

銅塩負荷による間脳下垂体系機能検査法

A New Method for the Function Test of the Hypothalamohypophysial System by the Administration of Copper Salts

東北大学医学部産科婦人科学教室（主任 九嶋勝司教授）

研究生 白 岩 志 郎 Shiro SHIRAIWA

第I章 緒 言

1912年 Aschner が灰白結節を損傷して性腺機能障害が起る事を示唆し、1926年 Zondeck, Aschheim が脳下垂体と性腺との関係を発表して以来、間脳視床下部が性周期の高位の中樞であることは病理解剖的及び臨床的¹⁻⁴⁾に、又は間脳破壊実験⁵⁻¹⁰⁾、間脳刺激実験¹⁰⁻¹⁸⁾、薬物負荷実験¹⁹⁻²¹⁾等によつて実証せられてきた。

間脳下垂体系の機能を窺う目的で Gonadotrophin (G)の定量を行つた報告は多数に存在するが、G排泄量が微量で測定困難な事から非妊時の尿中GをFSH, LHの分割に分けて測定するには倍数稀釋生物検定に適せず、主として化学的定量によつてきた。然し化学的定量法の創始者も認める如く²²⁾、活性の面からFSHとLHに劃然と分けられないので生物検定も併用されている。著者は標準物質Gを使用し標準曲線を作製し、尿中Gの分割測定を試みその使用に耐えることを認めると共に向性中樞物質、排卵物質²³⁾である硫酸銅¹³⁾及びglucon酸銅²⁴⁾注射時の尿中G測定により間脳下垂体系機能検査の可能なことを確認し、2～3疾患に就て実施し興味ある成績を得たので茲に報告する。

第II章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

正常成熟婦人としては、25～32才迄の13例、機能性無月経婦人は当科外来を訪れた無月経症患者中器質性（子宮性、去勢）を除く33例に就いて観察した。排卵試験は実験前開腹し排卵陰性を確かめた家兎を使用し、G定量検定用の幼若雌雄 rat は夫々当教室で一定飼料で飼育繁殖した Wister 系で、生後21～24日目、体重30～40 g のものでなるべく同腹の仔を選んだ。

第2節 実験方法

抽出法

尿中Gの抽出には Bradbury et al²⁵⁾ の caolin 吸着法を用い、小林等²⁶⁾、Marburg et al²⁷⁾、松島²⁸⁾の注

意を若干加味した。

1) 24時間中に蓄尿した防腐新鮮尿に氷醋酸を加えpH 4.5に調整した後、濾過（東洋濾紙円形No. 2）する。

2) 濾過尿に予め1N-HClで洗滌しておいた20% caolin 浮游液（久保木製薬）を5 Vol %の割に加え、15分以上攪拌、振盪後pH 5～6で遠沈、24時間放置する。

3) 上清を他の hormone 測定に使用する以外棄て、沈澱をpH 5の蒸溜水を加えて攪拌、遠沈し水洗を尿色のなくなる迄3～4回繰り返す。

4) 沈渣に1N-NH₄OH水を、加えたcaolin量と同量を加えて充分攪拌し、遠心上清を使用、此の操作を2回繰り返して抽出液を合する。

5) 合した抽出液をpH 8.5とし遠心、沈澱を分離し棄てる。

6) 上清をpH 5.5とし1回濾過し4倍量の冷95% ethanolを徐々に攪拌し乍ら添加して一晝夜氷室内に静置する。

7) ethanol添加抽出液を遠沈し、沈澱を集める。

8) 沈澱をdesiccatorに入れ低圧乾燥し保存する(G)。

（使用pH試験紙のI.P.B., T.B., M.R., は東洋濾紙製品である）。

検定法

抽出したGの定量は幼若雌 rat 卵巣重量法²⁹⁾と幼若雄 rat 腹側前立腺重量法^{30) 31)}を検定法として用いた。

幼若雌 rat 卵巣重量法は抽出Gを9 ccの0.9%食塩水に溶解し冷室に保存しながら3匹の幼若雌 rat に0.5 cc宛連日3日間背部皮下に分注し、最初の注射より72時間後に断頭屠殺し、両側卵巣を摘出し、torsion balanceで計量し、その平均値を予め作製した標準曲線に照合する(OG)。

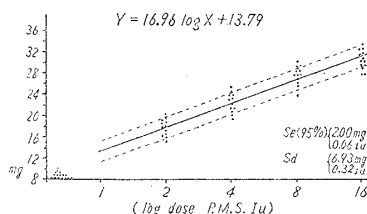
幼若雄 rat 腹側前立腺重量法は3匹の幼若雄 rat に上

記卵巣重量検定時に溶解したGを雌 rat 注射と同時に実験を開始し、0.5cc宛連日3日間、腹腔内³²⁾³³⁾に左右交互に注射し、最初の注射より72時間後に断頭屠殺し、腹側前立腺を摘出し、torsion balance で計量し、各使用 rat の注射開始時の体重から100g体重の前立腺重量に換算し、3匹の平均値を取り、予め作製した標準曲線に照合する(PG)。

第2項 標準曲線の作製

F S H作用の強い妊馬血清G (Anteron 1000IU, Deutch Schering) を2, 4, 8, 16IUを夫々1匹当り1.5cc宛になるよう稀釋して各々12匹, 12匹, 13匹, 11匹に用い推計学的に処理し卵巣重量をmgとしY軸に、使用量を単位の対数としてX軸にとり、卵巣重量増加と使用単位との用量反應曲線は危険率5%以下で直線関係が成立し、 $Y=16.96\log X+13.79$ の回帰直線が成立し、標準曲線の標準誤差 $2.00\text{mg}=0.06\text{IU}$ であり、全標本の標準偏差は $6.93\text{mg}=0.32\text{IU}$ であった。対照群として16匹に0.9%食塩水を注射即ち0.5cc宛3日間同様に背部皮下に注射し、72時間後計量し、平均値は $8.81\pm 0.50\text{mg}$ であった(圖1)。

