正常プロラクチン血性排卵障害婦人に対する metergoline の 排卵誘発効果とその機序について

獨協医科大学産科婦人科学教室

大 蔵 健 義, 細 矢 則 幸, 北 澤 正 文
新 部 哲 雄, 正 岡 薫, 熊 坂 高 弘

Studies on the Induction of Ovulation by Metergoline in Women with Normoprolactinemic Anovulation

**Takeyoshi OHKURA, Noriyuki HOSOYA, Masafumi KITAZAWA,
Tetsuo NIIBE, Kaoru MASAOKA and Takahiro KUMASAKA**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Dokkyo University School of Medicine,
Mibu, Tochigi 321-02, Japan

Metergoline, a potent serotonin antagonist, has proved to be effective in the treatment of hyperprolactinemic anovulation. On the other hand, some investigators have reported that bromocriptine, a potent dopamine agonist, is effective in the treatment of normoprolactinemic anovulation as well as hyperprolactinemic anovulation. But there are very few reports as to whether metergoline is effective or not in the treatment of normoprolactinemic anovulation. This study was designed to investigate the ovulation-inducing effect and the underlying mechanism of metergoline in women with normoprolactinemic anovulation.

Metergoline was administered 8–12 mg daily for 8–12 weeks to 28 patients without galactorrhea (7 cases with anovulatory cycle, 17 cases with 1st grade amenorrhea defined by responding to progestin with bleeding, and 4 cases with 2nd grade amenorrhea defined by responding to estrogen and progestin with bleeding), whose serum prolactin levels were under 25 ng/ml. The serum levels of LH, FSH and prolactin, and also the pituitary responsiveness to 100 µg of LH-RH and 500 µg of TRH were examined before and during metergoline administration in 13 amenorrheic patients. In patients whose ovulation or withdrawal bleeding was induced and in patients whose menstruation was not induced, these stimulation tests during metergoline administration were performed at 5–7 days from the onset of menstruation and between 6 and 8 weeks from the beginning of treatment, respectively. In 6 other amenorrheic patients, the positive feedback effect of estrogen (Premarin 20 mg iv) on LH release was examined before and during treatment. In addition, a 12 mg dose of metergoline was administered daily for one menstrual cycle to 5 normal cycling women, and the Premarin stimulation tests were performed before and after metergoline treatment.

Ovulation was induced in 14 out of 24 patients except those with 2nd grade amenorrhea (58.3%), i.e. anovulatory cycle, 85.7% (6/7); 1st grade amenorrhea, 47.1% (8/17), and in 29 out of 49 menstrual cycles (59.2%). Of a total of 38 menstrual cycles in 14 ovulation-induced patients, 29 were ovulatory (76.3%), indicating a high rate of repeated success. No ovulation was observed in 2nd grade amenorrhea, but slight increases in basal levels of LH and/or FSH and obvious elevations of serum estradiol-17 β levels were observed during metergoline treatment, followed by the progesterone withdrawal bleeding in 2 out of 4 patients. The mean basal levels of LH and FSH showed no significant change. The serum LH and FSH responses to LH-RH were improved in some administration patients who responded poorly before metergoline treatment. Serum prolactin levels and the prolactin response to TRH were significantly lowered during metergoline treatment.

The long-term administration of metergoline improved or restored the impaired positive feedback effect of estrogen on LH release in patients with anovulation and resulted in more prompt and further LH release by estrogen in normal cycling women.

With these results we conclude that metergoline is effective in the treatment of relatively mild ovulatory disturbances and suggest that the induction of ovulation by metergoline may be mainly ascribed to the improvement or restoration of the impaired positive feedback mechanism of estrogen and pituitary gonadotropin secretion. However, it is unclear whether or not lowering normal levels of prolactin, *per se*, participates directly or indirectly in the mechanism of the induction of ovulation. Further investigation is needed to elucidate why the positive feedback release of LH and pituitary gonadotropin secretion were improved or restored by the long-term administration of metergoline in women with normoprolactinemic anovulation.

緒 言

serotonin antagonistであるMetergolineには強力なprolactin(PRL)分泌抑制作用があり、高PRL血性排卵障害の治療にこれを用いて有効であることは既に確立された^{2) 11) 13)}。一方、dopamine agonistでやはり強力なPRL分泌抑制作用のあるBromocriptineには、高PRL血性排卵障害の治療だけでなく、正常PRL血性排卵障害婦人にも有効であるとの報告^{28) 40) 41) 51)}が、国内外ともいくつかみられる。ところでMetergolineを正常PRL血性排卵障害婦人に用いた文献は国内は勿論のことであるが、外国でもほとんどみられない(後述)。従って本研究は、Metergolineを正常PRL血性排卵障害婦人に用いてその排卵誘発効果を検討すると共に、その作用機序についても検討を加えることを目的とした。産褥の乳汁分泌抑制や高PRL血性排卵障害の治療の分野で、Bromocriptineに関してはわが国でも既に多くの研究がなされている。しかしこれらの分野でMetergolineに関しては、著者らが学会や論文^{11) 42)}で一部発表した以外わが国では報告はない。こういう意味においても本研究は新しい試みといえる。Metergoline化学名と構造式をFig. 1に掲げた。

対象および方法

1. 対 象

血中PRL値が25ng/ml以下を示しかつ乳汁漏出のない排卵障害婦人28例、53周期を対象とした。

Chemical name : 8beta-[(carboxyamino)methyl]-1,6-
-dimethyl-ergoline benzyl ester

Abbreviated structural formula : C₂₅H₂₉N₃O₂

Molecular weight : 403.5

Structural formula :

Fig. 1. Chemical name and structural formula of metergoline.

