



# 下垂体前葉のゴナドトロピン分泌予備能に関する臨床的研究

小辻, 文和

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1976-03-31

(Date of Publication)

2016-06-28

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0158

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000158>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



下垂体前葉のゴナドトロピン分泌予備能  
に関する臨床的研究

神戸大学医学部産科婦人科学教室  
(指導：東條伸平教授)

小 辻 文 和

---

下垂体前葉　ゴナドトロピン分泌予備能  
LRF 試験　性周期　無排卵症　妊娠　産褥

## I 緒 言

女性の生殖生理現象が視床下部—下垂体—卵巢系というきわめて精緻な機能環のコントロールにより支配されていることはよく知られている。そしてこのコントロール・メカニズムの解明は婦人科内分泌学領域における最も興味深いテーマの一つであり、多くの研究者達がこのテーマにとりくんできた。

この機能環のうち視床下部—下垂体間の mediator は長い間謎とされていたが、1960年代に入って本邦 Kobayashi et al (1961) により、この間に gonadotropin releasing factor (GnRF) なる物質が存在することが証明され、また相前後して McCann et al (1960), Campbell et al (1961) により luteinizing hormone releasing factor (LRF) の、また Igarashi and McCann (1964) により follicle-stimulating hormone releasing factor (FRF) の存在が確認された。その後この研究は主として Schally 一派の手により進められたが、彼等はまずブタ視床下部よりこの物質を抽出製精 (Schally et al, 1971a), 次いで、このブタ LRF の構造を決定 (Matsuo et al, 1971), この物質の合成にも成功した (Baba et al, 1971)。さらには、この物質に種特異性のなきこと、また LRF と FRF とは同一物質の有する二重性格であろうことを推論した (Schally et al, 1971b)。そこで一躍この物質の各方面への臨床応用がクローズ・アップされたわけだが、今回著者は特にこの物質を用いて種々の状態下での下垂体予備能の検索を試みた。そこで、以下まず正常性周期各期婦人の下垂体予備能を検索、ついで無排卵症例および生理的無排卵状態である妊娠および産褥婦人の下垂体予備能の検索を行い、これらを正常性周期のものと比較検討した。

## II 研究 方 法

LRF 試験の対象としては以下の79例を選んだ。

## 1 正常性周期例

卵胞期前期	7例
排卵前期	7例
黄体期	7例

## 2 無排卵症例

第1度無月経	7例
第2度無月経	17例

## 3 妊娠例

妊娠前期	5例
妊娠中期	5例
妊娠後期	4例

## 4 産褥期例

産褥第1週	8例
産褥第3週	6例
産褥第5週	6例

研究対象の年齢は22～37才(平均29.1才)であった。また、正常性周期例の過去3回の月経周期は27日～31日(平均29.0日)であり、月経周期の第4日～第7日を卵胞期前期、第11日～第13日を排卵前期、第17日～第30日を黄体期とした。

従来我々は、無排卵症に起因する無月経をプロゲステロン20～30mgの筋肉内投与に対する子宮出血の有無により第1度無月経と第2度無月経とに分類しているが、今回もこの分類に従い無排卵症を2群に分類、第2度無月経群に関しては臨床成績、ゴナドトロピン試験、卵巢生検、さらにはLRF試験自体の成績により、さらに視床下部機能不全群、下垂体機能不全群、卵巢機能不全

群の3群に分類した。

LRF試験に用いた合成LRFとしては、第一製薬より提供を受けたDB-2521、あるいは持田製薬より提供を受けたMO-1208を用いた。尚両者の生物学的活性は、我々が行った家兎における排卵誘発実験などから、ほぼ相等しいものと考えられた。これらの合成LRF 200 $\mu$ gを先の対象に200 $\mu$ g/2ml/30 secという条件で静脈内投与し、LRF投与前、投与後15分、30分、45分、60分、120分の計6回にわたって採血、血中LH、FSHを二抗体法ラジオイムノアッセイ(RIA)にて測定した。RIAはNational Institute of Arthritis and Metabolism and Digestive Diseases (NIAMDD)より提供を受けたRIA materialsを用い、LHはOdell et al (1967)、FSHはMidgley (1967)の方法に準じた二抗体法RIA (仲野良介, 1971a)にて測定した。また標準品としては、2nd international reference preparation of human menopausal gonadotropin (2nd IRP of HMG)を用いmiu/mlで表示した。またデータの算出にはdose response curve on logarithm-logit paper (仲野良介, 1971b)を用いた。

### Ⅲ 結 果

#### 1 正常性周期例の下垂体機能

正常性周期各期のLRF試験の結果をFig.1～Fig.3に示す。

卵胞期前期の7例では、LRFに反応して血中LHは投与後15分より上昇し始め、投与後30分に最高値をとり、以後漸減するも、120分後にもなお投与前値を上まわるといったパターンを示した(Fig.1)。また、LRF投与前の血中LH値の平均は19.7 miu/ml、ピーク時でのLHの増加量の平均は87.0 miu/mlであった。一方FSHの場合には、やはりLRF投与後15分

分より上昇し始めたが、ピークは45分に存在し、しかも以後の減衰傾向もLHの場合よりは緩徐なものであった(Fig.1)。また、LRF投与前値の平均は11.1 mIU/ml、ピーク時での平均増加量は16.8 mIU/mlであった。

排卵前期の7例では、LRF投与前の血中LH値の平均は47.8 mIU/mlと卵胞期前期例に較べて高い値を示し、ピーク時での平均増加量も203.0 mIU/mlと非常に大きなものであった。また、その反応パターンも15分より上昇し始め、60分に一応のピークをとるも、120分後にもなお減衰傾向を殆ど認めなかった(Fig.2)。FSHの場合にもLHの場合とほぼ同様のことが言えるようで、LRF投与前値の平均は19.0 mIU/mlと卵胞期前期のものに較べて高い値を示し、また、ピーク時での平均増加量も62.6 mIU/mlと前者に較べて遙かに大きな値を示した。反応パターンに関しても、LRF投与後15分より上昇し始め、60分に一応のピークをとるも、120分後にもなお殆ど減衰傾向を認めず、やはり卵胞期前期例のそれとは明らかに異質なものであった(Fig.2)。

