高LH・正プロラクチン性排卵障害に対する Bromocriptine の効果

大分医科大学産科婦人科学教室

森 宏 之, 合 阪 幸 三

松 岡 良, 木 川 源 則

The Effects of Bromocriptine on Anovulatory Patients with High LH and Euprolactinemia

**Hiroyuki MORI, Kozo AISAKA,
Ryo MATSUOKA and Tomonori KIGAWA**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Oita Medical College,
Oita, Japan

It is well known that an acute administration of Bromocriptine (dopamine agonist) suppresses the serum LH level either in normal women or in women with polycystic ovary syndrome, in whom the serum LH level is elevated. The present study was carried out to examine the effectiveness of Bromocriptine on anovulatory women with a high LH level (serum LH>30 mIU/ml). Bromocriptine was administered for 3 months, 5 mg daily, to 9 anovulatory women with euprolactinemia (serum PRL<25 ng/ml). Ovulation was observed by their BBT charts. Before and after the treatment of Bromocriptine, FSH, LH and PRL secreting capacities were tested by LHRH and TRH injection. Also, estrone, estradiol and testosterone levels were measured before and after the Bromocriptine administration.

Resting levels of LH, FSH and PRL were 45.4 ± 11.0 mIU/ml, 11.4 ± 3.0 mIU/ml, and 14.3 ± 4.7 ng/ml ($M \pm SD$), respectively, before the treatment. As a result of the treatment, the LH level was markedly decreased to 27.3 ± 14.5 ($M \pm SD$, $P<0.05$), and PRL decreased to 3.76 ± 4.2 ng/ml ($M \pm SD$, $P<0.005$). On the other hand, FSH did not show a marked change. The responsiveness of LH to LHRH before the treatment showed a marked increase, which was suppressed by Bromocriptine. However, FSH showed no change. The responsiveness of PRL to TRH was suppressed by Bromocriptine. Serum estrone, estradiol and testosterone levels before the treatment were 115.5 ± 76.7 pg/ml, 93.7 ± 61.0 pg/ml and 0.809 ± 0.209 ng/ml ($M \pm SD$), respectively, which showed no significant change after the treatment. Six cases out of 9 ovulated with Bromocriptine.

From these results, it was concluded that 1) Bromocriptine induces ovulation in anovulatory women with a high LH level and euprolactinemia. 2) the underlying mechanism

exists on the LH suppressive effect of Bromocriptine, which is independent of the PRL suppressive effect of Bromocriptine.

緒 言

Dopamineおよびdopamine agonistであるBromocriptineの急性投与が、正常婦人^{1) 6) 8) 9) 10) 13)}・更年期婦人・去勢婦人⁷⁾などにおいてPRL分泌のみならずLH分泌を抑制することはすでに報告されている。さらに高LH性の排卵障害である多嚢胞性卵巣症候群においてもdopamineの急性投与が著明なLHの分泌の抑制をおこすことも知られている^{5) 14)}。すなわち、正常・高LHのいずれの状態においてもdopamineはLH分泌を抑制すると考えられる。

高LH性の排卵障害は多数の多嚢胞性卵巣症候群を含み、臨床上の取扱いに苦慮することが少なくない。そこで強力なdopamine agonistであるBromocriptineを高LH性排卵障害婦人に投与し、内分泌的变化を観察すると同時に臨床応用の可能性を検討したので報告する。

対象および方法

1) 対 象 (Table 1)

昭和57年4月1日より昭和59年3月31日までの間に当科外来を訪れた患者で、1)基礎体温が低温1相性を示した続発性の排卵障害婦人で、2)外来時に測定された血中LHが30 mIU/ml以上の高LH性の排卵障害であり、3)それに反してFSHは正常で、4)かつ血中PRLが25 ng/ml未満の、いわゆる正プロラクチン性排卵障害婦人を対象とした。外来時に測定された血中LH・FSH・PRL値の平均は、LH: 45.4±11.0 mIU/ml (M±SD, n=9), FSH: 11.4±3.0 mIU/ml (M±SD, n=9), PRL: 14.3±4.7 ng/ml (M±SD, n=9)であり、LH/FSH比は平均4.02±0.73 (M±SD, n=9)であった。対象とした症例はすべて乳汁漏出をみとめなかった。

2) 方 法

これらの9例に基礎体温を記録させながら、Bromocriptine 5 mg/dayを3ヶ月間服用させ、基礎体温上排卵の有無を観察した。服用前・および服用終了直前(消退出血がみられたものについてはその終了直後)にLHRH 100 µgとTRH 500 µgを同時に投与して、経時採血をおこない、血中LH・FSH・PRLを測定し、それらの反応性を検討した。また同時に血中estradiol・estrone・testosteroneを測定し、ステロイドの分泌動態についても検討した。

Table 1. Characteristics of cases studied.

