

Gestagen-Estrogen 混合剤長期投与の 性機能に及ぼす影響

順天堂大学医学部産科婦人科学教室(主任 水野重光教授)

鎌 田 慶 三

概要 排卵抑制を主目的として、長期作用持続型の dihydroxyprogesterone acetophenide および estradiol enanthate 合剤の投与を行った80例について、延 900周期、最長26周期の投与中の性機能を調べると共に、中止後についてもその回復状態を42例について観察した。投与周期の回数を重ねると、基礎体温は変化するが、各種尿中ホルモン値、子宮内膜像には差異を認めなかった。また回復状態も投与周期数による差異を見い出さなかった。投与中止後は全例に自然排卵の再開を見た。しかし排卵に至る経過は必ずしも一様ではなかった。最終回投与による消退出血後すぐに不正出血が発来する例が76%に見られ、回復過程の多様性と共に他の経口 Gestagen-Estrogen 混合剤には見られぬものであった。排卵抑制効果は 100%であるが、その変化は可逆的であり、いずれも投与前の排卵周期の状態に復した。

緒 言

近年、産婦人科領域治療面で各種合成ステロイドホルモンの応用は目覚ましく発展し、必然的にこの種薬剤の使用にあたり、投与中ならびに投与中止後の性機能におよぼす影響が、多くの研究者によつて検討されてきた。ことに Gestagen-Estrogen (G-E と略す) 混合剤を排卵抑制の目的で使用する場合、調和のとれた健康婦人の周期的生理機能の一部を人為的に抑止し、しかもそれがかなり長期におよぶ場合は、間脳、下垂体、副腎等、性ホルモン分泌制御機構への影響を慎重に検索する必要がある。経口 G-E 混合剤についてこのような研究は少なくないが、1960年頃より登場した長期作用持続型の G-E 混合剤に関しては比較的短期投与中の影響を観察した2～3の報告にとどまり、長期連続投与が性機能にどのような影響をおよぼすかについて、詳細に追求した報告は殆んどみられない。そこで著者は長期作用持続型 G-E 混合剤を長期に亘り連続投与し、各種ホルモンの尿中排泄値の動態を中心として、排卵抑制効果を検討し、同時に投与中止後の性機能の回復状態を種々の観点から追求したので報告する。

実験方法

A. 使用薬剤

dihydroxy-progesterone acetophenide (DDHA) 150mgおよび estradiol enanthate (EE) 10mgの二成分を含む油性剤 Deladroxate (DDX)で、Squibb社より提供された。

B. 実験対象

避妊を希望し、順天堂大学附属順天堂医院産婦人科外来を訪れた妊娠歴のある20～42才の婦人80例に、1965年9月より、延 900周期最長26周期に DDXを投与した。投与中止後の経過を追った42例の平均投与回数は13.6回であり、1～12回投与例が18例で、これを短期投与群とし、13～26回投与例が24例でこれを長期投与群とした。

C. 投与方法

第1回投与は月経周期の第7～9日目に行ない、1周期について1.0mlのDDXを筋肉内に注射した。消退出血後第7～9日目に注射し、以後同様の処置を連続的に繰り返した。

D. 検査方法

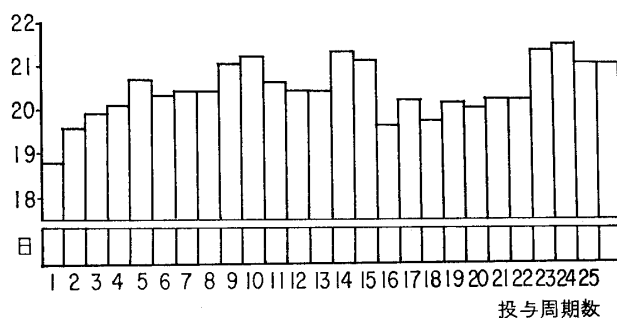
Gonadotropin は松島(1955)によるマウス子宮重量法、Estrogen は神戸川E法(1962)、Pregnenediol は神戸川法(1960)、17-KS は Derekter 法(1952)、17-OHCS は Reddy Jenkins and Thorn 法(1952)で、それぞれ24時間尿について測定した。

