

정상월경주기 및 클로미펜을 이용한 배란 유도 월경주기에서의 난포 성장에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실
가톨릭 의과대학 산부인과학교실* · 세종병원 산부인과**

장윤석 · 이진용 · 문신용 · 김정구 · 임용택* · 한광수**

—Abstract—

Assessment of follicular maturation by plasma estradiol levels and ultrasound in the normal and clomiphene-stimulated menstrual cycles

Y.S. Chang, M.D., J.Y. Lee, M.D., S.Y. Moon, M.D., J.K. Kim, M.D., Y.T. Lim, M.D.*
and K.S. Han, M.D.**

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University
Catholic Medical College* and SeJong Hospital**

Follicle monitoring in the normal and clomiphene-stimulated cycles were analyzed in the Seoul IVF and ET (In vitro fertilization and embryo transfer) program.

Ovarian follicular diameters were measured by the real-time sector scanner and plasma estradiol levels were assayed by radioimmunoassay methods during periovulatory period.

The maximum follicular sizes of the clomiphene-stimulated and normal cycles were 21.3 ± 3.4 mm and 19.2 ± 0.8 mm, respectively. The peak levels of plasma estradiol in the clomiphene-stimulated and normal cycles were 1653.8 ± 553.6 ng/ml and 298.3 ± 39.6 pg/ml, respectively. Daily growth rate of the follicular diameters of the clomiphene-stimulated and normal cycles were 2.1 mm and 1.9 mm, respectively. Mean follicular number of the clomiphene-stimulated and normal cycles were 2.28 ± 1.12 and 1.12 ± 0.21 , respectively.

There was a good statistical correlation between the mean follicular diameters and the plasma estradiol levels in the normal ovulatory and clomiphene-stimulated ovulatory menstrual cycles ($p < 0.05$).

Our data revealed that the mean follicular diameter and the plasma estradiol level prior to HCG administration in IVF and program should reach at the level of 17.8 ± 3.0 mm and 949.4 ± 487.1 pg/ml, respectively.

서 론

불임증 환자 치료에 있어서 정확한 배란 시기의 예측은 매우 중요한 문제로, 종래의 방법은 기초체온표를 이용한 배란유무의 확인, 경관 점액지수의 월경주기에 따른 변화 자궁내막조직 검사상의 분비기의 존재유무, 질세포도말검사에서의 핵농축지수(karyopyknotic index), 말초혈액내의 steroid hormone의 농도변화, 뇨중의 estrone-3-glucuronide 혹은 estrone-3-glucuronide와 pregnanediol-3 α -glucuronide의 비율변화, 뇨중 혹은 혈중의 midcycle lutelizing hormone (이하 LH로 약함) surge의 검색 등에 의한 배란시기의 예측방법 등이 주로 쓰여 왔으나 이러한 예측방법들은 간접적인 방법으로 배란시기를 정확히 예측하는 데는 어려운 점이 많았다(Garcia et al., 1981).

1977년에 Hackeloer 등이 인간의 난소난포 성장에 관한 static B scanner를 이용한 초음파촬영으로 periovulatory period에서의 난소난포직경의 성

장과 혈중 estradiol (이하 E2로 약함) 농도 증가 간의 상관관계를 관찰한 것을 처음으로 보고한 이베 (Hackeloer et al., 1978), 정상 및 clomiphene citrate(CC) 혹은 human menopausal gonadotrophin (HMG) 등의 배란유도 월경주기에서의 난소난포의 성장에 관한 많은 연구보고가 있었다(Queenan, et al., 1980; Bryce et al., 1982; O'Herlihy, et al., 1982).

최근에는 정상 혹은 배란유도 월경주기에서의 배란을 전후한 시기에서의 특징적인 혈중 E2, LH 및 progesterone (이하 P로 약함) 농도를 rapid assay하는 방법과 real-time sector scanner를 이용한 난소난포의 성장에 대한 관찰 등의 방법이 배란 유도, 공여 점자 혹은 배우자 점자를 이용한 인공수정, post-coital test의 실시시기 결정 및 최근 본 교실에서도 성공한 바 있는 체외수정 및 배아이식술에서 배란시기를 예측하는 데에 필수적인 방법으로 쓰여지고 있다(Edward et al., 1980; Kerin et al., 1981; Jones et al., 1982).

이에 저자들은 본 교실의 'Seoul IVF and ET program'에 참여한 불임여성에서 정상 배란성 월경주기 및 clomiphene citrate를 이용한 배란유도 월경주기에서의 배란시기를 중심으로 초음파 단층촬영법으로 관찰한 난소난포의 형태학적인 변화와 내분비학적인 혈중 지표의 변화를 관찰하여 정상 및 배란 유도 월경주기에서와 같이 정확한 배란시기의 예측이 요구되는 경우에 쓰일 수 있는 유용한 지표들 규명하고자 본 연구를 실시하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1984년 9월부터 1985년 8월까지의 연구기간 중 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 'Seoul IVF and ET Program' clinic을 방문한 불임환자 46명을 대상으로 하였으며, 이들 중 초음파 단층촬영 및 내분비학적인 검사결과 배란에 이르지 못한 6명을 제외한 19명의 정상 배란성 월경주기와 clomiphene citrate로 배란유도한 21명의 배란유도 월경주기를 연구대상으로 하였다. 또한 이들은 최근 3개월간 월경주기가 25일 내지 35일로 정상이었으며 정상적인 기초체온표를 나타내는 환자군으로, 연령은 22세, 23세와 37세의 3명을 제외하고는 25세에서 35세 사이의 건강한 불임여성이었다.

