

LHRH 負荷試験による小児期の ゴナドトロピン分泌予備能に関する検討 — 高精度 LH, FSH 測定法 (IRMA 法) による分泌動態の解析 —

岡山大学医学部小児科学教室 (指導: 清野佳紀教授, 木本 浩名誉教授)

樋 口 譲 二

(平成 4 年 2 月 27 日受稿)

Key words: LHRH, LH, FSH, 下垂体性小人症, ゴナドトロピン分泌不全

緒 言

下垂体からの luteinizing hormone (LH) および follicle stimulating hormone (FSH) の分泌は視床下部ホルモンである luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) により調節されており, 合成 LH-RH を用いた LH, FSH 分泌予備能の検討は, 思春期における成熟段階の評価や, 視床下部-下垂体-性腺系の障害部位の検索に有用である。

現在, 小児期における LH, FSH の基礎値に関する研究は多数報告されている¹⁾²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾²¹⁾²²⁾²⁵⁾²⁶⁾, LH-RH を用いた下垂体の LH, FSH 分泌予備能を詳細に検討した報告は少ない⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²³⁾²⁴⁾。近年, monoclonal 抗体を用いて LH, FSH に対する特異性を高めた測定法 (IRMA 法) が開発され¹⁾, 従来, 判定に苦慮していた低濃度域での LH, FSH の変動がより正確に把握されるようになった。それと同時に, ゴナドトロピンの標準品が, 従来用いられていた 2nd IRP-hMG から WHO の下垂体性ゴナドトロピン標準品に変更されたため¹⁾, この標準品を基準にした LH, FSH の正常値の検討や LH-RH テストの正常域の確立が必要となった。著者は, LH-RH を用いて下垂体の LH, FSH 分泌予備能を測定し, 小児の発育に伴うゴナドトロピンの分泌動態の変動と検討し, ゴナドトロピン分泌不全の早期判定の可能性について検討した。

対象と方法

1. 対 象

岡山大学医学部附属病院小児科に通院あるいは入院した小児で, 各種内分泌検査に異常を認めず, 肥満や慢性疾患, 薬剤の使用歴のない 4~14歳の238例 (男161例, 女77例) と下垂体性小人症22例 (男18例, 女4例) を対象とし, 352回の LH-RH 負荷試験を本人あるいは保護者の同意のもとに施行した。

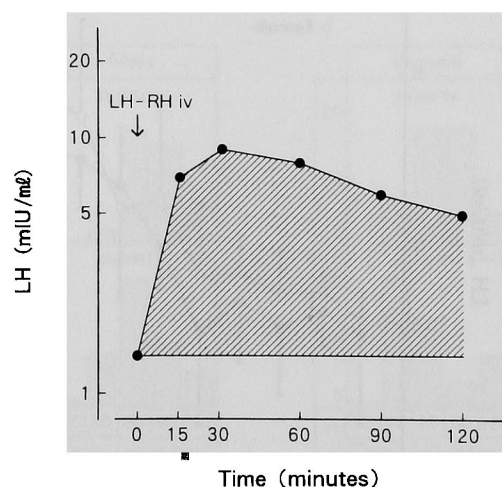


Fig. 1 The area of response above the basal level (integrated response (Σ)) was calculated for LH and FSH to evaluate the response of LH and FSH to LH-RH.

2. 方 法

LH-RH 負荷試験は、LH, FSH 基礎値を測定する目的で採血した後、合成 LH-RH ($3 \mu\text{g}/\text{kg}$, 最大値 $100 \mu\text{g}$)を 5 ml の生理食塩水で希釈して、緩徐に静注し、静注後15分、30分、60分、90分および120分に採血した。これらの採血はすべて午前中に実施し、初潮以後の女児では卵胞期に負荷試験を施行した。採血後ただちに遠沈分離し、血清を測定日まで -20°C に冷凍保存した。LH-RH 投与に伴う副作用は認められなかった。

LH, FSH の測定にはスパック-S LH, スパック-S FSH (第一ラジオアイソトープ研究所)を用い、immunoradiometric assay (IRMA) で二重測定した。測定の基準として、LH は WHO 1st IPR-LH 68/40の検定、FSH は WHO 2nd IRP-hPG 78/549の検定による標準を用いた。intraassay coefficient of variation は、LH で5.3%, FSH で4.6%, interassay coefficient of variation は、LH で7.4%, FSH で6.9%であった。

