

높은 기저 난포자극호르몬 수치를 가지는 환자와 고령 환자의 체외수정시술을 위한 과배란 유도에서 GnRH Antagonist 다회투여법과 GnRH Agonist 장기요법의 효용성에 대한 연구

포천중문 의과대학교 산부인과학교실, 차병원 여성의학연구소¹

김지연 · 김낙근 · 윤태기 · 차선희 · 김유신 · 원형재
조정현 · 차수경¹ · 정미경¹ · 최동희

Comparison of IVF-ET Outcomes between GnRH Antagonist Multiple Dose Protocol and GnRH Agonist Long Protocol in Patients with High Basal FSH Level or Advanced Age

JY Kim, NK Kim, TK Yoon, SH Cha, YS Kim, HJ Won,
JH Cho, SK Cha¹, MK Chung¹, DH Choi

*Department of Obstetrics and Gynecology, Pochon CHA University,
College of Medicine, Seoul, Korea, ¹Fertility Center of CHA General Hospital*

Objectives: To compare the efficacy of GnRH antagonist multiple dose protocol (MDP) with that of GnRH agonist long protocol (LP) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in patients with high basal FSH (follicle stimulating hormone) level or old age, a retrospective analysis was done.

Methods: Two hundred ninety four infertile women (328 cycles) who were older than 41 years of age or had elevated basal FSH level (> 8.5 mIU/mL) were enrolled in this study. The patients had undergone IVF-ET after controlled ovarian hyperstimulation using GnRH antagonist multiple dose protocol ($n=108$, 118 cycles) or GnRH agonist long protocol ($n=186$, 210 cycles). The main outcome measurements were cycle cancellation rate, consumption of gonadotropins, the number of follicles recruited and total oocytes retrieved. The number of fertilized oocytes and transferred embryos, the clinical pregnancy rates, and the implantation rates were also reviewed. And enrolled patients were divided into three groups according to their age and basal FSH levels; Group A - those who were older than 41 years of age, Group B - those with elevated basal FSH level (> 8.5 mIU/mL) and Group C - those who were older than 41 years of age and with elevated basal FSH level (> 8.5 mIU/mL). Poor responders were classified as patients who had less than 4 retrieved oocytes, or those with E_2 level < 500 pg/mL on the day of hCG injection or those who required more than 45 ampules of exogenous gonadotropin for stimulation.

Results: The cancellation rate was lower in the GnRH antagonist group than in GnRH agonist group,

but not statistically significant (6.8% vs. 9.5%, p=NS). The amount of used gonadotropins was significantly lower in GnRH antagonist group than in agonist group (34.8 ± 11.3 ampules vs. 44.1 ± 13.4 ampules, $p < 0.001$). The number of follicles > 14 mm in diameter was significantly higher in agonist group than in antagonist group (6.7 ± 4.6 vs. 5.0 ± 3.4 , $p < 0.01$). But, there were no significant differences in clinical pregnancy rate (24.5% in antagonist group vs. 27.4% in agonist group, p=NS) and implantation rate (11.4% in antagonist group vs. 12.0% in agonist group, p=NS) between two groups. Mean number of retrieved oocytes was significantly higher in GnRH agonist LP group than in GnRH antagonist MDP group (5.4 ± 3.5 vs. 6.6 ± 5.0 , $p < 0.0001$). But, the number of mature and fertilized oocytes, and the number of good quality (grade I and II) and transferred embryos were not different between two groups. In each group A, B, and C, the rate of poor response did not differ according to stimulation protocols.

Conclusions: In conclusion, for infertile women expected poor ovarian response such as who are old age or has elevated basal FSH level, a protocol including a controlled ovarian hyperstimulation using GnRH antagonist appears at least as effective as that using a GnRH agonist, and may offer the advantage of reducing gonadotropin consumption and treatment period. However, much work remains to be done in optimizing the GnRH antagonist protocols and individualizing these to different cycle characteristics.

