

Clomiphene Citrate와 성선자극호르몬을 병합한 배란유도주기에서 성교와 인공수정에 의한 임신율의 비교

홍산부인과 불임클리닉

홍 정 의 · 이 지 삼

Pregnancy Rate by Intrauterine Insemination (IUI) or Timed-Intercourse In Stimulated Cycles with Clomiphene Citrate and Gonadotropins

Jeong-Eui Hong and Ji-Sam Lee

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

= Abstract =

To evaluate the effectiveness of intrauterine insemination (IUI) in the treatment of infertility, timed-intercourse and intrauterine insemination by husband in stimulated cycles with clomiphene citrate and gonadotropins were compared in a total of 105 cycles. Patients received 100 mg of clomiphene citrate daily for 5 days starting on day 3 of the menstrual cycle followed by hMG or FSH. Doses of exogenous gonadotropins were adjusted by the follicular development and concentrations of serum estradiol (E_2). More than 3 follicles reaching >16 mm were present in the ovary, 5,000 IU of hCG was administered intramuscularly. Patients received a maximum of three intercourse or IUI cycles for the treatment. Severe male ($<10 \times 10^6$ motile sperm) or age factor (>39 y) patients were excluded in this study. Pregnancy was classified as clinical if a gestational sac or fetal cardiac activity was seen on ultrasound. The overall clinical pregnancy rates were 17.1% per cycle (18/105) and 21.2% per patient (18/85). The pregnancy rates (per cycle) were 17.5% (11/63) in intercourse and 16.7% (7/42) in IUI groups, respectively. IUI had no significant improvement in pregnancy rate compared with timed-intercourse. The multiple pregnancy rates were 11.1% (1 twin and 1 triplet). No patient developed ovarian hyperstimulation. Abortion rate was 28.6% (2/7) in IUI group only. The delivery and ongoing pregnancy rates were 15.2% per cycle (16/105) and 18.8% per patient (16/85). There were no differences in age, duration of infertility, follicle size and level of estradiol (E_2) on the day of hCG injection in pregnant and non-pregnant groups. However, total doses of gonadotropins were higher in pregnant group than in non-pregnant group ($p < 0.01$). Pregnancy rate was not affected by ovulatory status at the time of insemination. These results indicate that well timed-intercourse in stimulated cycles is as effective as IUI for infertile couples.

Key Words: Infertility, Clomiphene citrate, hMG, FSH, Pregnancy rate, Multiple pregnancy

서 론

불임환자의 진료시 궁극적인 목표는 경제적이면서도 가장 짧은 기간내에 임신할 수 있도록 도와 주는 것이다. 정상 성교 (sexual intercourse) 시에는 정자가 질, 자궁경관, 자궁 및 난관협부 등을 거쳐 난관체 (fimbria)에 도달하는 수는 $10^5 \sim 10^6$ 배 감소 (Mortimer & Templeton, 1982)되지만 자궁강내 인공수정 (IUI)의 경우에는 정자처리과정에서 정자수를 농축하여 밀도를 높이고, 운동성을 증진시킨 후 자궁강내에 직접주입함으로써 난관에 도달하는 정자수는 상대적으로 많아지게 된다. Kirby 등 (1991)은 남성인자 또는 자궁경부인자에 의한 불임에서는 인공수정이 효과적이지만 원인불명의 불임에서는 임신율의 향상이 없었다고 하였고, Martinez 등 (1990)과 Karlstrom 등 (1993) 및 Zikopoulos 등 (1993)은 배란유도 후 인공수정과 성교에 의한 임신율의 차이는 없었다고 하였으나 다른 연구자들은 성교에 비하여 인공수정이 보다 좋은 결과를 가져 온다고 보고하였다 (Serhal *et al.*, 1988; Chaffkin *et al.*, 1991; Crosignani *et al.*, 1991; Ho *et al.*, 1992; Nan *et al.*, 1994; Chung *et al.*, 1994, 1995; Guzick *et al.*, 1998; Zeyneloglu *et al.*, 1998).

인공수정이나 성교시 자연배란주기에서는 임신율이 높지 않으므로 (김석현 등, 1996; 홍정의 & 이지삼, 1998) 배란유도를 병합하고 있는데, 배란유도 방법도 clomiphene citrate (CC)만을 사용하는 방법 (Arici *et al.*, 1994; Van der Westerlaken *et al.*, 1998)에서부터 CC와 hMG 또는 FSH를 병합하는 방법 (Aboulghar *et al.*, 1993; Depypere *et al.*, 1994; Barandi *et al.*, 1998; Brzechffa *et al.*, 1998) 및 hMG/FSH와 같은 외인성 성선자극호르몬만을 사용하는 방법 (Chaffkin *et al.*, 1991; Balasch *et al.*, 1994; Mascarenhas *et al.*, 1994; 김석현 등, 1996) 등이 있는데, 그중 CC와 hMG (Mills *et al.*, 1992; Aboulghar *et al.*, 1993; Dickey *et al.*, 1993; Depypere *et al.*, 1994; Ransom *et al.*, 1996; Barandi *et al.*, 1998; Brzechffa *et al.*, 1998) 또는 CC와 FSH (Tzeng, 1996; Zayed *et al.*, 1997)를 병합하는 비교적 간단한 배란유도법으로도 좋은 결과를 얻고 있다.

