

正常排卵前後期中 血中 Estradiol 値 및 超音波를 利用한 卵胞成長에 關한 研究*

梨花女子大學校 醫科大學 産婦人科學校室
劉 漢 基

= Abstract =

Assessment of Follicular Maturation by Plasma Estradiol Levels and Ultrasound During Normal Perioovulatory Period

Han Ki Yu

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

The accurated prediction and detection of follicular growth is very important in the successful investigation and treatment of the infertility. Recently, serial visualization of the ovarian follicles with ultrasound have been described as rapid, reliable methods for monitoring of follicular growth.

Human ovarian follicular development measured by peripheral plasma estradiol and ovarian follicular growth assessed by serial ultrasonic visualization of the ovary were compared and analyzed in 17 normal ovulatory cycling women.

The results were as follows :

- 1) The mean follicular diameter was ranged $0.93 \pm 0.07 - 2.07 \pm 0.07$ cm and the maximum diameter of ovarian follicle was 2.07 ± 0.07 cm on the day of LH surge. Daily growth rates of ovarian follicle was 1.5-2.3mm/day from the day 4 to 0. There was a correlation between follicular diameter measurements and peripheral plasma E_2 levels on day -7 to day 0 of 17 normal cycling women. The linear correlation coefficient was $r=0.9669(p<0.01)$.
- 2) Plasma LH level increased from day-7, 29.9 ± 3.72 mIU/ml to day of the LH surge, 108.69 ± 16.9 mIU/ml.
- 3) Plasma progesterone level begin to increase on the day 0. 0.75 ± 0.2 ng/ml, on the day +1, 1.08 ± 0.2 ng/ml and was reached to levels of 5.65 ± 1.08 ng/ml on the day +3 after ovulation.
- 4) These study show that ultrasonic measurement of follicular diameter are valuable in the prediction of follicle growth, and ovarian function.

*본 연구는 1988년도 생활과학 연구원 연구비의 보조로 이루어진 것임.

서 론

불임환자의 치료에 있어서 난소난포의 성장 발달과 배란시기를 예견하는 것은 대단히 중요하며 특히 체외수정 및 배아인식술에서 성숙된 난자를 획득하는 것이 제일 중요요건으로 치료성공에 좌우되고 있다¹⁾²⁾³⁾.

과거에서 현재까지 자연배란 시기를 알 수 있는 방법은 자궁경관 점액의 변화여부, 방사면역측정법을 이용한 estradiol 및 progesterone치의 변화, 혹은 혈청 LH surge를 측정하여 감시해 왔으나 이러한 방법들은 정확한 배란시기를 예측하는 데는 많은 문제점들이 있었다¹⁾⁴⁾⁵⁾.

그러나 Kerin등⁶⁾은 노내측정과 초음파상 난포 직경이 18mm가 되면 정확한 성숙난포의 채취시기를 수정하는데 성공하였다고 보고하였다.

1973년 Kratochwil⁷⁾ 등은 정상 월경주기중 난소가 초음파기기에 의해서 관찰되었고 난포의 형태학적 변화를 확인할 수 있다고 처음 보고한 이래 1977 Hackelöer등⁸⁾⁹⁾은 성선자극 호르몬으로 난소를 자극한 환자에서 난포수와 크기를 관찰하는데 성공하였다. 이러한 소견에 대해서 정상 월경주기중 초음파를 이용하여 난포성장을 예측하는데 많은 보고가 있었다¹⁰⁾¹¹⁾.

이에 저자는 정상가임 연령층에서 특히 배란시기를 중심으로 내분비학적인 혈중 성선자극 호르몬과 난소 steroid 호르몬체의 변화와 초음파 관측상 난소난포의 성장 및 형태학적 변화를 비교 관찰하여 정확한 배란시기를 예측하는데 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상자

이화여대 부속병원 산부인과 외래를 방문한 환자중 불임증을 주소로 한 환자 17명을 대상으로 하였으며 이들은 건강하고 규칙적인 월경주기를 가지며 기초체온이 이상성을 보이며 최근 체혈 3개월전부터 경구피임약 및 다른 약물을 복용한 사실이 없고 부인과적 수술이나 만성질환이 없는 부인들이었고 연령은 23세에서 30세사이의 여성

들이었다.

체혈방법은 월경 시작일을 제1일로 하여 난포기에는 격일로(2, 4, 6, 8 및 10일)배란 가능일에는 매일(11, 12, 13, 14, 15, 16일) 그리고 황체기에는 격일(18, 20, 22, 24, 26, 28일)로 오전 9~10시 사이에 시행하였다.

채취한 혈액 10ml는 혈청을 분리하여 deep freezer(-50°C Kelvimeter, Wisconsin, USA)에 실험 직전까지 냉동 보관하였다.

2. 실험 방법

1) 혈중 호르몬 측정

각종 호르몬의 혈중농도는 특이도와 민감도가 우수한 방사선면역 측정법을 이용하였으며 LH, FSH 및 estradiol은 Serano(Italy)에서, progesterone은 Diagnostic Product Co.에서 공급하는 RIA kits를 사용하여 측정하였다. 통계적 분석을 하기 위하여 student t-test를 사용하였다.

