

자궁강내 인공수정에 의한 임신율

홍산부인과 불임클리닉

홍 정 의 · 이 지 삼

Pregnancy Rate by Intrauterine Insemination (IUI) with Controlled Ovarian Hyperstimulation (COH)

Jeong-Eui Hong and Ji-Sam Lee

Infertility Clinic, Hong's OB/GYN, Taejon, Korea

= Abstract =

The effectiveness of intrauterine insemination (IUI) combined with controlled ovarian hyperstimulation (COH) in the treatment of infertility with various etiologies was compared in a total of 152 cycles. Patients received a maximum of three IUI cycles for the treatment. Severe male ($< 2 \times 10^6$ motile sperm) or age factor (> 39 y) patients were excluded in this study. Pregnancy was classified as clinical if a gestational sac was seen on ultrasound. The overall clinical pregnancy rate was 7.9% per cycle (12/152) and 9.7% per patient (12/124). The pregnancy rates were 0% in unstimulated natural (0/18), 7.5% in CC (3/40), 8.2% in CC+hMG (4/49), 5.9% in GnRH-a ultrashort (1/17), 5.9% in GnRH-a long (1/17) and 27.3% in dual suppression cycles (3/11), respectively. The pregnancy rate was higher in dual suppression cycle than other stimulated cycles, but this was not significant. The multiple pregnancy rates were 25.0% (2 twins and 1 triplet). No patient developed ovarian hyperstimulation. Abortion rates were 66.7% in CC (2/3) and 100% in ultrashort cycles (1/1). The livebirth rate was 5.9% per cycle (9/152) and 7.3% per patient (9/124). There were no differences in age, duration of infertility, follicle size, total ampules of gonadotropins and days of stimulation between pregnant and non-pregnant groups. However, significant ($P < 0.05$) differences were observed in the level of estradiol (E_2) on the day of hCG injection ($3,266.6 \pm 214.2$ vs $2,202.7 \pm 139.4$ pg/ml) and total motile sperm count (212.1 ± 63.4 vs $105.1 \pm 9.9 \times 10^6$) between pregnant group and non-pregnant group. These results suggest that IUI combined with successful ovarian stimulation tends to improve the chance of pregnancy as compared to IUI without COH and a total motile sperm count may be considered predictive of the success for pregnancy.

Key Words: Infertility, Controlled ovarian hyperstimulation, IUI, Pregnancy rate, Multiple pregnancy

서 론

불임환자의 증가추세와 더불어 불임치료를 위한 보조생식술 (assisted reproductive technology,

ART)의 여러 가지 방법들이 이용되고 있는데, 그 중 생식세포 난관내 이식 (GIFT) 또는 접합자 난관내 이식 (ZIFT)이나 체외수정-수정란이식 (IVF-ET) 등의 방법들은 많은 시간과 노력 및 경비가 소요되는 집중적인 방법임에 비하여 배우자 인공

수정 (artificial insemination by husband, AIH)은 적은 비용으로 일정수준의 임신율을 기대할 수 있는 비교적 간편한 방법으로 많이 활용되고 있다. 배우자 인공수정의 방법으로는 질내 인공수정 (intravaginal insemination, IVI), 자궁경부내 인공수정 (intrauterine insemination, IUI), 자궁강내 인공수정 (intracervical insemination, ICI), 복강내 인공수정 (intraabdominal insemination, IAI), 자궁강내 인공수정 (intrauterine insemination, IUI), 나팔관내 인공수정 (fallopian sperm perfusion, FSP) 및 난포내 인공수정 (intrafollicular insemination, IFI) 등의 방법들이 있으나 그 중 자궁강내 인공수정이 가장 많이 이용되고 있는 보편적인 방법이다.

자궁강내 인공수정은 한쪽 난관이라도 기능이 정상적인 경우에 시술될 수 있는데, 주된 적응증은 자궁경부 인자 (cervical factor), 성교장애 (coital problem), 희소정자증 (oligozoospermia) 또는 무력정자증 (asthenozoospermia)에 의한 남성인자 (male factor), 항정자항체 (antisperm antibody)의 존재, 자궁내막증 (endometriosis) 및 원인불명의 불임 (unexplained infertility) 등이다.

자궁강내 인공수정에 의한 임신율은 연구자에 따라 차이가 있으나 약 5~30%로 보고되고 있는데 (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991; Mackenna *et al.*, 1992; Arici *et al.*, 1994; Campana *et al.*, 1996), 인공수정 시술주기에서 clomiphene citrate (CC), hMG, FSH 또는 GnRH agonist (GnRH-a)와 hMG/FSH 등을 병합한 과배란유도 후에 임신율이 높은 것으로 알려져 있다 (Chaffkin *et al.*, 1991; Aboulghar *et al.*, 1993; 김석현 등, 1996).

그러므로 본 연구는 배우자에 의한 자궁강내 인공수정 시술주기에서 과배란유도의 효용성을 검토하고, 인공수정시술 후 임신율을 조사하기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1993년 10월부터 1998년 2월까지 본원 불임클리닉에 내원한 환자들 중 자궁난관조영술 (hysterosalpingography, HSG) 결과 한쪽 난관이라도 정상적인 기능이 있는 상태에서 자궁강내 인공수정을 시술받은 총 124명의 불임환자의 152주기를 대상으로 실시하였으며, 자궁난관조영술상 자궁내 유착이 심하거나 나이가 40세 이상인 환자 및 총운동성 정자수가 2×10^6 개 이하인

심한 희소정자증 (severe oligozoospermia) 환자들의 경우에는 본 연구의 대상에서 제외시켰다.

2. 연구방법

1) 기초불임검사

불임환자들의 내원 당일에 기본 초음파검사와 혈중 TSH와 prolactin을 검사하였고, 월경주기 제 3일에 초음파검사와 혈중 LH, FSH 및 estradiol (E₂)를 검사하여 차후 배란유도를 위한 기초자료로 이용하였다. 자궁난관조영술은 월경이 완전히 끝난 후 3~5일에 실시하여 난관 소통성 (tubal patency)을 확인하였고, 배란전기 (preovulatory period)에 성교 후 검사 (postcoital test, PCT)를 실시하였는데, 성교 후 검사상 결과가 불량한 경우에는 WHO (1992)의 기준에 따라 정액검사를 실시하여 이상유무를 확인하였다.

2) 배란유도

배란유도는 자연배란주기 (15명/18주기), CC주기 (28명/40주기), CC+hMG주기 (40명/49주기), GnRH-a 초단기투여주기 (ultrashort protocol; 14명/17주기), GnRH-a 장기투여주기 (long protocol; 16명/17주기) 및 경구용피임제와 GnRH-a 장기투여법을 이용한 이중억제주기 (dual suppression protocol; 11명/11주기) 등으로 임의로 나누어 실시하였다.

자연배란주기에서는 초음파검사를 실시하여 난포의 크기가 16 mm 이상이 되면 urinary LH kit (Conceive, Quidel, San Diego, CA, USA)를 사용하여 뇨중 LH를 측정하여 양성인 경우에는 검사 후 즉시 hCG (Choriomon, IBSA, Switzerland) 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 24시간 이내에 자궁강내 인공수정을 실시하였고, 뇨중 LH검사가 음성인 경우에는 당일 오후 10시에 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 36~37시간 후에 인공수정을 실시하였다.

CC만을 이용한 배란유도주기에서는 월경주기 제3~5일부터 매일 CC (Clomifene, 대일약품, 한국) 100 mg씩을 5일간 경구복용케 하였고, CC와 hMG를 병합한 배란유도주기에서는 월경주기 제 3~5일부터 매일 CC 100 mg씩을 5일간 경구복용케한 후 hMG(hMG, IBSA, Switzerland) 75~150 IU씩을 근육주사하여 여성난포의 크기가 18 mm 이상이 되면 뇨중 LH검사를 실시하여 양성여부에 따라 자연주기에서와 같은 방법으로 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하고, 인공수정을 실시하였다.

