

## 인공수정시술주기에서 내인성 LH, GnRH Agonist 및 hCG를 이용한 배란유발후 임신율의 비교연구

신아산부인과<sup>1</sup>, 혜성산부인과 병원<sup>2</sup>, 홍산부인과 불임클리닉<sup>3</sup>

이종인<sup>1</sup> · 허영문<sup>1</sup> · 전은숙<sup>1</sup> · 윤정임<sup>1</sup> · 정구성<sup>2</sup> · 홍기언<sup>2</sup>  
유승환<sup>2</sup> · 이현숙<sup>2</sup> · 홍정의<sup>3</sup> · 이지삼<sup>3</sup>

### Comparison of Pregnancy Rates by Intrauterine Insemination after Ovulation Trigger with Endogenous LH Surge, GnRH Agonist or hCG in Stimulated Cycles

Jong-In Lee<sup>1</sup>, Young-Mun Hur<sup>1</sup>, Eun-Suk Jeon<sup>1</sup>, Jeong-Im Yoon<sup>1</sup>,  
Goo-Sung Jung<sup>2</sup>, Ki-Eon Hong<sup>2</sup>, Seung-Hwan You<sup>2</sup>, Hyeon-Sook Lee<sup>2</sup>,  
Jeong-Eui Hong<sup>3</sup> and Ji-Sam Lee<sup>3</sup>

*Infertility Clinics Shin-A OB/GYN, Taejon<sup>1</sup>, Hae-Sung OB/GYN Hospital,  
Cheonan<sup>2</sup> Hong's OB/GYN, Taejon<sup>3</sup>, Korea*

**Objective:** This study was designed to evaluate the effects of endogenous LH surge, GnRH agonist (GnRH-a) or human chorionic gonadotropin (hCG) as ovulation trigger on pregnancy rate by intrauterine insemination (IUI).

**Method:** Patients received daily 100 mg of clomiphene citrate (CC) for 5 days starting on the third day of the menstrual cycle followed by human menopausal gonadotropin (hMG) for ovulation induction. Follicles larger than >16 mm in diameter were present in the ovary, frequent LH tests in urine were introduced to detect an endogenous LH surge. Final follicular maturation and ovulation were induced by GnRH-a 0.1 mg (s.c.) or hCG 5,000~10,000 IU (i.m.) administration except natural ovulation. Pregnancy was classified as clinical if a gestational sac or fetal cardiac activity was seen on ultrasound.

**Results:** There were no differences in age, duration of infertility and follicle size, but more ampules of hMG were used in GnRH-a group compared to hCG 10,000 IU treated group ( $p < 0.05$ ). Lower level of estradiol ( $E_2$ ) on the day of hCG or GnRH-a injection was observed in hCG 10,000 IU group than other treatment groups ( $p < 0.01$ ). The overall clinical pregnancy rate was 19.8% per cycle (32/162) and 22.2% per patient (32/144). Pregnancy rate was higher in natural-endogenous LH surge group (37.5%, 9/24) than GnRH-a (18.8%) or hCG treated group (20.9% & 13.9%), but this difference was not statistically significant. No patient developed ovarian hyperstimulation. Abortion rate was 22.2% (2/9) in hCG 5,000 IU group. Delivery or ongoing pregnancy rate was 37.5% (9/24), 18.8% (3/16), 16.3% (7/43) and 13.9% (11/79) in endogenous LH surge, GnRH-a, hCG 5,000 IU and hCG 10,000 IU treatment groups, respectively.

\* Correspondence: Jong-In Lee, M.D., Shin-A OB/GYN, Moon-Ryong B/D 540 Wolpyung-dong, Suh-ku, Taejon, 302-280 (Phone: 042-488-8334)

**Conclusion:** These results support the concept that use of natural-endogenous LH surge in stimulated cycles may be more effective to obtain pregnancies by IUI than GnRH-a or hCG administration.

**Key Words:** Ovulation, LH surge, GnRH agonist, hCG, IUI

인공수정시술주기에서 정확한 배란시기의 예측은 중요한 과정으로 배란유도주기에서는 내인성 LH surge가 일어날 수 있다 (Messinis *et al.*, 1985; Glasier *et al.*, 1988). 뇌하수체 (pituitary gland)로부터 방출되는 내인성 LH surge는 배란을 유발하는데, 보조생식술 (assisted reproductive technology, ART) 시술과정에서 난포의 최종적인 성숙과 배란유발 (ovulation trigger)을 위하여 주로 사용되는 hCG는 LH와 유사한 작용을 나타내는 약제이지만 LH와 hCG간의 구조적인 차이 (Catt & Dufau, 1991)로 인하여 hCG는 LH보다 더욱 강력하고 작용시간이 길다 (Conbarnous, 1989). 배란유발을 위하여 투여되는 약제는 난구세포의 확산 (cumulus expansion), 난포의 파열 및 난자 방출후 배란된 난자를 난관내로 이송하여 정자와 수정이 되도록 하는데 효과적이어야 하며, 배란유도과정에서 빈번히 발생되는 난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)을 사전에 예방할 수 있는 것이어야 한다. 난소과자극증후군은 배란유도과정에서 과도한 난포의 발육으로 인하여 나타나는데, 이러한 현상은 hCG의 투여후에 빈발하며 (Schenker & Weinstein, 1978; Navot *et al.*, 1988), 임신이 성립된 경우에 더욱 진행된다. 그러므로 이러한 난소과자극증후군의 발생을 예방하고, 배란유발을 위하여 hCG의 대체약제로 GnRH나 GnRH agonist (GnRH-a)가 이용되고 있는데 (Tulchinsky *et al.*, 1991; Corson *et al.*, 1993), GnRH는 시상하부 (hypothalamus)에서 분비되어 뇌하수체로 전달된 후 성선자극호르몬 (LH/FSH)의 분비를 조절한다 (Shoham *et al.*, 1995). 이상훈 등 (1992)은 체외수정시술주기에서 hCG 10,000 IU의 근육주사 또는 GnRH-a 0.1 mg을 피하주사한 결과 hCG 투여군에서는 29.4%의 임신율을 나타내었으나 GnRH-a 투여군에서는 50.0%의 임신율을 확인할 수 있었다고 보고한 바 있다. 그러므로 본 연구는 CC와 hMG의 병합법에 의한 배란유도 후 자연적인 내인성 LH만을 이용하거나 GnRH agonist 또는 hCG를 투여하여 배란을 유발한 후 배우자인공수정을 실시하여 임신율에 미치는 배란