2) 난소의 초음파 단층 촬영법

초음파 단층촬영은 식수 약 400cc를 마신후 방광이 충만된 상태에서 오전 9시에서 10시 사이에 난소난포를 측정하였다. 초음파 촬영기체는 3.5 mmHz frequency의 real time sector scanning(Diasonic, DRF. I. Mode No. 52)를 이용하였다.

난소난포의 측정방법은 방광을 충만시킨 후 자궁을 경계표로 하여 환자의 치골 결합부로부터 2mm간격의 연속적인 횡단층의 초음파상을 관찰하여 난포직경을 측정하고 복부 정중부위에서 좌측 혹은 우측으로 종측면의 초음파상의 난소난포 직경을 측정하여 이들 평균치를 산출하여 난포의 직경으로 측정하였다.

난소난포의 초음파 촬영은 월경 제7일부터 관찰하여 배란 예정일을 전후하여 우성난포(dominant follicle)가 최대 크기가 되어 파열이 일어날 때 즉 배란이 확인될 때까지 매일 관찰하였다.

난포는 작은 난포성 구조로서 난소내 echo가 없고 난포의 벽이 선명한 팽만된 원형 혹은 타원형 구조를 확인하였다. 초음파상 배란 확인은 매일 실시한 2회 연속된 초음파상에 난포내 echo가 증가된 경우 난포크기의 급속한 감소와 함께 난소의 주위가 툭니모양으로 불규칙하게 보이거나 Doug-

las와 강내 fluid level이 보이는 경우나 그후 혈중 LH surge가 나타나고 혈중 progesterone치가 증가하면 배란이 일어난 것으로 확인하였다.

실험결과

17명의 정상 월경주기중 난포기, 배란기 및 황체기 중에 얻어진 초음파상에 나타난 난포직경 측정치와 혈중 FSH, LH, E₂ 및 progesterone치들이 표 1에 요약되어 있다.

LH 최고치를 0일로 하여 난포기를 음성일로 황체기를 양성일로 표시하였다.

Table 1은 월경주기중 -7일에서 ±1일 동안에 얻어진 평균치±SEM으로 표시하였다.

1) 혈중 FSH농도는 -7일에 평균치가 9.26±0.69 mIU/ml에서 -1일까지 별변화를 보이지 않다가 LH surge때 18.64±3.35mIU/ml로 최고치에 도달하였으며 배란후기+1일에는 12.1±1.86mIU/ml로 감소하였다(Table 1, Fig. 1).

2) 혈중 LH농도는 -7일에 평균치가 29.96±3.79 mIU/ml로 -3일까지 별변동이 없다가 그후 서서히 증가하기 시작하여 -1일에는 29.59±1.71 mIU/ml로 증가후 0일에는 최고치인 108.69±16.9 mIU/ml로 -7일에 비하여 약 4배 증가하였다(P<0.01). +1일에는 43.0±0.11mIU/ml로 감소하였다 (Table 1, Fig. 1).

3) 혈중 estradiol 농도는 난포기 -5일에는 95.69

±26.1pg/ml로 -4일에는 111.94±16.58pg/ml로 증가하기 시작하여 -1일에는 282.45±42.07pg/ml로 급격히 증가하여 LH surge와 함께 300.62±48.61 pg/ml의 최고치로 나타났다가(p<0.05), 배란후 +1일에는 85.50±13.68pg/ml로 감소하였다(Table 1, Fig. 1).

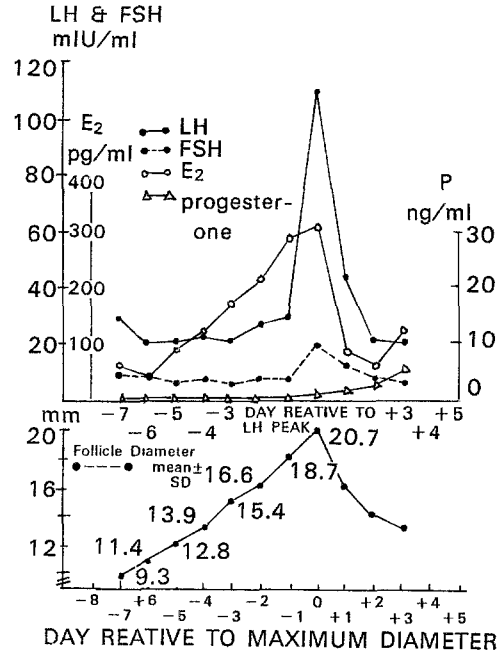


Fig. 1. Comparison between ultrasonic follicle diameters and plasma estradiol, progesterone, LH and FSH levels during 17 normal periovulatory period.

