

HMG—HCG 療法後の妊娠例における 卵胞発育と多胎妊娠

東大産婦人科

木下勝之・河合康夫
岡井栄・佐藤和雄
水野正彦・坂元正一

HMG—HCG 療法は、視床下部性、下垂体性無月経、あるいは PCO による排卵障害婦人に対して、排卵率、妊娠率ともに良好な成績を示すものの、これに伴い、卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠の発生が多いことは、臨床上の大きな問題の一つである。

そこで、今回は、HMG—HCG 療法の結果、妊娠した症例のうち、超音波断層法で、卵胞発育を観察し得た症例につき、卵胞発育の状態、卵巣過剰刺激症候群の有無、妊娠の予後さらに、多胎妊娠発生との関係につき分析し、超音波断層法による卵胞発育の観察により、多発排卵を防ぎ、多胎妊娠を予防し得る HMG—HCG の投与方法があるかどうかにつき検討を加えた。

研究対象ならびに方法

1. 研究対象

1978年3月より1982年4月までの4年間に東京大学産婦人科内分泌、不妊外来で、HMG—HCG 療法を行った40症例のうち超音波断層法で卵胞発育を follow up し得た周期で妊娠した16例を対象とした。

2. 研究方法

電子スキャン超音波断層装置 MOCHIDA SONO-VISTA—PMEU1572及び1573 (3.5MHz)を用いて卵胞の数と各卵胞の最大内径を指標として卵胞発育の観察を行い、各症例について分析した。

HMG—HCG 療法の治療スケジュールは、消退出血の5日目から HMG (Humegon) を、75—150IU 投与し、反応をみて増量した。卵細胞成熟徴候が認められた時に HCG5000IU を3回筋注した。

超音波検査施行日には血中 Estradiol—17 β (E₂) を RIA 法で測定した。

排卵障害部位を LH·RH test, TRH test 等により調べ、下垂体性、視床下部性、Polycystic Ovary (PCO) に分類した。

結 果

- (1) 4年間に HMG—HCG 療法を行った症例は40例であり、このうち妊娠例は24例であった。
- (2) 妊娠例のうち単胎は19例(79.2%)、双胎3例(12.5%)、品胎2例(8.3%)であった。
- (3) 卵胞発育を follow up し得た16例中、単胎は13例、双胎2例、品胎1例であり、それらの症例について検討した。
- (4) 単胎13例の検討(表1, 2, 3)

単一卵胞の発育が証明されたものは2例(症例1, 2)であり、その時の HMG の平均投与総量は 2587.5 ± 1007.6 IU であった。排卵前の卵胞最大径は 21mm と 31mm (26 ± 7.07 mm) であった。

症例2では卵巣過剰刺激による卵巣肥大が認められた。

症例4は発育卵胞を検索できなかったが、他の10例の排卵前の卵胞最大径は 19—33mm で平均 22.90 ± 4.43 mm, その数は3個から多数個であり、HMG の平均総量は、 1807.5 ± 992.13 IU であった。複数個の卵胞発育が認められた10例中7例に、卵巣過剰刺激による卵巣肥大が認められた。

HCG 投与前の E₂ 値は4例で測定したが、症例1: 556.1pg/ml, 症例4: 169.2pg/ml で2例とも卵巣過剰刺激を認めなかった。症例2: 1096.7pg/ml, 症例5: 809.4pg/ml と高く、卵巣肥大が認められた。

HCG 投与方法は、ほとんどの例で 5000IU × 3投与した。

妊娠予後は、症例3, 10, 11が流産となり、他の例は正期産であった。

- (5) 双胎2例の検討(表4)

双胎の2例は、卵胞が2個(23, 15mm)発育した1例(症例14)と20—26mmまでの卵胞が左卵巣に、17—19mmまでの卵胞が右卵巣に認められた1例(症例15)であった。

