

女性 排卵週期中 尿 Estrone-3 α -glucuronide와 Pregnanediol-3 α -glucuronide의 濃度變化*

Changes of Urinary Estrone-3 α - and Pregnanediol-3 α - glucuronide Levels During Human Ovarian Cycles

서울大學校 人口醫學研究所* 및 醫科大學 生化學教室

韓 政 浩* · 蔡 範 錫

緒 論

女性 排卵週期에서의 卵巢 및 腦下垂體호르몬 生成
量의 變化와 相互作用이 究明된 이래(Collins and Ne-
wton, 1974; Diczfalusy and Landgren, 1977), 血清
estrogens과 progesterone 및 LH(luteinizing hormone)
濃度は 卵巢機能을 評價하고 排卵週期異常을 診斷하
며 妊娠과 流產豫後를 觀察하는데 重要な 指標로 利用
되어왔다(Smith, 1966; Yussman & Taymor, 1970;
Johansson et al., 1971; Klopper, 1971; Billings et al.,
1972). 그러나 血清內 이들 호르몬濃도로 卵巢機能을
評價하는 데는 生體 호르몬分泌의 搏動的 特性과 血液
內 濃度の 晝夜變動으로 인하여(Cargille et al., 1969;
Tulchinsky & Koren man, 1970; Kulin et al., 1975;
Younglai et al., 1975), 一回의 採血로는 診療에 도움
이 되지 못하였고 特定 時間에 數次에 걸친 血液試料을
採取하여야 함으로써 臨床診斷과 治療에 應用하기가
不便하였다.

血清 스테로이드호르몬이 steroid-glucuronide con-
jugate形態로 迅速히 尿로 排泄되며(Hobkirk & Nilsen,
1969; Hobkirk & Nilsen, 1971; Wide et al., 1973)
이들 尿中 호르몬 代謝產物 排泄量이 體內 호르몬 生
成量을 反映한다는 것이 밝혀짐에 따라, 一定時間동안
의 尿中 代謝產物 排泄量이 卵巢機能을 觀察하는데 有
用하다는 점이 強調되었다(Brown et al., 1958; Strand,
1963; Sobota & Kirton, 1970; Bernstein et al., 1978).
그러나 過去에 尿 estrogens과 pregnanediol濃度 測定
에 사용되던 化學의 方法은 分析의 迅速性, 精密度 및
特異性이 낮아 臨床診療에 日常檢査로 利用하기 어려운

† 접수일자: 1982. 10. 20.

* 本 研究은 世界保健機構의 財政支援으로 이루어졌
음.

實情이었고(Bauld, 1954; Bauld, 1955; Brown, 1955;
Klopper et al., 1955; Preedy & Aitken, 1961), 既存
放射免疫測定法으로 尿 estrogen과 pregnanediol을 定
量하는 데는 steroid-glucuronide의 加水分解 過程이
필요하고, 이들 代謝產物의 各種 glucuronide conjugate
形態를 個別的으로 測定할 수 없는 短點이 있었다
(Bolton & Rutherford, 1976).

그 後 steroid-glucuronide自體가 動物로부터 抗血清
을 얻는데 必要的 免疫原性複合體를 合成하는 過程에
直接 利用될 수 있음이 밝혀졌고(Kellie et al., 1972),
1975년에는 尿 estrogen-glucuronide, 1979년에는 pre-
gnanediol-glucuronide의 放射免疫測定法이 開發되기에
이르렀다(Samarajeewa & Kellie, 1975; Samarajeewa
et al., 1979).

以後 卵巢機能을 評價하고 排卵을 豫見하려는 目的
으로 女性排卵週기에 따른 24時間尿 中 estrogen-
glucuronide와 pregnanediol-glucuronide濃度 變化가
放射免疫測定法을 利用하여 研究되어, 尿 estrogen
glucuronide와 pregnanediol-glucuronide濃度は 血清
estradiol 및 progesterone濃도와 密接한 聯關을 맺고
있어 排卵豫見과 卵巢機能評價에 利用될 수 있으며,
女性 스스로 자신의 排卵을 豫見하여 受胎可能期間을
推定할 수 있는 간편한 方法의 開發에 매우 有用하리
라 제안되었고, 最近에는 24時間 尿뿐만 아니라 試料
採取가 容易한 아침 첫 尿 試料도 利用될 수 있다고
報告되었다(Haning et al., 1977; Wreight et al., 1978;
Baker et al., 1979; Collins et al., 1979; Lehtinen et
al., 1979; Adlercreutz et al., 1980; Stanczyk et al.,
1980; Denari et al., 1981).

이와같이 그동안의 研究 報告는 尿 estrone-3 α -glu-
curonide 및 pregnanediol-3 α -glucuronide濃度の 卵巢
機能評價와 排卵 豫見을 통한 受胎調節에서의 利用 可
能性を 엿보이게 하나, 現在까지 이에 대한 研究가 많

지 않고 조사된 排卵週期 數가 적어서 排卵週期에 따른 尿中 glucuronide 排泄量과 그 變化가 明確히 究明되지 않고 있으며, 특히 生體內 호르몬분비나 血液內濃度の 變動으로 同一女性的 排卵週期間 尿中 steroid-glucuronide濃度도 상당한 變動이 있으리라 생각되나 이에 대한 報告는 거의 없다. 또한 尿中 steroid-glucuronide濃度の 受胎可能期間 推定에서의 有用성을 직접 관찰할 수 있는 各種濃度變化 指標의 調査가 不充分하여 臨床診療에 利用하기까지는 좀더 자세한 研究가 必要한 實情이다.

本 研究는 各種 尿 estrogen-glucuronide 中 濃度가 비교적 높고, 排卵週期內 濃度變化가 뚜렷한 estrone-3 α -glucuronide(E₁-G) 및 pregnanediol-3 α -glucuronide(P' diol-G)濃度和 E₁-G/P' diol-G濃度比의 排卵週期에 따른 變化와 同一女性的 排卵週期間 變動을 觀察하고, 排卵과 受胎可能期間 推定에 適合한 指標을 調査하려는 目的으로 韓國人 女性 14名을 對象으로 連續 6回 排卵週期동안 매일매일의 아침 첫 尿 試料에서 尿 LH, E₁-G 및 P' diol-G 濃度を 放射免疫測定法으로 分析하였다.

材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 對象

實驗에 참여하기 前 6개월간 25~35日의 규칙적인 月經週期를 갖으며 肝臟과 腎臟疾患의 病歷이 없고 일반적으로 健康한 25~35歲의 女性 14名을 選定하였으며, 夜間勤務者나 實驗에 참여하기 前 長期藥物治療나 호르몬 避妊劑 또는 子宮內避妊裝置의 使用 經驗이 있는 者는 제외하였다.

尿 LH 및 P' diol-G濃度の 分析結果로 全 對象者가 連續 6回의 月經週期에서 모두 正常 排卵機能을 갖는 것을 確認하였으며, 全體 84月經週期 期間은 24~37日의 범위에 있었고 平均值는 28.6 \pm 3.49日이었다.

2) 採 尿

月經 第 1日은 腔을 통하여 月經血이 비친 첫 날로 定義하였고, 아침 起床後 첫 尿을 每日每日 採取하였다. 全 對象者의 連續 6回의 排卵週期동안 採取된 2,245 尿試料는 採取 즉시 實驗室로 운반하여 그 中 2ml 分劃에 0.1% NaN₃를 防腐劑로 添加하여 分析時까지 -15°C에서 보관하였다.

모든 尿試料는 E₁-G分析時 1:20, P' diol分析時 1:200, 그리고 LH分析時는 1:5로 分析緩衝液으로 稀釋하여 放射免疫測定(RIA) 後 稀釋倍數를 곱하여 尿

E₁-G, P' diol-G 및 LH 濃度を 求하였다.

3) 試 藥

Steroid-glucuronide RIA測定에 使定한 標準物質, 抗血清 및 radioligand는 世界保健機構 人間生殖部の 周旋으로 英國 런던 Middlesex Hospital Medical School 의 Courtauld Institute of Biochemistry에서 寄贈받았고, LH의 RIA測定에 使用한 標準物質, 抗血清, second antibody, normal rabbit serum 및 ¹²⁵I-LH tracer는 런던 National Institute for Biological Standards and Control 및 스위스 Swiss Federal Institute of Reactor Research에서 供給받았다.

(1) 緩衝液...0.1% gelatin(Sigma社), 0.15M NaCl 및 0.25mM merthiolate(Sigma社)를 含有하는 0.1M 磷酸緩衝液(pH 7.0)을 모든 反應組成液의 調製와 稀釋에 使用하였다.

