

과배란유도후 배란직전 난포의 초음파검사 소견과 성숙난자 획득간의 상관관계에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김학순 · 신창재 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

=Abstract=

Correlation between Ultrasonic Preovulatory Follicular Appearances and the Retrieval of Mature Oocytes in Stimulated Cycles

Hak Soon Kim, M.D., Chang Jae Shin, 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, Seoul, Korea*

The intrafollicular echoes of cumulus oophorus within ovarian follicles were assessed with the use of ultrasound in 86 women taking part in an in vitro fertilization(IVF) or gamete intrafallopian transfer(GIFT) program, stimulated with pure follicle-stimulating hormone(FSH)/human menopausal gonadotropin(hMG)/human chorionic gonadotropin(hCG). When intrafollicular echoes were clearly separated from the follicular wall or relatively dispersed within the follicle, they were considered to be a dissociated cumulus, and when they were only slightly prominent from the follicular wall, they were suspected to be a nondissociated cumulus.

A cumulus was seen in 62.1% of the follicles larger than 10 mm diameter and 75.1% of them were dissociated. The larger the follicles in size, the more the cumulus in number and dissociation. The number of follicles and intrafollicular echoes per woman was not different whether or not she would be pregnant, but the number of dissociated cumulus was significantly more in pregnant women. The number of observed dissociated cumulus correlated significantly with the number of recovered mature oocytes.

When an intrafollicular echo is seen, it can be taken as evidence of a sign of maturity of that particular follicle and oocyte. Ultrasonographic monitoring of intrafollicular echoes and follicular size is very helpful to predict follicular maturation in ovulation stimulation cycles.

서 론

자연주기(Hackelöer et al., 1979 ; O'Herlihy

* 본 논문의 요지는 1987년 10월 제60차 대한 산부인과학회 추계학술대회에 초록보고 되었음

** 본 논문은 1988년도 서울대학교병원 임상 연구비 보조로 이루어졌음.

et al., 1980)나 과배란유도주기(Ylöstalo et al., 1981) 그리고 체외수정 프로그램(de Crespigny et al., 1981)의 과정에서 난포의 초음파검사를 연속적으로 시행하여 난포의 성장과 성숙을 감시하는 방법이 널리 사용되고 있다. 오래전부터 배란직전 1~2일 난포내에 나타나는 구조가 난구(cumulus oophorus)라는 것이 발견되었고 (Hackelöer and Robinson, 1978) 또한 동물연

구에서 난구의 초음파검사 소견과 조직학적 소견 사이에 밀접한 관계가 있는 것으로 밝혀졌다 (Christie, 1981). 이는 즉 초음파검사서 난구에 코(echo)가 나타나면 난포가 성숙되었다는 신호라는 가설을 뒷받침해준다.

이러한 난포내 초음파영상(echo)은 자연주기에서 계속 연구가 되어 Kerin et al.(1981)은 주기의 23%에서, Hackelóer et al.(1979)은 80%에서 있었다고 하며, 최근에 Lenz(1985)는 직경 17 mm 이상의 모든 성숙한 난포에서 난구에 코가 보였다고 하였다. 그러나 human menopausal gonadotropin으로 유도한 주기에서 Laufer et al.(1984)은 난자-난구 복합체의 점액화(cumulus-corona complex mucification) 정도와 난자의 실제적인 성숙은 일치하지 않으며 난자-난구 복합체가 없더라도 체외수정 및 난할술에 영향을 미치지 않는다고 하였다.

이와같이 난포내 난구가 초음파영상으로 나타나는 모습과 획득된 난자의 성숙도 사이에는 다소의 이견이 있으나 많은 관련이 있음에 틀림없다. 그러므로 역으로 이를 적용할 수 있다면 초음파검사로 난자성숙을 감시하는데 좋은 지표가 될 수 있을 것이다.

이에 저자들은 follicle-stimulating hormone (FSH)/human menopausal gonadotropin(hMG)/human chorionic gonadotropin(hCG)을 사용한 과배란유도주기에서 초음파검사상 관찰된 난포내 난구에코의 양태와 획득된 난자의 수 및 성숙도 사이에 관계를 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

연구대상 및 방법

연구대상은 1987년 2월부터 7월까지 서울대학교병원 산부인과 시험관아기 시술팀에 의하여 시험관아기(in vitro fertilization and embryo transfer) 시술이나 생식세포 난관내이식(game-te intrafallopian transfer) 시술을 받은 86명의 부인을 대상으로 하였다. 이들은 모두 FSH/hMG/hCG를 사용하여 과배란을 유도하였으며 이 중 78명은 복강경으로, 8명은 초음파유도하에 방광 또는 질을 통하여 난자를 흡인하였다. 이 들 중 50명은 시험관아기 시술을 받았으며 36명은 생식세포 난관내이식 시술을 받았다.

대상환자들은 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임증 상담실에 등록된 후 불임검사

결과, 정상배란성 월경주기를 지나 치유될 수 없는 난관질환 등으로 판명되어 시험관아기 시술 이외에는 다른 방법이 없다고 여겨지는 50명의 환자들과, 난관이 일측 또는 양측으로 개방이 되어 있으나 자궁내막증, 골반내 유착, 자궁경관 점액의 이상으로 성교후검사(post-coital test)가 불량하여 남편정자로 시행한 자궁내 인공수정(artificial intrauterine insemination)이 실패한 경우, 기타 원인불명성 불임증(unexplained infertility)등으로 생식세포 난관내이식 시술을 받은 36명의 환자들이었다.

