

# 生殖医学の最近の話題

山形県立保健医療大学 廣井 正彦

## SERIES

- 1 血中、尿中ホルモン測定の意味
- 2 月経異常とホルモン
- 3 不妊とIVF(体外受精)
- 4 更年期(障害)とホルモン補充療法(HRT)
- 5 低用量経口避妊薬(OC)



東ソー株式会社

TOSOH

# 血中、尿中ホルモン測定の意味

山形県立保健医療大学 副学長

廣井 正彦



結婚年齢の高齢化によって不妊の患者がふえている。生殖が可能な女性の約10～15%にのぼり、これに月経不順、更年期障害を含めるとさらに拡大する。不妊は、男女ともに高齢化にともなう着床率の低下が考えられる。月経障害や不妊、更年期障害の患者に対しては、まず、血中、尿中ホルモンの検査を行い診断すべきである。

更年期の女性に対して、ホルモン補充療法を行うことによって、のぼせ、ほてりの対処のほか、骨粗しょう症の予防に効果がある。さらに尿失禁や性交痛の防止にも効果がある。従来、更年期障害の内科的治療法として、精神安定剤の服用が多く行われていた。更年期障害かどうかは、血液や尿のホルモンの測定によってわかり、今後、ホルモン測定検査は、さらに広く行われることが望まれる。

すでに欧米では更年期障害の患者に対してホルモン補充療法が30～40%程度行われているが、日本では数%程度。更年期障害かどうかは検査値でわかり、治療の際には検査値のモニタリングが重要である。今後、学会においてもホルモン補充療法のガイドライン作成が望まれる。

以下、血中、尿中ホルモンの測定の臨床的意義について解説する。

**【血中FSH値および血中LH値】** 血中FSH値は、およそ30mIU/ml以上は高ゴナドトロピン、5mIU/ml以下は低ゴナドトロピンである。高ゴナドトロピン状態は閉経後婦人では生理的所見であって、卵巣には卵胞が存在しないとみなされる。無排卵、無月経症例でも正常ゴナドトロピン性であるのは、排卵期のLHの放出障害を示すもので、

排卵障害は視床下部性であると診断される。低ゴナドトロピンは、原因が中枢系あることを示し、視床下部性か下垂体性かの鑑別はLH-RHテストの結果で判定する。血中LHの変動幅はFSHに比べて大きい。基礎値が、比較的高値(20mIU/ml以上)で、LH:FSH比が2.5:1以上を示すのは多嚢胞卵巣症候群(PCOS)に特徴的であるとされる。

**【血中PRL値】** 起床後から午後4時ごろまでは比較的低値を示し、入眠後から覚醒直前までは比較的高値を示す日周期変動がある。排卵期に高値傾向がみられるので、1回の測定値が正常であっても排卵障害と無関係であるとは断定できない(潜在性高プロラクチン血症)。高プロラクチン血症は排卵障害と密接に関係するので、高値(15ng/ml以上、※測定キットにより値が異なるため注意)を示す場合には再検のうえ、プロラクチン産生腫瘍の存在および服薬の有無を問診する。

**【血中エストロジオール値】** 卵胞の発育過程の進行度を推測するための最善の手段であるが、結果の入手までに長時間を必要とする欠点があるので実地応用性に難点がある。尿中総エストロゲンも代替されるが一長一短がある。排卵期の頂値は300～400pg/mlである。

**【血中プロゲステロン値または尿中プレグナジオール値】** 黄体期中期の血中プロゲステロ

ン値が5ng/ml以下であるときには、黄体のステロイド産生不足による子宮内膜の分泌性変化不全から着床障害の原因となるので、黄体機能不全症の疑診値がある。

**【血中テストステロン値、尿中テストステロン値】**

テストステロンの高値は、副腎皮質か卵巣かあるいは両臓器での過剰産生によるので、男性化徴候である 座瘡、多毛をともなう排卵障害例で測定する。高値例ではその産生源を特定して治療方針を決定する。デキサメサゾンの副腎皮質抑制試験後に一定量以下に抑制されない部分は卵巣由来のテストステロンである。

