高 LH・正 FSH 型若年排卵障害患者の長期予後と Dopamine antagonist に対する LH ならびに PRL の反応

自治医科大学産科婦人科学教室

木村 孔三, 水上 尚典, 玉田 太朗

A Longitudinal Study on the Prognosis of Ovulatory Disturbance
in Teenage Patients with High LH and Normal FSH Serum Levels

Kozo KIMURA, Hisanori MINAKAMI and Taro TAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Jichi Medical School,
Minamikawachi-machi, Tochigi-ken, Japan

To study the prognosis of adolescent ovulatory disturbance in patients with persistently elevated LH levels (≥ 25 mIU/ml), normal FSH levels and high LH/FSH (>2.0), 17 patients aged 12–19 years were studied longitudinally for 4–9 years. These 17 patients consisted of 7 patients suffering from amenorrhea with estrogenic effect, 5 patients with functional bleeding, 3 patients with delayed menarche and 2 patients with oligomenorrhea. All of the patients showed exaggerated LH responses to 100 μ g of LHRH administration while the FSH responses were not different from those obtained from normal women. Out of the 17 patients, 10 (58.8%) patients showed the values of testosterone and 7 (41.2%) androstenedione which were above the mean + 2SD of normal women. Consequently, the mean serum testosterone and androstenedione levels were significantly higher than those in normal women. The mean LH (36.6 ± 8.3 mIU/ml), FSH (11.2 ± 1.5 mIU/ml) and LH/FSH (3.3 ± 0.8) at the age of 21.4 ± 2.5 years were not different from the mean LH (39.9 ± 13.3 mIU/ml), FSH (10.8 ± 1.8 mIU/ml) and LH/FSH (3.8 ± 1.5) at the age of 16.1 ± 1.8 years, respectively. None of the 17 patients showed amelioration or deterioration of ovulatory disturbance during long-term observation. To further investigate the central dopamine activity, 10 mg of metoclopramide (MCP) was administered intravenously in these 17 patients. The LH and PRL responses to MCP were evaluated, and the results were compared to those obtained from 17 patients aged over 20 with PCO and from 17 normal women. The LH responses to MCP were positive in this juvenile patient group and the patients aged over 20 PCO group. However, the LH responses to MCP were negative in normal women in both the follicular and luteal phases. In contrast, the PRL responses to MCP were significantly attenuated in juvenile patients and in patients aged over 20 with PCO compared to those in normal women. Since the hormonal profiles in these 17 patients with anovulation or oligoovulation were very similar to those in the group aged over 20 with established PCO,

it may be suggested that 1) at least part of the adult patients with PCO may have had PCO from late adolescence; 2) the majority of the patients with high LH and normal FSH levels in adolescence will suffer from ovulatory disturbance continuously; 3) in these patients, an aberration of central dopamine in control of LH and PRL may exist.

緒 言

若年月経不順・排卵障害患者のなかには、基礎 LH 値が高値で FSH は正常であるという特殊なゴナドトロピン環境を有している患者群が存在する⁵⁾³⁵⁾。これら患者群では超音波断層装置にて卵巢の腫大や multifollicularity が高率に認められる³⁶⁾。さらに血中 testosterone, androstenedione 等, androgen 高値が高頻度に認められることにより従来報告されてきた polycystic ovarian syndrome (PCO) との異同に興味をもたれている。一方 PCO の排卵障害と月経不順は初経と同時に始まり長期間持続すると言われている⁴²⁾が内分泌学的に若年より成人まで longitudinal に長期間観察した報告は少ない。

Dopamine (以下 DA) は中枢にあって、GnRH 分泌抑制に関与していることが示されており¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾, PCO における高 LH の病因として中枢 DA 活性の変調を明らかにしようとする試みがなされている¹¹⁾²⁷⁾。

今回われわれは若年月経不順・排卵障害婦人中、基礎 LH 高値、正常 FSH を示す群 (以下 hLH-nFSH と略) について長期間内分泌背景の推移ならびに排卵障害の予後について検討した。また臨床的、内分泌的に明らかな成人 PCO (以下 PCO と略) とその排卵障害の程度、内分泌背景を比較することにより両者の異同の検討を行った。さらに hLH-nFSH, PCO の DA antagonist 投与後の血中 LH, prolactin (以下 PRL と略) の反応を検討し両者における中枢 DA 活性を類推し病態の解明を試みた。

対象および方法

対象：昭和53年4月1日～昭和62年3月31日間に当院婦人科外来を受診した以下の3群の患者計108名を対象とした。

1. 若年高 LH・正 FSH 排卵障害婦人群 (hLH-nFSH)：排卵障害を有し、初回検査時、基礎 LH ≥ 25 mIU/ml, FSH 正常かつ LH/FSH > 2.0 を示した19歳以下の婦人で4年間以上経過観察ができ複数回の内分泌検査が行われた婦人17例。これら婦人群では2例が組織学的に、10例が超音波断層装置により卵巢に multifollicularity が認められている。