3. 分析方法

対象の各例について以下の方法で LH, FSH の分泌動態を解析した。LH, FSH の分泌予備能として、図1に示すように基礎値と LH-RH 投与後の LH, FSH の反応曲線によって囲まれた面積を算出した。LH-RH 負荷後60分までの LH, FSH の分泌予備能 ($\Sigma \text{LH}60$, $\Sigma \text{FSH}60$)と負荷後120分までの LH, FSH の分泌予備能 ($\Sigma \text{LH}120$, $\Sigma \text{FSH}120$)は極めて良好な相関 ($\Sigma \text{LH}60$ vs $\Sigma \text{LH}120$: $r=0.993$ (男児), $r=0.990$ (女児), $\Sigma \text{FSH}60$ vs $\Sigma \text{FSH}120$: $r=0.959$ (男児), $r=0.976$ (女児))を示したので、本論文では分泌予備能として $\Sigma \text{LH}60$, $\Sigma \text{FSH}60$ を用いた。

骨年齢は、Greulich and Pyle のアトラスを用いて判定した⁹⁾。思春期の判定には Tanner の分類を用い¹⁵⁾¹⁶⁾、男児、女児ともにII度以上を思春期とした。血中のホルモン濃度の分布は対数正規分布 (log-normal pattern) を示すと報告されており¹⁴⁾、私達の基礎的研究においても血清 LH 値、血清 FSH 値および個々の症例で求めた上記の各 parameter (ΣLH および ΣFSH)

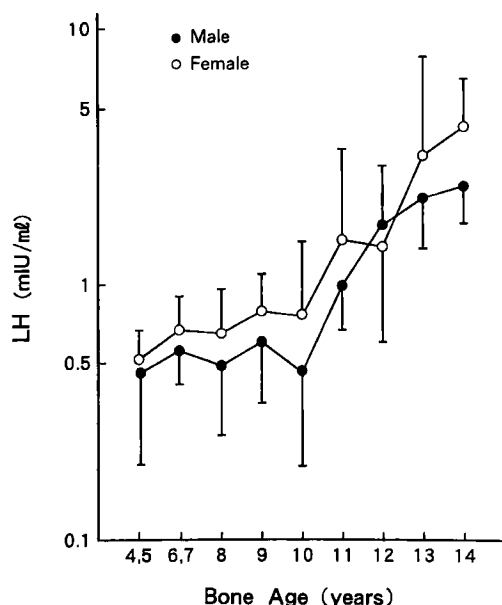


Fig. 2 Serum concentrations of LH (geometric mean \pm SD) in normal children.

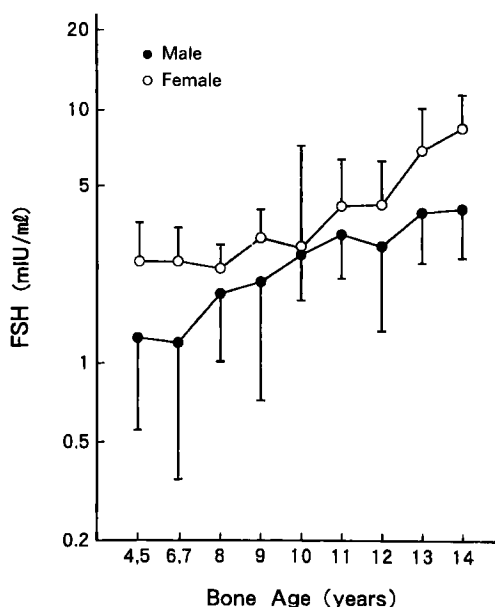


Fig. 3 Serum concentrations of FSH (geometric mean \pm SD) in normal children.

は、すべて対数正規分布を示したので、対数変換した後に統計処理し、幾何平均 (geometric mean)、標準偏差 (standard deviation) を算出した。有意差の判定には t 検定および χ^2 検定を用いた。

結 果

1. LH 基礎値 (図2)

LH 基礎値は、男児では、骨年齢10歳までは低値のまま推移し、11歳以後有意の上昇を示した。女児も同様に、11歳以後 LH 基礎値の有意の上昇が認められた。全経過を通じて LH 基礎値は、女児が男児に比して高値を示す傾向にあり、特に、13、14歳では女児が有意の高値を示した。 ($p < 0.01$)。

2. FSH 基礎値 (図3)

FSH 基礎値は、4歳から14歳までの全経過を通じて男児に比較して女児の方が高値を示す傾向にあり、特に13、14歳においては有意の高値を示した。 ($p < 0.001$)。男児では6、7歳より FSH の基礎値の上昇が認められ、14歳に至るまで上昇した。一方、女児では10歳より基礎値の

