

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

総合研究報告書

卵巣過剰刺激症候群の発症防止に関する研究

（ 分担研究：生殖補助医療の安全性に関する研究 ）

分担研究者	寺尾俊彦	浜松医科大学医学部附属病院長
	朝比奈俊彦	浜松医科大学産婦人科
	後藤淳子	”

研究要旨； [目的] 排卵誘発治療の重大な副作用である卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症を制御する方法を見出すため、原因因子の抑制に関する内外の文献を研究した。また発症制御のポイントは、排卵後も継続する黄体の血管透過性の異常亢進を抑制することにある。これらの機序解明のため、透過性亢進時の血管の構造変化を研究した。さらに発症因子のひとつと思われる Interleukin-8 (IL-8) について研究した。 [方法] **文献的研究：**最近 33 年間の欧米および日本における主たる医学雑誌を MEDLINE 検索した。**動物実験：**23 日令の未熟 rat に pregnant mare serum gonadotropin 10 unit を腹腔内投与し、その 48 時間後に、生理食塩水（生食）、human chorionic gonadotropin(hCG) 10 unit、IL-8 20 µg を、各群ごとに腹腔内投与した。そして（1）投与 0、6 および 24 時間後の卵胞/黄体嚢胞/存続卵胞の大きさを、光学顕微鏡にて比較した。（2）投与 0 および 6 時間後に、樹脂により血管部分のみ硬化させ作成した卵胞血管構築標本、投与 0、6 および 24 時間後に、凍結割断・オスミウムコーティングし作成した卵胞/黄体嚢胞/存続卵胞血管内皮割断標本、を走査電子顕微鏡にて観察した。 [結果] **文献的研究：**原因因子と思われる histamine, prostaglandin, angiotensin を制御する試みが 8 文献に見られたが、有効性に関しては未確立であった。**動物実験：**（1）hCG 群と IL-8 群において、投与 6 および 24 時間後に、OHSS 様の卵胞/黄体嚢胞/存続卵胞の腫大が認められた。（2）血管構築標本；hCG 群と IL-8 群において投与 6 時間後に、拡張した腫大卵胞血管群からの樹脂漏出を認めた。血管内皮割断標本；hCG 群において投与 6 および 24 時間後に、内皮表面に直径 3,000 ~ 4,000 の多数の“ pore ” の存在を認めた。生食群や IL-8 群では“ pore ” は認められなかった。以上より、過剰卵胞刺激後の卵巣に対して、（1）IL-8 は OHSS 様の卵胞/存続卵胞腫大を惹起した。（2）hCG は卵胞血管を拡張させ、かつ卵胞/黄体嚢胞血管内皮の“ pore ” を開口させる作用があり、それにより血管透過性が亢進するという機序が示唆された。卵胞/黄体嚢胞は、血管からの液体成分急速流入により腫大すると思われた。IL-8 による卵胞/存続卵胞腫大現象は、“ pore ” 開口とは別の機序によると思われた。 [結論] 原因物質抑制による OHSS 制御法は未だ見出されていないが、形態学的には黄体嚢胞血管内皮の“ pore ” を制御することが重要と思われた。IL-8 も他の機序で発症に関与していると思われる。

A. 研究目的

厚生行政にとって、わが国における生殖補助医療の安全性を確保することは重要な課題である。より高い安全性の確保を目的として、卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンの外来性過剰投与の結果発症する、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症防止に関する研究を行った。OHSS は医原性疾患であり、この発症を制御することは、わが国の保険行政を助けることにもなる。

最初に、OHSS 発症を原因因子の制御により防止する、という試みがどの程度行われているかを文献的に研究した。これは、OHSS の発症病態生理学と深い関連を持つ。OHSS は、多数の腫大した黄体嚢胞を有する卵巣と腹水を主たる理学的所見とするが、その重篤な臨床症状を惹起する本体は、卵巣および腹膜血管における血管透過性の異常亢進による血清成分の喪失、であることが判明している。血管透過性の亢進とは、本来血管内にとどまり血管内膠質浸透圧の維持に働く高分子蛋白質（主にアルブミン）が、血管外に高度に漏出する状態をいう。これらが水分や電解質を引き連れて血管外に大量喪失し、それにより、循環血漿量の減少と血液濃縮というきわめて危険な病態が惹起される。この病態が進行すると、患者は、時に致命的な状態となる。この、血管透過性の異常亢進を惹起する因子は、過剰刺激された卵巣から産生・分泌されるところと思われる。現在のところ histamine, prostaglandins, renin-angiotensin system, interleukins, endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF) が注目されている。今回はこれらを中心に検索した。

