

GnRH Antagonist를 이용한 과배란유도

울산의대 서울아산병원

김 정 훈

서 론

체외수정시술 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)이나 난자세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)과 같은 보조생식술을 시행함에 있어 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)가 시술 성공을 위한 중요한 과정임은 틀림없다. 실제로 1980년대 중반 과배란유도를 위해 GnRH agonist (GnRH-a)가 도입된 이래 과배란유도 결과 및 체외수정시술 성적은 크게 향상되었다. 특히 GnRH-a를 이용한 down regulation 요법 즉 장기요법 (long protocol, LP)은 과배란유도 과정에서 발생 가능한 조발성 황체화호르몬 급상승 (premature LH surge)을 효과적으로 예방할 수 있을 뿐 아니라 난포의 집단화 및 난포 성장의 동시성 (synchronization)을 향상시킬 수 있고 난자 회수를 위한 일정 조절에도 도움이 되어 최근까지도 세계적으로 가장 흔히 사용되는 과배란유도법중 하나로 자리 잡고 있다. 그렇지만 이 과배란유도법의 경우 뇌하수체 탈감작을 유도하기 위해 미리 GnRH-a를 투여하여야 하는데 GnRH-a 투여초기 불필요한 성선자극호르몬의 상승을 유도하게 되고 이를 위해 소요되는 기간이 2주일 이상으로 길고 또한 GnRH-a의 전처치로 인해 약 13~20%의 환자에서 난소낭종이 발생할 수 있으며 자연임신 중 GnRH-a를 투여하게 되는 경우가 있을 수 있다는 단점이 있다. 이외에도 GnRH-a 장기요법의 경우 성선자극호르몬의 투여량이나 투여기간이 성선자극호르몬 단독투여법이나 GnRH-a 단기 또는 초단기요법 등에 비하여

길고 이에 따른 경제적 비용의 증가, 환자의 신체적, 정신적 부담 증가 등과 같은 단점들이 있다. 이에 GnRH-a 장기요법의 장점은 지니면서 기술한 바와 같은 단점들을 극복할 수 있는 방법을 연구하던 차 GnRH antagonist가 개발, 도입되기에 이르렀다.

GnRH antagonist가 합성되었던 초기에는 약제로서의 효능이 매우 낮고 또한 히스타민 유리와 관련된 부작용 발생이 매우 잦아 약제로의 사용이 불가능하였으나 1990년대에 들어서면서 이 같은 문제점들이 획기적으로 개선된 안전하고 효과적인 제 3세대 GnRH antagonist가 개발되었다. GnRH antagonist가 과배란유도를 위해 임상적으로 사용되기 시작한 것은 1999년 유럽에서 cetorelix (Cetrotide, Serono International S.A., Geneva, Switzerland)를 사용하면 서부터라 할 수 있다. 이 후 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도는 GnRH-a를 대체할 수 있는 새로운 과배란유도 방법으로 점차 위상이 커지고 있는 실정이다. GnRH antagonist가 적절한 효과를 나타내는 최소 용량이 0.25 mg이란 것이 1990년대 중반의 제 2상 임상 연구를 통해 밝혀진 이후, 이 용량을 난포기 중반 이후 하루 1회씩 hCG 투여일까지 투여하는 다회투여법 (multiple dose protocol)과 cetorelix의 경우 3 mg을 1회 투여하는 일회투여법 (single dose protocol)이 주된 사용 방법으로 자리잡고 있다. 현재는 cetorelix와 함께 ganirelix (Antagon, Organon, Oss, Netherland)도 제 3상 임상 연구를 마치고 임상적으로 사용이 가능한 GnRH antagonist로 출시되어 널리 사용되고 있다.

GnRH antagonist의 임상적 이용에 있어 현재는 과배란유도시 조기 황체화 (premature luteinization)

를 억제하기 위한 목적의 사용만이 승인되고 있다. 실제로 GnRH antagonist는 과배란유도시 조발성 LH 급상승을 효과적으로 예방할 수 있는 것으로 보고 되어 왔다. 더욱이 GnRH-a 장기요법과 비교하였을 때 GnRH antagonist를 사용한 과배란유도시 과배란 유도 기간 및 사용되는 배란유도제의 총량 등이 감소하게 되고 심각한 난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)의 발생 위험성 또한 감소하게 되는 등의 많은 장점이 있는 것으로 평가 되어 온다. 특히 최근 들어 체외수정기술을 최적화 할 수 있는 전략중 하나로 환자의 스트레스 최소화가 매우 중요하게 인식되고 있으며 이를 위한 구체적인 전략의 일환으로 동통의 최소화, 주사 기간의 단축, 편리성의 제고 등이 제안되고 있는 바 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도는 기존의 GnRH-a를 대신할 수 있는 유망한 방법으로 사료되는 바이다. 저자는 본 종설을 통하여 GnRH antagonist의 약물역동학적 특성, GnRH antagonist를 사용한 과배란유도 방법들, 난소 기능의 특성별 사용, 그리고 이의 사용과 관련된 문제점이나 논쟁점들에 대해 함께 생각해 보도록 하겠다.

약물역동학 (pharmacokinetics)

초기의 제 1세대 GnRH antagonist의 경우는 낮은

효능 및 히스타민 유리에 따른 부작용 이외에도 높은 소수성 (hydrophobic nature)으로 인한 주사 후 gel화 현상의 발생 등으로 인해 임상적 사용은 곤란하였다. 그렇지만 현재 임상적 사용이 가능한 두 가지의 제 3세대 GnRH antagonist, 즉 ganirelix와 cetrorelix의 경우엔 GnRH의 10개의 아미노산들 중 여러 위치에서 아미노산을 대체시킴으로써 위의 문제점들을 해결하도록 하였다. 즉 ganirelix의 경우엔 GnRH 고유의 1, 2, 3, 6, 8, 10 아미노산을, cetrorelix의 경우엔 1, 2, 3, 6, 10 아미노산을 다른 아미노산으로 대체하였는데 이는 Figure 1에서 보는 바와 같다. 이 같은 구조는 높은 용해도를 가지며 4~5곳의 친수성 (hydrophilic) 위치를 갖게 되므로, 체내에 투여되었을 때 조속히 광범위하게 흡수될 수 있다. 실제로 약제의 생물학적 이용도 (bioavailability)가 cetrorelix는 약 85%, ganirelix의 경우엔 90% 이상인 것으로 알려져 있다. 또한 두 제제의 체내 흡수도 매우 빨라 cetrorelix와 ganirelix 모두 혈중 최고 농도에 도달하는 시간은 1시간 가량 되며, 약제의 반감기는 ganirelix의 경우 약 16.2시간, cetrorelix 0.25 mg 제제의 경우 약 20.6시간, cetrorelix 3 mg 제제의 경우 약 62.8시간인 것으로 보고된 바 있다.

GnRH-a와 비교하여 GnRH antagonist는 뇌하수체로부터의 성선자극호르몬의 분비를 억제하는 약리학적 기전이 완전히 다르다. GnRH antagonist의 경

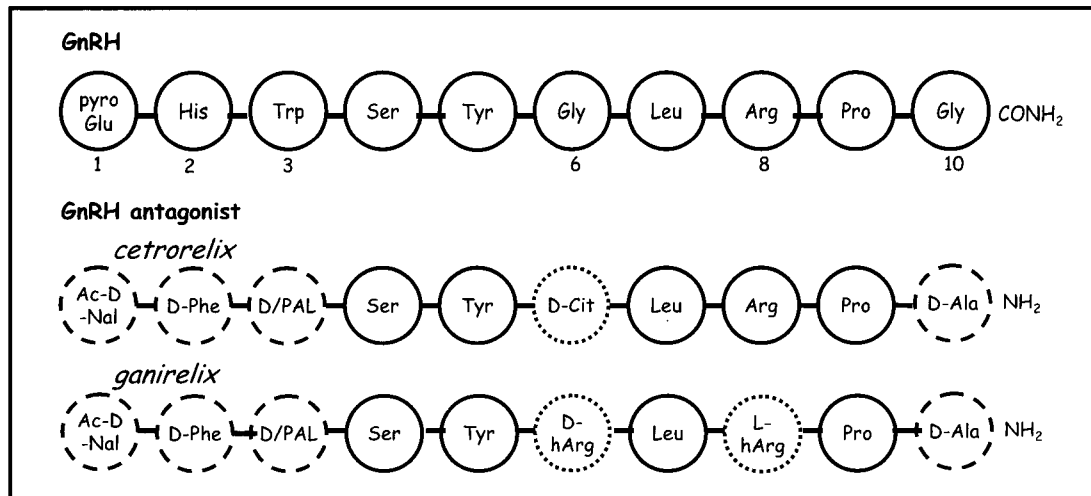


Figure 1. Structure of GnRH antagonist of the 3rd generation, cetrorelix and ganirelix, compared with GnRH itself.

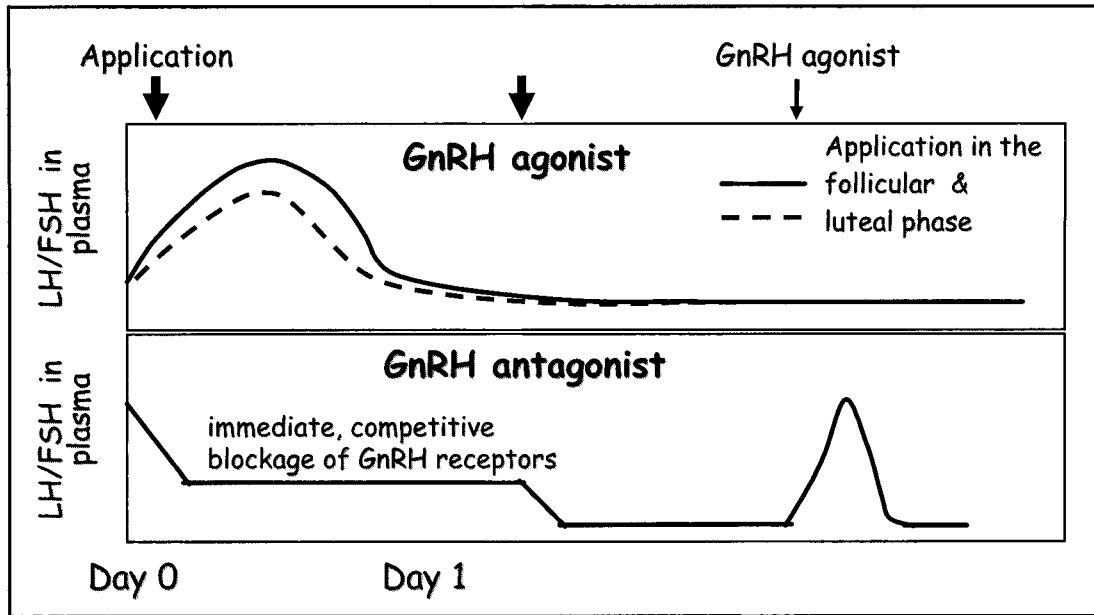


Figure 2. Pharmacokinetic characteristics of GnRH antagonist, compared to GnRH-a.

