

## CRF 負荷試験を用いた更年期障害および 性腺機能不全症の内分泌学的分析

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

矢久保和美 牧野 恒久 卓山 誉千  
酒井 淳 飯塚 理八

### Endocrinological Analysis of Climacteric Symptoms and Gonadal Dysfunction by CRF Test

Kazumi YAKUBO, Tsunehisa MAKINO, Shigekazu TAKAYAMA,  
Atsushi SAKAI and Rihachi IIZUKA

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

**概要** 更年期障害における内分泌学的背景の一端を解明するために、50 $\mu$ g の Corticotropin releasing factor (CRF) を静注後、血中 adenocorticotrophic hormone (ACTH),  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) および  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP) の反応性を経時的に測定する CRF 負荷試験を施行し、他の性腺機能不全症と比較し、さらにいくつかの関連ホルモンを測定し検討した結果以下の見解を得た。

1) 閉経後 gonadotropin は上昇し、LH-RH 負荷試験の反応性も増加し比較の後期まで反応性は高い。CRF に対する反応性も閉経後亢進するが、これは卵巣摘出後に反応性が亢進することと一致しており、性腺機能不全症の gonadectomy 後にも同様の結果が得られた。

2) 長期の低 estrogen 状態のもとでは CRF に対する反応性は次第に低下するが、性腺機能不全症でも同様の結果が得られた。

3) 一方更年期不定愁訴を有する婦人では、CRF に対する反応性は閉経後もより高い傾向を示したが、これはストレス反応を示唆するものと思われた。さらに Kupperman Index (K.I) で高値を示す群、および hot flush をより強く訴える群で CRF に対する反応性はより高く、症状の強さを反映するとともに、hot flush との関連性も示唆された。

**Synopsis** Endocrinological studies on stressed climacteric women and some cases of gonadal dysfunction were carried out by analysing blood levels of adenocorticotrophic hormone (ACTH),  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) and  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP) after the administration of synthetic corticotropin releasing factor (CRF, CRF test).

Our results can be summarized as follows:

1. The responsiveness to CRF in perimenopausal and ovariectomized women rose and it corresponded with those of post gonadectomy in testicular feminization.

2. Responsiveness to CRF was decreased as estrogen levels decreased with the patient's age, and a similar tendency was observed in gonadal dysfunction.

3. Climacteric women with non-specific complaints have a higher responsiveness to CRF than that of postmenopausal women without complaints. Subjects with a high K.I score and with severe hot flush showed higher responsiveness to CRF than other subjects.

These data suggest that CRF and its related hormones may be correlative with stress and hot flushes in climacteric periods and endogenous CRF may play an important psychosomatic role by regulating the hypothalamo-pituitary-adrenal function where there is decreased estrogen.

**Key words:** CRF • Menopause • Opioid hormone • Gonadotropin • Climacteric complaint

#### 緒 言

Corticotropin releasing factor (CRF) は視床下部より分泌され、adenocorticotrophic hormone (ACTH) の放出活性をもつペプチドホルモン

で、その負荷試験は下垂体機能検査として臨床応用されている。またストレスに反応するとされており、各種疾患との関連性が検討されている。一方更年期障害の原因はいまだ明らかではないが、

その発症には内分泌環境のバランス異常のうえに個々の精神心身症的要素が加わって種々の症状をもたらすものと思われる。そこで更年期障害を一種のストレス反応と考えた場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系の変化、とくに CRF および関連ホルモンとの関係を検討することでその原因解明の糸口となりうるのではないかと考え、他の性腺機能不全症と比較しつつ検討をすすめた。

### 研究対象および方法

対象は更年期不定愁訴を有する婦人40名、ターナー症候群の患者2名、睾丸性女性化症の患者1名および Rokitamsky-Küster-Hauser 症候群の患者2名で、コントロールとして正常月経周期を有する婦人12名（卵胞期6名、黄体期6名）および愁訴のない閉経後婦人5名を対象とした。更年期不定愁訴を有する婦人は、K.Iで評価し CMI (Cornell Medical Index) および YG テスト (Yatabe-Guilford 性格検査) による分析を併用した (表1)。

K.Iは17の項目を11の群に分類し、それぞれの項目の重症度の最も高い点数をその群の点数とし、それに各群に与えられた factor をかけ合わせたものの総合点であり最高51点となる。

CRF 負荷試験は基礎値として負荷前の血液を採血の後 CRF 50 $\mu$ g (ペプチド研究所, 大阪, Lot No. 330930, 340618) を肘静脈より静注し, 15分,

