

배란유도주기에서 배란예측지표로서 자궁경관점액의 관강화(Canalization) 현상의 의의

경희대학교 의과대학 산부인과학교실

심현남 · 서병희 · 이재현

=Abstract=

The Meaning of Canalization of Human Cervical Mucus as an Ovulation Marker in the Induced Ovulatory Menstrual Cycles

Hyun Nam Shim, M.D., Byung Hee Suh, M.D. and Jae Hyun Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

35 patients of normal reproductive age group (22-37 yrs) were selected for ovulation induction using Clomid® and HMG.

Correlation between canalization of cervical mucus and estradiol level in plasma, morphological ovarian follicular change by ultrasonogram, Ferning and Spinnbarkeit were studied in the induced ovulatory menstrual cycles.

By retrospective analysis, the results were following;

1. Canalization appeared on the eighth day of the menstrual cycle in Clomid® group, and seventh day of HMG group. And the number of the channels increased gradually until the ovulation time.
2. The mean number of channels increased from 12 ± 12 in Clomid® group, 19 ± 14 in HMG group (Day-6) to a maximum of 46 ± 22 in Clomid® group (Day-1).
3. The maximum plasma estradiol (E₂) level was 812 ± 722 pg/ml in Clomid® group (Day-1), 1792 ± 504 pg/ml in HMG group (Day-1), and there was a good statistical correlation between the number of channels and plasma E₂ level.
4. The maximal follicular diameter was 19.4 ± 6.7 mm in Clomid® group (Day-1) 19.3 ± 4.6 mm in HMC group (Day-1) and after than decreased. There was a good statistical correlation between the number of channels and the follicular diameter.
5. When grade of ferning was I, the number of channels were 19.4 ± 6.7 in Clomid® group, 38 ± 26 in HMG group. When grade of ferning was III, the number of channels were 54 ± 30 in Clomid® group, 71 ± 36 in HMG group.
6. The maximum score of Spinnbarkeit was 2.6 ± 0.5 in Clomid group (Day-0), 2.6 ± 0.5 in HMG group (Day-2).

In conclusion, the phenomenon of cervical mucus canalization showed the value of the clinical use as an ovulation marker.

서 론

불임 환자의 치료에 있어서 난소 난포의 성장과 배란의 정확한 시기를 예측하는 것은 매우 중요하다. 특히 최근 인공수정, 체외수정 및 배아 이식 때 배란유도제로서 Clomid®(Clomiphene Citrate) 혹은

Human Menopausal Gonadotropin(이하 HMG 로 약함)을 사용하여 난소를 과자극시키는 방법을 많이 이용하고 있다. 이때 배란요도체의 용량의 증감 Human Chorionic Gonadotropin(이하 HCG로 약함) 투여시기, 인공수정을 시술할 시기와, 체외수정 및 배아이식법에서 난자의 채취시기등을 결정하는 것은 임신 성공율에 직접 연결되고, HMG 파인

부여로 인한 난소 과자극 증후군(Ovarian Hypertimulation Syndrome)같은 부작용을 극소화 시키는 데 크게 기여할 수 있다.

배란의 확실한 증거는 임신이 되거나 혹은 난관과 자궁강내에서 난자를 직접 포획하는 방법 뿐이다. 그러나 진단적 배란은 황체기능의 관찰에 기초를 둔 가정적 진단으로 황체로부터 황체 호르몬의 직접 혹은 간접적 측정이나 신체의 다른 부위에서 황체호르몬 작용의 정도에 따라 진단된다. 여기에는 자궁경관점액, 질점액세포진, 자궁내막 검사, 기초체온, 뇨 Pregnanediol-3 α -glucuronide의 비율, 혈중 황체화호르몬(Luteinizing Hormone, 이하 LH로 약함) Surge 및 황체호르몬등의 연속적 평가 및 주관적인 Mittel-Schmerz, Kleine Regel 등의 증상에 의한 방법등이 있다. 그러나 이들 사이에는 임상학적 적용에 있어 얼마간의 차이가 있고, 표준화된 방법으로 사용할 만큼 편리하고 유용한 방법으로서는 미비한 점이 있다(Moghissi, 1980; Garcea et al., 1981; Jones et al., 1981; Polan et al., 1982).

Papanicolaou는 자궁경관 점액을 슬라이드 위에서 상온으로 건조시켜 관찰한 바 침엽화 현상(Fe-

rn leaf image)이 형성됨을 보고하였고, (Papanicolaou, 1946) 이 침엽화 현상의 월경주기에 따른 변화와 호르몬 의존성은 널리 입증된 바 있다 (Rydberg, 1948; Campoz, 1951; Roland, 1952; Zondek, 1954; Forman, 1956; Roland, 1958).

Davajan 등(Davajan et al, 1971)이 자궁경관액을 슬라이드위에서 신장시킨후 커버글라스로 덮고 37°C에서 48시간 건조시켜 수지상결절(Dendritic Crystal)사이에서 Channel (통로)이 형성됨을 입증하였는데 이때 형성된 Channel의 숫자와 배열은 월경주기에 따른 특징적인 변화를 일으킨다고 하였다

Garcea 등(Garcea et al, 1984)은 배란에측에 있어 Channel이 침엽화 현상보다 좀 더 정확한 배란 예측의 지표가 된다고 하였다.

박등(박충학등, 1986)은 Channel과 혈중 Estriol치의 상관관계 그밖에 침엽화 현상, 섬유화 및 초음파상의 난소난포의 직경 등과의 상관관계를 연구하여 자궁경관점액의 Canalization현상이 배란에측지표로서 임상응용의 가치가 있다고 하였다.

