

# 卵巣機能不全婦人における合成 LH-RH 投与時の血清 LH および FSH の動態

## Effect of Synthetic LH-RH on Serum LH and FSH Release in Women with Ovarian Dysfunction

千葉大学医学部産科婦人科学教室(主任:高見沢祐吉教授)

黄 伸 有 Shen-yeou HUANG

**概要** 主として卵巣機能不全に基づく不妊婦人31例を研究対象として合成 LH-RH を種々な方法で投与した場合の血清 LH, FSH の反応を radioimmunoassay で検討した。

1. LH-RH 皮下注射後の血清 LH および FSH の反応は次の4群に分類できた。a) 血清 LH, FSH ともに反応のよいもの。b) FSH の反応が正常で LH の反応が全くあるいはほとんどみられないもの。c) LH の反応が正常で FSH の反応がわるいもの。d) LH および FSH の反応がともにわるいものの4群である。

2. 7例を対象として同一の患者に1週間以上の間隔をおいて 100, 500 および 1000 $\mu$ g の LH-RH を単独皮下注射した場合, LH-RH の増量とともに血清 LH および FSH が peak に到達する時間が延長した。反応総和より LH-RH に対する血清 LH および FSH の反応の程度を検討した結果, 500 $\mu$ g 投与時のそれが最大で, 次いで 100 $\mu$ g, 1000 $\mu$ g 投与時の順になっている。

3. 3例において LH-RH 皮下注射の LH および FSH 反応に対する epimestrol (epiestriol) 前処置の効果を検討したがその影響がほとんどみられなかった。

4. 7例に 100 または 200 $\mu$ g の LH-RH を1日1~2回, 4~10日間連日皮下注射した結果, 血清 LH, FSH はほぼ同様な反応を示し, 連日よく反応した。しかし1日2回投与例においては LH, FSH ともに午後の反応が午前の反応より低下する傾向がみられた。

5. 2例に LH-RH 500 $\mu$ g を約3時間にわたって点滴静注した結果, 注射終了後に LH の最高値がみられ, その約1時間後に FSH の最高値が出現した。その反応時間は長く注射開始4~5時間後まで高値が持続した。

## 緒 言

Schally et al. (1971) はブタ視床下部から luteinizing hormone(LH) および follicle-stimulating hormone(FSH)の分泌調節をする decapeptide を精製分離し, その構造式決定および合成 (Matsuo et al. 1971) に成功して以来視床下部の性腺刺激ホルモンの分泌調節機序の解明, 下垂体前葉 LH, FSH 分泌機能の診断, 卵胞成熟の促進および排卵誘発剤としての臨床応用に関し多くの研究がなされている。しかし, 卵巣機能不全を伴う無排卵患者に対する LH-RH の投与方法にまだ多くの問題がある。そこで今回合成 LH-RH(LH-

RH と略)を各種卵巣機能不全患者に, 種々なる方法で投与した場合のその血清 LH および FSH に及ぼす影響を検討し, いささかの知見を得たので以下報告する。

## 研究対象および方法

### A) 研究対象

昭和46年6月より昭和49年8月まで千葉大学産科婦人科学教室内分泌不妊外来を訪れた患者のうち第2度原発無月経2例, 第2度続発無月経9例, 第1度続発無月経3例, 稀発月経10例, 黄体機能不全症3例および倭人症を伴った原発無月経, Sheehan 氏症候群の疑い, 機能性不妊, 無排

卵周期症各1例の計31例。患者の年齢は17歳から37歳である。

#### B) 投与方法および採血法

##### 1) 単独皮下注射例

卵巣機能不全患者22例に LH-RH 100 $\mu$ g を各々1回皮下注射した。このうち7例には1週間以上の間隔をおいて、LH-RH 500および1,000 $\mu$ g を別々に追加注射した。

##### 2) epimestrol 前処置例

第2度続発無月経、第2度原発無月経および稀発月経各1例の3例において epimestrol (epiestriol) 前処置の LH-RH 皮下注射時の血清 LH、FSH の反応に及ぼす影響を検討した。2例は epimestrol 5.0mg10日間、1例は 2.5mg10日間服用開始はば2週間後に LH-RH 500 $\mu$ g の皮下注射をうけた。少なくともこの実験の1ヶ月以上前に epimestrol の前処置を行なうことなく全例に LH-RH 500 $\mu$ g を単独皮下注射してその結果を対照とした。

採血は原則として LH-RH 注射前40分、20分、注射直前、注射後15分、30分、45分、60分、90分、120分および180分の計10回行ない室温で血清分離後測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。

