

고령 불임여성의 체외수정술시 최소자극법의 효용성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과

김소라 · 김정훈* · 이진경 · 전균호 · 김성훈 · 채희동 · 강병문

Minimal Stimulation using rhFSH and GnRH Antagonist for IVF Treated Patients of Advanced Age

So-Ra Kim, Chung-Hoon Kim*, Jin-Kyoung Lee, Gyun-Ho Jeon, Sung-Hoon Kim,
Hee-Dong Chae, Byung-Moon Kang

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center

Objective: This study was performed to investigate the effectiveness of minimal stimulation using rhFSH and GnRH antagonist compared with GnRH antagonist multidose protocol (MDP) in IVF treated patients with aged 40 and above.

Methods: Seventy-five patients with aged 40 and above were equally randomized to minimal stimulation group (n=37) or GnRH antagonist MDP group (n=38). For minimal stimulation group, ultrasound monitoring was started on cycle day 7 or 8. Daily injections of 0.25 mg cetorelix together with 150 IU rhFSH were started from the day at 13~14 mm of a leading follicle diameter. For GnRH antagonist MDP group, daily injections of 225 IU rhFSH were initiated from cycle day 2 and GnRH antagonist was started at a dose of 0.25 mg/day on rhFSH stimulation day 6 or the day at 13~14 mm of leading follicle diameter. In both groups, transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval was performed. According to cleavage and morphologic characteristics of embryos, embryos were transferred 3 to 5 days after oocyte retrieval.

Results: There were no differences in patients' characteristics and cycle cancellation rate between the two groups. Total dose and duration of rhFSH used were significantly fewer and shorter in minimal stimulation group than those in GnRH antagonist MDP group. The numbers of oocytes retrieved, mature oocytes and transferred embryos were also lower in minimal stimulation group. However, there were no significant differences in the clinical pregnancy rate and miscarriage rate between the two groups.

Conclusions: This study demonstrates that minimal stimulation protocol provides comparable pregnancy rates to GnRH antagonist MDP with fewer dose and days of rhFSH used, and thus can be a cost-effective alternative in women aged 40 and above.

[Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(1): 63-70.]

Key Words: Minimal stimulation protocol, Pregnancy rate, IVF, Advanced age

과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation)는 여러 개의 난포를 성장할 수 있게 함으로써 체외수정술을 시행 받아야 하는 환자의 임신율을 향상시키는데 기여하였다. 과배란유도시의 난소 반응은 대부분 개인의 난소 비축 (ovarian reserve)에 의존하며, 난소 비축이 감소된 나이가 많은 여성의 경우

좋은 난소 반응을 기대할 수 없으며, 이는 임신율에도 영향을 미치게 된다. 과배란유도시 저반응군의 정의는 아직 확실히 정립되지는 않았지만 통상 과배란유도시 3개 이하의 난포가 성장하는 경우와 사람용모성성선자극호르몬 (hCG, human chorionic gonadotropin) 투여시 혈중 에스트라디올 (estradiol) 농도가 한 개의 난포당 300 pg/ml 이하 또는 전체 500 pg/ml인 경우라고 정의할 수 있다.¹ 아직까지 난소 반응이 좋지 않은 난소 비축이 감소된 환자군

주관책임자: 김정훈, 우) 138-736 서울특별시 송남구 풍납2동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과
Tel: (02) 3010-3639, Fax: (02) 3010-8064
e-mail: chnkim@amc.seoul.kr

에서 난소 반응을 개선시키는 방법에는 한계가 있다. 이런 환자군에서 난소 반응을 향상시키기 위하여 여러 방법들이 시도되어 왔다. 성선자극호르몬 분비호르몬작용제 (GnRH agonist) flare-up protocol을 이용하여 난소 반응과 임신율의 향상을 보여준 연구들이 있으며,^{2,3} 과배란유도시 성장호르몬 (growth hormone),⁴ L-arginine,⁵ pyridostigmine,⁶ dexamethasone,⁷ dehydroepiandrosterone (DHEA)⁸ 등 약물의 보조투여로 난소 반응이 향상되었다는 보고들이 있다.