Case No.	Age(yr.old)	Married	Gravidity	Clinical diagnosis	Resting levels of			
					LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	PRL(ng/ml)	
1	M.T.	36	yes	0	Amenorrhea I grade	49.1	10.8	8.2
2	Y.I.	24	no	0	Amenorrhea I grade	58.1	15.2	20.3
3	T.M.	24	yes	0	Anovulatory cycle	53.7	10.9	16.3
4	Y.O.	23	yes	0	Amenorrhea I grade	34.3	9.2	11.9
5	T.K.	22	no	0	Anovulatory cycle	32.9	12.3	18.9
6	M.N.	25	yes	0	Anovulatory cycle	31.8	8.2	14.9
7	K.Y.	35	yes	0	Oligomenorrhea	57.9	16.8	18.6
8	K.S.	27	yes	0	Anovulatory cycle	38.1	8.3	12.4
9	H.K.	22	yes	0	Oligomenorrhea	52.9	10.9	7.1

Bromocriptine 服用終了後 1 ヶ月以上の間隔をおいて Clomid 100mg/day の連続 5 日間投与を 3 クール行って基礎体温を観察して排卵の有無を検討した。Clomid の効果のみられなかった症例については、その後に Bromocriptine 5mg/day 30 日間と Clomid 100mg/day 5 日間の同時投与をおこなって、これらの臨床効果を比較した。

基礎体温が低温一相性であったものが薬剤の服用によって 13 日以上的高温相を示したのち下降し消退出血がみられた場合、または妊娠へ移行した場合は排卵ありと判定した。

血中ホルモンの測定は、第一ラジオアイソトープ社より提供された LH・FSH・PRL の RIA kit およびミドリ十字社より提供された testosterone の RIA kit を用いておこなった。Estrone・estradiol の分画測定は帝国臓器製薬へ外注をおこなった。

データの解析は Student's t テストにおこなった。

Fig. 1. Effect of Bromocriptine on LH responsiveness to LHRH.

結 果

1) LHRH に対する LH の反応性の変化 (Fig. 1)

Bromocriptine 投与前の LHRH 投与前値は 43.4 ± 13.5 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$) で、30 分値は 372.8 ± 101.7 mIU/ml であり、basal level も高く、反応パターンは著しい過反応がみられた。Bromocriptine の投与によって前値は 27.3 ± 14.5 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$, $P < 0.05$), 30 分値は 148.7 ± 118.9 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$, $P < 0.005$) とともに低下し、正常化した。

2) LHRH に対する FSH の反応性の変化 (Fig. 2)

Bromocriptine 投与前の LHRH 投与前値は 11.4 ± 3.0 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$), 30 分値は 27.8 ± 6.0 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$) であり良好な反応性がみられた。Bromocriptine の投与により前

値は 9.4 ± 5.3 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$) と変化がなかったが30分値は 17.9 ± 11.5 mIU/ml ($M \pm SD$, $n = 9$, $P < 0.05$) と軽度の低下がみられたが、全般的な反応性は良好に保たれていた。

Fig. 2. Effect of Bromocriptine on FSH responsiveness to LHRH.

Fig. 3. Effect of Bromocriptine on PRL responsiveness to TRH.

3) TRH に対する PRL の反応性の変化 (Fig. 3)

Bromocriptine の投与前後での PRL の TRH への反応性を比較すると図 3 のようであった。すなわち Bromocriptine 投与前の反応性は、前値も低値であり、30 分にみられた頂値は $82.3 \pm 34.6 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) で正常の反応性がみられた。Bromocriptine の投与により、前値は $3.76 \pm 4.2 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) と値下し、30 分に出現した頂値も $19.0 \pm 17.7 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) と著しい抑制がみられ ($P < 0.005$)、TRH 反応性は著明な抑制がみられた。

4) 血中ステロイドホルモンの変化 (Fig. 4)

Estrone は投与前値が $115.5 \pm 76.7 \text{ pg/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) であったが、投与により $106.7 \pm 25.1 \text{ pg/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) と若干の低下傾向がみられたが、有意の差ではなかった。

Estradiol は投与前値が $93.7 \pm 61.0 \text{ pg/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) であったものが、投与によって $108.6 \pm 28.0 \text{ pg/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) と若干の上昇傾向がみられたが、これも有意の変化ではなかった。

Estradiol/estrone 比は投与前値が 1.062 ± 0.426 ($M \pm SD$, $n = 9$) であったものが、投与によって 1.259 ± 0.308 ($M \pm SD$, $n = 9$) と上昇傾向がみられたもので、有意の変化ではなかった。

Testosterone は投与前値は $0.809 \pm 0.209 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) とやや高値を示していたが、これが投与によって $0.927 \pm 0.576 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SD$, $n = 9$) と変化がみられなかった。

