

診 療

多嚢胞卵巣症候群に対する purified FSH の排卵誘発効果

—同一症例における hMG 療法との比較—

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

植村 次雄 吉邨 泰弘 石川 雅彦

飛鳥井邦雄 水口 弘司

Comparison between Purified FSH and hMG for Induction
of Ovulation in Women with PCO Syndrome

Tsuguo UEMURA, Yasuhiro YOSHIMURA, Masahiko ISHIKAWA,

Kunio ASUKAI and Hiroshi MINAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City

University School of Medicine, Yokohama

Key words: Ovulation induction • Purified follicle-stimulating hormone • Polycystic ovary

緒 言

polycystic ovary (PCO) に対する gonadotropin 療法は卵胞発育の慎重な monitoring にもかかわらず卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) や多胎妊娠などの副作用が発生しやすい。granulosa cell を用いた in vitro 実験結果³⁾などから、PCO では低 FSH 状態のため、過剰の LH 刺激により産生された androgen を充分 aromatase しえず、そのため androgen の蓄積が起こり、卵胞の発育や成熟が阻害されると考えられる。したがって、PCO 症例の排卵誘発には hMG よりも LH をほとんど含まない FSH 製剤による排卵誘発の方が良い結果を期待しうる。そこでヒト尿 FSH を純化した purified FSH (pFSH) を PCO 症例に用いた報告がなされてきているが⁴⁾¹⁰⁾、pFSH 療法の有用性を hMG 療法と比較するには PCO 症例の病態が必ずしも一様でないため同一症例で両療法の効果を比べる必要があると思われる。今回、同一の PCO 症例 7 例について pFSH 療法を行い、卵胞発育や内分泌動態の hMG 療法との相違について検討したので報告する。

対象および方法

対象は当科不妊外来を受診した PCO 症例 7 例で、pFSH 療法と hMG 療法を施行した。なお、pFSH 療法を先行させた群と hMG 療法を先行させた群とで FSH 投与量、投与日数、hCG 切り換え時の E_2 値を比較したが差がないため、両群をまとめて両療法間の比較を行った。

pFSH (FSH 75IU, LH 0.11IU, セローノジャパン) または hMG (FSH 75IU, LH 75IU) の投与方法は月経周期の 5 日目より 1 日 150iu を連日投与し、頸管粘液 (CM) 量、血清 estradiol (E_2) 値、超音波所見で卵胞発育をモニターし、hCG 投与時期を決めると共に経日的に採血し、各種ホルモンを測定した。

PCO の診断基準としては①持続性無排卵周期症または第一度無月経、②血中 LH/FSH 2.5 以上、③ LH 基礎値 30mIU/ml 以上、④血中 PRL 値 30ng/ml 以下、⑤ LHRH テストで LH が過剰反応を示すもの、の条件を満たすものとした。

成 績

pFSH 療法と hMG 療法とを施行した 7 症例の排卵誘発成績をみると、排卵率はいずれも 100%

で、妊娠が1例pFSH療法で認められている。FSHの総投与量はhMG群で 13.5 ± 2.2 (Mean $\pm$ SD) アンプルに対してpFSH群では 21.8 ± 4.9 アンプルと有意($p < 0.01$)に多く、投与日数も 6.8 ± 1.1 日に対して 10.3 ± 1.9 日と有意($p < 0.01$)に長

