

正常月経周期, 正常初期妊娠の血中ホルモン動態について

慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

印 出 秀 二

A Study of Blood Hormone Levels in Normal Menstrual
Cycle and Normal Early Pregnancy

Shuji INDE

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

概要 初期流産, 黄体機能不全, 排卵誘発例等の内分泌動態を分析するための正常対照を得るべく, 正常月経周期16例, 正常初期妊娠14例につき, 排卵前より可及的経日的に血中 LH (HCG), FSH, P, E₂, HCG (RIA法, RRA法, 及び β -subunit の RIA法) 値を測定し, 正常域 (M \pm SD) を設定した。

1) 正常月経周期においては, LH は排卵期に鋭い LH ピークを示し, 卵胞期では後半の方が前半よりも高く, 黄体期では前半の方が後半よりも高値を示し, LH ピークを中心とする山型のカーブを示した。卵胞期の平均は黄体期の平均とほぼ同等の値であった。

FSH は LH ピークに一致して小さなピークをつくり, 卵胞期の方が黄体期より高値を示した。P は LH ピーク後, 増加し始め, +6日~+9日に 6ng/ml~18ng/ml の正常域を待つピークを示し, この間 5ng/ml以下の値を示す例は存在しなかつた。E₂は, -5日より増加し始め, -1日にピークを示し, 次いで0日が高く, +1日に極小, +6~+9日にかけて再び小さなピークを形づくる。

2) 初期妊娠においては, LH (HCG) は+11日に正常月経周期の値を有意に越し, +20日には LH ピークを有意に越し, +21日以降急増する。FSH は LH と一致した小さなピーク後, 妊娠が成立しても卵胞期より低値の黄体期レベルを持続する。P は+12日より正常月経周期の値を有意に越し, 以後漸増して+42日頃, 一時低下し, その後再び増加する。E₂は+13日より正常月経周期の値を有意に越し, +28日より急増する。

HCG の β -subunit は, 早いもので+9日より検出され, RIA, RRA 値ともに+49日頃ピークを示す。

Synopsis The human blood LH(HCG), FSH, P, E₂, and HCG(β -subunit) in subjects with normal menstrual cycle or normal early pregnancy were determined to obtain a clinical base-line for assessing the hormonal changes in various gynecologic disorders.

1) In normal menstrual cycle, LH had a prominent peak at ovulation, showing a practically symmetric curve from follicular to luteal phase. FSH had a small peak concurrently with LH, showing higher values in follicular phase than in luteal phase. P began to rise after the LH peak, and showed a peak on days +6-+9. E₂ began to rise on day -5, showed a peak on day -1, became minimum on day +1, then showed a small second peak on days +6-+9.

2) In normal early pregnancy, LH(HCG) level exceeded that in normal menstrual cycle on day +11, was above the LH peak on day +20, and rose rapidly thereafter. FSH maintained the usual luteal phase level. P level exceeded that in normal cycle on day +12, rose gradually thereafter, declined temporarily on day about +42, and then rose again. E₂ level exceeded that in normal cycle on day +13, and rose eminently after day +28. The β -subunit of HCG became detectable after day +9, and showed a peak on day about+49.

緒 言

初期流産, 黄体機能不全, 排卵誘発例などの内分泌動態を検討するためには, まず正常対照として正常月経周期, 正常初期妊娠例の内分泌動態を充分把握し, しかる後に両者を比較することが必要である。

しかしながら, 初期妊娠例について, 同一人において, 排卵前より着床, 妊娠に至る経過を多数例にて連続的に考察した報告はみられない。

そこで, 著者は対照となるべき薬剤を用いることなく自然に排卵せる正常月経周期婦人及び, 正常妊娠婦人について排卵前より排卵期, 着床, 妊

娠に至るまで連続的に, 血中 LH (HCG), FSH, Progesterone (以下, P と略す), Estradiol (以下, E_2 と略す) を測定し, 各々のホルモン値の変化及び正常域を比較検討し, ヒト着床期周辺の内分泌環境の解明を行わんとした.

対 象

慶応義塾大学病院, 慶応健康相談センター, 済生会神奈川県病院の各産婦人科を訪れた挙児希望者中, 35歳以下で排卵誘発剤を用いることなく, 自然に排卵し, 基礎体温高温期が10日以上続く症例を対象に, 可及的経目的に採血し, 血中ホルモンを測定し得た正常月経周期婦人16例, 正常初期妊娠14例(妊娠10週前後までとし, その後順調に分娩に至った症例)を対象とした.

採血は原則的に午前中の空腹時に肘静脈より採血し, 血清分離後, ホルモン測定まで -20°C にて凍結保存した.

血中ホルモン測定法は:

- 1) LH (HCG), FSH: 第1ラジオアイソトープ社の LH, FSH 測定キットを用いた RIA 法⁶⁾.
- 2) Progesterone (P), Estradiol (E_2): 帝国臓器, 神戸川・牧野両博士提供による P-3-oxo-carboxymethyl-oxime-BSA 抗体, 及び E_2 -6-oxo-carboxymethyl-oxime-BSA 抗体を用い, P は, without chromatography で, E_2 は LH-20 microcolumn を用いた RIA 法によつた³⁾.
- 3) HCG: HCG の RIA は帝国臓器・奥野博士提供による HCG 抗体を用いた方法, radioreceptorassay (RRA) はラット睾丸ホモジネートを receptor として用いた方法, HCG- β -subunit (β -subunit) の RIA は帝国臓器・奥村博士提供による β -subunit 抗体及び, β -subunit standard を用いた方法によつた⁷⁾.