Clomiphene citrate는 월경주기 제 5일부터 제 9일 사이에 1일 100mg씩 투여하였으며 human chorionic gonadotrophin (HCG)의 투여는 난소난포직

경이 18mm 이상이면서 혈중 E2의 농도가 정체상태(plateau) 혹은 다소 감소하는 경우에 HCG 10,000 IU를 투여하였다.

2. 초음파 단층촬영법

초음파 단층촬영은 매일 오전 8시 부터 오전 9시 사이에 동일한 검사자에 의해 실시하였으며, 검사 실시 수시간 전부터 방광이 충만되도록 배뇨를 참도록 하였으며 검사 실시 1시간 전에 방광이 충만하지 않은 경우에는 약 500 내지 1,000cc의 식수를 마시게하여 방광이 충만한 상태에서 실시하였다. 초음파 단층촬영기는 3.5MHz. frequency의 real-time sector scanner (SSD-710, Aloka Company, Japan)를 이용하여 환자의 치골 결합면으로부터 1cm 간격으로 횡단면의 초음파 단층상에 나타난 난소난포의 직경을 측정 한 후, 복부정중부위에서 좌측 혹은 우측으로 탐색자(transducer)를 기울여서 관찰되는 종단면의 초음파 단층에서의 난소난포의 직경을 측정하여 이들 측정치간의 차이가 1mm 미만인 경우를 택하여 평균치를 산정하여 난포의 직경으로 간주하였다. 초음파 단층촬영은 월경주기 제 3일에 처음 실시하여 골반강내의 기관에 대한 이상 유무를 평가한 다음, 월경주기 제 8일부터는 예정배란일을 전후하여 초음파상으로 배란이 확인될 때까지 매일 실시하였으며 초음파 단층촬영상의 배란여부는 Queenan 등이 제시한 기준에 따라 24시간의 간격을 두고 실시한 2회의 연속된 검사에서 상숙된 난포가 보였으나 차기의 검사에서 난소난포의 과잉이 나타나거나 초기의 황색(cystic space 내의 echoes가 증가된 경우)을 관찰한 경우, 난소난포의 직경이 5mm 이상 감소하면서 난포의 주변부위가 틈니모양으로 불규칙하게 보이거나 Douglas씨 외관에 "fluid track" 혹은 "fluid level" 이 관찰되는 경우로 후향성 분석에 의하여 혈중 LH surge가 있는 것을 확인하여 배란이 된 것으로 간주하였다.

3. 혈중 LH, FSH, E2, P 농도 측정

초음파 단층촬영시에 팔초혈액 10cc를 채취하여 원심분리하여 혈청만을 모은 후, -20°C에 냉동보관하였다가 모든 검체가 모인 후에 방사면역 측정법으로 배수 측정하였으며, LH와 FSH의 농도 측정은 Amerlex LH or FSH RIA Kit (Amerbsham International plc., U.K.)를 이용한 double antibody technique을 썼다. LH와 FSH 측정의 민감도는 0 내지 150 mIU/ml이고 E2 측정은 Estradiol-ter Kit (Serono Diagnostics, Switzerland and Internat.)를

Table 1. Plasma LH concentrations in the normal and clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycle*

	Day relative to LH peak									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Group I**										
Pts No	6	8	7	12	12	13	19	20	9	5
Mean	17.91	19.52	21.52	20.76	25.95	45.21	119.54	36.61	27.1	15.37
SEM	1.36	3.02	6.58	2.48	3.66	6.51	15.86	8.07	8.09	2.95
Group II***										
Pts No	8	17	20	21	18	21	18	17	18	15
Mean	35.02	13.13	29.4	26.26	30.35	55.2	128.96	51.65	23.21	19.2
SEM	10.96	12.44	6.93	4.62	5.01	21.76	24.28	15.83	6.78	8.65

* Mean + -S.E.M.

** Normal ovulatory menstrual cycles

*** Clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycles

Table 2. Plasma FSH concentrations in the normal and clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycle*

	Day relative to LH peak									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Group I**										
Pts No	6	8	7	11	12	13	19	10	9	5
Mean	10.35	10.25	11.81	10.41	9.32	11.04	22.90	13.94	8.97	7.84
SEM	0.49	1.07	2.54	1.21	0.74	0.94	2.30	1.65	1.86	1.22
Group II***										
Pts No	8	17	20	21	19	21	18	17	18	15
Mean	14.02	9.36	10.51	8.05	8.53	11.31	20.06	16.75	10.24	8.7
SEM	1.59	1.05	2.07	9.94	1.47	4.78	4.13	1.70	2.11	4.4

* Mean + -S.E.M.

