

ヒト卵胞のステロイド生合成機能 におよぼすHMG投与の影響

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇英, 藤田 泰彦

研究目的

今回の疫学調査により排卵誘発妊娠に伴う障害の一つとして多胎(双胎)の発生頻度が高く,かつ全双胎児の75%が2,500g以下の未熟児であることが示され,排卵誘発時の非生理的ゴナドトロピン条件下における過排卵およびそれに伴う異常卵の誘発の可能性が想定された。

そこで今回はHMG-HCG療法の卵胞内ステロイド環境におよぼす影響を生理的環境と比較検討することを目的として,術前HMG投与例の卵胞における*in vitro*ステロイド生合成機能を無処置例と比較して検討した。

研究方法

卵胞期後期における開腹予定患者4例を対象とし,うち2例は患者の同意のもとに術前HMG(ヒュメゴン)150IUを4日間筋注投与した。

開腹時の月経周期日(C.d.)は無処置の2例では各々8日目(症例1),16日目(症例2),HMG投与例では10日目(症例3)および13日目(症例4)であった。術時,両側卵巢の肉眼観察とともに各卵巢中最大直径を有する主卵胞と第2直径の随伴卵胞を割り出し各々一部を組織学的検討に供した後,4~5等分にスライスし基質としてacetate- ^{14}C (50 μCi)を含む4ml Hanks氏液中にて37°C,3時間のインキュベーションを行いacetateからの各種ステロイドへの ^{14}C の取り込みをreverse dilution techniqueと再結晶法により分析した。分析の対象としたステロイドはpregnenolone, 17-hydroxypregnenolone, progesterone

(prog.), 17-hydroxyprogesterone(17 prog.), dehydroepiandrosterone, androstenedione(And.), testosterone, estroneおよびestradiol-17 β (E $_2$)の9種とし,各ステロイドへの ^{14}C の取り込み量は ^3H 標識ステロイドによる回収率補正後,卵胞組織重量1g当たりのdpmにて表現した。

研究結果

対象とした婦人は凡て正常月経周期を有し術前の各種内分泌機能も正常であった。以下症例順に主卵胞および随伴卵胞のステロイド生合成機能,組織像についてのべる。

症例1(無処置, C.d. 8):直径1.8cmの主卵胞の光顕像では増殖した顆粒膜細胞と軽度空胞化像を呈する発達した莢膜細胞層を有し,所謂成熟卵胞と判断され,そのステロイド産生機能はE $_2$ を最大産生ステロイドとするestrogen優位(全体の47%)の生合成パターンを示した。一方1.2cmの随伴卵胞では顆粒膜細胞は変性萎縮し,莢膜細胞も小型で所謂閉鎖卵胞と判断され,そのステロイド生合成機能は図1に示すごとくAnd.への取り込みが最大でandrogen優位(91%)の生合成パターンを示し,E $_2$ およびprog.は同定され得なかった。

症例2(無処置, C.d. 16):主卵胞は直径2.3cmに達し増殖した顆粒膜細胞の胞体肥大が認められ,かつ莢膜細胞層における血管拡張像および血中高LH値からもLH-surge後の排卵前卵胞と判断され,同時にprog., 17 prog.を主要産生ステロイドとするprogestin優位(78

%)の生合成機能が示された。一方1.3 cmの随伴卵胞では顆粒膜細胞の増殖は軽度でかつ卵胞腔側にて変性萎縮の像が認められ、ステロイド生合成パターン上も前例随伴卵胞と同様に androgen 優位のパターンが示された。

症例3 (HMG投与, C.d. 10) : 直径1.8 cmの主卵胞においては増殖著明な顆粒膜細胞と莢膜細胞層の血管拡張像が認められ、血中高LH値からもHMG投与後、内因性LH-surgeが生じたものと判断され、この主卵胞の生合成パターンもまた progestin 優位 (56%) を示したが、1.4 cmの随伴卵胞においては顆粒膜、莢膜細胞の形態は症例1の成熟卵胞に類似し、かつ莢膜細胞層の血管反応像は全く認められなかった。同時に生合成機能上もE₂を最大産生ステロイドとする estrogen 優位のパターンが示された。

症例4 (HMG投与, C.d. 13) : 本症例では開腹時すでに破裂直後の卵胞を認め、これに随伴する1.4 cmの卵胞の組織像は図2に示す如く増殖した顆粒膜細胞と軽度空胞化像を呈する莢膜細胞が認められ、前例の随伴卵胞と同様に所謂成熟卵胞に類似するものであった。ステロイド生合成機能上も図3に示す如くE₂を最大産生ステロイドとする成熟卵胞型が示された。

考 察

HMG投与例では2例とも投与後内因性LH-

surge が誘発され、そのLHに反応した主卵胞とは別に成熟卵胞型の産生パターンを示す活性卵胞の存続が示されたのに対して、無処置例の随伴卵胞においては androgen 優位の閉鎖卵胞型であることが示された。前者における活性卵胞の存続はHMG-hCG療法時においても発生することが十分に考えられ、かつhCGの投与量あるいは投与方法によってはこれら随伴卵胞が排卵系に偏位し得るものと判断された。更にHMG-hCG療法が比較的軽度の排卵障害例に施行された場合、今回の実験と同様に内因性にLH-surge が誘起され、その後外的に投与されるhCGによって随伴卵胞も排卵系に偏位する可能性も考えられた。

要 約

HMG-hCG療法に対する基礎的検討として、HMG投与後の卵胞の *in vitro* ステロイド生合成機能は無処置の症例と比較検討した結果、HMG投与例では内因性LH-surge 後においてもなお estrogen 優位の産生パターンを示す活性卵胞の存在が確認され、これらがHMG-hCG療法時における外因性hCGの投与量、投与方法によっては排卵系に偏位し過排卵をもたらすものと考えられた。

