

배란유도방법에 의한 과배란주기에서 혈중및 요중 황체화호르몬 Surge에 관한 연구

경희대학교 의과대학 산부인과학교실

박원종 · 서병희 · 이재현

= Abstract =

A Comparative Analysis of Blood and Urine Luteinizing Hormone Surge According to Different Regimens of Induced Ovulatory Agens in Superovulated Menstrual Cycles

Won Jong Park, M.D., Byung Hee Suh, M.D. and Jae Hyun Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kyung Hee University.

Ovulation induction was done with 3 different regimens as clomid combined with HMG, HMG only, and FSH combined with HMG in 28 menstrual cycles for IVF-ET and GIFT program. The appearance of endogenous LH surge, estradiol plateau, atypical LH surge, and time from initiation to peak of LH surge in serum and urine were observed and compared in 3 groups.

1. The estradiol concentration of serum LH surge day was similar in three groups but 1st group (Clomiphene Citrate+Sequential HMG) was slightly higher at 1924.0 ± 865.1 pg/ml. In regards to the existence of serum estradiol plateau, 3rd group (FSH+Sequential HMG) was highest at 60%, and 1st group and 2nd group (HMG only) were similar at 33% and 44% respectively.

2. The number of ovarian of ovarian follicle which was more than 18mm in diameter was 4.1 ± 2.0 , 4.2 ± 2.1 respectively for 2nd group and 3rd group. Although the numbers were slightly higher than 1st group for each ovarian follicle, serum estradiol value per follicle was higher for 1st group at 583.0 ± 261.2 pg/ml.

3. When measuring the urine LH surge according to Hi-Gonavi and according to the standard set by three different types of surge, simultaneous satisfaction for 1st group, 2nd group, 3rd group was two cases, five cases, four cases respectively at 40%, and the remained cases were composed of numerous type combination which satisfied the two definition, simultaneously in this study, the LH surge starting time was determined only in the cases tow combination were satisfied simultaneously at first, but there are something to study more. In one case of the 3rd group.

4. The concentration of LH surge start in urine and serum of 2nd group was highest at 306.0 ± 287.2 IU/l and 34.0 ± 9.9 mIU/ml and 1st group was low at 116.6 ± 66.1 IU/l and 7.4 mIU/ml. The urine and serum value of LH was highest at 1644.4 ± 988.8 IU/l, 65.9 ± 15.0 mIU/ml for 2nd group, 1st group was low at urine, and 3rd group was low of serum. With pregnancy established, the LH concentration of urine was relatively high but on the contrary the LH concentration of serum was low compared to urine concentration.

5. Time from LH surge start to the maximum of urine and serum value was highest at 15.7±9.1 hrs and 10.8±4.9 hrs for 1st group and 3rd group. With pregnancy established, time was shortened for urine but on the contrary serum showed an increase in time.

6. The concentration of LH which increases with time on urine was highest at 2nd group (194.6±76.8 IU/hour). The lowest increase for serum was at 3rd group (2.1mIU/hour). With pregnancy established, urine showed more increase than control group (266.5±47.4 IU/hour) and for serum there was similar increase (3.4±0.8 mIU/hour).

7. There were two examples of non-typical surge from 1st group and 3rd group each. Among these three cases showed a reestablishment of LH surge after 10-24 hours.

8. Endogenous spontaneous Lh surge occurs once for each 2nd group and 3rd group.

I. 서 론

성인 난소는 난포자극호르몬과 황체화호르몬에 의하여 C_{21} (Progestogenic), C_{19} (Androgenic) 및 C_{18} (Estrogenic) 스테로이드를 합성하며(Johnsone and Everitt, 1984) 원경주기에 따라 남포성숙, 배란 및 황체등의 순서로 말초혈액내 성스테로이드호르몬치의 특징적 변화를 나타나게 한다.

정확한 배란시기의 예측은 불임환자의 진단과 치료에서 가장 중요한 것은 1)인공수정시 정확한 시기 결정, 2)불임부부 치료시 적절한 성교 시간의 선정 그리고 3)체외수정 혹은 난관임신 아기프로그램(GIFT)시 배란전에 가능한 한 성숙된 난자의 채취등이다(Garcia et al, 1981, Lopasta et al, 1980, Marrs et al, 1984, Quigley et al, 1984).

배란시기의 예측방법중 가장 정확한 것은 혈중 혹은 요중의 Estradiol Surge(이하 E_2 Surge로 약함)와 황체화호르몬 Surge(이하 LH Surge로 약함)의 파악이다(Fukunage et al, 1984, Singh et al, 1984). 약 12주의 기간을 요하는 원시난포에서 배란전 성숙난포로의 성장과정중 LH Surge는 배란전에 나타나는 최종 변화로 기저치보다 50~80%정도의 증가(Testart et al, 1981)를 보인 후 3~4배의 최고치에 이르는 변화를 보인다. Garcia등(Garcia et al, 1987)은 E_2 Surge가 LH Surge 전 24~72시간내에 일어났다고 하였으며 Pauerstein등(Pauerstein et al, 1978)은 배란전 24~48시간(평균 24±3시간)에 E_2 Surge가 발생하였다고 하였다. 그러나 Garcia등(Garca et al, 1981)은 여러 경우에서 LH Surge일에 이차성 E_2 Surge가 발생되는 불안정성이 발견되었기 때문에 E_2 Surge는 배란예측의

조기지표로서 이용될 수 없다고 하였다. WHO(World Health Organization Task Force, 1980)는 혈중 황체화호르몬치는 배란 32시간 전부터 계속적인 증가를 보이다가 배란 16.5시간 전에 최고치를 이룬 후 약 24시간 동안 지속된다고 하여 임상적으로 배란시기를 예측하는데 가장 믿을만한 지표라고 결정하였다.

이런 LH Surge시 혈중 LH치를 Blake등은 동물실험에서 4식 즉 ①첫 상승시기, ②급격한 상승시기, ③고평부(Plateau)시기와, ④하강시기등으로 나누어 급격한 상승시기는 황체화호르몬-분비호르몬의 자가 감각효과로 오는 것으로 LH Surge에 매우 중요한 의미를 갖는다고 하였다. 또한 하강시기는 시상하부에서 황체화호르몬에 대한 뇌하수체의 반응이 경직상태에 있어 황체화호르몬 형성과 축적이 감소된다고 한다(홍등, 1987).

이와같이 성숙된 난포가 임신에 도달기 위한 마지막 LH Surge 전후는 개인에 따라 또 환경과 주기마다 다양성을 갖고 있으며 원시 난포에서 연결되는 일련의 사슬고리에 이미 운명지어 있는 것이다.

초기에는 Human Menopausal Gonadotropin(이하 HMG로 약함) 등 배란유도제를 용량과 정상 월경주기를 가진 경우에 과배란을 유도할 때 투여기간, 용량과 estrogen치등에 관계없이 LH Surge가 없다고 하였으나(Garcia et al, 1983, Jones et al, 1982) Testart등, Lejeune등, 및 Fowler등은 자연발생적 내인성 LH Surge가 있을 수 있다고 하였다. 이 경우의 대부분에서 LH Surge 억제 물질들은 크기가 큰 난포들에서 분비된다고 하며(Channing et al, 1984) 또한 다른 보고에서는 많은 용량의 HMG/human chorionic gonadotropin(이하 HCG로 약함) 투여는 estrogen으로 유도된 황체화호르몬/여

포자극호르몬Surge를 억제하며 적은 용량에서는 오직 난포자극호르몬 분비만 억제시킨다고 하였다(Rettori et al, 1982, Stillman 등, 1983).

경우에 따라서 아직 확실한 이유는 잘 모르지만 많은 수의 작은 난포들에서 Estradiol이 분비되어 난포가 적절히 성숙되기전에 내인성 LH Surge를 일으키기도 한다(Lejeune et al, 1986). 또한 체외수정프로그램에서 Clomiphene Citrate (이하 Clomid로 약함)과 HMG의 배란유도방법에 따른 과배란주기에 미치는 장단점이 보고되고 있다.

