

Clomiphene Citrate와 FSH 또는 Clomiphene Citrate와 hMG의 연속병합에 의한 배란유도주기에서 인공수정 후 임신율의 비교

해성산부인과 병원¹, 신아산부인과², 홍산부인과 불임클리닉³

정구성¹ · 홍기언¹ · 유승환¹ · 이현숙¹ · 이종인² · 허영문²
전은숙² · 윤정임² · 홍정의³ · 이지삼³

Sequential Clomiphene Citrate and FSH compared to Clomiphene Citrate and hMG on Pregnancy Rate in Intrauterine Insemination Cycles

Goo-Sung Jung¹, Ki-Eon Hong¹, Seung-Hwan You¹, Hyeon-Sook Lee¹, Jong-In Lee²,
Young-Mun Hur², Eun-Suk Jeon², Jeong-Im Yoon², Jeong-Eui Hong³ and Ji-Sam Lee³

*Infertility Clinics, Hae-Sung OB/GYN Hospital, Cheonan¹, Shin-A OB/GYN, Taejon²,
Hong's OB/GYN, Taejon³, Korea*

Objective: To evaluate the effectiveness of CC+FSH or CC+hMG in intrauterine insemination (IUI) cycles for the treatment of infertility.

Method: Patients received daily 100 mg of clomiphene citrate (CC) for 5 days followed by hMG or FSH. A single IUI was performed at 36 h after hCG. Clinical pregnancy was classified if a gestational sac or fetal cardiac activity was seen on ultrasound.

Results: The overall clinical pregnancy rate was 19.1% per cycle (17/89) and 21.5% per patient (17/79). More clinical pregnancies were recorded in CC+FSH (23.1%, 6/26) than CC+hMG cycles (17.5%, 11/63), but this difference was not statistically significant. No differences were found in age, duration of infertility, follicle size, levels of estradiol (E₂) on the day of hCG injection and total motile sperm counts between pregnant and non-pregnant groups. However, more ampules of gonadotropins were used in pregnant group than non-pregnant group (p<0.05).

Conclusion: Combination of CC and hMG may economically be more effective to induce ovulation for IUI compared to CC and FSH.

Key Words: Infertility, CC+FSH, CC+hMG, IUI, Pregnancy

불임 환자를 대상으로한 배우자 인공수정 (intra-uterine insemination by husband, AIH) 시술시 배란 유도 방법 중 clomiphene citrate (CC)와 hMG 또는 CC와 FSH를 병합하는 비교적 간단한 배란유도 방법으로도 좋은 결과를 얻고 있는데, CC+hMG 또는 CC+FSH의 사용은 외인성 성선자극호르몬 (gonadotropins)의 투여량을 줄일 수 있기 때문에 경제적인 면에서 효율적이며, 또한 외인성 성선자극

호르몬의 단독사용에 비하여 난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 및 다태 임신 (multiple pregnancy)의 발생을 줄일 수 있으므로 유용한 방법이 될 수 있다.¹⁻³ 일반적으로 배란 유도시 hMG에 비하여 FSH가 좋은 결과를 가져온다고 보고되고 있으나⁴ CC의 투여 후 FSH와 hMG 간의 효용성에 관하여는 연구가 많지 않은 실정이다. 따라서 본 연구는 배우자에 의한 자궁강내 인

* Correspondence: Goo-Sung Jung, M.D., Hae-Sung OB/GYN Hospital, 1197 Ssangyong-dong, Cheonan, 330-090
Tel: 0417) 574-6018

공수정 시술주기에서 CC와 FSH 또는 CC와 hMG에 의한 배란유도법의 효용성을 검토하고, 인공수정 시술 후 임신율을 조사하기 위하여 실시하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1998년 5월부터 1999년 5월까지 불임 클리닉에 내원한 환자들 중 자궁난관조영술 (hysterosalpingography, HSG) 결과 한쪽 난관이라도 정상적인 기능이 있는 상태에서 자궁강내 인공수정을 시술받은 환자들 중 본 연구의 목적에 따라 분류된 총 79명의 환자의 89주기를 대상으로 실시하였으며, 자궁난관조영술상 자궁내 유착이 심하거나 나이가 40세 이상인 환자 및 총운동성 정자수가 10×10^6 개 미만인 심한 희소정자증 (severe oligozoospermia) 환자들의 경우에는 본 연구의 대상에서 제외시켰다.

