

인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내이식 후 황체기 혈청 난포호르몬 및 황체호르몬의 변동에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이진용 · 김학순 · 김정구 · 문신용 · 장윤석

=Abstract=

Luteal Phase Serum Estradiol and Progesterone in In Vitro Fertilization and Embryo Transfer

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

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

Steroid hormone profiles during luteal phases after in vitro fertilization(IVF) and embryo transfer(ET) have been evaluated in 83 cycles stimulated by pure follicle-stimulating hormone/human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin, in which 13 patients became pregnant. Serum estradiol(E_2) and progesterone(P_4) levels were determined on days 2, 5, 7 and 9 after laparoscopic follicle aspiration.

The follicular E_2 peak was slightly higher in pregnancies than in failures. Positive correlations were observed between the follicular E_2 peaks and the P_4 levels on days 5 and 7 of the luteal phase in pregnancies, but no correlation was found in failures.

The E_2 and P_4 levels on days 5 and 7 of the luteal phase were significantly higher in pregnancies than in failures, but not different on days 2 and 9. Values of the P_4/E_2 ratio were similar between the two groups. The luteal phase durations were 12 to 19 days and no correlation was observed between the lengths of luteal phase and the luteal E_2 or P_4 concentrations.

These data suggest that high P_4 levels in the mid-luteal phase, which have positive correlations with the follicular E_2 peaks, might have a favorable influence on the pregnancy success in human IVF.

서 론

체외수정은 Edwards(1965)가 1965년 인간에게 처음 시도한 이후, Steptoe와 Edwards(1978)

* 본 논문의 요지는 1987년 10월 16일 제 60차 대한산부인과학회 추계 학술대회에서 발표되었음.

** 본 논문은 1987년도 서울대학교병원 특진 연구비 보조로 이루어진 것임.

에 의하여 시험관 내에서 수정된 아기가 1978년에 최초로 탄생하였다. 이후 체외수정은 치유될 수 없는 난관질환에 의한 불임증 치료의 성공적인 방법으로 대두되면서 임신 성공율을 높이기 위한 많은 연구가 이루어졌다.

다수의 성숙된 난자를 얻기 위하여 과배란유도 방법이 여러가지 연구되고 감시방법도 발달하였으며, 난포기 난포호르몬의 수치와 양상이 임신율과 관련있는 것은 잘 알려져 있다(Jones 등, 1983).

또한 이식한 배아의 수와 생명력 및 자궁환경의 질도 임신이 성립하는데 중요한 역할을 한다 (de Mouzon 등, 1985). 배아는 그 형태와 성장하는 속도로 어느정도 상태를 판별할 수가 있다 (Camus 등, 1985). 한편 자궁환경의 질은 자궁내막검사로서 형태학적, 생화학적 및 현미경적으로 연구할 수 있지만, 이러한 연구방식은 배아를 이식하지 않은 주기에서만 가능한 것이다 (Frydman 등, 1982; Cohen 등, 1984; Garcia 등, 1984). 그런데 자궁내막의 반응은 황체기의 내분비학에 직접적으로 연관되어 있으므로 (Rosenfeld 등, 1976; Shepard 등, 1977; Cumming 등, 1985) 황체기의 내분비상태를 봄으로써 자궁내막의 반응을 유추해 볼 수 있을 것이다.

또 체외수정의 과정에는 배란직전의 난포에서 난자를 흡인하는 것이 필수적인데, 이과정에서 난포액이 흡인되면서 상당량의 granulosa cell 이 난포에서 없어지는 것을 피할 수는 없는것 같다. 그래서 체외수정 및 배아의 자궁내이식 과정에서 granulosa cell 수와 난포액의 양이 감소되는 것으로 인하여 황체기부전이 발생할 가능성이 있는 것으로 여겨져왔다. 이에 대하여 난자흡인 후 황체기능에 대한 연구가 많이 이루어졌다 (Edwards 등, 1980; Feichtinger 등, 1982; Frydman 등, 1982).

그래서 난자흡인 후 황체기의 보조 또는 자극을 위하여 황체호르몬이나 human chorionic gonadotropin을 사용하기도 한다. 그러나 착상전에 배아의 생존을 감시할 수가 없으므로, 이러한 치료가 체외수정의 결과를 향상시킬 수 있는지 증명하기란 상당히 어렵다.

이와같이 체외수정 및 배아의 자궁내이식 후 황체기의 내분비 상태가 자궁내막의 반응과 연관되어 있으며 임신과 어떠한 관련이 있을 것이다 (Yovich 등, 1985; Huang 등, 1986; Zarutskie 등, 1987). 그 중에서도 특히 황체호르몬과 난포호르몬의 변동이 생식결과에 영향을 미치며, 두 호르몬이 개별적으로 작용하지 않는 것으로 알려져 있다 (Harris 등, 1950; Gidley-Baird 등, 1986).

이에 저자들은 체외수정 및 배아의 자궁내이식 후 황체기의 혈청 난포호르몬과 황체호르몬의 변동을 알아보고 임신과의 연관성을 찾아보고자 본 연구를 기획하였다.

연구대상 및 방법

연구대상은 1985년 11월부터 1986년 12월까지 서울대학교병원 산부인과 시험관아기 시술팀에 의하여 시험관아기 시술을 받은 부인들 중에서, follicle-stimulating hormone(이하 FSH이라 함)/human menopausal gonadotropin(이하 hMG이라 함)/human chorionic gonadotropin(이하 hCG 이라 함)을 사용하여 과배란을 유도하고 복강경으로 난자흡인을 시행한 83명을 대상으로 하여, 황체기에 estradiol(이하 E₂이라함)과 progesterone(이하 P₁이라함)을 측정하였다.