유발제의 효과를 검증하기 위하여 실시하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 1997년 10월부터 1999년 3월까지 불임클리닉에 내원한 환자들중 자궁난관조영술 (hysterosalpingography, HSG) 결과 한쪽 난관이라도 정상적인 기능이 있는 상태에서 자궁강내 인공수정을 시술받은 총 144명의 불임환자의 162주기를 대상으로 실시하였으며, 자궁난관조영술상 자궁내 유착이 심하거나 나이가 40세 이상인 환자 및 총운동성 정자수가  $10 \times 10^6$ 개 미만인 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 ( $E_2$ )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 성교후 검사 (postcoital test, PCT)를 실시하여 결과가 불량한 경우에는 WHO (1992)의 기준에 따라 정액검사를 실시하였다.

#### 2) 배란유도

배란유도는 clomiphene citrate (CC)와 hMG를 병합하여 실시하였는데, 월경주기의 제 3~5일부터 매일 CC (Serophene, Serono, Italy) 100 mg씩을 5일간 경구 복용케한 후 hMG (IVF-M, LG제약, 한국/Humegon, Organon, The Netherlands) 75~150 IU씩을 근육주사하였다. 배란유도후 초음파 및 혈중 estradiol ( $E_2$ ) 검사상 난포의 발육이 충분히 이루어졌다고 판단되면 최종적인 배란은 내인성 LH를 이용하거나 GnRH agonist (GnRH-a)의 피하주사, 또는 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하여 유

발 (ovulation trigger)하였다. 자연적인 내인성 LH 만을 이용한 배란유발시에는 배란유도과정에서 우성난포의 크기가 18 mm 이상이거나 16 mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되면 노중 LH검사 (Conceive, Quidel, CA, USA)를 경시적으로 실시하고, 노중 LH검사상 양성으로 판단되면 혈중 E<sub>2</sub> 농도와 초음파 소견을 종합하여 24~40시간후에 자궁강내 인공수정을 시술하였다. GnRH-a 및 hCG 를 이용한 배란유발시에는 노중 LH검사 결과에 따라 양성이면 검사후 즉시 GnRH-a 제제인 초산 triptorelin (Decapeptyl, Ferring, Germany) 0.1 mg을 피하주사하거나 hCG (IVF-C, LG제약, 한국) 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 24시간 이내에 자궁강내 인공수정을 시술하였고, 노중 LH검사가 음성이면 당일 오후 10시에 초산 triptorelin 0.1 mg을 피하주사하거나 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 36시간후에 인공수정을 시술하였다.

### 3) 인공수정을 위한 정자의 준비

정자의 준비는 수음에 의하여 무균용기내에 채취된 정액을 실온에서 약 30분간 방치하여 액화시킨후 80% percoll용액 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)과 잘 섞고, 300 x g에서 30분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 정자피만을 회수하였다. 회수된 정자피에 Quinn (1995)의 방법을 변형하여 제조한 glucose가 3.4 mM 첨가된 modified human tubal fluid(mHTF)에 10% 신생아제대혈청을 첨가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 평형시킨 배양액 2 ml을 첨가하여 잘 섞고, 250 x g에서 5분간 원심분리를 반복하여 상층액을 제거하여 준비된 정자피에 다시 10% 신생아 제대혈청이 포함된 mHTF 배양액을 첨가하여 잘 섞은후 최종 정자부유액의 양이 0.5 ml 정도로 되게하여 1 ml 주사기가 부착된 TomCat주입관 (Sherwood Medical, MO, USA)에 흡인시켰다.

### 4) 인공수정

환자는 자궁강내 인공수정시술전 초음파로 배란유무를 확인하고, 배쇄석위 (lithotomy position)에서 멸균소독된 거즈 (gauze)로 자궁경부점액을 닦아낸 후 정자가 준비된 주입관을 자궁강내로 삽입하여 정자부유액을 서서히 주입하였다. 인공수정시술이 끝나면 환자는 최소한 30분 이상 안정후 귀가토록 하였으며, 시술 다음날부터 경구용 progesterone제제 (Utrogestan, Laboratories Besins-Iscovesco, Paris, France) 300 mg 씹을 매일 복용케 하여 황체기를 보강하였다.

