睪丸下垂体系の研究

第3報 去勢及び性 Hormone 投与による Gonadotropin の変動について

丸 田 浩*
札幌医科大学泌尿器科教室 (主任: 熊本悦明教授) 青 山 竜 生*
熊 本 悦 明**

STUDIES ON THE TESTICULAR HYPOPHYSEAL RELATIONSHIP

Report 3. Gonadotropin Levels Following Castration and Exogenous Estrogen and Testosterone Administration

Hiroshi Maruta, Tatsuo Aoyama and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Yoshiaki Kumamoto)

The gonadotropin levels following castration, exogenous estrogen and testosterone administration were studied in human males.

Serum LH and FSH levels were measured by radioimmunoassay in patients with prostatic cancer following castration and estrogen therapy. Effects of testosterone on gonadotropins were examined in patients with Klinefelter's syndrome receiving androgen replacement therapy.

1. After the castration, serum LH and FSH levels increased gradually in all six patients, and reached levels 3.5, 2.6 times higher than previous values at 7th postoperative day, respectively.

2. Administration of estrogen (Diethylstilbestrol diphosphate) suppressed both LH and FSH. FSH levels were more easily suppressed than LH levels. The doses of estrogen required to suppress the gonadotropins to the lowest level were about 30 to 60 mg/day for DES-diphosphate and 10 to 30 mg/day for Hexestrol.

3. By the administration of testosterone propionate (25-100 mg. im.), LH levels were markedly suppressed. FSH levels were also suppressed but not so marked as LH levels.

緒 言

著者らは、第1報¹⁾、第2報²⁾において、成人の testicular-hypophyseal relationship の検討から、年令とともに gonadotropin の basal level は上昇すること、各種睪丸機能障害によつても gonadotropin は上昇することを認めた。また原発性睪丸機能障害者の gonadotropin level の検討から、精細管の精子発生能および Leydig 細胞機能と gonadotropin とは密接な関係にあることも述べた。そして、gonadotropin の feedback factor としては、Leydig 細胞よりの sex steroid が重要な役割りを果たしている可能性があり、従来考えられてきた、LH と

testosterone, FSH と精子発生能というような clear cut な関係よりもより複雑な関係にあることが予想された。

そこで本報においては、まず去勢による gonadotropin の変動を検討し、更に種々の sex steroids を投与した際の gonadotropin level の反応から gonadotropin の feedback factor をより明確にすることを目的とした。

対象及び方法

A. 対象

すべて男子を対象とした。触診にて前立腺に硬結を触れ、針生検にて前立腺癌と診断した6名、sex chromatin 検査、性染色体分析で診断した Klinefelter 症候群3名、及び停留睪丸患者1名、内分泌学的に正常な男子3名、計13名を対象とした。

* 助 手

** 教 授

B. 方法

I Gonadotropin 測定法

第2報と同様の方法により NIAMD より供与の kit にて gonadotropin の測定を行い、測定値は ng/ml LER 907 で表わした。また一部の症例については、第一ラジオアイソトープ社より供与の kit を使用し、測定値は mIU/ml で表わした。著者の assay system による LER 907 と mIU の関係は、LH 279.6IU/mg FSH 49.9IU/mg であった。

II 去勢

前立腺癌と診断した者について、腰椎麻酔下に去勢術を施行した。患者は、術中術後を通じ 500~1000ml の補液をうけた。術後24時間以内は、去勢による影響を詳細に検討するため頻回に採血を行つたが、24時間以後は、1日1回早朝にのみ採血した。

III Estrogen 剤の投与方法

前立腺癌患者で去勢後ホルモン療法として estrogen を投与する際に、Diethylstilbestrol diphosphate (以下 DES-diphosphate) を 10mg より順次増量しつつ経口的に投与し、これによる gonadotropin の変動を検討するため 1日1回早朝に採血を行つた。また一部の症例では、Hexestrol を 1mg より順次増量しつつ経口投与し、gonadotropin の抑制について DES-diphosphate との比較を行つた。さらに estrogen による短時間内の gonadotropin 変動を検討するため DES-diphosphate 25mg を経静脈的に投与し、gonadotropin を測定した。

IV Androgen の投与方法

Klinefelter 症候群の患者で、androgen 補充療法を行う際に、testosterone を投与し gonadotropin の変動を検討した。短時間内の検討のためには、testosterone propionate を 25mg, 50mg, 100mg 筋注し、頻回に採血し、また長時間の検討には testosterone enanthate 100mg を筋注し、gonadotropin の変動を検討した。

結 果

A. 去勢による gonadotropin 値の変化

I. 24時間以内の変化

a) LH (図1)

測定結果を図示したものが図1である。LH の変化は術直後より各人様々であった。しかし全体的にみると、一部では術後ごくわずかに低下した後、徐々に LH level が上昇傾向を示すが、多くのものは術直後 LH level は低下し、術後24時間を経過しても、術前値にもどらないという傾向を示した。LH の target organ である睾丸

