

6) 黄体機能不全

金沢医科大学
産科婦人科学教授
桑原 惣隆

座長：自治医科大学 教授 玉田 太朗君

黄体機能不全の概念は黄体よりの Progesterone (P) 分泌不全，産生期間短縮，機能維持機構の障害があり，その結果標的臓器としての子宮内膜異常により月経異常，黄体期出血を惹起し，さらに妊卵の着床障害，不妊，習慣流産となるものをこの範疇に入れている。

文献に出現する用語はさまざまに BBT 上の short luteal phase, P 産生量の低い luteal defect, luteal insufficiency, luteal dysfunction, impaired corpus luteum, 子宮内膜診での日付診より 2 日以上ずれを認める luteal phase inadequacy, luteal phase defect などがあり，産科婦人科用語集では luteal insufficiency としている。

今回は本症の病態，病因，診断法および治療法の概要を述べ，不妊症患者についての調査結果と，これまで経験した重症無排卵周期症および FSH 単独欠損症に対する排卵誘発療法中の黄体機能不全発現の問題を述べる。

黄体機能不全の病因

黄体形成過程と機能維持機構の異常があり前者には a) 上位中枢 - 視床下部機能異常として精神ストレス，GnRH の波状分泌異常，過激な運動，過度な体重減少，b) 下垂体機能異常として卵胞期の FSH 分泌異常，排卵期の LH 分泌異常および高 PRL 血症，c) 卵巢機能異常として卵胞発育異常，Estrogen 分泌低下，顆粒膜細胞，莖膜細胞の黄体化異常などが含まれる。後者には黄体刺激因子，退縮因子の不均衡，Cholesterol 供給路障害，LH，PRL， E_2 ，Prostaglandin などの関与と， α hANP の黄体機能抑制作用などが注目され，その他 luteinization inhibitor, LH receptor binding inhibitor (LHRBI) の存在も報告されている。

黄体機能不全に基づく臨床的諸問題

黄体機能不全に関与するものとして習慣流産の 23~67% に認められるとか Clomiphene 療法時に約 50% に本症が発症することが報告されており，高 PRL 血症，生殖期間の異常に短い場合，不妊症，産褥（分娩，流産）後や Pill 服用後の回復期間および子宮内膜症との関係が注目されている。

黄体機能不全の診断

1. 血中ホルモン測定

排卵後 5~7 日目頃の血中 P 値， E_2 値，P/E 比，PRL 値などを測定し，P 値が 10ng/ml 以下，P/E 比 50 以下，PRL 値 20~40ng/ml 以上を参考にする。

2. BBT 測定

松本分類で III~V 型，高温期が 8~11 日未満に短縮するか否かをみる。

3. 子宮内膜日付診 (Noyes, R.W., Hertig, R.I., 1950)

排卵後 5~7 日目の子宮内膜腺の変化，11~12 日目の間質の変化を観察する。

4. 超音波診断

経腹、経腔的超音波断層法にて卵胞や黄体発育、子宮内膜増殖が観察される。

岡田ら(1988)は排卵後黄体を継時的に観察し、排卵後7～8日目頃の黄体は内部がEchogenic、表面不整となり壁の厚みが増加するが、a～dの四型の分類のうち、特に壁の菲薄化した内部のHypoechoic (Cystic) なa型では血中P値も低く黄体機能不全の特徴的形態としている。

当機関の症例調査成績

1. 黄体機能不全の頻度

過去3年間に当機関で治療を行った不妊症141例について黄体機能不全の調査を行った結果、short luteal phaseは27例(19.1%)であった。

一方、BBTが二相性でP値が2～10ng/mlのものが9例(7.9%)、short luteal phaseでP値が10ng/ml以上の3例(11.1%)が認められた。いずれもP値による判定基準、測定時期との関係が考えられる。

2. LHRHとTRH testの調査成績

不妊症に対して行われたLHRHとTRH testの検討結果は表1に示すごとくであり、黄体機能不全で正PRL群におけるFSH、LHおよびPRL値の基礎値はいずれも正常対照群に比較して高い傾向を認めた。一方、高PRL血症や潜在性高PRL血症と考えられる黄体機能不全の場合はFSH値の基礎値は比較的低下した。