저자들은 Clomid, HMG와 FSH등으로 배란유도방법을 달리하여 LH Surge전후에 일어나는 변동들을 조사하였다. 또한 임신성립에 영향을 준다고 생각되는 기준(Gorcica et al, 1981, Garcia et al, 1983, Lejeune et al, 1986, Testart et al, 1981) 즉 내인성 자연발생 LH Surge, Estradiol 고평부, 전형적인 LH Surge개시에서 최고치에 이르는 기간등 혈중과 요중의 농도와 서로 비교 분석하였다. 그리고 LH Surge가 어떤 배란유도방법에 많이 관여하고 있는지와 번거로운 채혈을 피하고 요중 LH Surge로 판단할 수 있는지의 여부에 대하여 연구하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

경희대학교 의과대학 부속병원 산부인과 불임클리닉에 등록된 환자중 이학적 검사상 이상이 없고 배란성 월경주기를 가진 22명 (20~40세) 여성중 28주기를 대상으로 하였다. 전반적인 불임검사 결과 난관 및 복막요인과 이유를 설명할 수 없는 불임증의 진단하에 체외수정과 난관임신아기시술을 시행하였다. 경구피임약 혹은 기타의 약물을 복용한 기왕력이 없었던 환자들이로서 치료시작전 생리주기는 1예에서 불규칙하였고 그 외에서는 25~36일의 범위였다.

2. 연구방법

(1) 배란유도

체외수정과 난관임신아기시술을 위한 28예에서는 평균 생리주기 28일을 기준으로 28일 이하에서는 무작위로 각각 생리주기의 제2일, 혹은 3일째부터, 28일 이상은 역시 무작위로 제4일 혹은 5일째부터 Clomid 50~150 mg/day를 경구투여한 후 연속하여 HMG를 2 ampoules/day 씩 근육주사한 예를 I 군으로 하였다. 그리고

Table 1. Regimen of Induced Ovulation and Dosage of Ovulatory Agent

Group	Regimen	Dosage		
		Clomid(mg)	HMG(Amp)	FSH(Amp)
I (n=9)	Clomid + Sequential HMG	388.9±131.8	9.2±2.5	
II (n=9)	HMG only		13.2±2.1	
III (n=9)	FSH + Sequential HMG		12.3±3.0	4.3±0.7

*n : Number, *Amp : Ampoules

Table 2. Interval of Menstrual Cycle and Critical Day of Ovulation in Esch Group

Group	Interval (Days)	Critical Day															Irregular Mens
		D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
		10	10	11	11	11	11	12	12	12	13	13	13	14	14	16	
I (n=9)	30.9±5.3(n=8)	1	1	.	1	.	.	1	.	.	.	1	2	1	.	.	1
II (n=9)	28.6±1.9(n=9)	1	1	1	.	.	.	1	2	.	1	.	.	.	1	1	.
III (n=10)	30.4±2.3(n=9)	1	.	.	.	1	1	1	.	2	.	1	.	.	2	.	1

*Mens. : Menstruation

II 군은 처음부터 HMG를 2~3 ampoules/day 씩 근육주사하였다. 그러나 나이가 35세 넘거나, 전 주기에서 적절치 못한 Estradiol의 내분비적 환경 혹은 충분한 숫자의 난소 난포를 얻지 못했던 경우등은 Follicle Stimulating Hormone (이하 FSH로 약함) 2 ampoules/day씩을 근육주사 한 후 연속하여 HMG를 2 ampoules씩 근육주사하여 III군으로 하였다.

그리고 계산된 평균 월경일수를 기초로 각각 배란임계일 (McIntosh et al, 1980)로 정하였다 (Talbe 1,2)

(2) 요 및 혈액 채취법

각기 정해진 배란임계일이 되면 초음파상 난포의 직경이 16~18mm에 이르게 된다. 그러면 소변은 3~4시간 간격으로 물을 인위적으로 먹지 않게 한 상태에서 200cc이하로 조절하면서 받게 하였고 혈액은 6~8시간 간격으로 10ml씩 채취하였다.

(3) 혈중 E₂ LH치 측정

혈중 E₂ 측정은 The RSL Estradiol-17β(E₂) Kit (Radioassay Systems Laboratories, Division of ICN Biomedicals, Inc., Carson California, USA)를 사용하였고 이 계측의 민감도는 10~3,000pg/ml이고 E₂ RIA 측정의 Interassay Variance는 9.0%, Interassay Variance는 7.2%였다.

혈중 LH치 측정은 hLH-Kit(Radioassay System Lab., Division of ICN Biomedicals Inc.)을 사용하였고 이 계측의 민감도는 2.5~200mIU/ml이고 LH RIA 측정의 Interassay Variance는 5.4%, Interassay Variance는 5.6%였다. 혈중 LH의 개시 시간은 전의 측정치보다 80% 이상 상승된 것으로 정의하였다(Testart et al, 1981).

(4) 요중 LH치 측정

요중 LH치의 측정은 anti-HCG 혈중에 민감한 적혈구의 혈구응집반응을 이용한 HI-GONAVIS KIT(Mochida Pharmaceutical Co., LTD.,

TOKYO, JAPAN)를 사용하였다.

요LH Surge의 개시는 다음과 같은 기준으로 정의하였다.

① 요중 LH치가 40IU/l이상을 3회이상 보일 경우(飯塚理八 et al, 1985).

② 요중 LH치가 80IU/l이상이 1회라도 확인된 경우(上原茂樹 et al, 1986) (이 경우에 LH농도 = 12.5 × T : T는 가장 높은 희석치의 역수)(HI-GONAVIS. Procedure 설명서, Mochida Pharm. Co.).

③ 요중 LH치가 3.0 IU/hr이상이 되면 LH Surge으로 간주된 경우 [$IU/HR = \frac{V \times Vol}{Time}$ (V : 희석배수, Vol : 채취된 요양, Time : 요의 채취시간 간격)]

III. 연구성적

1. LH Surge일에 혈중 Estradiol치와 Estradiol고평부

LH Surge일에 혈중 E₂치가 I군, II군, III군에서 각각 1924.0 ± 865.1 pg/ml, 1904.4/1086.4 pg/ml, 1789.0 ± 880.0 pg/ml로 I군과 II군은 비슷하였고 III군은 낮았으나 통계적인 혈중 E₂ 고평부의 존재는 III군에서 6/10예(60%)로 가장 많이 발생되었고 I군과 II군에서는 각각 3/9예(33%), 4/9예(44%)로 비슷하였다(Table 3).

2. LH Surge일에 초음파상 직경이 18mm이상의 난소 난포의 수와 난포당 혈중 E₂치

직경이 18mm 이상의 난포의 수는 I군, II군, III군에서 각각 3.3 ± 2.2개, 4.1 ± 2.0개, 4.2 ± 2.1개로 II군과 III군에서 더 많은 수를 보여 주었다. 그러나 난포당 혈중 E₂치는 I군, II군, III군에서 각각 583.0 ± 261.2 pg/ml, 464.5 ± 254.9 pg/ml, 425.9 ± 209.5 pg/ml로 I군에서 가장 높은치를 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었다.(Table 4).

Table 3. Levels of Blood E₂ and Evidence of E₂ Plateau at LH Surge Day

Group	Blood E ₂ (pg/ml)	Evidence of E ₂ Plateau
I (n=9)	1924.0 ± 865.1 II ^N	3/9
II (n=9)	1904.4 ± 1086.4 III ^N	4/9
III (n=9)	1789.0 ± 880.0 I ^N	6/10

*LH : Luteinizing Hormone

*E₂ : Estradiol

*N = Non significant

Table 4. Numbers of Follicle and Blood E₂ levels per Follicle at LH Surge Day

Group	No of Follicle	Blood E ₂ levels/Follicle(pg/ml)
I (n=9)	3.3±2.2 II ^N	583.0±261.2 II ^N
II (n=9)	4.1±2.0 III ^N	464.5±264.9 III ^N
III (n=10)	4.2±2.1 I ^N	425.9±209.5 I ^N

*N : non significant

Table 5. Distribution of Occurrence of Urine LH Surge According to Satisfaction at the Same Time.

