



卵巣の活動、受胎可能な状態およびビルングズ排卵法

名誉教授 James B. Brown
M.Sc. Ph.D. D.Sc. F.R.A.C.O.G.

目次：

- はじめに
- 卵巣の活動と受胎可能な状態
 - 膣出血
 - 子宮頸管粘液とそれに関係するおりもの
 - LHの波形
 - 基礎体温 (BBT)
 - エストロゲンとプロゲステロンとの分泌量の測定
 - 超音波スキャン
- 排卵の生理
- 排卵周期の異型：卵巣活動の持続
- ビリングズ排卵法の規則
 - 妊娠を避けるための排卵前期規則
 - 妊娠を避けるためのピーク規則
 - 妊娠の達成
 - 研究努力
- 著者James B. Brown博士について

卵巣の活動と受胎可能な状態

排卵とは、卵巣からの卵子の放出のことであり、卵巣周期中、卵子が受胎可能な状態となる唯一の時期です。排卵は、受胎可能な卵巣周期の中心となるべきことです。性交という行為によって妊娠が可能な時期は、排卵によって決まります。それは、排卵の3~4日(子宮頸管粘液によっては、まれに5~6日)前から(精子の受精可能な寿命によって決まります)、排卵の24時間後まで(卵子の受精可能な寿命によって決まります)の期間です。この期間以外には、女性がどれほど努力しても、性交によって受胎することができません。またこの期間内であっても、性交によって必ず妊娠するわけではなく、その可能性はカップルによって、また性交と排卵とのタイミングによって変わってきます。

受胎の可能性は、排卵前24時間から数時間の間に最高に達します。この時期の妊娠の可能性が1周期あたり70%であるとすれば、受胎の可能性が最も高い日に性交するカップルの90%が妊娠を達成するためには、2周期が必要です。受胎可能な期間の初期における受胎の可能性が1周期あたり10%であるとすれば、この時期に性交するカップルの90%が妊娠を達成するためには、24周期が必要となります。多くの専門家は、妊娠の可能性は図で示した値よりもはるかに小さいと言うでしょう。多くの人が究極の妊娠補助法と考える体外受精(IVF)でさえ、ほとんどの保健基金が最大6サイクルの治療を設定しています。

したがって、ビルングズ排卵法(BOM)の規則を守らずに妊娠できないカップルは、この規則が自分たちに合わない決めてはなりません。チャンスは、すぐ隣にあったのです。これとは逆に、カップルが最も受胎の可能性が高い日に性交したとしても、必ず妊娠すると期待してはなりません。動物の受精率は、自然の発情現象によって、受胎の可能性が卵巣周期中で最も高くなった日のみに交尾させることによって最高に達する(しかし100%でない)ことを実証しています。したがって、卵巣の活動性を評価し、排卵の正確な時期を知ることは、自然な家族計画(NFP)において妊娠を避けるため、またIVFも含めたすべての状況下で妊娠を達成するための基本的な要件です。

卵巣の活動性をモニターし、排卵の時期を決定する主な方法には、6種類があります。

1. 膣出血

すべての女性は、出血のパターンを記録するよう指導されます。これは、人間の歴史が始まって以来の卵巣活動性の評価法です。膣出血の開始が初潮のしるしとして、また膣出血の終了が閉経のしるしとして用いられてきました。規則的な月経が突然止まった場合には、妊娠が考えられます。生理学的出血は、卵巣活動中に卵巣で産生するエストロゲンとプロゲステロンとのホルモンによる刺激後に、子宮体部の内層(子宮内膜)が剥げ落ちることによって起こります。このような出血は、通常、卵巣周期の最後にエストロゲンとプロゲステロンとの作用が止ま

ることによって起こり、月経と呼ばれています。排卵しなかった卵胞が産生するエストロゲンの作用だけでも、出血が起こることもあります。このような出血は、無排卵性出血と呼ばれます。

出血は、卵巣活動の最終的な結果であり、その前に卵巣で起こったことについては、ほとんど情報が得られません。また、出血が起こるホルモン分泌低下のレベルも様々です。卵巣周期では、排卵が次の月経の開始前11～16日に起こると算定されます。月経の始まる日を予測できるほど月経周期が規則的な女性では、月経開始日を計算することによって排卵日を予測することもできます。これは、NFPで最初に用いられたリズム計算法です。しかし、生殖可能な期間を通じて月経が完全に規則的な女性はありません。また、月経が極めて規則的な女性であっても、特にストレス、授乳あるいは閉経が近いなどの状況下では、結局計算ミスが起こるものです。

2. 子宮頸管粘液とそれに関連するおりのもの

卵巣活動中に卵巣で産生されるエストロゲンは、子宮頸管の粘液分泌と膈を裏打ちする上皮細胞の増殖と剥脱とを引き起こし、これらの反応が卵巣活動性の程度と産生されるエストロゲンの量とに依存しています。子宮頸管と膈とは、エストロゲンの作用に対する感受性が子宮内膜よりも高いため、卵巣の活動性とエストロゲン産生のレベルとが初潮につながる出血を引き起こすには不十分な場合でも、その変化を観察することができます。このような変化は、BOMも含めたNFPすべての近代的な方法で受胎可能及び不妊を評価するために役立てているおりのものの起源です。BOMが用いている方法は、ユニークです。

女性が日常活動中のような直立姿勢でいる間には、おりのものが膈口部分まで流れ出てきて、日を追うごとに、乾いた感触、ネバネバした感触、そしてスベスベした感触になって行くのが感じられます。女性は深く考えたり、調べたりすることなく、その感触を意識しつづけます。そして、おりのものの重要性を理解することによって、その裏にある卵巣の活動と自分の受胎可能性を常に把握するようになります。睡眠中におりのものが流れ出てしまうことはないで、その感触を認識するためには直立姿勢でいなければなりません。卵巣が活動しておらず、エストロゲンが産生されていない時には、おりのものが全くなく、感触の評価は活動のない期間を通じて乾燥（「基本的な不妊パターンの乾燥」すなわち「BIP乾燥」）を示すものになるのがふつうです。

また、女性はこの時期に、同じようなおりのものを少量経験することがあります。このBIPは、子宮頸管の粘液栓から僅かな量の粘液が流れ落ちたために起こるものです。卵巣（卵胞）がごく弱い活動をしていて、それが進行しなような場合には、エストロゲンが少量ずつ一定して産生され、主に膈上皮細胞からのおりのものを引き起こします（「BIPおりのもの」）。卵巣活動がそれよりも強く、なおも進展しない場合には、エストロゲンがより高いレベルで安定して産生され、粘液が子宮頸管から少量ながら、安定して産生されます。この3番目のBIPは、通例が授乳中や閉経前のみに見られます。したがって、これら3種類のBIPは、エストロゲンの産生レベルの違いによるものであり、根本的な特徴は、エストロゲン産生機序の存続が一定期間同じだということです。エストロゲン産生レベルの変化は、おりのものの変化によって認識されますが、この変化と新たに産生されたおりのものが進行しない（移動しない）ため、排卵へと進行する卵巣活動中に見られるようなエストロゲンレベルおよびおりのものの変化とは大きく異なります。BIP中は、BIPであることが確認されれば、性交については、排卵前期規則に従うようにします。

