

日本産科婦人科学会雑誌 25巻10号 964～970頁 1973年（昭48）10月

シンポジウム

F S H, L H と 排 卵

排卵を中心としたホルモン動態

群馬大学医学部産婦人科教室ならびに草津分院

玉 田 太 朗

共 同 研 究 者

荒木 重雄, 小沼 誠一, 佐藤 仁, 品田 孝夫, 津久井芳二, 吹沢 秀一
横田 佳昌, 井上昌次郎（医歯大医用器材研）

研 究 協 力 者

埼玉県丸山病院：丸山 正義, 上井 晴夫, 深井 善次. 国立高崎病院：
伊藤 昭夫, 神岡 順次, 海老原英毅. 長野日赤病院：植田 国昭, 松田
昭夫, 貝原 学, 安井 洋. 虎の門病院：武沢 鎮磨. 都立墨田産院：
吉田 浩介

緒 言

Releasing Hormone の分離, 合成やラジオイムノアッセーの開発などにより, 生殖内分泌学はいちじるしく進歩したが, ではこれをコンピューターシミュレーションや人工臓器で作らばよいとすると, まだ多くの未知数があることが痛感される. それは図1のように間脳・下垂体・卵巢系が他のシステムとくらべると極めて複雑なシステムであるためである. たとえばコチゾールとACTHの関係は, ダイナミックな特性をもたないフィードバックシステムで一次式で表わすことができる簡単なものであるが, エストロゲンとLHの関係のみをみても, 両者の関係が時々刻々と変化し, ある時点でのエストロゲン濃度は, それまでに卵巢がうけた刺激のトータルのアナムネーゼとLHの積に比例すると考えられる. このアナムネーゼは卵巢の構造の変化のほか, 卵巢に行く血流量の変化ならびにゴナドトロピンに対するレセプターの量的変化などとして現われる可能性がある. 図1右の下で式でUはこのような卵巢の状態を総合的にあらわしたものである.

以上のべた所を要約したのが図2で, 多重性調節と動特性がこの系の特徴であるといえるが, 今回はこれをふまえた上で, 1) 放出因子, 2) ステロイドとゴナドトロピンのフィードバック, 3) 卵巢レベルにおける排卵機序, 4) 臨床的事項について順を追ってのべることに

する.

方法論としては主に免疫内分泌学的手法を用いた. すなわち, 放出因子, F S H, L H, エストロゲンならびにプロゲステロンはすべてラジオイムノアッセーにより測定した. また特異的な抗血清を作製し内因性のF S HだけあるいはLHだけを任意の時間, 中和するという方法も用いた.

1. 放出ホルモン (RH)

まずゴナドトロピン放出ホルモンについては, 第一製薬のデカペプチドでウサギを免疫し抗血清を作った. この抗血清は高力価であつたので, ラジオイムノアッセーの開発に着手し, 今回ヒトおよびラットの正常周期中のRH測定に成功した. ヒトでは排卵期からLHピークの日に向かって漸増し, LHピークの日またはその直後にシャープなピークを作り, その後やや, 高い値が持続する. ラットでもLHピークに一致して上昇しているが, そのほかに毎日午後2時から4時の間にピークがあり, これは生体内時計によると思われるが, LH濃度にはその影響が反映されていない. またエストロゲン投与後, プロゲステロン投与後の血中RHについてもパターンを明らかにすることができた. これをみるとエストロゲン投与後ではゴナドトロピン増加に先行してRHの増加がみられるが, プロゲステロン投与の時はLHの増加がRHの増加に先行している. 去勢後の変化をみると,