##### 3) 連日1～2回皮下注射例

稀発月経患者7例に行なつた。このうち3例には各々 LH-RH 100 $\mu$ g ずつ4日間、8日間および10日間、また2例には 200 $\mu$ g ずつ6日間ほぼ正午に1日1回連日皮下注射した。他の2例には 100 $\mu$ g ずつ午前8時と午後3時の1日2回6日間または10日間連日皮下注射した。採血は各注射直前と注射後30分に行なつた。尿中estrogen, pregnanediol, 17-KS および17-OHCS 排泄量を7例中5例において毎日または隔日測定した。

##### 4) 点滴静注例

稀発月経患者および黄体機能不全患者各1例の月経第14日目に5%ブドウ糖 500ml に混和した LH-RH 500 $\mu$ g を3時間にわたり、1分間30滴の速度で滴下した。採血は注射開始前30分および開始後30分、60分、90分、150分、210分、270分、330分、390分および24時間後の10回おこな

つた。

#### C) 血清 LH、FSH の定量

血清 LH、FSH の定量は National Pituitary Agency (NPA), National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Disease (NIAMDD), NIH より提供された RIA-kit および Organon より提供された double-antibody solid-phase (DASP) を応用した DASP radioimmunoassay (Den Hollander et al. 1972) でおこないその結果を同様に NPA より提供された LER-907 当量 ( $\mu$ g LER-907/100ml) で表現した。

また LH-RH 投与後15分、30分、45分、60分、90分、210分および180分での各時点における血清 LH または FSH の前値をこえる値の和を反応総和として反応の大きさの比較に用いた。

2群間の有意差の検定は Student's *t*-test にて行なつた。

#### 実験成績

##### 1) 単独皮下注射時の成績

##### a) 単独1回皮下注射時の成績

図1 卵巣機能不全患者における LH-RH 100 $\mu$ g 投与時の血清 LH、FSH 反応の4型

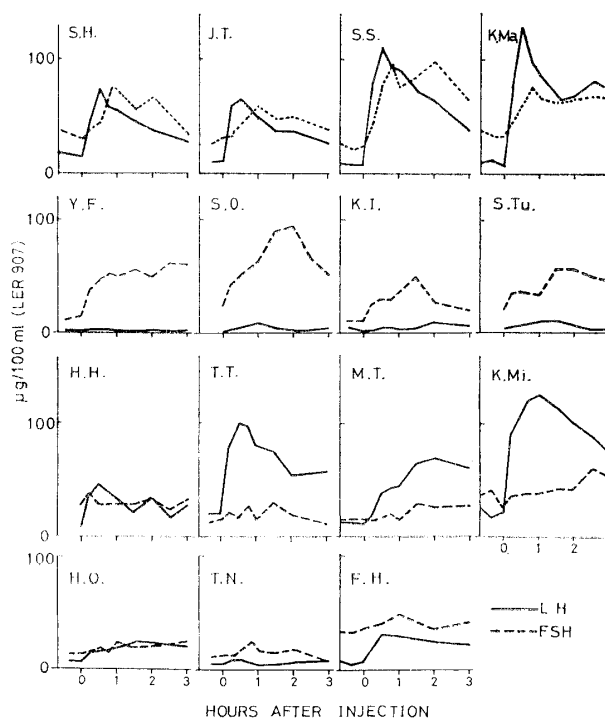


図1は LH-RH 100 $\mu$ g 単独皮下注射した時の血清 LH および FSH の成績を反応の仕方によって分類したものである。

最上段の4例は LH-RH 投与後血清 LH, FSH がともにほぼ正常に反応したものである。すなわち投与15分後より急上昇し、血清 LH は30分後に増加率 5.7—17.6倍の peak に達し、180分後でも前値をこえる高値を示した。血清 FSH は45—120分の間に増加率 1.9—4.1倍の peak に達し、緩慢に減少したが180分後でもなお高値であった。第2段の4例は LH-RH 投与後血清 FSH は90—150分の間に増加率 2.8—4.9倍の peak に達した後漸減したが、血清 LH 値は最初から低く LH-RH 投与後もほとんど反応を示さなかつたものである。第3段の4例は第2段とは逆に LH-RH 投与後血清 FSH の反応はみられなく血清 LH は30—120分後に増加率 5.1—6.3倍の peak を示した。最下段の3例は LH-RH 投与後血清 LH および FSH の反応をほとんど示さなかつたものである。

