

卵巣性第Ⅱ度無月経症に対する Kaufmann 療法の意義

九州大学温泉治療学研究所産婦人科 (主任: 門田 徹教授)

宇津宮隆史 立山 浩道 梶原 健伯

山口 省之 片桐 英彦 門田 徹

Influence of Kaufmann Therapy on Hormone Dynamics of Hypergonadotropic Hypogonadism

Takafumi UTSUNOMIYA, Hiromichi TATEYAMA, Kenpaku KAJIWARA,

Seishi YAMAGUCHI, Hidehiko KATAGIRI and Toru KADOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Balneotherapeutics, Kyushu University, Beppu

(Director: Prof. Toru Kadota)

概要 卵巣性第Ⅱ度無月経症の間脳下垂体卵巣系に対し、Kaufmann 療法が与える影響を、血中 LH, FSH, estradiol-17 β (E₂) 値により検討した。対象は11例で、方法は estrogen depot (E-depot) と progesterone depot (P-depot) の周期的筋注による Kaufmann 療法を3~5 cycle 行い、その前後に LH-RH test を行つた。また治療後約2ヵ月間経過を観察した。その結果、1) Kaufmann 療法前の LH-RH test では全例 high-good 型を示したが、治療後は low-poor 型から slightly high-good 型を示し、LH-RH test の実施にあたっては、性ステロイド剤投与の影響がかなり長期間及ぶことを考慮すべきであることが分つた。2) E-depot 投与後連日採血測定により、第Ⅱ度無月経症では正常男子にくらべ長期間 E₂ 値が高値を持続する例がみられた。3) Kaufmann 療法中は E-depot 投与後、10日目までは E₂ 高値、FSH, LH 低値を示す群と E₂ 低値、FSH, LH 高値を示す群がみられた。以上の2), 3)より第Ⅱ度無月経症には E₂ 値を高値に保つ何らかの機構が存在することが推察された。4) Kaufmann 療法後は FSH, LH ともに上昇し、LH は3~5週間後、FSH は2~4週間後にはピークに達した。また E₂ 値は1週間後には低値にもどる例が多かつた。なかには自然上昇したり、高値を保つ例もみられ、Kaufmann 療法の cyclic な刺激が何らかの好影響を与えることが示唆された。5) 正常月経周期婦人の卵巣摘出術後では2日目から FSH, LH ともに上昇を始め、FSH は1週間後にはほぼプラトーに達し、LH は2週間後にはまだ上昇傾向を示した。

Synopsis Endocrinological functions of hypothalamus, pituitary and ovaries under the influence of estradiol valerianate and 17 α -hydroxyprogesterone caproate were investigated in values of circulating levels of plasma FSH, LH and estradiol-17 β and response to LH-RH. Three to five cyclic injections of estradiol valerianate and 125 mg of 17 α -hydroxyprogesterone caproate (Kaufmann therapy) were given to 11 cases of hypergonadotropic hypogonadism.

The results were as follows: 1) LH-RH induced high-good responses of pituitary gonadotropin secretion before the treatment but low-poor responses after that, suggesting the possible role of sex steroid in altering the pituitary responsiveness for rather longer period. 2) High levels of plasma estradiol-17 β were observed for longer period after administration of estradiol valerianate comparing to adult men. 3) Two different groups were found during the treatment. High estradiol-17 β , low FSH and LH were determined in one group and other revealed low estradiol-17 β , high FSH and LH. 4) Increasing levels of gonadotropin reached to the peak 2 to 4 weeks after the treatment in FSH and 3 to 5 weeks in LH. 5) After castration of normal menstrual cycles, increasing gonadotropin levels were determined on 2nd day of post-operation. One week was required to get the peak values of FSH and LH levels were observed on 2 weeks after the operation.

These results suggested that cyclic stimulation of Kaufmann therapy might have some anticipating effect on hormonal circumstances in hypergonadotropic hypogonadism.

