

U34873号
11

体重減少の性機能に及ぼす影響
堂 地 勉

堂地

鹿児島大学医学雑誌 第42巻 第1号 別冊
平成2年5月10日発行



体重減少の性機能に及ぼす影響

堂 地 勉

鹿兒島大学医学部産婦人科学教室 (主任: 永田行博教授)

(原稿受付日 平成2年1月12日)

The effects of weight loss on hypothalamo-pituitary-ovarian function.

Tsutomu DOUCHI, M. D

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Yukihiro Nagata, M. D.),
Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 890, Japan.

Recently, in teenagers, amenorrhea associated with weight loss is common in secondary amenorrhea. However, pathophysiology and prognosis of this amenorrhea remain controversial. In this study, the effects of weight loss on hypothalamo-pituitary-ovarian function were investigated in human and rat.

1. Clinical study on amenorrhea associated with weight loss.

Thirty five patients with amenorrhea associated with weight loss were entered in this study. 75% of weight loss was caused by self-imposed weight loss for cosmetic reason, however, 60% of patients before weight loss was within the normal range of body weight.

On the first visit to our outpatient clinic, 20% of patients was amenorrhea 1st grade and 80% was amenorrhea 2nd grade and the severity of amenorrhea was well correlated with weight loss. Basal LH levels were significantly lower than that of mid-follicular phase and well correlated with weight loss ($r=0.625$). A correlation of FSH levels with weight loss could not be found. Pituitary response to GnRH was strikingly impaired in the patients group under 80% of original body weight and hyperresponses were shown in those with 80-90% of original body weight and a normal response in those with over 90% of original body weight.

57% of patients (20/35) resumed their normal menstrual cycles finally. Cumulative recovery rate of ovulatory cycle was 5.5% at 2 years, 38.9% at 3 years, 50% at 4 years and 72.2% at 5 years after the onset of amenorrhea. The patients who resumed their normal menstrual cycle had higher recovery rate of body weight than persistent amenorrheic patients ($97.3 \pm 6.1\%$ of original weight v. s. $84.7 \pm 7.8\%$). 81.8% of patients with good recovery rate (over 90% original body weight) resumed their normal menstrual cycle. On the other hand, only 15.3% of patients with poor recovery rate (under 90%) resumed menstruation.

2. The effects of weight loss on the gonadal function and brain catecholamine neuron's function in rats.

Continuous diestrus cycles occurred at 86.6% of original body weight in subacute

starved female Wistar rats (SS) (N = 11). Estrus cycles were resumed in 89% (8/9) of rats with 92% of original body weight. Serum LH, FSH and estradiol levels were lower than in control or chronic starvation (CS) group. LH, but not FSH nor estradiol in CS was lower than control. Dopamine (DA), dihydroxyphenyl-acetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA) contents except norepinephrine (NE) of preoptic suprachiasmatic area in SS were lower than control and CS. There were no differences in NE, DA, DOPAC, HVA and serotonin content of mediobasal hypothalamus among them. Cyclic reproductive mechanism can recover in spite of extremely low catecholamine levels, because of brain compensation with increased postsynaptic sensitivity.

These results suggest that not only weight loss, but also rapidity of weight loss greatly affect the hypothalamo-pituitary-ovarian function. Amenorrhea associated with weight loss is reversible, however, a long time is necessary for the restoration of menstruation after weight recovery. Dopaminergic activity in the hypothalamus is impaired by starvation, but the role of suppressed catecholamine on the impaired gonadal function after weight loss is permissive.

Key words: amenorrhea, weight loss, gonadal function, catecholamine, teenagers

緒 言

無月経の原因は多岐にわたる。やせによっても無月経に陥ることは以前からよく知られている。また初経発来が体重や皮下脂肪と関係していることも知られている。これらの事実は体重と性機能が極めて密接に関係していることを示している。

最近、若い女性の間で美容上の目的で減食し無月経に陥る病態が注目されている。無月経の程度は重症であり、性機能の回復は容易でない。しかし体重減少により無月経に陥る機序や予後に関しては、必ずしも意見が一致しない(永田ら1987)。

月経が規則的に起こるには視床下部-下垂体-卵巣系が円滑に働くことが必要である。視床下部には性欲、情動、食欲、運動、睡眠、覚醒、ホルモン分泌などヒトのあらゆる機能と密接に関連する中枢が存在する。性中枢と摂食中枢が視床下部で隣接し、カテコールアミンが GnRH pulse generator と食物摂取の両方に関与していることから、体重減少性無月経の成因に視床下部でのカテコールアミンの関与が取り沙汰され

ている。

われわれは以前より体重減少性無月経に注目し報告し(永田ら1983)、月経は回復困難であると結論した。しかしその後、月経が回復した例に遭遇することが出来た。このことから体重減少性無月経は回復可能な病態ではないかと考えるに至った(堂地ら1988a)。ここでは、体重減少の性機能に及ぼす影響並びに体重減少性無月経の予後について検討し、さらに体重減少性無月経の成因に脳内カテコールアミンがどのように関与しているかをラットを用いて検討したので報告する。

対象と方法

1. 体重減少性無月経の臨床的検討

昭和48年から56年12月までに九大産婦人科で経験した体重減少性無月経52例中、昭和59年の時点で予後が判った35例を対象とした。これらの35例で体重減少ならびに治療による体重増加と性機能の回復について、内分泌学的に検討した。またこの中の30例は56年8月の時点の性機能の回復状況とも比較した。

体重減少はその症例が規則的に月経が発来していた時の原体重に体する調査時の体重の割合で示した。無

月経の判定は、dydrogesterone (デュファストン) 50 mg 負荷後の消退出血のあるものを第1度無月経、消退出血のないものを第2度無月経(子宮性無月経を除く)とした。下垂体予備能は GnRH (ルタミン、第一製薬) 100 μg 静注前、静注後30、60分後の血中 LH, FSH 値で判定した。なお末松の診断基準による狭義の神経性食思不振症(末松ら1979)は体重減少無月経と病態を異にするという立場からこの研究の対象から除外した。

2. ラットにおける実験的体重減少の性機能への影響

4日周期を示す平均体重282gのWistar系雌ラット(N=12)に10g/日の食餌制限を行い、体重減少による性機能失調さらに自由摂取開始後の機能の回復を陰スミアで観察した。

同一週齢の別のラットを用い、一日10gの食餌制限後25日目で原体重の72.5%に減少し連続非発情を呈した subacute starvation 群(SS群, N=10)、および15g/日に食餌制限後25日目で原体重の84.9%に減少し連続非発情を呈した chronic starvation 群(CS群, N=10)を無麻酔断頭屠殺し、視索前野・視交叉上核(POSCA)、内側底部視床下部(MBH)、後視床下部(PH)、下垂体(PIH)のnorepinephrine (NE), dopamine (DA), dihydroxyphenyl-acetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), serotonin (5-HT)を高速液

