

高感度の赤血球凝集反応を用いた尿中 HCG/LH の微量定量

A Rapid Sensitive Assay for Urinary HCG/LH by
Haemagglutination Reaction

東京医科歯科大学医学部産婦人科教室

熊坂 高弘	Takahiro KUMASAKA	加 藤 広 英	Koe KATO
矢追 良正	Yoshimasa YAOI	小 山 嵩 夫	Takao KOYAMA
西 望	Nozomu NISHI	大 蔵 健 義	Takeyoshi OHKURA
齊藤 幹	Motoi SAITO		

概要 従来の免疫学的妊娠診断試薬より 100倍以上の感度を持つ高感度の赤血球凝集反応によつて尿中 HCG/LH を測定し次の結果を得た。その感度は 6~7 iu (HCG)/l 15~17.5 iu (LH)/l で従来の H A I R による測定を参照すると個々の値に関しては相異が見られるが低値を示す症例ではよく一致した。この測定法により奇胎娩出後の尿中 HCG を追跡し、約30日で正常周期婦人尿中 LH level まで低下することを認めた。また本法により測定した正常月経周期婦人尿中 LH は 卵胞期、黄体期に 30~60 iu (LH)/l 排卵期には 240~480 iu (LH)/l の peak を示し従来の報告と類似した結果を得た。又この値は同時に測定した血中 LH の変動と極めてよく一致した。

各種内分泌疾患の尿中 LH を測定し、高値を示す例、正常あるいは低値を示す例とを分類できた。

合成 LH-RH 投与後30分毎に分画採取した尿中 LH を測定し、30分後にすでに著明な上昇を示すことを認めた。これは LH-RH 投与後の血中 LH の変化とよく同調した結果である。

以上の成績から本測定法は高感度である上に操作が簡便で、その実用的価値は極めて高いと考える。

緒 言

Wide & Gemzell (1962) が尿中 HCG を免疫学的に測定しそれを臨床に応用してからすでに10年以上経過している。この間、HCG 検出感度の上昇と操作の簡略化に改良が加えられ、更にこれを半定量的に応用出来るよう抗体価の安定と測定技術の面から工夫がなされて来た。現在その感度、特異性及び再現性は妊娠診断などの定性的臨床応用の領域においては極めてすぐれた成績を示し、その信頼性ははるかに bioassay を凌駕するに至つた。

しかし妊娠診断や流産の予後判定等に問題となる 1000iu (HCG)/l 以下の単位を測定することが要望され、他の蛋白ホルモンと同様 HCG, LH の定量にも radioimmunoassay (RIA) が導入され

た。現在 R I A 法が最も高感度でしかも信頼性の高い定量法であるが、その手技はかなり繁雑であり、特定の設備と技術が必要であり、且つかなり長時間を要することがこの普及化をさまたげている現状である。

これらの問題を考慮して H A I R で低単位の HCG-LH を測定しようとする試みが Schuur 他 (1967, 1968, 1970) によつて行なわれ、我国においても Luteonosticon による尿中 HCG-LH の測定として多くの報告がある。

Luteonosticon の原理は微量の HCG 或いは LH を含む比較的大量の尿 (6.0ml) と抗 HCG 抗体とを長時間 incubate して十分抗原抗体反応を起こさせた後、第2の step として HCG で感作したヒツジ赤血球を加え前段階で反応にあずから

なかつた抗HCGと結合させる方法であり、その抗HCG抗体の感度そのものは通常の妊娠診断試薬と余り変わりがない。今回われわれは抗体そのものの感度を上げ、更に直接赤血球凝集反応によつてさらに微量のHCG/LHを検出出来る方法を用いて、尿中HCG/LHを測定したのでその成績について報告する。

材料及び実験方法

測定キット (Hi-Gonavis) の組成は次のものから成る。

1. 抗HCG抗体感作赤血球

抗HCG抗体で感作したヒツジ赤血球を凍結乾燥したもの。

2. 感作赤血球浮遊用緩衝液

1 ml 中にリン酸 2 水素カリウム (無水)

13.6mg

リン酸 1 水素ナトリウム (無水)

7.1mg

塩化ナトリウム

4.5mg

を含有する pH 6.4 の緩衝液 (PBS) で赤血球凍結乾燥体を浮遊するのに使用する。

3. 被検尿希釈用牛血清アルブミン (BSA)

