尿中 LH サージからみた排卵予測

熊本大学医学部産科婦人科学教室

河野哲郎, 松浦講平, 本田律生

西村弘, 田中信幸, 岡村均

Prediction of Ovulation by Urinary LH Surge

Tetsuro KAWANO, Kohei MATSUURA, Ritsuo HONDA,
Hiroshi NISHIMURA, Nobuyuki TANAKA and Hitoshi OKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

To investigate the usefulness of a semi-quantitative assay of urinary luteinizing hormone (LH) for predicting ovulation, the relationship among urinary LH, serum LH, serum estradiol (E_2) and ultrasonographic observations of follicles were examined in 32 infertile women (35 cycles) at spontaneous (7), clomiphene (13) or cyclofenil (3) induced or hMG (12) induced cycles. Their urine samples were collected 3 times a day for LH assay, starting from about the 10th cycle day or when follicles having a diameter of 10mm or more were detected to the day of ultrasonographical confirmation of follicle ruptures. In the morning on these days, blood was taken twice daily for LH and E_2 determination at intervals of 30 min. In spontaneous cycles, urinary LH was ($P<0.001$) correlated to a significant extent with the serum LH and E_2 levels, and follicle rupture was observed 1.9 days after the urine LH surge. In contrast, there was no significant correlation between the urine LH and serum LH or E_2 levels in the ovulation induced cycles. In addition, the period from urine LH positive to follicle rupture was significantly ($P<0.05$) prolonged in those cycles compared with that in spontaneous cycles. These results suggested that the urine LH determination was good for predicting ovulation in spontaneous cycles, but it was also necessary to monitor the follicle sizes by ultrasonography in ovulation induced cycles.

Key words : ovulation, urinary LH, serum LH, serum E_2 , ultrasonography

緒 言

一般不妊症診断においては、基礎体温測定、頸管粘液検査、尿中エストロゲン定量や超音波断層法による卵胞計測等の方法により、排卵時期を予測しているが、その予見性という点ではなお確実性に乏しい。血中 LH の上昇開始から排卵までの時間は16~48時間である¹³⁾とされており、血中 LH 値を連続的に測定することが排卵を予測する方法としては最も信頼性の高い手段である。しか

し、日常診療レベルで応用するには測定に要する人的、時間的な点で問題が多い。尿中 LH は測定方法も簡便かつ迅速であり⁴⁹⁾、さらに血中 LH の値とよく相関する⁷⁾⁸⁾¹²⁾ことから、尿中 LH レベルの変動を把握することによって高い確率で排卵が予測できれば、その臨床的価値はかなり高いものと考えられる。今回、半定量測定キットによる尿中 LH 測定を行い、血中の LH、 E_2 値ならびに経腔超音波断層法所見との相関性を検討して、本法による排卵予測の可能性について追求した。

対象および方法

対象は平成3年4月から9月までの6カ月間に当科不妊外来で卵胞発育のモニタリングを行った不妊婦人32名(35周期)で、その内訳は1)自然周期群7名(7周期)、2)経口排卵誘発剤投与群:クロミッド(clomiphene citrate)12名(13周期)、セキシピッド(cyclofenil)3名(3周期)計15名(16周期)、3)human menopausal gonadotropin(hMG)投与群:hMG単独5名(5周期)、クロミッド-hMG連続投与周期7名(7周期)計11名(12周期)である。クロミッド(50~100mg/日、5日間)あるいはセキシピッド(400~600mg/日、7日間)は、月経周期5日目から投与を開始し、hMG単独投与は周期3日目から150単位/日で開始し、クロミッド-hMG併用周期は、クロミッド投与に引続き周期10日目からhMG150単位を連日投与し反応性に応じて増量した。周期10日目あるいは最大卵胞径10mm以上を認めた時点から経腔超音波断層法による卵胞発育のモニタリングを開始し、発育卵胞の消失・ダグラス窩液貯留の出現によって卵胞破裂が確認されるまで連日発育卵胞数と卵胞径を計測した。連日午前中に30分間隔で2回採血を行い、血清分離後-20℃で保存し後日LHおよび E_2 値を測定した。同時に8時、16時、24時の3回随時尿の採取を指示し、翌日持参させ一括してLHの半定量測定を行った。血中のLH値はヒト下垂体由来の標準品を用いたEIA法(エルモテック-LH)で測定し、 E_2 値は市販のRIAキット(DPC社製)で測定した。interassay CVおよびintraassay CVは共に10%以下であった。尚、今回の対象症例では排卵刺激目的でのhCG投与は、クロミッド周期では行わず、hMG投与周期でも平均径18mm以上の発育卵胞が確認された時点で尿中LHが陽性を示さない場合のみ行うように設定したが、この条件を満たしhCGを投与した例は12周期中7周期(58%)であった。

