

シンポジウム

排卵と FSH 及び LH の関係

ヒトの正常排卵機構と排卵障害の病態に於ける FSH, LH の意義

大阪大学医学部産科婦人科学教室(主任 倉智敬一教授)

講師 青 野 敏 博

共同研究者

南川淳之祐, 河村 憲一, 三宅 侃, 衣笠 隆之, 正田 常雄, 宮崎 正敏
 寺川 直樹, 市位 光, 深田 信之, 辛川 武久, 佐久本哲郎, 河野 正規
 谷沢 修, 松本 圭史

緒 言

近年血中 gonadotropin (G) に次いで steroid hormone の radioimmunoassay (RIA) が開発され, 合成 LH-放出ホルモン (LH-RH) の臨床応用とあいまつてヒトにおける正常排卵機構が次第に明らかになつて来たが, 排卵障害の病態に関する報告は乏しくその解明が急務となつている. 著者は先ず婦人の正常排卵機構を排卵期における steroid hormone と LH 放出の相互関係を中心に精細に内分泌学的に分析し, 次いでこれと対比してこれ迄報告の乏しい排卵障害に基づく各種月経異常の間脳-下垂体-卵巢系の病態生理を内分泌学的に解明するとともに, 合理的な診断法および治療法を確立する目的で本研究を行なつた.

研究対象および方法

研究対象はヒトに限り, 小児期から閉経後までの正常婦人および後述の各種原因に基づく排卵障害婦人のほか, 対照として正常男子を選んだ. 内分泌学的測定を行なう際の条件付けについては以下の方法を用いた. i) 無処置の状態で約1カ月間連日採血を行ない血中 FSH, LH, estradiol-17 β (E₂) および progesterone (P) を測定して in situ の内分泌状態の変動を捉える. ii) 合成 LH-RH 100 μ g 静注後 0, 15, 30, 60, 120 および 180 分に採血し, 血清中 LH および FSH の増量の程度から下垂体の G 分泌予備能をうかがう. iii) 結合型 estrogen (E) 剤の Premarin 20mg を静注し, 注射後 0, 8, 24, 32, 48, 72, 96 および 120 時間に採血し, 血清中 LH の一時的低下とこれに続く放出の有無から主として間脳機能調べる. iv) HMG 製剤を 225 IU 宛 3 日間筋注し,

その前および後 6 日目の尿中 total E の増加反応から卵巢機能を知る.

血中ホルモンの測定には以下の各方法を用いた. まず LH と FSH は Calbiochem 社の 2 抗体法による RIA (青野ら 1972) で定量し, 血中 E₂ は estrone-6 oxim-BSA に対する抗血清を用いる RIA (Mikhail et al. 1970) で測定した. 血中 P は妊娠ホルモット血清を結合蛋白として利用する competitive protein binding assay (Drucker et al. 1970) で定量し, 血中 testosterone (T) は妊婦血清を結合蛋白とする CPBA (Mayes & Nugent 1968) で測定した. 尿中 E, 17-OHCS および 17-KS の分画定量は関一松本法 (1963) で行なつた.

成績および考察

第1章 排卵の生理に関する知見

1. 初潮と閉経の過程

女性の一生を通じて1才から80才までの血中 FSH と LH 値の推移を 203 名の婦人について測定した. まず思春期には 9~10 才頃より FSH の増加が先行し, 次いで初潮の開始とともに 13~14 才頃より LH が急増することを明らかにした. なお小児期より既に LH-RH に反応して血清中 LH と FSH が増加することおよび本態性性早熟症の 4 例ではいずれも Clomid 50mg 7 日間の投与により LH の軽度の増加を認めたので間脳の性 steroid hormone に対する感受性の低下が思春期発来 of 重要な key になつていることが示唆された.

成熟期以降の婦人を 10 才代毎に区切つて G の動きをみると, FSH と LH は 40 才代に成熟期の 3.4 倍および

1.9倍に増加し、閉経後の50才代以降はF S Hは10.7倍以上、L Hは5.2～6.8倍に急増する。このGの増加傾向は卵巣のsteroid hormone分泌機能の低下を反映したものと考えられる。何故なら卵巣機能不全を急速にもたらしたと考えられる去勢後にも同様なF S HとL Hの増加パターンがみられ、術後1カ月でF S Hは9.6倍、L Hは5.1倍に増加し、いずれもF S H優位の増加を示した。なお閉経前後の婦人におけるLH-RH testの結果をみると、i) 最近まで整調であった月経が急に乱れはじめ機能性出血に陥っている婦人（閉経前期 pre-menopausal）、ii) 3ないし6カ月間の無月経を訴えている婦人（閉経期 peri-menopausal）、iii) 最後の月経から2年以上たっている婦人（閉経後期 post-menopausal）はそれぞれ3.2倍、4.1倍および2.9倍のL Hの増加率を示し、閉経期（peri-menopausal）には一時的にGの分泌予備能が大きくなることを明らかにした。

2. 正常月経周期

21才から30才までの正常月経周期婦人11例について1周期間連日採血しそれぞれL H、F S HおよびPを定量し、LH peak日を中心にして平均値を求め、同時に標準誤差でその範囲を示した。一方LH peak日を中心にしてその前後の日に従って血清をvertical poolしE₂を3回くりかえし測定しその平均値を図1に示した。まず血中L Hは卵胞中期から排卵期に向つて漸増し、遂に110.4mIU/mlの鋭いpeakを示したのち黄体期には低値を持続する。F S Hは卵胞初期にやや高値を示し排卵前期には一旦下降したあと19.4mIU/mlのpeakを示し黄体期は低値を持続する。血中E₂は排卵期に向つて上昇し1日に409.8pg/mlのpeakを形成し、排卵後1度下降したのち黄体期に再び362.9pg/mlの上昇を示した。血中PはL Hのpeak日から上昇しはじめ、黄体期には10ng/ml以上の値を9日間持続した。