牛血清アルブミンを凍結乾燥したもの、使用時に蒸留水 20ml に溶解し被検尿を希釈するのに使用する (1 バイアル中 BSA 20mg 含有)。

原理

凍結乾燥した抗HCG抗体で感作された赤血球の入ったアンプルにHCG或いはLHを含む尿を混合すると血球表面の抗体とHCG/LHとの抗原抗体反応によつて凝集反応を起こし、その結果管底には沈降リングの形成がみられず、いわゆる smooth mat 状に血球が沈降する。この場合を陽性と判定する。検体中にHCG或いはLHが含まれていない場合は血球はそのまま沈降し、沈降リングを形成する。この場合を陰性と判定する。また大過剰に抗原が存在する場合は、抗原の決定群の大部分は遊んでいるけれども遊離の抗体がないので十分な格子構造をつくることが出来ず沈降リングを形成する (prozone 現象)。本試験の場合、200iu (HCG)/ml 以上において prozone 現象が

起こり偽陰性反応を呈する。HAIRの場合にはこの現象は起こらない。本試薬の測定可能な範囲は 100iu ~ 0.006iu/ml である。

測定手技

1. HCG感作赤血球の入ったアンプルに浮遊用緩衝液 0.4ml を加え、これを vibrator で振盪し赤血球の浮遊液をつくる。この赤血球はなかなか溶け難いので十分振盪し、次の検体を加えるまでの間に15分間 以上間隔をとることが必要である。アンプルの数は予定した希釈系列の数だけ立てる。

2. 被検尿を添付の濾過管にて濾過する。

3. 別に用意した試験管に予めBSA 0.5ml を分注しておきこれに濾過被検尿 0.5ml を加えて倍数希釈液をつくる。この希釈倍数は必要に応じて direct に行つても良い。希釈倍数系列は約 6 本位までが適当であり、それ以上の希釈度では誤差が非常に大きくなる可能性がある。

4. 感作赤血球浮遊液を振盪し、再浮遊させる。

5. 赤血球浮遊液の入ったアンプルに希釈尿 0.1ml を加えよく振盪する。

6. このアンプルを静置用 rack に立て 2 時間後判定する。

7. 以上の操作に用いるピペットはオストワルドのホールピペットが適当である。

判定基準

2 時間後にアンプル管底に沈降リングが形成された場合は陰性 (被検尿中にHCGまたはLHが存在しない) リングが形成されない場合を陽性 (被検尿中にHCGまたはLHが存在する) と判定する。たとえ幅の薄い拡大されたリングであっても、管壁からはなれ、リングを形成していれば陰性とした。

実験成績

1. 感度

HCG の standard として pregnyl No. 612844: HCG 1440 iu/5.21mg, LH の standard としては Humegon No. 588371: LH 89iu/4.99mg を BSA を用いて倍数希釈を行い Hi-Gonavis と Luteono-

sticon の test を行つたところ Hi-Gonavis では HCG の感度は 4.5iu/l と 9iu/l の間にあり Luteonosticon は 9 と 18 の間にあることがわかる. 又 LH についての感度は Hi-Gonavis では 11.25iu/l と 22.25iu/l の間にあり Luteonosticon ではこの lot No.645308 では同様に 11.25 と 22.25iu/l の間に見られた. このことは LH の standard として HMG を使用し, 且つ Luteonosticon では抗体の量が Hi-Gonavis に比べてはるかに多いのでこの抗体が HMG 中の FSH と交叉反応を起こしたのかもしれない. 又 Hi-Gonavis 各アンプル間のリング像についての相違は少く, 極めて満足すべき再現性を示した.

2. 被検体尿の加熱の影響

Luteonosticon の場合は対照アンプルのリング形成像が不完全な場合は, 原尿を先ず 100°C の水浴中で 5~10 分間加温し濾過することによつて尿中の非特異的凝集物質を除外することが出来, リングの像が鮮明となり, 且つこの操作によつてもその反応の感度には影響がないことが確かめられている. われわれの経験でも図 1 の如く原尿を加熱濾過してもその測定値には変化はなかつた.