시험관아기 시술은 이미 발표된(장, 1987)바와 같이 약제를 이용하여 난포의 과배란을 유도하면서, 배란직전의 성숙된 난자를 얻기 위하여 난포의 반응을 감시하고, 복강경이나 초음파유도 또는 개복술로 난자를 흡인하였다. 획득된 난자는 수정배양액에서 정자와 수정시킨 후 성장 배양액에서 배양하였다. 수정된 난자에서 난할이 일어나면 난할이 된 배아를 수정 2~3일 후에 자궁내에 이식하였다.

성숙된 난자를 다수 얻기 위한 과배란유도 약제인 FSH/hMG/hCG를 사용하는 방법은 다음과 같았다. 월경주기 제3일과 제4일 오전 10시에 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 2 앰플(150 IU of urofollitrophin)을 근주하고, 월경주기 제3일부터 적어도 제7일까지는 매일 오후 6시 30분에 hMG(Pergonal, Serono, Switzerland) 2 앰플(150 IU of FSH and 150 IU of luteinizing hormone)을 근주하였다. hMG의 투여중지 시기는 Jones et al.(1982)의 방법과 비슷하게 환자의 반응에 따라 결정하였다. 즉 환자가 low estrogen responder인 경우, 혈청 난포호르몬(estradiol, E₂)의 농도가 400 pg/ml이하라도 자궁경부 점액의 변화가 3일째 계속되면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. High estrogen responder인 경우에는 자궁경부 점액의 변화에 관계없이 혈청 E₂농도가 900 pg/ml이상이 되면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. 환자가 normal estrogen responder인 경우에는 혈청 E₂농도가 400-900 pg/ml에 도달하고 자궁경부 점액의 변화가 있으면 hMG주사를 시행하지 아니하였다. 그러나 E₂농도가 400 pg/ml이상이나 자궁경부 점액의 변화가 없는 경우에는 hMG를 1 앰플로 감량하여 주사하였다.

모든 환자는 마지막 hMG를 주사한 후 26~50시간 후에 hCG 10,000 IU를 근육주사하였다.

hCG를 주는 날 우성난포의 크기는 대개 16 mm 내외를 유지하였다. 난자의 흡인은 hCG를 투여하고 34~36시간 후 전신마취로 복강경을 통하여 또는 초음파 유도하에 방광 또는 질을 통하여 시행하였다.

흡인된 난자의 분류는 Sandow(1983)의 방법을 이용하여 성숙된 배란직전의 난자(preovulatory oocyte), 미성숙난자(immature oocyte), 퇴화된 난자(atretic oocyte) 및 과성숙난자(postmature oocyte)로 분류하였다. 모든 난자는 난자-난구세포 복합체(oocyte-cumulus complex)와 난포액내 과립세포(granulosa cell)의 특징을 관찰하여 결정하였다.

난자의 성숙을 감시하기 위한 초음파 단층촬영은 오전 8시부터 9시 사이에 동일한 검사자에 의해 실시하였으며, 검사실시 수시간 전부터 방광이 충만되도록 배뇨를 참도록 하였으며, 검사실시 1시간 전에 방광이 충만되지 않은 경우에는 약 500 cc의 식수를 마시게 하여 방광이 충만된 상태에서 실시하였다.

초음파 단층촬영기는 3.5 MHz. frequency의 real-time sector scanner(SSD-710, Aloka company, Japan)를 이용하여 환자의 치골 결합면으로부터 차례대로 올라가면서 횡단면의 초음파 단층상에 나타난 난소난포의 최대 직경을 측정 한 후, 복부의 정중부위에서 좌측 혹은 우측으로 탐색자를 기울여서 관찰되는 종단면의 초음파 단층에서 난소난포의 최대 직경을 측정하여 이들 측정치의 평균치를 산정하여 난포의 직경으로 간주하였다.

초음파 단층촬영은 월경주기 제3일에 처음 실

시하여 골반강내의 기관에 대한 이상 유무를 평가한 다음, 월경주기 제7일부터 난자를 흡인하는 날까지 계속하였다.

난자를 흡인하는 날 아침 초음파 단층촬영의 소견에 따라 난소난포를 다음과 같이 구분하였다. 난소난포내에 난구에코가 관찰되면서 난포벽과 확연히 구분되어 보이거나 비교적 골고루 분포되어 있을때 해리난구(dissociated cumulus)라고 하였으며(Fig. 1), 난구에코가 보이면서 난포벽과 구분이 확실치 않으며 또한 한쪽으로 편재되어 보일때 미해리난구(nondissociated cumulus)라고 하였고(Fig. 2), 난소세포내에 초음파에코가 전혀 보이지 않으면 난구가 없는 것으로 간주하였다.

연구 성적

1. 임 신

총 86명의 대상 환자에서 78명은 복강경으로, 8명은 초음파유도하에 방광 또는 질을 통하여 난자를 획득하였다. 이 중 50명의 시험관아기 시술 환자에서 7명(14%), 36명의 생식세포 난관 내이식 시술환자에서 9명(25%)이 임신하였다.