上昇が認められ、特に12歳以後急激な上昇が認められた。

3. LH、FSH の peak 出現時間 (図4、5)

図4、5に LH-RH 負荷後に LH および FSH の peak が出現した時間を、男女別に思春期前と思春期の2群に分けて示した。LH の peak は負荷後30分にもっとも多く認められ、年齢差や性差は認められなかった(図4)。一方、FSH では、その peak が30分以前に出現する頻度が、男女とも思春期前に比較して思春期で有意に増加し ($p < 0.01$) (図5)、思春期の発来とともに、peak の出現が早まる傾向がみられた。

4. LH の分泌予備能 (図6)

図6に各骨年齢群の Σ LH60の幾何平均 ($M \pm SD$) を性別に示した。男児では骨年齢8歳から増加し11歳まで有意の増加を示したが、11歳以後14歳までは有意の差は認められなかった。女児では骨年齢6歳より増加が始まり14歳まで増加した。また LH の分泌予備能は、骨年齢13歳で女児が男児に比較してやや高値をとる傾向が認められたが、それ以外には男女間に有意の差は認められなかった。

5. FSH の分泌予備能 (図7)

Σ FSH60は図7に示すように、男児では6歳から14歳までの全年齢間において有意の差は認

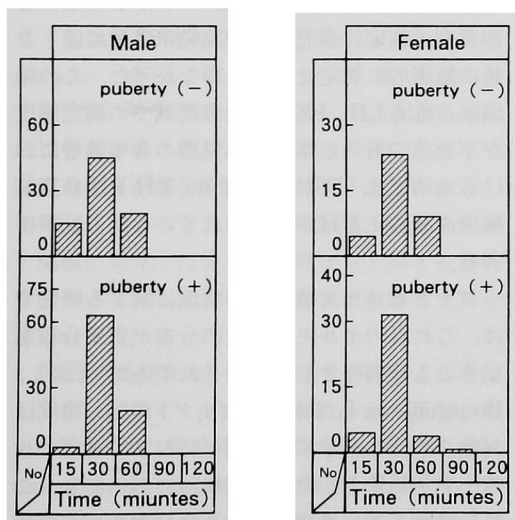


Fig. 4 Peak appearance time of LH after LH-RH administration in prepubertal and pubertal children. In both prepubertal and pubertal groups, LH reached its peak most frequently at 30 minutes after LH-RH administration.

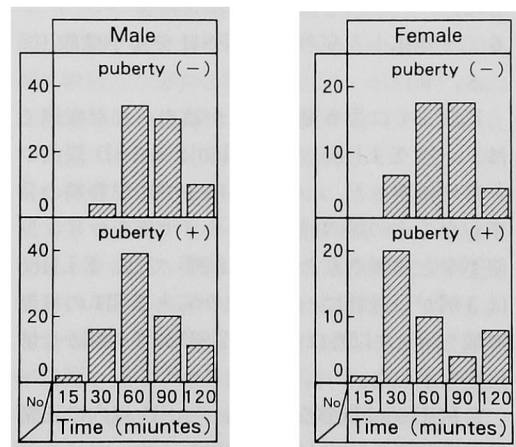


Fig. 5 Peak appearance time of FSH after LH-RH administration in prepubertal and pubertal children. In both sexes, FSH reached its peak earlier in pubertal group than prepubertal group.

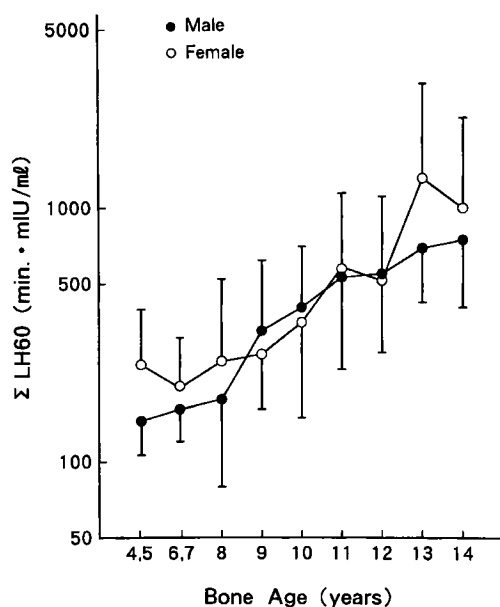


Fig. 6 The integrated response of LH (geometric mean \pm SD) during 60 minutes after LH-RH administration in normal children.

