

卵巣性無排卵症における楔状切除術前後の 血中ゴナドトロピン動態について

Serum Gonadotropin Levels before and after Wedge Resection of the Patients with Ovarian Anovulation

北海道大学医学部産科婦人科学教室

田中俊誠 Toshinobu TANAKA 杏沢武 Takeshi KUTSUZAWA
藤本征一郎 Seiichiro FUJIMOTO 松田正二 Shoji MATSUDA

概要 Clomiphene citrate (clomid) 無効症例のうち, LH-RH 負荷試験 (LH-RH test) により卵巣性無排卵症と診断のついた9例に楔状切除術, wedge resection (以下WR) を施行し, 開腹時の肉眼的所見ならびに切除部分の形態学的特徴から卵巣を polycystic type (以下 Type A) と cirrhotic~atrophic type (以下 Type B) とに分類した. WR 前の LH-RH test およびWR後1カ月において再度施行された LH-RH test の結果から以下のような結論をえた.

1. Type B の卵巣性無排卵症の診断はWR 前の LH-RH test 単独で可能である. また, いわゆる定型的な polycystic ovary の診断は LH-RH test と無月経の grade から可能である.

2. WR 前後の血中ゴナドトロピンの動態は, Type B において変化なく, Type A ではWR後に LH, FSH の前値が著明に減少した. 従つて, 卵巣性無排卵症におけるWRの臨床効果は術後の一定期間にくりかえし施行される LH-RH test により, かなり正確に判定できる.

3. Type A と Type B の病理組織学的所見の違いは白質の fibrosis と小血管分布の程度, 皮質の fibrosis と primordial~developing follicle の数および髓質の血管分布状態の相違として認められた. また, Type B に特有な組織学的変化の発現機序にはFSHが関与しているものと推察された.

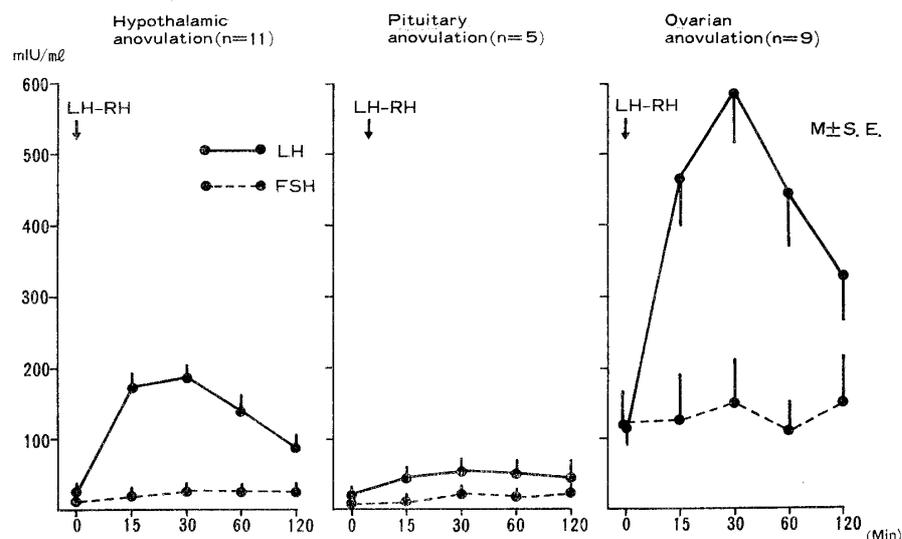
4. WR後の排卵の発現機構は間脳下垂体機能の正常化によるものと推測された.

緒言

無排卵症の原因は排卵機構に関係する各種のホルモン, すなわち estradiol (E_2), FSH, LH および LH-RH などの分泌臓器自体の障害ないしはそれらの機能的不調和により引き起こされると理解される. 排卵障害の部位の判定は LH-RH test によりほぼ可能となり, 無排卵症を視床下部性, 下垂体性ならびに卵巣性に鑑別して治療効果をあげている現状である (図1).

