特発性性早熟症における Gonadotropin 分泌の病態と Medroxyprogesterone acetate による治療経過

大阪大学医学部産科婦人科学教室

青 野 敏 博 南 川 淳之祐
寺 川 直 樹 倉 智 敬 一

大阪大学医学部第二病理学教室

松 本 圭 史

Pathophysiology of Gonadotropin Secretion in Patients with Idiopathic Precocious Puberty and Follow up Studies during and after Therapy with Medroxyprogesterone Acetate.

**Toshihiro AONO, Junnosuke MINAGAWA, Naoki TERAKAWA,
Keiichi KURACHI and Keishi MATSUMOTO***

Department of Obstetrics and Gynecology, and Pathology*,
Osaka University Medical School, Osaka, 553 Japan.

In order to assess the pathophysiology of gonadotropin secretion in patients with idiopathic precocious puberty, responses of LH and FSH to LH-releasing hormone (LH-RH), clomiphene citrate (Clomid) and medroxyprogesterone acetate (Depo-provera) in 6 female patients were tested.

The basal levels of serum LH and FSH were elevated in 4 of 6 patients and enhanced LH response to 100 μ g of intravenous LH-RH was observed in 5 patients, while FSH response was comparable to that of prepubertal subjects. Administration of Clomid (50 mg) for 7 days provoked LH increase in 3 out of 6 patients in contrast to no LH change found in normal prepubertal girls, while FSH levels decreased in 3 out of 6 patients. Intramuscular injection of Depo-Provera (100 mg) reduced LH and FSH levels in 4 patients. The Depo-Provera therapy in a dose of 75~225 mg every two weeks, caused suppression of breast development and menstrual bleeding but the prevention of growth spurt and bone age maturation were insufficient. Basal body temperature charts in 2 patients showed an ovulatory pattern immediately following cessation of Provera therapy of more than 8 years' duration.

In conclusion, it is suggested that 1) function of hypothalamo-pituitary-ovarian system in patients with idiopathic precocious puberty is similar to that of normal pubertal subjects, 2) therapeutic doses of Depo-Provera, enough to suppress the patie-

nts' secondary sex characteristics, was not sufficient to control bone age maturation 3) it is necessary to follow up patients more closely by measuring serum levels of gonadotropin and estrogen during the course of therapy.

緒 言

ヒトの性成熟過程に関して, gonadotropin および性 steroid hormone の変動を年齢別あるいは思春期の stage 別に検討した成績は多くみられる^{1)~5)}. また LH-releasing hormone (LH-RH) を用いて思春期前後の gonadotropin 分泌予備能を検査した報告も散見される^{6),7)}. 一方特発性性早熟症 (idiopathic precocious puberty) 例の LH FSH 値は同年代の正常な小児に比し, 有意に高い値を示すことが分っているが^{8),9)}, LH-RH に対する反応や間脳-下垂体系の estrogen に対する感受性の病態およびその治療経過に関する報告は少ない. 我々はこれ迄に 6 例の特発性性早熟症の女児を診療する機会を得たので LH-RH に対する gonadotropin の反応, clomiphene citrate に対する LH, FSH の反応, および medroxyprogesterone acetate による長期治療経過などについて検討を加えた.