図 1

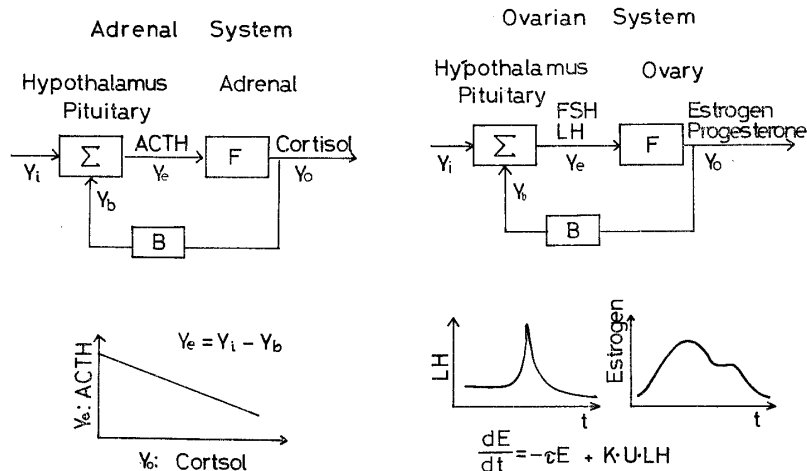


図 2 間脳一下垂体一卵巢系の特徴

- 1) 各エレメント（構成要素）が複数の情報伝達物質を出していること。
- 2) 経時的に変化するシステムであること。
 - a) 構造の変化—卵巢
 - b) 情報量の変化—神経パルス・神経ホルモン
・下垂体ホルモン・卵巢ホルモン
 - c) 感受性の変化—リセプター

去勢後10日以内にゴナドトロピンが急増する例ではそれに先行してRHが増加しているが、ゴナドトロピン増加がゆるやかな例、あるいは去勢後1カ月位たつたあとでは、FSH、LHはもちろん去勢前より高いのにRHは増加していない。

RHの変動とゴナドトロピンの変動の間には、時間的ならびに量的に平行関係が成立しない場合のあることが示された。

臨床的には従来、下垂体に障害が局限し、視床下部は健全である無排卵症の確定的な診断法がなかつたがRHを測定することによりそのようなグループが存在することが示された。Sheehan 症候群の1例でRH注射後、LH・FSHの増加がわずかであるのに、エストラジオール注射後、RHが著明に増量し、障害が下垂体に局限していることを示している。

RHの治療的な応用では、これをHCGの代りに用いようとするのは特別のメリットがない。

微量のRHを30ないし40時間点滴静注した時のFSHとLHの反応をみると、コンスタントな低濃度のRHの注入によりFSHの放出の方がたかまり、RHの濃度が

急激に変化すると一時的にLHのピーク状増加が起こることがうかがわれる。

同一の患者に日をかえて点滴と静注を行なつたところ点滴によつてはFSHの増加が、静注によつてはLHのピーク状放出がおこり、RHの剤型の工夫によつては内因性FSHを利用する治療法の可能性を示している。私共の以上の実験からFSHを増加させるRHの濃度は1日当り200 μ g前後の微量であることが推測される。

RHを連日皮下注射するとLHの反応はあまり変化しないがFSHの反応は減弱して来る。卵巢性のステロイド分泌も改善せず排卵に成功した例もない。只例外はSheehan 症候群の1例で、RHの連日注射後、11日目、32日目の静注テストに対し反応性が増し、下垂体障害の刺激療法としてRHが使用できる可能性が示された。

小括

1. RHに対する抗体を作製し、RHのラジオイムノアッセーを確立した。
2. 性周期中のRHの変動をはじめて報告した。
3. エストロゲンおよびプロゲステロン投与後や去勢後のRHの変動パターンを明らかにした。
4. その結果、RHの変動とゴナドトロピンの変動とが平行しない場合のあることがみとめられた。
5. RHの持続的な注入はFSHの放出をうながし衝撃的な注入はLHの放出をうながす。
6. 下垂体に障害が局限し、視床下部は健全である無排卵症の存在を実証した。

2. ステロイドとゴナドトロピンのフィードバック ステロイドとゴナドトロピンのフィードバックメカニ

ズムは、先にのべたように、きわめて複雑である。エストロゲン投与後のゴナドトロピンの変動についても、エストロゲンの投与量と期間によつて、FSHならびにLHの産生および放出があるいは促進されあるいは抑制され一定の法則性はいまだに確立されていない。

