

인간난자의 체외수정에서 난포기의 Estradiol 반응도와 양상이 임신율과의 관계에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이상훈 · 최 훈 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

=Abstract=

The Correlation Between the Preovulatory E₂ Pattern and Pregnancy Rate after in Vitro Fertilization-Embryo Transfer

Sang Hoon Lee, M.D., Hoon Choi, M.D., Jung Gu Kim, M.D.

Shin Yong Moon, M.D., Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

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

Ninety-one patients with irreparable tubal disease underwent in Vitro Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET) in Seoul National University Hospital. Ovulation was stimulated in 104 cycles by human menopausal gonadotropin (HMG) or follicular stimulating hormone (FSH)/human chorionic gonadotropin (HCG). The patients were classified as high (>900 pg/ml), intermediate (400-900 pg/ml), or low (<400pg/ml) responder according to preovulatory E₂ response and four E₂ patterns were found.

The overall pregnancy rate per cycle in this consecutive series was 11.5% (n=12). The number of preovulatory oocytes per cycle was higher significantly in intermediate and high responder group than in low responder group (P<0.01), While the number of immature oocytes per cycle significantly higher in low responder group than high and intermediate responder group (P<0.01).

The pregnancy rate in each responder group was not significant. According to the E₂ pattern of response, there was no significant difference in number of the immature and preovulatory oocytes recovery per cycle.

There was a apparently direct relationship between the preovulatory E₂ pattern and pregnancy rate was noted.

서 론

Stepsto와 Edwards는 1980년대 초 자연배란 월경주기에서 획득한 성숙난자에 의해 처음으로 시험관아기가 태어났다.

그러나 이후 아같은 자연배란주기에서는 성숙난자를 얻는데 한계가 있어 체외수정성공율이 낮을뿐아니라 난포흡인의 시기를 조절하기 어려우므로 최근에는 거의 사용하지 않는다. 많은

연구자들은²⁻⁷⁾ 2개 이상의 배아를 자궁내 이식하면 임신성공율을 증가한다고 이미 보고한 바 있다. 이와같이 인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내이식의 성공에 있어서 가장 중요한 관건은 성숙난자를 많이 얻는 것이다.

따라서 체외수정기술에 있어 다수의 난포성숙을 조절하는 과배란유도방법을 통하여 수정가능한 난자의 획득을 극대화시켜 배아의 착상을 및 임신율을 높일 수 있었다.

한편 과배란유도중 난소자극호르몬에 대한 개

인간의 난소반응도(sensitivity), 역치반응(threshold response)도의 차이로 시험관아기 프로그램의 성공이 결정되며 이를 측정하는 지표로 난포기의 Estradiol(이하 E₂로 약함) 반응도와 반응양상이 중요하다는 보고가 있다.

Garcia등^{8,9)}에 의하면 Human Menopausal Gonadotropin(이하 HMG로 약함)과 Human Chorionic Gonadotropin(이하 HCG로 약함)을 이용한 과배란유도 방법에서 임신율이 난포기의 E₂ 반응도에 따라 차이가 있다고 보고 하였다. 즉 E₂에 대한 고반응군과 중간반응군에서 임신율이 저반응군에 비해 비교적 높다고 하였다.

Jones등¹⁰⁾의 연구자들도 과배란유도중 HMG 투여를 중단한 시기에 혈중 E₂ 농도 및 반응도를 비교관찰하여 각각의 반응양상에 따라 성숙난자 흡인율 및 임신율에도 차이가 있다고 보고하였고, 또한 과배란 유도방법에 따라서도 난자 흡인율 및 임신율에 차이가 있다고 하였다. 최근 Bernardus¹¹⁾와 Muasher등¹²⁾은 Follicular Stimulating Hormone(이하 FSH로 약함)과 HMG를 병용하는 방법이 HMG를 단독사용하는 방법 보다 많은수의 수정가능한 난자를 획득하여, 배아이식율 및 임신율을 높였다고 하였다.

저자들은 FSH/HMG 병용한 과배란유도방법을 실시한 환자에서 난포기중의 혈청 E₂ 반응도와 난포기후반부의 E₂ 반응양상을 성숙난자흡인율 및 성숙도, 임신성공율과 비교관찰하여 혈청 E₂ 반응양상이 시험관아기프로그램 성공율과 관계를 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

모든 불임검사가 끝나고 체외수정 및 배아의 자궁내이식술 이외에 불임증을 치료할 수 있는 다른방법이 없다고 여겨지는 환자중 이미 자연배란이 확인된 정상월경주기를 가지고 있는 서울대병원 시험관아기 프로그램에 등록된 불임부인을 대상으로 시행하였다.

이중 1985년 11월 부터 1987년 3월까지 등록한 환자중 FSH와 HMG를 병용하여 과배란을 유도한 104주기를 비교 분석하였다.

