

カレントレビュー

2. 生殖

b. 不妊治療と黄体機能不全

Management of Luteal Defect for Infertility Women

折坂 誠 小辻 文和

Makoto ORISAKA and Fumikazu KOTSUJI

はじめに

IVF-ET や顕微授精に代表される生殖補助医療の発達は目覚ましく、近年の排卵誘発法ならびに採卵、培養技術の進歩に伴い、IVF-ET の受精率は60~90%にもものぼるとされる。ところが移植胚当りの着床率は10%前後と低く、治療周期当りの妊娠率も20%前後で推移しており、高い受精率が妊娠率に直結していない。そのような現状において、新たな課題として注目を集めているのが着床障害である。着床障害の原因はいまだ明らかではないが、胚に起因するものと子宮内膜に起因するものの二つに大別されると思われる¹⁾。子宮内膜は、排卵前にエストロゲンによる priming を受け、排卵後は主にプロゲステロンの作用により分化し、胚の着床に適した子宮内環境を準備する。胚が子宮内腔内に到達する着床期になると、胚と子宮内膜はお互いを認識し、シグナルの交換を行うことによりさらに分化を進め、胚が子宮内膜に接着し着床が開始する。ところが準備期における内分泌調節の

異常や、着床期の胚による子宮内膜の分化誘導に異常があると、着床障害が発生すると考えられる。本レビューでは、着床障害の原因の一つである黄体機能不全について、基礎および臨床それぞれの観点から検討する。

黄体機能不全の基礎

1. 黄体の形成機構

卵胞期にエストラジオールが上昇し、positive feedbackにより視床下部一下垂体からの LH (luteinizing hormone) パルスが低振幅高頻度となると、血中 LH 濃度が上昇し排卵へと導かれる。またエストラジオールは、FSH (follicle stimulating hormone) や IGF (insulin-like growth factor), EGF (epidermal growth factor), インシュリン, PGE₂ (prostaglandin E₂), PGI₂ (prostacyclin) などと協同し、ヒト顆粒膜細胞における LH レセプター発現を促す²⁾¹⁸⁾。排卵期に LH サージが起こると、顆粒膜細胞と内茨膜細胞は黄体細胞に分化し、ここに著しい血管新生が起こり黄体が形成される(図1)。血管新生によりリポタンパク供給能が増すと、黄体化した顆粒膜細胞内へ多量のコレステロールが供給され、プロゲステロン産生が増加する(図2)。VEGF (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞の分裂を特異的に促進し、黄体

福井医科大学産科婦人科学教室

〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukui Medical University, Fukui

Key words : Luteal defect · Corpus luteum · StAR · Progesterone · hCG · Clomiphene citrate

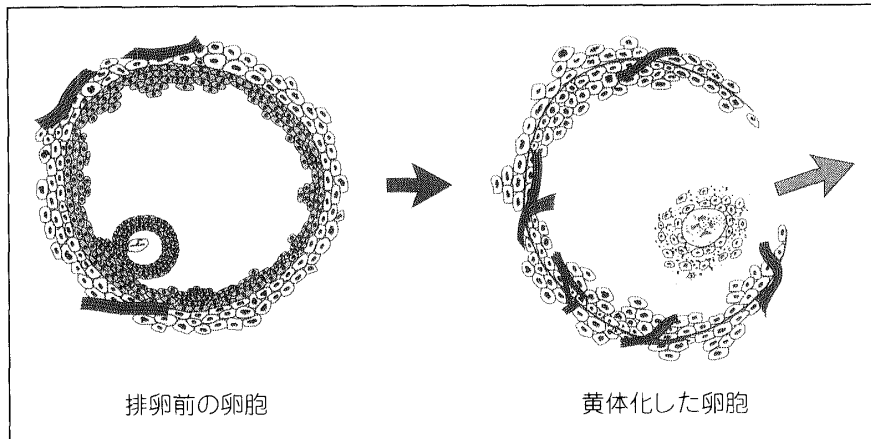
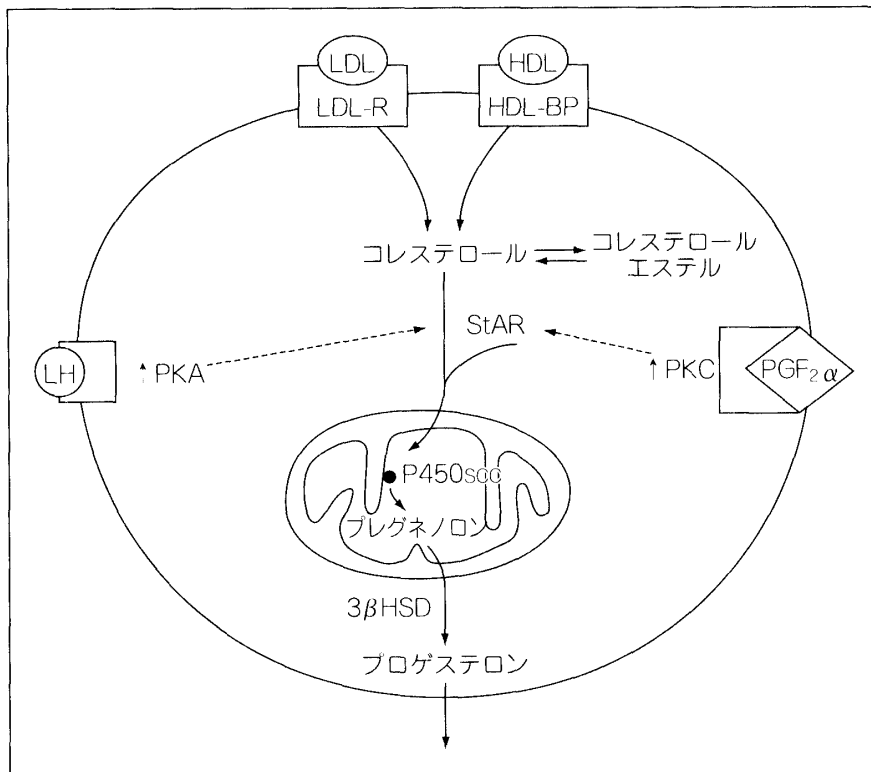


