

クリニカル・カンファレンス

4. 不育症の病態解明と治療の展望

3) 黄体機能の視点から

大阪大学
助教授
古山 将康

座長：東海大学教授
牧野 恒久

はじめに

妊娠成立後に流死産のため生児を得られない病態は不育症と定義される。そのうち流産を3回以上連続して繰り返す病態を習慣流産と定義する。不育症、習慣流産の原因を検索するうえで、初期流産の約50~60%には胎芽の染色体異常が含まれ、また患者の流産絨毛の染色体検索が全例での検索が困難なため、患者や配偶者に対して検索を施行しても、その結果得られた原因はあくまで推定原因ということとなる。これまで多様な両親の病態が推定原因として報告されているが、報告によって結果が異なる controversy な推定原因も多く存在し、evidence based medicine (EBM) として確立された疾患は比較的少ない。日常の診療のうえで不妊症患者、特に補助生殖医療を行う患者に初期流産は高頻度に認められ、本稿の主題である黄体機能の異常に伴う内分泌異常によると考えられる不

(表1) 不育症の推定原因の頻度

	Stephenson ¹⁾ (n = 197)	Sheffield ²⁾ (n = 160)	当施設 (n = 249)
染色体異常	3.5 (%)	2.5 (%)	6.4 (%)
子宮形態異常	16.0	12.8	7.2
自己免疫異常	17.0	13.0	4.8
内分泌異常	20.0	38.3	18.9
黄体機能不全	17.0	28.0	14.1
LH分泌亢進	N/A	9.7	8.0
高プロラクチン血症	N/A	N/A	2.8
甲状腺機能異常	3.0	0.6	2.0
原因不明	43.0	45.0	61.4

N/A : not applicable

Pathology of Infertility and the Perspective of the Treatment —On the Basis of Luteal Function—

Masayasu KOYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Faculty of Medicine, Osaka

Key words : Luteal insufficiency · Luteal phase defect · Progesterone ·
Luteinizing hormone · Endometrium

(表2) ART 成績向上のための黄体機能補充の効果⁴⁾

プロトコール	帰結	症例数	RR	検出力 (%)
hCG vs no treatment	CPR	262	2.72	96
	OPR	147	2.4	77
	SAB	22	1.4	17
Progesterone vs no treatment	CPR	278	2.38	97
	OPR	192	3.8	88
	SAB	10	1.33	10

CPR：臨床的妊娠率，OPR：妊娠維持率，SAB：流産率（メタ分析）

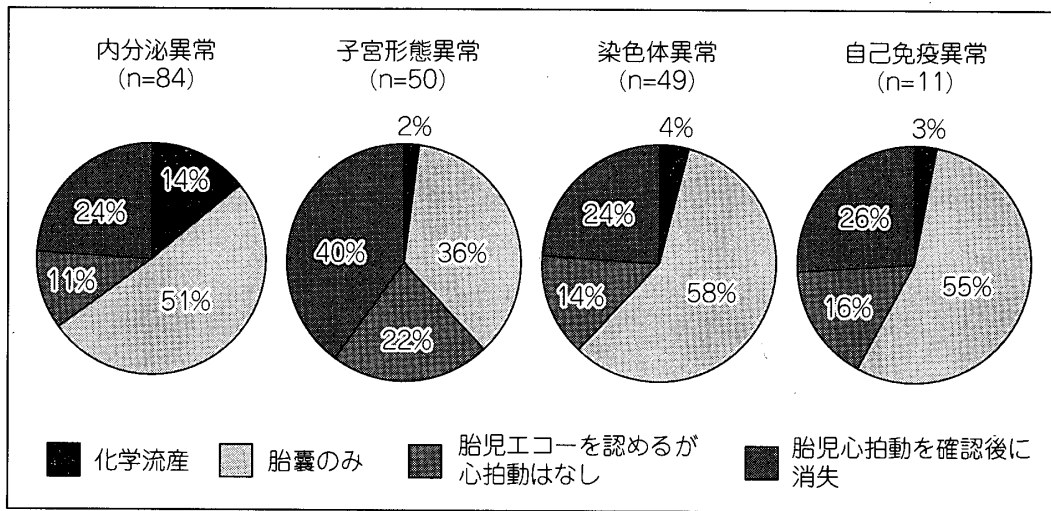
育症は頻度としては他の原因と比して決して少なくない（表1）¹⁾²⁾。二次的な黄体機能不全を来す高プロラクチン血症や高アンドロゲン，高LHを来す多嚢胞性卵巣症候群などの種々の疾病を含み，病態は複雑である。