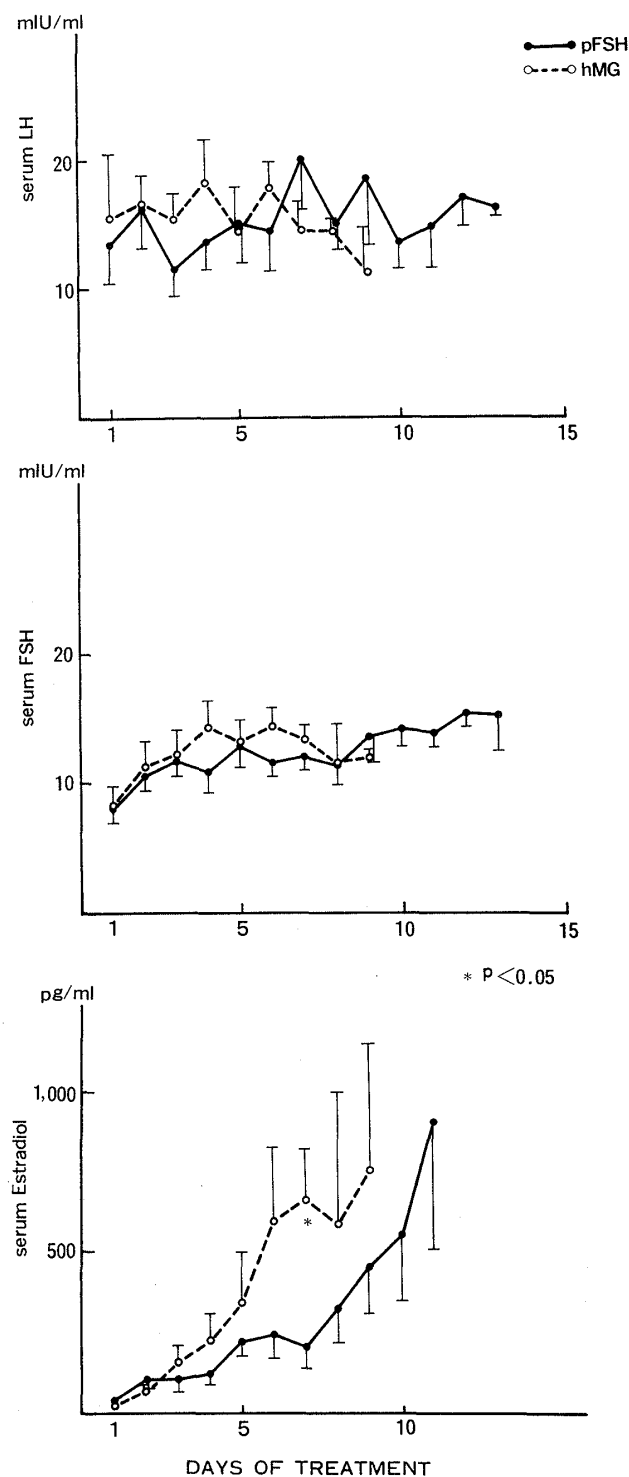


図1 同一PCO症例におけるpFSH療法およびhMG療法時のLH, FSH, E_2 値の変動。(Mean $\pm$ SE, N=7)

かつた。しかしながら、hCG切り換え時のCM量はhMG群 0.40 ± 0.20 mlに対して、pFSH群は 0.47 ± 0.09 mlであり、最大卵胞径もhMG群 18.2 ± 3.4 mmに対してpFSH群は 20.2 ± 2.6 mmと両群間で有意差が認められない。

hCG切り換え時の血中 E_2 値はhMG群 667.3 ± 391.6 pg/mlに対してpFSH群 652.4 ± 564.9 pg/ml、卵胞径15mm以上の卵胞数はhMG群 2.7 ± 2.7 個に対してpFSH群 2.5 ± 1.4 個とほぼ同程度であった。卵巣が手拳大以上に腫大した卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発生はhMG群で1例(14.7%)に対してpFSH群では0例(0%)であ