저반응군인 나이가 많은 여성에서는 대부분 과배란유도를 위해 고용량의 성선자극호르몬을 필요로 한다. 그러나 용량만큼 효과가 크지 않기 때문에 비용적인 면에서도 효율적이지 못하다.⁹

최근 자연주기에서 한 개의 난자를 채취하여 체외수정술을 하는 방법이 시도되고 있다. 이 방법은 양질의 난자를 획득하여 수용력이 높은 내막에 건강한 배아를 이식할 수 있다는 장점이 있다.¹⁰ 그러나 자연주기에서 배란되기 직전까지 관찰을 하다 보면 난포가 성장하다가 제대로 못 크는 경우도 있고 난자 채취 전에 배란이 되어 버려 취소되는 경우가 종종 발생한다. 따라서 본 연구는 40세 이상의 불임여성의 자연주기에서 소량의 성선자극호르몬분비호르몬길항제 (GnRH antagonist)와 성선자극호르몬을 이용한 최소자극법 (minimal stimulation protocol)의 효과를 성선자극호르몬분비호르몬길항제 (GnRH antagonist) 다회투여법 (multiple dose protocol, MDP)과 비교 분석하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 3월부터 2007년 5월까지 불임을 주소로 본원 산부인과 불임클리닉을 방문하였던 환자들 중 나이가 40세 이상이고 불임에 대한 기초 검사 시행 후 난관인자, 원인불명 인자, 남성인자가 원인인 것으로 판명되어 체외수정술이 계획되었던 총 75명의 환자들을 대상으로 전향적인 연구를 시행하였다. 불임에 대한 기초 검사는 환자의 병력,

과거력, 체질량 지수 (body mass index, BMI) 측정과 질식 초음파 검사를 시행하고 자궁난관조영술 (hysterosalpingography)을 시행하였다. 호르몬 검사로 LH, FSH, testosterone, free testosterone, DHEAS, TSH, free T4의 혈중 수치를 측정하였으며, ¹²⁵I를 이용한 방사면역측정법 (LH: LH-IRMA[®], FSH: FSH-IRMA[®], Biosurce, Europe S.A., Belgium, total testosterone, free testosterone, DHEAS: Coat-A-count[®], Siemens, Germany, TSH: TSH-CTK-3[®], fT4: fT4-CTK[®], DiaSorin, Italy)으로 측정하였다. Total testosterone과 free testosterone을 제외한 각 검사의 Intra assay precision은 각각 3.9%, 2.0%, 3.8%, 1.5%, 3.9%이고 Inter assay precision은 3.4%, 2.4%, 6.3%, 2.3%, 5.1%이다. Total testosterone의 inter assay precision은 5.9%이고, free testosterone의 precision은 8.5%이다.

대상 환자들은 무작위 배정법에 의하여 연구군과 대조군으로 배정되었다. 연구군은 최소자극법을 계획한 환자들로 37명이었고, 대조군은 GnRH antagonist 다회투여법을 계획한 환자들로 38명이었다. 대상 환자들은 다른 내과적 질환이나 병력은 없었다.

2. 연구 방법

1) 최소자극법 (minimal stimulation protocol)

월경주기 제 7일 또는 8일째 되는 날부터 난포 성장감시를 시작하여, 날마다 또는 2일에 한번씩 질식 초음파를 이용한 난포성장감시를 시행하였다. 우성난포의 직경이 13~14 mm로 관찰되는 날부터 recombinant human FSH (rhFSH; Follitrope, LG, Korea) 150 IU과 GnRH antagonist인 cetrorelix (Cetrotide, Serono International S.A., Geneva, Switzerland) 0.25 mg을 함께 투여하기 시작하여 hCG를 투여하는 날까지 매일 오전 7~9시 사이에 피하 주사하였다. 우성난포직경이 18 mm에 도달하면 recombinant hCG (rhCG; Ovidrel, Serono International S.A., Geneva, Switzerland) 250 µg을 피하 주사하여 배란을 유도하였다.