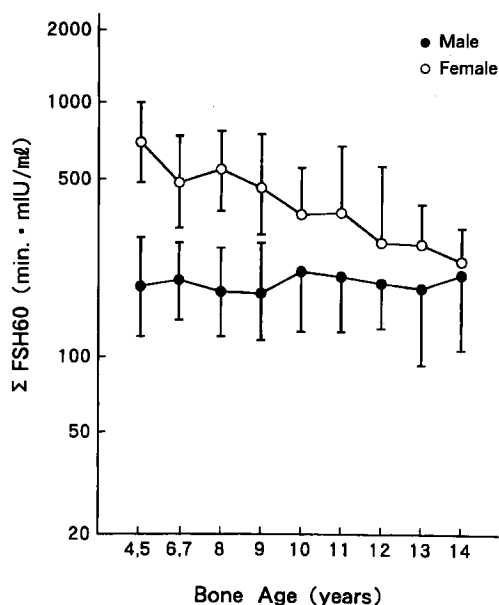


Fig. 7 The integrated response of FSH (geometric mean \pm SD) during 60 minutes after LH-RH administration in normal children.

められず、加齢に伴う変動は認められなかった。女児では、 Σ FSH60は幼児期に最も高値を示し、以後漸減する傾向を示した。小児期を通じて Σ FSH60は女児のほうが男児に比較して高値を示した。

6. 下垂体小人症の LH, FSH 分泌予備能 (図 8, 9)

15歳までに思春期の発来が認められた症例では、全例 Σ LH60, Σ FSH60は ± 2 SD 以内の正常域にあった。一方、15歳までに思春期の発来がなくその後の経過によりゴナドトロピン分泌不全と診断された症例 (8例) では、 Σ LH60は3例が一過性に -1.5 SD から -2 SD の境界領域を示した以外は全例 -2 SD 以下の明かな低反応を示した。

Σ FSH60は低値ながらも -2 SD 以内の正常域を推移する傾向が認められた。

考 察

ゴナドトロピン分泌不全の早期判定は下垂体性小人症や思春期遅発症の診療において、その

予後の推測や治療計画の決定に際し極めて重要である。しかしながら従来、ゴナドトロピン分泌不全の判定は小児が思春期発来年齢に達した後に臨床的に判定せざるを得なかった。この原因は、血清 LH, FSH の低濃度域での測定感度が不十分であった事と、小児期の各年齢層における血清 LH, FSH の基礎値、LH-RH 負荷試験の成績の正常域が設定されていなかった事にある。

ゴナドトロピン濃度の正常域に関する研究では、これらのホルモン濃度の分布が正規分布を示すことを前提として検討されてきた。しかし、Bourguignon らは血中のゴナドトロピン濃度は対数正規分布を示すと報告しており⁴⁾、著者の正常小児を対象とした基礎的検討においても、これらのホルモン濃度は対数正規分布を示した。著者は、測定された血清 LH, FSH 値を対数変換し、幾何学平均とその分布域を算出し、発育に伴うこれらのホルモンの変動を検討した。

