

HMG-HCG 治療による排卵誘発例の血中

ホルモン動態の特異性に関する研究

京都大学医学部婦人科学産科学教室 (主任: 西村敏雄教授)

松 岡 賢 光

The Change of Plasma Hormonal Patterns Following
Gonadotropin Therapies

Masateru MATSUOKA

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kyoto University, Kyoto**(Director: Prof. Toshio Nishimura)*

概要 HMG-HCG 投与により4つの典型的な臨床経過を示しながら妊娠の成立をみた症例の, HMG 投与中から妊娠初期に至る血中ホルモンの経時的変動パターンの詳細な分析を試みた. 続発性第1度無月経症例に対し HMG 150~225 IU/day, 7~11日間に引き続き HCG 3,000~10,000 IU/day, 2~4日間筋注投与し1~2毎に HCG 投与後3~4週間にわたり採血し, plasma LH, FSH, prolactin (PRL), estrone (E_1), estradiol (E_2), progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17-P), 20 α -dihydroprogesterone (20 α -P), 5 α -dihydroprogesterone (DHP), testosterone (T), androstenedione (A), dehydroepiandrosterone (DHA) の経時変化を各々 radioimmunoassay により検討した.

Plasma FSH, LH はそれぞれ HMG, HCG 投与中以外は低値を, また PRL レベルは卵巣腫大に伴い腹痛を自覚した1周期を除き明らかな変化はみられなかった. 妊娠例では LH(HCG) 及び PRL は HCG 投与開始14日目頃より上昇がみられた. HMG 投与により plasma E_1 , E_2 は上昇し HCG 投与時には各々 430~1,900, 1,000~3,900 pg/ml の高値に達し, その後2~3日間は同一レベルを維持後漸増するパターンを示した. 特に卵巣腫大を伴った2周期では HCG 投与開始日 estrogens が高値であつた. また T, A レベルも同時期に他周期より高値を示した. DHA レベルは HMG 投与中に比して HCG 投与開始後は次第に低下し, 妊娠成立周期の A は HCG 投与後上昇傾向を認めた. DHP は HMG 投与開始1~3日後には投与前の2倍以上に上昇し, HCG 投与時には2.5~3.5 ng/ml のレベルであつた. 他の progestins は HMG 投与中変化はみられず, HCG 投与後に上昇し高値を示した. 中でも双胎例では HCG 投与後 estrogens, androgens, progestins は2峰性の高値を示した. HMG-HCG 投与中より血中ステロイドは順次上昇を開始し, 卵胞成熟から黄体形成への変化を反映し, HCG 投与後 DHA の減少及び A の増加, さらに内因性 HCG 分泌開始時期に androgens, progestins 産生の賦活化がみられ卵巣でのステロイド産生の質的量的変化が強く示唆された.

Synopsis Plasma hormonal changes were analysed in the patients who conceived single or multiple pregnancy following the HMG-HCG therapy, with or without hyperstimulation syndrome. Serial plasma samples were collected from the cases who were administered HMG (150~225 IU/day, for 7~11 days) and HCG (3,000~10,000 IU/day, for 2~4 days) consecutively.

Plasma levels of FSH, LH, prolactin (PRL), estrone (E_1), estradiol (E_2), progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17-P), 20 α -dihydroprogesterone (20 α -P), 5 α -dihydroprogesterone (DHP), testosterone (T), androstenedione (A), dehydroepiandrosterone (DHA) were determined simultaneously using specific radioimmunoassays. Quantitative and qualitative changes in plasma hormonal patterns which were characteristic of the single and twin pregnancies as well as that of hyperstimulation syndrome were elucidated. The case of pregnancy with hyperstimulation showed higher estrogen (especially E_2) than that without hyperstimulation at initial HCG injection. In case of twin pregnancies the high levels of E_2 , progestins and A were stimulated and augmented in accordance with the increase of endogenous HCG secreted from the trophoblast. All the cases showed the decrease of DHA and the increase of A after ovulation, because of the suppression of Δ^5 and stimulation of Δ^4 pathway.

These results indicate that in HMG-HCG therapy the major hormonal production shifts from the ovarian follicles to the atretic follicle and corpus luteum on quantitative or qualitative changes.

Key words: HMG-HCG therapy • Ovulation induction • PRL • Gonadotropins • Plasma steroids

緒 言

Human menopausal gonadotropin (HMG) 及び Human chorionic gonadotropin (HCG) を組み合わせた療法が臨床に応用されて以来、難治性無排卵症においても高い排卵誘発率が得られるようになった。しかし副作用として卵巢過剰刺激および多胎妊娠があり、臨床内分泌学的に解明されるべき多くの問題点が残されているといえよう。

本研究は HMG-HCG 療法により排卵、妊娠に至った症例のうちで

① 卵巢過剰刺激症候を伴わなかった症例（非妊娠周期及び単胎妊娠周期）

② 単胎、卵巢過剰刺激症候を伴った症例

③ 双胎、卵巢過剰刺激症候を伴った症例を対象とし HMG-HCG 投与中から妊娠の成立に至る血中ホルモンの経時的变化を総合的に分析し、HMG-HCG 治療の卵巢機能におよぼす影響について検討を行った。

研究対象および方法

1. 研究対象：患者は29～30歳で、第1度無月経、数周期の Clomid 150～200mg/day、5日間投与に無反応であり、HMG-HCG 療法によつて異なつた経過をとり妊娠に至つた3症例4治療周期について検討を行った。

2. HMG-HCG の投与方法：各症例とも Gestagen 剤による消退性出血4日目より HMG (Humegon：オルガノン社) の投与を開始しその総投与量は1,050～2,100IU であつた。卵胞成熟度の指標として頸管粘液検査を行い粘液量0.3ml以上、結晶性(++)、牽引性10cm以上の3条件が満された時点で HCG (投与量6,000～25,000IU) の投与を行った。各症例は HMG 投与開始より毎日観察を行い同時に肘静脈より採血後、直ちに遠心分離し測定日まで-20℃にて凍結保存した。

