

加齢に伴う視床下部一下垂体系の Positive Feedback 機構の機能変化と持続的 Estrogen 投与の影響

神戸大学医学部産科婦人科学教室

田中 康 則 片山 和 明

京都大学医学部婦人科学産科教室

東 條 伸 平

Failure of Positive Feedback in Hypothalamo-Pituitary-System in Aged Women and its Recovery with Estrogen Treatment

Yasunori TANAKA and Kazuaki KATAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University School of Medicine, Kobe

Shimpei TOJO

Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University, Faculty of Medicine, Kyoto

概要 婦人の加齢に伴う視床下部一下垂体系の機能の推移を positive feedback 機構の反応性の面から検討し、その結果明らかになった閉経後のこの機構の機能不全の原因を estrogen 作用との関連において解析した。

婦人を性成熟期、閉経前更年期、閉経後更年期、老年期に区分し、それぞれに対し conjugated estrogen 20mg 静注法による positive feedback test を施行するとともに、データ対比のため年齢的には性成熟期に相当するが卵巣性の無月経患者で hypergonadotropic hypogonadism を示す婦人に対しても同様の test を行い、以下の結果を得た。

1) 性成熟期婦人、閉経前更年期婦人では conjugated estrogen の投与により著明な LH surge が認められた。

2) 閉経後更年期婦人でも LH surge は認められたが、そのピーク値は著明に低値であった。老年期婦人では LH surge は全く認められず、LH、FSH は抑制されるのみであった。

3) hypergonadotropic hypogonadism を示す患者でも老年期婦人と同様に LH surge は全く認められなかった。

以上の結果より老年期婦人および hypergonadotropic hypogonadism を示す患者では positive feedback 機構が機能不全を呈していることが明らかとなった。この原因を estrogen 作用との関連において解析するため、経口的に conjugated estrogen (1.25mg/日×14日間) による前処置を施し、再度同様の test を試み、次の結果を得た。

4) 老年期婦人および hypergonadotropic hypogonadism を示す患者の全例において LH surge が認められるようになった。

以上の事実より、加齢、特に閉経に伴う positive feedback 機構の機能不全は、視床下部や下垂体自身の器質的あるいは機能的変化によるというよりも、むしろ卵巣機能低下に基づく内因性 estrogen の減少がより直接的な原因であり、この機能不全は可逆的であることが明らかになった。

Synopsis The positive feedback function of the hypothalamo-pituitary system in aging women was investigated by means of intravenous injection of conjugated estrogens.

Marked LH surge was observed in both sexually mature young (20-35 y.o.) and premenopausal (35-49 y.o.) women after the intravenous injection of 20mg of conjugated estrogens. However, merely a small LH surge was observed in postmenopausal climacteric (50-55 y.o.) women, and no LH surge in aged (over 56 y.o.) women.

In the patients with hypergonadotropic hypogonadism who are in the same age as sexually mature women, no LH surge was induced by conjugated estrogens.

But positive feedback test done after oral administration of conjugated estrogens (1.25mg/day) for 14 days showed positive reaction in both the aged women and the patients with hypergonadotropic hypogonadism in whom no LH surge had been observed before estrogen priming.

The present results suggest that the dysfunction of positive feedback in aged women is mainly due to the decreased levels of estrogen produced by the ovaries but not the primary organic or functional changes of the hypothalamus or the pituitary.

Key words: Positive feedback • Hypothalamo-pituitary-system • Aging • Estrogen priming • Conjugated estrogen

緒 言

性成熟期婦人において estrogen の positive feedback 作用は生理的には月経周期のほぼ中間に estrogen のピークに引き続く LH の surge として認められるが、この LH surge は成熟した卵胞を排卵に導く上に重要な役割を担っている。positive feedback 機構は一般に小児ではまだ機能していないが、思春期にいたるにつれて次第にその機構は発動し始め⁶⁾¹¹⁾、それに伴い小児の無排卵状態から性成熟期婦人の排卵性周期を持つ状態へと移行していく。つまり positive feedback 機構の機能発現は思春期における排卵性周期の確立に不可欠の要素といえるし、またその発現の過程こそ機能的成熟の過程そのものということもできる。

一方、婦人が性成熟期から更年期を経て老年期へと移行する過程での positive feedback 機構の機能変化に関しては報告も比較的少なく、かつ多くの議論のあるところであるが、これまでの報告によれば閉経を境として次第に機能不全に陥るといのが一般的かつ観念的な概念のようにみえる¹⁾³⁾⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。