Table 1. Endocrine profile and ultrasonic follicle growth

Days to ovulation	FSH mIU/ml	LH mIU/ml	Estradiol pg/ml	Progesterone ng/ml	Follicle diameter cm
-7	9.26±0.69	29.96±3.79	69.86±25.03	0.13±0.45	0.93±0.07
-6	7.88±0.9	20.59±2.73	41.13±8.4	0.14±0.02	1.14±0.03
-5	7.1±0.71	20.33±2.81	95.69±26.12	0.17±0.04	1.28±0.04
-4	7.78±0.64	22.97±2.0	111.94±16.58	0.15±0.04	1.39±0.05
-3	7.01±0.57	21.27±1.43	177.95±28.64***	0.18±0.03	1.54±0.07
-2	7.74±0.7	25.87±2.2	209.25±32.52	0.23±0.03	1.66±0.09
-1	7.7±0.69	29.59±1.71	282.45±42.07***	0.26±0.05	1.87±0.11
0	18.64±3.35**	108.69±16.97**	300.62±48.61***	0.75±0.24***	2.07±0.07
+1	12.09±1.86	43.03±0.11	85.5±13.68	1.08±0.24	1.63±0.13
+2	7.64±1.01	21.21±2.27	61.56±5.63	2.85±0.37	1.4±0.11

*P<0.1

**P<0.05

***P<0.01

4) 혈중 progesterone 농도는 난포기에는 낮은 농도로 있다가 황체기 +1일에는 $1.08 \pm 0.24 \text{ ng/ml}$, +2일에는 $2.85 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$, +3일에는 $5.65 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ 로 증가하기 시작하였다(Table 1, Fig. 1).

5) 난포 난포의 성숙

초음파 영상으로 난소난포를 관찰할 수 있는 시기는 난포기 +7일부터였으며, 난포직경의 평균치는 $0.93 \pm 0.07 \text{ cm}$, -6일에는 $1.14 \pm 0.03 \text{ cm}$, -5일에는 $1.28 \pm 0.04 \text{ cm}$ 로 서서히 증가하였다가 -2일에는 $1.87 \pm 0.1 \text{ cm}$ 로 급격히 증가하기 시작하여 LH surge 때는 $2.07 \pm 0.07 \text{ cm}$ 로 난포의 직경이 최대치로 나타났다.

본 연구 대상자 17례 모두에서 초음파 영상에 나타난 여러 난포중 우성난포(dominant follicle)만 관찰하였으며, 난포의 성장속도는 -4일부터 0일 사이에는 0.9 mm/day 에서 2.3 mm/day 사이였으며 매일 $1 \sim 2.3 \text{ mm}$ 씩 성장하였다. 배란 이후에는 난포성장이 감소함을 볼 수 있었다(Table 1).

6) 난소난포 직경과 혈중 Estradiol치와의 관계

난포직경과 혈중 E_2 치와의 상관관계를 보면 이들간의 회귀곡선은 -7일에서 0일 사이동안 $Y = 0.0037x + 8.893$ 로 나타났으며 상관계수 $r = 0.9669$ ($p < 0.01$)로 이들 두 변수간에는 통계학적으로 유의성을 나타냈다(Fig. 2).

7) 초음파상의 배란조건

난포성장 및 배란시기에 초음파 영상으로 관찰한 결과 성숙 난포에서 배란 후 난포소실을 17례 모두에서 관찰할 수 있었으며 배란 전일에 난포소실이 가장 많았다.

17례중 8례(57.1%)에서 우성난포가 LH최고치일에 관찰되었으며 3례에서 난포기 -1일에서 3례는 황체기 +1일에서 각각 관찰되었다.

개개인 배란 전후기중 우성난포의 크기는 $1.55 \sim 2.51 \text{ cm}$ 의 범위였다.

개개인 난포들의 성장율은 상당히 다양했다. Cumulus mass는 난포벽의 Cone 기저부에 있는 다소 흐릿한 원추체 돌출부를 보이는데 17례의 우성난포들 중에서 LH 최고치일에 관찰되었다.

초음파상 난포의 배란조건은 난포의 크기와 용

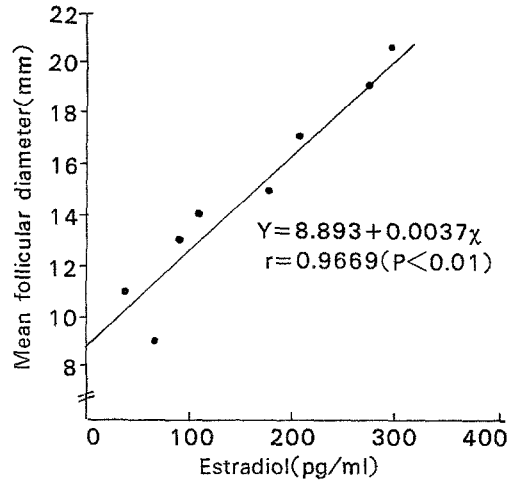


Fig. 2. The relationship of follicular diameter on ultrasound to ovulation time from 17 in normal menstrual cycles.