1. 배란유도방법

월경주기 제 3일과 제 4일의 오전 10시에 FSH 150U를, 오후 7시에 HMG 300U를 근육주사한 후, 제 5일부터는 HMG만 300U를 근육주사하였

으며, HMG의 투여 중지시기는 혈청 E₂ 농도의 측정, 초음파를 이용한 난포의 성장측정 및 임상적 관찰에 의한 환자의 반응에 따라 결정하였다^{9,13,14)}.

즉 HMG 투여를 중지하는 날의 혈청 E₂ 농도에 따라 환자들을 고반응군, 중간반응군, 그리고 저반응군으로 분류하였다¹⁴⁾.

즉 고반응군은 HMG 투여 중지하는날의 혈청 E₂ 농도가 900 pg/ml이상이며, 저반응군은 혈청 E₂ 농도가 400pg/ml이하이고, 중간반응군은 혈청 E₂ 농도가 400~900pg/ml이었다.

HMG 주사의 중지는 고반응군에서는 경관점액의 임상적전이의 유무와 관계없이 하였으며, 저반응군에서는 임상적전이가 2일째 계속되면 시행하지 않았다. 그리고 중간반응군에서는 경관점액의 임상적전이가 있으면 시행하지 않았으나, 임상적전이가 없는 경우에는 HMG를 150U로 감량하여 주사하였다.

난포후반기에 나타나는 E₂ 반응양상이 Jones등¹⁶⁾의 기준에 의해 A.G.B.C군으로 분류되었다.

즉 A군은 혈청 E₂ 농도가 HMG 투여동안과 HCG 투여후까지 지속적으로 증가하다가 난포흡입당일에 감소되는 경우, G군은 혈청 E₂ 농도가 HMG 투여동안과 HMG 투여중지후까지 지속적으로 증가하다가 HCG 투여후 감소되는 경우, B군은 혈청 E₂농도가 HMG 투여중지후 감소하다가 HCG 투여후 다시 증가되는 경우, C군은 혈청 E₂ 농도가 HMG 투여후에도 지속적인 감소를 나타내는 경우이다.

마지막 HMG 주사후 대부분의 경우는 48~50시간 후에 HCG 10,000U를 근주하였다.

2. 초음파단층촬영법

초음파단층촬영은 방광이 충만된 상태에서 실시하였다. 초음파 단층촬영기는 3.5 MHz. frequency의 real-time sector scanner(SSD-710 Aloka Company, Japan)를 이용하여 골반강내의 기관에 대한 이상유무를 평가한 다음, 월경주기 제 8일부터는 예정배란일을 전후하여 초음파상으로 배란이 확인될 때까지 매일 실시하였다.

3. E₂ 농도의 측정

월경주기 제 3일째부터 HCG 근주후 제 2일까지 매일 오전 8시부터 9시 사이에 말초혈액 10 ml을 채취하여 rabbit antiserum-17β-E₂-(O-car-

boxy-methyl) oxime-bovine serum albumin을 이용한 방사면역 측정방법으로 estradiol-ter kit (Serno Diagnostics, Switzerland & Internat)를 사용하였다. 이계측의 민감도는 20-2,000pg/ml이고 estrone과는 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%였다.

4. 난자의 흡인

모든 환자에서 HCG 근육주사 후 34~36시간후에 난포의 흡인을 하였는데, 97주기는 Jones등¹⁵⁾이 고안한 복강경을 이용하여, 7주기는 Wikland등⁶⁾이 고안한 초음파를 이용한 경요도 방법으로 난자의 흡인을 시행하였다.

5. 난자성숙도 판정

흡인된 난자의 분류는 Sandow¹⁷⁾의 방법을 이용하여 해부현미경하에서 배란직전의 성숙난자(pre-ovulatory)와 미성숙난자(immature oocyte)로 구별하였다. 모든 난자는 난자-난구세포 복합체(oocyte-cumulus complex)와 난포액내의 과립세포(granulosa cell)의 특징을 관찰하여 성숙도를 결정하였다.

6. 배양액

Ham's F-10(Gibco #430-1200)을 이용하여, 250cc 5차증류수로 배양액(4X)을 만들고, penicillin-G(sigma) 75mg, streptomycin sulfate (calbiochem) 75mg을 추가하여 제조된 배양액(4X) 25cc에 5차증류수 75cc를 첨가하고 calcium lactate(sigma) 24.52mg과 NaHCO₃(sigma) 210.6mg을 추가한 후, 수소이온농도(pH)를 7.4에 맞추고, 삼투압은 280~285mOsm/l가 되도록 하여 가압여과소독을 시행하여 4°C 냉장고에 보관하였다. 매실험직전 신생아 제대혈청(fetal cord serum)의 농도가 수정배양액은 7.5%, 성장배양액은 15%가 되도록 혈청을 첨가한 후 실험에 사용하였다.

