

HMG-HCG 療法反復施行例の経日的ホルモン 動態と投与法の検討

市川宝クリニック

高 口 二 郎

横浜市立大学医学部産婦人科

植 村 次 雄 塩 島 令 儀

筑波大学臨床医学系産婦人科

岩 崎 寛 和

The Studies on the Individualized Treatment and Hormonal Patterns during the Administration of HMG-HCG in Anovulatory Women

Jiro KOOGUCHI

Ichikawa Takara Clinic, Yokohama

Tsuguo UEMURA and Yoshinori SHIOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama

Hirokazu IWASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Tsukuba University, Ibaraki

概要 排卵障害症例に、HMG-HCG 療法の投与法を工夫して反復施行し、妊娠に至る迄の治療周期の BBT, CM, 血中ホルモン動態などから、重症排卵障害に対するより良い個別的治療法を検討した結果、正常周期のホルモンパターンに近い次のような投与法が最適であると考えられる。

1. まず卵巢の Gonadotropin に対する感受性は個体差が大きいので、実際に HMG 150IU を毎日投与して卵巢の反応性をみる。
2. 次に卵胞がある程度成熟してきたら、HMG の投与量を漸減させる。即ち正常周期のホルモンパターンに近い投与法にする。
3. 卵胞成熟に要する日数を考慮して、CM が0.2ml 以上、羊歯結晶形成(++)となつて4～5日目に HCG に切りかえる。
4. 下垂体性の重症排卵障害のときは、LH/FSH を高めるために低単位 HCG を HMG と同時投与して卵胞成熟を促進する。
5. 卵巢の Gonadotropin に対する感受性を高めるために clomiphene を併用する。
6. 治療に抵抗を示す重症排卵障害 (hypergonadotropic なものは除く) では、治療周期に連日採血し血中ホルモンと CM との関係を把握しておいて、次回治療時の投与法の参考にする。投与法を工夫すれば一見不可能の症例でも排卵させうる。

Synopsis Repeatingly, we tried to give an devised treatment of HMG-HCG therapy to the three women who had different degree ovulatory disorder. Throughout the study, we observed BBT, cervical mucus and the changes of blood hormones levels until all three women got pregnancy.

- 1) As much difference was bound in the individual ovarian sensitivity to gonadotropin, we observed the ovarian reaction administering of HMG (150 IU) every day.
- 2) When we observed some maturity of ovarian follicles, we decreased amount of HMG to the level of FSH in the normal menstrual cycle.
- 3) Considering the days needed to form follicular maturation, we changed HMG to HCG 4 or 5 days after cervical mucus increased to 0.2 ml. or more and showed 2-grade of crystallization.

4) In a case of the pituitary anovulatory women, we administered low unit of HCG together with HMG in order to accelerate the follicular maturation.

5) We used clomiphene in addition to HMG-HCG to increase ovarian sensitivity to gonadotropin.

6) In the case of severe anovulatory women resisting this treatment (except hypergonadotropic pattern), we have to make it sure the relation of cervical mucus and hormones in blood during the treatment cycle. This will be useful and instructive for the next treatment.

Key words: HMG-HCG therapy・Pituitary gonadotropins・Gonadal steroids

緒 言

排卵障害に関しては最近の優秀な排卵誘発剤の開発により、治療成績が向上してきている。排卵障害の程度は個人差があり、大部分は clomiphene などの排卵誘発剤で簡単に排卵するが、中には次第に排卵しなくなったり、clomiphene-HCG 療法、PMS-HCG 療法などでも排卵しない重症排卵障害の例も多い。

そこでこのような難治な排卵障害症例について、HMG-HCG 療法の投与法を工夫して反復施行し、妊娠に至る迄の治療周期の BBT, CM, 血中ホルモン動態などから治療法を検討した。