저자는 배란유도제로 Clomid® 혹은 HMG를 사용하는 불임 환자들에서 자궁경관점액의 Canalization현상을 관찰하고, Channel형성의 생화학적 배경을 조사하여 배란에측에 있어 현재 가장 정확도가 높다고 알려져 있는 혈중 호르몬중의 하나인 Estradiol치의 변화와 초음파검사를 이용한 난소난포의 형태변화, 침엽화 현상 및 섬유화등 사이의 상관관계를 비교하여 자궁경관점액의 Canalization현상이 배란유도주기에서의 배란에측 지표로서의 가치유무를 알기 위하여 본 연구를 시행하였다.

Table 1. Indications for this study

Indication	No.
Clomid® Group	
AID	3
LPD	4
FPD	2
I diopathic	11
HMG group	
IVF case	15

AID; artificial insemination of donor
FPD; follicular phase defect
LPD; luteal phase defect

연구대상 및 방법

1. 연구대상

경희대학교 의과대학 부속병원 산부인과 불임크

Table 2. Grade of ferning and scores of spinnbarkeit

Grade	Ferning(Crystallization)	Score	Spinnbarkeit
0	No crystallization	0	< 1 cm
I	Atypical crystallization	1	1-4 cm
II	Primary and secondary crystallization	2	5-8 cm
III	Tertiary and quaternary stems	3	9 cm or more

Table 3. The mean number of channels

Group	No.	Day relative to ovulation							
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
Clomid®	20	12±12	17±8	21±10	29±13	45±21	46±22	41±26	12±23
HMG	15	19±14	29±16	32±19	54±50	63±31	72±15	62±20	23±19

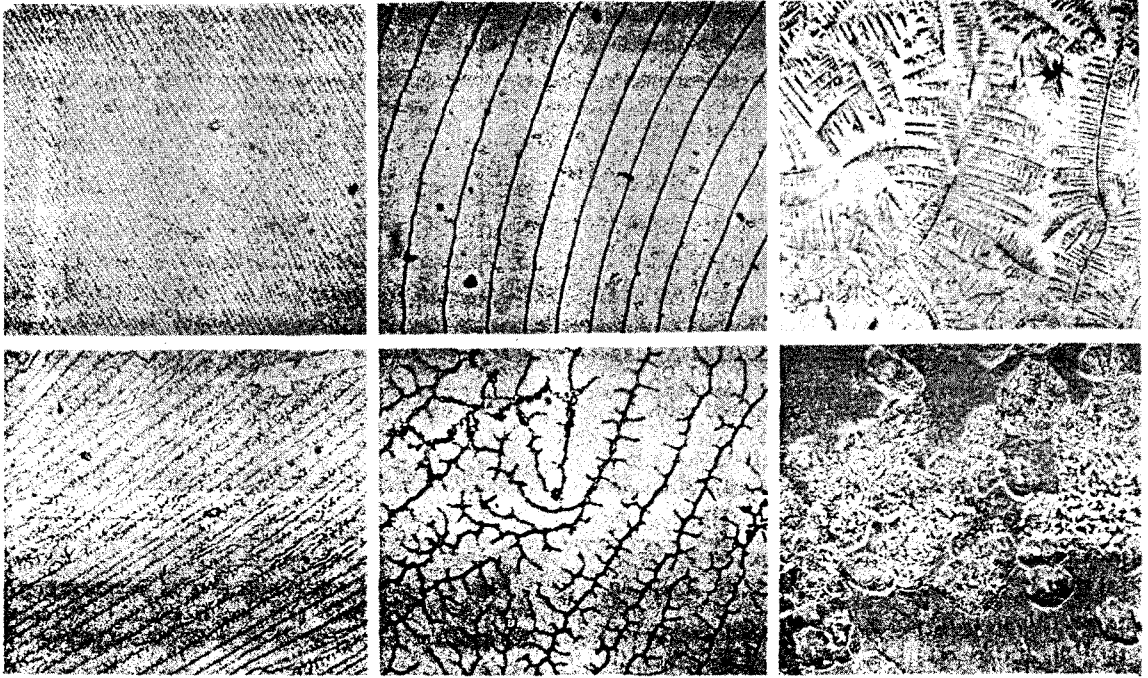


Fig. 1. Canalization and Ferning in samples of preovulatory mucus (top) and luteal mucus (bottom). The high number and linear arrangement of channels in preovulatory mucus and characteristic reticular pattern of dendritic crystals in the luteal phase are clearly visible.

리닉에 1986년 6월부터 1986년 9월까지 불임을 주소로 내원한 환자중 이학적 검사상 부인과적 이상이 없고 정상월경주기를 가진 22~37세의 환자 35명을 대상으로 하였다. 이들은 최근 3~15개월간 월경주기가 25~35일의 범위로 경구피임약 혹은 기타의 약물을 복용한 기왕력이 없었던 에만유 선택하였다.

2. 연구방법

1) 배란유도

배란유도제로서 Clomid®를 사용한 환자 20명과 HMG를 사용한 환자 15명이었다.

환자의 평균 월경주기 28일을 기준으로 28일 이하에서는 월경주기의 제 2일째, 28일 이상일 때는 제 5일째 부터 5일간 50~200mg/day의 Clomid® 경구투여와 월경주기 제 3일째 부터 HMG 2~3 ampules/day씩을 근육주사 하였다.

2) Channel 검사, 침엽화와 섬유화측정

배란유도주기 제 7일부터 초음파상 배란이 확인 될 때까지 매일 정오에 검사를 하였다.

