

Premarin검사를 이용한 무월경환자에서의 시상하부-뇌하수체의 기능평가*

가톨릭 의과대학 산부인과학 교실

이 진 우 · 나 종 구

-Abstract-

Evaluation of the Hypothalamic-pituitary Function by Premarin Test for the Patients of Amenorrhea

J.W. Lee, M.D. & J.G. Rha M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology Catholic Medical College, Seoul, Korea

Hypothalamic-pituitary function in patients of 6 selected groups of amenorrhea was evaluated by performing premarin test.

Selected amenorrheic patients were divided into 6 groups of Turner's syndrome(5), adrenogenital syndrome(3), Sheehan's syndrome(4), moderate hyperprolactinemia(3), severe hyperprolactinemia(9) and functional oligoamenorrhea(9) the diagnoses of which were performed according to modified our own protocol for management of amenorrheic patients.

As control 20 normally cycling women in mid follicular phase determined by their symptothermal charts during last 6 months designed by WHO were compared.

The premarin test which is one of the tests evaluating the hypothalamic-pituitary function by the principle of negative and positive feed back effects of estrogen was performed by injecting 20 mg of premarin in volus intravenously. The levels of serum LH before, 24, 48, 72, 96 and 120 hours after injection of premarin were measured by double antibody technique radioimmunoassay the reagents of which were supplied by WHO.

The results were as follows:

1. Both negative and positive feed back effects by exogenous estrogen were well preserved even in the patients of gonadal dysgenesis although the baseline levels were much higher than normal.
2. In the patients of Sheehan's syndrome one could observe the minimal response of feed back effect in the case with minimal pituitary function.
3. Androgens in adrenogenital syndrome and prolactin in hyperprolactinemia may suppress mainly the positive feed back effect rather than the negative one. The suppressive effect can be abolished by proper treatments which can eliminate those suppressive hormones.
4. This premarin test may be beneficial for predicting the result of clomiphene in ovulation induction.

* 본 연구는 1984년도 가톨릭중앙의료원 학술연구조성비보조 이루어 졌음.

* 본 논문의 요지는 1984년 11월 9일 제3차 대한불임학회에 구연 보고한 것임.

머 릿 말

무월경환자에 있어서 시상하부-뇌하수체 단위의 estrogen에 대한 음성 또는 양성 되먹이기 기전의 보존여부는 연구목적이나 임상응용에서 동시에 흥미있는 일이다.

무월경환자의 음성 및 양성 되먹이기 기전 보존여부의 검사는 LHRH 검사만으로서는 불가능하며¹ estrogen 부하검사^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8} 또는 clomiphene 검사¹로 실시하게 되나 전자가 훨씬 편리하다.²

Shaw는 양성되먹이기 기전이 없는 무월경환자는 clomiphene 단독으로는 배란이 일어나지 않기 때문에 성선자극호르몬의 병용이 필요하며 음성 및 양성 되먹이기 기전이 모두 결합이 있는 경우에는 직접 성선자극호르몬을 투여하는 외에는 다른 방법이 없다고 함으로서¹ 임상적으로 무월경환자의 배란치료에 estrogen 또는 clomiphene 검사를 이용하였다.¹

본 연구에서는 결과분석에 혼돈을 가져오는 복잡한 기전에 의한 무배란-무월경을 피하고 무배란의 원인요소가 비교적 명확하고 단순한 환자군을 표본추출하여 외부로부터 투여된 estrogen에 대한 혈중 성선자극호르몬의 반응을 분석함으로서 이들 무월경 환자군의 시상하부-뇌하수체 기능의 보존여부를 파악함과 아울러 이 검사를 배란유도 치료의 예후추정에 이용할 수가 있는지의 여부를 관찰하려고 노력하였다.

재 료 및 방 법

1) 무월경환자의 진단

월경력과 병력청취, 골반내진을 포함한 신체검사, 소퇴 출혈 및 자궁 내막검사, 두개골 X-선, C-T scanning, 시야검사를 포함한 신경외과적 검사, 난소와 부신, 갑상선 및 뇌하수체를 포함한 모든 호르몬의 기초수준검사, LRH-TRH 및 estrogen 부하검사를 비롯한 dynamic test 들, 복강경검사, 염색체검사등을 통한 종합적 결과를 분석하여 진단하였다.

