

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、①多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、②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、③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）
- ・ 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
- ・ OHSS の既往
- ・ 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を送るべきである。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」（表１）と高次医療機関における「入院管理を考慮する基準」（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-アンギ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、より使いやすい、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。

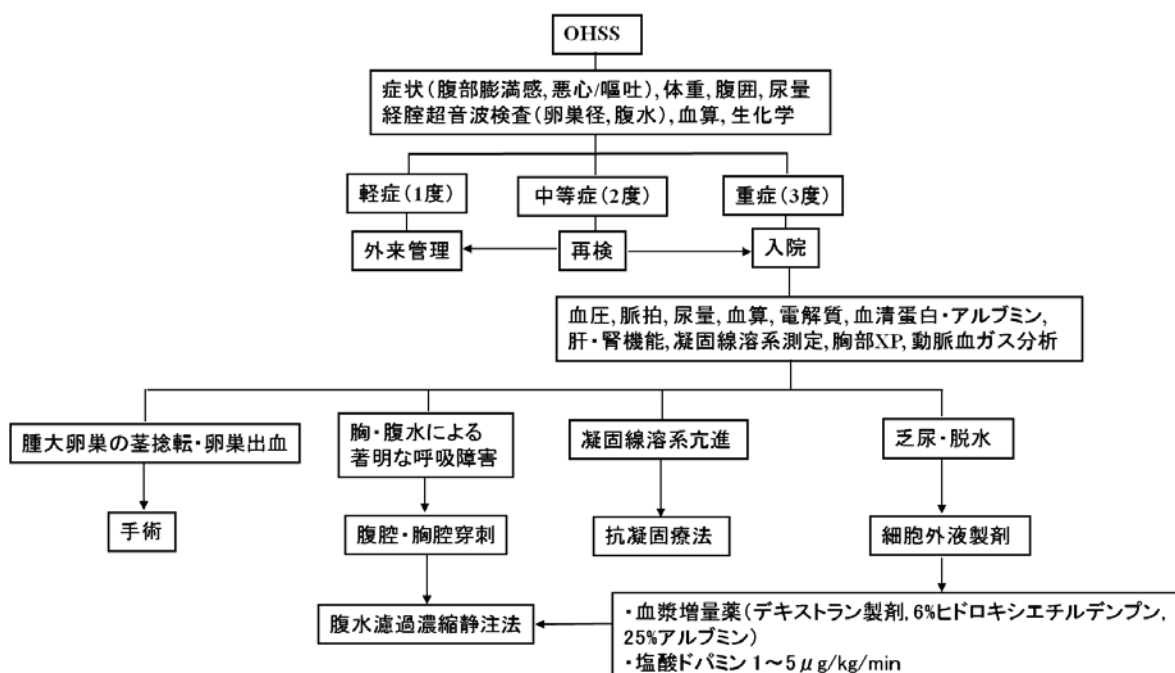
(2) 管理方法⁴⁾

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できるよう、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⁾

(1) 一般排卵誘発治療における OHSS の予防

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。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4)。

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16mm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2,000pg/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

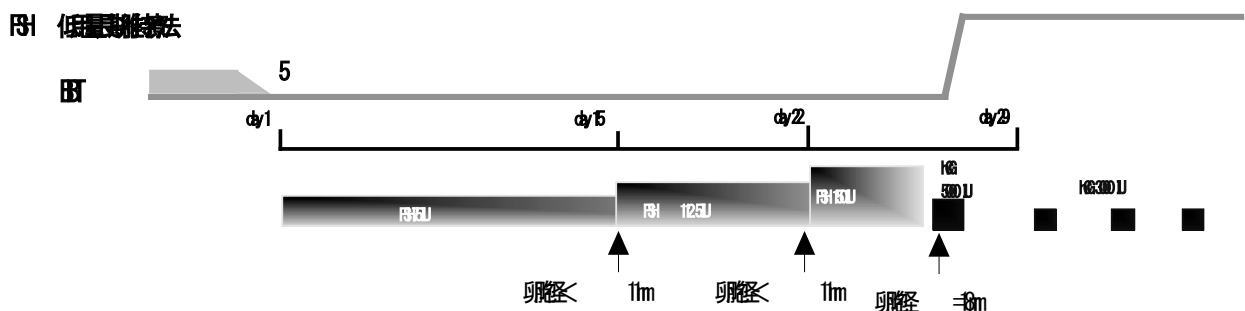


表 4 低用量漸増法の成績

	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 $\geq 14\text{mm}$ * 平均卵巣径 $\geq 70\text{mm}$ ** $p < 0.01$ 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

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、次のような対処方法を検討する必要がある。

- ・ コースティング法：排卵刺激中にゴナドトロピン製剤の追加投与を避け、hCG 切り替えを遅らせる
- ・ hCG 切り替え時：hCG 投与量減量、GnRH agonist の使用
- ・ 黄体補充：hCG を避け、プロゲステロンを使用
- ・ 全胚凍結を考慮する

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⁵⁻⁹⁾。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 α サブユニットとホルモン特異的な β 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¹⁰⁾。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 X 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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 5)

① 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。

② 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 6）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。

③ 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 7）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ため、日本に比較的頻度が高い、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。しかし頻度が極めて低いため全例に検査を行う必要はないとする報告もあり、必須検査とはしない。

④ 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。

i) 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 / μ L 以上:特に20,000 / μ L 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Ⅲ複合体 (TAT)、プラスミン・ α 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。

ii) 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) 最近、Xa 阻害剤が発売され、静脈血栓の予防に使用される可能性がある。
- 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5 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6 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/ μ L
		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/ μ L

表7 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] 30 歳代、女性

月経歴：初経 12 歳、周期 30 日

不妊治療歴：25 歳 右卵管妊娠 右卵管切除

27 歳 左卵管妊娠 左卵管切除

28 歳 体外受精-胚移植 1 回目 化学的妊娠

現病歴： 6 月(30 歳) 体外受精-胚移植プログラム 2 回目

(GnRH アゴニスト long protocol)

6 月 28 日 hCG 10,000 IU 注射

6 月 30 日 採卵 12 個

7 月 2 日 胚移植 1 個 その他の胚 8 個を凍結保存

7 月 9 日 腹水多量、卵巣径は両側とも 12 cm に腫大

7 月 10 日 腹部膨満、腹痛、尿量減少

Ht 48%, WBC 16000 /mm³, Alb 2.5 g/dL

重症 OHSS の診断のもとに緊急入院

直ちに細胞外液補充液の点滴静注を開始

塩酸ドパミンを 2 μ g/kg/min で持続静注

6%ヒドロキシエチルデンプン 500 mL を

緩徐に点滴静注(3 日間のみ)

7 月 12 日 尿量 30 mL/h 以上に改善

7 月 17 日 症状は改善 卵巣径は両側とも 5 cm に縮小

Ht 38 %, WBC 8000 /mm³, Alb 3.5 g/dL

妊娠反応陰性を確認し、退院となった。

12 月 凍結胚 1 個を融解・移植し、妊娠に到った。