

체외수정시술을 위한 과배란유도시 난소낭종의 크기에 따른 임상적 반응에 대한 연구

중앙대학교 의과대학 산부인과학교실, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실¹

이용석 · 정병준¹ · 이상훈 · 허 민

A Study on Clinical Response to Controlled Ovarian Hyperstimulation of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer According to the Size of Baseline Ovarian Cyst

Yong Soek Lee, Byeong Jun Jung¹, Sang Hoon Lee and Min Hur

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chung-Ang University Seoul,
Korea, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Seoul National University¹*

Objective: This study was performed to compare the clinical response to controlled ovarian hyperstimulation (COH) of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) according to the size of baseline ovarian cyst.

Method: From February 1992 to March 1999, a retrospective analysis was done of 272 cases who underwent COH using mid-luteal phase long protocol of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) for IVF-ET. These cases were divided into four group; group 1 (n=63) had cysts with mean diameters between 20.0 and 29.0 mm on their baseline ultrasound on cycle day 3, group 2 (n=57, 30.0~49.0 mm), group 3 (n=68, >50.0 mm) and control group (n=84). Cases were excluded according to the following criteria; pure male factor infertility, the presence of only one ovary, high CA-125 level and previous endometriosis.

Results: There were no statistically significant differences between cases with baseline ovarian cyst <50.0 mm in diameter and control group in any of the parameters. However, cases with baseline ovarian cyst >50.0 mm in mean diameter needed more amount of human menopausal gonadotropin (hMG), showed significantly lower estradiol (E₂) level, the number of follicle >15.0 mm on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration, the number of oocytes retrieved, the number of mature oocytes, and pregnancy rate compared with control group.

Conclusion: This study suggests that cases with baseline ovarian cyst <50.0 mm in diameter do not adversely impact on IVF-ET outcome. However, cases with baseline ovarian cyst >50.0 mm in diameter had adverse effects on various parameters. Therefore, to improve the outcome of IVF-ET in these cases, ovarian cyst aspiration prior to initiating COH may be required.

Key Words: In vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET), Controlled ovarian hyperstimulation (COH), ovarian cyst

과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)시 배란유도제에 대한 난소반응은 환자마다 매우 다양하므로 과배란유도 시행전에 난소가 어떠한 반응을 보일 것인지를 예측할 수 있는 임상적 지표, 즉 난소반응의 예측 인자를 이해하는 것은 궁극적으로 임신율 향상 등의 관점에서 중요한 의미를 지니는데 과배란유도시 난소반응의 예측 인자로는 환자의 연령, 기저 혈중 난포호르몬 (estradiol, E₂), 황체형성호르몬 (luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)농도, clomiphene citrate 부하검사 (clomiphene citrate challenge test, CCCT)와 성선자극호르몬 유리호르몬 (gonadotropin-releasing hormone agonist: GnRH-a)자극검사 (GnRH agonist stimulation test, GAST)에 대한 반응, 과배란유도 시행전에 질식 초음파검사를 통한 난소낭종, 난관수종, 자궁근종 등의 골반내 구조물의 이상 여부에 대한 검사 등이 있다.

이중 난소낭종은 체외수정시술 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)을 위한 과배란유도 주기에서 임상적으로 흔히 경험하는 문제이다. 특히 임상적 증세, 내진을 포함한 이학적 소견 등으로 난소낭종이 진단되거나 의심되지 않더라도 체외수정시술을 위한 과배란유도전에 시행하는 질식 초음파검사상 난소낭종이 발견되는 경우가 많다. 과배란유도전 난소낭종은 자연적으로 생기거나 이전 주기의 난포낭종이나 황체낭종이 지속되어 생길 수 있고 또한 이전 주기의 과배란유도후나 성선자극호르몬 유리호르몬을 병행하여 투여한 주기에서 생길 수 있다.¹ 현재 체외수정시술을 위한 과배란유도시 가장 보편적으로 사용되는 방법은 GnRH-a와 외인성 성선자극호르몬을 병행하여 투여하는 방법인데 GnRH-a를 병행하여 투여한 시술주기의 약 10~29%에서 난소낭종이 형성되는 것으로 보고되고 있다.^{2,3}