	Satisfaction of Criteria Number				no detected surge
	①②③	①+②	①+③	②+③	
I (n=9)	2	1	2	4	
II (n=9)	5	4			
III (n=10)	4	3	2		1

*Criteria ① : Successive maintenance of >40IU/1.3 times
 Criteria ② : Decection of >80IU/1, one time
 Criteria ③ : >3.0IU/hr

Table 6. LH levels of the first Urine and Blood LH Surge-Initiation Rise and LH Peak.

Gropu	LH levels	
	Urine(IU/l)	Blood(mIU/ml)
I	116.±66.1(n=9) II ^N (533.3±435.8)* (n=9) II ^x	16.6±7.4(n=9) II ^x (62.4±28.5)* (n=9) II ^x
II	306.0±287.2 (n=9) III ^N (1644.4±988.8)* (n=9) III	34.0±9.9 (n=5) III ^N (65.9±15.0)* (n=5) III ^z
III	277.7±238.6 (n=10) I ^N (800.0±624.4)* (n=10) I ^N	24.5±14.8 (n=9) I ^N (45.4±5.2)* (n=9) I ^{Nm}

*XP<0.005, YP<0.05, ZP<0.01 *N : Non signistcant () : LH Peak

3. 요중 LH Surge 측정시 세 종류의 Surge 개시 정의를 기준으로 할 동시에 LH Surge를 발견할 수 있었던 만족도

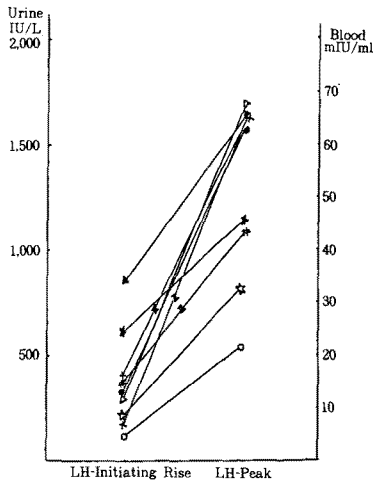
3가지 기준이 동시에 만족되었던 경우가 I군, II군, III군에서 각각 2예, 5예, 4예로 II군이 제일 많았고 나머지는 2가지 조합의 정의를 만족시킨 경우였는데 I군에서는 기준 ②와 ③이, II군에서는 기준 ①과 ③이 각각 4예씩으로 많은 조합을 이루었다. III군의 1예에서는 LH Surge를 발견할 수 없었다(Table 5).

4. 요중과 혈중의 LH Surge 개시와 최고치

요중의 LH Surge개시치는 I군, II군, III군에서 각각 116.6±287.2 IU/l, 306.0±287.2 IU/l, 227.7±238.6 IU/l로 II군에서 가장 높았고 혈중 LH Surge 개시치는 I군, II군, III군에서 각각 16.6±7.4 mIU/ml, 34.0±9.9 mIU/ml, 24.5±14.8 mIU/ml로 역시 II군에서 가장 높았고 I군에

서 가장 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다. 요중 LH Surge최고치는 I군, II군, III군에서 각각 533.3±435.8 IU/l, 1644.4±988.8 IU/l, 800.0±624.4 IU/l로 II군에서 가장 높았고 I군이 가장 낮았다. 그러나 혈중 LH Surge최고치는 I군, II군, III군에서 각각 62.4±28.5 mIU/ml, 65.9±15.0 mIU/ml, 45.4±5.2 mIU/ml로 I군과 II군에서 비슷한 수치로 III군이 가장 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 6, Fig. 1).

체외수정으로 임신이 된 군에서 요중 LH Surge개시치는 II군과 III군에서 각각 200.0±0.0IU/l와 400.0±0.0IU/l, 요중 LH Surge최고치는 각각 1600.0±0.0IU/l와 1600.0±0.0IU/l로 비교적 높은치를 보여주고 있으나 혈중 LH Surge개시치와 최고치는 III군에서 15.8±1.1mIU/ml와 43.7±5.3mIU/ml로 요중 치가 높게 나타나는 것에 비하여 낮은 수준을 보여 주었으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 7, Fig. 1).



*Urine LH Surge-Peak Blood LH Surge-Peak Pregnancy Group
 Group I ○-○ ●-● # Ⅲ #
 Group II △-△ ▲-▲ × Ⅱ ×
 Group III ☆-☆ ★-★ × Ⅲ ×

Fig. 1 Comparison of LH level of the First Urine and Blood LH Peak and that of Pregnancy Group.

5. 요중과 혈중 LH Surge 개시부터 최고치에 이르는 시간

요중에서 LH Surge 개시부터 최고치에 이르는 시간은 I군, II군, III군에서 각각 15.7±9.1hrs

9.5±7.0hrs, 11.4±8.6hrs으로 I군에서 가장 많은 시간이 소요되었으며 체외수정으로 임신이 성립된 2예는 II군과 III군에서 각각 6hrs, 4hrs 만에 최고치에 도달되는 비교적 짧은 시간을 보여 주었다.

혈중 LH Surge개시부터 최고치에 이르는 시간은 I군, II군, III군에서 각각 10.4±4.7hrs, 8.8±3.0hrs, 10.8±4.9hrs으로 I군과 II군에서 많은 시간이 소요된 반면에 II군에서는 요중과 마찬가지로 가장 짧은 시간을 나타내었다. 임신이 된 2예는 11.5±4.9hrs으로 요중과는 반대로 최고치에 도달되는 시간이 I, II, III군에 비하여 많이 소요되었으나 통계적인 유의성은 없었다 (Table 8, Fig. 2).

6. 요중과 혈중 LH Surge시 시간당 증가되는 LH치

요중과 LH Surge시 시간당 증가되는 LH치는 I군, II군, III군에서 각각 63.9±81.9 IU/hour, 194.6±176.8 IU/hour, 61.0±66.9 IU/hour로 II군에서 가장 높은 증가를 보였고 임신된 2예는 각각 233.3±0.0 IU/hour, 300.0 0.0 IU/hour로 앞의증가율보다 더 높은 양상을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다.

혈중 LH Surge시 시간당 증가되는 LH치는 I군, II군, III군에서 각각 3.3±29 mIU/hour, 3.6±1.5 mIU/hour, 2.1±0.8 mIU/hour로 III군에

Table 7. LH levels of the first Urine and Blood LH Surge-Initiating Rise and Pregnancy Group

Group	LH levels	
	Urine(IU/ml)	Blood(mIU/ml)
II	200.0±0.0(1600.0±0.0)* (n=1)	
III	400.0±0.0(1699.0±0.0)* (n=1)	15.8±1.1(43.7±5.3)* (n=2) (n=2)

()*: LH Peak

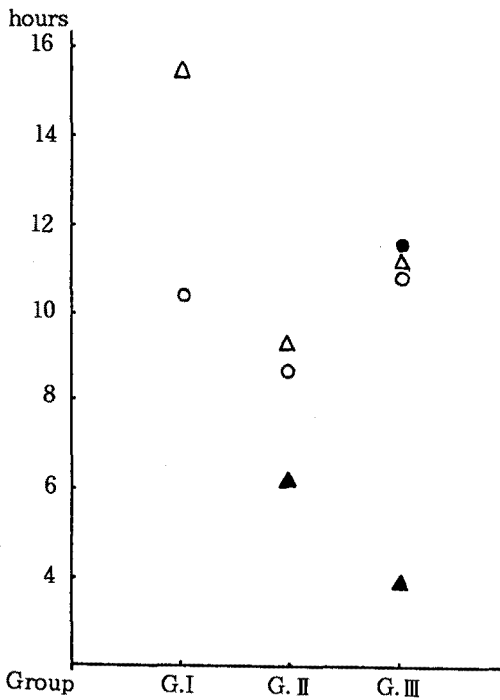
Table 8. Interval between the Time of the LH Surge in the Urine and Blood

Group	Urine(hours)	Blood(hours)
I	15.7±9.1 (n=9) II ^N	10.4±4.7 (n=9) II ^N
II	9.5±7.0 (n=9) III ^N (6.0±0.0)* (n=1)	8.8±3.0 (n=5) III ^N
III	11.4±8.6 (n=10) I ^N (4.0±0.0)* (n=1)	10.8±4.9 (n=9) I ^N (11.5±4.9)* (n=2)