대상 환자들은 불임증 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임증 상담실에 등록된 후 불임검사 결과, 정상 배란성 월경주기를 지나 치유될 수 없는 난과질환 등으로 판명되어 시험관아기 시술이외에는 다른 방법이 없다고 여겨지는 환자들이었다. 그리고 내분비나 내과적 질환이 있는 경우에는 사전에 미리 충분한 치료를 하였다.

시험관아기 시술은 이미 발표된 바(장윤석; 1987)와 같이 약제를 이용하여 난포의 과배란을 유도하면서, 배란직전의 성숙된 난자를 얻기 위하여 난포의 반응을 감시하고, 복강경이나 초음파유도 또는 개복술로 난자를 흡인한다. 다음 획득된 난자를 수정배양액 내에서 정자와 수정시킨 후 성장배양액에서 배양한다. 수정된 난자는 난할이 일어나며 수정 2~3일 후에 난할이 된 배아를 자궁내에 이식하면 된다.

성숙된 난자를 다수 얻기 위한 과배란유도 약제인 FSH/hMG/hCG를 사용하는 방법은 다음과 같았다. 월경주기 제 3일과 제 4일 오전 10시에 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 두 앰플(150 IU of urofollitrophin)을 근주하고, 월경주기 제 3일부터 적어도 제 7일까지는 매일 오후 6시 30분에 hMG(Pergonal, Serono, Switzerland) 두 앰플(150 IU of FSH and 150 IU of Luteinizing hormone)을 근주하였다.

hMG투여 중지시기는 Jones 등(1982)의 방법과 비슷하게 환자의 반응에 따라 결정하였다. 즉 환자가 low estrogen responder인 경우, 혈청 E₂농도가 400pg/ml이하라도 자궁경부 점액의 변화가 3일째 계속되면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. High estrogen responder인 경우에는 자궁경부 점액의 변화에 관계없이 혈청 E₂농도가 900pg/ml이상이면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. 환자가 normol estrogen responder인 경우에는 혈청 E₂농도가 400~900pg/ml에 도달하고 자궁경부 점액의 변화가 있

면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. 그러나 E₂ 농도가 400pg/ml이상이나 자궁경부 점액의 변화가 없는 경우에는 hMG를 한 앰플로 감량하여 주사하였다.

모든 환자는 마지막 hMG를 주사한 후 26~50 시간후에 hCG 10,000IU를 근육주사하였다. hCG를 주는 날 우성난포의 크기는 대개 16mm내외를 유지하였다.

난자의 흡인은 hCG를 투여하고 36시간 후 전신마취하에 복강경을 통하여 시행하였다.

배아이식 후에는 최소한 4시간 정도 안정을 시키고, progesterone(푸로게스트, 삼일) 12.5mg을 배아이식 당일부터 근주하였다.

황체기 혈청 E₂와 P₄의 측정을 위하여 난자흡인 후 제 2, 5, 7, 9일에 말초혈액 5ml를 채취하여 혈청을 원심분리한 후에 냉동보관하였다.

혈청 E₂의 측정은 anti-17-β estradiol-6-bovine serum albumin과 anti-rabbit gamma globulin을 이용한 방사면역측정법으로 estradiol ¹²⁵I ter kit(Serono Diagnostics SA, Switzerland and Intern.)를 사용하였다. 이 계측의 민감도는 12 pg/ml이고 estrone과의 교차반응도는 0.9%, estriol과는 0.28%이었다. E₂측정의 intra-assay variability는 5.2%이고 inter-assay variability는 7.5%이었다.

혈청 P₄의 측정은 anti-progesterone 11α-bovine serum albumin과 anti-rabbit gamma globulin을 이용한 방사면역측정법으로 progesterone ¹²⁵I ter kit(Serono Diagnostics SA, Switzerland and Intern.)를 사용하였다. 이 계측의 민감도는 0.1ng/ml이고 intra-assay variability는 5.0%, inter-assay variability는 10.0%이었다.

시험관아기 시술후 임신여부는 배아이식후 제 11일째 혈청 β-hCG를 측정하여 10mIU/ml이상

을 임신이라고 정의하였다.

혈청 β-hCG의 측정은 hcg beta kit(Serono Diagnostics SA, Switzerland and Intern.)를 이용한 방사면역측정법을 이용하였다. 이 계측의 민감도는 3mIU/ml이며 intra-assay variability는 3.1%이었고 inter-assay variability는 6.0%이었다.

데이터의 처리는 IBM 16 bit computer의 LOTUS프로그램으로 계산처리 하였으며, 통계학적 분석은 chi-square test, Student's t-test를 사용하였다.

연구 성적

1. 대상 환자의 특성

총 83명의 대상 환자에서 밝혀진 불임증의 원인은 양측 난관폐쇄증만 있는 경우가 67예(80.7%), 양측 난관폐쇄증에 다른 요인이 같이 있는 경우가 9예(10.8%), 원인불명성 불임증이 7예(8.4%)이었다(Table 1. 참조). 이들 환자중 13명이 임신하였으며 임신군과 비임신군 각각의 특성은 다음과 같았다(Table 2 참조).

환자 연령의 범위는 25~42세이며 평균과 표준편차(이하 SD이라 함)는 32.9±4.2세이었다. 양측 난소의 존재유무를 보면 임신군(13명)중 4예와 비임신군(70명)중 15예에서는 기왕의 수술로 일측성 난소가 없었으며 임신군과 비임신군의 분포에 유의한 차이가 없었다. 원발성 및 속발성 불임증 환자의 분포를 보면 비임신군보다 임신군에서 속발성 불임증이 약간 더 많았으나 유의한 차이는 없었다.

