

Endocrinological Study of Secondary Amenorrhea Associated with Weight Loss in Young Women

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8265

若年女性における体重減少性無月経症患者の内分泌学的検討

金沢大学医学部産科婦人科学講座 (主任: 西田悦郎教授)

山城 玄

(平成3年2月19日受付)

若年女性における神経性食思不振症 (anorexia nervosa, AN) 患者20例と単純性体重減少性無月経症 (simple weight loss related amenorrhea, SWL) 患者21例の臨床所見と内分泌環境について検索し、両群の内分泌学的相違について対照の正常若年女性 (control young females, C) 12例と比較検討した。AN および SWL の臨床所見については、体重と性機能との関係について、また、内分泌環境については、下垂体ホルモン、性腺ホルモンのみならず副腎皮質ホルモンとくに副腎性アンドロゲンの動態について検索した。内分泌学的検査としては、luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) 負荷試験と、血中 LH, follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), thyroid stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH), estrone (E₁), estradiol (E₂), testosterone (T), androstenedione (AD), dehydroepiandrosterone (DHA), DHA sulfate (DHA-S), cortisol (COL) 値の測定を行った。臨床所見では、AN, SWL 両群の初経発来年齢は C 群と比べて差を認めなかった。無月経発症年齢と無月経発症前体重は、AN 群では SWL 群よりも低い傾向にあり、無月経発症後も体重の減少する症例が多く認められた。内分泌所見としては、LH-RH 負荷試験で、AN 群において LH の低下または無反応型が47%と、SWL 群の26%と比べてやや高率に認められた。血中下垂体ホルモンの基礎値では、C 群に比し AN, SWL 両群において、LH および FSH の低下 ($p < 0.05$) あるいは低下傾向、PRL の低下 ($p < 0.05$), TSH の上昇 ($p < 0.05$), GH の上昇傾向が認められた。血中ステロイドホルモン値では、AN, SWL 両群で COL の上昇 ($p < 0.01$), DHA および DHA-S の低下 ($p < 0.01$), AN 群で AD の低下 ($p < 0.05$) が認められた。E₂ および T 値には、月経期の C 群と比べ有意の差は認められなかった。なお、AN 群と SWL 群の間には明白な内分泌環境の相違はみられなかったけれども、LH, PRL, AD, DHA-S 値に有意の差 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) が認められた。また、AN, SWL 両群で DHA/COL, DHA-S/COL 比の低下 ($p < 0.01$), T/DHA, AD/DHA, T/AD 比の上昇 ($p < 0.05$, $p < 0.01$), AN 群において E₁/AD 比の上昇 ($p < 0.05$), SWL 群において E₂/T 比の低下 ($p < 0.05$) が認められた。AN, SWL 患者においては、いずれも視床下部-下垂体-性腺系機能のみならず副腎皮質系機能にも異常が認められ、間脳-下垂体-副腎皮質調節機構の障害および副腎皮質におけるステロイド代謝の異常が存在するものと考えられた。

Key words 若年女性, 無月経, 神経性食思不振症, 単純性体重減少症, 血中ホルモン

思春期から性成熟期に至る時期においては、急速な肉体的・精神的発育がみられ、性差にもとづく体格の変化や身体機能の成熟が明らかとなり、また、それとともに精神的にも自立を求める傾向が強くなってく

る。このような成長過程と並行して、本人を取り囲む環境は、家庭から学校や職場へと急速に広がり、対人関係も複雑化する。さらに、最近の表面的、殺那的かつ商業主義的な情報の氾濫は、この年齢層の肉体的・

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AD, androstenedione; AN, anorexia nervosa; C, control young females; COL, cortisol; DHA, dehydroepiandrosterone; DHA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; E₁, estrone; E₂, estradiol; FSH, follicle

精神的発育や生活行動様式の決定に大きな影響を及ぼしている。

このような状況下にある若年者とくに若年女性では、肉体・精神両面において不安定な状態にあり、近年このような環境の変化への適応障害を契機に発症すると考えられる疾患の生じやすいことが指摘されている。なかでも思春期に好発し、精神的原因により摂食行動に異常をきたし、高度のい痩と無月経などの月経異常を伴う神経性食思不振症 (anorexia nervosa, AN)³⁾が社会的にも注目されてきている。一方、美容上の目的による意識的な食事制限によって体重の減少と性機能の低下をきたす減食性の無月経症すなわち単純性体重減少性無月経症 (amenorrhea related with simple body weight loss or simple weight loss related amenorrhea, SWL) やストレス、環境の変化による性機能障害も増加してきている。AN, SWL は共に体重減少と無月経をきたすものであるが、精神症状の有無や予後の点から別々の疾患と考えられており、臨床上の鑑別が重要となっている。

体重減少に伴う無月経症例においては、栄養不足による代謝異常のみならず、視床下部-下垂体-性腺系機能の低下²⁾や甲状腺機能の低下⁴⁾、副腎皮質機能の異常⁵⁾などの認められることが指摘されている。しかし、これらの報告は AN 患者に関するものが多く、SWL 患者においても同様な変化が認められるとの報告もされてはいるが、他方 AN 患者と異なる変化も見られるとされている。AN 患者と SWL 患者との間に、明らかな内分泌動態の相違点があるか否かについては未だ明らかにされていない。

デヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone, DHA), デヒドロエピアンドロステロン-サルフェート (dehydroepiandrosterone sulfate, DHA-S) を主体とする副腎性アンドロゲンは、女性においても副腎皮質より多量に分泌されており、その血中濃度には思春期に急増し、20歳前後にピークを示す特徴的な変化が認められる⁶⁾。このような加齢に伴う副腎性アンドロゲン分泌の変化は、思春期の発来、性腺機能、他の生殖に関与する臓器の機能などと密接に関連しているものと考えられている。体重減少に伴う副腎性アンドロゲン分泌動態の変化については、AN 患者についての報告は一部なされているが、今日なお一定の見解は得られていない⁷⁻¹⁰⁾。

本研究では、AN 患者および SWL 患者の臨床所見については、体重減少と性機能の面から、また、内分泌環境については、性腺機能のみならず副腎皮質機能とくに副腎性アンドロゲンの動態面から検討した。さらに、AN 患者と SWL 患者の内分泌環境の相違点や体重減少時における副腎性アンドロゲンの意義について考究した。

対象および方法

対象は、1984年4月より1988年3月までの4年間に、金沢大学医学部附属病院産婦人科外来を受診した AN 患者20例と SWL 患者21例である。AN は、厚生省特定疾患・中枢性摂食異常調査研究班 (班長・石川中) の狭義の診断基準-中核群-に一致するものとした¹¹⁾。SWL は、器質的疾患を認めず、美容を目的として意識的に食事制限を行い、体重の減少に伴って無月経を発症したものとした。無月経の診断は無月経期間が3ヶ月以上持続するものとした。なお、両群の内分泌学的相違については、肥満およびい痩を認めず正常月経周期を有する対照の若年女性 (control young females, C) 12例と比較検討した。

I. 臨床所見の検討

AN および SWL 群の初経年齢、無月経発症年齢、当科初診時の年齢、身長、体重・同ブローカ (Broca) 指数、発症前体重・同 Broca 指数、無月経発症時体重・同 Broca 指数、当科受診時までの最低体重・同 Broca 指数、無月経の期間と程度および体重減少量・体重減少率について調査し、比較検討した。

なお、体重減少量および体重減少率は以下の式で計算した。

$$\begin{aligned} \text{体重減少量} &= \text{発症前体重} - \text{無月経発症時体重} \\ \text{体重減少率} &= \text{体重減少量} / \text{発症前体重} \times 100 \end{aligned}$$

無月経の程度、すなわち第1度無月経と第2度無月経の判定は、プロゲステロン 25mg または 50mg (プロルトン、日本シューリング、大阪) 筋肉注射投与による消退出血の有無により行った。

II. 内分泌学的検索

内分泌学的検索は、黄体化ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH) 負荷試験と、各種血中ホルモン値について行った。各種血中ホルモン測定のための採血は、AN 及び SWL

stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; LH-RH, luteinizing hormone-releasing hormone; PRL, prolactin; SWL, simple weight loss related amenorrhea; T, testosterone; TSH, thyroid stimulating hormone

Table 1. Comparison of clinical findings of patients with anorexia nervosa and those with simple weight loss related amenorrhea