正常域の設定は, 平均 (M) 及び, 標準偏差 (SD) を求め, $M \pm SD$ を以つて正常域とした. 有意差計算は Student の t-test によつた.

なお, LH ピーク日を0日と表わし, それより以前を-1日, -2日……, 以後を+1日, +2日……, と表わした. また+8週とは, LH ピーク後8週を意味する. 即ち, 最終月経第1日より

起算する Naegele の妊娠週数では, これに2週を加算する.

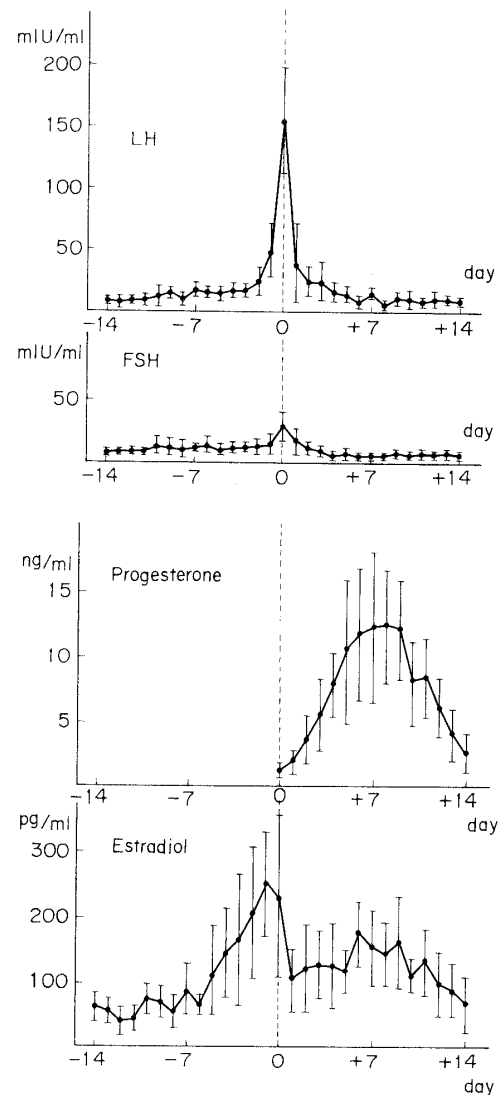
成 績

1. 正常月経周期

1) LH

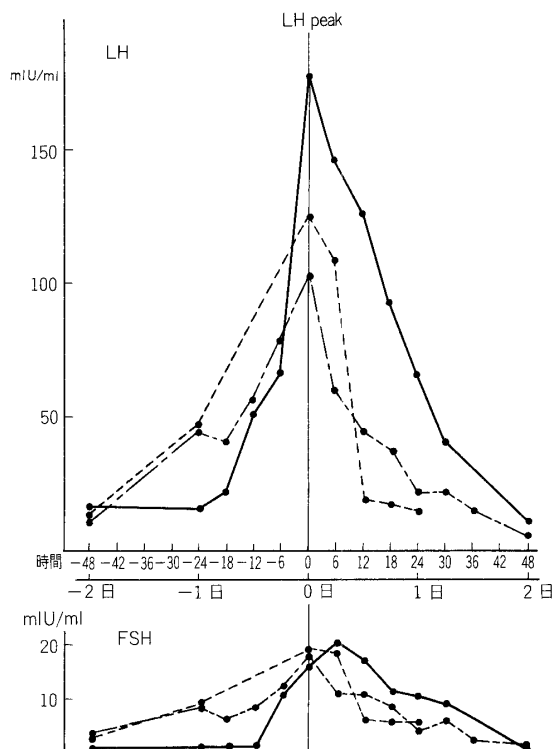
図1に示す如く, 卵胞期においては月経終了直後の卵胞期前半より, LH ピークに近い卵胞期後

図1 正常月経周期の LH, FSH, P, E_2 ($M \pm SD$)



半の方が LH は高く, -2 日より急激な上昇を示し, LH ピークは $153.7 \pm 43.7 \text{ mIU/ml}$ ($M \pm SD$) を示した後, 急激に低下する. LH ピーク後, 3日までは $15 \sim 30 \text{ mIU/ml}$ の比較的高値を示すが, その後は低下して卵胞期前半と同様の

図2 排卵期における LH, FSH ピークの持続時間



6~9mIU/ml の値を示す。

卵胞期の平均は 12.5 ± 6.3 mIU/ml と、黄体期平均の 10.6 ± 7.9 mIU/ml とほぼ同一レベルを示す。卵胞期前半の平均 9.9 ± 5.2 mIU/ml は、卵胞期後半の平均 14.1 ± 6.3 mIU/ml より有意 ($p < 0.01$) の低値を示し、同様に黄体期においては、前半 12.5 ± 9.1 mIU/ml の方が、後半 8.4 ± 5.5 mIU/ml より有意 ($p < 0.01$) に高値を示している。