2) 환자의 분류

1차성 무월경 환자로서 Turner 증후군 5예와 부신성기증후군 3예를, 2차성 무월경으로서는 Sheehan 증후군 4예, 고 prolactin 혈-유즙분비 무월경증후군 12예와 전향에서의 모든 검사에서 특이한 이상소견을 발견할 수 없었던 미확인 원인의 무월경 7예를 분류하였다. 정상대조군으로서는 최소한 6개월 이상 정상주의 배란과 월경을 WHO에 의하여 고안된 증상체온곡선에 의하여 확인한 21~35세의 정상여성 20예를 선택하였다.

Sheehan 증후군은 LHR test(100mg)에서 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비기능이 전무한 예는 제외하고 최소한의 반응을 보였던 4예만을 선택하였다(표 2).

부신성기증후군 3예는 모두 3개월이상 hydrocortisone 투여로 치료받은 후에 시행하였다(표 3).

고 prolactin 혈 환자군은 혈중 prolactin 수준이 40mg/ml 이상의 군으로 나누었으며 2예 이외에는 모두 bromocriptine 투여만으로 치료하였다.(표 4 및 5). 용량은 1/2정(1.25mg)으로부터 시작하여 최소 월 1회 이상의 혈중 hPRL 검사결과에 의하여 증감하였고 최고 용량은 32.5 gm/day 이었다.

미확인 원인으로 인한 무월경환자 7예는 혈중 LH 및 FSH는 정상수준인 예로 검사와 치료를 겸한 clomiphene 투여 또는 성선자극호르몬 투여를 받았다.

3) 방 법

모든 환자는 먼저 LHRH검사를 시행하여 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비기능이 정상 보존되었음을 확인한 후 시상하부 기능을 평가하기 위한 estrogen 검사를 받았으며 정상대조군은 난포기 중기(D5-D10)에 실시하였다.

Estrogen 검사를 위하여는 합성 estrogen

제제인 Premarin (전풍) 20mg을 정맥주사한 후 0, 24, 48, 72, 96 및 120시간 후에 상완정맥으로부터 각각 체혈하여 혈청을 원첨분리한 후 검사시까지 -20°C에 냉동보관하였다.

혈중 LH 및 FSH의 측정은 이중 항체방사면역 측정방법에 의하여 시행하였으며 이에 필요한 항원 및 항체는 WHO로부터 제공받았다.

4) 결과의 분석

측정된 혈중 LH는 대조군에 있어서의 서로 다른 각 체혈시간별 LH % 증가율들을 충분히 대표할 수 있도록 일률적으로 premarin 투여 전의 기초수준의 1/2 이하의 감소 및 2.5 배 이상의 증가를 보인 측정치들중 최소 또는 최고치를 각각 음성 및 양성 되먹이기 전으로 간주하였다. 모든 premarin 검사의 결과는 임상 소견 및 치료결과와 대조되고 평가되었다.

성 적

1. 정상대조군(그림 1)

정상대조군(n = 20)에 있어서의 premarin 투여후 LH 및 FSH의 변화는 premarin 투여

8 ~ 24 시간 후에 각각 기초수준의 51 ± 11.0 및 44 ± 12.4 %로 감소하였다가 premarin 투여 48 ~ 56 시간 후에 각각 254 ± 81.2 및 182 ± 73.5 %로 증가한 후부터 정상수준으로 감소하였다.

전자의 감소를 premarin에 대한 음성, 후자의 증가를 양성 되먹이기 기전의 결과로 간주하였다.

2. Turner 증후군(표 1)

Turner 증후군(n = 5)에 있어서의 혈중 LH는 3 예에서 24시간후에 음성되먹이기 기전을, 2 예에서 24시간후 및 2 예에서 72시간 후에 양성되먹이기 기전을 나타내었다. 한편 혈중 FSH는 3 예에서 24시간 후에 음성되먹이기 기전을, 4 예에서 48시간 후 및 1 예에서 72시간후에 양성되먹이기 기전을 보였다.

3. Sheehan 증후군(표 2)

Sheehan 증후군(n = 4)에서는 4 예가 모두 LHRH 투여에 의하여 미약하나마 성선자극호르몬이 분비됨을 확인하였다. 이어서 실시한

Table 1. Turner's Syndrome (TS) including Premature Menopause (PM).