### 5) 임신의 확인

임신의 확인은 인공수정시술후 10~12일째 혈중 β-hCG 농도를 측정하여 10 mIU/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 (E<sub>2</sub>)의 분석

hCG 또는 GnRH-a 주사당일의 혈중 E<sub>2</sub>의 농도는 혈액 5 ml을 채취하여 1,000 x g에서 10분간 원심분리후 효소면역분석법 (enzyme-linked fluorescent immuno-assay, ELFA)이나 방사면역분석법 (radioimmunoassay, RIA)을 이용하여 측정하였는데, 내인성 LH surge를 이용한 배란유발군에서의 E<sub>2</sub> 측정시기는 노중 LH검사상 양성으로 판단되는 시기를 기준으로 하였다.

### 3. 통계분석

결과에 대한 통계학적 분석은 Student's *t*-test와  $\chi^2$ -test에 의하여 실시하였으며, p<0.05인 경우에 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 불임의 유형 및 원인

인공수정 시술환자의 불임유형은 총 144명의 환자중 1차성 불임이 65명 (45.1%)이었고, 2차성 불임이 79명 (54.9%)으로 2차성 불임이 많았다 (Table 1). 불임의 원인별로는 자궁경부인자를 포함한 원인불명의 불임이 85명 (59.0%)으로 가장 많았고, 배란인자가 27명 (18.8%), 남성인자가 23명 (16.0%) 및 복합인자가 9명 (6.2%)이었는데, 대상 환자중 원인불명의 불임이 많았던 이유는 본 연구에서 반복적인 성교후 검사 결과의 양부가 반전된 경우가 많아서 자궁경부인자에 의한 불임과 원인불명의 불임을 구분하지 않았기 때문이었다.

### 2. 평균연령 및 불임기간

인공수정 시술환자들의 연령은 30.5±0.7~31.8±0.5세의 범위로 각 군간에 차이가 없었고, 불임기간은 최단기간이 1년이상부터 최장기간이 11년까지로 평균 불임기간에 있어서는 내인성 LH surge를 이용한 배란유발군 (2.9±0.4년)이 GnRH-a 투여군 (4.1±0.9년)에 비하여 짧았으나 유의적인

**Table 1.** Infertility categories in IUI patients

Categories	Ovulation trigger			
	Endogenous LH	GnRH-a	hCG	
			5,000 IU	10,000 IU
No. of patients	24	16	39	65
Types of infertility (%)				
Primary	8 (33.3)	7 (43.8)	17 (43.6)	33 (50.8)
Secondary	16 (66.7)	9 (56.2)	22 (56.4)	32 (49.2)
Causes of infertility (%)				
Ovulatory	8 (33.3)	5 (31.2)	2 ( 5.1)	12 (18.5)
Male	0 ( 0.0)	3 (18.8)	6 (15.4)	14 (21.5)
Combined	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	9 (13.8)
Unexplained	16 (66.7)	8 (50.0)	31 (79.5)	30 (46.2)

**Table 2.** Ovarian responses after ovulation induction in IUI patients

	Ovulation trigger			
	Endogenous LH	GnRH-a	hCG	
			5,000 IU	10,000 IU
No. of patients	24	16	39	65
No. of cycles	24	16	43	79
Age (Years)	30.5±0.7 <sup>a</sup>	31.4±0.8 <sup>a</sup>	31.7±0.6 <sup>a</sup>	31.8±0.5 <sup>a</sup>
Duration of infertility	2.9±0.4 <sup>a</sup>	4.1±0.9 <sup>a</sup>	3.6±0.4 <sup>a</sup>	3.6±0.3 <sup>a</sup>
No. of hMG (Ampules)	9.1±0.9 <sup>ab</sup>	10.9±1.2 <sup>a</sup>	8.3±0.8 <sup>ab</sup>	7.8±0.4 <sup>b</sup>
Follicle size (mm)	20.2±0.3 <sup>a</sup>	20.1±0.3 <sup>a</sup>	20.7±0.5 <sup>a</sup>	20.0±0.2 <sup>a</sup>
E <sub>2</sub> on day of hCG (pg/ml)	1,378.4±151.5 <sup>AA</sup>	1,635.3±210.0 <sup>AA</sup>	1,402.9±169.6 <sup>AA</sup>	843.7±69.9 <sup>BB</sup>

1) Values are mean±SEM, 2) a,b; p<0.05, A,B; p<0.01

차이는 없었다 (Table 2).

### 3. 배란유도후의 난소반응과 혈중 estradiol (E<sub>2</sub>) 농도

인공수정 환자의 배란유도과정에 사용된 CC 이외의 외인성 성선자극호르몬 (hMG)의 용량은 75 IU기준으로 GnRH-a 투여군이 평균 10.9±1.2개로 hCG 10,000 IU 투여군의 7.8±0.4개에 비하여 많았고 (p<0.05), hCG 주사당일의 우성 난포의 크기는 20.0±0.2~20.7±0.5 mm로 각 처리군간에 차이가 없었으며, hCG 또는 GnRH-a 주사당일

의 혈중 estradiol (E<sub>2</sub>) 농도는 내인성 LH surge군 (1,378.4±151.5 pg/ml)이나 GnRH-a 투여군 (1,635.3±210.0 pg/ml) 및 hCG 5,000 IU 투여군 (1,402.9±169.6 pg/ml)간에는 차이가 없었으나 hCG 10,000 IU 투여군 (843.7±69.9 pg/ml)에 비하여는 높았다 (p<0.01).

