

## IVF/ET Program에 있어서 과배란 유도 방법에 대한 비교 연구

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

황인구 · 김선행 · 나중열 · 구병삼

### A Comparative Study of Stimulation Protocols in IVF/ET Program

In Gu Whang, Sun Haeng Kim, Jung Yol Rha and Pyong Sahn Ku

*Dept. of Obstetrics & Gynecology, Medical College, Korea University, Seoul, Korea*

#### = Abstract =

The aim of this study was to compare the response and their outcome of superovulation induction protocol in IVF-ET program.

One hundred seventy seven infertile women were stimulated by FSH/hMG(group I, N=128), clomiphene citrate/hMG(group II, N=51), and hMG(group III, N=18) for the purpose of ovulation induction.

The results were as follows;

1. The mean ages of patients were  $31.9 \pm 3.8$  in group I,  $30.6 \pm 3.3$  in group II, and  $29.3 \pm 2.5$  in group III.
2. The day of hCG administration was  $11.1 \pm 1.8$  in group I,  $12.1 \pm 2.0$  in group II, and  $13.7 \pm 6.8$  in group III. The hCG administration day of group III was significantly delayed compared with that of group I ( $p < 0.001$ ).
3. The terminal E2 pattern in group II was different from those of group I and III, but there was no significant difference.
4. The mean numbers of mature eggs aspirated were  $5.5 \pm 3.8$  in group I,  $5.0 \pm 3.3$  in group II, and  $5.6 \pm 5.4$  in group III. There was no significant differences in the mean numbers of mature eggs retrieved among the three groups.
5. The fertilization rate of eggs was significantly higher in group II (67.9%) than that of group I (52.2%) ( $p < 0.001$ ).
6. The cleavage rate of group I (67.0%) was significantly lower than those of group II (93.2%) and group III (95.8%) ( $p < 0.0001$ ).
7. The mean numbers of embryos transferred were  $3.3 \pm 1.4$  in group I,  $3.1 \pm 1.3$  in group II, and  $3.2 \pm 1.6$  in group III and the ET rate was 69.0% in group I, 77.3% in group II, and 100% in group III. There was significant difference in ET rate between group I and group III ( $p < 0.005$ ).
8. The pregnancy rates per OPU cycle or ET cycle were not significantly different among the three groups, but delivered and ongoing pregnancy rates were significantly different between group I (36.8%) and group II ( $p < 88.8%$ ) ( $p < 0.05$ ).

## 서 론

체외수정 및 배아이식(IVF/ET) 방법에 의하여 양쪽 난관이 없거나 복원 불가능하여 임신이 전혀 불가능했던 불임 환자에서도 임신이 가능하게 되었으며, 최근에는 원인 불명, 면역학적 인자, 혹은 남성 인자가 불임증의 원인이 되는 경우에도 불임의 치료방법으로써 IVF/ET가 시행되고 있다(Lopata, 1983; Jones, 1985; Wikes et al., 1985; Sher et al., 1986; Frydman et al., 1986).

1978년 Steptoe와 Edward등(Steptoe et al., 1978; Edward et al., 1980; Steptoe et al., 1980)에 의해 IVF/ET 방법으로 자연배란주기에서 첫 아이가 탄생된 이래로 세계 각국의 여러병원에서 시행되어지고 있다. 자연배란주기에서 성숙된 난자를 얻기 위해서는 spontaneous LH surge의 출현을 검사하기 위하여 LH측정을 위한 수 차례의 검사가 필요하고 또한 LH surge가 출현한 후 난자채취를 시행하여 배아이식을 하기까지 여러가지 난점이 있기 때문에 대부분의 IVF/ET program은 자연배란주기에서는 거의 시행되지 않고있다.

IVF/ET program에 있어서 보다 많은 성숙된 난자를 얻기 위하여 여러가지 과배란유도 방법이 고안되어 시행되고 있는데 과배란유도를 위한 방법으로 1982년 Trounson들(1982)에 의하여 clomiphene citrate(C.C.)를 이용하여 첫 임신을 성공하였다고 보고 하였으며, 1983년 Garcia들(1983)에 의해 human menopausal gonadotropin(hMG)을 이용하여 과배란유도 방법이 고안되어 Jones들(1983)은 hMG로 과배란을 유도한 후 IVF/ET를 시행하여 임신이 성공되어 분만하였다고 보고 하였다. 또한 1985년에 Bernadus들(1985)과 Muasher들(1985)에 의해 pure FSH 및 hMG를 이용하여 과배란유도를 시행하여 좋은 성적을 얻었다고 발표하였다.

IVF/ET program에 있어서 성공율에 직접적으로 가장크게 작용하는 인자에 대해서는 성숙된 난자수와 함께 이식된 배아의 수가 중요한 요소로 작용한다고 알려져 있다(Wood et al., 1985; Jones et al., 1984; Quigley, 1985). 따라서 과배란유도는 자연주기에 비해서 더 많은 난자를 얻을 수 있어서 임신율을 증가시킬수 있으나, 현재 시행되는 과배란유도 방법중 어떤 한 방법이 다른 방법과 비교하여 더 우수한

방법으로 확립된 바가 아직도 없으며, 개개인마다 반응이 다르므로 표준화된 방법도 현재로는 없다. 또한 근자에 GnRH analogue를 도입하여 과배란유도에 사용하고 있으나, 이것도 과배란 과정의 많은 문제점들을 해결하지는 못하는 실정이다. 이에 저자는 흔히 사용되어지고있는 과배란유도방법 가운데 FSH/hMG, CC/hMG와 hMG만을 이용하는 방법을 자연배란주기를 나타내는 불임부인을 대상으로 시행하여 얻은 결과를 비교 분석하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

고려대학교 의과대학 혜화병원 산부인과 불임증클리닉에서 1988년 5월부터 1989년 4월까지 IVF/ET program을 시행한 177명의 환자에 있어서 197주기를 대상으로 본 연구를 실시하였다.

