

## 診療 (依頼稿)

## 黄体機能不全に対する抗エストロゲン (クロミッドおよびタモキシフェン) の応用

熊本大学医学部産婦人科学教室  
教授 前山 昌男

**Key words:** Corpus luteum deficiency • Clomid • Tamoxifen • Glycogen • Sterility

## はじめに

黄体機能不全 (corpus luteum deficiency あるいは luteal phase deficiency 「LPD」) は、不妊の 3.7-10.7% に認められている。この LPD は、Jones により黄体のプロゲステロン生合成が不十分 (分泌量あるいは分泌期間) なものとして定義されている。しかし、LPD の概念は臨床的に必ずしも容易に把握し得ないものがある。

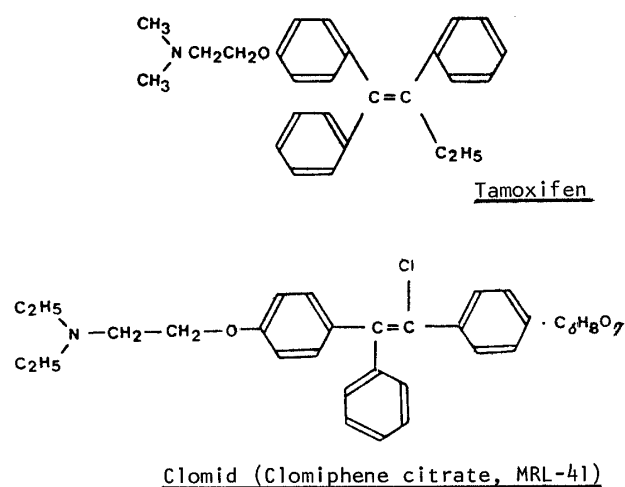
一方、ヒト子宮内膜が幼若受精卵の着床並びに栄養に重要な役割を演ずることは、周知の通りである。この子宮内膜の機能は卵巣ステロイドホルモン (エストロゲンおよびプロゲステロン) により調節されている。例えば、機能性不妊婦人 (月経周期の不整、子宮の発育異常、卵管の通過性障害あるいは男性不妊因子などいずれも認められない) の子宮内膜グリコゲン含量は、正常婦人に比べて低いことが認められている。したがって、LPD 不妊婦人では子宮内膜の機能不全を伴っているものと考えられる。

無排卵症に対する非ステロイド性抗エストロゲン剤であるクロミッドおよびタモキシフェンの秀れた治療効果は既によく知られているが、最近 LPD 不妊婦人にもこれらの抗エストロゲン剤の応用が試みられつつある。本論文では、LPD に対するクロミッドおよびタモキシフェンの療法の基礎と臨床について述べる (図 1)。

