

新しい尿中微量 Estrogen 迅速簡易半定量法 (測定所要時間20分) —その HMG-HCG 療法時の卵胞成熟 monitoring への応用—

東京医科歯科大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 齊藤 幹教授)

鎌 田 周 作

A Simplified Quick Semi-quantitative Determination of Urinary Estrogen in Non-pregnant Female: The Application for Monitoring of Follicular Maturation at HMG-HCG Therapy

Shusaku KAMATA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical and Dental University,

School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. Motoi Saito)

概要 非妊娠時の微量尿中 estrogen (E.) の測定法として Amberlite XAD-2 と E₃ LAIR-KIT を利用した迅速簡易半定量法を考案した。測定に要する時間はわずか20分であり、特別の器具や技術を必要としない簡易かつ迅速な方法である。本法の recovery 率は85%, interassay variance は10%, intraassay variance は7%である。RIA 法との相関係数は0.944であり有意の高い相関が得られた。

本法を HMG-HCG 療法時の卵胞成熟の monitoring に使用し、HCG 投与への切り替え時として適切な尿中 E. レベルの設定を試みた。経口的排卵誘発剤無効の28症例60周期について HMG-HCG 療法を施行し、同時に本法により早朝尿中 E. を連続測定した。その結果70~100ng/ml の尿中 E. レベルが持続した2日目 (E. 上昇の停滞期) に HCG に切り替えれば、OHSS を発生せずに排卵誘発に成功することを認めた。この70~100ng/ml のレベルでの E. 上昇の停滞期の存在は、排卵誘発時における卵胞成熟の過程で意味のある生体反応と思われ、HCG 切り替え時期の決定において重要な所見と考えられる。

本法は HMG-HCG 療法の prospective な monitoring に極めて有効であると考ええる。

Synopsis We have developed a simplified quick semiquantitative determination for urinary estrogen in non-pregnant female by utilizing Amberlite XAD-2 and E₃ LAIR-KIT. The whole procedure required only 20 minutes. Interassay variance of this method was 10% and intraassay variance was 7%. The recovery was 85%. There was a highly significant correlation between the data obtained by this method and those by RIA ($r=0.944$).

We applied this method to the monitoring of follicular maturation in the HMG-HCG therapy. Urinary estrogens obtained from 28 anovulatory women (60 cycles) were determined by this method in order to decide the appropriate timing for the HCG injection following the HMG. Our data indicate that it is possible to induce ovulation without the risk of ovarian hyperstimulation syndrome if the HCG was injected on the day when the urinary estrogen level rose to between 70 and 100ng/ml for 2 consecutive days. This method could well be applied to prospective monitoring in ovulation induction with HMG-HCG therapy.

Key words: Urinary estrogen • Simplified determination • HMG-HCG therapy • Prospective monitoring

緒 言

尿中 estrogen (E.) の測定法の歴史は Brown¹⁾ の原法にはじまり、種々の方法が報告されてきた。しかしながらいずれの方法も操作が煩雑な上に特殊な器具を必要とし、実用性に乏しく一般臨床に利用されるには至らなかった。その後、測定の簡

易化を目的として Amberlite XAD-2 法 (E₃-KIT)³⁾が開発され、次いで赤血球凝集阻止反応を用いた免疫学的半定量法 (E₃ HAIR-KIT) また短時間 (2分) で測定可能な Latex 凝集阻止反応による半定量法 (E₃ LAIR-KIT) が考案され、臨床応用への道が開かれてきた。しかしこれらの方法

では測定感度が100ng/mlであり、より微量のE.の測定は困難であった。

最近、IVF-ETが施行されるようになり、卵胞成熟の monitoring がますます重要性を増してきている。卵胞成熟の指標としては、頸管粘液、血中、尿中E.レベル、超音波断層法による卵胞観察などが一般に利用されている。最近では、尿中E.の測定法として感度1ng/ml、反応時間2時間の赤血球凝集阻止反応試薬が開発され、その臨床応用が期待されている。我々はこれらの方法とは別個に、より一層の迅速さ、簡易さを目的として、測定時間20分の尿中微量E.半定量法を考案した。本法についての基礎的検討を加えるとともに、臨床応用上で最も有効と思われるHMG-HCG療法時の卵胞成熟の monitoring に使用し、HCG切り替え時に最も適した本法によるE.レベルの設定を試みた。

研究方法

1) 尿中E.測定使用器具及び材料

Amberlite XAD-2 懸濁水(一検体10ml使用)、100ml用ビーカー、蒸留水、99.5%エタノール、magnetic stirrer、丸底フラスコ、rotary evaporator、E₃ LAIR-KIT (E₃-SLIDE、帝国臓器、抗体Latex—抗E₃-16-G抗体感作Latexと抗原Latex—E₃-16-G結合Latexを用いたLatex Agglutination Inhibition Reaction法)。

