

체외수정시술시 과배란유도 방법이 임신율에 미치는 영향

홍산부인과 불임클리닉

홍 정 의 · 이 지 삼

Effects of Cotrolled Ovarian Hyperstimulation (COH) Protocols on Pregnancy and Delivery Rate in In-Vitro Fertilization and Embryo Transfer

J.E. Hong and J.S. Lee

Infertility Clinic, Hong's OB/GY, Taejon, Korea

= Abstract =

A total of 55 patients with various etiologies of infertility participated in a study comparing two regimens of controlled ovarian hyperstimulation (COH) with GnRH agonists and gonadotropins. Nineteen patients were given an ultra-short stimulation protocol when the agonist was administered for 3 day from Day 2 of the cycle. The remaining 36 patients were given a long stimulation protocol when the agonist was administered from the mid-luteal phase of the cycle preceding the stimulation cycle. The mean number of gonadotropins used per patient was not different between two groups. No significant differences were found in the mean number of oocytes recovered, fertilization rate and embryo cleavage rate between two groups. Pregnancy and delivery rates were higher in ultra-short protocol than in long protocol, but these were not significant. These results suggest that an ultra-short protocol is as effective as a long protocol in in-vitro fertilization and embryo transfer.

Key Words: Ultrashort protocol, long protocol, estradiol, IVF-ET, pregnancy rate

서 론

최근 체외수정시술주기에서 과배란유도시 외인성 성선자극호르몬과 함께 gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a)를 널리 사용하고 있다. 외인성 성선자극호르몬에 의한 과배란유도과정에서는 조기 LH 급증 (premature LH surge)을 방지하지 못하기 때문에 해당주기가 취소되거나 (Glasier *et al.*, 1988), 난포의 황체화로 인하여 난자수의 감소, 난자의 질 (quality)적인 저하 및 수정율의 저하로 임신에 대한 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다 (Schoolcraft *et al.*, 1991; Silverberg *et al.*, 1991). 그러므로 최근에는 이러한 조기 LH surge를 방지하기 위하여 과배란유도

과정에 GnRH-a를 함께 사용하여 주기취소율을 줄이고 (Porter *et al.*, 1984; Fleming & Coutts, 1986; Awadalla *et al.*, 1987; Meldrum *et al.*, 1989), 다수의 난포를 성숙시키며, 체외수정시술시 체취난자수를 증가시켜 임신율을 향상시키는 것으로 보고되고 있다 (Abdalla *et al.*, 1990).

GnRH-a의 투여는 초기 상승효과 (flare-up)를 나타낸 후 뇌하수체 GnRH 수용체의 탈감작에 의하여 내인성 성선자극호르몬의 분비를 감소시킨다. GnRH-a는 단기간이나 장기간에 걸쳐 피하 주사 또는 비강내분무의 형태로 환자들에게 투여되고 있는데, GnRH 초단기투여법 (ultra-short protocol)은 투여 초기에 내인성 성선자극호르몬의 분비를 증가시켜 난포의 recruitment를 증가시키는 효과를 이용한 것 (Howles 등, 1987)이고.

GnRH-a의 장기투여법 (long protocol)은 월경주기의 황체기부터 시작하여 뇌하수체의 탈감작이 완전히 이루어지고 난 이후에 외인성 성선자극호르몬을 투여하여 과배란을 유도하는 방법이다 (Flemming & Coutts, 1986). 여러 종류의 GnRH-a와 과배란유도 방법들이 소개되면서 임신율을 증가시키고 있는데 (Rutherford *et al.*, 1988; Macnamee *et al.*, 1989; Abdalla *et al.*, 1990), GnRH-a의 장기투여는 충분한 시간과 경비를 요하게 되지만 초단기투여시에는 시간과 경비의 절약과 더불어 환자의 불편을 줄일 수 있는 장점이 있으나 조기 LH surge가 나타날 수 있는 단점이 있다.