#### b) 同一婦人に単独3回皮下注射時の成績

図2および3は7例に LH-RH 単独皮下注射時の血清 LH および FSH の平均値の経時的変動を

示したものである。

#### i) 血清 LH

7例の平均値からみると LH-RH 100 $\mu$ g 投与時では15分後より急上昇し、45分に  $55.0 \pm 15.4 \mu$ g (前値  $8.0 \pm 2.4 \mu$ g) の最高値を示し、以後漸減し、180分後でも前値より高い値を示した。45分における増加率は  $8.4 \pm 1.7$ 倍であった。LH-RH 500 $\mu$ g 投与時では同様に15分後より上昇し始め、60分で  $56.3 \pm 15.2 \mu$ g (前値  $9.4 \pm 3.7 \mu$ g) に達しその後60分間はほぼ plateau を形成、以後漸減したが180分後でもかなりの高値を示した。60分の増加率は  $8.9 \pm 2.1$ 倍である。LH-RH 1,000 $\mu$ g 投与時では15分後より急上昇したが、前二者に比しその最高値は低く、60分で  $38.7 \pm 14.1 \mu$ g (前値  $8.4 \pm 3.9 \mu$ g) に達し、以後180分までそのまま plateau を示した。その増加率は  $5.4 \pm 1.5$ 倍である (図2)。

LH-RH 投与後の血清 LH の反応の大きさを反応総和より検討すれば LH-RH 500 $\mu$ g 投与時の反応が最大で、ついで 100 $\mu$ g, 1,000 $\mu$ g の順になっている (図3)。

#### ii) 血清 FSH

LH-RH 投与後血清 FSH は LH に比しやや緩

図2 卵巣機能不全患者7人における LH-RH 投与時の血清 LH, FSH 変動

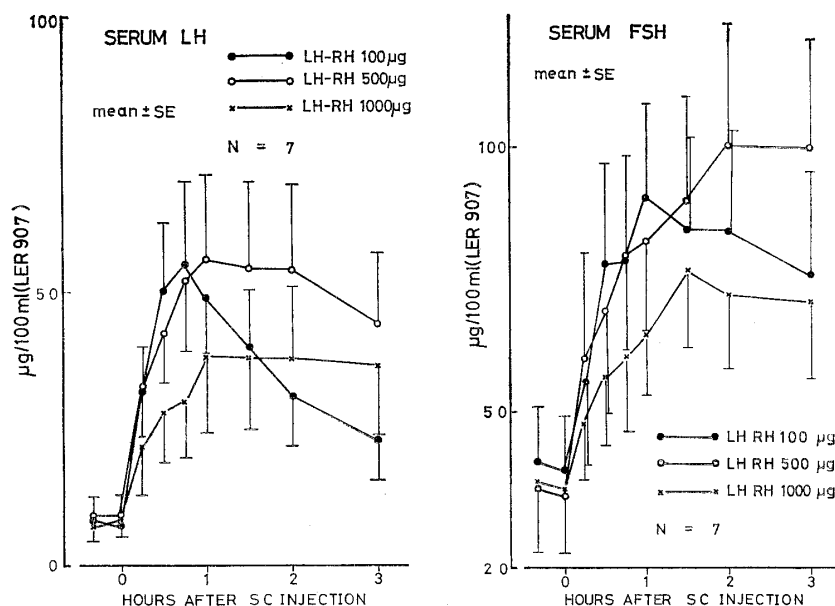
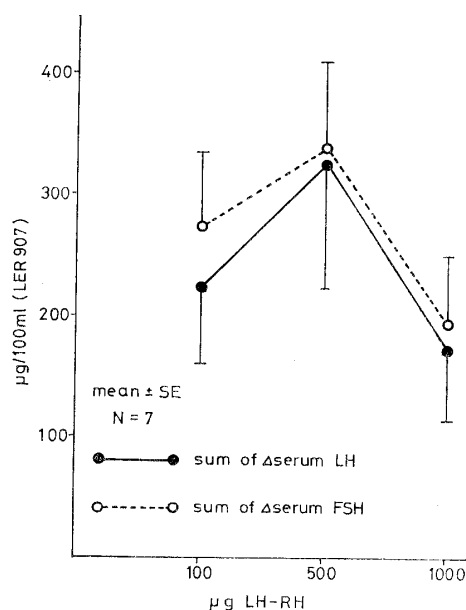