**【尿中17-KS値】** 尿中17-KSは、アンドロステロン、エチオコラノロン、デヒドロエピアンドロステロンなどを測定するもので、17-KSの男性ホルモン作用はテストステロンより弱い。17-KSの増加は排卵障害と関連する。その臨床的意義はテストステロンと同様である。

**【尿中17-OHCS値】** 糖質コルチコイドの排泄量は副腎皮質の機能状態を反映する。副腎皮質機能による17-OHCSの増加の際には、テストステロンの増加、17-KSの増加をともなうことがある。17-OHCSの増加は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)の増加をともなうもので、そ

れが、Gn-RHの減少を起し、さらに性腺刺激ホルモンの減少から排卵障害の原因となる。

**【その他のホルモン】** 甲状腺機能は卵巣機能と関連するので、症状に応じて精査をする。

**血中性ステロイド正常値**

	卵胞期	排卵前期	黄体期
エストラジオール (pg/ml)	25~75	200~600	100~300
プロゲステロン (ng/ml)	1以下		5~20

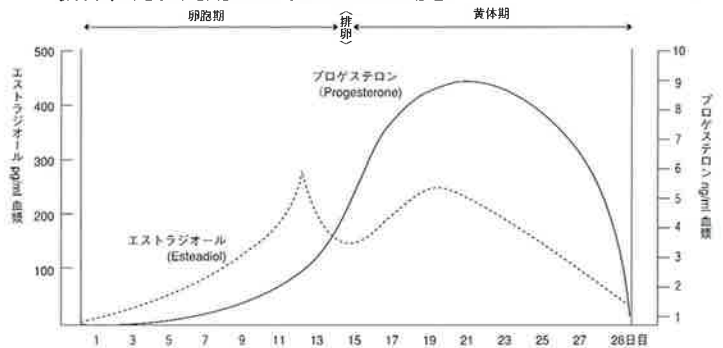
**血中下垂体ホルモン正常値**

	単位	卵胞期	排卵期	黄体期
卵巣刺激ホルモン(FSH)	mIU/ml	3~24	3.5~24	1.0~17
黄体化ホルモン(LH)	mIU/ml	1~10	2~90	0.4~22
乳汁分泌ホルモン(PRL)	ng/ml	1.4~15	1.4~15	1.4~15

**尿中ステロイド正常値**

	卵胞期	排卵期	黄体期
総エストロゲン(mg/日)	4~17	21~60	16~41
プレグナンジオール(mg/日)	0.5~1.2	0.5~1.2	1.4~3.0
テストステロン(μg/日)	2.0~10.0	2.0~10.0	2.0~10.0
17-KS(mg/日)	3.1~8.8	3.1~8.8	3.1~8.8
17-OHCS(mg/日)	1.9~6.1	1.9~6.1	1.9~6.1

排卵性月経周期の血中ホルモン動態



**血中下垂体ホルモン値と臨床像**

血中値	臨床像	低ゴナドトロピン値				高ゴナドトロピン値				高プロラクチン値
		思春期前	中枢性障害	視床下部性	下垂体性	閉経後	去勢後	卵巣形成不全	PCO	
FSH (mIU/ml)	1~25	3以下	1~25	3以下	30以上	30以上	30以上	1~25		
LH (mIU/ml)	1~20	3以下	LH放出障害	3以下	30以上	30以上	30以上	20以上		
PRL (ng/ml)	15以下	15以下				15以下			15以上(?)	15以上