건조한 질경을 질내에 삽입하여 자궁경관을 노출시킨 후 질내를 가볍게 닦고, tuberculin syringe를 자궁경관에 넣어 자궁경관점액을 흡입하여 슬라이드 위에 놓고 수직으로 늘어나는 자궁경관점액의 길

이(섬유화, Spinnbarkeit)를 측정한 다음 점액의 신장력을 유지하면서 슬라이드 위에 얹혀 반은 커버글라스를 덮고 반은 그대로 노출시켜 커버글라스를 덮은 부위에서는 Channel을 검사하고 노출된 부위에서는 침엽화현상을 관찰하였다. 슬라이드는 실온에서 48~72시간 혹은 50℃ 탕운기에서 2시간 이상 건조시킨 후 광학현미경으로 ×100에서 검사한 후 Channel의 밀도가 가장 높은 부위의 Channel의 수를 세었고, 침엽화현상과 섬유화는 Insler 등의 (Insler et al, 1972; Singapore, 1980) parameter에 따라 각각 0~3의 grade와 score를 결정하였다(Table 2).

3) Estradiol(이하 E₂로 약함)치 측정

혈중 E₂기저치측정은 Clomid® 혹은 HMG 투여 시작전에 말초혈액을 채취하였다. 다음 배란유도주기 제 7일부터 초음파상 배란이 확인될 때까지 매일 정오에 말초혈액 10ml씩을 채취하여 혈청을 원심분리한 후에 -20℃에 냉동보관 하였다가 E₂치를 측정하였다.

측정방법은 ¹²⁵I-Estradiol direct radioimmunoassay kit(steranti research Ltd., London, England)를 사용하였다.

4) 초음파 촬영

계획된 배란유도주기의 월경초일에 초음파검사로

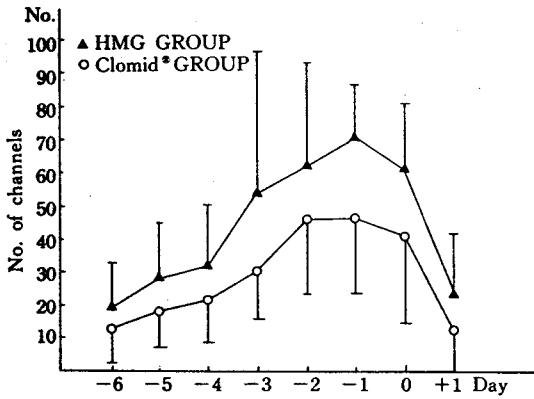


Fig. 2. Number of channels compared with ovulation day (Day 0) in 2 groups.

난소낭종 같은 유도배란 금기에를 제외시킨 후 Clomid®군은 월경주기 제 7일째부터, HMG 군은 제 3일째부터 배란이 확인될 때까지 매일 정오에 실시하였으며, 초음파기기는 3.5 MHz의 Realtime scanner(Aloka SDD-25)를 이용하였다.

난포의 크기는 여러개의 난포 중 가장 큰것을 선택난포(Dominant follicle)로 정하여 그 난포의 최대 직경을 택하였다.

5) 배란 확인의 Criteria

Clomid®군은 혈중 E₂, 초음파검사, 자궁경관점액 검사 및 기초체온, HMG군은 혈중 E₂, 초음파검사, 자궁경관점액검사, 기초체온 및 뇨 LH 검사를 시행하여 전향적으로 Channel검사를 시도한 후 이들의 결과를 정리하여 후향적으로 검사결과를 비교분석하여 배란일(Day 0)로 결정하였다.

연구성적

1. Canalization현상과 Channel수

Clomid® 혹은 HMG를 사용하여 배란을 유도한 예들에서 Canalization현상은 Clomid®군에서는 배

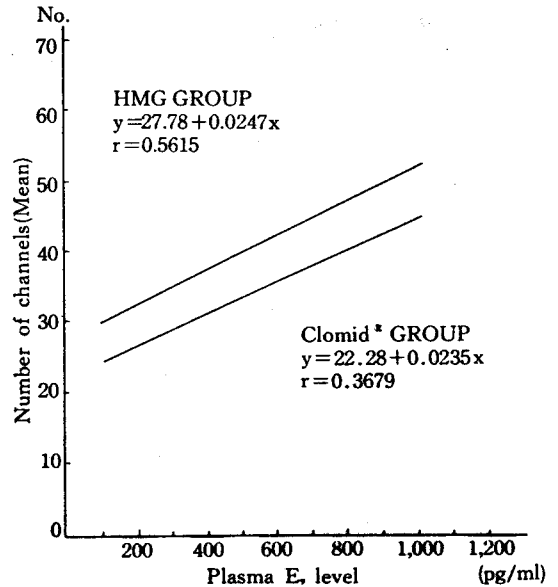


Fig. 3. Linear regression graphs between mean number of channels and mean plasma estradiol (E₂) levels.

란유도주기 제 8일부터, HMG를 사용한 군에서는 제 7일부터 모양을 형성하기 시작하였다. 한편 수지상 결정(dendritic crystal)의 수는 점차 증가하고 평행을 이루며 직선화 하고 lateral ramification 은 점차 가늘어지면서 줄어든다. 이 현상은 배란시기에 가까와지면서 점차 확실히 나타났다. 그리고 배란이후 이 Channel들은 급격히 형태가 부서지면서 수도 허겁허 줄어들는 양상을 보였다(Fig. 1).