Fig. 4. Effect of Bromocriptine on sex steroids level.
($M \pm S.D.$, $n = 9$)

5) Bromocriptine の臨床効果 (Table 2)

表 1 に示した症例番号 1 ~ 3 までの 3 例が Bromocriptine の単独投与に反応して基礎体温が高温相を示したのちに消退出血がみられ、Bromocriptine により排卵が誘発されたと考えられた。これらのうちの 2 例は Clomid に対しても反応し排卵することが確認された。

表 1 に示した症例番号 4 ~ 6 までの 3 例は、Bromocriptine, Clomid のいずれの単独投与に対しても反応しなかったが、両者の併用によって排卵した。

Table 2. Effects of Bromocriptine and Clomid on the present population.

Case No.	Ovulation induced by		
	Bromocriptine	Clomid	Bromocriptine+Clomid
1	+	+	
2	+	+	
3	+		
4	-	-	+
5	-	-	+
6	-	-	+
7	-	+	
8	-	-	-
9	-	-	-

表1に示した症例番号7～9までの3例は、Bromocriptineに反応せず、7はClomidに反応したものの8・9の2例はClomidに対しても反応しなかった。

以上より対象とした9例の高LH性の排卵障害のうち6例にBromocriptineが効果があったと考えられた。

症例3はBromocriptineの3ヶ月連続投与によって妊娠し、現在妊娠継続中である。また症例9はHMG投与によって排卵し妊娠した。

考 案

本研究で取扱った高LH性の排卵障害は、患者のすべてに軽度ではあるが多毛がみられ、肥満傾向を伴ったこと、排卵障害の程度が比較的軽度であったにもかかわらず、Clomidへの抗抵抗がみられたこと、さらに高LH、正常FSH、LH/FSH比が高値、LHのLHRH反応性の過剰、testosterone値がやや高値を示したことなどの内分泌的データを総合すると、多嚢胞性卵巢症候群であった可能性が大きい。しかし、本研究で取扱った9例のすべてが、患者の同意がえられなかったために卵巢生検が施行できず、本論文ではあえて多嚢胞性卵巢症候群の名称は用いなかった。

多嚢胞性卵巢症候群に対するBromocriptineの応用はRocco, A. et al.¹⁵⁾、森下ら¹¹⁾により報告されている。Rocco, A. et al.¹⁵⁾は多嚢胞性卵巢症候群にBromocriptineを投与しLH基礎値とLHRH反応性の両者が改善されたことを報告しているが、同症候群に随伴しやすい高プロラクチン血症を含めての検討である点が、その作用機序がプロラクチン分泌の抑制作用を介するものであるかどうかの明確さを欠いている。森下ら¹¹⁾の1例報告は、正プロラクチン血性の多嚢胞性卵巢症候群がBromocriptineの投与日数に比例して漸次LHのLHRH反応性が低下し、自然排卵して妊娠したものを詳細に述べており、この1例に関する限り、Bromocriptineの作用はプロラクチン分泌抑制作用を介するものでないことは明らかである。本研究で取り扱った9例のすべてが正プロラクチン性であったことも、その作用機序がPRLを介するものでなく、直接LH分泌系に作用するものであることを示唆していると考えられる。

高プロラクチン血症では、それによる副腎からのandrogen分泌が亢進し^{2) 3) 12) 16)}、それが視床下部に作用してLH分泌を失調させることが知られており、これが多嚢胞性卵巢症候群の病態を作りあげる1つの原因とも考えられている⁵⁾。本研究で示したBromocriptineのLH分泌抑制が、PRL分

泌を著しく低下させた結果, 性ステロイド分泌が低下し, その結果LH分泌が改善した可能性への配慮が必要である。しかしこの点に関しては, 結果の中で示したように, 性ステロイドは著明な変化をみせず, ことにandrostendioneより転換されるestroneの量が変化しなかったことは, この可能性を否定するものであろう。またこのことは同時にBromocriptineが卵巣に作用し, 性ステロイド分泌パターンを変化させた結果である可能性をも否定するものであると考えられる。

多嚢胞性卵巣症候群の視床下部機能については, Falaschi, P. et al.⁵⁾は視床下部内のdopamineが減少していることをのべており, またJudd, S. J. et al.⁷⁾はLHRH neuronの活性化がおこると, tuberoinfundibular dopamineの低下がひきおこされるとしており, これらのことは多嚢胞性卵巣症候群に高プロラクチン血症が伴わないやすいことを容易に説明できる。しかしFalaschi, P. et al.⁴⁾はゴナドトロピン分泌機構とプロラクチン分泌機構に働くドパミン機構は異っているとのべている。本研究で取り扱った患者がすべて正プロラクチン血症であったにもかかわらず, 強力なdopamine作動薬によってLH分泌が正常化したことはこのことを支持するものであると考えられる。すなわちBromocriptineは低下した視床下部内のdopamine機構を正常化させることによりLH分泌を正常化させるが, この作用はプロラクチン分泌に関与するdopamine機構とは無関係であると言ってよいであろう。