黄体機能不全の定義と病態

黄体機能不全は臨床の場で汎用される言葉であるが，その定義は非常に曖昧である。日本産科婦人科学会用語集の定義は「黄体からのエストロゲンとプロゲステロンとの分泌不全により，子宮内膜の分泌性変化が起こらないものをいう。妊卵の着床障害による不妊原因として重要である。」と書かれており，不育症との関わりには触れていない。「黄体機能不全」という疾病が記載されたのは1949年 Jones が JAMA に発表したのがはじめてとされている³⁾。以後 PubMed で検索すると1966年から2003年までに Luteal Insufficiency が232, Luteal Phase Defect が242報告されている。両者の検索で重複していたのは16論文なので世界的にも2つの単語がほぼ同様に使用されている現状がわかる。日本産科婦人科学会は Luteal Insufficiency の英訳を採用している。妊娠初期の着床から受精卵の生着，絨毛の進展において黄体から分泌されるプロゲステロンは内膜の環境を整え，絨毛から分泌される hCG は黄体を刺激してプロゲステロンの産生を維持する。妊娠維持とプロゲステロンの必要性を示す現象としては，妊娠7週以前の黄体摘出は流産を惹起する，エストロゲンおよびプロゲステロン投与によって卵巣機能の廃絶した婦人への受精卵の移植，妊娠継続が可能，GnRH アゴニストの長期投与による ART において黄体機能補充は不可欠，40歳以上の婦人においてプロゲステロン補充によって妊娠率が上昇するなどの事実などがあげられる。黄体機能不全の病態はプロゲステロン分泌不全，作用不全による①黄体期（分泌期）の短縮，②子宮内膜組織の組織学的熟化不全，③妊娠維持に必須な種々の蛋白の分泌低下による着床，胎芽の発生を阻害ととらえることができる。

生殖補助医療（ART）と黄体機能不全

黄体機能不全の病態を解析するうえで，生殖補助医療（ART）で出現する黄体機能不全は実際の临床上多くの検討がなされてきた。ART においては GnRH アゴニストの使用による内因性ゴナドトロピンの抑制（LH サージの抑制），複数の卵胞発育による非生理的なエストロゲンの上昇，採卵に伴う顆粒膜細胞の除去によって人工的な黄体形成障害が出現すると考えられる。これに対して黄体機能補充をいかに行うかは ART 臨床家にとって重要な問題である。これまで数多くの報告がなされ，2002年 Pritts and Atwood



(図1) 原因疾患別初期流産の超音波所見

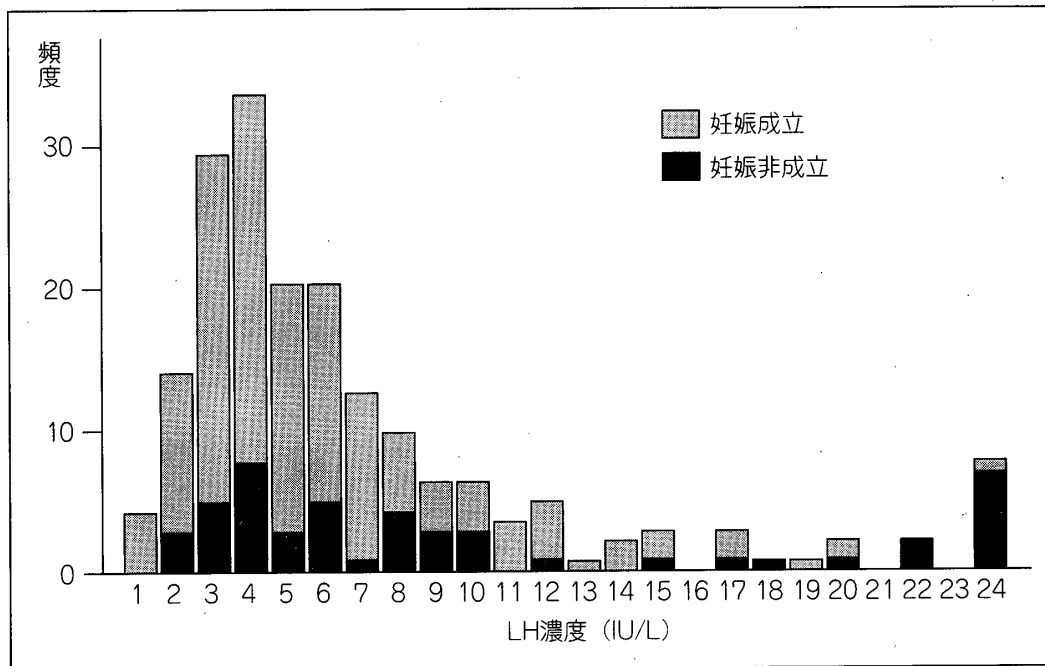
による種々の条件を合わせたメタ分析が発表された⁴⁾。このメタ分析にはGnRHアゴニストのロングプロトコルで無作為抽出試験の報告のまとめである(表2)。表の上段はhCGと無治療の、下段はプロゲステロンと無治療の比較である。帰結としてCPRが臨床的妊娠率、OPRが妊娠維持率、SABが流産率を示している。症例数は250症例以上で77%から97%と十分な検出力でrelative ratio (RR)はCPR、OPRとも2.38以上を示し黄体機能補充のARTにおける有用性を証明している。しかしながら流産率と黄体機能補充はRRで1.3程度とやや有効性は認められるが有意な結果は得られていない。以上のように妊娠成立に黄体機能は不可欠であると考えられる。