排卵前には、卵子を含む卵胞が急速な成長期に入り、これを完了します。この成長に伴って、おりのものが著しく変化します。エストロゲンの分泌量は、卵巣活動の全くない、あるいはほとんどない時期に相当するベースラインから、急速な成長期の5～6日間で1日に約1.5倍の割合で上昇して行きます。その結果、粘液の特性がBIP（「エストロゲン上昇」または「ER」）から急速に変化するパターンへと速やかに移行します。したがって、BIPの変化から、次の不妊期に関連したBIPの開始が、または卵巣周期の受胎可能期に関連した卵胞の急速な成長期の開始と間近に迫る排卵かのいずれかを予測することができます。以上のことから、この時期には、2つの可能性を識別するために「待つ様子を見よ」規則の禁欲が必要です。

卵胞が排卵に向けて成長している際には、エストロゲン産生の増加によって、他のセクション（受胎可能を示す粘液）で示したような子宮頸管粘液の重大な変化が起こります。この粘液の重大な変化の特徴は、成長する卵胞からのエストロゲン分泌量の上昇に比例して受胎可能となる性質を日々増して行き、最終的に重要な特性としてスベスベの感触（滑らかさ）を有するようになることです。このような粘液性状の変化過程は、卵巣周期中の受胎可能期を示しています。妊娠を避ける場合には、先のBIP（ER）からの変化を認識することによって、卵子が受精のために排卵されるまでに精子の受精可能な最長寿命を終わらせるに十分な長さの時間をおくことが必要になります。

成長した卵胞の排卵を開始させるLHサージは、第2の卵巣ホルモンであるプロゲステロンを卵胞から産生させます。プロゲステロン産生量は、初めは少量ながら有意であり、排卵後には、急激に増加します。プロゲステロンは、エストロゲンの子宮頸管と膈上皮とに対する効果を強く阻害し、おりのものの受胎可能性を示す特性が急速に失われます。このようなプロゲステロンに起因する変化（「プロゲステロンの変化」すなわち「PC」）は、簡単に認識することができます。これは、排卵が起こっていることをはっきりと示すため、また排卵時期と密接に関連しているため、非常に重要な症状です。このことを知っていれば、卵巣周期のそれ以外の時期は、確信を持って予測することができます。

BOMでは、受胎可能性が最も高くなる日にピークの日という言葉を用い、それをPC前の粘液に受胎可能な特性（スベスベ）の認められる最後の日として定義しています。ピークの日、粘液の産生量が最大になる日とは限らず、また女性が朝にスベスベの感触を得た当日内に、粘液がPCに移行することも珍しくありません。この場合、ピークの日とPCとが同じ日となります。排卵は、ピークの日またはPCの日、あるいはその次の日に起こります。したがって、PCの前後24時間以内に排卵が起こります。ピークの日を基に受胎可能期間の終了と排卵後の不妊期間とを算出するBOMの規則（ピーク規則）を利用することによって、不妊期間の範囲と卵子の受精可能な寿命を知ることができます。この排卵後の不妊期間に達すれば、性交による妊娠が不可能であり、妊娠を避ける場合には、次の月経が始まるまで毎日の性交を行うことができます。

したがって、卵巣周期の受胎可能期（「受胎可能な期間」）は、おりもののBIP（ER）からの最初の変化によって開始が認識され、エストロゲンの産生増加に連動しておりものの受胎可能を示す特性を増します。排卵は、プロゲステロンの変化（PC）によって認識することができ、また受胎可能期の終了を排卵から算出することができます。「promptの日」という言葉の中の文字は、PCの日に起こる出来事をまとめたものです。すなわち、プロゲステロン（p）の産生増加（r）、排卵（o）及び粘液（m）の通過（p）、今日（t）。BOMでは、排卵後の不妊期間が始まったことを100%確実なものとするために、ピークの日の後に3日間を追加しています。

受胎可能な特性を持った子宮頸管粘液は、基盤にある卵巣活動と排卵時期との同定に役立つだけでなく、それ自体が受胎に重要であり、精子が受精能力を維持するため、また膈から子宮頸管を通して卵管に達するために必要です。閉経が近づくにつれて、加齢した子宮頸管は、エストロゲンに対する反応性を失い、排卵が起こっても粘液が認められないようになります。このような女性は不妊です。しかし、この場合わずかな期間だけ粘液が分泌されて短期間のみ受胎可能となっていることを見落とさないように、注意深い観察が必要です。不妊のため受診している女性では、排卵前に粘液の産生が全くないか、ほとんどないことが、しばしば不妊の原因となっています。避妊用ピルの重要な作用点、ピルに含まれるプロゲステロンの働きによって子宮頸管粘液産生を阻害することであることは、心に留めておいてください。

3. LHの波形

下垂体のLH産生の一時的な大量増加によって、LHレベルの上昇開始後約36時間またはピーク到達後約17時間で排卵が起こります。したがって、いずれかの基準を用いて排卵の時期を数時間の範囲内で決定することができます。LHがピークに達する日は、家庭用のキットで簡単に確認できます。このキットは、最も受胎しやすい日を速やかに確認できるので、妊娠を目的とした性交の時期を知るために広く利用されています。LHの増加開始を検知するためには、それよりも感度の高い検査が必要です。しかし、この方法は、腹腔鏡検査の準備のためにちょうど36時間を費やすことができるので、IVFにおいては、卵巣周期を刺激していない患者から卵子を取り出す時期を計るための手段として利用されていました。

今日では、卵巣を過剰刺激して複数の卵胞と卵子とを形成させ、次に排卵に必要な量のHCGを予定時刻の36時間前に投与して排卵を誘発する方法が一般的です。しかし、卵巣の活動の持続について説明したセクションで後述するように（17頁を参照）、卵巣内での排卵が下垂体からのLHの一時的な大量放出後に起こるとは限りません。また、排卵は、LHの一時的な大量放出が確認されなくても起きることが報告されています。しかし、排卵が開始するためには、LHのいくらかの放出があったに違いありません。実際には、大半の女性で確認できるレベルのプロゲステロン放出量の増加は、信頼性の高い排卵のマーカーであり、またLHの一時的な大量増加があったことならびに卵巣がLHに反応して実際に排卵したことを示す優れた証拠となっています。

