

無排卵周期に対する Repeated Gn-RH
Stimulation によるヒト下垂体 Gonadotropin
合成・放出予備能と Steroid Hormone の関係

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

荒川 修

The Relation between Steroid Hormone Concentrations
and the Function of Human Pituitary Gonadotropin in
Patients with Anovulation Stimulated by Repeated Gn-RH

Osamu ARAKAWA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata
University School of Medicine, Niigata
(Director: Prof. Shoshichi Takeuchi)*

Thirty four patients with anovulation and 10 normal control subjects were examined by the repeated stimulation test with gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) (100 μ g I.V. injection twice at a 60 minute interval). The pituitary gonadotropin responses in terms of the synthesis and release were studied.

- 1) Pituitary gonadotropin synthesis and release were completely impaired in typical amenorrhea associated with weight loss. On the other hand, during the recovery process, pituitary gonadotropin synthesis and release were observed to reveal various pattern.
- 2) In the most of cases with anovulation, plasma testosterone levels are elevated and accompanied by inappropriately, elevated LH concentration, normal FSH and E1/E2 ratio of > 1 . By the repeated Gn-RH stimulation test, the secreting ability increased two times as compared with that of normal cases.
- 3) In follicular phase, most of subjects with normal cycles has the increased reserve pools, which may be regulated by its negative feedback action on the pituitary. In contrast to this phenomenon, the gonadotropin synthesis in the normal ovulatory phase was greater than that of release, because of the positive feedback.

Reprint requests to: Osamu ARAKAWA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番地
新潟大学医学部産科婦人科学教室
荒川 修

As a conclusion, PCO may be made up by several conditions such as the increased testosterone level, increased extra-glandular estrogen level due to obesity with chronic anovulation. If once the vicious circles will be established, the gonadotropin secreting ability might increase as compared to that of normal cycles.

Thus, It is strongly suggested by this study that the relationship between the gonadotropin reserve ability in pituitary and serum steroid levels may be strongly concerned with the pathogenesis of PCO disease.

Key words: Repeated Gn-RH Stimulation, Gonadotropin Synthesis and Release, Anovulatory Women.

下垂体分泌能・合成能, 無排卵婦人.

緒 言

ヒトにおける排卵のメカニズムについては、卵巢から分泌される estradiol (E_2) につよる negative feed-back と positive feed-back の関係について研究が多くみられる。

positive feed-back が起こるためには、その前に negative feed-back が必要であり, luteinizing hormone (LH) 分泌の過程は E_2 濃度の程度によって決まる¹⁾。また, Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) puls を一定にした場合でも LH 分泌量は性周期により変化する²⁾。 E_2 の影響によるこの negative feed-back と positive feed-back という機能的変化は gonadotropin 分泌の two-pool system とする考えを生んだ³⁾。これには E_2 と GnRH が大きな役割を演じていることが知られている。

適切な間隔をもって投与された GnRH に対する反応は下垂体の gonadotropin 分泌能を示すばかりでなく, 初回投与と刺激による gonadotropin の合成能をも反映する⁴⁾。

無月経, 多毛症及び肥満の臨床症例に両側の腫大した多嚢胞性卵巢を有するものを症候群として最初に報告したのは Stein and Leventhal である⁵⁾。その後, この病態に類似したものは多嚢胞性卵巢症候群 polycystic ovary syndrome (PCOS) と呼ばれるようになってきた⁶⁾。この PCOS の内分泌動態の背景は高 LH, 高 Androgen 血症であり, GnRH 投与に対して過剰分泌反応を示す⁷⁾。この反応は正常月経周期の排卵期の LH 分泌反応に類似しているが, PCOS では排卵に至らず, 正常月経周期では排卵すると言う違いは, 下垂体 LH 合成能の違いによるのではないかと考えた。また下垂体

での合成能に関する報告は少ない。

そこで下垂体分泌能ばかりでなく合成能をも反映する Repeated Gn-RH Stimulation Test を用いて, 無排卵周期の症例, 特に PCOS 及び神経性食思不振症 anorexia nervosa (AN) に関係すると思われる症例と正常月経周期例を比較した。またその時の steroid hormone を同時に測定して下垂体に対する feed-back について検討した。

研究対象および研究方法

1. 研究対象

昭和61年6月より昭和63年6月までに, 新潟大学附属病院産婦人科不妊内分泌外来を受診した排卵障害患者のうちから PCOS 及び anorexia nervosa (AN) に関係すると思われる34例 (13~37歳, 平均 23.7 ± 5.4) を選び, 下記のように4群に分類した。

ただし

- 1) 副腎の疾患 (Cushing 症候群)
- 2) 甲状腺機能に障害を持つ患者
- 3) 下垂体腫瘍など器質的疾患を有する患者とその術後患者
- 4) ホルモン産生卵巢腫瘍

など 1)~4) のような明らかな器質的病変の存在するものと, 高 Prolactin (PRL) 血症 (PRL 30ng/ml 以上) を示す症例を除外した。

- 1) 体重減少性無月経典型例群 (n=4)

体重減少並びに無月経を主訴とした症例で LH 基礎値及び follicle-stimulating hormone (FSH) 基礎値が 5mIU/ml 以下のグループ。

- 2) 体重減少性無月経回復期・軽症例群 (n=10)

体重減少並びに無月経を主訴とした症例で LH 基礎

値及び FSH 基礎値が 5mIU/ml 以上のグループ。

3) 排卵障害例群 (n=3)

無月経を主訴とした症例で、体重減少のみられないグループ。

4) 排卵障害+高 Testosterone 血症例群 (n=17)

無月経を主訴とした症例で、体重減少のみられない患者で、Testosterone (T) 値 0.7ng/ml 以上の高T血症を示すグループ。

なお、対照に正常月経周期を示す不妊症患者と健康婦人10例を下記の2群に分類した。

a) 正常周期卵胞期群 (n=6)

基礎体温上2相性を示し、正常排卵周期と考えられる不妊症患者で、月経周期の卵胞期と考えられる症例で排卵期とは考えられない症例。

b) 正常周期排卵期群 (n=4)

基礎体温上2相性を示し、正常排卵周期と考えられる不妊症患者で、超音波診断で 18mm 以上の卵胞を有し、尿中 estrogen 値が 80ng/ml 以上陽性の症例に施行し、後日、血中の LH 基礎値、FSH 基礎値共に高値を示し、E₂ 値も高値を示し明らかに排卵期と考えられた症例。

2. 研究方法

1) Progesterone 試験

長期無月経患者に対して progesterone (ルテウム注) 30mg を投与して消退出血の有無を観察した。反応のない群でも estrogen (オバホルモンデポー) 10mg+progesterone (ルテウムデポー) 125mg にて消退出血を確認した。