우 뇌하수체에 존재하는 성선자극호르몬 분비세포 (gonadotropes) 세포막의 GnRH 수용체에 경쟁적으로 결합한 후 단순히 결합한 상태로 머물러 있을 뿐 dimer를 형성해 세포내로 이동하지 않기 때문에 GnRH-a 사용 시에 나타나는 투여 초기의 불필요한 성선자극호르몬의 폭발적 분비 소위 "flare up" 현상을 피하면서 뇌하수체로부터의 성선자극호르몬 분비를 즉각적으로 차단하게 되는 것이다. 이 때 뇌하수체의 GnRH 수용체들은 GnRH antagonist에 의해 차단만 되어 있는 상태로 그 기능은 그대로 유지되고 있어 GnRH antagonist 투여 중에도 GnRH-a에 대해 반응을 보이게 된다 (Figure 2). 또한 GnRH antagonist의 경우 투여량 증가에 따라 뇌하수체로부터의 성선자극호르몬 분비 억제 기능도 강해지는 소위 "dose-dependent suppression"의 양상을 보이며, GnRH antagonist는 GnRH-a와 달리 약제의 투여를 중단하게 되면 즉시 뇌하수체의 기능이 회복된다는 장점이 있다. 이 같은 GnRH antagonist의 약물역동학적 특성은 과배란유도시 난포기 말까지 투여된 GnRH antagonist가 체내에 남아 지속적으로 배란 이후의 황체 기능에 좋지 않은 영향을 미칠 가능성을 적게 할 수 있으며, 또한 난소과자극증후군의

발생 위험성을 줄이기 위한 일련의 조치중 하나로써 난포의 숙성을 유도하기 위하여 사용되는 hCG 대신 GnRH-a를 투여하는 처치가 가능하도록 한다. 이와 관련된 그간의 연구 결과들을 종합해 보면 이 같은 방법으로 중증 난소과자극증후군의 발생빈도를 낮추는 데에는 도움이 되나 체외수정시술 결과 및 임신율, 유산율 등은 좋지 않았다는 것이 중론인 것으로 사료된다. GnRH-a와 비교하여 GnRH antagonist의 또 다른 차이는 GnRH antagonist의 경우 투여 용량에 따라 뇌하수체로부터 성선자극호르몬 특히 LH 분비를 억제하는 정도의 차이를 보이는 소위 용량 의존성 방식을 보인다는 점이다. 따라서 GnRH antagonist를 과배란유도에 사용하는 경우 내인성 LH 분비를 억제할 수 있도록 하는 최소 용량을 사용하도록 하는 것이 바람직할 수 있으며 필요 이상의 고용량을 사용하게 되는 경우엔 체외수정시술 주기에서 심각한 임신율의 저하를 초래할 수도 있다는 점을 주지하여야 할 것이다. 이 같은 GnRH antagonist의 내인성 LH 분비 억제작용은 내인성 GnRH와 적용된 GnRH antagonist 사이의 평형에 의존하는데, cetorelix나 ganirelix 모두 이 평형을 유지할 수 있도록 하는 최소 용량이 하루 0.25 mg인

것으로 알려져 있다. 즉 cetorelix와 ganirelix 모두 효과적인 최소 용량은 하루 0.25 mg인 것이다.

현재 시판되고 있는 GnRH antagonist인 ganirelix와 cetorelix 모두 심각한 부작용의 발생없이 안전한 것으로 알려져 있는데, 때로 주사 부위의 발적과 같은 국소 반응이나 경미한 두통, 피로감 정도가 발생 가능한 것으로 보고된다.

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법 (I)

체외수정기술을 위한 과배란유도 주기에서 GnRH antagonist로서 cetorelix 사용 시의 첫 번째 임신은 1994년 Diedrich 등과 Olivennes 등에 의해 보고된 바 있으며, ganirelix 사용 시의 첫 번째 임신은 1998년 Itskovitz-Eldor 등에 의해 보고된 바 있다.

과배란유도시 GnRH antagonist를 사용하는 주된 목적은 조기 LH 급상승을 예방하는 것이다. 그런데 GnRH antagonist의 경우 앞서 언급된 바처럼 투여 후 뇌하수체의 성선자극호르몬 분비세포에 존재하는 GnRH 수용체를 즉각적으로 단순 차단하여 즉각적인 효과를 나타내므로 과배란유도 과정에서 혈중 estradiol 농도가 상승하여 내인성 LH의 양성 되먹임을 유도할 위험성이 있는 시기에만 제한적으로 사용해서도 충분히 효과를 볼 수 있다. 따라서 이 같은 사실을 근거로 대표적으로 두 가지의 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법이 개발되어 사용되고 있다. 그들 중 하나는 소위 "Lübeck protocol"로 알려진 GnRH antagonist 다회투여법 (multiple dose protocol, MDP) (small daily dose protocol)이고, 다른 하나는 소위 "French protocol"이라고도 하는 GnRH antagonist 일회투여법 (single dose protocol, SDP)이다. 이 두 방법 모두 난소 자극을 위한 hMG나 FSH같은 외인성 성선자극호르몬의 투여는 초기 난포기 즉 월경 주기 제 2 또는 3일부터 시작된다. 이들 각각의 구체적 과배란유도법은 다음과 같다 (Figure 3).

1. GnRH antagonist 일회투여법 (single dose protocol)

GnRH antagonist 일회투여법은 GnRH antagonist

의 효과적인 하루 최소량보다 다소 많은 용량 즉 cetorelix 3 mg을 단 한 번 과배란유도 중에 투여하는 방법이다. GnRH antagonist의 투여 시점을 결정하는 방법에 따라 "fixed protocol"과 "flexible protocol (tailored protocol)"로 구별된다. 환자마다의 난소 반응을 고려하지 않은 채 무조건 난소 자극 제 6일째 또는 7일째 (ovarian stimulation day 6 or 7)로 고정시키는 방법을 소위 "fixed protocol"이라 하는데, 최근의 추세는 난소 자극 제 6일째를 투여 시기로 하는 견해가 우세한 것으로 생각된다. 반면 GnRH antagonist 투여 시점을 환자의 난소 반응에 따라 융통성을 갖고 조절하는 방법을 소위 "flexible protocol (tailored protocol)"이라 하는데, 이 때 GnRH antagonist는 혈중 estradiol 치가 400 pg/ml에 달했거나, 최대 성장 난포 즉 우성 성장 난포의 평균 직경이 14 mm에 도달한 때에 투여된다. 이 외의 보다 구체적인 GnRH antagonist 투여 시점 결정 방법들에 대해선 뒤에 다시 언급할 것이다.

일회투여법의 경우 위의 기준에 의거해 GnRH antagonist인 cetorelix를 일회 주사한 후 3일 뒤 까지도 난포의 성장, 발달 상태가 hCG를 투여할 시점에 도달하지 못한 소위 slow responder의 경우엔 cetorelix를 다시 한번 투여하게 된다. 과거엔 GnRH antagonist 추가 투여 시에도 동일한 용량 즉 3 mg을 투여하기도 하였으나 최근엔 대부분의 추가 투여 시엔 0.25 mg을 사용하고 이 후 hCG 투여일까지 이 용량을 매일 투여하게 된다 (Figure 3).

이같은 오늘날의 GnRH antagonist 일회투여법이 정립되기까지는 1995년과 2000년 Olivennes 등의 전향적 연구가 큰 기여를 하였다. 1995년 그들은 GnRH antagonist 일회투여법에서 조기 LH 급상승을 예방할 수 있는 cetorelix의 최소 효과적 용량을 찾기 위한 연구를 시행하였다. 그들은 cetorelix 2, 3, 5 mg을 각각 투여한 후 LH 급상승이 예방될 수 있는 기간 소위 "예방 기간 (protection period)"를 비교한 결과, 궁극적으로 cetorelix, 3 mg이 GnRH antagonist 일회투여법시 가장 적절한 일회 용량인 것으로 평가되었고 이 후 지금까지 GnRH antagonist 일회투여법시에는 3 mg이 사용되고 있다. 즉 cetorelix, 3 mg은 성선자극호르몬을 이용한 과배란유도시 성선자극호르몬 투여 3~4일간은 LH 급상

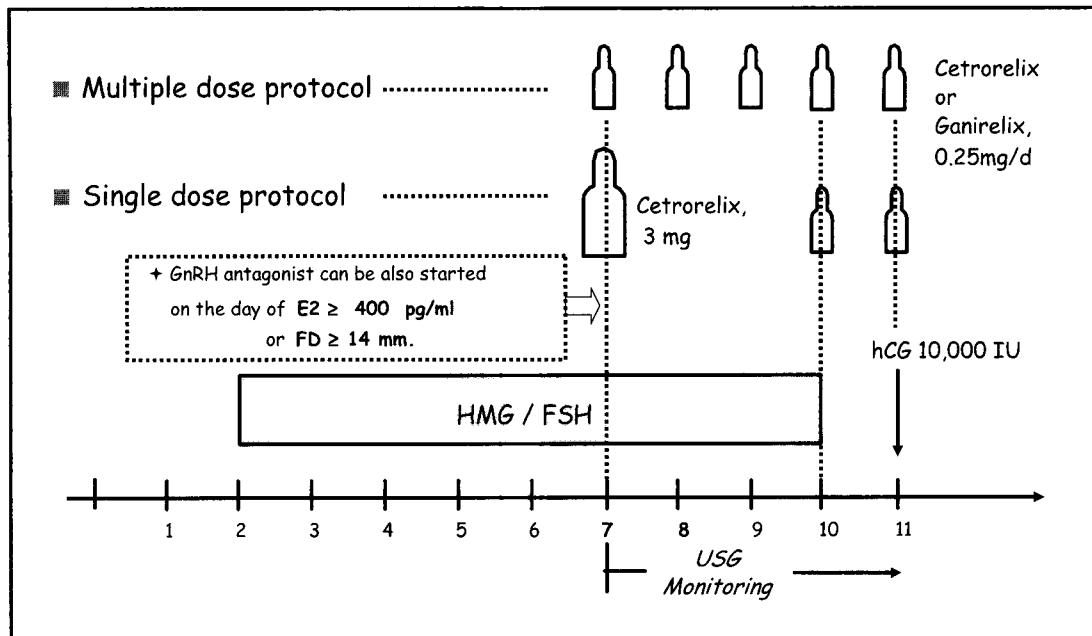


Figure 3. Controlled ovarian hyperstimulation with gonadotropins and GnRH antagonist : multiple dose protocol and single dose protocol .

