

과배란유도시 난포기 LH의 생물학적 활성이 성숙난자의 수정율 및 난할율에 미치는 영향에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 김석현 · 황태영 · 신창재 · 이진용 · 장윤석

Effect of LH Bioactivity on Fertilization and Cleavage Rates of Mature Oocytes in Hyperstimulation Cycles for IVF-ET

Shin Yong Moon, M.D., Seok Hyun Kim, M.D., Tae Young Hwang, M.D.,
Chang Jae Shin, M.D., Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

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

= Abstract =

To investigate the factors that affect the fertilization and cleavage rates of mature oocytes, 44 patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation(COH) with FSH/hMG/hCG regimen for IVF-ET were analyzed. During follicular phase, serum LH levels were measured by radioimmunoassay and bioassay. Based on the mean follicular immunoreactive LH(i-LH) and bioactive LH(b-LH) levels, patients were divided into 3 groups, respectively.

There were no significant differences in basal serum FSH levels on menstrual cycle day 3, serum estradiol(E_2) and progesterone(P_4) levels on the day of hCG administration, and the numbers of follicles aspirated and oocytes retrieved among groups. In relation to the mean follicular i-LH levels, the fertilization and cleavage rates of mature oocytes did not show a significant difference among groups. However, in groups with higher mean follicular b-LH levels, the fertilization and cleavage rates were reduced significantly. During late follicular phase, day-to-day variance in b-LH levels was not significant, but there was a significant difference among groups. There was no significant correlation between serum P_4 and b-LH levels.

These data suggest that the fertilization and cleavage rates of mature oocytes are adversely affected by the raised mean follicular b-LH levels, and monitoring of serum b-LH levels is more useful in COH when compared with i-LH. It appears that the reduced rates are not due to the attenuated endogenous LH surge.

서 론

체외수정 및 배아의 자궁내이식(이하 체외수정시술이라 함)에 있어서 과배란유도 후 채취된 성숙난자의 수정 및 난할에 영향을 미치는 인자에 대해서는 정확히 알려져 있지 않으나 Stanger & Yovich(1985)는 난포기 혈중 LH농

도가 높은 경우 성숙난자의 수정율과 난할율이 상대적으로 낮다고 보고하면서 그 기전으로 난자 성숙 억제인자(oocyte maturation inhibitor, OMI)가 조기에 소실되거나 난자-난구-관상세포 복합체(oocyte-cumulus-coronal cell complex, OCCC)에 변화가 일어나서 난자의 과성숙이 초래된 결과라고 하였다. 그러나 난포기 혈중 LH농도에 따른 성숙난자의 수정율과 난할율에는 상당한 차이가 있었다고 하였으며, LH에 대한 난포의 반응도(sensitivity)에 차이

본 연구는 1988년도 서울대학교 의과대학 산부인과학교실 동문회 장학기금으로 이루어진 것임.

가 있거나 LH의 생물학적 활성(bioactivity)에 차이가 있기 때문일 것이라고 하였다.

LH의 생물학적 활성 측정은 Dufau 등(1974)이 Sprague-Dawley 흰쥐의 정소간질세포를 이용하여 측정하는 방법을 최초로 고안하였으며, 이후 LH의 생물학적 활성에 관한 많은 연구가 시행되었다. 현재까지 규명된 바로는 생물학적으로 측정된 혈중 LH(bioactive LH, b-LH)는 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)으로 측정된 혈중 LH(immunoactive LH, i-LH)에 비하여 여러 임상적 척도와 더 밀접한 관련이 있으며, 따라서 b-LH측정이 i-LH측정보다 더 유용한 것으로 되어 있다(Marut, 1984).

이에 저자들은 b-LH가 i-LH에 비하여 성숙 난자의 수정을 및 난할율과 더 밀접한 관련이 있다면 과배란유도의 감시(monitoring)시 b-LH측정에 중요한 의미가 있을 뿐만 아니라 난포기 혈중 b-LH를 조절함으로써 체외수정시술의 임신 성공율을 향상시키는데 기여할 수 있을 것으로 추론되어 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1988년 5월부터 7월까지 서울대학교병원 산부인과 시험관아기클리닉에서 체외수정시술을 위한 과배란유도 후 질식 난포 천자로 한개 이상의 난자를 채취할 수 있었던 불임환자 81명 중 남성측 원인이 동반되었던 11명과 과배란유도 중 hCG를 투여한 날(Day 0) 오전까지 내인성 LH surge가 발생하였던 26명을 제외한 44명을 연구대상으로 하였다. 남성측 원인이 동반되었다고 판단된 경우는 정액검사상 정자의 수가 2,000만/ml이하 이거나 운동성 및 정상 형태가 각각 50%이하인 경우이었으며, 내인성 LH surge의 발생은 Huang 등(1987)과 같이 혈중 LH농도가 그전에 측정된 LH농도들의 평균치의 2배 이상으로 상승된 경우로 정의하였다.