Key words: LH•FSH•Estradiol•LH-RH test•Kaufmann therapy

はじめに

間脳・下垂体・卵巣系の研究は、各種の血中ホルモン値の測定が可能となつて急速に進歩した。とくに LH-RH に関する研究は無排卵症の中樞機能の判定評価に多大の進歩をもたらした。また性中枢と卵巣の feed back 機構についても LH-RH test や性腺系ホルモンの測定により多くの事実が明らかとなつてきつつある。その中で重症無排卵症とくに卵巣性第Ⅱ度無月経症に関する報告は意外と少なく、この疾患における治療の困難さを示している。

われわれは Kaufmann 療法が卵巣性第Ⅱ度無月経症に与える影響を、血中 LH, FSH, estradiol (E₂) 値を指標として検討し、同時に去勢後婦人の血中 LH, FSH 値の動態や、性ステロイドホルモン投与後の血中持続状態等についても検討し、卵巣性第Ⅱ度無月経症の病態の一部について若干の考察を試みた。

対象、方法

対象は19歳から35歳までの第Ⅱ度無月経症11例で、基礎体温は低温一相性を示していた。このうち2例は原発性無月経症、9例は続発性無月経症で、いずれも血中 LH, FSH 値より卵巣性無月経症と確認された症例である。

原則として Kaufmann 療法を行う前6週間以上はホルモン投与は行わず、基礎的内分泌環境をみるため採血し、LH-RH test を行つた。

estradiol valerianate 10mg (E-depot), 17 α -hydroxyprogesterone caproate 125mg+progesterone 20mg (P-depot) の同時筋注により消褪出血をつくつた。その後、図1のような投与方法により周期的出血をつくり、これを3~5cycle 行つた後、投与休止期間を設け、休止期間の day10に LH-RH test を行い、さらにその後1週間毎に約2カ月間採血を行い経過を観察した。血液はヘパリン加採血後直ちに遠心分離し、血漿は-20°Cに冷凍保存した。

血中 LH, FSH は二抗体法 RIA (第Ⅰ-RI)、血中 E₂ は E₂-RIA Kit (CIS, 第Ⅰ-RI) により測定した。E₂-RIA Kit の測定精度についてはす

図1 Method

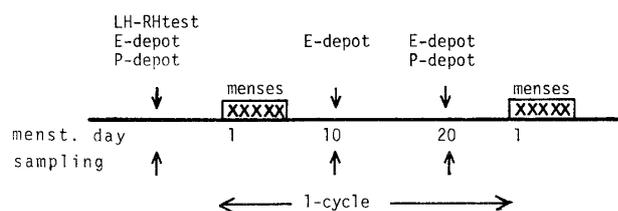
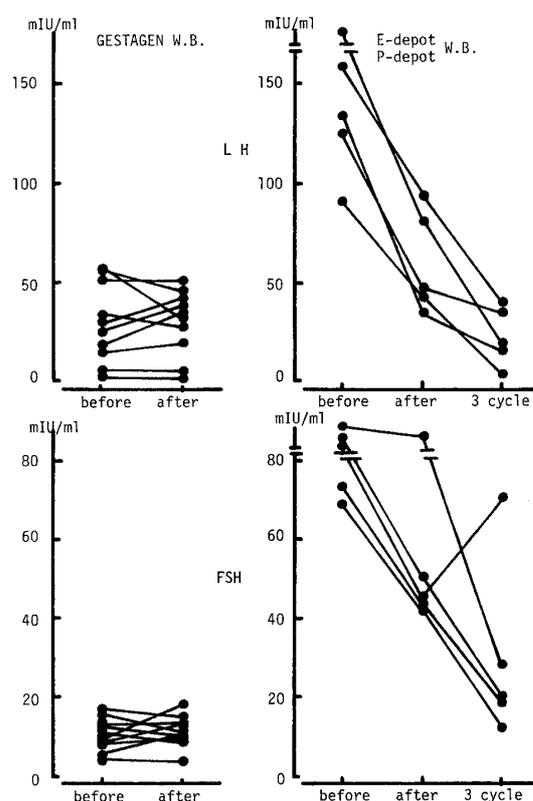