CC+hMG/FSH의 사용은 외인성 성선자극호르몬의 투여량을 줄일 수 있기 때문에 경제적인 면에서 효율적이며, 또한 외인성 성선자극호르몬의 단독사용에 비하여 난소과자극증후군 (OHSS) 및

다태임신 (multiple pregnancy)의 발생을 줄일 수 있으므로 유용한 방법이 될 수 있다 (Dickey *et al.*, 1993; Lu *et al.*, 1996; Ransom *et al.*, 1996). Tzeng, 1996은 CC+hMG 또는 CC+FSH에 의한 배란유도 후 인공수정으로 22~27%의 임신율을 보고하였고, Dickey 등 (1993)과 Barandi 등 (1998)은 CC+hMG에 의한 배란유도 후 인공수정으로도 hMG의 단독사용과 유사한 임신율을 보고하였으며, Zayed 등 (1997)은 CC+FSH에 의한 배란유도 후 인공수정으로도 체외수정과 비슷한 28.6%의 임신율을 보고하였다. 또한 본 연구자들도 인공수정시술주기에서 다양한 배란유도법을 비교하였던 결과 CC와 hMG를 병합한 주기가 다른 과배란유도주기보다 효율적임을 보고한 바 있으나 임신율 자체는 크게 향상되는 결과가 없었다 (홍정의 & 이지삼, 1998). 따라서 본 연구는 CC와 hMG 또는 FSH를 병합한 단순배란유도 후 자궁강내 인공수정에 의한 임신율과 성교에 의한 임신율을 상호 비교하기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1997년 2월부터 1998년 10월까지 본원 불임클리닉에 내원한 환자들중 자궁난관조영술 (hysterosalpingography, HSG) 결과 한쪽 난관이라도 정상적인 기능이 있는 상태에서 자궁강내 인공수정을 시술받았거나 정상성교 후 임신율의 조사대상에 포함된 총 85명의 불임환자의 105주기를 대상으로 실시하였으며, 자궁난관조영술상 자궁내 유착이 심하거나 나이가 40세 이상인 환자 및 총운동성 정자수가 10×10^6 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 (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 성교 후 검사 (postcoital test, PCT)를 실시하였

는데, 성교 후 검사상 결과가 불량한 경우에는 WHO (1992)의 기준에 따라 정액검사를 실시하여 이상유무를 확인하였다.

2) 배란유도

배란유도는 CC와 hMG 또는 FSH를 병합하여 실시하였는데, 월경주기 제 3~5일부터 매일 CC (Clomifene, 대일약품, 한국) 100 mg씩을 5일간 경구복용케 한 후 hMG (IVF-M, 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 LH검사 (Conceive, Quidel, CA, USA)를 실시하여 양성이면 검사 후 즉시 hCG (IVF-C, LG제약, 한국) 5,000 IU를 근육주사하고 24시간 이내에 자궁 강내 인공수정을 1회 시술하였고, 노중 LH검사가 음성이면 당일 오후 10시에 hCG 5,000 IU를 근육주사하고 36~37시간 후에 인공수정을 1회 시술하였다. 정상성교 방법에서는 노중 LH검사가 양성이면 즉시 hCG 5,000 IU를 근육주사하고, 당일밤 및 익일밤에 각각 성교를 하게 하였으며, 노중 LH검사가 음성이면 hCG 주사 후 30시간 경에 성교를 하게 하였다.

3) 인공수정을 위한 정자의 준비

정자의 준비는 수음에 의하여 무균용기내에 채취된 정액을 실온에서 약 30분간 방치하여 액화시킨 후 80% percoll용액 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)과 잘 섞고, 300 x g에서 30분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 정자피만을 회수하였다. 회수된 정자피에 Quinn (1995)의 방법에 따라 제조한 modified human tubal fluid (mHTF)에 10% 신생아 제대혈청을 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 평형시킨 배양액 2 ml를 첨가하여 잘 섞고, 250 x g에서 5분간 원심분리를 반복하여 상층액을 제거하여 준비된 정자피에 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 시술전 초음파 (Aloka, Model SSD-1700, Japan)로 배란유무를 확인하고, 배쇄석위 (dorsal lithotomy position)에서 멸균 소독된 거즈 (gauze)로 자궁경부정액을 닦아 낸후 정자가 준비된 주입관을 자궁강내로 삽입하여 정자부유액을 서서히 주입하였다. 인공수정 시술이

끝나면 환자는 최소한 30분 이상 안정 후 귀가토록 하였으며, 시술 다음날부터 경구용 progesteone제제 (Utrogestan, Laboratories Besins-Iscovesco, France) 300 mg씩을 매일 복용케하여 황체기를 보강하였으며, 정상성교 후에도 동일한 방법으로 황체기를 보강하였다.

