

周期性精神病に対する女性ホルモン療法の奏効機転はどのように説明できるのか

川村 諭

周期性精神病は、急性発症と周期性発病、基本症状としての情動・意識・精神運動性障害、躁うつ、不安-恍惚、興奮-昏迷といった二極性病像などを特徴とする非定型精神病である。周期性精神病は月経周期に同期して再発を繰り返す場合があり、そうした症例に対する女性ホルモン療法の奏効機転がこれまでにいくつか報告されている。本稿では、周期性精神病に対する女性ホルモン療法の奏効機転を文献的に考察した。これを以下に要約する。無排卵周期に伴う病相は、視床下部を含む上位中枢機能の脆弱性に起因すると考えられる。こうした状態では、卵胞発育不全による低エストロゲン状態から、LHパルス分泌の攪乱とLHサージの抑制が生じる。クエン酸クロミフェンや月経周期後半のエストロゲン・プロゲステロン合剤など、無排卵周期に伴う病相に対する女性ホルモン療法の奏効機転は、月経周期に一致した視床下部の機能変動を生理的な形に近づけることであると推察される。一方、排卵性周期に伴う病相は、脆弱性というよりもむしろ確立された上位中枢における病的自律性を基盤にしていると考えられる。こうした病的自律性に加え、中枢神経系におけるエストロゲン作用の増大も、排卵性周期に伴う病相の共通病理として想定されている。そのため、排卵性周期に伴う病相に対しては、抗ゴナドトロピン作用と抗エストロゲン作用を併せもつ製剤が効果的である。この際、排卵抑制が治療的に働く場合とそうでない場合とがある。

<索引用語：周期性精神病，月経，エストロゲン，プロゲステロン，クエン酸クロミフェン>

はじめに

周期性精神病は、急性発症と周期性発病、基本症状としての情動・意識・精神運動性障害、躁うつ、不安-恍惚、興奮-昏迷といった二極性病像などを特徴とする非定型精神病である^{7,25)}。女性患者にあつては月経周期に同期して再発を繰り返す場合があり、そうした症例に対して女性ホルモン療法が効果的であったとする治療経験がこれまでにいくつか報告されている。しかし、そうした症例報告のほとんどは、女性ホルモンによる劇的な治療結果を強調しながらも、ホルモン剤の選択や投与方法の根拠が明確に示されておらず、作用機序に関する説明も曖昧でわかりにくいものにと

どまっている。女性ホルモン療法が健康保険適用外治療であること、副作用に対する懸念、さらには産婦人科医による管理の必要性などから、こうした治療法は選択肢として検討されることすらほとんどないであろう。しかし、その治療理論を知ることが、周期性精神病の病態理解にとって有益である。そのため、本稿では、周期性精神病に対する有効性がこれまでに報告された女性ホルモン療法を取り上げ、各々の適応と奏効機転の説明を試みたい。

I. 周期性精神病の病因仮説・治療

周期性精神病には、性腺ホルモンや甲状腺ホル

モン、下垂体ホルモンの異常所見あるいは脳波異常が認められることが多いが、疾患特異性の高い所見は今のところ確認されていない^{18,19,26,31}。病因として、視床下部機能の攪乱が精神・身体機能の失調を引き起こしていることが推察され、この背景には視床下部-下垂体系の素質的機能脆弱性が存在していると考えられてきた^{8,9,28}。精神病性の症状に対して、抗精神病薬は無効ないし悪化の原因となることが多い。有効性が報告された治療法は、甲状腺ホルモン^{6,17,36}、プロモクリプチン^{3,16,23,37}、抗てんかん薬^{10,20,27}、本稿で取り上げる排卵誘発剤クエン酸クロミフェン^{11,17,22,28,38~40}と女性ホルモン^{4,5,14,15,17,22,34,39,40}など、いずれも「視床下部の機能失調」という病因仮説をある程度裏づけるものである。

II. 周期性精神病に対する 女性ホルモン療法の実際

周期性精神病のなかでも、思春期・青春期の女性に多く発症し、精神症状が月経周期と何らかの関係をもって出現するものは、思春期（青春）周期性精神病と総称されている。これまでに女性ホルモンの有効性が報告された症例の多くは思春期周期性精神病に相当する病態を呈している。油井らは、思春期周期性精神病の病相を無排卵周期に伴う病相と排卵性周期に伴う病相の2つの類型に分け、無排卵周期に伴う病相に対してはクエン酸クロミフェンによる排卵誘発が、排卵性周期に伴う病相に対しては経口避妊薬による排卵抑制がそれぞれ有効であると指摘している^{39,40}。ここからは、主に油井らの治療理論を踏まえ、これまでに有効性が報告された女性ホルモン療法の適応と作用機序について考えていくこととする。