尿中LHの半定量キット(エルチェック)は、金コロイドを標準物とし、LHの α および β サブユニットに対するモノクローナル抗体を用いたサイドイッチ法を原理としており、専用判定プレートに赤紫色のスポットが認められた場合を陽性とし、本研究期間中は同一検者がその濃さによって陽性を(+)から(+++)の3段階に分けた。本キットの添付書によれば、試薬作製時の設定感度は、hLH濃度が20IU/Lで(+), 40IU/Lで(++), 80IU/L以上で(+++)となっている。

有意差検定にはpaired t検定または直線回帰検定を用いた。

結 果

1. 経時的变化(図1, 2, 3)

図1に自然周期症例の各パラメータの変動を示した。周期15日目の8時に尿中LHが(+)を呈し、その後順調に(+++)まで増加し、その2日後に超音波断層法で卵胞の消失とダグラス窩にecho free spaceが確認された。基礎体温表の高温相への移行は、尿中LH(+)出現の4日後、(++)からは2日後であった。

図2はクロミッド投与周期症例で、尿中LHが(+)を呈した後、一旦は陰性化し、その後再び

(+++)まで増加するパターンをとり、卵胞破裂は尿中 LH (+) 出現の3日後, (+++) 出現からは2日後に認められ、高温相移行は (+) 出現の5日後であった。

図1：自然周期症例

Y.H.33歳 0 妊 0 産

不妊期間 7 年 8 ヶ月の子宮内膜症 (minimal stage) 患者で、尿中 LH が (+) から (+++) まで増加した後、漸減する規則的なパターンを示した。

図2：クロミッド投与周期症例

M.T.32歳 0 妊 0 産

不妊期間 8 年 8 ヶ月の患者で男性因子を伴い、人工授精目的でクロミッドによる周期調整を行なった。尿中 LH が陽性化した後、再び陰性化する不規則なパターンを示した。

図3は月経周期5日目から9日目までクロミッド100mgを投与し、10日目よりhMG 150IUを連日投与した症例で、尿中LHが(++)から(+++)まで増加したのち(+)まで減少し、再び(+++)に増加するパターンをとり、卵胞破裂は尿中LH(++)出現の2日後、基礎体温の高温相移行は3日後にみられた。この例では妊娠が成立した。

図3：hMG投与周期症例

A.K.27歳 0妊0産

不妊期間5年10ヵ月の双頸双角一腔中隔症例で、腔中隔を切除後hMGを投与した。尿中LHが(++++)を呈した後(+)まで減少し、再び(++++)まで増加する不規則なパターンを示した。

図4：尿中LH出現から卵胞破裂までの日数

尿中LH陽性3段階別に、その出現から卵胞破裂までの日数を示す。尿中LH(+)出現から卵胞破裂までの日数は自然周期に比較し、排卵刺激周期では有意($P < 0.05$)に延長したが、(++)以上の出現からの日数は3群間に有意差はなかった。

(数値は平均±標準偏差で示した。カッコ内は症例数を表す。)

2. 卵胞破裂までの日数 (図4)

尿中LH(+)出現から卵胞破裂確認までの平均日数は、自然周期では1.9日であったが、クロミッド

ド投与周期では3.5日, hMG 投与周期では4.2日であり, この両者は自然周期と比較して有意に長かった ($p < 0.05$)。しかし, 尿中 LH (++) と (+++) 出現日から卵胞破裂までの日数で比較すると, 3群の間に有意差は認められなかった。

3. 基礎体温高温相への移行までの日数 (図5)

尿中 LH (+), (++) , (+++) 出現から高温相移行までの平均日数を検討すると, 自然周期では各々2.9, 2.5, 2.8日と変動しなかった。クロミッド投与周期では4.1, 2.2, 1.9日, hMG 投与周期では4.0, 4.3, 1.3日と (+) から (+++) まで陽性度に従って短縮していたが, 各群間に有意差はみられなかった。