5) 임신의 확인

임신의 확인은 인공수정이나 성교 후 10~11일째에 혈중 β -hCG 농도를 측정하여 10 mIU/ml 이상이면 생화학적 임신 (biochemical pregnancy)으로 판단하였고, 이후 초음파검사상 태낭 (gestational sac)이 보이거나 태아심박동 (fetal heart-beat)이 관찰되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판단하였다.

6) 혈중 estradiol (E₂)의 분석

hCG 주사당일의 혈중 E₂의 농도는 혈액 5 ml을 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-test 와 χ^2 -test에 의하여 실시하였으며, p<0.05인 경우에 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 불임의 유형 및 원인

시술환자의 불임유형은 총 85명의 환자중 1차성 불임이 39명 (45.9%)이었고, 2차성 불임이 46명 (54.1%)으로 2차성 불임이 많았다 (Table 1). 불임의 원인별로는 자궁경부인자를 포함한 원인불명의 불임이 60명 (70.6%)으로 가장 많았고, 배란인자가 20명 (23.5%), 남성인자가 2명 (2.4%), 2가지 이상의 인자가 공존하는 복합 인자가 2명 (2.4%) 및 자궁내막증이 1명 (1.1%)이었는데, 대상환자중 원인불명의 불임이 많았던 이유는 홍정의와 이지삼 (1998)에서와 같이 본 연구에서도 반복적인 성교 후 검사 결과의 양부가 반전된 경우가 많아서 자궁경부인자에 의한 불임과 원인불명의 불임을 구분하지 않았기 때문이었다.

2. 평균연령 및 불임기간

시술환자들의 연령은 21~39세의 범위로 평균 30.4±0.3세이었으며, 시술방법에 따라서는 인공수정군 (31.4±0.5세)이 성교군 (29.7±0.4세) 보다 나이가 많았다 ($p<0.05$). 불임기간은 최단기간이 1년 이상부터 최장기간이 15년까지로 평균 3.4±0.3년이었었는데, 불임기간에 있어서는 양군간 (3.0±0.3 vs 4.0±0.3년)에 차이가 없었다 (Table 2).

3. 배란유도 후의 난소반응과 혈중 estradiol (E₂) 농도

배란유도과정에 사용된 CC이외의 외인성 성선 자극호르몬 (FSH/hMG)의 용량은 75 IU 기준으로 인공수정군이 평균 7.7±0.7개로 성교군의 6.1±0.4개에 비하여 많았으나 ($p<0.05$; Table 2) hCG 주사당일의 우성난포의 크기는 성교군 (21.5±0.4

mm)과 인공수정군 (20.9±0.3 mm)간에 차이가 없었는데, 성교군에서는 hCG 주사당일에 우성난포의 크기가 17~29 mm의 넓은 범위에서 임신이 성립되었으나 인공수정군에서는 우성난포의 크기가 22 mm 이상인 경우에는 임신례가 없었다. hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 성교군 (1,444.1±306.6 pg/ml)과 인공수정군 (1,592.0±264.7 pg/ml)간에 차이가 없었다.

4. 시술결과

성교군에서 주기당 임상적 임신율은 17.5% (11/63)이었고, 환자당 임신율은 20.0% (11/55)이었는데, 임신 11례중 쌍태임신 (twin pregnancy) 및 삼태임신 (triplet pregnancy)이 각각 1례씩 있어서 다태임신율은 18.2% (2/11)이었다. 인공수정군에서 인공수정의 회수는 총 30명의 환자에서 42주기를 시술하여 환자당 1~3주기로 평균 1.4주기였으며, 인공수정 시술 후 주기당 임상적 임신율은 16.7% (7/42)이었고, 환자당 임신율은 23.3% (7/30)이었다. 그리고 인공수정 후 다태임신이나 자궁외 임신 (ectopic pregnancy) 및 경증 이상의 난소과 자극증후군 (OHSS)의 발생은 없었다 (Table 3).

