大韓不妊學會誌: 第30 卷 第1號 2003
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 30, No. 1, 2003, 3

난자공여를 통한 체외수정 시술에서 성선자극호르몬 유리호르몬 효능제 장기요법과 길항제 단기요법 사이의 임상 결과 비교

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

이정호 · 박준철 · 김종인

The Comparison of Clinical Outcomes between GnRH Agonist Long Protocol and GnRH Antagonist Short Protocol in Oocyte Donation Cycles

Jeong Ho Rhee, Joon Chul Park, Jong In Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Objective: To assess and compare the clinical outcomes between GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist short protocol in oocyte donation program.

Materials and Methods: Of total 18 oocyte donation cycles, controlled ovarian hyperstimulation (COH) were performed with GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist short protocol in initial 9 cycles and later 9 cycles, respectively. Oral estradiol valerate and progesterone in oil were administrated to all recipients for endometrial preparation. Oral estradiol administration was started from donor cycle day 1 after full shut down of gonadal axis with GnRH agonist in patients with ovarian function. Progesterone was injected from oocyte retrieval day of donor initially, then continuously till pregnancy 12 weeks if pregnancy was ongoing. We compared the parameters of clinical outcomes, such as number of the retrieved oocytes, fertilization rate, high grade embryo production rate, clinical pregnancy rate, implantation rate, ongoing pregnancy rate, COH duration, total gonadotropin dose for COH between GnRH agonist long protocol group and GnRH antagonist group. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney test, $p<0.05$ was considered as statistically significant.

Results: The number of retrieved oocytes, fertilization rate, high grade embryo production rate, clinical pregnancy rate, implantation rate, ongoing pregnancy rate were 14.89±7.83, 81%, 64%, 78%, 31%, 78%, respectively in GnRHa long protocol group and 11.22±8.50, 79%, 64%, 67%, 34%, 56%, respectively in GnRH antagonist group. There was no significant differences in parameters of clinical outcomes between 2 groups (all p value >0.05). Duration and total gonadotropin dose for COH were 10.94±1.70 days and 43.78±6.8 vials in 18 cycles, 12.00±1.73 days and 48.00±6.93 vials in agonist group, 9.88±0.78 days and 39.55±3.13 vials in antagonist group, respectively. In GnRH agonist long protocol group, significantly longer duration and higher gonadotropin dose for COH were needed (p= 0.012).

Conclusion: In oocyte donation program, clinical outcomes from controlled ovarian hyperstimulation

주관책임자: **이정호**, **우**) 700-712 **대구광역시 중구 동산동** 194, **계명대학교 의과대학 산부인과학교실**
Tel: (053) 250-7871, Fax: (053) 250-7599, e-mail: r1670416@dsmc.or.kr

with GnRH antagonist were comparable to those from GnRH agonist long protocol group, so controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonist may be effective as GnRH agonist long protocol. At least there may not be harmful effects of GnRH antagonist on oocyte development and quality.

Key Words: Oocyte donation cycles, Clinical outcomes, GnRH agonist long protocol, GnRH antagonist short protocol

난자공여를 통한 체외수정 및 배아이식술은 1983년 Trounson 등에 의한 첫 임신과 1984년 Lutjen 등에 의한 성공적인 첫 출산이 보고된 이후 본인의 난자를 통한 임신이 불가능한 여성의 불임 치료에 매우 효과적이고 필수적인 치료의 방편으로 임상에 널리 이용되고 있다.[1]

만혼의 경향, 개인의 사회적 성취를 위해 자녀의 출산을 미루는 특성, 높은 이혼율로 인해 새로운 배우자와의 사이에서 임신을 원하는 경우가 증가하는 등의 사회적 변화에 의해 고령 여성에서 임신을 원하는 경우가 많아짐으로 난자공여술을 통한 임신의 시도는 임상 적용이 확대되고 시술 빈도도 증가하는 경향을 보인다.