今回われわれは婦人の加齢に伴う positive feedback 機構の機能的推移を、estrogen による positive feedback test によつて検討するとともに、その結果明らかになつた閉経後の機能不全の原因を estrogen 作用との関連において解析した。

研究対象及び方法

神戸大学医学部附属病院産科婦人科外来および入院患者を対象とし、これを年齢別に下記のごとく分類し、それぞれ 5 例に対し conjugated estrogen による positive feedback test を施行した。またデータの対比のため、年齢的には性成熟期に相当するが、3年間を越える無月経患者で

hypergonadotropic hypogonadism を示すもの 5 例に対しても同様の test を行つた。

(1) 性成熟期婦人 (20~35歳)

① 卵胞期 (月経周期第3~9日目)

② 排卵周辺期 (月経周期第12~14日目)

③ 黄体期 (月経周期第18~25日目)

(2) 閉経前更年期婦人 (月経周期をもつ36~49歳の婦人)

(3) 閉経後更年期婦人 (閉経後5年未満の更年期に該当する50~55歳の婦人)

(4) 老年期婦人 (閉経後5年以上を経た56歳以上の婦人)

(5) hypergonadotropic hypogonadism を示す患者 (無月経期間3年を越えるもの、平均年齢30.6歳、LH 139.0 ± 21.2 mIU/ml, FSH 112.0 ± 37.5 mIU/ml)

conjugated estrogen の静注法により positive feedback 機構を検討することの意義に関しては、すでに倉智²⁾、三宅³⁾が詳細に報告しているのでその方法を採用した。すなわち、検査当日は絶食させ、午前9~10時の間に conjugated estrogen (ロメダ、持田製薬) 20mg をゆつくり静注し、静注終了後0, 24, 48, 72, 96時間目にそれぞれ約5mlを採血し、ただちに血清を分離したのち-15℃で凍結保存し、LH, FSH, および estradiol-17 β の radioimmunoassay に供した。また positive feedback test の成績を判断する指標としては conjugated estrogen 投与前の LH, FSH の値を100%とし、その増減を百分率で示すことにした。

この test の結果 LH surge の認められなかつた症例、つまり LH のピーク値が100%以下であつた老年期婦人および hypergonadotropic hypogonadism を示す患者に対しては、その原因

を estrogen との関連において検討するため、最初の test の約 2 週間後に、経口的に conjugated estrogen (ロメダ, 持田製薬) を 1 日 1.25mg, 20 日間投与し, 15 日目に再度 conjugated estrogen 20mg の静注による positive feedback test を施行し, 経口 estrogen 剤投与前の成績と比較した。

成績

(1) 性成熟期婦人

図 1 に性成熟期婦人における positive feedback test の成績を卵胞期, 排卵周辺期, 黄体期に区分して示した。LH の反応はいずれの時期でも明瞭であるが, 排卵周辺期でそのピーク値は $424.7 \pm 50.8\%$ と最も高く, 次いで卵胞期 $313.9 \pm 28.0\%$, 黄体期 $227.2 \pm 20.4\%$ の順であつた。また LH surge が出現するまでの時間は, 排卵周辺期では 24 時間目であつたが, 卵胞期, 黄体期では 48 時間目にピークがみられた。一方 FSH には卵胞期, 排卵周辺期で約 150% のピークが認められたが, 黄体期ではむしろその分泌は抑制される傾向

にあると思えた。

(2) 閉経前更年期婦人

図 2 に閉経前更年期婦人の卵胞期における positive feedback test の成績を, 性成熟期婦人の同時期の成績と比較して示した。conjugated estrogen の投与により閉経前更年期婦人でも性成熟期婦人と類似の LH surge が認められ, そのピーク値は $268.6 \pm 28.2\%$ とやや低値であつたが, 性成熟期婦人のピーク値との間に有意の差は認められなかつた。

(3) 閉経後更年期婦人と老年期婦人

図 3 の左に閉経後 5 年未満の更年期に該当する婦人の成績を, 右に閉経後 5 年以上を経た老年期婦人の成績を示す。閉経後 5 年未満の婦人では依然として LH の上昇は認められるが, そのピーク値は $122.2 \pm 9.9\%$ で性成熟期婦人 (卵胞期) のものに比して有意に低値であつた。一方, 閉経後少なくとも 5 年以上を経た老年期婦人では LH の surge は全く認められず, LH の放出はむしろ抑

図 1 Responses of gonadotropins to conjugated estrogen in sexually mature (20-35 y.o.) women. left: follicular phase, middle: periovulatory phase, right: luteal phase

