原 著

GnRH analog 投与下における腔細胞診所見と
血清ホルモン値との関連性の検討稲城市立病院産婦人科¹⁾, 同 検査科²⁾, 田村クリニック³⁾福田 良夫¹⁾ 田村 昭蔵³⁾ 伊東 正昭¹⁾ 曾根 郁夫¹⁾
島崎 照代²⁾

GnRH analog として buserelin (B) を用い, その投与下の腔細胞診所見と血清ホルモン値の推移を経時的に観察し, 両者の関連性を明らかにすべく検討した. 子宮内膜症患者 18 名に B 900 $\mu\text{g}/\text{日}$ を月経第 2 日より 6 ヶ月間連日経鼻投与した. 投与前は卵胞期, 投与開始後は 2 週, 4 週, 以後 4 週ごと, 投与終了後は 3 ヶ月後卵胞期に腔壁 smear 採取, 同時に採血し, smear については Pap. 染色後細胞成熟度指数 (MI) およびエオジン好性指数 (EI) を, 血清については RIA 法により FSH, LH, estradiol (E_2) を測定, 投与前と比較した.

1) 細胞診所見: 投与開始後基底細胞は 4 週以後わずかに出現, 中層細胞は 16 週, 24 週で有意の増加 ($p < 0.05$), 表層細胞は 16 週以後有意の減少がみられ, MI は中央移動, さらに左方移動の傾向を示した. EI は 12 週以後有意の減少を示した.

2) ホルモン値: 投与開始後 FSH は 4 週まで有意の低値を示したが卵胞期レベルで, LH は 4 週以後低値で有意の傾向 ($p < 0.10$) であったが卵胞期の基礎値, E_2 は 8 週, 12 週, 24 週で有意の低値を示し卵胞期の基礎値以下であった.

3) MI, EI とホルモン値との関連性: MI の表層細胞指数と E_2 値の相関係数 (r) は 0.44 ($p < 0.001$), EI と E_2 値の r は 0.47 ($p < 0.001$) で, その他の指数とホルモン値の r はそれ以下であった.

以上から B 投与下では, LH, E_2 は低値を示し, MI は中央移動, さらに左方移動の傾向を, EI は低下を示した. MI および EI とホルモン値との相関は概して少なかったが, 表層細胞指数, EI と E_2 値は B 投与下の経時的变化のうでかなりの連動性がみられ, これらの関連が示唆された.

Key words : Endometriosis—Hormonal cytology—Sex hormones—GnRH analog—Buserelin

Correlation between vaginal cytology and serum sex hormones after administration of GnRH analog

Yoshio FUKUDA¹⁾, M.D., Shozo TAMURA³⁾, M.D., Masaki ITOH¹⁾, M.D., Fumio SONE¹⁾, M.D., Teruyo SHIMAZAKI²⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Laboratory Medicine, Inagi Municipal Hospital

³⁾Tamura Clinic

論文別刷請求先 ☎ 206 東京都稲城市大丸 1171 稲城市立病院産婦人科 福田良夫

平成 6 年 7 月 2 日受付

平成 6 年 10 月 28 日受理

I. 緒 言

近年子宮内膜症は増加の傾向が指摘され, 特に不妊原因としての意義が重視されていることから, その治療や予後管理が従来にも増して重要となってきた.

子宮内膜症の病態は多彩であり, 自覚症状と他覚所見の重症度が必ずしも並行せず, また今日治療の中心をなす薬物療法上, 症状の改善度と所見の改善度も必

ずしも並行しないなど、その管理にはかなり難しいものがある。現在薬物療法として合成 ethisterone 誘導体である danazol や GnRH analog である buserelin acetate (以下 B) が汎用されているが、これらホルモン療法の管理・運用にあたっては、治療時症状・所見の改善度と並行し、効果判定に役立つ何らかの parameter が求められるところである。

子宮内膜症はホルモン依存性であり、病態形成から治癒にいたるまで、ホルモンとの関連抜きでこれを論ずることはできない。したがって本症に対する治療薬剤の作用機序や効果をみるにあたっては、薬剤の内分泌動態への影響が十分検討されねばならない。

そこでこの種の薬剤を評価する一つの方法として内分泌動態とよく関連し、計量性のあるホルモン細胞診²⁾をとりあげ、さらに同時に血清ホルモン値 (以下ホルモン値) を検索して、B 投与下における相互の関連性につき検討し若干の知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