(2) 標準物質...Sodium鹽 形態의 E₁-G(分子量 465)와 P' diol-G(分子量 462) 標準物質은 各 2mg을 20ml의 90% ethanol에 溶解시켜 4°C에 保管하였다.

分析時 E₁-G標準溶液은 0.67~21.5 nmol/l, P' diol-G 標準溶液은 1.69~108 nmol/l 濃度 範圍에서 緩衝液으로 稀釋하여 使用하였다.

LH標準物質은 人體 腦下垂體에서 精製된 Second International Reference Preparation을 使用하였으며, 分析時 50mIU를 1ml 緩衝液에 溶解시킨 후 3~50IU/l로 稀釋하여 使用하였다.

(3) Radioligand...Tracer로 使用한 [6,7-³H]-estron-3 α -glucuronide와 [6,7-³H]-pregnanediol-3 α -glucuronide 各 250 μ Ci/500 μ l의 90% ethanol 溶液(Specific activity 40 Ci/mmol)을 ethanol로 1:50(10 μ Ci/ml)으로 稀釋하여 4°C에 保管하였다. 分析時 이 溶液 250 μ l를 緩衝液으로 稀釋하여 25ml(10 nCi/100 μ l)로 만들어 使用하였다.

(4) 抗血清...수컷 Newzealand white rabbit에서 얻어 冷凍乾燥된 E₁-G 및 P' diol-G 抗血清(neat serum 5 μ l에 해당)에 0.5ml의 脫이온水를 加하여 溶解하고(1:100稀釋), 緩衝液 5ml로 稀釋한(1:1000稀釋) 후 0.5ml分劃으로 분주하여 分析時까지 -18°C에서 保管하였다. RIA測定時 抗血清溶液의 反應最終稀釋倍數(final dilution in assay mixture)는 豫備實驗後 非放射性 ligand가 있을 때와 없을 때 抗血清稀釋曲線 사이에 radioligand의 結合率의 差異가 가장 큰 抗血清稀釋倍數를 求하여, E₁-G抗血清은 1:48,000, P' diol-G 抗血清은 1:15,000이 되도록 緩衝液으로 稀釋하여 使用하였다.

LH抗血清(rabbit anti-human pituitary LH)은 反應

最終稀釋倍數가 1:1,750,000이 되도록 稀釋하여 使用하였다.

(5) Second antibody...Second antibody는 donkey anti-rabbit serum 0.25ml를 10ml의 緩衝液으로 稀釋하여 使用하였다.

(6) Charcoal-dextran 浮遊液...Charcoal-dextran 浮遊液은 RIA測定時 free radioligand의 完全除去를 위해 豫備實驗으로 最適濃度를 決定한 後 1% charcoal(Amend社) 및 0.1% dextran(Pharmacia Fine Chemicals社)을 緩衝液에 浮遊시킨 後 30分間 잘 저어주어 使用하였다.

(7) Scintillation fluid...Toluene(DDH社)과 triton X-100(New England Nuclear社) 混合溶液(2:1, v/v)에 0.75% PPO(Sigma社)를 溶解하여 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 放射免疫測定法

(1) E₁-G 및 P'diol-G濃度の 測定

100 μ l의 稀釋尿, 緩衝液(B₀測定用), 또는 標準溶液에 100 μ l의 tracer溶液과 100 μ l의 抗血清溶液을 加하여 Vortex로 잘 混合하고 37°C에서 1時間 incubation後 ice-bath에서 30分間 冷却하고, 300 μ l의 charcoal-dextran浮遊液을 加하여 잘 섞은 後 20分間 ice-bath에 放置하였다. 그 後 4°C, 1500g에서 5分間 遠沈하여 그 上等液 250 μ l를 5ml容量의 counting vial에 옮기고, 2.5ml의 scintillation fluid를 加하여 β -counter(Packard

Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer Model B 2450)에서 10分間 計測하였다. 全 試料는 2回 反復 測定하였으며, 100 μ l의 抗血清溶液을 100 μ l의 緩衝液으로 代替하여 non-specific binding(NSB)을 測定하였다.

各 試料의 count에서 NSB count를 빼어준 後 B₀ count에 대한 各 標準溶液 count의 百分率(% B/B₀)을 計算하여 標準溶液의 log濃度에 대하여 plot하여 標準曲線을 얻고 各 稀釋尿試料의 % B/B₀值를 計算하여 標準曲線으로부터 稀釋尿中의 steroid-glucuronide濃度를 求하였다.

(2) LH濃度の 測定

100 μ l의 稀釋尿, 緩衝液(B₀), 또는 標準溶液에 100 μ l의 抗血清溶液과 100 μ l의 tracer溶液을 加하여 Vortex로 잘 混合하고, 4°C에서 48時間 incubation한 後, 100 μ l의 second antibody溶液을 加하여 다시 4°C에서 24時間 incubation하였다. 그 後 4°C, 3000g에서 45分間 遠沈하여 그 上等液을 버리고 沈澱物(bound fraction)을 γ -counter(Packard Autogamma Spectrometer Model 5210)에서 2分間 計測하였다.

모든 試料는 2回 反復 測定하였으며, 稀釋尿中 LH濃度 計算은 steroid-glucuronide RIA測定에서와 同一하였다.

2) Steroid-glucuronide放射免疫測定の 敏感度 및 精密度

steroid-glucuronide RIA 測定法の 敏感度는 95%

Table 1. Sensitivity and within- and between-batch precisions in estrone-3 α -glucuronide(E₁-G) and pregnenediol-3 α -glucuronide(P'diol-G) radioimmunoassay

	Sensitivity ¹⁾	Within-batch precision ²⁾		Between-batch precision ³⁾	
		Mean \pm SD(nmol/l)	CV(%)	Mean \pm SD	CV(%)
E ₁ -G	0.5nmol/l	(n=20)		(n=79, nmol/l)	
		1.21 \pm 0.13	10.7	31.8 \pm 4.47	14.1
		3.77 \pm 0.15	3.93	77.7 \pm 7.66	9.86
		13.9 \pm 0.58	4.17	172.0 \pm 13.8	8.04
P'diol-G	1.0nmol/l	(n=20)		(n=80, μ mol/l)	
		3.61 \pm 0.91	25.2	3.64 \pm 0.38	10.4
		13.4 \pm 1.69	12.6	17.7 \pm 1.52	8.57
		54.7 \pm 2.44	4.46	33.0 \pm 3.71	11.2

1) Sensitivity : The dose of steroid glucuronide that can be distinguished from zero dose at the 95% level of confidence.

2) Within-Batch Precision : Determined from 20 replicated samples of three concentration levels of standard solutions in one batch.

3) Between-Batch Precision : Determined from three quality control urines during assay period(number of batches in parentheses).



confidence 水準에서 B_0 count와 區分되는 標準溶液의 最小濃度로 測定하였고, within-batch precision은 3가지 濃度水準의 標準溶液을 各各 20回 反復測定한 結果의 變異係數를 計算하였다. 한편 between-batch precision은 尿 稀釋 과정과 RIA 測定の 日別 誤差를 觀察하기 위하여 濃度水準이 各기 다른 3종의 尿試料를 만들어 試驗管에 분주하여 -18°C 에서 보관하고, 每日每日의 測定時 檢査시료와 同一하게 尿中 $E_1\text{-G}$ 및 $P'\text{diol-G}$ 濃度를 測定하여 그 變異係數를 觀察하였다.

$E_1\text{-G}$ 및 $P'\text{diol-G}$ RIA 測定の 敏感度는 各各 0.5 nmol/l 와 1 nmol/l 이었으며, within-batch precision의 變異係數는 $E_1\text{-G}$ 가 $4\sim 10\%$ 이고 $P'\text{diol-G}$ 는 $4\sim 25\%$ 이었다. 한편 between-batch precision은 $E_1\text{-G}$ 와 $P'\text{diol-G}$ 모두 一般 尿試料 濃度 범위에서 $8\sim 11\%$ 의 變異係數를 보였다. (表 1)

3) 排卵週期日 및 受胎可能期間의 設定

排卵週期日은 各 排卵週期에서 아침 첫 尿의 LH濃度가 最大가 되는 날을 基準日(0日)로 하여 그 前後를 minus(-) 또는 plus(+) 符號로 표기하였다.