今回, われわれは卵巣性無排卵症における楔状切除術前後の血中ゴナドトロピンの動態を LH-RH test により検索した. polycystic type (Type A) は wedge resection (WR) 単独, もしくはWR後の clomid 投与により多くの場合排卵が期待

されるが, cirrhotic~atrophic type (Type B) は WR を含めて各種の治療法が無効であることが多い. 従つて, 卵巣性無排卵症の卵巣を Type A と Type B とに術前にあらかじめ鑑別することがWRの適応を決定することになるといえよう. PCOの診断基準を倉智ら (1974), 中村ら (1975), 飯塚ら (1974), 清水 (1975), および Patton et al. (1975) が発表している. 従来, 卵巣性無排卵症に対するWRの手術成績は一定しておらず, この理由は田中 (1970) が報告しているごとく, WRの無効な Type B が含まれていたためと考えられる. 中村ら (1975) は彼等の提唱する診断基準によりWRが有効なPCOを選択的に手術できるとさえ報告している. PCOの診断基準の設定によ

図1 Serum LH and FSH responses to LH-RH (100 μ g I.V.) in Anovulatory women

りWRの臨床効果が再認識されている現状といえよう。われわれも、LH-RH testによるLHとFSHの反応パターンからType AとType Bの鑑別診断をretrospectiveないしはprospectiveに試みた。すなわち、Type AとType BはPatton et al. (1975)の“typical”(Type I)PCOと“atypical”(Type II)PCO、中村ら(1975)のGroup IとGroup IIとほぼ同一の分類と考えられる。しかし、卵巣性無排卵症の成因に関しては種々の報告を散見するが未だ不明の点が多く、WR後の排卵成立機序に関しても模索の段階にあるといえよう。さらにType AとType Bの卵巣の病理組織学的所見とゴナドトロピン動態との関係についても詳細には検討されていない現状である。以上の点を少しでも明らかにすべくWR後1カ月にLH-RH testを施行し、ゴナドトロピン動態から本症の病態像の部分的解明につながると思われる興味ある結果をえたので報告する。

研究方法

(1) 研究対象：北大病院産婦人科不妊外来の無排卵症診断治療指針(藤本ら)により、clomidが無効(連続3周期の投与で排卵が認められない)であつた第一度および第二度無月経患者にLH-RH testを施行し、LHとFSHとの反応パターンから卵巣性無排卵症と診断され、その後W

Rを受けた9例が対象である(表1)。

(2) LH-RH test: これら9症例を対象にLH-RH(第一製薬提供)100 μ gを午前9~10時に肘静脈より静注した。負荷前(0)、負荷後15分、30分、60分および120分の計5回肘静脈より採血した。直ちに遠沈(3,000rpm, 2回)し、血清に分離後測定時まで冷凍保存した。なお、1回目のLH-RH testは各種のホルモン治療施行後ほぼ1カ月(平均25~40日)経過してから、また2回目のLH-RH testは楔状切除術後1カ月において施行した。

(3) 血中LH, FSHの測定法: 検定日より1週間以内にradioimmunoassay kit(第一ラジオアイソトープ研究所)を用いて2抗体法により測定した。

結 果

(1) 卵巣性無排卵症患者9症例のWR前後におけるLH-RH test: WR前の卵巣性無排卵症9例全体のLH-RH testのLHおよびFSHの前値は、それぞれ115.9 \pm 26.0mIU/ml, 118.7 \pm 45.6mIU/ml(以下単位は省略)、LH-RH負荷後30分に出現するLHのpeak値は585.7 \pm 69.2でほぼ5倍に増加し、good response(good)であつたがFSHのpeak値は1.3倍とpoor response(poor)であつた。WR後の前値(LHおよびFSH)

表1 Clinical findings of the wedge-resected patients

	Age	Diagnosis	Amenorrhea	Ovulation after W.R.*1	Ovary (macroscopic)
K.Y. G-0, P-0	28	1) primary sterility 2) secondary amenorrhea	1-st grade	(-)	Type B*2
K.K. G-0, P-0	28	1) primary sterility 2) secondary amenorrhea	2-nd grade	(-)	"
M.K. G-0, P-0	26	1) primary sterility 2) secondary amenorrhea	2-nd grade	(-)	"
S.C. G-0, P-0	34	1) primary sterility 2) secondary amenorrhea	2-nd grade	(-) HMG-HCG (-)	"
S.K. G-0, P-0	26	1) primary sterility 2) secondary amenorrhea	2-nd grade	(-)	"
S.T. G-0, P-0	28	1) primary sterility 2) anovulatory cycle	1-st grade	(+)	Type A*3
T.S. G-0, P-0	25	1) primary sterility 2) secondary amenorrhea	1-st grade	(+) clomid (+)	"
H.M. G-3, P1	24	1) secondary sterility 2) secondary amenorrhea	1-st grade	(+) clomid (+)	"
I.E. G-0, P-0	25	1) primary sterility 2) anovulatory cycle	1-st grade	(+) clomid (+)	"