HMG の平均投与量は 3187.5 ± 795.5 IU であった。2

例とも卵巢過剰刺激は認められなかった。

HCG 投与前の E2値は479.8pg/mlであった。

症例14の予後は、妊娠34週4日で早産となり、児は2,065g, 2,090gで二卵性であった。

症例15は、妊娠36週5日、1児(1,480g)がIUFDとなり、腹式深部帝王切開術を施行した。第2児は2360gで生児を得た。

(6) 品胎1例の検討(表5)

品胎1例は、HCG 投与1日前右卵巢に15mmの卵胞が多数、左卵巢に18mmの卵胞が多数認められた。翌日 HCG 投与したが、投与量は複数個の卵胞の発育を考慮して5000IU1回だけ投与した。HCG 投与2日後(図6)には、卵巢は73×42, 63×40mmと肥大した。妊娠予後は、妊娠28週1日切迫早産で入院、McDonald氏及び Shirodkar氏頸管縫縮術施行、妊娠28週3日前期破水、妊娠30週5日陣発のため腹式深部帝王切開術施行、児は♂1315g, ♀1170g, ♀1360gの生児を得た。

(7) 超音波で追跡した妊娠例での卵胞の発育が認められて妊娠したものは2例あった。残り13例は複数個の卵胞の発育が認められて妊娠し、そのうち10例は単胎(76.9%), 2例は双胎(15.4%), 1例は品胎(7.7%)となった(表6)。

HMG—HCG療法の妊娠症例の13/15(86.7%)で多数の卵胞が発育し、そのうち10/13(76.9%)が単胎であり、3/13(23.1%)が多胎となった。

(8) 卵巢過剰刺激症候群は単胎で8例、品胎で1例、計9例(56.3%)に認められた。

単一卵胞の発育した例でも2例中1例に、複数個の卵胞の発育した例では13例中8例(61.5%)に認められた。

いずれの例も重症例はなく、症例3だけが入院安静を要した。

考 案

HMG—HCG療法における発育した卵胞の数は、非妊症例を加えてみても、平均3.09±2.3個であり、自然排卵症例の1.17±0.38個に比べ有意に多い。妊娠例だけを見ても、HMGの投与量とは関係なく86.7%で多数個の卵胞発育がおこっている。

ほぼ同じ大きさの多数個の卵胞発育は、多発排卵をおこすと考えられるが、すべてが多胎妊娠となるとは限らないことは、今回の分析からも明らかであり、多胎妊娠が成立する機序には、多発排卵以外に、未知の

条件が存在するものと考えられる。

このように多胎妊娠を防いでいる機序が不明である以上、単胎妊娠にするためには、多発排卵の場合でも76.9%は単胎になるとはいえ、やはり多発排卵を防ぐことが理想的であり、そのためには、単一卵胞の発育のみをおこすHMGの投与方法が、行われなければならない。

単胎例(症例3, 7)で認められるようにHMGの総量が975~1050IUと少量であっても、多数卵胞の発育と卵巢過剰刺激がおこる事実をみると、HMG製剤に内在するLH活性の問題は無視し得ない。

HMG製剤あるいは純粋なFSH製剤を使用したとしても、単一卵胞発育の機序が不明である現在、多数個卵胞発育は完全には予防し得ない可能性が強い。しかし、症例によっては、単一卵胞発育の結果単胎妊娠であった。症例も経験される以上、HMG—HCG療法の画一的投与を採用すべきではなく、超音波断層法による卵胞発育の観察により、HMGの少量から行ない単一卵胞の発育を促す投与方法を個別化して行うことは、多胎妊娠予防の具体的方法の一つと考えられる。

複数の卵胞が発育した際8/13(61.5%)で卵巢過剰刺激を起したが、興味あることに、症例2のように単一卵胞の発育を認める例でも卵巢過剰刺激が起っていることである。症例2では、卵胞が31mmと大きくなりすぎているためであると考えられ、E2値も1096.7pg/mlと高値であった。