2. 난포크기와 난구에코의 관계

86명의 환자에서 초음파검사상 직경 10 mm 이상되는 난포 총 660개중 410개(62.1%)에서 난구에코가 관찰되었다. 난포직경을 16 mm 이상, 14~15 mm 및 14 mm미만의 난포군으로 구분하였을 때 16 mm 이상의 난포는 208개(31.5%), 14~15 mm의 난포는 171개(25.9%), 14 mm미만의 난포

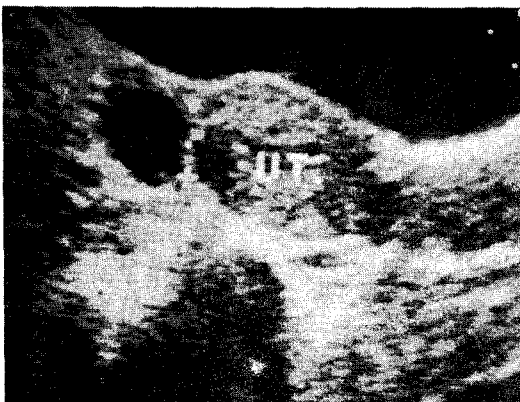


Fig. 1. One follicle(18 mm diameter) shows intrafollicular echoes of a dissociated cumulus oophorus.

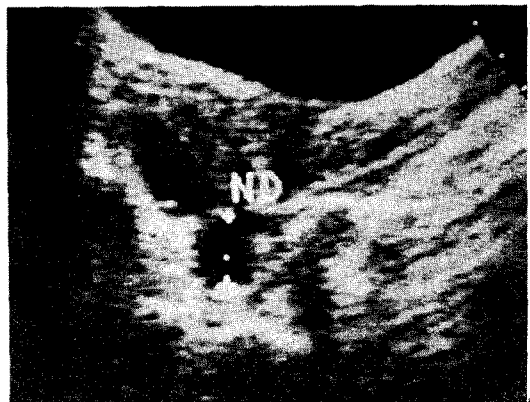


Fig. 2. The lowest follicle(17 mm diameter) shows intrafollicular echoes of a nondissociated cumulus oophorus.

Table 1. Correlation between follicular diameter and number or maturity of the cumulus oophorus

Follicular diameter (mm)	No. of follicles	Cumuluses		Dissociated cumuluses		Nondissociated cumuluses	
		No.	% ^a	No.	(% ^b)	No.	(% ^b)
≥16	208	185	88.9	167	(90.3)	18	(9.7)
14~15	171	116	67.8	85	(73.3)	31	(26.7)
<14	281	109	38.8	56	(51.4)	53	(48.6)
Total	660	410	62.1	308	(75.1)	102	(24.9)

^a : of follicles, chi-square test $p < 0.01$

^b : of cumuluses, chi-square test $p < 0.01$

Table 2. Number and maturity of recovered oocytes by follicular diameter

Follicular diameter(mm)	No. of follicles	Oocytes		Mature oocytes		Immature oocytes	
		No.	% ^a	No.	(% ^b)	No.	(% ^b)
≥16	208	163	78.4	160	(98.2)	3*	(1.8)
14~15	171	96	56.1	93	(96.9)	3	(3.1)
<14	281	85	30.2	77	(90.6)	8*	(9.4)
Total	660	344	52.1	330	(95.9)	14	(4.1)

^a : of follicles, chi-square test $p < 0.01$

^b : of oocytes

* : Fisher's direct probability test $p < 0.01$

는 281개(42.6%)이었으며, 난포가 클수록 난구 에코가 관찰되는율이 유의하게 높았다($p < 0.01$). 직경 16 mm이상의 난포는 88.9%에서 난구 에코가 관찰되었다. 또 410개의 난구 에코중 해리된 경우는 308개(75.1%), 미해리된 경우는 102개(24.9%)이었고 난포가 클수록 난구 에코가 해리되는 경우가 유의하게 많았으며($p < 0.01$), 직경 16 mm이상의 난포에서 관찰된 난구 에코는 90.3%가 해리된 것으로 나타났다(Table 1).

3. 난포크기와 획득된 난자의 관계

난포직경이 10 mm이상인 총 660개의 난포에서 344개의 난자를 획득하여 난포당 난자획득율은 52.1%이었고, 난포가 클수록 난자획득율은 유의하게 높았으며($p < 0.01$), 직경 16 mm이상의 난포에서는 78.4%의 난자획득율을 나타내었다. 또 344개의 난자중 성숙난자가 330개(95.9%), 미성숙난자가 14개(4.1%)이었으며, 직경 16 mm이상의 난포군에서는 성숙난자가 98.2%로 직경 14 mm미만의 난포군에 비하여 난자의 성숙도가 유의하게 높았다($p < 0.01$) (Table 2).

4. 임신여부와 난구 에코의 관계

모두 16명의 임신군에서 총 난포수는 122(환자당 7.6 ± 3.1)개이고 이중 75.4%인 92(환자당 5.8 ± 3.0)개에서 난포내 난구 에코가 관찰되었다. 70명의 비임신군에서는 총 난포수가 538(환자당 7.7 ± 3.9)개이고, 이중 59.1%인 318(환자당 4.5 ± 3.2)개에서 난구 에코가 보였다. 난포당 난구 에코가 관찰되는 비율은 임신군에서 비임신군보다 유의하게 높았으나($p < 0.01$), 환자당 난구 에코가 관찰된 갯수는 임신여부에 따라 차이가 없었다. 또 난포내 난구 에코의 해리여부를 보면 임신군에서는 82.6%, 비임신군에서는 73.0%로써 서로 간에 유의한 차이가 없었으나, 환자당 해리된 난구 에코의 갯수를 보면 임신군에서는 4.8 ± 2.6 개, 비임신군에서는 3.3 ± 2.2 개로, 임신군에서 환자당 해리된 난구 에코의 갯수가 비임신군보다 유의하게 많았다($p < 0.05$) (Table 3).