불임의 원인인자별 임신율은 자궁경부인자를 포함한 원인불명이 환자당 50.0% (9/18)로 가장 높았고, 배란인자가 44.4%(8/18)이었으며, 남성인자가 5.6% (1/18)이었는데, 자궁내막증에 의한 불임에서는 임신이 되지 않았다. 임상적 임신에 대한 유산율은 성교군에서는 유산이 없었으나 인공수정군에서는 28.6% (2/7)로 임신 7주령과 10주령에 조기유산되었다. 인공수정 후 분만 또는 진행 임신율은 성교군이 주기당 17.5% (11/63), 환자당

Table 1. Infertility categories in intercourse and IUI patients

Items	Intercourse	IUI
No. of patients	55	30
Type of infertility (%)		
Primary	25 (45.5)	14 (46.7)
Secondary	30 (54.5)	16 (53.3)
Categories of infertility (%)		
Ovulatory	14 (25.5)	6 (20.0)
Endometriosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Male	0 (0.0)	2 (6.7)
Unexplained	39 (70.9)	21 (70.0)
Combined	1 (1.8)	1 (3.3)

Table 2. Ovarian responses after ovulation induction in intercourse and IUI patients

Items	Intercourse	IUI	p value
No. of patients	55	30	
No. of cycles	63	42	
Age (Years)	29.7±0.4	31.4±0.5	p<0.05
Duration of infertility (Years)	3.0±0.3	4.0±0.3	NS
No. of FSH/hMG (Ampules)	6.1±0.4	7.7±0.7	p<0.05
Follicle size (mm)	21.5±0.4	20.9±0.3	NS
E ₂ on day of hCG (pg/ml)	1444.1±306.6	1592.0±264.7	NS

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

Table 3. Clinical pregnancy and delivery rates after intercourse or IUI

Items	Intercourse	IUI	p value
Clinical pregnancy (%)			
Per cycle	11/63 (17.5)	7/42 (16.7)	NS
Per patient	11/55 (20.0)	7/30 (23.3)	NS
Abortion/Pregnancy (%)	0/11 (0.0)	2/7 (28.6)	NS
Delivery or Ongoing (%)			
Per cycle	11/63 (17.5)	5/42 (11.9)	NS
Per patient	11/55 (20.0)	5/30 (16.7)	NS
Singleton	9	5	
Twin	1	0	
Triplet	1	0	

1) NS: Not significant

Table 4. Comparison of clinical characteristics between pregnant and non-pregnant groups

Items	Pregnant	Non-pregnant	p value
No. of patients	18	67	
No. of cycles	18	87	
Age (Years)	30.6±0.9	30.3±0.4	NS
Duration of infertility (Years)	4.2±0.6	3.2±0.3	NS
Follicle size (mm)	21.4±0.7	21.2±0.3	NS
FSH/hMG (Ampules)	8.9±1.2	6.3±0.4	p<0.01
E ₂ on day of hCG (pg/ml)	1501.7±329.4	1571.0±264.7	NS

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

20.0% (11/55)이었고, 인공수정군은 주기당 11.9% (5/42), 환자당 16.7% (5/30)이었다. 분만 또는 임신 진행중인 태아수는 총 16명으로 성교군이 단태아 9례, 쌍태아 및 삼태아가 각각 1례씩 있었고, 인공수정군에서는 단태아만 5례 있었다.

5. 임신군과 비임신군의 결과비교

시술결과를 종합하여 임신군과 비임신군으로 나누어 비교한 결과는 Table 4에서 보는 바와 같다. 임신군과 비임신군에서 평균연령, 불임기간, 우성난포의 크기 및 혈중 E₂ 농도는 차이가 없었으나 외인성 성선자극호르몬의 용량은 임신군에서 더 많았다 (p<0.01).

고 찰

인공수정의 주된 적응증은 원인불명, 자궁경부인자, 남성인자 및 자궁내막증 등에 의한 불임으로 원인불명이나 자궁내막증에 의한 불임인 경우에 배란유도 후 인공수정에서의 주기당 임신율은 15~30% 정도로 보고되고 있다 (Dodson & Haney, 1991; Aboulghar *et al.*, 1993; Omland *et al.*, 1998). 불임의 원인인자에 따른 임신율에서 Martinez 등 (1991)은 원인불명의 불임에서 인공수정과 성교에 의한 임신율의 차이는 없다고 하였고, 경증의 자궁내막증에 의한 불임이나 원인불명의 불임에서 Karlstrom 등 (1993)과 Zikopoulos 등 (1993)도 배란유도 후 인공수정이 성교에 비하여 임신율이