一方 Hi-Gonavis の場合は図 2 の如く原尿を加熱, 濾過することにより 1 アンプル程度その値が低く出る傾向にある. 反応像は原尿でも加熱した尿でも差は見られなかつた. このことは間接的赤血球凝集阻止反応と直接凝集反応との差によるも

図 1 HCG TITERS (Luteonosticon) Original urine vs. Heated urine

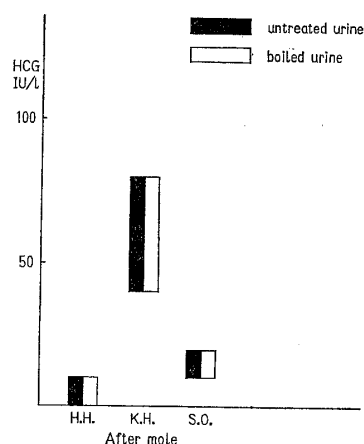
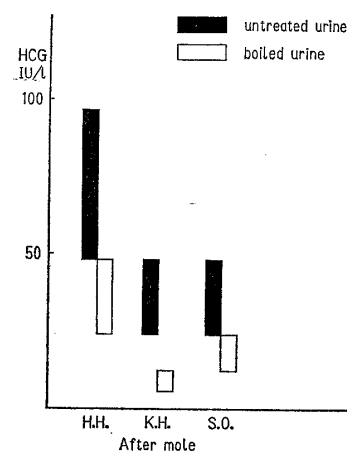


図 2 HCG TITERS (Hi-Gonavis) Original Urine vs. Heated Urine



のかも知れない, 或いは Hi-Gonavis の抗 HCG 抗体が Luteonosticon のそれより約 60 倍感度が高いのでその差がここに現われるのではないかと考えられる.

3. Luteonosticon との比較

HCG を standard とした場合は Hi-Gonavis の lot No HOO2-2N8 で 6iu (HCG)/l とし, lot No HOO5-3 で 7iu (HCG)/l として算出し Luteonosticon の場合は lot No. 645308 を用いその感度は 10iu (HCG)/l とした (表 1).

又 HCG と LH との免疫学的活性の比較は 1 : 2.5 として計算した. 12 例の測定のうち HCG と考えられるもの 4 例, LH と考えられるもの 8 例である. このうち HCG では 4 例中 1 例において Hi-Gonavis と Luteonosticon の値が一致し, LH では 6 例がほぼ一致したと考えられる. 不一致例の多くは Hi-Gonavis で高値を示したものが Luteonosticon では低値を示したという形で現われた. 個々の測定値に関してはかなりの相違が見られたが全体の傾向としては Hi-Gonavis と Luteonosticon の値はほぼ平行していることが認められた.

4. 絨毛性腫瘍の尿中 HCG の定量

絨腫患者の奇胎娩出後の尿中 HCG を測定した結果は表 1 の如く, 6iu/l から最高 896iu/l に亘つたがこれらの値は臨床所見とよく一致した. H.H. は破奇で子宮全摘出時すでに肺に転移巣が

表1 Urinary HCG/LH-Level after Trophoblast Disease

No.	Name	Diag.	Therapy	Date of Operation	HCGiu/L	Days after the operation
1.	H. Horiguchi	dest. mole	Hysterec. and Oophorec.	47 3 28	96	266
2.	H. Watanabe	Cholionepti.	"	47 3 17	24	277
3.	A. Hamada	Hydatidiform mole (8W)	Curettage	47 10 12	12	68
4.	M. Suzuki	" (12W)	"	47 7 20	6	151
5.	S. Okada	" (12W)	"	47 4 5	24	259
6.	E. Kasahara	" (15W)	"	47 5 16	6	238
7.	M. Inage	" (17W)	"	47 2 24	12	332
8.	Y. Yoshida	" (16W)	"	48 1 10	14	40
9.	M. Hayano	" (25W)	Curettage (48 2 3) Hysterectomy (48 2 15)		896	19

表2 Urinary LH levels in Endocrine Disorder

No.	Name	Years	Sex	Diagnosis	LHiu/l
1	Makiko Arai	6	female	pubertus thelarche	35
2	Chikako Endo	36	"	menstrual psychosis	35
3	Sanae Morita	16	"	epilepsy	17.5
4	Minako Okino	26	"	anorexia nervosa	140
5	Akihiro Saito	10M	male	testicular tumor	17.5
6	Kayoko Tamai	20	female	2nd amenorrhea	240
7	Kayoko Ohtsuki	21	"	1st amenorrhea	30
8	Noriko Kohashi	31	"	1st amenorrhea	30
9	Daisaku Toyama	56	male	Gynecomastia	17.5
10	Kazuko Ohigawa	21	female	1st amenorrhea	35
11	Ayako Saito	28	"	pseudohypoparathyroidism	17.5

