

診 療

「視床下部」性無月経の再検討と診療

東京大学医学部附属病院分院産婦人科

柳 沼 恣 西 井 修

Reevaluation of "Hypothalamic" Amenorrhea and its Diagnosis and Therapy

Tsutomu YAGINUMA and Osamu NISHII

*Department of Obstetrics and Gynecology,**Faculty of Medicine, the University of Tokyo at Mejirodai, Tokyo***Key words:** Hypothalamic amenorrhea · LH pulse · Estrogen positive feedback

緒 言

明らかに中枢性無月経と考えられる無月経がある。これらは、中枢に器質性疾患がある場合、Kallman 症候群や神経性食思不振症の無月経および体重減少性無月経 (diet による) などである。

これらを除外した場合に、従来、「中枢」性無月経は、無月経患者において、LHRH に対する下垂体からの gonadotropin 放出反応が認められた場合に、診断されてきた。したがって、その診断にあたって中枢自身の機能の検査が行われたわけではない。

中枢による下垂体からの gonadotropin 放出の調節は視床下部を介するものである。そこで、ここでは「中枢」性無月経を「視床下部」性無月経ということにする。

最近、排卵につながる、すなわち LH surge にいたる LH 放出機構に重要な役割を演ずる中枢機能として、(1) 視床下部からの LHRH の間欠的な放出 (これは下垂体からの LH の間欠的な放出 [LH pulse] として反映される) と、(2) 視床下部からの LHRH の放出に対する estrogen の positive feedback (これは下垂体からの LH 放出として認められる) が示されてきている。しかも、これらの二つの機能は LH surge を起こすために最少限必要な機能である^{2)~4)}。したがって、視床下部性無月経と診断する場合には、これらの機能の障害を示すべきであると考えられる。

それゆえ、従来の「視床下部」性無月経を、こ

れらの二つの視床下部機能を参考にして再検討することが、かかる無月経の診断をより正確にし、その治療をより適切にするうえで重要である。

LH pulse と estrogen positive feedback の存在の診断法

LH が間欠的に放出され (LH pulse が存在し)、LH 放出に対する estrogen positive feedback が存在するかどうかを臨床的に知るためには、可能な限り簡便でしかも正確な方法がとられるべきである。

LH pulse 用採血: 患者をベッド上に寝かせて前腕の静脈に 21G Wedged infusion set (tubing vol. 0.17ml) (SURFLO-TERMO) を留置し、約 30 分間の安静後から 20 分ごとに 7 回、3ml の採血をする。おのおのの採血直後に少量のヘパリン加生食液を注入し、採血直前に tube 内のこのヘパリン加生食液を除去する⁶⁾。

LHRH 反应用採血: LH pulse 用採血終了後、上述の翼状針 tube から LHRH 100 μ g を注入し、30 分後に採血する。

Estrogen positive feedback 用採血: LHRH 用採血終了後 estradiol dipropionate (オバホルモン・デポー [帝臓]) 5mg を筋注し、以後 1 週間毎日採血する⁶⁾。

LH pulse, LHRH 反応性と estrogen positive feedback の存在の判定法

採取した血清中の LH (FSH と E₂) を一括して測定 (RIA) する。LH pulse 用の 7 回の血清 LH

濃度の平均±SD(LHのM±SD)を計算する。LH pulseの曲線は、一般に急な上行枝と緩徐な下降枝からなる。この上行枝あるいは下降枝が認められ、このピークとLHのMとの差が5mIU/ml以上の時に、LH pulseが存在するとする⁶⁾。このように定義したLH pulseは正常月経周期の卵胞期初期、中期に必ず認められる⁶⁾。

LHRHに対するLH放出の反応性は、LHRH注入後30分におけるLHがLHのM+1SDよりも高い場合に存在するとする。

Estrogen positive feedbackは、estrogen注射後、LHがLHのM+2SD以上になった時に存在するとする⁶⁾。

LHRH無反応性無月経

これは下垂体原発性無月経であるが、極めて稀である(FSHあるいはLH欠損症やSheehan症候群が代表的疾患である)。これはもちろん、この研究の分析からは除外されている。

