

# 체외수정술시 난할단계 배아 2개와 3개를 이식했을 때의 임신예후의 비교

차의과대학교 차병원 여성의학연구소

유상우 · 원형재 · 이우식 · 한지은 · 김아리 · 김유신 · 석현하 · 윤태기\*

## The Comparison of Pregnancy Outcomes between Elective Two and Three Cleavage-state Embryos Transfer in Fresh IVF-ET

Sang Woo Lyu, Hyung Jae Won, Woo Sik Lee, Ji Eun Han, A Ri Kim,  
You Shin Kim, Hyun Ha Seok, Tae Ki Yoon\*

Fertility Center of CHA Gangnam Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology,  
College of Medicine, CHA University, Seoul, Korea

**Objective:** To compare the respective pregnancy outcomes of cycles undergoing elective two cleavage-stage embryos transfer (2ET) and three cleavage-stage embryos transfer (3ET) in fresh in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) program.

**Methods:** We conducted a retrospective matched case control study that included 100 women with 2ET and 100 women with 3ET from January 2007 to June 2009. Subjects were matched for reproductive profiles and cycle characteristics. All of transferred embryos in both groups had good qualities. Pregnancy rates (PR), implantation rate, and multiple PR were compared.

**Results:** Demographics, stimulation parameters and embryological data were comparable in both groups. Main pregnancy outcomes with 2ET and 3ET groups were not statistically different; implantation rate (41.0% vs. 35.3%), positive pregnancy rate (58.0% vs. 60.0%), clinical PR (55.0% vs. 59.0%), ongoing PR (51.0% vs. 55.0%), respectively. However, the 3ET group showed significantly higher multiple pregnancy and triplet pregnancy rates (30.9% vs. 50.8%,  $p=0.031$ ; 1.8% vs. 11.9%,  $p=0.036$ , respectively).

**Conclusion:** In women with favorable conditions and good quality embryos undergoing IVF, 2ET can get pregnancy outcomes comparable to those of 3ET and reduce multiple pregnancy (especially, triplet pregnancy).

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(1): 65-72.]

**Key Words:** In vitro fertilization, 2 day Embryo transfer, 3 day Embryo transfer, Pregnancy outcome, Multiple pregnancy

여성의 사회진출 증가로 인한 결혼연령의 증가, 환경호르몬과 스트레스와 같은 생활환경의 영향으로 불임부부의 수는 계속적으로 증가하고 있으며, 이를 치료하기 위해 과배란 유도를 통한 인공수정이나 체외수정 및 배아이식술 (in vitro fertilization and embryo transfer: IVF-ET)과 같은 보조생식술

(assisted reproductive technology: ART)이 증가하고 있다. 특히 IVF-ET에서는 임신율을 높이기 위해서 2개 이상 다수의 배아를 이식하는 경우가 많은데, 그로 인해 주요한 합병증인 다태임신이 증가하게 된다. IVF-ET 후에 다태임신의 비율은 35%까지 보고되고 있으며, 삼태이상의 경우는 약 6% 정도로 보고되고 있는데,<sup>1</sup> 이는 자연 발생 쌍태아 비율이 3% 정도인 것을 감안한다면, 쌍태아의 위험성은 10배 이상, 삼태이상의 위험성은 400배 까지 증가

주관책임자: 윤태기, 우) 135-081 서울특별시 강남구 역삼동 605-2, 차의과대학 차병원 여성의학연구소  
Tel: (02) 3468-3403, Fax: (02) 501-8704  
e-mail: tkyoon@cha.ac.kr