7. 정자의 준비 및 수정

남편의 정액을 50ml pyrex beaker에 무균적으로 채취하여 액화되도록 실온에서 30~40분간 방치후 정자기본검사를 실시하였다. 정자에 수정능력(capacitation)을 부여하기 위하여 정액을 동량의 수정배양액으로 희석하여 원심분리기에서 200g로 10분간 원심분리를 시행한다. 이와 같은 과정을 2~3회 반복하여 정자의 원침(pellet)을 만들어 수정배양액을 적당량 추가한 후 5% 탄산가스 37°C 배양기내에 2시간 동안 방치한다. 운동성 정자가 상층액에 부유된 것을 확인한 후, 난자를 함유하고 있는 수정배양액 내에 정자의 농도가 $5 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ /ml 되도록하여 수정시켰다.

8. 배아의 자궁내 이식 및 임신의 확인

수정후 2~3일에 Jones등¹⁸⁾(1983)의 방법을 사용하여 배아를 자궁내 이식하였다. 배아이식후 최소한 4시간 정도 안정을 시키고 progesterone을 12.5mg씩 매일 근육주사하였다. 황체기 제 12일 혈청 β -HCG치를 측정하여 임신여부를 검사하였다.

9. 통계학적 분석은 Chi-square test와 Student's t-test를 이용하였다.

연구성적

1. 혈청 E₂ 반응도에 따른 HMG 사용량(Table 1).

혈청 E₂ 반응도에 따른 환자의 수는 고반응군이 54명, 중간반응군이 42명 그리고 저 반응군이 8명이었다. 각군당 사용한 HMG의 평균용량은 저반응군에서 13.1 ± 1.0 앰플, 중간반응군에서 12.3 ± 1.6 앰플 그리고 고반응군에서 11.7 ± 1.6 앰플로, 혈청 E₂ 반응도가 높을수록 HMG의 사용량이 감소하는 경향을 보였으며, 특히 고반응군에서는 저반응군에서 보다 HMG의 사용량이 의있게 낮았다($P < 0.05$).

Table 1. Height of serum E₂ response and HMG dosage in 104 cycles

Height of response	No. cycles	HMG ampules
Low	8	$13.1 \pm 1.0^*$
Intermediate	42	12.3 ± 1.6
High	54	$11.7 \pm 1.6^*$

* : $P < 0.05$

2. 혈청 E₂ 반응도에 따른 혈청 E₂ 농도의 변화(Fig. 1).

HCG 투여전 -7일부터 -4일까지의 혈청 E₂ 농도는 혈청 E₂ 반응도가 저반응군, 중간반응군, 고반응군순서로 높아지는 경향을 보였다. 그러나 HCG 투여전 -3일부터 HCG 투여후 +2일까지의 혈청 E₂ 농도의 변화는 E₂에 대한 반응도가 저반응군, 중간반응군, 고반응군으로 높아질수록 유의있게 증가하였다(P<0.01).

3. 혈청 E₂ 반응도와 난포수와의 관계(Fig. 2).

초음파 단층촬영상 관찰된 직경 10mm이상의 난포수는 HCG 투여전 -3일부터 HCG 투여후 +2일까지 혈청 E₂ 반응도가 높을수록 증가하는 경향을 나타내며, 이 경우 저반응군이나 중간반응군 보다 고반응군에서 난포수가 유의있게 증가하였다(P<0.01).

특히 HCG 투여 당일과 익일에는 혈청 E₂에 대한 반응도가 높을수록 즉 저반응군, 중간반응군, 고반응군 순서로 난포수가 유의있는 차이가 있게 증가하였다(P<0.05).

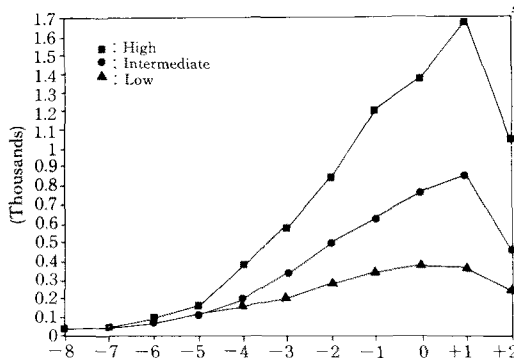


Fig. 1. Morning (8:00 AM) serum E₂ values in each E₂ responders to FSH/HMG stimulation.

4. 혈청 E₂ 반응도가 난자획득과 임신율에 미치는 영향(Table 2).

혈청 E₂ 반응도에 따른 주기당 난자획득수는 고반응군(n=54)에서 4.4±2.2개로 중간반응군(n=42)의 2.1±1.6개와 저반응군(n=8)의 2.4±2.1개보다도 유의있게 많았다(P<0.01).

주기당 성숙난자의 획득수는 고반응군에서 4.1±2.1개로 중간 반응군의 1.8±1.5개와 저반응군의 1.0±1.4개보다 유의있게 많았다(P<0.01).