卵胞の適切なsizeは、排卵を起こさせるのに重要であるだけでなく、卵巢過剰刺激を防ぐ上でも重要であることがわかる。

通常自然排卵例では卵胞のsizeは平均21.7±3.6mmであるが、HMG—HCG療法例では最大径19mmでも排卵、妊娠している。しかし、卵胞最大径15mm以下では妊娠は起こらないという報告もあることから、多数個卵胞の発育が認められる例では最大径が21~22mmとなるまで発育を待たず、18~19mm程度でHCG投与を行い、排卵を一卵胞のみにおこさせ、同時に卵巢過剰刺激を防ぐ試みも実際的と考えられる。

さてHMGによる複数個の卵胞発育が起ってしまった際には、どのようにしたら多胎妊娠を予防できるであろうか。

Cabau et alは、多発排卵をHCG投与方法で調節することは、難しい以上、HCGの投与を中止すべきであると主張している。HCG投与を中止して、次回の

周期でHMG投与法を改良して、単一卵胞の発育をはかるといふ方法も多胎妊娠予防の一つの方法であると思われる。

従来より、卵胞成熟の指標として血中estrogen値の測定が重要であるとされている。しかし、その測定法の煩雑さと、測定に時間がかかることが欠点であったので、いくつかの迅速測定法が考え出されている。

しかし、estrogen値は、本当に卵胞成熟の指標となり、多胎妊娠防止に役立つだろうか？我々がすでに報告したように、正常月経周期においては、卵胞の直径と血中estradiol—17 β 値は相関が認められている。しかし、HMG—HCG療法では、複数の卵胞が86.7%も発育し、しかも同じような大きさの卵胞が多数できてくることを考えると、血中estrogenのmonitoringは、個々の卵胞から作られるestrogenの総和をmonitoringしているのにすぎない。

従って未成熟の多数卵胞がある場合には、estrogen値は高値となり、estrogen値を目安として、排卵誘発を行うと失敗してしまう場合がある。また多胎妊娠とestrogen値との間に必ずしも一定の相関性は認められていない。

我々の双胎例のestradiol—17 β 値は479.8pg/mlで高値ではない。

以上より、多胎妊娠及び卵巣過剰刺激のモニターには、現在の所、超音波断層法が最も有力な手段であると考えられる。

HMG—HCG療法の際には、estrogenの迅速測定を行わなくても、従来から行われている頸管粘液の量、性状を調べ、超音波断層法により卵胞発育を観察し、それにより、HMG—HCG投与量及び投与法を個別化して、単一卵胞発育あるいは単一排卵を促し、多胎妊娠の予防をはかることが肝要であると思われる。

文 献

- 1) 岡井栄, 河合康夫, 椋棒正昌, 上妻志郎, 熊谷清, 箕浦茂樹, 原量宏, 佐藤和雄, 坂元正一: 排卵誘発剤使用時の卵胞発育, 日超医38回論文集, 38—C—68, 1981
- 2) Cafau, A., and Bessis, R., Monitoring of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin by ultrasound. Fertil. Steril. 37: 178, 1981
- 3) 岡井栄, 河合康夫, 椋棒正昌, 上妻志郎, 馬場一憲,

箕浦茂樹, 原量宏, 佐藤和雄, 坂元正一: 超音波断層法による卵胞発育と排卵の観察, 日超医37回論文集, 37—C—B, 1980

表1

hMG-hCGによる単胎妊娠 No.1
—超音波monitoring例—

症例	適応	投与方法		卵 胞	卵 巢	Estradiol値
		hMG	hCG	hCG投与前	hCG投与後	hCG投与前
症例1.	F.W. 下垂体性	150 I.U. × 4 225 × 4 300 × 6	5000 I.U. × 3	21mm × 1	overstimulation(-)	556.1pg/ml
症例2.	N.H. 視床下部性	150 I.U. × 5 225 × 5	5000 I.U. × 3	31mm × 1	60 × 42mm 50 × 30mm ov. stim(+)	1096.7pg/ml
症例3.	H.S. 視床下部性	75 I.U. × 5 150 × 4	10,000 I.U. × 1 5000 × 2	rl 24mm × 1 5~6mm × 3 ll 5~6mm × 4	82 × 57mm 77 × 53mm Ov. stim(+)	
症例4.	K.I. 視床下部性	75 I.U. × 4 150 × 6	5000 I.U. × 3	検査出来ず	ov. stim(-)	169.2pg/ml
症例5.	A.S. PCO	150 I.U. × 6 75 × 2	10,000 I.U. × 1 5000 × 2	rl 27mm × 1 19mm × 1 ll 24mm × 1 16mm × 3 その他多数	47 × 51mm ov. stim(+)	809.4pg/ml