受胎可能期間은 精子의 女性 生殖器官內에서의 壽命을 3日로 보았으며 (France & Boyer, 1975), 血情 LH 最大値가 排卵 16時間前에 觀察된다는 報告 (Billings et al., 1972)와 尿 LH最大値가 血情 LH最大値와 同一한 날 혹은 하루전에 觀察된다는 報告 (Diezfallus & Landgren, 1977)에 따라 排卵週期日 -3日 아침 이후부터 +3日 아침이전까지를 受胎可能期間으로 設定하였다.

成 績

1. 女性 排卵週期中 아침 첫 尿 $E_1\text{-G}$ 및 $P'\text{diol-G}$ 濃度와 $E_1\text{-G}/P'\text{diol-G}$ 濃度比의 變化

1) 尿 $E_1\text{-G}$ 濃度 變化

排卵週期中 尿 $E_1\text{-G}$ 濃度 平均値의 變化는 그림 1과 같다. 濾胞期 初期(排卵週期日 -12일부터 -9日사이)에서는 일정한 濃度(平均 57.8 nmol/l)를 維持하였다가 -8일부터 增加하여 -5日과 -4日사이의 濾胞期中期에는 $82\sim 83\text{ nmol/l}$ (濾胞期 初期 平均濃度の 1 SD 水準)에 도달한 後 -2일부터 급격히 增加하여 0日에 最大値($173.2\pm 50.3\text{ nmol/l}$)에 到達하였다. 그 後 $E_1\text{-G}$ 濃度는 매우 신속히 減少하여 +1日에는 11.8 nmol/l 수준으로 減少하고 +3일에는 88 nmol/l 까지 減少하여 +10日까지의 黃體期 中期에는 $78\sim 88\text{ nmol/l}$ 사이 에 維持되었다.

濾胞期 初期(-12日~ -9日) 平均濃度の 2 SD水準

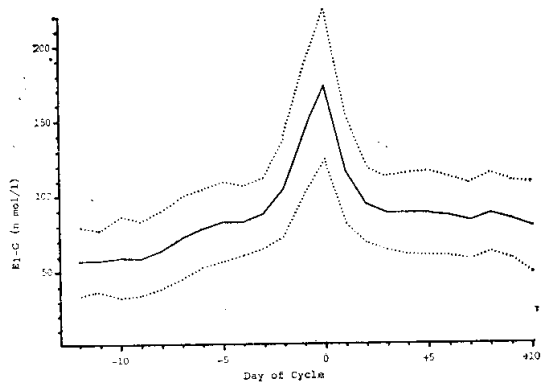


Fig. 1. The change of estrone-3 α -glucuronide ($E_1\text{-G}$) level in early morning urine throughout the ovarian cycles of 14 women; dotted lines indicate ± 1 standard deviation.

到達日은 -2日경이었고, 50% 및 100% 增加日은 各各 -3日과 -1日이었다. 本 實驗에서 受胎可能期間 始作日로 잡은 -3日에서의 尿 $E_1\text{-G}$ 濃度 平均値는 87.9 nmol/l 로 濾胞期 初期濃度에 比하여 52% 增加하였다. 또한 濾胞期 初期 平均濃度에 대한 最大値의 比는 3.0 이었고, 尿 $E_1\text{-G}$ 濃度の 有意한 증가는 -7日부터 관찰되었다 ($p < 0.01$).

2) 尿 $P'\text{diol-G}$ 濃度 變化

尿 $P'\text{diol-G}$ 濃度는 濾胞期 初期 및 中期(排卵 週期

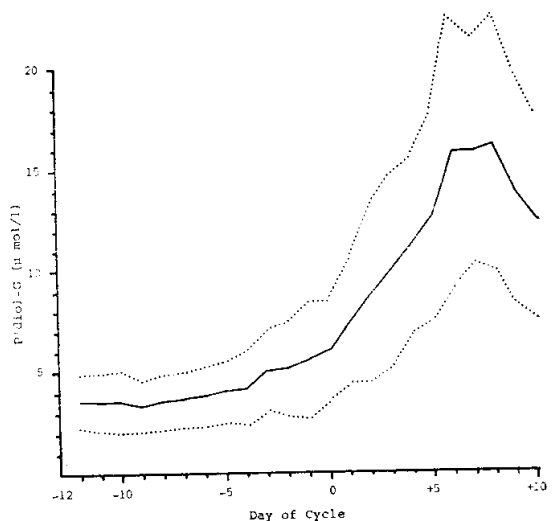


Fig. 2. The change of pregnenediol-3 α -glucuronide ($P'\text{diol-G}$) level in early morning urine throughout the ovarian cycles. Results are means for 84 ovarian cycles of 14 women; dotted lines indicate ± 1 standard deviation.

日 -12일부터 -7일 사이)에는 일정한 농도를 유지하여 전체 84배양週기의 평균농도는 $3.51 \pm 1.24 \mu\text{mol/l}$ 였고, -6일부터 서서히 증가하여 0일에 $6.03 \mu\text{mol/l}$ 에 도달한 후, 황體期에 들어서서는 신속히 증가하고 황體期中期(+6~+8일)에서 最大值에 도달하여 +8일의 평균농도는 $16.1 \mu\text{mol/l}$ 이었다(그림 2). 배양前-6일부터 0일 사이의 濾胞期 末期에서의 전체 84배양週기의 평균치는 $4.82 \mu\text{mol/l}$ 였으며, 황體期 初期(+1일~+5일)의 평균치는 $10.0 \mu\text{mol/l}$ 이었다. 濾胞期 初期 및 中期 평균농도의 2 SD水準 到達일은 0일, 50% 및 100% 증가일은 각각 -1일 및 +1일이었다. 受胎可能期間 施行日인 -3일에서의 평균농도는 $5.04 \mu\text{mol/l}$ 로 濾胞期 初期 및 中期 평균농도에서 44% 증가하였다. 濾胞期 初期 및 中期 농도에 대한 最大值의 比는 4.6이었고, 尿 P'diol-G 농도의 有意한 증가는 -4일부터 관찰되었다($p < 0.02$).

한편 배양週期中 尿 E_1-G 및 P'diol-G 평균농도의 變化를 그 最大值를 100으로하여 조사한 후 典型的인 血清estradiol과 progesterone 농도 變化와 比較한 결과는 그림 3과 같다.

3) 尿 E_1-G /P'diol-G 농도 比의 變化

尿 E_1-G /P'diol-G 농도 比의 배양週期中 變化는 그림

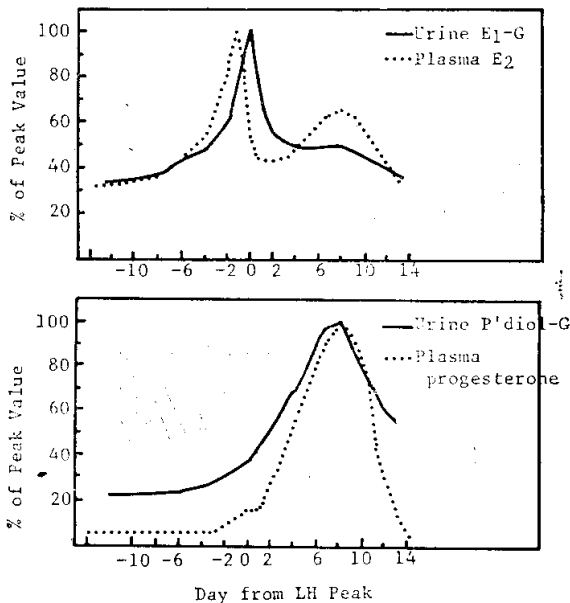


Fig. 3. The changes of steroid-glucuronide levels in early morning urine during the ovarian cycle. The data are shown as % of peak value and compared with those in typical changes of the plasma estradiol and progesterone levels(Reference 1). Day 0 represents the day of LH peak in urine or plasma.

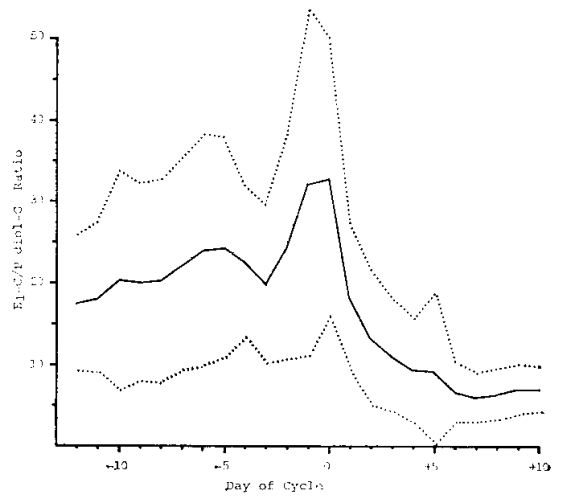


Fig. 4. The change of estrone- 3α -glucuronide(E_1-G)/pregnanediol- 3α -glucuronide (P'diol-G) ratio(nmol/ μmol) in early morning urine throughout the ovarian cycles. Results are means for 84 ovarian cycles of 14 women; dotted lines indicate ± 1 standard deviation.