2) ホルモン測定

合成 Gn-RH 100 μ g (LH-RH 注射液タナベ、田辺製薬) を投与前に estrone (E₁), E₂, LH, FSH, Androstenedione (ADS), Dehydroepiandrosteronesulfate (DHEA-S) の採血を行った。

ホルモン測定は、LH, FSH, PRL の測定はそれぞれ第一 RI 社によった。T, E₂ の測定は「テストステ

ロン I-125・キット」, 「エストラジオール I-125・キット」(ミドリ十字) によった。DHEA-S, ADS, E₁ は「COAT-A-COUNT DHEA-SO₄」, 「COAT-A-COUNT ANDROSTENEDIONE」(DPC), 「エストロンテストキット」(wien) を用いて測定した。

3) Repeated Gn-RH Stimulation Test

合成 Gn-RH 100 μ g 静注前、静注後30分、60分目に LH, FSH 用の採血を行った。60分採血後に、再び合成 Gn-RH 100 μ g を静注しさらに30分、60分後に LH, FSH 用の採血を行った。

4) Repeated Gn-RH Stimulation Test の下垂体分泌能 ($\Delta 1$) と下垂体合成能 ($\Delta 2$) の定義

Repeated Gn-RH Stimulation Test の $\Delta 1$ は、第1回の Gn-RH 投与後30、60分のいずれかにおいての高値と投与前値の差とした。 $\Delta 2$ は90、120分のいずれか高い値と60分値の差とした。

$\Delta 1 / \Delta 2$ ratio で1以上は分泌能優位、1以下では合成能優位と考えた⁸⁾。また有意差の検定は Student's t-test で行った。

研究成績

1) 体重減少性無月経典型例群 (表 1)

体重減少性無月経典型例群における steroid hormone 環境は、E₂ は 25pg/ml 以下と低値を示しているが、E₁ は E₂ 値より高値を示し E₁/E₂ ratio は1以上であった。E₂ の前駆物質である ADS は平均値 1.83, Tは平均値 0.58 と正常値を示しており、副腎から主に分泌される DHEA-S 平均値 1385 と正常値を示した。LH, FSH 基礎値は、定義上からも低値を示している。 $\Delta 1$, $\Delta 2$ は共に低値を示し $\Delta 1 / \Delta 2$ ratio は1前後から無排卵状態が長期になると分泌能はみられるが合成能は殆どみられない。

2) 体重減少性無月経回復期・軽症例群 (表 2)

体重減少性無月経回復期・軽症例群における steroid hormone 環境は、E₂ は25以下~170pg/ml と様々な

表 1 体重減少性無月経典型例群 (Group 1)

No.	Age	排卵障害度	D	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	Δ_1	Δ_2	Δ_1/Δ_2
1	20	Am II	9	41	25↓	1.64	0.7	1.64	1980	2.8	2.0↓	1.4	5.6	6.6	0.85
2	22	Am II	14	54	25↓	2.16	0.9	2.69	1760	2.9	2.2	1.3	2.1	2.1	1.00
3	24	Am II	15	34	25↓	1.36	0.4	1.8	800	2.0↓	2.6	0.8	8.8	1.4	2.71
4	26	Am II	156	42	25↓	1.68	0.3↓	1.18	1000	2.3	2.4	1.0	3.5	-2	-2
\bar{X}	23			42.8	25↓	1.71	0.58	1.83	1385	2.5	2.3	1.1	8.0	3.4	1.52

表 2 体重減少性無月経回復期・軽症例群 (Group 2)

No.	Age	排卵障害度	D	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	△ ₁	△ ₂	△ ₁ /△ ₂
1	22	anovulation	6	84	28	3.0	0.6	1.96	820	21.6	9.7	2.2	58.2	62.6	0.93
2	19	Am I	8	88	27	3.26	0.8	3.25	1600	18.9	7.2	2.6	126	95.8	1.32
3	29	anovulation	11	170	170	1.0	0.8	2.14	1680	8.6	6.4	1.3	164.9	—	—
4	22	anovulation	40	43	52	0.83	0.8	3.27	3581	16.0	6.5	2.5	171.1	439.6	0.39
5	23	Am I	50	43	31	1.39	0.3	0.84	1207	7.9	9.1	0.9	40.2	27.7	1.45
6	19	Am II	90	118	25↓	4.72	0.8	2.18	1950	16.8	6.3	2.6	145.3	2.3	63.17
7	19	Am I	130	62.5	43.5	1.43	0.6	1.16	910	11.3	7.5	1.5	124.5	56.0	2.22
8	16	Am II	210	47	63	0.75	0.44	1.45	2930	14.7	8.2	1.8	199.3	313.7	0.64
9	22	Am II	330	29	25↓	1.16	0.8	1.79	2200	8.1	8.1	1.0	22.6	18.0	1.26
10	23	Am II	360↓	39	52	0.75	0.5	2.22	2100	10.7	5.7	1.9	14.0	77.9	0.18
\bar{X}	21.4			72.4	51.7	1.83	0.64	2.03	1898	13.5	16.2	1.83	106.6	121.5	7.95

値を示したが平均値では 51.7pg/ml であった。E₁/E₂ ratio は 0.75~4.72 で平均 1.83 であった。ADS は 2.03, T は 0.64, DHEA-S は 1898 と体重減少性無月経典型例群に比し何れもやや高値を示した。LH, FSH 基礎値は 13.5mIU/ml, 16.2mIU/ml あり LH/FSH は 1.83 であった。△₁/△₂ ratio をみると 0.18~63.17 と様々な値を示しているが、E₁/E₂ が 1 以下か E₂ が 50 pg/ml 以上では △₁/△₂ ratio が 1 以下と合成能が優位であり逆に、E₁/E₂ が 1 以上か E₂ が 50pg/ml 以下では △₁/△₂ ratio が 1 以上つまり分泌能が優位の症例が大部分 (5/6 例) であった。

3) 排卵障害例群 (表 3)

排卵障害例群では例数が少なく何とも言えないが、steroid hormone 環境は E₂ 値は 28pg/ml, E₁/E₂ は 1.27 と E₂ 低値を示した。ADS 1.35, T 0.47, DHEA-S 940 と正常値を示した。LH, FSH 基礎値は 11.5mIU/ml, 9.7mIU/ml であった。△₁/△₂ ratio は 1 以上の分泌能優位を示した。

4) 排卵障害+高T血症例群 (表 4)