3. 血中ホルモンの測定：前述の如く各症例から得られた検体について血中 FSH, LH, prolactin (PRL), progesterone (P), 5 α -dihydropro-

gesterone (DHP), 17-hydroxyprogesterone (17-P), 20 α -dihydroprogesterone (20 α -P), testosterone (T), androstenedione (A), dehydroepiandrosterone (DHA), estrone (E₁), estradiol (E₂) を測定した。

1) 測定用試薬

有機溶媒は全て和光純薬社製特級試薬を使用した。

非標識ステロイドは Sigma 社 (U.S.A.) より購入し、再結晶法による精製を2回繰返した後、ethanol 溶液として保存したものを、また標識ステロイドは New England Nuclear 社から購入した。

Phosphate buffer system (PBS) は phosphate buffer (pH 7.0, 0.1M), sodium chloride (0.9% w/v), gelatin (0.1% w/v), sodium azide (0.1% w/v) を含有している。

Celite analytical filter aid は Johns-Manville 社 (U.S.A.) より入手し、500℃で overnight 活性化したものを使用した。

Charcol (Norit A：和光純薬社) は精製水で十分に洗浄し、微粒子を除去後150℃で overnight 活性化後1% PBS 溶液 (w/v) に調整し使用した。

Scintillator は toluene 1l に PPO 4.0g, POPOP 0.1g 溶解したものを用いた。

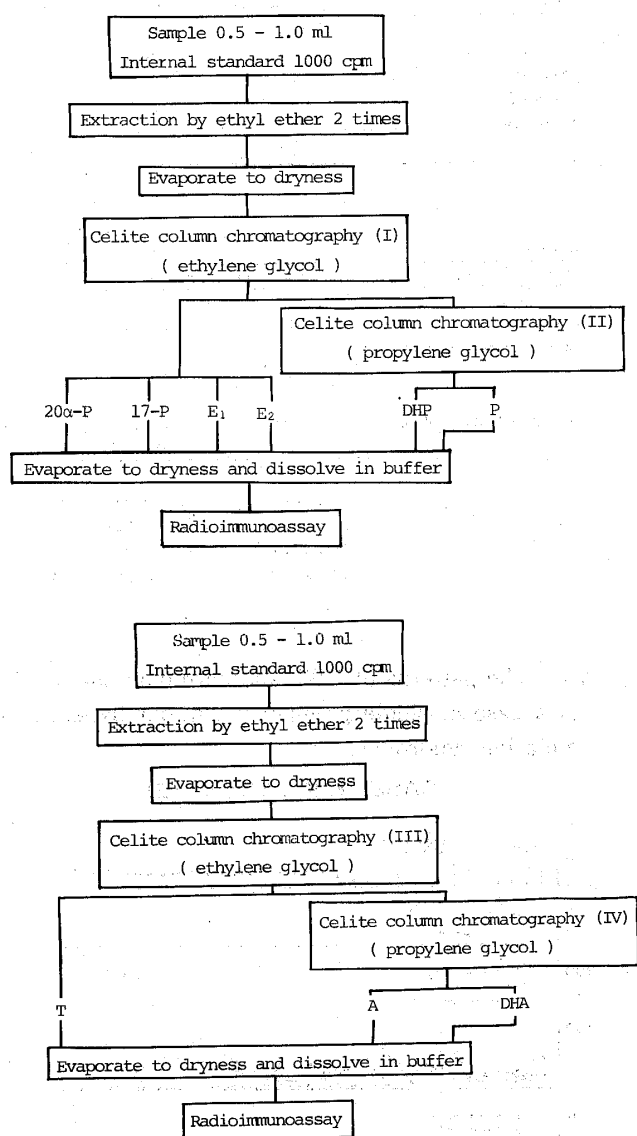
2) Plasma steroid hormone の radioimmunoassay (RIA) (図1)

ステロイドの抽出：Sample plasma 0.5～1.0 ml に回収率補正用に PBS 25 μ l の溶解した上記9種類の³H 標識ステロイド1,000cpm を加え、sample plasma の10倍量の ethyl ether にて抽出し、気流下でこれを乾固した。

分離精製：抽出されたステロイドを Brenner et al.¹²⁾, Purvis et al.¹⁸⁾, Aedo et al.⁸⁾ の開発した celite column chromatography を組み合わせ図2に示した溶媒系を用いて各々分離した。

Radioimmunoassay (RIA)：Celite column

図1 The outline of procedure of simultaneous RIA for plasma 20α -P, 17-P, E_1 , E_2 , DHP, P, T, A and DHA.



chromatography により得た各 steroid fraction の RIA に関しては Brenner et al.¹²⁾ (E_1 , E_2 , T, P, DHA), Purvis et al.¹⁸⁾ (A), Aedo et al.⁸⁾ (17-P, 20α -P), 松岡ら³⁾ (DHP) の報告に準拠した。Plasma FSH, LH, PRL は第一ラジオアイソトープ研究所製の各 RIA kit を使用して測定した。

成 績

1) 各症例の治療経過と血中ホルモン動態：
症例 K.K. に対し HMG-HCG 治療を 2 周期行つたが妊娠成立をみなかつた周期のホルモン動態は図 3 の如くで、観察中に卵巣腫大などの副作用は認められなかつた。

HMG 総投与量 1,125 IU にて卵胞成熟が十分であると判定し HCG 1,000~5,000IU を 4 日にわたり計 25,000 IU 投与すると、投与開始 2 日目より基礎体温は高温相に移行した。

