

## tamoxifen による排卵誘発の試み

千葉大学医学部産科婦人科学教室

田島 朝信 田巻 勇次 高見沢裕吉

## Trials of Tamoxifen for the Induction of Ovulation

Choshin TAJIMA, Yuji TAMAKI and Hiroyoshi TAKAMIZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba University School of Medicine, Chiba

**概要** 排卵障害婦人30名75周期に tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-ene, 療法を行ない次の結果を得た。

- (1) 16名 (53.3%) 44周期 (58.7%) に排卵を誘発し 4名 (25.0%) が妊娠した。
- (2) tamoxifen 服用開始より推定排卵日までの日数は症例により, また同一症例でも周期により変動が大きくその平均値は17.0±1.3日であった。
- (3) Clomid 療法で排卵した7例は全例 tamoxifen 療法でも排卵した。また Clomid 療法で排卵しなかった5例中2例は tamoxifen により明らかに排卵した。
- (4) tamoxifen により排卵した婦人の排卵後の血清 progesterone 濃度の平均 peak 値は有排卵不妊婦人のそれに比し高値を示した。また tamoxifen による排卵症例の Planimetric Luteal Index (PLI) は Clomid のそれに比し有意に高値を示した。
- (5) 副作用の発現は認められなかった。

**Synopsis** Tamoxifen is the trans-isomer of 1-(p-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-ene which also exists in the cis-isomeric form. Animal experimentation has demonstrated that it had complex biological action with estrogenic activity in the mouse and anti-estrogenic properties in the rat. Because of its anti-estrogenic property, the compound has been used clinically for the management of late breast cancer as well as for the treatment of ovulatory failure.

In the present study, we investigated its effectiveness on the anovulatory women and explored its effect on basal body temperature and the level of serum progesterone.

Thirty patients were given a total of 75 courses of treatment. Sixteen patients apparently ovulated in 44 courses and 4 patients conceived in a treatment cycle.

During the apparently ovulatory cycle, ovulation occurred between the 7th and 31st day (average 17.0th day) from the onset of tamoxifen administration.

Twelve patients had previously been treated with clomiphene citrate (Clomid). Seven patients who had ovulated with Clomid treatment ovulated with tamoxifen. Two of 5 patients who had failed to respond to Clomid apparently ovulated with tamoxifen in the present study.

The average peak levels of serum progesterone in the luteal phase was increased in the tamoxifen treatment groups compared with ovulatory infertile groups.

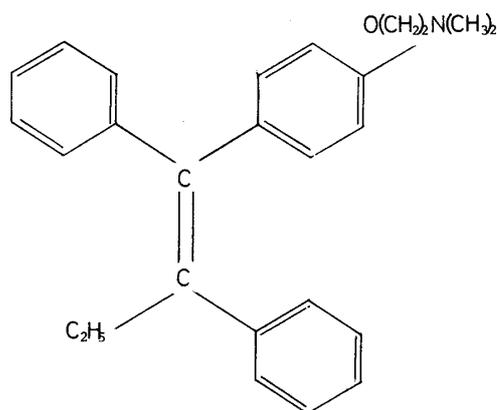
## 緒 言

tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-ene, はイギリスの Imperial Chemical Industries Limited で合成された。その化学構造式は clomiphene citrate (Clomid) に類似している (図1)。cis-isomer の I.C.I. 47,699 は動物実験により普通

の estrogen 作用を示すことが判明しているが tamoxifen はマウスでは estrogenic にラットでは小量投与で anti-estrogenic に作用すると云われている (Harper & Walpole, 1967)。

tamoxifen はイギリスでは現在 Nolvadex という商品名で乳癌の治療剤 (Cole et al., 1971, Ward, 1973) として使用されている。排卵障害婦

図1 tamoxifen の化学構造式



人にはじめてこれを投与し排卵誘発に成功したのは Klopper & Hall (1971) で, Williamson & Ellis (1973), Macourt(1974)もこれを排卵障害婦人に使用した成績を発表している. しかし彼等は tamoxifen による排卵症例の内分泌学的検索を行っていない. また我が国では未だ tamoxifen による排卵誘発成績についての報告はみられていない.

今回 tamoxifen による排卵誘発効果および内分泌学的検索を行つたので以下報告する.