2) 尿中E.測定方法

以下に操作手順を示す。① Amberlite XAD-2 懸濁水10mlを100ml用ビーカーに注入。②検体尿20mlをこのビーカーに注入し、magnetic stirrerで3分間攪拌(E.吸着)。③攪拌後上清尿を廃棄、Amberlite XAD-2に吸着しない干渉物質を除去する目的で蒸留水50~100mlにてビーカー内洗浄。④蒸留水廃棄後99.5%エタノール20mlをビーカーに注入、magnetic stirrerで3分間攪拌(E.溶出)。⑤E.が溶出したエタノール20mlを回収。⑥エタノール20mlを約60℃の温水浴上で、rotary evaporatorにかけ蒸発乾固。⑦乾固したものを2ml buffer (E₃ LAIR-KIT添付尿稀釈用、glycine buffer, pH 9.6)にて溶解。⑧以上の操作により検体尿は10倍に濃縮されたことになり、これを感

表1 尿中微量 Estrogen 迅速簡易半定量法

Amberlite XAD-2 懸濁水10ml	(batch 法)
(100ml 用ビーカー使用)	
蒸留水 50~100ml	洗浄
↓	
検体尿 20ml	Estrogen 吸着
↓	(magnetic stirrer 使用)
蒸留水 50~100ml	洗浄
↓	
C ₂ H ₅ OH 20ml	Estrogen 溶出
	(magnetic stirrer 使用)
rotary Evaporator	蒸発乾固
↓	
2ml buffer にて溶解	
↓	→ 10倍濃縮尿
Latex 凝集阻止反応	Estrogen 半定量
(slide 法, 反応時間 2 分)	

度100ng/ml 反応時間2分のE₃ LAIR-KITにて半定量。表1にそのフローシートを示す。

3) 本法によるHMG-HCG療法の monitoring

測定所要時間20分という本法の最大利点を最も有効に生かす途として、HMG-HCG療法時の卵胞成熟の prospective な monitoring への利用を試みた。当科不妊外来を訪れた clomiphene, bromocriptine 無効の第I度無月経15症例、第II度無月経13症例、合計28症例60周期の排卵誘発を対象とした。HMGは連日または隔日に、原則として等量を投与した。治療中、連日に亘り早朝尿を採取し尿中E.を測定しながら prospective に経過を観察した。同時に頸管粘液の検査、RIA(帝国臓器提供の標準品・抗血清を用い牧野の測定法⁵⁾に準ずる方法)による血中E₂値の測定(retrospective)を、また補助的に超音波による卵胞観察も施行した。排卵の確認はBBTと血中Progesterone値によった。Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)は、超音波断層法により5cm径以上のcysticな腫大像を確認したものとした。なお、各測定値の平均値はmean±standard errorにて表示し、その統計的処理は、Student-t testにより検定した。

研究成績

A) 本法の基礎的検討

① 測定方法の詳細：Amberlite XAD-2は小粒子間に間隙があつて通水性をもち、大きな表面積

をもつたポリスチレンポリマーの中性合成吸着剤である³⁾。有機溶媒、高級脂肪酸、脂質、磷脂質は吸着されるが、無機塩類、無機酸、アルカリ、糖、蛋白、尿素などは吸着されない。Amberlite XAD-2粒子のE.吸着能力は2mlにつき300 μ gのE.でも飽和されることはない³⁾とされており、非妊娠時のE.測定にはごく微量のXAD-2粒子で充分であるが、本法では10mlのXAD-2懸濁水を使用した。なお使用したXAD-2粒子は洗浄すれば何回でも使用可能である。測定に必要な尿量は、E₃ LAIR-KITで半定量する10倍濃縮尿を2ml確保するため、20mlとした。またXAD-2 2mlに対しエタノール5mlが最もE.の抽出率が高いとされており³⁾、本法で使用するエタノールの量は20mlとした。尿の濃縮度は検体尿量とbuffer量によって種々なものが可能であるが、半定量法の限界と測定時間を考慮すれば、濃縮原尿で10ng/mlの感度となる10倍濃縮が妥当と思われる。この濃縮原尿を希釈していくことにより、E₃ LAIR-KITにて10ng/ml分画の半定量が可能になる。

② 測定時間の検討：E.のXAD-2粒子への吸着に要する攪拌時間を検討した。攪拌時間は長ければ長いほど吸着率はよいが、測定時間の短縮をはかるためには、できるだけ短くしたい。そこで十分な吸着が可能と思われる10分の攪拌時間で得た本法値を基準とし、同一の検体で吸着攪拌時間

のみを1分、3分とし、その他の操作を全く同様として得た本法値を各々比較してみた。その結果、推計学上の有意差はないものの「1分」は「10分」に比しかなりの低値を示した(n=10)。一方、「3分」は「10分」とほとんど差のない結果を得た(n=10)。従つてE.吸着のための攪拌時間は3分とした。

同様の検討を、E.の溶出に要する攪拌時間においても施行した。その結果、「10分」に比し、「1分」は推計学上有意に低値を示した(p<0.02, n=10)。「3分」では「10分」とほぼ差のない結果を得たため(n=10)、E.溶出のための攪拌時間も3分とした。

rotary evaporatorによる20mlのエタノールの蒸発乾固には平均5分を要する。またE₃ LAIR-KIT(反応時間2分)による半定量は平均5分で結果がでる。以上により本法の測定所要時間は、平均20分と見てよい。

③ 検体尿量と本法値の相関：図1は、E.含量100ng/mlの検体尿を用い、ビーカーに注入する尿量を40ml, 20ml, 10ml, 5mlと変化させ、得られた本法値を示したものである。本法値は、尿量と直線的な比例関係にあることを示す。本法のsensitivityは10ng/ml, interassay varianceは10% (n=8), intraassay varianceは7% (n=8)であつた。