LH ピークの持続時期をみるため、3例について排卵日前後に6時間毎に採血したところ、図2に示す如く、-12時より LH は急上昇を開始し+24時の36時間後に、ほぼ前値に戻っている。50mIU/ml 以上の高値を示したのは、-6時より+6時の12時間であつた。

2) FSH

FSH は図1に示す如く、LH ピークと一致して 28.1 ± 11.9 mIU/ml と小さなピークを示す。卵胞期の平均 10.9 ± 4.9 mIU/ml は、黄体期の平均 5.1 ± 3.8 mIU/ml より有意 ($p < 0.001$) に高値

を示した。卵胞期前半 10.1 ± 3.9 mIU/ml と、後半の平均 (11.4 ± 5.4 mIU/ml) との間には、有意差なく、また黄体期前半 (5.4 ± 4.2 mIU/ml), 後半 (4.7 ± 3.1 mIU/ml) の平均の間にも有意差はみられなかつた。

FSH のピーク持続時間(図2)は、LH と同様、-12時より+24時の36時間の持続を示した。

3) Progesterone (P)

P は LH ピーク後より 1 ng/ml 以上検出され、次第に増加し+6日: 11.5 ± 5.1 ng/ml, +7日: 12.0 ± 5.8 ng/ml, +8日: 12.0 ± 4.4 ng/ml, +9日: 11.8 ± 3.8 ng/ml と4日間ピークを示した後、低下する。ピーク時の正常域は 6 ng/ml~ 18 ng/ml を示し、ピーク時に 5 ng/ml 以下の値を示した例は、16例中1例も存在しなかつた。

4) Estradiol (E₂)

E₂ は、-5日より次第に増加し始め-1日: 250.9 ± 79.3 pg/ml と最大のピークを示し、次いで0日: 226.1 ± 140.0 pg/ml と高値を示した後、+1日に 104.7 ± 51.8 pg/ml と極小値を形成する。P と同様+6日: 174.6 ± 51.8 pg/ml, +7日: 151.0 ± 60.0 pg/ml, +8日: 142.6 ± 49.9 pg/ml, +9日: 160.0 ± 70.0 pg/ml と着床期に一致してなだらかな山をつくり再び低下する。

2. 正常初期妊娠

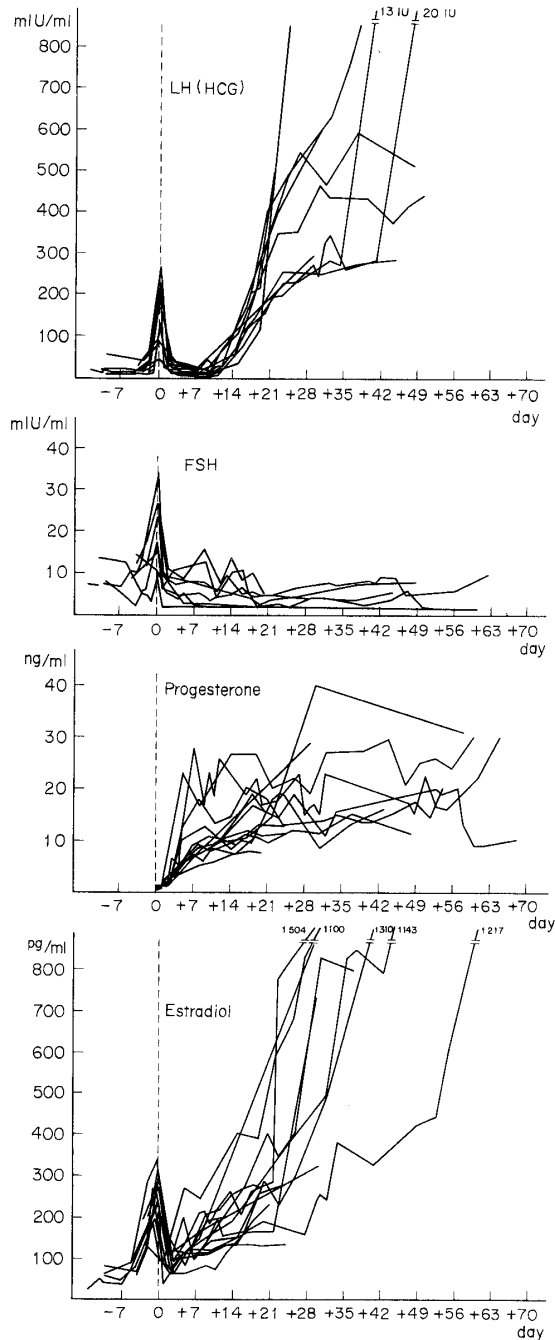
1) LH (HCG)