対象および方法

I 対 象

2才から11才の女児 6 例はいずれも生後 4 カ月から 6 年 6 カ月の間に第 2 次性徴の発現を認めた. その現病歴, 臨床所見および内分泌学的検査成績を Table 1 にまとめた. 初潮年齢は 2 才以下が 4 例, 4~6 才が 2 例であり, 手掌と前腕のレ線検査による骨年齢は歴年齢に比し 1~5 年の促進がみられた. 乳房の発達 Tanner の分類¹⁰⁾の 2~4 期の間にあり, いずれも歴年齢に比し促進がみられた. 恥毛も 2 期以上のものが 4 例あり, 腋毛は C. O. 例に軽度の発生がみられた他は未だ毳毛程度であった. 陰スミアの estrogen 活性はいずれの例にもみられており, 尿中 estrogen の排泄値は関-松本法で測定したところ total 値で 2 才の 1 例が感度以下であったほかは 5 例とも成人女児の卵胞初期ないし中期の値を示し上昇していた. 一方尿中 17-KS および 17-OHCS の値はほぼ正常範囲にあり, 副腎性の疾患は否定された. なお全例レ線撮影により下垂体や松果体の腫瘍および散在性線維性骨炎が否定され, 直腸診により卵巣腫瘍などがないことが確かめられたので特発性性早熟症と診断された.

Table 1. Clinical and endocrinological data in patients with idiopathic precocious puberty

Patient	Onset of Menarche Precocity (Age ¹⁾)		CA/BA ² at time of test	Pubertal staging ³			Serum LH FSH (mIU/ml ⁵)		Urinary Estrogen ⁶ 17-KS ⁶ 17-OHCS (μg/day) (mg/day)			Start of Provera therapy
				Braest	Pubic hair	Vaginal ⁴ cytology						
C.O.	0-4/12	0-5/12	11/14	4	4	++	11.4	9.1	15.9	3.5	3.4	3-3/12
Y.K.	2-0/12	4-0/12	10/14	3	3	++	9.5	9.2	30.3	3.9	3.3	4-3/12
M.Y.	1-5/12	1-7/12	7/11	3	2	+	10.9	9.2	7.1	0.5	3.3	5-10/12
M.S.	6-6/12	6-10/12	6/10	4	3	++	14.2	10.1	11.0	0.8	2.1	6-9/12
A.M.	0-4/12	0-6/12	6/11	3	1	+	7.3	10.9	5.4	n.d.	2.3	4-0/12
E.H.	2-0/12	2-2/12	2/3	2	1	+	2.5	5.8	n.d.	1.3	2.0	2-9/12

1 Age: Year-Month/12, 2 CA/BA: Chronologic age/Bone age, 3 According to Tanner

4 Estrogen effect (0 to +++), 5 Mean of 3 determinations 6 nd: Not detectable

II 検査方法

1. LH, FSH の基礎分泌値

各症例とも日を変えて 3 回採血し, 血清中 LH と FSH を Calbiochem 社の kit を用いる 2 抗体法 radioimmunoassay (RIA)^{(11),(12)} で測定し, 平均値で示した. なお既に治療を開始していた症例は 2 カ月以上休業してから検査を行った. 対照として 1 才から 20 才までの 136 例の正常女子についても LH と FSH を測定して 2 才毎に区切って平均値を求めた.

2. LH-RH test⁽¹³⁾

下垂体の gonadotropin 分泌予備能をみる目的で合成 LH-RH (第 1 製薬) 100 μ g を one shot で静注し注射前および注射後 30 分, 60 分の計 3 回採血し LH と FSH を測定した. なお対照として 5 才と 7 才の 2 例の思春期前の女児についても同様の test を行った.

3. Clomid test

Estrogen に対する中枢の感受性を検索する目的で clomiphene citrate (Clomid® シオノギ製薬) を 1 日 50 mg ずつ 7 日間内服させ, 投与開始前と投与開始第 5 日及び第 7 日に採血し LH と FSH を測定した. なお対照として 7 才と 8 才の思春期前の正常女児 2 例についても同様の test を行った.

4. Provera test

Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera® Upjohn) 100 mg を 1 回筋注し, 筋注前と 1 週後に採血し LH と FSH の低下の有無を調べた.

5. Provera による長期治療

Depo-Provera を 75~225 mg ずつ 2 週毎に筋注する方法か, medroxyprogesterone (Provera 錠) を 1 日 5~15 mg ずつ毎日内服させる方法を行って 2 才 9 カ月から 6 才 9 カ月の間に治療を開始し (Table 1) 定期的に第 2 次性徴や出血の消長および身長と体重の経過と骨年齢を記録した. なお投与量は年齢が進むにつれて増加していく必要があった.