次に、卵巣腫大および排卵現象は一種の炎症反応であるともいわれている。そこで、炎

症反応における重要なメディエーターである interleukin-8 (IL-8) が、その後の OHSS 発症に関与しているかどうかを研究した。手法としては IL-8 が OHSS 様卵巣腫大を惹起させるかどうかを、rat による動物実験にて検討した。

一方、OHSS の発症に深く関与する血管透過性亢進現象は、排卵時にも共通する現象でもある。通常排卵時にも、黄体化ホルモンの急激な上昇（lutenizing hormone surge; LH サージ）により、卵巣局所で類炎症反応が惹起され、それに引き続き血管透過性の亢進が急速に起こる。その結果、卵巣血管から卵巣腔内に血清成分が急速に流入し、卵巣は急速に腫大、膨張する。それが排卵時期に一時的に起こるのみならば問題はないが、排卵後も長期に異常継続すると OHSS となる。しかしその時、卵巣や黄体嚢胞の血管にどのような変化が起きているかを論じた報告はない。

そこで 3 番目に我々は、やはり rat による動物実験にて、透過性の亢進した排卵卵巣および黄体嚢胞血管の構造変化について研究し、OHSS 発症の制御方法について考察した。

なお通常 rat の排卵は、血中 LH サージまたは human chorionic gonadotropin (hCG) 投与の 10~15 (平均 12) 時間後におこる。よって本論文においては、hCG 投与後 12 時間以内のものを“卵巣”，それ以降のものを“黄体嚢胞”と区別して表現した。また hCG の代わりに生理食塩水（生食）または IL-8 を投与し、12 時間以上経過したものは“存続卵巣”と表現した。

また通常は、卵胞刺激ホルモンのみの過剰投与では OHSS は発症しない。よって本論文では、2 種類の外来性 gonadotropin, 卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンが過剰投与され

ている場合にのみ“過剰卵巣刺激”と表現することとした。なお過剰投与とは一般に、未熟 rat の場合、PMSG 10~30 単位以上、hCG 10 単位以上と定義される。

B. 研究方法

・原因因子の制御による OHSS の発症防止に関する文献的研究

- 1) 調査期間；1966 年より 1998 年まで
- 2) 調査方法；MEDLINE
- 3) 調査対象；欧米および日本における主たる医学雑誌。

・hCG/IL-8 投与による OHSS 様卵巣腫大の惹起および局所血管の構造変化に関する研究

使用した試薬：

pregnant mare serum gonadotropin(PMSG)
[Sigma 社]

human chorionic gonadotropin (hCG)
[持田製薬]

interleukin-8 (IL-8)
[東レ株式会社]

卵巣組織標本：23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し、その 48 時間後に生食 hCG 10 unit、IL-8 0.2、2.0、20 µg を、各々 3 匹ずつ腹腔内投与した。さらにその 0、6 および 24 時間後の卵巣を摘出し、4%パラホルムアルデヒドで固定、連続縦断切片を作成し、卵巣赤道面での切片を haematoxylin-eosin 染色し、光学顕微鏡にて卵胞/黄体嚢胞/存続卵胞面積を比較した。

卵胞血管構築：23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し、その 48

時間後に、それらを、対照群 [n = 2]；生食腹腔内投与、過剰卵巣刺激群 [n = 4]；hCG 10 unit 腹腔内投与、IL-8 群 [n = 2]；IL-8 20µg 腹腔内投与、の 3 群に分けた。その 0 および 6 時間後に、以下の処置を加えた。ネンプタール麻酔下でヘパリンを投与し、動脈に注入用チューブを挿入した。チューブより生食を注入し、卵巣に流入することを確認後、重合加速剤を加えたメルコックス樹脂を注入し血管部分を硬化させた。硬化した卵巣を切り取り 10N NaOH 中で軟組織を腐食させた。標本を洗浄、乾燥後、金のスパッタコーティングをし、5-15 kV の低加速電圧で走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した。