난자공여를 통한 임신의 시도는 초기에는 주로 난소기능부전증이나 유전적 질환을 가진 여성에 국한되어 시술이 이루어졌으나 현재는 그 적용 영역이 점차 확장되어 난소의 기능이 유지되는 여성 중에서는 유전학적 질환을 가진 경우, 과배란유도에 불량한 반응을 보이거나 이전 체외수정술에서 불량하거나 비정상적인 난자가 획득되는 경우, 반복적으로 체외수정술에 실패하는 경우, 난소에의 접근이 어려운 경우, 염색체 이상으로 반복적으로 임신 유지가 되지 않는 경우 등에서, 난소의 기능을 상실한 여성의 경우로는 조기난소기능부전증이나 생리적 폐경, 수술적으로 양측 난소가 제거되었거나 화학약물 치료, 방사선 치료 후 난소기능부전증이 발생한 경우, 염색체 이상이나 성선 이형성증 등 다양한 경우에 난자공여술이 적용되고 있다.[1~8]

난자공여 시술에서 성공적인 임신을 위해서는 일반 체외수정술과 같이 다수, 양질의 난자 획득을 위한 과배란유도와 수혜자에서 난포호르몬과 황체호르몬을 이용해 착상 적합 자궁내막을 준비하는 것이 필수적인 과정이다. 과배란유도 과정에서 발생하는 조기 황체화호르몬 분비폭발을 차단하기 위하여 성선자극호르몬유리호르몬 효능제의 장기요법이 가장 널리 이용되어 왔으나 여러 가지 단점을 가지고 있으므로 최근에는 성선자극호르몬유리호르몬 길항제가 도입되어 임상에 적용되고 그 안전성과 효과가 입증되고 있다.

저자들은 난자공여술 주기 과배란유도에서 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법과 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법간의 임상적 결과를 비교함으로써 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 사용의 효율성 및 안정성을 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상의 선정은 2000년 1월 1일부터 2002년 6월 30일까지 계명대학교 동산의료원 산부인과 불임크리닉에서 난자공여를 통한 체외수정 및 배아이식술을 시행한 18주기의 환자들을 연구 대상으로 하였다. 과배란유도 주기에서 배아이식을 완료한 치료주기와 한명의 공여자가 한명의 수혜자로 연결된 치료주기만을 연구 대상으로 국한하였으며 동결-해동 후 배아이식을 시행한 경우와 한 공여자의 난자를 분할하여 두명 이상의 수혜자에게 공여된 경우는 연구 대상에서 제외되었다. 18치료주기 중 첫 9주기는 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법을 후속 9주기는 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법을 이용하여 공여자의 과배란유도를 시행하였다.

성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법은 공여자 월경주기 21일째부터 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 (Buserelin acetate, Suprefact®, Hoechst) 0.6 mg을 매일 피하주사 하다가 공여자의 월경주기 3일째부터 0.3 mg으로 감량하고 난포자극호르몬 (Follimon®, LG Chemistry)의 투여를 시작하였다. 난포자극호르몬은 300 단위씩 4일간 근주한 후 환자의 난소 반응에 따라 용량을 조정하였으며 한쪽의 난소에

서 18 mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되면 성선자극호르몬유리호르몬 효능제의 투여를 중지하고 융모성 성선자극호르몬 (IVF-C®, LG Chemistry) 10,000 단위를 근주, 35시간 후에 난자를 채취하였다.

성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법은 공여자의 월경주기 3일째부터 동일한 난포자극호르몬을 300 단위씩 4일간 근주한 후 환자의 난소 반응에 따라 용량을 조정하였으며 난포자극호르몬 투여 7일째부터 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 (Cetrotide®, Serono) 0.25 mg을 한쪽의 난소에서 18 mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되어 융모성 성선자극호르몬을 투여하는 날까지 매일 피하주사 하였으며 난자의 채취는 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법에서와 같은 방법으로 시행하였다.

