

체외수정을 위한 과배란유도 주기에서 내인성 LH Surge의 발생에 관한 연구

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

김 탁 · 김선행 · 구병삼 · 주갑순

Clinical Evaluation of Endogenous LH Surge in Superovulation Cycle for I.V.F.

Kim Tak, M.D., Kim Sun Haeng, M.D., Ku Pyong Sham, M.D. and Joo Kap Soon, M.D.

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

ABSTRACT

71 cycles of 67 women were treated for superovulation induction in our IVF & ET program from May to September in 1988. Endogenous LH surges were occurred in 21 cycles out of 71 cycles. And then, we selected 50 cycles without endogenous LH surge treated in the same period as control group.

We compared egg recovery rate, egg maturity, fertilization rate, cleavage rate and pregnancy rate of study group with those of control group. We were able to detect more than 90% of endogenous LH surge by commencing daily LH monitoring on MCD 9. The egg recovery rate, egg maturity, fertilization rate, and pregnancy rate of the study group were not statistically different from those of the control group. Significantly lower cleavage rate was seen in the study group compared with that of control group. Above results suggested that the cycles with endogenous LH surge do not have to be abandoned and can be treated continuously to achieve successful pregnancy.

I. 서 론

Stephoe와 Edwards¹⁾에 의한 최초의 시험관아기는 자연배란주기에서 난자를 채취하여 임신에 성공한 것이었지만 자연배란주기에서는 양질의 많은 수의 난자를 얻을 수 있는 다난포 형성이 곤란하여 과배란 유도방법을 사용하여 임신 성공율을 높이고 있다. 체외 수정을 위한 과배란 유도제의 사용은 Traunson등²⁾이 Clomiphene citrate(이하 C.C라 약함)의 투여로 난포의 과배란을 처음 보고한 이후, Lopata등³⁾은 C.C에 Human menopausal gonadotropin(이하 HMG로 약함)을 추가하여 과배란 유도를 시행하였고 Garcia등⁴⁾은 HMG를 사용하여 높은 임신율을 얻었다고 보고하였다. Shoemaker등⁵⁾이 pure Follicular stimulating hormone(이하 FSH라

약함)으로 배란유도에 성공한 이후, Bernardas 등⁶⁾은 FSH+HMG사용으로 과배란 유도를 시행하여 난자 채취율과 임신율을 높였다고 보고하였다. 그러나 이러한 과배란 유도를 시행하는 경우 자연 배란이 일어나거나 난자가 과성숙될 수가 있고 황체화된 난포로부터 난자를 얻게 되어 양질의 배아를 자궁내 이식하는 숫자가 감소하게 된다⁷⁾. 내인성 LH surge는 과배란 유도 시 증가된 Estradiol(이하 E₂라 약함)치에 의해서 직접적으로 유발되나⁸⁾ C.C를 이용한 과배란 유도보다는 HMG와 FSH를 사용하여 과배란 유도를 하는 것이 내인성 LH surge의 빈도를 줄일 수 있다고 알려져 있다⁷⁻¹¹⁾ Messinis등¹²⁾은 과배란 유도와 연관이 있는 내인성 LH surge는 과자극 정도에 관계가 있는 요인들에 의하여 약화된다는 것을 발견하여 외부로부터 자극된 난소가 estrogen에 의한 LH surge를 억제하는 물질

을 분비한다고 제안하였다. 과배란 주기에서 내인성 LH surge가 발생이 된 경우, surge가 온 시각을 정확히 알 수가 없어서 난자 채취의 적절한 시기를 놓치는 경우가 많아 난자 채취율이 떨어지며 황체기 progesterone치도 낮아 임신율이 저하된다고 보고되어 cycle cancelation rate가 증가한다고 알려져 있다¹³⁾.

따라서 과배란 유도주기에서 내인성 LH surge가 발생된 경우 그 주기에서 surge가 발생한 연구군과 발생하지 않은 대조군에서, 난자 채취율, 난자 성숙도, 수정율, 난할율, 그리고 임신 성공율등을 비교 관찰해 보기위해서 본 연구를 시도하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1988년 5월부터 동년 9월까지 5개월간 불임을 주소로 본원 산부인과 불임 클리닉을 방문하였던 환자들 중, 모든 불임 검사가 끝나고 적응이 되는 환자에게서 체외 수정 및 배아 이식을 시행하였다. 그중 19명의 환자, 21주기에서 내인성 LH surge가 발생되어 이를 연구군으로 하고 동기간에 시행된 surge가 일어나지 않은 48명의 환자, 50주기를 대조군으로 하여 비교 관찰하였다. 이들 불임 환자의 연령 분포는 연구군이 23세~43세로 평균 31.8세 였으며 대조군은 24세~39세로 평균 30.1세였다. 이 두군에서의 체외 수정과 배아 이식이 시행된 원인은 기계적 요소가 48례로 68%를 차지하였고 남성적 요인이 13례로 18%, 원인 불명의 요인이 7례로 10%였으며 기계적 요소와 남성적 요인이 같이 있었던 경우가 3례로 4%를 보여 주었다. 본고에서 내인성 LH surge라고 분류한 기준은 첫째, 측정치가 기본 LH의 2배이상된 경우이거나, 둘째, 측정치가 과거 4일간의 LH 평균치의 2배이상 증가된 경우, 셋째, 측정치가 30mIU이상으로 증가된 경우등으로 정하였다.