卵胞/黄体嚢胞または存続卵胞血管内皮構造：23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し、その 48 時間後に、それらを、対照群 [n = 2]；生食腹腔内投与、過剰卵巣刺激群 [n = 3]；hCG 10 unit 腹腔内投与、IL-8 群 [n = 2]；IL-8 20 µg 腹腔内投与、の 3 群に分けた。さらにその 0、6 および 24 時間後、卵巣を 2%のグルタルアルデヒドで灌流固定したのち、摘出した。それを 1%オスミウムで 2 時間固定後、エタノール脱水和凍結割断・オスミウムコーティングし、SEM 観察した。

(倫理面への配慮)

実験動物に対する愛護上の配慮のため、処置は完全な麻酔下で、素早く人道的な方法で行った。

画像処理：卵胞面積は LUZEX 画像処理装置を用いて解析した。

統計処理 : データは Statview 4.0 を用いて mean \pm SD を算出し, Student's t-test でそれらの値の有意差を検定した。p < 0.05 を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

・原因因子の制御による OHSS の発症防止に関する文献的研究結果

Histamine

Knox, G. E., Dowd, A. J., Spiesel, S. A., Hong, R. (1975) Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome, : possible role of antigen-antibody complexes in the pathogenesis of the syndrome. *Fertil. Steril.*, 26, 418-421. [**rabbit**]

: antihistamine の投与は OHSS の速やかな改善を促した。

Erlık, Y., Naot, Y., Friedman, M. et al. (1979) Histamine levels in ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 53, 580-582. [**rabbit**]

: OHSS と対照群間の histamine level に差なし。

Pride, J., Ho, Y. I. (1990) The ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 8, 247-253. [**rabbit**]

: H1 receptor blocker は腹水産生には防止効果があったが, 卵巣腫大には無効であった。

Prostaglandin

Schenker, J. G., Polishuk, W. Z. (1976) The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome. *Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 6, 47-52.

[**rabbit**]

: indomethacin (prostaglandin 合成阻害剤) は, OHSS における血管内から腹水・胸水への水分移動を抑制した。

Pride, S. M., Yuen, B. H., Moon, Y. S., Leung, P. C. S. (1986) Relationship of gonadotropin-releasing hormone, danazol and prostaglandin blockade to ovarian enlargement and ascites formation of the ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154, 1155-1160. [**rabbit**]

: indomethacin は OHSS における腹水産生を抑制しなかった。

Katz, Z., Lancet, M., Borenstein, R., Chemke, J. (1984) Absence of teratogenicity of indomethacin in ovarian hyperstimulation syndrome. *Int. J. Fertil.*, 29, 186-188. [**human**]

: indomethacin は OHSS における腹水産生を抑制した。

Borenstein, R., Elchalal, U., Lunenfeld, B. et al. (1989) Severe ovarian hyperstimulation syndrome : a reevaluated therapeutic approach. *Fertil. Steril.*, 51, 791-795. [**human**]

: indomethacin は重症 OHSS における腹水産生を抑制しなかった。

Renin-angiotensin system

Morris, R. S., Wong, I. L., Kirkman, E. et al. (1995) Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.*, 10, 1355-1358. [**rabbit**]

: angiotensin converting enzyme阻害剤投与は OHSS の発生頻度を 40%減少させた。

Interleukins

試みられている治療法なし。

Endothelin-1

試みられている治療法なし。

Vascular endothelial growth factor

試みられている治療法なし。

現在のところ OHSS 原因因子の制御療法として研究されているものとして、antihistamine, H1 receptor blocker, indomethacin, angiotensin converting enzyme 阻害剤があった。しかし有効性に関してはいまだ確立されておらず、臨床応用されるまでには至っていない。

. hCG/IL-8 投与による OHSS 様卵巣腫大の惹起および局所血管の構造変化に関する研究結果

卵巣組織標本

過剰卵巣刺激をした未熟 Wistar rat では、6 および 24 時間後に、hCG 投与群と IL-8 20 μ g 投与群において OHSS 様の卵巣/黄体嚢胞/存続卵巣腫大が認められた (図 1 : 投与 6 時間後)。IL-8 0.2 μ g および 2.0 μ g 投与群においても、すべての時間後において用量依存性の軽度の卵巣/存続卵巣腫大が認められた。生食投与群においては、そのような現象は認められなかった。

