

# 시험관아기 프로그램에서 과배란유도 약제의 종류에 따른 황체기 혈청 난포호르몬 및 황체호르몬의 변동에 관한 비교연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

장윤석 · 신창재 · 김정구 · 문신용 · 이진용

충북대학교 의과대학 산부인과학교실

김 학 순

## Clomid/hMG/hCG Regimen or FSH/hMG/hCG Regimen : Differences in The Luteal Phase Serum Estradiol and Progesterone Levels Determined after In Vitro Fertilization

Yoon Seok Chang, M.D., Chang Jae Shin, M.D., Jung Gu Kim, M.D., Shin Yong Moon, M.D.  
and Jin Yong Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University  
Seoul, Korea*

Hak Soon Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chungbuk National University  
Chongju, Korea*

### ABSTRACT

Steroid hormone profiles during luteal phase of clomiphene citrate(CC)/human menopausal gonadotropin(hMG)/human chorionic gonadotropin(hCG)-stimulated in vitro fertilization (IVF) cycles and of follicle-stimulating hormone(FSH)/hMG/hCG-stimulated IVF cycles were compared. In seventy three cycles stimulated with CC/hMG/hCG regimen, follicles were aspirated during exploratory laparotomy and yielded 7 pregnancies, and in 83 cycles stimulated with FSH/hMG/hCG regimen, follicles were aspirated by laparoscope and made 13 pregnancies. Serum estradiol( $E_2$ ) and progesterone( $P_4$ ) levels were determined on days 2, 5, 7, and 9 after follicle aspiration.

The FSH/hMG/hCG regimen was more effective than the CC/hMG/hCG regimen in folliculogenesis, ie, ovarian stimulation, follicular phase  $E_2$  peak levels, oocyte maturation, and the number of retrieved oocytes. There was no significant difference between luteal serum  $P_4/E_2$  ratio of the two regimens, suggesting that secretory endometrial build-up ability for implantation may not differ each other. Several significant correlations were observed between follicular phase serum  $E_2$  peak levels and luteal phase serum  $E_2$  and  $P_4$  levels in the FSH/hMG/hCG-stimulated cycles but any correlation was not significant in the CC/hMG

\*본 논문의 요지는 1987년 11월 6일 제 8차 대한내분비학회 추계학술대회에서 발표되었음.

\*\*본 논문은 1987년도 서울대학교병원 특수임상연구비 보조로 이루어진 것임.

/hCG-stimulated cycles, suggesting that somewhat more follicles may eventually fall in atresia even after attaining dominant stage in the CC/hMG/hCG-stimulated cycles than the FSH/hMG/hCG-stimulated cycles.

## 서 론

Edwards(1965)가 인간에게 처음으로 체외수정을 시도한 이후, Steptoe & Edwards(1978)에 의하여 시험관 내에서 수정된 아기가 1978년에 최초로 탄생하였다. 이후 체외수정은 치유될 수 없는 난관질환에 의한 불임증 치료의 성공적인 방법으로 대두되면서 이에 의한 임신 성공율을 높이기 위한 많은 연구가 이루어졌다.

다수의 성숙된 난자를 얻기 위하여 과배란유도 방법이 여러가지 연구되었고 감시방법도 발달하였으며, 현재 난포기 난포호르몬의 수치와 변화양상이 임신율과 관련된 것은 잘 알려져 있으며(Jones et al., 1983; Laufer et al., 1986), 과배란유도 약제의 종류에 따라 난소의 반응이 현저히 다르고 임신율도 차이가 있는 것으로 되어있다(Rosenwaks et al., 1986).

또한 이식한 배아의 수와 생명력(vitality) 및 자궁환경의 질(quality)도 임신이 성립하는데 중요한 역할을 하며(de Mouzon et al., 1985), 배아는 그 형태와 성장하는 속도로서 어느정도 배아의 상태를 판별할 수가 있다(Camus et al., 1985).

한편 자궁환경의 질은 자궁내막검사로서 형태학적, 생화학적 및 현미경적으로 연구할 수 있지만(Frydman et al., 1982; Garcia et al., 1984; Cohen et al., 1984), 이러한 연구 방식은 배아를 이식하지 않은 주기에서만 가능한 것이다. 그런데 자궁내막의 반응은 황체기의 내분비기능에 직접적으로 연관되어 있으므로(Rosenfeld & Garcia, 1976; Shepard & Senturia, 1977; Cumming et al., 1985) 배아이식 주기에서도 황체기의 내분비상태를 봄으로써 자궁내막의 반응을 유추해 볼 수 있을 것이다.

또 체외수정의 시술에는 배란직전의 난포에서 난자를 흡인하는 것이 필수적인데, 이 과정에서 난포액이 흡인되면서 상당량의 과립세포(granulosa cell)들이 난포에서 없어지는 현상은 불가피할 것으로 보인다. 그래서 체외수정 및 배아의 자궁내이식 과정에서는 과립세포와 난포액의 감소로 인하여 황체기부전이 발생할 가능

성이 있는 것으로 여겨져왔다. 이에 대하여 난자흡인 후 황체기능에 대한 연구가 많이 이루어졌다(Edwards et al., 1980; Feichtinger et al., 1982; Oskowitz et al., 1986).

그래서 난자흡인 후 황체기능의 보조 또는 자극을 위하여 황체호르몬이나 human chorionic gonadotropin을 사용하기도 한다. 그러나 착상 전에 배아의 생존을 감시하는 것은 대단히 어려우므로 이러한 치료가 체외수정의 결과를 향상시킬 수 있는지 증명하기란 상당히 힘들다. 그런데 O'Neill등(1985)은 배아나 그 배양액의 혈소판활성인자(platelet activating factor)를 측정하여 배아의 생명력을 감시할 수 있다고 하며 황체기에 높은 난포호르몬이 착상을 방해할 수 있다고 하였다.

이와같이 체외수정 및 배아의 자궁내이식 후 황체기의 내분비상태는 자궁내막의 반응과 연관되어 있으며 임신과 어떠한 관련이 있을 것으로 사료된다(Yovich et al., 1985; Huang et al., 1986; Zarutskie et al., 1987). 그 중에서도 특히 황체호르몬과 난포호르몬의 변동이 생식결과에 중요한 영향을 미치며, 두 호르몬이 개별적으로 작용하지는 않는 것으로 알려져 있다(Gidley-Baird et al., 1987).

