

난소의 기능이 저하된 불임 환자에서 연령 및 기저 혈중 FSH 수치가 체외수정시술의 예후에 미치는 영향에 관한 연구

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과학교실

유 영 · 김민지 · 조연진 · 연명진 · 안영선 · 차선화 · 김혜옥 · 박찬우
김진영 · 송인옥 · 궁미경 · 강인수 · 전종영 · 양광문

Age or Basal Serum FSH Levels; Which One is Better for Prediction of IVF Outcomes in Patients with Decreased Ovarian Reserve?

Young Yu, Min Ji Kim, Yeon Jean Cho, Myeong Jin Yeon, Young Sun Ahn, Sun Hwa Cha,
Hye Ok Kim, Chan Woo Park, Jin Young Kim, In Ok Song, Mi Kyoung Koong,
Inn Soo Kang, Jong Young Jun, Kwang Moon Yang

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center,
Kwandong University, College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: The purpose of this study is to investigate the clinical significance of age and basal serum FSH in predicting the outcomes of in vitro fertilization (IVF) in patients with poor-ovarian response.

Methods: From January 2000 to December 2004, 85 second IVF cycles of 85 poor-ovarian response patients under the age of 42 with a back-ground of the first IVF cycles at our infertility center and 5 or less oocytes were retrieved and their basal serum FSH levels of 15~25 mIU/ml were enrolled in this study. Exclusion criteria were patients with a male factor for the etiology of infertility and undergoing genetic diagnosis of embryo such as PGD. Flare-up protocol was used for ovarian stimulation in all cases.

Results: When we stratified the study groups by patient's age, the younger age group (age < 35, n=35) showed significantly higher implantation rate (19.0% versus 4.0%, p<0.05) and higher ongoing pregnancy rate (100% versus 14.3%, p<0.05) than the older age group (age ≥ 35, n=50). And then, when we stratified the study populations by basal serum FSH level, the lower FSH group (basal serum FSH < 20 mIU/ml, n=58) showed significantly higher number of retrieved oocytes (4.6±0.7 versus 2.2±0.5, p<0.05) and lower cancellation rate (19.0% versus 55.6%, p<0.05) than higher FSH group (basal serum FSH ≥ 20 mIU/ml, n=27).

Conclusions: In conclusion, it was suggested that the patient's age could predict the IVF outcomes in respect to its potency of pregnancy and ongoing pregnancy. Serum basal FSH levels could predict more accurately the ovarian response of cycle, but not clinical outcomes.

[Korean. J. Reprod. Med. 2007; 34(3): 189-196.]

Key Words: Poor ovarian response, IVF-ET, Age, FSH

최근 보조생식술의 비약적인 발전에도 불구하고
체외수정시술 및 배아이식술 시행 후 임신성공율

은 30~40% 정도에 불과한 실정이며, 이는 과배란
유도에 반응이 미약한 난소기능이 저하된 환자
에서의 체외수정 후 임신성공율이 낮은 것이 전체
임신율을 증가시키는 노력에 가장 큰 장애 요인
으로 작용하고 있다. 한편 난소반응이 저하된 군으로

주관책임자: 양광문, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19,
제일병원 의학연구소 2층
Tel: (02) 2000-7545, Fax: (02) 2000-7790
e-mail: ykm2955@yahoo.co.kr

분류할 수 있는 환자는 전체 불임 환자 중 9~24%로 조사되며,¹ 소위 '난소 저 반응 군'으로 분류될 수 있는 환자들의 가장 보편적인 기준은 체외수정 주기의 반복적인 취소로 볼 수 있지만 난자의 채취가 가능하였다고 해도 그 예후는 불량한 공통적인 특징을 갖는다.² 보통 '난소 저 반응 군'은 연령증가와 연관된 생식능력의 감소가 가장 흔하게 동반되지만 젊은 여성에서도 드물게 관찰되는 현상은 아니며,³ 젊은 여성의 경우 혈중 FSH의 증가가 흔히 동반되지만 일부에서는 FSH의 증가를 확인할 수 없으며 다른 특별한 원인없이 다양한 방법의 과배란유도에 반복적으로 낮은 반응을 보이는 경우도 있다.^{4,5} 이러한 성선자극호르몬을 이용한 과배란에 불량한 반응을 보이는 '난소 저 반응 군'의 성공적인 임신에 대한 적절한 치료는 최근 불임 환자의 치료에 있어서 가장 큰 과제 중의 하나로 남아 있다.