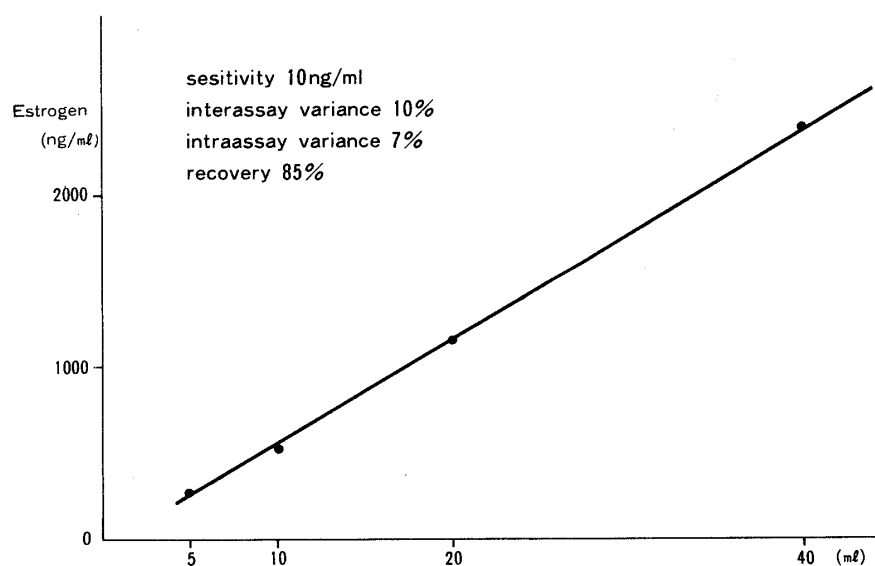


図1 検体尿量と本法値の相関

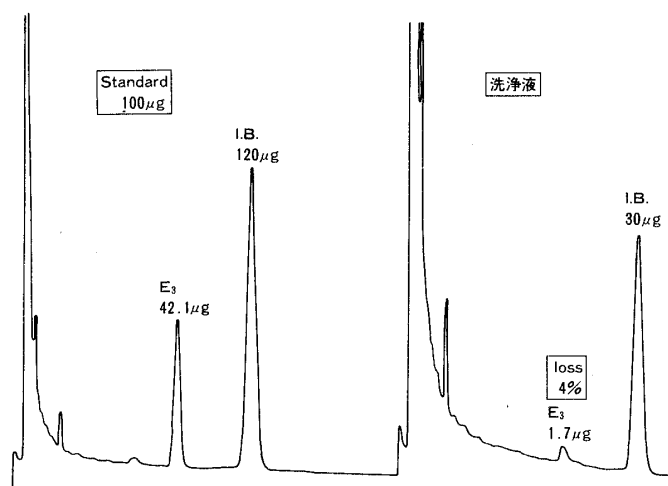


図2 Gas chromatography による洗浄蒸留水中への Loss 率の分析

④ 洗浄液中への E. Loss の検討：本法では測定過程において、2回の洗浄操作をする。この洗浄操作で洗浄液中に Loss する E. の確認のため Gas chromatography による分析を試みた。図2は、E₃標準物質100 μ gを使用し検討した結果である。Loss率は4%であった。また正常周期婦人尿並びに妊婦尿を用い、同様の検討をしたところ、Loss率は各々1.3%、4.8%とやはり低率であった。なお本法の recovery 率は85% (n=8, 80~90%) であった。

⑤ 抱合型 E. (純品) を試料とした本法値：本法で最終的な半定量に使用した E₃ LAIR-KIT は、3位の抱合型を除く total E. を測定している。Amberlite XAD-2 を利用して濃縮操作を加えた場合にも、同様のものを測定しているのかを知るために、抱合型 E. の純品を用いて検討を加えた(表2)。即ち E₁-3G, E₂-3G-17S, E₂-3G, E₂-3S-17G, E₂-17G, E₃-3G, E₃-16G, E₃-17G の各純品について本法で測定した結果、やはり3位の抱合型はひろわず、これを除く total E. を測定していることが判明した。

⑥ 他法との相関：本法と同一抗体を使用した RIA 法、並びに MS-8301法(競合的赤血球凝集阻止反応)との相関性を図3、並びに図4に示した。さまざまな E. 含量が予想される検体を用いて測定分析したものであるが、その結果は相関係数が各々0.944, 0.910と有意の高い相関を得た。

表2 抱合型 Estrogen (純品) の本法値

E ₁ -3G (100ng/ml)	n=5 ng/ml <10
E ₂ -3G-17S (100ng/ml)	n=5 <10
E ₂ -3G (100ng/ml)	n=5 <10
E ₂ -3S-17G (100ng/ml)	n=5 <10
E ₂ -17G (100ng/ml)	n=5 80 $\pm$ 7.0
E ₃ -3G (100ng/ml)	n=5 <10
E ₃ -16G (100ng/ml)	n=5 82 $\pm$ 4.4
E ₃ -17G (100ng/ml)	n=5 86 $\pm$ 7.4

