

無月経症における Progesterone 負荷試験の診断的意義

慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

小 田 高 久

Diagnostic Evaluation of Progesterone Challenge Test
in Amenorrheic Patients

Takahisa ODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. Rihachi Iizuka)

概要 無月経症に対し progesterone (P) を負荷することにより, 血中 luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL) を mediator として, 無月経症の新臨床分類を決定した。これが, 従来の P 消退出血の有無による分類と比較し, 臨床上的意義を有するか否かを検討し以下の結論を得た。

① 無月経症を血中 FSH, PRL 値により, Group I (正常—低 FSH・PRL 群), Group II (高 PRL 群), Group III (高 FSH 群) の 3 群に分類した。② P 負荷後の血中 LH 増加の有無により, Group I を更に Ia (LH 増加 $\oplus$), Ib (LH 増加 $\ominus$) の 2 群に分類した。Group I の clomiphene 排卵率は, Ia が 92%, Ib が 0% であり, Ia の clomiphene 無効例は polycystic ovary syndrome であった。clomiphene 排卵の有無は, 従来の P 消退出血による分類に比し, P 負荷後の LH 変動による分類に高い相関が認められた。Group II においても LH 増加の認められた例では, clomiphene が有効であった。③ 血中 estradiol (E_2) の基礎値は, P 消退出血陽性群が陰性群に比し有意に高値を示したが, 点状出血程度の少量出血例は, 出血陰性群と同程度の低値であった。Group I 及び II の P 負荷後の血中 E_2 は, 消退出血の有無にかかわらず有意に増加した。④ Group III は P 消退出血により, III a (充分量の出血の認められた例), III b (点状出血及び出血陰性例) の 2 群に分けられた。III b は ovarian failure と考えられたが, III a は持続的に FSH 高値, E_2 比較的高値で, 臨床経過より発育卵胞の存在が示唆された。

以上の結果より, P 負荷試験は消退出血のみでなく, LH の変動を指標とした dynamic test を基調とする著者分類が有用と思考する。

Synopsis Diagnostic evaluation of progesterone (P) challenge test (menstrual response and serum LH changes after P administration) was studied in 223 patients with secondary amenorrhea. Based on the serum FSH and prolactin (PRL) values amenorrheic patients were divided into three major groups; low or normal levels of FSH and PRL (Group I), high levels of PRL (Group II), high levels of FSH (Group III). Serum estradiol levels in patients with normal menstrual response to P were significantly higher than those with absent or scanty bleeding following P. Although the Group III patients with absent or scanty bleeding (Group IIIb) represented patients with ovarian failure, those with normal menstrual response to P (Group IIIa) clinically appeared to have high developed ovarian follicles. Based on the LH responses after P administration the Group I patients were further subdivided into two groups, one with LH increase following P (Group Ia) and the second with no LH increase (Group Ib). In Group Ia 92 per cent ovulated with clomiphene but all in Group Ib failed to ovulate. Therefore the LH changes after P administration gave good prediction of ovulatory as well as anovulatory responses to clomiphene.

Key words: Amenorrhea • Progesterone • LH • Feedback • Clomiphene

緒 言

無月経症の重症度, 換言すれば視床下部—下垂体—卵巢系全体としての障害程度の指標として, estrogen (E) level の検索は不可欠である。しかし

ながら, 微量の性ステロイドの測定は未だ日常化に至っていない。Kupperman et al.¹²⁾によつて提唱された Progesterone 負荷試験 (P-test) は, E 活性の bioassay として非常に簡便でしかも価値

の高い診断法であるとされている。P消退出血が認められれば、視床下部—下垂体—卵巢—子宮系の機能は比較的保たれており、gonadotropinを介してEがある程度分泌され、そのE刺激によつて子宮内膜が機能していると考えられている。しかし、時として消退出血の有無と臨床上の予後が一致しない例に遭遇することも事実であり、P消退出血は必ずしも重症度を反映しないと思われる。また、Pにはgonadotropin分泌に対するpositive feedback作用があること¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が知られており、P負荷によるgonadotropinの変動が、視床下部下垂体機能障害の一つの指標となる可能性が示唆されている。そこでP-testの診断的意義を解明するため、P消退出血による従来の分類方法を内分泌学的に再検討し、更にP-testが、P負荷後のgonadotropinの変動を指標とするdynamic testとなり得るか否かに関し検討を加えた。

研究対象ならびに方法

1. 研究対象

慶応病院産婦人科外来を訪れた2カ月以上の続発性無月経を主訴とする患者のうち、3カ月以上ホルモン剤投与を受けていない223名を対象とした。対象例の年齢分布は17歳より38歳迄で、その平均は26.6歳であり、また無月経期間の平均は32.3週であつた。

