체외수정시술의 반복적인 실패 환자에서 옥시토신 길항제 주입이 착상 및 임신에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과

안준우 · 김정훈* · 김소라 · 전균호 · 김성훈 · 채희동 · 강병문

Effects of Administration of Oxytocin Antagonist on Implantation and Pregnancy Rates in Patients with Repeated Failure of IVF/ICSI Treatment

Jun-Woo Ahn, Chung-Hoon Kim*, So-Ra Kim, Gyun-Ho Jeon, Sung-Hoon Kim, Hee-Dong Chae, Byung-Moon Kang

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Objective: This study was performed to evaluate the effect of oxytocin antagonist on the outcome of IVF/ICSI cycles in infertile patients with repeated failure of IVF/ICSI treatment.

Method: Forty patients who had experienced two or more failures of IVF/ICSI treatment without low ovarian reserve, were recruited for this prospective randomized study. All patients received controlled ovarian stimulation (COS) using GnRH antagonist multidose protocol (MDP). For the intervention group, intravenous administration of atosiban (mixed vasopressin V_{1A}/oxytocin antagonist) started with a bolus dose 6.75 mg one hour before embryo transfer (ET) and continued at an infusion rate of 18 mg/hour. After ET, administered atosiban was reduced to 6 mg/hour and continued for 2 hours. The main efficacy endpoints were clinical pregnancy rate and implantation rate.

Results: Patients' characteristics were comparable in the intervention and control groups. COS parameters and IVF results were also similar. The number of uterine contractions for 3 minutes measured just before ET was significantly lower in the intervention group than control group (3.5±1.4 vs 8.7±2.2, p<0.001). While there was no statistically significant difference in the clinical pregnancy rate between control group and intervention group (20.0% and 40.0%, p=0.168), the implantation rate was significantly higher in the intervention group, with 16.9% (11/65) compared with 6.0% (4/67) in the control group (p=0.047). There were no differences in ectopic pregnancy rate and miscarriage rate between the two groups.

Conclusion: This study demonstrates that administration of oxytocin antagonist during ET can improve the implantation rate probably by decreasing the frequency of uterine contractions in infertile patients undergoing IVF/ICSI treatment.

[Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(4): 275-281.]

Key Words: Oxytocin antagonist, In vitro fertilization, Embryo transfer, Implantation rate

수정이 된 배아의 착상은 체외수정시술의 여러 단계 중에서 매우 중요한 과정으로서, 복합적인 메커니즘의 지배하에 놓여 있는데, 난소, 배아 및 자궁내막의 상태를 비롯한 여러 인자에 의해 영향을 받을 수 있다. 이 중 배아 이식 과정에서 발생될 수 있는 자궁의 수축은 자궁의 수용력에 영향을 주어 배아의 착상에 나쁜 영향을 줄 수 있는데, 즉 자궁의 수축이 증가될 경우 이식된 배아가 자궁 밖으로 배출될 수 있음을 뒷받침하는 연구들이 보고

주관책임자: 김정훈, 우) 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과
Tel: (02)3010-3639, Fax: (02)3010-6944
e-mail: chnkim@amc.seoul.kr

된 바 있고,[1~3] 기저 자궁 수축력에 따라 임신율의 차이가 있음을 보고한 연구도 있었다.[4]

이런 이유로 자궁의 수축을 감소시키기 위해 배아 이식 전후로 프로게스테론이나 cyclooxygenase inhibitor, β_2-adrenergic agonist 등을 투여한 뒤 임신율과 착상율을 비교한 연구들이 진행되었는데, 자궁의 수축이 감소하였음을 보고한 논문에서부터, 투약 후에 착상율과 임신율의 증가를 보고한 논문이 있었던 반면, 실험군과 대조군간의 착상율과 임신율의 차이점을 발견하지 못했던 연구도 있었다.[5~7]

현재 옥시토신 길항제는 산모들에게 조기 진통이 생겼을 경우 진통 억제를 목적으로 사용되는 약물로서, 비임신 여성의 경우에도 자궁 수축을 효과적으로 멈출 수 있다는 보고와 함께,[8] 체외수정시술 과정 중 배아 이식 전후로 옥시토신 길항제를 투약한 산모에서 초음파상으로 자궁의 수축 정도가 감소하였음을 확인하고, 성공적인 임신 및 출산을 보고한 증례가 있었다.[9]