대상환자 44명의 평균 연령은 31.8세이었으며, 체외수정시술 적응증은 양측 난관폐색 38명, 일측 난관폐색 및 반대측 난관주위 유착 5명, 자궁내막증으로 인한 골반내 유착 1명이었고, 양측 난관폐색 환자중 4명은 자궁내막증을 동반하고 있었다.

2. 연구방법

1) 과배란유도 및 난자채취

과배란유도는 FSH/hMG/hCG protocol을 사용하였다(김 등, 1990). 월경주기 제3일과 제4일 오전 10시에 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 150IU를 근육주사하였고, 오후 6시에 hMG (Pergonal, Serono, Switzerland) 150IU를 근육주사한 후 제5일부터는 hMG만 150IU를 근육주사하였는데 환자의 반응에 따라 hMG투여 용량을 적절히 증감하였다. 모든 환자는 월경주기 제3일에 초음파단층촬영을 실시하여 골반강내의 이상 유무를 확인하였고, 제7일부터는 매일 실시하여 난포성장을 관찰하였다. 호르몬검사는 월경주기 제3일에 과배란유도를 시행하기 전 기초 혈중 FSH, LH, E₂ 농도를 측정하였고, 제4일부터는 매일 오전 8시에 혈중 E₂와 LH농도를 측정하였으며, 제7일부터는 오후 6시에도 혈중 LH와 progesterone(P₄) 농도를 측정하면서 내인성 LH surge의 발생 여부를 관찰하였다.

호르몬검사상 내인성 LH surge가 발생한 것으로 판단되거나 혹은 LH surge는 발생하지 않았지만 우성난포의 직경이 16mm에 도달하였을 경우, 혈중 E₂농도가 2배로 상승하거나 plateau를 이루면서 우성난포의 직경이 14mm에 도달하였을 경우등에는 당일 오후 10시에 hCG (Profasi, Serono, Switzerland) 10,000IU를 투여하고 34-36시간 후 질식 난포 천자를 이용하여 난자를 흡인 채취하였다(Muasher 등, 1985).

2) 수정 및 배아이식

채취된 난자는 Veck 등(1983)의 분류방법을 이용하여 성숙난자(preovulatory oocyte), 미성숙난자 (immature oocyte), 과성숙난자 (post-mature oocyte) 및 퇴화된 난자 (atretic oocyte)로 분류하였다. 성숙난자는 Jones 등(1982)의 방법을 이용하여 7.5% 신생아 체대혈청을 함유한 Ham's F-10 수정배양액 내에서 6-8시간 추가 배양한 후 준비된 남편의 정액으로 수정(insemination)시켰고, 미성숙난자는 Veck 등(1983)의 방법을 이용하여 동일한 배양액 내에서 23-35시간 추가 배양하여 제1극체(first polar body)가 방출된 것을 확인한 후 수정을 실시하였다.

수정 16-18시간 후에 15% 신생아 체대혈청을 함유한 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼으며, 이때 역반사현미경으로 2개의 전핵(pronucleus)을 확인함으로써 난자의 수정(fertiliza-

tion) 여부를 확인하였다.

수정 40-44시간 후에 난할을 확인하면서 배아의 형태를 관찰한 후 배아의 자궁내이식을 실시하였다.

3) 혈중 호르몬 측정

혈중 FSH와 i-LH의 농도는 각각 double antibody technique을 이용한 RIA로 Amerlex-M FSH and LH RIA kit(Amersham International Plc., UK)를 사용하여 측정하였다. FSH와 i-LH 측정의 민감도는 각각 0-150mIU/ml, 0-150mIU/ml이고, interassay variance는 각각 1.6%, 3.4%, intrassay variance는 각각 4.7%, 3.3%이었다. E₂의 측정은 rabbit antiserum-17β-E₂-(O-carboxyl-methyl) oxime-bovine serum albumin을 이용한 RIA로 estradiol-ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 사용하였다. 이 측정의 민감도는 20-2,000pg/ml이고, estrone과의 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%이었으며, interassay 및 intraassay variance는 각각 4.2%, 5.5%이었다. P₄의 측정은 RIA로 progesterone-ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 사용하였으며, 이 측정의 민감도는 0.5-80ng/ml, interassay 및 intraassay variance는 각각 6.5%, 9.4%이었다.