주기당 미성숙난자의 획득수는 저반응군에서

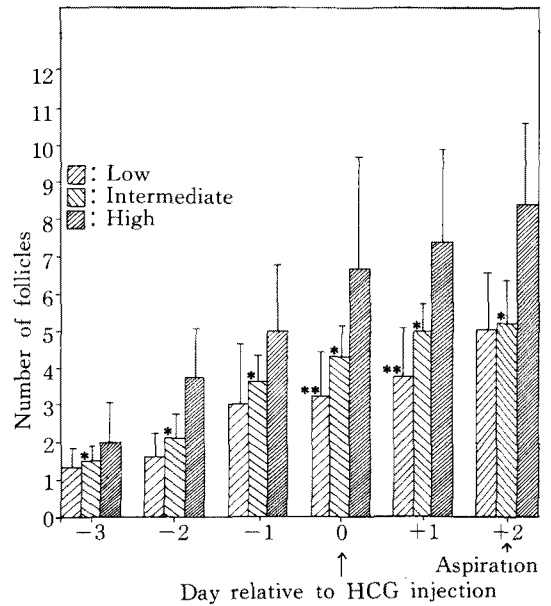


Fig. 2. Daily comparison of the Number of follicles developing by Height of Response in 104 cycles (Mean±SD).

* Statistically significant difference between high responders and intermediate responders ; P<0.01.

** Statistically significant difference between intermediate and low responders ; P<0.05.

Table 2. Cycles, Eggs, and pregnancies by height of response for 104 cycles

	Height of response		
	High	Intermediate	Low
Cycles	54	42	8
Eggs/Cycle	4.4±2.2*	2.1±1.6	2.4±2.1*
Preovulatory eggs/Cycle	4.1±2.1*	1.8±1.5	1.0±1.4*
Immature eggs/Cycle	0.3±0.5	0.3±0.7	1.3±1.6
Pregnancy rate/Cycle(No. of pregnancy)	12.9%(n=7)	9.5%(n=4)	12.5%(n=1)

* : P<0.01

Table 3. Cycles, Eggs, and pregnancies by pattern of response for 104 cycles

	Pattern of response			
	A	G	B	C
Cycles	42	37	15	10
Eggs/Cycle	3.8±2.4	2.9±2.3	3.7±2.2	2.2±1.5
Preovulatory eggs/Cycle	3.4±2.4*	2.6±2.0	3.1±2.0*	1.3±1.7
Immature eggs/Cycle	0.3±0.6	0.2±0.6	0.6±1.0	0.7±1.3
Pregnancy rate/Cycle(no. of pregnancy)	16.6%(n=7)	8.1%(n=3)	13.3%(n=2)	-(n=0)

* Statistically significant differences between the value of the patterns and the value of the pattern C : P<0.05

Table 4. Pregnancies by height and pattern of response (Number of pregnancies/Number of cycles) for 104 cycles

Pattern of response	Height of response			Total
	High	Intermediate	Low	
A	3/23	4/18	0/1	7/42
G	3/15	0/19	0/3	3/37
B	1/ 9	0/ 4	1/2	2/15
C	0/ 7	0/ 1	0/2	0/10
Total	7/54	4/39	1/8	12/104

1.3±1.6개로 고반응군의 0.3±0.5개와 중간반응군의 0.3±0.7개보다 유의있게 많았다(P<0.01).

임신이 성공한 12례중 고반응군에서 7예(12.9%), 중간반응군에서 4예(9.5%), 그리고 저반응군에서 1례(12.5%)로 혈청 E₂ 반응도에 따라 임신율에 차이는 보이지 않았다.

5. 혈청 E₂ 반응양상이 난자획득과 임신율에 미치는 영향(Table 3).

난포기 후반에서 혈청 E₂ 반응양상에 따른 환자의 수는 A군이 42명, G군이 37명, B군이 15명 그리고 C군이 10명이었다.

주기당 난자획득수는 A군과 B군에서 각각 3.8±2.4개와 3.7±2.2개로 G군과 C군의 2.9±2.3개와 2.2±1.5개 보다는 비교적 많았으나 유의있는 차이는 없었다.

주기당 성숙난자의 획득수는 A군과 B군에서 각각 3.4±2.4개와 3.1±2.0개로 C군의 1.3±1.7개보다 유의있게 많았다(P<0.05).

주기당 미성숙난자의 획득수는 각 군간에 유의있는 차이가 없었으나, B군 C군이 A군, G군보다 2례(13.3%)가 높은 경향을 보여주었다.

임신은 A군에서 7례(16.6%), G군에서 3례(8.1%), B군에서 2례(13.3%), 그리고 C군에서는 한례도 확인되지 않았다.

6. 혈청 E₂ 반응도 및 반응양상에 따른 임신율(Table 4).

혈청 E₂에 대한 고반응군의 경우 E₂ 반응양상에 따라 임신 성공율은 A군(n=23)에서 3예(13%), G군(n=15)에서 3예(20%) 그리고 B군(n=9)에서는 1례(12%)였다. 중간반응군의 경우 E₂ 반응양상이 A군(n=18)에서만 4례(22%)가 임신성공하였다. 저농도군의 경우에는 E₂ 반응양상이 B군(n=2)에서만 1례의 임신성공이 확인되었다.

