

## 난소기능평가를 위한 Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Stimulation Test (GAST)의 효용성에 관한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과 · 가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실\*  
을지병원 산부인과\*\*

김미란\* · 송인옥 · 연혜정\*\* · 최범채 · 백은찬 · 궁미경  
손일표 · 이진우\* · 강인수

### GnRH Agonist Stimulation Test (GAST) for Prediction of Ovarian Response in Controlled Ovarian Stimulation (COH)

Mee-Ran Kim\*, In-Ok Song, Hye-Jeong Yeon\*\*, Bum-Chae Choi, Eun-Chan Paik,  
Mi-Kyoung Koong, Il-Pyo Son, Jin-Woo Lee\* and Inn-Soo Kang

Department of OB/GYN, Samsung Cheil Hospital, Sungkyunkwan University Medical School,  
Department of OB/GYN, Catholic University Medical College\*, Department of OB/GYN,  
Eul Ji General Hospital\*\*, Seoul, Korea

#### = Abstract =

**Objectives:** The aims of this study are 1) to determine if GAST is a better indicator in predicting ovarian response to COH compared with patient's age or basal FSH level and 2) to evaluate its role in detecting abnormal ovarian response.

**Design:** Prospective study in 118 patients undergoing IVF-ET using GnRH-a short protocol during May-September 1995.

**Materials and Methods:** After blood sampling for basal FSH and estradiol ( $E_2$ ) on cycle day two, 0.5 ml (0.525 mg) GnRH agonist (Suprefact<sup>®</sup>, Hoechst) was injected subcutaneously. Serum  $E_2$  was measured 24 hours later. Initial  $E_2$  difference ( $\Delta E_2$ ) was defined as the change in  $E_2$  on day 3 over the baseline day 2 value. Sixteen patients with ovarian cyst or single ovary or incorrect blood collection time were excluded from the analysis. The patients were divided into three groups by  $\Delta E_2$ ; group A (n=30):  $\Delta E_2 < 40$  pg/ml, group B (n=52):  $40 \text{ pg/ml} \leq \Delta E_2 < 100$  pg/ml, group C (n=20):  $\Delta E_2 \leq 100$  pg/ml. COH was done by GnRH agonist/HMG/hCG and IVF-ET was followed. Ratio of  $E_2$  on day of hCG injection over the number of ampules of gonadotropins used ( $E_2$ hCGday/Amp) was regarded as ovarian responsiveness. Poor ovarian response and overstimulation were defined as  $E_2$  hCGday less than 600 pg/ml and greater than 5000 pg/ml, respectively.

**Results:** Mean age ( $\pm$ SEM) in group A, B and C were  $33.7 \pm 0.8^*$ ,  $31.5 \pm 0.6$  and  $30.6 \pm 0.5^*$ , respectively (\*:  $p < 0.05$ ). Mean basal FSH level of group A ( $11.1 \pm 1.1$  mIU/ml) was significantly higher than those of B ( $7.4 \pm 0.2$  mIU/ml) and C ( $6.8 \pm 0.4$  mIU/ml) ( $p < 0.001$ ). Mean  $E_2$ hCGday of group A was significantly lower than those of group B or C, i.e.,  $1402.1 \pm 187.7$  pg/ml,  $3153.2 \pm 240.0$  pg/ml,  $4078.8 \pm 306.4$  pg/ml respectively ( $p < 0.0001$ ). The number of ampules of gonadotropins used in group A was significantly greater than those in group B or C:  $38.6 \pm 2.3$ ,

24.2±1.1 and 18.5±1.0 (p<0.0001). The number of oocytes retrieved in group A was significantly smaller than those in group B or C: 6.4±1.1, 15.5±1.1 and 18.6±1.6, respectively (p<0.0001). By stepwise multiple regression, only  $\Delta E_2$  showed a significant correlation (r=0.68, p<0.0001) with  $E_2HCG/day/Amp$ , while age or basal FSH level were not significant. Likewise, only  $\Delta E_2$  correlated significantly with the number of oocytes retrieved (r=0.57, p<0.001). All four patients whose COH was canceled due to poor ovarian response belonged to group A only (Fisher's exact test, p<0.01). Whereas none of 30 patients in group A (0%) had overstimulation, 14 patients among 72 patients (19.4%) in group B and C had overstimulation (Fisher's exact test, p<0.01).