G=glucuronide
S=sulfate

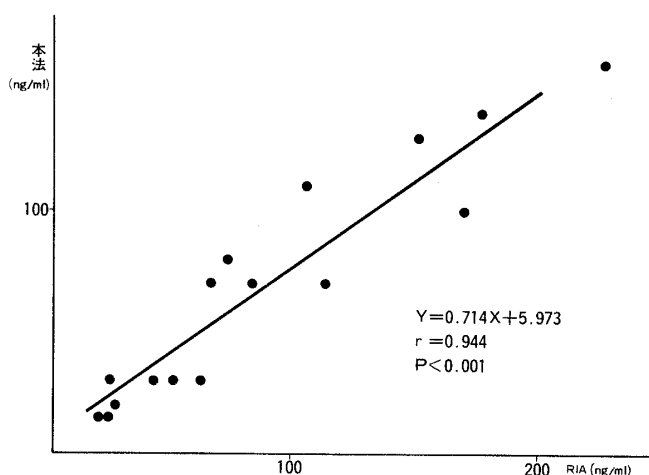


図3 尿中 Estrogen RIA 法と本法の相関

⑦ 血中 Estradiol (E₂) との相関：図5には RIA で測定した血中 E₂ 値と本法により測定した尿中 E. 値との相関性を示した。図5上段は早朝尿における E. 値と前日の午前9時~11時に採血した血中 E₂ 値との相関、図5下段は早朝尿 E. 値と当日の午前9時~11時に採血した血中 E₂ 値との相関を示した。その結果、尿中 E. 値は当日の血中 E₂ 値とも有意の相関を示したが(相関係数0.591)、むしろ前日の血中 E₂ 値とより高く相関することが判明した(相関係数0.985)。

B) 本法の臨床応用成績

① 尿中 E. 値と頸管粘液量：図6に HCG 切り

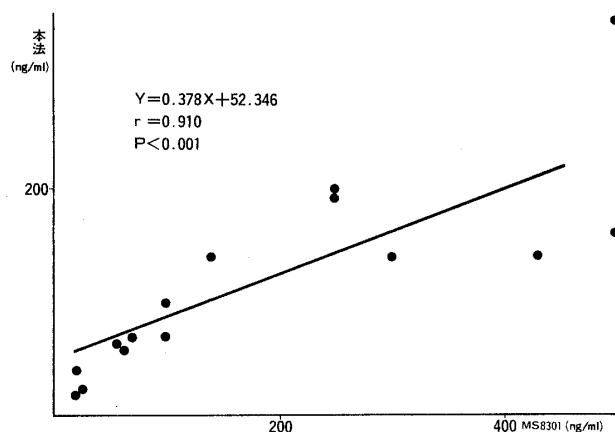


図4 MS8301(競合的赤血球凝集阻止反応, 反応時間2時間)と本法の相関

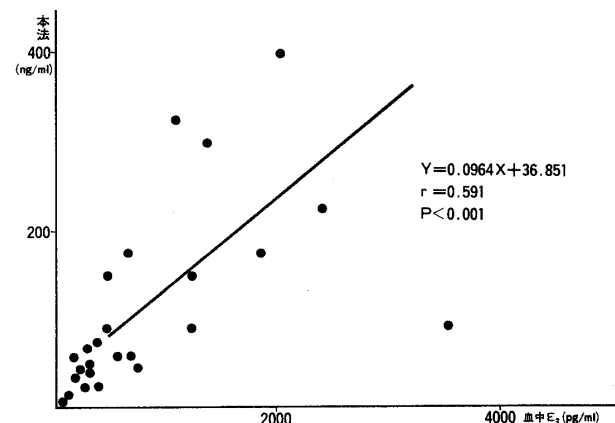
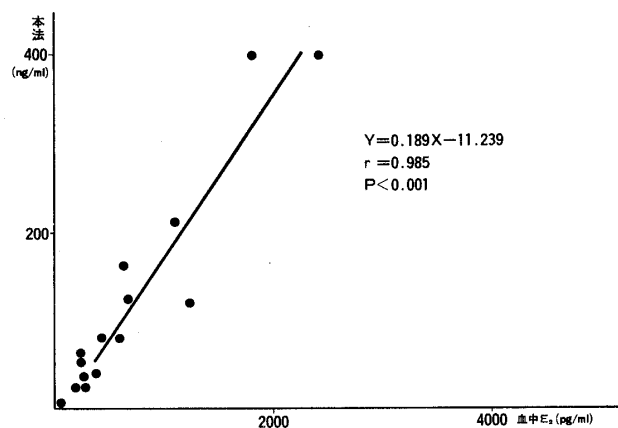


図5 血中 Estradiol (E_2) と尿中 Estrogen の相関
上段 血中 E_2 値(前日)と尿中 Estrogen 値(本法)の相関
下段 血中 E_2 値(当日)と尿中 Estrogen 値(本法)の相関

替え時の頸管粘液量(C.M.)と尿中E.値との関係を示す。即ちC.M.量を0.1ml以下, 0.1~0.3ml, 0.3ml以上の3群に分け, 各群において本法による尿中E.値を打点した。0.3ml以上群では尿中E.