5. 임신여부에 따른 난자수와 성숙도

임신군에서는 122개의 난포중 85개의 난자가 획득되어 난자획득율은 69.7%이었고 비임신군의 48.1%(259/538)에 비하여 임신군에서 유의하게 난자획득율이 높았다($p < 0.01$). 획득된 난자의 성숙도는 임신군에서는 97.6%가 성숙난자이고

Table 3. Number and maturity of the cumulus oophoruses by outcome

Outcome	No. of follicles	Cumulus		Dissociated cumulus		Nondissociated cumulus	
		No.	% ^a	No.	(% ^b)	No.	(% ^b)
Pregnant(n=16)	122	92	75.4	76	(82.6)	16	(17.4)
Mean±SD	7.6±3.1	5.8±3.0		4.8±2.6*		1.0±1.2	
Failure(n=70)	538	318	59.1	232	(73.0)	86	(27.0)
Mean±SD	7.7±3.9	4.5±3.2		3.3±2.2*		1.2±1.4	
Total(n=86)	660	410	62.1	308	(75.1)	102	(24.9)
Mean±SD	7.7±3.8	4.8±3.2		3.6±2.3		1.2±1.3	

^a: of follicles, chi-square test $p < 0.01$

^b: of cumulus

*: Student's t-test $p < 0.05$

Table 4. Number and maturity of recovered oocytes by outcome

Outcome	No. of follicles	Oocytes		Mature oocytes		Immature oocytes	
		No.	% ^a	No.	(% ^b)	No.	(% ^b)
Pregnant(n=16)	122	85	69.7	83	(97.6)	2	(2.4)
Mean±SD	7.6±3.1	5.3±4.4*		5.2±4.3*		0.1±0.3	
Failure(n=70)	538	259	48.1	247	(95.4)	12	(4.6)
Mean±SD	7.7±3.9	3.7±2.4*		3.5±2.5*		0.2±0.4	
Total(n=86)	660	344	52.1	330	(95.9)	14	(4.1)
Mean±SD	7.7±3.8	4.0±2.9		3.8±2.9		0.2±0.4	

^a: of follicles, chi-square test $p < 0.01$

^b: of oocytes

*: Student's t-test $p < 0.05$

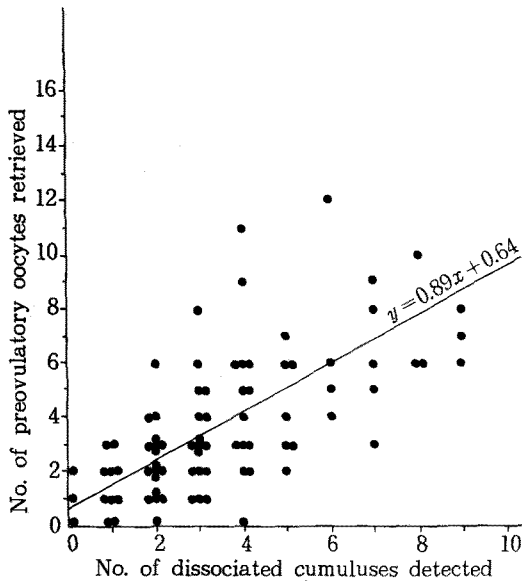


Fig. 3. Correlation between the number of oocytes retrieved and the number of dissociated cumulus detected by ultrasonography ($r=0.494$, $n=86$, $p < 0.01$).

비임신군에서는 95.4%가 성숙난자로 양군간에 유의한 차이가 없었다. 환자당 획득된 난자의 갯수는 임신군에서 5.3 ± 4.4 개로 비임신군의 3.7 ± 2.4 개에 비하여 유의하게 많았으며, 그중에서도 성숙난자가 양군간에 유의한 차이를 나타냈고 미성숙난자는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

6. 획득된 성숙난자와 난구에코의 상관관계

각 환자에서 획득된 성숙난자의 수와 난구에코가 관찰된 난포수 사이의 관계는 $r=0.428$ 로서 유의한 상관관계를 나타내었다($p < 0.01$). 또 획득된 성숙난자의 수와 난구에코가 해리되어 관찰된 난포수 사이의 관계는 $r=0.494$ 로서 유의한 상관관계를 나타내었다($p < 0.01$) (Fig. 3).

고 찰

시험관아기 시술이나 생식세포 난관내이식술을 시행함에 있어서 난자를 여하히 잘 성숙시켜 다수 획득할 수 있느냐가 중요한 선행목표가 되

고 있다. 다수의 난자를 얻기 위해서는 클로미펜(CC), hMG, FSH등의 과배란 유도제를 사용하게 되며 이들 난포의 성숙한 정도를 감시하기 위해서 여러가지 방법이 사용되고 있다. 매일 난포호르몬을 측정하기도 하고(Smith et al., 1980), 황체형성 호르몬(luteinizing hormone, LH)을 여러번 측정하기도 하지만(Bryce et al., 1982) 배란파동(surge)전에 비교적 여러번 검사를 해보아야 어느정도 예측이 가능하다. 또 난포의 크기가 배란의 좋은 예측치가 된다고도 하지만 여전히 상당한 변수가 작용하고 있다(Kerin et al., 1981). 난포의 성장은 말초혈액내 난포호르몬의 수치와 밀접한 관련성이 있지만 개개인의 반응도에 따라서 또한 차이가 많은 것으로 되어 있다(Garcia et al., 1983a).