*n : Number

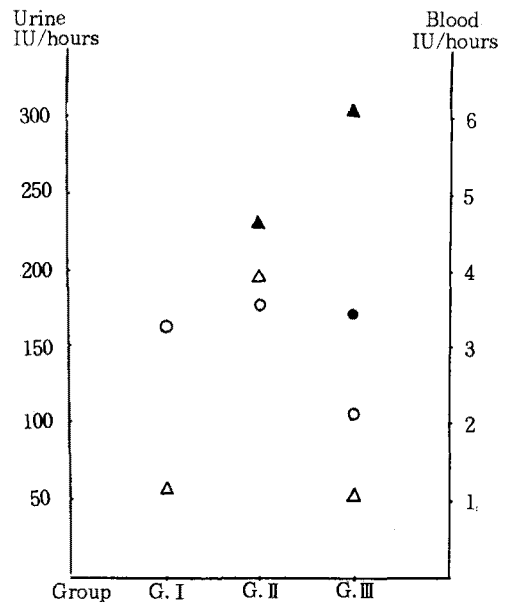
()*: Pregnancy Group resulting from In Vitro Fertilization

N=Non significant



*LH: Luteinizing Hormone
 *△: Interval in Urine LH
 *○: Interval in Blood LH
 *▲: Interval in Urine LH
 *●: Interval in Blood LH Pregnancy Group

Fig. 2 Comparison of Interval Between The Time of The LH Surge-Initiating Rise and That of the LH Surge-Peak in the Blood and Urine.



*△: Mean LH hourly increasing Concentration in Urine.
 *○: Mean Lh hourly increasing Concentration in Blood.
 *▲: Mean LH hourly increasing Concentration in Urine.
 *●: Mean LH hourly increasing Concentration in Blood. } Pregnancy Group

Fig. 3 Comparison of LH Hourly Increasing level During The Rise in The Urine and The Blood.

Table 9. LH Hourly increasing levels during the Rise in the Urine and the Blood

Group	Urine LH(IU/hour)	Blood LH (mIU/hour)
I	63.9±81.9 (n=9) II ^N	3.3±2.9 (n=9) II ^N
II	194.6±176.9 (n=9) III ^N (233.3±0.0)* (n=1)	3.6±1.5 (n=5) III ^N
III	61.0±66.9 (n=9) I ^N (300.0±0.0)* (n=1)	2.1±0.8 (n=10) I ^N (3.4±0.8)* (n=2)

N=Non significant (): Pregnancy Group

Table 10. Evidence of two Successive Rise of LH in the Urine and Blood

Group	Biphasic Pattern			
	Urine		Blood	
I	2/9	2/9*	0/9	0/9*
II	0/9	0/9*	0/9	0/9*
III	2/10	1/10*	1/10	1/10*

*exceeding >10hr interval

Table 11. Occurrence of Endogenous Spontaneous LH Surge

Group	LH Surge
I	0/9
II	1/9
III	1/10

서 가장 낮은 증가를 보였고 임신된 2예는 3.4 ± 0.8 mIU/hour I, II군과 비슷한 증가율을 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 9, Fig.3).

7. 요중과 혈중 LH Surge시 비전형적인 Surge의 발생 빈도

일단 LH Surge가 일어난 후에 사라졌다가 일정시간 후에 다시 LH Surge가 일어나는 경우를 말하며 요중에서는 I군, II군, III군에서 각각 2/9예, 0/9예, 2/10예로 I군과 III군에서 각각 2예씩 발견 할 수 있었던 반면에 혈중에서는 III군에서 오직 1예만 발생되었다. 이 두 Surge사이의 간격은 요중의 III군에서 1예만 제외하고 전부 10시간 이상의 간격을 보여 주었다(Table 10).

8. 내인성 자연 발생 LH Surge의 빈도

자연 발생 LH Surge의 빈도는 II군과 III군에서 각각 1예씩 발견되었다(Table 11).

IV. 고 찰

난자는 수정이 되기 위하여 배란이 일어나기 수시간 전에 이미 성숙되어야 한다. 그래서 체외수정 혹은 난관임신아기프로그램에서 정확한 난자 채취시간이 매우 중요하다. 그리고 임상적으로 배란시기를 간접적으로 예측하는데 가장 믿을만한 지표는 LH치의 증가가 시작되어 폭발적인 상승이 있을 후 일정기간 지속되는 LH surge의 발생이다(WHO Task Force, 1980). 또한 이 LH가 배란을 일으켜 황체화될 수 있는 능력은 LH수용체의 존재에 좌우되며 FSH는 LH수용체의 출현을 유도시키기 위하여 FSH surge가 필요하게 된다(Zeleznik et al, 1974).

그래서 FSH와 LH의 공동작용은 최적의 스테로이드 합성, 배란, 그리고 적합한 황체 형성에 중요한 역할을 한다는 보고(Speroff et al, 1978)도 있으나 FSH surge와 동시에 일어나는 의의가 덜었기 때문에 LH surge발전에 주안점을 두고 있다(Yussman et al, 1970). 이와같은 LH surge과정은 난포성장과 배란과정에 쇠사슬고리 처럼 밀접한 연결성을 가지면서 난포성숙의 마지막 부분에 해당한다.

이런 배란과정은 원시난포가 약 10주 정도의 성장을 거쳐 매 생리주기 초가 되면 직경이 2~5mm의 미성숙상태의 전상한 난포들이 20개 정

도 있게 된다(McNatty et al, 1983). 이 난포들은 보통 12~14일 동안 계속적인 자극이 필요하며(Hillier et al, 1978) 생리주기 제5~7일에 여러개의선봉난포들 중에서 Estradiol 생성이 제일 활발한 난포가 우위난포로 선택된다(Hodgen et al, 1983).

자연주기에서는 하나의 난포가 선택된 후 난포과립막세포에서 Estradiol이 4~5일 상승 후 고편부를 이루면서 양성되먹이기 기전에 의하여 LH surge가 일어나게 (Faiman et al, 1973)이 LH surge로 인하여 난포내에 스테로이드호르몬의 생성, prostaglandin 생성, 감수분열에 의한 성숙의 재개, 난구의 확산, 난구-난자 연결의 감소 및 배란전 효소 생성등이 이루어 지며 황체화호르몬이 LH surge 6~8시간전부터 약간씩 상승되어서 LH surge기간을 확대하고 Estradiol 작용에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Speroff et al, 1982).

배란전 난포는 LH surge시작 전에는 순한 황체호르몬의 중요한 원천이 안되나 완전하게 성숙된 후에 과립세포막에서 이 기능의 수행에 필요한 생화학적 능력을 소유케되어 황체화는 LH surge와 난포파열이 일어날 때 혈액-난포막의 파괴를 기다린다(Hillier et al, 1984). 황체화호르몬분비의 잠재능력은 LH surge전까지 난포강액에 축적되어 있는 스테로이드의 비교적 많은 양에 영향을 받는다. 그러나 미성숙난포의 과립막세포는 LH/HCG 수용체를 가지지 못하므로 LH/HCG 직접반응하지 못한다.

그러므로 미성숙난포의 LH 자극에 대한 요구는 간접적이므로 아마도 인접작용에 의해 중재된다(Hillier et al, 1978). LH는 24시간 주기성으로 분비되는 것은 사춘기 초기에 일시적으로 나타나는 현상이고 성인에서는 LH와 FSH의 24시간 주기성을 찾아 볼 수 없으며(홍등, 1987) 배란전기동안 뇌하수체에서 1시간 주기의 박동으로 분비된다고 한다(Yen et al, 1972).

자연주기에 LH surge는 월경주기 제12~16일에 나타나며(Hoff et al, 1983) 월경력을 약 6개월 정도 조사하여 배란임계일과 LH surge 발생일을 예측할 수 있어서 본 연구에서는 Montosh등(Montosh et al, 1980)의 결과에 근거를 두고 Table 1과 같이 배란 유도제를 사용하기 전에 각 배란임계일을 예측하여 사용하였다.

