

37세 이상의 환자에서 체외수정시술시 GnRH Agonist 주기와 GnRH Antagonist 주기의 비교 연구

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과

박찬우 · 차선화 · 김해숙 · 김혜옥 · 양광문 · 김진영
송인옥 · 유근재 · 강인수 · 궁미경

The Comparison of Pregnancy Outcomes between GnRH Agonist and GnRH Antagonist Cycles in Women with Advanced Age

Chan Woo Park, Sun Wha Cha, Hae Suk Kim, Hye Ok Kim, Kwang Moon Yang,
Jin Young Kim, In Ok Song, Keun Jae Yoo, Inn Soo Kang, Mi Kyoung Koong

*Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and
Gynecology, Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: To compare the clinical results and pregnancy outcomes of in vitro fertilization (IVF) between GnRH antagonist cycles and GnRH agonist (GnRH-a) cycles including flare-up and long protocol in women with advanced age.

Materials and Methods: Retrospective clinical study. From January 2001 to September 2003, IVF cycles of female patient 37 years over were included in this study. GnRH-a long protocol (62 cycles, 61 patients) and GnRH antagonist multi-dose flexible protocol (66 cycles, 51 patients) were compared with the control group of GnRH-a flare-up protocol (151 cycles, 138 patients). IVF cycles for non-obstructive azoospermia (NOA), endometriosis III, IV and polycystic ovarian syndrome (PCOS) were excluded in this study. Clinical results such as total gonadotropin dose, serum E₂ on hCG administration, the number of retrieved oocytes and the pregnancy outcomes - clinical pregnancy rate (CPR), implantation rate (IR) and live birth rate (LBR) per embryo transfer - were compared.

Results: There were significant differences in the total dose of gonadotropin (GnRH-a flare-up vs. GnRH-a long vs. GnRH-antagonist; 41.8 vs. 54.7 vs. 24.8), serum E₂ on hCG administration (1787.2 vs. 1881.6 vs. 788.0), the numbers of retrieved oocytes (8.1 vs. 11.1 vs. 4.5) and endometrial thickness (9.1 vs. 10.4 vs. 8.0) which were significantly lower in GnRH-antagonist cycles. But pregnancy outcomes shows no significant difference in CPR (25.0% vs. 35.8% vs. 24.5%), IR (11.7% vs. 12.3% vs. 10.1%) and LBR (15.8% vs. 28.3% vs. 15.1%)

Conclusion: In women with advanced age, GnRH-antagonist cycles can result in comparable pregnancy outcomes to GnRH-a cycles including flare-up and long protocol. GnRH-a long protocol show higher CPR, IR and LBR than GnRH antagonist multi-dose flexible protocol and flare-up protocol without significant differences.

Key Words: COH, GnRH antagonist, GnRH agonist, Old age

보조생식술을 시행함에 있어 대상 환자의 연령이 증가하는 추세에 있으며, 이는 결혼을 늦게 하려 하거나 이혼율이 증가하고 재혼이 증가하는 사회적 현상과도 관련이 있다 하겠다. 연령이 증가함에 따라 난소비축 (ovarian reserve)이 저하하며, 특히 35세 이상에서 난소비축이 급격히 저하하며 임신율이 감소하는 것으로 알려져 있다. 체외수정시술시에도 주기 취소율이 증가하며 임신에 성공하더라도 유산율이 증가하는 등 환자의 연령이 증가함에 따라 보조생식술시 많은 어려움을 지니고 있는 실정이다.