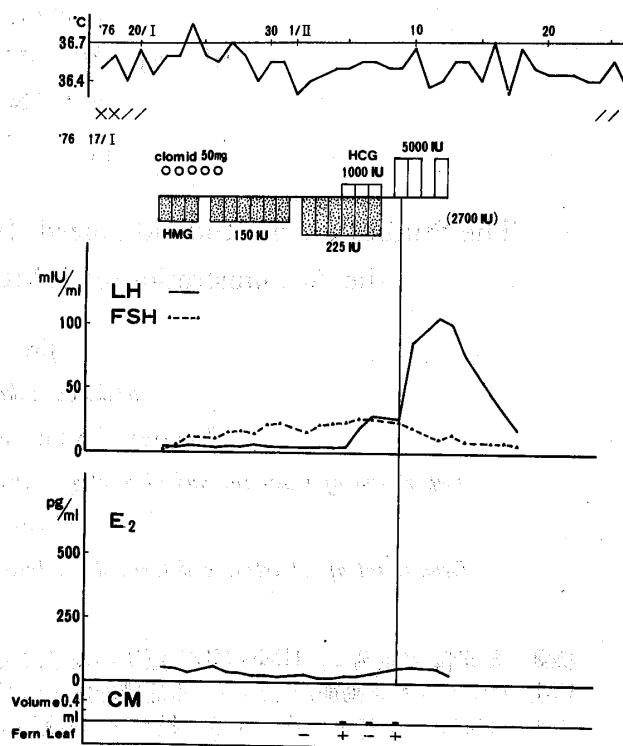
対象および方法

clomiphene 療法その他の治療法が無効または排卵困難になった排卵障害婦人3名に、HMG-HCG 療法を反復施行した。その治療周期に可及的連日採血を行い、血中 LH, FSH, estradiol (E_2) 一部は progesterone (P) も RIA で測定した。LH, FSH は第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA キットを使用し、 E_2 , P は牧野氏の測定法⁷⁾に依った。

成 績

症例1. M.M. 33歳、第2度無月経、不妊期間7年である。LH-RH テストは low-poor response [LH: 2mIU/ml (前値), 9mIU/ml (30分値), FSH: 4mIU/ml (前値), 5mIU/ml (30分値)] で下垂体性と考えられ、laparoscopy の所見は sclerotic type の卵巣であった。clomiphene, PMS-HCG 療法無効のため HMG-HCG 療法を開始した。はじめの3クールは HMG 総投与量 1,500~2,175IU 使用したが、頸管粘液 (CM) は全く増量も結晶形成もなく、 E_2 も低値であった。以後 clomiphene の併用や HMG 投与量の増加、HCG 500~1,000IU 同時投与などの工夫

図1 M.M. 33yrs. 2nd grade Amenorrhea

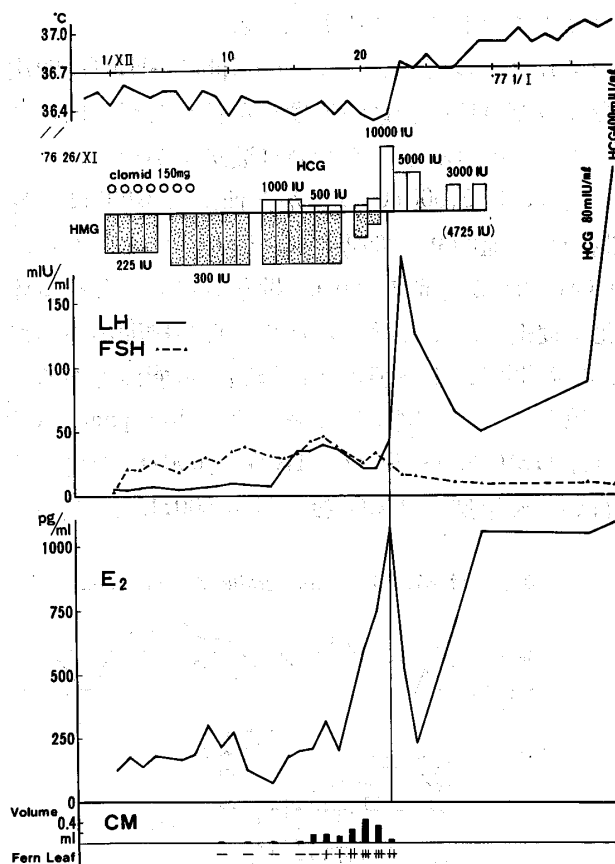


を行い、排卵誘発に成功するようになり、9クール目について妊娠した。そして妊娠41週5日に、3,400g の女児 (単胎) を無事出産した。

4クール目からの clomiphene-HMG-HCG 療法の経日的ホルモン変動をCMと共に図1~5に記す。図中の縦線は高単位 HCG (5,000~10,000 IU) に切りかえた日を表わす。

第4クール (図1) は clomiphene 50mg の併用、HMG 投与量の増加、HCG 1,000IU 同時投与によりはじめて CM に僅かながらも結晶形成をみた。そこで第5クール (図2) は clomiphene を100mg に増量し、HCG 1,000IU を治療開始時より同時投与した所、CM は0.25ml に増量し羊歯様結晶形成 FLP (卅) となった。 E_2 は HCG 5,000IU 切りかえ日に515pg/ml, P は1.38ng/ml

