排卵後の合成 corticosteroid 投与と卵胞 発育及び月経周期への影響について

東京医科歯科大学医学部

産科婦人科学教室

小 山 嵩 夫, 矢 迫 良 正, 西 望,
熊 坂 高 弘, 斉 藤 幹,

Effects of Postovulatory Synthetic Corticosteroid
Administration on Ovarian Function in Women

Takao KOYAMA, Yoshimasa YAOI, Nozomu NISHI,
Takahiro KUMASAKA and Motoi SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology

Tokyo Medical and Dental University

Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

It has been shown that a single dose of triamcinolone acetonide (TA) has an anti-ovulatory effect in baboons and humans when it is given at the onset of menstruation. To investigate the effect of TA on the function of the corpus luteum and succeeding menstrual cycles, 40 mg of TA was injected intramuscularly during the postovulatory period (between 1~3 days after ovulation) in ten normal menstruating women. Blood was taken from ovulatory stage to menstruation in each 3 or 4 days during the treated and control cycles, and was determined for LH, FSH, estradiol and progesterone by radioimmunoassay. Suppression of plasma LH (in most subjects) and slight suppression of plasma estradiol (in some subjects) were observed by postovulatory TA injection; however, no suppression of plasma progesterone was observed in 8 out of 10 women. The length of the treated luteal phase was not altered. In the succeeding menstrual cycle (the 2nd cycle), ovulation was not observed in all ten women, and a shortening of menstrual cycle was observed in 7 out of 10 women. In the 3rd cycle, the biphasic basal body temperature pattern (BBT) was observed in 4 out of 10 women, and in the 4th cycle, the biphasic BBT pattern was observed in 8 out of 10 women.

These results infer that TA may affect the hypothalamic-pituitary axis, suppress gonadotropin secretion and subsequently impair estrogen secretion from the ovary; however, the possibility is not excluded that TA may directly affect ovarian function and induce decreased estrogen secretion. Postovulatory TA injection may not suppress luteal function as judged by the plasma level of progesterone and length of the treated luteal phase. However,

histological examination of the corpus luteum is necessary for its conclusion. Postovulatory TA injection blocked ovulation in all ten women in the succeeding menstrual cycle. This evidence infers that TA has long activity and/or that succeeding follicular development may commence just after ovulation. Investigations into effects on follicular maturation and ovulation by TA may provide important clues concerning these mechanisms in women.

ま え が き

合成 corticosteroid は内科をはじめ皮膚科、整形外科などの領域で幅広く使用され、その中の1つである triamcinolone acetonide (TA) は成熟婦人においては月経異常をよく引き起こすことは以前から知られている。最近この TA を月経初期に全身投与すると排卵が block されることが baboon (ヒヒ)⁴⁾ やヒト^{1) 2)} においてわかってきた。TA は筋注後の有効血中濃度期間が14—21日と長く、⁹⁾ 性腺に対する作用機序としては視床下部—下垂体に作用して gonadotropin 分泌に影響を与えることが推測されているが、^{1) 2) 4)} 詳細は不明である。今回は正常月経周期を持った婦人に TA を排卵直後に1回投与することにより、黄体機能及びその後の月経周期、排卵に及ぼす影響を基礎体温 (BBT) 及び血中 LH, FSH, estradiol, progesterone を測定することにより、検討を加えた。

研 究 方 法

アレルギー外来通院中の婦人及び避妊を目的として当大学婦人科外来を訪ずれた婦人、計14人を対象とした。Triamcinolone acetonide (TA; Kenacort-A, 日本 Squibb, 東京) 投与前に BBT による観察を行ない、少なくとも3周期以上二相性の正常 pattern を持っていることを確認した。なおそのうちの一周期は control 周期として排卵期より月経迄3—4日間隔に採血のみを行なった。BBT による月経周期観察中はすべての症例においてホルモン剤など、性腺に影響を与える薬剤の投与はなされなかった。観察終了後の周期の中間期において BBT が上昇しはじめてから直ちに採血を行なった後に TA 40mg を筋注し、以後3—4日間隔で月経迄採血を行なった。すべての血液サンプルにおいて血漿 LH, FSH, estradiol, progesterone 測定した。なお BBT 及び血中ホルモン値などから TA 投与が排卵直後 (推定排卵日から3日以内) をはずれた4例は対象から除外した。排卵日の推定には斉藤らの報告¹³⁾ 及び Moghissi の報告¹¹⁾ を参考にした。