次に正常月経周期各時期における下垂体のL H放出予備能をみる目的で、卵胞初期、卵胞中期、排卵前期および黄体中期の4時点でLH-RH 100μgを静注したところL Hはそれぞれ3.2倍、3.5倍、6.7倍および5.6倍に増加し、一方F S Hも1.9倍、1.8倍、3.0倍および1.8倍に有意の増加を示した（図2）。以上の事実より下垂体のG放出予備能が月経周期の時期により異なり、L H、F S Hとも排卵前期の反応が最大であることを見出した。次にEの衝撃投与によるL Hの放出作用をみるために卵胞中期婦人9例にPremarin 20mgを静注したところ、図3の上段に実線で示したL Hは投与後8時間で一

図1 正常月経周期における血中LH, FSH, Estradiol および Progesterone 値の変動

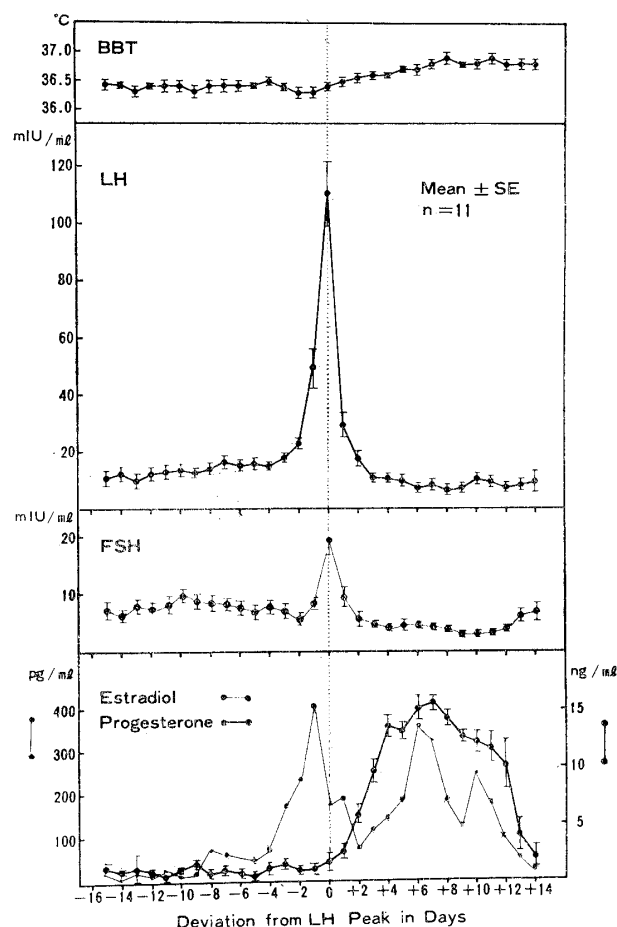
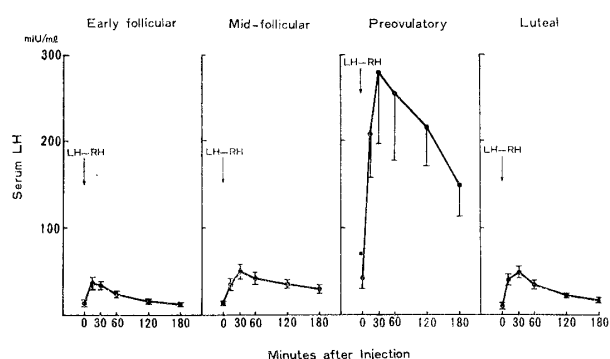
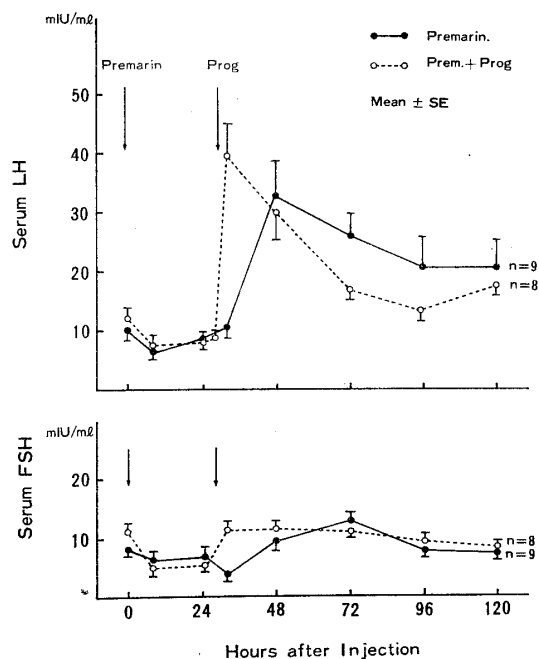


図2 月経周期各時期におけるLH-RH test
Mean ± SE n = 5 ~ 8



旦0.65倍まで下降し、24時間後にはほぼ前値に復し、48時間後には投与前値の3.3倍のpeakを認め以後なだらかに下降する2相性のパターンを示した。Premarinの月経周期の各時期におけるL H放出効果を比較すると、卵胞初期、卵胞中期、排卵前期、および黄体期のそれぞれ2～9例の平均増加率はそれぞれ1.3倍、3.3