Macnamee 등 (1989)은 GnRH-a 초단기투여법에 의한 과배란유도주기에서도 내인성 LH surge가 나타나지 않았다고 보고하였고, Marcus 등 (1993)은 GnRH-a 초단기투여법과 장기투여법의 비교연구에서 양군간에 임신율의 차이는 없었으나 분만율에서는 장기투여법이 우수하다고 보고하였으며, 김 등 (1995)은 GnRH-a 초단기투여법과 장기투여법에 의한 체외수정-배아이식과정에서 유사한 임신율을 보고하였는데, 이때 소요된 외인성 성선자극호르몬의 양은 초단기투여법에서 유의적으로 줄일 수 있었다고 보고한 바 있다. 또한 GnRH-a의 투여 방법에 있어서 최근에 소개되고 있는 비강내 분무법 (nasal spray)은 기존의 주사법에 비하여 환자들에게 편리함을 주고 있는데, Goldman 등 (1994)과 Dantas 등 (1994) 및 Lockwood 등 (1995)은 초산 nafarelin (nafarelin acetate)을 비강내에 분무하는 방법으로도 효과적인 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다.

그러므로 본 연구는 체외수정시술시 과배란유도과정에서 GnRH-a를 월경주기의 초기에 초단기간 피하주사하거나 황체기부터 장기간 비강내에 분무하게 한 후 외인성 성선자극호르몬을 투여하여 GnRH-a와 외인성 성선자극호르몬에 의한 과배란유도 방법의 유용성을 검토하고, 체외수정-배아이식 (IVF-ET) 시술결과를 비교하기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본원 불임클리닉에서 체외수정시술을 받은 환자들중 gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-agonist) 초단기투여법 (ultra-short protocol)

에 의한 과배란유도군 19명 (20주기)과 장기투여법 (long protocol)에 의한 과배란유도군 36명 (39주기)에 대한 체외수정시술결과를 비교하였다.

2. 과배란유도

과배란유도는 GnRH-a 초단기투여법과 장기투여법에 의하여 실시하였다. GnRH-a 초단기투여군에서는 월경주기 제 2일부터 3일간 오전 10시에 Decapeptyl (Triptorelin, Ferring, Germany) 0.1mg을 피하주사하고, 월경주기 제 3일과 4일의 오전 10시에 FSH (FSH, IBSA, Switzerland)를, 오후 6시에 hMG (hMG, IBSA, Switzerland)를 각각 150 IU씩 근육주사한 후 제 5일부터는 오후 6시에 hMG 150 IU를 난소반응에 따라 75 IU씩 증감하면서 hCG 투여직전까지 매일 근육주사하였다. GnRH-a 장기투여군에서는 월경주기 제 21일부터 synarel 비분무액 (Nafarelin, 한국신텍스, 한국)을 200 µg씩 1일 2회 비강내에 분무케 하고, 다음 월경주기의 제 3일부터 5일간 오전 10시에 FSH 150 IU를 근육주사하고, 제 5일부터는 오후 6시에 hMG 150 IU를 난소반응에 따라 75 IU씩 증감하면서 hCG 투여직전까지 근육주사하여 과배란을 유도하였다. 과배란유도과정에서 월경주기 제 7일부터 2일 간격으로 질식초음파 (Aloka, Model SSD-1700, Japan)로 난포의 성장을 관찰하여 우성난포의 최대직경이 18mm 이상이거나 16mm 이상의 난포가 3개 이상이면 hCG (Choriomon, IBSA, Switzerland) 10,000 IU를 근육주사하였다.

3. 배양액의 준비

배양액은 Milli-Q system에 의하여 만들어진 물에 Ham's F-10 (GIBCO, No. 430-1200, USA) 분말을 넣고, NaHCO₃ 25mM, Ca-lactate 3mM, penicillin-G 100 U/ml, streptomycin 50 µg/ml를 잘 섞어서 1L로 만든 후 삼투압을 280-285 mOsm/kg으로 조정하여 0.22 µm 여과기 (Corning, No. 25942-500, USA)로 여과소독 후 50ml씩 분주하여 사용할 때 까지 4°C에서 냉장보관하였다.