**Conclusions:** These data suggest that initial  $E_2$  difference after GAST may be a better prognostic indicator of ovarian response to COH than age or basal FSH level. Since initial  $E_2$  difference demonstrates significant association with abnormal ovarian response such as poor ovarian response necessitating cycle cancellation or overstimulation, GAST may be helpful in monitoring and consultation of patients during COH in IVF-ET cycle.

**Key Words:** GnRH Agonist stimulation test, Ovarian reserve, Controlled ovarian hyperstimulation

## 서 론

보조생식술에서 성공적인 임신은 여러 가지의 요소들에 의해서 영향을 받는다. 특히 그 중에서도 좋은 배아의 이식과 자궁의 수용력 (receptivity) 은 중요하다. 보조생식술에서 과배란 유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)의 목적은 성선자극 호르몬에 의한 과배란 유도로 수정이 가능한 양질의 난자를 많이 얻는 데에 있다. 난소 내 생식세포의 절대적인 수를 ovarian reserve 또는 ovarian age라 한다. 이러한 기능적인 의미의 난소 연령은 환자의 실제 나이와 다를 수도 있으므로 불임 치료에 있어서 난소기능의 정확한 평가는 성공적인 임신을 위해 매우 중요하다.

과거 여러 학자들에 의해 여성의 나이와<sup>1-3</sup> 기저 난포자극 호르몬치 (Follicle stimulating hormone, 이하 FSH),<sup>4-10</sup> 난포호르몬 (Estradiol)치,<sup>11</sup> Clomiphene citrate challenge test (이하 CC challenge test) 등이<sup>12-16</sup> 과배란 유도 시 난소의 반응을 예측하기에 유용한 것으로 보고되었다. 그러나 이러한 방법들로는 난소의 반응을 정확히 예측하는 데에 한계가 있다.

Winsolw 등은<sup>17</sup> 유발시험 (provocative test)의 일종인 GnRH agonist stimulation test (이하 GAST)를 시도하였고 이러한 방법이 난소의 기능을 잘 반영한다고 주장하였다. GAST는 GnRH를 투여함으로써 이에 대한 반응으로 뇌하수체의 성선자극 호르몬의 생산과 생산된 성선자극 호르몬에

대한 난소의 반응으로 생산된  $E_2$ 를 측정하여 시상하부-뇌하수체-난소축의 반응을 보는 매우 역동적인 검사이며 GAST에 의한 초기 난포호르몬 차이 (initial  $E_2$  difference)는 뇌하수체의 반응보다는 난소의 반응을 보여주기 때문에 난소의 반응을 좀더 정확히 예측할 수 있다.

그러므로 본 연구에서는 보조생식술을 위한 과배란 유도를 할 때 환자의 나이와 기저 혈중 FSH치를 비교 분석하여 난소의 반응 정도를 미리 예측하는데 GAST의 유용성을 알아보려고 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1995년 5월부터 1995년 9월까지 삼성 제일병원 불임 클리닉에서 GnRH agonist 단기요법을 이용하여 체외수정시술을 시행한 118예를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 불임의 원인은 난관요인 41예, 남성불임 42예, 자궁내막증 13예, 원인불명 10예와 기타 12예였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) GnRH agonist stimulation test (GAST)

월경시작 2일째 질식 초음파를 시행한 후 혈중 FSH와 난포 호르몬 ( $E_2$ )을 측정하고, GnRH agonist (Buserelin acetate, Suprefact<sup>®</sup>, Hoechst, Germany) 0.525 mg을 피하 주사한 뒤 24시간 후에 혈중  $E_2$ 를 측정하였다. 24시간 동안 증가한  $E_2$  수치의 변

화를 초기 난포호르몬 차이 (initial E<sub>2</sub> difference)라 정의하였고 초기 난포호르몬 차이가 40 pg/ml 이하인 경우를 A군, 40 pg/ml 이상에서 100 pg/ml 미만인 경우를 B군, 100 pg/ml 이상인 경우를 C군으로 하였다. 이 군들은 본 연구를 시작하기 전 28예를 대상으로 시행하였던 예비 실험의 결과에 기초하여 분류하였다.