체외수정 시술에 있어서 배란되기 직전의 충분히 성숙된 난자를 획득하는 방법은 크게 두가지고 나눌 수 있는데, 첫째는 정상적인 월경주기에서, 둘째는 과배란을 유도하여 배란직전의 시기에 난자를 채취하는 방법이다.

그러나 자연배란주기를 이용할 경우에는 50% 이하의 환자에서만 난자의 흡인이 가능하여¹⁹⁾ 현재 시험관외 프로그램에서는 과배란유도하는 방법이 보편적으로 사용되고 있다.

건강한 배아의 획득여부는 주로 채취된 난자의 상태에 의하여 결정되므로 난자의 상태를 간접적으로 측정하기 위하여 많은 연구가 시행되었다. 즉 난소의 난포에서 월경주기에 따라 다양하게 합성되는 각종 steroid 홀몬의 농도가

지표의 하나로 여겨지며 또한 혈중의 E_2 농도가 난자의 성숙도등을 예측하는데 중요한 지표가 된다고 보고된바 있다²⁰⁾. 그리고 정상월경주기에서 혈청 E_2 농도는 난자가 성숙함에 따라 점차 증가하는 것으로 이미 보고되었다^{21~23)}.

과배란 유도방법에는 Trounson²⁴⁾등과 Lopata 등²⁵⁾은 Clomiphene citrate(이하 C.C로 약함)만 사용하거나 C.C 및 HMG를 추가하여 사용하는 과배란 유도방법을 보고하였다. HMG로 과배란을 유도한후 HCG를 투여하고 난자를 채외에서 수정시키는 방법은 Edwards등²⁶⁾과 Talbot등²⁷⁾에 의해서 처음시도 되었으나 임신을 성공시키지는 못하였다.

Jones등¹³⁾이 HMG로 과배란유도하여 처음으로 임신이 성공하였다고 보고한 이래 HMG를 이용한 과배란유도법은 시험관아기 프로그램에서 중요한 과배란방법으로 이용되기 시작하였다. 최근은 Bernardus등¹¹⁾, Muasher등¹²⁾, Joens등²⁸⁾, Russell등²⁹⁾에 의해서 FSH/HMG, 순수한 FSH만을 사용하여 과배란을 유도하여 임신성공이 보고되고 있다. 그러나 현재까지는 임신을 성공시킬수 있는 표준화된 과배란유도방법이 이루어져 있지 않다.

본 연구는 서울대병원 산부인과에서 시험관아기 프로그램시행중 FSH/HMG로 과배란유도를 실시한 환자를 대상으로 시행하였다. 과배란유도를 시행하는 경우 배란유도제에 따른 개인의 반응정도는 아직까지 규명되지 아니한 여러가지 요인, 즉 stress, 체질, 환경에 대한 적응성, 감정의 변화등에 의해서 영향을 받는 것으로 생각되고 있다⁶⁾.

체외수정 및 배아의 자궁내이식술의 성공가능성을 증가시키기 위해서는 다수의 성숙된 난자를 획득하여야 하므로⁶⁾, 과배란유도를 시행하는데, 이런경우에는 혈청 E_2 반응도 및 난포기 E_2 양상등을 분류하여 시험관아기 프로그램시술의 예후를 어느정도 예측하려는 노력이 시험관아기시술의 성공율을 높이기 위하여 시행되고 있다.

Garcia등은 HMG만을 이용하여 과배란유도한 환자에서 난포호르몬의 반응을 측정한 결과 환자마다 HMG에 대한 반응도를 3가지로 분류하였다. 즉 첫째, 저반응군은 HMG 투여 중지시 혈청 E_2 농도가 300pg/ml 이하인 경우, 둘째, 중간반응군은 HMG 투여중지시 혈청 E_2 농도가 300-600pg/ml인 경우, 셋째, 고반응군은 HMG 투여중지시 혈청 E_2 농도가 600pg/ml이상인 경

우이다.

이같은 반응도의 차이는 사용하는 HMG양보다 개인간의 난소반응도(sensitivity)의 차이와 개인간의 역치반응(threshold response)도의 차이와 관련된 것이라고 설명하였다.

또한 이에 따라 정상적인 난포와 난자성숙에 필요한 HMG의 사용량과 사용기간에 차이가 있어, 반응도가 높을수록 HMG의 사용량과 기간이 감소한다고 하였다.

본 연구에서 E_2 반응에 따라 HMG 사용량을 비교하여보면, 고반응군에서는 11.7 ± 1.6 앰플였으며 저반응군의 13.1 ± 1.0 앰플로, 저반응군에서의 의의있게 많은양의 HMG를 사용함을 알 수 있었다 ($P < 0.05$).

이는 Garcia등³⁰⁾이 보고한 저반응군에서 14.0 ± 2.8 앰플, 중간반응군의 12.0 ± 2.7 앰플, 고반응군에서 11.7 ± 3.7 앰플과 비슷한 양상을 보여주는 것이다.

많은 연구자들에 의하여 혈청 E_2 농도가 체외수정 성공율을 예견하는 지점으로 이용할 수 있음이 보고 되고 있다. 즉 혈청 E_2 농도와 난포용적과 상관관계가 있으며, 최근엔 혈청 E_2 농도는 난자성숙도에 따라 지수함수적 증가를 한다고 보고하였다³³⁾.

