

診療 (依頼稿)

黄体化無排卵卵胞について

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

教授 佐藤 和雄

Luteinized Unruptured Follicle

Kazuo SATOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama

Key words: Luteinized unruptured follicle (LUF)・Prostaglandins・Ultrasonography of the ovarian follicles

はじめに

BBT が排卵の有無を知る最も簡便な方法で不妊症検査, 治療に不可欠なものとして汎用されている。しかし, 原理的にはこれは排卵後の黄体形成の結果, 分泌される progesterone の代謝物による体温中枢刺激によつて起こる体温上昇をみているもので, 排卵の直接証明とはならない。BBT が 2 相性である時はほとんどの例で排卵が起こったといえるが, なかに卵子の卵胞からの排出のない症例のあることが, はじめ腹腔鏡によつて, 次いで超音波断層診断法によつて見出されてきた。このような症例は“黄体化無排卵卵胞”(luteinized unruptured follicle, LUF) 症候群として Jewelewicz によつて報告された¹⁰⁾。その後色々の報告がみられるが, その病因として卵胞での prostaglandins (PGs) の産生異常がありうる可能性が示唆されている⁴⁾。本稿では LUF 症候群についての知見をまとめてみたい。

1. 黄体化無排卵卵胞症候群とは

これまで排卵の確認は BBT 2 相性, 子宮内膜の分泌期像, 血中 prog の上昇, 尿中 pregnanediol 値の高値などの所見が必要と考えられてきた。通常排卵後の卵胞には stigma がみられ, その下に血液が凝集塊をなした corpus hemorrhagicum が形成されているのが腹腔鏡で観察される。しかし, なかに黄体の表面が平坦で卵胞破裂の証拠である stigma がみられず, その中に黄体が存在していることがある。このような排卵が起こらず黄体化が

起こっている卵胞を Jewelewicz¹⁰⁾は“黄体化無排卵卵胞(LUF)”症候群と定義した。その後 Marik and Hulka¹³⁾は不妊症で来院した205名に腹腔鏡を行い, 40例は正常の stigma, corpus hemorrhagicum を認めたが, 32例は corpus hemorrhagicum があるが stigma がみられず, 30例は子宮内腔が分泌像を示していたが corpus hemorrhagicum を認めなかった。

さらに Koninckx et al.¹²⁾は腹腔鏡所見の他に, 腹水中の progesterone や estradiol-17 β 値を測定し, 正常に排卵した例では LUF 群に比べそれらが有意に高値であることを見出し, LUF 診断のためには腹水中のステロイド測定の必要があることを示唆した。

我々も1978年日本産科婦人科学会総会シンポジウムで LUF 症候群の症例を報告し, その後それをまとめて1982年第9回 FIGO 世界大会(サンフランシスコ)でのシンポジウムで発表している。ここにそれら症例について述べる。

症例 K.I.: 32歳(0×G, 0×P)。結婚27歳, 不妊を主訴として来院。月経周期28日型, 7日間持続, BBT 2 相性(低温相14日, 高温相14日), 血中 estradiol-17 β , progesterone 値は卵胞期, 黄体期で2回ずつ測定しているが, 正常範囲で卵巣でのステロイド産生は正常と考えられた。超音波像は図1に示すように BBT の高温相への移行時期④で22mm, ⑤で23mm の卵胞を認めたが, 高温相7日目になつても卵胞の破裂は起こらず⑥で35mm

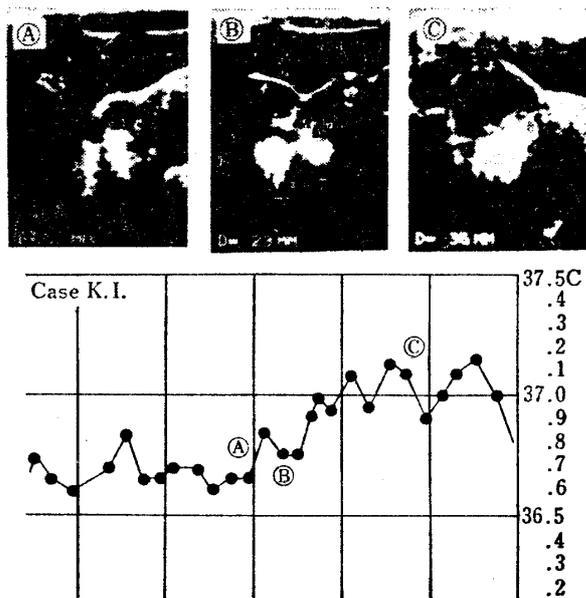


図1 黄体化無排卵卵胞症候群(症例 K.I.)のBBT および超音波断層像



写真 症例 K.I.の腹腔鏡所見(左卵巣にみられた黄体化無排卵卵胞)