LH의 생물학적 활성, 즉 b-LH는 Dufau 등(1976)의 방법을 변형시킨 Solano 등(1979)의 방법을 이용하여 측정하였다. 150-200gm 정도의 성숙한 Sprague-Dawley 흰쥐 수컷의 정소를 적출하여 capsule을 벗긴 후 type I collagenase(Gibco Laboratories, USA) 등으로 처리하여 Leydig cell 부유액을 만든다음, 이 부유액 200μl에 -20°C에서 냉동보존하였던 환자의 혈청 100μl와 Medium 199(Gibco Laboratories, USA) - 0.1% bovine serum albumin (BSA, Sigma Chemical Company, USA) 용액 50μl를 혼합하였다. 대조군으로는 standard hormone을 용량별로 50μl의 Medium 199-0.1% BSA 용액에 녹인 후 5% BSA 100μl와 Leydig cell 부유액을 가하여 350μl로 만들었다. 이들 용액을 34°C, 95% O₂-5% CO₂하에서 3시간 동안 배양한 후 원심분리하여 상층액내의 testosterone 농도를 측정하였다.

Testosterone의 측정은 solid phase method를 사용한 RIA 방법으로 coat-A-count testosterone kit(Diagnostic Products Corporation, USA)를 사용하였으며, 이 측정의 민감도는 0.04-

50ng/ml, interassay 및 intraassay variance는 각각 4.6%, 6.5%이었다. Standard hormone으로는 1st IRP LH(68/40)(Sigma Chemical Company, USA)를 사용하였으며, 측정된 testosterone 농도에 따라 parallel line assay(Robard, 1974)를 이용하여 b-LH를 계산하였다. b-LH의 interassay 및 intrassay variance는 각각 10% 이하, 10% 이하이었다.

4) 결과 분석 및 통계처리

대상환자들을 난포기의 평균 혈중 i-LH 및 b-LH농도에 따라 각각 3개군으로 대별한 후 각 군에 해당하는 환자들의 월경주기 제3일의 혈중 FSH농도, Day 0의 혈중 E₂ 및 P₄농도, 흡인된 난포의 수, 채취된 난자의 수 등을 Student's t-test로 비교하였다. 또한 각 군에 해당하는 환자들에서 채취된 난자들 중 성숙난자의 비율, 성숙난자의 수정율 및 난할율, 그리고 수정된 난자들 중 난할이 균등하게 일어난 양질(good quality)의 배아의 비율등을 chi-square test로 비교하였다. 평균 b-LH와 평균 i-LH 상호간의 상관관계 및 b-LH와 혈중 P₄의 상관관계는 각각 최소자승법을 이용한 회귀직선 방정식과 상관계수를 이용하여 회귀 및 상관분석(analysis of regression and correlation) 하였으며, hCG 투여 2일전(Day -2)과 1일전(Day -1) 및 Day 0의 b-LH에 대한 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하였다.

결 과

1. 난포기 혈중 i-LH 및 b-LH 농도

대상환자 44명의 난포기 평균 혈중 i-LH농도는 8.02 ± 2.28 mIU/ml(mean±SD)이었으며, 평균 혈중 b-LH농도는 27.74 ± 16.98 mIU/ml이었다.

환자군의 설정은 i-LH의 경우 난포기 평균 i-LH가 10.30mIU/ml(mean+SD) 이상인 I1군 8명, 10.30mIU/ml 미만에서 5.74mIU/ml(mean-SD) 이상인 I2군 28명, 5.74mIU/ml 미만인 I3군 8명 등의 세군으로 하였고, b-LH의 경우도 동일한 방법으로 난포기 평균 b-LH가 44.72mIU/ml(mean+SD) 이상인 B1군 8명, 44.72mIU/ml 미만에서 10.76mIU/ml(mean-SD) 이상인 B2군 29명, 10.76mIU/ml 미만인 B3군 7명 등의 세군으로 하였다.

2. i-LH에 따른 난할율과 수정율의 비교

난포기 평균 i-LH에 따라 각 군의 기초 혈중 FSH농도, Day 0의 혈중 E₂ 및 P₄농도, 흡인 천자된 난포의 수, 채취된 난자의 수를 각각 상호 비교한 결과 세군간에 유의한 차이가 없었다(표 1).

채취된 난자중 성숙난자의 비율, 성숙난자의 수정율 및 난할율, 수정된 난자 중 양질의 배아의 비율을 각각 상호 비교한 결과 i-LH가 높

을수록 감소되는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(표 2).

3. b-LH에 따른 난할율과 수정율의 비교

난포기 평균 b-LH에 따라 각군의 기초 혈중 FSH농도, Day 0의 혈중 E₂ 및 P₄농도, 흡인 천자된 난포의 수, 채취된 난자의 수를 각각 상호 비교한 결과 역시 세군간에 유의한 차이가 없었다(표 3).