このうち比較的大量のエストロゲンを1回投与した場合の間脳一下垂体一卵巢系の反応は比較的理解できる線上に並んだ報告がある。この研究の第一段階はラットおよびヒトで、エストロゲン1回投与後排卵が起こるといふいわゆる Hohlweg 効果の発見であり、第二段階がその排卵のメカニズムはエストロゲン投与によりLHが放出されるという証明である。この現象はエストロゲンの positive feedback とよばれて来たが、私どもは去勢したヒトおよびラットでプレマリン静注後の血中LH変動を経時的に測定し、プレマリン投与後LHは最初抑制されそのあとリバウンド的に増加することを1971年の内分泌学会で報告した。その後この所見は Yen らによつても報告され現在では定説化された。

今回私どもは投与した血中エストロゲン濃度をモニターするためエストラジオールを使用し、その5 μ gから500 μ gにいたる反応を調べた。投与エストロゲンの減少カーブとエストラジオールを卵胞期初期に投与した際のFSH、LHの反応をみると、基本的には血中のエストラジオール濃度が高い間はLH、FSHとも抑制されエストラジオール濃度の低下と共にゴナドトロピン特にLHの急増が起こることが明らかとなつた。但しエストラジオール静注後血中ゴナドトロピンを頻ばんにモニターすると、丁度工学系でインパルス刺激を与えたときの振動現象のような増減が見られた。これらの所見から正常周期の排卵時LHピークを説明できるかどうかを検討した。LHピークの日を中心に5例6周期で8～12時間おきにLHとエストロゲンを調べた。両者のピークがうまく捕えられた2週期のうち1周期では8時間、他の周期では36時間、エストロゲンピークがLHピークに先行しており、1日1回の測定では同じ日にピークがある例でも頻ばんなモニタリングにより、エストロゲンピークがLHピークに先行すること、しかもLHピークの時にはエストロゲンは低値にあることが示された。

LHピークの誘因がエストロゲンの増加であるのか、エストロゲンのピークからの低下であるのか、またそのピークの値および持続時間がどの程度必要かなどは議論の多い所であるが、その解決の手がかりとするためエストラジオールを5例の正常卵胞期婦人に点滴し血中エス

トラジオール、FSH、LHを測定した。点滴中に最初に、FSH、LHの軽度の上昇が見られることもあるが、その後はことにLHは非常に抑制され、点滴中止後エストラジオール濃度が500—300pg程度まで下るとLHおよびFSHの上昇が起つた。エストロゲン1回静注後の減少も考慮するとエストラジオールの500pg/ml以上の濃度が約2時間以上続くことが、リバウンド的にゴナドトロピンを放出させるために必要であると考えられる。また投与するエストロゲンの量がふえるとゴナドトロピンのピークがおくれること、エストラジオールでは50 μ g使用時に反応が最も大きい。

エストロン500 μ gは、エストラジオール50 μ gに似た振幅の反応を起すが、FSH/LHの抑制ならびに放出比がことなることが認められた。

以上、血中ホルモンの動態は明らかとなつて来たが、その本態を明らかにするため2～3の動物実験を行なつた。

エストラジオール投与後の下垂体中のFSH、LHの変動を知るため去勢ラットにエストラジオール10 μ gを投与し72時間までみると経時的にきわめて複雑な変動を示す。しかし共通していえることはエストラジオール投与後は下垂体中のFSH、LH含量が前の値にくらべ高まつていることで、ことに注射後1時間半以内に急激な上昇がみられ、ゴナドトロピンの分布スペースを仮りに20mlとすると下垂体中および血中ゴナドトロピンの和は投与前のそれより有意に増加しており、エストロゲンが下垂体からのゴナドトロピン放出を単に抑制するだけでなく、産生を増加させることが示唆された。これがいわゆるエストロゲンの positive feedback の本態の1つかと思われる。