** Normal ovulatory menstrual cycles

*** Clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycles

사용하였으며 민감도는 20배지 2,000 pg/ml이었다. P 농도 측정은 Progesterone test Kit(Serono Diagnostics, Switzerland and Internat.)를 이용한 방사면역측정방법을 사용하였으며 이의 민감도는 5 배지 80 ng/ml이었다. 또한 이들 방사면역측정법에 의한 inter-or intra-assay variance는 10% 미만이었다. 결과는 LH surge가 있는 날을 기준일 즉 Day 0로 하여 정리하였다.

연구 성적

1. 혈중 LH 농도

혈중 LH의 농도는 정상월경주기에서, LH surge가 있는날을 기준일로 정했을 때, LH surge 6일 전에는 17.91 + -1.36 mIU/ml이 있으며 -1일에는 45.21 + -6.51 mIU/ml로 급격히 증가하기 시작하여 LH surge 당일에는 119.64 + -15.86 mIU/ml로 최고치에 이르렀으며 클로미펜 배란유도 월경 주기에서는 혈중 LH의 농도가 -6일에 35.2 + -10.96 mIU/ml에서 LH surge 직전에는 55.2 + -21.76 mIU

/ml에 이르고 기준일에는 128.96 + -24.23 mIU/ml로 최고치로 도달하였다 (Table 1 및 도 1, 2 참조).

2. 혈중 FSH 농도

혈중 FSH의 농도도 LH 농도와 유사한 형태로 정상 월경주기에서 -6일에는 10.35 + -0.49 mIU/ml에서 기준일에는 22.90 + -2.30 mIU/ml로 최고치에 도달하였으며, 클로미펜 배란유도 월경주기에서는 혈중 FSH의 농도가 -6일에 14.02 + -1.59 mIU/ml에서 기준일에는 20.06 + -4.13 mIU/ml로 증가하였다 (Table 2 참조).

3. 난소난포의 성숙

정상 월경주기에서의 난소난포직경의 평균치는, LH surge가 있는날을 기준일로 정했을 때, -6일에 10.8 + -0.5 mm에서 증가하기 시작하여 -3일에는 13.4 + -0.7 mm이었으며 LH surge 직전에는 18.3 + -0.9 mm이었으며 기준일에는 19.2 + -0.8 mm로 난소 난포직경의 최고치에 도달하였다. 한편 클로미펜 배란유도 월경주기에서는 -6일에 10.5 +

Table 3. Follicular diameters(mm) until LH peak in the normal and clomiphene stimulated menstrual cycle*

	Day relative to LH peak						
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Group I**							
Pts No	6	10	13	14	14	14	15
Mean	10.8	11.1	13.4	15.7	18.7	18.8	19.2
SEM	0.5	0.5	0.5	0.7	0.7	0.9	0.8
Group II***							
Pts No	8	17	20	21	19	21	18
Mean	10.5	11.7	13.1	15.5	16.8	18.8	21.3
SEM	1.0	1.7	2.6	2.7	2.8	3.2	3.4

* Mean ± S.E.M.
 ** Normal ovulatory menstrual cycles
 *** Clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycles

Table 4. Plasma E2 concentrations in the normal and clomiphene-stimulated ovulatory menstrual cycle*

	Day relative to LH peak									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Group I**										
Pts No	6	8	7	11	12	13	19	10	9	5
Mean	47.0	50.8	105.8	146.0	188.6	298.3	266.7	106.6	102.3	113.8
SEM	5.7	7.1	26.0	35.3	37.2	39.6	39.9	25.6	19.7	19.2
Group II***										
Pts No	8	17	20	21	19	21	18	17	18	15
Mean	274.1	373.7	508.4	611.8	845.1	1053.8	504.9	265.2	167.2	98.0
SEM	128.9	287.8	355.1	286.5	420.7	553.6	298.4	112.4	62.4	34.3

* Mean ± S.E.M.
 ** Normal ovulatory menstrual cycles
 *** Clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycles

Table 5. Plasma P concentrations in the normal and clomiphene-stimulated ovulatory menstrual cycle*

	Day relative to LH peak									
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Group I**										
Pts No	6	8	7	11	12	13	19	10	9	5
Mean	0.8	0.8	1.5	0.9	0.15	1.62	2.62	2.13	3.58	5.22
SEM	0.15	0.13	0.53	0.13	0.14	0.20	0.21	0.521	0.88	1.19
Group II***										
Pts No	8	17	20	21	19	21	18	17	18	15
Mean	0.9	0.5	0.68	0.81	0.91	0.8	0.43	0.98	2.16	2.27
SEM	0.3	9.12	0.09	0.15	0.32	0.19	0.52	0.16	0.60	0.82

* Mean ± S.E.M.
 ** Normal ovulatory menstrual cycles
 *** Clomiphene stimulated ovulatory menstrual cycles

-1.0mm, -3일에 15.5±2.7mm이 있으며 LH surge 직전에는 18.8±3.2mm로 증가하여 기준일에는 21.3±3.4mm에 이르렀다(Table 3 참조).