Key Words: GnRH antagonist, GnRH agonist, Advanced age, Elevated basal FSH level

최근 여성들의 결혼과 임신 연령이 증가면서 고령으로 인한 생식력의 감소 때문에 불임클리닉을 찾는 환자수가 늘어나고 있다. 따라서 고령 여성에서 배란유도제에 대한 반응을 예측하여 적절한 과배란 유도 방법을 확립하는 것이 불임 환자의 치료에 있어서 더욱 중요해지고 있다.

GnRH agonist는 1982년 Fleming 등에 의해 처음 배란유도에 사용된 이후¹ 체외수정을 위한 과배란 유도에 효과적으로 사용되어 왔다. GnRH agonist의 작용기전은, 투여 직후 flare effect를 보인 후 뇌하수체의 GnRH 수용체의 탈감작을 일으켜 혈중 성선자극호르몬과 성 호르몬 수치를 감소시키는 것인데, 이런 기전을 이용하여 GnRH 장기요법, 단기요법, 초단기요법 등 다양한 배란 유도 방법이 개발되어 체외수정을 위한 과배란 유도에 이용되고 있다. 특히 GnRH agonist 장기요법은 조기 LH 급증을 효과적으로 예방하고 회수되는 난자 수를 증가시킴으로써 체외수정을 위한 가장 효율적인 과배란 유도 방법으로 자리 잡게 되었다.² 그러나 GnRH agonist에 의한 뇌하수체의 과잉 억제가 일어나 과배란 유도를 위한 외인성 성선자극호르몬의 투여량이 증가되고 따라서 비용 및 치료 기간이 증가하는 문제점이 있다.³

GnRH antagonist는 1990년대부터 임상에서 사용

되고 있으며 agonist에 비해 LH, FSH 억제 효과가 즉시 나타나므로 후기 난포기에 투여하여 조기 LH 급증을 예방할 수 있다. 따라서 GnRH agonist 대신 antagonist를 저반응군 환자에 사용하면, 초기 난포기에 GnRH agonist에 의한 억제를 피할 수 있고 초기의 내인성 성선자극호르몬을 이용할 수 있다는 장점이 있다. 또한 최근에 인간의 난소에서 GnRH 수용체가 발견됨으로써 GnRH agonist가 난소에 직접적인 억제를 일으켜 이러한 기전이 특히 저반응군 환자들에게서 중요하게 작용할 수 있을 것이라고 추정되고 있어 저반응군 환자의 과배란 유도에 GnRH antagonist의 사용이 증가되고 있는 추세이다.^{4,5}

과배란 유도를 이용한 체외수정시술 주기에서 저반응을 보이는 환자는 9~24%로 보고되고 있다.⁶ 그런데 실제 저반응은 배란유도제를 투여하고 난 후에 발견되는 경우가 많고 현재 배란 유도에 대한 난소 반응을 정확하게 예측할 수 있는 검사가 없어 저반응군 환자를 찾아낼 수 있는 선별검사법(screening test)이 확립되어 있지 않은 실정이다. 난소 기능(또는 ovarian reserve)을 알아보기 위한 여러 가지 검사법 중, 월경 주기 제 2일 또는 3일에 측정된 기저 난포자극호르몬 수치는 가장 주된 선별검사법으로 간주되고 있는데, 이 또한 연구자마다

다 저반응군에서 증가된 기저 난포자극호르몬 수치를 7 mIU/mL 이상에서 15 mIU/mL 이상까지 다양하게 보고하고 있어 통일된 기준 값이 존재하지 않는다.⁶ 국내에서는 김 등 (1995년)이 월경 주기에 2일 또는 3일에 측정된 혈중 기저 FSH 농도가 난소 반응의 예측인자로 유용하며, 그 기준치는 8.5 mIU/mL가 적절하다고 보고한 바 있다.⁷ 그 외 41세 이상의 나이도 저반응군의 예측인자의 하나로 생각되며, 이는 recruitment 가능한 난포 수의 감소와 난자 질의 저하 때문으로 생각되고 있다.⁶