体クロマトグラフィーで、また血中 LH, FSH, PRL, E₂ 値をRIAで測定し、同一週齢のdiestrus 2期の対照と比較した。

成 績

1. 体重減少性無月経の臨床的検討

(1) 体重減少の原因

昭和59年8月の時点で予後の判明した体重減少性無月経患者35例を体重回復の高い順に表1に例記した。体重減少の原因は美容上の減食によるもの60% (21/35例)、環境の変化11.4% (4/35例)、手術や試験勉強のストレスによるもの17.1% (6/35例)、本人あるいは家族の病気と関連したもの11.4% (4/35例)であった。

(2) 無月経の程度と内分泌環境、とくに下垂体機能について

初診時における無月経の程度は第1度無月経が20% (7/35例)、第2度無月経が80% (28/35例)であった。

初診時(すべて無月経)の体重減少の程度と血中ゴナドトロピン基礎値の関係をみると、LH値は体重減少とよく相関し(r=0.625)、体重減少が高度であるほどLH値は低値を示した。しかし、FSH値と体重減少との間にははっきりした相関はみられなかった(r=0.21)(図1)。

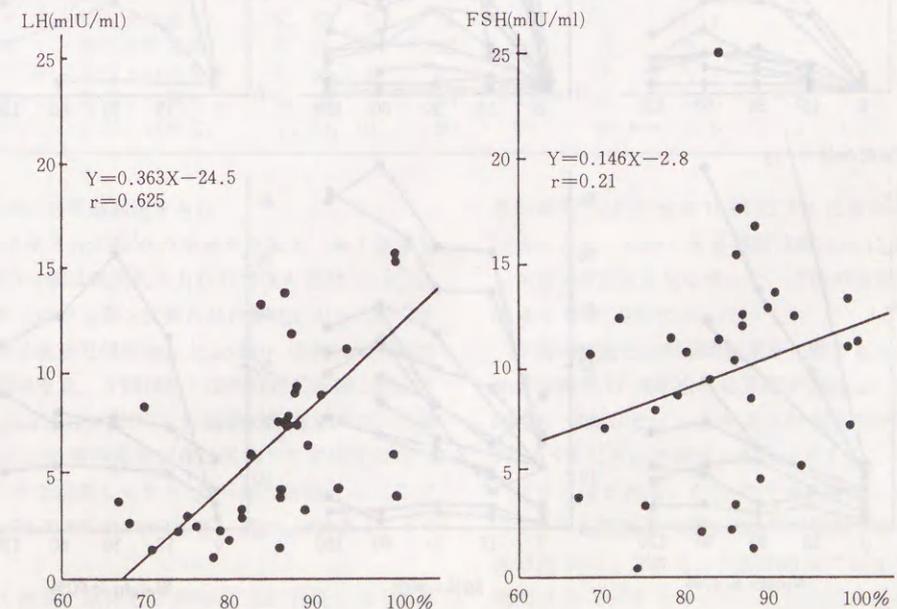


図1 体重減少と血中ゴナドトロピン基礎値(100%を原体重とする)

GnRH 負荷による下垂体の LH 分泌予備能を体重減少別にみると、体重が原体重の 20% 以上減少した場合、LH の反応が殆ど見られないものが 9 例中 6 例あり、全く正常な反応を示したものは 1 例にすぎなかった。10% から 20% 減の症例では様々な反応を示している。反応なし 3 例、反応はあるがやや弱いのが 4 例、正常反応 4 例、さらに過剰な反応を示す症例が 4 例見られた。10% 以内の体重減少を示す症例では 4 例中 3 例に正常反応がみられた。一方 FSH の反応は体重減少率の大きいものに反応のない症例もあるが、20% 以上減でも正常な反応や過剰な反応を示す症例もあり、

FSH 基礎値の場合と同様に体重減少率との間にははっきりした相関は見られなかった (図 2)。

(3) 体重の回復と性機能の回復

原体重は平均 $52.3 \pm 5.2\text{kg}$ であり、45kg 以上 55kg 未満を標準体重とすると、68.6% (24/35例) が標準体重域、28.6% (10/35例) が肥満域、2.8% (1/35例) がやせ域であった。体重減少は平均 $10.6 \pm 4.3\text{kg}$ で体重減少率は $21.3 \pm 8.6\%$ であった。体重減少の最低体重は平均 $41.6 \pm 6.2\text{kg}$ (原体重の $79.4 \pm 8.1\%$) であった。追跡調査時の体重回復は原体重の $91.9 \pm 9.3\%$ まで回復しており、30/35 例 (85.7%) に原体重