2. 연구 방법

1) 기초 불임 검사

불임 환자들의 내원 당일에 기본 초음파 검사와 혈중 TSH와 prolactin을 검사하였고, 월경주기 제 3일에 초음파 검사와 혈중 LH, FSH 및 estradiol (E_2)를 검사하여 차후 배란유도를 위한 기초 자료로 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 실시하여 결과가 불량한 경우에는 WHO³의 기준에 따라 정액 검사를 실시하였다.

2) 배란유도

배란유도는 clomiphene citrate (CC)와 hMG를 병합하거나 CC와 FSH를 병합하여 실시하였는데, 월경주기 제 3~5일부터 매일 CC (Serophene, Serono, Italy) 100 mg씩을 5일간 경구복용케한 후 hMG (Humegon, Organon, The Netherlands/hMG, LG제약, 한국) 또는 FSH-HP (Fostimon, IBSA, Switzerland) 75~150 IU씩을 근육주사하여 우성난포의 크기가 18 mm 이상이 되거나 16 mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되면 노중 LH 검사 (Conceive, Quidel, CA, USA)를 실시하여 양성이면 검사 후 즉시 hCG (IVF-C, LG제약, 한국) 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 24시간 이내에 자궁강내 인공수정을 1회

시술하였고, 노중 LH 검사가 음성이면 당일 오후 10시에 hCG 5,000~10,000 IU를 근육주사하고 36시간 후에 인공수정을 1회 시술하였다.

3) 인공수정을 위한 정자의 준비

정자의 준비는 수음에 의하여 무균용기내에 채취된 정액을 실온에서 약 30분간 방치하여 액화시킨 후 80% percoll 용액 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)과 잘 섞고, 300 x g에서 30분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 정자괴만을 회수하였다. 회수된 정자괴에 이지삼 등⁶의 방법에 따라 제조된 glucose가 3.4 mM 첨가된 modified human tubal fluid (mHTF)에 10% 신생아 제대혈청을 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 평형시킨 배양액 2 ml을 첨가하여 잘 섞고, 250 x g에서 5분간 원심분리를 반복하여 상층액을 제거하여 준비된 정자괴에 다시 10% 신생아 제대혈청이 포함된 mHTF 배양액을 첨가하여 잘 섞은 후 최종 정자부유액의 양이 0.5 ml 정도로 되게 하여 1 ml 주사기가 부착된 TomCat 주입관 (Sherwood Medical, MO, USA)에 흡인시켰다.

4) 인공수정

환자는 자궁강내 인공수정 시술 전 초음파로 배란 유무를 확인하고, 배쇄석위 (dorsal lithotomy position)에서 멸균소독된 거즈 (gauze)로 자궁경부 점액을 닦아낸 후 정자가 준비된 주입관을 자궁강내로 삽입하여 정자부유액을 서서히 주입하였다. 인공수정 시술이 끝나면 환자는 최소한 30분 이상 안정 후 귀가토록 하였으며, 시술 다음날부터 경구용 progesterone 제제 (Utrogestan, Laboratories Besins-Iscovesco, Paris, France) 300 mg씩을 매일 복용케하여 황체기를 보강하였다.

5) 임신의 확인

임신의 확인은 인공수정 시술 후 10~12일째 혈중 β -hCG 농도를 측정하여 10 mIU/ml 이상이면 생화학적 임신 (biochemical pregnancy)으로 판단하였고, 이후 초음파 검사상 태낭 (gestational sac)이 보이거나 태아심박동 (fetal heartbeat)이 관찰되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판단하였다.

6) 혈중 estradiol (E_2)의 분석

hCG 주사당일의 혈중 E_2 의 농도는 혈액 5 ml을 채취하여 1,000 x g에서 10분간 원심분리 후 효소면역분석법 (enzyme-linked fluorescent immunoassay, ELFA)이나 방사면역분석법 (radioimmunoassay, RIA)을 이용하여 측정하였다.