LH の基礎値は、男児では10~11歳より上昇を開始し、14~16歳で peak に達し、女児では

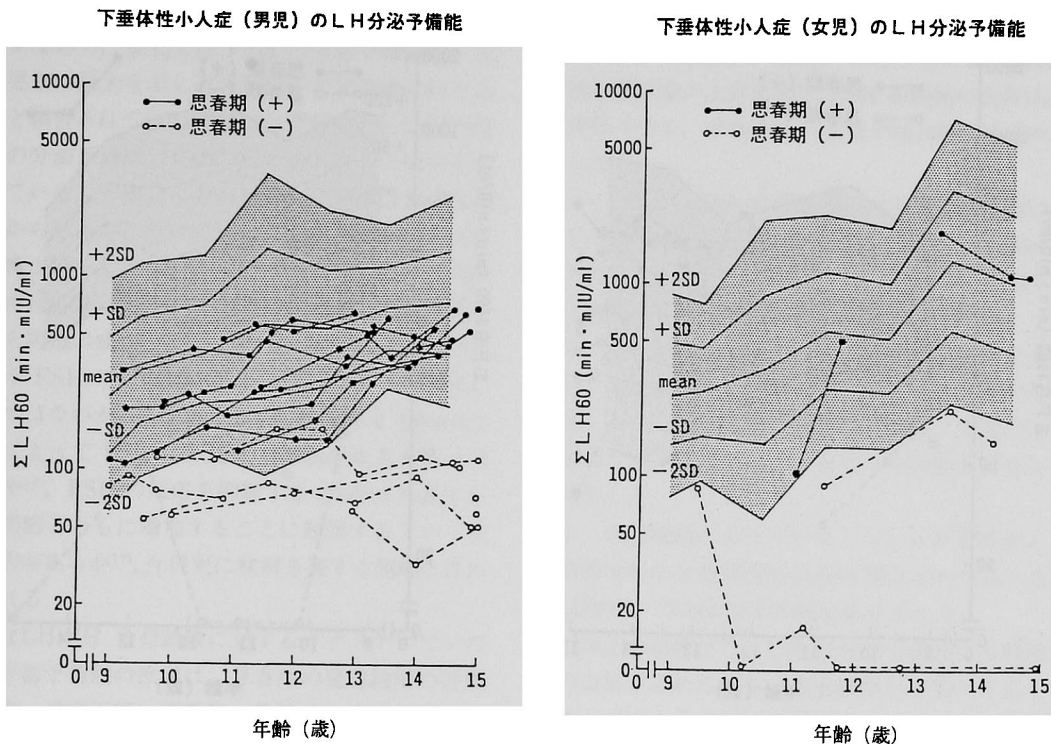


Fig. 8 The integrated response of LH (Σ LH60) in pituitary dwarfism.

9～10歳より増加の傾向を認め、12～14歳で peak に達するという報告が多い¹⁾³⁾⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾²¹⁾²²⁾²⁵⁾。性差に関しては、思春期前には性差がなく思春期に至ると男児に比較して女児のほうが高値を示すと報告されている⁷⁾⁹⁾。本研究においても LH の基礎値は、従来の報告と同様に男児では骨年齢11歳から上昇する傾向を示し、女児も同様に11歳以後に急激な上昇が認められた。

FSH の基礎値は、男児では9～11歳より増加して13～16歳で peak にいたるとの報告が多い¹⁾³⁾⁵⁾¹³⁾²²⁾²⁵⁾。高感度な time-resolved immunofluometric assay を用いた Apter ら²⁾の報告では、男児のゴナドトロピン値を検討し、LH が10歳前後で急激な上昇を示すのに対し、FSH は7歳ごろから徐々に上昇し思春期とともに最高値に達すると報告している。本研究でも、男児の FSH の基礎値は6歳ごろから上昇が認められ Apter らの報告と一致していた。女児で

は、FSH 基礎値は9～10歳ごろより上昇し12～14歳で peak となると報告されており¹⁾³⁾¹²⁾²²⁾²⁵⁾著者も同様の結果を得た。

LH-RH 負荷後の LH、FSH の peak 出現時間を検討した報告は極めて少ない。原山は⁹⁾ peak 出現時間には性差はなく、LH のほうが FSH よりも先に peak に達すると報告している。諏訪らの検討では²⁴⁾、LH の peak は各年齢を通じて30分で出現するのに対し、FSH の peak は、2歳～9歳11ヵ月群の症例では120分で出現し、10～14歳群の症例では30分に認められている。また Roth らの報告¹⁹⁾でも、LH の peak は各年齢層を通じて30分に認められているのに対し、FSH の peak は思春期前、思春期では120分に認められ、成人では30分に peak が認められている。本研究でも LH の peak は従来の報告と同様に30分で最も多く認められ、性差や年齢差は認められなかった。一方、FSH の peak は思春期前では60分以降に peak が出現する頻度が