Clomid®군에서는 Channel의 숫자가 배란 6일전에 12±12를 보였고 점차 증가하여 배란 2일전 45±21이었으며, 배란 1일전 46±22로 최고치에 이른 후 배란일에 41±26, 배란 다음날엔 12±23을 보였다. HMG를 사용한 군에서는 배란 6일전에 19±14, 배란 2일전 63±31, 배란 1일전 72±15, 배란일에 62±20, 배란 다음날 23±19를 보였고 양

Table 4. Mean Plasma estradiol levels (pg/ml)

Group	No.	Day relative to ovulation							
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
Clomid®	20	184±175	325±248	437±334	538±428	687±693	812±722	671±597	212±203
HMG	15	336±325	519±289	762±474	1366±575	1575±704	1792±504	1368±545	371±352

Table 5. Ultrasonic mean follicular diameters until ovulation

Group	No.	Day relative to ovulation						
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Clomid®	20	6.6±6.0	11.5±6.3	13.6±5.0	14.5±6.2	16.3±6.1	19.4±6.7	18.6±7.9
HMG	15	7.2±5.5	11.0±1.9	11.7±1.7	13.3±2.0	19.1±1.8	19.3±4.6	9.1±11.0

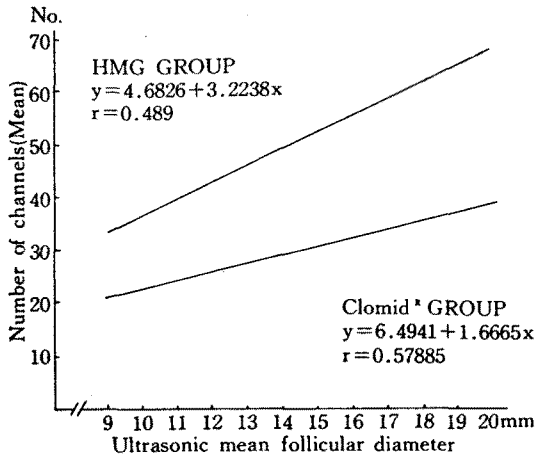


Fig. 4. Linear regression graphs between mean number of channels and mean follicular diameters.

복 군 모두 2~3일 후엔 Channel을 관찰할 수 없었다(Table 3, Fig. 2).

2. Channel 수와 혈중 E₂치

혈중 E₂치는 Clomid®군에서 배란 6일전에 184 ±175pg/ml로 증가하기 시작하여 배란 2일전 687 ±693pg/ml, 배란 1일전 812 ±722pg/ml로 최고치에 도달한 뒤, 배란일에 671 ±597pg/ml로 감소하였다. HMG를 사용한 군에서는 배란 6일전 336 ±325 pg/ml, 배란 2일전 1575 ±704 pg/ml, 배란 1일전 1792 ±504 pg/ml로 최고치에 도달한 뒤 배란일엔 1368 ±545 pg/ml로 감소하였다(Table 4).

Channel 수와 혈중 E₂치 사이의 상관관계를 구하여 본 결과, 이들간의 회귀곡선은 Clomid®군에서 $y = 22.28 \pm 0.0235x$, 상관계수 r 은 0.3679 ($P < 0.05$)로 나왔으며, HMG를 사용한 군에서는 $y = 27.78 \pm 0.0249x$, 상관계수 r 은 0.5615 ($P < 0.05$)로 나와 두군 모두에서 두 변수간에 통계적으로 의미있는 상관관계가 존재함을 관찰할 수 있었다. 즉 배

란유도주기에서 Canalization 현상에 의해 나타난 Channel의 수는 혈중 E₂치에 비례하게 증가하여 E₂치에 의존성이 있음을 증명할 수 있었다(Fig. 3).

3. Channel 수와 초음파상의 난포직경

우위난포 직경의 평균치는 Clomid®군에서 배란 4일전 13.6 ±5.0mm 배란 2일전 16.3 ±6.1mm, 배란 1일전 19.4 ±6.7mm로 최대치를 보였다. HMG군에서는 배란 4일전 11.7 ±1.7mm, 2일전 19.1 ±1.8mm, 배란 1일전 19.3 ±4.6mm를 나타내었다(Table 5).

Channel 수와 우위난포직경 사이 상관관계를 구하여 본 결과, 이들간의 회귀곡선은 Clomid®군에서 $y = 6.4941 + 1.6665x$, 상관계수 r 은 0.57885 ($P < 0.05$)로 나왔으며, HMG를 사용한 군에서는 $y = 4.6826 + 3.2338x$, 상관계수 r 은 0.489 ($P < 0.05$)로 나와 두군에서 두 변수간에 통계적으로 의미있는 상관관계가 존재함을 관찰할 수 있었다. 즉 배란유도 주기에서 Canalization 현상에 의해 나타난 Channel의 수는 초음파상의 우위난포직경에 비례하게 증가하여 서로 의존성이 있음을 증명할 수 있었다(Fig. 4).

4. Channel 수와 침엽화 현상(Ferning)

배란유도주기에서 Channel의 수는 침엽화 현상의 정도에 비례하여 증가함을 알 수 있었다. 그러나 침엽화 현상이 같은 정도를 유지하는 2~3일 동안에도 Channel 수는 매일 증가하였다. 침엽화 현상의 평균치는 Table 6과 같다.

침엽화 현상의 정도가 I일때 Channel의 평균 수는 Clomid®군이 26 ± 15, HMG군이 38 ± 26이었으며, 침엽화 현상 정도가 III일때 Channel의 평균 수는 Clomid®군이 54 ± 30, HMG군이 71 ± 36으로 나타났다(Table 8).