図5 M.M. 34yrs. 2nd grade Amenorrhea



CMの増量に伴い150IU, 75IUと減量した。またHCG同時投与は後半だけにして, 1,000IUから500IUに減量し, 再び1,000IU投与してからHCG 10,000IUに切りかえた所, 翌日から高温相となり妊娠に成功した。なおHCG切りかえ日のCMはFLP(+)だが量は少なかった。しかしE₂は1,069pg/mlと高値であった。またこの症例は多量のHMGを投与したが, いずれの周期も卵巣腫大はみられなかった。

症例2. R.S. 26歳, 持続性無排卵周期症, 不妊期間4年である。LH-RHテストはnormal-well response [LH 24mIU/ml (前値), 380mIU/ml (30分値), FSH: 10mIU/ml (前値), 22mIU/ml (30分値)]で視床下部性である。cyclophenil, clomiphene, clomiphene-HCG療法を計9クール行つたが, いずれも無効のためHMG-HCG療法を開始した。治療に先立ち1ヶ月間連日採血して無処置時のホルモン変動をみた所, LH, FSH, E₂の経

日的変動は少なく, 最高値はそれぞれ31mIU/ml, 16mIU/ml, 57pg/mlであった。

第1クール(図6)はHMG総投与量675IUで

図6 R.S. 26yrs. Anovulatory Cycle

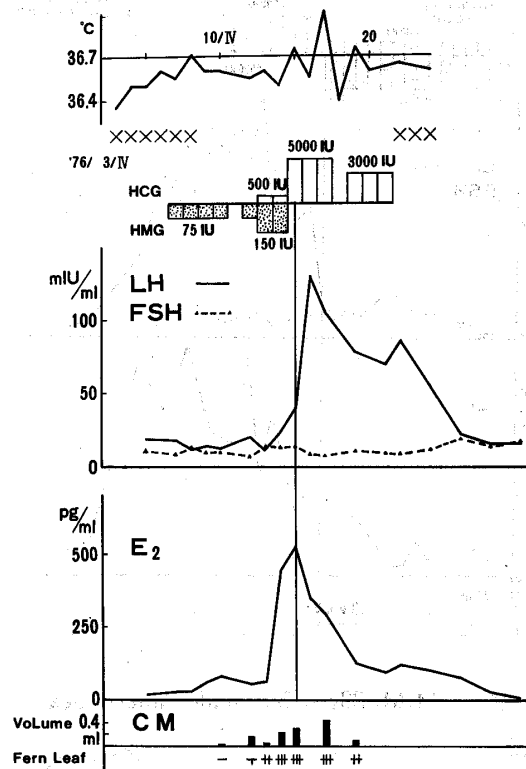


図7 R.S. 26yrs. Anovulatory Cycle

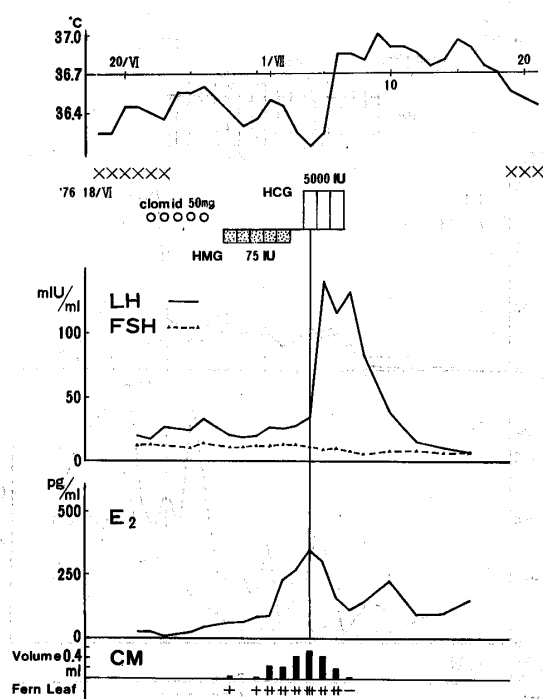
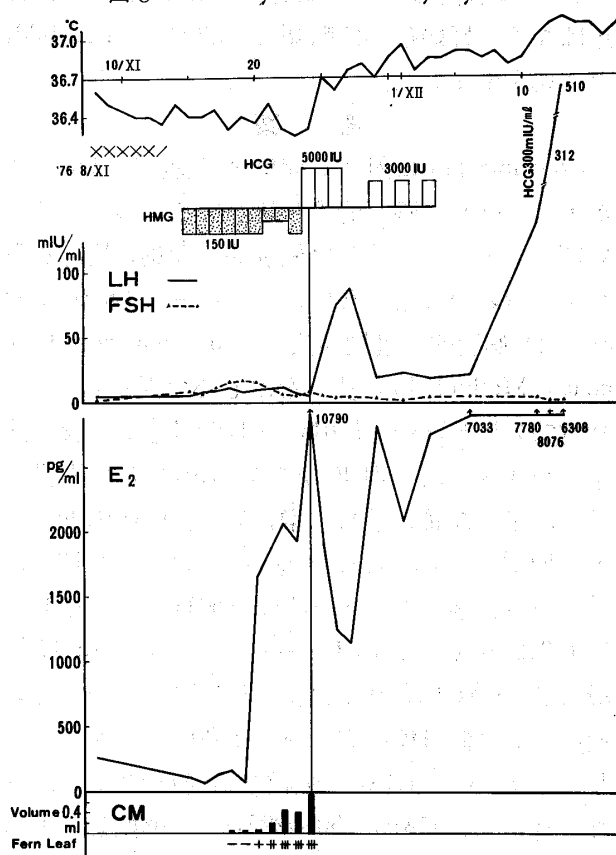