본 연구는 저반응이 예측되는 높은 기저 난포자극호르몬 수치 (>8.5 mIU/mL)을 보이는 환자와 41세 이상 고령 환자의 체외수정기술에서 GnRH antagonist 다회투여법과 GnRH agonist 장기요법을 사용하였을 때 과배란 유도에 대한 난소 반응을 알아보고 체외수정 결과를 비교해 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2002년 9월부터 2003년 9월까지 포천 중문의과대학 차병원 불임센터에 불임을 주소로 내원하여 체외수정기술을 시행 받은 환자 중 기저 난포자극호르몬 수치가 8.5 mIU/mL 를 초과하거나 41세 이상인 환자를 대상으로 하였으며, GnRH antagonist 다회투여법이나 GnRH agonist 장기요법을 사용하여 체외수정기술을 받은 환자 총 294명의 328 주기를 후향적으로 조사하였다.

2. 과배란 유도 및 체외수정-배아이식

GnRH antagonist 다회투여법은 월경 주기 3일째부터 외인성 FSH와 hMG를 매일 300~450 IU을 투여하기 시작하였고 여성 난포의 평균 직경이 14 mm에 도달하면 GnRH antagonist인 Cetrorelix (Cetrotide®, Serono, Germany) 0.25 mg을 피하 주사하기 시작하여 hCG 투여일까지 매일 주사하였다. GnRH agonist 장기요법은 이전 월경 주기의 중기 황체기부터 GnRH agonist인 buserelin acetate (Suprefact®, Han Dok/Aventis Pharma) 0.3 mg을 매일 피하로 주사하고 월경이 시작되면 3일째부터 0.15 mg으로 감량 투여하면서 FSH (Puregon®, Organon Korea; GONAL-

F®, Serono Korea) 혹은 hMG (IVF-M®, LG life Sciences) 300~450 IU를 매일 근육 주사하기 시작하였다 (Figure 1). GnRH antagonist와 agonist 군에서 모두 3~4일 간 외인성 FSH와 hMG 투여 후 혈중 E₂와 질식 초음파를 통해 난포 성장을 관찰하면서 FSH와 hMG 투여량을 개인별로 조절하였다.

평균 직경이 18 mm 이상인 난포가 2개 이상 초음파로 관찰되면 hCG (Profasi®, Serono) 10,000 IU를 근육 주사하였고 36시간 후 질식 초음파를 이용하여 난자를 회수하였다. 회수된 난자는 10% synthetic serum substitute (Irvine Scientific Co., Santa Ana, CA)가 첨가된 preimplantation I 배양액에서 4~6시간 배양한 후 $1\sim 2 \times 10^5$ /ml의 정자농도가 되게 난자가 있는 배양접시에 주입하거나 정자직접주입술을 시행하여 수정을 유도하였다. 16~20시간 후 전핵 (pronucleus) 형성 유무로 수정을 확인한 후 2일 간 더 배양하여 4~8세포기에 자궁 내로 이식하였다. 임신 여부의 확인은 배아이식 12일 후 혈중 hCG를 측정하여 10 mIU/mL 이상이면 일주일 후 질식 초음파를 시행하고 태반이 보이는 경우를 임상적 임신으로 판정하였다.

3. 결과의 관찰 및 통계 검정

대상 환자에서 주기 취소율, 사용된 고나도트로핀의 양, 회수된 난자와 성숙 난자의 개수, 수정된 난자와 이식된 배아의 개수, 등급이 우수한 배아 (Grade I, II) 수를 조사하였고 임신율과 착상율을 확인하였다. 배아의 등급은 할구의 크기가 균일하고 세포질 내에 세포 파편이 없는 것을 grade I, 할구의 크기가 균일하고 세포질 내에 세포 파편이 10% 미만인 것은 grade II, 세포 파편은 없으나 할구의 크기가 균일하지 않은 것을 grade III, 할구의 크기가 균일하지 않고 세포질 내에 세포 파편이 10% 이상인 것은 grade IV, 할구가 거의 없고 세포질 내에 세포 파편이 50% 이상인 것을 grade V라고 하였다.⁸ 등급이 우수한 배아 (Grade I, II)를 선별하여 자궁 내 이식하였고 이식에 사용되지 않는 여분의 배아는 동결 보존시켰다.