図2 LH and FSH levels before and after withdrawal bleeding



でに報告した⁴⁾。

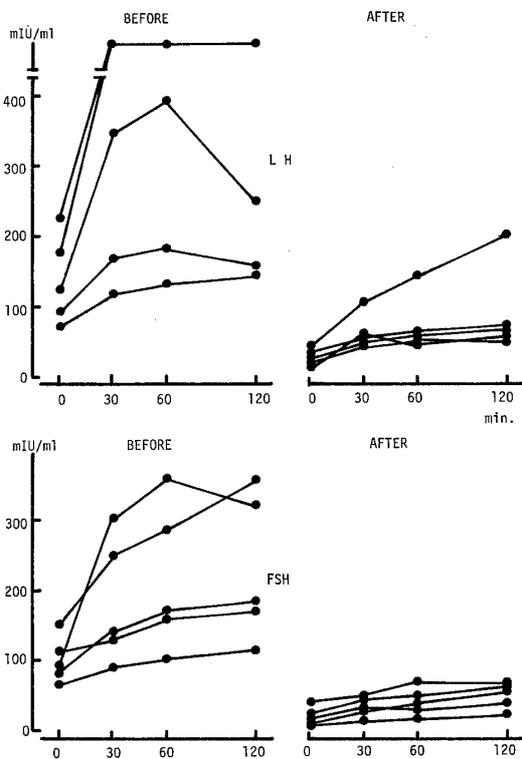
成績

1. 無月経婦人の性ステロイドホルモン投与前後における血中 LH, FSH 値

図2左は、第Ⅰ度無月経症の gestagen test (6-dehydroretroprogesterone 10 mg×5日間) 前、および消褪出血後 Day 10の LH, FSH の値を示し、前後の値に有意差を認めなかつた。

図2右は、第Ⅱ度無月経症の Kaufmann 療法前および E-depot+P-depot 投与による消褪出血後、さらに Kaufmann 療法 3cycle 後、における Day 10の LH, FSH 値の変動を示した。LH, FSH

図3 Results of LH-RH test before and after 3 cycles of Kaufmann therapy



ともに1回の消褪出血後減少し、さらに3cycle後はそれ以上に減少していた。

2. Kaufmann 療法前後の LH-RH test

図3左は Kaufmann 療法前の LH-RH test を示し、前値は LH 137.1 ± 54.6 mIU/ml (mean \pm S.D. 以後同様) FSH 91.3 ± 43.6 mIU/ml であった。反応は全例が high-good 型を示した。

図3右は Kaufmann 療法後の Day 10に行つたものであり、前値は LH 21.7 ± 12.5 mIU/ml, FSH 22.5 ± 10.3 mIU/ml であった。また反応は LH は normal 型 4例, slightly high-good 型 1例であった。FSH は normal 型 3例, low-poor 型 1例, slightly high-good 型 1例であった。