黄体期例では、LHの場合にもFSHの場合にも卵胞期前期例の場合とほぼ同様の反応パターンを示し、LH、FSHともにLRF投与後15分より上昇し始め、LHは30分に、FSHは45分にピークをとり、以後漸減した(Fig.3)。また、LRF投与前のLH値の平均は20.4 mIU/ml、FSH値の平均は8.0 mIU/mlであり、ピーク時での平均増加量はLHでは116.0 mIU/ml、FSHでは31.0 mIU/mlであった。

## 2 無排卵症例の下垂体機能

無排卵症例におけるLRF試験の結果をFig.4～Fig.7に示す。

### 1) 第1度無月経例

第1度無月経例では、LRF投与前の血中LH値、FSH値、ピーク時での

これらの増加量は、いずれも正常性周期の卵胞期前期例、あるいは黄体期例のそれらに類似したものであった。また、LRF投与後の血中LH、FSHの変動パターンに関しても同様のことが言えるようで、殆どの症例でLHはLRF投与後30分に、FSHは45分にそれぞれピークをとり、以後漸減するパターンを示した（Fig. 4）。これらの症例中、血中LHのLRF投与前値が他の症例より高く、またピーク値が非常に高かった1例は、卵巢生検の結果、多嚢胞卵巢症候群の症例であった。

## 2) 第2度無月経例

今回の第2度無月経群は臨床像、ゴナドトロピン試験、卵巢生検およびLRF試験自体により、視床下部機能不全を予想される群、下垂体機能不全を予想される群、卵巢機能不全を予想される群の3群に分類することが出来た。

各々の群のLRF試験の結果をFig. 5～Fig. 7に示す。

視床下部機能不全群の症例では、LH、FSHともにLRF投与前値、ピーク時での増加量、LRF投与後の変動パターンのいずれもが正常性周期の卵胞期前期例、黄体期例、あるいは第1度無月経例のそれらと類似したものであった（Fig. 5）。

下垂体機能不全群では、全例にてLRF投与前の血中LH、FSH値はきわめて低く、またLRF投与後のこれらの変動も殆ど認めなかった（Fig. 6）。

卵巢機能不全群においては、特に血中LHに関して、LRF投与前値は正常性周期の卵胞期前期例、あるいは黄体期例に較べて非常に高く、ピーク時での増加量もこれらのものに較べて非常に大きかった。また、反応のパターンもむしろ排卵前期のそれに近いものであった。FSHに関してもほぼ同様のことがいえるが、この場合には必ずしも同一のパターンを示さないようであった（Fig. 7）。

### 3 妊娠時の下垂体機能

妊娠例のLRF試験の結果をFig. 8～Fig. 10に示すが、妊娠例では血中HCG値の高い状態が予想され、血中LHを特異的に測定することが困難であるため、今回は血中FSHのみの変化を観察した。妊娠の前期(Fig. 8)、中期(Fig. 9)、後期(Fig. 10)のいずれにても、全例にてLRF投与前の血中FSHレベルは正常性周期の卵泡期前期例あるいは黄体期例に較べて低く、また、LRF投与後にもその上昇を殆ど認めなかった。

### 4 産褥期の下垂体機能

産褥例のLRF試験の結果をFig. 11～Fig. 13に示すが、産褥第1週例では妊娠例の場合と同様の理由により血中FSHの変動のみを観察した。

産褥第1週例では、血中FSH値はLRF投与前、投与後を通じて全例が正常性周期の卵泡期前期例あるいは黄体期例に較べて低値を示し、LRFに対する下垂体前葉の反応は殆ど認められなかった(Fig. 11)。

産褥第3週例では、血中FSHに関しては、LRF投与前値の比較的高かった2例にLRF投与後に著明な上昇を認め、残る4例のうち3例には軽度の上昇を認めたが、1例では殆ど変動を認めなかった。一方血中LHに関しても、LRF投与後2例に著明な上昇を、また1例には軽度の上昇を認めたが、残る3例には殆どその変動を認めなかった(Fig. 12)。

産褥第5週例では、全例にLRF投与後の血中LH、FSH両者の上昇を認め、LHは投与後30～45分に、FSHは45～60分にそれぞれピークをとり、以後漸減するパターンを示した(Fig. 13)。

## IV 考 按

種々の状態下での下垂体機能、特にLRFに対する下垂体前葉の反応態度を知



るべく、まず正常性周期例にLRF試験を行い、この時の下垂体前葉の反応態度を知り、ついで種々の状態の無排卵症例、あるいは生理的無排卵状態とされている妊娠例、産褥例にこれを行い、この時の下垂体前葉の反応態度を正常性周期のものと比較検討した。

正常性周期例では、21例のすべてがLRFに反応し、血中LH、FSHレベルの上昇を示した。卵胞期前期例および黄体期例では、血中LH、FSHともにLRF投与後15分より上昇し始め、LHは30分、FSHは45分にそれぞれピークをとり、以後漸減するもいづれも120分後にもなお投与前値よりは高い値を示した。これに対して、排卵前期例では、LRF投与前の血中LH値、FSH値ともに前二者よりは高い値を示し、またLRF投与後のLH、FSHの上昇も前二者に較べ非常に大きく、その反応パターンも全く異なるものであった。この差異に対する十分な説明はいまだ不可能で今後の研究が待たれるところではあるが、一つの可能性として性周期各期間の視床下部-下垂体-卵巢系内のホルモン環境の差が上げられる。Arimura and Schally (1970), Debeljuk et al(1972), Reeves et al(1971)はエストロゲンで前処置したラットやヒツジにLRFを投与した実験より、Nillius and Wide(1971), Monroe et al(1972), Yen and Tsai(1972), Kastin et al(1972)は無月経婦人や正常男子にエストロゲンを投与しLRF作用に与えるエストロゲンの影響を観察した実験より、エストロゲンはLRF作用に対し促進的に働くと報告している。また、Schally et al(1973)はin vitro実験により、大量のエストロゲンはLRF作用に抑制的に、逆に少量のエストロゲンは促進的に作用すると報告している。プロゲステロンに関しても Arimura and Schally(1970)の報告があるが、彼らはこの物質はエストロゲンとは逆にLRF作用に対して抑制的に作用すると報告している。我々の動物