모든 난자공여 수혜자에서는 배아이식을 위한 자궁내막의 처치가 이루어졌는데 난소의 기능이 있는 수혜자에서는 미리 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 (Zoladex®, 3.6 mg, Astra Zeneca)를 한달 간격으로 2회 투여하여 뇌하수체-난소 축을 억제시켜 놓은 상태에서, 난소의 기능이 없는 수혜자의 경우에는 호르몬 대체요법에 의한 소퇴성 출혈 후 호르몬 대체요법을 중단한 상태에서 Estradiol Valerate (Progynova®, Shering)를 공여자 월경주기 1일부터 5일까지는 1 mg, 6일부터 9일까지는 2 mg, 10일부터 13일까지는 6 mg, 14일부터 난자채취 다음 날까지는 2 mg, 배아이식일부터 임신 확인시까지는 4 mg 씩 경구투여 하였으며 황체호르몬은 난자채취일과 다음 날은 25 mg, 난자채취 3일째 (배아이식일)부터 임신 확인시까지는 50 mg 씩을 매일 근주하였다. 배아의 이식은 난자채취 후 58시간 후 4~8세포기에 시행되었으며 임신의 확인은 배아이식 14일 후 혈청 ?-hCG의 측정으로 이루어졌고 임신이 확인되면 임신 12주까지 Estradiol Valerate 4 mg과 황체호르몬 50 mg을 매일 투여하였다.

공여자는 연령 36세 이하로 정상 월경주기 (26~34일)를 가지고 생식-내분비학적 비정상 소견이 없으며 기저 난포자극호르몬 치가 10 mIU/ml 미만인 경우로 국한되었으며 모든 공여자에서는 기형 출산과 유전 질환에 대한 병력의 확인과 후천성면역결핍증, B와 C형 간염, 매독에 대한 혈청 검사와 혈중 기저 호르몬 치 (LH, FSH, E_2, Prolactin, TSH)의 측정이 이루어졌다.

난자공여 수혜자에서는 남편의 정액 검사, 자궁-난관 조영술을 통해 남성불임증과 배아이식 적합성의 여부를 판단하였으며 흉부 X-선, 심전도, 전혈검사, 혈액 화학 검사를 시행하여 기초적인 건강 상태를 평가하였고 후천성면역결핍증, B와 C형 간염, 매독에 대한 혈청 검사를 통해 전염성 질환의 존재 유무를 확인하였다.

이와같이 시행된 난자공여 18주기 중 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 9주기와 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 9주기에서의 임상 결과 즉, 획득된 난자수, 수정률, 양질 배아 생산율 (>Grade 2), 임상적 임신율, 착상률, 지속 임신율 (>임신 20주), 다태 임신율, 과배란유도 기간, 총 성선자극호르몬 사용량 등을 비교하였다. 양질 배아의 판정은 Veeck의 분류 방법을 따라 할구의 크기가 균등하고 세포질 세편이 전혀 없는 것을 grade 1, 할구의 크기가 균등하고 세포질 세편이 10% 미만인 배아를 grade 2로 정의하였다.[9] 통계적 처리는 Mann-Whitney 방법을 이용하였고 $p<0.05$인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 연구 대상군과 대조군의 표본수가 적어 유의성 판단에서 신뢰의 문제가 발생할 수 있으므로 Normal approximation of comparison of two independent means와 Chi-square approximation 방법을 이용하여 평균값과 백분율에 대한 유의성의 신뢰 분석 (power analysis)을 했을 때 평균값 유의성의 신뢰수준은 16~75%, 백분율 유의성의 신뢰수준은 3~16% 정도로 저조한 신뢰수준을 보여주었는데 이는 예상했던 바와 같이 작은 표본 크기에 기인한 것으로 생각된다.

결 과

난자공여를 통한 체외수정 및 배아이식 18주기에서 난자공여자의 분포는 동생 6명, 언니 4명, 올케 4명, 체외수정술을 시행하는 무명의 공여자 3명, 친구 1명이었고 이중 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 치료군에서는 각각 2명, 3명, 3명, 0명, 1명이었으며 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 치료군에서는 각각 4명, 1명, 1명, 3명, 0명이었다. 공여자의 나이 분포는 성선자극호르몬유리호

Table 1. Characteristics of distribution of oocyte donor

	GnRH agonist group	GnRH antagonist group	p value	Total
Mean age (range)	32.1 (27~36)	29.9 (21~34)	0.56	31.0 (21~36)
Hormonal profile				
LH (mIU/ml)	3.22±1.59	2.16±0.66	0.11	2.69±1.30
FSH (mIU/ml)	4.82±1.08	4.59±1.30	0.60	4.70±1.17
Estradiol (pg/ml)	47.55±18.37	36.38±15.77	0.13	41.97±17.57
Sister (younger)	2	4		6
Sister (elder)	3	1		4
Sister in law	3	1		4
Anonymous	0	3		3
Friend	1	0		1
Total	9	9		18

