シンポジウム PCOSの病態生理と臨床

卵胞培養システムからみた卵胞発育機序の解明および

副作用予防のために最適排卵誘発法の確立

日本赤十字社医療センター部長 安藤 一 道

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対する最適排卵誘発法を検討するため、以下の基礎的・臨床的研究を行った。

I) 基礎的研究

卵胞発育機序を解明する方法として、直接卵胞を分離・培養する卵胞培養システムを確立した。すなわち、11日齢BDF1系幼若雌マウスを無麻酔にて賭殺後に卵巣を摘出し、卵巣から1~2層の顆粒膜細胞層を有し基底膜が明瞭な直径100~120 μm のpreantral follicleを機械的に分離し、1wellあたり10個のpreantral folliclesを培養液(DMEM+ITS⁺)1mlと共に4日間培養(control)し、卵胞径および培養液中のestradiol(E₂)・progesterone(P)・inhibin(I)を測定した。その後、4週齢・8週齢のBDF1系マウスの卵巣でも卵胞培養が可能で、さらに卵胞径の異なる卵胞の機械的分離・培養も可能となった。

1) 未熟卵胞および成熟卵胞に対するアンドロゲンの作用

目的：PCOSの病態の主因として高アンドロゲン血症が指摘されていることから、幼若雌マウスから分離された未熟卵胞および成熟雌マウスから分離された未熟・成熟卵胞に対するアンドロゲンの作用を検討した。

方法・成績：11日齢BDF1系幼若雌マウスの卵巣から分離した100~120 μm のpreantral follicleに10⁻¹¹~10⁻⁷Mのdehydroepiandrosterone(DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS), testosterone(T), androstenedione(Δ_4), dihydrotestosterone(DHT), 及び10⁻¹¹~10⁻⁷Mのestrone(E₁), E₂を添加培養したところ、DHEA, DHEAS, T, Δ_4 , DHTは濃度依存的に有

意の卵胞径増大作用を示し、顆粒膜細胞の増殖が認められたが、E₁及びE₂にはこのような作用は認められなかった。この時期のpreantral follicleはFSH非依存性でrecombinant human FSH(rhFSH)単独では卵胞径の変化は認められないが、10⁻⁷MのDHEA, DHEAS, T, Δ_4 及びDHTと0.1~100 mIU/mLのrhFSHを同時添加培養すると、rhFSHの濃度依存的に有意の卵胞径増大を認めた。

次に8週齢BDF-1成熟雌マウスの卵巣から直径100~120 μm のpreantral follicleと直径260~320 μm のtertiary follicleを機械的に分離し、10⁻¹⁰~10⁻⁷MのT, Δ_4 およびDHTを添加・培養したところ、tertiary follicleに対しては卵胞発育を抑制し、preantral follicleに対しては卵胞発育を促進した。

結論：アンドロゲンはFSH非依存性の未熟卵胞発育に促進的に作用すること、またFSH反応性未熟卵胞に対しては卵胞発育を促進し、成熟卵胞に対しては抑制的に作用することが明らかとなった。このようにアンドロゲンは異なる発育過程にある卵胞に対して相反する作用を有することから、排卵の抑制と卵巣の多嚢胞化を惹起するものと考えられる。

2) 多嚢胞性卵巣(PCO)モデルマウスにおける各種ゴナドトロピン製剤の作用

目的：高LH血症を特徴とするPCOS症例に対するゴナドトロピン療法においては、理論的にできるだけLH活性を含まないゴナドトロピン製剤の使用が望まれる。しかしゴナドトロピン製剤の薬理動態学的検討や排卵誘発の治療成績では、製剤間に明らかな臨床成績上の差を認めていな

い。そこで多嚢胞性卵巣(PCO)モデルマウスを作成し、LH活性が異なるゴナドトロピン製剤に対する卵胞の発育を比較検討した。なおPCOモデルマウス(androgen-sterilized mouse)は6日齢のBDF-1幼弱雌マウスにtestosterone propionate(持田製薬)1mgを投与して作成した。

方法・成績：8週齢のBDF-1正常成熟雌マウス及びPCOモデルマウスの卵巣からpreantral follicle(直径：100~120 μ m)及びtertiary follicle(直径：260~300 μ m)を機械的に分離し、無添加群をcontrolとし、LH活性が異なる 10^{-2} ~ 10^3 mIU/mLのrhFSH製剤(セローノ社)、FSH製剤(フェルティノームP;セローノ)、hMG製剤(パーゴナル;帝国臓器)を4日間添加培養し卵胞発育を比較検討した。その結果、正常マウスではすべての製剤が有意の卵胞発育を引き起こすが、PCOモデルマウスではhMG製剤が小卵胞への過剰刺激と中卵胞の早期黄体化を引き起こすことが明らかとなった。

結論：PCOSに対するゴナドトロピン療法においては、LH活性を含まないゴナドトロピン製剤を使用すべきである。

II) 臨床的研究

PCOSに対するゴナドトロピン療法では、多発卵胞発育に伴う副作用(OHSSや多胎妊娠)が発生しやすいといわれてきた。これはゴナドトロピン製剤に対して卵巣が過剰に反応し多数の卵胞発育が起こるため、これらの副作用を予防する究極の方法は、単一の卵胞発育・排卵を誘発する方法を確立することである。

1) PCOSに対するfixed-dose法とstep-down法の比較検討

目的・方法：PCOSに対するゴナドトロピン療法において、クエン酸クロミフェン(CC)療法無効のPCOS症例に対して、FSH(hMG)製剤を使用し、step-down法(42例102周期)またはfixed-dose法(46例144周期)を実施し、臨床成績を後方

視的に比較検討した。

成績：Step-down法はfixed-dose法に比べ、FSH(hMG)製剤の投与量が有意に少なく(15.1 ± 7.9 IU vs 19.2 ± 13.4 IU, $p < 0.01$)、単一卵胞発育周期率は有意に高く(26.5% vs 12.5% , $p < 0.05$)、OHSS発症頻度も有意に低率(36.1% vs 53.3% , $p < 0.05$)であった。一方step-down法とfixed-dose法の妊娠率・多胎妊娠率は、各々 14.7% と 12.5% ・ 33.1% と 11.1% で有意差を認めなかった。

結論：副作用の多い従来の投与方法(fixed-dose法)に比べ、step-down法は妊娠率の低下を引き起こさずOHSSの発症予防に有効であることが明らかとなったが、一方で多胎妊娠を予防するためには更なるstep-down法の工夫が必要である。

2) PCOSに対するfixed-dose法、step-down法及びlow-dose step-up法の比較検討

目的・方法：PCOSに対するゴナドトロピン療法において、ゴナドトロピン製剤の最適投与方法を解明するため、CC療法無効のPCOS症例37例68周期に対してhMG製剤を用いたfixed-dose法、step-down法及びlow-dose step-up法をprospective randomized studyにて実施した。

成績：Low-dose step-up法はfixed-dose法に比べ発育卵胞数やhCG切替日の E_2 値が有意に低値で、卵巣腫大も軽度で多胎妊娠を認めないことから、最も安全な投与方法であることが明らかとなった。なおlow-dose step-up法におけるhCG切替日の血中 E_2 値及び発育卵胞数はstep-down法の場合より低値を示したが、両者間に有意差は認められなかった。

結論：副作用の多い従来の投与方法(fixed-dose法)と低用量投与方法(step-down法及びlow-dose step-up法)を比較検討した結果、PCOSに対する最適排卵誘発法として、現時点ではlow-dose step-up法が最も推奨される。Low-dose step-up法の導入によりOHSSの問題は過去のこととなった。