実験でもすでに報告したように ( Nakano et al. 1974 ), エストロゲンあるいはプロゲステロンは L R F に対する下垂体前葉の反応態度に顕著な影響を及ぼすようであった。次に, 本実験では L R F 投与前の血中ゴナドトロピン・レベルの高い症例程 L R F 投与後に大きな L H, F S H の上昇がみられたが, このことより L R F 投与前の下垂体前葉中のゴナドトロピン含量の差もまた, 今回の性周期各期間の反応パターンの差との間に何らかの関連を有するのではないかと推察される。このように性ステロイドあるいはゴナドトロピン自体の効果, また, これらのホルモン・レベルの変動の結果二次的に派生する下垂体内ゴナドトロピン含量の変化等が今回の性周期各期の L R F に対する下垂体前葉の反応態度を変えた一因ではないかと推察される。

無排卵症の下垂体機能に関する報告は多数ある。Yen et al (1973) は 8 例の視床下部性無月経の症例に L R F 試験を行い, この時の血中 L H, F S H の変動は正常性周期の卵泡期前期のものに較べるとやや大きいものの, その変動のパターンは同質のものであったと報告している。Aono et al (1973) および Coscia et al (1974) は下垂体機能不全例の L R F 試験について報告している。Aono et al は 7 例の Sheehan 症候群例にこれを行い, これらのうち 5 例には血中 L H, F S H の上昇を全く認めなかったとしているし, Coscia et al は 19 例の下垂体腫瘍例, 5 例の Sheehan 症候群例, 4 例の idiopathic hypogonadotropic hypogonadism 例にこれを行い, Sheehan 症候群と idiopathic hypogonadotropic hypogonadism の全例, および下垂体腫瘍例中 17 例では L R F 投与に対する血中 L H レベルの変動を殆ど認めなかったと報告している。また, 卵巣機能不全例に L R F 試験を行った報告としては Siler and Yen (1973) および Roth et al (1972) の報告がある。Siler et al は 3 例の卵巣機能不全例, 4 例の閉経例, 4 例の去勢

例の計11例に、またRoth et alは3例の卵巢機能不全例にLRF試験を行い、いずれも血中LH、FSHの変化は正常性周期の卵胞期前期例のものよりも大きかったと報告している。

ところで、今回の報告は視床下部機能不全例、下垂体機能不全例、卵巢機能不全例の3者の下垂体前葉機能、特にLRFに対する下垂体前葉の反応態度を同時に観察し、これらを正常性周期各期例のそれらと比較したものであるが、今回の結果にても、その病因が視床下部にあると考えられる第1度無月経例、および第2度無月経例のうち視床下部機能不全を予想された症例では、LRF投与前の血中LH、FSHレベルは正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例のそれらとほぼ類似した値であり、またLRF投与後のLH、FSHのピーク値、変動のパターンもやはりこれらのものと類似したものであった。これらのうち多嚢胞卵巢症候群の1例のみは、特に血中LHに関してLRF投与前値も高く、またLRF投与後の上昇も他の症例よりも大きかった。

下垂体機能不全を予想出来た症例群では、正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例に較べてLRF投与前の血中LH、FSHレベルは低く、LRF投与後にもこれらは殆ど変化を示さないといった、前者に較べ特徴的なパターンを示した。

卵巢機能不全を予想出来た症例群では、正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例に較べて、特に血中LHのLRF投与前値、LRF投与後のピーク値が非常に高く、反応パターンはむしろ正常性周期の排卵前期例のものに近いものであった。本群では下垂体前葉機能は正常に存在し、しかも何らかの原因でLRFに対する反応性が亢進している状態にあると考えられ、前2者に較べて特徴的な反応パターンといえる。

以上の考察より、無排卵症例ではその障害部位によりLRF試験にてきわめて

特徴的な3種の血中LH, FSHの変動パターンが得られることがわかり、逆に無排卵症例にこの試験を行うことにより、ある程度その障害部位を知り得ることが推察された。

妊娠中の下垂体前葉機能に関してはいまだ不明の点が多い。Faiman et al (1968)は妊娠中には比較的高い血中FSHレベルが持続し、しかもこの値は殆ど変化しないと述べているが、Jaffe et al(1969),あるいはParlow et al(1970)は逆に妊娠中の血中FSHレベルは低値を持続すると報告している。また、妊娠例にLRF試験を行った報告としてはZárate et al(1976)の報告がある。彼らは妊娠中、後期婦人13例にこれを行い、このうち10例にてLRF投与後に血中FSHレベルの上昇を認めたと報告、妊娠中にも下垂体前葉はLRFに対する反応性を有すると報告している。しかし今回の著者の成績は、妊娠中の血中FSHレベルは妊娠の全期間を通じて正常性周期の卵泡期前期あるいは黄体期のそれらよりも低く、またLRF投与による血中FSHレベルの上昇も認めないといったものであり、先に紹介したZárateらの報告とは異なるものであった。最近のYliokorkala et al(1976)の妊娠前期例の下垂体前葉機能を調べた報告でも、妊娠前期にはthyrotropin releasing factor (TRF)投与による血中サイロトロピン・レベルの上昇やインスリン投与による血中成長ホルモン・レベルの上昇は認められるも、LRF投与による血中FSHレベルの変化は認められないとされており、おそらく妊娠中には下垂体前葉はサイロトロピンや成長ホルモンの分泌予備能を正常に有するにもかかわらず、上昇している血中HCGあるいは性ステロイドによりLRFに対する反応性は抑制されているものと考えられる。