図1 Changes of LH levels during 24 hours after castration

図2 Changes of FSH levels during 24 hours after castration

を除去した際に、多くの症例で LH 値が直ちに上昇を示さず、手術侵襲の影響とも考えられる変化を示した点注目された。

b) FSH (図2)

測定結果は図2のごとくであり、FSH の変動 pattern は LH のそれとよく似ている。しかし変動の幅は LH の場合ほど大きくなく FSH は、手術侵襲に対し比較的 stable であることが示唆されていると考えられる。

II 長期間での変化

a) LH (図3)

術後24時間を経過すると、LH 値は徐々に上昇傾向を示した。

なお、図3にみられるごとく、ほとんどの症例で、去勢後2-3日目に1つのpeakを作つた後やや低下し、再び上昇するという傾向を示したことは、注目される所見

図3 Effects of castration on serum LH levels

である。術後7日目では、前値 ($61.8 \pm 24.7 \text{ ng/ml}$) に比較して、2.5倍～4.9倍、平均3.5倍 ($194.0 \pm 95.5 \text{ ng/ml}$) に上昇した。なお、術後17日、21日、35日、39日目に測定し得た症例では、全体として、漸次上昇する傾向がみられた。

b) FSH (図4)

変動の pattern は LH とほぼ同じである。やはり2～3日目に1つの peak を作った後再び上昇する傾向を示した(図4)。術後7日目では、前値 ($295 \pm 97.3 \text{ ng/ml}$) に比し、1.2倍～3.5倍、平均2.6倍 ($789 \pm 193.2 \text{ ng/ml}$) に上昇した。また術後17日、35日、39日目に測定したもので、LH と同様更に上昇傾向を示した。

Ⅲ FSH/LH の変動 (図5)

図4 Effects of castration on serum FSH levels

図5 Changes of FSH/LH after castration

去勢後の gonadotropin の変動が、LH, FSH と parallel に変動するか否かを検討するため、各症例について、FSH/LH を求め plot してみた。結果は図5のごとくである。比は術後一時上昇するが、これは術直後の変動が LH に大きく、FSH は比較的変動が小さいためと考えられる。この後 LH は徐々に術前値にもどるが、FSH の上昇が遅れるため、比は術前値よりも小さくなり、FSH の上昇が追いつくに従い、前値にもどつた。このことから、LH, FSH の変動は parallel でなく、LH がより labile に変動し、FSH は変動も小さく、またもとにもどるにも、長時間を要するものと考えられた。

B. Estrogen 投与による gonadotropin の変動

I. estrogen 投与による短時間内の変動

estrogen が、視床下部一下垂体系を抑制し gonadotropin 分泌を低下させることはよく知られている。しかし、その抑制の過程を、とくに短時間内の変化について検討した報告は少ない。そこで著者は DES-diphosphate 25mg を静注し、静注後1, 3, 6, 9, 12, 24時間目に採血し、gonadotropin の短時間内の変動を検討した。

a) LH (図6, A)

estrogen により6時間目には3例とも抑制された。なお、3例中2例は静注後1～3時間目に前値を越える peak を作ったことは注目される所見である。また、投与後24時間目でも前値には回復しなかった。この所見から、estrogen の下垂体抑制作用は比較的すみやかに生ずるものと考えられた。

b) FSH (図6, B)

FSH は LH と異なり比較的 smooth に抑制され、

図6 Effects of estrogen administration on serum gonadotropin (Diethylstilbestrol diphosphate 25mg i.v.)

図7 Effects of estrogen

DES diphosphate (per os)

LH の場合のような peak はみられなかつた。しかも、変動の幅は LH よりも小さい。また前値への回復も早く、3 例中 2 例は投与後 24 時間目で、ほぼ前値に近くまで回復している。

II. 長期間 estrogen 投与例での変動.

前立腺癌患者で去勢後の高 gonadotropin 状態の者に estrogen を投与し gonadotropin 値の低下する経過を観察した。

a) DES-diphosphate

DES-diphosphate を経口的に 10mg よりしだいに増量しつつ投与し、高 gonadotropin 状態の者がどのようにに抑制されてゆくかその過程を観察した。

i) LH (図 7, 8)

投与前値を 1 とした場合の投与日数による低下率の推移を図 7 に示す。DES-diphosphate により LH は抑制された。10mg 投与では、一部に投与直後に 1 度抑制されるが再び上昇し、完全には抑制できないものもみられた。投与量を 20—30mg に増量すると、症例 B, C, D の如くほぼ正常値まで抑制されるものもみられたが、A の如く 30mg でも再び上昇するものもあり、完全に抑制するためには、30mg 以上 60mg 程度の投与量が必要であろうと考え

