: 31 4 2004
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 31, No. 4, 2004, 12

체외수정시술을 위한 과배란유도에 있어 GnRH Antagonist의 임상적 효용성과 혈중 호르몬 농도의 변화

서울대학교 의과대학 산부인과학교실[1], 서울대학교 의학연구원 인구의학연구소[2]

문신용[1,2] · 천은경[1] · 김상돈[1] · 최영식[1] · 지병철[1]
구승엽[1,2] · 서창석[1,2] · 최영민[1,2] · 김정구[1] · 김석현[1,2]

Clinical Efficacy and Hormonal Change of GnRH Antagonist in Controlled Ovarian Stimulation for IVF-ET

Shin Yong Moon[1,2], Eun Kyung Chun[1], Sang Don Kim[1], Young Sik Choi[1], Byung Chul Jee[1], Seung-Yup Ku[1,2], Chang Suk Suh[1,2], Young Min Choi[1,2], Jung Gu Kim[1], Seok Hyun Kim[1,2]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
[2]Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center,
Seoul National University, Seoul, Korea

Objectives: To evaluate the efficacy of GnRH antagonist cetrorelix in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) for in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and to determine changes in serum hormone concentrations during cetrorelix administration.

Methods: We performed a clinical trial on 30 patients undergoing COH with highly purified follicular stimulating hormone (HP-FSH) and gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRHant), cetrorelix. FSH was administrated from day 2 or 3 of cycle with fixed dose and adjusted according to individual response. 0.25 mg of cetrorelix was injected daily subcutaneously from stimulation day 5 until the day of hCG administration. Daily ultrasound monitoring was performed for growing follicles and serum levels of luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and progesterone were measured daily during cetrorelix administration. Up to 4 embryos were transferred.

Results: Mean age of enrolled patients was 32.0±3.4 years (mean ± S.D.). All of 30 patients underwent oocyte pick-up, and embryo transfer was done in 28 patients. The total and mean numbers of received oocytes were 196 and 6.5±4.7, the number of fertilized eggs was 111, and the fertilization rate was 56.6%. Total duration of FSH administration was 9.2±2.2 days and mean of 24.3±7.7 ampules of HP-FSH was administered. Total duration of cetrorelix administration was 5.7±1.9 days. Serum LH and progesterone levels were maintained in the range of 1.4~2.9 mIU/mL and 0.3~0.6 ng/mL, which respectively reflected effective prevention of premature LH surge. Clinical pregnancies were achieved in 9 patients, and overall clinical pregnancy rate was 30.0% per oocyte retrieval, and 32.1% per embryo transfer.

주관책임자: 문신용, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실
Tel: (02) 2072-2384, Fax: (02) 762-3599

Conclusion: GnRH antagonist is safe and convenient for COH for IVF-ET and effective with optimal pregnancy rate.

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

1978년 첫 시험관아기 탄생 이후 체외수정시술은 많은 발전을 거듭하였다. 특히 과배란유도 방법에 있어 클로미펜, 성선자극호르몬 등을 이용한 이전의 방법으로 황체호르몬 (luteinizing hormone, LH)의 조기 급상승 등 주기 취소율이 20%에 이르고, 이러한 난소 반응이 난자의 질 저하에도 영향을 미치는 것으로 알려져 이러한 반응을 극복할 수 있는 새로운 방법이 필요하게 되었다. 1984년 Porter 등이 과배란유도에 성선자극호르몬 방출호르몬 자극제 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)를 사용한 이후 GnRHa를 이용한 여러 가지 방법의 과배란유도 주기가 시행되었다. GnRHa의 효용성은 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비를 가역적으로 억제함으로써 LH의 조기 분비를 막아 미성숙 난포의 배란을 줄이는데 있는데, 이러한 효용성으로 GnRHa는 난소주기 조절에 중요한 역할을 해 왔고, GnRHa의 여러 제제들이 많이 개발되어 임상적으로 효과적으로 이용되어 왔다. GnRHa는 이전에 조기 배란으로 인한 주기 취소율이 20%까지 이르던 것을 2% 정도까지 감소시켰고, 불충분한 난포의 발달을 감소시켜 결과적으로 임상적 임신율을 높이는데 기여하였다.[1,2] GnRHa의 작용기전은 투여 직후의 flare up effect와 이후 뇌하수체의 LH 수용체의 탈감작을 이용한 것으로 지금까지 장기투여법, 단기투여법, 초단기투여법, 초장기투여법 등 여러 가지 방법이 개발되어 사용되고 있다. 특히 가장 효율적인 방법으로 알려진 장기투여법은 시험관아기 프로그램의 근간이 되어 왔다.[3] 그러나 GnRHa 작용기전의 특성상 치료 중 낭종이 형성될 수 있으며, 탈감작까지 10~14일의 시간이 필요하므로 상대적으로 치료기간이 길고 많은 양의 성선자극호르몬의 투여가 필요하며 결과적으로 치료에 많은 비용이 들게 된다. 또한 초기 임신을 간과할 가능성이 있으며, 이후 정상기능으로 회복되기 까지 오랜 시간이 걸려 황체기 보강을 하여야 하는 단점이 있다.[4] 비슷한 시기에 개발된 성선자극호르몬 방출호르몬 길항제 (gonadotropin-releasing hormone antagonist, GnRHant)는 초기에는 히스타민 분비의 부작용으로 인해 임상적으로 적용할 수가 없었으나, 최근 개발된 3세대 GnRHant는 이러한 부작용이 거의 없고 최소 유효용량이 0.25 mg으로 실제로 임상적 적용이 가능하게 되었다.[5~7] GnRHant는 GnRH 수용체에 결합함으로써 즉각적인 효과를 나타내는데 GnRHant 투여 후 수 시간 내에 난포자극호르몬 (follicular stimulating hormone, FSH)과 LH의 혈중 농도가 감소하는 것을 볼 수 있으며, 투여 중단 후에도 곧바로 뇌하수체 기능이 회복되는 것을 볼 수 있다. 이러한 다른 작용기전으로 난소자극 방법에 새로운 접근이 가능하게 되었으며, 여러 가지 성호르몬에 관계된 질환의 치료에 응용할 수 있게 되었다. 특히 GnRHant의 빠른 효과와 용량에 비례한 LH, FSH의 억제, 그리고 투여 중단 후 빠른 뇌하수체 기능의 회복으로 체외수정시술을 적은 부작용으로 훨씬 간단하게 시행할 수 있게 되었다. 또한 GnRHant는 다낭성 난소 증후군과 같은 여러 가지 부인과적 질환에도 효과적으로 이용할 수 있다.[8]