図3 卵巣機能不全患者における LH-RH 100, 500 および 1,000 $\mu$ g 皮下注射時の血清 LH および FSH の反応総和

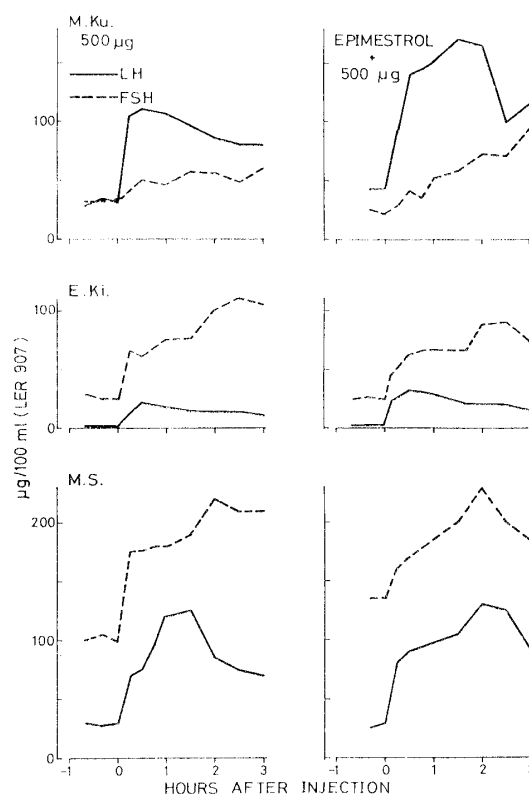


徐な上昇傾向を示した。平均値からみると LH-RH 100 $\mu$ g 投与時では前値の $38.7 \pm 10.3 \mu$ g から60分後に $90.5 \pm 17.7 \mu$ g の最高値に達したあと緩やかに下降し、180分後でもかなりの高値を示した。60分後の増加率は $2.7 \pm 0.5$ 倍である。500 $\mu$ g 投与時では $34.0 \pm 11.0 \mu$ g の前値から120分後に $100.0 \pm 22.9 \mu$ g の peak に達し、180分後でも減少しなかつた。最高増加率は $3.3 \pm 0.4$ 倍である。1,000 $\mu$ g 投与では前2者に比し反応が弱く、 $35.4 \pm 13.7 \mu$ g の前値から90分後に $76.9 \pm 14.7 \mu$ g の peak に達し、その後やや減少したが、180分後でもほぼ最高値を示した。最高増加率は $3.1 \pm 0.7$ 倍である(図2)。以上 LH-RH 100, 500, 1,000 $\mu$ g 投与後の血清 FSH の最高増加率はそれぞれ血清 LH のそれらのほぼ半分以下であつた。FSH の反応総和は LH のそれと同様 500 $\mu$ g 投与時が最大で、100, 1,000 $\mu$ g 投与時の順であり、LH の場合と同様血清 FSH と LH-RH 100—1,000 $\mu$ g の間で直線的用量反応関係がみられなかつた(図3)。

## 2) epimestrol 前処置例の成績

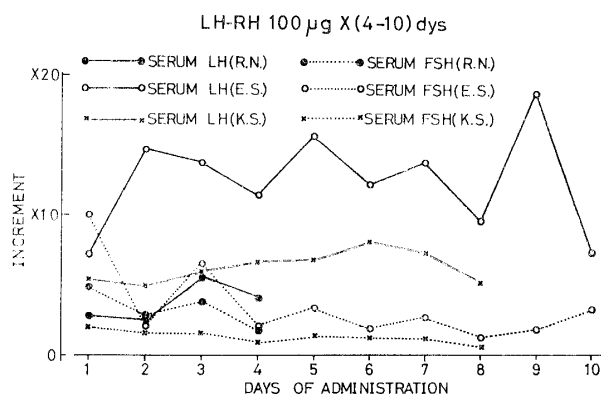
epimestrol 投与後 LH-RH 500 $\mu$ g 注射時の LH および FSH の動態を対照と共に図4に示した。

図4 卵巣機能不全患者における epimestrol 前処置の LH-RH の効果に及ぼす影響



第1例では対照に比し epimestrol 前処置により LH-RH による血清 LH は増大したが、その peak が120分後にみられた。血清 FSH の反応も同様に180分後でもなお増加を示した。その増加率は LH : 対照 3.5倍, 前処置 4.0倍, FSH : 対照 1.7倍, 前処置 4.3倍である。本例はこの epimestrol の前処置で妊娠、流産した。第2例、第

図5 LH-RH 100 $\mu$ g 1日1回連日皮下注射時の血清 LH, FSH 増加率の経日的変動



3例では対照周期の成績と epimestrol 前処置周期のそれとの間に差がみられない。

### 3) 連日1～2回皮下注射時の成績

LH-RH 投与30分後の LH, FSH 値の経日的増加率の変動を図5～7に示した。LH-RH の4～10日間連日投与に対し血清 LH は連日よく反応した。LH-RH 投与後30分値の前値に対する平均