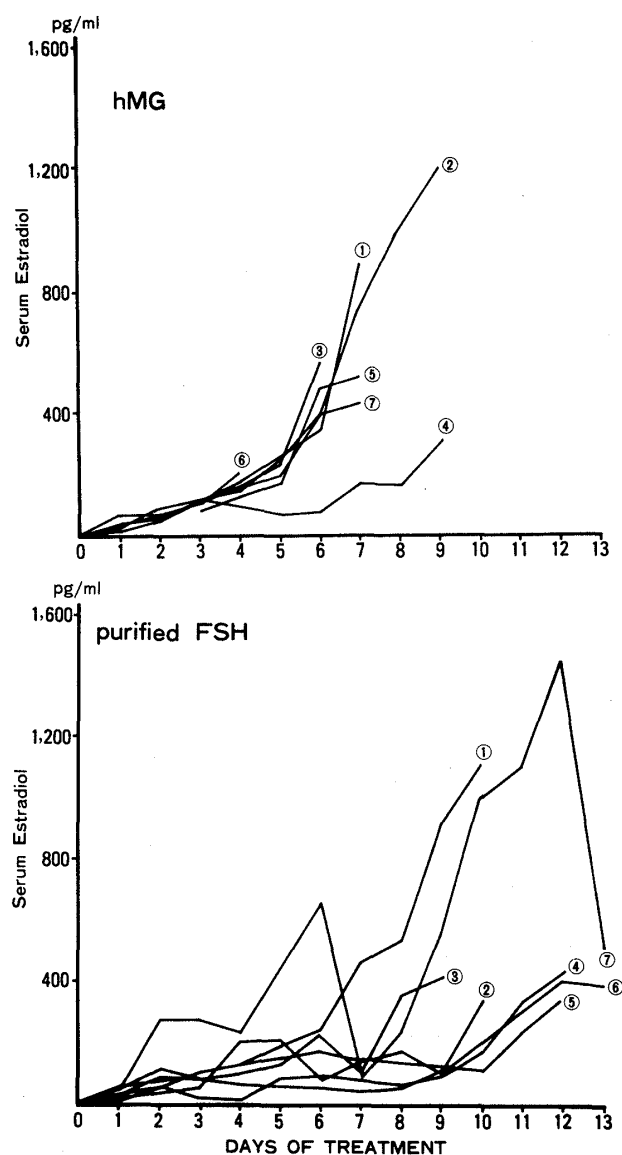


図2 個々の症例における E_2 上昇曲線、hMG療法(上段)とpFSH療法(下段)との比較。

つた。

LH, FSH および E_2 の血中濃度 (Mean $\pm$ SE) の変動をみると、図 1 のごとくで、LH, FSH 両群間で有意な差は認められない。血中 E_2 値をみると、hMG 群では投与初期より急峻な上昇曲線 (active phase) を描くのに対して pFSH 群は投与 7 日目までは緩徐な上昇曲線 (latent phase) であり、8 日目より hMG 群にみられるような急峻な上昇曲線 (active phase) を示した。したがって、両群の E_2 値を比較すると、投与 3 日目までは両群間に差はないが、5 日目より hMG 群で高値となり、7 日目には有意水準 0.05 で有意な高値となった。hMG 群で E_2 値が 6 日目で降高値を示すことから、6 日目を以降にみられる軽度の LH, FSH の低下は E_2 値の feedback によると考えられる。この E_2 上昇曲線を個々症例でみると図 2 のごとくで、hMG 療法と対照的に pFSH 療法では緩やか

な上昇を示すものが多い。

PCO 症例では高 LH の影響を受けている androgen, とくに testosterone や androstenedione が両療法でどのように変動するか調べてみたが、いずれも両療法間で明らかな差異は認められなかった (図 3)。また, progesterone でも差がみられなかった。

考 案

PCO 症例に対する pFSH 療法の効果については過去に報告されてきているが⁴⁾¹⁰⁾, その治療効果については必ずしも一致した結果が得られていない。そこで今回同一症例について pFSH 療法と hMG 療法とを施行して、pFSH 療法の有用性を調べると共に、同一症例に両療法を施行した諸家の報告⁵⁾⁹⁾¹¹⁾と比較検討した。