実験成績

A. 投与中の性機能について

1. 効果持続日数

図1 DDX投与周期毎の効果持続日数

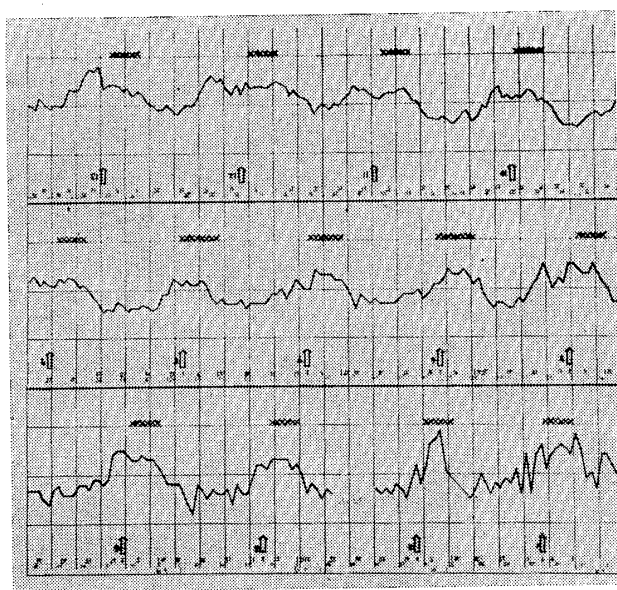


DDX投与後消退出血開始までの効果持続日数は13～30日にわたるが、17～23日が85.6%を占め、平均日数は20.5日である。第1回目投与の際の効果持続日数が18.8日ときわめて短かいことは特徴的であり、その後は安定してくる。

2. 消退出血

消退出血持続期間は3～15日にわたっているが、大部分の例(88.6%)は4～8日、平均6.8日であり、これは投与周期数により変動はみられない。消退出血量は平常の経血量よりも減少するが、投与回数が増加しても量的減少傾向は第1回投与とほぼ同じで変動は少ない。

図2 基礎体温



3. 基礎体温

正確に測定した60例、延 520周期の基礎体温を概観的に類別すると、次の3型に分類し得る。すなわちDDX投与後0.3℃以上基礎体温が上昇し薬剤効果持続中はほぼ同じレベルで高温を持続し、消退出血時0.3℃以上の下降を示す2相型、0.3℃以内の下降を示す高温持続型、DDX投与後0.3℃以上の体温上昇を示さない低温持続型の3型である。第1回投与における頻度は2相型76.6%、高温持続型18.3%、低温型5%である。しかし投与回数を重ねるに従い高温持続型が多くなり、12周期までに半数が、20周期以後は全てが高温持続型を示すようになった。

4. 腔スミア

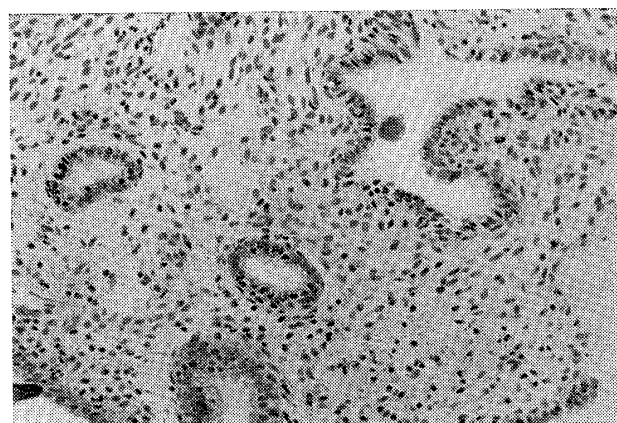
DDX投与後1週間以内に中間細胞が出現し、細胞辺縁の折れ曲りや集団性が見られ、すでにProgesteron 優性の所見がみられるが、2～3週間後にも、引き続きみられる Progesteron 優性傾向も正常周期に比べると弱い。

5. 子宮内膜

子宮内膜はDDX投与2～3日後に、子宮腺は

写真 H.E. 染色 400×

症例No. 23 36才 DDX第6周期、第22日
子宮腺は円型小型で1部軽度蛇行する腺上皮は低く原形質は粗である。間質は強度の浮腫を認める。萎縮性内膜



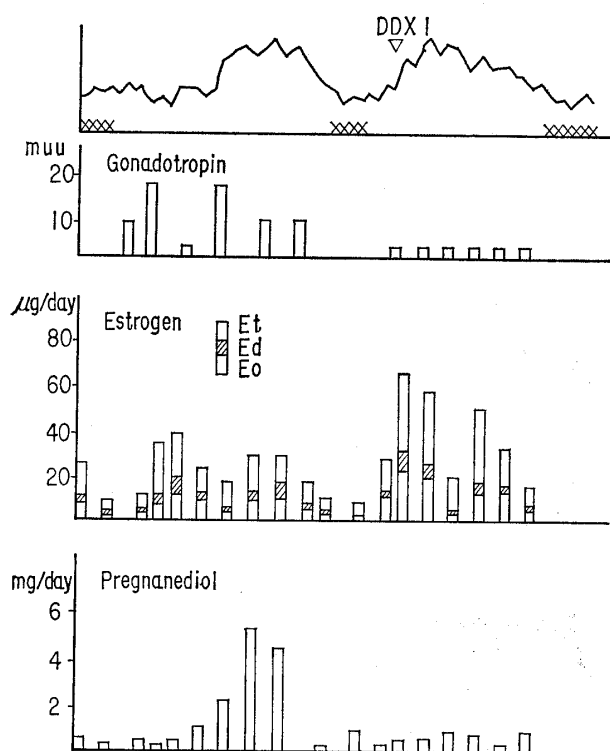
増殖なく円形で細く、腺上皮細胞はサイコロ状を呈して低く、判然とした増殖または分泌像を示さない。投与2週間後でも、同様に子宮腺は少なく、腺上皮細胞の空胞化は殆んど見られず、間質

