

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2002.12) 3巻1号:73-75.

唾液中プロゲステロン測定 of 臨床応用 寒圏地域アイルランド国立大学との国際協同研究による臨床開発治験の経緯

石川睦男

依頼論文 (報告)

唾液中プロゲステロン測定 of 臨床応用

— 寒圏地域アイルランド国立大学との国際協同研究による臨床開発治験の経緯

石川 睦 男*

1. はじめに

臨床医学において、新たな診断法、治療法を発見し、その技術を国民に提供することが、我々臨床医学を担うものの大事な責務である。しかし、新たな技術を発見し、その技術を一般の臨床の現場に使用可能とするためには、臨床開発治験が必要で、それには、膨大な費用、人、時間を要する。我々が、唾液の性ステロイドのプロゲステロン (P₄) 測定による黄体機能評価法の有用性につき、研究開発を行ってきた経過を報告する。

2. 唾液中P₄ 測定の研究経過

1984年、アイルランドのアイルランド国立大学ゴルウェー校の生化学教室のFottrell教授がEIA法による唾液中P₄測定法を報告した。

1991年、我々は科薬株式会社 (以後科薬) の供与により、本測定法の協同研究を開始し、教室の玉手らは、唾液中でもP₄測定可能であり、臨床応用可能であると日本産婦人科学会に発表した。

1992年、私はアイルランド国立大学の生化学教室Fottrell教授をゴルウェーに訪問し、協同研究の打ち合わせを行った。その後、研究協力が進行し1994年8月から1年間、玉手健一がアイルランド国立大学に留学した。

1994年より本キットを用いた試験が行われ、高岡康男らは、唾液中P₄の測定法の精度や血清中P₄との相関性について自然排卵周期やIVF-ET周期 (過排卵周期) での血中P₄値と唾液中P₄値との比較から唾液中P₄値は血中P₄値と良く相関し、血中P₄値の約1/100であることを報告した。

1995年10月から1年間、高岡康男が同様に、アイルランド国立大学へ留学した。1996年7月から、逆にアイルランドからMark Griffinが1年間、1997年9月からNoel Whelanが1年間、私達の教室に在籍して、唾液中P₄の測定並びに感度の向上に従事している。また、1996年から1年間、ポーラ株式会社研究所から、鶴岡宏樹氏が教室に在籍し、1997年9月から2001年3月まで科薬より深井義久氏が同様に在籍している。

1995年玉手らは、血中P₄値と唾液中P₄値の日内変動がほぼ一致すると報告している。

1996年、横浜市立大学の水口教授らは、国内の本学を含めた5大学において研究会を組織し、主として黄体機能について評価した。基礎体温表で高温相の持続日数及びこのときの血中P₄値により黄体機能正常群と黄体機能不全群に分け、この時の唾液中のP₄値を測定したところ唾液中P₄の平均濃度は黄体機能正常群の46.6pg/mLに対し黄体機能不全群で14.6pg/mLと有意に低値であり、唾液中P₄の連続測定においては黄体機能不全群は黄体機能正常群に比し、黄体期2日目から10日目まで有意に低値であったと報告した。また体外受精-胚移植症例の唾液中P₄値連日測定により、妊娠例では再上昇を認めず妊娠例と非妊娠例で唾液中P₄の動態に相違を見出している。このことから唾液中P₄値の測定は、黄体機能不全症例や体外受精時の黄体維持療法を検討する上で有用であることが示唆されたと報告している。

1997年、石川睦男が総括医師として、臨床性能試験を旭川医科大学産婦人科関連5病院で開始した。すなわち基礎体温及び血中P₄値から測定された正常群及び黄体機能不全群につき、唾液中P₄値を測定し、正常群の唾液中P₄基準範囲 (正常範囲) を求め、黄

* 旭川医科大学 産婦人科学講座

体機能不全が現れる症例群と比較し、臨床的意義につき検討した。

今回検討した黄体機能正常の51症例から求めた高温相中期における唾液中P₄値の95%タイルの正常範囲は30~180pg/mL、黄体機能不全群とのカットオフ値は60pg/mLとなった。また血中P₄値に対する唾液中P₄値の比率は約0.6%であることから、黄体期中期における血中P₄値から正常と判定される10ng/mL以上は、唾液中P₄値では60pg/mL以上となる。

