

체외수정시술시 과배란에 Clomiphene Citrate와 일회 Human Menopausal Gonadotropin 병합요법의 효용성에 관한 연구

중앙대학교 의과대학 산부인과학교실

이소영 · 이상훈 · 배도환

Study on Clomiphene Citrate with Single Human Menopausal Gonadotropin for Controlled Ovarian Hyperstimulation

So Young Lee, Sang Hoon Lee and Do Whan Bae

*Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, Chung-Ang University Hospital,
Seoul, Korea*

= Abstract =

Many types of medication regimens have been used for controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technique(ART). Questions are now being raised regarding how to lower the escalating costs of assisted reproduction and decrease the extent of patient discomfort and disruption of life style without sacrificing success rates.

In this investigation, from January 1994 through August 1994 patients presenting to the Chung-Ang university hospital, infertility clinic were offered the option of the clomiphene citrate (CC)/single Human Menopausal Gonadotropin(HMG) combination and conventional GnRH-agonist combination method. 60 patients (78 cycles) were given CC/single HMG combination as a study group, and 78 patients (102 cycles) were given conventional GnRH-a combined ultrashort protocol as a control group for IVF-ET program and the resulting number of oocyte retrieved, embryo produced, and pregnancy initiated were compared.

There were no differences between the two groups in mean age, serum E₂, LH and FSH level on menstrual cycle day 2. HMG requirement was 2 ampules in study group and 24.2±6.8 ampules in control group. On the day of HCG injection, serum LH and FSH levels were not significantly different, but serum E₂ was significantly higher in control group(p<0.001).

There was relatively well endometrial quality in control group but not significant compare to study group. In control group, numbers of retrieved oocyte and transferred embryo were significantly more than study group(p<0.001). Fertilization rate was not significantly different in the two groups and pregnancy rates were 20.2% in study group 28.4% in control group(p<0.001).

CC/single HMG protocol for IVF-ET is less expensive than GnRH-a combined ultrashort protocol and minimizes patients discomfort. In addition, CC/single HMG protocol produces acceptable pregnancy rate and represents an attractive alternative to select patients undergoing IVF-ET.

Key Words: Ovulation Induction, Clomiphene Citrate, IVF, Human Menopausal Gonadotropin.

서 론

보조생식술의 성공률을 높이기 위하여 과배란 유도에 관한 연구는 계속되어 왔다. 기존의 clomiphene citrate(CC)를 이용한 배란유도방법은 무배란이나 희발월경환자의 치료로써 보편적으로 사용하고 있으며, 성선자극호르몬 Human Menopausal Gonadotropin (HMG)과 성선자극분비 호르몬(Gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)을 이용한 과배란유도 방법에 이르기까지 지속적으로 연구되어 왔다. 현재 체외수정시술을 위한 과배란유도 방법에 GnRH-a와 HMG의 병합방법이 널리 이용되고 있으며, 이는 조기 LH surge를 예방하고 임신율을 높이는 장점이 있다. 반면 경제적 부담과 많은 난포형성으로 인한 과배란후군의 위험성이 증가하고 많은 배아 발생으로 배아의 냉동보관 등의 문제점이 발생하여 이에 따른 윤리적 문제도 발생시킨다. 또한 황체기 결함의 발생으로 호르몬 보충요법이 필요하고(Smith et al., 1988), 고농도의 혈중 에스트로겐 때문에 혈중 프로게스테론과 불균형을 초래하여 배아 착상을 방해하기도 한다(Gidley-Baird et al., 1986).

CC는 에스트로겐 수용체(Estrogen Receptor, ER)에 경쟁적으로 결합하여 뇌하수체에서 성선자극호르몬의 분비를 자극하고, 난소에서 성선자극호르몬에 대한 반응성을 증가시켜 난포형성을 증가시킨다. 자연 배란주기보다 더 많은 난포형성으로 혈중 에스트로겐 농도는 증가하지만, CC의 에스트로겐에 대한 길항작용으로 자궁내막의 발달을 감소시킨다(Thatcher et al., 1988). 또한 자궁내막 세포질내 프로게스테론 수용체를 감소시켜 황체기 결함을 야기하여 (Askel et al., 1986) 착상을 방해하여 임신율을 저하시킨다.

