

d 多胎妊娠の疫学的研究——ことに 誘発排卵多胎妊娠の予防に関する研究

群馬大学医学部産科婦人科学教室

五十嵐 正 雄・宮 本 薫
長谷川 喜 久・矢 崎 千秋
山 田 清 産・谷 口 雄 一
野 村 修 一・大 川 俊 一
福 田 正 樹・連 石 執 太

研究目的

無排卵による不妊症の婦人が妊娠を切望した時、排卵の人工的誘発がどうしても必要になる。近年HMGという卵巣を直接刺激するホルモンが製剤化されるにおよび、かなり重症の無月経でも、卵巣が感受性を有する場合には排卵誘発、妊娠成立が可能となった。ところがこのHMGの作用は強力なだけに投与方法が難しく、また卵巣のHMGに対する反応性に個体差が著しいために、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群が発生し易い。先年鹿児島で5胎妊娠が分娩してから、HMGによる多胎妊娠の問題は社会問題にまで発展した。医学的にも多胎妊娠は流産が多く、SFD、未熟児を出産し易いので、好ましいことではない。不妊夫婦にとっても生後の哺育に精神的、経済的に負担が大きい。従って多胎妊娠を予防出来るHMGの投与方法の開発が焦眉の急となっている。

欧米でもHMGは広く研究され、使用されているが、多胎の予防には尿中estrogen または血中estradiol またはInslerのCervical Scoreで卵胞成熟の程度をモニターする方法が最善とされ、これらの方法によるモニターを導入することによって多胎率を半減することが出来たが、それ以下に多胎を減少させる方法は未だ開発されていない。

私共は1957年にゴナドトロピンの個別的2段法ITP法をアメリカ産科婦人科学会誌に発表し、子宮頸管粘液量の定量によりゴナドトロピンに対する卵巣の感受性を毎日検査しながらゴナドトロピンを投与することにより多胎や卵巣腫大をかなり予防出来ることを世界で始めて開発した。この方法は以来日本及びアメリカの一部で採用され、多胎の予防にかなりの役割を果たしてきた。しかしこの1957年のITP法が多胎予防効果はかなり有効ではあるが、完璧なものではないことは、日本における5胎妊娠成立の時も大体こ

のITP法の変法によってHMGが投与されていたことから明らかである。一方最近開発された尿中estrogen法や血中estradiol RIA法の方が頸管粘液量定量法より優れているという報告が欧米や日本で報告されるようになった。たしかに理論的にもestrogenの定量の方が頸管粘液量定量よりもHMGの効果を直接反映しているのもモニターとして優れていることは確かである。しかし尿中estrogenの定量には高価な器械と熟達した技術を必要とし、血中estradiolのRIAには数日の時間が必要である。ところがHMG療法のモニターとするためには、患者が毎日病院へ来て検査をしてから結果が判明するまでに出れば数分間、長くても3~4時間で定量結果が判明する検査法でしかも検査法自体余り繁雑でなく、高度の熟練を必要としない方法の開発が必要である。この点現行の尿中estrogen定量法や血中estradiol RIA法には問題があり、是非改善が必要である。一方頸管粘液検査は卵胞成熟度のモニター法として全く信頼性がないかという点、かなり忠実に卵胞成熟度を反映していることは確かである。たゞ個体によりestrogenに対する頸管粘膜の反応性にも個体差があること、定量に当って方法を厳密に一定にしないと、モニター法としての信頼性が失われることなどの問題点が残されている。

以上考案した問題点を解決することが多胎妊娠の予防に有効である。

研究計画

1. Insler's Cervical Score と私共の頸管粘液量定量法との比較

現在ヨーロッパでHMG療法時のモニター法としてかなり広く用いられているInslerのCervical Score と私共の頸管粘液量定量法のどちらがモニタ

一法として優れているかを同一婦人の同一日の同一時刻の頸管粘液について比較検討した。

2. 子宮頸管粘膜の estrogen に対する反応性の個体差のテスト法、ことにその患者の排卵直前での頸管粘液量の推測法の開発

外部から一定量の estrogen を投与して頸管粘液の増量のパターンを調べることにより、頸管粘膜の estrogen に対する反応性の個体差を調べることが出来る。その時排卵期の24時間に分泌される estradiol の量と大体同じ量の estradiol beuzoate を投与すれば、その後増加する頸管粘液量の最高値は、その患者が排卵直前に示す頸管粘液量に大体近似する筈である。というのはHMCを投与される無月経の患者では内因性 estrogen 分泌は殆んど欠如する第2度の重症無月経が多いので、頸管粘液の増量はほとんどが外因性 estrogen によると考えても大過ないからである。Tagatz & Gwpideによると、排卵直前の estradiol の production rate は1日で0.445~0.945 mg, estroneのそれは0.331~0.662 mgである。従って estradiol beuzoate 1mgが大体排卵直前の estradiol と estrone の産生量に相当すると考えられるので、予め estradiol beuzoate 1mgを1日1回2日間注射して、頸管粘液がどこまで増量するかを個人別に検討した。