#### 研究対象および方法

対象は昭和49年4月より昭和50年10月まで千葉大学産婦人科内分泌不妊外来を受診した各種排卵障害婦人のうち tamoxifen 療法を行つた30名である. その内訳は続発性第1度無月経6名17周期, 続発性第2度無月経3名5周期, 稀発月経9名21周期, 無排卵周期症12名32周期である. このうち tamoxifen 単独療法を行つた者は18名47周期, Clomid による治療後 tamoxifen 療法を行つた者は12名28周期である. 年齢分布は18歳から33歳である. 投与した tamoxifen は Imperial Chemical Industries Limited (イギリス) より提供されたものを用いた.

投与方法は月経または progesterone による消退出血の第2—5日より1日量10mg, 20mg および40mg を各々4—5日間連用とした.

Clomid は同様に月経または progesterone による消退出血の第5日より1日量50mg, 100mg および150mg 宛5日間連用とした.

投与症例は全例基礎体温表を検討し, 症例により血清 FSH, LH, 血清 progesterone および子宮内膜像を検索した. PLIの検討は五十嵐(1967)の方法で行つた. 血清 FSH, LH の測定は第1ラジオアイソトープ研究所の HLH, HFSH キットによる2抗体法 radioimmunoassay (谷沢他, 1974)により, また血清 progesterone の測定は吉田他(1973)により行つた. なお排卵の判定は主として基礎体温表によつたが一部は血清 progesterone 濃度および子宮内膜像で確認した.

#### 結 果

##### 1) tamoxifen 療法

##### a) tamoxifen による排卵誘発成績

表1は各種排卵障害婦人に対する tamoxifen の

表1 tamoxifen による排卵誘発成績

	Patients Ovulated/Treated	Courses Ovulated/Treated
Secondary amenorrhea (1)*	3/6 (0)	11/17
Secondary amenorrhea (2)†	0/3 (0)	0/5
Oligomenorrhea	5/9 (2)	11/21
Anovulatory cycle	8/12(2)	22/32
Total	16/30	44/75

\* Cases in which withdrawal bleeding by progesterone had occurred.

† Cases in which withdrawal bleeding by progesterone had not occurred.

The numbers in parentheses are the numbers of pregnancies.

排卵誘発成績を示したものである. 30例中16例(53.3%),75周期中44周期(58.7%)に排卵を誘発した. このうち続発性第1度無月経では6名17周期中3名(50.0%),11周期(64.7%),続発性第2度無月経では3名5周期中0名(0%),0周期(0%),稀発月経では9名21周期中5名(55.6%),11周期(52.4%),無排卵周期症では12名32周期中8名(66.7%),22周期(68.8%)に排卵を誘発した. このうち妊娠したものは4名である. tamoxifen の投与量と排卵効果の関係を示したものは表2である. 1日10mg 服用では3周期中排卵をみたものはなく, 1日20mg 服用では32周期

表2 tamoxifen の投与量と排卵誘発効果

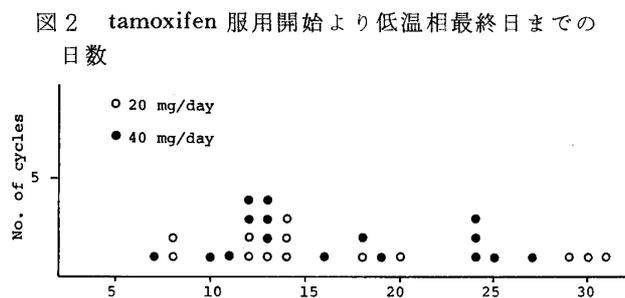
Daily dose of Tamoxifen	No. of treatment cycles	No. of apparently ovulatory cycles
10 mg.	3	0
20 mg.	32	18
40 mg.	40	26

中18周期 (56.3%), 1日40mg 服用では40周期中26周期 (65.0%) に排卵をみとめた. このうち妊娠したものは1日20mg 投与例に2例, 1日40mg 投与例に2例であった.

以上 tamoxifen 療法により30名中16名に排卵が誘発された. また妊娠成立は4例であったが排卵した16名中4名は拳児を希望しない未婚婦人であるので実際には12名中4名 (33.3%) に妊娠が成立したことになる.