4. 난자의 준비

hCG 투여 후 35~36시간에 정맥으로 국소마취한 후 질식초음파를 이용하여 난포액을 흡입함으로서 난자를 채취하였다. 회수된 난포액은 멸균 배양접시 (Falcon, No. 3002, USA)에 3~4ml씩 옮긴 후 실체현미경 (Olympus, Model SZH 10, Japan)

으로 난자를 확인하고 역반사현미경 (Olympus, Model IMT2, Japan)으로 난자의 형태를 관찰하였다. 채취된 난자는 Ham's F-10에 10% 신생아 제대혈청을 첨가하여 준비된 배양액으로 37°C, 5% CO₂ 배양기(Forma, Model 3193, USA)에서 4~6시간 전배양을 실시한 후 정자와 수정을 유도하였다.

5. 정자의 준비 및 수정

수정에 의하여 무균용기내에 채취된 정액을 실온에서 30분간 액화시킨 후 80% percoll용액을 이용하여 300 x g에서 30분간 원심분리시켜 정자를 회수하였다. 회수된 정자괴에 2ml의 수정배양액을 잘 섞고 250 x g에서 5분간 원심분리를 반복한 후 상층액을 제거하고, 정자괴의 상부에 0.5ml 정도의 수정배양액을 조심스럽게 추가하여 37°C, 5% CO₂ 배양기내에서 2~3시간 부유시켰다. 수정직전에 상부에 부유된 정자의 수와 운동성을 검사하고, 정자의 수가 1x10⁶/ml이 되도록 하여 전배양된 난자와 수정을 유도하였다.

6. 수정의 확인 및 수정란의 배양

수정의 확인은 수정유도 후 18~20시간에 미세유리관 (Pasteur pipette, Becton Dickinson Labware, BDL 4647, USA)으로 난자주위의 세포들을 제거하고, 역반사현미경하에서 전핵을 확인함으로써 판단하였고, 정상적인 수정이 확인된 수정란은 Ham's F-10에 20% 신생아 제대혈청이 함유된 성장배양액으로 옮겨 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 24~26시간 추가배양하였다.

7. 배아이식 및 임신의 확인

배아는 수정유도 후 42~46시간에 Norfolk이식관 (Cook, KNTS-506011, USA)을 이용하여 자궁강내에 이식하였으며, 이식 후 환자는 최소 3시간 이상 본원에서 안정 후 귀가하도록 하였다. 황체기유지는 oil에 녹인 progesterone (Progest, 삼일 제약, 한국) 50mg을 난자채취시부터 임신확인시까지 매일 근육주사하였고, 혈액검사상 임신으로 확인된 경우에는 hCG 5,000 IU를 태아심박동 (fetal heartbeat)이 확인될 때까지 1주일 간격으로 1회씩 근육주사하여 황체기유지를 계속하였다.

임신의 확인은 수정란 이식 후 10~12일째에 혈청 β-hCG 농도를 측정하여 10mIU/ml 이상이면 임신으로 판정하였다.

8. 호르몬 분석

hCG 투여당일의 estradiol (E₂)치 측정을 위하여 혈액 5ml를 채취하여 4°C에서 12시간 방치 후 1,000 x g에서 10분간 원심하여 혈청을 분리하고, 분석시까지 -20°C에 냉동보관하였다. E₂ 측정에는 효소면역분석법 (enzyme-linked fluorescent immunoassay, ELFA)을 이용하여 mini-VIDAS ELFA counter (bio Merieux Vitek, Inc., France)로 측정하였으며, E₂의 측정민감도는 10-4,000pg/ml이었다.

9. 통계분석

결과에 대한 통계분석은 Student's t-test와 χ²-test로 실시하였고, p<0.05인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 불임의 원인

체외수정시술환자들의 불임유형은 GnRH-a 초단기투여군이나 장기투여군 공히 2차성 불임이 68.4%와 55.6%로 많았고, 불임의 원인별로는 난관성요인이 42.1%와 50.0%로 가장 많았으며, 원인불명인 경우도 21.0%와 19.4%이었다 (Table 1).