図 1

図2 黄体細胞におけるプロゲステロン合成経路²⁾

StAR; steroidogenic acute regulatory protein, PKA; protein kinase A, PKC; protein kinase C, LDL-R; LDL receptor

における血管新生および毛細血管ネットワークの形成に重要な役割を担う²⁾。LHやhCG(human chorionic gonadotropin)は、顆粒膜細胞におけるVEGF発現を誘導し、黄体機能を調節している可能性がある³⁾。黄体からのプロゲステロン産生に伴い、LHパルスは低頻度高振幅と

なり血中LHは低下する。

ヒト黄体細胞はその由来から、黄体化顆粒膜細胞と黄体化莢膜細胞の2種類に分類される。ヒト以外では、黄体化顆粒膜細胞に相当するのが大黄体細胞、黄体化莢膜細胞に相当するのが小黄体細胞と考えられる(図3)。ウシやヒツジ

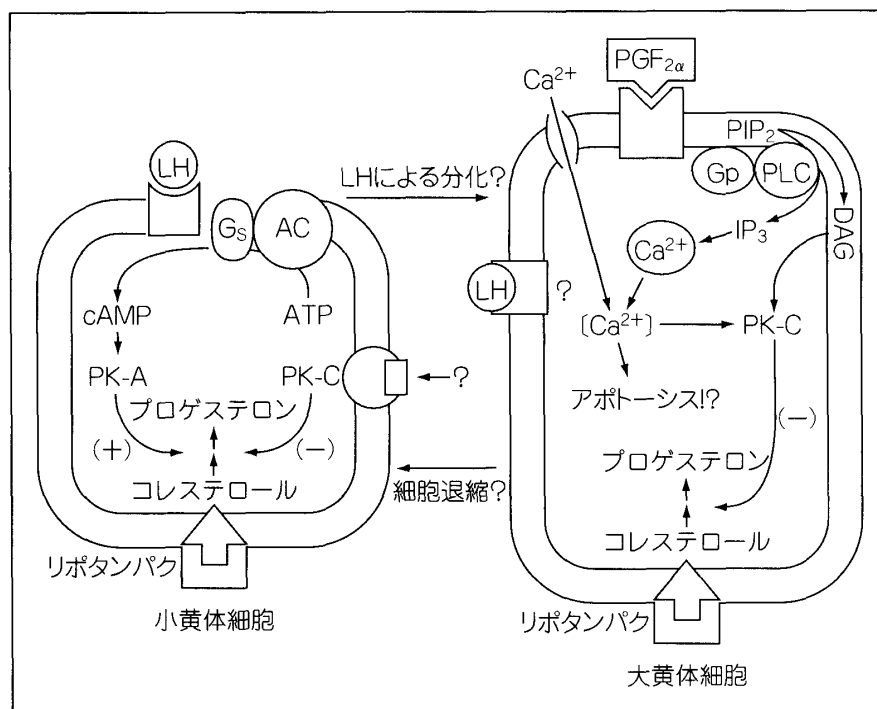


図3 second messenger を介する小および大黄体細胞の調節機構²⁾

LH ; luteinizing hormone, Gs ; G protein causing stimulation of adenylate cyclase, AC ; adenylate cyclase, $[Ca^{2+}]$; free calcium concentration, PIP_2 ; phosphatidyl inositol 4,5-biphosphate, IP_3 ; inositol 1,4,5-triphosphate, DAG ; diacylglycerol, PKC ; protein kinase C, PKA ; protein kinase A, PLC ; phospholipase C

では、LHはsecond messengerであるcAMPを介してprotein kinase A (PKA)を活性化することにより、小黄体細胞のプロゲステロン分泌を直接刺激する。一方、大黄体細胞はプロゲステロン産生の主役でありながらLHレセプターをもたず、 $PGF_{2\alpha}$ (prostaglandin $F_{2\alpha}$)に対するレセプターを有し黄体退縮作用を受けると考えられるが、いずれもヒトでの詳細は明らかでない²⁾。

2. 黄体におけるステロイド合成

ステロイドホルモンはコレステロール代謝により合成される(図4)。黄体でプロゲステロン合成に利用されるコレステロール供給源として、①低密度リポタンパク(low density lipoprotein ; LDL)、②高密度リポタンパク(high density lipoprotein ; HDL)、③脂肪滴中に蓄えられたコレステロールエステルの加水分解などがあ

げられるが、ヒトでは特にLDLが主要な供給源と考えられている。

ステロイドホルモンの基質であるコレステロールは、細胞表面のLDLレセプターを介してLDLとして取り込まれる(図2)。取り込まれたLDLはリソゾームによって分解された後、コレステロールエステルとして細胞質内に貯蔵される。生体の必要に応じて加水分解されfreeとなったコレステロールは、ミトコンドリア外膜まで輸送され、StAR(steroidogenic acute regulatory)蛋白の作用によりミトコンドリア内膜に移行し、そこでcholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 complex(P450scc)によってプレグネノロンへ転換される²⁾。プレグネノロンは 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD)/ Δ^5, Δ^4 isomerase(isomerase)によりプロゲステロンへ転換される(図4)。