図1 卵巣重量標準曲線

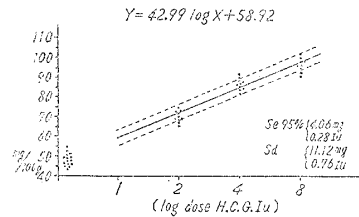


又、LH作用の強い絨毛性G (Primogonyl 1000IU Deutch Schering) を夫々2, 4, 8IUを夫々1.5ccに含むように稀釋して夫々10匹宛腹腔内に注射しX軸に、使用量を単位の対数としてY軸に取ると、重量と単位との用量反應曲線は推計学的処理により危険率5%以下で直線関係が成立し、此の回帰直線は $Y=42.99\log X+58.92$ で表わされ、標準誤差は $4.06\text{mg}=0.28\text{IU}$ であり、全標本の標準偏差は $11.12\text{mg}=0.76\text{IU}$ であった。対照群は15匹に0.9%食塩水を3日間0.5cc宛腹腔内に注入し、72時間後計量し平均値は $48.26\pm 3.62\text{mg}$ であった(圖2)。

OG, PGの単位を便宜上PI, HIとした。

其の他の測定法として尿中 estrogene 測定は鈴木・森³⁴⁾の分割法を用いたが合計値を γ で、17-hydroxycorticosteroids(17O HCS)は川原の方法³⁵⁾tmgで、17-Ke-

図2 腹側前立腺重量標準曲線



tosteroid(17KS)はDrekter-大野の変法³⁶⁾でmgで、尿中 Pregnan diol (Preg) は森の方法³⁷⁾³⁸⁾でmgで表わした。基礎体温(B.B.T.)は松本、大倉³⁹⁾分類を使用した。

第III章 実験成績

第1節 基礎的実験成績

第1項 非妊家兎の尿中G

2600~3300g迄の4匹の連続7日間の測定成績を表1, 1)に示した。

非妊家兎の尿中PGの変動範囲は0~1.2HI, OGは0~1.1PIの範囲を変動したが計28回測定中PGが11回39.6%, OGは16回57.1%検出されなかった。

第2項 硫酸銅負荷排卵試験時の尿中G

2500~3100gの非妊家兎8匹の排卵陰性を確かめた上5mg/kgの硫酸銅を0.1%液とし耳静脈より注射し、負荷72時間後開腹し、排卵陰性群、排卵陽性群に分け、負荷前日より4日間に亘り、尿中Gを測定し成績を表1.2)a, bに示した。

排卵陰性であった3例は全例共負荷24時間内のPG, OGの変動は生理的範囲内の変化より示さなかった。但しその方向はPGに就いては不変で上昇を認めなかった。

排卵陽性の5例では全例にPGの上昇を認めたが、そのうち1例は生理的変動にすぎなかった。OGは24時間内の変動を見た場合全例に上昇傾向を見たが、3例は顕著に上昇し、1例は48時間目に上昇した。

表1 成癭家兎尿中G

1. 未処置群

家兎番号	体重g		1	2	3	4	5	6	7
1	3000	PG	1.1	1.1	0	1.1	0	0	1.0
		OG	0	1.0	0	0	0	1.0	0
2	3300	PG	1.0	1.2	1.0	1.0	1.0	0	1.1
		OG	1.1	0	1.0	0	0	0	1.0
3	2600	PG	1.1	0	0	1.1	0	0	1.1
		OG	1.0	1.0	0	0	1.0	1.0	0
4	2920	PG	0	1.0	0	1.1	1.1	0	1.0
		OG	0	1.0	0	1.1	1.0	0	0

昭和35年8月1日

白 岩

1451—129

2. 硫酸銅負荷家兎

a. 排卵陰性群

家兎 番号	体重 g		前	1	2	3
5	2600	PG	1.0	1.0	0	1.1
		OG	0	1.0	1.0	1.0
6	2700	PG	1.0	0	1.0	1.4
		OG	1.0	0	1.0	1.4
7	2500	PG	1.0	0	1.0	1.1
		OG	0	1.0	1.0	1.1

b. 排卵陽性群

家兎 番号	体重 g		前	1	2	3
8	3050	PG	0	1.2	1.2	1.2
		OG	0	1.0	1.0	1.0
9	2680	PG	0	1.4	0	1.0
		OG	1.0	1.0	1.1	1.0
10	2700	PG	0	1.3	1.3	0
		OG	1.0	1.4	0	1.3
11	2900	PG	1.0	1.4	1.3	1.0
		OG	1.0	1.0	1.0	0
12	3100	PG	1.0	1.5	1.0	1.1
		OG	1.0	1.2	1.5	0

第2節 正常月経周期婦人 glucon 酸銅負荷尿中G

人間では排卵し得る程度の硫酸銅を注射し得ないので、新に作られた glucon 酸銅²⁴⁾を正常成熟婦人13例に25mgを無菌的に処理し、200ccの0.9%食塩水に溶解し点滴静注した。

負荷前後の尿中Gを測定した成績を表2に示した。全13例中生理的周期内変動範囲⁴⁰⁾(PGで0～1.3HI, OGで0～1.6PI)を越えてPGの上昇するもの11例で2例は周期内変動内の変化であつたが、下降傾向を示した。即ち変動に要した時間は上昇、下降共負荷24時間内に変化を示したので、PGの負荷前後の変化を間脳下垂体系機能検査に使用し得る事を認めた。

