

排卵誘発妊娠による心身障害発生の防止対策 に関する研究

「Baboon (ヒヒ)における過排卵処置時の 性ステロイドの動態」

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇英・藤田 泰彦
麻生 武志・高井 一郎

1. 研究目的

近年クロミフェン、サイクロフェニール等の経口排卵誘発剤ならびにHMG, hCGによるゴナドトロピン療法の普及は、無排卵症治療に対して著しい成果をもたらしている反面、高い流産率、および多胎妊娠に伴う早産、未熟児の高い発生率は心身障害発生の防止上、今後に残された重要な課題と考えられる。

そこで、これら排卵誘発療法に対する基礎的知見を得ることを目的として、前年度はHMG-hCG療法時における非生理的ゴナドトロピン環境が卵胞内ステロイド産生におよぼす影響を *in vitro* にて検討したが、今回は *in vivo* での検討として、baboon (ヒヒ) を用いて強制過排卵処置を施し、その間の末梢血中性ステロイドを経口的に測定し、正常月経周期との相違を比較検討した。

2. 研究方法

mono-ovulator である subhuman primate としての成熟メス baboon (月経周期28~34日) 4頭を対象として、その卵胞期初期よりHMG 150 IUを7~8日間さらにその24時間後にhCG 5000 IUを筋注投与した後、3~10日目に各々2回の開腹を行ない排卵個数の確認とともに卵巣所見を観察した。

その間、HMG投与開始日より次回月経出血発来まで連日採血を行ない、各 sample の estradiol (E_2), 17 α -hydroxyprogesterone (17HOP) および progesterone (Porg) をRIAにて測定した。

なお、正常月経周期を有する成熟メス baboon (体重11~21kg) 6頭を対照として、同様の測定を行なった。

3. 研究結果

(1) baboonの正常月経周期における性ステロイドの変動

対照群の上記ステロイドの変動を17名のヒト月経周期のものと同様と比較検討した結果、Progについては両者とも、全く同様の変動パターンを示したが、Prog peak値はbaboonでは約5 ng/mlとヒトの1/3以下にとどまった。一方、 E_2 については卵胞期の変動は全く同様であったが、ヒト黄体期では、明らかな再上昇が認められたのに対してbaboonではその上昇は殆んど認められなかった。17HOPについても同様に、図1に示すごとく黄体期における再上昇は認められず、排卵期にpeakを形成する一峰性のパターンが認められた。

(2) 過排卵処置例の性ステロイドの変動

上記処置により、過排卵を確認し得た2例のステロイド測定成績を対照群の成績とともに図2, 3に示した。

hCG投与後の開腹所見は、症例1では3日目の開腹では数個の卵胞のみで、黄体形成は認められなかったが、9日目では左右卵巣に各々3個、2個の黄体が認められた。一方、症例2では6日目の第1回開腹時、右卵巣に新鮮黄体を1個認め、さらに12日目の開腹では左右2個ずつの黄体を認め、各卵胞間における排卵時期の相違が示された。

その血中ステロイドの変動をみると、まず E_2 については両症例ともHMG投与後、対照の緩やかな上昇とは異なり急激な上昇カーブが認められた。また排卵前peak値は症例1で906 pg/ml、症例2で4000 pg/mlと対照群の5~20倍の高値を示したが、排卵個数との相関関係は認められなかった。

17HOPについては、hCG投与後の増加は対照群の約2倍程度にとどまったが、特に排卵時期の相違の確認された症例2では、その高値が約1週間持続し、単一peakを示した対照群に比して大きな相違が認められた。

また Prog については、両症例とも排卵後 5～6 日目に著しい高値を示したが、症例 1 の 14 ng/ml に対して、排卵前 E₂ 値が 4000 pg/ml と高値を示した症例 2 では Prog も 36 ng/ml と症例 1 の 2 倍以上の高値が認められた。しかし両症例とも、これら Prog の高値は排卵後 6～7 日間にとどまり、その後、急激な低下を示し、特に症例 1 では排卵後 7 日目頃より、その Prog 値は対照群よりも低下し、典型的な黄体期短縮が示された。

4. 考 察

実験対象とした baboon は、28～34 日の月経周期を有する mono-ovulator であり、また月経周期中の未梢血中ステロイドの変動パターンも黄体期における 17HOP、E₂ の再上昇を欠く点を除いて、ヒト月経周期と殆んど同様のパターンを示すことから、今回の強制過排卵実験系に好個の動物と考えられた。