적이 급속 감소하고 난포의 벽이 두꺼워지고 Douglas와 내에 free fluid의 출혈을 관찰할 수 있었다.

고 찰

정상 월경주기중 난포성숙 및 배란시기를 정확히 예견하는 것은 불임증의 진단 및 치료에 대단히 중요하다. 과거에는 월경주기를 난포성숙 및 배란시기를 예측하는 방법으로 자궁경관 점액검사, 질세포진검사, 혈중내 LH, FSH등의 측정을 통하여 간접적인 방법에 의존하였으며 경관점액검사 및 기초체온표에 의한 방법을 제외하고는 간편한 방법들은 아니었으며 실제로 정확한 배란시기를 예측하는 데는 많은 문제점들이 있었다¹²⁾¹³⁾.

이에 저자는 초음파단층촬영을 이용한 난포성숙도의 변화와 혈중내 및 E_2 치를 측정하여 정확한 배란시기를 결정하는 연구를 하였다. 성숙난포의 기능적 발달은 혈중 E_2 치를 측정함으로써 예측할 수 있지만¹⁴⁾¹⁵⁾ 난소난포의 형태학적 변화는 초음파 검사로 알 수 있다¹⁶⁾.

정상 월경주기중 난포발달 성숙을 예측하기 위하여 혈중 E_2 치와 초음파단층상 난포직경을 측정 관찰한 결과 난포의 최고발달 성장기간 동안 난포직경과 혈중 E_2 치 사이에는 상관관계가 있었다(Fig. 2). 즉 두 자료를 분석한 결과 상관계수는

$r=0.9669(p<0.01)$ 로 이들 두 변수간에는 상관관계가 있다.

정상 월경중 혈중 E_2 의 분비는 생물학적으로 많은 변동이 있지만⁸⁾ 난포의 기능과 형태학적 변화 사이에는 유의한 상관관계가 있음을 나타내고 있다.

이러한 현상은 월경 -5일부터 0일 사이에 난포성숙이 혈중 E_2 치의 주요한 근원이 되고 있음을 나타내고 있다. 이것은 혈중 E_2 치의 95%가 성장난포로부터 분비한다는 Baird & Fraser¹⁷⁾의 보고와 일치한다.

본 연구결과로 보아 난포의 초음파 측정은 정상난포성숙 예측과 난포발달중 혈중 난소호르몬의 변화를 예측하는데 가치가 있다고 본다.

LH surge후 성숙난포로부터 배란이 일어나는 시간은 황체의 dating이나 자궁내막 생검으로 간접적으로 관찰되지만¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾, Edward & Steptoe²¹⁾는 24시간내 일어난다고 보고하였고 Pauerstein등¹⁹⁾은 LH surge후 100%가 48시간내, 75%가 24시간내, Moghissi등²⁰⁾은 24시간내, Fenn등²²⁾은 12~18시간 사이에 Ben Adret등²³⁾은 24~48시간내 일어난다고 보고하였다. 본 연구에서도 17례 모두에서 LH surge후 성숙난포로부터 배란이 일어났었다.

초음파기기로 난포성숙 및 배란시기를 정확히 예측함으로써 IVF진행에서 복강경술로 최고 성숙난포를 얻을 수 있고, 무배란 환자에서 배란유도 방법으로 clomiphene citrate 및 gonadotropin 등의 약물 사용시 약물의 용량 증감 및 HCG 배란유발 용량의 투여시기 결정에 중요하며 또한 성장난포시에, LH치가 상승때 난포크기가 배란직전에 감소하는데, 이것은 혈중 LH surge후 12~36시간에 일어나는 것으로 보고 있다²⁴⁾.

배란 전후기중 LH, FSH, E_2 , progesterone의 분비양상을 보면, 혈중 LH농도는 최고일을 0일로 하여 월경 -2일에 25.87 ± 2.2 mIU/ml에서 -1일에 29.59 ± 1.71 mIU/ml로 급증하기 시작하여 0일에는 108.69 ± 16.97 mIU/ml로 폭발적인 최고치로 증가한 후 +1일에는 43.03 ± 0.11 mIU/ml로 급속히 감소하였다. LH-FSH surge가 월경 -1일과 0일 사이에 기저부의 3배로 급격히 증가하였는데, 이는 Hoff²⁵⁾ 등의 LH-FSH surge때 혈중농도가 배로 증가하는

데, 급증이 평균 5.2시간, 급강이 평균 14시간 소요하며, 평균 지속시간은 48시간 정도라고 보고한 것과 비슷하였다. 그러나 Ross 및 Burger등²⁶⁾²⁷⁾은 mikycle LH surge가 3일을 지속한다고 수를 결정함으로써 다태 임신예방에도 도움이 된다. 또한 인공수정을 원하는 여성에서 많이 이용되어 임신율을 향상시킬 수 있다.