4와 같다. 濾胞期 初期(-12일~+8일)에서의 농도 比는 17~20으로 비교적 일정하여 전체 84배양週기에서의 평균치가 19.2 ± 11.4 이었고, -7일부터 증가하여 -5일에는 24.2 ± 13.6 에 이른 후 -3일에는 濾胞期 初期水準으로 떨어지고, -2일부터 다시 급격히 증가하여 0일에 最大值(32.9 ± 17.1)에 달하였다. 그 후 농도 比는 減少하여 황體期 初期(+1일~+5일)에는 18.3~9.00(平均 12.1)의 範圍에 있었고, 황體期 中期(+6일~+10일)에서는 배양前 濾胞期 初期보다도 현저히 減少하여 전체 84배양週기에서의 평균이 6.58 ± 3.18 이었다.

濾胞期 初期 평균 농도 比의 50% 증가일은 -1일이었다고, -3일에서의 농도 比는 19.9로 濾胞期에서의 농도 比의 증가는 有意性이 전혀 없었다. 그러나 황體期에서의 농도 比의 減少는 그 有意性이 매우 커서 +2일에서 濾胞期 初期와 比較하여 有意한 差異를 보였다($p < 0.001$).

2. 배양週期間 아침 첫 尿 E_1-G 및 P'diol-G 농도와 E_1-G /P'diol-G 농도 比의 變動

1) 尿 E_1-G 농도 變動

尿 E_1-G 농도의 배양週期間 變動은 表 2와 같다.

各 對象者의 6回배양週기에서 比較한 濾胞期 初期濃도는 變異係數가 5.91~68.3%, 最大值에서는 8.12~45.8%로 몇몇 對象者에서는 배양週期間 變動이 컸

Table 2. Variation of intra-individual in early-follicular level, peak value and peak/early-follicular ratio of urinary estrone-3 α -glucuronide concentrations in 14 women

Subject	Early-Follicular Level		Peak Value		Peak/Early-Follicular Ratio	
	mean(nM)	CV(%)	mean(nM)	CV(%)	mean	CV(%)
1	61.6	5.91	199.5	20.1	3.30	23.6
2	57.3	7.19	194.0	11.0	3.38	13.3
3	49.6	8.48	144.6	8.12	2.93	9.13
4	52.8	11.0	135.3	24.0	2.56	19.0
5	55.5	12.5	177.0	9.38	3.22	13.9
6	55.6	15.9	170.3	20.1	3.08	17.0
7	60.8	18.1	190.1	24.4	3.13	20.9
8	62.6	23.1	181.9	17.9	2.96	16.6
9	44.0	26.9	161.4	15.6	3.90	30.3
10	72.1	32.0	206.2	30.6	3.00	30.2
11	63.7	34.1	169.4	30.8	2.69	14.8
12	65.5	40.8	211.5	37.3	3.34	27.4
13	32.2	43.2	116.5	12.6	3.93	22.8
14	71.0	68.3	183.7	45.8	2.91	29.0

Table 3. Variation of intra-individual in early-follicular level, peak value and peak/early-follicular ratio of urinary pregnanediol-3 α -glucuronide concentration in 14 women

Subjects	Early-Follicular Level		Peak Value		Peak/Early-Follicular Ratio	
	mean(μ M)	CV(%)	mean(μ M)	CV(%)	mean	CV(%)
1	3.59	5.72	21.2	11.0	5.91	9.64
2	3.44	7.76	21.9	12.9	6.42	14.8
3	3.34	13.8	20.7	13.5	6.29	15.2
4	3.93	14.2	26.1	16.8	6.79	25.8
5	3.85	15.4	24.4	16.2	6.43	20.5
6	3.02	16.9	18.4	23.5	6.11	18.5
7	3.39	17.3	20.5	14.9	6.11	11.7
8	3.50	19.3	21.2	29.2	6.30	40.6
9	2.93	20.4	18.0	37.3	6.07	28.7
10	4.04	26.2	23.1	10.4	6.13	30.8
11	3.27	30.4	25.0	45.4	7.48	22.7
12	3.65	30.6	23.3	11.3	7.11	42.9
13	3.80	33.0	24.1	20.1	6.73	24.9
14	4.32	36.0	26.7	21.9	6.63	27.6

며, 濾胞期 初期에서의 變動이 큰 對象者에서 最大値의 變動도 높았다. 反面 最大値와 濾胞期 初期 濃度の 比에서의 6回 排卵週期間 變異係數가 9.13~30.3%로 비교적 變動이 적었다.

한편 6回 排卵週期的 平均値는 對象者에 따라 濾胞

期 初期 濃도가 32.2~72.1nmol/l의 範圍에 있었고, 最大値는 116.3~211.5nmol/l였으며, 그 比는 2.56~3.93이었다.

全體 84排卵週期 中 尿 E₁-G濃度の 最大値가 觀察 되는 날은 대부분 0日(LH最大日)로 全體 排卵週期的

Table 4. Variation of intra-individual in early-follicular level, peak value, and mid-luteal level of urinary estrone-3 α -glucuronide/pregnanediol-3 α -glucuronide ratio in 14 women

Subjects	Early-Follicular Level		Peak Value		Mid-Luteal Level	
	mean	CV(%)	mean	CV(%)	mean	CV(%)
1	16.0	18.6	31.2	27.1	5.75	26.3
2	15.2	19.5	30.8	38.8	6.23	26.1
3	17.9	22.0	30.1	32.1	6.42	22.6
4	14.4	25.7	32.7	18.9	6.03	36.8
5	18.7	26.5	58.3	46.3	5.97	12.5
6	20.5	27.2	37.1	32.6	7.13	25.2
7	23.2	30.3	59.2	38.9	7.93	52.7
8	19.2	32.5	30.9	30.5	7.42	23.8
9	17.5	34.5	63.0	64.1	7.39	25.5
10	16.5	37.0	31.9	15.2	5.27	20.7
11	22.9	37.4	45.3	58.1	7.08	23.1
12	9.37	47.6	26.9	66.8	3.92	50.1
13	17.3	48.4	31.1	26.6	7.38	19.2
14	25.4	66.1	48.8	87.3	7.69	29.2

94.0%이었고 단지 5배卵週期(6.0%)만이 -1일에 E₁-G 最大值가 觀察되어 그 變動이 적었다.

2) 尿 P'diol-G濃度 變動

尿 P'diol-G濃度の 連續 6回 排卵週期間 變動은 對象者에 따라 濾胞期 初期 濃도가 5.72~36.0%의 變異係數를 보였고, 最大值에서는 10.4~45.4%, 最大值와 濾胞期 初期濃度の 比에서는 9.64~42.9%의 變異係數를 보였다(表 3).

6回 排卵週期에서의 平均値는 對象者에 따라 濾胞期 初期 濃도가 2.93~4.32 μ mol/l, 最大值가 18.0~26.7 μ mol/l, 그리고 그 比가 5.91~7.48의 範圍에 있었다.

한편 尿 P'diol-G濃度の 最大值가 관찰된 날은 그 變動이 매우 커서, 전체 84排卵週期 中 25.0%가 +7日, 21.4%가 +8日, 20.2%가 +6日이었으며, 15.5%가 +3日부터 +5日사이에서, 17.9%가 +9日부터 +12日사이에서 觀察되었다.

3) 尿 E₁-G/P'diol-G 濃度比의 變動

尿 E₁-G/P'diol-G 濃度比의 連續 6回 排卵週期間 變動은 濾胞期 初期 濃도와 最大值에서 對象者에 따라 各各 18.6~66.1% 및 15.2~82.3%의 매우 높은 變動係數를 나타내었다. 또한 黃體期 中期(+6~+10日)의 水準에서도 12.5~52.7%의 變異係數를 나타내어 尿 E₁-G/P'diol-G 濃度比의 排卵週期間變動은 전반적으로 컸다(表 4).

6回 排卵週期에서의 濃度比의 平均値는 對象者에 따

라 basal level이 9.37~25.4, 最大值가 26.9~63.0 黃體期 中期水準이 3.92~7.69의 範圍에 있었다.