図6 LH-RH 200 $\mu$ g 1日1回連日皮下注射時の血清 LH, FSH 増加率の経日的変動

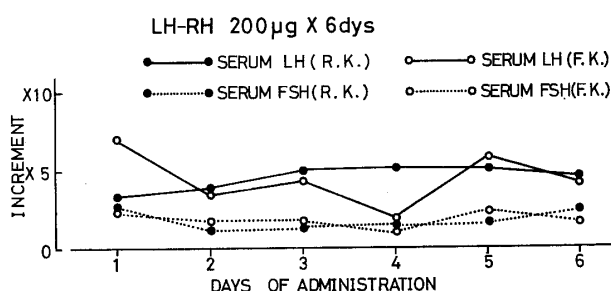
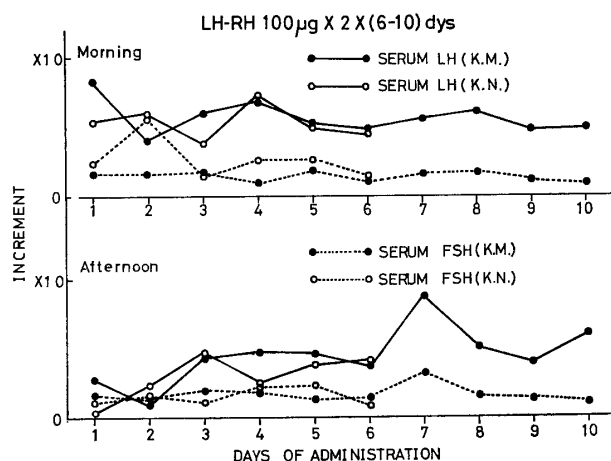


図7 LH-RH 100 $\mu$ g 1日2回連日皮下注射時の血清 LH, FSH 増加率の経日的変動



増加率は 100 $\mu$ g 投与例では  $8.7 \pm 1.0$  倍 (図5) であり, 200 $\mu$ g 投与例では  $4.5 \pm 0.4$  倍 (図6) であつた。午前, 午後1日2回 LH-RH 100 $\mu$ g 投与例 (図7) では午前  $5.6 \pm 0.3$  倍, 午後  $3.9 \pm 0.5$  倍であり, 午後の血清 LH 増加率は午前のそれに比し有意 ( $p < 0.01$ ) に低値を示した。

血清 FSH も血清 LH 同様 LH-RH の連日投与に対しよく反応したが, 反応の大きさは LH に比し小さかつた。血清 FSH の平均増加率は1日1回 100 $\mu$ g 投与例で  $2.7 \pm 0.5$  倍, 200 $\mu$ g 投与例

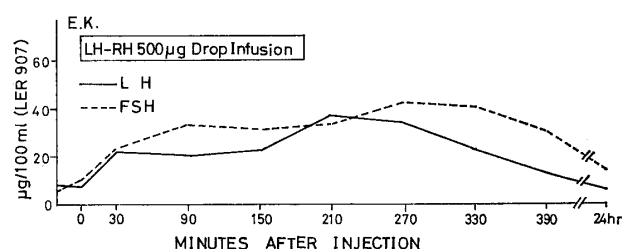
で  $1.8 \pm 0.2$  倍および午前, 午後1日2回 100 $\mu$ g 投与例の午前で  $1.9 \pm 0.3$  倍, 午後で  $1.6 \pm 0.1$  倍であつた。午前および午後の血清 FSH 増加率の間に有意差がみとめられなかつた。

尿中 estrogen 排泄量は5例中4例において注射開始第2～3日から数日間軽度ないし著明に増加した。尿中 pregnanediol, 17-KS および 17-OH CS 排泄量にはほとんど変化がみとめられなかつた。