체외수정시술을 위한 과배란유도전에 시행하는 초음파검사상에서 난소낭종이 발견되는 경우 난소낭종이 과배란유도에 미치는 영향에 대해서는 많은 논란이 있다. 난소낭종이 체외수정시술의 결과에 전혀 영향을 미치지 않는다는 보고가 있는 반면,²⁻⁵약간의 영향을 미친다는 보고도 있고,⁶⁻⁸한편 체외수정시술의 결과에 큰 영향을 미쳐서 주기취소율이 높고 임상적 임신율이 낮다는 보고도 있다.⁹

GnRH-a를 병행하여 시행한 과배란유도 주기에서 외인성 성선자극호르몬을 투여하기 전에 실시한 질식 초음파상 난소낭종이 발견되는 경우 치료방법은 크게 두 가지를 고려하여 볼 수가 있는데, 첫째는 난소낭종이 없어질 때까지 GnRH-a를 계속 투여하는 방법이다. 그러나 이 방법은 2주 내지 3주의 추가 기간이 필요하며 치료비가 증가하는 단점이 있다.¹⁰ 둘째는 난소낭종을 흡인하는 방법인데, 이는 과배란유도중 난포의 성장감시가 용이하고 치료기간을 단축할 수 있고 경제적으로 치료비를 줄일 수 있으며 환자의 주소지가 병원으로부터 먼 경우 유용할 수 있다.¹¹ 그러나 난소낭종의 혼한 빈도에도 불구하고 흡인술의 시행여부에 대해서는 아직까지 논란이 있다.

이에 본 교실에서는 체외수정시술을 위한 GnRH-a 황체기 장기요법 (Luteal phase long protocol)을 시행받은 과배란유도 주기에서 외인성 성선자극호르몬을 투여하기 직전에 시행한 질식 초음파검사상 난소낭종이 발견된 환자를 난소낭종의 크기별로 분류하여 난소낭종의 크기에 따른 과배란유도와 체외수정시술의 결과에 미치는 영향을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

중앙대학교 의과대학 부속병원 산부인과학교실 불임클리닉에서는 1992년 2월부터 1999년 3월까지 체외수정시술을 위한 GnRH-a 황체기 장기요법을 시행받은 272례에 대한 기록을 후향적으로 분석하였다.

대상환자 중 남성인자에 의한 불임과 CA-125가 높고 기존의 자궁내막증으로 확진된 경우, 한쪽 난소만 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 난소낭종은 GnRH-a 황체기 장기요법을 시행한 과배란유도 주기에서 GnRH-a로 시상하부-뇌하수체 전엽축의 억제술을 유도한 후 성선 자극 호르몬을 투여하기 직전에 시행한 질식초음파 검사상 평균직경이 20.0 mm 이상인 경우로 정의하였으며, 이들을 난소낭종의 크기에 따라 20.0~29.0 mm인 63례를 1군으로, 30.0~49.0 mm인 57례를 2군으로, 50.0 mm 이상인 68례를 3군으로 분류하였고, 30.0 mm 이상이면서 낭종흡인술을 시행한 84례를 대조군으로 하여 비교 분석하였다.

2. 과배란유도 방법

GnRH-a 황체기 장기투여법으로 시행되었던 환자만을 대상으로 하였다. 장기요법의 경우 GnRH-a의 투여는 난포기 초기나 황체기 중반에 시작할 수 있으나, 내인성 성선자극호르몬에 대한 초기 자극 효과를 극소화하면서 좀 더 빠르고 일관되게 뇌하수체의 기능을 억제하기 위하여 모든 환자에게 월경주기 제 21일에 GnRH-a leuprolide acetate (Lucrin, abbott Laboratories, France)를 투여하기 시작하였다. 월경주기 제 3일에 외인성 성선자극호르몬을 투여하기 시작하였으며 사용된 외인성 성선자극호르몬으로는 human menopausal gonadotropin (hMG; Merional, IBSA, Switzerland) 150~300IU를 근육 주사하였다.

3. 혈중호르몬 측정

월경주기 제 2일에 혈청 E₂, LH, FSH농도와 hCG투여 당일에 혈청 E₂, LH, FSH농도를 측정하였다.

4. 초음파검사

질식 초음파검사는 6.5MHz frequency의 질식 transducer가 부착된 real-time transvaginal sector scanner (SonoAce, Medison, Korea)를 이용하여 월경주기 제 3일에 hMG를 투여하기 전에 실시하여 난소낭종의 유무와 평균 직경의 측정 및 골반강내의 여러 기관에 대한 이상 유무를 평가한 후 hMG 투여 시작 6일 후부터 오전 8시에 질식 초음파를 이용하여 난포의 성장을 추적 관찰하였고, 난포의 성장속도에 따라 hMG의 용량을 조절하였다. 하나의 우성난포의 직경이 18.0 mm 이상이거나, 직경 16.0 mm 이상인 난포가 2개 이상 관찰되면, human chorionic gonadotropin (hCG; Chorionon, IBSA, Switzerland) 10,000 IU를 근육 주사하였다.