채취된 난자 중 성숙난자의 비율은 B3군에서

Table 1. Comparison of serum hormone levels and numbers of follicles aspirated and oocytes retrieved by mean follicular serum i-LH level

	Mean i-LH(mIU/ml)		
	I1 (<5.74)	I2(5.74-10.30)	I3 (≥10.30)
No. of patients	8	28	8
FSH on MCD #3(mIU/ml)	14.13±2.52	15.29±2.95	14.26±1.55
E ₂ on Day 0(pg/ml)	1293.8±549.2	1228.0±382.1	1365.0±710.4
P ₄ on Day 0(ng/ml)	0.34±0.21	0.29±0.20	0.34±0.17
No. of follicles aspirated	8.0±2.2	7.8±2.5	9.0±1.4
No. of oocytes retrieved	5.4±3.0	4.3±2.6	4.3±2.7

Mean±SD

Table 2. Comparison of rates of fertilization, cleavage and embryos of good quality by mean follicular serum i-LH level

No.	Mean i-LH(mIU/ml)		
	I1 (<5.74)	I2(5.74-10.30)	I3 (≥10.30)
Patients	8	28	8
A. Total oocytes	43	121	43
B. Mature oocytes(per A)	38(88.4%)	96(79.3%)	29(85.3%)
C. Fertilized oocytes(per B)	26(68.4%)	59(61.5%)	16(55.2%)
D. Cleaved embryos(per B)	23(60.5%)	54(56.3%)	11(37.9%)
E. Embryos of good quality(per C)	21(80.8%)	40(67.8%)	8(50.0%)

Table 3. Comparison of serum hormone levels and numbers of follicles aspirated and oocytes retrieved by mean follicular serum b-LH level

	Mean b-LH(mIU/ml)		
	B1 (<10.76)	B2(10.76-44.72)	B3 (≥44.72)
No. of patients	8	29	7
FSH on MCD #3(mIU/ml)	14.50±1.43	15.51±2.54	14.06±3.78
E ₂ on Day 0(pg/ml)	1012.5±325.2	1287.4±583.0	1874.3±1365.9
P ₄ on Day 0(ng/ml)	0.39±0.27	0.28±0.16	0.33±0.21
No. of follicles aspirated	8.4±1.0	7.7±2.9	9.0±1.9
No. of oocytes retrieved	4.5±3.0	4.5±2.7	4.9±2.1

Mean±SD

Table 4. Comparison of rates of fertilization, cleavage and embryos of good quality by mean follicular serum b-LH level

No.	Mean b-LH(mIU/ml)		
	B1(<10.76)	B2(10.76-44.72)	B3(≥44.72)
Patients	8	29	7
A. Total oocytes	35	130	33
B. Mature oocytes(per A)	33(94.3%)	105(80.8%)	25(75.8%)
C. Fertilized oocytes(per B)	26(78.8%)	64(61.0%)	11(44.0%)
D. Cleaved embryos(per B)	24(72.7%)	54(51.4%)	10(40.0%)
E. Embryos of good quality(per C)	23(88.5%)	41(64.1%)	5(45.5%)

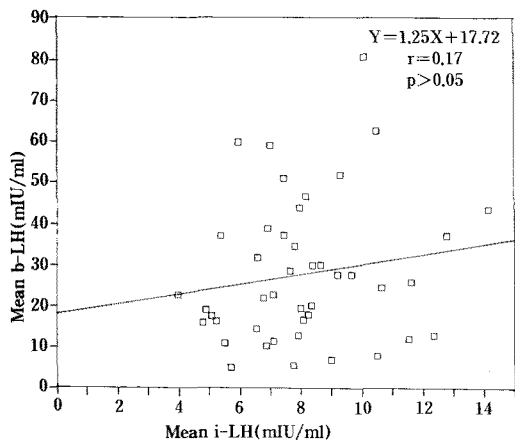


Fig. 1. Correlation between mean follicular serum i-LH and b-LH levels.

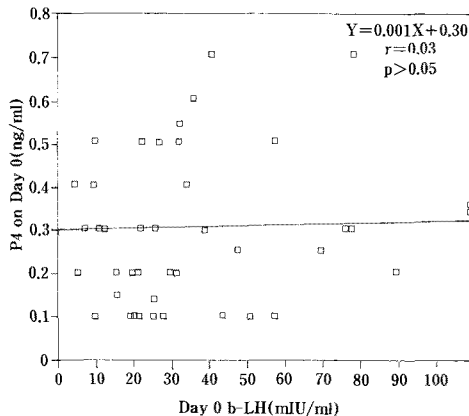


Fig. 3. Correlation between serum b-LH level on Day 0 and serum progesterone level on Day 0.