2) GnRH-antagonist 다회투여법 (multi dose protocol)

월경주기 제 3일째부터 rhFSH 225 IU을 매일 오전 7~9시에 피하 주사하였다. 제 7일째부터 초음파를 이용한 난포성장감시를 시행하였다. 과배란유도 중 가장 큰 난포의 평균직경이 13~14 mm에 도달한 날부터 hCG 투여일까지 GnRH antagonist인 cetrorelix 0.25 mg를 rhFSH와 같이 주사하였다. 최대 난포의 평균직경이 18 mm에 도달하였거나 평균직경이 17 mm 이상인 난포가 2개 이상 관찰되면 rhCG 250 µg를 투여하였다.

3) 난자 채취

난자 채취는 hCG 주사 35~36시간 후에 질식 초음파 유도하에 시행하였고, 채취된 난자가 들어 있는 난포액과 Dullbelcco's phosphate buffer salind (D-PBS)용액이 들은 혼합액을 배양접시에 옮긴 후 현미경으로 난자의 존재 여부를 확인하였다.

4) 정자 채취

난자 채취 직후 성공적으로 난자가 채취되면 수음에 의하여 정액을 채취하였으며 완전히 액화시킨 후 정액의 양, 정자의 농도 및 운동성의 평가를 시행하였다.

5) 체외수정 및 배아이식

채취된 난자와 정자는 공동배양한 후 약 18~20시간 후에 수정 여부를 조사하였고 난자 채취 약 72시간 후에 배아의 난할 여부를 평가하여 난할이 확인된 배아는 배아이식관 (transfer catheter)을 이용하여 자궁 내로 이식하였다. GnRH antagonist 다회투여법 환자들에서는 등급이 좋은 배아를 최고 4개까지 이식하였으며, 여분의 배아는 동결보존시켰다. 난자 채취 당일 오전부터 프로세스테론 (Crinone gel 8%, Serono International S.A., Geneva, Switzerland) 90 mg을 하루 1회 질내 삽입하여 황체기 보강 (luteal support)을 실시하였다.

6) 임신 확인

임신의 확인은 배아이식 후 제 11~12일째에 혈중 β-hCG 농도를 측정하고 수치가 3.0 mIU/ml 이상이면 1주일 후부터 매주 질식 초음파를 시행하

여 태낭 및 태아를 확인하였다. 태낭 및 태아가 확인되고 태아의 심장박동이 관찰되거나, 임상적으로 유산이 의심되어 실시한 소파술에 의하여 병리조직학적으로 태아 조직이 확인된 경우를 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하였다. 혈중 β-hCG의 측정은 hCG MAIACLONE kit (Serono Diagnostics, MA)를 이용한 IRMA가 사용되었으며, 측정에 있어 interassay variance와 intraassay variance는 각각 10%와 5%를 넘지 않는다.

7) 통계적 분석

통계는 SPSS 프로그램을 이용하였고, 평균값은 평균 ± 표준편차 (mean ± SD)로 표현하였다. 평균값의 비교를 위하여 Student's *t*-test를 이용하였고 분율의 비교를 위하여 χ^2 검정, Fisher's exact test를 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

최소자극법으로 체외수정시술을 받은 연구군 (n=37)과 GnRH antagonist 다회투여법을 이용한 대조군 (n=38)간의 대상 환자들의 특성 비교는 Table 1에서 보여주고 있다. 환자와 배우자의 나이, 불임 기간, 체질량 지수, 그리고 기초 혈중호르몬 농도에 있어서 두 군간의 차이를 보이지 않았다.