한편 尿 E₁-G/P'diol-G 濃度比가 最大值를 보이는 날은 全體 排卵週期 中 44.6%가 0日(LH最大日), 41.7%가 -1日, 그리고 11.9%가 -2日부터 -5日사이에서 觀察되었다.

3. 受胎可能期間의 指標

1) 尿 E₁-G濃度の 指標調査

尿 E₁-G濃度 變化에서 受胎可能期間 始作을 推定하는데 적합한 數學的 指標를 決定하기 위하여 각종 指標가 관찰된 排卵週期日의 全體 84排卵週期에서의 分포를 調査한후, 그 百分率을 累積的으로 合하여서 그림 5에 도시하였다.

調査한 數學的 指標는 濾胞期 初期 水準의 2 SD到達日, 50% 및 100%增加日과 各 排卵週期日에서의 濃도와 濾胞期 初期 水準과의 差를 濾胞期 初期 水準에 대한 百分率로 계산하여 累積的으로 合하여 나간 % cumulative sum(% cusum)의 3回連續增加日, 50% 및 100%到達日로 受胎可能期間 始作日(-3日) 이후의 分포율을 計算하여 受胎可能期間 始作推定の 失敗率을 求하였다.

각종 指標中 % cusum의 50%到達日이 失敗率이 가장 낮아 10.7%이었으며, 濾胞期 初期 比率의 50% 增加日과 % cusum 3回連續增加日이 13.1%와 15.5%의 失敗率을, 濾胞期 初期 水準의 2 SD到達日과 % cusum

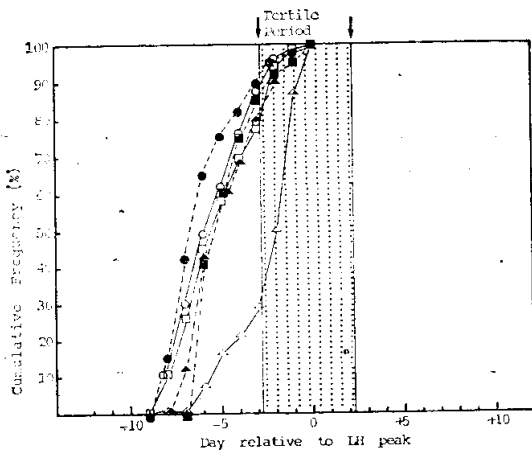


Fig. 5. The cumulative frequency(%) of days on which signals from various indices of urinary E_1-G occurred relative to the day of the LH peak in 84 ovarian cycles. The percentage cumulative sum increase was calculated from early-follicular level(days of -12~-9) and starting from day of -12.

- : Early-Follicular Level+2SD
- : Early-Follicular Level 50% Increase
- △—△: Early-Follicular Level 100% Increase
- : % Cusum 3rd Consecutive Increase
- : % Cusum 50%
- ▲—▲: % Cusum 100%

100%到達日은 20.2~22.6% 失敗率을 나타내었다. 한편 濾胞期 初期水準의 100% 增加日은 그 失敗率이 71.4%로 指標로서의 有用性이 전혀 없는 것으로 나타났다.

各 指標의 분포현황에서는 % cusum의 3回連續增加日이 -3日부터 -6日 사이에 주로 분포함으로써, 受胎可能期間 始作推定에 가장 바람직하였다.

2) 尿 P'diol-G 濃度の 指標調査

尿 P'diol-G濃度 變化를 이용한 指標調査 結果(그림 6), 모든 指標가 38%이상의 높은 失敗率을 보여 受胎可能期間 始作推定에 그 有用性이 없는 것으로 나타났으며, 특히 濾胞期 初期水準의 100% 增加日은 84.5%의 매우 높은 失敗率을 보였다.

3) 尿 $E_1-G/P'diol-G$ 濃度比의 指標調査

尿 $E_1-G/P'diol-G$ 濃度比를 利用한 受胎可能期間 始作指標 調査에서는 全體 84排卵週期 中 상당수에서 指標가 觀察되지 않으므로써 失敗率이 높았다(그림 7). 특히 濾胞期 初期水準의 100% 增加日은 전체 84排卵週期 中 35.7%에서 관찰되지 않았으며 失敗率도 60.7%로 가장 높았고, 대부분의 指標가 38% 이상의 失敗

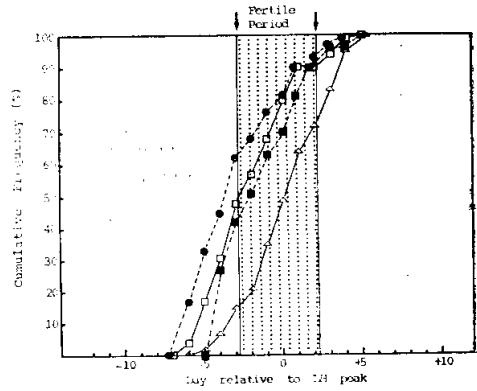


Fig. 6. The cumulative frequency(%) of days on which signals from various indices of urinary P'diol-G occurred relative to the day of the LH peak in 84 ovarian cycles. The percentage cumulative sum increase was calculated from early-follicular level(days of -12~-7) and starting from day -12.

- : Early-Follicular Level+2 SD
- △—△: Early-Follicular Level 100% Increase
- : % Cusum 3rd Consecutive Increase
- : % Cusum 50%

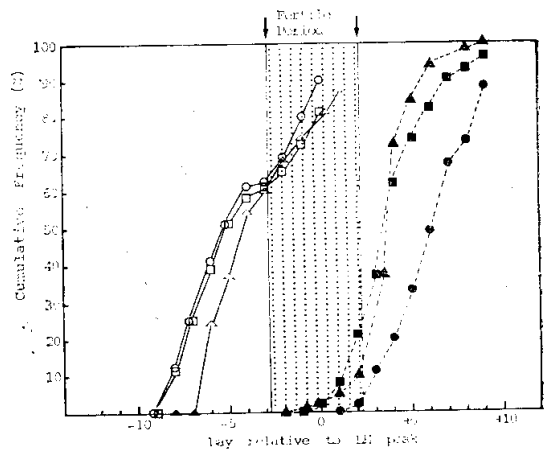


Fig. 7. The cumulative frequency(%) of days on which signals from various indices of $E_1-G/P'diol-G$ ratio occurred relative to the day of LH peak in 84 ovarian cycles. The percentage cumulative sum increase was calculated from early-follicular level(days of -12~-8) and starting from day of -12.

- : Early-Follicular Level+2SD
- : Early-Follicular Level 50% Increase
- △—△: % Cusum 3rd Consecutive Increase
- : Below 10
- : 1/3 of Early-Follicular Level
- ▲—▲: % Cusum 3rd Consecutive Decrease

率을 보여 受胎可能期間 始作을 推定하는데 有用하지 않았다.

한편 尿 $E_1-G/P/diol-G$ 濃度比를 利用하여 受胎可能期間 終了 推定の 有用性を 調査한 結果에서는 몇몇 排卵週期에서 指標가 觀察되지 않는 경우가 있었으나 受胎可能期間 終了推定の 失敗率은 % *cusum* 3回連續 減少日에서 9.5%에 불과하여 終了推定에 매우 有用한 指標인 것으로 나타났고, 濃度比가 10이하가 되는 날이나 濾胞期 初期水準의 1/3이 되는날로 調査한 指標에서는 14.3~25%의 失敗率이 관찰되었다.

考 察

尿中 *estrogen-glucuronide*와 *pregnanediol-glucuronide* 定量으로 卵巢機能을 評價하려는 노력은 이들 尿中 代謝產物의 排泄量이 生체내 *estradiol-17 β* 와 *progesterone* 生成量을 反映함으로써 變動이 심한 血清內 호르몬濃度를 利用하는 것보다 正確하다고 報告(Hobkirk & Nilsen, 1969; Hobkirk & Nilsen 1971)된 데 기초를 두고 있으며, 또한 試料의 採取가 容易하고, 最近 開發된 *steroid-glucuronide* 放射免疫測定法은 抗血清을 손쉽게 얻을 수 있으며(Kellie et al., 1972) 稀釋 尿試料를 직접 使用함으로써 干涉物質의 影響을 적게 받아 分析이 簡便, 正確하고 特異성이 높다는 長點(Samarajeewa & Kellie, 1975; Bolton & Rutherford, 1976; Samarajeewa et al., 1979)으로 큰 관심은 끌여왔다.