2. Progesterone 負荷試験の方法

progesterone (P) (Oophormin Luteum, 帝国臓器) は一回筋注投与法を用い、午前9時から午後2時までの間に行つた。

(1) P消退出血の検討：223例を対象とし、初回P負荷に際し144例にP25mg、79例に50mgを投与し、10日以上経過しても排卵も消退出血も認められなかつた96例に対し、27例に25mg、1例に50mg、68例に100mgを再投与した。第2回投与量が25mgで出血陰性であつた例には更に100mgを投与したが、出血の発来した例はなかつた。消退出血による分類は、出血の認められたものを第I度無月経 (Am I) とし、点状出血程度の少量出血もこれに含めた。出血の全く認められなかつた例は、E・P投与により子宮性無月経を除外した後に、第II度無月経 (Am II) と判定した。排卵の

有無は、基礎体温及び血中P濃度により確認した。

(2) 血中各ホルモン基礎値の検討：消退出血を検討した223例を対象とし、初回P投与直前に採血し測定したものを基礎値とした。

(3) P負荷後の血中ホルモン動態の検討：上記223例中の63例において、初回P投与時に連続的に採血し、各ホルモン動態を検索した。

3. clomiphene citrate による排卵誘発

clomiphene (Clomid, 塩野義製薬) は、消退出血開始5日目より5日間経口投与し、4週間経ても排卵の認められない場合無効とした。投与量は100mg/dayより開始し、無効の場合増量し150mg/dayまで投与した。150mg/dayにても無効の場合は更に二段投与法を行つた。以上の投与方法において、3クール以内に1回以上排卵した例を有効と判定した。

4. ホルモン測定方法

検体は肘静脈より採血し、採取した血液は速やかに血清を分離し、測定に供するまで -20°C に凍結保存した。LH, FSH及び、PRLの測定は、第一ラジオアイソトープ研究所のradioimmunoassay (RIA) Kit¹⁶⁾を使用し、LH, FSHは2nd. IRP-HMGを、PRLはCarbiochem社製のhuman PRLを標準とした。E₂及びPは、神戸川博士 (帝国臓器) 提供によるE₂-6-oxo-carboxymethyl-oxime-BSA抗体、P-3-oxo-carboxymethyl-oxime-BSA抗体を用いたRIA法⁵⁾により測定した。

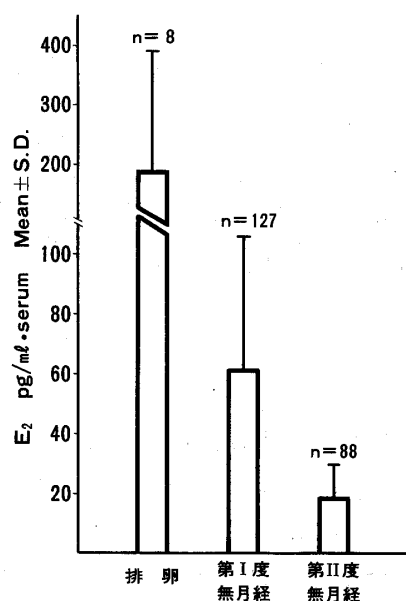
測定結果の有意差検定は、Student *t* test または Welch *t* test により行い、 $p < 0.01$ の場合に有意差ありとした。

研究成績

1. P消退出血の判定結果

初回P負荷後223例中8例に排卵が起こり、119例が消退出血陽性、96例が出血陰性であつた。出血陰性例にPを再投与した結果、8例に出血が発来した。以上より判定は、排卵8例 (3.6%)、Am I 127例 (57.0%)、Am II 88例 (39.4%) であつた。排卵例、Am I 及び Am II の間には年齢に差は存在しなかつたが、無月経期間は、Am I $16.0 \pm$

図1 Progesterone 負荷試験により分類した無月経症各群の血中 estradiol の基礎値



23.6, Am II 53.6 ± 74.0 週 (Mean $\pm$ S.D. 以下同様) であり, 有意差が認められた. P 投与後出血開始までの期間は, 86%が4日あるいは5日であり, Pの投与量にかかわらず排卵が起こらない場合は6日以内に出血が開始した.

2. P 消退出血と血中 E_2 基礎値

P 負荷前の血中 E_2 値は, 排卵群 189.9 ± 200.4 , Am I 61.7 ± 44.2 , Am II 18.8 ± 11.3 pg/ml であり, Am I は Am II に比し有意に高値を示した (図1). しかし, 20 pg/ml 程度の低値でありながら出血のある例や, 40 pg/ml と Am I の level にありながら出血のない例も存在した. 排卵群と Am I の血中 E_2 値は, 排卵群が比較的高値であったが有意差は認められなかった. なお, これ以下の検討には排卵例は除いた.

P 消退出血の量を考慮して分けた場合の, 血中 E_2 値及び無月経期間を表1に示した. P 初回投与後に充分量の出血の認められた例を WB (+) 群とした. P 初回投与後出血陰性あるいは点状出血程度であったが, 第2回投与後に初めて充分量の出血が発来した例を WB (-) $\rightarrow$ (+) 群とした. また初回投与後に点状出血が2日以内に終り, 再投与後も同様の点状出血があるいは全く出血の認められなかった例を WB (+) $\rightarrow$ (+) 群とした. 以上3群は出血の有無より Am I と判定される. これに対し,

表1 消退出血量と血中 estradiol の基礎値及び無月経期間

	E_2 pg/ml $\cdot$ serum	無月経期間 weeks
WB (+) 群 (n = 103)	67.9 ± 45.1	16.0 ± 25.8
WB (-) $\rightarrow$ (+) 群 (n = 9)	65.9 ± 36.8	19.7 ± 10.8
WB (+) $\rightarrow$ (+) 群 (n = 15)	22.1 ± 8.9	13.6 ± 11.3
WB (-) $\rightarrow$ (-) 群 (n = 88)	18.8 ± 11.3	53.6 ± 74.0

WB : withdrawal bleeding (消退出血) (Mean $\pm$ S.D.)