第3節 機能性無月経婦人 glucon 酸銅負荷尿中G

無月経婦人の中樞機能を知る目的で正常成熟婦人に負荷したと同様に glucon 酸銅25mgを、0.0125%溶液として点滴静注し、間脳下垂体系機能検査として尿中Gを測定し、その測定成績及び機能検査判定結果を表3に示した。

無月経婦人33例の間脳下垂体系機能検査結果は上昇型8例(24.2%),下降型5例(15.5%),不変型20例(60.6%)であつた。

此の検査を実施した婦人の種々の項目に就いての相関々係を以下に示した。

1) 無月経婦人年齢との関係

間脳下垂体系機能検査を実施した無月経婦人の年齢は表4に示す如く17～39才迄分布し、20～25才は18例(54.5%)で最も多いが、不変型の20例もその55%は20～25才の間にあつた。

2) 無月経持続期間との関係

間脳下垂体系機能と無月経持続期間との関係は表5に示した。

表2 Glucon 酸銅負荷正常成熟婦人成績
(PG変動限界 0.3HI以上, 0≡1HI)

番号	症 例	年 令	月 経 周期型	負 荷 時 周 期	負 荷 前 後 の 周 期 日	PG の 検査成績		PG の 変動型
						前	後	
1	高○ ま○	27	30	卵胞期	VI. VII	1.3	1.0	下降 ?
2	庄○ 干○	25	30	卵胞期	VI. VII	1.1	1.9	上昇
3	五○ 嵐○子	27	28	卵胞期	VI. VII	1.0	1.8	上昇
4	堀○ 静○	27	28	卵胞期	VII. VIII	1.2	1.8	上昇
5	吉○ 敏○	29	30	卵胞期	VII. VIII	1.1	2.0	上昇
6	阿○ ゆ○	28	29	卵胞期	IV. V	1.2	1.7	上昇
7	山○ 貴○	30	31	卵胞期	VI. VII	0	1.6	上昇
8	高○ つ○	28	30	卵胞期	VIII. IX	1.2	2.0	上昇
9	早坂 ○子	25	30	黄体期	XXVI. XXVII	0	1.7	上昇
10	山○ 富○	29	30	黄体期	XXV. XXVI	1.3	2.2	上昇
11	岩○ え○	32	31	黄体期	XXIII. XXIV	1.0	1.6	上昇
12	成○ 清○	27	30	黄体期	XXIV. XXV	1.3	3.0	上昇
13	早○ 時○	21	30	黄体期	XXV. XXVI	1.3	0	下降 ?

表3 Glucon 酸銅負荷間脳下垂体系機能検査実施無月経婦人成績
(PG変動限界 0.3HI以上 0≒1HI)

番号	症 例	年齢	外来診断	分類	無月経期間	検査成績		判定
						前	後	
1	千○夕○子	21	卵巣機能不全	続発	7ヵ月	0	1.2	不変
2	横○ 榮○	25	汎下垂体系機能不全	続発	2年2ヵ月	0	0	不変
3	大○ 澄○	22	続発無月経症	続発	4年	0	1.1	不変
4	菊○ 恵○	19	原発無月経症	原発		0	0	不変
5	佐○木○キ	30	続発無月経症	続発	4年	0	0	不変
6	山○よ○子	24	卵巣機能不全	続発	1年11ヵ月	0	0	不変
7	山○ 和○	17	続発無月経症	続発	4ヵ月	0	1.6	上昇
8	細○ト○子	32	続発無月経症	続発	4ヵ月	0	0	不変
9	菅○ 薫○	22	続発無月経症 兼ロイマチス	続発	1年1ヵ月	0	0	不変
10	相○美○子	23	原発無月経症	原発		2.1	1.0	下降
11	浅○と○え	24	卵巣機能不全	続発	3ヵ月	1.6	2.3	上昇
12	尾○ 淳○	19	原発無月経症	原発		1.3	0	下降?
13	山○ 良○	39	続発無月経症	続発	8ヵ月	1.7	1.9	不変
14	猪○て○子	30	卵巣機能不全	続発	4年9ヵ月	1.8	1.8	不変
15	佐○木さ○	23	卵巣機能不全	続発	4年	1.0	1.0	不変
16	菱○ 敏○	23	内分泌機能失調	続発	5年	1.0	1.6	上昇
17	亀○き○み	23	稀発月経	続発	7ヵ月	1.1	2.0	上昇
18	小○ 信○	28	卵巣機能不全	続発	4ヵ月	2.0	2.4	上昇
19	富○百○子	24	卵巣機能不全	続発	10ヵ月	2.4	2.1	下降
20	小○ 節○	22	卵巣機能不全兼 自律神経症	続発	1年7ヵ月	3.9	3.8	不変
21	村○ 哲○	29	続発無月経症	続発	1年9ヵ月	0	2.1	上昇
22	竹○ と○	33	続発無月経症	続発	4ヵ月	2.7	2.7	不変
23	梅 ○子	32	卵巣機能不全	続発	8年	1.0	1.0	不変
24	庄○ 祐○	24	卵巣機能不全	続発	3ヵ月	0	0	不変
25	早○ 啓○	24	卵巣機能不全	続発	6ヵ月	0	1.2	不変
26	鈴○百○子	17	下垂体系機能不全疑	続発	1年2ヵ月	2.0	2.1	不変
27	小○田○子	19	子宮發育不全兼 自律神経症	続発	4ヵ月	1.0	0	不変
28	安○ 知○	20	卵巣機能不全	続発	6ヵ月	1.0	2.0	上昇
29	山○か○よ	33	卵巣機能不全	続発	5年8ヵ月	2.0	1.2	下降
30	高○ 陽○	22	卵巣機能不全	続発	1年	1.1	1.7	上昇
31	伊○ 逸○	24	原発無月経症	原発		1.0	1.0	不変
32	斎○千○子	22	原発無月経症	原発		1.0	1.0	不変
33	早○美○子	32	稀発月経	続発	1年	2.1	0	下降