その内訳は無排卵周期症 7 例, 第 1 度無月経 17 例, 第 2 度無月経 4 例であり, この中には pill 服用後の無月経は含まれていないが, PCO の疑いが 2 例含まれている。それぞれの周期数については結果で掲げる Table 1 を参照して載きたい。年齢は 19~33 歳で, 平均 26.5 ± 0.84 歳 (Mean $\pm$ SE) であった。血中 PRL 値は $3.4 \sim 23.0$ ng/ml で, 平均 10.7 ± 0.93 ng/ml (Mean $\pm$ SE) であった。なお第 1 度無月経と第 2 度無月経の鑑別には 17 α -hydroxyprogesterone capronate (Proge Depot) 125 mg を筋注し, 消退性出血の有無を観察した (P.test)。

2. Metergoline の投与量と投与期間

第 2 度無月経患者には 1 日 12 mg を分 3 で, その他の患者には 1 日 8 mg を分 2 で, 8~12 週間経口投与した。

3. Metergoline 投与中の各種ホルモンの測定と LH-RH test, TRH test

無月経の 13 例 (第 1 度 10 例, 第 2 度 3 例) に Metergoline 投与前と投与期間中に LH-RH test (100 μ g 筋注), TRH test (500 μ g 静注) をそれぞれ同時に行い, 両者を比較検討した。これらの test は Metergoline 投与前は P.test 施行前に行い, 投与期間中は, 排卵例または無排卵でも消退性出血をみた例では月経開始後 5~7 日 (D₅~D₇) の間に行った。これ以外は Metergoline 投与開始後 6~8 週の間にいった。またこれらの 13 名を含めその他の例でも全例ではないが, 原則として 1~2 週間に 1 回採血を行い, 血中 LH, FSH, PRL 値を測定した。さらにこれらの一部では, 血中 estradiol-17 β (E₂) の測定も行った。また BBT 上排卵があると思われた症例については血中 progesterone 値を測定してこれを確認した。

4. 無排卵婦人での estrogen 負荷テスト

無月経を含む無排卵患者 6 例について Metergoline 投与前と投与期間中に estrogen 負荷テストを行って両者を比較検討した。これには結合型 estrogen である Premarin (東洋醸造) を用いた。採血は, Premarin 20 mg を静注前と静注後 24, 48, 72 時間に行い, 血中 LH を測定した (Premarin test)。このうち 4 名については血中 FSH も測定した。

5. 正常月経周期婦人での estrogen 負荷テスト

血中 PRL 値が正常でかつ乳汁漏出のない正常周期婦人 5 例を対象として, Metergoline 投与前・後に estrogen 負荷テスト (Premarin 20mg iv) を行い, 血中 LH を測定して両者を比較検討した。これは投与前・後 2 回行う負荷テスト時点での血中 E_2 レベルとこれにさらされてきた期間をできるだけ等しくし, 同じ条件で Metergoline 投与による影響を観察したいためである。1 日 12mg を分 3 で 1 周期投与し, 同一症例については月経周期の同じ日に Premarin test を開始した。 D_6 は 3 例, D_7 と D_8 はそれぞれ 1 例ずつで, 卵胞期の比較的早い時期に test を施行した。なお第 2 回目 test の 4 日間にわたる採血の間は Metergoline の投与を続けた。

これらの各種血中ホルモンは radioimmunoassay により測定した。LH, FSH は栄研, PRL は第一ラジオアイソトープ社の RIA-kit を用い, E_2 , progesterone は帝国臓器の抗体を用いて測定した。有意差の検定は Student's t-test によって行った。

結 果

1. Metergoline の排卵誘発効果

28 例中の 14 例 (50.0%) に Metergoline 投与開始後翌日より起算して 25.4 ± 3.7 日目 (Mean $\pm$ SE) に初回排卵を認めた。この排卵日までの期間には, Metergoline 投与開始後一度無排卵性の月経発来があり次周期で排卵した場合, それまでに要した期間がすべて含まれている。無排卵周期症での排卵率は 85.7% (6/7), 第 1 度無月経での排卵率は 47.1% (8/17) で, 両者を合わせると 58.3% (14/24) の排卵率となった (Table 1)。また排卵誘発に成功した症例での周期別排卵率は, 無排卵周期症 78.9% (15/19), 第 1 度無月経 73.7% (14/19) で, 両者合わせると 76.3% (29/38) となり反復奏効率は良好であった (Table 2)。排卵例, 無排卵例を含めた全体の周期別排卵率は Table 1 に示した通りである。なお挙児を希望した 17 例のうち 8 例が排卵し, そのうち 2 例が妊娠した。これらの不妊症では, 他の不妊因子がすべて除外できているわけではなく, 来院時に無排卵であることに着目し, まず Metergoline による排卵誘発を試みたわけであり, また例数も少ないので今回妊娠率に関して云々するのは避けたいと思う。妊娠した 2 例は既に出産しており, 児に異常は認められなかった。

Table 1. Patients treated with metergoline and rates of metergoline-induced ovulation.

Amenorrhea I st grade means amenorrhea responding to progestin with bleeding.

Amenorrhea II nd grade means amenorrhea responding to estrogen and progestin with bleeding.

Diagnosis	Number	Ovul. / Cases (%)	Ovul. / Cycles (%)
Anovulatory cycle	7	6/7 (85.7)	15/20 (75.0)
Amenorrhea I st grade	17	8/17 (47.1)	14/29 (48.3)
Subtotal	24	14/24 (58.3)	29/49 (59.2)
Amenorrhea II nd grade	4	0/4 (0)	0/4 (0)
Total	28	14/28 (50.0)	29/53 (54.7)

Table 2. Rates of ovulatory menstrual cycle in ovulation-induced cases.

Amenorrhea 1st grade means amenorrhea responding to estrogen with bleeding.

Diagnosis	Administered cycles	Ovulatory cycles	%
Anovulatory cycle	19	15	78.9
Amenorrhea 1st grade	19	14	73.7
Total	38	29	76.3

Fig. 2. Effect of metergoline treatment on serum LH response to LH-RH in women with normo-prolactinemic amenorrhea. The patients whose serum estradiol-17 β levels before metergoline treatment had been twofold or more higher than those at the time when the second LH-RH test was performed, were omitted in the lower panel.

2. LH-RH test

1) LH の反応

Fig. 2 の上段のごとく, LH の反応は Metergoline 投与中の方が低く抑えられているが, 統計学的には有意ではなかった。第1度無月経患者では P.test 施行前に LH-RH test を行った場合, 血中 E₂ レベルが卵胞期中期の初め (D₅~D₇) より高いものがかなりあり (後述), LH, FSH の反応が亢

進していることがある。従ってこのLHの反応の減少はtest時点における血中 E_2 レベルの違いとこれにさらされてきた期間に主として起因していると考えられ、反応が減少したものうち投与前の E_2 レベルが投与中のそれに比べ2倍以上高いものを除外すると、Fig. 2の下段のようになった。投与中のLHの反応が増加しているが、これも統計学的には有意ではない。しかし6例のうち4例は反応の増大ないし、改善がみられている（1例は減少した）。なおLH-RHに対する反応が著しく改善されたT.S.の1例については後述する。また13例のうち10例の第1度無月経患者のP.test施行直前の血中 E_2 レベルは 95.9 ± 15.6 pg/ml (Mean $\pm$ SE) であった。残り3例の第2度無月経患者の血中 E_2 レベルはそれぞれ34.2, 37.2, 57.0 pg/ml であった。LHの基礎値はこの13例で投与前 16.4 ± 2.3 mIU/ml (Mean $\pm$ SE), 投与中 13.5 ± 2.0 mIU/ml (Mean $\pm$ SE) で両者間に有意差はなかった。