자연주기에서는 혈중 Estradiol치가 일정기간 이상 지속되면 양성 되먹이기 기전에 의하여 LH

surge가 일어나(Faiman et al, 1973) 과배란 유도주기에서는 Estradiol치가 몇배 증가하여도 LH surge가 전혀 발생치 않는다고 Jones등(Jones et al 1986)이 보고하였다. 그러나 그후 Fowler등(1978)이 HMG로 과배란 유도시에도 자연 발생적 LH surge가 있을 수 있다고하였다. 그리고 문동(문동, 1986)은 혈중 Estradiol치가 1,000~2,000pg/ml에서 자연 발생적 LH surge를 경험하여서 자연발생적 LH surge가 있기 24시간 전에 HCG를 투여하는 것이 좋다고 하였다(장, 1987). Lejeune등(Lejeune et al, 1986)은 Clomid와 HMG로 과배란된 체외수정프로그램에서 21.5%의 자연 발생적 LH surge가 잘 생기고 LH surge시의 난포들의 크기는 적고 혈중 Estradiol치는 낮다고 하였다.

이때 배란유도방법에 따라 자연 발생적 LH surge의 빈도는 11.5%와 23.9%로 차이가 있었으나 통계적 의미는 없다고 하였다. 본 연구에서도 7%의 자연 발생적 LH surge가 발생되었는데 1예는 배란유도제로 HMG만을 쓴 경우에서, 또 1예는 FSH+Sequential HMG를 사용한 경우에서 발생되었다. Feichtinger등(Feichtinger et al, 1984), Jones(Jones et al, 1984), Buttery등(Buttery et al, 1983), McBain과 Trounson(McBain and Trounson, 1984)은 배란유도제가 사용된 체외수정프로그램에서 자연 발생적 LH surge가 있는 경우 보다 HCG에 의해 자극된 경우에서 더 좋은 결과를 얻을 수 있다고 하였다. 이러한 차이는 HCG의 조기 투여가 부적절한 난포와 난자성숙을 야기시킨다는 것을 통해 설명될 수 있다.

HCG투여로 발생된 LH surge는 자연발생보다 착상전 황체화호르몬치가 높아(Lenton et al, 1982) 착상에 더 좋은 여건을 부여해줄 수 있다고 한다. 다시말해서 자연 발생적 LH surge시는 난포성장과 혈중 Estradiol분비가 불량하고 난자-난구 복합체의 성숙이상, 초기 황체기에서 낮은 농도의 황체화호르몬 분비등이 일어날 수 있어서 임신성립의 가능성이 거의 없기 때문에 유도배란주기에서 자연 발생적 LH surge가 발견된다면 그 주기의 치료계획은 취소되어야 한다(Lejeune et al, 1986).

이와같이 외부에서 투여된 배란유도제로 과자극된 난소에서 estrogen유도 LH surge를 방해할 수 있는 어떤 물질이 분비된다고 하는데 이것은 돼지 난포액(PFF)내에 포함되어 있는 것

과 유사한 것으로 성선자극호르몬 폭발적 상승 억제물질(GnSIF)이라고 한다(Sopelak and Hodgen, 1984).

LH surge의개시는 혈중 LH기저치의 50% 혹은 4번 측정치의 평균 보다 80%의 상승이 있거나 혹은 혈중치가 60mIU/ml에(Garcia et al, 1981) 이를대로 정의 된다. 본 연구에서 LH surge개시 LH치는 HMG만이 사용된 배란주기에서 34.0 ± 9.9 mIU/ml로 Clomid+sequential HMG군의 16.6 ± 7.4 mIU/ml보다 높았으며 또한 Testart등(Testart et al, 1987)은 7.11 ± 0.35 mIU/ml보다는 높은 양상을 보여주었고 홍등(홍등, 1987)은 22.7 ± 8.8 mIU/ml로 보고 하였다. 임신이 된 2예에서는 15.8 ± 1.1 mIU/ml로 LH surge개시의 LH 치에서 비임신군 보다 오히려 낮은 양상을 보여주었다.

빈거로운 채혈을 피하고 요중 LH측정을 하여 환자로 하여금 고통을 덜어줄 수 있는 Hi-Gonavis는 방사면역학 측정법에 버금갈 수 있는 γ -counter가 필요없는 방법이다. HCG와 교차반응을 갖고있는 단점이 있으나(Varma et al, 1982, Wetzels et al, 1982) 원리는 Wide와 Gemzell (Wide and Gemzell, 1960)이 개발한 적혈구 응집 저지반응을 더욱 발전시킨 것이다. 이것은 3~4시간 간격으로 소변을 200ml 이하로 배뇨할 수 있도록 하는 환자의교육에 문제가 있고 LH surge발견 시간이 혈중검사시 보다 5~14시간 정도 더 늦게 된다. 대개 요중 LH는 신속하게 배설되기 때문에 요중 LH증가 후 20~44시간(평균30시간)에 배란이 일어나며(Singh et al, 1984) 혈중보다 몇시간 더 늦게 LH surge가 이루어난다고 한다(France et al, 1982). 그래서 요중 LHsurge 측정은 오전 11시부터 오후 5시까지 가장 정확하다고 한다(Kerin et al, 1984).

Cohen등(Cohen et al, 1982)은 Hi-Gonavis로 희석이 안된 소변으로 매 6시간 마다 정량검사를 하여 200 IU/l의 치에서 12~14시간 후에 25예중14예에서 난자를 채취할 수 있다고 하였다. 이결과는 Edwards등(Edwards et al, 1980)이 79예중 68예에서 LH최고치를 경험하였던 결과와 일치되지 않았으나 배란 15~24시간 전에 요중에서 LH surge를 발견할 수 있다고 하며 배뇨에 대한 환자의 협조만 잘 이루어 진다면 요중 LH surge의 발견이 간단하고 쉬운 방법으로 인정되고 있다(Cohen et al, 1982).

홍등(홍등, 1987)은 소변의 희석으로 LH sur-

ge치의 혼동을 경험하였으며 기준 ③에 따른 정의(上原茂樹 et al, 1986)를 요중 LH개시로 판독하여 혈중 LH surge개시 보다 0~12시간(평균 6.6시간)더 늦은 결과를 보고하였다. 이 결과는 5~14시간 정도 늦게 발견된다는 보고와는 비슷하나 Edwards(Edwards et al, 1980)등의 요중에서 3시간 늦게 발견되는 경우 보다는 더 늦은 요중LH surge의 결과로 평가된다.

본 연구에서는 Hi-Gonavis에 의한 요중 LH surge개시를 기준①②③(飯塚理八 et al, 1985, 上原茂樹 et al, 1986, HI-GONAVIS Procedure 설명서. Mochida Pharm Co.)으로 정하였는데 세가지가 동시에 만족되어 개시시간을 정하기가 편리한 경우는 I군, II군, III군에서 각각 2예, 5예, 4예로 40%정도 였으며 나머지는 두가지 정의가 동시에 만족된 여러 조합의 형태들로 최초로 두가지 조합이 동시에 만족된 경우를 개시 시간으로 정하기는 하였지만 이 경우들에서는 배란예측에 대한 다른 변수들인 혈중 Estradiol, 황체화호르몬, 초음파에 의한 난포직경 및 자궁경관 점액검사들의 소견들과 같이 생각해 보는 것이 더 바람직할 것으로 생각된다.

본 연구에서 요중 LH개시치는 HMG만이 사용되었던 II군에서 306.6±287.2 IU/l로 가장 높았고 Clomid+Sequential HMG군은 116.6±66.1IU/l로 가장 낮았다. 임신이 성립된 경우는 200IU/l와 400 IU/l로 비임신군과 차이를 발견할 수 없었다.

LH surge개시후 증가가 급격히 일어나서 최고치에 이르는 과정은 황체화호르몬-분비호르몬의 자가 감각효과로 오는 것으로 생각되며 이것은 LH surge에 매우 중요한 의미를 갖고 있다. Hoff등(Hoff et al, 1983)은 LH-FSH surge때 혈중치가 배로 증가되는데 급증이 평균 5.2시간, 급강이 평균 14시간 소요되며 평균 지속시간은 48시간 정도라고 하였다. Testart와 Frydman(Testart and Frydman, 1981)은 LH surge개시하여 최고치에 이르는 시간을 평균 15시간(1~29시간)이라 하였는데 이러한 차이는 남자 성숙 혹은 배란시작의 시간에 대한 영향과는 무관하다고 하였다. 왜냐하면 혈중 LH 최고치는 배주기에서 난포성숙에 대한 다른 양상을 보여 배란전 36혹은 7~10시간에 일어나기 때문이다. 그래서 LH surge 개시가 배란시기 예측의 지표가 된다(Testart et al, 1981, Garcia et al, 1983).