*1 W.R.: wedge resection *2 Type B: cirrhotic~ atrophic ovary *3 Type A: polycystic ovary (PCO)

表2 Serum LH and FSH responses to LH-RH (100 µg I.V.) before and after wedge resection in patients with ovarian anovulation

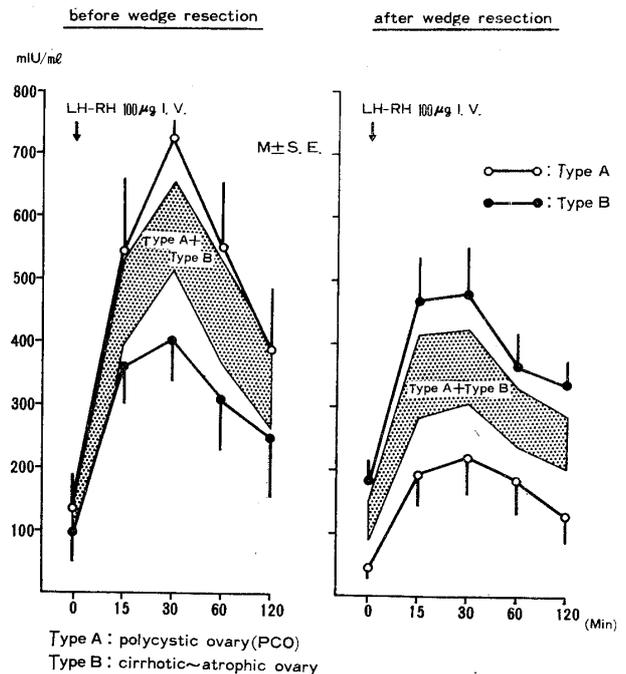
	LH levels(mIU/ml)		FSH levels (mIU/ml)	
	before W.R.	after W.R.	before W.R.	after W.R.*
(min)	115.9 ±26.0	122.4 ±28.3	118.7 ±45.6	104.8 ±29.5
0	463.8 ±70.2	349.0 ±62.4	125.9 ±63.6	141.8 ±40.0
15	585.7 ±69.2	362.4 ±61.4	149.8 ±58.5	150.6 ±40.5
30	447.9 ±77.9	285.2 ±43.8	111.7 ±40.2	153.1 ±40.3
60	329.3 ±65.5	244.4 ±42.1	150.9 ±64.4	147.4 ±40.9
120				

* W.R. wedge resection (n=9, M±S.E.)

は、それぞれ122.4±28.3, 104.8±29.5で、peak値はLHが30分で362.4±61.4, FSHが60分で153.1±40.3であった。Type A (4症例)とType B (5症例)の区別を考慮せずに卵巣性無排卵症全体のWR前後における前値および反応型を検討するに有意の変化はなかつた(表2, 図2, 図3)。

(2) Type A(polycystic type 4症例)のWR前後におけるLH-RH test: WR前ではLHおよびFSHの前値は、それぞれ134.5±47.3, 107.0±86.1でhyperであり、LH-RH 負荷後30分に

図2 Serum LH responses to LH-RH before and after wedge resection in patients with Type A and Type B ovary



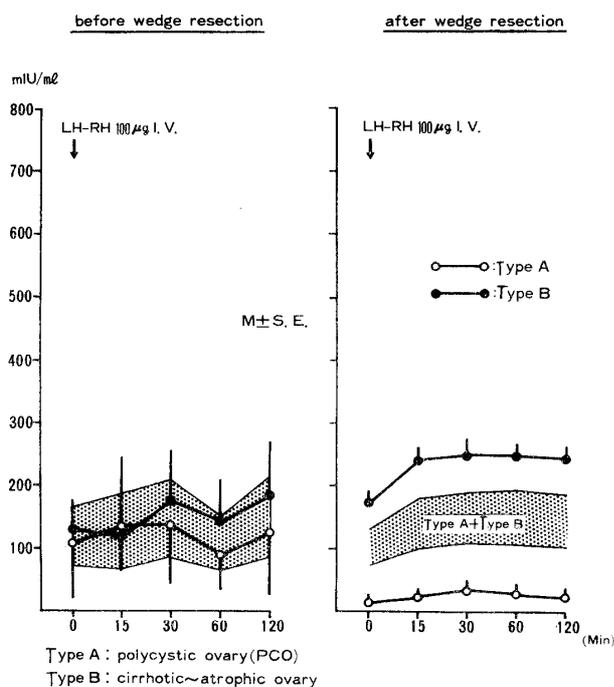
現するLHのpeak値は723.8±22.7でgoodであったが、FSHのpeak値は133.5±92.5でpoorであった。WR後のLHは、前値が47.3±8.2と比較的高値ではあるが、WR前の1/3に減少し、30分のpeak値が220.5±52.1と反応も小さくなつた。FSHは前値が17.1±4.8, 30分