この周期のホルモン動態をみると、 E_2 は治療前 60pg/ml から HMG 投与中より次第に上昇し、HCG 投与開始時に 1,200pg/ml の peak に達し、一旦下降しその後 8~10 日目に 562~711pg/ml まです再度上昇する 2 相性のパターンを示した。

E_1 は HCG 投与 2 日目に E_2 の約 1/2 に相当する頂値に達しその後も E_2 とほぼ同様の pattern を示した。A は治療前 2 ng/ml であつたが HMG 投与開始 5 日目より増加して、HCG 開始時 3.4ng/ml に達しその後漸減傾向を示した。HMG 投与中 600~700pg/ml を推移していた T レベルは、HCG 投与後に漸増し 6 日目には 2.7ng/ml に達しその後 HMG 投与中のレベルに復した。

HMG 投与中の P, 17-P, 20α -P には明らかな変動はなく、HCG 投与後 7 日目には P, 20α -P, DHP, 17-P は 41.7, 10.8, 8.5, 7.1ng/ml の順で高値を示し、月経発来前より全ての progestins は下降した。

図 4 は症例 K.K. の妊娠成立周期におけるホルモン動態を示している。HMG 投与総量 1,050 IU の時点で HCG (18,000 IU) 投与を開始したが 3 日目より基礎体温は高温相へ移行した。臨床経過観察中に副作用などみられず、妊娠 40 週にて単胎分娩であつた。

HMG 投与前 E_1 , E_2 は各々 60, 50pg/ml より漸増し、HCG 投与開始日 423, 935pg/ml に達しその後 9 日目には 402pg/ml, 4.2ng/ml を示した。A は HMG 投与中は 2~2.5ng/ml で、HCG 投与開始日 3.6ng/ml と上昇後下降し、HMG 投与期レベルを維持、14 日目頃より上昇がみられた。HMG 投与前 17-P は 400pg/ml であつたが 5 日目には 800pg/ml と上昇、一方 P, 20α -P は HCG 投与まで変化はみられず、HCG 投与 7 日目 DHP, 17-P, 20α -P, P は各々 6, 7.6, 7.8, 26ng/ml のレベルに達したが、これらの中 17-P は 23 日目 9.3ng/ml より 2ng/ml に下降した。

症例 T.Y. のホルモン動態を図 5 に示した。本

図2 Elution pattern of nine steroids from celite column chromatography system.

System I		
Solvent	Volume (ml)	Eluate
Isooctane	10	Discarded
Sample	1	Discarded
Isooctane	2	Dry for DHP, P
Isooctane:toluene 90:10	0.5	Discarded
	3	20 α -P
Isooctane:toluene 80:20	0.5	Discarded
	3	17-P
Isooctane:ethyl acetate 85:15	0.5	Discarded
	2	E ₁
Isooctane:ethyl acetate 75:25	1	Discarded
	2.5	E ₂

System II		
Solvent	Volume (ml)	Eluate
Isooctane	10	Discarded
Sample	1	Discarded
Isooctane:toluene 95: 5	1	Discarded
	3	DHP
Isooctane:toluene 70:30	1	Discarded
	3	P

Systeme III		
Solvent	Volume (ml)	Eluate
Isooctane	10	Discarded
Isooctane:toluene 90:10	1	Discarded
Isooctane	3.5	Dry for A, DHA
Cyclohexane:benzene 97:3	0.5	Discarded
	3.5	T

Systeme IV		
Solvent	Volume (ml)	Eluate
Isooctane	10	Discarded
Isooctane:toluene 90:10	1	Discarded
	3.5	Discarded
	3.5	A
Isooctane:toluene 60:40	0.5	Discarded
	3.5	DHA

System I : Celite / Ethylene glycol 2 / 1
 II : Celite / Propylene glycol 1 / 1.2
 III: Celite / Ethylene glycol 2 / 1
 IV : Celite / Propylene glycol 1 / 1

図3 The patterns of BBT and hormonal changes in a case of non-pregnant without hyperstimulation syndrome.

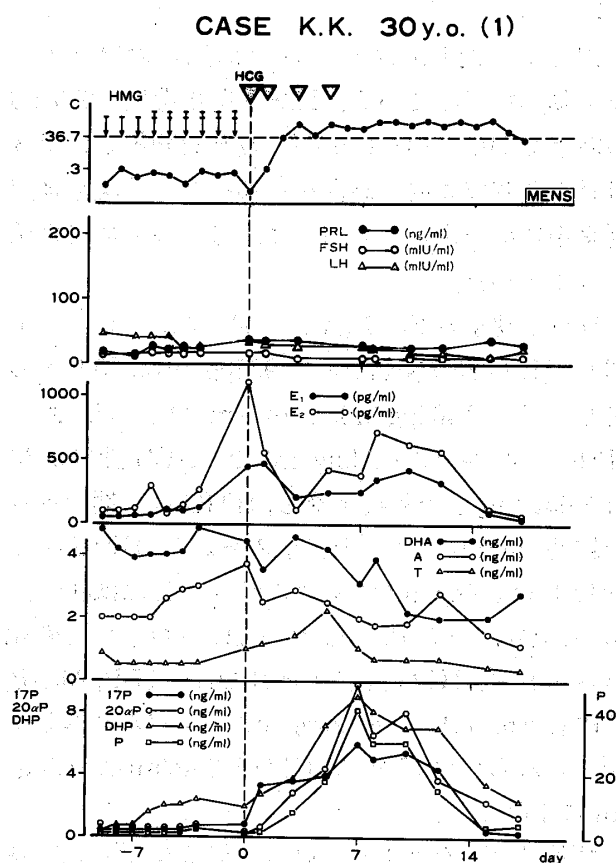
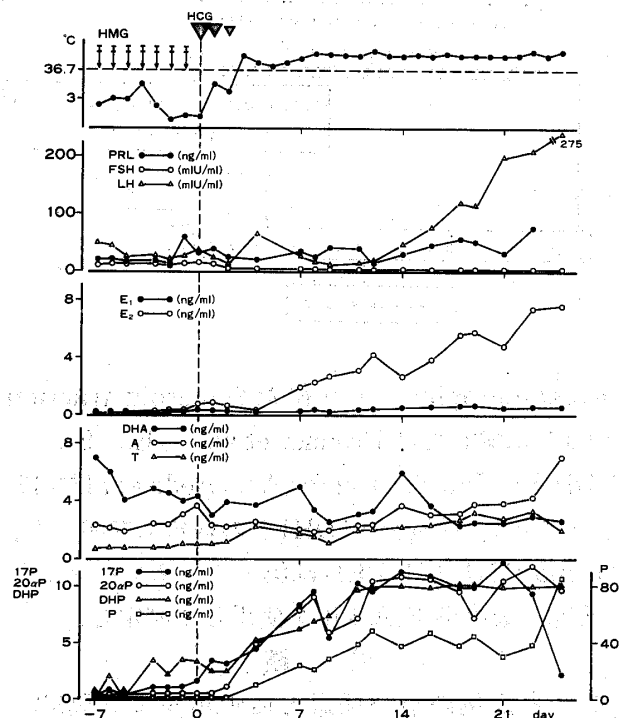