30分, 60分, 90分および120分後に採血し, ただちに4 $^{\circ}$ Cで遠心分離し上清を採取後測定に供するまで-20 $^{\circ}$ Cに凍結保存した。テストはほぼ一定の時間 (午後2時) にベッド上安静のもとに行つた。負荷前および負荷後の血液より adenocorticotrophic hormone (ACTH),  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) および  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP) を測定, また負荷前の血液より血中 estradiol ( $E_2$ ), prolactin (PRL), follicle-stimulating hormone (FSH) および luteinizing hormone (LH) も同時に測定した。

血中 IR- $\beta$ -LPH 測定には米国 NIADDK より提供された抗血清を用い chloramine T 法により放射性ヨードを標識し, sephadex G-75による純化の後 dextran-coated charcoal 法で B/F 分離を行い radioimmunoassay (RIA) にて測定した。IR- $\beta$ -EP はヒト合成  $\beta$ -EP (ペプチド研究所, 大阪, Lot No. 310~225) を抗原とし, われわれの独自の抗血清を用い chloramine T 法により放射性ヨードの標識を行い sephadex G-50で純化し B/F 分離は dextran-coated charcoal 法で行い RIA に供した<sup>6)</sup>。ACTH 測定は CIS の kit (ミドリ十字) を使用した。CRF 負荷後の各ホルモン値は, 基礎値を0とし%で表した。

ターナー症候群の症例はともに染色体45Xの no mosaic であつた。症例1は37歳で原発性無月経を有する典型的なターナー症候群だが, 症例2は24歳でターナー症候群に特有の症状をもちながら初潮後約4年間の周期的月経を有していた珍しい症例であつた。なお, LH-RH 負荷試験は LH-RH 投与前, ついで100 $\mu$ g 静注後30分, 60分, 90分, 120分および180分に採血し, 血中 LH および FSH を測定, また TRH 負荷試験は TRH 500 $\mu$ g 静注前および静注後30分, 60分, 90分, 120分および180分に採血し血中 PRL を測定した。

### 研究成績

#### 1. 正常月経婦人と更年期婦人との比較

ACTH 基礎値は, 正常月経周期を有する婦人では卵胞期10pg/ml, 黄体期23.3 $\pm$ 1.7pg/ml と黄体期の方が高い傾向がみられた。また更年期不定愁訴をもつ婦人では28.4 $\pm$ 5.1pg/ml と, もたない婦人14.1 $\pm$ 1.7pg/ml に比べ高い傾向が認められ

表1 Classification of 40 climacteric women

age: from 40 to 63 years	
premenopause	..... n = 5
	menopause ..... n = 6
	postmenopause ..... n = 12
	post castration ..... n = 12
mean Kupperman Index ..... 25.3	
CMI	I ..... 10%
	II ..... 25%
	III ..... 45%
	IV ..... 20%
YG	A ..... 17.5%
	B ..... 25%
	C ..... 17.5%
	D ..... 30%
	E ..... 10%

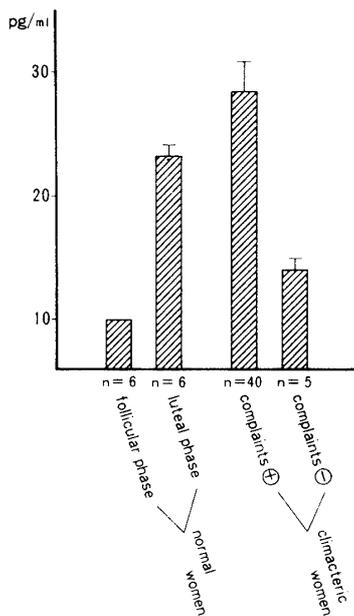


図1 Plasma ACTH levels in normal and climacteric women (Mean±S.E.)