黄体機能不全と初期流産の形態

筆者の施設で取り扱った習慣流産患者の流産の超音波所見と患者の推定原因との関係を検索した。妊娠初期の自然流産の超音波断層法での形態(A. 妊娠反応陽性で子宮内に胎囊が認められないsubclinical pregnancy(化学流産) B. 胎囊のみの画像所見 C. 胎囊と胎児様のエコーやyolk sacが認められるが、心拍動を認めない D. 胎囊と胎児のエコーを認め、心拍動が確認できた後、心拍動が消失)を分類した。黄体機能異常を大部分含む内分泌異常は化学流産および胎囊のみしか検出されないいわゆる妊娠早期の流産の占める割合が約70%と高値を示した(図1)。それに対して子宮形態異常を伴う症例では胎児を捉えられてからの流産が増加しており、黄体機能不全による流産の形態は他の推定原因の患者の流産と異なるパターンを示した。黄体機能不全による流産は着床期から胎芽形成期以前の現象と捉えることができる。

黄体機能不全の診断

黄体機能不全の診断法として、①分泌期中期の血中プロゲステロン値(10ng/ml)、②分泌期における内膜日付診(2日以上ずれ)、③基礎体温の高温相の短縮(10日未満)、④超音波断層法による子宮内膜の画像診断、⑤妊娠関連蛋白の測定が用いられてきた。この中で基礎体温の測定は主観的な判断が必要で診断困難である。Horta et al.の報告によると習慣流産患者ではコントロールに比べて分泌期中期のプロゲステロン値が低下してい



(図2) 不育症患者の妊娠成立と LH 濃度との関係⁹⁾

るとされ、測定も容易であるため①のプロゲステロン値は汎用される⁵⁾。しかしながら、本病態の最終標的臓器である子宮内膜の状態を示す検査として、②に示す子宮内膜日付診が最も妥当性が高いと考えられ、ゴールドスタンダードとされている。最終標的臓器としての子宮内膜の組織を確認できる利点があるが、病理学的診断のため正診率が25~35%と低く、LHサージからの日付診が必要である。月経からではLHサージと比して20%程度の誤差があるとされる。内膜日付診を行った時に起算する事象による異常の頻度を検討した報告では、最終月経からの起算では40%程度の異常が認められたが、厳密な卵胞モニターによる排卵の時期による起算では5%程度しか内膜日付診による黄体機能不全が認められておらず、内膜日付診は月経周期の時期の決め方に注意が必要である⁶⁾。超音波による子宮内膜の観察もART患者ではよく検討されている。ART患者400名の内膜エコーの分泌期内膜の多層化の欠除と子宮動脈のPulsatility Indexとを用いて妊娠率を比較した報告では、予測感度は十分得られているが、特異性が低い結果であった⁷⁾。黄体機能不全症に特異的な診断方法はまだ確立されておらず、画像診断、組織診断、血液ホルモン値を総合的に判断する必要がある。

