

체외수정시술을 위한 과배란유도시 GnRH Agonist(Lupron)와 성선자극호르몬 복합 투여의 효용성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 이진용 · 장윤석

The Efficacy of a Combination Administration of GnRH Agonist(Lupron) and Gonadotropins for Controlled Ovarian Hyperstimulation in IVF Program

Shin Yong Moon, M.D., Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

= Abstract =

In 105 patients with the past history of poor response to the previous controlled ovarian hyperstimulation(COH) due to poor follicular growth or premature LH surge, the effectiveness of pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRH agonist) in IVF/GIFT program was evaluated in 112 cycles of COH using a combination regimen of Leuprolide acetate(Lupron, TAP Pharmaceuticals, USA) and FSH/hMG or pure FSH from May to December, 1989 at SNUH. Starting on day 21 of the menstrual cycle(MCD #21, Day 1), Lupron (1.0 mg/day, subcutaneous) was administered once a day till next MCD #3(suppression phase). After the confirmation of pituitary suppression, ovarian follicular growth was stimulated with FSH/hMG or pure FSH from MCD #3(Day+1), and Lupron was continued with hMG or FSH until hCG administration (D 0) (stimulation phase).

After suppression phase, serum E2 level decreased from 183.7 ± 95.1 (Day 1) to 17.4 ± 12.3 pg/ml (Day +1), and serum progesterone level from 19.17 ± 8.67 to 0.12 ± 0.05 ng/ml. But there was no decrease in serum LH and FSH levels; LH from 12.74 ± 6.21 to 15.49 ± 4.93 mIU/ml, FSH from 7.60 ± 3.84 to 8.58 ± 3.15 mIU/ml. There was no occurrence of premature LH surge during COH. Eleven cycles(9.8%) were cancelled due to poor follicular growth during stimulation phase, and 3 cycles(3.0%) failed in the transvaginal oocytes retrieval. Serum E2 level was 1366.8 ± 642.4 on D 0 and 1492.3 ± 906.9 pg/ml on D+1. 7.00 ± 3.32 follicles(FD ≥ 12 mm) were observed on D 0, and 6.11 ± 4.15 oocytes were retrieved, with the oocyte retrieval rate per follicle of 95.0%. 3.59 ± 2.57 oocytes were fertilized and cleaved with the oocyte cleavage rate of 55.7%. In 83 IVF patients, 4.08 \pm 2.39 embryos were transferred, and 16 pregnancies were obtained with the pregnancy rate per ET 2.39 embryos were transferred, and 16 pregnancies were obtained with the pregnancy rate per ET of 19.3%. In 6 GIFT patients, 7.83 ± 3.31 oocytes were retrieved and transferred with maximum number of 6, but no pregnancy was obtained. When compared with the previous 108 cycles of COH using FSH/hMG or pure FSH regimen, the cancellation rate during COH was significantly decreased, and all the parameters of the outcome of COH including the pregnancy rate were increased.

These data suggest that GnRH agonist therapy for pituitary suppression is an effective adjunct to the current gonadotropin regimens for COH in IVF/GIFT and can increase the probability of oocytes retrieval and pregnancy, especially in the previous poor responders.

본 논문은 1988년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

서 론

체외수정(in vitro fertilization, IVF) 및 배아의 자궁내이식(embryo transfer, ET)(이하 체외수정시술이라 함)시 다수의 난포 성장과 발달 및 다수의 난자채취를 가능하게 하기 위하여 외인성 성선자극호르몬을 임상에 도입하여 사용한 이래 많은 연구 결과 과배란유도(controlled ovarian hyperstimulation, COH)분야에 획기적인 발전이 있어 왔다(Garcia, et al., 1983; Vargyas et al., 1984; Porter et al., 1984; Bernardus et al., 1985; Muasher et al., 1985). 또한 체외수정시술에 의한 임신성공율의 계속된 향상은 이러한 과배란유도 방법의 발전이 기여한 바가 크다(Wood et al., 1985). 일반적으로 체외수정시술의 임신율은 자궁내로 이식된 배아의 수와 밀접한 상관관계(Lopata, 1983; Speirs et al., 1983; Laufer et al., 1984)가 있으며, 이는 다시 과배란유도 후 흡인 채취된 성숙 난자의 수 및 체외수정율과 상관관계(Trounson et al., 1981; Speirs et al., 1983; Jones et al., 1984b)가 있는 것으로 밝혀져 있다.

이론상 개개인의 환자에서 가장 적합한 과배란유도제를 선택하여 가장 적절하게 과배란유도를 시행하는 것이 이상적이지만 부여된 외인성 성선자극호르몬에 대한 난소 반응은 환자마다 매우 다양하다 (Fleming et al., 1982 & 1985a; Marrs et al., 1983; Vargyas et al., 1984; Porter et al., 1984; Bernardus et al., 1985; Fleming & Coutts, 1986; Kenigsberg et al., 1986; Healy et al., 1987; Neveu et al., 1987). 특히 일부 체외수정시술 환자에서는 우성난포(dominant follicle)의 형성, 난포 성장과 발달의 불량, 조기의 내인성 LH surge의 발생등으로 과배란유도시 만족할만한 난소반응을 얻지 못하는 경우가 많다. 이러한 환자에서 동일한 과배란유도제로 과배란유도를 재차 시도해 보거나 다른 과배란유도제로 대체하여 혹은 여러 과배란유도제를 복합 투여하여 과배란유도를 실시하여도 그 결과가 역시 만족스럽지 못한 경우가 많다(Bernardus et al., 1985; Dirnfeld et al., 1985; Laufer et al., 1986; Eibschitz et al., 1986).

Kenigsberg 등(1986)은 과배란유도시 난포의 성장과 발달 이상은 난소 보다는 주로 뇌하수체나 시상하부의 기능 이상에서 기인한다고 하면서 원숭이 실험에서 과배란유도 시행전에

gonadotropin-releasing hormone(GnRH) agonist를 투여하여 medical hypophysectomy상태를 미리 유발하면 과배란유도시 난소 반응의 다양성을 줄일 수 있다고 하였다.

최근 GnRH agonist는 배란유도(Fleming et al., 1985b; Charbonnel et al., 1987), 특히 체외수정시술을 위한 과배란유도 (Porter et al., 1984; Sharma et al., 1986; Neveu et al., 1987; Serafini et al., 1988)에 널리 사용되고 있는데 과배란유도시 난포의 성장과 발달등 난소 반응을 개선시킴으로서 흡인 채취된 난자의 수를 증가시킬 뿐만아니라 조기의 내인성 LH surge 등을 방지하여 난자의 질도 향상시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다(Meldrum et al., 1988).

이에 저자들은 과거의 체외수정시술시 과배란유도 중 난소 반응이 나빴거나 내인성 LH surge가 발생하였던 환자를 대상으로 과배란유도 시행 전에 GnRH agonist의 일종인 D-Leu⁶-des-Gly¹⁰ luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) (Leuprolide acetate, Lupron, TAP Pharmaceuticals, USA)를 투여하여 뇌하수체의 억압 상태(pituitary suppression)를 유발하고, 과배란유도시 Lupron과 FSH/hMG, 혹은 pure FSH를 복합 투여한 후 혈중 호르몬 농도의 변화를 관찰하고, 성장 발달하는 난포의 수, 채취된 난자의 수, 난자의 난할율, 배아이식 후 임신율 등을 분석하여 체외수정시술을 위한 과배란유도시 Lupron의 효용성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 산부인과에서 1989년 5월부터 12월까지 체외수정시술을 시행받은 불임환자 중에서 난소의 과배란유도시 GnRH agonist인 Lupron을 사용한 환자 105명(112 주기)을 대상으로 하였다. 대상환자들은 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에 등록된 후 불임검사 결과 치유될 수 없는 난관질환등으로 판명되어 체외수정시술 이외에는 다른 불임 치료 방법이 없다고 판단된 정상 월경주기를 지니고 있는 환자들로서 과거의 체외수정시술시 과배란유도 중 난포의 성장과 발달이 불량하거나 내인성 LH surge가 발생하여 과배란유도를 중지하였거나 난자채취 및 배아이식 후 임신에 실패하였던 환자들이었다. 대조군으로

는 Lupron을 사용한 동일한 대상환자 105명에서 과거 FSH/hMG, 혹은 pure FSH로 과배란유도를 시도받은 108주기를 설정하였다.

2. 연구방법

1) Lupron투여

Lupron투여는 난소 난포의 성장과 발달에 영향을 미칠 수 있는 GnRH agonist의 내인성 성선자극호르몬에 대한 초기 자극 효과를 극대화하기 위하여 long protocol을 채택하여 과배란유도 주기 전 월경주기 제21일(midluteal phase, Day 1 of suppression phase)부터 시작하였다. 하루에 1회씩(환자에게 편리한 시간을 정하여)매일 일정한 시간에 1.0mg(0.2ml)씩 피하주사(subcutaneous injection)하였다. 다음 월경주기 제3일 오전 8시에 측정된 혈중 E2농도가 충분히 감소되지 않은 경우에는 Lupron투여 기간을 1주일 더 연장하였다. 과배란유도 후에도 hCG(Profasi, Serono, Switzerland)투여일(D0)까지 계속 투여하였다.