4. 血中 LH 値との比較 (図6)

血中 LH 値は律動的に変動することが知られているため, この変動による影響を可及的に把握して検討する目的で午前中30分間隔で2回採血を行い, その平均値で尿中 LH と比較検討した。

図5：尿中 LH 出現から基礎体温上高温相への移行までの日数

尿中 LH 陽性 3 段階別に, その出現から基礎体温上高温相への移行までの日数を示す。3 群間に有意差は認めなかった。

(数値は平均±標準偏差で示した。カッコ内は症例数を表す。)

図6：尿中 LH 半定量と血中 LH 値の比較

自然周期では, 尿中 LH 半定量と血中 LH 値の間に有意 ($P < 0.001$) な相関関係がみられたが, 排卵刺激周期においては認められなかった。

(数値は平均±標準偏差で示した。)

尿中 LH 半定量の結果は、自然周期では血中 LH 値と有意な相関関係がみられたが ($P<0.001$) , クロミッド投与周期および hMG 投与周期では有意な相関関係は認められなかった。

図7：尿中 LH 半定量と血中 E₂ 値の比較

自然周期では、尿中 LH 半定量と血中 E₂ 値の間に有意 ($P<0.001$) な相関関係がみられたが、排卵刺激周期においては認められなかった。

(数値は平均±標準偏差で示した。)

表1：卵胞破裂前日の発育卵胞数（直径 15mm 以上）、卵胞径、血中 E₂ 値および卵胞 1 個当りの血中 E₂ 値

	発育卵胞数	卵胞径 (mm)	血中 E ₂ 値 (pg/ml)	血中 E ₂ 値/卵胞 (pg/ml)
自然周期 (n=7)	1.0 ^{a, b}	19.9 ± 2.0	183.4 ± 31.1	183.4 ± 31.1
クロミッド 投与周期 (n=16)	1.9 ± 0.3 ^a	21.2 ± 1.0	548.5 ± 104.0	326.7 ± 67.9
h M G 投与周期 (n=12)	4.3 ± 0.7 ^b	18.8 ± 0.6	2789.4 ± 450.4	1154.0 ± 429.0

(a: $P<0.05$, b: $P<0.005$)

卵胞破裂前日の直径 15mm 以上の発育卵胞数は自然周期に比較し、排卵刺激周期で有意 ($P<0.05$, $P<0.005$) に増加したが、平均卵胞径、血中 E₂ 値および卵胞 1 個当りの血中 E₂ 値は 3 群間に有意差は認められなかった。(数値は平均±標準偏差で示した。)

5. 血中 E_2 値との相関 (図7)

自然周期では, 尿中 LH 半定量の結果と血中 E_2 値は有意な相関関係がみられたが ($p < 0.001$), クロミッド投与周期および hMG 投与周期には有意な相関関係は認められなかった。

6. 卵胞破裂前日の発育卵胞数, 平均卵胞径, 血中 E_2 値および卵胞1個当りの血中 E_2 値 (表1)

自然周期における卵胞破裂確認前日の直径15mm 以上の平均発育卵胞数 (1個) は, クロミッド投与周期 (1.9個) および hMG 投与周期 (4.3個) に比較して有意に少なかったが ($p < 0.05$, $p < 0.005$), 平均卵胞径は3群間に差はなかった (自然周期; 19.9mm, クロミッド投与周期; 21.2mm, hMG 投与周期; 18.8mm)。一方, 卵胞1個当たりの平均血中 E_2 値をみると, 自然周期が 183.4pg/ml であったのに比べ, クロミッド投与周期では326.7pg/ml, hMG 投与周期では1154.0pg/ml と高値を示したが, 各群間に有意差は認められなかった。

考 察

排卵現象と血中ホルモンレベルの推移との時間的な関係については, 放射性同位元素を用いた測定法 (radioimmunoassay, RIA) を使用した報告が多くみられる。従って, これらの報告に基づいた知識を別の検体や測定法を用いて臨床に応用するためには, 従来の測定法との有意の相関性を証明する必要がある。