국외에서는 이미 여러 보고에서 GnRHant를 사용할 경우 수정율과 임신율에 있어서 기존의 GnRHa를 이용한 경우와 큰 차이가 없으며, 투여된 성선자극호르몬의 양과 투여기간이 줄어듦을 보고한 바 있으며,[9~11] GnRHa를 사용한 경우보다 보다 주기 취소율을 낮출 수 있고, 특히 저반응군에서 더 효과적이라는 보고도 있었다.[12,13] 그러나 국내에서는 아직 GnRHant를 이용한 과배란유도에 대한 임상자료가 부족한 것이 사실이다.

이에 본 저자들은 GnRHant의 임상적 효용성을 평가하고 관계된 여러 인자들을 관찰하여 실제로 체외수정시술에서 GnRHant를 사용하는 것이 안전하고 효과적인 방법인지를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 1월부터 2001년 11월까지 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 체외수정시술을 시행하였던 불임환자 중 여성의 나이가 19~39세이며, 월경주기가 24~35일이고 주기변동이 3일 이내로 대체적으로 규칙적인 월경주기를 보이며, 과거 체외수정시술을 실시한 횟수가 3회 이하이고 자궁에 이상이 없으며, 적어도 1개의 난소가 있는 환자를 1차적으로 선별하였고, 이후 다낭성 난소 증후군이 의심되는 환자, 즉 혈중 LH의 농도가 증가되었거나, 혈중 LH와 FSH의 비 (LH/FSH)가 2 이상이며 초음파 상으로 특징적인 다낭성 난소의 소견을 보이는 경우는 제외하였으며, 중등도의 자궁내막증, 또는 점막하 자궁근종이 있거나, 기저 혈중 FSH가 10 mIU/mL 이상인 경우, 과배란유도 시작 전에 직경 2 cm 이상의 난소 낭종이 있는 환자는 제외하였으며 이미 저반응군으로 알려진 환자 또한 제외하였다. 또한 진찰과 문진 및 혈액 검사와 소변 검사를 실시하여 심각한 내과적 질환이 있는 환자는 제외하였으며 배란유도 시작 전 6개월 이내에 호르몬제를 사용하였거나, 8주 이내에 경구피임제를 사용한 환자는 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 과배란유도

이상의 방법으로 선별된 환자 중, 서면 동의서를 작성한 환자 30명에게 체외수정시술을 위한 과배란유도를 실시하였다. 과배란유도를 포함한 체외수정시술의 제반 과정은 본 교실에서 이미 발표한 바와 같다.[14~17] 월경주기 2일 또는 3일째에 방문하여 질식 초음파 검사를 시행하여 골반내 이상 유무, 특히 난소에 직경 2 cm 이상의 난소 낭종이 없는 것을 확인한 후, 환자의 나이와 과거 환자의 내분비학적 반응을 통하여 유로폴리트로핀 (Metrodin-HP® Serono, Switzerland)의 용량을 정하여 매일 일정한 시간에 하복부에 피하주사하기 시작하였다. 유로폴리트로핀 (highly purified FSH, HP-FSH)의 용량은 GnRHant를 투여할 때, 즉 우성난포의 크기가 12~14 mm에 도달할 때까지 정하여진 초기 용량을 유지하였다. 과배란유도 5일째, 또는 난소의 반응이 없었던 경우는 우성난포의 크기가 12~14 mm에 도달한 후 GnRHant (Cetrotide® Serono, Switzerland) 0.25 mg을 매일 하복부에 피하주사 하였다. 이후 18 mm 이상의 난포가 1개 이상 확인되면 FSH의 투여를 중단하고 hCG (Profasi® Serono, Switzerland) 10,000 IU을 근육주사하여 난자의 성숙 및 배란을 유도하였다.

