

난소과자극증후군의 예측과 예방

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과 불임생식내분비분과

김혜옥 · 강인수*

Prediction and Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Hye Ok Kim, Inn Soo Kang*

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University School of Medicine, Seoul, Korea

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a life-threatening iatrogenic complication of ovulation induction. Before ovarian stimulation, identification of patients vulnerable to developing OHSS is necessary. And ovarian stimulation should be started with low doses of gonadotropin or GnRH antagonist protocol. During monitoring of ovarian stimulation with risk of OHSS, coasting, low doses hCG and GnRH agonist for triggering ovulation are considered. If severe OHSS is predicted, cycle cancellation and cryopreservation of all embryos should be considered to reduce late-onset OHSS and morbidity. And metformin and dopamine agonist for reducing OHSS are being proposed as a prophylactic treatment for OHSS.

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(4): 293-305.]

Key Words: OHSS, Risk factors, Prevention, Metformin, Dopamine agonist

난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)은 불임 치료를 목적으로 성선자극호르몬 (gonadotrophin)을 사용하여 과배란을 유도할 때 발생하는 의인성 (iatrogenic) 합병증으로, 양측 난소의 크기 증가와 복수 (ascites)로 인한 복부 팽만감 (abdominal distension)이 특징적이며, 그 외 흉수 (hydrothorax), 혈액 농축에 따른 혈전증 (thrombosis), 간기능 장애, 신장기능의 저하, 호흡부전 등을 동반하여, 중증의 OHSS에서는 생명을 위협하는 치명적인 문제를 야기할 수 있다.¹

발생빈도는 배란유도주기 (stimulation cycles)의 0.2~1%로 보고되며,² 불임 환자가 증가하고 적극적

인 과배란 유도가 보편화되면서 성선자극호르몬의 사용이 많아지고, 이에 따른 중증의 OHSS 빈도가 증가되고 있다. 난소과자극증후군의 발생 원인은 과자극된 난소로부터 분비된 vasoactive substances의 증가와 관련이 있지만, 아직 명확한 기전이 확립되지는 않았다.³ 난소과자극증후군은 배란촉진 (triggering ovulation)을 위한 hCG의 투여가 혈관계 (vascular system)에 강력하고 직접적인 영향을 주어 발생되므로,⁴ hCG 투여 시점과 증상의 발현 시기에 따라, hCG 투여 후 3~9일 이내에 발생 시 early-onset OHSS, hCG 투여 후 10~17일 이내에 발생 시 late-onset OHSS로 분류하고, 후자의 경우 임신과 관련된 내인성 hCG와 관련된다고 생각되어 난소과자극증후군이 더 심하고 오래 지속되는 것으로 되어 있다.^{5,6}

난소과자극증후군은 경증의 복부 팽만감과 양측

접 수 일: 2010년 12월 21일, 수정일: 2010년 12월 28일
 게재확정일: 2010년 12월 28일
 주관책임자: 강인수, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19,
 관동대학교 제일병원 의학연구소
 Tel: (02) 2000-7582, Fax: (02) 2000-7790
 e-mail: ikang67@yahoo.co.kr

난소의 크기가 5~12 cm로 증가, 초음파에서 복수가 관찰되면 중등도 (moderate), 복부 팽만감이 심하고 흉수와 호흡곤란을 동반하거나, 혈액학적인 변화를 보일 때를 중증 (severe)으로 분류한다. 중등도의 난소과자극증후군은 중증으로 진행될 가능성이 있으므로 주의 깊은 추적관찰이 필요하며, 중증의 난소과자극증후군은 입원 치료를 통해 심각한 합병증이 발생되지 않도록 하여야 한다.⁷

따라서, 난소과자극증후군은 과배란 유도를 하기 전에 앞서 OHSS의 위험요인을 가진 환자를 파악하여 저용량의 성선자극호르몬을 사용함으로써 발생을 예방하는 것이 중요하고, 과배란 유도 중 OHSS의 발생이 예측될 때는 즉각적인 조치를 취하여 난소과자극증후군의 유병기간을 줄여야 한다. 본 종설은 난소과자극증후군의 예측인자를 알아보고, 과배란 유도 시 모니터링의 방법과 OHSS의 예방을 위한 방법들을 여러 문헌을 통해 정리해 보고자 한다.

예측인자

(PREDICTIVE FACTORS OF OHSS)

1. 일차적 위험요인 (Primary risk factors identified before stimulation)

과배란 유도를 시작하기 전에 난소과자극증후군의 과거력, anti-Mullerian hormone (AMH), 연령, polycystic ovarian syndrome (PCOS) 유무, antral follicle count, body mass index (BMI), 혈액형 등 환자의 기본 사항을 파악함으로써 OHSS를 예측할 수 있다 (Table 1).

