

カレントレビュー

1. 内分泌

a. 多嚢胞性卵巣症候群の病態と治療

三 橋 直 樹 桑 原 慶 紀

はじめに

1935年に Stein and Leventhal が両側の多嚢胞性卵巣と無月経, 男性化, 肥満とのあいだに関連性があることを報告した。その後1964年に Stein はそのような患者に卵巣の楔状切除を行うと95%の患者で正常月経周期が回復し, さらに85%の患者が妊娠したと報告した。実際は卵巣の sclerocystic な病変は1800年代の半ばから報告されており, それらの楔状切除も1900年ごろにはすでに行われていたようである。しかし Stein and Leventhal の報告をきっかけとして, 無月経, 肥満, 男性化と卵巣の多嚢胞性変化を伴う疾患が一つの症候群として認識されていった。この多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は典型的な内分泌疾患の像を備えているのに加え, さらに卵巣の楔状切除が症状を改善するという奇妙な現象も併せ持っているため, 多くの臨床医や内分泌の基礎研究者の研究対象となってきた。

すでによく知られているように, 本邦の PCOS の患者では欧米のように極度の肥満や多毛, 男性化などを示す例は少なく, 臨床症状では月経の異常だけがあるものがほとんどであ

る。また本症候群の診断基準もまだ確立されたものはない。しかし人種差があること, また症状の程度に差があり, どこからが本症候群であるか明確にすることは困難であることは事実であるが, PCOS という症候群があることはほとんどの研究者が認めているものと考えられる。本稿では PCOS の病態についてまず解説し, さらにその治療につき概説する。

PCOS の病態

1. 高アンドロゲン

黄体化ホルモン (LH) が高値を示すのとならんでアンドロゲンが高いことは PCOS の最大の診断基準である。PCOS ではほとんどすべてのアンドロゲンやその前駆体が高値を示す。すなわちテストステロンやデヒドロテストステロン (DHT) などの 17β ヒドロキシステロイドである典型的なアンドロゲンのほかにデヒドロエピアンドロステロン (DHEA), デヒドロエピアンドロステロンサルフェイト (DHEAS) やアンドロステンジオンなどのアンドロゲン作用はさほど強くない 17 ケトステロイドも高い¹⁾。さらに 17α ヒドロキシプロゲステロンが高値を示すことが報告されている。これらのアンドロゲンは末梢組織でエストロゲンに転換される。特にアンドロステンジオンが効率よくエストロンに転換される。このため PCOS ではエストロ