2) 난포성장의 관찰과 호르몬 검사

GnRHanta가 투여되는 전 기간에 걸쳐 질식 초음파를 통해 난포의 크기와 수를 관찰하였으며, 매일 채혈을 하였다. 이때 채혈은 항상 초음파 검사 후 GnRHant가 투여되기 전에 행하여졌다. 즉 과배란유도를 시작하는 날 FSH가 투여되기 전에 채혈하여, 혈중 LH, FSH, 에스트라디올 (estradiol, E_2), 프로게스테론 (progesterone), 인간 융모막 성선자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG)의 농도를 측정하였으며, GnRHant가 투여되는 전 기간에 혈중 LH, E_2, progesterone을 측정하였고, hCG 투여일의 혈중 FSH 농도를 추가로 측정하였다.

3) 난자채취

난자의 채취는 hCG 10,000 IU 근육주사 34~36시간 후 질식 초음파 유도하에 질벽을 통하여 난포의 천자 및 난자 흡입을 시행하였다. 난자를 포함하고 있는 난포액을 2 mL의 Dulbecco's phosphate buffered saline (D-PBS)을 포함하고 있는 난포액 수집통에 흡인하고, 그 직후 다시 2 ml의 D-PBS 용액을 관류시켜 난자 흡인 침 내에 남아 있는 난자가 없도록 하였다. 난포액과 D-PBS 용액이 들어 있는 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 혼합액의 양과 색을 기록하고 배양접시에 옮긴 후 해부현미경으로 난자의 존재 여부를 확인하였다. 난자의 존재가 확인되면 도립현미경으로 난자-난구세포 복합체 (oocyte-cumulus cell complex, OCCC)의 형태를 관찰하여 미성숙, 과성숙, 변성퇴화 난자 등으로 구분하였다.

4) 난자의 체외수정 및 ICSI (intracytoplasmic sperm injection) 시술

과배란유도 후 채취된 난자는 미리 처리된 정자로 수정시키고, 수정배양액이 들어 있는 배양접시로 옮겼다. 수정을 위하여 미성숙난자는 6~24시간,

성숙난자는 4~6시간 동안 37℃, 5% CO_2 배양기내에서 배양한 후 수정을 실시하였다. 수정 직전 정자 부유액 내의 정자의 운동성과 수를 검사한 후 추가 배양이 끝난 난자를 함유하고 있는 수정배양액 배양접시 내에 정자의 농도가 1~2×10^5/mL이 되도록 조정하여 수정하였다.

남성인자 불임환자의 경우에는 채취된 난자를 2 mL의 수정배양액이 들어 있는 배양접시에 옮긴 후 1~2시간 동안 37℃, 5% CO_2 배양기 내에서 배양하였다. 이후 난구세포를 제거하기 위하여 배양된 난자-난구세포 복합체를 0.1% hyaluronidase가 첨가된 D-PBS 용액에 옮겨서 30초간 Pasteur pipette을 이용하여 흡인과 방출을 반복한 후 수정배양액으로 옮겨 다시 Pasteur pipette의 직경을 달리하여 단계적으로 난구세포를 깨끗이 제거하고 3회 세척하였다. 난자는 도립현미경하에서 성숙도를 판정하며 제1극체 (first polar body)가 난자로부터 방출된 제2감수분열 중기 (Metaphase II) 난자만을 선택하여 2 mL의 수정배양액이 들어 있는 배양접시에 넣어 난자세포질내 정자 주입술, 즉 ICSI 시술 전까지 3~5시간 동안 37℃, 5% CO_2 배양기 내에서 배양하도록 하였다. ICSI 시술을 시행하기 직전에 난자의 성숙도를 재판정하여 제1감수분열 중기 (Metaphase I) 난자가 제1극체가 방출된 제2감수분열 중기로 진행하였으면 ICSI 시술의 대상 난자로 사용하였다.

