」、「急に体重が増えた」、「尿量が少なくなる」などの症状に気がついた場合は、速やかに医師・薬剤師に連絡して下さい。



医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

B . 医療関係者の皆様へ

1 . 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状¹⁻⁴⁾

卵巣が腫大し、腹水が貯まることにより腹部膨満感、体重増加、腹囲増加が認められる。次いで腹部膨満に伴う腹膜刺激によって下腹部痛、悪心、嘔吐が起こる。また、毛細血管の透過性亢進により血管外への水分・血漿成分の流出が引き起こされるため、血管内で血液の濃縮が起こり、のどの渇きや尿量の減少をきたす。

(2) 副作用の好発時期¹⁻⁴⁾

一般排卵誘発治療においても生殖補助医療における調節卵巣刺激においても、hCG 製剤を投与後に起こりやすい。

(3) 副作用発現頻度¹⁻⁴⁾

hMG、hCG などのゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発治療や生殖補助医療における調節卵巣刺激症例においては5 %程度発現し、重症例においては血栓症、肺水腫などによる死亡例がみられる。

生殖補助医療の調節卵巣刺激は多数の卵を得ることが目的であり、多発卵胞発育を起こさせるので、OHSS を発生しやすい状態になっており、一般の排卵誘発に比較して発生頻度は高い。

(4) 患者側のリスク因子⁴⁾

排卵誘発法全般における OHSS 発症のリスク因子は次の通りであり、注意が必要である。特に、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、第2度無月経患者などゴナドトロピンの使用量が多量になりやすい症例、AMH が高値の症例、過去にOHSS や多胎妊娠の既往がある症例などはOHSS 発生の可能性が高いので予防を考えた治療を行う。

- 若年
- やせ
- 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

- AMH 高値
- OHSS の既往
- 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
- 発育卵胞数の増加と生殖補助医療における採卵数の増加
- hCG 投与量の増加、hCG の反復投与
- 妊娠成立

(5) 医療関係者の対応ポイント⁴⁾

OHSS の初発症状は、腹部膨満感、下腹部痛、体重増加などである。最近、生殖補助医療は診療所で行われることが多くなったが、OHSS が重症化する可能性が高い場合は高次医療機関に早めに送るべきである。特に妊娠している場合は症状が重症化・遷延化することが多くなる。今回、その判断基準として、診療所においても検査の実施が可能な「高次医療機関での管理を考慮する基準(中等症に相当)」(表1)と高次医療機関における「入院管理を考慮する基準(重症に相当)」(表2)を新規重症度分類に基づいて提示した。

表1 . 高次医療機関での管理を考慮する基準

所見	基準
症状	腹部膨満感 嘔気・嘔吐
腹水の程度	上腹部に及ぶ腹水
卵巣最大径	8 cm
血算・生化学検査	増悪傾向
妊娠の有無	妊娠あり

表 2 . 入院管理を考慮する基準

所見	基準
自覚症状	腹部膨満感、嘔気・嘔吐、腹痛、呼吸困難
腹水の程度	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（最大径）	12 cm
血液所見	Ht 45% WBC 15,000/mm ³ TP < 6.0 g/dL または Alb < 3.5 g/dL

(6) 早期発見に必要な検査項目⁴⁾

臨床症状から OHSS が疑われる場合には、可能な限り早期に血液・生化学検査を行い、ヘマトクリット値、血清蛋白、アルブミン等を把握するとともにエコーにより卵巣肥大、腹水貯留の有無の程度を確認して重症度を評価し、入院管理の必要性を判断する。

2 . 副作用の概要

卵巣過剰刺激症候群とは、ゴナドトロピン製剤、hCG 製剤などを使用した不妊治療において卵巣が過剰に刺激されたために起こる卵巣の肥大とその一連の随伴症状を指す。軽度の卵巣の腫大そのものは臨床的に問題となる副作用ではないが、重症例では大量の腹水が貯留して血管内脱水が生じ、循環血漿量の減少を生じることにより、急性腎不全、血栓症、肺水腫等の生命予後にかかわる重大な合併症に進展することがあるため、早期に発症を把握して治療を行うことが重要である。

OHSS の発症機序については、次のように考えられている。ゴナドトロピン製剤などの投与により、腫大した卵巣から過剰のエストロゲンが分泌され、その作用により卵巣の毛細血管の透過性が高まり、アルブミンとともに血液中の水分が腹腔内に漏出する。その結果、循環血液量の減少をきたし、2 次的に血液濃縮が起こるため、ヘマトクリット値の上昇、低血圧、さらには頻脈をきたす。また、結果として尿量の減