불임증의 원인으로는 양측난관장애, 난관 조영술상 난관이 폐쇄되었으며 미세수술에 적합하지 않거나, 진단 복강경 검사상 난소 난관 및 주위장기와의 유착이 심한 난관요인이 101주기, Idiopathic infertility환자가 39주기 이었으며, 남성원인으로서 무정자증인 경우 4~10회 이상의 인공수정을 시행하였으나 성공하지 못한 경우가 20주기, 기타원인이 13주기였다. 모든 대상환자는 기본적으로 기초체온표, 자궁경관 점액검사, 자궁내막검사 및 월경주기에 따른 초음파 검사를 시행하였으며, 혈중 prolactin, FSH, LH등을 측정하여 확인하였고 정액검사상 필정자등이나 저운동성 정자 소견을 보이는 경우는 제외하였다.

과배란 유도를 위하여 대상환자는 3군으로 나누었는데 제 1군은 FSH/hMG를 사용한 128주기(110명)이었고, 제 2군은 CC/hMG를 사용한 51주기(49명)이며, 제 3군은 hMG만을 사용한 18주기(18명)이었다.

대상환자는 월경이 시작되면 월경주기 3일 이내에 본원을 방문하여 초음파 검사 및 Uterine Soudation을 시행하였으며 과배란 유도를 위하여 제 1군은 pure FSH(Metrodin, Serono) 2앰플을 월경 제 3일 및 제 4일 양일간 오전 10시에 근육주사 하였고 hMG(Pergonal, Serono) 2앰플을 월경 제 3일째부터 매일같이 계속하여 오후 4시에 근육주사 하였으며, 제 2군은 월경 제 3일째부터 7일째까지 clomiphene citrate(Serop-

hene, Sereno)를 총 500mg 경구투여 하였고, 월경 제6일째부터 매일같이 계속하여 오후 4시에 hMG 2임플을 근육주사 하였다. 제3군은 월경 제3일째부터 매일같이 오후 4시에 계속하여 hMG 2임플만을 근육주사하였다.

대상환자는 월경주기 제 6일째부터 매일 오전 8시에 채혈하여 혈중 E<sub>2</sub>치를 RIA방법으로 측정하였으며 제 7일째부터 LH치도 RIA방법으로 hCG를 투여하기 전날까지 측정하였다. 초음파를 이용한 난포 크기의 측정은 월경주기 제 6일째부터 매일 오전 9시부터 10시 사이에 주로 시행하였는데, 이때 vaginal transducer를 이용한 real-time scanner를 사용하였다. 또한 대상환자는 기초체온을 측정하게 하였다.

hCG투여 시간의 결정이나 난포성장의 판정 방법은 이미 발표된 논문의 방법과 같이 실시하여 10,000 IU를 투여하였으며 난자흡인 방법은 hCG투여 후 34~36시간에 질식초음파를 이용한 난자채취 방법(Russel et al., 1987)으로 시행하였으며 난관교정수술이 필요한 경우에는 개복수술을 실시하여 채취하였다. 시술환자는 정맥마취하에 시행하였으며 난자채취가 끝난 후 입원하여 안정하면서 관찰한 후 다음날 퇴원하였다.

흡인된 난포액은 역반사 현미경을 통하여 난자의 유무, 형태를 관찰하였으며 이때 난자의 성숙도에 따라 배란직전의 성숙란, 중간성숙란, 미성숙란 및 기타(퇴화된 난자 혹은 과성숙난자)로 분류하였다. 체외수정을 위하여 남편의 정액을 수정 3~4시간 전에 수음으로 polypropylene 용기에 무균적으로 채취하여 실온에서 액화시킨 후 정액검사를 시행하였고 standardized glass-wool column method(Paulson et al.,

1977)를 이용하여 정자를 분리시켜 준비한 뒤 성숙란의 경우 6시간 정도 preincubation 시킨 후 수정을 시켰다. 미성숙란의 경우에는 24~36시간 추가 배양을 한뒤 수정을 시행하였다. 수정시킨뒤 20% Ham's F<sub>10</sub>배양액으로 옮겨 15~18시간이 경과한뒤 수정여부를 확인하였으며 수정된뒤 40~44시간후에 수정란의 난할상태를 확인하였으며 수정 42~46시간후에 자궁내 배아를 이식하였다. 배아 이식시 환자는 supine position에서 자궁경관을 통하여 배아를 이식시켰다. 이때 이식된 배아의 수는 5개 이하로 제한하여 나머지 건강한 배아는 자연배란주기에 서 이식시키기 위하여 냉동보존을 시켰다.

배아이식후 환자는 4시간정도 안정을 시킨뒤 귀가시켰으며, ET시행한 날부터 progesterone은 경우에 따라 근육주사하여 황체기를 유지시켰으며, ET후 제 12일째 되는날 혈중 β-hGG를 측정하여 임신여부를 확인하였다. ET후 제 12일째에 β-hGG치가 10mIU/ml이상이면 임신으로 규정하였다. 각 군간의 결과치는 F-test, Student t-test를 시행하였다.

## 결 과

총 197월경주기(177명)에서 과배란 유도를 시행하였으며 제 1군이 128주기, 제 2군이 51주기였고, 제 3군은 18주기였으며 각군에서의 환자의 평균 연령은 제 1군이 31.9±3.8세, 제 2군이 30.6±3.3세, 제 3군이 29.3±2.5세로 각군간에 차이는 통계학적인 의의가 없었으며(표 1), 각군에서의 IVF/ET적응증은 표 1에서와 같이 총 197례 가운데 난관요인이 125례로 전체의 63.5%에 해당하였고, 원인미상이 39례로

Table 1. Profiles of patients

	I	II	III
No. of patients	110	49	18
No. of treatment cycles	128	51	18
Age(mean ±S.D.)*	31.9±3.8	30.6±3.3	29.3±2.5
Infertility causes			
Tubal	81	35	9
Unexplained	31	7	1
Male**	12	4	4
Others	4	5	4

\* N.S. \*\* azospermia.