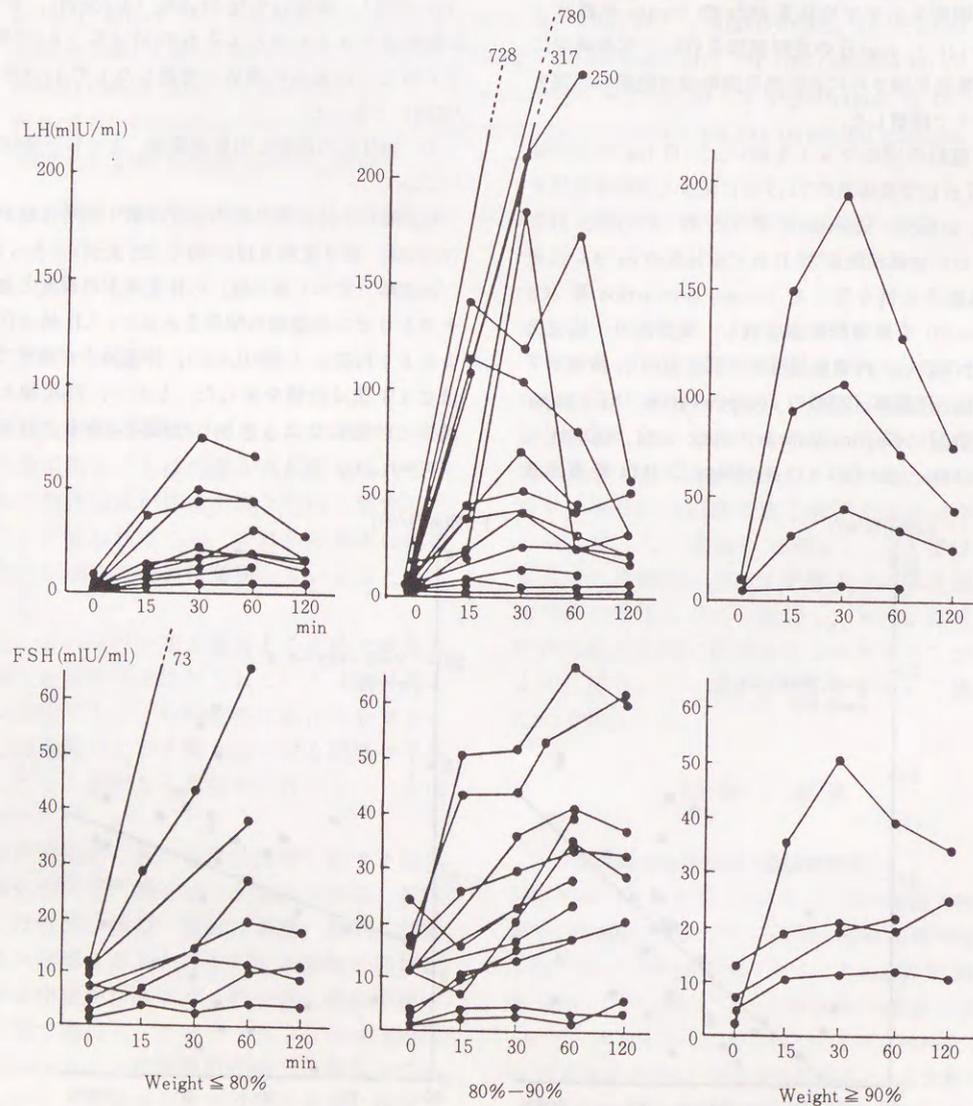


図 2 体重減少と下垂体ゴナドトロピン分泌予備能 (100%を原体重とする)

表 1 重減少性無月経の詳細 (N=35)

症 例	体重減少の原因	発 症	原体重 (kg)	最低 体重	最終 体重	体重回復 (%)	初 診 時 無月経の程度	結 果	
1.	Y.S	手術のストレス	S. 56. 7	52	47	59	113	2	Normal Cycle
2.	K.M	おたふく風	S. 51. 4	47	37	50	106	2	Normal Cycle
3.	A.N	美容上の減食	S. 54. 8	51	40.5	54	105	2	Normal Cycle
4.	M.I	美容上の減食	S. 55. 8	58	50	58	100	2	Normal Cycle
5.	K.I	美容上の減食	S. 52. 4	56	38	56	100	2	Normal Cycle
6.	J.T	受験勉強	S. 49. 12	50	40	50	100	2	Normal Cycle
7.	N.T	美容上の減食	S. 52. 1	45	28	45	100	2	Normal Cycle
8.	K.I	美容上の減食	S. 47. 9	48	42	48	100	2	Normal Cycle
9.	S.H	美容上の減食	不 明	50	40	50	100	2	Normal Cycle
10.	M.N	美容上の減食	不 明	46	38	46	100	2	Normal Cycle
11.	M.S	試験勉強	S. 56. 9	51	45	49	96.4	2	2
12.	Y.I	美容上の減食	S. 54. 7	50	42	49	96	1	Normal Cycle
13.	K.H	手術のストレス	原発性無月経	50	28	48	96	2	1
14.	K.K	手術のストレス	S. 55. 6	61	54	57	95	2	Normal Cycle
15.	H.Y	美容上の減食	S. 55. 5	58	48	55	94.8	2	Normal Cycle
16.	Y.M	就職	S. 54. 1	55	47	52	94.5	2	Normal Cycle
17.	T.T	美容上の減食	S. 44. 10	50	42	46	94	2	Normal Cycle
18.	R.U	環境の変化	S. 52. 1	47	42	44	93.6	2	1
19.	A.O	高校入学	S. 52. 3	60	52	54	91.6	1	Normal Cycle
20.	K.M	環境の変化	S. 55. 2	58	39	53	91.3	2	Normal Cycle
21.	Y.T	試験	S. 56. 9	45	38	41	91.1	2	2
22.	T.S	母病気	S. 48. 2	51	39	46	90.1	1	Normal Cycle
23.	F.O	美容上の減食	S. 52. 1	60.5	52	54	89.2	1	1
24.	F.H	父病気	S. 52. 4	52	43	46	88.4	2	Normal Cycle
25.	K.N	美容上の減食	S. 49. 3	60	53	53	88.3	2	2
26.	T.N	美容上の減食	S. 52. 3	53.5	43.5	47	87.8	1	Normal Cycle
27.	Y.U	美容上の減食	S. 48. 1	49	38	42	85.7	1	1
28.	K.S	美容上の減食	S. 55. 7	42	31	36	85.7	2	2
29.	T.M	美容上の減食	S. 46. 4	49	38	41	83.6	1	1
30.	Y.I	病気	S. 50. 3	52	43	42	80.7	2	2
31.	K.M	美容上の減食	S. 52. 7	54	44	44	81.4	2	2
32.	I.I	美容上の減食	S. 45. 5	53	36	42	79.2	2	1
33.	Y.H	美容上の減食	S. 50. 5	45	35	35	77.7	2	2
34.	T.I	美容上の減食	S. 55. 1	60	43.5	46	76.6	2	2
35.	N.H	美容上の減食	S. 51. 10	60	40	40	66.6	2	2

の 90% 以上の体重回復をみた。

昭和 59 年 8 月の時点の予後を見ると、第 1 度無月経の 7 例中 4 例は規則的な月経の回復を見た。しかし、第 1 度無月経から第 2 度無月経に悪化したものはなかった。第 2 度無月経であった 28 例中 16 例は規則的な月経の回復を見、3 例は第 1 度無月経に好転した。全体では 65.7% (23/35例) に性機能の改善をみた。月経の再来した 20 例の体重回復は平均して原体重の $97.3 \pm 6.1\%$ まで回復しており、無月経の持続している 15 例の $84.7 \pm 7.8\%$ に比べ有意に高かった (表 1, $P < 0.001$)。

そこで体重が原体重の 90% 以上に回復したものを体重回復例、90% 未満を体重非回復例とすると、体

重回復例では 22 例中 18 例 81.8% に規則的な月経の回復をみた。しかし体重非回復例では 13 例中 2 例にしか月経の回復を見なかった。2 例の体重は原体重の 88.4% と 87.8% であった。

今回の結果と 3 年前の結果を比較すると、3 年前は体重回復例 17 例中自然に月経が回復した症例は 5 例 29.4% であった。一方今回は体重回復例 22 例中 18 例 81.8% に月経の回復をみた (表 2)。

正常月経が再来した 20 例で通院期間と無月経に陥ってから月経回復に要した期間で比較すると、平均通院期間 26.9ヶ月に対し月経が再来するまでに要した期間は 56.2ヶ月であった。通院中に月経の回復したのは僅か 2 例であり残り 18 例は通院しなくなっ

表 2 体重減少性無月経の月経の回復

	体重回復あり	体重回復なし
月経回復 (S. 59.8)	18/22(81.8%)	2/13(15.3%)
月経回復 (S. 56.8)	5/17(28.9%)	0/13(0%)

表 3 正常月経周期を回復した症例の詳細(N=20)