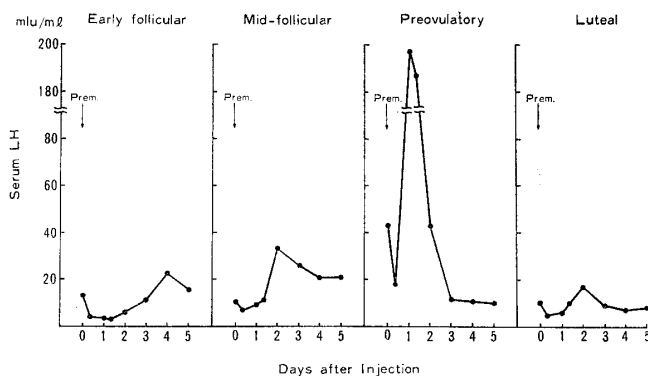
図3 卵胞中期における Premarin 投与または Premarin-Progestosterone 連続投与による Gonadotropin の放出



倍, 4.6倍, および 1.6倍であり排卵前期の反応が最も強く, Premarin 静注から LH peak までの時間は卵胞初期から排卵前期に向つて次第に短くなることが見出された(図4). 以上の LH-RH test および Premarin test の成績から考えると排卵期の LH surge は E_2 の急増による内因性 LH-RH の放出と下垂体の反応性亢進という2つの機転が働いている可能性が示唆され, かつ黄体期の LH の低下は主として内因性 LH-RH の低下によることが推定された。

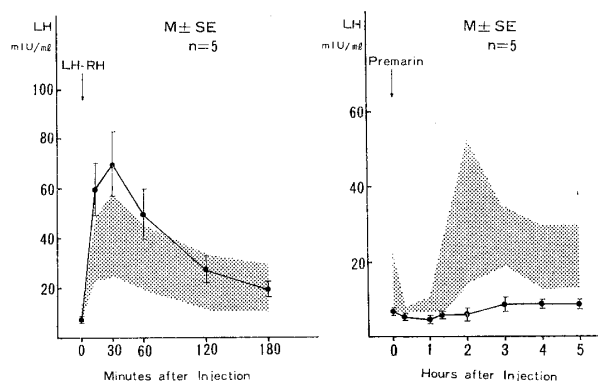
排卵期にわずかに増加してくる P が LH の放出に関与しているかどうかを検討するために, 正常排卵期の E の

図4 月経周期各時期における Premarin test
Mean $n = 2 \sim 9$



peak と P の増量の関係を simulate して8例の婦人に Premarin 静注から28時間後に量的にも LH peak 日の血中レベルに相当するように P 5mg を筋注した. LH の peak は Premarin 単独投与に比し P を追加投与すると, 図3の上段に点線で示した如く16時間前へ進んだので, 微量 P が E の surge による LH 放出の timing を調整している可能性が示唆された. 5例の正常男子における両 test の成績を shade で示した卵胞期婦人の Mean $\pm$ SD の範囲と比較した. LH-RH test の結果は図5に示した如く LH は投与後30分に 9.1倍の増加を示したが, 一方 Premarin test では投与後の suppression および rebound が殆んど認められず E の衝撃投与による LH の放出機構は性周期をもつ女性に特有であることを明らかにした。

図5 正常男子における LH-RH test および Premarin test



3. 第1章の小括

1) 月経の発来および閉止の機序として前者は間脳の成熟, 後者は卵巣の老化に主因のあることを内分泌学的に示した。

2) 正常月経周期の排卵期における LH の放出については血中 E 値の急上昇の意義を確認したが, 微量の P が timing 調整的な役割を果している可能性を明らかにした。

3) Premarin test および LH-RH test の結果から排卵期の LH peak は RH の分泌増加と下垂体の反応性の増大の2つの機序により, 黄体期の LH の低値は RH の分泌低下によることが推定された。

4. E 値の surge による LH の放出機構は男性にはみられず, 性周期をもつ女性に特有であることを示した。

第2章 排卵障害の病態に関する知見

A. 間脳性排卵障害

1. 黄体形成不全症

LH の peak 日から次回月経開始日までの期間が7—10日と短い症例4例の連日採血の成績を正常月経周期と比較した。まずLHレベルは卵胞期の値が低く、かつ排卵期の peak も47.4mIU/ml と有意に低値を示した。血中FSHおよびE₂は卵胞期に於て正常に近い値を示したが、黄体期のE₂およびPは最高値もそれぞれ138.5pg/ml および6.9ng/ml と低くかつ持続期間も6日間と短縮していた。

2. 無排卵周期症

LH peak から月経開始日までが6日間以下を無排卵周期症と規定したが、その3例の平均値では卵胞期のLHおよびE₂の値が低く、中間期のLH peak も33.2mIU/ml と有意に低く、その後のE₂とPの上昇も2日間みられたのみであつた。従来E性消退出血とみなされていた本症でも少量のPが次回月経の発来に関与することを明らかにした。

上記2群において、卵胞期のFSHの分泌パターンは正常周期とさほど差がみられないが、LH/FSH比およびE₂の値が低い傾向がみられたので、卵胞の成熟にはFSHとともに一定量のLHが必要であり、かつ排卵期のLH peakの高さと黄体形成の間に密接な関係のあることが見出された。

3. Chiari-Frommel 症候群

本症婦人4例にLH-RHを投与するとLHの平均値は投与前の14.5mIU/ml から140.5mIU/mlへと過剰に反応し、下垂体の予備能は充分あることが分つた。しかしPremarin testではLHの投与後の下降はみられたが、前値を越えるreboundは認められず、LHの放出機構に関する間脳機能異常が本症の主な病因であろうとの所見が得られた。

4. 神経性食思不振症

15例の本症婦人の内分泌状態を検索した。まず性腺系以外の内分泌機能では、一部の症例に基礎代謝率(BMR)の低下と成長ホルモンの分泌亢進が認められたのみであつた。LH-RH testの成績は15例中10例が正常かあるいはそれを越える反応を示し、低反応の5例もLH-RHの投与量を400μgに増加させるかまたは100μgを連日6日間筋注することにより反応性が回復したので、下垂体の障害は二次性のものであると考えられた。一方Premarin testでは8例中5例に低反応が認められ、3例はほぼ正常範囲の反応を呈した。以上の成績から間脳の機能不全が本症の無月経の原因と判定されたが、その