表3 Serum LH and FSH responses to LH-RH (100 μ g I.V.) before and after wedge resection in patients with Type A ovary

(min)	LH levels(mIU/ml)		FSH levels(mIU/ml)	
	before W.R.	after W.R.	before W.R.	after W.R.*
0	134.5 ±47.3	47.3 ±8.2	107.0 ±86.1	17.1 ±4.8
15	541.3 ±110.5	193.0 ±45.7	131.3 ±112.9	21.5 ±8.5
30	723.8 ±22.7	220.5 ±52.1	133.5 ±92.5	31.3 ±10.4
60	550.0 ±101.6	185.8 ±48.1	89.3 ±55.5	30.7 ±12.0
120	388.8 ±97.6	130.8 ±35.1	126.3 ±101.5	23.0 ±9.2

* W.R. wedge resection (n = 4, M ± S.E.)

図3 Serum FSH responses to LH-RH before and after wedge resection in patients with Type A and Type B ovary



での peak 値が31.3±10.4でWR前と比較して前値が1/7, peak 値が1/4に減少した(表3, 図2, 図3).

(3) Type B (cirrhotic~atrophic type, 5症例)のWR前後におけるLH-RH test: WR前ではLHおよびFSHの前値は, それぞれ97.4±26.4, 130.4±46.7でhyperであり, peak値はLHが30分で401.7±53.6でgood, FSHが120

表4 Serum LH and FSH responses to LH-RH (100 μ g I.V.) before and after wedge resection in patients with Type B ovary

(min)	LH levels(mIU/ml)		FSH levels(mIU/ml)	
	before W.R.	after W.R.	before W.R.	after W.R.*
0	97.4 ±26.4	182.6 ±28.3	130.4 ±46.7	175.0 ±18.5
15	360.0 ±26.5	473.8 ±63.1	118.8 ±52.2	238.0 ±22.2
30	401.7 ±53.6	476.0 ±68.6	171.6 ±80.3	246.0 ±26.7
60	311.7 ±74.7	364.8 ±44.1	141.6 ±66.3	251.0 ±19.3
120	250.0 ±73.7	335.4 ±31.6	183.7 ±86.5	247.0 ±19.7

* W.R. wedge resection (n = 5, M ± S.E.)

分で183.7±86.5でpoorであった. WR後のLHおよびFSHの前値は, それぞれ182.6±28.3, 175.0±18.5でpeak値と同様に術後における減少傾向は観察されずむしろ増加の傾向にあった(表4, 図2, 図3).

(4) 卵巣性無排卵症における卵巣の組織学的検討: Type Bの特徴は皮質の線維化と萎縮像を呈するhypoplasiaの組織像で各型卵胞もほとんど認められず, 白膜の小血管分布も少なかった. 一方, 肉眼的にpolycystic typeと分類された卵巣は, 白膜の肥厚と線維化および皮質の増殖が共通する特徴であるが, 白膜の小血管分布と皮質の各型卵胞には差異が認められた. すなわち, I.E.の症例は肉眼的に両側卵巣ともPCOと診断されたが, 右卵巣の白膜における小血管数は12個であったのに反して, 左は2個と極端に少なく, 皮質におけるdeveloping follicleは右が2個, 左が0個であり, また, cystic follicleは右が9個, 左が2個と左右差が認められた. この左卵巣の組織像はType Bに近似していた. その他, polycystic typeでは皮質のprimordial follicleは38~177個, developing follicleは0~4個, cystic~atretic follicleは2~14個であった(表5).