尿中 LH 簡易測定法による排卵予測の有用性については, すでに報告がなされているが^{1)~4)}, 本研究では, より正確な結果を求めるため, 血中 LH 値の律動的変動を考慮して午前中に30分間隔で2回採血し, その平均値を尿中 LH 測定結果と比較検討した。自然周期では尿の半定量の結果と血中測定値は有意に相関しており, 尿中 LH (+) 出現日から卵胞破裂までの日数が1.9日, 基礎体温高温相への移行までが2.9日であった。本研究では超音波断層検査を午前中に1回しか行っていないが, 尿中 LH サージ開始から平均30時間前後に排卵が起こるとした Thomas ら¹¹⁾の報告と一致する結果であると考えられる。さらに, 尿中 LH (+) 出現時の平均卵胞径は17mm, 平均血中 E_2 値は142.1ng/ml であったことを考慮すると発育卵胞が機能的にも形態的にも成熟段階に達しているものと判断される。以上の結果から, 自然周期では尿中 LH (+) 出現を排卵性 LH サージの開始と判断してよいと考えられる。

一方, クロミッド投与周期では尿中 LH (+) 出現から卵胞破裂までの日数が3.5日, hMG 投与周期では4.2日と有意に延長していた。さらに症例毎に検討してみると, 自然周期と異なり, 一度 (+) になっても, その後陰性化する例がクロミッド投与周期では16周期中6周期 (38%), hMG 投与周期では12周期中8周期 (67%) にみられた。以上の結果は, 排卵誘発周期では尿中 LH (+) 出現を排卵性 LH サージの開始と判断できないことを示しており, その後の推移をみてからでないと判断を誤ることを示唆している。この非排卵性尿中 LH 出現については, Ponto ら¹⁰⁾や永田ら¹⁾もクロミッド投与周期で報告しており, この原因としてクロミッドそのものが LH レベルの基礎値を上昇させた結果⁹⁾¹⁴⁾と推測している。また, hMG 投与周期においても吉松ら³⁾は外因性である hMG 投与による一過性高ゴナドトロピン血症または PCO 症例に代表される排卵障害例における内因性の高 LH 血症による影響の可能性を考えている。しかし, 今回の検討では血中 LH 値の上昇を伴わずに (+) となる症例があり, 統計学的にも尿中 LH 半定量の結果と血中 LH 値の間に相関性が認められなかったことから, なんらかの LH like substance の出現を想定する必要もあろう。また排卵刺激周期において, (++) 出現例の77%は2日以内に卵胞破裂, 69%は3日以内に高温相

移行が観察され、(++)出現例の94%は2日以内に卵胞破裂、89%は3日以内に高温相移行が観察されることから、(++)以上の出現が認められれば、排卵性LHサーージと判断してよいことが示された。

採血は医療行為である以上、様々な制約を受けるが、尿は自然生理現象に基づく検体であり、これを利用した排卵予測が可能となれば現代女性の社会生活に十分活用し得るものと思われる。このことは同様に唾液を検体とするホルモン測定がヨーロッパを中心に盛んに行われていることからもうなずける。

今回の検討で、自然周期では血中LHと E_2 値が尿中LHと相関し、さらに尿中LH半定量の結果により卵胞の成熟度も推定することが可能であり、血中LH値の上昇が尿中には30分後から21時間後に反映される²⁾⁶⁾⁸⁾ことを考えると、尿中LH半定量は不妊診療において重要な要因である性交や人工授精のタイミングなど排卵時期の予測に有力な指標となりうる。一方、排卵刺激周期においては尿中LH(++)以上を排卵性LHサーージと判断してよいものの、順調に(+)から(+++)に移行するものが少なく、さらに尿中LHと血中LH値または E_2 値との間に相関関係が認められないため、尿中LH半定量の結果のみによって卵胞の成熟度を推定するには難があり、超音波断層法による発育卵胞のモニターも併用していく必要があると考えられる。