배란유도에 대한 난소의 반응을 연구군과 대조군 간에 비교한 결과 배란유도 주기횟수, 난자 회수에 성공한 주기횟수, 배아이식 시행한 횟수, 취소된 주기횟수, 그리고 배아이식 시기에 자궁내막의 두께는 두 군간의 차이가 없었다. 그러나 rhFSH의 투여기간과 총용량에서는 차이를 보였는데, 연구군의 경우 4.5±1.2일, 632.2±123.7 IU로 대조군에서의 11.3±2.7일, 3124.6±452.1 IU에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 보였다. hCG 투여일에 난포직경이 14 mm 이상인 난포의 수는 대조군의 3.3±2.0개에 비하여 연구군에서 1.6±0.6개로 통계적으로 유의하게 낮은 값을 보였다. 주기 취소율은 연구군에서 16.2%, 대조군에서 5.3%로 통계적으로

Table 1. Patient characteristics

	Minimal stimulation	GnRH anta MDP	<i>p</i>
No. of patients	3738	38	
Age of patients (yrs)*	41.4±1.5	41.5±1.5	NS
Age of husbands (yrs)*	45.9±4.3	45.0±3.7	NS
Infertility duration (yrs)*	5.6±2.4	4.9±2.6	NS
Body mass index (kg/m ²)*	25.5±3.2	25.2±3.4	NS
Endocrine profile			
LH (mIU/ml)*	7.5±1.2	7.6±1.0	NS
FSH (mIU/ml)*	9.1±0.7	9.3±0.8	NS
Testosterone (ng/ml)*	0.3±0.1	0.4±0.1	NS
Free T (pg/ml)*	0.6±0.3	0.8±0.4	NS
DHEAS (ng/ml)*	455.6±123.8	485.2±185.7	NS

* The values are expressed means ± SDs
MDP = multi-dose protocol; NS = not significant

So-Ra Kim. Minimal Stimulation for IVF Treated Patients of Advanced Age. Korean J Reprod Med 2009.

Table 2. Results of controlled ovarian stimulation

	Minimal stimulation	GnRH anta MDP	<i>p</i>
No. of cycles initiated	37	38	
No. of cycle retrieved (%)	34 (91.9%)	37 (97.4%)	NS
No. of cycles with successful oocyte retrieval (%)	33 (89.2%)	37 (97.4%)	NS
No. of ET cycles (%)	31 (83.8%)	36 (94.7%)	NS
No. of cycles cancelled (%)	6 (16.2%)	2 (5.3%)	NS
Days of rhFSH adm.*	4.5±1.2	11.3±2.7	0.01
Total rhFSH dose (IU)*	632.2±123.7	3124.6±452.1	0.001
On the day of hCG adm.			
Follicle ≥ 14 mm*	1.6±0.6	3.3±2.0	0.001
Endometrial thickness (mm)*	10.0±1.0	10.2±1.1	NS
Clinical PR/initiated cycle (%)	4 (10.8%)	5 (13.2%)	NS
Clinical PR/ET cycle (%)	4/30 (13.4%)	5/36 (13.9%)	NS
Implantation rate (%)	4/41 (9.8%)	5/72 (6.9%)	NS
Miscarriage rate (%)	1/4 (25.0%)	2/5 (40.0%)	NS

* The values are expressed means ± SDs
MDP = multi-dose protocol; ET = embryo transfer; PR = pregnancy rate; NS = not significant

So-Ra Kim. Minimal Stimulation for IVF Treated Patients of Advanced Age. Korean J Reprod Med 2009.

Table 3. Results of IVF

	Minimal stimulation	GnRH anta MDP	p
No. of cycles	37	38	
No. of oocytes retrieved*	1.3±0.7	2.7±1.2	<0.001
No. of MII oocytes*	1.1±0.7	1.9±0.9	<0.001
No. of oocytes fertilized*	1.1±0.7	1.9±0.9	<0.001
No. of grade I, II embryos*	0.8±0.7	1.2±0.7	0.028
No. of embryos transferred*	1.1±0.7	1.9±0.9	<0.001

*The values are expressed means ± SDs, MDP= multi-dose protocol

So-Ra Kim. Minimal Stimulation for IVF Treated Patients of Advanced Age. Korean J Reprod Med 2009.