図 8 Effects of estrogen

られた。

更に、初回より大量の estrogen を投与した場合の gonadotropin の変動が、小量投与の場合と異なるか否かについて検討した。すなわち前立腺癌のホルモン療法としては大量療法に属する DES-diphosphate 300mg, 1000

図 9 Effects of estrogen

mgを初回より投与し、LHの変動を分析した。結果は図8のE、Fの如く、図7の場合と同様、波を作りながらしだいに低下し、完全に抑制されるには10日後の日時を要した。これは、小量投与群と比べて抑制に要する日時は多少短縮されたが1000mg程度の大量を投与した場合でも、少なくとも10日前後を要することを示すものであり、興味深い所見と考えられる。

ii) FSH (図9, 10)

FSHもLHとはほぼ同じ pattern で抑制された(図9)。しかし、LHにみられた下降しながらの波形成はなく、比較的 smooth に低下していった。また完全に抑制するに必要な estrogen 量も20-30mg程度とLHに比して少量であつた。しかし高 gonadotropin 状態の者に大量の estrogen を投与しても完全に抑制するためには図10のようにやはり10日前後の日時を要した。estrogen はFSHの feedback factor の1つと考えられているが、その estrogen でも完全な中枢抑制には、いかに大量に与えても、やはりある日数が必要であることが示されている。

b) Hexestrol (図11, 12)

DES-diphosphate とは別の形の合成 estrogen である hexestrol を投与し、gonadotropin に及ぼす効果の違いを検討した。投与量は1mgより順次増量しつつ経口的に投

図10 Effects of estrogen

DES diphosphate (per os)

与した。この結果、図11, 12にみられるように、高gonadotropin 状態の者の LH, FSH level を完全に抑制するには10-30mgの投与量を必要とした。

なお、投与量の少いAは、LH, FSH ともに抑制過程での波がめだつたが、Bでは投与量が多いため、波形成はLHにのみみられ、FSHにはほとんどみられなかつた。やはりFSHが、estrogenに抑制されやすい傾向を示しているものと思われる。

図11 Effects of estrogen

図12 Effects of estrogen

図13 Effects of long term estrogen administration on LH-RH test

図14 Effects of long term estrogen administration on LH-RH test

c) estrogen 抑制下の LH-RH テスト (図13, 14)

estrogen 長期投与によつて視床下部一下垂体系の機能が抑制されるとするならば, estrogen 長期投与者に, gonadotropin releasing hormone である LH-RH を投与すると, 正常者とは異なつた反応を示すはずである. この点を検討するため, 去勢後 estrogen を長期投与している症例に LH-RH を筋注し, gonadotropin の反応を測定した. 使用した LH-RH, 投与方法等については, 第2報に述べた. 結果は図13, 14の如くであり, 同一症例の逐次的検討ではないが, 長期間 estrogen 投与をうけている症例では, LH, FSH ともに LH-RH に反応を示

さなかつた. 更に estrogen 投与後30日の症例では, LH-RH に対し LH は反応しているが FSH は反応しておらず, これは FSH が estrogen に抑制されやすいことを示唆しているものとも考えられる.

B. Androgen 投与による gonadotropin の変動

未治療の高 gonadotropin 状態にある Klinefelter 症候群患者, 及び宦官症例を対象とし, androgen 投与による gonadotropin の変動を検討した.

I 投与後短時間内の変動

a) testosterone propionate 25mg投与例

i) LH (図15)

25mg筋注後多くの症例は, 直ちに低下を示すが, 一部の症例ではこの後前値にいたる, 又はこれを越える波を作りつつ低下した. ほとんどの症例は, 筋注後6時間

図15 Effects of testosterone propionate 25mg(im.)

目で著明に低下したが（平均で、前値の67%に）、1例では、筋注後12時間目で低下を示した。また筋注後24時間目までは、全例前値にはもどらなかった。

ii) FSH (図16)

25mg筋注後、低下するものと、無変化ないし、むしろ上昇する症例などがみられる。しかし6~12時間後には低下し（前値の80%に）、24時間後も前値には回復しなかった。なお、図16と図17を比較すると、FSH の場合はLH に比して低下の程度が著明でないことがわかる。

図16 Effects of testosterone propionate 25mg(im.)

b) testosterone propionate 50mg投与例 (図17)

検討した症例は1例のみであつたが、反応の pattern は25mg投与例とほぼ同じであり、むしろ、25mg投与例でみられた波の数は減少した。やはり LH の方がよく抑制されている。

c) testosterone propionate 100mg投与例

i) LH (図18)

2例は、100mg筋注直後より低下したが1例はむしろ上昇し、投与後6時間目より低下を始めた。投与後24時

図17 Effects of testosterone propionate 50 mg(im.)

図18 Effects of testosterone propionate 100 mg. (im.) 43-68 yrs.