2. 연구 방법

1) 과배란 유도

환자의 과배란 유도 방법은 월경 주기에 따라 월경 제 3일부터 C.C 100mg을 5일간 경구 투여하고 동시에 월경 제 6일째부터 HMG를 2앰플씩 근육 주사하거나 월경 제 3일과 4일에 FSH (Metrodine) 2앰플씩 주사하고 동시에 월경 제

3일째부터 HMG 2~3앰플씩 근육 주사하였으며 Human Chorionic Gonadotropin(이하 HCG로 약함)을 연구군에서는 surge의 발생을 발견한 즉시 10,000IU 근육 주사 하였고 surge가 발생하지 않은 군에서는 여성 난포가 18mm이상이 되거나 혈중 E₂치가 정점을 이룰 때 역시 10,000IU 근육 주사 하였다.

2) 난포 성장의 감시

a. 혈중 E₂치 및 LH치 측정

혈중 E₂치와 LH치 측정은 월경 제3일에 기본 E₂, LH, 때로 FSH등을 측정후 월경 제 6일째부터 매일 측정하였으며, 측정 시간은 매일 오전 8시 30분에 말초 혈액을 채취하여 RIA(Radioimmunoassay)방법을 이용하였다. Sensitivity는 10pg/ml이상, 민감도는 20~3,500pg/ml, inter-assay variance는 3.1% intrassay variance는 4.2%였고, estrogen과의 교차 반응도는 0.5%였다.

LH치의 측정 방법은 pharmacia LH RIA 100kit(Pharmacia AB, Uppsala Sweden)을 이용한 double antibody technigue을 사용하였고 Sensitivity는 2.5IU/L이상, 민감도는 5~250IU/L, 교차 반응도는 0.2%이하 였다.

b. 초음파 단층촬영

초음파 촬영은 월경 제 3일에 실시하여 골반강내의 이상 유무등을 관찰하고 월경 제 6일째부터 난자 채취 예정일까지 매일 실시하였으며 질식 초음파술에 의하여 난포 직경과 수를 계측하였다.

3) 난자 채취

난자 채취 방법은 HCG 10,000IU 투여 후 연구군에서는 24~32시간에 외래단위로 질식 초음파술에 의하여 질원개(Vaginal fornix)를 통하여 내경이 1.4mm인 가는 흡인 바늘을 사용하여 더글라스와천자(culdocentesis)를 시행하면서 일측은 15ml cornical tube에, 다른쪽은 10ml irrigation tube에 연결하고 난포내 난포액 흡인은 Craft-suction unit R 4145에 연결하여 foot pedal로 120~200mmHg의 압력하에서 난자 흡인을 시행하였고, 대조군에서는 34~36시간에 같은 방법으로 난자 흡인이 시행되었다.

4) 수정 및 배양

수정을 위한 정자의 준비는 난자 채취 전 정액 검사로 정자의 수, 운동성등을 미리 관찰하고, 만약 체외 수정 전, 남편의 정자를 채취하지 못하는 경우는 남편 정자를 냉동 보관 후 사용하

였으며, 대부분은 수정 2~3시간 전에 수음으로 정액을 얻어 수정 배양액 내의 정자의 농도가 $1 \times 10^6/ml$ 가 되도록하여 수정을 시킨 후 18시간에 성장 배양액에 옮기면서 난자의 상태 및 수정 여부를 관찰하였다.

5) 배아의 자궁내 이식과 임신의 확인

수정 후 48시간 이후에 배아가 2~8세포기가 되면 환자를 배천위(lithotomy position)로 눕힌 후 자궁내 이식을 시행하였다. 그 자세에서 잠시 안정을 취하였고 임신의 확인은 배아 이식 후 12일째에 혈청 β -HCG를 측정하여 임신 여부를 검사하였다.

양군간의 통계학적 분석은 student t-test 와 χ^2 -test를 이용하였다.

III. 연구 성적

1. 발생 빈도

전체 발생 빈도는 총 71주기 중 21주기에서 내인성 LH surge가 발생되어 29.6%였다.

과배란 유도에 사용된 약제에 따른 내인성 LH surge의 발생 빈도는 C.C+HMG를 사용한 경우는 총 37명의 주기중 9주기 즉, 24%에서 surge가 발생되었고, FSH+HMG을 사용한 경우는 총 34명의 주기중 12주기로 35.3%에서 surge가 발생되었으며, 약제에 따른 surge발생 빈도에는 통계학적 유의차가 없었다(Table 1).