그런데 난포내 구조물에 대한 초음파영상이 실제 조직학적 소견과 밀접한 관계가 있다고 밝혀지면서(Christie, 1981) 난포내 구조물에 대한 초음파영상과 난자의 성숙도 사이에 어떤 관계가 있는지 연구되어 왔다. Picker et al.(1983)은 난포가 배란전 24시간 이내에 난포막세포(theca cell)층에 부종이 오면서 과립세포(granulosa cell)가 난포막세포로부터 분리되기 때문에 난포둘레에 초음파의 반영이 감소되어 나타나며, 배란이 가까와지면 난구세포에 둘러싸인 난자가 난포액내에 자유로이 뜨게되고 과립세포층이 난포막세포층으로부터 더욱 분리되면서 주름이 지기 때문에 난포벽에 초음파 영상이 무딘 툽날모양처럼 나타난다고 하였다.

난포내 초음파영상은 난구세포들을 반영하기도 하며 또한 과립세포들이 떨어져 나와 덩어리나 판 형태로 있으면서 나타나는 영상일수도 있다. Bomsel-Helmreich et al.(1987a)은 난구세포의 해리정도가 초음파영상으로 나타나는데, 감수분열의 재개전까지는 안보이고 배포소실(germinal vesicle breakdown)이 일어나는 hCG주사 후 15시간 부터 보이기 시작하여 20시간때인 중기핵 I (metaphase I)에서 난구세포가 정확하게 보인다고 하였다. 이 초음파영상은 점점 확산되며 배란직전이 되어 해리가 아주 심하면 영상이 오히려 사라질수도 있다고 하였다. 그래서 초음파영상으로 난구세포가 잘 보이면 배란전 16시간 쯤에 해당된다고 하였다. 반면에 Kerin et al.(1983)은 난포벽과 난포액의 경계가 불명확하게 되면서 낮은 농도의 영상(gray zone)이 3~7mm 두께로 나타나는데 이것은 과립세포층이

비후되고 황체화되면서 보이는 영상이라고 하였다. 그래서 Roberts et al.(1985)은 난포내 초음파영상이란 난구세포가 확실하게 보이거나 초음파영상과 난포벽사이에 명확한 구분이 있을때라고 하였다.

저자들의 연구에서는 난소난포내에 난구세포가 관찰될때, 난포벽과 확연히 구분되어 보이거나 비교적 끌고루 분포되어 있으면 해리난구(dissociated cumulus)라고 하였으며, 세포가 난포벽과 구분이 확실치 않으며 한쪽으로 편재되어 보일때 미해리난구(nondissociated cumulus)라고 명명하였고, 난포내에 초음파영상이 전혀 관찰되지 않으면 난구가 없는 것으로 간주하였다.

난포의 크기가 난자성숙도의 좋은 지표가 된다고 하는데 난포의 크기에 따른 난구세포의 초음파영상을 보면, Kerin et al.(1981)은 자연주기의 23%에서 난포크기가 18mm 이상일때 난구라고 생각되는 난포내 초음파영상이 있었다고 하며, Hackelöer et al.(1979)은 80%에서 있었다고 하고, Lenz(1985)는 29명의 자연생리주기에서 17mm 이상의 모든 난포에서 난구세포의 세포가 관찰되었으며 배란 1~3일전부터 나타났다고 하였다.

과배란유도 주기에서 난포크기와 난구세포의 초음파영상을 보면, Cacciatore et al.(1985)은 CC/hMG/hCG과배란유도 주기의 모든 환자에서 적어도 1개 이상의 난구세포가 보였으며, 18mm 이상 난포의 88.5%에서 난구세포가 나타나는등 난포가 커질수록 난구세포가 나타나는 비율이 높았으며, 전체난포의 50%에서 난구세포가 나타났다고 하였다. 한편 Roberts et al.(1985)은 난포내 세포의 유무에 상관없이 난포의 성장 양상이나 궁극적인 크기는 비슷하다고 하였다.

본 연구에서는 난포크기가 커질수록 난구세포가 보이는율이 높아져서, 16mm 이상의 난포군은 88.9%에서 난구세포가 나타났으며 이중 90.3%가 해리된 난구였고 14mm미만의 난포군은 38.8%에서 난구가 나타났으며 이중 51.4%만 해리된 난구의 양상을 보였다. 이는 난포가 클수록 난구세포가 잘 나타나고 해리되는 경우가 많음을 나타내며 Cacciatore et al.(1985)의 보고와 일치하였다. 결국 난포가 성장하면서 난구가 나타나고 더 나아가 난구세포가 해리되는 난포의 조직학적 발달과정을 반영하는 것이라 할 수 있을 것이다.