は浮腫状を呈し、全体的にみて未熟かつ静的な増殖期像といえる。これらの所見は卵胞は成熟せず、黄体も形成されていないことを示すものであろう。

6. 頸管粘液

周期のどの時期においても、頸管粘液量は 0.1 ml を越えず、定型的結晶形成はみられなかった。

図3 1回投与例 No. 83 29才



7. 尿中ホルモン値

a) Gonadotropin

測定した17症例について観察した結果、投与前の対照周期には8~16muuの高値であったが、DDXを投与すると低値となり、周期中いかなる時期をとってみても6muuを越えることはなかった。

b) Estrogen

対照例では月経周期の第12~14日に最高値を取り、その平均は74µg/day (40~95µg/day)であったが、DDX投与周期では投与後1~4日で最高

図4 22~23回投与例 No. 52 33才

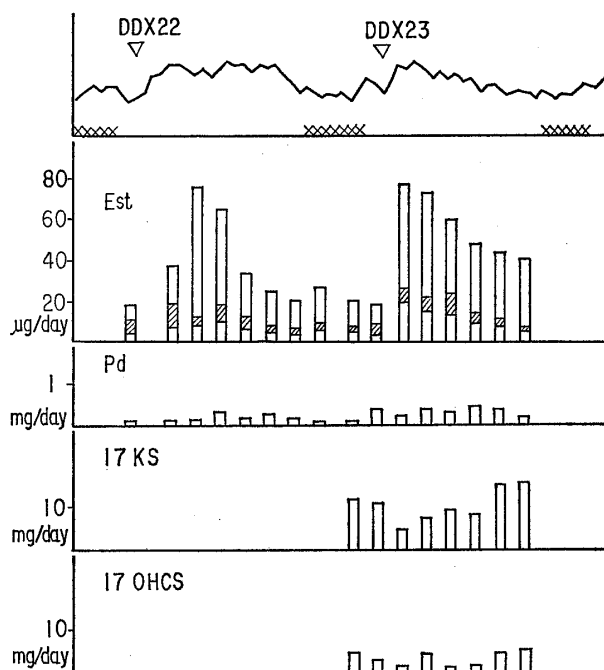
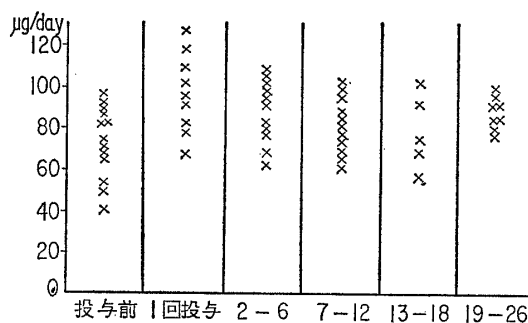


図5 各周期の Estrogen 最大値



値をとり、その平均値は83µg/day (58~128)で対照群よりやや高値を示し、以後経日的に漸減している。この変動は投与回数が増加してもほとんど変わらない。

c) Pregnanediol

対照例では卵胞期で1.4mg/day以下と低いが、黄体期になるとその最高値は2.0~7.8mg/dayとなる。DDX投与周期について、第1~10日、第11~17日、18~23日の3期間に分けてPregnanediolの尿中排泄量を測定したところ、それぞれの平均は0.19mg/day (6例), 0.28mg/day (6例), 0.19mg/day (67例), 最高は1.33mg/dayである。

図6 各周期第18～22日における Pregnanediol 値

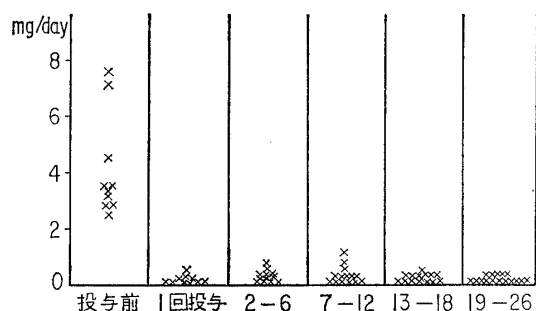


表1 短期投与例

症例 No.	年 令	妊娠 回数	分娩 回数	月経 周期	投与 周期	中止後出血及び回復状態			
						1回目	2回目	排卵	妊娠
81	28	1	0	28	1	12	24	42	
83	32	1	0	28	1	15	29	44	
84	35	8	3	25	1	14	30	76	
38	26	1	0	30	2	10	42	65	
31	24	1	1	30	3	13	35	49	
86	29	1	1	28	3	14	27	76	126
10	34	4	2	30	4	34	52	103	
36	27	1	1	不整	4	13	27	310	
45	28	2	2	35	4	13	26	86	
49	36	4	2	25	4	32		55	
13	39	5	1	不整	5	25	67	82	
22	30	1	1	28	5	28		41	207
6	24	1	0	28	6	12	25	85	
23	36	3	2	35	8	15	30	75	
66	34	2	2	28	8	11	33	47	127
60	26	1	1	不整	10	16	58	100	129
57	33	1	1	28	11	16	32	48	191
79	33	3	2	30	12	28	41	131	