또한 대상 환자를 나이와 기저 난포자극호르몬 수치에 따라서 세 군으로 나누어 각 군에서 과배란 유도에 대한 저반응 비율을 살펴보았다. A군은 나

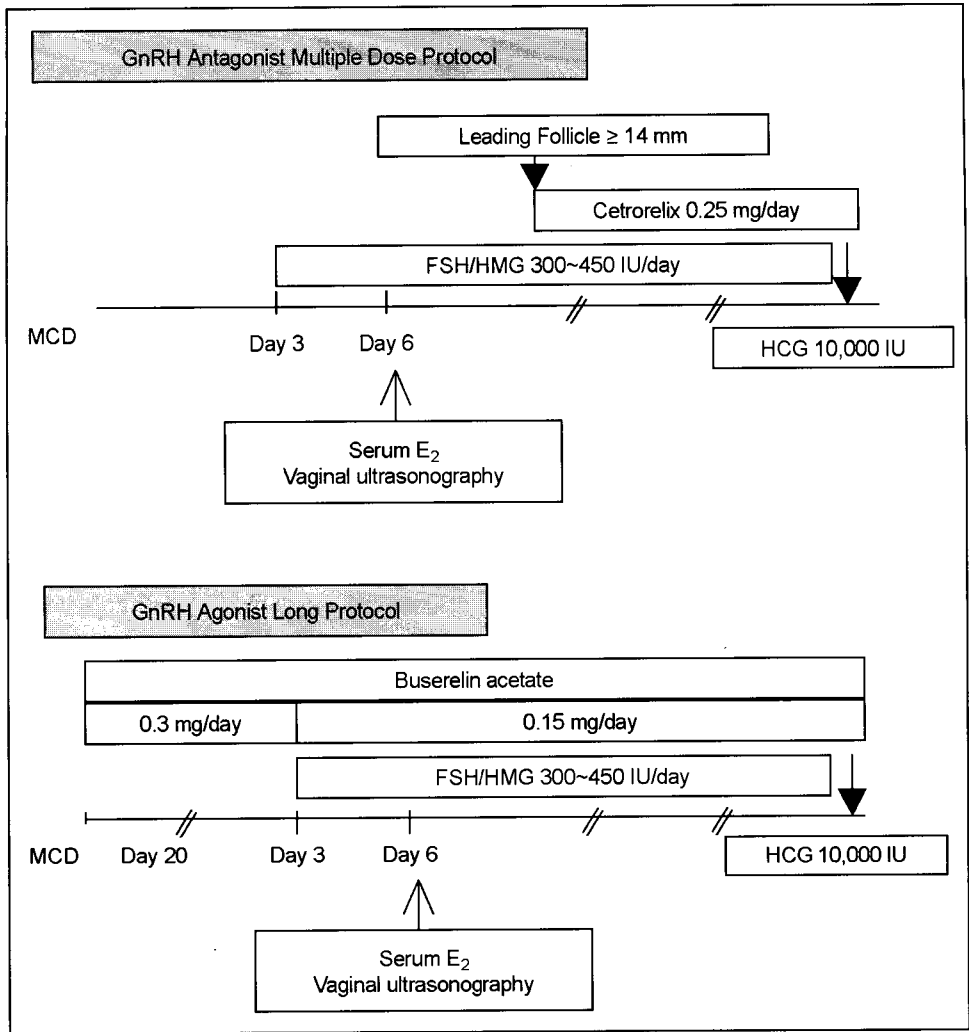


Figure 1. GnRH antagonist multiple dose protocol (MDP) and GnRH agonist long protocol, MCD; Menstrual Cycle Day.