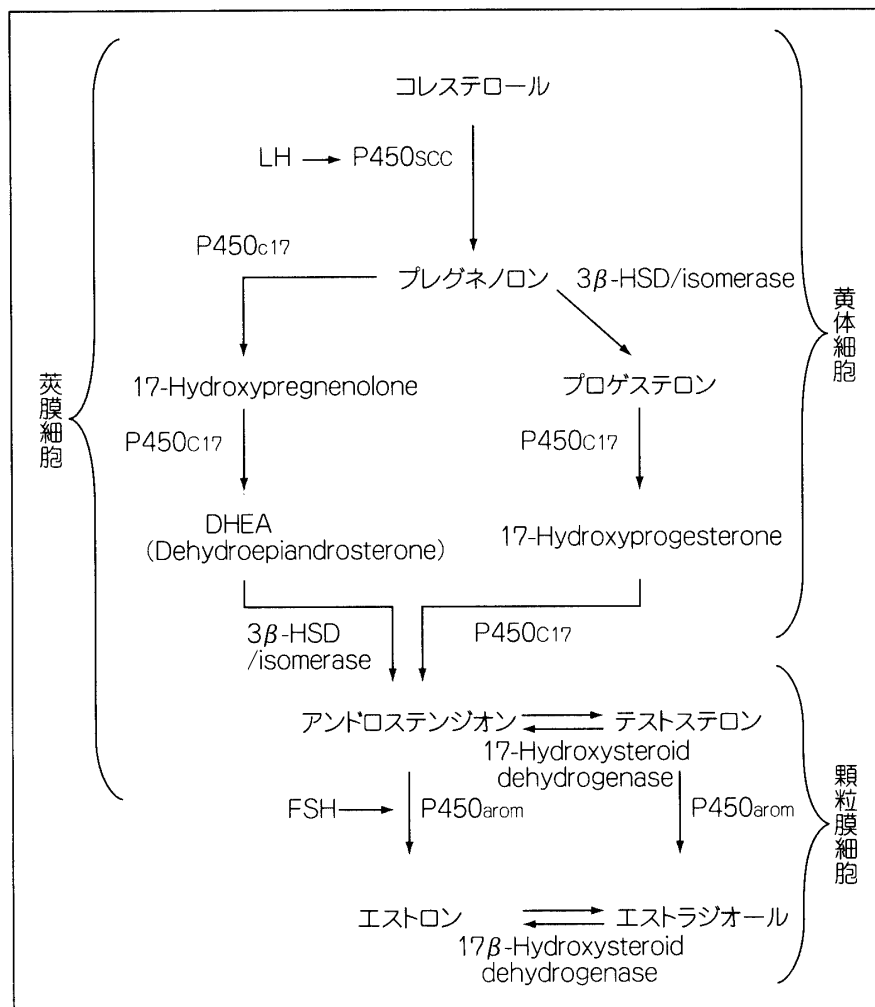


図4 卵巣におけるステロイドホルモン合成経路

P450_{scc} ; cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 complex 3β-HSD/isomerase ; 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ⁵,Δ⁴ isomerase P450_{c17} ; 17α-hydroxysteroid oxidoreductase P450_{arom} ; aromatase

黄体でのエストロゲン合成は、卵胞期の two-cell theory と同様に、黄体化莢膜細胞で産生されたアンドロゲンが、黄体化顆粒膜細胞へ移行しアロマトラーゼによってエストロゲンに転換される。

3. 黄体機能の調節機序

着床の成立には受精卵の発育と子宮内膜の分化の同調が必要であり、発育胚を受け入れる子宮内膜には一定の胚受容期間(implantation window ; ヒトでは月経周期19~21日目に相当)が存在する⁴⁾。この期間を過ぎると子宮内膜は胚を受け入れない不応期に入り、胚の接着を阻

害するという。よって implantation window の3日間にいかに良い着床準備状態を提供できるかが、黄体の最も重要な機能といえよう。

黄体形成および機能維持は、黄体賦活因子(luteotropin)と黄体退縮因子(luteolysin)のバランスにより調節されると考えられている。下垂体から分泌される LH, 胎児側組織から分泌される hCG などは代表的な luteotropin であり、一方 PGF_{2α} は代表的な luteolysin である。従来からの LH など視床下部—下垂体系による内分泌(endocrine)的な黄体機能調節に加えて、大黄体細胞と小黄体細胞相互、あるいは黄体細胞

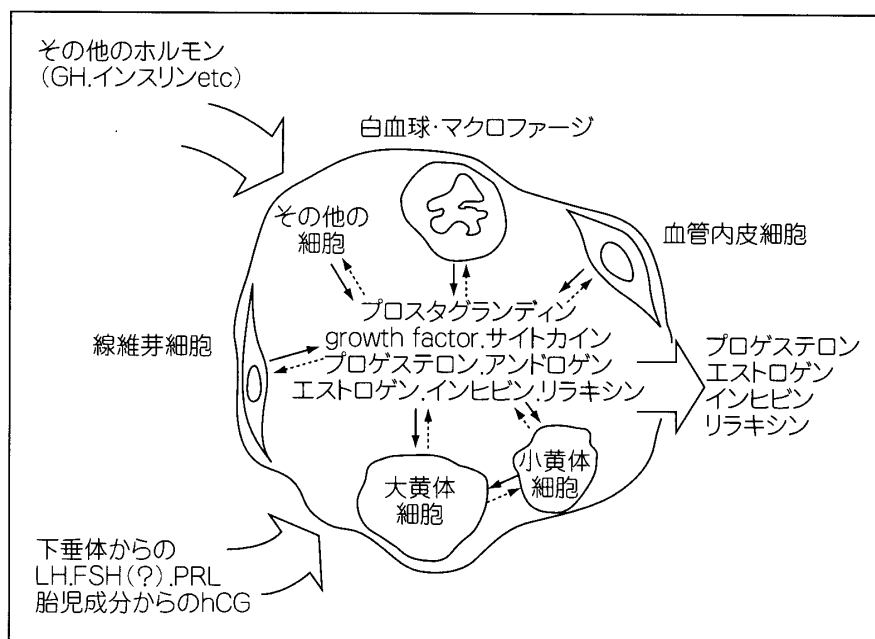


図5 endocrine および autocrine/paracrine 機構による黄体機能の調節⁵⁾

と血管内皮細胞, 白血球, 線維芽細胞など非ステロイド産生細胞との細胞間相互作用など, growth factor やサイトカインを中心とした自己分泌 (autocrine) / 傍分泌 (paracrine) 機構による黄体局所の調節も注目されている (図5)⁵⁾⁷⁾.

ヒツジの発情期5日目に下垂体切除を行うと, StAR や P450scc, 3 β -HSD の mRNA レベルは低下し黄体形成やプロゲステロン産生ができなくなるが, LH や GH (成長ホルモン) を投与することにより通常の黄体形成やプロゲステロン分泌が可能となり, StAR, P450scc, 3 β -HSD の mRNA レベルも正常化すると報告がある⁶⁾. よってヒツジの黄体形成と機能維持において, LH と GH が重要な役割を果たすと考えられる.