認められた患者である。術後Luteonosticonでも40iu(HCG)/l以下に低下せず時に160iu/l~320iu/l等に上昇しその都度MTX等の投与を行つた。この96iu/lという測定値も術後266日目第4回目のMTXを投与した直後の値である。

3例の奇胎患者の術後の経時的尿中HCGの変動は図3に示した。奇胎娩出後或いは子宮摘出後約30日で正常月経周期のLHの値に戻っている。正常値に復帰するまでの期間は術前の尿中HCG排泄値とは直接関係はないようである。なおこれらの例は術後MTXを使用せずに観察したものである。

5. 尿中LHの測定

(1) 正常月経周期

B B T上排卵性周期を有すると判断された2例の婦人で連日蓄尿及び採血を行ない尿中LHをHi-Gonavisで、血中LH、FSHを二抗体法のradioimmunoassayにより測定、同時に尿中Estrogen, Pregnanediolを測定した。図4,5に示す如く、症例K.H.の場合はB B T上排卵日と推定される日(体温上昇の前日)より4日前に血中LH、FSH、尿中Estrogenのpeakが見られ、同日にHi-Gonavisで測定した尿中LHのpeak(480iu/l)も見られた。ただ血中LHが黄体期に一過性の上昇を示したがそれに相当する尿中LHの上昇は見られず、又周期31日目の尿中LH

図3 Urinary LH-levels after Disease of the Trophoblast

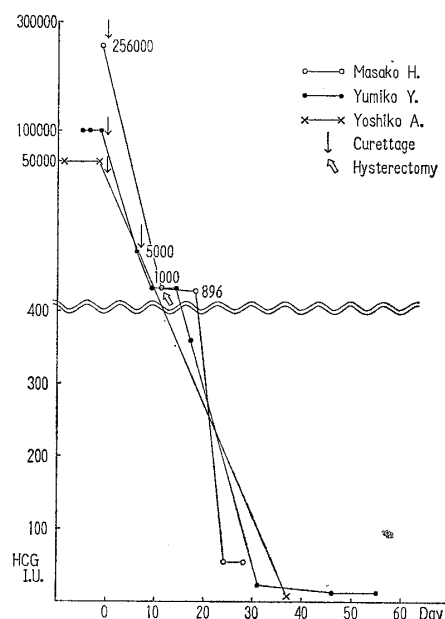
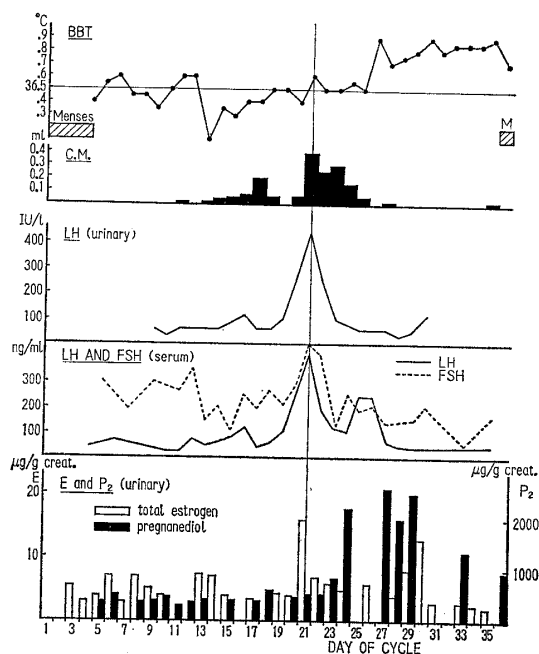