PCO 症例に対する pFSH 療法の投与アンプル数は $21.8 \pm 4.9A$ で、投与日数は 10.3 ± 1.9 日であったが、これは hMG 療法の投与アンプル数より有意に多く、投与日数も有意に長い。Venturoli et al.¹¹⁾は投与アンプル数、投与日数とも両療法で差がないとしているが、これは投与量を通常より少ない 75IU/日で開始して緩徐な排卵誘発を行っていることによるのかもしれない。一方、卵胞径 15mm 以上の卵胞数は hMG 療法の 1.7 個に対して pFSH 療法で 1.2 個⁹⁾と pFSH 療法の方が発育卵胞数は少ないとする報告と、発育卵胞数は pFSH の方が多いとする報告¹¹⁾があるが、後者の報告でも 15mm 以上の卵胞についてみると、両療法ともほとんど 1 個ずつであり、今回の成績と同様、両療法の間に大きな差異はみられていない。今回は OHSS が hMG 療法で 1 例みられたが、OHSS はいずれの方法でも認められなかったとするもの¹¹⁾, pFSH は hMG と同等またはそれ以下とするもの⁹⁾, pFSH 療法は hMG 療法と比較して排卵誘発率や妊娠率が変わらないにもかかわらず OHSS の発生率が低いとするもの⁹⁾があり、OHSS の発生率は hMG 療法と同等またはそれ以下といえる。

pFSH 療法で LH が有意に低下するとの報告¹⁾¹⁰⁾もあるが、estrogen 増加による feedback に起因する可能性もある。そこで hMG 療法と比較

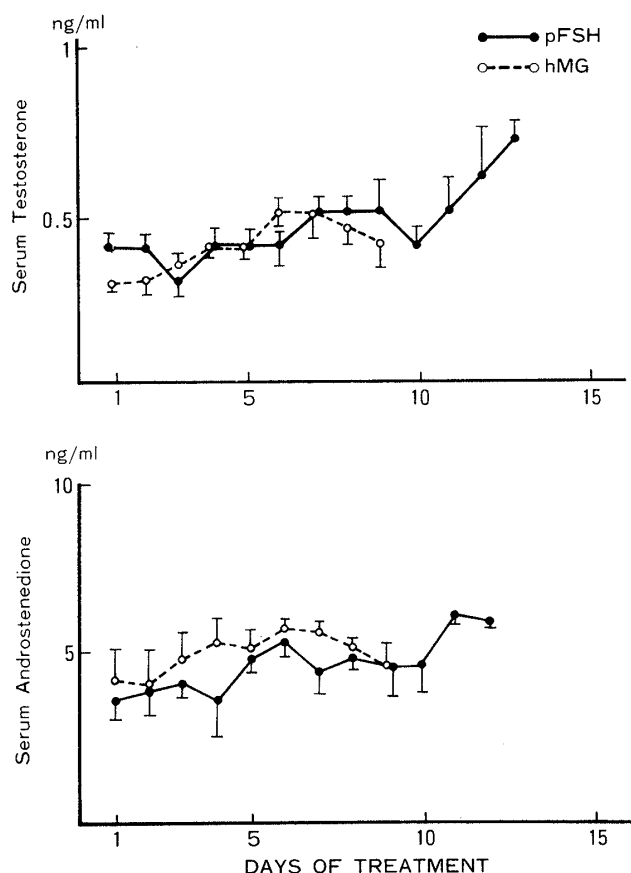


図 3 同一 PCO 症例における pFSH 療法および hMG 療法時の testosterone, androstenedione 値の変動。(Mean $\pm$ SE, N=7)

した報告⁴⁾をみると、今回の同一症例の成績と同様に両療法間に差が認められておらず、LH の血中からの消退が24時間以内であること⁷⁾を考えるとこのことは理解しうる。そこで、この LH 投与の有無の差が steroidogenesis, とくに androgen 産生にどう影響しているかをみると、過去の報告⁶⁾¹¹⁾と同様に PCO 症例で両療法の血中 testosterone 値, androstenedione 値に差異が認められなかった。