	Control young females (C) (n=12)		Anorexia nervosa (AN) (n=15)		Simple weight loss related amenorrhea (SWL) (n=15)	
	The whole (n=20)	1st amenorrhea (n=5)	2nd amenorrhea (n=15)	The whole (n=21)	1st amenorrhea (n=6)	2nd amenorrhea (n=15)
Age of menarche (yr)	11.9 ± 0.6	12.3 ± 1.3	12.2 ± 1.3	12.6 ± 1.0	13.2 ± 1.0	12.3 ± 1.0
Age at the onset of amenorrhea (yr)	—	16.3 ± 1.8	17.2 ± 2.4	18.5 ± 2.4	18.2 ± 2.5	18.7 ± 2.4
Age at the visit (yr)	22.1 ± 3.1	19.2 ± 3.1	19.6 ± 3.4	20.9 ± 3.5	20.0 ± 2.3	21.3 ± 4.0
Duration of amenorrhea (yr)	—	2.9 ± 2.9	3.4 ± 1.1	2.6 ± 2.7	2.0 ± 1.3	2.8 ± 3.1
Height (cm)	157.2 ± 4.4	157.2 ± 5.3	159.0 ± 3.3	155.5 ± 3.7	154.0 ± 2.9	156.1 ± 3.9
Weight before the onset (kg)	—	49.0 ± 6.1	51.0 ± 5.4	51.4 ± 5.8	50.0 ± 4.9	52.0 ± 6.2
Weight at the onset of amenorrhea (kg)	—	(85.8 ± 8.0)	(86.5 ± 8.0)	(93.0 ± 11.0)	(92.7 ± 9.4)	(93.0 ± 11.9)
Weight at the onset of amenorrhea (Broca's index) (%)	—	(70.4 ± 12.6)	(62.9 ± 10.9)	(74.1 ± 10.2)	(78.8 ± 9.8)	(73.2 ± 9.0)
Quantity of weight loss (kg)	—	8.8 ± 5.6	13.6 ± 5.0	7.1 ± 4.6	10.2 ± 5.3	11.3 ± 5.5
Percent of weight loss (%)	—	18.0 ± 12.0	27.2 ± 11.3	15.0 ± 10.1	19.7 ± 9.5	21.6 ± 9.9
Minimum weight before the visit (kg)	—	33.9 ± 7.0	33.0 ± 9.1	34.2 ± 6.5	38.3 ± 4.4	37.4 ± 3.5
Minimum weight before the visit (Broca's index) (%)	—	(59.6 ± 11.1)	(55.8 ± 14.1)	(60.9 ± 10.2)	(69.6 ± 8.0)	(67.5 ± 6.1)
Weight at the visit (kg)	51.0 ± 4.3	42.2 ± 9.0*	48.1 ± 8.8	40.9 ± 5.2*	42.9 ± 5.9	40.1 ± 4.6
Weight at the visit (Broca's index) (%)	89.6 ± 10.2	(73.7 ± 13.0)*	(81.7 ± 15.0)	(73.8 ± 9.6)*	(79.3 ± 9.0)	(71.6 ± 8.9)

All values represent in the mean ± SD. Significant differences from group C: *, p < 0.05.

群では、当科初診時の午前9時～10時に安静状態下にて行った。対照のC群では、月経周期の第2～5日目と同様に行った。採血後、直ちに血清を分離し、測定機で-20°Cにて凍結保存した。

1. LH-RH 負荷試験

AN 群17例, SWL 群19例に対して LH-RH 負荷試験を行った。LH-RH 100 μg (LH-RH, 田辺製薬, 大阪) を静脈注射投与後, 0, 15, 30, 60, 90, 120分に採血し, 血中 LH および FSH を測定した。

2. 血中ホルモンの測定項目および測定方法

血中ホルモンの測定は, 黄体化ホルモン (LH), 卵巣刺激ホルモン (follicle stimulating hormone, FSH), プロラクチン (prolactin, PRL), 成長ホルモン (growth hormone, GH), 甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH), エストロン (estrone, E₁), エストラジオール (estradiol, E₂), テストステロン (testosterone, T), アンドロステンジオン (androstenedione, AD), DHA, DHA-S, コルチゾール (cortisol, COL) について行った。

LH, FSH, PRL は, それぞれ LH キット「第一」, FSH キット「第一」, PRL キット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所, 東京) を用い測定した。GH はファルマシア HGH リア (塩野義製薬, 大阪), TSH は Ab チューブ TSH “栄研” (栄研化学, 東京) にて測定した。

E₂ および T は, CIS キット (ミドリ十字, 大阪) にて測定した。E₁ は, ジエチルエーテル抽出後, セファデックス LH-20 (ベンゼン: メタノール=9:1) にて分離のちラジオイムノアッセイ法にて測定した。AD および DHA は, ジエチルエーテル抽出後, セファデックス LH-20 (ヘキサン: ベンゼン: メタノール=8:1:1) にてそれぞれの分画を回収し, それぞれラジオイムノアッセイ法にて測定した。DHA-S は DPC-DHA-S キット (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, U.S.A.), COL はスパックコルチゾールキット (第一ラジオアイソトープ研究所, 東京) にて測定した。

III. 臨床所見と血中ホルモン値の相関関係

I および II より得られた結果をもとに, 臨床所見の各項目と血中ホルモン値の相関関係の有無について検討した。

IV. 統計学的検討

実験 I, II の結果についての統計学的処理は Student t-検定および χ²-検定により行った。

成 績

I. 臨床所見の検討 (表1, 図1)

1. 初経年齢

初経発来平均年齢は, AN 群で 12.3 ± 1.3 (Mean ± SD) 歳, SWL 群では 12.6 ± 1.0 歳であり,

C 群の 11.9 ± 0.6 歳と比べて有意の差は認められなかった (表 1)。

2. 無月経発症年齢

無月経の発症年齢は, AN 群で平均 16.3 ± 1.8 歳であり, そのうち18歳以下が20例中18例 (90%) であった。一方, SWL 群では平均 18.5 ± 2.4 歳で, 18歳以下は21例13例 (62%) であった。AN 群では, SWL 群に

比べ無月経発症年齢の低い傾向が見られた (表 1)。

3. 無月経の期間および程度

無月経期間は, AN 群では平均 2.9 ± 2.9 年, SWL 群では 2.6 ± 2.7 年であり, 両群の間に有意の差はみられなかった。受診時の無月経の程度は, AN 群では第1度無月経が5例 (25%), 第2度無月経が15例 (75%) であり, SWL 群のそれぞれ6例 (29%), 15例 (71%)

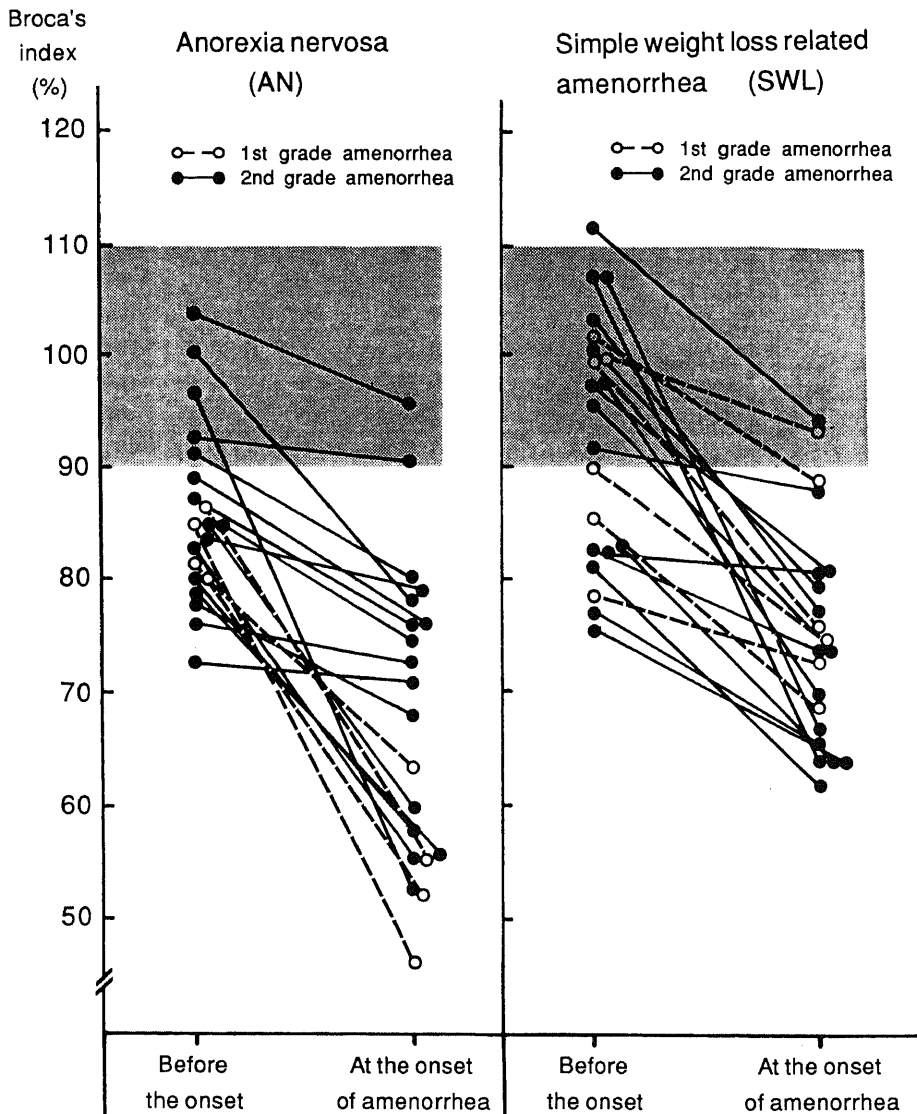


Fig. 1. Changes of Broca's index through the onset of amenorrhea in patients with anorexia nervosa (AN) and those with simple weight loss related amenorrhea (SWL). Broken line connecting open circles and solid line connecting closed circles indicate the courses of individual values in the 1st grade and in the 2nd grade amenorrheic patients, respectively. The shaded areas represent the range of $100 \pm 10\%$ in Broca's index.