### 4. 인공수정 시술결과

배란유발방법에 따른 시술주기당 임상적 임신율은 내인성 LH surge군에서 37.5% (9/24), GnRH-a 투여군에서는 18.8% (3/16), hCG 5,000 IU 투여

**Table 3.** Clinical pregnancy and delivery rates after IUI

	Ovulation trigger			
	Endogenous LH	GnRH-a	hCG	
			5,000 IU	10,000 IU
Biochemical pregnancy/cycle (%)	11/24 (45.8)	5/16 (31.3)	10/43 (23.3)	12/79 (15.2)
Clinical pregnancy (%)				
Per cycle	9/24 (37.5)	3/16 (18.8)	9/43 (20.9)	11/79 (13.9)
Per patient	9/24 (37.5)	3/16 (18.8)	9/39 (23.1)	11/65 (16.9)
Abortion/Clinical pregnancy (%)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	2/9 (22.2)	0/0 (0.0)
Delivery or ongoing (%)				
Per cycle	9/24 (37.5)	3/16 (18.8)	7/43 (16.3)	11/79 (13.9)
Per patient	9/24 (37.5)	3/16 (18.8)	7/39 (17.9)	11/65 (16.9)

\*All values among treatment groups are not significant

군에서는 20.9% (9/43) 및 hCG 10,000 IU 투여군에서 13.9% (11/79)로 내인성 LH surge를 이용한 배란유발군이 다른 군들에 비하여 임신율이 다소 높은 경향이 있었으나 배란유발방법에 따른 임신율의 통계학적 유의차는 없었다 (Table 3). 인공수정시술후 전체 주기당 임상적 임신율은 162주기중 32주기에서 임신되어 19.8%이었고, 환자당 임신율은 144명중 32명이 임신되어 22.2%이었다. 그리고 임신 32례중 GnRH-a투여군에서 쌍태 임신 (twin pregnancy)이 1례 있어서 다태임신율은 3.1%이었고, 자궁외 임신 (ectopic pregnancy)이나 경증 이상의 난소과자극증후군 (OHSS)의 발생은 없었다.

불임의 원인인자별 임신율은 자궁경부인자를 포함한 원인불명이 62.5% (20/32)로 가장 높았고, 배란인자가 21.9% (7/32)이었으며, 남성인자가 15.6% (5/32)이었는데, 복합인자에 의한 불임인 경우에는 임신례가 없었다. 임상적 임신에 대한 유산율은 hCG 5,000 IU 투여군이 22.2% (2/9)이었고, 다른 군에서는 유산이 없었는데, hCG 5,000 IU 투여군에서는 임신 10주령경에 조기유산되었다. 인공수정후 분만율이나 진행임신율은 내인성 LH surge군이 37.5% (9/24)로 GnRH-a 투여군의 18.8% (3/16)나 hCG 5,000 IU 투여군의 16.3% (7/43) 및 hCG 10,000 IU 투여군의 13.9% (11/79)에 비하여 높았으나 유의적인 차이는 없었다.

## 고 찰

인공수정후 임신율은 대상환자의 나이, 불임의 원인인자, 불임기간, 배란유도방법, 발육난포의 수, 혈중 E<sub>2</sub> 농도, 자궁내막의 상태 및 정자의 기능 등에 따라 차이가 있으나 (Dodson *et al.*, 1991; Mills *et al.*, 1992; Zikopoulos *et al.*, 1993; Tomlinson *et al.*, 1996), CC와 hMG를 병합한 배란유도 후 인공수정에 의한 임신율은 8~33% 정도로 보고되고 있다 (Kemmann & Jones, 1983; Fioretti *et al.*, 1989; Rose, 1992; Brzechffa *et al.*, 1998; 홍정의 & 이지삼, 1998, 1999). 본 연구의 결과에서 인공수정후 임신율은 13.9~37.5%로 다른 연구결과와 비슷하며, 배란유발방법에 따른 임신율의 유의적인 차이는 없었으나 hCG 10,000 IU 투여군의 외인성 성선자극호르몬의 투여량이나 혈중 E<sub>2</sub> 농도는 다른 배란유발군에 비하여 유의적으로 낮았는데, 이는 E<sub>2</sub> 농도가 낮은 환자들은 난소과자극증후군의 발생이 없을 것으로 생각되어 상대적으로 고용량의 hCG 투여군에 포함시켰기 때문이었다.