LH 기치는 배란주기들에서 많은 차이를 보

이고 LH surge 개시후 배란전 관정의 연대는 적절한 양의 HCG 투여후 일어나는 동태와 유사하므로 LH surge개시 시간의 파악이 체외수정과 난관임신아기프로그램에서 난자 채취시간 결정에 중요한 역할을 한다(Testart et al, 1981).

본 연구에서 LH surge 개시에서 최고치에 이르는 시간이 I군, II군, III군에서 각각 10.4±4.7hrs, 8.8±3.0hrs, 10.8±4.9hrs 그리고 임신이 된 군에서 11.5±4.9hrs으로 각 군사이에서 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 Hoff등(Hoff et al, 1983) Testart와 Frydman(Testart and Frydman, 1981)의 보고 보다는 짧은 시간에 최치에 도달되었다.

실제 LH surge 전후의 치는 개인의 차와 반응의 정도에 따라 변화가 심한 것은 사실이다. 그러나 본 연구에서는 배란유도방법에 따른 전반적인 동태의 차이를 확신해 보려는 노력에서 서로간의 차이를 비교해 보았다. 혈중 LH surge 최고치는 HMG를 사용한 경우와 Clomid+Sequential HMG를 사용된 경우는 각각 65.9±15.0mIU/ml, 62.4±28.5mIU/ml로 비슷하였고 오히려 FSH+Sequential HMG를 사용된 경우는 45.4±5.2mIU/ml로 약간 낮았으나 통계적인 의미는 없었다. 이 결과들은 자연 배란주기에서 이등(이등, 1982)의 42.19±1.89mIU/ml와 비슷하였으나 유등(유등, 1986)의 115.83±20.33mIU/ml 이등(이등, 1987)의 91.19±5.05mIU/ml 보다는 낮은 양상을 보였다. 그리고 과배란유도주기에서는 장(장, 1986)의 119.54mIU/ml 보다 낮았고 홍등(홍등, 1987)의 22.7±8.7mIU/ml 보다는 높은 양상을 보여 주고있다.

본 연구에서 임신이 된군의 LH surge 최고치 역시 43.7±5.3mIU/ml로 비임신군과 차이를 발견할 수 없었다. 요중의 LH surge 개시치와 최고치는 대략적 계산법(Hillier and de Zwart, 1984)과 소수이지만 요의 회석이 문제점이 있으나(200ml이하의 배뇨를 조절치 못한 경우) 배란유도방법에따른 차이를 비교한 바 혈중치에 비례치 않았으며 HMG만 사용된 군이 1644.4±988IU/l로 높았고 Clomid+Sequential HMG군은 533.3±435.8IU/l로 낮았다. 또한 임신이 된 예에서 1600.0±0.0IU/l로 높은 결과들을 보였는데 이런점에 관하여는 설명할 수는 없다.

LH surge 개시부터 최고치에 이르는 LH의 시간당 증가율은 혈중과 요중 측정시간이 각각 6~8시간과 4시간정도의 간격으로 시행되기 때

문에 더욱 정확한 배란시기의 측정을 위하여 LH surge 개시의 정확한 시간의 측정에 도움을 줄 수 있다는 Testart의 보고(Testart, 1981)에 근거를 두고 관찰하려고 하였다. 그러나 본 연구에서는 정확한 결과를 얻을 수 없었고 혈중 LH의 시간당 증가율은 서로 비슷하였으나 요중 증가율에서는 배란유도방법에 따라 약간의 차이를 보이고 있는 바 그 이유는 설명할 수 없었다.

LH surge개시에서 배란되는 시기는 Garcia 등(Garcia et al, 1981)이 10 ± 5 hrs와 Testart 등(Tesrart et al, 1981)이 22~47hrs으로 차이가 있지만 대체로 28~32hrs으로 추정하고 있다(WHO Task Force, 1980). Pauerstein 등(Pauerstein et al, 1978)은 배란 48hrs에서 100%이고 24hrs이전에는 HCG투여후 인위적으로 28~36hrs LH에 난자 채취를 위한 시술을 실시하였기 때문에 이간격을 계산하는 것이 의미가 없었다.

Testart 등(Testart et al, 1981)은 비전형적인 LH분비를 29%로 문제점으로 지적하였다. 이것은 LH surge개시가 경우에 따라서 10hrs이상의 간격을 갖고 다시 일어나는 것을 뜻하며 Thomas 등(Thomas et al, 1970)에 의하여 처음 관찰되었다. 이중 두번째 상승치가 첫째 보다 훨씬 크다고 하며 이 사이의 간격은 24시간 이내 라고 하였다. LH surge개시의 정의에 해당되는 혈중 LH치의 첫 증가를 난자성숙의 시간적 증거에 의한 증명이 체외수정과정에서 이루어졌으며 두번째 상승은 이러한 현상에 영향을 주지 않는다고 하였다. 이것은 배란이 유도되는 기간에 많은양의 LH 분비의 역할에 관한 의심도 갖게 되나 난포성숙의 유도는 혈중 LH치가 낮을 때 시작된다. 동물실험에서 성선자극호르몬의 투여에 따라 난포의 LH-유도 감수성이 감소되는 것이 보고되었다(Lindner et al, 1977).

본 연구에서 Clomid+Sequential HMG가 사용된 경우와 FSH+Sequential HMG가 사용된 경우의 각각 2예씩 전체에서 14%의 비전형적인 LH surge 개시를 요중에서, 4%는 혈중에서 보여주었다. 이 두 LH surge 상승치의 간격은 요중 4예중 3예와 혈중 1예가 10~24hrs, 요중1예가 10시간 미만으로서 Testart의 보고(Testart, 1981)와 일치되었다. 그러나 요중에서 발견된 예들이 혈중에서 발견되지 않은 사실에 대해서는 확실히 알 수 없다. 검사간격이 혈액에서는 8시간, 소변에서는 3~4시간으로 요중에서 더

잡은 검사로 변화되는 양상을 자세하게 관찰할 수 있었기 때문으로 생각할 수도 있으나 10시간 이상의 간격에서도 발견되지 않은 것에 대해서는 설명할 수가 없었다. 그리고 본 연구에서도 LH surge의 첫번째 상승을 개시 시기로 정하여 이용하였으나 이런 현상의 발생이 과배란유도주기에서 배란유도방법이나 그외 다른 변수와 관련이 있는지는 더 연구의 여지가 있다.

LH surge가 혈중 Estradiol의 동태와 관련이 위치고 과배란유도주기에서 난포성장들이 일치되기 못하기 때문에 황체화호르몬등의 상승이 일어날 수 있다고 한다(Kerin et al, 1984). 그래서 본 연구에서 다른 배란유도방법들이 사용된 I군, II군, III군에서 LH surge일에 혈중 E_2 치에 1924.0 ± 865.1 pg/ml, 1904.4 ± 1086.4 pg/ml, 1789.0 ± 880.0 pg/ml로 서로 비슷한 결과를 보여주었다. 또한 혈중 Estradiol치가 계속 증가하는 경우는 난포성장이 불일치 되지 않은 경우로서 HMG투여시 많이 볼 수 있다고 한다(Kerin et al, 1984). 본 연구에서 FSH+Sequential HMG가 사용된 배란주기에서 60%의 Estradiol 고평부를 나타내었고 Clomid+Sequential HMG 및 HMG만이 사용된 주기에서는 33%와 44%의 Estradiol고평부를 보여 FSH가 같이 사용된 경우에서 여러 난포들이 성숙일치를 더 가질 수 있다는 것을 간접적으로 추측해 볼 수 있다고 하겠다.