昭和 63 年 10 月より平成元年 8 月までの間に婦人科外来を受診し、臨床的あるいは開腹により子宮内膜症と診断され投薬を受けた患者 18 名を対象とした。内訳は内性 3 例、内性・外性 9 例、外性 6 例で、年齢分布は 23 歳から 44 歳にわたり平均 36.9 ± 6.5 歳であった (mean $\pm$ SD, 以下同様)。

2. 方法

問診・内診・直腸診・画像診断法 (echo, CT) により、自覚症状、他覚所見の推移をチェックし、また B 投与に役立つ 1 ヶ月以上前から BBT を記録させ、排卵を確認、投与中も引き続き記録を指示し、投与終了後も本法により、排卵の回復を確認した。

なお B の投与法は月経第 2 日より経鼻投与を開始し、投与量は連日 900 μ g で、投与期間は 6 ヶ月であった。

1) 検体採取法と検査法

投与前は卵胞期 (月経周期第 6~14 日, 平均 9.6 ± 2.2 日), 投与開始後は 2 週, 4 週, 以後 4 週ごと, 投与終了後は 3 ヶ月後の卵胞期 (月経周期第 6~13 日, 平均 9.5 ± 2.0 日) に腔の上 3 分の 1 の側壁より綿棒擦過にて細胞を採取し, Papanicolaou 染色標本を作製し, 腔細胞診判定に供し, 同時に採血して, RIA 法により血清 follicular stimulating hormone (以下

FSH), luteinizing hormone (以下 LH) および estradiol (以下 E_2) 値を測定した。

2) 細胞診の分析法

細胞診の分析には Frost²⁾ の細胞成熟度指数 maturation index (以下 MI) およびエオジン好性指数 eosinophilic index (以下 EI) を用いた。

MI の表現は全構成細胞数に占める割合 (指数) を旁基底細胞/中層細胞/表層細胞の順に示した。また EI は表層細胞, 中層細胞の中に占めるエオジン好性細胞の割合 (%) で示した。

3) MI および EI とホルモン値の推移およびそれらの関連性についての検討法

(1) MI および EI とホルモン値の推移: B 投与前・中・後に観察した MI の各指数および EI と, 同時に測定した FSH, LH, E_2 値の経時的推移を検討した。

(2) MI および EI とホルモン値の関連性: 前述の観察された MI の各指数および EI と, 同時に測定された FSH, LH, E_2 値のおおのの組み合わせにつき関連性を検討した。

推計学的検討は paired t-test およびピアソンの相関の検定を用い, p 値 0.05 未満を有意とした。また MI および EI の判定は 1 名の細胞診指導医と 1 名の細胞検査士によって行い, 各人が 1 標本につき at random に 5 ヶ所を選び, 200 個前後の細胞を count し, その百分率を求め, それらの平均値を MI および EI 値とした。

III. 成績

1. 排卵と月経

投与開始後全例において BBT は 1 相性となり, 排卵は抑制された。月経は全例消失したが, 投与前の経血量ないしそれ以下の量で周期性のない性器出血は全例に認められた。

投与終了後全例において排卵は回復し, 月経は再来した。

2. 投与前・中・後における代表的細胞診所見

写真 1 は投与前卵胞期 (月経周期第 8 日) における腔細胞塗抹像 (以下腔塗抹像) で, エオジン好性あるいは塩基好性で大きく扁平に広がる細胞質と濃縮核を有する表層細胞が多数みられ, 白血球はごく少数できれいな背景である。この症例の MI は 0/18/82, EI は 62% で, なお E_2 値は 39 pg/ml であった。

写真 2 は B 投与開始後 2 週における腔塗抹像で, エ

写真1 症例U.I. 39歳, 投与前卵胞期 (月経周期第8日)
(Pap. 染色, 対物×10)

写真2 症例H.S. 40歳, Buserelin 投与2週, 表層細胞で
ほとんど占められ, 旁基底細胞はみられない
(Pap. 染色, 対物×10)

写真3 症例E.N. 23歳, Buserelin 投与8週, 小型の中層
細胞が多く, その間に旁基底細胞が散在している
(Pap. 染色, 対物×10)

写真4 症例H.T. 44歳, Buserelin 投与16週, 全体的に
細胞の縮小傾向がみられ, 多核白血球も多い
(Pap. 染色, 対物×10)