# 月経異常とホルモン



月経異常は、大きく分けて、無月経(原発性無月経と続発性無月経)、機能性子宮出血、多嚢胞卵巣(PCO)などに分けられる。

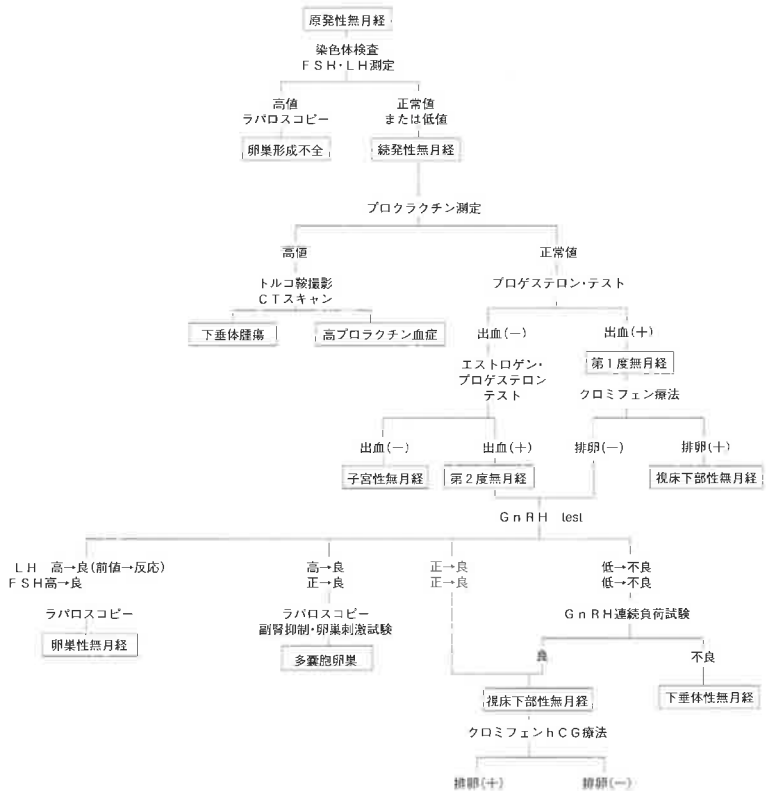
月経は、通常、約1か月の周期で起こり、限られた日数で自然に止まる子宮内膜からの周期的な出血。血液、子宮内膜の断片、粘液からなる。思春期後期から更年期前期に至る女性の月経は、ほぼ規則的に反復して出現する。この期間中に月経が停止した状態を無月経と呼ぶ。病的な無月経として、原発性無月経は、18歳になっても月経をみないものをいう。発生学上の異常のほか、機能性の異常もある。続発性無月経は、それまでであった月経が3か月以上停止したものをいう。原因には、視床下部下垂体を中心としたものと、卵巣を中心とした異常に分けられ、診断には十分注意が必要だ。診断は、まず、妊娠などの生理的無月経でないことを確認し、別表のプロトコールに従って順序よく鑑別診断を行う。必要に応じて超音波断層法やX線などを用い器質的疾患を除外する。

正常の月経周期日数は、25日から38日。この正常範囲以外を月経周期異常といい、頻発月経、稀発月経、不整周期に分類される。頻発月経は、月経周期が短縮し24日以内に発来した月経。稀発月経は、月経周期が延長し39日以上、3か月未満に発来し

た月経をさす。さらに不整周期は、正常周期にあてはまらない月経周期をいう。

月経周期を診断する際、排卵性か無排卵性かを明らかにするとともに、内分泌学的異常や器質的疾患の有無を正しく把握することが治療方針を立てるうえで重要。無排卵性の稀発月経では続発性無月経に準じたホルモン検査が必要なこともある。

機能性子宮出血は、子宮内膜からの出血で、月経と器質的疾患(妊娠、炎症、腫瘍、外傷など)や血液疾患による出血を除外したものをいう。機能性子宮出血は、無排卵性、排卵性のタイプの出血があり、診断には、基礎体温の測定、血中LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロンなどのホルモン測定、経膈超音波による卵胞の発育と子宮内膜の発育状況、子宮内膜の組織像などによって診断する。





# 不妊とIVF(体外受精)

SERIES

3

生殖医療の進歩は、イギリスのエドワードらが1978年、世界初の体外受精児出生に成功して以来、著しく発展した。生殖への補助的医療技術(ART)の技術は、表に示すように4つに分類できる。