少をもたらす。一方、腫大した卵巣は過剰のエストロゲン分泌とあいまってレニン - アンジオテンシン系を介してアルドステロン分泌を刺激し、結果として腎臓でのナトリウムと水の再吸収を促進して、乏尿を促進する。

3 . 副作用の診断基準

(1) 重症度分類

OHSS の重症度分類については、これまで 1996 年に日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会が定めた分類¹⁾が使われてきたが、今般、より使いやすく、かつ具体的な数値を示すことを原則として改訂版(表3)を作成した⁴⁾。

表3 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・生化学検査が増悪傾向	Ht 45% WBC 15,000/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。

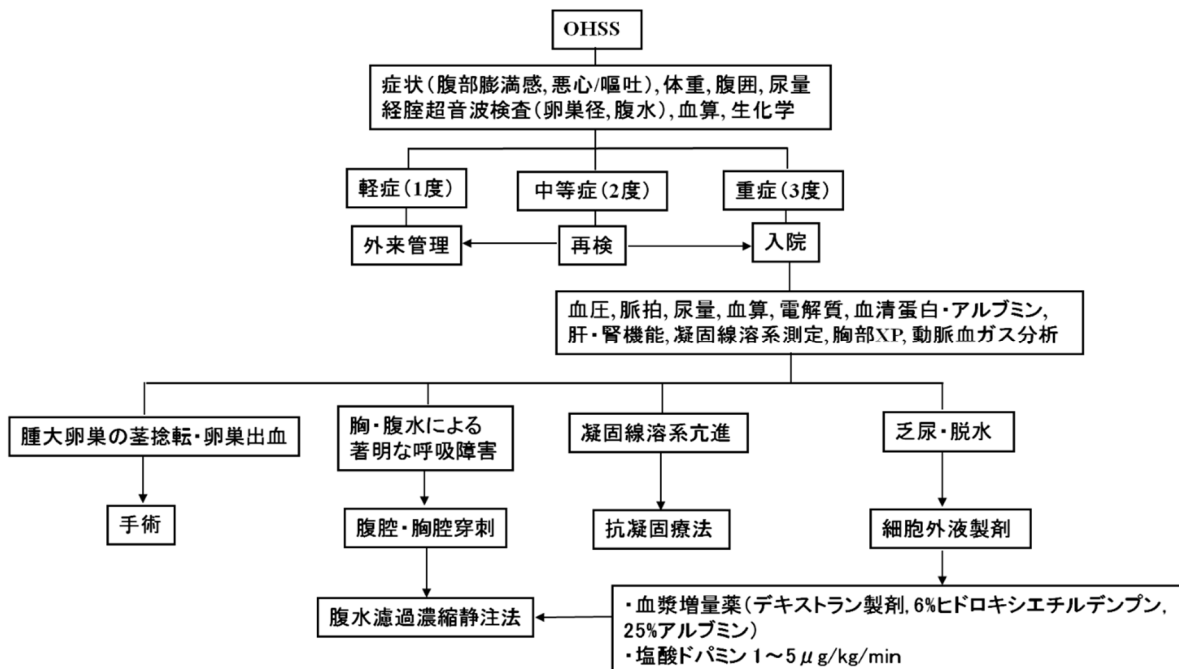
(2) 管理方法⁴⁾

OHSS を管理するアルゴリズムを図1に示す。

OHSS の発症を疑った場合に行うべき検査を示し、重症度分類(表3)の診断に応じて対処する管理方法となっている。検査項目は施設の検査体制に応じて行うことが出来るよう、外来での検査はどの施設でも可能な項目、また、入院後に行う検査は比較的高度な医療が可能な施設で行われる項目とした。このアルゴリズムの使用

にあたっては、高次医療機関での管理を考慮する基準（表 1）及び入院管理を考慮する基準（表 2）を参考にしながら方針を決定する必要がある。

図 1 OHSS の管理



4 . 予防法 ⁴⁻⁷⁾

(1) 一般排卵誘発治療における OHSS の予防(表 4)

ゴナドトロピン療法による OHSS を予防するためには、ゴナドトロピン製剤の投与方法を工夫して多発排卵の発生を減少させる努力が必要である。また、適応のない症例には排卵誘発を行わないこと、および OHSS 発症リスクが高い症例ではクロミフェンなど刺激効果の弱い薬剤を選択するなどの配慮が必要となる。多発排卵の発生は周期あたりの FSH 製剤の総投与量に関係し、総投与量が少ないほど多発排卵は少ないと考えられている。多発排卵を防ぐ工夫として現在のところ、FSH 低用量漸増投与方法が有用である（図 2）。

FSH 低用量漸増投与方法は、卵胞発育の有無をモニターしながら、少量ずつ FSH 製剤を増量し、卵胞発育を促す最も少ない投与量で固定し、維持する方法である。卵胞発育が緩徐なため、投与期間が平均で 11 日程度と延長するが、平均発育卵胞数は視床下部性排卵障害で 2 個、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) で 4 個であり、また、