ICSI 시술을 위한 유리모세관은 2% 세척제 (detergent)에서 초음파 세척 후 다시 초 순수 증류수에서 30분 동안 2회 초음파 세척하고, 100℃ dry-oven에서 건조 멸균한 후 사용하도록 하였다. 집게피펫 (holding pipette)은 유리모세관을 피펫 puller를 이용하여 피펫을 가늘고 길게 뽑은 후 microforge에서 자르고 불에 달구어서 (fire polishing) 내경이 15~20 μm, 외경이 100~120 μm 정도 되도록 연마하여 사용하도록 하였다. 주입피펫 (injection pipette)은 intracytoplasmic micro-pipette을 사용하였다. 각각의 피펫은 microforge로 30~40° 정도의 각도를 갖도록 구부려 사용하였다. ICSI 시술은 도립현미경에 장착된 1쌍의 미세조작기 (micromanipulator)를 이용하였으며, 준비된 집게 및 주입피펫을 3차원 수압식 미세조작기의 기구버팀목 (tool holder)에 고정한 후 미세주입기에 연결하였다.

준비된 운동성 정자를 oil이 덮여 있는 배양접시 내의 수정배양액 소적 (microdroplet)에 넣고 주입피펫을 이용하여 운동성이 있는 정자만을 골라 10% polyvinylpyrrolidone (PVP) 용액 소적에 넣어 정자의 운동성을 감소시키고, 주입피펫을 이용하여 정자의 중편부 (midpiece)에 물리적인 힘을 가하여 비활동화 (immobilization)시킨 후 비활동화된 정자를 꼬리 부위부터 주입피펫 내로 흡입하였다. 집게피펫을 이용하여 준비된 성숙난자의 방출된 제1극체가 6시, 또는 12시 방향이 되도록 난자를 고정한 후 주입피펫을 난자의 정중앙인 3시에서 9시 방향으로 찌르고 난자의 세포질 내로 정자를 주입하였다. 정자 주입시 주입피펫으로 난자의 세포질을 흡입하여 난막 (oolemma)이 정확히 관통되었음을 확인한 후 PVP 용액이 난자세포질 내로 들어가지 않도록 조심스럽게 정자와 흡입된 난자의 세포질을 다시 주입하였다. 정자의 주입이 완료된 후 oil이 피복된 수정배양액의 20 μl 소적 마다 1개씩의 난자를 넣어 37℃, 5% CO_2 배양기에서 배양하였다.

5) 배아의 자궁내 이식

정상적으로 수정된 배아에서 8세포기 까지 배아의 난할을 관찰하고, 할구의 균등성, 할구 파편의 포함 정도 등에 따라 배아의 질적 등급 (embryo grading)을 평가하였다. 이후 상실배 단계를 거쳐 포배기 단계에 이른 배아를 관찰하여 포배강의 형성 여부, 배아의 확장 여부 등을 기술하였다. 발달이 충분히 진행된 배아는 등급이 좋은 배아를 최고 4개까지 환자의 자궁강 내로 배아를 이식하였다. 배아의 자궁내 이식 후에는 최소한 4시간 정도 안정을 취하도록 하였다. 난자채취 당일부터 임신이 확인될 때까지 매일 progesterone in oil 50 mg (Progest® Samil Pharm, Korea)을 근주하여 황체기 보강을 실시하였다.

6) 임신의 확인

임신의 확인은 배아이식 후 제 10~12일에 혈중 hCG의 농도가 10 mIU/mL 이상이며 이식 후 3~4주에 질식 초음파에서 태낭이 확인되고 태아의 심박동이 관찰되는 경우를 임상적 임신으로 판정하였다.

결 과

서면 동의서를 작성한 30명에게 과배란유도를 시작하였다. 환자 30명의 나이는 32.0±3.4세이며, 불임의 원인을 살펴보면, 난관 요인 및 경증의 자궁내막증 등 여성측 요인이 14명 (46.7%), 남성측 요인이 8명 (26.7%), 남성과 여성측 모두에 원인이 있었던 경우는 7명 (23.4%), 원인불명이 1명 (3.3%)이었다. 기저 혈중 FSH 농도는 6.8±1.9 mIU/mL이었다.

30명 중 16명 (53.3%)이 ICSI를 시행하였고 16명 중 3명은 수술적인 방법으로 정자채취를 시행하였고, 각각 부고환내 정자 흡입술 (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA) 1례와 고환내 정자 추출법 (testicular sperm extraction, TESE) 2례였다 (Table 1, 2).

FSH 투여기간은 9.2±2.2일 (7~17일)이었으며, 투여된 FSH의 ampule 수는 24.3±7.7 (14~55)이었으며 GnRHant가 투여된 일수는 5.7±1.9일 (4~13일)이었다. 기저 혈중 estradiol의 농도는 32.4±12.4 pg/mL이고 GnRHant가 투여된 날의 농도는 304.2±200.1 pg/mL, hCG가 투여된 날의 농도는 1,112.9±961.7 pg/mL이었다.