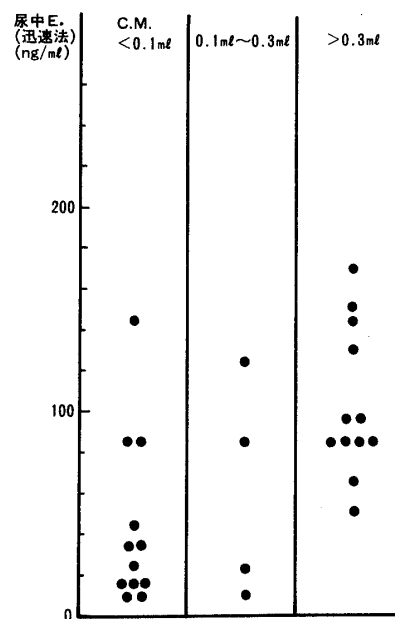


図6 HCG 切り替え時の頸管粘液と尿中 Estrogen 値(迅速法)との関係

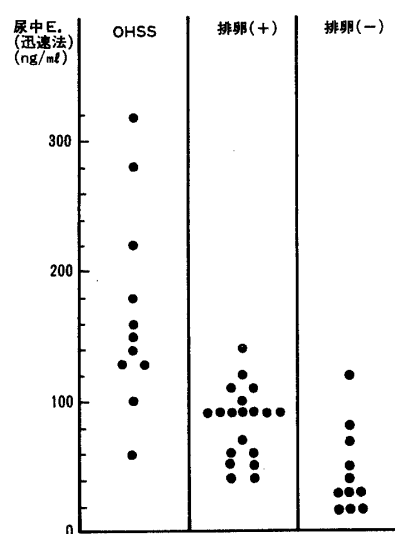


図7 HCG 切り替え時の尿中 Estrogen 値(迅速法)

値はすべて50ng/ml以上である。0.1ml以下では尿中E.値は50ng/ml以下のことが多いが, 3例で80ng/ml以上を示し, C.M.量と尿中E.値は必ずしも平行しないことを表わしている。

② 尿中E.値と排卵誘発効果並びにOHSS発生との関係: 図7はHCG切り替え時の尿中E.値を, OHSSが発生した群, OHSSを発生せずに排卵に成功した群, 排卵不成功群に分けて打点したものである。OHSS群では1例を除き尿中E.値は100ng/mlを超えていた。その平均値は 170 ± 73

表3 HCG 切り替え時の尿中 Estrogen level 別の比較(迅速法)

尿中E. (ng/ml)	排 卵 (+)		排 卵 (-)
	OHSS (+)	OHSS (-)	
<50	0/ 9(0 %)	2/ 9(22.2%)	7/ 9(77.8%)
50~120	2/22(9.1%)	16/22(72.7%)	4/22(18.2%)
>120	9/10(90 %)	1/10(10 %)	0/10(0 %)

ng/ml で, retrospective に RIA で測定した平均血中 E_2 値は $2,202 \pm 1,253$ pg/ml であった. なおこの OHSS 11周期はすべて排卵した. OHSS が発生せずに排卵に成功した群では尿中 E. 値は前者群より一般的に低く $40 \sim 140$ ng/ml の間に分布しており(平均 83 ± 27 ng/ml), その平均血中 E_2 値は 746 ± 328 pg/ml であった. 排卵不成功群では尿中 E. 値はさらに低く $20 \sim 120$ ng/ml に分布しており(平均 45 ± 31 ng/ml), 平均血中 E_2 値も 153 ± 61 pg/ml と低値であった.

表3 には HCG 切り替え時の尿中 E. レベルを 50 ng/ml 以下の群, $50 \sim 120$ ng/ml の群, 120 ng/ml 以上の群に改めて分類し, それぞれの群における排卵成功 OHSS (+), 排卵成功 OHSS (-), 排卵不成功の比率を示した. 尿中 E. が 50 ng/ml 以下の群では排卵不成功が 9 例中 7 例 (77.8%) を占めるが, 2 例 (22.2%) では排卵に成功している. $50 \sim 120$ ng/ml 群では排卵成功が 22 例中 16 例 (72.7%) を占めるが, 排卵不成功も 4 例 (18.2%) でみられ, OHSS は 2 例 (9.1%) に過ぎない. 120 ng/ml 以上の群では 10 例中 9 例 (90%) において OHSS が発症しており, これを来さなかつたものはわずか 1 例 (10%) に過ぎない.

③ 尿中 E. 値の一時的上昇停滞現象と排卵: 図 8, 9 には HCG 切り替え前の 3 日間に亘り尿中 E. の連続的な推移を追跡した結果を示した. 対象は, 結果的に OHSS を発生した 8 周期及び OHSS を起こすことなくして排卵に成功した 6 周期である. HCG 切り替え日を 0 日とすると, OHSS 周期の尿中 E. (HMG 投与当初より高値を示していた 1 周期を除く) の推移は, -3 日で 46.4 ± 19.4 ng/ml, -2 日で 95.7 ± 34.5 ng/ml, -1 日で 102.0 ± 19.6 ng/ml, 0 日では 150.9 ± 69.2

