

체외수정시술 후 임신된 환자에서 혈중 β -hCG 측정에 의한 임신 결과 예측에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김석현 · 서창석 · 최두석 · 최영민 · 신창재 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

Predictive Value of Serum β -hCG Level in Pregnancies following *In vitro* Fertilization and Embryo Transfer

Seok Hyun Kim, M.D., Chang Suk Suh, M.D., Doo Seok Choi, M.D., Young Min Choi, M.D.,
Chang Jae Shin, M.D., Jung Gu Kim, M.D., Shin Yong Moon, M.D.,
Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

= Abstract =

Serum level of β subunit of human chorionic gonadotropin (β -hCG) was studied to evaluate its predictability of pregnancy outcome in 98 *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) patients using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist. Serial serum β -hCG levels were established for 42 singleton pregnancies, 20 normal multiple pregnancies, 18 preclinical abortions, 14 clinical abortions and 4 ectopic pregnancies.

In comparison to normal singleton pregnancies, multiple pregnancies showed significantly higher β -hCG levels on the post-ET day 10 to 13 and day 24 to 25. Clinical abortions did not show significantly lower β -hCG levels in early pregnancy except the post-ET day 16-17, but showed significantly lower β -hCG levels from the post-ET day 22, compared with singleton pregnancies. Preclinical abortions showed significantly lower β -hCG levels than those of singleton pregnancies. Ectopic pregnancies showed lower β -hCG levels than those of singleton pregnancies without statistical significance.

In conclusion, determination of serum β -hCG level in early pregnancy is a useful tool for the prediction of preclinical abortions and multiple pregnancies and serial measurement of serum β -hCG levels will be helpful in predicting clinical abortion.

서 론

체외수정 및 배아의 자궁내이식(이하 체외수정시술이라 함)을 시행받은 환자에서 임신의 진단 및 지속 여부의 판단은 매우 중요하다. 특히 체외수정시술 후 임신이 성립된 환자는

임신 초기 유산율이 높고(Jones et al., 1983; Lopata, 1984), 다수의 배아이식(multiple embryo transfer)에 의한 다태임신의 가능성이 높으며(Kerin et al., 1983), 보고자에 따라 정상 인구에 비하여 3-5배 높은 자궁외임신율을 보고(Australian IVF Collaborative Group, 1985) 하므로 임신이 비교적 안전하게 확립되는 임신 제10-12주까지는 심한 불안과 심리적 갈등을 느끼게 된다. 또한 다태임신의 경우 심한 산과적 합병증을 동반하는 경우가 많으므로 임신 초기에 선택적 유산술(selective abortion) 등 적

*이 연구는 1992년도 서울대학교병원 임상연구비 지원에 의한 결과임.

Supported by a grant No. 01-92-092 from the Seoul National University Hospital Research Fund.

절한 조치가 필요한 경우도 있다. 따라서 임신 초기에 혈중 β -hCG 측정 검사로 임신 결과를 예측할 수 있는 지침을 제시할 수 있다면 환자의 임신 예후 판단 및 처치에 큰 도움이 될 것이다.

이에 저자들은 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist 장기투여법을 이용한 과배란유도와 체외수정시술 후 임신이 성립된 환자를 대상으로 혈중 β -hCG 추적검사로 임신 결과를 예측할 수 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 GnRH agonist 장기투여법을 이용한 과배란유도 후 체외수정시술을 시행하여 임신된 환자중 임신 결과가 확인된 98명을 대상으로 하였다.

임신의 분류는 Norfolk 기준(Jones et al., 1983)을 따랐으며, 임신이 성립된 환자중 단태임신(Singleton pregnancy)이 42례, 쌍태임신(twin)이 16례, 세쌍둥이(triplet)가 4례이었으며, 임상전기 유산(preclinical abortion)이 18례, 임상적 유산(clinical abortion)이 14례, 그리고 자궁외임신(ectopic pregnancy)이 4례이었다(표 1).