GnRHant가 투여되는 동안 평균 혈중 LH 농도는 1.4~3.4 mIU/mL를 유지하였으며, 기저 혈중 LH의 농도가 4.5±1.4 mIU/mL인 것과 비교하여 낮아진 것을 볼 수 있다. 평균 혈중 progesterone 농도는 GnRHant 투여기간 동안 0.3~0.6 ng/mL를 유지하였으며 이상의 내분비학적 변화를 분석해 보면 내인성 LH surge는 일어나지 아니하였다 (Table 3, Figure 1).

치료를 시작한 30명 중 치료를 중단할 만한 부작용은 일어나지 않았으며, 2명에서 국소 반응이 일어났으나, 24시간을 넘기지 않았다. 채취된 난자의 수는 6.5±4.7개 (1~23개)였으며, 30명 모두에게서 난자채취가 가능하였으나, 2명에서는 배아의 이식을 시행하지 못했는데, 1명은 정자를 얻지 못해서, 또 1명은 미성숙난자의 채취로 ICSI를 시행하지 못하

Table 1. Clinical characteristics of 30 patients treated with GnRH antagonist

No. of patients	30
Mean age (yr)	32.0±3.4*
Mean body mass index (kg/m^2)	20.7±2.4*
No. of cycles	1.6±0.9*
ICSI§	16/30 (53.3%)
Ejaculated sperm	13
MESA†	1
TESE‡	2

*Expressed as mean ± standard deviation
§Intracytoplasmic sperm injection
†Microsurgical epididymal sperm aspiration
‡Testicular sperm extraction

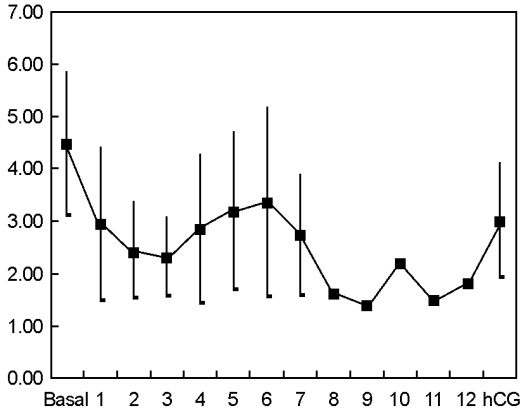
Table 2. Infertility factors of study subjects

Infertility factors	No. of cases (%)
Male factor	8 (26.7%)
Female factor	14 (46.7%)
Endometriosis	2 (6.7%)
Tubal factor	9 (30.0%)
Uterine factor	3 (10.0%)
Both male & female factor	7 (23.3%)
Unexplained	1 (3.3%)

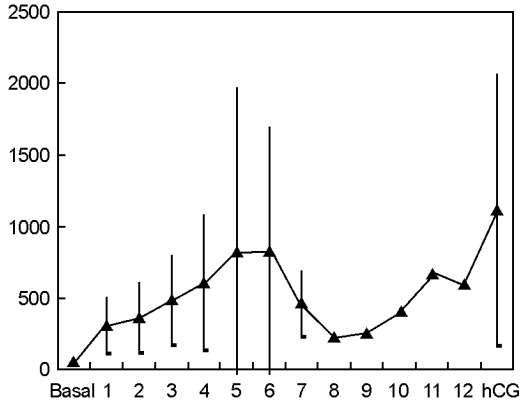
Table 3. Changes in serum hormone concentration

Hormone	Mean
Basal serum FSH (mIU/mL)	6.8±1.9*
Gonadotropin (HP-FSH)	
administration (days)	9.2±2.2*
doses (ampules)	24.3±7.7*
GnRH antagonist (cetrorelix)	
administration (days)	5.7±1.9*
doses (mg/day)	0.25
Estradiol (pg/mL)	
basal	32.4±12.4*
GnRHant day	304.2±200.1*
hCG day	1,112.9±961.7*

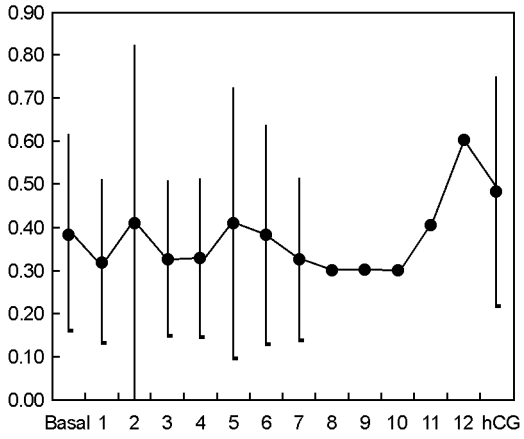
*Expressed as mean ± standard deviation



1-1. Serum LH (mIU/mL)



1-2. Serum estradiol (E_2) (pg/mL)



1-3. Serum progesterone (ng/mL)

Figure 1. Changes in serum hormone levels during GnRH antagonist administration.
Basal: basal serum level
hCG: serum level on hCG administration day

