梨花醫大誌 : 第 15 卷 第 3 號 1992
Ewha Med J Vol. 15, No. 3, 1992

과배란 유도시 난자흡인전 질식 초음파 소견과 혈청 Estradiol치의 상승간의 상관관계에 관한 연구*

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

손 영 수·우 복 희

=Abstract=

The Correlation of Ovarian Follicular Characteristics in Vaginal Ultrasonography with Serum Estradiol Level in Controlled Ovarian Hyperstimulation

Young-Soo Son, Bock-Hi Woo

Department of Ob/Gyn, College of Medicine, Ewha Womans University

This study was carried out to investigate the correlation of ovarian follicular characteristics in vaginal ultrasonography with serum estradiol level in human in vitro fertilization and embryo transfer(IVF & ET) program hyperstimulated by using of pure follicular stimulating hormone (FSH) and human menopausal gonadotropin(hMG).

The results were as follows :

1) Total amount of FSH and hMG administered in the process of hyperstimulation were 300IU and 772± 157.5IU respectively. And the number of follicles which were more than 12mm in diameter in vaginal ultrasonography on the day before the aspiration were 6.0± 3.7.

2) The greatest number of follicles which were more than 10mm in diameter were 7.4± 3.8 on the day after administration of hCG.

The serum estradiol level was increased according to the increase in number of follicles of more than 10mm diameter(r=0.9632).

3) The largest diameter of dominant follicles were 19.9± 2.3mm which happened on the day after administration of hCG.

The serum estradiol level was increased according to the increase in diameter of dominant follicle(r=0.9791).

4) The total number of oocytes aspirated was 180 from 35 hyperstimulated cycle, which was equivalent to 5.1± 3.9per cycle. Of these, the number of mature oocytes was 4.1± 3.8per cycle. The ferilization rate of mature oocytes and cleavage rate of preembryos were 75.6% and 53.7% respectively.

In conclusion, ovarian follicular characteristics in vaginal ultrasonography had strong postive correlation with serum estradiol level in controlled ovarian hyperstimulation process. So, there-

*본 연구는 1990년도 한국생활과학연구원 연구비 지원으로 이루어 졌음.

fore, vaginal ultrasonography would be an important parameter to be able to replace serum estradiol test in vitro fertilization and embryo transfer program.

KEY WORDS : Vaginal USG · Serum E_2 level.

서 론

체외수정 및 배아의 자궁내식은 오래전부터 생리학자들의 관심의 대상이었으며, 인간에서의 체외수정은 1965년 Edwards[1]에 의해 최초로 시도된 후 1978년 Steptoe와 Edwards[2]가 정상 월경주기에서 난자를 채취하여 체외수정으로 첫 체외수정아를 탄생시켰다. 그러나 정상배란주기에서는 흡입가능한 난자의 수가 적기때문에 체외수정에 의한 임신에 성공하기 위해서는 배란직전의 성숙된 다수의 난자를 획득하는 것이 중요하다[3][4]. 1980년에 Lopata 등[5]이 clomiphene citrate(C.C.)를 사용하여 과배란을 유도한 후 체외수정으로 임신을 성공시킨 이래 human menopausal gondadotropin(hMG), follicle stimulating hormone(FSH) 등의 배란유도제로 과배란을 시도하고 있으며[6-12], 최근 gonadootropin releasing hormone agonist(GnRHa)의 선별된 사용으로 좋은 결과를 얻고있다[13][14].

난소난포의 성장과 배란을 확인하기 위하여 여러 방법들이 이용되어 왔으나 배란시기를 정확히 예측하기에는 어려운 점이 많았다[15][16]. 이러한 난포의 성장을 결정하는데 가장 중요한 요소는 난포내 홀몬의 소환경이라는 것은 잘 알려져있다[17]. 그러나 실제로 난포의 성장과 배란을 예측하기 위하여는 혈청 estradiol(E_2)과 초음파검사에 의한 난포크기의 측정이 필수적이며, 특히 혈청 E_2치는 난포의 성장과 밀접한 상관관계가 있다[18]. 1972년에 Kratochwil 등[19]이 초음파를 이용하여 정상난포를 관찰하였다고 보고하였으며 1978년 Haekeloer와 Coutts[20]는 Static B scanner를 이용한 초음파로 배란전기 난소난포의 성장과 혈청 E_2 농도사이에 유의한 상관관계가 있다고 보고한 이래 초음파는 난소난포의 성장과 배란시기를 예측하는데 이용되어 왔다. 최근에는 과배란 유도된 환자들에서 난소난포의 직경이 10mm 이상인 난소난포의 수와 혈청 E_2치 사이에 상관관계가 있다는 보고들이 있다[6][12].