난소기능의 저하는 여러 예측 가능한 임상 결과를 초래하는데, 그 정도가 아주 심하지 않는 경우에는 약제의 투여 용량을 늘리거나 방법을 바꿀 경우 난자 채취를 향상시킬 수도 있지만, 심한 경우 성선자극호르몬 등의 배란유도 약제에 반응이 심하게 저하되어 있으며 이러한 경우 약제의 용량을 늘려도 잘 반응하지 않는다. 그 동안 난소기능이 저하된 '난소 저 반응 군'에서 난소자극에 대한 효과를 증가시키기 위한 다양한 방법들이 제안되어 왔으며, 과배란유도 시 사용되는 외인성 성선자극호르몬의 용량을 증가시키거나, clomiphene citrate와 hMG 병용요법, 성선자극호르몬 유리호르몬 촉진제 장기 병합요법 또는 초단기 요법, 성선자극호르몬 유리호르몬 길항제의 사용, 성장호르몬의 투여 등을 시도하여 왔으나 이 중 어느 방법도 정상 반응 군에서 관찰되는 임상 결과에는 현저히 미치지 못하는 상태이다.

한편 '난소 저 반응 군'을 미리 진단하기 위해서 여러 보고자들에 의해 growth hormone,⁶ insulin-like growth factor-I,⁷ Müllerian inhibitory substance,⁸ inhibin B,⁹ antral follicle 숫자,¹⁰ 난소용적¹¹ 등의 계측 등 여

러 가지 방법이 제시되어 왔으며, 그 중 현재까지 가장 보편적으로 이용되는 방법은 혈중 FSH를 측정하는 방법이지만 이는 생리 주기당 변이가 많으며 해당 주기의 난소반응을 예측하는데 민감도와 특이도에 한계를 가지고 있다는 보고도 있다.^{12,13} 본 연구에서 저자들은 '난소 저 반응 군'으로 진단된 불임 환자에서 체외수정시술 시 그 결과의 예측인자로서 환자의 연령과 혈중 FSH 수치의 중요성 및 그 임상적인 의미를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2000년 1월부터 2004년 12월까지 본원 불임센터에서 체외수정시술을 시행 받은 환자 중 이전 체외수정시술 주기에서 획득된 난자 숫자가 5개 이하이며 기저호르몬 검사 상 FSH 농도가 15 mIU/ml 이상으로 난소기능이 저하된 불임 환자 85명의 85 체외수정시술 주기를 연구대상으로 하였다. 연구대상은 연령이 42세 이하이고 기저 FSH 농도가 25 mIU/ml 이하이며 불임의 원인이 여성 요인에 있는 경우, 체외수정시술 시행의 적응증이 수정란의 유전적 검사 즉 착상 전 유전진단이 아닌 경우, 모든 경우에 있어 체외수정을 위한 과배란유도의 방법은 단기요법 (flare-up protocol)을 사용한 경우로 제한하였다. 동일한 연구대상 군을 연령 및 혈중 기저 FSH 농도 등 두 가지 기준에 의해 각각 두 군으로 분류하였는데, 연령에 따라 35세 미만 군 (N=35) 및 35세 이상 군 (N=50)과 기저혈중 FSH 농도에 기준하여 20 mIU/ml 미만 군 (N=58) 및 20 mIU/ml 이상 군 (N=27)으로 분류하여 분류기준이 동일한 두 군 사이의 획득 난자 숫자, 이식 배아 숫자, 임신율, 착상률, 주기 취소율, 지속 임신율 등의 체외수정시술의 결과를 각각 비교 분석하였다.