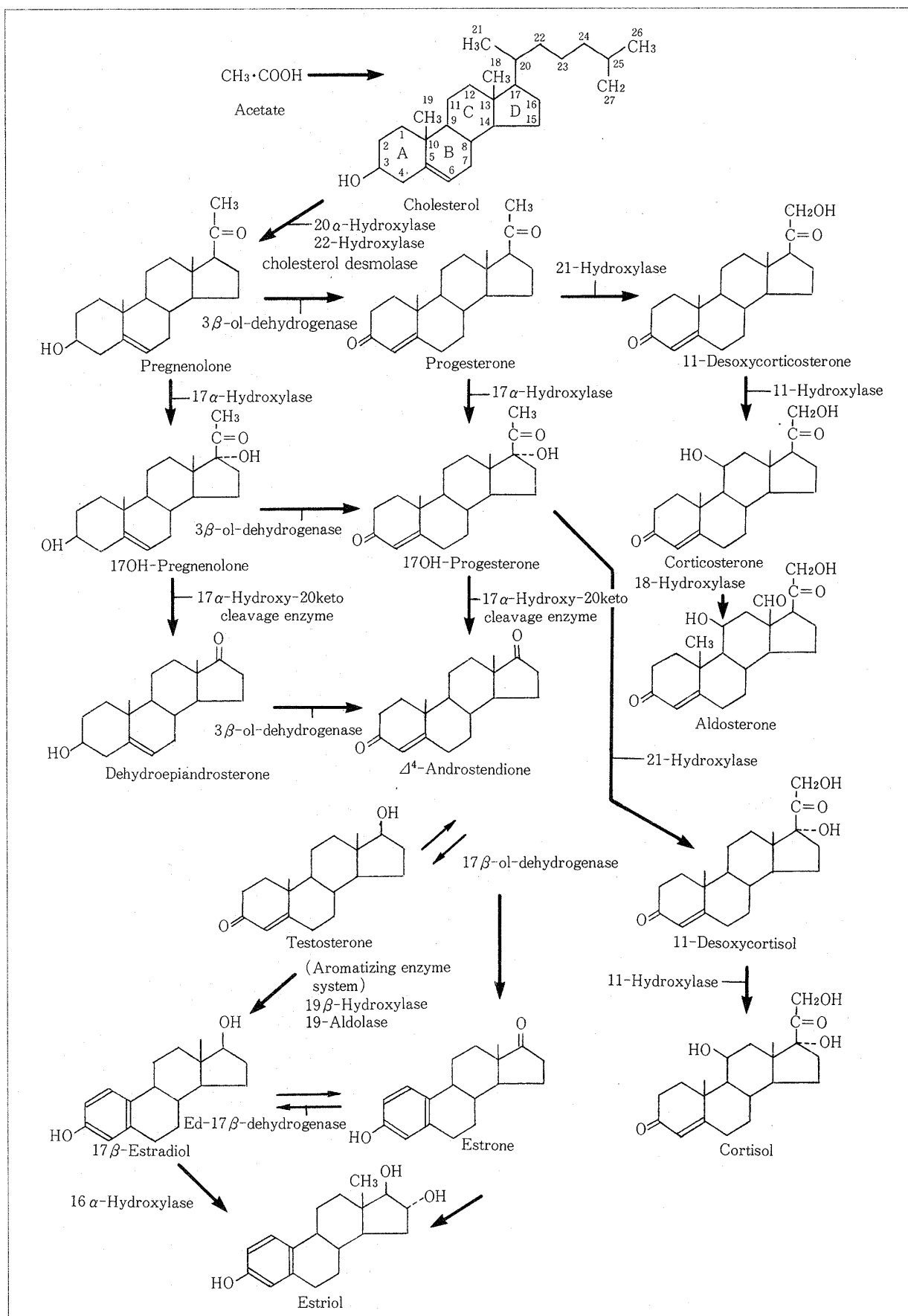


図1 ステロイドホルモンの合成経路

ゲンが軽度上昇する。肥満のある患者では脂肪組織でのこの転換があるため一段とエストロゲンが高くなる。したがって PCOS では卵巢でのエストロゲン分泌は低い、エストラジオールの血中濃度はある程度保たれている。これはテストステロンからエストラジオールへの転換とエストロンからエストラジオールへの転換が卵巢からのエストラジオール分泌に加わるからである。PCOS ではほとんどの例でプロゲステロンにより消退出血を起こすことができるのはこのためである。また PCOS では血中の性ステロイドホルモン結合蛋白 (SHBG) は減少していることが多い。この現象とアンドロゲンの総量が増加していることにより血中のフリーのテストステロンは高く、全身的な生物活性も高い。

PCOS 患者のアンドロゲンの産生には卵巢と副腎が関与している。DHEA や DHEAS の産生はデキサメサゾン投与で抑制されるためそのほとんどが副腎であろうと考えられている。またテストステロンやアンドロステンジオンなどはデキサメサゾン投与で変化しないことから卵巢での産生が主であろうと考えられている²⁾。このことは卵巢静脈や副腎静脈から直接採血し血中濃度を測定することにより確認されている³⁾。デキサメサゾンで副腎でのアンドロゲン産生が抑制される一方で、Gn-RH 投与で卵巢でのステロイド産生は抑制される。臨床的には副腎でのアンドロゲンが高値を示すのは PCOS の半数程度である。しかし副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を負荷するとほとんどの例で DHEA の過剰産生がみられる。これは17α-ヒドロキシプロゲステロンを DHEA に代謝する17, 20ライアーゼ活性が PCOS では卵巢でも副腎でも高いためと考えられている。個々の例で高アンドロゲンが卵巢によるか副腎によるかを鑑別するためにトリプロレリンにより卵巢を抑制し ACTH で副腎を刺激することも試みられている⁴⁾。

アンドロゲンが高いことと多毛とは必ずしも相関しない。また前にも述べたが多毛に関しては人種差が存在する。筋肉などではテストステロンがそのまま作用するが、毛根では DHEA やテストステロンが5αリダクターゼの作用で DHT に転換して生物活性を発揮する。したがって末梢の毛根における DHT 産生活性とアンドロゲンレセプターの量が多毛に関係していると理解されている。PCOS に限らずアンドロゲンが高くない多毛の患者は、末梢でのアンドロゲンレセプターおよび DHT 産生活性の二つが高いためと考えられている。