1) OHSS의 과거력 (Previous history of OHSS)

과거에 OHSS를 경험한 여성에서 다음 주기에 다시 발생할 위험이 증가되므로,⁸ 이런 환자들은 매우 주의 깊게 과배란 유도에 대한 상담과 처치를 시행하여야 한다. 배란 유도가 목적이라면, low-dose step-up protocol이⁹ 고려되며, 체외수정을 시행 받는 환자는 가능한 저용량의 성선자극호르몬으로 과배

Table 1. Predictive factors of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

Primary risk factors before stimulation

Previous history of OHSS

Younger age

Low Body weight

Blood type A

PCOS

Isolated PCOS characteristics

High AMH

Antral follicle count

Secondary risk factors during stimulation

High serum estradiol level on hCG day

Rapid rise in serum estradiol level

High the number of follicles and collected oocytes

PCOS, polycystic ovarian syndrome; AMH, anti-Mullerian hormone.

Hye Ok Kim. Prediction and Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Korean J Reprod Med 2010.

란 유도를 시작하며, close monitoring을 해야 한다.¹⁰

2) 연령 (Age)

젊은 여성에서 OHSS의 발생 가능성이 증가되는데, 젊은 여성에서 임신율이 더 높고 성선자극호르몬에 대한 난소의 예민도가 증가 되기 때문이다.^{5,11} 여성의 연령 33세를 기준으로 OHSS 발생 위험도를 평가하였을 때, 예민도 76.2%, 특이도 56.0%으로 상관관계를 보고한 문헌도 있었으나,¹² 아직은 연령에 대한 정확한 cutoff를 정할 수 없어,^{13,14} 다른 OHSS의 위험요인들과 함께 평가되어야 한다.

3) 체질량지수 (BMI)

저체중 (low body weight)은 OHSS의 위험요인으로 보고된 바 있으나 (practice committee of ASRM, 2003), 여러 논문에서 lean BMI와 OHSS 발생의 상관관계를 입증하지 못하거나,^{8,13,15} OHSS를 예측하

는 연령과 AMH level 등의 위험인자들과 비교하였을 때 가장 작은 area under the receiver operating characteristic curve (ROC_{AUC}) 0.612 (0.551~0.670) (예민도 33.3%, 특이도 90.3%)를 보여, 단독으로 OHSS의 발생을 예측할 수 있는 유용한 지표로 사용하기는 어렵다.^{12,13}

4) A형 혈액형 (Blood group A)

수년간 A, B, AB형이 O형보다 혈전관련 질환의 빈도가 높음이 보고되었는데, 이는 O형의 경우 혈장 내 von Willebrand factor (VWF)와 factor VIII의 농도가 다른 혈액형에 비해 25% 정도 낮은 것과 관련이 있다. 증가된 VWF는 hemolysis, HELLP syndrome, myocardial infarction, OHSS 등과 같은 endothelial dysfunction을 보이는 질환의 특징적인 소견이다. Binder 등¹⁶은 A형에서 early-onset의 OHSS가 많이 발생함을 확인하였다.

5) 다낭성난소증후군 (Polycystic ovarian syndrome, PCOS)

최소배란 (oligo-ovulation)은 보이는 PCOS (WHO class II group)는 중요한 OHSS의 위험인자로, 성선자극호르몬으로 배란 유도 시 hypogonadotrophic amenorrhea (WHO class I group)보다 더 높은 OHSS 발생률을 보인다.¹⁵ OHSS 환자 중 PCOS가 차지하는 비율은 37~63%로, PCOS 환자의 OHSS 발생 위험이 6.8배 증가되었다.¹⁷ 또한, PCOS의 3가지 진단기준이 함께 나타나지 않고 하나의 특성만을 보이는 환자군, 예를 들어 정상적인 생리 주기를 보이면서 초음파상에서 다낭성난소를 보이거나, LH/FSH ratio가 2 이상인 경우, 고안드로겐혈증을 보이는 경우에서도 OHSS의 위험도가 증가됨이 보고되었다.^{15,18}

6) 항물러관 호르몬 (Anti-Mullerian Hormone, AMH)

호르몬 검사 중 AMH는 연령, FSH, inhibin-B 보다 난소 반응을 예측할 수 있는 더 정확한 지표로

서, 생리 주기마다 (intercycle) 또는 생리 주기 내 (intracycle)에 변이 (variability)가 적어 생리 주기 어느 때라도 측정이 가능한 장점을 가지고 있으나,^{18~23} AMH를 측정하는 방법에 따라 OHSS를 예측하는 cut-off는 다르다.²⁴ Lee 등¹²은 AMH가 연령이나 BMI보다 OHSS를 예측하는데 유용한 지표로서, 체외수정 262주기를 대상으로 시행한 연구에서 OHSS가 20예 (8%)에서 발생하였는데, 이 때, AMH가 중증의 OHSS를 예측하는데 있어 유의한 상관관계를 보고하였고 (odds ratio [OR] 1.7856; $p=0.0004$), 이 때 AMH cut-off 3.36 ng/mL에서 예민도는 90.5%, 특이도는 81.3%였다.

7) 기저 난포 수 (Antral follicle count, AFC)

초음파로 한쪽 난소에 2~8 mm 직경의 antral follicle이 12개 이상일 때 OHSS 발생을 예측할 수 있으며,²⁵ Kwee 등²⁶은 antral follicle이 14개를 초과하면 체외수정을 위한 과배란 유도 시에 예민도는 82%, 특이도는 89%로 hyperresponse를 예측할 수 있다고 보고하였다.