た(図1)。

CRF 負荷試験では CRF に対する血中 ACTH および  $\beta$ -EP の反応性は、ピーク値で比較すると、黄体期の150.4%, 142.3%に比べ卵胞期では各292%, 161%とより高い傾向がみられたが、 $\beta$ -LPH との間には解離が認められた。また更年期婦人では血中 ACTH,  $\beta$ -LPH および  $\beta$ -EP の反応性は各111.3%, 111.7%, 107.8%と低い。不定愁訴を有する群では161%, 169.5%, 140%とより高い反応性を示していた(図2)。一方閉経後に

は gonadotropin は上昇、 $E_2$ は低下するが不定愁訴の有無による違いは認められなかつた(図3)。

2. 閉経前・閉経後3年以内および閉経後3年以後における比較

閉経前および閉経後3年以内のいわゆる perimenopause の時期と3年以後の postmenopause の時期とを比較すると、閉経前は CRF 負荷試験および LH-RH 負荷試験ともにほぼ正常な反応を示し、閉経後3年以内では LH-RH 負荷試験の反応性は亢進し、3年以後もほとんど変化はないが、CRF に対する反応性は低下した(図4)。

3. Kupperman Index および hot flush の有無による比較

臨床的に治療を要するのは、30点以上といわれるが、本研究では臨床データより25点を境として分類したところ、25点以上の症状の強い群の方が多少反応性の高い傾向が認められた(図5)。

また不定愁訴の分類では、血管運動神経障害が65%と最も多く、ついで自律神経失調症型60%、神経症型40%、睡眠障害30%の順であつた。すなわち、不定愁訴の中では hot flush が最も多かつたが、その程度により分類したところ、これを強く訴える群の方が ACTH,  $\beta$ -LPH および  $\beta$ -EP の反応性は高い傾向が認められた(図6)。

4. 両側卵巣摘出前後による比較

正常月経周期を有する婦人で、両側卵巣摘出術を受ける前後に CRF 負荷試験を施行し比較した

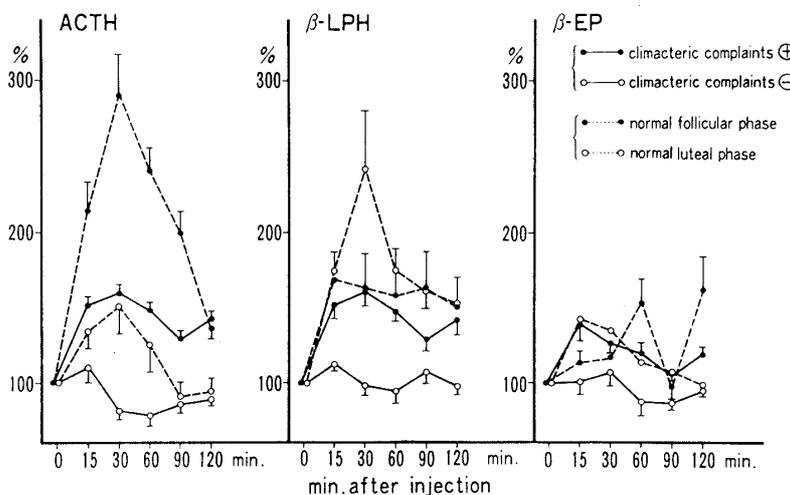


図2 Percent increase of plasma ACTH,  $\beta$ -LPH and  $\beta$ -EP levels after an iv bolus injection of CRF in climacteric women (Mean±S.E.)

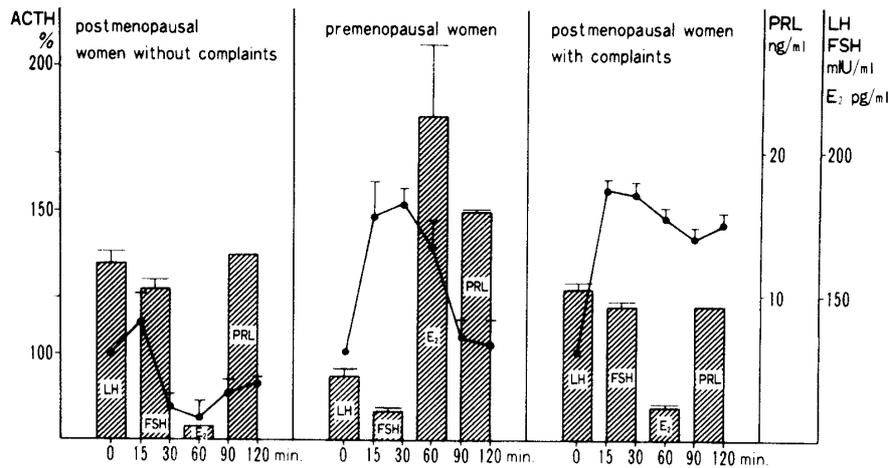


図3 Plasma ACTH levels after CRF test and serum LH, FSH and E<sub>2</sub> levels in pre or postmenopausal women (Mean±S.E.)