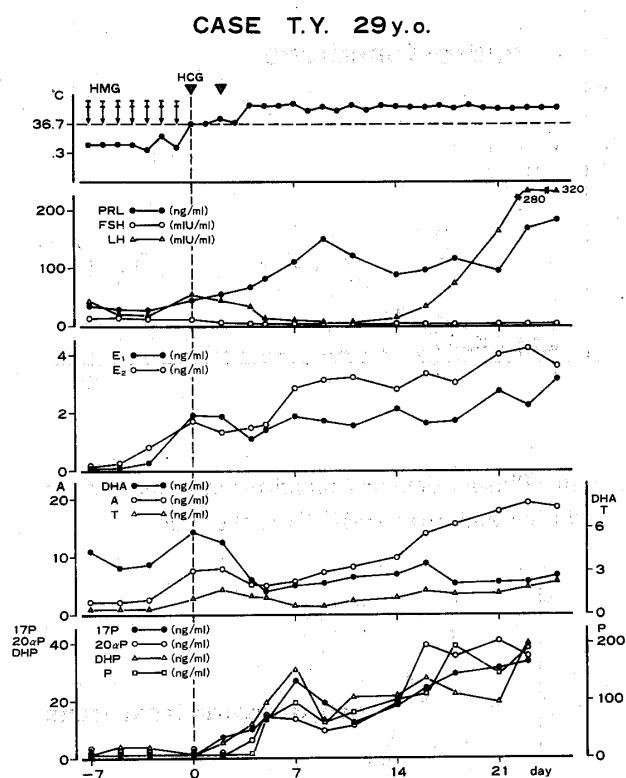
図4 The patterns of BBT and hormonal changes in a case of single pregnancy without hyperstimulation syndrome.

CASE K.K. 30 y.o. (2)



症例は HCG 投与開始 6 日目に左卵巢が手拳大に触知, 12 日目には新生児頭大となり, 同時に自覚症状として軽度の腹痛を訴えた。以後しだいに縮

図5 The patterns of BBT and hormonal changes in a case of single pregnancy with hyperstimulation syndrome.

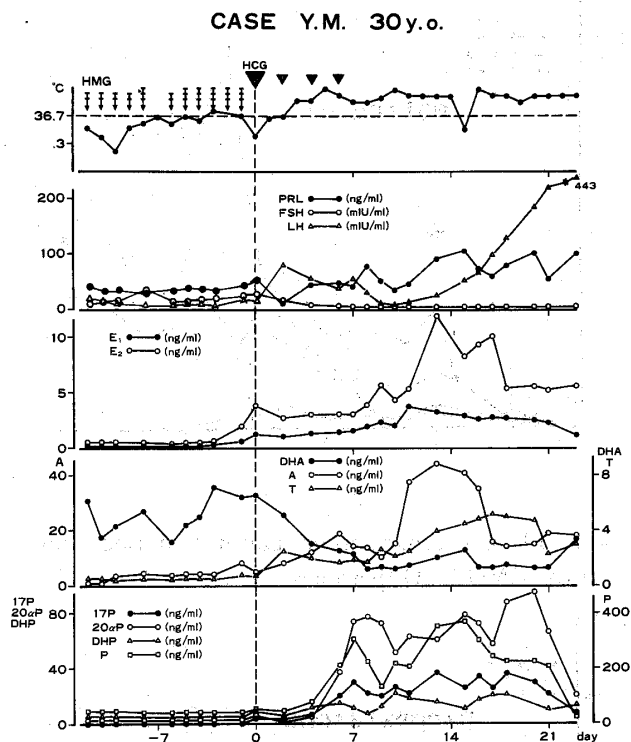


少し22日目には鶏卵大となり27日目以後、触知できなくなった。基礎体温はHMG総投与量1,050 IUに続きHCG(6,000 IU)投与開始日より高温相に移行した。

この周期におけるPRLはHMG投与中20~30 ng/mlであつたが、卵巢腫大時期と一致して上昇し114~151ng/mlの高値を示した後、卵巢腫大縮小に伴い一旦下降をみた。E₁, E₂はHMG投与前48, 53pg/mlであつたがHMG投与により上昇がみられ、HCG投与第1日に各々1,928, 1,775pg/mlに達し、卵巢腫大触知の1日前より更に漸増、他方androgensはHCG投与日にDHA, A, Tは5.8, 7.6, 1.2ng/mlとなりその4~5日後に一時下降、卵巢腫大の触知した頃に各々上昇した。

DHPを除くprogestinsはHMG投与中、著しい変化はなくHCG投与開始により増加し卵巢腫大2日目にP, DHP, 17-P, 20α-Pは各々57, 32, 27, 14ng/mlとなり、卵巢が新生児頭大になつた時点でさらに上昇するパターンがみられた。本症

図6 The patterns of BBT and hormonal changes in a case of twin pregnancies with hyperstimulation syndrome.



