

Clomid, Clomid-HCG および Clomid-HMG-HCG

各療法時における血中各種ホルモン測定に よる排卵誘発機構の研究

Study on the Mechanism of Ovulation Induction during Clomid, Clomid-HCG, and Clomid-HMG-HCG Therapy in Anovulatory Patients

大阪大学医学部産科婦人科学教室

正 田 常 雄	Tsuneo SHODA	青 野 敏 博	Toshihiro AONO
三 宅 侃	Akira MIYAKE	衣 笠 隆 之	Takayuki KINUGASA
谷 沢 修	Osamu TANIZAWA	倉 智 敬 一	Keiichi KURACHI

大阪大学医学部第2病理学教室

松 本 圭 史 Keishi MATSUMOTO

概要 無排卵婦人16例につき、Clomid 単独、Clomid-HCG または Clomid-HMG-HCG 療法を行ない、Clomid 投与開始日より3~4週間に亘って血中 FSH, LH, estradiol (E_2) および progesterone を連日測定し、これらのホルモン動態の観察から以下のような結論を得た。

1. Clomid 単独投与で排卵に成功した症例のホルモンパターンは正常排卵周期のものと類似しているが、特に Clomid 投与開始直後から FSH, LH が増加しはじめ投与終了頃に第1の peak を示すことが観察された。

2. Clomid を投与しても排卵に至らなかった症例では、一連の内分泌変動の各段階のいずれかに調節障害があり、これを次のような4型に分類することができた。

第1型: FSH, LH の initial peak があり、引き続き E_2 が増加し、排卵期に一致した LH surge が起るにもかかわらず排卵を認めがたいもの。

第2型: 最初 FSH, LH が増加し、次いで E_2 が増加して peak を形成するが LH surge が不十分なもの。

第3型: FSH, LH の initial peak があるが、 E_2 は殆ど増加せず LH surge のないもの。

第4型: Clomid-HMG-HCG とも殆ど増加を認めないもの。

3. 上記第2型に相当するものに対してはHCGを追加投与することにより排卵を誘発しうることを内分泌学的に明らかにした。

4. Clomid-HMG-HCG 療法では、両者の共同作用で高い排卵誘発成績をあげ得ることを内分泌学的に明らかにしたが、直接に estrogen を測定して卵胞の成熟度を monitor しなければ、卵巢の過剰刺激を起こしやすいので注意を要する。

緒 言

1961年 Greenblatt が clomiphene citrate (Clomid) に人間の排卵誘発作用があると報告して以来、排卵に至る mechanism について数多くの研

究がなされてきた。しかしながら、Clomid を投与しても排卵を誘発しえなかつた症例に対して詳細な内分泌学的検索を行ない、その原因が間脳—下垂体—卵巢系のいずれにあるかを検討した報告

は殆どみられない。

今回著者らは Clomid による排卵誘発機構を明らかにするため、Clomid 単独療法のほか、Clomid-HCG または Clomid-HMG-HCG 投与後の血中 FSH, LH, estradiol (E_2) および progesterone (Prog.) の測定を行ない、排卵成功例と無排卵に終わった症例とを対比して検討し、若干の新知見を得たので報告する。

対象および方法

1. Clomid 単独療法

無排卵周期症 3 例、第一度無月経 2 例および第二度無月経 5 例の計 10 例につき、月経または消退出血の 5 日目から Clomid を 1 日 50～100mg ずつ 5 日間投与した。

2. Clomid-HCG 療法

Clomid 単独療法では排卵しえなかつた第一度無月経 2 例につき、1. と同様の方法で Clomid を投与し、投与開始 11～13 日目から HCG 3000 IU を 3 日間追加投与した。

3. Clomid-HMG-HCG 療法

Clomid-HCG または HMG-HCG 療法では排卵または妊娠が成立しなかつた第一度無月経の 4 例につき、1. と同様の方法で Clomid を投与し、投与第 1 日～3 日目より HMG 150 IU を 7～9 日間投与し、HMG 投与終了翌日に HCG 3000～5000 IU を投与した。なお排卵後は黄体機能を賦活する目的で HCG 1000 IU を隔日に数日間追加投与した。

4. 採血および血中ホルモン測定

上記無排卵婦人計 16 例につき、Clomid 投与開始から 3～4 週間に亘り連日早朝空腹時に静脈血を採取し、血清中 FSH, LH, E_2 および Prog. を測定した。

