

HMG-HCGによる排卵誘発時の過剰反応 および多胎妊娠防止策としての間歇投与休止法の 分析とLHRHアナログの応用

東京医科歯科大学産婦人科

斎藤 幹

協同研究者

東京医科歯科大学産婦人科

西 望, 一宮和夫, 大塚 進,

生山 博, 鎌田周作, 鈴木 明,

村上典子

目 的

一昨年末の、排卵誘発時の過剰反応多胎妊娠防止対策として、間歇投与休止を施行分析、その有用性について検討した。又HCG負荷切替前後に、LHRHアナログ25 μ gを投与して、これによる下垂体からのG放出作用と卵巣への直接抑制効果が過剰刺激多排卵に対してどの様に作用するものか、又実用性の有無について検討した。

方 法

不妊を主訴として、来院した患者の中、第I度無月経2名、無排卵性周期症3名、第II度無月経1名について、HMG-HCGによる排卵誘発を施行、尿中Eが、簡易迅速定量法で50 μ g/l前後に増量した時点で、1~2回、HMG負荷を24時間休止し、再び投与開始後、卵胞成熟が充分と思われる時期即ちエコーによる画像で、15mm径以上の卵胞をみとめ、且つ尿中Eが80 μ g/lレベルに達してよりHCGに切替えた。

又2名の無排卵周期症および1名の第I度無月経患者について、HMGよりHCGの切替前後に、LHRHアナログD-Leu₆-LHRH ethylamide (TAP-144)を投与し、その効果を分析した。TAP144については、更に子宮外妊娠手術時の妊娠第8週の黄体組織を用いて、血清無添加の培養液中で8日間培養、ヒトLH負荷時のE₂放出がTAP-144 25 μ g/ml添加によって、抑制されるかを検討した。

成 績

HMG投与を、24時間休止すると血中FSHレベルは、急激に下降する。1日投与量150iRPの際でも、休止翌日は、15mIU/mlレベル以下に下降している。第II度無月経で(原発性性腺不全)投与前値が既に100mIU/ml以上に上昇していた例では、投与による変動は捉え難い。尿中E定量では、迅速簡易定量法を用いて測定した値で、全例において、50%以上のレベルの下降をみとめた(図1)。血中EについてもRIA測定で、急激な下降がみられている。同一患者について、前回連続投与により、過剰反応多排卵を呈した例について、エコー上の卵胞数を比較すると、今回のものは、2~3個程度に減少している像が捉えられた。この例は前回3回共通過剰反応を示した例で、今回は妊娠に成功しているが双胎である。

以上間歇休止法による6名の成績では、排卵5名、妊娠3名でその中1名が双児である。

母集団が少ないために比較は出来ないものの多排卵過剰刺激のために、妊娠不成功であったと思われる1例の妊娠成功は、双胎とは云いながら、有意義な症例と考えられる。

LHRH100 μ gとTAP14425 μ gを同一人について、それぞれ皮下投与(原発性性腺不全患者)した場合の、血中LH、FSHのレベルは、図2に示す。後者では24時間以上高値を持續する。

LHRHとの比較では、生物活性が80倍と云われる

が、同時に性腺には直接作用し抑制効果を示す。8日間のヒト妊娠黄体培養において、アナログ添加が、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度で強く抑制され、LHの刺激下($32\text{mIU}/\text{ml}$)にもかかわらず、LH無添加コントロールレベルにまで低下していることがわかった(図3)。

第1度無月経(PCO)患者1名、無排卵周期症2名計3名について、HCG切替前後にTAP144 $25 \mu\text{g}$ を皮下投与し、その中2名について、その前後における血中LH、FSH E_2 をRIAにて測定した成績を図4に示す。

投与後血中 E_2 は急激に下降し、卵胞初期レベルにまでに低下しているが、PCOの例は投与前値 $4000 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のレベルから50%以上低下しており、同時に自覚症状(下腹痛、牽引痛)も2~3日の中に減退している。

TAP144使用症例3名の中、3例共に排卵をみとめ、その中1名が妊娠した。以上3名共に、TAP144投与時は、卵巣腫大、腹痛を訴えており、過剰刺激状態にあった症例で、TAP144負荷により、症状はいずれも減退~消失を示した。妊娠した1例は(無排卵周期症)TAP144により、血中 E_2 が $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に減少しており、その後HCGを 1000IU 、2回追加して排卵、妊娠をみたものである。