図 8 R.S. 27yrs. Anovulatory Cycle



CM 0.3ml, FLP (卅) となつたので HCG に切りかえたが排卵には至らなかつた。なお HCG 切りかえ時の E_2 値は 528pg/ml であつた。そこで第 2 クール (図 7), 第 3, 4 クールは clomiphene (50mg 5 日間) —HMG の順次投与を行い、いずれも排卵に成功した。HMG 投与量が少ないに拘らず CM 量が多いことから、卵巢の感受性が高いことがうかがわれ、clomiphene の併用は必ずしも必要でない様に思われた。BBT 上からの推定排卵日は CM が 0.2ml 以上, FLP (卅) 以上が続いた 4~5 日目であつた。

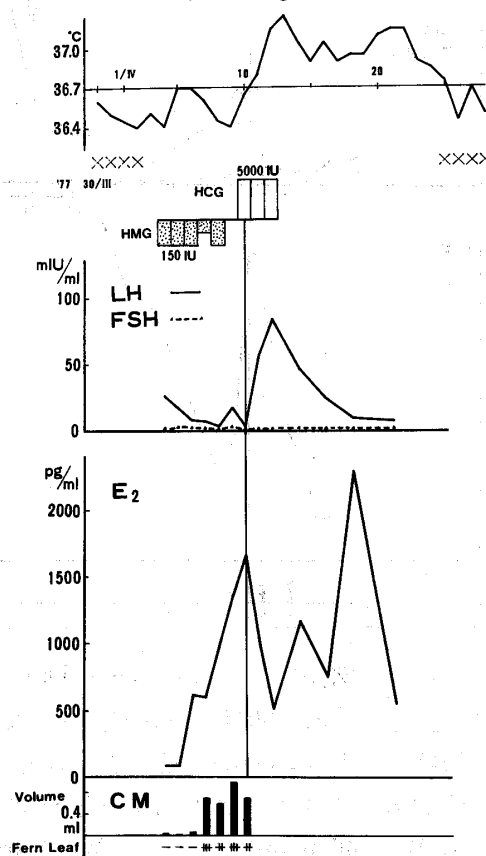
第 5 クール (図 8) は HMG 150IU で開始し、CM が増量して 4 日目に HCG に切りかえた。翌日から高温相となつたが、高温 17 日目に卵巢腫大 (超小児頭大) のため入院させた。腹水はなく安静のみで経過を観察した。入院時尿中 HCG 値は Hi-Gonavis で 640mIU/ml であり妊娠を確診した。その後卵巢は縮小し 1 ヶ月後には腫瘤をふれなくなつた。妊娠経過は月数に比べ子宮が大き

く、B-Scope 上双胎と診断されたが順調に経過し、40週 5 日で分娩となつた。第 1 児は 2,580g の女児、第 2 児は 1,960g の男児でいずれも健康であつた。胎盤は 2 児共で 800g であつたが、卵膜の一部が肥厚あり Xp にて紙様児であることが判明した。即ち品胎で 1 児が紙様化し、それによつて他の 2 児の発育が抑制されず、満期分娩に迄もつていけた幸運な例である。HCG 切りかえ時の CM が 0.75ml と多量であり、その時の E_2 は 10,790pg/ml と極めて高値で、これはその前日の HMG 投与量が多すぎたためと考えられる。

症例 3. Y.O. 28歳, 第 1 度無月経, 不妊期間 5 年である。LH-RH テストは normal-well response [LH: 21mIU/ml (前値), 180mIU/ml (30分値), FSH: 16mIU/ml (前値), 21mIU/ml (30分値)] で視床下部性である。clomiphene, clomiphene-HCG 療法を 10 クール行つたが、いずれも無効のため HMG-HCG 療法を開始した。