成 績

1. LH, FSH の基礎分泌値

特発性性早熟症の LH, FSH 分泌値を正常女児 136 名の年齢別の成績と比較した (Fig. 1). まず正常成熟過程における gonadotropin の年齢別変動パターンをみると, LH は 7~8 才までは横ばいを示し, 9~10 才から増加が始まり, 初潮年齢にあたる 13~14 才に達すると急速な上昇が認められた. 一方 FSH は 7~8 才から既に増加が始まり, 9~12 才にはいったん plateau に達したのち 13~16 才に至りさらに上昇がみられた.

この正常値に比し特発性性早熟症各例の値をみると LH は 4 例において明らかに正常値を越える高値がみられ, 2 例は正常範囲の上界の値を示した. FSH も 4 例がやや高い値を残りの 2 例が正常範囲の値を示した. 2 才の 1 例を除いては他の 5 例はいずれも正常の思春期のレベルに匹敵する値と言える.

2. LH-RH test

LH-RH 100 μ g 投与後の LH および FSH の反応を Fig. 2 に示した. LH の peak は 30 分後に 4 例, 60 分後に 2 例みられ, LH の純増加 (Δ LH = 最大値 - 前値) は 4 例では 33.3~53.5 mIU/ml と良好な反応を示したが, S.M. 例は 289.1 mIU/ml と過剰な反応を 2 才の E.H. 例は 6.0 mIU/ml とやや低い反応であった. 対照の 5 才と 7 才の思春期前の女児はそれぞれ Δ LH が 5.0 および 18.0 mIU/ml であった.

一方 FSH は 4 例において Δ FSH 4.0~9.8 mIU/ml と軽度の増加を示したが 2 例 (M.Y. および E.H.) においては殆んど増加が認められなかった. 思春期前の正常女児は Δ FSH 11.4~16.1 mIU/ml と良好な反応を呈した.

3. Clomid test (Fig. 3)

Clomid 50 mg 7 日間の投与により LH は 6 例中 3 例において投与開始 5 日目に Δ LH 7.3~20.5 mIU/

Fig. 1. Serum levels of LH and FSH in 6 patients with idiopathic precocious puberty and in normal girls aged from 1 to 20 years.

Fig. 2. Individual responses of serum LH and FSH to 100 μ g of intravenous LH-RH in patients with idiopathic precocious puberty ($\bullet$ — $\bullet$) and in 2 prepubertal girls ($\circ$ — $\circ$).

Fig. 3. Changes of serum LH and FSH levels during clomiphene citrate (Clomid) treatment in patients with idiopathic precocious puberty (●—●) and in 2 prepubertal girls (○—○).

Fig. 4. Serum levels of LH and FSH before and after intramuscular injection of medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) 100 mg in patients with idiopathic precocious puberty.

ml と上昇がみられ、残り 3 例は有意の変動を示さなかった。対照として行った思春期前の 2 例はいずれもほぼ横ばい状態を示した。一方 FSH は 6 例中 3 例において投与開始 5 日目に Δ FSH $-2.9 \sim -5.1$ mIU/ml と軽度の低下がみられ、残り 3 例はほぼ不変であった。思春期前の 2 例の FSH 値はいずれも軽度の低下を示した。なお LH の上昇した 3 例はいずれも尿中 estrogen 値が $10 \mu\text{g/day}$ 以上の例である (Table 1)。

4. Provera test (Fig. 4)

Depo-Provera 100 mg 筋注 1 週間後の LH 値は 4 例において抑制を受け低下が認められたが、年齢が 10～11 才の 2 例ではむしろ上昇がみられた。FSH 値は 6 例中 4 例において低下の傾向を示したが、LH が上昇を示した 2 例においては低下がみられなかった。このことは後者では Depo-Provera 100 mg の投与量は gonadotropin に対する抑制が不充分であることを示唆している。

