

과배란유도 월경주기에서 혈중 Estradiol Androstenedione 및 Testosterone 농도의 동태에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김 종 화 · 이 진 용

= Abstract =

Studies on Serum Estradiol (E2), Androstenedione (ADD) and Testosterone (T) Levels in the Hyperstimulated Ovulatory Cycles

Jong Hwa Kim, M.D. and Jin Yong Lee, M.D.

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

It is now common practice to attempt ovarian hyperstimulation in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) to promote the development of multiple preovulatory follicles and to maximize the number of mature egg available. There are several drugs for hyperstimulation such as clomiphene citrate only, clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG only. Accumulated experience has shown that the hyperstimulation of the ovary in IVF-ET results in high pregnancy rate. But the hyperstimulation of the ovary in IVF-ET may cause the hyperandrogenism, so we must consider the adverse effect on pregnancy rate of the hyperandrogenism. Little is known about the functional significance of androgen for the follicular growth, however, the hyperandrogenism might interfere with oocyte maturation.

The aim of the present investigation was to determine the serum profiles of estradiol, androstenedione and testosterone during the hyperstimulated menstrual cycles in IVF.

The results were summarized as follows:

1. There was a gradual increase in the mean levels of serum estradiol, androstenedione, and testosterone approaching follicular maturation.
2. The mean serum estradiol levels in the hyperstimulated groups were significantly higher than that in the control group in late follicular phase and ovum retrieval (ovulation) day ($p < 0.01$).
3. The mean serum androstenedione levels in the clomiphene citrate groups were significantly higher than that in the control group in late follicular phase ($p < 0.01$). There was no statistically significant difference in the mean serum androstenedione levels between the control group and the HMG group ($p > 0.05$).
4. There was no statistically significant difference in the mean levels of testosterone among each group ($p > 0.05$).
5. There was no statistically significant difference in the mean levels of estradiol, androstenedione and testosterone between the fertilized patients and non-fertilized patients in clomiphene citrate and HMG group ($p > 0.05$).

서 론

체외수정(in vitro fertilization, IVF) 및 배아의 자궁내이식(embryo transfer, ET)을 시행하는데 가장

*본 연구는 1986년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

중요한 것은 과배란유도(hyperstimulation)이며, 과배란유도는 다수의 성숙된 난자를 많이 생성하여 수정율을 높이고 더 나아가 임신율을 높이는 데 그 목적이 있다. 과배란유도시 수정율과 임신율에 영향을 줄 수 있는 요인들은 난자들의 부동시성, 황체기 이상, 황체화의 조숙, 항난호르몬적인 영향 등 여러 가지가 있을 수 있지만, 과다남성호르몬의

분비도 한 요인이 될 수 있다고 생각되었다. 그러나 지금까지 발표된 보고들을 보면 배란유도시 혈중 androstenedione(이하 ADD로 약함)과 testosterone(이하 T로 약함)농도의 변화에 대한 보고는 많이 있었지만 과배란유도시 과배란유도의 방법에 따른 혈중 estradiol(이상 E₂로 약함), ADD 및 T 농도의 변화에 대한 보고는 별로 없었다. 과배란유도를 위한 약제로는 clomiphene citrate 단독투여, clomiphene citrate와 성선자극호르몬(human menopausal gonadotropin, 이하 HMG로 약함)의 복합투여, HMG 단독투여 등이 주로 사용되고 있다(Hiller 등, 1985).

1961년 Greenblatt 등에 의해 clomiphene citrate가 배란유도에 처음 쓰이기 시작한 이래 이 약제는 배란유도에 가장 적당한 것으로 알려져 왔으며, 1981년 Trounson 등(1981)과 Johnston 등(1981)에 의해 체외수정에 성공적으로 사용되기 시작하였다. 그러나 clomiphene citrate로 배란유도시 배란율은 57~91%인데 반하여 수태율은 25~43%로 보고되고 있으며(Kase 등, 1967; Karow와 Payne, 1968; MacGregor 등, 1968; MacLeod 등, 1970; Rust 등, 1974; Garcia 등, 1977; Gorkitsky 등, 1977; Gysler 등, 1982; Hammond 등, 1983), 이와 같이 배란율은 높으나 수태율이 낮은 이유로는 주로 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, 이하 FSH로 약함)과 황체화호르몬(luteinizing hormone, 이하 LH로 약함)의 자극으로 인한 난포호르몬적인 효과가 주된 이유라고 생각되어 지고 있으나(Maxson 등, 1984), Dupon 등(1973)에 의하면, 과다남성호르몬의 분비도 배란율은 높으나 수태율이 낮은 원인중의 하나로 생각된다고 보고하였다.

Gemzell 등(1965)에 의해 HMG가 배란유도에 사용될 때 HMG는 과배란유도에도 사용되어져 왔다. HMG로 배란을 유도할 경우에는 LH의 증가로 인하여 난소의 기질세포에서 ADD의 분비를 자극할 것으로 추정됨에도 불구하고 Wu(1977)은 혈중 androgen의 상승이 없는 것으로 보고하였다.

1983년 Lopata는 clomiphene citrate와 HMG를 함께 사용하여 과배란유도를 하였으며, 현재 과배란유도시키는 방법으로 많이 사용되고 있다. 이 방법을 사용하였을 경우에 적당한 시기의 성숙된 난자를 더 많이 채취하여 더 많은 난자를 자궁내에 이식할 수 있었다(Lopata, 1983; Quigley 등, 1984).

본 연구에서는 과배란유도 방법에 따라 E₂, ADD와 T의 혈중농도가 어떻게 변화하며, 더 나아가 수정율에 어떤 영향을 미칠 수 있는가를 보기 위하여 정상배란성 월경주기를 가진 환자들을 HMG 단독

투여, clomiphene citrate와 HMG 복합투여, clomiphene citrate 단독투여로 각각 과배란유도를 하여 배란일 주위에서 과배란유도된 환자들과 과배란유도를 하지 않은 대조군환자들 사이의 혈중 E₂, ADD 및 T 농도의 변화를 비교 관찰하였고, 또한 clomiphene citrate와 HMG 복합투여로 과배란유도한 환자들중, 수정군과 비수정군 사이에 혈중 E₂, ADD 및 T 농도에 차이가 있는가를 관찰하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1984년 2월부터 1985년 7월까지 서울대학교병원 산부인과 체외수정 프로그램에 등록이 되어 시술을 받은 25~38일의 정상배란성 월경주기를 가진 30명을 무작위로 선정하였다. 제 1군은 HMG와 human chorionic gonadotropin(이하 HCG로 약함)으로 과배란유도시킨 11명으로 연령은 만 24세에서 37세사이였다. 제 2군은 clomiphene citrate와 HMG로 과배란 유도시킨 11명으로 연령은 만 28세부터 37세사이였다. 이중 수정된 환자가 5명, 수정안된 환자가 6명이였다. 제 3군은 clomiphene citrate와 HCG로 과배란유도시킨 8명으로, 연령은 만 26세에서 34세사이였다. 제 4군은 대조군으로 정상 월경주기를 가진 만 25세부터 36세 사이의 기혼여성으로 불임의 원인중 여성인자는 남성인자로 인하여 배우자간 인공수정(Artificial Insemination Husband, 이하 AIH로 약함)이나 비배우자간 인공수정(Artificial Insemination Donor, 이하 AID로 약함)을 시행한 12명이였다.