妊娠維持と LH

妊娠維持と LH 濃度との関係もこれまで多くの検討がなされてきた。1990年のLancetに報告された LH 濃度と不育症患者の妊娠成立との関係を示すデータを示した⁸⁾。LH 濃度が10IU/L以下の症例147例のうち130例が妊娠しそのうち15症例(12%)が流産となり、LH 濃度が10IU/L以上の症例46例のうち31例が妊娠しそのうち20症例(65%)が流産となった(図2)。またPearceによる多嚢胞卵巣症候群の患者における同時期のLancetの報告では、原因検索の検査時にLH高値を示した症例でも、妊娠周期でのLHが正常の場合の流産率が13%、また検査時、妊娠周期時共にLH正常であった症例の流産率は10%であったのに対して、検査時、妊娠周期共にLH高値であった症例では37症例中、28

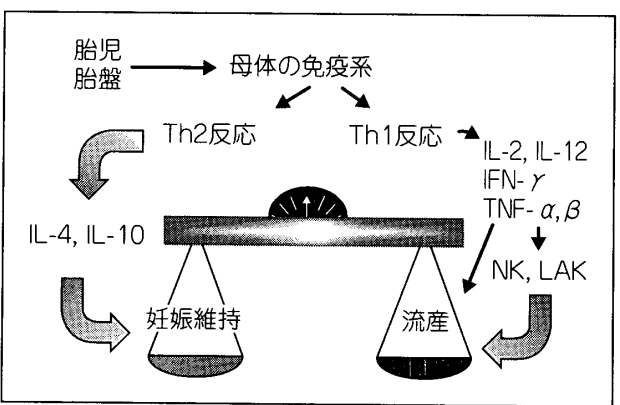
症例, 76%が流産にいたっている⁹⁾. しかし, 治療の目的で LH を抑制する治療法の無作為試験 (GnRH アゴニスト, プロゲステロン腔坐薬, プラセボ腔坐薬の3群で検討) では, 生児獲得率はアゴニスト使用群で65%, プロゲステロン補充群で80%, プラセボ群で73%とプロゲステロン補充群でやや生児獲得率が高い傾向はあるものの, 有意な差は得られなかった¹⁰⁾.

黄体機能不全による習慣流産の治療

これまでに習慣流産患者に対してプロゲステロンあるいは hCG 治療による黄体機能補充の報告は多数なされてきた. どの報告においても RR でみると 1 前後の値で, メタ分析による common odds ratio は 0.8 と単なる黄体機能補充では治療効果を認めていない¹¹⁾. これは報告によって黄体機能不全の原因が排卵障害症例, 高プロラクチン血症, 高ゴナドトロピン血症などの不揃いの症例で検討されていること, また大規模な試験が臨床施行困難であることにも起因していると考えられる. 結論的にはプロゲステロン, hCG の単独の補充では治療効果は認められていない. 黄体機能不全と診断された習慣流産に対して排卵刺激である hMG 療法を行い, 内膜日付診の改善と妊娠維持率の上昇を認めたことが報告されている¹²⁾. むしろ卵胞発育の促進, 刺激療法によって二次的な黄体機能賦活が必要と考えられる. また高プロラクチン血症による黄体機能不全にはプロモクリプチンによるプロラクチンの抑制療法効果は Hirahara et al. によって報告されている¹³⁾. ただ hCG 療法は卵巢過剰刺激などの副作用があるが, プロゲステロン補充は妊娠維持率がやや高い傾向があり, 今後の検討課題である.

プロゲステロンと免疫学的妊娠維持機構

妊娠の維持には母体の子宮脱落膜の免疫担当細胞がバランスよく胎児・胎盤抗原を認識することが必要であり (Placental Immunotrophism), 子宮内膜, 脱落膜は胎児, 胎盤抗原を認識して積極的な免疫反応によって生着現象が行われている¹⁴⁾. プロゲステロンは妊娠維持の内膜環境を考えるうえで, 免疫学的維持機構と深く関わっている. プロゲステロンはその免疫抑制作用として移植臓器の生着を延長することが知られている. アロ抗原 (同種抗原) 刺激によって免疫担当細胞のリンパ球表面にプロゲステロン受容体が誘導される. 妊娠脱落膜に特徴的に存在する $\gamma\delta$ T 細胞や CD56陽性のナチュラルキラー細胞の表面にもプロゲステロン受容体が誘導される. この現象は非妊娠時の末梢リンパ球には認められない. またプロゲステロンはナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性を抑制し, その効果はアンチプロゲステロンである RU486 で解除される. プロゲステロンはヘルパー T 細胞の亜集団 Th2 から産生されるサイトカインである IL-10 を誘導し, Th1 細胞から分泌されるサイトカイン IL-12 産生を抑制する. また脱落膜リンパ球からの Progesterone induced blocking factor (PIBF) の産生を促し, その 34kD の蛋白によって種々のサイトカイン