이러한 결함을 보정하고 임신율을 향상시키기 위하여 Corfman 등(1993)은 CC를 초기 난포기에 투여하여 FSH분비를 증가시켜 충분히 난포성숙을 시키고, 지속적인 난포 성장을 위해 난포기 후기에 HMG를 1회 투여 함으로써 후기 난포 성장을 지속시키는 방법을 소개하였고, 후기 난포기에 투여한 HMG로 CC로 인한 경관점액의 에스트로겐 방해 효과를 예방할 수도 있음을 보고한 바 있다(Rabau et al., 1968).

이에 본 교실에서는 체외수정시술 주기에서

과배란유도방법으로 초기 난포기에 CC를 5일간 투여한 후 HMG를 1회 투여하는 방법을 시도하여 기존의 GnRH-a병합 방법과 배란율, 수정율과 임신율 등을 비교하여 임상적 효용성 여부를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

중앙대학교 부속병원 산부인과학교실 불임클리닉에서 1994년 1월부터 1994년 8월까지 체외수정시술 하기 위해 등록된 환자 138명, 180주기를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 대상 환자는 양측 나팔관 폐쇄로 체외수정시술을 시행하여야 할 환자로, 연령은 40세 이하, 월경주기 2일째 FSH치가 20이하이고, 배우자의 정액 검사상 정상 소견을 보이는 경우였다. 무작위로 대상군인 CC/single HMG병합방법군 60명, 78주기와 대조군인 GnRH-a병합 ultrashort protocol 방법군 78명, 102주기를 대상으로 하였다. 대상환자들은 모두 월경주기 2일째에 기본적인 질식 초음파 검사와 혈청 E₂, LH, FSH치를 측정하였고, 초음파상 난소낭종이 3cm이상이면 배란 유도를 하지 않았으며 혈청 FSH치가 20mIU/ml이상인 경우는 대상환자에서 제외되었다.

2. 연구 방법

1) 배란유도 방법

(1) CC와 1회HMG 병합방법(CC/single HMG protocol): CC는 월경주기 3일째부터 7일째까지 5일간 100mg씩 경구 투여하였고 월경주기 9일째에 HMG 150IU(Pergonal Sero Lab, Switzerland)를 1회 근육 주사하였다. 각 주기 동안 난포 성장과 성숙의 평가로 월경주기 9일째부터 E₂, LH, FSH의 혈액 검사와 함께 질식 초음파로 난포 성장을 추적검사하였다. 초음파상 우성 난포의 직경이 18.0mm 1개 이상이거나, 직경 14.0mm 이상인 난포가 2개이상 관찰되면, 최종 난포성숙을 위하여 HCG 10,000IU를(Profasi, Sero Lab, Switzerland) 근육 주사하였다.

(2) GnRH-a 병합 ultrashort 방법: GnRH-a 병합 modified ultrashort 방법을 이용하여 과배란 유도하였다. 즉, 월경 주기 2,3,4일 오전 10시 30분에 GnRH-a인 decapeptyl 0.1mg을(Ferring, Kiel, FRG) 피하 주사하고, 월경 주기 3일째부터 오후

6시 30분에 HMG 150IU를 매일 HCG 투여 전날 까지 근무하였다.

2) 자궁내막의 평가

HCG 투여 당일에 7.5MHz probe의 질식 초음파(Medison 4500, Korea)를 이용하여 자궁내막 발달 정도를 자궁내막의 초음파 반향반사 정도에 따라 Grade A,B,C로 분류하였다. 즉, Grade A는 자궁내막이 근층보다 밝게 보이고 균일한 반사 정도를 나타내는 경우이며, Grade B는 자궁내막이 주위의 자궁 근층과 반사성에 있어서 유사한 경우로, 이를 다시 세분하여 B1,B2,B3로 나누었는데 B1은 정중 반향이 없으면서 균일한 반사 정도를 보이는 B2는 분명하게 정중 반향이 보이며 균일한 반사 정도를 보이는 경우, B3는 정중 반향이 보이며 자궁내막이 과반향성을 보이는 경우이다. Grade C는 자궁내막이 근층보다 어둡게 보이는 경우로 정의하였다.