체외수정시술시 다수의 난자를 얻기 위해 다양한 과배란유도법들이 제안되고 있으나 GnRH-a 장기요법이 보조생식술의 과배란유도에 있어 표준화된 방법으로 알려져 있다. 난소 반응이 저하하거나 저하가 예측되는 환자에서 GnRH-a 장기요법 사용시 과다억제로 인하여 성선자극호르몬의 투여 용량과 투여 기간이 증가하므로 이를 피하면서 황체화호르몬의 조기 상승을 방지할 수 있는 다양한 방법들이 고안되어 low dose GnRH-a long protocol,¹ GnRH-a stop protocol,² flare-up protocol³과 microdose GnRH-a flare protocol⁴ 등이 제시되었다. 최근에는 과배란유도에 GnRH antagonist가 이용되면서 난소 기능이 저하되는 환자들에서도 유용한 방법으로 제시되고 있다. GnRH antagonist는 뇌하수체 GnRH 수용체에 경쟁적으로 결합하여 내인성 GnRH 작용을 차단 (competitive inhibition)하여 단시간에 성선자극호르몬의 유리를 억제할 수 있으며, 난포기 후기에 투여함으로써 효과적으로 황체화호르몬의 조기 상승을 방지하고 GnRH-a 사용으로 인한 과다억제를 피할 수 있는 장점이 있다. GnRH-a 장기요법과의 비교 연구에서 수정률, 임신율에 있어 그 결과가 유사한 반면 투여된 성선자극호르몬 용량과 기간이 GnRH antagonist 투여 군에서 유의하게 감소하고 양질의 난자를 얻을 수 있다는 연구들이 보고되면서 난소 기능이 저하하는 환자에서 유용한 과배란 유도법으로 제시되고 있다.

저자들은 37세 이상의 환자들을 대상으로 체외수정시술시 GnRH-a flare-up 요법과 장기요법 및 GnRH antagonist를 사용한 주기를 비교하여 연령이 증가한 환자에서 GnRH antagonist를 사용한 과배란 유도법의 유용성에 대해 알아보려고 하였다. 체외

수정시술의 적응증의 차이에 따른 임신 결과의 차이를 배제하기 위해 임신율의 저하를 보고하고 있는 비폐쇄성 무정자증,⁵ 중등증과 중증의 자궁내막증⁶ 및 다낭성 난포증후군 환자^{7,8}는 대상에서 제외하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 1월부터 2003년 9월까지 불임을 주소로 삼성제일병원 불임클리닉에 내원하여 체외수정시술을 받은 환자들 가운데 내원 당시 37세 이상인 환자들의 주기를 대상으로 하였다. 체외수정시술 적응증 가운데 비폐쇄성 무정자증, 중등증 및 중증의 자궁내막증 (stage III, IV)과 다낭성 난포증후군 주기는 제외하였으며, 과배란유도시 GnRH-a flare-up 요법을 사용한 151주기 (138명), 장기요법을 사용한 62주기 (61명) 및 GnRH antagonist를 사용한 66주기 (51명)를 대상으로 하였다. GnRH antagonist를 사용한 과배란유도는 다회투여법 (multi-dose flexible protocol)을 사용하였다.

2. 연구 방법

연구 대상의 모든 주기에서 월경주기 제 2일 혹은 제 3일에 기저 난포자극호르몬, 황체호르몬, 에스트라디올을 측정하였으며 난포자극호르몬은 면역방사계측법 (immunoradiometric assay)으로 측정하였다.

GnRH-a flare-up 요법은 뇌하수체억제 (down regulation)를 유도하기 위하여 월경주기 제 2~3일부터 Buserelin acetate (Suprefact, Hoechst)를 하루 0.5 mg씩 피하주사 하거나 Nafarelin acetate (Synarel, Pharmacia)을 하루 800 µg씩 비강 분무하였으며, 월경주기 제 3일부터 성선자극호르몬을 투여하였다.

GnRH-a 장기요법은 과배란유도 전 주기의 황체기 중기부터 Buserelin acetate (Suprefact, Hoechst)를 하루 0.5 mg씩 피하주사 하거나 Nafarelin acetate (Synarel, Pharmacia)을 하루 800 µg씩 비강 분무하였으며, 뇌하수체억제 (down regulation)에 의한 출혈시 Buserelin acetate (Suprefact, Hoechst)나 Nafarelin acetate (Synarel, Pharmacia)의 용량을 반으로 감

량하여 투여하였으며 제 2~3일부터 성선자극호르몬을 투여하였다.