2. 체외수정시술환자의 평균연령 및 불임기간

불임환자들의 평균연령 및 불임기간은 GnRH-a 초단기투여군이 34.50±0.85세 및 5.53±0.71년 이었고, 장기투여군이 31.87±0.65세 및 4.86±0.57년 (Table 2)으로 GnRH-a 초단기투여군과 장기투여군의 평균연령 및 불임기간은 차이가 없었다.

3. 난소반응과 hCG 주사당일의 혈중 estradiol 농도

과배란유도과정에 사용된 FSH/hMG의 용량은 GnRH-a 초단기투여군에서 24.1±1.2개, 장기투여군에서 25.5±0.9개로 차이가 없었고, hCG 투여당일의 여성난포의 크기도 18.2±0.4mm와 18.6±0.3mm로서 차이가 없었다. hCG투여당일의 혈청 중 estradiol (E₂) 농도는 유의적인 차이는 없었으나 GnRH-a 초단기투여군이 2249.4±397.5pg/ml로서 장기투여군의 3009.6±285.3pg/ml에 비하여 낮았다 (Table 3).

Table 1. Infertility categories in IVF patients

Categories	Ultra-short	Long	Total
No. of patients	19	36	55
Type of infertility			
Primary	6 (31.6%)	16 (44.4%)	22 (40.0%)
Secondary	13 (68.4%)	20 (55.6%)	33 (60.0%)
Cause of infertility			
Ovulatory	1 (5.3%)	7 (19.4%)	8 (14.5%)
Tubal	8 (42.1%)	18 (50.0%)	26 (47.3%)
Endometriosis	5 (26.3%)	5 (13.9%)	10 (18.2%)
Immunologic	0 (0.0%)	2 (5.6%)	2 (3.6%)
Male	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Unexplained	4 (21.0%)	4 (19.4%)	8 (14.5%)

Table 2. Clinical characteristics of IVF patients

	Ultra-short	Long	Significance
No. of patients	19	36	
Age (Years)	34.50±0.85	31.87±0.65	NS
Duration of infertility (Years)	5.53±0.71	4.86±0.57	NS

1) Values are mean ± SEM. NS: Not significant.

Table 3. Ovarian responses in patients receiving ultra-short and long stimulation protocols

	Ultra-short	Long	Significance
No. of FSH/hMG used (Ampules)	24.1±1.2	25.5±0.9	NS
Days of stimulation	10.3±0.4	10.0±0.2	NS
Follicle size (mm)	18.2±0.4	18.6±0.3	NS
Estradiol on day of hCG (pg/ml)	2249.4±397.5	3009.6±285.3	NS

1) Values are mean ± SEM. NS: Not significant.

Table 4. Results of in-vitro fertilization and pregnancy rate

	Ultra-short	Long	Significance
No. of oocytes retrieved	7.05±0.78	6.54±0.55	NS
No. of oocytes fertilized	5.15±0.72	4.87±0.39	NS
Fertilization rate (%)	73.0	74.8	NS
No. of embryos	4.95±0.75	4.59±0.39	NS
Cleavage rate (%)	96.1	94.2	NS
No. of embryos transferred	3.50±0.33	3.59±0.24	NS
Pregnancies/cycle (%)	5/20 (25.0)	8/39 (20.5)	NS
Deliveries/cycle(%)	4/20 (20.0)	2/39 (5.1)	NS

1) Values are mean ± SEM. NS: Not significant.

4. 체외수정-배아이식 결과

과배란유도 후 채취된 난자수는 GnRH-a 초단

기투여군이 7.05±0.78개, 장기투여군이 6.54±0.55개로 양군간에 차이가 없었고, 수정율, 난분할율 및 이식난자수에 있어서도 차이가 없었다.