図3は排卵前より連続観察14例の個々の値をプロットしたものであり、図4は図3の値より正常域 ($M \pm SD$) を求め図示したものである。

LH ピーク後、+21日までは各例ともほぼ同一傾向をもつて推移するが、+21日以降は多様で、直ちに急上昇するもの、やや遅れて上昇するものがある。

LH ピークは 158.3 ± 66.5 mIU/ml と、正常周期と同一レベルを示し、以後急激に低下する。+7日より正常周期の正常域を越す例が出現し、+11日には、正常周期の正常域 10.4 ± 2.6 mIU/ml に対し、初期妊娠例では 28.2 ± 13.8 mIU/ml と明らかに正常周期を越すようになり、有意 ($p < 0.001$) に高値を示す様になる。+20日には

図3 正常初期妊娠の血中ホルモン値の変動

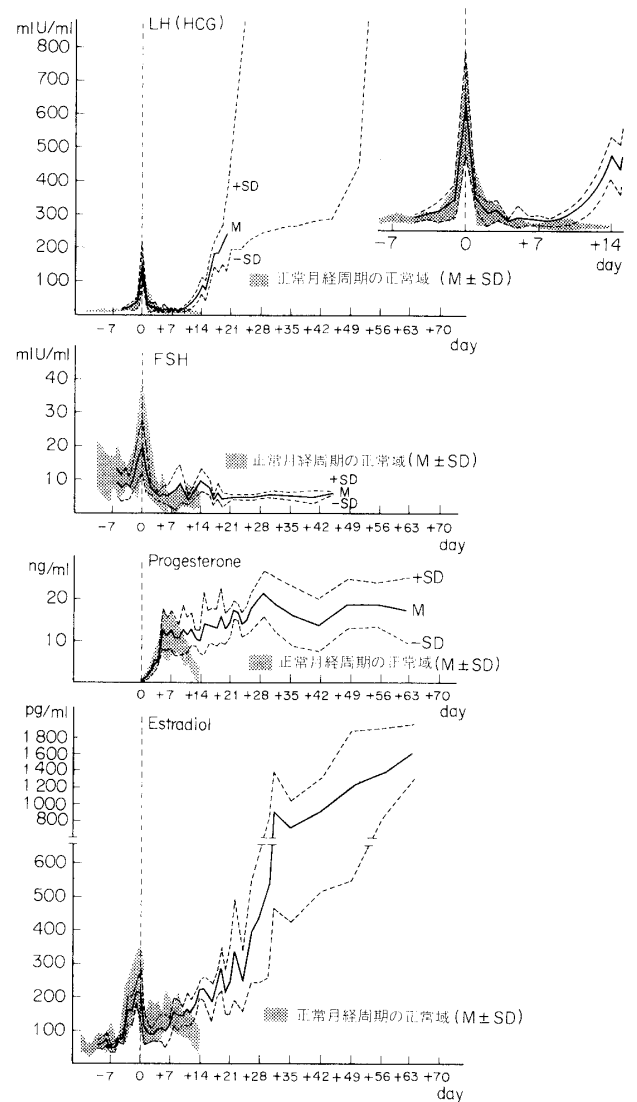


247.5±115.0mIU/ml と, LH ピークより有意の高値を示すようになり, +21日以降は指数関数的に LH (HCG) は急上昇する.

2) FSH (図3, 図4)

FSH は正常周期と同様, 卵胞期は黄体期に比しやや高値を示す傾向がある. 排卵期のピークは $20.0 \pm 7.5 \text{ mIU/ml}$ と正常周期の $28.1 \pm 11.9 \text{ mIU/}$

図4 正常初期妊娠の血中ホルモン値の正常域



ml より低値を示す. 妊娠成立後は FSH は 10 mIU/ml 以下の黄体期レベルを持続する.

3) P (図3, 図4)

P は正常周期と同様, LH ピーク後増加し始め, 正常周期では+10日以降低下するが, 妊娠例では, その後も低下せず 10 ng/ml 以上の値を示しつつ, ゆつくり上昇する. +12日には正常周期 ($8.1 \pm 2.4 \text{ ng/ml}$) より有意 ($p < 0.01$) の高値 ($13.0 \pm 4.0 \text{ ng/ml}$) を示すようになる. +42日 (+6週, 妊娠8週) には, 一時低下を示すが, その後は妊娠末期に向つて漸増する.

4) E₂ (図3, 図4)