향상되지 않았다고 하였으나 다른 연구자들 (Melis *et al.*, 1987; Chaffkin *et al.*, 1991; Aboulghar *et al.*, 1993; Arici *et al.*, 1994; Chung *et al.*, 1994, 1995; Zeyneloglu *et al.*, 1998)은 배란유도 후 인공수정에 의하여 임신율이 현저히 증가되었다고 보고하였다. 자궁경부인자 및 배란인자 불임에서 인공수정에 의한 임신율은 15~25% (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991; Calhaz-Jorge *et al.*, 1994; Brzechffa *et al.*, 1998; 김석현 등, 1996), 남성인자에서는 15% 내외로 보고되고 있다 (Chaffkin *et al.*, 1991; Dodson & Haney, 1991; Calhaz-Jorge *et al.*, 1994). 남성인자 불임에서 Kirby 등 (1991)과 Ho 등 (1992) 및 Nan 등 (1994)은 배란유도 후 인공수정이 성교에 비하여 임신율을 현저히 증가시켰다고 하였고, Zayed 등 (1997)은 배란유도 후 인공수정으로도 체외수정과 비슷한 결과를 얻었다고 하였으며, 이어일과 임영경 (1992)은 20%의 임신율을 보고하였으나 Martinez 등 (1990, 1991)과 Arici 등 (1994) 및 Van der Westerlaken 등 (1998)은 배란유도 후 인공수정이 임신율을 증가시키지는 못하였다고 하였고, 다른 연구들은 남성인자에 의한 불임에서 인공수정의 효과는 단순한 희소정자증 일 경우에만 효과적 (Hewitt *et al.*, 1985; Yovich & Matson, 1988; Francavilla *et al.*, 1990)이라고 하였는데, 김석현 등 (1996) 및 홍정의와 이지삼 (1998)은 남성인자에 의한 불임에서는 배란유도 후 인공수정으로도 임신이 되지 않았다고 하였다. 그러나 본 연구의 결과에서 인공수정군의 남성인자불임 2례중 임신된 1례는 정자수는 정상이지만 총정액량이 1 ml 이하인 저정액증 (hypospermia)에 의한 경우였다. 따라서 남성인자에 의한 불임에서는 그 정도가 심하지 않을 경우에만 인공수정이 효과적이라 생각된다.

불임환자에서 배란유도는 다수의 난포성장으로 인하여 난소가 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 정액중 정자에 유해한 성분 (prostaglandins, 백혈구, 미생물 오염원 등)을 제거함과 동시에 정자의 수정능력을 향상 (Blumenfeld & Nahhas, 1989)시키며, 자궁강내 인공수정은 난관에 도달하는 정자의 수를 증가 (Kerin & Quinn,

1987)시켜 최종적으로 임신율이 향상되는 것으로 생각되고 있다. 그러나 인공수정시에는 성교에 비하여 골반염의 발생가능성이 증가될 수 있으며, 시간과 경비의 소요 및 반복시술시 항체의 형성 등이 문제점으로 지적되고 있다. 또한 인공수정시 tenaculum이나 catheter에 의한 자궁경부나 자궁에 대한 물리적 자극은 prostaglandins (PGs)의 분비를 촉진시켜 난관이나 자궁에 부정적인 영향을 미치게 됨으로써 임신율이 상대적으로 저하될 가능성이 있고 (Hurd *et al.*, 1993), 인공수정시에는 정자가 저장고 역할을 하는 자궁경부점액을 통과하게 되므로 늦게 배란되는 난자와 수정될 가능성이 줄어들고, 인공수정 후에는 많은 수의 정자가 질쪽으로 역류하게 된다 (Dodson & Haney, 1991). 그러나 성교시에는 이러한 문제점들이 거의 없으며, 배란유도만으로도 다수의 난포가 발육되어 혈중 E₂가 증가되고, E₂의 증가는 자궁경부점액의 질 (quality)을 향상시켜 정자의 통과를 용이하게 함 (Moghissi, 1972; Farhi *et al.*, 1995)과 동시에 난자가 연속적으로 배란되어 수정기회가 증가됨으로써 임신율이 향상될 수 있는 것으로 보고되고 있다 (Dodson & Haney, 1991). 또한 성교 후 자궁경부점액은 정자들을 여과 (Fredricsson & Bjok, 1977)하여 저장하고, 생존성을 유지시키며, 장시간에 걸쳐 정자를 서서히 방출 (Insler *et al.*, 1980)함으로써 수정범위를 확장시키게 된다.

많은 연구들이 배란유도를 병합하지 않은 인공수정은 효과가 없는 것으로 보고 (te Velde *et al.*, 1989; Chaffkin *et al.*, 1991; Martinez *et al.*, 1993; Nulsen *et al.*, 1993; Plosker *et al.*, 1994; Barandi *et al.*, 1998; 김석현 등, 1996; 홍정의 & 이지삼, 1998)하고 있으며, Zikopoulos 등 (1993)과 Karlstrom 등 (1993)은 배란유도 후 인공수정과 성교에 의한 임신율의 차이는 없다고 하였다. 따라서 이러한 결과들을 종합하면 인공수정의 효과는 그 자체보다 배란유도 후 다수로 발육된 난포와 E₂의 증가에 의한 영향 (Check *et al.*, 1991)이 더 큰 것으로 생각되며, 본 연구의 결과에서 CC와 외인성 성선자극호르몬 (FSH/hMG)을 병합한 배란유도 후 인공수정과 성교간에 임신율의 차이는 없었는데, 이러한 이유는 전술한 바와 같은 인공수정과 성교에 따른 여러 가지 장·단점 및 자궁내 환경이나 정자와 난자의 상호작용과 같은 밝혀지지 않은 요인들도 작용할 수 있었을 것이며, 인공수정에 의한 임신율은 저자들의 기존의 연구 (홍정의 &

이지삼, 1998)에서 보다 높았는데, 이는 대상환자의 차이에 기인하는 것이라 생각된다. 그러나 본 연구의 인공수정군에서 외인성 성선자극호르몬의 투여량이 성교군에 비하여 더 많았는데, 이는 대상환자의 나이가 많음에 따라 난소반응이 저하되어 외인성호르몬의 요구량이 증가되었기 때문이라 생각된다.

