



下垂体前葉のゴナドトロピン分泌予備能に関する臨床的研究

小辻, 文和

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1976-03-31

(Date of Publication)

2016-06-28

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0158

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000158>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



| | |
|---------|---------------------------------------|
| 氏名・本籍 | こ っし ぶみ かず 小 辻 文 和 (福井県) |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 医博い第155号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当 |
| 学位授与の日付 | 昭和51年3月31日 |
| 学位論文題目 | 下垂体前葉のゴナドトロピン分泌予備能に関する 臨床的研究 |
| 審査委員 | 主査教授 東 條 伸 平 教授 岩 井 誠 三 教授 西 塚 泰 美 |

論 文 内 容 の 要 旨

I 緒 言

1971年 Schally一派により、視床下部—下垂体間の mediator である Luteinizing hormone releasing factor (LRF) の構造が解明され、更にはこの物質の合成も可能となった。以来、この合成LRFを用いての、LRFに関する基礎的研究と同時に、この物質の各方面への臨床応用の可能性も検討されるに至ったが、今回著者はこの物質を用いて種々の状態下での下垂体予備能の検索を試みた。すなわち、まず正常性周期各期婦人の下垂体予備能を検索、次いで無排卵症例、及び生理的無排卵状態である妊娠、産褥婦人の下垂体予備能の検索を行い、これらを正常性周期のものと比較、検討した。

II 研究 方法

LRF 試験の対象として以下の79例を選んだ。

1. 正常性周期例

| | |
|-------|----|
| 卵胞期前期 | 7例 |
| 排卵前期 | 7例 |
| 黄体期 | 7例 |

2. 無排卵症例

| | |
|---------|-----|
| 第1度無月経例 | 7例 |
| 第2度無月経例 | 17例 |

3. 妊娠例

| | |
|------|----|
| 妊娠前期 | 5例 |
| 妊娠中期 | 5例 |
| 妊娠後期 | 4例 |

4. 産褥期例

| | |
|-------|----|
| 産褥第1週 | 8例 |
| 産褥第3週 | 6例 |
| 産褥第5週 | 6例 |

研究対象の平均年齢は29.1才、また正常性周期例の過去3回の月経周期の平均日数は29.0日であった。

無排卵症例にはプロゲステロン試験を行い、これを第1度無月経と第2度無月経とに分類し、また第2度無月経例に関しては、臨床成績、ゴナドトロピン試験、卵巣生検、更にはLRF試験自体の成績により、更に視床下部機能不全群、下垂体機能不全群、卵巣機能不全群の3群に分類した。

これらの症例に合成LRF(DB-2521あるいはMO-1208)を $200\mu\text{g}/2\text{ml}/30\text{sec}$ という条件で静脈内に投与し、LRF投与前、投与後15分、30分、45分、60分、120分の計6回にわたって採血、血中LH、FSHを二抗体法ラジオイムノアッセイにて測定した。

III 結 果

1. 正常性周期例の下垂体機能

卵胞期前期例では、LRF投与に反応して血中LHは上昇、LRF投与後30分に最高値をとり、以後漸減するも120分後にもなお投与前値を上まわるといったパターンを示した。血中FSHの場合にもやはりLRF投与後にその上昇を認めたが、ピークは45分に存在し、また以後の減衰傾向もLHの場合に較べて緩徐であった。

排卵前期例では、血中LH、FSHともにLRF投与前値は卵胞期前期例のものに較べて非常に高く、またLH、FSHともにLRF投与後60分に一応のピークをとるも、120分後にもなおほとんど減衰傾向を認めないといった反応パターンを示した。

黄体期例では、LH、FSHともに卵胞期前期例とほぼ同様のLRF投与前値を示し、また反応パターンも卵胞期前期例のものに類似したものであり、LRF投与後15分よりこれらは上昇し始め、LHは30分に、FSHは45分に反応のピークを示し、以後漸減した。

2. 無排卵症の下垂体機能

1) 第1度無月経例

第1度無月経例では、ほとんどの症例にてLRF投与前の血中LH、FSH値、またLRF投与後のこれらの変動パターンは正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例のものに類似しており、LHはLRF投与後30分に、FSHは45分にピークをとり、以後漸減した。これらのうち1例のみに他の症

例に比べ高い血中LHのLR F投与前値、ピーク値が観察されたが、この症例は卵巣生検の結果、多嚢胞卵巣症候群の症例であった。

2) 第2度無月経例

視床下部機能不全群では、LH、FSHともにLR F投与前値、LR F投与後の変動パターンのいずれもが正常性周期の卵胞期前期例、黄体期例、あるいは第1度無月経例のそれらに類似したものであった。

下垂体機能不全群では、全例にてLR F投与前の血中LH、FSH値は極めて低く、またLR F投与後のこれらの上昇もほとんど認めなかった。

卵巣機能不全群では、特に血中LHに関して、LR F投与前値は正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例に比べて非常に高く、また反応パターンはむしろ排卵前期のものに近いものであった。FSHの場合にもほぼ同様のことがいえだが、この場合には必ずしも同一のパターンを示さなかった。

3. 妊娠時の下垂体機能

妊娠例では血中HCGの高い状態が予想され、血中LHを特異的に測定することが困難であるため、今回は血中FSHのみの変化を観察した。妊娠例では妊娠の全期間を通じて血中FSHレベルは正常性周期の卵胞期前期例、あるいは黄体期例に比べて低く、またLR F投与後にもほとんどその変化を認めなかった。