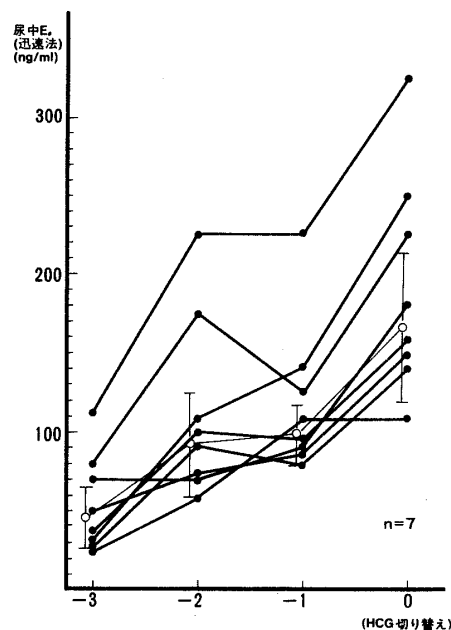


図8 OHSS 発生症例における HCG 切り替え前 3 日間の尿中 Estrogen の推移

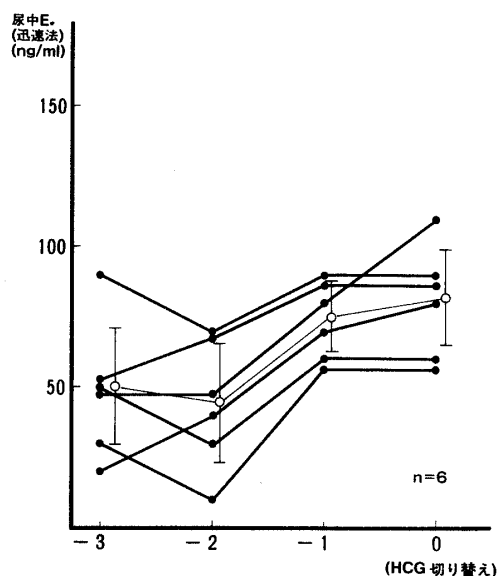


図9 排卵成功例(OHSS(-))における HCG 切り替え前 3 日間の尿中 Estrogen の推移

ng/ml であった(図8). 即ち-3日より-2日にかけて E. が急上昇し, -2日から-1日では停滞し, 0日にかけて再び急上昇を見ている. 図9には OHSS を来さずに排卵に成功した 6 周期における同様の検討を示した. 尿中 E. 値は -3 日で 48.3 ± 21.9 ng/ml, -2 日で 44.2 ± 21.3 ng/ml, -1 日では 73.3 ± 12.8 ng/ml, 0 日では 80.8 ± 17.4 ng/ml であった. 即ち-3日より-2日にかけて

E.の上昇が停滞し、その後上昇を来すが、-1日から0日にかけて再び停滞を示している。この停滞の2日目にHCGが投与されて排卵に至っている点がOHSS発生例と際だつて異なることである。

考 案

妊娠中における母体E.の生理的意義はfeto-placental unitの酵素系の能力を反映するものである、ということがDiczfalusy et al. (1964)によつて明らかにされて以来、E.の測定は胎児胎盤系機能を知るうえで重要な検査法となつている。しかし最近になり、排卵誘発法の進歩に加えて、不妊症の治療法としてIVF-ETが確立されるに至り、卵胞成熟のmonitoringとして非妊娠時のE.測定が従来以上に重要な意味をもつてきた。

従来尿中E.の測定が一般臨床に広く利用されるに至らなかった最大の理由は、測定法の煩雑さにあつた。本邦では、操作の簡易化をめざして1971年にはE₃ KIT³⁾、1974年にE₃ HAIR-KIT、1979年にはE₃ LAIR-KITと、次々に簡易な測定KITが開発され、高濃度のE.測定に関しては臨床応用が定着してきた。非妊娠時の微量の尿中E.定量に関しても改良が加えられ、蛍光法を利用したCoussieu et al.¹²⁾、河本ら⁴⁾の報告、5時間以内で測定可能なrapid RIA法⁸⁾、さらには反応時間2時間、感度1ng/mlの赤血球凝集阻止反応法が開発されてきている。

我々は既に述べた通り、Amberlite XAD-2を利用して濃縮尿を作製しこれをE₃ LAIR-KITで半定量する簡便な方法を考案した。我々は既にColumn法による本法の有用性について報告した²⁾。しかしこのColumn法では、Columnの目詰まりのために測定時間の延長、測定変動係数の上昇といった問題が生じたため、この点をBatch法に切り替えたのが今回の方法である。magnetic stirrerを利用しE.の吸着、溶出をするBatch法の方がより簡便で、E.の回収率においてもColumn法と差のない結果を得た。本法のrecovery率は85%であり、変動係数も10%以下と低く、精度に関してもRIA法、また競合的赤血球凝集阻止反応法と、極めて高い相関のあることが確かめられた。本法の最大の利点は測定時間20分という迅速性と特殊

な器具、技術を必要としない簡易性にある。本法は、実地臨床において非常に実用性の高い尿中E.測定法といえる。

尿中E.の測定にあたり常に問題となる点はE.排出の日内変動であり、24時間蓄尿でないと正確な値を把握していることにならないのではないかという疑問である。この点については、我々の検討でも、またMukherjee et al.¹⁴⁾の報告でも、十分に早朝尿で代用できることが判明している。随時尿の比重補正、クレアチニン補正⁶⁾を行い検討を加えてみたが有意の差は見られなかつた。従つて今回の検討では実用性を重視し、早朝尿をサンプルとして使用した。