ヒツジやウシでは, LH が小黄体細胞の LH レセプターに結合すると adenylate cyclase を活性化し, second messenger である cAMP を介して protein kinase A が活性化される (図3)²⁾. LH による protein kinase A 活性化に伴い StAR 蛋白がリン酸化され, ミトコンドリア内膜へのコレステロール輸送を促進することから, LH

によるプロゲステロン合成経路では StAR 蛋白のリン酸化が最も重要な律速段階と考えられている (図2)²⁾⁷⁾. 一方 LH レセプターを有しない大黄体細胞は, ゴナドトロピン刺激を直接必要とせず, LH に反応して小黄体細胞から産生されるある種のシグナルを, gap 結合を介してやりとりすることによって, プロゲステロンを産生すると考えられる⁸⁾.

LH 以外の luteotropin として, GH, プロラクチン, IGF-I (insulin-like growth factor-I), オキシトシン, PGE₂, PGI₂などがあげられている²⁾.

4. 黄体退縮について

ヒトの正常月経周期において, 黄体は約14日でその寿命を終えるが, 最後の約5日間に黄体退縮 (luteolysis) とよばれる退行性変化を認める. 黄体退縮は, 黄体細胞の消失に伴うプロゲステロン合成および分泌能の喪失を意味する. ブタやウマ, ヒツジでは, 排卵直前のエストラジオール上昇に伴い下垂体からオキシトシンが放出されると, PGF_{2 α} が子宮内膜から産生され, さらに卵巣に運ばれ黄体退縮を導くと考えられる²⁾. 一方ヒトでは, 子宮由来でなく黄体局所で

産生される $\text{PGF}_{2\alpha}$ が, autocrine/paracrine 機構を介して黄体退縮を誘導すると考えられている⁹⁾.

$\text{PGF}_{2\alpha}$ は, ① luteotropin に対するレセプターの親和性および数の減少(down regulation), ②細胞内へのコレステロール取り込みの減少, ③ミトコンドリア膜におけるコレステロール輸送の減少, ④プロゲステロン合成に必要なステロイド合成酵素活性の低下など, いくつかの細胞内機構によって黄体のプロゲステロン合成を抑制する可能性があるが²⁾, ヒツジやウシを $\text{PGF}_{2\alpha}$ 処理すると, StAR mRNA および StAR 蛋白は著明に減少し, ミトコンドリア膜間のコレステロール輸送の低下が予想されることから, 最も重要な機構は③であると考えられている(図2)⁶⁾¹⁰⁾.

黄体中期以降のマクロファージ浸潤は, ①変性した黄体細胞を貪食する, ②TNF- α (tumor necrosis factor- α), IFN- γ (interferon- γ), IL-1 (interleukin-1)などのサイトカインを産生しステロイド合成を阻害する, ③黄体の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 分泌を促進するなどの働きによって, 黄体退縮を導くと考えられる(図5)²⁾¹¹⁾.

ヒトの黄体退縮は, アポトーシスによるところが大きいと考えられている. 黄体細胞を $\text{PGF}_{2\alpha}$ 処理すると, Ca^{2+} 依存性エンドヌクレアーゼの活性化により DNA がヌクレオソーム単位に断片化されることから, $\text{PGF}_{2\alpha}$ が黄体細胞のアポトーシスを誘導することが証明された¹²⁾. $\text{PGF}_{2\alpha}$ 刺激により血管内皮細胞から産生される endothelin-1が, TNF- α 産生を促し黄体血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する結果, 黄体血流が減少しステロイド基質や luteotropin が供給されず, 黄体退縮を導く可能性が示唆されている⁸⁾¹²⁾. Bcl-2はアポトーシスを抑制し, Bax はアポトーシスを促進する蛋白であるが, ウシの退行黄体では bax mRNA が上昇し bcl-2 mRNA が変化しないため, 結果的に Bax

/Bcl-2比が上昇しアポトーシスが進行すると考えられる¹³⁾. ヒト退行黄体で Fas 抗原の発現が増強し, また退行とともに DNA 断片化がすすむことから, 黄体退縮過程において Fas/Fas リガンドを介するアポトーシス誘導が重要な役割を果たす可能性も示唆される¹⁴⁾. また, プロゲステロンやエストラジオールの供給が断たれると子宮内膜細胞はアポトーシスに陥るが, HCG 投与によりそのアポトーシスは抑制される.

スーパーオキシド(O_2^-)や過酸化水素(H_2O_2), ヒドロキシラジカルなどの活性酸素が, 黄体退縮やアポトーシスに関与するといわれている. 退行黄体にみられる白血球やマクロファージは, 活性酸素を産生し細胞障害を誘導する²⁾. 活性酸素の毒素作用は, アスコルビン酸などの抗酸化ビタミンや, カタラーゼや SOD (superoxide dismutase) など抗酸化酵素の働きによって抑制される. SOD は黄体賦活作用を有しステロイド産生能にも関与する一方, SOD によって O_2^- から変換される H_2O_2 は黄体退縮作用を呈すると考えられる. ウシの退行黄体では, ミトコンドリアに局在する Mn(マンガン)依存性 SOD やカタラーゼの mRNA レベルが低下するため, 黄体細胞が酸化ストレスから免れなくなるとされる²⁾¹⁵⁾.