GnRH-a를 이용한 초단기유도주기나 장기유도 주기에서는 홍정의와 이지삼 (1997)에서와 같은 방법으로 월경주기 제2일 또는 월경주기 제21일부터 Decapeptyl (Triptorelin, Ferring, Germany)이나 초산 nafarelin (Synarel, 한국셀시바가이끼, 한국)과 같은 GnRH-a를 투여하고 월경주기 제3일부터 FSH (FSH, IBSA, Switzerland)와 hMG를 매일 150 IU씩 근육주사하여 배란을 유도하였고, 경구용피임제 (oral contraceptive pill)와 GnRH-a를 이용한 이중억제주기 (dual suppression protocol)에서는 문신용 등 (1995) 및 Rosenwaks (1996)의 방법에 따라 월경주기 제1일부터 ethinylestradiol 0.03 mg과 levonorgestrel 0.15 mg을 포함하고 있는 경구용피임제 (Minivlar, Schering, Germany)를 1일 1정씩 25일간 복용케하고 월경주기 제21일부터 GnRH-a 제제인 초산 nafarelin을 장기투여주기에서와 같은 방법으로 200 µg씩 1일 2회 비강내 분무케하면서 다음 월경주기 제3일부터 hMG 150 IU를 매일 근육주사하여 우성난포의 크기가 18 mm 이상이거나 16 mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되면 당일 오후 10시에 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 36~37시간 후에 인공수정을 실시하였다. 그리고 모든 주기에서 hCG 주사 후 36~37시간에 배란이 되지 않았을 경우에는 24시간 후 (hCG 주사 후 60시간경)에 인공수정을 1회 더 실시하였다.

3) 정자의 준비

정자의 준비는 수음에 의하여 무균용기내에 채취된 정액을 실온에서 약 30분간 방치하여 액화시킨 후 80% percoll용액과 잘 섞고, 300 x g에서 30분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 정자피단을 회수하였다. 회수된 정자피에 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 평형시킨 10% 신생아 제대혈청 (fetal cord serum)을 포함하고 있는 Ham's F-10 (GIBCO, No. 430-1200, USA)배양액 2 ml를 첨가하여 잘 섞은 후 250 x g에서 5분간 원심분리를 반복하여 상층액을 제거하고, 정자피에 10% 신생아 제대혈청이 포함된 Ham's F-10 배양액을 첨가하여 잘 섞은 후 최종 정자부유액의 양이 0.5 ml 정도로 되게 하여 1 ml 주사기가 부착된 TomCat 주입관 (Sherwood Medical, St. Louis, MO, USA)에 흡인시켰다.

4) 인공수정

환자는 자궁강내 인공수정시술전 초음파 (Aloka, Model SSD-1700, Japan)로 배란유무를 확인하고, 배쇄석위 (lithotomy position)에서 멸균소독된

거즈 (gauze)로 자궁경부점액을 닦아 낸후 정자가 준비된 주입관을 자궁강내로 삽입하여 정자부유액을 서서히 주입하였다. 인공수정시술이 끝나면 환자는 최소한 30분이상 안정 후 귀가하도록 하였으며, 시술 다음날부터 경구용 progesterone제제 (Utrogestan, Laboratories Besins-Iscovesco, Paris, France) 300 mg씩을 매일 복용케하여 황체기를 보강하였다.

5) 임신의 확인

임신의 확인은 인공수정시술 후 10~11일째 혈중 β-hCG 농도를 측정하여 10 IU/ml 이상이면 생화학적 임신 (biochemical pregnancy)으로 판단하였고, 이후 초음파검사상 태낭 (gestational sac)이 보이거나 태아심박동 (fetal heartbeat)이 관찰되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판단하였다.

6) 혈중 estradiol (E₂)의 분석

hCG 주사당일의 혈중 E₂의 농도는 혈액 5 ml를 채취하여 1,000 x g에서 10분간 원심분리 후 효소면역분석법 (enzyme-linked fluorescent immunoassay; ELFA)을 이용하여 mini-VIDAS ELFA counter (bio Merieux Vitek, Inc., France)로 측정하였으며, E₂의 측정민감도는 10~4,000 pg/ml이었다.

3. 통계분석

결과에 대한 통계학적 분석은 Student's t-test와 χ²-test에 의하여 실시하였으며, p<0.05인 경우에 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 불임의 유형 및 원인

인공수정 시술환자의 불임유형은 총 124명의 환자 중 1차성 불임이 78명 (62.9%)이었고, 2차성 불임이 46명 (37.1%)으로 1차성 불임이 많았다 (Table 1). 불임의 원인별로는 자궁경부인자를 포함한 원인불명의 불임이 68명 (54.8%)으로 가장 많았고, 배란인자가 32명 (25.8%), 남성인자가 16명 (12.9%), 2가지 이상의 인자가 공존하는 복합인자가 5명 (4.0%) 및 자궁내막증이 3명 (2.4%)이었는데, 대상환자 중 원인불명의 불임이 많았던 이유는 본 연구에서 반복적인 성교후검사 결과의 양부가 반전된 경우가 많아서 자궁경부인자에 의한 불임과 원인불명의 불임을 구분하지 않았기 때문이었다.

Table 1. Infertility categories in IUI patients

Categories	Natural	Controlled ovarian hyperstimulation ¹⁾				
		CC	CC+hMG	US	Long	Dual
No. of patients	15	28	40	14	16	11
Type of infertility (%)						
Primary	13 (86.7)	18 (64.3)	27 (67.5)	5 (35.7)	10 (62.5)	5 (45.5)
Secondary	2 (13.3)	10 (35.7)	13 (32.5)	9 (64.3)	6 (37.5)	6 (54.5)
Causes of infertility (%)						
Ovulatory	3 (20.0)	3 (10.7)	11 (27.5)	5 (35.7)	4 (25.0)	6 (54.5)
Endometriosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (9.1)
Male	3 (20.0)	8 (28.6)	3 (7.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unexplained	9 (60.0)	17 (60.7)	24 (60.0)	6 (42.9)	10 (62.5)	2 (18.2)
Combined	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (7.1)	1 (6.3)	2 (18.2)

¹⁾ CC; clomiphene citrate, CC+hMG; clomiphene citrate and hMG, US; ultrashort protocol, Long; long protocol, Dual; dual suppression protocol

Table 2. Clinical characteristics of IUI patients

	Natural	Controlled ovarian hyperstimulation ¹⁾				
		CC	CC+hMG	US	Long	Dual
No. of patients	15	28	40	14	16	11
Age (Years)	31.1±0.8 ^{ab}	32.2±0.7 ^a	30.2±0.6 ^{bA}	32.9±1.3 ^a	33.3±0.9 ^{ab}	31.8±0.9 ^{ab}
Duration of infertility (Years)	4.0±0.7 ^a	4.6±0.5 ^a	4.1±0.4 ^a	4.0±0.5 ^a	5.1±0.6 ^a	4.7±0.9 ^a

¹⁾ CC; clomiphene citrate, CC+hMG; clomiphene citrate and hMG, US; ultrashort protocol, Long; long protocol, Dual; dual suppression protocol

²⁾ Values are mean±SEM

³⁾ a, b; p<0.05, A, B; p<0.01

2. 평균연령 및 불임기간

인공수정 시술환자들의 연령은 22~39세의 범위로 평균 31.6±0.3세이었으며, 과배란유도방법에 따라서는 CC주기 (32.2±0.7세)가 CC+hMG주기 (30.2±0.6세)보다 많았으며 (p<0.05), GnRH-a 장기투여주기 (33.3±0.9세)도 CC+hMG주기에 비하여 많았다 (p<0.01). 불임기간은 최단기간이 1년 이상부터 최장기간이 12년까지로 평균 4.4±0.3년 이었는데, 평균 불임기간에 있어서는 각 주기간에 차이가 없었다 (Table 2).