排卵障害+高T血症例群における steroid hormone 環境は、E₂ は 25以下~152pg/ml と様々な値を示した

が平均値では 54.6pg/ml であった。E₁/E₂ ratio は 0.17~3.87 平均 1.78 であった。ADS は 2.71, T は 0.93, DHEA-S は 1751 と体重減少性無月経典型例群に比し何れも高値を示した。LH, FSH 基礎値は 32.5mIU/ml, 10.0mIU/ml であり LH/FSH は 3.16 であった。△₁/△₂ ratio をみると 0.67~31.0 と様々な値を示しているが、平均 5.67 と高値を示し分泌能優位であった。月経周期20日以上経過して採血した症例は総て △₁/△₂ ratio 1 以上であり、典型的 PCO パターンを示すホルモンデータとなっている。

5) 正常周期卵胞期群 (表 5)

正常周期卵胞期群における steroid hormone 環境は、E₂ は 20~66pg/ml と比較的low値であり、卵胞期前期と思われる値を示し平均値では 41.5pg/ml であった。E₁/E₂ ratio は 0.5~2.6 平均 1.65 であった。ADS は 2.14, T は 0.75, DHEA-S は 2323 であった。LH, FSH 基礎値は 18.4mIU/ml, 8.5mIU/ml であり LH/FSH は 2.45 であった。△₁/△₂ ratio をみると 0.11~1.74 と様々な値を示しているが、平均 0.78 と 1 以下を示し合成能優位であった。

6) 正常周期排卵期群 (表 6)

表 3 排卵障害例群 (Group 3)

No.	Age	排卵障害度	D	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	△ ₁	△ ₂	△ ₁ /△ ₂
1	13	Am I		10↓	25↓	0.4	0.4	0.45	50	7.8	5.9	1.3	28.5	17.7	1.61
2	29	anovulation	8	38	25↓	1.52	0.4	1.81	1590	12.6	14.5	0.9	62.4	51.0	1.22
3	29	Am I	11	65	34	1.91	0.6	1.79	1180	14.2	8.6	1.7	39.9	21.2	1.89
\bar{X}	23.7			37.7	28	1.27	0.47	1.35	940	11.5	9.7	1.3	43.6	30.0	1.57

表4 排卵障害+高 Testosterone 血症例群 (Group 4)

No.	Age	排卵障害度	D	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	△ ₁	△ ₂	△ ₁ /△ ₂
1	27	Am I	4	10↓	40	0.25	0.7	2.1	980	37.1	8.9	4.2	145.3	30.1	4.83
2	29	Am I	8	69	34	2.03	1.31	2.91	620	38.2	13.1	2.9	258.8	15.5	16.72
3	20	Am I	9	82	37	2.22	0.8	2.67	4420	14.0	8.0	1.8	34.6	38.8	0.89
4	16	anovulation	16	10↓	60	0.17	0.92	2.6	1200	9.9	6.3	1.6	62.3	93.5	0.67
5	37	Am I	17	58	108	0.53	0.7	1.18	740	25.9	11.8	2.2	92.8	49.4	1.88
6	17	Am I	17	120	31	3.87	0.9	3.09	2593	19.7	4.8	4.16	268.5	441.8	0.61
7	20	Am I	18	89	25↓	3.56	0.8	1.87	2390	13.6	7.4	1.8	117.6	151.2	0.78
8	27	anovulation	21	61	37	1.65	0.9	2.62	2800	50.0	12.3	4.1	166.5	32.3	5.15
9	32	Am I	23	61	41	1.49	0.9	2.96	2910	40.1	10.7	3.7	434.1	14.0	31.0
10	28	anovulation	33	117	64	1.83	1.7	4.7	990	37.5	10.8	3.5	178.1	59.1	3.01
11	25	Am I	35	73	40	1.83	1.3	3.85	3190	41.7	8.5	4.9	333.6	65.4	5.1
12	28	Am I	42	86	152	0.57	0.81	1.58	500	9.4	6.8	1.4	89.3	54.1	1.65
13	31	anovulation	55	156	76	2.05	1.7	2.45	1120	61.8	13.3	4.6	572.2	97.1	5.9
14	28	Am I	70	104	46	2.26	1.8	1.41	1330	52.1	13.2	3.9	570.9	58.7	9.73
15	21	Am I	90	120	58	2.5	0.7	4.45	1260	22.0	7.5	2.9	312.5	140.0	2.23
16	25	anovulation	92	98	48	2.04	0.2	4.19	2130	35.5	13.0	2.7	225.4	127.4	1.77
17	17	Am I	120	46	31	1.48	0.7	1.51	590	44.2	13.0	3.4	431.0	97.7	4.41
\bar{X}	25.2			80	54.6	1.78	0.93	2.71	1751	32.5	10.0	3.16	252.6	92.1	5.67

表5 正常周期 (卵胞期) 群 (Group a)

No.	Age	D	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	△ ₁	△ ₂	△ ₁ /△ ₂
1	32	6	78	30	2.6	0.4	1.37	2490	16.8	10.6	1.6	72.5	41.6	1.74
2	25	7	10↓	20	0.5	0.5	2.63	1730	10.4	7.4	1.4	13.1	28.7	0.46
3	27	7	80	34	2.26	1.0	1.88	3910	26.4	4.6	5.7	71.8	649.8	0.11
4	29	7	93	50	1.86	0.8	2.39	2690	20.8	11.4	1.8	41.7	45.1	0.92
5	32	10	83	49	1.69	0.95	1.67	2000	15.2	8.6	1.8	46.5	48.0	0.97
6	22	22	73	66	1.11	0.86	2.92	1120	20.9	8.7	2.4	144.0	303.0	0.48
\bar{X}	27.8		69.5	41.5	1.69	0.75	2.14	2323	18.4	8.5	2.45	65.0	186.0	0.78

表6 正常周期 (排卵期) 群 (Group b)

No.	Age	D	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	△ ₁	△ ₂	△ ₁ /△ ₂
1	32	10	133	175	0.76	0.6	1.65	1060	120.7	21.9	5.5	484.3	325.0	1.49
2	29	14	261	370	0.71	0.6	1.65	920	100.5	18.0	5.6	713.5	731.0	0.98
3	32	18	184	245	0.75	0.5	4.74	1710	295.8	32.4	9.1	858.7	—	—
4	24	24	196	245	0.76	0.8	2.22	2040	65.3	11.0	5.9	789.7	109.0	7.24
\bar{X}	29.2		193.5	204	0.73	0.63	2.69	1433	145.6	20.8	6.5	711.4	388.3	3.23