2. 成人 PCO 群 (PCO)：排卵障害を有し複数回の内分泌検査で基礎 LH ≥ 25 mIU/ml, FSH 正常, LH/FSH > 2.0 かつ LHRH に対して LH が過剰反応を示したが FSH は正常反応を示した20～38歳の婦人41例で臨床的に PCO と診断された婦人。これら婦人群では1例が組織学的に、28例が超音波断層装置により卵巢に multifollicularity が認められた。

3. 正常対照群 (control)：不妊を主訴に来院したが、内分泌検査で異常が認められず、正常排卵周期を有していた24～33歳の婦人50例。

研究 I：hLH-nFSH 17例を4～9年間経過観察しその排卵障害の予後ならびに内分泌環境の推移について検討した。

研究Ⅱ: hLH-nFSH, PCO, 正常対照群において血中 LH, FSH, estradiol (E_2), testosterone (T'sterone), androstenedione (A'dione) 基礎値の測定, LHRH100 μ g の負荷試験を行い 3 群間の内分泌学的背景の異同について検討した。

研究Ⅲ: metoclopramide (MCP) に対する LH, PRL の反応を hLH-nFSH, PCO, 正常対照群間で比較検討した。

ホルモン測定: いずれの検体も採血後すみやかに血清分離され, 血清は測定に供するまで -20°C にて保存した。血中 LH, FSH, PRL 測定は第一ラジオアイソトープ社の RIA キットを用いて行った。

LH, FSH, PRL の Intraassay CV はいずれも 7% 以下, Interassay CV は 12% 以下であった。血中 E_2 測定は, ミドリ十字社の E_2 測定 RIA キットを用いて測定した。Intraassay CV, Interassay CV は各々 8%, 18% であった。

T'sterone, A'dione 測定については SRL 社に測定を依頼した。

統計学的有意差の検討は Student's t-test を用いた。

結 果

表 1 に hLH-nFSH17 例の初回検査ならびに最終検査時の年齢, 基礎 LH, FSH 値, LH/FSH を示した。また初診時の月経異常の状態も示した。初回検査時平均年齢は 16.1 歳, 最終検査時は 21.4 歳と平均 5.3 年の経過観察であった。17 例の初診時の診断および症状は第 1 度無月経 7 例, 機能性子宮出血 5 例, 初経遅延 3 例, 稀発月経 2 例であった。初回検査時ならびに最終検査時の LH, FSH, E_2 ならびに PRL 基礎値平均 ($\pm$ SD) は図 1 に示したが, 各々 39.9 ± 13.3 - 36.6 ± 8.3 mIU/ml, 10.8 ± 1.2 - 11.2 ± 1.5 mIU/ml, 62.2 ± 24.2 - 71.4 ± 40.4 pg/ml ならびに 12.5 ± 6.9 - 16.0 ± 7.6 ng/ml でいずれのホルモンも初回検査時—最終検査時間で有意の変動を示さなかった。

図 2 は hLH-nFSH17 例中代表的 2 例の約 9 ヶ月間の基礎体温表模式図, 基礎 LH, FSH 値, 治療内容を示したものである。上段は case11 の 22 歳時点のものであるが, 散発的に計 4 回の排卵が認められた。また clomid[®] は 5 回投与されたがその排卵誘発効果は一定していなかった。下段は症例 4

Table 1. List of the patients who were followed up longitudinally.

F. Bl. refers to functional uterine bleeding; D. Men. to delayed menarche; oligom. to oligomenorrhea; 1° AM. to amenorrhea with estrogenic effect.