## b) 投与より推定排卵日までの日数

図2は tamoxifen 服用開始より基礎体温表の日数



低温相最終日までの日数を図示したものである. 排卵は投与量の多少に関係なく服用開始第7日から第31日の広い範囲にわたつてみられその平均値は17.0±1.3日であった (図2).

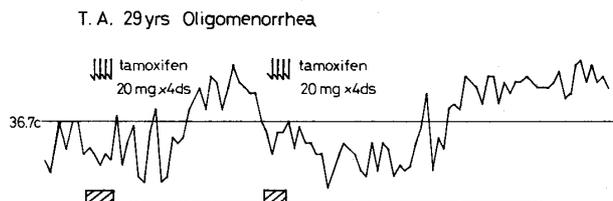
## c) tamoxifen 投与による妊娠成功例

症例1. T.A., 29歳, 稀発月経

初潮17歳, 結婚21歳, 妊娠3回, 分娩0回.

当科受診1年6カ月前より月経は稀発となり拳児を希望して当科を受診した. 当科受診時基礎体温表は1相性で排卵を認めない. progesterone による消退出血の第2日より1日20mgの tamoxifen を4日間連日服用させたところ服用開始第13日に排卵を認めた. 次周期においても同様に月経の第2日より同量の tamoxifen を4日間連日服用

図3 tamoxifen 単独投与による妊娠成功例



させたところ服用開始第30日に排卵, 妊娠した. 妊娠後半期に軽度の浮腫を合併したが妊娠42週で3,100gの女児を分娩した (図3).

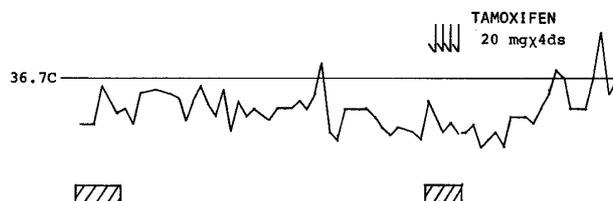
症例2. K.S., 24歳, 無排卵周期症

初潮13歳, 結婚23歳, 妊娠0回.

当科受診時の基礎体温表より無排卵周期症と診断された. 月経の第2日より tamoxifen を1日20mg 4日間連日服用させたところ服用開始第14日に排卵が誘発されそのまま妊娠に移行した. 妊娠後半期に軽度の妊娠中毒症を合併したが妊娠41週で2,750gの女児を分娩した (図4).

図4 tamoxifen 単独投与による妊娠成功例

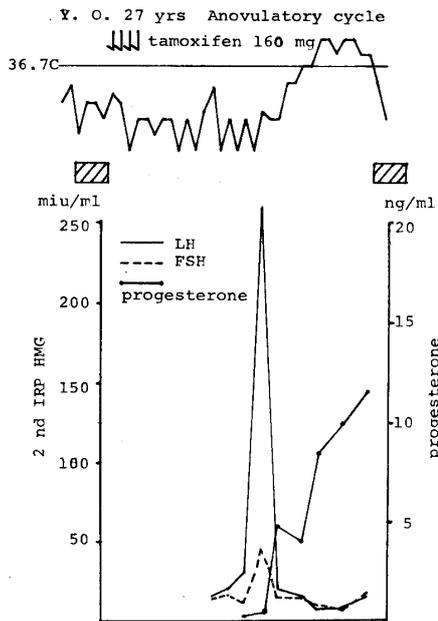
K. S. 24 YRS ANOVULATORY CYCLE



## d) tamoxifen 投与排卵症例における hormone 動態

図5は27歳の無排卵周期症の基礎体温表と tamoxifen 投与時の mid-cycle 付近から次回月経前日にかけての血清 FSH, LH および progesterone の変動を示したものである. 血清 FSH, LH はともに基礎体温表の低温相最終日前2日に各々45, 260miu/ml の mid-cycle peak を形成し以後次

図5 tamoxifen 投与排卵症例の hormone 動態



第に下降した。LH mid-cycle peak (0日) 時に 0.4ng/ml であった血清 progesterone は以後増加して+7日には 8.5ng/ml であったが、さらに+13日には11.7ng/ml と上昇した。