3. 과배란유도 후의 난소반응과 혈중 estradiol (E₂) 농도

인공수정 환자의 과배란유도과정에 사용된 외

인성 성선자극호르몬 (FSH/hMG)의 용량은 75 IU 기준으로 GnRH-a 장기투여주기가 평균 24.3±1.8개로 이중억제 주기의 19.1±1.1개에 비하여 많았으나 (p<0.05), 과배란유도 일수에 있어서는 각 주기간에 차이가 없었다 (Table 3). hCG 주사당일의 우성난포의 크기는 CC주기 (20.9±0.4 mm)가 CC+hMG주기 (19.0±0.5 mm)에 비하여 컸으며 (p<0.01), GnRH-a 초단기투여주기 (19.5±0.5 mm)에 비하여도 큰 것으로 관찰되었는데 (p<0.05), 우성난포의 크기가 22 mm 이상인 경우에는 임신례가 없었다. hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 GnRH-a 장기투여주기 (2,664.1±213.6 pg/ml)가 초단기투여주기 (2,038.6±141.3 pg/ml)에 비하여 높았으나 (p<0.05) 이중억제주기 (2,073.7±307.0 pg/

Table 3. Ovarian responses after controlled ovarian hyperstimulation (COH) in IUI patients

	Natural	Controlled ovarian hyperstimulation ¹⁾				
		CC	CC+hMG	US	Long	Dual
No. of patients	15	28	40	14	16	11
No. of cycles	18	40	49	17	17	11
No. of FSH/hMG (Ampules)	---	---	---	22.5±1.2 ^{ab}	24.3±1.8 ^a	19.1±1.1 ^b
Days of stimulation	---	---	---	10.6±0.5 ^a	11.1±0.5 ^a	10.1±0.4 ^a
Follicle size (mm)	20.1±0.4 ^{ab}	20.9±0.4 ^{aA}	19.0±0.5 ^{BB}	19.5±0.5 ^b	19.8±0.8 ^{ab}	19.5±0.7 ^{ab}
E ₂ on day of hCG (pg/ml)	320.3±18.0	1768.5±124.3		2664.1±213.6 ^b		599.1±72.2
				2038.6±141.3 ^a	2073.7±307.0 ^{ab}	

¹⁾ CC; clomiphene citrate, CC+hMG; clomiphene citrate and hMG, US; ultrashort protocol, Long; long protocol, Dual; dual suppression protocol

²⁾ Values are mean±SEM

³⁾ a, b; p<0.05, A, B; p<0.01

Table 4. Total motile sperm count in husband's semen

	Natural	Controlled ovarian hyperstimulation ¹⁾				
		CC	CC+hMG	US	Long	Dual
No. of patients	15	28	40	14	16	11
Age (Years)	35.9±1.4 ^a	34.9±0.9 ^a	33.8±0.6 ^a	34.5±1.3 ^a	35.0±1.0 ^a	34.1±0.8 ^a
Motile sperm count (X 10 ⁶)	82.1±16.6 ^a	106.2±20.9 ^a	116.9±18.7 ^a	142.6±32.7 ^a	132.9±30.4 ^a	91.6±16.2 ^a

¹⁾ CC; clomiphene citrate, CC+hMG; clomiphene citrate and hMG, US; ultrashort protocol, Long; long protocol, Dual; dual suppression protocol

²⁾ Values are mean±SEM

³⁾ a, a; p>0.05

ml)와는 차이가 없었다.

4. 총운동성 정자수

인공수정 시술환자 남편들의 평균 연령은 27~43세의 범위로 평균 34.2±0.5세이었고, 총운동성 정자수는 2.8~525 X 10⁶개의 범위로 평균 111.6±10.3 X 10⁶개이었는데, 연령과 총운동성 정자수는 각 주기간에 차이가 없었다 (Table 4).

5. 인공수정 시술결과

인공수정 회수는 총 124명의 환자에서 152주기를 시술하여 환자당 1~3주기로 평균 1.2주기였으며, 인공수정시술 후 주기당 임상적 임신율은

152주기 중 12주기로 7.9%이었고, 환자당 임신율은 124명 중 12명이 임신되어 9.7%이었다. 그리고 임신 12례 중 2례에서 쌍태임신 (twin pregnancy)이, 1례에서 삼태임신 (triplet pregnancy)이 되어 전체 임신에 대한 다태임신율은 25% (3/12)이었으며, 자궁외 임신 (ectopic pregnancy)이나 경증 이상의 난소과자극증후군 (OHSS)의 발생은 없었다. 과배란유도방법에 따른 임신율은 자연배란주기에서는 전혀 임신이 되지 않았고 (0/18주기), CC주기에서는 시술주기당 7.5% (3/40), 시술환자당 10.7% (3/28)이었고, CC+hMG주기에서는 주기당 8.2% (4/49), 환자당 10.0% (4/40)이었으며, GnRH-a 초단기투여주기에서는 주기당 5.9% (1/17), 환자

Table 5. Clinical pregnancy and birth rates after IUI

	Natural	Controlled ovarian hyperstimulation ¹⁾				
		CC	CC+hMG	US	Long	Dual
Clinical pregnancy (%)						
Per cycle	0/18 (0.0)	3/40 (7.5)	4/49 (8.2)	1/17 (5.9)	1/17 (5.9)	3/11 (27.3)
Per patient	0/15 (0.0)	3/28 (10.7)	4/40 (10.0)	1/14 (7.1)	1/16 (6.3)	3/11 (27.3)
Abortion/pregnancy (%)	0/0 (0.0)	2/3 (66.7)	0/4 (0.0)	1/1 (100)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)
Livebirth (%)						
Per cycle	0/18 (0.0)	1/40 (2.5)	4/49 (8.2)	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)	3/11 (27.3)
Per patient	0/15 (0.0)	1/28 (3.6)	4/40 (10.0)	0/14 (0.0)	1/16 (6.3)	3/11 (27.3)
Single	0	1	3	0	1	1
Twin	0	0	1	0	0	1
Triplet	0	0	0	0	0	1

¹⁾ CC; clomiphene citrate, CC+hMG; clomiphene citrate and hMG, US; ultrashort protocol, Long; long protocol, Dual; dual suppression protocol

Table 6. Comparison of clinical characteristics between pregnant and non-pregnant groups

	Pregnant	Non-pregnant	P value
No. of patients	12	112	
No. of cycles	12	140	
Age (Years)			
Female	30.4±1.2	31.7±0.4	NS
Male	33.3±1.1	34.3±0.5	NS
Duration of infertility (Years)	3.5±0.4	4.5±0.2	NS
Follicle size (mm)	19.0±0.5	19.8±0.2	NS
FSH/hMG (Ampules)*	21.2±1.8	22.4±1.0	NS
Days of stimulation*	9.8±0.2	10.8±0.3	NS
E ₂ on day of hCG (pg/ml)*	3,266.6±214.2	2,202.7±139.4	<0.05
Motile sperm count (X 10 ⁶)	212.1±63.4	105.1±9.9	<0.05

¹⁾ Values are mean ± SEM. NS: Not significant

²⁾ *; Ultrashort, long and dual suppression groups

당 7.1% (1/14)이었다. 또한 GnRH-a 장기투여주기에서는 주기당 5.9% (1/17), 환자당 6.3% (1/16) 이었고, 이중억제주기에서는 주기당 (3/11) 및 환자당 (3/11) 임신율은 27.3%로 이중억제주기가 다른 주기에 비하여 임신율이 다소 높은 경향이 있었으나 대상환자수가 적어 과배란유도방법에 따른 임신율의 통계학적 유의차는 없었다 (Table 5).

불임의 원인인자별 임신율은 자궁내막증이 환자당 33.3% (1/3)로 가장 높았고, 배란인자가 15.6% (5/32)이었으며, 자궁경부인자를 포함한 원인불명이 8.8% (6/68)이었는데, 남성인자 불임에서는 임신이 되지 않았다.

임상적 임신에 대한 유산율은 CC주기가 66.7% (2/3)이었고, GnRH-a 초단기투여주기가 100% (1/

1)이었으며, 다른 주기에서는 유산이 없었는데, CC주기에서는 임신 6~7주령에 조기유산되었고, GnRH-a 초단기투여주기에서는 임신 23주령에 조기 양수파수로 인하여 자연유산되었다.

인공수정 후 분만율은 CC주기가 주기당 2.5% (1/40), 환자당 3.6% (1/28)이었고, CC+hMG주기가 주기당 8.2% (4/49), 환자당 10.0% (4/40)이었으며, GnRH-a 장기투여주기가 주기당 5.9% (1/17), 환자당 6.3% (1/16)이었다. 또한 이중억제주기에서는 주기당 및 환자당 분만율이 각각 27.3% (3/11)이었다.