症例	体重回復 (%)	通院期間 (ヶ月)	無月経の期間 (ヶ月)
Y.S	113	24	36
K.M	106	1	60
A.N	105	36	55
M.I	100	36	32
J.T	100	51	93
N.T	100	43	72
K.I	100	6	31
K.I	100	53	78
S.H	100	24	-
M.N	100	1	-
Y.I	96	24	36
K.K	95	12	19
H.Y	94.8	12	31
Y.M	94.5	6	49
T.T	94	36	96
A.O	91.6	6	26
K.M	91.3	36	44
T.S	90.1	79	156
F.H	88.4	14	59
T.N	87.8	39	39
平均	97.4 (±6.1)	26.9 (±20.0)	56.2 (±32.6)

ら月経が回復した(表3)。

自然に月経の回復した20例の累積回復率をみると(図3), 無月経に陥ってから月経回復まで最短の症例で1年7ヶ月, 最長で13年であり, 50%の症例が回復するには4年5ヶ月を要した。体重回復が早期であるほど月経が早期に回復した。

2. ラットにおける実験的体重減少の性機能への影響

(1) 性周期の消失と回復

膣スメアで4日周期を示すWistar系雌ラットで食餌制限(10g/日)し, 体重減少に伴う性機能失調を観

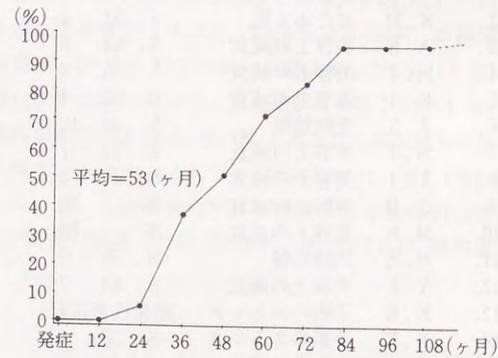


図 3 体重減少性無月経の累積回復率

察した。食餌制限後平均8.4日目, 原体重の93.5±2.5%で性周期が乱れ, 延長した。原体重の86.6±5%, 平均15日目以降12/12匹連続非発情を呈した。3匹が飢餓のため33日目に原体重の62%, 64.9%および66.2%で死亡した。34日目より自由摂食開始した9匹は, 平均11.8日目, 原体重の91.4±1.9%で8/9匹が4日周期を回復した(図4)。

(2) 内分泌環境

次に別のWistar系雌ラットを用い非連続発情周期を呈したSS群, CS群で内分泌学的に比較した。SS群の血中LH, FSH, PRL, E₂値はそれぞれ13.4±2.61ng/ml, 67.9±29.3ng/ml, 17.2±3.5ng/ml, 6.02±3.99pg/mlであった。LHは対照, CS群, SS群の順に有意に低下した。FSHは対照とC群には有意差を認めなかったものの, SS群では両群に比較して有意に低下した。3群でPRL値に差を認めなかったが, E₂値は対照, CS群, SS群の順に有意に低下した(図5)。

(3) 脳内カテコールアミンの動態

POSCAのNE, DA, DOPAC, HVA, 5-HTの組織1gあたりの濃度を3群で比較した。3群でNE濃度に差はなかったが, DAはSS群で511±86ng/組織, CS群で774±283ng/組織, 対照で801±201ng/組織でありSS群で有意の低下を示した。DAの代謝産物であるDOPAC, HVAもSS群で有意の低下を示した。一方, MBH, PH, PITのNE, DA, DOPAC, HVA, 5-HT濃度に3群間で有意差を認めなかった(図6-1, 2, 3, 4)。