単一卵胞発育率は、一般の視床下部性排卵障害で 30 %、PCOS で 10 % であり、有効性を保ったまま OHSS の頻度が低下する。保険適応を考慮すると、現在最も利用しやすい方法であり、世界的には標準投与方法となっている(表 5)。

また、ゴナドトロピン療法では、多数の卵胞発育を認めた場合は、思いきって hCG 製剤の投与を中止することも肝要である。その基準としては、平均 16 mm 径以上の卵胞が合計 4 個以上ある場合、迅速にエストラジオールが測定できる場合は 2,000 pg/mL 以上の値を示す場合などが考えられる。

図 2 FSH 低用量漸増法の一例

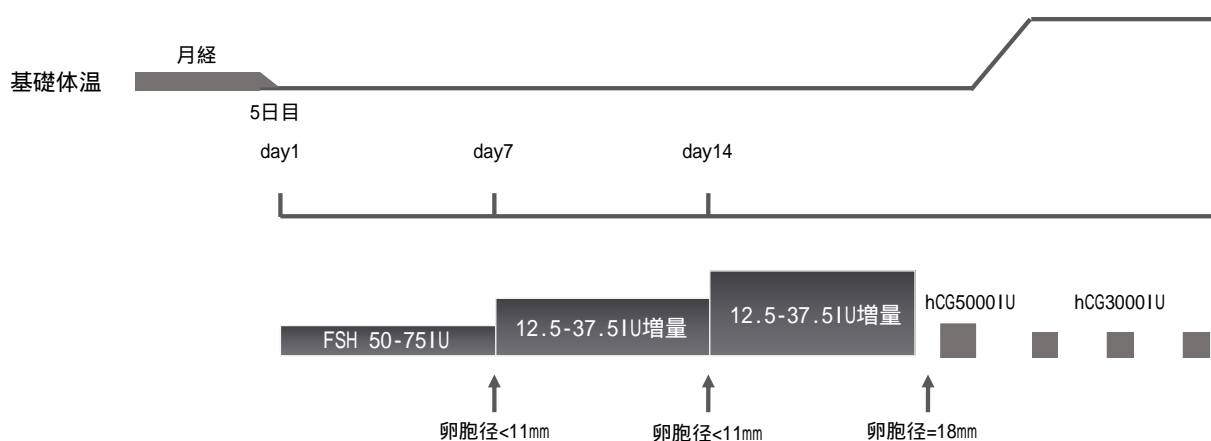


表 4 OHSS の発症予防法

一般排卵誘発治療

- ・ hMG/FSH の投与量・投与法の工夫、特に FSH 低用量漸増投与法
 - ・ hMG/FSH より刺激効果の弱いクロミフェン、アロマターゼインヒビターを用いる
 - ・ hCG の投与時期を早める
 - ・ hCG 投与の中止
 - ・ 4 個以上の場合には中止を検討
-

生殖補助医療

採卵前

- ・ GnRH アンタゴニスト法またはクロミフェンやアロマターゼインヒビターを用いた低卵巣刺激法 (minimal stimulation) による排卵誘発
- ・ hCG 投与の延期 (coasting)
- ・ hCG 投与量の減量
- ・ 採卵の trigger に hCG ではなく GnRH アゴニストを用いる

採卵後

- ・ 採卵後のカベルゴリン、アロマターゼインヒビター、GnRH アンタゴニストの投与
 - ・ 全胚凍結保存法
 - ・ 新鮮胚移植時のプロゲステロン製剤単独による黄体機能補充
-

注：上記方法の用法用量は成書を参考にする

表 5 低用量漸増法の成績

	視床下部性		PCOS	
	通常法	低用量漸増法	通常法	低用量漸増法
治療日数 (日)	8.2	13.7	7.5	14.8
発育卵胞数 (個)	3.0	1.7	6.3	3.8
周期別排卵率 (%)	88.4	76.9	88.6	91.6
周期別妊娠率 (%)	11.5	19.2	29.5	16.7
多胎率 (%)	0	0	30.3 ^{注1)}	0.0
OHSS発生率 (%)	34.6	0	43.2	33.3

発育卵胞：平均径 ≥ 14 mm * 平均卵巣径 ≥ 70 mm ** p < 0.01

注1) 4例とも双胎妊娠

(2) 生殖補助医療における OHSS の予防(表 4)

生殖補助医療において OHSS 発症のリスク因子がある症例では、表 4 に示すような対処方法を検討する必要がある。また、クロミフェンやアロマトーゼインヒビターを併用しゴナドトロピン製剤の使用量を減らすことで OHSS のリスクが低下することが報告されているほか、OHSS のリスク低減を目的とした検討が複数行われている。

