

## d 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

班 員 群馬大教授 五十嵐 正 雄

研究協力者 和歌山医大教授 仲 野 良 介

協同研究者 群馬大学 宮 本 薫・長谷川 喜 久・矢 崎 千 秋

山 田 清 彦・谷 口 雄 一・野 村 修 一

和歌山医大 佐々木 謙 司・中 山 崇

### 研究目的

最近 hMG 療法による多胎妊娠が頻発している。多胎妊娠は妊娠中の流早死産が多く、未熟児、低体重児を出産し易く、医学的に決して好ましいことではなく、夫婦にとっても育児に要する心理的、身体的、経済的負担は決して軽くはない。

そこで欧米でもわが国でも hMG 療法において多胎を予防出来る方法の開発が切望されている。

従来 hMG 療法における多胎予防の方法として報告された方法、この研究班において発表された方法、未だ発表はないが可能性のある方法をまとめてみると第 1 表の通りとなる。この中で、欧米及び本邦で多胎妊娠予防のために最も有力視され、また熱心に研究されてきたのが A の卵胞成熟をモニターする方法である。なかでも尿中エストロゲンまたは血中エストラジオールを毎日定量し、その結果にもとづいて、hMG を投与し、血中または尿中エストロゲンの定量値から卵胞が成熟したと推定された日に hMG 投与を中止して、hCG 投与に切換える方法により排卵を誘発し、しかも多胎を予防しようとする方法が、理論上最も有効な予防法と考えられてきた。たしかに以前のように hMG を画一的に投与する方法に比べると、尿中または血中エストロゲンを定量し、モニターする方法によれば多胎妊娠の発生を半減出来たが、しかし尚 8~16% 位に多胎の発生をみている。わが国でも立山（九大温研）青野（阪大）、平野（東北大）らによって血中エストラジオールを定量し、これをモニターとして hMG 療法を行っても多胎予防は困難という悲観論が報告されている。その上尿中エストロゲンの迅速定量法には高価な蛍光比色計が必要であり、血中エストラジオール定量を数時間で完了することは至難のわざである。

尿中、血中エストロゲンをモニターしても hMG による多胎を完全に予防することは困難とする見解がわが国だけでなく欧米でも優勢になりつつある現状では hMG による多胎を完全に予防するにはモニター以外

の方法を研究する必要がある。

ここで第 2 表にある患者側の条件の改善がクローズアップされる。数年前から例えば Clomiphene を前処置してから hMG を投与する方法、あるいは両者を併用する方法も試みられたが、その結果は hMG 投与量の節約は可能でも多胎および卵巣過剰刺激は逆に増加する結果が報告された。

次に hMG 療法の主な対象である第 2 度無月経では、卵巣からのエストロゲン分泌は明らかに低下している。こういう正常排卵婦人とは全く異なる状態の卵巣を、hMG 刺激しても、エストロゲン分泌のある卵巣を刺激した場合とは全く異なる反応が起こる可能性がある。すなわち内因性エストロゲンが FSH の卵巣刺激効果に対し影響している可能性が示唆されるが、これについては、今回の班会議で協同研究者の和歌山医大仲野教授により重要な基礎的研究が報告された。

昨年度の本研究会議で私共は、hMG 投与に先立って estradiol benzoate 1 mg を 2 日間注射する。そして頸管粘液量を連日モニターすることにより hMG 投与による卵胞成熟時期を個別的に判定出来るという全く新しい hMG 投与法を発表し、この方法によれば多胎妊娠を予防出来ることを発表した。この方法はエストロゲン欠乏状態の第 2 度無月経に対し、エストロゲンを外部から補給してから hMG を投与する方法であって欧米でも本邦でも未だ報告のない方法であり、卵巣過剰刺激は予防出来ないが、多胎妊娠を予防出来ることは、本年度の新しい症例の追加によっても確認された。エストロゲン前処置は多胎予防に有効な患者側の条件改善策といえる。