배란 (ovulation)은 LH surge의 개시후 32~38시간경에 일어나는데 (Edwards, 1980), hMG에 의한 배란유도주기에서는 gonadotropin surge inhibiting factor (GnSIF)에 의하여 LH surge가 차단되어 약 20% 내외에서만 내인성 LH surge가 일어나므로

(Schenken & Hodgen, 1983; Littman & Hogen, 1984) 효과적 인 배란이 이루어지도록 하기 위하여는 배란유발제의 사용이 필수적이다. 배란유발을 위하여 주로 사용되는 약제중 hCG는 분자구조와 생물학적 활성이 LH와 유사하지만 (Dufau *et al.*, 1971) hCG는 LH보다 작용시간이 길고 (Conbarnous, 1989), 월경주기 중기중 FSH surge를 유발하지는 못하는데 (Hoff *et al.*, 1983), FSH는 plasminogen을 plasmin으로 전환시키고, hyaluronic acid matrix의 축적을 촉진하여 난구세포의 확산을 증가시키며 (Stickland & Beers, 1976; Eppig, 1979), 과립세포 (granulosa cells)에서의 LH 수용체 (receptors)를 증가시켜 황체형성 (luteinization)과 황체기능의 유지에 필수적인 역할을 한다. 실험동물에 대한 연구에서 배란을 유발하기 위하여 hCG를 사용하였을 경우에 비하여 pure urinary LH 또는 recombinant human LH를 사용하였을 경우에 난자 및 수정란의 질 (quality)과 내분비 조건이 향상됨이 보고되고 있는데 (Molina *et al.*, 1991; Peinado *et al.*, 1995; Romeu *et al.*, 1995), 이러한 차이는 전술한 바와 같이 LH와 hCG간의 구조적인 차이에 따른 생물학적인 작용양식의 차이에 기인하는 것으로 생각된다.

많은 연구들이 GnRH agonist (GnRH-a)의 투여는 내인성 성선자극호르몬의 분비를 촉진하여 난자의 최종적인 성숙 (Gonen *et al.*, 1990; Itskovitz *et al.*, 1991)과 난포의 파열을 유발한다고 보고하고 있는데 (Tulchinsky *et al.*, 1991), 자연주기의 난포기의 후기에는 LH농도가 증가하며 (Yen, 1991), 이러한 LH농도의 증가는 GnRH에 의하여 유발된다 (Nillius & Wide, 1971). GnRH-a (34시간)는 hCG (약 6일)에 비하여 LH surge의 지속시간이 짧기 때문에 성선자극세포로부터 충분한 내분비환경을 나타내지 못하지만 hCG의 투여후에는 황체자극효과에 의하여 progesterone의 농도가 높게 유지된다 (Scott *et al.*, 1994; Penarrubia *et al.*, 1998). Martinez 등 (1991)은 hMG로 배란유도한 인공수정수술주기에서 내인성 LH surge를 이용하거나 hCG 10,000 IU를 사용한 배란유발후 임신율은 내인성 LH surge군이 8.8%, hCG 주사군이 7.5%로 차이가 없었다고 하였고, Casper 등 (1988)은 체외수정수술주기에서 내인성 LH surge군의 임신율이 27.2%로 hCG군의 임신율인 13.9%보다 높았고, 유산율은 내인성 LH surge를 이용한 경우에 더 낮았다고 하였는데, 이러한 이유는 내인성 LH surge

에 의하여 생리적으로 보다 적절한 조건을 제공할 수 있었기 때문으로 설명하고 있다.

본 연구의 결과에서도 통계적인 유의성은 없었으나 내인성 LH surge를 이용한 배란유발군의 임신율이 다른 배란유발군들에 비하여 높았는데, 이는 본 연구에서 불임환자들의 연령이나 불임기간에 차이가 없었으므로 Tomlinson 등 (1996) 및 홍정의와 이지삼 (1998)의 설명과 같이 연령이나 불임기간에 따른 임신율의 차이는 아니며, Casper 등 (1988)의 보고와 같이 내인성 LH surge 자체에 의한 효과라 생각된다. Check 등 (1993), Blumenfeld 등 (1994) 및 Scott 등 (1994)은 배란유도주기에서 GnRH-a 또는 hCG를 사용한 배란유발후 임신율의 차이는 없었다고 하였으나 Romeu 등 (1997)은 HP-FSH를 사용한 배란유도후 인공수정수술결과에서 hCG 투여군에 비하여 GnRH-a 투여군의 임신율이 유의적으로 높았다고 하였고, 이상훈 등 (1992)은 체외수정수술주기에서 GnRH-a와 hCG의 투여에 의한 임신율을 비교한 결과 hCG군의 임신율은 29.4%이었으나 GnRH-a군은 50.0%이었다고 하였는데, GnRH-a에 의한 배란유발후 임신율이 높은 이유에 대하여 Romeu 등 (1997)은 내인성 성선자극호르몬 surge에 의한 난자 및 수정란의 질 (quality) 증가와 자궁내막의 수용성 (receptivity)의 증가에 기인하는 것이라고 하였다. 그러나 GnRH-a에 의한 배란유발후에는 황체기 보강 (luteal support) 유무에 관계없이 황체기 결함 (luteal phase defect, LPD)이 나타나는데 (Segal & Casper, 1992; van der Meer *et al.*, 1993; Lanzone *et al.*, 1994; Gerris *et al.*, 1995; Penarrubia *et al.*, 1998), GnRH-a의 투여후에는 황체에 대한 뇌하수체 GnRH 수용체의 down regulation과 LH support의 감소가 일어나며, 황체의 progesterone생산에 대한 GnRH-a의 억제효과 (Reddy *et al.*, 1980; Tureck *et al.*, 1982; Maruo *et al.*, 1985; Parinaud *et al.*, 1988)은 GnRH-a의 직접적인 황체퇴행작용을 반영한다. Segal과 Casper (1992)는 GnRH-a에 의한 배란유발후에는 황체기를 보강한 경우에도 약 18%의 주기에서 황체기 결함이 나타난다고 하였는데, 이는 1회의 GnRH-a의 투여만으로도 뇌하수체 탈감작 (pituitary desensitization)이 일어나고 (Lemay *et al.*, 1983; Lanzone *et al.*, 1989), GnRH-a는 과립세포로부터의 progesterone생산을 억제하기 때문이지만 본 연구의 결과에서 GnRH-a 투여군에서의 임신율은 hCG 투여군의 임신율과 차이