난포의 크기와 임신율의 관계에서 Nan 등 (1994)과 김석현 등 (1996)은 인공수정 시술주기에서 hCG 주사당일의 우성난포수나 우성난포의 크기는 임신율과 관계가 없다고 하였으나 Zikopoulos 등 (1993)은 난포수와 난포의 크기는 임신율과 직접적으로 관계된다고 보고하였는데, 본 연구의 인공수정군에서 hCG 주사당일의 우성난포의 크기가 22 mm 이상인 경우에는 임신이 되지 않았으나 성교군에서는 우성난포의 크기가 17~29 mm의 넓은 범위에서 임신이 가능하였다. 이러한 이유는 전술한 바와 같이 성교시에는 정자의 저장고 역할을 하는 자궁경부점액에 의하여 정자가 서서히 방출되어 수정범위가 확장될 수 있었기 때문이 아닌가 생각된다. 그리고 성교와 인공수정의 시술결과를 종합하여 임신군과 비임신군으로 나누었을 때 임신군에서 외인성 성선자극호르몬의 투여량이 더 많았는데, 이는 적절한 성선자극호르몬의 투여에 의하여 체내의 내분비조건이 향상될 수 있었기 때문일 것이다.

배란유도 후에는 다수의 난포발육으로 인하여 난소과자극증후군 (OHSS)과 다태임신 (multiple pregnancy)이 유발 Dodson & Haney, 1991; Navot et al., 1991)될 수 있다. 배란유도 후 인공수정에서 다태임신율은 5~46% (Gagliardi et al., 1991; Aboulghar et al., 1993; Karlstrom et al., 1993; Zikopoulos et al., 1993; Calhaz-Jorge et al., 1994; Tomlinson et al., 1996; Ajossa et al., 1997; Goldfarb et al., 1997) 정도이며, 이러한 다태임신은 배란 직전의 난포 (preovulatory follicle)의 수와는 큰 상관없이 없고 (Dodson et al., 1988; Ben-Nun et al., 1993), 중간 크기의 난포수와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고 (Dickey et al., 1991; Navot et al., 1991; Farhi et al., 1996; Goldfarb et al., 1997)되고 있는데, Zikopoulos 등 (1993)과 Valbuena 등 (1996)은 다태임신시 혈중 E₂ 농도는 단태임신에 비하여 유의적으로 높다고 하였으나 Dodson 등 (1988)과 Dickey 등 (1991) 및 Navot 등 (1991)은 상관이 없다고 하였다. 본 연구에서는 성교군에서 쌍태 및 삼태가 각

각 1례씩 있었는데, 이는 상기 연구자들 및 홍정의와 이지삼 (1998)의 결과와 같이 다태임신의 발생과 혈중 E₂ 농도는 과도하게 높지 않을 경우에는 관계가 없을 것이며, Sheldon 등 (1988)과 Tur 등 (1997)의 보고와는 달리 인공수정에 의한 다수의 정자주입이 다태임신을 유발하지는 않는 것으로 생각되는데, Dodson 등 (1988)은 다태임신과 외인성 성선자극호르몬의 투여량, E₂ 농도, 난포수 및 주입정자수는 무관하다고 하였으며, Goldfarb 등 (1997)도 다수의 정자주입이 다태임신의 원인은 아니라고 보고한 바 있다. 결론적으로 배란유도 후 성교만으로도 인공수정과 유사한 임신율을 얻을 수 있으므로 인공수정이나 성교의 선택은 각 환자의 특성 및 불임의 원인인자 등에 따라 고려되어야 할 것이며, 배란유도는 임신율을 향상시키는 필수요인이라 생각된다.

결 론

본 연구는 1997년 2월부터 1998년 10월까지 성교나 자궁강내 인공수정을 시술받았던 불임환자 85명의 105주기를 대상으로 배란유도 후 인공수정의 효용성을 검토하고자 실시하였다.

1. 불임의 유형은 1차성 불임이 39명 (45.9%), 2차성 불임이 46명 (54.1%)이었고, 불임의 원인은 자궁경부인자를 포함한 원인불명의 불임이 60명 (70.6%)으로 가장 많았으며, 배란인자가 20명 (23.5%), 남성인자가 2명 (2.4%), 복합인자가 2명 (2.4%) 및 자궁내막증이 1명 (1.1%)이었다.