Name	Age	Dx.	Premarin Test						
			0h	24h	48h	72h	96h	120h	
A	25	TS	LH	49.0 (22.5) ⁻	(152.3) ⁺	121.7	91.2	74.2	
			FSH	89.7 (49.2) ⁻	(47.25) ⁺	76.2	62.8	61.2	
B	23	"	LH	50.6 (25.4) ⁻	(130.8) ⁺	90.5	60.4	79.4	
			FSH	76.1 (35.4) ⁻	(312.6) ⁺	58.9	47.9	45.5	
C	18	"	LH	28.2 (17.2)	63.4	(122.1) ⁺	50.4	62.1	
			FSH	45.2 (20.0) ⁻	(166.7) ⁺	43.1	30.8	31.2	
D	24	"	LH	53.0 34.5	43.0	(114.6) ⁺	44.8	41.1	
			FSH	69.4 40.2	(296.5) ⁺	58.3	47.3	45.2	
E	35	PM	LH	32.2 (15.8) ⁻	25.2	45.6	37.8	32.6	
			FSH	67.4 (51.2)	84.3	(142.6) ⁺	92.8	34.6	

()⁻ Negative Feed Back.

()⁺ Positive Feed Back.

premarin 검사에서는 2 예를 제외한 나머지 1 예에서 24 시간 후에 음성되며이기 기전을, 1 예에서는 24 시간후의 음성 및 96 시간 후의 양성되며이기 기전이 확인되었다.

전반을 보여 주었다.

또 음성 및 양성되며이기 기전을 모두 나타낸 예에서만 steroid 치료에 반응하여 배란 및 월경을 보였다.

Table 2. Sheehan's Syndrome.

Name	Age	G/P	LRH Test						Premarin Test					
			0h	30h	60h	90h	120h	0h	24h	48h	72h	96h	120h	
PKH	36	1/1	4.3	5.4	10.5	-	12.0	4.2	3.7	3.7	6.6	7.0	6.6	
AYS	27	3/1	5.5	9.9	10.8	-	8.7	1.9	1.8	3.3	1.56	1.56	1.56	
NMS	32	4/2	8.6	15.1	15.8	15.1	15.1	5.7	(3.3) ⁻	6.4	6.7	6.8	-	
JSJ	44	4/3	4.1	8.4	5.9	10.1	-	11.5	(2.2) ⁻	4.8	8.0	(21.2) ⁺	-	

()⁻ Negative Feed Back.

()⁺ Positive Feed Back.

4. 부신성기증후군 (표 3)

선천성 부신성기증후군 (n = 3)에서의 premarin 투여후 혈중 LH의 변화는 1 예에서는 뚜렷한 음성 및 양성되며이기 기전을 볼 수 없

5. 경증의 고 prolactin 혈증군 (표 4)

혈증 prolactin ♂ 20 ~ 70 mg/ml의 경증의 고 prolactin 혈증 무실경환자 (n = 3)에서는 3 예 모두 24 시간후에 음성되며이기 기전을,

Table 3. Adrenogenital Syndrome.

Name	Age	G/P	Premarin Test						Note	
			0h	24h	48h	72h	96h	120h		
JYJ	18	-	6.6	4.2	5.3	7.9	7.9	7.1	Steroid	-
JYS	19	-	8.1	(3.8) ⁻	11.1	9.4	16.4	(19.1) ⁺	Ovulation	
KOS	23	-	15.6	(5.4) ⁻	5.3	5.9	6.4	6.1		

()⁻ Negative Feed Back.

()⁺ Positive Feed Back.

었으나 1 예에서는 24 시간 후에 음성되며이기 기전과 120 시간후에 양성되며이기 기전을, 나머지 1 예에서는 24 시간후에 음성되며이기 기

48 시간후에 양성되며이기 기전을 보였으며, 이 중 2 예는 bromocriptine 및 clomiphene에 의해 배란되었다.

Table 4. Hyperprolactinemia or galactorrhea (20 < hPRL < 40ng/ml).