2) 과배란 유도

Lupron투여 후 다음 월경주기 제3일 오전 8시의 혈중 E2농도가 충분히 감소되었으면 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland)와 hMG(Peronal, Serono, Switzerland)를 사용하여 체외수정시술을 위한 난소의 과배란유도를 시행하였다. 월경주기 제3일 (Day +1 of stimulation phase)부터 하루에 hMG 2 ampules(150IU)씩 오후 6시에 근육주사하였으며, hMG투여 전일(D -1)까지 계속 투여하였다. FSH는 Day+1과 Day+2 오전 10시에 각각 2 ampules(150IU)씩 근육주사하였다. 질식 초음파단층촬영상 hMG투여 제8일(Day +8)까지 난포 성장이 관찰되지 않으면 일일 hMG투여량을 4 ampules(300IU)로 증량하였다. 증량 후에도 계속 난포 성장이 불량하거나 혈중 E2 농도 상승이 불충분하면 과배란유도를 중지하였다.

과배란유도 중 질식 초음파단층촬영으로 관찰된 우성난포(leading follicle)의 직경이 17mm 이상이고 직경 14mm이상인 난포(supporting follicle)가 2개 이상 존재하며, 혈중 E2 농도가 계속 상승되고 직경 10mm이상인 난포 1개당 300pg/ml이상이면 hCG 10,000IU를 근육주사하여 배란을 유도하였다.

혈중 호르몬의 측정은 과배란유도 주기 전 월경주기 제3일에 혈중 E2, LH, FSH 농도를 측정하였으며, Lupron투여를 시작한 월경주기

제21일, 즉 Day 1부터 Day 2, Day 3, Day 7, Day 9 및 다음 월경주기 제3일, 즉 Day+1 오전 8시에 혈중 E2, P4, LH, FSH농도를 측정하였다. FSH/hMG를 사용한 과배란유도 후에는 Day+6부터 hCG투여(D 0)후 난자채취일(D+2)까지 매일 오전 8시에 혈중 E2, P4, LH, FSH 농도를 측정하였다. LH와 FSH의 측정은 Amerlex LH and FSH radioimmunoassay (RIA) kit(Amersham International Plc., U.K.)를 이용한 double antibody technique을 사용하였다. LH측정의 민감도는 0-150mIU/ml이고 interassay variance는 3.4%, intraassay variance는 3.3%이었으며, FSH측정의 민감도는 0-150mIU/ml이고 interassay variance는 1.6%, intraassay variance는 4.7%이었다. E2측정은 rabbit antiserum-17 β -E2-(0-carboxy-methyl) oxime-bovine serum albumin을 이용한 방사면역측정법(RIA)으로 estradiol-ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 사용하였다. 이 측정의 민감도는 20-2,000pg/ml이고 estrogen과의 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%이었다. E2측정의 interassay variance는 4.2%이고 intraassay variance는 5.5%이었다. Progesterone측정은 progesterone-ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 이용한 방사면역측정법으로 하였으며 이 검사법의 민감도는 0.1-80ng/ml이고 interassay variance는 6.5%, intraassay variance는 9.4%이었다.

초음파단층촬영은 과배란유도 주기 전 월경주기 제3일에 처음 실시하여 골반강내의 여러 기관에 대한 이상 유무를 평가한 후 Lupron투여 시작일인 Day 1과 FSH/hMG투여 시작일인 Day+1에 실시하였으며, Day+6부터는 hCG투여 다음날(Day+1)까지 매일 계속하여 성장하는 난포의 지름을 측정하였다. 오전 8시부터 오전 9시 사이에 동일한 검사자에 의해 실시하였으며, 초음파단층촬영기기는 5.0MHz frequency의 질식(vaginal) transducer가 부착된 transvaginal real-time sector scanner(Combison 310, Kretztechnik, Austria)를 사용하였다(그림 1).

3) 난자의 질식 흡인 채취

hCG를 투여하고 34시간 후 국소마취를 하고 초음파단층촬영기를 이용하여 질벽을 통하여 난자의 흡인을 시행하였다.

난자를 포함하고 있는 난포액을 2ml의 Dulbecco's phosphate buffered saline(이하 D-PBS

LUPRON(shortacting GnRHa) LONG PROTOCOL

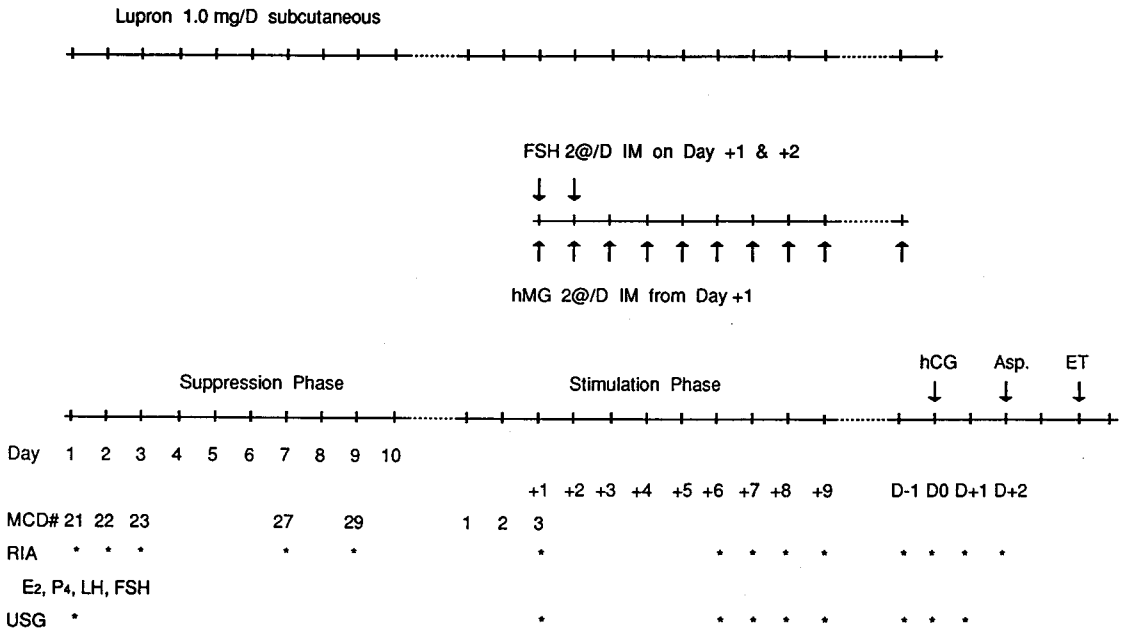


Fig. 1. Time schedule of controlled ovarian hyperstimulation with Lupron/FSH/hMg.

라 함)을 포함하고 있는 난포액 수집통에 흡인하고, 그 직후 다시 2ml의 D-PBS용액을 사용하여 난자흡인 주사 침안에 붙어있는 난자가 없도록 재확인하였다. 난포액과 D-PBS용액이 들은 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 혼합액의 양과 색을 기록하고 배양접시(#3002, Falcon Plastics, USA)에 옮긴 후 해부현미경(dissecting microscope)으로 난자의 존재 여부를 확인하였고 난자의 존재가 확인되면 역반사현미경(inverted microscope)으로 난자의 형태를 관찰하였다.

4) 배양액과 추가 배양

Ham's F-10(Gibco #430-1200)을 이용하여 250ml의 5차 증류수로 배양액(4×)을 만들고, penicillin G 75mg, streptomycin sulfate 75mg을 추가한 후 가압여과소독을 시행하여 4°C 냉장고에 보관하였다. 이와 같이 제조된 배양액(4×) 25cc에 5차 증류수 75cc를 첨가하고, calcium lactate 24.52mg과 NaHCO₃ 210.6mg을 추가하여 pH를 7.4에 맞추고 삼투압은 280-285mOsm/liter가 되도록하여 매 실험 직전 가압 여과 소독한 후, 신생아 제대혈청의 농도가 수정배양액에서는 7.5%, 성장배양액에서는 15

%가 되도록 혈청을 첨가한 후 실험에 사용하였다.

Jones등(1982)의 방법을 이용하여 배란 직전의 성숙난자는 7.5% 신생아 제대혈청을 함유한 Ham's F-10 배양액내에서 6-8시간 추가 배양을 시행하였다. 미성숙난자는 Veeck등(1983)의 방법을 이용하여 동일한 배양액 내에서 23-35시간 추가배양하여 제1극체(first polar body)가 방출된 것을 확인하여 수정을 실시하였다.

5) 정자의 준비 및 수정

남편의 정액을 수정 3-4시간 전에 수음으로 50ml pyrex beaker에 무균적으로 채취하여 실온에서 30-40분간 방치하여 액화시킨 후 기본적인 정액검사를 실시하여 정자의 수, 운동성 등을 관찰하고 과거에 시행한 정액검사와 비교 검토하였다.