2. 연구방법

1) 과배란유도

제 1군은 월경 제 3일부터 HMG(Pergonal, Sero-no, Laboratories, Inc., Gandolph, MA), 150IU(FSH 150IU: LH 150IU)를 매일 오후 6시에 근주하였다. 환자가 난포호르몬 저반응자(low estrogen responder)인 경우에는 혈중 E₂농도가 400pg/ml 이하이어도 생물학적이동(biologic shift)이 3일 이상 나타나면 HMG 투여를 중단하였다. 생물학적 이동의 기준은 자궁경부의 변화(자궁점액량 > 0.15ml, 투명한 점액, 침엽화현상 4+, 자궁점액의 길이(spinnbarkeit) > 10cm, 자궁경관의 계대) 5가지중 4가지가 나타나고 질측벽도말검사법을 시행하여 핵층세포(pyknotic cell)가 30%이상 나타날 때를 기준으로 하였다. HMG 투여중단 50시간후에 HCG 10,000 IU를 근주하였다. 환자가 정상 난포호르몬 반응자

(normal estrogen responder)인 경우에는 혈청 E_2 농도가 400~800pg/ml에 도달하고 자궁경부 점액에 변화가 나타나면 HMG투여를 중단하였다. HMG투여중단 50시간 후에 HCG 10,000IU를 근주하였다. 그러나 혈중 E_2 농도가 400pg/ml이상이지만 자궁경부점액에 변화가 나타나지 않을 경우에는 HMG 75IU(FSH 75IU: LH 75IU)로 감량하여 주사하였다. 환자가 난포호르몬 고반응자(high estrogen responder)인 경우에는 생물학적 이동의 유무에 관계없이 혈중 E_2 농도가 900pg/ml 이상이 되면 HMG투여를 중단하고 HMG투여 중단 50시간 후에 HCG 10,000IU를 근주하였다.

제 2군의 경우에는 월경 제 5일부터 월경 제 9일

까지 clomiphene citrate 100mg을 경구복용시켰다. 제 2군중 월경주기 제 9일에 측정된 혈중 E_2 농도가 100pg/ml이하이면서 초음파단층촬영상 가장 큰 난포의 직경이 14mm이하인 경우에는 월경주기 제 9일부터 HMG 150IU를 근주하였다. 그 이후의 방법은 제 1군의 경우와 동일하였다.

제 3군의 경우에는 월경 제 5일부터 월경 제 9일까지 clomiphene citrate 100mg을 매일 복용시켰다. 월경 제 9일부터 매일 혈중 E_2 농도를 측정하고 초음파단층촬영을 실시하여 초음파단층촬영상 난포크기가 18mm이상 되었거나 매일 측정된 혈중 E_2 농도가 plateau를 이루었을 때 HCG 10,000IU를 근주하였다.

Table 1. Mean estradiol levels(Mean±SEM, pg/ml) during the menstrual phases in each group

	E.F.P.	L.F.P.	Ovum retrieval	E.L.P.
Group I (n=11)(HMG/HCG)	47.80±6.04	653.68±56.17 ⁺	538.78±87.39 ⁺	94.29±14.76
Group II (n=11)(Clomid/HMG/HCG)	65.00±15.00	701.40±61.91 ⁺	561.10±141.86 ⁺	89.20±29.61
Group III (n=8)(Clomid/HCG)	40.71±5.65	721.82±57.91 ⁺	632.50±252.78 ⁺	77.75±23.07
Group IV (n=12)(control)	53.86±8.38	194.61±17.57	76.45±9.64 [*]	81.50±16.82

E.F.P.=early follicular phase, L.F.P.=late follicular phase, E.L.P.=early luteal phase

^{*}Ovulation day, ⁺The mean serum estradiol levels in group I, II, III were significantly higher than that in the control group(P<0.001).

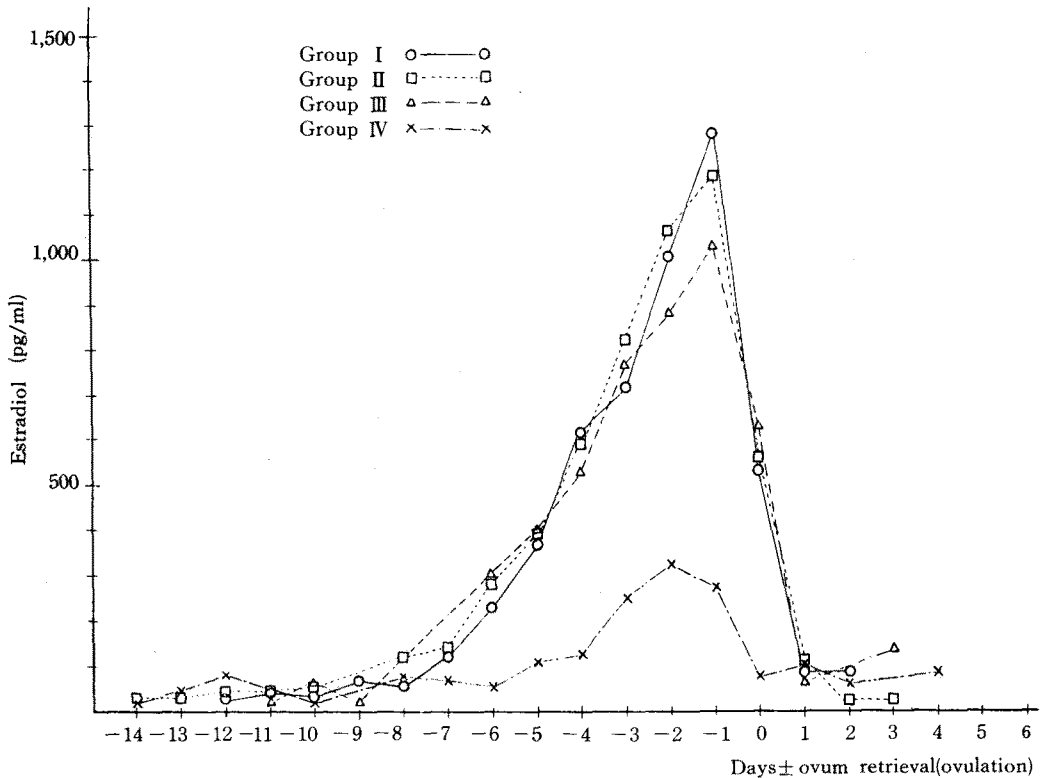


Fig. 1. Mean serum E_2 levels in each group.