Name	Age	G/P	Premarin Test						Treat	Result
			0h	24h	48h	72h	96h	120h		
LUD	25	-	9.6 (3.8) ⁻	(36.0) ⁺	5.7	7.8	8.8	Br+Cl	Preg.	
LYN	29	-	18.1 (8.5) ⁻	(35.4) ⁺	13.1	20.9	-	-	Reg. Mens.	
JYR	27	-	15.0 (5.6) ⁻	(24.0) ⁺	13.0	11.0	13.5	Br	Preg.	

()⁻ Negative Feed Back.

Br. Bromocryptin

()⁺ Positive Feed Back.

Cl. Clomiphene

6. 중증 고 prolactin 혈증군 (표 5)

혈증 prolactin이 70ng/ml 이상의 고 prolactin 혈증군 ($n = 9$)에서는 1예에서만 24시간후에 음성, 120시간 후에 양성되며 이기 기전을 보였을 뿐 나머지 전예에서는 24~48시간후에 음성되며 이기 기전만을 보였다.

7. 미확인 원인의 무월경 (표 6)

혈증 LH 및 FSH는 정상수준이나 다른 검사에서 특별한 이상을 발견할 수 없었던 무배란 환자군 ($n = 7$)에서는 1예를 제외한 나머지 전예에서 48~96시간에 양성되며 이기 기전을 보였다. 음성 및 양성되며 이기 기전이 모두

Table 5. Hyperprolactinemia or galactorrhea (hPRL > 70ng/ml).

Name	Age	G/P	Premarin Test						Tx.	Result
			0h	24h	48h	72h	96h	120h		
JKN	28	-	6.4	3.2	(1.56) ⁻	2.7	1.56	1.5	Br.	Preg.
KHS	28	-	5.8	5.2	6.7	5.8	7.4	7.2	-	-
SKA	44	1/1	25.0	13.5	(9.4) ⁻	21.5	11.5	29.0	Br.	Ovulation
KYH	34	-	6.2 (2.3) ⁻	4.6	8.2	3.3	1.56	Br.	Preg.	
LHM	28	1/0	7.0	7.3	6.5	8.2	6.2	4.6	Br.	Preg.
SIS	29	-	48.0 (28.5) ⁻	45.5	31.5	16.5	17.0	-	-	
HYT	28	2/2	16.5	5.0	(3.9) ⁻	3.4	4.9	-	Br.	Ovulation
YES	32	1/1	22.3	16.7	(14.3) ⁻	20.3	27.6	-	Br.	Ovulation
JSH	33	-	7.5 (1.07) ⁻	2.2	1.6	1.6	(16.7) ⁺	-	Irregular mens.	

()⁻ Negative Feed Back.

Br. Bromocryptin

()⁺ Positive Feed Back.

음성 및 되먹이기 기전을 모두 보였던 1예에서는 bromocriptine 치료전에서는 이미 불규칙한 배란 및 월경을 나타내었으며 음성되며 이기 기전만 보였던 8예중 6예는 bromocriptine 치료에 의해 의해 배란이 회복되었고 이중 3예는 임신되었다.

두 나타났거나 최소한 양성되며 이기 기전이 나타났던 5예에서는 clomiphene만으로 배란이 되거나 임신되었지만 음성되며 이기 기전만이 나타났거나 음성 또는 양성되며 이기 기전이 모두 나타나지 않았던 2예에서는 성선자극 호르몬 치료로 전환한 후에 배란되었다.

Table 6. Oligoamenorrhea c unknown origin.

Name	Age	G/P	Premarin Test						Tx.	Result
			0h	24h	48h	72h	96h	120h		
KKO	27	-	15.0	16.0	27.0	29.0	(50.0) ⁺	19.0	Cl.	Ovulation
SYS	25	-	15.0	11.0	(30.0) ⁺	28.0	(30.0) ⁺	28.0	Cl.	
KYH	24	-	9.6	6.7	(4.5) ⁻	7.5	11.5	-	Cl.	HMG-HCG
SHW	32	-	19.5	10.5	17.5	(60.0) ⁺	38.0	20.0	Cl.	irregular
LKO	26	-	15.0	14.0	20.0	17.5	13.5	-	Cl.	HMG-HCG
KJO	25	-	15.5	12.0	22.0	(36.0) ⁺	24.0	20.0	Cl.	Preg.
PMS	28	-	9.6	(4.2) ⁻	13.0	(27.0) ⁺	17.5	13.5	Cl.	Ovulation

()⁻ Negative Feed Back.