클로미펜 배란유도 월경주기 및 정상 월경주기에서의 난포의 1일 성장속도는 각각 2.1mm 및 1.9

mm이었으며, 배란직전의 난포의 수효는 각각 2.28 ± 1.12 및 1.12 ± 0.21개이었다.

4. 혈중 E2 농도

정상 월경주기에서의 혈중 E2 농도는 LH surge

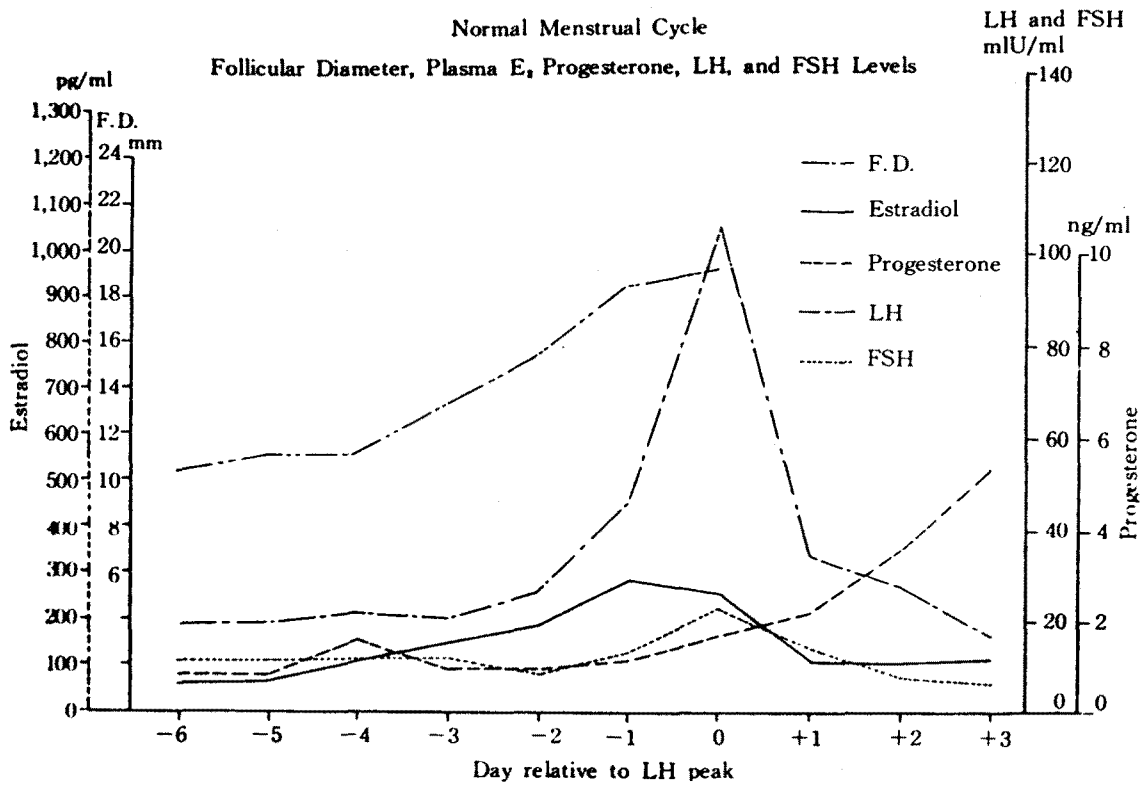


Fig. 1. Plasma E₂, progesterone, LH, FSH levels and follicular diameter in the normal ovulatory menstrual cycle.

6일전에는 47.0 ± 5.7 pg/ml에서 -4일에는 105.8 ± 37.2 pg/ml에 이르고 LH surge 직전에는 298.3 ± 39.6 pg/ml로 최고치에 이르러 기준값에는 plateau 혹은 다소간의 감소 현상을 나타내다가 LH surge 2일 후에는 102.3 ± 19.7 pg/ml로 급격한 감소현상을 나타내었다. 한편 클로미펜 배란유도 월경주기에서는 혈중 E₂ 농도가 -6일에 274.1 ± 128.9 pg/ml에서 -4일에는 508.4 pg/ml로 배증하였고, LH surge 직전에는 1053.8 ± 553.6 pg/ml로 -4일의 혈중 E₂ 농도보다 배로 증가하여 혈중 최고 농도에 이른 후, LH surge 3일 후에는 98.0 ± 34.3 pg/ml로 현저한 감소를 보였다 (Table 4 및 도 1, 2 참조).

5. 혈중 progesterone 농도

혈중 황체호르몬의 농도는 정상 월경주기에서는 LH surge 직전까지는 1.50 ng/ml 미만이었다가 LH surge 2일 후에는 3.58 ng/ml로 현저히 증가하기 시작하였으며, 클로미펜 배란 유도 월경주기에서도 LH surge 직전까지는 1.0 ng/ml 미만이었다가 LH surge 2일 후에는 2.16 ng/ml로 현저한 증가를 보이

기 시작하였다 (Table 5 참조).