さらに高PRL血症で無排卵周期症の場合はFSHやLHの基礎値および各30分値が顕著に低下していた。

(表1) 黄体機能不全症に対するLHRHとTRH testの成績

	FSH (miu/ml)		LH (miu/ml)		PRL (ng/ml)		Progesterone (ng/ml)
	前	30分	前	30分	前	30分	
正常対照群 (n=14)	6.5±2.5	21.5±6.2	8.3±3.4	47.9±18.9	6.8±3.1	36.2±20.4	17.3±9.4
黄体機能不全群							
正PRL群 (n=14)	9.9±3.2 ^{a,c}	17.3±4.2 ^a	15.6±7.4 ^b	120.9±30.1 ^b	9.1±4.8 ^c	60.0±28.0 ^{a,c}	4.8±2.6 ^b
高PRL群 (n=5)	6.3±2.4	15.2±5.7 ^a	16.2±8.7 ^a	131.6±24.0 ^b	17.2±6.2 ^b	182 ±50.2 ^b	4.6±2.2 ^b
無排卵周期群							
高PRL群 (n=5)	2.6±1.2	9.3±4.3	8.0±5.2	25.2±13.2	22.4±5.8	264 ±86.2	1.5±0.7

mean±S.D.

a: p<0.05 vis control. b: p<0.01 (vis control). c: p<0.05 vis Hyperprolactinemia in luteal deficiency

黄体機能不全の治療法

種々の治療法が試みられているが黄体機能刺激療法(hCG剤)、黄体ホルモン補充療法(デュファストン[®]、プロルトンデポ[®])、高PRL血症へのプロモクリプチン療法、卵胞発育、成熟化療法(クロミフェン、ヒュメゴン[®]、フェルティノーム[®])などがある。

過去3年間に当機関で黄体機能不全に対し治療し妊娠に至った症例は21例あり、Duphaston療法: 11例、hMG-hCG療法: 3例、hCG療法: 2例、Proluton Depot剤: 2例、Clomid+hCG療法: 2例、Clomid+pure FSH+Duphaston療法: 1例、の内容であった。

特殊症例提示

1. 症例1は21歳の重症無排卵症で不妊のためClomid療法、hMG-hCG療法を繰り返すも

排卵周期を認めず，当科紹介となった．体型はやや肥満，多毛で初診時内診にて右子宮付属器を触知，他の内外性器に特に異常を認めていない．BBTは一相性，初診時の内分泌検査で E_2 :128pg/ml, P 値: 0.2ng/ml, Testosterone:90.0ng/ml, LHRH test で FSH, LH の前値と30分値はそれぞれ8.9/20および2.2/100mIU/ml と LH 高反応性を示し, PCO 症候群を考えた. 1984年

7月より1990年8月まで Clomid +hMG-hCG 療法を反復したが無排卵周期や黄体機能不全周期が継続し妊娠に至っていない. 1990年9月より Clomid-pure FSH (フェルティノーム®)-hCG 療法と Swim up 法の AIH を開始し2周期目に妊娠に成功し双胎で現在24週に至っている.

2. 症例2は21歳のFSH単独欠損症で初診時原発無月経を主訴とし，初診時所見として陰毛が粗，外陰や子宮發育不全を認め，性染色体:46XX, LH:2.7~5.3mIU/ml, FSH<1.9mIU/ml, PRL:11ng/ml, hGH:4.8ng/ml, TSH:2.5μg/ml, ACTH:73pg/ml, 17KS:8.6mg/日, 17OHCS:3.2mg/日でLHRH test 無反応の成績でFSH単独欠損症と診断した. 24歳の姉も原発無月経でFSHのみ