体外受精(IVF)・胚移植(ET)によってはじまったARTは、その後排卵誘発剤などを用いて多数の卵・受精卵(胚)を得ることに成功した。しかし、多数の胚や卵を戻すことによって多胎妊娠が問題となり、その結果、ウシなどで行われていた胚凍結が検討され応用されるに至っている。この間に採卵方法が腹腔鏡下から経膈超音波による方法へと進展。配偶子卵管内移植(GIFT)などよりも、より簡便な経膈超音波ガイド下採卵によるIVF・ETが主流となってきた。

通常の体外受精を行っても受精しえない場合には、透明帯開口術(PZD)、囲卵腔内精子注入法(SUZI)、細胞質内精子注入法(ICSI)など、新しい技術が開発され、今日ではわが国でも広く臨床応用されてきた。特に最近ではICSIの応用例が多く、顕微授精の主流となっている。

出生前の胎児を診断するために、従来より母体血や尿を分析する方法から、羊水や臍帯血を採取し、これを分析することや絨毛採取による分析が行われてきた。しかし、結果によっては子宮内に生存している胎児の中絶という結果を招くこととなり、倫理上の問題が提起された。

そこでIVF・ETや顕微授精が可能になると着床前の胚の一部を採取することによる着床前遺伝子診断が出生前診断のうえで注目されるようになった。

今後の問題として、IVFなどで採卵された未熟卵を体外で培養し成熟させてから受精に用いる、いわゆる卵の体外成熟(IVM)は、IVFが行われるよ

うになってから問題視されてきた。わが国でも多くの施設で検討されている。

不妊夫婦の治療に関しては、自分自身の遺伝的素因をもった、いわゆる「わが子」を得るために、比較的若い時期に時間と金銭をかけて治療することから、その原因を把握し、費用も安く副作用の少ないものから行っていく必要がある。

グレイシャーによると、不妊治療をcare levelから、level I～Ⅲに分けて行い、80%以上が妊娠に成功するとしている。care levelでは診断を中心に行い、ここで15%に妊娠が成功する。次いでlevel Iではclomidなどの軽い卵巣刺激や必要によって子宮卵管造影・子宮鏡・腹腔鏡検査などを行い、25%の妊娠が増加する。level IIではゴナドトロピン療法などさらに強い排卵誘発剤が用いられる。これは卵巣刺激とともに卵子・子宮内膜など全体的に影響を与えている。level IIIでは、原則的にIVF・ETや顕微授精などのARTが中心となる。

ヒトへの臨床応用には、次世代の影響もあり、慎重に行う必要がある。

## 体外受精に関連した生殖革命

1. 卵巣刺激法の改良と胚凍結  
clomid, hMG, pure FSH, recombinant FSH, GnRH analog, GnRH antagonist  
卵巣刺激→余剰卵→胚凍結
2. 顕微授精  
透明帯開口(PZD)→囲卵腔内精子注入(SUZI)→卵細胞質内精子注入(ICSI)
3. 着床前遺伝子診断(胚生後)
4. 遺伝子治療

# 更年期(障害)とホルモン補充療法(HRT)



ホルモン補充療法、経口避妊法は、どちらも女性ホルモン製剤であるエストロゲンとプロゲステーゲンを用いる。しかし、ホルモン補充療法に用いられるホルモン製剤と経口避妊薬に用いられるホルモン製剤では特徴が若干異なる。

ホルモン補充療法(HRT)の目的は、主に更年期などの不定愁訴に対し、治療を目的に用いる。卵巣から分泌されるホルモンの欠落状態に対し不足分を補充しホルモンバランスを整える。エストロゲンは、エストロゲン不足の女性に必要量を補うことが目的。排卵が抑制されるほどのFSHやLHの低下は必要ない。プロゲステーゲンは、子宮内膜癌を予防するため、子宮内膜への作用が確実にあること、更年期の女性では脂質代謝が加齢によって変化し、HDL値が低く、LDL値が高い状態にあるため、プレグナン系のプロゲステーゲンを主に用いる。