の卵胞の存続が認められている。その時期の腹腔鏡を行つたが左右卵巣・卵管周囲には癒着、内膜症所見もなく、超音波卵胞像に一致する左卵巣に stigma のみられない未破裂の存続卵胞を確認している(写真)。本症例は正常周期をもつ例であるが、毎周期月経終了時期まで卵胞存続を超音波で認めるが、その後数日間自然消退し、次周期再び卵胞の発育を認めている。

症例 F.S.: 30歳 (0×G, 0×P)。結婚25歳、不妊を主訴として来院したが、それまで無月経であったため hMG-hCG 療法で排卵誘発を試みた。しかし図 2, 3 に示すように hCG に変えてからも卵

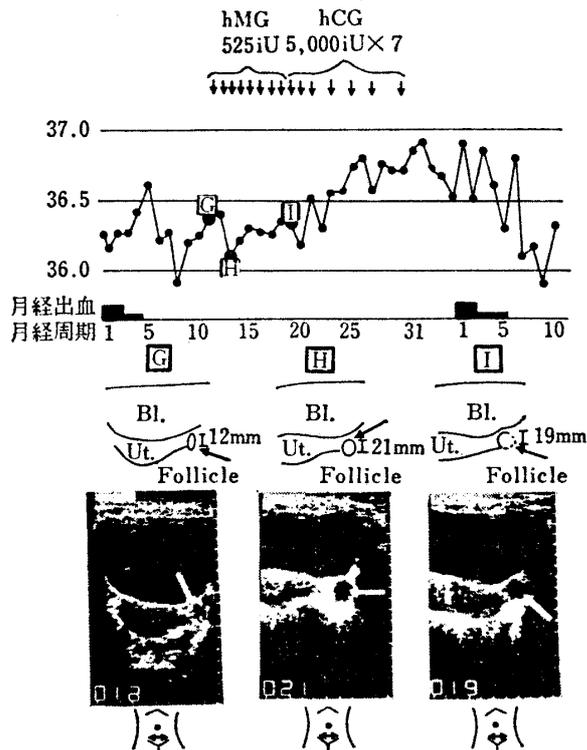


図2 ヒト卵胞超音波断層像 (hMG-hCG 治療例) F.S. 30歳

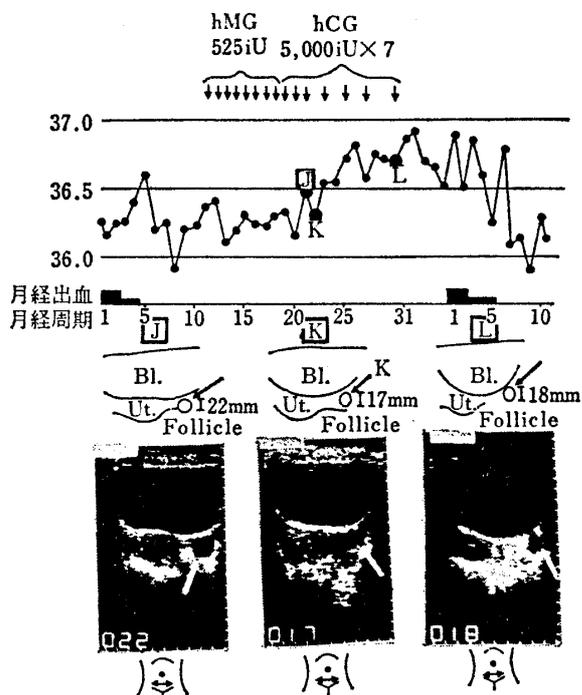


図3 ヒト卵胞超音波断層像 (hMG-hCG 治療例) F.S. 30歳

胞破裂は超音波で確認できなかった。すなわち図 2 のように hMG 投与中左卵巣の卵胞は G, H, I の時点で 12, 21, 19mm と発育し、頸管粘液も 0.3