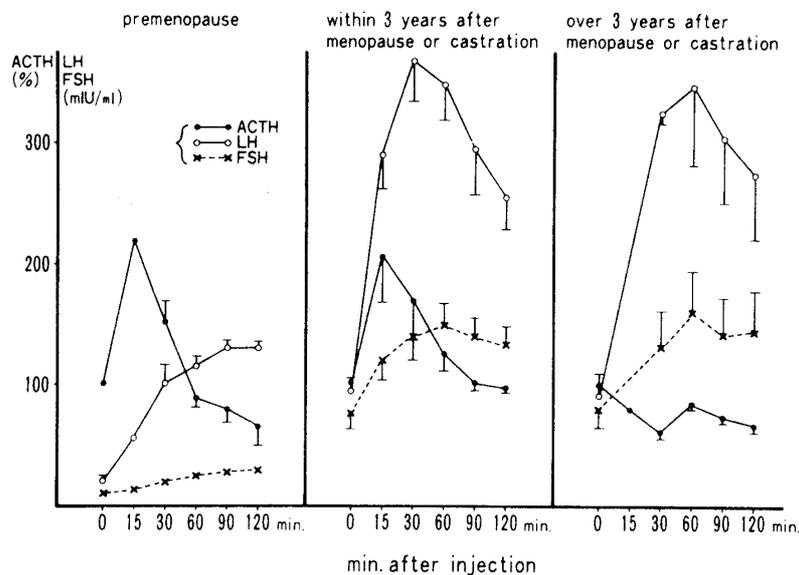


図4 Percent increase of plasma ACTH levels after an iv injection of CRF and LH-RH test in climacteric women (Mean±S.E.)

ところ、その反応性は術後上昇した(図7)。

#### 5. 性腺機能不全症におけるCRF負荷試験

Rokitamsky-Küster-Hauser 症候群は子宮性の無月経を呈し、下垂体卵巣機能は正常とされているが、CRF負荷試験もほぼ正常な反応を示した(図8)。睾丸性女性化症の症例について、gonadectomy前後にCRF負荷試験およびLH-RH負荷試験を行い比較した。LH-RH負荷試験はともに反応良好で下垂体機能は正常と考えられ諸家の報告と一致した<sup>7)</sup>。PostgonadectomyではLH, FSHレベルはともに上昇しており、とくにFSHの上昇が著しく、LH, FSH ratioは1.86か

ら0.91と逆転し、諸家の報告と一致した<sup>3)~7)</sup>。FSHの反応性も増大し卵巣障害型を呈していた(図9)。一般に睾丸性女性化症ではestrogenは一般男子またはそれ以上に分泌されており、その程度によりLH, FSHの値や反応性にもある程度のばらつきはあるものと思われる。またCRF負荷試験では、pregonadectomyでは正常反応を示しgonadectomy後にはともに反応性の増大および $\beta$ -LPHの基礎値の上昇が認められ、正常月経周期を有する婦人における卵巣摘出後の結果と一致し、去勢後の下垂体のhypersensitivityを示すものと思われる(図10)。次にターナー症候群の2例

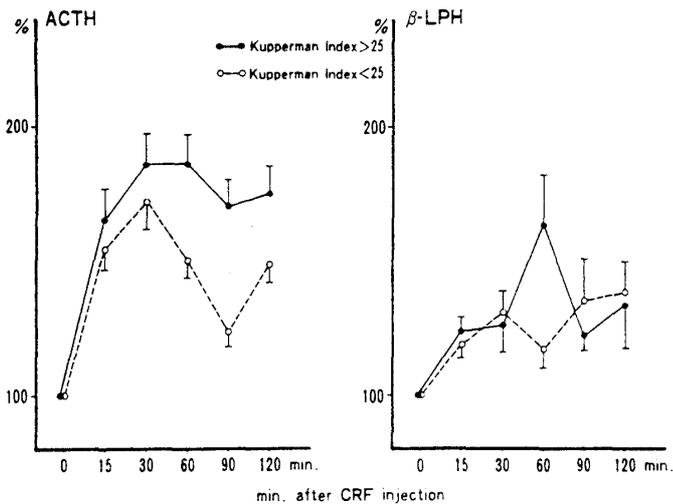


図5 Plasma ACTH and  $\beta$ -LPH levels after an iv bolus injection of CRF (Mean  $\pm$  S.E.)