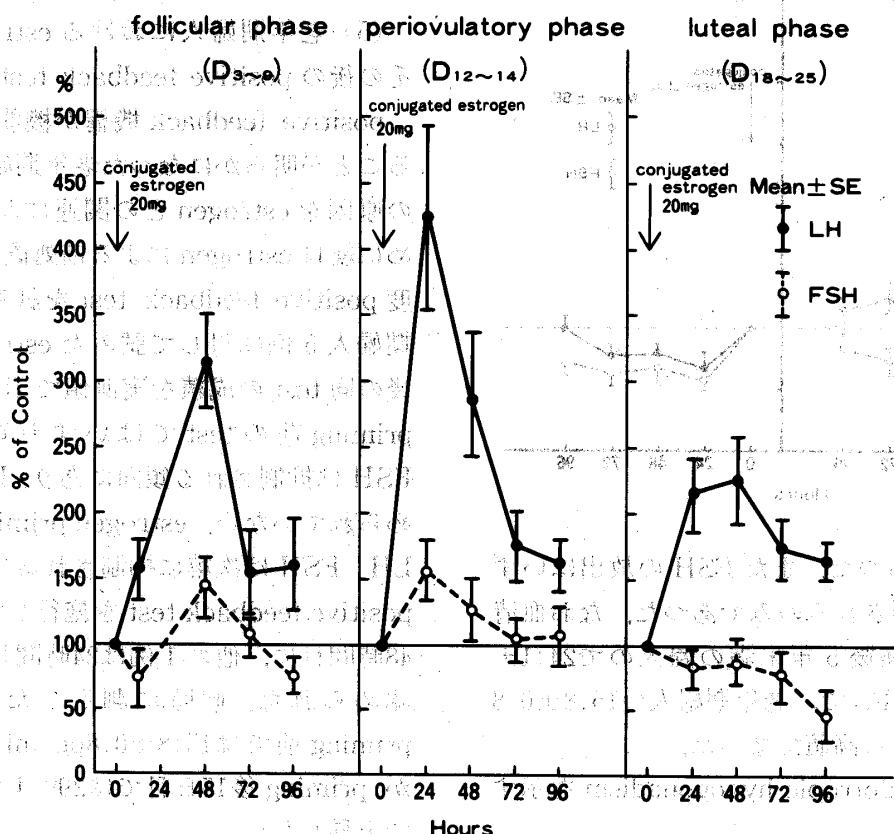


図2 Responses of gonadotropins to conjugated estrogen in premenopausal (36-49y.o.) women at follicular phase (right) are shown in contrast with the results in sexually mature young women at the same phase (left)

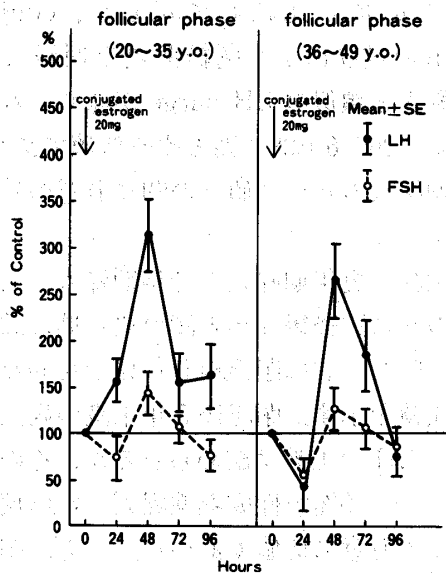
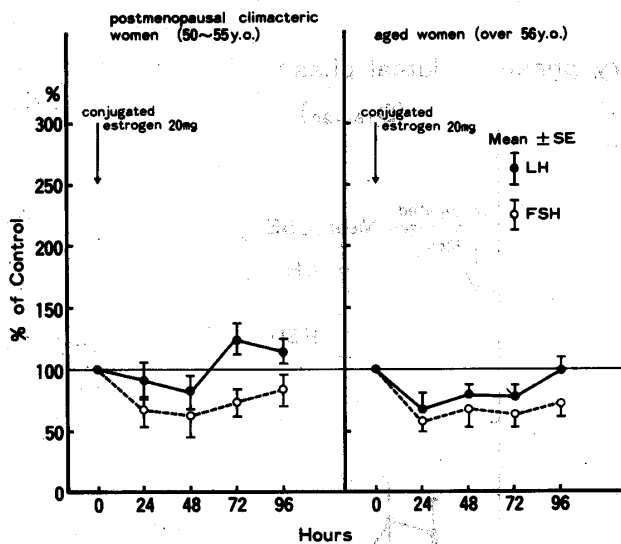


図3 Responses of gonadotropins to conjugated estrogen in postmenopausal climacteric (50-55y.o.) women and aged (over 50y.o.) women