今回の同一症例での検討で hMG 療法の E₂ 上昇曲線は最初から急峻な active phase を示すのに対して、pFSH 療法では正常周期にみられるような E₂ 上昇の緩やかな latent phase が先行し、それに active phase が続く。この pFSH 療法時の E₂ 上昇曲線は pure human pituitary FSH を使用した Raj et al.⁸⁾の結果と類似するもので、彼らは hMG 療法にみられるような hCG 投与中止例がないと述べている。dominant follicle の selection と recruitment は Day 6 までの卵胞期初期に行われるが、この時期の LH 刺激は夾膜の steroidogenesis を亢進させ、発育卵胞数をふやすとする意見⁹⁾や、卵胞期の E₂ 産生の割合は使用する薬剤の FSH, LH 比により、LH 濃度が高ければ高いほど E₂ 産生は急速に上昇するとの報告²⁾などから考えると、この E₂ 上昇曲線の相違は卵胞の selection や recruitment の時期における LH 刺激の有無に起因していると考えられる。

ま と め

発育卵胞数などから判断すると、たとえ pFSH を用いても副作用を完全に回避することは困難と思われるが、今回の成績や諸家の報告を併せ考えると、hMG 療法より副作用の発生率は少ない傾向を示している。本療法の特徴は E₂ の上昇曲線が緩徐なことであり、hMG 療法よりコントロールしやすく、生理的に近い形で排卵誘発することが可能と思われる。

文 献

1. 水沼英樹, 田口宏中, 安藤一道, 本庄慈一郎, 高木 剛, 伊吹令人, 五十嵐正雄: Pure FSH (Metrodin) の排卵誘発効果. 臨産, 42: 235, 1988.

2. Bertrand, P.V., Butt, W.R. and Crooke, A.C.: Analysis of variables in treatment of anovulation with human gonadotropins. Endocrinol. Exp. (Bratisl), 10: 271, 1976.
3. Erickson, G.F., Hsueh, A.J.N., Quigly, M.E., Rebar, R.W. and Yen, S.S.C.: Functional studies of aromatase activity in human granulosa cell from normal and polycystic ovary. J. Clin. Endocr. Metab., 49: 514, 1979.
4. Flamigni, C., Venturoli, S., Paradisi, R., Febbri, R., Porcu, E. and Magrini, O.: Use of human urinary follicle-stimulating hormone in infertile women with polycystic ovaries. J. Reprod. Med., 30: 184, 1985.
5. Garcea, N., Campo, S., Penetta, V., Venneri, M., Siccardi, P., Dargenio, R. and DeTomas, F.: Induction of ovulation with purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 151: 635, 1985.
6. Hoffman, D.I., Lobo, R.A., Campeau, J.D., Tsai, H.-M., Holmberg, E.A., Ono, T., Frederick, J.J., Platt, L.D. and DiZerega, G.S.: Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women: Differential follicular response to purified follicle-stimulating hormone (FSH) versus purified urinary FSH and luteinizing hormone. J. Clin. Endocr. Metab., 60: 922, 1985.
7. Kohler, P.O., Ross, G.T. and Odell, W.D.: Metabolic clearance and production rates of human luteinizing hormone in pre- and postmenopausal women. J. Clin. Invest., 47: 38, 1962.
8. Raj, S.G., Berger, M.J., Grimes, E.M. and Taymer, M.L.: The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. Fertil. Steril., 28: 1280, 1977.
9. Seibel, M.M., McArdle, C., Smith, D. and Taymor, M.L.: Ovulation induction in polycystic ovary syndrome with urinary follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. Fertil. Steril., 43: 703, 1985.
10. Venturoli, S., Fabbri, R., Paradisi, R., Magrini, O., Porcu, E., Orsini, L.F. and Flamigni, C.: Induction of ovulation with human urinary follicle-stimulating hormone: Endocrine pattern and ultrasound monitoring. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 16: 135, 1983.
11. Venturoli, S., Paradisi, R., Fabbri, R., Magrini, O., Porcu, E. and Flamigni, C.: Comparison between human urinary follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin treatment in polycystic ovary. Obstet. Gynec., 63: 6, 1984.

(特別掲載 No. 6587 平1・4・10受付)