5. 난자 채취

hCG투여 34~36시간 후 국소마취 하에서 질식초음파를 이용하여 난자 채취를 시행하였다. 환자는 demerol, valium으로 경맥마취를 하였고, lidocaine으로 자궁경부에 국소마취를 시행하였다. 난자를 포함하고 있는 난포액을 2 ml의 Du-lbelcco's phosphate buffered saline (D-PBS)을 넣어 둔 난포액 수집 통에 차례로 흡인하였다.

난포액과 D-PBS용액이 들어있는 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 배양접시에 옮긴 후 해부현미경으로 난자의 존재여부를 확인하였고, 난자의 존재가 확인되면 역반사 현미경으로 난자의 형태를 관찰하였다. 채취된 난자는 미성숙 (immature), 성숙 (mature), 과성숙 (postmature), 변성퇴화 (de-generative)로 구분하였다.

6. 정자의 준비

정액은 3~5일간의 금욕후 수음에 의하여 얻어졌으며, 정액검사 전에 37°C에서 30분간 액화시켰다. 정액의 양, 정자의 농도 및 운동성의 평가는 세계보건기구 (1992)의 규정에 따라 시행하였으며, 정자의 형태를 평가하기 위하여 정자의 정밀형태분석 (strict morphology criteria)을 이용하였다. 정자의 회수를 위하여 tube의 밑부분부터 95%, 70%, 50% percoll이 담겨진 14ml conical tube의 상단부에 액화된 정액을 올려놓고 600 G로 20분간 원심 분리하였다. 상층액을 모두 제거하고 정자괴만을 회수하여 2 ml의 수정 배양액을 넣어 잘 섞은 후 다시 300 G로 10분간 원심 분리하여 2차 세척을 실시하였다. 상층액을 제거하고 정자괴 위에 1 ml의 수정 배양액을 조심스럽게 올려놓고 37°C, 5% CO₂ 배양기내에서 swim-up 처리하였다. 배양후 수정배양액 상단에 부유한 정자를 회수하였다.

7. 난자의 배양 및 수정

수정배양액으로는 IVF media (Medicult, Copenhagen, Denmark)를 사용하였다. 배란 직전의 성숙난자는 수정 배양액에서 4내지 6시간 추가 배양하였다. 미성숙 난자는 동일한 배양액 내에서 23~35시간 추가 배양하여 제 1극체가 방출된 것을 확인하여 수정을 실시하였다. 수정후 16~18시간이 경과한 후 미세피펫을 이용하여 난자 주위의 난자-난구-관상세포 복합체 (oocyte-cumulus-corona complex, OCCC)를 제거한 후 각각의 난자에 2개의 전핵 (2 pronuclei, 2PN)이 형성되었는지를 200배의 역반사 현미경으로 관찰하였다. 정상적으로 수정이 이루어진 난자만을 선별하여 IVF 배양액이 들어 있는 배양 접시로 옮긴 후 24~28시간 배양하였다.

Table 1. Comparison of clinical characteristics of each groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Control group
No. of patients	63	57	68	84
Age of patients (yrs)	34.2±3.7	36.2±4.7	35.3±4.6	35.3±4.8
Basal E ₂ (pg/ml)	21.2±1.6	19.3±1.3	21.3±1.8	18.4±2.0
LH (mIU/ml)	9.3±0.6	11.2±1.2	7.9±0.8	8.2±0.4
FSH (mIU/ml)	8.4±0.6	11.3±1.5	13.6±1.8	9.8±0.8

Note) Group 1: patients with simple cystic structure ,20.0 to 29.0 mm, Group 2: patients with simple cystic structure ,30.0 to 49.0 mm, Group 3: patients with simple cystic structure ,over 50.0 mm, Values are means±S.D.