1. 無排卵周期に伴う病相に対する女性ホルモン療法

1) クエン酸クロミフェン

(1) 治療スケジュール

月経5日目から1日50 mgを5日間投与する。100 mgまで増量可能。

(2) 考える作用機序

クエン酸クロミフェン（以下、クロミフェン）¹⁾は非ステロイド系合成エストロゲンであり、主要な作用機序は視床下部エストロゲン受容体における内因性エストロゲン結合の競合的阻害である。クロミフェンの連続投与により、エストロゲン受容体に対するエストロゲンの結合が妨げられ、間脳細胞はエストロゲンが低下したかのごとく錯覚する。結果として、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone：GnRH）のパルス頻度が増加し、下垂体からのLH、FSHの分泌が促進され、排卵が誘発される。

クロミフェンが奏効した周期性精神病例のほとんどは、内分泌学的にエストロゲン分泌不全、LHサージの欠如、黄体機能不全などから無排卵周期と判定されており、クロミフェンを用いた治療によって精神症状のみならず内分泌異常にも改善がみられたとされている^{11,22,38~40}。周期性精神病の病因として、生体のホメオスタシスを司る視床下部-下垂体系の機能異常・脆弱性が想定されているが、そのなかでも無排卵性月経を有する思春期周期性精神病の病因として、油井らは、「間脳の性腺刺激ホルモン分泌中枢を中心とする機能環の失調」を想定した³⁹。GnRHパルス頻度を増加させるクロミフェンは、視床下部機能のactivatorと捉えることができる。これが結果として、視床下部→下垂体→卵巣→視床下部→…と連なる機能環の修復につながるのかもしれない。

(3) 副作用と問題点

最も注意すべき副作用は、通常卵胞が多数黄体化されることによる卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome：OHSS）²⁾である。OHSSの症状には、卵巣腫大、腹部膨満、悪心、下痢、腹水、胸水、血液濃縮・出血傾向などがあり、予防のため、超音波検査による卵胞数や卵胞径の測定、血中エストラジオール値の測定などのモニタリングが必要である。また、クロミフェンの頻回な使用は卵胞を枯渇させるリスクを伴うため、その使用は短期間（過去の報告例では最長5月経周期¹¹）にとどめる必要がある。

2) エストロゲン・プロゲステロン配合剤(EP 合剤)

(1) 治療スケジュール

月経発来後 16 日目より 10 日間反復投与する。クロミフェンと併用することもできる²²⁾。

(2) 考えうる作用機序

無排卵周期に伴う病相に対する効果が報告されているが^{17,22)}、精神症状に対する効果は治療による排卵誘発の有無にかかわらないようである¹⁷⁾。

EP 合剤はエチニルエストラジオール (ethinyl estradiol : EE) と合成プロゲステロン (プロゲステロン) の経口配合剤である。EP 合剤の投与期間は、正常月経周期の黄体期同様に子宮内膜が増殖し、negative feedback によって視床下部からの GnRH と下垂体からのゴナドトロピン (LH, FSH) の分泌が抑制される。投与終了後は消退出血が生じ、跳ね返り現象³⁵⁾によって、上位中枢の機能は正常月経周期の卵胞期同様に卵胞発育を促進する方向に傾く。そのため、月経周期の後半に EP 合剤を反復投与することの治療的意義は、月経周期に一致した上位中枢機能の変動を生理的な形に近づけることであると推察される。

(3) 副作用と問題点

EP 合剤は、含有される女性ホルモンの用量および生物学的活性が高いほど、致命的副作用である動静脈血栓塞栓症のリスクが増加する²⁴⁾。過去に報告された症例では 1 錠あたり EE を 50 μg 以上含有する中用量製剤が用いられているが^{22,39,40)}、現在の EP 合剤の主流はより低用量の LEP (low dose estrogen-progestin) 製剤である。それでも 35 歳以上で喫煙 (15 本以上/日) 習慣のある者に対しては、動静脈血栓症のリスクが上昇するため、使用は禁忌である²⁴⁾。