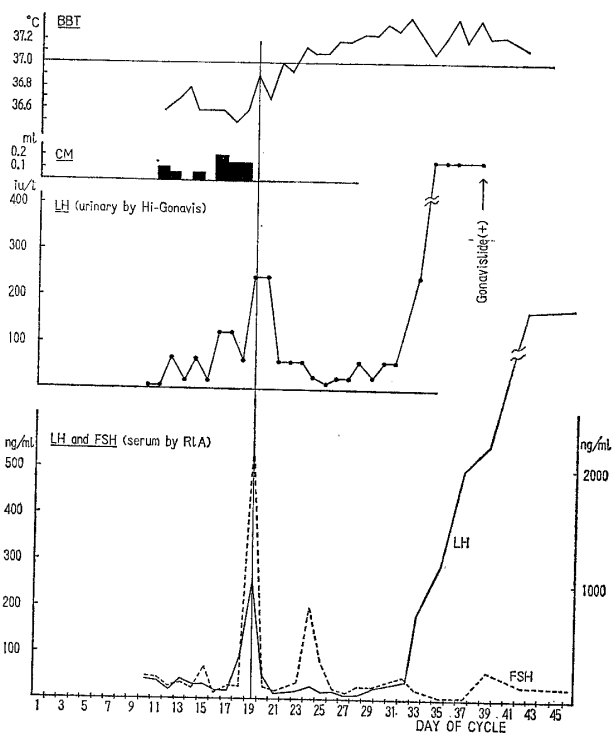
図4 Simultaneous determination of basal body temperature, cervical mucus, urinary LH, serum LH, FSH, urinary total estrogen and pregnanediol in a woman with normal ovulatory menstrual cycles. (K.H. Age 29)



の上昇に相当する血中LHの上昇は見られなかった。

Hi-Gonavis の感度を15iu (LH)/l とすると卵胞

図5 Simultaneous determination of basal body temperature, cervical mucus, Urinary LH and serum LH, FSH in a woman with normal ovulatory menstrual cycles (I.M. Age 28)



期, 黄体期の平均は30~60iu/l であり, 排卵期の peak は 480iu/l に達したが, 他の例では 240iu (LH)/l を越すことは余りなかった. 症例 I.M. では B B T 上, 排卵日と推定される日およびその1日前の2日間に亘って 240iu (LH)/l の尿中 LH の peak が見られたが, 血中 LH, FSH の peak は排卵日の1日前に一致して peak が見られた. この例はひきつづき妊娠した例であるが尿中 LH は排卵期の peak 後低値を示し, 推定排卵日より12日目頃から HCG の急激な上昇が見られた.

(2) 内分泌疾患例の尿中 LH

各種の内分泌異常患者の尿中 LH を測定した結果を表2に示した. 無月経症では血中 LH の測定値とほぼ一致して居り, 高値を示すもの (Hypergonadotrop) と低値を示すもの (Hypogonadotrop) とが見られる. epilepsy の1例では月経発来前後に一致してけいれん発作が頻発するということ

表3 Urinary and Serum LH-Levels after LH-RH Administration

		befor	LH-RH ↓	30	60	90	120	180min.	24h
1.	N.K. 31 (1. Ameno.)	I. 30* 80**		480 720ng/ml	240	240	240	120iu/L (Urinary)	
		II. 17.5 105		280 292	280 340ng/ml	140iu/L			
		III. 60 (pooled urine)							240iu/l
2.	K.O. 21 (1. Ameno.)	30 (pooled urine)							120iu/l
3.	H.O. 30 (Anovu. Cycle)	70 (pooled urine)							280iu/l
4.	K.O. 21 (1. Ameno.)	35 36			240 168	70 88		280iu/l 78ng/ml	
5.	M.A. 6 (Prem. Thelar.)	35 14				70 58		280iu/l 62ng/ml	
6.	A.S. 28	17.5 40			140 82		70 35	70iu/l 60ng/ml	

で尿中 LH, 尿中 Estrogen との関係を追究してみた。現在は抗けいれん剤の投与を受けて無月経となつていますが尿中 LH は 17.5 iu (LH)/l, 尿中 Estrogen も 3~5 μ g/day でほぼ正常値を示した。anorexia nervosa の 1 例では 140iu(LH)/l と異常の高値を示したが尿中 Estrogen は 1.1 μ g/day と低くこの例では高度の ovarian hypofunction を合併している可能性がある。生後10カ月の男児の testicular tumor では初め seminoma 或いは chorionepithelioma 等の HCG 産生腫瘍を疑ったが、組織学的所見からは精索より発生した結合織性腫瘍と云うことであつた。尿中 LH はこの年齢にしては幾分高値を示した。pseudohypoparathyroidism の 1 例 (年齢: 28才) では無月経を合併した dwarfism が認められたが、尿中 LH はほぼ正常範囲であり尿中 Estrogen は 1.2 μ g と低値を示した。