2) FSHの反応

Fig. 3はFSHの反応について上段, 下段ともLHと同じ条件で図示したものである。基礎値も含めてFSHの反応に投与前・後有意差はなかった。FSHの基礎値は投与前 9.8 ± 0.7 mIU/ml, 投与中 10.6 ± 0.8 mIU/ml ($n=13$, Mean $\pm$ SE) であった。

Fig. 3. Effect of metergoline treatment on serum FSH response to LH-RH in women with normoprolactinemic amenorrhea. The patients whose serum estradiol- 17β levels before metergoline treatment had been twofold or more higher than those at the time when the second LH-RH test was performed, were omitted in the lower panel.

3. TRH test

基礎値も含めてPRLの反応はMetergoline投与中有意に抑制されていた (Fig. 4)。図の下段はこれをnet increaseで図示したものである。PRLの基礎値は投与前 11.0 ± 1.9 ng/mlで、投与中の 4.2 ± 0.5 ng/ml ($n=13$, Mean $\pm$ SE) に比し有意 ($P < 0.01$) に低かった。

Fig. 4. Effect of metergoline treatment on serum PRL response to TRH in women with normoprolactinemic amenorrhea.

Fig. 5. Effect of metergoline treatment on percent change in serum LH by estrogen injection in women with normoprolactinemic amenorrhea.

4. 無排卵婦人での estrogen 負荷テスト

estrogen 負荷に対する LH の反応に有意な変化が認められた (Fig. 5)。すなわち図に示したように、LH の negative feedback に対する抑制ないし negative feedback からの早期の回復と positive feedback の改善ないし修復が認められた。FSH の反応に関しては、測定した 4 例では特別な変化は認められなかった。

5. 正常周期婦人での estrogen 負荷テスト

無月経婦人の場合と同様に LH の反応に有意な変化が観察された (Fig. 6)。つまり LH の negative feedback の抑制ないしこれからの早期の回復と LH の positive feedback の増大である。なお Metergoline 投与前は正常周期婦人であるにもかかわらず LH の positive feedback の反応が遅くかつ小さいが、これは図に示したごとく卵胞期中期の比較的早い時期に Premarin test を行ったからである (後述)。

Fig. 6. Effect of metergoline treatment on percent change in serum LH by estrogen injection during the mid-follicular phase of the normal menstrual cycle.

6. Metergoline 投与期間中の LH, FSH, PRL の変動パターン

PRL に関しては個々の症例で時々軽度上昇することはあったが、投与期間中有意に抑制された状態が続いた。1～2週間に1回の採血なので LH, FSH に関しては、排卵例以外では一定のパターンの変動はみられなかった。しかし無排卵例でも LH または FSH の増加とそれに続く E_2 レベルの増大と思われる症例が数例あったので、このうち 3 例を Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9 に掲げた。

Fig. 7. Effect of metergoline treatment on serum levels of LH, FSH and prolactin (PRL) in subject M.O. with 1st grade amenorrhea responding to progestin with bleeding.

Fig. 8. Effect of metergoline treatment on serum levels of LH, FSH, estradiol-17 β (E₂), and prolactin (PRL) in subject K.T. with 2nd grade amenorrhea responding to estrogen and progestin with bleeding.

Fig. 7 (M.O.) は約8ヵ月の無月経の後外来を受診した患者である。P.testで消退性出血を確認した後Metergoline投与を開始して、後半明らかなLHの基礎値の上昇とFSHの軽度な増加の傾向を示したが、排卵には至らなかった症例である。この例では来院時以外E₂を測定していなかったが、Metergoline中止後9日目より消退性出血が始まった。

Fig. 8 (K.T.) は第2度無月経の症例である。Metergoline投与開始後FSHの基礎値に変化はみられなかったが、LHは軽度ながら上昇の傾向を示した。これにともなって投与前37.2pg/mlの

E₂レベルが2週間後には91.2pg/mlまで上昇し、その後一過性に下降したが、5週間後には再び156.8pg/mlまで上昇し、この時点で頸管粘液が約0.15mlであることが確認された。しかしさらにMetergolineの投与を続けたが排卵には至らず、P.testで消退性出血が誘発された。この後clomiphene citrate (Clomid) 100mg、5日間の単独投与で排卵し、2回目の排卵で妊娠した。

Fig. 9 (T.S.) は約1年3ヵ月の無月経の後外来を受診した第2度無月経の患者である。来院時の血中E₂レベルは57.0pg/mlで第2度無月経にしては比較的高値であったが、LHは8.0mIU/ml、FSHは6.0mIU/mlと低値を示していた。LH-RH testではFSHは全く反応せず、LHも15、30、60、120分値がそれぞれ14、12、9、9mIU/mlとほとんど反応を示さなかった。Metergoline投与開始後FSHは軽度ながら増加の傾向を示し、5週後と8週後にはそれぞれ9.0mIU/mlとなった。血中E₂レベルは5週後まで無変化であったが、8週後には91.2pg/mlまで上昇した。この時点でLH-RH testを施行しており、LHの反応は図のごとく全く正常範囲まで回復し、FSHも軽度ながら反応するようになった。しかしこの例も排卵には至らず、この後P.testで消退性出血が誘発された。

7. 副作用について

排卵障害婦人28例中13例(46.4%)に、Metergoline投与開始後数日間(多くは2～3日)の軽度な嘔気が認められたが、そのまま内服を続ければ間もなく消失し、ほとんどの例で継続投与できた。以上の他に内服開始後嘔気、嘔吐が強く出現して投与を中止した症例が2例あった。

Fig. 9. Effect of metergoline treatment on serum levels of LH, FSH, estradiol-17 β (E₂) and prolactin (PRL) and on serum LH and FSH responses to LH-RH in subject T.S. with 2nd grade amenorrhea responding to estrogen and progestin with bleeding.