혈중 FSH와 E<sub>2</sub>의 농도는 방사면역 측정법으로 측정하였으며 interassay coefficient of variance와 intraassay coefficient of variance는 각각 5% 이하였다.

### 2) 배란유도 및 체외수정

GnRH agonist 병합요법 중 단기요법을 이용하여 0.525 mg을 피하 주사하였고 FSH (Metrodin<sup>®</sup>, Serono, Switzerland)과 human menopausal gonadotropin (Pergonal<sup>®</sup>, Serono, Switzerland)을 근육주사하여 과배란 유도를 하였으며 질식 초음파상 최대 난포의 평균 지름이 18 mm에 도달하면 성선자극 호르몬 (hCG, Profasi, Serono)을 근육주사했다. hCG 투여 당일의 E<sub>2</sub>치가 600 pg/ml 미만이면 불량반응자 (poor responder)로, 5,000 pg/ml 이상이면 과반응 (overstimulation)으로 정의하였다. hCG 투여 34~36시간 후 질식 초음파를 이용하여 난자채취를 시행하고 기존의 방법에 의하여 난자의 배양, 정자의 준비 및 수정을 시도하여 수정 2~3일 후에 자궁내에 이식하였다. 배아이식 후 황체기 유지를 위해 progesterone in oil 50 mg을 근주하였고 난자채취 후 12일째에 혈중 β-HCG를 측정하여 10 이상이면 생화학적 임신으로 판정하였고 임상적인 임신은 질식 초음파를 통하여 태낭 (gestational sac)이 존재하는 경우로 정의하였다.

### 3) 결과분석

대상 환자들 중 난소가 하나이거나 난소 낭종이 있었던 경우와 GnRH agonist 투여 후 E<sub>2</sub> 측정을 위한 채혈시간이 정확하게 24시간이 아닌 16예를 제외한 98예를 대상으로 통계 분석을 하였으며, 통계 처리는 분산분석, 다중 회기분석 및 Fisher's exact test를 이용하였다. 유의수준은 p<0.05인 경우 유의한 관련이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. GnRH agonist stimulation test의 결과에 따른 환자의 분석

GAST 결과 A군은 30예 B군은 52예 C군은 20예였다 (Table 1).

A군의 평균 나이는 33.7±0.8세 B군은 31.5±0.6세 C군은 30.6±0.5세로 A군에서 C군에 비해 유의하게 많았다 (p<0.05).

각 군에서 기저 FSH 농도는 A군에서 11.1±1.1 mIU/ml, B군에서 7.4±0.2 mIU/ml, C군에서 6.8±0.4 mIU/ml로 A군에서 B군과 C군에 비해 높았다 (p<0.0001). 월경 제2일의 초기 E<sub>2</sub>는 각각 A군은 24.8±2.2 pg/ml, B군은 20.8±0.9 pg/ml, C군은 21.4±0.9 pg/ml로 각 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p>0.05).

### 2. 난소반응의 예측에 있어서 GAST와 환자의 나이, 기저 FSH

각 환자에서 체외수정시술 시 난소의 반응을 과배란 유도에 사용된 성선자극 호르몬의 총량, 과배란 유도에 소요된 기간, hCG 투여일의 혈중 E<sub>2</sub>치, 회수된 난자수와 총 배아수, 임신율로 비교 분석한 결과는 Table 2와 같았다.

**Table 1.** Initial E<sub>2</sub> difference (ΔE<sub>2</sub>) after GnRH agonist stimulation test (GAST)

	Group A (ΔE <sub>2</sub> <40 pg/ml)	Group B (40 pg/ml≤ΔE <sub>2</sub> <100 pg/ml)	Group C (100 pg/ml≤ΔE <sub>2</sub> )
No. of Patients	30	52	20
Age*	33.7±0.8	31.5±0.6	30.6±0.5
Basal FSH <sup>†</sup> (mIU/ml)	11.1±1.1	7.4±0.2	6.8±0.4
Initial E <sub>2</sub> (pg/ml)	24.8±2.2	20.8±0.9	21.4±1.9