2. 연구방법

1) 난소의 과배란유도 및 난자의 흡인 채취

난소의 과배란유도 및 난자의 흡인 채취 방법은 본 교실에서 발표(장 등, 1990a & 1990b; 문 등, 1990 & 1991)한 바와 같다.

2) 체외수정 및 배아의 자궁내이식

체외수정 및 배아의 자궁내이식 방법도 본 교실에서 발표(장 등, 1990a & 1990b; 문 등, 1990 & 1991)한 바와 같다.

3) 임신의 확인

임신의 확인은 배아이식 후 제10일에서 제12일 사이에 측정된 혈중 β -hCG가 3mIU/ml 이상인 경우를 임신으로 하였다.

4) 혈중 β -hCG 측정

혈중 β -hCG의 측정은 Iodine-125 β -hCG-kit (Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 이용한 방사면역측정법(RIA)을 사용하였으며, 이 측정법의 민감도는 1.0mIU/ml, interassay variance는 4.1%, intraassay variance는 2.3%이었다.

혈중 β -hCG의 추적검사이 혈중 β -hCG를 평균 4.3회 측정하였으며, 질식 초음파검사를 동시에 시행하여 임신낭 및 태아의 상태를 확인하였고, 출산 후 최종 임신 결과를 확인하였다.

5) 통계분석

통계분석은 SAS package를 이용하였고, 배아이식 후 날짜별로 Student's t-test 및 Wilcoxon 2-sample test를 반복시행하였다.

결 과

1. 체외수정시술 후 임신 결과

체외수정시술 후 임신이 성립된 98례중 단태임신이 42례(42.8%)이었고, 쌍태임신이 16례(16.3%), 세쌍둥이가 4례(4.0%)이었다. 임상전기 유산이 18례(18.3%), 임상적 유산은 14례(14.2%)이었으며, 자궁외임신이 4례(4.0%)이었다. 따라서 다태임신율은 20.4%(20/98)이었고, 임신 지속의 실패율은 36.7%(36/98)이었다(표 1).

2. 혈중 β -hCG에 따른 임신 예후

체외수정시술 후 단태임신의 배아이식 후 날짜에 따른 혈중 β -hCG 측정치는 표 2와 같다.

체외수정시술 후 다태임신의 혈중 β -hCG치는 임신 초기, 즉 배아이식 후 10-13일째 측정치가 단태임신군에 비하여 유의하게 높았으나 이후에는 배아이식 후 24-25일째를 제외하고 높았지만 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 1).

임상적 유산은 단태임신에 비하여 혈중 β -hCG치가 배아이식 후 16-17일째를 제외하고 20-21일째까지 유의한 차이를 보이지 않았으

Table 1. Type of pregnancy in patient population

Type of pregnancy	No. of patients	%
Singleton, term pregnancy	42	42.9
Multiple pregnancy	20	20.4
Twin, term pregnancy	16	16.3
Triplet, term pregnancy	4	4.1
Spontaneous abortion	36	36.7
Preclinical abortion	18	18.3
Clinical abortion	14	14.3
Ectopic pregnancy	4	4.1
Total	98	100.0

나 배아이식 후 22-23일째 이후부터는 유의하게 낮았다(그림 2).

임상전기 유산은 단태임신에 비하여 혈중 β -

Table 2. Serial serum β -hCG levels(mIU/ml) after IVF-ET in singleton pregnancy

Post-ET day	β -hCG	
#10-11	34.5 ±	17.5
#12-13	103.5 ±	101.8
#16-17	1,271 ±	1,254
#18-19	1,967 ±	1,208
#20-21	3,131 ±	3,075
#22-23	6,507 ±	5,865
#24-25	9,548 ±	5,139
#26-27	18,010 ±	8,996
#30-31	28,725 ±	21,337
#32-33	36,679 ±	28,822
#36-37	25,900 ±	10,748
#38-39	45,077 ±	13,097
#40-41	49,000 ±	16,300

Mean ± S.D.

hCG치가 배아이식 후 전반적으로 유의하게 낮은 양상을 보였다(그림 3-A, B).