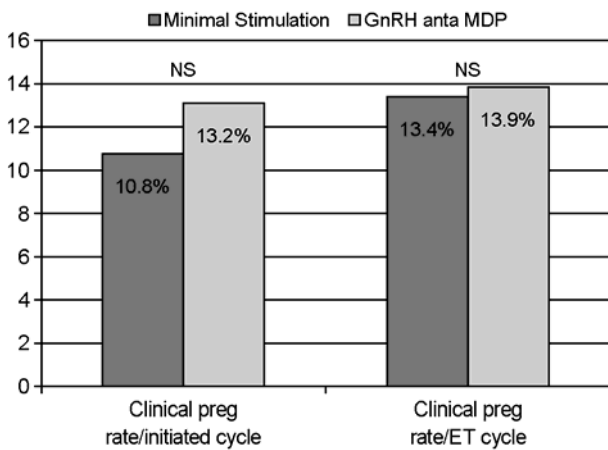


Figure 1. Results of clinical pregnancy rate

So-Ra Kim. Minimal Stimulation for IVF Treated Patients of Advanced Age. Korean J Reprod Med 2009.

유의성은 없었다 (Table 2).

난자 채취 제외수정시술의 결과를 비교하면 Table 3과 같다. 회수된 난자의 수, 성숙한 제 2감수분열 중기 상태의 난자의 수 및 수정된 난자의 수에 있어서 대조군에 비해서 연구군에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 또한 1, 2등급에 해당되는 양질의 배아의 수, 그리고 배아이식된 배아의 수에 있어서도 연구군이 유의하게 낮은 값을 보였다.

배란유도를 시작한 주기 (initiated cycle)당 임상적 임신율과 배아이식 주기 (embryo transfer cycle)당 임상적 임신율은 연구군의 경우 각각 10.8%와 13.4%로 대조군에서 13.2%와 13.9%에 비하여 다

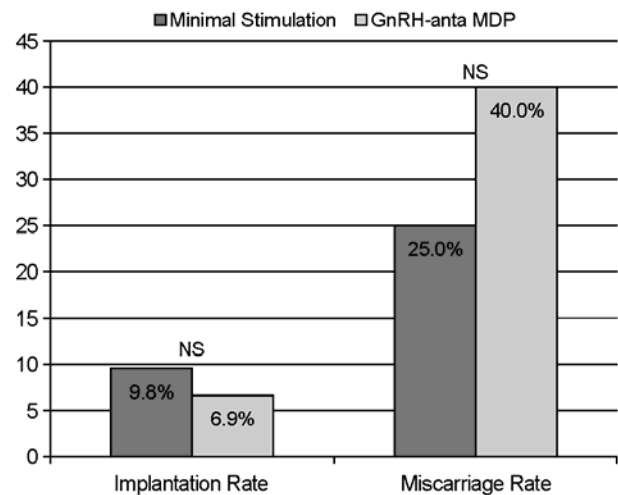


Figure 2. Results of implantation and miscarriage rate

So-Ra Kim. Minimal Stimulation for IVF Treated Patients of Advanced Age. Korean J Reprod Med 2009.

소 낮은 하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다 (Table 2, Figure 1). 착상율은 연구군에서 9.8%로 대조군의 6.9%로 높았으나 통계학적 유의성이 없었고, 자연유산율도 연구군에서 25.0%로 대조군의 40.0%보다 낮은 값을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다 (Table 2, Figure 2). 연구군에서는 1명이 계류유산 (missed abortion)이었고 대조군에서는 1명이 계류유산, 1명은 고사난자 (brighted ovum)였다. 계류유산이었던 2명의 경우 임신 6주경에 태아 심음을 확인했으나 1주 후 없어진 경우였다.