2. 혈중 E_2 치와 LH치의 변화

연구군에서 대조군과 비교하여 E_2 치가 낮게 나왔으나, 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다(Fig. 1).

Fig. 2는 연구군 21주기의 surge가 온 날짜와 대조군 50주기의 HCG를 투여한 날짜를 월경일(menstrual cycle day)별로 분류하여 100분율로 나타낸 표이다. 연구군에서는 월경제 9일부터

Table 1. Incidence of endogenous LH surge according to stimulation protocol

	Surge group	Non-surge group	Total
C.C+P(%)	9(24.0)	28(76.0)	37
M +P(%)	12(35.3)	22(64.7)	34
p-value	NS	NS	

C.C : Clomiphene citrate, P : Pergonal

M : Metrodine, NS = not significant

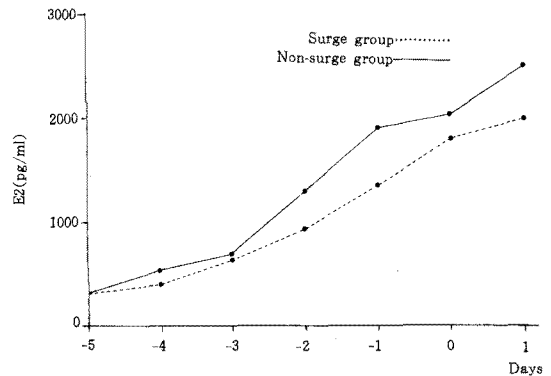


Fig. 1. Mean E_2 Levels.

Table 2. Egg recovery rate

	Surge group	Non-surge group	P
No. of cycles	21	50	
No. of follicles aspirated	182	448	
Mean No. of follicles aspirated	8.7	10.0	
No. of eggs aspirated	119	286	
Mean No. of eggs aspirated	5.7	6.4	NS
Egg recovery rate(%)	65.4	63.8	NS

NS = not significant

12일 사이에 90%에서 LH surge가 발생이 되었고 대조군에서는 월경제 10일부터 13일 사이에 80% 이상에서 HCG를 투여 받았다. 따라서 LH치의 측정은 월경제 9일째부터 시작하여도 LH surge를 90% 이상 발견할 수 있었다.

3. 난자 채취율과 성숙도

연구군에서 난포 흡입전에 이미 배란된 경우는 없었지만 1주기에서 난포액내의 난자를 관찰하지 못하였고 21주기에서 182개의 난포를 흡입하여 총 119개의 난자를 얻어 난자 채취율은 65.4%였으며 주기당 5.7개의 난자를 채취하였다. 대조군에서도 난포 흡입전에 이미 배란이 확인된 경우는 없었지만 5주기에서 난포액내의 난자를 관찰하지 못하였고 50주기에서 448개의 난포를 흡입하여 총 286개의 난자를 얻어 난자 채취율은 63.8%였으며 주기당 6.4개의 난자를 채취하였다. 이 두군간에 난자 채취율에 있어서 통계학적 유의차는 없었고, 난자 채취당 평균 난자

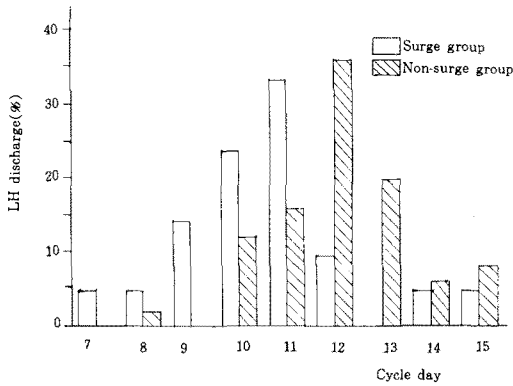


Fig. 2. Day distribution(%) of LH discharge(21cycles) and HCG administration(50cycles).

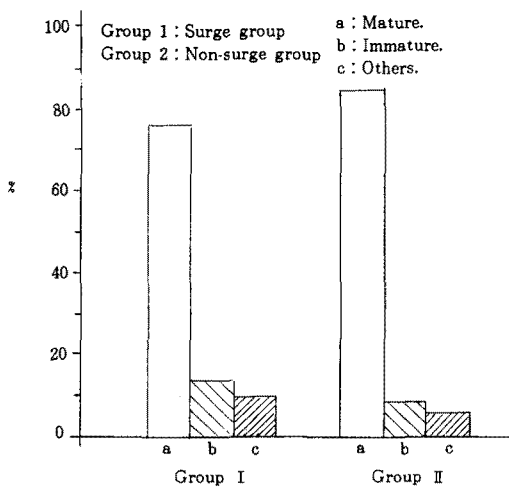


Fig. 3. Maturity of Retrieved Egg.

수는 유의차는 아니었으나, 연구군에서 낮았다 (Table 2).