について CRF 負荷試験, LH-RH 負荷試験および TRH 負荷試験を施行したところ, 症例 1 では LH-RH 負荷試験は反応良好な卵巢障害型を呈していたが, CRF 負荷試験では  $\beta$ -LPH は反応性が認められたものの, ACTH は無反応であった(図 11). 症例 2 では, ともに正常な反応性を示していた(図 12).

### 考 察

更年期障害の原因は明らかではないが, この時期には gonadotropin や卵巢ホルモンなどの内分泌環境に変化を生じ, 同時に自律神経系の失調状態を生ずるものと思われ, 症状の多くは内分泌バランス異常に端を発する自律神経失調症状ともい

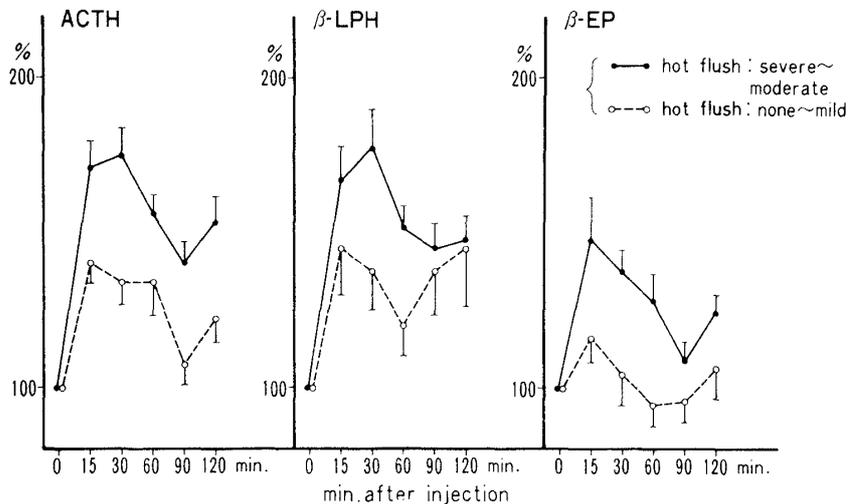


図6 Percent increase of plasma ACTH,  $\beta$ -LPH and  $\beta$ -EP levels after an iv bolus injection of CRF in climacteric women with or without hot flush (Mean  $\pm$  S.E.)

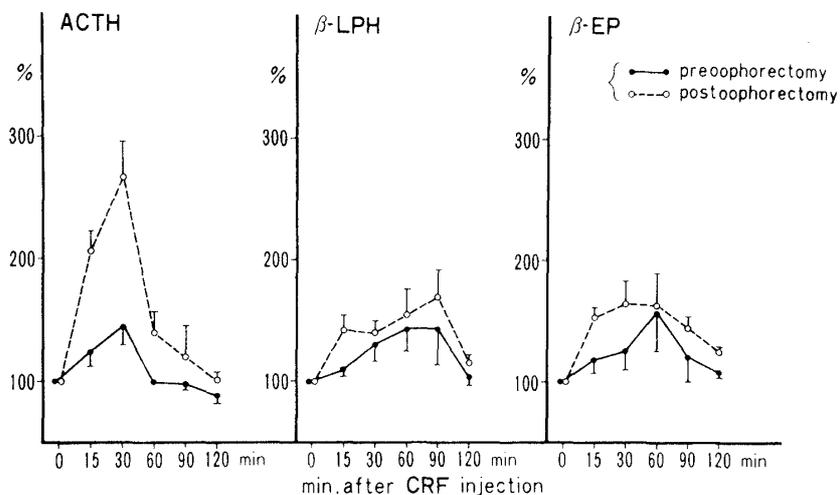


図7 Percent increase of plasma ACTH,  $\beta$ -LPH and  $\beta$ -EP levels after an iv bolus injection of CRF (Mean  $\pm$  S.E.)

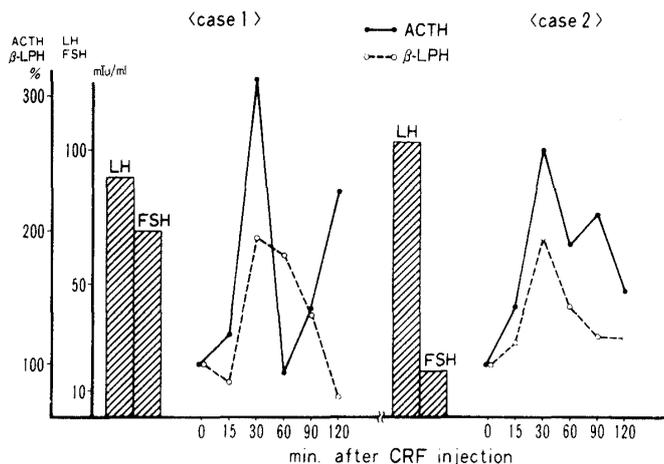


図8 Percent increase of plasma ACTH and  $\beta$ -LPH levels after an iv bolus injection of CRF in Rokitansky-Küster-Hauser syndromes