(+) : 充分量の出血

($\pm$) : 点状出血2日以内

(-) : 出血なし

(P 初回投与時) $\rightarrow$ (第2回投与時)

2回以上Pを投与しても出血陰性であった例 (WB (-) $\rightarrow$ (-) 群) は Am II と判定される. 血中 E_2 値は, 充分量の出血が1回でも認められた例は有意に高値であった. 点状出血のみの例の血中 E_2 値は, 出血陰性例 (Am II) と同様の低値であったが, 無月経期間は陰性例に比し短期間であった.

WB (-) $\rightarrow$ (+) 群のP投与量は, 25mg $\rightarrow$ 25mg (初回投与量 $\rightarrow$ 第2回投与量) が1例, 25mg $\rightarrow$ 50mg が1例, 25mg $\rightarrow$ 100mg が1例, 50mg $\rightarrow$ 100mg が3例, 50mg $\rightarrow$ 25mg が2例であり, 消退出血はP投与量には無関係であると思われた.

3. 血中 LH, FSH, PRL の基礎値

排卵群8例を除く215例を血中 FSH 及び PRL の基礎値により Group I (正常—低 FSH $\cdot$ PRL 群), Group II (高 PRL 群), Group III (高 FSH 群) の3群に分類した. 高 PRL 群は血中 PRL 値が30 ng/ml 以上¹⁾であるものとし, また高 FSH 群は血中 FSH 値が30 mIU/ml 以上⁶⁾であるものとした. この3群の分類とP消退出血による分類の関係, 及び各ホルモン基礎値を表2に示した.

Group I では, E_2 , LH, FSH 及び PRL 基礎値は全て Am I が Am II に比し有意に高値を示した. Group I の LH-RH test は low-poor 型あるいは normal 型⁶⁾を呈し, Gonadotropin test では E 増加が認められた.

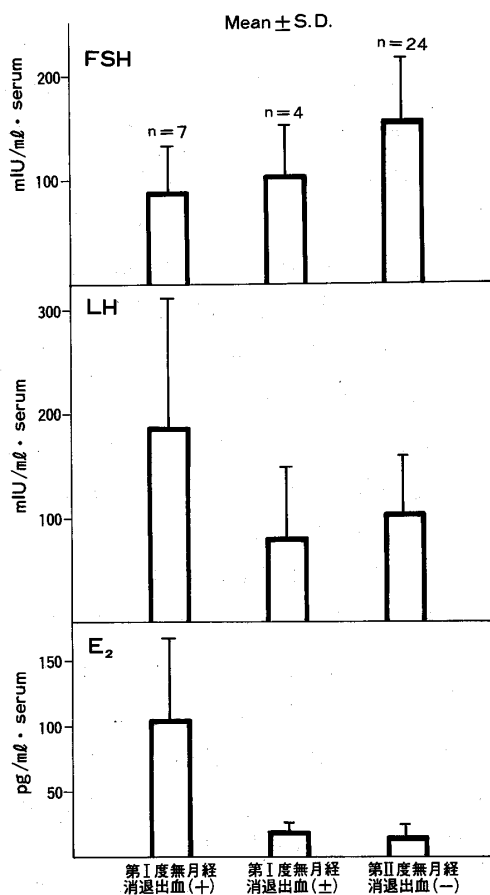
Group II の血中 PRL 値は Am II が Am I に比し高値の傾向 ($p < 0.05$) にあつたが, LH, FSH

表2 Progesterone 負荷試験, FSH, prolactin (PRL) より分類した無月経症の血中 estradiol (E₂), LH, FSH, PRL の基礎値

		E ₂ pg/ml · serum	LH mIU/ml · serum	FSH mIU/ml · serum	PRL ng/ml · serum
Group I (正常—低 FSH · PRL 群)	Am I (n=103)	61.6±43.0	29.2± 19.3	12.1± 5.1	12.9± 5.8
	Am II (n= 52)	19.5±10.8	8.9± 10.3	8.0± 4.6	9.2± 5.0
Group II (高 PRL 群)	Am I (n= 13)	52.2±30.1	15.0± 8.0	12.0± 4.3	117.7± 61.8
	Am II (n= 12)	23.8±14.1	15.1± 12.5	11.1± 4.3	292.5±236.0
Group III (高 FSH 群)	Am I (n= 11)	73.9±65.0	143.3±121.5	100.7± 42.6	13.3± 3.9
	Am II (n= 24)	14.9±10.1	103.9± 55.7	157.3±113.7	13.4± 6.3

Am I: 第I度無月経, Am II: 第II度無月経

(Mean±S.D.)