程度はvarietyに富んでいることが明らかとなつた。

L-DOPAを投与して本症の食欲不振が改善され体重増加がみられたとの報告があるが、L-DOPAのGに及ぼす影響を検討した。1.6~2.0g/dayの1カ月に及ぶ内服により血中LH、FSHの漸増傾向を認めた2例を経験し、うち1例は月経周期の回復をみたので今後精神療法と併用して試みるべき治療法と思われた。

5. 甲状腺機能低下と乳汁分泌を伴う無月経症

39才の婦人は続発無月経、乳房緊満および溢乳、寒がりを主訴として来院、検査の結果BMR-23%、Triosorb 21%、T₄I 0.9μg/dl、TSH 660μU/mlと原発性甲状腺機能低下症と診断された。LH-RH testではLHは23.8mIU/mlから85.0mIU/mlまで増加を示し間脳不全型と判定された。本症の病態はTRHの上昇によりprolactinも併せて分泌されたものと解され、チロニン75μg/dayの投与により間脳からのTRHの分泌が抑制されTSHが8μU/mlまで低下すると同時に乳汁分泌は停止し、排卵性周期の回復がみられた。本症は無月経の成因としては稀で、これ迄の報告例は少ない。

B. 下垂体性排卵障害

1. Sheehan 症候群

8例の患者はいずれも分娩時の合併症により大量の出血をみ、shockに陥つた既往があり、以後無月経と脱力感、寒がりなどを訴えており、内分泌機能検査により成長ホルモンの分泌不全と種々の程度の甲状腺および副腎皮質の機能不全が認められた。LH-RH testの成績では8例中6例は投与前値、投与後とも低値を持続し、典型的な下垂体不全のパターンを示したが、残りの2例は投与前値はほぼ正常範囲でLH-RH投与後も正常値の下界の反応が認められた。両例はTRH testにも反応を示したのでLH-RH testは本症の下垂体の障害程度の検索に有意義であることを確認した。

2. 下垂体腫瘍術後

下垂体前葉のchromophobe adenomaを摘出後無月経を訴える3名の患者にLH-RHを投与したがLHの投与前値はやや低く殆んど反応性増加がみられなかつた。またPremarin投与後も当然のことながら低値を持続した。

C. 卵巣性排卵障害

1. Turner 症候群

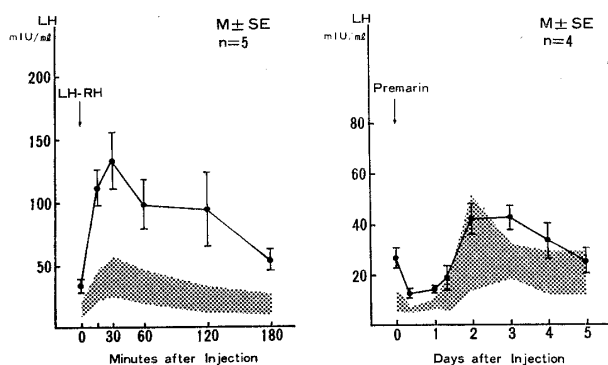
5例の患者はいずれも原発無月経とTurner症候群に特有な身体的特徴およびXOまたはXO/XXモザイクの性染色体構造を示し、LHとFSHのcontrol値は持

続的な高値を示していた。LH-RH test では LH 投与前値の 70.5mIU/ml から 306.4mIU/ml まで増加し、かつ高レベルを持続する傾向が認められた。Premarin 投与後の LH は高い投与前値は 8 時間後に速やかに低下を示し 32 時間まで低値を持続したのち、72 時間後に前値に回復したが rebound の現象がみられず、全体として U 字型のパターンを示した。しかし 2 例の本症患者に於ては LH、FSH とも control 値がやや低くかつ LH-RH の投与にも反応性増加が認められなかつたので、Turner 症候群の内にも下垂体の G 分泌能も低下している症例のあることを見出した。次に卵巢機能のより直接的な検査である HMG 負荷 test は HMG 製剤を 1 日 225 IU ずつ 3 日間筋注し投与前日と投与開始 6 日目の尿中 total E を測定するもので、正常卵胞期の 10 例の平均値 20 μ g/day から 72 μ g/day への増量に比し Turner 症候群では投与前後とも 5 μ g/day 以下であり、開腹により確かめられた卵巢の形成不全の事実とよく一致した。

2. 多嚢胞卵巢 (PCO)

腹腔鏡または開腹により PCO と診断された第 1 度無月経を訴える 6 例について内分泌検査を行なった。まず尿中 steroid hormone の定量結果では total E は正常卵胞期中期に相当する分泌を認め total 17-KS の軽度増加と特に Dexamethasone による抑制試験後の 11-deoxy-17-KS 高値が著明であつた。血中の testosterone は全例やや高値を示した。G に関しては 6 例の患者から 2 週間にわたり連続採血し血中 LH と FSH を測定した。正常値に較べて LH の持続的な高値と FSH の正常範囲内の動揺を認め、男性化の著明でない本邦の PCO 患者でも欧米の Stein 型の典型例に似た経日的変動を示すことを明らかにした。次に図 6 に示した如く LH-RH test より LH は 33.2mIU/ml から 133.0mIU/ml とさらに上