이에 본 연구는 체외수정시술 중 배아 이식 과정에서 발생하는 자궁의 수축을 감소시키기 위한 방법으로 옥시토신 길항제를 투여하여 배아의 착상율과 임신율을 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2007년 5월부터 2008년 5월까지 서울아산병원 불임 클리닉에서 체외수정시술을 시행받은 환자들을 대상으로 진행되었다. 환자들은 2회 혹은 그 이상의 체외수정시술/세포질내 정자주입술을 실패했던 환자를 대상으로 하였으며 낮은 난소 예비력을 가진 환자들은 제외하였다. 이러한 기준으로 40명의 환자들을 선정하여 실험군과 대조군으로 20명씩 무작위 배정한 뒤 두 군간의 체외수정시술 결과를 비교하였다. 모든 환자들은 과배란유도 시작 전 3개월 동안 다른 호르몬 치료의 과거력이 없었고, 연구 결과에 영향을 미칠 만한 내외과적 질환의 병력도 없었다.

2. 연구방법

1) 과배란유도법과 체외수정 및 배아 이식

과배란유도 방법으로 생식샘자극호르몬분비호르몬 길항제 (GnRH antagonist, cetrorelix: Cetrotide, Merck Serono SA, Geneva, Switzerland) 다회투여법이 사용되었다. 월경주기 제 3일째부터 과배란유도를 위해 재조합 인간 난포자극호르몬 (rhFSH; Puregon, organon, Netherlands)이 사용되었다. 월경주기 제 7일째부터 초음파를 이용하여 난포 성장 감시를 시작하였고, 난포의 성장 정도에 따라 rhFSH의 용량을 조절하였으며, 과배란유도 중 가장 큰 난포의 평균 직경이 13~14 mm에 도달한 날부터 human chorionic gonadotropin (hCG) 투여일까지 GnRH-antagonist를 매일 오전 0.25 mg씩 피하 주사하였다. 최대 난포의 직경이 18 mm에 도달하였거나, 평균 직경이 17 mm 이상인 난포가 2개 이상 관찰되면 recombinant hCG (rhCG: Ovidrel, Merck Serono SA, Geneva, Switzerland) 250 μg을 주사하여 난포의 숙성을 유도하였고, 그로부터 약 36시간 후에 난자 채취를 시행하였다. 체외수정 후 약 18~20시간 후에 수정 여부를 조사하고, 난자 채취 약 72시간 후에 배아의 난할 여부를 평가하여 난할이 확인된 배아 중 등급이 좋은 배아를 선별하여 배아이식관을 이용, 환자의 자궁강 내 이식하였다. 모든 환자들은 황체기 보강을 위하여, 난자 채취 당일부터 estradiol valenate (Progynova; Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) 2 mg를 경구 복용하고, vaginal progesterone gel (Crinone 8%, Merck Serono SA, Geneva, Switzerland) 90 mg을 질 내 주입하였다.

2) 옥시토신 길항제 투여

옥시토신 길항제로 atosiban (vasopressin V_{1A}/oxytocin antagonist; Tractocile, Ferring Pharmaceuticals A/S, Copenhagen, Denmark)을 사용하였다. 실험군에 대해서 배아 이식 한 시간 전에 atosiban 6.25 mg을 일회 정주한 뒤, 18 mg/hour의 속도로 지속적 정맥주입을 시작하였다. 배아 이식이 끝난 뒤 atosiban

Table 1. Patients' characteristics

	Control group	Intervention group	*P* value
No. of patients	20	20	
Age (yrs)	34.7±4.0	35.0±3.3	NS
Infertility duration (mon)	45.6±20.8	47.9±21.9	NS
Body mass index (kg/m^2)	23.5±2.7	24.0±3.0	NS
Basal serum FSH (IU/L)	6.9±1.5	7.2±1.3	NS
Basal estradiol (pg/ml)	35.8±8.6	39.6±9.9	NS
No. of basal antral follicles	10.3±3.2	9.9±2.9	NS

Note: Values are means ± SDs.
NS : not significant

Jun-Woo Ahn. Effects of Administration of Oxytocin Antagonist on Implantation and Pregnancy Rates in Patients with Repeated Failure of IVF/ICSI Treatment. Korean J Reprod Med 2009.

을 6 mg/hour로 감속하여 2시간 동안 추가로 정맥 주입하였다.