이와같은 分析方法이 소개된 후 尿中 *steroid-glucuronide*의 排卵週期에 따른 濃度變化를 臨床 診療에 應用하려는 研究가 試圖되었다.

Stanczyk等(1980)은 各種 *estrogen-glucuronide*를 個別的으로 調査하여, 排卵週期에 따른 尿 *estrone-3-glucuronide*, *estradiol-17 β -glucuronide*, *estradiol-3-glucuronide*, *estriol-3-glucuronide* 및 *estriol-16 α -glucuronide* 濃度變化가 모두 血清 *estradiol*濃度 變化와 그 樣相이 같으므로서 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 모두 有用하나, 특히 *estradiol 17 β -glucuronide*濃度에서 血清 *estradiol*濃度와의 相關係數가 0.92로 가장 有用하며, *estrone-3-glucuronide* 濃도가 그 다음으로 有用하다고 報告하였다.

반면 Baker等(1979)과 Lehtinen等(1979)은 *estrone-3-glucuronide*가 尿中 排泄量이 가장 많고 排卵週期에 따른 濃度變化가 가장 뚜렷하여 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 가장 有用하다고 報告하여 Stanczyk等(1980)의 報告와는 다소 差異가 있으나, *estrone-3-glucuronide* 濃도가 有用한 指標가 된다는 점에서는 一致하였다.

24時間 尿와 아침 첫 尿의 比較研究에서는 Lehtinen等(1979)은 一般的으로 아침 첫 尿에서 보다 24時間 尿에서 *estrogen-glucuronide* 濃度變化가 더욱 뚜렷하나 *estrone-3-glucuronide*만은 아침 첫 尿에서의 濃度變化가 24時間 尿만큼 뚜렷하다고 報告하였고, Collins等(1979)과 Denari等(1981)의 報告도 이 結果를 뒷받침하였다.

한편 尿 *pregnanediol-glucuronide*濃도에 관한 研究에서는 血清 *progesterone*濃도와 相關係數가 높고 그 絕對濃도가 *estrogen-glucuronide*濃도와 100배 가까운 差가 있음이 밝혀져, 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 尿 *pregnanediol-glucuronide*濃도가 더욱 有用한 指標가 될 수 있다고 報告되었으며, 특히 Baker等(1979)과 Collins等(1979)은 尿 *estrone-3-glucuronide*와 *pregnanediol-3-glucuronide*濃度比의 排卵週期에 따른 變化가 각종 *glucuronide* 濃度變化보다 더욱 뚜렷하며 尿試料의 採取時間과 無關하므로서 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 매우 簡便하고 有用한 指標가 된다고 報告한 바 있다.

그러나 이와같은 報告는 그 대부분이 20명 내외의 對象者에서 1回 排卵週期中 平均濃度의 變化만을 관찰한 것으로 報告者에 따라 다소의 差異를 보이고 있으며 특히 女性 卵巢機能 觀察에 중요한 同一女性의 排卵週期間 濃度變動에 관한 報告는 거의 없는 실정이었다. 또한 排卵 前 충분한 時間의 餘裕를 두고 排卵을 豫見하여 受胎可能 期間의 始作과 終了를 推定할 수 있는 數學的 指標와 실지 각 女性의 排卵週期에서의 豫見失敗率 調査는 Adlercreutz等(1980)의 *estrogen-glucuronide*에서의 報告가 唯一한 것으로 *pregnanediol-glucuronide*濃도나 *estrone-glucuronide*와 *pregnanediol-glucuronide*濃도比에서의 報告는 全無한 상태로, Collins等(1979)과 Denari等(1981)은 臨床診斷과 治療에 應用하기까지에는 信賴度에 관한 研究가 必要함을 강조한 바 있다.

著者의 實驗結果 尿 LH最大日을 基準으로 한 각 排卵週期日에서의 平均濃度 變化는 尿 E_1-G 濃도가 濾胞期 初期(-12日~-9日)濃도는 平均 57.8nmol/l로 -8日부터 增加하여 0일에 最大值 173.1nmol/l에 이룬後 減少하여 黃體期에서는 78~88nmol/l이었다(그림 1). Collins等(1979)은 濾胞期 初期 平均濃도를 30~40nmol/l라 報告하여 本 結果보다 낮았고 Baker等(1979)은 50~80nmol/l로 다소 높게 報告하였으나, 最大值에서는 서로 큰 差異가 없었다. 本 實驗에서 受胎可能期間의 始作日로 잡은 -3日에서의 尿 E_1-G 濃도 平均値는 87.9nmol/l로 濾胞期 初期濃度에서 52% 增加한 것으로

나타나 濾胞期 初期 平均濃度の 50%增加가 受胎可能 期間始作의 推定에 적합한 數學的 指標가 될 수 있음을 提示하였다. 또한 尿 E₁-G濃度の 增加는 -7일부터 有意한 것으로 나타나 Adlercreutz等(1980)의 報告와 比較하여 1~2일이 빨랐다.

尿 P'diol-G濃度の 變化(그림 2)는 濾胞期 初期 및 中期(-12日~-7日)의 平均濃도가 3.51 μ mol/l로 -6일부터 增加하여 +6일부터 +8일사이의 黃體期 中期에 最大值를 보여 +8일의 平均值는 16.1 μ mol/l이었다. 이와같은 結果는 Collins等(1979)이 報告한 3.5 μ mol/l의 濾胞期 初·中期濃도와 18 μ mol/l의 最大值와는 유사하였으나, Baker等(1979)과 Denari等(1981)이 보고한 1.8~2.5 μ mol/l의 濾胞期 濃도와는 差異가 있었다.

濾胞期 初·中期濃度の +2 SD水準은 0일에 觀察되었고, 50% 및 100%增加日은 各各 -1日 및 +1日로 觀察되어 受胎可能期間 始作日인 -3日과는 差가 있었다. 비록 -3日에서의 平均濃도가 濾胞期 初·中期水準의 44% 增加된 것이었으나 위와같은 結果와 또한 尿 P'diol-G濃度增加의 有意성이 -4일에 가서야 관찰된다는 사실은 尿 P'diol-G濃度 變化로써 受胎可能期間 始作을 推定하는데 어려움이 있으리라고 암시하는 것이다.

이와같은 女性 排卵週期中 尿 E₁-G 및 P'diol-G濃度 變化는 비록 血清 estradiol 및 progesterone濃度變化와의 相關關係는 調査하지 못하였으나 典型的 血清 estradiol과 progesterone濃度變化와 比較한 結果는 尿 E₁-G濃도가 黃體期에서의 second surge를 명백히 보이고 있지는 않으나 血清濃도와 큰 差異가 없는 것으로 나타나(그림 3), 尿 steroid-glucuronide濃度變化가 女性 卵巢機能評價에 利用될 수 있음을 보여주었다.

Baker等(1979)과 Collins等(1979)이 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 매우 有用하다고 報告한 尿 E₁-G/P'diol-G濃度比는 濾胞期 初期의 平均値가 17~20으로 -7일부터 增加하여 0일에 最大值(32.9)에 到達하였다(그림 4). 그後 黃體期에 들어서면서 급격히 減少하여 黃體期 中期에서는 濃度比가 10以下로 떨어져 濾胞期 初期水準보다도 낮았다. Baker等(1979)은 濃度比의 濾胞期 初期水準을 15~20이라 報告하여 本 結果와 一致하였으나 Collins等(1979)은 다소 낮게 보고하였고, 最大值는 34라고 報告하여 本 結果와 一致한 反面, Baker等(1979)의 報告는 60으로 높은 편이었다. 黃體期 中期에서 濃度比가 10以下로 減少하는 것은 本 結果나 Baker等(1979) 및 Collins等(1979)의 結果와 모두 同一하였다. 本 研究結果 尿 E₁-G/P'diol-G濃度比는 濾胞期에

서는 對象者간의 變動이 매우 컸고 또한 排卵週期에 따른 濃度比의 變化가 有意성이 전혀 없는 것으로 나타나 受胎可能期間 始作을 推定하는데 큰 도움을 주지 않으나, 黃體期에서의 比의 減少가 현저하여 受胎可能期間 終了를 推定하는데 有用하리라는 것을 암시하였다.