## II) Clomid 投与症例に対する tamoxifen 療法

### a) 排卵誘発成績

表3, 4は今回の tamoxifen 療法を行う前に Clomid の投与をうけた12名の排卵障害婦人の tamoxifen による排卵誘発成績を検討したものである。表中 (+) は排卵誘発成功, (-) は排卵誘発失敗, (±) は排卵しても short luteal phase であることを示している。表3および4の Clomid 100mg/day 治療周期のうち T.I., Y.S., M.S. および K.T. の各々2, 6, 2および2周期は当科受診前他院でうけた治療結果である。また表3中 Clomid 150mg/day 治療周期のうち K.Y. の4周期はともに当科受診前に行われた他院での治療結果である。表3に示す如く Clomid で排卵した7例は全例 tamoxifen でも排卵した。表4に示す如く Clomid で排卵しなかつた5例 (Clomid で排卵しても short luteal phase であつた1例をも含む) 中2例は tamoxifen により明らかに排卵した。表3中Y.S.は Clomid 150mg/day+HCG 療法により short luteal phase の改善された1例

表3 Clomid 投与症例に対する tamoxifen 療法

Patient	Clomid cycle			tamoxifen cycle	
	50 mg/day	100 mg/day	150 mg/day	20 mg/day	40 mg/day
A. U.	(-)	(+)	(+)	(-)	(+) (+)
T. I.		(-) (+) (+)	(+) (+)	(+)	
K. Y.			(+) (-) (+) (-)		(+) (+) (pregnancy)
K. I.		(-)	(+)	(+) (+)	
M. W.		(+) (-)		(+)	
M. Y.		(+) (-)		(-)	(+) (+) (+) (+)
Y. S.		(±) (±) (±) (±) (±) (±) (±)	(+)* (±)	(+) (±) (+)	(+) (+)

\* Clomid+HCG

表4 Clomid 投与症例に対する tamoxifen 療法

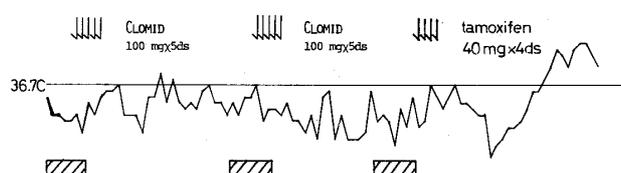
Patient	Clomid cycle		tamoxifen cycle		
	100 mg/day	150 mg/day	10 mg/day	20 mg/day	40 mg/day
K. K.	(-)	(-) (-) (-)*		(-)	
Y. C.	(-)			(-)	(-)
M. S.	(-) (-) (-)				(+)
K. T.	(±) (-) (-)		(-)	(+) (+)	
Y. H.	(-) (-)			(+)	(+)

\* Clomid+HCG

であるが、今回の tamoxifen 40mg/day の投与でも排卵しその2周期とも short luteal phase の存在を認めなかつた。この症例はその後1日40mgの tamoxifen を5日間連日服用させたところ妊娠した。表4中 Clomid 100mg/day で排卵しても short luteal phase であつた1例 (K.T.) は tamoxifen 20mg/day で排卵し short luteal phase も改善された。表4中 Clomid で排卵しなかつた5例中2例は tamoxifen でも排卵誘発に成功しなかつた。

図6 Clomid 治療後の tamoxifen 投与排卵症例

M.S. 22 yrs Anovulatory cycle



## b) 排卵例および妊娠例

症例1. M.S., 22歳, 無排卵周期症

初潮14歳, 未婚.

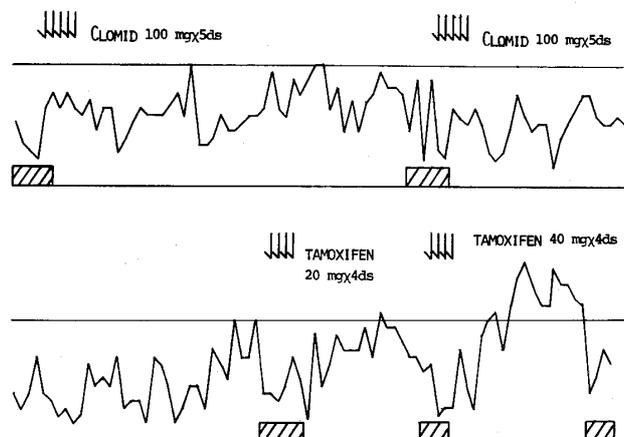
当科受診前他院にて2周期の Clomid 100mg 5日間連日服用療法を受けていた(無排卵性機能性子宮出血のため)が2周期とも排卵が認められなかった. tamoxifen 療法前に1周期の Clomid (100mg/day 4日間)療法をうけたが排卵は認められなかった. 今回は月経の第8日より1日40mgの tamoxifen を4日間連日投与, 服用開始第13日に排卵を認めた(図6).