이에 저자들은 시험관아기 프로그램에서 과배란유도 약제의 종류에 따른 황체기 난포호르몬과 황체호르몬의 변동을 비교연구하여 과배란유도 약제의 특성을 이해하고 적절한 약제를 선택하는데 도움이 되게하며, 아울러 임신과의 연관성을 검토하여 시험관아기 시술시 임신율을 증가시키는데 기여하고자 본 연구를 시도하였다.

## 연구대상 및 방법

1985년 11월부터 1986년 12월까지 서울대학교 병원 산부인과 시험관아기 시술팀에 의하여 시험관아기 시술을 받은 부인들 중에서, follicle-stimulating hormone(이하 FSH로 약함)/human menopausal gonadotropin(이하 hMG로 약함)/human chorionic gonadotropin(이하 hCG로 약함)을 사용하여 과배란을 유도하고 복강경으로 난자흡인을 시행한 83명과, clomiphene

citrate(이하 CC로 약함)/hMG/hCG를 사용하여 과배란을 유도하고 난관성형술 또는 골반내 질환으로 인한 시험적 개복술을 겸하여 개복술로 난자흡인을 시행한 73명을 연구대상으로 하여, 황체기에 혈청 estradiol(이하 E<sub>2</sub>로 약함)과 progesterone(이하 P<sub>4</sub>로 약함)을 측정하였다.

대상환자들은 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임증 상담실에 등록된 후 불임검사 결과, 정상 배란성 월경주기를 가지나 난관질환 등으로 판명되어 시험관 아기 시술이나 난관수술 이외에는 다른 방법이 없다고 여겨지는 환자들이었다. 그리고 내분비질환이나 내과적 질환이 있는 경우에는 사전에 미리 충분한 치료를 하였다.

시험관아기 시술은 이미 발표된 바(장, 1987)와 같이 약제를 이용하여 난포의 과배란을 유도하면서, 배란직전의 성숙된 난자를 얻기 위하여 난포의 반응을 감시하고, 복강경이나 개복술로 난자를 흡인하였다. 획득된 난자는 수정배양액 내에서 정자와 수정시킨 후 성장배양액에서 배양하였다. 수정된 난자가 난할이 일어나면 난할이 된 배아를 수정 2~3일 후에 자궁내에 이식하였다.

성숙된 난자를 다수 얻기 위한 과배란유도 약제인 FSH/hMG/hCG를 사용하는 방법은 다음과 같았다. 월경주기 제3일과 제4일 오전 10시에 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 2앰플(150 IU of urofollitrophin)을 근주하고, 월경주기 제3일부터 적어도 제7일까지는 매일 오후 6시 30분에 hMG(Pergonal, Serono, Switzerland) 2앰플(150 IU of FSH and 150 IU of luteinizing hormone)을 근주하였다.

hMG의 투여중지 시기는 Jones등(1982)의 방법과 비슷하게 환자 개인의 반응에 따라 결정하였다. 즉 환자가 low estrogen responder인 경우, 혈청 E<sub>2</sub>농도가 400pg/ml 이하라도 자궁경부 점액의 변화가 3일째 계속되면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. High estrogen responder인 경우에는 자궁경부 점액의 변화에 관계없이 혈청 E<sub>2</sub>농도가 900pg/ml 이상이 되면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. 환자가 normal estrogen responder인 경우에는 혈청 E<sub>2</sub>농도가 400~900pg/ml에 도달하고 자궁경부 점액의 변화가 있으면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. 그러나 E<sub>2</sub>농도가 400pg/ml 이상이나 자궁경부 점액의 변화가 없는 경우에는 hMG를 1앰플로

감량하여 주사하였다.

또 다른 과배란유도 약제인 CC/hMG/hCG를 사용하는 방법은 다음과 같았다. CC(Clomipen, 삼성신약) 100mg을 월경주기 제5일부터 5일간 오전 7시에 경구복용 시키고 월경주기 제9일부터 오후 6시 30분에 hMG 2앰플을 근주하였다. hMG는 난소의 반응에 따라 1앰플로 줄이기도 하였는데 방법은 FSH/hMG/hCG 때와 비슷하였다.

모든 환자는 마지막 hMG를 주사한 후 26~50 시간 후에 hCG 10,000IU를 근주하였다. hCG를 주는 날 여성난포의 크기는 FSH/hMG를 사용한 경우 16mm 내외이었고 CC/hMG를 사용한 경우엔 18mm 내외를 유지하였다.

난자의 흡인은 hCG를 투여하고 36시간 후 전신마취하에 복강경을 통하여 또는 개복술로 시행하였다. FSH/hMG/hCG를 사용한 경우는 대개 월경주기 제11일이나 12일에, CC/hMG/hCG를 사용한 경우엔 월경주기 제14일에 난자흡인을 시행하였다.

배아이식은 난자흡인 후 대개 2일째에 시행하였으며 배아이식 후에는 최소한 4시간 정도 안정을 시키고 progesterone(푸로게스트, 삼일) 12.5mg을 배아이식 당일부터 매일 근주하였다.

황체기 혈청 E<sub>2</sub>와 P<sub>4</sub>의 측정을 위하여 난자흡인 후 제2, 5, 7, 9일에 말초혈액 5ml를 채취하여 혈청을 원심분리한 후에 냉동보관하였다.

혈청 E<sub>2</sub>의 측정은 anti-17 $\beta$  estradiol-6-bovine serum albumin과 anti-rabbit gamma globulin을 이용한 방사면역측정법으로 estradiol <sup>125</sup>I ter kit(Serono Diagnostic SA, Switzerland & Intern.)를 사용하였다. 이 측정의 민감도는 12pg/ml이고 estrone과의 교차반응도는 0.9%, estriol과는 0.3%이었다. E<sub>2</sub>측정의 intra-assay variability는 5.2%이고 inter-assay variability는 7.5%이었다.

혈청 P<sub>4</sub>의 측정은 anti-progesterone 11 $\alpha$ -bovine serum albumin과 anti-rabbit gamma globulin을 이용한 방사면역측정법으로 progesterone <sup>125</sup>I ter kit(Serono Diagnostic SA, Switzerland & Intern.)를 사용하였다. 이 측정의 민감도는 0.1ng/ml이고 intra-assay variability는 5.0%, inter-assay variability는 10.0%이었다.

시험관아기 시술 후 임신여부는 배아이식 후 제11일째 혈청  $\beta$ -hCG를 측정하여 10mIU/ml

이상 되었을 때 임신으로 판정하였다.