이러한 난포의 성숙과정 및 배란시기를 예측하는데 있어서, 초기에는 compound B. Scanner를 사용했지만⁹⁾²⁸⁾ 최근에는 고분해능이 좋은 real time sector scanner를 더 많이 사용하고 있다. 초음파상 난소난포의 측정은 B. Scanner를 사용해서 자궁의 좌우측으로부터 난소난포가 보일때까지 주사(scans)를 한다. 난소들은 대부분 외대장골 혈관 사이의 모퉁이에서 발견된다. 난소난포의 존재는 치골부 상단에서 2mm간격으로 횡단면으로 주사해서 두부쪽으로 이동하므로써 확인할 수 있으며, Hackelöber 및 Salam등²⁸⁾²⁹⁾은 기질적 골반 내인 병변 및 유착이 심하면 난소의 해부학적인 위치가 변경되어 난소의 위치가 불확실하게 되는데 이러한 경우에는 난소혈관을 경계표로 하여 난포를 확인할 수가 있다고 하였다. 양측 난소가 언제나 잘 보이는 것은 아니다. 특히 좌측난소는 S상결장에 덮여서 잘 보이지 않은 경우가 있는데, 이때에는 real-time scanner로 장의 연동운동을 관찰함으로써 난소난포를 확인할 수 있다. Hackelöber와 Salam²⁹⁾은 2~5%에서 1측 난소가 보이지 않는다고 보고하였다.

정상 월경주기중 대부분 난포들은 직경이 3~5 mm에 보여질 수 있는데, 이들은 더 많은 echogenic한 난소조직 가운데 echo-free구조로 나타난다. 난포들은 보통 타원형으로 나타나는데 이것은 방광의 팽만으로 인한 압박에 기인하여 보인다. 이 시기는 월경주기 제8일에서 제10일 사이에 해당되며 본 연구에도 이와 비슷한 결과를 보였는데 월경주기 제8일이 2례, 9일에 2례, 10일에 7례, 11일에 7례, 12일에 11례로 난포직경이 6~10mm때 정확한 관찰이 가능하였다. 난소난포의 측정방법은 표준화 되어있지 않지만 대부분은 난포내 직경을 3평면, 즉 경선, 횡선, 사선직경을 각각 측정하여 평균치를 구하여 난포최대 직경으로 하였다. 정상 월경주기중 난소내 관찰되는 난포수는 배란

10일전에 1축 난소내 2~3개의 난포(3~5mm)가 보여진 후 배란 5일전에는 단 하나만의 우성난포가 관찰되었다고 보고하였다. Hackelöer와 Robinson²⁸⁾은 난포의 성장률이 배란전 5일부터 배란까지는 linear하고 배란 직전 평균 난포크기는 20.2mm (18~24mm)였다고 보고하였으며 다른 연구자의 보고도 이와 비슷하였다³⁰⁾³¹⁾.

정상 월경주기중 배란전 난포의 크기는 10~30mm의 범위로 다양하다. 즉 Rönnberg등³²⁾등의 12~14mm부터 Kenn⁶⁾의 18~33mm까지 다양하다. 본 연구에서 LH surge때 난포의 최대 크기는 20.7±0.07mm로 Hackelöer등³³⁾의 20.0±0.9mm, O'Herlihy등¹⁰⁾의 20.1±1.6mm, Queenan등¹¹⁾등의 21.1±3.5mm와 비슷한 크기를 보였으며 Rönnberg등³²⁾보다는 컸으며 Bryce등의 24.6±2.3, Kenn등⁶⁾의 23.2±0.3, Renaud등³⁵⁾의 27±0.3, Robertson등의 25.0mm보다는 작았다.

이와같이 난포의 크기가 각각 다르게 나타나는 현상은 난포의 형태가 원형이라기 보다 오히려 타원형을 나타내며, 개개인에 따라 난소 홀몬의 작용이 다르게 나타나기 때문이다.

난포의 성장속도는 1일 1~4mm의 크기로 보고 되었는데 본 연구에서는 -4일에서 0일 사이에 1일 0.9mm~2.3mm크기로 보였으며 이는 Lenz³⁴⁾의 2~6mm Renaud등³⁵⁾의 1일 3mm보다 적었다. 그러나 Queenans등¹¹⁾은 배란되기 24시간 동안에는 난포가 급속 성장한다고 보고하였으며 O'Herlihy등¹⁰⁾은 배란되기 2시간 내에는 난포의 크기가 17~25mm로 커진다고 보고하였다. 한편 본 연구에는 이러한 급격한 증가현상을 볼 수 없었다. 1일 성장율의 변화는 개개의 난포가 일정하게 성장하지 않음을 의미하며 배란을 예측하는데 난포의 크기보다 더 좋은 지표가 되지 못했다. McNatty등³⁶⁾은 난포직경이 평균 18~25mm이고 파립막세포의 수가 많이 나타날 때 난포가 성숙됐다고 보고하였다.