考 察

以前よりHMG投与後、HCGに切替える時期に24時間以上の看視期間をおけるといふ、Brownらの主張がみられるが、尿中 E_2 でモニターし、卵胞発育が順調に進んだ時点で、1~2回のHMG負荷休止で、卵胞数減少、妊娠率向上となることは、過剰反応をおこしやすい症例においては、考えられる所であり、われわれの一例もかくして妊娠に成功している。多数に過ぎる排卵は、short luteal phaseに到り、妊娠に成功しないというGemselらの見解を支持するものと思われる。間歇休止法はそれ故に特に卵巣腫大をみとめる様な症例には、適切な手段を考えられる。

一方TAP144は、 $25 \mu\text{g}$ SC投与で下垂体よりのG放出は24時間以上に亘り刺激され、一方性腺のレベルでは E_2 放出が抑制される。このbiphasicな作用が、多排卵過剰刺激の防止に有用性があるのではとの考え

は、排卵誘発が、superpotent analogでは思わしくないという成績から、推測されたものである。

子宮レベルにおける E_2 誘導ペルオキシダーゼおよび E_2 、プレセプターの誘導に対し、2TAP144は抑制を示すという成績は、蔗糖密度傾配法等によってわれわれが証明して来た。

卵巣レベルにおけるステロイド代謝、殊に E_2 産生に対する抑制効果は、過剰反応多排卵防止にも抑制的に作用しうると考えられる。

又子宮に対する抑制では、ヒト子宮内膜所見即ち上皮と同質の不均衡というディスホルモナルなパターンから、着床における機構にも干渉する可能性が示されている。TAP144 1回投与でも、症状の軽減することにより、HCGとの併用によって理想的なコントロールの可能性があり、われわれの1例は単胎妊娠に成功している。

以上間歇休止法およびsuperpotent LHRH analogの併用により、過剰反応防止、排卵数減少、単胎妊娠への道が一步近づけるといえよう。

結 語

HMG—HCGの排卵誘発時に、負荷間歇休止法および、HMG、HCGとTAP144の組みあわせにより、過剰刺激多排卵を減少せしめ、又妊娠率を向上せしめる方策について、検討分析しその成績を報告した。

文 献

- 1) 鎌田周作 他.
Amberlite XAD $_2$ と E_3 LAIR KIT (E_3 Slide)を利用した尿中エストロゲン微量迅速簡易半定量法の検討、産婦人科の世界、Vol 34:435~440, 1982
- 2) NOZOMU NISHI et al., Monitoring of induction of ovulation with HMG—HCG by rapid urinary E_3 quantitation method. 10th International

Congress of FIGO. San Francisco. Abst. 554, 2081, 1982.

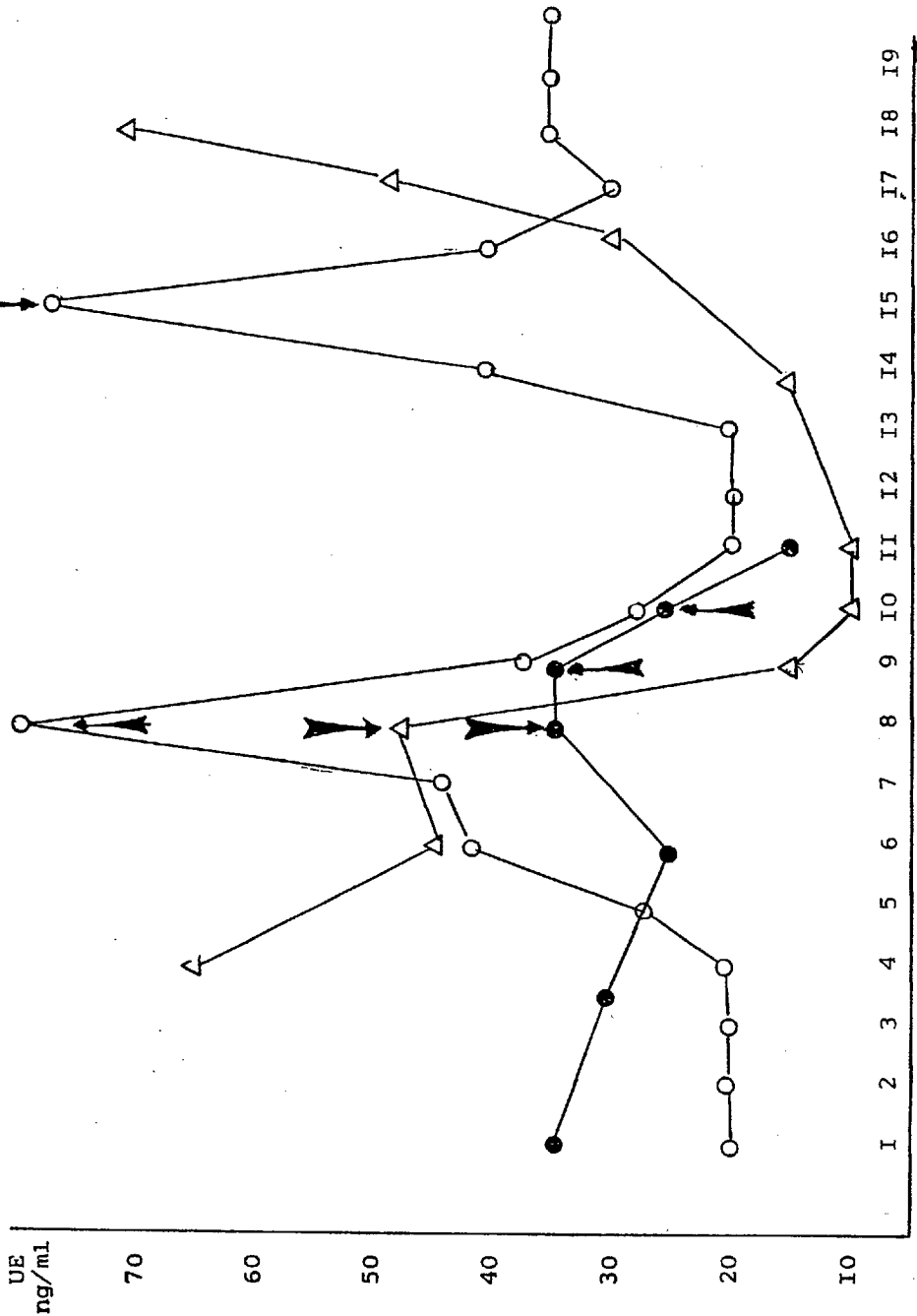
3) 園信義他. エストロゲン投与による子宮ペルオキシダーゼ誘導の時間的経過と LHRH Super-potent Analog 負荷の影響, 日内分泌総会抄204, 1982