不変型即ち、機能低下型は1年以上の無月経婦人に多かった。但し上昇型乃至下降型即ち間脳下垂体系機能の正常なものでも1年以上無月経を持続するものがあつた。

3) 無月経分類別との関係

無月経を原発、続発に分け間脳下垂体系機能型を正常成熟婦人と比較したのは表6に示した。原発無月経は下

降型、不変型のみで、続発無月経は各型に分布し、不変型が28例中17例(60.7%)を占めていた。

4) glucon 酸銅負荷前PG値との関係

glucon 酸銅負荷前24時間のPG値が零値の12例に不変型10例(83.3%)あり、生理的範囲内の22例中15例(68.1%)の不変型が認められた(表7)。

昭和35年8月1日

白 岩

1453—131

表4 無月経婦人年齢との関係

		20才未満	20～25	26～30	31才以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	1	5	2		8
	下降型	1	2		2	5
	不変型	3	11	2	4	20
	計	5	18	4	6	33

表5 無月経持続期間との関係

		6ヵ月未満	6ヵ月以上	1年以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	3	2	3	8
	下降型		1	4	5
	不変型	4	2	14	20
	計	7	5	21	33

表6 正常成熟婦人，無月経分類別との関係

		正常周期	原 発 性 無月経	続 発 性 無月経	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	11		8	19
	下降型	2	2	3	7
	不変型		3	17	20
	計	13	5	28	46

表7 Glucon 酸銅負荷前PG値との関係

		零値	1～1.31 H I	1.31H I 以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	2～4 6		2	8
	下降型	0～1 1		4	5
	不変型	10～5 15		5	20
	計	12～10 22		11	33

5) glucon 酸銅負荷前OG値との関係

glucon 酸銅負荷前24時間のOG値が零値の8例に不変型5例(62.5%)，生理的範囲内の27例中16例(59.2%)の不変型が認められた(表8)。

6) glucon 酸銅負荷のOG変動との関係

間脳下垂体系機能検査時のOGの変動を認めるか否かを表9に示した。

PGの不変であった20例に100%OGも変化しなかつ

表8 Glucon 酸銅負荷前OG値との関係

		零値	1～1.6 P I	1.6 P I 以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	2～5 7		1	8
	下降型	1～3 4		1	5
	不変型	5～11 16		4	20
	計	8～19 27		6	33

表9 Glucon 酸銅負荷によるOGの変動との関係

PG \ OG		上昇	下降	不変	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	2		6	8
	下降型	1	2	2	5
	不変型			20	20
	計	3	2	28	33

た。但しPG上昇型，下降型にもOG不変のものがあつた。

7) glucon 酸銅負荷前尿中 estrogene 値との関係

負荷前24時間の尿中 estrogene と間脳下垂体系機能型との関係は表10に示した。estrogene の生理的範囲(30.9～112.2γ)⁴⁰⁾を30γ以上としたが，無月経例では生理値を越えるものはなく，82%は正常値に達しなかつた。但し間脳下垂体系機能の不変型でも20%は estrogene 値は正常であつた。

表10 Glucon 酸銅負荷前尿中 estrogene との関係

		15γ以下	15.1～29.9γ	30γ以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	4	2	2	8
	下降型	2	3		5
	不変型	8	8	4	20
	計	14	13	6	33

8) glucon 酸銅負荷前尿中 17-KS との関係

尿中 17-KS 値を生理的範囲(5.1～15mg)³⁹⁾，生理値以上を高値，以下を低値としたが不変型のうち17-KSが低値を示すのが40%，異常高値は5%に見られた(表11)。

9) glucon 酸銅負荷前尿中 17-OHCS との関係

尿中 17-OHCS 値を生理的範囲(4.6～15.9mg)³⁵⁾，

表11 Glucon 酸銅負荷前尿中17-KS との関係

		5 mg 以下	5.1mg ～15mg	15.1mg 以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	2	6	0	8
	下降型	1	4	0	5
	不変型	8	11	1	20
	計	11	21	1	33

表12 Glucon 酸銅負荷前尿中17OHCS との関係

		4.5mg 以下	4.6～ 15.9mg	16mg 以上	計
間 脳 下垂体 機能型	上昇型	1	7		8
	下降型	2	2	1	5
	不変型	9	10	1	20
	計	12	19	2	33

表13 各種治療法による消退出血惹起例（惹起例/実施例）

		Progest- erone 法	Kaufmann 法		estrogene 法	PMS + Glucon 酸 銅	Cortisone 法	間腦照射
			第1周 期目	2周期投与 3周期目				
間腦下垂 体機能型	上昇型	1/3	4/4	3/4	2/2	0/2	0/1	0/1
	下降型	0/2	2/3	0/3	0/3	0/1		0/1
	不変型	2/10	12/17	4/17	8/12	1/5	1/2	2/9
	計	3/15	18/24	7/24	10/17	1/8	1/3	2/11

生理値以上を高値，以下を低値としたが，低値は不変型の45%に，異常高値は5%に認められた（表12）。

10) 各種治療法による消退出血惹起例

下記の如き治療法を102例の無月経婦人の消退出血を惹起した例は延43例（42.2%）であつた。但し排卵成功を伴う真性月経惹起例を除いた（表13）。

治療法⁴⁾

① progesterone (gestagene) 法. 17 α -ethinyl-19 nor testosterone 10mg. 1回内服法（塩野義）。

② Kaufmann 法. Ethinylestradiol 錠(0.05mg) 2錠15日間連続内服. Methylestrenolone 錠（5mg）1錠7日間連続服用（帝臓）。