퇴원당시를 기준으로 한 생존아수 (take home baby)는 총 9명으로 CC주기가 단태아 1례, CC+hMG주기는 단태아 3례 및 쌍태아 (twin) 1례이었고, GnRH-a 장기투여주기는 단태아 1례였으며, 이중억제주기에서는 단태아, 쌍태아 및 삼태아 (triplet)가 각각 1례씩 있었다.

6. 임신군과 비임신군의 결과비교

인공수정시술 결과를 종합하여 임신군과 비임신군으로 나누어 비교한 결과는 Table 6에서 보는 바와 같다. 임신군과 비임신군에서 평균 연령, 불임기간, 여성 난포의 크기, 외인성 성선자극호르몬의 용량 및 과배란유도 일수에 있어서는 차이가 없었으나 혈중 E_2 농도는 임신군이 $3,266.6 \pm 214.2$ pg/ml로 비임신군의 $2,202.7 \pm 139.4$ pg/ml보다 높았으며 ($p < 0.05$), 총운동성 정자수에 있어서도 임신군이 $212.1 \pm 63.4 \times 10^6$ 개로 비임신군의 $105.1 \pm 9.9 \times 10^6$ 개 보다 많았다 ($p < 0.05$).

고 찰

인공수정 후 임신율은 대상환자의 나이, 불임의 원인인자, 불임기간, 배란유도방법, 발육난포의 수, 혈중 E_2 농도, 자궁내막의 상태 및 정자의 기능 등에 따라 차이 (Dodson *et al.*, 1991; Mills *et al.*, 1992; Zikopoulos *et al.*, 1993; Tomlinson *et al.*, 1996)가 있으며, 대략 5~30%로 보고되고 있다 (Chaffkin *et al.*, 1991; Mackenna *et al.*, 1992; Arici *et al.*, 1994; Campana *et al.*, 1996). 인공수정시술 시 대상환자의 나이는 중요한 고려대상으로 나이가 증가하면 임신율은 상대적으로 감소하게 되는데, 특히 나이가 40세 이상인 경우에는 임신율이 현저히 감소한다 (Agarwal & Buyalos, 1996; Campana *et al.*, 1996; Corsan *et al.*, 1996; Magarelli

et al., 1996; Tomlinson *et al.*, 1996; Brzechffa & Buyalos, 1997). 나이의 증가에 따른 상대적인 임신율의 감소원인은 난포의 폐쇄 (atresia), 난자의 질 (quality)저하, 염색체 이상, 자궁내막의 수용성 (endometrial receptivity) 감소 및 자연유산의 증가 등에 기인하는 것으로 보고되고 있다 (Abdalla *et al.*, 1990; Levran *et al.*, 1991; Navot *et al.*, 1991a). 본 연구에서 자연배란주기와 과배란유도주기에서 대상환자의 평균 나이는 33세 이하였고, 임신례가 없었던 자연배란주기를 제외하면 주기당 임신율은 5.9~27.3%로 차이가 없었으므로 나이가 임신율에 영향을 미치지 않았을 것으로 생각되며, 임신된 12명의 환자 중 11명은 나이가 33세 이하였으나 1명은 39세로 임신 23주령에 조기 양수파수로 인하여 자연유산되었는데, 이는 전술한 여러 가지 원인에 의한 것이 아닐까 추측된다.

불임기간이 인공수정 후 임신율에 미치는 영향에 관하여 Tomlinson 등 (1996)은 불임기간이 6년 이하인 경우에는 임신율에 영향을 미치지 않지만, 6년 이상일 경우에는 임신율이 현저히 저하된다고 보고하였는데, 본 연구에서는 자연배란주기와 과배란유도주기에서 평균 4~5년으로 차이가 없었고, Tomlinson 등 (1996)의 보고와 같이 불임기간이 6년 이하이므로 불임기간에 따른 임신율의 차이도 없을 것으로 생각된다.

인공수정의 주된 적응증은 원인불명, 자궁경부인자, 남성인자 및 자궁내막증 등인데, 원인불명이나 자궁내막증에 의한 불임인 경우 자연적인 임신가능성은 주기당 1~2% (Hull *et al.*, 1985)에 불과하지만 과배란유도 후 인공수정에서의 임신율은 15~30%정도로 보고되고 있다 (Dodson & Haney, 1991; Aboulghar *et al.*, 1993). 경증의 자궁내막증에 의한 불임이나 원인불명의 불임에서 Karlstrom 등 (1993)과 Zikopoulos 등 (1993)은 과배란유도 후 인공수정이 자연성교에 비하여 임신율의 향상이 없다고 하였으나 Melis 등 (1987), Chaffkin 등 (1991), Aboulghar 등 (1993) 및 Arici 등 (1994)은 과배란유도 후 인공수정에 의하여 임신율이 현저히 증가되었다고 하였고, Zayed 등 (1997)은 원인불명의 불임에서 인공수정으로도 제외수정과 비슷한 결과를 얻을 수 있었다고 하였다. 자궁경부인자에 의한 불임에서 과배란유도와 인공수정에 의한 임신율은 20%전후로 보고 (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991)되고 있는데, 이여일과 임영경 (1992)은 과배란유도와 인공수

정으로 60%의 임신율을 보고하였고, 김석현 등 (1996)은 22.2%의 임신율을 보고하였다. 또한 김석현 등 (1996)은 배란인자에 의한 불임에서 과배란 유도과 인공수정으로 25.0%의 가장 높은 임신율을 얻을 수 있었다고 보고하였다. 본 연구에서도 임신된 12명의 환자 중 6명 (50%)은 자궁경부인자를 포함한 원인불명의 불임이었고, 5명 (41.7%)은 배란인자에 의한 불임이었으며, 1명 (8.3%)은 경증의 자궁내막증 (mild endometriosis)에 의한 불임이었는데, 이여일과 임영경 (1992)은 원인불명의 불임에서 과배란유도와 인공수정으로 25%의 임신율을 보고하였고, 김정훈 등 (1995)은 경증의 자궁내막증 환자에서 GnRH-a 장기투여법에 의한 과배란유도 후 인공수정에서 26.8%의 임신율을 보고하였다. 김석현 등 (1996)은 이러한 원인인자를 가진 불임환자의 자연배란주기에서는 임신률이 없었다고 하였으며, 본 연구에서도 자연배란주기에서는 임신이 되지 않았다. 따라서 이러한 원인에 의한 불임에서는 과배란유도를 병합한 인공수정이 효과적일 것이다.

과배란유도는 다수의 난포성장으로 인하여 난소가 커져 난관체에 더욱 근접되고, 난관의 맥관형성과 난관운동성을 향상시켜 난자의 포집 (pick-up)을 증가 (Aboulghar *et al.*, 1989)시키며, 여러 개의 난자가 시간에 따라 배란 (Abbasi *et al.*, 1987; Dodson & Haney, 1991)되므로 정자와의 수정기회를 증가시킨다. 또한 인공수정 시술과정에서 정자의 처리는 정자의 수정능력을 향상 (Blumenfeld & Nahhas, 1989)시키고 동시에 자궁강내 인공수정은 난관에 도달하는 정자의 수를 증가 (Kerin & Quinn, 1987)시켜 최종적으로 임신율이 향상되는 것으로 생각되고 있다. 과배란유도방법도 CC만을 사용하는 단순한 방법 (Arici *et al.*, 1994; Depypere *et al.*, 1994; 김석현 등, 1996)에서부터 CC와 hMG를 병합하는 방법 (Mills *et al.*, 1992; Depypere *et al.*, 1994), hMG (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991; Nan *et al.*, 1994; Burr *et al.*, 1996; Goldfarb *et al.*, 1997) 또는 FSH만을 사용하는 방법 (Balasch *et al.*, 1994; 김석현 등, 1996) 및 GnRH-a와 FSH/hMG를 병합하는 방법 (Gagliardi *et al.*, 1991; Zikopoulos *et al.*, 1993; Tomlinson *et al.*, 1996; Ajossa *et al.*, 1997) 등이 있는데, 과배란 유도시에는 CC만을 사용하는 방법보다 FSH/hMG나 CC와 hMG를 병합하는 방법이 효과적인 결과를 가져 오고 있다. CC의 사용은 자궁내막의 수

용성을 저하 (Gonen & Casper, 1990; Nelson *et al.*, 1990)시키지만 hMG나 FSH와 같은 외인성 성선자극호르몬 (gonadotropins)의 사용은 CC보다 많은 수의 난포를 성장시켜 수정가능한 난자수가 증가 (Ritchie, 1985)되고, 수정시기를 보다 정확하게 예측할 수 있기 때문에 CC에 비하여 효과적인 방법으로 알려져 있다 (Melis *et al.*, 1987; Karlstrom *et al.*, 1993). 그러나 본 연구에서는 CC주기와 CC+hMG주기의 주기당 임신율이 7.5~8.2%로 hMG의 병합효과를 찾아 볼 수 없었는데, 이러한 이유는 아마도 CC가 자궁내막에 미치는 부정적인 영향을 hMG가 상쇄시키지 못하였던 원인이 아닌가 추측된다.