Table 2. Diagnostic distribution of recipients

	GnRH agonist group	GnRH antagonist group	Total
Mean age (range)	35.1 (28~47)	36.6 (31~48)	35.8 (28~48)
POF	3	2	5
Poor response to COH	3	2	5
Poor oocyte quality	0	2	2
Turner syndrome	1	1	2
Surgical absence	1	1	2
Repeat IVF failure	1	1	2
Total	9	9	18

르몬 효능제 장기요법 치료군에서는 27~36세 (평균 32.1세), 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 치료군에서는 21~34세 (평균 29.9세)로 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

공여자에서 측정한 혈중 황체화호르몬, 난포자극호르몬, 난포호르몬의 기저치에서도 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 치료군에서는 각각 3.22±1.59 mIU/ml, 4.82±1.08 mIU/ml, 47.55±18.37 pg/ml, 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 치료군에서는 각각 2.16±0.66 mIU/ml, 4.59±1.30 mIU/ml, 36.38±15.77 pg/ml로 두 군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

전체 18주기에서 난자공여 수혜자의 나이는 28~48세 (평균 35.8세)였고 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 치료군에서는 28~47세 (평균 35.1세), 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 치료군에서는 31~48세 (평균 36.6세)로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 난자공여 수혜자의 진단적 분포에서 조기난소기능부전증이 5명, 과배란유도에 불량한 반응을 보인 경우가 5명, 난자질이 불량한 경우가 2명, 터너증후군 2명, 수술적으로 난소가 제거된 경우가 2명, 반복적 체외수정 실패가 2명이었으며 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 치료군에서는 각각 3명, 3명, 0명, 1명, 1명, 1명, 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 치료군에서는 각각 2명, 2명, 2명, 1명, 1명, 1명이었다 (Table 2).

Table 3. The comparison of parameters of clinical outcomes between GnRH agonist and antagonist groups

Parameters	Groups		p value	Total
	GnRH agonist group	GnRH antagonist group		
COH duration (days)	12.00±1.73	9.88±0.78	0.012	10.94±1.70
Gonadotropin dose (vials)	48.00±6.93	39.55±3.13	0.012	43.78±6.80
No. of retrieved oocyte	14.89±7.83	11.22±8.50	0.184	13.06±8.15
Fertilization rate (%)	81	79	0.691	80
High grade embryo production rate (%)	64	64	0.659	64
No. of pregnancy	7	6		13
Clinical pregnancy rate (%)	78	67	0.27	72
Implantation rate (%)	31	34	0.857	33
No. of abortion	0	1		1
Ongoing pregnancy rate (%)	78	56	0.09	67
Multiple pregnancy rate (%)	33	33		33

Described values: Mean±SD

두 치료군간의 임상 결과 비교에서 과배란유도의 기간과 성선자극호르몬 제재의 총 투여 용량은 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 치료군에서는 12.00±1.73일, 48.00±6.93 바이알, 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 단기요법 치료군에서는 9.88±0.78일, 39.55±3.13 바이알로 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법 치료군에서 유의하게 과배란유도의 기간이 길었으며 성선자극호르몬의 총 투여 용량도 많았다 (p=0.012). 그러나 획득된 난자수, 수정률, 양질 배아 생산율, 임신율, 착상률, 지속 임신율, 다태 임신율에 있어서는 두 치료군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

고 찰

난자공여를 통한 체외수정 및 배아이식술에서 임신의 성공을 위한 가장 필수적인 과정은 공여자에서 다수, 양질의 난자를 얻기 위한 과배란유도와 난포호르몬과 황체호르몬을 이용한 수혜자에서의 배아 착상 적합 자궁내막을 준비하는 과정이라 할 수 있다.