자궁내막의 두께는 자궁이 가장 큰 장축으로 영상될 때 자궁 전벽의 내막과 근층 경계부위에서 자궁 후벽의 내막과 근층 경계부위 까지 측정하였다.

3) 난자채취

HCG주사 36시간 후에 질식 초음파 하에 난자 채취를 시행하였다. 환자는 demerol, valium으로 정맥마취를 하였고, lidocaine으로 자궁 경부의 국소 마취를 시행하였다. 난자를 포함하고 있는 난포액을 2ml의 Dulbeco's phosphated buffered saline(D-PBS)을 넣은 난포액 수집통에 차례로 흡인하고 그 직후 다시 2ml의 D-PBS를 사용하여 난자흡인 주사침 안에 붙어있는 난자가 없도록 재확인하였다. 난포액과 D-PBS용액이 들어있는 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 배양접시에 옮긴 후 해부현미경으로 난자의 존재를 확인하였고 난자의 존재가 확인되면 역반사 현미경으로 난자의 형태를 관찰하였다.

4) 난자의 배양

5차 증류수 1 l 에 Ham's F-10 분말 (Gibco #430-1200), penicillin 0.075g, streptomycin 0.075g, calcium lactate 0.2452g, NaHCO₃ 2.1g을 차례로 첨가하여 pH를 7.4로 맞추고 삼투압을 280 mOsm/l 로 조정하여 가압여과소독을 시행한 후 4°C 냉장고에 보관하였다. 신생아 제대 혈청의 농도가 수정 배양액에서는 7.5%, 성장 배양액에서는 15%가 되도록 하였다. 배란 직전의 성숙 난자는 Jones등 (1986)의 방법을 이용하여 7.5% 신생아

제대 혈청을 함유한 Ham's F-10 배양액 내에서 6-8시간 정도 추가배양을 한 후 수정을 실시하였다. 미성숙 난자는 Veeck 등(1983)의 방법을 이용하여 동일한 배양액 내에서 23-35시간 추가배양하여 제 1극체가 방출된 것을 확인한 후 수정을 실시하였다.

5) 정자의 준비 및 수정

남편의 정액을 수정 3-4시간 전에 수음으로 채취하여 실온에서 30-40분간 방치하여 액화시킨 후 기본적인 정액 검사를 실시하여 정자의 수, 운동성 등을 관찰하였다. 정자수정능력부여 (capacitation)를 위해 액화된 정액을 6ml의 80% Percoll등장액 상층부에 옮기고 피펫을 사용하여 연속적인 밀도차를 형성시킨 후 2000rpm으로 30분간 원심분리 시켰다. 상층액을 제거하고 여기에 2ml의 신선 수정배양액(Ham's F-10 배양액 + 7.5% 신생아 제대 혈청)을 넣고 1000rpm으로 15분간 원심분리하였다. 형성된 정자 펠렛에 0.5-1ml의 수정배양액을 서서히 추가한 후 5% CO₂, 37°C 배양기내에 2시간동안 방치하여 상층배양액으로 부유된 운동성 정자를 모아 사용하였다. 수정배양액 내의 정자의 농도가 5x10⁶/ml가 되도록 하여 수정시켰다. 수정 16-18시간 후에 15%의 신생아 제대혈청을 포함한 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼다.

6) 배아의 관찰

성장 배양액으로 옮긴 직후 난자의 수정여부를 역반사 현미경으로 관찰하였고 수정 42-48시간 후에 난할을 관찰하였다.

7) 자궁내 배아이식

난할이 확인된 배아는 Jones 등(1986)이 고안한 이식도관을 사용하여 배아의 자궁내 이식을 시행하였다. 배아이식 후에 최소한 6시간 안정시킨 후 귀가시켰다.

8) 임신의 확인

배아이식후 12일째에 혈청 hCG 농도를 측정하여 10mIU/ml 이상이면 임신으로 판정하였다.