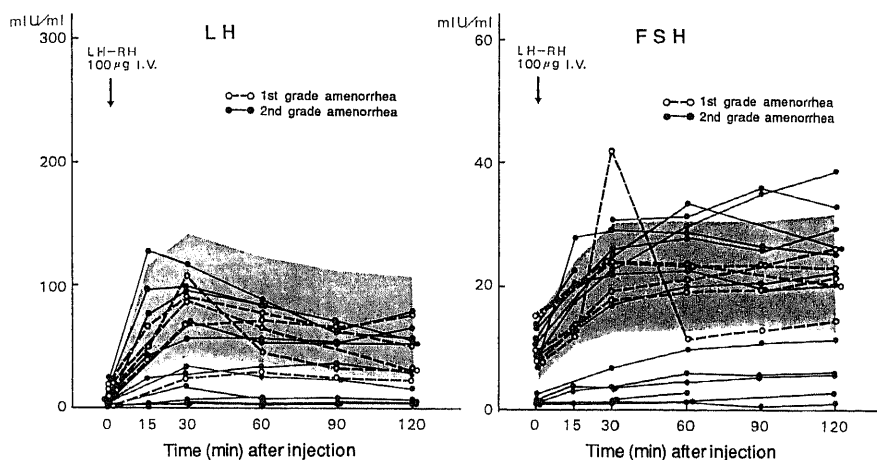
と比べて、その頻度に有意の差はみられなかった (表 1).

4. 体重と無月経

無月経が発症する以前の平均体重は、AN 群で 49.0

±6.1kg, SWL 群で 51.4±5.8kg であり、今回の C 群の平均体重 51.0±4.3kg と比べて有意の差は認められなかった。また、Broca 指数の平均値は、AN 群、SWL 群、C 群でそれぞれ 85.8±8.0%、93.0±

AN



SWL

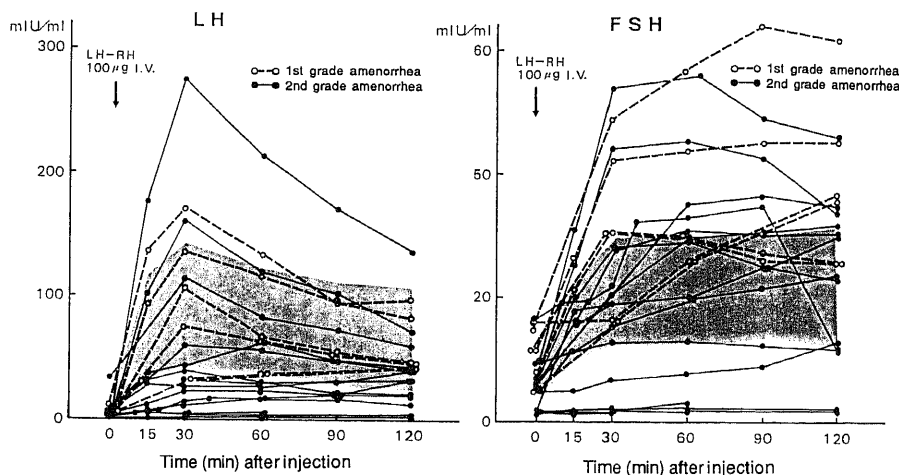


Fig. 2. Changes of serum luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) levels in response to intravenously administered LH-releasing hormone (LH-RH; 100 µg) in patients with anorexia nervosa (AN) and those with simple weight loss related amenorrhea (SWL). Blood samples were collected at 0, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes after LH-RH injection. Broken line connecting open circles and solid line connecting closed circles indicate the courses of individual values in the 1st grade and in the 2nd grade amenorrheic patients, respectively. The shaded areas represent the normal range of serum LH and FSH levels.

11.0%, 89.6±10.2%であり, 各群の間に有意の差は認められなかった(表1)。しかし, 発症前のBroca指数は, AN群では正常域にあったもの5例(25%), 90%以下のもの15例(75%), SWL群では正常域11例(52%), 90%以下9例(43%)であり, AN群ではSWL群に比べて低いものが多い傾向がみられた(図1)。

無月経発症時の体重は, AN群で40.3±8.0kg, SWL群で41.5±5.6kgであり, 両群の間に有意の差は認められなかった。Broca指数の平均は, それぞれ70.4±12.6%, 74.1±10.2%であった。しかし, AN群ではSWL群に比べてBroca指数の著明に低下する例が多くみられた。無月経発症時の体重減少および体重減少率の平均値は, AN群で8.8±5.6kg, 18.0±12.0%であり, SWL群の10.2±5.3kg, 19.7±9.5%と比べて有意の差はみられなかった(表1, 図1)。しかし, AN群では無月経発症後も体重減少が進行し, 体重減少率は, 発症直後に当科を受診した1例を除き, いずれも20%以上を示した。これに対し, SWL群では無月経発症後の体重減少の程度はAN群ほど著明でなかった(図1)。

なお, 当科受診までの最低体重およびBroca指数は, AN群では33.9±7.0kg, 59.6±11.1%, SWL群では38.3±4.4kg, 69.6±8.0%であり, その低下はAN群において著明であった(表1)。

当科受診検査時の体重およびBroca指数は, AN群では平均42.2±9.0kg, 73.7±13.0%, SWL群では40.9±5.2kg, 73.8±9.6%であり, C群の51.0±4.3kg, 89.6±10.2%に比べて, 両群ともに有意に低下していた(p<0.05)。しかし, AN, SWL両群の間に有意の差はみられなかった(表1)。なお, 無月経の程度別では, AN群第1度無月経の平均体重は48.1±8.8kg, 平均Broca指数は81.7±15.0%, 同群第2度無月経では40.2±8.1kg, 71.0±11.0%, SWL群第1度無月経では42.9±5.9kg, 79.3±9.0%, 同第2程度無月経では40.1±4.6kg, 71.6±8.9%であり, 平均体重において, AN群第1度無月経例がAN群第2度無月経例およびSWL群第2度無月経例に比し有意に高かった(p<0.05)。しかし, Broca指数の各平均値には有意の差は認められなかった(表1)。

II. 内分泌学的検査

1. LH-RH 負荷試験(図2)

Table 2. Mean concentrations and ratios of serum hormones in control young females, and in patients with anorexia nervosa and those with simple weight loss related amenorrhea

	Control young females (C)	(N=12)	Anorexia nervosa (AN)	(N=20)	Simple weight loss related amenorrhea (SWL) (N=21)
LH (mIU/ml)	11.0 ± 4.0	(n=12)	8.5 ± 1.5	(n=20) (**)	4.6 ± 0.5* (n=21)
FSH (mIU/ml)	9.7 ± 1.6	(n=12)	8.5 ± 1.2	(n=20) (NS)	6.1 ± 0.8* (n=21)
PRL (ng/ml)	13.4 ± 0.9	(n=12)	10.6 ± 0.8*	(n=18) (*)	8.3 ± 0.7* (n=19)
TSH (μg/ml)	1.3 ± 0.2	(n=12)	2.1 ± 0.1*	(n=18) (NS)	2.1 ± 0.3* (n=16)
GH (ng/ml)	3.2 ± 1.6	(n=12)	4.1 ± 0.8	(n=18) (NS)	4.2 ± 0.6 (n=15)
E1 (pg/ml)	30.3 ± 5.3	(n= 7)	45.0 ± 7.1	(n=11) (NS)	54.3 ± 7.9* (n=10)
E2 (pg/ml)	25.8 ± 5.0	(n=12)	27.5 ± 4.8	(n=18) (NS)	22.0 ± 2.7 (n=17)
T (ng/ml)	0.41±0.07	(n=12)	0.45±0.05	(n=18) (NS)	0.55±0.07 (n=16)
AD (ng/ml)	1.12±0.12	(n=12)	0.53±0.07**	(n=14) (**)	1.02±0.19 (n=12)
COL (μg/dl)	11.8 ± 1.2	(n=12)	19.1 ± 1.6**	(n=16) (NS)	18.2 ± 1.7** (n=17)
DHA (ng/ml)	4.46±0.50	(n=12)	1.44±0.41**	(n=15) (NS)	2.39±0.52** (n=12)
DHA-S (μg/dl)	221.3 ±25.1	(n=12)	54.4 ±10.1**	(n=14) (*)	88.6 ±17.8** (n=12)
LH/FSH	1.04±0.32	(n=12)	1.11±0.17	(n=20) (NS)	0.92±0.14 (n=21)
DHA/COL	0.43±0.05	(n=12)	0.09±0.03**	(n=13) (NS)	0.16±0.04** (n=12)
DHA-S/COL	20.3 ± 2.8	(n=12)	3.4 ± 0.9**	(n=13) (NS)	6.6 ± 1.9** (n=12)
DHA-S/DHA	59.7 ±13.5	(n=12)	53.7 ± 9.6	(n=13) (NS)	44.9 ± 6.3 (n=12)
AD/DHA	0.27±0.03	(n=12)	0.69±0.15**	(n=14) (NS)	0.88±0.32* (n=12)
T/DHA	0.10±0.02	(n=12)	0.74±0.15*	(n=15) (NS)	0.60±0.20* (n=16)
T/AD	0.47±0.14	(n=12)	1.11±0.22*	(n=14) (*)	0.66±0.08 (n=12)
E1/AD	0.04±0.01	(n=12)	0.14±0.04*	(n=10) (NS)	0.07±0.01 (n= 8)
E2/T	0.08±0.02	(n=12)	0.08±0.02	(n=18) (NS)	0.05±0.01* (n=16)

All values represent the mean±SEM. Significant differences from group C: *, p<0.05; **, p<0.01. Marks (*) and (**) express the presence of significant difference, and (NS) express no significant difference on comparison between group AN and SWL.