2. 排卵性周期に伴う病相に対する女性ホルモン療法

1) 経口避妊薬 (oral contraceptive pill : OC)

(1) 治療スケジュール

OC の組成は、前述した EP 合剤と同様、EE とプロゲステロンからなっている。多くの OC は、実

薬を 21 日間連続服用し、その後 7 日間休薬あるいはプラセボの服用を行う。スピロラクトンから合成され抗アルドステロン作用と抗アンドロゲン作用を併せもつ第 4 世代のプロゲステロンであるドロスピレノン配合するヤーズ[®] は、実薬の服用期間が 24 日間で休薬期間が 4 日間である。OC は、このように 28 日間を 1 投与周期とし、29 日目から次の投与周期に入り、以後反復投与を行う。排卵は抑制されるが休薬期間に一致して消退出血がみられる²⁴⁾。

(2) 考えうる作用機序

OC は排卵性周期に伴う病相に対する効果が報告されている^{14,39,40)}。排卵性周期を有する周期性精神病は、性腺ホルモン分泌が正常であっても、高 LH 血症、高プロラクチン血症や、月経周期に一致した甲状腺機能の変動など、中枢性と思われる内分泌異常を伴うことがある。この原因として、間脳・視床下部を中心とする上位中枢における病的自律性が想定されている¹⁴⁾。周期性精神病に対する OC の効果発現機序は、negative feedback 機構を介して上位中枢機能の変動を抑制することであると推察される。

(3) 副作用と問題点

前述した EP 合剤と同様である。症状が増悪した症例も報告されているため¹⁵⁾、投与初期に症状が増悪する場合は中止が望ましい。

2) メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

(1) 治療スケジュール

プロゲステロン経口剤や注射剤の連続投与による排卵抑制の治療効果は、主に海外で報告されている^{4,5,34)}。これまでに有効性が報告されたプロゲステロンのうち、本邦で経口剤として使用可能な製剤はメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (medroxyprogesterone acetate : MPA) である。MPA の内服によって治療を行う場合、2.5~15 mg/日の連続投与を行う。

(2) 考えうる作用機序

MPA はプロゲステロンの 20~50 倍の黄体ホルモン作用と強い子宮内膜増殖作用を有し、抗ゴナドトロピン作用を併せもっている³²⁾。このため、

表1 排卵性周期を有する周期性精神病に効果的な女性ホルモン製剤の作用

作用/女性ホルモン製剤	OC	MPA	ジドロゲステロン
排卵抑制作用	+	+	-
体温上昇作用	+	+	-
エストロゲン作用	+	-	-
抗エストロゲン作用	+	+	+
抗ゴナドトロピン作用	+	+	+

OC：経口避妊薬，MPA：メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

その投与はOC同様に視床下部からのGnRHと下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制し、卵巣の活動を停止させることになる。MPAの周期性精神病に対する奏効機転の1つは、OC同様、negative feedbackによる上位中枢機能の変動抑制であると考えられるが、MPAはエストロゲン作用をもたない上にプロゲステロンの約100倍の抗エストロゲン作用を有している³³⁾。そのため、その連続投与によって卵巣が休止状態となると、理論上はエストロゲン受容体の作動が起らないという点で、OCとは異なった中枢性作用を発現させる可能性がある(表1)。実際、雌のマカク属において、MPAはエストロゲン投与による社会行動と性行動の変化に対する拮抗作用を有することが報告されている²⁹⁾。

プロゲステンによる排卵抑制が奏効した症例は、プロゲステロンに対するエストラジオールの機能的優位性が何らかの形で認められている点特徴的である^{4,34)}。そのため、ある種の周期性精神病の症状形成には中枢神経系に対するエストロゲン作用の増大が関与している可能性があり、抗エストロゲン作用はプロゲステンの奏効機転の1つであると推察される。

(3) 副作用と問題点

MPAの重大な副作用として、心筋梗塞、脳梗塞、血栓性静脈炎などの血栓症が報告されている。また、長期連用下では骨粗鬆症のリスクが生じる¹²⁾。これらの副作用や適応の問題を考慮すれば、精神疾患の治療を目的としたMPAの積極的な使用は推奨できない。

3) ジドロゲステロン

(1) 治療スケジュール

1日15mgを月経5日目から月経開始まで反復投与する。

(2) 考えうる作用機序

ジドロゲステロンは、経口で天然プロゲステロンのもつ自然な黄体ホルモン作用を示すレトロ・プロゲステロン製剤である。他のプロゲステン同様にエストロゲン作用がなく抗エストロゲン作用と抗ゴナドトロピン作用を有するが、排卵抑制作用や体温上昇作用がないという点が異なっている³⁰⁾。