인간에는 난포파열의 정상과정과 정확한 시간에 대해서 별로 알려져 있지 않다. 최근 고분해능이 좋은 초음파기기 사용으로 난포파열과 황체형성의 기전에 대한 많은 연구가 있었다¹⁰⁾³³⁾³⁷⁾. 1981년 de Crespigny등³⁸⁾은 배란기전을 초음파상 관찰한 결과 난포파열전 7시간 동안은 난포의 크기에는

별변화가 없었다. 연구대상자 4례중 1례에서 난포위축이 관찰되었으며 1분내 난포는 완전히 공허상태로 되었다. 다른 3례중 2례는 처음 난포액의 급속상실 후 나머지 내용물이 서서히 방출되었다. 이러한 현상은 7분에서 35분이 소요되었다. 난포위축의 완전상실은 난포벽의 평활근의 작용으로 난자방출 및 배란성공에 중요하다. 황체혈종은 배란후 1시간 내에 형성되었다. 그러나 Nigi³⁹⁾는 난포가 완전 공허하는 시간은 10초에서 45분 범위로 다양하다. LH surge후 난포파열 시간간에는 다양하지만 27시간에서 35시간 이내에 일어나는 것으로 생각된다.

초음파상 난포파열의 변화는 성숙난포의 소실, 난포의 모양과 크기의 변화 및 감소, echogenic상태의 증가 및 Douglas와의 난포액 출현 등으로 알 수 있다. 이러한 지표는 다른 연구자들의 보고와 비슷하였다⁶⁾⁸⁾. 만일 성숙난포직경이 18mm이상이고 난포파열이 일어나고 황체화의 생화학적 증거(혈중 progesterone 30nmol/l이상)가 있다면 임신 성공율이 증가한다⁴⁰⁾. 난포파열후 초음파상 변화는 다양하며 배란후 황체는 4개의 범주로 구분할 수 있다¹¹⁾. 첫째는 난포소실 후 황체가 보이지 않은 경우, 둘째는 불규칙적인 낭종이 5~6일후 크기가 점차 감소하고, 셋째는 난포내 echoes의 증가로 혈액이 가득차 있는 것으로 보이며 넷째는 난포파열후 2~3일후 황체 낭종으로 서서히 증가하는 것으로 보인다. 월경주기 중 배란후 황체낭종직경이 35~40mm내까지 커지기도 하는데 배란후 4~5일에 이러한 황체는 난포와 동일하게 나타나 다음 주기까지 지속하고 7일 지나면 다시 없어진다.

혈중 E₂는 -6일에 41.13±8.4pg/ml에서 -3일에는 177.95±28.64pg/ml로 증가하기 시작하여 -1일에는 282.45±42.07pg/ml로 급격히 증가하여 0일에는 300.62±48.61pg/ml로 최고치에 이른 후, 배란후 +1일에는 85.50±13.68pg/ml로 급격히 감소하였다. 이는 난포의 발달과정에서 선택적인 우성난포의 성숙으로 더 많은 양의 E₂가 난포로부터 분비되어 배란직전이나 배란일에 E₂의 최고치(300.62±48.61pg/ml)을 보이기 때문이다.

이는 Hackelöer²⁸⁾의 263±46pg/ml, Kern⁶⁾의 328±45pg/ml와 비슷한 혈중치를 보였다.

Hoff등²⁵⁾은 혈중 E₂치가 LH surge시작때 최고치를 나타내어 배로 증가되는 데에는 61.3시간 소요되며 수시간 지속했다가 급속히 감소한다고 하였는데 이는 저자의 연구결과와 비슷한 양상을 보였다.

최고 난포발달 성장기간 동안(월경 -7일~0일)에 난포 직경 측정치와 혈중 E₂치 사이에서 서로 상관관계가 있는데, 이들 두 변수간에는 유의한 상관관계가 있었다. 이는 Hackelöer등의 다른 연구자들의 결과와 일치하였다¹⁰⁾³³⁾⁴¹⁾.

혈중 progesterone치는 -1일에 0.26±0.05ng/ml로 증가하기 시작하여 0일에는 0.75±0.24ng/ml로 +1일에는 1.08±0.24ng/ml, +3일에는 5.65±1.08ng/ml로 증가하였다.

Hoff등²⁵⁾은 혈중 progesterone이 LH surge시작때 평균 0.55±70ng/ml으로 거의 비슷한 보고를 하였다. 혈중 progesterone치는 배란전 12시간에 증가하기 시작하여 배란후 12시간까지 지속한다.

LH surge때 progesterone의 역할은 혈중 E₂작용을 유도하여 정상배란을 유발하도록 구성역할을 한다는 것이다⁴²⁾.

초음파상 배란전후기 동안 난포직경 측정치는 다양하지만 배란을 예측하는데 단일 지표로 적용하고 있다. 그러나 난포의 최대직경을 측정하고 난포발달에서 배란후 황체형성까지 형태학적 변화를 관찰하고 혈중 호르몬을 측정하여 난소난포의 기능적 변화를 관찰함으로써 간단하고 저렴하고 신속한 기술로 80%이상에서 배란을 예측할 수 있다고 사료된다.