一方卵巣過剰刺激症候群の発生原因として、

① プロスタグランジン過剰産生説

② ヒスタミン介在説

③ 高プロラクチン血症説

が報告されている。これらの説にはそれぞれ実験的根拠が発表されているが、他方反論も発表されている。

そこで私共はこの3種の物質に対する拮抗剤ないし抑制剤を投与した時の排卵数の変化について動物実験を行ったので報告する。

一方上述のように、尿中、血中エストロゲンのモニターによって卵胞成熟時期を適確に判定し、hMG投与期間を個別化してもなお多胎妊娠を完全には予防出来ないとすれば、患者側の身体的条件を別にすれば、hMG そのものに多胎を来し易い原因が潜んでいる可能性が示唆される。そこで私共は製薬過程で閉経婦人尿からhMGがどのようにして精製されているかを文献的にしらべた結果、hMGにはFSHの他、かなりの量のLHが含まれていることが明らかとなり、このLH含量を減量させたFSH dominantなhMGを分離精製すれば、正常の排卵性婦人の卵胞期に脳下垂体から分泌されるFSHと同様なFSH優勢なhMGを作ることが出来るのではないかという目的で、製品であるHumegonとPergonalを各種のカラムクロマトグラフィーで精製したので報告する。

## 実験方法

### I 薬理学的多胎予防法の研究

日令25~2のホルツマン系幼若雌ラットにPMSを皮下注射し、53時間後に4種の薬剤を注射し、更に3時間後にhCGを注射し、18時間後に屠殺し、実体顕微鏡下で卵管内の卵子数を算定し、卵巢重量と子宮重量を測定した。4種の併用薬剤としてはプロスタグランデインの拮抗剤としてアスピリンとインドメサシン、抗ヒスタミン剤としてはマレイン酸クロルフェラミン(クロールトリメトン)、プロラクチン分泌抑制剤としてはプロモクリプチンをそれぞれ単独で注射した。これらホルモンや薬剤の投与量の詳細は成績のところでも説明する。

### II hMGの化学的精製の研究

hMGの市販製品であるヒメゴン及びバーゴナールをDEAE-Sephadex A-25またはDEAE-cepharose CL-6Bを用いたカラムクロマトグラフィーを用いて分画した。溶媒は10mMの醋酸アンモニウム、50mMの炭酸アンモニウム、40mMのトリス塩酸pH8.0などを用いた。カラムサイズは1.25×38cm、1.0×50cm、1.25×60cmで、流速は毎時20mlとし、5~10mlを1分画とした。そしてNaClのlineal gradient法で分画した。FSH、LH活性はアメリカNIHから提供されたRIAキットを用いて測定した。

## 実験成績

### I 薬理学的多胎予防法の研究

1. PMS 4IU, hCG 20IU 注射の条件下で、インドメサシン 100 および 300  $\mu$ g, およびアスピリン 10mgの投与で平均排卵数が有意差をもって減少した。
2. PMS 4IU, hCG 20 IU 注射の条件下で、アスピリン 30mg, クロールトリメトン 100~500  $\mu$ g 注射により排卵数は有意に減少した。
3. PMS 30 IU, hCG 20 IU 注射の条件下で、インドメサシン 100, 300  $\mu$ g 投与で排卵数は減少したが、アスピリン、クロールトリメトン投与では排卵数を抑制出来なかった。
4. PMS 10IU, hCG 50 IU 注射の条件下で、インドメサシン 100~300  $\mu$ g, アスピリン 10mg, クロールトリメトン 300  $\mu$ g 投与により、いずれも排卵数が減少した。
5. PMS 30 IU, hCG 20 IU 注射で、プロモクリプチン 1 mg, 5 mg 投与により排卵数は抑制された。

### II hMGの化学的精製の研究

上述のような実験条件で前後3回にわたりクロマトグラフィーを行った結果、共通の成績としては、前半の分画にLH dominant hMGが、後半にFSH dominant hMGが溶出された。その1例を第1図に示す。