考 察

Metergolineは麦角アルカロイドのリゼルギン酸の誘導体で、中枢性^{15) 21) 22) 47)}にも末梢性⁶⁾にも強力なserotonin antagonistである。1976年PRL分泌抑制作用がある^{7) 18)}ことが知られて以来外国では産褥の乳汁分泌抑制^{10) 14)}や高PRL血性排卵障害の治療^{2) 11) 13)}に使われてその効果を挙げている。

われわれも産褥の乳汁分泌抑制に Metergoline の短期間投与で非常に効果があることを確認した⁴²⁾。ところで Metergoline の PRL 分泌抑制の作用機序については、主として中枢性の antiserotonergic mechanism によるとされてきた^{11) 18) 19) 45)}。一方ラットの試験で、Metergoline にも dopaminergic な作用があることが報告されている^{8) 31) 33)}。しかしこれらの dopaminergic な作用があるとする報告でも、Cocchi et al.⁸⁾ は Metergoline の経口投与では主として中枢性の antiserotonergic mechanism により PRL 分泌は抑制されることを示唆する成績を示しているし、また Krulich et al.³¹⁾ は 0.1 mg/kg 以下の低用量つまりわれわれが臨床上用いる量では、やはり antiserotonergic mechanism で PRL 分泌は抑制されると報告している。ある種の条件下では Metergoline あるいはその代謝産物に dopaminergic な作用もあることは事実であると思われるが、これらのことはさらに解明を要する問題である。ヒトでの PRL 分泌抑制効果は正常人¹⁹⁾でも高 PRL 血症²⁹⁾でも、Metergoline 4 mg が Bromocriptine 2.5 mg に相当するといわれており、われわれも 1 日 8～12 mg を用いて今回の検討を行った。

正常 PRL 血性無月経ないし無排卵症に Bromocriptine を単独投与して、有効であったとする報告は外国^{17) 18) 51)}でも本邦^{28) 40)}でもいくつかみられる。しかし Metergoline については、これを正常 PRL 血性排卵障害婦人に投与した報告自体極めて少なく、その有効性を認めた文献はわれわれが知り得た限りではただ 2 件^{16) 13)}だけである。一方、Bromocriptine や Metergoline を正常 PRL 血性無月経に用いて、placebo 効果と何ら変りなかったとする報告もある¹²⁾。いずれにしろこの分野で Metergoline に関する文献は極めて少ないので、ここに挙げた文献について少し詳しく紹介しながら、われわれの結果と比較してみたいと思う。

Fadini et al.¹⁶⁾ は LH、FSH 値が正常以上に高いものはあらかじめ除いた 108 例の正常 PRL 血性続発性無月経患者（少くとも 6 ヶ月以上の無月経期間を持ち、その平均は 26 ± 3.22 ヶ月）を対象に検討を行っているが、このうち 10 例は placebo 投与開始前の種々のホルモン検査をしている間に、自然の月経発来があり対象より除かれた。残りの 98 例に placebo を 2 ヶ月間投与して、31 例に月経出血（排卵性か無排卵性かは不明である）が誘発された。placebo に反応しなかった 67 例に Metergoline 1 日 12 mg を 90 日間投与し、drop out した症例を除いた 57 例について月経出血や排卵の有無について検討している。57 例中 26 例（45.6%）に月経が発来し、そのうちの 65% が排卵性であった。最初の月経発来までに要した期間は平均 36.3 ± 4.86 日であった（月経発来回数 5 例で 1 回、21 例で 2～3 回）。しかし月経または排卵誘発の機序に関しては全く述べられていないが、Metergoline に反応した群と無反応であった群とのただ 1 つの違いは、前者は LH の基礎値が 22.1 ± 3.46 mIU/ml と後者の 8.5 ± 1.51 mIU/ml に比べて有意（ $P < 0.01$ ）に高かったという。また Metergoline 投与前に P.test（progesterone 100 mg im）と clomiphenetest（clomiphen 100 mg/day po for 5 days）の両方に反応した群ではその 66% が Metergoline に反応したが、これらの test の両方に反応しなかった群では、わずか 13.3% が Metergoline に反応したのみだという。このように彼等はかなり厳しい条件で Metergoline の効果を検討しており、placebo 無効群での排卵誘発効果は確かにあったといえる。ところで今回われわれが検討したのは月経出血誘発の有無ではなく、排卵誘発効果を確認するのがまず第一の目的であった。第 1 度無月経の症例別で 47.1%、周期別で 48.3% の排卵が誘発された。placebo による効果群を除外していないことを考慮に入れると、彼等の結果とよく相応するのではなからうか。しかし第 2 度無月経では一例も排卵せず、また消退性出血もみられなかったが、2 例が Metergoline 投与中の P.test に反応した。一方、無排卵周期症のような軽度の

排卵障害では症例別で85.7%, 周期別で75.0%の排卵率であり, 非常に高率で, これはBromocriptineでの石丸ら²⁸⁾の報告とよく一致する(無排卵周期症11例中9例排卵で81.8%)。またこれらの軽症例では, 排卵成功例での反復奏効率も高いことは前に述べた通りである。

Metergolineの有効性を認めたもう一つの文献はPalumbo, G. et al.⁴³⁾である。この論文は単行本の中のshort communicationsで詳しいことは書かれてないが, 3ヵ月から2年間にわたる正常PRL血性無月経の7例に, Metergoline 1日12mgを分3で月経出血が誘発されるまで投与している。結果は妊娠1例, 妊娠以外の排卵例4例, 無排卵性月経出血2例であり, 排卵率は5/7=71.4%となる。またこの論文では, 正常PRL血性無月経の6例にBromocriptineを投与して全例に排卵を認めている。いずれにしろ余りに排卵率が高すぎると思われるが, これ以上の詳しいことはわからない。