배아이식 후 임신율에 있어서는 GnRH-a 초단기 투여군 (25.0%)과 장기투여군 (20.5%)의 차이는 없었으며, 분만율도 차이가 없었다 (Table 4). hCG 주사당일의 E₂ 농도별 임신율에 있어서는 GnRH-a 초단기투여군에서는 E₂ 농도가 낮을수록 임신율이 높았고, 장기투여군에 있어서는 E₂ 농도가 높을수록 임신율이 높은 경향이 있었다. 배아이식시 자궁내에 이식되는 배아의 수와 임신율의 관계를 보면 GnRH-a 초단기투여군과 장기투여군에서 모두 3~4개의 배아를 이식하였을 때 가장 높은 임신율을 나타내었다.

고 찰

본 연구에서 불임의 유형이나 불임의 원인은 다른 연구보고들에서와 유사하게 2차성 불임과 난관성 요인에 의한 경우가 많았다. 과거 임신력이 체외수정시술결과에 어떠한 영향을 미치는가에 대하여는 이견이 있으나 김 등 (1994)의 연구에 의하면 과거 자궁내임신의 경력이 체외수정후 임신율에 유의한 영향을 미치지 않았다고 하였다. 그러므로 1차성 불임과 2차성 불임간의 체외수정시술결과에는 차이가 없을 것으로 생각된다. 그리고 본 연구에서 GnRH-a 초단기투여군의 대상환자의 나이가 34.5세로 장기투여군의 31.87세에 비하여 다소 많았는데, 이는 장기간의 GnRH-a 사용으로 인하여 난소반응이 억제될 것을 고려하여 상대적으로 나이가 많은 환자들은 GnRH-a 초단기투여법을 사용하였기 때문이었다. 대부분의 연구들에 의하면 GnRH-a 초단기투여법에서는 사용되는 외인성 성선자극호르몬의 투여량을 장기투여법에 비하여 현저히 줄일 수 있다고 보고되고 있으나 본 연구에서는 양군에서 비슷하였는데, 이는 GnRH-a 초단기투여군의 대상환자 19명중 35세 이상이 47.4% (9명)로 장기투여군의 22.2% (8/36명)에 비하여 고령환자가 상대적으로 많아서 사용된 외인성 성선자극호르몬의 투여량이 증가되었기 때문이라 생각된다.

hCG 주사당일의 혈중 E₂ 농도는 GnRH-a 장기투여군이 초단기투여군보다 높았으나 채취난자수 및 수정율에 있어서는 차이가 없었다. 일반적으로 자연주기에서는 난포의 성장과 혈중 E₂ 농도는 비례 (Hackeloer *et al.*, 1979)하지만, 과배란 유도주기에서는 난포의 불균등한 성장으로 인하여 이러한 관계가 방해받을 수 있다 (Tarlatis

et al., 1986). 또한 GnRH-a 장기투여에 의한 과배란 유도시에는 난포의 recruitment를 촉진하여 다수의 난포를 성장시키게 된다 (Meldrum *et al.*, 1985). 그러므로 GnRH-a 장기투여군이 초단기투여군에 비하여 E₂ 농도는 높았으나 채취난자수에 있어서 차이가 없었던 것은 GnRH-a 장기투여시 성장된 다수의 난포중 채취 가능한 우위의 난포수도 많지만 작은 난포들도 많아서 이로 인하여 혈중 E₂ 농도가 높았던 것이 아닌가 추측되는데, 이러한 결과는 일반적으로 보고되고 있는 연구결과들과는 차이가 있다.