表 7 各群における平均値

Group	Age	E ₁	E ₂	E ₁ /E ₂	T	ADS	DHEA-S	LH	FSH	LH/FSH	△ ₁	△ ₂	△ ₁ /△ ₂
1	23	42.8	25↓	1.71	0.58	1.83	1385	2.5	2.3	1.1	5.0	3.4	1.52
2	21.4	72.0	51.7	1.83	0.64	2.03	1898	13.5	16.2	1.83	106.6	121.5	7.95
3	23.7	37.7	28.0	1.27	0.47	1.35	940	11.5	9.7	1.30	43.6	30.0	1.57
a	27.8	69.5	41.5	1.69	0.75	2.24	2323	18.4	8.5	2.45	65.0	186.0	0.78
4	25.2	80.0	54.6	1.78	0.93	2.71	1750	32.5	10.0	3.16	252.6	92.1	5.67
b	29.2	193.5	204.0	0.73	0.63	2.69	1433	145.6	20.8	6.5	711.4	388.3	3.23

G 1 一 体重減少性無月経典型例群
G 3 一 排卵障害例群
G a 一 正常周期 (卵胞期群)

G 2 一 体重減少性無月経回復期・軽症例群
G 4 一 排卵障害 + 高 Testosterone 血症例群
G b 一 正常周期 (排卵期群)

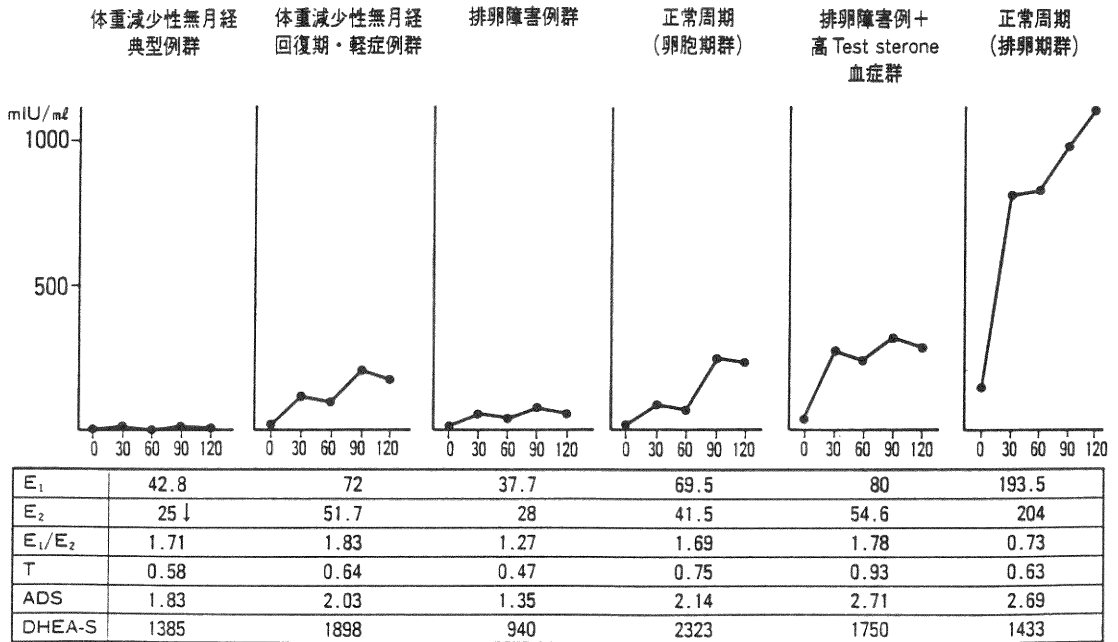


図 1 各群の分泌・合成パターン

正常周期排卵期群における steroid hormone 環境は、E₂ は 175~370pg/ml と高値を示し平均値では 204pg/ml であった。E₁/E₂ ratio は 0.71~0.76 平均 0.73 であった。ADS は 2.69, T は 0.63, DHEA-S は 1433 と ADS 以外正常値を示した。LH, FSH 基礎値は 145.6 mIU/ml, 20.8mIU/ml であり LH/FSH は 6.5 であった。LH 高値を示し LH peak と考えられた。△₁/△₂ ratio をみると 0.98~7.24 と様々な値を示している。この場合、変動が大きいのは、この測定システムでは負荷時間の間隔が 1 時間と短く、LH peak 時では測定に無理があると考えられた。△₁/△₂ ratio の平

均 3.23 と高値を示し分泌能優位であった (表 7, 図 1)。
7) 下垂体分泌能と E₂ の関係 (図 21)

△₁ と E₂ との関係正常月経周期群と体重減少性無月経群と排卵障害群に分けて検討した。

① 正常月経周期群においては、E₂ 濃度が低値から 50pg/ml と上昇してくるに従って、△₁ が上昇してくるが、さらに E₂ が上昇してくると negative feed-back により △₁ に抑制がかかる。さらに E₂ が上昇すると positive feed-back により △₁ が急激に上昇する。

② 体重減少性無月経群においては、E₂ 濃度が低値の場合 △₁ は低反応であるが、回復期・軽症例では E₂

が 50pg/ml と上昇してくるに従って、 $\Delta 1$ が上昇してくる。しかも正常月経周期群の反応より過剰反応を示している。

③ 排卵障害群においては、 E_2 濃度が低値なものが多く $\Delta 1$ は低反応である。

高T血症を合併すると E_2 が 50pg/ml と上昇してくるに従って、 $\Delta 1$ が急上昇してくる。しかも正常月経周期群の反応より過剰反応を示している。

8) 下垂体合成能と E_2 の関係 (図 3)

下垂体合成能 $\Delta 2$ と E_2 との関係を正常月経周期群と体重減少性無月経群と排卵障害群に分けて検討した。

① 正常月経周期群においては、 E_2 濃度が低値から 50pg/ml と上昇してくるに従って、 $\Delta 2$ が上昇し、さらに E_2 が上昇してくるとさらに $\Delta 2$ が上昇する。

② 体重減少性無月経群においては、 E_2 濃度が低値の場合 $\Delta 2$ は低反応であるが、回復期・軽症例では E_2 が 50pg/ml と上昇してくるに従って、 $\Delta 2$ が上昇してくる。しかし $\Delta 1$ 値より低反応を示している。

③ 排卵障害群においては、 E_2 濃度が低値なものが

多く $\Delta 2$ は低反応である。

高T血症を合併すると E_2 が 50pg/ml と上昇してくるに従って、 $\Delta 2$ が上昇してくる。しかし $\Delta 1$ 値より低反応を示している。