### 1. 正常月経周期婦人の子宮内膜に対するプロゲステロゲンの影響

卵巣ステロイドホルモンと子宮内膜の関係を理解し易くするために、合成黄体ホルモン、リンデオール (リネステレノール 5 mg + メストラノー

図 1 クロミッドおよびタモキシフェンの構造式



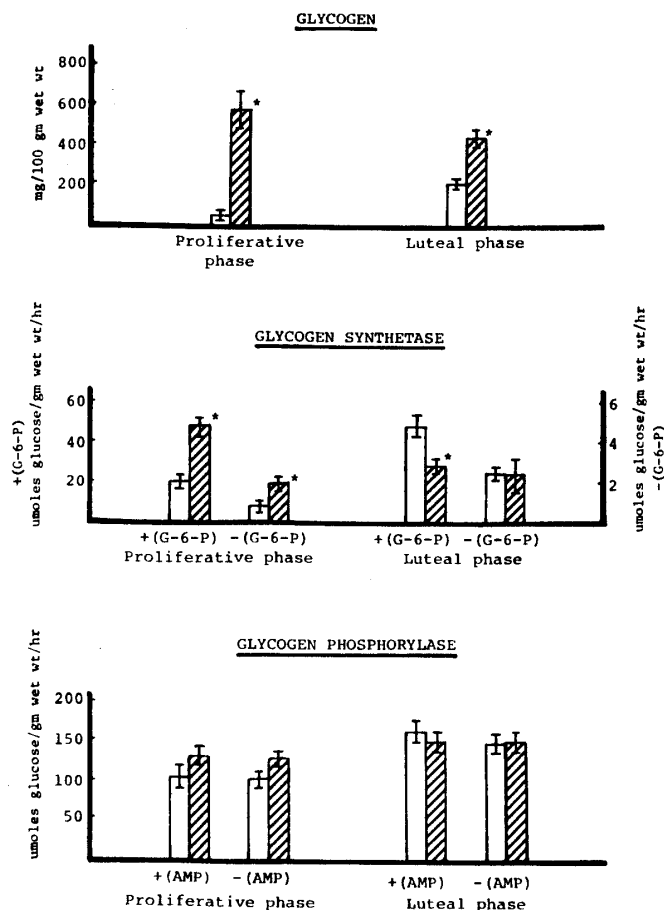
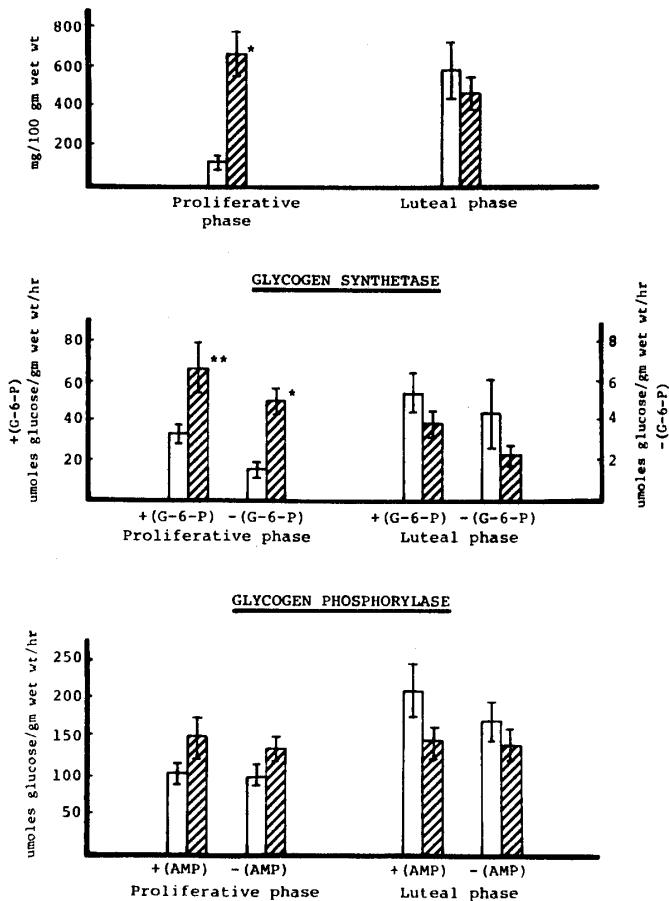
ル 0.15mg) 7 日間投与時の子宮内膜グリコゲン代謝を図 2 に示してある。増殖期中期の子宮内膜グリコゲン量は、リンデオール投与後有意に増加をきたしたが、これはグリコゲン合成酵素活性の上昇によるものである。これに反して、黄体期中期にリンデオールを同様に投与した場合には、子宮内膜のグリコゲン量には変化は認められず、またその合成酵素活性はむしろ投与前より低下している。これらの成績は、正常月経周期婦人では、その黄体期中期の正常な子宮内膜は正常に機能している卵巣から由来するエストロゲンとプロゲステロンにより完全に刺激されているものと思われる。

### 2. 機能性不妊婦人の月経周期の子宮内膜に対するプロゲステロゲンの影響

不妊婦人の増殖期中期の子宮内膜グリコゲン量は、前述の正常月経周期婦人の同時期の子宮内膜グリコゲン量より有意に低値を示している (図

図2 正常月経周期婦人の子宮内膜組織のグリコゲン代謝におよぼすリンデオールの影響  
 白バー：コントロール，無処置。  
 斜線バー：リンデオール，7日間投与  
 \*p : <0.005, \*\* : p<0.025

図3 不妊婦人月経周期の子宮内膜組織のグリコゲン代謝におよぼすリンデオールの影響  
 白バー：コントロール，無処置。  
 斜線バー：リンデオール，7日間投与。  
 \* : p<0.005



