

無月経症における尿中ステロイドホルモンの 酵素系を中心とした変動に関する研究

岡山大学医学部産科婦人科学教室（主任：関場 香教授）

西 脇 新 五

（昭和57年9月18日受稿）

Key words: Amenorrhea,
Steroid Hormone,
Enzyme System,
Dynamic Test

緒 言

卵巣をステロイドホルモン産生の面よりみると性ホルモンを多量分泌する臓器である。しかしながら、性ホルモン即ち Estrogen や Androgen は卵巣以外でも産生される。また、卵巣の機能を排卵として仮定すると、それは生体全体のホルモンのバランスの上に成り立っていると思われる。以上の2点より考慮すると、卵巣の機能をより良く把握するためには、副腎等を含め生体内のすべての産生ステロイドの代謝に関連する酵素の状態を知る必要がある。

そこで、今回、ステロイドホルモンの仕事とパターン概念のもとづき、無月経例について、LH-RH テストにて、中枢機能検査後に Dexamethasone 負荷による Dynamic Test を施行し、血中ホルモンとして、FSH, LH, Progesterone, Estradiol を測定し、尿中ステロイドホルモンについては、小西の簡易法のもとづき、17, 21, 11-Hydroxylase 及び Desmolase について、各々の酵素の仕事とパターンを検討したので報告する。

本論文において使用したステロイドホルモンの名称は以下の通りであり次のように省略して使用した。

17-KS : 17-Ketosteroidis : C₁₇-Keto-C₁₉-Steroids
17-KGS : 17-ketogenic Steroids : 17 α -hydroxy-C₂₁-Steroids
17-OHCS : Porter-Silber Chromogen : C₁₇, C₂₀, C₂₁, -Dihydroxyketonesteroids

Bluetetrazolium Chromogen : C₂₀-C₂₁ Keto-ol Steroids

Pregnanediol : 5 β -Pregnane-3 α , 20 α -diol

Pregnanetriol : 5 β -Pregnane-3 α , 17 α , 20 α -triol

Testosterone : Androst-4-ene-17 β -ol-3-one

DHA : Androst-5-ene-3 β -ol-17-one

Progesterone : Pregn-4-ene-3, 20-dione

Estrogen : A-ring phenol C₁₈ Steroids

Hydrocortisone : Pregn-4-ene-11 β , 17 α , 21-triol-3-one

DOC : Pregn-4-ene-21-ol-3-one

DEXA : Dexamethasone : 16 α -methyl-9 α -fluoro-prednisolone

LH-RH : Lutenizing Hormone Releasing Hormone

LH : Lutenizing Hormone

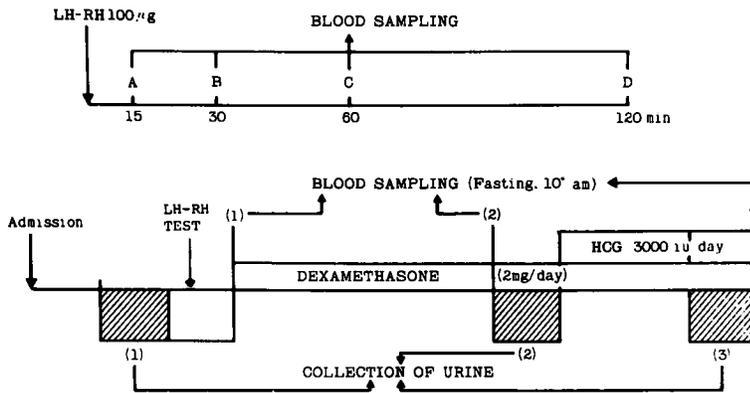
FSH : Follicle Stimulating Hormone

HCG : Human Chorionic Gonadotropine

研 究 対 象

当科不妊外来患者中、無月経を認める7例について入院の上、図1の如きスケジュールにそって検討を加えた。すなわち、入院翌日に対象尿及び血液の採血を行い、次いで、LH-RH 100 μ g 筋注にて、LH-RH テストを行い、その翌日より Dexamethasone 2mg/day 9日間投与した。Dexamethasone 投与開始後4日目に

図1 SCHEDULE FOR DETERMINATION OF VARIOUS HORMONE IN URINE AND BLOOD



採尿採血を行い、5日目よりHCG 3000iu 3日間投与を行い、HCG 投与終了翌日に再度採尿採血を行った。採尿は24時間尿とした。なお採尿後は可及的速やかに測定し、測定まで長時間保存する際は、 -20°C にて冷凍保存した。採血は早朝空腹時に肘静脈より行い、血清分離後、測定まで -20°C にて冷凍保存した。対象として、正常月経周期4例について同様の検討を、尿中のみにて行った。

測定方法

血中LH, FSHは第Iラジオアイソトープ社製、血中ステロイド(Progesterone, Estradiol)は、CIS社製のRadioimmunoassay kit用い、duplicateにて測定した。

尿中ステロイドは、小西⁸⁾の測定法に従い測定した。即ち17-KSはZimmermann神戸川氏変法で、17-KGSはFew-神戸川法により、17-OHCSは神戸川変法、Pregnenediol, PregnenetriolはKlopper吉田等の方法により測定した。

実験成績

今回測定した尿中ステロイドホルモンの測定結果は表1-4の如くである。ここで酵素の仕事(Enzyme Work)とpatternについて説明すると、吉田等^{6,8)}が唱えたEnzyme Workとpatternの概念により、酵素の作用を中心にSteroid代謝系を再配分すると、図2の如くなる。そこで各酵素のWorkとは、例えば、17-Hydroxylaseでは、17-

Hydroxytionをうけたことのある全てのステロイドの総和、すなわち、図2の⑦の縦線の右側のステロイドの総和のことである。同様にして11-Hydroxylase, 21-Hydroxylase, Desmolaseの仕事についても算出される。酵素のpatternとは、各酵素の仕事量と、総ステロイド量との比を示したもので、各酵素の活性の間接的な指標として表現され、図3の如く計算される。