정자에 수정능력을 부여(capacitation)하기 위하여 정액을 동량의 수정배양액으로 희석하여 원심분리기에서 200×g로 10분간 원심분리를 시행하여 상층액을 제거하고, 다시 2.5ml의 수정배양액을 추가하여 원심분리를 되풀이 한 후, 이와 같은 과정을 반복하여 정자의 원침

(pellet)을 만들었다. 여기에 0.5ml의 정액배양액을 정자의 원침이 흔들리지 않도록 추가한 후 5% CO₂, 37°C 배양기 내에 2시간동안 방치하여 운동성 정자가 상층액에 부유된 것을 확인한 후 상층액만 모아서 정자의 수와 운동성을 검사하였다.

그후 추가배양이 끝난 난자를 함유하고 있는 수정배양액 내의 정자의 농도가 0.2×10^6 /ml가 되도록 수정시켰다. 수정 16-18시간 후에 15%의 신생아 제대혈청을 포함한 Ham's F-10성장배양액으로 옮겼다.

6) 배아의 관찰 및 배아의 자궁내이식

성장배양액으로 옮긴 직후 난자의 수정 여부를 역반사현미경으로 관찰하였고, 수정 40-44시간 후에 난할(cleavage of oocyte)을 관찰하였다.

난할이 확인된 배아는 Jones등(1983)이 고안한 이식도관(transfer catheter)을 사용하여 배아의 자궁내이식을 시행하였다. 배아이식 후에는 최소한 4시간 정도 안정을 시키고, progesterone(프로게스트, 삼일제약) 12.5mg을 배아이식 당일부터 근육 주사하였다.

7) 임신의 확인

체외수정시술후 임신 여부는 배아이식 후 제 11일에 혈청 β -hCG 농도를 측정하여 10mIU/ml 이상이면 임신으로 판정하였다.

β -hCG의 측정은 hCG-beta-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 이용한 방사면역측정법을 사용하였다. 이 측정의 민감도는 \pm mIU/ml이며 interassay variance는 6.0%, intraassay variance는 3.1%이었다.

데이터의 분석은 LOTUS프로그램과 IBM-XT microcomputer를 사용하여 계산하였다. 각군간의 비교시에는 Student's t-test 및 chi-square test로 통계 처리하였으며, $p < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자의 특성

Lupron을 투여받은 대상환자 105명의 연령 분포는 26세부터 41세로서 평균 연령은 32.0 \pm 3.7세이었다.

불임의 원인 질환으로는 난관 인자, 즉 양측 난관폐색증이 69명, 자궁내막증이 23명, 남성 인자가 7명, 골반내 유착증이 33명, 원인 불명이 3명이었으며, 30명이 2가지의 불임 인자를

갖고 있었다. 이외에 기초 혈중 FSH농도가 높았던 환자가 5명, 과거 병력상 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia) 환자가 8명, 자궁근종 절제술을 받았거나 자궁근종을 지니고 있는 환자가 8명, 골반결핵으로 항결핵 화학요법을 받았던 환자가 15명, 자궁내강유착증으로 자궁경(hysteroscopy)을 이용한 유착박리술 및 E-P (estrogen-progesterone)치료를 받았던 환자가 6명이었다(표 1).

2. 혈중 호르몬 농도의 변화

1) 혈중 E2농도

과배란유도 주기 전 월경주기 제3일에 측정된 기초 혈중 E2농도는 56.0 ± 38.3 pg/ml이었고, Lupron투여 시작일(Day 1)인 월경주기 제 21일의 오전 8시, 즉 Lupron투여 직전의 혈중 E2 농도는 183.7 ± 75.1 pg/ml이었다.

Lupron투여 다음날(Day 2)의 혈중 E2 농도는 232.6 ± 84.6 pg/ml로서 Day 1에 비하여 유의하게 증가되었다($p < 0.01$). Day 3에는 다시 감소되어 120.2 ± 49.6 pg/ml로서 Day 1에 비하여 유의하게 감소되었으며($p < 0.005$), Day 7에는 105.6 ± 45.9 pg/ml이었다. 이후 계속 감소하여 과배란유도를 위한 FSH/hMG투여 시작일(Day +1)인 월경주기 제3일의 혈중 E2 농도는 Lupron투여 결과 17.4 ± 12.3 pg/ml이었다.

hCG로 과배란유도 후에는 계속 증가하여 hCG투여일(D 0)에는 1366.8 ± 642.4 pg/ml이었으며, hCG투여 다음날(D+1)에도 1492.3 ± 906.9 pg/ml로 증가되었지만 D 0에 비하여 유의한 차이는 없었다($p < 0.05$). 난자채취일인 D +2에는 623.7 ± 348.5 pg/ml로서 유의하게 감소되었다($p < 0.005$)(표 2 및 3, 그림 2 및 3).

Table 1. Infertility causes of 105 study patients*

Causes	No.
Tubal(BTO)	69
Endometriosis	23
Male	7
Pelvic Adhesion	33
Cervical	0
Unexplained	3
Others	
High basal FSH	5
S/P Hyperprolactinemia	8
S/P Myomectomy or Myoma Ut.	8
S/P Pelvic Tb	15
S/P Ut. Synechiae	6

Note: *; Some couples had multiple causes.

Table 2. Serum hormone levels during suppression phase with Lupron (Mean \pm S.D.)

MCD*	#3	Day 1 #21	Day 2 #22	Day 3 #23	Day 7 #27	Day 9 #29	Day +1 #3
E2(pg/ml)	56.0 \pm 38.3	183.7 \pm 75.1 ^{a,b}	232.6 \pm 84.6 ^a	120.2 \pm 49.6 ^b	105.6 \pm 45.9	66.7 \pm 31.7	17.4 \pm 12.3
P4(ng/ml)	—	19.17 \pm 8.67 ^{c,d,e}	26.49 \pm 10.30 ^c	25.04 \pm 10.06 ^d	10.76 \pm 7.85 ^e	4.35 \pm 3.08	0.12 \pm 0.05
LH(mIU/ml)	12.80 \pm 5.44	12.74 \pm 6.21 ^f	140.91 \pm 36.24	41.18 \pm 16.44	25.83 \pm 10.61	21.48 \pm 7.88	15.49 \pm 4.93 ^f
FSH(mIU/ml)	18.35 \pm 8.49	7.60 \pm 3.84 ^{g,h}	26.39 \pm 10.75 ^g	12.35 \pm 6.64 ^h	7.73 \pm 4.48	6.45 \pm 2.14	8.58 \pm 3.15

Note: *; Menstrual cycle date
 b,e,f,g,h; $p < 0.005$
 a,c; $p < 0.01$
 d; $p < 0.05$

Table 3. Serum hormone levels during stimulation phase with Lupron and FSH/hMG or pure FSH (mean \pm S.D.)

MCD	Day +1 #3	Day +6 #8	Day +7 #9	Day +8 #10	D -1	D 0*	D +1	D +2**
E2(pg/ml)	17.4 \pm 12.3	248.4 \pm 196.2	326.6 \pm 214.6	415.5 \pm 268.1	917.2 \pm 503.0	1366.8 \pm 642.4 ^a	1492.3 \pm 906.9 ^{a,b}	623.7 \pm 348.5 ^b
P4(ng/ml)	0.12 \pm 0.04	0.13 \pm 0.09	0.13 \pm 0.08	0.12 \pm 0.05	0.15 \pm 0.14	0.16 \pm 0.08 ^{c,d}	2.25 \pm 1.65 ^{d,e}	3.84 \pm 2.59 ^e
LH(mIU/ml)	15.49 \pm 4.93	17.05 \pm 5.09	17.20 \pm 3.98	16.60 \pm 4.10	15.68 \pm 4.99	15.89 \pm 4.32	185.80 \pm 43.77	158.26 \pm 48.46
FHS(mIU/ml)	8.58 \pm 3.15 ^f	27.30 \pm 9.16 ^f	29.12 \pm 7.50	31.01 \pm 9.82	31.90 \pm 10.15	30.07 \pm 11.41	22.97 \pm 9.22	16.76 \pm 6.29

Note: *; Day of hCG administration
 **; Day of oocytes retrieval
 a; NS(not significant)
 b,d,f; $p < 0.005$
 e; $p < 0.01$
 c; $p < 0.05$

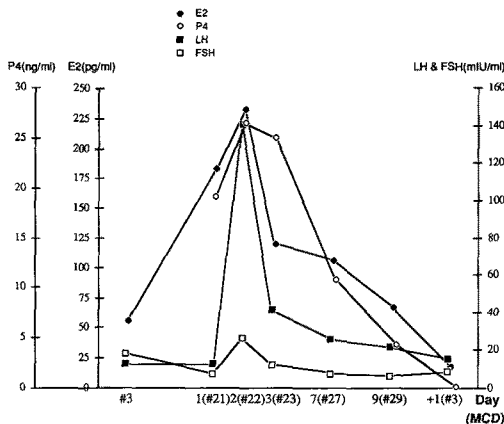


Fig. 2. Serum hormone levels during suppression phase with Lupron.