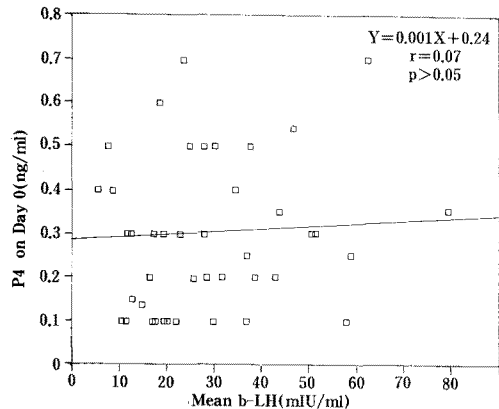


Fig. 2. Correlation between mean follicular serum b-LH level and serum progesterone level on Day 0.

다소 낮았으나 유의한 차이는 없었다. 그러나 성숙난자의 수정율 및 난할율, 수정된 난자 중 양질의 배아의 비율을 각각 상호 비교한 결과 b-LH가 높을수록 유의하게 감소되었다(표 4).

4. b-LH와 i-LH의 상관관계

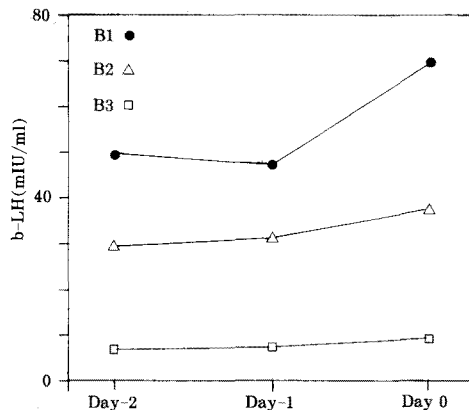


Fig. 4. Changes in late follicular serum b-LH levels.

난포기 평균 b-LH와 평균 i-LH 사이에 유의한 상관관계가 없었다($r=0.17, p>0.05$; 그림 1).

5. b-LH와 혈중 Progesterone 농도의 상관관계

난포기 평균 b-LH와 Day 0의 혈중 P₄농도 사이에 유의한 상관관계가 없었으며($r=0.07$, $p>0.05$;그림 2), Day 0의 b-LH와 Day 0의 혈중 P₄농도 사이에도 유의한 상관관계가 없었다($r=0.03$, $p>0.05$;그림 3).

6. 난포기 말기 b-LH의 변화

난포기 말기 b-LH의 변화, 즉 Day -2, Day -1, Day 0의 b-LH는 난포기 평균 b-LH에 따른 세군(B1군, B2군, B3군) 모두 각 군내에서 날짜에 따라 유의한 차이가 없었지만 세군 상호간에는 매우 유의한 차이가 있었다(F value = 30.02, $p<0.01$;그림 4).

고 찰

체외수정시술의 임신 성공율은 과배란유도 후 채취된 난자의 수 및 체외수정 후 이식된 배아의 수와 유의한 상관관계가 있으므로(Jones et al., 1982; Muasher et al., 1985; Wood et al., 1985) 난자의 수정율과 난할율은 임신 성공율과 밀접한 관련이 있게 되며, Sharma 등(1988)은 수정율이 60% 이상일 때 임신율이 높았다고 보고한 바 있다. 따라서 수정율과 난할율에 영향을 미치는 인자들을 규명하는 것은 체외수정시술의 임신 성공율을 높이는 데 크게 기여할 것으로 생각되며, 이러한 인자들 중 하나로 생각되는 난포기 혈중 LH의 양상과 난자의 수정율 및 난할율 간의 상관관계에 대한 연구가 많이 시행되었다.

Punnonen 등(1988)은 요중 LH농도를 측정된 결과 내인성 LH surge의 발생으로부터 hCG 투여시까지 12시간 이상 경과된 환자들의 난할율은 24%로서 LH surge가 없었던 대조군의 난할율 55% 보다 유의하게 낮았다고 하였다. 한편 LH surge시 난자채취율이 저하되어 임신 성공율이 감소되었지만 채취된 난자의 난할율에는 차이가 없었다는 보고도 있다(Eibschitz et al., 1986). LH surge의 영향 이외에도 난포기의 tonic LH가 수정율과 난할율에 영향을 미칠 수 있는데 Stanger & Yovich(1985)는 난포기 혈중 LH농도가 높은 환자들의 경우 수정율 및 난할율이 감소되며, 이러한 환자들을 일종의 비전형적 다낭성 난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCO) 환자라고 하였다. 그러나 이들의 연구에서도 LH농도에 따른 수정율 및 난할율에는 상당한 차이가 없었으며, 이는 LH에

대한 난포의 반응도에 차이가 있거나 혹은 LH의 생물학적 활성에 차이가 있기 때문일 것이라고 제시되었다.