2周期服用3周期目休薬。

③ estrogene estradiol propylen glycol 1cc 5mg 静注（帝臓）。

④ PMS + glucon 酸銅. Serotropin（帝臓）1000 I U点滴静注（200cc）1日において glucon 酸銅50mg点滴静注（400cc）。

⑤ Cortisone 法. 17-oxy-11-dehydrocorticosterone acetat 1cc. 25mg, 20日間皮注（日独薬品）。

⑥ 間脳×線照射法. 50～200r, 3～7日毎，至適量（PG値との関係から）を階段的増量法^{10) 4)}で計3～5回。

11) 各種治療法に於ける排卵成功例

不妊症の治療特に内分泌性無排卵の治療の究極は疾病治癒による排卵成功にある。間脳下垂体系機能検査を実施した無月経婦人に前項の治療を施し，BBTの10日以上高温相持続，尿中 Preg の増量，子宮内膜の分泌期像轉化の2者以上の陽性例を排卵成功と判定し，成功例は13例（17.9%），実人員27例の48.1%であつた（表14）。

表14 各種治療法に於ける排卵成功成績

排卵成功/実施例		Progestero- ne 法	Kaufmann 法	estrogene 法	PMS + Glucon 法	Cortisone 酸銅	間脳照射
間脳下垂 体機能型	上昇型	1/3	3/4	0/2	0/2	0/1	0/1
	下降型	0/2	0/3	2/3	0/1		0/1
	不変型	0/10	3/17	0/12	1/5	0/2	3/9
	計	1/15	6/24	2/17	1/8	0/3	3/11

表15 Estradiol 負荷正常成熟婦人尿中G (変動有意限界 0.3HI 0.1PI 以上 0 ≐ 1)

番号	症 例	年令	月 經 周期型	測定時 周 期	測定実施 周 期 日	間脳下垂 体機能型		Ed 負荷成績		PG に対 する効果	OG に対 する効果
								前	後		
1	高○ ま○	27	30	卵胞期	Ⅵ. Ⅶ	下降型	PG	1.2	1.4	不変	不変
							OG	1.0	0		
2	庄○ 千○	25	30	卵胞期	Ⅶ. Ⅷ	上昇型	PG	1.1	0	不変	抑制
							OG	1.1	0		
3	五○嵐○子	27	28	卵胞期	Ⅵ. Ⅶ	上昇型	PG	1.0	0	不変	抑制
							OG	1.1	0		
5	吉○ 敏○	29	30	卵胞期	Ⅶ. Ⅷ	上昇型	PG	1.1	0	不変	抑制
							OG	1.1	0		
6	阿部 ゆ○	28	29	卵胞期	Ⅴ. Ⅵ	上昇型	PG	1.1	0	不変	不変
							OG	1.0	0		
9	早○ ○子	25	30	卵胞期	Ⅵ. Ⅶ	上昇型	PG	0	0	不変	不変
							OG	1.0	0		
13	早○ 時○	21	30	卵胞期	Ⅵ. Ⅶ	下降型	PG	1.2	1.9	増加	抑制
							OG	1.2	0		

上昇型に Kaufmann 法, 下降型に estrogene 靜注法が奏効するが, 不変型には間脳X線照射が最も奏効している. 尚 PMS+glucon 酸銅法に1例の排卵を見た.

第4節 正常月経周期婦人 estrogene 靜注時の尿中G

glucon 酸銅負荷間脳下垂体系機能を検査した13例中8例の正常月経周期婦人に estradiol propylenglycol (帝臓)(Ed) 1 cc. 5 mgを緩徐に靜注し, 前後のGから間脳下垂体系機能型と比較して表15に示した.

PGの変動は間脳下垂体系機能の上昇型5例共下降傾向を示したが生理的範囲内の変動であり, 不変と判定, 間脳下垂体系機能下降型の2例は1例は有意に, 1例は有意でなく上昇した. OGに対するEdの効果は全例に

抑制傾向を来たしたが生理範囲内の変化であつた.

第5節 機能性無月経婦人 estrogene 靜注時の尿中G

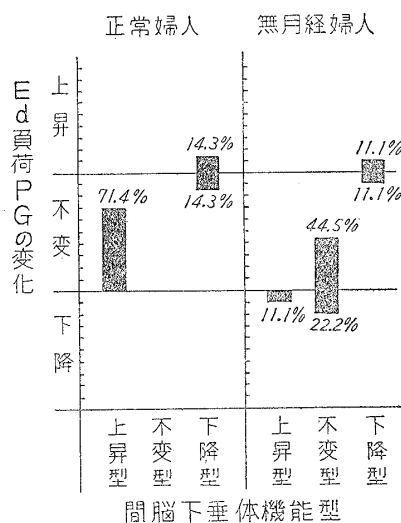
glucon 酸銅負荷間脳下垂体系機能を検査した無月経婦人9例に正常成熟婦人を実施した様に Ed を靜注し前後のGと間脳下垂体系機能型と比較して表16に示した. Ed 負荷によりPGの抑制例は3例(2例は有意に, 1例は生理範囲内), 増加例1例で, 不変例は5例であつた.

正常婦人, 無月経婦人に Ed 負荷をしたPGの変化と間脳下垂体系機能型との関係を圖3に示した. Ed 負荷がPGに刺激的效果を與えたのは16例中2例(12.5%)であり, このとき間脳下垂体系機能型は下降型であつた.