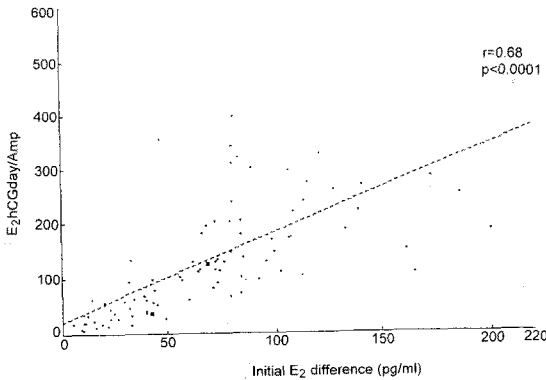
\*p<0.05 Group A versus C

†p<0.0001 Group B and C versus A

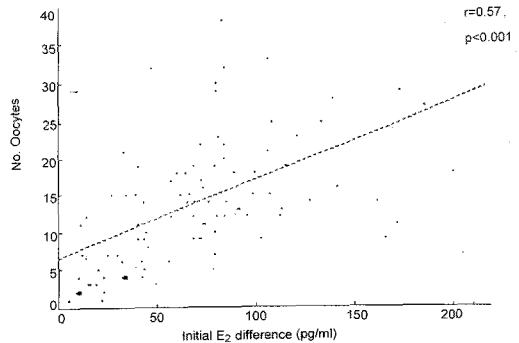
**Table 2.** Ovarian stimulation outcomes by initial  $\Delta E_2$

	Group A ( $\Delta E_2 < 40$ pg/ml)	Group B ( $40 \text{ pg/ml} \leq \Delta E_2 < 100$ pg/ml)	Group C ( $100 \text{ pg/ml} \leq \Delta E_2$ )
No. of hMG/FSH ampules used	38.6 ± 2.3	24.2 ± 1.1*	18.5 ± 1.0*
Duration of COH (days)	8.5 ± 0.2	8.4 ± 0.3	9.0 ± 1.0
E <sub>2</sub> on hCG day (pg/ml)	1402.1 ± 187.7	3153.2 ± 240.0*	4078.8 ± 306.4*
Total no. of oocytes retrieved	6.4 ± 1.1	15.5 ± 1.1*	18.7 ± 1.6*
Total no. of embryos	4.3 ± 0.6	9.0 ± 0.8*	8.3 ± 1.2*
Clinical PR	4/32 (12.5%)	11/40 (27.5%)*	5/20 (25.0%)*

\*p<0.0001, Group B and C versus A



**Fig. 1.** Correlation between ovarian responsiveness with  $\Delta E_2$ .



**Fig. 2.** Correlation between number of retrieved oocytes and  $\Delta E_2$ .

B군과 C군이 A군에 비해 의미있게 hCG 투여 일 E<sub>2</sub>치가 높았고 (각각 A군: 1402.1 ± 187.7 pg/ml B군: 3153.2 ± 240.0 pg/ml C군: 4078.8 ± 306.4 pg/ml, p<0.0001) 회수된 난자수나 (각각 A군: 6.4 ± 1.1개 B군: 15.5 ± 1.1개 C군: 18.7 ± 1.6개, p<0.0001) 난할된 총 배아수가 많았으며 (각각 A군: 4.3 ± 0.6개 B군: 9.0 ± 0.8개 C군: 8.3 ± 1.2개, p<0.0001) 사용된 성선자극 호르몬 양은 적었다 (각각 A군: 38.6 ± 2.3 앰플 B군: 24.2 ± 1.1 앰플 C군: 18.5 ± 1.0 앰플, p<0.0001). 그러나 과배란에 소요된 기간과는 무관하였다 (각각 A군: 8.5 ± 0.2일 B군: 8.4 ± 0.3일 C군 9.0 ± 1.0일). 각 군에서의 임상적 임신율은 각각 A군은 12.5% (4/32), B군은 27.5% (11/20), C군은 25% (5/20)로 나타났다.

hCG 투여일의 E<sub>2</sub>값을 사용된 성선자극 호르몬

앰플수로 나눈 비 (E<sub>2</sub> on hCG/ampules)를 난소의 반응으로 간주하였을 때 E<sub>2</sub> on hCG/ampules은 환자의 나이나 기저 FSH치 보다 초기 난포호르몬 차이와 더 강한 상관관계를 보였다 (stepwise multiple regression, r=0.68, p<0.001). 또한 회수된 난자의 수도 환자의 나이나 기저 난포자극 호르몬치 보다 초기 난포호르몬 차이와 더 강한 상관관계를 보였다 (stepwise multiple regression, r=0.57, p<0.001) (Fig. 1, 2).