3) 자궁 수축 확인

Atosiban 주입 후, 배아 이식 직전에 질식 초음파를 이용하여 자궁 수축 횟수를 측정하였다.

초음파는 M-mode를 이용하여 3분 동안 발생하는 자궁 수축 횟수를 측정하였다.

4) 임신 결과의 판정

임신의 확인은 배아 이식 후 제 11~12일째 혈중 β-hCG 농도를 측정하고 이때 3.0 mIU/mL 이상이면 1주일 후부터 매주 질식 초음파를 시행하여 태낭 (gestational sac)이 확인된 경우를 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하였고, 태낭을 확인하기 전 혈중 β-hCG 농도가 감소하여, 임신이 종료된 경우는 생화학적 임신 (biochemical pregnancy)으로 판정하였다. 착상율 (implantation rate)은 이식된 배아 수에 대한 확인된 태낭 수의 비율로 정의하였다.

3. 통계 분석

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS for Windows (version 15.0) 프로그램을 사용하여 실시하였다. 각각의 결과는 평균값과 표준 편차로 기술하였고, 연구 결과의 통계적인 기법으로 평균 분석은 Student's *t*-test로, 빈도 분석은 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였고, $p<0.05$인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

실험군과 대조군간의 평균 나이는 차이가 없었으며, 불임 기간 및 체질량 지수와 기저 혈중 난포자극호르몬 및 에스트라디올 농도, 기저 난포의 수에도 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

모든 40명의 환자에서 체외수정주기를 실패한 환자는 없었으며, 심각한 약물 부작용으로 연구에서 제외된 환자도 없었다. 과배란유도 및 체외수정시술의 결과를 보면, 우선 투여된 rhFSH의 총 용량은 두 군에서 1,721.2±421.4 IU와 1,768.8±387.2 IU였으며, 투여 기간은 9.1±1.2일과 9.3±1.0일로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 rhCG 투여일에 측정한 10 mm 이상의 난포의 수와 16 mm 이상의 난포의 수는 두 군에서 10.6±5.1개와 10.5±3.2개, 4.0±1.3개와 4.0±1.5개로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 동일한 날 측정한 자궁내막의 두께 역시 10.2±1.4 mm와 10.1±1.6 mm로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다

(Table 2).

배아 이식 전 3분 동안 자궁 수축의 횟수는 실험군은 3.5±1.4회, 대조군은 8.7±2.2회로 측정되었고, 이 횟수는 p<0.001로 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

수집된 난자 및 성숙 난자의 수는 9.1±4.9개와 9.2±4.2개, 8.1±4.1개와 8.3±3.7개로 두 군간의 통계학적 차이가 없었으며, 수정된 난자와 1등급 혹

Table 2. Comparison of ovarian responses to controlled ovarian stimulation

	Control group	Intervention group	*P* value
No. of patients	20	20	
No. of cycles initiated	20	20	
No. of cycles completed	20	20	
Total rhFSH dose (IU)	1768.8±387.2	1721.2±421.4	NS
Days of rhFSH administration	9.3±1.0	9.1±1.2	NS
On the HCG day			
No. of follicle ≥ 10 mm	10.5±3.2	10.6±5.1	NS
No. of follicle ≥ 16 mm	4.0±1.5	4.0±1.3	NS
Endometrial thickness (mm)	10.1±1.6	10.2±1.4	NS

Note: Values are means ± SDs.
NS : not significant

Jun-Woo Ahn. Effects of Administration of Oxytocin Antagonist on Implantation and Pregnancy Rates in Patients with Repeated Failure of IVF/ICSI Treatment. Korean J Reprod Med 2009.

Table 3. Comparison of IVF results

	Control group	Intervention group	*P* value
No. of patients	20	20	
No. of cycles	20	20	
No. of oocytes retrieved	9.2±4.2	9.1±4.9	NS
No. of MII oocytes retrieved	8.3±3.7	8.1±4.1	NS
No. of fertilized oocytes	8.1±3.5	8.0±4.2	NS
No. of grade I/II oocytes	2.4±0.9	2.6±1.1	NS
No. of embryos transferred	2.9±0.7	3.0±0.6	NS
No. of uterine contractions for 3 min. before ET	8.7±2.2	3.5±1.4	<0.001
Clinical pregnancy rate (%)	20.0	40.0	0.168
Implantation rate (%)	6.0	16.9	0.047

Note: Values are means ± SDs.
NS : not significant, ET: embryo transfer

Jun-Woo Ahn. Effects of Administration of Oxytocin Antagonist on Implantation and Pregnancy Rates in Patients with Repeated Failure of IVF/ICSI Treatment. Korean J Reprod Med 2009.