2. インシュリン抵抗性

PCOS では末梢でのインシュリン抵抗性、耐糖能の異常、およびインシュリン高値の合併が認められる。実際に OGTT を行ってみるとグルコースとインシュリンの変化は PCOS では DM 群と正常群の中間に入る。多くの報告でアンドロゲン濃度とインシュリン濃度に密接な関連がいられている⁵⁾。この PCOS で治療によりアンドロゲン濃度を低下させてもインシュリン濃度や耐糖能は変化しない。しかしインシュリン濃度を低下させると血中テストステロンは有意に低下する⁶⁾。この事実から高アンドロゲンは高インシュリンの結果ではないかという推測が出てくる。事実項部の色素沈着を示す黒色表皮腫 (acanthosis nigricans) では高アンドロゲン、無月経、両側の多嚢胞性卵巢および高度のインシュリン抵抗性を呈する。この疾患の病因はインシュリンレセプターの異常であることが分かっており、高アンドロゲンがインシュリン異常の結果であることを推測させる典型的な疾患と理解される⁷⁾。PCOS ではインシュリンレセプター異常は報告されていないが、インシュリン抵抗性、高インシュリンおよび高アンドロゲンには密接な関連があると考えられる。

3. Insulin-like Growth Factor (IGF)

IGF にはアミノ酸が70からなる IGF-I と67

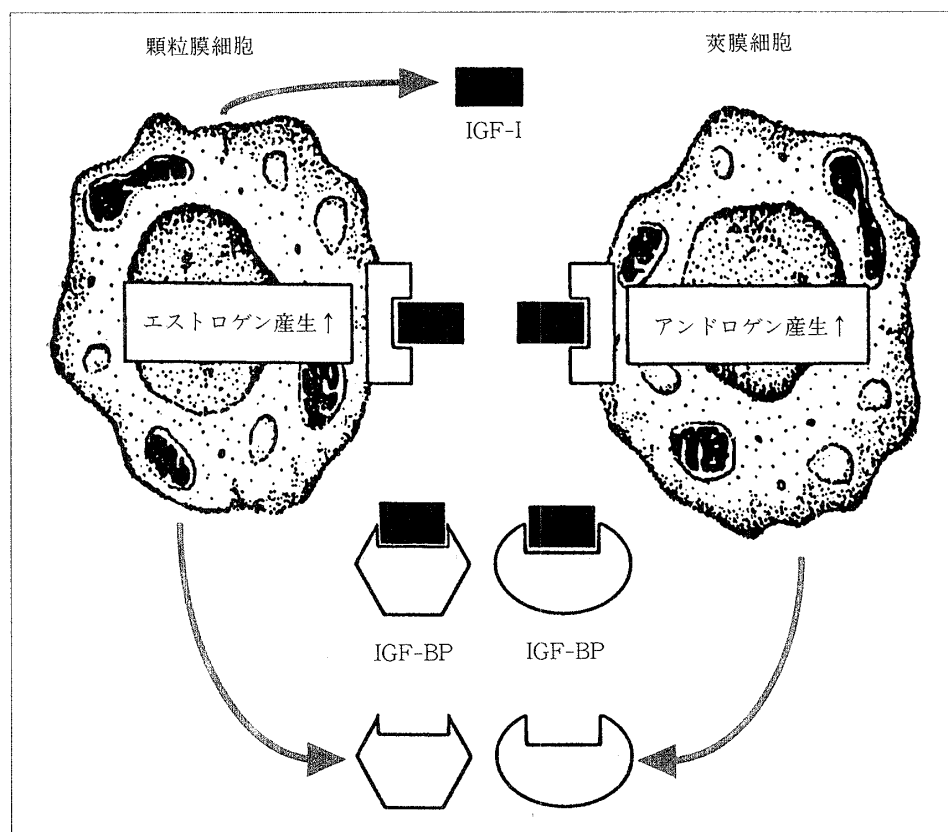


図2 顆粒膜細胞と莢膜細胞に対する IGF-I と IGF-BP の作用
(Adashi EY et al. Endocr Rev 1985 ; 6 : 400—420から改変)