고 찰

오래전부터 난소의 비축이 감소된 나이가 많은 여성 또는 난소 부전인 여성에서 임신을 성공시키기 위한 노력이 있어 왔다. 폐경이 임박한 환자에서 성장하는 난포가 존재한다면 과립막-난포막 세포 (granulosa-theca cell)의 민감도를 증가시키고, 하향 조절된 FSH 수용체 (receptor)를 복원하여 배란을 유도할 수 있다는 개념이 20년 전부터 대두되었다.¹¹ Check 등은 1989년에 폐경 환자에서 성공적인 임신을 보고하였는데, estrogen으로 혈중 FSH 농도를 떨어뜨리고 사람폐경생식선자극호르몬 (human menopause gonadotropin, hMG)으로 난포를 자극시키는 방법을 이용하였다.¹² 그 이후 더 많은 임신성공을 보고하여 난소 저반응군의 여성이나 폐경이 임박한 여성에서도 비용효과적인 측면에서 경제적이지만, 적극적인 체외수정의 필요성을 강조하였다.^{9,13} 고령인 난소의 비축이 감소된 불임 환자들에게 효율적인 배란유도 방법을 찾기 위해 많은 연구들이 시행되었는데, FSH의 투여량을 증가시키기도 하였고,¹⁴ 성장호르몬 (growth hormone)을 추가로 사용하여 보기도 하고¹⁵ 성선자극호르몬분비호르몬작용제 (GnRH agonist)의 투여시기와 투여량을 변경하여 보기도 하였지만^{16,17} 획기적인 성과를 보인 뚜렷한 방법은 현재 없는 실정이다.

본 연구는 난소 저반응군으로서 40세 이상의 불임여성을 대상으로 하였는데, 이는 40세 이후부터 임신률이 급격히 감소하며, 37~38세 이후부터는 난포의 감소 속도가 가속화되기 때문이다.^{18,19}

최소자극법을 이용한 체외수정술의 목적은 자연 주기에서 발생한 한 개의 우성난포를 가지고 임신 시도를 하기 위함이다. 이 방법의 원리는 GnRH-antagonist를 후기 난포기에 사용함으로써 조발성 황체화호르몬 급상승 (premature LH surge)을 예방하여 그 주기가 취소되는 것을 방지하며, 이로 인하여 예상되는 estradiol의 감소를 막기 위하여 FSH를 투여하는 것이다.²⁰ 체외수정술에서 최소자극법으

로 배란유도를 하는 방법은 정형적인 과배란유도에 비해서 투약기간이 짧고 난포자극호르몬 투여용량이 적어서 비용이 적게 든다는 장점이 있다. 또한 한 개 또는 두 개의 난포에서 난자 채취를 시행하므로 시술 시간이 짧고 간단하기 때문에 마취를 하지 않은 상태에서 시행할 수 있다.²¹ 또한 한 주기가 끝난 후 휴지기를 갖지 않고 바로 다음 주기에 다시 시행할 수 있다는 장점이 있다.²²

최소자극법에 대한 초기 임상연구는 1999년에 발표된 Rongieres-Bertrand 등의 연구로 나이가 많은 여성을 대상으로 하지 않았지만 GnRH antagonist와 FSH를 자연주기의 후기 난포기에 사용하여 조발성 황체화호르몬 급상승을 막을 수 있는 새로운 방법이라고 소개하였다.²³