5. 妊娠の母体認識

ヒトでは着床が成立(受精後8~12日頃)すると, 絨毛細胞から分泌された大量の HCG が母体血中に入り, 黄体に LH/HCG レセプターを介して妊娠成立のシグナルを伝え, 月経黄体が妊娠黄体に分化すると考えられる. HCG はプロゲステロン供給が胎盤に移行するまでのいわゆる luteoplacental shift(ヒトでは妊娠7~9週頃)までの間, 黄体を直接刺激し続ける. また着床部位からマクロファージ, T細胞など免疫系細胞に何らかのシグナルが送られ, サイトカインを介して黄体の分化を調節している可能性もあ

る¹⁶⁾。ヒツジやウシでは、胎児成分の産生する IFN- γ がプロゲステロンと協調し、オキシトシンレセプターの遺伝子転写を抑制することにより、子宮からの PGF_{2 α} 合成を抑制し黄体退縮を防ぐとされる²⁾¹⁷⁾。

黄体機能不全の臨床

1. 黄体機能不全の原因

黄体機能不全は、以前は単に“黄体からのプロゲステロンの産生異常”と定義されていたが、現在は、“黄体期におけるステロイドホルモン産生異常、あるいはそれに伴う子宮内膜の分化・発育不全により、着床や妊娠維持に障害をきたす病態”と捉えられている。黄体機能不全をきたす原因として次の三つの異常が考えられるが、特に①卵胞期の異常が重要であるとの説が有力である¹⁸⁾。

①黄体形成過程の異常；黄体期に黄体細胞が十分なステロイドホルモンを産生するためには、卵胞期に卵胞が成熟し、顆粒膜細胞に LH レセプターが発現している必要がある。ところが黄体機能不全例では、LH のパルス分泌亢進のため視床下部が抑制され卵胞期の FSH 分泌に異常をきたすという報告や、卵胞期のエストロゲン分泌不全により LH サージの異常が高頻度に起こるとの報告がある。すなわち視床下部—下垂体系の異常によってもたらされる卵胞期の FSH の低下や LH 分泌不全が、エストロゲンの低下や LH レセプターの発現不足につながり黄体機能不全を呈すると考えられている。実際に黄体機能不全は、正常周期と排卵障害例の中間的な存在として認識されつつある。

黄体機能不全は、(潜在性を含む)高プロラクチン血症や甲状腺機能低下症をしばしば合併する。プロラクチンの分泌異常は、視床下部に作用して、GnRH の放出障害をきたし、ゴナドトロピンの分泌低下をもたらすと考えられる。その他にも LH レセプター発現を抑制する物質とし

て、インヒビリンや PGF_{2 α} 、PGA₂、LI(lutenization inhibitor)、LHRBI(lutenizing hormone receptor binding inhibitor)などが考えられている。

②黄体維持機構の異常；黄体維持における LH の重要性は明らかだが、臨床的には黄体期の LH 分泌異常が黄体機能不全をきたすという報告はほとんど見当たらない。サルの黄体期に GnRH アンタゴニストを投与し中枢からの LH 刺激を抑制してもプロゲステロン産生は減少しなかったという報告や、*in vitro* でのプロゲステロン産生には少量の LH で十分であるとの報告より、実際には非常に強い LH 分泌不全がなければ黄体は維持されると考えられる。

黄体期では血中 LH レベルよりも、黄体における LH レセプター数が重要であるとの報告も多い。黄体期の LH レセプター調節について、FSH やプロスタグランディン、プロラクチン、サイトカインなどの関与が検討されている。黄体退縮期には PGF_{2 α} やエストロゲン、オキシトシンなどが、LH レセプター数の減少を導くと報告されているが、黄体退縮が黄体機能不全に関連して臨床的意義を有するかどうか明らかではない。

③子宮内膜分化の異常；臨床的には黄体期プロゲステロン濃度と子宮内膜日付診の間に相関が認められるとの報告が多く、ラットにプロゲステロン拮抗剤を投与すると子宮内膜の分化が抑制されることから、黄体機能と子宮内膜の分化が密接な関係にあるのは間違いない。しかし近年、血中プロゲステロン濃度が正常でも子宮内膜日付診の遅延を認める例が多く存在するとの報告があり、子宮内膜の反応性の低下すなわちレセプター異常により着床障害をきたす可能性が示唆されている。エストロゲンレセプターやプロゲステロンレセプターはエストロゲンによって誘導されるが、エストロゲンが十分でない子宮内膜のプロゲステロンレセプターが不

足し、不妊や流産の原因となる可能性がある。細胞接着分子であるインテグリン(特に $\alpha_v\beta_3$) は子宮内膜の胚受容能と深く関連するが、黄体機能不全ではインテグリン $\alpha_v\beta_3$ の発現が低下すると報告されている¹⁹⁾。EGF, IGF-I も子宮内膜細胞の分化に強く関与すると考えられる。

2. 黄体機能不全の診断

黄体機能不全の診断基準は、主に三つの項目からなる²⁰⁾。

①排卵後、黄体形成に伴い産生されたプロゲステロンが、視床下部の体温調節中枢に作用し基礎体温表にて高温相を形成する。高温相が10日未満、あるいは高温相と低温相の差が 0.3°C 以内の場合、黄体機能不全と診断する。高温相面積指数や基礎体温上昇日数を指標とする試みもある。

②着床期にあたる黄体期中期の子宮内膜日付診において、2日以上の変延を認めた場合、黄体機能不全と診断する。ただし子宮内膜日付診は主観的な評価であり、また正常周期例でも20～30%に遅延が認められるとの報告もあるので、黄体機能不全と診断するためには少なくとも2周期にわたり遅延を確認する必要がある。

③血中プロゲステロンは律動的に分泌され日内変動を示すため、排卵後5～9日目にプロゲステロンを3回測定し、その平均値が 10ng/ml 以下であれば黄体機能不全と診断するのが好ましい。P/E₂比による評価やHCG投与による動的黄体機能検査、あるいは頻回の採血を必要としない唾液中プロゲステロン測定の利用も試みられている。

黄体機能不全の病態に関する詳細については議論が多く、臨床的には黄体機能不全や子宮内膜発育不全があっても、受精卵の分割が順調に進めば着床は異常なく進行し、妊娠に決定的な影響を与えない可能性もある。Balasch et al. は、1,492周期で子宮内膜日付診を施行したところ26周期に妊娠周期を認め、日付診正常例の75

