

Practical Points in COH Cycle for IVF - Optimal Ovarian Stimulation in ART -

공 미 경

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

I. 시험관 아기 시술(ART)에서의 성공이란 무엇을 의미하는가?

자연주기 (spontaneous cycle)를 통한 시험관 아기 시술 (IVF)로 인해 첫 임신 성공 이후, 임신율을 증가시키기 위해 수많은 노력들을 기울여 왔다. 특히 과배란 유도 (Controlled Ovarian Hyperstimulation, COH)를 위한 약제들이 많이 개발되었고 조기 황체화 (premature luteinization)를 방지할 수 있는 약제들도 개발됨에 따라 다수의 난포들이 동시에 자랄 수 있게 되었다. 하지만 이에 따른 부작용 즉 과배란 증후군 (Ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS), 주사로 인한 통증, 높은 시술 비용에 대한 부담 등이 따르게 되었으며 그 외에도 다태 임신 및 미숙아 출생으로 인해 사회적, 경제적 문제들이 수반하게 되었다. 따라서 최근에는 시험관 아기 시술의 성공을 단순히 시술에 따른 임신의 성공만으로 하지 않고 시도한 주기당 단태 출산율 (singleton term birth rate per cycle initiated)을 높이는 데 그 목표를 두기 시작하였다.¹ 따라서 이 비율을 높이기 위해서는 임신율 (pregnancy rate)을 높일 뿐 아니라 시작된 주기의 취소율 (cancellation rate), 유산율 (abortion rate), 다태 임신율 (multiple pregnancy rate) 및 미숙아 출생률 (preterm birth rate)을 감소시키는데 노력하여야 할 것이다.²

II. 시험관 아기 시술 시 목표로 하는 적절한 난소의 반응은 무엇인가?

과배란 유도 시 적절한 난소의 반응은 채취된 난자의 수와 밀접한 관계가 있는 데, 일반적으로 5~14개 정도의 난자가 채취되면 적절한 반응 (appropriate response)을 보였다고 한다.³ 난포가 3개 이하로 자라는 경우 또는 3개 이하의 난자가 채취되는 경우를 저반응자 (poor responder)라 명칭하며 이들은 임신율이 매우 낮고 따라서 주기 취소율 역시 높다. 반면 고반응자 (high responder)는 주로 다낭성 난소증후군 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)에서 잘 나타나지만, 간혹 고용량의 배란유도제를 사용한 경우에도 나타나게 된다. HCG 주사 당일 혈청 (serum) E₂가 3000 pg/ml 이상이거나 채취된 난자의 수가 15개 이상되는 경우로 정의되며,⁴ 이 경우 채취된 난자의 수는 많으나 자궁내막의 수용력 (endometrial receptivity)을 감소 및 난자와 수정란의 질 (Quality) 저하로 인하여 임신율이 감소되고 과배란증후군 발생 빈도가 높아 심한 경우에는 생명을 위협하기도 한다. 따라서 적절한 난포를 자라게 하고 적정 수의 난자를 획득하는 것이 무엇보다도 중요하다. 이러한 적절한 난자를 얻는 것이 중요한 데 이에 대해 van der Gaast MH 등⁵은 첫 시험관 아기 시술을 받는 7,422명의 여성을 대상으로 연구를 진행하였고 그 결과에서 전체적으로는 85%의 이식률 및 25%의 임신율을 나타내었으며 이들 중 채취된 난자의 개수가 13.1인 경우로 가장 임신율이 높았으며, 이보다 더 많이 채취된 경우에는 오히려 임신율이 감소됨을 보고하였다.

	Overall	Age \geq 38yr	Previous birth
No. of patients	7422	767	1620
No. of oocytes	9.9 \pm 6.8	6.9 \pm 4.7	10.0 \pm 6.8
No. of embryo in transfer	2.1 \pm 1.2	2.2 \pm 1.2	2.2 \pm 1.1
Optimum No. of oocytes for PR/ET	13.1 \pm 2.7	17.6 \pm 2.6	14.4 \pm 3.4

<van der Gaast MH et al. 2006>

III. 과배란 유도를 위해 어떤 방법 및 약제를 선택할 것인가?

시험관 아기 기술을 위한 배란 유도 방법과 배란 유도 약제에는 여러 가지가 있으므로 시술에 앞서 환자에게 가장 적절하다고 생각되는 방법과 용량을 임상가가 결정하여야 한다.

