

LHRH の Pulsatile な投与による排卵誘発

獨協医科大学産科婦人科学教室

正 岡 薫 熊 坂 高 弘

Induction of Ovulation with Pulsatile LHRH in Anovulatory Women

Kaoru MASAOKA and Takahiro KUMASAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi

概要 LHRH を90分に1回、律動性 (pulsatile) に静注し得る携帯用輸液ポンプを用い、排卵誘発を試みた。対象は視床下部性無月経4名、稀発月経1名、多嚢胞性卵巣 (PCO) 2名、特発性高プロラクチン (PRL)血症性無月経2名の計9名12周期であり、LHRH の1回投与量は2~20 μ g とした。PCO の1名1周期を除く8名11周期に平均11.4日間の投与で排卵が誘発され、1名が妊娠した。排卵後の progesterone のピーク値が10ng/ml 未満の黄体機能不全が3名3周期にみられた。黄体期に LHRH の投与を中止した3名3周期では血中ホルモンの急激な低下とともに月経が発来した。LHRH の pulsatile な投与は PCO や高 PRL 血症を含めた無排卵症の治療に有効であると考えられる。また、卵胞成熟、排卵、黄体維持という一連の過程が一定した LHRH 投与下に行われた。この結果は排卵性周期の調節において卵巣性ステロイドの下垂体レベルへの feedback が主要な役割を占めていることを示唆している。

Synopsis Nine anovulatory patients were treated by administering pulsatile LHRH (2-20 μ g, i.v. at 90 min intervals) for 15-58 days. These patients consisted of 4 women with hypothalamic amenorrhea, one woman with oligomenorrhea, 2 women with polycystic ovarian disease (PCOD) and 2 women with hyperprolactinemic amenorrhea. Four of them were involuntarily infertile. The pulsatile LHRH therapy induced follicular maturation and ovulation, as evidenced by increased plasma estradiol levels followed by a midcycle LH surge and subsequent rise in plasma progesterone (P) levels, in 8 of the 9 patients. One patient with PCOD failed to ovulate. All of 11 treatment cycles were ovulatory in the 8 patients. A maximal P level of below 10ng/ml was seen in 3 of the 11 induced ovulatory cycles, indicating corpus luteum insufficiency. Luteolysis occurred soon after discontinuing the pulsatile LHRH administration at the mid-to late luteal phase in 3 ovulatory cycles. One of the 4 infertile women became pregnant. The results indicate that chronic pulsatile administration of LHRH is useful in inducing ovulation not only in hypothalamic amenorrhea, but also in PCOD and hyperprolactinemic amenorrhea. They also suggest that although a possible augmentation of the hypothalamic LHRH release at the preovulatory phase cannot be denied, a series of endocrine events during the human menstrual cycle may be regulated by the feedback action of the ovarian signals on the pituitary under a fixed input of the hypothalamic LHRH.

Key words: LHRH • Pulsatile administration • Induction of ovulation • Hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea • Polycystic ovarian disease

緒 言

LHRH を排卵誘発に応用しようとする試みは過去にもなされてきたが、極く一部の報告を除き結果は必ずしも満足のいくものではなかつた⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。この理由は、これらの方法が LHRH 100~1,000 μ g を連日2~3回皮下または筋注投与するという方法であつたため、下垂体からの gonadotropin (Gn) 本来の律動性 (pulsatile) 分泌を促し得なかつたことによると考えられる。また Gn 放出活性の強い LHRH analogue も用いら

れたが、同様の理由から低い排卵率しか得られなかつた⁴⁾。一方、ヒトの Gn は卵胞期から排卵期にかけて60~120分毎に pulse 状に分泌されていること²⁴⁾、この Gn 分泌は視床下部からの LHRH の pulsatile な放出と同調していること⁸⁾、視床下部を破壊したサルに LHRH を60分毎に間歇的に投与すると排卵性周期が回復すること¹²⁾などが明らかにされている。これらの事実は卵胞成熟、排卵のために必要な Gn 刺激、ひいては LHRH の放出パターンは pulsatile であることが必須な条件

であることを強く示唆している。このような観点に基づき、最近欧米各国では pulsatile な LHRH 投与が試みられ、優れた排卵率が報告されている⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾²¹⁾。本邦では荒木ら²⁾の報告があるが、今回、著者らも各種の無排卵患者にこの方法を試み、高い排卵率を得たので報告する。

対象と方法

視床下部性続発無月経4例、稀発月経1例、多嚢胞性卵巣(PCO)2例、特発性高プロラクチン(PRL)血症性続発無月経2例の計9名を対象とした。これらの患者の年齢、無月経期間、治療開始前の血中ホルモン値とLHRH(100 μ g)テストの結果は表1の通りである。視床下部性無月経の診断はGnの基礎値およびLHRHに対する反応が正常ないしやや低下しており、X線診断上下垂体腫瘍の存在しないこと、無月経の誘因として体重減少や心理的ストレスが推定されることなど諸家の criteria¹³⁾²⁰⁾²¹⁾によった。PCOはLH/FSH比の亢進、LHRHに対するLHの過剰反応、血中 Δ^4 -androstenedione(Δ^4 -A)が高値、両側卵巣腫瘍の触知などから診断した。高PRL血症の2例はトルコ鞍の2mm間隔の断層撮影、CTスキャンで下垂体腺腫が認められないため特発性(機能性)