이에 저자들은 체외수정시 가장 중요한 단계인 과배란 유도시 다수 성숙난자의 획득을 위하여 질식초음파상 지표를 얻기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 연구방법

1. 연구대상

1990년 11월부터 1991년 8월까지 이화대학병원에 내원한 불임증환자 중 정상월경 주기를 가지고 있으면서 체외수정시술을 요하였던 30예(35주기)를 대상으로 하였다.

불임증의 원인은 수술적 치료가 더이상 불가능한 난관요인(절제술, 복원술실패, 수종 등)이 24예로 가장 많았고, 자궁내막증이 2예, 원인불명의 불임증이 4예이었다.

환자의 연령범위는 24세~41세로서 평균 33세였다. 본 연구에서는 다낭성 난소로 의심되는 경우와 난소낭종이 있는 경우는 제외되었다.

2. 연구방법

1) 과배란유도

환자의 월경주기 제 2일에 기본적인 혈청 E_2 농도 측정을 하였고 내진과 초음파검사를 실시하여 골반강내 난소낭종이나 자궁의 이상유무를 관찰하였다.

월경주기 제 3일과 제 4일 오전 10시에는 FSH (Metrodin, Serono Laboratories, Switzerland) 2앰풀(150IU의 FSH와 1IU 미만의 LH)씩 근주하고, 월경주기 제 3일부터 적어도 제 7일까지는(최소한 5일간) 매일 오후 6시 30분에 hMG(Pergonal, Serono Laboratories, Switzerland 또는 Humegon, Organon, Netherland) 2앰풀(150IU의 FSH와 150IU의 LH)을 근주하였다(Table 1). 월경주기제 6일부터는 매일 오전 9시에 혈청 E_2 농도 측정, 초음파검사에 의한 난소난포의 직경과 난포 수의 측정, 그리고 자궁경관 점액검사를 하였으며, 상기 검사의 결과를 종합하여 hMG의 투여 중지 시기를 결정하였다.

마지막 hMG 투여로부터 28~54시간후에 hCG 10,000IU(2앰풀)를 근주하였다.

Table 1. Stimulation protocols combined with follicle stimulating hormone/human menopausal goadotropin/human chorionic gonadotropin

Protocol	Menstrual cycle day					
	3	4	5	6	7	8
10 : 00 AM	2 FSH*	2 FSH				
6 : 30 PM	2 hMG**	2 hGM	2 hMG	2 hMG	2 hMG	2 hMG etc.…hCG*** (10,000IU)

*2 FSH : 2 ampules of FSH(150U)
**2 hMG : 2 ampules of hMG(150IU FSH+150IU LH)
***hCG was usually given 28-54 hours after discontinuation of hMG

2) 난자흡인

난자흡인은 hCG 10,000IU를 근육주사한 뒤 35시간후에 질식초음파유도하에 질원개를 통하여 난소를 천자함으로써 직경 12mm 이상되는 난포에서 난포액을 흡인하였다. 흡인된 난포액은 즉시 배양실로 옮겨서 해부 현미경하에서 난자의 존재 및 형태등을 관찰하였다. 난자의 분류는 개정된 Sandow(1983)의 방법에 의하여 배란 직전의 성숙난자(preovulatory)와 미성숙난자(immature) 등으로 구분하였다. 본 연구에서는 hCG 투여일을 Day 0로 하였다.

3) 혈청 E_2 농도 측정과 질식 초음파검사

월경주기 제 2일부터 난자흡인 당일까지 매일 오전 9시~10시에 말초혈액에 5ml를 채취하여 immunchem corporation direct I^{125} estradiol coated tube radioimmunoassy(Farmos Diagnostica, Farmos goup Lid. FINLAND)로 E_2를 측정하였다. 월경주기 6일부터 난자채취 전날까지 매일 오전중에 난소난포의 크기를 질식초음파진단기 7MHZ time sector scanner(B & K, Brüel and Kjär)를 사용하여 측정하였다.

4) 배양액

Ham's F-10(#430-1200, Gibco labratories)을 이용하여 250ml의 5차 증류수로 배양액(4X)을 만들고 penicillin-G(sigma) 75mg, streptomycin sulfate (calbiochem) 75mg을 추가하여 제조된 배양액(4X) 25cc에 5차 증류수 75cc를 첨가하였고 calcium lactate(sigma) 24.52mg과 $NaHCO_3$(sigma) 210mg을 추가한 후 Ph는 7.3~7.4, 삼투압은 280~285 mOsm/kg이 되도록하여 가압여과 소독을 시행한 후 4℃ 냉장고에 보관하였다. 신생아 제대혈청의 농도가 수정배양액에서는 7.5%, 성장배양액에서는 15%가 되도록 제대혈청을 첨가한 후 사용하였다.