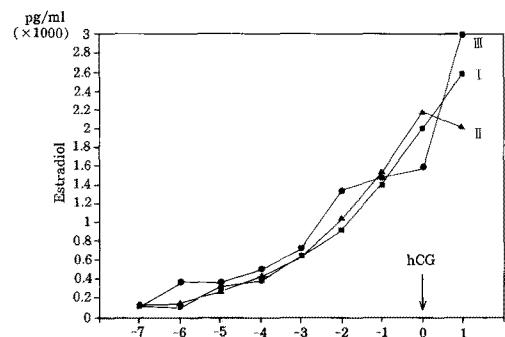


Fig. 1. Plasma E<sub>2</sub> levels relative to the day of hCG administration during the stimulation cycles.

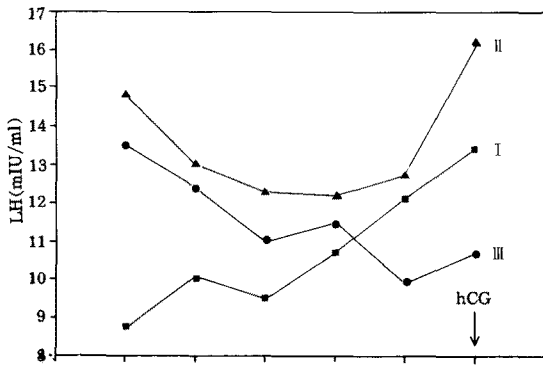


Fig. 2. Plasma LH levels relative to the day of hCG administration during the stimulation cycles.

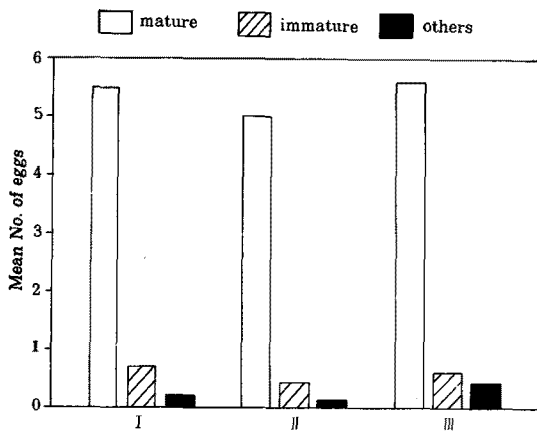


Fig. 3. Mean number of eggs classified by their maturity in each treatment protocols.

19.8%, 무정자증에 의한 남성 원인인 경우가 20례로 10.2%, 그리고 기타 원인이 13례로 6.6%에 해당하였다.

혈중  $E_2$ 치는 hCG 근육주사일을 제 0일(day-0)로 기준하여 7일전부터 주사한 다음날까지 비교 분석하였다(그림 1).

제-6일(day-6)에  $E_2$ 치가 제 3군에서  $369.0 \pm 146.5$ pg/ml로 다른 군에 비해 유의하게 높게 보여 주었으나( $p < 0.005$ ), 다른날에서는 유의한 차이가 없었다.

$E_2$ 치가 300pg/ml 이상이 되는 날이 제 3군이 제-6일인데 반하여, 제 1군이 제-5일, 제 2군은 제-4일 이었고 hCG 주사당일  $E_2$ 치가 제 1군 및 제 2군에서는 2,000pg/ml 이상인데 비하여 제 3군은 그 이하를 보여 주었다. 제+1일에 제 2군에서는 전일에 비하여  $E_2$ 치가 감소되는 양상을 보인 반면 제 1군 및 제 3군은 상승되는

Table 2. Mean number of follicle on the same day of hCG administration

Group	I	II	III
Diameter(mm)			
10-14	$4.8 \pm 2.0$	$4.8 \pm 2.3$	$5.4 \pm 2.3$
15-19	$5.3 \pm 1.8$	$5.3 \pm 1.4$	$5.3 \pm 1.6$
20	$0.2 \pm 0.5$	$0.2 \pm 0.5$	0

N.S.

Table 3. Mean number of eggs fertilized, cleaved and embryos transferred

	I	II	III
Fertilized eggs	$4.2 \pm 2.8$	$3.5 \pm 2.0$	$4.2 \pm 3.1$
Cleaved eggs	$3.7 \pm 2.5$	$3.3 \pm 1.8$	$4.1 \pm 3.1$
Transferred embryos	$3.3 \pm 1.4$	$3.1 \pm 1.3$	$3.2 \pm 1.6$

N.S.

양상을 보여 주었다.

혈중 LH치는 -5일부터 비교하였다(그림 2). 각군간에 통계학적인 유의한 차이는 없었으나 제 1군은 hCG 주사당일까지 증가하는 양상을 보인 반면 제 3군은 점차 감소 추세를 보였고, 제 2군은 제 0일에 상승하는 양상을 보여 주었다. 그러나 이들 사이에 유의한 차이는 없었다.