Table 1. Ovarian responses after ovulation induction and sperm counts in IUI patients

Items	CC+FSH	CC+hMG	p value
No. of patients	22	57	
No. of cycles	26	63	
Age (Years)			
Wives	29.5±0.7	31.6±0.5	p<0.05
Husbands	32.8±0.8	33.3±0.8	NS
Duration of infertility (Years)	3.1±0.5	3.3±0.3	NS
No. of FSH/hMG (Ampules)	8.2±0.7	8.0±0.5	NS
Follicle size (mm)	21.2±0.8	20.5±0.2	NS
E ₂ on day of hCG (pg/ml)	1,104.7±126.0	892.4±75.5	NS
Motile sperm counts (X 10 ⁶)	196.7±32.7	131.9±19.4	NS

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

3. 통계 분석

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

결 과

1. 불임의 유형 및 원인

시술 환자의 불임 유형은 총 79명의 환자 중 1차성 불임이 40명 (50.6%)이었고, 2차성 불임이 39명 (49.4%)이었다 (Table 1). 불임의 원인별로는 자궁경부인자를 포함한 원인불명의 불임이 27명 (34.2%)으로 가장 많았고, 배란인자가 21명 (26.6%), 남성인자가 17명 (21.5%) 및 두가지 이상의 인자가 공존하는 복합인자가 14명 (17.7%)이었는데, 대상 환자 중 원인불명의 불임이 많았던 이유는 반복적인 성교 후 검사 결과의 양부가 반전된 경우가 많아서 자궁경부인자에 의한 불임과 원인불명의 불임을 구분하지 않았기 때문이었다.

2. 평균연령 및 불임기간

시술 환자들의 연령은 22~38세의 범위로 배란 유도 방법에 따라서는 CC+hMG군 (31.6±0.5세)이 CC+FSH군 (29.5±0.7세) 보다 나이가 많았다 ($p<0.05$). 불임기간은 최단기간이 1년 이상부터 최장기간이 13년까지로 불임기간에 있어서는 CC+FSH군 (3.1±0.5년)과 CC+hMG군 (3.3±0.3년)간에

차이가 없었다 (Table 1).

3. 배란유도 후의 난소반응과 혈중 estradiol (E₂) 농도

배란유도과정에 사용된 CC 이외의 외인성 성선자극호르몬 (FSH/hMG)의 투여량은 75 IU 기준으로 CC+FSH군이 평균 8.2±0.7개로 CC+hMG군의 8.0±0.5개와 차이가 없었고, hCG 주사당일의 우성난포의 크기도 CC+FSH군 (21.2±0.8 mm)과 CC+hMG군 (20.5±0.2 mm)간에 차이가 없었는데, 양군 공히 hCG 주사당일의 우성난포의 크기가 24 mm 이상인 경우에는 임신례가 없었다. hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 CC+FSH군 (1,104.7±126.0 pg/ml)과 CC+hMG군 (892.4±75.5 pg/ml)간에 차이가 없었다 (Table 1). 불임 환자 남편들의 평균연령은 CC+FSH군이 32.8±0.8세로 CC+hMG군의 33.3±0.8세와 차이가 없었고, 총운동성 정자수도 CC+FSH군 (196.7±32.7 X 10⁶개)과 CC+hMG군 (131.9±19.4 X 10⁶개)간에 차이가 없었다.

4. 시술 결과

CC+FSH군에서 인공수정회수는 총 22명의 환자에 26주기를 시술하여 환자당 1~2주기로 평균 1.2주기였으며, 인공수정 시술 후 주기당 임상적 임신율은 23.1% (6/26)이었고, 환자당 임신율은 27.3% (6/22)이었다. CC+hMG군에서 인공수정의 회수는 총 57명의 환자에서 63주기를 시술하여 환자당 1~3주기로 평균 1.1주기였으며, 인공수정

Table 2. Clinical pregnancy and delivery rates after IUI

Items	CC+FSH	CC+hMG	p value
Clinical pregnancy (%)			
Per cycle	6/26 (23.1)*	11/63 (17.5)	NS
Per patient	6/22 (27.3)*	11/57 (19.3)	NS
Abortion/Pregnancy (%)	2/6 (33.3)*	0/11 (0.0)	NS
Delivery or Ongoing (%)			
Per cycle	4/26 (15.4)	11/63 (17.5)	NS
Per patient	4/22 (18.2)	11/57 (19.3)	NS

1) NS: Not significant. 2) *: Including two ectopic pregnancies.