그리고 Pittaway등³⁴⁾은 HMG 유도주기에서 혈청 E_2 농도증가도와 임신손실 및 다태임신과 관계가 있다고 보고 하기에 이르렀다.

본 교실의 시험관아기 프로그램 시행중 FSH/HMG를 이용한 과배란유도방법을 사용한 경우에는 혈청 E_2 에의한 경관점액의 임상적전이와 성숙난자획득으로 FSH/HMG 투여중지후 E_2 농도를 전향적으로 검토하여 Garcia등³⁰⁾의 혈청 E_2 농도와 다르게 저반응군은 혈청 E_2 농도가 FSH/HMG투여 중지시 400pg/ml 이하였으며, 중간반응군은 혈청 E_2 농도가 400-900pg/ml, 고반응군은 혈청 E_2 농도가 900pg/ml 이상으로 분류할 수 있었다.

또한 Fig.1 같이 HCG 투여전 -3일부터 HCG 투여 후 +2일째까지의 혈청 E_2 에 대한 반응도가 높을수록 의의있게 증가하는 양상을 보여주었다.

본 연구결과 성숙난자획득수는 저반응군에서 1.0 ± 1.4 개, 중간반응군에서 1.8 ± 1.5 개 그리고 고반응군에서 4.1 ± 1.4 개 었다. 이는 Garcia등³⁰⁾의 저반응군에서 1.05개, 중간반응군에서 1.47개, 고반응군에서 1.09개와 비슷한 경향을 보여주었

다.

또한 본 연구의 주기당 미성숙난자의 획득율은 저반응군에서 1.3 ± 1.6 개, 고반응군에서 0.3 ± 0.5 개, 중간반응군에서 0.3 ± 0.7 개로 저반응군에서 고반응군보다 유의있게 높음을 보여주었다 ($P < 0.01$).

그러나 Garcia등³⁰⁾은 고반응군에서 0.65개 중간반응군에서 0.3개, 저반응군에서 0.55개 획득할 수 있었다고 보고하였다.

그러나 임신율에 있어서는 Garcia등은 고반응군에서 23%, 중간반응군에서 19%, 저반응군에서 15%였으며, 이에 반하여 본 연구의 임신율은 고반응군에서 12.9% 중간반응군에서 9.5% 저반응군에서 12.5%로 E_2 반응도에 따라 임신율에는 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.

Jones(1983)¹⁰⁾등의 연구자들은 혈청 E_2 농도양상과 흡입된 난자와 임신율과 밀접한 관계가 있다고 보고하였다. 이들 연구자들은 상기한 바 관계가 있다고 보고하였다. 이들 연구자들은 상기한 바 같이 혈청 E_2 농도양상에 따라 크게 A · B · C · G · D · E군으로 분류하였다.

그러나 본 연구에서는 FSH/HMG로 과배란 유도한 후 혈청 E_2 농도양상에 따라 Jones(1983) 등의 기준으로 분류하여 A군 B군 C군 G군으로 분류되었으며, D군과 E군에 분류되는 환자는 없었다.

Jones(1983)등¹⁰⁾은 A군, G군, B군, 순서로 성숙난자획득율이 높으며, 임신율과 배아이식율도 A군, G군, B군 순서로 A군이 가장 높다고 하였다. 그리고 C군은 대부분 난자채취율 및 임신율이 좋지 않아 프로그램 취소율이 높다고 하였다.

본 연구에서는 성숙난자흡인율이 A군이 3.4 ± 2.4 개, G군이 2.6 ± 2.0 개, B군이 3.1 ± 2.0 개, C군이 1.3 ± 1.7 개로 A군, B군이 C군에 비하여 유의있게 높았으나 ($P < 0.05$), Jones 연구자들의 결과 같은 A군, G군, B군 순서로 높지는 않았으며, A군이 가장 높은 경향을 보이는 것은 비슷하였다.

한편 Diamond등³⁵⁾(1985)의 연구자들은 성숙난자흡인율이 A군, G군 B군 순서로 높은 경향은 보이나 통계적 의의는 없었으며 임신율에서도 A군, G군, B군 순서로 높은 경향은 있으나 통계적 의의를 보이지 않았다고 하였다.

Jones등¹⁰⁾의 E_2 반응도 및 E_2 반응양상에 따른 임신율에서 고반응군의 A군에서 다른군보다

흡인된 난자가 임신율이 가장 높다고 보고하였다. 이러한 경향은 난자의 형태적차이, 과배란유도방법의차이, 이식할 배아의 형태적인 확실한 차이가 없어도 나타난다고 하였다. 또한 A군과 G군의 E_2 고반응군과 중간반응군에서 비교적 높은 임신율을 보여준다고 하였다.