hCG 주사당일 질식초음과 촬영에 의한 난포의 직경을 측정하여 직경이 10~14mm에 해당하는 난포의 평균수치는 제 1군이  $4.8 \pm 2.0$ 개, 제 2군이  $4.8 \pm 2.3$ 개, 제 3군이  $5.4 \pm 2.3$ 개로 관찰되었고, 15~19mm에 해당하는 난포수는 제 1군이  $5.3 \pm 1.8$ 개, 제 2군이  $5.3 \pm 1.4$ 개, 제 3군이  $5.3 \pm 1.6$ 개였으며 20mm 이상되는 난포수는 제 1군이  $0.2 \pm 0.5$ 개, 제 2군이  $0.2 \pm 0.5$ 개였고, 제 3군에서는 볼 수 없었는데 각각의 크기마다 각군간에 있어 유의한 차이는 없었다(표 2). 채취된 난자를 성숙도에 따라 성숙란, 미성숙란, 기타로 분류하였는데 각각의 평균수치는 제 1군이  $5.5 \pm 3.8$ 개,  $0.7 \pm 1.5$ 개,  $0.2 \pm 0.7$ 개였으며, 제 2군이  $5.0 \pm 3.3$ 개,  $0.4 \pm 0.9$ 개,  $0.1 \pm 0.3$ 개였고, 제 3군은  $5.6 \pm 5.4$ 개,  $0.6 \pm 1.0$ 개,  $0.4 \pm 0.9$ 개로 채취된 총 난자수 가운데 성숙란이 차지하는 비율을 성숙도(mature rate)로 비교하였을때 제 2군이 91.2%로 가장 높았고, 제 1군 및 제 3군은 각각 85.7%로 나타났는데 각군간에 있어 유의한 차이는 없었다(그림 3).

채취된 난자를 insemination 시킨후 수정이

Table 4. IVF results

	I	II	III
No. of OPU cycles	113	44	17
Cancellation rate(%)	11.7	13.7	5.6
hCG administration day	11.1±1.8*	12.1±2.0	13.7±6.8*
Egg retrieval rate(%)	86.7	93.2	100
Fertilization rate(%)	52.2*	52.2	67.9*
Cleavage rate(%)	67.0*.*	93.2*	95.8**
ET rate(%)	69.0**	77.3	100

\* p<0.001 \*\*p<0.005 \*.\* p<0.0001

일어난 난자수는 제 1군이 4.2±2.8개, 제 2군이 3.5±2.0개, 제 3군이 4.2±3.1개였으며, 난할이 일어난 난자수는 제 1군이 3.7±2.5개, 제 2군이 3.3±1.8개, 제 3군이 4.1±3.1개이었으며, 배아의 수를 5개이하로 제한하여 ET를 시행하여 이식된 배아의 평균수치는 제 1군이 3.3±1.4, 제 2군이 3.1±1.3, 제 3군이 3.2±1.6으로 나타났다. 각 군간에 유의한 차는 없었다(표 3).

IVF결과를 비교하여 보면(표 4), 총 197주기 가운데 174주기에서 난자채취를 시행할 수 있었으며 각 군간의 cancellation rate는 제 1군이 11.7%, 제 2군이 13.7%, 제 3군이 5.6%로 각 군간에 유의한 차는 없었다. hCG주사일은 제 1군이 월경주기 11.1±1.8일로 가장 짧았으며, 제 3군이 13.7±1.8일로 가장 길어 유의한 차이가 있었으며(p<0.001), 제 2군은 12.1±2.0일로 나타났다. 난자채취를 시행한 환자에 있어서 난자 채취율은 제 3군이 100%로 가장 높았으며 제 1군이 86.7%로 가장 낮았으며, 제 2군은 93.2%로 나타났고, 수정율은 제 3군이 67.9%로 가장 높았고, 제 1군이 52.2%로 가장 낮아 유의한 차(p<0.001)를 나타냈으며, 제 2군은 52.2%로 다른군과 유의한 차이가 없었다. 난할률(cleavage rate)은 제 3군이 95.8%로 가장 높았고, 제 2군이 93.2%인데 반하여, 제 1군은 67.0%로 가장 낮아 다른 두군과 현저한 차이를 보여주고 있다(p<0.0001).

배아 이식율(ET rate)은 제 3군이 100%로 가장 높았고, 제 1군이 69.0%가장 낮아 유의한 차이를 보여 주었고(p<0.005), 제 2군은 77.3%로 다른 군과 유의한 차이는 없었다.

ET후 12일째 되는날 혈중 β-hCG를 측정하여 10mIU/ml이상인 경우 혹은 2~3일후 상승치를 보이면 임신으로 정의하였는데 각 군간에

Table 5. Pregnancy and their outcome

Group	I	II	III
Preg. (rate)			
Total No.	19	9	7
preclin. abortion	7	0	2
clinical abortion	5	1	1
delivered or ongoing	7	8	4
Pregnancy rate /OPU	16.8%	20.5%	41.2%
Pregnancy rate /ET	24.4%	26.5%	41.2%
Preclin. abor. rate	36.8%*	0%*.*	28.6%**
Clinical abor. rate	26.3%	11.1%	14.3%
Del. or ongoing rate	36.8%***	88.8%***	57.1%

\*.\*.\* p<0.05

임신결과는 표 5에서와 같다. 임신률을 비교하여 보면 총 난자채취주기당 임신률(pregnancy rate/opu)은 제 1군이 16.8%, 제 2군이 20.5%, 제 3군이 41.2%였고 총 배아이식주기당 임신률(pregnancy rate/ET)은 제 1군이 24.4%, 제 2군이 26.5%, 제 3군이 41.2%로 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 임신이 성립한 환자에 있어서 유산율과 임신 지속율을 비교하여 보면 preclinical abortion rate가 제 1군이 36.8%(7/19)였고, 제 3군이 28.6%(2/7)인데 반하여, 제 2군에서는 불수가 없어 유의한 차이를 나타내고 있으며(P<0.05), clinical abortion rate는 제 1군이 26.3%(5/19), 제 2군이 11.1%(1/9), 제 3군이 14.3%(1/7)로 각 군간에 유의한 차이가 없었다. Delivered or ongoing rate는 제 2군이 88.8%(8/9)로 가장 높았고, 제 1군이 36.8

% (7/19)로 가장 낮아 유의한 차이를 보였으며 ( $p < 0.05$ ), 제 3군은 57.1% (4/7)로 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

IVF/ET program은 불임증의 치료방법으로써 흔히 사용되어지고 있는데 임신 성공율은 15~25% (Nayudu et al., 1989) 정도로 보고되고 있다.