Porter 등 (1984)이 체외수정시술시 GnRH-a와 외인성 성선자극호르몬 (gonadotropin)을 함께 사용한 배란유도 결과를 최초로 보고한 이래 GnRH-a와 외인성 성선자극호르몬의 사용은 과배란유도과정에 널리 이용되고 있는 방법으로 조기 내인성 LH surge로 인한 조기황체화 및 난포폐쇄 (atresia)를 방지하여 주기취소율을 줄이고, 다수의 성숙난포의 성장을 증가시키고 동시에 자궁내막의 수용성을 증가시켜 최종적으로 임신율을 향상시키는 것으로 보고되고 있다 (Flemming *et al.*, 1986; Meldrum *et al.*, 1989; Testart *et al.*, 1989; Abdalla *et al.*, 1990). GnRH-a와 외인성 성선자극호르몬을 투여하여 과배란을 유도하는 방법중 GnRH-a 초단기투여법은 장기투여법에 비하여 성선자극호르몬 투여량의 감소와 투약기간을 단축시킬 수 있는데, 성선자극호르몬 투여중 낮은 E₂ 농도의 유지는 자궁내막에도 영향을 주어 고농도의 E₂에 의한 착상저해를 피할 수 있는 것으로 알려져 있다 (Margalioth *et al.*, 1993). 이와는 반대로 GnRH-a의 장기투여법에서는 과배란유도전 약물에 의한 뇌하수체 절제 (chemical hypophysectomy)와 같은 효과를 유발케 하고, 과배란유도시 LH 수준을 낮게 유지하여 조기 LH surge를 방지하여 (Rojas *et al.*, 1989), 채취난자수를 증가시키는 것이 장기투여법의 큰 장점으로 생각되고 있으나 착상율이 낮아질 수 있으며 (Tarrin *et al.*, 1990), 난소반응이 불량한 환자에서는 반응이 늦게 나타나므로 외인성 성선자극호르몬의 투여량이 증가된다는 단점이 있다 (Marcus *et al.*, 1993; Tarlatis *et al.*, 1993; 김 등, 1995). GnRH-a의 장기투여에 의한 LH의 분비억제는 난자의 성숙도에 영향을 주어 양질의 난자를 만들며 (Marcus *et al.*, 1993), 또한 난포기 전기에 고농도의 LH에 노출된 난소는 GnRH-a를 장기투여 받은 경우에 비하여 난자

의 수정을 및 배아의 질적인 저하를 가져온다고 보고되고 있다 (Loumaye *et al.*, 1989). GnRH-a 투여기간에 따른 임신율의 보고에서 Macnamee 등 (1989)은 단기투여법에서, 김 등 (1995)은 초단기 투여법에서 더 좋은 수정율과 임신율을 보고하였으나, Loumaye 등 (1989)과 Tan 등 (1992)은 장기투여법이 임신율과 착상율에서 보다 유용하다고 보고하였는데, Marcus 등 (1993)은 GnRH-a 장기투여법이 초단기투여법에 비하여 임신율에서는 현저한 차이가 없었으나 분만율이 높았다고 하였다.

Liu 등 (1992)은 GnRH-a 장기투여법이 난자의 질을 향상시키는 것보다는 성장난포수를 증가시켜 채취난자수가 증가하고, 수정난자수 및 이식배아수의 증가로 인하여 궁극적으로 임신율이 향상된다고 하였다.

Margalioth 등 (1993)은 체외수정시술주기에서 hCG 투여 당일의 혈중 E₂ 수준과 임신율에 대한 연구에서 수정란의 늦은 난할 (cleavage)과 고농도의 혈중 E₂ 수준에서 임신율과 분만율이 낮았는데, 이는 수정란의 발육단계와 수정란 이식 당시의 자궁내막의 성숙도 간의 불일치에 기인하는 것이라 하였고, Yuen 등 (1981)은 고농도의 E₂ 수준이 황체기능 (C.L. function)의 저하를 가져온다고 보고하였으며, Gidley-Baird 등 (1986)은 고농도의 E₂에 의하여 변화된 estrogen/progesterone 비율이 자궁내막에서의 수용성을 저하시킨다고 보고한 바 있다. 또한 Fossum 등 (1989)은 생쥐에 대한 연구에서 고농도의 estrogen은 자궁에서의 수용성 (receptivity)을 감소시켜 착상율을 저하시킨다고 하였다.