える。上記ホルモンの変化は広く視床下部一下垂体-副腎皮質ホルモンにも影響を及ぼし、また逆に更年期障害を一種のストレス反応と考えた場合にはむしろこれらのホルモン変化が原因の主流を担っていると考えよう。

ACTHの基礎値は黄体期および不定愁訴を有する更年期群でより高値を示したが、尿中アドレナリンおよびノルアドレナリンの分泌でストレス反応をみた場合、黄体期で最も反応性が高いといわれており<sup>11)15)</sup>、黄体期にさまざまなnegative moodが多く現れる<sup>11)</sup>こととも関連し、不定愁訴群で高値を示すことともあわせてストレス反応を反映しているものと思われる。またCRFに対する反応性はperimenopauseの時期には良好だが、

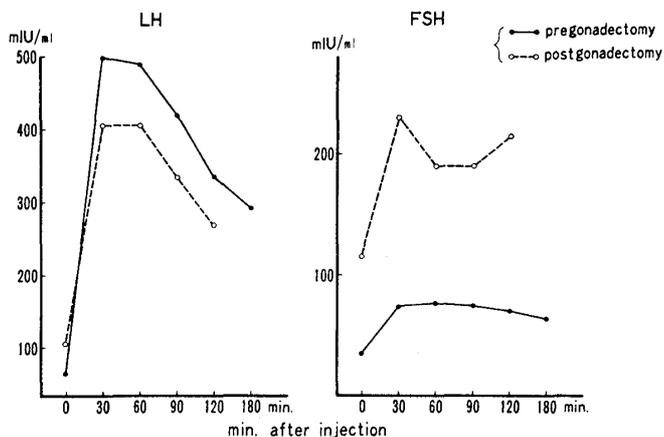


図9 Administration of LH-RH in Testicular Feminization

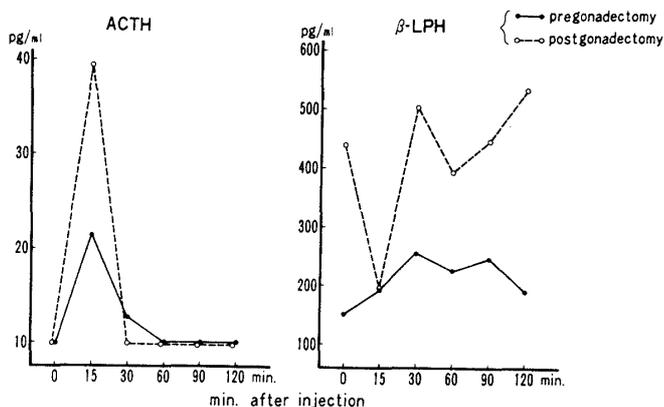


図10 Administration of CRF in Testicular Feminization

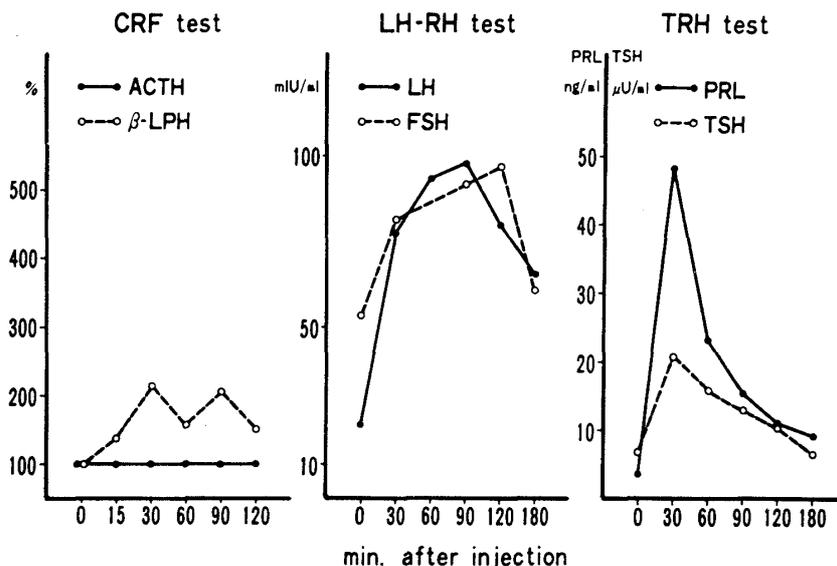


図11 Response of pituitary hormones to CRF, LH-RH and TRH in Turner's syndrome (case 1) 37y.o.

