Practical Points in COH Cycle for IVF
- Monitoring IVF Cycles -

이 승 재 · 정 지 예

미래와 희망 산부인과

IVF 시술시 과배란 유도의 목적은 양질의 많은 난자를 획득하는데 있다. 과배란 유도시 gonadotropin 용량을 조절하고 사용에 따른 합병증을 감시하며, hCG 투여 시점을 알기 위해 적절한 모니터를 시행하는 것은 매우 중요하다. 초기에는 호르몬을 이용한 모니터가 매우 중요한 부분을 차지하였으나 질식 초음파를 이용해 난포 성장을 보다 정확히 측정할 수 있게 되었고, GnRH agonist와 antagonist의 도입으로 premature LH surge를 억제할 수 있게 되었기 때문에 호르몬 측정의 의미가 매우 줄어들었다.[1] 최근에는 보다 간편하게 초음파만 이용하거나 초음파와 1~2회 정도의 estrogen 측정으로 충분한 모니터가 가능한 것으로 보인다.[2]

I. 초음파

다양한 모니터 방법 중에서 초음파를 이용하여 자궁과 난소를 평가하는 것이 임상적으로 가장 의미 있는 방법이 되고 있다. 비침습적이고 간단하며 임상의가 바로 측정하여 성장하고 있는 난포의 수와 크기에 대해 실제적으로 설명을 해줄 수 있다. 호르몬 측정 없이 초음파를 이용하여 모니터를 한 경우와 호르몬 측정을 같이 한 경우를 비교하였을 때 임신율과 난소 과자극 증후군 등의 부작용 발생률에 크게 차이가 없었다.[3,4]

1. IVF 시술 전

IVF 시술에 들어가기 전 자궁, 난소, 그 외 골반 구조에 대한 기본적인 초음파를 시행한다. 임신에 영향을 줄 수 있는 자궁 근종, 선근증, 내막의 병변, 난소의 낭종, 그리고 난관 수종 등에 대한 평가를 시행하고 시술 전 치료 여부를 결정한다. 연속적으로 IVF 시술을 고려할 경우에도 다음 시술 시작 전에 초음파를 시행하여 이전 주기에서 발생한 난소 낭종 등을 확인한다.

Gonadotropin에 대한 난소의 반응을 미리 예측하기 위해 day 3 FSH, clomiphene citrate challenge test[5]와 함께 질식 초음파를 이용한 small antral follicle 수의 측정이 이용되고 있다. antral follicle 수가 작은 경우 고용량의 gonadotropin을 장기간 사용하여도 적은 수의 난자만 채취될 가능성이 크다.[6] 또한 antral follicle 수가 10개 이상이거나 난소 주변부로 다수의 난포들이 배열되어 있는 경우 난소 과자극 증후군의 위험성이 매우 크다.

최근 GnRH antagonist를 이용한 과배란 유도가 늘어나고 있으나 아직까지 GnRH agonist로 pituitary downregulation을 유발한 후 배란을 유도하는 방법이 가장 많이 사용되고 있어서 gonadotropin 사용 전에 pituitary downregulation 여부를 확인하여야 한다. Late luteal phase에 GnRH agonist를 시작했을 때, 이후 생리가 시작되면 estrogen level이 낮을 것이라 생각하고 gonadotropin 투여를 시작할 수 있으나 보다 확실히 알기 위한 방법이 필요하다. LH, E2 등을 측정하여 suppression을 확인할 수도 있지만 질식 초음파를 이용하여 자궁 내막 두께를 측정하여 그 두께가 4 mm보다 작거나, 난포들의 크기가 8 mm 미만일 때 downregulation이 이루어졌다

고 볼 수 있다.