黄体機能を評価するには、黄体期のどの時点での測

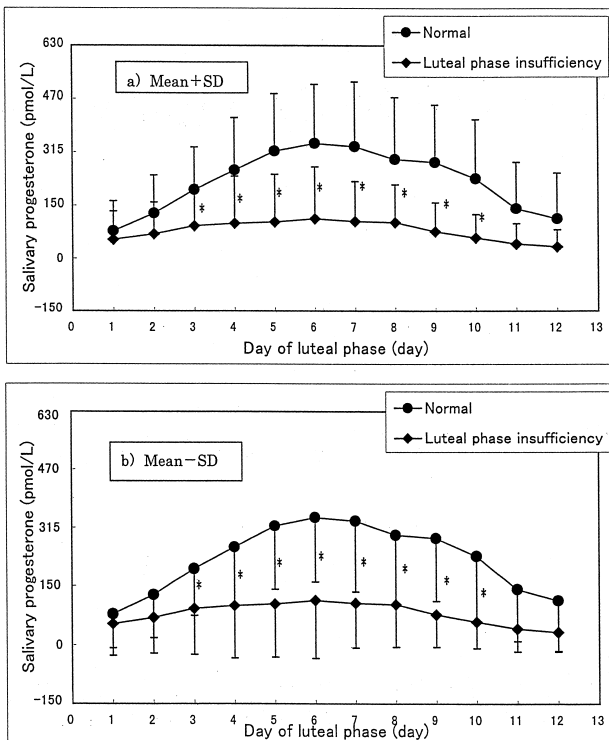


Figure 1. The profiles of daily salivary progesterone concentration (a) Mean + SD, b) Mean - SD) in the normal and luteal phase insufficiency groups. Data were aligned on the LH surge (day 0) * p < 0.0001 for difference between normal and luteal phase insufficiency groups. (Wilcoxon-Mann-Whitney t-test)

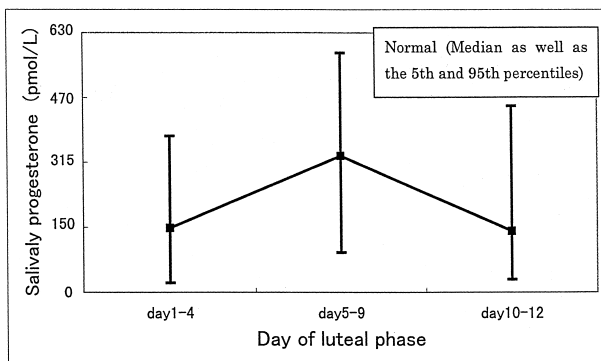


Figure 2. The median as well as the 5th and 95th percentiles salivary progesterone concentrations in each interval (early, mid and late luteal phase) taken from 58 women with normal luteal function.

定値であるかが重要であり、少なくとも3~5ポイント測定することが望ましいが、血中濃度測定は採血のため頻回の静脈穿刺を必要とする。一方、唾液中のP₄測定は連日採取が可能であることから、今回連続測定のより詳細な検討が可能となった。その結果、今回の検討で、唾液中P₄と基礎体温とのプロファイルが極めて類似していることから、唾液中P₄濃度測定の黄体機能評価法としての臨床的有用性を明らかにした。この検討は、1998年終了し、1999年11月厚生省へ資料を提出した、2000年11月2日に専門協議会に照会し、最終的に、2001年9月に厚生労働省の正式決定を受け、保険にも採用された。以上の経過の中で、私が総括医師として検討した唾液中P₄測定の臨床性能試験のGynecol Object Invest誌に掲載されたSummaryとFigureを示す。