3. Kaufmann 療法中の LH, FSH, E₂ 値

Kaufmann 療法中の LH, FSH, E₂ 値の動きをみると次の2群に大別された。

a) Kaufmann 療法中に LH, FSH が高値を示した例

図4 LH, FSH and Estradiol levels during Kaufmann therapy

△: E-depot. XXX: withd, bleeding.
△△: E-depot+P-depot

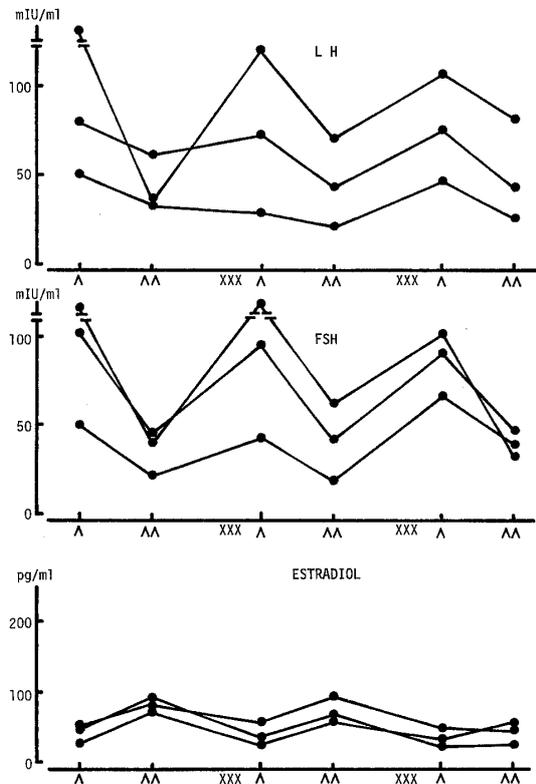


図4に E-depot または E-depot+P-depot 投与時に LH, FSH が比較的高値を示した例を示した。すなわち LH, FSH とともに1 cycle 目の E-depot 投与時にはやや下降したが、2 cycle 目の E-depot 投与時にはまた上昇しており、cycle 毎にこの傾向を繰返し、とくにそれは FSH に著明にみられた。また E₂ は各筋注直前にはほぼ前値にもどつていた。

b) Kaufmann 療法中に LH, FSH が低値に抑制された例

1 cycle 目に LH, FSH が高値であつた例で、E-depot 投与後10日目でもまだ E-depot による下垂体抑制が持続し、cycle を重ねる毎に低値になつた例を図5に示した。この傾向は FSH に著明であつた。これらの例の E₂ 値は、2~3cycle 目の E-depot 投与時は、前値と同じか、やや高値を示した程度であつたが、その10日後の E-depot +P-depot 投与時は全例100pg/ml 以上を示した。

図5 LH, FSH and Estradiol levels during Kaufmann therapy

△: E-depot. XXX: withd, bleeding.
 ▲▲: E-depot+P-depot

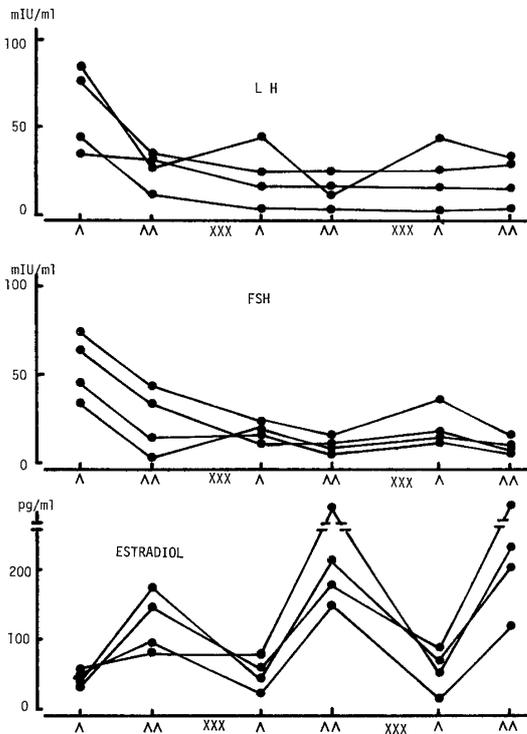
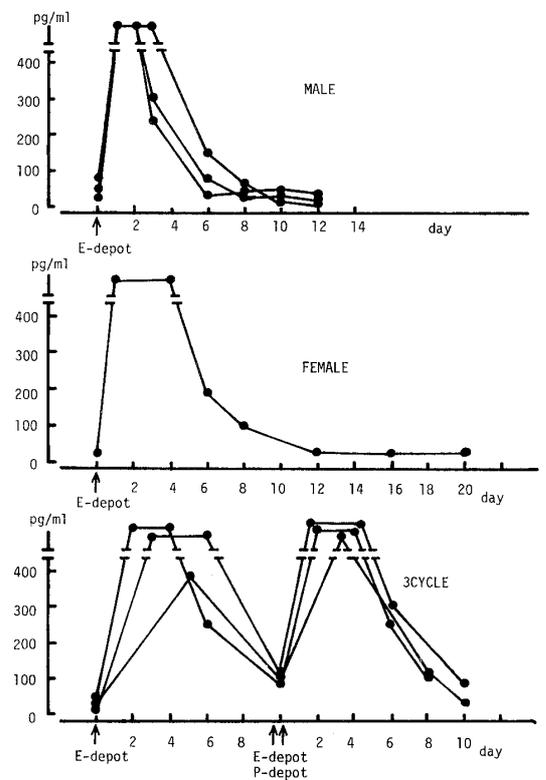