Cl. Clomiphene

()⁺ Positive Feed Back.

고 찰

estrogen은 시상하부의 음성 및 양성되며 이기 기전을 차례로 유발시켜 2상성(biphasic pattern)을 나타낸다.^{4, 5, 6} estrogen 투여후 약 24시간 전후에는 뇌하수체의 성선자극호르몬을 감소시키나 36~72시간이 지나

면 성선자극호르몬 분비를 증가시켜 음성 및 양성되며 이기 기전을 유발시키므로^{9, 10} 시상하부의 기능검사에 이용된다. 투여하는 estrogen으로는 ethynodiol estradiol,^{5, 6} estradiol benzoate^{6, 7, 8, 9} 등이 쓰이나 premarin 투여에 의해서도 쉽게 유발된다.^{11, 12}

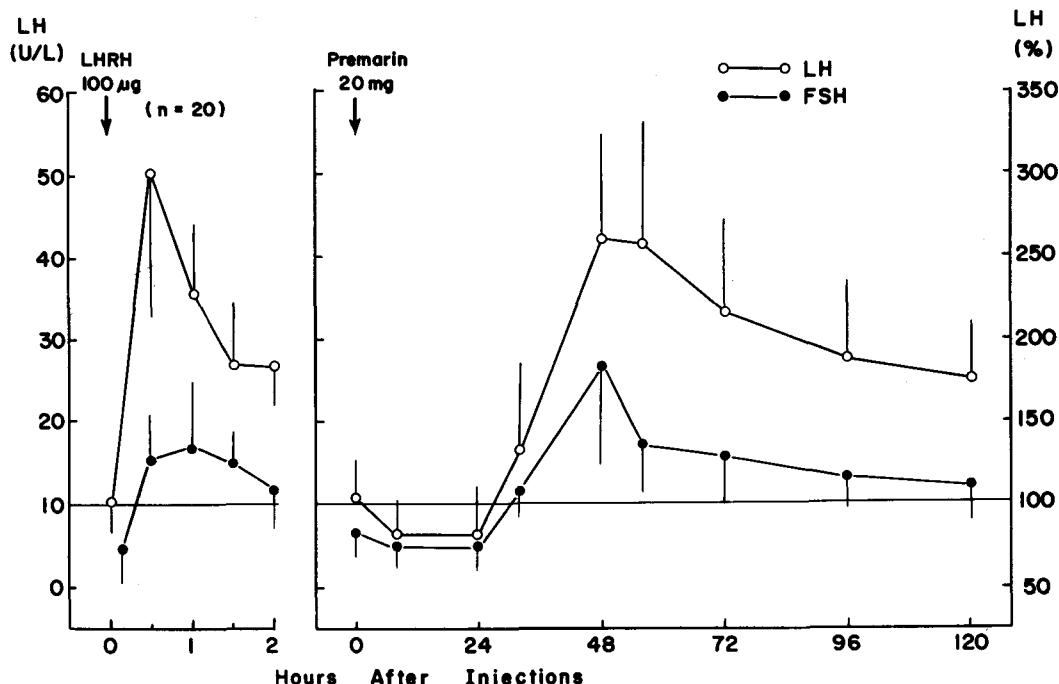


Fig. 1. The results of LHRH and premarin tests in 20 normal regular cycling women. The response to premarin injection were calculated into % change from baseline level.

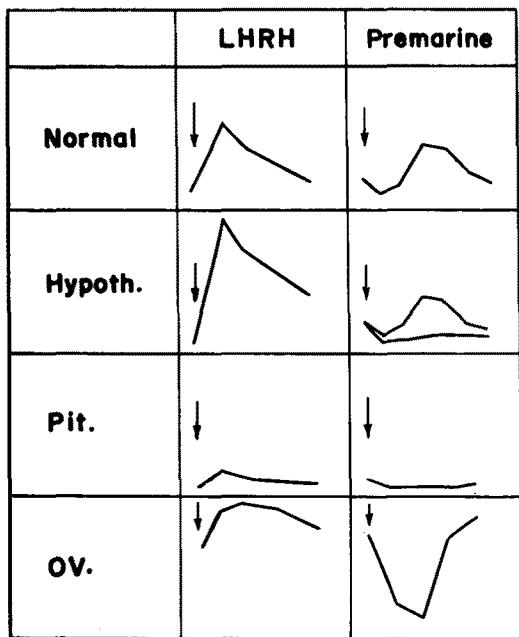


Fig. 2. Interpretation of LHRH and premarin tests. Hypoth. ; Hypothalamus, Pit.: Pituitary gland, Ov. : Ovary¹²⁾.

