

〔受精，着床シリーズ〕 排卵現象のメカニズムおよびその異常

大分医科大学
産科婦人科助教授
檜原 久司

はじめに

ゴナドトロピンを中心とした種々の生理活性物質の作用により，二次卵胞における卵細胞，顆粒膜細胞，莢膜細胞，および間質細胞は発育・変化を遂げ，成熟卵胞に至る。成熟卵胞は，下垂体からの黄体化ホルモンの大量放出（LHサージ）を契機として，卵巣の表面に突出した卵胞斑の部分で破裂し，内部の卵，卵胞液，顆粒膜細胞などが卵胞から排出される。この成熟卵胞の破裂現象を排卵という。排卵障害は，排卵までに至る視床下部—下垂体—卵巣系の調節機構のどのレベルで異常をきたしても惹起され，月経異常や不正性器出血，不妊などを引き起こす。本稿では，排卵現象のメカニズムおよびその異常について概説する。

排卵のメカニズム

1. LHサージ

エストロゲンは，卵胞の発育期には下垂体のLHおよび卵胞刺激ホルモン（FSH）にネガティブフィードバック作用をもつが，排卵期前の高濃度上昇する時期にはポジティブフィードバック作用を示す。成熟卵胞からエストラジオール（E₂）が高濃度産生され，血中濃度が上昇すると，このポジティブフィードバック作用によりLHサージが引き起こされる。LHサージ開始の24～36時間後，ピークの10～12時間後に排卵が起こる。

2. LHサージ後の卵胞における変化

LHサージを契機として，以下のa, b, cが進行する（図1のa, b, cに対応）。

a. 血管網の拡充と血管透過性の亢進：成熟卵胞における内莢膜細胞層では血管網の拡充と血管透過性の亢進が起こり，卵胞液が増加し，卵胞は急激に増大する。

b. 蛋白分解酵素の活性化：蛋白分解酵素の活性化により，卵胞壁頂部では，コラーゲンなどの分解による卵胞壁の菲薄化，血栓の形成が生じる（卵胞斑の形成）。

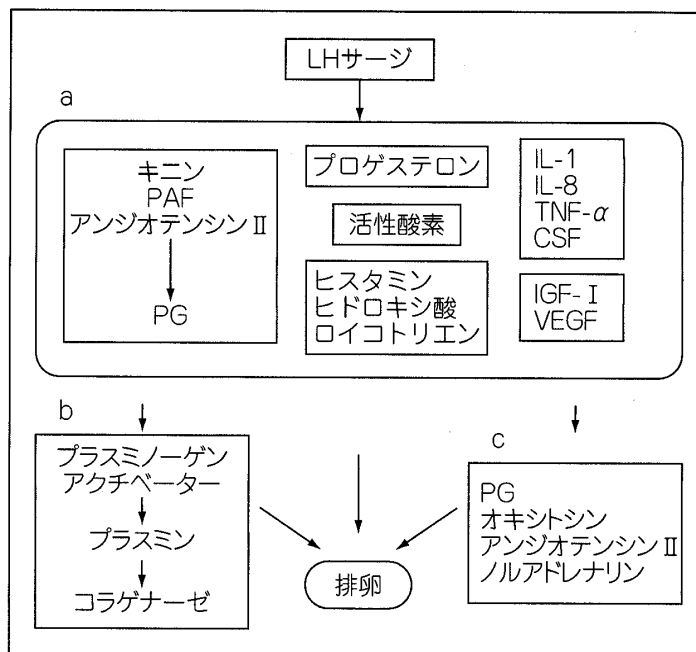
c. 平滑筋の収縮：卵胞壁基底部付近では，平滑筋が収縮し，卵胞斑に向けて卵胞内圧を集中することによって卵胞は破裂し，この部より卵，卵胞液，顆粒膜細胞などが卵胞から排出される。

3. 排卵に関する局所調節因子

上記の過程には，卵胞壁を構成する顆粒膜細胞，莢膜細胞，線維芽細胞，マクロファージを中心とした炎症細胞，平滑筋細胞，血管内皮細胞，血小板などから分泌される種々の生理活性物質が関与している。図1には，排卵における作業仮説が示されている。これは，主としてラットや家兎のモデルからの仮説であり，種特異性も考慮されなければならないが，ヒトにおいてもほぼ同様の機序が考えられている。