따라서 본 연구의 결과에서 통계학적으로 유의적인 차이는 찾을 수 없었으나 GnRH-a 초단기 투여군이 장기투여군에 비하여 분만율이 높았던 것은 난자의 질적인 문제나 자궁내막에서의 수용성의 차이 등에 기인하는 것으로 생각해 볼 수 있겠으나 Marcus 등 (1993) 및 Rutherford 등 (1988)의 결과와는 상반되는데, 이러한 결과는 본 연구에서는 대상환자수가 많지 않았고, 환자 개개인의 여러 가지 상태 등이 고려되지 못하였던 점 및 사용된 약제의 차이 등에 의한 것일 수도 있겠으며, 앞으로 더 많은 환자군을 대상으로 이러한 부분들에 대한 연구가 계속되어야 할 것이라 생각된다.

결 론

체외수정시술환자에서 GnRH agonist의 초단기 투여와 장기투여 후 외인성 성선자극호르몬을 투여하여 과배란을 유도하고, 체외수정-수정란이식을 실시하여 얻어진 결과는 다음과 같다.

1. 불임의 원인은 나팔관의 이상인 경우가 가장 많았고, 체외수정시술 대상환자의 평균연령 및 불임기간은 GnRH-a 초단기투여군이 34.50±0.85세 및 5.53±0.71년이었고, 장기투여군이 31.87±0.65세 및 4.86±0.57년으로 양군간에 차이가 없었다.

2. 과배란유도과정에 사용된 외인성 성선자극호르몬의 용량 및 여성난포의 크기는 양군간에 차이가 없었으나 hCG 투여당일의 혈청중 E₂ 농도는 GnRH-a 초단기투여군이 2249.4±397.5pg/ml로서 장기투여군의 3009.6±285.3pg/ml에 비하여 낮았다.

3. 과배란유도 후 채취된 난자수, 수정율, 난분할율 및 이식난자수에 있어서 GnRH-a 초단기투여군과 장기투여군의 차이는 없었으며, 임신율과 분만율에 있어서도 차이가 없었다.

이상의 결과는 체외수정시술과정에서 과배란 유도방법중 초단기투여법도 장기투여법과 함께 유용한 방법이 될 수 있음을 의미한다.

인 용 문 헌

- 김석현, 이철민, 김정훈, 최영민, 신창재, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: 과거 임신력이 체외수정시술결과에 미치는 영향. 대한산부회지 1994, 37, 1591-1599.
- 김광준, 송명화, 성영미, 송현진: 체외수정 및 자궁내 배아이식의 성선자극호르몬 분비호르몬 유도제 사용에 있어 long regimen과 ultrashort regimen의 비교 연구. 대한산부회지 1995, 38, 1944-1949.
- Abdalla HI, Ahujak K, Leonard T, Morris N, Honour J, Jacobs H: Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropins in an assisted conception program. *Fertil Steril* 1990, 53, 473-478.