혈청  $\beta$ -hCG의 측정은 hcg beta kit(Serono Diagnostic SA, Switzerland & Intern.)를 이용한 방사면역측정법으로 이용하였다. 이 계측의 민감도는 3mIU/ml이며 intra-assay variability는 3.1%이었고 inter-assay variability는 6.0%이었다.

## 연구 성적

### 1. 대상 환자의 특성과 임신율

대상 환자에서 FSH/hMG/hCG로 과배란유도를 시행한 83명(이하 FSH군으로 약함)과 CC/hMG/hCG로 과배란유도를 시행한 73명(이하 CC군으로 약함)의 특성을 보면, 연령분포와 평균연령은 양 군이 서로 유사하였다. 기왕의 수술로 일측성 난소만 있는 환자는 FSH군에 많았고, CC군에는 원발성 불임증 환자가 보다 많았다.

임신율을 보면 FSH군이 임신 13명에 난자출인당 임신율 15.7%로써 CC군의 각각 7명, 9.6%에 비하여 임신율이 보다 높았으나 차이가 유의하지는 않았다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of study groups and pregnancy rate

	FSH/hMG/hCG	CC/hMG/hCG
Number of patients	83	73
Age : Range	25~42	23~43
Mean $\pm$ SD	32.9 $\pm$ 4.2	32.0 $\pm$ 4.0
Single ovary	19*	8*
Primary infertility	26**	41**
Secondary infertility	57**	32**
Pregnancy	13(15.7%)	7(9.6%)

\* ;  $p < 0.05$ , \*\* ;  $p < 0.01$

Table 2. Follicular phase estradiol peak levels(pg/ml) and number of oocytes retrieved in IVF-ET patients (Mean  $\pm$  SEM)

	FSH/hMG/hCG	CC/hMG/hCG
Estradiol peak	1621 $\pm$ 121**	1171 $\pm$ 62**
Oocytes retrieved	3.9 $\pm$ 0.2**	2.9 $\pm$ 0.2**
Preovulatory	3.4 $\pm$ 0.2**	2.2 $\pm$ 0.2**
Immature	0.5 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1

\*\* ;  $p < 0.01$

### 2. 난포기 $E_2$ 최고치와 난자수

배란직전 난포기 혈청  $E_2$ 농도의 최고치를 보면 FSH군이 1621pg/ml로 CC군의 1171pg/ml보다 유의하게 높았다.

획득된 난자는 FSH군에서 성숙난자 3.4개와 미성숙난자 0.5개로 평균 3.9개의 난자가 획득되었고 CC군에서는 성숙난자 2.2개와 미성숙난자 0.7개로 평균 2.9개의 난자가 획득되어, FSH군에서 유의하게 많은 난자가 획득되었다(Table 2).

### 3. 황체기 $P_4$ 치

각각의 군에서 임신여부에 따라 황체기  $P_4$ 치를 보면, FSH군에서는 난자흡인 후 제5일과 7일째에 임신군이 비임신군보다 혈청  $P_4$ 치가 유의하게 높았으며 제2일과 9일째의  $P_4$ 치는 임신여부에 관계없이 비슷하였다. CC군에서는 임신군과 비임신군간에 황체기 모두 유의한 차이가 없었다.

양 군의 황체기  $P_4$ 치를 전체적으로 비교해 보면, FSH군이 CC군에 비하여 난자흡인 후 제2일과 5일째, 7일째에 유의하게 높은 황체기 혈청  $P_4$ 치를 나타내었다(Fig. 1).

### 4. 황체기 $E_2$ 치

각각의 군에서 임신여부에 따라 황체기  $E_2$ 치를 보면, FSH군에서는 난자흡인 후 제5일과 7일째에 임신군이 비임신군보다 혈청  $E_2$ 치가 유의하게 높았으며 제2일과 9일째의  $E_2$ 치는 임신여부에 관계없이 서로 비슷하였다. CC군에서는 임신과 비임신군 간에 황체기 모두 유의한 차이가 없었다.

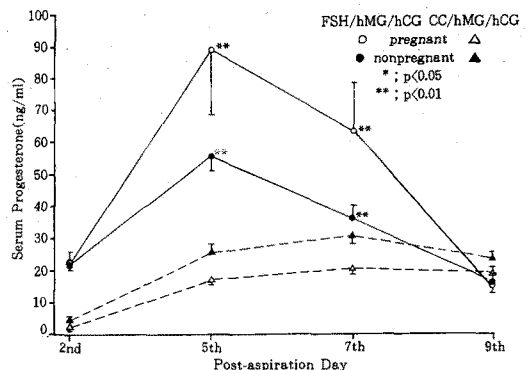


Fig. 1. Luteal phase serum progesterone levels(Mean  $\pm$  SEM) in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG or CC/hMG/hCG.

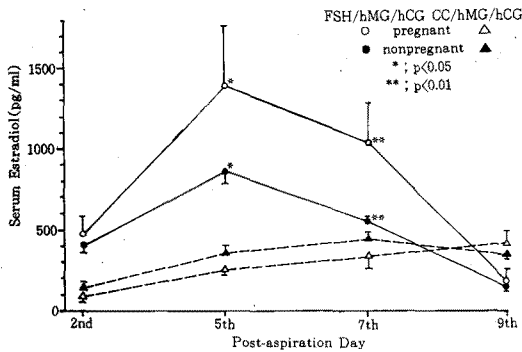


Fig. 2. Luteal phase serum estradiol levels (Mean  $\pm$  SEM) in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG or CC/hMG/hCG.

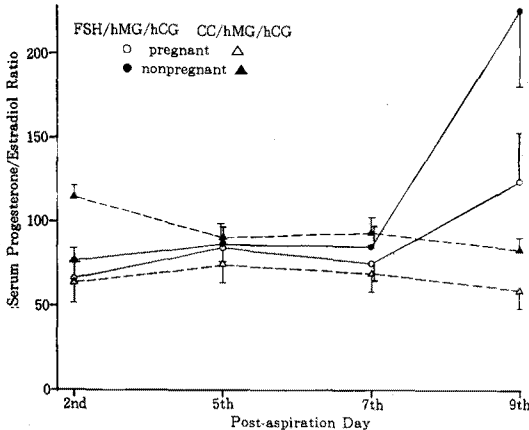


Fig. 3. Luteal phase serum progesterone/estradiol ratios (Mean  $\pm$  SEM) in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG or CC/hMG/hCG.