間目では平均で前値の52%に低下した。

ii) FSH (図19)

25mg, 50mg投与例とはほぼ同じ pattern で低下し、投与後24時間目で前値の78%に低下した。FSH の抑制度はLH に比してやはり弱い。

II. 投与後長期間の変動 (図20)

testosterone enanthate 100mgを2例に筋注し、1例は筋注後6日間、1例は12日間観察した。結果は図20の如くである。LH, FSH とともに筋注翌日から抑制された。LH は抑制の過程で大きな波を作るが、FSHにはこのような所見はみられなかった。また1例においては、途中で追加投与をしたが、これにより、LH, FSH はさらに

図19 Effects of testosterone propionate 100 mg. (im.) 43-68 yrs.

低下し、12日目では LH, FSH とともに前値の30%になった。しかし正常値まで低下するにはいたらなかった。

考 按

近年 gonadotropin の feedback regulation に関する研究が多く報告されている。しかし研究の性質上、対象に種々の実験的条件（性腺の除去やホルモンの負荷など）を加えることが必要であるため、動物を用いての実験的検討が多く、臨床例を用いての研究は比較的少なかった。

た。

しかし臨床的立場からすれば、ヒトにおける検討が必須と考えられる。そこで著者らは、臨床例を対象に去勢及び estrogen や testosterone の投与による血中 gonadotropin の変動を経時的に測定し、これらが gonadotropin 分泌に及ぼす影響を systematic に検討してみた訳である。これらの data の分析からヒトにおける testicular-hypophyseal relationship ことに feedback factor の問題について以下いささか考按を加えたい。

A. 去勢と gonadotropin

山本 (1970)²⁷⁾は、rat を用いた実験で、LH は去勢後急速に上昇傾向を示し、術後8時間ではすでに有意の上昇となり、18時間目には術前値の約20倍に達したと報告している。また Gay (1969)¹⁰⁾は同じく rat を用いて、LH は術後8時間目には有意に上昇したとしている。更に Amatayakul (1971)⁵⁾は rat において、LH は去勢後2日以内に6倍に上昇し、2週目には15倍に達し、FSH は去勢後2日以内に3～4倍となり、2週目には5～6倍に達すると述べている。このように、rat では去勢後 gonadotropin が比較的急速に上昇するという報告が多くみられる。

またヒトにおいて、去勢と gonadotropin level の関係を検討したものでは、Burger (1972)⁹⁾は前立腺癌患者2名について去勢後の gonadotropin level を測定し、1名は去勢直後は上昇せず、96時間目以降に上昇し、他の1名は術直後より徐々に上昇したと報告している。Walsh

図20 Effects of testosterone depo 100 mg. (im.)

(1973)²⁶⁾は去勢後48時間目で LH, FSHともに有意に上昇したと報告し, Swerdloff (1970)²¹⁾は, 術後24時間で明らかに上昇したと報告している. 更に Monroe (1972)¹⁴⁾は女性の castration (両側oophorectomy) 後のLH, FSHを測定し, 術後4時間目以内に術前値よりも低下し, 少なくとも術後24時間は持続する一過性の initial decline の存在することを述べ, この後, LH, FSH は上昇することを報告している. ところで, 著者らの所見では, 術直後から LH, FSH が上昇することは少なく, むしろ一時的に低下傾向を示した. 去勢による上昇は, 術後24乃至48時間目からみられる症例が多かった.

Charters (1969)⁷⁾は, surgical stress に対する下垂体の種々の hormone の反応について検討し, gonadotropin は術後一過性に低下し, 1—2日間持続することを述べている. 著者らも, 泌尿器科手術 (TUR を対象) において, gonadotropin の変動を検討し, 第1報¹⁾に述べた如く, 術後一過性に低下して12時間目で最低となり, この後徐々に上昇することを認めた. 今回著者らは, 去勢術という target organ の除去においても, LH, FSH は術直後一時的に低下傾向を示すことを明らかにした.

このように, 去勢後直ちに LH, FSH が上昇傾向を示さない理由としては, testosterone の clearance の speed も考慮すべきであろう. 教室の丹田 (1971)³⁾によると, 去勢後の血中 testosterone 消滅の速さはおおよそ20.8ng/dl/hour と述べている. また著者らは第2報において, 血中 testosterone がおおよそ 400ng/dl 前後以下になると LH が上昇することを述べた. これらのことを考え合えると, 術直後における testosterone の低下は LH, FSH を上昇させる moment としては十分でないものと考えられ, そのため手術による影響が表面にあらわれたと考えられる.

術直後一時的に低下傾向を示した LH は, この後徐々に上昇し, 3日目前後で1つのpeakを作った後さらに上昇した. FSH は LH とほぼ同じ pattern を示したが, FSH の術直後の低下は LH の場合ほど著明でなく, その後の上昇も LH に比べると緩慢であった. 更に一部の症例について, 術後35日, 39日目に LH, FSH を測定したが, ともに徐々にあるが上昇傾向を示した. Walsh (1973)²⁶⁾は gonadotropin level と術後日数を両対数表に plot すると, ほぼ直線的に上昇することを述べている.