5. 血中 FSH, LH の測定

血清中 FSH, LH の測定は、既に発表した Calbiochem 社の 2 抗体法 radioimmunoassay によつた。

6. 血中 Prog. の測定

血清中 Prog. の測定は、既に発表した妊娠ホルモット血清を用いる competitive protein binding

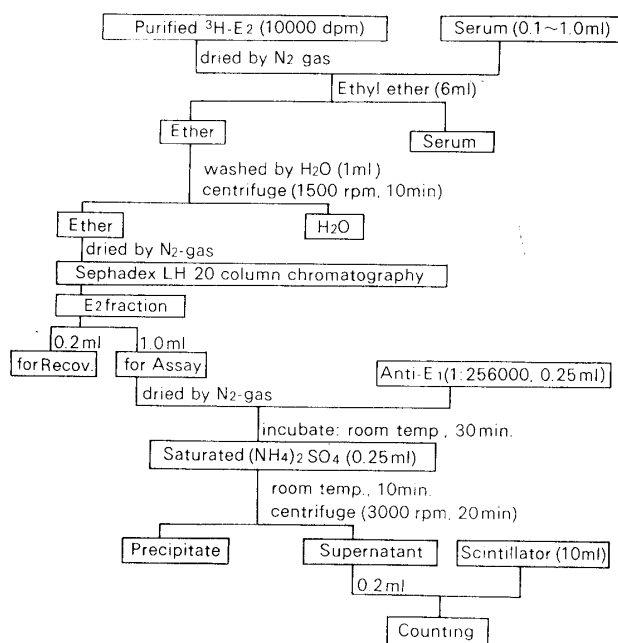
assay 法に従つた。

7. 血中 E_2 の測定

(1) E_2 の抽出と radioimmunoassay

血清中 E_2 の測定については、帝国臓器より提供された抗 estrone (E_1) 血清を用い、Wu ら、牧野らの方法を modify して、次のような assay 系を組み立てた (図 1)。

図 1 Procedures in RIA for estradiol



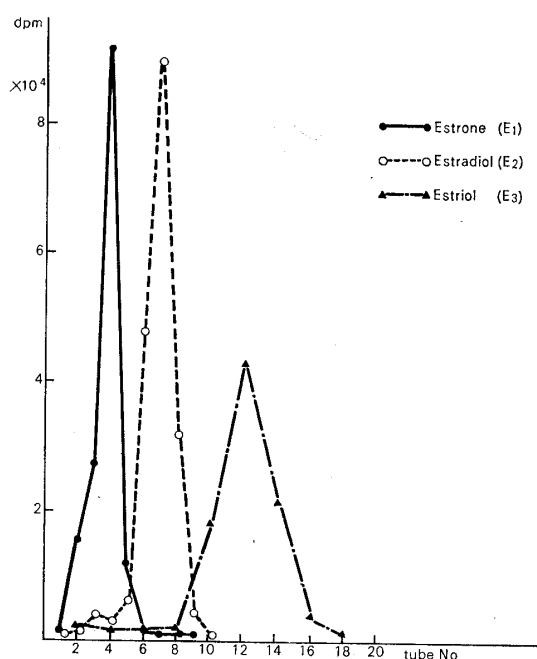
ethanol に溶解した純化 ^3H -bound- E_2 (^3H - E_2) 10000 dpm をエーテル磨り蓋付き試験管 (15×90mm) に注入し、 N_2 gas で乾固した上、被検血清 0.01～1.0ml を加え (1 ml 以下の場合は H_2O を添加して 1 ml とする)、ether 6 ml と共に約 1 分間振盪する。ether 相を同様の試験管に採取し、 H_2O 1 ml を加えて約 10 秒間振盪し洗浄を行ない 1500 rpm で 10 分間遠沈し、今度はスピッツグラスに注意深く ether 相を採取する。再度 N_2 gas で乾固したのち、後述する Sephadex LH 20 を用いた column chromatography を行ない E_2 分画 1.2ml を小試験管 (10×90mm) に溶出し、このうちの 0.2ml を回収率補正のために dioxan scintillation solution 10ml に溶解して liquid scintillation counter により放射能を測定した。一方、残り 1.0ml は N_2 gas で乾固の上、これに 25 万倍

稀釈抗 E_1 血清0.25ml を加え、約1分間振盪の
のち室温に30分間 incubate し、さらに飽和硫安
溶液を等量加え、約5秒間混和ののち、冷凍遠沈
機によつて3000rpm にて20分間遠沈し、上清 0.2
ml の放射能を上記と同様に count した。

(2) Sephadex LH 20 column chromatography

Pharmacia の Sephadex LH 20を benzene-me-
thanol (85:15の比率で混合) で懸濁し、その約
1.4ml を microcolumn (2 ml のツベルクリン
注射器) に充填する。これを benzene-methanol
溶液10ml で洗浄したのち、被検血清の ether 抽
出後乾固したものを同溶液 0.1ml で2回溶解し
て column に移し、さらに同溶液 0.1ml、次い
で 0.2ml で column 内壁を洗浄する。引き続き
同溶液 1.2ml を加えて column を通過させ、最
後に 1.2ml を加えてこれより溶出したものを
 E_2 分画とした。これは図2で示すように、 $^3H-E_1$,

図2 Separation of estrogen fraction by Sephadex
LH 20 column chromatography



$^3H-E_2$, 3H -estriol ($^3H-E_3$) の標準品をそれぞれ
column にかへ、0.3ml ずつを分画した場合、
tube No. 2~5では E_1 が、No. 6~9では E_2 が、
No. 10~14では E_3 が溶出されることをあらかじ
め確認したことに基づいている。

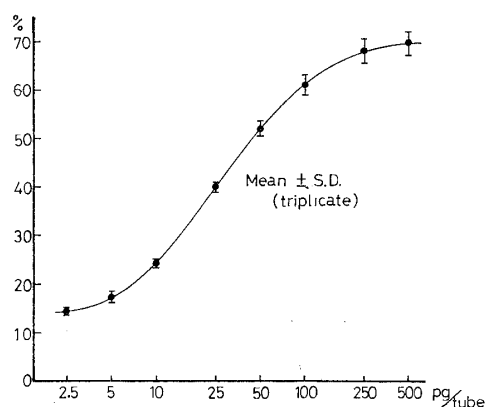
(3) 標準曲線

市販 E_2 (半 化学薬品 K.K.) を ethanol で溶解
し、標準 E_2 溶液を調製した。測定に当つてはそ
の 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250および 500pg
にそれぞれ $^3H-E_2$ 10000 dpm を加え乾固の上、
column を通さずに 25万倍稀釈抗血清0.25ml を
加え混和し、さらに飽和硫安0.25ml を加えて遠
沈し、上清 0.2ml を count し、

$$\text{Standard } \frac{\text{free}}{\text{total}} (\%) = \frac{B (\text{end dpm}) \times \frac{0.25+0.25}{0.2} \times 100}{A (\text{original dpm})} = \frac{B}{0.004 \times A}$$