2) 초음파 단층촬영법

초음파단층촬영은 과배란유도한 제 1군, 제 2군, 제 3군에서 실시하였으며, 난포의 수와 크기를 관찰하여 과배란유도 약제들의 투여용량조절과 중단 시기를 결정하기 위하여 실시하였다. 초음파단층촬영을 오전 8시에서 9시사이에 실시하였으며, 검사 1시간전에 약 1,000cc의 식수를 마시게 하여 방광이 충만된 상태에서 실시하였다. 초음파기기는 S-SD-710 Aloka mechanical sector scanner를 사용하였고, 3.5MHz의 transducer를 이용하였다. 초음파촬영은 월경 제 3일에 처음 실시하여 골반강내 기관에 대한 평가를 한 후 월경주기 제 7일부터 난자를 흡인하기 전날까지 매일 실시하였다.

3) 혈중 E₂, ADD, T의 농도 측정

혈중 E₂, ADD, T의 농도를 측정하기 위하여 월경 제 3일부터 매일 오전 8시에서 9시사이에 말초혈액 10ml를 채취하였다. E₂의 측정은 혈청을 원심분리한 후 이중항체법(double antibody method)

을 이용한 방사면역측정법(redioimmunoassay, 이하 RIA로 약함)으로 estradiolter kit(Serono Diagnostics, Switzerland and International)를 사용하였으며, 검사내 변이계수는 4.2%이고 검사간 변이계수는 5.5%이었다. ADD의 측정은 혈청으로부터 ethyl acetate: hexane(3: 2) 혼합물을 사용하여 추출(extraction)한 후 이중항체법으로 분리하는 RIA방법으로 I androstenedione kit(Radioassay Systems Laboratories, Inc., U.S.A.)를 사용하였으며, 검사내 변이계수는 6.0%이고 검사간 변이계수는 2.7%이었다. T의 측정은 혈청을 원심분리한 후 고상법(solid-phase method)을 이용한 RIA방법으로 coat-A-count testosterone kit(Diagnostic Products Corporation, U.S.A.)를 사용하였으며, 검사내 변이계수는 6.5%이고 검사간 변이계수는 4.6%이었다.

4) 통계처리

혈중 E₂, ADD, T의 농도를 제 1군, 제 2군, 제 3군, 제 4군 사이에 월경주기에 하라 비교분석하

Table 2. Comparison between mean serum estradiol level(Mean±SEM, pg/ml) in the fertilized patients and that in the nonfertilized patients during the menstrual phase in CC/hMG/hCG group.

	E.F.P.	L.F.P.	Ovum retrieval	E.L.P.
Fertilized (n=5)	68.21±26.17	759.32±101.07	739.13±275.23	101.03±51.09
Nonfertilized (n=6)	51.01±9.42	667.36±78.14	383.24±96.32	71.25±26.03

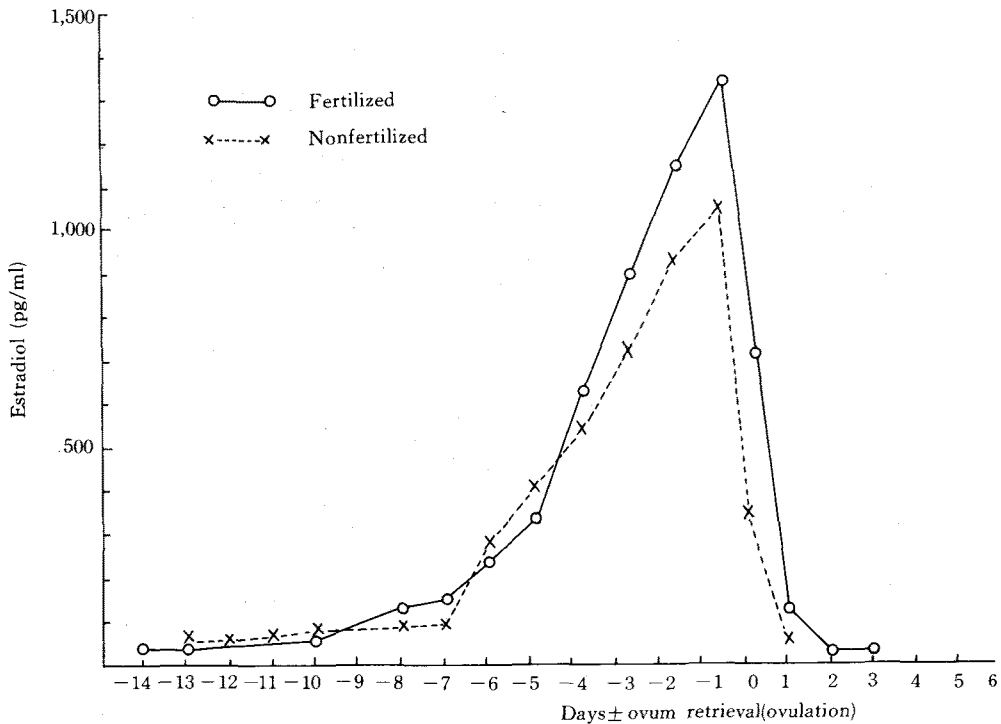


Fig. 2. Mean serum E₂ levels in Group II.

였으며, 제 2군에서 수정군과 비수정군 사이를 월 경주기에 따라 비교 분석하였다. 통계적분석은 T 검정법을 사용하였다.

연구성적

제 1군, 제 2군, 제 3군의 경우는 난자흡인일을 제 4군의 경우는 초음파단층촬영으로 배란이 확인

된 날을 기준점 0일로 하였으며, 난포기(follicular phase)는 -1, -2, -3, ...일로, 황체기(luteal phase)는 +1, +2, +3, ...일로 하였다. 또 난포기는 -14일부터 -8일까지를 난포기전기로, -7일부터 -1일까지를 난포기후기로, +1일부터 +7일까지는 황체기전기로 나누어서 혈중 E₂, ADD, T농도의 동태를 비교 분석하였다.

Table 3. Mean serum androstenedione levels(Mean±SEM, ng/ml) during the menstrual phases in each group

	E.F.P.	L.F.P.	Ovum retrieval	E.L.P.
Group I (n=11)(HMG/HCG)	1.20±0.13	1.79±0.09	2.40±0.39	1.48±0.36
Group II (n=11)(Clomid/HMG/HCG)	1.64±0.12	2.38±0.11*	2.51±0.22	1.88±0.09
Group III (n=8)(Clomid/HCG)	1.66±0.07	2.21±0.10*	2.71±0.49	2.21±0.62
Group IV (n=12)(Control)	1.20±0.16	1.65±0.11	2.06±0.15	1.67±0.15

*Ovulation day, *The mean serum androstenedione levels in group II, III were significantly higher than that in the control group(P<0.01).