一方, Crosignani et al.¹²⁾は正常PRL血性無月経の患者にBromocriptineとMetergolineをそれぞれ連続投与して, これらの効果はplacebo効果と何ら変りなかったと報告している。すなわち44例の患者にまずplaceboを2ヵ月間投与したところ50%にあたる22例に月経出血が誘発され, このうち6例が排卵した(排卵率, 6/44=13.6%)。placeboに反応しなかった22例のうち13例にMetergolineを1日12mg, 残りの9例にBromocriptineを1日5mg, それぞれ3ヵ月間投与している。Metergoline投与群では3例に周期的な月経が発来し, このうち1例が排卵性であった(排卵率, 1/13=7.7%)。Bromocriptine投与群では1例で周期的な月経が発来したが無排卵性であったという。他の3例に単発の消退性出血がみられた。つまりBromocriptineによる排卵率は0%であった。従って彼らはMetergolineやBromocriptineにはplacebo以上の効果はみられなかったとしている。確かに先に述べたFadini et al.¹⁰⁾の報告でも, placebo投与で約1/3に月経出血が発来している(排卵したかどうかは不明)。このことは無月経の原因または治療にかなり精神的因子が関与していることを示している。しかし, Crosignani et al.¹²⁾の例のごとく, placeboにより月経出血が発来してもその2/3以上は無排卵である(月経出血誘発群のうち27.3%が排卵したのみである)。無月経患者の条件設定が違ふと思われるので詳しくは比較できないが, 数字の上のみで比較するならば, 明らかにplacebo群よりわれわれのMetergoline投与群の方が, 排卵率は高く有効である。しかしこれも第2度無月経患者が増えてくれば当然排卵率は減少してくる。第2度無月経患者に対しては, Metergoline単独では排卵誘発はまず困難であると思われるが, P.testに反応したり, Clomid単独で排卵したり, 何らかの改善効果はみられた。事実, われわれは今回の研究とは別にClomid無効例の一部にMetergolineとの併用で排卵誘発に成功している。

ところで正常PRL血性の無排卵周期症や第1度無月経に対する排卵誘発法としては, clomiphene療法が既に確立され, 国内外とも広く利用されている。これに関する文献は数多くここでは省略するが, 諸家の報告を総合すると, 無排卵周期症や第1度無月経では排卵率は70~80%というのが大方の意見である。事実, 東山ら²⁰⁾の本邦における最近の報告(1982年7月)でもclomiphene単独療法での排卵率は次のごとくである。持続性無排卵周期症204例中197例排卵で, 排卵率は96.6%(周期別では1285/1497=85.8%)であり, 第1度無月経193例中139例排卵で, 排卵率は72.0%(周期別では540/937=57.6%)である。彼らの投与法はclomiphene 1日50~150mg, 5日間の投与である。高い排卵率や短期間の投与であることを考慮すれば, 排卵誘発剤として, 特にこれらの単独療法ではclomipheneの方がMetergolineより優れていることは明らかである。しかしMetergolineを長期連続投与することにより, たとえ排卵誘発ができなくても先きにも述べたような効果が現われ, 排

卵誘発機序を解明する上でも貴重な薬剤の一つと思われる。

それではなぜ Metergoline を正常 PRL 血性排卵障害婦人に投与して排卵誘発効果ないし症状の改善効果がみられたのであろうか。考えられる可能性としては次のようなものがある。(1)性中枢に働いて gonadotropin (Gn.) の分泌を刺激する。つまり視床下部に働いて LH-RH の分泌を刺激するか、下垂体に働いて LH や FSH の分泌を刺激ないし促進する。あるいはこの両方の場合が考えられる。(2)卵巣に対する直接作用、つまり Metergoline が卵巣に直接作用して E_2 分泌を促進し、この E_2 が視床下部や下垂体に働いて Gn. の分泌を促進する。(3)PRL 分泌抑制による間接作用の結果 Gn. の分泌が促進された。以下これらの可能性について、われわれの実験結果をもとに、文献的にも考察を加えてみることにする。

まず LH-RH test では平均値では LH の反応に投与前・後有意な変化はみられなかった。しかし前にも述べたような理由により P. test 施行前の血中 E_2 レベルを考慮に入れると反応が増えないし改善されるものが多かった。この P. test 施行前の E_2 レベルに関して青野ら³⁾は第1度無月経患者では 60 pg/ml 以上の値を示すことが多いとし、16例の平均値はグラフ³⁾より優に 100 pg/ml を越えている。また Kusuda et al.³⁰⁾によると22例の第1度無月経患者での E_2 レベルの平均は 83.3 ± 5.56 (SE) pg/ml であった。われわれの10例の第1度無月経患者では平均 95.9 ± 15.6 (SE) pg/ml であった。これらの値は $D_5 \sim D_7$ の E_2 レベルより明らかに高い。従って無月経患者で LH-RH test や Premarin test を行う際、P. test 施行前に行くか施行後に行くかでは反応の結果に大きく違いが生じてくる。また第2回目 test も卵胞期後期から排卵期近くに行えば当然反応がよくなる。従って投与前・後のこれらの test を比較する場合には以上述べた様なことを考慮に入れておかなければならない。さて T. S. の1例は P. test 前の E_2 レベルが 57.0 pg/ml で第2度無月経にしては比較的高値であったが、Metergoline 投与前は LH-RH test にはほとんど反応しなかった。これが Metergoline 投与後 LH の反応は正常範囲に回復している。また M. O. や K. T. の例でも軽度ながら LH や FSH の基礎値の上昇が観察された。これらの事実は下垂体からの Gn. の分泌の増加を意味する。また K. T. と T. S. では明らかに血中 E_2 レベルが上昇したし、M. O. は消退性出血があったことにより、やはり estrogen の分泌があったことを示している。ところで Gn. と E_2 はどちらが先に上昇したのであろうか。1～2週間に一度の採血なのでこの前後関係を明らかにするのは難しいが、T. S. や K. T. の例を考えれば Gn. の分泌増加が先行しているように思える。しかしながらこの逆、つまり(2)の卵巣に対する直接作用の可能性も否定はできないが、Metergoline の卵巣に対する直接作用を報告した文献は現在のところ見当たらない。しかし Bromocriptine に関しては卵巣への直接作用の可能性を報告した文献はある^{33) 19)}。

次に Premarin test に関してであるが、Metergoline の連続投与により estrgen 負荷に対する LH の positive feedback が改善ないし修復されたという事実は、排卵誘発機序に極めて重要な役割を演じているものと思われる。Bromocriptine に関しては、これらの事実は既に確認されている^{40) 50)}。三宅ら³⁹⁾によると Premarin test で、PCO や第1度無月経では LH の rebound は軽度に認められるが、第2度無月経では rebound は認められなかったという。また正常周期の卵胞期では排卵期に近づくにつれ LH の反跳的増量の現われる時間は短くなり、かつ peak の高さが大きくなるという。われわれは Metergoline を連続投与することにより、正常周期婦人でも、LH の positive feedback 機構がさらに促進されることを初めて明らかにした。それではなぜ LH の positive feedback が改善ないし促進されるのであろうか。この問題は先にも述べた下垂体からの Gn. 分泌の増加とも関連して