5 . 判別が必要な疾患と判別方法

稀な例として妊娠中に自然発症する OHSS が報告されているが、この発症メカニズムとして FSH 受容体遺伝子の機能亢進変異が考えられている⁸⁻¹²⁾。FSH は視床下部から分泌される GnRH の刺激により下垂体前葉細胞で産生され血中に分泌されるホルモンで、黄体形成ホルモン(LH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)とともに、糖蛋白ホルモンファミリーを形成している。これら糖蛋白ホルモンは、共通の サブユニットとホルモン特異的な サブユニットからなる。糖蛋白ホルモン受容体の構造は互いに類似している。細胞外に N 末端、細胞内に C 末端を持ち、細胞膜を 7 回貫通する一本鎖ポリペプチドで、共役している GTP 結合蛋白(G 蛋白)を介して情報を伝達する。変異 FSH 受容体は、固有のリガンドである FSH に対

する特異性が低下し、FSHのみならず他の糖蛋白ホルモンであるhCG、TSHにも反応する。

自然発症型OHSSでは、妊娠初期、hCGが小卵胞の変異受容体に作用して多数の卵胞を腫大させ、その後はさらに、本来のhCG/LH受容体にも作用し血管透過性亢進因子の産生などを介して病態の成立に関与すると考えられる。これは、妊娠8-10週で産生がピークに達するhCGが特異性の低下したFSH変異受容体を活性化するからであると考えられ、妊娠8-14週に症状が出現し、妊娠3-8週に症状が出現する通常のearly onset typeの医原性OHSSよりも遅発性である。さらに、FSH受容体には変異がないが、hCG、TSHが過剰に分泌されて生じるタイプのOHSSも報告されている¹³⁾。機能亢進型のFSH受容体遺伝子変異を有する女性に排卵誘発を施行した場合、より重症のOHSSの発生が予想されるので注意が必要である。

6. 治療方法⁴⁾

(1) OHSSに対する輸液管理ポイント

OHSSでは全身の毛細血管透過性が亢進しており、血管外に血漿成分が漏出し、結果的に血管内脱水および乏尿をきたす。そこで、輸液のポイントは、血液濃縮(血管内脱水)の補正と尿量の確保である。その内容を以下に示す。

血液濃縮(血管内脱水)の補正

1. 細胞外液補充液を最初の1時間で1,000 mL点滴静注。
2. 改善不良の場合は、血漿膠質浸透圧を上昇させるため血漿増量剤のデキストラン製剤あるいは6%ヒドロキシエチルデンプン500 mLを緩徐に点滴静注。腎機能障害の可能性を考慮し、5日間以内の使用とする。
3. 高張アルブミン製剤(25%)を緩徐に点滴静注、
必要投与量(g) = 期待上昇濃度 × 体重 通常2~3日で分割投与する。

尿量の確保

1. 尿量30 mL/h以上を確保する。
2. 腎血流量を増加させ利尿効果を発揮する塩酸ドパミンを1~5 μg/kg/minで静注する。
3. 利尿薬は原則十分な血漿膠質浸透圧が確保されない限り使用しない。

(2) OHSS に対する腹水再還流法

OHSS の治療の原則は循環血液量を確保し、十分な尿量維持と血液濃縮の防止を図ることである。しかし、重症例では腹水中への蛋白漏出による低蛋白血症があるため、単なる輸液や腹水穿刺だけでは状態の改善は望めず、しかも頻回に腹水穿刺を行うことにより腹水中の蛋白質が失われ、さらに低蛋白血症を助長し血液濃縮が進行するといった悪循環に陥る。そこで、腹水穿刺により腹水を除去しその腹水中の蛋白を利用し、膠質浸透圧を上昇させ循環血液量を確保することがこの治療法の目的である。

方法としては、腹水濾過濃縮再静注法 (CATSA; continuous autotransfusion system of ascites : 回収した腹水を濾過濃縮し再静注する方法) と腹水濾過濃縮再灌流法 (EUA; extracorporeal ultrafiltration method of ascites : 回収した腹水を濾過濃縮し腹腔内へ再還流する方法) がある。

現在、OHSS の治療には腹水濾過濃縮再静注法が保険適応となっている。

(3) 血栓症について(表 6)