8. 배아의 관찰 및 배아이식

성장배양액으로 옮긴 직후 난자의 수정 여부를 역반사 현미경으로 관찰하였고, 두 개의 전핵이 뚜렷이 관찰되었을 때 수정된 것으로 여겼으며, 수정란은 48시간동안 추가 배양하여 할구의 균등성, 할구파편의 포함정도에 따라 배아의 질적 등급을 평가하여 배아 발달상태가 양호한 배아만을 골라 배아 이식관을 이용하여 자궁내 이식을 시행하였다. 배아이식후에는 최소한 6시간 이상 안정시킨 후 귀가시켰다.

9. 황체기 지지 및 임신의 확인

황체기 결함을 예방하기 위하여 배아이식후 매일 황체호르몬 (Progesterone in oil; Progest, Samil Pharma., Korea) 30 mg을 근육주사 하였다. 배아이식후 12일째 혈중 μ -HCG검사로 임신여부를 확인하였고, 10.0 mIU/ml 이상을 임신으로 규정하였다.

10. 연구결과에의 분석

결과는 mean±standard deviation으로 기술하였고, 연구 결과에 대한 통계학적 분석은 Student' t-test와 oneway ANOVA를 병용하였고,

p<0.05인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성의 비교

환자의 평균연령은 1군에서 34.2±3.7세, 2군에서 36.2±4.7세, 3군에서 35.3±4.6세, 대조군에

서 35.3±4.8세로서 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 월경주기 제 2일에 측정된 기저 혈중 E₂ 농도는 1군에서 21.2±1.6 (pg/ml), 2군에서 19.3±1.3 (pg/ml), 3군에서 21.3±1.8 (pg/ml), 대조군에서 18.4±2.0 (pg/ml)로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 기저 혈중 LH 농도는 1군에서 9.3±0.6 (mIU/ml), 2군에서 11.2±1.2 (mIU/ml), 3군에서 7.9±0.8 (mIU/ml), 대조군에서 8.2±0.4 (mIU/ml)로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 기저 혈중 FSH 농도는 1군에서 8.4±0.6 (mIU/ml), 2군에서 11.3±1.5 (mIU/ml), 3군에서 13.6±1.8 (mIU/ml), 대조군에서 9.8±0.8 (mIU/ml)로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 과배란유도에 대한 난소반응의 비교

과배란유도시 투여된 hMG의 앰플수는 1군에서 22.5±5.7 앰플, 2군에서 24.8±6.9 앰플, 3군에서 32.4±5.9 앰플, 대조군에서 23.3±6.5 앰플로서 1군, 2군은 대조군과 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, 3군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다 (p<0.05). 그러나 hMG의 투여기간에 있어서는 1군에서 8.4±1.2일, 2군에서 7.8±1.6일, 3군에서 6.9±1.7일, 대조군에서 6.2±0.8일로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. hCG투여일의 월경주기일은 1군에서 11.6±1.3일, 2군에서 12.5±1.1일로서 대조군의 12.3±1.4일과 유의한 차이가 없었으나, 3군은 14.2±2.0일로서 대조군과 유의한 차이가 있었다 (p<0.05). hCG투여 당일에 질식 초음파상 관찰되는 평균 직경이 15.0 mm 이상 되는 난포의 수는 1군에서 5.3±2.7개, 2군에서 4.8±2.7개, 3군에서 3.5±1.8개, 대조군에서 5.8±1.8개로서 1군, 2군은 대조군에 비하여 다소

Table 2. Comparison of ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation among groups

	Group 1 (n=63)	Group 2 (n=57)	Group 3 (n=68)	Control group (n=84)
No. of ampules of hMG used	22.5±5.7	24.8±6.9	32.4±5.9*	23.3±6.5
Duration of hMG used (days)	8.4±1.2	7.8±1.6	6.9±1.7	6.2±0.8
Cycle day of hCG administration	11.6±1.3	12.5±1.1	14.2±2.0*	12.3±1.4
Response on the day of hCG administration				
No. of follicles>15 mm	5.3±2.7	4.8±2.7	3.5±1.8*	5.8±1.8
No. of follicles<15 mm	5.8±1.8	5.5±3.7	6.1±2.8	6.5±2.6
E ₂ (pg/ml)	2543±678	2435±768	1764±456**	2234±887
LH (mIU/ml)	13.5±3.4	11.8±1.7	13.5±1.7	12.3±1.7
FSH (mIU/ml)	19.3±7.9	21.5±8.4	18.9±7.4	22.4±2.7

Note) Values are means±S.D., *: p < 0.05. compared with control group, **: p < 0.001. compared with control group

Table 3. Comparison of clinical results of controlled ovarian hyperstimulation and pregnancy outcome among groups