결 론

1989년 1월부터 1990년 10월까지 불임을 주소로 본 이화의대 산부인과 외래를 방문한 정상 월경주기를 가진 17례를 대상으로 하여 배란 전후기중 혈중 LH, FSH, Estradiol 및 progesterone치를 특수 방사면역측정법에 의하여 측정하였고 초음파 단층촬영으로 난소난포 성숙도의 변화를 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈중 LH치는 월경주기 -7일에서 29.96±9.79 mIU/ml에서 배란일 0일때 108.69±16.97mIU/ml로 급격히 증가하였다(p<0.01). 혈중 FSH도 -7일에

9.26±0.69mIU/ml에서 0일에 18.64±3.35mIU/ml로 증가하였다(p<0.05).

2) 혈중 E₂치는 월경주기 -1일에 282.45±42.07 pg/ml, 0일때 300.62±48.61pg/ml로 최고치를 보였고 +1일에 85.50±13.68pg/ml로 급격히 감소하였다. 혈중 E₂치와 난포직경과의 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다(r=0.9667, p<0.01).

3) 혈중 progesterone치는 월경주기 0일에 0.75±0.24ng/ml, +1일에는 1.08±0.24ng/ml, +3일에는 5.65±1.08ng/ml로 배란후 증가하였다.

4) 난소난포의 평균직경은 -7일에 0.93±0.07 cm, -1일에 1.87±0.11cm, 0일에는 2.07±0.07cm으로 최대 크기로 나타났다.

5) 이상의 연구결과로 보아 배란을 정확히 예측하고 완전성숙 난포를 얻기위하여 혈중 E₂치의 측정과 함께 난포의 과립막 세포를 더 자세히 관찰할 수 있는 고분해능 초음파기기의 이용기술이 필요하다고 사료된다.

References

- 1) Edwards RC, Steptoe PC and Purady JM : *Establishing full term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br J Obstet Gynecol* 1980 : 87 : 737
- 2) Lopata A, Johnston IWH, Houlst IJ and Speirs AI : *Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. Fertil Steril* 1980 : 33 : 117
- 3) Trounson AO, Leeton JS, Wood c, Webb J and Woo J : *Pregnancies in human by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. Science* 1981 : 212 : 681
- 4) Edwards RG, Steptoe PC, Fowler RE and Baillie J : *Observation on preovulatory human ovarian follicles and their aspirates. Br J Obstet Gynecol* 1980 : 87 : 769
- 5) Djahanbakhch O, Templeton AA, Hobson BW and McNeilly AS : *Prediction of ovulation by measurement of luteinizing hormone. Lancet* 1980 : 1 : 1199
- 6) Kerin JF, Warnes GM, Crocker J, et al : *3-hour urinary radioimmunoassay for luteinizing hormone to detect onset preovulatory LH surge. Lancet* 1980 :