2. 연구방법

1) 단기요법에 의한 과배란유도 방법 (flare-up protocol)

월경 주기 2~3일째부터 GnRH agonist (Suprefact[®], Hoechst, Germany)를 매일 피하주사하였으며 월경 주기 3일째부터 gonadotropin (Puregon[®], Organon, Netherland) 6 ample (300 IU)을 매일 투여하였다. 생리 7~8일째부터 초음파 검사 및 혈중 estradiol 농도를 측정하였으며 우성난포의 직경이 18 mm 이상인 경우 hCG 10,000 IU를 근육주사하였고 투여 당일 혈중 estradiol을 측정하였다.

2) 난자 채취

hCG 투여 36시간 후 질식초음파를 이용한 경질 난자 채취방법을 통해 난포액을 채취하였다. 채취된 난포액은 난포액 수집용기에 흡입 후 배양접시에 옮겨 담아 해부현미경으로 난자의 존재여부를 확인하고 난자의 형태 및 성숙 정도를 확인하였다.

3) 배아의 자궁 내 이식

정상적으로 수정된 배아에서 난할을 관찰하였으며 난자 채취 2~3일에 양질의 배아를 골라 복식초음파 및 이식도관을 이용하여 환자의 자궁 내에 이식하였다.

4) 임신 및 지속임신의 판정

체외수정시술 후 임신여부는 배아이식 9일 후 혈청 내 β -hCG를 측정하여 그 수치가 5 mIU/ml 이상 시 임신으로 판정하였다. 지속임신은 난자 채취 3주 후 시행한 경질초음파 상 임신낭이 발견되고 이후 임신 20주 이상 임신이 지속된 경우로 정의하였다.

5) 체외수정 및 배아이식술 주기의 취소

체외수정시술 해당 생리 주기 7~8일에 경질초음파 검사 상 10 mm 이상의 원시난포가 발견되지 않고 혈청 estradiol 농도가 50 pg/ml 이하인 경우 해당 체외수정 주기를 취소하였으며, 난자 채취에 실패한 경우 및 난자 채취 후 배아이식에 적절한 배아의 형성에 실패한 경우도 체외수정시술 취소 주기에 포함하였다.

6) 결과 분석

후향적으로 의무기록 분석을 시행하였으며, 연구 결과에 대한 통계학적 분석은 SPSS를 사용하여 실시하였다. 프로그램은 student's t-test를 이용하였으며, p-value가 0.05 이하인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구대상 군의 임상적인 특징 및 체외수정시술 결과

연구대상 군의 평균 연령은 36.1세였고 월경 주기 2~3일에 측정된 평균 기저 혈중 FSH 농도는 18.8 mIU/ml이며 과배란유도에 사용된 성선자극호르몬의 양은 평균 3145 IU였고 hCG 투여 당일 검사한 혈중 estradiol 농도는 평균 851 pg/ml였다. 한편 채취된 난자의 평균 수는 4.0개 이었으며 수정 후 획득한 양질의 배아 수는 평균 1.0개 이었고 평균 배아이식 숫자는 3.0개였다. 체외수정시술 결과 전체 85주기 중 26주기에서 배아이식에 이르지 못하고 주기가 취소되어 전체의 주기 취소율은 30.6%였으며 주기가 취소되지 않고 진행된 59주기 중 16주기에서 임신에 성공하여 이식 주기당 임신율은 27.1% (16/59)를 보였고 체외수정 시작 주기당 임신율은 18.8% (16/85), 전체 주기의 착상률은 10%를 보였다.

2. 연령을 기준으로 분류한 각 군 간의 임상적인 특징 및 체외수정 결과 비교

연구대상 군을 연령을 기준으로 분류하여 비교해본 결과 35세 미만 군의 평균 연령은 31.8 ± 2.4 세로 35세 이상 군의 평균 연령 39.1 ± 2.3 세에 비해 유의하게 낮았으나 기저 혈중 FSH, LH, estradiol 등은 양군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 한편 hCG 투여 당일 혈중 estradiol 농도, 사용된 성선자극호르몬의 총 용량, 획득된 난자 수, 양질의 배아 수, 이식된 배아의 수 등에서도 양 군 간의 유의한 차이를 볼 수 없었다 (Table 1).