난포크기에 따른 난자의 획득과 성숙도를 보

면, Cacciatore et al.(1985)은 18 mm 이상 난포의 80%에서 난자가 획득되었는데 이는 난구예코가 있는 난포의 91%에 해당하며, 이중 성숙난자가 85.7%로 난구예코가 있는 난포의 77.8%에서 성숙난자가 획득되었다고 하였다. 또 환자의 일부에서는 난구예코의 수보다 많은 난자가 획득되기도 하였다. Roberts et al.(1985)은 난포내 예코가 있을 때 보다 많은 난자, 보다 성숙이 좋은 난자를 얻을 수 있었다고 하였다.

본 연구에서는 16 mm 이상 난포의 78.4%에서 난자를 획득할 수 있었고 이는 난구예코의 88.1%(163/185)에서 난자가 얻어진 셈이며 획득된 난자의 98.2%가 성숙된 난자이었다. 난포크기가 작아질수록 난자획득율은 현저하게 감소하였으며, 난자의 성숙도는 16 mm 이상의 난포군에 비하여 14 mm 미만의 난포군에서 미성숙난자가 유의하게 많았다. 이는 난포크기가 작아지면서 난구예코가 보이는 율이 낮으며 또한 난자획득이 어려운 것임을 나타내는 것이고 난포크기가 작을수록 난자의 성숙도가 떨어지는 것을 잘 보여주고 있다.

Bomsel-Helmreich et al.(1987b)은 hCG를 사용하지 않은 CC/hMG주기에서 커다란 여러개의 난포들이 수시간씩 성숙단계가 불일치(asynchronism)하였고 난자-난구 복합체의 과성숙이 발견되었다고 하였다. 이 난구세포의 확산은 생식선자극호르몬(gonadotropin)에 의하여 야기되며 외부에서 투여되는 hCG 등에 의하여 변형될 수 있을 것이라고 하였다. 한편 CC/hMG/hCG를 사용한 연구(Bomsel-Helmreich et al., 1987a)에서, hCG 투여 후 0시간에는 난구세포가 뭉쳐있고(dense) 핵은 배포(germinal vesicle)상태이었으며, 15시간에는 난구가 약간 해리되고 핵은 배포소실(germinal vesicle breakdown)되었으며, 20시간까지는 난구가 상당히 해리되고 핵은 중기 I 상태이었으며, 20시간 이후의 난포에서는 난구가 완전히 해리되고 중기 I 또는 중기 II 상태이었다고 하였다. 그래서 난구는 배란전 18시간 동안 완전히 해리된 상태로 지속되는 반면 난자핵은 중기 I 또는 중기 II의 상태로 계속 성숙이 일어나고 있는 중이라고 하였다. 이를 보면 난구의 해리 정도가 불완전하나 난자의 성숙을 어느정도 예고할 수 있는 것 같다.

한편 Laufer et al.(1984)은 난자-난구 복합체가 성숙된 난포액이 미성숙 난포액보다 FSH치가 두배정도 높아서 난포의 성숙이 서로 동일하

지 않은 것을 나타낸다고 하였으며, 이는 난자-난구 복합체가 FSH나 hCG에 충분히 노출되지 않았거나 생식선자극호르몬에 반응하는 능력의 차이일 것이라고 하였다. Bomsel-Helmreich et al.(1987a and b)의 연구에서도 동일 환자에서 작은 난포들은 난구의 해리정도나 핵의 성숙이 뒤떨어진 것을 볼 수 있었다.

본 연구에서도 난포크기가 작을수록 난구예코가 해리되는 정도가 현저히 감소하였으며 성숙난자의 획득도 감소하여서 난포가 적절한 크기 이상으로 성장하는 것이 성숙난자 획득에 중요한 것임은 틀림없으리라고 보인다.

난구예코가 나타나는 것과 임신과의 관계를 보면, Roberts et al.(1985)은 난포내 예코가 보인 환자들에서 임신율이 훨씬 높아 난포내 예코의 존재여부는 임신이 잘 될 것인지 예측하는데 유용하다고 하였으며, Cacciatore et al.(1985)의 보고에서 난구예코가 나타날 때 성숙된 난자가 현저히 많이 획득된다고 하였으며, 성숙된 난자가 많은 환자에서 임신율이 높은 것은 감안할 때 난구예코가 나타난 환자들에서 임신될 가능성은 보다 높다고 할 수 있을 것이다.

본 연구에서 보면 임신여부에 따라서 환자당 난포수는 차이가 없었으나 환자당 난구예코가 관찰된 갯수는 임신된 군에서 유의하게 많았으며 또한 해리된 난구예코의 갯수도 임신된 군에서 유의하게 많았다. 즉 난구예코 특히 해리된 난구예코가 많이 관찰된 환자들에서 임신될 가능성이 높은 것을 알 수 있었다.

임신 여부에 따라서 난자 획득율을 보면 환자당 난포수는 차이가 없었으나 환자당 획득된 난자의 갯수는 임신군에서 5.3 ± 4.4 개, 비임신군에서 3.7 ± 2.4 개로 임신군에서 유의하게 많았으며 성숙된 난자의 갯수도 임신된 군에서 유의하게 많았다. 이는 난구예코가 관찰된 난포에서 성숙된 난자가 잘 나오며 임신군에서 난구예코가 많이 관찰된 것으로 미루어 볼 때 임신군에서 성숙된 난자가 당연히 많이 획득되었을 것이라고 짐작해 볼 수 있다.