a. LHサージにより，炎症類似反応としてキニン，血小板活性化因子（PAF），アン

Key words : Ovulation · Physiology · LH · FSH · Anovulatory dysfunction



(図1) 排卵における作業仮説

ジオテンシンIIなどが産生され、プロスタグランジン (PG) の産生が促進される。

b. PGは、ヒスタミン、ヒドロキシ酸、ロイコトリエンなどとともに血流量増大、毛細血管の拡張や透過性亢進を引き起こし、卵胞は緊満する。

c. インターロイキン-1 (IL-1), IL-8, 腫瘍壊死因子- α (TNF- α), コロニー刺激因子 (CSF) などのサイトカイン, インスリン様増殖因子-I (IGF-I), 血管内皮増殖因子 (VEGF) などの成長因子も上記の炎症類似反応のネットワークに関与し, 血管透過性の亢進やコラゲナーゼなどの蛋白分解酵素の産生を刺激する。

d. 活性酸素はPG生合成系で発生するのみならず, それ自体がPGや蛋白分解酵素の産生を促進, あるいは, 卵胞壁細胞を直接障害する。

e. プロゲステロンは上記の炎症類似反応や蛋白分解酵素の産生を促進する。

f. プラスミノーゲンアクチベーターによりプラスミノーゲンからプラスミンが作られる。プラスミンはコラゲナーゼなどを活性化し, 卵胞壁の菲薄化を起こす。

g. PG, オキシトシン, ノルアドレナリン, アンジオテンシンIIなどの作用により, 卵胞壁基底部分近の平滑筋が収縮し, 卵胞内圧が高まることにより, 菲薄化した卵胞壁の部位で卵胞は破裂し, 排卵が完了する。

排卵障害の分類

排卵障害は, 種々の原因による視床下部-下垂体-卵巣系の異常として分類される。表1に排卵障害の部位別分類を示した。

1. 視床下部性排卵障害

視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の分泌異常による排卵障害。やせ, 精神的ストレス, 過度の運動負荷に関連する。これらのストレスは, 摂食行動調節因子 (レプチン, 神経ペプチドYなど) や副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) などの産生に影響を及ぼし, GnRH分泌異常が生じる。

2. 下垂体性排卵障害

腫瘍性と非腫瘍性に大別される。下垂体腺腫は頭蓋内腫瘍の10%を占め、このうちプロラクチン (PRL) 産生腫瘍は30~40%を占める。PRL 産生腫瘍の臨床症状として無月経と乳汁分泌がある。その他のホルモン産生腫瘍として成長ホルモン (GH) 産生腫瘍 (先端巨大症), 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生腫瘍 (クッシング症候群) などがある。非腫瘍性として、シーハン (Sheehan) 症候群が重要である。本症は分娩後の出血性ショックにより下垂体前葉が急性壊死に至るため引き起こされる。

3. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)

PCOS は、月経異常、高 LH 血症、多嚢胞性卵巣を3徴候とする。肥満、男性化徴候は本邦では PCOS の約20%に認められるが、欧米に比べてその頻度は少ない。

4. 卵巣性排卵障害

染色体異常を伴う性腺發育不全 (Turner 症候群や Klinefelter 症候群), 精巣性女性化症候群, 副腎性器症候群, 早発卵巣不全 (POF) などがある。POF は40歳未満に閉経と同様な内分泌環境, すなわち高ゴナドトロピン, 低エストロゲン血症を呈する疾患である。卵巣は萎縮し, 病理所見からは, 原始卵胞は認められない早発閉経と原始卵胞が認められるゴナドトロピン抵抗性卵巣症候群とに分けられる。