図2 Group III (高 FSH 群) の血中 E₂, LH, FSH の基礎値

値には差は認められなかった。

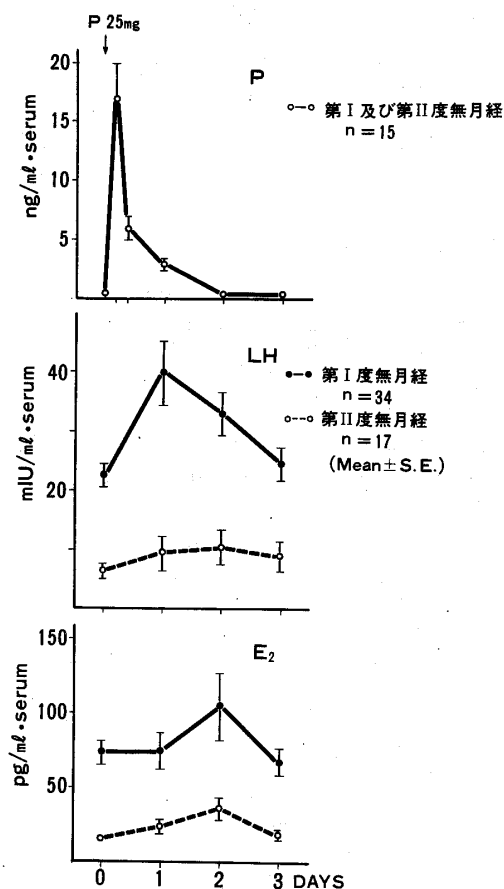
Group III の血中 LH 及び FSH 値は、他の群に比し有意に高値を示した。この群の Am I は P 消退出血の量により、WB ⊕ 群 (充分量出血例) 及び WB ⊕ 群 (点状出血例) の 2 つに分けられることより、WB ⊖ 群 (出血陰性例すなわち Am II) を加え、Group III 全体は 3 群に分類された (図

2)。血中 E₂ 値は、WB ⊕ 群が 19.5±6.6pg/ml と WB ⊖ 群と同様の低値であつたのに対し、WB ⊕ 群は 105.4±63.2pg/ml と比較的高値を示した。血中 LH, FSH 値の比をみると、LH/FSH は WB ⊕ 群では全例 1 以上であつたが、WB ⊕ 群及び WB ⊖ 群では約 80% が 1 以下であつた。また、WB ⊕ 群及び WB ⊖ 群の LH-RH test は high-good 型⁶⁾を呈し、Gonadotropin test では E 前値低値で増加は認められなかつた。この 2 群は内分泌学的には同一であつたが、WB ⊕ 群では無月経期間が短い点が特徴であつた。これに対し、WB ⊕ 群の LH-RH test は同様に high-good 型を呈したが、Gonadotropin test では E 前値比較的高値で増加は認められなかつた。この群の E 比較的高値、LH, FSH 高値の状態は長期間連続測定によつても変化せず、一見 negative feedback 機構の障害が示唆されたが、E・P 投与により LH, FSH の低下が認められた。Group III の臨床経過は、WB ⊕ 群では初期に 1 例に自然排卵が認められ、2 例が clomiphene により排卵し、1 例が gonadotropin (HMG-HCG, human menopausal gonadotropin, human chorionic gonadotropin) 療法により排卵した。これに対し、WB ⊕ 群及び WB ⊖ 群では全ての排卵誘発療法が無効であつた。

4. P 負荷後の血中ホルモン動態

P 25mg 負荷後の血中ホルモン動態を 63 例において検討した。P 25mg 筋注後の血中 P 濃度は、4 時間後に平均 17.1ng/ml に達し、以後漸減して 24 時間後には 3.0ng/ml となり、48 時間後にはほぼ投与前値に復した (図 3)。

図3 progesterone投与後の血中LH, estradiol, progesteroneの変動(高FSH群を除く)



Group I 及び II 51例の LH, E₂の変動と P 消退出血の関係を図3に示した。Am I では, LH 前値は平均22.5mIU/ml で, 24時間後に39.9mIU/ml, 48時間後に33.0mIU/ml と有意な増加がみられた。LH peak は, 14例が24時間後に, 10例が48時間後に出現しており, LH は増加するも最大値が20mIU/ml 以下のものが6例, 増加の認められないものが4例であった。Am II では全体として, LH の有意な変動はみられなかった。FSH, PRL は消退出血の有無にかかわらず, 有意な変動は示さなかった。なお P 50mg あるいは100mg を投与した場合の LH 変動は, 25mg 投与と比較し peak の出現時期に差がみられたが, 同様な増加が認められた。E₂前値の平均は, Am I 72.9, Am II 15.9 pg/ml で, P 負荷後両群共に増加し全体として48時間後に peak が認められた。E₂ peak の出現時期は一定していないが, 各例の最大値の平均は Am I 133.1, Am II 39.5pg/ml であり, 前値に比