図 6 多嚢胞卵巢例における LH-RH test および Premarin test



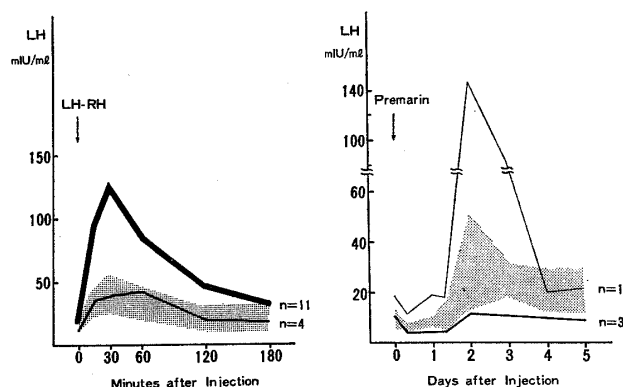
昇がみられたが FSH 値は 12.1mIU/ml から 16.2mIU/ml まで増加したのみで卵巢原発型の機能不全症とはこの点で鑑別できた。一方 Premarin test では正常値の上界をなぞるような suppression とそれに続く rebound が認められ間脳の E の急増に対する RH 放出能力はかなり保たれていることが新しく分つた。このことは PCO の患者が Clomid によく反応することや、楔状切除術を卵巢に対して行なうと中枢機能も周期性を回復する事実とよく合致する。したがって本症の LH 放出不全は卵巢からの E surge の無いことおよび androgen の増加による二次的なものとも考えられる。

D. 原因の明らかでない排卵障害

1. 第 1 度無月経症

15 例の第 1 度無月経婦人は認むべき明らかな病因がなく 3 カ月以上の続発無月経に陥っているものである。まず LH-RH test では LH の投与前値は正常ないしやや低値であり、11 例が過剰反応を示し、残り 4 例も正常反応を呈したので、本症は全例間脳不全に基づくことを明らかにしえた (図 7)。Premarin test はまだ少数例であるが正常値の下界を示す 3 例と、高い反応を示す 1 例があり、本症の間脳不全は比較的軽症で E の衝撃投与に対して反応を呈することを示した。以上の成績から今後第 1 度無月経症に対しては LH-RH test を省略して、直接 Premarin test で間脳不全の程度を検査するのが良いと思われる。

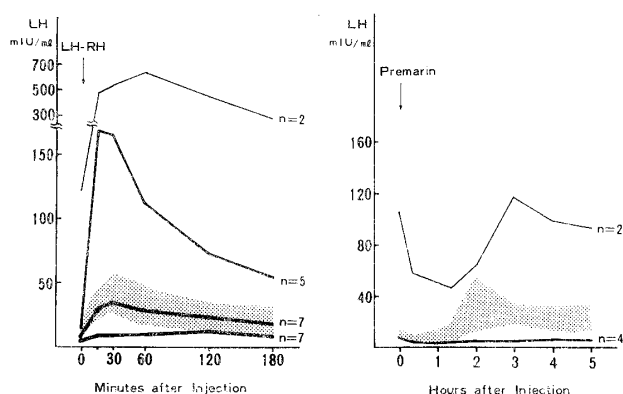
図 7 第 1 度無月経症における LH-RH test および Premarin test



2. 第 2 度無月経症

本症の 21 例中には原発性 8 例および続発性 13 例を含んでいる。まず LH-RH test により 12 例は間脳不全型を、7 例は下垂体不全型を、残り 2 例は卵巢不全型のパターンを示した (図 8)。一方 Premarin test では 4 例に下垂

図8 第2度無月経症における LH-RH test
および Premarin test



体不全型、2例に卵巣不全型のパターンがみられた。以上の成績にて明らかなように第2度無月経の原因は下垂体機能不全や卵巣機能不全によるものも大きな部分を占めているので、間脳機能不全との鑑別には LH-RH test が大変有用であり、間脳不全型と判定された時に Premarin test を行ないその程度を推察するのがよいと考えられる。

E. 第2章の小括

- 1) 卵胞の成熟には FSH とともに一定比率での LH の存在が必要であることを明らかにした。
- 2) 無排卵周期症においても E の他に少量短期間の P の増量が次期出血の発来に関与していることを示した。
- 3) LH-RH test および Premarin test の理論と方法を確立し、間脳、下垂体、卵巣に病因のある代表例に応用し典型的パターンを定めた。
- 4) 多嚢胞卵巣の病態を分析し、卵巣の steroid hormone の分泌異常が LH の surge を妨げていることを示唆する所見を得た。
- 5) 第1度無月経は全例間脳不全型に属したのに反し第2度無月経は下垂体不全型および卵巣不全型も含んでいることを明らかにした。

第3章 排卵誘発法に関する知見

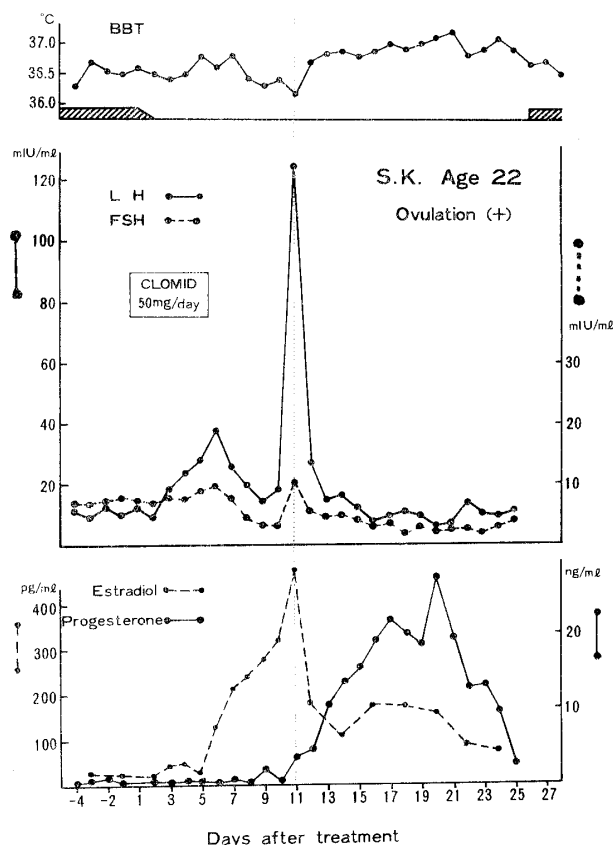
前章で述べた検査法を用い排卵障害の病因が間脳、下垂体、卵巣にそれぞれ推定された場合に、それぞれの病因に適した治療法の選択が肝要である。即ち間脳不全型なら内因性の G の放出を計るため Clomid を中心とする間脳刺激または LH-RH による下垂体の直接刺激が考えられるし、下垂体不全型なら外来性に G を補って卵巣を刺激する必要がある。一方卵巣原発型の無月経なら steroid hormone の補充療法を行なうほかない。