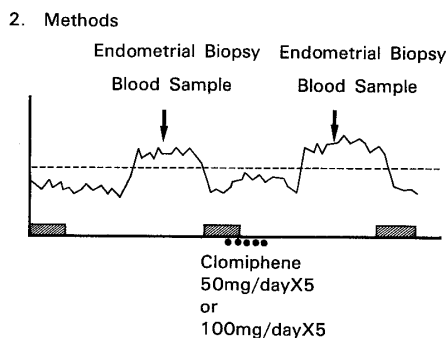
3). しかし、リンデオールを投与するとそのグリコゲン量は著しく増加して、正常子宮内膜のそれと同じ値を示している。グリコゲン合成酵素活性もリンデオール投与後に有意に上昇している。他方、不妊婦人の黄体期中基の子宮内膜グリコゲン量は正常婦人の同時期のそれに比して有意に低値であつたが、リンデオール投与後の子宮内膜グリコゲン量は有意に増加を来している。

通常、規則的に発来する月経を有する婦人においては、その卵巣由来の内因性ホルモンを完全に除外し得ないので外因性の性ホルモン（天然型、合成型）の子宮内膜に対する影響を評価することは、極めて困難である。我々の本研究では、リンデオールにて7日間処置された患者の全員における血清プロゲステロン濃度は無処置婦人の卵胞期

図4 不妊患者14名の基礎成績とクロミッド投与方式

1. Patient Profiles : Functional sterility
 

Number of patients	: 14
Age (yr)	: 29.9±3.4 (24-34)
Period of sterility (yr)	: 3.5 (2-8)
Primary sterility	: 8/14 (57%)
Secondary sterility	: 6/14 (43%)



の濃度と有意の差がなく、かつわずか2日間のリンデオール服用患者の血中プロゲステロン濃度もその正常月経周期の黄体期の正常範囲値(18.3+1.7ng/ml)から6.0+1.3ng/mlに著しく低下している。これらの成績は、その子宮内膜における生化学的並びに組織学的変化(紙面の関係上割愛)が主として外因性ホルモン、リンデオールの作用によりひきおこされたものと推論し得る。

### 3. 黄体機能不全(LPD)のクロミッド療法

14名の患者に、月経周期の第5日より5日間クロミッド1日50mgまたは100mgを服用させた(図4)。子宮内膜組織と血液は、基礎体温曲線にて排卵後7日に夫々採取して測定に供した。子宮内膜グリコゲン量は、クロミッド投与周期に有意に増加し、かつクロミッドの投与量に比例して反応を示した(図5)。さらに、その黄体期中期における血清エストラジオール並びにプロゲステロン濃度も無処置周期に比して有意に高値を示した(図6, 7)。臨床的には、クロミッド50mg/day投与患者では10例中3例、クロミッド100mg/day群では6例中3例が妊娠した。この成績からクロミッドは、LPD不妊患者において卵巣におけるステロイド生合成を刺激することにより子宮内膜の機能の改善をもたらして、受精卵の子宮内膜への着床環境に資するものと考えられる。

### 4. 黄体機能不全(LPD)のタモキシフェン療法

タモキシフェンは、クロミッドと異なりその抗

図5 正常婦人並びに不妊婦人の子宮内膜組織のグリコゲン量

\* :  $p < 0.005$  (vs. normal), \*\* :  $p < 0.025$  (vs. control), \*\*\* :  $p < 0.005$  (vs. control), \*\*\*\* : n.s. (vs. normal)