d) 17-KS

短期投与群の平均値は 8.4mg/day 長期投与群の平均値は10.7mg/day で、対照群 9.0mg/day との間に有意の差は認められない。

e) 17-OHCS

短期投与群平均値は 4.5mg/day、長期投与群平均値は 4.7mg/day であり、対照群 4.5mg/day と比べほとんど変わらない。

B. 投与中止後の性機能

投与中止後の回復状態を追跡検査し得た42例を短期および長期投与群に分け表1・2に示した。

表2 長期投与例

症例 No.	年 令	妊娠 回数	分娩 回数	月経 周期	投与 周期	中止後出血及び回復状態			
						1回目	2回目	排卵	妊娠
28	30	2	2	不整	13	16		263	
74	36	2	1	25	14	35	61	80	
24	27	3	0	28	16	15	31	60	148
44	31	2	1	不整	16	14		65	
1	42	1	0	30	17	13	135	150	
65	24	6	2	30	17	30		43	
70	23	3	2	32	17	14	28	77	
78	29	8	1	28	17	16	28	53	
40	24	1	0	30	18	16	28	42	
62	27	1	1	28	18	20	34	131	131
46	33	3	0	33	19	13	38	51	
71	34	4	1	30	19	15	29	43	43
29	23	1	1	不整	22	16	33	47	113
59	22	4	0	28	22	14	27	73	
16	24	1	0	28	24	11	56	70	
20	30	5	3	28	24	20	41	56	
21	32	1	1	30	24	26		42	98
25	35	6	3	32	24	31	49	62	
34	29	3	2	不整	24	30	45	92	
35	27	2	1	28	24	16	44	58	
48	24	3	2	不整	24	15	54	78	
50	30	4	1	//	24	16	33	90	
52	23	1	0	//	24	17	38	79	
43	24	1	1	26	26	16	30	80	80

出血、排卵または妊娠に至るまでの日数は、最終回DDX投与による消退出血開始日より算定した。排卵日は、基礎体温、頸管粘液、膣スミア検査等により推定し、その日より5～7日後にPregnanediol値を測定し排卵を決定した。

1. 不正出血

ここで述べる42例について、先ず中止後の出血の状態を概観すると、最終回DDX投与による消退出血開始日より11～20日後までに32例に初回の出血を見ている。その後32例中23例に2週間後第2回目の出血をみており、このうち10例は第2回目の出血後約2週間目に排卵を見、以後正常の月経(排卵)周期に復した。早期出血以外の10例でも例外なく35日以内に第1回目の出血をみている。他のG-E混合剤の種類によつてはかなりの頻度

図7 投与中止後初回出血日

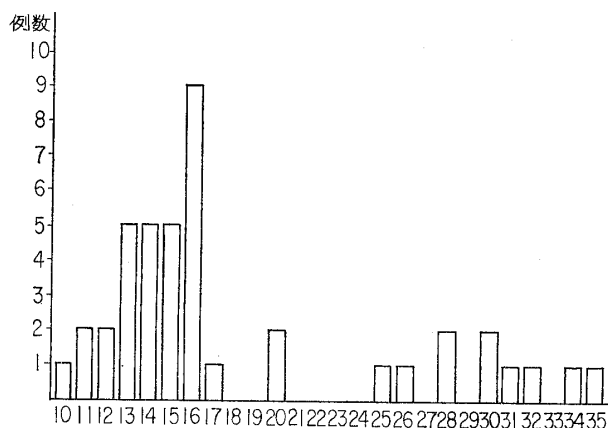
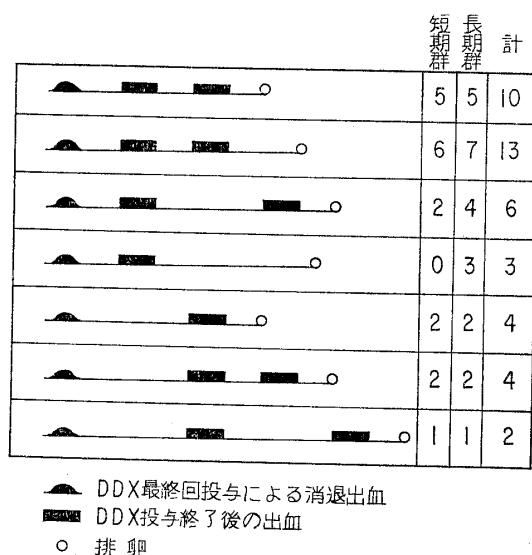