성선자극호르몬 제재를 사용하는 과배란유도 주기 20~25%에서 발생하는 자발적 황체화호르몬 분비폭발과 그에 따르는 조기 황체화는 다발성 난포의 성숙을 억제하고 난자와 배아의 질을 악화시켜 주기 취소율을 증가시키며 임신율 감소를 가져오는 주요 원인이 되고 있다. 이러한 자발적 황체화호르몬 분비폭발을 차단하기 위한 방법으로 성선자극호르몬유리호르몬 효능제를 장기 투여함으로써 그 발생 빈도가 2% 정도까지 감소하게 되었다. 그러나 성선자극호르몬유리호르몬 효능제의 사용은 장기간의 치료 기간을 요하고 뇌하수체의 기능 회복에도 장기간이 필요하여 반드시 황체기 보존 치료를 해야 한다는 점과 초기 뇌하수체 자극 효과에 의한 난소 낭종의 형성 가능성, 난포호르몬 부족 증상의 발생, 예기치 않았던 임신을 배제할 수 없다는 점 등 많은 단점을 가지고 있다. 이러한 이유로 최근에는 성선자극호르몬유리호르몬 길항제를 사용한 연구에서 자발적 황체화호르몬 분비폭발의 발생 빈도를 0.9%까지 줄일 수 있음이 보고되었다.[10]

성선자극호르몬유리호르몬 길항제 사용은 뇌하수체-난소 축의 즉각적이고 가역적인 억제와 회복 효과를 나타내고 배란유도의 기간과 사용 성선자극호르몬 제재의 총양이 감소한다는 점, 초기 뇌하수체 자극 효과가 없고 뇌하수체 기능이 보존된다는 점 등의 장점을 가지고 있다.[11~14] 이러한 성선자극

호르몬유리호르몬 길항제의 많은 장점에도 불구하고 초기에 개발된 약제들은 비만세포에 작용하여 히스타민을 유리시킴으로써 국소적인 또는 전신적 엘러지 반응을 빈번히 유발함으로써 임상 적용에 많은 제한이 있었다.[12] 그러나 Cetrorelix나 Ganirelix 등은 성선자극호르몬유리호르몬의 아미노산 구조 중 1, 2, 3, 6, 10 위치 또는 1, 2, 3, 6, 8, 10 위치의 아미노산을 치환하여 엘러지 반응의 부작용을 완전 제거함으로써 현재 임상에서 가장 널리 사용되고 있다.[10,11]

자발적 황체화호르몬 분비폭발을 차단하는데 있어서 성선자극호르몬유리호르몬 효능제와 길항제는 전혀 다른 작용기전을 갖는데 성선자극호르몬유리호르몬 효능제는 장시간 투여에 의해 성선자극호르몬유리호르몬 수용체 숫자의 하향조절과 수용체 기능을 억제함으로써 수용체 하향조절에 의한 성선자극호르몬 분비 세포의 탈감작을 유발시키고 결과적으로 성선자극호르몬 합성 억제의 결과를 가져오는 반면 길항제는 성선자극호르몬유리호르몬 수용체에 경쟁적으로 결합하여 내재적 성선자극호르몬유리호르몬의 뇌하수체 세포에 대한 자극 효과를 약제 용량에 의존적으로 차단하여 결과적으로 즉각적인 성선자극호르몬 분비를 억제하는 기전을 가지며 성선자극호르몬유리호르몬 길항제의 투여는 투여 2~3일내에 안정적 혈중 농도에 도달하고 각각의 투여 4시간 후에는 황체화호르몬 생산을 최대로 억제하는 속효성을 보인다.[11,12,15,16]

성선자극호르몬유리호르몬 길항제의 투여 방법은 일반적으로 난포기 중기에 시작하여 매일 투여하는 방법과 난포기 후기에 단일 투여하는 방법이 가장 널리 사용되고 있다. 전자의 경우에는 0.25 mg의 용량이 후자의 경우에는 3 mg의 용량이 황체화호르몬 분비폭발을 억제할 수 있는 최소한의 안전 용량으로 알려져 있으며 두 치료 방법의 임상 결과 분석에서 황체화호르몬 분비폭발 차단 효과에서는 유의한 차이가 없음이 보고되고 있다.[12,14,17,18]