5. その他の排卵障害

内科的疾患の合併, 経口避妊薬や抗精神薬の服用, また, 極めて稀であるが異所性のホルモン産生腫瘍などが挙げられる。

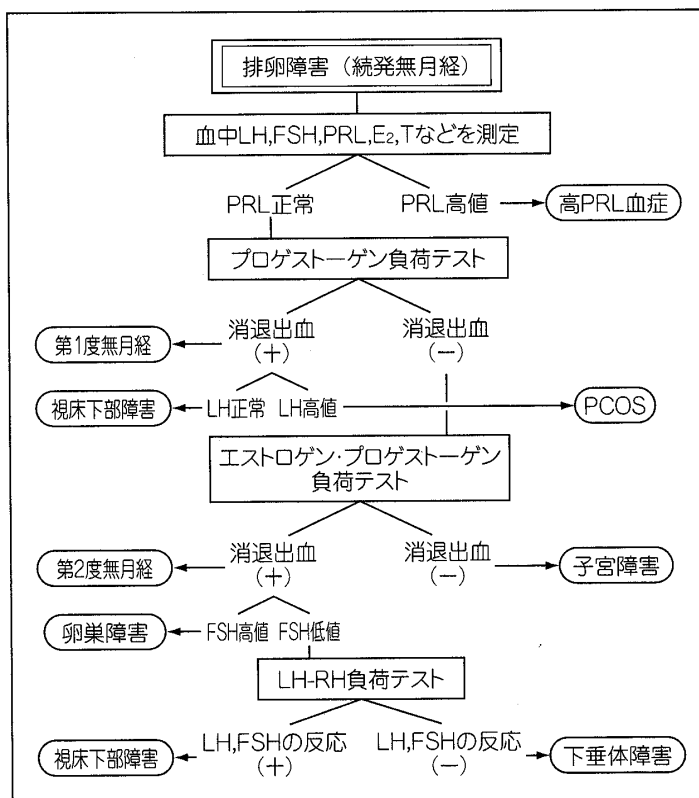
(表1) 主な排卵障害の部位別分類

- | |
|------------------------|
| 1. 視床下部性排卵障害 |
| 機能性視床下部性無月経 |
| 神経性食欲不振症・過食症 |
| GnRH 単独欠損症 |
| Kallmann 症候群 |
| 視床下部腫瘍 |
| 頭部外傷 |
| 放射線治療など |
| 2. 下垂体性排卵障害 |
| 腫瘍性排卵障害 |
| ホルモン産生腫瘍 |
| プロラクチン産生腫瘍 |
| GH 産生腫瘍(先端巨大症) |
| ACTH 産生腫瘍(クッシング症候群)など |
| 非ホルモン産生腫瘍 |
| 非腫瘍性排卵障害 |
| Sheehan 症候群 |
| Empty sella 症候群など |
| 3. 多嚢胞性卵巣症候群 |
| 4. 卵巣性排卵障害 |
| 染色体異常を伴う性腺發育障害 |
| 精巣性女性化症候群 |
| 副腎性器症候群 |
| 早発卵巣不全 |
| 感染, 手術, 抗癌剤使用, 血行障害など |
| 5. 他科疾患合併による排卵障害 |
| 甲状腺疾患, 糖尿病, クッシング症候群など |
| 6. 薬剤性排卵障害 |
| 経口避妊薬, 向精神病薬など |
| 7. 異所性ホルモン産生腫瘍 |

排卵障害 (続発無月経) における障害部位の診断

家族歴, 既往歴, 第2次性徴の有無, 肥満, やせなどの身体的異常, 過度の運動負荷, 精神的ストレスの有無, 必要に応じて甲状腺などの内分泌機能の検索を要する。原発無月経では, これらに加え, 染色体検査が重要である。本稿では, 排卵障害 (続発無月経) の障害部位の検索を中心とした診断手順を図2に示した。

1. LH, FSH, PRL, E₂, テストステロン (T) などの血中基礎値を測定する。
2. 高 PRL 血症の場合は, 乳汁漏出の有無をみる。異常高値の場合には下垂体腫瘍の検索を必要とする。
3. プロゲストーゲン負荷テスト後消退出血をみれば第1度無月経。LH 基礎値が正常



(図2) 排卵障害（続発無月経）の診断

なら視床下部障害が疑われ、LH 高値なら PCOS が疑われる。

4. プロゲステロン負荷テスト後消退出血がなければ、エストロゲン・プロゲステロン負荷テストを行い、これによっても消退出血がなければ子宮内腔の癒着などによる子宮障害が考えられる。

5. エストロゲン・プロゲステロン負荷テスト後消退出血をみれば第2度無月経。FSH 高値なら卵巣障害が考えられる。

6. 第2度無月経で FSH 低値なら、必要により黄体化ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 負荷テストを行い、LH, FSH の反応が認められれば視床下部障害、連日の投与によっても反応がなければ下垂体障害が考えられる。

おわりに

排卵は、正常な卵胞発育を前提とし、成熟卵胞における LH サージを契機とした一連の炎症類似反応によってもたらされるものと捉えられる。排卵機序や排卵障害の原因の解明によって、無月経や不妊の治療法の確立が期待される。

《参考文献》

- 1) Speroff L, Glass RH, Kase NG. Regulation of the menstrual cycle. Clinical Endocrinology and Infertility. 5th ed. Maryland: Williams & Wilkins, 1994; 183-230
- 2) 田中信幸, 岡村 均, 久慈直昭, 吉村泰典. 排卵機構. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 編 新女性医学体系 12 東京: 中山書店, 1998; 263-282
- 3) 安藤一道, 伊吹令人. 排卵障害の症状とその治療. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 編 新女性医学体系 13 東京: 中山書店, 2000; 35-49