5) 정자의 준비 및 수정

남편의 정액을 Baxter specimen contain에 무균적으로 채취하여, 액화하도록 실온에서 20~30분간 방치한 후 정자의 수, 운동성, 형태 등 정자의 기본검사를 실시하였다. 정자에 수정능력을 부여하기 위하여 정액을 80% continuous percoll 5.5ml를 이용하여 1800rpm으로 30분간 1회 원심분리한 후 수정배양액을 추가하여 800rpm으로 8~10분간 다시 원심분리를 하였다. 이중 다시 상층액을 버리고 정자괴(pellet)에 수정배양액을 천천히 첨가하여 5% 탄산가스, 37℃ 배양기 내에서 1시간동안 방치한 후 수정시켰으며 이때의농도는 5×10^5-1×10^6/ml 되도록 하였다. 수정 16~18시간 후에 성장배양액으로 옮겼다.

6) 수정 및 난할의 관찰

난자의 수정여부는 수정시도 14~20시간 후에 micropipet을 사용하여 주위 과립세포를 제거한 후, 제 2극체와 2개의 전핵을 관찰함으로써 확인하였다. 수정후 2세포 이상된 경우에 난할된 것으로 인정하였다.

7) 통계분석은 One way ANOVA와 Chi-square(X^2) test를 이용하였다.

결 과

1. 난포자극제의 사용량과 난포수의 발달

총 사용된 FSH는 300IU, hMG는 772.5± 157.5 IU이었으며, Day+1에 직경이 12mm이상인 난포수는 6.0± 3.7개였다(Table 2).

Table 2. Total amount of FSH and hMG administered and number of follicles of more than 12mm in diameter on Day+1

	FSH/hMG (IU)	Number of follicles(≥12mm)
	300/772.5± 157.5	6.0± 3.7

Value : mena± standard error

2. 난포수의 발달

전체적으로 자극주기 일별로 발달된 난포의 평균수(직경≥10mm)는 hCG투여일을 Day 0로 하였을때 Day-4에 2.0± 1.2개로 가장 적었고 hCG 투여 다음일인 Day+1에 7.4± 3.8개로 가장 많았다. Day-4에서 Day-3 사이와, Day-2에서 Day-1 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 3). 또한 10mm이상의 난포의 수가 점차적으로 증가할수록 E_2의 농도가 점차적으로 증가하는 유의한 상관관계를 볼 수 있었다(r=0.9632).

3. 우성 난포직경과 혈청 E_2 농도

Day-3(투약 제4일경)부터 Day+1까지 혈청 E_2 농도와 질식초음파로 난포 크기를 추적하였다. 우성난포의 직경이 최대가 되는것은 hCG투여 다음날인 Day+1으로, 이때 우성난포의 직경은 19.9± 2.3 mm였으며 매일 통계적으로 유의하게 증가하였다. 혈청 E_2 농도는 Day 0에 1481.0± 1000.6pg/ml로 최고치이었고 Day+1에는 1480.6± 900.3pg/ml로 같은 수준을 유지하였다. 우성난포의 직경변화와 혈청 E_2치의 변화사이에는 유의한 상관관계를 볼 수 있었다(r=0.9791)(Table 4).

4. 채취된 난자의 수, 성숙도, 수정률 및 배아의 난할율

총 35주기의 환자에서 180개의 난자를 얻었으며 주기당 회수된 난자수는 5.1± 3.9개이었고 이중 배란직전의 성숙난자는 4.1± 3.8개 이었으며, 성숙난자중 수정된 난자는 3.1± 2.7개, 난할이 이루어진 배아는 2.2± 2.1개로 각각 75.6%, 53.7%이었다(Table 5).

고 찰

1935년 Pincus와 Enzman[21]이 처음으로 포유동물의 배란전 여포(Preovulatory follicle)를 유리하여 체외에서 배양한후, 1965년 Edwards[1]가 인간의 난포의 체외성숙에 성공하였다. 그후 1969년 Edwards가 처음 체외수정에 성공하였고[22], 1978년 Steptoe와 Edwards[2]는 자연배란주기의 난소에서 난자를 흡인하여 체외수정 및 자궁내 이식을 시행하여 세계최초로 시험관 아기가 탄생하였다고 보고하였다.

Table 3. The correlation of serum E_2 level with number of follicles(≥10mm)

	Cycle day of stimulation					
	−4	−3	−2	−1	0	+1
Number of follicles(≥10mm)	2.0± 1.2*	3.2± 2.7*	4.1± 2.4**	6.3± 5.3**	6.7± 3.5	7.4± 3.8
Serum E_2 level (pg/ml)		521.7± 402.4	666.7± 342.0	1053.7± 695.8	1481.0± 1000.6	1480.6± 990.3

Value : mean± standard error
(*, *), (**, **) : $p<0.05$

Table 4. The correlation of serum E_2 level with the change in diameter of dominant follicle