負荷の影響, 日内分泌会抄, 204, 1982

4) 鈴木明他

強活性LHRH同類体の子宮への直接作用の分析, 第34回, 日産婦総会抄, 151, 1982

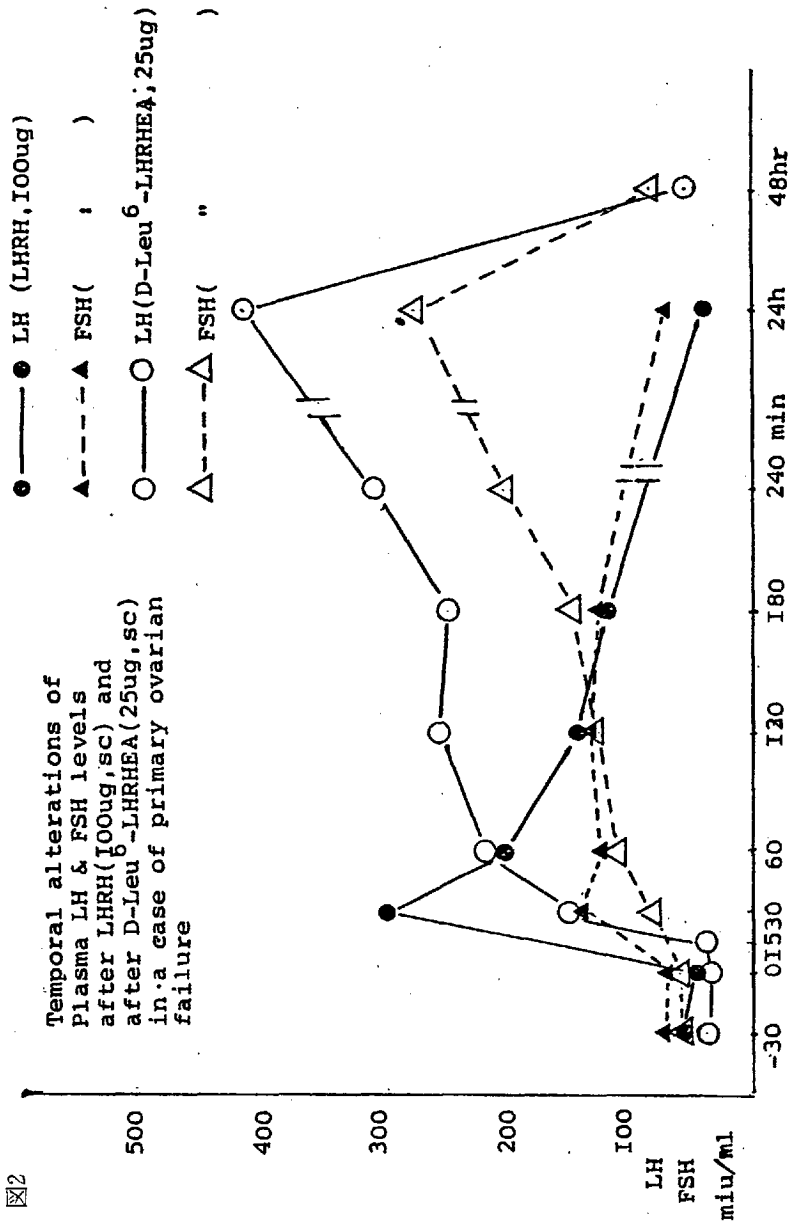
☒1 Daily alteration of urinary E levels during the course of ovulation induction by HMG & HCG
 The effect of intermittent withheld of administration.

