

黄体機能不全の診断と治療

高知医科大学
産科婦人科教授
相良 祐輔

I. 黄体機能不全の原因と病態

卵胞期における低 FSH 血症による「卵胞の発育・成熟の異常」に、黄体機能不全の原因は求められており、その病態には「黄体形成過程の異常」と「黄体維持機構の異常」とが考えられている。

実地臨床の場合では、黄体の生理学的機能の指標である progesterone の産生放出能を、血中濃度測定やその生理学的効果の良否をもって診断するのが一般的である。

II. 黄体機能不全の診断

〔1. 基礎体温〕

黄体から放出される progesterone の温熱中枢への刺激効果として基礎体温の高温相は形成される。

正常高温相（14日間）に比較し、期間の短い症例を short luteal phase defect と診断し黄体機能不全を疑う。

短縮の期間については12日未満から9日未満までの範囲がいわれているが、いまだ一致した見解はない。

〔2. 子宮内膜日付診〕

分泌期子宮内膜組織所見が3日以上遅延する場合、luteal phase defect と診断する。

日付診不良例の中には、血中 progesterone 濃度が正常で子宮内膜の progesterone receptor の不十分な黄体期子宮内膜機能不全の症例が含まれる可能性を留意すべきである。

〔3. 血中progesterone 濃度〕

基礎体温陥落日を0日とし、第6、7日目の mid luteal に血中 progesterone 濃度が「10 ng/ml 以上」は正常。「2～10 ng/ml」は黄体機能不全。「2 ng/ml 以下」は無排卵と診断する。

〔4. 血中プロラクチン濃度〕

高プロラクチン血症に関連した黄体機能不全は、黄体機能不全例の約10%前後の頻度で、血中値は20～30 ng/ml 以上。

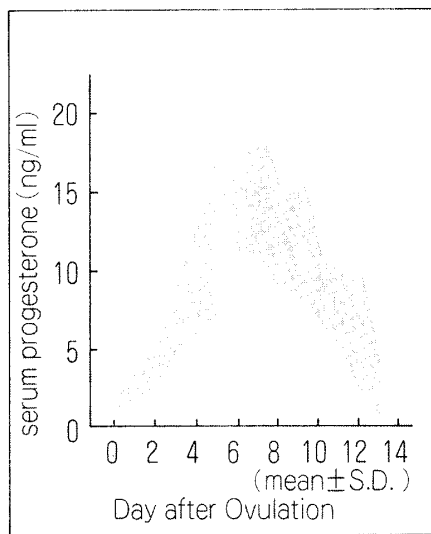
黄体機能不全の診断には、上記4種の検査成績を総合判断して行うのが一般的である。

III. 動的黄体機能検査法

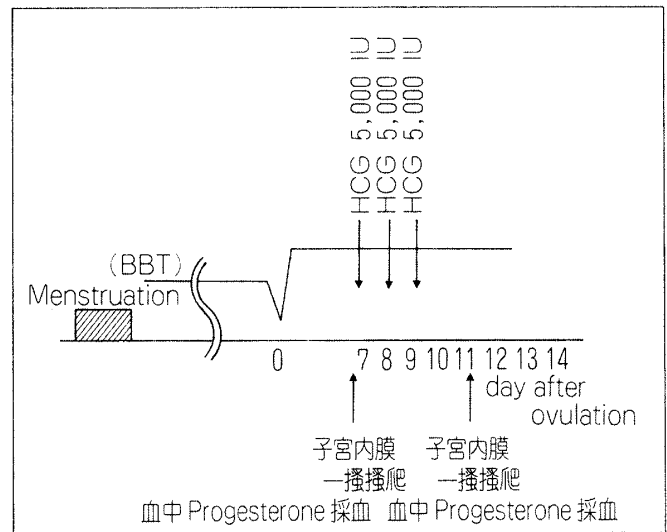
受精が成立すると月経黄体は妊娠黄体へと移行する。黄体機能不全の臨床的意義は、妊卵の着床・維持という初期妊孕機構との関連で考えられるべきであり、この視点からの黄体機能評価が、個々の症例の病態をより個別的に解析し得るかが、臨床の場合では強く求められる。