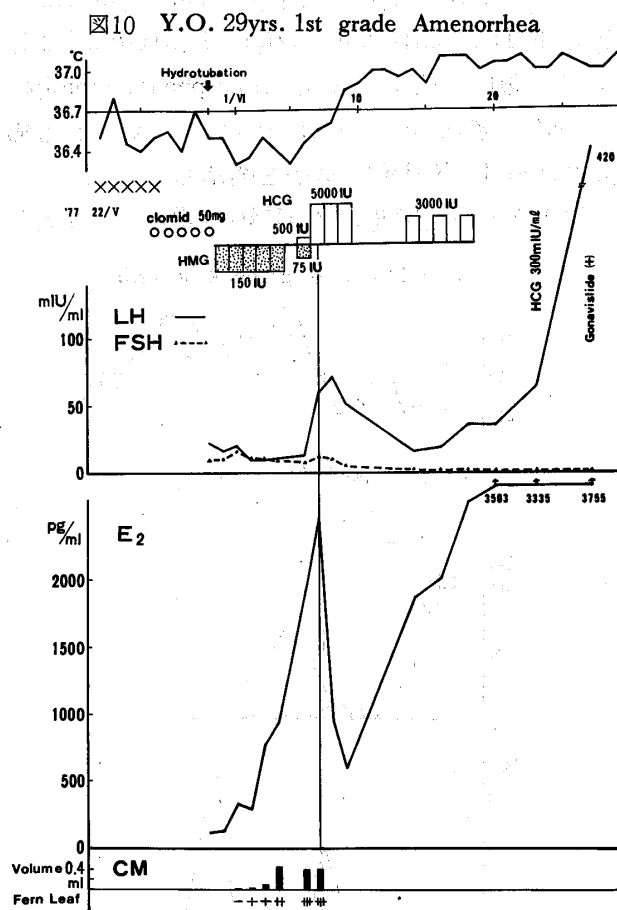
第 1 クール (図 9) は HMG 150IU で開始し

図 9 Y.O. 28yrs. 1st grade Amenorrhea



た。CMが増量するに伴いBBTは下降し、 E_2 レベルは上昇した。HCG切りかえ時のCMは0.7ml, FLP(卅)で、 E_2 は1,659pg/mlと高値であるが、卵巣腫大などは起こらなかった。

第2クールは前のクールに引きつづいてほぼ同じ投与法で行ったが、相違点はHMG最終投与とHCG切りかえ日との間が2日あいている。HCG切りかえ2日前のCMが0.5ml, FLP(卅)(このときの E_2 は865pg/ml)であつたのでHMG投与せず、1日前は休日の為投与しなかつた。当日のCMは0.3ml, FLP(卅)であつたのでHCG 10,000IU投与したが排卵しなかつた。このときの E_2 は59pg/mlであつた。



第3クール(図10)は clomiphene 50mg 5日間投与のあと HMG 150IU を5回、そして1日あけて75IU と HCG 500IU 投与し、翌日 HCG 5,000IU に切りかえた。この切りかえ時のCMは0.4ml, E_2 2,461pg/ml で、その後高温相とな

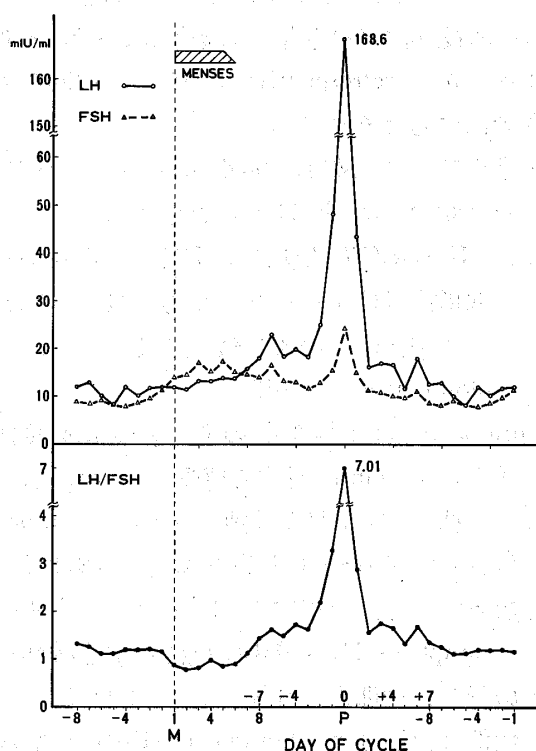
り妊娠に移行した。卵巣腫大、腹水などの副作用はなく、妊娠経過は順調で、38週5日に3,020gの女児を出産した。