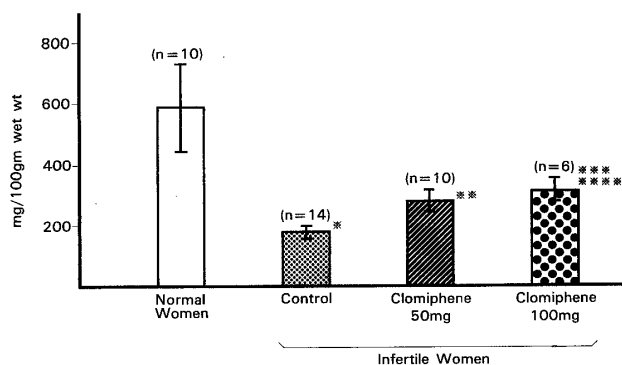


図6 正常婦人並びに不妊婦人の黄体期中期における血清エストラジオールレベル

\* :  $p < 0.005$

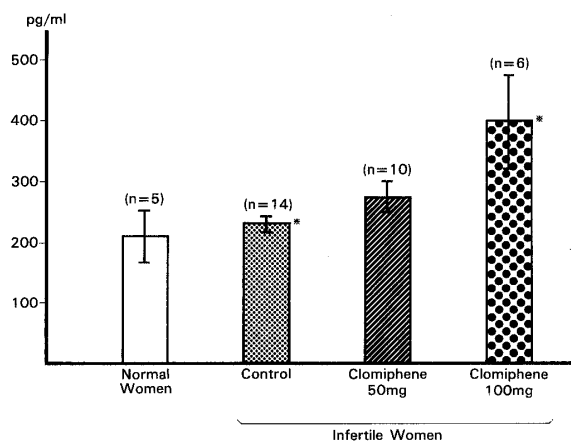
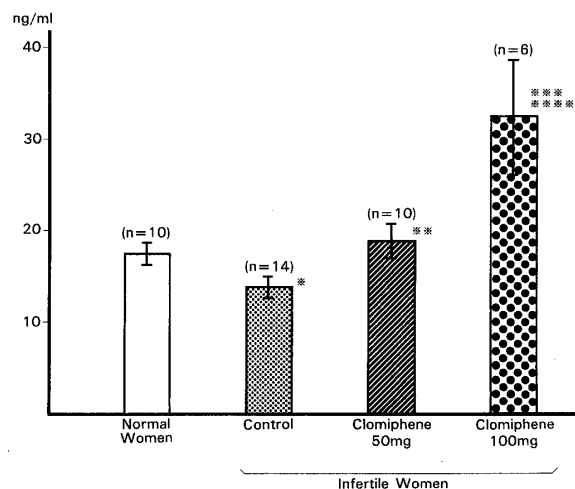


図7 正常婦人並びに不妊婦人の黄体期中期における血清プロゲステロンレベル

\* :  $p < 0.05$  (vs. normal), \*\* :  $p < 0.025$  (vs. normal), \*\*\* :  $p < 0.005$  (vs. control), \*\*\*\* :  $p < 0.025$  (vs. Clomid 50 mg)



エストロゲン作用を利用して乳癌の治療に広く用いられている。我々は、このタモキシフェンをクロミッドと同様に、無排卵症やLPDによる不妊患者に投与してクロミッドに劣らぬ治療効果を認めている。その成績を簡単に述べる。

対象としたLPD不妊患者には、次の状態の者を選んだ。(1)連続3周期の黄体期間の平均日数が12日以下の短い黄体期を基礎体温上示した。(2)不妊期間が1-9年であった。対照婦人は、12日以上黄体期を有する正常月経周期婦人5例である。全17名のLPD患者に月経周期の第5日より

図8 黄体機能不全性不妊患者のタモキシフェン治療前後における血清ホルモンの濃度  
白バー：正常婦人，縦線バー：不妊患者無処置，斜線バー：不妊患者タモキシフェン投与