オジン好性の表層細胞がほとんどを占め, 塩基好性の細胞質とやや大きな小胞状クロマチン構造の核を有する中層細胞がわずかにみられ, 背景はきれいである. この症例の MI は 0/6/94, EI は 94% で, なお E_2 値は 6 pg/ml であった. 写真3は投与8週における腔塗抹像で, やや小型化した中層細胞が多く, その間に light green に濃染した類円形の小さな細胞質と比較的大きな小胞状クロマチン構造の核を有する旁基底細胞が散在し, 表層細胞はわずかである. この症例は MI 32/62/6, EI 43% で, なお E_2 0 pg/ml であった. 写真4は, 投与16週における腔塗抹像で, 個々の細胞の大きさにやや縮小傾向がみられ, 背景には白血球も多い. この症例は MI 11/68/21, EI 37% で, なお E_2 11 pg/ml であった. 写真5は投与24週の腔塗抹像で, 投与16週 (写真4) とほぼ同様の所見と呈する. この症例は MI 4/76/20, EI 27% で, なお E_2 1 pg/ml であった.

写真5 症例H.T. 44歳, Buserelin 投与24週, (Pap. 染色, 対物×10)

写真6は投与終了後3ヵ月後の卵胞期 (月経周期第9日) の腔塗抹像で, 細胞が全体的になおやや小型ではあるが, 投与前卵胞期の所見 (写真1) にほぼ回復

している。この症例は MI 0/35/65, EI 69% で、なお E_2 36 pg/ml であった。

このように腔塗抹像は投与 4 週を境に、それ以前は表層細胞やエオジン好性細胞を、それ以後は中層細胞や塩基好性細胞を主体とする細胞診所見を呈した。

3. MI の推移 (図 1)

全症例における MI の各指数の平均値 (mean $\pm$ SE, 小数点以下四捨五入, 以下同様) は投与前では 0/58 $\pm$ 8/42 $\pm$ 8 であり, 投与開始後は 2 週で 0/60 $\pm$ 8/40 $\pm$ 9, 4 週で 2 $\pm$ 2/68 $\pm$ 7/30 $\pm$ 7, 8 週 2 $\pm$ 2/70 $\pm$ 7/28 $\pm$ 7, 12 週 2 $\pm$ 2/69 $\pm$ 6/29 $\pm$ 6, 16 週 1 $\pm$ 1/73 $\pm$ 5/26 $\pm$ 5, 20 週 3 $\pm$ 2/74 $\pm$ 7/23 $\pm$ 7, 24 週 2 $\pm$ 2/78 $\pm$ 5/20 $\pm$ 5 で, 2 週を除く 4 週ごとの投与中のすべての平

均は 2 $\pm$ 1/72 $\pm$ 5/26 $\pm$ 5 であった。また投与終了後 3 ヶ月後で 0/56 $\pm$ 6/44 $\pm$ 6 であった。

このように表層細胞は投与 4 週以後明らかに減少し, 表層細胞指数の平均は 8 週以後 30 以下で, 16 週以後は投与前卵胞期に比べ有意に低値であった。投与終了後 3 ヶ月後は投与前に回復した。

中層細胞は投与 4 週以後増加し, 中層細胞指数の平均は 8 週以後ほぼ 70 以上で, 16 週, 24 週において投与前と比べ有意に高値であった。投与終了後 3 ヶ月後は投与前に戻った。

旁基底細胞は投与 4 週以後出現するものの, 旁基底細胞指数の平均は 3 以下とわずかであった。

4. EI の推移 (図 2)

全例の EI の平均値は投与前では 54 $\pm$ 5% (mean $\pm$ SE, 以下同様), 投与開始後 2 週で 57 $\pm$ 6%, 4 週で 48 $\pm$ 5%, 8 週 46 $\pm$ 5%, 12 週 43 $\pm$ 5%, 16 週 40 $\pm$ 4%, 20 週 34 $\pm$ 7%, 24 週 28 $\pm$ 4% で, 2 週を除く 4 週ごとの投与中のすべての平均は 40 $\pm$ 4% であった。また投与終了後 3 ヶ月後では 54 $\pm$ 5% であった。

このように EI は投与 2 週で増加, その後投与週数に伴い減少し, 12 週以後は投与前に比べ有意に低値であった。投与終了後 3 ヶ月後は投与前に回復した。

5. ホルモン値の推移 (図 3, 4)

FSH 値は投与前卵胞期では平均 9.5 $\pm$ 1.0 mIU/ml (mean $\pm$ SE, 以下同様) (基準値 5.2~14.4 mIU/ml) であった。投与開始後は 2 週で 6.6 $\pm$ 0.7 mIU/