- 7) Kratochwil A, Jentsch K and Bresina K : *Ultraschallanatomie des weiblichen Beckens und ihre klinische Bedeutung. Arch Gynecol* 1973 : 214 : 273
- 8) Hackelöfder af and æansmann A, *Ultraschalldiagnostik in der Frühschwangerschaft. Gynakologe* 1976 : 9 : 108
- 9) Hackeloer BJ, Nitschke S, Daume F, Sturm G and Buchholz R : *Ultraschalldarstellung von Ovarveränderungen bei gonadotropin stimulierung, Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977 : 37 : 185
- 10) O'Herlihy C, de Crespigny LJ CH, Lopata A, Johnston I, Hoult and Robinson H : *Preovulatory follicular size : A comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. Fertil Steril* 1980 : 34 : 24
- 11) Queenan JT, O'Brien GD, Bains LM, Simpson J, Collins WP and Campbell S : *Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertil Steril* 1980 : 34 : 99
- 12) Brown JB and Beischer NA : *Current status of estrogen assay in gynecology and obstetrics. Obstet Gynecol Surv* 1972 : 27 : 205
- 13) Black WP, Coutts JRT, Dodson KS and Rao LGS : *An assessment of urinary and plasma steroid estimation for monitoring treatment of anovulation with gonadotropins. Br J Obstet Gynecol* 1974 : 81 : 667
- 14) Sanyal MK, Berger MJ, Thompson IE, Taymer MI and Homie HW : *Development of graafian follicles in adult human ovary I. Correlation of estrogen and progesterone concentration in antral fluid with growth of follicles. J Clin Endocrinol Metab* 1974 : 38 : 828
- 15) McNatty KP, Baird DT, Bolton A, Chambers P, Corker CS and McLean H : *Concentration of estrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle. J Endocrinol* 1976 : 71 : 77
- 16) Hackelyer BJ and Robinson HP : *Ultraschalldarstellung des wachsenden Follikels und corpus luteum in normalen physiologischen Zyklus. Geburtshilfe Frauenheilkd* 1978 : 38 : 163
- 17) Baird DT and Fraser IS : *Blood production and ovarian secretion rates of estradiol and estrone in women throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab* 1974 : 38 : 1009
- 18) Konincky PR, Goddeerts PG, Lauwerijns JM, de Herfogh BC and Brosens JA : *Accuracy of endometrial biopsy dating in relation to the midcycle luteinizing hormone peak. Fertil Steril* 1977 : 28 : 443
- 19) Pauerstein CJ, Eddy CA, Croxatto HD, Hess R, Silerkhodt TM and Croxatto HB : *Temporal relationships of estrogen progesterone and luteinizing hormone level to ovulation in women and infrahuman primate. Am J Obstet Gynecol* 1978 : 130 : 876
- 20) Moghiss KS, Syner FN and Evens TN : *A composite picture of the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol* 1972 : 114 : 405
- 21) Edwards RG and Steptoe PC : *Induction of follicular growth, ovulation and luteinization in the human ovary. J Reprod Fertil (suppl)* 1975 : 22 : 121
- 22) Ferin J, Thomas K and Johansson EDB : *Ovulation detection in human reproduction conception and contraception, edited by ESE Hafez, TN Evans, Hagerstown, Harper and Row* 1973 : 268
- 23) Ben Aderet N, Potashnik G, Lunenfeld B, Kraiem Z, Grunstein S and Shalit A : *Correlation of hormone profile and ovarian morphologic features during the periovulatory period in human. Fertil Steril* 1977 : 28 : 351
- 24) Yussman MA and Taymor MI : *Serum levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. J Clin Endocrinol Metab* 1970 : 30 : 396
- 25) Hoff JD, Quigley ME and Yen SSC : *Hormonal dynamics at midcycle : A reevaluation. J Clin Endocrinol Metab* 1983 : 57 : 792
- 26) Ross GT, Cargille CM, Lipsett MB, Rayford PL, Marshall JR, Strott CA and Rodbard D : *Pituitary and gonadal hormones in woman during spontaneous and induced ovulatory cycles. Recent Prog Horm Res* 1970 : 26 : 1-62
- 27) Burger HG, Catt KJ and Brown JB : *Relationship between plasma luteinizing hormone and urinary estrogen excretion during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab* 1968 : 28 : 1508
- 28) Heckelöer BJ and Robinson HP : *Ultrasound examination of the growing ovarian follicle and corpus luteum in normal woman : Geburtshilfe und frauenheilkunde* 1978 : 38 : 163-168
- 29) Sallam HN, Mannho AO, Collins WP, et al : *Moni-*

- toring gonadotropin therapy by real ultrasonic scanning of ovarian follicles. *Br J Obstet Gynecol* 1982 : 89 : 155-159
- 30) Terinde R, Distter W, Freundl G and Herberger J : *Hormonell and ultrasonographische kontrolle der spontanen ovulation bei patientinnen mit primarer and sekundarer sterilitat. Archir Für Gynakologie* 1979 : 228 : 168-169
- 31) Niltshcke-Dabelstein S : *Monitoring of follicular development using ultrasonography, In infertility-male and female(ed). Insler, V and Lunen feld, B Churchill-Livinstone* 1981
- 32) Rönning L, Tlöstalo P and Jouppila P : *Ultrasound to time insemination. Lancet* 1978 : 1 : 669
- 33) Hackelöer BJ, Fleming R, Robinson HP, et al : *Completion of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. Am J Obstet Gynecol* 1978 : 135 : 122-128
- 34) Suzan Lenz : *Ultrasonic study of follicular maturation, ovulation and development of corpus luteum during normal menstrual cycles. Acta Obstet Gynecol Bland* 1985 : 64 : 15-19
- 35) Renaud RI, Macklen J, Devain, et al : *Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. Fertil Steril* 1980 : 33 : 272-272
- 36) McNatty K, Smith D and Mabris A : *The microenvironmental of the human antral follicle : Interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells and the status of the oocyte in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab* 1980 : 49 : 859-863
- 37) O'Herliby C, de Crespigny LJ Ch and Robinson HD : *Monitoring ovarian follicular development with real time ultrasound. Br J Obstet Gynecol* 1980 : 87 : 613
- 38) De Crespigny LC, O'Herliby C and Robinson HP : *Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Am J Obstet Gynecol* 1981 : 139 : 636
- 39) Nigi H : *Laparoscopic observations of follicular rupture in the Japanese macaque(Macaca fuscata). J Reprod Fertil* 1977 : 50 : 387
- 40) Marinho AO, Salam HN, Goessens Luc KV, Collins WP, Rodeck LH and Campbell S : *Real time ultrasonography during the periovulatory period of parents attending an artificial insemination clinic. Fertil Steril* 1982 : 37 : 633
- 41) Ylöstalo P, Rönning L and Jouppila P : *Measurement of ovarian follicle by ultrasound in ovulation. Fertil Steril* 1979 : 31 : 651
- 42) Odell WD, Swerdloff RS : *Progesterone induced luteinizing and follicle stimulating hormone surge in postmenopausal women : A simulated ovulatory peak. Pro Natl Acad Sci USA* 1968 : 61 : 629