정상 원경주기 중에는 배란직전이 가장 예민한 반응을 보이나 생리적 LH surge 와 혼동하기 쉬우므로 주로 중기난포기에 실시하면 생리적 surge 이전에 음성 및 양성되먹이기 기전에 의한 혈중 LH의 저하에 이은 상승을 얻을 수 있다. 그러므로 반드시 LHRH검사를 실시한 연후에 premarin 검사를 실시하여 두 검사의 조합에 의한 판정으로 시상하부, 뇌하수체 또는 난소성 이상여부를 유추할 수 있다.¹²⁾ (그림 1 및 2).

Turner 증후군은 난소의 부전으로 인한 낮은 estrogen과 높은 자극호르몬이 특징으로 이는 양성되먹이기 기전의 결과가 아니라 항구적인 음성되먹이기 기전의 연속으로 해석되는 데¹³⁾ premarin 투여에 의한 음성 및 양성되먹이기전이 모두 나타나는 것으로 보아 이 질환이 성선의 고유한 질환일 뿐 상위 중추의 되먹이기 기전은 잘 보존된 상태임을 말해주고 있다. 즉 시상하부의 음성 및 양성되먹이기 기전은 온전한 난소의 존재여부와는 무관하게 태어난다는 사실을 의미하는 것으로 생각된다.

Sheehan 증후군중 뇌하수체의 기능이 다소라도 잔존하고 있는 것으로 보이는 예들을 LHRH 검사결과로 선택하여 premarin 검사를 실시하였는데 estrogen에 대한 반응은 전예에서 는 아니지만 음성 및 양성되먹이기 기전을 보이고 있어 이 질환이 시상하부의 기능까지 모두 마비시키지는 않는다는 사실을 간접적으로 시사해주고 있다.

부신성기증후군(adrenogenital syndrome)은 음성 및 양성되먹이기 기전을 산발적으로 나마 보여주고 있었는데 음성 및 양성되먹이기 기전을 모두 나타낸 예에서만 배란되었다. 이는 부신성 남성호르몬에 억제되어 있던 시상하부의 주로 양성되먹이기 기전이^{14, 15, 16)} steroid 투여로 남성호르몬이 저하되어 억제를 벗겨주자 배란이 되었을 것으로 보여 태생기부터 남성호르몬에 의해 억제되어 있기는 하지만¹⁷⁾ 이 역시 영구히 파괴되는 것이 아니라 이소성 스테로이드만 제거해 주면 금방 회복될 수 있는 가능성을 보여준 것이라 하겠다.

부신성기증후군의 2세 이하에서 이미 steroid로 잘 치료해 주면 초경이 적시에 유발되며 배란 및 임신까지도 가능하다고 한다.¹⁸⁾ 증가된 부신성 androgen에 의하여 난소의 기능도 억제되어 있을 것이겠지만¹⁸⁾ steroid 치료로서 오히려 성조숙상태가 되는 것을 보면 androgen의 시상하부 억제가 무배란의 주원인임이 분명하다.

고 prolactin 혈증환자에 있어서는 음성 및 양성되먹이기 기전이 모두 보존되어 있어서 배란기능에 장애가 없을 것으로 보였으나 실제로는 이 환자들은 무배란 무월경환자였던 점으로 보아 이 정도의 prolactin 혈증농도는 비록 그 자체로는 시상하부의 기능을 억제하여 배란을 억제하고 있었지만 외부에서 투여된 premarin에 의해 일시적으로 이 억제가 충분히 극복되어 음성 및 양성되먹이기 기전이 나타난 것으로 보인다. 이것은 경증의 고 prolactin 혈증환자에서 가끔은 배란과 임신을 경험하는 것과 같은 맥락의 이치라고 생각된다.