(図 3) Th1/Th2バランスと妊娠維持

の調節を行うことが報告されている¹⁵⁾。流産を惹起する炎症前駆蛋白 (iNOS, TNF- α) 産生を抑制することなどが実験的にマウスなどの動物において証明されている。

免疫反応はヘルパー T 細胞の 2 つの分化, Th1, Th2 への分化に伴うサイトカインのバランスのうえに成り立っている。Th1 サイトカインである IL-2, IFN- γ , IL-12 によって分化を遂げた Th1 細胞はこれらのサイトカインを産生して主として細胞性免疫を司る。一方 IL-4, IL-5, IL-10 などの Th2 サイトカインによって Th2 細胞に分化し, 液性免疫を司る。このヘルパー T 細胞の分化は妊娠の維持に深く関与する。Th1 サイトカイン (IL-2, IL-12, TNF- α , - β , IFN- γ) 絨毛細胞の発育を傷害, 胎芽の発育傷害, 子宮収縮, NK 細胞を活性化など妊娠維持にとって有害なサイトカインであり, Th2 サイトカイン (IL-4, IL-10, TGF- β) 抗炎症, 抗細胞傷害作用, エフェクター細胞 (NK 細胞, T 細胞) を抑制する, すなわち妊娠維持に有利に働くサイトカインである。習慣流産患者の NK 細胞活性は fertile のコントロールと比して高くなっており, 習慣流産が Th1 優位なバランスとなって起こることを示唆している¹⁶⁾。プロゲステロンの作用をこのバランスに当てはめて内膜環境を考えてみると, 胎児側の絨毛細胞が内膜に浸潤してゆく過程でプロゲステロン受容体の発現する脱落膜リンパ球や $\gamma\delta$ T 細胞はプロゲステロンの作用によって PIBF の産生が誘導され, Th2 サイトカイン優位の免疫調節が行われてゆく (図 3)。このように黄体機能は内分泌環境と免疫維持機構の両者に深く関わって妊娠を維持していると考えられる。

まとめ

習慣流産患者には潜在的なものも含めて高率に黄体機能異常, 子宮内膜異常を認める。黄体機能の評価には病理組織診断, 画像診断, 血清ホルモン値などの総合的な診断が必要である。外因性のプロゲステロン, hCG の単独投与では習慣流産の治療効果は低いが, 内因性のプロゲステロンを誘導させる卵成熟促進治療が有効である可能性がある。妊娠維持機構における子宮内膜, 脱落膜環境にプロゲステロンは重要なホルモンとして作用している。

不育症, 習慣流産の臨床的な解析を困難にしているひとつの理由として, 原因不明の習慣流産の無治療での妊娠成功率は以前に考えられていたより, ずっと高いことがわかってきた。3 回連続した流産患者で原因不明の患者の次回の妊娠成功率は 60% から 70% 程度である。仮に 60% とし, ある原因をもつ患者が 10% 占めるとするとその患者に対する治療の有効性を証明するには 2,000 例以上解析しなければ有意差の判定ができないこととなる。流産のデータ解析には一施設の検討では到底困難であり, 大規模な集団での解析が不可欠である。

《参考文献》

- 1) Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996 ; 66 : 24—29
- 2) Li TC. Recurrent miscarriage : principles of management. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 478—482
- 3) Jones GES. Some newer aspects of the management of infertility. *JAMA* 1949 ; 147 : 1123—1129
- 4) Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment : a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 2287—2299
- 5) Horta JL, Fernandez JG, de Leon BS, Cortes-Gallegos V. Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet Gynecol*

- 1977 ; 49 : 705—708
- 6) Peters AJ, Lloyd RP, Coulam CB. Prevalence of out-of-phase endometrial biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 1738—1745 ; discussion 1745—1746
 - 7) Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Mason BA, Collins WP. The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril* 1992 ; 57 : 372—376
 - 8) Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990 ; 336 : 1141—1144
 - 9) Pearce JM. Luteinising hormone and early pregnancy loss. *Lancet* 1991 ; 337 : 120
 - 10) Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Bmj* 1996 ; 312 : 1508—1511
 - 11) 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
 - 12) Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage : preliminary report. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 434—437
 - 13) Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998 ; 70 : 246—252
 - 14) Wegmann TG. Placental immunotrophism : maternal T cells enhance placental growth and function. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987 ; 15 : 67—69
 - 15) Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996 ; 31 : 81—95
 - 16) Aoki K, Kajjura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995 ; 345 : 1340—1342
-