考 案

Gonadotropin に対する卵巣の感受性には個体差が大きいのので画一的投与法というものはなく、WHO も HMG の投与は個別的に卵巣の反応を見ながら行わねばならないとしている。Igarashi et al.¹¹⁾ は個別的二段投与法 (Individualized Two-phasic Method, ITP 法) をはじめて提唱した。小林(拓)ら⁴⁾ は HMG 150IU 5日間投与し、投与終了時の CM 量、FLP からその後の HMG 投与量を決定(減量、等量、増量)し、CM 0.3ml 以上、FLP(卅)となつた時点で HCG に切りかえている。飯塚ら²⁾ は HMG 150IU で開始し、CM 0.2ml 以上、FLP(卅)になつたら75IU に減量し、CM 0.3ml 以上、FLP(卅)になつたら最後の2日間 HCG (3,000~5,000IU) を併用投与し、次いで HCG 単独投与を行つている。また倉智ら⁶⁾ は HMG 150~225IU で開始し、CM 0.2ml 以上、FLP(卅)になつたら75IU に減量し、CM 0.3ml 以上、FLP(卅)の時点で HCG に切りかえている。また安田ら¹⁰⁾ は HMG-HCG 療法無効例には、clomiphene-HMG-HCG 療法を提唱している。

このように HMG-HCG 療法の実際の投与法が数多く提唱されてきたが、その際卵胞成熟の診断として CM の量と結晶形成が主に用いられ、最近では血中 estrogen を毎日測定し、翌日の HMG 投与量、HCG 切りかえの時期を決定するのが理想とされている。しかし E_2 を測定すれば卵巣過剰刺激はおこさずに、しかも真の排卵が誘発できるかは疑問がある。HMG 投与によつて多数の卵胞が発育し、卵胞がたとえ immature であつても卵胞数が多いため E_2 は高値になると Kloppe et al.¹³⁾ も述べており、HCG に切りかえて黄体化されれば、たとえ luteinized unruptured follicle であつても、临床上は排卵したと判定されるであろう。また mature follicle であれば、多発排卵する可能性が大きくなり、ここに単一でしかも真の

図11 正常周期における血中 LH, FSH, LH/FSH の経日的変動



排卵を誘発する困難さがある。正常周期では最も成熟した卵胞が更に成熟して単一排卵し、他の卵胞は閉鎖卵胞に移行することから、できるだけ正常周期のホルモンパターンに近い投与法が良いと考えられる。

正常周期のホルモン動態は図11に示す様に、卵胞が成熟するにつれて FSH 減少, LH 軽度上昇, LH/FSH 比上昇がみられ、また E_2 があるレベルになつて4～5日後に LH surge がみられる(高口ら⁵⁾, 植村ら⁹⁾)。今回投与法を工夫して反復 HMG-HCG 療法を行つた成績から、より良い投与法を検討してみたい。

1) 卵巣の Gonadotropin に対する感受性の把握

LH-RH テストで予めある程度は予測可能であるが、感受性の個体差は大きく、実際には HMG 150IU を投与して卵巣の反応性をみる。連日 CM の量、結晶形成の程度をチェックし、卵胞が成熟した時点で HCG に切りかえる。これによつて多くの症例は排卵に至る。卵胞成熟の徴候や排卵が

みられぬ例では、HMG 投与量をふやしたり、clomiphene を併用したりする必要がある。第1の症例は卵巣の感受性が低く、HMG を225～300 IU に増量し、clomiphene を併用してはじめて反応を示した。排卵しにくい症例では、経日的に採血し、血中 E_2 をはじめ、LH, FSH, P などを測定しておけば次の治療の際大いに参考になる。

2) HMG 投与量の漸減

正常周期の卵胞期後期には FSH は下降するので、HMG 療法のときも、ある程度卵胞が成熟してきたら投与量を減らしていく。図5や図10は漸減法成功例であるが、第2の症例の図8では卵巣腫大と多発排卵がおこつた。これは HMG の過量投与によるためと考えられ、幸いこの例は2児共健康な児を得られたから良かったが、やはり量を減すべきであつたと思われる。