	Group 1 (n=63)	Group 2 (n=57)	Group3 (n=68)	Control group (n=84)
No. of oocytes retrieved	10.5±2.4	9.3±2.8	6.4±4.6**	9.6±1.7
No. of mature oocytes	8.4±3.5	7.3±4.3	4.3±2.5**	8.4±2.8
No. of immature oocytes	2.8±2.0	2.1±1.8	2.6±1.1	2.4±1.3
No. of postmature oocytes	0.5±0.6	0.7±0.3	0.4±0.2	0.4±0.5
No. of embryos transferred	3.8±2.9	3.8±3.7	4.1±2.9	3.4±2.8
No. of clinical pregnancy/patients(%)	21/63 (33.6%)	17/57 (30.4%)	18/68 (27.5%)*	27/84 (32.5%)

Note) Values are means±S.D., *: p<0.05. compared with control group, **: p<0.001. compared with control group, Comparison of clinical characteristics of each groups

감소된 소견을 나타내었지만 유의한 차이가 없었던 반면에, 3군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다 (p<0.05). 그러나 15.0 mm이하의 난포의 수는 1군에서 5.8±1.8개, 2군에서 5.5±3.7개, 3군에서 6.1±2.8개, 대조군에서 6.5±2.6개로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. hCG투여일의 혈중 E₂농도는 1군에서 2543±678 (pg/ml), 2군에서 2435±768 (pg/ml)로서 대조군의 2234±887 (pg/ml)과 유의한 차이가 없었으나, 3군은 1764±456 (pg/ml)로서 대조군과 유의한 차이가 있었다 (p<0.001). 그러나 hCG투여일의 혈중 LH농도는

1군에서 13.5±3.4 (mIU/ml), 2군에서 11.8±1.7 (mIU/ml), 3군에서 13.5±1.7 (mIU/ml), 대조군에서 12.3±1.7 (mIU/ml)로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 혈중 FSH농도는 1군에서 19.3±7.9 (mIU/ml), 2군에서 21.5±8.4 (mIU/ml), 3군에서 18.9±7.4 (mIU/ml), 대조군에서 22.4±2.7 (mIU/ml)로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

3. 과배란유도와 임신율의 임상적 결과에 대한 비교

채취된 난자의 수는 1군에서 10.5±2.4개, 2군

에서 9.3 ± 2.8 개, 3군에서 6.4 ± 4.6 개, 대조군에서 9.6 ± 1.7 개로서 1군, 2군은 대조군과 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, 3군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.001$). 또한 성숙 난자의 수는 1군에서 8.3 ± 3.5 개, 2군에서 7.3 ± 4.3 개, 3군에서 4.3 ± 2.5 개, 대조군에서 8.4 ± 2.8 개로서 1군, 2군은 대조군에 비하여 다소 감소된 소견을 나타내었지만 유의한 차이가 없었던 반면에, 3군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.001$). 반면에 미성숙 난자의 수는 1군에서 2.8 ± 2.0 개, 2군에서 2.1 ± 1.8 개, 3군에서 2.6 ± 1.1 개, 대조군에서 2.4 ± 1.3 개로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 과성숙 난자의 수는 1군에서 0.5 ± 0.6 개, 2군에서 0.7 ± 0.3 개, 3군에서 0.4 ± 0.2 개, 대조군에서 0.4 ± 0.5 개로서 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 자궁 내로 이식된 배아의 수는 1군에서 3.8 ± 2.9 개, 2군에서 3.8 ± 3.7 개, 3군에서 4.1 ± 2.9 개, 대조군에서 3.4 ± 2.8 개로서 역시 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 임상적 임신율은 1군에서 33.6% (21/63), 2군에서 30.4% (17/57), 3군에서 27.5% (18/68), 대조군에서 32.5% (27/84)로서 1군, 2군은 대조군과 유의한 차이가 없었으나, 3군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$) (Table 3).