2. 불임환자들의 평균연령 및 불임기간은 30.4±0.3세 및 3.4±0.3년이었는 데, 불임기간에 있어서는 성교군과 인공수정군간에 차이가 없었으나 연령은 인공수정군 (31.4±0.5세)이 성교군 (29.7±0.4세)보다 많았다 (p<0.05).

3. 배란유도에 사용된 CC이외의 외인성 성선자극호르몬은 인공수정군 (7.7±0.7개)이 성교군 (6.1±0.4개)에 비하여 많았으나 (p<0.05), hCG 주사당일의 우성난포의 크기는 성교군 (21.5±0.4 mm)과 인공수정군 (20.9±0.3 mm)간에 차이가 없었으며, hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도도 성교군 (1,444.1±306.6 pg/ml)과 인공수정군 (1,592.0±264.7 pg/ml)간에 차이가 없었다.

4. 임상적 임신율은 성교군에서 주기당 17.5% (11/63)이었고, 환자당 임신율은 20.0% (11/55)이었으며, 인공수정군에서는 주기당 16.7% (7/42),

환자당 23.3% (7/30)이었다. 불임의 원인인자에 따른 환자당 임신율은 원인불명이 50.0% (9/18)로 가장 높았고, 배란인자가 44.4% (8/18)이었으며, 남성인자가 5.6% (1/18)이었는데, 자궁내막증에 의한 불임에서는 임신이 되지 않았다. 다태임신율은 성교군에서 18.2% (2/11)로 임신 11례중 쌍태 및 삼태임신이 각각 1례씩 있었으나 인공수정군에서는 다태임신이 없었다. 임상적 임신에 대한 유산율은 성교군에서는 유산이 없었으나 인공수정군에서는 28.6% (2/7)이었다. 분만 또는 임신진행중인 태아수는 총 16명으로 성교군이 단태아 9례, 쌍태아 및 삼태아가 각각 1례씩 있었고, 인공수정군에서는 단태아만 5례 있었다.

5. 시술결과를 종합하여 임신군과 비임신군을 비교하면 평균연령, 불임기간, 여성난포의 크기 및 혈중 E₂ 농도는 임신군과 비임신군에서 차이가 없었으나 외인성 성선자극호르몬의 용량은 임신군이 더 많았다 ($p < 0.01$).

이상의 결과를 종합하면 불임환자의 진료시 단순한 배란유도만으로도 인공수정과 유사한 결과를 얻을 수 있으므로 인공수정이나 성교의 선택은 각 환자의 특성을 잘 고려하여 결정하여야 할 것이라 생각한다.

사 사

본 연구를 수행함에 있어 문헌조사를 위하여 귀한 시간을 할애하여 주신 인제대학교 부산백병원 산부인과 채외수정실의 김주란 선생님께 감사드립니다.

인 용 문 헌

김석현, 지병철, 노경록, 이재학, 이용찬, 문신용, 이진용: 불임증 치료를 위한 자궁강내 인공수정에 관한 연구. 대한산부회지 1996, 39, 1286-1299.

이여일, 임영경: 자궁강내 인공수정에 관한 임상적 연구. 대한산부회지 1992, 35, 982-987.

홍정의, 이지삼: 자궁강내 인공수정에 의한 임신율. 대한불임회지 1998, 25, 217-231.

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.

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.

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.

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, Balleca JL, Pimentel C, Creus M, Fabregues F, Vanrell JA: Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994, 9, 1863-1866.

Barandi Zs, Fedorcsak P, Sztanyik L, Szendei Gy, Inovay J, Urbancsek J, Papp Z: 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.

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.

Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP: Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998, 13, 2110-2214.