자궁외임신은 단태임신에 비하여 혈중 β -hCG치는 낮았지만 수가 적어 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 4).

고 찰

체외수정시술 후 임신이 성립된 환자는 정상적으로 임신된 환자에 비하여 유산을 및 다태임신의 빈도가 높기 때문에(Jones et al., 1983; Lopata et al., 1983; Kerin et al., 1983) 임신 초기에 정상적인 임신과의 구별이 매우 중요하다. 본 연구에서도 임신 지속의 실패율이 36.7%로서 Confino 등(1986)의 37%, Liu 등(1988)의 36.8%와 유사한 결과를 보였고, 정상 임신에서 임상적으로 인지되는 자연유산율 15%(Jansen, 1982)에 비하여 높은 임신 지속 실패율을 보였다. 그러나 체외수정시술 후 임신의 유산율은 임상전기 유산을 포함한 것이므로 정상 임신에서도 임상전기 유산되는 경우를 추가

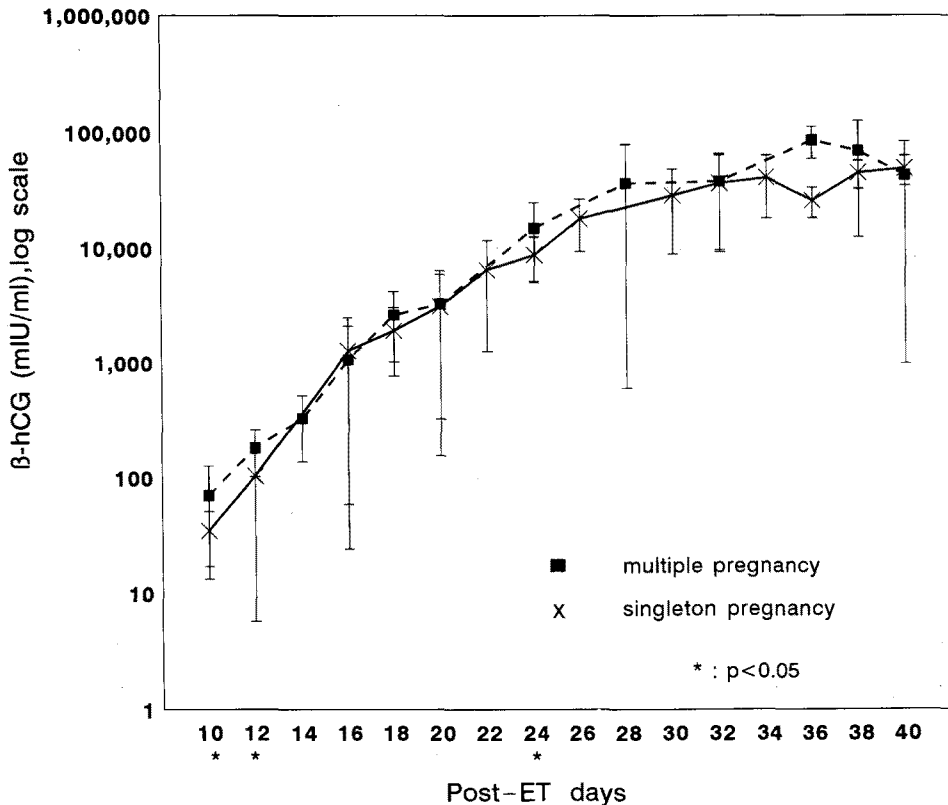


Fig. 1. Serum β -hCG levels of 20 multiple pregnancies(16 twins and 4 triplets) from post-ET day 10-11 to day 40-41, compared with those of normal singleton pregnancies.