## 考案ならびに結論

インドメサシンの排卵数抑制作用は極めて強力で、PMS, hCGの投与量を増加してもその効果が示された。アスピリン、クロールトリメトンの排卵数抑制効果も明らかになったが、PMSを増量するとその抑制効果は消失した。プロモクリプチンも1mg, 5mgという大量投与すれば排卵数が抑制されることが明らかとなったが、今後は更に投与量を減少して検討する必要がある。今回の実験により4種の投与薬剤のいずれによっても排卵数を減少出来ることが示された。今後は更にこの4種について最小有効抑制量をしらべる必要がある。実験に用いたラットは生理的多発排卵多胎妊娠動物である。従ってこの結果を直ちにヒトにおけるhMG療法での多胎予防に結びつけるには慎重でなければならないが、上述の結果は将来これらの薬剤のどれかをhMGと併用することによって多胎妊娠を予防出来る可能性を示唆している。

hMGの精製に関して今回の実験により市販のhMGは化学的精製法により容易にFSH dominant hM

GとLH dominant LH とに分離出来ることが立証された。アメリカの Jones らや Taymore は LH 含量の少ない hMG を使えば、多胎や卵巣腫大を来し易い PCO においてさえ、これらを予防出来たと報じているので、精製した FSH dominant hMG の投与により hMG 療法による多胎予防の問題は根本的に解決される可能性があり、今後の研究の進展が期待される。

図1. 下垂体摘除幼若ラットの卵巣重量に対する FSH の作用 (n=24)

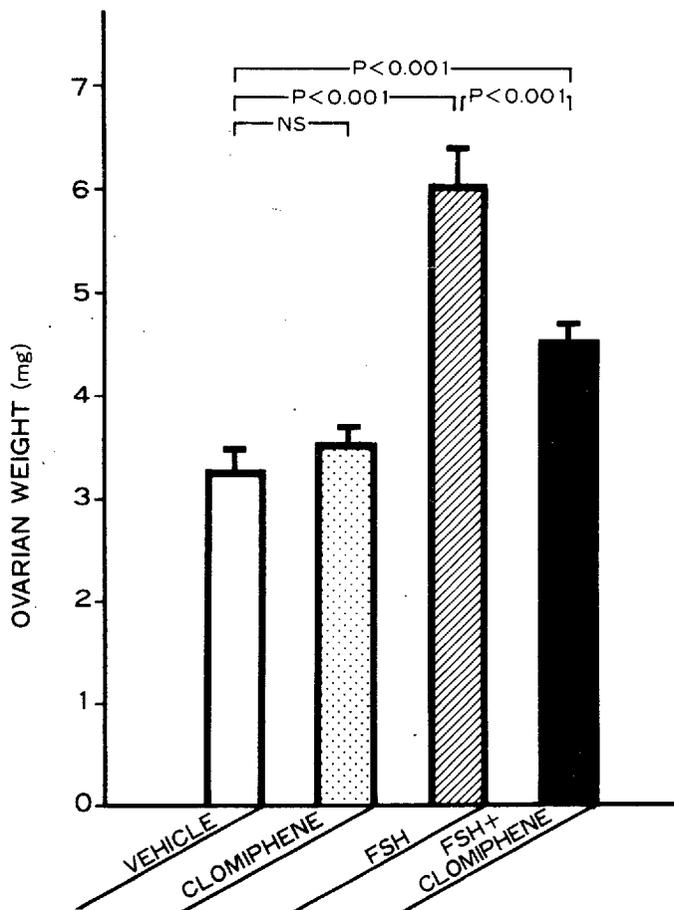


図2. 下垂体摘除幼若ラット卵巢一個あたりの莢膜細胞層の有無により分類した時のそれぞれの卵胞数に対するFSHの作用(n=6)