「視床下部」性無月経の再検討

1) 視床下部機能をLH pulseとestrogen positive feedbackの有無から分類すると、4種類の組合せがある(表1)。表1は、無月経患者をほぼat randomに調べた結果を示し、これらの頻度をほぼ知ることができる⁷⁾。IV型は存在しないことが分かる。I、IIそしてIIIの順序でより重症型になるが、おのおの頻度は、約65、20そして15%である(高prolactin血症は除外してある)。

注目されるべきことは、LH pulseが存在すれば必ずestrogen positive feedbackが認められ(I型)、一方、LH pulseが存在しなくてもestrogen positive feedbackが出現することがある(II型)ことである⁶⁾。

2) 表2にI、IIとIII型の血清ホルモン濃度を示す(表2は、表1以後の患者も含めたものであり、これらの患者はat randomに選択されていない)。

I型の患者のすべてが第I度無月経である。II型では第I度と第II度無月経が半数ずつ、そしてIII型では後者がやや多い。

I型の血清LH、FSHとE₂濃度は、正常月経周期の卵胞期初期におけるこれらの濃度と比較し、

表1 「視床下部」性無月経の再検討およびI、II、IIIとIV型の頻度⁷⁾

	I	II	III	IV
LH pulse	+	-	-	+
Epf	+	+	-	-
患者数 (%)	16 (64)	5 (20)	4 (16)	0 (0)

Epf: Estrogen positive feedback.

表2 無月経の新分類—血中ホルモン値*—

	I	II	III
LH pulse	+	-	-
Epf	+	+	-
WDB+	27 (52%)	8 (15%)	17 (33%)
-	0	4	10
LH mIU/ml	24.15 ±12.9	14.3 ±4.70	7.11 ±3.69
	p<0.05		p<0.001
FSH mIU/ml	10.91 ±5.71	7.16 ±3.49	5.02 ±3.28
	p<0.001		
E ₂ pg/ml	34.92 ±14.2	22.86 ±14.3	11.45 ±3.21
	p<0.01		
			p<0.05
	p<0.001		

*M±SD

WDB: Gestagenによつて誘発された消退出血。

I型のLH: 正常月経周期卵胞期初期(12.50±4.00 mIU/ml)より高値(p<0.05)。

I型のFSH: 上同(7.50±1.85 mIU/ml)と有意差なし。

I型のE₂: 上同(70.83±23.81 pg/ml)より低値(p<0.005)。

おのおの有意に高く、異ならず、そして低い。

I、IIとIII型は、LH放出能を中心にして分類されているので、当然のことながら、その重症度が血清LH濃度に最もよく反映されている。すなわち、血清LH濃度はI、IIとIII型となるにしたがつて有意に低下する。

血清FSHとE₂濃度は、LHほどではないがI、IIとIII型の順に低下している。

3) よく知られているように、視床下部・下垂体(FSH・LH)→卵巣(E₂)→視床下部・下垂体

表3 無月経の新分類と治療法

無月経	治療法
視床下部性 視床下部機能 軽度低下性(II)	LHRH 間欠投与
視床下部機能 高度低下性(III)	HMG-HCG
下垂体性	HMG-HCG
卵巣性	
卵巣機能 軽度低下性(I)	Clomiphene citrate
卵巣機能 高度低下性	Kaufman 療法
子宮・腔性	手術

(I), (II)と(III)は表1参照.

(I)は従来「視床下部」性無月経とされていたもの.

(FSH・LH)の循環の回転が卵胞期の初期から次第に増幅して、ついに排卵にいたる LH surge が起こる.

I型の無月経は、視床下部・下垂体の機能は正常であり、血清 LH, FSH と E₂の濃度を正常月経周期の卵胞期初期と比較してみると、この無月経は、卵巣が E₂産生に関して FSH and/or LH に十分に反応しえない状態のものである。したがって、この無月経は、従来いわれてきているような「視床下部」性無月経であるよりはむしろ卵巣性無月経とされるべきであると考ええる。当然、従来の「卵巣」性無月経すなわち卵巣機能高度低下性無月経とは異なり、卵巣機能軽度低下性無月経というべきものである。

IIおよびIII型の無月経は、共に視床下部性無月経であり、II型は視床下部機能軽度低下性無月経であり、III型は視床下部機能高度低下性無月経である。

これらにしたがって、無月経を表3のように分類することができる。

卵巣機能軽度低下性無月経 (I) あるいは視床下部機能軽度低下性無月経 (II) と視床下部機能高度低下性無月経 (III) の簡便な鑑別法

IあるいはII型の無月経とIII型の無月経は、後述するように治療方針が全く異なるので、これらをあらかじめ鑑別しておくことは極めて重要である。これらの差は、estrogen positive feedbackの有無の差であるので、前述の方法により区別され