Case		First Examination					Final Examination			
No	Name	Age	Diagnosis	LH (U/L)	FSH (U/L)	LH/FSH	Age	LH	FSH	LH/FSH
1	T. T.	12	F. Bl	30.7	10.6	2.9	16	39.2	10.6	3.8
2	Y. N.	14	F. Bl	26.0	11.3	2.3	18	59.2	10.6	5.6
3	M. M.	14	D. Men	28.4	14.0	2.0	21	40.0	13.0	3.1
4	N. K.	15	F. Bl	39.0	10.5	3.7	20	41.1	12.5	3.3
5	T. S.	15	D. Men	69.1	13.6	5.1	19	36.0	11.1	3.2
6	E. A.	15	oligom	32.0	8.5	3.8	23	37.8	11.8	3.2
7	I. K.	15	I. Am	35.5	10.5	3.4	19	29.0	10.2	2.8
8	O. Y.	16	I. Am	42.9	8.6	5.0	21	30.1	11.9	2.5
9	Y. S.	16	F. Bl	67.2	8.3	8.1	20	34.1	8.4	4.1
10	H. E.	17	F. Bl	41.1	8.6	4.8	26	47.8	10.8	4.4
11	K. M.	17	D. Men	32.5	10.5	3.1	24	33.0	11.4	2.9
12	O. Y.	17	I. Am	47.8	13.5	3.5	23	32.2	11.2	2.9
13	M. Y.	18	I. Am	25.2	12.2	2.1	22	25.4	8.3	3.1
14	H. Y.	18	I. Am	31.3	11.0	2.9	22	33.9	13.8	2.5
15	S. M.	18	I. Am	29.8	10.0	3.0	22	25.2	11.1	2.3
16	O. S.	18	I. Am	53.1	11.2	4.7	24	39.3	13.4	2.9
17	S. M.	19	oligom	47.1	10.1	4.7	24	38.7	10.7	3.6
Mean		16.1		39.9	10.8	3.8	21.4	36.6	11.2	3.3

Fig. 1. LH, FSH, estradiol and prolactin levels at the age of 16.1 ± 1.8 and 21.4 ± 2.5 years in 17 patients with high LH and normal FSH levels.

Fig. 2. Scheme of basal body temperature charts representing 2 cases, case 11 (upper panel) and case 4 (bottom panel) at the age of 22 and 19 years. Cl. refers to clomid administration, P. to progesterone administration, & ■ indicates menstrual period. LH and FSH values are expressed as mIU/ml 2nd IRP-hMG.

の19歳時点のものであるが排卵は2回認められ, clomid[®]の排卵誘発効果は同様に一定していなかった。case11, 4について各々1回ずつ正常 LH, FSH 値が認められているが, これらは黄体期ならびに排卵後の月経期間中の値であった。同様のことは他の症例においても認められた。hLH-nFSH 17例中 delayed menarche 3例を除く14例全例において観察期間中基礎体温, LH, FSH 値はほぼ不変で, 改善もしくは悪化する傾向は認められなかった。また delayed menarche 3例についても初診後 progesterone 投与により消退出血をみ, その後は図に示すと同様な基礎体温表を示し, また clomid[®]の排卵誘発効果についても一定していなかった。またこれら hLH-nFSH 群の散発的排卵態度は PCO における排卵障害程度と酷似していた。

図3には正常対照群, hLH-nFSH ならびに PCO 群の LHRH100 μ g 投与に対する LH, FSH の反応が示されている。対照群, hLH-nFSH 群ならびに PCO 群の LHRH 投与前, 投与30分, 60分および120分後の平均 LH ($\pm$ SE) は各々17.5 $\pm$ 1.1, 35.3 $\pm$ 2.7, 39.5 $\pm$ 2.4, 69.6 $\pm$ 6.3, 251.2 $\pm$ 32.2, 275.1 $\pm$ 18.2, 65.4 $\pm$ 5.6, 235.1 $\pm$ 31.0, 263.0 $\pm$ 16.5ならびに65.5 $\pm$ 5.7, 224.0 $\pm$ 43.0, 251.2 $\pm$ 23.2mIU/ml であった。hLH-nFSH 群—PCO 群間にはいずれの時点でも有意差は認められなかった。hLH-nFSH ならびに PCO では正常群に比し LH 過剰反応が認められ, 対照群—hLH-nFSH 群間ならびに対照群—PCO 群間にいずれの時点でも $P < 0.001$ の危険率で有意差が認められた。

FSH については図3右側に示されているようにいずれの時点でも3群間に有意差は認められなかった。

Fig. 3. LH and FSH responses after an administration of 100 μ g LHRH.

図4は正常対照群, hLH-nFSH ならびに PCO 群の T'sterone ならびに A'dione の値を示したものである。図4左側に示される様に, hLH-nFSH, PCO 群では T'sterone 高値例が高頻度に存在し, control 群の mean + 2 SD を超える例が hLH-nFSH 群では58.8%, PCO 群では31.7%存在した。正常群, hLH-nFSH 群ならびに PCO 群の平均 ($\pm$ SD) 値は各々, 0.8 $\pm$ 0.2, 1.2 $\pm$ 0.4ならびに 1.2 $\pm$ 0.6ng/ml であった。正常対照群—hLH-nFSH 群間ならびに正常対照群—PCO 群間には $P < 0.01$ の危険率で有意差が認められた。

Fig. 4. Serum levels of testosterone and androstenedione of 50 normal women and patients with 17 hLH-nFSHs and 41 PCOs.

Fig. 5. LH responses after an i.v. administration of 10mg metoclopramide(MCP). Significantly decreased value was found in normal midluteal phase at 90 minutes. Right panel also shows the mean LH responses calculated as the area (area = value at 30 min + value at 60 min + value at 90 min - 3x pre-treatment value).

