

診 療

Buserelin 投与後に自然排卵した早発閉経の1例

聖マリアンナ医科大学産婦人科

石塚 文平 渡辺 研一 栗林 靖 大野 祐子
 近藤 俊彦 堀越 裕史 斎藤寿一郎 浜田 宏

Ovulation after Treatment with Buserelin in a Woman with
 Premature Ovarian Failure. A Case Report

Bunpei ISHIZUKA, Kenichi WATANABE, Yasushi KURIBAYASHI, Yuko OHNO,
 Toshihiko KONDO, Hiroshi HORIKOSHI, Juichiro SAITO and Hiroshi HAMADA
Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki

Key words: Premature ovarian failure • GnRH agonist • Ovulation induction

緒 言

かつて, Premature ovarian failure (POF) は不可逆的な病態と考えられていたが, 近年, 可逆的な症例の存在が知られてきた⁶⁾¹³⁾¹⁵⁾. また, これらの症例に Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist を投与しゴナドトロピン分泌を一時的に抑制すると, 反跳的に卵胞発育を来すことがあり, 投与中⁴⁾⁸⁾, 又は投与後, hMG に反応して排卵¹⁾, 妊娠成立⁹⁾する症例もあることが報告されている. しかし, POF 症例で GnRH agonist 投与直後に自然排卵する¹¹⁾ことはまれである.

今回, 我々は無月経歴1年, hMG 無効の POF 症例に Buserelin を投与したところ, 投与終了直後より, 正常性周期のホルモン動態をたどつて自然排卵した症例のホルモン動態を詳細に検討し得たので報告する.

症 例

初診時 (1987年) 37歳, 主婦, 未妊婦, 夫は40歳.

主訴: 4年の不妊, 約1年の無月経.

結婚: 現夫と33歳で初婚.

月経歴: 初潮12歳, 33歳頃まで25日型, 以後20~50日と不順, 当院初診の約1年前より無月経.

既往歴: 主訴のほかに特記すべきことなし, 自己免疫疾患, 化学療法を受けた既往もない.

現病歴: 1984年, 34歳時, 1年の不妊を訴えて他院受診, 不妊一般検査はフナーテストが不良であつたが, ほかは精液検査を含めて異常を認めなかつた. この時期基礎体温はほぼ1相性で無排卵性周期を繰り返し散発的に排卵する状態であつた. hMG 投与により排卵誘発し, AIH を8回施行するも妊娠せず, 次第に hMG に反応しなくなつたため, 1987年8月, 本院へ紹介, 転院となつた.

初診時所見及び検査成績: 身長153cm, 体重47kg. 初診時の血中基礎ホルモン値は LH 78.1 mIU/ml (2nd IRP-hMG standard), FSH 95.2 mIU/ml, E₂ 14.8pg/ml, testosterone 0.52ng/ml, PRL 4.3ng/ml, ACTH 23pg/ml, T₃ 1.2ng/ml, T₄ 6.6μg/dl, TSH 2.1μu/ml で抗核抗体(-), 染色体検査は46XX であつた. 1988年2月施行の腹腔鏡所見では両側卵巣は1.5×1.0cm と小で萎縮状, 表面に趨壁を形成し硬化した外見を呈し, 肉眼的に卵胞又は黄体を思わせる所見はなかつた(図1). 腹腔鏡下 biopsy は卵巣が萎縮性で困難であつた.

治療経過: Kaufmann 療法 (estradiol dipropionate 5mg 筋注, 1週後に hydroxyprogesterone caproate 50mg+estradiol dipropionate 1mg 筋注) と hMG-hCG 投与を交互にそれぞれ8周期施行したところ, 第2周期 hMG 3,750単位,