현재까지 LH의 측정에는 RIA가 널리 사용되고 있으며, RIA는 감수성과 특이성이 높고 시간이 적게 걸리며 반복측정이 가능한 장점이 있다. 그러나 RIA로 측정된 면역학적 활성(immunoactivity)은 생물학적 활성과 많은 차이가 있을 수 있다. 그 가능한 이유로는 생물학적 활성을 측정할 때 사용한 standard hormone에 의한 차이, RIA로는 검출이 되지만 생물학적 활성은 없는 LH분자의 존재, 삼차구조의 변화에 따른 생물학적 활성의 변화, 생물학적 활성을 억제하거나 상승시키는 물질의 존재 등이 기론되고 있다(Robertson et al., 1987).

LH의 생물학적 활성을 측정하는 의의는 이처럼 면역학적 활성과 생물학적 활성에 차이가 있는 경우 생물학적 활성이 표적기관(target organ)에서의 효과를 더 잘 반영하고, 따라서 임상적 척도와 더 유의한 상관관계를 갖는다는 데 있다. Lucky 등(1980)은 사춘기 때 i-LH에 비하여 b-LH가 더욱 증가함으로써 이차 성징의 발현등 사춘기의 발달 단계와 b-LH가 더 관련이 있다고 하였고, Lobo 등(1983)은 PCO 환자의 진단시 혈중 LH/FSH비 보다는 b-LH가 더 유용한 지표가 되며, PCO 환자들의 혈중 DHEA-S농도는 i-LH 보다는 b-LH와 더 상관관계가 있다고 하였다. 또한 Cha 등(1986)은 자연 배란주기에서 흡인된 난포액내 b-LH가 i-LH 보다 난자의 성숙도와 더 상관관계가 있다고 하였다.

본 연구에서 i-LH와 b-LH 간에는 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다. 그리고 성숙난자의 수정율과 난할율은 i-LH가 높을수록 감소되는 경향을 보이는 하였으나 통계학적 유의성을 찾을 수는 없었던 반면에 b-LH가 높을수록 유의하게 감소되었다. 따라서 체외수정시술을 위한 과배란유도시 난자의 수정율 및 난할율을 예측하는데 있어서 b-LH가 더 유용한 지표가 될 것으로 사료되었다.

본 연구에서 b-LH가 높을수록 난자의 수정율 및 난할율이 감소된 것이 LH surge 때문인지 혹은 지속적으로 높은 LH에 노출되었기 때문인지는 확실하지 않다. 비록 본 연구의 대상 환자들은 RIA상 LH surge가 없었던 환자들이었으나, 과배란유도 주기에서는 LH surge가 둔화된다는 점(Devroey et al., 1984), b-LH의 surge는 i-LH의 surge 보다 선행된다는 점(Ma-

rut, 1984) 등을 고려할 때 RIA로는 감지되지 않는 b-LH의 surge가 발생하였을 가능성도 있기 때문이다. Abuzeid 등(1987)은 hMG/hCG로 과배란유도시 혈중 E₂농도가 최고치에 이르렀을 때 b-LH가 급격히 증가하여 결과적으로 생물학적 활성과 면역학적 활성의 비(B/I ratio)가 증가한다고 하였고, Marut(1984)는 원숭이를 이용한 실험에서 b-LH의 surge는 i-LH의 surge에 비하여 4-6시간 선행하며, 따라서 i-LH의 surge 이전에 과립막세포의 황체화가 일어난다고 하였다.

내인성 LH surge가 발생하였을 때 난자의 수정율과 난할율이 저하되는 기전은 확실하지는 않으나 LH surge가 과립막세포를 황체화시키고 난자를 퇴화시키기 때문인 것으로 이해되고 있다. Jones(1985)는 과립막세포에 LH 수용체에 우세하여지면 LH 자극에 따라 과립막세포에서 P₄가 형성되며, 이 P₄가 FSH에 의한 hypoxanthine OMI의 생성을 억제하여 c-AMP를 감소시킴으로써 난자의 핵 성숙을 재개시킨다고 하였다. Dekel(1987)은 LH surge가 일어나면 OCCC에서 과립막세포와 난자 사이를 연결하는 gap junction이 소실되어 난자내의 c-AMP 농도를 감소시킴으로써 난자의 감수분열을 재개시킨다고 하였다. 따라서 LH surge의 발생시부터 난자채취시까지의 시간이 많이 경과될수록 난자의 과성숙 또는 퇴화를 초래하여 난자의 수정율과 난할율이 저하되는 것으로 인지된다.

그러나 본 연구에서 평균 b-LH나 Day 0의 b-LH와 혈중 P₄농도 사이에 유의한 상관관계가 없었고, Day -2, Day -1, Day 0의 b-LH의 분산분석을 시행한 결과 날짜에 따른 유의한 차이는 없었던 반면에 세군 간에는 매우 유의한 차이가 있었다는 점 등을 고려할 때 LH surge에 의한 것이라기 보다는 지속적으로 높은 LH에 노출되어 난자의 수정율과 난할율이 감소되었던 것으로 사료된다.