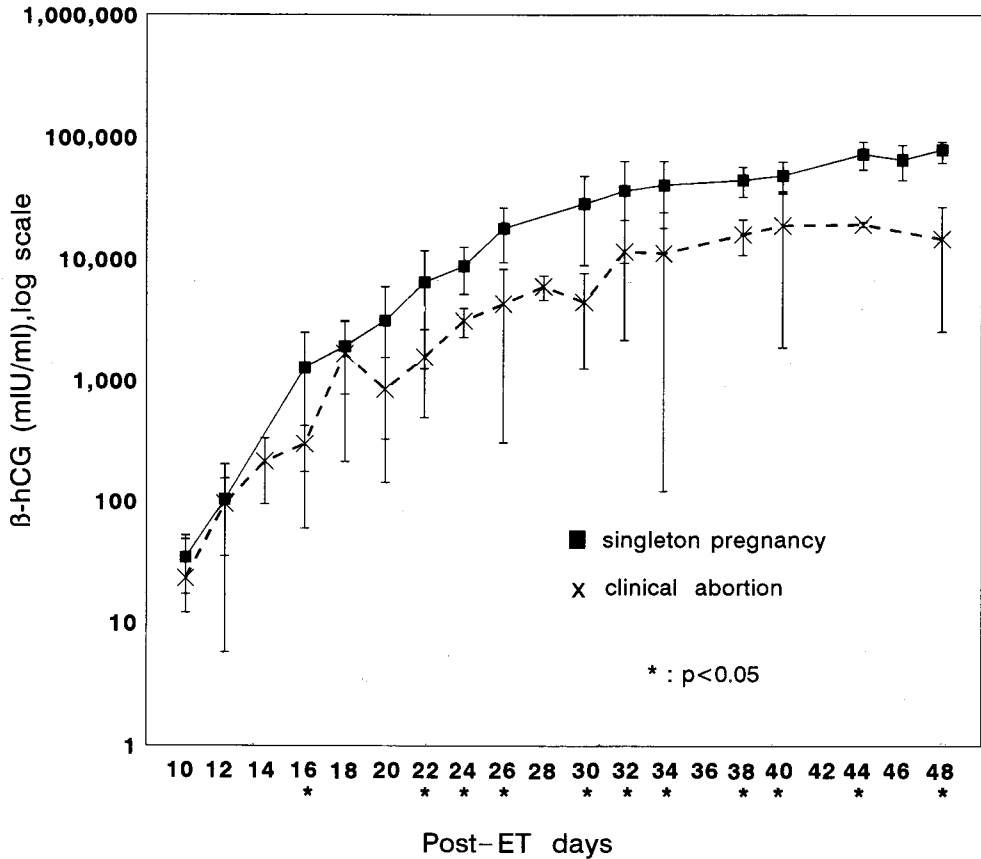


Fig. 2. Serum β -hCG levels of 14 clinical abortions from post-ET day 10-11 to day 49-50 after ET, compared with those of normal singleton pregnancies.

하면 15%보다는 다소 높으리라 사료된다. 다태임신은 여러 산과적 합병증을 동반하는 경우가 많으므로 임신 초기에 선택적 유산 등 적절한 조치가 필요한 경우가 있다. 그러므로 체외수정시술 후 임신된 환자들은 임신이 비교적 안전하게 확립되는 임신 제10-12주까지 심한 불안과 심리적 갈등을 느끼게 된다. 따라서 임신 초기의 정확한 임신 결과 예측은 임상적으로 매우 중요하다.

임신 진단 방법중 초기 임신 진단의 표지물질로 placenta protein-5(PP5), pregnancy-associated plasma protein-A(PAPP-A), β -hCG, specific glycoprotein(SP1) 등의 여러 태반단백질들이 제시되었으나(Sinosich et al., 1985), 이 중 배아의 자궁내막착상 후 바로 탐지될 수 있는 β -hCG가 최근 임신 진단의 중추적 역할을 하고 있다.

체외수정시술을 위한 과배란유도시 hCG가 난자의 최종성숙을 위하여 hCG(Profasi, Serono,

Switzerland)를 근주하는데 이것이 혈중 β -hCG의 측정에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 Daya(1987)는 hCG투여 후 12일부터는 혈중에서 hCG가 발견되지 않는다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 hCG투여 후 14일째부터, 즉 배아이식 후 10일째부터 혈중 β -hCG를 측정하였으며, progesterone으로 luteal support를 하였으므로 과배란유도 중 투여된 hCG에 의한 영향을 배제할 수 있으리라 사료된다.