양 군의 황체기  $E_2$ 치를 전체적으로 비교해 보면, FSH군은 난자흡인 후 제2일과 5일째, 7일째에서, CC군은 제9일째에서 보다 높은 황체기 혈청  $E_2$ 치를 나타내었다(Fig. 2).

### 5. 황체기 $P_4/E_2$ 비

황체기  $P_4/E_2$ 비를 보면 FSH군과 CC군의 황체기 모두에서 임신여부에 따라 유의한 차이가 없었다. 임신과 비임신군끼리 따로 비교하여 보아도 FSH군과 CC군 간에 유의한 차이가 없었다. FSH군과 CC군의 황체기  $P_4/E_2$ 비는 전체적으로 비슷하였으며 황체기 날짜에 따라서도 변동이 별로 없었다(Fig. 3).

### 6. 난포기 $E_2$ 최고치와 황체기 $P_4$ 치의 상관관계

난포기  $E_2$ 최고치와 황체기  $P_4$ 치의 상관관계를 보면, FSH군에서는 난자흡인 후 제5일째의  $P_4$

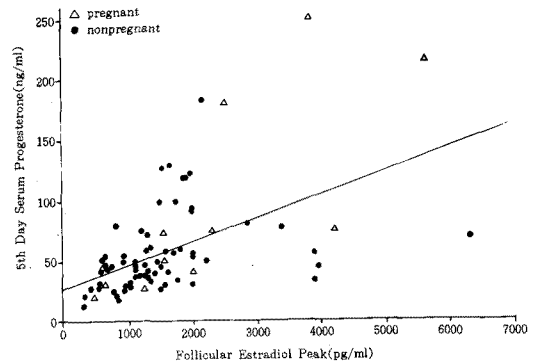


Fig. 4. The correlation of follicular estradiol peak and the 5th day serum progesterone levels in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG ( $r=0.259$ ,  $n=77$ ,  $p<0.05$ ).

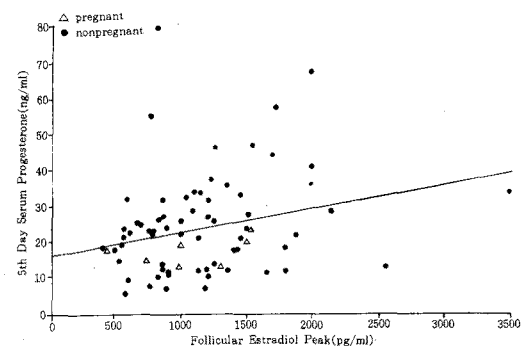


Fig. 5. The correlation of follicular estradiol peak and the 5th day serum progesterone levels in IVF-ET patients treated with CC/hMG/hCG ( $r=0.060$ ,  $n=72$ ,  $p>0.05$ ).

치가 난포기  $E_2$ 최고치와 유의한 상관관계가 있었으나( $r=0.259$ ,  $n=77$ ,  $p<0.05$ ), CC군에서는 황체기 모든 시점에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 4, 5).

### 7. 난포기 $E_2$ 최고치와 황체기 $E_2$ 치의 상관관계

난포기  $E_2$ 최고치와 황체기  $E_2$ 치의 상관관계를 보면, FSH군에서는 난자흡인 후 제2일째와 5일째, 7일째의  $E_2$ 치가 난포기  $E_2$ 최고치와 유의한 상관관계가 있었으나(제2일,  $r=0.375$ ,  $n=80$ ,  $p<0.01$ ; 제5일,  $r=0.469$ ,  $n=77$ ,  $p<0.01$ ; 제7일,  $r=0.328$ ,  $n=74$ ,  $p<0.01$ ), CC군에서는 황체기 모든 시점에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 6, 7).

## 고 찰

체외수정 및 자궁내 이식술에 의하여 1978년 (Step toe & Edwards, 1978)에 최초로 시험관

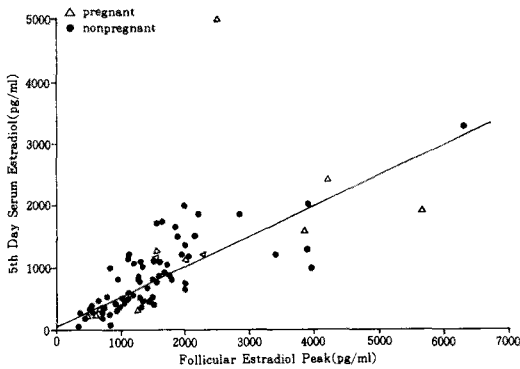


Fig. 6. The correlation of follicular estradiol peak and the 5th day serum estradiol levels in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG ( $r=0.469$ ,  $n=77$ ,  $p<0.01$ ).

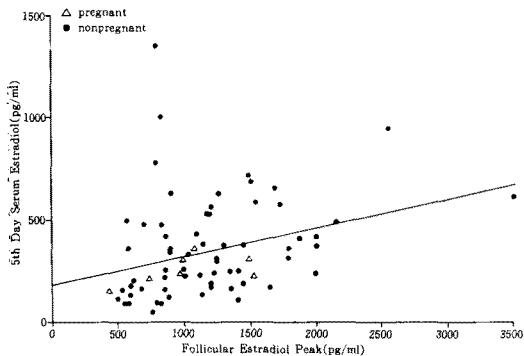


Fig. 7. The correlation of follicular estradiol peak and the 5th day serum estradiol levels in IVF-ET patients treated with CC/hMG/hCG ( $r=0.096$ ,  $n=72$ ,  $p>0.05$ ).

아가가 탄생한 이후 체외수정은 치유될 수 없는 난관질환에 의한 불임증 치료의 성공적인 방법으로 대두되었다. 체외수정 기술은 본 기술 이외에는 불임증을 치료할 수 있는 다른 방법이 없다고 여겨지는 환자가 대상이 된다.

주요 적응증은 양측 난관이 모두 없거나 복원이 불가능하다고 판단된 경우, 남편이 피정자중 환자로 활동성이 있는 정자가 어느정도 있는 경우, 자궁경관의 점액상태가 불량한 경우 (hostile cervical mucus), 불임의 원인이 밝혀지지 않는 경우 (unexplained infertility), 자궁내막증 치료 후에도 불임의 상태가 계속되는 경우 등이며 (Aiman, 1984; Wood & Trounson, 1984; Greenfield & Haseltine, 1986) 난관성형술을 위한 개복수술과 결합하여 난자흡인을 하기도 한다 (Roh et al., 1988).