AN 群17例における LH-RH 負荷試験の反応パターンを分析すると、LH では9例 (53%) が正常反応型、8例 (47%) は低反応型または無反応型を示し、FSH で4例 (24%) が正常反応型、7例 (41%) が遅延反応型、6例 (35%) が低反応型を示した。SWL 群19例においては、LH では13例 (68%) が正常反応型、1例 (5%) が過剰反応型、5例 (26%) が低反応型または無反応型、FSH では6例 (32%) が正常反応型、4例 (21%) が過剰反応型、5例 (26%) が遅延反応型、4例 (21%) が低反応型を示した。AN 群ではSWL 群に比べて低反応型が多くみられたが、両群の反応パターンには有意の差はみられなかった。また、LH-RH 負荷試験の反応パターンと体重減少率および無月経期間との間にも密接な相関は認められなかった。

2. 血中下垂体ホルモン値 (表2, 図3)

血中 LH 値は、AN 群では 8.6 ± 1.5 mIU/ml (Mean \pm SEM), SWL 群では 4.6 ± 0.5 mIU/ml であり、C 群の 11.0 ± 4.0 mIU/ml に比べて、AN 群では低値傾向、SWL 群では有意に低下していた ($p < 0.05$)。FSH 値は、AN 群では 8.5 ± 1.2 mIU/ml, SWL 群では 6.1 ± 0.8 mIU/ml と、C 群の 9.7 ± 1.6 mIU/ml に比べて、SWL 群において有意に低下していた ($p < 0.05$)。

PRL 値においては、C 群の 13.4 ± 0.9 ng/ml に対し、AN 群では 10.6 ± 0.8 ng/ml, SWL 群では 8.3 ± 0.7 ng/ml と両群とも C 群に比し有意に低下していた ($p < 0.05$)。TSH 値は、C 群の $1.28 \pm 0.18 \mu$ g/ml に対し、AN 群では $2.07 \pm 0.14 \mu$ g/ml, SWL 群では $2.09 \pm 0.25 \mu$ g/ml と、AN, SWL 両群において C 群と比べ有意に上昇していた ($p < 0.05$)。GH 値は、AN 群では 4.09 ± 0.80 ng/ml, SWL 群では 4.20 ± 0.63 ng/ml と、C 群の 3.17 ± 1.64 ng/ml に比べて、両群とも高値傾向を示したが、有意の差はみられなかった。

3. 血中ステロイド値 (表2, 図4)

E₁ 値は、AN 群では 45.0 ± 7.1 pg/ml (Mean \pm SEM), SWL 群では 54.3 ± 7.9 pg/ml であり、対照の月経期C 群の 30.3 ± 5.3 pg/ml と比べて、SWL 群で有意の高値を示していた ($p < 0.05$)。E₂ 値は、AN 群では 27.5 ± 4.8 pg/ml, SWL 群では 22.0 ± 2.7 pg/ml と共に低値であったが、対照の月経期C 群の 25.8 ± 5.0 pg/ml と比べて有意の差は認められなかった。

T 値は、AN 群では 0.45 ± 0.05 ng/ml, SWL 群では 0.55 ± 0.07 ng/ml と、AN 群に比し SWL 群で高値傾向を認めたものの、C 群の 0.41 ± 0.07 ng/ml と比べて、両群ともに有意の差は認められなかった。AD 値

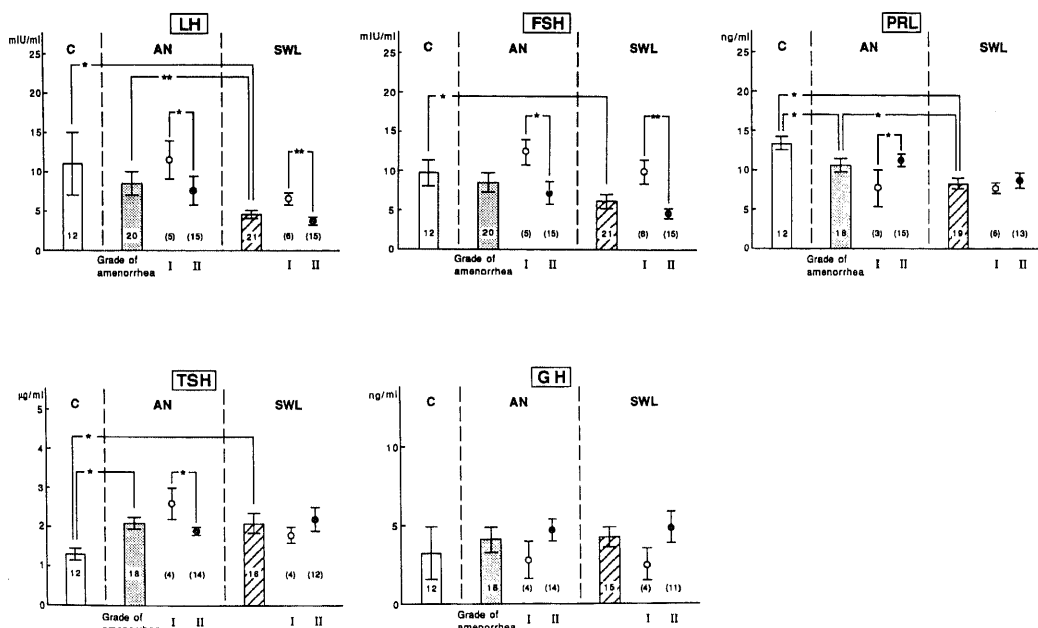


Fig. 3. Serum pituitary hormone concentrations in control young females (C), in patients with anorexia nervosa (AN), and in those with simple weight loss related amenorrhea (SWL). Each column and circle represents mean \pm SEM. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$. Numbers in column and parenthesis indicate the number of samples examined.

は、AN 群では $0.53 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ と、SWL 群の $1.02 \pm 0.19 \text{ ng/ml}$ や C 群の $1.12 \pm 0.19 \text{ mg/ml}$ と比べて、有意に低下していたが ($p < 0.05$), SWL 群と C 群との間には有意の差は認められなかった。

COL 値は、AN 群では $19.1 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$, SWL 群では $18.2 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$ と、C 群の $11.8 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$ に比べて、両群とも有意に上昇していた ($p < 0.01$).

DHA 値は、AN 群では $1.44 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$, SWL 群では $2.39 \pm 0.52 \text{ ng/ml}$ と、C 群の $4.46 \pm 0.50 \text{ ng/ml}$ に比べて、両群とも有意に低下していた ($p < 0.01$). しかし、AN 群と SWL 群との間には有意の差は認めなかった。DHA-S 値は、AN 群では $54.4 \pm 10.1 \mu\text{g/dl}$, SWL 群では $88.6 \pm 17.8 \mu\text{g/dl}$ と、C 群の $221.3 \pm 25.1 \mu\text{g/dl}$ に比べて、両群とも著明に低下していた ($p < 0.01$). また、AN 群と SWL 群の間にも有意の差が認められた ($p < 0.05$).

4. 各種血中ステロイド比の検討 (表 2)

DHA/COL は、C 群の 0.43 ± 0.05 に対して、AN 群では 0.09 ± 0.03 , SWL 群では 0.16 ± 0.04 であり、AN, SWL 両群とも C 群に比し有意に低下していた ($p < 0.01$). DHA-S/COL は、C 群の 20.3 ± 2.8 に対して、AN 群では 3.4 ± 0.9 , SWL 群では 6.6 ± 1.9 と、両群とも C 群に比し有意に低下していた ($p < 0.01$). しかし、AN 群と SWL 群との間には有意の差は認められなかった。

DHA-S/DHA は、AN 群では 53.7 ± 9.6 , SWL 群では 44.9 ± 6.3 , C 群は 59.7 ± 13.5 であり、各群の間

には有意の差は認められなかった。AD/DHA は、AN 群では 0.69 ± 0.15 , SWL 群では 0.88 ± 0.32 , C 群では 0.27 ± 0.03 であった。両群とも C 群に比し、それぞれ有意に上昇していたが ($p < 0.01$, $p < 0.05$), AN 群と SWL 群との間には差は認められなかった。T/DHA は、C 群の 0.10 ± 0.02 に対して、AN 群では 0.74 ± 0.15 , SWL 群では 0.60 ± 0.20 と、AN, SWL の両群とも有意に上昇していた ($p < 0.05$). しかし、AN 群と SWL 群の間には有意の差を認めなかった。

E2/T は、AN 群では 0.08 ± 0.02 と、C 群の 0.08 ± 0.02 に比べて有意差を認めなかったが、SWL 群では 0.05 ± 0.01 であり、C 群に比べて有意に低下していた ($p < 0.05$). しかし、AN 群と SWL 群との間には有意の差は認めなかった。なお、T/AD および E₁/AD は、AN 群において C 群に比し有意に上昇していた。

III. 血中ホルモン値と臨床所見との相関関係 (表 3, 図 3, 4)

AN 群および SWL 群の体重・Broca 指数や無月経の程度・期間などの臨床項目と血中各ホルモン値との関係について検討した。

C 群では体重が $46.0 \sim 58.0 \text{ kg}$, Broca 指数が $78.3 \sim 112.5\%$ であり、採血検査時の体重および Broca 指数と各血中ホルモン値の間には有意の相関はみられなかった。しかし、AN 群においては GH と負、TSH および AD と正、SWL 群においては LH および E₂ と正のそれぞれ有意の相関が認められた ($p < 0.05$, $p < 0.01$). また、Broca 指数の低いものでは、AN 群