5. Provera 療法

本症の治療は (i) Depo-Provera 75～225 mg を 2 週毎に投与するか、(ii) Provera 1 日量 5～15 mg を連日内服させる方法を用いたが、年齢が進むにつれて投与量を漸次増加する必要があった。治療を開始すると全例において乳房の発育はある程度抑制され、乳腺も触診上縮小した。腔スミアにおいて角化細胞の減少が認められ、月経の発来は総ての例で抑制できたが、治療中に一部の例で少量の性器出血をみる場合があったので、この際は投与量を増加することによりこれを抑えることができた。

治療経過中の各例の身長及び体重の増加曲線を標準値と比較して Fig. 5 に示した。矢印 (↓) で初潮の開始時期を、上段に Provera による治療期間を示し、下段には X 線学的に診断した骨年齢を示した。まず

Fig. 5. Growths in height (●—●) and weight (○—○), bone ages in patients with idiopathic precocious puberty during medroxyprogesterone acetate therapy and the standard growth curves for Japanese girls. "M" indicates menarche.

身長曲線をみると 6 例中第 2 次性徴の開始が 2 才以下の 4 例 (C.O., Y.K., M.Y., A.M.) では 2 才前後より正常身長曲線を越えて離れ始め, 4 才以後は標準曲線とほぼ平行になるが, 7~8 才からは増加率が鈍化して来るものがある (C.O., Y.K.). このうち 12 才以上に達した 2 例 (C.O. および Y.K.) では Provera による治療にもかかわらず最終的に 143 cm および 149 cm とやや短軀になっている. 残りの 2 例 (M.S. および E.H.) はそれぞれ性早熟徴候の開始した 6 才半および 2 才から身長の伸びに加速現象が加わっている. 一方体重の増加曲線も身長が急速な伸びをみせた 4 例は 1 才頃より標準曲線より離れはじめ 4~5 才からはその曲線がやや鈍化し, 以後 9~10 才頃までこれと平行して増加し続けている. 一方残りの 2 例 (M.S. および E.H.) はそれぞれ第 2 次性徴の開始した年令 6 才半及び 2 才から体重増加の加速が認められた. 骨年令の促進は低年令時が著しく, 治療中はやや鈍化するものの依然として歴年令に比し進んでいることが分る.

なお C.O. 例と Y.K. 例は 12 才に達した時点で Provera による治療を打ち切ったところ, 直ちに BBT の上昇を伴う規則正しい月経周期 (平均周期日数 24 日および 30 日) が発生し, 基礎体温曲線 (BBT) から黄体機能不全であることが推察された. そのうち 1 例の Provera 中止直後の BBT 表を Fig. 6 に示した.

Fig. 6. Basal body temperature chart of patient C.O. at age 12 following cessation of 9 years' medroxyprogesterone therapy. Biphasic pattern with menstrual flow was observed soon after the cessation.

考 案

特発性性早熟症は女児の性早熟症の大半を占めることが知られているが¹⁴⁾, その内分泌学的な特徴としては間脳-下垂体-卵巣系の早熟により gonadotropin と sex steroid hormone の分泌が亢進することが挙げられる. 今回報告した 6 例の血清中 LH, FSH 値は 2 才の 1 例を除き他はいずれも思春期のレベルを示していた. Kenny ら⁸⁾および Jenner ら⁹⁾も本症において gonadotropin 値の上昇を認めている. 又 Boyer ら¹⁵⁾は思春期の特徴とされている睡眠中の LH の上昇が本症でもみられたと報告している. 尿中 estrogen は 6 例中 3 例は 10 μ g/day 以上と小児としては高値を示したが, Jenner ら⁹⁾も血中 estradiol を測定し 8 例中 4 例に中等度の上昇を認めている.