考案

緒言に述べたように卵巣性無排卵症を術前にpolycystic typeとcirrhotic~atrophic typeとに鑑別することの意義は大きい. Type Bは多くの研

表5 Ovarin histological findings in ovarian anovulation

		Name		S.T.		T.S.		H.M.		I.E.		K.Y.		M.K.		K.K.		S.K.	
		Age		28		25		24		25		28		26		28		26	
		Material		lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt	lt	rt
Tunica albuginea	Thickenning	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-
	Germinal inclusion cyst	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
	Vascularity	18	10	4	2	14	14	2	12	0	0	0	6	0	0	12	16		
Cortical stromal changes	Hyperplasia	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-		
	Fibrosis	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Thecomatosis	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Granulomata	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Follicle	Primordial follicle	64	40	68	38	177	155	75	70	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
	Developing follicle	1	0	3	2	4	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cystic follicle	7	10	14	9	7	11	2	9	0	0	1	2	0	0	0	1		
Medullary changes	Vascular thickenning	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Edema	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+

研究者が報告しているようにWRをしても、多くの場合排卵が期待できない。従つて卵巣性無排卵症でWRの適応となるのは polycystic type (Type A) の卵巣を有している場合にのみ限られる。最近になつて Polycystic ovary syndrome (PCO) の診断基準に関する論文が散見されるに至つたが未だ不十分であり、例えば、中村ら (1975) の診断基準には FSH の前値と LH-RH 負荷後の FSH の response が考慮されていないし、Patton et al. (1975) らの基準には無月経の grade が明示されていないなどの問題点が見出される。著者らは、Type A と Type B との鑑別を LH-RH test 単独でできないかを検討した。後者の場合は、全例において LH が hyper, good であり、FSH は hyper, poor であつた。従つて、LH および FSH の前値が高く、LH の反応が良好で、FSH の反応が不良である type を Type B の卵巣性無排卵症と診断してよいと考える。この点、Group II (cirrhotic type) の FSH が正常と同様の前値を示すとする中村ら (1975)、および清水ら (1975) の報告とは異なる。なお、Type B 5 症例の無月経の grade に関しては 4 例が第 II 度、1 例が第 I 度であることから無月経の程度からだけでは PC

O (全例第 I 度無月経) と鑑別することはできない。Type A の場合、LH は全例が hyper, good であつたが、FSH は 3 例が 18.0、25.0、および 32.5 mIU/ml とほぼ正常婦人の卵胞期レベルであつたが、1 例が 365 mIU/ml と非常に高値を示した。

FSH が比較的低値を示した 3 例は、肉眼的および組織学的に両側卵巣とも典型的な PCO であつたが、高値を示した 1 例においては両側卵巣に左右差が認められ、右の卵巣は典型的な PCO であつたが、左は白膜の小血管分布が 2 個、皮質の cystic~atretic follicle が 2 個、および developing follicle O とむしろ Type B に近い病理組織所見であつた。本例は他の Type A 3 例と異なり Type B と同様の LH および FSH の反応パターンを示し、興味ある結果をえた。従つて、典型的な PCO は LH-RH test において、LH が hyper, good で FSH が normogonadotropic (normo), poor を示す例といえよう。なお、Type A が全例 I 度無月経であつたことは診断上の参考となりうる。次に問題となるのは polycystic type の WR 前後におけるゴナドトロピンの値である。これは PCO の成因および WR 後の排卵成立機序に対す

る解明の糸口にもなると考えられるが、この点に関する発表は少なく定説もない。中村ら (1975)、清水(1975)および尾上ら(1975)はWR前後においてLH, FSHとも変化がないと結論している。しかし、WR後のLH-RH testを中村ら (1975)と清水 (1975)は1週間後、尾上ら (1975)は10日後において施行している。確かに、術後7~10日ではLH, FSHの前値および反応性に変化はないのであろうが、WR後の効果を判定するには時期的な配慮が必要であろう。楔状切除術そのものは簡単な手術には違いないが、麻酔や開腹のストレスは全身の内分泌環境にそれ相当の影響を与えるであろう。従つて、術後に期待されるような間脳一下垂体—卵巣系の hormone cycle が動き出すにはかなりの期間が必要であろう。Sakamoto et al. (1973)の報告によると Castration 後に hypergonadotropic なホルモン環境になるには1カ月かかるとしている。