### 4) 点滴静注による成績

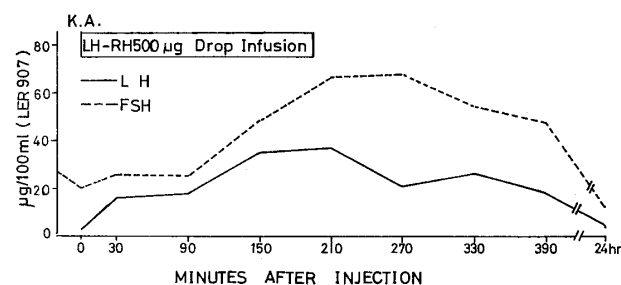
第1例 (図8) は25歳の2～3ヶ月に1回無

図8 LH-RH 500 $\mu$ g 点滴静注による血清 LH, FSH の経時的変動



排卵性月経が発来する稀発月経患者で epimestrol 2.5mg または 5.0mg 10日間の単独投与では排卵しなかつた症例である。epimestrol 2.5mg 10日間服用後の無排卵性月経開始第17日に LH-RH 500 $\mu$ g を点滴静注した。血清 LH, FSH はともに点滴開始30分より増加し始め, 点滴終了各々30分, 90分後に最高値を示した。LH の最高値は FSH の最高値より1時間先行した。本例はその約2ヶ月後に行なつた epimestrol 5.0mg 10日間服用開始第16日目に行なつた LH-RH 200 $\mu$ g 1回皮下注射で排卵した。

図9 LH-RH 500 $\mu$ g 点滴静注による血清 LH, FSH の経時的変動



第2例(図9)は30歳の結婚後約4年経過せる原発不妊患者である。そのBBTは黄体機能不全型を示し、月経第14日にLH-RH 500 $\mu$ gを点滴静注した。LH-RH点滴静注前のLHは低値を示し、FSHは比較的高値を示したが、LHは点滴開始30分より、FSHは150分より増加し始めた。LHは点滴終了前の150分で、FSHは点滴終了後の210分でplateauに達し、各々その後漸減し、24時間後には前値に復した。

### 考 案

LH-RH 投与時の血清LH、FSHの反応の仕方についてBell et al. (1973) はhypogonadotropic hypogonadismの男性患者をLH-RH testでLHおよびFSH放出のともに正常なもの、ともに障害されているもの、LHまたはFSH放出のどちらか一方のみ単独に障害されているものの4群に分類した。本研究でも卵巢機能不全患者で同様なことを観察した。このLH-RH投与に対する血清LHおよびFSHの反応の解離現象は卵巢機能不全患者の障害部位の複雑性を示唆するものである。

投与量と反応の関係についてKastin et al. (1971 a) はブタ精製LH-RH 1.1—810 $\mu$ g, Haug & Torjesen (1973) および青野ら (1972) は合成LH-RH 12.5または25—400 $\mu$ gの間でLH-RHと血清LHまたはFSHの間に用量反応関係を認めている。一方Ondo et al. (1973) は雄ラット下垂体門脈に、またCzygan et al. (1974) は尿中gonadotropin値の低い卵巢機能不全患者にLH-RHを投与した結果LH-RHと血清LHの間に用量反応関係がないと報告している。著者は100,

500および1,000 $\mu$ g投与例について検討した結果、血清LH、FSHの反応は500 $\mu$ g投与時が最大で1,000 $\mu$ g投与時では逆に500 $\mu$ g, 100 $\mu$ g投与時に比し減少傾向を認めた。この大量投与でかえって減少した事実はOndo et al. (1973) が雄ラット下垂体門脈に0.0015—15 $\mu$ Mという少量から極く大量のLH-RHを点滴静注した実験に相通ずる。つまり、これは少量のLH-RHで最大の血清LH、FSHが放出されることによるもの

と思われる。

LH-RHの投与経路として皮下注射、筋注、静注、点滴静注、経口(Amoss et al. 1972) および経鼻(Mortimer et al. 1974)等が行なわれている。Arimura et al. (1973 a) によればLH-RH 100 $\mu$ g皮下注射時の血清LHおよびFSHの最高値は静注時のそれとほぼ同じであるが、血清LHがpeakに到達する時間は静注で15分、皮下注射では30分、その増加率はそれぞれ4.7倍と5.3倍である。また血清FSHのpeakに到達する時間についても同様静注時のそれよりおけると報告している。Mortimer et al. (1974) は健康男子3人にLH-RH 100 $\mu$ g静注、筋注および皮下注射を試みた結果、投与経路による差は認められないと報告している。Rannevik et al. (1974) が8人の続発無月経患者にLH-RH 100 $\mu$ gを静注および筋注した結果、筋注時および静注時の血清LH値は投与後25分で等値を示し、静注時のLH値はその後下降したが、筋注時のそれはさらに上昇し40分でpeakに達した。また筋注時および静注時の血清FSH値については60分で等値を示し、静注時のFSH値はその後漸減したが、筋注時のそれはさらに上昇して4時間後に最高値に達した。すなわち血清LHおよびFSHの反応の大きさはともに筋注の方が上まわつていと述べている。著者はLH-RHを皮下注射で投与し、100 $\mu$ g投与時のLHが45分後に8.4倍、FSHは60分後に2.7倍のpeakにそれぞれ達した。以上、下垂体機能の診断に際し簡便な皮下注射法でLH-RHを投与し、投与前および投与後45分、60分の3回採血検査すればよいものと思われる。