자연임신에서 혈중 hCG 측정치가 정상 임신을 유의하게 예측할 수 있다고 보고(Lenton et al., 1982)된 이후 Confino 등(1986), Liu 등(1988), 그리고 본 교실에서 김 등(1988)이 체외수정시술 후 임신 결과 예측에 있어서 혈중 β -hCG 측정이 유의하다고 보고하였다. 그러나 기존의 보고들은 체외수정시술을 위한 과배란유도시 GnRH agonist가 사용되기 전에 연구된 결과이며, 최근 GnRH agonist가 과배란유도에 광범위하게 사용된 후 체외수정시술 후 임신율이 확

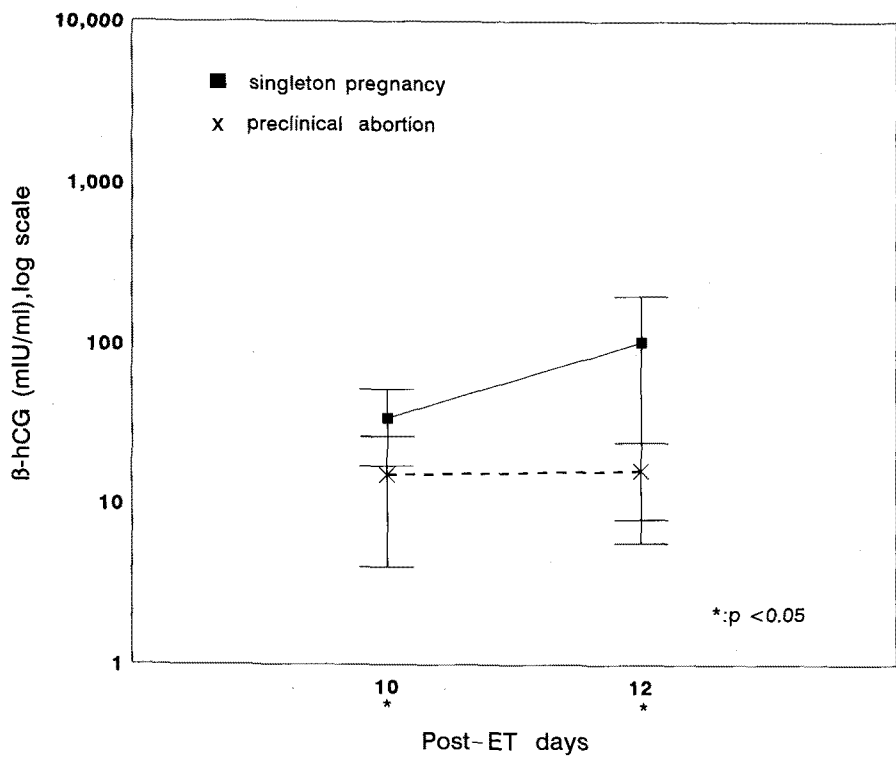
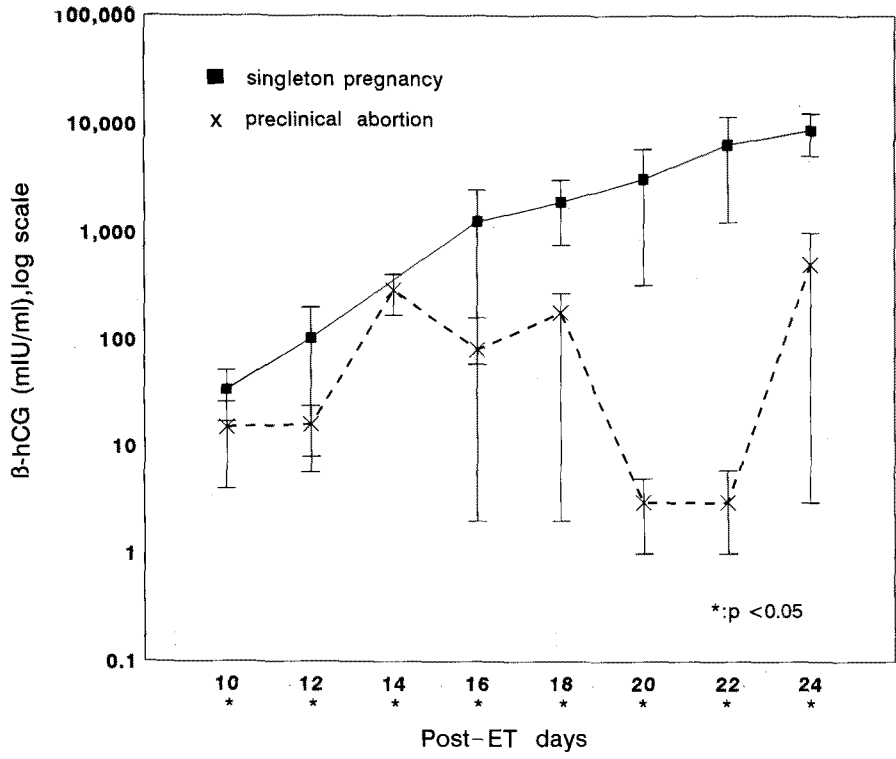