なる式を用いて標準曲線を描いたところ、図3

図3 Dose response curve using standard estradiol



のように測定可能範囲は5~250pg/tube となり、
測定範囲各点の triplicate による標準偏差 (S.D.)
はすべて 2.8%以下であつた。

(4) Sample の放射能測定値と計算式

放射能測定値から E_2 実測値を得るために、次
の計算式を使用した。

$$\text{Recovery} = \frac{C (\text{recovery dpm}) \times \frac{1.2}{0.2}}{A} = \frac{C}{\frac{1}{6} \times A}$$

$$\text{Sample } \frac{\text{free}}{\text{total}} (\%) =$$

$$= \frac{B' (\text{end dpm}) \times \frac{0.25+0.25}{0.2} \times 100}{C \times \frac{1.2-0.2}{0.2}} = \frac{50 \times B'}{C}$$

$$\begin{aligned}
 &\text{Measured concentration (pg/ml)} \\
 &= \text{Value from standard curve (pg)} \\
 &\times \frac{1}{\text{recovery}} \times \frac{1}{\text{Sample Volume (ml)}} \\
 &\times \frac{1.2}{1.2-0.2} = \frac{1.2 \times \text{value from standard curve}}{\text{recovery} \times \text{sample volume}}
 \end{aligned}$$

(5) 特異性

抗 E_1 血清に対する標準 E_1 の結合性を 100% とした場合の E_2 および E_3 の交叉反応性はそれぞれ 62% および 2% であったが、 E_1 , E_3 は既に column chromatography で除かれているので実際の測定には干渉しない。また estrogen 以外のステロイドホルモンの交叉反応性は同一抗血清を用いた牧野の成績によると testosterone が 0.2%, Prog. が 0.01% 以下, cortisol が 0.01% 以下であった。なお water blank は毎回感度以下であった。

(6) 回収率および精度

Sample に加えた $^3H-E_2$ の消長より計算した回収率は 77.0 ± 3.0 (S.D.) % であった。また精度については表 1 で示すように臨床的にはかなり満足しえる結果が得られた。

表 1 Coefficient of variation in estradiol radioimmunoassay at the levels of 25 pg and 100 pg.

	25 pg	100 pg
intra-assay	4%	7%
inter-assay	21%	24%

成 績

Clomid 単独療法

Clomid 単独投与を受けた 10 例のうち、無排卵周期症の 2 例に排卵がみられた。図 4 はこのうちの 1 例につき、Clomid 投与開始日を第 1 日として最上段に BBT を、中段に FSH と LH を、下段に E_2 と Prog. を、それぞれ経日的に測定した値を図示したものである。各ホルモンのパターンは既に報告した正常排卵周期のそれに類似しているが、ただ Clomid 投与翌日より FSH と LH が増加しはじめ、投与終了頃に一旦 peak 値を示す (initial peak) ことが特徴的であり、次いで E_2 が漸増し peak に達すると LH の放出が促され、

図 4 Serum levels of FSH, LH, estradiol and progesterone in a patient with anovulatory cycle during and after Clomid treatment

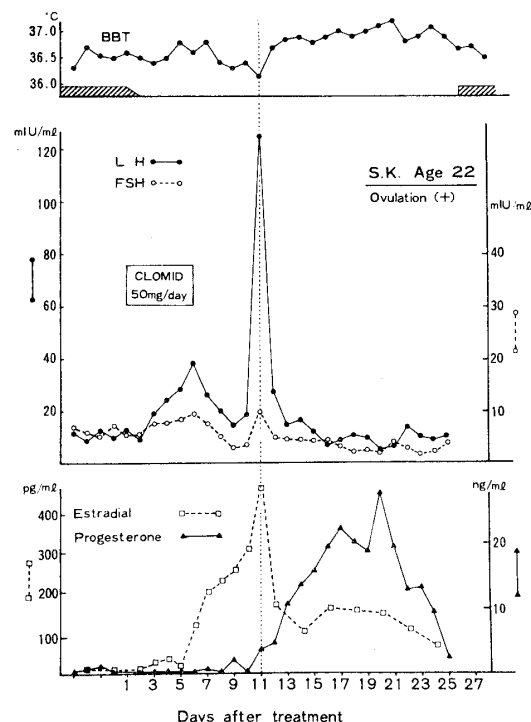


表 2 Sequential hormonal changes following Clomid therapy.