症例2. Y.H., 24歳, 無排卵周期症

原発性不妊のため当科を受診した. 2周期にわたり1日100mgの Clomid を5日間連日服用させたが排卵はみられなかった. そこで1日20mgの tamoxifen を4日間連日服用させたところ確実には排卵を確認出来なかつたため次周期には tamoxifen を1日40mgに増量した. 服用開始第8

図7 Clomid 治療後の tamoxifen 投与排卵症例

Y. H. 24 yrs ANOVULATORY CYCLE



日に排卵が起つた. この排卵は血清 progesterone 濃度によつても確認された(図7).

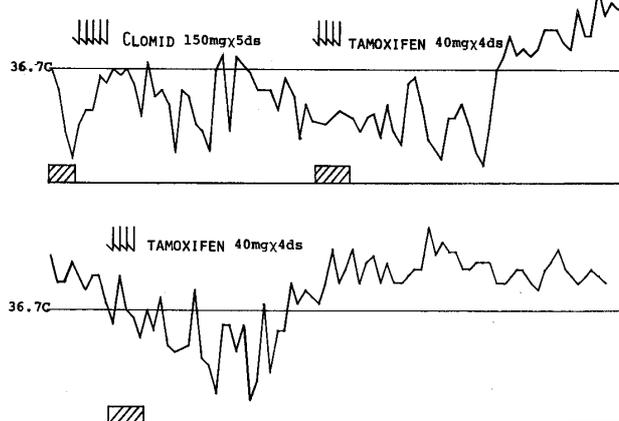
症例3. Y.K., 33歳, 稀発月経

初潮13歳, 結婚27歳, 妊娠3回, 分娩1回.

当科受診前他院にて4周期の Clomid 150mg 5日間連日服用療法をうけている. Clomid では2周期は排卵, 2周期は排卵誘発に失敗している. 今回 Clomid 1日150mgから治療が開始されているのは前回の Clomid 療法時にこの量ではじめて排卵し妊娠が成立したためである. progesterone による消退出血の第2日より1日40mgの tamoxifen を4日間連日服用させたところ服用開始第24日に排卵が起つた. 次周期においても同様に月経の第2日より同量の tamoxifen を4日間連日服用させたところ服用開始第24日に排卵が起り妊娠の成立をみた. 妊娠後半期に軽度の浮腫を認めたが妊娠40週で2,680gの健康な男児を出産した(図8).

図8 Clomid 治療後の tamoxifen 投与妊娠症例

Y. K. 33 yrs OLIGOMENORRHEA



## Ⅲ) tamoxifen 投与排卵症例の黄体機能

## a) PLI

表5は Clomid および tamoxifen 投与排卵症例の PLI について比較したものである. 表4に示す如く Clomid 投与群と tamoxifen 投与群の間には5%の危険率で有意差を認めた. 更に93名の有排卵婦人の PLI の平均値は  $106.1 \pm 11.1$  であり tamoxifen 投与群との間に有意差を認めない.

## b) 血清 progesterone 値

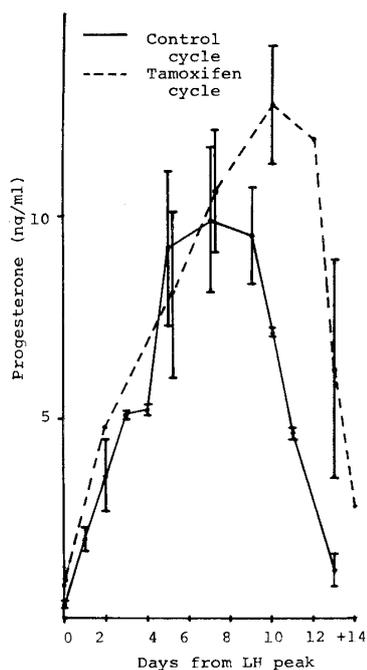
有排卵不妊婦人(6名)および tamoxifen により排卵した婦人(3名)の LH peak を0日とし

表5 Clomid および tamoxifen 投与排卵症例の PLI の比較

	Clomid cycle (A) (23)	Tamoxifen cycle (B) (17)	Difference between (A) and (B)
PLI	85.7±4.6	101.4±5.8	p<0.05

The numbers in parentheses are the numbers of cycles.