Fig. 3-A, B. Serum β -hCG levels of 18 preclinical abortions from post-ET day 10-11 to day 24-25, compared with those of normal singleton pregnancies.

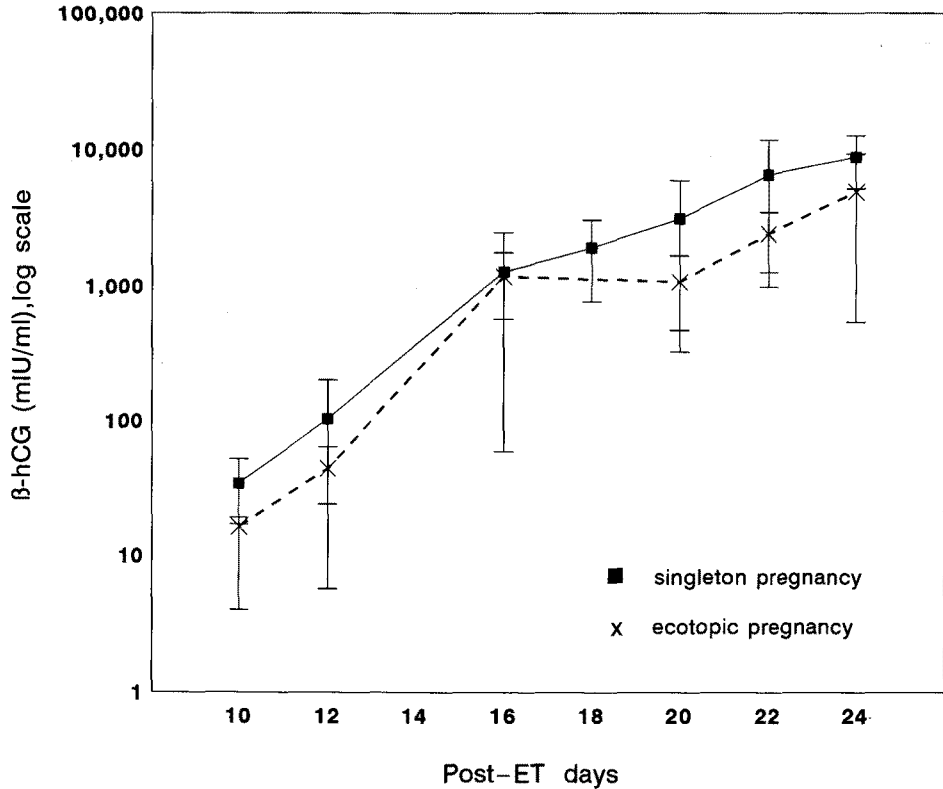


Fig. 4. Serum β -hCG levels of 4 ectopic pregnancies from post-ET day 10-11 to day 24-25, compared with those of normal singleton pregnancies.