この例では血中 LH と FSH を測定したが LH は 40ng/ml (LER 907) と低く FSH は 295ng/ml (LER 907) と高値を示し、いわゆる思春期の値を示した。

(3) LH-RH 投与後の尿中 LH の測定

Schally 他 (1971) が LH-RH の合成に成功して以来、これを用いて下垂体機能の予備能を直接測定することが出来るようになり、視床下部一

垂体系における内分泌学的機能検査に一大進歩を齎したことは周知の事実である。LH-RH 投与後の下垂体からの LH, FSH の放出変化は血中の LH, FSH を radioimmunoassay で測定することによつて通常表現されている。われわれは LH-RH 投与後の尿中 LH も血中の LH と同様に経時的に変化するのではないかと考え LH-RH 注射後、一定時間毎に尿を採取しその LH を Hi-Gonavis で測定してみた。LH-RH による検査は全例午前 9 時 30 分から午後 2 時までの間に行い、この間の水分の摂取は禁止した。表 3 に示す如く症例 1 では第一回目の LH-RH 投与後 30 分ですでに投与前の 16 倍に増加し、3 時間後にもなお 4 倍程度の高値を持続している。血中の LH level も 30 分後に約 9 倍に増加している。翌日の第 2 回目の LH-RH の投与では尿中 LH は 30 分後に 16 倍の増加を示したが血中 LH では約 3 倍の増加しか示さなかつた。一方症例 4 では尿中の LH と血中 LH とはほぼ平行関係を示した。症例 5, 6 では尿中 LH の増加率が血中増加率より著明であつたが尿はある時間濃縮された値であり、又測定法そのものが半定量値であることなどを考慮すれば、両者の不一致は不思議ではない。

考 案

微量の HCG 或いは LH を免疫学的方法によつ

て測定しようとする場合、先ずその測定系に含まれる各 step の感度を上げなければならない。この測定感度を上げるためには原則的には抗体を希釈し、抗原量を少なくしてその最適反応の場を見つければ良いわけである。しかし抗体の精製を行わない場合には、希釈と平行して非特異的反応 (inconclusive reaction) も増加してくるので原則の実施はそれほど簡単ではない。

実際的には三つの方法が考えられる。先ず抗原が少ないので抗原を含む検体を大量に用いて抗体 (反応基) と長時間反応させること、或いは抗原を含む検体を濃縮すること、もう一つの方法は非特異的反応基を吸収し、HCG に特有の抗体価を高める方法が考えられる。

更に臨床的な検査法としてはその反応像が肉眼的に容易に確認出来ることが望ましいのでそのためには赤血球の凝集反応或いは間接凝集阻止反応が適当である。

ここで使用した Hi-Gonavis はヒツジ赤血球を用いた凝集反応であるが、抗HCG抗体そのものの感度を高めて居り、従来の妊娠診断試薬のそれより約 100倍以上となつている。従つてこの試薬を用いて血中の LH を測定するような場合には、例えば DAP test の様にその特異性が問題となつて来る。血中の uncharacterized protein 特にリウマチ因子の存在などによる非特異反応の惹起を考慮しなければならず、これを eliminate (γ -Globulin: IgM 等の subunit を分断する) するため mercaptoethanol reduction などが行なわれている。尿が検体の場合には濾過を十分に行なえばこのような protein 等の factor は余り考慮しなくてよい。Hi-Gonavis test の特徴は、従来の妊娠診断試薬のほとんどが赤血球凝集阻止反応を応用しているのに対し、凝集反応を用いていることでこの方法自体によつても多少感度が高められている。反面、凝集阻止反応には見られなかつた prozone 現象を考えなくてはならない。しかし本試薬の場合は prozone 現象は 200iu (HCG)/l 以上でないと出現しないので実際上は余り問題とはならない。

単位の問題は lot No. によつて多少異なるよう

であるが、われわれが使用したものでは一応 6iu (HCG)/l と 7iu (HCG)/l であつて抗原の相違によつてもほぼ同じ値を示した。ただ、最低感度が lot No. によつて異なることは極めて不便であるので一定に調節することが必要であらう。Luteonosticon の値との相違については感度、凝集反応と間接凝集阻止反応、用いる尿量、緩衝液、希釈法などの相違によつてある程度測定値の不一致は予測されるところでありこれは必ずしも重大な欠点とはならない。またそれらの測定値には平行関係が認められるので実用性の点については両者とも十分であると考えられる。