Table 3. Comparison of clinical characteristics between pregnant and non-pregnant groups

Items	Pregnant*	Non-pregnant	p value
No. of patients	17	62	
No. of cycles	17	72	
Age (Years)	30.9±0.8	31.0±0.5	NS
Duration of infertility (Years)	3.4±0.5	3.3±0.3	NS
Follicle size (mm)	19.9±0.5	20.9±0.4	NS
FSH/hMG (Ampules)	10.1±1.2	7.6±0.4	p<0.05
E ₂ on day of hCG (pg/ml)	1,069.3±173.5	952.7±73.8	NS
Motile sperm counts (X 10 ⁶)	159.0±52.7	151.0±19.2	NS

1) Values are mean±SEM. NS: Not significant. 2) *: Including 2 ectopic pregnancies.

시술 후 주기당 임상적 임신율은 17.5% (11/63)이었고, 환자당 임신율은 19.3% (11/57)이었다. 그리고 양군에서 인공수정 후 다태임신이나 경증 이상의 난소과자극증후군 (OHSS)의 발생은 없었다 (Table 2).

불임의 원인인자별 임신율은 자궁경부인자를 포함한 원인불명이 환자당 41.2% (7/17)로 가장 높았고, 남성인자가 35.3% (6/17)이었으며, 배란인자가 23.5% (4/17)이었는데, 복합인자에 의한 불임에서는 임신이 되지 않았다. 임상적 임신에 대한 유산율은 CC+hMG군에서는 유산이 없었으나 CC+FSH군에서는 자궁외임신이 2례 있어서 유산율은 33.3% (2/6)이었다. 인공수정 후 주기당 분만 또는 진행임신율은 CC+FSH군이 15.4% (4/26)이었고, CC+hMG군은 17.5% (11/63)이었다. 분만 또는 임신진행중인 태아수는 총 15명으로 CC+FSH군이 단태아 4례, CC+hMG군에서는 단태아

가 11례 있었다.

5. 임신군과 비임신군의 결과 비교

시술 결과를 종합하여 임신군과 비임신군으로 나누어 비교한 결과는 Table 3에서 보는 바와 같다. 임신군과 비임신군에서 평균연령, 불임기간, 우성난포의 크기, 혈중 E₂ 농도 및 총운동성 정자수는 차이가 없었으나 외인성 성선자극호르몬의 투여량은 임신군 (10.1±1.2개)이 비임신군 (7.6±0.4개) 보다 많았다 (p<0.05).

고 찰

인공수정 시술주기에서 난포의 크기와 임신율의 관계에서 Nan 등⁷과 김석현 등⁸은 hCG 주사당일의 우성난포의 크기는 임신율과 직접적인 관계가 없다고 하였으나 Zikopoulos 등⁹은 난포의 크

기는 임신율과 직접적인 관계가 있으며, 임신군의 평균 난포크기는 24 mm 정도 이었다고 하였는데, 본 연구의 결과에서는 CC+FSH군이나 CC+hMG 군 공히 난포의 크기가 24 mm 이상인 경우에는 임신률이 없었다. 이러한 결과는 난포의 크기가 과도하게 커질 경우 난자의 노화 (aging)와 더불어 수정란의 질에 부정적인 영향을 미치게 됨으로써 임신율이 저하되는 것으로 추측된다. 그리고 본 연구에서 외인성 성선자극호르몬의 투여량은 임신군이 비임신군 보다 많았는데, 이는 적절한 성선자극호르몬의 투여에 의하여 체내의 내분비조건이 향상될 수 있었기 때문이 아닌가 생각된다.