5. Channel 수와 섬유화(Spinnbarkeit)

Table 6. Grades of ferning

Group	No.	Day relative to ovulation							
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
Clomid®	20	1.1 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.6 ± 1.8	1.8 ± 0.5	2.0 ± 0.4	2.4 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5
HMG	15	1.1 ± 1.1	1.6 ± 1.0	2.1 ± 0.8	2.4 ± 0.7	2.6 ± 0.5	2.8 ± 0.4	2.4 ± 0.7	2.0 ± 0.6

Table 7. Scores of spinnbarkeit

Group	No.	Day relative to ovulation							
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
Clomid®	20	0.06 ± 0.2	0.13 ± 0.33	0.4 ± 0.48	0.5 ± 0.8	1.13 ± 0.8	1.6 ± 1.21	1.92 ± 1.27	1.81 ± 1.4
HMG	15	0.33 ± 0.5	0.66 ± 0.7	1.11 ± 0.6	1.38 ± 0.6	2.22 ± 0.6	2.3 ± 0.72	3 ± 1.3	2.1 ± 1.9

Table 8. The mean number of channels by grades of ferning and scores of spinnbarkeit

Group	No.	Grades of ferning			Scores of spinnbarkeit		
		I	II	III	I	II	III
Clomid	20	26±15	42±21	54±30	19±11	28±16	60±26
HMG	15	38±26	45±19	71±36	29±12	47±31	63±31

Clomid®군에서 Spinnbarkeit (섬유화)의 Score (점수)는 배란 6일전 1.1±0.6을 보였고, 2일전 2.0±0.4, 배란일에 2.6±0.5로 최고치에 달한 후 배란 다음날에 2.4±0.5로 감소하였다. HMG군은 배란 6일전 1.1±1.1, 2일전 2.6±0.5로 최고치에 달한 후 배란일에 2.4±0.7로 감소하였다 (Table 7).

섬유화의 점수가 1일때 Channel의 평균 수는 Clomid®군이 19±11, HMG군이 29±12였으며, 섬유화 점수 3일때는 Clomid®군이 60±26, HMG군이 63±31로 나타났다 (Table 8).

고 찰

월경주기내에서 배란의 정확한 시간을 예측하는 것은 산부인과 영역, 특히 불임환자의 치료에 있어 매우 중요하다.

자궁경관점액은 슬라이드위에 놓고 커버글라스를 덮고 서서히 건조시켜 광학현미경하에서 관찰하면 배란기에 가까와질수록 특징적인 dendritic crystal (수지상 결정) 사이에 Channel (통로)를 형성하고 화색기에 접어들면 수지상 결정들에서 가리물내어 저번적으로 망상형용 이루어 통로가 막아지는 현상을 관찰할 수 있는데 이는 마치 배란시기에 정충이 산 통과하도록 길을 내주었다가 시기가 지나면 이를 차단하는 듯한 인상을 준다.

자궁경관점액은 내경관의 분비세포에서 생성되며 가장 중요한 성분은 탄수화물이 풍부한, 점액소 형태의 당단백으로 이루어진 하이드로겔(hydrogel)이다 (Moghissi et al, 1970; Gibbons et al, 1971; Doe-hr et al, 1973). 경관점액의 물리적 특성의 대부분은 이들 점액소에 의해서 일어난다. 트립신, 키모 트립신 그리고 프로나제 같은 단백질 분해효소는 점액과 점액소를 가수분해하여 물리적 혹은 화학적변화를 일으켜 정충이동을 가속화 시킨다 (Moghissi et al, 1970).

난소호르몬은 경관점액의 분비를 조절하며, 에스트로젠은 다량의 수성점액의 생산을 자극하고 프로게스테론은 경관 상피세포의 분비활동을 억제한다. 경관점액의 물리적 특성과 화학적 성분은 주기적변화를 나타내며 경관점액 성분의 주기적 변화는 정

충의 침투성, 영양 및 생존에 영향을 미친다.

자궁경관점액이 침엽화 현상과 Canalization 현상을 일으키는 정확한 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 자궁경관점액내의 전해물질인 Sodium Chloride 농도의 변화와 고분자량의 기질인 mucin 내의 단백질 농도와의 상호작용에 의해 발생 된다고 생각되고 있다 (Rydberg, 1948; Salvatore CA, 1951; Abou-Shabanah et al, 1957; Zonlek B, 1959; Herzberg M. et al, 1964; McaDonald R.R., 1969; Kopito L.E., et al, 1973).

전자현미경상에서 Crystalization (결정화)는 Saline crystal (식염수 결정)의 표면에 glycoprotein이 달라붙어 생기는 것으로 보인다 (Zanefeld et al, 1975). 이렇게 해서 생기는 것이 특징적인 침엽화 현상이다 (Davajan et al, 1971). 따라서 자궁경관점액을 물로 희석하여 건조시키면 침엽화와 Canalization 현상은 일어나지 않고, 자궁경관점액에 Sodium Chloride를 첨가시켜 건조시키면 좀더 특징적인 혹은 덜 특징적인 침엽화와 Canalization 현상이 생기며, 자궁경관 점액에 단백질 분해효소인 trypsin을 첨가하면 Channel형성이 방해될 받게 된다고 하였다 (Garcea et al, 1984). 따라서 침엽화 현상과 Canalization 현상은 동일한 생화학적 기질을 지닐 것으로 판단된다. 이 두 현상 사이의 상이점은 커버글라스에 의해 자궁경관점액의 건조가 서서히 이루어져 자궁경관점액의 구조배열이 보존되기 때문에 Canalization 현상이 발생하는 것이 아닌가 생각된다. 자궁경관점액이 배란전기에 Channel을 형성함으로써 정자가 이 Channel을 통해 자궁경관점액을 투과하며 자궁경관점액이 생물학적 밸브의 역할을 대행하여 이 밸브가 배란 약 6일전 부터 열리기 시작하여 배란후 닫힌다고 생각할 수 있다 (박충학등, 1986).

Odeblad (Odeblad, 1966; Odeblad, 1968)가 핵자기 공명 (nuclear magnetic resonance)를 사용하여 월경 주기 중기의 자궁경관점액을 관찰하였는데, 이때의 자궁경관점액은 약 0.5µm의 직경을 가진 micelle들을 보유하며, 이 micelle들은 대부분이 서로 독립된 cleft 혹은 선에서 기원하는 점액의 장기내에서 약 1~10µm의 거리간격으로 서로 평행하게 배열하며 이 micelle들이 평행하게 배열함으로써 정

자의 투과를 용이하게 하는 channel을 형성한다고 보고하였다. 이후 여러 학자들이 자궁경관 점액의 Canalization 현상을 확인하였다 (Chretien et al, 1973; Zanefeld et al, 1975).