	Cycle day of stimulation				
	−3	−2	−1	0	+1
diameter of domiant follicle(mm)	12.0± 1.2	13.7± 1.7	15.9± 1.3	18.2± 2.2	19.9± 2.3
Increment		(+1.7)*	(+2.2)**	(+2.3)***	(+1.7)****
Serum E_2 level(pg/ml)	521.7± 402.4	666.7± 342.0	1053.7± 695.8	1481.0± 1000.6	1480.6± 990.3

Value : mean± standard error
(*, *), (**, ***), (***, ****) : $p<0.05$

Table 5. The results of hyperstimulation & aspiration in terms of number, maturity, and fertilization rate of oocytes and clevage rate of preembyos

No. of cycles	35
Total number of oocytes recovered	180
Overall oocytes recovered/cycle	5.1±3.9
Preovulatory oocytes/cycle	4.1±3.8
Immature oocytes/cycle	0.6±1.3
Ferilized oocytes/cycle	3.1±2.7
Cleaved oocytes/cycle	2.2±2.1
Among preovulatory oocytes	
Fertilization rate	75.6%
Cleavage rate	53.7%

일반적으로 체외수정의 성공에 영향을 미치는 인자들로는 불임의 원인[35]. 환자의 연령[24], 난포기의 혈청 E_2치의 변화[25][26], 이식배아의 수[27] 및 배양액[28]들을 들고있으나, 자연배란주기를 이용할 경우에는 50%이하의 환자에서만 난자의 흡인이 가능하므로[25], 체외수정 및 배아이식에 의한 임신률은 다수의 성숙된 난자를 얻어서 다수의 배아를 자궁내에 이식함으로써 높아지기 때문에[25][29] 현재 진행중인 시험관아기 프로그램은 과배란을 유도한 후 난자흡인을 시행하고 있다. 과배란에 사용되는 제제로는 C.C, hMG, FSH, GnRHa 등이 단독 혹은 복합적으로 사용되고 있다. 1983년 Lopata 등[8], 1984년 Marrs 등[30], 1984년 Trounson 등[7]은 C.C와 hMG를 단독 혹은 병용하였고 1985년 장 등[31]이 C.C 과배란 유도법을 사용하여 국내최초로 시험관아기를 탄생 시키었다. 1976년 Talbot 등[32]에 의하여 hMG로 과배란을 유도한 후 hCG를 투여하여 체외수정 시키는 방법이 처음으로 시도되었으나, 1982년 Jones 등[12]이 hMG 단독 사용으로 임신을 성공하였다. 그 후부터 hMG를 사용하는 과배란 유도방법이 시험관아기 시술에 많이 사용되고 있다. 최근에는 성선 자극 홀몬 중 순수한 FSH와 LH의 정제가 가능하게 되었으므로 1986년 Bernadus 등[33]과 1986년 Muasher 등[34]은 FSH/hMG/hCG를 병용하였고, 1986년 Russel 등[35]과 1990년 Karande 등[36]은 순수 FSH 단독사용에 의한 체외수정 및 배아이식의 성적이 우수하였다고 보고하였다.

본 연구에서는 FSH/hMG/hCG로 과배란을 유도하였으며, 이와 같은 병합요법은 다량의 성선 자극홀몬을 초기난포기에(즉, 정상월경주 제3일과 제4일에 FSH를 추가시킴으로서) FSH/LH ratio를 증가시킬 수 있고, 따라서 난자획득수와 수정가능한 난자의 수가 증가할 수 있다[37]. Rosenwaks 등[37]에 의하면 각 주기당 성숙난자의 획득수는 FSH 단독사용에 가장 많았고, 그 다음으로는 FSH와 hMG의 병용, hMG 단독사용 순이었으나, 임신률에는 차이가 없었다고 하였다. 한편 Lavy 등[38]과 Hill 등[39]은 배란유도제에 따른 체외수정성공률이나 배아의 상태가 통계학적으로 큰 차이가 없다고 하였다. 1983년 Veeck 등[40]에 의해 미성숙난자를 성숙시켜서 이들을 수정가능케 하고자 하는 노력이 있었지만 역시 이와 같은 과배란유도방법의 목적은 여러가지 난포자극홀몬을 사용하여 배란직전 난자 즉, 성숙난자를 많이 얻는 동시에 적절한 홀몬상태를 유지함으로써 자궁내막의 환경을 배아착상에 적합하도록 유도하는데 있다[37].