Conventional IVF 중에서 GnRH agonist를 사용하는 방법에 따라 short protocol, long protocol, ultra-short protocol 등으로 나뉘어 지며, 그 외에도 GnRH antagonist를 사용하거나 또는 FSH/HMG만을 사용하는 방법도 있다. 이 방법의 선택은 환자의 난소 기능 및 나이에 따라 고려되며 또한 임상가의 경험에 따라 결정되어진다. 일반적으로 나이가 40세 이전이며 정상적인 난소 기능을 갖는 경우에는 short protocol에 비해 long protocol이 그 효과가 더 우월하다고 알려져 있다.⁶ Long protocol이 HCG 투여 당시의 serum E₂가 더 높고 더 많은 수의 난자와 수정란을 가질 수 있으며 임상적 임신율 (clinical pregnancy rate)도 더 높다고 보고하였다.⁷ 하지만 난소의 기능이 좋지 않은 저반응환자 (poor responder)에서는 long protocol인 경우 지나치게 과량의 호르몬제가 투여되어야 하는 단점이 있어 short protocol, 소위 "flare" regimen이 널리 사용되고 있다.⁸ 그 외에도 ultra-short protocol, low-dose Gonadotrophins with/without GnRH antagonist, clomiphene only, clomiphene with gonadotrophins 등 여러 가지의 방법들이 사용되는 데, 이러한 방법들은 저반응군에서 잘 사용 되고 있으며 이 때에는 premature LH surge에 대한 특별한 주의를 필요로 한다.

배란을 유도하는 약제는 크게 두 가지로 분류되는데, urinary Gonadotrophins와 recombinant Gonadotrophins가 있다. 순도 및 정도 관리 면에서는 recombinant 제제가 urinary 제제에 비해 월등히 우월하지만, 실제 시험관 아기 시술 시 나타나는 생체 내 효과 및 안전성은 두 군에서 모두 유사한 것으로 보고되고 있다.⁹ 또한 뇌하수체를 억제시키는 작용을 하는 데는 GnRH agonist와 GnRH antagonist가 이용되는 데, 최근 개발된 GnRH antagonist의 효과가 GnRH agonist를 이용한 long protocol에 비해 임상적으로 차이가 없는 것이 여러 연구를 통해 입증되고 있으며,^{10,11} GnRH agonist는 장기간 동안 투여되는 데 비해 GnRH antagonist는 단기간 사용되므로 사용이 편리하고 특히 poor responder에서나 mild stimulation에서 사용됨에 따라 그 이용이 확산될 것으로 예측된다.

IV. 적절한 배란 유도를 위한 Gonadotrophin의 시작 용량 (starting dose)은 얼마인가?

과배란 유도를 위해 시작하는 Gonadotrophin의 용량을 결정하는 데에도 환자의 나이, 난소 기능 등을 고려되어 결정하게 된다. Lass 등¹²은 35세 미만에서는 150 IU/day을, 35세 이상에서는 225 IU/day를 권장하였고, Bancsi 등은 150 IU/day, Engmann 등은 375 IU/day로 시작하는 등 저자에 따라 다양한 용량을 사용하고 있다. 그러나 100 IU/day로 시작하는 경우에는 200 IU/day에 비해 채취된 난자 수가 적고 또 취소율이 높아서 그 효율성이 떨어지는 것으로 나타났으며,¹³ 450 IU/day 이상의 용량이 필요하지 않는다고 보고하였다.¹⁴ 따라서 일반적으로 시작 용량은 150 IU부터 375 IU까지 사용되고 있는 데, 시작 용량을 비교한 연구 논문 23개의 결과를 분석한 저자는 고용량에 의한 배란 유도과 저용량에 의한 배란유도의 결과가 크게 차이가 없으며, 150~250 IU/day가 가장 적절한 시작 용량이라고 결론짓고 있다.¹⁴ 또한 그들은 시작 용량이 150 IU/day와 225 IU/day 군 사이에서

임신율의 차이를 찾을 수 없었으며, 특별한 그룹 즉 다낭성 난소증후군 (PCOS)을 제외하고는 용량의 증가가 필요하지 않다고 주장하고 있다. 소수의 논문에서 고용량이 저용량에 비해 난자의 수가 증가되고 이식률이 높아진다고 보고가 있으나, 대다수의 논문들에서는 그 효과가 뚜렷하지 않음을 보고하고 있다. 고용량의 gonadotrophin을 사용한 배란 유도법이 저반응군 (poor responder)에서 좋은 결과를 가질 수 있었다는 보고가 있었으나,¹⁵ 이에 대해서는 아직 논란이 많다. 오히려 고용량을 투여한 군 (450 IU/day)에서 저용량을 투여한 군 (225 IU/day)에 비해 많은 난자를 획득할 수 있었으나 수정란의 수 및 임신율의 증가는 보이지 못하였다¹⁶는 결과 보고들도 있고, Natural cycle이나 mild stimulation이 더 우월하다는 보고들도 있다. 최근에는 환자의 나이, BMI (Body Mass Index), basal FSH, basal screening 시의 follicle (<11 mm)의 수 등을 고려하여 시작용량을 결정하는 계산법이 Howles C. 등에 의해 제안되기도 하였으나,¹⁷ 이 공식은 더 많은 실제적인 적용 및 검증이 필요하리라 생각된다.