그래서 Davajan 등 (Davajan et al, 1971)이 자궁경관점액의 생물리학적 특성의 평가를 위한 간단한 방법으로 자궁경관점액을 슬라이드 위에서 신장시킨 후 커버글라스로 덮고 37°C에서 48시간 건조시켜 Channel형성을 입증하였으며, Hilgers (Hilgers et al, 1979) 등은 Channel 숫자가 침엽화 정도와 상관관계를 보인다고 하였으며 Garcea 등은 (Garcea, 1984) 배란예측에 있어 Channel이 침엽화현상 보다 좀더 정확한 배란예측의 지표가 된다고 하였으며 혈중 E₂치의 증가와 Channel 숫자의 증가가 정상관관계를 보인다고 보고하였다.

Kistner와 Smith (Kistner et al, 1960)에 의해 배란유도에 대한 첫 임상적 시도가 Clomid®와 밀접한 구조상동체물 가진 MER-25에 의해 행해졌고 1년후 Greenblatt 등 (Greenblatt et al, 1961)은 Clomid®(MRL-41)로 2차성 무월경을 가진 36명의 환자에 투여하여 78%에서 성공적인 배란을 유도시키는 등 약 20년전 부터 이 약제의 항성선자극성 및 불임촉진작용 등이 연구되기 시작하였다 (Holtcamp, 1960). 특히 10년전 부터 이 약제가 사용되기 편리하고 효과가 있으며 안전하다고 하여 많은 무배란 환자에서 사용되었고 더불어 인공수정과 같은 불임처치의 다른 형에서 보조제로서 그리고 진단적 방법으로서 사용되었다 (Hypert, 1982).

Garcea 등 (Garcea, 1984)은 혈중 LH치가 최고에 달한 날을 기준으로 하여 channel수를 검사하는데 6명의 정상배란기환자군에서 channel이 월경주기 제 8일 또는 9일부터 나타나서 점차 증가하여 기준일에 최고치인 75 ± 11에 달한 후 감소하여 3~5일후에 사라졌고, 10명의 HMG 약물요법군에서는 channel수의 최고치가 기준일에 68 ± 27이었다고 보고하였다.

본 연구에서는 Clomid®군이 배란이 확인되기 1일전 46 ± 22로 최고치에 이르렀고 HMG군도 배란 확인 1일전 72 ± 15로 최고치에 이르렀는데 이는 LH가 최고치에 도달한 후 16~24시간 후에 배란이 된다는 Moghissi (Moghissi et al, 1970)의 보고를 참고하여 보면 Garcea와 비슷한 결과를 얻었다고 볼 수 있겠다.

다음 혈중 E₂치는 Clomid®군이 배란 1일전 812 ± 722 pg/ml로 최고치에 도달한 뒤, 배란일엔 671 ± 597 pg/ml로 감소하였고, HMG군에서는 배란 1일전 1792 ± 504 pg/ml로 최고치에 도달한 뒤 초음

파상 배란일엔 1368 ± 545 pg/ml로 감소하여 배란되기 24~36시간전에 E₂ Surge가 일어난다는 보고 (Landgren et al, 1971; Mishell et al, 1980; Speroff et al, 1983; World Health Organization Task Force, 1980) 등과 일치하였다. Garcea 등 (Garcea et al, 1984)은 혈중 E₂치와 channel 숫자 사이에 정상관관계가 있어 Canalization 현상이 E₂치에 의존적이라고 하였는데, 본 연구에서도 두 군에서 두 번 수간의 회귀곡선은 각각 $y = 22.28 + 0.0235x$, $y = 27.78 + 0.0247x$ 상관계수 r 은 각각 0.3679 ($P < 0.05$)와, 0.5615 ($P < 0.05$)로 나와 두군 모두 두 번 수간에 통계적으로 의미있는 상관관계가 존재함을 나타내었다.

본 연구에서 초음파상 우위난포직경의 평균치는 Clomid®군에서 배란 1일전 19.3 ± 4.6 mm로 최대치였으며, HMG군은 배란 1일전 19.4 ± 6.7 mm를 나타내었다.

이는 Hackeloer (Hackeloer, 1979)의 19.8 ± 0.52 mm, Geisthovel (Geisthovel, 1983)의 23.1 ± 2.3 mm, Renaud (Renaud et al, 1980)의 27.0 ± 0.3 mm, Polan (Polan, 1982)의 22.4 ± 0.13 mm, Queenan (Queenan, 1980)의 21.1 ± 0.4 mm, Lemay (Lemay, 1982)의 21.8 ± 0.7 mm, 서 (서, 1984)의 21.1 ± 1.4 mm와 약간씩의 차이가 있었다.

Channel 숫자와 우위난포직경과의 상관관계를 구하여 본 결과 이틀간의 회귀곡선은 Clomid®군에서 $y = 6.4941 + 1.6665x$, 상관계수 r 은 0.57885 ($P < 0.05$)로 나왔으며, HMG군에서는 $y = 4.6826 + 3.2338x$ 상관계수 r 은 0.489 ($P < 0.05$)로 나와 두군에서 두 번수간에 통계적으로 의미있는 상관관계가 존재함을 나타내었다.

침엽화 현상과 자궁경관점액의 Canalization 현상에 관해 Garcea (Garcea, 1984)은 침엽화 현상이 +일때 channel 숫자가 12 ± 4, ++일때 34 ± 8, +++일때 65 ± 13이라고 하였다. 본 연구에서는 grade I 일때 Clomid®군이 26 ± 15, HMG군은 38 ± 26, grade II 일때 Clomid®군이 42 ± 21, HMG군은 45 ± 19, grade III 일때 Clomid®군이 54 ± 30, HMG군은 71 ± 36으로 나타나 Garcea 등 보다는 심한 편차를 나타내었다.