- Calhaz-Jorge C, Costa AP, Cordeiro I, Leal F, Reis A, Pereira-Coelho AM: Experience with intra-uterine insemination. *Hum Reprod* 1994, 9 (Suppl. 4), 123.
- 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.
- Check JH, Dietterich C, Lauer C, Liss J: Ovulation-induction drugs versus specific mucus therapy for cervical factor. *Int J Fertil* 1991, 36, 108-112.
- Chung CC, Yales RWS, Fleming R, Coutts JRT: Is ovulation induction in combination with intrauterine insemination better than ovulation induction alone in the treatment of unexplained infertility? *Hum Reprod* 1994, 9 (Suppl. 4), 67-68.
- Chung CC, Fleming R, Jamieson ME, Yates RWS, Coutts JRT: Randomized comparison of ovulation induction with and without intrauterine insemination in the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1995, 10, 3139-3141.
- Crosgnani PG, Walters DE, Soliani A: The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991, 6, 953-958.
- 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, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM: Relationship of follicle number, serum estradiol, and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1991, 56, 89-92.
- 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, 56-59.
- 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 intra-uterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991, 55, 457-467.
- Farhi J, Valentine A, Bahadur G, Shenfield F, Steele SJ, Jacobs HS: In-vitro cervical mucus-sperm penetration tests and outcome of infertility treatments in couples with repeatedly negative post-coital tests. *Hum Reprod* 1995, 10, 85-90.
- Farhi J, West C, Patel A, Jacobs H: Treatment of anovulatory infertility: The problem of multiple pregnancy. *Hum Reprod* 1996, 2, 429-434.
- Francavilla F, Romano R, Santucci R, Poccia G: Effect of sperm morphology and motile sperm count on outcome of intrauterine insemination in oligozoospermia and/or asthenozoospermia. *Fertil Steril* 1990, 53, 892-897.
- Fredricsson B, Bjork G: Morphology of post-coital spermatozoa in the cervical secretion and its clinical significance. *Fertil Steril* 1977, 28, 841-845.
- 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.
- 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.
- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP: Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998, 70, 207-213.
- Hewitt J, Cohen J, Krishnaswamy V, Fehilly CB, Steptoe PC, Walters DE: Treatment of idiopathic infertility, cervical mucus hostility, and male infertility: artificial insemination with husband's semen or in vitro fertilization? *Fertil Steril* 1985, 44, 350-355.

- 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.
- Hurd WW, Menge AC, Randolph JF, Ohl DA, Ansbacher RA, Brown AN: Comparison of intracervical, intrauterine, and intratubal techniques for donor insemination. *Fertil Steril* 1993, 59, 339-342.
- Inslar V, Glezerman M, Zeidel L, Bernstein D, Misgav N: Sperm storage in the human cervix: a quantitative study. *Fertil Steril* 1980, 33, 288-293.
- Karlstrom PO, 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.
- Kerin JFP, Quinn P: Washed intrauterine insemination in the treatment of oligospermic infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1987, 5, 23-33.
- Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Wames GM, Matthews CD: A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril* 1991, 56, 102-107.
- Lu PY, Chen ALJ, Atkinson EJ, et al: Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996, 65, 583-587.
- Mascarenhas L, Khastgir G, Davies WAR, Lee S: Superovulation and timed intercourse: can it provide a reasonable alternative for those unable to afford assisted conception? *Hum Reprod* 1994, 9, 67-70.
- Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JPW, Schoemaker J: Intrauterine insemination does and clomiphene does not improve fecundity in couple with infertility due to male or idiopathic factors: A prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 1990, 53, 847-853.
- 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, 258-265.
- Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW, Schoemaker J: Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv* 1993, 48, 811-828.
- 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.
- Moghissi KS: The function of cervix in infertility. *Fertil Steril* 1972, 23, 295-306.
- Mortimer D, Templeton AA: Sperm transport in the human female reproductive tract in relation to semen analysis characteristics and time of ovulation. *J Reprod Fert* 1982, 64, 401-408.
- 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 Reorpd* 1994, 9, 2022-2026.
- 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* 1991, 6, 1152-1155.
- Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993, 82, 780-786.
- Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T: Artificial insemination by husband in unexplained

- infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1998, 13, 2602-2605.
- Plosker SM, Jacobson W, Amato P: Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod* 1994, 9, 2014-2021.
- 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.
- Ransom MX, Doughman NC, Garcia AJ: Menotropins alone are superior to a clomiphene citrate and menotropin combination for superovulation induction among clomiphene citrate failure. *Fertil Steril* 1996, 65, 1169-1174.
- Serhal PF, Katz M, Little V, Woronoaski H: Unexplained infertility - the value of Pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1988, 49, 602-606.
- Shelden R, Kemmann E, Bohere M, Pasquale S: Multiple gestation is associated with the use of high sperm numbers in the intrauterine insemination specimen in women undergoing gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1988, 49, 607-610.
- te Velde ET, van Kooy RJ, Waterreus JHH: Intrauterine insemination of washed husband's spermatozoa: a controlled study. *Fertil Steril* 1989, 51, 182-185.
- Tomlinson MJ, Amisshah-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.
- Tur R, Buxaderas Ch, Martinez F, Busquets A, Coroleu B, Barri PN: Comparison of the role of cervical and intrauterine insemination techniques on the incidence of multiple pregnancy after artificial insemination with donor sperm. *J Assist Reprod Genet* 1997, 14, 250-253.
- Tzeng CR: New strategies in ovulation induction: Update on reproductive medicine and assisted reproductive technology. *Pacific Rim Soc Fertil Steril* 1996, March 24-28.
- Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM: Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998, 15, 359-364.
- 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.
- Yovich JL, Matson PL: The treatment of infertility by high intrauterine insemination of husband's washed spermatozoa. *Hum Reprod* 1988, 3, 939-943.
- 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.
- Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba A: Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998, 69, 486-491.
- 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, 563-567.