Type	FSH, LH	Estradiol	LH	Progesterone
	Initial Rise	Peak	Surge	Rise
I	+	+	+	—
II	+	+	—	—
III	+	—	—	—
IV	—	—	—	—

排卵が誘発されるというパターンを示した。

一方、Clomid を投与しても無排卵に終った 8 例のホルモンパターンをみると、以上の過程の種々の段階に障害が認められ、次のような 4 型に分類することができた (表 2)。

第 1 型: FSH, LH の initial peak があり、引き続き E_2 が増加し、排卵期に一致した LH surge (secondary peak) が起るにもかかわらず Prog. が増加せず、排卵を認めないもの (第一度無月経 1 例)。

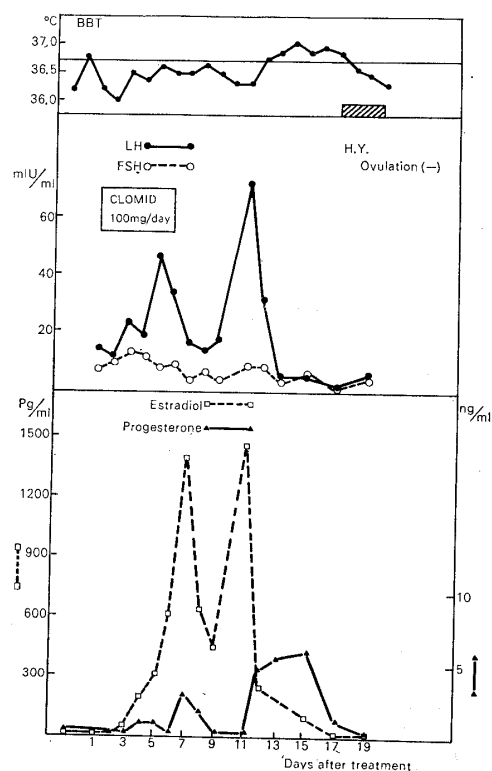
第2型：F S H, L Hついて E_2 が増加し peak を形成するが, L H surge が不十分なもの (無排卵周期症 1 例, 第一度無月経 1 例, 第二度無月経 1 例).

第3型：F S H, L Hの initial peak があるが E_2 は殆ど増加せず, L H surge のないもの (第二度無月経 1 例).

第4型：F S H, L H, E_2 および Prog. とともに増加を認めないもの (第二度無月経 3 例).

排卵機構の各段階において次のステップのホルモン分泌ないしは形態的な変化を促すには, どの程度のホルモン量が必要であるかが問題であるが, 著者らのこれ迄の正常周期や排卵障害例の成績と今回の Clomid の成績から敢えて線を引くとすれば, まず F S H および L H の initial peak はそれぞれ 10 mIU/ml 以上および 15 mIU/ml 以上あること, ついで E_2 peak は 150 pg/ml 以上あること, L H surge (secondary peak) は 70 mIU/ml 以上あることが必要である. この結果排卵が誘発さ

図5 Serum levels of FSH, LH, estradiol and progesterone in a patient with anorexia nervosa during and after Clomid treatment

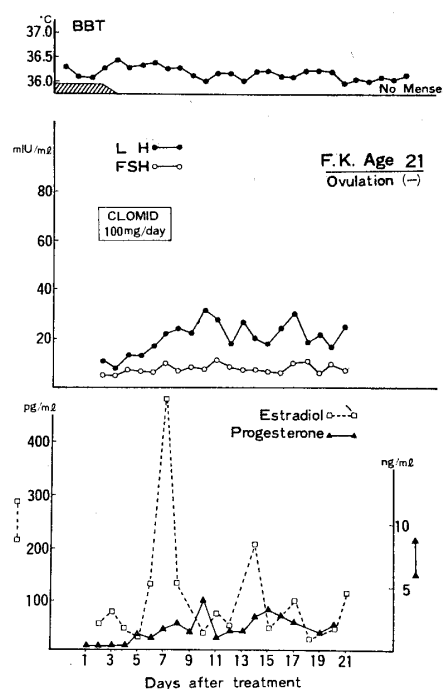


れば Prog. は 10 ng/ml 以上を 10 日間以上持続するものと考えられる. 今回の 4 型の分類は以上の数値を criteria として用いた.

以下には各型の代表例を 1 例ずつ示す. 図 5 は第一度無月経の患者に Clomid を投与した例である. F S H および L H の initial peak はそれぞれ 13, 46 mIU/ml を示し, E_2 は途中で一旦下降しているが 1400 pg/ml にも達している. L H surge は 72 mIU/ml で正常排卵期でも認めうる値を示しているが, Prog. は最高値でも 6 ng/ml を示すのみであり, B B T が高温相を示すのは 6 日間だけであつて, 排卵したとは考えがたい症例である. これは分類の第 1 型に相当する.

図 6 は無排卵周期症の患者に Clomid を投与し

図6 Serum levels of FSH, LH, estradiol and progesterone in a patient with anovulatory cycle during and after Clomid treatment



たもので, E_2 は 400 pg/ml を越える一過性の急峻な peak を形成しているが, L H peak は 36 mIU/ml と低く, Prog. は 5 ng/ml 以下の値を持続し, B B T は低温一相性を示した. この症例は分類の第 2 型に相当する.