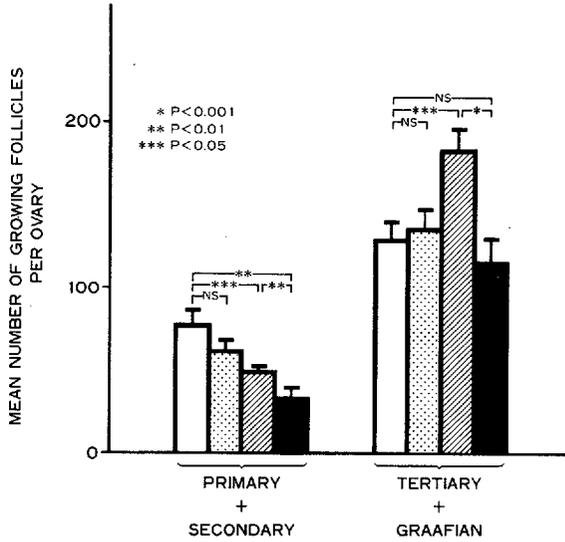


図3. 下垂体摘除幼若ラット卵巢一個あたりの<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みに対するFSHの作用(n=6)

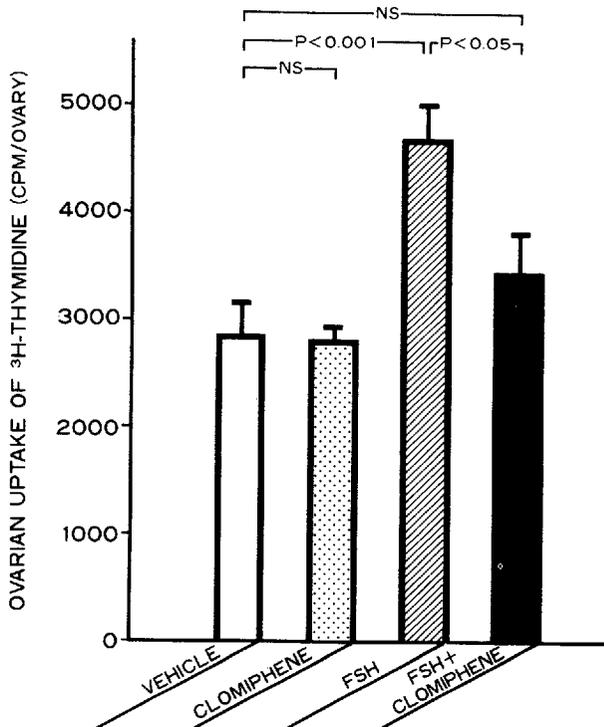
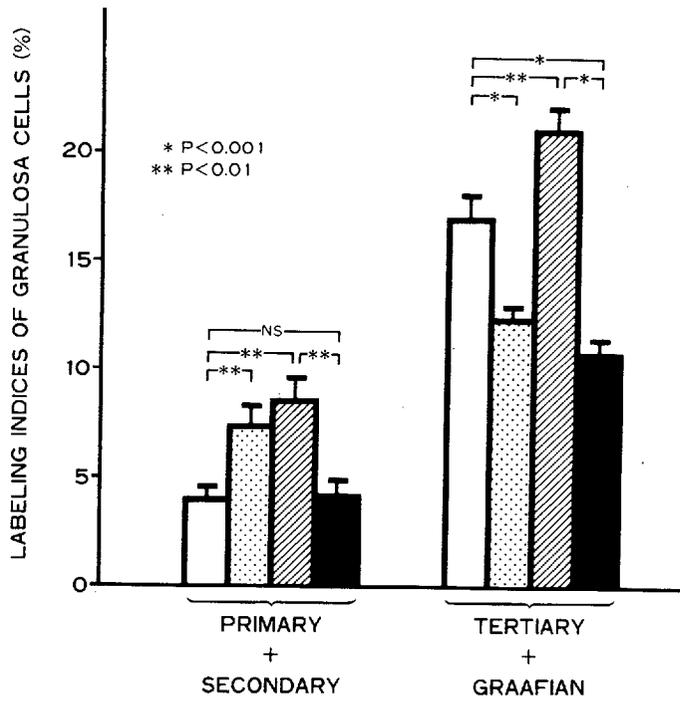