くる。Premarin testに限らず一般にestrogen負荷testでのLHのpositive feedbackの有無は間脳に対する機能検査法と考えられていた。しかしサルを用いた実験で、下垂体茎を切断したり¹⁷⁾、視床下部を破壊しても⁵³⁾、estrogen負荷に対するpositive feedbackが出現することから、視床下部だけではなく下垂体をも含めた作用部位を考える必要がある。先にも述べた通り、Metergolineは強力なserotonin antagonistであるが、serotoninのGn.分泌に関しては、抑制的に働く^{4) 9) 23) 30)}という報告と促進的に働く^{23) 38) 54)}という報告があり、一定していない。しかしCrosignani et al.¹¹⁾は、高PRL血性無月経患者にMetergolineを用いて、血中PRL分泌が全くあるいはほんの少ししか抑制されなかったにもかかわらず排卵誘発に成功した例を4例ばかり経験しており、serotonin antagonistであるMetergolineが直接Gn.分泌に関与した可能性を示唆している。同じような報告はAmbrosi et al.²⁾も行っている。またArendash et al.⁴⁾によると、ラット中脳の背側縫線核(dorsal raphe nucleus)を電気刺激するとserotonergic pathwayを経由してepisodicなLHの分泌が抑制されるが、Metergolineで前処置をするとこのLHの分泌抑制が遮断されたという。またラットの脳を用いた実験で、Metergolineはpostsynaptic serotonin receptor blockerであるとともに、postsynaptic dopamine receptor blockerでもあるという報告がある¹⁵⁾。dopamineがGn.分泌に関与しているとする報告は数多くあるが、Gn.分泌に抑制的^{5) 24) 36) 52)}とする報告と促進的^{29) 46)}とする報告があり一定していない。しかし抑制的とする報告の方が多いようである。事実、ヒトでのdopamine infusionの実験では明らかにGn.分泌を抑制している^{27) 34) 37)}。これらのことを考慮すればMetergolineを長期連続投与することにより、dopamineを介してGn.分泌に促進的に働いても不思議ではないという推論に達する。しかしMetergoline 4 mgを1回、ヒトに経口投与した実験では、血中LHやFSHレベルは有意な変化を示さなかった^{41) 43)}。

最後にPRL分泌抑制による間接作用についてであるが、ここで問題なのは生理的範囲内のPRLレベルをさらに抑制することが果してどのような意味を持つかということである。勿論明確な解答はできないが、PRLの分泌調節に関してPRLとdopamineのshort-loop feedbackの存在が明らかにされており¹⁾、高PRL血症だけでなく生理的レベルのPRL分泌抑制でも、これが長期間続くと、dopamineを介してGn.分泌に影響を与える可能性は否定できない。また石丸ら²⁸⁾のBromocriptineを正常PRL血性排卵障害婦人に用いた報告では、PRLのsize heterogeneityに着目し、PRLが量的に減少するだけでなく質的に変化し、Bromocriptine投与中はreceptor activityの高いlittle-PRLが有意に減少したとしている。そして排卵誘発にはPRLの至適濃度が重要であるとも述べている。

以上、LHのpositive feedbackの改善のmechanismやGn.分泌促進のmechanismについてはあくまで可能性を述べたままで、勿論推論の域を出ない。また生理的範囲内のPRL分泌を抑制することが、これらのmechanismにどのように関与してくるのか、今後さらに検討を必要とする。

結 論

正常PRL血性排卵障害婦人にserotonin antagonistであるMetergolineを長期連続投与して、排卵誘発効果とその機序について検討した。また別の5例の正常周期婦人にもMetergolineを一周期連続投与して卵胞期の同じ時期にestrogen負荷テスト(Premarin 20mg iv)を行い、両者を比較した。以下はこれらの結果とそこから得られた結論である。

1) 28例中の14例(50.0%)にMetergoline投与開始後 25.4 ± 3.7 日目(Mean $\pm$ SE)に排卵が誘

発された。このうち無排卵周期症では85.7% (6/7), 第1度無月経では47.1% (8/17) の排卵率であった。排卵誘発に成功した症例での周期別排卵率は無排卵周期症78.9% (15/19), 第1度無月経73.7% (14/19) であり, 反復奏効率は良好であった。

2) 4例の第2度無月経では1例も排卵誘発に成功しなかったが, このうち2例で Metergoline 投与中 P. test に反応した。またこの2例では軽度ながら Gn. の基礎分泌の増加と明らかな E₂ の上昇が観察された。

3) LH-RH test で平均値では基礎値も含め投与前・後有意な変化はみられなかった。しかし投与前反応の悪かった例では, Metergoline 投与により改善されるものがあった。

4) 血中 PRL 値と TRH test は投与期間中有意に抑制された。

5) 無月経を含む無排卵婦人に対する estrogen 負荷テストでは, 投与期間中 LH の positive feedback が修復改善された。

6) 正常周期婦人に対する estrogen 負荷テストでも, LH の rebound のより早い出現と増加が観察された。

7) 以上の結果より正常 PRL 血性排卵障害婦人に Metergoline を連続投与して排卵誘発効果があることを確認した。しかし効果発現までにかかなり長期間の投与を必要とする。排卵誘発の機序に関しては LH の positive feedback の修復改善が大きな役割を演じているものと思われた。また Metergoline は視床下部一下垂体系に働いて Gn. の分泌を促進することが推察された。

本論文の一部は第33回日本産科婦人科学会総会 (昭和56年5月, 新潟) および第26回日本不妊学会総会 (昭和56年11月, 京都) において発表した。なお Metergoline (Liserdol[®]) を提供されたイタリアの Farmitalia 社に感謝します。

文 献

- 1) Advis, J.P., Hall, T.R., Hodson, C.A., Mueller, G.P. and Meites, J.: Temporal relationship and role of dopamine in "short-loop" feedback of prolactin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 155: 567-570, 1977.
- 2) Ambrosi, B., Travaglini, P., Moriondo, P., Nissim, M., Nava, C., Boichichio, D. and Faglia, G.: Effect of bromocriptine and metergoline in the treatment of hyperprolactinaemic states. *Acta Endocrinol.*, 100: 10-17, 1982.
- 3) 青野敏博, 南川淳之祐, 倉智敬一: 無排卵とその治療方針・産婦治療, 38: 29-34, 1979.
- 4) Arendash, G.W. and Gallo, R.V.: Serotonin involvement in the inhibition of episodic luteinizing hormone release during electrical stimulation of the midbrain dorsal raphe nucleus in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 102: 1199-1206, 1978.
- 5) Beck, W., Hancke, J.L. and Wuttke, W.: Increased sensitivity of dopaminergic inhibition of luteinizing hormone release in immature and castrated female rats. *Endocrinology*, 102: 837-843, 1978.
- 6) Beretta, C., Ferrini, R. and Glässer, A.H.: 1-Methyl-8 β -carbobenzyloxyaminomethyl-10 α -ergoline, a potent and long-lasting 5-hydroxytryptamine antagonist. *Nature*, 207: 421-422, 1965.
- 7) Chiodini, P.G., Liuzzi, A., Mueller, E.E., Bottala, L., Cremascoli, G., Oppizzi, G., Verde, G. and Silvestrini, F.: Inhibitory effect of an ergoline derivative, methergoline, on growth hormone and prolactin levels in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 356-363, 1976.