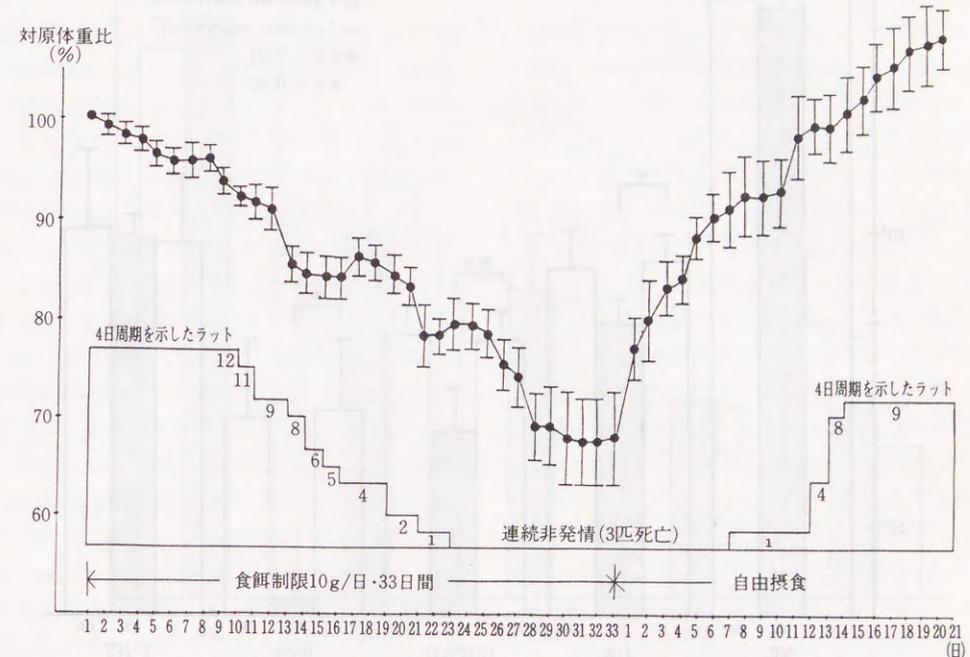


図 4 ラットにおける体重減少と性機能失調の観察

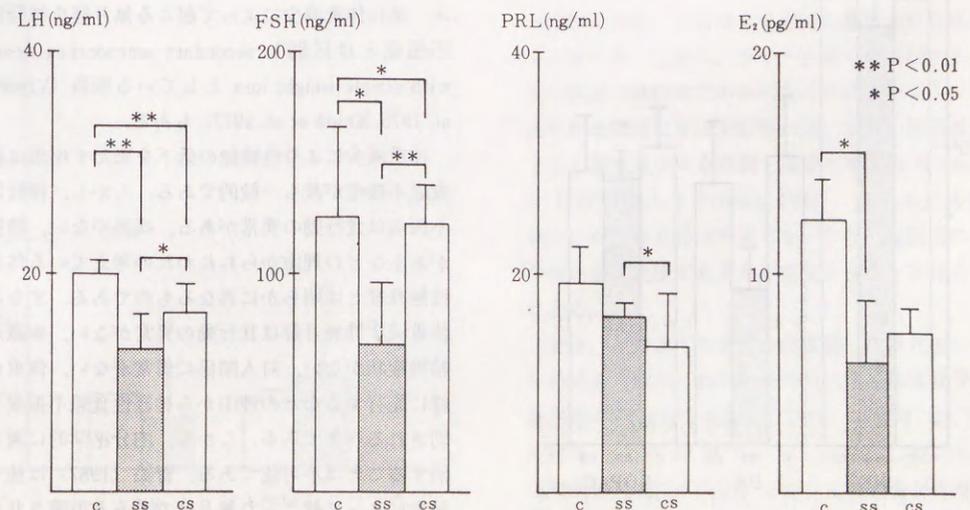


図 5 飢餓ラットのLH, FSH, PRL, E₂レベル

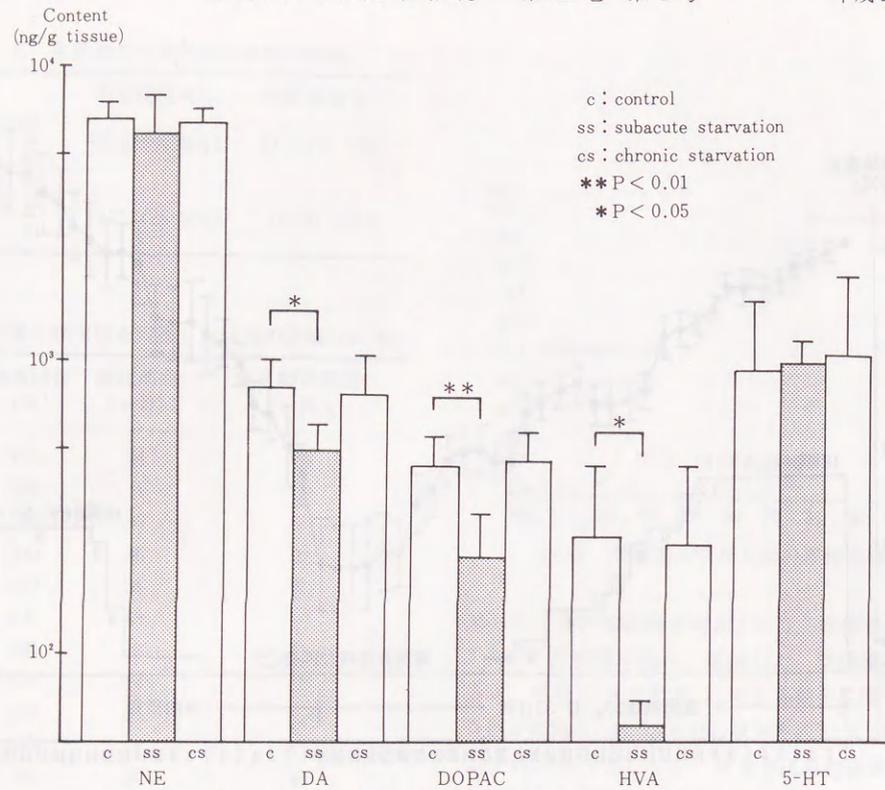


図6-1 POSCAにおけるカテコールアミンとセロトニン濃度

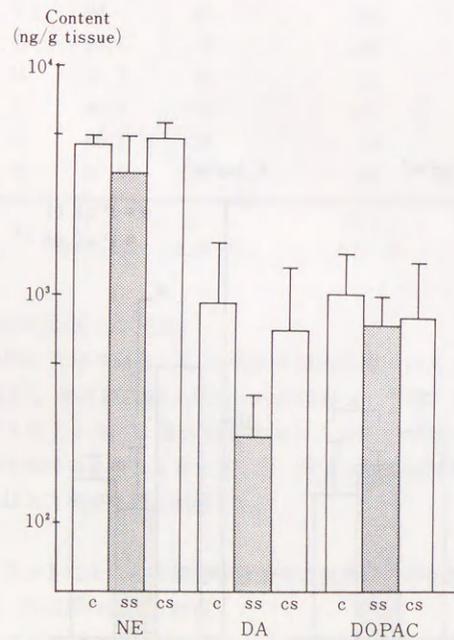


図6-2 MBHにおけるカテコールアミンとセロトニン濃度

考 察

最近美容上の目的で減食し無月経に陥る病態が注目されている。われわれはこれを体重減少性無月経と呼ぶ。単に体重減少によって起こる無月経を神経性食思不振症とは区別し secondary amenorrhea associated with simple weight loss としている報告 (Vigersky et al. 1976, Knuth et al. 1977) もある。

体重減少により性機能の低下を来たす疾患は神経性食思不振症が最も一般的である。しかし、神経性食思不振症は食行動の異常がある、病識がない、精神症状があるなどの理由からわれわれの考えている体重減少性無月経とは明らかに異なるものである。すなわち、体重減少性無月経は食行動の異常がない、病識がある、精神症状がない、対人関係に異常がない、体重が無月経に先行するなどの理由から神経性食思不振症とは区別されるべきである。しかし、内分泌学的に両者を区別することは不可能である。野添 (1987) は強すぎた減食によって起こった無月経であると説明された後に自ら食行動を改めたり、無月経の治療に来院するなら