난자가 난포기에 지속적으로 높은 LH에 노출될 경우 체외수정시술의 임신율은 감소되는 것으로 알려져 있다. Jones(1985)는 PCO환자 등에서 과배란유도시 많은 난자를 얻을 수 있지만 이중 상당수가 미성숙난자이거나 과성숙 또는 퇴화된 난자라고 하였다. Howles 등(1986)은 tonic LH가 높은 경우 난자 및 배아의 상태를 악화시킴으로써 이식 가능한 배아의 수가 감소되고 임신율이 저하되며, 또 임신이 성립

되어도 유산율이 높다고 하였다. Jones 등(1985)은 다량의 hMG로 과배란유도시 높은 LH로 인하여 난자가 너무 일찍 분화되기 때문에 수정율이 저하되고 임신율이 감소된다고 하였으며, Stanger & Yovich(1985)는 난포가 성장하는 시기에 LH에 계속 노출될 경우 OMI가 조기에 소실되거나 난구가 팽창하는 시기에 OCCC의 손상이 일어나서 수정 가능 시기가 지난 과성숙난자가 되어 수정율 및 난할율이 저하되며, 난할이 일어나도 퇴화의 초기 단계로 인지되는 과다한 fragmentation이나 비대칭성 난할을 보이는 것이 많다고 하였다.

본 연구에서도 b-LH가 높은 환자군은 난자의 수정율 및 난할율이 낮았을 뿐만아니라 난할이 일어난 배아의 형태도 불량한 것이 많았다. 따라서 b-LH가 높은 경우 수정이 되어도 중도에 퇴화되는 것이 많을 것으로 사료되었다. 또한 본 연구에서는 b-LH가 높은 군에서 임신된 예가 없어서 이러한 군에서 유산율이 높은지 여부에 대해서는 검토할 수 없었다.

본 연구 결과 지속적으로 b-LH가 높은 환자들에서 난자의 수정율 및 난할율이 낮았으므로 과배란유도를 감시할 때 i-LH보다는 b-LH를 측정하는 것이 더 유용할 것으로 사료되며, 또한 b-LH가 높은 환자들의 과배란유도시 전처치로써 b-LH의 조절이 가능하다면 난자의 수정율 및 난할율을 높여서 임신 성공율을 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다. St Arnaud 등(1986)은 GnRH agonist를 장기간 투여하였을 때 i-LH에는 유의한 변화가 없었으나 b-LH는 유의하게 감소되었다고 보고하였다. 따라서 b-LH가 높은 환자들의 경우 과배란유도에 선행 혹은 병행하여 GnRH agonist를 사용하는 것도 체외수정시술의 임신율 향상에 크게 기여할 것으로 사료된다.

결 론

체외수정시술을 위한 과배란유도시 내인성 LH surge가 없었던 환자 44명을 대상으로 혈중 LH의 면역학적 활성(i-LH)과 생물학적 활성(b-LH)을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대상환자 44명의 난포기 평균 혈중 i-LH 농도는 8.02 ± 2.28 mIU/ml, 평균 혈중 b-LH 농도는 27.74 ± 16.98 mIU/ml이었다.
2. 난포기 평균 i-LH에 따른 세군에서 기초

혈중 FSH농도, Day 0의 혈중 E₂ 및 P₄농도, 흡인 천자된 난포의 수, 채취된 난자의 수는 유의한 차이가 없었다. 채취된 난자 중 성숙난자의 비율, 성숙난자의 수정율 및 난할율, 수정된 난자 중 양질의 배아의 비율은 i-LH가 높을수록 감소되었지만 유의하지는 않았다.

3. 난포기 평균 b-LH에 따른 세군에서 기초 혈중 FSH농도, Day 0의 혈중 E₂ 및 P₄농도, 흡인 천자된 난포의 수, 채취된 난자의 수는 유의한 차이가 없었다. 채취된 난자 중 성숙난자의 비율은 유의한 차이가 없었지만 성숙난자의 수정율 및 난할율, 수정된 난자 중 양질의 배아의 비율은 b-LH가 높을수록 유의하게 감소되었다.

4. 난포기 평균 b-LH와 평균 i-LH 사이에 유의한 상관관계가 없었다.

5. 난포기 평균 b-LH와 Day 0의 혈중 P₄농도 사이에 유의한 상관관계가 없었으며, Day 0의 b-LH와 Day 0의 혈중 P₄농도 사이에 유의한 상관관계가 없었다.

6. 난포기 말기 b-LH의 변화, 즉 Day -2, Day -1, Day 0의 b-LH는 난포기 평균 b-LH에 따른 세군 모두 각 군내에서 날짜에 따라 유의한 차이가 없었지만 세군 상호간에는 유의한 차이가 있었다.