し両群共に有意の増加となつた。P 初回投与後出血なく第2回投与後に出血陽性となつた例 (WB ⊖→⊕群) を, P 初回投与後出血陽性例 (WB ⊕群) と比較すると, LH peak に差異は存在しなかったが, E₂は WB ⊕群が24時間後にむしろ平均では僅かながら減少し, 48時間後に peak を形成したのに対し, WB ⊖→⊕群では24時間後に平均160.5pg/ml と急激な peak が出現した。

Group III では, P 消退出血の有無にかかわらず, LH, FSH, PRL 及び E₂は有意な変動は示さなかった。

5. clomiphene による排卵誘発成績

clomiphene 療法の適応を検討するため, P-test 後に clomiphene による排卵誘発を行つた。まず P 消退出血による分類と clomiphene 排卵率を表3に示した。Am I では, Group I の79.7%, Group

表3 clomiphene による排卵誘発成績

	第I度 無月経	第II度 無月経	Total
Group I (正常—低 FSH・PRL)	63/79 (79.7%)	9/52 (17.3%)	72/131 (55.0%)
Group II (高 PRL)	7/11 (63.6%)	0/12 (0%)	7/23 (30.4%)
Group III (高 FSH)	2/11 (18.2%)	0/24 (0%)	2/35 (5.7%)
Total	72/101 (71.3%)	9/88 (10.2%)	81/189 (42.9%)

排卵例数/投与例数

II の63.6%, Group III の18.2%が排卵した。それに対し Am II では, Group I の17.3%が排卵したが, Group II 及び III では全く無効であった。

次いで, Group I の P 負荷後の LH 変動と clomiphene 排卵誘発効果の関係を, P 消退出血によって分けて検討した場合を図4に示した。Am I では, 排卵群に LH の有意な増加がみられたのに対し, 無効群では飯塚・中村の criteria³⁾により polycystic ovary syndrome (PCO) と診断された2例に LH peak が出現したが, PCO を除く clomiphene 無効群では LH 増加は認められなかった。Am II では, 排卵群に LH 増加が認められたが, 無効群では全く LH の変動はみられなかった。図5は, 以上の結果を P 消退出血によらずに

図4 Group I (正常一低FSH・PRL群)のprogesterone投与後の血中LHの変動とclomiphene排卵誘発効果

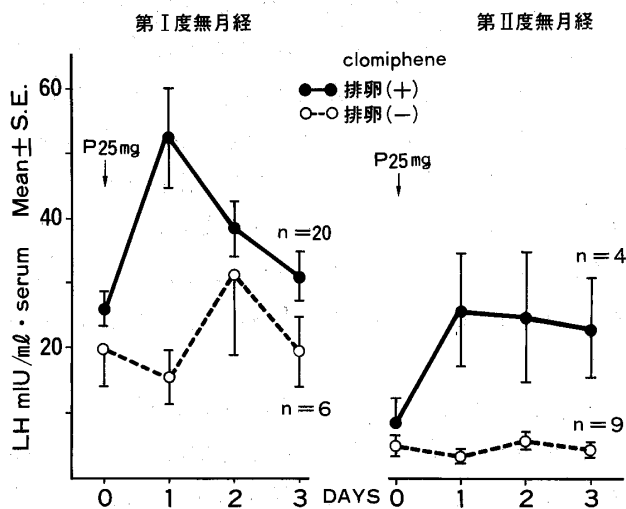
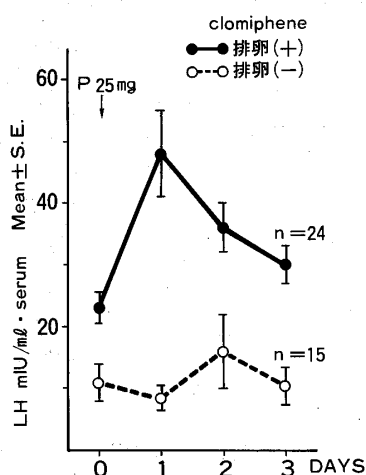


図5 Group I (正常一低FSH・PRL群)のprogesterone投与後の血中LHの変動とclomiphene排卵誘発効果



まとめたもので、clomiphene無効群で前記PCOのため48時間後に軽度のLH増加がみられるが、排卵群と無効群の差異が明らかとなった。これより表4に、Group IのP負荷後のLH増加及び消退出血と、clomiphene排卵率の関係を示した。P 25mg負荷後のLH最大値が15mIU/ml以上で、かつ前値の1.5倍以上である場合をLH増加(+)とした。clomiphene排卵率は、LH増加(+)では92.3%であり、この中の無効例はPCOであった。LH増加(-)では、全例無排卵であった。

Group IIでは、clomiphene排卵例にのみP負荷後にLH peakが出現した(図6)。

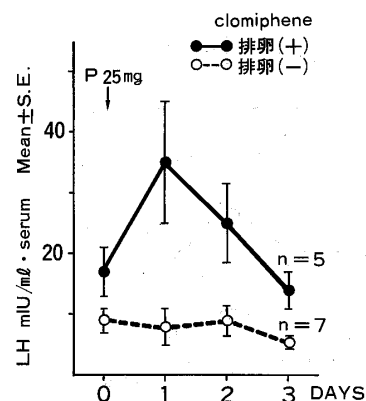
表4 Group I (正常一低FSH・PRL群)のprogesterone投与後の血中LHの変動とclomiphene排卵誘発成績