V. 향후 시험관 아기 시술에서 많이 사용될 과배란 유도방법은 어떤 것이 될까?

시험관 아기 시술이 시행된 지 30년이 지난 현재 시험관 아기 시술의 양상도 많이 변모하게 되었는데, 최근 환자에게 부담이 최소화되며 최대한의 단태 임신율 추구하기 위하여 적은 수의 난자를 획득하여 적은 수의 수정란을 이식하는 효율적인 배란 유도 방법으로 mild stimulation이 제시되어 주목을 받고 있다. 이 방법에 대해서는 여러 저자에 따라 그 명칭 또한 여러 가지로 사용되어 혼선을 빚기도 하여 이를 Nargund G. 등이 제안에 따라 명칭을 정리하여 보았다.¹⁸

Recommended Terminology	Ovulation Induction Method	Retrieved Oocytes	To be replaced
Natural cycle IVF	No medication	Single	Unstimulated IVF Spontaneous cycle IVF
Modified natural cycle IVF	HCG only	Single	Semi-natural IVF
	GnRH antagonist + FSH/HMG		Controlled natural IVF
Mild IVF	Low dose FSH/HMG	2~7	Soft protocol
	Oral compounds + FSH/HMG + GnRH antagonist		Minimal stimulation 'Friendly' IVF
Conventional IVF	GnRH agonist or antagonist + FSH/HMG conventional dose	≥8	Standard IVF, Routine IVF, Controlled ovarian hyperstimulation

Mild stimulation에 의한 배란 유도 방법은 gonadotrophin을 저용량으로 mid-late follicular phase부터 투여하거나 또는 oral compound 즉 anti-estrogens, aromatase inhibitors를 일정 기간 사용한 후 low dose의 gonadotrophin을 GnRH antagonist와 함께 사용하는 방법을 말한다. 이는 과배란 증후군과 다태 임신율 감소시킬 수 아니라 장기간 gonadotrophin에 의해 난소가 노출됨에 따라 나타날 수 있는 합병증을 감소시킬 수 있다는 장점을 가지고 있는 반면, 적은 수의 난자 획득 및 적은 수의 수정란 이식으로 인한 임신율의 감소가 단점이 된다.¹⁹ 그러나 최근 GnRH antagonist의 개발과 시험관 아기 시술의 발전에 따른 임신율의 증가로 이 단점이 극복되고 있으며, 이를 Heijnen 등이 Mild treatment (mild stimulation)와 standard treatment (conventional stimulation)로 두 그룹을 나누어 시험관 아기 시술을 한 결과, 1년간의 cumulative pregnancy rate, multiple pregnancy rate, 총 소요비용, 환자의 정신적 스트레스 등을 비교하여 보았을 때 mild treatment가 standard treatment에 비해 큰 차이가 없음을 증명함²⁰에 따라 향후 이 방법이 시험관 아기 시술에서 많이 이용되리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Min JK, Breheny SA, MacLachlan, Healy DL. What is the most relevant standard of success in assisted in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: The BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod* 2004; 19: 3-7.
2. Heijnen EMEW, Macklon NS, Fauser BCJ. What if the most relevant standard of success in assisted reproduction? The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment. *Hum Reprod* 2004; 19: 1936-8.
3. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod* 2003; 18: 781-7.
4. Chen QJ, Sun XX, Gao XH, et al. Effect of ovarian high response on implantation and pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation (with GnRH agonist and rFSH). *Acta Obstet Gynecol* 2007; 86: 849-54.
5. Van der Gaast MH, Eijkemans MJC, van der Net JB, et al. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod BioMed Online* 2006; 13: 476-80.
6. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001299.
7. Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, et al. Comparison between "short" and "long" protocols in an ICSI programme. *Eur J Ob/Gy Reprod Biol* 2005; 120: 69-72.
8. Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, et al. Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation (COH). *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 112-9.
9. Muasher SJ, Abdallah RT, Hubayter ZR. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 86: 267-73.
10. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol: Meta-analysis. *Arch Gynedol Obstet* 2001; 265: 175-82.
11. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et al. 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.
12. Lass A, Skull J, McVeigh E, et al. Measurement of ovarian volume by tranvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12: 294-7.
13. Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem A, et al. The use of a 100 IU starting dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 565-6.
14. Dorn C. Symposium: Endocrinology in ovarian stimulation, FSH: What is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? *Reprod Biomed Online* 2005; 11(5): 555-61.
15. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, et al. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulation hormone and human menopausal gonadotrophins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996; 65: 796-9.
16. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JLH. High-dose human menopausal gonadotrophin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996; 65: 961-5.

17. Howles C, Saunders H, Alam V, et al. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 907-18.
18. Nargund G, Fauser BCJM, Macklon NS, et al. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Advance Access* published September 12, 2007.
19. Fauser BCJM, Devroey P, Yen SS, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 1999; 14: 2681-6.
20. Heijnen EMEM, Eijkemans MJC, Klerk CD, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilization: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 3: 369(9563): 743-9.