4. 基礎体温（BBT）

排卵時にプロゲステロンの分泌量が増加すると、粘液産生が停止するとともに、基礎体温が約0.3°C上昇します。この上昇は、容易に測定できるため、排卵を確認するために広く利用されてきました。しかし、プロゲステロンのレベル変化に伴う体温上昇の変動が非常に大きく、体温の変化によって判断した排卵時期には、-1~+4日のずれが生じる可能性があります。この情報は、過去のできごとを示すものであり、排卵を予測することができません。NFPの徴候体温法（Sympto-thermal method）では、排卵が起こったことを確認し、排卵後の不妊期間を算出するためにBBTを測定します。BOMでは、BBTの測定が不要であり、粘液産生におけるプロゲステロンの変化（PC）から必要なすべての情報が得られると考えています。

5. エストロゲン及びプロゲステロン分泌量の測定

BOMでは、おりものの変化を観察することによって、卵巣からのエストロゲンおよびプロゲステロン分泌量の周期的な変化を効率よく評価します。エストロゲンとプロゲステロンとの血中濃度は、ラジオイムノアッセイで測定できます。また、その代謝物の尿中濃度も測定することができます。血中濃度定量検査が広く利用されているものの、その欠点は、排卵前後の卵巣活動の全体像を明らかにするためには、毎日の採血が必要であり、そのストレスが排卵を停止させる可能性のあることです。BOMのバリテーションのほとんどは、尿検査で行います。毎日の採尿（3時間採取）が女性にとって難しくなく、検査法も女性が家庭で正しく行える程に簡略化されています（Home Ovarian Monitorを使用）。この検査用具は、多くのBOMセンターで、自分の症状を正確に解釈しているかの再確認を要する女性に役立てられており、また、生殖補助医療や詳しい研究のためにも多くの用途で利用されています。

6. 超音波スキャン

卵胞の成長、卵胞の破裂（排卵）ならびに黄体の形成は、超音波スキャンで視覚化することができます。事実、卵胞の破裂、卵子および卵胞液の放出、これら組織構造への血液供給、またホルモン産生の結果として起こった子宮内膜への刺激の強さなどは、簡単に視ることが可能です。したがって、超音波スキャンは、排卵時期を最も正確に知ることのできる方法です。超音波スキャンは、卵巣活動の周期全体について基本的な情報を得るために重要な役割を果たしてきました。また、その情報がホルモンのパターンと粘液の性状に基づく所見と一致したことで、BOMの規則に対する我々の自信は、さらに強固なものとなりました。超音波スキャンは、日常的に用いるには高価であるため、別の方法で卵巣活動を評価し、排卵がまもなく起こることの最終確認として超音波スキャンを用いるのが一般的です。

排卵の生理

排卵は約15分の間に起こります。双胎妊娠のように複数の卵子が放出される場合でも、複数の排卵が互いにごく近い時間内に起こります。

このように、排卵は非常に正確な時間枠内で発生する、月経周期中のひとつのできごとです。排卵のメカニズムによってエストラジオールとプロゲステロンという2種類の卵巣ホルモンが産生されます。卵子は卵胞内に含まれ、卵胞の急速成長期の進行とともに成熟します。この急速成長期中に、卵胞からのエストラジオールの産生量が増加します。エストラジオールは子宮頸管の粘液腺を刺激して特殊なタイプの粘液（受精可能な性質をもった粘液）の分泌を促しますが、精子が子宮頸管を通過して卵子に到達するためにはこの粘液が不可欠です。エストラジオールは子宮体、すなわち子宮の内側に形成する子宮内膜の成長も刺激します（増殖期）。

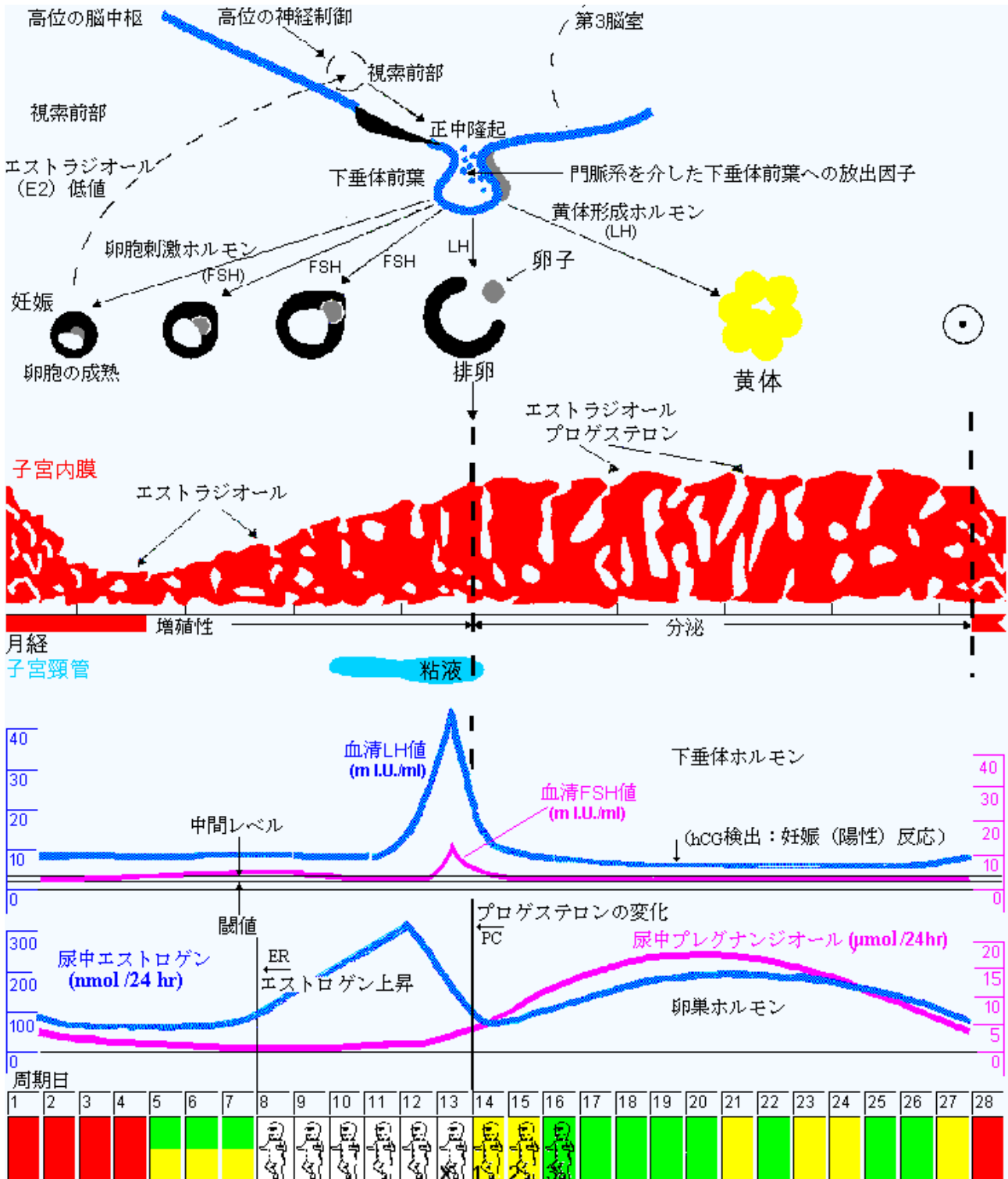


図1. 性の生殖周期で起こるホルモンに関するできごとと、スタンプ記録との関係。平均的な長さの周期では、性は排-荘Oの不妊期に乾いた感触（ホ）または変化しないおりもの（黄色）を観察します。排-荘Oの期間が長い場合には、2つの不妊パターンのいずれかが、異なる時期に出現します。ER、エストロゲンの上昇。PC、プロゲステロンの変化。X（スタンプ）=ピーク日