이와같이 全體 84排卵週期에서의 尿 E₁-G 및 P'diol-G의 濃도와 E₁-G/P'diol-G濃度比의 濾胞期와 黃體期에 따른 變化는 뚜렷하여, 血清 estradiol과 progesterone濃度の 變化와 密接한 關聯을 맺고 있음을 間接적으로 알 수 있었으나, 이들 steroid-glucuronide濃도나 濃도比의 排卵週期間 變動 調査에서는 높은 變異係數가 觀察됨으로써 卵巢機能 評價와 排卵豫見의 實地 臨床利用時 신중히 고려되어야 함을 示唆하였다. 즉 各 對象者에 있어서 連續 6回 排卵週期間 變異係數는 尿 E₁-G濃度の 경우 濾胞期 初期 濃도와 最大值 모두에서 몇몇 對象者를 제외하고는 상당히 큰 變動이 있었다(表 2). 그러나 最大值에 대한 濾胞期 初期濃도는 비교적 그 變動이 적었고(變異係數 9.13~30.3%), 또한 E₁-G濃도의 最大值가 觀察된 날도 變動이 매우 적으므로 尿 E₁-G濃도의 濾胞期 初期濃도에 대한 增加率이 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 비교적 有用한 指標가 될 수 있음을 보여 주었다.

反面 尿 P'diol-G濃도는 排卵週期間 變動은 E₁-G濃도보다 다소 적었으나(表 3), P'diol-G最大值가 觀察된 날은 전체 84週期的 66.6%가 +6일부터 +8일사이에 분포되어 있었고 15.5%가 +3일부터 +5일사이에, 그리고 17.9%가 +9일부터 +12일사이에 넓게 分布함으로써 매우 큰 變動을 보였다. 또한 卵巢機能 評價와 排卵豫見에 매우 有用하다고 報告된 尿 E₁-G/P'diol-G濃도比에서는 排卵週期 전반적으로 매우 큰 變動을 보였고(表 4), 最大值가 觀察된 날도 비교적 變動이 커서 그 有用성이 낮을 것임을 示唆하였다.

한편 受胎可能期間을 豫見하는 데 적합한 指標의 調査에서는 濃度變化를 쉽게 파악하기 위하여 % cusum 계산법(Wohl, 1977)을 利用하여, 尿 E₁-G濃도의 % cusum 50%到達日 및 3回 連續增加日과 濾胞期初期水準의 50%增加日에서 受胎可能期間 始作 推定の 失敗率이 낮아 排卵豫見에 有用함이 밝혀져(그림 5), 平均濃度 變化와 變動 調査 結果와 一致하였으나, Adlercreutz等(1980)이 basal level의 2 SD水準到達日이 失敗率이 가장 낮다고 報告한 것과는 다소 差異가 있었다. 한편 推定 失敗率뿐 만이 아니라 推定 時期를 고려할 때 尿 E₁-G濃도의 % cusum 3回 連續增加日이 指標로서 가장 바람직한 것으로 나타났다.

尿 P'diol-G濃도와 E₁-G/P'diol-G濃도比에서는 各

種 數學의 指標가 모두 受胎可能期間 始作 推定에 높은 失敗率을 나타내어(그림 6과 7) 變動調査結果와 함께 排卵豫見에 도움이 못되는 것으로 밝혀졌다. 이것은 尿 P'diol-G濃도가 受胎可能期間의 始作日일 -3일까지 별 뚜렷한 增加가 보이지 않으며 E₁-G/P'diol-G 濃度比에서는 排卵前 濾胞期에서 分析值간에 큰 變動이 보이는 데 기인하는 것으로 생각된다. 반면에 濃度比를 利用한 受胎可能期間終了推定에서는 % cusum 3回連續減少日이 9.5%의 낮은 失敗率을 나타내고 있으며(그림 7), 또한 그 대부분이 受胎可能期間 終了後 3日 이내에 관찰된다는 점에서 매우 有用한 指標가 됨을 알 수 있었다.

이상과 같은 結果는 尿 E₁-G 및 P'diol-G濃도와 E₁-G/P'diol-G濃度比 모두가 女性 卵巢機能을 評價하고 排卵을 豫見하는데 매우 有用하게 利用될 수 있으리라는 과거의 報告와는 다소 差異가 있는 것으로서 尿 E₁-G 및 P'diol-G 濃度나 그 濃度比로 女性 卵巢機能을 관찰하고 臨床診療에 應用하기 위하여는 排卵週期間 變動이 신중히 고려되어야 하고, 排卵을 豫見하고 受胎可能期間의 始作과 終了를 推定하는데 있어서 尿 E₁-G濃도의 % cusum 3回連續增加日과 E₁-G/P'diol-G 濃度比의 % cusum 3回 連續減少日이 有用한 指標가 되는 것으로 생각한다.

結 論

尿 estrone-3 α -glucuronide(E₁-G) 및 pregnanediol-3 α -glucuronide(P'diol-G)濃도와 E₁-G/P'diol-G 濃度比의 排卵週期 中 變化와 同一女性의 排卵週期間 變動을 觀察하고, 受胎可能期間의 豫見에 적합한 指標를 調査하려는 目的으로 韓國人 女性 14명을 對象으로 連續 6回排卵週期(總 84排卵週期)동안 매일매일의 아침 첫 尿(總 2,245試料)에서 尿 LH, E₁-G 및 P'diol-G濃度를 放射免疫測定法으로 分析하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 對象 14名 總 84排卵週期에서 尿 E₁-G平均濃도는 濾胞期 初期에는 變化가 없었으며 濾胞期 中期부터 增加하여 LH最大日에 最大値를 보인후 減少하였으며, 尿 P'diol-G平均濃도는 濾胞期 初期 및 中期에서는 일정하였고, 濾胞期末부터 增加하여 黃體期 中期에 最大値를 보였다. 이와같은 排卵週期中 尿 E₁-G 및 P'diol-G濃度變化는 血清 estradiol 및 progesterone 濃度變化와 큰 差異가 없었다.

尿 E₁-G/P'diol-G濃度比는 濾胞期 中期부터 增加하여 LH最大日에 最大値에 到達한 후 黃體期에서는 급

격히 減少하여 黃體期 中期에는 濾胞期 初期 水準보다도 현저히 낮았다.

2. 各 對象者의 6回排卵週期間 變動은 尿 E₁-G濃度の 경우 濾胞期 初期에서 5.91~68.3%, 最大値에서 8.12~45.8%의 變異係數를 보였으며, 濾胞期 初期에서의 變動이 큰 對象者에서 最大値의 變動도 컸다.

尿 P'diol-G濃度の 排卵週期間 變動은 濾胞期 初期에서 5.72~36.0%, 最大値에서 10.4~45.4%의 變異係數를 보였다.

尿 E₁-G/P'diol-G濃度比의 排卵週期間 變動은 濾胞期 初期에서 18.6~66.1%, 最大値에서 15.2~82.3%, 黃體期 中期에서 12.5~57.7%의 높은 變異係數를 보였다.

3. 受胎可能期間을 豫見키 위한 指標 調査에서는 尿 E₁-G濃度の %cusum 50%到達日과 3回連續增加日 및 濾胞期 初期水準의 50% 增加日에서 受胎可能期間始作 推定の 失敗率이 낮았고 그 中 %cusum 3回連續增加日이 가장 바람직한 指標로 나타났으나, 尿 P'diol-G濃度나 E₁-G/P'diol-G 濃度比의 各種 指標에서는 失敗率이 높았다.

한편 受胎可能期間終了를 推定하는데 있어서 是 排卵後 % cusum 3回 連續減少日이 그 失敗率과 排卵週期內 分布로보아 가장 바람직한 指標이었다.

4. 以上과 같은 結果에서, 尿 E₁-G 및 P'diol-G濃도와 E₁-G/P'diol-G濃度比는 排卵週期內 濾胞期和 黃體期에서의 變化가 뚜렷하고 血清濃度變化和 差異가 없으므로 女性 卵巢機能評價와 臨床診療에 도움이 되나 높은 排卵週期間 變動이 고려되어야만 하겠으며, 한편 受胎調節을 위한 受胎可能期間 豫見指標로서는 尿 E₁-G濃도와 E₁-G/P'diol-G濃度比가 有用함으로써 앞으로 臨床診療에 크게 기여할 수 있으리라 생각된다.

—ABSTRACT—

Changes of Urinary Estrone-3 α - and Pregnanediol-3 α -glucuronide Levels during Human Ovarian Cycles.

Jung Ho Han* and Bum Suk Tchai

The Institute of Reproductive Medicine and Population* & Department of Biochemistry, College of Medicine Seoul National University, Seoul, Korea

To assess the reliability of monitoring ovarian function and fertile period, the concentrations of urinary

LH, estrone-3 α -glucuronide(E₁-G) and pregnanediol-3 α -glucuronide(P'diol-G) were measured by direct radioimmunoassay on unextracted daily samples of early morning urine throughout the 6 consecutive ovarian cycles of 14 Korean women.