次にプロゲステロンとゴナドトロピンのフィードバックについてのべる。

プロゲステロン20mgの1回注射により2週期続けて排卵を起した希発月経患者の1例と、プロゲステロン注射後妊娠した2例をスライドで示した。臨床的にこのような症例は時折経験されるがプロゲステロン単独投与後のゴナドトロピンの変動はヒトでは殆ど報告を見ない。

さてプロゲステロン10mgを正常卵胞期初期に筋注するとその血中濃度は、4時間で最高値8ng/mlに達し48時間後に、もとのレベルに戻るが、血中LHは6時間で既に前値の3倍となり24時間で6倍に達する。この時のRHの変化をみると、6時間では減少し血中LHの変動におくれて増加している点、エストラジオール投与後のR

Hの変動がLHの変動に先行しているのと対照的である。プロゲステロン単独投与によるLH放出はエストロゲンの場合とは異なつた機序により起るのではないかと推測される。

去勢婦人にプロゲステロンを与えても150%以下の上昇しかなく反応の振幅が小さい。去勢婦人にエストロゲンを10—20日投与した後、この反応は正常の大きさにもどること、また卵巢性第2度無月経、長期の授乳性無月経でも、反応が弱いか遅延することは既に発表したの内因性エストロゲンのレベルがプロゲステロンに対するLHの反応を大きく左右することが推測される。

小括

1. エストロゲンのピーク値からの減少がLH放出の引き金となる。
2. エストロゲンの急増はゴナドトロピンの産生を促進する。
3. 微量の持続的なエストロゲンはFSHの分泌をうながす。この現象は思春期発来機序と関連するものと思われる。
4. プロゲステロン投与後数時間後よりLH放出がおこり、24時間でピークに達する。
5. このLHの放出にはエストロゲンの場合のように抑制相がないこと。
6. 内因性エストロゲンのレベルにより影響を受けることが特徴である。

3. 卵巢レベルにおける排卵機序

FSH, LHと排卵という本日のテーマからすると、これは中心的な重要な課題であるが体液中のホルモン測定とは異なつて、機能と構造が密接に関係しているのでアプローチに困難な点が多い。

FSHとLHの卵巢発育に対する単独ならびに共同作用：この問題は古いテーマで無数の研究があるが、改めてこの問題を検討するに当つて、1) 幼若ラット卵巢を用いたこと、2) 抗ゴナドトロピンを用いたこと、3) 純度の高いFSHを用いたことなどが私共のアプローチの特徴である。まず私どもが用いたFSH-DのFSH/LH比は72.5で標準品として広く用いられているNIHの羊FSHの約20倍もFSH活性が強いものである。また生れて直後からのラット卵巢を見ると生後0日の卵巢は大部分が原始卵胞、生後3日のそれは初期発育卵胞（顆粒膜2—3層）というように、以下省略するが生後日数と卵胞発育は非常に一定した関係がある。これらの各時期を出発点としてゴナドトロピンを投与したり内因性ゴ

ナドトロピンを除去すると形態変化のコントロールがとりやすくなる。

この成績の一部はすでに発表したもので結論だけをのべると、原始卵胞から顆粒膜が2, 3層のごく初期の発育卵胞まではゴナドトロピンの意義は不明であり、その後顆粒膜数層の発育段階まではFSHだけで到達できるが、それ以後の発育にはLHも必要である。今回この時期のゴナドトロピンを測定したが、生後14日目ごろまで血中FSHが高く、上述のシエーマをよく説明する結果が得られた。

排卵とステロイド産生との関係：卵巢の2大機能として排卵とステロイド産生があるが、この2つの機能が分離できるものであれば、避妊の方法として排卵のみを抑制しホルモンレベルを不変に保つことができると思われる。