図 7 は第二度無月経の患者に Clomid を投与した例である. F S H, L H の initial peak はそれぞ

図7 Serum levels of FSH, LH, estradiol and progesterone in a patient with anorexia nervosa during and after Clomid treatment

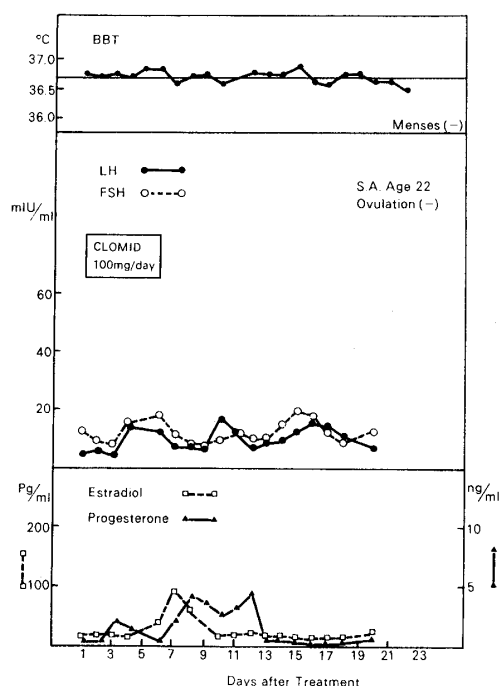
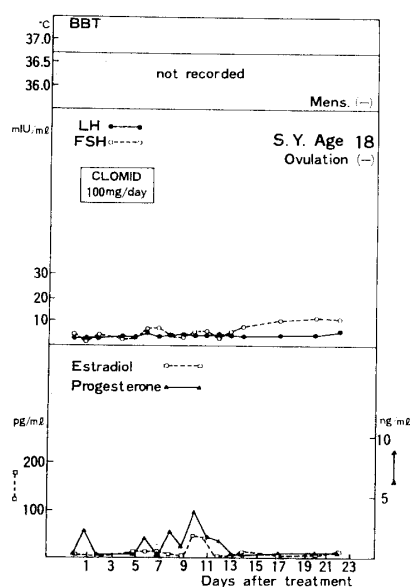


図8 Serum levels of FSH, LH, estradiol and progesterone in a patient with anorexia nervosa during and after Clomid treatment



れ 19, 14 mIU/ml を示すが, E_2 は殆ど増加せず, 最高値が 91 pg/ml を示すのみであつて, LH の secondary peak も 17 mIU/ml と明らかに低値であつた. これは分類の第 3 型に相当する.

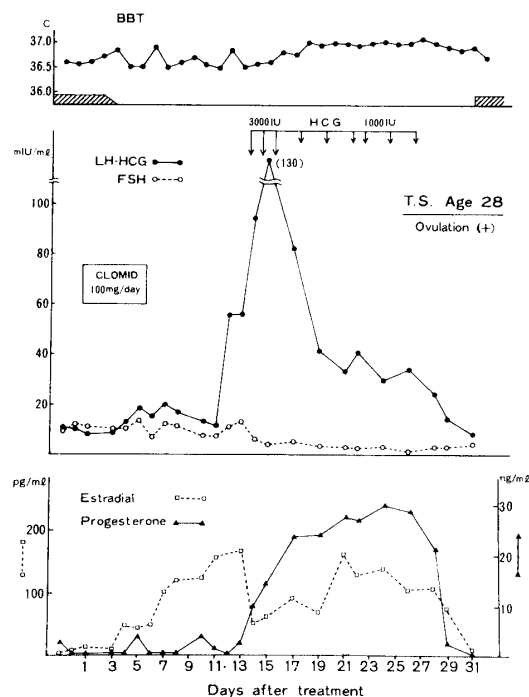
図 8 は第二度無月経の患者に Clomid を投与した例である. LH, FSH はいずれも 5 mIU/ml 以下であり, E_2 は最高値が 47 pg/ml を示すにすぎず, Prog. も亦 5 ng/ml 以下と低値であつた. これは分類の第 4 型に相当する.

2. Clomid-HCG 療法

数周期に亘る Clomid 治療では排卵に至らなかった第一度無月経の患者 2 例に対し Clomid 投与後, 6~8 日目から HCG を追加投与したところ, 2 例とも排卵が誘発された.

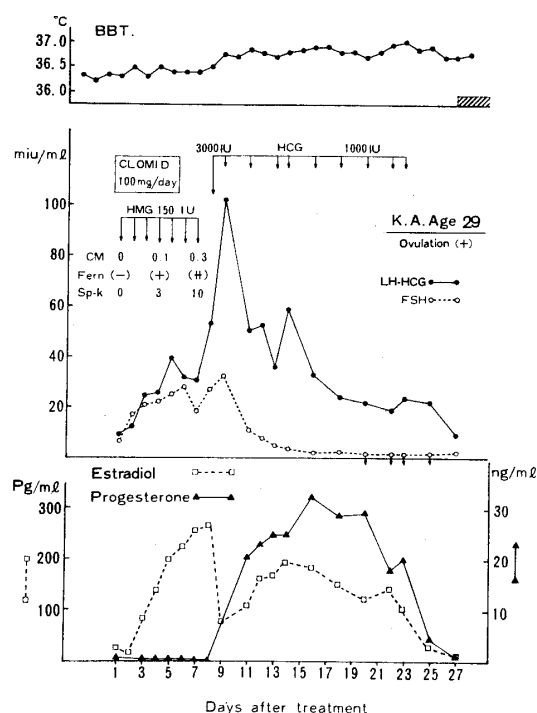
HCG 投与までのホルモンパターンを検討すると, いずれも FSH, LH の initial peak のあと, E_2 は 170 pg/ml 前後のやや低い peak を示し, LH の増加も充分でなく, 分類の第 2 型に相当していた. ところが HCG 3000 IU の 3 日間追加投与によつて図 9 に 1 例を示したごとく, 排卵

図9 Serum levels of FSH, LH-HCG, estradiol and progesterone in a patient with 1st grade amenorrhea during Clomid-HCG treatment