9) 下垂体合成・分泌能と E_2 以外の steroid hormone の関係

下垂体合成・分泌能と T, ADS, DHEA-S, E_1 , との相関はみられなかった。

考 察

下垂体前葉には GnRH 刺激により、合成と分泌の2つの異なった機序が存在する³⁾。これを調べるには、適切な間隔をもって2回 GnRH を投与することにより窺うことができる。最初の GnRH に対する反応は下垂体の gonadotropin 分泌能を示す。また初回投与刺激による“priming”による合成能を2回目の GnRH 投与により窺おうとするものである⁴⁾⁸⁾⁹⁾。

林ら⁸⁾は合成 LH-RH を60分間隔で2回筋注投与する方法を LH-RH two step test と名付けて臨床応用

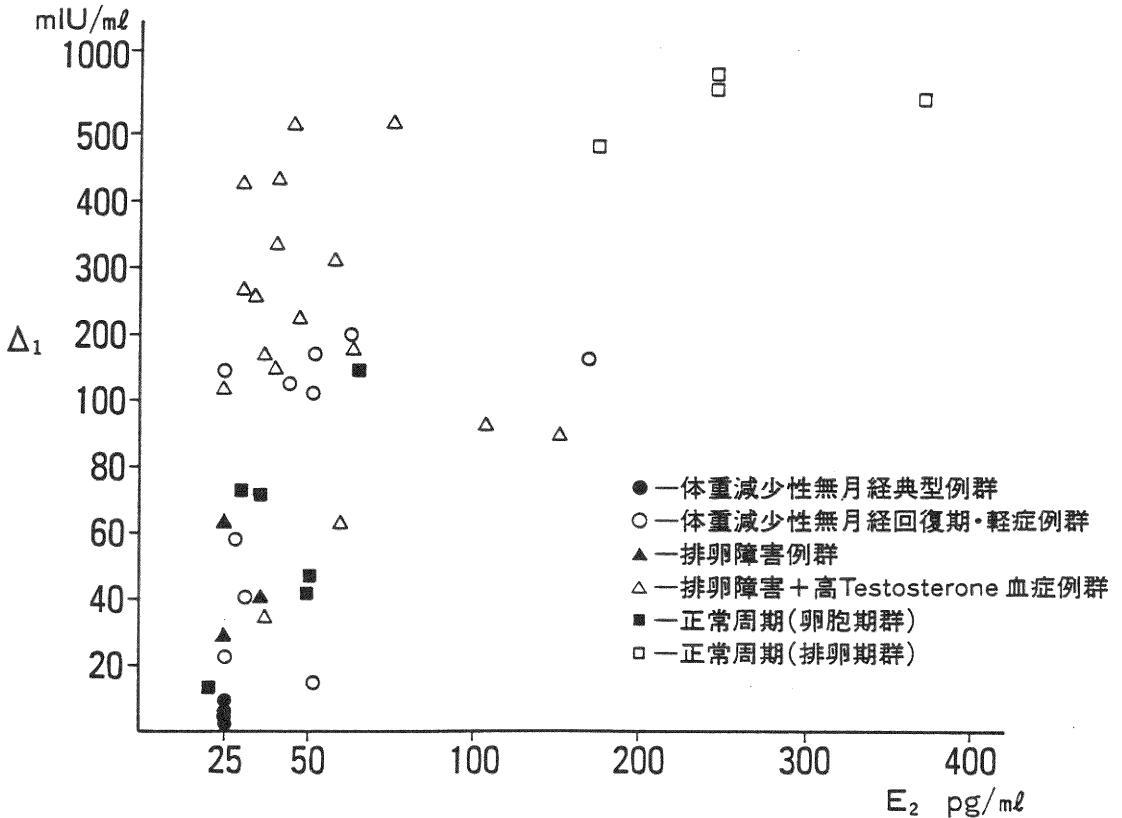


図 2 下垂体分泌能と E_2 の関係

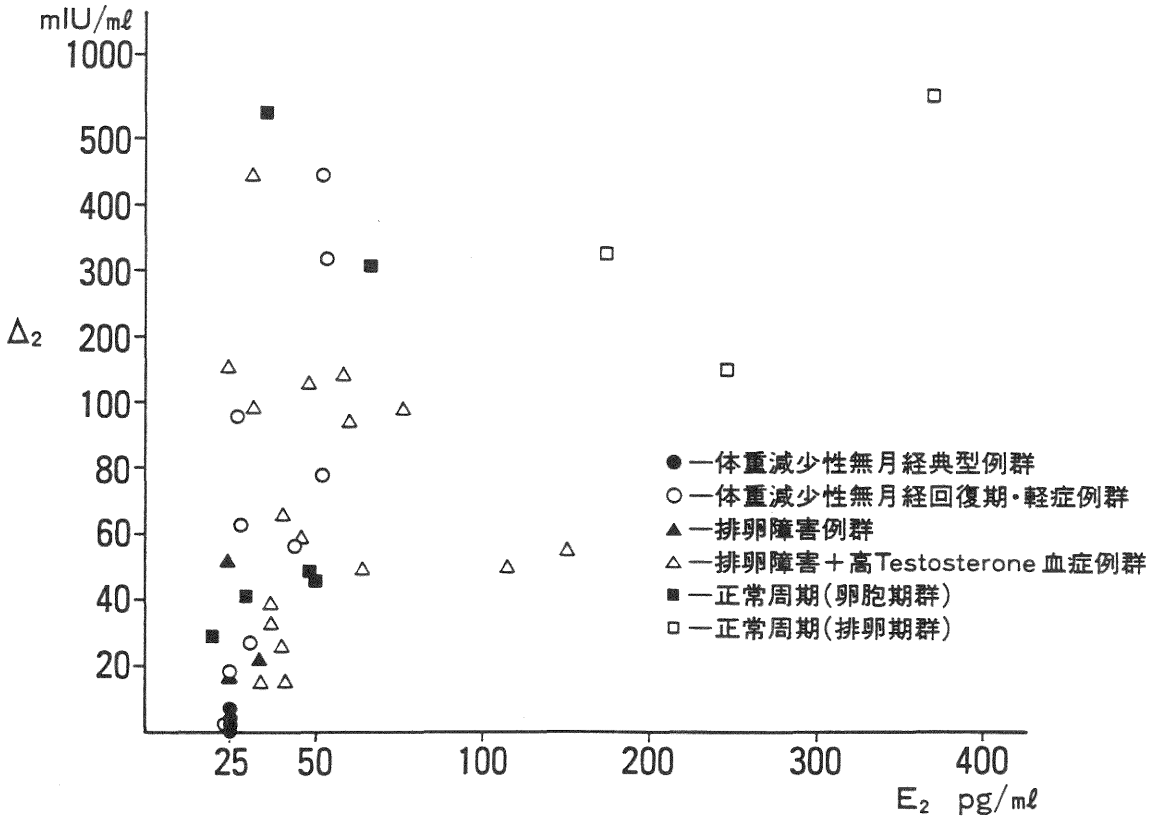


図 3 下垂体合成能と E_2 の関係

し、正常性周期婦人の卵胞期と黄体期では合成能優位であり、排卵前期、更年期婦人、正常青年男子では放出能が優位であると報告した。川越ら¹⁰⁾は、中枢性無月経患者に対して120分間隔のLHRH 2回負荷試験を施行し、健康婦人のcontrol群(月経周期6~9日)では2回投与後により大きな反応を示した。無月経患者の24例中12例に同様の反応パターンを示し、残り8例は初回低反応、第2回目は良好な反応を示した。あとの4例は1、2回ともに低反応であり、第2度無月経であったと報告した。広橋ら¹¹⁾は正常月経周期婦人と弱いandrogen作用を示す17 α -pregna-2, 4-dien-20-yno (2, 3-d) isoxazol-17-01 (Danazol) 400mg/mlを3~4カ月間投与例に対してLH-RH two step testを施行し共に合成能優位であり両者間に有意差を認めず、Danazolによる下垂体前葉機能の抑制をみなかったと報告している。

今回の著者の成績も正常排卵周期卵胞期群においては合成能優位であった。排卵期においては分泌能優位であ

り、その絶対値は高値を示した。

このRepeated Gn-RH stimulationにおけるGn-RHの投与間隔及び投与量については、投与間隔は、Gn-RHの血中半減期は数分であり、LHの半減期は20~30分であること、初回投与後のLH peakは多くは30分後にみられること、今回は外来患者が中心であることから、60分とした。Gn-RHの投与量の従来の1回投与方法での使用量である100 μ gとした。しかし正常周期排卵期群に関しては、60分間隔では大量のLH分泌のため合成能に関しては正確性に欠ける可能性が窺われた。

視床下部・下垂体に対する各種steroid hormoneの影響については多くの報告があるが、その主役は E_2 によると考えられている¹²⁾。

血中steroid hormoneを同時に測定し、下垂体に対するfeed-backについて検討した。

下垂体の合成・分泌能とsteroid hormoneの関係については、T, ADS, DHEA-S, E_1 との相関はなかった。下垂体合成・分泌能と E_2 の関係に関して各群に

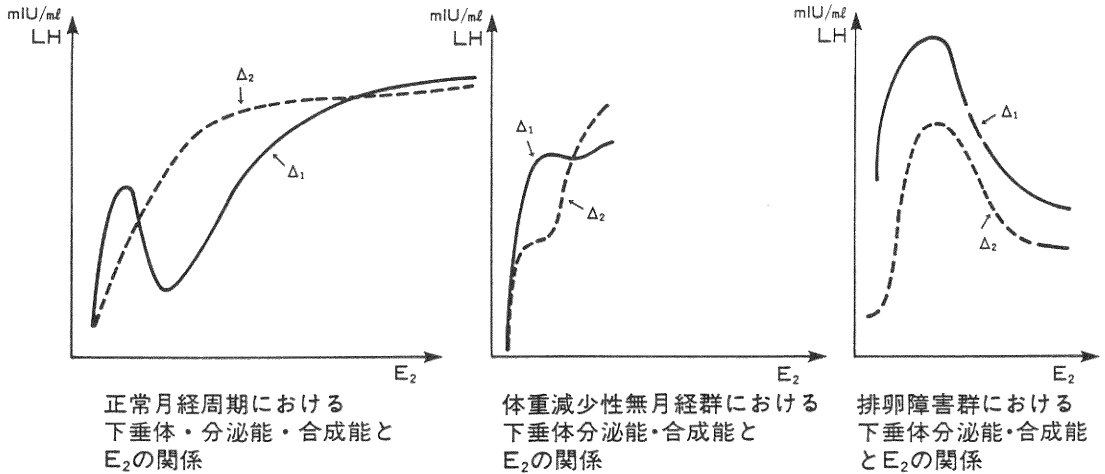