그러면 각 환자에서 난구예코의 수와 획득된 난자의 수 사이에 얼마나 밀접한 관련이 있는지 보면, Cacciatore et al.(1985)은 난구예코와 난자의 상관관계는 $r=0.48$, $p<0.001$ 이고 해리된 난구예코와 난자의 관계는 $r=0.66$, $p<0.001$ 이어서 해리된 난구예코와 난자가 획득될 확률간에 관련성이 대단히 높다고 하였다.

본 연구에서 성숙난자와 난구에코 사이의 상관관계는 $r=0.428(p<0.01)$ 이고 성숙난자와 해리된 난구에코 사이에는 $r=0.494(p<0.01)$ 로서 모두 밀접한 상관관계가 있었으며, 해리된 난구에코가 보일때 성숙난자가 획득될 가능성이 좀더 높은 것으로 나타났다. 86명의 환자중 해리된 난구에코가 없었던 2명에서도 성숙된 난자는 획득이 되었으며, 4명에서는 해리된 난구가 있었으나 성숙난자가 획득되지 못한 경우도 있었다. 1명에서는 난구에코가 하나도 없었으며 성숙난자도 얻지 못하였다. 전체적으로 보면 성숙난자가 난자에코의 수보다 더 많은 경우가 21/86이었고 더 작은 경우가 50/86으로 많은 경우에서 성숙난자가 난구에코의 수보다 적게 획득되었다. 해리된 난구에코의 경우에는 성숙난자가 더 많은 경우가 35/86, 난구에코가 더 많은 경우가 33/86으로 비슷한 분포의 오차가 있었지만 난구에코 대 성숙난자 1:1 비율에 아주 가까이 근접하지는 못하였다.

과배란유도 주기에서 난포가 다수 발달할때 가장 큰 난포라고 하여 반드시 가장 성숙했다고 볼 수는 없으며(Buttery et al., 1983), 비교적 작은 난포에서도 성숙된 난자가 획득되며 여러개의 난포를 흡인했을때 난포는 여러단계의 성숙도를 나타낼 수 있다(Garcia et al., 1983b).

본 연구에서 어떤 난자가 어떤 난포에서 나온 것인지 정확하게 합치시키기 어려웠기 때문에 이러한 오차가 난구에코와 성숙난자간의 상관관계에 비교적 영향을 많이 미쳤으리라 짐작된다. 또한 40%의 환자에서는 해리된 난구에코의 수보다 성숙난자가 더 많이 나왔기 때문에 해리된 난구에코가 나타나지 않는다고 하여 난포가 성숙되지 않았다고는 할 수 없을 것이며 해리된 난구에코가 보이면 그만큼의 성숙난자는 획득할 수 있을 것으로 사료된다.

저자들은 흔히 사용되는 3.5 MHz의 초음파 기계를 사용하였는데 비교적 작은 난포에서는 난포내 에코를 찾기가 쉽지 않았으며 기계적인 허상(artifact)과 실제에코를 구별하는 것도 중요한 문제점이었다. 이러한 문제들이 난구에코수와 실제로 획득된 성숙난자수 간에 오차를 만들 것이라고 사료된다. 저자들은 최근에 5.0 MHz의 경질(trans-vaginal)초음파 기계를 이용하여 난포를 관찰하였는데 복벽에서 관찰하는 것보다 영상이 깨끗하였고 난포내 에코도 좀더 확실하게 볼 수 있었다.

시험관아기 프로그램등의 과배란 주기에서 난포성장을 감시하는데 있어서 아직까지 초음파검사가 결정적이고 중요한 역할을 하는 것임은 틀림이 없다. 현재까지 난포수와 그 크기가 중요한 감시 대상이 되고 있지만 난포내 난구에코를 세밀하게 관찰함으로써 개개의 난포성숙을 판단하는데 도움이 되며 성숙난자를 얼마큼 얻을 수 있을지 어느정도 예측할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

난소난포가 발달하면서 난포내에 난구가 형성되고 이것이 난포내 초음파영상으로 나타나 난구에코로 보이게 된다. 또 난포가 성숙하면서 배란이 가까와지면 난구세포에 둘러싸인 난자가 난포액내에 자유로이 떠면서 난구에코가 난포벽과 분리되어 나타나고 좀더 퍼지게 된다. 이때의 초음파영상을 해리난구(dissociated cumulus)라고 하였으며 그렇지 못한 난구에코를 미해리난구(nodissociated cumulus)라 칭하였다. 저자들은 정상월경주기를 가진 86명의 불임증 환자를 대상으로 FSH/hMG/hCG를 사용하여 과배란을 유도한 후, 난자흡인 직전에 시행한 초음파검사에서 관찰된 난구에코의 양상과 난자흡인 후 획득된 난자와의 관계를 검토하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 직경 10 mm 이상되는 난포의 62.1% (410/660)에서 난구에코가 있었고 이중 75.1%(308/410)가 해리난구이었으며 난포가 클수록 난구에코가 관찰되고 해리되는 비율이 더욱 높았다.

2. 난포당 난자획득율은 52.1%(344/660)이었고 난포가 클수록 난자획득율은 더욱 높았으며 난자의 95.9%가 성숙난자이었다. 임신군이 비임신군보다 난포당 난자획득율 및 환자당 난자수가 유의하게 더욱 많았다.