LH-RH test による下垂体の gonadotropin 分泌予備能についてみると, Roth ら⁶⁾および Garnier ら⁷⁾は思春期の女児では思春期前に比し LH の急激な反応性の上昇と FSH の反応性の軽度の低下を報告している. 我々の性早熟症の 6 例の反応をみると, まず LH は 2 才の例を除く他の 5 例はいずれも思春期前の 2 例をしのぐ良好な反応を示したのに対し, FSH は両者間の反応の差を認めず, 上述の思春期の反応 pattern と言えよう. Reiter ら¹⁶⁾も性早熟症について LH-RH test を行い我々と同様の成績を発表している.

Ramirez & McCann は rat における思春期の発来機序にとって, estrogen に対する間脳-下垂体系の感

受性の低下, 言い換えれば *estrogen* の *gonadotropin* に対する *negative feedback* 機構の *set point* の上昇が大きな役割を果たしていることを明らかにした. Kulin ら^{18),19)} は思春期前後の男女児に種々の量の *Clomid* を1週間にわたり投与したところ, 思春期前の例では内因性 *estrogen* の分泌が殆んど無く, かつ中枢の *estrogen* に対する感受性が高いために *Clomid* の弱い *estrogen* 作用により *gonadotropin* の分泌が抑制された. 一方思春期中期以後の例では内因性 *estrogen* がある程度分泌されているので *Clomid* が間脳の *receptor site* でこれと競合するためと, 中枢における前述の *set point* の上昇のため *Clomid* 投与は *LH* の上昇をもたらすことを明らかにした. 我々は特発性性早熟症に *Clomid* を 50 mg ずつ7日間投与したところ, *estrogen* が中等量分泌されている3例において *LH* の明らかな上昇が認められたので, これらの例では間脳-下垂体系における *feedback* 機構が思春期の状態になっていることが示唆された.

最後に *Provera* による本症の治療について考察を加えてみたい. 本症は放置すると発育は初めのうちは促進されるが骨端軟骨の早期閉鎖のため身長は早く止り短軀となる²⁰⁾し, 肉体的な発育と精神的な発達の不均衡のため種々の問題が起るので, できるだけ早くから治療を行う必要がある. Kupperman & Epstein²¹⁾は1962年に初めて *Depo-Provera* を10~17日毎に 150~200 mg ずつ筋注することにより特発性性早熟症を治療しその有効性を報告した. その後, Rifkind ら²²⁾は *Depo-Provera* の 150 mg/2 weeks を筋注するか *Provera* 錠を 25mg/day ずつ内服させ, Kenny ら⁸⁾は同じく *Depo-Provera* の 100~300 mg/2 weeks を筋注することにより本症の治療を行っている. 両者は *Provera* の投与により大多数の例では尿中または血中 *gonadotropin* 値の低下を認めているが, 一部の例では *gonadotropin* の低下がみられなかったと報告している. 我々の成績では *Depo-Provera* 100 mg 筋注後の *gonadotropin* 値は4例は抑制が認められたが, 高年令の2例は低下がみられず, これらの例に対しては投与量を増加する必要があることが分った. 性早熟症の場合夜間に *gonadotropin* 特に *LH* が上昇することが分っている¹⁵⁾, *Provera* 内服の場合は有効血中濃度がほぼ8時間続くことから²³⁾1日2回投与し, 特に就眠前の投与を多くするのが理論的である.