은 2등급의 배아 및 이식된 배아의 수에도 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 임상적 임신율은 실험군에서 40.0%로 대조군의 20.0%에 비해 높았으나, 통계학적으로 유의성은 보이지 않았다. 그러나 착상율은 실험군이 16.9% (11/65), 대조군이 6.0% (4/67)였으며 p=0.047로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 자궁외 임신 및 유산율도 두 군 간에 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

고 찰

체외수정시술에서 임신의 성공 여부는 다양한 인자의 영향을 받게 된다. 이들은 크게 나누어 난자요소와 자궁요소로 생각해 볼 수 있는데, 난자요소를 제외한 착상을 위한 이상적인 자궁요소에는 적절한 자궁내막의 상태와 충분한 자궁 혈류 및 과도한 자궁 수축의 부재가 있겠다. 이 중에서 자궁의 수축은 동물 실험 결과 배아의 착상에 영향을 주었고,[10] 인간을 대상으로 한 실험에서도 체외수정시술에서 초음파를 이용하여 자궁의 수축 정도와 착상율, 임신율을 비교하였을 때, 시술 전 측정한 자궁 수축의 정도가 빈번한 군일수록 착상율과 임신율이 의미 있게 감소하는 결과를 보였다.[4]

한편 체외수정시술 과정에서 배아 이식관을 이용하여 배아를 자궁강 내로 주입할 때 세심한 배려가 필요한데, 이 과정에서 자궁 수축이 발생하여 배아 배출이 일어나면 임신율에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 실제로 배아 주입 후 자궁경관 외구에서 액체의 흐름을 관찰하거나, 자궁강 외부에서 배아를 수집한 보고가 있었으며,[1] 배아 이식과 동일한 방법으로 방사선 비투과성 염색약을 자궁강내 주입 시 약 58%의 예에서만 자궁강내 염색약을 확인할 수 있었다.[2] 또 다른 예로 메틸렌 블루 염색약을 자궁강내 주입한 연구에서 약 42%의 예에서 자궁경관 외구에서 염색약을 확인하였고, 이는 적어도 부분적으로라도 자궁이 염색약을 밀어내었음을 의미하며, 결국 실제 배아 이식에서도 동일한 결과를 가져올 수 있음을 시사한다.[3] 이러한 배아 이식 후의 즉각적인 혹은 지연성 배아 배출은 체외수정시술의 성패를 좌우하는 요소 중 하나이다. 이런 이유로 배아 이식을 할 때 고려해야 할 점은 자궁강의 적절한 평가를 시행해야 하고, 부드러운 배아 이식관을 사용하며, 자궁 저부를 무리하게 만지지 않고, 자궁 경부의 점액을 제거하는 등의 내용을 포함한다. 이 중 부드러운 배아 이식관을 사용하는 것과 자궁 저부를 무리하게 만지지 않는 것이 자궁의 수축을 피하는데 있어 중요하다.[11]

이러한 이유로 배아 이식 중 자궁의 수축을 감소시키기 위한 여러 연구들이 발표되었는데, 난자채취 일부터 경질 프로제스테론을 투여한 연구에 의하면, hCG를 투여하는 날 두 군간에서 동일했던 자궁 수축의 빈도를 배아 이식하는 날 재 측정하였을 때 프로제스테론을 사용한 군에서 유의하게 감소하였고,[7] 다른 연구에서 β_2-adrenergic agonist를 투여한 경우, 착상 주변 기의 ritodrine의 사용이 착상율과 임신율의 증가를 가져온 보고가 있는 반면, 더 큰 대상군 연구에서는 ritodrine과 terbutaline의 사용이 착상율과 임신율의 증가를 보이지 않았다.[5] Cyclooxygenase에 의하여 arachidonic acid에서 합성되는 prostaglandin이 자궁 수축을 촉진시킨다는 점에 착안하여 체외수정 중 배아 이식 전에 cyclooxygenase inhibitor인 piroxicam을 투여했던 연구에서 저자들은 착상율과 임신율의 증가를 보고하였다.[6]