次に投与量と反応の関係についてはLH-RH 500 $\mu$ g皮下注射時の血清LHが60分後に8.9倍、FSHは120分後に3.3倍であり、もつとも高値を示し、また維持時間も長い。この事実はLH-RHを排卵誘発剤として応用する場合、500 $\mu$ gがもつとも適量であることを示唆するものと思われる。

性steroidと血清LH、FSHの関係についてRamirez et al. (1965) はin vivoで、Piaccek et al. (1966) およびSchneider et al. (1970) は

in vitro で estrogen が LH の分泌を刺激すると報告している。またラット (Arimura et al. 1971) およびヒツジ (Reeves et al. 1971) に LH-RH と少量の estrogen を併用すると血清 LH の放出を増強させるといわれ、Schally et al. (1972) は大量の ethinyl estradiol と LH-RH の併用により in vitro で LH および FSH の放出をともに抑制すると報告している。Sandow et al. (1973) は非発情期の牝羊に 400 $\mu$ g の LH-RH を点滴静注した結果、血清 LH は3時間高値を示したが estradiol を1mg同時に筋注すると7時間までその高値が持続したことを報告している。著者は epimestrol 前処置を3例に行なつたが、1例の稀発月経患者において LH-RH に対する血清 LH、FSH の反応が増強したのみであり、他の2例では対照時と同様であつた。これは epimestrol の前処置が LH-RH の皮下注射よりもかなり早い時期におこなわれたことと epimestrol は estrogen 作用もみられるが、弱い抗 estrogen 作用も兼ね備えていることとも関係があるものと考えられる。

さらに LH-RH 連続投与による FSH の放出が卵胞成熟を促し estrogen の分泌を高めるか否か、またその場合の下垂体における LH および FSH 予備能がどうなっているかは排卵誘発に際して重要な問題である。Debeljuk et al. (1973) は下垂体摘出1ヶ月後に正常下垂体を腎臓被膜下に植え込んだ雄ラットに LH-RH 5 $\mu$ g を1日2回2ヶ月間連続皮下注射した結果、spermiogenesis が盛んになり、血清 FSH が増加することを報告している。また Arimura et al. (1973 b) は正常下垂体を腎臓被膜下に移植した下垂体摘出雌ラットに LH-RH 5 $\mu$ g 1日2回10日間皮下注射した結果血清 FSH は軽度増加するのみであるが、51日間の連続投与では卵巣、子宮重量および血清 FSH、estrogen 値が対照のそれらに比し有意に増加したと報告している。Zárate et al. (1973) は本態性無精子症および乏精子症患者に6ヶ月間の長期にわたり 500 $\mu$ g の LH-RH を1日2回皮下注射した結果、精子の増加を認めている。Newton et al. (1972) は月経障害婦人に LH-RH 50 $\mu$ g 1回静

注により血清 estradiol がわずかに上昇したことをみている。熊坂ら (1972) も正常月経周期婦人の卵胞期および黄体期では LH-RH により尿中 estrogen の増加することを報告している。著者は1日1回連続皮下注射例において下垂体は毎日よく LH-RH に反応し、少なくとも10日間までは LH、FSH を放出したことを認め、また尿中 estrogen については5例中4例 (80%) に増量が見られた。しかし、これが normal cyclicity を示すものかまたは投与 LH-RH の影響かは不明である。Schneider et al. (1973) は30、45および60分の間隔で婦人に LH-RH 25 $\mu$ g を反復注射した結果、血中 LH 増加率はそれぞれ30%、60%および75%で、これは下垂体の絶対的感受性に関係なく、部分的不応期があるためと述べている。著者は2例に1日2回7時間間隔で LH-RH を投与した結果、午後の血清 LH は午前のそれより有意に減少していることを認めたが、これは下垂体の LH、FSH 合成貯蔵能の問題と関連があると思われる。この連日 LH-RH 投与法による排卵成功例は1例もなかつた。

一方 Kastin et al. (1971 b) は続発無月経患者に HMG 投与後 LH-RH を24時間点滴静注し妊娠した1例を報告している。著者は黄体機能不全および稀発月経の軽症例に3時間にわたり LH-RH の点滴静注をおこなつたが、血清 LH の高値はほぼ6時間しか持続できず排卵誘発に必要なだけの LH 放出時間を維持するためにはかなりの長時間にわたる点滴静注が必要であると考えられる。