TA を投与した周期の次の月経周期 (第2周期) においては、その周期の後半に平均2回採血し、血中 progesterone 値を測定した。第3及びそれ以後の月経周期においては主として BBT により卵巣機能を推定した。

血中 LH, FSH は第一アイソトープ研究所 (東京) の Kit を用い二抗体法による radioimmunoassay (RIA) にて測定した。Standard preparation には LH, FSH とともに 2nd IRP-HMG を用い、LH 1 mIU は 2.6 ng LER 907, FSH 1 mIU は 27.4 ng LER 907 に相当している。感度は LH, FSH とともに 1.95 mIU/ml であった。LH assay における within-assay variation は 6.9%, between-assay variation は 10.5% であり、FSH のそれは各々 9.5%, 12.1% であった。

血中 estradiol は Hotchkiss ら⁶⁾ の方法により測定した。抗原には New England Nuclear Company (Boston, Massachusetts, U.S.A.) の 2,4,6,7-³H-Estradiol (105 Ci per millimol) を使用し、帝國薬器 (川崎) の抗体¹⁰⁾ を用いた。Within-assay variation は 40—400 pg/ml の間で 6.4—11.2% であり、感度は 20 pg/ml plasma であった。

血中 progesterone は C I S 製 progesterone RIA Kit (PROGK, ミドリ十字) を用いて測定した。⁵⁾ Within-assay variation は 0.5~8.0 ng/ml の間で 6.5~12.5% であり, 感度は 0.25 ng/ml plasma であった。

排卵の有無は黄体期における血中 progesterone の値が 3 ng/ml 以上を示した時排卵が起きたものとし⁷⁾, 黄体機能に関しては BBT の高温期間が 12 日以上でかつ血中 progesterone 値が 5 ng/ml 以上を示した場合に正常に働いているものとした。¹⁰⁾ 得られた data の推計的処理には Student-t test を用いた。

結 果

TA 投与後の血中 LH, FSH, estradiol, progesterone の動態は control 値とともに Table I に数値でもって示した。TA 投与の月経周期に与える影響については Table II に示した。

Table I. Plasma levels of LH, FSH, estradiol and progesterone during the triamcinolone-treated and control luteal phases of the menstrual cycle in ten women*.

Subject	t treatment regimen	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	Estradiol (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)
1. E.O.	treatment	80 90 35 - ...	70 45 35 - ...	89 69 54 - ...	12 171 164 - ...
	control	21 15 14 - ...	60 10 12 - ...	104 74 94 - ...	32 97 15 - ...
2. Y.I.	treatment	15 12 40 - -	40 50 40 - -	105 60 82 - -	15 45 103 - -
	control	- 23 24 20 11	- 11 10 85 75	- 82 98 94 104	- 129 127 96 38
3. N.O.	treatment	80 - 30 50 ...	50 - 55 12 ...	65 - 50 48 ...	05 - 110 25 ...
	control	- 18 - 12 -	- 70 - 85 -	- 94 - 64 -	- 48 - 64 -
4. R.K.	treatment	42 12 95 - ...	12 50 40 - ...	142 98 156 - ...	18 74 184 - ...
	control	32 53 11 12 -	10 10 11 45 -	131 104 110 120 -	18 64 131 45 -
5. K.Y.	treatment	23 36 32 21 ...	40 80 70 45 ...	79 39 71 110 ...	06 08 67 63 ...
	control	32 18 - 15 -	10 70 - 11 -	106 78 - 120 -	14 38 - 74 -
6. T.A.	treatment	32 30 - 25 ...	80 40 - 40 ...	70 95 - 54 ...	08 47 - 58 ...
	control	- 14 80 - -	- 50 40 - -	- 110 78 - -	- 39 74 - -
7. K.K.	treatment	90 30 25 30 ...	10 40 40 60 ...	120 182 105 162 ...	18 47 23 20 ...
	control	12 35 30 25 ...	10 30 45 40 ...	126 160 158 110 ...	14 80 49 37 ...
8. H.T.	treatment	24 10 30 20 -	60 50 40 45 -	93 44 38 64 -	18 51 31 32 -
	control	11 12 70 15 -	55 35 45 45 -	114 98 108 99 -	28 92 90 41 -
9. E.A.	treatment	36 11 80 - ...	35 40 30 - ...	94 98 124 - ...	12 102 163 - ...
	control	- 18 - - -	- 60 - - -	- 88 - - -	- 68 - - -
10. S.E.	treatment	34 26 90 - ...	13 45 35 - ...	80 49 105 - ...	12 101 134 - ...
	control	24 18 15 - -	80 40 60 - -	113 143 104 - -	18 82 104 - -
Mean	treatment	236 136 83 67	73 49 43 62	94 82 87 88	12 72 109 40
	control	220 193 117 128	83 67 74 68	116 103 107 101	21 74 104 60