以下には排卵誘発を目的とした各種治療によつて正常から偏奇した排卵障害婦人のホルモン動態がどのように是正されるかを示した。

1. Clomid 療法

Clomid の50mg 5日間投与により排卵を認めた1例の血中ホルモンの推移を図9に示した。Clomid 内服終了前後に LH と FSH の第1の peak がみられ、次いで卵胞の成熟により E_2 が次第に増加し遂に 476pg/ml の peak を示し同時に LH と FSH の排卵期の surge が起こり BBT の上昇と血中 P と E_2 の増量が認められた。したがって Clomid の直接効果は第1の G peak を作ることにあり、LH の第2の peak は内因性 E_2 の増加による2次的な現象であることを実証しえた。その他、LH と FSH の2つの peak は認められるが黄体形成不全を呈するものや、LH の第2の peak がやや低くて BBT の数日以下の上昇と消退出血を認める症例があり、それぞれの群は Clomid-gestagen 療法および Clomid-HCG 療法の適応であることを内分泌学的に明らかにしえた。一方無排卵に終り消退出血もみられなかつた症例では特に FSH の第1 peak が低く LH の第2 peak が認めら

図9 Clomid 典型排卵例における血中 LH, FSH, Estradiol および Progesterone の変動

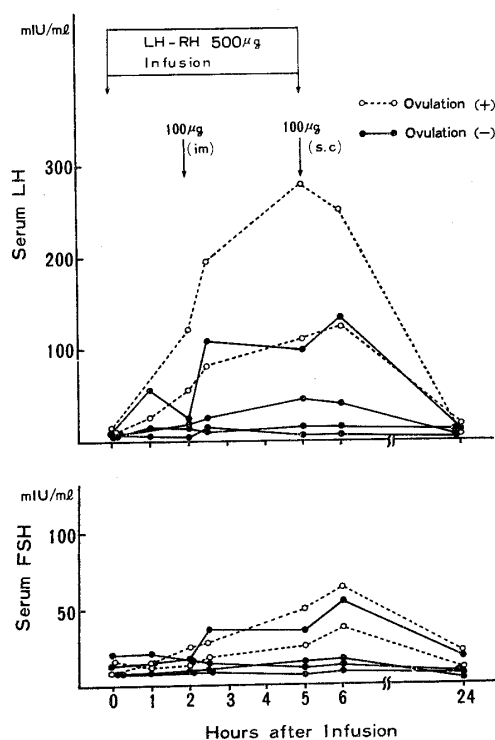


れなかつた。このような例はG療法に切り替える必要があろう。

2. HMG-LH-RH 療法

無排卵婦人4例の6周期につきHMG製剤を投与して卵胞の成熟を計ったのち LH-RH 500 μ g を5時間にわたって点滴静注し、開始2時間目と終了時に100 μ g ずつ追加筋注を行なつたところ、第1度無月経の1例の2周期に排卵が誘発された。この際の血中 LH 値の変動は排卵の起つた例では点滴中に100mIU/ml を越える増量が数時間にわたって認められたが、無排卵に終つた第2度無月経の3例ではいずれも50mIU/ml を越えなかつた(図10)。FSH の動きも排卵陽性例では LH-RH 点滴終了時に向つて漸増傾向を示し、一方無排卵例では22.0 mIU/ml 以下の値で横ばいを示した。HMG-HCG 療法と比較すると LH-RH は内因性 G を分泌させる点でより自然に近い機転でありかつ卵巣の過剰反応も起こしにくいと考えられるが、長時間の投与が必要であり LH 放出効果は個体の条件によつて変るので予測しにくい点が短所といえよう。

図10 HMG-LH-RH 療法中の LH および FSH



3. HMG-HCG 療法

Sheehan 症候群または偽妊娠療法中の5例の患者に Pergonal 225 IU を1回筋注しその後の血中Gの濃度の

推移を調べると FSH は前値の 1.9mIU/ml から8時間後に 8.4mIU/ml の peak を形成し、24時間後でも 6.8 mIU/ml の値を維持した。一方 LH は前値の 3.1mIU/ml が2時間後に 6.6mIU/ml の peak を示し24時間後には 3.6mIU/ml とほぼ前値に復していた。同様に5例の患者において HCG 3,000 IU 1回筋注後の血中 LH-HCG 値を測定したところ、投与前値の 9.1mIU/ml は8時間後に77.9mIU/ml と peak を示し24時間後には69.0, 48時間後にも51.0mIU/ml と高値を持続する傾向がみられた。

無排卵患者に HMG-HCG 療法を行なつた際の血中 FSH, LH および P の変動を8例につき連日測定したが、そのうち排卵の誘発された6例のホルモン測定値を HCG 投与2日目を中心に平均した(図11)。血中 FSH 値は HMG を 150 IU ずつ投与すると10.1mIU/ml から 21.3mIU/ml へと正常周期の約2倍の値まで徐々に上昇し HCG 3,000 IU の注射に切り替えると漸減し黄体期