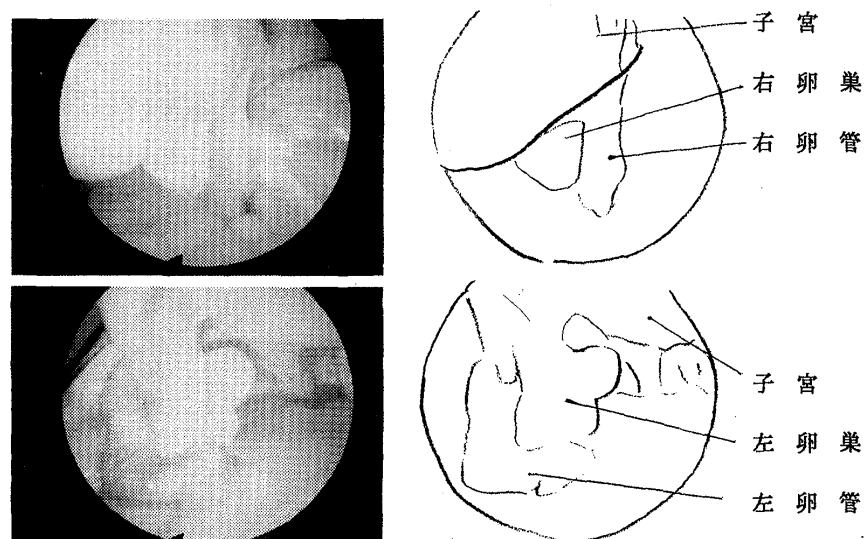


図1 腹腔鏡による卵巣所見

表1 Buserelin(900 μ g/日)投与前, 投与中, 投与後の血中ホルモン値

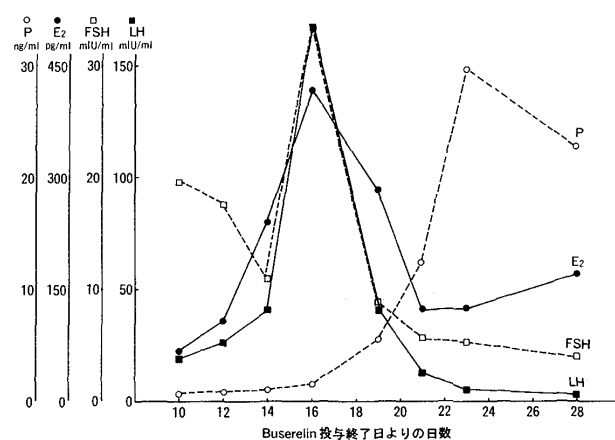
(7/24) (9/6)

月 日	7/22	7/29	9/16	9/18	9/20	9/22	9/25	9/27	9/29	10/4
Buserelin 投与 終了後日数			10	12	14	16	19	21	23	28
LH mIU/ml	72.0	15.6	19.0	25.3	41.7	167.6	41.4	13.0	6.9	3.2
FSH mIU/ml	99.1	14.9	19.7	17.7	10.9	33.4	9.0	5.8	5.3	4.1
E ₂ pg/ml	12.0	16.6	64.3	108.0	239.0	416.0	284.0	125.0	126.0	174.0
Progesteron ng/ml	0.51	0.59	0.55	0.71	1.01	1.58	5.59	12.5	29.7	23.1

Buserelin 900 μ g/日投与期間

第3周期1,200単位投与後に排卵したが, 妊娠には至らなかった. その他の周期は最大量4,050単位のhMG投与にも卵胞発育と血中E₂値の上昇は認められず, 1988年7月24日よりBuserelin (スプレキュア®) 900 μ g/日を45日間投与した. 表1にBuserelin投与直前, 投与開始6日目及び投与終了後28日間の血中ホルモン値の変動を示す. hypergonadotropicな状態がBuserelin投与により一時的に抑制され, 投与終了時より正常な排卵周期のホルモン動態をたどった.