産褥期の下垂体前葉機能に関しても妊娠中と同様いまだ不明の点が多い。

Faiman et al(1968)あるいはSaxena et al(1968)は産褥6週までは

正常性周期の卵胞期よりも低い血中 F S H, L H レベルが観察されたと報告しているし, Jaffe et al(1969)は 1 例の婦人について産褥 7 4 日目までの検索を行うことにより, 血中 F S H レベルは産褥 2 0 日目頃までは正常性周期の卵胞期のものよりも低く, 産褥 2 0 日目を過ぎた頃より卵胞期レベルに上昇すると報告している。また, Crystle et al(1970)は授乳婦人では血中 F S H, L H レベルはきわめて低いとも報告している。産褥例に L R F 試験を行った報告としては Friedman et al(1976)の報告がある。彼らは産褥第 1 日, 第 3 日, 第 8 日, 第 3 6 日の婦人に L R F 試験を行い, 産褥第 3 6 日の症例にのみ下垂体の反応を認めたと報告している。今回の成績でも特に産褥第 1 週例, 第 3 週例では L R F 投与前の血中ゴナドトロピン・レベルは低く, L R F に対する下垂体前葉の反応は産褥第 1 週例では全く認められず, 第 3 週例から第 5 週例へと移るにしたがい反応例は増加, また, 反応例の L R F 投与前血中ゴナドトロピン・レベルは無反応例のそれに較べて高かった。

以上のことより, おそらく H C G あるいは性ステロイドの影響が残っていると考えられる産褥初期には, L R F に対する下垂体前葉の反応性は抑制されており, この影響の消退とともに下垂体前葉の L R F に対する反応性も回復するものと考えられる。また, 以上のことは産褥期無排卵あるいは無月経の原因が下垂体前葉の L R F に対する反応性の低下にあることをも示すものと考えられる。

以上, L R F を投与し, 下垂体前葉からのゴナドトロピン分泌能を検索することにより, 種々の条件下における下垂体分泌予備能について検討を加えた。L R F の臨床応用により, 視床下部一下垂体間の機能相関が今後, よりクリアーに解明されるものと思われ, 生殖生理学の分野に新たな発展をもたらされる可能性が期待される。

## V 結 論

1) 正常性周期例では、いずれもLRF投与に対して血中LH、FSHレベルの上昇が観察された。また、その反応パターンは卵胞期前期例、黄体期例では、LHは30分に、FSHは45分にそれぞれピークをとり、以後漸減するも、120分後にもなおLH、FSHともにLRF投与前値よりは高い値を示すといったものであるのに対し、排卵前期例ではLH、FSHともに30分あるいは45分に一応のピークをとるものの、ピーク値自体も前2者に較べ非常に高く、また、120分後にもなおLH、FSHの減衰傾向を殆ど認めなかった。

2) 無排卵症例のうち、第1度無月経例および第2度無月経例のうちの視床下部機能不全例では、LRF投与後に血中LH、FSHレベルの上昇を認めた。また、LRF投与前の血中LH、FSHレベルは正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例のそれらと類似した値であり、LRF投与後のLH、FSHのピーク値、変動パターンに関しても同様であった。第2度無月経例のうち下垂体機能不全例では、LRF投与前の血中LH、FSHレベルは正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例に較べ非常に低く、また、LRF投与後の血中LH、FSHの変動も殆ど認めなかった。第2度無月経例のうち卵巣機能不全例では、LRF投与前の血中LH、FSHレベルは正常性周期の卵胞期前期例あるいは黄体期例よりも高く、また、LRF投与後のこれらの上昇に関しても同様であり、その変動パターンは正常性周期の排卵前期例のものに類似したものであった。以上の成績より、無排卵症例ではその障害部位によりLRF試験にてきわめて特徴的な変動パターンを示すことが判明し、逆に無排卵症例にこの試験を行うことにより、ある程度その障害部位を知り得ることが推察された。

3) 妊娠例では、妊娠の時期の如何をとわず、全例にLRFに対する下垂体前葉の反応を認めず、また、文献的考察よりも、おそらく妊娠中には下垂体前葉はその機能を正常に有するにもかかわらず、上昇しているHCGあるいは性ステロイドレベルの影響により、LRFに対する反応性が抑制されていると考えられる。

4) 産褥例に関しては、産褥第1週例ではLRF投与に対する反応例を認めず、産褥第3週から第5週へと進むに従い反応例は増加した。このことは血中HCGあるいは性ステロイドの影響が強いと考えられる産褥初期ではLRFに対する下垂体前葉の反応性は抑制されており、これらの影響の消退とともに下垂体前葉の反応性が回復することを示すものと考えられる。また、このことは産褥期無排卵あるいは無月経の原因が視床下部-下垂体系の機能低下にあることをも示すものと考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究に際し御指導を賜りました東條伸平教授ならびに仲野良介助教授に深謝いたします。

また、radioimmunoassay materialsを提供していただいたNational Institute of Arthritis and Metabolism and Digestive Diseases (NIAMDD), 2nd IRP of HMGを提供していただいたNational Institute for Medical Research, およびDB-2521, MO-1208を提供していただいた第一製薬株式会社、持田製薬株式会社に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) 仲野良介：外因性ゴナドトロピンの血中レベルと尿中への排泄．日産婦誌，23：1051-1056，1971a.
- 2) 仲野良介：Radioimmunoassay のデータの計算法についての提言：Dose response curve on logarithm - logit paper について．日内泌誌，47：589-594，1971b.
- 3) Aono, T. Minagawa, J. Kinugasa, T. Tanizawa, O. and Kurachi, K. : Respons of pituitary LH and FSH to synthetic LH-releasing hormone in normal subjects and patients with Sheehan's syndrome. Am.J. Obstet. Gynecol., 117：1046-1052, 1973.
- 4) Arimura, A. and Schally, A.V. : Progesterone suppression of LH-releasing hormon-induced stimulation of LH release in rats. Endocrinology, 87：653-657, 1970.
- 5) Arimura, A. and Schally, A.V.: Augmentation of pituitary responsiveness to LH-releasing hormone(LH-RH) by estrogen. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 136：290-293, 1971.
- 6) Baba, Y. Matsuo, H. and Schally, A.V.: Structure of the porcine LH-and FSH-releasing hormone.  
II. Confirmation of the proposed structure by conventional-sequential analyses. Biochem. Biophys. Res. Commun, 44：459-463, 1971.
- 7) Campbell, H. Feuer, G. Garcia, J. and Harris, G.W.:



The infusion of brain extracts into the anterior pituitary gland and the secretion of gonadotrophic hormone. J. physiol. (Lond), 157 : 30P, 1961.