3. 卵巣の FSH に対する感受性促進法の研究：

FSHが卵巣に対し刺激効果を発揮するためには、卵巣に FSH-receptor の存在が必要である。Goldenbergら (Endocrinology 90: 1492, 1972) の報告によると、estrogen の前処置により卵巣における FSH receptor が増加するという。同様のことが女性で成立するかどうかは未だ報告がない。そこで試験的にHMG投与に先立って estrogen を外部から2~3日間投与する新しい投与方法を試みた。

4. HMGの新しい個別的投与方法の確立

上述3, 4の両方の目的を達成しながら、HMGを個別的に最適の量投与出来る方法を考案した。その具体的方法としては、排卵誘発を必要とする無排卵の患者に先ず始めは外部から何にもホルモンを投与しない状態で子宮頸管粘液量 (a ml) を1~2日間定量する。この定量方法は五十嵐の方法 (赤須・小林編婦人科診断学 286 頁子宮頸管粘液検査法 医学習院 1968) によって精確に行なう必要がある。次に油性 estradiol beuzoate 1mgを1日1回2日間筋注する。

そして毎日1回子宮頸管粘液量をしらべる。上記注射後頸管粘液は急速に増量し、2~4日目目にピーク値 (b ml) を示した後、減少し始める。この減少し始めた日からHMGを $225 \times (1 - \frac{a}{b})$ IUだけ1日1回筋注を始める。HMGの連日注射により卵巣の卵巣が發育を開始するにつれて、estrogen 分泌が増量し、その刺激で頸管粘液量が増量してくる。頸管粘液量が b ml に到達した時、その患者の卵巣は大体成熟したと判定される。b の値は患者毎に異なるが、上述のように排卵直前に卵巣から分泌される estrogen に相当する量の estradiol benzoate を外部から注射した時の頸管粘液量が b なので、HMGの注射によって頸管粘液量が増量し、b に達した時には卵巣から分泌される estradiol の量は大体 1mg に相当すると判定してよい。従って卵巣成熟完了と大体判定して差支えない。頸管粘液量が b に到達するか、これを越えた日にHMGの投与を中止し、その前日に最後のHMG注射をした時刻から数えて36時間目にHCGを5,000または10,000 IU注射する。その直後か12時間以内にAIHを行うことが妊娠率を高めるために望ましい。

研究結果

1. Insler's Cervical Score と私共の頸管粘液量定量法との比較

Inslerの原法に従って、患者の頸管粘液量、牽糸性、結晶形成、外子宮口開度の4項目を検査するとともに五十嵐の方法で頸管粘液量を定量した。次にグラフの横軸に頸管粘液量をとり、縦軸におおのInsler法での粘液量、牽糸性、結晶形成、外子宮口開度の4つをとり、両者間の相関係数を計算したところこの4組の組合せで何れも有意の相関は認められなかった。次にInslerのCervical Score (上の4つの評価の合計点) と五十嵐の方法による頸管粘液量との相関をしらべた所、相関係数は有意であった。たゞしInsler Scoreで9点以上で卵巣成熟と判定しても、五十嵐法での頸管粘液量400 ml以上を卵巣成熟と判定する方法では卵巣成熟と判定出来ない例がかなり多数認められた。逆に五十嵐法で卵巣成熟と判定した例は全例Insler Scoreは9点以上であった。

2. 子宮頸管粘膜の estrogen に対する反応性の個体差の検査

estradiol beuzoate 1mg注射を2日間行ない、その前後の頸管粘液量を毎日1回定量した結果、かなりの個体差が認められた。たゞし大別するとピーク値

が 300 mml 以上の正常反応群とピーク値が 150 mml 以下の低反応群に 2大別出来た。

3. estrogen 前処置が FSH に対する卵巢の感受性に及ぼす効果

同一無排卵性不妊婦人 7例で、estrogen 前処置をした時と、しない時で、排卵誘発（厳密には卵胞成熟）に必要な HMG の投与量の総和を比較すると、estrogen 前処置によって 32.9% 少ない HMG で、卵胞が成熟することが明らかとなった。