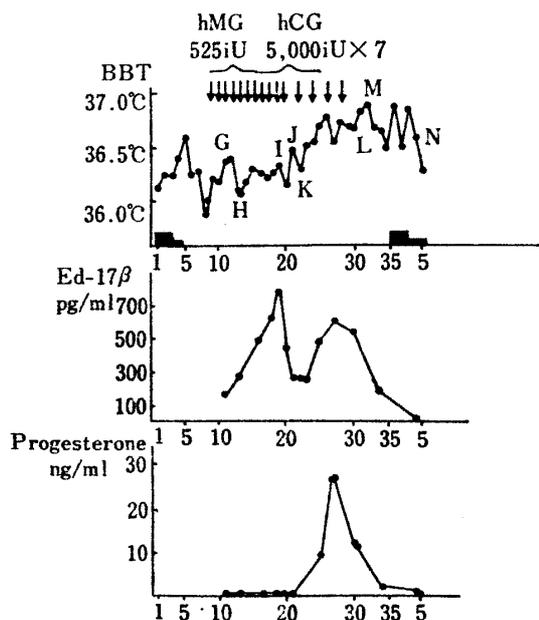


図4 hMG-hCG 治療例の血中ステロイド変化
F.S. 30歳

ml以上に増量したのでhCG 5,000iUを投与した。その間図4のようにestradiol-17 β は急上昇している。

しかしその後高温相となりJ, K, L(図3)の時点になつても卵胞はそのままの大きさで存続し、図4のようにprogesterone値は黄体化の起こっていることを示している。これらの所見から黄体化は起こつたが排卵が起きなかつたことが推定される。本症例の妹もClomid+hCGで治療し超音波でfollowしているが、まったく同じ所見がみられ、姉妹とも黄体化無排卵卵胞と考えられる。

以上LUF症例2例を提示したが、これまで外来に通院した症例をまとめてみると表1, 2のようになる。LUF症候群は正常周期をもつ例にみられるが、hMG-hCGやclomiphene, cyclofenileなどによる誘発症例でも起こることが明らかでそれらの頻度について、我々は成績をもたないが(必ずしも多いものではないようだが)、排卵誘発例で

表1 黄体化無排卵卵胞症候群症例

Case	Medication	Maximum of diameter (mm)	Days of maximum*	Days of disappearance**
K. I.	none	29	6	not confirmed
M. A.	none	19	5	not confirmed
M. M.	none	35	5	28
	Cyclofenile	36	5	28
T. K.	hMG-hCG	38	8	not confirmed
K. S.	hMG-hCG	38	11	28
K. M.	hMG-hCG	23	4	not confirmed
F. S.	hMG-hCG	22	1	18
Y. N.	Clomiphene citrate	26	2	not confirmed
M. T.	Clomiphene citrate	49	2	13

*: Day intervals between BBT elevation and maximum diameter of follicle.

** : Day intervals between BBT elevation and disappearance of follicle.

表2 黄体化無排卵卵胞症候群の卵胞動態

Medication	No. of cycles	Maximum of diameter (mm)	Days of maximum*	Days of disappearance**
None	6	28.0 \pm 8.5	5.5 \pm 2.3	21.3 \pm 2.3 (n=4)
hMG-hCG	9	32.8 \pm 10.3	6.5 \pm 6.6	23.0 \pm 7.1 (n=2)
Clomiphene citrate	2	37.5 \pm 16.3	2.0	13.0 (n=2)
Cyclofenile	1	36.0	5.0	28.0
Total		31.9 \pm 9.9	5.6 \pm 4.9	22.4 \pm 5.6 (n=8)

Mean \pm SD

*: Day intervals between BBT elevation and maximum diameter of follicle.

** : Day intervals between BBT elevation and disappearance of follicle.

妊娠の成功しない症例では LUF も考慮に入れておかなければならないだろう。表 2 に示すように LUF での最大卵胞径は高温相になって 1 週間くらいに認められるが、いずれも正常排卵例 (LH surge 日: $20.4 \pm 7.4 \text{mm}^{11)}$) よりも大きく、その存続期間は約 3 週間で、次周期の卵胞期中頃に消失するようである。