成熟した卵胞にLHが作用する場合、ステロイド産生と排卵とがどこかで分離できる経路を通る可能性（並列説）と、順次的に起こる（直列説）可能性とが考えられる。従来報告は両者の不可分の関係、すなわち直列説を示す成績が多かつたが、プロスタグランディンの生合成を阻害するインドメサシンによつて両者の分離ができることを示唆する報告があつたので検討した。私共の実験はすべて正常周期ラットの排卵を示標とした点従来の報告と条件が異なっている。まずインドメサシンの排卵抑制作用を調べるためその種々の量を発情間期2日の午後6時と、発情前期の12時に注射すると6mg/ラットではいずれにおいても完全に予定排卵が抑制されたが、 Ed_{50} は D_2 の方が少量であつた。その排卵抑制機序はDiestrus注射の場合はLH放出が抑制されたためであり、Proestrus注射の場合はLHの放出は対照と差がない。すなわちインドメサシンは注射の時期によつて下垂体と卵巢の2つの場所に働くこと、前者の方が少量で有効であることがわかつた。インドメサシンの下垂体を介する排卵抑制機序は2—3の研究者により推測されていたが血中LHの減少を証明したのははじめてである。Proestrusにおける注射ではLHが抑制されていないので排卵抑制機序は卵巢レベルで起つたものと推測されるがProestrusの午後に時間を変えて注射すると、時間がおそくなるほど排卵を抑制する率が下ること、すなわち卵巢内の排卵機構にもcritical periodがあることが推測される。Proestrusの午後6時および12時に注射したラット卵巢の、翌朝すなわちEstrus朝8時におけるステロイドの含量をみると、排卵率が悪いほどステロイド産生ことに

プロゲステロン産生が抑制されることが明らかとなり、インドメサシンによつても排卵とステロイド産生は不可分であるという結論を得た。この結論は従来の成績と相反するものであるがプロゲステロンの低下はスミア像からもうかがわれた。

卵巣ステロイドの産生と放出：下垂体からのゴナドトロピンの放出は放出因子などによつて調節されているが卵巣からのステロイド放出はどのような機序によつて行なわれているのであろうか。ラットで卵巣内と血中のエストロゲンとを Proestrus の日にほぼ2時間ごとに測定したところ、午前10時の血中エストロゲンピークに一致して、卵巣内含量の著明な減少を認めた。この放出は FSH, LHの増減とも特別な関係を認めず光学顕微鏡的にも卵巣組織像の著変を認めていないので、その機序については今後の検討にまかしたいが、このおち込みの前後では卵巣のエストロゲン含量が高いこと、すなわち産生が進行しているのに放出は午前10時前後にのみおこっていることはエストロゲンの産生と放出が別の機序によるものであることを推測させる。

ヒトにおける黄体機能の調節：卵巣内にも中枢における Auto-feedback 的なシステムがあるのかどうか、およびヒトでは子宮が卵巣機能に影響を及ぼすのかどうかを黄体期の3～5日に子宮を摘除した患者について調べた。子宮摘除術後、BBTは発熱などで判読が困難になる場合もあるが、一応対照と同じ日数高温相を持続するのに、血中プロゲステロン濃度は著明に減少した。ブタ、ヒツジ、ラットなどで子宮を摘除すると黄体機能が賦活されるという成績とは逆で、人の場合には子宮の黄体融解作用はないものと推測される。ところが手術時に黄体内に Hexestrol 3 mgを注射すると血中プロゲステロン濃度は、単純子宮摘除群より回復し、高温相日数が延長する傾向がみられた。ヒトでも、エストロゲンが黄体を賦活する可能性を示唆する成績である。そこで In situ の卵巣においてもこのような機序があるのか、またあるとすればエストロゲンの産生場所はどこであるかをみた。

月経第21日の卵巣を黄体から3ミリおきに切片とし、各切片のステロイド濃度を測定したところ、エストロゲンもプロゲステロンも黄体が最大のソースであることが明らかとなり、エストロゲンの黄体賦活作用があるとしても、黄体以外の卵胞の発育とは無関係であると推定された。

ゴナドトロピンの卵巣によるとりこみ：前項の所見は

卵巣ステロイドが卵巣自体に働くことの1例と考えられるが卵巣ステロイドがオートフィードバック的に卵巣機能を調節するもう一つの機序として卵巣への血流量や卵巣によるゴナドトロピンのとりこみを変化させる可能性がある。