卵胞が破裂して卵子が放出されると、破裂した卵胞から形成された黄体がプロゲステロンとエストラジオールの両方を分泌します。プロゲステロンの急激なレベル上昇はエストロゲンの子宮頸管および膈上皮に対する作用を強く抑制するため、排卵に近い時期に粘膜炎パターンがプロゲステロンの変化（PC）を起こします。この日をピークの日（受精可能な性質の粘液が認められた、変化前の最後の日）と定義します。プ

ロゲステロンはエストロゲンで刺激された子宮内膜にも作用し、受精した卵子の着床に適した状態を作ります(分泌期)。妊娠が起こらなければ、エストラジオールとプロゲステロンの分泌は排卵の約7日後に最大に達し、その後は減少します。この減少によって排卵の11~16日後に子宮内膜が月経出血として剥がれ落ちます。

卵巣活動の周期的な変化は、脳にある下垂体から放出される2種類のホルモン、卵巣刺激ホルモン(FSH)と黄体化ホルモン(LH)によってコントロールされています。これらの2種類のホルモンの産生は、今度は脳の視床下部と呼ばれる領域によってコントロールされます。視床下部はコンピュータとして働き、感情、またストレスや栄養といった環境因子によって生み出されるものも含めた、脳の他の部位からの神経シグナルを分析します。視床下部は卵巣やその他の内分泌腺で生み出され、血流を通じて伝達されるホルモン性のシグナル(エストラジオールおよびプロゲステロン)も分析します。これらの作用の総和によって、生み出される卵巣活動の質が決まります。

排卵周期では一連のできごとが、非常に規則正しく出現します(図1を参照)。周期の後半では、視床下部を介した作用で黄体からエストラジオールおよびプロゲステロンが大量に放出され、下垂体からのFSHおよびLHの産生が抑制されます。周期終了時にはエストラジオールおよびプロゲステロンの産生がわずかとなり、抑制がとけてFSHのレベルが上昇し始めます。卵巣内の卵胞には、静止した状態に留まるためにFSHが超えてはならない閾値があります。はじめは、卵胞に達するFSHのレベルはこの閾値未満に抑えられていますが、抑制がとけるに連れてFSHのレベルが上昇し、血液供給量をもっとも多いものも含めた、感度の高いいくつかの卵胞で、レベルが閾値に達します。これらの卵胞では急速成長期が始まりますが、FSHレベルが閾値に達しないその他の卵胞は静止状態に留まります。これは出生時に存在する卵胞を女性の生殖可能期間を通じて保存しつづけるための、非常に重要なメカニズムです。これが卵巣周期の漸増期です。卵胞がひとたび急速成長期に入ると、その結果は2つしかありません。卵胞が最後まで成長を続けて排卵し、新しい生命を誕生させるか、あるいは排卵の競争に敗れて閉鎖によって死滅するかのいずれかです。成長を開始した卵胞が、元の卵胞プールに戻ることはできません。

成長中の卵胞が、FSHが閾値に達したというシグナルを視床下部/下垂体に送るために十分な量のエストラジオールを血流中に分泌するようになるためには、数日間かかります。卵胞が最終的に膨大し、完全な排卵反応を起こすためには、FSH産生量が一定の中間値を超えなければなりません。またFSHのレベルには、多くの卵胞が成長して複数の排卵が起こった場合以外は、超えてはならない上限値があります。このような最高レベルは初期の閾値に比べて20~30%しか高くありません。そのためFSHレベルの上昇は徐々に起こらなければならず、また成長中の卵胞が産生するエストロゲンによる正確なフィードバック機構が不可欠です。

排卵する卵胞の選択は、次のようなプロセスで行われます。卵胞の成長に伴って顆粒細胞の含有量が増え、エストラジオールの産生量が急激に増加します。それと同時に、卵胞が急速な成長を維持するために必要なFSHの要求量が減少します。すなわち、卵胞のFSHの閾値が低くなります。このように、もっとも良く成長した卵胞が速やかに優位な立場を獲得してエストラジオール産生の中心となり、このエストラジオールによって下垂体でのFSH産生量が、その卵胞自体の急速成長は十分に維持できるものの、成長の遅い卵胞の閾値よりも低く、それらの成長が停止して閉鎖(死滅)するレベルまで低下します。2つ以上の卵胞が排卵に至る競争で全く同等の場合のみに、複数の排卵が起こります。エストラジオール放出量の増加が引き起こすFSHレベルの低下は、主席卵胞中で成熟のメカニズムも開始させます。主席卵胞は2番目の下垂体ゴナドトロピンLHを受け入れることができますが、他の競合する卵胞はまだこの段階には達していません。

高レベルのエストラジオールは、下垂体から大量のLHサージをおこる、視床下部内の正のフィードバック機構も活性化します。このLHサージが引き金となって、排卵プロセスが開始され、サージ開始の約36時間後、またはピークの17時間後に卵胞の破裂(排卵)が起こります。卵巣のエストラジオール産生は排卵の約36時間前にピーク(排卵前のエストロゲンピーク)に達し、その後は排卵プロセスの進行とともに低下します。このようなエストラジオールレベルの低下は、排卵、閉鎖のいずれに至ったかに関わらず、卵胞の急速成長期の終了を示すという理由から、重要なマーカーです。LHのサージによって破裂前の卵胞にある程度の黄体化が起こり、その結果、プロゲステロンの産生が始まります。このように、女性は、自分のエストロゲンおよびプロゲステロンの放出量をモニターすることによって、エストロゲンの産生が急激に上昇し、ピークに達した後、低下することがわかります。女性はエストロゲンの低下が確認された後24時間以内に排卵が起こること、またその日が周期中、受胎可能性をもっとも高いことを知ることができます。排卵が実際に起こっている、すなわちLHサージが起こり、排卵プロセスが始まっている場合にはエストロゲンの低下日にプロゲステロン放出量がわずかに増加します。