図4. 下垂体摘除幼若ラットの発育卵胞を莢膜細胞層の有無により分類した時のそれぞれの卵胞 粒膜細胞の Labeling Index に対する FSH の作用 (n = 30)



CONCEIVABLE METHODS FOR PREVENTION OF MULTIPLE PREGNANCY IN HMG THERAPY  
( IGARASHI 1982 )

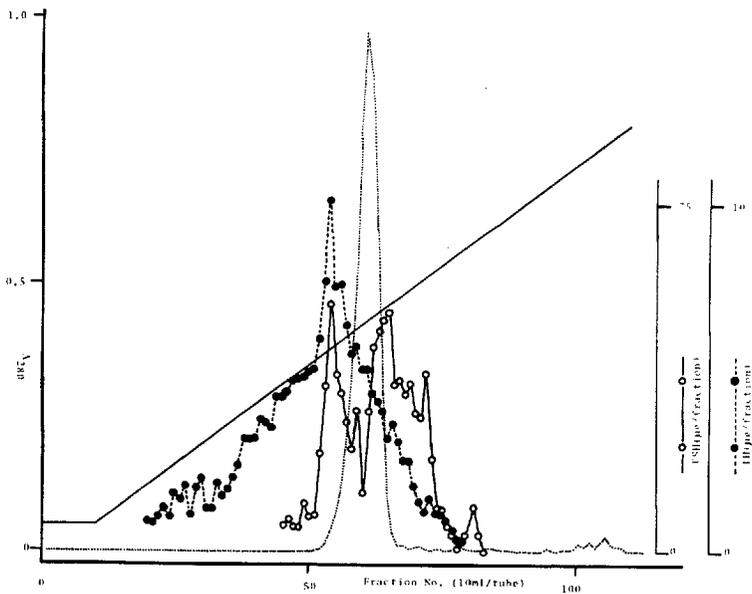
A. MONITORING OF FOLLICLE MATURATION → INDIVIDUALIZATION OF HMG THERAPY

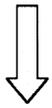
- URINARY ESTROGEN
- BLOOD ESTRADIOL
- FOLLICLE DIAMETER ( ULTRASONOGRAPHY )
- CERVICAL MUCUS {
  - FERNING
  - SPINBARKEIT
  - CERVICAL SCORE ( INSLER )
  - AMOUNT ( IGARASHI )

B. CONDITIONING OF PATIENTS

- ESTROGEN PRIMING
- CLOMIPHENE PRIMING
- PHARMACOLOGICAL METHOD {
  - ANTI PGs
  - ANTI PRL
  - ANTI HISTAMINE

C. PURIFICATION OF HMG





## 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



### 考案ならびに結論

インドメサシンの排卵数抑制作用は極めて強力で、PMS, hCG の投与量を増加してもその効果が示された。アスピリン、クロールトリメトンの排卵数抑制効果も明らかになったが、PMS を増量するとその抑制効果は消失した。プロモクリプチンも 1mg , , 5mg という大量投与すれば排卵数が抑制されることが明らかとなったが、今後は更に投与量を減少して検討する必要がある。今回の実験により 4 種の投与薬剤のいずれによっても排卵数を減少出来ることが示された。今後は更にこの 4 種について最小有効抑制量をしらべる必要がある。実験に用いたラットは生理的多発排卵多胎妊娠動物である。従ってこの結果を直ちにヒトにおける hMG 療法での多胎予防に結びつけるには慎重でなければならないが、上述の結果は将来これらの薬剤のどれかを hMG と併用することによって多胎妊娠を予防出来る可能性を示唆している。

hMG の精製に関して今回の実験により市販の hMG は化学的精製法により容易に FSH dominant hMG と LH dominant LH とに分離出来ることが立証された。アメリカの Jones らや Taymore は LH 含量の少ない hMG を使えば、多胎や卵巢腫大を来し易い PCO においてさえ、これらを予防出来たと報じているので、精製した FSH dominant hMG の投与により hMG 療法による多胎予防の問題は根本的に解決される可能性があり、今後の研究の進展が期待される。