Table 4. Comparison between mean serum androstenedione level(Mean±SEM, ng/ml) the fertilized in patients and that in the nonfertilized patients during the menstrual phase in CC/hMG/hCG group

	E.F.P.	L.F.P.	Ovum retrieval	E.L.P.
Fertilized(n=5)	1.90±0.26	2.28±0.14	2.93±0.75	2.06±0.11
Nonfertilized(n=6)	1.67±0.23	2.50±0.16	2.19±0.25	1.70±0.14

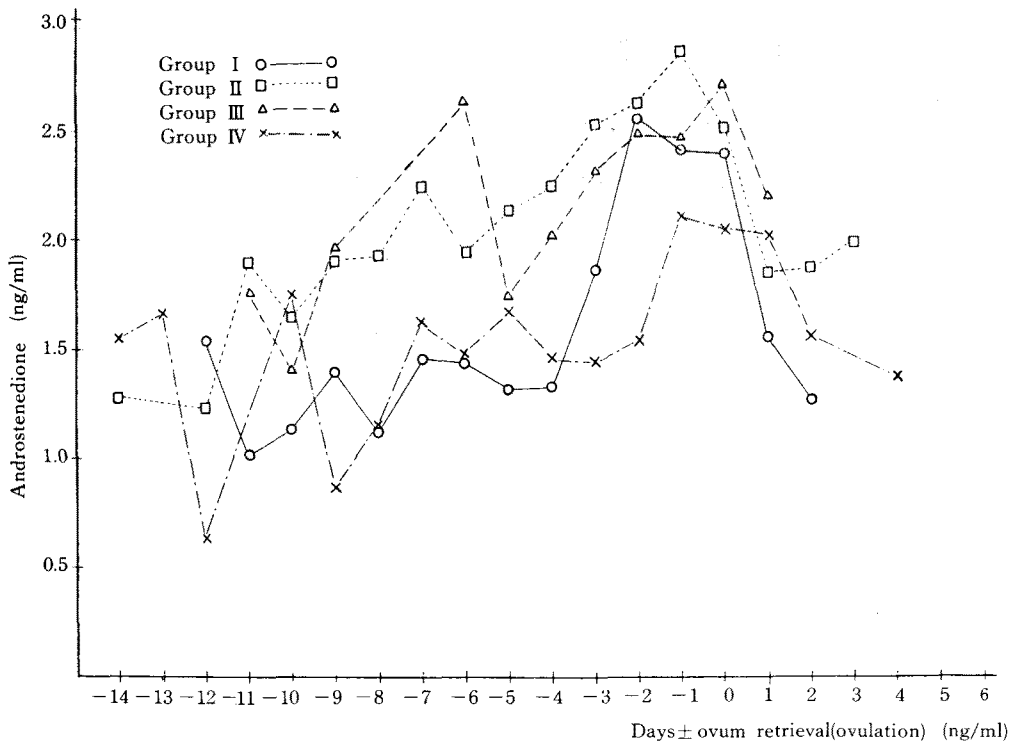


Fig. 3. Mean serum ADD levels in each Group.

Table 5. Mean serum testosterone levels(Mean±SEM, ng/ml) during the menstrual phases in each group

	E.F.P.	L.F.P.	Ovum retrieval	E.L.P.
Group I (HMG/HCG) (n=11)	0.34±0.04	0.64±0.05	0.56±0.12	0.42±0.11
Group II (n=11)(Clomid/HMG/HCG)	0.27±0.07	0.44±0.04	0.78±0.16	0.40±0.11
Group III(n=8(Clomid/HCG)	0.36±0.06	0.56±0.05	0.77±0.15	0.45±0.10
Group IV(n=12)(Control)	0.14±0.03	0.55±0.09	0.35±0.06	0.19±0.01

*Ovulation day

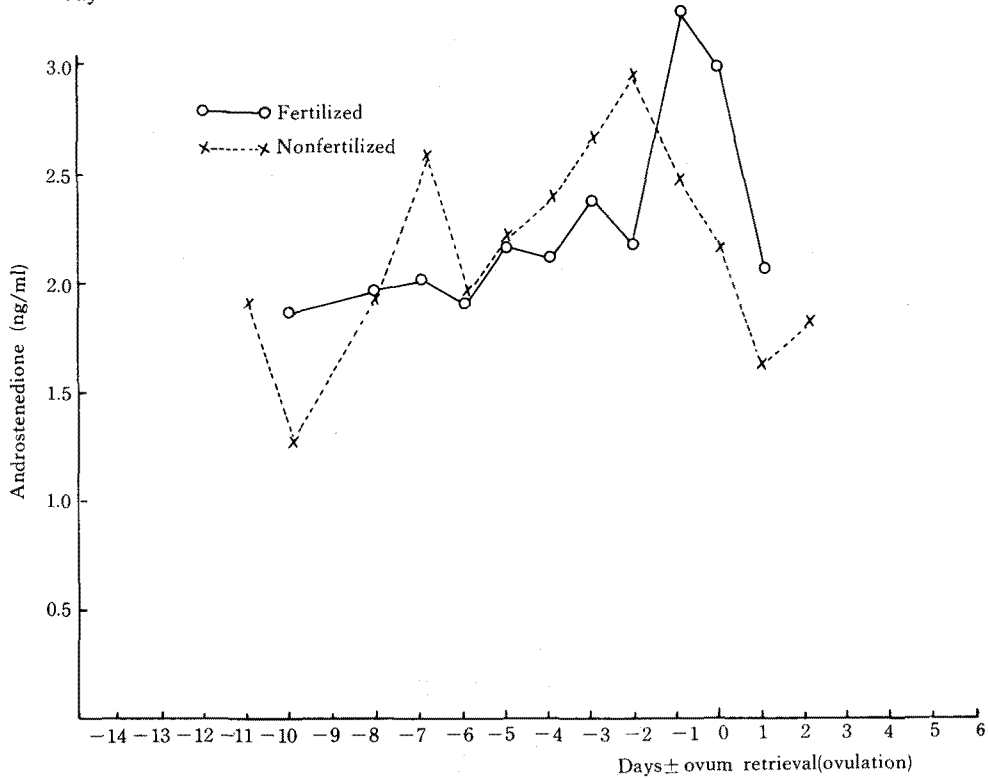


Fig. 4. Mean serum ADD levels in Group II.

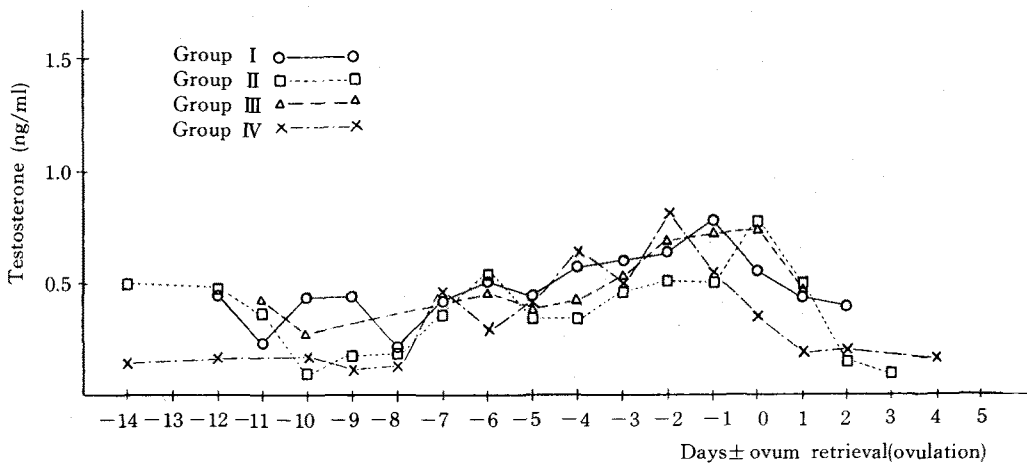


Fig. 5. Mean serum T levels in each Group.