승을 예방할 수 있는 용량으로 생각되고 있다. 2000년, Olivennes 등은 triptorelin depot 일회투여를 이용한 GnRH-a 장기요법과 cetorelix 일회투여법을 비교하여 일회투여법의 효과를 평가하기 위한 전향적, 무작위 연구를 시행한 바 있다. GnRH antagonist 일회투여법에 속한 115명의 환자들에서 성선자극호르몬 투여 제 7일째에 cetorelix, 3 mg을 일회 투여하였는데, 이들 중 9명에선 cetorelix, 0.25 mg 일회 추가 투여가 필요하였고, 2명에선 cetorelix, 0.25 mg 2회 추가 투여가 필요하였다. 이 연구의 결과 GnRH antagonist 일회투여법은 GnRH-a 장기요법과 마찬가지로 조기 LH 급상승을 효과적으로 예방할 수 있었다. 더욱이 GnRH-a 장기요법에 비해 투여된 성선자극호르몬의 용량 및 투여 기간을 감소시킬 수 있었으며, 회수된 난자의 수는 적었음에도 성숙한 난자의 비율과 수정율은 GnRH-a 장기요법과 유사한 결과를 보였다. 또한 난소과자극증후군의 발생빈도도 통계적 유의성엔 도달하지 못했으나 줄일 수 있었던 것으로 보고된다. 하지만 임신율은 통계적 유의성은 없었으나 GnRH antagonist 일회투여법 군에서 다소 낮았던 것으로 나타났다.

이외에도 이와 관련된 여러 연구가 시행된 바 있는데, 이들 중 "fixed protocol"로 GnRH antagonist 투여 시점을 결정하였던 몇몇 연구에선 GnRH antagonist 투여 직전에 이미 LH의 상승이 나타났던 것으로 보고하고 있다. 이 같은 연구들의 대부분에선 GnRH antagonist 투여일의 혈중 estradiol치가 이미 800 pg/ml 이상인 소견을 보였다. GnRH antagonist 투여 시점에 이미 LH 상승이 있었던 것으로 보고한 연구들 중 한 연구에선 cetorelix를 투여하는 시점에 이미 혈중 LH 농도가 10 IU/L에 도달해 있었는데, 그럼에도 불구하고 이 때 투여된 GnRH antagonist는 효과적으로 LH 급상승을 막을 수 있었으며 따라서 무사히 과배란유도 주기를 마칠 수 있었고 또한 난자 회수와 배아 이식도 성공적으로 할 수 있었고 22.2%의 임신율을 보였던 것으로 보고하고 있다. 이 같은 연구 결과는 과배란유도 과정에서 LH의 상승이 반드시 좋지 않은 영향을 주는 것은 아니란 점을 시사한다. 즉 과배란유도 과정에서 혈중 LH가 증가하기 시작했다 하더라도 급상승이 발생하기 전에 적절히 GnRH antagonist가 투여된다면 크게 문제가 되지 않을 수도 있다는 것이다. 그러므

로 GnRH antagonist 투여 시점에 이미 혈중 LH의 상승이 시작되었다 하더라도 그 시술 주기를 취소할 필요는 없으며 가능한 빨리 GnRH antagonist를 투여하도록 해야 할 것이다. 그렇지만 일단 혈중 LH가 상승되기 시작하면 대부분은 이후 적어도 24시간 이내에 LH 급상승이 나타나게 되므로 GnRH antagonist의 투여는 가능한 혈중 LH 상승 시작 전에 이루어 지도록 하는 것이 바람직한 것은 물론이나, 이미 LH의 상승이 시작된 경우라면 상승 시작 후 24시간 이내에는 이뤄져야 할 것이다.

2. GnRH antagonist 다회투여법 (multiple dose protocol)

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법들 중 현재 가장 널리 사용되는 방법이 GnRH antagonist 다회투여법이다. 이 방법은 1994년 Diedrich 등에 의해 처음으로 제안되었다. 이 과배란유도법에 있어서의 GnRH antagonist의 효과적 최소 용량은 cetrorelix와 ganirelix 모두 하루 0.25 mg인 것으로 알려져 있다. 다회투여법의 경우에도 일회투여법과 마찬가지로 GnRH antagonist 투여 시점은 "fixed protocol" 또는 "flexible protocol"에 의해 결정된다. GnRH antagonist 투여 시점을 "fixed protocol"로 결정하는 경우 과배란유도 제 5일째나 6일째로 GnRH antagonist 일회투여법시보다 앞당겨 잡는 경우도 있으나 최근의 추세는 다회투여법의 경우에도 일회투여법시와 동일한 방법으로 즉 과배란유도 제 6일 또는 7일째부터 GnRH antagonist를 투여하기 시작해 이 후 hCG 투여일까지 매일 하루 일회 0.25 mg씩 투여하는 것이다. "Flexible protocol"의 경우도 역시 일회투여법에서와 동일한 기준으로 GnRH antagonist 투여 시점을 결정하고 이 후 하루 0.25 mg씩 매일 hCG 투여일까지 피하 주사하도록 한다 (Figure 3).

GnRH antagonist가 과배란유도에 이용되기 전까진 가장 널리 사용되는 소위 "gold standard"라 할 수 있는 과배란유도법은 GnRH-a 장기요법이었다. 따라서 새로운 GnRH antagonist protocol의 효용성 및 효율성 등을 평가하기 위해선 GnRH-a 장기요법과 비교 분석되지 않을 수 없다. 과배란유도에 대한 대표적인 전향적 meta-analysis인 Cochrane review에

서는 5개의 연구를 포함하였는데 이중 4개는 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 연구였다. 이 연구들에선 월경 주기 2일 내지 3일째부터 recombinant FSH (rFSH)가 매일 피하 주사되었고 과배란유도 제 6일째부터 hCG 투여일까지 매일 GnRH antagonist인 cetrorelix 0.25 mg이 피하 주사되었다. 위의 연구들에서 대조군으로 과배란유도를 위해 GnRH-a 황체기 장기요법이 시행된 환자들이 채택되었다. 이들의 조사 결과 조기 LH 급상승 발생률, 중증의 난소과자극증후군의 빈도, 자연 유산율, 다태임신율, 주기 취소율 등에 있어 두 군간에 차이가 발견되지 않았다. 그러나 회수된 난자의 수, 획득된 배아의 수, 성장 난포의 수, 그리고 환자 당 임상적 임신율, 난자 회수 주기당 임상적 임신율, 배아 이식 주기당 임상적 임신율 등은 GnRH antagonist 다회투여군에서 다소 낮았던 것으로 나타났다. 그렇지만 hCG 투여일의 혈중 estradiol치, 사용된 성선자극호르몬의 양과 투여기간은 GnRH antagonist 투여군에서 유의하게 적었던 것으로 보고된 바 있다. 이외의 다른 연구자들도 GnRH antagonist protocol의 효용성을 GnRH-a 장기요법과 비교 평가하기 위한 연구를 시행하였는데 대부분 GnRH antagonist protocol 이용시 GnRH-a 장기요법에 비해 적은 양의 성선자극호르몬을 짧은 기간 투여하여 유사한 체외수정 및 임신 결과를 얻었다고 보고하였다 (Table 1). 이 연구 결과들을 살펴보면 GnRH antagonist가 이용되기 시작한 후 초기의 대부분 연구 결과들은 비록 통계적 유의성에 도달하지 못했지만 GnRH antagonist protocol을 이용한 경우의 임신율이 GnRH-a 장기요법에 비해 조금씩 모두 낮았다는 점이 이채롭다. 이러한 결과에 대한 분석은 뒤에 다시 언급하기로 한다.

저자는 2003년 체외수정시술을 위한 과배란유도 방법으로 GnRH antagonist 다회투여법과 GnRH-a 황체기 장기요법을 비교한 전향적 연구 결과를 보고한 바 있다. 당시 연구는 2000년 1월부터 2002년 9월까지 총 57명의 환자들을 대상으로 하였는데, 이 연구를 통해 위와 유사한 결과를 얻었다. 즉 과배란유도에 대한 난소의 반응을 두 군간에 비교해 보았을 때, 사용되었던 성선자극호르몬의 총 용량과 이의 투여 기간이 모두 GnRH antagonist 다회투여

Table 1. Comparison of ovarian stimulation results and pregnancy outcome between GnRH antagonist multiple dose protocol (MDP) and GnRH-a long protocol (LP)

	Total dose of Gn	Stimulation duration	Days of analogue Tx	E2 on HCG day	Cl. preg. rate (%)
Phase III European Cetorelix Study Group (2000)					
GnRH-ant MDP	23.6±8.5	10.6±2.3	5.7±2.3	1625±836	22.3
GnRH-a LP	25.6±7.6	11.4±1.8	26.6±3.2	2082±1049	25.9
Phase III European Orgalutran Study Group (2000)					
GnRH-ant MDP	1500 IU	9 (6~18)	5 (2~14)	1190	20.3
GnRH-a LP	1800 IU	10 (6~19)	26 (18~44)	1700	25.7
Phase III North American Ganirelix Study Group (2001)					
GnRH-ant MDP	1800 IU	8	4 (2~14)	2001	35.4
GnRH-a LP	2025 IU	10	22 (16~28)	2768	38.4
Phase III European & Middle East Orgalutran Study Group (2001)					
GnRH-ant MPD	1350 IU	9 (6~14)	5 (2~10)	1090	31.0
GnRH-a LP	1800 IU	11 (7~16)	26 (16~41)	1370	33.9
Kim et al (2002) Prospective, randomized study					
GnRH-ant MDP	31.7±8.7 amp	8.9±1.6	4.4±2.3	NA	28.6
GnRH-a LP	37.2±9.6	10.7±1.8	26.7±4.3	NA	34.5
Femke et al (2003) Prospective, randomized study					
GnRH-ant MPD	1350 IU	9 (6~14)	NA	2555 nmol/L	16.7
GnRH-a LP	1650 IU	11 (7~15)	NA	3407 nmol/L	17.8