3) HCG 切りかえの時期

正常周期では E_2 があるレベルに上昇して4～5日後に LH surge がおこり排卵すること(植村ら⁹⁾)、また CM は BBT の低温最終日の4日前から急増する(五十嵐¹⁾)ことから、卵胞成熟に要する日数は4～5日間と考えられる。そこで HMG-HCG 療法でも卵胞成熟に要する日数を考慮して HCG 切りかえの時期を決定するのが良いと思われる。3症例とも CM 0.2ml, FLP (++) となつて4日目に HCG に切りかえた場合、いずれも排卵した。HCG に切りかえた翌日から高温相となつた治療周期(図2, 5, 8, 9)と、翌々日から高温となつた周期(図7, 10)があり、このことから CM 0.2ml 以上, FLP (++) となつて4～5日目に HCG に切りかえるのが良いと思われる。なお図6は卵胞成熟に要する日数を考慮せず、ただ CM 0.3ml, FLP (+++) となつた時点で HCG に切りかえた周期だが排卵しなかつた。

4) 低単位 HCG の併用

症例1の如き下垂体性の重症排卵障害は、一般の投与法では卵胞を成熟させ排卵させることはなかなか困難である。LH, FSH の基礎レベルが低

い例に HMG を単独投与しても、FSH は上昇するが LH は低値のままである。HMG (Humegon) には少量の LH が含有されているが基礎レベルを上昇させるほどではなく、正常周期のパターンに近づけるには低単位 HCG を HMG と併用する必要がある。Jewelewicz¹²⁾ は卵胞成熟に LH の必要なことを認め、また仲野⁹⁾ は、LH/FSH 比の重要性を指摘し、正常周期に analogous な LH/FSH 比をとるよう、FSH, LH 活性の異なる種々の batch の HMG 製剤を組合せる投与法を提唱している。多種類の HMG 製剤を使用しなくても Humegon と HCG の投与量を加減すれば適当な LH/FSH 比を得ることも可能であろう。

低単位 HCG を併用する際重要なことは、投与時期と投与量の関係である。卵巢の感受性が極めて低い症例では、HMG 投与量をふやし clomiphene を併用することに加えて、比較的早期から HCG を併用した方が良いと思われる。また卵巢の HCG に対する感受性は、卵胞の発育成熟の程度によつて差があるので、卵胞が成熟近くなると投与量が同じでも刺激過度となり、卵胞の早期黄体化をおこす可能性がある。そこで投与法は HCG 500~1,000IU 投与し、卵胞がある程度成熟してきたら 300~500IU に減ずるのが良いであろう。症例 1 では HCG 500IU 投与翌日の LH

値の平均は $25.2 \pm 6.9 \text{ mIU/ml}$ 、1,000IU は $28.9 \pm 9.0 \text{ mIU/ml}$ であった。卵胞成熟の程度や HMG, HCG の投与法 (投与量, 日数) は、CM と血中ホルモンから retrospective に検討し次回治療時の参考にするようにする。

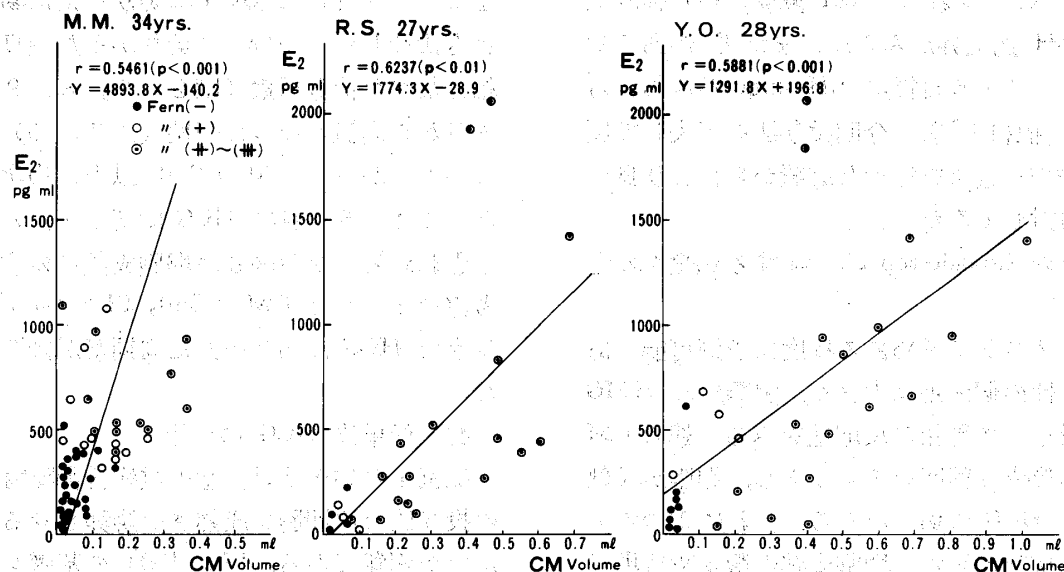
正常周期では図11の如く LH surge の前日に LH 値は $48.4 \pm 20.9 \text{ mIU/ml}$ とすでに高くなっており、HMG-HCG 療法でも HCG に切りかえる前日に低単位 HCG を投与した方が良いと思われる。図5, 図10はその成功例である。