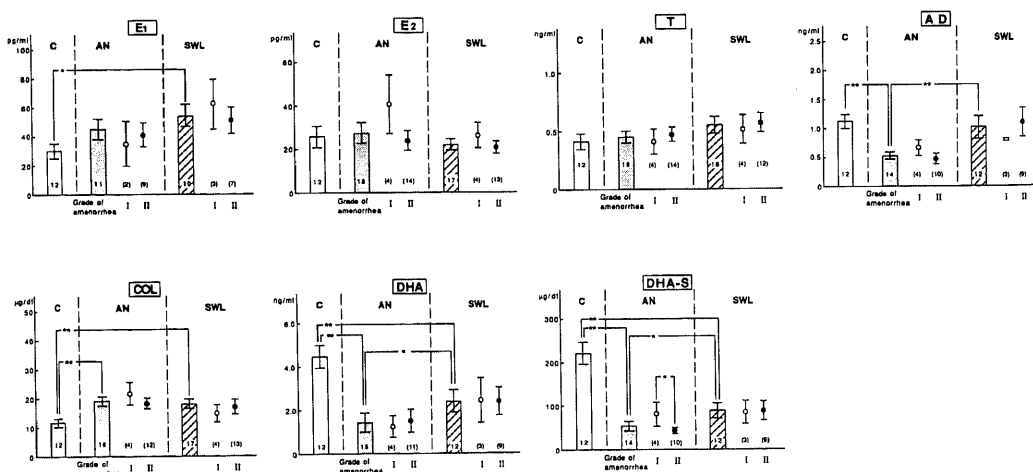


Fig. 4. Serum steroidhormone concentrations in control young females (C), in patients with anorexia nervosa (AN), and in those with simple weight loss related amenorrhea (SWL). Each column and circle represents mean \pm SEM. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$. Numbers in column and parenthesis indicate the number of samples examined.

Table 3. Correlation between body-weight or Broca's index and serum hormone concentrations in patients with anorexia nervosa and those with simple weight loss related amenorrhea

	Control young females (C)		Anorexia nervosa (AN)		Simple weight loss related amenorrhea (SWL)		AN+SWL	
	Body weight	Broca's index	Body weight	Broca's index	Body weight	Broca's index	Body weight	Broca's index
LH				+0.446*	+0.637*			
FSH								
PRL								
GH			-0.575*	-0.586*			-0.482*	-0.429*
TSH			+0.630**	+0.649*			+0.422*	+0.412*
E1								+0.486*
E2					+0.730**	+0.853**	+0.395*	+0.497*
T								+0.341*
AD			+0.737**	+0.598*			+0.401*	+0.440*
COL								
DHA								
DHA-S								

Each value represents the significant coefficient of correlation, r (*, p<0.05; **, p<0.01).

で E₂, AD, T, E₁, FSH, SWL 群で E₂, AD, T, E₁, LH が低値, また SWL 群で GH が高値を示す傾向がみられた (表 3). なお, 痩せとホルモン値との関係を見るため, AN, SWL 両群合わせて検討したところ, 体重と E₁, AD, TSH と正, GH と負, Broca 指数では E₁, E₂, AD, T, TSH と正, GH と負のそれぞれ有意の相関が認められた (p<0.05).

血中ホルモン値と無月経の程度との関係について検討したところ, 第 2 度無月経症例では第 1 度無月経症例に比べて, AN 群で LH, FSH, DHA-S が低値, PRL が高値, SWL 群で LH, FSH が低値を示し (p<0.05, p<0.01), また, 両群において E₂, E₁ が低値, GH が高値を示す傾向がみられた (図 3, 4).

考 察

痩せや肥満などの体重異常により続発性無月経が発症することは古くからよく知られていたが, 近年, 体重減少による無月経症が若年女性において増加しつつあり新たな注目を浴びている. 若年女性における痩せと月経異常の関係については, 望月ら¹³⁾の報告によれば, この年代の比体重よりみた痩せの頻度は, 15歳で 24%, 16歳で 21.9%, 17~21歳で 10%前後とかなり見られるものの, 月経異常の頻度は標準体重群と比べて有意の差がなかったとしている. このことは恒常的な痩せ傾向が月経異常と関連しているのではなく, 何等かの原因や動機で急激な体重減少が生じた場合に無月経が生ずるものと考えられる. とくに 10 歳代後半の若

年女性, 精神的にも肉体的にも不安定な状況にあり, 周囲の環境の変化や社会風潮の影響を受けやすく, しばしば節食や拒食などの異常な食行動を取り体重を減少させることがある. このような急激な体重減少によって無月経を発症する疾患として AN と SWL がよく知られているが, 松本ら¹⁴⁾によれば, 18歳以下の続発性無月経患者のうち, AN は 2.9%, SWL は 24.6% を占めてきており, 思春期の月経異常のなかで無視できない存在となってきた.

AN の存在は古くから特異な食行動を伴うことで知られていたが, 1868年に Gull は本症をヒステリー性消化不良 (apepsia hysterica) と命名したが, その後 1873年には神経性食思不振症あるいは神経性食欲不振症 (anorexia nervosa) と命名し報告した. 本症は, 精神的原因により摂食行動に異常をきたし高度のりい瘦と無月経を伴う疾患とされ, 本邦では昭和 52 年 (1977 年) から厚生省特定疾患・視床下部下垂体機能障害調査研究班の研究題目として取り上げられている. 現在我が国では, 本症の診断基準として厚生省研究班のもの¹⁵⁾が広く用いられているが, それによれば狭義の本症 (中核群) は, (1)標準体重の -20%以上の痩せ, (2)ある時期に始まり 3 ヶ月以上の持続, (3)30歳以下, (4)女性, (5)無月経, (6)食行動の以上 (不食, 多食, 隠れ食いなど), (7)体重に対する歪んだ考え (痩せ願望), (8)活動性の亢進, (9)病識が乏しい, (10)除外規定として痩せをきたす器質的疾患や精神分裂病・鬱病・単なる心因反応がないものとされている.

一方、SWL は、本人の意志による美容上の理由によって自発的な減食を行い、体重減少とともに無月経を生ずるものである。広義の AN は、既述の診断基準 (1), (2), (10) を満たすものであるが、これに従えば SWL の多くはこれに包括される。実際に AN と SWL を原因・誘因とは無関係に体重減少に伴う無月経として同じ症候群として扱う考え方もあるが、AN においては、病前性格として明朗活発、几帳面、強情、潔癖などの特徴を有し、成長過程における依存性の発達障害がみられ¹⁹⁾、精神的素因が発症に関与しているものと考えられている。また、拒食のみならず過食を含めた食行動の異常や、強度のい痩や無月経にもかかわらず病識が乏しく、周囲の対人関係にも歪みを認められるなど独特の精神症状を有するものが多い。これに対し、SWL では、精神的な異常は殆ど認められず、無月経を主訴として自発的に受診し、体重の減少を指摘されると比較的早期に体重を回復させる症例が多くみられる。無月経に関しても、AN では他の精神症状と並んだ症状のひとつであり、体重減少による二次的障害とともに精神的要因を背景とした一次的な視床下部障害が含まれている可能性があるのに対し²⁰⁾、SWL では唯一の症状であり、体重減少による二次的な視床下部障害によると考えられる症例が多い。したがって、AN と SWL との間には、臨床像において種々の共通点が認められるものの、一般的には異なる疾患として取り扱われており¹⁷⁻²⁰⁾、今回の研究でも AN と SWL を一応区別して、その臨床像と内分泌動態について検討した。

表 1 に示すごとく、初経年齢においては、AN、SWL 両群とも対照の C 群と比較して差異はなく、異常は認められなかった。無月経の発症年齢は、諸家の報告と同様に^{20,21)}、AN が SWL に比べてやや低年齢であった。これは、AN が思春期に好発するのに対し、SWL は思春期後半から性成熟期に入り、容姿の美しさを求める年齢層に多く発症するためと考えられた。なお、無月経の程度は、両群とも約 70% が第 2 度無月経であり、他の報告とほぼ同様であった¹⁹⁻²¹⁾。無月経発症前の体重や Broca 指数に関しては両群とも C 群と比べて有意の差はないものの、図 1 に示すごとく、AN では Broca 指数が 90% 以下の症例が SWL よりも多くみられ、AN では発症前より痩せ傾向のあることがうかがわれた。これには、AN における病前性格や家庭環境が影響しているものと考えられた。無月経発症時の体重には、両群の間では有意の差はなく、いずれも Broca 指数で約 70% まで低下したときに相当していた。また、無月経発症時の体重減少量、減少率

においても、両群間に有意の差は認められなかったが、AN では無月経発症後間もない 1 例を除き、体重減少が進行し、体重減少率は 20% 以上を示していた。これは、SWL が体重減少を指摘されると比較的早期に体重の回復に努めるのに対し、AN においては食行動の異常が容易に改善されず体重の増加に強固に抵抗するためと考えられる。本研究の AN および SWL 症例では、ほとんどが体重減少率 15~20%、体重減少量 5kg 以上となると無月経が発症していたが、これは諸家の報告^{19,20)} とほぼ一致するものであった。なお、AN の 3 例 (15%)、SWL の 4 例 (19%) は比較的軽微な体重減少で無月経を発症していたが、このうち発症前より Broca 指数で 90% 以下の痩せ傾向にあった症例が AN で 2 例、SWL で 2 例認められた。このことから発症前より痩せ傾向にある症例では、ごく僅かな体重減少でも無月経の発症しやすいことが示唆された。