1) 17-Hydroxylaseの仕事とpatternについて。

(イ) 仕事：図4

正常例では対象尿DEXA投与下、HCG刺激時の平均値はDEXA投与下で下降、HCG刺激で上昇の傾向を示している。

無月経例について検討すると、第I度無月経では、対象尿で正常例より高値例が、4例中3例あり、仕事量が多いことがわかる。DEXA投与では、全例抑制されており、対象尿で高値を示した例も含めて、全例、正常例と同じ値を示している。HCG刺激時では、正常例と同じ値を示しており、4例中2例に上昇傾向が認められる。第II度無月経中、LH-RH反応不良例は、第I度無月経と同様の推移を示している。他の2例は、対象尿では、正常例と同じ値を示しているが、DEXA投与下、HCG刺激下には、正常例より低値を示しており、仕事量が少ないことがわかる。

(ロ) Pattern：図5

正常例の平均値は、対象尿DEXA投与下HCG

表1 URINARY STEROIDS DURING DYNAMIC TEST
(Normal Female)

	Bluetetra- zolium Chrom.	11- ^{deoxy} - oxy-17-KGS	17-OHCS	11- ^{deoxy} - oxy-17-KS	Pregnanediol	Pregnanetriol	
K:	4356.5	2365.0 3474.1	5839.1	3802.1	5283.5 1701.0	6984.5 1717.0	316.0
Dna:	666.8	260.7 483.5	744.2	148.8	2564.5 429.5	2994.0 511.0	45.0
HCG:	2200.4	1942.2 1488.9	3441.1	1522.4	4332.0 543.0	4875.0 2789.4	1656.7
K:	2351.1	767.7 1768.0	2535.7	1209.1	429.2 332.4	761.6 607.3	341.1
Dna:	1564.9	1102.7 844.7	1947.4	878.9	1507.1 844.7	2351.8 4068.2	778.5
HCG:	3223.6	1910.9 1810.7	3721.6	2505.6	1549.3 453.8	2003.1 3430.2	985.5
K:	3383.4	1313.7 2175.4	3489.1	2382.4	1107.6 772.3	1879.9 907.5	305.7
Dna:	2270.7	664.5 1817.1	2481.6	1670.7	1684.2 450.0	2334.2 1925.3	110.9
HCG:	4122.6	1225.8 3234.7	4460.5	3136.8	3099.4 617.4	3716.8 4157.3	161.9
K:	5925.4	584.9 4486.5	5071.4	3790.4	952.4 1823.2	2775.7 494.2	200.9
Dna:	3486.5	1291.3 2067.3	3358.6	2918.9	2698.9 1789.6	4488.5 280.1	229.7
HCG:	3509.4	1127.7 2575.5	3703.2	2997.4	1359.6 1437.8	2797.4 3901.3	553.7

(μg/day)

表2 ENZYME WORK AND PATTERN DURING DYNAMIC TEST
(Normal Female)

	Total Steroids	17-Hydroxy- lated Steroids	21-Hydroxy- late Steroids	11-Hydroxy- lated Steroids	Desmolate steroids
K:	13986.2	12823.6 (91.7%)	6077.5 (43.5%)	5175.1 (37.0%)	6984.5 (49.9%)
Dna:	4767.2	3738.2 (78.4%)	1217.2 (25.5%)	913.5 (19.2%)	2994.0 (62.8%)
HCG:	11783.5	8316.1 (70.6%)	2462.4 (20.9%)	2031.9 (17.2%)	4875.0 (41.4%)
K:	7046.4	5297.3 (75.2%)	3336.6 (47.4%)	2100.4 (29.8%)	2761.6 (39.2%)
Dna:	9053.4	4299.2 (47.5%)	1854.9 (20.5%)	2264.5 (25.0%)	2351.8 (26.0%)
HCG:	9872.9	5724.7 (58.0%)	1009.4 (10.2%)	2264.5 (22.9%)	2003.1 (20.3%)
K:	7276.5	5369.0 (73.8%)	4183.4 (57.5%)	2947.7 (40.5%)	1879.9 (25.8%)
Dna:	7341.1	4815.8 (65.6%)	2970.7 (40.5%)	2267.1 (30.9%)	2334.2 (31.8%)
HCG:	13320.6	8177.3 (61.4%)	5284.6 (39.7%)	3852.1 (28.9%)	3716.8 (27.9%)
K:	10466.5	9290.6 (88.8%)	6995.5 (66.8%)	6309.8 (60.3%)	2775.7 (26.5%)
Dna:	8694.8	7847.1 (90.3%)	3696.5 (42.5%)	3856.9 (44.4%)	4488.5 (51.6%)
HCG:	10913.9	6500.6 (59.6%)	3661.5 (33.5%)	4013.3 (36.8%)	2797.4 (25.6%)

(μg/day)

刺激時と、順次下降傾向にある。

第Ⅰ度月経では、対象尿及び DEXA 投与下には、正常例と同じ値を示している。特に対象尿の仕事にて、正常例より高値を示した例も、正常例と同様の値を示しているのが注目される。HCG 刺激時は、上昇傾向を示し、正常例より高値を示している。第Ⅱ度無月経の対象尿は、正常例と同じ値であるが、DEXA 投与下、HCG 刺激時と下降している。特に、HCG 刺激時に、低値を示しているのが特徴的である。

我々は、正常例における仕事と pattern 値の $\text{mean} \pm 2\text{SD}$ (standard deviation) の範囲を越える例を、仕事及び pattern の解離としている。このことよりみると、図6の如く第Ⅰ度無月経では、対象尿に仕事の解離、HCG 刺激時に pattern の解離がみられる。第Ⅱ度無月経では、DEXA 投与下及び HCG 刺激時に、仕事と pattern の両者の解離が認められる。