例は妊娠40週に単胎分娩した。

症例Y.M.(図6)はHMG-HCG投与後卵巢腫大を来し妊娠21週目にて流産し双胎であつた。本症例はHMG 2,100 IUに続きHCG 19,000 IU投与後9日目に左卵巢は鶏卵大に触れ、15日目には新生児頭大となつたが、以後縮小消失しこの間に自覚症状はみられなかつた。

HMG投与前E₁, E₂は各々42, 46pg/mlであつたが、HCG投与日には1.3, 3.9ng/mlに達し、E₂は卵巢が新生児頭大に触れたHCG投与後14日目前後に8~12ng/mlの著しい高値を示した。この時期と一致してAも35~44ng/mlとなり、卵巢腫大触知2日前(HCG投与後7日)のP, 20α-P, 17-P, DHPは各々295, 72, 31, 10ng/ml, 14日目前後にはさらに各々400, 76, 27, 10ng/mlとなり、21日目以後下降傾向がみられ、23日目には40, 20, 8.5, 12ng/mlまで低下した。

2) 各症例におけるホルモン動態の比較：先ずゴナドトロピン動態の比較でFSHは全症例においてHMG投与中(15~30mIU/ml)はHCGへの

図7 Plasma estradiol patterns during and after HMG-HCG therapies.

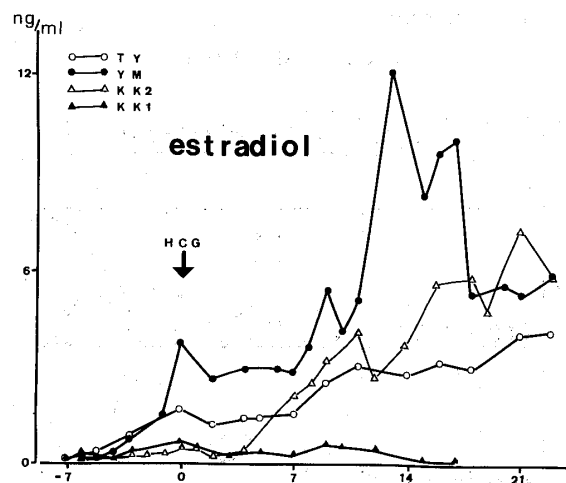
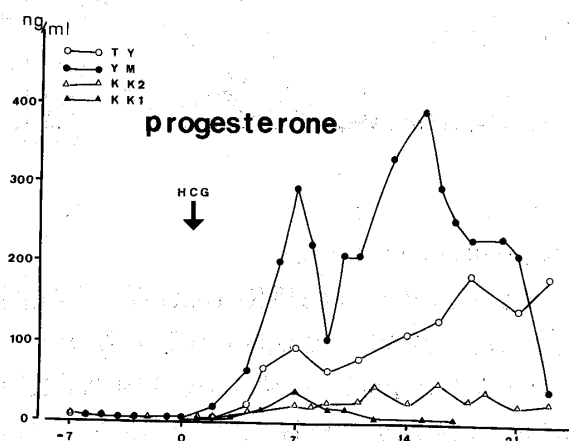


図8 Plasma progesterone patterns during and after HMG-HCG therapies.



切換え後より3～4倍の値で、特に双胎例(Y.M.)ではHMG投与中20～30mIU/mlであった。

HCG投与量はK.K.(1)25,000 IU, Y.M. 19,000 IU, K.K.(2) 18,000 IU, T.Y. 6,000 IUであったが、投与後LH peak値はY.M. 82mIU/ml, K.K.(2) 67mIU/ml, T.Y. 49mIU/ml, K.K.(1) 31mIU/mlの順で高値を3～8日間持続した。

各症例の E_2 動態の比較を行つたのが図7で卵巣腫大例(T.Y., Y.M.)はHCG投与開始日には既に1.8, 3.9ng/mlと他に比べて高値を呈し、その後T.Y. 1.5～2ng/ml, Y.M. 3ng/mlレベル後、HCG投与後7日目より更に上昇傾向をみとめた。双胎例(Y.M.)ではHCG投与開始14～17日に9.5～12.2ng/mlを示した後減少した。

図9 Plasma androstenedione patterns during and after HMG-HCG therapies.

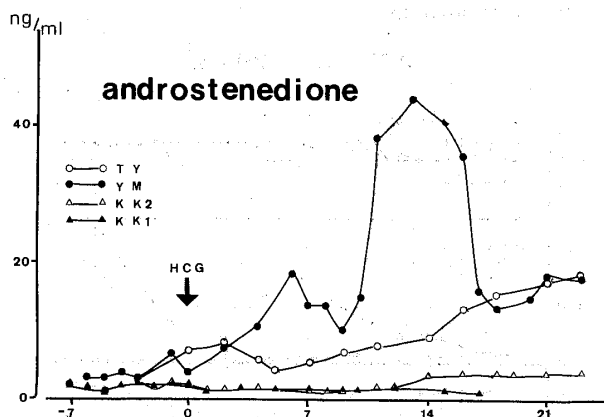
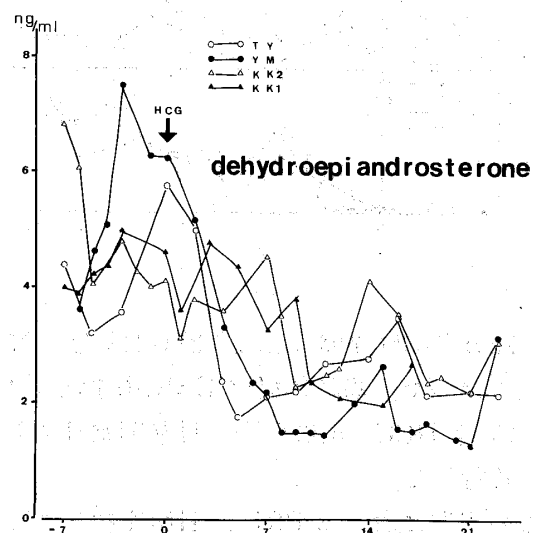


図10 Plasma dehydroepiandrosterone patterns during and after HMG-HCG therapies.