表2

hMG-hCGによる単胎妊娠 No.2
—超音波monitoring例—

症例	適応	投与方法		卵 胞	卵 巢
		hMG	hCG	hCG投与前	hCG投与後
症例6.	Y.K. 視床下部性	150 I.U. × 5 225 × 1	5000 I.U. × 5	18~24mm 多数	40 × 91mm ov. stim(+)
症例7.	K.K. 視床下部性	150 I.U. × 7	5000 I.U. × 3	20mm × 3	112 × 73mm ov. stim(+)
症例8.	K.N. 下垂体性	150 I.U. × 7 225 × 6	5000 I.U. × 3	16~19mm 多数	75 × 60mm ov. stim(+)
症例9.	U.A. 下垂体性	150 I.U. × 6 225 × 6	5000 I.U. × 3	19mm 多数	70 × 67mm ov. stim(+)
症例10.	M.Y. 視床下部性	225 I.U. × 11	5000 I.U. × 3	14~20mm	ov. stim(+)

表3 hMG-hCGによる単胎妊娠 No.3
—超音波 monitoring例—

	適応	投与方法	卵胞		卵巢	
			hMG	hCG	hCG投与前	hCG投与後
症例11.	Y.S.	視床下部性	75 I.U. × 2 150 × 8	5000 I.U. × 4	rt 18~28mm × 5 lt 33mm × 1	ov. stimulation(-)
症例12.	I.T.	視床下部性	150 I.U. × 12 225 × 10	5000 I.U. × 2	rt < 23mm × 3 lt < 16mm × 6	ov. stim(-)
症例13.	I.I.	視床下部性	150 I.U. × 10	5000 I.U. × 3	20mm × 2	ov. stim(-)

表4 hMG-hCGによる双胎妊娠
—超音波 monitoring例—

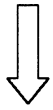
	適応	投与方法	卵胞		卵巢	Estradiol値	
			hMG	hCG	hCG投与前	hCG投与後	hCG投与前
症例14.	S.N.	視床下部性	225 I.U. × 7 300 × 6 375 × 1	5000 I.U. × 3	rt 23mm × 1 15mm × 1	ov. stimulation(-)	479.8pg/ml
症例15.	M.Y.	視床下部性	150 I.U. × 10 , 225 × 5	5000 I.U. × 5	rt 17~19mm × 6 lt 20~26mm × 5	ov. stim (-)	

表5 hMG-hCGによる品胎妊娠
—超音波 monitoring例—

	適応	投与方法		卵胞	卵巢	
		hMG	hCG	hCG投与前	hCG投与後	
症例16.	K.T.	視床下部性	150 I.U. × 7 225 × 2	5000 I.U. × 1	rt 15mm 多数 73 × 42mm lt 18mm 多数 63 × 40mm	ov. stimulation(+)



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



HMG-HCG 療法は、視床下部性、下垂体性無月経、あるいは PCO による排卵障害婦人に対して、排卵率、妊娠率ともに良好な成績を示すものの、これに伴い、卵巢過剰刺激症候群や多胎妊娠の発生が多いことは、臨床上の大きな問題の一つである。

そこで、今回は、HMG-HCG 療法の結果、妊娠した症例のうち、超音波断層法で、卵胞発育を観察し得た症例につき、卵胞発育の状態、卵巢過剰刺激症候群の有無、妊娠の予後さらに、多胎妊娠発生との関係につき分析し、超音波断層法による卵胞発育の観察により、多発排卵を防ぎ、多胎妊娠を予防し得る HMG-HCG の投与方法があるかどうかにつき検討を加えた。