表16 Estradiol 負荷無月経婦人尿中PG (変動有意限界 0.3HI 以上)

番号	症 例	年令	無月経分類 と持続期間	間 脳 機能型	Ed 負荷成績		PG に対 する効果	
					前	後		
2	横○ 栄○	25	続発2年2ヵ月	不変型	0	0	不変	
4	菊○ 恵○	19	原 発	不変型	1.3	1.0	抑制	?
8	細○ト○子	32	続発4ヵ月	不変型	1.0	0	不変	
12	尾○ 淳○	19	原 発	下 降	1.2	1.4	不変	
15	佐○木さ○	23	続発4年	不 変	1.0	1.1	不変	
20	小○ 節○	22	続発1年7ヵ月	不 変	3.6	1.2	抑制	
21	村○ 哲○	29	続発1年9ヵ月	上 昇	2.3	1.0	抑制	
32	斎○千○子	22	原 発	不 変	1.1	0	不変	
10	相○美○子	23	原 発	下 降	1.4	1.7	増加	

図3 間脳下垂体系機能型と Ed 負荷 PG との関係



第IV章 考 按

下垂体が内分泌系の重要な臓器である事は Smith 及び Zondeck (1926) が性腺刺激因子を発見したに始まるが、更に上位の間脳も性機能に関与している事が近年立証されている。即ち Tscherne (1940), Trautman (1949) が胸外傷で月経異常を起すことを見、又間脳病変のある患者が生前に性機能障害があつたという剖検例などから間脳が下垂体と密接な関係にあることが知られるようになった。更に間脳と下垂体の間に門脈があり、前葉機能を調整する物質を運搬すると言われている。此の点に関しては尚明確を欠く点があるも今日では間脳下垂体系として両者が総合的に取扱われている。

古くから下垂体或は尿及び血液抽出物が性腺に作用する事が知られ、G はたゞ一種の hormone でない事が推定され、尿中 G を測定する事によつて、或る程度間脳下垂体の機能を窺知し得るといわれて来た。Sturis (1950) は LH 分泌像からその低値なものを間脳性無月経とし、FSH が過少或は欠如しているものは下垂体性と定義し分類している。然るに従来用いられて来た子宮重量法⁽⁴⁾は LH, FSH とを分割し得ないので漫然と尿中 G を測定するにとどまり、従つてこの方法では中樞性は論じられなかつた。Sturgis の所説の当否は暫く置くとしても尿中 G の分割測定によらなければ、下垂体機能さえ適確に把握することが不可能である。

然しながら従来の生物検定による分割法には Lloyd et al⁽⁵⁾ の子宮重量、卵巢充血反應で見る方法、Brown et al⁽⁶⁾ の卵巢及び子宮重量で見る方法、Buchhorz⁽⁷⁾ の子宮及び下垂体摘出前立腺重量で見る方法などがある

が、之等の LH 検定方法は主観的であつたり、手技も繁雑であり臨床的に用い難い憾みがあつた。一方化学的分割法には GA, GB で分割する Crooke et al⁽²²⁾ の方法があるが GB に夾雑物が含まれ、変動に乏しい欠点⁽¹⁰⁾⁽⁴⁶⁾を有していた。それで Brown⁽⁵⁰⁾ の GA と子宮重量法の変化を併用する方法などが採られるなど相対的な LH の増減を論ずる傾向にあり、GB が殆んど問題とされない現状である。著者は質的な面を重視し、然も微量の LH でも反應し、信頼度も高い、臨床的に検定し易い方法として幼若雄 rat 腹側前立腺重量法を用いた。本法は Diczfalussy⁽⁵¹⁾ によれば使用動物の種属、生後日齡、体重、同腹か否か等で感度が異なり、雄動物は 100 g 体重に換算して感度を一定にする必要がある事を報じ、Apostolakis⁽⁵²⁾ によれば幼若雄 rat 腹側前立腺重量法が LH を主とした HCG に下垂体摘出動物同様敏感であると発表している。そこで著者は此の点に注意し、日及び齡体重の範囲限界を設け、混在 FSH の不活性化と少量 LH に強く反應する腹腔内注射法で実施し、他の LH 検定用の精囊重量法より敏感である事を認め⁽⁴⁰⁾、尚此の分割法で LH の指標とした PG の変化で以つて間脳下垂体系機能検査法として用いられることを知つた。

次に間脳下垂体系機能検査法として用いられる場合の負荷物質の選定が問題となる。向中樞物質で知られているのは estrogene である。estrogene は Hohlweg 現象により LH を放出したことから中樞刺激作用があると推定されていた。この点から婦人に estrogene を用いて G を測定した報告が非常に多くあるが、諸説粉々で一致していない。LH の点に関しても Lloyd et al⁽⁴⁵⁾, Brown et al⁽⁴⁶⁾ 小林等⁽⁵³⁾, Brown⁽⁵⁰⁾ は分泌促進したと報告し、此れに対し Heller (1942), Wolfe⁽⁵⁴⁾, 及び大量投與で Brown et al, 早乙女⁽⁵⁵⁾ 等が抑制結果を見ている。斯くの如く LH に対する作用効果が相違していたのは何を示すのであろうか。著者は小林⁽¹⁰⁾ の静注法に準じて実施した成績は正常婦人、無月経婦人の多数例で LH 分泌に対する抑制効果を認めたが、何れも生理的範囲内の変化であり、僅少例に LH 増加を認めた。此の事から全面的に抑制説を信ずる譯に行かなくなつた。更に著者の成績から estrogene は間脳下垂体系機能検査負荷物質としては不適であると認めざるを得なかつた。

然らば第2の向中樞物質として知られている銅塩はどうであろうか。Fevold は酢酸銅⁽²⁰⁾、小林は硫酸銅を間脳下垂体系の機能検査として用いて来た。此等の銅塩は諸家の報告から見ても間脳刺激による家兎排卵作用であ