5) clomiphene の併用

clomiphene は中枢作用の他に卵巢に直接作用して Gonadotropin に対する感受性を高めると言われ、小林 (文) ら³⁾ は垂別ラットに clomiphene を前処置して PMS-HCG 投与を行い排卵数の増加を認めている。安田¹⁰⁾ は Goldfarb 方式に準じた clomiphene-HMG-HCG 療法を重症排卵障害例に施行し、排卵率、妊娠率共に上昇をみている。症例 2 及び 3 は clomiphene-HMG の順次投与であり、また症例 1 は大部分同時投与を行つたが、10周期中 9 周期で排卵した。clomiphene は CM の分泌を抑制するので一般には順次投与が良く、卵巢の感受性が低い重症例では clomiphene 投与を HMG と重ねた方が良いと思われる。

6) 卵胞成熟の指標

図12 3症例における血中 E₂ と CM 量との関係



前に述べたように HMG 投与によつて多数の卵胞が発育し, CM 増量, 結晶形成, 血中 E_2 上昇がおこるが, 個々の卵胞が必ずしも成熟しているとは限らず, また逆に多数の卵胞が成熟しているかもしれない. この時点で HCG に切りかえると, 真の排卵がおこらず luteinized unruptured follicle となるか, 多発排卵に至るかいずれかの可能性があるであろう. そこで, 卵巣の感受性を把握した上で, 正常ホルモンパターンに類似させて HMG 投与量の漸減, 低単位 HCG の併用, HCG 切り換え時期の決定などを行えば, CM や血中 E_2 によつて卵胞成熟度を推定することができると思われる.

図12は CM 量と血中 E_2 との関係を見たもので, 症例毎に相関性が認められるが, 回帰直線の傾きは異なっている. 即ち頸管腺の E_2 に対する感受性は症例により異なるが, 同一症例ではその感受性がほぼ一定している. このことから治療時の血中 E_2 を測定して CM (量と結晶形成度) との関係を把握しておけば, 次回治療時には CM から卵胞成熟度を推定できるであろう.

以上のような種々の投与法を工夫すれば, 一見排卵誘発が困難と思われる症例でも排卵させうると思われる.

なお本論文の要旨は第22回日本不妊学会及び第79回日本不妊学会関東地方部会において発表した.

文 献

1. 五十嵐正雄: 月経とその異常. 40, 金原出版, 東京, 1976.
2. 飯塚理八, 小林俊文: HMG-HCG による排卵

誘発—とくに卵巣の対応について—. 産と婦, 44: 606, 1977.

3. 小林文彦, 三宅 有: Clomiphene citrate のラット下垂体卵巣系に対する作用. 日内分泌誌, 43: 858, 1967.
4. 小林拓郎, 柳沼 志: 無排卵症の治療—その診断と排卵誘発—. 産婦治療, 30: 482, 1975.
5. 高口二郎, 岩崎寛和, 植村次雄, 鈴木直行, 塩島令儀: 正常月経周期における経日のおよび8時間毎採血による経時的ホルモン動態について. 日産婦誌, 31: 135, 1979.
6. 倉智敬一, 青野敏博: ギナドトロピンによる無排卵の治療. 産婦治療, 20: 538, 1970.
7. 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay, 日内分泌誌, 49: 629, 1973.
8. 仲野良介: 排卵と FSH: LH 比—新しいギナドトロピン療法の試み—. 産と婦, 42: 43, 1975.
9. 植村次雄, 高口二郎, 鈴木直行, 塩島令儀: 正常月経周期婦人及び排卵障害婦人における血中 estradiol 値について. 日産婦誌, 29: 707, 1977.
10. 安田 基, 青野敏博, 正田常雄, 衣笠隆之, 三宅 侃, 倉智敬一: Clomiphene-HMG-HCG 療法による排卵誘発妊娠成績とその作用機序に関する研究. 日産婦誌, 30: 445, 1978.
11. Igarashi, M. and Matsumoto, S.: Induction of human ovulation by individualized gonadotropin therapy in two phases. Am. J. Obstet. Gynecol., 73: 1294, 1957.
12. Jewelewicz, R.: Management of infertility resulting from anovulation. Am. J. Obstet. Gynecol., 122: 909, 1975.
13. Klopfer, A., Aiman, J. and Besser, M.: Ovarian steroidogenesis resulting from treatment with menopausal gonadotropin. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 4/1: 25, 1974.

(No. 4826 昭56・1・16受付)