制される傾向にあつた。また FSH の放出はいずれの場合にも抑制されるのみであつた。なお血清 estradiol 値は閉経後 5 年未満の婦人ので $24.1 \pm 2.7 \text{ pg/ml}$ ($M \pm S.E.$) で、老年期婦人の $15.8 \pm 0.8 \text{ pg/ml}$ に比し有意に高値であつた。

(4) hypergonadotropic hypogonadism を示す患者

図4 Responses of gonadotropins to conjugated estrogen in the patients with hypergonadotropic hypogonadism

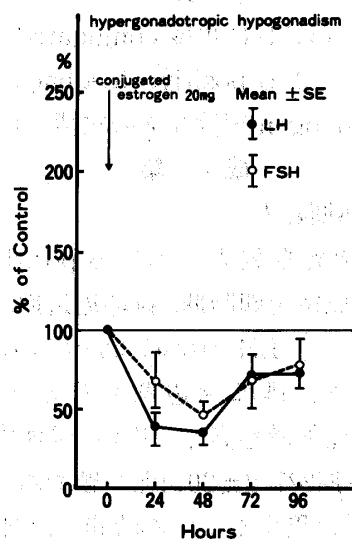


図4に hypergonadotropic hypogonadism を示す患者の成績を示す。老年期婦人における反応と同様に LH surge は全く認められず、LH, FSH はいずれも著明に抑制される傾向にあり、positive feedback 機構が機能不全を呈していることは明らかである。

(5) 老年期婦人における estrogen priming とその後の positive feedback test の成績

positive feedback 機構が機能不全を呈していることが明らかになった老年期婦人において、その原因を estrogen との関連において検討するために経口 estrogen による前処置を施行した後、再度 positive feedback test を試みた。図5は老年期婦人 5 例に対して試みた estrogen priming 前後の同 test の成績を実測値で示したものである。priming 前の test ではいずれの症例でも LH, FSH は抑制される傾向にあり、LH の surge は認められていない。estrogen priming を開始すると LH, FSH は次第に抑制されるが、15日目に再び positive feedback test を施行したところ、4例は 48時間目に、他の 1例は 24時間目に LH surge が認められた。同時に測定した estradiol 値は、priming 前では $15.8 \pm 0.8 \text{ pg/ml}$ と低値であつたが、priming 後 15日目では $299.4 \pm 20.0 \text{ pg/ml}$ にまで上昇した。

図5 Individual values for serum LH and FSH during positive feed back tests done before and after the treatment with oral conjugated estrogens in five aged women

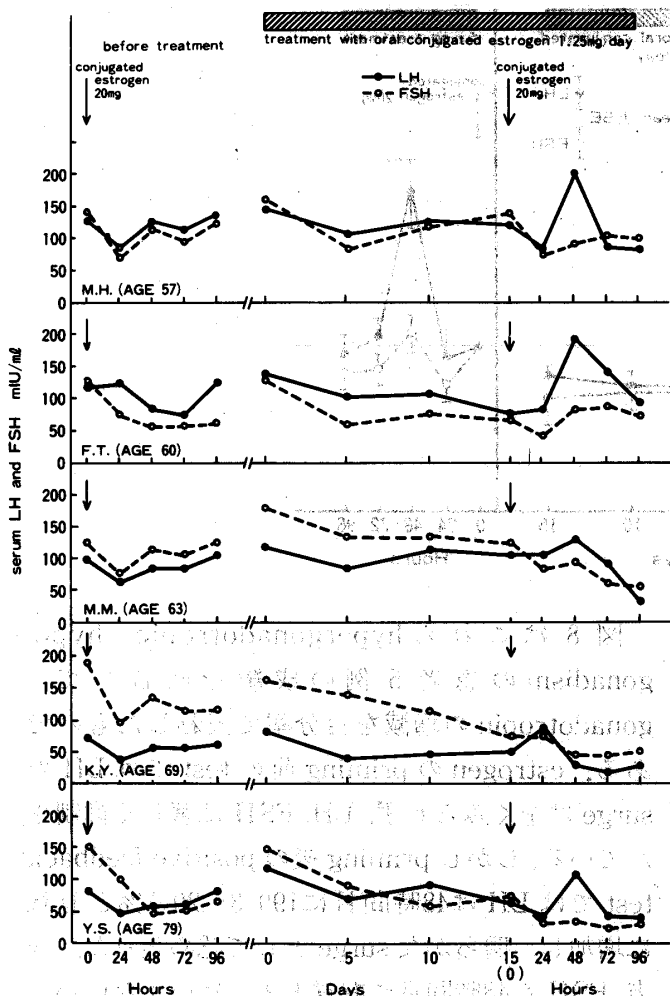


図7 Individual value for serum LH and FSH during positive feedback tests done before and after the treatment with oral conjugated estrogens in five patients with hypergonadotropic hypogonadism