GnRH antagonist 투여 군에서 GnRH antagonist 다회투여법을 사용하였으며, 월경주기 제 2~3일부터 과배란유도를 위해 성선자극호르몬을 투여하였다. 난포 성장을 감시를 위해 질식 초음파 검사와 필요에 따라 혈중 에스트라디올 농도를 측정하였으며, 우성 난포의 직경이 14 mm 이거나 혈중 에스트라디올 농도가 150 pg/ml 이상인 날부터 cetrorelix acetate (Cetrotide, Serono)를 하루 0.25 mg씩 human chorionic gonadotropin (hCG) 투여일까지 피하주사하였다.

각각의 주기는 난포의 성장에 따라 성선자극호르몬 용량을 조절하였으며, 초음파 검사상 우성 난포의 직경이 18 mm 이상인 경우 hCG (Profaci, Serono) 10,000 IU를 근주하였다. hCG 투여 후 36시간 후에 난포를 채취하였으며, 배아이식은 난자채취 후 3 일째 이식을 원칙으로 하였다. 황체기 보안을 위해 progesterone in oil (Progest, 삼일제약)을 난자채취 일부터 임신 10주까지 하루 50 mg씩 근주하였다.

난자채취 후 12일째 혈청 β -hCG를 측정하여 3.0

mlU/ml 이상인 경우 hCG 양성 (positive)으로 간주하였고, 임신낭 (gestational sac)이 확인된 경우를 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 정의하였다. 임상적 임신이 확인된 후 20주 이전에 임신이 종결된 경우를 임상적 유산 (clinical abortion)으로 간주하였다.

3. 통계 처리

통계학적 분석은 ANOVA 분석 (SPSS 10.0 SPSS Inc. Chicago, IL)을 이용하였고, $p < 0.05$ 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

2001년 1월부터 2003년 9월까지 체외수정시술을 받은 환자들 가운데 시술 당시 37세 이상인 환자들을 대상으로 과배란유도시 GnRH-a flare-up 요법을 사용한 군 (138명, 151주기)과 GnRH-a 장기요법을 사용한 군 (61명, 62주기) 및 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 군 (51명, 66주기) 가운데 각각 31주기, 9주기와 13주기가 취소되어 각각 20.5% (31/

Table 1. Patients characteristics of three different COH cycles

	GnRH-a Flare-up protocol	GnRH-a Long protocol	GnRH-antagonist
No. of initiated cycle	151	62	66
No. of patients	138	61	51
No. of cancelation cycle	31	9	13
No. of embryo transferred cycle	120	53	53
Age (yrs)	39.5±2.1	38.7±2.0 [†]	40.1±2.1 [†]
Infertility duration (mo)	69.0±50.2	73.0±51.2	63.6±60.1
Basal FSH (mIU)	8.7±5.1	8.1±3.2	8.9±5.8
Gonadotropin dosage (IU)	3135.0±1012.5 ^{†,*}	4102.5±1222.5 ^{‡,*}	1860.0±1065.0 ^{†,‡}
E ₂ on hCG administration (pg/ml)	1787.2±1039.9 [†]	1881.6±1133.9 [‡]	788.0±493.5 ^{†,‡}
Endometrium thickness (mm)	9.1±2.2 ^{‡,*}	10.4±2.8 ^{†,*}	8.0±1.9 ^{‡,†}
No. of retrieved oocyte	8.1±5.7 ^{*,†}	11.1±6.3 ^{*,‡}	4.5±3.1 ^{†,‡}
No. of transferred embryo	3.4±1.1 [†]	3.7±1.2 [‡]	2.6±1.4 ^{†,‡}
No. of transferred good quality embryo	1.1±1.2	1.3±1.3	1.0±1.0