2) 21-Hydroxylase の仕事と pattern について、

(イ) 仕事：図7

正常例での平均値の変動は、17-Hydroxylase の仕事と同様の動きである。

第Ⅰ度無月経では、正常例と同じ動きを示す2例と、DEXA 投与下で、下降が認められず、HCG 刺激下で下降を示す2例とがあるが、仕事量では、正常例と同様である。第Ⅱ度無月経中 LH-RH 反応不良例は DEXA 投与下、HCG 刺激時と上昇する、特異な動きを示している。他の2例は、正常例と同様の動きを示しているが、正常例より高値で変動する例と、低値で変動するものがある。

(ロ) Pattern：図8

正常例の平均値の変動は、17-Hydroxylase の動きと同様である。

第Ⅰ度無月経では、対象尿、DEXA 投与下 HCG 刺激時において、DEXA 投与下上昇、HCG 刺激時低下と、正常例とは異なった動きを示している。

第Ⅱ度無月経では、対象尿、DEXA 投与下 HCG 刺激時と順次上昇する特異な動きをしている。

一方、仕事と pattern の解離は、図9の如く、第Ⅰ度無月経では、対象尿における、pattern 解離のみである。しかし、第Ⅱ度無月経では仕

事において、DEXA 投与時、HCG 刺激時に解離例が認められる。pattern においてはこの傾向は著明となり、全例に DEXA 投与時、HCG 刺激時に解離が認められる。

3) 11-Hydroxylase の仕事と pattern について、

(イ) 仕事：図10

正常例の平均値では、17,21-Hydroxylase の仕事と同じ動きをしている。

第Ⅰ度無月経では、対象尿にて、正常例より高値、DEXA 投与下にて下降、HCG 刺激時上昇又は下降と、17-Hydroxylase の仕事と同じ動きを示している。第Ⅱ度無月経中、LH-RH 反応不良例では、DEXA 投与下、HCG 刺激時上昇と特異な傾向を示している。他の2例は、21-Hydroxylase の仕事と同じ動きを示している。

(ロ) Pattern：図11

正常例の平均値の動きは、17,21-Hydroxylase と同様である。

第Ⅰ度無月経では 21-Hydroxylase の pattern と同じ動きを示しているが、対象尿において 21-Hydroxylase は低値を示し、11-Hydroxylase では高値を示している。

第Ⅱ度無月経では、21-Hydroxylase と同じ動きを示している。

しかし、仕事と pattern の解離は、図12の如く、第Ⅰ度無月経では、仕事にて対象尿に解離が、pattern では、DEXA 投与下、HCG 刺激下に解離が認められる。第Ⅱ度無月経では、仕事にて、LH-RH 反応不良例で、対象尿、DEXA 投与下、HCG 刺激下と全てで解離があるが、pattern では、DEXA 投与下、HCG 刺激時に認められる。他の2例中1例は、仕事では、LH-RH 反応不良例と同様であり、他の1例は解離を認めない。しかし、pattern の解離は、2例共に、LH-RH 反応不良例と同様の解離が認められる。

4) Desmolase の仕事と pattern について、

(イ) 仕事：図13

正常例の平均値では、対象尿 DEXA 投与下、HCG 刺激時にほとんど変動が認められない。第Ⅰ度無月経では、17-Hydroxylase の仕事と同じ動きを示している。又、第Ⅱ度無月経においても、17-Hydroxylase の仕事と同じ動きを示

表3 URINARY STEROIDS DURING DYNAMIC TEST
(Amenorrhea Patients)

Urinary Steroids	Bluetetre-zolium Chrom	11-deoxy-17-KS	17-OHCS	11-deoxy-17-KS	Pregnanediol	Pregnanetriol		
cont	5981	68 2001	2609	2959	3707 2522	6929	909	816
dexa	2551	88 220	308	1627	556 883	1439	110	310
HCG	4633	109 507	616	1997	1846 1520	3366	491	489
cont	5696	419 5012	931	5467	12645 1702	14347	1801	909
dexa	2553	209 263	472	2554	1115 2409	3524	210	114
HCG	1241	242 499	731	981	4290 798	5088	451	443
cont	4884	550 4555	5105	4058	10182 2038	12220	682	340
dexa	6764	203 252	454	2203	2523 1537	4060	0	358
HCG -	2442	248 194	442	1181	2840 1736	3576	268	695
cont	6974	660 6662	7322	3141	12952 1576	14428	3993	0
dexa	2518	206 221	427	1758	965 1195	2160	100	124
HCG	3633	384 681	1065	2200	3564 2306	5870	671	237
cont	5363	47 4011	4058	2141	1498 1355	2857	807	257
dexa	6095	86 215	301	1725	237 624	861	84	0
HCG	10274	387 484	871	2201	291 786	1077	0	0
cont	2443	581 1162	1743	1927	1667 1707	3374	182	139
dexa	910	148 211	360	103	252 459	711	0	53
HCG	2879	86 0	86	903	255 440	695	0	0
cont	3217	551 2781	3332	3474	11972 5633	17604	393	0
dexa	8273	0 272	272	1050	1070 2241	3311	0	0
HCG	2998	248 630	878	2032	2023 4568	6591	250	333

($\mu\text{g/day}$)

している。

(口) Pattern : 図14

正常例の平均値では、DEXA 投与下で上昇、

HCG 刺激で下降している。

第I度無月経では、対象尿、DEXA投与下、HCG刺激時と、正常例より高値を示している。

表4 ENZYME WORKS AND PATTERN DURING DYNAMIC TEST
(Amenorrhea Patients)