이상의 결과로서 과배란유도시 b-LH가 높을수록 난자의 수정율 및 난할율이 낮았으므로 과배란유도의 감시시 b-LH의 측정이 매우 유용할 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Abuzeid MI, Yeoman R, Aksel S: Luteinizing hormone bioactivity in human menopausal gonadotropin / human chorionic gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril* 1987, 47, 238-243.
- Cha KY, Barnes RB, Marrs RP, Lobo RA: Correlation of the bioactivity of luteinizing hormone in follicular fluid with oocyte maturity in the spontaneous cycle. *Fertil Steril* 1986, 45, 338-341.
- Dekel N: Interaction between the oocyte and the granulosa cells in the preovulatory follicles. In: Leung PCK, Armstrong DT, Ruf KB, Moger WH, Friesen HG, eds. *Endocrinology and physiology of reproduction*. New York: Pleno Press, 1987, 197-209.
- Devroey P, Naaktgeboren N, Van Steriteghem AC: Appearance of luteinizing hormone surge in natural and stimulated menstrual cycles. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1984, 1, 107-112.
- Dufau ML, Mendelson CR, Catt KJ: A highly sensitive in vitro bioassay for luteinizing hormone and chorionic gonadotropin: Testosterone production by dispersed Leydig Cells. *J Clin Endo Metab* 1974, 39, 610-613.
- Dufau ML, Pock R, Neubauer A, Catt KJ: In vitro bioassay of LH in human serum: The rat interstitial cell testosterone (RICT) assay. *J Clin Endo Metab* 1976, 42, 958-969.
- Eibschitz I, Belaish-Allart JC, Frydman R: In vitro fertilization management and results in stimulated cycle with spontaneous luteinizing hormone discharge. *Fertil Steril* 1986, 45, 231-239.
- Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC: Effect of high tonic levels of luteinizing hormone on outcome of in-vitro fertilization. *Lancet* 1986, 2, 521-522.
- Huang KE, Chang SY, Muechler EK, Graham MC: The outcome of continued treatment of luteinizing hormone surged cycles in vitro fertilization with the use of human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1987, 47, 816-823.
- Jones GS: Use of purified gonadotropins for ovarian stimulation in IVF. *Clinics Obstet Gynecol* 1985, 12, 775-784.
- Jones GS, Acosta AA, Garcia JE, Rosenwaks Z: Specific effects of FSH and LH on follicular development and oocyte retrieval as determined by a program for in vitro fertilization. In: Seppala M, Edward RG, eds. *In vitro fertilization and embryo transfer*. New York: New York Academy of Sciences 1985, 119-122.
- Jones HW Jr, Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veeck L, Wilkes C, Witmyer J, Wortham JE, Wright G: The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1982, 38, 14-

- 29.
- 김석현, 신창재, 이진용, 장윤석: 체외수정시술 시 내인성 LH surge와 혈중 progesterone 농도의 상관성에 관한 연구. *대한산부회지* 1990, 33, 216-231.
- Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS: Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1983, 39, 674-678.
- Lucky AW, Rich BH, Rosenfield RL, Fang VS, Nanette R: LH bioactivity increases more than bioreactivity during puberty. *J Pediatr* 1980, 97, 205-213.
- Marut EL: Importance of measuring bioactive LH. *Contemporary Obstet Gynecol* 1984, 24, 75-85.
- Muasher SJ, Garcia JE, Rosenwaks Z: The combination of follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985, 44, 62-69.
- Punnonen R, Ashorn R, Vilja P, Heinonen PK, Kujansuu E, Tuchimaa P: Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in vitro fertilized embryos. *Fertil Steril* 1988, 49, 479-482.
- Robertson WR, Lambert A, Loveridge N: The role of modern bioassays in clinical endocrinology. *Clin Endocrinol* 1987, 27, 259-278.
- Robard D: Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays. *Clin Chem* 1974, 20, 1255-1270.
- Sharma V, Pampiglione J, Riddle A, Campbell S, Mason BA: An analysis of factors influencing the establishment of a clinical pregnancy in an ultrasound-based ambulatory in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1988, 49, 468-478.
- Solano AR, Dufau ML, Catt KJ: Bioassay and radioimmunoassay of serum luteinizing hormone in the male rat. *Endocrinol* 1979, 105, 372-381.
- St Arnaud R, Lachance R, Kelly SJ, Belanger A, Dupont A, Labrie F: Loss of luteinizing hormone bioactivity in patients with prostatic cancer treated with an LHRH agonist and a pure antiandrogen. *Clin Endocrinol* 1986, 24, 21-30.
- Stanger JD, Yovich JL: Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynecol* 1985, 92, 385-393.
- Veck LL, Wortham JWE Jr, Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW Jr.: Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1983, 39, 594-602.
- Wood C, MaMaster R, Rennie G, Trounson A, Leeton J: Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985, 43, 245-250.