Values are mean ± SD

^{*,†,‡} $p < 0.05$

Table 2. Pregnancy outcomes of in vitro fertilization with three different COH cycles

	GnRH-a Flare-up protocol	GnRH-a Long protocol	GnRH-antagonist
hCG (+) / embryo transfer (%)	32.5 (39/120)	43.4 (23/53)	34.0 (18/53)
CPR / embryo transfer (%)	25.0 (30/120)	35.8 (19/53)	24.5 (13/53)
Implantation rate (%)	11.7	12.3	10.1
CAR / embryo transfer (%)	9.2 (11/120)	7.5 (4/53)	9.4 (5/53)
LBR / embryo transfer (%)	15.8 (19/120)	28.3 (15/53)	15.1 (8/53)

Values are mean ± SD,
CPR, Clinical pregnancy rate; CAR, Clinical abortion rate; LBR, Live birth rate
All outcomes are not significantly different among three groups.

151주기), 14.5% (9/62주기)와 19.7% (13/66주기)의 주기 취소율을 보였으며 각 군에서 황체화호르몬의 조기 상승으로 취소된 주기는 없었다.

배아이식에 성공한 GnRH-a flare-up 요법 120주기, GnRH-a 장기요법 53주기와 GnRH antagonist 다회투여요법 53주기 간 환자들 특성에서 환자들의 평균 나이는 각각 39.5세, 38.7세와 40.1세로 GnRH-a 장기요법 사용한 군과 GnRH antagonist 다회투여요법 군간 환자나이에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나 (p=0.002) 불임 기간 및 혈중 기저 난포자극호르몬 수치는 세 군간 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

hCG 투여일까지 투여된 성선자극호르몬의 용량은 GnRH-a flare-up 요법 군, GnRH-a 장기요법 군과 GnRH antagonist 다회투여요법 군에서 평균 3135.0 IU, 4102.5 IU과 1860.0 IU로 GnRH antagonist 다회투여요법 군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 적은 성선자극호르몬이 투여되었다 (p<0.001). hCG 투여 당일 오전에 측정된 혈중 평균 estradiol 농도는 각각 1787.2 pg/ml, 1881.6 pg/ml와 788.0 pg/ml로 GnRH antagonist 다회투여요법 군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 낮았으며 (p<0.001), GnRH-a flare-up 요법 군에서 GnRH-a 장기요법 군에 비해 유의하게 낮은 혈중 estradiol 농도를 보였다 (p<0.001). hCG 투여시 측정된 자궁내막 두께는 각각 평균 9.1 mm, 10.4 mm와 8.0 mm로 GnRH antagonist 다회투여요법 군에서 유의하게 낮은 자

궁내막 두께를 보였다.

배아이식에 성공한 주기의 임신 결과에서 초음파 검사상 임신낭 (gestational sac)을 확인한 배아이식 주기당 임상적 임신율 (clinical pregnancy rate)과 출생율 (live birth rate)는 GnRH-a flare-up 요법 군과 GnRH-a 장기요법 군 및 GnRH antagonist 다회투여요법 군에서 각각 25.0%와 15.8%, 35.8%와 28.3% 및 24.5%와 15.1%로 GnRH-a 장기요법 군에서 높은 배아이식 주기당 임신율과 출생율을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 배아이식 주기당 유산율은 (clinical abortion rate)은 각각 9.2% (11/120주기), 7.5% (4/53주기)와 9.4% (5/53주기)로 세 군간 유의한 차이가 없었으며, 착상율도 각각 11.7%, 12.3%와 10.1%로 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