Enzyme Work	Total Steroids	17-Hydroxylated Steroids	21-Hydroxylated Steroids	11-Hydroxylated Steroids	Demolated Steroids
k.k.cont	12229	8298 (67.9%)	4275 (35.0%)	7546 (61.7%)	6229 (50.9%)
dexa.	5850	4113 (70.3%)	2633 (45.0%)	3808 (65.1%)	2972 (50.8%)
HCG	7107	3981 (56.0%)	2760 (38.8%)	4662 (65.6%)	3366 (47.4%)
a.t.cont	21809	19778 (90.7%)	4751 (21.8%)	7244 (33.2%)	14347 (65.8%)
dexa.	8560	6275 (73.3%)	4349 (50.8%)	5179 (60.5%)	5419 (63.3%)
HCG	6541	5831 (89.1%)	559 (8.5%)	1557 (23.8%)	5088 (77.8%)
k.a.cont	21505	18301 (85.1%)	4731 (22.5%)	11978 (55.7%)	16322.3 (75.9%)
dexa.	9075	4515 (49.8%)	4656 (51.3%)	6349 (70.0%)	4060 (44.7%)
HCG	6547	5018 (76.7%)	1008 (15.4%)	3191 (48.7%)	4876 (69.9%)
k.n.cont	23677	21850 (92.3%)	4558 (19.3%)	12072 (51.0%)	14528 (61.4%)
dexa.	3447	2587 (75.1%)	1065 (30.9%)	2176 (63.1%)	2160 (62.7%)
HCG	9041	6937 (76.7%)	2261 (25.0%)	4420 (48.9%)	5871 (64.9%)
s.s.cont	10941	6912 (63.2%)	7024 (64.2%)	8589 (78.5%)	2854 (26.1%)
d dexa.	5616	1162 (20.7%)	4672 (83.2%)	5210 (92.8%)	861 (15.3%)
HCG	10021	1948 (19.4%)	8945 (89.3%)	9344 (93.2%)	1076 (10.7%)
y.y.cont	5814	5116 (88.0%)	2120 (36.5%)	3385 (58.2%)	3373 (58.0%)
dexa	1982	1071 (54.0%)	1218 (61.4%)	1478 (74.6%)	711 (35.9%)
HCG	2757	781 (28.3%)	2061 (74.8%)	2416 (87.6%)	695 (25.2%)
k.m.cont	21073	20937 (99.4%)	3085 (14.6%)	8414 (39.9%)	17605 (83.5%)
dexa.	10806	3582 (33.1%)	7496 (69.4%)	9737 (90.1%)	3311 (30.6%)
HCG	15568	3456 (22.2%)	12454.4 (80.0%)	14385 (92.4%)	3316 (21.3%)

(μg/day)

第Ⅱ度無月経では、正常例、第Ⅰ度無月経とは異なり、DEXA 投与下、HCG 刺激時と下降し、値も低値を示している。

しかし、仕事と pattern の解離は、図15の如く、第Ⅰ度無月経では、仕事において、対象尿に、pattern では、対象尿及び HCG 刺激時に

図2 METABOLIC PATHWAYS OF STEROID HORMONES

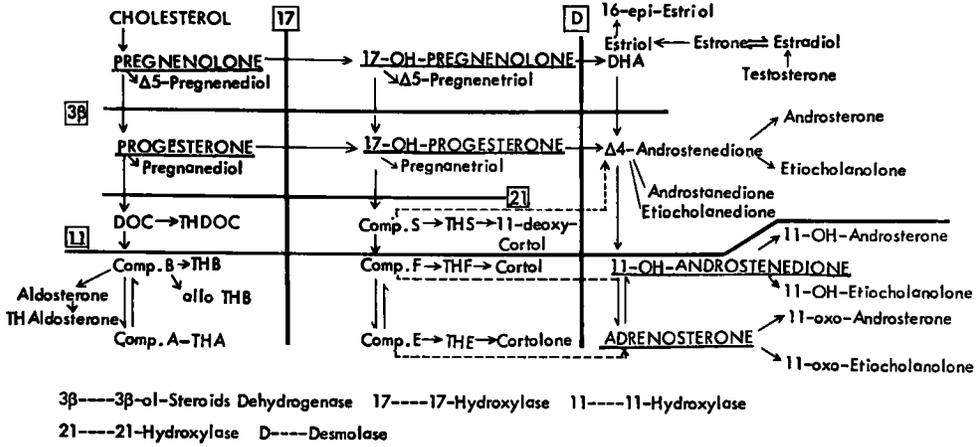
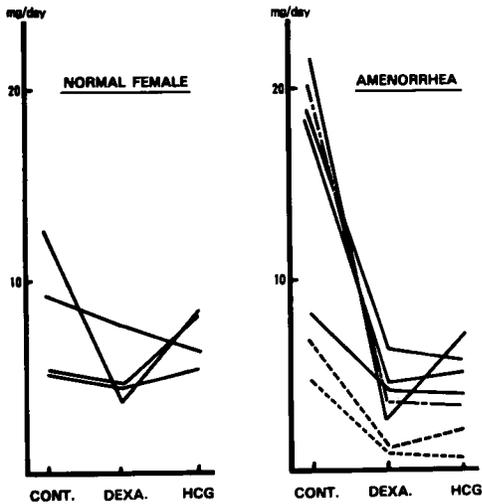


図3 A NEW SIMPLE METHOD FOR DETERMINATION OF ENZYME WORK AND ENZYME PATTERN

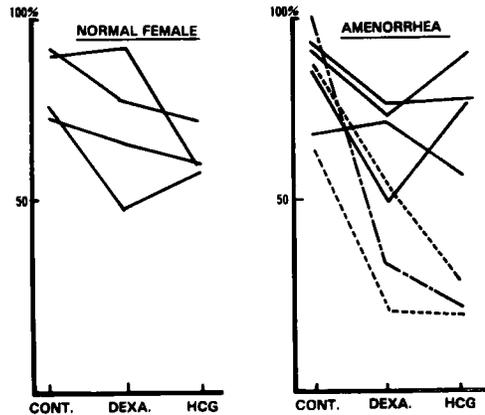
DESMOLATED STEROIDS: 17-KETOSTEROIDS(17-KS)
 17-HYDROXYLATED STEROIDS: (17KS) + (17-KGS)
 11-HYDROXYLATED STEROIDS: (11-OXY-17-KS) + (11-OXY-17-KGS)
 21-HYDROXYLATED STEROIDS: (TOTAL MINERALO.) + (17-KGS) - (PREGNANETRIOL)
 TOTAL STEROID: (17-KS) + (17-KGS) + (TOTAL MINERALO.) + (PREGNANEDIOL)
 (TOTAL MINERALO.: (BLUE TETRAZOLIUM CHROM.)-(17-OHCS)