6. 난소 난포직경과 혈중 E₂ 농도와의 관계

난소난포의 직경과 혈중 E₂ 농도와의 사이의 상관 관계를 구하여 본 결과, 정상 월경주기와 클로미펜 배란유도 월경주기에서의 회귀곡선은 각각 $y = 8.839 + 0.034x$, $r = 0.989$ 및 $y = 10.016 + 0.0090x$, $r = 0.621$ 이었으며 이의 통계적 유의성을 검정한 결과, 이들 두 변수간에는 통계적으로 의미있는 상관 관계가 있음을 알 수 있었다(도 3 및 도 4 참조).

또한 클로미펜 배란유도월경주기에서의 혈중 E₂ 농도의 1개 난소 난포당 E₂ 농도는 461.8 pg/ml이었다.

고 안

배란현상을 포함하여 난소의 형태학적 변화를 정확하게 파악하는 것은 불임증의 진단과 치료뿐만 아니라 생식생리학상의 중요한 과제이다. 배란의 성숙과 배란시기를 정확히 예견하는 데는 종래에 기초체온표, 경관점액, 뇨중 estrogen의 정량으로 추

Clomiphene Stimulated Menstrual Cycles

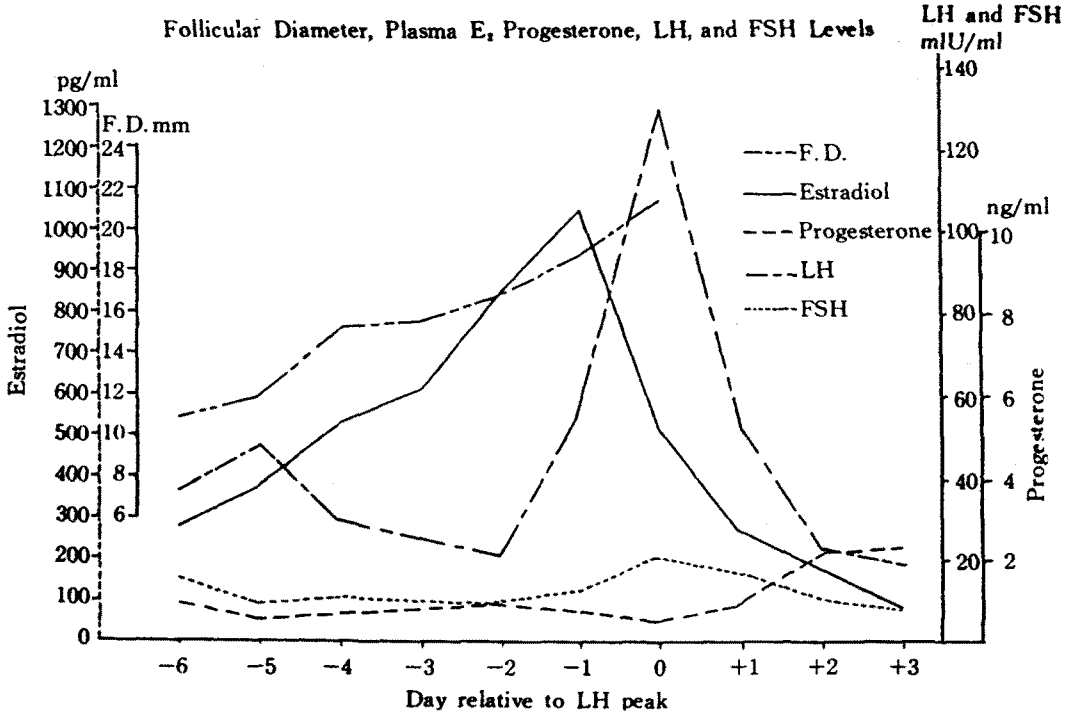


Fig. 2. Plasma E₂, progesterone, LH, FSH levels and follicular diameter in the clomiphene-stimulated ovulatory menstrual cycle.

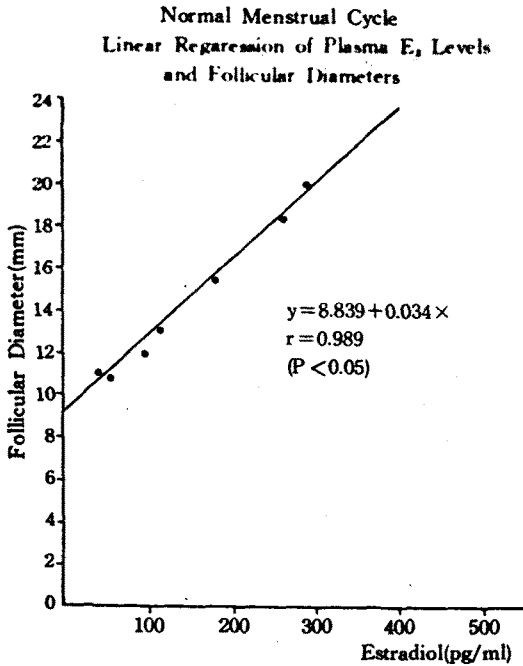


Fig. 3. Linear regression of plasma E₂ levels and follicular diameters in the normal ovulatory menstrual cycle.