고 찰

체외수정시술을 시행하기 전에 임신율에 영향을 미칠 수 있는 여러 인자들을 파악하여 대상 불임 환자들에게 가장 적절한 치료를 제공함으로써 임신 성공률을 높이고자 하는 노력들이 계속되어 왔다. 체외수정시술 대상 환자에서 과배란유도 시행 전에 질식 초음파검사를 실시하여 난소낭종, 난관수종, 자궁근종 등의 골반내 구조물의 이상 여부에 관하여 기본적으로 검사하는 것은 일반화되어 있다. 이중 난소낭종은 체외수정시술을 위한 과배란유도 주기에서 임상적으로 흔히 경험하는 문제이다. 특히 임상적 증세, 내진을 포함한 이학적 소견 등으로 난소낭종이 진단되거나 의심되지 않더라도 체외수정시술을 위한 과배란유도전에 시행하는 질식 초음파검사서 난소낭종이 발견되는 경우가 많다. 과배란 유도전 난소낭종은 자연적으로 생기거나 이전 주기의 난포낭종이나 황체낭종이 지속되어 생길 수 있고 또한 이전 주기의 과배란유도후나 성선

자극호르몬 유리호르몬(GnRH-a)을 병행하여 투여한 주기에서 생길 수 있다.¹ 현재 체외수정시술을 위한 과배란유도시 가장 보편적으로 사용되는 방법은 성선자극호르몬 유리호르몬과 외인성 성선자극호르몬을 병행하여 투여하는 방법이다. 과배란유도시 GnRH-a 투여로 뇌하수체 전엽의 억제를 시도하는 과정에서 난소낭종이 발생할 수 있으며,^{2,12} 그 빈도는 약 10~29% 정도로 알려져 있다.^{2,3} GnRH-a투여후 난소낭종이 생성되는 기전에 대해서는 정확히 알려져 있지 않으나 추정되고 있는 기전들로는 첫째, GnRH-a 투여 직후의 성선자극호르몬의 급격한 증가로 인한 E₂, LH, FSH의 초기 상승 조절 활동에 의하여 난소낭종이 생성될 수 있으며, 둘째 GnRH-a가 난소 자체에 직접 작용하여 난소낭종이 생성될 수 있다는 기전 등이 제시되고 있다.² GnRH-a의 사용법에 있어서 장기투여법이 단기투여법에 비하여 난소낭종의 발생률이 낮은 것으로 보고되고 있는데, 이는 단기투여법의 경우 GnRH-a 투여후 성선자극호르몬의 혈중농도가 올라간 상태에서 외부로부터 성선자극호르몬이 다시 투여되어 단시간 내에 급격히 고농도의 성선자극호르몬에 노출되기 때문인 것으로 추정되고 있다.³ 장기투여법의 경우에는 황체기 장기투여법 및 난포기 장기투여법에서 난소낭종 발생률이 모두 약 20% 정도로 비슷한 빈도이나 난포기 장기 투여법의 경우는 환자당 생성된 난소낭종수가 더 많으며 낭종 흡인술후 체외수정시술시 채취된 난자의 수 및 수정된 난자의 수가 유의하게 적은 것으로 보고되고 있어서 시술성적이 황체기 장기투여법에 비하여 불량한 것으로 보고되고 있다.¹¹ 체외수정시술에 앞서 시행한 초음파검사서 난소낭종이 발견될 경우 난소낭종이 과배란유도에 미치는 영향에 대해서는 많은 논란이 있다. Thatcher 등(1989)은 직경 20.0 mm이상의 난소낭종이 존재할 때 과배란유도 중 반응이 나쁘거나 hCG 투여 후 E₂가 30%이상 감소하여 난자 채취를 취소한 경우가 많았으며 또 흡인된 난자의 수가 난소낭종이 없는 군에 비하여 유의하게 적었다고 보고하였다.⁸ 반면 난소낭종이 과배란유도에 별다른 영향을 미치는 않았다는 보고도 있다. Grazi 등(1988)은 hMG로 과배란유도시 난소낭종이 있어도 난포기나 황체기의 길이, 사용한 hMG의 애플수, 혈중 E₂의 최고치 등은 난소낭종이 없는 군과 유의한 차이가 없었다고 보고하였