¹²⁵I で標識したラット FSH, LHの卵巣によるとりこみと ¹³¹I・BSA のとりこみの比をみたところ、FSHのとりこみは D₁ に、LHのとりこみは Proestrus 午前中に著明に増加することがわかった。そこでこれが卵巣ステロイドの影響であるか否かをみるため、下垂体を摘除した幼若ラットにプロゲステロンおよびエストロゲンを1週間投与した後の FSH, LHのとりこみを見ると、エストロゲン処置後の LHのとりこみが対照とくらべて有意に増加した。Proestrus は先に示したように卵巣内エストロゲン含量の高い時であるので、この結果は Proestrus における LHとりこみの増加をよく説明できるものである。

小括

1. FSHとLHの卵胞形成における役割を分析した。
2. LHの卵巣へのとりこみは発情前期において最高となりFSHのそれは発情間期第1日に最高となる。これはステロイドの影響をうけるものと思われる。
3. 成熟卵胞にLHが作用した時、そのステロイド産生作用と排卵作用とは分離できなかつた。
4. ヒトの子宮にはルテオリーティックな作用は認められなかつた。
5. 卵巣内にも中枢におけるようにオートフィードバックシステムがあることがうかがわれた。
6. 卵巣からのエストロゲン放出が産生とは別の機序により調節されている可能性を示した。

4. 臨床的事項

クロミッドの作用機序：私どもはクロミッドの作用機序として尿中ホルモンの分析からいわゆる Late Ovulatory Group では、まず第1のステップはクロミッド投与中にFSHとLHの軽度の増加があり、ついで卵巣がそれに反応してエストロゲンを分泌し、そのフィードバック作用で排卵を誘発する大きなLHピークが出現し排卵が起るという機序を提唱しクロミッドが有効であるためには反応できる卵巣の存在が重大な意義を持つことを報告してきた。今回血中ホルモンの測定により、このシークエンスがうまくすすめば排卵に成功するが、クロミッド服用によりFSH, LHが増加しても卵巣の反応が

悪いとエストラジオールが低値に止まり排卵が起らないことが示され私共の仮定した作用機序が裏付けられた。なおクロミッドが有効な例ではクロミッド投与中RHの血中濃度が増加する場合があります、クロミッドの中枢における作用機序を示唆する興味ある成績である。

高単位HCG療法：排卵誘発あるいは黄体賦活法として高単位のHCGが用いられる傾向にありセクソビドやクロミッドと組み合わせて妊娠に成功することがしばしばある。

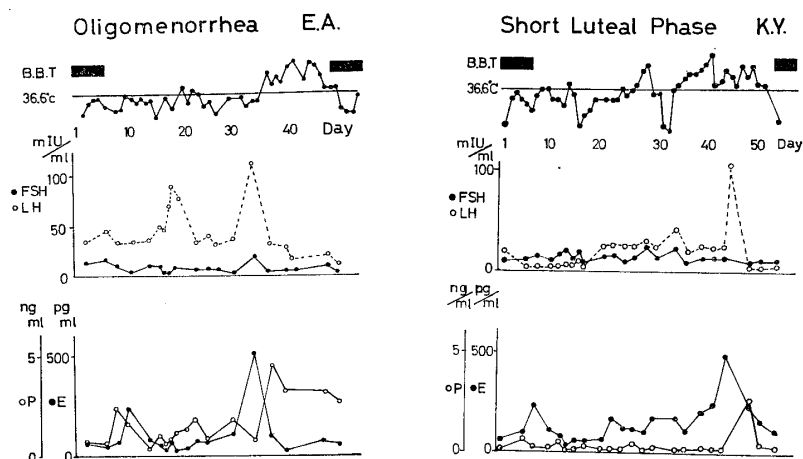
HCG 3,000単位筋注後1日、2日、3日後に注射前とくらべて血中のLH活性がどれだけ増えているかを調べたところ、HCG 3,000単位注射後3日で前値に戻ることが明らかとなり、1日あるいは2日の間隔で注射するとそれぞれ平均40mIU、18mIUのLHがだんだん蓄積して行くこととなり、使用の目的および患者の状態により1回注射量および間隔に考慮を払うことが必要であ