(表2) 重症無排卵症における治療経過

期間	治療内容	最大卵胞径 (mm)	無排卵 周期	黄体期 不全
1984. 7. ~ 1985. 2.	hMG-hCG × 6 周期	22~28	5/9	4/9
1986. 1. ~ 12.	Clomid+hMG-hCG × 4 周期	23~33	8/10	2/10
1987. 1. ~ 12.	Clomid+hMG-hCG × 7 周期	19~28	10/12	2/12
1988. 1. ~ 12.	Clomid+hMG-hCG × 9 周期 AIH 3 回	19~22	2/8	5/8
1989. 1. ~ 12.	Clomid+hMG-hCG × 3 周期 腹腔鏡	18~20	3/3	0/3
1990. 1. ~ 8.	Clomid+hMG-hCG+ Duphaston× 7 周期 AIH 7 回	15~24	1/7	5/7
1990. 9. ~ 10.	Clomid+FSH-hCG+ Duphaston× 2 周期 AIH 2 回	15~24	1/7	5/7
1990. 11.	妊娠 (双胎)	20~23	0/2	0/2

(表3) Clinical history of the isolated FSH deficiency in a sister

	Elder sister	Younger sister
Age	24 yr.	21 yr.
Chief complaint	Primary amenorrhea	
Parent	in relation of first cousin	
Sex chromatin	46 XX	46 XX
External appearance	female	female
Public hair	sparse	sparse
Vulva development	weak	weak
Uterus	hypoplastic	hypoplastic
Adnexa	present	present
Vagina	normal	normal
Anosmia	none	none
Color blindness	none	none
Mental retardation	none	none

1.9mIU/ml以下を示した。
本症は結婚後、積極的な
hMG-hCG療法を反復し
ているが無排卵周期や黄体
機能不全周期が散発し妊娠
に至っていない。

以上の2症例は卵巣機能
や下垂体機能が高度に障害
された例であり治療中も黄
体機能不全が認められ、発
症機構の複雑性が示唆され
る。

(表4) Endocrinological profiles on the isolated
FSH deficiency in a sister

Labor date	Elder sister	Younger sister
LH (mIU/ml)	3.1~5.7	2.7~5.3
FSH (mIU/ml)	1.9	1.9
PRL (ng/ml)	7.0	11
hGH (ng/ml)	4.8	4.8
TSH (μ g/ml)	2.1	2.5
ACTH (pg/ml)	22	73
17KS (mg/day)	ne	8.6
17OHCS (ng/day)	ne	3.2
LHRH test	not respond	not respond
Two step test	not respond	not respond
Gestagen test	not respond	not respond
Kaufmann Th.	respond	respond
hMG-hCG Th.	not respond (6 courses)	not respond
ne : not examined		

(表5) FSH単独欠損例における最近の経過

年号	hMG量	E ₂ peak値	卵胞径 最大	排卵	卵胞期	黄体期	P値
1989. 5	—	<25pg	—	—	41	0	0.2
6	225iu×16	299	21,19,16	+	25	10	9.8
7	225iu×16	<25	17,11,11	—	33	4	0.2
8	225iu×16	38	24,11, 9	+	21	11	76
9	225iu×16	114	21,20,18,16	+	28	12	24
11	225iu×16	230	19,16	+	24	8	
1990. 1	225iu×16	461	20,16,14,13	+	25	7	
3	225iu×16	365	19,16,15	+	28	9	
5	225iu×16	<25	14,14	—	28	0	0.2
6	225iu×16	110	20,20,16	+	18	14	
7	225iu×16	256	24,10,10	+	28	4	5.6
9	225iu×16	>1,000	23,17,17	+	21	14	
10	225iu×16	<25	22,22	—	44	0	0.2
12	225iu×16	263	19,15,14	+	14	9	8.4
1991. 1	225iu×16	448	19,18,16,16	+	19	4	

結 語

黄体機能不全はなお、その概念、病態、発症機構に不明な点があり、診断基準や治療法の再検討を要すると思われる。

《参考文献》

- 1)岡田弘二, 富岡 恵, 山元貴雄: 黄体機能不全の診断(超音波, 諸ホルモン値からみた総合分析). 産と婦, 55: 657, 1988.
- 2)八神喜昭, 花田征治: 黄体機能不全とLH-RH test. 産と婦, 55: 663, 1988.
- 3)Wentz, C.: Luteal phase inadequacy. In Progress in Infertility. (eds. S.J., Behrman, et al.), Little, Brown & Co., 1988.