Fig. 3은 난자의 성숙도를 나타낸 것인데, 연구군에서는 성숙 난자가 90개(76%) 미성숙 난자가 16개(14%) 기타 난자가 13개(10%)였고, 대조군에서는 성숙 난자가 243개(85%), 미성숙 난자가 26개(9%), 기타 난자가 17개(6%)로 두 군간에 난자 성숙도에도 유의한 차이가 없었다.

4. 난자 수정율과 난분할율

연구군에서는 insemination된 110개의 난자중 1개가 수정이 되어 수정율은 55.5%이고 이중 45개의 난자가 난할이 되어 난할율은 73.8%였고 대조군에서는 insemination된 난자가 273개로 그중 수정된 난자가 177개로 수정율은 64.8%

Table 3. Fertilization and Embryo cleavage rate

	Surge group (n=21)	Non-surge group (n=50)	P
No. of eggs aspirated	119	286	
No. of eggs inseminated	110	273	
No. of eggs fertilized(%)	61(55.5)	177(64.8)	NS
No. of embryos cleaved(%)	45(73.8)	165(93.2)	0.05

NS = not significant

Table 4. Pregnancy rate

	Surge group	Non-surge group	P
No. of cycles	21	50	
No. of embryo transferred cycles(%)	15(71.4)	41(82.0)	
Mean No. of embryos transferred	3.1	3.4	NS
No. of pregnancies	2	7	NS
Pregnancy rate per E.T.	13.3	17.1	NS

NS = not significant

그리고 난할이 온 것이 165개로 난할율은 93.2%였다. 그런데 두 군간에 수정율에는 통계학적인 의의가 없었지만 난할율에는 유의한 통계학적인 의의가 있었다(Table 3).

5. 배아의 자궁내 이식 및 임신율

연구군에서는 주기당 배아 이식율은 71.4%였고 평균 배아 이식수는 3.1개로 배아 이식당 임신율은 13.3%였다. 연구군에서는 주기당 배아 이식율이 82%였고 평균 배아 이식수는 3.4개로 배아 이식당 임신율은 17.1%로 두 군간에 통계학적인 의의는 없었다(Table 4).

Table 6는 배아 이식수에 따른 임신율을 나타낸 표인데 배아를 4개이상 이식한 경우가 연구군에서는 26.7%인 반면 대조군에서는 41.5%로 더 높게 나왔으나, 통계학적인 의의는 없었다.

Table 5는 혈중 E₂치에 따른 체외 수정 및 배아

Table 5. IVF-ET results according to serum E₂ level

	Surge group		Non-surge group	
	E ₂ <1200*	E ₂ ≥1200	E ₂ <1200	E ₂ ≥1200
No. of OPU cycles(%)	6(28.6)	15(71.4)	14(28.0)	36(72.0)
Mean No. of follicles aspirated	5.8	9.8	3.7	11.0
Mean No. of eggs aspirated	3.2	6.7	2.3	7.1
Mean No. of eggs fertilized	1.7	3.4	1.9	4.2
Mean No. of embryos cleaved	0.8	2.7	1.7	3.9
No. of embryo transfer cycles(%)	4(66.7)	11(73.0)	9(64.3)	32(88.9)
Mean No. of embryos transferred	2.5	3.4	2.8	3.5
No. of pregnancies(%)	0	2(18.2)	0	7(21.9)

*E₂level(pg/ml)

Table 6. Pregnancy rate

No. of embryos transferred	No. of patients		No. of pregnancies		Pregnancy rate(%)	
	Group I (%)*	Group II (%)*	Group I	Group II	Group I	Group II
1	2(100)	4(100)	0	0	0	0
2	2(86.7)	10(90.2)	0	1	0	10.0
3	7(73.3)	10(65.9)	1	3	14.3	30.0
4	1(26.7)	5(41.5)	0	0	0	0
5	3(20)	12(29.3)	1	3	50.0	25.0

Group I : Surge group NS : not significant Group II : Non-surge group *Cumulative%

이식의 결과를 나타낸 표인데, 연구군과 대조군을 혈중 E₂치가 1,200pg/ml 이상, 이하의 두 경우로 분류하여 각각 임신율은 비교하였다. E₂치가 1,200pg/ml 이하인 경우에는 연구군이나 대조군에서 1명도 임신이 되질 않았으나 E₂치가 1,200pg/ml 이상인 경우에는 연구군에서는 18.2%, 대조군에서는 21.9%의 임신율을 보여 주었다.

IV. 고 찰

과배란 유도주기에서 Gonadotropin 치료시 증가되는 혈중 E₂치와 동시에 내인성 LH surge가 나타나는 경우가 흔히 있는 바, 이는 지속적인 난포 및 난자의 성숙에 지장을 초래하거나 난자 채취전에 배란을 유발하는 등의 장애 요인으로 작용하는데 이의 발생은 Gonadotropin 치료에 의하여 높아진 혈중 E₂치에 의하여 직접적으로 유발된다^{8,14~16,19}. 그런데 혈중 E₂치가 500pg/ml 이상을 보인 경우에도 Gonadotropin 치료를 받은 환자의 대부분에서 내인성 LH surge가 발생되지 않는 것은 과자극된 난포에서 이를 억제하는 inhibin like action을 갖는 혈중 단백^{17,18}.

