

HMG—HCG療法で頻発する多胎妊娠予防 のための新しい試み

群馬大学医学部産科婦人科学教室

教授 五十嵐 正雄

協同研究者：山田清彦・宮本 薫・矢崎千秋

宇津木利雄・浅野目和広

I 研究目的

HMG—HCG療法が開発されてから20年になるが、それ以前は妊娠不能であった重症の無月経の不妊婦人がこの治療法によって始めて妊娠可能になったことはまさに福音といってもよい。しかし欧米でも日本でもHMG療法で妊娠した例の20%に多胎が発生しており、本邦でも鹿児島と徳之島で5胎妊娠が発生して以来、マスコミを通して大きな社会問題にまで発展した。HMG療法による多胎を予防出来る方法について現在までに欧米豪州などで多数の研究が試みられたが、現在なお確実な多胎妊娠予防法は確立されていない。私共は欧米豪州でも日本でも未だ報告のない新しいアプローチを試み、多胎予防に極めて有望な成果を認めたので報告する。

II 多胎予防のための私共の新しい方法

HMG療法で発生する多胎の成因については従来いろいろな学説があるが、その中で①HMGの必要以上の過剰投与、②HMGの製剤そのものに原因があるという従来最も注目されていた学説の他に、③患者側の受入れ態勢にも問題があるという私共独自の新しい学説を立て、この3つの学説のそれぞれに対し最も適切妥当でしかも実行可能な対策を考案した。すなわち①のHMGの過剰投与を予防するために、毎日のHMGの適切投与量を計算出来る公式を作り、また何日投与を続けるべきかを各患者患者で、またその周期毎に調節出来る方法を考案した。

②のHMG製剤については閉経婦人尿中に排泄されたFSHとLHを製剤化しており、また卵巣刺激効果を目安としてFSH、LHの比率を決定しているために、正常婦人の卵胞期に下垂体前葉から分泌されるFSH、LHとはかなり比率が異なる可能性がある。換言すれば卵胞期に生理的に下垂体から分泌されるFSHやLHに比べ、HMG中にはより多量のLHが含有されている可能性がある。というのはLH含量が

高い方が卵巣刺激効果が強く、より多量のestrogen分泌を促進するからである。しかし一方この非生理的なFSH/LH比が多胎妊娠や卵巣過剰刺激を誘発している可能性がある。そこで私共は市販のHMGを物理化学的方法で精製し、混在するLHも一部除去して市販のHMGに比べ、FSH/LH比が1.9倍高い製剤を作成し、臨床研究を行った。

③の患者側の受入れ態勢については従来本邦でも欧米でもほとんど研究されていないが、五十嵐は動物実験の成績から類推して、正常婦人に比べestrogen欠乏状態が長く続いている無月経婦人では卵巣におけるFSH receptor, estrogen receptor, 子宮におけるestrogen receptorが減少している可能性を想定し、HMG投与に先立って排卵日に分泌されるestrogenに相当する量のestradiol benzoate 1mgを2日間注射することにより、上記FSH receptor, estrogen receptorの数の正常化を企画した。

III 私共の考案したHMG投与方法

排卵日に正常婦人で24時間に卵巣から分泌されるestrogenに相当するestradiol benzoate 1mg油溶液を2日間筋注し、その前中後で子宮頸管粘液量と血中estradiol濃度を測定した。そして頸管粘液量がピークを作った後、下降し始めた日から1日にHMG=225 $(1-\frac{a}{b})$ IUの公式で計算した量のHMG注射を開始した。aはホルモン投与開始前のその患者の頸管粘液量で、この値は治療開始前のその患者の血中estrogen、ひいては卵巣発育度を暗示する。bはestradiol benzoate 1mg宛2日間注射した後の頸管粘液のピーク値を示し、この値はその患者で卵巣が成熟し、排卵直前の状態になった時の頸管粘液量に大体近い値である。この公式で計算した量に近いHMGを毎日等量注射しつづける。その刺激により卵巣が発育にすむにつれて、頸管粘液量は次第に増加する。そして頸管粘液量がb値を越えたら、HMGの投与を中止し、最後

のHMG注射後36時間後にHCG10000IUを注射する。そしてこの時かその後で出来ればAIH(人工授精)を行なう。これは妊娠率向上のためである。それ以後はBBTがはっきり上昇するまで毎日HCG5000IUを筋注する。以上が私共のHMG投与方法である。

IV estrogen 前処理の効果

始めのestrogen前処理の直後の血中estradiolのピークと頸管粘液量のピークとの間の日差lag timeをしらべ、次にHMG投与後の血中estradiolピークの日と頸管粘液量のピークの日とのlag timeをしらべ、両者を比較すると第1図のように後者が有意に減少した。これはestrogen前処理により子宮頸管粘膜の分泌細胞のestrogenに対する反応性の亢進を意味する。これはおそらくestrogen投与により頸管粘膜細胞のestrogen receptorが亢進したためと考えられるが、今後の証明が必要である。

尚estrogenの前処理により第1表のように妊娠率が向上した他、2日間の前処理により多胎発生を完全に予防することが出来た。

V 精製 HMG (pph) の効果

HMG投与で卵巣直径が6cm以上に腫大した6例に対

し、私共の研究室で部分的に精製したHMG (pphと呼ぶ)を注射したところ、6例中5例では卵巣は腫大することなく排卵し、残りの1例のPCOでも卵巣の腫大の程度は軽度であった。第2表の通り、文献的にみても私共のpphが卵胞刺激効果を有しながら、卵巣を病的に腫大させないのはFSH/LH比が卵胞期に生理的に分泌されるFSH/LH比に近いためと考えられる。