* Blood samples were collected each 3 or 4 days during the luteal phase of the cycle (measured from postovulatory stage to menstruation). The first blood sample was taken just before the injection of triamcinolone acetate.

Treatment: Intramuscular injection of 40 mg triamcinolone acetate on the day between 1~3 days after ovulation

Control: Bleeding during another luteal phase of the cycle in the same subject

..... : Menstruation

Table II. Influence of postovulatory triamcinolone administration on the length of the menstrual cycle.

Subject	Treated luteal phase	Length of the cycle (days)	
		Succeeding menstrual cycle	Cycle after the succeeding cycle
1. F. O.	13 (13.0 ± 0.6)*	24 (26.3 ± 0.6)**	33 (-)***
2. Y. I.	14 (14.3 ± 0.7)	22 (32.7 ± 0.9)	28 (+)
3. N. O.	14 (13.7 ± 0.7)	28 (31.3 ± 0.6)	15 (-)
4. R. K.	15 (14.7 ± 0.4)	30 (31.0 ± 1.0)	16 (-)
5. K. Y.	17 (14.0 ± 1.0)	12 (28.7 ± 1.2)	32 (+)
6. T. A.	15 (15.0 ± 0.6)	27 (29.0 ± 1.0)	42 (-)
7. K. K.	14 (14.0 ± 0.6)	20 (27.0 ± 1.0)	24 (-)
8. H. T.	16 (14.7 ± 0.4)	32 (31.0 ± 1.0)	27 (+)
9. E. A.	15 (14.7 ± 0.7)	23 (29.3 ± 1.2)	29 (-)
10. S. E.	15 (15.0 ± 0.6)	25 (31.7 ± 1.2)	29 (+)
Mean (± SE)	14.8 (14.3 ± 0.2)	24.3 (29.8 ± 0.7)	27.5 (± 2.5)

* The length (mean ± SE) of the luteal phase of the three normal menstrual cycles prior to triamcinolone administration.

** The length (mean ± SE) of the three normal menstrual cycles prior to triamcinolone administration.

*** The mark (+) means ovulation was occurred during the cycle and the mark (-) means anovulation.

1. TA投与後の血中ホルモンの変動について (Table I)

血中 LH: TA投与により10例中6例は control に比較して減少傾向を示した。推計的処理は個々の例においては、sample 数が少なかったのでできなかったが、10例全体を比べてみると有意の差でもって TA投与により血中 LH の減少が認められた。

血中 FSH: TA投与により10例中3例に軽度の減少傾向が認められたが、LH 程著明ではなく、10例全体でみても推計学的には control 値と比べて有意差は認められなかった。

血中 estradiol: TA投与により10例中数例に control 値と比べて抑制されている場合が認められたが、推計学的には sample 数も少なく又 assay 間の variation もかなり高かった為か有意差は認められなかった。

血中 progesterone: TA投与により症例7 (K.K.) と8 (H.T.) の2例に黄体機能不全を疑わせる¹⁰⁾ 軽度の抑制が認められたが、他の8例にはとくに抑制は認められなかった。10例の平均値で比べてみると TA投与により血中 progesterone にはとくに control 値と比べて変化は認められなかった。

2. TA投与後の月経周期及び排卵に与える影響について (Table II)

TAを投与した黄体期の長さについては control と比べてとくに変化は認められなかった。次周期 (第2周期) においては10例中7例において control に比べて月経周期の長さが短縮され、かつ全例において、周期の後半における血中 progesterone レベルが3.0 ng/ml 以下及びBBT が一相性であることから、排卵が block されたことが推察された。第3周期目においては BBT 上10例中4例に二相性の pattern が認められ、第4周期目においては10例中8例に BBT 上二相性の pattern が観察された。なお TA投与後の月経自身の期間は3～7日の間であり、個々の症例にみられる平常の期間ととくに変化は認められなかった。