図8 排卵再開時期模式図



で無月経が続くことがあるが、本剤ではこのような例はなかった。次に出血および排卵時期を模式的に分類した図8からは、排卵までの過程と、短期または長期投与との関係は全くないと認められる。しかし消退出血を含め3回の出血後排卵をみる例が83%もあり興味を引かれる。

2. 出血量

投与中止後第1回目および第2回目の出血ではその量および質に差がなく、対照月経周期のほぼ半量というのが最も多く30例を占め、半量以下が10例、2例が通常量であった。これら出血期間は3～11日で平均6.1日である。3回目以降は排卵性月経であり、DDX投与前の通常量に戻っている。

3. 排卵

中止後例外なく排卵を回復した。排卵に至る過程を観察すると、投与前月経が整順であった婦人では、短期群における排卵までに要した日数は平均69.6日、長期群では67.4日とほとんど差がない。なお最長日数310日を要した例および次いで長い263日を要した例はもともと月経不順であり、月経最長4カ月の無月経と2回の機能性出血後、両者とも排卵をみている。

4. 妊娠

経過観察中妊娠した11例中、5例は期待しない妊娠のため、人工妊娠中絶を行ない、6例は順調な妊娠経過をとった後、満期分娩した。なお妊娠中の尿中ホルモン値に異常なく、児にも異常を認めなかった。

5 基礎体温

DDX投与中止後約1カ月は軽度高温が続く、そして排卵をみるときは36.7℃以下に下つてから

図9 16周期投与中止後 No. 44 31才

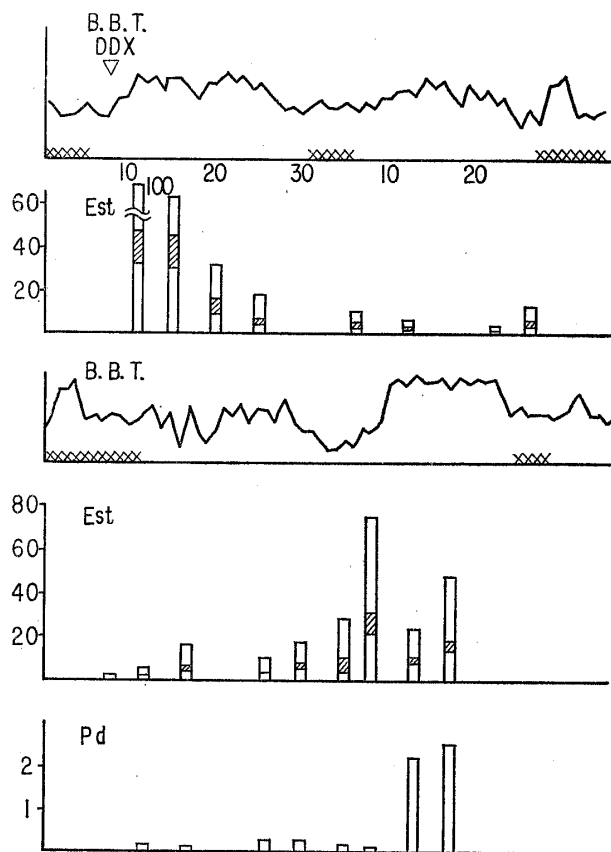
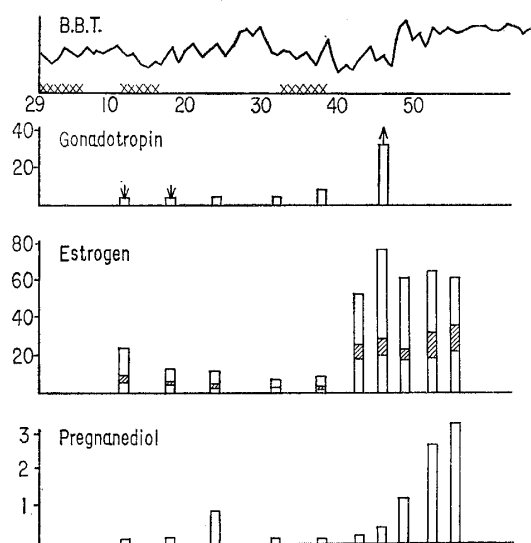