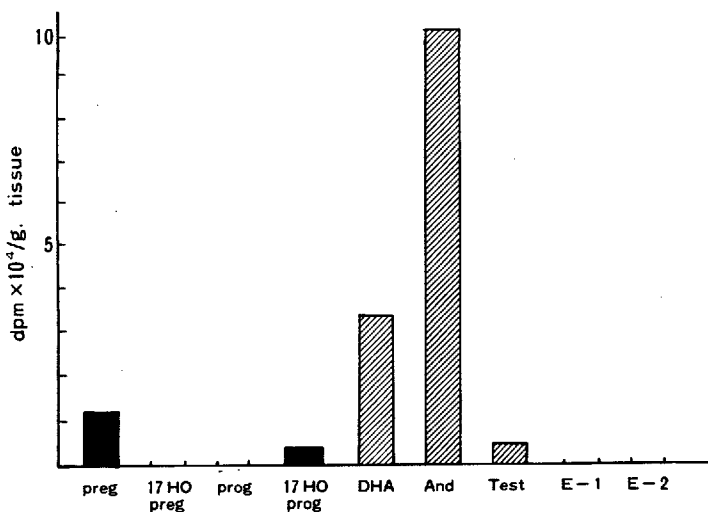


図1. 無処置例 (症例1.)における随伴卵胞のステロイド生合成パターン

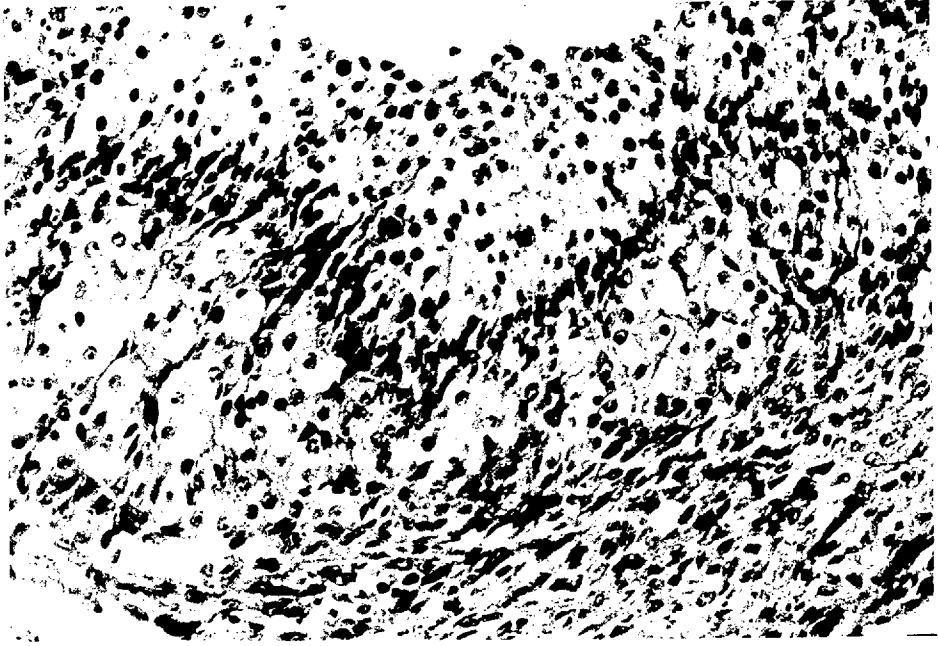


図 2. HMG 投与例 (症例 4) における
随伴卵胞の組織像 × 200

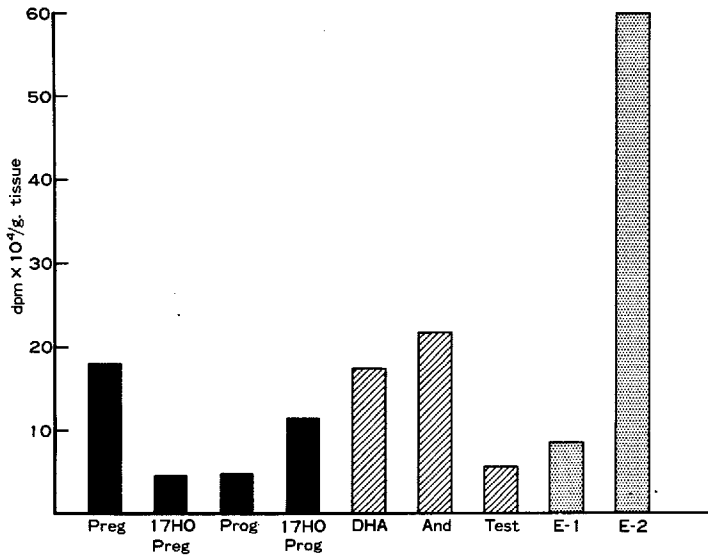


図 3. HMG 投与例 (症例 4) における
随伴卵胞のステロイド生合成パターン

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

研究目的

今回の疫学調査により排卵誘発妊娠に伴う障害の一つとして多胎(双胎)の発生頻度が高く、かつ全双胎児の75%が2,500g以下の未熟児であることが示され、排卵誘発時の非生理的ゴナドトロピン条件下における過排卵およびそれに伴う異常卵の誘発の可能性が想定された。

そこで今回は HMG-HCG 療法の卵胞内ステロイド環境におよぼす影響を生理的環境と比較検討することを目的として、術前 HMG 投与例の卵胞における in vitro ステロイド生合成機能を無処置例と比較して検討した。