Table 1. Patients' characteristics and IVF outcomes stratified by patients' age

	Age < 35 (n=35)	Age ≥ 35 (n=50)	P value
Age	31.8±2.4	39.1±2.3	p<0.05
Basal serum FSH (mIU/ml)	19.1±2.9	18.6±2.9	NS
Basal serum LH (mIU/ml)	4.8±2.1	4.3±2.6	NS
Basal serum estradiol (pg/ml)	17.1±9.1	16.5±7.6	NS
Serum estradiol at hCG day (pg/ml)	866.0±160.0	839.1±116.6	NS
Dose of used gonadotropins (IU)	3028.6±306.4	3226.0±228.6	NS
Number of retrieved oocytes	4.6±1.0	3.4±0.5	NS
Number of good quality embryo	0.75±0.3	0.49±0.1	NS
Number of transferred embryo	2.8±0.3	2.4±0.2	NS
Cycle cancellation rate (%)	31.4 (11/35)	30.0 (15/50)	NS
Pregnancy rate per attempted cycle (%)	25.7 (9/35)	14.0 (7/50)	NS
Pregnancy rate per embryo transfer (%)	37.5 (9/24)	20.0 (7/35)	NS
Implantation rate (%)	19.0	4.0	p<0.05
Ongoing pregnancy rate (%)	100.0 (9/9)	14.3 (1/7)	p<0.05

Value are means ± SD, NS: not significant

체외수정시술 후 결과를 비교한 결과 착상률이 35세 미만 군에서 19%인 반면 35세 이상 군에서 4%를 보여 통계학적으로 유의하게 35세 이상 군에서 낮았으며 지속임신율은 35세 미만 군에서 100%인 반면 35세 이상 군에서 14.3%를 보여 35세 이상 군에서 통계적으로 의미 있게 낮은 결과를 보였다. 반면 체외수정 시작 주기당 임신율 및 배아이식 주기당 임신율, 체외수정 주기 취소율 등은 양군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

3. 기저 혈중 FSH 농도를 기준으로 분류한 각 군 간의 임상적인 특징 및 체외수정 결과 비교

연구대상 군을 기저 혈중 FSH 농도를 기준으로 분류하여 비교해본 결과 20 mIU/ml 미만 군의 평균 기저 혈중 FSH 농도는 20 mIU/ml 미만 군에서 17.1±1.2로 20 mIU/ml 이상 군의 22.4±4.3에 비해 유의하게 낮았으며, 기저 혈중 LH 농도도 3.9±2.0

과 5.6±2.7로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 한편 hCG 투여 당일 혈중 estradiol 농도 및 획득된 난자 숫자 또한 20 mIU/ml 미만 군에서 999.1±120.8 및 4.6±0.7로 20 mIU/ml 이상 군의 518.4±127.1 및 2.2±0.5 보다 유의하게 높은 결과를 보였다. 반면 환자의 연령, 획득된 양질의 배아 숫자, 이식된 배아 숫자, 사용된 성선자극호르몬의 총 용량 등은 양군 간의 유의한 차이를 볼 수 없었다 (Table 2).

체외수정시술 후 결과를 비교한 결과 주기 취소율이 20 mIU/ml 미만 군에서 19.0% (11/58)인 반면 20 mIU/ml 이상 군에서 55.6% (15/27)를 보여 20 mIU/ml 이상 군에서 통계학적으로 유의하게 높은 반면 착상률, 시작 주기당 임신율, 배아이식 주기당 임신율, 지속임신율 등은 양군 간에 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다 (Table 2).

Table 2. Patients' characteristics and IVF outcomes stratified by basal FSH levels