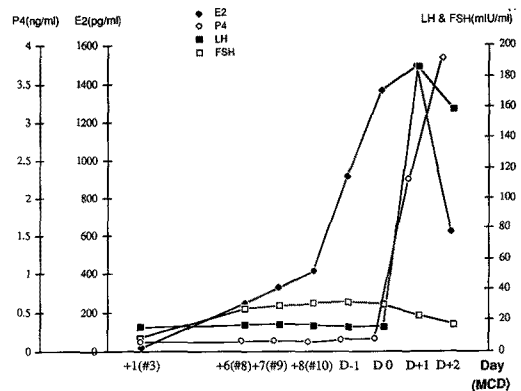


Fig. 3. Serum hormone levels during stimulation phase with Lupron and FSH/hMG.

2) 혈중 P4농도

Day 1의 혈중 P4농도는 $19.17 \pm 8.67 \text{ng/ml}$ 이었으며, Day 2에는 $26.49 \pm 10.30 \text{ng/ml}$ 증가되어 최고치를 나타내었고, Day 3에도 $25.04 \pm 10.06 \text{ng/ml}$ 로서 유의한 증가 상태를 유지하고 있었다($p < 0.01$, $p < 0.05$). Day 7에는 $10.76 \pm 7.85 \text{ng/ml}$ 로서 Day 1에 비하여 유의하게 감소되었으며($p < 0.005$), 이후 혈중 P4농도는 계속 감소하여 Day+1에는 $0.12 \pm 0.04 \text{ng/ml}$ 이었다.

과배란유도를 위한 Lupron과 FSH/hMG 복합 투여 후에도 혈중 P4 농도의 유의한 증가는 없었다. D 0에는 $0.16 \pm 0.08 \text{ng/ml}$ 로서 Day +1에 비하여 유의하게 증가되었고($p < 0.05$), hCG투여 후 D+1에는 $2.25 \pm 1.65 \text{ng/ml}$, D+2에는 $3.84 \pm 2.59 \text{ng/ml}$ 로서 계속 유의하게 증가되었다($p < 0.005$, $p < 0.01$)(표 2 및 3, 그림 2 및 3).

3) 혈중 LH농도

기초 혈중 LH 농도는 $12.80 \pm 5.44 \text{mIU/ml}$ 이었고, Day 1의 혈중 LH 농도는 $12.74 \pm 6.21 \text{mIU/ml}$ 이었다.

Day 2에는 $140.91 \pm 36.24 \text{mIU/ml}$ 로 Day 1에 비하여 10배 이상 증가하여 최고치를 나타내었으며, Day 3에는 Day 2에 비하여 감소되었지만 $41.18 \pm 16.44 \text{mIU/ml}$, Day 7에는 $25.83 \pm 10.61 \text{mIU/ml}$ 로서 계속 유의한 증가 상태를 유지하고 있었다. 혈중 LH 농도는 Lupron투여 기간이 길수록 감소되는 경향이 있었지만 Day+1의 혈중 LH 농도도 $15.49 \pm 4.93 \text{mIU/ml}$ 로서 Day 1에 비하여 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.005$).

과배란유도 후에는 혈중 LH 농도의 변화에 있어서 유의한 증감이 없었으며, hCG투여 다음날(D+1)에는 $185.80 \pm 43.77 \text{mIU/ml}$ 로 급격히 증가하였다. 특히 서울대학교병원에서는 과배란유도 중 내인성 LH surge의 발생을 혈중 LH 농도가 그전에 측정된 LH 농도들의 평균치의 2배 이상으로 증가된 경우로 정의하고 있는데 대상환자 105명 중 LH surge가 발생한 환자는 1명도 없었다(표 2 및 3, 그림 2 및 3).

4) 혈중 FSH농도

기초 혈중 FSH농도는 $18.35 \pm 8.49 \text{mIU/ml}$ 이었고, Day 1의 혈중 FSH농도는 $7.60 \pm 3.84 \text{mIU/ml}$ 이었다.

Day 2에는 $26.39 \pm 10.75 \text{mIU/ml}$ 로 증가되어 최고치를 나타내었으며, Day 3에는 Day 2에 비하여 감소되었지만 $12.35 \pm 6.64 \text{mIU/ml}$ 로서 Day

1에 비하여 계속 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.005$, $p < 0.005$). Day 7에는 혈중 P4농도가 감소되어 $7.73 \pm 4.48 \text{mIU/ml}$ 로서 Day 1과 유사한 농도를 나타내었으며, 이후 Day+1까지 유의한 변화가 없었다.

과배란유도 후에는 증가되어 Day +6에 $27.30 \pm 9.16 \text{mIU/ml}$ 로서 Day +1에 비하여 유의하게 증가되었으며($p < 0.005$), 이후에도 유의하게 증가되어 있었다(표 2 및 3, 그림 2 및 3).

3. 과배란유도 결과

1) 과배란유도 중 탈락율 및 난자채취 실패율

Lupron과 hCG복합 투여 중 난포의 성장과 발달이 불량하여 과배란유도를 중지한 주기는 11주기(9.8%)이었고, 난자채취를 시도한 101주기 중 난자가 하나도 채취되지 않은 주기는 3주기(3.0%)이었다. 과배란유도 중 탈락율은 대조군의 27.8%에 비하여 유의하게 낮았으며($p < 0.005$), 난자채취 실패율은 대조군은 7.7%에 비하여 낮았지만 유의한 차이는 없었다(표 4).

2) FSH와 hMG 총 투여량 및 hCG투여일

Lupron과 FSH/hCG 복합 투여군(N=86)에서 투여된 hMG의 총 투여량은 19.14 ± 5.62 ampules로서 대조군의 12.39 ± 2.91 ampules에 비하여 유의하게 많았으며($p < 0.005$), Lupron과 pure FSH 복합 투여군(N=15)에서 투여된 FSH의 총 투여량도 32.73 ± 6.62 ampules로서 대조군의 21.83 ± 5.43 ampules에 비하여 유의하게 많았다($p < 0.005$, $p < 0.005$).

hCG 투여일은 월경주기 12.60 ± 1.99 일로서 대조군의 9.02 ± 0.74 일에 비하여 유의하게 늦었다($p < 0.005$)(표 4).

3) 혈중 E2농도

hCG를 투여한 날(D 0) 오전 8시의 혈중 E2 농도는 $1366.8 \pm 642.4 \text{pg/ml}$ 로서 대조군의 $1246.1 \pm 608.3 \text{pg/ml}$ 에 비하여 높았지만 유의한 차이는 없었다(표 4).

4) 난포의 수

hCG를 투여한 날(D 0) 오전 8-9시에 질식 초음파단층촬영상으로 관찰된 평균 지름 12-14mm인 난포의 수는 3.05-2.05개, 지름 15mm 이상인 난포의 수는 3.95 ± 2.07 개, 지름 12mm 이상인 난포의 총 수는 7.00 ± 3.32 개이었다. 지름 15mm 이상인 난포의 수와 지름 12mm 이상인 난포의 총 수가 대조군의 1.45 ± 0.98 개, 4.97 ± 2.27 개에 비하여 각각 유의하게 많았다($p < 0.005$, $p < 0.005$)(표 5).

Table 4. The comparison of the outcome of controlled ovarian hyperstimulation between the previous cycles and the Lupron cycles: I (Mean ± S.D.)

	Previous cycles	Lupron cycles	p value
No. of patients	105	105	
No. of cycles stimulated	108	112	
cancelled		11(9.8%)	p<0.005
aspirated	78(72.2%)	101(90.2%)	p<0.005
aspiration failure	6(7.7%)	3(3.0%)	NS
FSH/hMG Group			
No. of cycles	72	86	
Dosage of FSH administered(ampules)	4.06 ± 0.31	4.04 ± 0.28	NS
Dosage of hMG administered(ampules)	12.39 ± 2.91	19.14 ± 5.62	p<0.005
Pure FSH Group			
No. of cycles	6	15	
Dosage of FSH administered(ampules)	21.83 ± 5.43	32.73 ± 6.62	p<0.005
Day of hCG administration(MCD #)	9.02 ± 0.74	12.60 ± 1.99	p<0.005
Serum E2 level on D 0*(pg/ml)	1246.1 ± 608.3	1366.8 ± 642.4	NS

Note: *; Day hCG administration.

Table 5. The comparison of the outcome of controlled ovarian hyperstimulation between the previous cycles and the Lupron cycles: II (Mean ± S.D.)