術後3日目前後にみられた peak については, 去勢による feedback factor の除去により, 下垂体に storage されていた gonadotropin がまず分泌されたあと, produ-

ctionがおいつくまでの間に多少の time lag のあることを示しているものと考えられる. 山本 (1970)²⁷⁾は rat を用いた実験で, 去勢術が rat の血中及び下垂体の LH 濃度に及ぼす影響を検討し, 下垂体内 LH は, 術後の血中 LH の上昇とともに, したいに低下し, 3日目で最低値となり, この後再び上昇してゆくことを述べており, 著者の所見ともほぼ一致するものであった.

B. Estrogen と Gonadotropin

estrogen を投与すると血中の gonadotropin が抑制される事実は多くの研究者により報告されている.

Coppage & Cooner (1965)⁸⁾は前立腺癌患者に diethyl stilbestrol 10mg/day を7—10日間投与し, testosterone の低下を認めており, Alder (1968)⁴⁾は stilbestrol 90mg/day を9名の前立腺癌患者に投与し, LH, testosterone ともに抑制されたとしている. またBurger (1972)⁶⁾は, 15—90mg/day の stilbestrol 投与中の前立腺癌患者で, LH, FSH, testosterone ともに低下したと報告している. Walsh (1973)²⁶⁾は10名の前立腺癌患者に ethinyl estradiol 5—300μg/day を投与し, 血中 LH, FSH の変動を検討したところ, 50μg/day 投与で約半数に, 80μg/day 投与ではほぼ全例の LH, FSH が normal range に抑制され, また十分な抑制を得るには, 2週間の投与を要したと述べている. 更に2名について, ethinyl estradiol 5 μg/day より順次増量しつつ投与し, LH, FSH を測定したところ, LH, FSH を測定感度以下に抑制するためには, 80—150μg/day の投与量が必要であったと報告している.

著者らも, 本邦において前立腺癌の治療によく用いられている DES-diphosphate を投与して, 同様の検討を試みた. すなわち DES-diphosphate を10mgより順次増量しつつ gonadotropin を測定したところ, LH, FSH を十分に抑制するためには30—60mg/day の投与量が必要であることが判明した. また, 同様の治療薬として使用されている Hexestrol についても検討したところ, Hexestrol 10—30mg/day 投与で, gonadotropin は十分に抑制することが判明した. DES-diphosphate 30—60mg と Hexestrol 10—30mg とが, ほぼ同じ程度の gonadotropin 分泌抑制力をもつものと推定される.

次にかなり大量の DES-diphosphate (1000mg/day) を投与し, gonadotropin の抑制される過程を検討したが, その結果, gonadotropin を十分に抑制するためには少なくとも10—14日前後を要することが明らかとなった. これは gonadotropin 分泌を完全に抑制するには, たとえ

いかに大量投与であつても、ある一定の時間が必要であることを示しているものと考えられる。

また、DES-diphosphate 投与による gonadotropin の抑制過程をよく検討すると、LH と FSH の間で抑制過程に多少の相違がみられた。すなわち、FSH は比較的 smooth に低下するのに対し、LH は時に大きな波を作りつつ低下する傾向がみられ、このような所見は Walsh (1973)²⁶⁾も ethinyl estradiol を 5 μ g/day より投与した症例においても認めている。このことは一見、estrogen による gonadotropin 抑制の場合、FSH の方が LH に比して抑制されやすいことを示す所見とも考えられる。

ところで、Nankin (1972)¹⁷⁾は正常男子について、血中 gonadotropin level を短時間の間隔で頻回に測定したところ、LH、FSH とともに常に一定の level に固定しているものではなく、episodic に fluctuate し、かつ変動の幅は LH が大きいことを報告し、この所見は agonadal²⁰⁾や gonadal dysgenesis²⁸⁾の患者においても存在することが認められている。また著者らも、正常人、去勢後の男子、さらに Klinefelter 症候群患者について、20分間隔で血中 gonadotropin を測定したところ、LH、FSH 両者に、episodic secretion のあることを認めた¹⁾。

このことを考え合えると、上述の estrogen による gonadotropin の抑制中にみられた LH、FSH の大きな波は、たまたまこの episodic secretion がからんでいるものとも考えられる。しかしこれだけでは説明できない因子もあり、波を作りながら下降するとも考えられるようである。そして、estrogen 抑制効果が FSH により著しく出現し、FSH の波形成が早く消失してゆく点は注目される所見といえよう。