난포의 성장과 더불어 estradiol (E_2)이 증가되기 위해서는 LH가 필요한데¹⁰⁻¹² 난포의 E_2 합성에는 협막세포 (theca cells)와 과립막세포 (granulosa cells)가 상호작용하며, 이러한 세포들의 E_2 분비 기능은 LH와 FSH에 의하여 조절된다.¹³ LH는 협막세포로부터 androgens의 생산을 촉진하고, androgens는 난포의 기저막 (basement membrane)을 통하여 과립막세포로 이동되어 aromatase enzyme의 작용에 의하여 E_2 로 전환되는데, FSH는 androgens의 aromatization을 촉진한다. 사람에서 난포기의 초기에 FSH 수준은 난포성장에 중요한 역할을 하지만¹⁴ 난포기의 중기에서 말기중 FSH 수준의 변화는 난포성장에 다른 영향을 나타내지 못하고, 난소내부인자 (intrafollicular factors)에 의존한다.¹⁵ LH는 협막세포에서 androgens의 생산을 자극하고, E_2 는 steroid-sensitive neurons와 상호작용으로 시상하부 (hypothalamus)에서 GnRH의 방출을 개시하여¹⁶ LH surge를 유발하며, 난자의 성숙 (maturation)과 난포의 파열을 촉진한다.¹⁷ 또한 inhibin은 협막세포로부터 androgens의 생산을 촉진하는 LH와 협동작용을 하며,¹⁸ 과립막세포로부터 생산되는 insulin-like growth factor I (IGF I)은 FSH와 공동으로 aromatase의 발현을 증가시킨다.¹⁹ 따라서 이러한 peptides의 협동작용은 저농도의 LH만으로도 난포의 steroidogenesis에 충분하다는 사실을 입증하는데, 이와는 반대로 난포의 성장과정이나 배란기중 (periovulatory phase) 고농도의 LH는 난포폐쇄 (atresia) 및 조기황체화 (premature luteinization)를 유발하여²⁰⁻²¹ 수정, 난할 및 수정란의 질 (quality)에 부정적인 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다.²²⁻²³

배란유도시 사용되는 주사용 hMG 제제는 폐경 후 여성의 뇨에서 추출한 성분으로 FSH와 LH가

동량의 비율로 포함되어 있지만 FSH 제제는 hMG를 다클론성 항체 (polyclonal antibody)를 이용하여 LH를 제거하고 FSH만을 분리·정제하여 소량의 LH (< 1 IU)가 포함되어 있는데, 본 연구의 결과에서 CC+FSH와 CC+hMG에 의한 배란유도 후 난소반응에는 차이가 없었고, 주기당 임신율은 CC+FSH군이 23.1%, CC+hMG군이 17.5%로 차이가 없었다. CC+FSH 또는 CC+hMG를 병합한 배란유도 후 인공수정에 의한 임신율의 비교 연구에서 Tzeng²⁴은 CC+FSH에 의한 임신율은 27%, CC+hMG에 의한 임신율은 22%로 차이가 없었고, CC+FSH는 나이가 적은 환자에 효과적이며, CC+hMG는 상대적으로 나이가 많은 환자에 효과적이라고 하였다. 또한 Dickey 등¹과 Barandi 등²⁵은 CC+hMG에 의한 배란유도 후 인공수정으로 hMG의 단독사용시와 유사한 13~22%의 임신율을 보고하였으며, Zayed 등²⁶은 CC+FSH에 의한 배란유도 후 인공수정으로 28.6%의 임신율을 보고하였는데, Stern 등²⁷은 CC와 hMG의 병합에 비하여 CC 투여 후 FSH와 hMG를 연속적으로 병합하였을 때 난포의 recruitment와 selection을 증가시켰다고 하였다. Tomlinson 등²⁸은 GnRH-a와 FSH 또는 hMG를 병합한 인공수정 시술주기에서 임신율은 FSH군이 23%로 hMG군의 17%와 통계적인 차이는 없었으나 FSH군이 다소 높았으며, 이러한 이유는 FSH군과 hMG군간에 자궁내막의 두께 (endometrial thickness)의 차이에 기인하는 것이라고 하였는데, 자궁내막의 일차적인 기능은 착상 및 수정란의 발육을 유지시키는 것으로, hMG는 비정상적인 자궁내막의 발달을 초래하여 자궁내막의 수용성을 저해한다는 보고들이 있다.²⁹⁻³⁰ 그러나 Westergaard 등³¹은 GnRH-a와 FSH 또는 hMG를 병합한 체외수정 시술주기에서 수정률 및 이식 가능한 수정란의 수는 hMG군이 유의적으로 높았다고 하였고, Soderstrom-Anttila 등³²은 GnRH-a와 FSH 또는 hMG를 병합한 체외수정 시술주기에서 수정률은 hMG군이 유의적으로 높았고, 임신율은 FSH군이 25%, hMG군이 26%로 차이가 없었다고 하였다.

