

体期には Progesteron 等ステロイドの影響もあり、必ずしも単一の時計で黄体期と卵胞期のパルスパターンの違いを説明できないように思えるがいかがか。

回答 (獨協医大) 正岡 薫

黄体期に GnRH pulse が遅くなるのは progesterone が視床下部 opioid 活性を亢進させるから、それを再現し検討するために投与間隔を180分にした。

337. LH-RH agonist 連日鼻腔内投与の排卵及び内分泌動態に及ぼす影響について

(横浜市大) 白須 和裕, 松山 明美
植村 次雄, 水口 弘司

(大分医大) 森 宏之, 木川 源則

(小田原市立病院) 佐藤 啓治

目的: LH-RH agonist のもつ逆説的な性機能に対する抑制作用が注目され、その臨床応用がすすめられている。今回基礎データを得る目的で LH-RH agonist を連日投与し、排卵及び内分泌動態に及ぼす影響について検討した。

方法: 排卵周期を有する婦人34名を対象とし、(D-Ser[t Bu]⁶) LH-RH (LH-RHa) を nasal spray で鼻腔へ1日150~600 μ g, 月経周期5日目より21日間あるいは1日200 μ g 皮下注射で5日間連日投与をおこなった。各種ホルモンの変化を経時的経日的に観察し、更に LH-RHa の血中動態、尿中排泄についても検討した。

成績: ① Spray 投与周期における排卵抑制率は92.6%であり、投与中止次周期の排卵率は68.2%であった。② spray 1回投与後 LH 値は30分まで著明に増加し、短いプラトーを経て2時間目では再び上昇を認め、4時間目に頂値(各群平均146.8~436.5mIU/ml)を形成、以後低下する。皮下投与でも同様のパターンであった。③ LH-RHa に対する下垂体の反応性を300 μ g spray 投与後2時間 LH, FSH 値で比較すると21日目では1日目に比して LH (187.9→87.3mIU/ml), FSH (34.4→19.7mIU/ml) 共に有意 ($p<0.05$) に減少した。皮下投与では3日目で既に下垂体反応性は有意に減少していた。④ Spray 投与後30分で血中 LH-RHa は最高値 (29~345pg/ml) となり、2時間までに急速に下降し4時間後にはほぼ消失する。LH-RHa は1日総排泄量の95%以上が投与後8時間までに尿中へ排泄される。spray 投与では皮下投与の約5%の総排泄量を示した。⑤ E₂, GH は6~11日目ではむしろ高値を示した。TSH, Cortisol は投与期間中変化なく、TRH に対する PRL の反応性も差を認めなかった。⑥

副作用は殆ど認められなかった。

結論: LH-RHa の連日投与は、その long-acting な作用により下垂体の反応性減弱を惹起し、十分な排卵抑制効果が得られる。副作用も少なく、子宮内膜症などに対する新しい治療法として期待できる。

質問 (獨協医大) 熊坂 高弘

LH-RH analogue (LH-RHa) を長期投与されても LH-RHa の one shot による反応は低下するが、LH の basal level と estrogen level も変化しない様にみえるが、もしそうだとすればこの場合下垂体は natural (endogenous) LH-RH に対する反応は保たれていると考えてよいか。

回答 (横浜市大) 白須 和裕

LH-RH analogue 連続投与中の内因性 LH-RH の動態については興味ある所だが、現在のところ明確に回答できる data はない。投与中の basal LH は、ほとんど変化がないかあるいはわずかに上昇する例が多い。

質問 (金沢医大) 桑原 惣隆

Antifertile 効果の増強を期待するには皮下注射を併用した方がよいか。

338. 産褥授乳性無排卵に対する LHRH pulsatile infusion の影響

(福井医大) 麻生 武志, 富永 敏朗

産褥授乳期にみられる無排卵無月経状態には gonadotropin 基礎分泌の低下とその episodic 分泌パターンの欠如が関与しているとされているが、この時期の生殖機能を解明する試みの一つとして産褥授乳サルを対象として LHRH pulsatile infusion (P.I.) の卵巢下垂体機能に対する影響を検討した。

続発性無月経状態にある4頭、および6頭の産褥120日で授乳中のサルに portable P.I. pump を装着して LHRH 6 μ g/pulse, 90分間隔で P.I. を行ないながら血中ホルモンの経日的測定と週1回の腹腔鏡による卵巢の形態的变化の観察を行った。

続発性無月経群では3頭において P.I. 25.7 $\pm$ 4.7日で排卵誘発、黄体形成がみられ、本 P.I. 法の効果が確認された。産褥群では6頭中3頭は60日間の P.I. に対し反応を示さず、内1頭に対し9 μ g/pulse, 90分間隔の LHRH P.I. をさらに30日間追加しても変化はみられなかった。他の3頭には卵巢の肉眼的所見または血中ホルモンパターンに変化をみとめ、2頭の P.I. 後12および68日に卵巢表面から黄体様組織が膨隆していたが、これに伴う血中 progesterone の有意の上昇はな