A'dione についても T'sterone と同様, 図 4 右側に示される様に hLH-nFSH 群, PCO 群で高値例が高頻度に存在し Control の mean + 2 SD を超える例が hLH-nFSH 群で 41.2%, PCO 群で 31.7% 存在した。正常対照群, hLH-nFSH 群ならびに PCO 群の平均値 ($\pm$ SD) は各々, 0.8 ± 0.4 , 1.5 ± 0.8 ならびに 1.4 ± 0.6 ng/ml であった。正常対照群—hLH-nFSH 群間, 正常対照群—PCO 群間に $P < 0.01$ の危険率で有意差が認められた。

図 5 には metoclopramide (MCP) 10mg i.v. に対する hLH-nFSH, PCO ならびに正常婦人卵胞期中期, 黄体期中期の LH 反応が示されている。左測は経時的 LH 変化を, 右側には MCP 投与前値を基線とした場合の LH の増減を Area として示した。(計算法: $\text{Area} = 30\text{分値} + 60\text{分値} + 90\text{分値} - 3 \times \text{前値}$)。hLH-nFSH, PCO では MCP に対して LH 上昇傾向を, 正常婦人では下降傾向を示し, 正常婦人黄体期では 90 分後に有意の減少が認められた。この傾向は右側の Area でみるとより顕著であり, hLH-nFSH, PCO では正の反応が, 正常婦人では負の反応であった。

hLH-nFSH—正常卵胞期・黄体期間, PCO—正常卵胞期・黄体期間で有意差が認められた。

図 6 左側には MCP 10mg i.v. に対する hLH-nFSH, PCO ならびに正常婦人卵胞期中期, 黄体期中期の PRL 反応が示されている。4 群の MCP 投与前平均 ($\pm$ SE) PRL 値は各々 12.9 ± 1.6 , 15.7 ± 1.6 , 16.1 ± 1.6 ならびに 16.9 ± 1.9 ng/ml で 4 群間に基礎 PRL 値の有意差は認められなかった。しかし投与 30 分後の 4 群の平均 ($\pm$ SE) PRL 値は各々 166 ± 10 , 215 ± 17 , 271 ± 21 , 344 ± 21 ng/ml と hLH-nFSH, PCO, 正常卵胞期および正常黄体期の順に後者程大きな反応態度を示し, PCO と卵胞期間には有意差が認められなかったものの, その他の 4 群のうちのいずれの 2 群間においても有意

Fig. 6. Prolactin responses after an i.v. administration of 10mg of metoclopramide (MCP).

Other explanations are the same as for Fig. 5.

差が認められた。投与後60分, 90分値についても30分値と同様の結果が得られた。図6右側には MCP10mg i.v.に対する4群のPRLの反応がLHの場合と同様に算出されたAreaとして示されている。4群の平均(±SE)面積は各々 323 ± 25 , 457 ± 37 , 591 ± 42 および 764 ± 56 で4群のうちのいずれの2群間においても有意差が認められた。

またこれらMCPに対する4群のPRLの反応は図5に示したLH反応とreciprocalな関係にあったため図7を作成した。すなわちhLH-nFSH, PCO, 正常卵胞期ならびに黄体期のMCPに対するPRL反応(Area)をx軸に, LH反応(Area)をy軸にプロットしたものが図7である。MCP10mgに対するLHとPRLの反応面積は $y = 27.35 - 0.05x$, $r^2 = 0.97$ と強い負の相関が認められ, 4群間においてMCPに対するLHとPRLの反応がreciprocal patternを示すことが明らかとなった。

図8には4群のMCP負荷試験施行時の血中 E_2 値が示されている。hLH-nFSH, PCO, 正常婦人卵胞期中期ならびに黄体期中期の平均(±SE) E_2 値は各々 67 ± 11 , 88 ± 7 , 87 ± 5 ならびに 171 ± 12 pg/mlで, hLH-nFSHでやや低い傾向を示したもののhLH-nFSH, PCO, 正常卵胞期中期では有意差がなく, 正常黄体期中期にのみ他の3群に比較して有意に高値であった。

Fig. 7. Correlation of the LH responses (area) and prolactin responses (area) after an i.v. administration of 10mg of metoclopramide.

考 察

初経後, 数年間, すなわち10代の排卵障害・月経異常は成人に比して高率に認められ, またその排卵率は成人に向けて上昇するとの報告より⁶⁾, 若年排卵障害の予後については楽観視される場合が多い。しかし, Southam et al³³⁾は思春期における月経異常・排卵障害のうち初経後4~5年経過しても改善しないものはその後長期間持続することを観察している。これは, 思春期排卵障害群

Fig. 8. Serum estradiol levels when metoclopramide tests were done.