	FSH < 20 (n=58)	FSH ≥ 20 (n=27)	P value
Age	36.1±4.3	36.3±4.3	NS
Basal serum FSH (mIU/ml)	17.1±1.2	22.4±2.0	p<0.05
Basal serum LH (mIU/ml)	3.9±2.0	5.6±2.7	p<0.05
Basal serum estradiol (pg/ml)	17.6±8.0	14.9±8.5	NS
Serum estradiol at hCG day (pg/ml)	999.1±120.8	518.4±127.1	p<0.05
Dose of used gonadotropins (IU)	3202.6±192.3	3020.4±409.5	NS
Number of retrieved oocytes	4.6±0.7	2.2±0.5	p<0.05
Number of good quality embryo	0.7±0.2	0.3±0.1	NS
Number of transferred embryo	2.6±0.2	2.2±0.4	NS
Cycle cancellation rate (%)	19.0 (11/58)	55.6 (15/27)	p<0.05
Pregnancy rate per attempted cycle (%)	22.4 (13/58)	11.1 (3/27)	NS
Pregnancy rate per embryo transfer (%)	27.7 (13/47)	25.0 (3/12)	NS
Implantation rate (%)	11.0	4.0	NS
Ongoing pregnancy rate (%)	69.2 (9/13)	33.3 (1/3)	NS

Value are means ± SD, NS: not significant

고 찰

체외수정을 통해 임신을 성공할 수 있는 필수적인 요소로 외인성 성선자극호르몬에 대한 적절한 난소의 반응 및 그 결과에 기인한 하나 이상의 건강한 난포의 성장이 요구된다. 최근까지 보조생식술이 크게 발전해 오면서 전체적인 임신율을 향상시키기 위해 많은 노력이 있어 왔으며 특히 높은 기저 혈중 FSH 농도를 보이고, 혈중 estradiol 농도는 낮은 특징을 보이며, 고용량의 성선자극호르몬의 사용에도 불구하고 난포의 수 및 획득되는 난자의 수가 적어 결국 체외수정시술의 결과가 불량한 특징을 가지는^{14,15} 난소기능 저하 환자들의 임신율을 향상시키기 위한 많은 연구가 진행되어 왔고 그 결과 이를 개선시키기 위한 여러 방법이 제시되었다. 하지만 고령 환자에서는 외인성 성선자극호르몬에 대한 난소반응이 미약하여 체외수정시술이

진행 중 취소되는 경우가 흔하게 볼 수 있으며 이러한 현상은 젊은 여성에서도 그리 드물게 볼 수 있는 현상은 아니다. 결국, 많은 비용과 시간이 요구되며 환자에게 심한 정신적, 육체적 스트레스로 작용하는 체외수정시술에 대한 예후 및 외인성 성선자극호르몬에 대한 난소반응을 정확히 예측하여 소위 '난소 저 반응 군'을 진단할 수 있다면 이는 임상적, 경제적 관점에서 환자들에게 많은 도움이 될 것이다.¹¹

하지만, 환자의 연령과 별도로 난소반응을 미리 예측하기 위한 여러 가지 방법들 즉, 기저 혹은 역동적인 호르몬 검사, 초음파를 통한 난소의 용적측정 및 원시난포의 관찰 심지어는 난소의 생검 등이 연구되었으나 불행하게도 이 중 절대적으로 난소반응을 예측할 수 있는 검사방법은 없으며,² 최근에는 소위 '난소 저 반응 군'의 진단은 오로지 난소의 과배란유도 시행 후 진단 가능하다는 관점이 오히려 강조되고 있는 실정이다.¹⁶

월경 주기 2~3일에 측정되는 기저 혈중 FSH 검사는 체외수정시술을 시행하는 환자들의 난소반응을 예측하는 지표로 널리 사용되며 기저 혈중 FSH 농도가 높은 경우 해당 체외수정 주기의 결과는 낮은 임신율이 기대되고,¹⁷ 난소의 보유능이 저하된 현상을 표시하는 한 지표로 해석할 수 있으며, 반복적인 검사 상 기저 혈중 FSH 농도의 증가는 난소 내부의 기능상의 문제를 표현하므로 그 수치 변화를 기대하는 것은 체외수정시술의 예후의 향상을 기대할 수 없다는 연구 결과가 있는 반면,¹³ 기저 혈중 FSH 농도가 증가되었던 환자에서 그 수치가 정상으로 돌아온 경우 체외수정시술 시 좋은 결과를 얻었다는 보고도 있었다.¹⁸ 한편, 난소의 반응 정도는 단순한 호르몬의 변화가 아닌 원시난포의 숫자에 의해 결정되며 그 중 기저 혈중 FSH 농도는 난소 보유능의 감소를 의미하는 직접적인 지수는 아니며 난소의 반응을 예측하는 가장 좋은 진단방법으로 원시난포의 숫자를 측정하는 방법이 기저 혈중 FSH 측정보다 우위에 있다는 연구 결과가 보고되기도 하였다.¹⁹