総括ならびに結語

尿中LHの半定量測定にもとづいたLHサーージから排卵予測の可能性について検討を行った。対象は卵胞発育のモニターを行った不妊婦人32名(35周期)で、その内訳は自然周期7名(7周期)、クロミッドあるいはセクソビッド投与周期15名(16周期)、hMG投与周期11名(12周期)である。月経周期10日前後あるいは発育卵胞径10mm以上の時点から超音波断層上で排卵が確認されるまで毎日8時間間隔で3回随時尿を採取し、翌日一括して尿中LHの半定量測定を行い、同時に連日経腔超音波断層法による卵胞径の計測と卵胞破裂所見の有無を検討した。この期間中は毎日午前中30分間隔で2回採血を行い、LH、 E_2 を後日一括して測定した。その結果、1)自然周期では、血中LH値および E_2 値と有意($p < 0.001$)に相関して尿中LHは順調に増加するパターンを示し、尿中LH(+)出現日から卵胞破裂まで平均1.9日、基礎体温表上の高温相への移行まで平均2.9日であった。2)排卵刺激周期においては尿中LHが必ずしも(+)から(+++)に順調に増加せず、血中LHおよび E_2 値との有意の相関も認められなかった。また尿中LH(+)出現日より卵胞破裂までの日数は、自然周期に比較し有意($p < 0.05$)に延長した。しかし、排卵刺激周期の尿中LH(++)以上の出現日から卵胞破裂までの日数は平均1.5日であり、自然周期と比較して有意差は認められなかった。

以上の結果より、自然周期では尿中LH(+)出現日を排卵性LHサーージの開始と判断できることが判った。しかし、排卵刺激周期では尿中LH半定量の結果は血中LHおよび E_2 値の推移と必ずしも相関せず、(+)から(+++)まで順調に移行する症例が少なく、排卵を予測するには超音波断層法による卵胞発育の観察と併用して(++)以上の出現を待つ必要があると考えられた。

文 献

- 1) 永田裕子, 高橋健太郎, 吉野和男, 内野昭弘, 真鍋 敦, 北尾 学: 各種排卵誘発周期における尿中LH簡易検出試薬「LHカラー」の比較検討. 産婦人科の世界. 1989; 41: 75-79
- 2) 山辺晋吾, 西村隆一郎, 阿江 孝, 井手一夫, 片山和明, 望月真人, 鷺尾元夫: ゴナール「L

- H」による尿中 LH の検出. 産科と婦人科. 1988; 55: 1097-1102
- 3) 吉松 淳, 合阪幸三, 友成廉平, 多和田哲雄, 金田幸枝, 國保健太郎, 吉田浩介: 排卵予知における LH カラーの臨床的有用性の検討. 日本不妊学会雑誌. 1989; 34: 425-429
 - 4) Chiu T.T.Y., Tam P.P.L. and Mao K.R.: Evaluation of a semiquantitative urinary LH assay for ovulation detection. *Int. J. Fertil.* 1990; 35: 120-124
 - 5) Jacobson A., Marshall J.R., Ross G.T. and Cargille C.M.: Plasma gonadotropins during clomiphene induced ovulation cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968; 102: 284-290
 - 6) Frydman R., Testart J., Feinstein M.C. and Roger M.: Interrelationship of plasma and urinary luteinizing hormone preovulatory surge. *J. Steroid. Biochem.* 1984; 20: 617-619
 - 7) Ho P.C., Kwan M., Chan S.Y.W., Chan P.H. and Tang, L.C.H.: Rapid urinary LH assay for prediction of ovulation. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol.* 1985; 25: 230-232
 - 8) Kerin J.F., Warnes G.M., Crocker J., Broom T.G., Ralph M.M., Matthews C.D., Seamark R.F. and Cox L.W.: 3-hour urinary radioimmunoassay for luteinizing hormone to detect onset of preovulatory LH surge. *Lancet*, 1980; 2: 430-431
 - 9) Paz G., Yogev L., Gottreich A., Rotem R., Yavetz H. and Homonnai Z.T.: Determination of urinary luteinizing hormone for prediction of ovulation. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1990; 29: 207-210
 - 10) Ponto K.L., Barnes R.B., and Holt J.A.: Quantitative and qualitative tests for urinary luteinizing hormone; Comparison in spontaneous and clomiphene-citrate-treated cycles. *J. Reprod. Med.* 1990; 35: 1051-1054
 - 11) Thomas K. and Ferin J.: Comparative studies of LH levels in plasma and unconcentrated urine determined by radioimmunoassay and haemagglutination inhibition. *Acta Endocrinol. Suppl.* 1970; 141: 75-83
 - 12) Varma T.R., Patel R.H. and Everard D.: Determination with Higonavis of luteinizing hormone levels in urine compared with those in plasma. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 89: 87-90
 - 13) WHO Task Force investigators: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138: 383-390
 - 14) Wu C.H.: Plasma hormones in clomiphene citrate therapy. *Obstet. Gynecol.* 1977; 49: 443-448

(受付日: '92. 4. 20)

(採択日: '92. 6. 1)