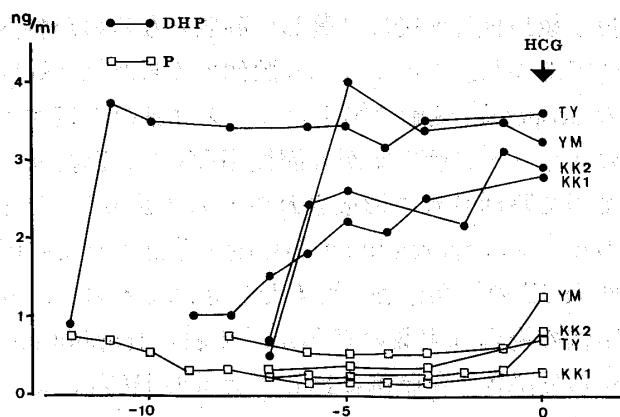


次に血中P動態の比較を図8に示した。投与中各症例間に差はみられず、HCG投与7日目にはY.M. 297ng/ml, T.Y. 97ng/ml, K.K.(1) 42ng/ml, K.K.(2) 28ng/mlを示した。特に卵巣腫大例(T.Y., Y.M.)は著しい高値で、双胎例(Y.M.)は23日目には40ng/mlまで下降がみられた。

図9は各症例中のA動態を表わしている。卵巣腫大例(T.Y., Y.M.)はHCG投与前後で既に他症例に比較し高値で、中でも双胎例(Y.M.)にはHCG投与後に2つのpeakを認め、卵巣が最大に腫大した14日頃に35～44ng/mlの値を呈した。

各症例のDHA動態(図10)を比較すると、HMG投与中は一定の変化はみられなかったが、

図11 Plasma progesterone and dihydroprogesterone patterns during follicular phase.



HCG 投与後はいずれの症例も減少し、双胎例(Y.M.)でこの傾向が著明で HCG 投与7日以後のレベルは投与前の約1/3に低下している。

HCG 投与時を0としそれまでの HMG 投与中の P と DHP の動態をまとめると(図11), P はいずれの症例も HMG 投与中は変動を示さず, 300~800pg/ml のレベルを維持したが, DHP は HMG 投与前の500~1,000pg/ml のレベルから HMG 投与開始1~3日間に2倍以上に上昇して HCG 投与時には2.5~3.5ng/ml に達していた。

考 案

使用した HMG 製剤中(Humegon)には FSH 75IU/ampoule, LH 12~50IU/ampoule を含有しているが, 血中 FSH レベルは投与された HMG 製剤の影響で HMG 投与中は HCG 投与後より3~4倍の値にあつたがこの間の LH レベルに著しい変化はみられなかつた。次に HMG 投与に続く数回の HCG 投与により LH 高値が数日間持続し全例に排卵を認めた。このような長時間持続する高 LH 状態は正常排卵周期の mid cycle にはみられない非生理的なものである。特に双胎例(Y.M.)では HMG 投与により FSH, HCG 投与により LH レベルは他症例より高値を呈し, かつその持続日数も8日間と長かつたことが多排卵, 多胎妊娠の一因となつていと考えられる。

卵胞成熟に伴って最も著明に変動する血中ホルモンは E_2 であり, HMG-HCG 治療中の卵胞成熟の指標として用いられている。Schenker et al.²⁰⁾

は HMG-HCG 療法を行う場合血中 E_2 レベルが 800pg/ml に達した時点で HMG から HCG に切り替えることにより hyperstimulation syndrome の発症を防ぐことが可能であるが多胎妊娠の予防はできないと報告している。今回検討した症例はいずれも E_2 値が 800pg/ml 以上となつてから HCG 投与を開始し, 卵巣腫大例(T.Y., Y.M.)の HCG 投与日における E_2 は卵巣腫大を伴わなかつた例(K.K. (1), (2))より高値を示した。HMG 刺激を受けた卵巣では形態とホルモン産生能との間に, 正常排卵周期にみられる balance が欠如しており種々の発育段階にある多数の活動性未熟卵胞が存在しているので(Klopper et al.¹⁶⁾), HMG 投与中の血中 E_2 の変化は成熟の過程を進行している複数の卵胞での estrogen 産生分泌の総和を示すこととなり, 必ずしも多発排卵を予知する指標とはなりえないが, 卵巣腫大発生との間には関連があるといえよう。

卵巣腫大例の E_1 , A も E_2 と同様に他に比して HCG 投与後明らかな高値となつた。LH が卵巣の androgen 合成を高め, FSH は androgen の estrogen への転換を促進することがラットにおいて認められ(Armstrong et al.¹⁰⁾), また in vitro で LH は莖膜細胞の androgen 合成を, FSH は顆粒膜細胞の aromatization を促進すると報告されている(Channing¹³⁾, Ryan et al.¹⁹⁾) ので HMG はその強力な LH, FSH 作用で卵胞を多発させてホルモン産生の量的な変化をもたらすと同時に, 卵巣でのステロイド産生パターンに質的な影響をも与えていると推察される。