본 연구에서 CC 주기의 유산율은 66.7% (2/3)로 높았는데, Dickey 등 (1996)은 자연임신에 비하여 CC에 의한 임신에서 유산율이 높다고 하였으며, 이러한 임상적 유산원인은 염색체의 이상 (Boue & Boue, 1973)에 기인하는 것이 아닌가 생각된다. 배란유도시 hMG와 같은 외인성 성선자극호르몬만을 사용하였을 때에는 약 30%에서 조기황체화 (premature luteinization)가 발생 (Nisker *et al.*, 1993; Manzi *et al.*, 1995)될 수 있는데, 이러한 조기황체화는 난자의 질 (quality)을 저하시키고, 수정율이 저하되며, 수정란의 질저하로 인하여 궁극적으로 착상율이 저하된다 (Silverberg *et al.*, 1991; Schoolcraft *et al.*, 1991). 따라서 이러한 조기황체화를 방지하기 위하여 과배란유도과정에 GnRH-a를 병합하여 과배란을 유도하기도 하지만 인공수정 시술주기에서의 GnRH-a의 병합효과에 관하여는 이견이 있다. Dodson 등 (1991)은 GnRH-a의 병합효과가 없다고 하였으나 Gagliardi 등 (1991)은 GnRH-a의 사용이 임신율의 현저한 증가를 가져 온다고 하였고, Manzi 등 (1995)과 Ajossa 등 (1997)은 전주기에서 조기황체화가 있었거나 입증된 경우에 한하여 사용하는 것이 효과적이라고 하였는데, Nan 등 (1994)은 조기 LH급증 (surge)의 유무와 임신율에는 차이가 없다고 하였으며, Manzi 등 (1995)은 hMG만을 사용하여 조기황체화가 있었던 경우에도 11.1%의 임신율을 보고하였다.

본 연구에서도 Dodson 등 (1991)의 결과와 같이 GnRH-a의 병합효과가 나타나지 않았는데, 이러한 결과들을 종합하면 인공수정 시술주기에서 GnRH-a의 병합은 임신율 및 경제적 측면에서 충분히 고려되어야 할 사항이라 할 것이다. 그리고 과배란유도과정에서는 외인성 성선자극호르몬에

의하여 다수의 난포가 성장되어 혈중 E₂의 농도를 증가시키고, 이로 인하여 난소과자극증후군(OHSS)이 발생할 가능성 (Gelety *et al.*, 1992)이 있으므로 최근에는 경구용피임제와 GnRH-a를 병합한 과배란유도방법 (문신용 등, 1995; Rosenwaks, 1996)이 소개되고 있는데, 문신용 등 (1995)은 체외수정시술주기에서 이러한 방법을 이용하여 임신율의 증가를 보고한 바 있다. 본 연구에서도 심한 다낭성난포증(PCOS) 소견을 보인 환자에서 경구용피임제와 GnRH-a를 병합한 이중억제주기의 주기당 임신율이 27.3%로 통계학적 유의성은 없었으나 다른 주기에서보다 높았는데, 이는 경구용피임제와 GnRH-a가 LH를 이중으로 억제(Elkind-Hirsch *et al.*, 1995)시킴에 의하여 불균형 상태에 있는 내인성호르몬의 분비를 조절한 후 과배란을 유도함으로써 난포발육을 균등하게 하고, 조기황체화를 방지하여 난자 및 수정란의 질을 향상시켜 임신율이 높아질 수 있었을 것이라 생각된다.

난소에서 발육되는 난포의 수는 자연주기의 5~10%에서 2개, CC주기의 35~60%에서 다수의 난포가, 외인성 성선자극호르몬을 사용한 주기의 80% 정도에서 다수의 난포가 발육되는데 (Ritchie, 1985), 인공수정 시술주기에서 난포의 수와 임신율의 관계에서 Nan 등 (1994)은 hCG 주사당일에 18 mm 이상의 난포수와 임신율에는 관계가 없다고 하였으나 Zikopoulos 등 (1993)과 Pittrof 등 (1996)은 우성난포수와 임신율에는 밀접한 관련이 있다고 하였으며, Tomlinson 등 (1996)은 GnRH-a와 hMG 또는 FSH를 병합한 과배란유도 후의 인공수정에서 우성난포가 1개인 경우의 임신율은 7.6%, 2개인 경우는 26.0%, 3개인 경우는 37.0% 그리고 4개인 경우에는 44.0%였다고 하였으며, 김석현 등 (1996)은 16 mm 이상의 난포수가 3개일 때 가장 높은 임신율을 나타내었다고 하여 난포수가 임신율에 큰 영향을 미친다고 하였다. 과배란유도시 난포수와 더불어 혈중 E₂ 농도에 관하여 Zikopoulos 등 (1993)과 Manzi 등 (1995) 및 Ajossa 등 (1997)은 hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 GnRH-a 사용여부에 따른 차이가 없었고, 또한 임신군과 비임신군의 차이도 없다고 하였다. 그러나 본 연구에서 GnRH-a 장기투여주기와 초단기투여주기에서 임신율의 차이는 없었으나 hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 GnRH-a 장기투여주기가 초단기투여주기보다 높았는데, 이는 GnRH-a 장기

투여와 외인성 성선자극호르몬에 의하여 난포의 recruitment가 촉진되어 다수의 난포가 성장 (Meldrum *et al.*, 1985) 되었기 때문이라 생각된다. 이러한 GnRH-a 장기투여주기와 초단기투여주기의 혈중 E₂ 농도의 차이는 본 연구자들이 체외수정을 위한 과배란유도과정에서도 관찰한 바 있다 (홍정의 & 이지삼, 1997). 그리고 본 연구에서 임신군의 혈중 E₂ 농도는 비임신군에 비하여 유의적으로 높았는데, 이러한 원인은 다수로 발육된 난포가 시간에 따라 배란 (Abbasi *et al.*, 1987; Dodson & Haney, 1991)되므로 수정의 기회가 증가되고, 이로 인하여 임신가능성이 높아졌을 것이라 생각된다.

인공수정 시술주기에서 과배란유도는 다수의 난포발육으로 인하여 난소과자극증후군(OHSS)과 다태임신(multiple pregnancy)이 유발 (Dodson & Haney, 1991; Navot *et al.*, 1991b)될 수 있다. 과배란유도 후 인공수정에서 다태임신율은 5~46% (Gagliardi *et al.*, 1991; Aboulghar *et al.*, 1993; Karlstrom *et al.*, 1993; Zikopoulos *et al.*, 1993; Tomlinson *et al.*, 1996; Ajossa *et al.*, 1997; Goldfarb *et al.*, 1997) 정도이며, 이러한 다태임신은 배란직전의 난포(preovulatory follicle)의 수와는 큰 상관이 없고 (Dodson *et al.*, 1988; Ben-Nun *et al.*, 1993), 중간 크기의 난포수와 밀접한 관련이 있다 (Navot *et al.*, 1991b; Farhi *et al.*, 1996; Goldfarb *et al.*, 1997)고 하는데, Zikopoulos 등 (1993)과 Valbuena 등 (1996)은 다태임신시 혈중 E₂ 농도는 단태임신에 비하여 유의적으로 높다고 하였으나 Dodson 등 (1988)과 Navot 등 (1991b)은 상관이 없다고 하였다. 본 연구에서는 CC+hMG 주기에서 쌍태 1례, 이중억제주기에서 쌍태 및 삼태가 각각 1례씩 있었는데, 혈중 E₂ 농도는 1,768~2,073 pg/ml로 다태임신이 없었던 GnRH-a 장기투여주기의 2,664 pg/ml보다 낮았다. 따라서 본 연구의 결과와 Dodson 등 (1988) 및 Navot 등 (1991b)의 결과에서 다태임신의 발생과 혈중 E₂ 농도는 과도하게 높지 않을 경우에는 관계가 없을 것으로 생각된다.