卵巣/黄体嚢胞/存続卵巣面積

卵巣/黄体嚢胞/存続卵巣 1 個あたりの平均

面積($\times 10^{-2}$ mm²) [mean \pm SD] [投与 6 時間後 : 卵巣面積] 生食投与群は 5.9 \pm 1.1, hCG 投与群は 13.8 \pm 0.9, IL-8 0.2 μ g 投与群は 4.6 \pm 0.4, IL-8 2.0 μ g 投与群は 7.3 \pm 0.7, IL-8 20 μ g 投与群は 13.6 \pm 1.3, [投与 24 時間後 : 黄体嚢胞または存続卵巣面積] ; 生食投与群は 3.6 \pm 0.9, hCG 投与群は 14.3 \pm 0.9, IL-8 0.2 μ g 投与群は 5.9 \pm 0.9, IL-8 2.0 μ g 投与群は 8.2 \pm 1.5, IL-8 20 μ g 投与群は 15.0 \pm 0.8, であった。生食投与群と比較して、hCG 投与群と IL-8 20 μ g 投与群において、卵巣/黄体嚢胞または存続卵巣面積の有意な増大が認められた。

卵巣血管構築 :

対照群 ; 腫大卵巣周囲の血管網は多層化していたが、それらの血管の拡張は軽度であった。過剰卵巣刺激群 ; 投与 6 時間後において、さらに腫大した卵巣の周囲の、多層化した血管網は非常に密となり、各々の血管も著明に拡張していた。血管から樹脂の漏出様像も認められた。(図 2 : 左) IL-8 20 μ g 投与群 ; 過剰卵巣刺激群と同様、投与 6 時間後において、腫大卵巣を取り巻く、著明に拡張した密な血管網が認められた。血管からの樹脂の漏出様像も同様に認められた。(図 2 : 右)

以上より、過剰卵巣刺激した卵巣、あるいは過剰卵巣刺激後 IL-8 20 μ g を投与した卵巣では、卵巣血管は拡張し、その血管透過性も亢進しているということが判明した。

卵巣/黄体嚢胞または存続卵巣血管内皮構造 :

対照群 : 腫大した存続卵巣周囲の血管内皮には、特に変化は認められなかった。

過剰卵巣刺激群 : 対照群に比しさらに腫大

した卵胞/黄体嚢胞周囲の、拡張した血管内皮には、投与 6 および 24 時間後に直径 3,000 ~ 4,000 (0.3 ~ 0.4 μm) の多数の “ pore ” の出現が認められた。

(図 3 ; 投与 0 時間後, 図 4 ; 投与 6 時間後 : 倍率 左 ; $\times 7,000$, 右 ; $\times 20,000$)

IL-8 20 μg 投与群 : 対照群に比しさらに腫大した卵胞/存続卵胞周囲の、拡張した血管内皮には、過剰卵巣刺激群ほどの明確な “ pore ” の出現は認められなかった。

D . 考察

生殖補助医療を行なうにあたって、その副作用として最も問題となるのは多胎の発生と OHSS である。特に OHSS は、過剰卵巣刺激 (= 過剰卵胞刺激 + 黄体化刺激) をした場合に高頻度に発生し、重症の場合には生命の危険さえ伴う。ただし過剰卵巣刺激あるいは黄体化刺激のどちらか一方が欠ければ発症しないことが判明しているので、通常の排卵誘発の場合には対策を立てることが可能である。たとえば、卵巣刺激法を工夫して過剰な卵胞を発育させないようにすることや、過剰発育した場合には hCG 投与 (黄体化刺激) を中止するという対策である。しかし体外受精・胚移植 (IVF-ET) の場合、対策は容易ではない。なぜなら IVF-ET に際して、過剰卵巣刺激および卵胞の過剰発育は、良質の卵を複数個得るためには欠くことのできないものだからである。よって IVF-ET で、発生が予測される周期での OHSS 予防策としては、過剰卵巣刺激完了後すぐに hCG 投与をせず、血中 estradiol 値が 3,000 pg/ml 以下に低下してから投与する Coasting 法、その周期での妊娠を避ける全胚凍結保存法、採卵時に予防的にアルブミンを投与する方法、等が試みられ