Table 4. Outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer

Parameter	Mean
Retrieved oocytes	6.5±4.7*
Fertilization rate	111/196 (56.6%)
Transferred embryos	2.9±1.3*
CES§	43.2±28.5*
Clinical pregnancy	
per ovum pick-up	9/30 (30.0%)
per embryo transfer	9/28 (32.1%)

*Expressed as mean ± standard deviation
§Cumulative embryo score

여 배아의 이식을 시행하지 못했다. 196개의 난자를 수정시켜 성공한 배아의 수는 111개로 56.6%의 수정율을 나타내었다. 이식된 배아의 수는 2.9±1.3개(1~4개)였다. 모두 11명에게서 hCG 양성이 나왔으나, 임상적으로 임신을 확인할 수 있었던 환자는 9명으로 배아이식 당 임신율은 32.1%, 난자채취 당 임신율은 30.0%였다 (Table 4).

30명 중 1명에서 중등도의 난소과자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)가 발생하여 입원치료를 받은 바 있으며 그 이외에 합병증은 없었다.

고 찰

1971년 Schally 등에 의해 시상하부에서 생성, 분비되는 GnRH의 decapeptide의 구조가 규명된 이래 특정 아미노산의 치환으로 GnRH agonist (GnRHa)가 개발되었다.[18] 이러한 GnRHa의 개발은 과배란 유도 중 조기 배란으로 인한 주기 취소율의 감소와 이와 더불어 주기 당 임신율을 높이는데 중요한 역할을 하게 되었다. 지속적인 GnRHa의 자극은 뇌하수체의 GnRH 수용체의 down-regulation을 유도하며, 결과적으로 뇌하수체의 억제를 유발하게 됨으로써 원하지 않는 시기에 LH surge가 일어나는 것을 막을 수 있다. 반면, 비슷한 시기에 개발된 GnRH antagonist (GnRHant)는 주사 후 비만세포의 괴사와 히스타민의 분비로 인한 아나필락시스 반응으로 국소 부작용 및 전신적 부작용이 발생하고 친유성의

성질로 인해 주사 후 교질화 현상이 발생하여 임상적 이용이 어려웠으나, 2세대 GnRHant에서는 이러한 부작용이 적게 나타났고 cetrorelix와 같은 3세대 GnRHant에서는 부작용이 훨씬 적게 나타날 뿐만 아니라 그 효과도 강화되어 임상적으로 효과적인 적용이 가능하게 되었다.[5,6,19,20]

GnRHant의 작용기전은 뇌하수체의 GnRH 수용체에 직접 작용하는 것으로 주사 후 수 시간 내에 성선자극호르몬의 억제효과를 볼 수 있으며, GnRH 수용체의 탈감작으로 인한 억제효과를 나타내는 GnRHa와 달리 GnRHant를 주입하게 되면 바로 gonadotropin이 분비가 억제된다.[21,22] 최근의 dose-finding study에서 조기 배란을 억제할 수 있는 최소 용량을 다회 투여요법 (Lubeck protocol)시 0.25 mg/day, 단회 투여요법 (French protocol)시 3 mg으로 보고된 바 있으며[7,19] Albino 등이 보고한 바에 따르면 cetrorelix를 사용한 체외수정시술주기에서 cetrorelix 초회 투여 후 수 시간 이내에 혈중 LH 농도가 떨어지는 것을 관찰할 수 있었으며 치료 중 LH surge는 관찰되지 않았고 hCG 투여일의 에스트라디올의 농도가 2,111±935 pg/mL로 정상적인 난포발달을 볼 수 있었다.[23] 본 연구에서도 매일 0.25 mg의 cetrorelix의 투여로 조기 배란을 효과적으로 막을 수 있었다.

Premature LH surge에 대한 명확한 근거를 보이는 자료는 없으나 통상 LH의 농도가 10 mIU/mL이고 동시에 프로게스테론의 농도가 1 ng/mL 이상으로 상승할 때 premature luteinization이라고 할 수 있는 바,[24] 본 연구에서도 antagonist가 투여 되는 동안에 측정된 혈중 LH, 프로게스테론의 농도를 보면 조기 배란이 일어나지 않은 것으로 생각할 수 있다. 또한 혈중 LH의 농도가 GnRHant를 투여하기 전부터 떨어져 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 이는 성선자극호르몬의 자극으로 난소에서 에스트라디올이 분비되고 이에 의한 음성 되먹이기 기전의 결과로 생각된다.