血中 DHP レベルにも HMG 投与により有意の上昇がみられた。このステロイドは 5α -reductase の作用により P から転換されることが証明されているが, Milewich et al.¹⁷⁾, 松岡ら³⁾は正常排卵周期の卵胞期の DHP レベルは 250~1,000pg/ml と P の 100~400pg/ml よりも高値であることを明らかにした。今回の成績で卵胞発育を促進する HMG 投与中に P レベルには明らかな変化がみられないのに, DHP レベルは HMG 投与1~3日間に2.5~3.5ng/ml のレベルまで上昇したことは, DHP がヒト卵胞において P から代謝

転換されるのではなく産生分泌されていると考えられ、その卵巢のステロイド産生代謝での意義についてはさらに検討すべきであろう。

以上の HMG 投与によつて臨床的には頸管粘液所見から、また retrospective には血中ホルモンレベルの基準から対象とした4例は十分な卵胞成熟段階に到達していたと考えられ、HCG が2～4回にわたつて投与された。成熟した卵胞を排卵に導くために LH surge が重要な引き金である事は定説となつており自然排卵周期では下垂体からの LH 放出タイミング、放出される LH の量とその持続時間などは視床下部下垂体卵巢系で形成される positive feedback 機構によつて巧妙に制御されている。一方外因性ゴナドトロピンによつて排卵を強制する場合には HMG に続き一般的に強力な LH 活性をもつ HCG が用いられている。しかし元来胎盤において産生される HCG とヒト下垂体 LH (hLH) には、生化学的、生物学的な特異性の点で大きな相違が存在する。Albert⁹⁾ は HCG 中に LH 作用の他に biological な作用をも認めており、hLH の筋注後の半減期が3.3時間(仲野⁵⁾)であるのに対して HCG 5,000 IU を4日間連続投与するとその血中レベルは段階的に上昇する成績が報告されている(青野¹¹⁾)。従つてこの HCG 刺激を HMG によつて成熟段階に達した多数の卵胞に加えることによつてもたらされる変化は、排卵へと進む卵胞と同時に閉鎖卵胞に陥るものを生じ、さらに HCG 投与を反復するとこれらの変化も繰返して現われることになる。この結果自然排卵周期の排卵過程にみられるような血中 E_2 レベルの排卵 (LH surge) 後の下降はなく、その後著しい高値をきたし、かつ多数の黄体と閉鎖卵胞が形成される事などにより卵巢腫大がもたらされるといえる。

次に HCG 投与後に単胎妊娠 (T.Y., K.K. (2)) と双胎妊娠 (Y.M.) の成立をみた周期の黄体期から妊娠初期にかけての血中ステロイドホルモン動態を比較すると、先ず双胎例での E_2 , A, P, 20α -P レベルは HCG 投与7日目ですでに単胎例より高くなり、またこれらステロイドの変動パターンをみると HCG 投与後7日及び14日頃に2峰性の

上昇がみられた。双胎例の17-P, T は HMG-HCG 投与中は単胎例とほぼ同レベルであつたが、HCG 投与後14日目前後には著しい高値となるのが特徴的であつた。このように双胎例でみられた2峰性の progestin 変動の第1のピークは複数の黄体でのステロイド産生能が外因性 HCG の分割投与によつて賦活されて形成されたものであり²⁾、第2のピークは trophoblast から産生分泌された内因性 HCG の刺激によつてもたらされたもので、双胎例の場合は複数の黄体が、2個の trophoblast から分泌され単胎例に比して大量の HCG によつて賦活されたため¹⁴⁾この変動が増強し顕著な2峰性のパターンを形成したと考えられる。

次に A, T, DHA レベルの変動について考案すると、androgen の主要産生部位である副腎を摘除して副腎由来の androgen を除外した両側副腎摘除患者の月経周期において、排卵期に A と T レベルの有意の上昇が認められている (Abraham et al.⁷⁾) ので自然排卵周期の成熟卵胞での A, T 産生は明らかである。本研究での卵巢腫大例では HMG 投与終了時に A, T の上昇がみられたが、これは多数の成熟卵胞からの産生分泌の総和のためと推測される。続いての HCG 投与後、A と E_2 は同様のパターンを示し上昇したが、ゴナドトロピンによる排卵誘発例で黄体期の E_2 , A レベルが末梢血、卵巢静脈血中で互いに正の相関をとりながら高値を示すとの報告 (Baird¹¹⁾) があり、この両ステロイドの同じ source からの産生分泌が考えられる。つまり HMG に続く HCG 投与時には、前述の如く HCG に含まれる LH 及び FSH 作用によつて排卵と同時に閉鎖過程をとる卵胞も多く、これらの閉鎖卵胞でのステロイド生合成は、A が主要産生ステロイドとなるパターンが明らかにされている (森⁴⁾)。従つて HMG 投与中の A レベルの上昇に引き続いて HCG 投与後にさらに上昇を呈する A のパターンは成熟卵胞に加えて閉鎖卵胞からの産生分泌が外因性 HCG によつて亢進したと解され、これらの卵胞の数が多く卵巢腫大例で著しい高値がみられたと思われる。さらに双胎例で HCG 投与後14日前後の A のピークに関しては、単胎に比して数倍の trophoblast からの

HCG によつて閉鎖卵胞等が刺激されたためこの変動が高められたと理解される。

DHA の殆んどが副腎性であるため正常排卵性周期では周期的な変動パターンはみられない (Gurrero et al.¹⁵⁾). これに対し本研究で検討した HMG-HCG による強制排卵周期では HCG 投与後に, DHA レベルの明らかな下降がみられ, これは A レベルの上昇とは対称的な変動といえよう. ヒト卵巣の *in vitro* incubation 実験で, 卵巣ステロイド生合成が莢膜細胞では Δ^5 -pathway, 黄体顆粒膜細胞では Δ^4 -pathway によつて行われていることが知られている (Ryan et al.¹⁹, Aakvaag⁶). HMG-HCG 治療に伴う A, DHA の変動を同時に求めた今回の成績から HCG 投与後は androgen 生合成に関して Δ^5 -pathway に比して Δ^4 -pathway が優位に作動していることが示されたことは, HMG-HCG 投与によつて卵巣ステロイド生合成能にもたらされる特異的な変化の 1 つであろう。

最後に HMG-HCG 治療で問題になる卵巣過剰刺激症候群, 流産に関連した変化と考えられる 2 例の成績を解析してみよう. 卵巣腫大に自覚症状を伴った例 (T.Y.) で血中 PRL の変化が一致して増減している. この原因は不明だが, 卵巣腫大例では E_2 , A, P 等が HCG 投与日以後高値を認めているが, 中でも E_2 値の上昇及び種々の身体的ストレスなどの下垂体 PRL 分泌促進との関連が示唆される²²⁾.