이 41세 이상인 환자, B군은 기저 난포자극호르몬 수치가 8.5 mIU/mL를 초과하는 환자, C군은 41세 이상이면서 동시에 기저 난포자극호르몬 수치가 8.5 mIU/mL를 초과하는 환자로 나누었다. 과배란 유도 후 저반응의 정의는 채취된 난자의 수가 4개 미만이거나 hCG 투여 일의 E₂가 500 pg/mL 미만이거나 사용된 고나도트로핀의 양이 45앰플 이상인 경우로 하였다.

각각의 결과는 평균 ± 표준편차로 기술하였고, 통계적인 분석에 있어서 평균값의 비교를 위해 Student's *t*-test, 분율의 비교를 위하여 χ^2 -test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, *p* 값이 0.05 미만인 경우

에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군 108명, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군 186명이었다. 대상 환자의 평균 연령은 GnRH antagonist 군이 39.1±4.8세, GnRH agonist 군이 38.4±5.2세로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 (*p*=NS). 불임 기간 및 체외수정술의 적응증도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 기저 난포자극호르몬 수치는 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 9.1 mIU/mL,

GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 9.3 mIU/mL로 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군은 118주기 중 8주기에서, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군은 210주기 중 20주기에서 시술이 취소되어

GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 낮은 주기 취소율을 보였으나 통계적인 차이는 없었다 (6.8% vs. 9.5%, p=NS). 주기 취소의 원인은 조기 배란에 의한 것이 각각 2건 (2.7% vs. 0.9%, p=NS)이고, 저 난소 반응에 의한 것이 각각 6건과 18건

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	GnRH antagonist MDP group	GnRH agonist LP group	p-value
No. of patients	108	186	
No. of cycles	118	210	
Age (years)	39.1±4.8	38.4±5.2	NS
Duration of infertility (years)	5.8±4.7	5.9±5.1	NS
Basal FSH (mIU/ml)	9.1±3.8	9.3±5.3	NS
Infertility factors			
Tubal	25 (21.5%)	54 (26.5%)	NS
Male	29 (25.0%)	55 (26.9%)	NS
Other female only	15 (12.9%)	17 (8.3%)	NS
Multiple causes	27 (23.3%)	47 (23.0%)	NS
Unexplained	20 (17.2%)	31 (15.2%)	NS

Values are means ± SD, NS; not significant, MDP; multiple dose protocol, LP; long protocol

Table 2. Comparison of results of controlled ovarian hyperstimulation and pregnancy outcome between GnRH antagonist MDP group and GnRH agonist LP group

	GnRH antagonist MDP group	GnRH agonist LP group	p-value
Cancellation rate (%)	8 (6.8)	20 (9.5)	NS
Premature ovulation (%)	2 (1.7%)	2 (0.9%)	NS
Insufficient ovarian response (%)	6 (5.1%)	18 (8.6%)	NS
No. of FSH/hMG ampules	34.8±11.3	44.1±13.4	<0.001
Duration of gonadotropin administration (days)	8.7±1.5	10.8±2.1	<0.001
No. of follicles ≥ 14 mm on the day of hCG	5.0±3.4	6.7±4.6	<0.01
No. of oocytes	5.4±3.5	6.6±5.0	<0.0001
No. of mature oocytes	3.9±2.7	5.0±3.2	NS
No. of fertilized oocytes	4.1±2.0	5.0±2.9	NS
No. of grade I,II embryos	1.5±0.6	1.6±0.8	NS
No. of transferred embryos	2.7±1.0	3.0±1.1	NS
Clinical pregnancy/ transfer (%)	27/110 (24.5)	52/190 (27.4)	NS
Implantation rate (%)	33/290 (11.4)	65/541 (12.0)	NS