No.	Previous cycles	Lupron cycles	p value
Follicles on D 0			
FD 12-14mm	3.53 ± 2.15	3.05 ± 2.05	NS
FD ≥ 15mm	1.45 ± 0.98	3.95 ± 2.07	p<0.005
Total	4.97 ± 2.27	7.00 ± 3.32	p<0.005
Oocytes retrieved	3.87 ± 2.68	6.11 ± 4.15	p<0.005
Retrieval rate/Follicle(%)	77.8	87.3	p<0.005
Oocytes cleaved	2.09 ± 1.64	3.59 ± 2.57	p<0.005
Cleavage rate/rate/Oocyte(%)	49.3	57.9	p<0.05
Embryos/ET	2.43 ± 1.52	3.98 ± 2.41	p<0.005
Oocytes/GIFT	3.20 ± 0.84	7.83 ± 3.31	p<0.005
Pregnancies*	1**	16	
P.R./Patient(%)	1.0(1/105)	15.2(16/105)	p<0.005
P.R./Aspiration(%)	1.4(1/ 72)	16.3(16/ 98)	p<0.005
P.R./ET+GIFT(%)	1.6(1/ 63)	18.0(16/ 89)	p<0.005

Note: *; Pregnancy rate

**; Biochemical pregnancy

5) 채취된 난자의 수

과배란유도 후 흡인 채취된 난자의 수는 난자채취에 실패한 3명을 포함한 101명에서 평균 6.11 ± 4.15개로서 대조군의 난자채취에 실패한 6명을 포함한 78명에서의 3.87 ± 2.68개에 비하여 유의하게 많았다(p<0.005).

난포당 난자채취율은 87.3%(617/707)로서 대조군의 77.8%(302/388)에 비하여 유의하게 높았다(p<0.005)(표 5).

6) 난할율 및 이식된 배아의 수

체외수정 후 난할이 일어난 난자의 수는 난

할이 하나도 안 일어난 9명을 포함한 체외수정술 환자 92명에서 평균 3.59 ± 2.57개로서 대조군의 난할이 안 일어난 9명을 포함한 67명에서의 2.09 ± 1.64개에 비하여 유의하게 많았다(p<0.005). 난자당 난할율은 57.9%(330/570)로서 대조군의 49.3%(141/286)에 비하여 유의하게 높았다(p<0.05)(표 5).

배아이식당 이식된 배아의 수는 83명에서 평균 3.98 ± 2.41개로서 대조군의 58명에서의 2.43 ± 1.52개에 비하여 유의하게 많았다(p<0.005).

Table 6. The comparison of the final outcome of controlled ovarian hyperstimulation between the previous cycles and the Lupron cycles

No. of cycles	Previous cycles				Lupron cycles					
	%A	%B	%C	%D	%A	%B	%C	%D		
A. COH started	108				112					
B. Aspirated	78	72.2 ^a			101	90.2 ^a				
C. Oocytes retrieved	72	66.7 ^b	92.3		98	87.5 ^b	97.0			
D. ET+GIFT	63	58.3 ^c	80.8	87.5	89	79.5 ^c	88.1	84.7		
E. Pregnancy	1	0.9 ^d	1.3 ^e	1.4 ^f	1.6 ^g	16	14.3 ^d	15.8 ^e	16.3 ^f	18.0 ^g

Note: a, b, c, d, e, f, g; p<0.005

GIFT시술시 이식된 난자의 수는 GIFT환자 6명에서 7.83 ± 3.31 개로서 대조군의 GIFT환자 5명에서의 3.20 ± 0.84 개에 비하여 유의하게 많았다(p<0.05)(표 5).

7) 임신율

대상환자 105명(112 주기)중 체외수정시술 환자 16명에서 임신이 되어 임신율은 과배란 유도 시행 환자당 15.2(16/105), 난자채취 시행 주기당 15.8%(16/101), 난자가 채취된 주기당 16.3%(16/98), 배아이식 및 GIFT시행 주기당 18.0%(16/89)이었다. 대조군에서 배아이식 후 임신이 된 환자는 1명이었다. 대조군과 비교할 때 각각의 임신율이 통계학적으로 유의하게 높았다(표 5 & 6).

고 찰

1971년 Schally & Kastin이 최초로 GnRH agonist를 임상에 도입한 이후 여러 GnRH agonist가 개발되어 광범위한 임상 분야에 사용되고 있으며(Fleming et al., 1985b; Char-bonnel et al., 1987), 특히 최근에는 배란유도 및 체외수정시술을 위한 과배란 유도에 널리 사용되고 있다(Porter et al., 1984; Sharma et al., 1986; Neveu et al., 1987; Serafini et al., 1988). 1987년 Bentick등이 체외 수정 시술 환자에서 Buserelin과 성선 자극 호르몬을 함께 사용한 과배란유도 결과를 최초로 보고한 이후 Lupron을 비롯한 여러 GnRH agonist를 이용한 난소의 과배란유도에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Lupron은 최근 개발된 GnRH agonist로서 남성의 전립선 종양과 여성의 자궁내막증, 자궁근종 등의 일부 질환에 성공적으로 사용되어 왔다.

Lunenfeld등(1978)이 저성선자극호르몬성 성기능부전증(hypogonadotrophic hypogonadism)

을 가진 불임환자에서 hMG등과 같은 외인성 성선자극호르몬으로 배란유도를 실시하면 치료 주기당 임신율이 높고 합병증의 빈도가 낮아서 그 배란유도 성공율이 매우 높다고 보고한 이래 여러 학자들이 유사한 연구 결과를 보고하였다(Lieblich et al., 1982; Ben-Rafael et al., 1983).

GnRH를 장기간 계속 투여하면 뇌하수체에서의 내인성 LH, FSH분비를 짧은 시간 동안 증가시킨 후 뇌하수체의 GnRH수용체에 대하여 down-regulation기전에 의한 탈감작(desensitization)현상을 유발하여 뇌하수체에서의 LH, FSH분비가 억제되어 혈중 성선자극호르몬 농도가 감소된다(Kenigsberg et al., 1984a & b; Fraser et al., 1985; Monroe et al., 1985). 이러한 관점에서 체외수정시술에 필수불가결한 난소의 과배란유도시 기존에 사용되어 왔던 성선자극호르몬과 함께 GnRH agonist를 복합 투여하면 상대적으로 조절이 용이한 과배란유도가 가능하여 체외수정시술 결과가 전반적으로 향상될 것이라는 개념이 대두되었다.

성선자극호르몬으로 과배란유도를 시행하기 전 주기에 미리 GnRH agonist를 투여하여 뇌하수체에서의 LH, FSH분리 능력이 소실된 가역성의 뇌하수체 억압 상태(pituitary suppression), 즉 medical hypophysectomy상태를 유발(Kenigsberg et al., 1984a & b; Fraser et al., 1985; Monroe et al., 1985)한 후 hMG 혹은 pure FSH와 같은 외인성 성선자극호르몬을 투여함으로써 과배란유도 중 뇌하수체에서의 LH분비를 강력히 억제하여 과배란유도시 가장 문제가 되고 난자 성숙에 악영향을 미치는 조기의 내인성 LH surge와 난포의 황체화 현상(Berger et al., 1972; Bertrand et al., 1972; Knobil, 1980)을 방지할 수 있으며(Porter et al., 1984; Fleming et al., 1985b & 1986; Sharma

et al., 1986; Charbonnel et al., 1987), 또한 과배란유도 중 초음파단층촬영으로 감시되는 난소 난포의 성장 정도, 혈중 E2농도 등을 고려하여 배란을 유발하는 hCG투여 시기를 임의로 용이하게 결정할 수 있다(Serafini et al., 1985). 따라서 GnRH agonist를 사용한 과배란유도시 난포내에서 성장, 발달하는 난자에게 최적의 내분비적 환경 조건을 제공하여 난자채취시 성숙이 잘 되고 질이 좋은 난자를 다수 획득 가능하게 하고, 자궁내 이식되는 배아의 수를 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Porter et al., 1984; Barriere et al., 1987; Coutts et al., 1987; Neveu et al., 1987; Smitz et al., 1987; Loumaye et al., 1988).

과배란유도시 GnRH agonist의 사용 방법은 2가지로 대별할 수 있다. 외인성 성선자극호르몬으로 과배란유도를 실시하기 전에 GnRH agonist를 미리 충분한 기간 동안 투여하여 뇌하수체의 탈감작 현상을 완전히 일으킨 후 성선자극호르몬 투여를 시작하는 방법(long protocol)(Porter et al., 1984; Wildt et al., 1986; Neveu et al., 1987; Smitz et al., 1987)과 GnRH agonist투여와 함께 혹은 그 직후에 성선자극호르몬을 투여하여 GnRH agonist에 의한 뇌하수체에서의 LH, FSH 분비의 급격한 증가(flare up effect)를 이용하는 방법(short protocol)(Barriere et al., 1987; Coutts et al., 1987; Zorn et al., 1987; Loumaye et al., 1988)이다. Lupron을 사용한 과배란유도시 Meldrum등(1988)은 과배란유도 실시 전 주기의 황체기 중반에 Lupron투여를 시작한 long protocol이 난포기 초반에 Lupron과 성선자극호르몬을 함께 투여한 short protocol에 비하여 뇌하수체에서의 LH, FSH분비 억제 효과가 더 효과적이었다고 하였으며, Brzyski등(1988)도 과거 반응이 불량하였던 환자들을 대상으로 한 연구에서 short protocol을 사용하였을 때 채취된 난자의 수가 증가되지 않았고 Lupron의 초기 뇌하수체 자극 효과에 의하여 상승된 난포내 LH농도가 정상 난자의 발달에 오히려 해를 끼칠 수 있다고 하였다. Buserelin을 사용한 과배란유도시 Loumaye등(1989)은 short protocol을 사용하였을 때 long protocol에 비하여 채취된 난자의 체외수정율과 배아의 질이 떨어진다고 하였으며, Frydman등(1988)은 두 protocol사이엔 난소의 반응, 채취된 난자의 수, 임신율 등에 있어서 차이가 없었다고 하였다. 본 연구에서는

long protocol을 사용하여 FSH/hMG, 혹은 pure FSH로 과배란유도 실시 전 월경주기 제21일(Day 1)부터 다음 월경주기 제3일(Day +1)까지 Lupron을 미리 투여하였다. Day 1부터 Day +1까지 Lupron의 평균 투여 기간은 13.14 ± 2.61 일이었다.