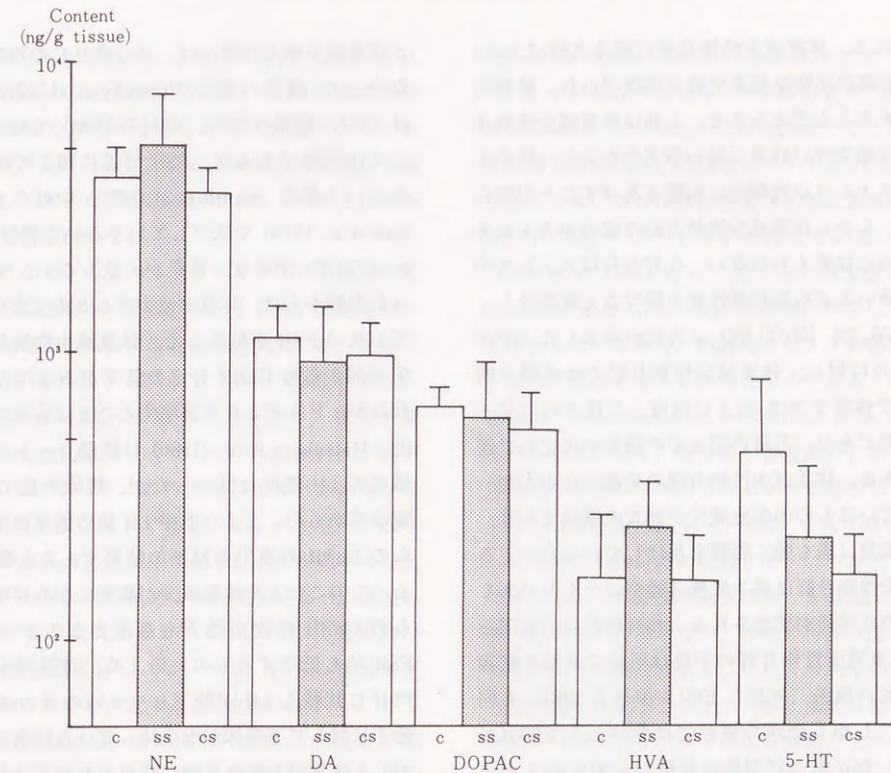


図6-3 PHにおけるカテコールアミンとセロトニン濃度

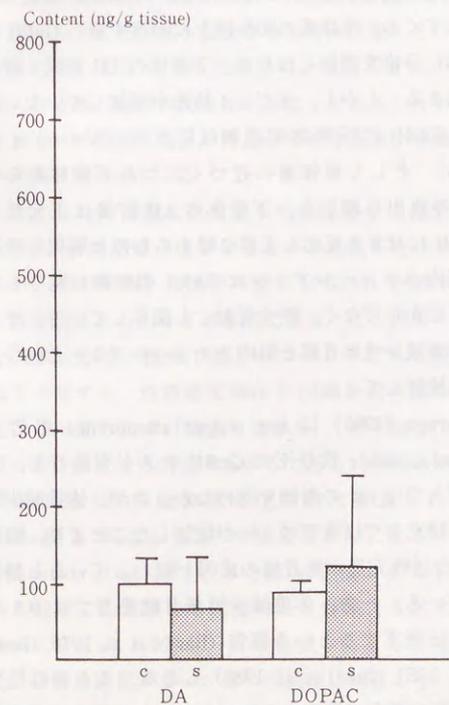


図6-4 PITにおけるカテコールアミンとセロトニン濃度

ば体重減少性無月経であり、坂道を転ぶように悪化していけば神経性食思不振症であるとし治療に対する反応態度から両者を区別している。

体重減少の原因は美容上の目的で減食したものが最も多かった。諸家の報告 (楠原ら 1981, 中村ら 1984) も同様である。これはやせ志向の最近の社会風潮とよく一致する。しかし、ラットを用いた実験から体重減少の期間が短期間であればあるほどゴナドトロピン分泌や卵巣機能に及ぼす影響が強いから、体重減少だけでなく体重減少する期間も重要と考える (Campbell et al. 1977, Knuth & Friesen. 1983)。そして、体重回復がないかぎり月経は再来しないから、短期間の体重減少がいかに危険であるかを啓蒙することは極めて重要である。

では、どのような女性が体重減少性無月経に陥り易いのだろうか。われわれの検討では体重減少性無月経患者の 68.8%, 楠原ら (1981) は全例 (20/20 例), 中村ら (1984) は 48.5% (16/33 例) において原体重は標準体重域にあった。このことは肥満女性が単にやせようとする動機とは明らかに異なり、体重減少の発端に何らかの心因 (ストレス) の関与している可能性

が示唆される。体重減少性無月経に陥る女性は body image の認識の正常な発達や確立が妨げられ、精神的に未熟であるとも考えられる。これは体重減少性無月経が若い未婚女性に好発し易い事実ともよく一致する。

一方、ストレスは性機能に影響を及ぼすことが知られている。しかし体重減少性無月経の成因がストレスのみであるとは考えられない。なぜならばストレスの中で最も強いとされる拘禁性無月経でさえ解禁後1ヶ月以内で76.2% (16/21例) に月経が発来した(十河ら1987)のに対し、体重減少性無月経では月経が回復するまで体重が90%以上に回復した後さらに2-3年が必要であり、月経再開までの期間が決定的に違うからである。体重減少性無月経の発端には心因が一部関与しているものの体重減少が最大の原因であり、それが性機能に最も強く影響を及ぼしているといえる。

体重減少性無月経は第2度無月経がほとんどであるため将来の妊孕能が懸念される。われわれは(永田ら1983)、体重減少性無月経の予後は不良であると結論した。諸家の報告(楠原ら1981, 中村ら1984)も同様である。しかし今回の検討では全体として57.1% (20/35例) が正常月経周期を回復し、90%以上の体重回復例に限れば81.8% (18/22例) に月経の回復をみた。これは体重減少性無月経に対する従来のわれわれの考え方を改めさせるものである。すなわち体重減少性無月経の予後は長期的には問題ないと結論できる。しかし、月経の回復には長期間を必要とすることから放置してよいということではなく、むしろ月経の回復を早めるように積極的に指導していくことが重要である。

体重減少性無月経の予後について、今回の報告と前回の報告や諸家の報告(楠原ら1981, 中村ら1984)との違いを検討してみる。前回の報告では90%以上体重回復した症例の29.4% (5/17例) にしか月経が回復しなかったが、3年後の検討では81.8%に月経が回復した。このことは、体重減少性無月経は体重が90%以上になってもすぐには月経は回復せず、ある程度時間の経過が必要であると言える。一方、体重が回復しても必ずしも予後は良くないとする報告(楠原ら1981, 中村ら1984)がある。これらの報告と今回の報告で予後の違う最大の原因は follow up 期間の長短であると思われる。

体重減少により無月経に陥る機序は明らかでない。内分泌学的にみると LH 値は体重減少とよく相関し体重減少すればするほど低値を示した。一方、FSH 値

と体重減少率との間には、はっきりした相関はみられなかった。諸家の報告(Vigersky et al. 1976, Knuth et al. 1977, 楠原ら1981, 中村ら1984)でも LH 値に関しては同様であるが、FSH 分泌に関しては正常であるという報告(Knuth et al. 1977, 中村ら1984, Sherman et al. 1979)や低下しているという報告(Beumont et al. 1976)があり、意見が一致しない。ラットを使った実験からは、体重が減少するとまず血中 LH が低下し次に FSH が低下した。体重減少性無月経では視床下部からの GnRH 分泌の低下があることが推定されるが、ヒトでこれを証明することは容易でない。最近、Matsubara et al. (1986) は飢餓ラットで下垂体組織中の LH 濃度は低かったが、視床下部 GnRH の濃度は高かったことより血中 LH 値の低下は視床下部からの GnRH の放出の抑制の結果であると報告している。このことより体重減少が高度になれば視床下部からの GnRH の放出低下も高度となるから LH 同様 FSH 値も低下するものと考えられる。体重減少に伴い、FSH に比較し LH が低下しやすいのは GnRH 放出の低下に対して下垂体が本来持っている性格であり、必ずしも体重減少性無月経に特有のものではないと考えられる。

体重が回復するにつれ視床下部・下垂体の機能も回復してくる。原体重の80%以上に回復すると GnRH は次第に分泌を開始しはじめ、下垂体の LH 合成・貯溜が始まる。しかし、未だ LH 放出が増加していないから、GnRH に下垂体が過剰反応する(Warren et al. 1975)。そして原体重に近づくと下垂体からの LH の放出も増加し、下垂体の LH 貯溜は正常化し GnRH に対する反応も正常に帰するものと解釈出来る。

脳内カテコールアミンは GnRH の制御に関与しているばかりでなく、摂食行動にも関与している。そこで体重減少性無月経と脳内カテコールアミンという点から検討してみる。