본 연구에서는 FSH군의 경우에 91.6%가 양측 난관이 없거나 복원이 불가능한 경우였으며

8.4%가 원인불명성 불임증이었다. CC군의 경우에는 모두 난관 또는 골반강내 질환으로 인하여 난관성형술 내지 시험적 개복술을 받을 예정인 환자들이었다. Roh 등 (1988)에 의하면 난관성형술을 결한 시험관외기 기술이 경제적이며 임신율도 결코 떨어지지 않는다고 하였다.

체외수정 기술의 경우 초기에는 대상환자의 연령을 35세 이하로 제한하였으나 최근에는 과배란유도제의 발달로 35세 이상의 부인에서도 본 기술이 행해지고 있으며 상당수에서 임신에 성공하는 것으로 알려져 있다. 그러나 연령이 많은 경우에는 선천성기형 및 자연유산의 빈도가 증가한다.

본 연구에서는 대상환자의 연령범위가 23~43세이며 36세 이상이 28명 (17.9%)이나 되었으나 임신한 환자들은 모두 35세 이하이었다. 이를 보면 젊은 여성에서 임신이 잘 되는 것으로 보이나 임신군과 비임신군의 연령분포에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

FSH군과 CC군의 연령분포는 서로 비슷하였으며 일측성 난소만 있는 환자는 FSH군에 많았고 CC군에는 원발성불임증 환자가 보다 많았다. 이는 자궁외임신등으로 인하여 이미 수술을 받은 경우가 거의 전부 FSH군에 속해있기 때문이며 난관이나 골반강내 질환으로 인하여 처음 수술을 받는 경우는 전부 CC군에 포함되기 때문이다.

일측성 난소만 있는 경우 Dodds 등 (1987)에 의하면 난포기  $E_2$ 치, 난포수, 획득된 난자수 등은 별 차이가 없었으나 이식한 배아수와 임신율은 양측 난소가 있는 것에 비하여 조금 떨어진다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 일측성 난소 환자가 많이 포함된 FSH군이 CC군 보다 모두 더 좋았는데, 이는 과배란유도 약제에 의한 차이가 훨씬 더 크기 때문인 것으로 여겨진다.

장 (1987)의 보고에서 과배란유도 후 난자 획득율을 보면 CC/hCG, CC/hMG/hCG, hMG/hCG, FSH/hMG/hCG의 순으로 획득된 총 난자수가 증가하였다. FSH/hMG/hCG를 사용한 경우에 총 난자수는 평균 4.3개였고 87.1%가 배란직전의 성숙된 난자였으며, CC/hMG/hCG를 사용한 경우는 평균 2.9개의 난자가 채취되었고 69.8%가 성숙난자이었다. Rosenwaks 등 (1986)의 보고에서는 FSH/hMG/hCG가 hMG/hCG보다 반응이 좋아서 난포기  $E_2$ 치가 월등히 높았으며, 획득된 난자수는  $4.4 \pm 0.6$ 개였고 배

란직전의 성숙된 난자는 68.2%이었다.

본 연구에서도 FSH군에서 평균 3.9개의 난자가 획득되어 CC군의 2.9개 보다 유의하게 많았으며, FSH군에서 난자의 87.2%가 성숙난자로서 CC군의 76.5%보다 약간 더 좋았다. 이를 보면 CC군 보다 FSH군에서 성숙난자가 많이 획득되는 것을 잘 알 수 있으며 이로 인하여 임신율도 더 좋을 것으로 짐작된다.

왜냐하면 Rosenwaks등(1985)은 자궁내에 이식한 배아의 수가 많아질수록 임신율이 증가한다고 하였으며, 다른 약제에 비하여 FSH/hMG/hCG 사용시 획득된 난자수가 증가하였고 또한 이식한 배아수도 많아졌다고 하였다. 또 장등(1986)은 미성숙난자도 수정 및 난할이 될 수 있지만 성숙난자에 비하여 성적이 현저히 떨어진다고 하였다.

난포기 E<sub>2</sub>의 반응이 높을수록 임신율이 증가하는 것은 비교적 잘 알려진 사실이다(Rosenwaks et al., 1986). 그래서 FSH/hMG/hCG를 사용하는 경우 hMG를 중단할 때 E<sub>2</sub>치가 400~900 pg/ml인 것을 기준으로 하여 반응군을 구분하고 있다. Lejeune등(1986)은 CC/hMG/hCG를 사용한 연구에서 난포기 E<sub>2</sub>최고치는 임신군에서 1837pg/ml로 비임신군 보다 166pg/ml가 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 하였다. Zarutskie등(1987)은 CC/hMG/hCG를 사용한 연구에서 난포기 E<sub>2</sub>치가 높으며 황체기 P<sub>4</sub>치가 높을 때 임신 가능성이 높다고 하였다.

본 연구에서는 FSH군이 CC군 보다 난포기 E<sub>2</sub>최고치가 높았는데, 이는 FSH군에서 보다 많은 난포가 성장하고 보다 많은 난자가 나오기 때문인 것으로 보인다. 즉 난포발달 및 난자성숙을 위한 난포자극에 있어서 CC/hMG/hCG 약제보다 FSH/hMG/hCG 약제가 보다 유용한 것으로 생각된다. 임신과 관련해 이등(1987)의 보고에서 보면, FSH/hMG/hCG를 사용한 경우에 임신군에서 난포기 E<sub>2</sub>최고치가 비임신군보다 높다고 하였다.

체외수정 및 배아의 자궁내이식 후 황체기 혈청 P<sub>4</sub>치를 보면, Lejeune등(1986)은 CC/hMG/hCG를 사용한 과배란유도에서 난자흡인 후 제3일의 P<sub>4</sub>치가 임상적임신군에서 화학적임신이나 비임신군보다 유의하게 높았고, 제8일과 12일, 16일은 차이가 없었다고 하였으며, 동일인에서도 임신주기의 황체기 제3일째 P<sub>4</sub>치가 비임신주기 보다 높았다고 하였다. Huang등(1986)은 hMG

/hCG를 사용하여 난자흡인 후 제3일과 7일, 10일째 P<sub>4</sub>치의 합이 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았다고 하는데, 제3일은 임신군에서 오히려 낮았고 제7일과 10일은 임신군에서 더 높았다고 하였다. 이들은 물론 황체기에 황체호르몬을 보조로 주지 않았다.