본 연구에서 Lupron투여로 혈중 E2, P4, LH, FSH농도는 뇌하수체의 초기 자극효과에 의하여 초기에 증가되었는데 모두 투여 2일째인 Day 2에 최고치를 나타내었다. 이후 혈중 E2와 P4농도는 뇌하수체 GnRH 수용체의 탈감작에 의하여 감소되어 각각 Day 3, Day 7부터 Day 1에 비하여 유의하게 감소되었다. 반면에 혈중 LH와 FSH농도는 Day 2최고치 이후 감소되었지만 Day 3에도 유의하게 증가되어 있었고, FSH의 경우 Day 7부터는 더 이상의 감소 없이 Day 1과 유사한 농도를 유지하였으며, LH의 경우 Day 3이후에도 계속 감소 추세를 나타내었지만 Day +1에도 Day 1에 비하여 유의하게 증가되어 있었다. 즉 RIA로 혈중 농도를 측정할 때 LH와 FSH는 Lupron에 의한 뇌하수체의 탈감작 현상에도 불구하고 억제되지 않았다. 그러나 Lupron투여 후 FSH/hMG로 과배란유도시 내인성 LH surge가 발생한 예는 1예도 없었다. 이러한 연구 결과는 GnRH agonist투여시 성선의 활동성(gonadal activity)억압에도 불구하고 면역학적으로 활성인 LH(immunoreactive LH)농도가 높게 유지된다는 연구 보고들(Faure et al., 1982; Lemay et al., 1984; Lahlou et al., 1987; Shaw et al., 1987; Palermo et al., 1988)과 일치한다.

Meldrum등(1984)과 Evans등(1984)은 GnRH agonist투여시 LH의 면역학적 활성도(immunoreactivity) 보다는 LH의 생물학적 활성도(bioactivity)가 더 잘 억제된다고 보고하였다. Loumaye등(1989)도 Buserelin투여 후 혈중 LH농도 측정시 기존의 polyclonal항체를 이용한 RIA와 여러 monoclonal항체를 이용한 immunoradiometric assay(IRMA)를 비교하였을 때 IRMA가 RIA에 비하여 LH농도 변화를 LH의 생물학적 활성도 변화와 더욱 유사하게 측정할 수 있다고 보고한 바 있다.

뇌하수체의 탈감작을 위한 GnRH agonist투여 후 과배란유도를 위한 성선자극호르몬 투여 시작 시기의 결정은 여러 연구자 마다 차이가 있지만 일반적으로 초음파단층촬영상 성장 난포의 존재 여부와 혈중 혹은 요중 E2농도의

측정으로 뇌하수체의 탈감작 현상을 확인한 후 성선자극호르몬을 투여하기 시작하는데(Porter et al., 1984; Neveu et al., 1987; Smitz et al., 1984), 필요시 GnRH 자극 검사(stimulation test)를 실시하여 뇌하수체에서의 LH 분비의 증가가 없다는 것을 확인하기도 한다(1987). Neveu 등(1987)은 GnRH agonist 투여 후 뇌하수체의 탈감작 여부를 판정할 때 혈중 LH와 FSH 농도는 GnRH agonist 투여 전과 유사하게 유지되므로 혈중 LH와 FSH 농도 보다는 혈중 혹은 요중 E2 농도를 기준으로 하여야 한다고 하였다. 본 연구에서는 Lupron을 투여한 후 Day +1 오전 8시에 관찰한 질식 초음파 단층 촬영상 지름 10mm 이상인 난포가 존재하지 않고, 혈중 E2 농도가 30pg/ml 이하이면 FSH/hMG로 과배란유도를 시작하였다. 만일 혈중 E2 농도가 충분히 감소되지 않은 경우에는 Lupron 투여 기간을 1주일 더 연장하였다. 9명의 환자에서 Lupron을 1주일간 연장 투여하였는데 연장 투여 후에는 혈중 E2 농도가 모두 30pg/ml 이하로 감소되었다.

GnRH agonist를 사용한 과배란유도시 뇌하수체의 탈감작화에 의하여 내인성 LH, FSH의 분비가 고도로 억제되어 난포의 성장과 steroid 생성 능력은 전적으로 외부에서 투여된 성선자극호르몬의 자극에만 의존하므로(Littman & Hodgen, 1984; Fraser & Sandow, 1985) 과배란유도시 투여되는 외인성 성선자극호르몬의 용량과 그 투여 기간은 증가된다. 본 연구에서도 대조군인 동일한 환자군에서 과거 FSH/hMG, 혹은 pure FSH만을 사용한 과배란유도 경우에 비하여 Lupron을 복합 투여한 과배란유도시 hMG, 혹은 FSH의 총 투여량과 그 투여 기간이 각각 유의하게 증가되었으며, hCG 투여일도 유의하게 늦었다.

본 연구에서 Lupron 투여군이 대조군과 비교하여 과배란유도 중 탈락울 및 난자채취 실패율은 유의하게 감소되었고, D 0 직경 12mm 이상인 난포의 수, 채취된 난자의 수, 체외수정 후 난할이 일어난 난자의 수 및 난할율, 자궁내로 이식된 배아의 수, GIFT 시술시 이식된 난자의 수, 임신율 등 모든 과배란유도 결과에 있어서 그 성적이 유의하게 증가되었다. 동일한 대상 환자 105명에서 대조군 108주기에서는 과배란유도 중 30주기(27.8%)가 탈락되었는데 난포의 성장과 발달이 불량하였던 경우가 21주기, 내인성 LH surge가 초기에 발생하였던 경우가

9주기이었던 반면에 Lupron 투여군 112주기에서는 11주기(9.8%)만이 난포 반응이 불량하여 탈락되었으며, 과배란유도 중 내인성 LH surge가 발생한 주기는 1주기도 없었다.

성선자극호르몬으로 과배란유도시 난포의 성장과 발달 등 난소 반응을 예측할 수 있는 객관적인 명확한 지표가 없으며, 난소 반응이 불량한 경우 그 정확한 원인을 찾기도 매우 힘들지만 일반적으로 난소 반응에 불량한 환자가 과배란유도에 잘 반응하는 환자에 비하여 내인성 LH 분비가 상대적으로 높고(Neveu et al., 1987), 장시간 혹은 초기에 LH에 노출되면 난포의 초기 황체화가 유발되어 초기에 P4 분비가 증가되고 난자의 성숙 이상을 초래하기가 쉬운 것으로 인지되고 있다(Neveu et al., 1987; Lavy et al., 1988). 체외수정시술을 위한 과배란유도시 외인성 LH의 투여 없이 FSH만을 단독으로 사용하여도 난포의 성장과 E2 생성, 난자의 성숙이 일어날 수 있으며(Jacobson et al., 1969; Jones et al., 1984a & 1985), FSH만을 단독으로 사용한 경우(Jones et al., 1984a & 1985), 혹은 과배란유도 초기에 hMG와 같은 기존의 성선자극호르몬에 더불어 FSH를 복합 투여한 경우(Bernardus et al., 1985; Muasher et al., 1985) 과배란유도 중 내인성 LH surge의 발생 빈도와 탈락율이 감소하고, 채취된 난자의 수, 이식된 배아의 수 및 임신율이 증가한다는 보고도 많이 있다.