40세 이상의 불임여성이나 난소의 비축이 감소된 불임여성에서 최소자극법을 이용한 체외수정술에 대한 연구는 Weghofer²⁴와 Elizur²⁵에 의해 시행되었다. 두 연구는 후향적 연구로 GnRH agonist를 이용한 장기요법과 비교연구하였는데 배아이식 주기당 임신율은 10~14.3%로 두 군간에 통계적 차이가 없었다. 본 연구는 전향적 무작위 배정법 연구이며, GnRH antagonist를 이용한 과배란유도법과 비교한 점에서 두 연구와 다른 점이라 할 수 있다. 배아이식 주기당 임신율은 13.4%로 이전의 두 연구와 비슷한 값을 보이고 있으나 주기 취소율에서는 두 연구와는 다르게 대조군과 비교시 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 16.2%로 대조군의 5.3%에 비해 높은 값을 보이고 있다. Janssens는 최소자극법에서 주기의 취소가 발생하는 이유를 GnRH antagonist를 투여하기 이전에 황체호르몬의 상승을 유도할 만큼 에스트로젠 혈중 농도가 높기 때문이라고 설명하였다.²⁶ 최소자극법에서 회수 난자의 수, 수정된 난자의 수, I, II 등급 배아의 수 그리고 이식된 배아의 수가 GnRH antagonist 다회투여법에서 보다 적지만 임신률이 감소하지 않는 이유는 최소자극법에서는 양질의 배아 한 개를 이식하고 GnRH antagonist 다회투여법에서는 여러 개의 배아를 이식하는데 한 개의 배아이식으로

도 임신이 성공하기 때문이라고 생각한다.

결론적으로 본 연구 결과를 보면, 40세 이상의 불임여성에서 GnRH antagonist와 성선자극호르몬을 이용한 최소자극법을 이용한 체외수정술은 GnRH antagonist 다회투여법과 비교하여 임신율이 감소하지 않으면서 비용면에서 효율적이고 효과적인 방법이다. 그러므로 40세 이상의 불임여성에서 또 하나의 치료 방법의 대안이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, et al. Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 112-9.
2. Surrey E, Bower J, Hill D, Ramsey J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regime administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 419-24.
3. Detti L, Williams D, Robins J, Maxwell R, Thomas M. A comparison of three down regulation approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 84: 1401-5.
4. Homburg R, Ostergard H. Clinical application of growth hormone for ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 264-75.
5. Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod* 1999; 14: 1690-7.
6. Kim CH, Chae HD, Chang YS. Pyridostigmine cotreatment for controlled ovarian stimulation in low responders undergoing in-vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 1999; 71: 652-7.
7. Keay SD, Lenton EA, Coole ID, Hull MGR, Jenkins JM. Low-dose dexamethasone augments the ovarian response to exogenous gonadotropins leading to a reduction in cycle cancellation rate in a standard IVF program. *Hum Reprod* 2001; 16: 1861-5.
8. Casson PR, Lindsay EA, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15: 2129-32.
9. Check JH. In vitro fertilization is expensive: when should a couple be advised to stop trying with their own gametes and week other options? Review of three cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 5-9.
10. Reyftmann L, Dechaud H, Loup V, Anahory T, Brunet-Joyeux C, Lacroix N, et al. Natural cycle in vitro fertilization cycle in poor responders. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 352-8.
11. Check JH, Chase J. Ovulation induction in hypergonadotropic amenorrhea with estrogen and human menopausal gonadotropin therapy. *Fertile Steril* 1984; 42: 919-22.
12. Check JH, Chase JS, Wu CH, Adelson HG. Ovulation induction and pregnancy with an estrogen-gonadotropin stimulation technique in a menopausal woman with marked hypoplastic ovaries. *Fertil Steril* 1989; 160: 405-6.
13. Check JH, Katsoff B, Brasile D, Choe JK, Amui J. Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women of more advanced reproductive age with elevated serum follicle stimulating hormone (FSH) levels. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 13-5.
14. Check JH, Peymer M, Lurie D. Effect of age on pregnancy outcome without assisted reproductive technology in women with elevated early follicular phase serum follicle-stimulating hormone levels. *Gynecol Obstet Investig* 1998; 45: 217-20.
15. Crosignani PG, Ragni G, Lombrosso GC, Scarduelli C, de Lauretis L, Caccamo A, et al. IVF: Induction of ovulation in poor responders. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 171-3.
16. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluation strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2007; 73: 667-76.
17. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarikamis B, Camlibel T, Benhabib M. Clinical pregnancy rates in an IVF program: Use of the flare-up protocol after failure with long regimens of GnRH-a. *J Reprod Med* 2001; 46: 485-9.
18. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9: 165.
19. Gougeon A, Echiohard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50: 653.
20. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Addition of a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist and exogenous gonadotropins to unstimulated in vitro fertilization (IVF) cycles: physiologic observation and preliminary experience. *J Assist*