		第I度無月経	第II度無月経	Total
LH 増加	+	20/22 (90.9%)	4/4 (100%)	24/26 (92.3%)
	-	0/4 (0%)	0/9 (0%)	0/13 (0%)
Total		20/26 (76.9%)	4/13 (30.8%)	24/39 (61.5%)

排卵例数/投与例数

LH 増加(+): progesterone 25mg投与後のLH最大値が15mIU/ml以上で、かつ前値の1.5倍以上である場合。

図6 Group II (高PRL群)のprogesterone投与後の血中LHの変動とclomiphene排卵誘発効果



6. 無月経症の臨床分類と排卵誘発方法

以上の結果より、治療方法の選択を目的とした無月経症の臨床分類を提唱する(表5)。血中FSH, PRLの基礎値により今迄述べたように、Group I (正常一低FSH・PRL群), Group II (高PRL群), Group III (高FSH群)に大きく分類する。更にP-test (P 25mg筋注投与)により、Group IとGroup IIIを各々2群に細分する。すなわちGroup Iは、表4のP負荷後のLH増加の定義により、消退出血の有無にかかわらずLH増加(+)をGroup Ia, 増加(-)をGroup Ibとする。Group IIIはP消退出血により、充分量の出血の認められた例(WB⊕群)をGroup IIIa, 点状出血例(WB⊙群)及び出血陰性例(WB⊖群)をGroup IIIbとする。Group Iは、PCOが含まれるが、視床下部下垂体性無月経と考えられ、Iaではclomiphene療法が、Ibではgonadotropin療法が適応となる。Group IIは高PRL血症であり、

表 5 無月経症の分類と排卵誘発方法

	基 礎 値		Progesterone 負荷試験		排卵誘発方法
	FSH	PRL	消退出血	LH 増加	
Group Ia (Hypothalamic-Pituitary Dysfunction)	～↓	～	*	(+)	Clomiphene
Group Ib (Hypothalamic-Pituitary Failure)	～↓	～	*	(-)	HMG-HCG
Group II (Hyperprolactinemia)	～↓	↑	*	*	Bromocriptine
Group IIIa (Ovarian Dysfunction?)	↑	～	(+)	*	Clomiphene, HMG-HCG
Group IIIb (Ovarian Failure)	↑	～	(±) or (-)	*	な し

～：正常範囲，↑：高値，↓：低値，*：分類に際し考慮しない

Group Iと同じく中枢性無月経であるが，P負荷後のLH変動と消退出血は考慮せず，下垂体腺腫を除外した後にbromocriptine療法を行う．Group IIIbはovarian failureであり，排卵誘発は不可能であるのに対し，Group IIIaは本態は不明であるが，排卵誘発可能な例が存在するため，早急な治療が要求される．P負荷後に排卵した例はGroup Iaに属していたが，偶然排卵期にPを投与したと思われる例は，その時点では分類不能である．

考 案

無月経症のP消退出血による分類は，E levelよりみた重症度の判定として広く利用されている．しかし，この分類は必ずしも臨床上の予後と一致せず，内分泌学的にも出血陽性群(Am I)と陰性群(Am II)の間には明確な一線を画し得ないことが明らかとなった．その原因の解明に，消退出血の量，無月経期間及び病態の移行期にある症例の経過が一つの糸口を与えてくれる．P負荷前の血中E₂値は，Am IがAm IIに比し有意に高値であった．しかしその境界は明確でなく，出血の有無とE₂ levelが一致しない例も存在した．また消退出血の量に関する諸家の報告¹⁰⁾¹¹⁾は一致しておらず，本研究では，点状出血が2日以内で終わった例のE₂ levelは，出血陰性群と同様の低値であった．しかし無月経期間は，点状出血群が陰性群に比し短期間であった．従って点状出血群は，内分泌学的には出血陰性群に類似していると推察されるが，発症より短期間であるためにE低値であ

るにもかかわらず，子宮内膜のPに対する反応性が未だ完全に失われていない状態である可能性が示唆される．更に無月経症の重症度は固定しているものではないため，例えば回復期でE levelが上昇していても，その期間が短ければ消退出血はなく，逆に短期間で病態が悪化した際には，E低値となつても出血がある場合が考えられる．P消退出血は，Eの子宮内膜に対するprimingの程度によるとする考え方は妥当であるが，Eの作用に関しては単にE levelだけでなく，その作用期間も考慮しなければならない．すなわちP消退出血は，P負荷時点のE levelを反映しているのではなく，それ以前のある期間のEの子宮内膜に対する作用の累積を表わしていると言える．P消退出血による重症度判定が，内分泌機能及び臨床上の予後と必ずしも一致しない原因の一つはここにあると推察される．