からなる IGF-II とがあり、アミノ酸組成はインシュリンと類似性を有している。PCOS の病態にインシュリンのみならず IGF が関係していることを示唆するデータが報告されている。IGF は卵巣で産生されることがほぼ確認されており、IGF-I は FSH と同時添加されると顆粒膜細胞でのアロマターゼ活性を上昇させエストロゲン産生を増加させる。また LH と同時添加では莢膜細胞でアンドロゲン産生を増加させる⁸⁾。IGF-II もアロマターゼ活性を上昇させるが、IGF-I のような FSH との synergistic な作用は認められていない。ヒトの卵胞液には 5 種の IGF 結合蛋白 (IGF-BP) の存在が知られている。そのうち最も量的に多いのは IGF-BP-3 であり、これの産生には成長ホルモンが関係する。顆粒膜細胞では IGF および IGF-BP が産生されオートクリンに顆粒膜細胞に作用し FSH 作

用を増強し、アロマターゼ活性を増加させる。莢膜細胞では IGF はプロゲステロンからアンドロゲン産生に関係する酵素活性を増加させる。IGF-I がインシュリンと相同性が高いのと同時にそれぞれのレセプターも相同性があり、IGF-I レセプターにはインシュリンも結合する。PCOS では高インシュリンが続くため末梢組織ではインシュリンレセプターが減少し、卵巣では結果としてインシュリンが IGF-I レセプターに結合し生物活性を発揮していると推測されている。これが莢膜細胞の異常活性化と顆粒膜細胞の不活性化という PCOS の病態に関連していることが推定されている。

4. 脳下垂体、視床下部

PCOS でみられる最も大きな特徴は LH が基礎値も高く、また Gn-RH の刺激でも過剰反応を示すのに対し FSH がほぼ正常であること

である。LHの増加は一回のパルスで放出されるLHの増加が主でパルスの頻度は正常とされている⁹⁾。脳下垂体のGn-RH感受性は昂進している。これは慢性的にある程度のレベルのエストロゲン値が保たれているため、脳下垂体でゴナドトロピン合成が促進されまたGn-RHレセプターが誘導されることが原因である¹⁰⁾。またインシュリンやIGF-Iが高いこともこのLHが高いことに関係しているという説がある。逆にPCOSにGn-RHアゴニストを投与してゴナドトロピンの分泌を抑制してもIGF-Iは変化しない¹¹⁾。視床下部のレベルではGn-RHのパルスの増加が推測されている。さらにその原因としてdopaminergicとopioidergicな神経活動の協調性が障害されていると推定されている。PCOSの病因として視床下部でのこれらの変化をまず第一にあげるいわゆる中枢説もいまだに有力ではある。しかしゲスターゲン投与でPCOSの中枢性変化はかなり改善されること、またPCOSではエストロゲンに対するフィードバック機構は保たれていることなどから視床下部での変化は二次的と考えるほうが妥当であろう。さらにPCOSではクロミフェンなどの治療により卵巣でのエストラジオール産生が上昇するとLHのサージが起こり、排卵に至ることも中枢の変化は二次的であることを裏付けている¹²⁾。LHが高くFSHは正常である原因はまだ明らかではないが、おそらく末梢からのエストロゲンが中枢ではFSH分泌に抑制的に作用していることと、PCOSではインヒビン濃度は正常であることの二点に関係しているためと推定されている¹³⁾。また最近ではPCOSはLHの増加を来す遺伝子とインシュリン抵抗性を来す二つのそれぞれ独立した遺伝子の異常によるとする説も出されている¹⁴⁾。

5. 卵巣の形態学的変化

典型的なPCOSでは卵巣は両側とも腫大し、肥厚したスムーズなカプセルにおおわれてい

る。切開を加えるとこのカプセルの下には数mm径の多数の卵胞が観察される。それぞれの卵胞には数層の顆粒膜細胞がみられるが、PCOSを特徴づける最も大きな所見は莢膜細胞の異常増殖である。莢膜細胞の増殖の一つは慢性的に増加しているLHのためである。さらに前に述べた高インシュリン、高いIGF活性も関与している¹⁵⁾。PCOSでは一般に末梢組織でのインシュリン抵抗性があるといわれているが、卵巣は他の組織とは異なりインシュリン作用を受けると考えられている。これは卵巣ではインシュリンがIGF-Iレセプターに結合し、その生物活性を発現しているためである¹⁶⁾。以上のような莢膜細胞の増殖は卵巣におけるアンドロゲン産生を増加させる。卵巣内で高濃度に存在するアンドロゲンは卵胞の成熟を抑制し、卵巣表面のカプセルの肥厚をもたらす。