¹⁹과 Sopolak와 Hodgen등²⁰이 최근 제안한 LH surge-inhibiting factor가 분비되는 것에 기인한 것으로 설명되고 있다. inhibin like protein은 선택적으로 FSH의 분비를 저하시키지만 그 양이 증가되면 LH의 분비를 또한 억제하는데 이는 estrogen과의 dose-dependent competitive mechanism에 의하여 이루어진다^{21,22}. 내인성 LH surge가 외부의 Gonadotropin에 의해서 억제되는 기타 가설은 HMG에 의하여 유도된 premature luteinization에 의한 황체 호르몬 증가의 이차적으로 LH 생성이 억제된다고 하는 것이다²³. 과배란 유도주기에서 내인성 LH surge의 발생 빈도는 다양하여, 주로 배란 유도에 사용되어진 약제나 그에 대한 개개인의 반응도에 의해서 차이가 있는데 보고자에 따라 9-50%^{24~29}를 보고하고 있다. Australian team^{3,24}에 의하여 처음 시도된 C.C의 단독 사용이 내인성 LH surge 발생과 연관이 많다고 보고된 반면 British team³에 의하여 제안되고 Norfolk group^{4,11}에 의하여 개발된 HMG의 사용은 종종 이를 억제한다고 보고되어 왔다^{22,31}. 그러나 HMG 단독 사용 보다는 C.C과 HMG를 병행해서 사용하는 것이

surge의 발생 빈도를 더 낮출 수 있다고도 보고⁸⁾되어 Vargyas et al³²⁾은 HMG단독 투여시 33%에서 surge가 발생되었고 반면에 C.C과 HMG를 같이 투여 받은 환자군에서는 0~15%에서 surge발생을 보고 하였다. North Carolina 대학의 프로그램³³⁾에서도 HMG단독 사용이 경우 surge발생이 21%인 반면 C.C과 HMG병행 요법은 단지 9.8%의 surge발생을 보고하고 있다. 본 연구에서는 C.C + HMG를 사용한 경우는 24%, FSH+HMG를 사용하여 과배란 유도를 한 경우는 34%로 타 보고와 유사한 결과를 보였다.

내인성 LH surge의 발생 가능성이 높은 환자들은 ① 내인성 LH surge의 과거력이 있는 경우, ② 혈중 E₂치가 급속히 증가하거나, 2,000pg/ml이상인 경우, ③ folliculogenesis가 비교적 높은 용량으로 유도되는 경우, ④ 주위의 다른 난포들에 비해서 비정상적으로 커다란 난포가 자라는 경우, ⑤ 여러 개의 난포 형성이 되지 않은 경우 등이다^{13,14)}.

내인성 LH surge의 정의는 Glasier et al³⁵⁾에 의하면 LH 측정치가 과거 4일간의 평균의 80% 이상 증가될 경우와 혈중 LH나 황체 호르몬이 지속적으로 증가를 보이는 경우로 한정하였고, North Carolina 프로그램³³⁾에 의하면 배란유도 5일째에 얻어진 기준 측정치의 2배 이상이 되거나, 절대 측정치가 30mIU/ml 이상인 경우로 한 반면, K. Drosch 등¹³⁾은 LH 측정을 8:00/AM, 12:00/noon, 4:00/pm의 하루에 3번 측정을 하는데 과거 2번 측정치의 평균의 2배 이상으로 증가된 경우로 정의하였다. Paulo Serafini 등³⁶⁾은 혈중 황체 호르몬이 일정하게 증가하면서 LH의 지난 2일간의 얻어진 수치보다 적어도 50% 이상의 증가를 보일 때로 정의하였다. 본 연구에서는 LH surge의 정의를 측정치가 기본 LH 측정치의 2배 이상된 경우이거나, 측정치가 과거 4일간의 LH 측정치의 평균치의 2배 이상 증가된 경우 그리고 측정치가 30mIU 이상으로 증가된 경우등으로 정하였다.

내인성 LH surge가 온 환자들에게서 양질의 난자를 얻는데 직접적으로 관련이 있는 것이 난자 채취의 정확한 시간이다¹³⁾. Surge가 보통은 오전 5:00~9:00 사이에 종종 일어난다^{9,41)}고 하지만, 확실한 시작 시각을 알 수가 없기 때문에 난자 채취의 optimal time을 정하는 것은 그리 쉬운 일이 아니다. 그렇기 때문에 surge가 온 프로그램이 취소되는 경우가 많은데, 만약