결 과

1. 임상결과의 비교

환자의 연령은 대상군이 34±5.2세였고 대조군은 32.2±7.2세였다. HCG 투여일까지의 기간은 대상군에서 15.8±4.2일, 대조군에서 12.4±7.2일로 CC/single HMG군에서 의미 있게 길었다

Table 1. Comparison of clinical outcomes on CC/single HMG protocol and conventional GnRH-a combined ultrashort protocol

	CC+HMG	Ultra-short	P-value
No. of patients(cycle)	60(78)	78(102)	
Age(years)	34±5.2	32.2±7.2	NS
Date of HCG adm.	15.8±4.2	12.4±7.2	0.01
No. of HMG(ampules)	2.0	24.2±6.8	0.001
No. of follicle on HCG day	3.1±1.9	9.8±4.7	0.001
No. of retrieved ovum	2.1±1.4	5.6±3.3	0.01
No. of ET	1.3±1.8	3.2±2.1	0.001
Premature LH surge	2	2	
FR(%)	68.4±23.2	78.2±20.4	NS
PR(%)	13/60(20.2)	33/78(28.4)	0.01
AR(%)	1/13(18.2)	6/33(20.4)	NS

Table 2. Comparison of Serum E₂, LH & FSH concentration on CC/single HMG protocol and conventional GnRH-a combined ultrashort protocol

	CC+HMG	Ultra-short	P-value
No(cycle)	60(78)	78(102)	
MCD #2			
E ₂ (pg/ml)	36.05±22.45	34.2±19.4	NS
LH(mIU/ml)	16.5±11.7	17.8±9.4	NS
FSH(mIU/mL)	14.1±6.5	16.9±11.7	NS
HCG day			
E ₂ (pg/ml)	482.4±78.3	1624±640.4	0.001
LH(mIU/ml)	13.4±4.2	16.2±7.2	NS
FSH(mIU/ml)	13.7±3.7	12.4±5.9	NS

($p < 0.001$). 투여된 HMG의 총량은 대상군에서 2앰플, 대조군에서 24.2±6.8앰플 이었다. Premature LH surge는 대상군과 대조군에서 각각 2회씩 발생하였다. HCG투여일에 측정된 난포의 수는 대조군에서 9.8±4.7개로 대상군의 3.1±1.9개보다 의미 있게 많았으며($p < 0.001$), 채취된 난자의 수도 대조군에서 5.6±3.3개로 대상군의 2.1±1.4개보다 의미 있게 많았다($p < 0.01$). 이식된 배아의 수는 대상군에서 1.3±1.8개, 대조군에서 3.2±2.1개로 대조군에서 의미 있게 많았다($p < 0.001$) (Table 1).

수정율은 대상군에서 68.4±23.2%, 대조군에서 78.2±20.4%로 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 임신율은 대상군에서 60명 중 13명이 임신되었고(20.2%), 대조군에서 78명 중 33명이 임신되어 (28.4%) 대조군에서 의미 있게 높았다($p < 0.01$). 유산율은 대상군에서 13예의 임신 중 2예가 유산되었고(18.2%), 대조군에서 33예의 임신 중

6예가 유산되어(20.4%) 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 혈중 E₂, LH, FSH 농도의 비교

월경 주기 2일 째에 측정된 혈중 E₂, LH와 FSH농도는 대상군에서 각각 36.05±22.45, 16.5±11.7, 14.1±6.5였으며 대조군에서 각각 34.2±19.4, 17.8±9.4, 16.9±11.7로 유의한 차이가 없었다. HCG투여일의 혈중 E₂(pg/ml), LH(mIU/ml), FSH(mIU/ml)치는 대상군에서 E₂482.4±78.3, LH 13.4±4.2, FSH 13.7±3.7이고 대조군에서 E₂ 1624±640.4, LH 16.2±7.2, FSH 12.4±5.9로 E₂는 대조군에서 의미 있게 높았으나($p < 0.001$), LH, FSH치는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 자궁내막 발달의 비교

HCG투여일에 측정된 자궁 내막의 두께는 대상군에서 8.2±4.9mm, 대조군에서 10.2±5.3mm

Table 3. Comparison of Endometrial development on CC/single HMG protocol and conventional GnRH-a combined ultrashort protocol

