

O-049 黄体化未破裂卵胞 (LUF) 治療における G-CSF の効果

○富澤 英樹¹, 早稲田智夫¹, 高木 弘明¹, 藤井 亮太¹, 牧野田 知¹, 宇津宮隆史²
金沢医科大学産科婦人科学講座¹, セント・ルカ産婦人科²

【目的】排卵には、多くのサイトカインが関係している。我々は、Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF) とその受容体が排卵前の卵胞壁で発現し、排卵のメカニズムに密接に関係していることを報告してきた。本研究は、LUF の既往歴を有する患者で排卵直前に、G-CSF を投与することの有用性を検討した。【方法】経腔超音波造影法と基礎体温によって以前の Clomiphene-hCG 周期で LUF を示した同意のえられた 66 人の不妊症の女性を対象とした。連続周期で、Clomiphene-hCG を行い、推定される hCG 投与の 24-48 時間前に G-CSF 100μg を投与し、その後の卵胞の消失で排卵を確認した。G-CSF 周期とそれ以前の周期における LUF の発生率を統計学的に比較検討した。【成績】G-CSF 周期の総数は、74 周期、66 症例であった。患者の年齢は、32.3 ± 4.2 歳 (± S.D.)。G-CSF までの治療周期は、6.9 ± 3.3 周期であった。G-CSF 投与の前の 149 周期において LUF は 77 周期 (排卵率：51.7%) で認められた。G-CSF の投与によって、排卵は 74 周期のうちの 65 周期 (87.8%) で確認された。G-CSF 前周期と比較し、非常に高い有意差 ($p < 0.05$) を認めた。また、G-CSF 周期の 66 周期中 4 症例の妊娠が確認された。【結論】これらの結果は、Clomiphene-hCG 療法のみの排卵率と比較し、高い排卵率が確認された。G-CSF が卵胞壁の破裂に密接に関係していて、本剤は、LUF 治療における治療法として有効である可能性が示唆された。

O-050 不死化ヒト顆粒膜細胞の cell line の樹立

○中村 智子, 岩瀬 明, 廣川和加奈, 中原 辰夫, 滝川 幸子, 小林 浩治, 真鍋 修一, 後藤 真紀, 吉川 史隆
名古屋大学医学部産婦人科教室

【目的】卵胞発育には顆粒膜細胞の正常な増殖が必要である。従って、顆粒膜細胞の増殖能やホルモン産生能を解明することは有用であると考えられる。安定した実験系を構築するため、顆粒膜細胞の cell line の樹立を試みた。

【方法】卵巣腫瘍手術時に得られた健側卵巣より、非黄体化顆粒膜細胞を採取し、ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行い不死化を行った。すべての検体はインフォームドコンセントを得て採取し、施設内倫理委員会の承認を受けた。顆粒膜細胞の性質につき、培養上清ホルモン濃度、定量的 RT-PCRなどを用いて解析した。

【成績】それぞれの細胞株に HCG, FSH, Forskolin, cAMP を添加し、培養上清中のエストラジオール (E2) およびプロゲステロン (P4) を測定した。非黄体化顆粒膜細胞は Forskolin と cAMP 添加群のみホルモン産生の増加を認めた。RT-PCR では LH receptor, FSH receptor ともに発現を認めた。ゴナドトロビンに対する反応性が不良であったため、初期卵胞発育に関する因子の発現を RT-PCR にて確認したところ、非黄体化顆粒膜細胞株において bone morphogenetic protein (BMP) -2, -5, -6, anti-Mullerian hormone (AMH), BMP タイプ I レセプター A, B, タイプ II レセプターの発現を認めた。また BMP-4, -15 添加により Smad-1, 5, 8 のリン酸化を確認した。

【結論】濃度依存性のホルモン産生は認められなかったが、顆粒膜細胞としての性質は保たれていると考えられた。逆に、ゴナドトロビン感受性を取得する以前の幼若な段階にある顆粒膜細胞である可能性がある。

O-051 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) のクロミフェンによる排卵誘発においてメトホルミン 750mg/日併用投与が有効な症例の背景因子、および無効な症例における 1500mg/日投与の効果の検討

○清水 聖子, 佐々木かりん, 後藤 智子, 花田 桂, 松井 英雄
東京女子医科大学産婦人科学教室

【目的】PCOS では、インスリン抵抗性 (IR) を有する症例が存在し、IR 改善薬の有用性が報告されている。われわれは日本人不妊女性におけるグエン酸クロミフェン (CC)・塩酸メトホルミン (Met) の併用効果について報告してきたが、さらに症例数を増加して、どんな症例に CC・Met 併用が有効か、また Met 増量が有効かを検討したので報告する。【方法】対象は HOMA-R 指数 (HOMA-RI) >1.6 の PCOS 113 例 (CC 100-150 mg 5 日間で 2 周期以上卵胞成熟を認めない CC resistant 群 56 例、CC effective 群 57 例)。68 例にインフォームドコンセントを得て Met750mg/日を連日併用投与し、45 例は CC 単独投与群とした。CC・Met 併用群においては 750mg/日 × 4 周期で RI が改善せず、かつ排卵を認めない症例において 1500mg/日に增量し、それ以外 (IR 改善 and/or 排卵あり) では 750mg/日を継続した。【成績】CC resistant 群のうち、CC・Met750mg/日併用 45 例中 23 例 (51%) で排卵を認め、CC 単独群より有意に高い排卵率を認めた ($p = 0.018$)。回帰分析により LH/FSH 比および HOMA-RI が有意な独立変数として採択された。併用開始から排卵までは 2 周期以内が 78% であった。CC・Met750mg/日併用 66 例のうち、37 例 (56%) で IR 改善を認め、CC 単独群より有意に高い改善率を認めた ($p < 0.01$)。回帰分析により HOMA-RI、空腹時 insulin 値、および BMI が有意な独立変数として採択された。CC・Met1500mg/日併用 16 例の全例で IR が改善し、13 例 (81%) で排卵を認めた。Met750mg/日併用群のうち 2 例が下痢により服用を中止したが、1500mg/日への增量による新たな有害事象は認めなかった。【結論】IR を有する PCOS 症例において、CC・Met 併用により CC resistant 症例の排卵率は上昇し、LH/FSH 比および HOMA-RI が高値の症例において特に有効であることが示された。また Met750mg/日投与で 2 周期以上排卵・IR 改善効果が認められない場合、Met 増量によって排卵誘発・IR 改善が期待でき、妊娠に寄与すると考えられた。