Larsen (1981) は low weight amenorrhea 患者に metoclopramide 投与下で GnRH テストを施行し、正常婦人では LH の増加を認めなかったが、体重減少性無月経患者では有意に LH が増加したことより、脳内 DA の活性亢進が無月経の成因と関わっていると報告している。一方、体重減少性無月経患者では DA の活性は低下するという報告(Barry et al. 1976, Giusti et al. 1981, Giusti et al. 1988)もある。また神経性食思不振症患者で脳内カテコールアミンの尿中代謝産物を調べ、尿中 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-ethyleneglycol

(MHPG) と HVA が低下したという報告(Gross et al. 1979, Abraham et al. 1981)もある。この事実は神経性食思不振症では NE と DA の活性が低下していることを示唆する。しかし、これらの報告は末梢から薬物を投与して行った間接的実験であり、事実とは異なる可能性も否定出来ない。

われわれはヒトの脳内カテコールアミンの動態を直接知ることは出来ないから、ラットを使い実験を行った。その結果体重減少による性機能失調では、視床下部 DA の活性が低下しているという結論を得た。Pirke & Spyra (1982) も雄ラットを使い、視床下部 basal hypothalamus で DA と NE の turnover が低下したと報告している。この理由として Schweiger et al. (1985) は飢餓ラットでは tyrosine の中枢への取り込み不足があるため、視床下部 NE 活性が低下するとしている。われわれの検討では、視床下部 NE 濃度は体重減少により変化しなかったが、NE 代謝産物の MHPG 濃度を測定していないので、必ずしも視床下部 NE 活性の低下を否定するものではない。

6-hydroxydopamine (6-OHDA) を使って視床下部 NE を低下させるとラットの摂食量は減少した(堂地ら1988b)。逆にラット視床下部に NE を微量注入すると摂食量が増加するという(Leibowitz 1980)。このことから NE は摂食を促進させる方向に働くといえる。これに対し DA はその作用部位とレセプターの種類により促進、抑制の両方があるようである。カテコールアミンは摂食行動という点からも体重減少性無月経の成因に関わっている。

われわれの実験は体重減少性無月経では視床下部 DA と NE の活性が低下するという意見を支持する。しかし DA や NE の活性の低下が GnRH 分泌の低下に直接関係あるかはなお不明である。この理由として、6-OHDA を使い視床下部カテコールアミンを極端に低下させても、性機能失調は 6-OHDA 投与後の一過性にしか見られず(堂地ら1988b)、その後は代償機構が働き性機能は回復するからである。同様の所見は視床下部 NE 神経繊維を化学的に破壊したとき(Hancke & Wuttke 1979)や切断した際にもみられる(Nicholson et al. 1978)。6-OHDA を使いラットの行動を観察した実験でも同様のことが報告されている(Fukuda et al. 1977)。一方体重減少による性機能失調では体重回復がないかぎり性機能は回復しないから、カテコールアミンの低下は無月経の原因としては permissive な役割である可能性もある。

Pirke & Spyra (1982) は体重減少により低下した LH は clonidine や L-dopa で回復出来ず、naloxone や prostaglandin E₂ (PGE₂) で回復出来たことから体重減少性無月経の成因に内因性オピオイドや PGE₂ の関与を示している。これは神経性食思不振症患者の脳脊髄液中の内因性オピオイドが上昇しているという報告(Kaye et al. 1982)とも一致する。内因性オピオイドは dopamine 系や GnRH 系に抑制的に作用し、食行動とも関係しているから、内因性オピオイドの体重減少性無月経への関与も考えられるところである。しかし、反対意見(Grossman et al. 1982, Giusti et al. 1988)もある。この点に関し、無月経が体重減少に先行する神経性食思不振症には内因性オピオイドが関与しているという報告(Baranowska et al. 1984)もあり興味深い。

体重減少性無月経の成因にカテコールアミンやオピオイドなどの神経伝達物質の果たす役割に関しては、未だ一致した見解がない。何れの神経伝達物質に関しても相反する報告がある。これには病態の相違や実験方法の違いも関係するが、神経伝達物質相互の作用や末梢ステロイドホルモンによる修飾を受けていることとも関係し、単一の神経伝達物質で説明できる単純なものではないかも知れない。われわれの検討ではセロトニンに有意の差はなかったが、飢餓によって動く他の神経伝達物質たとえば GABA などの GnRH に及ぼす影響も検討する必要がある。

NE がゴナドトロピン系に促進的に働くということ(Lofstrom 1977)に異論はない。しかし、DA とゴナドトロピン系の関わりについては依然として判然としない。すなわち DA は GnRH に促進的に働くという意見(McNeill & Slader 1978)と抑制的に働くという意見(Lofstrom 1977)がある。しかし最近、Rasmussen et al. (1986) はヒトの視床下部 DA の動態を in vitro で観察し、DA はゴナドトロピン系に促進的に働くとしている。単一で調べたときと中枢全体としてみた場合では作用機序が異なる可能性がある。

体重減少による性機能失調に脳内カテコールアミンの低下が関与していると結論出来るが、一次的なカテコールアミン活性の低下によるゴナドトロピン系への抑制なのか、カテコールアミンを制御するさらに上位の神経伝達物質の異常なのかは、本研究からは明らかにすることは出来なかった。catecholamine や opioide は GnRH や食欲の両者に関与しているが、様々の神経伝達物質の異常の一断面をみている可能性がある。今後、さらにこの領域の研究を進展させる予定である。