高PRL血症と診断した。稀発月経の1例は2~3カ月周期で無排卵性月経を認めたが、本治療開始時の血中 estradiol (E_2)は190pg/mlと高値であった。無月経8名の progesterone (P)負荷による消退出血はM.M., H.H., S.S., R.S.の4名にみられた。Clomid 100mg 5日間投与ではS.T.を除いて排卵しなかつた。LHRHの投与は携帯用小型輸液ポンプ(Zyklomat; 7 \times 6 \times 3cm, 140g, Ferring社, 西独)を患者の腰にまいたベルトに装着させ、上腕または肘静脈に設置したポリエチレン・カテーテルを通して行つた。Zyklomatはコンピューターにより90分毎に1分間作動し、50 μ lの静注が可能である¹⁴⁾。1回の注入量が2~20 μ gとなるようLHRH(田辺製薬および第一製薬)溶液を調整し、カテーテル内の血液凝固防止のためヘパリン2,000単位を溶液に加えた。採血は連日または隔日に患者を来院させ、Zyklomatの作動直前に行つた。一部の患者では超音波断層法(Aloka 210F)にて卵胞の発育と排卵後の縮小を観察した。患者は輸液ポンプの装着中とくに日常生活に支障をきたすことはなく、入浴も工夫により可能であり、静脈炎などの感染症の発生は10日毎にカテーテルを交換することで防止できた。血中LH,

表1 Pretreatment plasma hormones levels and gonadotropin response to iv 100 μ g of LHRH in 9 patients with secondary amenorrhea.

Subject	Age (yrs)	Duration of amenorrhea (months)	Pretreatment basal level					Response to 100 μ g LHRH		Type of amenorrhea
			LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)	E_2 (pg/ml)	Δ^4 -A (ng/ml)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	
Patients										
N. M.	25	12	7	8	6	33.7	0.8	64	27	Hypothalamic
S. M.	19	8	10	9	10	30.5	0.7	52	16	Hypothalamic
M. M.	18	6	15	11	12	67.6	1.2	45	15	Hypothalamic
M. K.	17	11	21	13	12	24.2	1.5	210	35	Hypothalamic
S. T.	24	—	44	12	16	190.0	1.9	180	26	Oligomenorrhea
H. H.	23	22	54	12	15	65.8	5.7	370	23	PCOD**
S. S.	28	30	48	10	13	94.6	4.9	240	19	PCOD
R. S.	25	19	15	9	60	62.5	1.4	41	12	IHP***
Y. I.	33	96	16	18	150	34.6	1.8	140	50	IHP
Normal women (n=8)*										
Mean	26.1		15.8	10.7	12.6	92.8	1.5	126.4	26.6	
SE	1.4		1.6	0.7	1.4	12.4	0.2	13.1	2.1	
Range	(22~32)		(10~23)	(8~14)	(9~19)	(66~160)	(0.8~2.0)	(75~180)	(20~37)	

* Mid-follicular phase.

** Polycystic ovarian disease.

*** Idiopathic hyperprolactinemia.

FSH, PRL, E_2 , P, HCG の測定は第一ラジオアイソトープ社の, Δ^4 -A の測定は Wien Laboratories (米国) の RIA kit で行つた. 各 kit の C.V. は intra-assay 5~10%, inter-assay 7~13% であつた.

成 績

患者 N.M. (図1) は未婚, 身長162cm, 体重44kg で約1年前に10kg の体重減少が誘因となり無月経に移行したと推定される症例である. Gn の基礎値は低く, LHRH テストの反応も正常婦人に比べると低値であつた. これは慢性的な LHRH 分泌不全のため2次的に下垂体の反応低下を来したものと思われ, 患者 S.M., M.M. でも同様であつた. 42日間にわたり $5\mu\text{g}$ の LHRH を90分毎に投与した結果, 2周期に排卵が誘発された. 投与開始24時間後には Gn の軽度な上昇とともに E_2 は著明に増加し, 5日目には E_2 のピークと P の軽度な上昇に伴つて LH surge が出現した. 排卵後 P は 10ng/ml を越えて増加したが, 15日間の黄体期の後, 月経に移行した. 第2周期は卵胞期の9日から10日にかけてカテーテルの抜去により LHRH の投与が一時中断された. このため Gn, E_2 値は低下したが, 投与再開後まもなく LH

surge が出現し排卵した. 2周期目の P のピークは 24ng/ml と1周期目より改善されたが, 黄体期の10日目に LHRH の投与を中止したところ Gn, E_2 , P は急激に低下し月経が発来した. 患者 S.M. (図2) は生活環境の変化が誘因と考えられる視床下部性無月経である. この症例では LH surge 出現までに12日間を要し, E_2 や卵胞径の増加も比較的緩徐であつた. 治療開始後 LH, FSH は軽度ながら速やかに上昇した. その後 E_2 の増加に呼応して FSH は排卵期の surge にむけて漸減したが, LH は軽度な上昇を続けたまま surge へと移行した. 排卵後の LH とくに FSH は卵胞期に比べ低値であつた. P のレベルは $15\sim 20\text{ng/ml}$ に達したが, 黄体期の8日目に LHRH 投与を中止すると前の症例と同じく血中ホルモン値は急速に低下し月経が発来した. 患者 M.M. (図3) は比較的 E_2 分泌の保たれた第1度無月経であつた. 治療開始後の卵胞成熟は急速で6日目に $1,000\text{pg/ml}$ に達する E_2 のピークと超音波断層法で直径 2.4cm の卵胞が観察された. E_2 のピークと一致して LH surge が出現し, 排卵後の P は 10ng/ml を越える上昇を示したが15日間の黄体期の後に月経が開始した. 患者 M.K. (図4) は約1年前から無月経と

図1 BBT chart and plasma hormones levels during pulsatile LHRH administration in a patient, N.M. with hypothalamic amenorrhea.