난자의 성숙도를 간접적으로 측정하기 위한 지표로서 기초체온표, 자궁경부점액상태 및 자궁질벽의 세포성숙지수, 24시간 뇨중 estrogen치 그리고 혈청 LH와 FSH치의 측정 등이 이용되어 왔다. 근래에는 초음파기기가 임상에서 널리 사용됨에 따라서 초음파를 통한 난포의 직경과 형태학적인 변화를 관찰하게 되었으며, 아울러서 1979년 McNathy 등[16]은 난포기의 혈청 E_2치의 변화를 측정하여 난자흡인시기의 결정에 이용하고 있다. 특히 난소의 난포에서 월경주기에 따라서 합성되는 각종 steroid hormone의 농도가 중요하며 난포기의 혈청 E_2 농도는 난자가 성숙됨에 따라서 점차 증가하는 것으로 이미 보고가 되어있다[39][40]. 혈청 E_2치는 체외수정 및 배아의 자궁내이식의 성공에 영향을 주는 중요한 인자라고 많은 학자들이 주장하고 있다[44-47]. 혈청 E_2치가 높을수록 난자의 성숙도가 좋아지고[8][25] 체외수정율도 높아지나[27], 높은 혈청 E_2치는 착상에 장애를 가져오기 때문에 임신율은 오히려 감소한다[45]. 자연배란주기에서혈청 E_2치는 월경주기 제 7일부터 서서히 증가하기 시작하여 우성난포가 선택되어 성숙될수록 더 많은 양의 E_2를 생산하여 배란되기 24~36시간 전에 E_2 surge가 일어난다[17]. 자연배란주기에서 혈청 E_2의 최대치는 보고자에 따라 150~350pg/ml[48-49], 470~510pg/ml[50-54]로 다양하다. 과배란유도 방법에 따른 혈청 E_2

치의 상승은 Vargvas 등[55]은 C.C 사용시 1150pg/ml, 장 등은 hMG 사용시 1033pg/ml, FSH/hMG 사용시 1422.5pg/ml로 전반적으로 과배란유도시 혈청 E_2 치가 자연 배란주기보다 높고, 특히 FSH/hMG 사용시 혈청 E_2치가 높게 나타났는데 본 연구에서 혈청 최고 E_2농도는 1481±1000.6이었는데 hCG투여 당일과 hCG투여 다음날이 거의 같게 최고농도를 보였다. 그러나 성숙 난포의 지수로서 혈청 E_2 등의 난포홀몬치와 LH 같은 뇌하수체 홀몬치는 과배란 유도 주기에서는 홀몬치의 평가에 여러가지 어려운 문제들이 있어 오히려 우성낭포 즉 초음파로 최대난포의 크기를 측정하는 것이 더 유용하게 이용되기도 하며, 체외수정 프로그램에서 초음파 검사는 난포의 수와 크기뿐만 아니라 위치를 알기 위해서도 중요하다고 하였다[56-63].

본 연구에서는 초음파를 통한 난소난포의 성장 변화를 월경주기 제 6일째부터 측정하는데 Day-4에는 직경 10mm 이상의 난포수는 2.0±1.2개 이었으며 Day 0에는 6.7±3.5개, Day+1에는 7.4±3.8개로 hCG 투여 다음날이 가장 많았고, Day-4와 Day-3사이 Day-2와 Day-1 사이가 가장 유의한 차이를 보였다. 연구대상이 된 35주기 모두에서 hCG투여일에 직경 10mm 이상의 난소난포의 수와 혈청 E_2치 사이의 상관관계를 본 결과 r=0.9632의 상관계수를 보여 Vargvus 등[55], Haning 등[61]의 보고보다 다소 높은 상관관계를 보였다.

hMG를 사용하여 배란을 유도한 경우 Sallam 등[62]과 Cabau 등[63]이 배란직전의 우성난포 최대 직경은 20~35mm, Ylostalo 등[64]은 15~20mm라고 보고하였다.

Mantzavions 등[65]은 정상월경주기를 가지고 있는 부인을 hMG로 과배란을 유도하면 배란직전의 우성난포의 크기는 16.3~18.5mm에 도달한다고 보고하였는데 본 연구에서의 우성난포의 크기는 hCG투여일에 18.2±2.2mm였으며, hCG투여 다음날에는 19.9±2.3mm로서 다소 크게 관찰되었다. 우성난포 직경과 혈청 E_2 농도와의 사이에는 상관계수 r=0.9791로 높은 상관관계를 보였는데 Hackeloer[20], Ylostalo[66], 송 등[67]의 보고와 일치하는 것이었다. 그러나 임신율과 관련지어서는 혈청 E_2치 자체보다는 혈청 E_2치의 변화 양상이 더 문제가 되므로 과배란 유도에서 초음파를 이용한 난소난포의 수와 크기를 관찰하면서 동시에 혈청 E_2치를 측정하여 이 결과를 적절히 판정하는것이 난포의 성숙도를 판정하는데 도움이 된다고 Jones 등[25]이 보고하였다. Mantzavinous 등[65]는 초음파 소견이 매일의 혈청 E_2치와 질세포진, 자궁경관 점액의 평가에 대신하는 방법 이라고 보고하였다. 본 연구에서도 혈청 E_2치와 10mm 이상의 난포수, 난포성숙속도, 우성난포의 직경사이에 유의한 상관관계를 보여서 질식 초음파 소견이 난포성장 추적에 매우 중요한 지표로서 과배란유도 과정에서 기존의 혈청 E_2 검사 등을 대치할 수 있는 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

이화대학병원 산부인과 불임클리닉에서 1990년 11월부터 1991년 8월까지 체외수정시술을 시행한 30명(35주기)의 환자에서 혈청 E_2치의 변화와 질식초음파를 이용한 난소난포의 형태학적 변화에 대하여 hCG를 투여한 날을 기준일 Day 0로 하여 비교분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 총사용된 FSH는 300IU, hMG는 772.5±157.5 IU이었으며 Day+1에 직경이 12mm 이상인 난포수는 6.0±3.7개였다.