측하여 왔으나 최근 들어서 radioimmunoassay(RIA) 방법의 진보로 혈중 LH, estradiol, progesterone 농도의 측정과 더불어 뇌하수체 gonadotrophin의 역동적인 변화, 난소의 steroidogenesis에 관한 내분비학적인 연구가 활발하게 진행되고 있는 것은 주지의 사실이다.

따라서 내분비학적인 검토는 난소 특히 dominant 혹은 co-dominant follicle의 steroidogenesis에 대한 간접적인 지표를 이용한 배란시기의 예측으로 이는 판정에 있어서 시간적인 제약을 극복하지 못하고 있는 실정이다. 물론 최근에 최외수정 및 필수불가결한 조건으로서 rapid assay를 통한 incubation period 단축을 통한 검사시간의 단축으로 실용화되어 rapid E₂ 혹은 LH assay가 실제 임상에서 응용되고 있지만 광범위하게 쓰이지는 못하고 있다 (Fishel et al., 1984).

LH surge에서 배란까지의 시간은 Pauerstein의 9+2시간, Yussman의 16시간, Korenman의 24시간 이내로 알려져 있으며 (Pauerstein et al., 1978; Yussman et al., 1970; Korenman and Sherman, 1973) 최근의 WHO 보고는 16.5시간 (9.5-23)시간, Seibel은 13내지 26시간으로 대체적으로

Clomiphene Stimulated Cycle

Linear Regression of Plasma E₂ Levels and Follicular Diameters

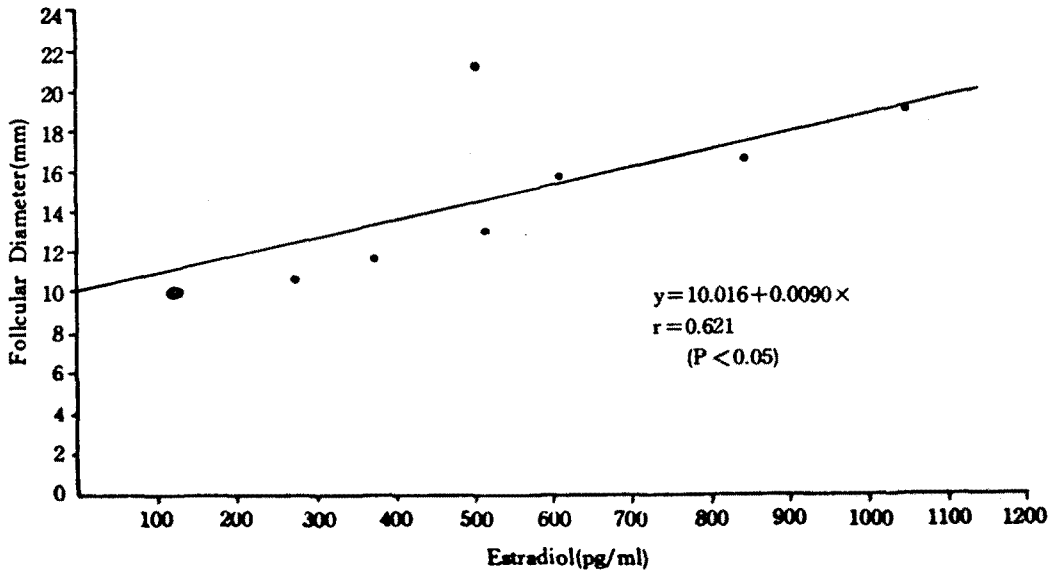


Fig. 4. Linear regression of plasma E₂ levels and follicular diameters in the clomiphene-stimulated ovulatory menstrual cycle.

9 내지 24 시간 이내에 일어나는 것으로 판명되어 있다(WHO Task Force Investigators, 1980; Seibel et al., 1982). 저자들의 연구에서는 혈중 LH 농도가 최고치에 이룬 후 24 시간 내지 26 시간 사이에 전예에서 초음파단층 영상의 배란을 확인할 수 있었다. 또한 정상 월경주기에서 LH surge는 월경주기 제 12 내지 16 일 사이에 일어나며 LH surge의 지속기간은 하루 내지 이틀 동안 계속되는 것으로 알려져 있다(Hoff et al., 1983).

본 연구에서 평균 난소 난포직경의 최대치는 정상 월경주기에서 19.2 mm로 이는 Renaud 등의 27 ± 3 mm, Robertson의 25 mm, Kerin 등의 23.2 mm 보다는 작았으나(Renaud et al., 1980; Robertson et al., 1979; Kerin et al., 1981). Ylostalo 등의 12.8 mm 보다 컸으며 Hill 등의 17 내지 25 mm 와 비슷하였다(Ylostalo et al., 1979; Hill et al., 1982). 클로미펜 배란유도 월경주기에서는 저자들의 경우 최대 난소 난포직경이 21.3 ± 3.4 mm 로써 Ylostalo 등의 15.4 mm, O'Herlihy 등의 18.4 mm 보다 컸으며(Ylostalo et al., 1979; O'Herlihy et al., 1980) Robertson 등의 25 내지 30 mm 보다 작았으나(Robertson et al., 1979) Queenan 등의 23.2 ± 9.5 mm 와는 비슷하였다(Queenan et al., 1982). 이는 지금까지의 여러 연구자들의 제측치와 일치하는 것으로 생각되었다. 그

러나 난소난포의 이상적인 직경은 없으며 전반적으로 15 mm 이상은 되어야 건강한 난자를 획득할 수 있다(Seibel et al., 1981). 클로미펜 배란유도 월경주기와 정상 월경주기에서의 난소 난포의 평균 수효는 각각 2.3 ± 1.1 개 및 1.1 ± 0.2 이었으며, 이는 다른 보고자의 결과와 현다른 차이가 없었다.