前期の LH 分泌不全を是正した. HCG 投与後の LH-HCG 値の上昇は, 内因性 LH が 2 日間に亘り 40 mIU/ml 前後の値で横ばいを示していたので LH の増加によるものとは考えにくく, 投与し

図10 Serum levels of FSH, LH-HCG, estradiol and progesterone in a patient with 1st grade amenorrhea during Clomid-HMG-HCG treatment

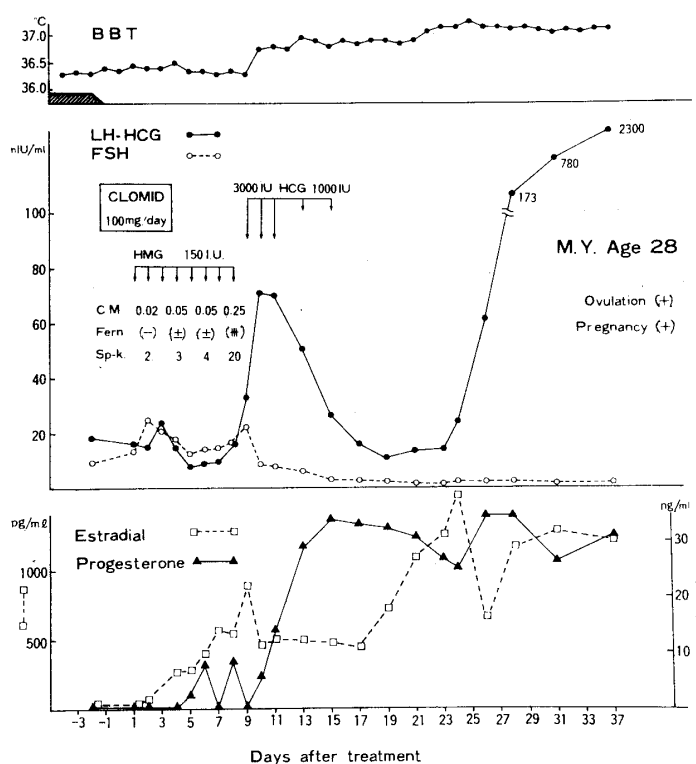


たHCGが交叉反応により測定されたものと考えられる。Prog. も10日間に亘る20ng/ml以上の増量が見られたので、排卵が誘発されたものと診断された。

3. Clomid-HMG-HCG 療法

図10は Clomid およびHMG投与を同時に開始した例である。FSH, LHは著明に増加し、Clomid 投与終了前後にはそれぞれ27.3, 39.5 mIU/mlのpeakを形成し、E₂はHMG投与中より漸次増量し、HMG投与終了日とHCG投与直前の2日間に亘って260pg/ml前後のpeakを形成した。HCG投与後はLH-HCGが102mIU/mlに達し、これと同時にFSHも32mIU/mlのpeakを形成した。黄体期にはFSHは低値を続けたが、HCGを追加投与しつづけたため、LH-HCGは緩徐に下降した。E₂はHCG投与後一旦88pg/mlまで下降したが、その後再び増加し、黄体期における最高値は193pg/mlを示し、月経発来前より漸減した。Prog.はBBTと共にHCG投与の翌日より上昇しはじめ20ng/ml以上の値を

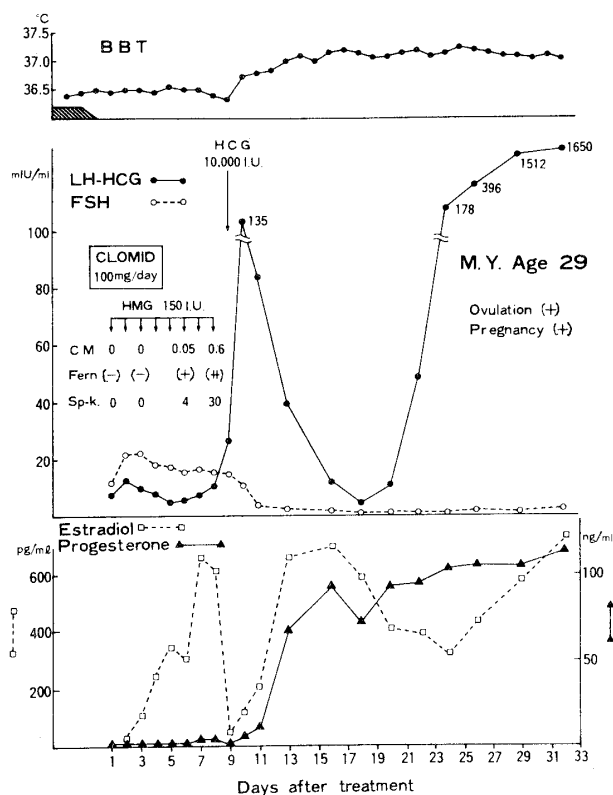
図11 Serum levels of FSH, LH-HCG, estradiol and progesterone in a patient with 1st grade amenorrhea during Clomid-HMG-HCG treatment (1st cycle)