排卵誘発にあたり血中E.レベルを卵胞成熟の指標とする報告は非常に多い。total E.値としてWu²⁰⁾は300~600pg/ml、Schwartz et al.¹⁶⁾は500~1,500pg/ml、荻野ら⁷⁾は300~800pg/ml、またE₂値としてTredway et al.¹⁸⁾は500~1,000pg/ml、Schaaban et al.¹⁵⁾は200~400pg/ml、WHO¹⁹⁾は800~1,000pg/mlという値をHCG切り替え時のレベルと設定している。確かに血中E.測定の有用性は云うまでもないことであるが、採血当日は勿論のこと翌日においてもその値を入手することは極めてむずかしく、従つてこれを実際治療の参考とすることは不可能に近い。即ちHMG-HCG加療時のmonitoringとしての血中E.測定は不適當と言わざるを得ない。

尿中E.値を卵胞成熟のmonitoringとしている報告は、血中E.に比べて遙かに少ない。それは尿中E.値の日内変動の問題に加えて、微量のE.測定には技術的な困難があつたためである。Biggs et al.¹⁰⁾は尿中E. 75~100μg/dayでHCGに切り替え、Taymor et al.¹⁷⁾は50~100μg/dayならば2日間HMG 75IUを投与後HCGに切り替え、100μg/day以上なら直ちに切り替えると具体的な指示を示している。最近、尿中E.のrapid RIA法⁸⁾が開発され応用が試みられているが、RIA法はmonitoringとしての一般化には不適當と思われる。

今回我々が提唱した本法は実用性の面で画期的な方法と考えている。尿中E.が血中E.に比べ1日

遅れて変動している点、また日内変動の問題があるにせよ、20分という短時間で測定可能な本法にはその欠点を上回る実用性がある。本法での尿中 E 値の HCG 切り替えレベルは一応 50~120ng/ml となるが、この設定では範囲が広く漠然とした感を否めない。ただ排卵のみを目的とすれば、OHSS 周期がすべて排卵していたことから考えて、100ng/ml 以上という設定をすればよいことになるが、これでは OHSS 発生の危険が高い。そこで、より詳細に HCG 切り替え前3日間の尿中 E の推移を連続検討してみた。その結果、OHSS を発生せずに排卵に成功した例では-2日、-1日、0日で各々平均 44.2 ± 21.3 , 73.3 ± 12.8 , 80.8 ± 17.4 ng/ml であり、これに対して OHSS 例では-3日、-2日、-1日、0日では各々平均 46.4 ± 19.4 , 95.7 ± 34.5 , 102.0 ± 19.6 , 150.9 ± 69.2 ng/ml であつた。即ち排卵成功例では-2日と-1日の間の約30ng/ml の上昇に比べ、-1日と0日間ではわずか7ng/ml の上昇にすぎない。同様に OHSS 例でも-3日と-2日間で50ng/ml の上昇があつたにもかかわらず、-2日と1日間ではわずか7ng/ml の上昇にすぎない。従つて OHSS 例でも1日早く HCG に切り替えていれば、OHSS の発生を防止できたかもしれないことが予想される。以上より70~100ng/ml の尿中 E レベルが2日持続したその2日目に HCG に切り替えれば、OHSS を発生せずに排卵に成功する可能性が高いという結果を得た。

HCG 切り替え時、尿中 E レベルが70ng/ml 以上を呈しながら排卵不成功に終わつた3例は、70ng/ml 以上のレベルにはじめて到達したその日に HCG に切り替えたものである。従来の報告では単なるレベル設定をただけのものが多く、多数の卵胞が発育してくる排卵誘発時には、E の高値の持続が必要と思われる。植村ら⁹⁾は、血中 E 値が400pg/ml を2日持続した24時間後に HCG に切り替えるとしており、高値の持続の必要性を強調している。しかし、連日測定の不可能な血中 E₂ 値での検討でありそれを考慮したうえでの現実的推測的レベル設定と思われる。従つて高値の持続を重視するあまり OHSS を招く危険性があ

る。現に我々の検討では設定レベルに達した2日目から3日目にかけて、尿中 E 値の急激な上昇を呈している。従つて E 上昇の一時的な停滞期が、排卵誘発上重要な鍵になつていられる。

最近、超音波装置の飛躍的な改良により超音波断層法による卵胞径、卵胞数、総卵胞断面積などの観察が容易に施行できるようになつた。HMG 投与時には複数の卵胞がほぼ同時に成熟してくるため、E 値はそれらの総和として示され個々の卵胞条件を必ずしも表わしていないという考え、また超音波による monitoring はその場でデータが出せることなどの理由から、超音波での monitoring の有用性を示す報告が多くなつてきた。Fink et al.¹³⁾は16~25mm の最大卵胞径で、また石丸ら¹⁾は最大卵胞径18mm 以上で総卵胞断面積7.0 cm²未満時に HCG に切り替えることを提唱している。しかし一般論として超音波による monitoring では、full bladder などの測定条件を一定にしないとデータにバラツキがでること、肥満者や腹壁瘢痕のあるものあるいは卵巣の位置によつては卵胞を描出しにくい、といった問題点もある。いずれにせよ超音波断層法と尿中 E 測定を適宜に併用することにより、よりの確に卵胞成熟を予測することが可能になると思われる。