2. 난포 성장의 평가

난포의 성장을 평가하기 위해서 초음파와 혈중 E2를 측정한다. 단독으로 혹은 두 가지를 병합하여 시행할 수 있으나 대개의 경우 초음파를 이용하여 난포와 내막의 성장을 확인하는 것으로 충분하다.[7] 초음파를 이용하여 난포의 평균 직경을 구할 수 있는데, 자연 배란 주기에서는 1~3 mm/day의 속도로 성장하다가 배란 1~2일전 가장 빠르게 성장하여 LH surge가 나타날 때는 20~24 mm 정도에 도달한다. Gondadotropin을 이용한 과배란 유도에서도 이와 비슷하나 조금 더 작은 크기에서 성숙에 도달한다. 과배란 유도시 평균 직경 17~18 mm 이상의 난포가 최소한 두 개 이상이며 보통 자궁 내막의 두께가 7 mm 이상일 때 hCG를 투여한 후 34~36시간 후 난자를 채취하게 된다.

3. 자궁 내막의 평가

IVF 시술 성공에 있어서 좋은 배아를 이식하는 것이 가장 중요하지만 자궁 내막의 수용력 역시 중요한 역할을 할 것이라 보고 있으며 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 특히 자궁 내막의 두께와 초음파 음영, 혈관성 등에 대해 많은 연구들이 있으나 아직까지는 많은 논란이 있다. 결국 임신율에 영향을 주는 자궁 내막 두께, 음영에 대한 결과는 확정적이지 않으므로 이에 대한 자료만으로 시술을 취소하는 것은 바람직하지 못하다.

1) 자궁 내막 두께

임신율에 영향을 미치는 최소한의 자궁 내막의 두께에 대해서 다양한 연구 결과들이 있다. 6 mm에서 10 mm에 이르는 범위에서 일정 범위 이상으로 내막이 유지되어야 임신이 가능하며 두께가 얇은 경우 임신율이 떨어진다[8~10]는 연구 결과들이 있는 반면 자궁 내막 두께와 임신, 착상율 사이에는 실제적인 연관관계가 없다는 보고들도 많다. 실제로 4 mm 두께에서도 임신되었던 예도 있다.

임신율의 영향을 미치는 두께의 최대한의 기준에 대해서도 확립된 바는 없다. hCG 투여일에 내막 두께가 14 mm 이상인 경우 임신, 착상률이 의미 있게 저하되고 유산율이 올라간다는 Weissman의 연구 결과가 보고된 바 있으나[11] 내막이 두꺼워도 착상, 임신, 유산율에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다.[12]

2) 자궁 내막 초음파 음영

균질한 고음영의 자궁 내막에서 임신율이 좋지 못하며[13] Triple line을 보이는 경우 임신율이 올라간다는 보고가 있다.[14] 그러나 실제적으로 자궁 내막 초음파 음영과 임신율이 관련이 없다[15,16]라는 결과도 많다.

4. Doppler

1988년 Goswamy 등[17]이 uterine perfusion이 좋지 않으면 착상 실패를 유발할 수 있다고 보고한 이래 자궁 혈류에 대한 많은 연구들이 이루어졌다. 최근에는 다양한 doppler를 자궁 내막의 수용성 평가에 활용하기 시작하여 자궁 동맥, 자궁 내막 혈관, 난소 동맥 등 다양한 혈관에 대한 연구가 진행되고 있으며 최근에는 power Doppler를 이용하여 자궁 내막 혈류처럼 소량의 혈류 흐름에 대한 분석이 가능해짐에 따라 착상에 보다 직접적인 영향을 줄 수 있는 자궁 내막 혈류에 대한 관심이 증가하고 있다.