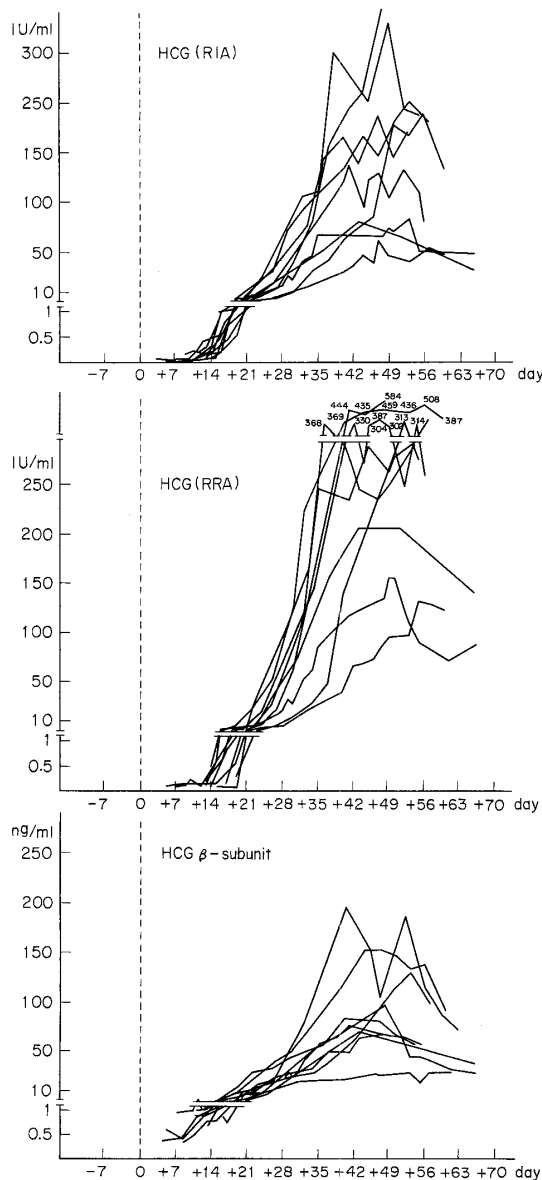
E₂ は-3日から0日にかけて正常周期と同様の

ピークを示し、ピークの山は-1日の $220.0 \pm 32.0 \text{ pg/ml}$ と、正常周期の $250.9 \pm 79.3 \text{ pg/ml}$ より低値だが有意差はない。排卵後、低下し+1日に極小値を示し、再び上昇開始し、+13日には $180.0 \pm 37.0 \text{ pg/ml}$ を示し、正常周期の $88.5 \pm 40.5 \text{ pg/ml}$ より有意 ($p < 0.01$) の高値を示すようになる。HCGの急増期+21日より7日遅れて+28日より E_2 は急激に増加する。

5) HCG (図5)

RIA法によるHCGは、LHとの交叉反応はあるが、早いものでは+9日に 150 mIU/ml を示

図5 正常初期妊娠のHCG値の変動



し、+18日以降は 1 IU/ml と mIU のオーダーから IU のオーダーの値を示すようになり、以後急上昇する。+49日(+7週、妊娠9週)前後にピークを示し、以後低下する。

RRA法によるHCG値は、RIA法より感度が悪く、+15日以降、 IU/ml のオーダーで検出される。

非特異性反応を考慮してRRA法の感度を 50 mIU/tube (0.5 IU/ml)とすると、+14日に検出されたものが最も早く、この症例の+14日におけるRIA法によるHCG値は 300 mIU/ml 、 β -subunit値は 1.1 ng/ml であった。RRA法ではRIA法と同様に+49日前後にピークを示した。

β -subunit抗体を用いたRIA法により β -subunitを測定すると、早いものでは+5日に 0.6 ng/ml の β -subunitを検出しているが、著者はこのRIA系の非特異性反応を考慮して 1 ng/ml 以上検出された時点を以て β -subunit検出とした。これに従うと、 β -subunitは+9日に検出されたものが最も早かった。この症例の+9日におけるHCG値は、RIA法によると 50 mIU/ml 、RRA法では感度以下であった。 β -subunit値を測定した9例のうち、+9日： β -subunit値を検出できたもの：1例、+11日：1例、+13日：1例、+14日：2例、+15日：1例、+16日：1例、+20日：1例であった。

図6は、排卵前より着床、妊娠に至るまで連続観察しえたものの1例である。

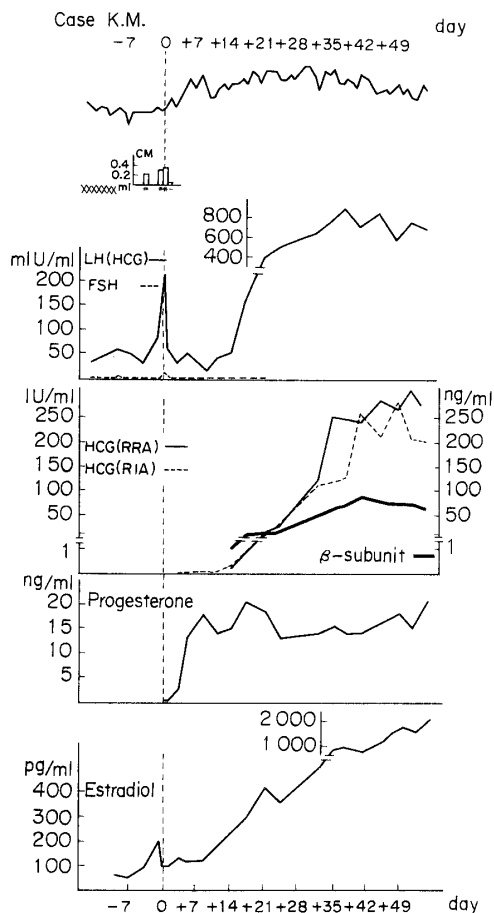
LHピークは 210 mIU/ml を示し、+11日にはLH(HCG)は 37.9 mIU/ml 、+14日： 59 mIU/ml 、+16日には 157 mIU/ml を示した。FSHピークはLHピークと同日に、 9.0 mIU/ml を示し、その後は、 1.9 mIU/ml 以下の低値を示した。