- 8) Cocchi, D., Locatelli, V., Carminati, R. and Müller, E.E.: Mechanism underlying the prolactin-lowering effect of metergoline in the rat. *Life Sci.*, 23: 927–936, 1978.
- 9) Cramer, O.M. and Barraclough, C.A.: The action of serotonin, norepinephrine, and epinephrine on hypothalamic processes leading to adenohypophyseal luteinizing hormone release. *Endocrinology*, 103: 694–703, 1978.
- 10) Crosignani, P.G., Lombroso, G.C., Caccamo, A., Reschini, E. and Peracchi, M.: Suppression of puerperal lactation by metergoline. *Obstet. Gynecol.*, 51: 113–115, 1978.
- 11) Crosignani, P.G., Ferrari, C., Mattei, A., Fadini, R., Meshia, M., Caldara, R., Rampini, P., Telloli, P. and Reshini, E.: Metergoline treatment of hyperprolactinemic states. *Fertil. Steril.*, 32: 280–285, 1979.
- 12) Crosignani, P.G., Ferrari, C., Fadini, R., Meshia, M., Picciotti, M.C. and Reshini, E.: Ergoline derivatives in hyperprolactinemic states and in normoprolactinemic amenorrhea, 341–346. Ed. by E.E. Müller, *Neuroactive Drugs in Endocrinology*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980.
- 13) Crosignani, P.G., Ferrari, C., Liuzzi, A., Benco, R., Mattei, A., Rampini, P., Dellabonzana, D., Scarduelli, C. and Spelta, B.: Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: a study with bromocriptine, metergoline, and lisuride. *Fertil. Steril.*, 37: 61–67, 1982.
- 14) Delitala, G., Masala, A., Alagna, S., Devilla, L., Lodico, G. and Lotti, G.: Metergoline in the inhibition of puerperal lactation. *Br. Med. J.*, 1: 744–746, 1977.
- 15) Enjalbert, A., Hamon, M., Bourgoin, S. and Bockaert, J.: Postsynaptic serotonin-sensitive adenylate cyclase in the central nervous system. II. Comparison with dopamine- and isoproterenol-sensitive adenylate cyclases in rat brain. *Molec. Pharmacol.*, 14: 11–23, 1978.
- 16) Fadini, R., Meschia, M., Falsetti, L., Vignali, M., Pinto, M., Cavagnini, F., Travaglini, P., Faglia, G., Pontiroli, A.E., Silvestrini, F., Loli, P., Ferrari, C. and Praga, C.: Metergoline in the treatment of normoprolactinemic secondary amenorrhea. *Proc. First Int. Symp. on Neuroactive Drugs in Endocrinology*, Milan 10–12 Sept., p.55, 1979.
- 17) Ferin, M., Rosenblatt, H., Carmel, P.W., Antunes, J.L. and Vande Wiele, R.L.: Estrogen-induced gonadotropin surges in female rhesus monkeys after pituitary stalk section. *Endocrinology*, 104: 50–52, 1979.
- 18) Ferrari, C., Paracchi, A., Rondena, M., Beck-Peccoz, P. and Faglia, G.: Effect of two serotonin antagonists on prolactin and thyrotropin secretion in man. *Clin. Endocrinol.*, 5: 575–578, 1976.
- 19) Ferrari, C., Caldara, R., Romussi, M., Rampini, P., Telloli, P., Zaatar, S. and Curtarelli, G.: Prolactin suppression by serotonin antagonists in man: further evidence for serotonergic control of prolactin secretion. *Neuroendocrinology*, 25: 319–328, 1978.
- 20) Ferrari, C., Caldara, R., Rampini, P., Telloli, P., Romussi, M., Bertazzoni, A., Polloni, G., Mattei, A. and Crosignani, P.G.: Inhibition of prolactin release by serotonin antagonists in hyperprolactinemic subjects. *Metabolism*, 27: 1499–1504, 1978.
- 21) Ferrini, R. and Glässer, A.: Antagonism of central effects of tryptamine and 5-hydroxytryptophan by 1, 6-dimethyl-8 β -carbobenzyloxy-aminomethyl-10 α -ergoline. Interference with amphetamine and DOPA. *Psychopharmacologia*, 8: 271–276, 1965.
- 22) Fuxe, K., Agnati, L. and Everitt, B.: Effects of methergoline on central monoamine neurons. Evidence for