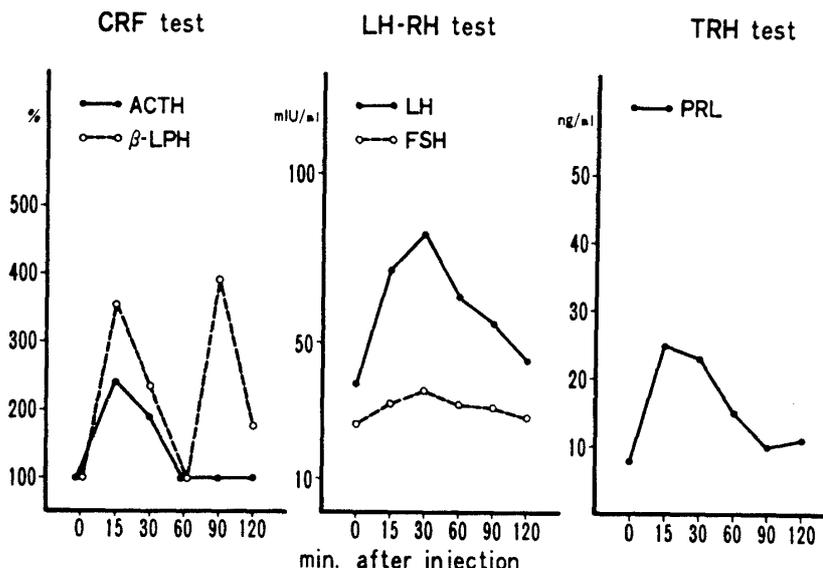


図12 Response of pituitary hormones to CRF, LH-RH and TRH in Turner's syndrome <case 2> 24y.o.

卵巣摘出後婦人で CRF に対する反応性が増加したこととあわせて閉経後の一時的な下垂体反応性の増加が示唆された。その後は次第に低下するが、常にストレスを受けているような場合では恐らく CRF 分泌も維持されており、下垂体の反応性も保たれているものと思われる。また K.I の高い群や hot flush の強い群では反応性も高い傾向が認められたことより、ストレスの程度や hot flush の発現とも関連があると思われた<sup>14)</sup>。閉経後 CRF に対する反応性が低下することに関しては、持続的な低 estrogen レベルのための hypergonadotropic な状態によるシフト現象か、または Genazzani et al. のいう前駆物質からの  $\beta$ -LPH や ACTH への分解酵素の反応に estrogen が関与しているのではないかとする説<sup>13)</sup>に関連があると思われる。卵巣ホルモンと opioid hormone は関連性があり、opioid hormone の gonadotropin 分泌調節は高卵巣ホルモン環境下でのみ作用するといわれている<sup>10)12)16)18)~20)</sup>。またストレス下で  $\beta$ -EP は増加するが、estrogen, progesterone を投与するとその増加が阻止される<sup>17)</sup>ことより、閉経後や長期に低卵巣ホルモン状態が続いた場合には opioid hormone 分泌には CRF に対する反応性を含めて高 gonadotropin 環境は関与せず、むしろストレスそのものを反映している可能性があると思われる。またストレスによるノルアドレナリ

ン放出亢進は opioid hormone により抑制されることより、黄体期や閉経後などの、ストレス反応としての  $\beta$ -EP 分泌が抑制される環境下においては、より強い情動変化がおこるのではないかと推測される。

性腺機能不全症において、Rokitamsky-Küster-Hauser 症候群、睾丸性女性化症およびターナー症候群の症例 2 のように、estrogen が正常またはそれに近く分泌されているような場合には CRF に対する反応性もほぼ正常であり、正常群と同様 gonadectomy 後の反応性の増大がみられたが、ターナー症候群の症例 1 のように長期に低 estrogen 状態が続いていると、閉経後数年を経た場合と同様に ACTH の反応性の低下を認めた。いずれにしてもこれらの性腺機能不全症の症例が特有の更年期障害の症状をおこすとは限らず、不定愁訴をもたない更年期婦人のホルモン状態とあわせても、不定愁訴の有無による内分泌的な違いは estrogen や gonadotropin ではなく、むしろ CRF-ACTH 系にあり、低 estrogen 状態においてはこれらはストレスそのものを反映している可能性があり、更年期障害の発現に関与している可能性が示唆された。