Table 6. Comparison between mean serum testosterone level(Mean±SEM, ng/ml) in the fertilized patients and that in the nonfertilized patients during the menstrual phase in CC/hMG/hCG group

	E.F.P.	L.E.P.F	Orum retrieval	E.L.P.
Fertilized(n=5)	0.23±0.07	0.41±0.04	0.73±0.08	0.28±0.06
Nonfertilized(n=6)	0.22±0.08	0.47±0.06	0.80±0.28	0.52±0.18

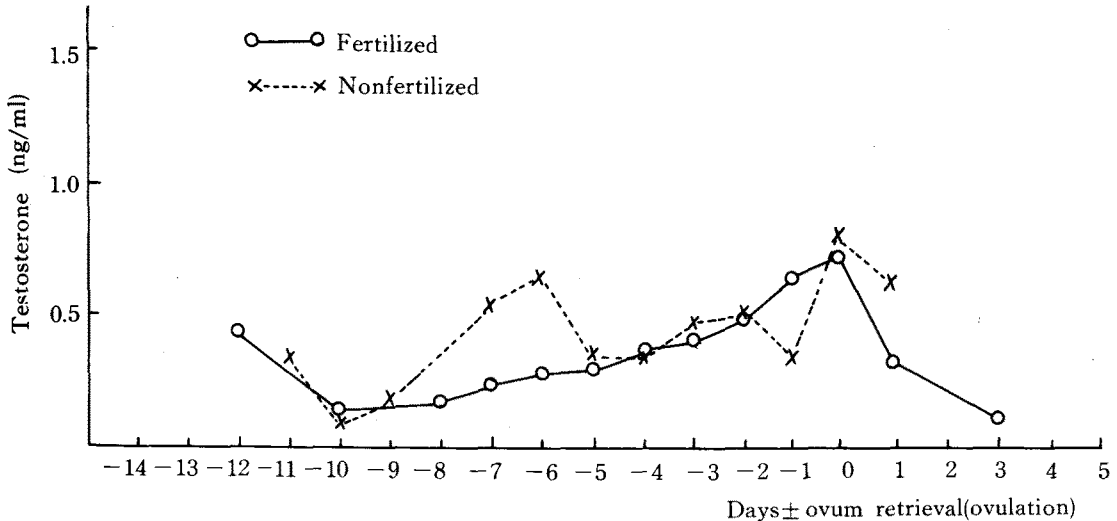


Fig. 6. Mean serum T levels in Group II.

1. 혈중 E₂농도

혈중 E₂농도는 과배란 유도시 점점 증가하여 제 1군, 제 2군, 제 3군의 경우 난자흡인 1일전에 각각 1,288±172pg/ml, 1,194±168pg/ml, 1,035±196pg/ml로(Fig. 1), 최고점에 달하였으며, 난포기전기와 황체기전기에서는 각 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 난포기후기와 난자흡인일 또는 배란일에는 과배란이 유도된 제 1군, 제 2군 및 제 3군에서 제 4군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다(P<0.01). 그러나 이 시기에도 제 1군, 제 2군, 제 3군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table, P>0.05).

제 2군에서 수정군과 비수정군 사이의 혈중 E₂농도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2, Table 2, P>0.05).

2. 혈중 ADD 농도

혈중 ADD의 농도는 난포기에 점점 증가하는 경향을 보였으며, 제 1군의 경우 난자흡인 2일전에 최고점에 도달하였으며(2.57±0.40ng/ml), 제 2군의 경우 난자흡인 1일전(3.06±0.36ng/ml)에 제 3군의 경우는 난자흡인일에 최고점(2.71±0.49ng/ml)에 도달하였다. 제 4군의 경우에는 난자흡인

1일전에 최고점(2.11±0.46ng/ml)에 도달하였다(Fig. 3). 난포기전기, 난자흡인일과 황체기전기에는 제 1군과 제 4군에 비하여 제 2군과 제 3군에서 혈중 ADD농도가 다소 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P>0.05). 그러나 난포기후기에는 제 2군 및 제 3군의 경우가 제 1군 및 제 4군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다(Table 3, P<0.01). 제 2군에서 수정군과 비수정군 사이의 혈중 ADD농도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, Table 4, P>0.05).

3. 혈중 T 농도

혈중 T의 농도는 각군 모두 난포기에 점점 증가하는 경향을 보였다. 제 1군의 경우에는 난자흡인 1일전에 최고점에 도달하였으며(0.79±0.02ng/ml), 제 2군의 경우에는 난자흡인일(0.78±0.16ng/ml)에, 제 3군의 경우에는 난자흡인일(0.77±0.15ng/ml)에 최고점에 도달하였다. 제 4군의 경우에는 배란 2일전에 최고점(0.81±0.37ng/ml)에 도달하였다(Fig. 5).

그러나 각 군간에 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다(Table 5, P>0.05). 제 2군에서 수정군과 비수정군 사이의 혈중 T농도도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 6, Table 6, P>0.05).

고 찰

체외수정이 Edwards와 Steptoe(1978)에 의해 처음 고안된 이래 과배란유도를 위한 노력이 계속 연구되었으며, 따라서 과배란유도에 쓰이는 약제들도 여러 가지 나오게 되었다. 현재까지 많이 쓰이는 약제로는 HMG, clomiphene citrate와 HMG, clomiphene citrate 등이 있으며, 새로 시도되고 있는 약으로는 pure FSH와 luteinizing hormone releasing hormon(LHRH) 등이 있다(Hurley 등, 1983; Liu 등, 1983; Heineman 등, 1984; Jones 등, 1984). 따라서 과배란유도에 쓰이는 약제들에 의해 일어나는 내분비적 변화, 그중에서도 특히 난자성숙과 밀접한 연관성을 갖는 E₂, ADD 및 T의 분비양상이 정상월경주기에 비하여 어떠한 차이를 보이는가 하는 것이 관심의 대상이 되었다.