임신율에 영향을 미치는 요소에 대해 많은 연구가 시행되고 있는데 그 원인으로 환자의 연령 (Blankstein et al., 1986)이나 불임의 원인에 따라 차이가 있다고 보고 되었으며 또한 정자의 상태에 따라 차이가 있는 것으로 알려져 있는바 Liu들 (Liu et al., 1988)에 의하면 정상적인 정자의 형태가 체외수정에 가장 중요한 요소가 된다고 발표하였으며 활동성있는 정자의 비율이 높을 수록 IVF결과에 비례하여 성공율이 높아진다고도 발표 되었다 (Mahadeven & Trounson, 1984; Talbert et al., 1987). 그외 잘 알려져 있지는 않으나 난자채취 시기의 결정, 난자채취의 방법, 채취된 난자의 배양 및 수정된 후 배아이식을 하기까지의 과정등에 따른 실험실의 정도관리등에 따라 성공율에 많은 차이가 나는 것으로 알려져 있다. 그러나 무엇보다도 성공율에 가장 큰 영향을 미칠 것으로 생각되는 요소는 각각의 과배란 유도주기에 있어서 성숙된 난자를 얼마나 얻느냐에 따라 많은 차이가 있는 것으로 알려져 있으며 (Quigley, 1985), 특히 난포의 건강도 및 성숙도 (Nayudu et al., 1989)가 IVF결과에 결정적인 영향을 미친다고 발표 되었는데 이러한 목적으로 다양한 방법의 과배란 유도방법이 시행되고 있다. 보다 효과적이고 이상적인 regimen을 얻기 위하여 여러가지 방법으로 각 불임 center마다 시행되고 있는데, Lopata들 (1983)이 clomiphene citrate를 사용하여 처음 임신을 성공시킨 이후 C.C. 단독만으로는 임신율이 낮은 것으로 되어 있으며 (Trounson et al., 1981; Wood et al., 1981; Trounson et al., 1982), Jones들 (1982)에 의해 hMG를 사용하여 임신을 성공시킨 이래로 hMG를 단독으로 사용하는 방법 (Jones et al., 1982; Garcia et al., 1983; Jones, 1984)과 C.C.에 hMG를 추가로 사용하는 방법 (Trounson et al., 1984; Alan et al., 1985)으로 난자 채취율을 증가시켰으며, 최근에는 Muasher들 (1985)에 의해 FSH

와 hMG를 동시에 사용하는 방법이 많이 이용되고 있는데 이 방법으로 더 많은 난자를 얻을 수 있었다는 발표가 있었다 (Jones et al., 1984; Yano & Gould, 1985; Balmaceda et al., 1985).

그러나 각 protocol은 어느 것이 더 좋다고 밝혀진 방법은 없으며, 아직도 논란의 여지가 많고 각 불임 center마다 결과가 다르며 동일한 환자에서 똑같은 방법을 반복하여도 환자의 반응도에 따라 결과가 다른 것으로 되어있다.

저자는 과배란 유도방법 가운데 FSH/hMG, C.C./hMG, hMG만을 사용하여 얻은 결과를 비교하여 보았는데, 각 군에 있어서 환자의 평균 연령에는 통계학적인 차이가 없었으며, 흡인된 난자의 수 및 수정된 난자의 수, 이식된 배아의 수에 있어서도 유의한 차이가 없었다.

혈중  $E_2$ 치를 hCG 주사 7일전부터 주사한 다음날까지 비교하여 각날의 수치는 각 군간에 유의한 차이는 없었으나 terminal  $E_2$  pattern은 제 2군에서 hCG 주사한 다음날 감소되는 양상을 보여 주었다. 또한  $E_2$ 치가 증가된 기간을 비교하여 보면 제 1군과 제 2군이 각각 6일이었고, 제 3군은 7일로 나타났는데 Nayudu들 (1989)에 의한 연구에 의하면  $E_2$  상승기간이 6일인 경우 임신율이 가장 높았으며,  $E_2$ 가 증가된 첫날이 월경주기 제 7일 내지 제 8일인 경우 임신율이 높았다고 발표하였다.

Cancellation rate는 대개 10~30% 내외 (Jones et al., 1986; Quigley et al., 1988)로 발표되고 있는데 본 연구에서는 제 1군이 11.7%, 제 2군이 13.7%, 제 3군이 5.6%로 나타나 제 3군이 제일 낮았으나 통계학적인 유의한 차이는 없었다.

Benadiva들 (1988)은 과배란 유도방법중 FSH/hMG를 이용한 결과 수정율이 62%, 난할율이 99.1%로 발표하였는데 본 연구에서는, 각각 52.2%, 67.0%로 성적이 낮았으며 hMG만을 이용하는 경우 Benadiva들 (1988)은 수정율이 71%, 난할율이 94%로 발표하였는데, 본 연구에서는 67.9%, 95.8%로 유사한 성적을 보여 주었다. 또한 Quigley들 (1988)에 의해 C.C./hMG를 이용한 과배란 유도결과 난자 회수율이 76.3%, 수정율이 62.2%, 난할율이 88.1%였으며 ET rate는 58.3%로 나타났는데 본 연구에서는 각각 93.2%, 52.2%, 93.2% 및 77.3%로 수정율은 낮았으나 대체로 보다 좋은 성적을 보여 주었다.