ている。しかし、に関しては卵の質が低下しないか、という点でさらなる臨床的検討が必要であるし、では OHSS の重症化をある程度防止できるが発生自体は防止できない、そしては、アルブミンの喪失は連日大量におこるため、採卵時だけの予防的投与だけでは有効性は期待できない。つまり、IVF-ET の際の OHSS を防止するためには、OHSS を引き起こす原因因子を抑えることが必要なのである。

原因因子としては前記のとおり histamine , prostaglandins , renin-angiotensin system , interleukins , endothelin-1 , VEGF が報告されている。しかし文献検索の結果、それらを阻害する方法は見出されているとは言い難かった。

そこで我々は、制御できる可能性がある原因因子、IL-8 に着目した。IL-8 は近年、毛細血管壁の構築を変化させることにより直接的に血管透過性亢進作用を表すことが示唆されるようになった¹⁾。また重症 OHSS 患者の腹水中において非常に高濃度の IL-8 が検出されることが Abramov らにより証明され²⁾、hCG を添加された卵巣間質細胞や過剰卵巣刺激後の顆粒膜黄体細胞において、IL-8 の mRNA 発現と IL-8 自体の産生が Arici らにより確認されている³⁾。今回の研究の結果、過剰卵巣刺激 + 黄体化刺激 (hCG 投与) 時と同様の OHSS 様卵巣および卵胞/存続卵胞腫大を、過剰卵巣刺激 + IL-8 投与においても惹起させ得ることが判明した。

一方卵巣血管構築標本では、過剰卵巣刺激 + hCG 投与群と過剰卵巣刺激 + IL-8 投与群において、同等の血管拡張および血管透過性亢進の推測される所見が認められた。よって、IL-8 の卵巣腫大現象における作用機序は、

hCG と同様，卵胞血管の拡張および透過性亢進による血清成分の卵胞内移動と考えられた。この機序は腹水貯留現象においても同様と思われる。

さて，卵胞あるいは黄体嚢胞血管における透過性亢進時の血管内皮の変化については，言及されている論文はほとんどない。わずかに1980年にOkudaらが，rabbit 卵巣において，hCG 投与 10 時間後に血管内皮細胞間に gap が認められたと報告している⁴⁾。膣の毛細血管に関しては，1965年にCarstenらが，rat において，発情期や実験的に estrogen が投与された時に，この部位の普段は閉じている血管内皮構造が，窓あき型に変化すると報告している⁵⁾。

今回我々の実験では，過剰卵巣刺激時の卵胞/黄体嚢胞血管において，血管内皮に多数の“pore”が認められ，それが卵胞/黄体嚢胞血管透過性亢進現象の本体である可能性が強く示唆された。通常ヒト血清アルブミンは楕円体をしており，その長径は150 nm，短径は38 nmである⁶⁾。よって，この直径3,000～4,000 nmの“pore”よりアルブミンが血管外に漏出しているという可能性はきわめて高い。hCGにはこういった作用があることが証明できたが，IL-8がこの作用を持つかどうかは今回は証明できなかった。

以上より，OHSSにおける異常卵巣（黄体嚢胞）腫大を制御するためには，黄体血管におけるこれらの“pore”を制御することが重要であると思われる。また腹水産生時も，腹膜血管において同様の構造変化が起きている可能性もあるため，腹水制御にも“pore”の制御が有効であることも考えられる。これらはおそらく，hCGの刺激が引き金となり，卵巣より second messenger X, Y, Z, … が

産生され，最終的には nitric oxide 等の物質により惹起されるものと思われる。よって“pore”を発現させないためには，hCGから“pore”発現までの一連のカスケードのどこかをブロックすれば良いと考えられる。

IL-8の作用に関しては，血管内皮に“pore”の出現こそ証明できなかったが，やはりhCGの second messenger として，何らかの機序でこうした現象をサポートしているのであろう。