따라서 기존의 연구 결과들과 본 연구의 결과로 인공수정 시술주기에서 배란유도시 FSH와 hMG간의 약제에 따른 임신율의 차이는 없으므로 고가의 FSH를 사용하는 방법 보다 hMG를 사용하는 방법이 경제적인 측면에서 효율적이라 생각된다.

결 론

본 연구는 1998년 5월부터 1999년 5월까지 배우자에 의한 자궁강내 인공수정을 시술받았던 불임 환자 79명의 89주기를 대상으로 하여 clomiphene citrate (CC)와 hMG 또는 CC와 FSH를 병합한 배란유도 후 배란유도법의 효용성을 검토하고, 인공수정 시술 후 결과를 비교하기 위하여 실시하였다.

1. 불임의 유형은 1차성 불임이 40명 (50.6%), 2차성 불임이 39명 (49.4%)이었고, 불임의 원인은 자궁경부요인을 포함한 원인불명의 불임이 27명 (34.2%)으로 가장 많았고, 배란인자가 21명 (26.6%), 남성인자가 17명 (21.5%) 및 복합인자가 14명 (17.7%)이었다. 불임 환자들의 평균연령은 29.5~31.6세, 불임기간은 3.1~3.3년으로 처리군간에 유의적인 차이가 없었다.

2. 배란유도에 사용된 CC 이외의 외인성 성선자극호르몬의 투여량은 CC+FSHG군 (8.2 ± 0.7 개)과 CC+hMG군 (8.0 ± 0.5 개)간에 차이가 없었고, 우성난포의 크기도 21.2 mm와 20.5 mm로 차이가 없었으며, hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도도 CC+FSH군 ($1,104.7 \pm 126.3$ pg/ml)과 CC+hMG군 (892.4 ± 75.5 pg/ml)간에 차이가 없었다.

3. 인공수정 후 시술주기당 임상적 임신율은 CC+FSH군이 23.1% (6/26), CC+hMG군이 17.5% (11/63)로 양군간에 유의적인 차이는 없었다. 임상적 임신에 대한 유산율은 CC+hMG군에서는 유산이 없었으나 CC+FSH군에서는 자궁외 임신이 2례 있어서 유산율은 33.3% (2/6)이었다. 분만율이나 진행 임신율은 CC+FSH군이 15.4% (4/26)이었고, CC+hMG군은 17.5% (11/63)이었다.

4. 시술 결과를 종합하여 임신군과 비임신군으로 나누어 비교하였을 때 외인성 성선자극호르몬의 투여량은 임신군 (10.1 ± 1.2 개)이 비임신군 (7.6 ± 0.4 개) 보다 많았으나 ($p < 0.05$) 평균연령, 불임기간, 우성난포의 크기 혈중 E₂ 농도 및 정자수는 차이가 없었다.

이상의 결과로 인공수정 시술주기에서 배란유도 시 고가의 FSH를 사용하는 방법 보다 hMG를 사용하는 방법이 효율적임을 알 수 있다.