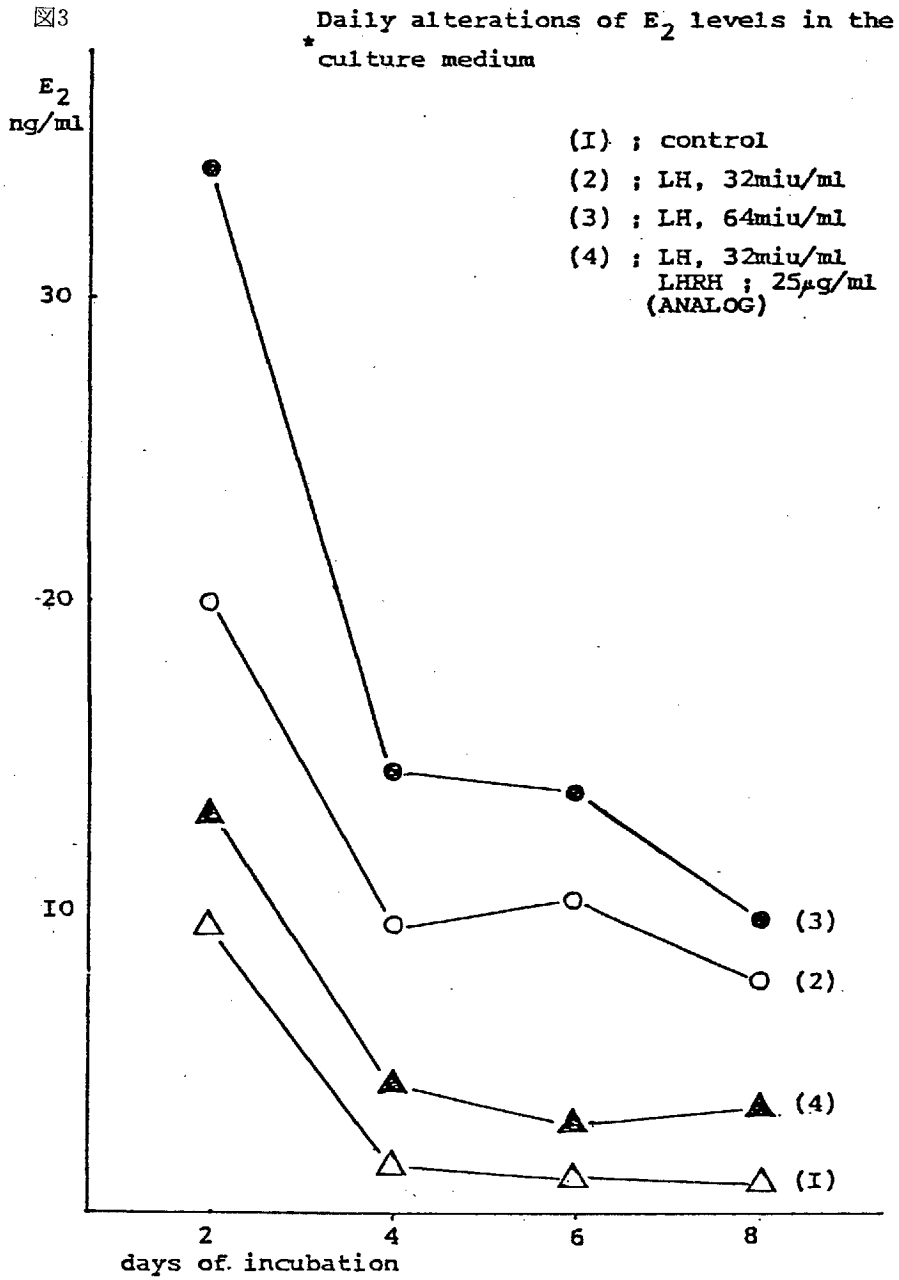


Days after the start of HMG. Arrow indicates the day of withheld of administration.