ジドロゲステロンは、排卵性周期を有し黄体機能不全を認めない周期性精神病例に対する効果が報告されている。この症例は、OCによる排卵抑制によっても症状が改善せずに昏迷・錯乱状態を反復し、微熱の持続と持続的血清LH高値(>10mIU/mL)を呈したことから、視床下部エストロゲン受容体の感受性亢進が想定され、ジドロゲステロンへの切り替えによって寛解に至っている¹⁵⁾。

ジドロゲステロンは、他のプロゲステンとは異なり、その投与によっても排卵は抑制されず、卵巣由来のエストラジオールとプロゲステロン濃度も変化しない。しかし、健常女性に対する卵胞期から黄体期にかけてのジドロゲステロンの投与は、排卵を抑制することなく基礎体温の高温相とLHサージを消失させる^{13,21)}。このことは、ジドロゲステロンが卵巣ホルモン濃度に影響することなく視床下部機能を変化させることを示唆している。ジドロゲステロンは、前述したOCやMPA

と同様に、抗ゴナドトロピン作用と抗エストロゲン作用を有しており、これらの作用が排卵性周期を有する周期性精神病に対する奏効機転として重要であると考えられる。また、排卵性周期を有する周期性精神病にも異種性があり、排卵抑制は必ずしも治療的でないことがわかる (表1)。

(3) 副作用と問題点

肝機能障害を除くと注意すべき副作用は少ない。一般的な副作用は、嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢などの消化器症状に加え、乳房緊満、むくみ、眠気、不整出血などである³¹⁾。

Ⅲ. 視床下部機能からみた周期性精神病の類型と女性ホルモン療法の奏効機転

周期性精神病に認められる内分泌異常所見は多腺性であり、TRH 負荷試験や GnRH 負荷試験などの視床下部-下垂体検査でみられる異常は精神症状が消失した後も異常値にとどまることから、末梢内分泌平衡の歪みは視床下部の異常から派生する二次性随伴障害であると考えられている^{17~19,26)}。そのため、周期性精神病に対する女性ホルモン療法の奏効機転として、視床下部機能に与える作用が重要であると考えられる。本稿で述べた周期性精神病の病因仮説と女性ホルモン療法の適応を以下に要約する。

無排卵周期を有する周期性精神病の基底には視床下部機能の未熟性あるいは脆弱性が存在し、卵胞発育不全による低エストロゲン状態から、LHパルス分泌の攪乱と LH サージの抑制が生じていると考えられる。クロミフェンと月経周期後半の EP 合剤は、卵胞期における視床下部の機能を賦活し卵胞の発育とエストロゲン分泌を促すことで、月経周期に一致した視床下部の機能変動を生理的な形に近づけることが奏効機転であると推察される。このように、無排卵周期を有する周期性精神病においては視床下部機能の未熟性が想定されるが、排卵性周期を有する周期性精神病の視床下部機能は、未熟・脆弱というよりも、確立された病的自律性を有している。排卵性周期を有する周期性精神病の共通病理として、視床下部機能の

病的自律性に加え、中枢神経系におけるエストロゲン作用の増大が想定される。そのため、排卵性周期を有する周期性精神病の治療法としては、抗ゴナドトロピン作用と抗エストロゲン作用を併せもつホルモン製剤が効果的であると考えられる。この際、排卵の抑制が治療的に働く場合とそうでない場合とがある。

おわりに

周期性精神病に対する女性ホルモン療法の適応と考える奏効機転について論じた。周期性精神病の症状形成にかかわる病態や女性ホルモン療法の作用機序には、推測の域を出ない部分が多い。さらに、確立されたエビデンスがないことや治療上の制約などの問題から、治療手段として女性ホルモン療法を積極的に取り入れることは推奨できない。しかし、女性ホルモン療法の治療理論を知ることが、他の治療法を選択する場合においても何らかの示唆を与えるものとする。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 安藤一道, 伊吹令人, 水沼英樹ほか: 排卵誘発法, 月経異常の臨床 (伊吹令人編). 永井書店, 大阪, p.136-169, 1995
- 2) 安藤一道: 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の予防と治療, 月経異常の臨床 (伊吹令人編). 永井書店, 大阪, p.129-136, 1995
- 3) 浅見隆康, 根岸達夫: 月経周期に一致して精神病症状を反復する1症例に対するプロモクリプチンの効果. 精神医学, 28; 513-518, 1986
- 4) Berlin, F. S., Bergey, G. K., Money, J.: Periodic psychosis of puberty: A case report. Am J Psychiatry, 139; 119-120, 1982
- 5) Constant, M., Abrams, C. A. L., Chasalow, F. I.: Gonadotropin-associated psychosis in perimenstrual behaviour disorder. Horm Res, 40; 141-144, 1993
- 6) Gjessing, R. R.: Disturbances of somatic functions in catatonia with a periodic course, and their compensation. J Ment Sci, 84; 608-621, 1938
- 7) Hatotani, N.: Nosological consideration of peri-