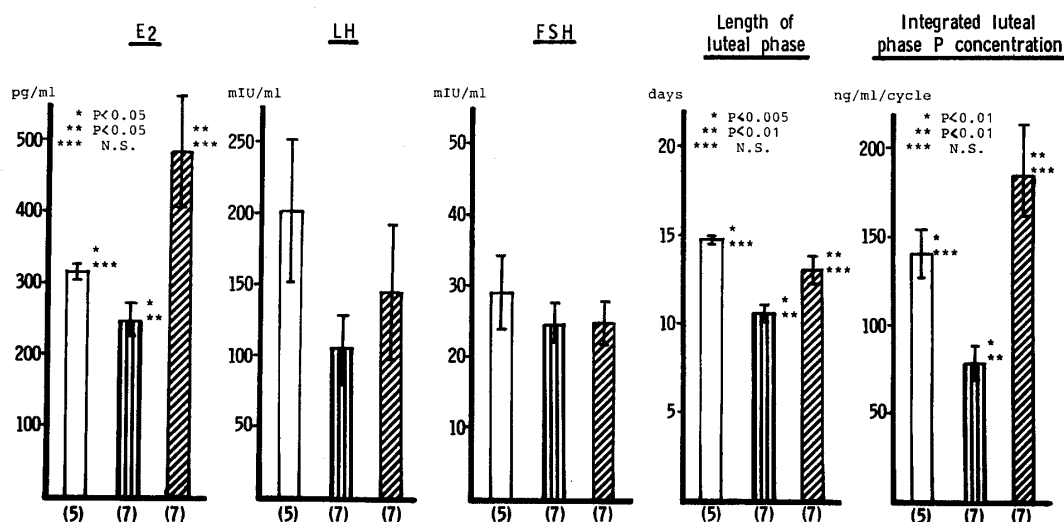


図9 黄体機能不全性不妊患者のタモキシフェン治療前後の黄体期中期の子宮内膜組織グリコゲン量

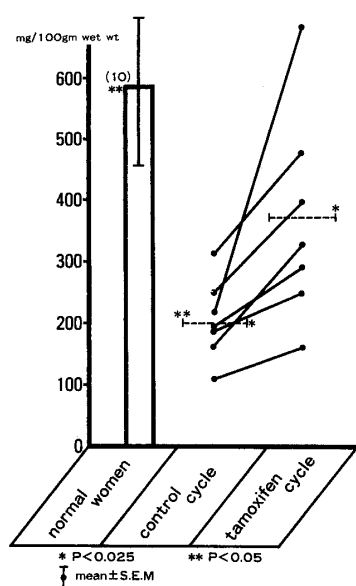


表1 黄体機能不全性不妊婦人17例のタモキシフェン治療成績

	No.	黄体期日数 (mean ± SEM)	妊娠成立
無処置周期	17	11.1 ± 0.3	
タモキシフェン (1周期目)	17	13.5 ± 0.4*	
タモキシフェン	34	13.0 ± 0.4	2 周期目：2 3 周期目：2 4 周期目：1 6 周期目：1

\* P < 0.001

9日までタモキシフェン10mg/dayを投与した。表1に示す如く、LPD患者の無処置周期の黄体期間は平均11.1日であつたが、タモキシフェン投与周期には平均13.0日と有意に延長した。臨床的にはタモキシフェン投与全40周期にて17名中6名が妊娠した。

正常婦人とLPD不妊婦人の血中プロゲステロン、エストラジオール、LHおよびFSH濃度を測定した成績は図8に示してある。LPD婦人の

integrated luteal phase progesterone濃度は、正常婦人のそれに比して有意に低かつたが、タモキシフェン投与にてそのプロゲステロン濃度は2倍まで増加している。また、midcycle peakにおけるエストラジオールの平均値は、無処置周期の約2倍に上昇していた。これに対して、LHおよびFSH濃度はタモキシフェン投与前後の周期においてその差は、認められなかつた。また、正常月経婦人とLPD患者のタモキシフェン投与周期における各種ホルモ濃度並びに黄体期日数には、差が認められなかつた。さらに、タモキシフェン投与周期の黄体期中期の子宮内膜組織のグリコゲン量は、無処置周期の子宮内膜組織のグリコゲン量に比して有意に高値を示したが、これは子宮内膜機能の改善を示したものと考えられる(図9)。

## おわりに

不妊症の因子としての黄体機能不全は、軽視されがちであるが、これは本症が無排卵症の如く明確な臨床像とその原因がつかまえないこともあり、またその治療も的確な方法を欠いていたことに因ると思われる。われわれの研究成績により従来排卵誘発剤として広く用いられてきた抗エストロゲン—クロミッドおよびタモキシフェンが黄体機能不全に因る不妊婦人に良好な治療効果をもたらすことが、理論的にも明らかにされた。これらの薬剤は安価であり、いむべき副作用もほとんど認められないので、黄体機能不全性不妊患者の治療に期待を与えるものである。

## 文 献

1. Annos, T., Thompson, I.E. and Taymor, M.L.: Luteal phase deficiency and infertility: difficulties encountered in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol.*, 55: 705, 1980.
2. Fukushima, T., Tajima, C., Fukuma, K. and Maeyama, M.: Tamoxifen in the treatment of infertility associated with luteal phase deficiency. *Fertil Steril.*, 37: 755, 1982.
3. Hughes, E.C., Demers, L. M., Cermely, T. and Jones, D.B.: Organ culture of human endometrium: effect of ovarian steroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105: 707, 1969.
4. Jones, G.S.: The luteal phase defect. *Fertil Steril.*, 27: 351, 1976.
5. Mimori, H., Fukuma, K., Matsuo, I., Nakahara, K. and Maeyama, M.: Effect of progestogen on glycogen metabolism in the endometrium of infertile patients during the menstrual cycle, 35: 289, 1981.
6. Quagliariello, J. and Weiss, G.: Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phase. *Fertil Steril.*, 31: 373, 1979.
7. Senior, B. E., Cawood, M. L., Oakey, R.E., McKiddie, J.M. and Siddle, D.R.: A comparison of the effects of clomiphene and tamoxifen treatment on the concentrations of oestradiol and progesterone in the peripheral plasma of infertile women. *Clin Endocrinol.*, 8: 381, 1978.