2. 난할율과 임신율

총 83명중 63명에서 난할이 되어 환자에 대한 난할율은 75.9%이었으며, 이중 13명에서 임신이

Table 1. Infertility factors of IVF-ET patients

Infertility factors	No.	(%)
Tubal factor only	67	(80.7)
Tubal factor and Endometrial tuberculosis	3	(3.6)
Tubal factor and Hyperprolactinemia	2	(2.4)
Tubal factor and Endometriosis	2	(2.4)
Tubal factor and Uterine myoma	1	(1.2)
Tubal factor and Uterine synechia	1	(1.2)
Unexplained	7	(8.4)
Total	83	(100.0)

Table 2. Clinical characteristics of study groups

	Pregnant	Non-pregnant	Total
Number	13	70	83
Age : Mean \pm SD ; Range	30.5 \pm 2.4 ; 27~35	33.3 \pm 4.3 ; 25~42	32.9 \pm 4.2 ; 25~42
Patients with single ovary	4	15	19
Primary infertility	3	23	26
Secondary infertility	10	47	57

Table 3. No.(Mean \pm SD) and maturation of oocytes retrieved in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG

Outcome	No. of patients	Oocytes		
		Preovulatory	Immature	Total
Pregnant	13	4.6 \pm 2.6*	0.9 \pm 1.0	5.5 \pm 2.6**
Non-pregnant	70	3.2 \pm 2.0*	0.4 \pm 0.9	3.6 \pm 1.9**
Cleavaged	50	3.5 \pm 1.9	0.4 \pm 0.8	3.8 \pm 1.8
Uncleavaged	20	2.5 \pm 2.2	0.6 \pm 0.9	3.1 \pm 2.1
Total	83	3.4 \pm 2.2	0.5 \pm 0.9	3.9 \pm 2.1

* ; p < 0.05, ** ; p < 0.01

Table 4. Luteal phase serum estradiol(pg/ml) levels(Mean \pm SEM) in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG

Outcome	Post-aspiration day			
	2nd	5th	7th	9th
Pregnant	469 \pm 113	1390 \pm 386*	1038 \pm 249**	186 \pm 59
Non-pregnant	402 \pm 37	866 \pm 72*	552 \pm 44**	148 \pm 18
Cleavaged	394 \pm 43	877 \pm 90	537 \pm 50	144 \pm 22
Uncleavaged	425 \pm 74	838 \pm 119	593 \pm 87	159 \pm 31
Total	413 \pm 36	948 \pm 87	624 \pm 55	153 \pm 17

* ; p < 0.05, ** ; p < 0.01

확인되어 전체에 대한 임신율은 15.7%, 난할된 경우에 대한 임신율은 20.6%이었다.

3. 난자 획득

획득된 난자의 갯수와 성숙도는 임신과 비임신, 비임신군중 난할의 여부에 따라 각각 Table 3과 같았다. 임신군에서 비임신군에 비하여 성숙된 배란직전의 난자 및 전체 난자의 수가 유의하게 많았으며 미성숙난자는 유의한 차이가 없었다.

비임신군중 난할이 안된 군보다 난할된 군에서 성숙된 난자 및 전체 난자의 수가 조금 더 많았으나 유의한 차이는 없었다.

4. 난포기 E₂최고치

월경주기 제 3일부터 난자를 흡인하는 날까지 시행한 E₂측정치 중에서 최고치의 평균과 표준오차(이하 SEM이라 함)는 임신군에서 2090 \pm 444pg/ml, 비임신군에서 1535 \pm 117pg/ml로, 임신군에서 약간 더 높았으나 유의한 차이는 없었다. 비임신군중 난할된 군은 1542 \pm 150pg/ml이고 안된군은 1516 \pm 173pg/ml로 서로 비슷하였다.

5. 황체기 E₂치

황체기 E₂치는 임신과 비임신, 비임신군중 난할의 여부에 따라 각각 Table 4와 같았다. 임신군과 비임신군 간에 비교해 보면 제 5일과 제 7일의 E₂치는 비임신군보다 임신군에서 유의하게 높았으며, 제 2일과 제 9일은 임신군에서 약간

Table 5. Luteal phase serum progesterone(ng/ml) levels(Mean±SEM) in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG

Outcome	Post-aspiration day			
	2nd	5th	7th	9th
Pregnant	22.5±4.2	89.8±22.9**	63.1±15.5**	14.9±2.3
Non-pregnant	22.1±1.8	55.6±4.0**	36.9±3.4**	16.4±1.9
Cleavaged	21.4±1.7	55.0±4.6	37.9±4.4	15.4±2.2
Uncleavaged	23.8±5.1	57.3±8.6	34.0±4.2	18.9±3.9
Total	22.1±1.7	60.9±5.0	40.8±3.8	16.2±1.7

** ; P<0.01

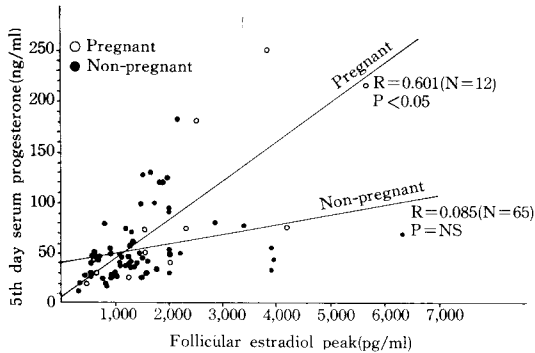


Fig. 1. The correlation of follicular estradiol peaks and the 5th day serum progesterone levels in IVF-ET patients treated with FSH /hMG/hCG.

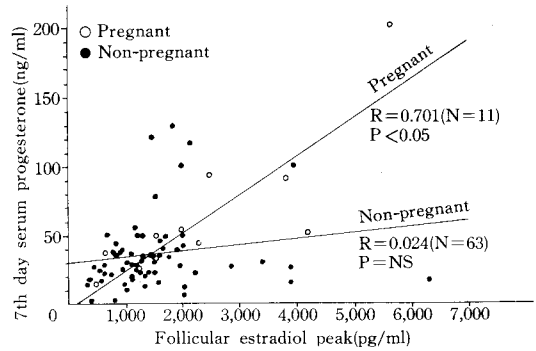


Fig. 2. The correlation of follicular estradiol peaks and the 7th day serum progesterone levels in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG.