頻度

海外の文献、本邦の報告をまとめると、排卵誘発剤使用による血栓症発症の頻度は 10 万人に 2 ~50 人程度である。しかし、OHSS の重症例は学会報告、論文掲載など行われていない場合が多く、実際にはもう少し頻度が高い可能性がある。(係争例によると、本邦において少なくとも 5 人の死亡例が確認されている)。いずれにしても、排卵誘発剤使用による血栓症のリスクについての説明にあたっては、排卵誘発剤 (ゴナドトロピン製剤) を使用した場合、血栓症を併発する頻度は極めて稀であるが、その機序が明らかではなく、完全にはその発症を予防できないことを伝える必要がある。

OHSS における血栓症の特徴

血栓症に関する海外および本邦の報告を静脈・動脈血栓症に分類し、OHSS との関連、妊娠率、発症日などについて比較した表(表 7)を示す。その特徴を記載すると、動脈血栓症・頭頸部上肢の静脈血栓症の頻度が高い。頭頸部静脈血栓症で

はOHSSの重症度はそれ程高くなく、OHSSが改善傾向を示す遅い時期に発症する。また、ほとんどの症例が妊娠している。動脈血栓症はOHSS重症例に多く、発症日は極めて早いことがあげられる。このように、若年者の血栓症としては発症部位、発症時期が極めて特異的であり、その発症機序に関してはまだ明らかになっていない。

対象患者の血栓性素因について

OHSS症例が血栓症を併発する場合、血栓性素因が関与するとの報告があり、注意を要する。現在まで提唱されている主な血栓性素因を(表8)に示す。本邦における先天性血栓性素因では、欧米で頻度が高い活性化プロテインC(APC)抵抗性は現在のところ報告されていない。これらの血栓性素因が直接的に血栓発症に関与しているかは不明であるが、少なくとも重症例においては血栓症の増悪因子になると予想される。プロテインS、プロテインC、AT III、抗リン脂質抗体については検査をしておいたほうが望ましいが、頻度が極めて低いため全例に行う必要はない。

OHSS発症時の血栓症の予防について

血栓症の予防は血液濃縮対策と過凝固状態対策の2つが要点である。

) OHSS 急性期

極めて重症なOHSS症例では血液濃縮による動脈血栓症のハイリスクであり、第1に輸液療法・蛋白製剤投与などにより、その是正をしなければならない。抗凝固療法の適応については現在のところ明らかではないが、a.血液濃縮が著明(Ht:45%以上、WBC:15,000/μL以上:特に20,000/μL以上) b.凝固・線溶系の活性化傾向が認められる(D-dimerの上昇、AT IIIの低下)などの場合には抗凝固療法を考慮するのが望ましい。トロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)、プラスミン・2プラスミンインヒビター複合体(PIC)は大部分のOHSS症例で増加するため、ワンポイントの測定で抗凝固療法の適応基準を決めることは困難である。できれば、その経時的変化を参考にし、抗凝固療法の可否を判断

する。また、肥満、高血圧、糖尿病、血栓症の既往、家族歴などの血栓性素因がある場合、またはプロテインC、プロテインS、AT III、抗リン脂質抗体などの異常がわかっている場合には早めに抗凝固療法を考慮する。

抗凝固療法としては弾性ストッキング、間歇的空気圧迫法、低用量アスピリン療法、ヘパリン療法、低分子ヘパリン療法、ワルファリン療法などがあげられる。いくつかのガイドラインでは弾性ストッキング、間歇的空気圧迫法をすすめているが、OHSSの急性期では下肢の深部静脈血栓症の発症はほとんどなく、はたして有効かどうかは不明である。ワルファリン療法は作用発現に数日間を要するため急性OHSS症例では不適である。また、静脈血栓でもほとんどが妊娠例であることから、その使用は禁忌である。従って、低用量アスピリン、低用量未分画ヘパリン療法、AT III 補充療法が主体となる。一般的にはアスピリン 81mg/日、未分画ヘパリン 5,000 IU を 12 時間毎皮下注、あるいは低分子ヘパリン 5,000 IU/日を持続点滴、AT III が低下する場合は 1,500 IU を点滴静注、などが必要に応じて選択される。現在のところ以上の治療法の選択、薬剤の量について、どれが最もOHSSの血栓症を予防するかについてのエビデンスは全くなく、個々の症例で判断する。

) OHSS 回復期

OHSS 回復期に静脈血栓症が発症することがある。その特徴は、OHSS の程度は中等度以下が多い、ほとんどが妊娠例である、OHSS 回復後数週間を経て発症することが多い、血栓性素因保有率の頻度が高い、などである。このような症例の多くは退院後、外来通院中に発症するため、その予知は極めて困難で、それを全て予防することは不可能である。

なお、治療にあたっては以下の点に注意する。

- i) 低用量アスピリン投与時に腹水穿刺を施行すると、出血の原因になることがあるので注意を要する。
- ii) 直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulants: DOAC)が発売され、静脈血栓症の治療に用いられているが、OHSS における静脈血栓予防効果のエビデンスは乏しい。