図4 各群における下垂体分泌・合成能とE₂の関係の模式図

分け検討すると図4に示すような関係が考えられた。

anorexia nervosa (AN)を含めて体重減少性無月経例の視床下部・下垂体に対する内因性、外因性 GnRH 反応性についても多くの報告がある¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。その本態は一時的な、視床下部からの GnRH の pulsatile な分泌の不活性化により、LH の frequency と amplitude が減少することによる hypo-gonadotropic-state であると考えられている。

しかし臨床的には外因性 GnRH 刺激による LH, FSH の下垂体からの分泌反応は全く反応しないものから、peak が遅延するが正常反応を示すものや、過剰反応を示すものまで様々である。これらの外見上の不一致は内因性 GnRH に gonadotrop がたとえ少量でもいろいろな程度に曝されている (priming) からである。このため外因性 GnRH に対する合成及び分泌反応が異なってくるのである。さらに他の重要な因子として体重減少の程度や AN の病期などの病状がある¹⁷⁾。

著者の成績でも AN の典型例においては合成能、分泌能共にほとんど反応がなかった。また回復期・軽症例においては合成能、分泌能共様々な反応を示した。また E₁/E₂ が比が1以下か E₂ が 50pg/ml 以上では Δ1/Δ2 ratio が1以下つまり合成能が優位であり逆に、E₁/E₂ が1以上か E₂ が 50pg/ml 以下では Δ1/Δ2 ratio が1以上つまり分泌能が優位の症例がほとんどである(表2)。したがって steroid hormone が視床下部・下垂体に対する合成と分泌の negative feed-back 作用点は E₂ が 50pg/ml 程度以上で出現する可能性が示された。

PCOS の病因に関しては、中枢説、卵巢説、副腎説など諸説あるが、どれも一元的にこの複雑な病態を説明し得るとは言い難い。ただ、最初のトリガーは何であれ、一度血中 LH 値が上昇すると、卵巢の莢膜細胞および間質細胞、閉鎖卵胞において卵巢性 androgen の産生が亢進し、それがさらに中枢に作用してますます高 LH 血症を増強すると言う悪循環が生じると言う点では一致している²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。

PCOS において LH 濃度が高くなるのは視床下部一下垂体系における LH 拍動性分泌の振幅の増加によるとされているが、LH 拍動の頻度に関しては正常周期婦人とははっきりした相違は得られていない。したがって PCOS における外因性 GnRH に対する過剰反応は亢進した LH 拍動性分泌によると考えられる²⁷⁾。加うるに慢性的な高 estrogen 血症特に free の estrogen²⁸⁾ が存在すると下垂体に直接作用して GnRH の感受性を亢進させ²⁹⁾、estrogen の存在下で GnRH は自らの receptor を誘発し、self-priming effect を亢進させる。それには下垂体の感受性の亢進と LH 拍動性分泌の高振幅が必要である³¹⁾³²⁾。