図10 投与中止後妊娠例 No. 66 34才



で、鋭い体温上昇と高温相の延長が大部分に認められた。また別に高温期が5～7日間と短かく、次周期になつて定型的2相性となり、排卵周期に復帰する例(5例)があつた。

6. 子宮内膜

大部分の症例において投与中止後、子宮腺の減少および狭小が引き続きみられるが、2～3カ月経過し排卵が起つた後は活動的な分泌期像を呈するに至る。一方初回出血に引き続き3カ月無月経が続いた例では、より強い萎縮像を示したが、このような例でも次回出血後3週間で子宮内膜像は速やかな回復を示し、正常に戻つた。投与中および中止後の内膜像を比較観察したが、両者の間に一定の関連性を証明することはできなかった。

7. 尿中ホルモン値

a) Gonadotropin

投与中の抑制は、DDX投与中止後1～3カ月におよび、4uuまたはそれ以下の値となり、やがて8～16uuの値をとり排卵周期に復帰した。別に排卵1～4日前に、32uu以上の異常高値が測定された例があつた。

b) Estrogen

DDX投与中止後も引き続き40 μ g/day以下の低値をとつたが、排卵直前には全例とも55 μ g/day以上の値を示し、最高値の平均は72 μ g/day (55～

120)で対照例と比べ有意差はない。

c) Pregnandiol

排卵までは0.8mg/day以下の低値を続け、排卵後5～7日目の値は平均3.4mg/day (2.5～4.1)であつた。

d) 17-KS

排卵の前後で差異を認めず、平均8.1mg/day (3.2～12.0)であつた。

e) 17-OHCS

平均4.6mg/day (1.4～11.2)で、対照群とほぼ等しい値であつた。

考 按

効果持続日数：DDX投与第1回目は18.8日と短縮しているが、第2回目以降5回までは投与周期の増加に伴い漸次延長の傾向をとり、それ以降は20～21.5日の間でほぼ安定した日数に落ち着いた。同様の事実は Reifstein ら (1965) によつて報告されている。すなわち5人の研究者達が60例について調査したものを集計し、第1回目は19.1日であるが以後5回まで延長傾向を示すと述べている。効果持続日数の延長は当然月経周期の延長となるが、このように月経周期が投与の反復により次第に延長傾向を示すことは経口G-E合剤では認められず、DDX自体の薬理作用、または投与形式によるものか不明であるが、いずれにしても6周期以後は月経周期が安定してくるし、性機能の回復状態からみても後述するように短期投与群と長期投与群との差はないので長期投与可能である。

消退出血持続日数：投与前の月経期間は平均5.4日であつたが、DDX投与周期のそれは6.8日に延長した。Herzog (1968) の189例の観察でも平均5日から36.7日に延長している。消退出血の量は大多数が投与前に比べ約半量に減少しているが、Herzog の報告では、平均15%の減少しか示していない。いずれも客観的測定によらないで、問診だけによる値なので正確な比較はできない。経口G-E剤に関しては Callard et al. (1966) および Schmidt et al. (1966) による子宮内カップによる詳細な報告例があるが、出血量の減少傾

向は同様で、これは菲薄化した内膜が大きな原因と見られている。なお消退出血の模様を観察すると、正常月経および種々の経口 G-E 剤投与例では、出血開始より第1～3日位までに大部分の量が排出されるが、DDX投与の場合は一般に出血開始の第1～2日はかえって少なく、第3～4日に最も多量に出血する傾向があり、興味深い。

DDX投与中止後の機能性出血：この消退出血直後の不正出血についてはあまり報告がないが、Herzog et al. (1968) はこれを irregular bleeding として数例を報告し、Rizkallah et al. (1966) は DHPA : EE 比が 150 : 10 のものでは 11 例中 1 例も認められなかったが、他の比率では 14～50 % に認め、disfunctional bleeding として報告している。しかし著者の成績とはその頻度において大分異なり、Mears (1964) や Goldzieher et al. (1964) のいう人種、生活環境等の差とは一概にいえ、将来この原因を詳細に検索しなければならない。この出血に次いでさらに 20 日以内に出血したものが過半数を占めて、それに引き続いて排卵を見るのが最も多い経過であるが、経口 G-E 混合剤の場合に見られるように消退出血後直ちに排卵性周期に移行するものは 1 例もなく、これも本剤の特徴といえる。

排卵抑制効果：投与中は完全に抑制効果がみられる。すなわち Pregnanediol 値を測定した 67 例において、黄体期下限の 2 mg/day を越えるものは 1 例もなかった。Rutherford et al. (1964) は分泌像を示さない子宮内膜より、また Taymor et al. (1964) は 60 例、Felton et al. (1965) は 62 例の尿中 Pregnanediol 値より排卵抑制を証明している。

基礎体温：DDX の作用期間内は、基礎体温の上昇がみられ、消退出血時に下降する。長期投与例においてはこの基礎体温の上昇、下降は時間的には反応が遅れ、温度差は少なくなる傾向がみられた。経口合剤 Lyndiol を使用した高橋ら (1966) の報告では、投与開始日より上昇し消退出血時に下降するが、長期投与の場合は上昇が鈍るものや下定形を示すものを認め、著者とはほ