VI 結 び

以上の結果から結論として市販のHMG (FSH/LHratio = 1)を部分的に精製してpph (FSH/LHratio=1.9)を作れば、卵巣の病的腫大をかなり予防出来る。従って多胎妊娠も予防できる可能性があるので、将来検討の必要がある。

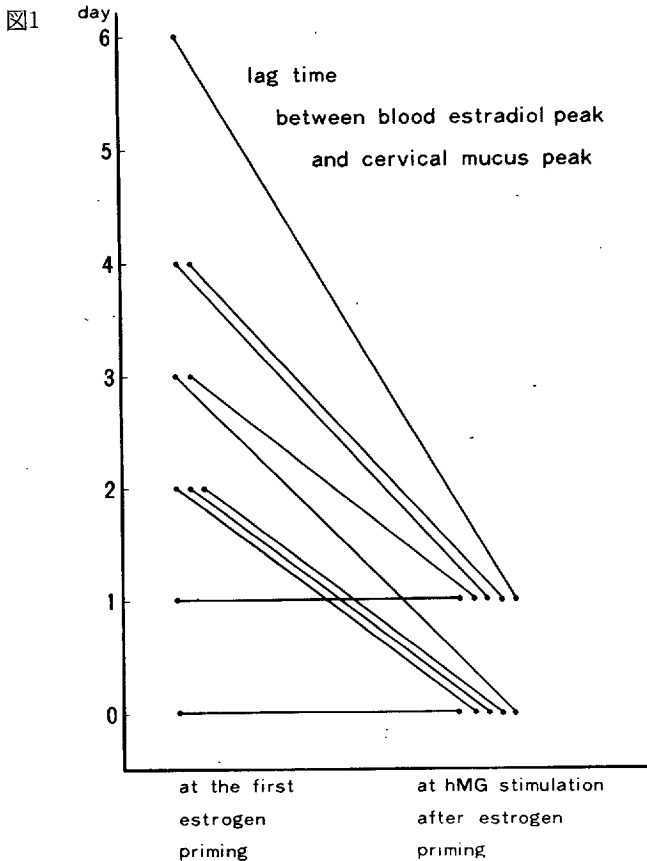
estradiol benzoate 1mgを2日間前処理し、子宮頸管粘液量を毎日正確に測定しながら、HMGを投与することにより多胎妊娠を予防出来ることを認めた。以上の結果から、①estrogenの前処理、②頸管粘液量の毎日の正確なモニタリング、③pphの投与の3者を併用することにより、HMG療法による多胎の発生を予防できる見通しがついた。

表1

Duration of injection of estradiol benzoate	Number of cycle	Number of ovulation	Percentage of ovulation	Number of pregnancy	Percentage of pregnancy	Number of multiple pregnancy	Percentage of multiple pregnancy
Control with no estrogen priming	111	75	67.6	3	4.0	2	66.7
2 days estrogen priming	95	73	76.8	9	12.3	0	0
3 days estrogen priming	15	12	80.0	3	25.0	1	33.3
total	221	160	72.4	15	9.4	3	20.0

表2

	FSH/LH(R)	Name	Reporter	Estrogen secretion	Ovarian enlargement	OHSS	multiple pregnancy	required daily dose of hMG
Group H. highly purified FSH (R > 50)	390	NE1174	Donini(1970)	+	-	-	- ?	##
	211	LER862	Jewelwicz(1971)					
	136	LER-1577	Schoemaker(1978)					
	50	HP-FSH	Taymor(1977)					
Group F Fairly purified FSH (3 < R < 10)	6.8	Pit FSH	Bertrand(1972)	+	-	-	- ?	##
	4.9	Pergonal with low LH	Bertrand(1972)					
	3.0	Pergonal 2119	Jacobson(1969) Marshall					
Group P Partially purified hMG. (1 < R < 2)	1.9	PP-hMG	Igarashi(1982)	##	+	-	- ?	## or +
Group C. Commercial hMG (0.5 < R < 1)	0.54	Humegon	Bertrand(1972)	##	##	##	##	+
	0.90	Pergonal 2128	Jacobson(1969) Marshall					
	0.76	Pergonal	Bertrand(1972)					
	0.85	Fostim	Bertrand(1972)					
Group L LH-augmented hMG (R < 0.5)	0.14	Humegon 66/2	Jacobson(1969) Marshall					
physiological ratio in follicular phase	1.36 2-4							





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



結び

以上の結果から結論として市販の HMG(FSH/LHratio=1)を部分的に精製して pph(FSH/LHratio=1.9)を作れば, 卵巣の病的腫大をかなり予防出来る。従って多胎妊娠も予防できる可能性があるので, 将来検討の必要がある。

estradiol benzoate 1mg を 2 日間前処理し, 子宮頸管粘液量を毎日正確に測定しながら, HMG を投与することにより多胎妊娠を予防出来ることを認めた。以上の結果から, estrogen の前処理, 頸管粘液量の毎日の正確なモニタリング, pph の投与の 3 者を併用することにより, HMG 療法による多胎の発生を予防できる見通しがついた。