- 8) Coscia, A.M. Fleisher, N. Besh, P.K. Brown, L.P. and Desiderio, D.: The effect of synthetic luteinizing hormone-releasing factor on plasma LH levels in pituitary disease. J. Clin. Endocrinol. Metab, 38 : 83 - 88, 1974.
- 9) Crystle, C.D. Powell, J. and Stevens, V.C.: Plasma gonadotrophins during the postpartum period. Obstet. Gynecol, 36 : 887 - 891, 1970.
- 10) Debeljuk, L. Arimura, A. and Schally, A.V.: Effect of estradiol and progesterone on the LH release induced by LH-releasing hormone (LH-RH) in intact diestrous rats and anestrus ewes, (36235). Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 139 : 774 - 777, 1972.
- 11) Fairman, C. Ryan, R.J. Zwirek, S.J. and Rubin, M.E.: Serum FSH and HCG during human pregnancy and puerperium. J. Clin. Endocrinol. Metab, 28 : 1323 - 1329, 1968.
- 12) Friedman, C. Gaeke, M.E. Fang, V. and Kim, M.H.: Pituitary response to LRH in the postpartum periods. Am. J. Obstet. Gynecol, 124 : 75 - 79, 1976.
- 13) Igarashi, M. and McCann, S.M.: A hypothalamic follicle stimulating hormone-releasing factor. Endocrinology,

74 : 446 - 452, 1964.

- 14) Jaffe, R.B. Lee, P.A. and Midgley, A.R.: Serum gonadotropins before, at the inception of, and following human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 29 : 1281-1283, 1969.
- 15) Kastin, A.J. Schally, A.V. Gual, C. and Arimura, A.: Release of LH and FSH after administration of synthetic LH-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 34 : 753 - 756, 1972.
- 16) Kobayashi, T. Kobayashi, T. Kigawa, T. Mizuno, M. and Amenomori, Y.: Influence of the crude hypothalamic extract upon the cultivated rat anterior pituitary cells. *Endocrinol. Jap*, 8 : 223 - 226, 1961.
- 17) Matsuo, H. Baba, Y. Nair, R.M.G. Arimura, A. and Schally, A.V.: Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone I. The proposed amino acid sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 43 : 1334 - 1339, 1971.
- 18) McCann, S.M. Taleisnik, S. and Friedman, H.M.: LH-releasing activity in hypothalamic extracts (25864). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 104 : 432 - 434, 1960.
- 19) Midgley, A.R.: Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 27 : 295 - 299, 1967.
- 20) Monroe, S.E. Jaffe, R.B. and Midgley, A.R.: Regulation of human gonadotropins. VII. increase in serum gonado-

- tropins in response to estradiol. J.Clin. Endocrinol Metab, 34 : 342 - 347, 1972.
- 21) Nakano,R. Kayashima,F. Kotsuji,F. and Tojo,S.: Effect of gonadal steroids on the pituitary gonadotrophin response to luteinizing hormone releasing factor (LRF) in the rat. Endokrinologie, 63 : 147 - 154, 1974.
- 22) Nillius,S.J. and Wide.L.: Induction of a midcycle peak of luteinizing hormone in young women by exogenous oestradiol- $17\beta$ . J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonwealth , 78 : 822 - 827, 1971.
- 23) Odell,W.D. Ross,G.T. and Rayford, P.L.: Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum : Physiological studies. J.Clin. Invest, 46 : 248 - 255, 1967.
- 24) Parlow,A.F. Daane,T.A. and Dignam, W.J.: On the concentration of radioimmunoassayable FSH circulating in blood throughout human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab, 31 : 213 - 214, 1970.
- 25) Reeves,J.J. Arimura,A. and Schally, A.V.: Changes in pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) in anestrous ewes pretreated with-estradiol benzoate. Biol. Reprod, 4 : 88 - 92, 1971.
- 26) Roth,J.C. Kelch,R.P. and Grunbach, M.M.: FSH and LH

- response to luteinizing hormone-releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. *J. Clin Endocrinol. Metab*, 35 : 926-930, 1972.
- 27) Saxena, B.B. Gandy, H.M. and Peterson, R.E.: "Gonadotropins 1968" (ed Rosemberg, E), P. 339, Geron-X Inc., Los Altos, Calif, 1968.
- 28) Schally, A.V. Arimura, A. Baba, Y. Nair, R.M.G. Matsuo, H. Redding, T.W. Debeljuk, L. and White, W.F.: Isolation and properties of the FSH and LH-releasing Hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 43 : 393 - 399, 1971 a.
- 29) Schally, A.V. Arimura, A. Kastin, A.T. Matsuo, H. Baba, Y. Redding, T.W. Nair, R.M.G. Debeljuk, L. and White, W.F.: Gonadotropin-releasing hormone : One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science*, 173 : 1036 - 1038, 1971 b.
- 30) Schally, A.V. Redding, T.W. and Arimura, A.: Effect of sex steroids on pituitary response to LH- and FSH-releasing hormone in vitro. *Endocrinology*, 93 : 893 - 902, 1973.
- 31) Siler, T.M. and Yen, S.S.C.: Augmented gonadotropin response to synthetic LRF in hypogonadal state. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 37 : 491 - 494, 1973.
- 32) Yen, S.S.C. Rebar, R. Vandenberg, G. and Judd, H.: Hypothalamic amenorrhea and hypogonadotropinism: Responses to

- synthetic LRF. J.Clin. Endocrinol. Metab, 36 : 811 - 816, 1973.
- 33) Yen, S.S.C. and Tsai, C.C.: Acute gonadotropin release induced by exogenous estradiol during the mid-follicular phase of the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab, 34 : 298 - 305, 1972.
- 34) Yliokorkala, O. Kauppila, A. and Haapalahti, J.: Follicle stimulating hormone, thyrotrophin, human growth hormone and prolactin in hyperemesis gravidarum. Br. J. Obstet. Gynaecol, 83 : 528 - 533, 1976.
- 35) Zárate, A. Canales, E. Soria, J. Maggregor, G. Maneiro, P. and Schally, A.V.: Pituitary responsiveness to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone during pregnancy : Effect on follicle-stimulating hormone secretion. Am. J. Obstet. Gynecol, 116 : 1121 - 1123, 1973.