삼차원 입체 초음파를 이용하여 자궁 내막 혹은 내막하 혈류의 존재와 임신율 혹은 유산율과의 관계에 대

한 결과들이 발표되고 있다.[18] 자궁 내막 혹은 자궁 내막하 혈류가 없을 경우 IVF 시술의 실패를 예측할 수 있다.[19] 또 power doppler angiography를 추가하여 자궁 내막 부피와 vascularization index 등을 동시에 평가하는 것이 가능해짐에 따라 이를 이용하여 IVF 시술의 결과를 예측하려는 연구들도 발표되고 있다.[20,21]

또 난소 혈류에 대한 분석도 가능하여 난포 주변 혈관에서 Peak systolic velocity가 높을 때 많은 난자를 회수할 수 있고, 혈관성이 나쁜 난포에서 채취한 난자는 혈관성이 좋은 경우보다 형태학적으로 떨어지는 배아를 만들기 때문에 perifollicular blood flow를 측정하여 좋은 배아를 형성할 수 있는 난포들을 선별하는데 이용할 수 있다.

그러나 Doppler는 검사자와 측정하는 혈관의 위치, 시간대 등 다양한 변수의 영향을 받을 뿐만 아니라 Doppler 지표들이 임신율과 관계가 있다는 보고와 관계가 없다는 보도들이 상충되고 있어 아직까지 임상에 적용하기에는 무리가 있다. 따라서 보다 의미 있는 지표를 찾아내기 위한 노력들이 계속되고 있다.

II. 호르몬

1. FSH

난포기 초기의 FSH 수치는 난소 기능 평가와 IVF 시술의 성공을 예측하는데 유용한 정보를 제공한다. FSH는 연령이 증가할수록 증가하며, 생리 시작 3일째 12 IU/L 이상, 특히 20 IU/L 이상인 경우 과배란 유도에 대한 반응이 좋지 못함을 예측할 수 있다.[22] 특히 생리 시작 3일째 측정한 FSH가 25 IU/L인 경우 임신을 기대하기는 힘들다.

2. LH

IVF 시술시 LH 분비가 증가되어 있으면 난자 질의 저하로 결국 수정율과 임신율이 떨어진다.[23] 또한 다낭성 난소 증후군 환자들에 대한 연구를 통해 고농도로 존재하는 LH가 난포 발달과 난자 질에 부정적인 영향을 줄 수 있다는 것이 잘 알려져 있다.

그러나 자연 배란 주기에서 LH는 FSH와 더불어 난포 성장에 관여하기 때문에, 다양한 시기에 측정한 LH와 난소 반응, 임신율의 관계를 통해 과도하게 억제되어 있는 LH가 임신에 미치는 영향을 밝히려는 연구들이 있다. 과배란 유도시 LH의 과도한 억제가 난소 반응을 저해한다는 연구도 있지만 이와 상반된 연구도 있다.[24]

성선자극 호르몬의 분비가 결핍된 hypogonadotropic hypogonadism의 경우 적절한 LH 보충이 난포 반응을 더욱 증진시킬 수 있다.[25] 그러나 배란이 정상적으로 혹은 희발성으로 일어나는 경우 과배란 유도시 LH 투여에 대해 아직까지 많은 논란이 있다. GnRH agonist 사용군에서 LH가 과도하게 억제되어 있는 경우 오히려 채취되는 난자, 배아 수의 감소를 유발할 수 있다는 연구가 있으나[26,27] 실제 임신율에 영향을 줄 수 있는 LH 기준을 발견할 수 없고 따라서 과배란 유도시 LH를 외부에서 투입하는 것이 의미가 없다는 결과도 보고된다.[28]

3. E2

생리 시작 3일째 측정한 E2 수치는 FSH 수치와 더불어 난소 기능 평가와 IVF 시술의 예후를 가늠하는데 의미있는 정보를 제공한다.[29] E2가 80 pg/mL 이상인 경우 임신율의 저하를 예측할 수 있다.[30]

IVF 초기에는 혈중 E2 측정이 난자 성숙을 확인할 수 있는 유일한 모니터 방법이었다. Gonadotropin을 저녁에 투여한 후 혈중 E2를 이른 아침에 측정하여 그 결과를 참고하여 치료 용량과 기간에 대해 결정하게 된다.