今回の検討で、まず排卵前 E₂ peak 値と排卵個数との相関関係が認められなかったことは、従来のエスト

ロゲンのみによる monitoring 法では過排卵の予知に関しては効果が薄いことを示しており、新しい過排卵予知法の開発が望まれる。また 17HOP にみられた排卵刺激後の高値の持続は、過排卵時における各卵胞間の排卵現象の time lag によりもたらされたものと解釈され、特に症例 2 では、開腹時、肉眼的に確認し得た。これら遅れて排卵する卵胞については、未成熟卵胞の排卵による可能性、さらに卵の卵胞内過熟現象との関連性も考えられ今後の検討課題と思われる。

最後に、Prog にみられた特異な変動、すなわち、黄体期初期の高値が 7 日目を以降急激に低下した現象も、上記、未成熟卵胞から生じた黄体の機能を反映したものとも考えられるが詳細は不明で今後の検討課題であろう。

今後は androgen の動きも分析して過排卵の予知法についての可能性を追求し、さらに過排卵後の黄体機能の詳細な検討を試みたい。

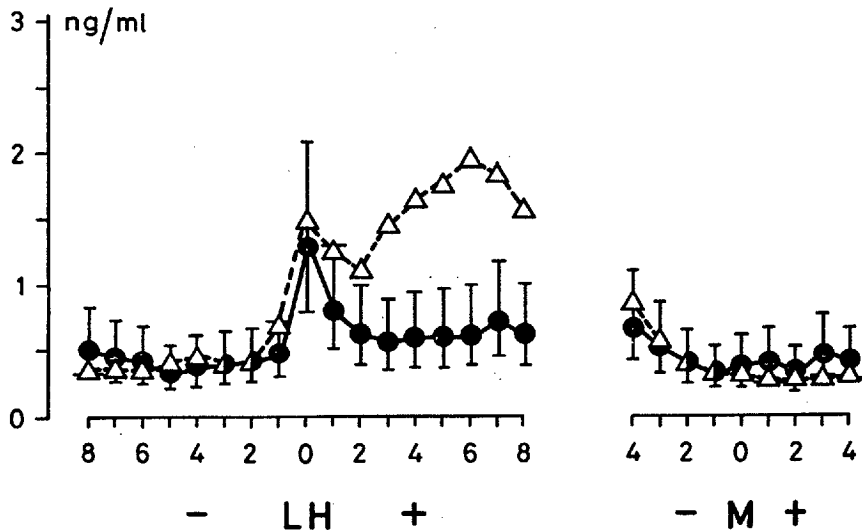