범군에서 통계학적으로 유의하게 적었던 것으로 나타났다 (Table 2). HCG 투여일에 측정된 혈중 황체 호르몬 농도가 1.0 ng/ml 이상으로 나와 조기 황체화 현상을 의심할만한 환자는 두 군 모두에서 한명도 발견되지 않았다. 반면 회수된 성숙 난자 수 및 수정된 난자 수 등에 있어서는 GnRH antagonist 다회투여범군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 그 수가 적었고, 또한 채취된 난자의 수, 난자의 수정율, 1, 2 등급에 해당되는 양질의 배아의 수, 배아 이식된 배아의 수, 동결된 배아의 수 등도 GnRH antagonist 다회투여군에서 그 수가 다소 적었으나 통계학적 유의성은 없었다. 시술주기당 임상적 임신율은 GnRH antagonist 다회투여군의 경우 28.6%로 대조군에서의 34.5%에 비하여 다소 낮은 것으로 나타났다으나 통계학적 유의성은 없었다 (Table 2). 저자

는 이 연구를 시작하기 이미 10여년 전부터 많은 환자들을 대상으로 GnRH-a 장기요법을 이용한 과배란유도를 해 왔던 반면 GnRH antagonist를 사용해본 경험이 없었던 상태였다. 따라서 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도의 경험 부족이 위와 같은 당시의 연구 결과를 초래했을 가능성을 염두에 두고 이 후로도 지속적으로 동일한 조건으로 자료를 수집하여, 2000년 1월부터 2003년 12월까지의 연구 결과들을 다시 분석해 보았더니 성선자극호르몬의 총 투여 용량과 이의 투여 기간은 이전의 연구 보고에서와 동일하게 GnRH antagonist 다회투여 범군에서 GnRH-a 장기요범군에 비해 통계적으로 유의하게 적었던 것으로 나타났다. 그렇지만 채취된 난자 수, 성숙한 난자 수 등과 같은 체외수정 결과는 두 군간에 전혀 차이를 보이지 않았으며 임상적

Table 2. Comparison of IVF results and pregnancy outcome between GnRH antagonist multiple dose protocol (MDP) group and GnRH-a long protocol (LP) group (이 등, 2003) (2000. 1-2002. 9)

	GnRH antagonist MDP group	GnRH a LP group	p value
No. of patients	28	29	
No. of cycles	28	29	
No. of gonadotropin ampules	31.7±8.7	37.2±9.6	0.026
Duration of gonadotropin administration (days)	8.9±1.61	10.7±1.8	0.0008
No. of patients with serum p≥.0 ng/ml on the day of hCG injection	0	0	NS
No. of oocytes retrieved	7.8±2.6	8.4±2.8	NS
No. of mature oocytes	4.1±1.5	6.1±1.8	<0.01
No. of oocytes fertilized	3.8±1.4	5.6±1.7	<0.01
No. of grade I/II embryos	1.8±1.0	2.6±1.2	NS
Clinical pregnancy rate / cycle (%)	28.6	34.5	NS
Multiple pregnancy rate /clinical pregnancy (%)	3.6	6.9	NS
Miscarriage rate / clinical pregnancy (%)	3.6	3.4	NS

*Values are mean ± S.D., NS: not significant

Table 3. Comparison of IVF results and pregnancy outcome between GnRH antagonist multiple dose protocol (MDP) group and GnRH-a long protocol (LP) group (김 등, unpublished data) (2000. 1-2003. 12)

	GnRH antagonist MDP group	GnRH a LP group	p value
No. of cycles	102	137	
Total amount of gonadotropin (IU)	2213.2±403.7	2842.7±563.4	<0.001
Duration of gonadotropin administration (days)	9.2±1.6	10.9±2.2	<0.001
No. of patients with serum p≥1.0 ng/ml on the day of hCG injection	0	0	NS
No. of oocytes retrieved	8.6±3.1	8.8±3.4	NS
No. of mature oocytes	6.0±2.0	6.2±1.9	NS
No. of grade I/II embryos	3.3±1.2	2.9±1.1	NS
Clinical pregnancy rate / cycle (%)	33.3	34.3	NS
Multiple pregnancy rate /clinical pregnancy (%)	11.8	10.6	NS
Miscarriage rate / clinical pregnancy (%)	59	8.5	NS

*Values are mean ± S.D., NS: not significant

임신율도 각각 33.3%와 34.3%로 동일하였다 (Table 3). 이 같은 저자의 연구 결과는 GnRH antagonist 다회투여법을 적절히 잘 사용한다면 지금까지 과배란유도의 소위 "gold standard"로 자리 잡아온 GnRH-a 장기요법에 비해 적은 양의 성선자극호르

몬을 짧은 기간 투여하면서도 동일한 체외수정 결과 및 임신율을 얻을 수 있는 좋은 과배란유도법이 될 수 있다는 것을 시사한다. 2003년 Shapiro도 저자와 동일한 견해를 피력한 바 있는데 그는 유럽에서의 GnRH antagonist, Orgalutran 제 3상 연구 결과

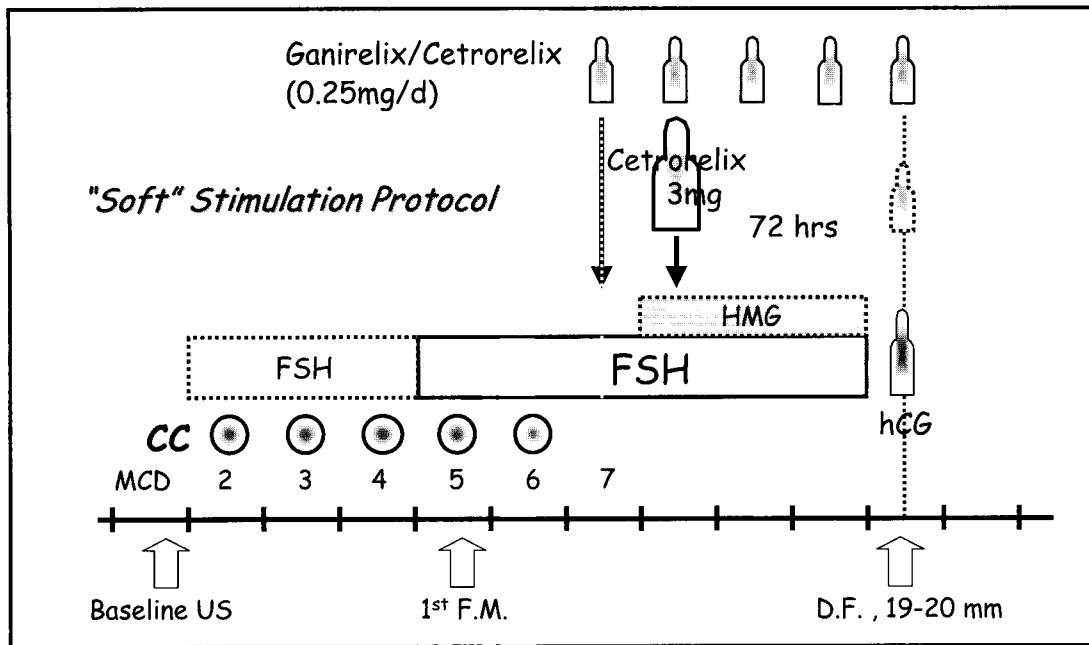


Figure 4. Soft stimulation protocol using GnRH antagonist.

들을 종합하여 연구 시작 전 이미 GnRH antagonist 사용 경험이 있었던 10개 센터와 경험이 전혀 없었던 10개 센터를 분리해 각각 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도와 GnRH-a 장기요법간의 임신율을 비교해 보았다. 경험이 있었던 센터에서의 임신율은 두 군간에 전혀 차이를 보이지 않았던 반면 경험이 없었던 센터에서의 임신율은 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도군에서 크게 낮게 나타났다. 이 같은 결과는 결국 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법을 숙지한 후에는 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도법은 GnRH-a 장기요법과 동일한 임신율을 보일 것이라는 점을 시사한다. 결국 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도법은 GnRH-a 장기요법에 비해 적은 양의 성선자극호르몬을 짧은 기간 사용해서도 GnRH-a 장기요법만큼의 성적을 낼 수 있는 유용한 방법이나 사용자가 과배란유도 방법을 충분히 이해하고 숙지해 사용하지 못한다면 제대로 성적을 올리기 어려운, 적어도 GnRH-a 장기요법보다는 까다로운 과배란유도법이라 할 수 있다.

3. 연자극법 ("soft" stimulation protocol)

GnRH antagonist의 개발은 최근에 체외수정기술

을 위한 과배란유도 방법으로 거의 그 자취를 감춰 가던 clomiphene citrate (CC) 또는 CC/성선자극호르몬과 같은 고전적 과배란유도법에 다시금 눈길을 돌리도록 하였다. CC나 CC+ 저용량 성선자극호르몬 투여법과 같이 비록 회수되는 난자의 수는 적으나 경제적이면서도 간편한 과배란유도법을 사용하면서 동시에 GnRH antagonist를 위에 설명된 다회 투여법이나 일회투여법 때와 동일한 방법으로 병행 투여할 때 (Figure 4), 조기 LH 급상승을 예방할 수 있게 되어 보다 향상된 체외수정 결과 및 임신율을 얻을 수 있게 된다. 실제로 1999년 Craft 등은 저반응군 (difficult responders)에서 과배란유도를 위해 C/C/성선자극호르몬을 사용시 추가로 GnRH antagonist를 병합 투여함으로써 보다 적은 양의 성선자극호르몬으로 많은 수의 난자를 얻을 수 있었던 것으로 보고한 바 있다. 연자극법을 이용한 과배란유도시 CC는 월경 주기 제 2일 또는 3일부터 투여하기 시작하며, FSH 같은 성선자극호르몬은 대개는 CC 투여 4일째부터 투여하기 시작한다. 그렇지만 환자의 난소 기능에 따라선 CC 투여와 동시에 성선자극호르몬 투여를 시작하기도 한다.