奇胎娩出後の尿中HCGの推移に関しては、多くは約30日で Friedman 50家兎単位 (約 250iu/l) まで低下するという報告が多い。Brewer 他 (1968) は molar gestation 後60日の時点で尿中HCGを測定しその値によつて再発するかどうか一応予後判定することが出来るとし、術後30日で normal の値に戻る割合は31.4%, 45日では54.9%, 60日で70.6%でありこの割合は尿中HCGの initial titers に関係があると報じている。しかしこの統計中には病理組織学的分類はなされていない。結論として彼は尿中HCGの値を serially に測定することが唯一の信頼すべき indicator となるとしている。

絨腫患者の予後の管理は一般に容易ではないが、現在もつとも信頼すべき判定基準は微量の尿中或いは血中のHCGの定量をおいて他にはないと云つてもよい。

われわれのデーターでも破奇の1例は術後約1年を経過しているにも拘らず尿中HCGが時に96iu/l以上に上昇するのでその都度MTXの投与を行なつているが、このような症例の管理は従来の bioassay では殆んど不可能であつたと云つてよい。以前 (1972) われわれは胞状奇胎の症例で Luteonosticon の値が術後80日で 250iu (HCG)/l に上昇し不幸の転帰をとつたことを報告したが、術後60日で尿中HCGの値が約 100iu/l 以上の場合はやはり嚴重な管理が必要であらう。この場合の定量値は、先にも述べたように Hi-Gonavis と

Luteonosticon とではその感度が異なり、又半定量値であるので必ずしも両者は一致しない。又同じ測定法でも lot No. が異なるとその感度も多少異なると考えられるので厳重な意味での criteria としての単位は設定出来ない。蓄尿でない早期尿等の随意尿を用いる場合には測定誤差が大きいのでそのことも考慮して判定する必要がある。出来得れば採尿条件は常に一定にすることが望ましい。

正常周期婦人の尿中 LH の免疫学的測定に関してはすでに多くの報告があり、その排泄 pattern もおおよそ確立されたと云つてよい。ただ個々の定量値に関してはその測定方法によつて多少の相違がある。Luteonosticon で測定した報告では、われわれ (1972) は卵胞期 25~50iu (LH)/l, 排卵期の peak は 180~200iu (LH)/l, 黄体期 25~50iu (LH)/l であり、水野他 (1972) もほぼ同様の成績を示している。しかし平野他 (1972) は卵胞期、黄体期が 25iu (LH)/l 以下で排卵期の peak が 130~190iu (LH)/l とし、Keller (1970) は 24 時間の蓄尿で卵胞期は 20~100iu/l, 排卵期には 100~400iu/l と報じている。又 Wide and Gemzell (1961) の尿濃縮による測定では卵胞期 25~100iu/l, 排卵期 100~400iu/l となつている。伊藤他 (1972) は尿濃縮によつて微量の HCG/LH を測定しているが、われわれの経験では濃縮することによつて尿の性質が変化し非特異的な凝集阻止反応が出現することがあるので余り推奨出来ない。今回の 2 例の正常月経周期婦人の連続測定では、卵胞期、黄体期で 15~30iu (LH)/l, 排卵期の peak は 240~480iu/l でありこの値は血中 LH の変動 pattern と非常によく一致している。又興味のあることは妊娠例でも trophoblast から HCG が産生されるまでは LH は排卵の後低値を示していることで、妊娠が成立しても特に下垂体から LH の分泌が高まるという事実はないことがわかった。

内分泌疾患の尿中 LH については、Luteonosticon による測定値が水野、平野らによつて報告されている。水野他 (1972) は Turner 症候群、

adrenogenital syndrome, hyperthyroidism, precocious puberty などに高値を認め、平野他 (1972) は、主として無月経の患者の尿中 LH について報じこれらの症例の毎日連続測定で非常に変動することを認めており、第 1 度無月経より第 2 度無月経の患者に尿中 LH の高値を示した例が多かつたとしている。われわれの症例でもくり返し測定した例があるが蓄尿した尿については日差変動はそれ程著明ではなかつた。この程度の測定法では LH 高値の例をみつけるのは意味があるが、LH 排泄の低下しているものの診断は無理である。