結 語

正プロラクチン性の多嚢胞卵巣症候群と考えられる患者9例を対象としてBromocriptineを投与した結果6例に臨床効果がみられた。Bromocriptineの投与によりLHの基礎値の低下と同時にLHのLHRH反応性の正常化がみられた。FSHには著しい変化はみられなかった。また性ステロイド分泌にも有意の変化はみとめられなかった。PRLは著明な抑制がみられた。これらのことから, Bromocriptineは視床下部に直接作用し, dopamine機構を活性化しゴナドトロピン分泌, ことにLH分泌を正常化することにより, 臨床効果を発揮すると考えられた。また同時に, 多嚢胞性卵巣症候群の病因の1つとして視床下部におけるdopamine機構の失調が存在する可能性が示唆された。

本研究の要旨は第36回日本産科婦人科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 合阪幸三, 森 宏之, 木川源則: ヒト間脳下垂体卵巣系に対するdopamine作動性薬Bromocriptineの作用。ホルモンと臨床, 31: 385-392, 1983.
- 2) Bassi, F., Guisti, G., Borsi, L., Cattaneo, S., Giannotti, P., Forti, G., Pazzagli, M., Vigiani, C. and Serio, M.: Plasma androgens in women with hyperprolactinemic amenorrhea. Clin. Endocrinol., 6: 5-10, 1977.
- 3) Carter, J.N., Tyson, J.E., Warne, G.N., McNeilly, A.S., Faiman, C. and Friesen, H.G.: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45: 973-980, 1977.
- 4) Falaschi, P., del Pozo, E., Rocco, A., Toscano, V., Petrangeli, E., Pompei, P. and Frajese, G.: Prolactin release in polycystic ovary syndrome. Obstet. Gynec., 55: 579-582, 1980.
- 5) Falaschi, P. and del Pozo, E.: Effect of Bromocriptine on LH secretion in the polycystic ovary syndrome. 325-330. Ed. by Calne, D.B., McDonald, R.J., Horowski, R. and Wuttke, W., Lisuride and Other Dopamine agonists, Ravan Press, New York, 1983.
- 6) Ferrari, C., Rampini, P., Malinverni, A.,

- Scarduelli, C., Benco, R., Caldara, R., Barbieri, C., Testori, G. and Crosignai, P.G.: Inhibition of luteinizing hormone release by dopamine infusion in healthy women and in various pathological conditions. *Acta Endocrinol.*, 97: 436–440, 1981.
- 7) Judd, S.J., Rigg, L.A. and Yen, S.S.C.: The effects of ovariectomy and estrogen treatment on the dopamine inhibition of gonadotropin and prolactin release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 182–184, 1979.
- 8) Lachelin, G.C., Leblanc, H. and Yen, S.S.C.: The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 728–732, 1977.
- 9) Martin, W.H., Rogal, A.D., Kaiser, D.L. and Thorner, M.O.: Dopaminergic mechanism and luteinizing hormone (LH) secretion. II. Differential effects of dopamine and Bromocriptine on LH release in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 650–656, 1981.
- 10) 正岡 薫:下垂体ホルモン分泌調節におけるドーパミン作動性機構の役割. *日本内分泌誌*, 58: 742–757, 1982.
- 11) 森下 一, 黒岩俊一郎, 富岡道夫, 森 崇英: Bromocriptine 投与にて妊娠した多嚢胞性卵巣症候群の1例について. *産科と婦人科*, 51: 274–276, 1984.
- 12) Parker, L.N., Chang, S. and Odell, W.D.: Adrenal androgens in patients with chronic marked elevation of prolactin. *Clinical Endocrinology*, 8: 1–5, 1978.
- 13) Quigley, M.E., Judd, S.J., Gilliland, G.B. and Yen, S.S.C.: Effects of dopamine agonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 718–720, 1979.
- 14) Quigley, M.E., Rakoff, J.S. and Yen, S.S.C.: Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 231–234, 1981.
- 15) Rocco, A., Falaschi, P., Pompei, P., del Pozo, E. and Frajese, G.: Chronic anovulation in polycystic ovary syndrome: Role of hyperprolactinemia and its suppression with Bromocriptine. 387–394, Ed. by Zichella, L. and Pancheri, P., *Psychoneuroendocrinology in reproduction, Developments in Endocrinology* vol. 5, Elsevier, N.-Holland, Amsterdam, New York, 1979.
- 16) Vermeulen, A., Suy, E. and Rubens, R.: Effect of prolactin on plasma DHEA(S) levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 1222–1225, 1977.
- (受付日: 59, 8, 24)