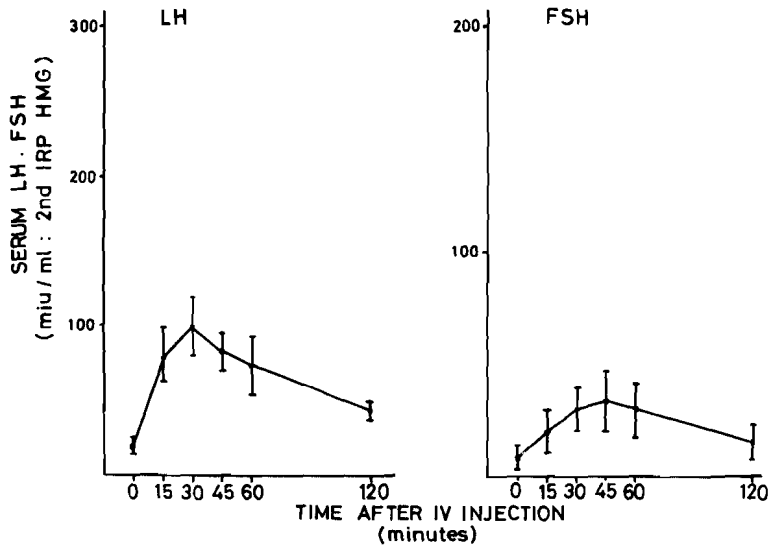


Fig 1. Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF (200  $\mu$ g) in normal subjects in the follicular phase (n = 7)  
 Brackets indicate  $M \pm SE$

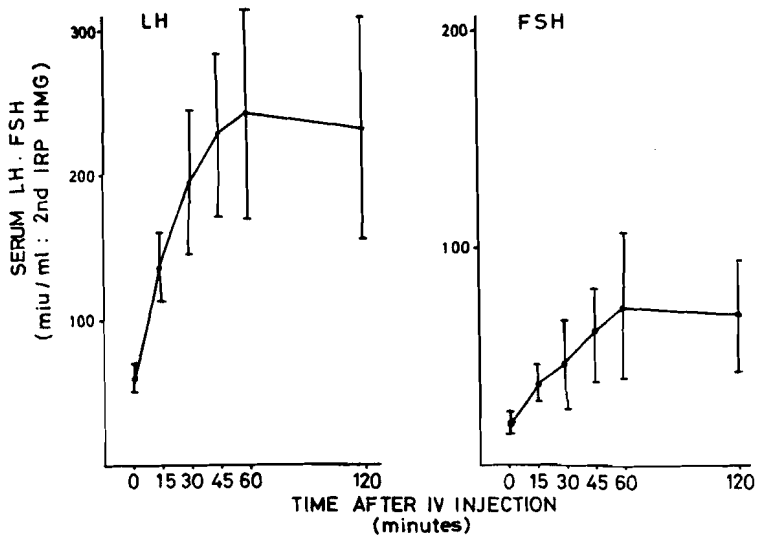


Fig 2 Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF ( $200\mu g$ ) in normal subjects in the preovulatory phase ( $n=7$ )  
 Brackets indicate  $M\pm SE$

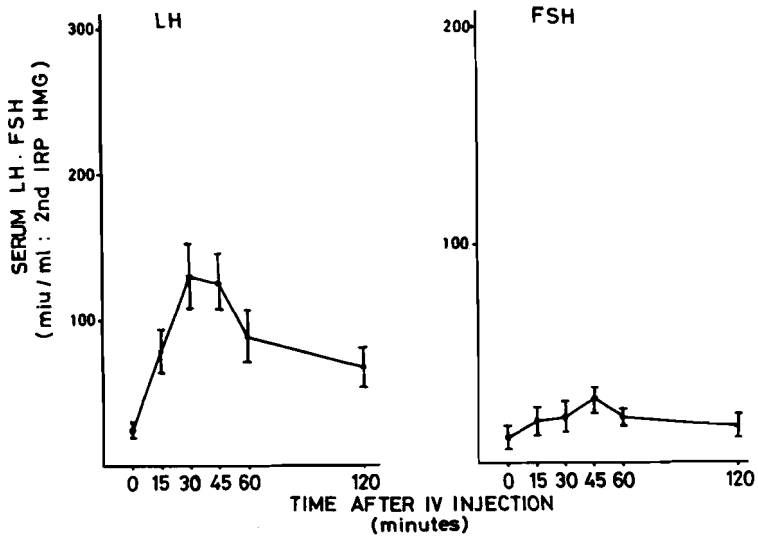


Fig 3. Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF ( $200 \mu\text{g}$ ) in normal subjects in the luteal phase ( $n=7$ )  
 Brackets indicate  $M \pm SE$