ぼ同様の結果を示している。このように投与回数の増加によりほぼ全例に共通して変化を見たのは基礎体温だけであり、他の検査ではほとんど変化をみていない。しかし、13 周期以上の長期投与例について、投与中の変化と中止後の性機能の回復状態の間の相関をみているが、全く関係を認めていない。これは基礎体温が、間脳の温熱中枢の主たる指標となつても、内分泌機構との直接の関連をもたぬため、長期投与による種々の変化は、過熱中枢の慣れまたは unresponsibility に主な原因があると考えられる。中止後の基礎体温では、一定期間高温となる傾向がみられるが、植田ら (1965) は経口剤でもこれを認めている。これは Gestagen の長期投与による温熱中枢の unresponsibility もしくは中止後における endogenous Estrogen の不足などと関係があるのではないかと想像しており、著者の Estrogen 値とともにこれを裏づけている。

子宮内膜：26 周期におよび長期投与あるいは、短期投与でも、未熟な静的増殖期像を示し、ほとんど変化がみられない。すなわち子宮腺が少なく間質は浮腫状を示す像が一般的所見である。植田ら (1965) は経口剤で長期投与による変化を認めていない。なお著者は投与中に 1 例も分泌性内膜を見なかつたが、Felton (1965) は配合比が 100 : 20 の DDX を使用した際 46 例中 16 例に分泌性変化を認めている。

投与中止後の内膜は、約 1 カ月間は変化をみない。しかし排卵直前ほぼ 1 週間より日を追つて間質の浮腫傾向がなくなり、子宮腺の数が増加し、腺上皮の原形質は密となり、活動的内膜となる。DDX 投与中止後の子宮内膜の回復過程は、DDX 反復投与の回数よりはむしろ個人差による影響が大きく、投与中の内膜所見から中止後の回復状態を予知することは困難である。

Gonadotropin: DDX 投与中低値を示し、中止後も約 6 週間は増加しない。連続測定を行なつておらず、また FSH, LH に分画して測定していないので、今回の結果から投与中止後排卵に至る内分泌系の回復機構の詳細についての解析はでき

ないが、排卵時期に一致して32muu以上の値を得たものがあり、正常周期の排卵時より高値を示したのは、Gonadotropinの分泌に関連してのはねかえり現象と考えられ、この事実はDDXを排卵誘発の目的に応用し得る可能性を示唆する。

Estrogen: DDX 投与により Estrogen 尿中排泄量は対照に比し増量し、中止後の次周期は低値をとる。E-E 9mgと Estradiol 1mgを更年期婦人に投与し Estrogen 尿中排泄量を測定した Keiser (1961)によると、注射翌日に90 μ g/dayに昇り、10日頃まで経日的に急激に減少し、約3週間位10 μ g/dayで以後は投与前の水準5 μ g/dayに戻っている。この投与量と経日的尿中排泄値がきわめて近似し、DDX投与中子宮内膜が活動的増殖期像を呈さない事実から、投与中測定されていた尿中 Estrogen は外因性のものが大部分を占めているのではないかと推察される。

投与中止後 Estrogen 分泌は低いまま一定期間継続するが、その後急激に増量して排卵をみるものが最も多い。

Pregnanediol: 投与中はもちろん、中止後も排卵まで低値であるのは、DDXにより排卵が抑制され、黄体形成がないので当然のことである。

副腎皮質機能: 尿中 17-KSおよび 17-OHCS 値からみると、投与中、中止後いずれも変化なく、また投与回数による変化はみられない。すなわち DDXの長期投与を行なっても副腎皮質機能に対する影響は少ないかまたはないと考えられる。同様の事実は経口剤を使用した Wallach et al. (1963)により、また Reifstein et al. (1965)は 17 α -hydroxy progesteron caproate 注射により、影響はみられなかったと報告している。

DDX投与中止後全例に自然排卵の現われることを確認した。月経整調群および、不整群について排卵発現に要した日数を比較すると、前者が68.9日に対し、後者は102日と長い。しかし、後者では47～310日と日数に巾があり、これは投与前の性機能の差を反映していると考えられる。DDX投与例ではここに示し得たように、投与中止後例外なく排卵機能を回復するが、他の注射薬

Depo-Provera または経口剤では中止後長く排卵をみないものがある。Sheaman (1968)は経口避妊中止後12カ月以上にわたり無月経を来した22名について検索した結果、Estrogen および Gonadotropin 分泌が少なく、外因性 Gonadotropin の刺激に対し卵巣が反応することにより、この無月経の原因を視床下部に求め、Clomiphen 投与が圧倒的効果を示したという。また Dodek (1967)も種々の経口剤使用後の無月経の治療にpredonisone およびHMGまたはHCGを用いて排卵誘発に成功しており、この事実より無月経の原因を視床下部の抑制に求めている。DDX投与中止後の排卵遅延例についても同様の治療が行なえるかどうかは、今回実験を行なっていないのでその効果は不明である。