American Fertility Society (1989)에서 발표한 1987년도 미국 각 불임 center에서 시행된 IVF 결과를 보면 clinical pregnancy rate는 시도된

난자채취당 16%로 나타났고 이중 fresh embryo를 배아 이식한 경우 임신율이 18%로 발표되었는데, 저자의 경우 임신율은 난자채취당 제 1군이 16.8%, 제 2군이 20.5%, 제 3군이 41.2%로 나타났으며 각 군간에 유의한 차이는 없었고 기존에 발표된 임신율과 비교하였을때 유사한 결과를 보여주었다.

그러나 각 군간에 있어서 임신성적을 비교하여 보면 제 2군이 다른 군에 비해 preclinical abortion rate에 있어서 유의하게 낮게 나타났으며( $p < 0.05$ ), 분만이 되었거나 임신이 성공적으로 지속되는 율 역시 제 2군에서 유의하게 높게 보여주었다. Trounson들(1984)은 C.C./hMG를 이용한 방법이 Clomiphene Citrate만을 사용하는 방법보다 더 좋은 결과를 얻었다고 발표한 이래 흔히 사용되는 과배란 유도방법으로 Clomiphene Citrate가 시상하부 및 뇌하수체에 작용하여 혈중 FSH를 증가시키고 이어서 투여된 hMG의 작용으로 난포의 성장을 좋게 한다고 알려져 있으며 Sequential C.C./hMG 사용방법 보다는 concurrent C.C./hMG 사용방법이 endogenous LH surge의 발생율이 낮아 성적이 좋은 것으로 알려져 있다(Paulson & Marrs, 1986).

Jones들(1982)에 의하면 IVF/ET program에서 hMG를 사용함으로써 좋은 성적을 얻었다고 처음 발표된 이래 hMG가 시상하부나 뇌하수체에 작용하지 않고 난소에 직접 작용하고 Clomiphene Citrate와 같은 자궁내막에 대한 부작용이 없기 때문에 사용되고 있는바 hMG만 이용하는 방법과 C.C./hMG를 이용하는 방법간에 그다지 큰 차이는 없는 것으로 알려져 있다. hMG를 단독으로 사용하는 경우 난소의 반응도는 다양한 것으로 알려져 있는데 Benadiva들(1988)은 gonadotropin에 대한 난소반응도는 개개인마다 그 차이가 다양하며 그 차이를 측정할 수 있는 요소는 없으나 hMG를 이용한 과배란 유도를 시행하였을때 hCG주사 당일  $E_2$ 치가 1,000pg/ml 이상인 반응도가 높은군에서는 gonadotropin의 투여량이 높은 환자에서 성적이 좋았다고 하였으며  $E_2$ 치가 1,000pg/ml 이하인 반응도가 낮은군에서는 gonadotropin의 투여량에 관계없이 성적이 낮았다고 발표하여 hMG에 대한 난소반응도는 차이가 있다는 것을 증명하였다.

Eiserman들(1989)에 의하면 혈중  $E_2$ 치와 함께 FSH가 난포의 과립세포로부터 단백질 및

steroid hormone에 대한 수용체 및 과립세포내 aromatase의 활성도를 높여줌으로써 난포의 성장을 촉진시키게 되는데 FSH/LH 비율이 높아지면 성숙된 난자를 더 많이 얻게되어 hMG 단독으로 사용하는 경우보다 FSH/hMG 사용방법이 임신성적이 좋았다고 발표하였다.

Bernadus들(1985)에 의해서도 FSH/hMG 사용으로 임신율이 높았다고 발표하였는데 그는 hMG를 사용하여 반응이 안좋았던 환자들에게 FSH/hMG를 사용한 뒤 비교하였기 때문에 두 방법간에 차이점을 논하기에는 곤란 하였다.

Vermesh와 Kletzky(1987)에 의하면 FSH가 난포성장에 가장 중요한 요소가 된다고 발표하였는데 혈중 FSH치가 높을수록 성숙된 난포의 수가 증가된다고 하였다. Zeleznik와 Kubick들(1986)에 의하면 혈중  $E_2$ 와 함께 FSH 증가기간이 길어질수록 난포의 수가 증가된다고 발표하였다. 즉 월경기간중에 혈중 FSH가 증가되어 미성숙난포의 성장이 비롯됨으로써 더 많은 난포를 얻을수 있다는 이론하에서 FSH/hMG가 사용되고 있는데, Benadiva들(1988)에 의하면 hMG와 FSH/hMG를 사용한 결과 두 군간에 성숙된 난포수나 흡인된 난자수 및  $E_2$ 치는 유의한 차이가 없었다고 발표하여 월경주기 초기에 FSH의 증가가 반드시 난소 반응도를 변화 시키지는 않는다고 주장하였으며 특정한 환자를 선택하여 FSH/hMG를 사용하지 않는한 IVF/ET program에서 일상적으로 이러한 방법을 사용할 필요는 없다고 발표하였다.

다양한 방법의 과배란 유도방법이 시도되고 있으나 그 결과를 예측하기에는 어려움이 많으며 Nayudu들(1989)은 특히 난포 내용물의 질(質)이나 성숙도가 가장 중요하다고 하였으나 아직까지 표준화된 척도는 없으며 환자 개개인의 난소반응도에 따라 차이가 있어 gonadotropin의 양과 결과는 별 상관관계가 없는 것으로 되어 있는데 본 연구결과에서도 FSH/hMG 사용방법을 일상적으로 사용하는 경우 그다지 좋은 결과를 기대할 후 없으며 과배란 유도방법에 의한 결과에 대하여 더 많은 연구가 필요하지만 C.C./hMG나 hMG에 의한 유도방법으로도 좋은 성적을 얻을수 있으며 이들 방법으로 반응이 좋지않은 경우에 FSH/hMG를 사용하는 방법이 바람직할 것으로 사료된다.