PCOSで観察される多数の卵胞は高いアンドロゲン環境の下でエストラジオール産生が抑制された状態にある。事実これらの卵胞ではアロマターゼ活性はほとんど認められない。しかしこれらの卵胞でも通常は十分量のFSHとIGF-Iが存在している。これらの卵胞もin vitroの環境でFSHあるいはIGF-Iを添加するとエストラジオールを産生するようになる。したがってin vivoでは卵巣内にFSHやIGF-Iの作用を抑制する物質が存在していることが予想される。まだ必ずしも明白になってはいないが、IGF-BPのうちのあるものはFSHによる顆粒膜細胞でのアロマターゼの誘導を抑制するという報告がみられる¹⁷⁾。興味あることに、このような内分泌的に不活発な卵胞から採取された卵でも体外でゴナドトロピン、エストロゲンおよび牛胎仔血清を加えた培養液で培養すると受精能のある成熟卵になる¹⁸⁾。

6. 肥満

必ずしも全例にみられるものではないが、肥満はPCOSの一つの特徴と考えてよい。PCOS

に限らず、18歳の時点での body mass index が高いものはその後に無排卵を示す率が有意に高い¹⁹⁾。肥満、インシュリン抵抗性、および高インシュリンは PCOS の病因に密接に関連していると考えられる。しかし通常のインシュリン抵抗性はインシュリンレセプターの減少や糖担体の異常によるが、PCOS では肥満を伴わずインシュリン抵抗性を示す例もあり、普通にいう肥満に伴うインシュリン抵抗性とは異なる機構が働いている可能性が示唆されている。脂肪組織のインシュリンレセプターには IGF が結合可能で、インシュリンと同様に脂肪酸の遊離を抑制し糖の利用を促進する²⁰⁾。しかし PCOS でのインシュリン抵抗性に IGF が関与しているかどうかは全く不明である。また脂肪組織はよく知られているようにステロイドホルモンを蓄え、代謝する。血中からアンドロゲンを取り込みアロマターゼの作用でエストロゲンに転換する。特にアンドロステンジオンがエストロンに転換されるため、肥満のある患者ではエストロンが高い。

以上のように肥満は PCOS の病態に関連すると考えられるインシュリン抵抗性、ある程度の血中エストロゲンが保たれていることなどと理論的にはよく合致する。しかし肥満がない典型的な PCOS も存在することを考慮すると、肥満は PCOS の程度をより促進したり修飾する因子ではあろうが、第一義的な病因ではないと考えるのが妥当であろう。

7. 若年性子宮体癌と乳癌

PCOS の病態を考え、また実際の患者を扱ううえで忘れてならないのは子宮体癌と乳癌の問題である²¹⁾。これは排卵障害のためプロゲステロン分泌がほとんどないにもかかわらずエストロゲンの血中濃度はある程度保たれていることによる。PCOS に伴う子宮体癌は高分化型で筋層内浸潤はまれで予後のよいものがほとんどである。欧米では子宮体癌や乳癌のリスクに加え

アンドロゲン過剰による冠動脈疾患のリスクも指摘されており、PCOS の治療を考えるうえでこれらの危険因子を考慮していくことは重要である²²⁾。

8. PCOS の病態

残念ながら PCOS の病態の根本はいまだ不明である。いままで述べてきたように卵巣や副腎での酵素異常、高インシュリン血症、肥満、IGF の異常、視床下部の異常などが関与していることは確実であり、いったんどれかの異常が起こればそれが次々に他の異常を引き起こしていき、結局 PCOS が完成されるものと予想される。しかしそもそもこの異常が出発点になるのかは分かっていない。PCOS の病態はある教科書にも書かれているように“happy hunting ground for theorist”であり、多数の総説が書かれている。どの立場でこの疾患をみていくかはいまのところ個々の研究者や臨床医の自由とあってよいであろう。

PCOS の治療

PCOS の原因が不明であるので、現状では治療は対症的にならざるを得ない。PCOS の症状は無排卵や月経異常、多毛、肥満などが中心であり、またまれに PCOS に伴う若年性の子宮体癌が問題となる。