- Awadalla SG, Friedman CI, Chin NW, Dodds W, Park JM, Kim MH: Follicular stimulation for in vitro fertilization using pituitary suppression and human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril* 1987, 48, 811-815.
- Dantas ZN, Asch RH, Vicino M, Stone SC, Bal-maceda JP: Comparison between nafarelin and leuprolide acetate for in vitro fertilization: preliminary clinical study. *Fertil Steril* 1994, 61, 705-708.
- Fleming R, Coutts JRT: Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril* 1986, 45, 226-230.
- Fossum GT, Davidson A, Paulson RJ: Ovarian hyperstimulation inhibits embryo implantation in the mouse. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1989, 6, 7-10.
- Gidley-Baird A, O'Neill C, Sinosich M, Porter R, Pike I, Sanders DM: Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone estrogen ratios in humans and mice. *Fertil Steril* 1986, 45, 69-74.
- Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Ashkenazi J, Voliowich I: A prospective randomized comparison of two gonadotropin-releasing hormone agonists, nafarelin acetate and buserelin acetate, in in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1994, 9, 226-228.
- Hackeloer BJ, Fleming R, Robinson HP, Adam AH, Coutts JRT: Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol* 1979, 135, 122-128.
- Howles CM, Mcnamee MC, Edwards RG: Short-term use of an LHRH agonist to treat poor responders entering an in-vitro fertilization (IVF) programme. *Hum Reprod* 1987, 2, 655-656.
- Liu HC, Lai YM, Davis O, Berkeley AS, Graf M, Grifo J, Cohen J, Rosenwaks Z: Improved pregnancy outcome with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH) stimulation is due to the improvement in oocyte quantity rather than quality. *J Assist Reprod Genet* 1992, 9, 338-344.
- Lockwood GM, Pinkerton SM, Barlow DH: A prospective randomized single-blind comparative trial of nafarelin acetate with buserelin in long-protocol gonadotropin-releasing hormone analogue controlled in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 1995, 10, 293-298.
- Loumaye E, Vanbrieken L, Deprester S, Psalti I, Cooman S, Thomas K: Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilisation and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989, 51, 105-111.
- Macnamee MC, Howles CM, Edwards RG, Taylor PJ, Elder KT: Short-term luteinizing hormone releasing hormone agonist treatment: prospective trial of a novel ovarian stimulation regimen for in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989, 52, 264-269.
- Margalioth EJ, Taney FH, Cooper GW, Scholl GM, Rosenfeld DL: Correlations between serum oestradiol level on day of HCG and speed of embryonic development in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993, 8, 752-754.
- Marcus SF, Brinsden PR, Macnamee M, Rainsbury PA, Elder KT, Edwards RG: Comparative trial between an ultra-short and long protocol of luteinizing hormone-releasing hormone agonist for ovarian stimulation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993, 8, 238-243.
- Meldrum D, Steingold K, de Ziegler D, Chetkowski R, Hamilton F, Randle D: Influence of the resting state of the ovary on recruitment of multiple follicles for IVF/ET. 4th World Conf on In Vitro Fertil, Melbourne, Australia, 1985, Abstract 188.
- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Kempton W, Huynh D: Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989, 51, 455-459.
- Porter RN, Smith W, Craft IL: Induction of ovulation for in vitro fertilization using buserelin and gonadotropins. *Lancet* ii 1984, 1284-1285.

- Rojas FJ, Moretti-Rojas I, Balmaceda JP, Asch RH: Delayed occurrence of an LH surge after HCG administration during ovarian stimulation with gonadotropins: effect of LHRH treatment. *Hum Reprod* 1989, 4, 643-649.
- Rutherford AJ, Subak-Sharpe RJ, Dawson KJ, Margara RA, Franks S, Winston RML: Improvement of in vitro fertilization treatment with busarelin, an antagonist of luteinizing hormone releasing hormone. *Br Med J* 1988, 296, 1765-1768.
- Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum DR: Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991, 55, 563-566.
- Silverberg KM, Burns WM, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS: 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.
- Tan SL, Kingsland C, Campbell S, Mills C, Bradfield J, Alexander N, Yovich J, Jacobs HS: The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992, 57, 810-814.
- Tarlatzis BC, Madelbaum SL, MacLusky N, Oelsner G, DeCherney AH: Follicular and oocyte development in conceptions after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1986, 3, 162.
- Tarlatzis BC, Pados G, Bontis J, Lagos S, Grimbizis G, Spanos E, Matalenakis S: Ovarian stimulation with busarelin/HMG/HCG: prospective randomized study of short versus long protocol. *Hum Reprod* 1993, 8, 807-812.
- Tarrin JJ, Pellicer A: Consequences of high ovarian response to gonadotropins: a cytogenetic analysis of unfertilized human oocytes. *Fertil Steril* 1990, 54, 665-668.
- Testart J, Forman R, Belaisch-Allart J, Volante M, Hazout A, Strubb N, Frydman R: Embryo quality and uterine receptivity in in-vitro fertilization cycle with or without agonists or gonadotrophin-releasing hormone. *Hum Reprod* 1989, 4, 198-201.
- Yuen BJ, Sy L, Cannon W: Regulation of ovarian follicular and luteal function during treatment with exogenous gonadotropins in anovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140, 629-634.