図6 Estradiol levels before and after E-depot injection



4. E-depot 筋注後の E₂ 値 図6

a) 正常男子

正常男子 (27~40歳) 3名に E-depot を筋注し、その後の血中 E₂ 値を連続採血して測定した。前値は平均49.3±22.7pg/ml であり、翌日から400pg/ml 以上を示し、6日目には1例が150pg/ml で、他の2例は75.0pg/ml, 30.0pg/ml と低値になる傾向を示した。8日目には3例とも前値にもどっていた。

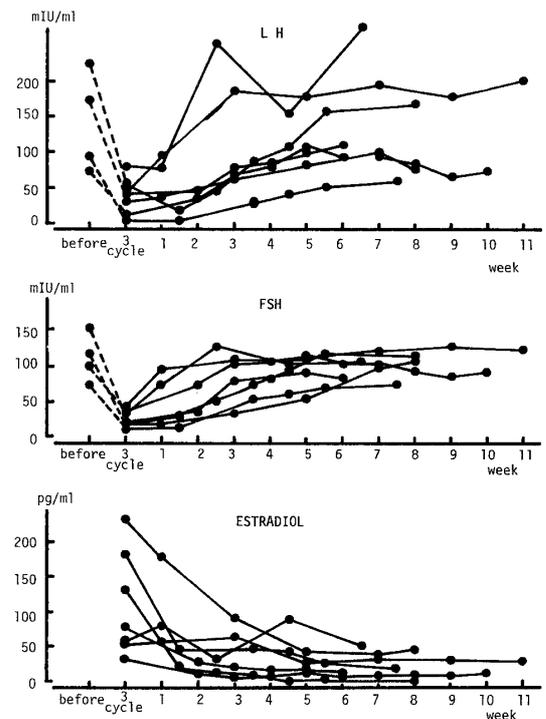
b) 第Ⅱ度無月経症

第Ⅱ度無月経症の1例について a) と同様に行った結果、前値31.8pg/ml であつたが、6日目は181pg/ml, 8日目は95.7pg/ml, 12日目は43.1pg/ml であつた。

c) Kaufmann 療法 3 cycle 目

3 cycle 目の動きを3例について検討した。E-depot 投与前19.7±8.6pg/ml であつたが E-depot 投与後10日後でも90.6±5.8pg/ml とまだ高値を示した。

図7 LH, FSH and Estradiol levels after 3 cycles of Kaufmann therapy



5. Kaufmann 療法 3~5cycle 後投与休止期間中の LH, FSH, E₂ 値 図7

3~5cycle の Kaufmann 療法を行った後、ほぼ1週間毎に採血のみを行って治療後の中枢の復元状態をみた。

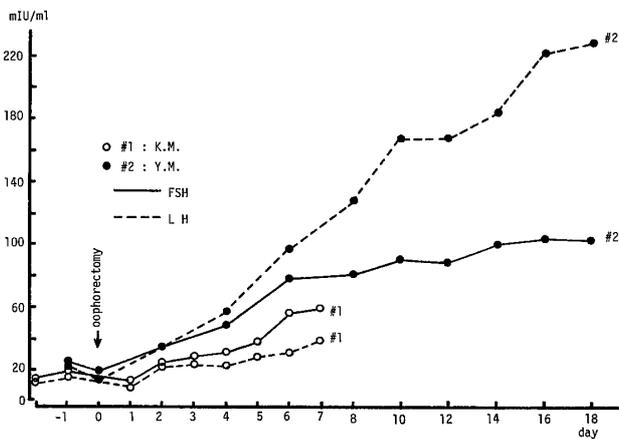
LH は大部分が3~5週間後には前値にもどり、FSH は2~4週間後に復元した。また前値以上の高値を示す例が3例にみられ、そのうち1例は LH, FSH とともに、また他の2例は LH または FSH のみにみられた。