2. 배란 유도 중에 발견되는 이차적 위험요인 (Secondary risk factor identified through stimulation)

1) 혈중 에스트라디올 농도 (serum estradiol concentration, E₂)

OHSS가 발생한 환자군에서 혈중 E₂의 농도가 의미 있게 높게 나타나지만, 높은 혈중 E₂ 농도만으로 OHSS의 발생을 충분히 예측할 수는 없다. 하지만, midluteal long protocol의 경우 생리시작 9일째에 E₂가 800 pg/mL 이상인 군의 55.8%에서 hyper-response를 보였고, 300 pg/mL 이하의 군에서는 OHSS가 발생되지 않음이 보고되었다.²⁷ 따라서, 생리시작 9일째에 혈중 E₂가 800 pg/mL 이상인 경우에는 성선자극호르몬의 용량을 줄이고, hCG 투여일에 혈중 E₂가 3,000 pg/mL 이상이거나 급격한 혈중 E₂ 농도의 증가를 보일 경우에는 OHSS의 발생 가능성을 염두에 두어야 한다. 그러나, 최근 많

이 사용하고 있는 GnRH antagonist protocol의 경우 혈중 E₂의 농도가 낮게 반영되고 OHSS로 입원한 환자 중에서 혈중 E₂ 농도와 채취된 난자의 수가 관련성을 보이지 않으므로 OHSS를 예측하는데 있어 혈중 E₂ 농도는 그 효용성이 낮다.²⁸

2) 성장 난포의 수와 채취된 난자의 수 (The number of follicles and collected oocytes)

대부분의 연구에서 preovulatory follicles이 많을수록, 특히 난자 채취 시 얻어진 난자의 수가 많을수록 OHSS 빈도가 증가한다. 특히 중증의 OHSS 발생률은 채취된 난자가 20개 이하인 경우는 0%, 20~29개인 경우는 1.4%, 30개 이상인 경우에는 22.7%에서 발생되었다.²⁹ 이러한 양상은 난자공여 주기에서도 확인할 수 있었는데, 채취된 난자 수가 20개 이하인 경우는 0.1%, 20개 이상인 경우에는 15%에서 중증의 OHSS가 보고되었다.²⁹ GnRH antagonist protocol의 경우, 혈중 E₂ 농도보다는 채취된 난자의 수가 OHSS를 예측하는데 있어 더 유용한 지표로 생각된다.²⁸

3) 복합적 요인 (Combined serum E₂ and the number of collected oocytes)

혈중 E₂의 농도와 성장 난포의 수, 그리고 채취된 난자의 수를 함께 가지고 OHSS를 예측하는 것이 가장 유용하다. Asch 등³⁰은 혈중 E₂ 농도가 6,000 pg/mL 이상이고, 난자가 30개 이상 채취되었을 때, 중증의 OHSS의 발생빈도를 80%로 보고하였고, Mocanu 등³¹은 혈중 E₂ 농도가 15,000 pmol/L (4,086 pg/mL) 이상이고 채취 난자가 30개 이상일 때 중증 OHSS로 입원할 가능성을 6.7배로 증가하는 것을 보고하였다 (Table 1).

OHSS의 예방 (PREVENTION OF OHSS)

OHSS의 완전한 예방은 어렵지만, 초기에 위험인자를 가진 환자를 찾아내고, 주의 깊게 배란 유도를 진행하면 OHSS의 발생빈도를 확연히 줄일 수

Table 2. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

Stimulation protocol for patients with risk of OHSS before stimulation
Step-up protocol
Step-down protocol
GnRH antagonist protocol
Preventive method of OHSS during stimulation
Cycle cancellation
Coasting
Triggering Ovulation
Lower dose of hCG
GnRH agonist for triggering ovulation
Cryopreservation of all embryos
New strategies for prevention of OHSS
Metformin
Dopamine agonists

Hye Ok Kim. Prediction and Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Korean J Reprod Med 2010.

있다 (Table 2).

1. 위험요인을 가진 환자의 과배란 유도 (Stimulation protocol for patients at risk of OHSS)

배란 유도 목적의 Non-IVF cycles에서는 저용량의 step-up protocol⁹과 step-down protocol³²을 사용한다. Step-up protocol은 FSH 75 IU를 1주에서 2주간 주고, 초음파상에서 난소 반응이 없다면, FSH 37.5 IU를 1주 간격으로 계속 증량하며 난소 반응을 관찰한다. 이 방법은 배란 유도기간이 길고, 비만한 여성에서는 주기가 취소될 가능성이 높으나, mono-ovulation을 유도할 수 있어 다태 임신의 가능성이 적다. Step-down protocol은 FSH 150 IU를 3~4일간 주고, 반응이 나타나면 FSH의 용량을 줄이는 것으로 배란 유도기간이 짧고, OHSS의 빈도를 줄일 수 있다.