経口避妊法(OC)は、排卵性月経周期を有する女性に対し、避妊を目的として用いるもの。下垂体から分泌されるLH、FSHなどの分泌をコントロールして排卵を抑制し、頸管粘液、子宮内膜を妊娠しにくい状態にする。エストロゲンは、エストロゲン活性の非常に強いエチニルエストラジオールが用いら

れ、FSHやLHの周期的放出を抑制することで、排卵を抑制している。プロゲステーゲンは、排卵抑制が必須であり、強い排卵抑制作用を有するエストロゲン系を主に用いる。

HRTの投与計画は、患者の年齢や子宮の有無によって投与設計を変える必要がある。たとえば、閉経後間もない女性では、消退出血を定期的に起こした方がよい。したがって、エストロゲン・プロゲステーゲン周期的投与方法が用いられることが多い。また、高齢になると消退出血を嫌い連続投与方法が多く用いられる。子宮をすでに摘出している女性には、エストロゲンのみの連続投与方法が用いられる。OCの投与計画は、通常ははじめからエストロゲンとプロゲステーゲンの合剤を併用する。これはエストロゲンとプロゲステーゲンが排卵を抑制し、同時に子宮内膜の状況を変化させたり、頸管粘液の粘稠度を上昇させる作用を有しているためである。また、投与設計は一相性～三相性の3種類がある。

ホルモン補充療法は、卵巣機能が低下している女性に行うことから、通常、40歳代後半位から適応となる。逆に経口避妊法は、避妊を目的としているので、妊娠可能な年齢、すなわち閉経までが投与の対象となる。しかし、年齢が高まるにつれてホルモン製剤のマイナートラブルの発生頻度も高まるため、年齢の高い女性には必要最低限のホルモン量を選択することが求められる。これらを考慮して相手の年齢や用途に応じて適切なホルモン製剤を検査データをみながら使うことが必要である。

＜図1＞ HRTとOCの使い分け



＜図2＞ 加齢にともなうホルモンの変化のイメージ



# 低用量経口避妊薬(OC)



低用量ピルは、1999年6月、中央薬事審議会常任部会で医師の処方が必要な医薬品として承認することを決めた。低用量ピルは、一般的に1錠中に含有されるエストロゲンの量が $50\mu\text{g}$ 未満とされている。プロゲステルゲン剤は、種類によって力価が異なり、一応の目安はノルエチステロン系の製剤は1錠中 $1.0\text{mg}$ 以下であり、ゴナン系の製剤は $0.5\text{mg}$ 以下となっている。ピルの内容をよく知ったうえで医師が処方をだす必要がある。

ピルに用いられてきたエストロゲン剤には、メストラノール(MEE)、エチニルエストラジオール(EE)の2種類があるが、低用量ピルに用いられているのは、すべてEEとなっている。

また、ピルに用いられてきたプロゲステルゲン剤の種類は多数あり、大別すると17OH-Progesterone 誘導体と19-Nortestosterone 誘導体の2種がある。現在は、19-Nortestosterone 系のエストラン系製剤とゴナン系製剤との2つが用いられている。

プロゲステルゲン剤は種類によって分類すると3グループに分けられ、配合比から一相性OC、二相性OC、三相性中間増量型、三相性段階増量型の4つに分けられる。そのノルエチステロン(NET)の1周期中に含まれる総量は、1万5000~2万1000 $\mu\text{g}$ と1.4倍の幅があるが、エストロゲンはエチニルエストラジオールで、その総量は各製剤ともに $735\mu\text{g}$ とすべて同じである。LNGの1周期中総量は1925 $\mu\text{g}$ でNETと比べると5分の1から10分の1。EEは $680\mu\text{g}$ で約10%弱は