% (15/20)、日付診異常例でも67% (4/6) が満期産に至ったとしている²¹⁾。

3. プロゲステロンの生理作用²²⁾

①子宮における着床の準備；エストロゲンは子宮内膜の細胞増殖を促進しプロゲステロンレセプター産生を誘導するが、プロゲステロンは内膜細胞の増殖を抑制し機能分化を誘導する。プロゲステロンの影響下に子宮内膜が肥厚すると、子宮内腔は狭小化し胚の固定に役立つと考えられる。子宮内膜間質細胞にプロゲステロンが作用すると、脱落膜化に伴いプロラクチンやgrowth factor (FGF, EGF など)、細胞外マトリックス(ラミニン、フィブロネクチンなど)が産生され、子宮内膜局所での妊娠維持に好意的に働く⁴⁾。またプロゲステロンはIGFBP-1合成を促進し、IGF-Iを介するエストロゲンの子宮内膜増殖作用を抑制するとともに、内膜のSOD発現を調節し活性酸素を抑制すると考えられる²³⁾。さらに妊娠初期の子宮増大および胚発育は、プロゲステロンによるgrowth factor (EGF, TGF- α , IGF-I)の局所産生とそのレセプター発現によって、autocrine/paracrine的に誘導されると考えられる。黄体機能不全におけるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 発現の低下は、プロゲステロン投与により正常化するとの報告がある¹⁹⁾。

②子宮筋の収縮抑制による妊娠維持；プロゲステロンは、カルシウムチャンネルの遺伝子発現を抑制し細胞内へのカルシウム取り込みを抑制したり、子宮筋細胞膜の活動電位を抑制し興奮伝播をブロックすることによって、子宮筋収縮を抑制すると考えられる。またPGF_{2 α} 合成を抑制しオキシトシンレセプターの発現を低下したり、relaxin産生を促すことによって、妊娠中の子宮の静止状態を保つとも考えられている。

4. 一般不妊治療と黄体機能不全

①黄体ホルモン補充療法；黄体からのプロゲステロン分泌異常のため子宮内膜の分化・発育不全に陥っている場合には、欠乏しているプロ

ゲステロンを直接補充する。実際には、排卵後2~3日目から月経発来あるいは妊娠8~10週まで、断続的にプロゲステロンを投与することが多い。プロゲステロンの投与経路については経口、筋注、経膣などがあり、施設によりさまざまである。筋注は患者が毎日受診する必要がある、しかも疼痛が負担となる。プロゲステロン膣坐剤は本邦では市販されていないが、標的器官である子宮に直接作用し(uterine first-pass effect)、半減期が長く妊娠率も高いと考えられている。プロゲステロンを含むゲルを膣粘膜から吸収させる方法もある。従来の経口プロゲステロン製剤は肝代謝率が高く有効な血中濃度が得られないとされてきたが、最近では micronized progesterone の経口投与がプロゲステロン筋注と同等の効果を示すと報告されている²⁴⁾。プロゲステロンは妊娠維持に必須であることに間違いなく、その補充療法の成功率は約50%ともいわれるが、治療効果について統計的有意性は明らかでないとする報告も多い²⁰⁾。

②黄体賦活療法；HCGは構造的・生物学的にLHに類似しているため、LHレセプターと結合し黄体を刺激することにより、プロゲステロンやエストロゲンの分泌を促す。HCGはLHと比べ血中半減期が長く、生物学的活性もより強い。実際のHCG療法は、排卵誘発目的に3,000~5,000IUを筋注後、隔日に2~3回追加投与することが多い。黄体退縮過程において、蛋白分解酵素であるMMP(matrix metalloproteinase)の発現が増加しているが、HCGはこのMMP発現およびマクロファージ浸潤を抑制しMMPインヒビターであるTIMP(tissue inhibitor of metalloproteinase)産生を促進することにより、黄体を退縮から救済すると報告されている²⁰⁾。一方、正常機能を有する黄体ではHCGがプロゲステロン産生を刺激するものの、黄体機能不全例ではHCG刺激に対しプロゲステロン産生が認められず、HCGの有効性に異論を唱える報

告もある²⁵⁾。

③排卵誘発法；排卵前の低FSH状態が黄体機能不全に関与している可能性が高いことから、症例によりHMG(human menopausal gonadotropin)やクロミフェンを用いて排卵誘発を行うのは合理的と考えられる。

HMGを用いた過排卵刺激では、多数の卵胞からのエストラジオール産生による着床期E₂/P比の上昇に伴う妊娠率低下、さらには卵巣過剰刺激症候群(OHSS)や多胎のリスクもあり、低用量や隔日、漸減法など投与法の工夫も必要であろう。またHMG療法の際しばしば黄体期の短縮を認めるが、卵胞期における高エストロゲン状態が黄体退行を早めている可能性があり、その際にはプロゲステロンやHCGを用いたluteal supportの併用が必要となる。

黄体機能不全に対し、月経5日目からクロミフェン50mgを5日間投与する方法がしばしば用いられる²⁶⁾。クロミフェンは視床下部での抗エストロゲン作用により、GnRH放出を促進しFSH、LHを増加することにより、黄体期のプロゲステロンやエストラジオールの分泌を促す。クロミフェン療法では黄体期が12~14日間持続し、luteal supportを必要としないことが多い。黄体機能不全例におけるクロミフェン療法の有用性は、プロゲステロン療法と同等といわれている²⁰⁾。ただしクロミフェンの抗エストロゲン作用は、正常周期の子宮内膜の腺密度を減少し空胞細胞を増加するとの報告もあり²⁷⁾、超音波による子宮内膜の菲薄化あるいは排卵期における頸管粘液の消失を認めたら、クロミフェン投与を中止すべきである。一般的に、クロミフェンの投薬期間は6カ月間を目安とすることが多い²⁶⁾。

一般不妊治療における黄体機能不全について、プロゲステロン療法とHCG療法、排卵誘発法を比較検討した報告は少なく、各施設により方針は異なると思われるが、欧米ではクロミ