内分泌疾患の場合、LH と FSH は常に平行して変動しているわけではないので LH だけの測定によつて下垂体機能を類推するのは危険であろう。尿中 FSH をこのような方法で LH と並行して簡単に測定出来る技術の開発が望まれる。

最後に合成 LH-RH 100 μ g を皮下投与した後の尿を分画採取しその LH を測定したところ、血中の LH の変動とはほぼ平行したことは極めて興味深い。先にわれわれは (1972) Luteonosticon を用いて LH-RH 投与前日の尿と投与後の経日的に採取した尿について尿中 LH を測定し、LH-RH 投与後翌日の尿中 LH が著明に増加したことを報告した。又渡辺他 (1972) も Luteonosticon を用いて LH-RH 500 μ g 投与後 1 時間毎に採取した尿中 LH を測定し、1~2 時間後に peak を示す例を報告している。しかしその測定値は Luteonosticon の感度 25iu (LH)/l 以下であり、またわれわれのいずれの例よりも低い。その具体的な実施方法の記載がないので詳細は不明であるが、次の 3 方法のいずれかを用いたものと思われる。すなわち 1 当りの単位を算出して各分画採取した尿量で換算したのか、尿を濃縮して測定したのか、あるいは検体量を 2 倍 (12ml) 用いたのであろうか。しかし若し、後者 2 方法のうち何れかを採用したとすればその測定値には疑義が生ずる。又測定値は iu/l として表現すべきであろう。われわれの場合、LH-RH 投与後の血中 LH の増加率よりも尿中 LH の増加率が高かつたが、これは尿中の LH が濃縮されているためと考えられる。又 LH-

RH 投与後24時間を経過すると血中のLHは殆んど投与前の値に戻るが、尿中LHは24時間後でもなお対照値より4～5倍の高値を示した。血中値は変動しているLH濃度のある時点でのlevelを表現しているにすぎないのであり、尿中のLHは排泄値の合計または収支を示しているからこの両者は平行するとは限らない。一般的に注意を喚起したことは随意尿と蓄尿とでは尿中LHの値が異なる点である。したがって尿中LHを比較する場合は常に採尿の条件を一定にしたものについて行なわねばならない。

結 論

高感度の赤血球凝集反応を用いた本測定法はradioimmunoassayにほぼ匹敵する感度で尿中LH/HCGの測定が可能であり、且つ従来の方法にくらべ操作が簡単であるので実地応用面での価値は非常に大きい。

最後にこの試薬を提供された持田製薬に深謝する。

文 献

平野睦男, 吉田 威, 高橋克幸, 中川公夫, 鈴木雅洲 (1972): 臨婦産, 26, 1133.

- 伊藤俊一, 井上好雄, 岩崎寛和 (1972): 臨婦産, 26, 1143.
 熊坂高弘, 西 望, 加藤広英, 矢追良正, 小山嵩夫, 斎藤 幹 (1972): 産と婦, 39, 1358.
 水野正彦, 水口弘司, 田淵徹, 坂元正一 (1972): 産と婦, 39, 684.
 関 光倫 (1972): 日産婦誌, 24, 69.
 渡辺 昇, 吉原暉文, 奥村淑子, 黄 伸有, 関 光倫 (1972): 日産婦誌, 24, 1086.
 Brewer, J.I., Torok, E.E., Webster, A. and Dolkart, R.E. (1968): Am. J. Obst. and Gynec., 101, 557.
 Keller, P.J. (1970): Acta Endocrinol. (suppl) 141, 105.
 Matsuo, H., Arimura, A. and Schally A.V. (1971): Biochem. Biophys. Res. Comm., 45, 822.
 Schuurs, A.H.W.M. (1967): Acta Endocrinol. (Suppl.) 119, 129.
 Schuurs, A.H.W.M., Gager, E. de E. and Homan J.D.H. (1968): Acta Endocrinol 59, 120.
 Schuurs, A.H.W.M. and Wijngaarden van C.J. (1970): Acta Endocrinol. (suppl) 141, 13.
 Wide, L. and Gemzell, C. (1962): Acta Endocrinol. 39, 539.
 Wide, L. and Gemzell, C. (1961): Acta Endocrinol. 37, 445.

(No. 2651 昭48・5・7 受付)