のなかに一部, 長期間改善しない群が存在することを示している。一方, 思春期における内分泌環境と無排卵の関係を検討した報告⁵⁾⁹⁾では, 無排卵と高 LH・正 FSH というゴナドトロピン環境との強い関連を認め, またこれらの患者では androgen が高値であるとしている。これらは, 若年においても成人におけるのと同様の PCO 様内分泌環境を有する排卵障害の一群が存在することを示している。また若年における PCO 症例も多数例報告されており²⁴⁾³⁰⁾³¹⁾, その存在は確認されている。しかし若年排卵障害婦人の長期予後観察の報告は少ない。

今回, われわれの示した若年排卵障害婦人 17 例 (hLH-nFSH) は平均年齢 16.1 歳時, 既に PCO 様内分泌環境を有していた。これら, hLH-nFSH 群は臨床的・内分泌的 (一部形態学的) に既に PCO の診断が確立された成人 PCO 群と基礎 LH, FSH 値, LHRH に対する LH, FSH の反応, 高 androgen 合併の頻度等, 全く同一の内分泌異常を示した。これは, われわれの示した hLH-nFSH が若年に発症した PCO であることを強く示唆している。これら, hLH-nFSH 群の平均 5.3 年の観察期間に一例の排卵障害改善例も認められずまた, 内分泌環境も不変であったことは, 若年発症 PCO がそのまま成人における PCO に移行することを示している。

PCO の初経年齢については殆ど正常とされている⁴²⁾が, われわれの症例には 3 例の初経遅延が認められた。原発性無月経で PCO が発見されることは報告されており⁸⁾³⁷⁾, われわれの症例も, 来院時期が遅ければ原発性無月経患者であった可能性がある。

PCO の一病態もしくは病因として中枢における DA 活性の変調を主張する報告がある¹¹⁾²⁷⁾。従来より外因性に投与された DA は正常婦人¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾, 低性腺機能婦人¹⁴⁾において LH 分泌を抑制する

ことより内因性 DA は LH 分泌抑制に働いている可能性が示唆されてきた。また外因性 DA 投与中、下垂体の GuRH に対する LH 分泌反応は影響を受けないこと²⁶⁾より、外因性 DA の LH 分泌抑制効果は GnRH 分泌抑制を介して行われることが想像されている。PCO では LH 高値であるが、外因性 DA 投与時、正常婦人に比して LH の抑制が著明であることより¹¹⁾²⁷⁾、中枢における DA 活性の低下が LH 高値を引きおこしているとする考え方である。また PCO では高 PRL 血症を高率に合併するとの報告がある³¹⁾⁸⁾が、PCO における高 PRL 血症も内因性 DA 活性低下により一元的に説明する試みがなされている。一方われわれの検討では DA antagonist である MCP 投与後の正常婦人における LH 反応はむしろ減少傾向を示した。この結果は最近のヒト視床下部の *in vitro* perfusion 実験結果²⁸⁾と一致している。すなわち、ヒト視床下部を perfusion し medium 中に DA を加えると、LHRH 分泌が促進されるというものである。またサルを用いた実験で MCP を投与すると LH pulse frequency が減少し、基礎 LH 値が減少することが示されている¹⁵⁾。これらはいずれも DA が LH 分泌に促進的に作用していることを示しており、われわれの MCP 投与後の正常婦人における LH 低下反応と一致している。これらは PCO の LH 高値の原因を DA 活性低下に求める考え方に強く反論している。PCO においては LH が FSH に比して明らかに優位で、これが PCO の内分泌的特徴の最も際立った点である¹⁹⁾⁴⁰⁾が、これは LHRH pulse interval の短縮により説明される。すなわち、LHRH delivery の間隔を短縮すると LH 優位になり、延長すると FSH 優位となる¹³⁾³⁸⁾。PCO では LH pulse interval が短縮していることが明らかにされており²⁹⁾、これは LHRH pulse 間隔短縮の結果であろう。