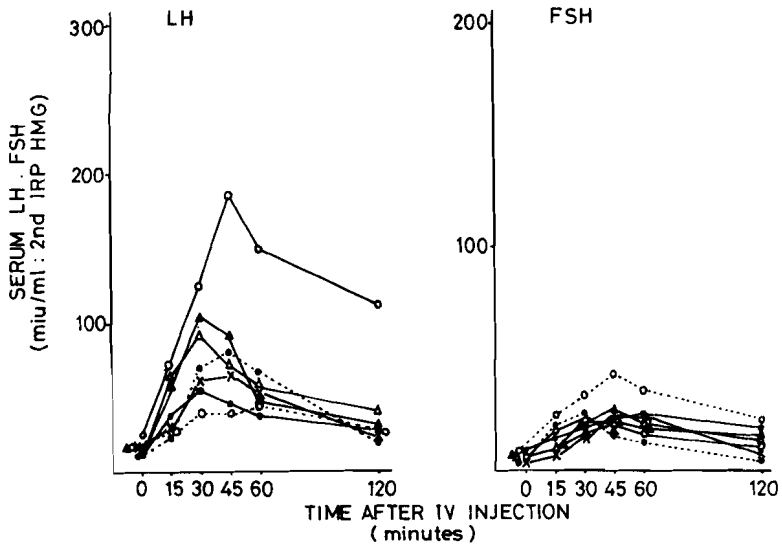


Fig 4. Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF (200  $\mu\text{g}$ ) in anovulatory amenorrhoeic patients with estrogenic activity.

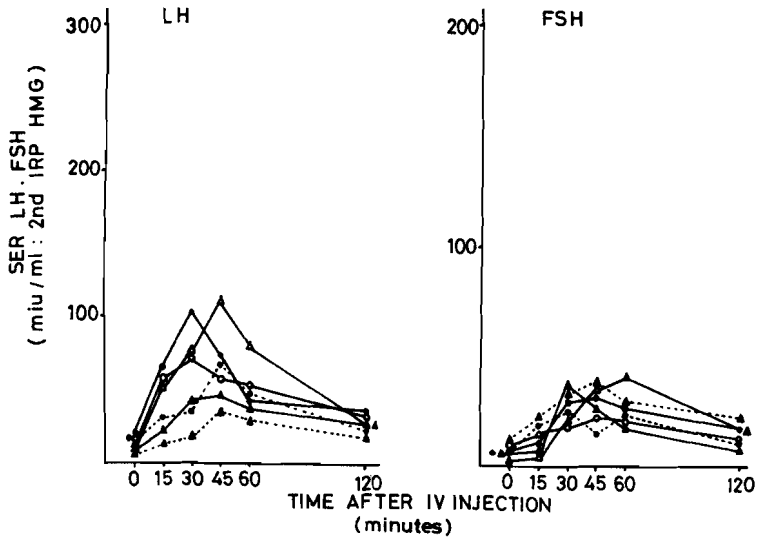


Fig 5 Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF ( $200\mu\text{g}$ ) in anovulatory amenorrhoeic patients without estrogenic activity (hypothalamic failure)

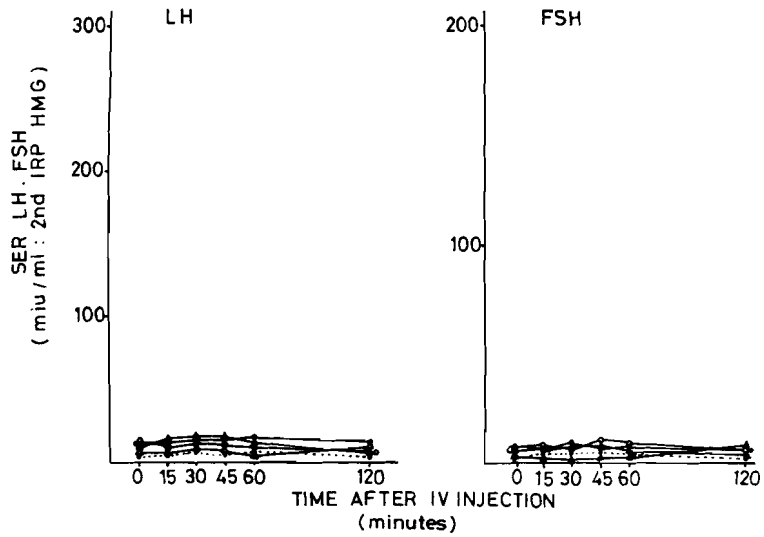


Fig 6. Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF (200  $\mu\text{g}$ ) in anovulatory amenorrhoeic patients without estrogenic activity. (pituitary failure)

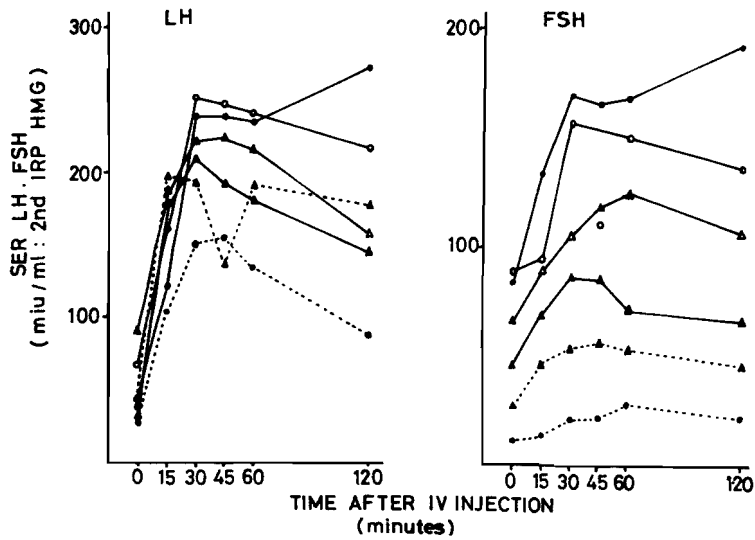


Fig 7. Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF ( $200 \mu g$ ) in anovulatory amenorrhoeic patients without estrogenic activity. (ovarian failure)