### 3. GAST와 비정상적인 난소의 반응

성선자극 호르몬에 대한 난소의 반응이 저조하여 과배란 유도 중 취소되었던 환자는 4예였고 난자회수 후 난자의 수정이 안되었거나 배아의 발달에 실패하여 배아이식이 취소되었던 환자는

6예였으며 이들은 모두 A군에 속하였다 (Fisher's exact test,  $p < 0.01$ ). 반면 A군에 속한 30예 중 과반응을 보인 환자는 한 예도 없었고 (0/30) B군과 C군의 환자 72예 중 14예 (19.4%)에서 과반응을 보였다. C군에 속한 환자 중 불량반응자는 없었다.

## 고 찰

보조생식술에서 과배란 유도에 대한 환자의 반응은 난포 호르몬, 동원된 난포들의 수, 회수된 난자들의 수들로 알 수 있으며 양질의 난자를 얼마나 얻을 수 있는지가 불임환자의 보조생식술의 성공여부를 결정하게 되는 중요한 인자이다.

난소의 기능 즉 ovarian reserve를 예측하기 위하여 매우 많은 연구들이 시행되었다. 연구자들은 환자의 나이와<sup>1~3</sup> 기저 난포자극 호르몬치,<sup>4~10</sup> 난포 호르몬치<sup>11</sup> 그리고 황체 호르몬치 등으로<sup>18</sup> 난소의 기능을 평가하려 했으며 유발시험으로서 CC challenge test와<sup>12~16</sup> GAST<sup>17</sup> 등이 보고되었고 이는 난소의 기능을 예측하기 위한 노력이 계속되어 왔으며 또 정확한 난소기능의 평가가 불임환자의 치료에 있어서 중요하다는 것을 시사한다.

환자의 나이는 난소의 반응을 역학적으로 조사한 것에 의거하여 예측하지만 실제로 과배란 유도에 대한 난소의 반응은 환자의 나이에 따라서는 매우 다양하며<sup>19</sup> 환자의 나이 (chronological age)보다는 실제의 난소의 나이가 난소의 자극에 대해 난소의 반응을 결정하는 요소가 된다.

기저 FSH의 농도는 ovarian reserve의 간접적인 평가 방법이다. 혈청내 난포자극 호르몬은 혈청내 난포호르몬, 인히빈 (inhibin) 그리고 시상하부-뇌하수체축 상의 다른 성선호르몬의 역할의 결과로 황체기 말기에 상승하고 난포기 중기에 감소한다. 난포자극 호르몬의 혈청 수치는 폐경기에 다가갈수록 증가되는데<sup>20</sup> 아마도 이것은 인히빈의 부적절한 음성 되먹임의 결과로 생각된다.<sup>21</sup>

현재까지 가장 잘 확립되고 예민한 검사로 보고되어 온 검사는 CC challenge test이다. 이 검사는 일반 불임환자와 보조생식술을 시행하는 환자에서 모두 시행될 수 있는 방법이다. CC challenge test의 기본개념도 정상적인 생리주기에서의 초기 난포기와 중기 난포기 때 난포호르몬 ( $E_2$ )과 inhibin에 의한 음성 되먹임 기전에 따른 FSH의 변화이다. CC challenge test로 기저 FSH 농도만으로는 알아낼 수 없었던 난소의 reserve가 감소된 환

자를 알아낼 수 있다. 비정상적인 CC challenge test의 결과는 난소의 reserve의 감소로 자연주기 및 보조생식술 시행시 좋지 않은 결과를 가져올 것이라는 예측을 할 수 있다. 그러나 체외수정술 시 과배란을 유도하는 바로 그 주기에는 시행을 할 수 없으며, clomiphene citrate를 투여하여 뇌하수체의 FSH의 분비의 변화를 보는 간접적인 방법이다. 또 매우 특이도는 높으나 민감도는 낮아 100% 신뢰할 수는 없다고 한다.<sup>22</sup>

한편 Scott 등은 기저 FSH 농도가 정상인 경우 주기에 따른 FSH 농도의 변이가  $2.6 \pm 0.2$  mIU/ml로 적지만 기저 FSH 농도가 높은 경우  $7.4 \pm 0.9$  mIU/ml로 변이가 매우 크다고 했다.<sup>23</sup> 그는 또한 기저 FSH의 농도가 높은 환자에서 FSH가 낮은 주기를 선택하여 체외수정술을 하여도 높은 주기나 낮은 주기에서 차이가 없었다고 하여 기저 FSH치의 변화가 많은 환자는 이미 난소의 reserve가 의미있게 감소되었다는 것을 의미한다.