## 결 론

고려대학교 의과대학 혜화병원 산부인과 불임증 클리닉에서 1988년 5월부터 1989년 4월까지 IVF/ET program을 시행한 177명의 환자에 있어서 197주기를 대상으로 FSH/hMG(Group I, N=128), C.C./hMG (Group II, N=51), hMG (Group III, N=18)를 사용하는 과배란유도 방법을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자의 평균연령은 제 1군이  $31.9 \pm 3.8$ 세, 제 2군이  $30.6 \pm 3.3$ 세, 제 3군은  $29.3 \pm 2.5$ 세였다.
2. hCG주사일은 제 1군이 월경주기  $11.1 \pm 1.8$ 일, 제 2군이  $12.1 \pm 2.0$ 일이며, 제 3군은  $13.7 \pm 6.8$ 일로 hCG 투여일이 제 3군이 제 1군에 비하여 유의하게 지연되었다( $p < 0.001$ ).
3. terminal E<sub>2</sub> pattern은 제 2군에서 제 1군 및 제 3군과 차이가 있었으나 통계학적인 유의한 차이는 없었다.
4. 질식초음파를 이용하여 채취된 성숙란의 평균수치는 제 1군이  $5.5 \pm 3.8$ 개, 제 2군이  $5.0 \pm 3.3$ 개, 제 3군은  $5.6 \pm 5.4$ 개로 각 군간에 통계학적인 유의한 차이는 없었다.
5. 채취된 난자의 수정율은 제 2군(67.9%)이 제 1군(52.2%)에 비하여 매우 유의하게 높게 나타났다( $p < 0.0001$ ).
6. 수정된 난자의 난할율은 제 1군(67.0%)이 제 2군(93.2%) 및 제 3군(95.8%)에 비하여 매우 유의하게 낮게 나타났다( $p < 0.0001$ ).
7. 이식된 배아의 평균수치는 제 1군이  $3.3 \pm 1.4$ 개, 제 2군이  $3.1 \pm 1.3$ 개, 제 3군이  $3.2 \pm 1.6$ 개였고, 배아 이식율은 제 1군이 69.0%, 제 2군이 77.3%, 제 3군이 100%로 제 1군과 제 3군 사이에 유의한 차이를 보였다( $p < 0.005$ ).
8. 난자채취주기당 혹은 배아이식 주기당 임신율은 각 군간에 유의한 차이가 없었으나 각 임신주기당 분만이 되었거나 임신이 지속되는 비율은 제 1군(36.8%)과 제 2군(88.8%) 사이에 유의한 차이를 보였다( $p < 0.005$ ).

## 참 고 문 헌

Aian, T., Donna, H., Peter, R. and Hans-Otto, H.: *The effect of progesterone supplementation around the time of oocyte recovery in patient superovulated for IVF. Fertil. Steril. 45:523, 1985.*

Balmaceda, J.P., Pool, T.B., Arana, J.B., Heitman, T.S. and Asch, R.H.: *Successful in vitro fertilization and embryo transfer in cynomolgus mo-*

*nkeys. Fertil. Steril. 43:696, 1985.*

Benadiva, C.A., Rafael, Z.B., Strauss III, J.F., Mastroianni, L.Jr. and Flickinger, G.L.: *Ovarian response of individuals to different doses of human menopaosal gonadotropin. Fertil. Steril. 49:997, 1988.*

Benadiva, C.A., Rafael, Z.B., Blasco, L., Tureck, R., Mastroianni, L.Jr. and Flickinger, G.: *An increased initial follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio does not affect ovarian responses and the outcomes of vitro fertilization. Fertil. Steril. 50:777, 1988.*

Bernadus, R.E., Jones, G.S., Acosta, A.A., Garcia, J.E., Lin, H.C., Jones, D.L. and Resenwaks, Z.: *The significance of the ratio of follicle stimulation hormone and luteinizing hormone in induction of multiple follicular growth. Fertil. Steril. 43:373, 1985.*

Blankstein, J., Mashiach, S. and Lunenfeld, B.: *Ovulation induction and in vitro fertilization and embryo transfer. Year book medical publishers, Chicago, London. 192, 1986.*

Edwards, R.G., Steptoe, P.C. and Purdy, J. M.: *Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br. J. Obstet. Gynecol. 37:737, 1980.*

Eiserman, J., Swank, N., Yang, V., Strcker, R.C. and Resister, K.: *Ovarian stimulation with pure follicle-stimulation hormone/human menopausal gonadotropin and improved laparoscopic aspiration needles influence the success of an in vitro fertilization program. Fertil. Steril. 51:112, 1989.*

Frydman, R., Belasch-Allart, J., Fries, N., Jayout, A., Glissant, A. and testat, J.: *An obstetric assessment of the first 100 birth from the in vitro fertilization program at Clamart, France, Am. J. Obstet. Gynecol. 154:550, 1986.*

Garcia, J.E., Jones, G.S., Acosta, A.A. and Wright, G.Jr.: *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981, Fertil. Steril. 39:174, 1983.*

Jones, G.S.: *Update on in vitro fertilization. Endocrinol. Rev. 5:62, 1984.*

Jones, H.J.Jr., Jones, G.S., Jodgen, G.D. and Resenwaks, Z.: *In vitro fertilization Norfolk. Wa-*