Table 6. Luteal phase serum progesterone/estradiol ratios(Mean±SEM) in IVF-ET patients treated with FSH/hMG/hCG

Outcome	Post-aspiration day			
	2nd	5th	7th	9th
Pregnant	67±13	84±15	75±12	123±29
Non-pregnant	77±8	87±8	85±10	225±44
Cleavaged	79±9	84±8	82±8	240±57
Uncleavaged	72±15	97±18	91±29	187±56
Total	76±7	87±7	83±8	212±38

더 높았으나 유의한 차이는 없었다.

비임신군중 난탈의 여부에 따라서는 서로 별 차이가 없었다.

6. 황체기 P₄치

황체기 P₄치는 임신과 비임신, 비임신군중 난탈의 여부에 따라 각각 Table 5와 같았다.

임신군과 비임신군간에 비교해 보면 제 5일과 제 7일의 P₄치는 비임신군보다 임신군에서 유의하게 높았으며, 제 2일과 제 9일은 매우 비슷하였다. 비임신군중 난탈의 여부에 따라서는 서로

별 차이가 없었다.

난포기 E₂최고치와 황체기 P₄치의 상관관계를 보면, 임신군에서는 황체기 제 5일(r=0.601, n=12, p<0.05) 및 제 7일(r=0.701, n=11, p<0.05)에서 유의한 상관관계가 있었으나 비임신군에서는 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 1, 2 참조). 전체적으로 보면, 제 5일(r=0.259, n=77, p<0.05)의 P₄치는 난포기 E₂최고치와 유의한 상관관계가 있었으나 제 7일(r=0.179, n=74)의 P₄치는 유의한 관계가 없었다.

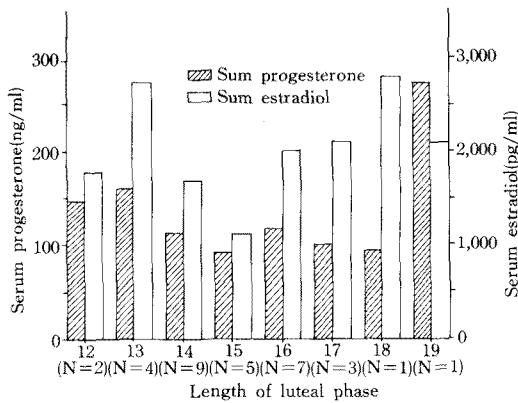


Fig. 3. The sum of four serum progesterone and estradiol levels in IVF-ET patients with different lengths of luteal phase.

7. 황체기 P₄/E₂비

황체기 P₄/E₂비는 임신과 비임신, 비임신군중 난할의 여부에 따라 각각 Table 6과 같았다. 비임신군보다 임신군에서 황체기 P₄/E₂비가 약간 낮았으나 유의한 차이가 없었으며, 비임신군중 난할의 여부에 따라서도 별 차이가 없었다.

8. 황체기간과 황체기 호르몬의 관계

임신이 안된 환자중 32명에서 황체기간을 확인할 수 있었고 최저 12일에서 최고 19일이었으며, 그중에서 14일이 9명으로 가장 많았다. 이들에서 황체기 제 2, 5, 7, 9일의 P₄치의 합은 92~274ng/ml이었고 E₂치의 합은 114~2751pg/ml이었으며, 황체기간과 어떤 상관관계는 없었다 (Fig. 3 참조).

고 찰

체외수정 및 자궁내이식술에 의하여 1978년에 최초로 시험관아기가 탄생한(Steptoe등, 1978) 이후 체외수정은 치유될 수 없는 난관질환에 의한 불임증 치료의 성공적인 방법으로 대두되었다. 체외수정 시술은 본 시술이외에 불임증을 치료할 수 있는 다른 방법이 없다고 여겨지는 환자가 대상이 된다.

주요 적응증은 양측 난관이 모두 없거나 복원이 불가능하다고 판단된 경우, 남편이 궤양자중 환자로 활동성이 있는 정자가 어느정도 있는 경우, 자궁경관의 점액상태가 불량한 경우(hostile cervical mucus), 불임의 원인이 밝혀지지 않

는 경우(unexplained infertility), 자궁내막증 치료 후에도 불임의 상태가 계속되는 경우 등이다(Aiman, 1984; Wood등, 1984; Greenfeld등, 1986).

본 연구에서는 대상환자의 91.6%가 양측 난관이 없거나 복원이 불가능한 경우였으며 8.4%가 원인불명성이었다. 양측 난관이 사용불능인 환자의 경우 자궁내막결핵, 고프로락틴혈증, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁내강유착증의 합병증도 있었으나, 이러한 합병증은 미리 충분한 치료를 하였다.

체외수정 시술의 경우 초기에는 대상환자의 연령을 35세 이하로 제한하였으나 최근에는 과배란유도제의 발달로 35세 이상의 부인에서도 본 시술이 행해지고 있으며 임신도 상당히 성공하는 것으로 알려져 있다. 그러나 연령이 많은 경우에는 선천성기형 및 자연유산의 빈도가 증가한다.

본 연구에서는 대상환자의 연령범위가 25~42세이며 36세 이상이 21명(25.3%)이나 되었으나 임신한 환자들은 모두 35세 이하이었다. 이를 보면 젊은 여성에서 임신이 잘되는것 같은데 임신군과 비임신군의 연령분포에 통계적인 차이는 없었다.