#### 文 献

1. 安部徹良, 山谷義博, 和田裕一, 鈴木雅洲: 症候による更年期不定愁訴症候群の統計学的分類の臨

- 床的ならびに内分泌学的特徴について, 日産婦誌, 31: 2213, 1979.
2. 広井正彦, 川越慎之助: opioid peptides と生殖機能. 産と婦, 53: 6, 1986.
  3. 岩城 治, 森山政司, 沢田康治, 永原 裕, 村尾文規, 北尾 学: 睾丸性女性化症候群におけるホルモン動態. ホと臨, 31: 447, 1983.
  4. 沢原光信, 伊藤隆志, 中村百合: Rokitamsky-Küster-Hauser 症候群の2症例. 産婦治療, 46: 656, 1983.
  5. 鎮目和夫, 芝崎 保: Corticotropin releasing factor (CRF) 臨床応用への展望. 臨床科学, 19: 603, 1983.
  6. 卓山誉千, 牧野恒久, 吉村慎一, 近藤善二郎, 飯塚理八: 正常月経周期, 妊娠, 分娩時のオピオイドペプチド動態の研究. 日産婦誌, 37: 1813, 1985.
  7. 武田重三, 山岡成章, 松崎 浩, 田島政人, 橋本英昭, 齊田豊彦: 睾丸性女性化症. ホと臨, 29: 1381, 1981.
  8. 月館幸一, 森 理, 小川正直, 三輪憲治, 天澤武, 山中 勳: ターナー症候群の臨床的, 内分泌的検討. 小児臨床, 36: 1022, 1983.
  9. 宇井和美, 牧野恒久, 卓山誉千, 谷本 敏, 中村淳, 飯塚理八: CRF の Radioimmunoassay 開発の研究. 日産婦誌, 38: 657, 1986.
  10. Casper, R.F. and Alapin-Rabillovitz, S.: Progesterins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60: 34, 1985.
  11. Collins, A., Eneroth, P. and Landgren, B.M.: Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. Psychosomatic Medicine, 47: 512, 1985.
  12. Dawood, M.Y., Khen-Dawood, F.S. and Ramos, J.: The effect of estrogen-progestin treatment on opioid control of gonadotropin and prolactin secretion in Postmenopausal women. Am. J. Obstet. Gynecol., 155: 1246, 1986.
  13. Genazzani, A.R., Facchinetti, F., Ricci-Danero, M.G., Parrini, D., Petraglia, F., Rosa, R.L. and D'Antona, N.: Beta-lipotropin and beta-endorphin in physiological and surgical menopause. J. Endocrinol. Invest., 4: 375, 1981.
  14. Genazzani, A.R., Petraglia, F., Facchinetti, F., Facchini, V., Volpe, A. and Alessandrini, G.: Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjective menopausal flushes. Am. J. Obstet. Gynecol., 149: 775, 1984.
  15. Goldstein, D.S., Levinson, P. and Keiser, H.R.: Plasma and urinary catecholamines during the human ovulatory cycle. Am. J. Obstet. Gynecol., 146: 824, 1983.
  16. Grossman, A., Moul, P.J.A., Gaillard, R.C., Delitala, G., Toff, W.D., Rees, L.H. and Besser, G.M.: The opioid control of LH and FSH release. Clinical Endocrinology, 14: 41, 1981.
  17. Hulse, G.K. and Coleman, G.J.: Effect of stress on tissue and plasma levels of immunoreactive  $\beta$ -endorphin in ovariectomized rats primed with oestrogen and progesterone. J. Endocr., 100: 227, 1984.
  18. Petraglia, F., Comitini, G., D'Ambrogio, G., Volpe, A., Facchinetti, F., Alessandrini, G. and Genazzani, A.R.: Short term effects of ovariectomy: The opioid control of LH secretion in fertile climacteric and postmenopausal women. J. Endocrinol. Invest., 8: 325, 1985.
  19. Reid, R.L., Quigley, M.E. and Yen, S.S.C.: The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57: 1107, 1983.
  20. Shoupe, D., Montz, F.J. and Lobo, R.A.: The effects of estrogen and progestin on endogenous opioid activity in oophorectomized women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60: 178, 1985.

(No. 6757 平2・2・6受付)