2) 직경 10mm이상의 난포수는 hCG투여 다음일인 Day+1에 가장 많은 7.4±3.8개였으며 10mm 이상의 난포의 수가 점차적으로 증가할 수록 혈청 E_2농도가 점차적으로 증가하는 유의한 상관관계를 볼수 있었다(r=0.9632).

3) 우성난포의 직경은 Day+1에 19.9±2.3mm로 가장 컸으며 우성난포의 직경변화와 혈청 E_2치의 변화사이에는 유의한 상관관계를 볼 수 있었다(r=0.9791).

4) 채취한 총 난자수는 180개로, 주기당 5.1±3.9이었고, 이중 성숙 난자의 수는 4.1±3.8개 이었다. 성숙난자의 수정율은 75.6%이었고, 난할율은 53.7%이었다.

이상과 같이 혈청 E_2치와 질식초음파 소견상 10mm 이상의 난포수, 우성난포의 직경사이에 유의한 상관관계가 있었다. 따라서 질식 초음파 검사는 체외수정 시술시 기존의 혈청 E_2 검사를 대치할 수 있는 중요한 정보를 제공 해 줄 수 있으므로

과배란 유도 과정에서 우선적으로 고려해야할 지표라고 생각된다.

References

1) Edwards RG : *Maturation in vitro of human ovarian oocytes. Lancet 1965 : 2 : 296*
2) Steptoe PC, Edwards RG : *Birth after the implantation of a human embryo. Lancet 1978 : 2 : 366*
3) Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, Steptoe PL, Webster JM : *Fators influencing the success of IVF of alleviating human infertility. J Vitro Fertil Embryo Transfer 1984 : 1 : 3*
4) Laufer N, DeCherney AM, Haseltine FD, Polan ML, Mezer MC, Dlugic AM, Weeny D, Sweeney D, Nero F : *The use of high dose hMG in an IVF program. Fertil Steril 1983 : 40 : 734*
5) Lopata A, Johnston IWH, Hault JJ, Speris AL : *Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. Fertil Steril 1980 : 33 : 117*
6) Edwards RG, Purdy JM : *Patient selection and monitoring : In human conception in vitro fertilization. London, Academic Press 1982 : p.391*
7) Trounson AO, Mohr LR, Wood C, Leeton JF : *Effect of delayed insemination on in vitro ferilization, culture and transfer of human embryos. J Reprod Fertil 1982 : 64 : 285*
8) Lopata A : *Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 1983 : 40 : 289*
9) Testart J, Frydman R, De Mouzon J, Lassale B, Belaisch JC : *A study of factors affecting the success of human fertilization in vitro. I. Influence of ovarian stimulation upon the number and condition of oocytes collected. Biol Reprod 1983 : 28 : 415*
10) Edwards RG, Fisshel SB, Purdy JM : *In vitro fertilization of human eggs : analysis of follicular growth, ovulation and ferilization. In fetilization of the human egg in vitro, Edited by Bier HM, Lidner HR. 2nd Ed, Berlin, Springer-Verlag, 1983 : p.169*
11) Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr : *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration : Phase II, 1981. Fertil Steril 1983 : 39 : 174*
12) Jones HW Jr, Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veek L, Wilkes C, Witmyer J, Wortham JE, Wright G : *The program for in vitro fertilization in Norfolk. Fertil Steril 1982 : 38 : 14*
13) Friedman AJ, Barbieri RL : *Current problems in Obstetrics, Gyneology and Fertility, Leuprolide Acetate : Application in gynecology. Chicago, Year Book Medical Publisher 1988 : 11 : 211*
14) Seibel MM : *Infertility A Comprehensive text. London, Prentice Hall International(UK) Limited, 1990 : p.333*
15) Moghissi KS : *Prediction and detection of ovulation. Fertil Steril 1980 : 34 : 89*
16) Garcia JE, Jones GS, Wright GL : *Prediction of the time of ovulation. Fertil Steril 1981 : 36 : 308*
17) McNatty KP : *The microenvironment of the human antral follicle : Interrelationships among the steroid levels in fluid, the population of the granular cell, and the status of oocyte in vivo and vitro. J Clin Endocrinol Metab 1979 : 49 : 851*
18) Goodman AL, Hodgen GD : *The ovarian triad of the primate menstrual cycle. Rec Prog Horm Res 1983 : 39 : 73*
19) Kratochwil A, Urban G, Friedrich : *Ultrasonic tomography of the ovaries. Ann Chir Gynaecol Fenn 1972 : 61 : 211*
20) Hackeloer BJ, Coutts JRT : *Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. Am J Obstet Gynecol 1979 : 122 : 135*
21) Pincus G, Enzman EV : *The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro. The activation of ovarian eggs. J Exp Med 1935 : 62 : 665*
22) Edwards RG : *Maturation in vitro of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. Nature 208 : 349-351*
23) Mahadevan MM, Trounson AO, Leeton JF : *The relationship of tubal blockage, infertility of unknown cause, suspected male infertility and endometriosis to success of in vitro fertilization and embro trasfer. Fertill Steril 1983 : 40 : 755*
24) Fishel SB, Edwards RG, Purdy JM : *Analysis of 25 infertile patients treated consecutively by in vitro ferilization at Bourn Hall. Fertil Steril 1984 : 42 : 191*
25) Jones HW Jr., Acosta A, Andrews MC, Garcia JE,