約10日間持続したことにより、排卵陽性と判定された。なお本例は次周期に自然排卵によつて妊娠の成立をみた。

図11は同様の処置で妊娠した例である。FSHはHMG投与開始直後にpeakに達し、その後HMG投与続行中にもかかわらず数日間下降傾向を続けたのが特徴的であつた。一方E₂はHMG投与中より急激に増量しHCG投与直前に878pg/mlの高値を示し、その後約1週間は400～500 pg/mlの値を持続し、さらに1週間後には1000pg/mlに達し、その後も漸次増量する傾向がみられた。Prog.はHCG投与後速やかに上昇して約30 ng/mlを持続し、HCG投与後一旦下降したLH-HCGが約2週間後に再び上昇を始めたところから、妊娠が成立したことを確認した。なお本例は妊娠4カ月第13週に自然流産に陥つたが、2カ月後さらに同様の治療を行なつたところ、図12のように再び妊娠の成立をみた。排卵前のE₂値は

図12 Serum levels of FSH, LH-HCG, estradiol and progesterone in a patient with 1st grade amenorrhea during Clomid-HMG-HCG treatment (2nd cycle)



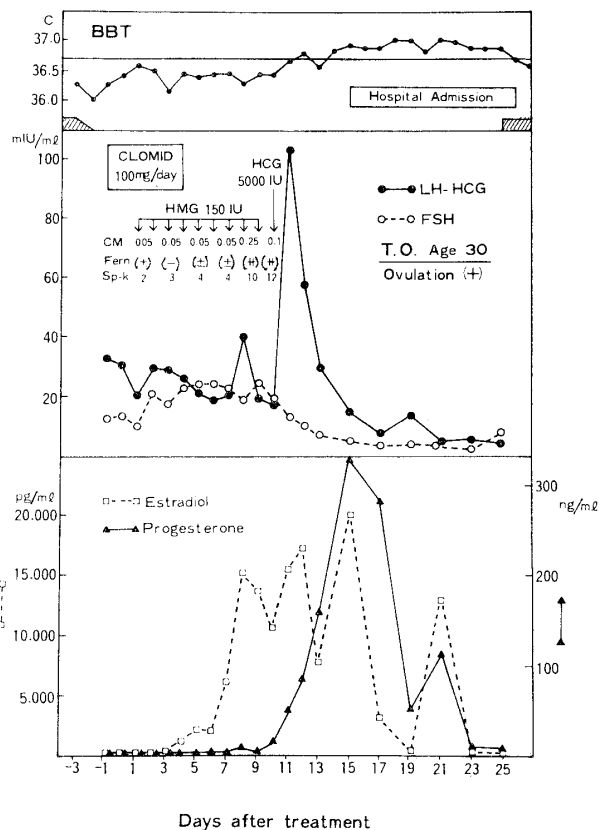
600pg/ml を越え、排卵後の Prog. は 100ng/ml に及ぶ増加を示し、子宮も妊娠月数に比して過大であったが、第38週には2200 g 以上の男児3名を分娩した。

図13の例は、別に詳細を発表したが、 E_2 は排卵前15000pg/ml を越え、排卵後には 20000pg/ml 以上にも達し、Prog. も亦 300ng/ml を越え、著しい卵巣腫大、腹水貯溜が認められたため、ovarian hyperstimulation syndrome と診断され、直ちに入院治療を施した症例である。後に本例は多嚢胞卵巣であることが開腹により診断された。

考 案

Clomiphene の排卵誘発効果については数多くの報告がみられ、その優れた成績が実証されているが、排卵誘発機序に関しては大別して2つの説、即ち中枢説と末梢説とがあり、そのいずれを重視するかについては必ずしも一致した見解が得られていない。しかし現在では中枢作用説、即

図13 Serum levels of FSH, LH-HCG, estradiol and progesterone in a patient with ovarian hyperstimulation syndrome during Clomid-HMG-HCG treatment



ち間脳の estrogen receptor において estrogen と competitive に取り込まれ gonadotropin の分泌を促進すると考える説が有力であり、末梢作用説すなわち卵巣に対して直接作用によつて steroid 代謝を促進し、加えて gonadotropin に対する感受性を高めるとの説は第二義的なものと考えられている。

著者の成績でも、9例において Clomid 投与中より FSH, LH が上昇しはじめ、Clomid 投与終了頃に peak に達する (initial peak) が、 E_2 は明らかにそれに遅れて上昇したところから、 E_2 の増加は上昇した FSH と LH の作用によるものと思われた。

Clomid の単独投与では PMS や HMG 投与による排卵誘発の場合に比べて、過剰反応は稀で多胎妊娠例も少ないことが知られている。これは Clomid の中枢作用によつて内因性の gonadotropin

放出ホルモンが分泌され、その後の一連のホルモン分泌も自然の排卵周期に近い状態で起るからであろうと考えられているが、今回の Clomid 投与による排卵成功例では FSH, LH の initial peak がやや高いことを除けば正常排卵例とほぼ同様のホルモンパターンを示した事実から、これを実証することができた。

因みに Clomid 投与により排卵をもたらすことができた例における内分泌学的変化を、青野(1973)、Jacobson (1968) らの説を中心に考察すると、(1) Clomid 投与中はまず FSH と LH が上昇し、卵胞の成熟が促進される。(2) 卵胞の成熟に伴って estrogen が分泌され、その estrogen がさらに卵胞の成熟を加速する。(3) 増加してきた estrogen は FSH の分泌を抑制し、LH の分泌を促進する。(4) 血中 LH が高値に達し排卵が起れば血中 estrogen が一時的に下降する。(5) 黄体が形成され Prog. と estrogen が分泌されるようになると FSH, LH の分泌は抑制される。(6) 黄体の寿命が尽きて estrogen と Prog. の分泌が低下すると、月経が発来する。