謝 辞

本研究の発表にあたり、終始ご指導・御校閲賜りました恩師永田行博教授に感謝します。また薬理学的方面からご指導頂きました鹿児島大学医学部薬理学教室福田健夫教授および新日本科学(株)古謝武志先生に感謝します。さらに励ましご協力頂いた九州大学医学部産婦人科不妊・内分泌研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Abraham, S. F., Beumont, P. J. V. and Cobbin, D. M. (1981): Catecholamine metabolism and body weight in anorexia nervosa. *Brit J Psychiat*, 138, 244-247.
- 2) Baranowska, B., Rozbicka, G., Jeske, and Abdelfatta, M. H. (1984): The role of endogenous opiates in the mechanism of inhibited luteinizing hormone (LH) secretion in women with anorexia nervosa: The effect of naloxone on LH, follicle-stimulating hormone, prolactin and β -endorphin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 59, 412-416.
- 3) Barry, C.V., Klawans, H. L. (1976): On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *J Neural Transm*, 38, 107-122.
- 4) Beumont, P. J. U., George, G. C. W., Pimstone, B. L. and Vinik, A. I. (1976): Body weight and the pituitary response to hypothalamic releasing hormone in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 43, 487-496.
- 5) Campbell, G. A., Kurez, M., Marshall, S. and Meites, J. (1977): Effect of starvation in rats on serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, thyrotropin, growth hormone and prolactin; response to LH-releasing hormone and thyrotropin releasing hormone. *Endocrinology*, 100, 580-587.
- 6) 堂地勉, 永田行博, 中村元一, 尾上敏一, 中野仁雄 (1988 a): 体重減少性無月経の長期的予後に関する検討. *日不妊会誌*, 33, 323-329.
- 7) 堂地勉, 松元勇, 山元慎一, 永田行博, 古謝武志, 福田健夫 (1988 b): 脳内アミン減少ラットの性機能に関する検討. *日不妊会誌*, 33, 493-497.
- 8) Fukuda, T., Yamada, K., Suenaga, N. and Takishita, S. (1977): Changes in spontaneous activity and emotional responses of rats treated with 6-hydroxydopamine at suckling age. *Arch int pharmacodyn* 230, 100-110.
- 9) Giusti, M., Mazzocchi, G., Mortara, R., Mignone, D. and Giordano, G. (1981): Prolactin secretion in anorexia nervosa. *Horm. Metab. Res.*, 13, 585-586.
- 10) Giusti, M., Gavagnaro, P., Torre, R., Attanasio, Traverso, L. and Giordano, G. (1988): Endogenous opioid blockade and gonadotropin secretion: Role of pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone administration in anorexia nervosa and weight loss amenorrhea. *Fertil Steril*, 49, 797-801.
- 11) Gross, H. A., Lake, C. R., Ebert, M. H., Ziegler, M. G. and Kopin I. J. (1979): Catecholamine metabolism in primary anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 49, 805-808.
- 12) Grossman, A., Mount, P. J. A., McIntyre, H., Evans, J., Silverstone, T., Rees, L. H. and Besser, G. M. (1982): Opiate mediation of amenorrhea in hyperprolactinemia and in weight-loss related amenorrhea. *Clinical Endocrinology*, 1, 379-388.
- 13) Hancke, J. L. and Wuttke, W. (1979): Effect of chemical lesion of the ventral noradrenergic bundle or of the medial preoptic area on preovulatory LH release in rats. *Experimental Brain Research*, 35, 127-134.
- 14) Kaye, W. H., Pickar, D., Naber, D. and Ebert, M. H. (1982): Cerebrospinal fluid opioid activity in anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry*, 139, 643-645.
- 15) Knuth, U. A., Hull, M. G. R. and Jacob, H. S. (1977): Amenorrhea and loss weight. *Brit J Obstet Gynecol*, 84, 801-807.
- 16) Knuth, U. A. and Friesen, H. G. (1983): Starvation induced anoestrus: Effect of chronic food restriction on body weight, its influence on oestrus cycle and gonadotropin secretion in rats. *Acta Endocrinologica*, 104, 402-409.
- 17) 楠原浩二, 安江育代, 杉田元, 篠塚正一, 徳倉昭治, 花岡苗, 蜂屋祥一 (1981): 体重減少性無月の病態. *日不妊会誌*, 26, 7-15.
- 18) Larsen, S. (1981): Response of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin to prolonged administration of a dopamine antagonist in normal women and women with low-weight amenorrhea. *Fertil Steril*, 35, 642-646.
- 19) Leibowitz, S. F. (1980): Neurochemical system of the hypothalamus: Control of feeding and drinking behavior and water-electrode excretion. In: *Handbook of the Hypothalamus*, Vol. 3, part A, edited by Morgane, P. T., Panksepp, J. and Marcel, Dekker, New York, p. 299-437.
- 20) Lofstrom, A. (1977): Catecholamine turnover alteration in discrete area of the median eminence of the 4-and 5-day cyclic rat. *Brain Research*, 120, 113-131.
- 21) Matsubara, M., Nakagawa, K. and Akikawa, K. (1986): Immunoreactive LHRH in chronic starved rat. *Horm. Metabol. Res.*, 18, 450-453.
- 22) McNaill, T. H. and Slader, J. R. (1978): Fluorescence-immunocytochemistry: Simultaneous localization of catecholamine and gonadotropin-releasing hormone. *Science*, 200, 72-74.
- 23) 永田行博, 堂地勉, 津田知輝, 中村正彦, 尾上敏一 (1983): 体重減少の性機能への影響. *日不妊会誌*, 28, 252-257.
- 24) 永田行博, 堂地勉, 楠原浩二, 荒木日出之助 (1987): やせ(体重減少)と性機能に関する調査. *思春期学*, 5, 562-565.
- 25) 中村幸雄, 吉村泰典, 小田高久, 亀井清, 飯塚理八 (1984): 体重減少性無月経. *日本産科婦人科学会雑誌*, 36, 727-735.
- 26) Nicholsson, G., Greeley, G., Hamm, J., Youngblood, W. and Kizer, J. S. (1978): Lack of effect of noradrenergic denervation of the hypothalamus and medial preoptic area on the feedback regulation secretion and estrous cycle of the rat. *Endocrinology*, 103, 559-566.
- 27) 野添新一 (1987): Anorexia nervosa (神経性食思不振症). *臨床婦人科産科*, 41, 321-324.
- 28) Pirke, K. M. and Spyra, B. (1982): Catecholamine turnover in the brain and regulation of luteinizing hormone and corticosteroid in starved rats. *Acta Endocrinologica*, 100, 168-176.
- 29) Rasmussen, D. D., Liu, J. H., Wolf, P. L. and Yen, S. S. C. (1986): Gonadotropin-releasing hormone neurosecretion in the human hypothalamus: In vitro regulation by dopamine. *J Clin Endocrinol Metab*, 43, 479-483.
- 30) Schweiger, U., Warrnhoff, M. and Pirke, K. M. (1985): Brain tyrosine availability and the depression of central nervous norepinephrine turnover in acute and chronic starvation in adult male rats. *Brain Research*, 335, 207-212.
- 31) Sherman, B. M., Halmi, K. A. and Zamudio, R. (1979): LH and FSH response to gonadotropin releasing hormone in anorexia nervosa: Effect of nutritional rehabilitation. *J Clin Endocrinol Metab*, 41, 135-142.
- 32) 十河真人, 末松弘行, 北川香子 (1987): 拘禁性無月経—I. 発生頻度と転帰の調査—*臨床婦人科産科*, 41, 553-556.
- 33) 末松弘行, 久保木富房, 和田迪子 (1979): 神経性食思不振症の臨床像. *治療*, 61, 703-707.
- 34) Vigersky, R. A., Loriaux, D. L., Andersen, A. E., Mecklenburg, R. S. and Vaitukaitus, J. L. (1976): Delayed pituitary response to LRF in patients with anorexia nervosa and with secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 43, 893-900.
- 35) Warren, M. P., Jewelewics, R., Dyrenfurth, I., Ans, R., Khalef, S. and Vande Wiele, R. L. (1975): The significance of weight loss in the evaluation of pituitary response to LH-RH in women with secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 40, 601-611.