82

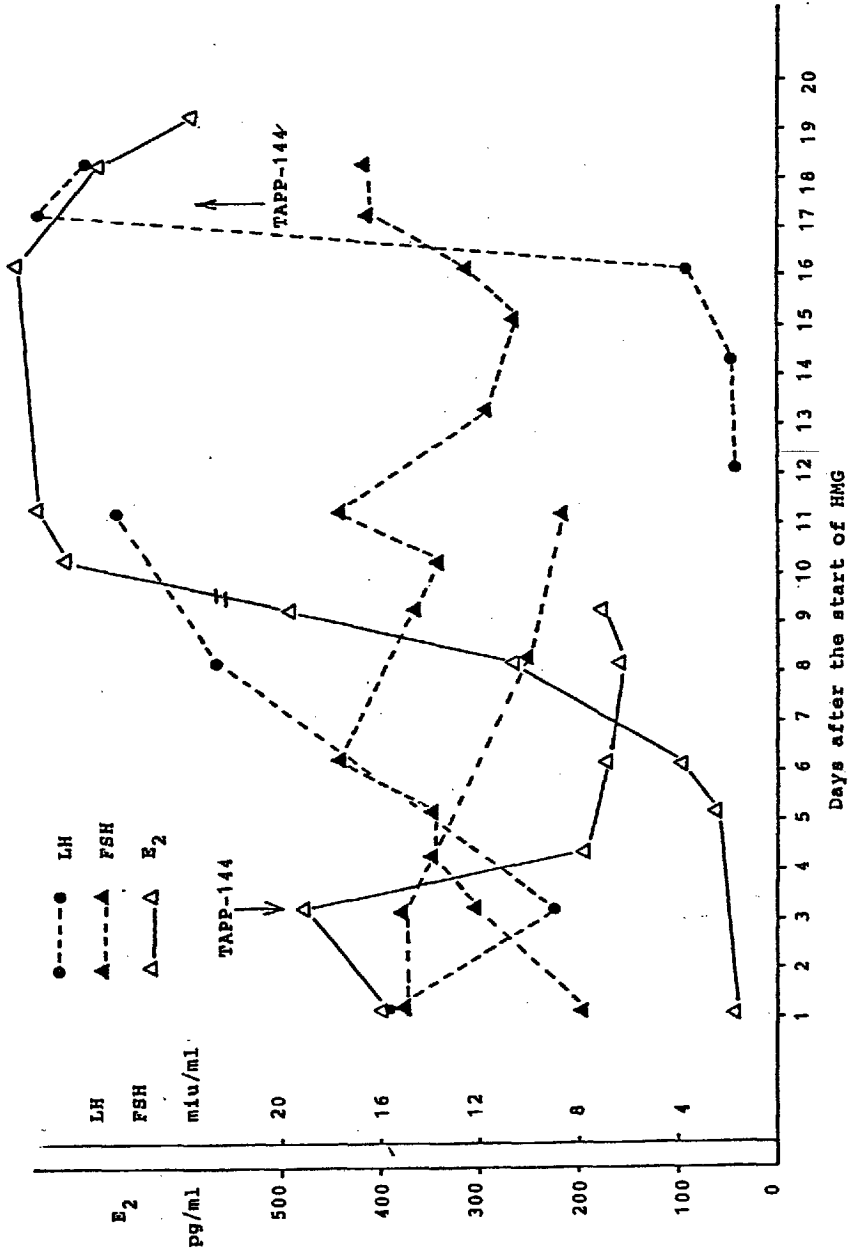
Temporal alterations of
Plasma LH & FSH levels
after LHRH(100ug,sc) and
after D-Leu⁶-LHRHA(25ug,sc)
in a case of primary ovarian
failure

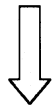




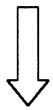
*Each Falom tissue Culture dish contains 5 pieces of
Imm³ tissue of corps Luteum

The effects of TAPP-144 on the serum various hormone levels during the course of ovulation induction by HMG. (2 cases)





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



目的

一昨年末の、排卵誘発時の過剰反応多胎妊娠防止対策として、間歇投与休止を施行分析、その有用性について検討した。又 HCG 負荷切替前後に、LHRH アナローグ 25 μ g を投与して、これによる下垂体からの G 放出作用と卵巣への直接抑制効果が過剰刺激多排卵に対してどの様に作用するものか、又実用性の有無について検討した。