고 찰

체외수정시술시 환자 연령, 적응증, 난소 반응의 차이에 따라 적절한 과배란유도법이 선택되고 각각의 시술주기에 따라 개별화 (individualization) 내지는 맞춤형 (tailored) 과배란유도를 시행하게 된다. 최근 사회적으로 결혼을 늦게 하거나 재혼이 증가하는 추세에 맞춰 체외수정시술 대상 환자의 연령이 증가하는 추세에 있으며, 나이가 많은 환자를 대상으로 한 체외수정시술시 적절한 과배란유도방법이 정립되어 있지 않으며 주기 취소율이 증가하는 등 많은 어려움을 지니고 있다. 이는 환자의 연령이 증가함에 따라 난소 기능이 저하하여 동원 (recruitment)되는 난포 수가 감소하고,⁹ 난자의 질

이 저하하여 과배란유도시 저반응 (poor responder) 을 나타내는 경우가 많기 때문에 사료된다.¹⁰ 따라서 GnRH-a 장기요법이 과배란유도의 근간을 이루고 있으나 난소 반응이 저하하거나 저하가 예측되는 환자를 대상으로 과배란유도시 다양한 방법들이 시도되고 있다.

난소 반응이 저하하는 저반응군 환자들을 대상으로 과배란유도시 GnRH-a flare-up 요법과 과배란유도의 표준화된 방법으로 알려진 장기요법과의 비교 연구에서 Tasdemir 등 (1996)은 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 채취된 난자 수가 유의하게 많았으며, 아울러 유의하게 높은 시술주기당 임신율 (23.2% vs. 12.5%, $p < 0.0001$)과 배아이식 주기당 임신율 (24.1% vs. 13.5%, $p < 0.0001$)을 보고한 바 있다.¹¹ Toth 등 (1996)은 기저 난포자극호르몬 수치가 15 mIU/mL 이상인 환자들에서 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 장기요법 주기에 비해 유의하게 높은 시술주기당 임신율 (20.4% and 9.8%, $p < .05$)과 착상율 (11.7% and 3.5%, $p < .05$)을 보고하였으며,¹² Katayama 등 (1988)도 저반응군 환자에서 GnRH-a flare-up 요법을 사용한 주기에서 향상된 임신 결과를 보고한 바 있다.¹³ 따라서 본 연구에서 저자들은 난소비축의 저하가 예측되는 37세 이상의 환자들을 대상으로 GnRH-a flare-up 요법 주기를 대조군으로 삼았다.

본 연구에서 GnRH-a flare-up 요법과 장기요법 주기의 비교에서 투여된 성선자극호르몬의 용량은 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 유의하게 적었으나 채취된 난자는 장기요법 주기에서 유의하게 많았다. 이는 GnRH-a flare-up 요법의 경우 난포의 동원 (recruitment)이 일어나는 난포기 초기에 혈중 LH가 증가하여 난소에서의 androgen이 과다하게 생성되고 이로 인하여 난포 동원이 저해되어 GnRH-a 장기요법에 비해 회수되는 난자가 유의하게 적은 것으로 사료된다. 이식된 배아의 수는 두 군간 차이가 없었으며, 배아이식 주기당 임신율과 분만율 및 착상율은 GnRH-a 장기요법 주기에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 기존의 저반응군 환자들을 대상으로 한 연구에서 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 장기요법 주기에 비해 유의하게 높은 임신율과 착상율을 보고한 기존의 연구와는 다른 결과를 보였다. 이는 본 연구가 환자 나이를 기준으로 37세 이

상의 환자를 대상으로 하여 나이가 증가함에 따라 난소 반응의 저하가 예상되기는 하나 정상 반응군의 환자들도 포함되어 있으며 체외수정기술 적응증의 차이에 따른 임신 결과의 차이를 보정하기 위해 비폐쇄성 무정자증, 중등증과 중증의 자궁내막증 및 다낭성 난포증후군 환자의 주기를 대상에서 제외하였기 때문에 사료된다.