このように monitoring の方法がさらに詳細化するにしても、現時点では HMG-HCG 療法の副作用、とりわけ多胎の防止には限界がある。それは卵巣の Gonadotropin 感受性に個体差があること、排卵誘発と過剰刺激の両者間の閾値が近接していることに問題があると思われる。従つて今後は、生理的により近い HMG 製剤の開発と投与方法の再検討が必要であると考えられる。Yuen et al.²¹⁾は2~3時間おきに12IU の HMG を静注する方法を提唱している。また FSH/LH 比の異なつた HMG 製剤の開発、試用も考えられている。このような検討、努力が明日の課題と思われる。

稿を終るに際し御指導御校閲を賜りました恩師齊藤幹教授に深甚なる謝意を捧げます。

なお本論文の要旨は第29回日本不妊学会総会及び第58回日本内分泌学会において発表した。

文 献

1. 石丸忠之, 岡本純英, 梶村秀雄, 増崎英明, 黄 宏駿, 瀧 利雄, 山下隆則, 今村定臣, 今道節夫, 秦 知紀, 森崎正幸, 中野龍夫, 中島久良: HMG-HCG 療法による排卵誘発時の卵胞の観察—とくに副作用防止の立場から—. 日産婦誌, 37: 721, 1985.
2. 鎌田周作, 鈴木 明, 渡部加代子, 村上典子, 大塚 進, 一宮和夫, 矢追良正, 西 望, 齊藤 幹, 久保田俊郎: Amberlite XAD-2 と E₃ LAIR-KIT を利用した尿中 Estrogen 微量迅速簡易半定量法の検討. 産婦の世界, 34: 435, 1982.
3. 神戸川明: 妊婦尿中 Estriol の簡易測定法. ホルモンと臨床, 19: 355, 1971.
4. 河本裕子, 山根俊夫: 卵巣機能検査としての尿中総エストロゲンの蛍光法による簡易定量法. 日産婦誌, 32: 1025, 1980.
5. 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの Radio immunoassay. 日内分泌誌, 49: 629, 1973.
6. 森本紀彦, 野田洋一: 尿中 Estrogen, Pregnenediol/Creatinine 比測定 of 卵巣機能検査法としての有用性. 日産婦誌, 36: 347, 1984.
7. 荻野瑠美, 青野敏博, 安田 基, 宮崎正敏, 南川淳之祐, 三宅 侃, 塩路武徳, 近藤国男, 倉智敬一, 松本圭史: Estrogen の迅速 radio immunoassay による HMG-HCG 療法の monitoring. 日産婦誌, 32: 153, 1980.
8. 高見知子, 手塚 堂, 眞仁田英明, 神戸川明: 尿中 Total Estrogen の RIA による簡易測定法の開発. 日内分泌誌, 59: 10, 1983.
9. 植村次雄, 白須和裕, 松山明美, 並木俊治, 大森治郎, 水口弘司: Estradiol の rapid RIA 法を用いた新しい HMG 投与方法について. 日産婦誌, 34: 11, 1982.
10. Biggs, J.S.G., Hennessey, J. and Jones, I.: Estrogen excretion patterns in induced ovulation. Obstet. Gynecol., 51: 11, 1978.
11. Brown, J.B.: A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine. Biochem. j., 60: 185, 1955.
12. Coussieu, G.C., Habrioux, G., Eichenbergen, D. and Jayle, M.F.: Rapid fluorometry of estrogens in non-pregnancy urine, with use of chloroform extraction and purification by anion-exchange chromatography. Clin. Chem., 25: 230, 1979.
13. Fink, R.S., Bowes, L.P., Mackintosh, C.E., Smith, W.I., Georgiades, E. and Ginsberg, J.: The value of ultrasound for monitoring ovarian responses to gonadotrophin stimulant therapy. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 89: 856, 1982.
14. Mukherjee, T.K., Roth, F.M., Mohajer-Shojai, E. and Batts, J.A.: Correlation between first morning sample and 24-hour urinary estriol excretion. Obstet. Gynecol., 51: 166, 1978.
15. Schaaban, M.M. and Kloppe, A.: A study on the monitoring of gonadotrophin therapy by the assay of plasma estradiol and progesterone. J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm., 80: 783, 1973.
16. Schwartz, M., Jewelewicz, R., Dyreufurth, I., Tropper, P. and Vande Wiele, R.L.: The use of human menopausal and chorionic gonadotropins for induction of ovulation. Sixteen years' experience at the Sloane Hospital for women. Am. J. Obstet. Gynecol., 138: 801, 1980.
17. Taymor, M.L., Yussman, M.A. and Gminski, D.: Estrogen monitoring in ovulation induction. Fertil. Steril., 21: 759, 1970.
18. Tredway, D.R., Goebelsmann, U., Thorneycroft, I.H. and Mishell, D.R.: Monitoring induction of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radioimmunoassay. Am. J. Obstet. Gynecol., 120: 1035, 1974.
19. World Health Organization: Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO Scientific Group, World Health Organization Technical Report Series. No. 514, Geneva, 1973.
20. Wu, C.H.: Plasma estrogen monitoring of ovulation induction. Obstet. Gynecol., 46: 294, 1975.
21. Yuen, B.H., Pride, S.M. and Sime, M.O.: Successful induction of ovulation and conception with pulsatile intravenous administration of human menopausal gonadotropins in anovulatory infertile women resistant to clomiphene and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. Am. J. Obstet. Gynecol., 148: 508, 1984.

(特別掲載 No. 5851 昭60・10・22受付)