従つて、WR後の新たなホルモン動態を論ずるには術後少なくとも1カ月以上経過した段階でするのが妥当と思われる。術後1カ月においてLH-RH testを施行したわれわれの成績では、Type BはWR前後でLH, FSHの前値および反応性に変化を認めなかつたが、Type Aでは大きな変化が生じた。すなわち、LHの前値が 134.5 ± 47.3 から 47.3 ± 8.2 とほぼ1/3に減少し、反応は正常婦人の卵胞期、および視床下部性無排卵症の場合と同程度になつた。FSHに関しては典型的なPCO 3例ではWR前後において差が生じなかつたが、左右の卵巣に病理組織学上差を認めたType A 1症例では前値が 365 mIU/ml から 3.5 mIU/ml と1/100に減少した。従つて、典型的PCOの場合はWR後1カ月において、LHの前値は大幅に減少すると結論した。このゴナドトロピン動態とWR後の排卵成立のメカニズムとの関連が充分に考えられる。Type A 4例中2例はWR単独で排卵がおき、1例はWR後には排卵がなくてclomidで誘発され、さらに他の1例はWR後に一度排卵があり、その後無排卵となつたが、やはりclomidで排卵をみた。Goldzieher (1975)

も報告しているようにPCOのWR後の排卵成功率は平均80%と極めて高い。一般に、WR後の排卵機序に関しては、術後のAndrogenならびにEstrogenなどの変化による間脳下垂体系機能の改善が考えられるが、これに対して飯塚ら (1975)はLocus minoris説を提唱しているが、しかしその成立機序となるとまったく不明といえる。われわれの成績では、Type AはWR前には各種の排卵誘発剤が無効であつたが、術後には、ゴナドトロピン動態に変化を与えることにより排卵を誘発すると考えられるclomidで排卵が誘発され、さらにWR後にゴナドトロピンの動態に大きな変化が生じた。これらの事実はWR後の排卵成立機序を考える上で重要となろう。つまり、WR後の排卵成立には、いかなる機序が働くにせよゴナドトロピン(特にLH)の正常化が必要と考えられる。しかし、切除後にEstrogen, AndrogenおよびGonadotropinsの変化を経日的に長期間追求した報告は少なく、またAndrogen levelに関しては日本人と欧米人とで差があるなど不明の点が多い。今後はこれらの点に関する研究が期待される。最後にType AとType Bの病理組織所見とGonadotrophinsとの相関を考えたい。LHは両者とも高値であるが、FSHはType B全例と、肉眼的にはType Aと分類されたが、左の卵巣が組織学的所見ではType Bに近いとされたType A 1例が高値であつた。この事実から、cirrhotic~atrophic typeの病理組織所見発現とFSHとの相関が強く示唆された。

結 論

少数例ながら、本実験において以下の点を明らかにした。

1. cirrhotic~atrophic type (Type B)のLH-RH testの反応はLHがhyper, goodで、FSHがhyper, poorであり、WR後1カ月において変化は認められなかつた。

2. 典型的なpolycystic type (Type A)はLH-RH test単独で診断が可能である。LHがhyper, goodで、FSHがnormo, poorとの診断基準をわれわれは設定した。WR後1カ月においてLH

レベルの著明な改善が認められた。

3. 一般的に、卵巣性無排卵症においてはWR後1カ月でのLH-RH testでLH, FSHの前値が減少する場合は排卵が期待でき (Type A), 変化が生じない場合は期待できない (Type B) とする効果判定が可能となつた。

4. cirrhotic~atrophic type (Type B) の卵巣の発現とFSH levelとの相関が示唆された。

5. LH-RH testの結果から、WR後の排卵成立機序は間脳下垂体系機能の正常化によるものと理解したい。

文 献

藤本征一郎, 田中俊誠 (1975): 産科と婦人科, 42, 1343.

飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 川村 尚 (1974):

ホと臨, 22, 803.

倉智敬一, 宮崎正敏 (1974): ホと臨, 22, 791.

中村幸雄, 清水謙一, 川村 尚 (1975): 産婦の世界, 27, 604.

尾上敏一, 中村正彦, 永田行博, 楠田雅彦 (1975): 第20回日本不妊学会総会抄録集, 120, 仙台.

清水謙一 (1975): 日産婦誌, 27, 1197.

田中良憲 (1970): 日産婦学会中国四国地方会誌, 19, 1.

Goldzieher, J.W. (1975): Progress in infertility, Second Edition, 325, Little, Brown, Boston.

Patton, W.C., Berger, M.J., Thompson, I.E., Chang, A.P., Grimes, E.M. and Taymor, M.L. (1975): Am. J. Obstet. Gynecol., 121, 382.

Sakamoto, S., Minaguchi, H., Tamura, T. and Mori, H. (1973): Japanese Conference on LH/FSH Releasing Hormone, 82, Daiichi Seiyaku Co., Ltd. Tokyo.

(特別掲載 No. 3027 昭 51・1・12 受付)