1. 排卵障害、月経異常

PCOS の臨床症状で排卵障害と月経異常は必ずみられる症状であり、この症状がない場合は PCOS という診断に疑問がある。PCOS でみられる月経異常はさまざまで、重症のものは続発性無月経を呈するが、軽症のものでは散発性に無排卵周期が排卵性周期に混じる程度のほとんど治療を要さないものまでみられる。また不妊の訴えがあるかは治療方針を決めるうえで重要である。したがって PCOS の月経異常に対してはその重症度と挙児希望かどうかによって方針を決める。

PCOS の治療で注意すべきは卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) を起こしやすいことで、排卵誘発剤の使用にあたっては特に慎重に行うべきである。排卵誘発剤の種類を変更した場合や増量したときなどは頻回に超音波により卵巣、卵胞径のモニターをする必要がある。

a) クロミフェン

PCOS ではある程度のエストロゲン分泌は保たれており、無月経を呈する場合でも通常は第1度無月経であるためクロミフェンのよい適応である。特に稀発月経や無排卵周期症など軽い月経異常では効果が高い。クロミフェンは抗エストロゲン剤で、FSH を増加させる。同時に LH も増加させるが、これは PCOS では望ましい現象ではない。FSH 増加に伴い卵胞が成熟しエストラジオールを産生する。うまく排卵に至り黄体が形成されプロゲステロンの分泌が始まるとテストステロンやアンドロステンジオンなどは低下していく。すなわちいったん排卵性周期が回復すると PCOS では内分泌環境が改善の方向に向かう。PCOS ではクロミフェンでも一応は OHSS の発生に注意したほうがよい。また不妊治療では多胎妊娠の可能性を説明しておく必要がある。

実際の使用は月経あるいは消退出血開始5日目より通常1日100mgを5日間投与する。しかし PCOS でクロミフェンを初めて使う場合は1日50mg から開始したほうが安全である。反応をみながら100mg で効果がみられない場合は150ないし200mg まで増量するがそれ以上の増量は無意味である。クロミフェン投与で卵胞の成熟が確認できれば hCG を投与してもよいが、この場合は hCG 投与後に OHSS の発生に特に注意が必要である。

PCOS では副腎からのアンドロゲンを抑制する目的でプレドニゾロンやデキサメサゾンを経口投与することもある。本邦では日本産科婦人科学会の報告のよう

にプレドニゾロンを用いることが多いようである²³⁾。欧米の報告では副腎の抑制作用が強いデキサメサゾンを経口投与する報告が多くみられる²⁴⁾。

b) hMG-hCG

クロミフェンで排卵が起きないかあるいは数周期排卵しているにもかかわらず妊娠に至らない場合は hMG の適応である。この場合は特に OHSS に対する注意が必要である。LH の含有量の少ない hMG 製剤や最近開発された遺伝子操作による FSH 製剤などは多少 OHSS を少なくする可能性がいわれている。いずれにせよ PCOS に hMG 製剤を使用する場合は頻繁な超音波によるモニターは欠かせない。OHSS になった既往のある患者では発育卵胞の数が異常に多い周期は途中でキャンセルすることが必要なこともある。

最近よく試みられるのは Gn-RH アゴニストを経口投与する治療である。これにより内因性の LH を下げた条件下で hMG を投与する方法で、hMG 単独よりは卵胞発育をコントロールしやすいといわれているが、多胎妊娠や OHSS の率は必ずしも低下しないので、慎重なモニターはやはり必要である。

c) Gn-RH

Gn-RH を律動的に投与することも試みられているが、排卵率、妊娠率ともに他の排卵誘発法に比べ低い²⁵⁾。したがってこれ単独での治療はよい方法とはいえない。しかし Gn-RH アゴニストにより内因性のゴナドトロピンを抑制した条件下では Gn-RH の律動的投与が有効で、多胎妊娠や OHSS の率も低いという報告がみられる²⁶⁾。また hMG を用いた場合に hCG にかわって Gn-RH を使用する方法も報告されている²⁷⁾。

d) 卵巣楔状切除

腫大した卵巣を楔状に切除する手術で、卵巣門の対側を体積にして約1/4から1/3ほど切除す

る。この手術を行うことで PCOS ではアンドロゲンの低下がみられ、排卵周期が回復する。しかし手術による排卵の回復はせいぜい半年から 1 年程度しか持続しない。また手術操作による術後癒着がその後の妊娠を障害することも多く、薬物による排卵誘発がどうしても成功しない例か薬物により重症の OHSS が頻繁に起こる患者に限って試みるべきである。