図4 ENZYME WORK DURING DYNAMIC TEST (17-HYDROXYLATED STEROIDS)



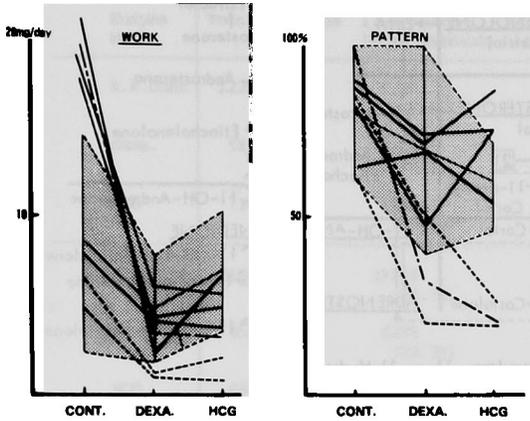
I. Grade Amenorhes —GOOD RESPONS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPONS TO LH-RH

図5 ENZYME PATTERN DURING DYNAMIC TEST (17-HYDROXYLATED STEROIDS)



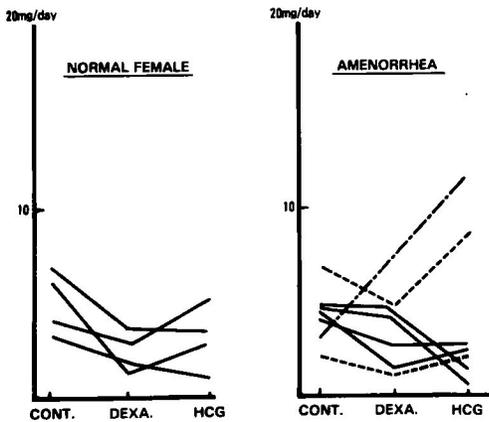
I. Grade Ameerhes —GOOD RESPONS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPONS TO LH-RH

図 6 ENZYME WORK AND PATTERN DURING DYNAMIC TEST (17-HYDROXYLASE)



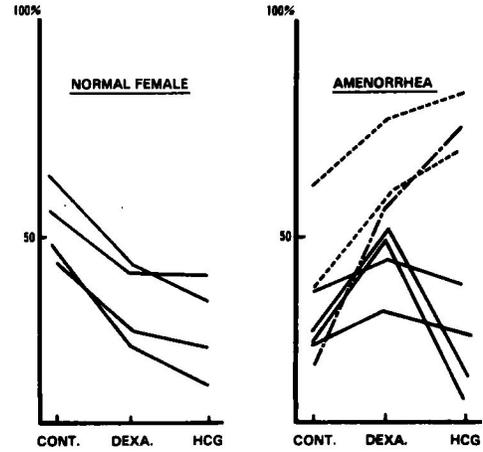
I. Grade Amenorrhies —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. REPNOS TO LH-RH
 ■ normal range
 - - - mean ± 2S.D.

図 7 ENZYME WORK DURING DYNAMIC TEST (21-HYDROXYLATED STEROIDS)



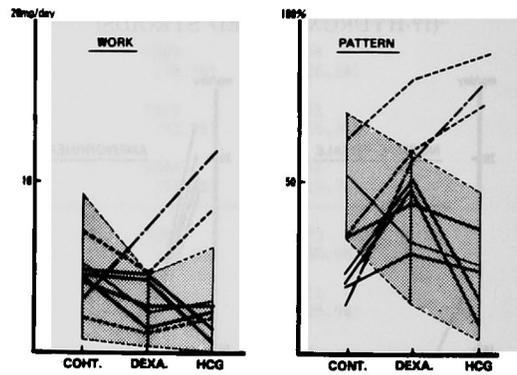
I. Grade Amenorrhhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF RESPNS TO LH-RH

図 8 ENZYME PATTERN DURING DYNAMIC TEST (21-HYDROXYLATED STEROIDS)



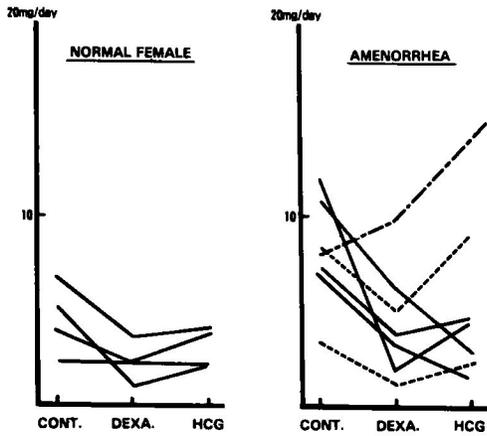
I. Grade Amenorrhhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

図 9 ENZYME WORK AND PATTERN DURING DYNAMIC TEST (21-HYDROXYLASE)



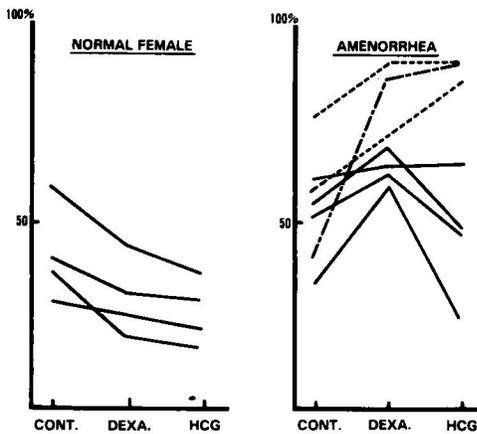
I. Grade Amenorrhhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH
 ■ normal range
 - - - mean ± 2S.D.