Kaufman et al¹⁵⁾は、サルにおいて MCP 投与後、LH pulse 間隔が延長し、基礎 LH 値減少することを観察したことは前述したが、同時に LH 分泌開始と視床下部正中隆起の電気的興奮が同期しておこっていることも観察しており、これは DA が LHRH pulse generating system に作用して LHRH delivery の間隔を短縮させている可能性を示唆している。すなわち、PCO においては DA が正常時よりも強く働き、LHRH pulse が頻回になっている可能性が示唆される。またわれわれは PCO では高 PRL 合併の頻度は正常婦人に比して少なく、TRH に対する PRL 反応は正常婦人と差は認められないが MCP に対する PRL 反応は正常婦人と比して低反応であることを認めている²²⁾。また今回の検討結果でも hLH-nFSH、成人 PCO では、正常婦人に比して有意に MCP に対する PRL は低反応であった。PRL 分泌能は estrogen 環境により左右されること⁴¹⁾が明らかにされているが、われわれの MCP 試験時の E₂値は正常婦人黄体期に高値であったのみで hLH-nFSH、PCO、正常婦人卵胞期は同一 E₂レベルであった。Agner et al²⁾はヒトにおいて血中 DA が高値時、PRL の DA antagonist である MCP に対する反応は低下することを観察し、MCP に対する PRL 低反応は中枢における DA 活性亢進の結果であるとの仮説を主張している。われわれと同様に PCO における DA antagonist である MCP 投与後の PRL 低反応観察の報告³⁾や、また同じく DA antagonist である domperidone 投与後の PRL 低反応観察の報告²³⁾もあり、Agner et al²⁾の仮説を根拠とするならば、PCO においては中枢 DA 活性が亢進していることが推察される。われわれの観察した MCP に対する PRL の反応において hLH-nFSH が最も小さく、成人 PCO、正常卵胞期、黄体期という順序で大きくなるという結果は、Agner et al²⁾の仮説を根拠とすれば、中枢における DA 活性は hLH-nFSH が最も高く、成人 PCO、正常婦人卵胞期、黄体期の順で低くなる。興味あることに、MCP に対する LH の反応は PRL とは全く逆の反応の順序になり、前述の仮説に基づけば、MCP に対する LH の高反応は中枢における高 DA 活性の表現ということになるが、DA が LH 分泌を促進するという立場からは説明ができない。DA と LH-RH、LH の関係は DA と PRL の関係よりもより副次

的と考えることが可能であり, 他の因子の介在が今回の結果となった可能性がある。Ropert et al³²⁾ はわれわれと反対に正常婦人において LH の MCP に対する反応は卵胞期にくらべ黄体期において大きいことを観察しており, DA が LH 分泌を抑制するという立場より, 黄体期の内因性 DA 活性優位を推定している。われわれの結果と全く相反する報告であるが, その原因については不明で今後再検討する必要があると思われる。

PCO では高 PRL 血症合併頻度が高いとの報告や, 中枢における DA 活性低下が示唆されていたこともあって, 最近, PCO に対する DA agonist である bromocriptine による治療の試みがなされている。bromocriptine は LH 値を減少させるという報告¹⁰⁾³⁴⁾と変化を与えないとする報告⁷⁾があるように排卵誘発に及ぼす効果も一定の見解が得られていない。われわれが示したように, PCO においては clomid[®] もその効果が一定しない。排卵誘発効果の判定には, より慎重なまた厳密なコントロールが必要と思われる。さらにわれわれが示したように PCO においても正常婦人における場合²¹⁾と同様に排卵後, ある一定期間は LH 値が減少傾向を示すので, 基礎 LH 値に与える効果を判定する際には採血時期を考慮する必要があると思われる。

近年, 超音波断層装置 (Ultrasonography: USG) の発達により USG による卵巣形態と内分泌異常との関係に関する報告が多数なされている。われわれの検討でも全例ではないが hLH-nFSH, 成人 PCO の多数例において multifollicularity が証明された。Venturoli et al³⁶⁾ は若年排卵障害患者中 USG にて multifollicularity が認められた群では, LH が高値でまた androgen が高値であるとの報告をしている。これはわれわれの結果を支持するものであり, 高 LH・正 FSH, 高 androgen ならびに USG における multifollicularity の証明は, PCO の診断の正確さを高めるものと思われる。しかし卵巣の multifollicularity は Givens¹²⁾ が主張するように, oligo-anovulation の結果の表現であるとする考えが支配的である。すなわち思春期前の卵巣は multifollicularity²⁰⁾²⁵⁾であり, また hypogonadotropic hypogonadism による無排卵卵巣にも高率に multifollicularity が証明される¹⁾。また Androgen を大量に投与し無排卵にした卵巣も組織学的に PCO に近似した卵巣所見を示すようになる⁴⁾。これとは逆に, 臨床的・内分泌的 PCO においても USG 上正常の卵巣が 30% 程度存在する³⁹⁾。これらは USG における PCO が臨床的・内分泌的 PCO と必ずしも一致しないことを意味しており PCO 診断における USG の限界を示している。

若年排卵障害婦人中高 LH・正 FSH を示す群は若年発症型 PCO であり, その排卵障害の予後は楽観的でないことは今回の検討より明らかである。これら患者は高率に (5/17=29%) 機能性出血と診断される場合が多く, その治療として経口避妊薬を投与される可能性がある。卵巣の multifollicularity は, 長期間の oligo-anovulation の結果である可能性が強く示唆されており, これら患者に対して止血を目的とした経口避妊薬投与は将来におけるの妊孕性に悪影響を与える可能性が想像される。われわれはこれら若年排卵障害患者に対しても積極的に clomid[®] 等を使用して排卵誘発をはかるべきだと考えている。