このような LUF の症例については Craft et al.⁹⁾ Coulam et al.⁷⁾ によつても報告されている。

正常排卵周期をもつ婦人で LUF がどれくらいの頻度で見られるか必ずしも明らかではないが、Kerin et al.¹¹⁾ は 4.9% くらいではないかと報告している。彼らは 26~32 日型の規則正しい月経周期をもつ婦人 (21~39 歳) で黄体期中期の血中 progesterone 値が 20nM 以上で BBT で少なくとも 11 日以上、 0.3°C 以上の高温相を示す 66 例、183 周期について検討した。全例腹腔鏡で内膜症などのないことを確認し、月経周期 11 日目から毎朝 8:00 に採血し estradiol-17 β , progesterone, LH を RIA で測定した。卵胞の成熟過程については、LH surge の開始時期から超音波でモニターをはじめ LH peak 後 2 日たつても卵胞の存在するものを LUF とした。その結果、183 周期観察されたうち 9 例の婦人で LUF を認め、その頻度は 4.9% であつた。さらに、観察第 1 周期で LUF を認めた 8 例の婦人で 35 周期超音波観察を行つたが、6 周期連続観察したうち第 4 周期目に 1 回 LUF を認めただけであつた。それ以外の 5 周期は正常排卵が観察された。このことは LUF の頻度は少なく散発的であることを示している。しかし、これは正常婦人での頻度で原因不明の不妊症 (unexplained sterility) 患者ではこの頻度はもう少し高いのではないかと考えられる。

さらに彼らによると囊胞状の卵胞の存続期間は LH peak 後 2~4 日で消失するが、中には 8 日目まで存続したものがあつたと報告している。この点については我々の成績では明らかに長期に存続しているものが多く、我々の症例が不妊を主訴としているものであることを考慮すると、正常周期で散発的に起こる LUF と不妊の原因となりうるものとは病因論的にも異なるものであるのかも

しれない。

卵胞期と黄体期の長さが LUF 周期と正常周期で差がないことをも報告しているが、その点については我々と一致している。

2. 黄体化無排卵卵胞症候群の病因

我々もこれまで多く報告²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾してきたように、ラット、家兎、豚などの動物を用いた実験からは排卵現象への PGs の関与は疑う余地がなく、特にステロイド産生と卵排出現象を区別するものとして PGs の作用は注目されている。それではヒトの排卵にも PGs は関係しているかという点と明らかにな成績は少ない。我々の成績ではヒトの卵胞でも PGs が産生され¹⁴⁾、特に排卵時主席卵胞のある側の卵巣静脈血中の PGF_{2 α} が上昇すること⁵⁾はヒトでも排卵に PGs が関与するとの証拠といえるであろう。そこでヒトに排卵時 PGs 産生阻害剤を投与し LUF を作れるかどうか検索した⁴⁾。その結果、以下に述べるように排卵が抑制でき、LUF 状態を作り得た。しかしこれは必ずしも常に起こるわけではなく、indomethacin の投与時期と量が重要である。

まず正常に排卵していることを BBT、超音波で確認した 4 例に indomethacin 200mg/日を 2 日間排卵直前と思われる時期に経口的に投与した。4 例のうち 3 例に BBT、ホルモン測定でも正常排卵時と同じパターンが観察されたにもかかわらず、超音波法で卵胞が黄体期になつても存続し、卵胞の消失 (卵の排出) が認められなかつた。そのうちの 1 例 (40 歳) を図 5~7 で示す。図 5 の BBT 上の A, B, C の時点で左卵巣で 13, 18, 22 mm と卵胞が発育していくのが観察され、図 7 のように血中 estradiol-17 β も上昇している。次いで頸管粘液が 0.3ml に増量したことを確認し、月経周期第 16, 17 日目に indomethacin 200mg/日を 2 日間投与した。その後 BBT も上昇し黄体化の起こつた D (図 7) の時点で超音波を撮つたところ、卵胞が 60mm と腫大し、それが E, F と月経直前に至つても存続し、次周期の後半に消失した。図 7 にはステロイドホルモンのうち estradiol-17 β , testosterone, progesterone, 17OH-prog を示してあるが正常とまったく同じ変動を示している。以