최근 GnRH antagonist가 과배란유도에 이용되고 있으며 뇌하수체 GnRH 수용체에 경쟁적으로 결합하여 내인성 GnRH 작용을 차단 (competitive inhibition)하여 GnRH-a 투여시 초기에 나타나는 자극효과 (flare-up effect) 없이 단시간에 성선자극호르몬의 유리를 억제할 수 있으며, 뇌하수체 수용체의 down regulation이 일어나지 않기 때문에 투여 중단 후에는 즉시 뇌하수체 기능이 회복될 수 있는 장점을 가지고 있다. 아울러 난포기 후기에 GnRH antagonist를 투여함으로써 난포기 초기의 난포 형성에 있어 저해 작용 없이 조기 LH 급증을 효과적으로 방지하여 새로운 과배란유도방법으로 이용되고 있으며 난소비축이 저하하는 환자들에서도 유용한 방법으로 제시되고 있다.

과배란유도시 저반응군의 환자를 대상으로 GnRH-a flare-up 요법과 GnRH antagonist 주기의 비교에서 Akman 등 (2001)은 투여된 성선자극호르몬의 용량은 GnRH-a flare-up 요법과 GnRH antagonist 주기간 차이가 없었으나 채취된 평균 난자 수는 GnRH antagonist 다회투여법 주기에서 유의하게 적었으나 (5.5 vs. 4.5, $p < 0.0032$), 배아이식 주기당 임신율 (26.3% vs. 22.2%)과 착상율 (15.1% vs. 11.4%)에 차이가 없음을 보고하였으며,¹⁴ Fasouliotis 등 (2003)은 저반응군 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 GnRH antagonist 다회투여법 주기에 비해 높은 배아이식 주기당 임신율 (26.1% vs. 12.2%)과 착상율 (10.7% vs. 5.9%)을 보였으나 통계적 유의성은 없었다고 보고하였다.¹⁵ Mohamed 등 (2005)도 후향적 연구에서 GnRH-a 장기요법 주기에서 저반응으로 주기가 취소된 환자를 대상으로 다음 번 체외수정시술시 GnRH-a flare-up 요법과 GnRH antagonist 다회투여법을 사용한 주기의 비교에서 유사한 배아이식 주기당 임신율 (26% vs. 21.3%)과 착상율 (12.8% vs. 12.8%)을 보고하여

저반응군 환자들에서 GnRH antagonist를 사용한 과배란유도법이 유용한 방법임을 보고한 바 있다.¹⁶ 본 연구에서는 투여된 성선자극호르몬의 용량은 GnRH-a flare-up 요법에 비해 GnRH antagonist 다회투여 주기에서 유의하게 적었으며 채취된 난자 수는 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 유의하게 많았다. 따라서 이식된 배아의 수도 GnRH-a flare-up 요법 주기에서 유의하게 많았으나 배아이식 주기당 임신율과 분만을 및 착상율은 두 군간 차이가 없었다.

저반응군 환자를 대상으로 GnRH-a 장기요법 주기와 GnRH antagonist 주기와 비교에서 Nikolettos 등 (2001)은 Depo형 GnRH-a를 사용한 장기요법 주기에서 GnRH antagonist 다회투여요법 주기에 비해 투여된 성선자극호르몬의 용량과 투여 기간은 유의하게 적었으나 임신율 (14.3% vs. 9.5%)은 두 군간 차이가 없음을 보고하여 저반응군을 대상으로 한 과배란유도시 GnRH antagonist 다회투여법은 유용한 방법이라 보고하였다.¹⁷ 본 연구에서도 투여된 성선자극호르몬의 용량은 GnRH-a 장기요법에 비해 GnRH antagonist 다회투여 주기에서 유의하게 적었다. 채취된 난자 수는 GnRH-a 장기요법 주기에서 유의하게 많았으며 이식된 배아 수도 유의한 차이를 보였으나 배아이식 주기당 임신률과 출산율 및 착상률은 두 군간 차이가 없었다.