Pは+5日に 12.9 ng/ml を示し、以後漸増を示す。 E_2 は-1日に 192.9 pg/ml とピークを示し、0日： 98.0 pg/ml と低下、+14日： 228.6 pg/ml を示して、以後漸増した。

RIA法によるHCG値は+11日： 56 mIU/ml を示し、+14日には 260 mIU/ml を示している。

RRA法によるHCG値は+17日： 0.8 IU/ml と

図6 正常初期妊娠の血中ホルモン動態



RIA 法より検出が遅れている。β-subunit 値は、+14日：0.99ng/ml, +17日に 1.92ng/ml を示した。

考 察

LH はいずれの報告も排卵期に鋭い LH ピークを認め、その値は Midgley et al.¹⁵⁾ の 47.8 ± 2.2 mIU/ml (M+SE) を除いて、多くは 100 mIU/ml 以上を示している。著者は卵胞期前半より、排卵期に近づく卵胞期後半の方が有意に高値であり、黄体期前半は後半に比し、有意に高値を認めた。即ち、LH ピークを中心に鋭い山型のカーブを描く。卵胞期は黄体期より有意に高値を示すとの報告⁴⁾¹⁶⁾¹⁹⁾もあるが、著者は、その傾向は認めるも有意差は認めなかつた ($p < 0.1$)。

FSH は LH ほど著明ではないが、いずれの報告も FSH ピークを認めており、著者と同様、卵胞期は黄体期より有意に高いと述べている報告が

多く¹⁶⁾、卵胞成熟に占める FSH の役割の重要性を示唆している。

LH, FSH ともに、ピークを中心に±3日にはベースラインに戻っている。排卵期における LH, FSH のピークの持続時間は、いずれも-12時より+24時までの24~36時間持続しており4~6時間おきに採血した Midgley et al.¹⁵⁾ の報告にほぼ一致した。Midgley は5例につき4時間毎に採血し、LH ピークの持続時間は1日以上、FSH ピークは1日以内持続し、LH ピークの開始時間は FSH より早いと述べている。

P については CPPB (Competitive protein binding method) による報告は多くみられるが RIA 法による測定の報告は少ない。CPPB 法によれば卵胞期の如き低濃度の領域では、RIA 法より2~3倍の値を示し、Pが高濃度になるにつれ、その差は縮まり、妊娠後半には1.5倍を示すといふ(宮川ら⁵⁾)、この点を考慮して比較する必要がある。また、黄体期全体の平均値について述べた報告は多いが、Pのピークの時期、ピーク値について述べた報告は少ない。Pのように着床期に一つの山を示す場合、ピーク値及びその時期が問題となり、黄体期全体の平均値は意味をもたない。

RIA 法によるPのピークについて、著者らは、+6~+9日の着床期に $12 \pm 3 \sim 5$ ng/ml の値を示した。Abraham et al.⁸⁾ は +5~+10日に $10 \sim 20$ ng/ml のピークを認め、Strott et al.²²⁾ は +6~+8日に平均 7.6 ng/ml のピークを示す。と述べている。一方、CPPB による報告では、南川ら⁴⁾ は、+7日がピークで、+4~+12日の9日間は、 10 ng/ml 以上を示すといふ、Johansson et al.¹²⁾ は +6~+10日： 10 ng/ml を示すと述べている。

著者のデータでは、Pのピークを示す+6~+9日の下限 (M-SD) は、 5 ng/ml 以下を示した症例は1例も存在しなかつた。これにより、著者は黄体機能の正常域は、ピーク時に 5 ng/ml 以上を示すことを必要条件とし、黄体機能不全診断の一つの根拠とした。

LH ピークとPの増加の時期に関しては、

Moghissi et al.¹⁹⁾ は、LH ピーク前に P の増加を認めており、Mishell et al.¹⁶⁾、Johansson et al.¹²⁾ は LH ピーク後より P の増加を認めている。著者は、LH ピーク前に 1ng/ml 以下の P を認めたが、著者の用いた without chromatography による RIA 法では、1ng/ml 以下は感度の上から信頼性乏しく、P の分泌と LH ピークの時期について明言することはできない。

E₂ は、月経後、徐々に増加し始め、-5日から急増し、-1日には最大のピーク、次いで0日であった。その後急減し、+1日は極小値を示してその後に再び増加して、+6~+9日にかけて150pg/ml 前後の低い山をつくる。

Abraham et al.⁹⁾ は -1~0日に 250pg/ml のピーク、極小は -2日、+4~+10日に 120pg/ml のプラトーを、Mishell et al.¹⁶⁾ は 0~-1日に 235 (150~350)pg/ml のピークを認め、+5~+12日に 112pg/ml の第2の山を認めている。Korenmann et al.¹⁴⁾ は、ピーク：395pg/ml、黄体期中期：130pg/ml と、E₂ に関する報告は、ほぼ一致をみている。