- iii) 欧米では出血などの副作用が少ない低分子ヘパリン療法が推奨されているが、本邦では保険未収載のため、日本血栓止血学会のガイドラインでも推奨されていない。
- iv) 血栓傾向の有無の指標でフィブリンモノマー複合体が有効であるとの報告がある。

表 6 卵巣過剰刺激症候群で入院した場合の血栓症の予防および治療

<p>【問診・理学所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血栓性素因に関する家族歴、肥満、高血圧、糖尿病、喫煙歴などの血栓症リスクについて評価する。 ・卵巣過剰刺激症候群に伴う血栓症の発症部位は静脈・動脈、上肢・下肢ともに認められるため、頭痛、呼吸苦、上肢・下肢・頸部の腫脹など多彩な症状を呈する。上記特殊性に留意し、回診時に問診、理学的所見に評価する。
<p>【検査】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢血液検査、血液凝固学的検査を行い、血液濃縮の程度や血栓傾向について評価する。 ・卵巣過剰刺激症候群が重症化した場合、検査を経時的に行い、血栓傾向の早期発見につとめる。 <ul style="list-style-type: none"> a. 必要検査項目：末梢血液検査、PT, aPTT、D-dimer、フィブリノーゲン、AT III b. 参考検査項目：TAT、PIC、プロテインC、プロテインS、抗リン脂質抗体
<p>【予防および治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液濃縮による血栓症を予防するために、輸液療法、蛋白製剤などの投与を行う。 ・卵巣過剰刺激症候群が重症化した場合は抗凝固療法を考慮する。血栓性素因がある場合は早めに抗凝固療法を考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> 血液濃縮が認められる時：Ht；45%以上、WBC；15,000 / μL 以上、 凝固・線溶系の活性化が疑われる時：D-dimerの上昇、AT IIIの低下、 (* 参考項目：TAT, PICの上昇) など ・凝固学的検査あるいは症状・理学的所見で血栓症が疑われた場合はMRI、CT、超音波検査、血管造影検査などを手配する、あるいは専門医に相談する。 ・静脈血栓症は卵巣過剰刺激症候群が軽快後に発症することがあるため、退院後の外来通院時も注意を要する。

表7 血栓症報告のまとめ

			症例数	OHSS 発症率	妊娠率	発症日 (hCG 投与後)	Ht WBC
海外	静脈	頭頸部 上肢	49	81.3% (39/48)	95.8% (46/48)	37.6日	
		下肢	20	53.0% (9/17)	58.8% (10/17)		
	動脈		34	87.9% (29/33)	55.6% (15/27)	11.0日	
日本	静脈	頭頸部 上肢	11	100% (10/10)	100% (10/10)	40.5日	38.30% 14,600/μL
		下肢	1	0% (0/1)	0% (0/1)		
	動脈		11	100%(11/ 11)	100% (11/11)	12.7日	49.20% 23,300/μL

表8 主な血栓性素因

先天性素因	後天性素因
アンチトロンビン欠乏症 プロテインC欠乏症 プロテインS欠乏症 活性化プロテインC抵抗性 (APC抵抗性) 第V因子 Leiden 突然変異 (APC抵抗性の原因) プロトロンビン G20210A 突然変異 その他	抗リン脂質抗体症候群 肥満症 糖尿病 高血圧 心疾患 異常喫煙歴 その他 (血栓症の家族歴・既往歴)

7 . 典型症例概要

症例 1(一般不妊症例)

年齢 32 歳、G0P0。挙児希望で近医を受診した。月経周期は 28-31 日 諸検査は以下の通り。

月経 5 日目採血にて FSH 7.5 mIU/ml, LH 4.9 mIU/ml, E2 54 pg/ml, AMH 7.10 ng/ml。精液検査正常。

クロミフェン-タイミング指導を 6 周期試みたが妊娠成立に至らず、人工授精にステップアップした。

月経周期 3 日目より recFSH75 単位/日を連日自己注射。

月経周期 10 日目に、成熟卵胞を右卵巣に 2 個、左卵巣に 1 個を認めた(その他小卵胞左右に複数あり)。トリガーとして hCG5000 単位を投与。

月経周期 12 日目に人工授精を実施。hCG5000 単位を投与。

月経周期 14 日目、17 日目、20 日目にプロゲデポ 125 mg筋注。

月経周期 31 日目に月経遅延と腹部膨満感を主訴に受診したところ、尿妊娠反応は陽性で、子宮内に胎嚢 2 個を認めた(妊娠 5 週 0 日:人工授精より起算)。また、左右の卵巣の腫大と腹水の貯留を認めたため、多胎妊娠管理と卵巣過剰刺激症候群の疑いで高次医療機関へ紹介受診となった。