GnRH antagonist 수용체는 시상하부 뇌하수체 축 이외에도 난소 및 자궁내막에서 발견되며,¹⁸ GnRH antagonist는 세포주기를 조절하는 IGF와 EGF 등 성장인자 (growth factor)의 생성을 저해하여 세포분열 (mitosis) 및 세포성장 (cell growth)을 저해하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 따라서 세포분열 (mitosis)에 의한 난포 형성 (folliculogenesis), 자궁내막 (endometrium development) 및 배아의 발달 (blastomere formation) 과정은 GnRH antagonist 주기에서 저해받을 수 있으며, 따라서 과배란유도시 GnRH antagonist 주기에서 GnRH-a를 사용한 flare-up 요법 및 장기요법 주기에 비해 성장하는 난포 및 채취된 난자 수가 유의하게 적은 것으로 사료된다. 또한 GnRH antagonist 주기에서 유의하게 낮은 자궁내막 두께는 GnRH-a를 사용한 flare-up 요법 및 장기요법에 비해 혈중 에스트로겐 농도가 유의하게 낮아 자궁내막 발달이 충분치 못한 것으로 사료되며, 자

궁내막에서 IGF, EGF의 성장인자가 분비되고 성장인자의 분비는 혈중 에스트로겐 농도에 비례한다는 연구는 이를 뒷받침해 주고 있다.²⁰ 아울러 GnRH antagonist 투여로 성장인자 (growth factor)의 생성이 저해되고 자궁내막 세포의 세포분열 (mitosis) 과정이 저해되어 유의하게 낮은 자궁내막 두께를 보인 것으로 사료된다.

hCG 투여시 혈중 estrogen 농도는 GnRH antagonist 주기에서 GnRH-a를 사용한 flare-up 요법 및 장기요법 주기에 비해 유의하게 낮았으며 이는 과배란유도시 성장하는 난포 수가 적은 것에 기인한 것으로 사료된다. 한편 GnRH antagonist가 난소에 직접 작용하여 스테로이드 호르몬 합성에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 GnRH 수용체가 시상하부-뇌하수체 축 이외 난소 조직 내에도 존재하며¹⁸ 인간 난소 조직에서 난포막세포 (theca cell)의 수용체보다 과립막세포 (granulosa cell)의 수용체와 더 높은 친화력을 보인다는 연구는 이를 뒷받침해 주고 있다.²¹ 인간 난소 조직에서 GnRH 수용체에 대한 GnRH antagonist의 작용을 보고한 논문에서 Minaretzis 등 (1995)은 GnRH antagonist 주기에서 난소 조직을 채취하여 과립막세포와 난포막세포에서 aromatase activity가 저하되어 있음을 보고하여 aromatase activity의 감소로 혈중 estrogen 농도가 저하한 것으로 보고하였으나 통상 GnRH antagonist 다회투여법에서 사용하는 용량에 비해 고용량의 GnRH antagonist 5 mg을 사용하였으며 15명을 대상으로 연구 대상군이 적은 제한점을 지니고 있다.²² 반면 Lin 등 (1999)과 Ortmann 등 (1998)은 과립막세포에서 스테로이드 호르몬의 합성에 있어 GnRH-a와 GnRH antagonist 간 차이가 없음을 보고하여 GnRH antagonist는 난소에서의 스테로이드 호르몬 합성에 직접적인 영향이 없으며 따라서 hCG 투여 당시 유의하게 낮은 estrogen 농도는 난소에 대한 GnRH antagonist의 직접적인 영향에 의한 것이 아닌 것으로 보고하였다.^{23,24}

GnRH antagonist 주기에서 배아에 미치는 영향은 GnRH antagonist의 반감기가 30시간이고²⁵ 배아는 마지막 GnRH antagonist 투여 5~7일 후 이식되는 것을 고려해 볼 때 배아에 대한 GnRH antagonist의 영향은 거의 없는 것으로 사료되며 따라서 이식된

양질의 배아 수에 차이가 없는 상황에서 유사한 착상율을 보인 것으로 사료된다.