4. HMG の新しい投与法の確立

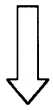
上述の estrogen 前処置を行なう新しい HMG 投与法により、重症の無月経症 79例に投与した結果、排卵率は 66.7%、妊娠率は 14.5%、多胎妊娠率は 10.0% で、群馬大学産婦人科における HMG 療法で estrogen 前処置を行わなかった症例 104例での排卵率 65.4%、妊娠率 2.9%、多胎妊娠率 66.7% に比べて明らかに良好な成績を得た。ことに多胎妊娠だったのは、妊娠例 10例中 1例だけで、これも後述するように estradiol beuzoate の注射を 3日間行った群の中の双胎であり、estrogen の前処置を 2日間行った群での多胎の発生はゼロであった。

考察と要約

ヨーロッパで広く用いられている Insler の Cervical Score よりも、私共の頸管粘液量定量法の方がより精確に卵胞成熟度を反映しているという結果がえられた。しかし 1957年に私共が発表したゴナドトロピンの個別的 2段投与法では、卵胞成熟の徴候を粘液量 400 mml と規定していた。今回排卵期の estrogen 分泌量に相当する量の estradiol beuzoate 1mg を 2日間注射した結果、頸管粘液量の増量にはかなりの個体差があることが明らかとなった。そこで、今回新しく考案した HMG 投与法では、あらかじめ estradiol beuzoate を 1mg 宛 2日間注射することによ

り、頸管粘膜の estrogen に対する反応性の個体差を知ることが出来る。しかも投与する estrogen の量は排卵期の 24時間に卵巢で産生される量であるので、頸管粘液の増加して示すピーク値 $b \text{mml}$ は、その女性の卵胞成熟時の頸管粘液量と大体等しいと考えられる。従って HMG 注射後頸管粘液が増量して b に達した時には、卵胞は成熟したと判定してよいことになる。その上ラットの実験で証明されているように estrogen の前処置により卵巢の FSH receptor が増加する可能性がある。事実 estrogen 前処置をした方が、しない時に比べて同一婦人で約 33% 少ない HMG で排卵を起すことが可能であることも本研究の結果明らかとなった。

しかも、この新しい HMG 投与法の最大の利点は、上述の利点よりもむしろこの方法によれば多胎妊娠をほとんど予防出来ることである。欧米でも現在多胎妊娠を予防出来る HMG 投与法は未開発であり、従って本法は世界でもっとも有効な多胎妊娠の予防法といえる。しかも血中や尿中の estrogen 定量などという複雑で費用のかゝる方法を必要としない便利な方法であるので、今後更に多数例について検討してゆきたい。



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



考察と要約

ヨーロッパで広く用いられている Insler の Cervical Score よりは、私共の頸管粘液量定量法の方がより精確に卵胞成熟度を反映しているという結果がえられた。しかし 1957 年に私共が発表したゴナドトロピンの個別的 2 段投与法では、卵胞成熟の徴候を粘液量 400mm³ と規定していた。今回排卵期の estrogen 分泌量に相当する量の estradiol beuzoate 1 mg を 2 日間注射した結果、頸管粘液量の増量にはかなりの個体差があることが明らかとなった。そこで、今回新しく考案した HMG 投与法では、あらかじめ estradiol beuzoate を 1 mg 宛 2 日間注射することにより、頸管粘膜の estrogen に対する反応性の個体差を知ることが出来る。しかも投与する estrogen の量は排卵期の 24 時間に卵巣で産生される量であるので、頸管粘液の増加して示すピーク値 bmm³ は、その女性の卵胞成熟時の頸管粘液量と大体等しいと考えられる。従って HMG 注射後頸管粘液が増量して b に達した時には、卵胞は成熟したと判定してよいことになる。その上ラットの実験で証明されているように estrogen の前処置により卵巣の FSHreceptor が増加する可能性がある。事実 estrogen 前処置をした方が、しない時に比べて同一婦人で約 33% 少ない HMG で排卵を起すことが可能であることも本研究の結果明らかとなった。

しかも、この新しい HMG 投与法の最大の利点は、上述の利点よりもむしろこの方法によれば多胎妊娠をほとんど予防出来ることである欧米でも現在多胎妊娠を予防出来る HMG 投与方法は未開発であり、従って本法は世界でもっとも有効な多胎妊娠の予防法といえる。しかも血中や尿中の estrogen 定量などという複雑で費用のかゝる方法を必要としない便利な方法であるので、今後更に多数例について検討してゆきたい。