写真 6 症例 E.N. 23 歳。投与終了後 3 ヶ月後の卵胞期 (月経周期第 9 日) (Pap. 染色, 対物 $\times 10$)

図 1 Buserelin 投与による maturation index (MI) の各指数の経時的変化

図2 Buserelin投与による eosinophilic index (EI) の経時的変化

図3 Buserelin投与による血清FSH, LH値の経時的変化

ml ($p < 0.05$), さらに4週で 6.1 ± 0.7 mIU/ml ($p < 0.05$) と有意の低値を示したが, 4週を下限とする卵胞期レベルであった。投与中における全症例の平均は2週を除き 8.1 ± 0.6 mIU/ml であった。投与終了後3ヵ月後は 9.2 ± 1.0 mIU/ml と投与前値に回復した。

LH値は投与前では平均 10.8 ± 4.2 mIU/ml (基準値 $1.8 \sim 7.6$ mIU/ml) であった。投与開始後は2週

3.9 ± 0.4 mIU/ml を上限とし, 4週以後低値 ($p < 0.10$) を示し, 12週 1.9 ± 0.4 mIU/ml を下限とする卵胞期の基礎値であった。投与中の全症例の平均は2週を除き 2.2 ± 0.3 mIU/ml であった。投与終了後3ヵ月後は 5.7 ± 0.8 mIU/ml であった。

E_2 値は投与前平均 96.7 ± 14.9 pg/ml (基準値 $30 \sim 120$ pg/ml) で, 投与開始後2週において 120.2 ± 44.0 pg/ml と増加, これを上限としその後減少, 8

図 4 Buserelin 投与による血清 estradiol (E_2) 値の経時的変化

図 5 Buserelin 投与前・中・後における表層細胞指数と血清 estradiol (E_2) 値の相関

週における 20.2 ± 6.6 pg/ml ($p < 0.01$) を下限とする 8 週以後は卵胞期の基礎値ないしそれ以下で、8 週、12 週、24 週で有意の低値を示した。投与中における全症例の平均は 2 週を除き 37.3 ± 14.4 pg/ml ($p < 0.05$) であった。投与終了後 3 ヶ月後は 79.4 ± 23.2 pg/ml と投与前よりやや低値であった。

6. MI および EI とホルモン値との関連性

MI の全測定値において旁基底細胞指数はわずかで、B 投与前・中・後における MI の変化はおおむね中層細胞指数と表層細胞指数の変化であるため、以下 MI においては表層細胞指数との関連についての成績

を示す。

1) 表層細胞指数とホルモン値

(1) 表層細胞指数 (X) と FSH 値 (Y) との間には、検体数 $n=146$ において回帰式 $Y = -0.005X + 8.25$ 、相関係数 $r = -0.04$ (小数点第 3 位以下四捨五入、以下同様) であった。

(2) 表層細胞指数 (X) と LH 値 (Y) との間には $n=146$ 、 $Y = 0.035X + 2.61$ 、 $r = 0.14$ であった。

(3) 表層細胞指数 (X) と E_2 値 (Y) との間には $n=146$ 、 $Y = 1.702X + 5.312$ 、 $r = 0.44$ ($p < 0.001$) であった (図 5)。

図6 Buserelin 投与前・中・後における eosinophilic index (EI) と血清 estradiol (E_2) 値の相関

図7 Buserelin 投与によるMIの表層細胞指数およびEI と血清 E_2 値の経時的変化

2) EI とホルモン値

(1) EI (X) と FSH 値 (Y) との間には $n=146$, $Y=-0.022X+9.07$, $r=-0.14$ であった。

(2) EI (X) と LH 値 (Y) との間には $n=146$, $Y=0.070X+0.541$, $r=0.23$ ($p<0.01$) であった。

(3) EI (X) と E_2 値 (Y) との間には $n=146$, $Y=2.33X-46.87$, $r=0.47$ ($p<0.001$) であった (図6)。

このように表層細胞指数およびEIとFSH, LH値との相関係数は小さく, これらの相関はなかった。こ

れらに較べると表層細胞指数, EI と E_2 との相関係数は明らかに有意であったが, それらも0.6未満と推計学上の相関は少なかった。しかし, B投与による表層細胞指数, EI と E_2 値の経時的変化をみれば, 表層細胞指数, EI は E_2 値に呼応した動きを示し, かなりの運動性が窺われ, これらの関連が示唆された (図7)。