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법 (II)

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법은 이미 위에 설명하였듯이 크게 GnRH antagonist 일회투여법, 다회투여법 그리고 연자극법 등으로 분류해 볼 수 있을 것이다. 그렇다면 이제부터 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 방법에 대해 좀더 구체적으로 알아보도록 하겠으며 이와 관련된 논쟁점들에 대해 언급하고자 한다.

1. GnRH antagonist 투여 시작 시기의 결정

GnRH antagonist의 투여 시점을 결정하는 방법은 이미 설명된 바와 같이 크게 "fixed protocol"과 "flexible protocol (tailored protocol)"로 구별된다. 환자마다의 난소 반응을 고려하지 않은 채 과배란유도 제 6일째 또는 7일째에 일정하게 GnRH antagonist를 투여하는 방법을 "fixed protocol"이라 하는데, 최근의 견해는 과배란유도 제 7일째보다는 6일째를 투여 시점으로 하는 것이 우세한 듯하다. 반면 GnRH antagonist 투여 시점을 환자의 난소 반응에 따라 융통성을 갖고 조절하는 방법을 "flexible protocol" 또는 "tailored protocol"이라 한다. "Flexible protocol"은 혈중 estradiol 치가 400 pg/ml에 달했거나, 최대 성장 난포 즉 우성 성장 난포의 평균 직경이 14 mm에 도달한 때에 GnRH antagonist를 피하주사하는 방법이다. 이 때 난포의 크기는 GnRH antagonist 투여 시작 기준에 도달했으나 혈중 estradiol 치가 400 pg/ml에 이르지 못한 경우엔 GnRH antagonist 투여 첫날 FSH를 75 IU 추가 투여하는 것이 좋다. 최근 여러 학자들은 GnRH antagonist 투여 시점을 조금 앞당겨 최대 성장 난포의 평균 직경이 12~13 mm에 도달한 때로 하는 것이 좋다고 주장하기도 한다. 최근 체외수정기술의 추세는 환자의 스트레스를 최소화하려는 방향으로 진행되고 이러한 노력의 일환으로 가능한 채혈을 통한 혈액 검사 등을 최소화하려는 시도가 이루어진다. 따라서 "flexible protocol"로 GnRH antagonist 투여 시점을 결정하는 경우 이의 기준으로 혈중 estradiol 치를 이용하는 경우는 실제로 드물고, 주로 초음파 검사

상 난포 성장 양상을 흔히 이용하게 되는데, 실제로 흔히 이용되는 저자의 GnRH antagonist 투여 시점 결정의 기준은 다음과 같다. 첫째, 최대 성장 난포의 평균 직경이 14 mm에 도달한 경우, 둘째, 만일 성장 난포의 평균 직경이 12~13 mm에 도달한 수가 6~7개 이상 되는 경우라면 투여 시점을 조금 앞당겨 최대 성장 난포의 평균 직경이 13-mm에 도달한 경우, 셋째, 우성 난포의 수가 2개 이하인 경우엔 최대 성장 난포의 평균 직경이 14 mm에 달한 경우 GnRH antagonist를 투여 시작하나 첫 2일간은 투여 용량을 통상적 용량의 절반인 하루 0.125 mg만을 투여한다. 최대 성장 난포의 평균 직경이 14 mm에 도달한 시점에서 평균 직경이 12 mm 이상되는 총 난포수가 4개 이하라면 GnRH antagonist 투여 시작일에 FSH를 50~75 IU 추가 투여하는 것을 고려한다.

GnRH antagonist 투여 시점을 결정함에 있어 "fixed protocol"을 이용한다 해도 많은 경우에선 난소 발달에 미치는 좋지 않은 영향은 없으나, 특별한 경우 특히 배란유도제에 대한 난소 반응이 빠르게 나타나거나 과다하게 나타나는 경우엔 이 방법을 적용하게 되면 GnRH antagonist 투여 시점이 다소 늦어질 수 있어 조기 LH 급상승으로 인한 조기 황체화 현상을 효과적으로 예방하지 못할 수 있다. 또한 배란유도제에 대한 난소 반응이 지나치게 느린 경우엔 "fixed protocol"로 GnRH antagonist 투여 시점을 잡게 되면 불필요하게 일찍 GnRH antagonist를 투여하게 될 수 있는데 이 경우엔 내인성 FSH 분비를 지나치게 일찍 억제하게 되어 난포의 성장, 발달을 더욱 저해할 수도 있으며 불필요하게 많은 양의 GnRH antagonist와 과배란유도제 사용을 초래하고 과배란유도 기간을 길게 할 가능성이 높아진다. 2002년 Ludwig 등은 GnRH antagonist 다회투여법+fixed protocol, GnRH antagonist 다회투여법+tailored protocol, 그리고 GnRH antagonist 일회투여법+tailored protocol의 세 가지 과배란유도법을 비교한 전향적 무작위 연구에서 GnRH antagonist 투여 시점을 결정함에 있어 "tailored protocol"로 융통성을 갖는 것이 "fixed protocol"에 비해 투여되는 rhFSH와 GnRH antagonist의 양을 줄이면서 회수되는 난자 수는 증가시킬 수 있는 적절한 방법이라고

보고한 바 있다. 일부 학자는 "fixed protocol"과 "flexible protocol"간에 배란유도제에 대한 난소 반응이나, 체외수정시술 성적에 있어 별 차이가 없는 것으로 발표한 바도 있으나 저자를 비롯한 대다수 연구자들은 "flexible protocol"로 GnRH antagonist 투여 시점을 결정하는 것에 보다 우호적이다.

2. 경구용 피임제 (oral contraceptive, OC) 전 처치

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도의 경우 GnRH-a 장기요법과 달리 환자의 월경 주기 제 2일째나 3일째부터 과배란유도제를 투여하기 시작해야 하므로 시술 일정을 조절하는 것은 매우 곤란하다. 이 때 시술 일정의 조절 즉 scheduling을 위해 가장 쉽게 이용할 수 있는 방법이 OC를 사용한 전처치를 하는 것이다. OC는 저용량 단주기성 제제가 적절하며 적어도 14일 이상 투여하는 것이 바람직하나 투여 기간을 21일 이상으로 연장하는 것은 우려하지 않아도 될 것이며 투여 종료 후엔 OC가 투여되지 않는 휴식기가 4~6일 정도 필요하고 이 기간이 지난 후 배란유도제를 투여하기 시작한다. OC 전처치를 하는 경우 시술 일정의 조절 이외에 과배란유도전 내인성 성선자극호르몬의 억제를 통한 난소 반응의 개선 효과도 기대해 볼 수 있을 것이다. 그렇지만 실제로 OC 전처치가 시술 일정의 조절에는 도움이 되지만 적어도 정상 반응군에선 난소 반응이나 체외수정시술 결과를 향상시키는 것 같지는 않다.

저자는 체외수정시술을 시행하는 환자들을 대상으로 GnRH antagonist 다회투여법을 이용한 과배란유도전에 OC로 전처치 시행시 피임제 이용 기간에 따른 영향을 조사하기 위한 전향적, 무작위 연구를 시행한 바 있다. 85명의 불임환자들을 대상으로 OC를 14~21일의 단기간 사용하는 단기사용군과 22일 이상 사용하는 장기사용군 그리고 OC를 사용하지 않는 대조군으로 분류되었다. 연구 결과 과배란유도를 위해 사용된 성선자극호르몬의 총용량과 투여 기간, 채취된 난자 수, 성숙된 난자 수, 난자의 수정율, 1, 2 등급에 해당하는 양질의 배아 수, 배아 이식된 배아의 수, 임신율 등 모두 각 군간에 차이를 보이지 않았다. 따라서 OC를 이용한 전처치는

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 주기에서 과배란유도 시행전에 주기의 조절을 위해 성공적으로 사용될 수 있으며, 주기 조절을 위해 필요하다면 투여일을 22일 이상으로 길게 연장해서 투여한다 해도 OC 전처치가 과배란유도나 임신의 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도전 OC 전처치의 효과가 저반응군에선 정상 반응군과 달리 나타날 수 있다. 저반응군에서도 시술 주기의 조절 효과 이 외엔 다른 이점이 없다는 주장도 있으나 2003년 Copperman은 저반응군 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 OC 전처치를 한 경우 난자가 9개 이상 회수된 환자 수가 OC 전처치를 받지 않았던 환자군에 비해 유의하게 많았으며, 임상적 임신율도 유의하게 높았다고 보고한 바 있다. 즉 저반응군에선 OC 전처치가 시술 일정의 조절 이외에도 체외수정시술 성적의 향상에도 도움이 된다는 것이다. 2005년 저자의 저반응군을 대상으로 한 연구에서도 GnRH antagonist 다회투여법을 이용한 과배란유도전 OC 전처치는 시술 주기의 조절 이외 난소 반응 및 임신 결과에 도움이 되었던 것으로 나타났다.

3. LH add-back

GnRH antagonist의 경우 GnRH 수용체를 즉각적이고 경쟁적으로 차단하여 성선자극호르몬의 분비를 억제하게 되는데 이 때 FSH보다는 특히 LH 분비 억제 효과가 뚜렷한 것으로 알려져 있다. 더욱이 과배란유도제로 rhFSH를 사용하면서 고용량 GnRH antagonist를 투여하게 된다면 내인성 LH 분비는 소위 "minimal threshold" LH 치보다도 낮은 농도로 과다하게 억제되어 오히려 난포 발달에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 따라서 GnRH antagonist 투여 시점부터라도 LH를 보충해 주는 것이 좋을 것이란 주장이 제기되기에 이르렀다. 1999년 Schoolcraft 등은 GnRH antagonist 투여일에 hMG를 투여할 것을 제안하였고 이 후 LH add-back에 대한 여러 학자들의 연구가 있어 왔다.