Buserelin投与終了後10日から28日間の血中ホルモン値の推移を図2に示す. 図3にこの期間の基礎体温表を示す. Buserelinは前述のKauf-

図2 Buserelin (900 μ g/日)投与終了後の血中ホルモン値の推移

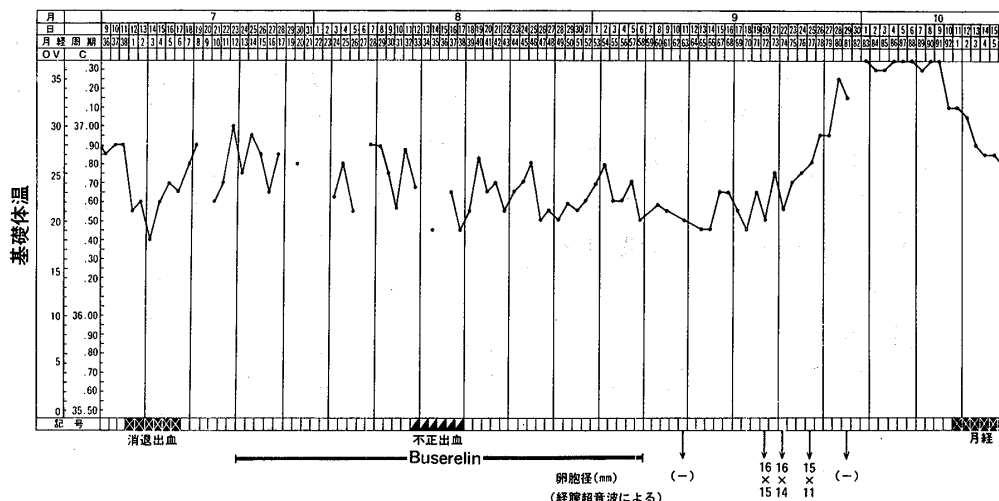


図3 基礎体温及び超音波断層法による卵胞像の推移

mann 療法による消退出血開始後12日目より投与した。投与終了後5日目より経腔超音波断層法により卵胞径を計測したが、投与終了後16日目に卵胞径は16×14mm となり、以後、基礎体温は高温相に移行した。卵胞像は高温相7日目に消失した。高温相移行14日後より月経が発来した。

考 察

かつて、POF はすべて不可逆的なものと考えられていたが、近年、自然緩解例⁶⁾¹³⁾¹⁵⁾も存在することが知られてきた。1970年代後半には hMG 投与による妊娠例も報告され¹⁰⁾、Kaufmann 療法などのエストロゲン投与中⁵⁾¹⁴⁾、又は投与後¹²⁾の排卵、妊娠例の報告も散見される。エストロゲン投与の POF に対する治療効果は顆粒膜細胞の FSH に対する感受性増強¹⁴⁾、卵胞発育と反跳的 FSH 分泌の同調化¹²⁾などに起因するものと考えられている。

一方、1983年、Menon et al.¹¹⁾は4例の POF 症例に Buserelin を投与した結果、1例に投与後排卵を認めたと報告し注目された。その後、今日まで、GnRH agonist 投与により排卵した POF 症例は Fleming et al.⁹⁾、吉田ら⁴⁾、伊藤ら¹⁾、Surrey et al.¹⁶⁾、Check et al.⁸⁾により1例ずつ報告されている。これらの症例のうち、Fleming et al.⁹⁾、伊藤ら¹⁾、Surrey et al.¹⁶⁾の例はいずれも GnRH agonist 投与終了後に hMG 投与により排卵したもので、Menon et al.¹¹⁾の症例のみが投与後に自

然排卵をみている。一方、吉田ら⁴⁾及び Check et al.⁸⁾の症例は Buserelin 投与中に BBT の上昇と血中 progesteron 値の上昇を認めている。こうした症例の存在は、ゴナドトロピンの分泌を抑制することが desensitization を受けていた卵胞のゴナドトロピンに対する反応性を回復させることを示すものと思われ、POF に対する Kaufmann 療法の効果も少なくとも一部はこの機序によるものと推察される。

本症例では、Buserelin 投与前1年間に、Kaufmann 療法を8周期施行しているが、いずれも排卵誘発効果の面では無効であり、その直後の hMG 療法にも反応を示さなかつた。この症例において、Kaufmann 療法施行時に血中ゴナドトロピン値がどの程度抑制され得たかの詳細は検討されていない。しかしながら、Buserelin 投与後に排卵が惹起されたことは、Kaufmann 療法時に比して Buserelin 投与中のゴナドトロピン分泌抑制がより強力であつたためとも推察される。事実、Check et al.⁸⁾の報告した症例では、GnRH agonist 投与前に施行されたエストロゲンと hMG の併用療法は3周期にわたって無効であつた。しかし、我々や Check et al.⁸⁾の症例においても、直前に施行した Kaufmann 療法が顆粒膜細胞に対して何らかの前処置的效果を与えた可能性も否定できない。