IV. 考 察

Bの薬理作用は, 下垂体のGnRH受容体に対する

agonist としての作用に始まる。これが過剰刺激となつて下垂体からのゴナドトロピン分泌を高める（一過性である）が、引き続きBを反復投与すると、今度は下垂体の受容体数が減少（down regulation）して、下垂体の感受性が低下し、ゴナドトロピン分泌が抑制される。FSH, LH の分泌低下は、卵巣機能を低下させ、エストロゲンの産生・分泌を抑制する³⁾。これにより、低エストロゲン状態が得られ、これが子宮内膜症病巣に変性、萎縮をもたらすとされている^{4,5)}。

B投与中の腔塗抹像をみると、出現する扁平上皮細胞はいずれの時点においても平均的には中層細胞、表層細胞、旁基底細胞の順で多かったが、その範囲内においても投与週数によっては構成する細胞に明らかな違いがみられた。すなわち投与開始後2週では表層細胞やエオジン好性細胞が目立ち、4週以後は中層細胞や塩基好性細胞が主体を成した。さらに投与週数に伴い旁基底細胞もみられるようになり、細胞の大きさは全体的にやや縮小傾向を示した。B投与は無月経をきたすことから、無月経の内分泌細胞学¹⁾上2週では高エストロゲン型、それ以後は低エストロゲン型細胞像と分類され、これらがB投与時の平均的所見であった。しかし、個別的には腔塗抹像は一樣ではなく、深層側あるいは表層側への種々な変化がみられ、なかには萎縮型細胞像に近い所見を示す症例もみられた。

一方、ホルモン値については、B投与中FSH値は卵胞期レベルを、LH値は卵胞期の基礎値を、 E_2 値は2週をpeak（上限）とし、その後低下して卵胞期の基礎値ないしそれ以下を示した。これらは従来の報告^{3,6)}とおおむね同様の成績であり、血清レベルにおいては本研究に特徴的な知見はなかった。

以上のようにBの特性をホルモン値同様、腔細胞診はよく反映しており、さらにホルモン値、なかでも E_2 値と細胞診所見のうち、MIの表層細胞指数およびEIとの間にはかなりの連動性が窺われ、 E_2 値の動きに呼応した指数を示した。

他方、MIおよびEIとホルモン値との相関関係を検討すると、相関係数に有意差を認めたものは、MIの表層細胞指数と E_2 値、EIとLH、 E_2 値であったが、いずれも相関係数は0.6未満で推計学上相関があるとはいえなかった。しかし、表層細胞指数と E_2 値、EIと E_2 値の相関係数は0.4以上で他より群を抜いており、これに加えて前述のごとく表層細胞指数およびEIと E_2 値の経時的変化は明らかに連動しており、これらの関連性が示唆された。

ところで、細胞診所見とホルモン値の経時的変化にみられる連動性に較べると、両者の間に相関（係数）が少なかったが、その理由としてBの下垂体への直接作用、それを介した卵巣への作用、さらに卵巣ホルモンによる腔上皮への作用という一連の作用上の時間的ズレによる効果発現の遅れが主因と考えられる。さらにホルモン値は日内変動によるバラツキが大きいことや、腔塗抹像も一樣ではないことも原因と考えられる。しかし、このようにMI、EIおよびホルモン値の同時測定から観察された諸作用におけるtime-lagは、逆にBの薬理作用を忠実に反映していた結果とも解される。

子宮内膜症に対する薬物療法を内分泌細胞学的見地から検討した報告はきわめて少なく、本邦においてわずかにdanazol（以下D）に関する報告をみるに過ぎない。和泉ら⁷⁾はD 400 mg/日を連日分2経口投与し、D投与中中層細胞の出現頻度が圧倒的に多いことから、これをさらに大型および小型中層細胞に分け、MIに独自の分類パターンを設定し分析を行った。それによればD投与期間が長くなるのに伴い、小型中層細胞、旁基底細胞が多くなったが、これらと E_2 値との間に明らかな関係は指摘されなかった。今回われわれの成績においてもB投与中中層細胞が増加し、さらに小型化の傾向がみられたため、和泉らと同様中層細胞を大小に細分類し検討してみたが、中層細胞数の増減はおおむね小型中層細胞数の増減によるもので、大型中層細胞数はほぼ一定していた。さらに中層細胞指数91以上の症例が圧倒的多数であったD（和泉ら）に較べ、Bでは中層細胞指数が72（2週を除く平均）と少なかったことから、中層細胞を分けることなく本来の簡便なMIを用い分析が行えた。同様なhypoestrogenicな効果を示す両者においてMIにこのような違いのみられたことは、Bがnonapeptideであり、腔上皮に対する直接作用がないと考えられるのに対し、Dが合成ethisterone誘導体であり、antiestrogenicな効果の他にそれ自身腔上皮に直接作用してandrogenicな効果、さらにprogestomimeticな効果を与えている可能性があるなどによるためと思われる。したがって、腔細胞診所見を解釈するにあたって、外因性のホルモン作用を考慮しなくてはならないDなどのsteroid剤に較べ、GnRH analogはよりclearな解釈が可能であり、この点からもホルモン細胞診の利用は有利と思われた。