その他の関与物質としては，近年，前述の VEGF が注目を集めている。1995年Koosは，equine chorionic gonadotropin (8 単位)/hCG(5 単位)刺激 rat 卵巣における VEGF の messenger RNA (mRNA) 局所 level は，hCG 投与後 1～4 時間で投与前の約 8 倍に上昇し，その高値は 10 時間後と 18 時間後でも保たれていたと報告している⁷⁾。そして hCG 投与 1～4 時間後の mRNA の増加は，顆粒膜細胞と夾膜細胞，間質細胞の 3 者において認められたという。彼は血管内皮の観察はしていないが，過剰卵巣刺激 + VEGF 投与によっても，我々の実験のような“pore”が観察される可能性があると思われる。排卵後の局所 VEGF の抑制は，これらの“pore”の出現を制御し，OHSS 発症を防止する有力な手段となり得るかもしれない。

E. 結論

(1) 現在のところ OHSS 原因因子の制御療法として研究されているものとしては，antihistamine，H1 receptor blocker，indomethacin，angiotensin converting enzyme 阻害剤があった。しかし有効性に関してはいまだ確立されておらず，臨床応用されるまでには至っていなかった。

(2) IL-8 は、過剰卵胞刺激後の rat 卵巣に対し、hCG と類似の卵巣腫大現象および血管透過性亢進現象を惹起することが判明した。

(3) 過剰卵巣刺激 rat の排卵卵胞および黄体嚢胞における血管構造に関しては、以下のごとき所見が観察された。卵胞刺激ホルモン投与により卵胞周囲には血管新生が起こり、周囲の血管網は多層化する。引き続き hCG 投与により、それらの血管は拡張し、血管透過性は急速に亢進する。この現象は黄体嚢胞化しても持続する。その時血管内皮には、直径 3,000 ~ 4,000 の“ pore ”の出現が多数認められ、これが排卵卵胞および黄体嚢胞における血管透過性亢進の本体と思われた。これらの“ pore ”を制御することが OHSS 発症防止のポイントと考えられる。

Biol. Reprod., 52, 1426-1435.

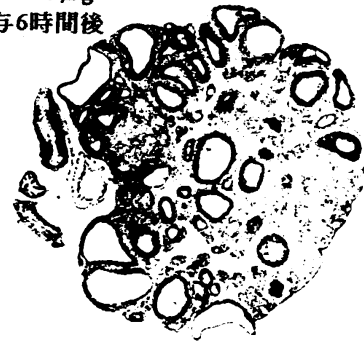
参考文献

- 1) Fukumoto, T. *et al.* (1998)
J. Leuko. Bio., 63, 584-590.
- 2) Abramov, Y. *et al.* (1996)
Hum. Reprod., 11, 1381-1386.
- 3) Arici, A. *et al.* (1996)
Endocrinology, 9, 3762-3769.
- 4) Okuda, Y. *et al.* (1980)
Acta Obstet. Gynaecol. Jpn., 32,
859-867.
- 5) Carsten, P.M. and Merker H.J. (1965)
Archiv. für Gynäkologie, 200,
285-298.
- 6) 古賀俊逸 (1979) アルブミンおよびブ
レアルブミン 構造と機能 . 平山千里,
右田俊介編, 血漿タンパク質 . 医歯薬出
版, 東京, 134-147.
- 7) Koos, R.D. (1995)

A 生食対照群



C IL-8 20 μ g
投与6時間後



B hCG 10u
投与6時間後

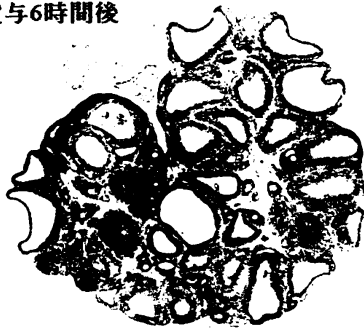


図1 過剰卵胞刺激後，生食/hCG/IL-8 投与 6 時間後の卵巢組織標本

A. 生食投与群；卵巢は小さく，卵胞の腫大も軽度である。 B. hCG 10 unit 投与群；生食投与群に比し，卵巢は大きく，個々の卵胞も著明に腫大している。 C. IL-8 20 μ g 投与群；hCG 10 unit 投与群と類似の，卵巢および個々の卵胞の著明な腫大が認められる。