図9 有排卵不妊および tamoxifen 投与排卵婦人の血清 progesterone 濃度



て、それ以後の黄体期における血清 progesterone 濃度の平均値を図9に示した。有排卵婦人の血清 progesterone濃度の平均値は+7日に 9.9ng/mlの peak を示したのに対して tamoxifen 投与排卵婦人 群の peak は+10日にみられその平均値は13.1 ± 2.5であつた。

### 考 案

本実験における tamoxifen 療法の排卵誘発効果は30例中16例 (53.3%), 75周期中44周期 (58.7%) であつた。疾患別では無排卵周期症 (66.7%), 稀発月経 (55.6%), 続発性第1度無月経 (50%), 続発性第2度無月経 (0%) の順であつた。Williamson & Ellis (1973) も32名の排卵障害婦人に, tamoxifen を投与し26名 (81.2%) に排卵を誘発しその内16名が妊娠するという好成績を發

表している。しかし彼等の tamoxifen 投与症例中には defective ovulation (黄体期が12日以下か排卵後の体温上昇が低い症例) が含まれている。本実験では続発性第2度無月経3名5周期に対して tamoxifen が全く排卵誘発効果を示さなかつたことはこれはある程度の卵胞成熟のみられる症例に対して有効であることを示唆しているものと思われる。

薬剤投与量とその効果は重要な関係を有するので今回 tamoxifen の投与量を1日10mg, 20mg および40mg の3群として投与した。その結果1日10mg 宛の投与量では tamoxifen は排卵誘発効果を示さなかつた。Klopper et al. (1972) が1日10mg 投与では効果不十分と報告していることと同様である。1日20mg および40mg 宛投与例では前者で56.3%後者では65%であり40mg 投与が最も有効であつた。Williamson & Ellis (1973) は1日40mg 投与で無効或は効果不十分の症例には1日80mg まで増量し排卵率を高めたとしている。しかし投与量の増加にともなう卵巣腫大, hallucination 等の副作用発現を考えると40mg 投与までが安全量と思われる。

tamoxifen 服用開始より排卵日までの日数は各症例または同一症例でも周期により幅広い変動を示した。この事実は排卵日を予測し患者を指導治療する場合に不利である。

排卵誘発剤として Clomid が登場して以来臨床 上広く利用されている。そこで Clomid 投与症例に tamoxifen を投与して両剤の排卵誘発効果の比較を行つた。7例の Clomid 有効症例は全て tamoxifen によつても排卵した。2~4周期の Clomid 治療により排卵しなかつた5例中2例は tamoxifen により排卵した。さらに3周期の Clomid 療法で2周期は排卵失敗, 1周期は排卵しても short luteal phase であつた1例は tamoxifen により排卵し short luteal phase も改善された。7周期の Clomid 100mg/day と1周期の Clomid 150mg/day 投与では各周期ともに short luteal phase で Clomid 150mg/day+HCG 療法ではじめて short luteal phase の改善された症例 (Y.S.)