以上、AN と SWL の臨床像においては、体重減少の程度、無月経発症時の体重など両群でほぼ同じであったが、AN では SWL に対して発症前より痩せ傾向が認められ、無月経の発症年齢が低く、無月経発症後も体重減少が続くい痩が著明となる症例が多かった。これらは、AN の精神的素因や精神症状に起因するものと考えられ、予後の点も含めて SWL とは区別して取り扱うべきと考えられた。

体重減少による無月経の発症は、一般に低栄養・体重減少に伴う代謝異常から生じた二次的な視床下部・下垂体機能異常が原因とされている。しかし、体重減少が著明でない症例⁹⁾ や体重が回復してもなかなか月経が回復しない症例が多くみられることから¹⁷⁻²¹⁾、精神的あるいは心理的な原因を背景とした一次的な視床下部・下垂体機能障害も含まれていると考えられる。食欲を調節する摂食中枢は外側視床下部、飽満 (満腹) 中枢は視床下部内側核にあり、この相互調節機能には血糖をはじめとする代謝物質や大脳皮質からの刺激が密接に関与している。拒食という食行動の異常は、これら食欲に関する中枢の相互調節機能の異常に起因するものと考えられ、種々の脳内アミンやペプチドの関与について検討されているが、いまだにその原因は明らかとなっていない。このような視床下部の機能異常が、LH-RH の分泌不全を引き起こし、下垂体からの LH 分泌を低下させていると考えられている。このことは、AN 患者の 24 時間血中 LH パターンで拍動性分泌が消失しており、これが体重の回復と共に出現してくることや²³⁾、AN、SWL 患者で体重回復後も性機能の回復がない症例に、LH-RH を反復投与することによって LH の分泌が回復してくること^{23,24)} から

もうかがえる。

今回の研究によって得られた内分泌検査所見について検討すると、まず LH-RH 負荷試験では、図 2 に示すごとく、AN, SWL 両群において LH, FSH の低反応パターンが多くみられた。両群の反応パターンに有意の差はみられなかったが、AN では LH の低反応型が 47%、FSH の低反応型が 35% にみられ、SWL の LH 低反応型 26%、FSH 低反応型 21% に比べて低反応型を示す症例が多かった。また、体重減少の程度と反応パターンとの間には明らかな関連性を認めなかった。諸家の報告では、LH-RH 負荷試験において LH の低反応を認めるものも多いが²¹⁾²⁴⁾、FSH の反応も低下しているという報告²¹⁾もあり、一般に AN および SWL では LH-RH に対するゴナドトロピンの反応性は低下しているものと考えられている。しかし、体重の回復によりゴナドトロピンの反応性が改善したり、LH-RH の反復投与によって反応性が改善すること²¹⁾などからみて、視床下部の機能障害にもとづく二次的なものと考えられている。

血中下垂体ホルモン値は、表 2 および図 3 に示すごとくであったが、ゴナドトロピンでは、AN で LH 値が低値を示し、SWL では LH, FSH ともに有意に低下していた。これは従来の報告による血中ゴナドトロピン基礎値での LH の低値、FSH の低値または正常値¹⁷⁻²¹⁾とほぼ一致するものであった。痩せによる無月経症例では、ゴナドトロピンのうち LH の分泌不全がより著明となるとされており、これは下垂体前葉の LH 分泌細胞が FSH 分泌細胞よりも体重減少に敏感で、より影響を受けやすいためと考えられている。しかし、その詳細はいまだに不明な点が多い、PRL に関しては、AN, SWL 両群ともに有意に低下していた。これは基礎値には変化を認めないという従来の報告¹⁴⁾²⁴⁾にやや反するものであるが、TSH 放出ホルモン負荷試験 (thyrotropin releasing hormone test)²⁵⁾やインシュリン負荷試験²⁶⁾において PRL の反応性が低下しているとの報告もあり、今回の結果は何等かの視床下部・下垂体機能の低下を反映しているものと考えられた。TSH では、AN, SWL とも C 群に比べると有意の上昇が認められたが、全例が正常値の範囲内であった。AN および SWL では、血中 TSH, チロキシン、遊離チロキシンの変化は認めないが、トリヨードチロニンの低下、リバーストリヨードチロニンの上昇がみられると報告されている¹⁹⁾²⁴⁾。本論文ではこれらのデータは示さなかったが、著者も今回同時に測定した血中トリヨードチロニン濃度において、その低下を認めており、この結果は諸家の報告と一致するもの

であった。GH は、AN, SWL とも C 群に比べて有意ではないが、高値傾向を示した。これは、AN で GH の基礎値が上昇するという報告²⁴⁾²⁶⁾とほぼ一致するものであり、この GH の上昇は、GH の代謝遅延によるものと、栄養障害によって低下するソマトメジンを補うためによるものと考えられている。

血中ステロイドホルモン値は、表 2 および図 4 に示すごとくであり、E₂ においては、AN, SWL ともに 30pg/ml 以下の低値を示していたが、C 群の正常若年女性月経期のレベルと比べ有意の差は認められなかった。また、E₁ は AN, SWL 両群において C 群よりもむしろ高値傾向を示していた。AN や SWL の痩せによる無月経症例では、エストロゲンとくに E₂ は有意に低下しているという報告がほとんどである。今回エストロゲンに関しこのような結果が得られた最も大きな理由は、本研究 C 群の採血時期が月経周期の第 2～5 日目と比較的早期であったためと考えられた。なお、AN と SWL 両群を合わせ、血中 E₂ 値と採血時の Broca 指数との相関について検討したところ、表 3 に示すごとく有意の相関関係を認めており、血中 E₂ は痩せの程度をも反映していると考えられた。

T においては、AN, SWL とも C 群との間に有意の差を認めなかったが、SWL ではやや高値であった。血中 T に関しては、AN で上昇を認めるとする報告¹⁹⁾²⁴⁾や変化を認めないとする報告⁹⁾²⁷⁾があるが、今回の研究結果は後者に一致するものであった。一方、AD においては、AN で SWL や C 群に比べて有意に低下していた。女性における血中 AD は、約 15% は DHA からの転換、約 40% は副腎、約 40% は卵巣にそれぞれ由来するものである。また、血中 T は、卵巣および副腎の直接分泌に由来するものがそれぞれ約 10～15% であり、約 50～60% が AD から転換されたものである。本研究の AN 群において認められた AD の低下は、主に卵巣機能の低下に起因するものと考えられるが、後述するように DHA, DHA-S も低下していることから、その低下には副腎皮質におけるアンドロゲン産生の減少も関与しているものと考えられた。ただ、T の低下が認められなかったことに関しては、Estour ら²⁸⁾が AN においてステロイド結合血漿蛋白 (sex hormone binding globulin) の上昇がみられると報告しており、栄養状態の悪化にともなうステロイド結合血漿蛋白の変化や他のステロイド代謝酵素活性の変化などがこれに関与しているものと考えられた。一方、SWL において、AD の変化はみられず、T もやや高値を示したけれども、C 群と有意の差はみられなかった。

副腎皮質機能においては、表2、図4に示すごとく、COLがAN、SWLともC群に比して有意に上昇しており、これは諸家の報告^{5)9)11)24)29)~32)}と一致するものであった。副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) については、AN、SWLの一部の症例のみに測定を施行したので、本論文のデータとしては示さなかったが、いずれも正常範囲内にあった。諸家の報告でもACTHの分泌亢進は認められないとされており、痩せにおける血中COLの上昇には、COL産生量の増加⁹⁾、代謝の低下による血中COLの半減期の延長³²⁾、視床下部-下垂体の抑制的フィードバック機構の調節異常^{9)29)~31)}、ACTH放出ホルモンに対する血中ACTH、COLの反応性の低下と髄液中の免疫活性ACTH放出ホルモンの上昇²⁹⁾などが関与しているものと考えられており、いずれも痩せや低栄養にもとづく二次的な変化とされている。

一方、副腎性アンドロゲンであるDHAおよびDHA-Sは、AN、SWL両群においてC群に比べて有意に低下していた。従来のDHAに関する報告では、ANで上昇するという報告¹⁰⁾¹¹⁾と低下するという報告^{7)~9)}があり、一定の結論は得られていない。今回の研究結果は後者の報告と一致するものであった。

副腎性アンドロゲンであるDHAの血中動態は荒木⁹⁾、Akasofuら³³⁾によれば、日内変動において早朝に高値を示し、年齢的変動においては、幼児期は低値であるが、8~9歳より急激に上昇し20歳周辺でピークとなり、以後やや低下し50歳代まで一定レベルを示したあと、60歳以後において更に低下する特徴的な変動を示す。その分泌調節は各種ストレスやACTH負荷試験の結果などから第一義的にはACTHによってなされているが、その産生・分泌にはエストロゲンやPRL、さらには副腎性アンドロゲン刺激因子 (adrenal androgen stimulating factor)³⁴⁾などの関与も示唆されている。しかし、その詳細は未だ不明である。また、副腎性アンドロゲンの生理的役割についても、エストロゲンやTの前駆ホルモンとして、あるいは糖質コルチコイドの拮抗ホルモンとして、種族保存(生殖機能)や個体保存に関与していると考えられているが、なお不明な点が多い。

今回の研究でみられたAN、SWL両群における血中COLの上昇、DHA、DHA-Sの低下、DHA/COL、DHA-S/COL比の低下(表2)という副腎皮質における糖質コルチコイドとアンドロゲン分泌の解離現象はTreasureら⁷⁾、Zumoffら⁹⁾もANにおいてみられると報告している。彼らによれば、このような状態は思春期以前の小児に似ており、これには副腎皮質のステ