과거 수술로 일측성 난소가 없는 경우가 19예(22.9%)있었지만 임신과 비임신군 사이에 유의한 차는 없었으며 난소가 일측성이냐 양측성이냐에 따라 예후가 크게 달라지지 않는 것으로 사료된다. 한번이라도 임신한 경험이 있는 속발성 불임증 환자들에서 원발성 불임증보다 임신율이 다소 높았으나 유의한 통계적 차이는 없었다. 이러한 환자의 특성을 보면 임신의 경험이 있는 젊은 여성에서 임신에 성공할 가능성이 좀 더 높은 것으로 보인다.

장(1987)의 보고서에서 과배란유도 후 난자 획득율을 보면 Clomiphene citrate(이하 CC이라 함)/hCG, CC/hMG/hCG, hMG/hCG, FSH/hMG/hCG의 순으로 획득된 총 난자수가 증가한다. 이중 FSH/hMG/hCG를 사용한 경우 총 난자수는 평균 4.3개이었으며 87.1%가 배란직전의 성숙된 난자이었다. Rosenwaks등(1986)의 보고서에서는 FSH/hMG/hCG가 hMG/hCG보다 반응이 좋아서 난포기 E₂치가 월등히 높았으며, 획득된 난자수는 4.4±0.6이었고 배란직전의 성숙된 난자는 68.2%였었다.

본 연구에서는 획득된 총 난자수가 3.9±2.1

(SD)개 이었고 이중 87.2%가 배란직전의 성숙된 난자로서, FSH/hMG/hCG를 사용하여 과배란유도를 할 경우 난소난포의 성장이 좋으며 성숙된 난자를 많이 획득할 수 있을 것으로 사료된다.

Rosenwaks등(1986)은 자궁내 이식한 배아의 수가 많아질수록 임신율이 증가한다고 하였으며, 다른 약제에 비하여 FSH/hMG/hCG사용시 획득된 난자수가 증가하였고 또한 이식한 배아수도 많아졌다고 하였다.

본 연구에서도 임신군에서 비임신군보다 총 난자수 및 성숙된 난자수가 유의하게 많았으며, 일단 많은 성숙된 난자를 얻는 것이 임신가능성을 높이는 한 요소가 될 수 있을 것이다. 비임신군중 난탈된 군에서 안된 군보다 성숙된 난자 및 총 난자수가 약간 더 많았으나 유의한 차이는 없었다. 이는 난자수가 많고 적음은 난탈여부와 유의한 상관이 없음을 시사한다고 할 수 있을 것이다.

체외수정 프로그램에서 난탈율은 과배란유도제에 따라 56~76%로 보고되고(Nilsson등, 1985) 있으나 장(1987)의 보고에서 보면 FSH/hMG/hCG를 사용한 경우 난자당 65%이었으며 환자당 77.4%이었다. 본 연구에서도 환자당 75.9%로 비슷한 난탈율을 보여주었다. 이중 13명에서 임신이 확인되어 전체에 대한 임신율은 15.7%이었다.

난포기 E₂의 반응이 높을수록 임신율이 증가하는 것은 비교적 잘 알려진 사실이다(Rosenwaks등, 1986). 그래서 FSH/hMG/hCG를 사용하는 경우 hMG를 중단할 때 E₂치가 400~900pg/ml인 것을 기준으로 하여 반응군을 구분하고 있다. Lejeune등(1986)은 CC/hMG/hCG를 사용한 연구에서 난포기 E₂최고치는 임신군에서 1837pg/ml로 비임신군보다 166pg/ml가 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 하였다. Zarutskie등(1987)은 CC/hMG/hCG를 사용한 연구에서 임신군에서 비임신군보다 난포기 E₂최고치가 유의하게 높았다고 하였다.

본 연구에서는 임신군에서 2090±444(SEM) pg/ml로 비임신군보다 565pg/ml나 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 역시 E₂반응이 높은 군에서 임신될 가능성이 많은 점을 보여 준다고 할 수 있을 것이다. 또한 FSH/hMG/hCG를 사용한 과배란유도가 타 유도제에 비하여 E₂반응이 높으며 임신율이 향상

될 수 있음을 나타낸다. 비임신군중 난탈의 여부에 따른 E₂최고치는 거의 차이가 없었는데 이는 E₂최고치가 난탈여부에는 거의 상관이 없는 것으로 사료된다.

체외수정 및 배아의 자궁내이식 후 황체가 P₄치를 보면, Lejeune등(1986)은 난자흡인 후 제 3일의 P₄치가 임상적 임신군에서 화학적 임신이나 비임신군보다 유의하게 높았고 제 8일, 12일, 16일은 차이가 없었다고 하였으며, 동일인에서도 임신한 주기의 황체가 제 3일째 P₄치가 비임신주기보다 높았다고 하였다. Huang등(1986)은 난자흡인 후 제 3일, 7일, 10일의 P₄치의 합이 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았다고 하는데, 제 3일은 임신군에서 오히려 낮았고 제 7일과 제 10일은 임신군에서 더 높았다고 하였다. Lejeune등(1986)은 CC/hMG/hCG를 사용하였고 Huang등(1986)은 hMG/hCG로 과배란유도를 하였는데, 이런 약제의 차이에 의해서 P₄치의 차이가 있는지도 고려하여야 할 것이다. 이들은 물론 황체에 P₄를 보조로 주지 않았다.

한편 Muasher등(1984)은 난포기 E₂반응에 따라 황체기 E₂치는 상관이 있었으나 황체기 P₄치는 상관이 없었으며 황체기의 평균 E₂, P₄치는 임신과 비임신 사이에 차이가 없었다고 하였다. Yovich등(1985)은 CC/hMG/hCG를 사용하여 난자흡인 후 제 1, 2, 3일의 P₄치는 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았으며 제 4일의 P₄치는 차이가 없다고 하였는데 이는 Lejeune등(1986)과 비슷한 소견이었다.