surge를 예측할 수 있다면, 취소되는 프로그램의 숫자를 줄일 수 있을 것이다. Paulo Serafini 등³⁶⁾에 의하면, 황체 호르몬이 내인성 LH surge가 발생하는 날의 아침 혈중에 상당히 증가한다고 하여 2배이상 증가된 경우는 LH surge를 64.4%에서 예측이 가능했고 4배이상 증가된 경우에는 93.5%에서 LH surge를 예측할 수 있었다고 보고하고 있다. Blumenfeld et al³⁷⁾은 최근 daily LH 측정이 LH surge를 예측하는 지표로 삼을 수는 없다고 한 반면, Macname과 Howles 등³⁸⁾은 대부분의 프로그램에서 모두 사용할 수는 없지만 4시간 간격으로 측정된 노중 LH값이 surge를 예견하는데 도움을 줄 수 있다고 주장하였다. Kathleen Droesh 등¹³⁾에 의하면 LH surge가 발생한 주기에서 양질의 성숙난을 얻는데 혈중 E₂치가 HCG 투여와 난자 채취 사이의 가장 적당한 시간 간격을 결정하는데 도움을 줄 수 있다고 하여 HCG 투여후, 같은 간격의 시간 사이를 두고 난자를 채취한 결과 혈중 E₂치가 15%이상 감소된 경우가 혈중 E₂치가 증가하거나, 정점을 이루거나 혹은 15% 이하로 감소된 경우보다 좀더 많은 성숙난을 얻을 수 있다고 보고 하였다. 즉 후자의 경우 많은 성숙난을 얻기 위해서는 surge발생후, HCG를 투여한 다음 난자가 충분히 성숙 될 때까지 24~36시간 정도 기다려야 한다고 주장했다.

Reijo Punnonen 등³⁹⁾의 연구에 의하면 주기당 18%에서 내인성 LH surge가 발생 되었는데 채취된 난자의 수는 대조군과 별 차이가 없었다. 이 결과는 본 연구와도 일치하였다. 그러나 난할율의 비교에 있어서는 대조군의 난할율이 55%인데 비해서 surge가 발생된 18%중, 12%에서는 LH surge 발생후 12시간 이내에 HCG가 투여된 경우로 50%의 난할율을 보여주어 별 차이가 없었으나 나머지 6%에서는 LH surge 발생후 12시간이 경과한 후에 HCG가 투여된 경우로 이때에는 난할율이 24%로 현저하게 떨어짐을 보고하여 이런 경우에는 난자 채취의 취소를 고려해 보아야 할 것이라고 주장한 바 있다. 또한 Bernard Lejeune 등¹⁸⁾은 내인성 LH surge가 온 경우에 난포 성숙의 minimal criteria로 적어도 1개의 난포가 19mm 이상이 되어야 하고, 17mm이상의 난포당 혈중 E₂치가 400pg/ml 이상이거나, 전체 혈중 E₂가 1,500pg/ml 이상이 되면 난자 채취를 하여도 되지만 그렇지 않을 시에는 취소할 것을 권하고 있다. 이와 유사하게

Izu Eibschitz등¹⁰⁾도 내인성 LH surge가 온 경우에 전체 혈중 E₂치가 1,200pg/ml 미만이고 14 mm이상의 난포가 3개 미만인 경우는 난자 채취를 시행하지 않는 것이 좋다고 설명하고 있다. 본 연구에서도 혈중 E₂치가 1,200pg/ml 미만인 경우에는 연구군이나 대조군에서 난자 회수율, 수정율, 난할율등이 혈중 E₂치가 1,200pg/ml 이상인 경우에 비해 현저하게 떨어졌으며, 임신이 성공된 경우가 없었기 때문에 내인성 LH surge가 발생되고 혈중 E₂치가 1,200pg/ml미만인 경우, 난자 채취를 시행할 때는 신중을 기해야 할 것이다.

내인성 LH surge가 온 경우에 Tzong An Wang 등⁹⁾은 채취된 난자의 수나 이식된 배아의 수는 대조군과 비교해 볼 때 통계학적으로 유의하게 낮았다고 보고하였으나 본 연구에서는 유의한 차이를 발견할 수가 없었다. 또한 난자 채취당 임신 성공율은 20%대 16%로 오히려 surge가 일어난 연구군에서 통계학적으로 유의한 차이는 아니었지만 높게 나타났다고 보고하였다. Ko En Huang 등¹⁹⁾은 대조군보다 연구군에서 미성숙난이 좀더 많았고 수정율과 난할율도 낮았지만, 난자 채취당 임신 성공율은 9.8%대 11.5%로 별 차이가 없었음을 보고하였다. 반면 Lejeune 등⁴⁰⁾은 surge가 일어난 21주기에서 임상적 임신의 경우는 한 경우도 없었음을 보고하였고, Izu Eibschitz 등¹⁰⁾도 surge가 일어난 연구군에서 난할율과 배아 이식당 임신 성공율은 대조군과 비슷하였지만, 난자 채취율과 난자 채취당 임신 성공율은 저하 되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 연구군에서 난자 회수율, 난자 성숙도, 수정율, 임신 성공율등이 연구군과 대조군에서 별 차이가 없었고, 난할율에 있어서는 연구군에서 통계학적으로 유의하게 낮게 나타났다. 그런데 난자 성숙도에 유의한 차이가 없었기 때문에 이번 연구에서 난할율의 유의한 차이에 대하여 설명하기는 어렵지만, 난자의 형태학적 특성이 in vitro에서의 수정 및 난할율과 그 이후의 배 발생과 항상 일치하지는 않는 것 같다.