가 없었으므로 GnRH-a 투여후 황체기 결함으로 인하여 임신율이 저하되는지는 알 수 없다.

hCG주사후 체내작용기간에 관하여 Fritz 등 (1992)은 hCG를 5,000 IU 근육주사하였을 경우에는 혈중 hCG가 8일 이후에 소실된다고 하였고, Scott 등 (1994)은 hCG를 10,000 IU 근육주사하였을 경우에는 12~14일간 혈중에 hCG가 나타난다고 하였는데, Dickey 등 (1993)은 CC와 hMG에 의한 배란유도주기에서 hCG 10,000 IU를 근육주사하여 배란을 유발한 후 인공수정에 의한 임신율은 22%이었다고 하였고, Brzechffa 등 (1998)은 CC와 hMG에 의한 인공수정시술주기에서 hCG 5,000 IU를 근육주사한 후 임신율은 5.9~23.1%이었다고 보고하였다. 또한 홍정의와 이지삼 (1999)은 CC와 hMG 또는 FSH를 병합한 배란유도주기에서 hCG 5,000 IU 투여후 인공수정에 의한 임신율은 16.7%이었다고 하였으며, 본 연구의 결과에서도 hCG 5,000 IU 투여군의 임신율은 20.9%, hCG 10,000 IU 투여군의 임신율은 13.9%로 차이가 없었다. 따라서 이상의 연구보고들과 본 연구의 결과로 미루어 내인성 LH surge를 이용한 배란유발이 GnRH-a나 hCG의 주사에 의한 배란유발보다 효과적일 수 있으며, 고용량의 hCG에 의한 장기간의 황체자극작용이 반드시 임신율을 증가시키지는 않는 것으로 생각되지만 차후 이러한 배란유발제의 효용성에 관하여는 보다 광범위한 연구가 진행되어야 할 것이다.

다른 연구들에서 배란유발을 위한 GnRH-a의 사용은 난소과자극증후군 (OHSS)의 발생을 방지할 수 있다고 보고되고 있는데 (Gonen *et al.*, 1990; Itskovitz *et al.*, 1991), Shalev 등 (1994)은 인공수정시술주기에서 hMG에 의한 배란유도후 E<sub>2</sub>가 3,500 pg/ml 이상이고, 발육난포수가 20개 이상인 난소과자극증후군의 발생위험도가 높은 환자에 배란유발을 위하여 GnRH-a를 투여한 결과에서 50%의 임신율을 얻을 수 있었고, 난소과자극증후군의 발생은 없었다고 하였으나 van der Meer 등 (1993)은 배란유발시 GnRH-a 사용이 난소과자극증후군의 발생을 완전히 예방하지는 못하였다고 하였는데, 본 연구에서는 난소과자극증후군의 발생이 없었으므로 이에 대한 결론을 내리기는 어렵다. 결론적으로 CC와 hMG를 병합한 배란유도주기에서 배란유발을 위하여 내인성 LH surge의 이용은 긍정적인 효과를 나타내며, hCG투여시 용량에 있어서는 저용량 (5,000 IU)만으로도 충분한 난소내

작용을 나타낼 수 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구는 1997년 10월부터 1999년 3월까지 배우자에 의한 자궁강내 인공수정을 시술받았던 불임환자 144명의 162주기를 대상으로 하여 clomiphene citrate (CC)와 hMG를 병합한 배란유도후 내인성 LH surge를 이용하거나 GnRH-a의 피하 주사 또는 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하여 배란유발제의 효용성을 검토하고, 인공수정시술후 결과를 비교하기 위하여 실시하였다.

1. 불임의 유형은 1차성 불임이 65명 (45.1%), 2차성 불임이 79명 (54.9%)이었고, 불임의 원인은 자궁경부요인을 포함한 원인불명의 불임이 85명 (59.0%)으로 가장 많았고, 배란인자가 27명 (18.8%), 남성인자가 23명 (16.0%) 및 복합인자가 9명 (6.2%)이었다. 불임환자들의 평균연령은 30.5~31.8세, 불임기간은 2.9~4.1년으로 처리군간에 유의적인 차이가 없었다.

2. 배란유도에 사용된 CC이외의 외인성 성선 자극호르몬의 투여량은 GnRH-a 투여군 (10.9±1.2개)이 hCG 10,000 IU 투여군 (7.8±0.4개)보다 많았으나 (p<0.05) 우성난포의 크기는 20.0~20.7 mm로 처리군간에 차이가 없었고, hCG 또는 GnRH-a 주사당일의 혈중 E<sub>2</sub> 농도는 hCG 10,000 IU 투여군 (843.7±69.9 pg/ml)이 다른 배란유발군들 (1,378.4~1,635.3 pg/ml)보다 낮았다 (p<0.01).