- Reprod Genet 1994; 11: 28-32.
21. Ramsewak SS, Kumar A, Welsby R, Mowforth A, Lenton EA, Cooke ID. Is analgesia required for transvaginal single-follicle aspiration in in vitro fertilization? A double-blind study. J In Vitro Fert Embryo Transf 1990; 7: 103-6.
 22. Biggers JD, Summers MC. When to avoid creating surplus human embryos. Hum Reprod 2004; 19: 2457-9.
 23. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotropin-releasing hormones antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. Hum Reprod 1999; 14: 683-8.
 24. Weghofer A, Margreiter M, Bassim S, Sevelde U, Beilhack E, Feichtinger W. Minimal stimulation using recombinant follicle-stimulation hormone and a gonadotropin-releasing hormone antagonist in women of advanced age. Fertil Steril 2004; 81: 1002-6.
 25. Elizur SE, Aslan D, Shulman A, Weisz B, Bider D, Dor J. Modified natural cycle using GnRH antagonist can be an optional treatment in poor responders undergoing IVF. J Assist Reprod Genet 2005; 22: 75-9.
 26. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Schoemaker J. In-vitro fertilization in a spontaneous cycle: easy, cheap and realistic. Hum Reprod 2000; 15: 314-8.

= 국문초록 =

목 적: 본 연구는 전향적 무작위 배정법 연구로 40세 이상의 불임여성의 자연주기에서 소량의 재조합난포자극호르몬을 이용한 최소자극법의 효과를 성선자극호르몬분비호르몬길항제 다회투여법과 비교 분석하고자 한다.

연구방법: 불임클리닉을 방문하였던 환자들 중 나이가 40세 이상인 75명 환자들을 대상으로 시행하였다. 연구군은 최소자극법으로 37명, 대조군은 성선자극호르몬분비호르몬길항제 다회투여법으로 38명의 환자들로 구성되었으며 모두 체외수정술을 시행 받았다. 주기 취소율, 난포자극호르몬 중 사용량과 일수, 성숙난자의 수, 이식된 배아의 수, 배아 이식 주기당 임신율, 착상율 등을 비교하였으며, 통계학적인 방법은 평균값의 비교를 위하여 Student's *t*-test를 이용하였고 분율의 비교를 위하여 χ^2 검정, Fisher's exact test를 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과: 두 군간의 대상 환자들의 기본적인 특성은 차이가 없었다. rhFSH의 투여기간과 총용량에서 연구군의 경우 4.5 ± 1.2 일, 632.2 ± 123.7 IU로 대조군에서의 11.3 ± 2.7 일, 3124.6 ± 452.1 IU에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 보였고, 주기 취소율은 연구군에서 16.2%, 대조군에서 5.3%로 통계적으로 유의성은 없었다. 회수된 난자의 수, 성숙한 제 2감수분열 중기 상태의 난자의 수 및 수정된 난자의 수, 양질의 배아수, 배아이식된 배아의 수에 있어서 대조군에 비해서 연구군에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 배란유도를 시작한 주기당 임상적 임신율과 배아이식 주기당 임상적 임신율은 연구군의 경우 각각 10.8%와 13.4%로 대조군에서 13.2%와 13.9%에 비하여 다소 낮긴 하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 착상율, 자연유산율에서는 두 군간의 차이가 없었다.

결 론: 40세 이상의 고령 여성에서 체외수정술을 시행하고자 할 때 배란유도의 방법으로 GnRH antagonist와 성선자극호르몬을 이용한 최소자극법은 성선자극호르몬분비호르몬길항제 다회투여법과 비교하여 임신율이 감소하지 않으며 비용면에서 효율적이고 효과적인 방법이다.

중심단어: 최소자극법, 임신율, 체외수정술 고령 불임여성