排卵の瞬間に見られる実際のプロゲステロン放出レベルは狭い範囲で特定することができ、またほとんどの女性に当てはまることから、エストロゲンレベルの低下が認められる場合には、プロゲステロンのレベルは排卵の時期を知るための非常に正確なマーカーとなります。しかし、エストロゲンレベルの低下が排卵しない卵胞の急速成長期の終了を示すシグナルである場合には、プロゲステロンレベルの上昇は見られないか(無排卵周期)、または進行することのないわずかな上昇が認められるだけです(黄体化無排卵卵胞)。排卵後、破裂した卵胞は黄体へと移行し、プロゲステロンの産生量が急激に増加し(1日ごとに約2倍に増加)、それとともにエストラジオールの放出がふたたび増加します。プロゲステロンレベルの上昇によって子宮頸管粘液ではプロゲステロンの変化が起こり、それを基にピークの日が算出されます。周期の終わりに向けてプロゲステロンのレベルが低下すると出血、すなわち月経が起こります。周期の終わりにはエストラジオールの放出量も減少しますが、出血の誘発という点ではプロゲステロンの放出量の減少ほど重要ではありません。出血の後には必ずプロゲステロンの排卵後の上昇および低下が起こりますが、無排卵の卵巣活動で見られるような、それに対応するプロゲステロンの産生を伴わないエストラジオールレベルの上昇および低下後には、出血が認められることも、認められないこともあります。

排卵周期の変動：排卵の持続

受胎可能な卵胞がたどる経過全体、すなわち急速成長期の開始、その発達、排卵、黄体の形成と崩壊(月経時)に要する時間は、常に約21日です。28日の周期では、FSHレベルが閾値まで上昇して卵胞の急速成長期が始まるのに約7日かかります。この7日の間はエストラジオールがほとんど産生されないため、出血が終わった女性は数日間のBIPを経験します。28日の排卵周期には多くの変動が見られることがあります。19日間という短さの、完全な排卵周期が認められています。このような症例では、周期1日目にすでにエストロゲンのレベルが上昇し始

め、卵胞が発育し、受胎可能期が始まっています。これとは逆に、FSHレベルが閾値まで上昇するのが遅延し、周期が延長することもあります。FSHレベルが閾値に達しない間は、卵胞が急速成長期に入ることはなく、エストラジオールがほとんど産生されないために子宮頸管は刺激を受けないままとなります。女性は変化しない「乾いた」日、あるいはおりものがほとんどない日の連続を経験します (BIP)。しかし、女性が閉経、あるいは永続的な無月経となっていない限り、FSHの放出量はいずれ閾値を超え、28日周期と同様の、排卵現象が始まります。

それとは別の変動として、FSHレベルが閾値を超えて卵胞は成長するものの、排卵が起こらないというパターンがあります。卵胞の成長によってエストラジオールが産生され、それに対応して膣のおりものが変化します。その後FSHレベルは閾値未満に戻り、卵胞は閉鎖し、エストラジオールのレベルはベースラインまで低下し、乾いたBIPに戻ります。LHは放出されず、プロゲステロンは産生されず、PC日あるいはピークの日を確認されません。子宮内膜がエストロゲン消退性出血を起こすために十分な刺激を受けるかどうかは、産生されるエストラジオールの量と各女性の子宮内膜の感受性によって決まります。出血が起こるとすれば、それは無排卵性出血です (後述)。次に成長する卵胞も同様の運命をたどりますが、最終的には卵胞は成長し、完全な排卵反応が起こります。この場合、各卵胞が部分的に成長する際に断続的な粘液産生が認められます。また、それに伴ってエストラジオールのレベルが上昇するため、卵胞が閉鎖しエストラジオールのレベルがベースラインまで低下してもBIPへ戻ることはありません。しかし、卵胞が最終的に排卵に至る成長をしている際には、粘液産生が増加し、プロゲステロンのレベルが変化してピークの日が確認されます。したがって、女性は排卵したことを認識し、排卵後の不妊期間の開始日を算出し、約14日後に月経が始まると予測することができます。卵胞の完全な成熟と排卵の前に起こるこのような一時的な卵胞の成長も、周期延長の一因となっています。

もうひとつの変動として、FSHレベルの閾値を上回る上昇が、中間レベルに達する前に停止し、卵胞が慢性的に刺激された状態に留まることがあります。エストラジオールの分泌量は排卵前のピークのレベルよりも低い値で安定します。膣のおりものにはエストラジオールの到達レベルに応じた受胎可能なパターンが認められますが、そのパターンは進行することがありません。このような状態が続くと、刺激を受けた子宮内膜はエストロゲン破綻性出血として崩壊することがあります。次いでFSHのレベルは閾値未満まで戻り、エストラジオールのレベルがベースラインまで低下して膣のおりものは乾いたBIPに戻ります。しかし、通常はフィードバックメカニズムによる修正が起こり、FSHレベルは再び上昇を開始して閾値中間値を超え、28日の排卵周期と同じメカニズム、同じ時期および同じ算出法で求められたピークの日で卵胞が成長し、排卵が起こります。このような刺激によって排卵前出血または点状出血が起こります。事実、出血が止まるのはエストラジオールの放出量が排卵前ピークに向けて最後の急増を起こすためであり、女性はそのような出血、すなわち約14日前にプロゲステロン粘液の変化 (PC) を認めることなく始まった出血がある間は、自分が受胎可能性の高い時期にあることに注意しなければなりません。

それ以外の排卵周期の変動は、卵胞が排卵にむけて膨大するものの、LHの分泌が不良のパターンです。時には、放出メカニズムが全く働かないことがあります。その場合、エストラジオールのレベル上昇に伴ってLHのサージが起こらないため、膨大した卵胞は短命となり、閉鎖してエストラジオールの放出量が減少し、それが卵胞の急速成長期終了の合図となってエストロゲン破綻性出血が起こります。エストラジオールのレベルが上昇すると粘液が産生されますが、プロゲステロンのレベルが上昇しないため、PC日 (またはピークの日) は確認できません。これは無排卵性の卵巣活動パターンのひとつです。もうひとつのパターンとして、LHが放出され、その量が膨大した卵巣の破裂 (排卵) を起こさせるには十分ではないが、卵胞にわずかな黄体化を引き起こすには十分であるために、短期間のみ少量のプロゲステロンが産生されるといふものがあります。これは黄体化無排卵卵胞 (LUF) として知られています。はっきりとしたPC日 (ピークの日) は確認できません (徴候は「不明瞭」です)。前述の変動と同様に、次に起こる卵巣の活動が十分に受胎可能な排卵周期となることも、変動の繰り返しとなることもあるため、LUFに続いて出血が見られる場合、見られない場合があります。