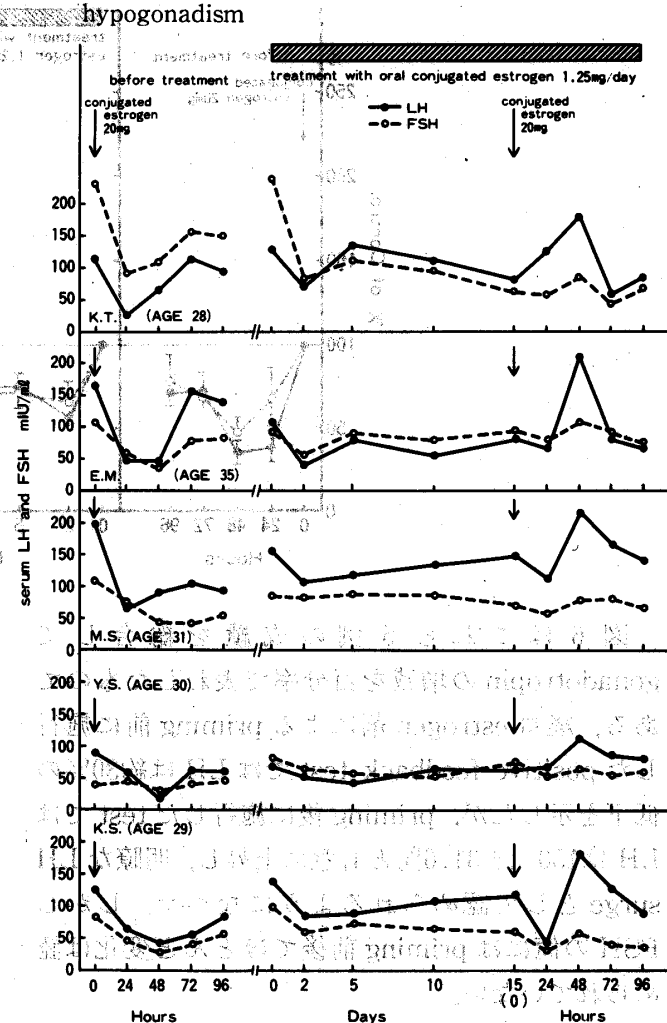


図6 Mean (\pm S.E.) changes in serum LH and FSH during positive feedback tests done before and after the treatment with oral conjugated estrogens expressed as percentage of control in five aged women (* $P < 0.05$ vs results of the test before treatment)

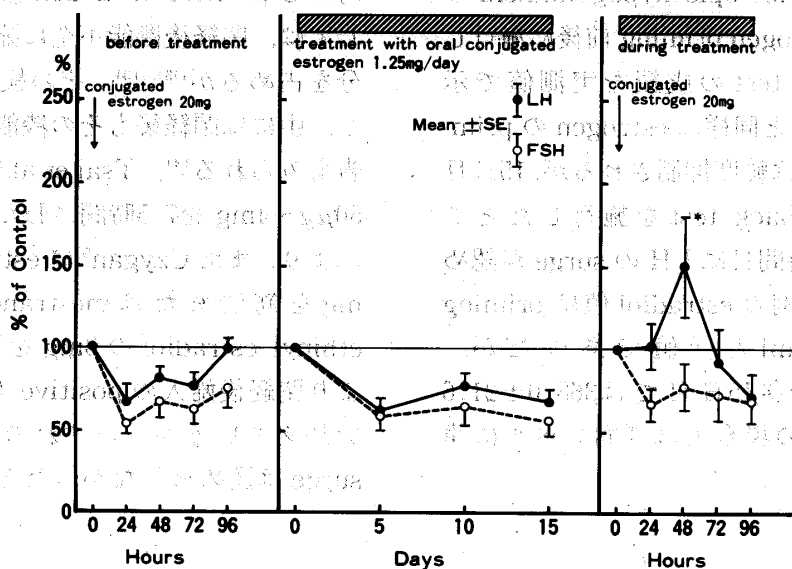


図8: Mean (\pm S.E.) changes in serum LH and FSH during positive feedback tests done before and after the treatment with oral conjugated estrogens expressed as percentage of control in five patients with hypergonadotropic hypogonadism (** $P < 0.02$ vs results of the test before treatment)