참 고 문 헌

1. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye

- PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Hum Reprod* 1993; 8: 56-9.
2. Lu PY, Chen ALJ, Atkinson EJ, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, et al. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996; 65: 583-7.
3. Ransom MX, Doughman NC, Garcia AJ. Menotropins alone are superior to a clomiphene citrate and menotropin combination for superovulation induction among clomiphene citrate failures. *Fertil Steril* 1996; 65: 1169-74.
4. Daya S, Collins JA, Gunby J, Sagle MA, Hughes EG. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347-54.
5. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 2nd ed. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 1992.
6. 이지삼, 홍정의, 유승환, 정구성, 홍기은, 전은숙 등. Phosphate가 제거된 단순배양액중 아미노산의 첨가가 체외수정시술후 임신율에 미치는 영향. *대한불임학회지* 1999; 26(2): 239-49.
7. Nan PM, Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Eimers JM, van Zonneveld P, et al. Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994; 9: 2022-6.
8. 김석현, 지병철, 노경록, 이재학, 이용찬, 문신용 등. 불임증 치료를 위한 자궁강내 인공수정에 관한 연구. *대한산부학회지* 1996; 39: 1286-9.
9. Zikopoulos K, West CP, Thong PW, Kacsner 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.
10. Berger MJ, Taymor ML. The role of luteinizing hormone in human follicular maturation and function. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 708-10.

11. Edelman MC, Brzyski RG, Jones GS, Simonetti S, Muasher SJ. Equivalency of human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone stimulation after gonadotropin-releasing hormone agonist suppression. *Fertil Steril* 1990; 53: 103-6.
12. Schoot DC, Coelingh Bennink HJT, Mannaerts BMJL, Lamberts SWJ, Bouchard P, Fauser BCJM. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1471-3.
13. Armstrong DT, Goff AK, Dorrington JH. Regulation of follicular oestrogen biosynthesis. In: Midgley AR, Jr., Sadler Wa, editor. *Ovarian follicular development and function*. New York: Raven Press; 1978. p. 169-81.
14. Messinis IE, Templeton AA. The importance of follicle-stimulating hormone increase for folliculogenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 153-6.
15. DiZerega GS, Goebelsmann U, Nakamura RM. Identification of protein(s) secreted by the preovulatory ovary which suppresses the follicle response to gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1091-6.
16. Levine JE, Norman RL, Gleissman PM, Oyama TT, Bansberg DR, Spies HG. In vivo gonadotropin-releasing hormone measurements in ovariectomized, estrogen-treated rhesus monkeys. *Endocrinol* 1985; 117: 711-21.
17. Conn PM, McArdle CA, Andrews WV, Huckle WR. The molecular basis of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action in the pituitary gonadotrope. *Biol Reprod* 1987; 36: 17-35.
18. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured theca cells. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 75: R1-6.
19. Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA. Insulin-like growth factor-1 regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 716-24.
20. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod* 1991; 9: 1206-12.
21. Jacobs HS. The LH hypothesis. In: Shaw RW, editor. *Advances in reproductive endocrinology. Polycystic ovaries-a disorder or a symptom?* Carnforth (UK): Parthenon Publishing; 1991. Vol 3. p. 91-8.
22. Stanger J, Yovich JJ. Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 385-93.
23. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG. Follicular development and early luteal function of conception and non-conception cycles after human in vitro fertilization: endocrine correlates. *Hum Reprod* 1987; 2: 17-23.
24. Tzeng CR. New strategies in ovulation induction: Update on reproductive medicine and assisted reproductive technology. *Pacific Rim Soc Fertil Steril*; 1996 March 24-28; Hawaii, USA.
25. Barandi Zs, Fedorcsak P, Sztanyik L, Szendei Gy, Inovay J, Urbancsek J, et al. Ovarian stimulation and the female partner's age have the highest impact on the success rate of homologous intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1998; 13 (Abstr 1): 97.
26. 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: 2408-13.
27. Stern JJ, Verez JR, Castellanos JA, Canavaggio MN, Navarro C, Gutierrez-Najar A. Comparative study between two ovarian-stimulating protocols (CC/FSH/HMG versus CC/HMG): an ongoing study. *Hum Reprod* 1994; 9 (Suppl 4): 168.
28. 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.
29. Garcia JE, Acosta AA, Hsiu J-G, Jones HW, Jr. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/

- human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 41: 31-5.
30. Benadiva C, Metzger DA. Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril* 1994; 61: 700-4.
31. Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1209-13.
32. Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Hovatta O. A randomized comparative study of highly purified follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin for ovarian hyperstimulation in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1996; 11: 1864-70.
-