結 語

高 LH・正 FSH 型若年排卵障害患者 17 例 (hLH-nFSH) を平均年齢 16.1 歳より 21.4 歳までの平均 5.3 年間, 排卵障害の程度, 内分泌背景の変化を観察し, またこれらを正常婦人, 成人 PCO 患者と比較することより以下の結果を得た。

1. hLH-nFSH の排卵障害の程度は 5.3 年間不変であり, また内分泌環境も有意の変化を示さなかった。

2. hLH-nFSH は PCO と全く同様の内分泌異常を有しており, hLH-nFSH は若年に発症した PCO と考えることができる。

3. hLH-nFSH, PCO は DA antagonist である MCP に対して, 正常婦人に比して PRL は低反応を, LH は高反応を示し, 中枢における DA 活性の変調が示唆された。

これら結果に基づき, 若年排卵障害婦人のなかに PCO が存在し, その排卵障害の予後は楽観的でないことを述べた。また PCO 発症もしくは維持における中枢 DA の役割の可能性について論じ, PCO 治療における示唆を与えた。

謝 辞

終始, 御懇切なる御指導を賜いました, 松本清一博士に深謝致します。また各種ホルモン値測定, 本論文作成に御協力頂いた, 北川恭子嬢, 加藤万里子嬢に深謝致します。

文 献

- 1) Adams, J., Franks, S., Polson, D.W., Mason, H.D., Abdulwahid, N., Tucker, M., Morris, D.V., Price, J. and Jacobs, H.S.: Multifollicular ovaries; clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*, ii: 1375–1379, 1985.
- 2) Agner, T., Hagen, C., Andersen, A.N. and Djursing, H.: Increased dopaminergic activity inhibits basal and metoclopramide-stimulated prolactin and thyrotropin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62: 778–782, 1986.
- 3) Alger, M., Vazquez-Matute, L., Mason, M., Canales, E.S. and Zarate, A.: Polycystic ovarian disease associated with hyperprolactinemia and defective metoclopramide response. *Fertil. Steril.*, 34: 70–71, 1980.
- 4) Amirikia, H., Savoy-Moore, R.T., Sundareson, A.S. and Moghissi, K.S.: The effects of long-term androgen treatment on the ovary. *Fertil. Steril.*, 45: 202–208, 1986.
- 5) Apter, D.: Serum steroids and pituitary hormones in female puberty; a partly longitudinal study. *Clin. Endocrinol.*, 12: 107–120, 1980.
- 6) Apter, D. and Vihko, R.: Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5 α -dihydrotestosterone during female puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 1039–1048, 1977.
- 7) Buvat, J., Buvat-Herbaut, M., Marcolin, G., Racadot, A., Fourlinnie, J.C., Beuscart, R. and Fossati, P.: A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63: 119–124, 1986.
- 8) Cognat, M., Rosenberg, D., David, L. and Papathanassiou, Z.: Laparoscopy in infants and adolescents. *Obstet. Gynecol.*, 42: 515–521, 1973.
- 9) Emans, S.J., Grace, E. and Goldstein, D.P.: Oligomenorrhea in adolescent girls. *J. Pediatr.*, 97: 815–819, 1980.
- 10) Falaschi, P., Rocco, A. and Pozo, E.D.: Inhibitory effect of bromocriptine treatment on luteinizing hormone secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62: 348–351, 1986.
- 11) Ferrari, C., Rampini, P., Malinverni, A., Scarduelli, C., Benco, R., Caldara, R., Barbieri, C., Testori, C. and Crosignani, P.G.: Inhibition of luteinizing hormone release by dopamine infusion in healthy women and in various pathophysiological conditions. *Acta Endocrinol.*, 97: 436–440, 1981.
- 12) Givens, J.R.: Polycystic ovaries; a sign, not a diag-