난포직경의 성장속도는 저자들의 경우 정상 및 클로미펜 배란유도 월경주기에서 각각 2.1 mm, 1.9 mm 로 Hill 등의 1 mm, Ylostalo 등에 1 내지 4 mm 와 일치하였다(Hil et al., 1982; Ylostalo et al., 1979).

Mendelson 등은 초음파단층촬영상에서 난포내에 low-level의 echogenicity가 발견되는 경우에 수태 가능성에 대한 좋은 지표가 된다고 하였다(Mendelson et al., 1985).

저자들의 경우 클로미펜 배란유도 월경주기와 정상 월경주기에서의 주난포(dominant follicle)의 혈중 estradiol의 최고농도는 각각 1053.8 ± 39.6 pg/ml 및 298.3 ± 39.6 pg/ml 이었다. 정상 월경주기의 경우는 Hackeloer의 263 ± 46 pg/ml 와 Kerin 등의 328 ± 45 pg/ml 와 비슷한 결과이었으며 클로미펜 배란유도 월경주기에서는 현재 클로미펜 배란유도시의 estradiol window로 인정받고 있는 600 내지 900 pg/ml 보다는 다소 높은 결과이었다.

난소 난포직경과 혈중 E₂ 농도와의 관계는 정상

월경주기와 클로미펜 배란유도 월경주기에서 상관 계수가 각각 $r=0.989$, $r=0.621$ 로 통계적으로 의미 있는 상관관계가 있음을 알 수 있었으며 이는 Hackeloer의 관찰과 일치하는 것이었다 (Hackeloer et al., 1978).

체외수정 및 배아식술에 있어서 human chorionic gonadotrophin (HCG) 투여시기의 결정은 난자의 최종적인 성숙을 유발하는 중요한 단계로서 최근에는 혈중 E2 농도가 월경주기 초기의 기저농도의 150%가 초과한 날을 기준으로하여 지속적인 E2 증가 6일째에 투여하는 방법도 쓰이고 있다 (Quigley et al., 1985). 그러나 HCG를 난포가 완전히 성숙되기 이전에 투여할 경우에는 난포가 쇠퇴되어 결과적으로 배란을 차단하기도 한다 (Williams et al., 1980).

또한 HCG 투여시는 endogenous LH surge가 있기 24시간 전에는 투여해야 배란 후에 난포 흡입술을 실시하게 되는 것을 방지할 수 있다. 저자들의 연구 결과는 클로미펜 배란유도 월경주기에서의 1개 난소 난포당 혈중 E2 농도는 461.8 pg/ml 이었으며 체외수정 및 배아식술에서의 클로미펜을 이용한 배란 유도시에 HCG 투여기준으로 주된 난소 난포의 직경과 혈중 E2 농도가 각각 18mm와 900pg/ml에 도달한 경우로 하는 것이 어느 정도의 controlled ovarian hyperstimulation 통하여 과배란을 유발할 것으로 생각된다.

결 론

1984년 9월부터 1985년 8월까지 불임유 주소로 하여 서울대학교 병원 산부인과 'Seoul IVF and ET program'를 방문한 불임여성중 follicle monitoring을 시행하여 초음파단층촬영상 배란이 확인된 19 정상 월경주기와 25 클로미펜 배란유도 월경주기에서 혈중 LH surge가 있는 날을 기준일 즉 0일로 하여 배란시기를 중심으로 한 난포성장에 관한 후향적 분석을 한 결과, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 클로미펜 배란유도 월경주기와 정상 월경주기에서의 주 난포 (dominant follicle)의 평균 난소난포 직경은 각각 21.3 ± 3.4 mm 및 19.2 ± 0.8 mm 이었으며, 혈중 estradiol의 최고농도는 각각 1053.8 ± 36.6 pg/ml 및 298.3 ± 30.6 pg/ml이었다.

2. 정상 월경주기와 클로미펜 배란유도 월경 주기에서의 평균 난소 난포직경과 혈중 estradiol농도 간에는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다 ($p < 0.05$).

3. 클로미펜 배란유도 월경주기와 정상 월경주기에서의 난소 난포의 평균 수효는 각각 2.3 ± 1.1 개 및 1.1 ± 0.2 이었으며, 클로미펜 배란유도 월경주기에서의 배란직전의 난소 난포당 혈중 estradiol의 농도는 461.8 pg/ml이었다.

4. 체외수정 및 배아식술에서의 클로미펜을 이용한 배란 유도시에 HCG 투여기준은 난소 난포의 직경과 혈중 E2 농도가 각각 18mm와 900pg/ml에 도달한 경우로 하는 것이 바람직하다 하겠다.