본 연구에서도 난자흡인 후 제 5일과 제 7일의 P₄치가 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았으며 제 2일과 제 9일의 P₄치는 서로 비슷하였다. 이 결과는 CC/hMG/hCG를 사용한 보고자들(Yovich등, 1985; Lejeune등, 1986)과는 차이가 있으며 hMG/hCG를 사용한 Huang등(1986)과 유사하였다. 난자흡인 후 날짜에 따라 유의한 차이가 있는 것이 다르긴 하지만 많은 보고자들(Yovich등 1985; Huang등, 1986; Lejeune등, 1986; Zarutskie등, 1987)에서 임신군이 더 높은 P₄치를 가지는 것만은 틀림없다.

과배란유도제를 사용한 체외수정 시술환자의 황체에 절대적인 P₄치가 결정적으로 중요한지는 확실히 알기 어렵다. 왜냐하면 임신한 경우나 실패한 경우나 모두 자연주기에서의 P₄치 보다는 훨씬 높기 때문이다.

비록 혈중 P₄치가 자궁내막의 질을 대표하는

것으로 쓰여지지는 않지만 황체의 적절성을 알기 위하여 사용되어 왔었다. 정상 P_4 치가 정상 자궁내막을 완전히 보장하지 못할 수도 있겠지만 정상이하 P_4 치는 비정상 자궁내막을 유발할 수 있을 것이다.

그러므로 체외수정 시술 환자에서는 절대 P_4 치 보다는 보다 높은 P_4 치가 임신의 가능성을 높이는 요소가 될 수 있을 것 같다. 또 E_2 치와의 비교관계에서도 차이점을 찾아보아야 할 것이다.

한편 대상 환자들은 다수의 난포성장을 유도하기 위하여 FSH/hMG/hCG로 치료를 받았다. 그러므로 난자흡인 후 여러개의 황체가 생길 것이다. 따라서 과배란유도된 주기에서는 혈청 P_4 치가 여러개의 황체에서 생산된 P_4 를 합한 값이므로 각각의 황체에서 생산되는 P_4 의 양이 적절하다고는 할 수 없을 것이다. 그러나 보다 높은 P_4 치가 좀 더 적절한것에 가까우리라 여겨진다.

본 연구에서는 배아를 이식하는날 아침부터 매일 12.5mg의 P_4 를 보조적으로 근주하였다. 이 근주가 황체기 P_4 치에 어떻게 영향을 미쳤는지 잘 알 수 없지만, P_4 보조가 있음에도 불구하고 임신군에서 비임신군보다 P_4 치가 높다는 것은 황체기 P_4 생산이 임신성공율과 더욱 밀접한 연관성이 있음을 시사하는 것이라 할 수 있다.

그리고 P_4 보조가 난포호르몬의 효과를 극복하고 황체를 보조하는것은 이미 알려져 있다(Jones, 1973). Yovich등(1985)은 P_4 보조를 하였을때, 비임신군은 보조군에서 비보조군보다 P_4 치가 높았으나 임신군은 P_4 보조에 관계없이 P_4 치가 비슷하다고 하였다. 이는 P_4 보조 자체보다는 자신의 황체기능이 임신하는데 더 중요한 것으로 보이지만, 한편 P_4 보조를 받은 군에서 임신 성공율이 더 높아질 가능성은 있는 것이다.

동물실험에서도 증명된 바(Psychoyos, 1973), 있지만 황체기 E_2 가 증가하면 착상과정에 해로우며(Morris등, 1973), Lejeune등(1986)은 화학적 임신에서 임상적 임신보다 황체기 E_2 가 높았다고 하였다. Gidley-Baird등(1986)은 비임신군에서 임신군보다 황체기 E_2 가 월등히 높았으며 P_4/E_2 비는 낮았다고 하였다. 또한 생쥐를 이용한 실험에서도 황체기 E_2 가 증가하면 착상 및 임신이 줄어든다고 하며, 이때 P_4 를 주면 E_2 의 이러한 작용을 방지할 수 있는데 이는 E_2 의 양과 관련이 있다고 하였다.

본 연구에서는 황체기 제 5일과 제 7일의 E_2 치가 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았으

며 제 2일과 제 9일은 임신군에서 약간 높았다. 이는 타 저자들의 보고와 반대되는 양상을 보여주고 있지만 본 연구에서는 임신군에서 E_2 와 P_4 가 같이 높은 것을 볼 수 있다. 즉 황체기 E_2 만 단독으로 높으면 착상에 방해가 될 가능성이 있지만 E_2 와 P_4 가 같이 높은 것은 황체의 호르몬 합성이 왕성하고 또 높은 P_4 가 착상과 임신에 충분한 역할을 하는 것으로 사료된다.

Lejeune등(1986)은 임상적 임신과 관련하여 E_2/P_4 비가 의미있게 낮아진다고 하였고, 실제로 제 3일째 E_2/P_4 비가 임상적 임신, 비임신, 화학적 임신의 순으로 낮았다고 하였다. 그래서 황체기 초기에 E_2/P_4 비가 높으면 자궁의 수용성이 발달하는데 방해가 되고 결국 착상에 실패할 것이라고 하였다. Gidley-Baird등(1986)은 배아 이식 후 며칠동안 E_2 와 P_4 의 절대적인 값보다는 P_4/E_2 비가 배아착상이 성공할 수 있는지에 대한 결정적인 요소라고 하였으며 이를 생쥐를 이용하여 증명해보였다.

본 연구에서 보면 황체기 동안 임신군에서 E_2 치가 높았지만 또한 P_4 치도 높아서 P_4/E_2 비는 비임신군과 거의 차이가 없었다. 이는 본 연구의 경우 자궁의 수용성을 알맞게 하는 P_4/E_2 비가 적절히 형성될 수 있었음을 의미한다. 이렇게 타 저자들과 상이한 결과가 나온 이유는 과배란유도 약제의 차이 또는 배아이식 후 사용한 P_4 보조요법 때문일 것으로 여겨진다. 그러면 자궁의 수용성은 충분히 형성이 되었다면 임신의 성공은 배아의 질적 수준 등에 의하여 좌우될 가능성이 있는 것으로 보인다.