난소비축의 저하가 예상되는 37세 이상의 환자를 대상으로 한 연구 결과 GnRH antagonist 다회투여 요법과 과배란유도의 근간을 이루고 있는 GnRH-a 장기요법 및 저반응군에서 유용하게 사용되는 GnRH-a flare-up 요법간 유의한 차이는 없었으나 GnRH-a 장기요법 주기에서 높은 임신율과 출생률 및 착상율을 보여 나이가 증가하는 환자에서 과배란유도시 GnRH-a 장기요법이 좀더 유용한 방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben Rafael Z. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994; 62: 343-6.
2. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, Martínez-Salazar F, Landazábal A, Remohí J, et al. High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 2292-6.
3. Garcia J, Padilla S, Bargati J, Baramki T. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 302-5.
4. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61: 880-5.
5. 박찬우, 궁미경, 양광문, 김진영, 유근재, 서주태 등. 폐쇄성 무정자증과 비폐쇄성 정자증에서 체외수정기술 후의 임신 결과 비교. *대한불임학회지* 2003; 30: 207-15.
6. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
8. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 673-5.
9. Muasher SJ. Controversies in assisted reproduction: treatment of low responders. *J Assist Reprod Genetics* 1993; 10: 112-4.
10. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT, et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994; 61: 97-101.
11. Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Short protocol of gonadotropin releasing hormone agonist administration gave better results in long protocol poor-responders in IVF-ET. *Obstet Gynaecol* 1996; 22: 73-7.
12. Toth T, Awwad J, Veeck L, Jones H, Muasher S. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist: use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med* 1996; 41: 321-6.
13. Katayama K, Roesler M, Gunnarson G, Stehlik E, Jagusch S. Short-term use of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1988; 5: 332-7.
14. 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.
15. Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 455-60.
16. Mohamed KA, Davies WA, Allsopp J, Lashen H. Agonist "flare-up" versus antagonist in the manage-

- ment of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2005; 83: 331-5.
17. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97: 202-7.
 18. Dekel N, Lewysohn O, Ayalon D, Hazum E. Receptor for GnRH are present in rat oocytes. *Endocrinology* 1988; 123: 1205-7.
 19. Hershkovitz E, Marbach M, Bosin E, Levy J, Roberts CT Jr, LeRoith D, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists interfere with autocrine and paracrine growth stimulation of MCF-7 mammary cancer cells by insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 963-8.
 20. Kleinman D, Karas M, Danilenko M, Arbell A, Roberts CT, LeRoith D, et al. Stimulation of endometrial cancer cell growth by tamoxifen is associated with increased IGF-I induced tyrosine phosphorylation and reduction in IGF binding proteins. *Endocrinology* 1996; 137: 1089-95.
 21. Latouche J, Crumeyrolle-Arias M, Jordan D, Kopp N, Augendre-Ferrante B, Cedard L, et al. GnRH receptors in human granulosa cells: anatomical localization and characterization by autoradiographic study. *Endocrinology* 1989; 125: 1739-41.
 22. Minaretzis D, Alper MM, Oskowitz SP, Lobel SM, Mortola JF, Pavlou SN. Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist administration in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation: cycle performance and in vitro steroidogenesis of granulosa lutein cells. *Am J Obstet Gynecol* 1995a; 172: 1518-25.
 23. Lin Y, Kahn JA, Hillensjo T. Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod* 1999; 14: 885-8.
 24. Ortmann O, Oltmanns K, Weiss JM, et al. Effects of the GnRH antagonist Cetrorelix on steroidogenesis in human granulosa lutein cells. *Hum Reprod* 1998; 13(Abtract Book), P-252.
 25. Hermann R, Scheider E, Romeis P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the LH-RH-antagonist Cetrorelix in healthy male and female subjects. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10 (suppl. 1): 9-15.