Fleming 등(1982 & 1985a)은 혈중, LH, androgen 농도가 상승되어 있는 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 환자에서 GnRH agonist를 사용하여 좋은 배란유도 성적을 얻었다고 하였으며, Fleming & Coutts(1986)는 hMG만을 단독으로 사용한 과배란유도 주기에서는 51%에서 LH surge가 발생한 반면에 GnRH agonist와 hMG를 함께 사용한 과배란유도 84주기에서는 1주기에서만 LH surge가 발생하였다고 보고하였다. Palermo 등(1988)은 과거 과배란유도시 반응이 불량하였던 체외수정시술 환자 12명에서 GnRH agonist를 함께 사용한 결과 E2 생성과 난포 성장이 개선되어 4명이 임신이 되었다고 보고하였다. Awadalla 등(1987)은 일부 환자에서는 모든 방법이 과배란유도에 대하여 반복해서 반응이 나쁘며, 만일 이러한 환자가 난소 부전증(ovarian failure)이 아니라면 이같은 이유는 hypothalamic-pituitary-ovarian axis(H-P-O axis)의 기능이

상대적으로 온전하기 때문이라고 하면서 14명에서 GnRH agonist를 사용하여 H-P-O axis를 차단한 결과 혈중 E2 최고치와 성숙 난포의 수가 유의하게 증가되었고, 성숙 난자의 수도 증가되어 2명이 임신이 되었다고 보고하였다. Neveu등(1984)은 과배란유도시 GnRH agonist를 함께 사용하면 내인성 LH분비가 억제되어 과거 성선자극호르몬만으로 과배란유도시 난소 반응이 불량하였던 환자들에서 난소 반응이 유의하게 개선될 뿐만아니라 난자 성숙에 균일성(homogenization)이 부여되어 체외수정율의 감소 없이도 많은 수의 난자채취가 가능하고, 난자의 질도 향상된다고 보고하였다. Serafini등(1988)은 GnRH agonist투여시 과배란유도 증증가하는 혈중 E2농도에 의한 뇌하수체에서의 내인성 LH surge를 위한 감각화도 방지되며, 채취된 난자의 체외수정율과 임신율이 증가되는 것은 난자의 질과 더불어 자궁내막의 배아 착상 능력도 향상된 결과라고 하면서 27명 중 25명(92.5%)에서 난자가 채취되었고, 배아 이식을 시행한 20명 중 9명(45.0%)에서 임신이 되었다고 보고하였다.

본 연구 결과 체외수정술을 위한 과배란유도 시행 전에 GnRH agonist인 Lupron을 투여하여 뇌하수체의 GnRH 수용체를 탈감작한 후 내인성 LH, FSH분비를 고도로 억제함으로써 과배란유도시 난포의 조기 황체화, 난포 폐쇄, 난포 및 난자의 성숙 이상 등을 유발하는 조기의 내인성 LH surge를 방지할 수 있으며, 과배란유도 중 난포 성장에 최적의 내분비적 환경 조건과 충분한 시간적 여유를 부여하여 불량한 난포 성장과 발달 등으로 인한 탈락율을 저하시키고, 보다 많은 양질의 난자 획득, 난자의 체외수정율과 난할율의 증가, 자궁내막 착상 능력의 증가 등을 가능하게 하여 체외수정술의 임신 성공율을 전반적으로 높일 수 있다고 사료된다. 또한 Lupron을 사용하여 얻어진 여러 경험과 지식은 최근 개발되고 있는 다양한 GnRH agonist의 임상적 적용 및 활용에 기초 자료가 될 수 있으며, 생식내분비학, 특히 난소 난포의 성장과 발달 및 그 조절 기전을 이해하는데 있어서 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

결 론

체외수정술을 위한 과배란유도시 GnRH agonist인 Lupron의 효용성과 내분비학적 특성

을 규명하고자 1989년 5월부터 12월까지 서울 대학교병원 산부인과에서 Lupron과 FSH/hMG 혹은 pure FSH의 복합투여로 과배란유도를 시행받은 체외수정술 환자 105명의 112주기를 대상으로 하여 혈중 호르몬 농도의 변화를 관찰하고, 과배란유도에 대한 난소 반응의 결과인 난포의 수, 채취된 난자의 수, 난할율 및 임신율 등을 동일한 대상환자의 과거 과배란유도 주기(108 주기)를 대조군으로 설정하여 상호 비교 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Lupron투여 시작(Day 1)후 혈중 E2농도는 Day 2에 232.6 ± 84.6 pg/ml로 증가되었고, 이후 감소하여 Day 3에는 유의하게 감소되었으며, Day +1에는 17.4 ± 12.3 pg/ml이었다.

2. 혈중 P4농도는 Day 2에 26.49 ± 10.30 ng/ml, Day 3에 25.04 ± 10.06 ng/ml로 증가되었고, 이후 계속 감소하여 Day 7에는 유의하게 감소되었으며, Day +1에는 0.12 ± 0.04 ng/ml이었다.

3. 혈중 LH농도는 Day 2에 140.91 ± 36.24 mIU/ml로 급격히 증가하여 최고치를 나타내었고, 이후 계속 감소되는 경향이 있었지만 Day +1에도 15.49 ± 4.93 mIU/ml로서 Day 1에 비하여 유의하게 증가되어 있었다. 과배란유도시 혈중 LH농도의 유의한 증가가 없었으며, LH surge가 발생한 환자는 1명도 없었다.

4. 혈중 FSH농도는 Day 2에 26.39 ± 10.75 mIU/ml, Day 3에 12.35 ± 6.64 mIU/ml로 증가되었고, 이후 감소하여 Day 7부터는 유의한 변화가 없었다.

5. 과배란유도 중 탈락율은 9.8%로서 대조군에 비하여 유의하게 낮았다.

6. 과배란유도시 Lupron과 FSH/hMG복합 투여군(86 주기)의 hMG총 투여량은 19.14 ± 5.62 ampules, Lupron과 pure FSH복합 투여군(15 주기)의 FSH 총 투여량은 32.73 ± 6.62 ampules로서 각각 대조군에 비하여 유의하게 많았으며, hCG투여일도 12.60 ± 1.99 일로서 대조군에 비하여 유의하게 늦었다.

7. 혈중 E2농도는 hCG투여일(D 0)에 1366.8 ± 642.4 pg/ml이었고, D+1에 1492.3 ± 906.9 pg/ml이었다. D 0혈중 E2농도가 대조군에 비하여 높았지만 유의한 차이는 없었다.

8. D 0에 관찰된 지름 12mm이상인 난포의 총 수는 7.00 ± 3.32 개로서 대조군에 비하여 유의하게 많았다.

9. 흡인 채취된 난자의 수는 6.11 ± 4.15 개, 난포당 난자채취율은 87.3%로서 각각 대조군

에 비하여 유의하게 높았다.

10. 난황이 일어난 난자의 수는 3.59 ± 2.57 개, 난자당 난황율은 57.9%로서 각각 대조군에 비하여 유의하게 높았다.

11. 체외수정시술 환자 83명에서 이식된 배아의 수는 3.98 ± 2.41 개, GIFT시술 환자 6명에서 이식된 난자의 수는 7.83 ± 3.31 개로서 각각 대조군에 비하여 유의하게 많았다.

12. 임신율은 과배란유도 시행 환자당 15.2%, 배아이식 및 GIFT시술 환자당 18.0%로서 각각 대조군에 비하여 유의하게 높았다.

이상의 결과로서 Lupron과 성선자극호르몬을 복합 투여한 과배란유도는 뇌하수체에서의 내인성 LH분비를 고도로 억제하여 과배란유도 시 조기의 내인성 LH surge를 방지하고, 보다 많은 양질의 난자 획득을 가능하게 하므로 특히 과거의 과배란유도시 난포의 성장과 발달이 불량하였거나 내인성 LH surge가 발생하였던 환자들에게 매우 유용할 것으로 사료되며, 체외수정시술의 성적을 전반적으로 향상시킬 수 있을 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Awadalla SG, Friedman CI, Chin NW, Dodds W, Park JM, Kim MH: Follicular stimulation for in vitro fertilization using pituitary suppression and human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril* 1987, 48, 811.
- Barriere P, Lopes S, Dubourdieu S, Lechat M-F, Charbonnel B: Short administration regimen of GnRH analogs in ovarian induction for IVF. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1987, 4, 64.
- Ben-Rafael Z, Dor J, Mashiach S, Blankstein J, Lunenfeld B, Serr DM: Abortion rate in pregnancies following ovulation induced by human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1983, 39, 157.
- Bentick B, et al, Buserelin and exogenous gonadotrophins for follicular development in IVF. *Brit J of Clin Pract* 1987, 41(4), 41.
- Berger MJ, Taymor ML, Karam K, Nudenberg F: The relative roles of exogenous and endogenous follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in human follicular maturation and ovulation induction. *Fertil Steril* 1972, 23, 783.
- Bernardus RE, Jones GS, Acosta AA, Garcia JE, Liu H-C, Jones DL, Rosenwaks Z: The significance of the ration in follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in induction of multiple follicular growth. *Fertil Steril* 1985, 43, 373.
- Bertrand PV, Coleman JR, Crooke AC, Macnaughton MC, Mills IH: Human ovarian response to gonadotrophins with different ratios of follicle-stimulating hormone: Luteinizing hormone assessed by different parameters. *J Endocrinol* 1972, 53, 231.
- Brzyski RG, Muasher SJ, Drosch K, Simonetti S, Jones GS, Rosenwaks Z: Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone of oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988, 50, 917.
- Charbonnel B, Krempf M, Blanchard P, Dano F, Delage C: Induction of ovulation in polycystic ovary syndrome with a combination of a luteinizing hormone-releasing hormone analog and exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1987, 47, 920.
- Coutts JRT, Jamieson ME, Yates RWS, Fleming R: Controlled ovulation induction for IVF using combined LHRH-analogue and Pergonal therapy. *Hum Reprod* 1987, 2(suppl 1), A7.
- Dirnfeld M, Lejeune B, Camus M, Vekemans M, Leroy F, Growth rate of follicular estrogen secretion in relation to the outcome of in vitro fertilization and embryo replacement. *Fertil Steril* 1985, 43, 379.
- Bibschitz I, Belaisch-Allart JC, Frydman R, In vitro fertilization management and results in stimulated cycles with spontaneous luteinizing hormone discharge. *Fertil Steril* 1986, 45, 231.
- Evans RM, Doelle GC, Lindner J, Bradley V, Rabin D: A luteinizing hormone-releasing hormone agonist decreases biological activity and modifies chromatographic behavior of luteinizing hormone in man. *J Clin Invest* 1984, 73, 262.