更に消退出血を判定する上の問題点として，Pの投与回数が挙げられる．P初回投与で出血がなく，再投与後初めて出血の発来した例は，初回投与時出血陽性例と比較して，P投与後のE₂動態に差がみられる他には相違は認められず，その本態は不明である．これに関しKletzky et al.¹¹⁾は，end-organ responseの違いではないかと推測している．また投与するPの量を段階的に増量して出血の有無を検討し，第2回投与で出血が発来するのは，Pを増量したためであるとする報告²⁾⁷⁾が見られる．しかし，第2回投与量が初回と同量あるいは減量した場合にも，出血がみられる例があ

ることより、Pの量には無関係であると推察される。P負荷後のLH動態の検索にはPの1回投与で充分であるが、このように消退出血を判定する場合には、Pの投与回数にも問題が残ると思われる。

無月経症の臨床分類に際し障害部位の診断は不可欠であり、FSH及びPRLの基礎値を指標とすることには異論はないと思われる。LH基礎値は、そのlevelと視床下部下垂体機能及び卵巣形態にclear cutな関係は認められず⁸⁾、指標としては不適当と言える。

Group I (正常—低FSH・PRL群)は、視床下部下垂体性無月経と考えられる。この群にはPCOも含まれており、現在のところPCOの病因は中枢か卵巣か未だ意見の一致をみていない。しかしPCOであっても、治療の第一歩は視床下部下垂体性無月経と同様であり、臨床的に始めに同一群として扱っても問題はない。Group Iの代表的治療法としては、clomiphene療法及びgonadotropin療法が挙げられる。従来よりP消退出血によつて分類し、Am Iはclomiphene療法、Am IIはgonadotropin療法が適応とされてきた。ところが、gonadotropin療法は非常に強力な排卵誘発方法である反面、副作用が強い点が社会的にも問題となつてきている。従つて、clomiphene療法の適応拡大が望まれるが、実際臨床上ではAm IIと判定されれば、その中よりclomiphene有効例を選択する手段がないため、gonadotropin療法が行われている。clomipheneの作用機序は未だ完全に解明されてはいないが、視床下部のestrogen receptorを介し、下垂体からのgonadotropin分泌を促進すると推測されている。一方gonadotropin療法は、卵巣に対する直接作用が主体となつている。従つて両者の適応を決定するに際し、視床下部下垂体の障害程度が重要な要素になつてくる。Pのgonadotropin分泌に対するpositive feedback作用については多くの知見⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾があり、ある程度のE存在下においてPはLH放出を促進することが知られている。そこでこれが、視床下部下垂体の機能障害の一つの指標となる可能性が示唆される。Group IにおいてP負荷後のLH動態を検

討したところ、LH増加のみられた例(Group Ia)ではPCOを除く全例がclomipheneにより排卵した。それに対し、LH増加の認められない例(Group Ib)は、全例clomiphene無効であつた。その結果clomiphene排卵率は、Group Iaでは92%、Group Ibでは0%であり、clomiphene排卵の有無とLH増加の有無は高い相関を示した。従つて、P負荷後のLH動態を検索することは、治療方法選択の重要な指針となり得ると考えられ、またPCOの診断にも有用であることが判明した。以上より、Group Iを、P負荷後のLH動態を指標として更に分類することは、消退出血による分類に比し意義が高いと言える。

P負荷後のFSH動態に関しては、LHと同様に増加するとする知見¹³⁾¹⁵⁾があるが、本来FSHの変動は小さいためか、FSHの有意な増加は認められなかつた。またE₂動態については、Am Iでは増加するが、Am IIでは変化しないとする報告⁴⁾がある。しかし本研究では、消退出血の有無にかかわらず全例ではないが、P負荷後にE₂増加を認めており、Am IIにおいてもPによりある程度gonadotropinが増加し、それを介してE₂が増加する可能性が示唆される。P投与直後の排卵例については、この排卵がPによりLHが放出されたことによるものか、あるいは偶然排卵期にP-testを行つたものか明確に区別できなかつた。しかし、卵巣が成熟しているにもかかわらず排卵期のLH surgeが障害されている場合に、P負荷によりLHが放出され排卵が起こる可能性は充分に考えられる。P消退出血はE levelの反映であり、Eの基礎分泌は主に、視床下部のtonic centerを介するgonadotropin分泌によつて支配されている。それに対しPのpositive feedbackは、視床下部のcyclic centerが関与していると考えられている。従つて、P投与後の消退出血とLH動態の検索は、この2つのcenterの障害程度を知る上で、興味ある情報を提供してくれると思われる。

Group IIは高プロラクチン血症であるが、この群でもP負荷後にLH増加の認められた例は、clomipheneにより排卵した。しかし、高プロラクチン血症にはbromocriptine療法が有効であり、