3. 환자당 난포수 및 난구에코의 갯수는 임신여부에 따라 차이가 없었으나 환자당 해리난구의 갯수는 임신군이 비임신군보다 많았다.

4. 획득된 성숙난자수와 해리된 난구에코의 갯수간에 유의한 상관관계가 있었다.

이상의 성적으로 보아 초음파 검사시 난포내 난구의 초음파영상이 관찰되면 난포 및 난자가 성숙되었다고 볼 수 있을 것이다. 그러므로 과배란 유도시 난포성장을 감시할 때 난포의 크기뿐만 아니라 난포내 난구에코를 세밀히 관찰함으

로써 개개의 난포성숙을 판단하는데 도움이 되며 성숙난자를 얼마만큼 얻을 수 있을지 예측하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Bomsel-Helmreich, O., Salat-Baroux, J., Huyen, L.V.N., Antoine, J.M. and Durand-Gassel, I. : *Timing of nuclear maturation and cumulus dissociation in human oocytes stimulated with clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin, and human chorionic gonadotropin.* *Fertil. Steril.* 48 : 586, 1987.
- Bomsel-Helmreich, O., Salat-Baroux, J., Huyen, L.V.N., Antoine, J.M. and Durand-Gassel, I. : *Mature and immature oocytes in large and medium follicles after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin stimulation without human chorionic gonadotropin.* *Fertil. Steril.* 48 : 596, 1987.
- Bryce, R.L., Shuter, B., Sinosich, M., Stiel, J. N., Picker, R.H. and Saunders, D.M. : *The value of ultrasound, gonadotropin and estradiol measurement for precise ovulation prediction.* *Fertil. Steril.* 37 : 42, 1982.
- Buttery, B., Trounson, A., MacMaster, R. and Wood, C. : *Evaluation of diagnostic ultrasound as a parameter of follicular development in an in vitro fertilization program.* *Fertil. Steril.* 39 : 458, 1983.
- Cacciatore, B., Liukkonen, S., Koskimies, A.I. and Ylöstalo, P. : *Ultrasonic detection of a cumulus oophorus in patients with undergoing in vitro fertilization.* *J. I.V.F. E.T.* 2 : 224, 1985.
- 장윤석 : 체외수정에 관한 연구. 대한산부회지, 제30권 제2호 부록 : 1, 1987.
- Christie, A.D. : *Ultrasound and Infertility.* *Chartwell-Bratt, London, 1981* : 89.
- de Crespigny, L.C., O'Herlihy, C. and Robinson, H.P. : *Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 139 : 636, 1981.
- 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 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.
- Hackelöer, B.J., Fleming, R., Robinson, H.P., Adam, A.H. and Coutts, J.R.T. : *Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135 : 122, 1979.
- Hackelöer, B.J. and Robinson, H.P. : *Ultraschalldarstellung des wachen follikels und corpus luteum in normalen physiologischen zyklus.* *Geburts Frauenheilk* 38 : 163, 1978.
- Jones, H.W. Jr., Jones, G.S., 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.
- Kerin, J.F., Edmonds, D.K., Warnes, G.M., Cox, L.W., Seamark, R.F. and Matthews, C.D. : *Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements.* *Br. J. Obstet. Gynecol.* 88 : 81, 1981.
- Kerin, J.F., Kirby, C., Morris, D., McEvoy, M., Ward, B. and Cox, L.W. : *Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women.* *Fertil. Steril.* 40 : 620, 1983.
- Laufer, N., DeCherney, A.H., Haseltine, F.P. and Behrman, H.R. : *Steroid secretion by the human egg-corona-cumulus complexes in culture.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58 : 1153, 1984.
- Laufer, N., Tarlatzis, B.C., DeCherney, A.H.,

- Masters, J.T., Haseltine, F.P., MacLusky, N. and Naftolin, F. : *Asynchrony between human cumulus-corona cell complex and oocyte maturation after human menopausal gonadotropin treatment for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 42 : 366, 1984.*
- Lenz, S. : *Ultrasonic study of follicular maturation, ovulation and development of corpus luteum during normal menstrual cycles. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 64 : 15, 1985.*
- O'Herlihy, C., de Crespigny, L.J.C. and Robinson, H.P. : *Monitoring ovarian follicular development with real-time ultrasound. Br. J. Obstet. Gynecol. 87 : 613, 1980.*
- Picker, R.H., Smith, D.H., Tucker, M.H. and Saunders, D.M. : *Ultrasonic sings of imminent ovulation. J. Clin. Ultrasound 11 : 1, 1983.*
- Roberts, A.B., Graham, F.M. and Binkerd, P. : *Ultrasonic preovulatory follicular appearances as an indicator of the outcome of an in vitro fertilization cycle. Fertil. Steril. 43 : 560, 1985.*
- Sandow, B.A. : *Characteristics of human oocytes aspirated for in vitro fertilization. Infertility 6 : 143, 1983.*
- Smith, D.H., Picker, R.H., Sinosich, M. and Saunders, D.M. : *Assessment of ovulation by ultrasound and estradiol levels during spontaneous and induced cycles. Fertil. Steril. 33 : 387, 1980.*
- Ylöstalo, P., Lindgren, P.G. and Nillius, S.J. : *Ultrasonic measurement of ovarian follicles, ovarian and uterine size during induction of ovulation with human gonadotropins. Acta Endocriol.(Copenhagen) 98 : 592, 1981.*
-