Provera による臨床的な治療効果としては, 我々の取扱った6例は全例に乳腺の触診上の軟化縮小, 腔スミアの *estrogen* 活性の低下および月経の停止がもたらされたが, 完全な性器出血の抑制がやや困難な例もあった. レ線学的な骨年令の抑制は充分でなく, 身長曲線からみても12才以上になった2例はいずれも 150 cm に満たず, 骨端軟骨の早期閉鎖を完全には抑制できなかったものと思われる. 第2次性徴や周期的に月経を起こすには不十分な *estrogen* 量でも, 骨に対する作用を発揮しうるものと考えられるので, 今後はさらに治療中の *gonadotropin* と *estrogen* の量を測定し, 必要に応じてより大量の *Provera* を使用する必要があることが示唆された. Jolly ら²⁰⁾は無治療の場合アメリカ人でも最終的に 132~147 cm になったことを報告しているので, 我々の例も *Provera* 療法を行わなければさらに短軀になっていた可能性もあろう.

治療を中止する時期としては骨年令が遅延して歴年令と一致した場合か, または歴年令が12才に達した場合が一応の目標となっている. 我々も2例において12才になった時点で治療を中止したが, 両例ともその後正常月経周期を続けていることを確認しており, 現在治療中の患者にもこのむねを説明して安心を与えている. なお本症は初潮が促進していても, 妊孕能はあり, 閉経年令もほぼ正常で, 寿命も普通人と変らないことが報告されている.

結 語

特発性性早熟症の女児6例について *gonadotropin* の分泌異常について内分泌学的検査を行うとともに *medroxyprogesterone acetate* (*Depo-Provera*) による治療を行い以下の成績を得た.

1. 血中 *LH*, *FSH* の基礎分泌値は, 正常の同年令の女子に比し高値を示し, *LH-RH* 100 μ g 投与に対する反応性も特に *LH* において亢進がみられた.
2. *Clomiphene* 50 mg を7日間投与した結果6例中3例に *LH* 値の上昇がみられたが, これらの例では間脳-下垂体系の *estrogen* に対する *feedback* 機構が既に思春期型になっていることが示唆された.
3. *Provera* の筋注又は内服による長期治療は, 第2次性徴の抑制についてはほぼその目的を達した. し

かし, 身長曲線をみると第 2 次性徴の開始時期に一致した成長促進と 8~9 才における成長の鈍化が観察され, 骨端軟骨の閉鎖を予防する効果はやや不十分であった。

4. 8 年以上にわたる Provera 療法を中止すると直ちに排卵性周期が回復することを 2 例において確認した。

なお本論文の要旨は第 26 回日本産科婦人科学会総会 (昭和 49 年 3 月東京都) において発表した。Depo-Provera を賜った日本 Upjohn 社と LH-RH 及び LH, FSH の RIA kits をそれぞれ提供された第一製薬 KK および第 1 ラジオアイソトープ研究所に深謝致します。なお gonadotropin の標準品を頂いた National Institute for Medical Research 及び NIAMD-NIH にも感謝します。