またP消退出血の有無及び内分泌機能のいかににかかわらず、下垂体腺腫の検索が必要である。従つて、この群を内分泌学的に更に分類する意義は少ない。

Group III (高FSH群)の中で、P消退出血陰性例と点状出血例は内分泌学的に類似しており、Group IIIbとして分類した。これは従来の分類のovarian failureと同一であり、 E_2 低値で全ての排卵誘発法が無効であつた。これに対し、少数ながら持続的にFSH高値であるにもかかわらず、 E_2 比較的高値で充分量のP消退出血の認められた例が存在した。これをGroup IIIaとして分類したが、このような例の報告は殆んどない。Group IIIaは治療に抵抗性であるが、一部の例で初期に排卵誘発が可能であつた。Goldenberg et al.⁹⁾は、FSH値によつてfunctioning ovarian follicleの存在がわかり、FSHが正常域より高値であればfollicleは存在しないと結論付けている。しかし、Group IIIaには自然排卵の起こつた例もあり、臨床経過より发育卵胞の存在が示唆された。この群は、ovarian failureへの移行期である可能性も考えられる。ところが、閉経前期を代表とするovarian failureへの移行過程では、ovarian failureと同様にFSHがLHより高値であること¹⁰⁾が知られている。それに対し、Group IIIaではLHがFSHより高値であり、その本態は未だ不明である。いずれにせよ卵巣の機能障害の指標としてはE levelが重要であり、従つて卵巣性無月経と推測されるGroup IIIにおいては、出血量を考慮にいたしたP消退出血による分類が必要であると言える。

無月経症の臨床分類は治療方針を的確に反映することが必要であるが、従来のP-testは必ずしも満足のいくものではなかつた。本研究によりP-testは、消退出血のみでなく、LH動態を指標としたdynamic testとしてとらえることにより、診断的意義が高まることが明らかとなつた。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師飯塚理八教授、ならびに終始御指導下さいました中村幸雄講師に深謝致します。更に御協力をいただきました慶応健康相談センター婦人科研究室橘川絹代嬢に感謝致します。本論文の要旨は、第24回、第25回及び第26回日本

不妊学会にて発表いたしました。

文 献

1. 福永友明, 田辺清男, 中村幸雄, 飯塚理八: ヒト血中プロラクチンの測定法とその臨床応用. 産婦の世界, 31: 547, 1979.
2. 平野睦男, 青葉久夫, 吉田 威: Kupperman 試験と無月経婦人の各種尿中 hormone 排泄量の検討. 日不妊会誌, 17: 53, 1972.
3. 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 川村尚道: 多嚢胞性卵巣. ホと臨床, 22: 803, 1974.
4. 楠田雅彦, 永田行博, 倉野彰比古, 中村正彦, 中村元一, 津田知輝, 尾上敏一: 無月経婦人に対する Progesterone 負荷試験の臨床的・内分泌学的検討. 日産婦誌, 33: 433, 1981.
5. 松本 茂, 中村幸雄, 川村尚道, 田辺清男, 飯塚理八: RIA によるステロイドホルモン (E_2 , E_3 , P) の測定法について. ホと臨床, 24: 411, 1976.
6. 中村幸雄, 黒川博厚, 高 俊昭, 清水謙一, 松本茂, 小林俊文, 斉藤 薫, 飯塚理八: LH-RH test と血中 LH, FSH の変動. 日不妊会誌, 18: 246, 1973.
7. 布川 修, 佐藤芳昭, 川越慎之助, 広井正彦, 寺島隆夫: 無月経に対する Gestagen test の検討. 日産婦誌, 25: 859, 1973.
8. Goldenberg, R.L., Grodin, J.M., Rodbard, D. and Ross, G.T.: Gonadotropins in women with amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 116: 1003, 1973.
9. Goldenberg, R.L., Grodin, J.M., Vaitukaitis, J.L. and Ross, G.T.: Withdrawal bleeding and luteinizing hormone secretion following progesterone in women with amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 115: 193, 1973.
10. Hull, M.G.R., Knuth, U.A., Murray, M.A.F. and Jacobs, H.S.: The practical value of the progesterone challenge test, serum oestradiol estimation or clinical examination in assessment of the oestrogen state and response to clomiphene in amenorrhea. Br. J. Obstet. Gynecol., 86: 799, 1979.
11. Kletzky, O.A., Davajan, V., Nakamura, R.M., Thorneycroft, I.H. and Mishell, D.R.: Clinical categorization of patients with secondary amenorrhea using progesterone-induced uterine bleeding and measurement of serum gonadotropin levels. Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 695, 1975.
12. Kupperman, H.S. and Lefkovic, S.C.: Progesterone in problems of sterility. Fertil. Steril., 8: 131, 1957.
13. Leyendecker, G., Wardlaw, S. and Nocke, W.: Experimental studies on the endocrine regul-

- ations during the periovulatory phase of the human menstrual cycle. *Acta Endocrinol.*, 71 : 160, 1972.
14. *Nillius, S.J. and Wide, L.* : Effects of progesterone on the serum levels of FSH and LH in postmenopausal women treated with oestrogen. *Acta Endocrinol.*, 67 : 326, 1971.
 15. *Odell, W.D. and Swerdloff, R.S.* : Progesterone-induced luteinizing and follicle-stimulating hormone surge in postmenopausal women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 61 : 529, 1968.
 16. *Sherman, B.M., West, J.H. and Korenman, S. G.* : The menopausal transition: Analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42 : 629, 1976.
(特別掲載 No. 5046 昭57・3・8 受付)
-