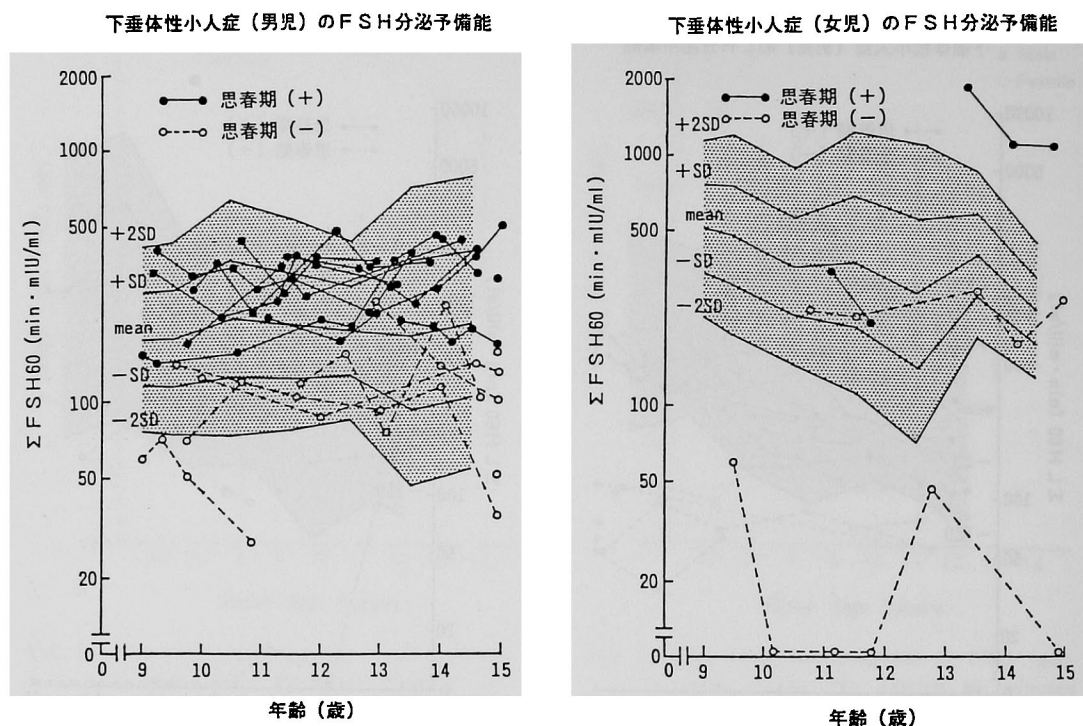


Fig. 9 The integrated response of FSH (Σ FSH60) in pituitary dwarfism.

高いが、思春期とともに30分以前に出現する頻度が有意に高くなり、諏訪らの報告²⁴⁾と同様の傾向を認めた。したがって、FSHの判定には分泌予備能だけでなく、peakの出現時間も同時に考慮する必要があると思われる。

LH-RH 負荷試験の評価法は定まっておらず、その判定には1) 頂値、2) 純増加量(頂値から基礎値を減じたもの)、3) 反応面積(純増加を積分したもの)などが用いられている。Bourguignon らは⁴⁾、純増加量よりも反応面積の方が実際の反応をよく反映しており、特に思春期遅発症や下垂体機能不全の場合、純増加量は LH や FSH の反応を過大に評価する可能性があるとして述べている。本研究においては、LH、FSH の分泌予備能を最も正しく反映していると思われる反応面積(Σ LH、 Σ FSH)を判定の指標として用いた。

従来の報告では、LH の反応性は思春期前にも認められるが、思春期とともにその反応性が急激に増大すると報告されている⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾。し

かし、その研究の多くは対象を思春期と思春期前の2群に分類して検討しているために、思春期前の LH の反応性の変化が詳細に検討されているとはいえない。著者は、思春期前から思春期までの LH の分泌予備能を各年齢別に検討し、LH の分泌予備能は、男児では骨年齢8歳から、女児では6、7歳から増大していることを確認した。したがって、LH の分泌予備能の増大は従来の報告よりも早い時期、すなわち思春期前から始まっており、LH 基礎値の上昇に先行していることも確認された。この成績は、思春期以降明瞭に出現する LH の脈動的分泌 pattern が思春期開始1から2年前より認められ、LH 分泌 pattern の変化が思春期開始に先行するという報告と一致するものである。原山は⁹⁾、思春期では、男児に比較して女児の方が LH の分泌予備能が大きいと報告している。本研究においても、骨年齢13歳以上では、男児に比較して女児の方が LH の分泌予備能が有意に大きく、原山らの報告⁹⁾と一致した結果を得た。

FSH の分泌予備能には男女間で明かな相違があることが従来より報告されている⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²³⁾。すなわち、女兒では FSH の分泌予備能は、乳児期に最大を示し以後漸減して思春期にいたると報告されており、男児では年齢にともなう FSH の分泌予備能の変動は認められないと報告されている。本研究においても、女兒では思春期前から思春期にかけて加齢とともに FSH の反応性が低下した。男児では各年齢間において FSH の反応性に有意の差は認められず、諸家の報告と同様の成績を得た。女兒にみられる加齢に伴う FSH の反応性の低下の原因については明かではないが、思春期とともに増加する estradiol によって FSH の反応性が抑制されるという説⁽¹⁴⁾、FSH の反応を抑制する inhibin の産生が加齢とともに増加することに起因するという報告があるが⁽¹⁷⁾、今後更に検討を要する問題と思われる。

LH-RH 負荷試験に対するゴナドトロピンの分泌予備能の検討は、思春期の発達段階の評価や、視床下部-下垂体-性腺系の障害部位の判定に有用である。特に反応面積 (Σ LH) を指標とした LH の分泌予備能の評価は、本研究により各年齢層の正常域の下限が設定された事により、下垂体性小人症などにおいて早期にゴナドトロピン分泌不全の存在を予測し、より適切な治療、予後の判定が可能になるとと思われる。