기적으로 증가되었고, 이러한 임신율 증가의 한 이유로 배아의 자궁내막 착상 시기, 즉 "implantation window"의 확장이 제시(Tur-Kaspa et al., 1990)되고 있는 등 기존의 혈중 β -hCG 측정에 의한 임신 결과 예측을 재검토하는 것이 의의가 있다고 사료된다.

본 연구에서는 다태임신, 임상적 유산, 임상전기 유산, 자궁외임신 등의 혈중 β -hCG 양상을 단태임신과 비교하여 그 감별 가능성을 분석하였다. 다태임신은 임신 초기에는 단태임신과 감별이 가능하였으나, 임신이 지속되면서 다태임신의 혈중 β -hCG가 단태임신에 비하여 높은 수치를 나타냈지만 중복이 많고 표준편차가 커서 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 1). 이러한 결과는 Liu 등(1988)이 다태임신의 경우 단태임신과 중복되는 혈중 β -hCG의 범위가 크기 때문에 예측도가 떨어진다는 보고와 일치된다.

임상적 유산은 단태임신과 임신 초기에는 감별이 되지 않았으나 배아이식 후 22-23일째부터는 유의하게 낮아 두군간에 차이를 보였다

(그림 2). 이는 배아 질(quality)의 저하 혹은 비정상적인 자궁내막착상 등에 의하여 어느 시점에서 유산이 일어난 후 태반활동(trophoblastic activity)의 저하 때문에 혈중 β -hCG가 감소되는 것에 기인한다. 따라서 임상적 유산의 진단은 초기 혈중 β -hCG 측정 뿐만아니라 초음파검사에 의한 임신낭과 태아 상태의 관찰 및 혈중 β -hCG 추적검사를 동반하는 것이 진단의 정확성은 높일 수 있다고 사료되며, 임상전기 유산의 경우와는 달리 배아이식 후 처음 측정된 혈중 β -hCG가 아닌 배아이식 후 3주째부터 측정된 혈중 β -hCG에 의하여 진단이 가능하다.

임상전기 유산은 전반적으로 단태임신에 비하여 유의하게 낮아 초기부터 두군의 감별이 가능하였다(그림 3).

자궁외임신은 혈중 β -hCG 측정에 의한 조기 예측이 가능하다는 보고(Okamoto et al., 1987)도 있으나 본 연구에서는 가능하지 않았다. 본 연구에서는 사례도 작았을 뿐만아니라 혈중 β -hCG의 추적검사도 많이 시행되지 않았기 때문에 단태임신과의 유의한 비교는 불가능하였다

(그림 4).

이상의 연구 결과 임상전기 유산은 전 시기에서 정상 단태임신과 높은 정확성으로 구분될 수 있으며, 다태임신은 임신 초기에 단태임신에 비하여 혈중 β -hCG가 유의하게 높은 수치를 나타내므로 다태임신의 가능성을 주시하면서 추적검사 하는데 도움이 된다. 그러나 임상적 유산의 경우는 초기 혈중 β -hCG 측정에 의하여 정확한 예측이 불가능하고, 혈중 β -hCG 변화 양상, 특히 배아이식 후 3주째부터 측정된 혈중 β -hCG가 임신 결과를 유의하게 예측할 수 있었다. 자궁외임신의 예측은 향후 전향적 연구가 더 필요하겠지만 초기 혈중 β -hCG 측정에 의한 감별진단은 위험 요소가 많을 것으로 생각되며, 초음파검사 소견을 동반한 진단이 필수적이라고 사료된다.

결론적으로 임신 초기 혈중 β -hCG 측정은 임상전기 유산 및 다태임신의 진단시 유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 반복적인 혈중 β -hCG의 추적검사로 임상적 유산의 경우 진단의 정확성을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 GnRH agonist 장기투여법을 이용한 과배란유도 후 체외수정시술을 시행하여 임신된 환자중 임신 결과가 확인된 98명을 대상으로 혈중 β -hCG를 측정하여 각각의 임신 결과와 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 98례의 임신된 환자중 다태임신은 20례(20.4%)이었고, 임신 지속 실패, 즉 자연유산은 36례(36.7%)이었다.