Jones GS, Mantzavionus T, McDowele, Sandow B, Veek L, Whilbley T, Wilkos C, Wright G : *The importance of follicular phase to success and failure in vitro fertilization. Fertil Steril 1983 : 40 : 317*

26) Quigley MM, Wolf DP : *Human in vitro fertilization and embryo trasfer at the University of Texas, Houston. J Vitro Fert Embryo Transfer 1984 : 1 : 29*

27) Feichtinger W, Kemeter P, Szalay S : *The Vienna program for in vitro ferilization and embryo transfer-a successful clical treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983 : 15 : 205*

28) Black WP, Coutts JR, Dodson KS, Rao LG : *An assessment of urinary and plasma steroid estimations for monitoring treatment of anovulation with gonadotropin. Br J Obstet Gynecol 1974 : 81 : 667*

29) Dlugi AM, Laufer N, DeCherney AM, Maclusky NJ, Haseltine FD, Polan HL, Mezer HL, Tarlatzis B, Naftolin F : *The preovulatory and luteal phase of conception cycles folowing in vitro ferilization and embryo transfer. Fertil Steril 1984 : 41 : 530*

30) MarrS RP, Sato H, Yee B, Sato F, Brown J : *Effects of variation in vitro culture technique upon oocyte ferilization and embryo development in human in vitro ferilization procedures. Fertil Steril 1984 : 41 : 519*

31) 장윤석 · 이진용 · 문신용 · 김정구 : 성숙 및 미성숙 인간난자의 체외수정 및 난할에 관한연구. 대한산부회지 *1986 : 29 : 1320*

32) Talbot JM, Dorley M, Leeton J : *Gonadotropin stimulation for oocyte recovery in vitro ferilization in infertile women. 1976 : 16 : 11*

33) Bernadus RE, Jones GS, Acosta AA, Garcia JE, Liu HC, Jones DJ, Rosenwaks Z : *The significance of the ratio in follicle-stiumlating hormone and lutenizing hormone in induction of multiple follicular growth. 1985 : 43 : 373*

34) Muasher SJ, Garcia JE, Rosenwaks Z : *The combination of follicle stimulating hormone and menopausal gonadotropin for the induction of folliclular maturation for in vitro fertilization. Fertil Steril 1985 : 44 : 62*

35) Russel JB, Polan ML, DeCherney AH : *The use of pure follicle-stimulating hormone for ovulation induction in normal ovulatory women in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1986 : 45 : 829*

36) Karande VC, Jones GS, Veeck L, Muasher SJ : *High-dose follicle stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low responder patients. Fertil Steril 1990 : 53 : 486*

37) Rosenwaks Z, Muasher SJ, Acosta AA : *Use or hMG and/or FSHfor multiple follicular development. Clin Obstet Gynecol 1986 : 29 : 148*

38) Lavy G, Pellicer A, Diamond MP, DeCherney AH : *Ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo trasfer, human menopausal gonadotropin versus pure human follicle stimulating hormone : a randomized prospective study. Fertil Steril 1988 : 50 : 74*

39) Hill GA, Herbert III CM, Osteen KG, Bastias MC, Wentz AC, Rogers BJ : *The influence of oocyte maturity and embryo quality on pregnancy rate in a program for in vitro fertilization-embryo trasfer. Fertil Steril 1989 : 52 : 801*

40) Veeck LL, Wortham JWE Jr, Witeyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones HW Jr : *Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro ferilization. Fertil Steril 1983 : 39 : 594*

41) Sanyal MK, Gerger JJ, Thomson IE, Taymar ML, Horne HW : *Development of graffian follicles in adult human ovary. J Clin Endo Meta 1974 : 38 : 828*