그러나 중증 고 prolactin 혈증 환자에서는

음성 및 양성되며이기 전이 1 예만 제외한 전 예에서 보이지 않았으나 bromocriptine 치료 후에는 6 예가 배란된 것으로 보아 prolactin에 의한 시상하부억제는^{20, 21, 22} prolactin 억제를 벗겨주기만 함으로서 자동적으로 회복될 수 있다^{23, 24} 는 임상적 사실을 말해주는 것으로 생각된다.

모든 가능한 검사에서 아무런 이상도 없으면 서도 무배란 및 불임은을 나타내었던 예들 중 음성 및 양성되며이기 기전이 모두 나타났던 예에서는 clomiphene 만으로도 배란이 되었으나 최고 투여량의 clomiphene 에도 반응이 없어 성선자극호르몬 치료로 전환하고 나서야 배란된 2 예는 두 되먹이 기전중 하나 또는 모두가 일어나지 않았던 예였다. 본 연구에서의 이 사실은 estrogen 검사를 배란치료의 선택이나 예후측정에 이용하려는 시도¹⁾ 의 타당성을 뒷받침해 주고 있는 것으로 보인다.

본 연구가 비록 작은 표본으로 시행한 예비 보고에 지나지 않지만 앞서와 같은 관찰결과로 볼 때 무월경환자의 시상하부의 기능을 검사 또는 연구하는 데 있어 premarin 검사가 쓰여질 수 있으며 연구대상을 충분히 늘린다면 steroid, bromocriptine, clomiphene 등 시상하부 억제요인을 제거하는 치료의 배란 예후를 예측하거나 clomiphene 또는 성선자극호르몬 치료의 선택에 도움되는 기준을 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

맺 음 말

무월경환자의 시상하부기능을 검사하기 위하여 중기 난포기의 정상월경군 20예, Turner 증후군 5예, Sheehan 증후군 4예, 부신성 기증후군 3예, 경증 및 중증 고prolactin 혈증군 각 3예 및 9예와 미확인원인의 무월경군 7예를 선택하여 premarin 검사를 실시하였다.

premarin 검사는 premarin 투여후 120시간까지 16 ~ 24 시간 간격으로 채혈하여 혈중 LH 농도의 변화를 비교 관찰하였다. 얻어진 결과는 다음과 같았다.

1) Turner 증후군 즉 선천성 성선발생부전

증 환자에서는 성선자극호르몬의 기초수준이 높은데도 불구하고 시상하부의 음성 및 양성되며이기 기전은 보존되어 있었다.

2) Sheehan 증후군에 있어서 뇌하수체가 LHRH에 최소한의 반응을 보였던 예에서 시상하부의 되먹이기 기전이 파괴되지 않은 예가 있었다.

3) 남성호르몬이나 유즙분비호르몬에 의한 배란기능 억제는 상대적인 것이었으며 이들 억제요인을 제거해 줌으로서 시상하부의 음성 및 양성되며이기 기전은 회복되는 것으로 보인다.

4) 이 premarin test 는 무월경환자의 시상하부의 기능 연구나 배란치료의 예후측정에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Shaw, R.W., Butt, W.R. & London, D.R.: *Effect of oestrogen pretreatment on subsequent response to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in normal women.* Clinical Endocrinology, 4, 297-304, 1975.
- Shaw, R.W.: *Tests of hypothalamo-pituitary-ovarian axis.* Cl. Obstet. Gynecol. 3: 485-503, 1967.
- Ojeda, S.R. & McCann, S.M.: *Control of LH and FSH release by LHRH: Influence of putative neurotransmitters.* Cl. Obstet. Gynecol. 5: 283-303, 1978.
- Lachelin, G.C.L. & Yen, S.S.: *Biphasic change in pituitary capacity induced by estrogen in hypogonadal woman.* J. Cl. Endocrinol. Metabol. 46: 369-373, 1978.
- Nillius, S.J. & Wide, L.: *Effects of estrogen on serum levels of FSH and LH.* Acta Endocrinol. 65: 583-594, 1970.
- Tsai, C.C. & Yen, S.S.: *The effect of ethynodiol administration during early follicular phase of the cycle on the other gonadotropin levels and ovarian function.* J. Cl. Endocrinol. Metabol. 33: 917-923, 1971.