	CC+HMG	Ultra-short	P-value
Thickness	8.2±4.9	10.2±5.3	0.01
Grade A	6/78(7.7%)	8/102(7.8%)	NS
Grade B1	22/78(28.2%)	24/102(23.5%)	0.01
B2	25/78(32.1%)	62/102(60.8%)	0.001
B3	20/78(25.6%)	8/102(7.8%)	0.001
Grade C	5/78(6.4%)	0(0%)	0.001

로 대조군에서 의미 있게 두꺼웠다($p<0.01$). Grade B1, B2의 분포는 대조군이 B1 23.5%, B2 60.8%로 대상군의 B1 28.2%, B2 32.1%보다 현저히 높았으며($p<0.001$), B3의 분포는 대조군에서 25.6%, 대조군이 7.8%로 대조군에서 의미 있게 낮았다($p<0.001$). Grade C는 대조군에서는 한 예도 없었으며 대상군에서만 6.4%의 분포를 보였다 (Table 3).

고 찰

자연배란주기를 이용한 체외수정기술이 1978년 처음 성공한 이래 체외수정기술시 난자 채취율을 증가시키고 임신율을 높이기 위하여 과배란유도방법이 연구되어 왔다. CC는 가장 간편하고 보편적으로 사용하는 배란유도제 중의 하나로 작용부위는 시상하부이며 난소와 뇌하수체에 작용하기도 한다. 시상하부에서 내인성 에스트로젠과 경쟁적으로 에스트로젠 수용체 (Estrogen receptor, ER)와 결합하여 시상하부의 ER감소를 가져와 GnRH의 증가를 일으키고, 뇌하수체에서는 FSH 및 LH분비를 촉진시켜 난소에서 난포 성장을 촉진시킨다.

Gemzell(1958)과 Borth(1961)에 의해 HMG가 배란유도에 광범위하게 쓰여져 왔으며 HMG는 난소에 직접 작용함으로써 뇌하수체-시상하부 축에 문제가 있는 경우에도 효과적으로 사용할 수 있다. HMG로 과배란유도하는 경우 과도하게 LH가 상승되거나 내인성 성선자극호르몬의 효과가 있는 경우 난포의 안드로젠의 증가로 난포의 조기 퇴화를 가져와 뇌하수체-시상하부 결손 환자에서 배란율이 82%, 내인성 성선자극호르몬이 남아있는 경우는 배란율이 42%이하로 대마다 배란율의 차이를 보여준다. Olson(1983)은 18%의 환자에서 황체가 짧아짐을 보고하여 황체에 HCG나 프로세스테론의 투여가 필요하

다고 하였다. 또한 HMG투여시 자연 월경 주기에서와는 달리 난포기 후반기까지 FSH의 증가를 보여 중증의 난소과배란증후군의 발생율은 0.25%에서 1.8%까지 보고되고 있다. 다태 임신율의 빈도는 11%에서 44%, 유산율은 12%에서 31%로 보고되고 있다(Collins, 1991).

GnRH-a를 병합하여 과배란유도하는 방법은 황체기 말기에 증가하는 내인성 FSH의 증가로 인한 난포발달의 비동시성(asynchrony)이 억제됨으로써 과배란유도시 우성난포의 수가 증가되고 동시에 HMG에 대한 난포발달의 차이를 줄이는 효과가 있다(Neveys et al.,1987). GnRH-a 병합 방법에는 황체기 중반부터 사용하는 long protocol이 있다. 이는 수정율과 임신율은 증가시키지만 과배란등에 의한 부작용으로 유산율, 다태임신, 과배란증후군의 빈도가 증가한다. 이러한 단점의 보완책으로 GnRH-a 병합방법 중 내인성 성선자극호르몬의 난포성숙기 초기에 다량분비(flare up) 효과를 이용하는 ultrashort protocol방법이 소개되었다. 이 방법은 기존의 장기투여방법보다 사용되는 HMG 양이 적고 임신율도 향상시키는 방법이다. 그러나 이런 GnRH-a를 병합하는 배란유도시 다수의 난포 성장에 의한 황체기 동안의 높은 혈중 E_2 는 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비를 억제하여 황체기능을 저하시킴으로써 프로세스테론 생산의 저하 및 황체기간의 단축을 가져와 배아의 착상을 방해한다(Gidley-Baird et al., 1986).