このように、われわれの data も含めて、estrogen により LH、FSH がともに抑制されるという報告は最近多くなっている。しかし、その抑制の mechanism については、いまだ詳細が明らかになつたとはいえない。

Negro-Vilar (1973)¹⁹⁾は estrogen 投与により下垂体の LRF(LH-RH) に対する sensitivity が低下し、このため血中 LH level が下がると述べている。著者らも、DES-diphosphate を投与し、LH、FSH を抑制する過程で、LH-RH 100 μ g を筋注し、LH-RH に対する反応を検討してみた。結果は図13、14の如くである。長期間estrogen を投与し、LH、FSH が完全に抑制された症例においては、LH-RH に対しても無反応となつた。これは、estrogen 投与が視床下部の抑制、LH-RH の分泌低下、これが長

期間続くことによる下垂体機能の低下という状態になつたものか、又は下垂体に直接 estrogen が作用した結果なのかは問題のあるところであるが、LH の feedback regulation に対する estrogen のかわりかたに2つの方式が考えられる訳である。

近年 LH-RH の radioimmunoassay も可能になりつつあり間脳—下垂体系に対する estrogen の作用機序が明らかになる日も近いものと考えられる。

また estrogen は LH、FSH を抑制する際に、両者へのかかわり方に差があるのか否かという点についてであるが、Kulin (1972)¹³⁾は LH と FSH を抑制する estrogen の量に差があり、FSH は少ない量で抑制されるが LH はこれに比べてより大量の estrogen が必要であると述べている。著者らも、除率後の高 gonadotropin 状態の者を estrogen にて抑制する際、FSH は比較的 smooth に抑制されてゆくが、LH はこの過程で episodic secretion とも思われる波の存在することを述べた。estrogen 投与前には LH、FSH 双方に存在した episodic secretion が estrogen を投与することにより、FSH は比較的少量の段階から episodic secretion が消失し、LH のそれを消失させるためにはより大量の estrogen を必要としたという所見は、Kulin の報告とも相通ずる点があるように考えられる。しかし、estrogen は FSH を selective に抑制するものでないことは今まで述べてきた通りであり、Walsh (1973)²⁶⁾などは、LH、FSH に働く estrogen の作用力は parallel であると述べている。

estrogen が gonadotropin の feedback regulation に対してどのように関与しているのかという点については、このようにいまだ十分に明らかにされておらず、今後の研究に待つ点が多い。

C. Testosterone と Gonadotropin

男子における gonadotropin の feedback factor としては LH と testosterone、FSH とは germinal epithelium が深い関係にあらうと予想している研究者が多い。著者らも第2報²⁾において、各種の睾丸機能障害者の LH と testosterone を同一人について測定し、その相関性を検討した。その結果、相関係数 $r = -0.79$ と高い相関係を認め、LH の主たる feedback factor としては testosterone と予想されることを述べた。また FSH については、その feedback factor を明確にできなかつたが、FSH の feedback factor が germinal epithelium と関係あることは不妊症者での FSH の上昇や、睾丸への radiation、antispermatic drug などにより選択的に germinal epithe-

lium を障害させると FSH の上昇することなどから推定されることである。しかし germinal cell のみが障害された場合の FSH の上昇は去勢の場合ほど著明でないこと²⁵⁾から FSH の feedback factor としては germinal epithelium からの factor のみではなく、Leydig 細胞から分泌される性 hormone、たとえば testosterone も関与していることは十分想像されることである。また LH と spermatogenesis の間にも密接な関係が認められ²⁾、これらの事実から testosterone も FSH と関係の深いことが考えられる。

そこで著者はヒトに testosterone を投与し、gonadotropin の変動を検討してみた。その結果前述したように、LH、FSH とともに抑制されるが、LH の方がより顕著に抑制されるという結果を得た。testosterone により LH が抑制されるということは男子において、LH の主たる feedback factor が testosterone と考えられていることから当然肯首しうる所見であるが、FSH も抑制されるというこの結果は、FSH と testosterone の間にも深い関係があることを示す証左といえよう。

このような事実は、他の研究者によっても報告されている。Gay (1971)¹¹⁾は rat に 100 μ g/100g BW の testosterone depo を投与し、LH、FSH とともに抑制されたと報告しており、Swerdloff (1973)²⁴⁾も去勢した rat に testosterone propionate を投与し同様の結果を述べている。Walsh (1972)²⁵⁾も去勢した rat に testosterone propionate 400 μ g/day 投与にて、LH、FSH が抑制されたとしており、更に Lee (1972)¹⁵⁾は、ヒトに testosterone 1 mg, 5 mg, 12.5 mg, 25 mg を投与し検討したところ、5 mg 投与例より LH、FSH とともに抑制されたと報告している。