REFERENCES

- Bryce, R.L., Shuter, B., Sinosich, M.J., Stiel, J.N., Picker, R.H. and Saunders, D.M.: *The value of ultrasound, gonadotropin, and estradiol measurements for precise ovulation prediction. Fertil. Steril.* 37:42, 1982.
- Edward, R.G., Steptoe, P.C., Purdy, J.M.: *Establishing full-term pregnancies using cleaving embryos growth in vitro. Br. J. Obstet. Gynaecol.* 87:737, 1980.
- Fishel, S.B., Edwards, R.G. and Purdy, J.M.: *Analysis of 25 infertile patients terated consecutively by in vitro fertilization at Bourn Hall. Fertil. Steril.* 42:191, 1984.
- Fleischer, A.C. and Daniell, J.F.: *Sonographic monitoring of ovarian follicular development. J. Clin. Ultrasound* 9:275, 1981.
- Eissa, M.K., Hudson, K., Docker, M.F., Sawers, R.S., and Newton, J.R.: *Ultrasound follicle diameter measurement: an assessment of interobserver and inobserver variation. Fertil. Steril.* 44:751, 1985.
- Garcia, J.E., Jones, G.S. and Wright, G.L. Jr.: *Prediction of the time of ovulation. Fertil. Steril.* 36:308, 1981.
- Gougeon, A. and Lefebvre, B.: *Evolution of the largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycle. J. Reprod. Fertil. Steril.* 69:497, 1983.
- Hackeloer, B.J., Fleming, R., Robinson, H.P., Adam, A.H. and Coutts, J.R.: *Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:122, 1978.
- Hill, L.M., Breckle, R. and Coulam, C.B.: *Assess-*

- ment of human follicular development by ultrasound. *Mayo Clin. Proc.* 57:176, 1982.
- Hoff, J.D., Quigley, M.B. and Yen, S.S.C.: *Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:792, 1983.
- Jones, H.W.Jr., Jones, S.G., Andrews, M.C. et al.: *The program for invitro fertilization at Norfolk. Fertil.* 38:14, 1982.
- Korenman, S.G. Sherman, B.M.: *Further studies of gonadotrophin and estradiol secretion during the preovulatory phase of the human menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:1205, 1973.
- Kerin, J.R., Edmonds, D.K., Warnes, G.M. et al.: *Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. Br. J. Obstet. Gynaecol.* 88:81, 1981.
- Mc Natty, K.P., Hillier, S.G. and van den Boogaard, A.M.J. et al.: *Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:1022, 1983.
- Mendelson, E.B., Friedman, H., Neiman, H.L., Callenoff, L., Vogelzang, R.L. and Cohen, M.R.: *The role of imaging in infertility management. AJR* 144:415, 1985.
- O'Herlihy, C., Pepperell, R.T. and Robinson, H.P.: *Ultrasound timing of human chorionic gonadotropin administration in clomiphene stimulated cycles. Obstet. Gynecol.* 59:40, 1982.
- Pauerstein, C.J., Eddy, C.A., Croxatto, H.D., Hess, R., Siler-Khodr, T.M., and Croxatto, H.B.: *Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primate. Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:876, 1978.Q
- Queenan, J.T., O'Brien, G.D., Bains, L.M., Simpson, J., Collins, W.P. and Campbell, S.: *Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertil. Steril.* 34:99, 1980.
- Quigley, M.M., Sokoloski, J.B. and Richards, S.I.: *Timing human chorionic gonadotropin administration by days of estradiol rise. Fertil. Steril.* 44:791, 1985.
- Renaud, R.L., Macler, J., Dervain, I., Ehret, M., Ason, C., Plas-Roser, S., Spira, A., Pollack, H.: *Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. Fertil. Steril.* 33:272, 1980.
- Robertson, R.D., Picker, R.H., Wilson, P.C. and Saunders, D.M.: *Assessment of ovulation by ultrasound and plasma estradiol determinations. Obstet. Gynecol.* 54:686, 1979.
- Seibel, M.M., Mc Ardle, C.R., Thompson, I.E., Berger, M.J. and Taymor, M.L.: *The role of ultrasound in ovulation induction: A critical appraisal. Fertil. Steril.* 36:573, 1981.
- Seibel, M.M., Smith, D.M., Levesques, Borten, M. and Taymor, M.L.: *The temporal relationship between the luteinizing hormone surge and human oocyte maturation. Am. J. Obstet. Gynecol.* 142:568, 1982.
- Williams, R.F. and Hodgen, D.D.: *Disparate effects of human chorionic gonadotropin during the late follicular phase in monkeys: Normal ovulation, follicular atresia, ovarian acyclicity and hypersecretion of follicle-stimulating hormone. Fertil. Steril.* 33:64, 1980.
- World Health Organization 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.* 138:383, 1980.
- Ylostalo, P., Ronnberg, L. and Jouppila, P.: *Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. Fertil. Steril.* 31:651, 1979.
- Yussman, M.A. and Taymor, M.L.: *Serum levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. J. Clin. Endocrinol.* 30:396, 1980.