한편 Muasher등(1984)은 hMG/hCG를 과배란약제로 사용한 후 난포기 E<sub>2</sub>반응에 따라 황체기 E<sub>2</sub>치는 상관관이 있었으나 황체기 P<sub>4</sub>치는 상관관이 없었으며 황체기의 평균 E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>치는 임신과 비임신 사이에 차이가 없었다고 하였다. Yovich등(1985)은 CC/hMG/hCG를 사용하여 난자흡인 후 제1, 2, 3일의 P<sub>4</sub>치는 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았으며 제4일의 P<sub>4</sub>치는 차이가 없다고 하였는데 이는 Lejeune등(1986)과 비슷한 소견이었다.

본 연구에서도 FSH군의 경우, 난자흡인 후 제5일과 7일의 P<sub>4</sub>치가 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았으며 제2일과 9일의 P<sub>4</sub>치는 서로 비슷하였다. 이 결과는 CC/hMG/hCG를 사용한 보고자들(Yovich et al., 1985; Lejeune et al., 1986)과는 차이가 있으며 hMG/hCG를 사용한 Huang등(1986)과 유사하였다. CC군의 경우에는 황체기 모든 시점에서 임신과 비임신군 간에 유의한 차이가 없었으며, 같은 약제를 쓴 Lejeune등(1986)과 Yovich등(1985)에서도 보면 아주 초기인 난자 흡인 후 3일째 까지만 차이가 있었고 그 이후에는 차이가 없었던 것으로 나타났다.

결국 난자흡인 후 날짜에 유의한 차이가 있는 것이 다르긴 하지만 많은 보고자들(Yovich et al., 1985; Huang et al., 1986; Lejeune et al., 1986; Zarutskie et al., 1987)에서 임신군이 더 높은 P<sub>4</sub>치를 가지는 것만은 틀림없다. 전체적으로 보면 FSH군에서 황체기 P<sub>4</sub>치가 CC군보다 현저하게 높았는데 이는 난포기에 발달된 난포가 황체기로 가면서 황체화(luteinization)가 잘 되었기 때문이 아닌가 생각된다.

과배란유도제를 사용한 체외수정 시술 환자의 황체기에서 절대적인 P<sub>4</sub>치가 어느정도 중요한지는 확실히 알기 어렵다. 왜냐하면 임신한 경우나 실패한 경우나 모두 자연주기에서의 P<sub>4</sub>치 보다는 훨씬 높기 때문이다. 비록 혈중 P<sub>4</sub>치가 자궁내막의 질을 대표하는 것으로 쓰여지지는 않지만 황체기능이 적절함을 알기 위하여 사용되어 왔었다. 정상 P<sub>4</sub>치가 정상 자궁내막을 완전히 보장하지 못할 수도 있겠지만 정상이하 P<sub>4</sub>

치는 비정상 자궁내막을 유발할 수 있을 것이다. 한편 대상 환자들은 되도록이면 다수의 난포 성장을 유도하기 위하여 과배란유도 약제를 사용하였다. 따라서 과배란유도된 주기에서는 혈청  $P_4$ 치가 여러개의 황체에서 생산된  $P_4$ 를 합한 값이므로 그 절대치가 자연주기보다 훨씬 높다 해도 각각의 황체에서 생산되는  $P_4$ 의 양이 반드시 적절하다고는 할 수 없을 것이다.

본 연구에서는 배아를 이식하는 날 아침부터 매일 12.5mg의 황체호르몬을 보조적으로 근주하였다. 이 근주가 황체기  $P_4$ 치에 어떻게 영향을 미치는지 잘 알 수 없지만, 황체호르몬 보조가 있음에도 불구하고 FSH군의 경우 임신군이 비임신군보다  $P_4$ 치가 높다는 것은 황체기  $P_4$ 생산이 임신성공율과 연관성이 있음을 시사하는 것이라 할 수 있다.

그리고 황체호르몬 보조가 난포호르몬의 효과를 극복하고 황체를 보조하는 것은 이미 알려져 있다(Jones, 1973). Yovich등(1985)은 황체호르몬 보조를 하였을 때, 비임신군은 보조군이 비보조군보다  $P_4$ 치가 높았으나 임신군은 황체호르몬 보조에 관계없이  $P_4$ 치가 비슷하다고 하였다. 이는 황체호르몬 보조 효과보다는 자신의 황체 기능이 임신하는데 더 중요한 것임을 시사한다.

본 연구에서 FSH군과 CC군 중에 임신한 부류의 황체기  $P_4$ 치가 현저한 차이가 나기 때문에 독자적인  $P_4$ 치 보다는 다른 인자, 예를 들면  $P_4/E_2$ 비 등이 임신성공 여부에 더 중요할 것으로 여겨진다.

동물실험에서도 증명된 바(Karsh et al., 1973) 있지만 황체기  $E_2$ 가 증가하면 착상 과정에 해로우며(Morris & van Wagenen, 1973; O'Neill et al., 1985), Lejeune등(1986)은 화학적임신이 임상적임신보다 황체기  $E_2$ 가 높았다고 하였다. Gildley-Baird등(1987)은 비임신군이 임신군보다 황체기  $E_2$ 가 월등히 높았으며  $P_4/E_2$ 비는 낮았다고 하였다. 또한 생쥐를 이용한 실험에서도 황체기  $E_2$ 가 증가하면 착상 및 임신이 줄어든다고 하며, 이때 황체호르몬을 주면  $E_2$ 의 이러한 작용을 방지할 수 있는데 이는  $E_2$ 의 양과 관련이 있다고 하였다.

본 연구에서 FSH군은 임신군에서 혈청  $E_2$ 치가 유의하게 높았고 CC군은 비임신군에서  $E_2$ 치가 약간 높았으며, FSH군과 CC군의 혈청  $E_2$ 치 간에 유의한 차이가 있었다. FSH군의 임신군에서 오히려  $E_2$ 가 높은 것을 보면, 황체기  $E_2$ 가

단독으로 높으면 착상에 방해가 될 가능성이 있지만  $E_2$ 와  $P_4$ 가 같이 높은 것은 황체의 호르몬합성이 왕성하고 또 높은  $P_4$ 가 착상과 임신에 충분한 역할을 하는 것으로 사료된다.