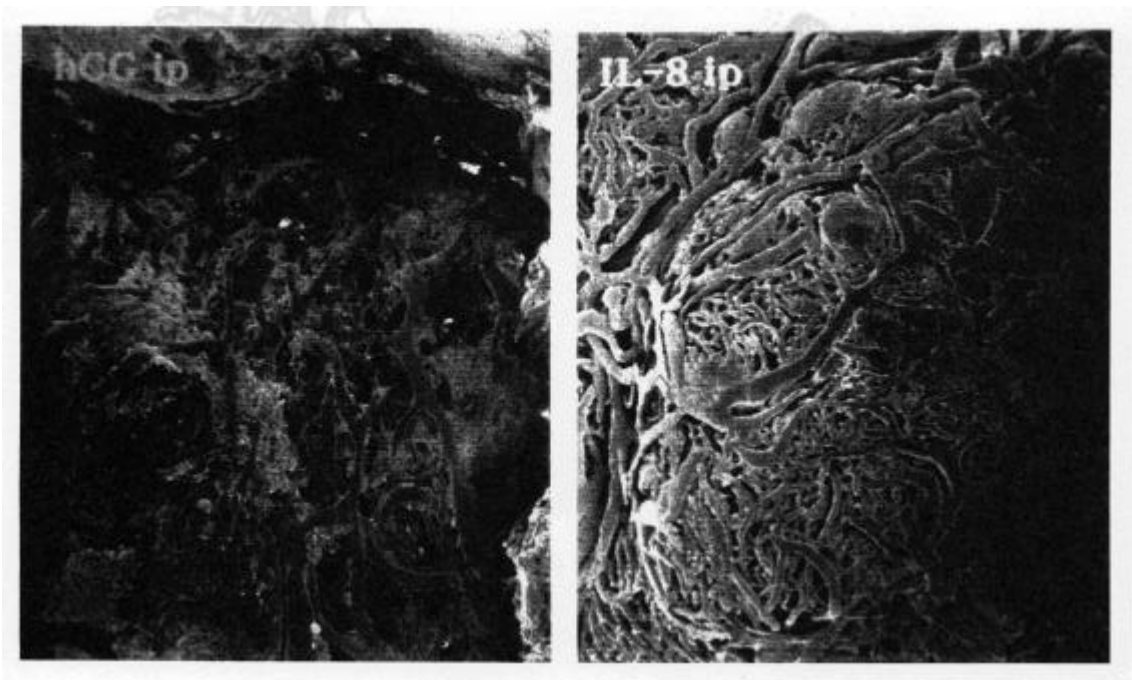


図2 過剰卵胞刺激後，hCG/IL-8 投与 6 時間後の卵胞血管構築像

〔左図〕hCG 10 unit 投与群；多層化し，拡張した卵胞血管より，樹脂の粒子状の血管外漏出が明確に認められる。〔右図〕IL-8 20 μ g 投与群；やはり多層化し，拡張した卵胞血管が認められ，写真中央より右側にかけて，樹脂の漏出像が認められる。写真からは，hCG 投与群のような，はっきりした粒子状の像は認められず，同じ血管透過性亢進現象といえども，別の機序のものである可能性も示唆される。