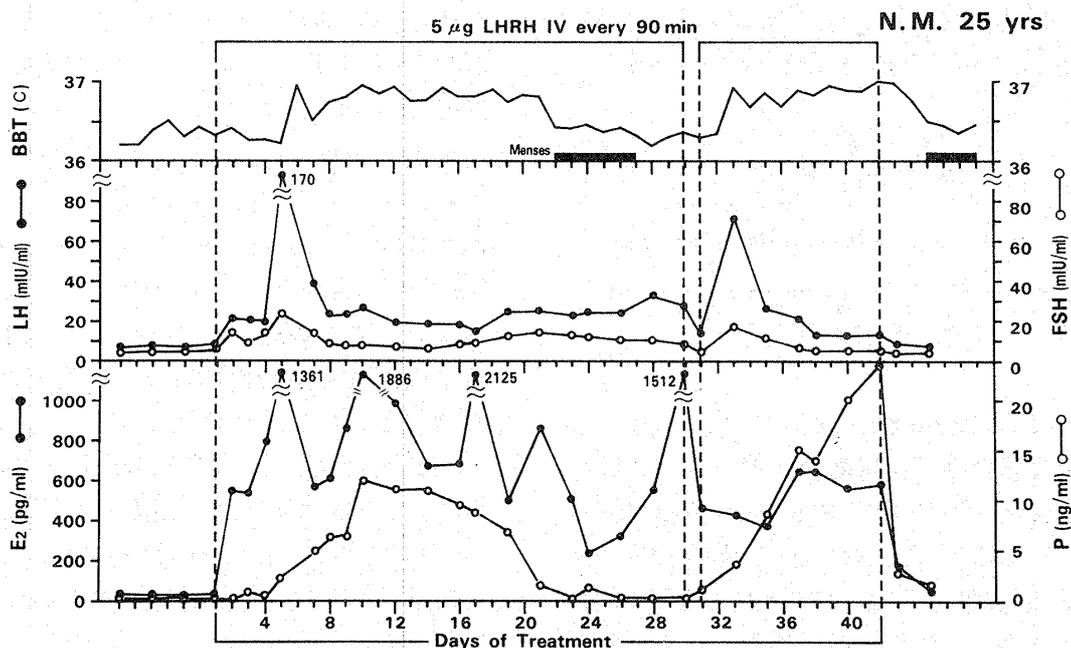


図2 BBT chart, plasma hormones levels and follicular diameter (FD) during pulsatile LHRH administration in a patient, S.M. with hypothalamic amenorrhea.

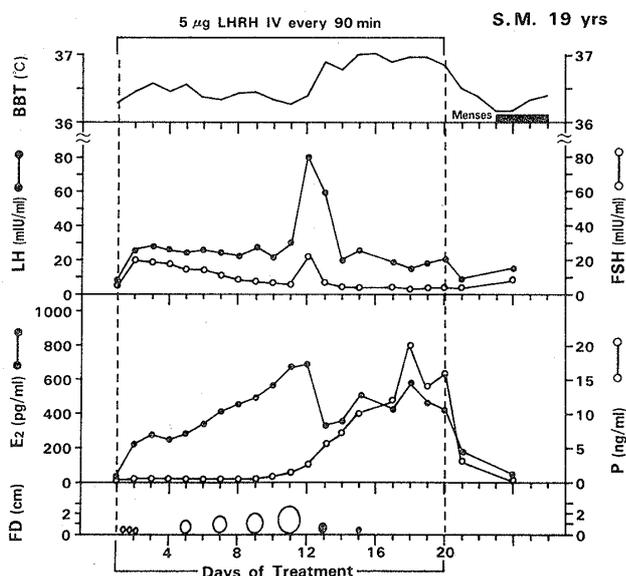
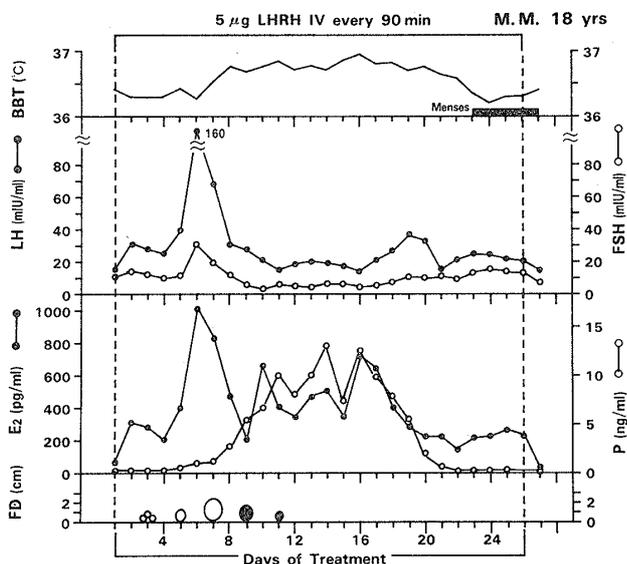
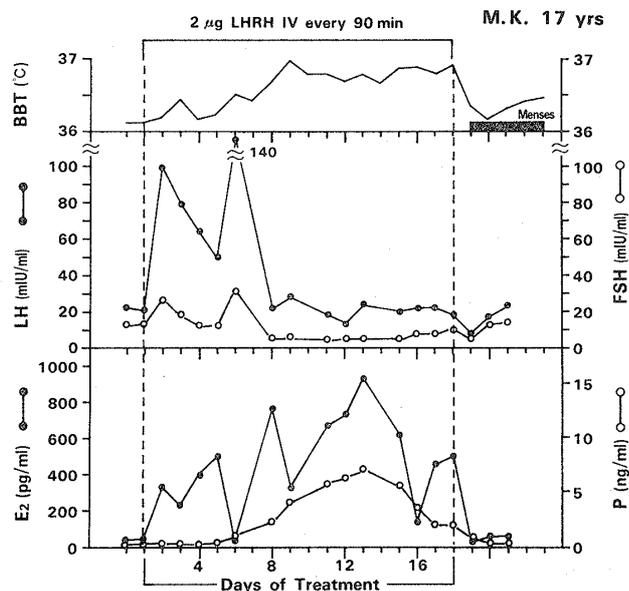


図3 BBT chart, plasma hormones levels and follicular diameter (FD) during pulsatile administration in a patient, M.M. with hypothalamic amenorrhea.