最近腹腔鏡下手術により楔状切除を行うことも試みられている。効果は開腹手術と同程度であり、術後癒着も少ないことが期待されている。また楔状に切除するのではなく、卵巣表面を電気メスあるいはレーザーで焼灼することも試みられている。この方法は止血の必要がなく、腹腔鏡下で行うのに適した方法で、効果の点でも楔状切除に劣らない。おそらく術後癒着を少なくする点でも優れていると考えられ、さらに手術侵襲も小さいので場合によっては繰り返し行うことも可能であり、今後有望な方法である。

e) ダイエットと体重減少

PCOS に限らず肥満はインシュリン抵抗性を増加させ高インシュリン血症の原因となる。肥満を伴う PCOS の場合、ダイエットや適度な運動により体重をコントロールすると内分泌環境が改善することが知られている。体重減少に成功するとまず SHBG が増加し同時にフリーのテストステロンが減少する。また血中のインシュリン、IGF-I は減少し、IGF-BP が増加する。体重減少のみでアンドロゲン低下と排卵周期の回復がみられた例も報告されており、肥満を伴う PCOS では体重のコントロールが重要である²⁸⁾。

2. 多毛

多毛やにきびの訴えは日本人では少ないものであるが、実際の治療はたいへんやっかいである。体毛はやわらかい柔毛と剛毛に分けられ、頭の毛や陰毛は剛毛である。両者の違いは剛毛の毛根にはアンドロゲンのレセプターが存在す

ることと、アンドロゲンを DHT にまで代謝する酵素活性が備わっていることである。にきびの発生に関係する皮脂腺も同様にアンドロゲンを DHT にまで代謝する²⁹⁾。またこれらの部位で生物活性をもつのは DHT に限られる。したがって多毛には血中のアンドロゲン濃度、毛根のアンドロゲンレセプター、および DHT までに代謝する酵素活性が関係する。しかし多毛の発生病理はまだ不明な点が多く、実際に治療を要する患者のうち高アンドロゲンのある PCOS はむしろ少なく、アンドロゲンが正常の特発性のものが多い。

アンドロゲンが高いものはまずアンドロゲンを低下させ、SHBG を増加させることが目標となる。これには排卵を正常化させることでもよいし、また楔状切除を行ってもよい。一方アンドロゲンが正常のものは治療がむずかしい。最もよく用いられるのはピルである。これはゴナドトロピンを低下させ卵巣でのアンドロゲン産生を抑制するものであるが、実際の効果は小さい。しかし、最近開発され本邦ではまだ承認されていないが、new progestin と呼ばれるものの一つである desogestrel 含有ピルはアンドロゲン値を下げるのみならず SHBG を増加させ、多毛やにきびに対し有効性が報告されている³⁰⁾。次に使用されるのは、サイプロテロンアセテートやスピロノラクトンなどの抗アンドロゲン剤である。スピロノラクトンは抗アルドステロン剤であるが、末梢でのアンドロゲン産生を抑制し、またアンドロゲンレセプターに DHT が結合することを抑制する³¹⁾。またフルタマイドは末梢の抗アンドロゲン剤として知られているが、PCOS に投与すると有意に血中テストステロンを低下させ、SHBG を増加させる³²⁾。しかしこれらの薬剤が効果を出すには非常に長期間を要し、少なくとも 1 年以上治療を継続していく必要がある。

おわりに

PCOS の病態はまだ不明なことが多いが、高アンドロゲンあるいはインシュリン抵抗性などの最初はずかな変化が次々に他の内分泌異常を派生していくように思われる。逆にいえばどこかでこの異常の一つを断ち切れればすべての異常が次第に改善していく。治療の手段は我々はすでにいくつももっているのだから、患者の重症度と主訴をよく聞いて個々に最も適した治療を行うことが重要であろう。