しかし、testosterone により LH は抑制されるが FSH には変化しないとする報告も少し以前まではみられている。Peterson (1968)¹⁸⁾はヒトに testosterone propionate 25 mg を筋注した際、LH は抑制されるが FSH は低下するものではないものがあり一定しないと述べており、Heller (1970)¹²⁾は testosterone propionate 100 mg にて FSH に変化のないこと。Franchimont (1971)⁹⁾は testosterone propionate 50 mg にて FSH に変化のないことを述べている。これらは、FSH の testosterone に対する抑制力があまり強くないため、測定間隔によつてはこのような結果にもなりうるものと考えられる。もう一つの解釈として、最近の測定法がより正確になつたため、FSH への効果が今までよりの確に follow 出来るようになったか

らであるとも考えられる。またこのような詳細な検討から、LH、FSH の抑制経過は testosterone の投与量及び投与期間と深い関係があるように考えられるが、この点については次項で述べる。

ところで、testosterone はどのような mechanism で FSH を抑制するのであろうか。この点については、現在の所 2 つの可能性が想定されている。

Naftoline (1971)¹⁶⁾は median eminence, hypothalamus を含む間脳を androstendione とともに incubate すると、androstendione は estrogen に変換され、間脳には androgen を estrogen に変化する能力があると報告し、androgen の FSH に対する効果は estrogen を経由して発現するだろうと述べている。しかし、Swerdloff (1972)²³⁾は合成の halogenated androgen や dihydrotestosterone のとき、構造的に estrogen に変換され得ない androgen を投与しても FSH が抑制されることから、testosterone の SH を抑制する作用は、直接 FSH の feedback mechanism に関与しているものと述べている。

しかし、progesterone によつても LH、FSH は抑制されるわけであるから、視床下部の gonadotropin 分泌中枢の抑制機序は一元的なものではなく、かなり複雑なものといわざるを得ない。

D. 性 hormone 投与による gonadotropin の短時間内の変動について

以上述べてきたように、性 hormone により gonadotropin が抑制されるという事実は動かせないとしても、一つ大きな問題として残るのは、それら性 hormone が gonadotropin 分泌を抑制する速さである。現在までの多くの報告は、この抑制の過程を、日単位の採血により検討しており、より詳細な変動についての検討、ことに投与直後からの時間単位の変動について検討したものは少ないようである。

Lee (1972)¹⁵⁾によると testosterone propionate 12.5 mg を筋注し、8 時間ごとに採血し、その変化を検討すると、投与後 8 時間目ですでに LH、FSH は抑制されていると述べている、われわれの testosterone propionate 筋注後の検討では、筋注後 6 ~ 9 時間で著明な抑制効果の発現をみている。

また Yen (1972)²⁸⁾は estradiol 50 μ g/hour を 4 時間にわたつて点滴し、この前後の gonadotropin level を 1 時間おきに検討すると、投与開始後 2 時間目 (100 μ g 点滴された状態)で LH、FSH は著明に低下したと述べている。われわれが、DES-diphosphate 25 mg 静注にて検討

したところでは、静注後3—6時間後に gonadotropin は著明に抑制されるという結果を得た。testosterone, estrogen を投与した際の gonadotropin の抑制には、ほぼこの程度の時間を要すると推定してよいのではないかと考える。

尚、上述の抑制時間に投与 hormone の量が影響するかどうか検討する必要があるので、testosterone 投与量を種々変化させ、gonadotropin の反応を検討した。その結果、投与量を増加させても、抑制に要する時間には、さほど変化はみられなかつた。これは、Lee (1972)¹⁵⁾ らが testosterone 投与量を増加させても、抑制に要する時間には変化なく、抑制されている時間が延長するとした報告とはほぼ一致するものと考えられた。

短時間内の gonadotropin の変化について検討するためには、これら steroids の吸収のされ方、血中濃度と gonadotropin との相関などについての議論も当然必要であり、この点に関する検討も今後なされなければならないが、今回著者らが得た所見からすると、これら steroids により、gonadotropin が十分に抑制されるためには、投与後およそ6時間は必要であろうと考えられる。そしてこの short term reaction が階段状に連続することにより、前項で述べた長期連続投与時の抑制効果が出現してくるものと想像される。

結 語

著者らは、gonadotropin の feedback factor をより明らかにするため、去勢及び estrogen, testosterone などの性 hormone と gonadotropin の関係を検討し、以下の結果を得た。

A. 去勢と gonadotropin

去勢直後は手術侵襲のため、gonadotropin はむしろ低下傾向を示し、術後24時間目くらいから、徐々に上昇し始め、術後7日目では、LHで術前値の3.5倍、FSHで2.6倍に上昇した。またこの後も徐々に上昇傾向をつづけた。