は tamoxifen 20mg/day 4日間連日服用で排卵し short luteal phase を認めなかつた。この症例はその後 tamoxifen 療法 (1日40mg 5日間) により妊娠した。更に Clomid 150mg/day で2周期は排卵失敗した症例 (K.Y.) に tamoxifen 40mg/day を投与したところ2周期目に妊娠した。以上の結果より考察して Clomid 投与無効または効果不十分な症例に対して tamoxifen が有効の場合があり得ると考えられる。Macourt (1974) も Clomid 無効症例5例中3例は tamoxifen により排卵したと報告している。また Williamson & Ellis (1973) は Clomid および Gonadotropin 療法で妊娠しなかつた症例に tamoxifen 80mg/day+HCG 5,000 IU 療法を行つた結果妊娠したと報告している。本実験においては tamoxifen 単独療法にて2例、Clomid 治療後の tamoxifen 療法にて2例 (計4例) が妊娠した。しかし tamoxifen 療法で排卵した16例中4例は拳児を希望しない未婚婦人であつたため実際には12名中4名 (33.3%) に妊娠が成立したことになる。Williamson & Ellis (1973) は69.2% (対排卵症例) の高い妊娠率を報告しているが、これは12例の defective ovulation 中6例に妊娠が成立していることが妊娠率を高めているものと考えられる。また12例の post-pill oligomenorrhea and amenorrhea の8例に妊娠が成立したと報告している。

Clomid の排卵誘発機序に関しては最近では卵巣説よりも間脳説、すなわち Clomid が間脳の estrogen receptor に競合的に結合してその結果 gonadotropin の分泌を亢めるとする説が考えられている。tamoxifen についてはそれが排卵誘発剤として登場したのが最近のことであり従つてその排卵誘発機序に関して検索した報告はみられない。しかし El-Sheikha et al., (1972) は tamoxifen をはじめて排卵誘発剤として使用した Klopper & Hall (1972) の論文より考察してこれは間脳に作用するのではないかと推察している。本実験の1例の tamoxifen 投与排卵症例の血清 FSH, LH はともに mid-cycle において著明な peak を形成したが、Clomid 投与排卵症例にみられる様な drug

peak (initial peak) の存在についてはその時期の採血を行つてないため不明である。しかし著者らは無排卵婦人に tamoxifen を投与、その血清 FSH, LH を経日的に測定したところ排卵誘発に成功した症例の血清 FSH, LH は mid-cycle peak に先行するいわゆる drug peak (initial peak) の存在することを証明している。

Clomid は秀れた排卵誘発剤であるが、その高い排卵率に比し妊娠率が低いと云われている、その原因の1つとして頸管粘液に対するその阻害作用 (Graff, 1971) とともに排卵後の黄体機能不全の存在 (井上, 1973) も考えられている。

本実験では Clomid と類似した構造式を有する tamoxifen にその投与排卵症例の黄体機能不全が存在するか否かについて検索した。黄体期における3例の血清 progesterone 濃度の平均値の peak 値は control のそれに比べて tamoxifen 投与排卵症例において高値であつた。また tamoxifen による排卵症例の PLI は同様に Clomid による排卵症例のそれより有意に高値であつた。以上より tamoxifen 投与排卵症例の黄体機能は Clomid 排卵後のそれに比して有意に良好であると考えられる。

tamoxifen を提供して下さつた I.C.I. (日本支社) の横井博士に深謝致します。

なおこの論文の要旨は第20回日本不妊学会総会において発表した。

## 文 献

- 五十嵐正雄 (1967) : 第19回日本産科婦人科学会宿題報告要旨, 149.  
井上 彬 (1973) : 日不妊会誌, 18, 1.  
谷沢 修, 青野敏博, 南川淳之祐, 三宅 侃, 衣笠隆之, 角田真紀子 (1974) : ホと臨, 22, 25.  
吉田孝雄, 田 根培, 向井久晴, 野田正和, 高木繁夫, 牧野拓雄, 神戸川 明 (1973) : ホと臨, 21, 105.  
Cole, M.P., Jones, C.T.A. and Todd, I.D.H. (1971): Br. J. Cancer, 25, 270.  
El-Sheikha, Z., Klopper, A. and Beck, J.S. (1972): Clin. Endocrinol., 1, 275.  
Graff, G. (1971): Fertil. Steril., 22, 209.  
Harper, M.J.K. and Walpole, A.L. (1967): J. Reprod. Fertil., 13, 101.

*Klopper, A. and Hall, M.* (1971): Br. Med. J., 1,  
152.

*Macourt, D.C.* (1974): Med. J. Aust., 1, 631.

*Ward, H.W.C.* (1973): Br. Med. J., 1, 13.

*Williamson, J.G. and Ellis, J.D.* (1973): J. Obstet.  
Gynaecol. Br. Commonw., 80, 844.

(No.4010 昭51・6・15受付)