과배란 유도 목적의 IVF cycles에서는 적절한

배란 유도를 위한 FSH 용량과 OHSS가 유발되는 FSH 용량 사이의 차이가 적어 (narrow margin) OHSS의 예방이 다소 어렵다. 따라서, OHSS의 위험요인을 가지고 있는 환자에서는 연령과 상관없이 FSH 150 IU로 시작하는 것이 추천된다.³³ 성선 자극호르몬의 자극을 줄이기 위해 "mild stimulation" protocol이 추천되는데, GnRH antagonist 함께 사용하였을 때 GnRH agonist long protocol에 비해 OHSS 발생빈도가 유의하게 줄었고 (1.4% vs. 3.7%, $p=.04$), 1년 후의 cumulative live births는 두 그룹간 비슷하였으며 (43.4% vs. 44.7%), 더 적은 다태 임신율 (0.5% vs. 13.1%, $p<.0001$)을 보여 "mild stimulation" protocol이 OHSS 예방과 경제적인 비용 절감에도 유의한 장점을 보였다.^{34,35}

GnRH agonist protocol은 OHSS의 발생빈도를 증가 시켰다.^{36~39} 이는 pituitary down-regulation에 의해 내인성 FSH를 막아 외인성 FSH 요구량이 증가하고, natural cohort selection을 방해하고, 작은 antral follicles의 atresia를 막기 때문이다.⁴⁰ GnRH antagonist protocol은 난포의 크기가 12~14 mm일 때 내인성 LH를 억제하기 위하여 추가되므로, 초기에 natural cohort selection이 일어나므로, 적은 수의 성장 난포가 recruit되고 내인성 FSH를 억제하지 않으므로 외인성 FSH의 요구량이 줄게 된다.^{41~43} GnRH antagonist protocol에서 GnRH agonist protocol 보다 OHSS의 발생빈도 (relative risk [RR], 0.61; 95% confidence interval [CI], 0.42~0.89; $p=.01$)와 병원 입원률 (OR, 0.46; 95% CI, 0.26~0.82; $p=.01$)이 더 유의하게 낮아^{44~46} OHSS 위험도가 높은 환자에서 우선적으로 고려해 볼 수 있겠다.⁴⁷

2. 배란 유도 과정 중의 OHSS의 예방 (Preventing OHSS during stimulation)

배란 유도 과정 중에서 초음파와 혈중 E₂ 농도의 반복적인 모니터링을 통해 OHSS를 예측하고 예방할 수 있다.⁴⁷

1) 주기 취소 (Cycle cancellation)

일반적으로 혈중 E₂ 농도가 3,000 pg/mL 이상일 때, hCG를 주지 않고 주기를 취소하여 OHSS를 예방할 수 있으나, 이는 비용 손실을 유발할 뿐만 아니라 환자나 의사 모두에게 좌절감을 주므로, 다른 방법을 모색해 볼 수 있다. GnRH analogue를 사용하지 않은 배란 유도 시에는 자연적인 LH surge가 발생하여 자연 임신이 발생하고, 이에 따른 late onset OHSS가 발생할 수 있으므로 주기 취소된 환자에서는 적절한 피임방법이 고려되어야 한다.¹⁸

2) Coasting

배란 유도 과정 중 혈중 E₂가 안정적인 수치 (일반적으로 3,000 pg/mL 이하)로 떨어질 때까지, FSH를 2~10일 동안 중단하거나 hCG 투여를 미룬다.⁴⁷ 이 때 GnRH agonist/antagonist는 계속 투여한다. Coasting 동안의 혈중 E₂ 농도는 FSH를 중단하여도, 처음 48시간에는 증가하고 plateau를 유지하다가 4~7일에는 E₂ 농도가 감소한다. 이는 FSH를 중단하여도 dominant follicles이 계속 성장하므로 혈중 E₂가 초기에 증가하고, 그 후 small follicles들이 위축되면서 혈중 E₂ 농도가 감소하기 때문이다.⁴⁷ Coasting의 장점은 주기를 취소하지 않고 신선 배아 이식이 가능하고 추가적인 FSH가 필요하지 않고 OHSS를 줄일 수 있으나, 중증의 OHSS가 1.5~2.5% 내외에서 발생되었다.^{47,48}

Coasting이 임신율에 영향을 주는지에 대해서는 대부분의 연구에서 임신율을 35~50.7%로 보고하여 영향을 주지 않음을 알 수 있고,^{48~53} coasting의 기간과 임신율에 미치는 영향은 coasting 기간이 4일 이상인 경우 임신율과 착상률이 낮다는 여러 보고가 있으므로,^{52,54,55} 기간에 대한 적절한 고려가 필요하다. OHSS를 예방하는 데 있어 coasting의 효과에 대한 연구들을 Table 3에서 정리하였다.