投与時副作用について Mortimer et al. (1974) は皮下注射時の不快感および注射部位の紅斑を認めた以外、副作用がないと報告している。本研究でも大量皮下注射にもかかわらず、2例において 1,000 $\mu$ g 注射時局部発赤があつた以外特に副作用を認めていない。

以上、各種卵巣機能不全患者における LH-RH の種々なる投与法の screening をおこなつた結果、LH-RH の単独連用は卵胞成熟の促進法としてはあまり期待できないが、LH-RH は間脳-下垂体-性腺系における障害部位の診断には強力な武器である。

稿を終るに臨み、この研究の機会を与えられた故御園生雄三教授に深甚の感謝を捧げます。御指導御校閲を賜った高見沢祐吉教授に深謝します。また、御協力頂いた内分泌研究室の各位に感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第17回および第18回日本不妊学会総会にて発表した。

# 文 献

- 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 深田信之, 小林 弥仁, 谷沢 修, 倉智敬一 (1972): 日産婦誌, 24, 219.
- 熊坂高弘, 斎藤 幹, 西 望, 加藤広英, 矢追良正, 小山嵩夫, 有村 章, Schally, A.V. (1972): 日産婦誌, 24, 484.
- Amoss, M., Rivier, J. and Guillemin, R. (1972): J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 175.
- Arimura, A. and Schally, A.V. (1971): Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 136, 290.
- Arimura, A., Saito, M., Yaoi, Y., Kumasaka, T., Sato, M., Koyama, T., Nishi, N., Kastin, A.J. and Schally, A.V. (1973a): J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 385.
- Arimura, A., Debeljuk, L., Shiino, M., Rennels, E.G. and Schally, A.V. (1973b): Endocrinology, 92, 1507.
- Bell, J., Spitz, I., Slonim, A., Perlman, A., Segal, S., Palti, Z. and Rabinowitz, D. (1973): J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 791.
- Czygan, P.-J., Breckwoldt, M., Lehmann, F., Langefeld, R. and Bettendorf, G. (1974): Acta Endocrinol. (Kbh.), 75, 428.
- Debeljuk, L., Arimura, A., Shiino, M., Rennels, E.G. and Schally, A.V. (1973): Endocrinology, 92, 921.
- Den Hollander, F.C., Schuurs, A.H.W.M. and Van Hell, H. (1972): J. Immunol. Methods, 1, 247.
- Haug, E. and Torjesen, P. (1973): Acta Endocrinol. (Kbh.), 73, 465.
- Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R. Jr., Miller, M.C., III and Cabeza, A. (1971a): J. Clin. Invest., 50, 1551.
- Kastin, A.J., Zárate, A., Midgley, A.R. Jr., Canales, E.S. and Schally, A.V. (1971b): J. Clin. Endocrinol. Metab., 33, 980.
- Matsuo, H., Arimura, A., Nair, R.M.G. and Schally, A.V. (1971): Biochem. Biophys. Res. Commun., 45, 654.
- Mortimer, C.H., Besser, G.M., Hook, J. and McNeilly, A.S. (1974): Clin. Endocrinol., 3, 19.
- Newton, J. and Collins, W.P. (1972): Brit. Med. J., 3, 271.
- Ondo, J.G., Eskay, R.L., Mical, R.S. and Porter, J.C. (1973): Endocrinology, 93, 205.
- Piacsek, B.E. and Meites, J. (1966): Endocrinology, 79, 432.
- Ramirez, V.D. and Sawyer, C.H. (1965): Endocrinology, 76, 1058.
- Rannevic, G. and Thorell, J. (1974): Acta Endocrinol. (Kbh.), 75, 647.
- Reeves, J.J., Arimura, A. and Schally, A.V. (1971): Biol. Reprod., 4, 88.
- Sandow, J. and Hahn, M. (1973): Acta Endocrinol. Suppl. (Kbh.), 173, 82.
- Schally, A.V., Arimura, A., Baba, Y., Nair, R.M.G., Matsuo, H., Redding, T.W. and Debeljuk, L. (1971): Biochem. Biophys. Res. Commun., 43, 393.
- Schally, A.V., Redding, T.W., Matsuo, H. and Arimura, A. (1972): Endocrinology, 90, 1561.
- Schneider, H.P.G. and McCann, S.M. (1970): Endocrinology, 87, 330.
- Schneider, H.P.G. and Dahlén, H.G. (1973): Acta, Endocrinol. Suppl. (Kbh.), 173, 86.
- Zárate, A., Valdés-Vallina, F., González, A., Pérez-Ubierna, C., Canales, E.S. and Schally, A.V. (1973): Fertil. Steril., 24, 485.

(No. 2872 昭50・2・3受付)