図10 ENZYME WORK DURING DYNAMIC TEST (11-HYDROXYLATED STEROIDS)



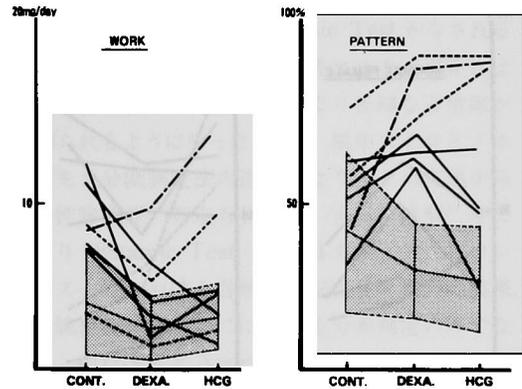
- I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

図11 ENZYME PATTERN DURING DYNAMIC TEST (11-HYDROXYLATED STEROIDS)



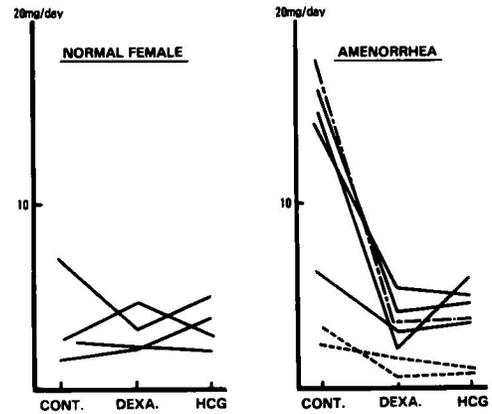
- I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

図12 ENZYME WORK AND PATTERN DURING DYNAMIC TEST (11-HYDROXYLASE)



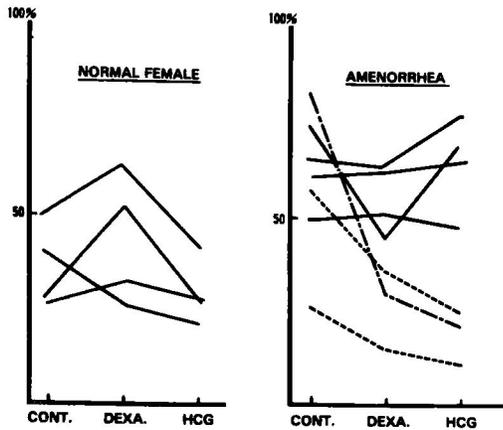
- I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH
 ■ normal range
 ■ mean ± 2S.D.

図13 ENZYME WORK DURING DYNAMIC TEST (DESMOLATED STEROIDS)



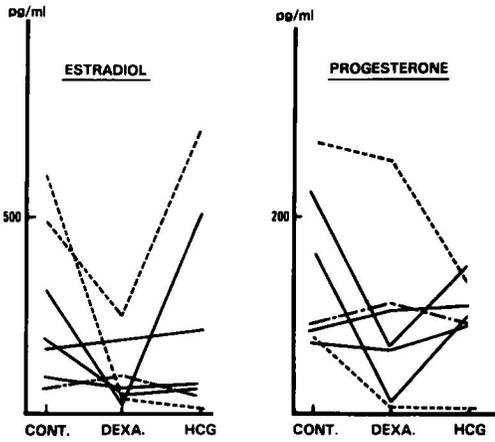
- I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " { ---HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

図14 ENZYME PATTERN DURING DYNAMIC TEST (DESMOLATED STEROIDS)



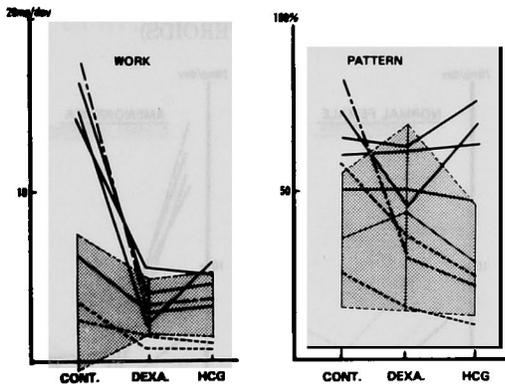
I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " {HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

図16 PROGESTERONE AND ESTRADIOL VALUES DURING DYNAMIC TEST



I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " {HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

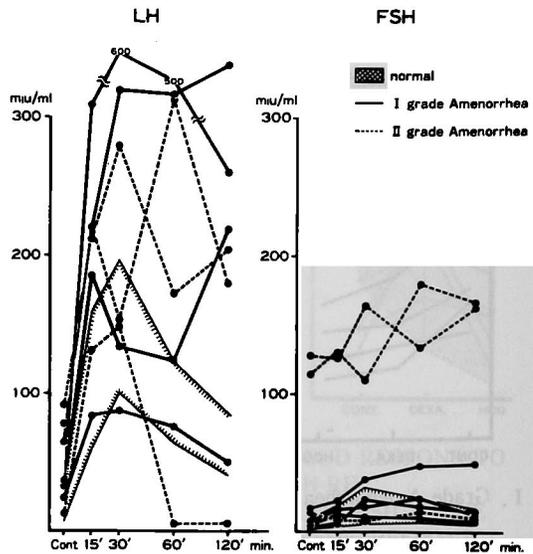
図15 ENZYME WORK AND PATTERN DURING DYNAMIC TEST (DESMOLASE)



I. Grade Amenorrhea —GOOD RESPNS TO LH-RH
 II. " " {HIGH FSH VALUE
 ---INSUF. RESPNS TO LH-RH

■ normal range
 ■ mean ± 2S.D.