Clomiphene citrate의 기전에 대해서는 아직도 완전히 알려져 있지는 않지만 Adashi(1984)에 의하면 시상하부-뇌하수체 축에 의해 내인성의 FSH와 LH분비를 자극하여 난소를 자극하는 것으로 추측되고 있다. 또 시상하부, 뇌하수체, 난소, 부신 등에 직접 작용하여 시상하부에서는 항난포호르몬적으로, 뇌하수체와 난소에서는 난포호르몬적으로 작용한다고 하였다. 그러나 항 난포호르몬적 작용보다는 난포호르몬적인 작용이 더 강해 전체적으로는 난포호르몬적으로 작용한다고 하였다. 따라서 다수의 난포가 동시에 성장하는 장점이 있다고 하였다. 그러나 항 난포호르몬적인 작용이 있어 자궁의 내막과 자궁경부점액에 나쁜 영향을 끼치는 것이 문제점이라 하겠다.

HMG는 외인성의 FSH와 LH이므로 clomiphene citrate 사용시보다 더 많은 수의 난포를 발생시킬 수는 있으나, 동시성이 없기 때문에 난자의 성숙도가 큰 차이를 보이는 것과, FSH:LH를 1:1의 비율로 투여할 경우 비생리적인 점이 문제점이라 하였다.

Clomiphene citrate와 HMG를 동시에 투여할 경우에는 적당한 많은 수의 난자를 채취하여 더 많은 수정된 난자를 자궁내 이식할 수 있었으나 임신율은 더 개선되지 않았다.

정상월경주기를 가진 여성에서 ADD의 생성을 보면 Savard 등(1965)등과 Speroff(1983)에 의하면 주로 난소의 기질세포에서 생성된다고 하였고, Yen(1986)은 주로 난소의 내포막에서 생성된다고 하였다. Bardin 등(1967)에 의하면 50%는 난소에서 생성되고 나머지는 부신피질에서 생성되거나, dehy-

droepiandrosterone(DHEA)으로부터 전환되어 생성된다고 하였으며, Abraham(1974)은 평소에 ADD의 50%는 부신피질에서 생성되고, 월경중기에는 난소가 부신피질의 2배를 생성한다고 하였다. 일부에서는 20~50%가 난소에서 생성되고 나머지는 부신에서 생성된다고 하였다(Philipp 등, 1986). T의 생성은 Speroff(1983)에 의하면 50%는 ADD의 전환에서 생성되며, 25%는 난소에서, 25%는 부신에서 생성된다고 하였다. 정상월경주기를 가진 여성에서 혈중 ADD농도의 주기적인 변화를 보면 Dupon 등(1973)에 의하면 유의한 변화는 없다고 하였다. 그러나 Judd와 Yen(1973) 및 Abraham(1974)은 난포기후기와 배란기에서 증가한다고 하였다. 본 연구에서 정상월경주기에 따른 혈중 ADD농도는 난포기전기는 $1.20 \pm 0.16 \text{ ng/ml}$, 난포기후기는 $1.65 \pm 0.11 \text{ ng/ml}$, 배란일은 $2.06 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$, 황체기전기는 $1.67 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ 로 나타났고, 배란 1일전에 $2.11 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ 로 최고치를 보였다. 난포기에서 배란일까지 점점 증가하고 황체기전기에는 감소하는 추세를 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다. 정상월경주기를 가진 여성의 혈중 T농도의 주기적인 변화를 보면 Dupon 등(1973)과 Valette 등(1975)은 월경주기에 따른 T농도의 변화가 없다고 하였고, Abraham(1974), Goebelsman 등(1974), Judd와 Yen(1973)은 난포기후기와 배란일에 증가한다고 하였다. 또 Dawood와 Saxend(1976)는 난포기전기에서부터 난포기후기까지 점점 증가하여 배란일에 떨어진다고 하였다. 본 연구에서 정상월경주기에 따른 혈중 T농도는 난포기전기는 $0.14 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$, 난포기후기는 $0.55 \pm 0.09 \text{ ng/ml}$, 배란일은 $0.35 \pm 0.06 \text{ ng/ml}$, 황체기전기는 $0.19 \pm 0.01 \text{ ng/ml}$ 로 나타났고, 배란 2일전에 $0.81 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$ 로 최고치를 나타내었다. 혈중 T농도의 변화도 ADD농도의 변화와 같이 난포기에서 배란일까지 점점 증가하고 황체기전기에는 감소하는 추세를 보였으나, 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수가 없었다.

정상월경주기를 가진 여성에게 HMG로 과배란 유도시켰을 경우 혈중 ADD농도의 변화에 대한 보고는 별로 없었다. 무배란환자에서 HMG로 배란 유도한 경우 Wu는 혈중 ADD 농도의 증가는 없었다고 보고한 바 있다. 본 연구에서 HMG로 과배란을 유도하였을 경우 혈중 ADD농도의 변화를 보면 난포기전기에는 $1.20 \pm 0.13 \text{ ng/ml}$, 난포기후기에는 $1.70 \pm 0.09 \text{ ng/ml}$, 난자흡인일에는 $2.40 \pm 0.39 \text{ ng/ml}$, 황체기전기에는 $1.48 \pm 0.36 \text{ ng/ml}$ 로 난포기후기와 난자흡인일에서 난포기전기와 황체기전기에

비하여 증가되어 있는 것을 볼 수 있었다. 한편 정상대조군과 비교해 볼 때 난포기후기와 난자흡인일에서 대조군에 비하여 혈중 ADD 농도가 증가되어 있었으나, 통계적으로 유의한 증가는 없었다. 이것은 Wu의 결과와 일치하였다. 같은 군에서 혈중 T 농도의 변화를 보면, Schertz 등(1975)이 보고한 바에 의하면 HMG로 과배란유도시 현저한 혈중 T 농도의 증가가 있다고 하였다. 본 연구에서 HMG로 과배란유도를 하였을 경우 혈중 T 농도의 변화를 보면, 난포기전기에는 0.34 ± 0.04 ng/ml, 난포기후기에는 0.64 ± 0.95 ng/ml, 난자흡인일에는 0.56 ± 0.12 ng/ml, 황체기전기에는 0.42 ± 0.11 ng/ml로 나타났다. 본 연구에서도 정상대조군에 비하여 혈중 T 농도가 증가되어 있는 것을 볼 수 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다. 따라서 이 결과는 Schertz 등의 결과와 상반된다 하겠다.