E₂ 値は大部分が2週間後には前値にもどっていたが、1例は5週間後まで高値を示し、また1例は1時低下したのち89.8pg/ml まで自然上昇した。この2例ともその直後に自然出血がみられ、後者はその後 Kaufmann 療法を数 cycle 行つた後の休止期間中に再び自然出血を発生した。

6. 去勢婦人の血中 LH, FSH 値

図8は正常月経周期を有する婦人の両側卵巢摘出術後の血中 LH, FSH 値の動態を示したものである。FSH は2例とも術後2日目から上昇を始め、6日目以後はほぼプラトーに達した。

図8 LH, FSH levels after bilateral oophorectomy



LH は両者とも術後2日目から上昇を始め、1例は2週間後もまだ上昇傾向にあつた。2例とも術後2~3週間後から hot flash を主とした卵巢欠落症状を示した。

考 案

Kaufmann 療法は、かつては軽症無排卵症や排卵遅延症に対し、排卵誘発の一方法として行われ

ていた。それは性ステロイドホルモンの中枢に対する negative feed back 作用による抑制後の rebound effect による排卵誘発効果を期待して行われたものである。しかしその排卵誘発率は低く¹⁾、また clomifene citrate や cyclofenil, PMS, HMG などの優れた排卵誘発剤が開発されたために、現在では Kaufmann 療法は主として補充療法として応用されることが多くなっている。

さて卵巣性第Ⅱ度無月経症に対しては、現在、効果的な治療法はほとんどないといつてよく、Kaufmann 療法を繰返して消褪出血を作ることのみ終っているのが現状である。しかしこの方法は、患者に対しては出血が毎月あることで心理的安心感を与え、また早発更年期症状の寛解にも役立ち、さらに osteoporosis の予防にもなるといわれている。Lindsay et al.¹⁰⁾ は post menopausal women に対して mestranol 24.8μg/day 投与を行い、5年間 follow up したときの osteoporosis の予防効果を報告し、plasebo 群に比較して投与群では有意の差をもつて効果を認めている。このように Kaufmann 療法は卵巣以外の器管に与える効果も無視できないと思われる。

6-dehydroretroprogesterone は中枢抑制作用の少ない合成 gestagen 剤として知られており、また、estrogen 作用も少なく無月経症の gestagen test として用いられている。図2に示したように、第Ⅰ度無月経症に対して gestagen test を行つたときの test 前後の LH, FSH 値に変動は認められなかつたが、第Ⅱ度無月経症に、E-depot + P-depot 投与を行うと、投与後約3週間の間隔があるにもかかわらず、LH, FSH とともに投与前値より低値を示していた。また FSH より LH の方が強く抑制されているように見えるが、これは FSH の方が抑制されにくいというよりは、図7に示したように Kaufmann 療法後の投与休止期間中では FSH の方が早く再上昇していることを考えると、むしろ FSH はすでに上昇時期に入っているため、抑制された率が小さくなつたことも考えられる。

ところで LH-RH test は無排卵症の障害部位

診断には欠かすことのできない検査法として現在では一般検査法のひとつになっている。この test についてはこれまでに報告してきた²⁾³⁾が、われわれは LH-RH test の実施時期については充分注意して行うべきであると考えており、今回その時期の選定について、gestagen test 前後、および E-depot+P-depot 投与前後、さらに Kaufmann 療法前後の LH, FSH 値、および LH-RH test の成績により検討した。

その結果、第Ⅱ度無月経症では1回の E-depot+P-depot 投与で消退出血をつくつた後ではすでに LH, FSH とともに前値は抑制されており、Kaufmann 療法3 cycle 後にはさらにそれ以上の抑制を受けていた。また Kaufmann 療法前後の LH-RH test でも異のつたパターンがみられ、前には全例が high-good 型を示したが、Kaufmann 療法直後には low-poor 型から slightly high-good 型のパターンを示した。このことと、Kaufmann 療法後投与休止期間中の採血の結果、図7で示したように、FSH は2~4週間後、LH は3~5週間後には上昇して前値に復することを考えあわせると、とくに第Ⅱ度無月経症の LH-RH test は少なくとも1カ月間以上の無月経期間、すなわちホルモン投与による消退出血等がない期間をおいて行われるべきであると考えられる。