なり、他医で Clomid 療法を受けたが反応せず来院した。無月経の誘因は過度なスポーツによることが推定された。LHRH テストでやや過剰な Gn の反応を示したため、LHRH の 1 回投与量を $2\mu\text{g}$ とした。しかし投与開始後 24 時間で LH は 100 mIU/ml に上昇し、 E_2 も急激に増加した。その後

図4 BBT chart and plasma hormones levels during pulsatile LHRH administration in a patient, M.K. with hypothalamic amenorrhea.



LH, FSH は漸減したが LH/FSH 比が高い傾向を示した。6 日目には LH は再び 140 mIU/ml の surge を示した。黄体期の E_2 が高値であるのに対し P のピークは 6.8 ng/ml と低値であり、黄体機能不全 ($p < 10\text{ ng/ml}$) を示した。

臨床的に PCO と診断した患者 H.H. (図 5) では LHRH の 1 回投与量を $20\mu\text{g}$ とした。この投与量の選択には特別な根拠はなかった。図 5 は LHRH の 1 回の pulse に対する Gn の前値と 15 分値を連日観察したものである。LH は $20\mu\text{g}$ の pulse に対し鋭く反応し、24 時間後には基礎値が 200 mIU/ml 以上に上昇したが、その後は基礎値、反応とも漸減した。しかし 9 日目あたりから E_2 の上昇に伴って再び反応が増加し、12 日目には基礎値が 100 mIU/ml を越える LH surge が出現した。BBT の上昇から排卵が推定された後は LHRH のかわりに HCG を 2 回投与した。治療開始 43 日目に妊娠反応が陽性になり、超音波断層法で GS が確認されたが、結局妊娠 6 週と 5 日で流産した。

高 PRL 血症の患者 R.S. (図 6) に $2\mu\text{g}$ と $5\mu\text{g}$ の投与を計 58 日間行つた。治療前の PRL 値は 60 ng/ml 程度であったが、LHRH 投与中は 100 ng/ml 前後に上昇し、投与中止後は再び前値に低下した。 E_2 の増加は高 PRL 血症にもかかわらず著明であ

図5 BBT chart and plasma hormones levels during pulsatile LHRH administration in a patient, H.H. with PCOD.

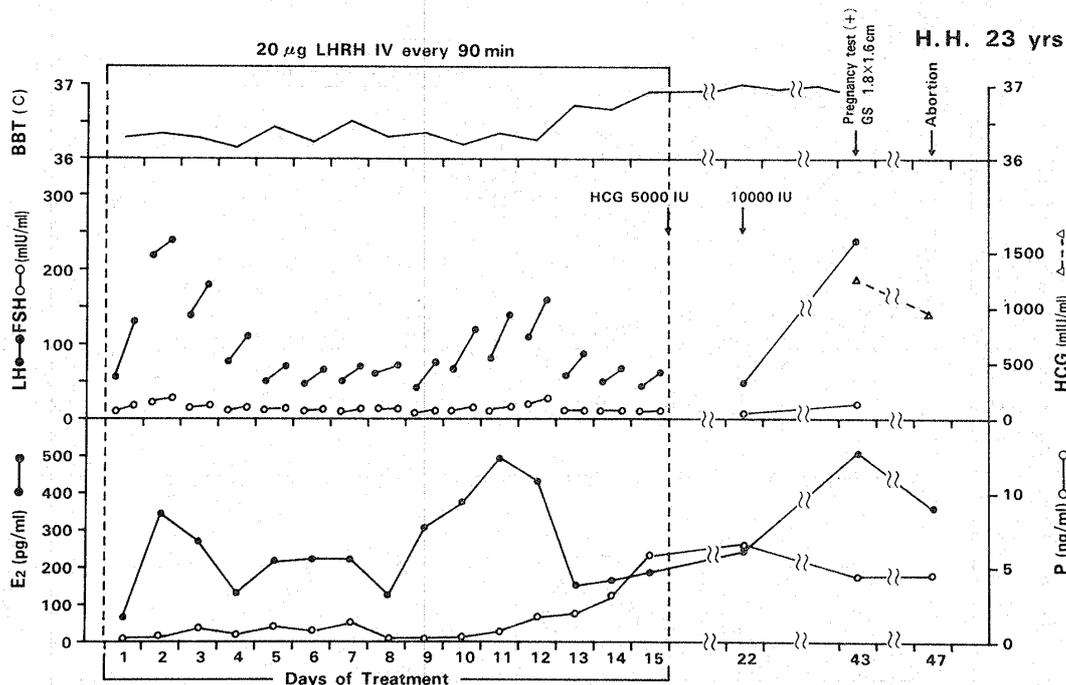
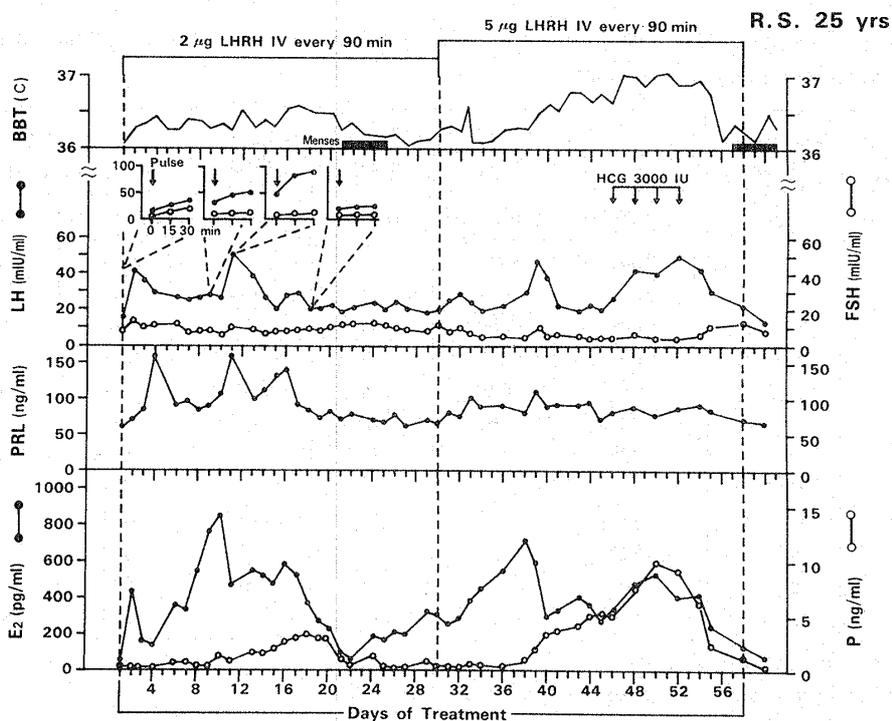