E₂ と LH ピークとの関係について、Korenman は文献上、32例について調べ、10例は 0日、13例は -1日、7例は -2日、2例は -3日に E₂ ピークがあると報告しており、E₂ が引き金となつて LH ピークを起している可能性は極めて強いと言える。

正常初期妊娠のホルモン動態は同一人において排卵前より連続した報告は、尿中ホルモンでは、飯塚²⁾、Brown et al.⁹⁾ 等の報告がみられる。

血中ホルモンでは HMG-HCG 療法による妊娠例につき、Yoshimi et al.²³⁾ (9例：LH (HCG), FSH, P, 17OHP)、Czygan et al.¹⁰⁾ (4例：LH, FSH, HPL)、青野ら¹⁾ (1例：LH, FSH, P)、等があり、正常初期妊娠については Mishell et al.¹⁸⁾ (3例)、Parlow et al.²⁰⁾ (1例) が各々、LH (HCG)、FSH、HCG について述べている。しかし、血中ステロイドホルモンをも報告した文献は、Mishell et al.¹⁸⁾ (3例)、Johansson et al.¹³⁾ (5例) 中村⁷⁾ (14例) と極めて少ない。

LH (HCG) は排卵期に正常周期と同じレベルの LH ピークを示した後、+11日には正常周期の LH レベルを有意に越し、+20日には LH ピークの値をも有意に越すようになる。+21日以降は急激に指数関数的に増加する。

LH (HCG) の増加時期については、+9日¹¹⁾、+11~+14¹⁸⁾日の報告があり、急増の時期は、+20~+25日¹⁸⁾、+29日²⁰⁾と、著者のデータとよく一致した。

HCG の検出時期については、著者らは、 β -subunit にて、+9日に検出をみとめており、遅いもので+20日であった。Mishell et al.¹⁸⁾ は同様に β -subunit を +9~+11日に、Johansson et al.¹³⁾ は5例のうち+9日：1例、+10日：3例、+11日：1例、と報告しており、早い例はいずれも+9日より HCG の分泌を認めている。

RRA 法により、初期妊娠の血中 HCG を測定した報告は、Rosal²¹⁾ が +8~+10日 HCG をみとめた報告のみである。著者の RRA の測定感度は 0.5IU/ml で、検出時期も +14日であった。FSH は排卵期に小さなピークをみとめ、その後は卵胞期より低い値を持続した。HCG 検出後、FSH は低下するとの報告^{11), 17), 20)} もみられるが、著者らのデータでは、その傾向はみられなかつた。FSH は元来、低値であり、測定法自体にも問題があり、この点、今後の検討が必要であろう。

P は LH ピーク後増加し、+12日より正常周期より有意の高値を示すようになった。Johansson et al.¹³⁾ は HCG 検出までは、非妊娠時と同じレベルを示し、+11日より P は有意に増加すると、著者とほぼ一致した成績を示している。LH ピーク後、+9週²⁷⁾、+6~+8週¹⁰⁾、+9週¹³⁾に一時、低下を示すとの報告がみられ、著者らも同様に +49日 (+7週、妊娠9週末) に一時低下をみとめている。

E₂ は -1日にピーク、+1日に極小値を示し、その後増加し、+13日より正常周期の値を有意に越すようになる。E₂ の急増期は、HCG の急増期の +21日より1週間遅れの +28日からであった。Mishell et al.¹⁷⁾ は、E₂ は HCG 検出と

共に増加し始め, +4週以後急激に増加を認め, Johansson et al.¹³⁾ は+15日より非妊娠時に比し有意に高値を示す, と述べている。

このように, 初期妊娠の血中ホルモン動態は, いずれの報告も, ほぼ一定のデータを示し, HCGは早いもので+9日より検出され, Pの増加はそれより少し遅れた+11~+12日より開始し, +7~+8週に一時低下する。

E₂は, Pより少し遅れて+13~+15日より正常周期を越すようになり, +28日以後急増を示す。これらは, Yoshimi et al.²³⁾ が, 妊娠黄体機能の最高期は+4週で, 妊娠黄体の寿命は約10週との報告によく一致し, それ以後はステロイドホルモン産生は胎盤へ移行するものと思われる。

以上, 著者らは正常周期, 正常初期妊娠の血中ホルモン動態を同一人にて経日的に多数例について考察し, 正常域を設定することができた。また, この正常域を対照として比較することにより, 初期流産, 黄体機能不全, 排卵誘発例等の内分泌動態の解析が, より正確に行なえるようになった。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲をいただいた恩師慶応義塾大学産婦人科飯塚理八教授に深謝いたします。また, 終始直接御指導と御助言をいただいた中村幸雄講師, 済生会神奈川県病院産婦人科・仁科進弘医長に深謝致します。また, 研究遂行に当り御指導, 御協力いただいた研究室諸兄, 慶応健康センター婦人科研究室・榎本悦子, 橋川綱代両女史に深謝するとともに, RIA抗体を提供下さった帝国臓器 K.K. 神戸川明, 牧野拓雄, 奥村一, 各博士に感謝いたします。

本論文要旨は第29回(秋田, 1977), 日本産科婦人科学会シンポジウム(初期流産管理の基礎)の一部として, また第20回(仙台, 1975)日本不妊学会にて発表した。