- nosis. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 2: 271–280, 1984. 13) Gross, K.M., Matsumoto, A.M. and Bremner, W.J.: Differential control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64: 675–680, 1987. 14) 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.*, 49: 182–184, 1979. 15) Kaufman, J.M., Kesner, J.S., Wilson, R.C. and Knobil, E.: Electrophysiological manifestation of luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey; influence of α -adrenergic and dopaminergic blocking agents. *Endocrinol.*, 116: 1327–1333, 1985. 16) Lachelin, G.C.L., 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. 17) Leblanc, H., Lachelin, G.C.L., Abu-Fadil, S. and Yen, S.S.C.: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 668–674, 1976. 18) Luciano, A.A., Chapler, F.K., Sherman, B.M.: Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 41: 719–725, 1984. 19) McArthur, J.W., Ingersoll, F.M. and Worcester, J.: The urinary excretion of interstitial cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J. Clin. Endocrinol.*, 18: 1202–1215, 1958. 20) Merrill, J.A.: The morphology of the prepubertal ovary; relationship to the polycystic ovary syndrome. *Southern Medical Journal*, 56: 225–231, 1963. 21) Minakami, H., Kimura, K. and Tamada, T.: Low serum levels of FSH, LH and Prolactin in luteal phase inadequacy. *Endocrinol. Japon.*, 32: 265–270, 1985. 22) 水上尚典, 木村孔三, 田村 貴, 玉田太朗: 内分泌学的 PCO における PRL 分泌能。日内分泌誌。63: 405, 1987. 23) Murdoch, A.P., Dunlop, W., Kendall-Taylor, P. and Watson, M.J.: The acute effects of a dopamine antagonist (domperidone) on luteinising hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and thyrotrophin secretion in polycystic ovarian syndrome; differential effect of ovulation. *Clin. Endocrinol.*, 21: 611–619, 1984. 24) 中谷一夫, 星合 晃, 矢嶋 聡: 思春期少女 (12歳0ヶ月, 初潮後6ヶ月) の PCO の1例。日産婦誌。39: 708–711, 1987. 25) Orsini, L.F., Salardi, S., Pilu, G., Bovicelli, L. and Cacciari, E.: Pelvic organs in premenarcheal girls; Real-time ultrasonography. *Radiol.*, 153: 113–116, 1984. 26) Pehrson, J.J., Jaffee, W.L. and Vaitukaitis, J.L.: Effect of dopamine on gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56: 889–892, 1983. 27) 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. 28) Rasmussen, D.D., Liu, J.H., Wolf, P.L. and Yen, S.S.C.: Gonadotropin-releasing hormone neurosecretion in the human hypothalamus; in vitro regulation by dopamine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62: 479–483, 1986. 29) Rebar, R., Judd, H.L., Yen, S.S.C., Rakoff, J., Vandenberg, G. and Naftolin, F.: Characterization of the inappropriate

- gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.*, 57: 1320–1329, 1976.
- 30) Richmond, S.S., Goldstein, D.P., Dluhy, R.G. and Williams, G.H.: A 13-year-old premenarchal female with the Stein-Leventhal syndrome. *Fertil. Steril.*, 23: 508–512, 1972.
- 31) Root, A.W. and Moshang, T.Jr.: Evolution of the hyperandrogenism-polycystic ovary syndrome from isosexual precocious puberty; report of two cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149: 763–767, 1984.
- 32) Ropert, J.F., Quigley, M.E. and Yen, S.S.C.: The dopaminergic inhibition of LH secretion during the menstrual cycle. *Life Sciences*, 34: 2067–2073, 1984.
- 33) Southam, A.L. and Richart, R.M.: The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 94: 637–645, 1966.
- 34) Spruce, B.A., Kendall-Taylor, P., Dunlop, W., Anderson, A.J., Watson, M.J., Cook, D.B. and Gray, C.: The effect of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 20: 482–488, 1984.
- 35) 玉田太朗: 小児思春期婦人科: 現状と展望. *日産婦誌*. 38: 1241–1242, 1986.
- 36) Venturoli, S., Porcu, E., Fabbri, R., Paradisi, R., Gammi, L., Passarini, M., Orsini, L.F. and Flamigni, C.: Ovarian multifollicularity, high LH and androgen plasma levels, and anovulation are frequent and strongly linked in adolescent irregular cycles. *Acta Endocrinol.*, 111: 368–372, 1986.
- 37) Wents, A.C., Schoemaker, F.J., Jones, G.S. and Sapp, K.C.: Studies of pathophysiology in primary amenorrhea. *Obstet. Gynecol.*, 50: 129–135, 1977.
- 38) Wildt, L., Hausler, A., Marshall, G., Hutchison, J.S., Plant, T.M., Belchetz, P.E. and Knobil, E.: Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinol.*, 109: 376–385, 1981.
- 39) Yeh, H-C., Futterweit, W. and Thornton, J.C.: Polycystic ovarian disease; US features in 104 patients. *Radiol.*, 163: 111–116, 1987.
- 40) Yen, S.S.C., Vela, P. and Rankin, J.: Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol.*, 30: 435–442, 1970.
- 41) Yen, S.S.C., Ehara, Y. and Siler, T.M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. *J. Clin. Invest.*, 53: 652–655, 1974.
- 42) Yen, S.S.C.: The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 12: 177–207, 1980.

(受付日; 87. 9. 21)