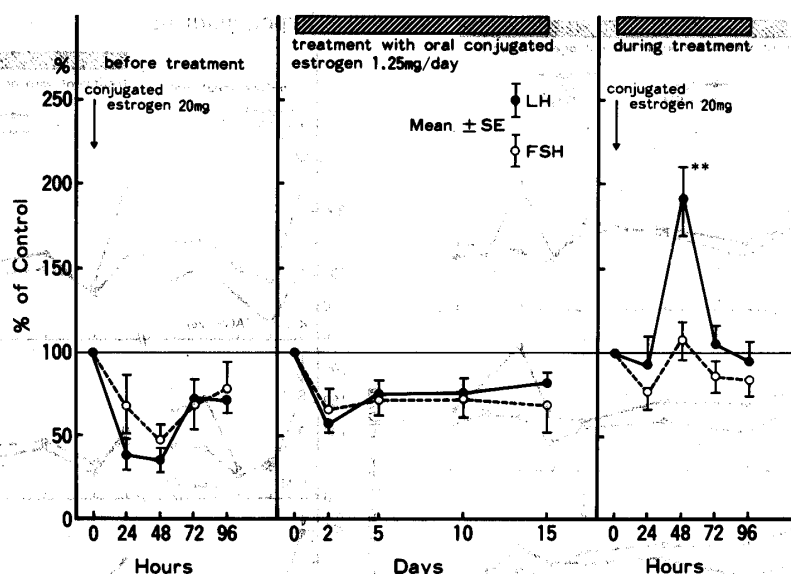


図6はこれら5例の成績を総合して gonadotropin の増減を百分率で表わしたものである。経口 estrogen 剤による priming 前に施行した positive feedback test では LH は約30%の低下を示したが、priming 後に施行した test では LH は $150.2 \pm 31.6\%$ と有意に上昇し、明瞭な LH surge として認められるようになった。しかし FSH の値には priming 前後でほとんど変化は認められていない。

(6) hypergonadotropic hypogonadism を示す患者における estrogen priming とその後の positive feedback test の成績

図7に hypergonadotropic hypogonadism の患者5例に対し、estrogen priming 前後に施行した positive feedback test の成績を実測値で示す。老年期婦人の場合と同様に estrogen の priming により LH, FSH は軽度抑制されるが、15日目に再び positive feedback test を施行したところ、全例において48時間目に LH の surge が認められた。これらの症例の estradiol 値は priming 前では 18.1 ± 1.7 pg/ml と低値であったが、estrogen の投与開始後15日目では 368.0 ± 21.6 pg/ml と老年期婦人の場合とほぼ同レベルに達していた。

図8はこれら hypergonadotropic hypogonadism の患者5例の成績を総合して、gonadotropin の増減を百分率で表わしたものである。estrogen の priming 前の test では LH の surge は全くみられず、LH, FSH は著しく抑制されている。しかし priming 後の positive feedback test では LH は48時間目に $190.3 \pm 20.3\%$ と有意に増加し、明らかな surge として認められた。一方、FSH も48時間目に有意とまではいかないが、 $109.1 \pm 10.4\%$ と増加傾向を示した。

考 察

加齢に伴う視床下部一下垂体系の estrogen に対する positive feedback 機構の機能の推移に関しては、閉経後機能不全に陥るとい報告が大部分を占めるが¹⁾³⁾⁵⁾¹³⁾、その検討の方法は様々であり、中には閉経後もその機能は存続するという報告もみられる¹⁴⁾。Tsai et al.¹³⁾は estradiol- 17β の $50\mu\text{g} \sim 4\text{mg}$ を7.5時間にわたり持続点滴することにより、また Czygan⁵⁾は estradiol benzoate の 5mg を筋注または mestranol の 15mg あるいは ethinyl estradiol の 3mg を経口投与することにより閉経後婦人の positive feedback 機構に検討を加えているが、いずれの場合にも明瞭な LH surge は認められなかつたとしている。また三宅

ら³⁾は conjugated estrogen の 20mg を静注することにより、閉経後 3 年の婦人 1 例では LH の上昇を認めたが、閉経後 8~10 年を経た婦人 3 例では LH の反跳的増量は全くみられなかつたと報告しており、古橋ら⁴⁾もこれらとほぼ同様の成績を報告している、一方 Yen et al.¹⁴⁾は 7 例の閉経後婦人に ethinyl estradiol 400 μ g を 5~8 日間投与し、その結果 LH の分泌に 2 相性のパターンが認められたとしているが、個々の症例を詳細にみると、閉経後 1 年未満の婦人 3 例では投与前値を越える反跳的増量が認められるが、閉経後 1 年以上を経た婦人 4 例においてはこの現象は全く認められていない。こうしてみると、閉経後婦人の positive feedback 機構の機能は、投与 estrogen 剤やその投与量あるいは投与方法によつて成績に多少の差はあるものの、閉経後しばらくの間はその機能は維持されているが、その後次第に機能低下が進行し、最終的には全くの機能不全に陥るといふのが一致した検討成績であり、われわれの成績もこれを支持するものといえる。