B. Estrogen 投与による gonadotropin の変動

1) estrogen 投与により、LH, FSH ともに抑制されたが、FSH の方が LH に比し、抑制されやすい傾向がみられた。

2) DES-diphosphate で LH, FSH を十分に抑制するためには30—60mg/day の投与量が必要であつた。

3) Hexestrol では LH, FSH を十分に抑制するためには10—30mg/day の投与量を必要とした。

4) 大量の estrogen を投与しても、抑制に要する時

間が、少量投与群より短縮されるという結果は得られなかつた。高 gonadotropin level を完全に抑えるには大量の DES-diphosphate 1000mg/day でも10—14日を要した。

C. Testosterone 投与による gonadotropin の変動。
testosterone 投与にて LH, FSH ともに抑制された。しかしこの場合 LH の方が抑制されやすい傾向を示した。

D. 投与後短時間内の変動について

estrogen, testosterone を投与後経時的に採血して抑制に要する時間を検討したところ、estrogen, testosterone ともに、およそ6時間を要するものと考えられた。また sex hormone の投与量を増加しても、抑制に要する時間に大きな変化はみられなかつた。

最後に測定用キットの提供をいただいた第1ラジオアイソトープ社、小川弘博士に感謝いたします。

本論文の要旨は第21回日本内分泌学会東部部会総会（昭和48年11月3日）において発表した。

文 献

- 1) 青山竜生, 丸田 浩: 日泌尿会誌, **65**, 345, 1974.
- 2) 丸田 浩, 青山竜生: 日泌尿会誌, **65**, 654, 1974.
- 3) 丹田 均: 日泌尿会誌, **62**, 925, 1971.
- 4) Alder, A., Burger, H., Davis, J., Dulmanis, A., Hudson, B., Sargaty, G. and Straffon, W.: Brit. Med. J., **1**, 28, 1968.
- 5) Amatayakul, K., Ryan, R., Uozumi, T. and Albert, A.: Endocr., **88**, 872, 1971.
- 6) Burger, H.G., Baker, H.W.G., Hudson, B. and Taft, H.P.: In Gonadotropins, Saxena, B.B., ed., p. 569, John Wiley & Song, Inc., N.Y. 1972.
- 7) Charters, A.C., Odell, W.D. and Thompson, J.C.: J. Clin. Endocr., **29**, 63, 1969.
- 8) Coppage, W.S., Jr., Cooner, A.E.: New Engl. J. Med., **237**, 902, 1965.
- 9) Franchimont, P.: in Frontiers in Neuroendocrinology, 1971.
- 10) Gay, V.L. and Midgley, A.R., Jr.: Endocr., **84**, 1359, 1969.
- 11) Gay, V.L. and Dever, N.W.: Endocr., **89**, 1359, 1969.
- 12) Heller, C.G., Morse, H.C., Su, M. and Rowley, M.J.: In the Human Testis., 249, 1970.
- 13) Kulin, H.E. and Reiter, E.O.: J. Clin. Endocr., **35**, 836, 1972.
- 14) Monroe, S., Jaffe, R.B. and Midgley, A.R., Jr.: J. Clin. Endocr., **34**, 420, 1972.
- 15) Lee, P.A., Jaffe, R.B. and Midgley, A.R., Jr.: J. Clin. Endocr., **35**, 636, 1972.
- 16) Naftolin, F. and Petro, Z.: J. Clin. Endocr.,

- 33**, 368, 1971.
- 17) Nankin, H.R. and Troen, P.: J. Clin. Endocr., **33**, 558, 1971.
- 18) Peterson, N.T., Jr., Midgley, A.R., Jr. and Jaffe, R.B.: J. Clin. Endocr., **28**, 1473, 1968.
- 19) Negro-Vilar, A., Oleda, S.R., McCann, S.M.: Endocr., **93**, 729, 1973.
- 20) Root, A., DeCherney, A., Russ, D., Duckett, G., Garciaz, C.R. and Wallach, E.: J. Clin. Endocr., **35**, 700, 1972.
- 21) Swerdloff, R.S.: Clin. Res., **18**, 125, 1970.
- 22) Swerdloff, R.S., Walsh, P.C., Jacobs, H.S. and Odell, W.D.: Endocr., **88**, 120, 1971.
- 23) Swerdloff, R.S., Walsh, P.C. and Odell, W.D.: Steroids, **20**, 13, 1972.
- 24) Swerdloff, R.S. and Walsh, P.C.: Acta Endocr., **73**, 11, 1973.
- 25) Walsh, P.C., Swerdloff, R.S. and Odell, W.D.: Endocr., **90**, 1655, 1972.
- 26) Walsh, P.C., Swerdloff, R.S. and Odell, W.D.: Acta Endocr., **74**, 449, 1973.
- 27) Yamano, M., Diebel, N.D. and Bogdanove, E.M.: Endocr., **86**, 1102, 1970.
- 28) Yen, S.S.C., Tsai, C.C., Vandenberg, G. and Rebar, R.: J. Clin. Endocr., **35**, 897, 1972.
- (1974年9月7日受付, 特別掲載)
-