odic psychoses. *Neurobiology of Periodic Psychoses* (ed. by Hatotani, N., Nomura, J.). Igaku-shoin, Tokyo, p.1-14, 1983

8) 鳩谷 龍：非定型内因性精神病の精神—生理学的研究 (第1報). *精神経誌*, 57; 144-166, 1955

9) 鳩谷 龍, 若生年久, 吉本昭二ほか：非定型内因性精神病の精神生理学的研究 (II) —いわゆる周期性精神病の内分泌学的研究—. *精神経誌*, 61; 855-870, 1959

10) 早川 浩, 森川龍一, 山脇成人：カルバマゼピンが著効を示した周期性精神病の1例. *精神科治療学*, 5; 541-545, 1990

11) 樋口英二郎, 中山和彦, 遠藤拓郎ほか：クロミフェン療法が著効を示した思春期周期性精神病の1例—内分泌学的所見を中心に—. *精神科治療学*, 6; 1085-1093, 1991

12) Ishida, Y., Heersche, J. N. M. : Pharmacologic doses of medroxyprogesterone may cause bone loss through glucocorticoid activity : An hypothesis. *Osteoporos Int*, 13; 601-606, 2002

13) Jafee, R. B., Midgley, A. R., Goebelsmann, U. : Regulation of human gonadotropins. V. Effect of dydrogesterone on serum levels of follicle-stimulating hormone and leuteinizing hormones in women. *Am J Obstet Gynecol*, 105; 1031-1037, 1969

14) 川村 諭, 吉崎 陽, 大塚耕太郎ほか：周期性精神病の臨床的位置づけと低用量ピルによる治療効果. *臨床精神医学*, 32; 423-434, 2003

15) 川村 諭, 酒井明夫, 智田文徳ほか：プロゲステロン製剤が有効であった周期性精神病の1例. *精神科*, 5; 254-258, 2004

16) 木村武実, 友成久雄, 早稲田芳雄 : Bromocriptine が有効であった非定型精神病の一例—性周期に一致して躁うつ状態を反復した青年女子—. *臨床精神医学*, 17; 249-256, 1988

17) 北山 功, 野村純一：周期性精神障害のホルモン療法. *精神科領域における薬物療法* (八木剛平編, 精神科MOOK 増刊1). 金原出版, 東京, p.292-302, 1989

18) Kitayama, T., Yamaguchi, T., Harada, M., et al. : Periodic psychoses and hypothalamo-pituitary function. *Mie Medical Journal*, 34; 127-138, 1984

19) 小山 司：視床下部—下垂体機能不全における精神症状. *精神経誌*, 85; 762-768, 1983

20) 小山 司, 山下 格：非定型周期性精神病に対するカルバマゼピンの予防効果. *精神医学*, 25; 1285-1293,

1983

21) Lenton, E. : The effect of dydrogesterone on the mid-cycle gonadotrophin surge in regularly cycling women. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 20; 129-135, 1984

22) 森 信繁, 生地 新, 森岡由起子：前思春期発症の非定型精神病の3症例について. *精神医学*, 27; 1013-1020, 1985

23) 中山和彦：前思春期周期性精神病の1症例—特に経過中の基礎体温について. *精神医学*, 33; 359-365, 1991

24) 日本産婦人科学会：低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン 2015年度版. 2015