본 연구에서도 임신율에 있어 E_2 반응도 및 E_2 반응양상에 따라 유의있는 차이는 없었으나 고반응군의 A군, G군과 중간반응군의 A군이 다른군보다 높은 임신성공율의 경향을 나타내고 있었다.

이와같이 체외수정 프로그램에서 혈청 E_2 반응도 및 E_2 반응양상이 성숙난자 흡인율 및 성숙도 그리고 임신성공율과 어느정도 상관관계는 있으나, 혈청 E_2 반응도 및 난포기 E_2 반응양상에 근거한 난자의 처치를 바꾸는 기준을 좀더 많은 연구가 요구되어질 것으로 사료된다.

결 론

서울대학병원 산부인과학교실에서 1985년 11월부터 1987년 3월까지 시험관아기 프로그램을 시행한 91명의 환자를 대상으로 FSH 및 HMG를 이용하여 과배란 유도한 104주기를 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈청 E_2 반응도에 따라 사용하는 HMG량이 고반응군에서 저반응군에 비해 유의한 차이로 적었다($P < 0.05$).
2. 혈청 E_2 농도는 HCG 투여 3일전부터 투여 2일후까지 E_2 반응도가 높아질수록 증가하였다($P < 0.01$).
3. 난포수는 HCG투여 당일과 익일에 혈청 E_2 반응도가 높아질수록 증가하였다($P < 0.05$).
4. 혈청 E_2 반응도에 따른 주기당 난자 및 성숙난자 획득수는 고반응군에서 중간 및 저반응군에 비해 유의있게 많았으며($P < 0.01$), 주기당 미성숙난자 획득수는 반대로 저반응군에서 중간 및 고반응군에 비해 유의있게 많이 획득하였다($P < 0.01$).

그러나 임신율에는 E_2 반응도에 따라 차이가 없었다.

5. 혈청 E_2 반응양상에 따라 주기당 성숙난자 및 미성숙난자의 획득수가 차이가 없었으며, 임신율에도 유의있는 차이가 없었다.
6. 혈청 E_2 반응도 및 반응양상에 따른 임신율에서는 유의있는 차이가 없었으나, 고반응군

의 A군, G군 및 B군에서 임신율이 타 실험군에 비하여 높은 경향을 보여주었다.

REFERENCES

- Edwards, R.G., Steptoe, P.C. and Purdy, J.M. : *Establishing fullterm human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro.* Br. J. Obstet. Gynecol. 87 : 737, 1980.
- Edwards, R.G. and Steptoe, P.C. : *Current status of in-vitro fertilization and implantation of human embryo.* Lancet 2 : 1265, 1983.
- Kerin, F.J., Warnes, G.M. and Quinn, P. : *In vitro fertilization and embryo transfer program. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Adelaide at the Queen Elizabeth Hosp. Woodville, South Australia.* J. IVF and ET 1 : 63, 1984.
- Trounson, A.O. and Wood, C. : *In vitro fertilization results, 1979-1982, at Monash University, Queen Victoria, and Epworth Medical Centers.* J. IVF and ET 1 : 42, 1984.
- Hiller, S.G., Dawson, K.J., Afnan, M., Wichingo, E.J. and Winston, R.M.L. : *Embryo culture : Quality control in clinical in vitro fertilization.* In Thomson W., Joyce, DN. and Newton, Jr.(eds.) *In vitro fertilization and donor insemination.* pp.125. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1985.
- Edwards, R.G., Fishel, S.B., Cohen, J., Fehilly, C.B., Purdy, J.M., Slater, J.M., Steptoe, P. C. and Webster, J.M. : *Factors influencing the success of the vitro fertilization of alleviating human infertility.* J. In Vitro Fertil. Embryo. Trans. 1 : 3, 1984.
- Laufer, N., DeCherney, A.H., Haseltine, E.P., Polan, M.L., Merzer, H.C., Dlugi, A.M., Sweeney, D., Nero, F. and Naftolin, F. : *The use of high dose human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program.* Fertil. Steril. 40 : 734, 1983.
- Garcia, J.E., Jones, G.S., Acosta, A.A. and Wright, G.Jr. : *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin : Phase I,* 1981. Fertil. Steril. 39 : 167, 1983.
- Garcia, J.E., Jones, G.S., Acosta, A.A. and Wright, G. Jr. : *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration : Phase II,* 1981. Fertil. Steril. 39 : 174, 1983.
- Jones, H.W.Jr., Acosta, A., Andrews, M.C., Garcia, J.E., Jones, G.S., Mantzavinos, T., McDowell, J., Sandow, B., Whibley, T., Wilkes, C. and Wright, G. : *The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization.* Fertil. Steril. 40 : 317, 1983.
- Bernardus, R.E., Jones, G.S., Acosta, A.A., Garcia, J.E., Liu, H.C., Jones, D.J. and Rosenwaks, Z. : *The significance of the ratio in follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in induction of multiple follicular growth.* Fertil. Steril. 43 : 373, 1985.
- Muasher, S.J., Garcia, J.E. and Rosenwaks, Z. : *The combination of follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple maturation for in vitro fertilization.* Fertil. Steril. 44 : 62, 1985.
- Jones, H.W., Jr., Jones, G.S., Andrews, M.C., Acosta, A., Bundre, 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, 1982.
- Rosenwaks, Z., Muasher, S.J. and Acosta, A. A. : *Use of hMG and/or FSH for multiple follicle development.* Clin. Obstet, Gynecol. 29 : 148, 1986.
- Jones, H.W., Acosta, A.A. and Garcia, J. : *A technique for the aspiration of oocytes from human ovarian follicles.* Fertil. Steril. 37 : 26, 1982.
- Wikland, M., Nilsson, L.N., Hansson, R., Hamberger, L. and Janson, P.O. : *Collection of human oocytes by the use of sonogra-*