もう一つの変動は、LHのサージが排卵を起こすには十分でありながら、妊娠を維持可能な黄体を十分に形成するためには不十分な場合に見られます。プロゲステロンのレベルはLUFの時よりも高く、通常はPCが起こるに十分な値まで上昇します。しかし、プロゲステロンは完全な黄体が形成された場合と同じレベルまで達しないか、あるいは排卵後の通常のレベルに達した後、早期に低下するために、出血は排卵後10日以内に起こります。前者は「不全黄体期」、後者は「短黄体期」として知られています。両周期とも排卵は起こりますが不妊です。また、いずれの場合も続いて月経が起こるので、ピーク規則を用います。不全黄体期ではPCの確認やピークの日を算出、またホルモン測定による診断に若干の困難が伴いますが、短黄体期はピークの日と月経の間の短縮によって確認することができます。妊娠を持続できる排卵周期は当然、正常な受胎可能周期でなければなりません。しかし、そのような周期は、黄体期のプロゲステロンレベルが正常域中の低い位置にある場合には、不全黄体期を伴う不妊周期と識別することは困難です。識別は、妊娠を避ける排卵前期規則では重要ではないが、妊娠を望む期間には、クロミフェンの投与によって黄体期のプロゲステロンレベルが持続的に低く抑えられている可能性があるため、この周期の識別は重要です。そしてこのような症例では、プロゲステロンのレベルを低く抑えることが、妊娠率を高める重要な手段となっています。

これらの周期変動は、あたかも本質が全く異なるもののように説明されてきました。実際には、ひとつの周期が次の周期と重なっているため、卵胞は活動しない状態 (無月経) からLHレベルの上昇を伴わない活動 (無排卵の卵巣活動) へと徐々に移行し、LHメカニズムの成熟を通じて十分に受胎可能な排卵周期へと至ります。私たちはこのことを卵巣活動の「連続性」と呼んでいます。初潮時の最初の出血周期は通常は無排卵性であり、LH反応全体が成熟して受胎可能な排卵周期が始まるまでには数年かかると考えられます。閉経が近づくと、これと逆の現象が起こります。出産後、また母乳育児中の受胎可能性の回復は初潮時とほぼ同じメカニズムで起こりますが、変動周期の間隔はそれよりも短くなります。スポーツ選手の場合、厳しいトレーニング中に排卵周期が規則的な女性の周期にしばしば変化が現れます。まず不全黄体期が起こり、次いでLUF、無排卵、そして最後に無月経へと至ります。その後トレーニングを中止すると、数か月のうちに十分に受胎可能な排卵周期に戻ってきます。このような周期の変動が複数回、繰り返し起こるとは限りません。

たとえば、閉経に近い女性、あるいはストレスを受けている女性が、十分に受胎可能な排卵周期の間には喜んで無月経、無排卵周期、あるいはLUFを経験することがあります。妊娠は排卵周期が十分に受胎可能な時のみに起こるものであるため、他の周期変動が進行中の女性は、妊娠の回避を望むのであれば性交することができません。問題は、不妊の周期変動の前兆が排卵周期と同じであること、また明らかなPCがなかった、または黄体期が短かったという過去のできごとを振り返ることによって、不妊であることが初めて明らかになるということです。した

がってどのような場合にも注意が必要であり、はっきりとPCが認められるまではBOMの排卵前期規則を適用します。周期の変動は異常と考えるべきではなく、母親や胎児にとって極めて好ましくない条件下で妊娠が起こらないようにするための、環境に対する正常な反応です。不妊の周期変動をそれがまだ進行している間に確認できるようにすることが、今後の研究の目標です。

ビルングズ排卵法の規則

妊娠を避けるための排卵前期規則

妊娠を避けるために、BOMでは3つの排卵前期規則とピーク規則の、4つの規則を用います。排卵前期規則は、排卵をできる限り早い時期に予測し、精子の生存期間をもっとも長くすることを目的としています。BOMは膣口の感触に依存したものであり、またおりものが膣口の部分に排出されるまでには時間がかかることから、おりものを正確に認識するためには、女性は直立の姿勢をとらなければなりません。また、精液は観察を妨げるため、正確な観察を行うためには事前に吸収されるか、または排出されていなければなりません。したがって、あらゆるタイプの卵巣活動においてこれら2つの条件が満たされるよう、排卵前期規則には以下のことが定められています：

1. 月経出血が多い時期、あるいはその他のタイプの出血がある時期には、おりものの徴候を観察する妨げとなるので性交してはなりません。受胎可能な徴候が明確に認められる場合には、性交は月経出血（明らかなPCまたはピークの日の後に起こる出血）が終息に向かい、出血がごく少量、あるいは点状に認められるようになった時点で再開します。
2. BIPが確認できれば、1日おきの夕方に性交することができます。
3. BIPおりものからの変化または出血が観察された場合には、カップルは性交せずに待ちます。同様のBIPが再び観察されれば、BIPに戻った4日後の夕方に性交を再開することができます。これが「3日間、待つ様子を見よ」規則です。

BIPからの変化は、ほとんどの場合、おりものの性質の毎日の変化とともに進行します。おりものは受胎可能性を増しますが、質に関してもっとも重要なことは、それが最後にスベスベしたものになることです。受胎可能な期間はBIPの最初の変化（ER）で始まり、その後は性交可能な日はありません。短い周期では出血後、卵胞が成長を開始するまでの間に、BIPを確認するための十分な時間がないと思われます。この場合には、排卵前に性交可能な日はありません。時に、母乳保育中の女性、または閉経に近い女性では、BIPがより高い受胎可能性を示すBIPに移行することがあります。このような場合には、性交を再開する前に2週間「待つ、様子を見よ」規則を適用し、変化が実際に別のBIPへの移行であることを確認しなければなりません。女性は変化が進展しない（「いずれのパターンにも進まない」）ことに気づきます。ピークの日の確認に用いるPCが観察されない場合には、女性は引き続き排卵前期規則を用います。

妊娠を避けるためのピーク規則

ピークの日とは、プロゲステロンの変化（PC）の前の、粘液に受胎可能な感触（スベスベ）が認められる最後の日です。したがって、ピークの日にはPCを基に後から決定されます。ピーク規則には、ピークの日から4日後の朝に性交を再開できると定められています。その後は次の月経が始まるまで、いつでも性交することができます。ピーク規則は、排卵後の不妊期の開始時の性交の再開と最も受胎可能性の高いピークの日との間に、十分な根拠に基づく最小安全限界を提示します。

妊娠の達成

妊娠を果たすためには、カップルは受胎可能性がピークに達するピークの日に性交を試みるようにします。しかし、ピークの日にはPCを基に後から決定されるものであるうえ、ピークの日に性交を行うと精液によってこの変化が隠されてしまいます。したがって、このような場合にはピークの日を正確に確認することができません。最善の方策はおりものの受胎可能性が最も高いと思われる日、すなわち膣口にスベスベした感触がある日に性交することです。過去に妊娠を避けるために粘液徴候を観察したことのある女性であれば、この感触をはっきりと認識することができます。時期が適切であったのに妊娠しなかった場合には、カップルは絶望し、失敗の理由を知りたがるのが普通です。受胎可能性は人間の活動中、もっともばらつきが多い現象のひとつであり、両パートナーの受胎可能性の総和です。