ロイド代謝酵素であるC17-20リアーゼ活性の低下と3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性の亢進が関与するとしている。そして、このDHA/COLおよびDHA-S/COLの比は個体発生の過程における個体発生の退行度 (ontogenic regression) をみるうえで、24時間のLH分泌パターンとともに、ホルモン指標として有用であるとしている。

以上のような副腎皮質ステロイド分泌の変化は、栄養状態に起因する一次的な副腎内のステロイド代謝酵素活性の変化によるものと考えられるが、その詳細は未だに明らかにされていない。視床下部-下垂体系を介した二次的な変化とも考えられ、副腎性アンドロゲン刺激因子の存在の可能性も含めて今後の検討が必要であろう。いずれにしても、痩せ、飢餓というストレス状態下の個体が自己防衛的に対応するために、COLをはじめとする糖質コルチコイドの分泌を優先させる変化を起こしていると考えられる。この現象を、前述のごとく思春期副腎皮質機能亢進徴候発現 (adrenarche) 以前の幼・小児期に戻るといった退行的変化または幼若化ととらえる考え方もあるが、個体保存のための自己防衛反応のあらわれであると考えの方がより合理的であると思われる。また、種族保存を目的とした生殖が個体の成熟・安定している時期になされるものと考えると、ヒトではその時期は20~30歳に相当する。DHA、DHA-Sを主体とする副腎性アンドロゲンが、この時期にヒトの一生のうちで最も多量に分泌されている事実は、副腎性アンドロゲンが生殖機能発現・維持に密接に関与していることを示唆するものである。その意味で、思春期から性成熟期にいたる時期に好発するANやSWLにおいてDHA、DHA-Sの低下がみられたことは、生殖機能の発達・成熟に障害を生じ、将来の性腺機能や妊娠能にも影響を及ぼす可能性のあることが示唆された。

表2に示すごとくDHA-S/DHAは、AN、SWLでやや低下するもののC群との間で有意の差はみられず、スルファターゼやスルフォキナーゼなどの酵素活性には変化はみられないものと考えられた。また、3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性を反映すると思われるAD/DHAおよびT/DHA比に関しては、AD/DHAがAN、SWL両群においてやや上昇し、T/DHAはAN、SWLともC群に比して有意に上昇していた。血中DHA、AD、Tの各ステロイドは、卵巣、副腎の双方から直接分泌されることや、末梢組織における転換などもあるので断定はできないが、これらのホルモン比からAN、SWLにおいて副腎の3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性の亢進

している可能性が示唆された。

なお、アロマターゼ活性を反映する E_2/T は、SWL で低下していたが、AN と SWL との間では有意の差が認められなかった。また、 E_1/AD は、AN で C 群に比し上昇していたが、SWL との間には有意の差はみられなかった。AN、SWL とともに視床下部-下垂体-卵巣系機能が低下している状態にはあるが、概してアロマターゼ活性には著変がみられないものと推察された。

臨床所見と血中ホルモンとの関係において、表3に示すごとく、体重や無月経などの項目といくつかのホルモン値との間で相関関係が認められたが、AN、SWL 両群に共通したものはみられなかった。しかし、AN、SWL 両群合わせて体重・Broca 指数と血中ホルモン値との関係をみたところ、エストロゲン、T、AD、TSH および今回同時に測定したトリヨードチロニンなどとの間で正相関、GH と負相関が認められた。エストロゲン、T、AD からは卵巣機能（一部副腎機能を含む）の低下が、TSH、トリヨードチロニンからは甲状腺機能の低下が示唆され、これらのホルモンが痩せの程度と密接に関連しているものと考えられた。なお、無月経期間と各ホルモン値との相関について検討したところ、SWL 群において DHA、AD と無月経期間との間に有意の正相関が認められた。また、無月経期間1～2年間と3年間以上の2群に区分して各ホルモンの平均値を比較したところ、SWL 群の3年間以上で E_2 値が有意に低下していた。しかし、他には有意の変化は認められなかった。

以上、AN、SWL 両群には、痩せ、低栄養より生じた視床下部-下垂体-卵巣系の機能低下が共通してみられ、また、副腎皮質ステロイドの分泌異常も認められた。なお、AN、SWL 両群の間で、LH-RH 負荷試験の反応パターンや血中 AD と DHA-S の基礎値において、些か差異を認めたが、明白な相違点をみいだすことは困難であった。これは、体重減少に伴う AN や SWL の患者が婦人科を受診する時点では、体重減少も停止し、ある程度体重も回復し性機能の改善を目的としている場合が多いこと、また、内分泌機能検査が一回採血の測定結果によったことなどによるものと考えられた。AN、SWL 両群の内分泌学的相違の有無については、今後さらに継続した臨床的観察と内分泌学的検索によって明らかにしたいと考えている。

結 論

思春期から性成熟期にかけて体重減少を伴って無月経を発症する AN 患者20例と SWL 患者21例の臨床所

見と内分泌環境について、対照群 C の正常若年女性12例と比較検討し、次の結論を得た。

AN、SWL 両群の臨床所見の相違としては、AN 群では、無月経発症年齢と無月経発症前体重が SWL 群よりも低い傾向にあり、無月経発症後も体重の減少する症例が多く認められた。

LH-RH 負荷試験では、AN 群において LH の低下または無反応型が47%と、SWL 群の26%と比べてやや高率に認められた。

血中下垂体ホルモンの基礎値 (Mean±SEM) については、LH および FSH (mIU/ml) は、AN 群では 8.5 ± 1.5 、 8.5 ± 1.2 、SWL 群では 4.6 ± 0.5 、 6.1 ± 0.8 と、C 群の 11.0 ± 4.0 、 9.7 ± 1.6 に比べて、AN 群で低値傾向を示し、SWL 群では有意に低下していた。PRL (ng/ml) は、AN 群で 10.6 ± 0.8 、SWL 群で 8.3 ± 0.7 と、C 群の 13.4 ± 0.9 と比べて両群ともに有意に低下していた。TSH (μ g/ml) は、AN 群で 2.1 ± 0.1 、SWL 群で 2.1 ± 0.3 と、C 群の 1.3 ± 0.2 と比べて両群とも有意に上昇していた。

血中ステロイドホルモンでは、COL (μ g/dl) は、AN 群で 19.1 ± 1.6 、SWL 群で 18.2 ± 1.7 と、C 群の 11.8 ± 1.2 に比べて両群とも有意に上昇していた。一方、DHA (ng/ml)、DHA-S (μ g/dl) は、AN 群では 1.44 ± 0.41 、 54.4 ± 10.1 、SWL 群では 2.39 ± 0.52 、 88.6 ± 17.8 と、C 群の 4.46 ± 0.50 、 221.3 ± 25.1 に比べて両群とも有意に低下していた。DHA/COL、DHA-S/COL 比も、AN 群で 0.09 ± 0.03 、 3.4 ± 0.9 、SWL 群で 0.16 ± 0.04 、 6.6 ± 1.9 であり、C 群の 0.43 ± 0.05 、 20.3 ± 2.8 に比べて有意に低下していた。AD (ng/ml) は、AN 群で 0.53 ± 0.07 と、SWL 群の 1.02 ± 0.19 、C 群の 1.12 ± 0.12 に比べて有意に低下していた。E₂、T 値には、月経期の C 群と比べ AN、SWL 両群で有意の差は認められなかった。T/DHA 比は、AN 群では 0.74 ± 0.15 、SWL 群で 0.60 ± 0.20 と、C 群の 0.10 ± 0.02 と比べて有意に上昇していた。なお、AN、SWL 両群で、AD/DHA、T/AD 比の上昇、AN 群において E_1/AD 比の上昇、SWL 群において E_2/T 比の低下が認められた。以上の点から、AN、SWL 患者においては、両者の間に明らかな内分泌環境の相違はみられないが、副腎性アンドロゲンと糖質コルチコイド分泌の解離がみられ、視床下部-下垂体-性腺系機能のみならず副腎皮質機能の異常、特に副腎皮質におけるステロイド代謝酵素活性の異常が示唆された。

体重および Broca 指数と血中ホルモン値との間には、AN、SWL 両群において共通したホルモンとの相

関関係はみられなかったが、AN, SWL 両群合わせて、体重と E_1 , AD, TSH と正, GH と負, Broca 指数では E_1 , E_2 , AD, T, TSH と正, GH と負の相関が認められた。また、第2度無月経症例では、第1度無月経症例に比べて、AN 群で LH, FSH, DHA-S が低値, PRL が高値, SWL 群で LH, FSH が低値を示し、また、AN, SWL 両群で E_2 , E_1 の低値, GH が高値を示す傾向が認められた。

謝 辞

稿を終えるに当たり、御指導と御校閲を賜りました西田悦郎教授に謹んで謝意を表します。また、終始直接御指導を頂きました赤祖父一知助教授に深謝致します。本研究の遂行に際し、種々御教示賜りました生化学第二講座山本博教授に感謝致します。また、研究面で御協力頂きました寺田督講師はじめ教室員各位、並びに穴田幸子、相川みち代事務官に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第7回日本思春期学会総会（札幌市, 1988）、第34回日本不妊学会総会（旭川市, 1989）において発表した。