ところで、老年期婦人における positive feedback 機構の機能不全の原因を検討した報告は現在までのところみあたらない。そこで、この老年期婦人における positive feedback 機構の機能不全が、加齢に特有なものなのか、あるいは卵巣機能の低下によりそれに付随して生じた 2 次的なものなのかを調べるため、年齢的には性成熟期に相当するが、何らかの原因で卵巣の機能がほとんど廃絶したと考えられ、視床下部-下垂体機能は正常で、かつ老年期婦人と類似した内分泌環境を持つ hypergonadotropic hypogonadism を示す患者に同様の conjugated estrogen による positive feedback test を施行し、老年期婦人のデータと比較した。その結果 hypergonadotropic hypogonadism を示す患者でも老年期婦人と同様に conjugated estrogen の投与により gonadotropin は抑制されるのみで LH の反跳的増量は全く認められず、positive feedback 機構は機能不全に陥っていることが明らかになつた。なおこれらの患者の estrogen の前値は estradiol 値で 18.1 ± 1.7 pg/ml であり老年期婦人と同様に低

値であつた。

以上の老年期婦人あるいは hypergonadotropic hypogonadism を示す患者における研究成績は、性成熟期婦人において月経周期の時期により LH の反応に差があるという事実と相俟つて、卵巣機能、とりわけ estrogen の分泌機能が positive feedback 機構の機能に深く関わっている可能性を示唆するものである。

そこで加齢に伴う positive feedback 機構の機能低下の要因を estrogen との関連において検討することにした。

方法としては、すでに positive feedback 機構が機能不全を呈していることが確認された老年期婦人と hypergonadotropic hypogonadism を示す患者に対し、1 日 1.25mg の conjugated estrogen を 20 日間経口投与し、血中 estrogen 濃度を上昇させた上で 15 日目に再び conjugated estrogen 20mg 静注法による positive feedback test を施行し、estrogen 投与前に施行した test の成績と比較した。ここで経口 estrogen として conjugated estrogen を用いた理由は positive feedback test に用いた estrogen と同じ種類としたためであり、また前投与の期間を 14 日間としたのはその期間を仮りに正常月経周期の卵胞期の期間にほぼ一致するようにしたためである。conjugated estrogen を経口投与した 15 日目の血中 estrogen のレベルは血清 estradiol 値で、老年期婦人では 299.4 ± 20.0 pg/ml、hypergonadotropic hypogonadism を示す患者では 368.4 ± 21.6 pg/ml まで上昇した。こうして estrogen priming を施行した後に行なつた positive feedback test では、これまで全く反応の認められなかつた老年期婦人や hypergonadotropic hypogonadism を示す患者全例に、反応にやや個人差はあるものの LH surge が認められるようになった。

以上の成績は視床下部-下垂体系の positive feedback 機構が機能を発揮するためにはあらかじめ一定レベルの estrogen の作用を受けていないとせず、estrogen の作用をほとんど受けていない状態では、いきなり大量の estrogen を投与しても LH の反跳的増量は起こらないことを示

している。つまり positive feedback 機構の機能発現には estrogen のいわば self-priming ともいえる一定期間の作用が必要であることが明らかとなつたわけである。

それでは estrogen は視床下部-下垂体系に及ぼせる作用を及ぼしているのであろうか。一般に estrogen は視床下部では norepinephrine や dopamine などの neurotransmitter¹⁶⁾、さらには prostaglandin⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾などを介して LH-RH の分泌に関与しているといわれている。一方、下垂体レベルで estrogen は LH-RH の receptor の結合部位数を変化させ LH-RH に対する反応性を制御する⁴⁾とともに、Yen et al.¹⁵⁾、Hoff et al.⁹⁾によると、estrogen は下垂体に直接作用を及ぼし、gonadotropin の産生、貯蔵には促進的に、放出に対しては抑制的に働くという。

今回の研究で、priming に用いた estrogen がいかなる形で作用したかは明らかではないが、おそらく下垂体では gonadotropin (LH) の蓄積を促し、かつ LH-RH に対する反応性をたかめ、さらに視床下部のおそらく cyclic center では LH-RH の分泌能に何らかの変化を与えることにより positive feedback 機構の機能回復に関与したものと考えられる。