일반적으로 채취된 난자의 수는 난소의 기능과 난소 자극의 정도를 반영하므로 난자의 수가 많을수록 더 좋은 임신율을 나타낸다고 볼 수 있으며, 특히 배아의 수가 많을수록 생존출산율이 높은 것으로 알려져 있다. 본 임상 실험에서 30명의 환자에서 채취된 난자의 수는 평균 6.5개로 본 기관에서 발표되었던 다른 논문에 비하여 난자의 수가 다소 적으나 수정율이나 임신율에 있어서는 큰 차이가 없다. 또한 기존의 과배란유도 주기에서와 달리 모든 환자가 일정한 반응을 보이지 않았으며, 특히 통상의 저반응군이라 할 수 있는 환자, 즉 채취된 난자의 수가 3개 이하인 환자는 모두 7명이었다. 그러나, 7명 중 1명은 미성숙란의 채취로 ICSI를 시행할 수 없어 배아이식을 하지 못하였고 그 환자를 제외한 6명이 성공적인 배아이식을 할 수 있었고 이들 중 2명에서 임상적 임신을 확인할 수 있었으므로 이들은 임신율이 낮은 통상의 저반응군과는 달리 분류하여야 할 것으로 생각된다. 또한 Felberbrum 등에 의하면 GnRHant를 사용한 과배란유도 시 hCG를 투여하는 날 난포의 크기가 비교적 고르게 나타나는 것으로 난소과자극증후군의 빈도가 낮은 현상을 설명하고 있는데 이들에서는 작거나 중간크기의 난포가 거의 없었으므로 이러한 현상이 채취된 난자의 개수가 다소 적은 것과 관계가 있을 것으로 사료된다.[25]

본 논문에서 언급한 임상적 지표 이외에 GnRHant가 자궁과 난소에 미치는 영향에 대한 연구가 있다. 1998년 ganirelix dose-finding study group에서 나타난 결과를 보면, 0.25 mg의 antagonist가 가장 높은 임신율을 보였으며, 그보다 많은 용량에서는 오히려 착상율이 낮아진 것을 볼 수 있다. 그러나 다음 주기에 냉동 배아이식을 시행한 경우의 임신율을 비교해 본 결과 고농도의 GnRHant가 배아에 영향을 준다고 볼 수는 없다. 따라서 고용량에서 착상율이 낮았던 것은 GnRHant가 자궁내막의 GnRH 수용체에 직접 작용한 결과로 볼 수 있을 것이다. 이 밖에 GnRHant가 성선호르몬 분비에 미치는 영향에 대한 여러 논의에서도 아직까지는 GnRHant가 직접적인 영향을 주지는 않는 것으로 알려져 있으나 이에 대해서도 더 많은 연구가 필요하다.

GnRHant를 사용하는 경우 반감기가 짧기 때문에 황체기의 LH 농도에 영향을 주지는 않으나, 일반적으로 과배란유도 시에 long loop, short loop feedback으로 인해 황체기 결함이 있을 수 있으므로 일반적인 황체기 보강을 하는 것이 보통이다.

Ludwig 등이 보고한 바 체외수정시술에서 GnRH-

ant를 사용한 주기와 기존의 GnRHa 장기투여법을 비교한 meta-analysis에 따르면 cetrorelix를 사용한 경우 Grade III 이상의 난소과자극증후군의 발생이 통계적으로 유의하게 낮았다고 보고하고 있다.[26] 또한 1993년 독일에서 antagonist를 사용하여 탄생한 첫 아기로부터, 지금까지는 기형이나 발육정도에 차이가 없는 것으로 알려져 있다.[27,28]

국내에서도 GnRHant의 효용성을 비교한 연구결과가 보고된 것이 있는데 일반적으로 사용되는 GnRHa 투여법에 비하여 그 효용성이 있어 큰 차이가 없는 것으로 나타나 본 연구의 결과를 뒷받침한다고 할 수 있겠다.[29~31]

따라서 GnRHa를 완전히 대체할 수 있을 것으로 기대하기는 어렵겠으나 더 많은 임상연구를 통해 antagonist의 사용이 효과적인 환자를 분류해 내고 특히 객관적인 생화학적 지표를 찾아내어 각각의 환자에게 가장 적합한 방법을 사용할 수 있다면 보다 효과적인 과배란유도를 시행할 수 있을 것으로 사료된다.