結 論

高精度 LH、FSH 測定法 (IRMA 法) を用

いて小児の LH-RH 試験に対するゴナドトロピン分泌予備能を検討し以下の結果を得た。

1. LH 基礎値は、男児、女兒ともに骨年齢 11 歳以降有意の上昇を示し、FSH 基礎値の上昇は、男児では 6、7 歳から、女兒では 10 歳から認められた。

2. LH の peak 出現時間には年齢差や性差はなく、最頻値は 30 分であった。一方、FSH の peak は男女とも思春期の発来とともに早期に出現する傾向がみられた。

3. LH の分泌予備能は、8 歳から 11 歳まで有意の上昇を示し、女兒では 6 歳から 14 歳まで増加した。一方、FSH の分泌予備能は、男児では加齢に伴う変動はなく、女兒では加齢とともに減少した。

4. 経過観察によりゴナドトロピン分泌不全と診断された下垂体性小人症 8 例においては Σ LH60 は -2 SD 以下の低反応を示した。

以上の結果より、LH の分泌予備能は基礎値の上昇が認められない思春期前から増大するため、ゴナドトロピン分泌不全の早期診断に有用と思われた。LH、FSH の分泌予備能には、性差や年齢にともなう変動があり、各々の年齢、性に応じた正常値を用いて判定すべきである。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った岡山大学医学部小児科学講座清野佳紀教授、木本 浩名誉教授に深謝致します。また、神崎 晋先生、守分 正先生、山本岐子嬢はじめ岡山大学小児科学教室の皆様の御協力に感謝いたします。

文 献

- 1) 青野敏博, 松本脩三, 熊本悦明, 佐々木康人, 玉田太郎, 水野正彦, 飯塚理八, 鎮目和夫, 出村 博, 日比逸郎, 入江 実, 紫芝良昌, 友田 豊, 森 崇英, 井村裕夫, 仲野良介, 守殿貞夫, 太田善介, 苛原 稔, 森 宏之: 下垂体性ゴナドトロピン標準品を用いた LH および FSH の Immunoradiometric 測定法 (スパック-S LH, スパック-S FSH) の他施設における臨床検討。ホルモンと臨 (1988) **36**, 1087—1097.
- 2) Apter D, Cacciatore B, Alfthan H and Stenman U: Serum luteinizing hormone concentrations increase 100-fold in females from 7 years of age to adulthood, as measured by time-resolved immunoradiometric assay. J Clin Endocrinol&Metab (1989) **68**, 53—57.
- 3) Apter D, Pakarinen A and Vihko R: Serum prolactin, FSH and FSH during puberty in girls and boys. Acta Paediatr Scand (1978) **67**, 417—423.
- 4) Bourguignon J P, Vanderschueren-Lodeweycks M, Wolter R, Malvaux P, Craen M, L du Caju M,

- Ernould C and Franchimont P : Hypopituitarism and idio-pathic delayed puberty : A longitudinal study in an attempt to diagnose gonadotropin deficiency before puberty. *J Clin Endocrinol&Metab* (1982) **54**, 733—744.
- 5) Burr I M, Sizonenko P C, Kaplan S L, Grumbach M M : Hormonal changes in puberty. I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, and bone age in normal boys. *Pediatr Res* (1970) **4**, 25—35.
 - 6) 遠藤満智子, 田口哲夫, 中山久美子, 阿部和男, 松浦信夫, 奥野晃正 : 小児の LH-RH 試験 : 二次性徴の発現および視床下部—下垂体—性腺系障害についての検討. *ホルモンと臨* (1975) **23**, 637—641.
 - 7) Garnier P E, Chaussain J, Binet E, Schlumberger A and Job J : Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotrophins in children and adolescents, VI. Relations to age, sex and puberty. *Acta Endocrinol* (1974) **77**, 422—434.
 - 8) Greulich W W and Pyle S I : Radio-graphic atlas of skeletal development of the hand and wrist ; 2nd Ed, Stanford University Press, Stanford (1959).
 - 9) 原山娜々子 : 小児期における性腺刺激ホルモン (FSH 及び LH) 分泌能に関する研究. 第一編. 正常小児の性腺刺激ホルモン (FSH 及び LH) の血中濃度と LH-RH 負荷検査成績について. *日小児会誌* (1975) **79**, 345—356.
 - 10) Jakacki R I, Kelch R P, Sauder S E, Lloyd J S, Hopwood N J and Marshall J C : Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *J Clin Endocrinol&Metab* (1982) **55**, 453—458.
 - 11) Job J C, Garnier P E, Chaussain and Milhaud G : Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH) after releasing hormone (LH-RH) injection in normal children and in patients with disorders of puberty. *J Clin Endocrinol&Metab* (1972) **35**, 473—476.
 - 12) 興水 隆, 大山宣秀, 三原武彦, 工藤良子, 藤沢洋子, 寺山百合子, 佐藤誠也 : 新生児期から思春期までの血中 Testosterone, Estrogens, LH, FSH の年齢による変動及び性差から見た小児期の下垂体—性腺系の成熟について. *ホルモンと臨* (1975) **23**, 1239—1247.
 - 13) Lee P A, Midgley A R Jr, and Jaffe R B : Regulation of human gonadotropins. VI. Serum follicle stimulating and luteinizing hormone determinations in children. *J Clin Endocrinol&Metab* (1970) **31**, 248—253.
 - 14) Marshall J C, Case G D, Valk T W and Corley K P : Selective inhibition of follicle-stimulating hormone secretion by estradiol. *J Clin Invest* (1983) **71**, 248—257.
 - 15) Marshall W A and Tanner J M : Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* (1969) **44**, 291—303.
 - 16) Marshall W A and Tanner J M : Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* (1970) **45**, 13—23.
 - 17) Plauchu H, Claustat B, Betend B, David M and Francois R : Le test a l'hormone hypothalamique synthetique LHRH chez l'enfant normal de la naissance a l'age adulte. *Pediatric* (1980) **35**, 119—131.
 - 18) Ramasharma K, Sairam M R, Seidah N G, Chretien M, Manjunath P, Schiller P W, Yamasiro D and Li C H : Isolation, structure, and synthesis of a human seminal plasma peptide with inhibin-like activity. *Science* (1984) **223**, 1199—1202.
 - 19) Roth J C, Kelch R P, Kaplan S L and Grumbach M M : FSH and LH response to luteinizing hormone-releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol&Metab* (1972) **35**, 926—930.