また、今回の研究成績では LH の増加はピーク値でも 150~200% と排卵性周期の LH surge に比すればかなり低値ではあるが、これは priming に用いた estrogen の種類、量あるいは投与期間に左右される可能性もあり、この点の改善にてより生理的状态に近い LH surge の誘発も可能と考えられる。

いずれにしても、今回の研究成績により、老年期婦人における positive feedback 機構の機能不全は加齢に伴う視床下部や下垂体自身の器質的あるいは機能的変化によるのではなく、卵巢機能低下の結果としての estrogen レベルの下降による二次的な変化であり、これは外因性 estrogen を投与することによりある程度リプレイスできるもので、決して不可逆的な変化でないことが明らかになつた。

尚本研究の一部は文部省科学研究費〔奨励研究 (A)

577603] によつた。
本論文の要旨は第53回日本内分泌学会西部部会総会 (1980)、第54回日本内分泌学会 (1981) において発表した。

文 献

1. 古橋信晃, 山高義博, 安部徹良, 中山公夫, 高橋克幸, 鈴木雅洲, 佐藤文子, 森塚威一郎: Premarin 静注後の血清 LH, FSH 値の変動からみた閉経後および去勢後婦人の間脳-下垂体機能. 産と婦, 10: 63, 1976.
2. 倉智敬一: 月経周期と内分泌. 現代産科婦人科学大系IV c (倉智敬一ら編), 63, 中山書店, 東京, 1971.
3. 三宅 侃, 青野敏博, 衣笠隆之, 南川淳之祐, 河村憲一, 宮崎正敏, 谷沢 修, 倉智敬一: Premarin の静脈内投与試験法による LH の変動. 日産婦誌, 26: 209, 1974.
4. 多賀理吉, 水口弘司, 木川源則, 坂元正一: 性ステロイドの下垂体前葉 LH-RH receptor に対する影響. 産婦の世界, 30: 1021, 1978.
5. Czygan, P.J.: Different feedback action of oestrogens in pre and postmenopausal women. Acta Endocrinol. (Kbh) Suppl., 159: 108, 1972.
6. Dierschke, D.J., Weiss, G. and Knobil, E.: Sexual maturation in the female rhesus monkey and the development of estrogen induced gonadotropic hormone release. Endocrinology, 94: 198, 1974.
7. Eskay, R.L., Warberg, J., Mical, R.S. and Porter, J.C.: Prostaglandin E₂-induced release of LHRH into hypophysial portal blood. Endocrinology, 97: 816, 1975.
8. Harms, P.G., Ojeda, S.R. and McCann, S.M.: Failure of monoaminergic and cholinergic receptor blockers to prevent prostaglandin E₂-induced luteinizing hormone release. Endocrinology, 98: 318, 1976.
9. Hoff, J.D., Lasley, B.L., Wang, C.F. and Yen, S.S.C.: The two pools of pituitary gonadotropin: Regulation during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44: 302, 1977.
10. Ojeda, S.R., Wheaton, J.E. and McCann, S.M.: Prostaglandin E₂-induced release of luteinizing hormone-release factor (LRF). Neuroendocrinology, 17: 283, 1975.
11. Reiter, E.O., Kulin, H.E. and Hamwood, S.M.: The absence of positive feedback between estrogen and luteinizing hormone in sexually immature girls. Pediat. Res., 8: 740, 1974.
12. Roberts, J.S. and McCann, J.A.: Prostaglandin F_{2α} production by the brain during estrogen-

- induced secretion of luteinizing hormone. *Science*, 190 : 894, 1975.
13. *Tsai, C.C., and Yen, S.C.C.* : Acute effects of intravenous infusion of 17β -estradiol or gonadotropin release in pre- and post-menopausal women. *J. Clin. Endocr.*, 32 : 766, 1971.
 14. *Yen, S.S.C. and Tsai, C.C.* : The biphasic pattern in the feedback action of ethinyl estradiol on the release of pituitary FSH and LH. *J. Clin. Endocr.*, 33 : 882, 1971.
 15. *Yen, S.S.C., Vandenberg, G. and Siler, T.M.* : Modulation of pituitary responsiveness to LRF by estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39 : 170, 1974.
 16. *Yen, S.S.C.* : The human menstrual cycle. *Reproductive Endocrinology.*, (ed. S.S.C. Yen and R.B. Jaffe), 126. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
- (特別掲載 No. 5130 昭57・8・9受付)