PCOS の視床下部一下垂体系は estradiol の negative も positive feed-back にも正常に反応し clomiphene 誘発でも自然に卵胞が成熟した場合でも、内因性の estrogen が増加すれば gonadotropin surge が起こり、排卵にいたることが示されている。

しかし何故 PCOS において LH surge が起こりにくくなっているのか明らかな説明は現在なされていない。

今回の成績から、無排卵周期症から第2度無月経まで

の無排卵周期を示す症例の20例中17例 (85%) もの多くの症例が高 LH, 高 androgen 血症を示していた。これは無排卵状態が慢性となった症例においては典型的であった。これらの症例は腹腔鏡検査や超音波検査で PCO という最終診断はついていないが内分泌学的には PCOS と言ってよい症例が多いことを示唆する。したがって無排卵症に占める PCOS の割合は相当高いことが窺われる¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。またこれらの症例には思春期から排卵障害の既往をもつ患者が多いことも報告されている²²⁾²³⁾。慢性の無排卵状態が続いている典型症例では高 estrogen 血症下で LH 高値と下垂体の感受性の亢進が存在することが判明した。本研究において初めて、下垂体で合成能を上回る分泌能の亢進の存在が示された。また外因性 GnRH に対する LH の反応の絶対値は、PCOS 型に比較し正常月経周期の排卵周期では有意に高値であった。

著者は上述の成績にもとづき、精神的 stress 等、種々の原因による無排卵が排卵前期のホルモン状態に似ているにも拘らず排卵に至らない状態、つまり中枢への negative feed-back の障害があり、gonadotropin の合成を上回る分泌の亢進を示し、その結果、下垂体内に LH が蓄えられず、positive feed-back が惹起され難くなると言うことが PCOS に見られる悪循環への最初のトリガーであろうと推論した。このような無排卵状態が慢性的に続くと、高 T 血症、高 LH 血症を示すようにな

り、さらに positive feed-back は完全に抑制され PCOS の完成に至るとした。

他方、steroid 産生が極めて低下し、長期にわたる無排卵である AN では、gonadotropin の分泌・合成能が長期にわたり抑制され、hypogonadotropic-hypogonadism の状態を示し、PCOS 型の無排卵症とは異なる無排卵の病態を示すことになる (図 4) (図 5)。

最近 opioid peptides は dopamine と関連して Gn RH を抑制的に働くことが知られてきており、今後、視床下部-下垂体系の分泌、合成に関して opioid peptides や dopamineなどを介する作用などを含めての、より広範かつ、長期の follow-up によるダイナミックな研究が必要と思われる³³⁾。

ま と め

無排卵症例34例と正常排卵周期10例に対して、Repeated Gn-RH Stimulation Test 施行することによって、下垂体分泌能のみならず合成能についても検討し、次の結果を得た。

- 1) 体重減少性無月経典型例群 (1群) では下垂体分泌能及び合成能は共にほとんど反応がなかった。体重減少性無月経回復期・軽症例群 (2群) では分泌能及び合成能は多彩であり低反応から過剰反応まで示した。
- 2) 排卵障害群 (3, 4群) は高 T 血症を示す症例が多

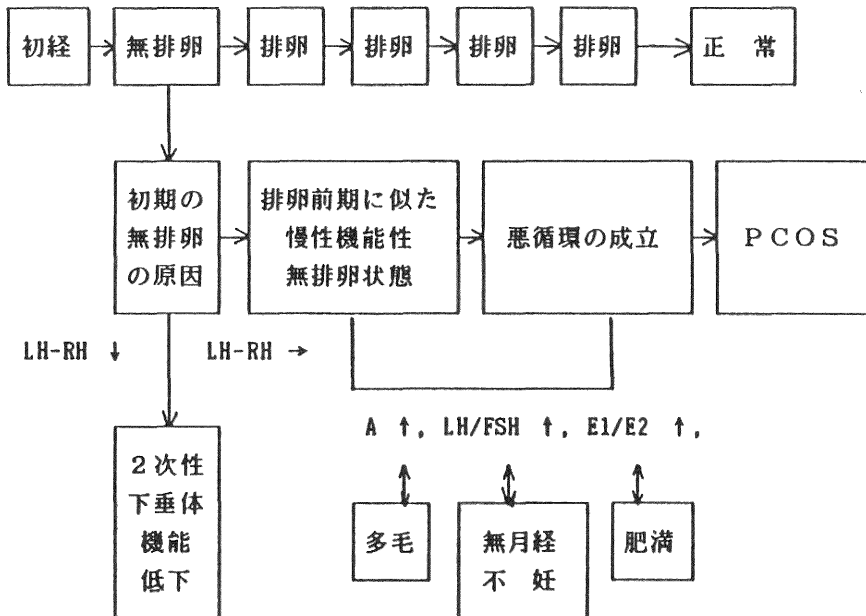


図 5 無排卵から PCOS への変遷

くそのような症例では、高 LH、正常 FSH を示し、 E_1/E_2 は 1 以上で、下垂体のより分泌能は合成能を 2 倍以上上回っていた。

3) 正常周期群の卵胞期(対照-a群)では negative feed-back によると考えられる合成能優位な例が多かった。排卵期(対照-b群)では、分泌能優位な例が多数例を占めていた。なお排卵期における positive feed-back 現象の存在が窺えた。

以上より PCOS の病態において、AN が下垂体機能不全を示すのに反して、PCOS では正常卵胞期を越す過剰分泌能を有していることが重要な所見であると言えよう。肥満が見られるような高エストロン血症による慢性の steroid 刺激にさらされている無排卵症が持続すると、中枢への negative feed-back を障害し、その結果 PCOS で観察される下垂体の gonadotropin の合成を上回る分泌の亢進により、positive feed-back が惹起され難くなるのが引き金となって悪循環が成立するものと推測された。

PCOS における下垂体 LH の分泌能亢進に比し合成能が相対的に低下していることを初めて明らかにし、PCOS に見られる内分泌学的悪循環成立のメカニズムに重要な示唆を与えるものとする。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました竹内正七教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に御指導、御協力を戴きました佐藤芳昭講師に感謝いたします。なお本論文の要旨は第33回日本不妊学会学術講演会(1988年、京都市)にて発表した。