文 献

- 1) Gull, W. W.: Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). *Trans. Clin. Soc. (London)*, **7**, 22-27 (1874).
- 2) 中村幸雄, 吉村泰典, 小田高久, 亀井 清, 飯塚理八: 体重減少性無月経. *日産婦誌*, **36**, 727-735 (1984).
- 3) Aono, T., Kinugasa, T., Yamamoto, T., Miyake, A. & Kurachi, K.: Assesment of gonadotropin secretion in women with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol.*, **80**, 630-641 (1975).
- 4) 原田文典, 赤祖父一知, 山城 玄, 生水真紀夫, 村上弘一, 中川俊信, 荒木克己, 西田悦郎: 神経性食思不振症と体重減少性無月経症における病態像と内分泌環境. *思春期学*, **5**, 58-65 (1987).
- 5) Walsh, B. T., Katz, J. L., Levin, J., Kream, J., Fukushima, D. K., Hellman, L. D., Weine, H. & Zumoff, B.: Adrenal activity in anorexia nervosa. *Psychosom. Med.*, **40**, 499-506 (1978).
- 6) 荒木克己: 女性における血中 dehydroepiandrosterone の動態に関する研究. *十全医会誌*, **89**, 852-876 (1980).
- 7) Treasure, J., Wheeler, M. J., Safeth, B. & Russell, G. F. M.: Anorexia nervosa and the adrenal: the effect of weight gain. *J. Psychiatr. Res.*, **19**, 221-225 (1985).
- 8) Winterer, J., Gwirtsman, H. E., George, D. T., Kaye, W. H., Loriaux, D. L. & Cutler, G. B. Jr.: Adrenocorticotropin-stimulated adrenal androgen secretion in anorexia nervosa: impaired secretion at low weight with normalization after long-term weight recovery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **61**, 693-697 (1985).
- 9) Zumoff, B., Walsh, B. T., Katz, J. K., Levin, J., Rosenfeld, R. S., Kream, J. & Weiner, H.: Subnormal plasma dehydroisoandrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa: a second hormonal parameter of ontogenic regression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **56**, 668-672 (1983).
- 10) Baranowska, B. & Zgliczynski, S.: The role of sex hormones in the mechanism of inhibited LH release in female patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol.*, **99**, 334-338 (1982).
- 11) Sirinathsighji, D. J. S. & Milis, I. H.: Concentration patterns of plasma dehydroepiandrosterone, Δ^5 -androstenediol and their sulphates, testosterone and cortisol in normal healthy women and in women with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol.*, **108**, 255-260 (1985).
- 12) 末松弘行, 久保木富房, 青木宏之, 江崎正博, 黒川順夫, 玉井 一: 神経性食欲不振症の臨床像. *ホと臨床*, **27**, 693-696 (1979).
- 13) 望月真人, 片山和明: 思春期やせの実態とその対策. *思春期学*, **5**, 43-46 (1987).
- 14) 松本和紀, 楠原浩二, 小田原靖, 渡辺直生, 川勝雅英, 許山浩司, 寺島芳輝: 思春期における続発性無月経の病態解析. *思春期学*, **5**, 566-572 (1987).
- 15) 水野義陽: 神経性食思不振症患者の依存性に関する発達心理学的研究. *十全医会誌*, **97**, 162-178 (1988).
- 16) 中井義勝, 木下富美子, 黄 俊清, 塚田俊彦, 辻井 悟, 田中一成, 林真理子, 杉本真理, 荒井美代子, 井村裕夫, 岩井一義, 森 徹, 高山英世, 磯部喜代子, 山岸司久: 神経性食欲不振症における視床下部機能について. *日本臨床*, **41**, 1041-1047 (1983).
- 17) 永田行博, 堂地 勉: 拒食性無月経. *産と婦*, **56**, 9-15 (1989).
- 18) Knuth, U. A., Hull, M. G. & Jacobs, H. S.: Amenorrhea and loss of weight. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **84**, 801-807 (1977).
- 19) 永田行博, 堂地 勉, 津田知輝, 中村正彦, 尾上敏一: 体重減少の性機能への影響. *日不妊会誌*, **28**, 252-257 (1983).

- 20) 楠原浩司, 安江育代, 杉田 元, 篠塚正一, 徳倉昭治, 花岡 苗, 蜂屋祥一: 体重減少による無月経の病態. 日不妊会誌, **26**, 7-15 (1981).
- 21) 黒川博厚, 松本 茂, 中村幸雄, 飯塚理八, 島袋嘉修, 土屋雅春: 神経性食思不振症と減食性無月経におけるLH-RH・TRH test とLH-RH 賦活療法. ホと臨床, **22**, 1139-1146 (1974).
- 22) Warren, M. P., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Ans, R., Khalaf, S. & Vande Wiele, R. L.: 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 (1975).
- 23) Fichter, M. M., Doerr, P., Pirke, K. M. & Lund, R.: Behavior, attitude, nutrition and endocrinology in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr. Scand.*, **66**, 429-444 (1982).
- 24) de Rosa, G., Corsello, S. M., de Rosa, E., Della Casa, S., Ruffilli, M. P., Grasso, P. & Pasargiklian, E.: Endocrine study of anorexia nervosa. *Exp. Clin. Endocrinol.*, **82**, 160-172 (1983).
- 25) Waldhauser, F., Toifl, K., Spona, J., Zeitlhuber, U., Waldhauser, M. & Frisch, H.: Diminished prolactin response to thyrotropin and insulin in anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **59**, 538-541 (1984).
- 26) Nakagawa, K., Matubara, M., Obara, T., Kubo, M. & Akikawa, K.: Responses of pituitary and adrenal madulla to insulin-induced hypoglycemia in patients with anorexia nervosa. *Endocrinol. Jpn.*, **32**, 719-724 (1985).
- 27) Goser, R., Kessler, R., Kames, C., Keller, E. & Schindler, A. E.: Plasma androgens in patients with psychogenic amenorrhea. In A. R. Genazzani, J. H. H. Thizssen & P. K. Siiteri (eds.), *Adrenal Androgens*, 1st ed., p335-340, Raven Press, New York, 1980.
- 28) Estour, B., Pugeat, M., Lang, F., Dechaud, H., Pellet, J. & Rousset, H.: Sex hormone binding globulin in women with anorexia nervosa. *Clin. Endocrinol.*, **24**, 571-576 (1986).
- 29) Hotta, M., Shibasaki, T., Masuda, A., Imaki, T., Demura, H., Ling, N. & Shizume, K.: The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **62**, 319-324 (1986).
- 30) 上条桂一, 鈴木三章: 下垂体-副腎皮質. ホと臨床, **27**, 731-735 (1979).
- 31) 高原二郎, 畝木東陽子, 細木秀美, 大藤 真: ACTH・副腎皮質. ホと臨床, **27**, 723-729 (1979).
- 32) Casper, R. C., Chatterton, Jr. R. T. & Davis, J. M.: Alterrations in serum cortisol and its binding characteristics in anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **49**, 406-411 (1979).
- 33) Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. & Nishida, E.: Effects of surgical stress on concentrations of serum androgens in women. *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.*, **31**, 737-746 (1979).
- 34) Parker, L. N., Lifrak, E. T. & Odell, W. D.: A 60,000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion. *Endocrinology*, **113**, 2092-2096 (1983).

Endocrinological Study of Secondary Amenorrhea Associated with Weight Loss in Young Women Gen Yamashiro, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **100**, 325—340 (1991)

Key words young females, amenorrhea, anorexia nervosa, simple weight loss, serum hormones

Abstract

The endocrine function and clinical findings of 20 patients with anorexia nervosa (AN) and 21 patients with simple weight loss related amenorrhea (SWL) were investigated comparing them with those of 12 control young females (C). The clinical study investigated the relation between weight loss and sexual function (the onset, duration and degree of secondary amenorrhea). The endocrine study examined the changes in serum levels of the adrenocortical hormones (glucocorticoid and adrenal androgens), in addition to the pituitary hormones and the gonadal hormones. The luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) loading tests were performed, and the serum levels of LH, follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), thyroid stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH), estrone (E_1), estradiol (E_2), testosterone (T), androstenedione (AD), dehydroepiandrosterone (DHA), DHA sulfate (DHA-S), and cortisol (COL) were assayed. There was no significant difference in the age of menarche between AN, SWL and C. The onset of amenorrhea was earlier in AN than in SWL, and the body-weight before the onset of amenorrhea was less in AN than in SWL, but these were not statistically significant. Many patients with AN further reduced their body-weight during the period of amenorrhea. The LH-RH loading tests revealed that the 47% of AN showed poor LH response, while the 26% of SWL showed poor LH response. In both AN and SWL, serum basal levels of LH and PRL were significantly lower ($p < 0.05$); the basal FSH and GH levels had a tendency to be lower; the basal TSH levels were significantly higher ($p < 0.05$); serum COL levels were higher ($p < 0.01$); the DHA and DHA-S levels were lower ($p < 0.01$); the ratios of DHA/COL and DHA-S/COL were lower ($p < 0.01$); T/DHA, AD/DHA and T/AD were higher ($p < 0.05$) than those in C. Serum levels of E_2 and T showed no significant difference among AN, SWL, and C (menstrual phase). Comparing AN to SWL, in AN, the basal LH and PRL levels were higher ($p < 0.05$); serum AD levels were lower ($p < 0.05$); the DHA-S levels were lower ($p < 0.01$); E_1 /AD ratio was higher ($p < 0.05$) than those in SWL. The hormonal findings in the present study indicated that both the patients with AN and those with SWL have a disturbance in the mechanism regulating hypothalamic-pituitary-adrenal function and/or abnormal alterations of steroidhormone metabolism.