난자공여를 통한 체외수정 및 배아이식술에서의 임신율은 일반 체외수정술에서 보다 높은 임신율을 보이는데 이는 시술 과정 특성상 과배란유도에 의해서 발생하는 비정상적으로 상승된 성스테로이드 호르몬에 의한 자궁내막에의 착상 감소 효과가 배제되어 자궁내막의 수용성이 증가하고 공여되는 난자의 최적화에 의한 것으로 보인다.[1,3,19]

난자공여술에서의 일반적 임신율은 수혜자의 나이, 난소기능의 존재 유무, 난자공여를 시도하게 된 진단 등의 영향을 받지 않는 것으로 보고되고 있으며 수혜자 나이에 따른 임신율의 감소는 있다고 하더라도 미미한 차이에 불과할 것으로 보인다. 임신율에 가장 중요한 영향을 미치는 것은 공여자의 나이로 공여자의 연령 32~35세를 기준으로 연령이 증가함에 따라 급격한 임신율의 감소를 보이므로 공여자의 나이는 임신 성공의 가장 중요한 예측 인자가 되며 공여자 선택에 가장 중요한 고려 인자가 되어야 한다.[1,3,4,20]

그러나 Moomjy 등은 수혜자의 나이가 많을수록 착상률의 저하를 보이고 난관 질환이 있는 경우라든가 자궁강내 유착증이 있었던 경우에 수술적 교정과 관계없이 낮은 착상률과 분만율을 보임을 보고하였고 Yaron 등도 수혜자의 나이가 증가할수록 낮은 임신율을 보임을 보고하였는데 이는 수혜자의 연령이 증가함에 따라 난포호르몬 숫자가 감소하고 콜라겐의 증가, 기질세포의 감소가 그 원인일 것으로 추정하였다.[7,21]

본 연구에서의 결과는 임신율에 영향을 줄 수 있는 전술된 인자들에서의 차이가 존재하지 않으므로 공여자나 수혜자의 특성에 의해 영향을 받지는 않을 것으로 사료된다.

수혜자에서 착상 적합성의 확보를 위하여 시행하는 난포호르몬의 투여 방법과 기간이 난자공여술의 임상적 결과에 영향을 줄 수 있는데 난포호르몬 투여 기간 11~40일 범위내에서 가장 좋은 임상적 결과를 보이는 것으로 보고되고 있다. Younis 등은 미세화 난포호르몬을 투여하였을 때 최적 난포호르몬 투여 기간을 12~19일, Michalas 등은 6~11일로 보고하고 있으며 Navot 등은 경피적 난포호르몬 투여시 난포호르몬 투여 기간과 임신율에는 차이가 없음을, Yaron 등은 E_2 Valerate 투여시 투여 기간이 35일을 초과하는 경우에 임신율에서의 현저한 차이를 보임을 보고하였고 Remohí 등은 최소 65일간의 난포호르몬의 투여는 자궁내막 수용성에 나쁜 영향을 미치지 않음을 보고하였으며 황체호르몬 투여 전 최소 2주간의 난포호르몬을 투여할 것을 권고하였다.

[2,4] 난포호르몬의 투여 기간이 너무 짧은 경우에는 자궁내막에서 착상의 지속과 관련되는 기질보다 배아 부착과 관련된 표재성 상피의 성장에 의해 자연유산이 증가하는 것으로 추정된다. 또한 배아이식의 시기는 황체호르몬 투여 기간에 절대적으로 의존되며 착상 기간은 황체호르몬 투여 48시간 후부터 4일간으로 알려져 있으며 4~8세포기 배아이면 황체호르몬 투여 후 3일 또는 4일에 배아이식을 하는 것이 가장 높은 임신율을 보이는 것으로 보고되고 있다.[22]

본 연구의 대상 모든 환자에서는 난포호르몬 자극 기간이 12일에서 18일 사이로 전술된 이상적 난포호르몬 자극 기간내에 있으므로 자궁내막의 착상 준비를 위한 난포호르몬 자극 기간이 임상 결과에 영향을 주었을 가능성은 배제할 수 있겠다.