- verly Inc., 1986.
- Jones, H.W.Jr., Acosta, A.A., Andrews, M.C., Garcia, J.E., Jones, G.S., Mayer, J., McDowell, J.S., Rosenwaks, Z., Sandow, B.A., Veeck, L. L. and Wilkes, C.A.: *Three years of in vitro fertilization at Norfolk. Fertil. Steril. 42:826, 1984.*
- Jones, H.W.Jr., Jones, G.S., Andrews, M.C., Acosta, A., Bundren, C., Garcia, J., Sandos, B., Veeck, L., Wilkes, C., Witmyer, J., Wortham, J.E. and Wright, G.: *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil. Steril. 38:14, 1982.*
- Jones, H.W. and Rock, J.S.: *Reparative and constructive surgery of the female generative tract. Williams Wilkins Baltimore/London. 1983.*
- Liu, D.Y., Du, Plessis, Y.P., Nayudu, P.L., Johnston, W.I.H. and Baker, H.W.G.: *The use of in vitro fertilization to evaluate putative tests of human sperm function. Fertil. Steril. 49:272, 1988.*
- Lopata, A.: *Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil. Steril. 40:289, 1983.*
- Mahadeven, M.M. and Trounson, A.O.: *The influence of seminal characteristics on the success rate of human in vitro fertilization. Fertil. Steril. 42:400, 1984.*
- M.R.I. and A.F.S.: *In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1987 results from the National IVF-ET Registry. Fertil. Steril. 51:13, 1989.*
- Muasher, S.J., Garcia, J.E. and Rosenwaks, Z.: *The combination of follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. Fertil. Steril. 44:62, 1985.*
- Nayudu, P.L., Lopata, A., Gook, D.A., Johnston, W.I. and Hepworth, G.: *Prediction of outcome in human in vitro fertilization based on follicular and stimulation response variables. 51:117, 1989.*
- O'Shea, R.T., Chen, C., Weiss, T. and et al.: *Endometriosis and in vitro fertilization. Lancet ii: 1985.*
- Paulson, R.J. and Marrs, R.P.: *Ovulation stimulation and monitoring for in vitro fertilization. Year book medical publishing, Inc., October 1986.*
- Paulson, J.D. and Polakoski, K.L.: *A glass wool column procedure for removing extraneous material from the human ejaculate. Fertil. Steril. 28: 178, 1977.*
- Quigley, M.M.: *Selection of agents for enhanced follicular recruitment for an in vitro fertilization and embryo replacement treatment program. Ann.N.Y. Acad. Sci. 442:96, 1985.*
- Quigley, M.M., Collins, R. and Blankenstein, J.: *Pure follicle stimulating hormone does not enhance follicular recruitment in clomiphene citrate/gonadotropin combinations. Fertil. Steril. 50:562, 1988.*
- Russel, J.B., DeCherney, A.H. and Hobbins, J.C.: *A new transvaginal probe and biopsy guide for oocyte retrieval. Fertil. Steril. 47:350, 1987.*
- Sher, G., Knutzen, V., Clifford, S., Chotiner, H. and Mayville, T.: *In vitro fertilization and embryo transfer: two year experience. Obstet. Gynecol. 67:309, 1986.*
- Steptoe, P.C. and Edwards, R.G.: *Birth after the reimplantation of the human embryo. Lancet 2: 366, 1978.*
- Steptoe, P.C., Edwards and R.G., Purdy, J.M.: *Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown in vitro. Br. J. Obstet. Gynecol. 87:757, 1980.*
- Talbert, L.M. Hammond, M.G., Malme, J., O'Rand, M., Fryer, J.G. and Ekstrom, R.G.: *Semen parameters and fertilization of human oocytes in vitro: a multivariable analysis. Fertil. Steril. 48:270, 1987.*
- Trounson, A.O. and Leeton, J.F.: *The endocrinology of clomiphene stimulation, In Purdy, J.M., Edwards, R.G.: Human conception in vitro. New York, Academic Press., 51, 1982.*
- Trounson, A.O., Leeton, J.F., Wood, C. and et al.: *Pregnancies in human by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. Science. 212:681, 1981.*
- Trounson, A.O., Mohr, L.R., Wood, C. and Leeton, J.F.: *Effect of delayed insemination on in vitro fertilization, culture and transfer of human embryos. J. Reprod. Fertil. 64:285, 1982.*
- Trounson, A.O. and wood, C.: *In vitro fertilization*

- results 1979-1982, at Monash University. Queen Victoria, and Epworth Medical Centers. *J. In vitro fertilization and Embryo transfer*. 1:42, 1984.
- Vanuem, J.F.H.M., Acosta, A.A., Swanson, R.F., Mayer, J. and Ackerman, S.: *Male factor evaluation in vitro fertilization: Norfolk experience*. *Fertil. Steril.* 44: 375, 1985.
- Vermesh, M. and Kletzky, O.A.: *Follicle-stimulating hormone is the main determinant of follicular recruitment and development in ovulation induction with human menopausal gonadotropin*. *Am. J. Obstet. gynecol.* 157:1397, 1987.
- Wikes, C.A., Rosenwaks, I., Jones, D.L. and Jones, H.W.: *Pregnancy related to infertility diagnosis, number of attempts, and age in a program of in vitro fertilization*. *Obstet. Gynecol.* 66:350, 1985.
- Wood, C., McMaster, R., Rennie, G., Trounson, A.O. and Leeton, J.F.: *Factors influencing pregnancy rate following in vitro fertilization and embryo transfer*. *Fertil. Steril.* 43:245, 1985.
- Wood, C., Trounson, A.O., Leeton, J.F. and et al.: *A clinical assessment of nine pregnancies obtained in in vitro fertilization and embryo transfer*. *Fertil. Steril.* 35:592, 1981.
- Yano, J. and Gould, K.G.: *Induction of follicular growth in the squirrel monkey (Saimiri sciureus) with human urinary follicle-stimulating hormone (Metrodin)*. *Fertil. Steril.* 43:799, 1985.
- Yovich, J.L., Yovich, J.M., Tuvik, A.I. and et al.: *In vitro fertilization for endometriosis*. *Lancet* ii:552, 1985.
- Zeleznik, A.J. and Kubik, C.J.: *Ovarian responses in macaques to pulsatile infusion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone: increased sensitivity of the maturing follicle to FSH*. *Endocrinology* 119:2025, 1986.
-