섬유화와 자궁경관점액의 canalization 현상에 관해 박 (박, 1986) 등은 섬유화의 점수가 1일때 평균 channel 수는 HMG군이 31 ± 5, 3일때 HMG군이 46 ± 23으로 섬유화의 점수가 증가할수록 channel 수도 비례하여 증가하였다고 하였다. 본 연구에서는 섬유화 점수 1일때 channel 수는 Clomid®군이 19 ± 11, HMG군이 29 ± 12, 섬유화 점수 2

일때 Clomid[®]군이 28 ± 16, HMG 군이 47 ± 31, 섬유화 점수 3 일때 Clomid[®]군이 60 ± 26, HMG 군이 63 ± 31로 역시 섬유화의 점수가 증가함에 따라 channel 수도 비례하여 증가하였다.

결 론

경희대학교 의과대학 부속병원 산부인과에 1986년 6월부터 1986년 9월까지 불임을 주소로 내원하여 이학적 검사상 부인과적 이상이 없고 정상월경주기를 가진 환자중 배란유도제로서 Clomid[®]를 사용한 환자 20명, HMG를 사용한 환자 15명을 대상으로 하였다.

자궁경관점액의 관강화 (canalization) 현상, 혈중 E₂치, 초음파 검사를 이용한 난소난포의 형태 변화 침착화현상 및 섬유화 사이의 상관관계를 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 관강형성은 Clomid[®]군에서는 배란유도주기 제 8일부터, HMG군에서는 제 7일부터 모양을 형성하기 시작하여 배란시까지 점차 그 수가 증가하였다.

2. Channel 수는 Clomid[®]군에서는 Channel의 수가 배란 6일전에 12 ± 12, 1일전 46 ± 22로 최고치에 이른 후 배란일에 41 ± 26, 배란 다음날엔 12 ± 23을 보였다. HMG군에서는 배란 6일전 19 ± 14, 배란 1일전 72 ± 15, 배란일에 62 ± 20, 배란 다음날 23 ± 19를 보였다.

3. 혈중 E₂치는 Clomid[®]군에서는 배란 6일전 184 ± 175 pg/ml로 차차 증가하기 시작하여 배란 1일전 812 ± 722 pg/ml로 최고치에 도달하였고, HMG군에서는 배란 6일전 336 ± 325 pg/ml이나 배란 1일전 1792 ± 504 pg/ml로 최고치에 도달하였다. Channel수와 혈중 E₂치 사이에는 통계적으로 의미있는 상관관계가 있었다.

4. 우위난포직경의 평균치는 배란 1일전 Clomid[®]군이 19.4 ± 6.7, HMG군이 19.3 ± 4.6 으로 최고치에 이른 후 차차 감소하였으며 Channel수와 우위난포직경의 평균치 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다.

5. 침착화 정도가 1일때 Channel의 평균 숫자는 Clomid[®]군이 26 ± 15, HMG군이 38 ± 26 이었으며, III일때 Channel의 평균수는 Clomid[®]군이 54 ± 30, HMG군이 71 ± 36으로 나타났다.

6. 섬유화의 점수는 Clomid[®]군이 배란일에 2.6 ± 0.5로 최고치를 보였고 HMG군은 배란 2일전 2.6 ± 0.5로 최고치에 달하였다. 섬유화의 점수가 1일때 Channel의 평균 숫자는 Clomid[®]군이 19

± 11, HMG군이 29 ± 12였으며, 섬유화 점수 3일때 Clomid[®]군이 60 ± 26, HMG군이 63 ± 31로 나타났다.

REFERENCES

- 박충학·장윤석: 자궁경관 점액의 Canalization 에 관한 연구. 대한산부회지, 29:530, 1986.
- 서병희·이재현: Ovu Test 77에 의한 불임환자의 배란측정 및 임상학적 연구(제 1보). 대한산부인회지, 27:242, 1984.
- 허주열·이재현: 배란유도주기에 있어서 배란임제 시기에 초음파적 난포변화와 혈중 및 난포액중의 Estradiol치의 상관관계.
- Abou-Shabanah, E.H. and Plotz, E.J.: A biochemical study of the cervical and nasal mucus fern phenomenon. Am. J. Obstet. Gynecol., 74:559, 1957.
- Campoz da Paz, A.: "Study on crystallization of cervical mucus and its relationship to cervical receptivity of spermatozoa. Am. J. Obstet Gynecol., 61:790, 1951.
- Chretien, F.C., Gerigon, C. and David, G., et al.: The ultrastructure of human cervical mucus uders scanning electron microscopy. Fertil. Steril., 24:746, 1973.
- Davajan, V., Nakamura, R.M. and Mishell, D.R.: A simplified technique for evaluation of the biophysical properties of cervical mucus. Am. J. Obstet Gynecol., 109:1052, 1971.
- Doehr, S.A. and Moghissi, K.S.: The mucin of human and bovine cervical mucus, p. 125, Chicago, Univ. Chicago Pr., 1973.
- Forman, I.: Cervical mucus arborization, Obstet Gynecol., 8:87, 1956.
- Garcea, J.E., Jones, G.S. and Wright, G.L.: Prediction of the time of ovulation. Fertil. Steril., 36:308, 1981.
- Garcea, N. and Giacchi, E., et al.: Canalization of human cervical mucus Obstet. Gynecol., 64:164, 1984.
- Geistoevel, F. et al.: Ultrasonographic and hormonal Studies in physiologic and insufficient menstrual cycles. Fertil. Steril., 39:277, 1983.
- Gibbons, R.A. and Mattner, P.: The chemical and physical characteristics of the cervical secretion and its role in reproductive physiology,