hypergonadotropic case の治療に関する報告は少ないが、最近興味ある報告がいくつかみられる。Falk⁶⁾ は本邦でいう第Ⅱ度無月経症で E₂ 値が正常で、しかも gonadotropin 値が menopausal level に上昇していた3例を報告している。また Polansky et al.¹¹⁾ は E₂ 値は正常で、hypergonadotropic な例に E₂ を投与して妊娠に至つた例を報告しており、Shapiro et al.¹²⁾ は第Ⅱ度無月経症に対し、estrogen+progesterone 療法を行い妊娠に至つた例を報告しており、Polansky et al.¹¹⁾ と同様に卵巣が gonadotropin に対し、hyposensitive な case の存在を認めている。

Polansky et al.¹¹⁾ は卵巣が gonadotropin に hyposensitive であるために hypergonadotropic な環境となつていたが、estrogen 投与で gonadotro-

pin が抑制され、その後、estrogen 投与後の gonadotropin の rebound が卵巣を刺激して排卵に至つたのではないかと述べている。

このような症例はわれわれの今回の場合にも2例みられ、Kaufmann 療法後に血中 E₂ 値が高値を保つたり自然上昇した例を認め、その後自然出血がみられた。この2例は以前 Kaufmann 療法を行つた後も1カ月くらいして自然出血をみるこゝがたびたびあつた。そのうち1例は laparoscopy で atrophic ovary であることが確認されている。しかし Polansky et al.¹¹⁾ の例も卵巣は1×2 cm くらいで非常に小さく、biopsy では follicle がみつからないことがあると述べており、われわれの2例についても注意深い検索が必要と思われる。

Kaufmann 療法後の E₂ の自然上昇または高値持続については、上記の如く卵巣にまだ estrogen 生産能力がごくわずかでも残つており、Kaufmann 療法のように中枢へ rhythmic な刺激を与えることや、また、Kullander⁹⁾ が rat で estrogen は卵巣において gonadotropin の刺激作用発現に必要であると述べているように、第Ⅱ度無月経症の卵巣にも estradiol を投与することが卵巣に何らかの変化を与え、さらに Kaufmann 療法後に LH, FSH が rebound により上昇し、卵巣を有効に刺激することによつて反応が惹起された可能性などが考えられる。

そのほか投与した性ステロイドが長期間血中に残存する場合も考えられるので、われわれは男子、および第Ⅱ度無月経症に対して E-depot 投与後の血中 E₂ 値の推移を検討した。その結果、男子では早期に血中から消失するが、第Ⅱ度無月経症においては長期間残存する例がみられ、図6、7に示したように個人差も認められた。これは血中の性ステロイドホルモンの、肝臓その他の組織における分解の速度の個人差や、また血中に何らかの性ステロイドホルモン保持作用の差があることなどが考えられ、とくに後者では血中蛋白との結合が考えられる。このように同じ第Ⅱ度無月経症でも、その一部は血中に E₂ が長く保たれ

るような状態になつているものもある可能性が考えられた。

正常月経周期を有していた婦人の両側卵巢摘出後の LH, FSH 値の推移をみると, 2例とも術後2日目には上昇傾向を示し, 1例は1週間後にはプラトーに達した。また LH と FSH の差は1例は LH, 他の1例は FSH が高値を示し, 一定の傾向はなかつた。このように去勢後には Kaufmann 療法に比べ, 血中 LH, FSH の上昇は早期に起こり, プラトーに達するのも早い傾向にあつた。これは去勢により瞬間的に性ステロイドホルモンが血中から消失するため, 及び feed back 機構も全く健全なためと思われる。

第Ⅱ度無月経症は長期間の低性ステロイドホルモン環境にあるため feed back 機構がその状態に慣らされていること, E-depot+P-depot 投与後の血中性ステロイドホルモンの消褪が徐々に行われていることなどのため, 血中 LH, FSH の上昇は去勢婦人に比べ, ゆるやかになると考えられる。