LH add-back을 위해선 hMG, rLH 또는 저용량 hCG가 사용될 수 있다. 이론적으로 LH add-back을 위한 약제론 rLH가 가장 적절할 것으로 보이나 아

직 이에 대한 통제된 비교 연구는 찾아보기 힘들다. 2005년 Griesinger 등의 연구를 비롯한 LH add-back에 대한 연구 결과들을 종합해 보면 LH add-back을 위해 어느 약제를 사용하는 add-back을 하는 경우엔 hCG 투여일의 혈중 E₂ 치를 뚜렷이 증가시키고 과배란유도 기간을 줄일 수 있으나 체외수정시술 결과 및 임신율의 향상에는 도움이 되지 않았다는 것이다. 또한 LH의 추가 투여로 인한 조기 황체화 현상의 발생에 대한 우려는 GnRH antagonist가 적절하게 투여만 된다면 우려할 필요는 없는 것으로 생각된다. 그렇지만 LH add-back의 체외수정시술에 대한 효과를 입증하지 못했던 대부분의 연구들은 정상 반응군을 대상으로 한 연구였고 저반응군만을 대상으로 한 연구는 아니었던 바, LH add-back이 저반응군에서도 체외수정시술 결과나 임신율의 향상에 도움이 되지 않는다고 결론짓기 어렵다. 2003년 Copperman도 저반응군에서의 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도시엔 LH add-back이 도움이 될 수도 있을 것이라고 제안한 바 있으며, 저자 역시도 그의 견해에 동의하는 바이며 이에 대한 전향적, 무작위 비교 연구를 진행 중에 있다.

저반응군 (low responders)에서의 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도

체외수정시술을 위한 과배란유도 방법으로 GnRH antagonist 다회투여법을 불량 반응군 (poor responder)을 대상으로 시행하여 이 결과를 GnRH-a flare-up protocol과 비교한 Akman 등의 연구에서는 두 방법간에 유사한 결과를 보였는데 오히려 GnRH antagonist 다회투여군에서 다소 좋지 않은 결과가 도출되었다. 즉 두 군간의 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보였던 것은 hCG 투여일의 혈중 estradiol 치와 회수된 난자의 총수였는데 이들 모두 GnRH antagonist 다회투여군에서 적게 나타났다. 이외에는 두 군간에 유의한 차이를 보였던 것은 없었으나 회수된 성숙한 난자의 수, 수정율, 배아 이식당 임상적 임신율, 착상율 등에 있어 모두 GnRH antagonist 다회투여군에서 다소 낮은 성적을 보였고, 사용된 성선자극호르몬의 총 앰플수는 오히려 GnRH-a flare-up protocol군에 비해 다회투여군에서

다소 더 많았던 것으로 나타났다.

그렇지만 1999년 Craft 등은 체외수정시술 및 생식세포난관내이식을 시행받는 환자들 중 저반응군을 대상으로 CC/gonadotropins 과배란유도법과 CC/gonadotropins/GnRH antagonist 과배란유도법을 비교했던 연구에서 GnRH antagonist의 사용으로 인해 시술 주기의 취소율이 유의하게 감소되었고 적은 양의 성선자극호르몬 사용으로 더 많은 수의 난자를 얻을 수 있었으며, live birth rate도 11.8%로 비교적 만족할 만한 결과를 얻었던 것으로 보고하였다. 2001년 Nikolettos 등도 저반응군 환자들을 대상으로 GnRH antagonist 효용성을 비교한 연구에서 GnRH antagonist 사용시 외인성 성선자극호르몬의 용량 및 치료기간은 유의하게 감소시키면서 GnRH-a 장기요법과 유사한 체외수정 결과 및 임신율을 얻을 수 있다고 하였다. 2003년 Copperman도 기저 난포장 난포 (basal antral follicle)의 수가 6개 미만인 저반응군을 대상으로 GnRH antagonist protocol과 GnRH-a microdose flare protocol을 비교한 연구에서 GnRH antagonist protocol의 사용으로 시술 주기의 취소율을 유의하게 낮출 수 있었고 임신율을 유의하게 증가시킬 수 있었던 것으로 2005년 Cheung 등은 저반응군을 대상으로 fixed, multidose GnRH antagonist protocol과 GnRH-a 장기요법을 비교한 결과 시술 취소율, 성선자극호르몬 사용량, 과배란유도 기간, 얻어진 난자 수, 배아 수 등에 있어서는 두 군간에 차이를 보이지 않았으나, 이식된 배아 수가 GnRH antagonist 사용군에서 유의하게 많았고 임신율도 GnRH antagonist 사용군에서 비록 통계학적 유의성엔 이르지 못했지만 높게 나타나 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도가 저반응군 환자들을 위해 보다 적절할 수 있을 것이라고 하였다. 2005년 저자들은 저반응군 환자들을 대상으로 OC 전처치 후 GnRH antagonist 다회투여법 (1군), OC 전처치 없는 GnRH antagonist 다회투여법 (2군), 그리고 저용량 GnRH-a 장기요법 (3군)의 효용성을 비교하는 전향적 연구 결과를 보고한 바 있다. 이 연구에서 과배란유도에 사용되어진 rhFSH의 총용량과 투여기간은 제 3군에서 1군과 2군에 비해 더 많았으며, 채취된 성숙 난자 수, 난자의 수정율, 1, 2 등급에 해당하는 양질의 배아 수는 모두 제 2군에

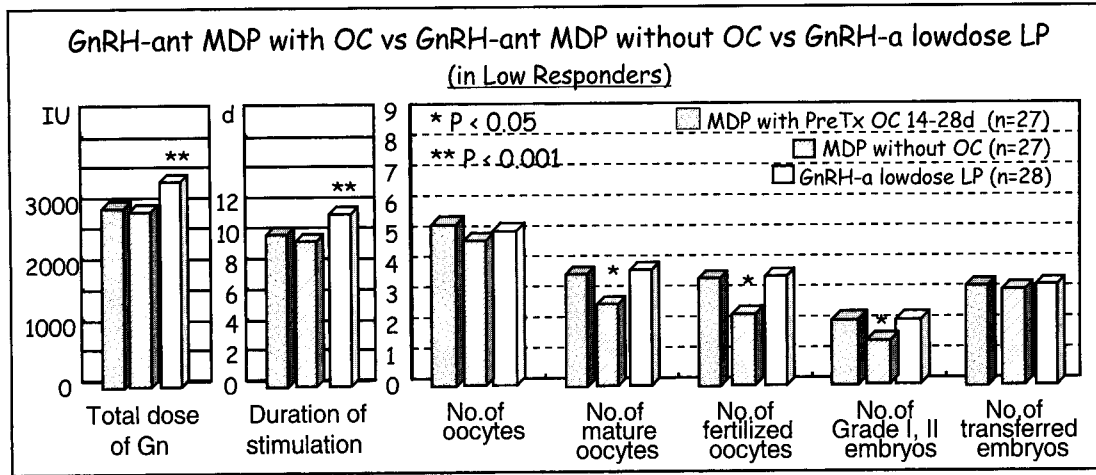


Figure 5. Comparison of results of COH and IVF among three groups (최 등, 2005).

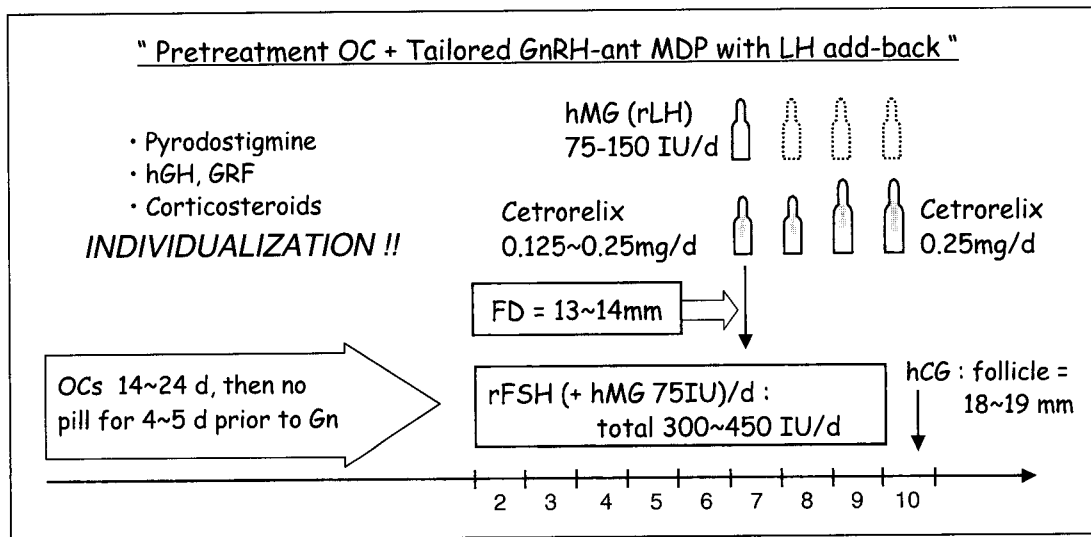


Figure 6. Optimal GnRH antagonist protocol for low responders.

서 유의하게 낮았다 (Figure 5). 임신율을 비교시 제 2군의 임신율이 제 1군, 3군에 비해 약간 낮았으나 통계학적인 의미는 없었다. 이 연구를 통해 OC 전 처치를 동반한 GnRH antagonist 다회투여법은 저 용량 GnRH-a 장기요법에 비해 과배란유도 기간과 rhFSH 투여 용량을 줄일 수 있으면서 유사한 난소 반응 및 임신율을 얻을 수 있는 유용한 방법임을 알 수 있었다.

따라서 GnRH antagonist protocol은 저반응군을 위

한 과배란유도 방법으로 일차적으로 선택될 수 있는 유용한 방법인 것으로 생각된다. 단 저반응군에서 과배란유도를 위해 GnRH antagonist protocol을 사용하는 경우 OC 전처치를 시행하는 것이 바람직할 것이며 LH add-back도 고려되어야 할 것이다. Figure 6은 저자가 제시하는 저반응군을 위한 GnRH antagonist protocol이다.