본 임상실험에 있어 과배란유도시 GnRHant를 사용하는 것은 치료기간의 단축이나 투여된 주사제의 절감 등으로 환자의 고통을 감소시킬 수 있으며 기존의 임신율과 크게 다르지 않으므로 임상적으로 유용하리라 생각되며 또한 난소의 과자극을 방지할 수 있다는 면에서도 보다 바람직한 결과를 보일 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Porter RN, Smith W, Craft LL. Induction of ovulation for in vitro fertilization using buserelin and gonadotrophin. Lancet 1984; 324: 1284-5.
2. MacLachlan V, Besanko M, O'Shea F, Wade H, Wood C, Trounson A, et al. A controlled study of luteinizing hormone-releasing hormone agonist (buserelin) for the induction of folliculogenesis before in vitro fertilization. N Engl J Med 1989; 320: 1233-7.
3. Juan CB Del Gadillo, Ernst S, Ralf D, Ludwig W, Norbert L. Comparison of GnRH agonist and antagonist in unselected IVF/ICSI patient treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 102: 179-83.
4. Smitz J, Ron-El R, Tarlatzis BC. The use of gonadotropin-releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: experience from three centers. Hum Reprod 1992; 7: S49-66
5. Hahn DW, McGuire JL, Vale WW, Rivier J. Reproductive/endocrine and anaphylactoid properties of an LHRH-antagonist, ORF 18260 [Ac-DNAL1(2), 4FDPhe2,D-Trp3,D-Arg6]-GnRH. Life Sci 1985; 37: 505-14.
6. Behre HM, Klein B, Steinmeyer E, McGregor GP, Voigt K, Nieschlag E. Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix (SB-75) in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 393-8.
7. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 1997; 67: 917-22.
8. Reissmann TH, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and application of luteinizing hormone antagonists in treatment of infertility: an overview. Hum Reprod 1995; 10: 1974-81.
9. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod 2000; 15: 526-31.
10. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing

hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). Fertil Steril 2000; 73: 314-20.
11. Larry IB, Samuel JC, Bradley SH, Richard PD. A randomized prospective trial comparing GnRH antagonist/rFSH versus GnRH agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives prior to IVF. Fertil Steril 2003; 80: S104-5.
12. Stanley GP, Judith LB, Milton WM, John KT, Heather G, Renee M. Effect of GnRH antagonists on cancellation rates in IVF cycles. Fertil Steril 2003; 80: S182.
13. Sozos JF, Neri L, Shelley SE, Aby L, Arye H, Alex S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. J Assist Reprod Genet 2003; 20: 455-60.
14. 김석현, 지병철, 정경남, 김희선, 류범용, 오선경 등. 체외수정시술시 다태임신의 예방에 관한 연구: 배아 등급과 누적배아지수의 의의. 대한산부회지 1995; 38: 2333-46.
15. 김석현, 오수영, 지병철, 정병준, 김희선, 류범용 등. 고식적 체외수정시술시 3일째 배아 이식술의 효용성에 관한 연구. 대한산부회지 1999; 42: 457-63.
16. 김석현, 심순섭, 지병철, 최성미, 김희선, 류범용 등. 난자 세포질내 정자 주입술을 이용한 체외수정시술시 누적 임신율에 관한 연구. 대한산부회지 2001; 44: 492-500.
17. 김석현, 구승엽, 지병철, 김은경, 천은경, 김희선 등. 체외수정시술시 5일간의 체외배양을 이용한 포배기 배아 이식술에 관한 연구. 대한산부회지 2001; 44: 2000-9.
18. Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic FSH and LH regulating hormone: structure, physiology and clinical studies. Fertil Steril 1971; 22: 703-21.
19. Maria EC, Ciro C, Gian LB, Gianfranco S. GnRH antagonist. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 115: S44-56.
20. Karen LH. Gonadotropin-releasing hormone antagonists. Curr Opin Pharmacol 2003; 3: 660-6.
21. Felberbaum RE, Reissmann T, Kupker W, Bauer O, al Hasani S, Diedrich C, et al. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 61: 151-5.
22. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. Hum Reprod 1995; 10: 1974-81.
23. Albino C, Smitz J, Camus M, Bennink HC, Van Steiteghem AC, Devroey P. Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausagonadotrophin and gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix. Hum Reprod 1996; 11: 2114-8.
24. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. Hum Reprod 2000; 15: 1490-8.
25. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. Hum Reprod 2000; 15: 1015-20.
26. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albino C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 29-32.
27. Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M, Bonduelle M, Devroey P. Perinatal outcome of pregnancy after

GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. Hum Reprod 2001; 16: 1588-91.
28. Boerrigter PJ, De Bie JJ, Mannaerts BM, Van Leeuwen BP, Passier-Timmermans DP. Obstetrical and neonatal outcome after controlled ovarian stimulation for IVF using the GnRH antagonist ganirelix. Hum Reprod 2002; 17: 2027-34.
29. 이방현, 김정훈, 오영미, 김성훈, 채희동, 강병문. 체외수정시술을 위한 과배란유도에 있어 GnRH Antagonist 다회투여법과 GnRH Agonist 장기요법의 비교 연구. 대한산부회지 2003; 46: 1202-8.
30. 이은실, 김동호, 배도환, 이상훈. 저반응군 환자에서 GnRH Antagonist를 이용한 과배란유도의 효용성에 관한 연구. 대한산부회지 2003; 46: 1999-2004.
31. 정진호, 김동호, 이상훈. 보조 생식 시술의 과배란유도에서 GnRH antagonist를 사용한 minimal stimulation protocol의 임상적 효용성에 관한 연구. 대한산부회지 2004; 47: 38-44.