- Faure N, Labrie F, Lemay A, Belanger A, Gourdeau Y, Laroche B, Robert G: Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men. *Fertil Steril* 1982, 37, 416.
- Fleming R, Adam AH, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JRT: A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles. *Br J Obstet Gynecol* 1982, 89, 80.
- Fleming R, Black WP, Coutts JRT: Effects of LH suppression in Polycysticovary syndromes. *Clin Endocrinol* 1985a, 23, 683.
- Fleming R, Coutts JRT: Induction of multiple follicular growth in normal menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril* 1986, 45, 226.
- Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MP, McCune GS, Black WP, Macnaughton MC, Coutts JR: Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of an LH-RH agonist and exogenous gonadotropins. *Br J Obstet Gynecol* 1985b, 92, 369.
- Fraser H, Sandow J: Suppression of follicular maturation by infusion of a luteinizing hormone releasing hormone agonist starting during the late luteal phase in the stump-tailed macaque monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60, 579.
- Frydman R, Belaisch-Allart J, Parneix I, Forman R, Hazout A, Testart J: Comparison between flare up and down regulation effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1988, 50, 471.
- 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.
- Healy DL: Lessons from using LHRH analogs in IVF (Abstr). Presented at the Fifth World Congress on In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, Norfolk, Virginia, USA, 1987. *Published by The American Fertility Society in program supplement, p4.*
- Jacobson A, Marshall JR: Ovarian response rate with human menopausal gonadotropins of varying FSH/LH ratios. *Fertil Steril* 1969, 20, 171.
- Jones GS, Acosta AA, Garcia JE, Bernardus RE, Rosenwaks Z: The effect of follicle-stimulating hormone without additional luteinizing hormone on follicular stimulation and oocyte development in normal ovulatory women. *Fertil Steril* 1985, 43, 696.
- Jones GS, Garcia JE, Rosenwaks Z: The role of pituitary gonadotropins in follicular stimulation and oocyte maturation in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1984a, 59, 178.
- Jones HW Jr, Acosta AA, Andrews MC, Garcia JE, Jones GS, Mayer J, McDowell JS, Rosenwaks Z, Sandow BA, Veeck LL, Wilkes CA: Three years of in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1984b, 42, 826.
- Jones HW Jr, Acosta AA, Garcia JE, et al: On the transfer of conceptuses from oocytes fertilized in vitro. *Fertil Steril* 1983, 39, 241.
- Jones HW Jr, Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veeck L, Wikes C, Witmyer J, Wortham JE, Wright GL: The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1982, 38, 14.
- Kenigsberg D, Littman BA, Hodgen GD: Induction of ovulation in primate models. *Endocr Rev* 1986, 7, 34.
- Kenigsberg D, Littman BA, Hodgen GV: Medical hypophysectomy. I. Dose response using a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1984a, 42, 112.
- Kenigsberg D, Littman BA, Williams RF, Hodgen GV: Medical hypophysectomy. II. Variability of ovarian response to gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1984b, 42, 116.
- Knobil E: The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980, 36, 53.
- Lahlou N, Roger M, Chaussain J-L, Feinstein C, Sultan C, Toutblanc J, Schally AV, Scholler R: Gonadotropin and alpha-subunit secre-

- tion during long term pituitary suppression by D-Trp-Luteinizing Hormone-Releasing Hormone micro-capsules as treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65, 946.
- Laufer N, DeCherney AH, Haseltine FP, Polan ML, Tarlatzis BC, Dlugi AM, Naftolin F: Human in vitro fertilization employing individualized ovulation induction by human menopausal gonadotropins. *J In vitro Fert Embryo Transfer* 1984, 1, 56.
- Laufer N, DeCherney AH, Tarlatzis BC, Naftolin F: The association between preovulatory serum 17-estradiol pattern and conception in human menopausal gonadotropin-human chorionic gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1986, 46, 73.
- Lavy G, Pellicer A, Diamond MP, DeCherney AH: Ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer, human menopausal gonadotropin versus pure human follicle stimulating hormone: A randomized prospective study. *Fertil Steril* 1988, 50, 74.
- Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas ATA: Reversible hypogonadism induced by luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984, 41, 863.
- Lieblich JM, Rogol AD, White BJ, Rosen SW: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallman syndrome): Clinical and laboratory studies in 23 cases. *Am J Med* 1982, 73, 506.
- Littman BA, Hodgen GD: Human menopausal stimulation in Monkeys: Blockage of the luteinizing hormone surge by a highly transient ovarian factor. *Fertil Steril* 1984, 41, 440.
- Lopata A: Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1983, 40, 289.
- Loumaye E, DeCooman S, Anoma M, Psalti I, Depreester S, Schmit M, Thomas K: Short term utilization of a gonadotropin releasing hormone agonist (Buserelin) for induction of ovulation in an in vitro fertilization program. *Ann NY Acad Sci* 1988, 541, 96.
- Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, DeCooman S, Thomas K: Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro *Fertil Steril* 1989, 51, 105.
- Lunenfeld B, et al. Infertility: In Lunenfeld B, Insler V. (Eds.) *Gross Verlag, Berlin*, 1978.
- Marrs RP, Vargyas JM, Saito H, Gibbons WE, Berger T, Mishell DR Jr: Clinical applications of techniques used in human in vitro fertilization research. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 146, 477.
- Meldrum DR, Tsao Z, Monroe SE, Braunstein GD, Sladek J, LU JH, Vale W, Rivier J, Judd HL, Chang RJ: Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GnRH agonist administration in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 58, 755.
- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W: Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988, 50, 400.
- Monroe SE, Henzl MR, Martin MC, Schriock E, Lewis V, Nerenberg C, Jaffe RB: Ablation of folliculogenesis in women by a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist: Significance of time in cycle. *Fertil Steril* 1985, 43, 361.
- Muasher SJ, Garcia JE, Rosenwaks Z: The combination of follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985, 44, 62.
- Neveu S, Hedon B, Bringer J, Chinchole J-M, Arnal F, Humeau C, Cristol P, Viala J-L. Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987, 47, 639.
- Palermo R, Amadeo G, Novot D, Rosenwaks Z, Cittadini E: Concomitant gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin treatment for the synchronized induction of

- multiple follicles. *Fertil Steril* 1988, 49, 290.
- Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacob HS: Induction of ovulation for in vitro fertilization using Busereline and gonadotropins. *Lancet* 1984, 2, 1284.
- Schally AV, Kastin AJ: Stimulation and inhibition of fertility through hypothalamic agents. *Prog Ther Bull* 1971, 1, 29
- Scoccia B, Prins G, Blumenthal P, Scommegna A, Wagner C, Marut EL: Comparison of urinary human follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for ovarian stimulation in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987, 48, 446.
- Serafini P, Batzofin J, Stone B, Quinn P, Kerin J, Marrs RP: An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in poor responders: pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988, 49, 90.
- Sharma V, Riddle A, Williams J: The combined use of a LH-RH agonist and human menopausal gonadotropins to induce multiple follicular development in previously unresponsive patients. *In Vitro Fert. Embryo Transfer* 1986, 3, 175.
- Shaw RW, Ndukwe G, Imoedemhe DAG, Bernard A, Burford G, Bentick B: Endocrine changes following pituitary desensitization with LHRH agonist and administration of purified FSH to induce follicular maturation. *Br J Obstet Gynecol* 1987, 94, 682.
- Smitz J, Devroey P, Braeckmans P, Camus M, Khan I, Staessen C, Van Waesbergh L, Van Steirteghem AC: Management of failed cycles in an IVF/GIFT program with the combination of a GnRH analog and HMG. *Hum Reprod* 1987, 4, 309.
- Speirs AL, Lopata A, Gronow MJ, Kellow GN, Johnston WIH: Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer. *Fertil Steril* 1983, 39, 468.
- Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J: Successful human pregnancies by in-vitro fertilization and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981, 212, 681.
- Vargyas JM, Morente C, Shangold G, Marrs RP: The effect of different methods of ovarian stimulation for human in vitro fertilization and embryo replacement. *Fertil Steril* 1984, 42, 745.
- Veck LL, Wortham JWE Jr, Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW Jr: Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *1983, 39, 594.*
- Wildt L, Diedrich K, Van Der Ven H, Hasani SA, Hubner H, Klasen R: Ovarian hyperstimulation for IVF controlled by GnRH agonist administered in combination with human menopausal gonadotropin. *Hum Reprod* 1986, 1, 16.
- Wood C, McMaster R, Rennie G, Trounson A, Leeton J: Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985, 43, 245.
- Zorn JR, Boyer P, Guichard A: Never on Sunday programming for IVF-ET and GIFT. *Lancet* 1987, 1, 385.