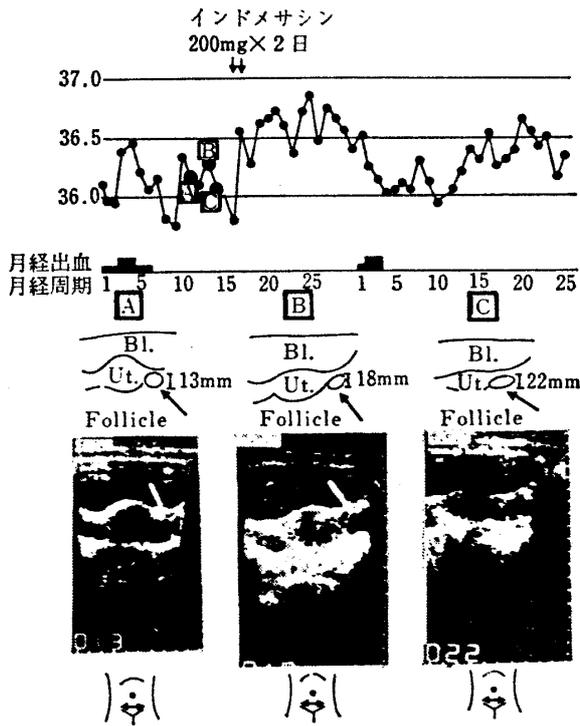


図5 ヒト卵胞超音波断層像 (I) (正常月経周期例 —indomethacin 投与時) T.S. 40歳

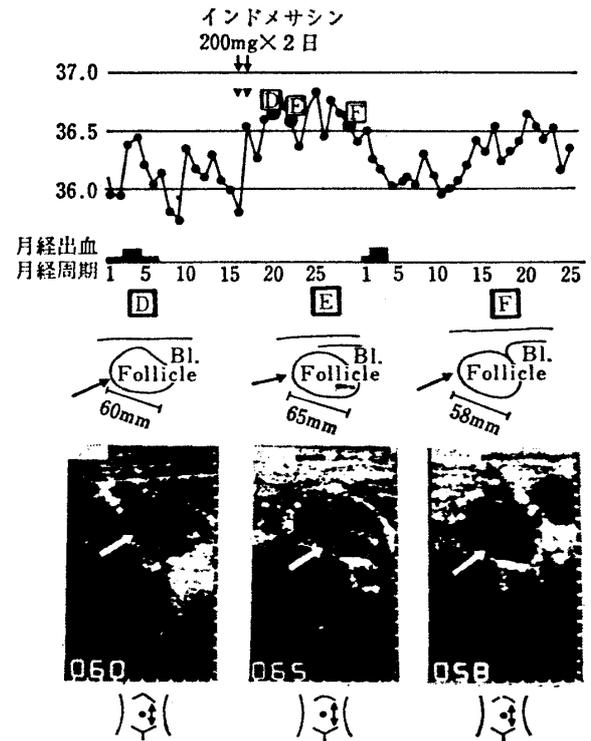


図6 ヒト卵胞超音波断層像 (II) (正常月経周期例 —indomethacin 投与時) T.S. 40歳

上のことから超音波法で indomethacin の排卵抑制効果がヒトでも認められることを知ることができたが、それをさらに確認するために子宮筋腫で手術する婦人に indomethacin を投与し開腹時卵巣を調べた。まず BBT2 相性で超音波で排卵を確認した後、その次の周期に頸管粘液0.3ml 以上になった時点で indomethacin を投与し、hCG2,000 iU を筋注し、その後36時間で開腹した。その結果ステロイド分泌パターンも黄体化が起こったことを示しているにもかかわらず、幼若豚での実験と同じように卵胞は著明に腫大し、排卵の起きていないことが明らかになり、超音波法による結果をさらに明確にした。以上のことからヒトでも、豚、家兎、ラットと同様 indomethacin で排卵が抑制されるが、その時 BBT およびステロイドホルモン分泌は正常排卵時とまったく同じであることが明らかになった。このことはヒトでも卵胞よりの卵排出に、PG が重要な意義をもっていることが明らかになった。