기저 FSH 농도나 CC challenge test 등 검사에서 호르몬 측정을 할 때 이용되는 방사면역 측정법은 매우 어렵고 부정확한 검사로 여러 검사결과를 환자에게 적용할 때 각 연구실에서 사용되는 검사에 대한 신뢰도가 매우 중요하다. 그리고 각 클리닉마다 검사결과에 대해 정상인지 비정상인지를 말할 수 있는 역치값은 임상결과에 기초하여 사용되어야 한다. 기저 FSH의 경우 Scott 등은 25 mIU/ml로 보고했고,<sup>9</sup> CC challenge test의 경우는 Navot 등은 26 mIU/ml,<sup>12</sup> Tanbo 등은 12 mIU/ml,<sup>14</sup> Loumaye 등은 13 mIU/ml,<sup>13</sup> Scott 등은 10 mIU/ml로 차이가 많았다.<sup>15</sup>

GAST는 시상하부-뇌하수체의 되먹임 기전에 의해 측정되는 검사가 아니다. GnRH를 투여함으로써 이에 대한 반응으로 뇌하수체의 성선자극 호르몬의 생산과 생산된 성선자극 호르몬에 대한 난소의 반응으로 생산된  $E_2$ 를 측정하여 시상하부-뇌하수체-난소축의 반응을 보는 매우 역동적인 검사이다. 그러므로 GAST에 의한 초기 난포 호르몬 차이 (initial  $E_2$  difference)는 뇌하수체의 반응보다는 난소의 반응을 보여주는 검사이다. 그러므로 GAST가 난소의 반응을 예측하는데 있어서 더 예민한 검사라는 것은 놀라운 일은 아니다. GnRH를 투여함으로써 이에 대한 반응으로 뇌하수체의 성선자극 호르몬의 생산과 생산된 성선자극 호르몬에 대한 난소의 반응으로 생산된  $E_2$ 를 측정하여 시상하부-뇌하수체-난소축의 반응을 보

는 매우 역동적인 검사이다. 그러므로 GAST에 의한 초기 난포호르몬 차이 (initial  $E_2$  difference)는 뇌하수체의 반응보다는 난소의 반응을 보여주는 검사이다.

본 연구는 체외수정술 과정중 과배란 유도시 그 동안 보고되었던 환자의 나이, 초기  $E_2$ 나 기저 FSH 농도로써 시술주기의 난소의 반응을 예측하는 것 보다 GAST의 결과가 난소의 반응을 예측하는데 도움이 더 많이 되는지, 불량반응자와 과반응자를 구별할 수 있는지 알아보려고 시행되었다.

GAST 결과 초기 난포호르몬 차이가 클수록 의미있게 hCG 투여 당일  $E_2$ 가 높았고 회수된 난자수와 난할된 총 배아수도 많았고 임신율 또한 높았다 (Table 2). GAST 결과와 환자의 나이는 통계적인 의의를 갖을 정도의 관계는 없었고, 기저 FSH 농도와는 관계가 있었다 (Table 1,  $p < 0.0001$ ). 임신은 이식된 배아의 수 뿐 아니라 자궁의 수용능력 등 많은 다른 요인들이 작용하는 복합적인 과정이므로 본 연구에서는 주로 난소의 기능을 말해주는 난자수와 총 배아수에 관하여만 논하였다. 대상 환자들의 불임의 원인별로 수정율을 따로 분석하지 않은 것은 남성불임의 경우 적응증에 따라 세포질 내 정자주입술을 시행하여 비남성요인으로 체외수정을 시행하는 환자에서와 같이 만족할 만한 수정율을 얻고 있기 때문이었다.<sup>24-25</sup> 그리고 hCG 투여 당일의  $E_2$ 치와 회수된 난자수, 총 배아수 즉 난소의 반응을 예측하는데 환자의 나이나 기저 FSH 보다 GAST가 더 예민한 검사로 나타났다. (Fig. 1, 2 stepwise multiple regression,  $p < 0.001$ ). Winslow 등은 GnRH agonist를 월경 제 2일에 투여하고 제 3일과 4일의  $E_2$ 의 변화를 검사해 그린 도표에서  $E_2$  pattern은 과배란 유도시 사용된 성선자극 호르몬의 양과 과배란 유도시 시간과는 상관성이 있었으나 난소반응의 결과나 임신율과는 관계가 없었다고 했다.<sup>17</sup>