図17 LH-RH TEST OF THE PATIENTS WITH AMENORRHEA



解離が認められる。第II度無月経中、LH-RH 反応不良例では、対象尿にのみ、仕事及び pattern の解離が認められる。他の2例では、仕事にて DEXA 投与下、HCG 刺激時に解離が認められるが、pattern では、1例は対象尿にのみ、他の1例は HCG 刺激時のみに解離が認められる。

5) 血中ステロイドホルモンについて。図16

(イ) エストラジオール

第I度無月経では、DEXA 抑制で低下の認められるものと、低下傾向の認められないものがある。HCG 刺激では、1例よく反応している。第II度無月経では、DEXA 抑制で低下の認められる例とそうでない例とあるが一定の傾向が認められない。

(ロ) プロゲステロン

第I度無月経では、DEXA にて抑制が認められるもの2例、そうでないものが2例認められ、第II度無月経では、3例共にことなつた傾向を示しており一定の pattern は認められない。

6) LH-RH Test について、

(イ) LH

第I度無月経では、対象値で正常より高値例が4例中3例あり、これらはいずれも、LH-RH に対して過剰反応を示している。1例は、正常の反応を示している。第II度無月経中2例は、対象値で正常より高く、過剰反応を示している。1例は、対象値は正常であるが、LH-RH に対して、15分、30分値は正常反応を示しているが、60分、120分値は正常より低く、LH-RH に対して反応不全を示している。

(ロ) FSH

第I度無月経は、4例中の1例がやや高値である以外は、正常の反応を示している。しかし、第II度無月経中の2例は対象値が、異常高値を示しており、LH-RH に対しても過剰反応を示している。1例は、ほぼ正常の反応の pattern を示している。

考 案

尿中ホルモンより卵巣機能を判定する場合、従来は性ホルモンである Estrogen, Progesterone 等の測定が行われてきた。しかし、性ホルモンは性腺以外のホルモン産生臓器において

も生成される為に、正確なる性腺機能判定は困難であった。そこで Netter¹⁾ により提唱された Dexamethasone 投与下に性腺刺激ホルモンを负荷する。いわゆる Dynamic Test がなされるようになり、従来の単なる性ホルモン測定による性腺機能の判定法より、より正確なる情報が得られるようになった。一方、尿中ステロイドホルモン分画測定法の進歩により、この方面からの性腺機能の判定も行われ、吉田³⁾、浅桐²⁾ 等により Dynamic Test, ACTH 負荷、メトピロンテスト時における各種内分泌疾患の検討の結果、性腺機能判定の為には単なる分画測定のみでなく、総17-KS と Androsterone の比をとった Androsterone ratio が Androgenicity を, Estrogen との比をとった Estrogen ratio が Estrogenicity を、より正確に性腺機能を表現すると報告している。しかし、それが性腺機能を知る為の充分なる方法とはいいがたかつた。そこで、吉田^{5,6)}等は、ステロイドホルモン合成過程が不可逆的であることに注目し、尿中ステロイドホルモン38分画測定結果をステロイド代謝に関連する酵素を中心に再編成し、酵素の仕事とパターン概念を提唱した。この概念は、生体における排卵機構を考えるときに、排卵は卵巣のみでなく、生体全体の Balance の上になりたっていることを考えると、真に合理的な理論であると思われる。しかし、各分画を測定するには、長時間の日数と労力及び技術的な面からして臨床応用には困難であった。小西⁸⁾は、この概念を臨床応用すべく簡易測定法を考案し、正常月経周期婦人及び正常妊娠例にて検討を行い、臨床応用充分可能であるとしている。又、赤木⁹⁾は、婦人科手術例に検討を行い、有用であるとしている。近年 RIA 法の開発により、血中のホルモン動態が明らかにされるようになった。特に視床下部の LH, FSH の放出ホルモンである LH-RH¹¹⁾ 投与時の Gonadotropine 分泌動態が明らかにされるようになってきた。しかし、血中ホルモンは、ある時点における内分泌機能の一面を知るには的確性があると考えられるが、全体の例えば up to day の代謝面での検討では不的確であると考えられる。その点で、体全体の内分泌の把握には全てのステロイド産生臓器

から分泌されるステロイドの総和を測定する尿中ホルモン測定がよりすぐれていると思われる。今回、無月経婦人に Dynamic Test を行い、尿中ホルモンを吉田の提唱した酵素の仕事と pattern に分けて検討すると共に、血中ホルモンとして、Estradiol, Progesterone, LH, FSH について検討を行った。今回の血中ホルモンの測定結果をみると、従来性腺ホルモンと考えられていた Estradiol, Progesterone といったもののみの測定では、I, II 度無月経症例において Dexamethasone 投与下及び Dexamethasone 投与下の HCG 刺激にて、特徴的な変化を認め得なかった。このことより Dynamic Test 時においても単に血中性腺ステロイドホルモン測定のみでは、性腺機能の判定は困難であると推定された。このことは、血中ホルモンは、ある時点での内分泌機能の断面を示しているにすぎない為と推測される。一方、下垂体ホルモンである LH, FSH について LH-RH テスト時の反応性を検討するに、正常に比し I 度無月経、II 度無月経共に FSH 及び LH 値の変動が著名である。このことは、生体ホルモン代謝及びその他の影響が、全体的な結果として中枢ホルモンの反映している為と推測される。

他方、尿中ホルモンの仕事と pattern による新しい評価法よりみても、正常例、I 度無月経及び II 度無月経の三者間には、明らかな相違が認められる。正常例は、小西⁸⁾の正常月経周期及び正常妊娠時における、仕事と pattern の検討の結果と一致しており、生体での homeostasis が良く保たれている状態であることが推測される。

I 度無月経では、正常例と異なり、Dexamethasone 負荷前の 17-Hydroxylase, 11-Hydroxylase, Desmolase の仕事量が多く、Dexamethasone 負荷により正常値となり、HCG 負荷により正常に反応している。又、pattern よりみても HCG 負荷によりより良く反応していることより、副腎系のこれ等の酵素が過剰に仕事している為に卵巣機能に影響を及ぼしているものと推察される。