参 考 文 献

- 1) Laseley, B.L., C.F. Wang and S.S.C. Yen: the effects of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 41: 820~826, 1975.
- 2) Wang, C.F., B.L. Lasley, A. Lein and S.S.C. Yen: The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 42: 718~728, 1976.
- 3) Hoff, J.D., B.L. Lasley, C.F. Wang and S.S.C. Yen: The two pools of pituitary gonadotropin: Regulation during the menstrual cycle, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 44: 302~312, 1977.
- 4) Rommler, A., Seinsch, W., Hasan, A.S. and Haase, F.: Ultrastructure of Rat Pituitary LH Levels Following Repeated LH-RH Stimulation, *Cell Tiss. Res.*, 190: 135~149, 1978.
- 5) Stein, I.F. and M.L. Leventhal: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J. Obstet Gynecol.*, 29: 181~191, 1935.
- 6) Goldzieher, J.W. and L.R. Axelrod: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease, *Fertil Steril*, 14: 631~653, 1963.
- 7) Goldzieher, J.W.: POLYCYSTIC OVARIAN DISEASE, *Fertil Steril*, 35: 371~394, 1981.
- 8) 林 保良, 牧野恒久, 末包博昭, 卓山馨千, 吉村慎一, 大野虎之進, 飯塚理八: LH-RH two step test によるヒト下垂体前葉 gonadotropine 合成・放出予備能の研究, *日産婦誌*, 34: 1684~1690, 1982.
- 9) Rommler, A.: Short-term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. Altered pituitary response to a second of two LH-RH injections at short intervals, *Acta Endocr.*, 87: 248~258, 1978.
- 10) 川越慎之助, 高橋秀幸, 金子尚人, 広井正彦: 続発性無月経に対する LHRH double-stimulation test の臨床評価, *日内分泌誌*, 31: 210~215, 1986.
- 11) 広橋 武, 田中邦男, 須藤祐悦, 西村紀夫, 佐藤芳昭, 竹内正七: Danazol 投与中の下垂体予備能の検討, *エンドメトリオーグス研究会会誌*, 5: 17~19, 1984.
- 12) Vigersky, R. A., D. L. Loriaux, A. E. Andersen, R. S. Mecklenburg and J. L. Vaitukaitis: Delayed pituitary hormone response to LRF and secondary amenorrhea associated with simple weight loss, *J. Clin. Endocrinol Metab*, 43: 893~900, 1976.
- 13) Travaglini, P., P. Pecco, C. Ferrari, B. Ambrosi, A. Paracchi, A. Severgini, A. Spada and G. Faglia: Some aspects of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa, *Acta Endocrinol*, 81:

- 252~262, 1976.
- 14) Beumont, P. J. V., G. C. W. George, B.L. Pimstone and A.I. Vinik: Body weight and the pituitary response to hypothalamic releasing hormones in patients with anorexia nervosa, *J. Clin Endocrinol Metab*, 43: 487~496, 1976.
- 15) Katz, J.L., R.M. Boyar, H. Roffwarg, L. Hellman and H. Weiner: LHRH responsiveness in anorexia nervosa: Intactness despite prepubertal circadian LH pattern, *Psychosom Med*, 39: 241~251, 1977.
- 16) Hoff, J.D., B.L. Lasley and S.S.C. Yen: The functional relationship between priming and releasing actions of LRF, *J. Clin Endocrinol Metab*, 49: 8~11, 1979.
- 17) 永田行博, 堂地 勉, 津田知輝, 中村正彦, 尾上敏一: 体重減少の性機能への影響, *日内分泌誌*, 28: 252~257, 1983.
- 18) 平野睦男: 無排卵症. 金原出版, 東京, : 115~120, 1985.
- 19) McGoogan, L.S.: Sterility and ovarian pathology, *Obstet. Gynecol.*, 3: 254~262, 1954.
- 20) 小島栄吉, 西田修二, 平川 舜: 無排卵周期症に分布する多嚢胞性卵巣, *日不妊会誌*, 23: 592~1978.
- 21) 小島栄吉, 西田修二, 平川 舜: 多嚢胞性卵巣の内視鏡下小手術法による排卵効果, *日不妊会誌*, 26: 295~305, 1981.
- 22) 荒川 修, 上田昌博, 古谷元康, 須藤寛人: 当科における若年女性の月経異常, *日産婦新潟地方会誌*, 29: 23~26, 1983.
- 23) 荒川 修, 阿久津 正, 西村 満, 丸山晋司, 三沢芳夫, 三宅崇雄, 吉沢浩志, 佐藤芳昭, 竹内正七, 広橋 武: 思春期外来統計, *日産婦新潟地方会誌*, 42: 75~78, 1986.
- 24) Yen, S.S.C., C. Chaney and H.L. Judd: Functional aberrations of the hypothalamic-pituitary system in polycystic ovary syndrome: A consideration of the pathogenesis, In James, V.H.T., M. Serio, G. Guisti (eds.), *The Endocrine Function of the Human Ovary*, Academic Press, New York, pp. 373~385, 1976.
- 25) Rebar, R., H.L. Judd, S.S.C. Yen, J. Rakoff, G. Van Den Berg and F. Naftolin: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J. Clin Invest*, 57: 1320~1329, 1976.
- 26) Baird, D.T., C.S. Corker, D.W. Davidstone, W.M. Hunter, E.A. Michie and P.F.A. Van Look: Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome, *J. Clin Endocrinol Metab*, 45: 798~809, 1977.
- 27) Yen, S.S.C.: The polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 12: 177~207, 1980.
- 28) Lobo, R.A., O.A. Kletzky, J.D. Compeau and C.S. Dizerega: Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril*, 39: 674~678, 1983.
- 29) Lobo, R.A., L. Granger, U. Goebelsmann, D.R. and Mishell, Jr.: Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO, *J. Clin Endocrinol Metab*, 52: 156~161, 1981.
- 30) Yen, S.S.C., B.L. Lasley, C. F. Wang, H. Leblanc and T.M. Siler: The operating characteristics of the hypothalamic-pituitary system during the menstrual cycle and observations of biological action of somatostatin, *Recent Prog Horm Res*, 31: 321~363, 1975.
- 31) Marian, J., R.L. Cooper and P.M. Conn: Regulation of the rat pituitary gonadotropin-releasing hormone receptor, *Mol Pharmacol*, 19: 399~405, 1981.
- 32) Frager, M.S., D.R. Pieper, S.A. Tonetta, J.C. Marshall: Effects of castration, steroid replacement, and the role of gonadotropin-releasing hormone in modulating receptors in rat, *J. Clin Invest*, 67: 615~623, 1981.
- 33) Robert, J.F., M.E. Quigley and S.S.C. Yen: The dopaminergic inhibition of LH secretion during the menstrual cycle, *Life Sci*, 34: 2064~2073, 1984.