인공수정의 시기는 임신율에 중요한 영향 (Kossoy *et al.*, 1988)을 미치며, 인공수정과정에서 내인성 LH급증을 이용하지 않는 경우에는 hCG를 주사하게 되는데, 이때 인공수정시기는 hCG 주사 후 36시간경이다 (Mills *et al.*, 1992; Zikopoulos *et al.*, 1993; Balasch *et al.*, 1994; Matorras *et al.*,

1995; Campana *et al.*, 1996; Corsan *et al.*, 1996; Huang *et al.*, 1996; Manzi *et al.*, 1995; Brzechffa & Buyalos, 1997; Goldfarb *et al.*, 1997). 인공수정의 시기에 있어서 Mackenna 등 (1992)은 비배우자 인공수정 (AID)시 배란전일과 배란당일간에 임신율의 차이는 없었다고 하였고, Kelly 등 (1997)도 비배우자 인공수정시 배란전일, 배란당일 및 배란후 일간의 임신율 차이가 없었다고 하였으며, Brook 등 (1994)은 정자의 수정 범위 (insemination window)가 난자의 배란을 기준으로 24시간 이내의 범위이면 임신율에 차이가 없을 것이라고 하였는데, 김석현 등 (1996)은 내인성 LH급증이 있었던 주기에서는 임신이 되지 않았다고 하였다. 동일 주기에서 인공수정의 회수와 임신율의 관계에서 Centola 등 (1990)과 Silverberg 등 (1992)은 2회의 인공수정으로 임신율이 증가되었다고 하였으나, Ransom 등 (1994)과 Brook 등 (1994) 및 Anderson 등 (1996)은 2회의 인공수정으로도 임신율이 증가되지 않았다고 보고하였으며, 김석현 등 (1996)도 동일주기에서 hCG 주사 후 18시간과 42시간에 2회의 인공수정을 실시하였으나 주기당 평균 임신율은 8.9%였다고 하였다. 본 연구에서 인공수정의 시기는 노중 LH검사가 양성이면 hCG 주사 후 24시간 이내에, 음성이면 36~37시간에 인공수정을 시술하였으므로 다른 연구보고와 비교하여 인공수정의 시기에 따른 임신율의 차이는 없었다고 생각되며, 39주기에서 2회의 인공수정을 실시하였으나 임신례가 2례에 불과하였으므로 Ransom 등 (1994)과 Brook 등 (1994) 및 Anderson 등 (1996)의 보고와 같이 동일주기에서 2회의 인공수정이 임신율을 향상시키지는 못할 것이라 생각된다.

인공수정 시술주기수와 임신율의 관계에서는 1~2주기의 임신율이 가장 높으며 (Burr *et al.*, 1996), 임신된 경우 대부분이 3~4주기 이내로 보고되고 있는데 (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991; Karlstrom *et al.*, 1993; Agarwal & Buyalos, 1996; Campana *et al.*, 1996; 이여일 & 임영경, 1992; 김석현 등, 1996), Tomlinson 등 (1996)은 1주기에서 임신율이 22.3%로 가장 높았다고 하였고, Burr 등 (1996)은 1주기에서 21.4%, 2주기에서 11.5% 그리고 3주기에서 8.2%라고 하였으며, Huang 등 (1996)은 임신의 96%가 3주기 이내에 성립되었다고 하였다. 또한 이여일과 임영경 (1992) 및 김석현 등 (1996)도 임신례가 모두 4주기 이내

라고 하였고, 본 연구에서도 임신된 경우는 모두 3주기 이내였다. 따라서 인공수정시술시 3~4주기 이내에 임신이 되지 않으면 체외수정-수정란 이식 (IVF-ET) 등과 같은 보다 집중적인 방법을 고려해 보는 것이 효과적일 것이다.

남성인자에 의한 불임인 경우에 과배란유도 후 인공수정의 임신율은 15% 내외로 보고 (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991)되고 있는데, Ho 등 (1992)과 Nan 등 (1994)은 남성인자에 의한 불임에서 과배란유도와 인공수정이 자연성교에 비하여 임신율을 현저히 증가시켰다고 하였고, Zayed 등 (1997)은 남성인자에 의한 불임에서도 과배란유도와 인공수정으로 체외수정과 비슷한 결과를 얻었다고 하였으며, 이여일과 임영경 (1992)은 20%의 임신율을 보고하였다. 그러나 Arici 등 (1994)은 남성인자에 의한 불임에서 과배란유도와 인공수정으로도 임신율이 3.9%였다고 하였고, 김석현 등 (1996)은 남성인자에 의한 불임에서는 임신이 되지 않았다고 하였다. 인공수정시술시 임신을 위한 최소 운동성 정자수는 $1\sim 3 \times 10^6$ 개 이상으로 보고 (Brasch *et al.*, 1994; Campana *et al.*, 1996; Huang *et al.*, 1996; Pittrof *et al.*, 1996)되고 있는데, 많은 연구들 (Dodson & Haney, 1991; Karlstrom *et al.*, 1993; Zikopoulos *et al.*, 1993; Burr *et al.*, 1996; Pittrof *et al.*, 1996)이 총운동성 정자수와 임신율간에는 큰 관계가 없다고 하였으나 Brasch 등 (1994)과 Huang 등 (1996)은 총운동성 정자수가 많으면 임신율이 높다고 하였고, Nan 등 (1994)은 정자수는 임신율에 크게 영향을 미친다고 하였으며, Tomlinson 등 (1996)은 정자수가 10×10^6 /ml 이하인 심한 희소정자증인 경우에는 임신이 되지 않았다고 하였다. 본 연구에서 임신율과 운동성 정자수는 자연배란주기와 과배란유도주기에 있어서 차이가 없었으나 임신군과 비임신군으로 나누었을 경우에는 임신군에서 운동성 정자수가 유의적 ($p < 0.05$)으로 많았는데, 이러한 사실은 Brasch 등 (1994)과 Huang 등 (1996)의 결과와 같이 운동성 정자수가 임신율에 영향을 미칠 수 있음을 나타내는 결과라 하겠다. 정자수와 더불어 정자의 형태는 인공수정시 임신의 중요한 예측인자가 되는 것으로 알려져 있다. Burr 등 (1996)은 정자수보다 정자의 형태가 임신의 중요한 예측인자가 된다고 하였고, Lindheim 등 (1996)은 인공수정시 정자형태의 이상유무는 임신율에 크게 영향을 미친다고 하였다. 그러나 Matorras 등 (1995)은

인공수정시 엄격한 기준에 의한 정자형태의 이상 유무는 임신의 예측인자가 되지 않는다고 하였다. 본 연구에서도 총운동성 정자수가 2.8~11.5 X 10⁶개인 남성인자에 의한 불임에서는 김석현 등 (1996)의 결과와 같이 임신이 되지 않았다. 따라서 남성인자에 의한 불임에서는 원인의 경중에 따라 인공수정의 효율성 여부를 판단하여야 하며, 인공수정으로도 임신이 되지 않는 경우에는 체외수정으로 단계를 높이는 것이 좋을 것이라 생각된다.

결론적으로 배우자에 의한 자궁강내 인공수정시 자연배란주기에서는 임신율이 낮으므로 과배란유도가 필수적인데, 과배란유도시 각 환자의 상태 (다낭성 난포증 등)에 적합한 방법을 강구하는 것이 좋은 결과를 가져올 수 있을 것이며, 운동성 정자수는 임신율에 영향을 미치는 인자가 될 수 있을 것이다.