当院初診時の所見:子宮内に胎嚢 3 個あり。右卵巣径 16 cm、左卵巣径 15 cm。骨盤腔に局限していたものの子宮前面にまで腹水の貯留を認めた。



図 1 . 妊娠 5 週 子宮内に胎嚢 3 個

図 2 . 右卵巣

図 3 . 左卵巣

採血結果は、血中 TP 6.9g/dl、アルブミン 3.4g/dL 白血球 $17.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、赤血球 $4.65 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 、Hb 13.2 g/dL、Ht 41.6 %、Dダイマー 6.4($\mu\text{g/ml}$)であった。OHSS 重症の診断で入院管理となった。

細胞外液の補液のみ試行し経過観察をしたところ、OHSS の増悪はなく腹水は著明に減少・消失した。

妊娠 7 週 5 日に子宮内に 3 つの胎児心拍を認め、三絨毛膜三羊膜三胎と診断された。卵巣は右 5 cm、左 12 cmに腫大していたが、本人の強い希望により外来管理となった。

妊娠 12 週 1 日、突然の腹痛と嘔吐を主訴に受診したところ、腹部全体に自発痛を認め、腹水を認めなかったが卵巣は 10 cmに腫大しており卵巣茎捻転が疑われ緊急腹腔鏡手術となった。胎児心拍は 3 つ確認された。

左卵巢が約 10x6 cmに腫大しており、茎捻転（反時計回り 180 度）に腫大しており、嚢胞内容を穿刺吸引し（漿液性約 300ml）捻転を解除し、術後 5 日目に退院となった。以後、外来で妊婦検診をしていたが、本症例に先行する週数の三胎症例がいたことから、のちの周産期管理目的のために妊娠 16 週で転院となった。



コメント：ゴナドトロピン製剤として、LH が含まれない製剤を選択したことは良かった。しかし 75 単位/日連日投与という投与量が過量であった可能性が考えられる。トリガーとして hCG を投与したこと、2 回投与したことも OHSS 発症の背景にあったと考えられる。本症例では、排卵誘発剤の使用に先立ち多胎妊娠の可能性や OHSS のリスクに関する説明が十分に行われていなかったため、患者自身が入院加療を必要とする状況を受け入れることが困難であった。また、人工授精後に OHSS 発症リスクフォローの通院を計画しておらず、月経遅延と腹部膨満が受診の契機であった。これらのことから、排卵誘発に先立った、多胎妊娠や OHSS リスクについて十分に説明しておくことが重要である。

症例 2(ART 症例)

年齢 35 歳、G0P0、月経周期は 32-45 日。諸検査は以下の通り。

月経 3 日目採血にて FSH 4.5 mIU/ml, LH 8.9 mIU/ml, E₂ 34 pg/ml, AMH 8.86 ng/ml。

前医で多嚢胞性卵巣症候群と診断されている。精液検査は 2.8 ml, 10 X10⁶ /ml, 25%、正常形態率 2%、フナーテスト不良、抗精子抗体陰性。

クロミフェン+人工授精を 3 周期試みるも妊娠に至らず。不正出血について精査を受け、子宮内膜異型増殖症と診断された。妊孕性温存を希望し高プロゲステロン療法を受けて寛解、不妊治療を再開した。子宮内膜異型増殖症の再発リスクも考慮し、早期に ART (顕微授精) を希望された。

月経周期 3-9 日目 レトロゾール 2T2X

月経周期 3-10 日目 rFSH100 単位連日

月経周期 11 日目 E₂ 1291 pg/ml, LH 6.1 mIU/ml

月経周期 11-14 日目 HMG150 単位+セトロレリクス 0.25mg 連日

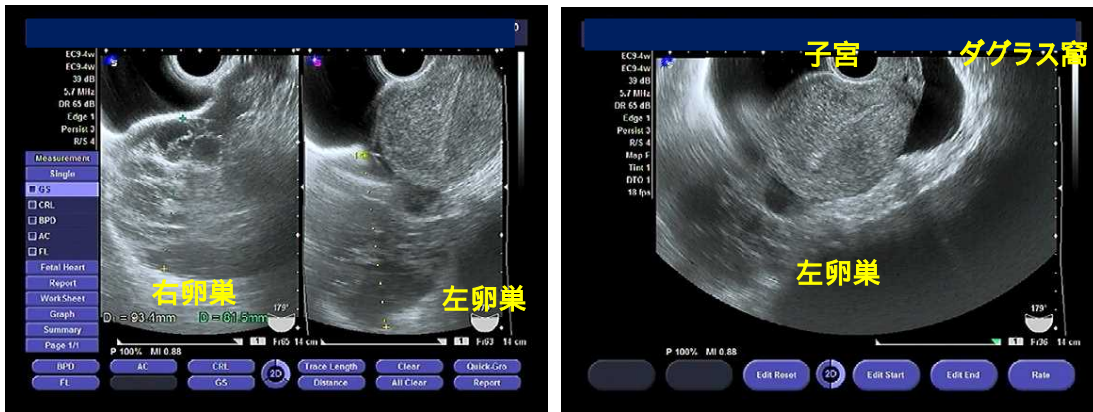
月経周期 14 日目 夜 HCG 250 μg、プセレリン 300 μg 2 回