정상월경주기를 가진 여성에게 clomiphene citrate로 과배란유도를 시켰을 경우 혈중 ADD 농도의 변화에 대한 보고도 별로 없었다. clomiphene citrate로 배란유도를 시킨 경우 Dupon 등(1973)과 Wu(1977)는 혈중 ADD 농도가 배란일 근처에서 증가하는 것을 볼 수 있다고 하였다. 본 연구에서 clomiphene citrate로 과배란유도 하였을 경우, 혈중 ADD 농도의 변화를 보면, 난포기전기에는 1.66 ± 0.07 ng/ml, 난포기후기에는 2.21 ± 0.99 ng/ml, 난자흡인 일에는 2.71 ± 0.49 ng/ml, 황체기전기에는 1.88 ± 0.85 ng/ml로 정상대조군에 비해 높은 것을 볼 수 있었고, 난포기후기에는 정상대조군과 HMG로 과배란유도한 제 1군에 비하며, 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다. 이것은 Dupon 등과 Wu의 결과와 일치하는 것으로 clomiphene citrate가 androstenedione의 분비를 증가시킨다고 생각되었다. 같은 군에서 혈중 T 농도의 변화를 보면 과배란유도한 경우에 대한 보고는 별로 없었다. 배란유도시 Dupon 등(1973), Wu(1977), Dawood와 saxena(1978)는 혈중 T 농도가 배란일 근처에서 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서 clomiphene citrate로 과배란유도 하였을 경우 혈중 T 농도의 변화를 보면, 난포기전기에는 0.36 ± 0.06 ng/ml, 난포기후기에는 0.56 ± 0.05 ng/ml, 난자흡인일에는 0.77 ± 0.15 ng/ml, 황체기전기에는 0.45 ± 0.10 ng/ml로 정상대조군에 비해 다소 높은 것은 볼 수 있었다. 그러나 정상대조군 또는 HMG로 과배란유도된 군에 비해 통계적으로 유의하게 증가되어 있지는 않았다. 이러한 이유는 확실히 알 수는 없지만 혈중 T은 혈중 ADD에서 50%정도 전환되어 오기때문에 과배란유도시의 증가폭도 혈중 ADD의 증가만큼 현저

하지 못하여 통계적으로 유의한 차이가 없게 나타날 수 있다고 생각되며, 또한 정상월경주기에서 월경주기에 따른 혈중 T 농도가 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않은 것으로 미루어 볼 때, clomiphene citrate 자극에 의한 혈중 T 농도의 변화 자체가 통계적으로 유의할 정도로 크지 않을 수도 있을 것으로 추측된다.

정상월경주기를 가진 여성에게 clomiphene citrate와 HMG로 과배란유도시킨 경우 혈중 ADD 농도와 T 농도의 변화에 대한 보고 또한 별로 없었다. 본 연구에서 나타난 혈중 ADD 농도의 변화는 난포기전기에는 1.64 ± 0.12 ng/ml, 난포기후기에는 2.39 ± 0.18 ng/ml, 난자흡인일에는 2.51 ± 0.22 ng/ml, 황체기전기에는 1.88 ± 0.09 ng/ml로 나타나, clomiphene citrate로 과배란유도시킨 군과 거의 유사한 양상을 나타내었다. 이 경우도 난포기후기와 난자흡인일에서 HMG에 의한 과배란유도군 또는 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있는 것을 볼 수 있었다. 난포기전기와 난포기후기에 증가는 있으나, 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다. 또 혈중 T 농도의 변화를 보면 난포기전기에는 0.27 ± 0.07 ng/ml, 난포기 후기에는 0.44 ± 0.04 ng/ml, 난자흡인일에는 0.78 ± 0.16 ng/ml, 황체기전기에는 0.40 ± 0.11 ng/ml로 나타났다. 난포기전기, 난자흡인일, 황체기전기에서 대조군에 비해 증가되어 있었으나, 난포기후기에는 오히려 낮은 것을 볼 수 있었다. 그러나 각기 모두 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다. 또 이 경우 수정군과 비수정군을 비교하여 보았으나 혈중 E_2 농도, 혈중 ADD 농도, 혈중 T 농도 모두 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다. 이것은 Hammond 등(1983)이 보고한 혈중 T 농도의 증가는 수정술에 영향을 끼치지 않는다는 것과 일치하였다. 그러나 이 결과는 Dupon 등(1973)이 주장한 혈중 androgen 농도가 수정술에 영향을 주는 요인이라는 주장과 상반되는 것으로 좀 더 많은 수의 표본으로 더 연구해야 할 것으로 생각되었다.

월경주기에 따른 혈중 E_2 농도의 변화를 보면 HMG, clomiphene citrate, clomiphene citrate와 HMG로 과배란유도 시킨 경우 난포기후기와 난자흡인일에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것을 볼 수 있었다. 그러나 제 1군, 제 2군, 제 3군 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 따라서 HMG로 과배란유도하거나 clomiphene citrate로 과배란유도하거나 혈중 E_2 농도에는 큰 차이가 없음을 볼 수 있었다. 또 clomiphene citrate와 HMG로 과배란유도시킨 제 2군에서 수정

군과 비수정군 사이의 혈중 E₂ 농도의 변화를 보면 Dlugi 등(1984)은 복강경으로 난자흡인하기 1일전에 임신된 군이 비임신군에 비해 혈중 E₂ 농도가 통계적으로 의미있게 높다고 하였다. 그러나, Dor 등(1986)에 의하면 수태된 군이 비수태군에 비해 배란기 근처에서 혈중 E₂ 농도가 높지만 통계적으로 의미있게 높지는 않다고 보고하며, Dlugi 등의 보고와 상반되는 결과를 나타내고 있었다. 본 연구에서도 Dor 등의 결과와 일치하였다. 따라서 임신을 높이기 위하여는 Jones 등(1983)이 보고한 것과 같이 혈중 E₂ 농도 자체보다는 혈중 E₂ 농도의 변화양상이 더 문제가 되는 것으로 추측되었다.

결 론

1984년 2월부터 1985년 7월까지 서울대학교병원 산부인과 체외수정프로그램에 등록이 되어 시술을 받은 HMG와 HCG로 과배란유도시킨 11명, clomiphene citrate, HMG와 HCG로 과배란유도시킨 11명, clomiphene citrate와 HCG로 과배란유도시킨 8명, 정상대조군 12명을 대상으로 하여 월경주기에 따른 E₂, ADD와 T농도를 방사면역측정법으로 검사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체적으로 혈중 E₂, ADD와 T의 농도는 난포기에서 배란일에 갈수록 증가하는 경향이 있었다.

2. 과배란유도된 환자들의 혈중 E₂ 농도는 난포기후기와 난자흡인일에 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($P < 0.01$).

3. clomiphene citrate 또는 clomiphene citrate와 HMG로 과배란유도한 환자들의 혈중 ADD 농도가 난포기후기와 난자흡인일에 HMG로 과배란유도한 환자들과 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($P < 0.01$). 그러나 HMG로 과배란유도한 환자들과 대조군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

4. 혈중 T의 농도는 각 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다($P > 0.05$).