図1は正常月経周期における血中 progesterone 動態を示している。

妊娠が成立すると初期絨毛からの hCG 分泌は受精後7～10日目に認められ、これに反応



(図1) 正常月経周期における血中 progesterone 動態



(図2) 動的黄体機能検査スケジュール

して月経黄体は妊娠黄体へと移行し、さらにこの移行に対応して子宮内膜も脱落膜化する。

〔1. 動的黄体機能検査スケジュール〕

図2に示すごとく、初期絨毛からのhCG分泌パターンをなぞらえたHCG刺激によって、黄体のprogesterone産生放出能を検査して、月経黄体から妊娠黄体への転換能の良否を評価する。

〔2. 検査項目と方法〕

基礎体温陥落日を0日とし、第7日目に、外来で採血(2ml)、子宮内膜一掻搔爬を行う。その後HCG製剤5,000IU/日を3日間連続投与する。

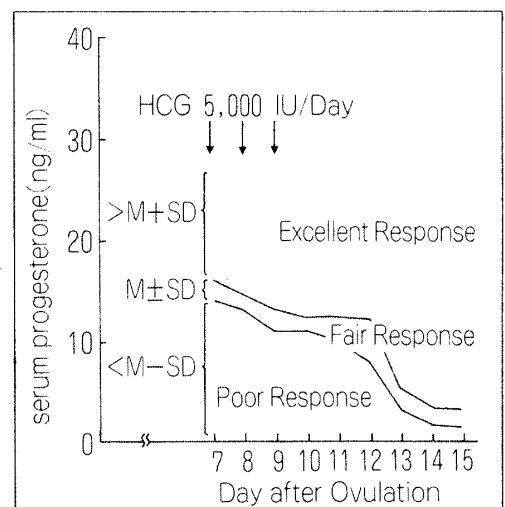
第11日目に、再び外来で採血(2ml)と子宮内膜一掻搔爬を行う。

〔3. 検査項目と判定規準〕

1) 血中 progesterone 濃度

正常月経周期における血中 progesterone 消退パターンに基づき、HCG 刺激後の第11日目の血中 progesterone 濃度を図3に示すごとく「Excellent」、「Fair」、「Poor」の3群に判定する。

- A) 「Excellent」: 初期絨毛からのhCG分泌に、黄体は同時的に反応し妊娠黄体への転換能は極めて良好と考える。
- B) 「Poor」: hCGに対する感受性は明らかに不良。第7日目のprogesterone濃度も低値であれば卵胞発育の面からの治療方針が必要とされる。
- C) 「Fair」: よりPoorに近い症例、よりExcellentに近い症例等の混在が考えられる。第7日目のprogesterone濃度を参考に、卵胞成熟への対応、妊娠成立時の早期HCG刺激、黄体ホルモンの補充などの治療方針をたてる必要がある。この群では、早期治療で良好な



(図3) HCG 投与後の黄体機能の評価

妊娠経過を期待できる症例が多い。

progesterone 定量には、高速液体クロマトグラフを利用すれば、極めて簡便に、試料採取後約4時間以内に測定成績は入手できる。

2) 子宮内膜日付診

HCG 刺激後に増量する progesterone に反応する子宮内膜機能を判定する。

第7日目、第11日目試料について、子宮内膜組織学的所見を比較検討し、「advanced」、
「not advanced」の2群に群別する。

A) 「advanced」：第11日目の内膜日付診が4日以上の進行を認めるもの。

妊娠黄体からの progesterone に良く反応し妊卵維持のための直接的環境調整に問題はないと考える。

B) 「not advanced」：日付進行が3日以内にとどまるもの。

黄体期子宮内膜機能不全の疑いが極めて強いと考えられる。

〔4. 動的黄体機能検査と子宮内膜日付診および基礎体温〕

1) 子宮内膜日付診

HCG 刺激後の血中 progesterone 濃度と子宮内膜日付診との関係を検討した成績を表1に示す。

妊娠黄体への転換能良好と判定される「Excellent」群の中に、増量する progesterone への反応不良の子宮内膜を有する症例の存在することが明らかとなっている。

「Poor」群では当然血中 progesterone 濃度が不足していること、また「Fair」群でも同様の可能性を考慮すると、この両群での「not advanced」の子宮内膜機能の判定は困難と考えられる。