図6 BBT chart and plasma hormones levels during pulsatile LHRH administration in a patient, R.S. with hyperprolactinemic amenorrhea.



り、2周期とも排卵前のE₂のピークとLH surge (11日目と39日目)が認められた。LH surgeの時期にはLHRHのpulseに対する基礎値および反応が亢進した。しかし2周期とも卵胞期のLH/

FSH比は高く、両者の解離がみられた。またLH surge (pulse前値)が他の症例と比べて小さく、排卵後のPも低値であった。そこで2周期目は黄体機能改善の目的でHCGを併用したところ、P

図7 BBT chart, plasma hormones levels and follicular diameter (FD) during pulsatile LHRH administration in a patient, Y.I. with hyperprolactinemic amenorrhea.

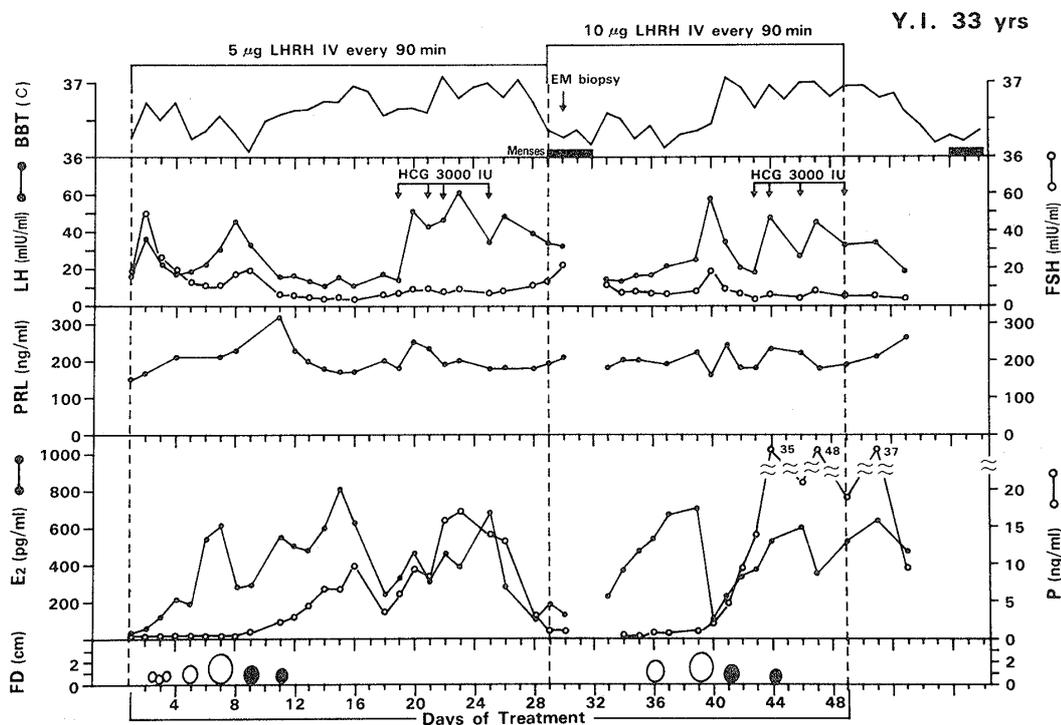


表2 Results of the chronic pulsatile LHRH administration therapy in 9 patients with secondary amenorrhea.

Subject	Dose of LHRH ($\mu\text{g}/90\text{min}$)	Treatment course length (days)	Preovulatory peak of E_2 (pg/ml)	Midcycle peak		Follicular phase length (days)	Luteal phase		
				LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)		Max level		Length (days)
							E_2 (pg/ml)	P (ng/ml)	
N. M.	5	42*	1361	170	23	6	2125	11	15
			1512	71	17	12	642	24	11**
S. M.	5	20	683	80	22	12	516	20	10**
M. M.	5	26	1066	160	35	7	727	13	15
M. K.	2	18	751	140	32	7	932	6.8	11**
S. T.	5	22	287	61	13	17	563	4.6	13***
H. H.	20	15	498	110	21	12	Pregnancy***		
S. S.	5	15****							
R. S.	2	29	855	50	10	12	588	3.2	5
	5	29	712	46	10	19	533	10	17***
Y. I.	5	28	605	45	17	9	809	17	19***
	10	21	699	57	18	12	636	48	15***

* Two consecutive treatment courses.