5. Clomiphene citrate와 HMG로 과배란유도한 환자들중 수정군과 비수정군 사이에 혈중 E₂, ADD와 T농도에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

이상으로 결과로 보아 과배란유도하는 방법에 따라 혈중 ADD의 농도에 차이가 있는 것을 알 수 있었으며, 이 연구를 기본으로 하여 좀 더 많은 대상으로 연구를 계속하면 체외수정시 임신성공률에 큰 기여를 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Abraham, G.E.: *Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab.*, 39:340-46, 1974.
- 2) Adashi, E.Y.: *Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. Fertil Steril.*, 42:331-44, 1984.
- 3) Bardin, C.W., Lipsett, M.D.: *Testosterone and androstenedione production rates in normal women and in women with idiopathic hirsutism of polycystic ovaries. J Clin Invest.*, 46:891-902, 1967.
- 4) Dawood, M.Y., Saxena, B.B.: *Plasma testosterone and dihydrotestosterone in ovulatory and anovulatory cycles. Am J Obstet Gynecol.*, 126:430-35, 1976.
- 5) Daewood, M.Y., Saxena, B.B.: *Circulating pituitary gonadal hormones in clomiphene-induced cycles. Obstet Gynecol.*, 52:445-50, 1978.
- 6) Diugi, A.M., Laufer, N., Decherney, A.H., et al.: *The periovulatory and luteal phase of conception cycles following in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril.*, 41:530-37, 1984.
- 7) Dor, J., Rudak, E., Mashlach, S., et al.: *Periovulatory 17 β -estradiol changes and embryo morphologic features in conception and nonconceptional cycles after human in vitro fertilization. Fertil Steril.*, 45:63-68, 1986.
- 8) Dupon, C., Rosenfield, R.L., Cleary, R.E.: *Sequential changes in total and free testosterone and androstenedione in plasma during spontaneous and clomid-induced ovulatory cycles. Am J Obstet Gynecol.*, 115:478-83, 1973.
- 9) Edwards, R.G., Steptoe, P.C., Purdy, J.M.: *Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br J Obstet Gynecol.*, 87:737-56, 1980.
- 10) Garcia, J., Jones, G.S., Wentz, A.C.: *The use of clomiphene citrate. Fertil Steril.*, 28:707-17, 1977.
- 11) Gemzell, C.a.: *Induction of ovulation with human gonadotropins. Recent Prog Horm Res.*, 21:285-92, 1965.
- 12) Goebelsman, U., Arce, J.J.: *Thornycroft IH, et al. Serum testosterone concentrations in women throughout the menstrual cycle and following HCG administration. Obstet Gynecol.*, 119:445-52, 1974.

- 13) Gorlitsky, G.A., Kase, N.G., Speroff, L.: *Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate*, *Obstet Gynecol.*, 51:265-69, 1978.
- 14) Greenblatt, R.B., Barfield, W.E., Jungck, E.C., et al.: *Induction of ovulation with MRL/41*. *JAMA.*, 178:101-4, 1961.
- 15) Gysler, M., March, C.M., Mishell, D.r., et al.: *A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test*. *Fertil Steril.*, 37:161-67, 1982.
- 16) Hammond, M.G., Halme, J.K., Talbert, L.M.: *Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation*. *Obstet Gynecol.*, 62:196-202, 1983.
- 17) Heineman, M.J., Bouckaert, PXJM.: *Schellekens LA. A quadruplet pregnancy following ovulation induction with pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone*, *Fertil Steril.*, 42:300-02, 1984.
- 18) Hiller, S.G., Afnan, AMM, Margara, R.A., et al.: *Superovulation strategy before in vitro fertilization*. *Clinics in Obstetrics and Gynecology.*, 12:687-723, 1985.
- 19) Hurley, D.M., Brian, K.J., Burger, H.C.: *Ovulation induction with subcutaneous pulsatile gonadotropin hormone-releasing hormone: singleton pregnancies with previous multiple pregnancies after gonadotropin therapy*. *Fertil Steril.*, 40:575-79, 1983.
- 20) Johnston, I., Lopata, A., speirs, A., et al.: *In vitro fertilization: the challenge of the eighties*. *Fertil Steril.*, 36:699-706, 1981.
- 21) Jones, H.W. Jr., Acosta, A.A. Andrews, M.C., et al.: *The importance of the follicular phase to success and failure in vitro fertilization*. *Fertil Steril.*, 40:317-21, 1983.
- 22) Jones, H.W. Jr., Acosta, A.A., Andrew, M.C., et al.: *Three years of in vitro fertilization at Norfolk*. *Fertil Steril.*, 42:826-34, 1984.
- 23) Juddh, H.W., Yen S.S.C.: *Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 36:475-81, 1973.
- 24) Karow, W.G., Payne, S.A.: *Pregnancy after clomiphene citrate treatment*, *Fertil Steril.*, 19:351-62, 1968.
- 25) Kase, N., Mroueh, A., Olson, L.E.: *Clomid therapy for anovulatory infertility*. *Am J Obstet Gynecol.*, 98:1037-42, 1967.
- 26) Liu, J.H., Durfee, R., Muse, K. et al.: *Induction of multiple ovulation by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone*. *Fertil Steril.*, 40:18-22, 1983.
- 27) Lopata, A.: *Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer*. *Fertil Steril.*, 40:289-301, 1983.
- 28) MacGregor, A.H., Johnson, J.E., Bunde, C.A.: *Further clinical experience with clomiphene citrate*. *Fertil Steril.*, 19:616-22, 1968.
- 29) MacLeod, S.C., Mitton, D.M., Parker, A.S., et al.: *Experience with induction of ovulation*. *Am J Obstet Gynecol.*, 108:814-24, 1970.
- 30) Maxson, W.S., Pittaway, E.E., Herbert, C.M., et al.: *Antiandrogenic effect of clomiphene citrate: Correlation with serum estradiol concentrations*. *Fertil Steril.*, 42:356-59, 1984.
- 31) Philipp, E., Barnes, J., newton, M.: *Scientific foundations of obstetrics and gynecology*. 3rd ed, William Heimeman Medical Books, London, 460, 1986.
- 32) Quigley, M.M., Schmidt, C.L., Beauchamps, P.J., et al.: *Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination*. *Fertil Steril*, 1984, 42:25-33.
- 33) Rust, L.A., Israel, R., Mishell, D.R.: *An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate*. *Am J Obstet Gynecol.*, 120:785-90, 1974.
- 34) Savard, K., Marsh, J.M., Rice, B.F.: *Gonadotropins and ovarian steroidogenesis*. *Recent Prog Horm Res.*, 21:285-365, 1965.
- 35) Schmert, Z., Spitz, I., Diamant, Y., et al.: *Elevation of serum testosterone in ovarian hyperstimulation syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 40:890-92, 1975.
- 36) Speroff, L., Glass, G.H., Kase, N.G.: *Clinical gynecologic endocrinology & infertility*. 3rd ed, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 17-18, 1983.
- 37) Trounson, A.O., Leeton, J.F., Wood, C., et al.: *Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle*. *Science.*, 212:681-2, 1981.
- 38) Valette, A., Seradour B., Boyer, J.: *Plasma testosterone levels during the menstrual cycle*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 40:160-61, 1975.
- 39) Wu, C.H.: *Plasma hormones in human gonadotropin induced ovulation*. *Obstet Gynecol.*, 49:308-13, 1977.
- 40) Wu, C.H.: *Plasma hormones in clomiphene citrate*

therapy. Obstet Gynecol., 49:433-48, 1977.

41) Yen, SSC, Jaffe, R.B.: *Reproductive endocrinology. 2nd*

ed, W.B. Saunders, Philadelphia, 149-150, 205-06,

1986.