文 献

1. 青野敏博, 宮崎正敏, 南川淳之祐, 三宅 侃, 衣笠隆之, 倉智敬一: HMG-HCG療法による排卵誘発時の血中ホルモン動態. 日内泌誌, 50: 1265, 1974.
2. 飯塚理八: 「着床の研究」第23回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨, 東京, 1971.
3. 松本 茂, 中村幸雄, 川村尚道, 田辺清男, 飯塚理八: RIAによるステロイドホルモン(E₂, E₃,

- P)の測定法について. ホと臨床, 24: 411, 1976.
4. 南川淳之祐, 青野敏博, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一: 排卵障害婦人における血清 LH, FSH, および Progesterone の経日的変動. 日産婦誌, 26: 226, 1974.
5. 宮川勇生, 松尾 勇, 池田 功, 森 憲正: 血中 Progesterone 測定法に関する研究—Competitive protein binding assay と radioimmunoassay の比較—. 日産婦誌, 26: 1347, 1974.
6. 中村幸雄, 黒川博厚, 高 俊昭, 清水謙一, 松本茂, 小林俊文, 斉藤 薫, 飯塚理八: LH-RH test と血中 LH, FSH の変動, —LH, FSH, RIA Kit による—. 日不妊会誌, 18: 246, 1973.
7. 中村幸雄: 「黄体機能よりみた着床不全—初期流産の研究」第29回日本産婦人科学会シンポジウム「初期流産管理の基礎」日産婦誌, 29: 1216, 1977.
8. Abraham, G.E., Odell, W.D., Swerdloff, R.S. and Hopper, K.: Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17 β during the menstrual cycle. J. Clin. Endocr., 34: 312, 1972.
9. Brown, J.B., Kloppner, A. and Loraine, J.A.: The urinary excretion of estrogens, pregnanediol and gonadotropins during the menstrual cycle. J. Endocrin., 17: 401, 1958.
10. Czygan, P.J., Lehmann, F., Breckwoldt, M. and Bettendorf, G.: Continuous monitoring of plasma FSH, LH, HCG and placenta lactogen during HMG-induced ovulatory cycles and subsequent pregnancies. Acta Endocr., 70: 417, 1972.
11. Jaffe, R.B., Lee, P.A. and Midgley, A.R. Jr.: Serum gonadotropins before, at the inception of, and following human pregnancy. J. Clin. Endocr., 29: 1281, 1969.
12. Johansson, E.D.B.: Progesterone levels in peripheral plasma during the luteal phase of the normal human menstrual cycle measured by a rapid competitive protein binding technique. Acta Endocr., 61: 592, 1969.
13. Johansson, E.D.B., Wide, L. and Gemzell, C.: Plasma levels of luteinizing hormone, human chorionic gonadotropin, progesterone and estradiol around the time of implantation in woman. Fertility and Sterility. Proceeding of the IV World Congress. Oct. 17~25, 1971. Tokyo and Kyoto, Japan, p. 733.
14. Korenmann, S.G. and Sherman, B.M.: Further studies of gonadotropin and estradiol secretion during the preovulatory phase of the human menstrual cycle. J. Clin. Endocr., 36: 1205, 1973.
15. Midgley, A.R. Jr. and Jaffe, R.B.: Regulation of human gonadotropins: IV. Correlation of serum concentrations of follicle stimulating and luteinizing hormones during the menstrual cycle. J. Clin. Endocr., 28: 1699, 1968.
16. Mishell, D.R. Jr., Nakamura, R.M., Crosignani, P.G., Stone, S., Kharma, K., Nagata, Y. and

- Thornycroft, I.H.*: Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111: 60, 1971.
17. *Mishell, D.R. Jr., Thornycroft, I.H., Nagata, Y., Murata, T. and Nakamura, R.M.*: Serum gonadotropin and steroid patterns in early human gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117: 631, 1973.
18. *Mishell, D.R. Jr., Nakamura, R.M., Barberia, J.M. and Thornycroft, I.H.*: Initial detection of human chorionic gonadotropin in serum in normal human gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118: 990, 1974.
19. *Moghissi, K.S., Syner, F.N. and Evans, T.N.*: A composite picture of the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114: 405, 1972.
20. *Parlow, A.F., Daane, T.A. and Dignam, W.J.*: On the concentration of radioimmunoassayable FSH circulating in blood throughout human pregnancy. *J. Clin. Endocr.*, 31: 213, 1970.
21. *Rosal, T.P., Saxena, B.B. and Landesman, R.*: Application of a radioreceptorassay of human chorionic gonadotropin in the diagnosis of early abortion. *Fertil. & Steril.*, 26: 1105, 1975.
22. *Strott, C.A., Cargille, C.M., Ross, G.T. and Lipsett, M.B.*: The short luteal phase. *J. Clin. Endocr.*, 30: 246, 1970.
23. *Yoshimi, T., Strott, C.A., Marshall, J.R. and Lipsett, M.B.*: Corpus luteum function in early pregnancy. *J. Clin. Endocr.*, 29: 225, 1969.

(特別掲載 No. 4287 昭52・12・8 受付)