혈중 E2는 기하급수적으로 증가하게 되며 자연 주기에서는 LH surge 전에 최고치에 도달하여 200~400 pg/mL 정도에 이른다. 혈중 E2가 상승할수록 많은 난자를 채취하게 되어 주기당 임신율은 증가하나 다태 임신이나 난소 과자극 증후군의 위험성도 증가하게 된다. Loumaye 등은 GnRH agonist와 FSH를 이용한 IVF 시술에서 14 mm 이상의 난포당 E2 (E2/follicle)를 구하여 임신율과 깊은 관계가 있다고 보고한 바 있으며 난포당 70~140 pg/mL에서 가장 임신율이 높으며 이외의 범위에서는 임신율이 떨어진다고 보고한 바 있다.[31] 최근 Orvieto 등은 hCG 투여 당일 E2/follicle과 임신율과의 관계를 GnRH antagonist 군과 GnRH agonist 군에 나누어 비교하였을 때 GnRH agonist 군에서는 E2/follicle ratio가 임신율을 예측하지 못하였으나 GnRH antagonist 군에서는 난포당 100~200 pg/mL일 때 가장 좋은 결과가 얻어진다고 하였다.[32]

혈중 E2가 3,000 pg/mL 이상으로 상승하는 경우 난소 과자극 증후군의 발생 가능성이 증가하므로 이를 예방하기 위해 hCG 투여를 보류하여 해당 시술 주기를 취소할 것인지를 신중히 고려해야 한다. E2 수치가 감소하거나 더 이상 증가하지 않을 때까지 hCG 투여를 1~3일 정도 연기하거나 gonadotropin 투여를 중지하는 coasting을 고려할 수 있다. 또 5,000 IU 정도로 hCG 용량을 줄여서 투여할 수도 있으며, antagonist를 이용한 과배란 유도라면 hCG 투여 대신 GnRH agonist를 투여할 수도 있다. 증상이 심한 경우 체외 수정된 배아를 모두 동결 보존하여 해당 시술 주기에서의 배아 이식을 취소하기도 하며 5일 배양한 포배기 배아를 이식할 수 있다.

4. Progesterone

IVF 시술시 progesterone을 측정하는 것은 조기 황체화를 미리 예측하기 위한 것이다. hCG 투여 당일 progesterone이 증가되어 있으면 자궁 내막 수용력에 부정적인 영향을 줄 수 있으므로 임신율에 영향을 줄 수 있다는 가설하에 그 관련성을 규명하고자 하는 많은 연구들이 진행되었다. 실제로 progesterone 농도가 0.9~1.0 ng/mL 초과시 임신율의 상당한 감소가 보고된 바가 있으나[33,34] 또 다른 연구들에서는 progesterone 농도와 임신율 사이의 의미 있는 관계를 밝히지 못하였다.[35~37]

5. 기타

앞에서도 언급한 바와 같이 E2 측정이 IVF 성적을 반영하거나 OHSS 등의 부작용을 막는데 큰 의미가 없다는 주장이 제기되면서 새로운 지표를 찾으려는 노력이 계속되고 있다. OHSS 발생 가능성이 큰 경우 C-reactive protein (CRP)이 의미있게 상승하며 특히 hCG 투여 후에 증가한다.[38] 또한 17-hydroxyprogesterone이 채취되는 난자 수와 관련성을 보이므로 E2를 대체할 수 있는지에 대한 연구들이 진행되고 있다.[39]

참 고 문 헌

1. Wikland M, Borg J, Hamberger L, et al. Simplification of IVF: minimal monitoring and theuse of subcutaneous highly purified FSH administration for ovulation induction. Hum Reprod 1994; 9: 1430-6.
2. Bergh C, Howles CM, Borg K, et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. Hum Reprod 1997; 12: 2133-9.
3. Roest J, Verhoeff A, van Heusden AM, et al. Minimal monitoring of ovarian hyperstimulation: a useful simplification of the clinical phase of in vitro fertilization treatment. Fertil Steril 1995; 64: 552-6.
4. Lass A. UK Timing of hCG Group, Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus

ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril 2003; 80: 80-5.
5. Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1998; 69: 496-9.
6. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. Hum Reprod 2000; 15: 1937-42.
7. Schoemaker J, MeerM, Weissenbrunch M. Re-evaluation of the role of estrogens as a marker for ovulation induction. In: Linenfelt B, ed. FSH alone in ovulation induction. Comforth, UK: Parthenon Publishing 1993; 23-7.
8. Bergh C, Hillensjo T, Nilsson L. Sonographic evaluation of the endometrium in in vitro fertilization IVF cycles. A way to predict pregnancy? Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 624-8.
9. Noyes N, Liu HC, Sultan K, et al. Endometrial pattern in diethylstilboestrol-exposed women undergoing in-vitro fertilization may be the most significant predictor of pregnancy outcome. Hum Reprod 1996; 11: 2719-23.
10. Check JH, Nowroozi K, Choe J, et al. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. Fertil Steril 1993; 59: 72-5.
11. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1999; 71: 147-9.
12. Dietterich C, Check JH, Choe JK, et al. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2002; 77: 781-6.
13. Ueno J, Oehninger S, Brzyski RG, et al. Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated in-vitro fertilization cycles and its correlation with outcome. Hum Reprod 1991; 6: 901-4.
14. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, et al. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2000; 74: 274-81.
15. Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL, et al. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. Hum Reprod 1997; 12: 2515-8.
16. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in vitro fertilization. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 258-63.
17. Goswamy PK, Williams G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion-a cause of infertility. Hum Reprod 1988; 3: 955-9.
18. Ng EH, Chan CC, Tang OS, et al. Endometrial and subendometrial vascularity is higher in pregnant patients with livebirth following ART than in those who suffer a miscarriage. Hum Reprod 2007; 22: 1134-41.
19. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, et al. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6: 191-8.
20. Wu HM, Chiang CH, Huang HY, et al. Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2003; 79: 507-11.
21. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? Fertil Steril 2007 Jun 5; [Epub ahead of print].
22. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, et al. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. Fertil Steril 1992; 58: 674-9.
23. Stanger D, Yovich JL. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 385-93.

24. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, et al. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation. Hum Reprod 2002; 17: 2016-21.
25. The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1507-14.
26. Fleming R, Rehka P, Deshpande N, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: effects differ in cycles stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. Hum Reprod 2000; 15: 1440-5.
27. Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J, et al. A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. Hum Reprod 2006; 21: 2645-9.
28. Balasch J, Vidal E, Penarrubia J, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. Hum Reprod 2001; 16: 1636-43.
29. Toner JP, Philput CB, Jones GS, et al. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril 1991; 55: 784-91.
30. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR, et al. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril 1997; 68: 272-7.
31. Loumaye E, Engrand P, Howles CM, et al. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. Fertil Steril 1997; 67: 889-99.
32. Orvieto R, Zohav E, Scharf S, et al. The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. Gynecol Endocrinol 2007; 23: 72-5.
33. Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, et al. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. Fertil Steril 1991; 55: 563-6.
34. Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, et al. Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 797-803.
35. Hofmann GE, Khoury J, Johnson CA, et al. Premature luteinization during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer has no impact on pregnancy outcome. Fertil Steril 1996; 66: 980-6.
36. Abuzeid MI, Sasy MA. Elevated progesterone levels in the late follicular phase do not predict success of in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 1996; 65: 981-5.
37. Moffitt DV, Queenan JT Jr, Shaw R, et al. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin do not predict pregnancy outcome from the transfer of fresh or cryopreserved embryos from the same cohort. Fertil Steril 1997; 67: 296-301.
38. Orvieto R, Chen R, Ashkenazi J, et al. C-reactive protein levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF cycle. Hum Reprod 2004; 19: 357-9.
39. Orvieto R, Yulzari-Roll V, La Marca A, et al. Serum androgen levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization cycles. Gynecol Endocrinol 2005; 21: 218-22.