- 20) Roth J C, Grumbach M M and Kaplan S L : Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing factor on serum testosterone and gonadotropins in prepubertal, pubertal and adult males. *J Clin Endocrinol&metab* (1973) **37**, 680—685.
- 21) Sizonenko P C, Burr I M, Kaplan S I, Grumbach M M : Hormonal changes in puberty. II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediatr Res* (1970) **4**, 36—45.
- 22) Sizonenko P C : Endocrinology in preadolescents and adolescents. I. hormonal changes during normal puberty. *Am J Dis Child* (1978) **132**, 704—712.
- 23) Suwa S, Maesaka H and Matsui I : Serum LH and FSH responses to synthetic LH-RH in normal infants, children and patients with Turner's syndrome. *Pediatrics* (1974) **54**, 470—475.
- 24) 諏訪城三, 田中敏章, 前坂機江 : 小児における LH-RH テストの診断的意義. *ホルモンと臨* (1976) **24**, 757—767.
- 25) 田口哲夫, 中山久美子, 丸山静男, 藤田晃三, 長 和彦, 早苗信隆, 奥野晃正, 河原林忠男 : 血中テストステロン, 性腺刺激ホルモンと身体発育の関係. *ホルモンと臨* (1979) **27**, 933—937.
- 26) Winter J S D and Faiman C : Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. *Pediatr Res* (1972) **6**, 126—135.
- 27) Wu F C W, Butler G E, Kelner C J H and Sellar R E : Patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion before and during the onset of puberty in boys : A study using an immunoradiometric assay. *J Clin Endocrinol&Metab* (1990) **70**, 629—637.

**Response of luteinizing hormone and follicle
stimulating hormone to luteinizing
hormone-releasing hormone in prepubertal
and pubertal children, as measured by a
highly sensitive immunoradiometric assay**

Joji HIGUCHI

**Department of Pediatrics,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan**

(Directors : Prof. Y. Seino and Prof. Emeritus H. Kimoto)

To investigate the age-related changes in the pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH), the concentrations of serum luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) were measured before and after LH-RH administration using the highly sensitive immunoradiometric assay (IRMA) in 283 normal children (161 males and 77 females) between 4 and 14 years old and in 22 patients (18 males and 4 females) with pituitary dwarfism.

Then, the area of response above the basal level [integrated response (Σ)] of LH and FSH during 60 minutes after LH-RH injection was calculated to evaluate the pituitary response to LH-RH.

The integrated LH responses progressively increased in the boys from 8 years of age and in the girls from 6 years of age, and they continued to increase up to 14 years of age. The integrated FSH response showed a significant decrease in all age groups in the girls, but did not show any change in the boys.

In patients with pituitary dwarfism who were subsequently found to be gonadotropin deficient, the level of Σ LH60 was low (below-2SD)

It is concluded that integrated responses of gonadotropins, especially LH, to LH-RH are useful to evaluate the maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and that increment of LH responsiveness to LH-RH already begins before the onset of puberty. The peak appearance time of gonadotropins after LH-RH is also important in the assessment of the maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis because FSH reached its peak earlier in the pubertal group than in the prepubertal group.