V. 결 론

체외수정과 난관임신아기프로그램이 시행된 28주기 예에서 배란유도제인 Clomid (Clomiphen Citrate), HMG (Human Menopausal Gonadotropin)와 FSH (Follicle Stimulating Hormone)등을 투여하여 LH surge 전후에 일어나는 생식세포비적인 동태의 간접적 지표인 내인성 자연발생 LH Surge, Estradiol 고평부, 비전형적인 LH surge, LH surge에서 최고치에 이르는 시간당 상승 정도를 요중에서 비교분석하였다. 한편 어떤 배란유도방법이 양호한 조건에 해당하는 LH surge의 과정을 내포하고 있는지와 이 LH surge 과정의 판독에 번거로운 채혈을 요중 LH surge로 대체할 수 있는지에 대하여 분석한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. LH surge 일에 혈중 Estradiol 치는 세군에서 비슷하였으나 I군 (Clomiphen+Sequen-

tial HMG)이 1924.0 ± 865.1 pg/ml로 약간 높았다. 혈중 E_2 고평부의 존재는 Ⅲ군(FSH+Sequential HMG)에서 60%로 높았고 I군과 Ⅱ군(HMG only)에서는 각각 33%와 44%로 비슷하였다.

2. LH surge 일에 초음파상 18mm이상의 난포의 수는 Ⅱ군과 Ⅲ군에서 각각 4.1 ± 2.0 개와 4.2 ± 2.1 개로 I군보다 약간 많았으나 난포당 혈중 E_2 치는 I군이 583.0 ± 261.2 pg/ml로 가장 높은치를 보여 주었다.

3. Hi-Gonavis에 의한 요중 LH surge에 의한 요중 LH surge 측정시 다른 세 종류의 surge 개시 정의에 기준한 경우에 동시에 만족이 되었던 경우가 I군, Ⅱ군, Ⅲ군에서 각각 2예, 5예, 4예로 40% 정도였으며 나머지는 두가지 정의가 만족된 여러 형태의 조합들이었다. Ⅲ군의 1예에서는 혈중 LH surge가 있었음에도 불구하고 요중 LH surge는 발견할 수 없었다.

4. 요중과 혈중 LH surge 개시의 LH 치는 Ⅱ군에서 각각 306.0 ± 287.2 IU/l, 34.0 ± 9.9 mIU/ml로 높았고 I군은 116.6 ± 66.1 IU/l, 16.16 ± 7.4 mIU/ml로 낮았다. 요중과 혈중 LH최고치도 Ⅱ군에서 각각 1644.4 ± 988.8 IU/l, 65.9 ± 15.0 mIU/ml로 높았고 요중에서는 I군이, 혈중에서는 Ⅲ군이 낮았다. 임신이 성립된 경우에서 요중의 LH 치는 비교적 높게 나타났으나 반대로 혈중 LH 치는 요중에 비해 낮은치를 보여 주었다.

5. 요중과 혈중 LH surge 개시 부터 최고치에 이르는 시간은 각각 I군과 Ⅲ군에서 15.7 ± 9.1 hrs와 10.8 ± 4.9 hrs으로 가장 많은 시간이 소요되었다. 임신이 된 경우의 요중에서는 비교적 짧은 시간 (5.0 ± 1.4 hrs)에 혈중에서는 반대로 비교적 많은 시간 (11.5 ± 4.9 hrs)이 경과된 후 최고치에 이르는 상반된 소견을 보여 주었다.

6. 요중 LH surge시 시간당 증가되는 LH 치는 Ⅱ군에서 가장 높은치 (194.6 ± 176.8 IU/hour)를 보였고 혈중에서는 Ⅲ군에서 가장 낮은 증가율을 (2.1 mIU/hour) 나타내었다. 임신이 된 경우의 요중에서는 대조군보다 더 높은 증가율 (266.5 ± 47.4 IU/hour)을, 혈중에서는 비슷한 증가율 (3.4 ± 0.8 mIU/hour)을 보였다.

7. 요중과 혈중 LH surge시 비전형적인 surge의 발생빈도는 I군과 Ⅲ군에서 각각 2예씩 있었으며 이 중 3예에서는 10~24시간이 경과된 후 다시 LH surge가 시작되었다.

8. 내인성 자연 발생 LH surge는 Ⅱ군과 Ⅲ군

에서 각각 1예씩 발견되었다.

이상과 같은 결과는 서로 다른 세 배란유도방법들에서 통계적 유의성은 발견치 못했지만 배란유도제가 사용된 주기들에서 LH surge전후에 일어나는 여러 생식내분비적 동태에 관한 정보와 요중에서 LH surge 개시시간을 얻어낼 수도 있다는 지표가 제공되었다.

REFERENCES

- 1) 문신용 등 : HMC로 과배란 유도된 인간 난자의 체외수정 및 난할에 관한 연구. 대한산부회지, 29 : 362, 1986.
- 2) 이진용, 신명우, 김승욱 : 정상 월경주기중 성선자극호르몬과 성호르몬의 혈중치 변동에 관한 연구. 대한산부회지, 25 : 1287, 1982.
- 3) 이규완 등 : Ovustick Urine hLH kit를 이용한 배란 및 시기측정 그 유효성에 관한 연구. 대한산부회지, 29 : 1147, 1986.
- 4) 유한기 : 정상 배란전후기중 혈중 LH, FSH, Estradiol, Progesterone 치 및 초음파를 이용한 난포성숙에 관한 연구. 대한산부회지, 29 : 1559, 1986.
- 5) 장운석 등 : 정상 월경주기 및 클로미펜을 이용한 배란유도월경주기에의 난포성장에 관한 연구. 대한불임회지, 13 : 67, 1986.
- 6) 장운석 : 인간난자의 체외수정에 관한 연구. 대한산부회지, 30 : 21(2호부록), 1987.
- 7) 홍진기, 서병희, 이재현 : 배란유도주기의 배란임계시기에 초음파적 난포변화와 황체화 호르몬치에 의한 배란시기의 예측, 경희의학 3 : 177, 1987.
- 8) 飯塚理八 et. al. : 體外受精の卵胞期管理の尿中エストロゲン微量測定法の應用. 産婦人科の세계. 37 : 75, 1985.
- 9) 上原茂樹 et.al. : 内分泌學的見地からの卵胞發育. 成熟のとらえ方 産婦人科の世界, 38 : 13, 1986
- 10) Buttery, B. et al. : Evaluation of diagnostic ultrasound as a Parameter of follicular development in an in Vitro Fertilization Program, Fertil. Steril., 39 : 458, 1983.
- 11) Carson, R.S., Trounson, A.O., and Findlay, J. K. : Successful fertilization of human