한편, 자궁 경부를 자극하는 것은 옥시토신을 분비시키게 되고 이는 자궁 수축을 유발할 수 있다. 배아 이식 시술에서 혈장의 옥시토신 농도를 측정하기 위한 한 전향적인 임상 연구를 보면, 배아 이식 동안 20초 간격으로 채혈하였을 때, tenaculum을 사용하지 않은 군에서 혈장 옥시토신의 농도의 증가가 관찰되지 않은 반면 tenaculum을 사용하였을 때 순간적인 옥시토신의 증가와 함께 배아 이식이 끝날 때까지 증가된 옥시토신의 농도가 유지되는 결과를 관찰할 수 있었다.[12] 또한 동물 실험의

경우 모든 월경주기에서 옥시토신의 주입은 자궁 수축을 유발하였다.[13]

이상의 연구들을 보면, 배아 이식 중 발생 가능한 자궁의 수축은 시술 시 발생하는 자궁 경부의 자극으로 인해, 혈중으로 분비된 옥시토신으로 인해 발생 가능하며, 결과적으로 임신율과 착상율에 민감한 영향을 미칠 수 있겠다. 이런 관점으로 Pierzynski 등은 15년 동안 불임이었고, 그간 7번의 체외수정시술을 성공하지 못했던 여성에서 배아 이식 시에 옥시토신 길항제를 사용함으로써 임신의 성공을 유도한 증례를 보고하였다. 또한 자궁 수축의 빈도가 감소하였음을 초음파로 측정하였다. 이들이 사용한 옥시토신 길항제는 현재 조기 진통의 치료제로 소개된 약으로서, vasopressin V_{1A}/oxytocin antagonist 혼합체로 사용되고 있는데, 이들은 옥시토신이나 vasopressin V_{1A} 수용체가 억제되면 비임신 여성에서도 효과적으로 자궁의 수축이 억제되었던 점과 더불어, 옥시토신 수용체 차단이 자궁에서의 프로스타글란딘의 생성을 억제시키고, atosiban이 자궁 동맥을 이완시켜 자궁의 혈류를 증가시키는 등의 다양한 작용이 배아 이식 시 자궁 수용력을 증대시킬 방법이 될 수 있을 것이라 하였다.[9]

본 연구는 위의 증례 보고 후에 처음으로 발표하는 배아 이식 전후로 옥시토신 길항제를 투여했을 때 임신율 및 착상율에 대해 알아본 무작위, 전향적인 연구로서 총 40명의 환자를 대상으로 진행되었다. 본 연구에서 착상율은 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, 임상적 임신율에서는 실험군에서 2배 높게 나타났으나 통계학적으로 유의성은 보이지 않았다. 이런 결과는 옥시토신 길항제의 투여가 자궁의 수축을 감소시켜 자궁의 수용력을 증가시킨 결과를 반영한다고 볼 수도 있겠으나, 환자군의 수가 작음을 고려할 때 한계성을 가지며, 추가적인 연구가 필요하겠다. 이번 연구에 사용된 atosiban은 기존의 조기 진통에 쓰이던 β_2-adrenergic agonist보다 자궁 선택적이며, 부작용이 적다. 실제로 착상 주변 기에 β_2-adrenergic agonist를 사용했던 연구에서 33명의 환자들이 부작용으로 연구에서 탈락하였다.[5] 본 연구에서 옥시토신 길항제에 대해 심각한 부작용을 나타낸 환자는 없었으며, 자궁외 임신 및 유산율에는 차이가 없었다.

한편, 최근의 한 전향적인 연구에 의하면, 80명을 대상으로 유사 배아를 이용하여 자궁강내 정자주입술을 시행하였을 때 이식관의 종류에 무관하게 시술 전 후의 자궁 수축의 빈도가 변화가 없었다고 보고하였는데,[14] 이 연구의 결과를 고려하면 배아 이식 시 무리한 자궁 경부의 조작을 배제할 수 있다면 배아 이식에 영향을 미칠 수 있는 자궁의 수축은 시술 전 기저 자궁 수축력이라고 할 수도 있겠다. 이런 이유로 기저 자궁 수축력이 높은 환자에서 선택적으로 옥시토신 길항제를 사용한다면 부작용의 위험성이 없이 배아의 착상에 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 체외수정시술 중 배아 이식간에 옥시토신 길항제의 사용은 자궁의 수축을 감소시키고, 자궁의 수용력을 증대시켜 착상율을 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다. 하지만, 자궁의 수용력에 영향을 미치는 다양한 요인들을 생각해 볼 때, 이와 관련된 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Poindexter AN, 3rd, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, Dodson MG, Young RL. Residual embryos in failed embryo transfer. Fertil Steril 1986; 46(2): p. 262-7.
2. Knutzen V, Stratton CJ, Sher G, McNamee PI, Huang TT, Soto-Albors C. Mock embryo transfer in early luteal phase, the cycle before in vitro fertilization and embryo transfer: a descriptive study. Fertil Steril 1992; 57(1): p. 156-62.
3. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM. Dummy embryo transfer using methylene blue dye. Hum Reprod 1994; 9(7): p. 1257-9.
4. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13(7): p. 1968-74.
5. Pinheiro OL, Cavagna M, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen C,