「Fair」、「Poor」両群の「advanced」の子宮内膜については臨床上の問題は少ないと判断して良い。

2) 基礎体温

高温相12日未満の症例を short luteal phase defect と診断し、HCG 刺激後の血中 progesterone 濃度との関係を検討した成績を表2に示す。short luteal phase defect の10例(83.3%)は、HCG 刺激に対し反応は「Excellent」であり、基礎体温で黄体機能不全を疑う症例の中には、初期絨毛からの hCG 分泌が良好でさえあれば、妊孕能に関する黄体機能良好例が十分含まれていると考えて良い。基礎体温上では正常と判定される症

(表1) HCG 投与後の血中 progesterone 値と子宮内膜日付診

	advanced	not advanced
Excellent progesterone $M+SD \leq$	25	9
Fair progesterone $M+SD \sim M-SD$	1	1
Poor progesterone $M-SD <$	1	4

(表2) 血中 progesterone 値と基礎体温

B.B.T	Poor $M-SD >$	Fair $M-SD \sim M+SD$	Excellent $M+SD \leq$
short luteal phase defect	1	1	10
normal pattern of luteal phase	4	1	24

例の中には、hCG に対する反応不良すなわち妊娠黄体への転換能不良の症例が含まれることも明らかである。

〔5. 動的黄体機能評価法〕

本検査法は、初期絨毛より分泌される hCG に対する月経黄体や分泌期子宮内膜の生理学的反応パターンを検査することによって、初期妊孕機構に関連する黄体機能、子宮内膜機能をより個別的に判定しようとする試みである。総合評価法は表 3 に示すごとくである。

(表 3) 動的黄体機能検査評価法

プロゲステロン 分泌 機能評価	日 付 診	評 価
Excellent	advanced	黄体機能 良 内膜機能 良
	not advanced	黄体機能 良 内膜機能 不良
Fair	advanced	黄体機能 不良
	not advanced	
Poor	advanced	黄体機能 不良
	not advanced	

黄体機能不全の治療

治療の基本的態度に二つのポイントがある。

- 1) 黄体機能不全は、不妊症を前提とした疾患と考えるべきである。
- 2) 黄体機能は、卵胞の発育・成熟過程に強く関っており、したがって各月経周期ごとに異なる可能性に留意しておく。

〔1. 卵胞成熟化療法〕

- 1) クロミッド療法：FSH 分泌を刺激することで卵胞発育、黄体形成の正常化を期待する。HCG 製剤投与（高温相に）併用で効果増強の場合もある。月経周期第 5～6 日目から 5 日間、50mg/日投与。
- 2) HMG 療法：HMG 製剤中の FSH により直接に卵胞成熟改善をはかり、黄体形成正常化を期待する。月経周期第 3 日目から 75～150 単位/日投与。血中 estradiol 濃度測定、卵胞径の超音波計測によって慎重な monitoring を行い卵巣過剰刺激症候群発症を予防しながら、投与量を決定する。

〔2. 黄体機能刺激療法〕

- 1) HCG 刺激療法：黄体を直接刺激し、その機能の賦活を期待する。高温相第 5 日目から隔日に 2 回投与。3,000～5,000 単位/日。クロミッド、HMG と併用する Clomid-HCG 療法、HMG-HCG 療法もある。

〔3. 黄体ホルモン補充療法〕

血中 progesterone 濃度の補充を行う。基礎体温に明らかな影響をおよぼさない量を使用することは、妊娠の早期診断にも便利である。

- 1) retro-progesterone 療法：高温相第 3 日目から、15mg/日を 12 日間投与する。
- 2) その他のゲスターゲン剤：高温相第 5～6 日目から、10mg/日を 12 日間投与する。
- 3) HCG 製剤との併用：上記 1)、2) のいずれでも HCG 製剤との併用がある。高温相第 6 または 7 日目に、HCG 3,000 単位/日。1 回投与。治療法の選択は、黄体機能検査成績と治療法の特性とを総合的に考慮し、各周期ごとに、一つの方針をたてて行うが、基本は卵胞の成熟化と黄体刺激あるいは卵胞の成熟化と黄体機能補充である。

V. 今後の展望

体外受精、胚移植の進歩に伴う種々の知見は、妊卵の着床、維持の機構に関してより詳細な検討を導き、黄体機能不全の病態の個別化、それに対応する臨床管理規準の整備が期待される。