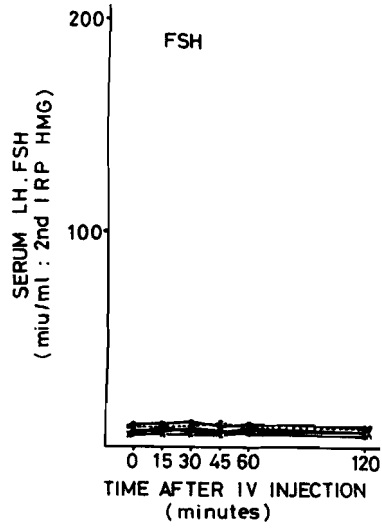


Fig 8. Serum FSH response to intravenous injection of synthetic LRF (200  $\mu\text{g}$ ) in pregnant women (1st trimester)

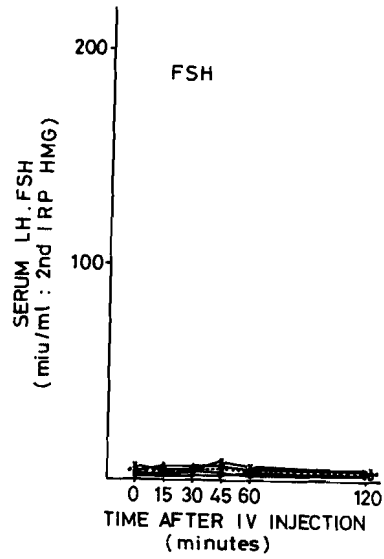


Fig 9. Serum FSH response to intravenous injection of synthetic LRF(200 $\mu$ g) in pregnant women (2nd trimester)

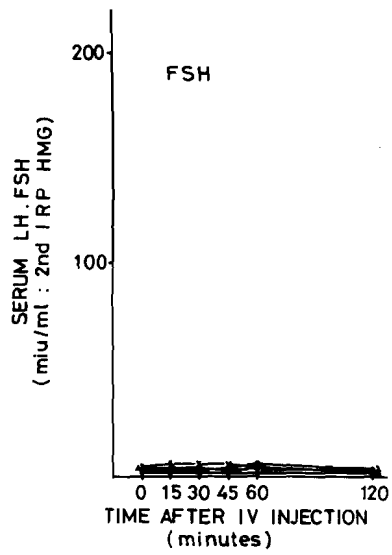


Fig 10. Serum FSH response to intravenous injection of synthetic LRF ( $200\mu\text{g}$ ) in pregnant women. (3rd trimester)

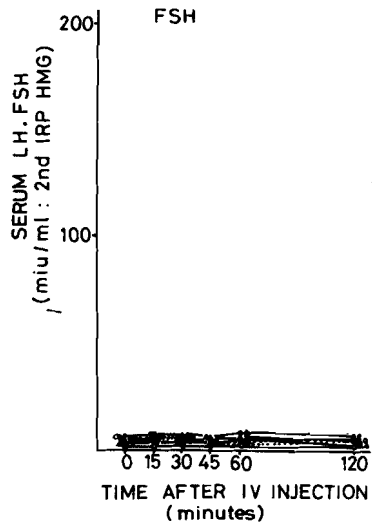


Fig 11. Serum FSH response to intravenous injection of synthetic LRF (200  $\mu$ g) in puerperal women. (1st postpartum week)



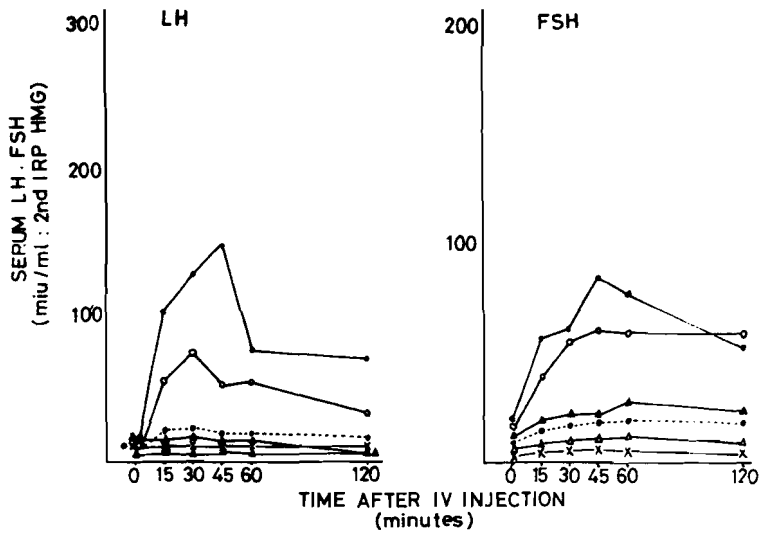


Fig 12 Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF ( $200\mu\text{g}$ ) in puerperal women.(3rd postpartum week)

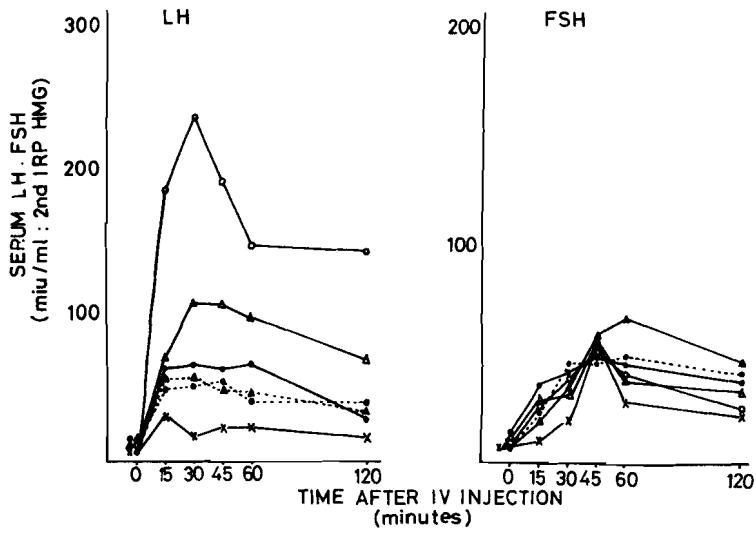


Fig 13. Serum LH and FSH response to intravenous injection of synthetic LRF (200  $\mu$ g) in puerperal women. (5th postpartum week)