考 察

Triamcinolone acetonide (TA) 40mg筋注後の有効血中濃度は14～21日であるが、⁹⁾ このことは TA の影響を検討する上において重要な点と考えられる。今回の実験において、TA の投与量40mgは内科などにおいて1回の投与量としてよく使用されることから用いた。TA投与により血中 LH が control に比べて低い値を示したことは、TA が視床下部一下垂体に作用して gonadotropin の放出を抑制したことを窺わせる。

TA 投与により血中 estradiol の軽度の減少を推測させる結果が得られたことは, gonadotropin 分泌減少によって, 二次的に卵巣の機能低下が起こったものと推察されよう。しかし TA の卵巣への直接作用ももちろん否定することはできないし, 又 TA 投与により副腎皮質に関係して ACTH の抑制などの機序の関与も推察されるが, 今回の data からではこれらに関してはまったく不明である。

TA 投与により投与された黄体期の血中 progesterone レベルは control に比べ著明な変化は認められず, 又その黄体期の長さも変りなかったことから, 黄体機能には影響がなかったことが推察される。TA を投与されたすべての症例において黄体中期の血中 progesterone 値が 3 ng/ml 以上であることは排卵が起きていたことを窺わせるし,⁷⁾ 又 1 例を除いて黄体期の progesterone 値が 5 ng/ml 以上を示していることは黄体機能は保たれていたことを推察させる。¹²⁾ Rabbit の実験において, 初期黄体の形成には卵胞から卵がとび出ること自身が重要な因子であり, 排卵が 1 度起こればその後は 5 日間程は自動的に黄体は形成され, それ以後黄体が機能を維持していくのは下垂体からの LH が必要であるという報告³⁾があるが, TA 投与により血中 progesterone がほとんど影響を受けなかったことはヒトの場合もこの考え方があてはまるのかも知れない。しかし排卵後の TA 投与の影響を総合的にみる為には黄体の biopsy による形態学的な検索も併せて行なわねばならないであろう。

TA 投与後の次の月経周期 (第 2 周期) において, 周期の長さに短縮傾向がみられ, かつ全例に排卵が阻止され, 第 3 周期においても 10 例のうち 6 例に BBT 上一相性の pattern が認められたことから, TA の効果が long acting であることが考えられる。同時に TA が有効血中濃度を保っていると考えられる投与された黄体期全体とそれに続く卵胞期初期が次周期 (第 2 周期) の排卵に大きな影響を与えていることから, 排卵直後から次の卵胞の発育は開始している可能性も考えられよう。TA 投与後の第 3 周期目において BBT 上 10 例中 6 例が一相性の pattern であったが, このことは TA の血中有効期間は性腺への影響に関しては 21 日以上とも考えられるが, TA に対する感受性の個体差もあろう。第 4 周期目では 10 例中 8 例の BBT に二相性の pattern が認められたが, 普通の正常成熟婦人の月経周期には 10.7% の割合で無排卵周期が観察されたとの報告もあり^{11,10)}, 又排卵が実際に起こっても BBT ではその約 20% が一相性を示す¹⁰⁾などの事実から, 第 4 周期目は正常の月経周期に戻ったと考えられ, TA の視床下部-下垂体-性腺系に対する作用は long acting ではあるが一過性のものであると考えられる。

排卵後に TA を投与することは estrogen を投与する場合の様な postcoital contraception⁸⁾としての効果は不明であるが, その後 1~2 月経周期にわたり卵胞発育に大きな影響を与えることが判明した。TA の作用部位としては視床下部-下垂体が推察されるが, 今後 TA の月経周期上における投与時期や投与量を変えることによって, 卵胞発育, 排卵, 黄体形成の mechanism を探る重要な手がかりが得られることと考えられる。