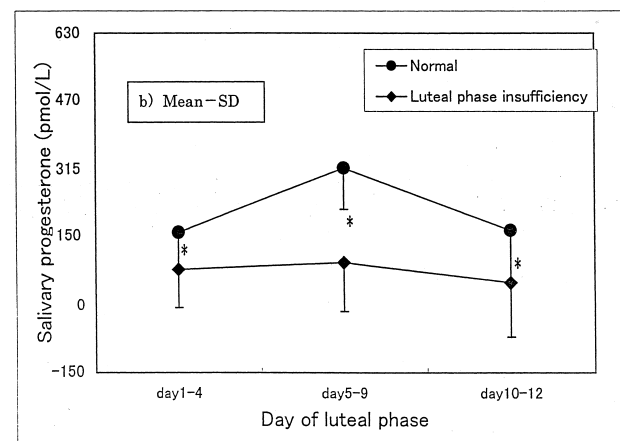
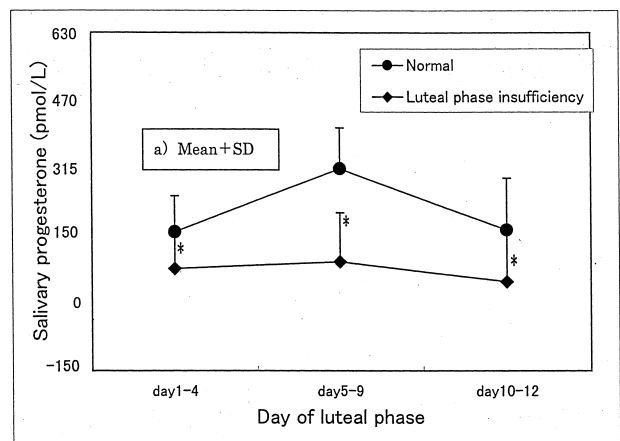


Figure 3. Comparison of progesterone concentration (a) Mean + SD, b) Mean - SD) throughout luteal phase of normal (n = 58) with luteal phase insufficiency groups (n = 43).

* p < 0.0001 for difference between normal and luteal phase insufficiency groups. (Wilcoxon-Mann-Whitney t-test)

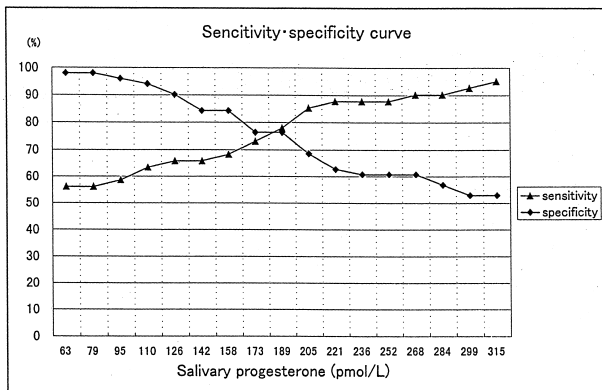


Figure 4. The sencitivity and specificity curves of defferent salivary p values for the discrimination of normal and luteal phase insufficiency cycles.

参考文献

Tamate K, Ishikawa M, Fottrell P.F., Direct colorimetric monoclonal antibodyenzyme immunoassay for estradiol-17 β in saliva. *Clinical Chemistry* 1997;43:1159-1164

Ishikawa M, Sengoku K, Fottrell P.L., The Clinical Usefulness of Salivary Progesterone Measurement for the Evaluation of the Corpus Luteum Function. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:32-37

The Clinical Usefulness of Salivary Progesterone Measurement for the Evaluation of the Corpus Luteum Function

ISHIKAWA Mutsuo*

Summary

The present study was designed to construct reliable daily salivary progesterone profiles throughout the luteal phase to accurately evaluate the corpus luteum function. Furthermore, we investigated the clinical relevance of a simple midluteal salivary progesterone estimation for the diagnosis of luteal phase insufficiency by determining the diagnostic efficiency and cutoff values. A total of 121 women were divided into 3 groups; normal luteal function, luteal phase insufficiency and unclassified group, based on basal body temperature recordings and serum progesterone levels at 3 sampling points during the midluteal phase. Salivary progesterone values across the luteal phase of the normal luteal function group were significantly increased from day 1 to day 4, remained constant from day 5 to day 9 (mean \pm SD, 318 \pm 170 pmol/l on day 5, 287 \pm 169 pmol/l on day 9; urinary LH surge = day 0) and decreased thereafter. Salivary progesterone concentrations in the luteal phase insufficiency group showed significantly lower values compared with those in the normal group between days 3 and 10. The cutoff values of 189 pmol/l in the midluteal phase yielded a sensitivity of 78.0% and a specificity of 76.5%. Our results suggest that daily salivary progesterone profiles during the luteal phase and a simple estimation of midluteal salivary progesterone appeared to be useful for the diagnosis of luteal phase defects.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College