Hunter et al.⁸⁾ は卵巢摘除を行つた例に estradiol-17 β 100mg を implant すると, LH, FSH 値の上昇が抑制されるが, implant しない群では, FSH は5日後, LH は2週間後から上昇することを報告している。また Aksel et al.⁵⁾ は, 卵巢摘除後の vasomotor symptom のある群とない群の間に血中 LH, FSH, estrogen 値の差は認められなかつたが, 卵巢切除後3日目から LH, FSH ともに上昇し始め, 7日目には去勢後の level に達したと述べている。

Goldenberg et al.⁷⁾ は, 卵巢組織中に卵胞の存在する群としない群の血中 LH, FSH 値を比較し, 存在する群では FSH は低濃度領域に, 存在しない群では高濃度領域に明確に分けられるが, LH 値は FSH 値ほど明確に分けられず, overlap すると述べている。

このように FSH 値は卵巢の状態を LH 値よりも敏感に反映し, また性ステロイドホルモン投与に対しても LH より影響を受け易く, したがつて下垂体・卵巢系の feed back 機構を介する

内分泌環境の状態は, LH よりも FSH による方がより適確に把握できるのではないかと考えられる。

卵巢性第Ⅱ度無月経症の原因と治療に関しては, 中枢性第Ⅱ度無月経症に比べ, 著しく遅れており, 今後症例を重ね, さらに詳細な検討がされることを願うものである。

終りに本研究を行うにあたり御協力いただいた第1ラジオアイソトープ研究所に深謝するとともに, 当研究室員松岡加代子君, 松木昌子君の協力に感謝します。また, データの電算機処理についてご協力いただいた当研究所理科川上弘泰博士に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第21回日本不妊学会総会および第26回日本産科婦人科学会九州連合地方地方部会において発表した。

文 献

1. 成田 収, 丸山孝夫, 伊藤銈一, 中西 勉, 石塚直隆: estrogen, gestagen cyclic steroid 療法による無月経の 治療. 日不妊会誌, 17: 223, 1972.
2. 立山浩道, 宇津宮隆史, 梶原健伯, 門田 徹: 血中 LH, FSH および LH-RH test からみた hMG-hCG 排卵誘発法の適応に関する考察. 日産婦誌, 28: 1233, 1976.
3. 宇津宮隆史, 立山浩道, 梶原健伯, 糸永美子, 門田 徹: 正常性周期婦人および排卵障害婦人における LH-RH test. ホと臨床, 24: 319, 1976.
4. 宇津宮隆史, 立山浩道, 山口省之, 梶原健伯, 門田 徹: ¹²⁵I-Estradiol を用いた血中 Estradiol radioimmunoassay の基礎的検討と臨床応用. ホと臨床, 25: 73, 1977.
5. Aksel, S., Schomberg, D.W., Tyrey, L. and Hammond, C.B.: Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. Am. J. Obstet. Gynecol., 126: 165, 1976.
6. Falk, R.J.: Euestrogenic ovarian failure. Fertil. Steril., 28: 502, 1977.
7. Goldenberg, R.L., Grodin, J.M., Rodbard, D. and Ross, G.T.: Gonadotropins in women with amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 116: 1003, 1973.
8. Hunter, D., Julier, D., Franklin, M. and Green, E.: Plasma levels of estrogen, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone following castration and estradiol implant. Obstet. Gynecol., 180: 49, 1977.

9. *Kullander, S.*: Studies on the growth in tissue culture of the corpus luteum and of the isolated ovarian follicle of the rat. *Acta Endocrinol.*, 38: 598, 1961.
10. *Lindsay, R., Aitken, J.M., Anderson, J.B., Hart, D.M., MacDonald, E.B. and Clarke, A.C.*: Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *The Lancet*, May, 15: 1038, 1976.
11. *Polansky, S. and Elise, W.*: Pregnancy associated with hypergonadotropic hypogonadism. *Obstet. Gynecol.*, 47: 47s, 1976.
12. *Shapiro, A.G. and Rubin, A.*: Spontaneous pregnancy in association with hypergonadotropic ovarian failure. *Fertil. Steril.*, 28: 500, 1977.

(No. 4332 昭53・3・2 受付)