ど少ない。

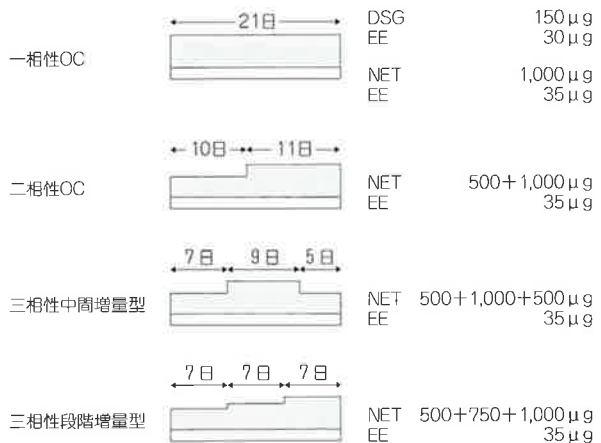
一相性のピルのDSGは、1周期中の総量は3150 $\mu\text{g}$ で、NETの1周期総量に比べると約3分の1~6分の1程度。EEの1周期総量も630 $\mu\text{g}$ と最も少ない。

## 【タイプ別分類】

一相性ピルには2種類ある。エストロゲンとプロゲステルゲンの量が21錠すべて同じである。休業期間に消退出血をみるが、服用日を間違えないために、プラセボを服用させるものもある。

二相性ピルは1種類。エストロゲン含有量は同一であるが、プロゲステルゲンは後半に倍量となっているため、内服の順序を間違えないことが重要。

三相性ピルは3種類ある。(1)1錠中に含有するエストロゲンは同一であるが、プロゲステルゲンの含有量は中期に多いもの(2)エストロゲン量は同一であるがプロゲステルゲンが後期に多いもの(3)プロゲステルゲンは段階的に増加しているが、中期のエストロゲンが増加しているもの—の3つ。内服の順序を間違えないようにするとともに、内服のステロイドの含量が少ないために飲み忘れに注意する必要がある。



DSG: デンゲストレル NET: ノルエチステロン EE: エチニルエストラジオール



# 婦人科項目、充実のラインナップ ……高感度・迅速測定を実現

AIA専用短時間試薬



全自動エンザイムイムノアッセイ装置

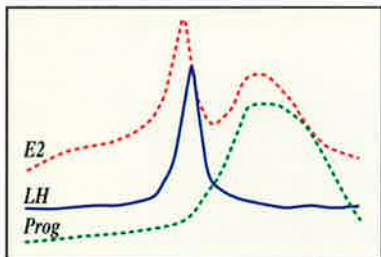
## Eテスト「TOSOH」IIシリーズ & AIA<sup>o</sup>600II

### 東ソーの提案……1台の分析計で即時報告を

「高感度・高精度 & 即時報告イムノアッセイ」をキーコンセプトに、「小型イムノアッセイアナライザー AIA-600II」を発売し、「短時間測定用試薬S Tシリーズ」では、婦人科項目が充実しました。

豊富な試薬項目、高感度・迅速測定の特長を生かし、1台の分析計で即時報告を可能にしました。

▶ 1台の分析計で、即時報告(20min以内)が可能



(日数)

▶ 婦人科関連項目 (\*発売準備中)

FSH、PRL、LHII、HCG、βHCG、E2、  
プロゲステロン、テストステロン\*



医療器具許可番号 第35B20019号



製造販売元

**東ソー株式会社**  
バイオサイエンス事業部

東京本社 営業部 ☎(03) 5427-5181 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2  
大阪支店 バイオサイエンス ☎(06) 6344-3857 〒530-0004 大阪市北区堂島浜1-2-6  
名古屋支店 バイオサイエンス ☎(052) 211-5730 〒460-0003 名古屋市中区錦1-17-13  
福岡支店 ☎(092) 781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2  
仙台支店 ☎(022) 266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1  
カスタマーサポートセンター ☎(0467) 76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1  
バイオサイエンス事業部ホームページ <http://www.tosoh.co.jp/science/>