受胎可能性が最も高いのは、男性が最も生命力が強い精子を多数産生し、女性が最も長い期間にわたって、精子を養うための良質の子宮頸管粘液を産生するカップルです。このようなカップルが受胎可能期間中に性交をすれば、ほとんどの場合は妊娠します。受胎可能期間中の性交1回当たりの妊娠率は約70%です。これとは反対に、カップルの精子/粘液の相互関係がきわめて好ましくなく、精子が排卵近くの最良の粘液中で、わずか数時間しか受精能を維持できないこともあります。このようなカップルは自己選択的であり、不妊のカップル群の大勢を占めています。彼らが妊娠する確率は1周期当たり約10%であり、正しい時期に性交を行わない限り、ほとんどのカップルが妊娠するまでに数年を費やすこととなります。BOM徴候を用いても、たとえば6周期連続で妊娠が果たされなかった場合には、LHキットまたはHome Ovarian Monitorなど、排卵時期をより正確に知る方法を試してみる価値があります。妊娠を望みながらそれが果たされないことは非常に大きなストレスですから、不妊を肯定するようになります。卵管閉鎖、無精子および持続的無排卵といったいくつかの状態を除けば、ほとんどのカップルが自力で妊娠できることを心に留めておいてください。ただし、現代はただちに結果が得られることを期待する風潮があり、そのために生殖援助技術は妊娠するまでの待ち時間を短くすることが主な役割となっています。

BOMの規則はこれまでに見出されたあらゆるタイプの卵巣活動に、効果的に対応できることが示されています。BOMが認識するのはただ1種類の周期、すなわち排卵周期であることを強調しなければなりません。この排卵周期ではピークの日を算出に用いるPCが観察されます。周期は月経の開始した時点で終了します。排卵周期には十分に受胎可能な排卵周期と、不全黄体期または短黄体期を伴う不妊の排卵周期が含まれています。月経の最初の日を、周期の1日目とみなします。ピークの日を見ずに開始した出血は周期の終了とはみなさず、まだ排卵（受

胎可能) 周期の初期であると考えます。このように、BOMでは受胎可能性が周期的に変化することを重視しています。このことは、出血周期あるいは卵巣活動の周期に用いられる他の定義とは対照的です。したがって、出血または卵巣活動の周期についても、排卵を伴うもの、また無排卵のものが存在し得ます。

ホルモン産生量を測定する私たちの研究においては、排卵の有無を問わず、エストロゲンおよびプロゲステロンの産生量増加・減少を測定することによって、卵巣内での卵胞の成長および退縮を「周期」という言葉で表してきました。したがって、周期的な卵巣の活動に対するこのような「周期」という言葉の用い方は、周期的な受胎可能性と関連してはいるものの、全く同じではありません。BOMは、女性を出血徴候に注目する画一的な古い概念から引き離し、真に重要な受胎可能性の徴候に注目してもらえよう、これら2つの周期を区別しています。さらに、BOMは女性ごとに異なるおりもの細かい説明ではなく、受胎可能か不妊に関わる根本的な卵巣での動的な現象を反映するおりものパターンに注目しています。

研究努力

BOMが開発されたのは、1950年代の後期に広まったNFP法を、リズム法、BBTの利用も含めて徹底的に評価し、新たに開発された避妊薬がいずれも有効性と許容性においてNFP法に匹敵する見込みがないことが明らかになった後のことです。BOMに用いられている、膣のおりものの徴候を受胎可能性の認識に応用しようとする上述の見解が得られたのは、徹底的な研究を助成機関からの支援がほとんどない状態で30年間以上続けた後のことでした。最初に、規則を開発し実際に利用するに当たって、女性自身に観察をしてもらいました。妊娠を予定している数人の女性がボランティアで毎日、その日の受胎可能性をピークの日と比較しました。すべての妊娠について、妊娠をもたらした性交の時期を慎重に評価しました。第2に、Erik Odeblad教授がスウェーデンで子宮頸管粘液を分類し、各タイプの粘液が受胎のプロセスにおいてどのような重要性を持つかを明らかにするという、先駆的な研究を長年にわたり実施しました。第3に、粘液の変化、卵巣の活動ならびに受胎可能性の関係を検討する上述の試験では、妊娠の回避と達成の両方を目的として75万回ものホルモン測定を行い、莫大な回数の超音波検査を実施し、排卵誘発を目的としてFSH、LH (HCG) およびクロミフェンを使用をモニターしました。卵巣周期の約90%が排卵を伴うもの、また残りの10%が他の変動周期であったため、このような大規模試験の実施が必要だったのです。

排卵周期については多くの研究者が盛んに検討してきましたが、その他の変動周期は概して見過ごされてきました。なぜなら、これらの変動周期は予測が不可能で、変動周期を記録し、そのメカニズム、頻度、また粘液徴候や受胎可能性に対する影響を明らかにするためには、数多くの周期を検討しなければならなかったからです。研究を速やかに処理するため、周期の変動が最も多く認められる時点、すなわち初潮、ストレス下、不妊、分娩後、母乳保育および閉経間近を中心に検討が行われました。NFPは無傷の実際に機能している生殖器系に働くため、女性に起こりうるあらゆるタイプの卵巣活動を検討し、受胎可能な時点、また絶対的な不妊の時点を確認に認識し、この方法のあらゆる可能性を理解することが大切でした。近代的NFP法全体の発達に関する研究は当然のことながら、いずれも予測に基づいて生殖の複雑なプロセスに介入する他の家族計画法よりも大きな規模と労力を要するものでした。また、研究の主な要件は、有効性、許容性、また有害な副作用を最大限抑制する方法を明らかにすることでした。NFPのこのような研究の多くが生殖援助の研究と並行して実施されたこと、またそれぞれの分野がもう一方の分野に大きく貢献したことに注目しなければなりません。事実、一方の分野がもう一方の分野から得られた情報なしに最大限の効果を発揮する可能性はほとんどありません。これが今後の研究の方針です。

著者

本セクションは、本書で報告した研究が信頼できるものであることを裏付け、またヒトの生殖に関する研究の主流の一端を担っていることを示すためのものです。歴史的に見れば、生殖の研究とその発表の主流を支配してきたのは、世界人口の爆発的な増加を止めることです。そしてごく最近では、研究の主な目的は利益を生み出すことであるという期待が大勢を占めています。自然な家族計画(NFP)はこれらのいずれの期待にもかなわないとみなされたため、研究への援助や成果が発表される可能性は、研究の重要性にかなうものではありませんでした。さらに、製薬会社は研究助成金の重要なスポンサーになっています。James Brown名誉教授は研究費の一部に助成金を当てることができ、さらに幸運なことには、重要と考えられる他のプロジェクトに資金を提供するに十分な利益を、名誉教授の研究所を通じて上げることができたのです。また、研究が進むにつれ、日常的な適用は通常は他の研究者が引き継いでくれたので、名誉教授は新たな挑戦に着手することができたのです。粘液徴候の適用は例外です。この研究は全く不可解なものとして、彼の臨床での同僚から頑なに拒絶されてしまいました。名誉教授はNFPの可能性を最大限発揮することが、今日のヒトの生殖における最も大きな研究課題であり、ピリングズ排卵法はこの目的達成に最も近いものであると信じているのです。