The changes in levels of urinary E₁-G, P'diol-G and E₁-G/P'diol-G ratio during ovarian cycle, the intra-individual variations, and the suitability of various mathematical indices for predicting the start and finishing of the fertile period were observed.

The results have shown that the measurement of E₁-G and P'diol-G in early morning urine may be of value for monitoring follicular development and luteal function in women over long periods of time without the problems of stress and inconvenience to the patients. The most feasible indices for predicting the start and finishing of the fertile period were obtained in urinary E₁-G and E₁-G/P'diol-G ratio respectively.

This study was supported by World Health Organization.

參 考 文 獻

- Adlercrutz, H., Lehtinen, T. and Kairento, A.L.: *Prediction of ovulation by urinary estrogen assays. J. Steroid Biochem.*, 12:395-401, 1980.
- Baker, T.S., Jennison, K.M. and Kellie, A.E.: *The direct radioimmunoassay of estrogen glucuronides in human urine. Biochem. J.*, 177:729-738, 1979.
- Bauld, W.S.: *Some errors in the colorimetric estimation of oestriol, oestrone and oestradiol by the Kober reaction. Biochem. J.*, 56:426-434, 1954.
- Bauld, W.S.: *Separation of oestrogens in urinary extracts by partition chromatography. Biochem. J.*, 59:294-300, 1955.
- Bernstein, D., Frishman, H.B., Levin, S. and Schwartz, S.: *The value of urinary pregnanediol estimation for monitoring early pregnancies. Fertil. Steril.*, 29:141-143, 1978.
- Billings, E.L., Billings, J.J., Brown, J.B. and Burger, H.G.: *Symptoms and hormonal changes accompany ovulation. Lancet*, I:282-284, 1972.
- Bolton, A.E. and Rutherford, F.J.: *Evidence for the presence of 6-keto-oestradiol-17beta in human plasma-implications for oestradiol-17 beta radioimmunoassays. J. Steroid Biochem.*, 7:71-72, 1976.
- Brown, J.B.: *A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine. Biochem. J.*, 60:185-193, 1955.
- Brown, J.B., Klopfer, A. and Loraine, J.A.: *The urinary excretion of oestrogens, pregnanediol and gonadotrophins during the menstrual cycle. J. Endocr.*, 17:401-410, 1958.
- Cargille, C.M., Ross, G.T. and Yoshimi, T.: *Daily variations in plasma follicular stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle. J. Clin. Endocr.*, 29:12-19, 1969.
- Collins, W.P. and Newton, J.R.: *The ovulatory cycle. In: Biochemistry of Women-Clinical Concepts.*, Eds. Curry, A.S. and Hewitt, J.V., CRC Press, Cleveland, Ohio, 1974, pp.1-22.
- Collins, W.P., Collins, P.O., Kilpatrick, M.J., Manning, P.A., Pike, J.M. and Tyler, J.P.P.: *The concentrations of urinary estrone-3-glucuronide, LH and pregnanediol-3 α -glucuronide as indices of ovarian function. Acta Endocr.*, 90:336-348, 1979.
- Denari, J.H., Farinati, Z., Casas, P.R.F. and Oliva, A.: *Determination of ovarian function using first morning urine steroid assays. Obstet. Gynecol.*, 58:5-9, 1981.
- Diczfalusy, E. and Landgren, B.M.: *Hormonal changes in menstrual cycle. In: WHO Symposium on Advances in Fertility Regulation.*, Eds. E. Diczfalusy, Moscow, USSR, November 16-19, 1976, Scriptor, Copenhagen, 1977, pp.21-71.
- France, J.T. and Boyer, K.G.: *The detection of ovulation in humans and its application in contraception. J. Reprod. Fert., Suppl.* 22:107-120, 1975.
- Haning, R.V.Jr., Satin, K.P., Lynskey, M.T., Levin, R.M. and Speroff, L.: *A direct radioimmunoassay for estradiol-16-glucuronide in urine for monitoring pregnancy and induction of ovulation. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 128:793-802, 1977.
- Hobkirk, R. and Nilson, M.: *Identification of some urinary conjugated metabolites of 17- β -estradiol-6, 7-³H-glucosiduronate in the human female. Steroid*, 14:533-539, 1969.
- Hobkirk, R. and Nilson, M.: *Metabolism of 17 β -estradiol to 17 β -estriol-3-glucuronate and 17 β -estr-*

- iol-17-glucuronate by the normal human female. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 32:779-785, 1971.
- Johansson, D.B., Wide, L. and Gemzell, C.: Luteinizing hormone and progesterone in plasma and LH and oestrogens in urine during 42 normal menstrual cycles. *Acta Endocr. (Kbh.)*, 68:502-512, 1971.
- Kellie, A.E., Samuel, V.K., Riley, W.J. and Robertson, P.M.: Steroid glucuronide-BSA complexes as antigens: The Radioimmunoassay of steroid conjugates. *J. Steroid Biochem.*, 3:275-288, 1972.
- Klopper, A., Michie, E.A. and Brown, J.B.: A method for the determination of urinary pregnanediol. *J. Endocr.*, 12:209-215, 1955.
- Klopper, A.I.: Endocrine factors in abortion and premature labor. In: *Endocrinology of Pregnancy*, Eds. F. Fuchs and A.I. Klopper, New York, Happer and Row, 1971, p.332.
- Kulin, H.E., Bell, P.M., Santen, R.J. and Ferber, A.J.: Intergration of pulsatile gonadotrophin secretion by timed urinary measurements: an accurate and sensitive 3-hour test. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 40:783-789, 1975.
- Lehtinen, T., Kairento, A.L. and Adlercreutz, H.: Monitoring of ovarian activity by the radioimmunological determination of estrogen glucuronides, estrone and 17 β -estradiol in urine. In: *Proceedings of the IX Meeting of International Study Group for Steroid Hormone*, Eds. H. Adlercreutz et al., Rome, December 5-7, 1979, pp374-381.
- Preedy, J.R.K. and Aitken, E.H.: Column partition chromatography of estrone, estradiol-17 β and estriol in phenolic extracts of urine: Fluorescence characteristics of interfering materials. *J. Biol. Chem.*, 236:1297-1299, 1961.
- Samarajeewa, P. and Kellie, A.E.: The radioimmunoassay of steroid glucuronides: The estrogen C-3 glucuronides as haptens. *Biochem. J.*, 151:369-376, 1975.
- Samarajeewa, P., Cooley, G. and Kellie, A.E.: The radioimmunoassay of pregnanediol-3 α -glucuronide. *J. Steroid Biochem.*, 11:1165-1171, 1979.
- Smith, O.W.: Free and conjugated estrogens in blood and urine before and during parturition in normal human pregnancy. *Acta Endocr. (Kbh.)*, Suppl. 104: 1-31, 1966.
- Sobota, J.T. and Kirton, K.T.: Comparison of urinary pregnanediol with plasma progesterone levels to detect ovulation. *Obstet. and Gynecol.*, 35:752-757, 1970.
- Stanczyk, F., Miyakawa, I. and Goebelsmman, U.: Direct radioimmunoassay of urinary estrogen and pregnanediol glucuronides during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137:443-450, 1980.
- Strand, A.: Estriol and pregnanediol estimations in the urine as an aid in the examination of placental function. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 42(Suppl. 6):96-104, 1963.
- Tulchinsky, D. and Korenman, S.G.: A radio-ligand assay for plasma estrone; normal values and variations during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocr.*, 31:76-80, 1970.
- Younglai, E.V., Smith, S.L., Cleghorn, J.M. and Steiner, D.L.: Variation in ovarian steroid levels during the luteal phase of the menstrual cycle. *Clin. Biochem.*, 8:234-241, 1975.
- Yussman, M.A. and Taymor, M.L.: Serum levels of follicular stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. *J. Clin. Endocr.*, 30: 369-399, 1970.
- Wide, L., Nillius, J., Gemzell, C. and Roos, P.: Radioimmunosorbent assay of FSH and LH in serum and urine from men and women. *Acta Endocr. (Kbh.)*, Suppl. 174:1-58, 1973.
- Wohl, H.: The cusum plot: its utility in the analysis of clinical data. *New England J. Med.*, 296:1044-1045, 1977.
- Wright, K., Collins, D.C., Musey, P.I. and Preedy, J.R.K.: Direct radioimmunoassay of specific urinary estrogen glucuronides in normal men and nonpregnant women. *Steroids*, 31:407-426, 1978.