Values are means ± SD, NS; not significant

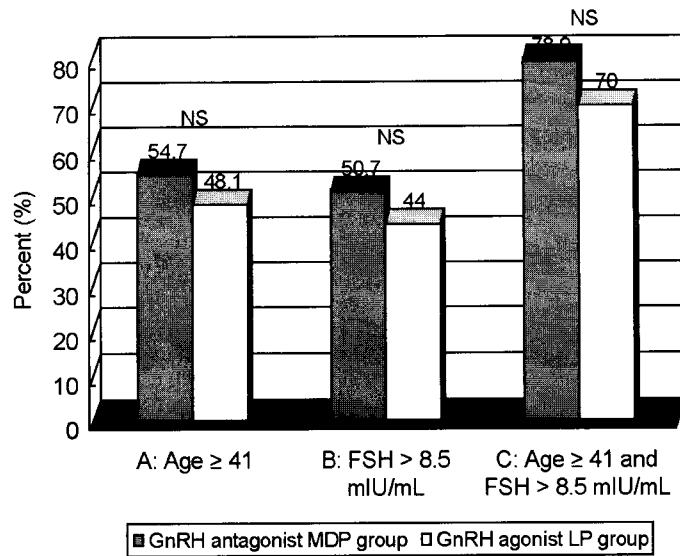


Figure 2. Poor response rate according to age and FSH level in GnRH antagonist MDP group and GnRH agonist LP group. NS: not significant.

(5.1% vs. 8.6%, $p=NS$)으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

사용된 외인성 고나도트로핀 용량은 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군은 34.8 ± 11.3 앰플, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군은 44.1 ± 13.4 앰플로 antagonist 군에서 agonist 군에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다 ($p < 0.001$). 고나도트로핀 투여 기간도 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 8.7 ± 1.5 일, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 10.8 ± 2.1 일로 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군에서 유의하게 짧은 기간을 보였다 ($p < 0.001$). HCG 투여 일에 관찰된 직경 14 mm 이상의 난포 개수는 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 5.0 ± 3.4 개, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 6.7 ± 4.6 개로 GnRH agonist 장기요법을 사용한 군에서 유의하게 높았다 ($p < 0.01$). 그러나 배아이식 주기당 임신률은 GnRH antagonist 다회투여군 (24.5%) 과 GnRH agonist 장기요법이군 (27.4%) 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 착상율도 각각 11.4%와 12.0%로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

양 군 간의 과배란 유도 결과를 비교해 보면, 각 군에서 채취된 난자의 평균 개수는 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 5.4 ± 3.5 개, GnRH

agonist 장기요법을 사용한 군이 6.6 ± 5.0 개로 GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 유의하게 많았다 ($p < 0.0001$). 성숙 난자 수 (3.9 ± 2.7 vs. 5.0 ± 3.2)와 수정된 난자 수 (4.1 ± 2.0 vs. 5.0 ± 2.9)도 GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 antagonist 다회투여군에 비해 많은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p=NS$). 등급이 우수한 배아 수 (1.5 ± 0.6 vs. 1.6 ± 0.8)와 이식된 배아 수 (2.7 ± 1.0 vs. 3.0 ± 1.1)도 양 군 간에 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

두 군에서의 나이와 기저 난포자극호르몬 수치에 따른 저반응군의 비율을 비교해 보면, A군의 경우 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 54.7%, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 48.1%, B군의 경우 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군이 50.7%, GnRH agonist 장기요법을 사용한 군이 44% 환자에서 저반응을 나타내었으나 antagonist와 agonist 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 41세 이상이면서 동시에 기저 난포자극호르몬 수치가 8.5 mIU/mL를 초과하는 C군의 경우는 antagonist와 agonist 두 군에서 공히 78.9%와 70%의 비교적 높은 저반응율을 나타내었으나 역시 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 (Figure 2).