Lejeune등(1986)은 임상적임신과 관련하여 황체기 혈청  $E_2/P_4$ 비가 의미있게 낮아진다고 하였고, 실제로 난자흡인 후 제3일째  $E_2/P_4$ 비가 임상적임신, 비임신, 화학적임신의 순으로 낮았다고 하였다. 그래서 황체기 초기에  $E_2/P_4$ 비가 높으면 자궁의 수용성이 발달하는데 방해가 되고 결국 착상에 실패할 것이라고 하였다. Gildley-Baird등(1987)은 배아이식 후 며칠동안에  $E_2$ 와  $P_4$ 의 절대적인 값보다는  $P_4/E_2$ 비가 배아착상이 성공할 수 있는지에 대한 결정적인 요소라고 하였으며 생쥐를 이용하여 증명해 보았다.

본 연구에서 보면 FSH군의 경우 황체기동안 임신군에서  $E_2$ 치가 높았지만 또한  $P_4$ 치도 높아서  $P_4/E_2$ 비는 비임신군과 거의 차이가 없었다. CC군의 경우도 임신여부에 따라 차이가 없었으며, CC군과 FSH군 간에도  $P_4/E_2$ 비가 서로 비슷하였다. 이는 본 연구의 경우 FSH군이나 CC군 모두 자궁의 수용성을 알맞게 하는  $P_4/E_2$ 비가 적절히 형성될 수 있었음을 의미한다. 이렇게 타 저자들과 상이한 결과가 나온 이유는 과배란 유도 약제의 차이 또는 배아이식 후 사용한 황체호르몬 보조요법 때문일 것으로 여겨진다. 그러므로 자궁의 수용성이 충분히 형성된다면 임신의 성공은 배아의 질적수준 등에 의하여 좌우될 것으로 보인다.

난포기  $E_2$ 최고치와 황체기 호르몬과의 상관관계에 있어서 Lejeune등(1986)은 CC/hMG/hCG를 사용하고 난자흡인 후 제3일째의  $P_4$ 치만 난포기  $E_2$ 최고치와 유의한 상관관계가 있다고( $r=0.47$ ) 하였다. Huang등(1986)은 hMG/hCG를 사용하고 난자흡인 후 제3, 7, 10일째  $P_4$ 치의 합이 난포기  $E_2$ 최고치와 별 상관관계가 없다고( $r=0.3441$ ) 하였다.

본 연구에서 황체기  $P_4$ 의 경우 FSH군에서 난자흡인 후 제5일째의  $P_4$ 치만 난포기  $E_2$ 최고치와 유의한 상관관계가 있었고 CC군은 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 그리고 황체기  $E_2$ 의 경우 FSH군에서는 난자흡인 후 제2, 5, 7일째의  $E_2$ 치가 난포기  $E_2$ 최고치와 유의한 상관관계가 있었지만 CC군은 유의한 상관관계가 없었다. 이는 난포가 dominant stage를 넘어선 후에도 폐쇄(atresia)에 빠지는 경우가 FSH군 보다 CC



군에서 보다 많기 때문일 것으로 사료된다.

## 결 론

저자들은 1985년 11월부터 1986년 12월까지 서울대학교병원 산부인과에서 체외수정을 시술 받은 환자중에서 FSH/hMG/hCG를 사용하여 과배란을 유도하고 복강경으로 난자흡인을 시행한 83명과, CC/hMG/hCG를 사용하고 개복술로 난자흡인을 시행한 73명을 대상으로, 난자흡인 후 제2, 5, 7, 9일에 혈청을 채취하고 각각 난포호르몬( $E_2$ )과 황체호르몬( $P_4$ )을 측정하여 다음과 같은 성적으로 얻었다.

FSH/hMG/hCG 사용군에서 난포기  $E_2$ 최고치가 보다 높으며 성숙된 난자가 많이 나오는 것으로 보아, 난포자극 및 난자성숙을 위한 난포 발달 과정에 있어서 FSH/hMG/hCG 방법이 CC/hMG/hCG 방법보다 유효한 것으로 나타났다.

황체기 혈청  $E_2$ ,  $P_4$  각각의 농도는 FSH/hMG/hCG 사용군이 CC/hMG/hCG 사용군보다 대부분 높지만  $P_4/E_2$  비는 양군 간에 차이가 없는 것으로 보아, 배아의 착상을 위한 분비기 자궁 내막의 준비기능은 어느 방법이 더 우수하다고 할 수 없었다.

배란직전의 난포기능을 대변하는 난포기  $E_2$ 최고치와 황체기  $E_2$ ,  $P_4$ 를 비교했을 때 FSH/hMG/hCG 사용군은 유의한 상관관계가 있었으나 CC/hMG/hCG 사용군은 상관관계가 뚜렷하지 않았다. 이것은 CC/hMG/hCG 방법의 경우 난포기 dominant stage를 넘어선 후에도 폐쇄(atresia)에 빠지는 경우가 FSH/hMG/hCG 방법보다 더 많기 때문일 것으로 사료되었다.

## REFERENCES

- Aiman, J. : *Infertility, diagnosis and management*. Springer-Verlage, New York, 1984, 215-230.
- Camus, M., Puissant, F., Deweze-Van Hoeck, J. and Leroy, F. : *Development and quality of IVF trials*. Abstracts Handbook-IVth World Conference on In vitro Fertilization. Melbourne, Australia, Nov. 18-22, 1985.
- 장윤석, 이진용, 문신용, 김정구, 손영수, 이상훈, 오선경 : 성숙 및 미성숙 인간난자의 체외수정 및 난할술에 관한 연구. 대한산부회지 29 : 1370-1382, 1986.
- 장윤석 : 체외수정에 관한 연구. 대한산부회지 30 (2) 부록 : 1-76, 1987.
- Cohen, J.J., Debache, C., Pigeau, F., Mandelbaum, J., Plachot, M. and de Brux, J. : *Sequential use of clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin in human in vitro fertilization. II. Study of luteal phase adequacy following aspiration of preovulatory follicles*. *Fertil. Steril.* 42 : 360-365, 1984.
- Cumming, D.C., Honoré, L.H., Scott, J.Z. and Williams, K.P. : *The late luteal phase in infertile women : comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels*. *Fertil. Steril.* 43 : 715-719, 1985.
- de Mouzon, J., Lefèvre, B., Frydman, R., Belaisch-Allart, J.C., Guillet-Rosso, F. and Testart, J. : *Factors affecting human in vitro fertilization : a multifactorial study*. *Fertil. Steril.* 43 : 892-896, 1985.
- Dodds, W.G., Miller, F., Chin, N.O., Friedman, C., Awadalla, S.G. and Kim, M. : *In vitro fertilization and embryo transfer in patients with one ovary*. *Fertil. Steril.* 48 : 249-253, 1987.
- Edwards, R.G. : *Maturation in vitro of human ovarian oocytes*. *Lancet* 2 : 926-929, 1965.
- Edwards, R.G., Steptoe, P.C., Fowler, R.E. and Baillie, J. : *Observations on preovulatory human ovarian follicles and their aspirates*. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 87 : 769-779, 1980.
- Feichtinger, W., Kemeter, P., Szalay, S., Beck, A. and Janish, H. : *Could aspiration of the Graafian follicle cause luteal phase deficiency?*. *Fertil. Steril.* 37 : 205-208, 1982.
- Frydman, R., Testart, J., Giacomini, P., Imbert, M.C., Martin, E. and Nahoul, K. : *Hormonal and histological study of the luteal phase in women following aspiration of the preovulatory follicle*. *Fertil. Steril.* 38 : 312-317, 1982.