（倍率 $\times 70$ ）

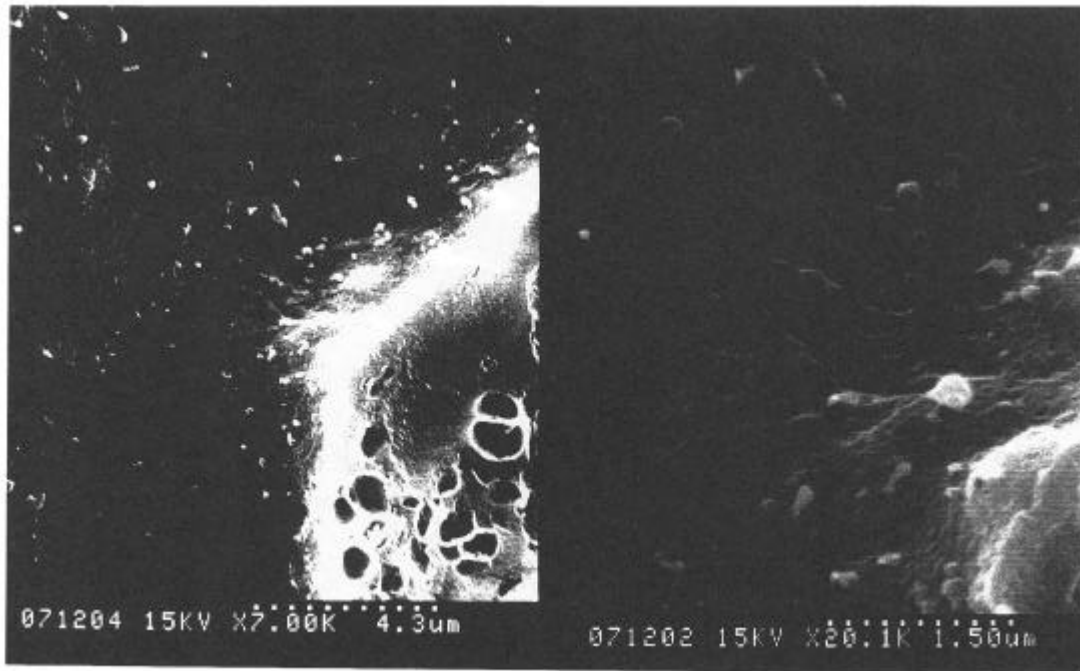


図3 過剰卵巢刺激群における投与0時間後 (=PMSG 投与48時間後)の卵胞血管内皮構造〔左図/左側3/4部分が血管割断面:倍率×7,000,右図/その拡大図:倍率×20,000〕;血管内皮割断面には,特に“pore”などの存在は認められない。

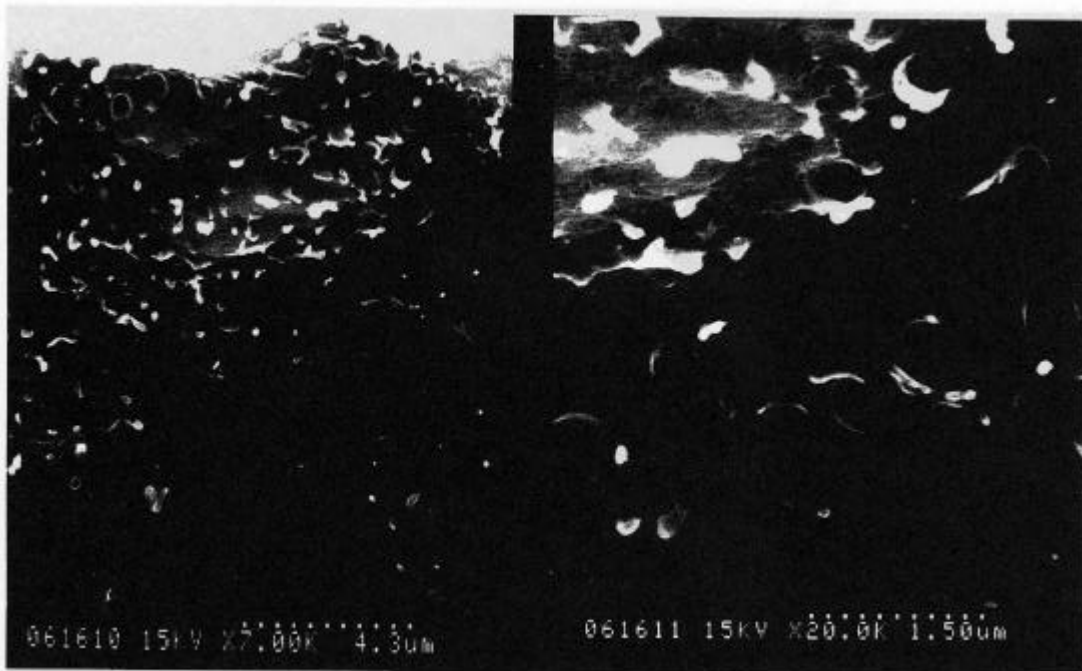


図4 過剰卵巢刺激群における投与6時間後の卵胞血管内皮構造〔左図/全て血管
割断面：倍率 $\times 7,000$ ，右図/その拡大図：倍率 $\times 20,000$ 〕；血管内皮割断面に，直径 $3,000 \sim 4,000$ ($0.3 \sim 0.4 \mu\text{m}$) の多数の“pore”の出現が観察できる。