今回、我々は Buserelin 投与直後に正常性周期

のホルモン動態をたどつて自然排卵した POF 症例のホルモン動態、臨床経過を詳細に観察し得た。本症例においては、Buserelin 投与終了後のホルモン動態より、卵胞のゴナドトロピンに対する反応は全く正常に回復していたものと思われる。Buserelin 投与がゴナドトロピン分泌を抑制するのに要する期間は1～2週間程度であることはよく知られているが²⁾³⁾、POF においてゴナドトロピン分泌抑制が卵胞のゴナドトロピンに対する感受性を回復するのに要する期間に関しては全く検討されていない。これまで、Buserelin 投与後に排卵が得られたと報告された症例中、Buserelin 投与量及び期間が明らかな症例としては Menon et al.¹¹⁾の例(500 μ g/日, 24日間)、Fleming et al.⁹⁾の例(500 μ g/日, 38日間)、伊藤ら¹⁾の例(900 μ g/日, 81日間)がある。また、Check et al.⁸⁾の症例では Leuprolide 投与11日目に排卵をみている。今回、我々は Menon et al.¹¹⁾と伊藤ら¹⁾の排卵例における投与期間のほぼ中間の45日間の Buserelin 投与を試みて成功した。しかし、個々の症例にとつての適正な投与量、投与期間に関しては、POF が病因論的に heterogeneous な病態であること⁷⁾もあり、症例による差異が著しいとも推察される。いずれにせよ、今回の成績は、Menon et al.¹¹⁾の報告した症例とともに、一部の POF 症例においては比較的短期間の GnRH agonist 慢性投与が卵胞のゴナドトロピンに対する反応性を一時的にせよほぼ正常に回復し得ることを示している。今後、いずれのタイプの POF 症例が、どのような条件下でこの療法に反応するのかを更に詳細に検討することが必要であるが、挙児を希望する POF 症例に対する GnRH 療法の可能性が示唆されたものと考える。

文 献

1. 伊藤 潔, 田中ミドリ, 河野秀昭, 渡辺英子, 古橋信之, 星合 昊, 平野睦男: 早発閉経に関する臨床的検討。産婦の世界, 41: 145, 1989.
2. 水口弘司, 植村次雄, 白須和裕, 水野正彦, 武谷雄二, 木下俊彦, 谷澤 修, 三宅 侃, 清水哲也, 杉本 修, 奥田喜代司, 矢田守男, 木川源則, 森宏之, 青野敏博: Buserelin (Hoe 766) の長期投与における内分泌動態の検討—下垂体・性腺系機能に及ぼす影響を中心にして—。産と婦, 54: 1395, 1987.
3. 森 宏之: GnRH アナログの基礎とその臨床応用。産婦治療, 61: 213, 1990.
4. 吉田 博, 岩城雅範, 桜田芳弘, 林 宏, 田中俊誠, 藤本征一郎: GnRH analogue 使用中に排卵を認めた premature ovarian failure (POF) の1例。第34回日本不妊学会抄録集, 290, 1989.
5. Aiman, J. and Smentek, C.: Premature ovarian failure. Obstet. Gynecol., 66: 9, 1985.
6. Apler, M.M. and Garner, P.R.: Premature ovarian failure: Its relationship to autoimmune disease. Obstet. Gynecol., 66: 27, 1985.
7. Board, J.A., Redwine, F.O., Moncure, C.W., Frable, W.J. and Taylor, J.R.: Identification of differing etiologies of clinically diagnosed premature menopause. Am. J. Obstet. Gynecol., 134: 936, 1979.
8. Check, J.H., Wu, H.H. and Check, M.L.: The effect of leuprolide acetate in aiding induction of ovulation in hypergonadotropic hypogonadism: A case report. Fertil. Steril., 49: 542, 1988.
9. Fleming, R., Hamilton, M.P.R., Barlow, D.H., Cordinger, J.W. and Coutts, J.R.T.: Pregnancy after ovulation induction in a patient with menopausal gonadotropin levels after chemotherapy. Lancet, I: 399, 1984.
10. Johnson, T.R. Jr. and Peterson, E.P.: Gonadotropin-induced pregnancy following premature ovarian failure. Fertil. Steril., 31: 351, 1979.
11. Menon, V., Edwards, R.L., Lynch, S.S. and Butt, W.R.: Luteinizing hormone releasing hormone analogue in treatment of hypergonadotropic amenorrhea. Br. J. Obstet. Gynecol., 90: 539, 1983.
12. Petsos, P., Buckler, H., Mamtara, H. and Anderson, D.C.: Ovulation after treatment with ethinyl-oestradiol and medroxyprogesterone acetate in a woman approaching premature menopause. Case report. Br. J. Obstet. Gynecol., 93: 1155, 1986.
13. Rebar, R., Erickson, G.F. and Yen, S.S.C.: Idiopathic premature ovarian failure: Clinical and endocrine characteristics. Fertil. Steril., 37: 35, 1982.
14. Shangold, M.M., Turksoy, R.N., Bashford, R.A. and Hammond, C.B.: Pregnancy following the insensitive ovary syndrome. Fertil. Steril., 28: 1179, 1977.
15. Schreiber, J.R., Davajan, V. and Kletzky, O.A.: A case of intermittent ovarian failure. Am. J. Obstet. Gynecol., 132: 698, 1978.
16. Surrey, E.S. and Cedars, M.I.: The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. Fertil. Steril., 52: 36, 1989.

(No. 7052 平3・8・19受付)