결 론

본 연구는 1993년 10월부터 1998년 2월까지 자궁강내 인공수정을 시술받았던 불임환자 124명의 152주기를 대상으로 인공수정시 과배란유도의 효율성을 검토하고, 인공수정을 시술하여 얻어진 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 불임의 유형은 1차성 불임이 78명 (62.9%), 2차성 불임이 46명 (37.1%)이었고, 불임의 원인은 자궁경부요인을 포함한 원인불명의 불임이 68명 (54.8%)으로 가장 많았고, 배란인자가 32명 (25.8%), 남성인자가 16명 (12.9%), 복합인자가 5명 (4.0%) 및 자궁내막증이 3명 (2.4%)이었다.

2. 불임환자들의 평균 연령 및 불임기간은 31.6±0.3세 및 4.4±0.3년이었는데, CC주기 (32.2±0.7세)와 GnRH-a 장기투여주기 (33.3±0.9세)가 CC+hMG주기 (30.2±0.6세)에 비하여 연령이 많았으며 (p<0.05 & p<0.01), 불임기간에 있어서는 각 주기간에 차이가 없었다.

3. 과배란유도에 사용된 외인성 성선자극호르몬은 GnRH-a 장기투여주기 (24.3±1.8개)가 이중억제주기 (19.1±1.1개)에 비하여 많았으나 (p<0.05) 과배란유도 일수에 있어서는 차이가 없었다. hCG 주사당일의 우성난포의 크기는 CC주기 (20.9±0.4mm)가 CC+hMG주기 (19.0±0.5 mm)나 GnRH-a 초단기투여주기 (19.5±0.5 mm)에 비하여 컸으며 (p<0.05), hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 GnRH-

a 장기투여주기 (2,664.1±213.6 pg/ml)가 초단기투여주기 (2,038.6±141.3 pg/ml)에 비하여 높았다 (p<0.05).

4. 불임환자 남편들의 평균연령은 34.2±0.5세 이었고, 총운동성 정자수는 평균 111.6±10.3 X 10⁶개로 연령과 총운동성 정자수는 각 주기간에 차이가 없었다.

5. 인공수정 후 임신율은 152주기 중 12주기에서 임신되어 주기당 7.9%이었고, 환자당 임신율은 124명 중 12명이 임신되어 9.7%이었는데, 과배란유도방법에 따라서는 CC주기에서는 주기당 7.5% (3/40), 환자당 10.7% (3/28)이었고, CC+hMG 주기에서는 주기당 8.2% (4/49), 환자당 10.0% (4/40)이었으며, GnRH-a 초단기투여주기에서는 주기당 5.9% (1/17), 환자당 7.1% (1/14)이었다. 또한 GnRH-a 장기투여주기에서는 주기당 5.9% (1/17), 환자당 6.3% (1/16)이었고, 이중억제주기에서는 주기당 및 환자당 임신율은 27.3% (3/11)이었으며, 자연배란주기에서는 임신이 되지 않았는데, 임신율은 각 주기간에 통계학적 유의차가 없었다.

6. 불임의 원인인자에 따른 환자당 임신율은 자궁내막증이 33.3% (1/3)로 가장 높았고, 배란인자가 15.6% (5/32)이었으며, 자궁경부인자를 포함한 원인불명이 8.8% (6/68)이었는데, 남성인자 불임에서는 임신이 되지 않았다.

7. 전체 임신에 대한 다태임신율은 25% (3/12)이었으며, 임신 12례 중 2례에서 쌍태임신어, 1례에서 삼태임신이 되었다.

8. 임상적 임신에 대한 유산율은 CC주기가 66.7% (2/3)이었고, GnRH-a 초단기투여주기가 100% (1/1)이었으며, 다른 주기에서는 유산이 없었는데, GnRH-a 초단기투여주기에서는 임신 23주령에 조기 양수파수로 인하여 자연유산되었다.

9. 퇴원당시를 기준으로 한 생존아수는 9명으로 CC주기가 단태아 1례, CC+hMG주기가 단태아 3례 및 쌍태아 1례이었고, GnRH-a 장기투여주기는 단태아 1례였으며, 이중억제주기에서는 단태아, 쌍태아 및 삼태아가 각각 1례씩 있었다.

10. 인공수정의 결과를 종합하여 임신군과 비임신군을 비교하면 평균연령, 불임 기간, 우성난포의 크기, 외인성 성선자극호르몬의 용량 및 과배란유도 일수에 있어서는 차이가 없었으나 혈중 E₂ 농도는 임신군 (3,266.6±214.2 pg/ml)이 비임신군 (2,202.7±139.4 pg/ml)에 비하여 높았으며 (p<0.05), 운동성정자수에 있어서는 임신군 (212.1±

63.4 X 10⁶개)이 비임신군 (105.1 ± 9.9 X 10⁶개)보다 많았다 (p<0.05).

이상의 결과를 종합하면 인공수정시 자연배란 주기를 이용하는 것은 한계가 있으므로 배란유도가 필수적인데, 과배란유도방법 중 GnRH-a와 외인성 성선자극호르몬을 병합하는 방법은 임신율 및 경제적 측면에서 제고해 보아야 할 것이며, 운동성정자수는 많을수록 좋은 결과를 가져올 수 있을 것이다. 또한 임신된 경우의 인공수정 시술주기수는 3주기 이내이므로 3~4주기 이내에 임신이 되지 않으면 체외수정-수정란 이식 (IVF-ET) 등의 방법을 고려해 보는 것이 효과적인 것이다.

인 용 문 헌

- 김석현, 지병철, 노경록, 이재학, 이용찬, 문신용, 이진용: 불임증 치료를 위한 자궁강내 인공수정에 관한 연구. 대한산부회지 1996, 39, 1286-1299.
- 김정훈, 조윤경, 목정은: 자궁내막증 환자에서 자궁강내 인공수정을 위한 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist 초장기투여법의 유용성. 대한산부회지 1995, 38, 1030-1037.
- 문신용, 노재숙, 이경순, 서창석, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 이진용, 장운석: 다낭성 난소 증후군 환자의 체외수정시술시 경구피임제와 GnRH agonist의 병합 효과에 대한 비교 연구. 대한산부회지 1995, 38, 1898-1908.
- 이여일, 임영경: 자궁강내 인공수정에 관한 임상적 연구. 대한산부회지 1992, 35, 982-987.
- 홍정의, 이지삼: 체외수정시술시 과배란유도방법이 임신율에 미치는 영향. 대한불임학회지 1997, 24, 361-368.
- Abbasi R, Kenigsberg D, Danforth D, Falk RJ, Hodgen GD: Cumulative ovulation rate in human menopausal/human chorionic gonadotropin-treated monkeys: "step-up" versus "step-down" dose regimens. *Fertil Steril* 1987, 47, 1019-1024.
- Abdalla, HI, Babar R, Kirkland A, Leonard T, Power M, Studd JWW: A report of 100 cycles of oocyte donation: factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1990, 5, 1018-1022.
- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI: Ovarian superstimulation in the treatment of infertility due to peritubal and periovarian adhesions. *Fertil Steril* 1989, 51, 834-837.
- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI: Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993, 60, 303-306.
- Agarwal SK, Buyalos RP: Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 1996, 65, 759-763.
- Ajossa S, Melis GB, Cianci A, Coccia ME, Fulghesu AM, Giuffrida G, Guerriero S, Lanzone A, Francoscarselli G: An open multicenter study to compare the efficacy of intraperitoneal insemination and intrauterine insemination following multiple follicular development as treatment for unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 1997, 14, 15-20.
- Anderson RA, Eccles SM, Irvine DS: Home ovulation testing in a donor insemination service. *Hum Reprod* 1996, 11, 1674-1677.
- Arici A, Byrd W, Bradshaw K: Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1994, 61, 314-318.
- Balasz J, Balleza JL, Pimentel C, Creus M, Fabregues F, Vanrell JA: Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intrauterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994, 9, 1863-1866.
- Ben-Nun I, Cohen I, Shulman A, Fejgin M, Goldberger S, Beyth Y: The inability of preovulatory ovarian scan to predict multi-fetal pregnancy occurrence in a follow-up of induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1993, 60, 781-785.
- Blumenfeld Z, Nahhas F: Pretreatment of sperm with human follicular fluid for borderline male infertility. *Fertil Steril* 1989, 51, 863-868.
- Boue JG, Boue A: Increased frequency of chromosomal anomalies in abortion after induced abortion. *Lancet* 1973, i, 679.
- Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, Radwanska ER: The relationship between total motile sperm