** LHRH treatment was discontinued during the luteal phase.

*** HCG was administered after presumed ovulation.

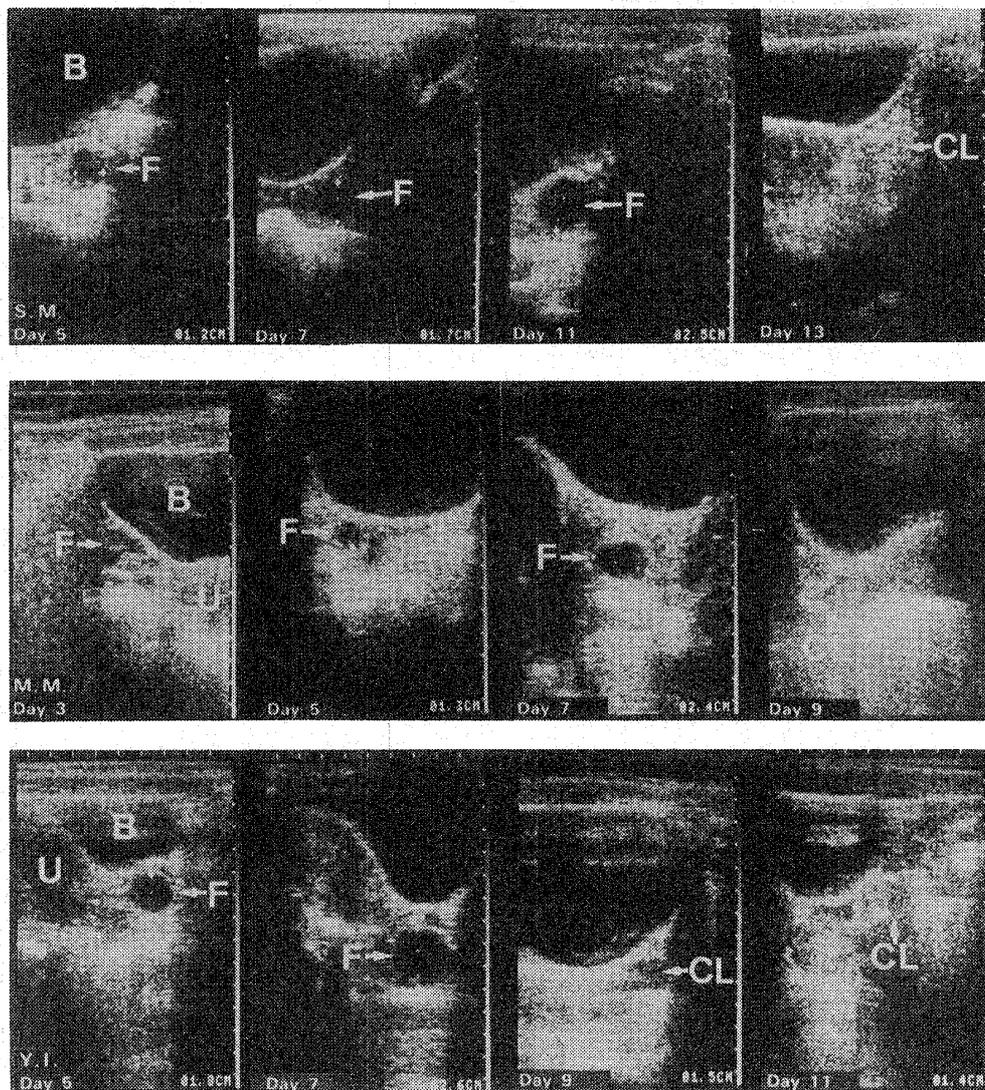
**** Follicular maturation and ovulation were not seen.

値は10ng/mlまで改善された。同じく高PRL血症の患者Y.I.(図7)に対しそれぞれ5 μg と10 μg を計2周期、49日間投与した。この症例でも投与

中のPRL値は200ng/ml以上の高値を持続したにもかかわらず、 E_2 のピークとLH surge(8日目と40日目)が出現し、超音波断層法により卵胞の

図8 Ultrasound record of ovarian follicular growth during pulsatile LHRH administration in three patients (S.M., M.M. and Y.I.).

B: bladder, U: uterus, F: follicle, CL: corpus luteum.



増大と排卵後の縮小が観察された。しかし前症例と同様に LH surge は 2 周期とも 50mIU/ml 前後と比較的低値であった。第 1 周期では排卵後の P は黄体期の 8 日目に 10ng/ml に達したが、BBT からみると高温相が低く、黄体機能不全が疑われたので HCG を併用し妊娠を期待した。第 2 周期では 1 回投与量を 10 μ g に増量したところ、黄体期の 3 日目で既に P は 14ng/ml と高値であったにもかかわらず BBT の低下がみられたため、HCG の併用を行った。P 値は最高 48ng/ml まで上昇し、黄体機能は著しく賦活されたが結局妊娠には至らなかった。

図 8 に排卵誘発中、超音波断層法にて卵胞発育

過程を観察することのできた 3 例を示した。いずれも排卵前の卵胞最大径は 2.5cm 前後で成熟卵胞と考えられた。以上の 9 例 12 周期の成績をまとめると、P のピーク値が 3ng/ml 以上を排卵と考えるなら¹¹⁾、8 例 11 周期に排卵が推定ないし確認された(表 2)。排卵までに要した LHRH の投与期間は平均 11.4 日であった。P のピーク値が 10 ng/ml 未満を黄体機能不全とすると、HCG 併用例を含む 8 例 11 周期中 3 例 3 周期にこれを認めた。既婚者 4 名中妊娠は 1 例であった。LHRH を 2 周期続けて投与した 3 例では投与量の増加の影響もあろうが、2 周期目の方が黄体機能は改善される傾向があった。