3) 알부민의 투여 (Intravenous albumin)

OHSS의 발생은 모세혈관 투과성의 증가에 따른 third space fluid shift와 관련이 있다. 알부민의

Table 3. Summary of coasting criteria, coasting periods, incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and pregnancy rates after coasting

	N (pts)	Criteria for coasting	E ₂ on hCG day	Coasting periods (day)	Severe OHSS	Pregnancy rates (%)
Sher, ⁴⁸ 1995	17	E ₂ > 6,000 pg/mL	< 3,000 pg/mL	4~9	0	35
Waldenstrom, ⁵³ 1999	65	NA	10,000 pmoL/L	4.3	1 (1.6%)	42
Lee, ⁵¹ 1998	20	E ₂ > 10,000 pmoL/L	NA	2.8±1.3	4 (20%)	40
Aboulghar, ⁴⁹ 2000	49	E ₂ > 3,000 pg/mL & >20 follicles (13 mm)	NA	1.8~2.9	0	33~35
Ulug, ⁵⁴ 2002	207	E ₂ > 4,000 pg/mL & >20 follicles (12 mm)	< 4,000 pg/mL	1~≥4	4 (1.9%)	50.7
Chen, ⁵⁰ 2003	124	E ₂ > 3,000 pg/mL	< 3,000 pg/mL	1~≥4	1 (0.8%)	41.1
Mansour, ⁵² 2005	1223	E ₂ > 3,000 pg/mL & >20 follicles (14 mm)	< 3,000 pg/mL	1~≥4	16 (1.3%)	48.2

E₂, estradiol; NA, not applicable.

Hye Ok Kim. Prediction and Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Korean J Reprod Med 2010.

Table 4. Summary of benefit with prophylactic intravenous albumin infusion in patients with risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) at the time of ovum pick up

	N (pts)	Inclusion criteria	Severe OHSS		Benefit
			Albumin	Placebo	
Ben-Chetrit, ⁵⁷ 2001	98	E ₂ > 10,000 pmoL/L, oocytes > 20	4/46	1/41	No
Bellver, ⁵⁹ 2003	988	Oocytes > 20	5.0%	4.7%	No
Isikoglu, ⁶⁰ 2007	75	E ₂ > 4,000 pg/mL, oocytes > 20	21.1%	16.2%	No
Aboulghar, ⁵⁸ 2002 (meta-analysis)	378	Albumin, OR=0.28 (95% CI, 0.11~0.73) RR=0.35 (95% CI, 0.14~0.87)			Yes
Jee, ⁶¹ 2010 (meta-analysis)	1613	RR=0.80, (95% CI, 0.57~1.12)	6.0%	7.9%	No

E₂, estradiol; OR, odds ratio; RR, relative risk; CI, confidence interval.

Hye Ok Kim. Prediction and Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Korean J Reprod Med 2010.

투여는 혈장 내의 oncotic pressure를 증가시키고, vascular endothelial growth factor (VEGF)와 같은 혈관 활성물질과 결합하여 모세혈관 투과성이 증가하는 것을 방지하는 역할을 한다.³⁰ 그러나, 알부민의 효용성에 대한 의견은 일치하지 않는데, 이는 알부민의 oncotic action이 혈장 내에서 36시간 이내로 유지되므로 이로써 OHSS를 예방하기에는 충분하지

못할 것이라는 주장에서 기인한다.⁵⁶ 난자 채취 시 정맥 내 알부민의 투여가 OHSS의 발생에 미치는 영향에 대한 전향적 무작위 연구들과 meta-analysis 들을 Table 4에서 정리하였는데, 대부분의 연구에서 그 효용성이 없다고 주장하였고,⁵⁷⁻⁶⁰ Jee 등⁶¹은 9개의 무작위 연구로부터 1,613명의 OHSS의 위험 요인을 가진 여성들을 대상으로 meta-analysis를 하

었는데, 정맥 내 알부민의 투여가 OHSS를 예방하지 못하고 (RR=0.80, 95% CI=0.57~1.12), 오히려 유의하게 임신율 (RR=0.85, 95% CI=0.74~0.98)이 낮았다고 보고하였다.

3. hCG의 투여 (Triggering ovulation)

난포의 full maturation을 위해 내인성 LH를 대신하여 분자적 구조가 유사한 hCG를 투여하게 되는데, 이러한 hCG는 luteotrophic effect가 길기 때문에 OHSS의 증상을 심화시킨다. hCG의 투여 시점을 기준으로, 9일 이내에 발병하면 early onset OHSS, 10일 이후에 발병하면 late onset OHSS로 분류하는데, 후자의 경우 임신 초기의 내인성 hCG의 자극과 관련이 많으며, 더 심각한 증상을 보인다.⁶² 이에 long action을 보이는 hCG의 투여를 최소화하려는 노력이 시도되었다.

1) 용량 (Dose of hCG)

hCG의 투여 용량은 OHSS의 risk와 상관관계를 가지므로, 저용량의 hCG 투여가 추천되나, 체외수정 시술 시 hCG 2,000 IU를 투여한 군에서 획득된 난자 수가 유의하게 적어, hCG 5,000 IU를 투여하는 것이 OHSS 위험요인을 가진 환자에서 권장할 만하다.⁶²

2) 유전자 재조합 hCG (Recombinant hCG)

저용량의 recombinant hCG (250 mg)은 hCG 10,000 IU만큼 final follicle maturation에 효과적이다. 하지만 recombinant hCG와 urinary hCG를 사용한 군에서 OHSS 발병의 빈도를 비교해 보았으나 유의한 차이는 없었다 (3.3% vs. 1.9%, OR=1.89, 95% CI=0.74~4.82).⁶³