ところが Clomid 単独療法で排卵に至らなかった症例にはこれらのホルモンパターンの種々の段階に障害のあることが認められ、これを既述のように4型に分類したが、表2でホルモン変動(一)としたものは、我々の設定した criteria に照して、次のステップのホルモン分泌を促すに足るホルモン量には達していないことを示している。

さて、分類の第1型は、卵胞が成熟し LH surge があるにもかかわらず排卵が陰性であつたものであるが、その原因としては多嚢胞卵巣である場合が最も考えられる。今回の例でも E_2 値が非常に高値であるところから、Clomid によつて多数の卵胞が発育したにもかかわらず白膜肥厚が存在するために排卵障害を来したものと考えられる。従つて、分類の第1型の治療としては、まず Clomid 療法が不成功に終つた場合 HCG または HMG-HCG 療法はむしろ禁忌であつて、卵巣の楔状切除術が有効であろうと考えられる。

次に分類の第2型は、 E_2 の増量が起こりなが

ら LH surge が不十分な例である。positive feed back 機構の障害が考えられるが、青野らは Chiari-Frommel 症候群にこの type の多いことを指摘している。我々は LH surge の起こる時期に HCG を補充投与することにより排卵を誘発しえることを内分泌学的にも証明しえた。すなわち第2型の治療には Clomid-HCG 療法が有効であろうと考えられる。

第3型は FSH, LH の initial peak があるのに E_2 が増加しない型であるが、これは卵巣における卵胞の発育準備状態が悪く、正常量の gonadotropin では卵胞を成熟させるのに不十分であるものと理解される。従つて外因性の FSH により直接卵巣を刺激する必要があるが、Clomid を併用すると内因性の FSH との協同作用により PMS または HMG の使用量を節約できる可能性がある。また Clomid による卵巣への直接効果も存在すると考えられるので、第3型の治療には Clomid-PMS or HMG-HCG 療法が適当であると考えられる。

第4型は Clomid を投与したにもかかわらず FSH, LH の initial peak が認められない例であるから、内因性の FSH 分泌を促進することは期待薄であつて外から FSH を投与する必要がある。従つて第4型の治療には PMS or HMG-HCG 療法が有効であると考えられる。

最後に Clomid-HMG-HCG 療法の成績に言及したい。HMG-HCG 療法に Clomid で priming する方法は臨床的には関(1969)や Rabau (1968) によつて試みられているが、我々の成績でも4周期のすべてに排卵が起つており、臨床的には認むべき効果があつたものと思われる。ホルモン測定値を分析すると Clomid を投与することにより初期の FSH, LH 特に LH の増加が著しく、かつ E_2 の増加も良好である。注目すべきは、全例において血中の E_2 が増加しているにもかかわらず頸管粘液の増加が不十分なことである。これは Clomid が頸管腺に対しても E_2 と競合的に結合して E_2 の生物作用の発現を妨げているためと考えられる。従つて、卵胞成熟の指標として頸管粘

液を用いるとHMGを必要以上に投与する危険性があり、その結果は多胎妊娠や過剰反応症候群を招きやすいことになるので、本療法はE₂を monitor しながら行うべきであると反省させられた。

Clomid-HMG-HCG 療法については投与のスケジュール・量・対象の選択など、今後なお検討すべき余地があるものと考えられる。

稿を終るにぞみ anti-estrone を提供された帝国臓器 K.K., FSH および LH の RIA Kit を提供された第1 RI, 2nd IRP-HMG standard を提供された N.I. for Med. Research の各社に御礼申し上げます。また estradiol の測定に御協力下さった中溝洋子さんに深謝致します。

なお本論文の要旨は第22回日本内分泌学会西部部会(昭和49年8月徳島市), 第51回近畿産科婦人科学会シンポジウム(昭和49年10月京都市), 第27回日本産科婦人科学会総会(昭和50年4月京都市)において発表した。

文 献

青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一 (1972): 日産婦誌, 24: 821.

- 青野敏博 (1973): 日産婦誌, 25: 945.
 青野敏博, 塩路武徳, 正田常雄, 阪根 修, 衣笠隆之, 三宅 侃, 宮崎正敏, 幸川武久, 倉智敬一 (1975): 日産婦誌, 27: 281.
 小林文彦, 三宅 有 (1967): 日内分泌誌, 43: 858.
 牧野拓雄 (1973): 日内分泌誌, 49: 629.
 南川淳之祐, 青野敏博, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一, 松本圭史 (1974): 日産婦誌, 26: 226.
 関光倫 (1969): 産婦治療, 18: 671.
 正田常雄, 青野敏博 (1975): 産婦進歩, 27: 41.
 Greenblatt, R.B. (1961): Fertil. and Steril., 12: 402.
 Jacobson, A., Marshall, J.R., Ross, G.T. and Cargille, C.M. (1968): Am. J. Obst. & Gynec., 102: 284.
 Lorain, J.A. and Brown, J.B. (1969): J. Endocr., 18: 71.
 Rabau, E., Mashlach, S., Serr, D.M. and Melmed, H. (1968): Obst. Gynec., 31: 110.
 Riley, G.M. and Evans, T.M. (1964): Am. J. Obst. & Gynec., 89: 97.
 Vandenberg, G. and Yen, S.S.C. (1973): J. Clin. Endocr., 37: 356.
 Wu, Chung-Hsiu and Lundy, L.E. (1971): Steroids, 18: 91.

(No. 2928 昭50・6・9 受付)