과배란 유도에 부적절한 반응을 보이는 이른바 불량반응자로 과배란 유도를 취소하기에 이르는 환자는 4명의 환자 전례에서 GAST에서 나쁜 반응을 보였으며 (4/4, 100%), 수정이나 배아발달의 실패로 배아이식이 취소되었던 6명의 환자들도 모두 (6/6, 100%) GAST에서 A군에 속하였다. 이런 불량반응자를 과배란 유도과정의 초기에 알아 낸다면 고용량의 pure FSH를 사용하거나<sup>26</sup> GnRHa 초단기투여법을 사용하거나 GnRHa를 생

략하거나 성장호르몬을 병용한다든지<sup>27-28</sup> 과배란 유도의 방법을 적절하게 변형시켜 사용할 수 있으며 경우에 따라서는 난자 공여 프로그램도 초기에 고려할 수도 있을 것이다.

과배란 유도의 초기에 시행되는 GAST의 또 하나의 장점은 불량반응자 뿐 아니라 과반응의 위험성을 미리 예측할 수 있을 것이라는 것인데 A군에 속한 환자중 과반응을 나타낸 예는 없었고 모두 B과 C군에 속하였다. 과배란 유도 초기에 GAST를 시행하여 overstimulation이 예측되는 환자를 가려낼 수 있다면 과배란 유도시 모니터링의 단순화에도 도움이 될 것으로 사료되나 이에 대해서 추후 계속적인 연구가 시행되어야 할 것이다. 또한 GAST는 보조생식술을 시행하지 않는 일반 불임환자들에서는 연구가 이뤄지지 않았고 난소의 반응에 대한 GAST의 dose-response correlation에 대한 연구도 계속 되어야 할 것을 사료된다.

모든 불임환자는 난소기능의 정확한 평가가 시행되어야 하며 특히 보조생식술을 시행하는 경우 불량반응자를 미리 예측하여 적절하게 상담하며 치료하여 주는 것은 매우 중요한 일이다.

유발시험인 GAST결과 24시간 동안 증가한  $E_2$  수치의 변화인 초기 난포호르몬 차이가 클수록 의미있게 hCG 투여 당일  $E_2$ 가 높았고 회수된 난자수와 난할된 총 배아수도 많았고 임신율 또한 높았다 (Table 2). hCG 투여일의  $E_2$ 값을 사용된 성선자극 호르몬 앰플수로 나눈 비 ( $E_2$  on hCG/ampule)를 난소의 반응으로 간주하였을 때  $E_2$  on hCG/ampule은 환자의 나이나 기저 난포자극 호르몬치보다 초기 난포호르몬 차이와 더 강한 상관관계를 보였다 (stepwise multiple regression,  $r=0.68$ ,  $p < 0.001$ ). 또한 회수된 난자의 수도 환자의 나이나 기저 난포자극 호르몬치보다 초기 난포호르몬 차이와 더 강한 상관관계를 보였다 (stepwise multiple regression,  $r=0.57$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig 1, 2). GAST의 결과와 불량반응자나 과반응 등의 비정상적인 난소의 반응과도 의미있는 연관성을 보였다. 이상과 같은 연구결과로 GAST는 과배란 유도시 난소의 반응을 예측하는데 매우 유용한 검사이며 환자의 모니터링과 상담에 도움이 될 것으로 사료된다.