3) 유전자 재조합 LH (Recombinant LH)

hCG는 luteotrophic effect가 길기 때문에 LH를 사용하면 OHSS를 줄일 수 있다고 생각되었으나, recombinant LH와 urinary hCG간의 증증의 OHSS 발병에 차이가 없었다.⁶³

4) GnRH agonist for triggering ovulation

hCG 5,000 IU는 근육 주사하면 혈중 내에서 6일째까지 검출될 정도로 long acting luteotrophic effect를 보인다.⁶⁴ GnRH agonist를 단독으로 피하 주사하면 34시간 동안 유지되는 내인성 LH/FSH surge로 final follicle maturation 이루어지므로, hCG 투여보다 짧은 영향을 주므로 OHSS를 예방할 수 있고, 이는 성선자극호르몬 단독 투여 또는 GnRH antagonist protocol에서 사용할 수 있다.^{62,63} 하지만, GnRH agonist를 사용한 경우에 적절한 황체기 보강 (luteal phase support, LPS)을 했음에도 불구하고 hCG를 사용한 경우보다 낮은 임신율과 높은 초기 유산율을 보고한 문헌이 있어,^{65,66} 이에 대한 고찰이 더 필요하다. Humaidan 등⁶⁷은 OHSS의 위험요인이 있는 환자에게 GnRH agonist로 final maturation을 유도하고, 임신율의 향상을 위해 35시간 이후에 hCG 1,500 IU를 추가로 투여하여 좋은 임신율을 보고하였다.

4. 수정란의 동결 보관 (Cryopreservation of all embryos)

OHSS가 우려되는 신선 주기에서 난자 채취 후 이식을 시행하지 않고 생성된 모든 배아를 동결 보관함으로써 임신과 관련된 내인성 hCG의 노출을 막아 late onset OHSS를 예방하고, early onset OHSS가 발생하더라도 그 심각성이나 유병기간을 줄일 수 있으므로 주기 취소의 대안으로 고려해 볼 수 있다. 난자 채취 직후 OHSS 발생이 예측되면 전핵 상태에서 냉동하거나 5일째 포배기 배아로 배양하는 동안 임상 경과를 바탕으로 동결 여부를 결정할 수도 있다.^{50,68}

5. OHSS 예방을 위한 새로운 방법 (New strategies for prevention of OHSS)

1) Metformin

OHSS의 위험요인을 가진 PCOS 환자의 배란장애는 인슐린 저항성 (insulin resistance)과 관련이 있는데, 인슐린은 cytochrome P450c17과 aromatase

Table 5. Summary of benefit with metformin for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

Prospective, randomized study	N (pts)	Method	Severe OHSS		Benefit
			Metformin (%)	Placebo (%)	
Palomba, ⁷² 2005	70	FSH/IUI, Insulin R PCOS, Met 1,700 mg/day × 3 months	0	1.1	No
Kjotrod, ⁷³ 2004	73	IVF/ICSI, PCOS, Met 1,000 mg/day × 4 months	3.2	12.5	No
Tang, ⁷¹ 2006	101	IVF/ICSI, PCOS, Met 1,700 mg/day × 3 weeks	3.8	20.4	Yes
Khatab, ⁷⁰ 2006	287	IVF/ICSI, exclude PCOS, Met 1,500 mg/day × 5 weeks	0.8	1.9 (moderate, 12.6)	Yes

FSH, follicle stimulating hormone; IUI, intrauterine insemination; R, resistant; PCOS, polycystic ovarian syndrome; Met, metformin; IVF, *in vitro* fertilization; ICSI, intracytoplasmic sperm insemination.

Hye Ok Kim. Prediction and Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Korean J Reprod Med 2010.

activity를 증가시켜 theca cell에서 안드로젠 생성을 촉진시키고, granulosa cell에서 에스트로겐의 생성을 촉진시킨다.⁶⁹ 또한, OHSS의 발생과 관련된 VEGF protein의 발현을 증가시킨다. 따라서, metformin의 사용은 insulin의 농도를 낮추어 FSH에 반응하는 aromatase activity를 감소시키고, vascular permeability를 감소시키므로 FSH와 함께 투여하면 난소 반응이 개선되고, OHSS의 risk를 줄일 수 있다고 예상된다.^{62,69} Metformin의 사용 시 임신율은 사용하지 않은 그룹과 차이가 없거나⁷⁰ 임신율이 높이 보고되었다.⁷¹ 전향적 무작위 연구를 통한 metformin 연구에 대한 문헌을 정리하면 Table 5와 같으며,^{70~73} 연구자마다 OHSS 예방에 관한 다른 결론을 보이고 있어 더 많은 연구를 통한 결론이 요구된다. Moll 등⁷⁴과 Tso 등⁷⁵은 systematic review를 통해 metformin의 사용은 임신율에서는 차이를 보이지 않지만, OHSS 발생빈도는 유의하게 감소됨을 보고하였다 (RR 0.33; 95% CI=0.13~0.80, OR 0.27, 95% CI=0.16~0.47).