次に投与回数により排卵までに要する期間に影響があるかどうかをみると、短期投与群平均84.2日、長期投与群平均78.5日、1回投与例でも42～76であり、長期投与による影響はないと考えられる。ただ経口剤 Lyndiol を使用して、その投与回数による中止後の回復状態に対する影響を示唆した Keller (1967)の報告があるが、長期投与による排卵機能回復については多く論じられていない。

投与中止後妊娠成立までの期間は、11例平均4.5カ月であつたが、経口剤では Watts (1964)は平均5.8カ月、植田ら(1965)は平均3.8カ月であつたといい、これら経口剤における場合と、今回の著者の成績との間に大きな差は認められない。また妊娠中の尿中ホルモン値を測定したが、正常であり妊娠経過および分娩児に異常を認めず、DDX投与の影響は全くないと考えられる。

結 語

1. 80例、延900周期、最長26周期に、月経周期の7～9日目にDDXを1回筋肉内注射した結果、全例に排卵を抑制でき長期投与によつても効果は同じであつた。

2. DDX投与により、尿中 Gonadotropin および Pregnanediol は低値をとり、黄体形成はな

いものと考えられ、*Estrogen* はやや増量したが外因性のものと推察された。17-KS および 17-OHCS は投与による影響を認めなかつた。これら尿中ホルモン値は長期投与によつて大きな変動を見ないことを認めた。

3. 基礎体温は DDX 投与により体温上昇したが、長期投与によりその上昇の程度は減少し、反応時間は遅延して、諸検査のうち、長期投与によつて変化をみる唯一のものであつたが、この変化の様相と性機能の回復状態の間に関連を見なかつた。

4. 子宮内膜は DDX 投与により未熟な静的内膜となり、長期投与による変化を見なかつた。

5. 投与中止後42例について追跡調査した結果、排卵に至る過程は必ずしも一様でなかつたが、全例に自然排卵をみ、または正常に妊娠または分娩し、性機能の可逆性を認めた。ただ中止直後に不正出血を見る例が多く、この点を改善すれば、医師の管理のもとで排卵抑制が簡便に、安全に行なえ得る長所がある。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました恩師水野重光教授、研究面で貴重な御教示を賜りました本学生化学教室関根隆光教授に深甚なる謝意を捧げます。また数々の御助言と御協力を頂いた教室の森松弘講師、新家薫助手および教室員の諸兄に感謝いたします。

尚本論文の一部は昭和41年10月日本産科婦人科学会臨床大会、昭和42年3月第19回日本産科婦人科学会総会および昭和42年9月第5回国際産科婦人科連合世界

大会で発表した。

文 献

- 神戸川 明 (1960): ホと臨, 8: 964.
 神戸川 明, 細井 稔 (1962): 内分泌と代謝, 3: 213.
 松島早苗 (1955): ホと臨, 3: 915.
 高橋輝雄, 己斐秀豊 (1966): 日不妊会誌, 11: 204.
 植田安雄, 林 要 (1965): 最新医学, 20: 3004.
 Callard G.V., Litsky F.S., Demerre, L.J. (1966): Fertil & Steril, 17: 674.
 Dereker S.P. (1953): J. Clin. Endocr., 12: 55.
 Dodek (1967): Am. J. Obst. & Gynec., 98: 1065.
 Felton, H.T., Hoelscher, E.W., Swartz, D.P. (1965): Fertil & Steril., 16: 665.
 Goldzieher, J.W. (1964): Med. Clin. N.A. 48: 529.
 Herzog, G.M. Soule S.D. (1968): Obst. & Gynec., 32: 111.
 Kaiser, R. (1961): Geburtsh. u. Frauenhk., 21: 868.
 Keller, M. (1967): Gynaecologia, 163: 187.
 Mears, E. (1964): Int. J. Fertility, 9: 1.
 Reddy, J.J. (1952): Metab. 1: 511.
 Reifenstein, E.C. Pratt, T.E., Herzell, K.A., Shafer, W.B. (1965): Fertil. & Steril., 16: 652.
 Rizkallah, T.H., Taymor, M.L. (1966): Am. J. Obst. & Gynec. 15: 161.
 Rutherford, R.N., Banks, A.L., Coburn, W.A. (1964): Fertil. & Steril., 15: 648.
 Schmidt, R.M. (1966): Fertil & Steril. 17: 381.
 Shearman, R.P. (1968): Lancet: 325.
 Taymor M.L., Plank, S., Yahia, C. (1964): Fertil. & Steril., 15: 653.
 Wallach (1963): Am. J. Obst. & Gynec., 87: 991.
 Watts, G.F. (1964): Am. J. Obst. & Gynec., 90: 401.

(No. 2414 昭46・1・11受付)