다수 연구자들에 의한 난자공여 시술의 결과는 주기당 임신율이 41.2~53.4%, 분만율이 42.6%로 배아이식당 임신율이 20~58.9%, 착상률이 17.1~30%, 분만율이 52.9%로, 4회 시술시 누적 임신율은 87.9~94.8%, 누적 출산율은 86.1~88.7% 정도로 보고되고 있다.[3,4,6~8,21]

전술된 보고와 같이 난자공여술은 일반 체외수정 시술에 비해 월등히 높은 임신율을 보이며 이러한 임상 결과는 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 장기요법을 이용한 과배란유도의 결과이므로 성선자극호르몬유리호르몬 길항제를 사용한 배란유도에서의 임상 결과는 배란유도 방법 선택에 매우 중요한 지표가 될 것으로 생각된다. 성선자극호르몬유리호르몬 길항제를 사용한 배란유도에서 본 연구의 결과로 얻은 배아이식당 66.7%의 임신율과 34%의 착상률, 55.5%의 임신 지속률은 전술된 보고의 임신율을 상회하는 결과이고 대조군인 성선자극호르몬유리호르몬 효능제군과 비교해서도 유의한 차이가 없는 것으로 보아 난자공여술에서의 성선자극호르몬유리호르몬 길항제의 사용은 효과적이고 편리한 배란유도의 방법이 될 것으로 사료된다.

이와같이 난자공여술에서는 일반 체외수정술에서보다 높은 임신율을 보이므로 성선자극호르몬유리호르몬 길항제를 사용한 배란유도의 방법에서 용이성과 편리성이 있다고 하더라도 임신율의 저하가 있다면 치료 방법으로 선택하기는 어려움이 있을 것이다. 과배란유도에서 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 Ganirelix 0.25 mg을 매일 투여한 군과 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 Triptorelin 장기요법을 사용한 군의 일반 체외수정술 결과에 관한 European and Middle East Orgalutran® study Group의 연구에서 수정률, 양질 난자 획득수, 착상률, 임신 지속률, 조기 황체화호르몬 분비폭발 발생 빈도에서는 두 군간에 차이가 없었으나 성선자극호르몬유리호르몬 효능제군에서 과배란유도의 기간, 성선자극호르몬 투여 기간이 현저하게 길고 성선자극호르몬 총 사용량이 현저하게 많았지만 임신율에서는 더 양호한 결과를 보여주었다.[11]

일반 체외수정 시술에서 성선자극호르몬유리호르몬 효능제와 길항제 저용량 다발성 투여군, 고용량 단일 투여군 사이의 임상 결과에 관한 Al-Inany 등의 연구에서는 황체화호르몬 분비폭발 차단 능력에는 각 군간에 차이가 없었으나 길항제군에서 난소자극 기간이 현저히 짧고 성선자극호르몬 치료 용량이 적었으나 난포의 숫자, 혈중 난포호르몬, 획득 난자수의 감소와 임신율의 저하를 보고하였다.[12] 이와같이 길항제군에서 임신율의 저하를 보이는 것은 난포 생성, 할구 형성, 자궁내막 발육과 관련된 세포 분열 과정에 성선자극호르몬유리호르몬 길항제가 좋지 않은 영향을 미쳐 난자나 배아의 발육이나 자궁내막 발달에 저해 요인으로 작용할 수 있기 때문으로 추정되므로 길항제는 황체화호르몬 분비폭발 억제의 최소 용량을 사용하는 것이 바람직할 것으로 권고되고 있다.[12,16,17]

Felberbaum 등은 체외수정술시 성선자극호르몬유리호르몬 길항제를 사용한 군에서 난소과자극증후군의 발생 빈도가 낮아지는 장점을 보고하였고 Olivennes 등은 성선자극호르몬유리호르몬 길항제의 기형 유발 가능성에 대한 안정성을 Nikolettos 등은 성선자극호르몬유리호르몬 길항제를 사용한 주기에서 획득된 동결-해동 배아의 안정된 생존 및 착상률을 보고하므로써 성선자극호르몬유리호르몬 길항제의 안전성과 효과를 입증하였다.[10,13,18]

과배란유도에서 성선자극호르몬유리호르몬 길항제와 효능제를 사용한 난자공여술의 임상 결과에 관한 Sauer의 연구는 본 연구에서와 같이 두 군간에 동일한 임상 성적을 보고함으로써 성선자극호르몬