ることが示された。

LHピークとBBTの関係：最近尿中LHを迅速・正確に測定できる試薬が利用できるようになってきた。LHピークは排卵に先行して起こるので尿中LHでピーク値をとらえることは人工受精の時期の決定など正確な排卵日を知りたい時にきわめて有用な方法である。スライド(略)に示したようにBBTの低温の最後の日を0日としてLHピークの日を表わすと、尿中LH-2日から+2日の間、血中LHは-4日から0日の間に分布した(対象は一部重複)。ふつう最終低温日を排卵の中心日と考えることが多いが患者によりまた周期によつてはその4日前より2日後の間に排卵が起つており、尿中LHの測定がこのような例では排卵時期の判定に有用な方法であると思われる。

希発月経ならびに黄体機能不全患者の内分泌環境：希発月経の2例の血中FSH・LH・エストロゲンおよび

図



プロゲステロン測定結果を図3に示した。この2例からうかがわれることは、希発月経の内分泌環境の多様性で左の例E.A.では、卵胞初期よりLHが高く、それに対応してプロゲステロンの上昇がみられ卵胞のルテナイゼーションが示唆される。LHピークが2つありいずれもその高さは正常範囲内にあるが第1回目のピーク後のプロゲステロン上昇は著明でなく、第2回ピーク後はBBTの上昇およびプロゲステロンの増加があり排卵がおきたものと思われる。LHピークの高さが同じ程度なのに前者では排卵が起きなかつたのは卵胞の成熟状態が異常であつたためと考えられそのことはLHピークの前のエストロゲンの高さが低いことからもうかがわれる。このような小さなエストロゲン刺激に対してもLHの放出が起

ることはこの例の場合、卵胞期初期からのエストロゲンおよびプロゲステロンの変動により中枢の感受性に变化が起きたためとも考えられる。

右はステロイドの動態からみると卵胞期初期よりエストロゲンが不規則に増減しているがなかなかLH刺激のレベル、すなわち300~500pgに達しないのでLHピークが起らず月経30日目でやつと500pgに達してLHピークが誘発されたが非常に不完全なプロゲステロン分泌しかなかつた例で、卵胞期初期にはFSHとLHは正常範囲内にあつたのに明らかに卵胞成熟が不完全であつた例である。このような病態はhypergonadotropicでない卵巣性排卵障害(Normogonadotropic hypogonadism)ともいふべき例でステロイドとゴナドトロピンの同時的

測定によりはじめてわかる例であるが, oligomenorrhea や short luteal phase の内分泌的多様性を示すものである。

むすび

RHのラジオイムノアッセーにより, 月経周期中, ステロイド投与後, 去勢後, クロミド投与時などのRHの変化を報告した。ゴナドトロピンの変動とRHの変動とが平行しない場合のあることがわかり, ゴナドトロピン分泌機序が複雑なものであることが推測された。

またステロイドとゴナドトロピンのフィードバックについては血中レベルという現象面ではかなりのことが明らかとなつたが, 今後はその本態について研究を進めるつもりである。

卵巣内のステロイドをはかることなどによつて卵巣の機能的形態学, オートフィードバック機序などをいささ

か解明したが, 機能と形態のむすびつきという視点で卵巣は興味ある対象であり今後ともこの方向で新しいアプローチをしたいと考えている。

間脳—下垂体—卵巣系という器官の間の相関のほかに器官内のレベル, 組織のレベル, さらに細胞のレベルなど多くのフィードバック機構を考えなければこの複雑なシステムを解明することはできないと思われる。

最後に本日発表の機会を与えられました明石会長, 日産婦理事, 会員の方々ならびに司会の労をとられた中山教授に深く感謝いたします。

また終始, 温かい御指導御鞭撻を頂いた松本清一群馬大学前教授, 五十嵐正雄現教授に深く感謝すると共に, この名誉を共同研究者の諸君と共に分かちたいと思います。