図11 HMG-HCG 療法により排卵誘発成功例の血中ホルモン変動パターン

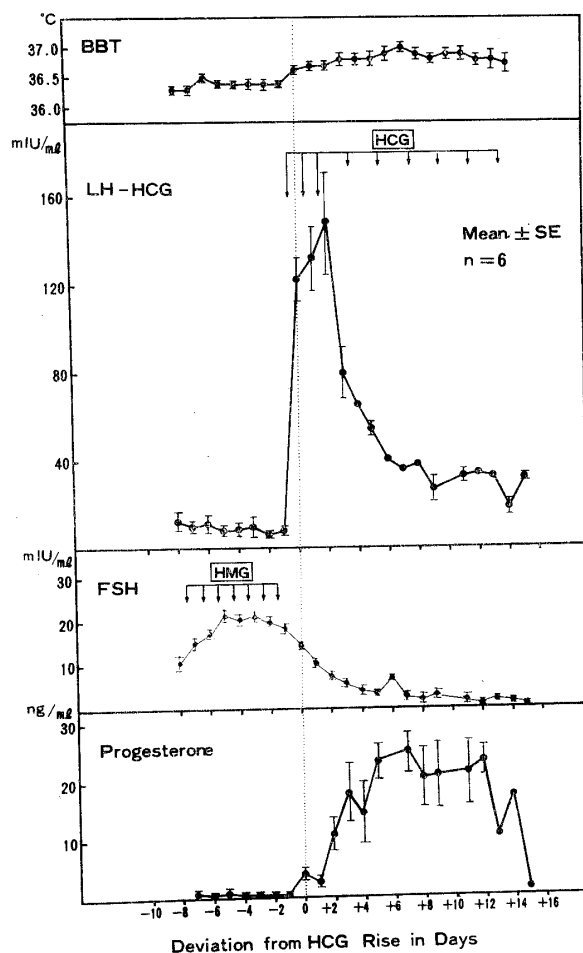


表1 各種排卵誘発法とその治療効果

Methods	Oligomenorrhea Anovul. cycle	Am. [I]	Am. [II]	Total [%]	Pregnancy [%]
Clomid	57/69	75/126	2/17	134/212 (63.2)	35 (27.8)
Clomid-HCG	10/11	19/31	0/7	29/49 (59.2)	5 (17.2)
PMS-Premarin	0	1/13	0	1/13 (7.7)	1 (100.0)
PMS-HCG	2/2	14/28	0/10	16/40 (40.0)	1 (6.3)
HMG-LH-RH	0	1/1	0/3	1/4 (25.0)	0 (0)
HMG-HCG	1/1	5/7	3/6	9/14 (64.3)	2 (22.2)
Clomid-HMG-HCG	0	4/4	0	4/4 (100.0)	1 (25.0)
Wedge resection	1/1	3/7	0/1	4/9 (44.4)	0 (0)
Total	71/84	122/217	5/44	198/345 (57.4)	45 (23.7)

には低値を示した。血中 LH-HCG 値はHMGの投与中はやや下降傾向を示しHCG投与後 100mIU/mlを越える3日間の peak を作り、黄体賦活の目的でHCGを 1,000 I Uずつ隔日に投与すると30mIU/ml 前後のレベルを維持した。血中PはHCG注射開始後漸増し正常周期を越える25.0ng/ml に及ぶ増量が認められた。全体として正常周期のFSH, LHのパターンを模放していると言えるが、排卵期のFSHの peak は作らなくても排卵は誘発されている点が注目された。一方無排卵に終わった2例は Sheehan 症候群および下垂体剔除後の婦人であり卵胞のGに対する反応準備状態が不十分であつたものと推察された。

4. 各種治療法による排卵誘発率

最近2年5カ月間に当科不妊症クリニックを訪れたのべ345例の患者について月経異常の種類別の排卵誘発率を調べ、病因と治療の結びつきの面から分析した(表1)。まず間脳不全型と判定された無排卵周期症と第1度無月経では Clomid により 195例中 132例に排卵を認め、無効例に対する Clomid-HCG 療法により42例中29例と Clomid 単独療法に匹敵する排卵誘発率を上げている。PMS priming 後の Premarin 静注による排卵誘発率は第1度無月経の13例中わずか1例であり、Premarin による LH放出の timing 的な遅れと絶対量の不足がこのような結果をもたらしたものと考えられた。第2度無月経に含まれる下垂体不全型の症例については、PMS-HCG 療法による排卵の誘発は期待し難く、HMG-HCG 療法により6例中3例が排卵したので、やはりHMG製剤を使用する必要性が痛感された。今後は病態分析の結果と治療効果の関係につきさらに症例を重ね検討を加えたい。

5. 第3章の小括

- 1) 病態別に排卵障害の治療指針を示した。
- 2) Clomid 療法中の LH の第2の peak は内因性 E の急上昇に伴って起こることを明らかにした。
- 3) HMG-LH-RH 療法を提唱し、その有効性と限界を示した。
- 4) HMG-HCG 療法を行なった際の血中G値の上昇の程度を示すとともに、全体のパターンの正常周期との異同を明らかにした。

総括および結論

これ迄得られた成績から病因の存在部位別にGの in situ および dynamic test の際の動き、月経異常の種類との関係および選択すべき治療法を整理して表2に示した。