- count and the success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1994, 62, 150-154.
- Brook PF, Baratt CLR, Cooke ID: The more accurate timing of insemination with regard to ovulation does not create a significant improvement in pregnancy rates in a donor insemination program. *Fertil Steril* 1994, 61, 308-313.
- Brzechffa PR, Buyalos RP: Female and male partner age and menotrophin requirements influence pregnancy rates with human menopausal gonadotrophin therapy in combination with intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1997, 12, 29-33.
- Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP: The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996, 65, 127-132.
- Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi G, Comte I, Pache, Walker D: Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996, 11, 732-736.
- Centola GM, Mattox JH, Raubertas RF: Pregnancy rates after double versus single insemination with frozen donor semen. *Fertil Steril* 1990, 54, 1089-1092.
- Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA: A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin and intrauterine insemination versus either HMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991, 55, 252-257.
- Corsan G, Trias A, Trout S, Kemmann E: Ovulation induction combined with intrauterine insemination in 40 years of age and older: is it worthwhile? *Hum Reprod* 1996, 11, 1109-1112.
- Depypere HT, Gordts S, Campo R, Comhaire F: Methods to increase the success rate of artificial insemination with donor semen. *Hum Reprod* 1994, 9, 661-663.
- Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R: Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996, 11, 2623-2628.
- Dodson WC, Hughes CL Jr, Haney AF: Multiple pregnancies conceived with intrauterine insemination during superovulation: An evaluation of clinical characteristics and monitored parameters of conception cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 159, 382-385.
- Dodson WC, Haney AF: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991, 55, 457-467.
- Dodson WC, Walmer DK, Hughes CL Jr, Yancy SE, Haney AF: Adjunctive leuprolide therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination of subfertile women. *Obstet Gynecol* 1991, 78, 187-190.
- Elkind-Hirsch KE, Anania C, Mack M, Malinak R: Combination gonadotropin-releasing hormone agonist and oral contraceptive therapy improves treatment of hirsute women with ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1995, 63, 970-978.
- Farhi J, West C, Patel A, Jacobs H: Treatment of anovulatory infertility: The problem of multiple pregnancy. *Hum Reprod* 1996, 2, 429-434.
- Gagliardi CL, Emmi AM, Weiss G, Schmidt CL: Gonadotropin-releasing hormone agonist improves the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1991, 55, 939-944.
- Gelety TJ, Kerin JF, Surrey ES: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1992, 3, 795-809.
- Goldfarb JM, Peskin B, Austin C, Lisbona H: Evaluation of predictive factors for multiple pregnancies during gonadotropin/IUI treatment. *J Assist Reprod Genet* 1997, 14, 88-91.
- Gonen Y, Casper RF: Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 1990, 5, 670-674.
- Ho PC, So WK, Chan YF, Yeung WSB: Intrauterine insemination after ovarian stimulation as a treatment for subfertility because of subnormal semen: a prospective randomized controlled trial.

- Fertil Steril* 1992, 58, 995-999.
- Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Wang HS, Chang SY, Soong YK: The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 1996, 13, 56-63.
- Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM: Population study of causes, treatment, and outcome of fertility. *Br Med J* 1985, 291, 1693-1697.
- Karlstrom P-O, Bergh T, Lundkvist O: A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1993, 59, 554-559.
- Kelly MO, Corson SL, Gocial B, Batzer FB, Gutmann JN: Discontinuous percoll gradient preparation for donor insemination: determinants for success. *Hum Reprod* 1997, 12, 2682-2686.
- Kerin JFP, Quinn P: Washed intrauterine insemination in the treatment of oligospermic infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1987, 5, 23-33.
- Kossoy LR, Hill GA, Herbert CM, Brodie BL, Dalglisch CS, Dupont WD, Wentz AC: Therapeutic donor insemination: the impact of insemination timing with the aid of a urinary luteinizing hormone immunoassay. *Fertil Steril* 1988, 49, 1026-1029.
- Levran D, Ben-Shlomo I, Dor J, Ben-Rafael Z, Nebel N, Mashiach S: Aging of endometrium and oocytes: observations on conception and abortion rates in an egg donation model. *Fertil Steril* 1991, 56, 1091-1094.
- Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt B, Amin H, Cohen B, Fisch H, Barg P: Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1996, 13, 569-572.
- Mackenna AI, Zegers-Hochschild F, Fernandez EO, Fabres CV, Huidobro CA, Huidobro CA, Guadarrama AR: Intrauterine insemination: critical analysis of a therapeutic procedure. *Hum Reprod* 1992, 7, 351-354.
- Magarelli PC, Pearlstone AC, Buyalos RP: Discrimination between chronological and ovarian age in infertile women aged 35 years and older: predicting pregnancy using basal follicle stimulating hormone, age and number of ovulation induction/intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1996, 11, 1214-1219.
- Manzi DL, Dumez S, Scott LB, Nulsen JC: Selective use of leuprolide acetate in women undergoing superovulation with intrauterine insemination results in significant improvement in pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1995, 63, 866-873.
- Matorras R, Corcostegu B, Perez C, Mandiola M, Mendoza R, Rodriguez-Escudero FJ: Sperm morphology analysis (strict criteria) in male infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1995, 63, 608-611.
- Meldrum D, Steingold K, de Ziegler D, Chetkowski R, Hamilton F, Randle D: Influence of the resting state of the ovary on recruitment of multiple follicles for IVF/ET. 4th World Conf In Vitro Fertil, Melbourne, Australia, 1985, Abstract 188.
- Melis GB, Paoletti AM, Strigini F, Fabris FM, Canale D, Fioretti P: Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1987, 47, 441-445.
- Mills MS, Eddowes HA, Cahill DJ, Fahy UM, Abuzeid MIM, McDermott A, Hull MGR: A prospective controlled study of in-vitro fertilization, gamete intra-Fallopian transfer and intrauterine insemination combined with superovulation. *Hum Reprod* 1992, 7, 490-494.
- Nan PM, Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Eimers JM, van Zonneveld P, Habbema JDF: Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994, 9, 2022-2026.
- Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guz-

- man I, Sandler B, Grunfeld L: Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991a, 337, 1375-1377.
- Navot D, Goldstein N, Mor-Josef S, Simon A, Relou A, Birkenfeld A: Multiple pregnancies: Risk factors and prognostic variables during induction of ovulation with human menopausal gonadotrophins. *Hum Reprod* 1991b, 6, 1152-1155.
- Nelson LM, Herschlag A, Kurl RS, Hall JL, Stillman RJ: Clomiphene citrate directly impairs endometrial receptivity in the mouse. *Fertil Steril* 1990, 53, 727-731.
- Nisker JA, Bloch CL, Tummon IS, Daniel SA, Yuzpe AA: Risk of repeated spontaneous luteinizing hormone surge in ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J Reprod Med* 1993, 38, 413-416.
- Pittrof RU, Shaker A, Dean N, Bekir JS, Campbell S, Tan SL: Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet* 1996, 13, 310-314.
- Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M: Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril* 1994, 61, 303-307.
- Ritchie WGM: Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. *Fertil Steril* 1985, 43, 167-181.
- Rosenwaks Z: Endocrine assessment and choice of stimulation: Techniques for the difficult patient. Update on reproductive medicine and assisted reproductive technology. *Pacific Rim Soc Fertil Steril* 1996, March 24-28.
- Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum DR: Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991, 55, 563-566.
- Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS: Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization-embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73, 797-803.
- Silverberg KM, Johnson JV, Olive DL, Burns WN, Schenken RS: A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992, 57, 357-361.
- Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B: Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996, 11, 1892-1896.
- Valbuena D, Simin C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A: Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996, 13, 663-668.
- World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1992.
- Zayed F, Lenton EA, Cooke ID: Comparison between stimulated in-vitro fertilization and stimulated intrauterine insemination for the treatment of unexplained and mild male factor infertility. *Hum Reprod* 1997, 12, 2408-2413.
- Zikopoulos K, West CP, Thong PW, Kacser EM, Morrison J, Wu FCW: Homologous intrauterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993, 8, 563-567.