うるが、これは日常臨床的には困難である。

この点に関して非常に興味ある所見が発見されている。すなわち、LH pulse 検査の7回の血清 LH 濃度の平均は、IとII型の無月経においてほとんどすべて10mIU/ml以上であり、一方III型の無月経においてはほとんどすべて10mIU/ml未満である。

したがって、検査を簡便にするために、少なくとも20分ごとに3回採血して、これらの血清 LH 濃度の平均値を求めるか、あるいはこれら3回の血清を混合して、この LH 濃度を測定することにより、おおよそこれらの無月経を区別しうる。

無月経の新分類に対応する治療法

理論的には、表3に示したように、I, IIとIII型の無月経には、おのおの clomiphene citrate, LHRH 間欠投与と HMG-HCG 療法が対応する。

卵巣機能軽度低下性無月経 (I): Clomiphene citrate の主唱されている作用機構から考えるならば、(時々誤解されていることであるが)当然それは視床下部機能が正常な場合に作用を発揮する。従来 clomiphene citrate が第I度の「視床下部」性無月経において比較的よい排卵率を示してきたのは、実はこの卵巣機能軽度低下性無月経にきてきたと考えられる。示されてきたその排卵率は、この卵巣機能軽度低下性無月経の頻度にはほぼ等しい。今回の症例の排卵率は78% (21/27)であつた。Clomiphene citrate は、FSH と LH の放出を促進して卵巣をより強く刺激するのである。あるいは、それは卵巣に直接作用してその機能を改善する⁵⁾かもしれない。

視床下部機能軽度低下性無月経(II): この無月経において clomiphene citrate が有効な場合がある。しかし LHRH 間欠投与法がより合理的であると考ええる。Clomiphene citrate が無効な無月経において LHRH 間欠投与が有効な場合の無月経⁷⁾は、この無月経に属すると思われる。

視床下部機能高度低下性無月経(III): この無月経の治療には HMG-HCG 療法が妥当である。おそらく LHRH 間欠投与法は有効ではない。このことは、LHRH 間欠投与により E₂が上昇したにもかかわらず排卵しなかつた無月経(おそらく

estrogen positive feedback が認められない無月経)が存在することにより支持される。今回の症例の排卵率は91% (10/11) であった。

おわりに

従来の「視床下部」性無月経の再検討の結果を示し、これらの無月経の新分類を提唱し、さらにおのおの無月経に対応する合理的治療法を示した。これら治療法中の LHRH 間欠投与療法が保険適応となることを望むものである。

文 献

1. 柳沼 恣, 小林拓郎: 大部分の無月経は卵巣原発性である可能性. 産婦治療, 49: 742, 1984.
2. Belchetz, P.E., Plant, T.M., Nakai, Y., Keogh, E.J. and Knobil, E.: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science, 202: 631, 1978.
3. Neil, J.D., Patton, J.M., Dailey, R.A., Tsou, R.L. and Tindall, G.T.: Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pituitary stalk blood of Rhesus monkeys: Relationship to level of LH release. Endocrinology, 101: 430, 1984.
4. Norman, R.L., Gliessman, P., Lindstrom, S.A., Hill, J. and Spies, H.G.: Reinitiation of ovulatory cycles in pituitary-stalk-sectioned Rhesus monkeys: Evidence for a specific hypothalamic message for the preovulatory release of luteinizing hormone. Endocrinology, 111: 874, 1982.
5. Smith, O.W., Smith, G.V. and Kistner, R.W.: Action of MER-25 and clomiphene on the human ovary. J.A.M.A., 184: 122, 1963.
6. Yaginuma, T., Takeuchi, T., Nishii, O., Okamura, T. and Kobayashi, T.: Positive feedback of estrogen in amenorrheic women without LH pulse. Jpn. J. Fertil. Steril., 29: 376, 1984.
7. Yamada, Y. and Osada, H.: Ovulation induction in cases failing to respond to clomiphene citrate through administration of pulsatile LH-RH. Jpn. J. Fertil. Steril., 32: 219, 1987.

(No. 6415 昭63・8・5 受付)