25) 野村純一：非定型精神病. *臨床精神医学*, 15; 879-882, 1986

26) 野村純一, 鳩谷 龍, 山口隆久ほか：精神疾患における視床下部下垂体—甲状腺系および一性腺系機能. *精神医学*, 26; 39-46, 1984

27) 岡田 俊, 扇谷 明：若年周期精神病に対するバルプロ酸の単剤治療効果. *精神科治療学*, 15; 1277-1282, 2000

28) 奥山哲雄：精神分裂病様症状を伴った月経前緊張症の1例. *精神経誌*, 84; 939-946, 1982

29) Pazol, K., Wilson, M. E., Wallen, K. : Medroxyprogesterone acetate antagonizes the effects of estrogen treatment on social and sexual behavior in female macaques. *J Clin Endocrinol Metab*, 89; 2998-3006, 2004

30) 坂倉啓夫, 鈴木秋悦, 中居光生ほか：6-Dehydroretroprogesterone に関する基礎的, 臨床的検討 (第1報). *産婦人科の世界*, 16; 515-521, 1964

31) 沢 政一：非定型精神病における癲癇性要因. *精神経誌*, 59; 73-111, 1957

32) Suchowsky, G. K. : Pregnancy-maintaining effect of synthetic progestogens in the rat. *Acta Endocrinol*, 42; 533-536, 1963

33) Suchowsky, G. K., Turolla, E., Arcari, G. : Studies of the so-called virilizing effects of steroids in female rat fetuses. *Endocrinology*, 80; 255-262, 1967

34) Teja, J. S. : Periodic psychosis of puberty : A longitudinal study. *J Nerv Ment Dis*, 162; 52-57, 1976

35) 山田清彦：排卵抑制法, 月経異常の臨床 (伊吹令人編). 永井書店, 大阪, p.170-175, 1995

36) 山口隆久, 大工清志, 辻村良太郎ほか：精神疾患の甲状腺ホルモン療法. *精神経誌*, 85; 769-776, 1983

37) 山川友子, 川崎峰雄, 渡辺正行ほか：Bromocrip-

tine 単剤が奏効した思春期周期性精神病の 1 例. 精神医学, 36 ; 177-184, 1994

38) 油井邦雄 : 青春期の周期性精神病—無排卵性月経にほぼ一致して躁うつ病様病相を繰り返した一症例を中心に. 臨床精神医学, 5 ; 1241-1252, 1976

39) 油井邦雄, 石黒健夫, 宮本忠雄 : 青春期の周期性

精神病に対する治療法の開発. 精神薬療基金研究年報, 8 ; 202-211, 1976

40) 油井邦雄, 石黒健夫, 宮本忠雄 : 青春期の周期性精神病に対する治療法の開発 (II). 精神薬療基金研究年報, 9 ; 242-255, 1977



Conceivable Action Mechanisms of Female Hormone Therapy in Periodic Psychoses

Satoshi KAWAMURA

Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

Periodic psychoses, belonging to the group of atypical psychoses, have the following characteristics in common, i. e. acute onset and tendency toward relapse ; emotional disturbances, psychomotor disorders and alterations of consciousness as basic mental symptoms ; alternations between the two extremes of emotional and psychomotor disorders, such as manic-depressive, anguished-ecstatic and excited-stuporous states. In some types of periodic psychoses which periodically recur in association with menstruation, several cases in which female hormone therapy was remarkably effective have been reported. In this review, the author considers conceivable action mechanisms of female hormone therapy in periodic psychoses based on the literature. A summary follows.

Psychotic phases accompanying anovulatory cycles are considered to be caused by the functional vulnerability in high integrate centers closely connected with the hypothalamus. In such conditions, hypoestrogenism following defective folliculogenesis disrupts LH pulsatility and inhibits estrogen-induced LH surge. A conceivable action mechanism of female hormone therapy in psychotic phases accompanying anovulatory cycles, i.e. clomiphene citrate, combined estrogen plus progestin in the latter half of the menstrual cycle, involves bringing the periodic activity of hypothalamic function throughout the menstrual cycle close to a physiologically normal pattern. In contrast, psychotic phases accompanying ovulatory cycles are considered to be based on an established pathological autonomy in high integrate centers, rather than vulnerability. In addition to pathological autonomy, increased estrogenic action in the central nervous system has also been considered as one of the common pathologies of psychotic phases accompanying ovulatory cycles. Therefore, female hormone preparations having both anti-gonadotropic and anti-estrogenic activities are effective in the treatment of psychotic phases accompanying ovulatory cycles. In such cases, inhibition of ovulation is helpful in some patients but not in others.

< Author's abstract >

< **Keywords** : periodic psychosis, menstruation, estrogen, progesterone, clomiphene citrate >