으며,⁵ Hornstein 등 (1989)은 직경 10.0~40.0 mm 정도의 난소낭종이 있을 때 과배란유도의 취소율, 혈중 E₂값, 난포의 수, 흡인된 난자의 수 및 자궁내 이식한 배아의 수가 난소낭종이 없는 군과 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.⁴ 한편, Tummon (1988) 등은 과배란유도후 난소낭종이 생긴 환자에서 다시 과배란유도를 시행한 결과 혈중 E₂의 최고치, 난포의 크기와 수 등은 난소낭종이 없는 환자와 유의한 차이를 보였지만 과배란유도의 기간, 사용한 hMG의 앰플수, 황체기 P4 등은 유의한 차이가 없었고 난소낭종의 크기가 감소하였다고 보고하면서 난소낭종이 과배란유도의 금기증이 되지는 않는다고 보고하였다.¹³ 본 연구에서는 GnRH-a 황체기 장기요법을 시행한 과배란유도 주기에서 난소낭종이 발견된 환자를 난소낭종의 크기별로 분류하여 낭종 흡인술을 시행한 군과 비교하였을 때 난소낭종의 직경이 50.0 mm이하인 경우는 낭종 흡인술을 시행한 군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 없었던 반면에, 난소낭종의 직경이 50.0 mm이상인 경우는 낭종 흡인술을 시행한 군과 비교하여 통계학적으로 유의한 정도로 사용된 hMG의 앰플수가 많았고, hCG투여일의 월경 주기일이 길어졌으며, hCG투여 당일에 질식 초음파상 관찰되는 평균 직경이 15.0 mm이상 되는 난포의 수가 적었고 혈중 E₂농도가 낮았으며, 채취된 난자의 수와 성숙난자수가 적었고, 임상적 임신율이 낮음을 보여주었다.

이처럼 연구자마다 다른 결과를 얻는 이유는 과배란유도전에 발견된 난소낭종이 체외수정시술 결과에 영향을 미칠 수 있는 기전이 복잡하고 여러 요인들에 의하여 동시에 영향을 받기 때문 일 것으로 생각되며, 영향을 미칠 수 있는 가능한 변수로는 대상환자의 임상적 특성, 난소낭종의 양상 및 크기, 대조군의 선정기준, 과배란유도시 사용한 약제의 종류와 GnRH-a의 사용유무, protocol의 종류 등이 있으므로 본 연구만으로 난소낭종이 과배란유도와 체외수정시술의 결과에 미치는 영향에 대하여 정확하게 예측하는 것이 다소 한계점이 있을 수 있지만 향후 난소낭종이 있으면서 체외수정시술을 받아야만 하는 과배란유도주기에 있어서 유용한 정보가 될 수 있을 것으로 생각된다. 난소낭종이 체외수정시술 결과에 영향을 미칠 수 있는 기전으로는 첫째, 내분비적 혹은 측분비적 영향 (paracrine ef-

fect)으로써 난소낭종내에 합성, 저장되어있던 물질들이 분비됨으로 인하여 혈중 E₂가 증가하고 이로 인한 뇌하수체 되먹이기 기전에 의하여 뇌하수체 전엽축의 억제제가 지연될 수 있다.¹⁴ 또한 조기 황체화, 조기 LH급증 및 황체호르몬의 상승 등으로 인한 배란전기 난포의 성숙기 파괴가 발생할 수 있으며, 기능적으로 활동성인 난소낭종의 경우는 혈중 E₂치가 높은 환경을 조성함으로써 정상적인 난포 발달을 방해하여 난자의 질의 저하 나아가서는 배아의 질의 저하를 유발할 수 있다.⁷ 둘째, 물리적인 영향 (Mechanical effect)으로써 난포가 생성될 수 있는 공간을 감소시킴으로써 과배란유도시 난포수의 감소를 유발할 수 있다.⁷ 셋째, 난소낭종에 의한 혈류공급의 저하로 난포 성장의 장애가 발생할 수 있다.⁷

GnRH-a를 병행하여 시행한 과배란유도 주기에서 외인성 성선자극호르몬을 투여하기 전에 실시한 질식 초음파상 발견된 난소낭종의 치료 방법은 크게 두 가지 방법을 고려하여 볼 수가 있는데, 첫째는 난소낭종이 없어질 때까지 GnRH-a를 계속 투여하는 방법이다. 그러나 이 방법은 2주내지 3주의 추가 기간이 필요하며 치료비가 증가하는 단점이 있다.¹⁰ 둘째는 난소낭종을 흡인하는 방법인데 이는 과배란유도중 난포의 성장감시가 용이하고, 치료기간을 단축할 수 있고, 경제적으로 치료비를 줄일 수 있으며, 환자의 주소지가 병원으로부터 먼 경우 유용할 수 있다.¹¹ 그러나 난소낭종의 흔한 빈도에도 불구하고 흡인술의 시행여부에 대해서는 아직까지 논란이 있는데 Silverberg 등 (1990)은 과배란유도 주기전 질식 초음파상 발견된 난소낭종을 흡인하는 것이 과배란유도 시기가 늦어지는 것을 막을 수가 있고, 과배란유도시 난포감시를 용이하게 할 수 있는 장점이 있다고 한 반면에,¹⁵ Rizk 등 (1990)은 난소낭종군이 흡인군과 비교하여 혈중 E₂값, 사용한 hMG의 앰플수, 난포의 수 및 임신율에 유의한 차이가 없었으며 따라서 양측 난소가 모두 기능을 하는 경우에는 반드시 난소낭종 흡인술을 시행할 필요가 없다고 보고하였다.⁷ 본 연구는 체외수정시술을 위한 GnRH-a 황체기 장기요법을 시행한 과배란유도 주기에서 hMG를 투여하기 직전에 시행한 질식 초음파 검사상 난소낭종이 발견된 환자를 난소낭종의 크기별로 분류하여 낭종 흡인술을 시행한 군과 비교하여 난소낭종의 크기에 따른 과배란유도와 체외수정시