유리호르몬 길항제는 공여자 과배란유도에서 효능제를 대체하여 사용할 수 있으며 안정성과 효과의 측면에서 효능제에 못지 않는 임상 결과를 창출할 것으로 사료된다.[23]

이와같은 결과로 체외수정 시술에서 성선자극호르몬유리호르몬 길항제 사용의 가장 큰 우려는 자궁내막 착상 능력에 미치는 영향에 의한 임신율 저하의 경향인데 난자공여술은 시술 과정 특성상 성선자극호르몬유리호르몬 길항제가 자궁내막의 수용성에 좋지 못한 영향을 미칠 가능성이 원천적으로 배제됨으로 난자공여술에서는 일반 체외수정술에 비해 더욱 적합한 치료의 방편이 될 수 있을 것으로 생각되며 현재 사용 중인 효능제의 대체 선택 약제로 사용할 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Tarlatzis BC, Pados G. Oocyte donation: clinical and practical aspects. Molecular and Cellular Endocrinology 2000; 161: 99-102.
2. Borini A, Dal Prato L, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. J Assist Reprod Genet 2001; 18: 185-90.
3. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. Hum Reprod 1997; 12: 835-9.
4. Söderström-Anttila V, Foudila T, Hovatta O. Oocyte donation in infertility treatment a review. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 191-9.
5. Hovatta O, Söderström-Anttila V, Foudila T, Tuomivaara L, Juntunen K, Tiitinen A, et al. Pregnancies after oocyte donation in women with ovarian failure caused by an inactivating mutation in the follicle stimulating hormone receptor. Hum Reprod 2002; 17: 124-7.
6. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea L, Latarche L, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. Hum Reprod 1997; 12: 279-85.
7. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. Hum Reprod 1998; 13: 1819-24.
8. Remohí J, Yalil S, Gartner B, Simón C, Gallardo E, Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. Fertil Steril 1997; 67: 717-23.
9. Veeck LL. Oocyte assessment and biological performance. Ann N Y Acad Sci 1998; 541: 259-62.
10. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. Hum Reprod 2000; 15: 1015-20.
11. The European and Middle East Orgalutran® Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001; 16: 644-51.
12. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 2002; 17: 874-85.
13. Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M, Bonduelle M, Devroey P. Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. Hum Reprod 2001; 16: 1588-91.
14. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix®) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. Hum Reprod 1998; 13: 2411-4.
15. Christin-Maitre S, Olivennes F, Dubourdieu S, Chabbert-Buffet N, Charbonnel B, Frydman R, et al. Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation. Clin Endocrinol 2000; 52: 721-6.

16. Felberbaum R, Reissmann T, Küpker W, Al-Hasani S, Bauer O, Schill T, et al. Hormone profiles under ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin (hMG) and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone (GnRH)-antagonist Cetrorelix at different dosages. J Assist Reprod Genet 1996; 13: 216-22.
17. Olivennes F, Ayoubi JM, Fanchin R, Rongières-Bertrand C, Hamamah S, Bouchard P, et al. GnRH antagonist in single-dose applications. Hum Reprod Update 2000; 6: 313-7.
18. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Riethmüller-Winzen H, Reissmann T, et al. Comparison of cryopreservation outcome with human pronuclear stage oocytes obtained by the GnRH antagonist, Cetrorelix, and GnRH agonists. Eur J Obstet Gyn Reprod Biol 2000; 93: 91-5.
19. Yaron Y, Amit A, Kogosowski A, Reuben Peyser M, David MP, Lessing JB. The optimal number of embryos to be transferred in shared oocyte donation: walking the thin line between low pregnancy rates and multiple pregnancies. Hum Reprod 1997; 12: 699-702.
20. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. Hum Reprod 1999; 14: 2755-8.
21. Moomjy M, Cholst I, Mangieri R, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights into implantation. Fertil Steril 1999; 71: 15-21.
22. Prapas Y, Prapas N, Jones EE, Duleba AJ, Olive DL, Chatziparasidou A, et al. The window for embryo transfer in oocyte donation cycles depends on the duration of progesterone therapy. Hum Reprod 1998; 13: 720-3.
23. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Comparing the clinical utility of GnRH antagonist to GnRH agonist in an oocyte donation program. Gynecol Obstet Invest 1997; 43: 215-8.