#### 감사의 글

짧은 기간이었지만 삼성제일병원에 근무하는 동안 여러 가지로 많은 도움을 주신 선생님들과 직원 여러분께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Padilla SL, Garcia JE: Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fert Steril* 1990, 52, 270-3.
2. Piette C, de Mouzon J, Bachelot A, Spira A: In-vitro fertilization: influence of woman's age on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1990, 5, 56-9.
3. Toma SK, Stovall DW, Talbert LM: Fecundability rates in women of increasing age. Presented at the 37th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Scientific Program and Abstracts Supplement 1990, 240.
4. 임옥룡, 김선행: 난포기 초기 난포자극 호르몬 (FSH)과 난포호르몬의 체외수정기술 성공예측인자로서의 역할에 관한 연구. *대한산부회지* 1995, 38, 1433-8.
5. Jones GS, Muasher SJ, Rosenwaks Z, Acosta AA, Liu HC: The perimenopausal patient in in vitro fertilization: the use of gonadotropin-releasing hormone. *Fert Steril* 1986, 46, 885-91.
6. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hughes EG, de Kretser DM, Healy DL: Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulation hormone concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67, 1190-4.
7. Flood JT, Scott RT, Brzyski RG: The occult ovarian factor on unexplained infertility Presented at the 37th Annual clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists, In the Program and Abstract Supplement, 1989, 22.
8. Fenichel P, Grimaldi M, Olivero JF, Donzeau M, Gillet JY, Harter M: Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989, 51, 845-9.
9. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, et al: Follicle-stimulation hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989, 51, 651-4.
10. Tanbo T, Dale PO, Abyholm T, Stokke KT: Follicle-stimulation hormone as a prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin-stimulated cycles for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1989, 4, 647-50.
11. Hershlag A, Asis MC, Diamond MP, Decherney AH, Lavy G: The predictive value and the management of cycles with low initial estradiol levels. *Fertil Steril* 1990, 53, 1064-7.
12. 정병준, 이은숙, 이상훈, 배도환. 체외수정시술시 성공적인 과배란 유도 지표로서 Clomiphene Citrate Challenge Test의 효용성에 관한 연구. *대한산부회지* 1995, 38, 1439-45.
13. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ: Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1989, 2, 645-7.
14. Loumaye E, Billon J-M, Mine J-M, Paslit I, Pensis M, Thomas K: Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990, 53, 295-301.
15. Tanbo T, Dale PO, Ludne O, Norman N, Abyholm T: Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1992, 57, 819-24.
16. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D: A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening in the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993, 82, 539-44.
17. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ: The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test-a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991, 56, 711-7.
18. Mio Y, Onohara Y, Sekijima A, Iwabe T, Harada T, Terakawa N: Subtle rise in serum progesterone during the follicular phase as a predictor of the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992, 58, 159-66.
19. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ: Basal follicle stimulating hormone level is better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991, 55, 784-91.

20. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID: Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas* 1988, 10, 35-43.
21. Sherman BW, West JH, Korenman SG: The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976, 42, 629-36.
22. Scott RT, Hofmann GE: Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1-11.
23. Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, Muahser SJ: Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990, 54, 297-302.
24. 전진현, 이호준, 김정옥, 박용석, 이유식, 홍재엽, 손일표, 전종영: 체외수정 및 배아이식술에서 세포질내 정자주입술의 수정율과 임신율. 대한불임학회잡지 1994, 21, 247-52.
25. 손일표, 홍재엽, 이유식, 전진현, 박용석, 이호준, 강인수, 전종영: 폐쇄성 정로장애로 인한 무정자증 환자에서 미세수술적 부고환 정자흡입술과 세포질내 정자주입술을 이용한 수정율 및 임신율 증진에 관한 연구. 대한불임학회잡지 1994, 21, 267-72.
26. Karande VC, Jones GS, Beeck L, Muasher SJ: High-dose FSH stimulation at the onset of the menstrual cycle does not suppress the IVF outcome of low- responders patients. *Fertil Steril* 1990, 53, 486-9.
27. Homburg R, Eshel A, Abdalla HI: Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. *Clin Endocrine* 1988, 29, 113-7.
28. 김선행, 장기훈, 구병삼: 체외수정시술을 위한 성선자극 호르몬 과배란 유도에 limited ovarian reserve를 갖는 환자에서 성장호르몬의 사용. 대한불임학회잡지 1994, 21, 241-6.