다낭성난소증후군 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 환자에서의 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도

PCOS 환자는 특징적으로 기저 혈중 LH 농도 및 남성호르몬 농도가 흔히 상승되어 있으며 이들의 난소는 성선자극호르몬의 자극에 매우 민감하기 때문에 과배란유도시 조기 황체화, 난소과자극증후군의 발생이나 태임신, 자연 유산 등과 같은 합병증의 발생빈도가 정상인에 비해 높다. 1985년 Fleming 등이 처음으로 GnRH-a를 PCOS 환자들을 위한 과배란유도에 사용했는데 그들은 GnRH-a 사용 시 임신율이 현저히 증가하였다고 보고하였으며, 이후 Dadson 등과 Homburg 등을 비롯한 여러 연구자들은 GnRH-a 사용은 조기 황체화 현상을 효과적으로 예방하고 임신율의 증가 및 자연 유산율을 저하시킨다고 하였다. 따라서 난포기에 증가되어 있는 LH 농도를 감소시키고 조기 황체화 현상을 예방하기 위해 GnRH-a를 사용하여 뇌하수체 기능을 억제 한 뒤 성선자극호르몬을 사용하는 과배란유도법이 PCOS 환자들에서 가장 보편적으로 사용되어지고 있다. GnRH-a 장기요법은 과배란유도에 사용시 조기 황체화의 예방은 물론 난포 성장 발달에 있어서의 일치성의 향상 및 그로 인한 성장 난포 수의 증가, 회수되는 난자 수의 증가, 성숙 난자 수의 증가 등으로 결국 임신율을 향상시키며 과배란유도 및 체외수정기술 일정의 조절에 유용하다는 장점이 있다.

GnRH-a 장기요법에 비하여 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도는 난포기 초기에 혈중 LH 농도가 흔히 상승되어 있는 상태이므로 이 같은 상황은 난포의 성장 일치성 및 난자와 배아의 질에 좋지 않은 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되며 또한 자궁 내막의 수용성 및 임신율에도 영향을 미친다 (Kolibanakis et al, 2003). 더욱이 PCOS 환자에서처럼 난포내 LH 및 남성호르몬의 상승이 뚜렷한 경우엔 이상과 같은 문제는 더욱 심각할 수 있다. 이에 PCOS 환자들에서의 GnRH antagonist 사용이 망설여져 왔으며 실제 발표된 연구보고도 미미하다. 1999년 Craft 등이 PCOS 환자들에서 클로미펜과

FSH를 병합사용한 과배란유도시 cetorelix를 후기 난포기에 사용하여 조기 황체화 현상을 효과적으로 예방할 수 있다고 보고하였다. 2002년 Bracero 등은 PCOS 환자들과 난관요인만을 가지고 있는 불임환자들을 대상으로 체외수정기술을 위한 과배란유도시 ganirelix를 난포기 후기에 이용시 두 군간에 성숙 난자 수나 착상율, 임신율에 있어 차이가 없음을 보였다. 또한 2003년 Elkind-Hirsh 등은 PCOS 환자들에서 ganirelix와 rhFSH인 follitropin-beta를 난포기 초기부터 병행 사용하여 만족할 만한 임신율을 얻을 수 있었다고 하였고, Hwang 등은 2004년 PCOS 환자들을 대상으로 OC 전처치를 시행한 뒤 cetorelix를 난포기 초기부터 성선자극호르몬과 병행 사용한 군과 GnRH-a 장기요법군을 비교시 두 군에서 유사한 체외수정기술 결과를 보였다고 보고하였다.

이 같이 우려했던 바와는 달리 PCOS 환자들에서도 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도가 유용하게 사용될 수 있는 것으로 속속 보고되고 있으며, 2005년 저자의 전향적 연구에서도 고무적인 결과를 얻을 수 있었다. PCOS 환자들을 대상으로 초기와 후기 난포기에 GnRH antagonist를 투여하는 다회투여법 (GnRH-ant MDPEL, 1군)과 후기난포기에만 투여하는 다회투여법 (GnRH-ant MDPL, 2군) 그리고 GnRH agonist 장기요법 (GnRH-a luteal LP, 3군)의 효용성을 비교하였다. 각 군에서의 구체적 과배란유도법은 Figure 7에서 보는 바와 같았다. HCG 투여일의 혈중 황체호르몬 농도나 자궁내막두께는 세 군간에 유의한 차이가 없었으나 혈중 estradiol 농도는 GnRH agonist 장기요법을 사용한 3군에서 1, 2군에 비하여 유의하게 높았다 ($p < 0.01$). 과배란유도에 사용된 rhFSH의 총용량과 투여기간은 3군에서 1, 2군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.001$, $p < 0.001$). 회수된 성숙한 난자 수, 수정된 난자 수, 1, 2 등급에 해당되는 배아 수는 GnRH-a 장기요법군인 3군에서 2군에 비하여 유의하게 많았으나, 1군과 3군 간엔 유의한 차이를 보이지 않았다 (Figure 8). 진행 중인 임신율도 세 군간에 차이가 없었다. 이상의 결과로 볼 때 GnRH antagonist 다회투여법 중 특히 초기와 후기 난포기에 투여하는 다회투여법 (GnRH antagonist MDP-EL)은 PCOS 환자들에서 과배란유

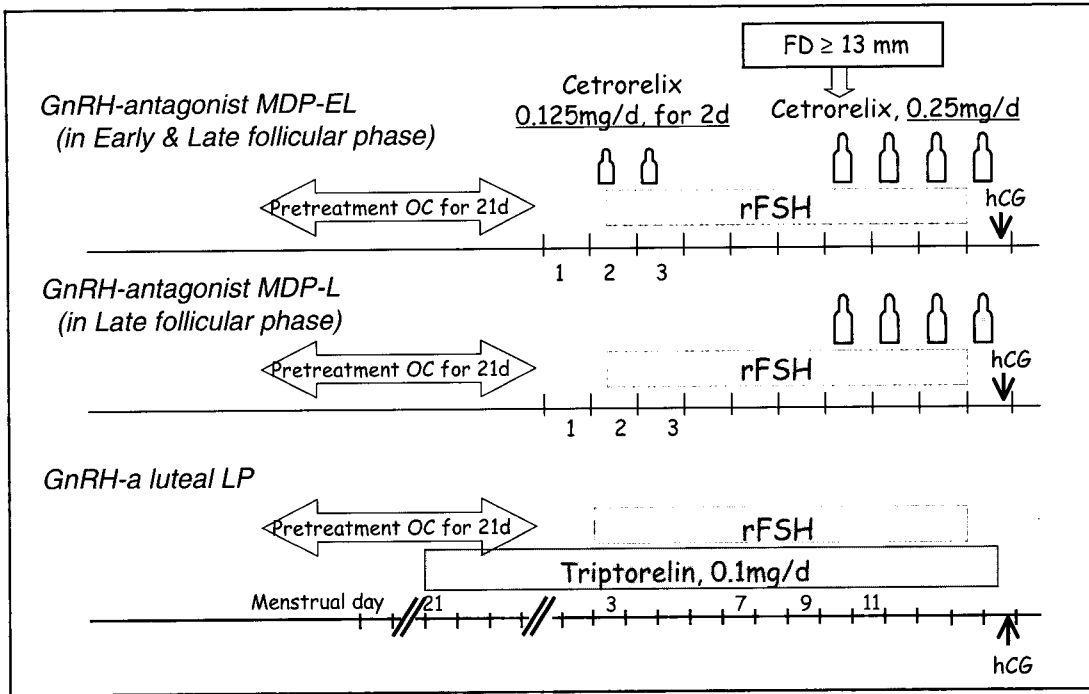


Figure 7. Three COH protocols for PCOS patients (Kim et al, 2004) (최 등, 2005).

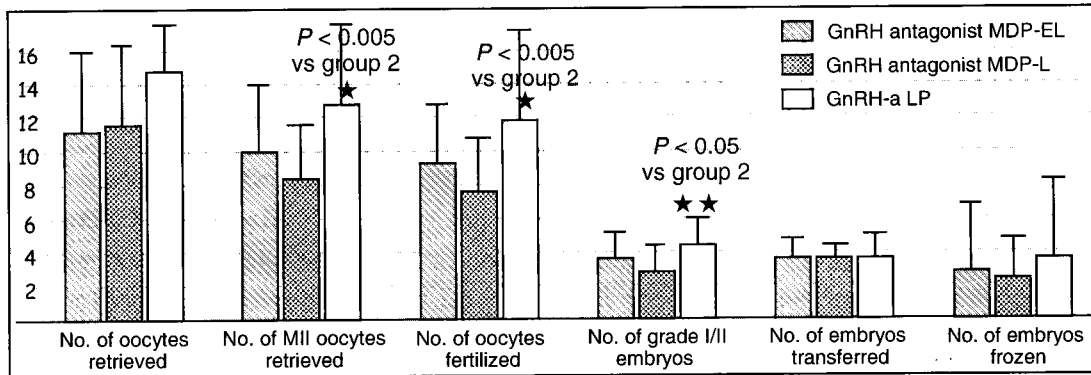


Figure 8. Comparison of IVF results among three groups (Kim et al, 2004) (최 등, 2005).

도의 결과나 임신 결과에 있어 GnRH-a 장기요법과 차이를 보이지 않으면서 rhFSH의 총용량과 투여 기간은 줄일 수 있으므로 효과적인 과배란유도 방법이라 할 수 있을 것이다. 따라서 GnRH antagonist MDP-EL은 체외수정술을 시행하는 PCOS 환자들을 위한 일차적인 과배란유도법으로 선택하여도 무방할 것으로 사료된다. Figure 9는 저자가 제안하는 PCOS 환자들을 위한 GnRH antagonist를 이용하는

과배란유도 방법이다.