II 度無月経では、LH-RH テストにて低反応

を示した 1 例は I 度無月経と同じ推移を示したが、FSH 高値を示した 2 例は 17-Hydroxylase, Desmolase において Dexamethasone 投与前に正常範囲の低値を示し、Dexamethasone 負荷によりさらに低値となり、HCG に対してもほとんど反応しておらず、副腎そのものの影響より卵巣そのものの機能不全と考えられた。

以上従来 of 判定法に比較して、仕事と pattern を組み合わせることにより、酵素系の異常が明確となることが判明した。又、定量値のみで判定していたのでは、ホルモン産生量の個体差による影響に左右され判定に困難をきたすが、pattern を組み合わせることにより個体差の影響が消され、酵素異常の状態がより明らかになるものと推測される。

結 論

無月経症例について、新しい評価法について検討した結果

- 1) 無月経症例においては、単に性腺ホルモンの測定のみでは充分とはいえない。
- 2) 新しい評価法に従って検討するに、正常例に比し、1 度無月経例は、17-Hydroxylase 11 Hydroxylase 及び Desmolase の work において、負荷前値の高値での解離と、pattern において、HCG 刺激時の高値での解離が、特徴的である。
2 度無月経例は、LH-RH 反応不良例は 1 度無月経例とほぼ同じ推移を示したが、他の 2 例は、17-Hydroxylase, Desmolase において Dexamethasone 投与前に正常範囲の低値であり、Dexamethasone 投与により低値の解離となっている。又、HCG 刺激時にも低値の解離となっているのが特徴的である。
- 3) 新しい評価法によると、1 度無月経例は、副腎の影響が大きく、卵巣そのものは、機能を充分残している。
2 度無月経例は、副腎の影響も考えられるが、卵巣そのものの機能障害が推察される。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜わった、恩師関場 香教授に深く感謝いたします。又、終始御指導、御教示をいただいた、秋本暁久助手、住友別

子病院、鎌田昌平先生に深く感謝いたします。尚、本論文の要旨は、第24回日本内分泌学会西部部会総会に於て発表した。

文 献

1. Netter, A.P.: The Stein-Leventhal syndrome, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **54**: 1006—1010, 1961.
2. 浅桐英男: 薬物負荷を中心とした尿中 17-KS に関する研究, 岡山医学会雑誌, **81** 卷 11・12 号: 651—676, 1969.
3. 吉田俊彦, 鎌田昌平: 性腺機能判定のための 17-KS 及び 17-OHCS, 日本臨床, **27** 卷 3 号: 926—933, 1969.
4. 吉田俊彦, 鎌田昌平, 伊藤 裕, 相良祐輔, 小西秀信, 秋本暁久, 赤木 肇: 正常周期 Dexamethasone 及び HCG 投与時の尿中 17-KS の変動, ホルモン臨床, **20** 卷 10 号: 857—861, 1972.
5. 吉田俊彦: 性腺の内分泌機能判定の為の尿中 Steroid Hormone の新しい評価法, 産婦人科治療, **44** 卷: 466—471, 1967.
6. 吉田俊彦: 尿中ステロイドホルモンの酵素の働きを中心としての評価法について, 臨床病理, **16** 卷: 896—899, 1968.
7. 吉田俊彦, 鎌田昌平, 伊藤 裕, 相良祐輔, 小西秀信, 秋本暁久: 副腎皮質機能判定のための 17-OHCS 及び 17-KGS, ホルモンと臨床, **19** 卷: 722—726, 1971.
8. 小西秀信: 尿中ステロイドホルモンと酵素系を中心とした簡易測定に関する研究, 岡山医学会雑誌, **84** 卷 11, 12 号: 411—422, 1972.
9. 赤木 肇: 婦人科手術にともなう尿中ステロイドホルモンの変動に関する研究, 岡山医学会雑誌, **84** 卷 11・12 号: 437—454, 1972.
10. Arimura, A. and Schally, A.V.: Augmentation of Pituitary Responsive to LH Releasing Hormone, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **136**: 209, 1971.
11. 吉田信隆, 二川 清, 秋本暁久, 関場 香: LH-RH 負荷試験における臨床分類の試み, ホルモン臨床, **24** 卷 3 号: 233—237, 1976.

Changes of urinary steroid hormones in amenorrhea

Singo NISHIWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Medical School

(Director: K. Sekiba)

In an attempt to clarify the etiology of amenorrhea, some amenorrhea patients were examined for steroid hormone in urine and serum LH-RH tests. LH-RH tests revealed that first grade amenorrhea cases tended to show LH hyper-reactions and FSH normal reactions, while second grade amenorrhea cases showed either insufficient reactions or hyper-reactions to both LH and FSH. The measurement of estradiol and progesterone in the blood revealed no significant differences between two grades.

Concerning first grade amenorrhea, based on the measurements of steroid hormones in the urine, 17-hydroxylase and desmolase activities were significantly high before the administration of dexamethasone, and after the administration, the activities and reaction to HCG stimuli were normal. These results indicated that these enzymes act immoderately and, therefore, influence the ovary functions.

Concerning second grade amenorrhea, one out of the three patients had insufficient reactions to LH-RH tests and showed the same tendency as the first grade amenorrhea cases in regard to 17-hydroxylase and desmolase. The other two patients which had FSH hyper-reactions, however, showed normal though rather low values of 17-hydroxylase and desmolase activities even before dexamethasone administration. This tendency was further intensified by administration of dexamethasones with the reactions of these enzymes to HCG becoming low, which indicates insufficiency in the ovarian hormone system, not the effects of the adrenal system.

In terms of 11-hydroxylase and 21-hydroxylase activities, the second grade amenorrhea case reacting insufficiently to LH-RH tests differed from first grade amenorrhea cases and were the same as the other two cases of second grade amenorrhea. This result implies that, in order to find disorders which cannot be detected LH-RH tests or by the measurements of steroids in the blood, the measurements of steroids in the urine are needed.