2) Dopamine agonists

OHSS의 발병에는 luteinization이 필수적인데, luteinization을 일으키는 hCG 자체가 vasoactive

activity를 보이지 않으므로,^{76,77} 난소에서 분비되는 angiogenic substances가 OHSS의 발생과 관련되리라 생각된다. 이 관련 인자로 생각되는 것은 VEGF-VEGFR2인데, hCG 투여 후 granulosa cells 내의 VEGF mRNA level이 증가되고,^{78~81} 혈장과 복강 내에 VEGF protein의 분비가 증가됨이 보고되어,^{82,83} VEGF가 angiogenesis 뿐만 아니라 VEGFR-2를 통한 vascular permeability를 증가와 관련 있는 것으로 생각된다. 이러한 VEGF-VEGFR2와 관련된 angiogenesis를 dopamine/dopamine receptor 2 (Dp-r2)가 조절한다는 보고가 있는데,⁷⁶ Dp-r2 agonist 투여가 VEGFR-2의 internalization을 유도함으로써 tumor-related angiogenesis와 vascular permeability를 block 한다는 것이다. Alvarez 등⁸⁴는 전향적 무작위, 이중 맹검 연구에서 OHSS 발생 가능성이 높은 oocyte donor에게 Dp-r2 agonist cabergoline (Cb2) 0.5 mg/day을 투여하였는데, 투여 4일과 6일에 hematocrit, ascites, moderate OHSS의 발생률이 유의하게 줄었음을 보고하였으나, severe OHSS 발생과 혈중 에스트로겐 농도에는 영향을 주지 않았음을 보고하였다. Youssef 등⁸⁵은 meta-analysis를 통해 예방적인 dopamine agonist의 치료가 유의하게 OHSS를 감소시키나 (OR=0.41, 95% CI=0.25~0.66), OHSS의 중

등도 (OR=0.50, 95% CI=0.20~1.26)나 임신율 (OR=1.07, 95% CI=0.70~1.62)과 유산율 (OR=0.31, 95% CI=0.03~3.07)에는 영향이 없음을 보고하였다.

결 론

불임 치료 중 발생하는 OHSS는 생명에 영향을 줄 수 있는 의인성 합병증으로, 그 발생 위험요인을 파악하여 사전에 예방하는 것이 가장 중요하다. 과배란의 시작은 저용량의 FSH와 GnRH antagonist protocol을 이용하고, 난소자극 중에는 혈중 E₂ 농도의 측정과 follicle monitoring을 통해 이차적인 위험요인을 인지하여야 하며, OHSS가 예측될 때에는 coasting, low dose hCG, GnRH agonist를 이용한 follicle maturation을 통해 그 위험을 줄여야 한다. 중증의 OHSS가 예측될 때에는 cycle cancellation, embryo cryopreservation을 통해 late onset OHSS를 예방하도록 한다. OHSS의 위험요인을 가진 환자에서 metformin와 dopamine agonist의 사용을 고려해 볼 수 있으나, 이에 대한 효용성은 좀 더 많은 연구를 통해 확인해야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249-61.
2. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Muller A, Strauss R, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52: 11-26.
3. Pau E, Alonso-Muriel I, Gomez R, Novella E, Ruiz A, Garcia-Velasco JA, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21: 1453-60.
4. Gomez R, Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 448-57.
5. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994; 9: 792-9.
6. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005; 20: 636-41.
7. Golan A, Weissman A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 28-32.
8. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993; 8: 1353-60.
9. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-9.
10. El-Sheikh MM, Hussein M, Fouad S, El-Sheikh R, Bauer O, Al-Hasani S. Limited ovarian stimulation (LOS), prevents the recurrence of severe forms of ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 245-9.
11. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 430-40.
12. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 160-7.
13. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71: 808-14.
14. van Dop PA. Epidemiology, incidence and primary risk for OHSS. Pre-congress courses 6: SIG Safety and Quality in ART, Twentieth Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Berlin: European Society of Human Reproduction and Embryology 2004.
15. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A,

- Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 210-5.
16. Binder H, Flegel WA, Emran J, Muller A, Cupisti S, Beckmann MW, et al. Blood group A: an overseen risk factor for early-onset ovarian hyperstimulation syndrome? *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 185-9.
 17. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 611-6.
 18. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010; 94: 389-400.
 19. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005; 20: 923-7.
 20. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.
 21. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22: 766-71.
 22. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, et al. Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004; 19: 2738-41.
 23. La Marca A, Stabile G, Artesio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103-7.
 24. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; 88: 539-46.
 25. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 559-77.
 26. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9.
 27. Ho HY, Lee RK, Lin MH, Hwu YM. Estradiol level on day 9 as a predictor of risk for ovarian hyperresponse during controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 222-6.
 28. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006; 85: 112-20.
 29. Jayaprakasan K, Herbert M, Moody E, Stewart JA, Murdoch AP. Estimating the risks of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): implications for egg donation for research. *Hum Fertil (Camb)* 2007; 10: 183-7.
 30. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6: 1395-9.
 31. Mocanu E, Redmond ML, Hennelly B, Collins C, Harrison R. Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) - time for reassessment. *Hum Fertil (Camb)* 2007; 10: 175-81.
 32. Macklon NS, Fauser BC. Gonadotropin therapy for the treatment of anovulation and for ovarian hyperstimulation for IVF. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 55: 159-61.
 33. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 449-62.
 34. Eijkemans MJ, Heijnen EM, de Klerk C, Habbema JD, Fauser BC. Comparison of different treatment strategies in IVF with cumulative live birth over a given period of time as the primary end-point: methodological considerations on a randomized controlled non-inferiority trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 344-51.
 35. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 369: 743-9.
 36. Charbonnel B, Krempf M, Blanchard P, Dano F, Delage C. Induction of ovulation in polycystic ovary syndrome with a combination of a luteinizing hormone-releasing hormone analog and exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1987; 47: 920-4.
 37. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH.

- Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990; 53: 502-9.
38. Golan A, Ron-El R, Herman A, Weinraub Z, Soffer Y, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome following D-Trp-6 luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 50: 912-6.
 39. Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990; 5: 933-7.
 40. Jayaprakasan K, Hopkisson JF, Campbell BK, Clewes J, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Quantification of the effect of pituitary down-regulation on 3D ultrasound predictors of ovarian response. *Hum Reprod* 2008; 23: 1538-44.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001750.
 45. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 651-71.
 46. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano 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.
 47. Aboulghar M. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 33-42.
 48. Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. 'Prolonged coasting': an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 3107-9.
 49. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rhodes CA, Amin YM. Reduction of human menopausal gonadotropin dose before coasting prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome with minimal cycle cancellation. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 298-301.
 50. Chen D, Burmeister L, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: strategies for prevention. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 43-9.
 51. Lee C, Tummon I, Martin J, Nisker J, Power S, Tekpetey F. Does withholding gonadotrophin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod* 1998; 13: 1157-8.
 52. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3167-72.
 53. Waldenstrom U, Kahn J, Marsk L, Nilsson S. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by 'prolonged coasting' of very hyperstimulated patients: a multicentre study. *Hum Reprod* 1999; 14: 294-7.
 54. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002; 17: 310-3.
 55. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertil Steril* 2006; 85: 547-54.
 56. Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, Aloum M. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: is it really preventable by prophylactic intravenous albumin? *Fertil Steril* 1997; 68: 851-4.
 57. Ben-Chetrit A, Eldar-Geva T, Gal M, Huerta M, Mimon T, Algur N, et al. The questionable use of albumin for the

- prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 1880-4.
58. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17: 3027-32.
 59. Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simon C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003; 18: 2283-8.
 60. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Ozgur K. Human albumin does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology program: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. *Fertil Steril* 2007; 88: 982-5.
 61. Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH, Choi YM, Kim JG, et al. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 47-54.
 62. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2007; 10: 75-85.
 63. Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003719.
 64. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 918-22.
 65. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 1260-5.
 66. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 159-68.
 67. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 173-8.
 68. Song IO, Song JH, Hong SJ, Yoo KJ, Baik EC, Choi BC, et al. Efficacy and pregnancy rates of administration of prophylactic albumin or elective cryopreservation of all embryos for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in IVF-ET. *Korean J Obstet Gynecol* 1998; 41: 1564-9.
 69. la Marca A, Morgante G, Palumbo M, Cianci A, Petraglia F, De Leo V. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 1234-9.
 70. Khattab S, Fotouh IA, Mohees IA, Metwally M, Moaz M. Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 194-7.
 71. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21: 1416-25.
 72. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2005; 20: 2879-86.
 73. Kjotrod SB, von Doring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1315-22.
 74. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 527-37.
 75. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006105.
 76. Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperper-

- meability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006; 147: 5400-11.
77. Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002; 143: 4339-48.
78. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV Jr, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344: 235-6.
79. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1967-71.
80. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3300-8.
81. Yan Z, Weich HA, Bernart W, Breckwoltd M, Neulen J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1723-5.
82. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71: 482-9.
83. Agrawal R, Tan SL, Wild S, Sladkevicius P, Engmann L, Payne N, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 287-93.
84. Alvarez C, Marti-Bonmati L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gomez R, Fernandez-Sanchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2931-7.
85. Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 459-66.

= 국문초록 =

난소과자극증후군은 발생 시 생명을 위협하는 심각한 의인성 합병증으로, 불임 치료를 목적으로 성선자극호르몬을 사용하여 과배란을 유도할 때 발생한다. 따라서, 과배란 유도를 하기에 앞서 위험요인을 가진 환자를 파악하여 저용량의 성선자극호르몬을 사용하거나, GnRH antagonist protocol을 이용함으로써 발생을 예방하는 것이 중요하고, 과배란 유도 중 ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)의 발생이 예측될 때는 성선자극호르몬 투여 시 coasting을 하고 난포 성숙을 유도할 때 저용량의 hCG 혹은 GnRH agonist를 이용하고, 중증의 OHSS가 예측될 때에는 주기취소로 OHSS의 유행기간을 줄이거나 배아동결 등을 통해 후발성 난소과자극증후군을 예방할 수 있다. 그리고, metformin과 dopamine agonist를 난소과자극증후군을 예방을 위해 고려해 볼 수 있겠다.

중심단어: 난소과자극증후군, 위험요인, 예방, Metformin, Dopamine agonist