- phy. *Fertil. Steril.* 39 : 104, 1983.
- Sandow, B.A. : *Characteristics of human oocytes aspirated for in vitro fertilization.* *Infertility* 6 : 143, 1983.
- Jones, H.W.Jr., Acosta, A.A., Garcia, J.E., Sandow, B.A. and Veek, L. : *On the transfer of conceptuses from oocytes fertilized in vitro.* *Fertil. Steril.* 39 : 241, 1983.
- Edwards, R.G., Steptoe, P.C. and Purdy, J.M. : *Establishing full term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro.* *Br. J. Obstet. Gynecol.* 87 : 737, 1980.
- McNatty, K.P. and Baird, D.T. : *Relationship between follicle stimulating hormone, androstenedione and oestradiol in human follicular fluid,* *J. Endocrinol.* 76 : 527, 1978.
- Sanyal, M.K., Gerger, J.J., Thompson, I.E., Taimor, M.L. and Horne, H.W. : *Development of garrfian follicles in adult human ovary. I. Correlation of estrogen and progesterone concentration in antral fluid with growth of follicles,* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 828, 1974.
- McNatty, K.P., Smith, D.M., Makis, A., Osaathanondh, R. and Ryan, K.J. : *The microenvironment of the human antral follicle : Interrelationship among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells and the status of the oocyte in vivo and in vitro.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48 : 851, 1979.
- Bomssel-Helmreich, O., Gougeon, A., Thebault, A., Saltarelli, D., Milgrom, E., Frydman, R. and Papiernik, E. : *Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phases : Differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48 : 686, 1979.
- Trounson, A.O., Mohr, L.R., Wood, C. and Leeton, J.F. : *Effect of delayed insemination on in vitro fertilization, culture and transfer of human embryos,* *J. Reprod. Fertil.* 64 : 285, 1982.
- Lopata, A. : *Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer.* *Fertil. Steril.* 40 : 289, 1983.
- Edwards, R.G. and Steptoe, P.C. : *Induction of follicular development, ovulation and luteinization in the human ovary.* *J. Reprod. Fertil. Supplement.* 22 : 121, 1975.
- Talbot, J.M., Dorley, M. and Leeton, J. : *Gonadotroopin stimulation for oocyte recovery in in vitro fertilization in infertile women.* *Australian and New England J. Obstet. Gynecol.* 16 : 111, 1976.
- Jones, G.S., Acosta, A.A., Garcia, J.E., Bernardus, R.E. and Rosenwaks, Z. : *The effect of follicle stimulating hormone stimulation and oocyte development in normal ovulatory women,* *Fertil. Steril.* 43 : 696, 1985.
- Russell, J.B., Polan, M.L. and Decherney, A.H. : *The use of pure follicle-stimulating hormone for ovulation induction in normal ovulatory women in an in vitro fertilization program.* *Fertil. Steril.* 45 : 829, 1986.
- Garcia, J.E., Jones, G.S., Acosta, A. and Wright, G. : *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration : Phase II, 1981.* *Fertil. Steril.* 39 : 174, 1983.
- Vargyas, J.M., Marrs, R.P., Kletzky, Q.A. and Mishell, D.R., Jr. : *Correlation of ultrasonic measurement of ovarian follicle size and serum estradiol levels in ovulatory patients following clomiphene citrate for in vitro fertilization.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 144 : 569, 1982.
- Haning, R.V., Jr., Austin, C.W., Kuzma, D.L., Shapiro, S.S. and Zweibel, W.Z. : *Ultrasound evaluation of estrogen monitoring for induction of ovulation with menotropins.* *Fertil. Steril.* 37 : 627, 1982.
- Wilson, E.A., Jawad, M.J. and Hayden, T.L. : *Rates of exponential increase of serum estradiol concentrations in normal and human menopausal gonadotropin induced cycles.* *Fertil. Steril.* 37 : 36, 1982.
- Pittaway, D.E. and Wentz, A.C. : *Evaluation of*

exponential rise of serum estradiol concentrations in human menopausal gonadotropin induces cycles. Fertil. Steril. 40 : 763, 1983.

Diamond, M.P., Webster, B.W., Garner, C.H.

and Maxson, W.S. : *Selection of superior stimulation protocols for follicular development in a program for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 43 : 251, 1985.*