고 찰

GnRH agonist가 체외수정기술에 이용되면서, 임신율이 크게 향상되었으나, 저반응군에서는 GnRH agonist에 의한 뇌하수체 기능 억제 때문에 외인성 성선자극 호르몬에 대한 난소 반응이 과도하게 저하되어 주기 취소율이 상당히 높아지고, 성숙된 난자 회수를 증가시키지 못하면서 비용과 치료 기간의 증가를 초래하였다.⁷ 따라서 저반응군에서의 과배란 유도 결과를 향상시키기 위해 GnRH agonist 투여의 용량과 기간을 줄이기 위한 배란유도법들이 제안되었으며,⁹ 그 예로는 성선자극호르몬 단독요법, 크로미펜과 성선자극호르몬 병합요법, GnRH agonist flare-up protocol 등이 있다.¹⁰

최근에는 저반응군 환자에서 GnRH agonist가 가지는 부정적 효과를 극복하고 임신율을 향상시키기 위해서 GnRH antagonist를 이용한 과배란 유도법이 도입되어 사용되고 있다. GnRH antagonist는 GnRH 수용체에서 native GnRH를 경쟁적으로 억제함으로써, GnRH agonist에서 나타나는 초기의 자극 효과 없이 단시간에 내인성 성선자극호르몬의 유리를 억제할 수 있고, GnRH agonist와 달리 수용체의 탈감작이 일어나지 않기 때문에 antagonist의 사용이 끝난 후에는 즉시 정상적인 기능을 회복한다는 장점을 갖는다.^{11,12} 일반적으로 사용되는 GnRH antagonist protocol에는 일회투여법과 다회투여법의 두 가지가 있다. 일회투여법은 cetrorelix 3 mg을 한 번, 성선자극호르몬 투여 제 7일째에 주사하는 방법이고, 다회투여법은 cetrorelix 0.25 mg을 성선자극호르몬 제 5일째나 6일째 투여하기 시작하여 이후 매일 동일한 용량을 hCG 투여일까지 피하 주사하도록 하는 방법이다. GnRH antagonist를 사용하여 과배란 유도 후 임신율이 GnRH agonist 군에 비해 유의하게 감소한다는 보고가 있으며, 그 이유는 GnRH antagonist가 자궁 내막에 직접적인 억제 작용을 나타내어 착상에 영향을 줄 수 있기 때문이라고 하였다.¹³ 한편 Akman 등은 GnRH antagonist 다회투여법 사용 시 GnRH flare-up protocol에 비해 회수된 난자의 수는 유의하게 감소하였지만, 주기 취소율과 임신율 및 착상율은 유의한 차이가 없음을 보고

하였다.⁵ 본 연구 결과 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군에서 성장한 난포와 회수된 난자 수가 유의하게 적었으나 임신율이나 착상율에 있어서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 사용된 성선자극호르몬의 총량이 GnRH agonist 장기요법에 비해 통계학적으로 유의하게 적었다 (34.8 ± 11.3 앰플 vs. 44.1 ± 13.4 앰플, $p < 0.001$). 성장 난포의 수가 적은 것과 사용된 성선자극호르몬의 양이 적게 나타난 것으로 보아 난소 과자극 증후군의 발생 가능성을 줄일 수 있다는 가능성을 기대해 볼 수 있다.¹⁴

저반응군의 개념은 1983년 Garcia 등에 의해 혈중 최고 에스트로젠 농도 300 pg/mL 미만을 보이는 것으로 처음 정의되었다.¹⁵ 이후 저반응군에 대한 정의를 내리기 위한 시도가 전개되어 혈중 최고 E₂ 농도가 500 pg/mL이하, hCG 투여 일의 여성 난포의 수가 4개 이하, 40세 이상의 환자, 생리 주기 3일에 측정된 기저 난포자극호르몬 농도 또는 clomiphene citrate challenge test를 기준으로 하였을 때 난소 내 난자의 비축이 감소를 보이는 경우 등으로 정의하였으나 아직 공통적으로 사용할 수 있는 명확한 정의는 없는 상태다. 본 연구에서는 일반적으로 나쁜 예후를 갖는다고 예측되는 41세 이상의 연령과 높은 기저 난포자극호르몬 농도를 보이는 환자들을 대상으로 하여 저반응율을 비교해 보았다. 그 결과 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군과 GnRH agonist 장기요법을 사용한 군에 있어서 실제적인 저반응을 보이는 비율은 GnRH antagonist를 사용한 군에서 높았지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이것은 난소 기능이 감소되었다고 예측되는 고연령이나 높은 기저 난포자극호르몬 수치를 가지는 환자에서, GnRH agonist 사용할 경우 예상되는 난포기 초기의 난소 억제 같은 부작용을 피하고 과배란 유도를 위해 GnRH antagonist를 사용하는 것에 대한 근거가 될 수 있을 것 같다. 또한 이번 연구에서 고령이면서 높은 기저 난포자극호르몬 수치를 같이 가진 환자의 저반응율이 과배란 유도 방법과 관계없이 높은 수치 (78.770.0%)를 보였는데, 이러한 결과는 저반응이 예측되는 환자에서 시술 전 과배란 유도에 대한 저반응 가능성을 미리 counselling하는 데에도 참고가 될 수 있을 것이다.