文 献

- 1) Yen, S.S.C., Vicic, J. and Kearchner, D.V. : Gonadotropin levels in puberty : I. Serum luteinizing hormone. J. Clin. Endocr. 29 : 382-385, (1965).
- 2) Lee, P.A., Midgley, A.R.Jr. and Jaffe, R.B. : Regulation of human gonadotropins, VI. Serum follicle stimulating and luteinizing hormone determinations in children. J. Clin. Endocr. 31 : 248-253, (1970).
- 3) Sizonenko, P.C., Burr, I.M., Kaplan, S.L. and Grumbach, M. M. : Hormonal changes in puberty II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stage of puberty and bone age in normal girls, Pediat. Res. 4 : 36-45, (1970).
- 4) Angsusingha, K., Kenny, F.M., Nankin, H.R. and Taylor, F.H. : Uncojugated estrone, estradiol and FSH and LH in pre-pubertal and pubertal males and females. J. Clin. Endocr. 39 : 63-68, (1974).
- 5) Widholm, O., Kantero, R-L., Axelson, E., Johansson, E.D.B. and Wide, L. : Endocrine changes before and after the menarche. I. Urinary excretion of estrogen, FSH and LH, and serum levels of progesterone, FSH and LH. Acta Obstet. Gynec. Scand. 53 : 197-208, (1974).
- 6) Roth, J.C., Kelch, R.P., Kaplan, S.L. and Grumbach, 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. Endocr. 35 : 926-930, (1972).
- 7) Garnier, P.E., Chaussain, J.L., Binet, E. Shlumberger, A. and Job, J.C. : Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotrophins in children and adolescents. VI. Relation to age, sex and puberty. Acta endocr. (Kbh), 77 : 422-434, (1974).
- 8) Kenny, F.M., Midgley, A.R.Jr., Jaffe, R.B., Garces, L.Y., Vazquez, A., Taylor, F.H. : Radioimmunoassayable serum LH and FSH in girls with sexual precocity, premature thelarche and adrenarche. J. Clin. Endocr. 29 : 1272-1275, (1969).
- 9) Jenner, M.R., Kelch, R.P., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. : Hormonal changes in puberty : IV. Plasma estradiol, LH, and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in child with a feminizing ovarian tumor. J. Clin. Endocr. 34 : 521-530, (1972).
- 10) Tanner, J.M. : Growth at adolescence, 28-39, Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1962).
- 11) Aono, T., Goldstein, D.P., Taymor, M.L. and Dolch, K. : A radioimmunoassay method for human pituitary luteinizing hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (HCG) using 125 I-labeled LH. Amer. J. Obstet. Gynec., 98 : 996-1001, (1967).
- 12) Aono, T. and Taymor, M.L. : Radioimmunoassay for follicle-stimulating hormone (FSH) with 125 I-labelled FSH. Amer. J. Obstet. Gynec., 100 : 110-117, (1968).
- 13) Aono, T., Minagawa, J., Kinugasa, T., Tanizawa, O. and Kurachi, K. : Response of pituitary LH and FSH to synthetic LH-releasing hormone in normal subjects and patients with Sheehan's syndrome. Amer. J. Obstet. Gynec. 117 : 1046-1055, (1973).
- 14) Speroff, L., Glass, R.H. and Kase, N.G. : Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 137-141, Williams & Wilkins Co., Baltimore, (1973).

- 15) Boyer, R.B., Finkelstein J.W., David, R., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman, E.D. and Hellman, L. : Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity. *New Engl. J. Med.*, 289 : 282-286, (1973).
- 16) Reiter, E.O., Savage, D. C.L., Conte, F.A., de Groppa, M.I., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. : The response to LRF in idiopathic precocious puberty (IPP) and congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Pediat. Res.*, 8 : 373, (1974).
- 17) Ramirez, D.V. and McCann, S.M. : Comparison of the regulation of luteizing hormone (LH) secretion in immature and adult rats. *Endocrinology*, 72 : 452-464, (1963).
- 18) Kulin, H.E., Grumbach, M.M. and Kaplan, S.L. : Changing sensitivity of the pubertal gonadal hypothalamic feedback mechanism in man. *Science*, 166 : 1012-1013, (1969).
- 19) Kulin, H. E., Grumbach, M.M. and Kaplan, S.L. : Gonadal-hypothalamic interaction in prepubertal and pubertal man : Effect of clomiphene citrate on urinary follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone and plasma testosterone, *Pediat. Res.* 6 : 162-171, (1972).
- 20) Jolly, H. : Sexual precocity. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. (1955).
- 21) Kupperman, H.S. and Epstein, J.A. : Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity *J. Clin. Endocr.* 22 : 456-458, (1962).
- 22) Rifkind, A.B., Kulin, H.E., Cargille, C.M. Rayford, P. C. and Ross, G.T. : Suppression of urinary excretion of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) by medroxyprogesterone acetate. *J. Clin. Endocr.* 29 : 506-513, (1969).
- 23) Cornette, J.C., Kirton, K.T. and Duncan, G.W. : Measurement of medroxyprogesterone acetate (Provera) by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocr.* 33 : 459-466, (1971).