図1 ヒトおよび baboons の血中 17HOP の変動

●—● 6 baboons
△---△ 17 women

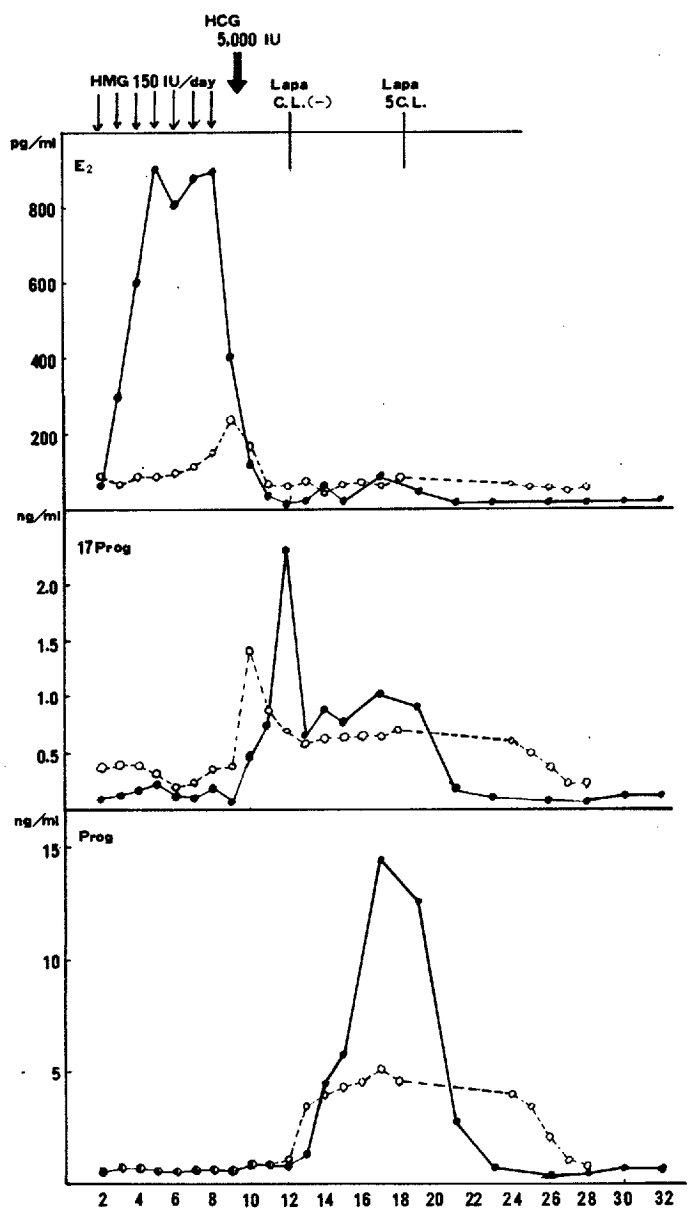


図2 過排卵例の血中ステロイドの変動 (症例1)

○……○ 対照群平均

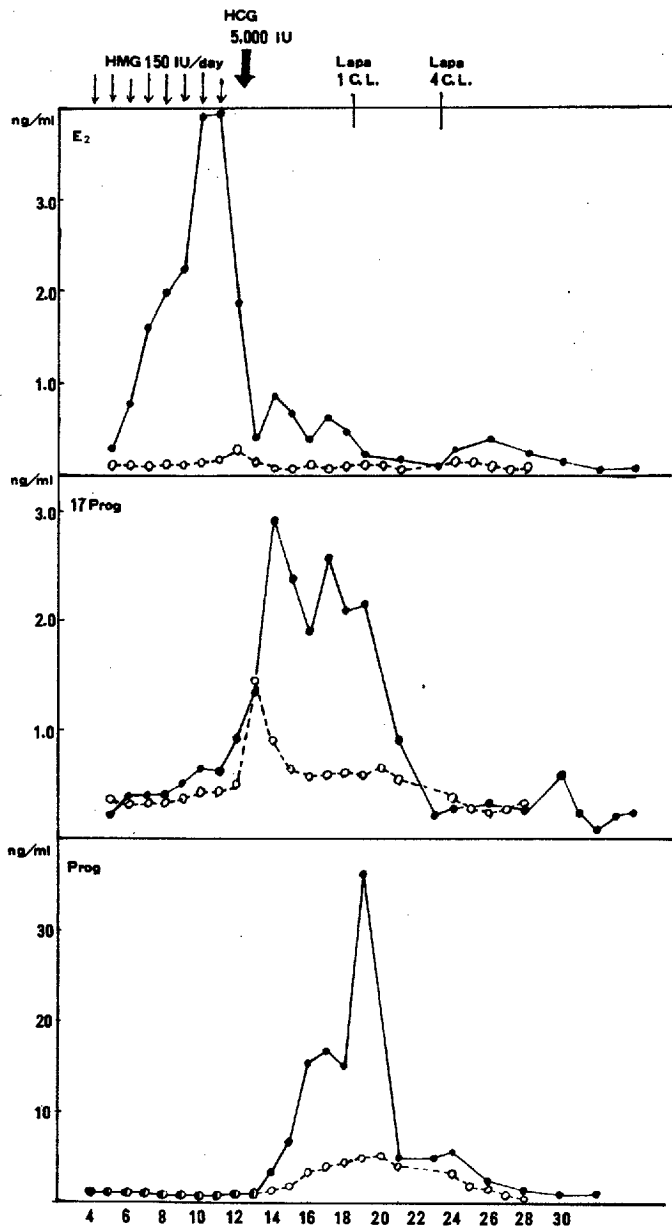
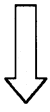


図3 過排卵例の血中ステロイドの変動 (症例2)

○……○ 対照群平均



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



1. 研究目的

近年クロミフェン, サイクロフェニール等の経口排卵誘発剤ならびにHMG, hCG によるゴナドトロピン療法の普及は, 無排卵症治療に対して著しい成果をもたらしている反面, 高い流産率, および多胎妊娠に伴う早産, 未熟児の高い発生率は心身障害発生の防止上, 今後に残された重要な課題と考えられる。