超音波断層法を用いた排卵確認法を行うかぎりは LUF 症候群の病因として卵胞の表面の癒着が原因となりうるわけで、内膜症が形態学的変化を

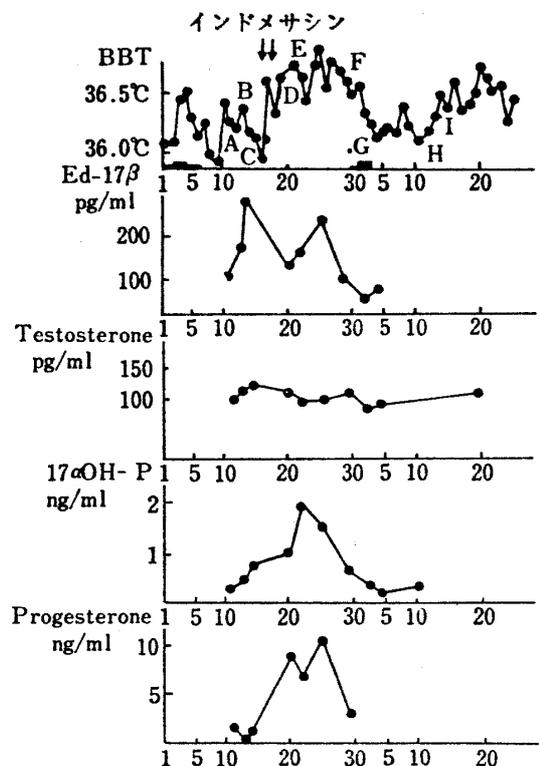


図7 月経周期の血中ステロイド変化 (indomethacin 投与例) T.S. 40歳

起こす病因として重要なものである。しかし、そのような病理学的変化を伴わないものでは機能的なものと考えられ、病態生化学としてPGs産生不全も病因と考えうる。現在その治療法については明らかではないが、我々の試みたPGE₂ 2mgの腔坐剤投与では効果がなく、さらに検討が必要だと思われる。さらに病因としてPCOの中で15%にBBT2相性のものがあるとのGoldzieher⁹⁾の報告から病態・病因論的にPCOとの相違についても議論されるべきで、本病態のclinical entityの確立が今後追求されるべき問題である。

おわりに

LUF症候群がclinical entityとして存在するものかどうかは今後の問題であるが、LUFという状態が存在し排卵の確認に超音波断層法が導入されるようになったことは興味深い。我々が1978年本邦ではじめて超音波で排卵を確認できると報告した時、ほとんどの婦人科医は疑っていたと思われるが、現在では器械の進歩に伴って日常臨床の診断法として普及し、不可欠の方法となつていることは今昔の感にたえない。

文 献

1. 木下勝之, 岡井 崇, 椋棒正昌, 堤 治, 鹿志村文子, 佐藤和雄, 坂元正一: 排卵時期の診断. 臨婦産, 38: 251, 1984.
2. 佐藤和雄, 三橋直樹, 福岡秀興, 柴田治郎, 中林正雄, 河合康夫, 安水洗彦, 金子義晴, 木下勝之, 坂元正一: 排卵におけるProstaglandinおよび線溶系の意義. 産と婦, 44: 1559, 1977.
3. 佐藤和雄, 木下勝之, 安水洗彦, 金子義晴, 福岡秀興, 三橋直樹, 河合康夫, 坂元正一: 生殖生理におけるProstaglandinの意義. 産と婦, 45: 1283, 1977.
4. 佐藤和雄: 排卵におけるプロスタグランディンの意義. 日産婦誌, 31: 975, 1979.
5. 佐藤和雄, 三橋直樹, 河合康夫, 原 量宏, 箕浦茂樹, 岡井 崇, 榎原賢一郎, 堤 治, 木下勝之, 坂元正一: 排卵障害とプロスタグランディン—黄体化無排卵卵胞について—. 産婦治療, 40: 437, 1980.
6. 佐藤和雄: 排卵におけるPGの意義. 産婦人科Mook, No. 13, 10, 1980.
7. Coulam, C.B., Hill, L.M. and Breckle, R.: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory-follicles. Fertil. Steril., 37: 524, 1982.
8. Craft, I., Shelton, K., Yovich, J. and Smith, D.: Ovum retention in the human. Fertil. Steril., 34: 537, 1980.
9. Goldzieher, J.W.: Polycystic Ovarian Disease. Adv. in Obst. & Gynecol. (eds. S.L. Marcus and C.C. Marcus), 354. Williams & Wilkins, Baltimore, 1967.
10. Jewelewicz, R.: Management of infertility resulting from anovulation. Am. J. Obstet. Gynecol., 122: 909, 1975.
11. Kerin, J.F., Kirby, C., Morris, D., McEvoy, M., Ward, B. and Cox, L.W.: Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women. Fertil. Steril., 40: 620, 1983.
12. Koninckx, P.R., Heyns, W.J., Corvelyn, P.A. and Brosens, I.A.: Delayed onset of luteinization as a cause of infertility. Fertil. Steril., 29: 266, 1978.
13. Marik, J. and Hulka, J.: Luteinized unruptured follicle syndrome: A subtle cause of infertility. Fertil. Steril., 29: 270, 1978.
14. Satoh, K., Mitsuhashi, N., Kawai, Y., Kinoshita, K. and Sakamoto, S.: Bioconversion of arachidonic acid to prostaglandins by Graafian follicles and stroma from the human ovary. Prostaglandins Med., 7: 515, 1981.