3. 인공수정후 시술주기당 임상적 임신율은 내인성 LH surge군이 37.5% (9/24)로 GnRH-a 투여군의 18.8% (3/16)나 hCG 5,000 IU 투여군의 20.9% (9/43) 및 hCG 10,000 IU 투여군의 13.9% (11/79)보다 높았으나 유의적인 차이는 없었다. 임상적 임신에 대한 유산율은 hCG 5,000 IU 투여군에서 22.2% (2/9)이었으나 다른 배란유발군들에서는 유산이 없었으며, 임신 32례중 GnRH-a 투여군에서 쌍태임신이 1례 있어서 다태임신율은 3.1%이었다. 분만율이나 진행임신율은 내인성 LH surge군이 37.5% (9/24)로 다른 배란유발군들 (13.9~18.8%)보다 높았으나 통계학적 유의차는 없었다.

이상의 결과로 인공수정시술주기에서 배란유발을 위하여는 내인성 LH surge의 이용도 효과적이며, hCG를 사용할 경우에는 저용량 (5,000 IU)으로도 좋은 결과를 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 이상훈, 김중환, 장현정, 배도환. GnRH agonist로 난포성숙을 야기시켜 성공한 시험관아기에 관한 연구. 대한산부회지 1992; 35: 3-10.
- 홍정의, 이지삼. 자궁강내 인공수정에 의한 임신율. 대한불임회지 1998; 25: 217-31.
- 홍정의, 이지삼. Clomiphene Citrate와 성선자극호르몬을 병합한 배란유도 주기에서 성교와 인공수정에 의한 임신율의 비교. 대한불임회지 1999; 26: 31-41.
- Blumenfeld Z, Lang N, Amit A, Kahana L, Yoffe N. Native gonadotropin-releasing hormone for triggering follicular maturation in polycystic ovary syndrome patients undergoing human menopausal gonadotropin ovulation induction. Fertil Steril 1994; 62: 456-60.
- Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. Hum Reprod 1998; 13: 2110-4.
- Casper RF, Erskine HJ, Armstrong DT, Brown SE, Daniel SA, Graves GR, et al. In vitro fertilization: diurnal and seasonal variation in luteinizing hormone surge onset and pregnancy rates. Fertil Steril 1988; 49: 644-8.
- Catt J, Dufau M. Gonadotropic hormones: Biosynthesis, secretion, receptors and actions. In: Yen S, Jaffe R (eds), Reproductive endocrinology. Philadelphia, WB Saunders 1991, pp. 105-155.
- Check JH, Nazari A, Barnea ER, Weiss W, Vetter BH. The efficacy of shortterm gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin to enable oocyte release in gonadotropin stimulated cycles. Hum Reprod 1993; 8: 568-71.
- Conbarnous Y. Comparative approach of structure function relationships of gonadotropins. Sero Symp 1989; 65: 82-93.
- Corson S, Batzer F, Gocial B, Maislin G. The luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and one versus two doses of a gonadotropin releasing hormone agonist. Fertil Steril 1993; 59: 1251-6.
- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotropin alone. Hum Reprod 1993; 8: 56-9.
- 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: 187-90.
- Dufau HL, Catt RJ, Tsuruhara T. Retention of in vitro biological activities by desialyated human luteinizing hormone and chorionic gonadotropin. Biochem Biophys Res Commun 1971; 44: 1022-9.
- Edwards RG. The pituitary gland and the secretion of gonadotrophins and prolactin. In: Edwards RG (ed), Conception in the human female. Academic Press, London, UK, 1980, p. 185.
- Eppig J. FSH stimulates hyaluronic acid synthesis by oocyte-cumulus complexes from mouse preovulatory follicle. Nature 1979; 281: 483-6.
- Fioretti P, Paoletti AM, Strigini F, Mais V, Olivieri L, Melis GB. Induction of multiple follicular development as a therapy for unexplained or male-related infertility. Gynecol Endocrinol 1989; 3: 45-53.
- Fritz MA, Hess DL, Patton PE. Influence of corpus luteum age on the steroidogenic response to exogenous human chorionic gonadotropin in normal cycling women. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 709-16.
- Gerris J, De Vits A, Joostens M, Van Royen E. Triggering of ovulation in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotropin-releasing hormone (100 and 500 µg), GnRH agonist (buserelin, 500 µg) and human chorionic gonadotropin (10000 IU). Hum Reprod 1995; 10: 56-62.
- Glasier A, Thatcher SS, Wickings EJ, Hillier SG, Baird DT. Superovulation with exogenous gona-