술의 결과에 미치는 영향을 알아보기 위하여 시행하였으며, 본 연구의 결과에 의하면 체외수정 시술을 위한 과배란유도에 앞서 시행한 초음파 검사상 난소낭종이 발견되어도 직경이 50.0 mm 이하 정도로 크기가 크지 않으면 낭종 흡인술을 시행한 군과 비교하여 난소의 과배란유도와 임상적 임신율에 큰 영향을 주지는 않을 것으로 생각되지만, 직경이 50.0 mm 이상인 경우는 낭종 흡인술을 시행한 군에 비해 과배란유도에 대한 반응과 임상적 임신율이 의미있게 낮으므로 난소낭종의 직경이 50.0 mm 이상인 경우는 체외수정 시술의 결과를 향상시키기 위해 과배란유도 시행전에 낭종 흡인술이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Segal S, Shifren JL, Isaacson KB, Leykin L, Chang Y, Pal L, et al. Effect of a baseline ovarian cyst on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1999; 71: 274-7.
2. Feldberg D, Ashkenazi J, Dicker D, Yeshaya A, Goldman G, Goldman J. Ovarian cyst formation: a complication of gonadotropin releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1989; 51: 42-5.
3. Sampaio M, Serra V, Miro F, Calatayud C, Castellvi RM, Pellicer A. Development of ovarian cysts during gonadotropin-releasing hormone agonists administration. *Hum Reprod* 1991; 6: 194-7.
4. Hornstein MD, Barbieri RL, Ravnika VA, Mcshane PM. The effects of baseline ovarian cysts on the clinical response to controlled ovarian hyperstimulation in an vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989; 52: 437-40.
5. Grazi R, Taney FH, Gagliardi CL, Khoury A, Von Hagen S, Weiss G, et al. The presence of ovarian cysts does not alter ovarian stimulation. Abstracts of 44th Annual Meeting of the American Fertility Society 1988; S29-30.
6. Ron-El, Herman A, Golan A, Raziell A, Soffer Y, Caspi E. Follicle cyst formation following long-acting gonadotropin releasing hormone analog administration. *Fertil Steril* 1989; 52: 1063-6.
7. Rizk B, Tan SL, Kingsland C, Steer C, Mason BA, Campbell S. Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54: 661-4.
8. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 812-6.
9. Keltz MD, Jones EE, Duleba AJ, Polcz T, Kennedy K, Olive DL. Baseline cyst formation after luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration is linked to poor in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64: 568-572.
10. 김연표, 김낙연, 김정훈, 강병문, 장윤석, 목정은. 자궁강내 인공수정을 위한 과배란유도 시 GnRH agonist 장기투여 후 생성된 난소낭종이 난소반응 및 임신율에 미치는 영향. *대한산부회지* 1997; 40: 591-598.
11. Ben-Rafael Z, Bider D, Menashe Y, Maymon R, Zolti M, Mashiach S. Follicular and luteal cyst after treatment with gonadotropin-releasing hormone analog for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 1091-4.
12. 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: 400-2.
13. Tummon IS, Binor Z, Henig I, Rawlins R, Radwanska E, Dmowski WP. Persistent ovarian cysts following administration of human menopausal and chorionic gonadotropins: an attenuated form of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1988; 49: 244-248.
14. Akin JW, Shepard MK. The effects of baseline ovarian cysts on cycle fecundity in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1993; 59: 453-5.
15. Silverberg KM, Olive DL, Schenken RS. Ovarian cyst aspiration prior to initiating ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J. In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1990; 7: 153-6.