4. 産褥期の下垂体機能

産褥期例のうち産褥第1週例に関しては、妊娠例の場合と同様の理由により血中FSHのみの変化を観察した。

産褥第1週例では全例にてLR F投与後の血中FSHの上昇を認めなかった。

産褥第3週例では、血中FSHに関してはLR F投与前値の比較的高かった2例にLR F投与後に著明な上昇を認め、残る4例のうち3例には軽度の上昇を認めたが、1例ではほとんど上昇を認めなかった。血中LHに関してもLR F投与後2例に著明な上昇を、また1例には軽度の上昇を認めたが、残る3例にはほとんど上昇を認めなかった。

産褥第5週例では、全例にLR F投与後の血中LH、FSH両者の上昇を認め、LHは投与後30～45分に、FSHは45～60分にそれぞれピークをとり、以後漸減した。

IV 考按及び結論

正常性周期例では21例のすべてがLR Fに反応し、血中LH、FSHレベルの上昇が観察された。しかしこの時の血中LH、FSHの変動パターンは月経周期の時期によって異なったが、これは本研究の成績あるいは文献的考察より、おそらく性周期各期間の性ステロイドやゴナドトロピン分泌の差、あるいはその結果派生する下垂体内ゴナドトロピン含量の差によるものであろうことが推察された。

無排卵症例では、その障害部位によりLR F試験にてきわめて特徴的な3種の血中LH、FSHの変動パターンが得られることが判明し、逆に無排卵症例にこの試験を行うことにより、ある程度その障害

部位を知り得ることが推察された。

妊娠時の下垂体前葉機能に関してはいまだ不明の点が多く、文献的にも一定の見解をみない。しかし今回の成績あるいは最近の Yliokorkala らの成績を合わせ勘案すると、恐らく妊娠中の下垂体前葉は、サイトロピンや成長ホルモンの分泌予備能を正常に有するにもかかわらず、上昇している血中 HCG あるいは性ステロイドの影響により、LRF に対する反応性は抑制されているものと考えられる。

産褥期の下垂体前葉機能に関しても、妊娠中と同様いまだ不明の点が多く、また文献的にも一定の見解をみない。しかし今回の成績からは、HCG あるいは性ステロイドの影響が残っていると考えられる産褥初期には LRF に対する下垂体前葉の反応性は抑制されており、この影響の消退とともに下垂体前葉の LRF に対する反応性も回復するものと考えられた。また、このことは産褥期無排卵あるいは無月経の原因が下垂体前葉の LRF に対する反応性の低下にあることをも示すものと考えられる。

以上、LRF を投与し、下垂体前葉からのゴナドトロピン分泌能を検索することにより、種々の条件下における下垂体分泌予備能について検討を加えた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

女性の内分泌異常のうち、排卵の欠如するいわゆる無排卵症の発生頻度は極めて高い。無排卵症は視床下部・下垂体・卵巣系の機能異常に由来するが、申請者はそのうち、特に下垂体の機能を、正常月経周期の所見と対比しつつ、ゴナドトロピン分泌予備能試験によって系統的に検討した。

また特殊な生理的状态である妊娠及び産褥期におけるゴナドトロピン分泌予備能をも調べた。ゴナドトロピン分泌予備能試験には合成 LRF を用い、その $200\mu\text{g}$ を、 $200\mu\text{g} / 2\text{ml} / 30\text{sec}$ の条件で静脈内に注入し、その前後の血中 FSH、LH を 79 例の患者につきラジオイムノアッセイで測定した。まず正常月経周期各時期の血中 FSH、LH 及び LRF に対するその反応をみると、排卵前期には基礎レベルが高く、また LRF によるゴナドトロピン放出も著明であったが、卵胞期前期、黄体期両者間には差を認めず、LRF に対する反応も排卵前期に比して低かった。

一方、無排卵症例を予想される原因別に、視床下部性、下垂体性及び卵巣原発性の 3 型に分けて LRF 試験をしてみると、ゴナドトロピン分泌予備能に関し、極めて明瞭な反応差を認めることができた。

すなわち卵巣原発性の無排卵症ではゴナドトロピンの基礎レベルはたかく、また LRF に対する FSH、LH 放出反応も正常月経周期に比して著しく過剰であり、これに反して下垂体性無排卵症例の反応は極めて低いか、これを認めず、視床下部性無排卵例の所見は両者の中間に位置した。これは無排卵症の原因別診断に役立つ有用な所見である。

また、妊娠時の LRF 試験を FSH をパラメーターとして検討したところ、その分泌予備能は著しく低く、これが胎盤由来の性ステロイドホルモンによる持続的な negative feedback 作用によると考えられたし、また HCG のいわゆる cross short loop feedback によるとも考えられた。

産褥期になり、胎盤ホルモンの消退に伴い、分娩後 5 週間で下垂体のゴナドトロピン分泌予備能がほ

は非妊時に復帰するのを知った。

以上、この研究は、特に無排卵症における下垂体のゴナドトロピン分泌予備能を、本症の原因診断の確立を目指して検討し、臨床上有用な知見を得たものであり、申請者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。