- a selective blockade of central 5-HT receptors. *Neurosci. Lett.*, 1: 283–290, 1975.
- 23) Gallo, R.V. and Moberg, G.P.: Serotonin mediated inhibition of episodic luteinizing hormone release during electrical stimulation of the arcuate nucleus in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 100: 945–954, 1977.
- 24) Gallo, R.V.: Further studies on dopamine-induced suppression of pulsatile LH release in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*, 32: 187–192, 1981.
- 25) Héry, M., Lanplante, E. and Kordon, C.: Participation of serotonin in the phasic release of LH. I. Evidence from pharmacological experiments. *Endocrinology*, 99: 496–503, 1976.
- 26) 東山秀聲, 藤井正博, 山田俊夫, 大野洋介, 玉舎輝彦, 岡田弘二: Clomiphene とそのバリエーション療法による排卵の誘発ならびに妊娠の成立・日不妊会誌, 27: 324–333, 1982.
- 27) Huseman, C.A., Kugler, J.A. and Schneider, I.G.: Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 209–214, 1980.
- 28) 石丸忠之, 森 広康, 黄 宏駿, 今道節夫, 森崎正幸, 河野前宣, 吉田京子, 今村定臣, 山辺 徹: 正常プロラクチン血性無排卵症に対する Bromocriptine (CB-154) の意義について・日産婦誌, 32: 1583–1590, 1980.
- 29) Kamberi, I.A., Mical, R.S. and Porter, J.C.: Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release. *Endocrinology*, 87: 1–12, 1970.
- 30) Kamberi, I.A., Mical, R.S. and Porter, J.C.: Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. *Endocrinology*, 88: 1288–1293, 1971.
- 31) Krulich, L., McCann, S.M. and Mayfield, M.A.: On the mode of the prolactin release-inhibiting action of the serotonin receptor blockers metergoline, methysergide, and cyproheptadine. *Endocrinology*, 108: 1115–1124, 1981.
- 32) Kusuda, M. and Onoue, T.: Hypothalamic function of secondary anovulatory women. *Acta Obstet. Gynaec. Jpn.*, 33: 1771–1779, 1981.
- 33) Lamberts, S.W.J. and MacLeod, R.M.: Metergoline and other peripheral serotonin antagonists inhibit prolactin secretion through mechanisms unrelated to serotonin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 162: 75–79, 1979.
- 34) Leblanc, H., Lachelin, G.C.L., Abu-Fadil, S. and Yen, S.S.C.: Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 668–674, 1976.
- 35) Le Roith, D., Potashnik, G. and Glick, S.M.: Bromocriptine in hyperprolactinemic amenorrhea: a possible early effect on ovarian steroidogenesis. *Int. J. Fertil.*, 24: 145–147, 1979.
- 36) Löfström, A., Eneroth, P., Gustafsson, J.-Å and Skett, P.: Effects of estradiol benzoate on catecholamine levels and turnover in discrete areas of the median eminence and the limbic forebrain, and on serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin concentrations in the ovariectomized female rat. *Endocrinology*, 101: 1559–1569, 1977.
- 37) 正岡 薫: 下垂体ホルモン分泌調節におけるドーパミン作動性機構の役割・日内分泌誌, 58: 742–757, 1982.
- 38) Meyer, D.C.: Hypothalamic and pituitary serotonergic systems in ovulation control. *Endocrinology*, 103: 1067–1074, 1978.
- 39) 三宅 侃, 青野敏博, 衣笠隆之, 南川淳之祐, 河村憲一, 宮崎正敏, 谷沢 修, 倉智敬一: Premarin の 静脈内投与試験法による LH の変動・日産婦誌, 26: 209–216, 1974.
- 40) 森 宏之, 合阪幸三, 木川源則, 水口弘司, 坂本正一: Bromocriptine の正常 Prolactin 血症性排卵障害婦人の FSH・LH 分泌に及ぼす

- 影響・日産婦誌, 33: 1741-1748, 1981. 41) 大蔵健義, 細矢則幸, 北澤正文, 新部哲雄, 森 隆生, 渡辺 博, 正岡 薫, 堀口 文, 加藤広英, 熊坂高弘: Serotonin antagonist, Metergoline (8 beta-[(carboxyamino) methyl]-1, 6-dimethyl-ergoline benzyl ester) のヒト血中 prolactin 抑制効果と gonadotropin 分泌に与える影響・ホルモンと臨床, 30: 1043-1047, 1982. 42) 大蔵健義, 大谷 博, 細矢則幸, 森 隆生, 渡辺 博, 正岡 薫, 熊坂高弘: Serotonin antagonist, Metergoline による産褥乳汁分泌の抑制・日産婦誌, 35: 61-67, 1983. 43) Palumbo, G., Pace, G., Cianci, A., La Spina, R. and Boemi, P.: A comparison of bromocriptine and metergoline in the treatment of hyper- and normoprolactinemic amenorrhea, 335-337. Ed. by R. M. MacLeod and U. Scapagnini, Central and Peripheral Regulation of Prolactin Function, Raven Press, New York, 1980. 44) Pepperell, R.J., Evans, J.H., Brown, J.B., Smith, M.A., Healy, D. and Burger, H.G.: Serum prolactin levels and the value of bromocriptine in the treatment of anovulatory infertility. Br. J. Obstet. Gynaec., 84: 58-66, 1977. 45) Pontiroli, A.E., Alberetto, M., Pellicciotta, G., De Castro e Silva, E., De Pasqua, A., Girardi, A.M. and Pozza, G.: Interaction of dopaminergic and antiserotonergic drugs in the control of prolactin and LH release in normal women. Acta Endocrinol., 93: 271-276, 1980. 46) Rotsztein, W.H., Charli, J.L., Pattou, E. and Kordon, C.: Stimulation by dopamine of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) release from the mediobasal hypothalamus in male rats. Endocrinology, 101: 1475-1483, 1977. 47) Sastry, B.S.R. and Phillis, J.W.: Metergoline as a selective 5-hydroxytryptamine antagonist in the cerebral cortex. Can. J. Physiol. Pharmacol., 55: 130-133, 1977. 48) Seppälä, M., Hirvonen, E. and Ranta, T.: Bromocriptine treatment of secondary amenorrhoea. Lancet, 1: 1154-1156, 1976. 49) Seppälä, M., Unnérus, H.-A., Hirvonen, E. and Ranta, T.: Bromocriptine increases plasma estradiol-17 β concentration in amenorrhoeic patients with normal serum prolactin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 474-477, 1976. 50) 田村 貴, 水上尚典, 玉田太朗: 正常プロラクチン血性無排卵症における CB-154 の排卵誘発効果・日内分泌会誌, 58: 49-62, 1982. 51) Tolis, G. and Naftolin, F.: Induction of menstruation with bromocriptine in patients with euprolactinemic amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 126: 426-429, 1976. 52) Uemura, H. and Kobayashi, H.: Effects of dopamine implanted in the median eminence on the estrous cycle of the rat. Endocrinol. Japon., 18: 91-100, 1971. 53) Wildt, L., Hausler, A., Hutchinson, J.S., Marshall, G. and Knobil, E.: Estradiol as a gonadotropin releasing hormone in the rhesus monkey. Endocrinology, 108: 2011-2013, 1981. 54) Wuttke, W., Björklund, A., Baumgarten, H.G., Lachenmayer, L., Fenske, M. and Klemm, H.P.: De- and regeneration of brain serotonin neurons following 5, 7-dihydroxytryptamine treatment: effects on serum LH, FSH and prolactin levels in male rats. Brain Res., 134: 317-331, 1977. (受付日: 57. 10. 14)