2. 다태임신은 단태임신에 비하여 혈중 β -hCG치가 배아이식 후 제10-13일에 유의하게 높았고, 이후에도 계속 높았으나 제24-25일을 제외하고는 유의한 차이가 없었다.

3. 임상적 유산은 혈중 β -hCG치가 배아이식 후 임신 초기에 단태임신과 차이가 없었으나 배아이식 후 제22일째 이후부터는 유의하게 낮았다.

4. 임상전기 유산은 단태임신에 비하여 혈중 β -hCG치가 배아이식 후 전 구간에서 유의하게 낮았다.

5. 자궁외임신은 단태임신에 비하여 혈중 β -hCG치가 낮았지만 유의한 차이가 없었다.

본 연구 결과 임신 초기 혈중 β -hCG 측정은 임상전기 유산 및 다태임신의 진단시 유용한 지표로 사용될 수 있으며, 반복적인 혈중 β -hCG 추적검사로 임상적 유산의 경우 진단의 정확성을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

Australian In Vitro Fertilization Collaborative Group : High incidence of preterm birth and early loss in pregnancy after in vitro fertilization. *Br Med J*, 1985, 291, 1160.

장윤석, 김석현, 강석진, 문신용, 이진용 : 체외수정시술 환자의 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist(Buserelin)와 FSH/hMG 복합투여의 효용성에 관한 연구. *대한산부회지*, 1990, 33, 37.

Chang YS, Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY : The efficacy of a combination administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for controlled ovarian hyperstimulation in IVF program. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol*, 1990, 16, 337.

Contino E, Demir RH, Friberg J, et al. : The predictive value of hCG β -subunit levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization and embryo transfer : an international collaborative study. *Fertil Steril*, 1986, 45, 526.

Daya S : Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 156, 286.

Jansen RPS : Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 143, 451.

Jones HW Jr, Acosta AA, Andrews MC, et al. : What is a pregnancy? A question for programs of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1983, 40, 728.

Kerin JF, Quinn PJ, Kirby C, et al. : Incidence of multiple pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer. *Lancet*, 1983, 2, 531.

김학순, 문신용, 장윤석 : 인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내 이식 후 β -hCG에 의한 임신예후 판정에 관한 연구. *대한산부회지*

- 1988, 31, 795.
- Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R : Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril*, 1982, 37, 773.
- Liu H-C, Kreiner D, Muasher SJ, et al. : β -human chorionic gonadotropin as a monitor of pregnancy outcome in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril*, 1988, 50, 89.
- Lopata A : Concepts in human in vitro fertilization and embryo transfer. 1983, 40, 289.
- 문신용, 이진용, 장윤석 : 체외수정시술을 위한 과배란유도시 GnRH Agonist(Lupron)와 성선자극호르몬 복합 투여의 효용성에 관한 연구. 대한불임학회지, 1990, 17, 29.
- 문신용, 최진, 송용상, 김석현, 김정구, 이진용, 장윤석 : 체외수정시술을 위한 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone agonist의 장기투여법과 단기투여법의 비교. 대한산부회지, 1991, 34, 1125.
- Okamoto SH, Healy DL, Morrow LM, et al. : Predictive value of plasma human chorionic gonadotropin β -subunit in diagnosing ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Br Med J*, 1987, 294, 667.
- Sinosich MJ, Grudzinskas JG, Saunders DM : Placental proteins in the diagnosis and evaluation of the "elusive" early pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1985, 40, 273.
- Tur-Kaspa I, Confino E, Dudkiewicz AB, et al. : Ovarian stimulation protocol for in vitro fertilization with gonadotropin releasing hormone agonist widens the implantation window. *Fertil Steril*, 1990, 53, 859.