文 献

1. De Vane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SCC. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 496—500
2. Judd HL, McPherson RA, Rakoff JS, Yen SCC. Correlation of the effects of dexamethasone administration on urinary 17-ketosteroid and serum androgen levels in patients with hirsutism. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 408—417
3. Kirshner A, Jacobs J. Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen over production in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 199—209
4. Escobar MH, Pazos F, Potau N, Garcia RR, Sancho JM, Valera C. Ovarian suppression with triptorelin and adrenal stimulation with adrenocorticotropin in functional hyperandrogenism: role of adrenal and ovarian cytochrome P450c17 alpha. *Fertil Steril* 1994; 62: 521—530
5. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356—359
6. Nestler JE, Barlasini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1040—1046
7. Barbieri RL. Hyperandrogenism, insulin resistance and Acanthosis nigricans. 10 years of progress. *J Reprod Med* 1994; 39: 327—336
8. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323—331
9. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 165—172
10. Frager MS, Pieper DR, Tonetta SA, Duncan JA, Marshall JC. Effects of castration, steroid replacement, and the role of gonadotropin-releasing hormone in modulating receptors in the rat. *J Clin Invest* 1981; 67: 615—623
11. Hatasaka HH, Kaser RR, Chatterton RT. The response of growth hormone and insulin-like growth factor—I axis to medical castration in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil* 1994; 62: 273—278
12. Baird DT, Corker CS, Davidson DW, Hunter WM, Michie EA, Van Look PFA. Pituitary-ovarian relationship in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 798—809
13. Buckler HM, McLachlan RI, MacLachlan VB, Healy DL, Burger HG. Serum inhibin levels in polycystic ovary syndrome: Basal levels and responses to Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and exogenous gonadotropin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 798—803
14. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and dual-effect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 613—621
15. Holly JMP, Eden JA, Alaghband-Zadeh J,

- Carter GD, Jemmott RC, Cianfarani S, Chard T, Wass JAH.* Insulin-like growth factor binding proteins in follicular fluid from normal dominant and cohort follicles, polycystic and multicystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1990; 33:53
16. *Treadway JL, Morrison BD, Goldfine ID, Pessin JE.* Assembly of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors in-vitro. *J Biol Chem* 1989; 264: 21450—21453
 17. *Ui M, Shimokawa M, Shimasaki S, Ling N.* An insulin-like growth factor-binding protein in ovarian follicular fluid blocks follicle-stimulating hormone-stimulated steroid production by granulosa cells. *Endocrinology* 1989; 125: 912—916
 18. *Trounson A, Wood C, Kaushe A.* In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril* 1994; 62: 353—362
 19. *Rich EJW, Goldman MB, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ.* Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 171—177
 20. *Bolinder J, Lindblad A, Engfeldt P, Arner P.* Studies of acute effects of insulin-like growth factors I and II in human fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 732—737
 21. *Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS.* Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403—407
 22. *Wild RA, Van Nort JJ, Grubb B, Bachman W, Hartz A, Bartholomew M.* Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 255—259
 23. 生殖・内分泌委員会報告. 本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成2年度～平成4年度)検討結果報告. *日産婦誌* 1993; 45: 1359—1367
 24. *Adashi EY.* Potential utility of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1990; 53: 765—779
 25. *Kelly AC, Jewelewicz R.* Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 195—202
 26. *Filicori M, Flamigni C, Campaniello E, Valdiserri A, Ferrari P, Meriggiola MC, Michelacci L, Pareschi A.* The abnormal response of polycystic ovarian disease patients to exogenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 825—831
 27. *Blumenfeld Z, Lang N, Amit A, Kahana L, Yoffe N.* Native gonadotropin-releasing hormone for triggering follicular maturation in polycystic ovary syndrome patients undergoing human menopausal gonadotropin ovulation induction. *Fertil Steril* 1994; 62: 456—460
 28. *Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L.* Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenemic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173—179
 29. *Schweikert HU, Wilson JD.* Regulation of human hair growth by steroid hormones: Testosterone metabolism in isolated hairs. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 811—819
 30. *Palasti R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmiharju T, Malitta L, Philuoma P, Ylostalo P.* Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptive. *Acta Der Venereol* 1984; 64: 517—523
 31. *Corvol P, Michaud A, Menard J.* Antian-drogenic effect of spironolactones: Mechanism and action. *Endocrinology* 1975; 97: 52—58
 32. *Marugo M, Bernasconi D, Meozzi M, Delmonte P, Zino V, Primarolo P, Badaracco B.* The use of flutamide in the management of hirsutism. *J Endocrinol* 1994; 17: 195—199