る事が明らかである^{10) 56) ~ 58)}。即ちG様物質として直接卵巣に働くのではなくして先ず中樞に働き下垂体前葉からLHを放出して排卵させるものであると結論されている¹⁰⁾。然しLHの放出促進か否かは尿中Gの測定が行われず、推定されたのみであつた。そこで著者は硫酸銅負荷家兎排卵のG放出機序を尿中Gの測定から検討を加えたが、その成績は上記の説と一致し、排卵陽性にLH増加が関与する事を認めた。教室の杉山はGの放出と硫酸銅との関連に就て、確かに銅塩が間脳組織に強く影響する事をincubate実験から証明している⁵⁹⁾。それ故銅塩負荷することにより家兎下垂体前葉からhormoneが消失したと云う成績^{60) 61)}も納得され、又此等のhormoneが卵巣に働いた後尿中に排泄されたと説明し得るであろう。

斯くして著者は銅塩が間脳下垂体系機能検査に使用し得る事を認めたので、之をヒトに使用し得るか否かを検討したが毒性の点で既知のものは総て使用に耐えなかつた。教室で毒性の少い新しい銅塩の合成につとめ、新たにglucon酸銅を得た。仍つて之を用いて始めて銅塩負荷間脳下垂体系機能検査法を完成し、之を臨床に使用した。正常婦人では明らかに動物実験の場合と同様に尿中PGが有意に上昇増加する事を認めた。即ち銅塩負荷を行えば24時間内に正常婦人ではPGの変化を来たすが、PGの変化のない者は間脳下垂体系の機能低下により反應し得なかつた例と判定した。

銅塩負荷間脳下垂体系機能検査を始めて機能性無月経婦人33例に実施し、多数の不変型を認めたが、之により無月経婦人の多くは間脳下垂体系の機能低下を生じている事が知られた。このことは従来Ed静注してGAを測定する下垂体機能検査のみでなく間脳機能検査の必要がある⁶²⁾と言われていた事を裏付けたものと思う。又此等の不変型が長期の続発無月経患者に多かつた事は松本³³⁾が長期無月経患者では自然治癒が明らかに少いと報じている事を理解するデータともなろう。然し著者の成績では短期無月経期間例でも不変型の存在を認めているので、早期に間脳下垂体系の賦活が必要と考えられる。

間脳下垂体系の機能型と負荷前の諸種hormone値との関係は不変型と副腎系hormoneに一定の関係を見出し得なかつた。勝木³⁾、楠⁴⁾によるとChemocorticoidsは間脳機能の一部を示すと言っているが、著者の成績から副腎系は比較的機能低下を来し難いと推定され、性腺系に關与する間脳下垂体系機能とは別個に見るべきものとする。estrogeneはLHにより生産される事は古くGreep et al (1942), Li et al (1949), Dyke et al

(1950)の観察から明らかであり、著者のLH分泌機能低下である不変型にestrogene値の低い事は上記の事実に符合する。

各種治療法(各方法共間脳下垂体系の機能と全般的に或は部分的に關与する方法を選んだ)と排卵成功例との関係は、不変型にX線間脳照射法が比較的良く奏効した。嘗てRakoff (1950)がVitamin、及びhormone療法無効例に対し、間脳照射が有効であつたという成績は間脳照射が不変型に対し可成り有効であつた著者の成績からすれば当然うなずけることである。尚、其の他の治療法に於ても今後、使用薬剤、量、投與法を改善すれば効果があがると考えられるが、その使用基準の設定に當り、著者の間脳下垂体系機能検査法が活用されるものと信ずる。

第V章 結 論

ヒトに應用し得るような間脳下垂体系機能検査法を設定すべく、負荷物質の検討、反應時の下垂体分泌ホルモンの検定法を攻究し、新に考案した方法で機能性無月経婦人について間脳下垂体系機能を検し以下の成績を得た。

1) 尿中のFSHを幼若雌rat卵巣重量法、LHを幼若雄rat腹側前立腺重量法で測定し得ることを確認し、之を夫々OG、PGと表現した。

2) 硫酸銅負荷により排卵陽性であつた家兎にのみPGが上昇し、排卵にPGが關与した事を認めた。

3) 新しい銅塩たるglucon酸銅の25mgを0.0125%溶液として之を正常成熟婦人に負荷するとPGは変動し、之から間脳下垂体系を賦活する薬剤である事を認めた。仍てPGの変化から上昇型、下降型、不変型に分け、不変型を以て機能低下と判定した。

4) 機能性無月経婦人33例に新しい間脳下垂体系機能検査を実施し、多数の不変型(機能低下型)を認め、間脳性無月経が大きな比率を占めて存在している事を知つた。

5) 間脳下垂体系機能型が不変型と認める例は年齢と関係なかつたが、原発性よりも続発無月経例に多かつた。

6) 此の機能型と負荷前の諸種尿中hormone(estrogene, 17-KS, 17-OHCS)との関係は不変型にはestrogene低下例が多かつたが、17-KS及び17-OHCSには特定の関係は認めなかつた。

7) 各種治療法の排卵成功例との関係は上昇型にKaufmann法、下降型にestrogene静注法、間脳性で

ある不変型にX線間脳照射の階段的増量法が効果的であるようである。

8) Estradiol 5 mg 静注負荷後の尿中Gの変化と銅塩負荷時の間脳下垂体系機能型との関係を見るに、上昇型のPGはEd負荷で正常範囲内で減少傾向を示し、下降型のPGはEd負荷で増加の傾向を認めた。

(本論文の要旨は第7回日本内分泌学会東部々会総会で発表した)。

(撰筆するに当り終始御懇切なる御指導、御鞭撻と更に御校閲の労を賜った恩師九嶋教授に衷心より深く感謝を致しますと共に御指導下さった鈴木助教授並びに御援助下さった教室員諸氏に感謝致します)。