결론적으로 고령이거나 높은 기저 난포자극호르몬 수치를 보이는 저반응이 예측되는 환자의 체외 수정을 위한 과배란 유도에서 GnRH antagonist 다회투여법의 사용은 GnRH agonist 장기요법과 비슷한 임신율, 착상율을 보이면서, 동시에 외인성 고나도트로핀의 투여량을 감소시키고 시술 주기를 단축시켜 환자의 신체적 경제적 부담을 덜어줄 수 있는 유용한 치료 방법으로 사료된다. 또한 저반응의 비율도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 향후 여러 예측인자들의 조합으로 과배란 유도 전에 저반응을 더 정확히 예측할 수 있다면, 고령이거나 높은 기저 난포자극호르몬 수치를 보이는 불임 환자의 치료에 도움이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Fleming R, Adam AH, Barlow DH, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JR. A new systemic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 80-3.
2. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-76.
3. Ben-Rafael Z, Lipitz S, Bider D, Maschiach S. Ovarian hyporesponsiveness in combined gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin therapy is associated with low serum follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1991; 55: 272-5.
4. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2145-7.
5. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 868-70.
6. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 61-76.
7. 김정훈, 조윤경, 목정은. 난소 기능 예측인자로서 Immunoradiometric Assay로 측정된 기초혈중 난포자극호르몬 농도의 임상적 유용성에 관한 연구. *대한산부회지* 1995; 38: 1924-36.
8. Erenus M, Souves C, Raj amahendr an P, Leung S, Fluker M, Gomel V. The effect of embryo quality on subsequent pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 56: 707-10.
9. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: A challenge to meet. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 357-73.
10. Hugues JN, Cedrin DI. Revisiting gonadotropin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod* 1998; 4: 83-101.
11. 김문영, 정병준. GnRH Antagonist (Cetrotide) Short Protocol의 임상적 유용성에 관한 연구. *대한산부회지* 2001; 28: 265-70.
12. Fluker MR. Gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000; 7: 350-6.
13. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist ceterorelix and the LHRH-agonist busserelin. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-31.
14. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.
15. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. HMG/HCG follicular maturation for oocytes aspiration:

- phase II, 1981. *Fertil Steril* 1983; 39: 174-9.
16. 이방현, 김정훈, 오영미. 체외수정시술을 위한 과배란 유도에 있어 GnRH Antagonist 다회투여법과 GnRH Agonist 장기요법의 비교 연구. *대한산부회지* 2003; 46: 1202-8.
 17. 이은실, 김동환, 배도환. 저반응군 환자에서 GnRH Antagonist를 이용한 과배란 유도의 효용성에 관한 연구. *대한산부회지* 2003; 46: 1999-2004.
 18. Borm G, Mannaerts B. The European Orgalutran Study Group. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist Ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulation hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized multicenter trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 1490-8.
 19. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tier CC, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 616-21.
 20. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996; 66: 105-9.
 21. Scott RT, Hoffnab GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 297.
 22. Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 482-8.
-