考 察

LHRHによる過去の排卵誘発法が不満足な結果に終わった最大の理由は、その投与法、投与量が非生理的なものであつたためと考えられる。つまり、少量のLHRHを1回投与しただけでは一過性のGn分泌しか得られないので、持続的な分泌を促す目的で大量を1日2~3回投与するか¹⁰⁾¹⁷⁾、LHRHのlong-acting analogueを連日投与する⁴⁾などの方法が試みられた。しかし、これらの方法はLHRH-Gn分泌が本来pulsatileな様式で行われているという事実⁸⁾²⁴⁾と相反するものであり、それ故LHRH本来の効力を十分に発揮させるには至らなかつたと考えられる。一方、LHRHを生理的な放りリズムに従つて投与し、排卵を誘発する試みはKnobil一派¹²⁾のサルによる実験結果に基づくものである。彼らは視床下部を破壊し、LHRHの産生を完全に消滅させたサルに60分毎に6 μ gのLHRHを静注し排卵性周期を誘導することに成功している¹²⁾。また、LHRHはこのようにpulsatileに投与するとGn分泌を刺激し得るが、連続的にinfusionした場合にはかえつてgonadotrophの感受性が低下し(down-regulation)、Gn分泌を維持できないことも実証している¹²⁾。これらの実験結果は、1) LHRHのpulsatileなinputの下で下垂体-卵巣系は相互のfeedback機構により排卵性周期を調節する。2) E₂のnegativeおよびpositive feedbackは下垂体レベルで発現する。3) LH surgeの出現にはラットでみられるようなLHRH分泌亢進¹⁹⁾をとくに必要としない、などの点を示唆している。Knobilのこの理論は1980年代に入つて早速Leyendecker et al.により臨床応用され、LHRHの分泌不全に起因する無排卵症患者8名中6名の排卵と2名の妊娠に成功している¹³⁾¹⁴⁾。今回、著者らの用いた輸液ポンプは彼らの開発したもので、pulse intervalは90分に設定されている。しかし米国では120分周期の投与法が主に行われており⁹⁾¹⁸⁾²⁰⁾、どちらが適当であるか、また1回投与量や投与ルート(皮下か静注か)についてもまだ結論は出ていない。

今回の投与中にみられたGnの一般的な変動パ

ターンを要約すると以下の如くである。

1) 投与開始24時間後にLH, FSHは一過性に上昇し、その後LHは軽度上昇を続けるが、FSHはE₂の上昇に呼応して排卵期のsurgeにむけて低下する。2) LH surgeはE₂のピークとPの軽度上昇(1~2ng/ml)に一致して出現。3) 排卵後のPの上昇に従いLH, FSHは漸減し、Pの低下に伴つてFSHは上昇を開始する。このような一連の変化は、LHRHのpulseに対するGnの反応をE₂, Pが下垂体レベルで修飾、調節している結果であつて、本質的には正常月経周期にみられる変化¹⁾と同一のものである。とくに卵胞期におけるFSHとE₂の逆相関性は本誘発法が卵巣の過剰刺激反応を起こさないという理論的根拠と考えられる。つまり本法はHMG-HCG療法とは異なり、卵胞の過剰な発育はE₂の下垂体へのnegative feedback機構を介して防止されるわけであり、それ故、単一排卵が起きると考えられている。

E₂の増加はほとんどの症例で非常に急速であり、投与開始24時間後には200~400pg/mlに達した。Leyendecker et al.の報告¹³⁾¹⁴⁾をみると、原発性無月経患者ではE₂の増加は緩徐であるが、続発性の場合には著者らと同様にE₂は急激に増加している。従つてE₂の反応は対象とした患者の無月経の重症度や、ある程度発育段階にある卵胞の有無などにより異なるのであろうが、一方、投与開始初期のFSHの上昇に対して複数の卵胞が一斉にsteroidogenesisを開始する結果、それらのtotalとしてのE₂の増加を表しているとも考えられる。荒木ら¹⁾によると主席卵胞の識別は月経周期の5日目以降であり、それ以前は複数の卵胞が発育するという。この点、今回の対象9例中5例においてE₂は最初増加した後、一旦低下し、再び増加に転じたことは興味深い。

排卵後のPレベルからみると少なくとも3例3周期は黄体機能不全であつた。この他、2例3周期にHCGの併用で黄体機能が改善された。これらの中には高PRL血症が2例含まれてはいるが、概して卵胞期のLH/FSH比が高く、LH surgeの低い例に黄体機能不全がみられる傾向があり、Strott et al.²²⁾の報告と一致している。排卵

誘発後も LHRH 投与を継続し、これのみで黄体機能を維持した報告は他にもみられるが⁹⁾¹³⁾²¹⁾, Skarin et al.²¹⁾は7例12周期中4例5周期に黄体機能不全を認めている。一方, pulsatile な LHRH-Gn 分泌が黄体機能の維持においても不可欠であることは、黄体期に LHRH 投与を中止すると急速に luteolysis が起こり月経が開始することからも明らかである。この結果は黄体機能の維持には少量といえども下垂体からの LH の刺激が必要であるという Vande Wiele et al.²³⁾の報告と一致するものである。しかし Yen et al.²⁴⁾は LH の pulse interval は卵胞期では60~120分であるが、黄体期では4時間であると報告している。これからみると黄体期には LHRH の投与間隔をもつと延長するか、あるいは HCG の投与に切替えた方が黄体機能の維持にはより適しているのかもしれない。

PCO の1例が本法により妊娠した。PCO は LH/FSH 比が高く、いわゆる不適当な Gn 刺激が無排卵の主要原因と考えられている²⁵⁾。Knobil のサルの実験から LHRH の投与間隔を変えると LH/FSH 比の変化することが示されているので¹²⁾、PCO と LHRH の放出リズムの変調との間に何らかの関連性が推定される。本法による生理的な LHRH pulse の replacement により排卵が誘発されたことは、本法の排卵誘発効果が単に LHRH 分泌の欠如ないし不足を補うことによるのみでなく、その放出リズムの是正によるものである可能性を推察させる。

高 PRL 血症性無排卵症に本法が有効であったことは非常に興味深い。本症の無排卵の原因として PRL の卵巣への直接作用¹⁵⁾や、E₂ の positive feedback (P.F.) 機構の障害³⁾などが報告されている。しかし LHRH 投与中の E₂ の増加や LH surge の出現などをみると、本質的には正常 PRL 性の症例と大差はなかつた。Leyendecker et al.¹³⁾も高 PRL 血症の1例1周期に同じ方法で排卵誘発に成功している。これらの成績は本症の根本的病因が Bohnet et al.⁶⁾の報告したように LH の pulsatility の消失、つまり LHRH の分泌不全に基づくものであり、steroidogenesis や P.F. の障