환자의 연령 및 기저 혈중 FSH 농도의 증가는 난소의 기능감소와 체외수정시술에 대한 불량한 결과와 연관되고 난소반응 또는 '난소 보유능'의 감소는 난소의 원시난포의 감소에 그 원인이 있으며 초경 시 250,000개 이상이던 원시난포는 환자의 나이 37세 혹은 폐경 전 10~12년 부터 현저하게 감소되지만,²⁰ 개인 간의 원시난포의 숫자와 원시난포의 고갈되는 속도에는 많은 차이가 있어 연령 및 규칙적인 월경 유무가 난소의 보유능 및 난소반응을 예측하는 정확한 지표는 될 수 없다는 연구 결과도 있다. 결국 환자의 연령 및 기저 혈중 FSH 농도 그 중 어느 것도 난소의 기능의 정상 혹은 난소 보유능의 감소여부를 진단하는 확실한 진단방법은 될 수 없다고 보고하였다.²¹

저자들은 본 연구에서 난소기능이 저하된 불임 환자에서 환자의 연령 및 기저 혈중 FSH 농도가 체외수정시술의 결과에 미치는 임상적인 영향과 의미를 알아보고 그 중 체외수정의 예후에 대한 임

상적인 지표로서의 우월성을 조사하고자 하였다. 본 연구에서 동일한 환자 군의 체외수정시술 주기를 연령 및 기저 혈중 FSH 농도에 따라 분석한 결과 환자의 연령이 증가된 군에서 연령이 낮은 환자에 비해 낮은 착상률 및 낮은 지속임신율을 보인 반면, 기저 혈중 FSH를 기준으로 볼 때 기저 혈중 FSH가 높은 환자에서는 낮은 환자에 비해 획득한 난자의 숫자가 적으며 체외수정 주기의 취소율은 높은 결과를 보여 결국, 체외수정시술 주기에서 환자의 연령이 갖는 임상적인 의미는 난소의 반응과는 크게 관련되지 않은 임신 및 임신 지속여부에 관한 예후에 대한 지표가 될 수 있는 반면, 기저 혈중 FSH는 해당 주기에서 외인성 성선자극호르몬에 대한 난소의 반응과 연관이 있다는 것으로 해석 가능하며 이러한 결과는 기저 혈중 FSH는 난자를 생산할 수 있는 능력과 연관된 반면 환자의 연령은 난자의 질적인 면 즉, 임신의 가능성 여부와 연관된다는 Chuang 등의 최근 연구 결과와 일치한다.²² 한편, 결과에서 나타난 획득된 양질의 배아의 수 및 배아이식 당 임신율에서 연령차이 군 간의 의미 있는 차이가 없었다는 결과는 본 연구의 결론에 부합되지 않지만 이는 연구대상 군의 숫자가 적음에 기인한 결과로 사료되며, 그 연구대상 군을 확대함으로써 본 결론에 부합하는 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 난소반응이 저하된 불임 환자의 체외수정시술 시 그 예후에 관련된 인자로서 환자의 연령은 해당 주기의 임신 및 임신 지속여부에 대한 예후를 예측할 수 있는 인자로서 의미가 있는 반면 기저 혈중 FSH 농도는 해당 주기에서의 외인성 성선자극호르몬에 대한 난소의 반응에 대한 예측인자로서 활용이 가능할 것으로 사료되지만 본 연구의 결론을 확인하는 보다 큰 규모의 연구군을 대상으로 한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted

- conception following poor ovarian response to gonadotropin stimulation. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 104: 521-7.
2. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systemic review. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 61-76.
 3. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders assisted reproductive technology: a challenge to meet. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 357-73.
 4. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hughes EG, de Krester DM, Healey DL. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1190-4.
 5. Frattarelli JL, Peterson E. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2004; 81: 1713-4.
 6. Stone BA, Marrs RP. Ovarian responses to menopausal gonadotrophins in groups of patients with differing basal growth hormone levels. *Fertil Steril* 1992; 58: 32-6.
 7. Keay SD, Liversedge NH, Akande VA, Mathur RS, Jenkins JM. Serum insulin-like growth factor I concentrations following pituitary desensitization do not predict the ovarian response to gonadotrophin stimulation prior to IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 1797-801.
 8. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-71.
 9. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-4.
 10. Thomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen F. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220-3.
 11. Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12: 294-7.
 12. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Keay SD, Jenkins JM. Biological versus chronological aging of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 2002; 17: 2003-8.
 13. Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher 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.
 14. Karande V, Jones G, Veek L, Mausher S. High dose FSH stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve IVF outcome of low responder patients. *Fertil Steril* 1990; 53: 486-90.
 15. Cameron IT, O'shea FC, Rolland JM, Hughes EG, deKrester DM, Healy DL. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated FSH concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1190-4.
 16. Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1-11.
 17. Sharif K, Afnan M. The IVF league tables: time for a reality check. *Hum Reprod* 2003; 18: 483-5.
 18. Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, Akagbosu F, Brinsden P. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 566-73.
 19. Bancis LF, Huijs AM, den Ouden CT, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein MA, et al. Basal follicle-stimulating hormone levels are of limited value in predicting ongoing pregnancy rates in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000; 73: 552-7.
 20. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-7.
 21. Wallach EE. Pitfalls in evaluating ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 12-4.
 22. Chuang C, Chen C, Chao K, Chen S, Ho H, Yang Y. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79: 63-8.

= 국문초록 =

목 적: 본 연구의 목적은 난소기능이 저하된 불임 환자에서 체외수정시술 시 그 결과의 예후인자로서 환자의 연령과 혈중 FSH 수치의 중요성 및 그 임상적인 의미를 알아보고자 하였다.

연구방법: 2000년 1월부터 2004년 12월까지 본원 불임센터에서 체외수정시술을 시행받은 환자 중 이전 체외수정시술 주기에서 획득된 난자 수가 5개 이하이며 FSH 농도가 15 mIU/ml 이상 25 mIU/ml 이하로 그 연령이 42세 이하인 난소기능이 저하된 불임 환자 85명의 85 체외수정시술 주기를 연구대상으로 하였다. 남성요인의 불임이나 착상 전 유전진단인 경우는 제외시켰다. 과배란유도의 방법은 단기요법 (flare-up protocol)을 사용한 경우로 제한하였다.

결 과: 대상군을 환자의 나이에 따라 분류하여 분석하였을 때 환자의 연령이 낮은 군 (age < 35, n=35)에서 고령 환자 군 (age ≥ 35, n=50)에 비해 통계적으로 의미 있게 높은 착상률 (19.0% versus 4.0%, p<0.05)과 높은 지속임신율 (100% versus 14.3%, p<0.05)을 보였으며, 연구대상 군을 기저 혈중 FSH 농도에 의해 두 군으로 비교하였을 때 낮은 기저 혈중 FSH를 가진 군 (basal serum FSH < 20 mIU/ml, n=58)에서 기저혈중 FSH가 높았던 군 (basal serum FSH ≥ 20 mIU/ml, n=27)에 비해 획득된 난자 숫자는 통계적으로 의미 있게 높은 반면 (4.6±0.7 versus 2.2±0.5, p<0.05) 주기 취소율은 의미 있게 낮은 (19.0% versus 55.6%, p<0.05) 결과를 보였다.

결 론: 난소반응이 저하된 불임 환자의 체외수정시술 시 그 예후에 관련된 인자로서 환자의 연령은 해당 주기의 임신성공 및 임신 지속여부에 대한 예후를 예측할 수 있는 인자로서 의미가 있는 반면 기저 혈중 FSH 농도는 해당 주기에서의 난소의 반응에 대한 예후인자로서 활용이 가능 할 것으로 사료된다.

중심단어: 저반응, 시험관아기, 연령, 난포자극호르몬