- Garcia, J.E., Acosta, A.A., Hsiu, J.G. and Jones, H.W. Jr. : *Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 41 : 31-35, 1984.*
- Gidley-Baird, A.A., O'Neill, C., Sinosich, M.J., Porter, R.N., Pike, I.L. and Saunders, D.M. : *Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients : the effects of altered progesterone/estrogen ratios in humans and mice. Fertil. Steril. 45 : 69-74, 1987.*
- Greenfeld, D. and Haseltine, F. : *Candidate selection and psychosocial considerations of in-vitro fertilization procedures. Clinical Obstet. Gynecol. 29 : 119-126, 1986.*
- Huang, K.E., Muechler, E.K., Schwarz, K.R., Goggin, M. and Graham, M.C. : *Serum progesterone levels in women treated with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 46 : 903-906, 1986.*
- Jones, G.S. : *Luteal phase insufficiency. Clinical Obstet. Gynecol. 16 : 255-273, 1973.*
- Jones, H.W. Jr., McDowell, J., Acosta, A., Sandow, B., Andrews, M.C., Veeck, L., Garcia, J.E., Whibley, T., Jones, G.S., Wilkes, C., Mantzavinos, T. and Wright, G. : *The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization. Fertil. Steril. 40 : 317-321, 1983.*
- Jones, H.W. Jr., Jones, G.S., Andrews, M.C., Acosta, A., Bundren, C., Garcia, J., Sandow, B., Veeck, L., Wilkes, C., Witmyer, J., Wortham, J.E. and Wright, G. : *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil. Steril. 38 : 14-21, 1982.*
- Karsh, F.J., Krey, L.C., Weick, R.F., Dierschke, D.J. and Knobil, E. : *Functional luteolysis in rhesus monkey : the role of estrogen. Endocrinol. 92 : 1148-1152, 1973.*
- Laufer, N., DeCherney, A.H., Tarlatzis, B.C. and Naftolin, F. : *The association between preovulatory serum  $17\beta$ -estradiol pattern and conception in human menopausal gonadotropin-human chorionic gonadotropin stimulation. Fertil. Steril. 46 : 73-76, 1986.*
- 이진용, 김학순, 김정구, 문신용, 장운석 : *인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내이식후 황체기 혈청 난포호르몬 및 황체호르몬의 변동에 관한 연구. 대한불임회지. 14 : 127-137, 1987.*
- Lejeune, B., Camus, M., Deschacht, J. and Leroy, F. : *Differences in the luteal phases after failed or successful in vitro fertilization and embryo replacement. J. IVF. ET. 3 : 358-365, 1986.*
- Morris, J.M. and van Wagenen, G. : *Interception : the use of postovulatory estrogens to prevent implantation. Am. J. Obstet. Gynecol. 115 : 101-106, 1973.*
- Muasher, S., Acosta, A.A., Garcia, J.E., Jones, G.S. and Jones, H.W. Jr. : *Luteal phase serum estradiol and progesterone in in vitro fertilization. Fertil. Steril. 41 : 838-843, 1984.*
- O'Neill, C., Gidley-Baird, A.A., Pike, I.L., Porter, R.N., Sinosich, M.J. and Saunders, D.M. : *Materanal blood platelet physiology and luteal-phase endocrinology as a means of monitoring pre- and postimplantation embryo viability following in vitro fertilization. J. IVF. ET. 2 : 87-93, 1985.*
- Oskowitz, S., Seibel, M., Smith, D. and Taylor, M.L. : *Luteal phase serum progesterone levels after follicle aspiration with and without clomiphene citrate treatment. Fertil. Steril. 46 : 461-465, 1986.*
- Roh, S.I., Awadalla, S.G., Dodds, W.G., Friedman, C.I., Park, J.M. and Kim, M.H. : *In vitro fertilization with concurrent pelvic reconstructive surgery. Fertil. Steril. 49 : 96-99, 1988.*
- Rosenfeld, D.L. and Garcia, C.R. : *A comparison of endometrial histology with simultaneous plasma progesterone determination in infertile women. Fertil. Steril. 27 : 1256-1266, 1976.*
- Rosenwaks, Z., Muasher, S.J. and Acosta, A.A. : *Use of hMG and/or FSH for multiple*

- follicle development. Clinical Obstet. Gynecol.* 29 : 148-157, 1986.
- Shepard, M.K. and Senturia, Y.D. : *Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. Fertil. Steril.* 28 : 541-548, 1977.
- Stephens, P.C. and Edwards, R.G. : *Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet* 2 : 366, 1978.
- Wood, C. and Trounson, A. : *Clinical in vitro fertilization. Springer-Verlag, Berlin.* 27-36, 1984.
- Yovich, J.L., McCole, S.C., Yovich, J.M. and Matson, P.L. : *Early luteal serum progesterone concentrations are higher in pregnancy cycles. Fertil. Steril.* 44 : 185-189, 1985.
- Zarutskie, P.W., Kuzan, F.B., Dixon, L. and Soules, M.R. : *Endocrine changes in the late -follicular and postovulatory intervals as determinants of the in vitro fertilization pregnancy rate. Fertil. Steril.* 47 : 137-143, 1987.
-