く、また残り 1 頭の血中 progesterone レベルは P.I. 開始 7 日目より上昇、21 日目に一旦下降、引続いて P.I. を行うに血中 estradiol の明らかな上昇後に LH、FSH の surge が出現し、次いで progesterone の上昇と黄体の存在が確認された。

産褥授乳期で無排卵状態にあるサルでは続発性無月経と異なり LHRH P.I. に対する下垂体卵巣系の反応は抑制されている。LHRH P.I. により黄体の形態的变化や血中 progesterone の上昇がみられても、これらの変化に estradiol, LH, FSH の上昇が先行しない場合がある。授乳による prolactin の上昇と LHRH P.I. による LH の上昇によつて産褥期に存続している妊娠黄体が賦活されて再燃する場合がある。以上の産褥授乳期無排卵状態における LHRH P.I. の生殖機能におよぼす影響を明らかにした。

質問 (獨協医大) 正岡 薫

1) 産褥サルで反応が悪いのは prolactin の上昇しているためか。

2) 私どもが産褥期の婦人に投与した結果では反応は非常に良好であつたが、これはサルが GnRH に対し比較的反応が悪いためか。

回答 (福井医大) 麻生 武志

1) 産褥授乳期の LHRH pulse に対する反応性の低下に suckling によつて引き起こされる prolactin の上昇が何らかの役割をもっていると考え。

2) サルが LHRH に対して、ヒトに比して感受性が低いことも、両者の反応性の相違の原因の一つかも知れない。

339. LH-RH analog の初期妊娠子宮に及ぼす形態学的変化について

(獨協医大)

矢追 良正, 大蔵 健義, 園 信義
林 雅敏, 高橋 一久, 高見沢 実
三ツ矢和弘, 熊坂 高弘

(川口工業病院) 生山 博

(都立荒川産院) 山本 英豊

目的: LH-RH の hyperpotent analog には、強力な gonadotropin 放出効果がある半面、逆説的效果も併せ持つことを既に明らかとし、また子宮へ直接作用して steroid-receptor (S-R) を阻害することにより、着床阻害効果があること、子宮への直接作用は、子宮筋層でより強力であることを前回までの本学会で発表して来た。今回、この analog の妊娠子宮、特に筋層への作用、着床阻害効果を形態学的に検討した。

方法: 妊娠各日齢のラットに、(D-Leu⁶)-LH-RH-EA, 5 μ g を連日 5 日間投与後断頭屠殺し、摘出子宮着床部を筋層部分と床脱落膜部分とに分離し、一部分を S-R 測定に、一部分を光顕、電顕的検索に供した。

成績: 摘出妊娠子宮の床脱落膜部分は筋層部分との光顕では、analog 投与群では、絨毛の発育は不良ないし退化しており、絨毛上皮の浮腫状変化は栄養・吸収・分泌が不十分であることを示している。筋層の血管周囲の細胞、血管壁には内弾性板が出現し、電顕的には妊娠中には一般に認められるレニン様顆粒が analog 投与により消失、平滑筋細胞が細小化しており、光顕的電顕的共に非妊性変化へと移行し、その変化は特に筋層部分に著明であつた。

独創点: LH-RH の analog の子宮への直接作用を証明し、特に steroid-receptor を介して analog が子宮胎盤接合部を障害するばかりでなく、子宮筋層にも非妊時の変化を招来して、着床障害を起こすに到ることを形態学的に見出した。また以上の所見より、不妊症の治療の目的が「健康な生児を得ること」にあるとすれば、子宮内膜及びその支持母体としての子宮筋層の着床環境が充分整備されているか否かを念頭に置いて治療に当たることが、不妊症治療成績向上に大切なことを指摘した。

質問 (金沢医大) 桑原 惣隆

LH-RH analog の steroid-receptor に対する作用機序を御教示下さい。

回答 (獨協医大) 矢追 良正

LH-RH が直接子宮に作用して steroid-receptor を阻害している可能性はあるが卵巣へ直接作用することにより gonadotropin-receptor を阻害して steroid genesis を抑制することにより間接的に steroid-receptor を阻害している可能性も考えられ、それらのいくつかの factor がからまりながら関与していると考え。

340. 正常排卵例と clomiphene 投与前後の排卵障害例とにみられる LH の律動性分泌と LHRH 分泌の検討

(大阪医大)

奥田喜代司, 矢田 守男, 好川 元庸
宮崎 和典, 石田 雅俊, 杉本 修

目的: 卵胞成熟および排卵に LH の律動性分泌が重要な役割を担っていることが報告されている。しかし、正常排卵例における LH の律動性分泌と LHRH 分泌との関係や排卵障害例とのそれらの比較および