본 연구에서 보면 임신군에서는 난포기 E_2 최고치가 황체기 제 5일 및 제 7일의 P_4 치와 유의한 상관관계가 있었으나 비임신군에서는 유의한 관계가 없었다. 이는 임신군에서는 난포기 난포의 발달로 인한 E_2 의 생산이 황체기에 P_4 의 생산과 밀접한 관련이 있음을 나타낸다. 한편 난포기 난포의 발달에도 불구하고 황체기 P_4 의 생산이 부적절하면 임신될 가능성이 떨어질 수 있음을 시사한다.

체외수정 시술 환자에서 황체기간은 대체로 충분한 것 같다. Lejeune등(1986)은 CC/hMG/hCG주기에서 황체기간의 평균이 13 ± 2 일이며 10%에서 황체중기의 P_4 치가 10ng/ml이하였다고 하였다.

본 연구에서 황체기간은 12~19일로 평균 14.9 ± 1.7 (SD)일이었으며 황체기 제 7일의 P_4 치가

10ng/ml이하인 것은 3예(4%)뿐이었다. Carter (1983)는 체외수정 시술 환자에서 난포기동안의 E_2 치와 황체기간 사이에 역상관관계가 있다고 하였으나 본 연구에서 보면, 난포기 E_2 최고치와 황체기간 사이에 유의한 상관관계를 찾을 수 없었으며 황체기 E_2 와 P_4 각각의 합과 황체기간 사이에도 상관관계가 없었다.

Lejeune등(1986)도 난포기 E_2 최고치와 황체기간 사이에 상관이 없었다고 하였다. 원숭이에서도 증명된 바(Karsh등, 1983)가 있지만 E_2 가 황체를 분해하는 효과는 없는 것 같다.

또한 체외수정 시술 환자에서는 절대적인 황체부전이 거의 없었으며 다만 상대적으로 P_4 가 모자라는 현상이 생길 수 있고 상대적 P_4 의 부족이 착상 및 임신과 밀접한 관계를 가지는 것으로 보인다.

결론적으로 FSH/hMG/hCG를 이용한 과배란 유도 및 체외수정 시술에서 난포기 E_2 의 반응이 high responder이며, 황체기 P_4 의 생산이 E_2 의 반응에 비례하여 적절하고 또한 높이 유지되는 것이 임신될 가능성을 높여주는 요인이라고 사료된다.

결 론

체외수정 및 배아의 자궁내이식술시 난포기 난포호르몬의 수치와 양상이 임신율과 관련이 있으며 이식한 배아의 수와 생명력 및 자궁환경의 질도 임신이 성공하는데 중요한 역할을 한다. 그런데 자궁내막의 반응은 황체기의 내분비학에 직접적으로 연관되어 있으므로 황체기의 내분비상태는 임신과 어떠한 관련이 있을 것이다. 특히 난포호르몬과 황체호르몬의 변동이 생식결과에 영향을 미치며 개별적으로 작용하지 않는 것으로 알려져 왔다.

이에 저자들은 체외수정 시술 환자중에서 FSH/hMG/hCG를 사용하여 과배란을 유도하고 복강경으로 난자흡인을 시행한 83명을 대상으로 난자흡인 후 제 2, 5, 7, 9일에 혈청을 채취하고 각각 E_2 , P_4 를 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 총 83명중 63명에서 난할이 되어 환자에 대한 난할율은 75.9%이었으며 이중 13명에서 임신이 확인되어 전체에 대한 임신율은 15.7%, 난할된 경우에 대한 임신율은 20.6%이었다.
2. 환자당 획득된 난자의 갯수는 성숙된 난자

가 3.4 ± 2.2 (SD)개, 미성숙난자가 0.5 ± 0.9 (SD)개로 총 3.9 ± 2.1 (SD)개 이었다. 임신군에서 비임신군에 비하여 성숙된 배란직전의 난자 및 전체 난자의 수가 유의하게 더 많았으며 미성숙난자는 유의한 차이가 없었다.

3. 난포기 E_2 최고치는 임신군에서 2090 ± 444 (SEM)pg/ml로 비임신군의 1535 ± 117 (SEM)pg/ml보다 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다.

4. 황체기 제 5일과 제 7일의 E_2 , P_4 치는 임신군에서 비임신군보다 모두 유의하게 높았으며 제 2일과 9일은 서로 비슷하였다.

5. 황체기 P_4/E_2 비는 임신군과 비임신군 간에 거의 비슷하였다.

6. 임신군에서는 황체기 제 5일과 7일의 P_4 치가 난포기 E_2 최고치와 유의한 상관관계가 있었으나 비임신군에서는 유의한 상관관계가 없었다.

7. 황체기간은 12~19일 이었으며 황체가 E_2 , P_4 치는 황체기간과 어떤 상관관계가 없었다.

이상의 성적으로 보아 FSH/hMG/hCG를 이용한 과배란유도 및 체외수정 시술에서 난포기 E_2 의 반응이 높고 난자가 많이 획득되며, 황체중기 P_4 의 생산이 난포기 E_2 치에 비례하여 적절하고 또한 높이 유지되는 것이 임신될 가능성을 높여주는 요인이라고 사료된다.