月経周期 16 日目 朝 14 個採卵、顕微授精施行し、培養 5 日目に全胚凍結(胚盤胞 6 個)とした。

採卵前日より腹満感が増加したため、採卵日から 5 日間カベルゴリン 0.25mg/日を寝前



採卵翌日には腹痛が増強し、採卵翌々日には呼吸苦の訴えも認められた。採卵翌々日の経膈超音波断層検査では、右卵巣径 93 mm、左卵巣径 82 mm と卵巣腫大を認め、ダグラス窩および膀胱子宮窩には腹水貯留を認められた。



採卵翌々日の採血結果は、血中TP 6.1 g/dl、アルブミン 3.4 g/dL と軽度下降、白血球 $9.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、赤血球 $4.99 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 、Hb 15.3 g/dL、Ht 44.5 % とそれぞれ軽度上昇を認め、凝固検査も FNG-C 439 mg/dl、FDP-P 27.8 $\mu\text{g/ml}$ 、Dダイマー 9.6 ($\mu\text{g/ml}$) と異常を認めた。OHSS 中等症と診断し、凝固異常も認めため、入院管理とした。細胞外液の輸液のみ施行し経過観察をしたところ、2日後には腹水が減少し、凝固所見も改善され、尿量も増加したため、退院となった。

コメント：多嚢胞性卵巣症候群が背景にあるため、ゴナドトロピン使用量をより少なくして排卵数を抑えていれば、あるいはトリガーにHCG を用いなければ、卵巣腫大を低減できた可能性がある。また、排卵後にレトロゾールや GnRH アンタゴニストを使用することも有益であった可能性がある。

8 . 引用文献・参考資料

- 1) 生殖内分泌委員会報告. 不妊治療における卵巢過剰刺激症候群の発生頻度・対応及び転帰について. 日産婦誌 48: 857-861, 1996.
- 2) 生殖内分泌委員会報告. 卵巢過剰刺激症候群(OHSS)の診断基準と対策に関する小委員会. 日産婦誌 51: 487-492, 1999.
- 3) 生殖内分泌委員会報告. 卵巢過剰刺激症候群(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. 日産婦誌 54: 860-868, 2002.
- 4) 生殖内分泌委員会報告. 卵巢過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項. 日産婦誌 61: 1138-1145, 2009.
- 5) Mai Q, Hu X, Yang G, et al. Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 216: 42.e1-142.e10, 2017.
- 6) Shrem G, Steiner N, Balayla J, et al. Use of cabergoline and post-collection GnRH antagonist administration for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online* 39: 433-438, 2019.
- 7) Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, et al. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD008528, 2017.
- 8) Vasseur C, Rodien P, Beau I, et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 349: 753-759, 2003.
- 9) Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 349:729-732, 2003.
- 10) Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 349: 760-766, 2003.
- 11) Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, et al. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 19: 486-489, 2004.
- 12) Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1255-1258, 2004.
- 13) De Leener A, Montanelli L, Van Durme J, et al. Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology. *Clin Endocrinol Metab* 91:555-562, 2006.

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2017年度	卵巣過剰刺激症候群	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）	27
		ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	26
		ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	11
		精製下垂体性性腺刺激ホルモン	7
		コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）	5
		クロミフェンクエン酸塩	2
		ノルゲストレル・エチニルエストラジオール	1
		合計	79
2018年度	卵巣過剰刺激症候群	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	29
		ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	14
		ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）	9
		精製下垂体性性腺刺激ホルモン	9
		コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）	8
		クロミフェンクエン酸塩	5
		ブセレリン酢酸塩	2

	ガニレリクス酢酸塩	1
	ノルゲストレル・エチニルエスト ラジオール	1
	プロゲステロン	1
	レトロゾール	1
	その他	3
	合計	83

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.23.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「卵巢過剰刺激症候群」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「卵巢過剰刺激症候群」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
PT : 基本語 (Preferred Term) 卵巢過剰刺激症候群	Ovarian hyperstimulation syndrome
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 切迫卵巢過剰刺激症候群	Threatened ovarian hyperstimulation syndrome
卵巢過剰刺激	Ovarian hyperstimulation