GnRH antagonist의 사용과 관련된 문제점 및 결론

GnRH antagonist를 사용한 과배란유도는 GnRH-a 장기요법군에 비해 투여되는 성선자극호르몬의 총 용량과 투여 기간에 있어서의 감소 효과 및 환자의

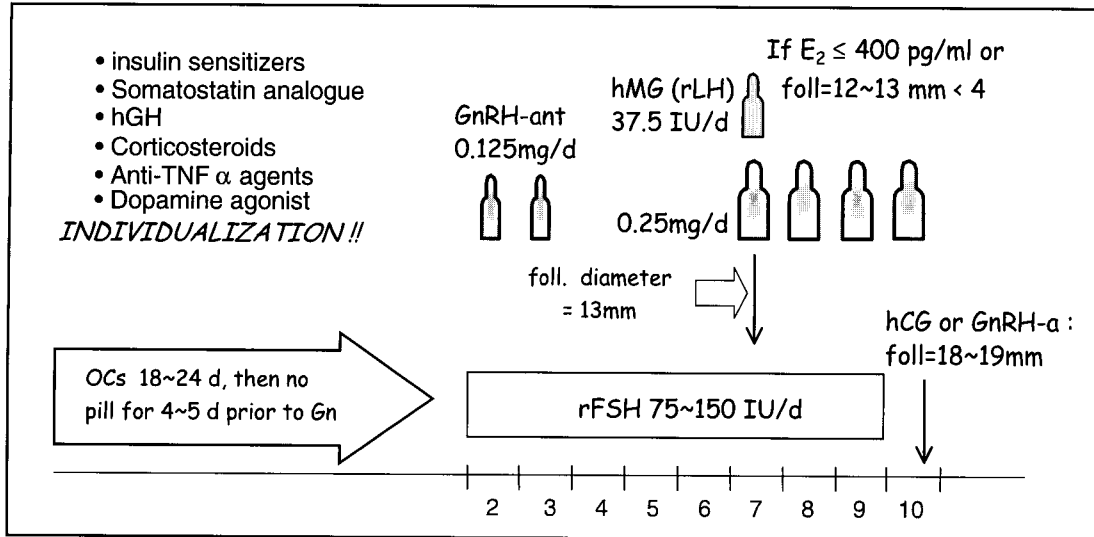


Figure 9. Optimal GnRH antagonist protocol for PCOS patients.

편리성 향상엔 분명히 뚜렷한 효과가 있는 것으로 판단된다. 그렇지만 GnRH antagonist 사용과 관련된 문제점들에 대해 고려하고 확인해야 할 부분들도 있다. 우선 GnRH antagonist가 직, 간접적으로 난소와 자궁내막에 좋지 않은 영향을 미칠 수도 있다는 점이다. 실제로 GnRH antagonist가 난포의 성장 및 자궁내막의 발달에 관여하는 세포의 세포분열 계획 (mitotic programming)에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다는 가설이 있다. 그러나 이러한 가설을 지지하는데 인용된 대부분의 연구는 체외 (in vitro)에서 시행된 것이기 때문에 이 같은 GnRH antagonist의 작용이 체내에서도 그대로 적용이 될 수 있을지에 대해선 확인을 필요로 한다. 또한 최근의 한 연구에선 수정란의 동결 및 융해 주기에서의 임상적 임신율을 근거로 고용량의 ganirelix를 사용했던 경우라도 수정란의 잠재능 (potential)엔 좋지 않은 영향을 주지 않는 것으로 보고된 바 있다. 이같이 고용량의 GnRH antagonist라도 수정란의 발달 및 착상에 해가 되지 않는다고 보고가 있지만 아직은 GnRH antagonist 자체에 의한 난소와 자궁내막에 대한 직, 간접적인 영향을 배제할 수는 없으므로 아직은 주의를 요하고, 가능한 불필요하게 과다한 용량의 GnRH antagonist가 투여되지 않도록 하는 것이 바람직할 것이다. 더욱이 과배란유도를 위한 성선자극호르몬

으로 rhFSH를 사용하게 되는 경우에는 동일 용량의 GnRH antagonist라도 소변에서 추출된 성선자극 호르몬을 사용하는 경우에 비해 과다하게 내인성 LH를 억제할 가능성이 있으며 이로 인한 내인성 LH의 결핍 상태는 오히려 난포 발달에 저해 요인으로 작용할 수도 있다는 점을 고려하지 않을 수 없다. 이 외에도 GnRH antagonist를 사용한 과배란 유도시 난포기 초기의 내분비 상태가 GnRH-a 장기 요법시와는 다른데, 특히 난포기 초기의 혈중 LH는 GnRH-a 장기요법시에 비해선 높은 농도를 보이게 된다. 더욱이 난자의 질 저하와 뚜렷한 관련성이 있는 고농도 tonic LH 소견을 보이는 PCOS 환자들에 있어서는 특히 이같은 상태가 결국 난자 질 및 배아의 질의 차이, 나아가 임신율과 유산율의 차이로 이어질 수도 있다는 점을 간과할 수는 없는 것이다. 따라서 저자의 GnRH antagonist MDP-EL protocol과 같은 극복 방안을 지속적으로 모색해 나가야 할 것이다.

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도시에는 과배란유도 과정에서 GnRH antagonist 투여 시기 및 투여 용량을 결정하는 것은 매우 중요하다. 현재까지의 많은 연구를 통해 GnRH antagonist 다회투여 시에는 하루 0.25 mg, 일회투여시에는 3 mg이 적절한 것으로 평가되고 있으며 그 용량에 대해선 이전

은 거의 없는 것으로 생각된다. 그리고 GnRH antagonist의 투여 시기에 있어서는 지금까지는 대부분 과배란유도 제 6일째에 투여를 시작하거나, 혈중 estradiol 치 또는 최대 난포의 평균 직경 등을 기준으로 투여 시점을 결정하여 왔다. 물론 지금도 이런 방법이 주류를 이루고 가장 적절한 것으로 생각되지만 지나치게 이들 기준에 집착할 필요는 없는 것으로 생각된다. 예를 들면 혈중 GnRH antagonist 농도와 체중 간에는 역의 상관관계가 존재하는 것으로 보고된 바 있는데, 따라서 GnRH antagonist 투여 용량이나 투여 시기를 결정함에 있어 통상적인 기준만을 고집하기보다는 환자의 체중 또는 체질량지수가 고려되어 탄력적으로 조절되어야 할 것이다. 이 외 과거 과배란유도에 대한 환자의 난소 반응 상태, 사용되는 성선자극호르몬 제제의 종류 등도 고려할 필요가 있을 것이다.

결론적으로 GnRH antagonist protocol은 정상반응군에선 물론 저반응군이나 PCOS 환자들을 위해서도 일차적으로 선택될 수 있는 유용한 과배란유도법으로 사료된다. 그렇지만 GnRH antagonist protocol을 효과적으로 사용하기 위해선 이에 대한 충분한 이해와 경험을 필요로 하는 적어도 GnRH-a 장기요법보다는 과배란유도 과정에서 고려하고 주의해야 할 점이 많은 방법으로 생각된다. 또한 개발되어 사용되기 시작한 지 그다지 오래되지 않은 방법인 만큼 지속적으로 자료를 수집하고 연구해 나가야 할 것이다.

참 고 문 헌

이방현, 김정훈, 오영미, 김성훈, 채희동, 강병문. 체외수정시술을 위한 과배란유도에 있어 GnRH antagonist 다회투여법과 GnRH agonist 장기요법의 비교연구. 대한산부학회지 2003; 46(6): 1202-8.

최정원, 김정훈, 이향아, 홍석호, 나희영, 이영진, 등. 체외수정시술을 받는 다낭성난소증후군 환자들에서 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도의 효용성. 대한산부학회지 2005; 48(3): 716-25.

최정원, 김정훈, 이향아, 홍석호, 나희영, 이영진,

등. 성선자극호르몬 길항제를 이용한 과배란유도에 있어 경구 피임제를 이용한 전처치가 체외수정시술의 결과에 미치는 영향. 대한산부학회지 2005; 48(4): 954-61.

최정원, 김정훈, 이향아, 홍석호, 나희영, 이영진, 등. 저반응군 환자들에서 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도시 경구 피임제 전처치의 효용성. 대한산부학회지 2005; 48(4): 987-95.

Albano C, Felberbaum RE, Smitw 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 cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetorelix Study Group. Hum Reprod 2000; 15: 526-31.

Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. Hum Reprod 2001; 16(5): 868-70.

Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 2002; 17: 874-85.

Bracero N, Jurema M, Vlahos N, Kolp L, Garcia J. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients have a favorable response to ganirelix acetate during controlled ovarian hyperstimulation (COH) for in vitro fertilization(IVF)-embryo transfer (ET). Fertil Steril 2002; 78(suppl 3): S149-50.

Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TTY, Yeung SY, Tjer CC, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2005; 20(3): 616-21.

Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. Fertil Steril 2003; 80(suppl 1): S16-24.

Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered "difficult responders" to GnRH agonist

- protocols ? *Hum Reprod* 1999; 14: 2959-62.
- Dadson WC, Hughes CL, Yancy SE, Haney AF. Clinical characteristics of ovulation induction with human menopausal gonadotropins with and without leuprolide acetate in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1989; 52: 915-8.
- Daya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonists protocols for pituitary desensitization in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001299.
- Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788 -91.
- Elkind-Hirsch KE, Webster BW, Brown C, Vernon MW. Concurrent Antagon and Follistim therapy for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2003; 79: 603-7.
- European Orgalutran Study. 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. *Hum Reprod* 2000; 15: 1490-8.
- European-Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001; 16: 644-51.
- 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 antagonist (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 151-5.
- Flemming R, Haxton MJ, Hamilton MP, MacCune GS, Black WP, MacNaughton MC, et al. Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of LHRH agonist and exogenous gonadotrophins. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 369-73.
- Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; 75: 38-45.
- Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K, Schroeder A, Schroer A, von Otte S, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1200-6.
- Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: 1211-6.
- Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59: 527-31.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotrophin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58(5): 888-96.
- Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, et al. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1993-2000.
- Kim CH, Lee YJ, Hong SH, Nah HY, Kim SH, Chae HD, et al. Efficacy of GnRH antagonist during early and late controlled ovarian hyperstimulation period in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF-ET. *Hum Reprod* 2004; 19 (suppl 1): i104.

- Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tourayne H, Van Steirteghem AC, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotrophin releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 79: 873-90.
- Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, et al. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17(11): 2842-5.
- Mannaerts B, Gordon K. Embryo implantation and GnRH antagonists: GnRH antagonist do not activate the GnRH receptor. *Hum Reprod* 2001; 15: 1882-3.
- Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 202-7.
- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, et al. The single or dual administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1994; 62: 468-76.
- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998; 13: 2411-4.
- 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 (LHRH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LHRH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.
- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3): 279-90.
- Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Embryo implantation and GnRH antagonist: ovarian actions of GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2001; 16: 608-11.
- Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 683-8.
- Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, Schlenker T, Hamilton F, Meldrum DR. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 72: 604-9.
- Shapiro DB. Introduction. *Fertil Steril* 2003; 80(suppl 1): S1-7.
- Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase function. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 55-63.