최근에는 자궁내막두께 측정과 초음파반향 정도의 관찰로 자궁수용 능력을 판단하여 임신성공 여부를 예측하는 중요한 예후인자로 간주하고 있다(Rabinowitz et al.,1989 : Gonen et al.,1989; Gonen and Casper.,1990). CC는 에스트로젠에 대한 길항작용으로 자궁 내막 발달을 저해하고, 황체에 자궁내막에서 세포질 E_2 , P_4 수용체의 감소와 P_4 전환의 감소로 인해 황체기결함을 야기

시켜 임신율을 저하시킨다. 실제로 Fleischer 등(1984)은 CC투여 후 초음파상 자궁내막의 발달이 늦어졌음을 지적하였다. 그러나 이러한 부작용 외에 CC자체의 에스트로겐 상승작용으로 자궁내막의 글리코겐 생성을 증가시키고 황체에 E_2 , P_4 의 농도를 증가시켜 황체기 결함의 치료 방법으로도 이용되고 있다(Fukuma et al., 1983). Markiewicz 등(1988)은 in vitro 상태에서는 CC는 자궁내막에 에스트로겐의 효과를 나타낸다고 하였으며, Thather 등(1988)은 CC 투여시 자연 배란주기보다 혈청 E_2 의 생성량이 많아 충분히 극복될 수 있다고 하였으며, Roy 등(1964)은 CC 투여시 HMG를 같이 투여함으로써 내인성 에스트로겐의 생성을 증가시켜 자궁내막을 보호할 수 있다고 하였다. 그러나 아직까지 CC/HMG 병합요법으로 과배란했을때 CC 단독으로 배란유도시보다 어느 정도 자궁내막의 호전을 가져오는지는 확실하지 않다. 그러나 본 연구에서는 HCG 투여일에 측정된 자궁내막두께 및 반향의 정도를 보면 CC/single HMG군보다는 ultrashort protocol군에서 자궁내막의 두께가 더 두껍고 임신에 유리한 Grade B1,B2의 분포가 의미 있게 높아 자궁내막 발달에 CC가 방해작용을 한다고 생각된다. 그리고 자궁내막두께만으로 임신의 예견 지표가 될 수 없다는 견해도 있으나(Oliveira et al., 1993) hCG를 투여한 날에 적어도 자궁내막의 두께가 6-12mm일 때 착상이 이루어질 수 있다고 보는 견해들이 지배적이다(Rabinowitz et al., 1986; Gone et al., 1989).

Vargyas(1984)는 CC나 HMG단독 투여시와 CC/HMG 병합 투여시 그 결과를 비교하였는데 CC/HMG병합 투여시 채취된 난자의 수가 많고 난자 성숙도가 높다고 보고하였으며, CC에 의해 초기 난포기에 많은 난포 선택이 이루어지고 난포 성장을 위해서는 5일 이상 성선자극호르몬의 자극이 있어야 하므로 후기 난포기에 HMG투여로 난포 성숙을 도울 수 있다고 하였다. 따라서 난포기 초기에 CC의 투여로 FSH의 반응성을 증가시켜 성선자극호르몬 용량을 감소시켜 최소용량의 HMG로 후기 난포기 자극 효과를 일으키고, CC의 에스트로겐 길항 작용을 막을 수 있다. Corfman(1993)은 CC 5일 투여 후 1회의 HMG투여만으로 후기 난포 성장을 일으킬 수 있는지에 대하여 GnRH-a 병합 요법의 임상 결과와 비교한 결과 CC/HMG병합요법이 임상적 효용성이 있음

을 보고하였다.