結 語

10 人の成熟婦人の排卵期から月経迄 3~4 日間隔に採血を行ない, 血中 LH, FSH, estradiol, progesterone を radioimmunoassay にて測定し, 正常 pattern をもっていることを確認した後, 同じ 10 人の婦人の別の月経周期において, 排卵直後に triamcinolone acetonide (TA) 40mg を筋注し, 以後月経迄前回 (control 周期) と同様に採血し, 血中ホルモンを測定した。TA 投与後の次周期 (第 2 周期) 以後は主として BBT による月経周期の観察を行ない, TA の黄体機能, 月経周期, 排卵に与える影響をみた。

1. TA 投与により血中 LH は減少し, FSH, estradiol には軽度の抑制を推察させる結果が得られた。
2. TA 投与により, その黄体期の長さ及び血中 progesterone レベルは control に比べて変化は認められなかった。

3. TA を投与した次の月経周期 (第 2 周期) においては 10 例中 7 例においてその周期が短縮され, かつ排卵は全例において block された。第 3 周期目及び第 4 周期目においては, BBT 上各々 10 例に 4 例, 10 例に

8例に二相性の pattern が観察された。

4. 以上のことからTAは視床下部一下垂体に作用して gonadotropin 分泌を抑え、同時に卵巣からの estrogen 分泌も抑制し、その結果卵胞発育、排卵に大きな影響を与えることが推察される。その作用は long acting で1~2月経周期にわたるが、その後は回復し、影響は一時的なものであった。

稿を終るに臨み、本研究に御助言を頂いた北原静夫博士（アレルギー臨床研究所、東京都文京区本郷）及び Kenacort-A (triamcinolone acetonide) の提供を頂いた日本スクイブ（東京都渋谷区）に感謝いたします。本論文の要旨は第22回日本不妊学会総会、鹿児島1977年10月及び第55回日本産婦人科学会関東連合地方部会総会、宇都宮1977年10月において発表した。

文 献

- 1) Cunningham, G.R., Caperton, E.M. Jr. and Goldzieher, J.W.: Antioviulatory activity of synthetic corticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 265-267, 1975.
- 2) Cunningham, G.R., Goldzieher, J.W., de la Pena, A. and Oliver, M.: The mechanism of ovulation inhibition by triamcinolone acetonide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 8-14, 1978.
- 3) El-Fouly, M.A., Cook, B., Nekola, M. and Nalbandov, A.V.: Role of the ovum in follicular luteinization. *Endocrinology* 87: 288-293, 1970.
- 4) Hagino, N.: The effect of synthetic corticosteroids on ovarian function in the baboon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 716-721, 1972.
- 5) 細木秀美, 小川紀雄: Progesterone radio-immunoassay-Kit (CIS-Kit)を用いた血中 progesterone 測定法の検討, *ホルモンと臨床* 22: 435-440, 1974.
- 6) Hotchkiss, J., Atkinson, L.E. and Knobil, E.: Time course of serum estrogen and luteinizing hormone (LH) concentrations during the menstrual cycle of the rhesus monkey. *Endocrinology* 89: 177-183, 1971.
- 7) Israel, R., Mishell, D.R. Jr., Stone, S.C., Thorneycroft, I.H. and Moyer, D.L.: Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112: 1043-1046, 1972.
- 8) Kuchera, L.K.: Postcoital contraception with diethylstilbestrol. *J. Am. Med. Ass.* 218: 562-563, 1971.
- 9) 草間光俊, 熊岡爽一, 坂内 昇: Triamcinolone acetonide 筋注後の血中濃度及び尿中排泄率に関する研究. *日内分泌誌* 46: 654-657, 1970.
- 10) 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの radioimmunoassay. *日内分泌誌* 49: 629-645, 1973.
- 11) Moghissi, K.S.: Accuracy of basal body temperature for ovulation detection. *Fert. Steril.* 27: 1415-1421, 1976.
- 12) Ross, G.T., Cargille, C.M., Lipsett, M.B., Rayford, P.L., Marshall, J.R., Strott, C.A. and Rodbard, D.: Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. In: *Recent Progress in Hormone Research*, edited by E.B. Astwood, New York; Acad. Press, 1970. Vol. 26, pp.1-62.
- 13) 齊藤 幹, 熊坂高弘, 西 望, 加藤広英, 矢追良正, 小山嵩夫, 大蔵健義, 古屋徳夫, 長岡成郎, 有村 章: Schally, A. V. 自然排卵および LH-RH による誘発排卵をめぐる gonadotropin, estrogen の動態について. *日産婦誌* 25: 955-963, 1973.