害はそれによる2次的な現象であることを示唆している。しかし、LH surge の amplitude が小さかつたことや、黄体機能不全の傾向を示した点については、高 PRL 自体が直接下垂体レベルで P.F. を障害しており、その結果黄体機能不全を招来した可能性も否定できない。

本法による排卵誘発は理論的にみても生理的に近い方法と考えられる。排卵誘発のみを目的とする場合は10日前後の輸液ポンプの装着で十分であり、排卵後の黄体機能の維持は HCG の投与で代用することも可能である¹⁴⁾¹⁸⁾²⁰⁾。投与ルートについては皮下注でも有効との報告²⁰⁾²¹⁾もあるが、静注に比べて投与量を多くする必要がある、また効果が劣るという意見もある¹⁸⁾。ちなみに著者らは静注による感染症などのトラブルは一切経験していない。投与量についても一定した見解は得られていないが、最近比較的大量(15~20 μ g/90分)を投与した場合、本法では起こらないと考えられている多胎妊娠の例が報告された⁵⁾。従つて投与量については今後更に検討を要する課題である。さて、本法による排卵誘発は経日的ホルモン動態からみても正常周期に類似している。しかしながら本法の結果は必ずしも卵巣性ステロイドの視床下部への feedback の可能性を全面的に否定するものではない。Miyake et al.¹⁶⁾はヒトで E₂ の P.F. は LHRH 放出の亢進を介していると報告しているので、排卵期に LHRH の surge が存在する可能性は考慮する必要があるだろう。但し、本結果から LHRH surge の存在が LH surge 発現のための必須条件ではないことが明白なので、この可能性については更に検討を要するところである。

文 献

1. 荒木重雄, 赤堀彰夫, 玉田太郎: 排卵の内分泌調節. 産婦人科 Mook, No. 13 (仲野良介編), 1, 金原出版, 1980.
2. 荒木重雄, 玉田太郎: Gn-RH の脈動性投与による排卵誘発法. 産婦の実際, 32: 1163, 1983.
3. 正岡 薫, 新部哲雄, 熊坂高弘: 無月経婦人における estrogen の positive feedback 機構に関する CB-154 の効果. 日内分泌会誌, 58: 848, 1982.
4. 矢追良正, 齊藤 幹: LH-RH および analog による排卵誘発. 産婦人科 Mook, No. 13 (仲野良介編), 159, 金原出版, 1980.

5. *Bogchelman, D., Lappöhn, R.E. and Janssens, J.* : Triplet pregnancy after pulsatile administration of GnRH. *Lancet*, 2 : 45, 1982.
6. *Bohnet, H.G., Dahlén, H.G. and Schneider, H. P.G.* : Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42 : 132, 1975.
7. *Breckwoldt, M., Czygan, P.J. and Bettendorf, G.* : Synthetic LH-RH as a therapeutic agent. *Acta Endocrinol.*, 75 : 209, 1974.
8. *Clarke, I.J. and Cummins, J.T.* : The temporal relationship between GnRH and LH secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology*, 111 : 1737, 1982.
9. *Crowley, W.F. Jr. and McArthur, J.W.* : Simulation of the normal menstrual cycle in Kallman's syndrome by pulsatile administration of LHRH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51 : 173, 1980.
10. *Hammond, C.B., Wiebe, R.H. and Yancy, S.G.* : Ovulation induction with LH-RH in amenorrheic, infertile women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135 : 924, 1979.
11. *Israel, R., Mishell, D.R. Jr. and Thorneycroft, I. H.* : Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112 : 1043, 1972.
12. *Knobil, E.* : The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 36 : 53, 1980.
13. *Leyendecker, G., Struve, T. and Plotz, E.J.* : Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. *Arch. Gynecol.*, 229 : 177, 1980.
14. *Leyendecker, G., Wildt, L. and Hansmann, M.* : Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump ("Zykomat")—A new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51 : 1214, 1980.
15. *McNatty, K.P., Sawers, R.S. and McNeilly, A. S.* : A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. *Nature*, 250 : 653, 1974.
16. *Miyake, A., Tasaka, K., Sakumoto, T., Kawamura, Y. and Aono, T.* : Estrogen induced the release of luteinizing hormone-releasing hormone in normal cyclic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56 : 1100, 1983.
17. *Nillius, S.J., Fries, H. and Wide, L.* : Successful induction of follicular maturation and ovulation by prolonged treatment with LH-RH in women with anorexia nervosa. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 122 : 921, 1975.
18. *Reid, R.L., Leopold, G.R. and Yen, S.S.C.* : Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile LRF: Dosage and mode of delivery. *Fertil. Steril.*, 36 : 553, 1981.
19. *Sarkar, D.K., Chiappa, S.A. and Fink, G.* : Gonadotropin-releasing hormone surge in proestrous rats. *Nature*, 264 : 461, 1976.
20. *Seibel, M.M., Kamrava, M., McArdle, C. and Taymor, M.C.* : Ovulation induction and conception using subcutaneous pulsatile LH-RH. *Obstet. Gynecol.*, 61 : 292, 1983.
21. *Skarin, G., Nillius, S.J. and Wide, L.* : Pulsatile low dose LH-RH treatment for induction of follicular maturation and ovulation in women with amenorrhea. *Acta Endocrinol.*, 101 : 78, 1982.
22. *Strott, C.A., Cargille, C.M., Ross, G.T. and Lipset, M.B.* : The short luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30 : 246, 1970.
23. *Vande Wiele, R.L., Bogumil, J. and Dyrenfurth, I.* : Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 26 : 63, 1970.
24. *Yen, S.S.C., Tsai, C.C. and Naftolin, F.* : Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34 : 671, 1972.
25. *Yen, S.S.C.* : The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 12 : 177, 1980.

(特別掲載 No. 5473 昭59・3・19受付)