- oocytes *in vitro*; concentration of estradiol-17, B, Progesterone and androstenedione in the antral fluid of donor follicle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55 : 798, 1982.
- 12) Cohen, J. et. al : *Endocrinology of the menstrual cycle with reference to fertilization in vitro*; in Edward, R. G., and Purdy, J.M.; *Human conception in vitro*. pp. 14, Academic Press, London, 1982.
 - 13) Channing, C.P. et. al. : *Inhibin activity of preovulatory follicles of gonadotropin-treated and untreated women*. *Fertil. Steril.*, 42 : 243, 1984.
 - 14) Edwards R.C. : *Studies on human conception*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117 : 587, 1973.
 - 15) 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.
 - 16) Faiman, C., Winter, J.S.D. and Reyes, F.I. : *Patterns of gonadotropins and gonadal steroids throughout life*. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 3 : 467, 1973.
 - 17) Fowler, R.E. et. al. : *Steroidogenesis in preovulatory follicles of patients given human menopausal and chorionic gonadotropin communication as judged by the radioimmunoassay of steroids in follicular fluid*. *Endocrinol.*, 77 : 161, 1978.
 - 18) France, J.T. : *In recent advances in obstetrics and gynecology*. 14ed., pp. 215, Churchill Livingstone, New York, 1982.
 - 19) Fukunage, T., Rathman, P., Landesman, R., and Saxena, B.B. : *Enzyme assays to detect preovulatory human luteinizing hormone surge*. *Obstet. Gynecol.*, 61 : 102, 1983.
 - 20) Feichtinger, W., Kemeter, P., and Szalay, S. : *Preovulatory serum estradiol-17 β values and ultrasound scans in 17 pregnancies which followed in vitro fertilization and dembro transfer after treatment with clomiphene and HCG*. *Arkh Gynecol(Berlin)*. 234 : 213, 1984. Cited from ref. 38.
 - 21) Garcia, J.E., Jones, G.S., and Wright, G.C. : *Prediction of the time of ovulation*. *Fertil. Steril.*, 36 : 308, 1981.
 - 22) Garcia, J.E, et. al. : *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration; Phase I*, 1981. *Fertil. Steril.*, 39 : 167, 1983.
 - 23) Hillier, S.G. et. al. : *Independence of steroidogenic capacity and LH receptor induction in developing granulosa cell*. *Endocrinol.* 102 : 937, 1978.
 - 24) Hodgen, G.D. : *The dominant ovarian follicle*. *Fertil. Steril.*, 38 : 281, 1982.
 - 25) Hillier, S.G. et. al. : *Gonadotropic control of human granulosa cell function; in vitro studies on aspirates of preovulatory follicles*. In factors regulating ovarian function. pp. 49-54, Raven Press, New York, 1983.
 - 26) Hoff, J.D. Quigley, M.B., and Yen, S.S.C. : *Hormonal dynamics at midcycle; a reevaluation*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57 : 792, 1983.
 - 27) Hillier, S.G., and de Zwart, F.A. : *Intraovarian steroid metabolism and Puerty; roles of androgen*. In female adolescence; *Endocrine development*. pp. 70, Year Book Medical Publishers. New York, 1984.
 - 28) HI-GONAVIS : *Procedure (Test tube Method)* 설명서. Mochida Pharmaceutical Co., LTD. ToKyo. Japan.
 - 29) Jones, H.W. et. al. : *The program for in vitro fertilization at Norfolk*. *Fertil. Steril.*, 38 : 14, 1982.
 - 30) Jones, H.W. Jr. : *Discussion*. In human conception in vitro. Edited by R.C. Edwards, J.M. Purdy. pp. 67, Academic Press, London, 1982.
 - 31) Johnson, M.H., and Everitt, B.J. : *Ovarian function. Testicular function. Essential reproduction*. 2nd. ed., pp. 55, 74, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.
 - 32) Kerin, K.C, et. al. : *Ovustick urine hLH test; an aid for management of fertiltty*

- in women. *Clin. Chem.*, 30 : 1050, 1984.
- 33) Kerin, J.E. et. al. : *Endocrinology of ovarian stimulation regimens for IVF(Peripheral as well as ovarian). International conference on human IVF. pp. 19-28, 1984.*
 - 34) Lindner, H. R. et. al. : *Intraovarian factors in ovulation ; deternubabts of follicular response to gonadotropins. J. Reprod. Fertl., 51 : 215, 1977.*
 - 35) Landgren, B.M., Uden, A.L., and Diczfalusy, E. : *Hormone profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta. Endocr. Copenh., 94 : 98, 1980.*
 - 36) Lopasta, A.L., Johnston, I.W.H., Hault, I. J., and Speirs, A.I. : *Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. Fertil. Ssteril., 33 : 117, 1980.*
 - 37) Lenton, E.A. et. al. : *The human menstrual cycle ; Plasma concentrations of prolactin. LH, FSH, estradiol and progesterone in conceiving and non conceiving women. J. Reprod. Fertl., 65 : 131, 1982.*
 - 38) Lejeune, B. et. al. : *In vitro fertilization and embryo transfer as related to endogenous luteinizing hormone rise or human chorionic gonadotropin administration. Fertil. Steril., 45 : 377, 1986.*
 - 39) Moghissi, M. : *Prediction and detection of ovulation. Fertil. Steril., 34 : 89, 1980.*
 - 40) McIntosh, J.E.A., et. al. : *Prediction the luteinizing hormone surge relationship between the duration of the follicular and the luteal phases and the length of the human menstrual cycle. Fertil. Steril., 34 : 125, 1980.*
 - 41) McNatty, K.P. et. al. : *Follicular development during the luteal phase of the human mensutal cycle. J. Clin. Endocr. Metab., 56 : 1022, 1983.*
 - 42) Marrs, R.P. et. al. : *The effect of time of initiation of Clomiphene citrate on multiple follicle development for human in vitro fertilization and embryor eplacement Procedures. Fertil. Steril., 41 : 682, 1984.*
 - 43) McBain, J.C., and Trounson, A.O. : *Patient management-treatment cycle. In clinical in vitro fertilization, Edited by C. Wood, A.O. Trounson, pp. 49, Springer-verlag, Berlin, 1984.*
 - 44) Pauerstein, C.J. et. al. : *Temporal relationships of estrogen, progesterone and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. Am.J. Obstet. Gynecol., 130 : 876, 1978.*
 - 45) Quigley, M.M. et. al. : *Enhanced follicular recruitment in vitro fertilization program ; Clomiphene alone versus a clomiphene human menopausal gonadotropin combination. Fertil. Steril., 42 : 25, 1984.*
 - 46) Reyes, F.I et. al. : *Pituitary-ovarian interrelationships during the puerperium. Am. J. Obstet. Gynecol., 114 : 589, 1972.*
 - 47) Rettori, V. et. al. : *Effects of porcine follicular fluid on gonadotropin concentrations in Rhesus monkeys. J. Clin. Endocrinol. Metab., 54 : 500, 1982.*
 - 48) Speroff, L., Glass, R.H., and Kase, H.C. : *Regulation of the mensdtrual cycle. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2nd ed. pp. 52, Williams & Wilkins Co., 1978.*
 - 49) Speroff, L., Glass, R.H., and Kase, H.G. : *Regulation of the menstrual cycle. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 3rd. ed., pp. 75, Williams & Wilkins Co., 1982.*
 - 50) Stillman, R.J. et. al. : *Selective inhibition of follicle-stimulating hormone by porcine follicular fluid extracts in the monkey ; effects on midcycle surges and pulsatile secretion ; Fertil. Steril., 40 : 823, 1983.*
 - 51) Singh, M., Saxena, B.B., and Rathman, P. : *Clinical validation of enzyme immunoassay of human luteinizing hormone surge in urine, Fertil. Steril., 41 : 210, 1984.*
 - 52) Sopolak, V.M., and Hodgen, G.C. : *Blockade of the estrogen induced luteinizing hormone surge in monkeys ; a nonsteroida, antigenic factor in porcine follicular*

- fluid. Fertil. Steril., 41 : 108, 1984.*
- 53) Thomas, K., Walckiers, R., and Ferin, J. : Biphase pattern of LH mid-cycle discharge. *J. Clin. Endocrinol. Metab., 30 : 269, 1970.*
 - 54) Testart, J. et. al. : *Interpretation of plasma luteinizing hormone assay for the collection of mature oocytes from women ; Definition of a luteinizing hormone surge-initiating rise. Fertil. Steril., 36 : 50, 1981.*
 - 55) Testart, J., and Frydman, R. : *Unpublished data cited from ref. 54.*
 - 56) Varma, T.R. et. al. : *Determination with Hi-Gonavis of LH levels in urine compared with those in plasma. Br. J. Obstet. Gynecol., 89 : 87, 1982.*
 - 57) Wide, L., and Gemzell, C.A. : *An immunological pregnancy test. Acta Endocrinol.*
 - 58) World Health Organization Task Force : *Temporal relations between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17B, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone. I. Probit Analysis. Am. J. Obstet. Gynecol., 138 : 383, 1980.*
 - 59) Wetzels, L.C.G. et. al. : *Basal body temperature as a method of ovulation detection ; Comparison with ultrasonographic findings, Gynecol. Obstet. Invest., 13 : 235, 1982.*
 - 60) Winston, R.M.L., and Hillier, S.G. : *Superovulation before in vitro fertilization in Hammersmith hospital. London. 1984.(unpublished)*
 - 61) Yussman, M.A., Taymor, M.L., Miyata, J., and Pheteplace, C. : Serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and plasma progestins correlated with human ovulation. *Fertil. Steril., 21 : 119, 1970.*
 - 62) Yen, S.S.C. et. al. : *Pulsatile Patterns of gonadotrophin release in subjects with and without ovarian function. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 671, 1972.*
 - 63) Zeleznik, A.J., Midgley, A.R. Jr., and Rechert, I.E. Jr. : *Granulosa cell maturation the rat ; Increased binding of human chorionic gonadotropin following treatment with follicle stimulating hormone in vivo. Endocrinology. 95 : 918, 1974.*
-