42) Bomsel-Helmreich O, Gougeon A, Tebault A, Saltarelli K, Milgrom E, Frydman R, Papiernik E : *Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phases : Differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid. J Clin Endocrinol Meta 1979 : 48 : 686*

43) Yen SSC, Jafe RB : *Reproductive Endocrinology. 2nd ed, Philadelphia U.S. WB Saunders, 1986 : p. 197*

44) Dor J, Rudak E, Mashiach S : *Preovulatory 17 estradiol changes and embryo morphologic features in conception and nonconceptional cycles after human in vitro fertilization. Fertil Steril 1986 : 45 : 63*

45) Morris JM, Van Wagenan G : *Interpretation : the use of postovulatroy estrogens to prevent implantation. Am J Obstet Gynecol 1973 : 115 : 101*

46) Wood C, McMaster R, Rennie G, Trounson A, Leenton J : *Factors influencing pregnancy rates fol-*

lowing in vitro ferilization and embryo transfer. Fertil Steril 1985 : 43 : 245

47) Jones HW, Acosta AA, Andrews MC, Garcia JE, Jones GS, Mayer J, McDowell JS, Sandow BA, Veeck LL : *Three years of in vitro ferilization at Norfok. Fertil Steril 1984 : 42 : 826*

48) Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC : *Hormonal dynamics at midcycle. A reevaluation. J Clin Endocrinol Meta 1983 : 57 : 792*

49) Landgren BM, Acdo AR, Nunez M : *Studies on the pattern of circulating steroids in the menstrual cycle. Acta Endocrinol 1977 : 84 : 620*

50) Diczfalusy E, Landgren BM : *How normal is the normal cycle ? In endocrinology of human infertility : New aspect, Edited by Crosignani PG, Rubin BC. London, Academic Press 1981 : p1*

51) Moghissi KS, Syner FN, Evans TN : *A composite picture of the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1972 : 114 : 405*

52) Hodgen GD : *The dominant ovarian follicle. Fertil Steril 1982 : 38 : 281*

53) Fritz MA, Speroff L : *the endocrinology of the menstural cycle : The interaction of foliculogenesis and neuroendocrine mechenisms. Fertil Steril 1982 : 38 : 509*

54) Kase NG : *The microenvironmemt of ovarian follicle. J Reprod Med 1983 : 28 : 239*

55) Vargyas JM, Marrs RP, Kletzky OA, Mishell DR Jr : *Correlation of ultrasonic menasurement of ovarian follicle size and serum estradiol levels in ovulatory patients following clomiphene citrate for in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol 1982 : 144 : 569*

56) Ronnberg L, Ylosalo P, Jouppila P : *Ultrasound to time insemination. Lancet 1979 : 1 : 669*

57) Robertson RD, Picket RH, Wilson PC, Saunders DM : *Assessment of ovulation by ultrasound and plasma estradiol determinations. Obstet Gynecol 1979 : 54 : 686*

58) Renaud RL, Maclear J, Dervain L, Ehret MC, Aron C, Plas-Roser S, Spira A, Rollack M : *Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstral cycle. Fertil Steril 1980 : 33 : 272*

59) Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GN, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, Young GB, Baird DT : *Morphological and functional relations of graffian follicle, growth to ovulation in woman using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. Br J Obstet Gyecol 1981 : 99 : 81*

60) Queenan JT, O'Brien GD, Bains LM, Simpson J, Collins WP, Campbell S : *Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertil Steril 1980 : 34 : 99*

61) Haning RV Jr, Austin CW, Kuzman DL, Shapiro SS, Zweibell WJ : *Ultrasound evaluation of estrogen monitoring for induction of ovulation with menotropins. Fertil Steril 1982 : 37 : 627*

62) Sallam HN, Marinho AO, Collins WP, Rodeck CM, Campbell S : *Monitoring gonadotropin therapy by realtime ultrasonic scanning of ovarian follicles. Br J Obstet Gynecol 1982 : 89 : 155*

63) Cabau A, Bessis R : *Monitoring of ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin by ultrasound. 1981 : 36 : 178*

64) Ylostalo P, Lindgren PG, Nillus SJ : *Ultrasonic menasurement of ovarian follicles, ovarian and uterine size during induction of ovulation with human gonadotropins. Acta Endocrinol 1982 : 98 : 155*

65) Mantzavinos T, Garcia JE, Jones HW : *Ultrasound measurement of ovarin follicles stimulated by human gonadotropin for oocyte recovery and in vitro fertilization. Feril Steril 1983 : 40 : 461*

66) Ylostalo P, Ronnberg L, Jouppila P : *Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. Fertil Steril 1979 : 31 : 651*

67) 송용상 · 문신용 · 장윤석 : 과배란유도주기의 혈중 *Estradiol*치와 초음파를 이용한 난포성장에 관한 연구. 대한산부회지 *1988 : 31 : 342*