7. Monroe, S., Jaffe, R. & Rees, M.A.: *Regulation of human gonadotropins. XII. Increase in serum gonadotropins in response to estradiol.* *J. Cl. Endocrinol. Metabol.* 34: 342-347, 1972.
8. Baird, D.T., van Look, P.F.A. & Hunter, W.N.: *Classification of gonadotropin release in women.* *Cl. Obstet. Gynecol.* 3: 505-513, 1976.
9. Shaw, R.W.: *Effect of estradiol-17 on LHRH response in amenorrheic subjects?* *Br. J. Obstet. Gynecol.* 83: 412, 1976.
10. Karsch, W.R.F., Butler, W.R., Dierschke, D.J., Krey, L.C., Weiss, G., Hotchkiss, J., Yamaji, T. & Knobil, E.: *Induced LH surges in the Rhesus monkey: Strength-duration characteristics of estrogen stimulus.* *Endocrinology* 92: 1740-1747, 1973.
11. Aono, T., Miyake, A., Kinukasa, T., Kurachi, K. & Matzumodo, K.: *Absence of positive feed back effect of estrogen on LH release in patients with testicular feminization syndrome.* *Acta Endocrinol.* 87: 259-267, 1978.
12. 沢侃. 青野敏博, 倉智敬一 : Premarin test, 産科と婦人科, 45:57-60, 1978.
13. van Look, P.F.A.: *Failure of positive feed back.* *Cl. Obstet. Gynecol.* 3: 555-578, 1976.
14. Naftolin, F., Ryan, K.J. & Petro, E.: *Aromatization of androstenedione by the diencephalon.* *J. Cl. Endocrinol. Metabol.* 33: 368-370, 1971.
15. Schweikerit, H.U., Milewich, L. & Wilson, J.D.: *Aromatization of androstenedione by isolated human hairs.* *J. Cl. Endocrinol. Metabol.* 40: 413-417, 1975.
16. Nimrod, A. & Ryan, K.J.: *Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue.* *J. Cl. Endocrinol. Metabol.* 40: 367-372, 1975.
17. Bongiovanni, A.M., Moshang, J., Parks, J. & Valdy, V.: *Adrenogenital syndrome: later consequences.* *Acta Ped. Scand.* 63: 320 (Abstract), 1974.
18. Jones, Jr. H.W. & Verkanf, B.S.: *Congenital adrenal hyperplasia: age at menarche and related events in puberty.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109: 292, 1971.
19. Faiman, C., Winter, J.S.D. & Reyes, F.I.: *Patterns of gonadotropins and gonadal steroids throughout life.* *Cl. Obstet. Gynecol.* 3: 467-483, 1976.
20. Aono, T., Miyake, A., Shioji, T., Kinugasa, T., Onishi, T. & Kurachi, K.: *Impaired LH release following exogenous estrogen administration in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome.* *J. Cl. Endocrinol. Metabol.* 42: 696-702, 1976.
21. Lee, J.W., Miyake, A., Tasaka, K., Aono, T. & Kurachi, K.: *Suppressive effect of prolactin on oestrogen-induced secretion of LH by sequentially perfused rat hypothalamopituitary.* *Acta Endocrinol.* 1984 (in press).
22. L'Hermite, M., Delogne-Desnoeck, J., Michaux-Duchene, A. & Robyn, C.: *Alteration of feed-back mechanism of estrogen on gonadotropin by sulpiride-induced hyperprolactinemia.* *J. Cl. Endocrinol. Metabol.* 47: 1132-1136, 1978.
23. Aono, T., Miyake, A., Shioji, T., Yasuda, M., Koike, K. & Kurachi, K.: *Restoration of estrogen positive feedback effect of LH release by bromocriptine in hyperprolactinemic patients with galactorrhea-amenorrhea.* *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 91: 591-600, 1979.
24. Koike, K., Aono, T., Tsutsumi, H., Miyake, A., & Kurachi, K.: *Restoration of estrogen positive feedback effect on LH release in women with prolactinemia by transphenoidal surgery.* *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 100: 492-498, 1982.