인간 체외 수정 및 배아 이식 프로그램에서 내인성 LH surge가 발생했을 때 이의 처치에 대한 연구도 중요하지만, 역시 발생 이전에 예방이나 적시의 발견에 역점을 두는 것이 더욱 중요하리라 여겨진다. GnRH Agonists와 Antagonists에 대한 좀더 많은 실험과 연구가 이 문제를 어느정도 해결할 수 있을 것이라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Steptoe, P.C. and Edwards, R.G : *Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet* 2 : 366, 1978.
- 2) Trounson, A.O., Leeton, J.F. and Wood, C. et al : *Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle, Science*, 212 : 681, 1981.
- 3) Lopata A : *Conceptus in human in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil. Steril.* 40 : 289, 1983.
- 4) 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 : 74, 1983.
- 5) Schoemaker, J., Wentz, A.C. and Jones G.S. et al : *Stimulation of follicular growth with "pure" FSH in patients with anovulation elevated LH levels. Obstet Gynecol.* 51 : 270, 1978.
- 6) 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. Fertil. Steril.* 43 : 373, 1985.
- 7) Moor, R.M., Hay, M.F., Dott, H.M. and D.G. : *Macroscopic identification and steroidogenic function of atretic follicles in sheep. J. Endocrinol.* 77 : 309, 1978.
- 8) Luther M. Talbert, M.D : *Endogenous luteinizing hormone surge and superovulation. Fertil. Steril.* 49 : 24, 1988.
- 9) Tzong-An Wang, D. Randall Armant, Melvin L. Taymor, Machel M. Seibel : *The influence of exogenous human chorionic gonadotropin cycles with spontaneous luteinizing hormone surges on the outcome of in vitro fertilization. Fertil. Steril.* 48 : 613, 1987.
- 10) IZU Eibschitz, Joelle C, Belaisch-Allart,

- Rene Frydman : *In vitro fertilization management and results in stimulated cycles with spontaneous luteinizing hormone discharge*, *Fertil. Steril.* 45 : 231, 1980.
- 11) Jones, H.W. Jr, Jones, G.S., Andrews, 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.
 - 12) Messinis, I.E., Templeton, A., Baird, D.T : *Relationships between the characteristics of endogenous luteinizing hormone surge and the degree of ovarian hyperstimulation during superovulation induction in women*. *Clin. Endocrinol.* 25 : 393, 1986.
 - 13) Kathleen Drosch, Georgeanna Seegar Jones, Suheil J. Muasher : *Timing of oocyte retrieval in cycles with a spontaneous luteinizing hormone surge in a large in vitro fertilization program*. *Fertil. Steril.* 50 : 451, 1988.
 - 14) Maha M. Mahadevan, Judy Fleethan, Patrick J. Taylor, Arthur Leader, Anthony H. Pattinson : *The effect of the day of initiation of ovarian stimulation in the day of luteinizing hormone surge and outcome of in vitro fertilization*. *Fertil. Steril.* 47 : 976, 1987.
 - 15) Shahla Nader, Albert S. Berkowitz, Nabil Maklad, Don P. Wolf, and Berel Held : *Characteristics of patients with and without gonadotropin surges during follicular recruitment in an in vitro fertilization/embryo transfer program*. *Fertil. Steril.* 45 : 75, 1986.
 - 16) A.O. Trounson and R. Calabrese : *Changes in plasma progesterone concentrations around the time of the luteinizing hormone surge in women superovulated for in vitro fertilization*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59 : 1075, 1984.
 - 17) Burt A. Littman, Gary D. and Hodgen : *Human menopausal gonadotropin stimulation in monkeys : Blockade of the luteinizing hormone surge by a highly transient ovarian factor*. *Fertil. Steril.* 41 : 440, 1984.
 - 18) Bernard Lejeune, Michel Degueldre, Michel Camus, Marcel Vekemans, Luc Opsomer, and Fernand Leroy : *In vitro fertilization and embryo transfer as related to endogenous luteinizing hormone rise or human chorionic gonadotropin administration*. *Fertil. Steril.* 45 : 377, 1986.
 - 19) Ko-En Huang, Shiuh Young Chang, Eberhard K. Muechler, Margaret C. Graham : *The outcome of continued treatment of luteinizing hormone-surged cycles in vitro fertilization with the use of human menopausal gonadotropin*. *Fertil. Steril.* 47 : 816, 1987.
 - 20) Sopelak V.M. and Hodgen G.D. : *Blockade of the estrogen-induced luteinizing hormone surge in monkeys : A nonsteroidal, antigenic factor in porcine follicular fluid*. *Fertil. Steril.* 41 : 108, 1984.
 - 21) Chari S, Hopkinson C.R.N, Daume E, Strum G : *Purification of "inhibin" from human ovarian follicular fluid*. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 90 : 157, 1979.
 - 22) Ferraretti, A.P., Garcia, J.E., Acosta, A.A. and Jones G.S. : *Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization in normally menstruating women*. *Fertil. Steril.* 40 : 742, 1983.
 - 23) Dizerega, G.S. and Hodgen, G.D. : *The primate cycle : Suppression of human menopausal gonadotropin induced follicular growth in the presence of the dominant follicle*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50 : 819, 1980.
 - 24) Fishel, S.B., Edwards, R.G. and Purdy, J.M. : *Analysis of 25 infertile patients treated consecutively by in vitro fertilization at Bourn Hall*. *Fertil. Steril.* 42 : 191, 1984.
 - 25) Wood, D, McMaster, R. and Rennie, G, Trounson A, and Leeion J : *Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer*. *Fertil. Steril.* 43 : 245, 1985.