これまで妊娠初期のステロイド生合成能が妊娠黄体から胎盤へと産生部位が移行する時期に一過性の低下をみることは報告されている (Yoshimi et al.²¹⁾) が, 妊娠黄体機能の追求に有用な指標と考えられている 17-P を含めた progestin が双胎例で HCG 投与後 23 日目にみられた. これは HMG-HCG 療法による妊娠例の流産率が高いことに関連する所見とも考えられる。

稿を終るにのぞみ, 御指導, 御校閲を賜わつた恩師西村敏雄教授に深く感謝の意を捧げます. また直接御指導いただきました麻生武志博士, 本橋亨博士及び教室の諸先生方に感謝いたします。

本論文の要旨は第 52 回日本内分泌学会総会, 第 10 回国際

不妊学会 (於マドリッド) にて発表した。

文 献

1. 青野敏博, 宮崎正敏, 南川淳之祐, 三宅 侃, 衣笠隆之, 倉智敬一, 松正正史: HMG-HCG 療法による排卵誘発時の血中ホルモン動態. 日内分泌誌, 50: 1265, 1969.
2. 熊坂高弘, 矢追良正, 大蔵健義, 西 望, 小山嵩夫, 木戸 豊, 下地祥豊, 斎藤 幹: HCG 投与後の血中および尿中ホルモン動態について一非妊娠時および妊娠時の比較. 日産婦誌, 27: 447, 1975.
3. 松岡賢光, 麻生武志, 蘇 鈞煌, 西村敏雄: 5α -pregnane, 3-20-dione (DHP) の radioimmunoassay (RIA) に関する研究. ホと臨床, 28: 547, 1980.
4. 森 崇英: 排卵調節における性ステロイドの局所的意義. 日産婦誌, 31: 985, 1979.
5. 仲野良介: ヒト下垂体性黄体化ホルモンの生理的半減期. 日産婦誌, 24: 339, 1972.
6. Aakvaag, A: Pathways in the biosynthesis of androstenedione in the human ovary *in vitro*. Acta Endocrinol., 60: 517, 1969.
7. Abraham, G.E. and Chakmejian, Z.H.: Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman. J.Clin. Endocrinol. Metab., 37: 581, 1973.
8. Aedo, A-R., Landgren, B.-M., Cekan, Z. and Diczfalusy, E.: Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. Acta Endocrinol., 82: 600, 1976.
9. Albert, A: Follicle-stimulating activity of human chorionic gonadotropin. J. Clin. Endocr., 29: 1504, 1969.
10. Armstrong, D.T. and Papkkof, H.: Stimulation of aromatization of exogenous and endogenous androgens in ovaries of hypophysectomized rats *in vivo* by follicle-stimulating hormone. Endocrinology, 99: 1144, 1976.
11. Baird, D.T.: The endocrinology of ovarian steroid secretion. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 41: 31, 1974.
12. Brenner, P.E., Guerrero, R., Cekan, Z. and Diczfalusy, E.: Radioimmunoassay method for six steroids in human plasma. Steroids, 22: 775, 1973.
13. Channing, C.P.: Steroidogenesis and morphology of human ovarian cell types in tissue culture. J. Endocr., 45: 297, 1969.
14. Ferin, J., Thomas, K. and De Hertogh, R.:

- Pre-ovulatory plasma levels of 17β -oestradiol (E_2) and conception in patients treated with gonadotrophins. *Acta Endocrinol.*, 85: 33, 1977.
15. *Gurrero, R., Aso, T., Brenner, P.F., Cekan, Z., Landgren, B.-M., Hagenfeldt, K., Diczfalusy, E.*: Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. *Acta Endocrinol.*, 81: 133, 1976.
 16. *Klopper, A., Aiman, J. and Besser, M.*: Ovarian steroidogenesis resulting from treatment with menopausal gonadotropin. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 4/1: 25, 1974.
 17. *Milewich, L.C., Coomez-Sauche, C., Crowley, G., Porter, J.C., Madden, J.P. and McDonald, P.C.*: Progesterone and 5α -pregnane-3, 20-dione in peripheral blood of normal young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 617, 1977.
 18. *Purvis, K., Brenner, P.F., Landgrene, B.-M., Cekan, Z. and Diczfalusy, E.*: Indices of gonadal function in the human male. *Clinical Endocrinol.*, 4: 237, 1975.
 19. *Ryan, K.J. and Petro, Z.*: Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. *J. Clin. Endocr.*, 26: 46, 1966.
 20. *Schenker, J.G. and Polishuk, W.Z.*: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 46: 23, 1975.
 21. *Yoshimi, J., Strott, C.A., Marshall, J.R. and Lipsett, M.B.*: Corpus luteum function in early pregnancy. *J. Clin. Endocr.*, 29: 225, 1969.
 22. *Yuen, B.H., Mc Comb, P., Sy, L., Lewis, J. and Cannon, W.*: Plasma prolactin, human chorionic gonadotropin, estradiol, testosterone, and progesterone in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 133: 316, 1979.

(No. 4946 昭56・8・7 受付)