文 献

- 1) *Griffith, M.*: Brain., 3 : 350, 1940. —2) *Bauer, H.G.*: J. Clin. Endocrinol. Metabol., 14 : 13, 1954. —3) 勝木: 日内会誌, 44, 621, 昭30. —4) 楠: 日内会誌, 44, 663, 昭30. —5) *Dempsey, E. W.*: Am. J. Physiol., 126 : 758, 1939. —6) *Dey, H.L., Fisher, C., Berry, C.M., Ranson, S.W.*: Am. J. Physiol., 129 : 39, 1940. —7) *De Groot, J., Harris, G.W.*: J. Physiol., 3 : 335, 1950. —8) *Greer, M.A.*: Endocrinol., 53 : 380, 1953. —9) 松谷: 日産婦誌, 8 : 259, 昭31. —10) 小林: 第8回日産婦総会宿題報告要旨, 昭31. —11) *Harris, G.W.*: Proc. Roy. Soc. Med., 122 : 374, 1937. —12) *Marshall, F.H.A., Vogt, M.*: J. Physiol., 17 : 128, 1939. —13) 小林: 日婦会誌, 35 : 376, 昭15. —14) *Markee, J.E., Sawyer, C.W., Hollinshead, W.H.*: Rec. Prog. Hormon. Resea., 2 : 117, 1948. —15) 黒津, 倉地, 伴: 脳研究, 5 : 1, 昭24. —16) 倉地: 阪大医誌, 1 : 12, 昭24. —17) 水田: 日内泌誌, 32 : 139, 昭38. —18) *Bunn, J.P., Everret, J.W.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 96 : 369, 1957. —19) 小林, 小林: 臨産婦, 5 : 166 & 334, 昭26. —20) *Fevold H.L., Hisaw, F.W., Greep, R.O.*: Am. J. Physiol., 117, 68, 1936. —21) 津野: 日産婦誌, 9 : 165, 昭32. —22) *Butt, W.R., Crooke, A.C.*: Ciba. Found. Coll. Endocrinol., V; 44, 1953. —23) 鈴木: 内分泌と代謝, 1 : 2, 115, 昭33. 日不妊誌, 4 : 31, 昭34. —24) 九嶋, 鈴木, 渡辺, 小林, 加納: 第1回アジア太平

- 洋内分泌学会総会発表, 昭34. —25) *Bradbury, J. T., Brown, E. S., Brown, W. E.*: Proc. Exp. Biol. Med., 71 : 229, 1949. —26) 小林, 梶原, 唐沢: 内分泌のつどい, 3, 779, 昭28. —27) *Marburg, R.F., Goodman, T.R.*: J. Clin. Endocrinol., 666, 1954. —28) 松島: ホと臨, 2 : 67, 昭29. 皮膚と泌尿, 20 : 225, 昭33. —29) 小林: 日産婦誌, 8 : 621, 昭31. —30) *Lorain, J.A.*: J. Endocrinol., 6 : 319, 1950. —31) *Diczfalussy, E.*: Vitamin u. Hormon., 14 : 305, 1956. —32) *Fevold, H. L.*: J. Biol. Chem., 128 : 83, 1939. —33) *Pencharz, R. I.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 42 : 525, 1939. —34) 鈴木: 最新医学, 10 : 1990, 昭30. —35) 川原: 産婦の世界, 9 : 1289, 昭32. —36) 大野: 内分泌のつどい, 3 : 613, 昭28. —37) 森: 日産婦誌, 9 : 81, 昭32. —38) 山崎: ホと臨, 6 : 331, 昭33. —39) 松本: 月経異常, 医学書院, 昭31. —40) 九嶋, 鈴木, 白岩: 発表予定. —41) 九嶋: 更年期, 医学書院, 昭32, 実際産婦人科学, 金原出版, 昭29. —42) 勝木: 最新医学, 13 : 201, 昭33. —43) 沖中: 最新医学, 12 : 264, 昭32. —44) *Levin, L. u. Tydale, H.H.*: Endocrinol., 21 : 619, 1937. —45) *Lloyd, C.W., Behnken, E.W., Hughes, E.C.*: Am. J. Obst. & Gynec., 56 : 930, 1948. —46) *Brown, W.E., Roche, L., Bradbury, J.T., Jungck, E.C.*: Am. J. Obst. & Gynec., 65 : 733, 1953. —47) *Buchhorz, R.*: Geb. & Fraue., 17 : 707, 1957. —48) 藤井: 第9回日産婦総会宿題報告要旨, 昭32. —49) 大橋, 東条: 日独医報, 3 : 214, 昭33. —50) *Brown, P.S.*: J. Endocrinol., 13 : 178, 1956. —51) *Diczfalussy, E., Heinrichs, H.D.*: Arch. Gynä., 187 : 556, 1956. —52) *Apostolakis, M., Voigt, L.*: Acta. Endocrinol., 28 : 54, 1958. —53) 小林, 唐沢, 梶原: 産と婦, 21 : 270, 昭29. —54) *Wolfe, J.M.*: Am. J. Anat., 85 : 309, 1949. —55) 早乙女: 内分泌と代謝, 2 : 1, 37, 昭34. —56) 唐沢: 日産婦誌, 9 : 155, 昭32. —57) 小林: 日産婦誌, 9 : 165, 昭32. —58) *Kurachi, K., Suchowsky*: Acta. Endocrinol., 29 : 27, 1958. —59) 杉山: 日産婦誌, 12 : 掲載予定. —60) *Bradbury, J. F.*: Am. J. Physiol., 142 : 487, 1944. —61) 内藤: 生物増刊, 1 : 7, 昭24. —62) 梶原: 最新医学, 13 : 150, 昭33.

(No. 1237 昭35・3・4 受付)