- 26) Johnson, I., Lopata, A., Hoult, I., Kellow, G. and du Plessis Y. : *In vitro fertilization : The challenge of the eighties. Fertil. Steril.* 36 : 699, 1981.
- 27) Muasher, S.J., Garcia, J.E. and Rosenwaks, Z. : *The combination of follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. Fertil. Steril.* 44 : 62, 1985.
- 28) Marrs, R.P., Vargyas, J.M., Hoffman, D. and Yee, B. : *Use of various ovarian stimulation methods to improve oocyte and embryo production for human in vitro fertilization. In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, Edited by M Sepala, RG Edwards. New York, The New York Academy Sciences, p 113, 1985.*
- 29) Levran, D., Lopata, A., Nayudu, P.L., Martin, M.J., McBain, J.C., Bayly, C.M., Speirs A.L. and Johnston W.I.H. : *Analysis of the outcome of in vitro fertilization in relation to the timing of human chorionic gonadotropin administration by the duration of estradiol rise in stimulated cycles. Fertil. Steril.* 44 : 335, 1985.
- 30) Edwards, R.G., Steptoe, P.C. and Purdy, J.M. : *Establishing fullterm human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br. J. Obstet. Gynaecol.* 87 : 737, 1980.
- 31) Jones, G.D. : *Update on in vitro fertilization. Endocr Rev.* 5 : 62, 1984.
- 32) Vargyas, J.M., Morente, C., Shangold, G. and Marrs, R.P. : *The effect of different methods of ovarian stimulation for human in vitro fertilization and embryo replacement. Fertil. Steril.* 42 : 745, 1984.
- 33) Talbert, L.M. and Hammond, M.G. : *Unpublished data.*
- 34) Laufer, N., DeCherney, A.H., Haseltine, F.P., Polan, M.L., Mezer, H.C., Dlugi, A.M., Sweeney, D., Nero, F. and Naftolin, F. : *The use of high-dose human menopausal gonadotropin in vitro fertilization program. Fertil. Steril.* 40 : 734, 1983.
- 35) Glasier, A., Thatcher, S.S., Wickings, E.J., Hillier, S.G. and Baird, D.T. : *Superovulation with exogenous gonadotropins does not inhibit the luteinizing hormone surge. Fertil. Steril.* 49 : 81, 1988.
- 36) Serafini, P., Stone, B., Kerin, J., Jatzofin, J., Quinn, P. and Marrs, R. : *Occurrence of a spontaneous luteinizing hormone surge in superovulated cycles-predictive value of serum progesterone. Fertil. Steril.* 49 : 86, 1988.
- 37) Blumenfeld, Z., Martin, M., Monroe, S., Andreyko, J., Dandekar, P. and Glass, R. : *Comparison of the incidence of premature ovulation with different stimulation protocols in an IVF program. Presented at the Forth-First Annual Meeting of The American Fertility Society, Chicago, September 28 to October 2, 1985. Published by The American Fertility Society in Abstr. Suppl, p 53. Abstr 96.*
- 38) Macnamee, M.C. and Howles, C.M. : *The occurrence, characteristics and management of the LH surge in IVF. Hum Reprod 2(suppl 1) : 46, 1987.*
- 39) Reijo Punnone, Ralph Ashorn, Pekka Vilja, Pentti K. Meinonen, Erkki Kujansuu, Pentti Tuohimaa : *Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in vitro fertilized embryos Fertil. Steril.* 49 : 479, 1988.
- 40) Lejeune, B., Degueldre, M., Camus, M., Vekemans, M., Opsomer, L. and Leroy, F. : *In vitro fertilization and embryo transfer as related to endogenous luteinizing hormone rise or hormone rise or human chorionic gonadotropin administration. Fertil. Steril.* 45 : 377, 1986.
- 41) Machel M. Seibel., William Shine., Diane M., Smith. and Melvin L. Taymor : *Biological rhythm of the luteinizing hormone surge in woman. Fertil. Steril.* 37 : 709, 1982.