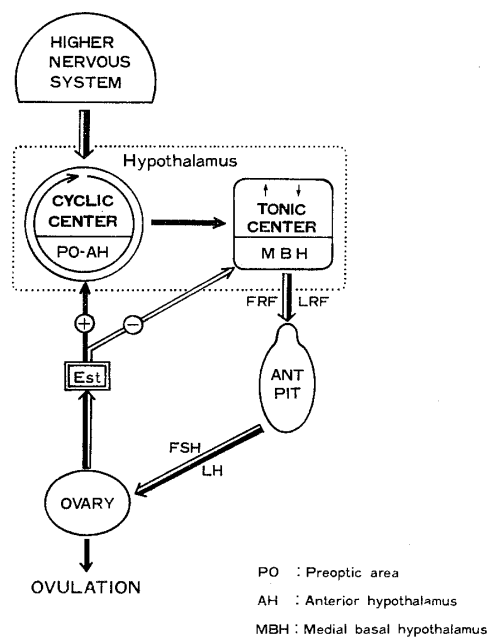
まず第1の間脳不全型は連日採血では LHはやや低値で小さな動揺を示し、LH-RH test ではむしろ過剰反応を示すものが多く、Premarin test では初期の suppression は全例にみられるが rebound を示さない例と normal に近い上昇のみられる例に分類された。疾患群としては無排卵周期症、第1度無月経、Chiari-Frommel 症候群の全例のほか、神経性食思不振症の $\frac{2}{3}$ 、第2度無月経の約 $\frac{1}{2}$ がこのグループに属し、排卵障害例のうち間脳異常に基づくものが多いことを明らかにしえた。治療としては間脳に作用する Clomid が中心となり、軽症例には gestagen 剤によるはねかえりや LH-RH による下垂体刺激療法も試みてよい方法といえよう。

第2に下垂体不全型ではGは連日低値を持続し、LH-RH test では殆んど増加がみられず、Premarin test でもごく軽度の suppression がみられるのみであることを確認した。Sheehan 症候群や下垂体手術後の典型例のは

表2 血中 gonadotropin 測定による排卵障害の病因別分類とその治療方針

Type of Dysfunction	Daily pattern	LH-RH test	Premarin test	Clinical Diagnosis	Proposed Therapy
Hypothalamic				Anovulatory cycle (1/4) 1° Amenorrhea (15/15) Chiari-Frommel's synd. (1/4) Anorexia nervosa (15/15) 2° Amenorrhea (12/21)	•Holmstrom •Clomid Clomid-LH-RH Clomid-HCG •HMG-LHRH
Pituitary				Sheehan's synd. (0/0) Chromophobe adenoma (3/3) Anorexia nervosa (3/15) 2° Amenorrhea (7/21)	•PMS-HCG •HMG-HCG
Ovarian				Turner's Syndrome (3/3) 2° Amenorrhea (2/21)	•Kaufmann

図13 女性における Estrogen による LH 放出機構



か、神経性食思不振症や第2度無月経の約1/3の症例がこの群に属したが、間脳不全に基づく2次性の下垂体不全も含まれていることを明らかにした。治療としてはPMS-HCG療法の効果が不十分でHMG-HCG療法の適応であることを示した。

第3の卵巢不全型におけるGのパターンはin situでは高値をかなりの動揺を示しながら持続し、LH-RH testによりLHはさらに増加を示し、Premarin testではU字型のパターンを示す。Turner症候群のほか第2度無月経の約10%の症例がこの群に属しKaufmann療法を

行なうほかないと考えられた。

図12には女性の性周期におけるEとG分泌の関係を視床下部の機能的分化と結びつけてschemeに示したが、血中Eの急上昇によつてcyclic centerが刺激されLHの放出が起ることが、排卵現象の中心的役割を果たしていることをPremarin testを用いて明らかにし、この機序が周期性を持たない男性との本質的な差異であることを実証した。さて各章毎のまとめは小括して来たが、全編を通してわれわれの成績から得られた最も主要な結論を以下の3項目に要約した。

1. ヒトに於ける排卵障害の病因として間脳機能異常の占める意義が大きいことを明らかにした。
2. この間脳機能異常はEによるLH放出機構即ちcyclic centerの機能障害が主因であつてnegative feedbackに關与するtonic centerの機能は侵されにくいことを示した。
3. 間脳機能異常の検索にはLH-RH testとともに新らしく開発したPremarin testが有用であることを明らかにした。

稿を終るに臨み本研究をシンポジウムに発表の機会を与えられた明石勝英会長および会員各位ならびに司会の労をとられた中山徹也教授に深甚の謝意を表します。本研究の成果は恩師倉智敬一教授の永年にわたる御薫陶の賜であり、かつ共同研究者の献身的な努力によつて得られたものであることを記して感謝いたします。尚本研究の遂行にあたり御援助を頂いた大阪産婦人科医会、阪大産婦人科平地会および阪大産婦人科教室の各位に感謝します。

文 献

本研究で利用した主な血中ホルモン測定法

A) LH, FSH

Aono, T., Goldstein, D.P., Taymor, M.L. and Dolch, K. (1967): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 98: 996.

Aono, T. and Taymor, M.L. (1968): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 100: 110.

青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一 (1972): 日産婦誌, 24: 821.

B) Estradiol-17 β

Mikhail, G., Wu, C.H., Ferin, M. and Vande Wiele, R.L. (1970): *Steroids*, 15: 333.

牧野拓雄 (1973): 日内分泌誌, 49: 629.

C) Progesterone

Drucker, W.D., Kaplowitz, J.B., Fuhlman, B.P. and Verde, A.L. (1970): *International Congress Series No. 256*, p. 17.

D) Testosterone

Mayes, D. and Nugent, C.A. (1968): *J. Clin. Endocr.*, 28: 1169.

E) 尿中 Estrogen' 17-KS

Matsumoto, K. and Seki, T. (1963): *Endocr. jap.*, 10: 183.

関得一郎, 松本圭史 (1961): 日内分泌誌, 37: 817.

関得一郎, 松本圭史 (1963): ホと臨, 11: 81.