REFERENCES

- Aiman, J. : *Infertility*. Springer-Verlag, New York, p. 215, 1984.
- Camus, M., Puissant, E., Deweze-Van Hoeck, J. and Leroy, E. : *Development and quality of IVF trials. Abstracts Handbook-IVth World Conference on In Vitro Fertilization, Melbourne, Australia, Nov. p. 18, 1985.*
- Carter, C.O. : *The Current Clinical and Ethical Situation of Human Reproduction and Their Eugenic, Ethical Implications*. Academic Press, London, 1983.
- 장윤석 : 체외수정에 관한연구. 대한산부회지, 제 30권 제 2호부록 : 1-76, 1987.
- Cohen, J., Debache, C.I., Pigeau, E., Mandelbaum, J., Plachot, M. and de Brux, J. : *Sequential use of clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin in human in vitro fertilization. II. Study of luteal*

- phase adequacy following aspiration of preovulatory follicles. *Fertil Steril*, 42 : 360, 1984.
- Cumming, D.C., Honor'e, L.H., Scott, J.Z. and Williams, K.P. : *The late luteal phase in infertile women. Comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. Fertil Steril*, 43 : 892, 1985.
- De Mouzon, J., Lef'evre, B., Frydman, R., Belaish-Allart, J.C., Guillet-Rosso, F. and Testart, J. : *Factors affecting human in vitro fertilization : A multifactorial study. Fertil Steril*, 43 : 892, 1985.
- Edwards, R.G. : *Maturation In Vitro of Human Ovarian Oocytes. Lancet*, 2 : 926, 1965.
- Edwards, R.G., Steptoe, P.C., Fowler, R.E. and Baillie, J. : *Observations on preovulatory human ovarian follicles and their aspirates. Br J Obstet Gynecol*, 87 : 796, 1980.
- Feichtinger, W., Kemeter, P., Szalay, S., Beck, A. and Janisch, H. : *Could aspiration of the Graafian follicle cause luteal phase deficiency? Fertil Steril*, 37 : 205, 1982.
- Frydman, R., Testart, J., Giacomini, P., Imbert, M., Martin, E. and Nahoul, K. : *Hormonal and histological study of the luteal phase in women following aspiration of the preovulatory follicle. Fertil Steril*, 38 : 312, 1982.
- Garcia, J.E., Acosta, A.A., Hsiu, J.C. and Jones, H.W. : *Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. Fertil Steril*, 41 : 31, 1984.
- Gidley-Baird, A.A., O'Neill, C., Sinosich, M.J., Porter, R.N., Pike, I.L. and Saunders, D. M. : *Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients : The effects of altered progesterone/estrogen ratios in humans and mice. Fertil Steril*, 45 : 69, 1986.
- Greenfeld, D. and Haseltine, F. : *Candidate selection and psychosocial considerations of in-vitro fertilization procedures. Obstet Gynecol*, 29 : 119, 1986.
- Harris, R.S. and Thimman, K.V. : *Vitamins and Hormones. Academic Press, New York*, p. 179, 1950.
- Huang, K.E., Muechler, E.K., Schwarz, K.R., Goggin, M. and Graham, M.C. : *Serum progesterone levels in women treated with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. Fertil Steril*, 46 : 903, 1986.
- Jones, G.E.S. : *Luteal phase insufficiency. Clin Obstet Gynecol*, 16 : 255, 1973.
- Jones, H.W.Jr., Acosta, A., Andrews, M.C., Garcia, J.E., Jones, G.S., Mahntzavinos, T., McDowell, J., Sandow, B., Veeck, L., Whibley, T., Wilkes, C. and Wright, G. : *The importance of the follicular phase to success and failure in vitro fertilization. Fertil Steril*, 40 : 317, 1983.
- Jones, H.W.Jr., Jones, S.G., Andrew, M.C., Acosta, A., Bundren, C., Garcia, J., Sandow, B., Veeck, L., Wilkes, C., Witmyer, J., Wortham, J.E. and Wright, G. : *The Program for in vitro fertilization at Norfolk, Fertil Steril*, 38 : 14, 1982.
- Karsh, F.J., Krey, L.C., Weick, R.E., Diersahke, D.J. and Knobil, E. : *Functional luteolysis in rhesus monkey : The role of estrogen. Endocrinol*, 92 : 1148, 1973.
- Lejeune, B., Camus, M., Deschacht, J. and Leroy, F. : *Differences in the luteal phases after failed or successful in vitro fertilization and embryo replacement. J IVF & ET*, 3 : 358, 1986.
- Morris, J.M. and Van Wagenan, G. : *Interception : the use of postovulatory estrogens to prevent implantation. Am J Obstet Gynecol*, 115 : 101, 1973.
- Muasher, S., Acosta, A.A., Garcia, J.E., Jones, G.S. and Jones, H.W.Jr. : *Luteal phase serum estradiol and progesterone in vitro fertilization. Fertil Steril*, 41 : 838, 1984.
- Nilsson, L., Wikland, M., Hamberger, L., Hillensjo, T., Chari, S., Sturm, G. and Dau-

- me, E.: *Simplification of the method of in vitro fertilization: Sonographic measurements of follicular diameter as the sole index of follicular maturity. J IVF & ET, 2: 17, 1985.*
- Psychoyos, A.: *Hormonal control of oovimplantation. Vitam Horm, 31: 201, 1973.*
- Rosenfeld, D.L. and Garica, C.R.: *A comparison of endometrial histology with simultaneous plasma progesterone determination in infertile women. Fertil Steril, 27: 1256, 1976.*
- 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.*
- Shepard, M.K. and Senturia, Y.D.: *Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. Fertil Steril, 28: 541, 1977.*
- Steptoe, P.C. and Edwards, R.G.: *Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet, 2: 366, 1978.*
- Wood, C. and Trounson, A.: *Clinical in vitro fertilization. Springer-Verlag, Berlin, p.27. 1984.*
- Yovich, J.L., McColm, S.C., Yovich, J.M. and Matson, P.L.: *Early luteal serum progesterone concentrations are higher in pregnancy cycles. Fertil Steril, 44: 185, 1985.*
- Zarutskie, P.W., Kuzan, F.B., Dixon, I. and Soules, M.R.: *Endocrine changes in the late-follicular and postovulatory intervals as determinants of Fertil Steril, 47: 137, 1987.*
-