James Brown名誉教授が生殖に初めて興味を示したのは1940年代、当時ニュージーランドで動物の繁殖学が急速に進歩していることを知った時でした。動物繁殖学の進歩は、動物の卵巣周期の受胎可能期間や排卵を正確に決定することを可能にする発情現象を理解することによってもたらされました(発情によって、雌は生殖周期中、もっとも受胎可能性が高い時のみに雄を受け入れます)。名誉教授は排卵時期を確実に知る方法によって、ヒトでも同様の進歩が得られると考えました。さらに、Natureでは発情を明らかにするために卵巣で産生されるエストロゲンとプロゲステロンとの相互作用を利用するため、これらのホルモンの測定が目的達成の可能性が最も高い方法でした。そのため、名誉教授はエストロゲンを分離してその性質を明らかにした、エジンバラのGuy Marrian博士の研究チームに加わりました。このチームは1950年代に、尿中のエストロゲン、プロゲステロンおよび黄体化ホルモンの代謝産物を正確に測定する方法の開発に成功し、受胎可能な卵巣周期全体のこれらのホルモンの正確なパターンを明らかにして、パターンが排卵、受胎可能性とどのように関連しているかを示しました。

この分野で名声を得たJames Brown名誉教授は、1985年に退職して以来、ヒトの生殖の事実上すべての重要な進歩に寄与してきました。名誉教授は経口避妊薬開発を目的としたGregory Pincus博士のシンク-タンクのメンバーであり、この活動の初期の研究を担当しました。名誉教授は経口避妊薬が安全性や長期使用によって起こりうる影響を十分に検討することなく、非常に早い時期に全世界の女性に適用されたことに驚きました。名誉教授は同時に(Natureの発情の現象中で用いられているような)時期を決めた性交の利用、卵巣機能の低下した女性のク

ロミフェンおよびヒトゴナドトロピンによる治療などの生殖援助においても先駆的な役割を果たしてきました。スウェーデン人は最初にヒトゴナドトロピンを使う権利を獲得しましたが、多胎妊娠や卵巣の過剰刺激が驚くほど高い頻度で報告されました。

1962年、James Brown名誉教授はメルボルン大学産婦人科教室のメンバーとなりました。名誉教授は同教室のメンバーとともに、多胎妊娠がほとんど起こらないヒトゴナドトロピンの安全な使用法を開発しました。そしてしばらくの間は、オーストラリア、ニュージーランド、シンガポールおよびカナダの一部ですべてのゴナドトロピンが臨床で用いられました。名誉教授は臨床成績を基に、ゴナドトロピンの漸増法を開発し、ゴナドトロピンの卵巣への作用に関する閾値仮説を提議しました。この閾値仮説によって、ヒトでは排卵するただ一つの卵胞が通常、どのようにして選択されるかが初めて明らかにされました。しかし、この説明が全世界で受け入れられるようになるには20年もの年月が必要でした。ゴナドトロピン療法を用いても、妊娠達成率は改善されませんでした。この治療法の成功の鍵は自然のホルモン周期に出来る限り近づけることですが、この点については現在もなお十分な評価は得られていません。名誉教授はヒト尿中で検出可能なごく低い濃度のエストロゲンおよびプロゲステロンの代謝産物を検出できるように、測定法の感度、スピードおよび簡便性の改善を続けました。1970年代の初めに、他の国々では血液測定を用いた卵巣および下垂体機能のモニタリングが行われるようになりました。このような血液測定のバリデーションには、得られたホルモンのパターンが尿の測定で得られたホルモンパターンと同じであるとする証明が利用されました。

無排卵による不妊は、今では完全に治療可能となったため、James Brown名誉教授は卵管閉塞の女性を妊娠させるための体外受精 (IVF) 法を開発しているCarl Wood教授のチームに参加しました。その後7年間、名誉教授はIVFのために卵子採取のタイミングについて専門知識を提供しました。彼はいつかは成功すると信じる楽観主義者でもありました。名誉教授が開発した卵子採取のタイミングを知る方法は、英国での初めてのIVF成功症例にも利用されていました。名誉教授はメルボルンにおけるIVFの「父」の一人ではありますが、IVFの不適切な適用、またその後の進歩の一部、そして低妊娠率に対しては批判的です。

その他にもホルモン依存性癌、特に乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌などが名誉教授の興味の対象となっています。癌の研究に費やされた時間の長さは、生殖の研究に費やされた時間と変わりませんでした。1950年代には乳癌の治療法として、内分泌腺切断の効果を評価する試験が行われました。その後、ハーバード大学のグループが大規模な国際的試験を実施し、乳癌発症の危険因子を検討しました。この研究は1986年にバリで、その年の乳癌研究にもっとも大きな功績があったとしてAnoine Lacassagneを受賞しました。

James Brown名誉教授は1962年にJohn, Evelyn Billings夫妻と出会い、その発見と目的の適切さを即座に高く評価しました。その後の研究について、またそのような研究を名誉教授の他の研究とどのように調和させていったかは、この小冊子の中で紹介しました。血液は長期のモニタリングが必要な卵巣機能の連続測定、特に家庭での測定には適していないため、また名誉教授の研究室は尿を用いた測定が実施可能な、事実上世界でただひとつの研究室であったことから、彼はその後の人生をHome Ovarian Monitorの開発に費やしました。このシステムは尿を用いるので、女性は家庭でホルモンの産生を測定することが簡単にできます。また、生殖援助のクリニックでは治療の日常管理に、あるいはあらゆる人が本文書で説明した状態をチェックするために利用することが可能です。最後に、ヒトにおける発情現象の同義語の探求は終わりました；それはJohnおよびLyn Billings夫妻の考案した基本的な不妊パターン (BIP)、エストロゲン上昇 (ER) およびプロゲステロンの変化 (PC) という概念に含まれています。

この研究に関する表彰

1952年Ph.D. Edinburgh; 1958 American Cancer Society Fellowship; 1961 Lecture, Laurentian Hormone Conference, U.S.A.; 1970 D.Sc. Edinburgh; 1971 Professor (personal chair) Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne; 1978 Senior Organon Prize (with Henry Burger); 1981 Fellow, Royal Australian College of Obstetricians and Gynaecologists *ad eundem*; 1983 Citation Classic, the seventh to be awarded to a worker in Melbourne; 1986 Professor-Emeritus, University of Melbourne, Life Member of the Australian Endocrine Society and of the Fertility Society of Australia.

出版物

科学雑誌および書籍約230点で引用されています。