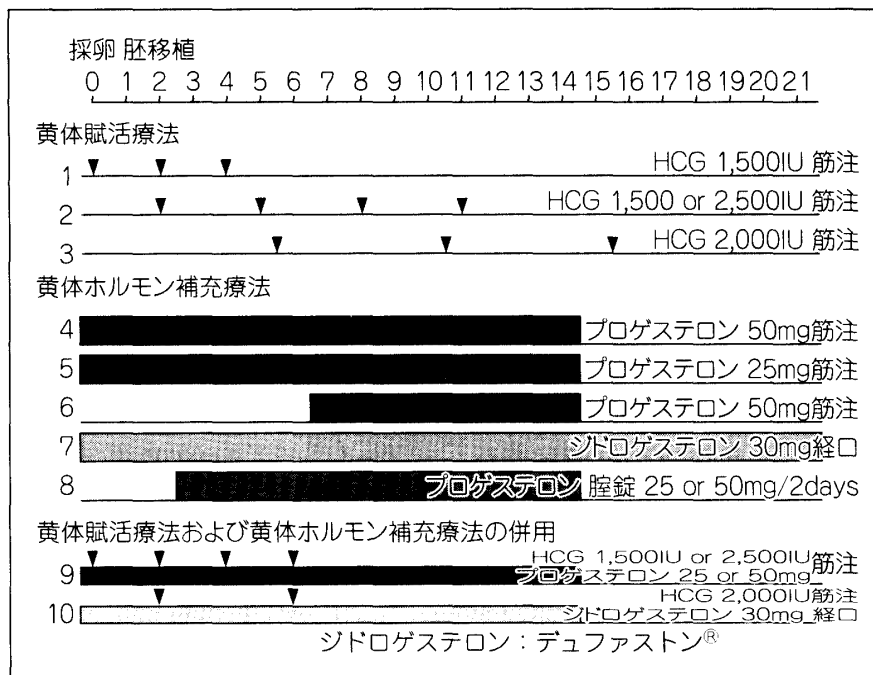


図6 体外受精における luteal support の実際³⁰⁾

フェンを推奨する報告も多い。治療のポイントは、卵胞発育・成熟の改善により黄体機能を正常に保持し、胚の着床環境を整備することにより、いかに妊娠初期の流産を防止できるかということであろう。

5. 体外受精と黄体機能不全

IVF-ETの過排卵刺激の際にGnRHアナログ(GnRHa)が併用されることが多いが、GnRHaは内因性ゴナドトロピンを抑制するため、黄体期に移行後も下垂体からのLH分泌を抑制し黄体機能を障害すると考えられる。実際にGnRHa/HMG周期のluteal supportは有意に着床率、妊娠率を向上させるとの報告が多く、GnRHa併用時にはluteal supportが必須であろう。Soliman et al. は、IVF-ET周期におけるluteal supportと妊娠率に関するmeta-analysisを報告した²⁸⁾。①luteal support無施行群に比べてHCG投与群は有意に妊娠率が高く、さらにGnRHa併用例ではその有用性がより明らかである。②プロゲステロン投与群とluteal support無施行群を比較すると、有意差は認められないものの

プロゲステロン投与群の方が妊娠率が高い傾向にある。③HCG投与群とプロゲステロン投与群を比較すると、HCG投与群の方がやや妊娠率が高いように思われるが、プロゲステロン投与群の方が妊娠率が高いとの報告や、両者の妊娠率に有意差はないとする報告も多い。GnRHa併用例ではHCG投与群の方がやや妊娠率が高いようである。④プロゲステロン投与群とHCG投与群の妊娠率はともに20%前後だが、HCG投与群ではOHSS重症化の危険性が確実に高まる。⑤luteal supportが流産率を減少させるという結論は出ていない。

妊娠率に関してはHCG投与群に高い傾向を認めるとの報告が多いものの、OHSS発症のリスクを考えあわせると、現時点で両者の優劣を判定するのは困難であろう。OHSS予防および患者のコンプライアンスを考えると、今後micronized progesteroneの膈坐剤や経口剤が主流になる可能性があり²⁹⁾、本邦でもその普及が望まれる。現在luteal supportのスケジュールはさまざまであり統一された見解はないが、

HCG療法を基本としOHSSハイリスク群にはプロゲステロン補充療法を選択することが多いと思われる(図6)³⁰。あらゆるluteal supportは胎盤が内分泌的機能を発揮する妊娠9~10週まで継続されるべきであろう。

おわりに

今後、体外受精を含めた不妊治療にbreak-throughがあるとすれば、着床障害の克服が最重要課題であろう。着床現象や黄体機能に関しては未知の部分も多いが、近年の分子生物学的手法を用いた基礎研究の進歩により、その一部が解明されつつある。現在行われているluteal supportは経験的かつ暫定的な治療法であり、その根拠についても徐々に解明されつつあるが、evidenceに基づいた黄体機能不全の治療が望まれる。本領域における地道な基礎研究の積み重ねが、将来多くの不妊夫婦の福音となることを信じて疑わない。