- In pathways to Conception*, p. 143, 1971.
- Greenblatt, R.B. et al.: *Induction of ovulation with MRL-41*, JAMA., 178:101, 1961.
- Hackeloer, B.J. et al.: *Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development*. Am. J. Obstet Gynecol., 135:122, 1979.
- Herzberg, M., Joel, C.A. and Katchalsky, A.: *The cyclic variation of sodium chloride content in the mucus of the cervix uteri*. Fertil Steril., 15:684, 1964.
- Holtcamp, D.E. et al.: *Gonadotropin inhibiting and antifecundity effect of clomiphene*, Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 105:197, 1960.
- Hypert, L.C.: *Induction of ovulation with clomiphene citrate*, Modern trends in infertility and conception control., vol. 2, p. 107 Harper and Row, 1982.
- Inslar, V., Melmed, H. and Eichenbrunner, I., et al.: *The cervical score, a simple semiquantitative method for monitoring of the menstrual cycle*. Int. J. Gynecol. Obstet., 10:223, 1972.
- Jones, H.W. and Jones, G.S.: *Infertility, recurrent and spontaneous abortion*, Novak's textbook of gynecology. 10th ed., pp. 697-699, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1981.
- Kistner, R.W. and Smith, O.W.: *Observations on use of nonsteroidal estrogen antagonist, MFR 25 II, Effects in endometrial hyperplasia and Stein-Leventhal syndrome*. Fertile Steril.,
- Kopto, L.E., Kosasky, H.J. and Sturgiss, H. et al.: *Water and electrolyte in human cervical mucus*. Fertil. Steril., 29:499, 1973.
- Laboratory manual for examination of human semen cervical mucus interaction. Press. Conception, Singapore., 1980.
- Landgren, B.M., Aedo, A.R., Nu ez., M., Cekan, S.Z., and Diczfalusy, E.: *Studies on the pattern of circulating steroids in the menstrual cycle*. Acta. Endocrinology., 84:620, 1971.
- Lemay, A. et al.: *Prediction of human ovulation by rapid luteinizing hormone radioimmunoassay and ovarian ultrasonography*. Fertil Steril., 38:194, 1982.
- MacDonald, R.R.: *Cyclic changes in cervical mucus*. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 76: 1030, 1969.
- Mishell, D.R., Jr. Nakamura, R.M., Crosignani, P. G., Stone, S., Kharma, L., Nagata, Y. and Thorneycraft, I.H.: *Serum gonadotrophin and steroid patterns during the normal menstrual cycle*. Am. J. Obstet. Gynecol., 111:60, 1971.
- Moghissi, K.S.: *Prediction and detection of ovulation*. Fertil. Steril., 34:89, 1980.
- Moghissi, K.S. and Syner, F.N.: *Studies in cervical mucus*, Fertil. Steril., 21:234, 1970.
- Moghissi, K.S. and Syner, F.N.: *The effect of seminal protease and sperm migration through the cervical mucus* Int. G. Fertil., 15:43, 1970.
- Odeblad, E.: *Micro-NMR in high permanent magnetic fields. Theoretical and experimental investigations with and application to the secretions from single glandular unit in the human uterine cervix*. Acta. Obstet. Gynecol., Scand. 4(suppl. 2):127, 1966.
- Odeblad, E.: *The functional structure of human cervical mucus*. Acta. J. Obstet. Gynecol. Scand. 47(suppl. 1): 57, 1968.
- Papanicolaou, G.N.: *General survey of vaginal smear and diagnosis and its use in research*. Am. J. Obstet. Gynecol., 51:315, 1946.
- Polan, M. et al.: *Abnormal ovarian cycles as diagnosed by ultrasound and serum estradiol level* Fertil. Steril., 37: 342, 1982.
- Queenan, J.T., O'Brien, G.D., Bains, L.H., Simpson, J., Collins, W.P. and Capell, S.: *Scanning of ovaries to detect ovulation in women*, Fertil Steril., 34:99, 1980.
- Renaud, R.L. et al.: *Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle*. Fertil. Steril., 33: 72, 1980.
- Roland, M.: *A simple test for the determination of ovulation, estrogen activity, and early pregnancy, using cervical mucus secretion*. Am. J. Obstet Gynecol., 63:81, 1952.
- Roland, M.: *The fern test; A critical analysis*. Obstet Gynecol, 11:30, 1958.
- Rydberg, E.: *Observation of the crystallization of the cervical mucus*. Acta Obstet Gynecol., 28: 172, 1948.
- Salvatore, C.A.: *Mechanism of cervical mucus crystallization*. Obstet. Gynecol., 18:598, 1951.
- Speroff, L., Glass, R.H. and Kase, N.G.: *Clinical*

- gynecologic endocrinology and infertility*. 3rd ed., Williams and Wilkins Co., Baltimore/ London p. 522, 1983.
- World Health Organization Task Force: *Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone and progesterone. I. Probit Analysis*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138:383, 1980.
- Zanefeld, L.J.D., Tauber, P.F. and Port, C., et al.: *Structural aspects of human cervical mucus*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 122:650, 1975.
- Zanefeld, L.J.D., Tauber, P.F. and Port, C., et al.: *Scanning electron microscopy of cervical mucus crystallization*, *Obstet. Gynecol.*, 46:419, 1975.
- Zonlek, B.: *Arborization of cervical and nasal mucus and saliva*, *Obstet. Gynecol.*, 13:477, 1959.
- Zondek, B. and Rozin, S.: *Cervical mucus arborization: Its use in the determination of corpus luteum function*. *Obstet. Gynecol.*, 3:463, 1954.
-