B投与による表層細胞指数およびEIの変化と、一

般に治療上最も主要な位置を占めるとみなされている E_2 値の変化に関連がみられたことは, GnRH analog 療法時 MI あるいは EI をみることにより, 個体のエストロゲン環境をかなりよく推定できることを示唆するものであった。今後臨床効果の長期 follow-up 成績との関連性について検討を要するが, MI あるいは EI が種々なホルモン作用の総合的指標として本症の治療時における臨床効果判定の重要な parameter となり得る可能性が示唆されたものと思われる。

なお本論文の要旨は, 第35回日本臨床細胞学会総会(1994, 松江)において発表した。

Summary

The relationship between cytological findings in the vagina and serum sex hormone levels after administration of GnRH analog (buserelin) was investigated in 18 women with endometriosis. Buserelin was administered to the patients intranasally in a daily dose of 900 μ g, for a period of six months beginning on the second day of menstrual cycle. Vaginal smears and blood samples were taken simultaneously (1) in the follicular phase before treatment began, (2) 2 weeks and 4 weeks after the start of treatment, and then every four weeks, (3) in the follicular phase at three months after treatment had ended.

I) The maturation index (MI) and the eosinophilic index (EI) were calculated using Papanicolaou stained vaginal smears.

II) Simultaneous serum FSH, LH and estradiol (E_2) levels were determined by RIA.

Indexes and the levels during and after treatment were compared with those before treatment.

I) Superficial cells (SFs) and/or eosinophilic cells in smears obtained during treatment were prominent at two weeks. From the fourth week onward, intermediate cells (IMs) and/or basophilic cells predominated, and few parabasal cells were seen.

SFs decreased significantly from the 16th week ($p < 0.05$). IMs were significantly higher at 16 and 24 weeks. EI decreased significantly from the 12th week onward.

II) The changes in hormone levels were as follows: FSH persisted at the follicular phase level. LH was maintained at the basal level of the follicular phase. E_2 was temporarily higher at the second week, and decreased from the fourth week onward below the basal level of the follicular phase, with significantly lower values at 8, 12 and 24 weeks.

These changes returned to their pretreatment state by three months after the discontinuation of administration.

III) Relation between MI, EI and hormone levels: There were no correlations between the indexes and the levels. However, it was fairly evident that the changes in SFs and EI were roughly correlated with those of the E_2 levels.

These findings suggest that MI and EI might serve as useful parameters for evaluating the effects of GnRH analog.

文 献

- 1) 水野潤二, 塚原英克, 安田迪之. 内分泌細胞診. 鈴木雅洲, 坂元正一, 倉智敬一編 現代産科婦人科学大系7 D, 婦人科診断学IV, 細胞診. 東京: 中山書店, 1972; 233~330
- 2) Frost JK. Gynecologic and obstetric cytopathology. In: Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1962; 594~691
- 3) Sandow J. Clinical applications of LHRH and its analogues. Clin Endocr 1983; 18: 571~592
- 4) Lemay A and Quesnel G. Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary-ovarian function by chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. Fertil Steril 1982; 38: 376~379
- 5) Shaw RW, Fraser HM, Boyle H. Intranasal treatment with luteinizing hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. Br Med J 1983; 287: 1667~1669
- 6) 水口弘司, 植村次雄, 白須和裕, 水野正彦, 武谷雄二, 木下俊彦・他. Buserelin (Hoe 766) の長期投与における内分泌動態の検討—下垂体・性腺系機能へ及ぼす影響を中心にして—. 産と婦 1987; 54: 1395~1402
- 7) 和泉 滋, 田村昭蔵, 佐川順子, 筒井章夫, 栗原操寿. グナゾール投与下の腔ホルモン細胞診の検討. 日臨細胞誌 1988; 27: 14~23