文 献

1. 中山貴弘. 胚により感作された末梢血リンパ球の胚着床促進機構の解析. 日産婦誌 1999; 51: 615—625
2. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological Reviews* 2000; 80: 1—29
3. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 240—246
4. 佐々木博正, 富永敏朗, 小辻文和. 着床ならびに流産におけるプロゲステロンの役割. 産婦人科実際 1996; 45: 1297—1302
5. Stouffer RL. Corpus luteum formation and demise. In: Adasi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; chap 12: 251—269
6. Juengel JL, Meberg BM, Turzillo AM, Nett TM, Niswender GD. Hormonal regulation of mRNA encoding steroidogenic acute regulatory protein in ovine corpora lutea. *Endocrinology* 1995; 136: 5423—5429
7. Arakane F, King SR, Du Y, Kallen CB, Walsh LP, Watari H, Stocco DM, Strauss III JF. Phosphorylation of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) modulates its steroidogenic activity. *J Biol Chem* 1997; 272: 32656—32662
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. Regulation of the menstrual cycle. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Interfertility*, 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999; chap 6: 230—235
9. Auletta FJ, Flint APF. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cow, non-human primates, and women, especially in relation to the time of luteolysis. *Endocrine Reviews* 1988; 9: 88—105
10. Pescador N, Soumano K, Stocco DM, Price CA, Murphy BD. Steroidogenic acute regulatory protein in bovine corpora lutea. *Biol Reprod* 1996; 55: 485—491
11. Brannstrom M, Friden B. Immune regulation of corpus luteum function. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 363—370
12. Shikone T, Yamato M, Kokawa K, Yamashita K, Nishimori K, Nakano R. Apoptosis of human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2376—2380
13. Rueda BR, Tilly KI, Botros W, Jolly PD, Hansen TR, Hoyer PB, Tilly JL. Increased bax and interleukin-1 β -converting enzyme mRNA levels coincide with apoptosis in the bovine corpus luteum during structural regression. *Biol Reprod* 1997; 56: 186—193
14. 丸尾 猛, 武木田茂樹. 卵巣機能とアポトーシス, ホルモンと臨床 1997; 45: 243—249
15. Rueda BR, Tilly KI, Hansen TR, Hoyer PB, Tilly JL. Expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the bovine corpus luteum: evidence supporting a role for oxidative stress in luteolysis. *Endocrine* 1995; 3: 227—232
16. 森 崇英, 本田徹郎, 藤原 浩. 黄体. 森 崇英, 武谷雄二編 図説産婦人科VIEW-23; 生殖生理と免疫. 東京: Medical View社, 1996; 42—49
17. Spencer TE, Bazer FW. Ovine interferon tau suppresses transcription of the estrogen receptor genes in the ovine endometrium. *Endocrinology* 1996; 137: 1144—1147
18. 福田 淳, 児玉英也, 田中俊誠. 黄体機能不全に関する新しい考え方. 臨床婦人科産科 1995; 49: 405—411
19. Lessey BA. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 3): 247—258
20. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds.). Luteal phase

- defect (Inadequate luteal phase). In : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999 ; chap 26 : 1031—1033
21. *Balash J, Fabreques F, Creus M, Vanrell JA*. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod* 1992 ; 7 : 973—977
 22. *Graham JD, Clarke CL*. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine Reviews* 1997 ; 18 : 502—519
 23. *Sugino N, Shimamura H, Tamura M, Ono M, Nakamura Y, Ogino K, Kato H*. Progesterone inhibits superoxide radical production by mononuclear phagocytes in pseudopregnant rats. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 749—754
 24. *Fitzpatrick LA, Good A*. Micronized progesterone : clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999 ; 72 : 389—397
 25. *Momoeda M, Tsutsumi O, Morita Y, Igarashi T, Suenaga A, Osuga Y, Shiotu H, Yano T, Taketani Y*. Differential effect of exogenous human chorionic gonadotrophin on progesterone production from normal or malfunctioning corpus luteum. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 1907—1911
 26. *Dickey RP, Holtkamp DE*. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996 ; 2 : 483—506
 27. *Sereepapong E, Suwajanakorn S, Triatanachai S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, Reinprayoon D*. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 287—291
 28. *Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG*. The role of luteal phase support in infertility treatment : a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994 ; 61 : 1068—1076
 29. *Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R*. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist : a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 1944—1948
 30. 山口 聡, 望月真人. 黄体賦活法. 鈴木秋悦編 体外受精. 東京 : Medical View 社, 1996 ; 156—161

Abstract

This review discussed recent findings of scientific basis and treatment for luteal defect. The primary function of the corpus luteum is secretion of progesterone, which is required for maintenance of normal pregnancy. Luteinizing hormone (LH) from the anterior pituitary is important for normal development and function of the corpus luteum. The mature corpus luteum is composed of two steroidogenic cell types; luteinized granulosa cell and luteinized theca cell. Angiogenesis mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important feature of the luteinization process. Phosphorylation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) resulting in enhancement of cholesterol transport from the outer to the inner mitochondrial membrane appears to be a key step in LH action of progesterone synthesis. If pregnancy does not occur, the corpus luteum regresses (luteolysis). Although the role of $\text{PGF}_{2\alpha}$ in human remains controversial, local $\text{PGF}_{2\alpha}$ and endothelin-1 may be mediators of luteolysis. Down-regulation of StAR appears to be a primary site of negative regulation of progesterone synthesis by $\text{PGF}_{2\alpha}$. Loss of luteal cells follows an influx of calcium, activation of endonucleases, and an apoptotic form of cell death. If pregnancy is established, continual secretion of progesterone from the corpus luteum is required to provide an appropriate uterine environment for the maintenance of pregnancy. In the uterus, progesterone facilitates implantation and maintains pregnancy, by promoting uterine growth and suppression of myometrial contraction. In early pregnancy, human chorionic gonadotrophin (HCG) directly stimulates the corpus luteum to secrete progesterone until placental steroid production is well established. Normal luteal function requires optimal preovulatory follicular development (especially adequate FSH stimulation) and continued tonic LH support. In cases in which luteal defect is presumed to be a cause of infertility, inadequate progesterone secretion is believed to lead to poor secretory endometrial development manifest by a delay in endometrial maturation. The underlying causes of luteal defect may include inadequate follicular development, inadequate FSH secretion, abnormal LH secretion, or an abnormal effect of progesterone on the endometrium. Controversies regarding the concept of luteal defect have revolved around issues of diagnosis, endometrial biopsy versus progesterone levels, and treatment, progesterone versus clomiphene citrate. Based on findings that low FSH values prior to ovulation can be associated with luteal defect, it would seem reasonable to use clomiphene citrate. Clomiphene citrate is the first choice of many clinicians for the treatment of luteal defect. Because there is a suspected deficiency of progesterone in luteal defect, exogenous progesterone has been utilized. Vaginal administration of progesterone accomplishes targeted delivery to the uterus without producing high circulating levels. The micronized progesterone could be a potential drug for the treatment of luteal defect. Luteal support is thought to be more important in IVF cycles in which GnRH agonist is used because of the poor development of the corpus luteum. HCG improved pregnancy rates in IVF when GnRH agonist was used. Progesterone was also beneficial for luteal support in IVF. However we prefer the routine use of HCG in IVF cycles, but recommend progesterone for high responder patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome.