본 연구에서는 체외수정시술 주기의 과배란유도로 초기 난포기에 5일간 CC 경구 투여 후 후기 난포기에 HMG를 1회 투여하여 현재 널리 쓰이고 있는 GnRH-a 병합요법과 임상 결과를 비교하여 보았다. Corfman(1993)의 보고처럼 채취된 난자의 수나 임신율은 CC/HMG군에서 의미 있게 적었고 자궁내막 상태 또한 ultrashort protocol 군보다 좋지 않은 상태였지만, 수정율은 차이가 없었다. 이와같이 GnRH-a 병합요법으로 과배란 유도하여 생길 수 있는 부작용인 과배란증후군의 발생을 줄일 수 있을 뿐 아니라 환자의 경제적, 육체적인 소모를 줄일 수 있으면서 수정률 및 임신율을 높일 수 있으므로 적절한 환자의 선택을 통하면 CC/single HMG 과배란방법이 임상적으로 유용할 것으로 사료된다.

결론

중앙대학교 산부인과학교실 불임클리닉에서는 1994년 1월부터 1994년 8월까지 체외수정시술을 하기위해 등록된 양측성 난관폐쇄 환자 60명의 78주기를 대상으로 CC/single HMG로 과배란유도하고, 대조군으로 GnRH-a를 병합한 modified ultrashort protocol로 78 명의 102 주기에 서 과배란유도하여 체외수정시술을 시행하여 임상적 결과를 비교분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자의 연령이나 월경 주기 2일째의 혈청 E_2 , LH, FSH치는 대상군이 $36.05 \pm 22.45 \text{pg/ml}$, $16.5 \pm 11.7 \text{mIU/ml}$, $14.1 \pm 6.5 \text{mIU/ml}$, 대조군이 $34.2 \pm 19.4 \text{pg/ml}$, $17.8 \pm 9.4 \text{mIU/ml}$, $16.9 \pm 11.7 \text{mIU/ml}$ 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다.
2. 배란유도에 사용된 HMG의 총량은 대상군에서 2앰플, 대조군에서 24.2 ± 6.8 앰플로 대상군에서 의미 있게 적은 양을 사용하였다($p < 0.001$).
3. HCG 투여 일의 혈청 LH, FSH치는 대상군이 $13.4 \pm 4.2 \text{mIU/ml}$, $13.7 \pm 3.7 \text{mIU/ml}$, 대조군이 $16.2 \pm 7.2 \text{mIU/ml}$, $12.4 \pm 5.9 \text{mIU/ml}$ 로 두 군간의 유의한 차이가 없었으나, 혈청 E_2 농도는 대상군이 $482.4 \pm 78.3 \text{pg/ml}$, 대조군이 $1624 \pm 640.4 \text{pg/ml}$ 로 대조군에서 의미 있게 높았다($p < 0.001$).
4. 채취된 난자의 수와 이식된 배아의 수는 대상군이 2.1 ± 1.4 개, 1.3 ± 1.8 개, 대조군이 5.6 ± 3.3 개, 3.2 ± 2.1 개로 대조군에서 의미 있게 많았

다($p < 0.001$).

5. 자궁내막 상태 중 배아착상이 용이한 Grade B1, B2의 분포는 대상군이 B1 28.2%, B2 32.1%, 대조군이 B1 23.5%, B2 60.8%로 대조군에서 의미 있게 높았다($p < 0.01$).

6. 수정율은 대상군이 $68.4 \pm 23.2\%$, 대조군이 $78.2 \pm 20.4\%$ 로 두 군간의 차이가 없었으며 임신율은 대상군이 20.2%, 대조군이 28.4%로 대조군에서 의미 있게 높았다($p < 0.001$).

본 연구 결과로 체외수정시술시 과배란유도방법으로 CC와 HMG 일회 투여방법은 기존의 GnRH-a 병합요법과 비교하여 HMG의 총량은 줄이면서 수정률에는 차이를 보이지 않는 즉, 환자에게 경제적 부담과 과배란에 따른 부작용을 줄일 수 있는 방법으로, HMG 사용에 대해 좀더 기초적인 생식생리의 연구가 이루어져 자궁내막 발달에 좋은 결과를 가져올 수 있다면 더 좋은 착상을 및 임신율을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