Franco JG, Jr. Administration of beta2-adrenergic agonists during the peri-implantation period does not improve implantation or pregnancy rates in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles. J Assist Reprod Genet 2003; 20(12): p. 513-6.
6. Moon HS, Park SH, Lee JO, Kim KS, Joo BS. Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2004; 82(4): p. 816-20.
7. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. Fertil Steril 2001; 75(6): p. 1136-40.
8. Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. Prog Brain Res 2002; 139: p. 359-65.
9. Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment. Fertil Steril 2007; 88(1): p. 213 e19-22.
10. Pusey J, Kelly WA, Bradshaw JM, Porter DG. Myometrial activity and the distribution of blastocysts in the uterus of the rat: interference by relaxin. Biol Reprod 1980; 23(2): p. 394-7.
11. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. Hum Reprod 2002; 17(5): p. 1149-53.
12. Dorn C, Reinsberg J, Schlebusch H, Prietl G, van der Ven H, Krebs D. Serum oxytocin concentration during embryo transfer procedure. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 87(1): p. 77-80.
13. Harper MJ, Bennett JP, Rowson LE. A possible explanation for the failure of non-surgical ovum transfers in the cow. Nature 1961; 190: p. 789-90.
14. Torre A, Scheffer JB, Schonauer LM, Frydman N, Fanchin R. Mock embryo transfer does not affect uterine contractility. Fertil Steril 2009.

= **국문초록** =

목 적: 본 연구는 반복적으로 체외수정시술/난자세포질내 정자주입술을 실패했던 환자에서 배아 이식시 옥시토신 길항제의 투여가 임신율 및 착상율에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구방법: 2회 이상의 체외수정시술/난자세포질내 정자주입술을 실패했던 40명의 환자들을 대상으로 전향적 무작위 연구를 진행하였다. 과배란유도 방법으로 생식샘자극호르몬분비호르몬 길항제 다회투여법이 사용되었다. 실험군에서는 옥시토신 길항제로 atosiban (vasopressin V_{1A}/oxytocin antagonist)을 배아 이식 한 시간 전에 atosiban 6.25 mg을 일회 정주한 뒤, 18 mg/hour의 속도로 지속적 정맥 주입하였다. 배아 이식이 끝난 뒤 atosiban을 6 mg/hour로 감속하여 2시간 동안 추가로 정맥 주입하였다. 실험군과 대조군간의 체외수정시술 결과를 비교 분석하였다.

결 과: 실험군과 대조군간의 평균 나이, 불임 기간 및 체질량 지수와 기저 혈중 난포자극호르몬 및 에스트라디올 농도, 기저 난포강 난포의 수에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 투여된 재조합 인간 난포자극호르몬 (rhFSH)의 총 용량과 투여 기간, 발달된 난포의 개수 및 자궁내막의 두께 역시 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다. 수집된 난자 및 성숙 난자의 수와 수정된 난자와 1등급 혹은 2등급의 배아 및 이식된 배아의 수에도 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 착상율을 비교하였을 때 실험군은 16.9% (11/65), 대조군은 6.0% (4/67)로 나타났고, p=0.047로 두군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 임상적 임신율의 경우 실험군은 40.0%로 대조군의 20.0%에 비해 높게 나타나으나 통계학적 유의성엔 도달하지 못하였다. 또한 자궁외 임신 및 유산율에 있어서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론: 체외수정시술/난자세포질내 정자주입술을 시행 받는 환자들에서 배아 이식 동안 옥시토신 길항제를 투여하는 것은 자궁의 수축을 감소시켜 착상율을 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다.

중심단어: 옥시토신 길항제, 체외수정술, 배아 이식, 착상율