- dotropins does not inhibit the luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1988; 49: 81-5.
- Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper R. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 918-22.
- Hoff YD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 57: 892-6.
- Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Grandes J. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991; 56: 213-20.
- Kemmann E, Jones JR. Sequential clomiphene citrate-menotropin therapy for induction or enhancement of ovulation. *Fertil Steril* 1983; 39: 772-9.
- Lanzone A, Fulghesu AM, Apa R, Caruso A, Mancuso S. LH surge induction by GnRH agonist at the time of ovulation. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3: 213-20.
- Lanzone A, Fulghesu AM, Villa P, Guida C, Guido M, Nicoletti MC, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin as a trigger of ovulation in polycystic ovarian disease gonadotropin hyperstimulated cycles. *Fertil Steril* 1994; 62: 35-41.
- Lemay A, Faure N, Labrie F, Fazekas ATA. Gonadotroph and corpus luteum responses to two successive intranasal doses of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist at different days after the midcycle luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1983; 39: 661-7.
- Littman BA, Hodgen GD: Human menopausal gonadotropin stimulation in monkeys: blockade of the luteinizing hormone surge by a transient ovarian factor. *Fertil Steril* 1984; 41: 440-7.
- Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JPW, Schoemaker J. Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: A controlled study. *Fertil Steril* 1991; 55: 258-65.
- Maruo T, Otani T, Mochizuki M. Antigonadotropic actions of GnRH agonist on ovarian cells in vivo and in vitro. *J Steroid Biochem* 1985; 23: 765-802.
- Messinis IE, Templeton A, Baird DT: Endogenous luteinizing hormone surge during superovulation induction with sequential use of clomiphene citrate and pulsatile human menopausal gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1076-80.
- Mills MS, Eddowes HA, Cahill DJ, Fahy UM, Abuzeid MIM, McDermott A, et al. A prospective controlled study of in-vitro fertilization, gamete intra-Fallopian transfer and intrauterine insemination combined with superovulation. *Hum Reprod* 1992; 7: 490-4.
- Molina I, Pla M, Vincente J, Martin A, Romeu A. Induction of ovulation in rabbits with pure urinary luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Comparison of oocyte and embryo quality. *Hum Reprod* 1991; 6: 1449-52.
- Navot D, Rebou A, Birkenfeld A. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 210-6.
- Nillius SJ, Wide L. Variation in LH and FSH response to LH releasing hormone during the menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol Br Cwlth* 1971; 79: 862-73.
- Parinaud J, Beaur A, Bourreau E, Vieitez G, Pontonnier G: Effect of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (buserelin) on steroidogenesis of cultured human preovulatory granulosa cells. *Fertil Steril* 1988; 50: 597-602.
- Peinado J, Molina I, Pia M, Tresguerres J, Romeu A. Recombinant-human luteinizing hormone (r-hLH) as ovulatory stimulus in superovulated does. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 61-4.
- Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F, Creus M, Casamitjana R, Balleasca JL, et al. Human chorionic gonadotrophin luteal support overcomes luteal phase inadequacy after gonadotrophin-releasing hormone agonist-induced ovulation in gonadotrophin-stimulated cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 3315-8.
- Quinn P. Enhanced results in mouse and human embryo culture using a modified human tubal fluid

- medium lacking glucose and phosphate. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 97-105.
- Reddy PV, Azhar S, Menon KNJ. Multiple inhibitory actions of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor mediated ovarian responses. *Endocrinol* 1980; 107: 930-6.
- Romeu A, Molina I, Tresguerres J, Pla M, Peinado J. Effect of recombinant human luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin: Effects on ovulation, embryo quality and transport, steroid balance and implantation in rabbits. *Hum Reprod* 1995; 10: 1290-6.
- Romeu A, Monzo A, Peiro T, Diez E, Peinado JA, Quintero LA. Endogenous LH surge versus hCG as ovulation trigger after low-dose highly purified FSH in IUI: A comparison of 761 cycles. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 518-24.
- Rose BI. A conservative, low-cost superovulation regimen. *Int J Fertil Steril* 1992; 37: 339-42.
- Schenken RS, Hodgen GD. Follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in monkeys: blockade of the luteinizing hormone surge. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 50-5.
- Schenker JG, Weinstein D: Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 255-68.
- Scott RT, Bailey SA, Kost ER, Neal GS, Hofmann GE, Illions EH. Comparison of leuprolide acetate and human chorionic gonadotropin for the induction of ovulation in clomiphene citrate-stimulated cycles. *Fertil Steril* 1994; 61: 872-9.
- Segal S, Casper RF. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 57: 1254-8.
- Shalev E, Geslevich Y, Ben-Ami M. Induction of pre-ovulatory luteinizing hormone surge by gonadotrophin-releasing hormone agonist for women at risk for developing the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9: 417-9.
- Shoham Z, Schachter M, Loumaye E, Weissman A, MacNamee M, Insler V. The luteinizing hormone surge-the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. *Fertil Steril* 1995; 64: 237-51.
- Stickland S, Beers WH. Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. In vitro response of granulosa cells to gonadotropins, cyclic nucleotides and prostaglandins. *J Biol Chem* 1976; 251: 5694-9.
- 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: 1892-6.
- Tulchinsky D, Nash H, Brown K, Paoletti-Falcone V, Poicaro J. A pilot study of the use of gonadotropin releasing hormone analog for triggering ovulation. *Fertil Steril* 1991; 55: 644-6.
- Tureck RW, Mastroianni L, Blasco L, Strauss JF III. Inhibition of human granulosa cell progesterone secretion by a gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1078-85.
- van der Meer S, Gerris J, Joostens M, Tas B. Triggering of ovulation using a gonadotrophin-releasing hormone agonist does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 1628-31.
- 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.
- Yen SSC. The human menstrual cycle: Neuroendocrine regulation. *In: Yen SSC, Jaffe RB (eds), Reproductive endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp. 273-308.
- Zikopoulos K, West CP, Thong PW, Kacser EM, Morrison J, Wu FCW: Homologous intra-uterine 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: 563-7.