인 용 문 헌

- Askel S, Saracogly OF, Yeoman RR, W~iebe RH: Effect of clomiphene citrate on cytosolic estradiol and progesterone receptor concentrations in secretory endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155, 1219-1223.
- Borth R, Lunenfeld B, Menzi A: Pharmacologic and clinical effects of a gonadotropin preparation from human postmenopausal urine. In: Albert A, Thomas MC, eds. Human pituitary gonadotropins. Springfield Charles C. Thomas 1961, 265-269.
- Collins RL: Ovulation induction: Recent progress in gonadotropin therapy. Springer Verlag New York 1991, 82-87.
- Corfman RS, Ory SJ, Milad MP, Erickson LD, Bellavance TL, Ball GD: A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1993, 60, 864-870.
- Cox RI, Cox LW, Black TL: Effects of combinations of clomiphene citrate and gonadotropins on ovarian response in patients with amenorrhea. *J Endocrinol* 1967, 38, 10-15.
- Crooke AC, Hansotia MD: Joint action of clomiphene citrate and human pituitary gonadotropins. *Lancet* 1969, 22, 587-593.
- Fleming R, Adams AH, Barlow DH: A new systemic treatment for infertile woman with abnormal hormonal profile. *Br J Obstet Gynecol* 1982, 80, 80-84.
- Fleischer A, Pittaway D, Beard L, Thieme G, Bundy A, James A, Weniz A: Sonographic depletion of endometrial changes occurring with ovulation induction. *J Ultrasound Med* 1984, 3, 341-344.
- Fukuma K, Fukshima T, Matsuo I, Mimori H, Maeyama M: A graduated regimen of clomiphene citrate: its correlation to glycogen contents of the endometrium and serum level of estradiol and progesterone in infertile patients at the midluteal phase. *Fertil Steril* 1983, 39, 780-784.
- Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger KG: Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958, 18, 1333-1340.
- Gonen Y, Casper R, Jacobson W, Blankier J: Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989, 52, 446-450.
- Gonen Y, Casper RF: Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation for in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1990, 7, 146-151.
- Gidley-Baird AA, O'neil LC, Sinosich MJ, Porter RN, Pik IL, Saunders DM: Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estradiol ratios in human and mice. *Fertil Steril* 1986, 45, 69-74.
- Jones HW Jr, Jones GS, Hodgen GD, Rosenwaks Z: In Vitro Fertilization Norfolk. USA: Waverly Press 1986, 215-220.
- Kistner RW: Sequential use of clomiphene citrate

- and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 1976, 27, 72-77.
- Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A: Congenital malformations of newborn infants after clomiphene induced ovulation. *Fertil Steril* 1983, 40, 187-189.
- March CM, Tredway DR, Mishell DR: Effects of clomiphene citrate upon amounts and duration of human menopausal gonadotropin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1976, 125, 702-706.
- Markiewicz L, Laufer N, Gurspeid E: In vitro effects of clomiphene citrate on human endometrium. *Fertil Steril* 1988, 50, 772-776.
- Neveu S, Hedon B, Bringer J, Chinchole JM, Arnal F, Humeau C, Cristol P, Viala JL: Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin releasing hormone agonist and gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987, 47, 639-643.
- Olson JL, Rebau RW, Schreiber JR, Vaitukaitis JL: Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1983, 39, 284-291.
- Oliveira JBA, Brauffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS, Franco JG Jr: Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1993, 8, 1312-1315.
- Rabau E, Mashiach S, Serr DM: Induction of ovulation by combined administration of human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate. *Obstet and Gynecol* 1968, 31, 110-117.
- Roy S, Greenblatt RB, Mahesh VB: Effects of clomiphene and intrasplenic ovarian autotransplantation on the anovulatory cystic ovaries of rats. *Fertil Steril* 1964, 15, 310-316.
- Smith J, Devroey P, Camus M: The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH agonist/human menopausal gonadotropin treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod(oxf)* 1988, 3, 585-590.
- Thather SS, Donachie KM, Glasier A, Hillier SG, Baird DT: The effect of clomiphene citrate on the histology of human endometrium in regularly cycling woman undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988, 49, 296-301.
- Vargyas JM, Morente C, Shangold G, Marrs RP: The effect of different methods of ovarian stimulation for human in vitro fertilization and embryo replacement. *Fertil Steril* 1984, 42, 745-649.
- Veeck L, Wortham JWE, Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW: Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1983, 39, 594-602.