하게 된다.<sup>2</sup>

다태임신은 유산, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 조산과 이로 인한 미숙아 합병증, 제왕절개분만의 증가와 같은 산모와 태아 모두에게 심각한 영향을 줄 수 있으며,<sup>3,4</sup> 출산전후사망률 (perinatal mortality) 은 단일아 (singleton)에 비해 6배 높고,<sup>5</sup> 뇌성마비와 같은 신경학적 합병증의 위험도 유의하게 높아진다.<sup>6</sup> 이러한 합병증은 치료비용과 양육비용의 증가를 가져오게 되어 결국 개인 및 사회의 경제적 손실이 커지게 된다. 불임치료의 주요한 합병증인 다태임신을 줄이기 위해 많은 유럽 국가들에서는 이식하는 배아의 수를 법적으로 제한하고 있으며, 한국에서도 2008년부터 불임부부지원사업을 통한 체외수정술에 적용되도록 여성의 연령과 배아의 상태에 따라 이식할 최대 배아 수의 의학적 기준 가이드라인이 제시되었으나, 이식하는 배아의 수를 줄이려는 노력이 아직은 활발히 논의되고 있지 않다. 본 연구는 체외수정술시 배양 3일째 2개의 배아를 이식했을 때와 3개의 배아를 이식했을 때의 임신성적과 특히 다태임신율을 비교함으로써 이식 배아의 수를 줄이는 것이 임신예후에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 2007년 1월부터 2009년 6월까지 강남차병원 여성의학연구소 한 명의 불임전문 의사에게 IVF-ET를 시술받은 여성을 대상으로 후향적 환자군-대조군 연구 (retrospective case-control study)를 시행하였다. 배양 3일째 양질의 난할단계 배아 2개를 이식한 100명의 여성을 양질의 난할단계 배아 3개를 이식한 100명의 여성과 비교하였다. 환자군-대조군은 환자의 나이, 체외수정 주기와 생성된 배아의 특성을 비교하여 선택하였다. 두 군 모두 35세 미만, 생리 주기 3일째 측정된 혈청 난포자극호르몬 (follicular stimulation hormone: FSH) 농도 10 IU/L 이하, 난포의 최종 성숙을 위한 사람 융모성

성선자극호르몬 (human chorionic gonadotropin: hCG) 투여 당일 측정된 estradiol (E<sub>2</sub>) 농도가 500 pg/mL 이상인 여성을 대상으로 시행하였다. 이식 배아의 수는 배양 3일째에 환자와 배아의 상태를 고려하여 환자에게 이식 배아 수에 따른 문제점과 이점을 설명하고, 환자의 선택에 따라 결정하였다. 배양 3일째 이식할 수 있는 배아의 수가 3개 미만인 경우, hCG 투여 당일 측정된 자궁내막의 두께가 6 mm 이하인 경우, 착상전 유전진단 (preimplantation genetic diagnosis: PGD)이 시행된 경우와 난자나 정자를 기증받은 경우는 연구에서 제외하였다. 일차적으로 두 군의 재태연령 12주 이후의 진행임신율 (ongoing pregnancy rate)과 다태임신율 (multiple pregnancies rate)을 비교하였다.

### 2. 과배란 유도, 난자 채취, 체외수정, 체외배양 및 배아이식

두 군 모두 과배란 유도를 위해 사용한 방법은 성선자극 유리호르몬 효능제 (GnRH agonist) 장기요법과 성선자극 유리호르몬 길항제 (GnRH antagonist) 요법을 사용하였다. GnRH agonist (Leuprolide acetate, Lucrin<sup>®</sup>, Abbott, France) 장기요법의 경우 뇌하수체의 하향 조절 (pituitary down regulation)을 위하여 전 (previous) 생리 주기에서 배란을 확인 후 황체기 중반부터 투여하기 시작하여 생리 주기 3일째부터 human recombinant FSH (Gonal F<sup>®</sup>, Serono, Switzerland; Puregon<sup>®</sup>, Organon, Netherlands; Follitrope<sup>®</sup>, LG, Korea)를 매일 투여하였다. GnRH antagonist 요법은 생리 주기 3일째부터 과배란 유도를 위해 장기요법과 마찬가지로 재조합 성선자극호르몬을 투여하여, 우성 난포 직경이 12~13 mm 이상인 날부터 GnRH antagonist (Cetrorelix acetate, Cetrotide<sup>®</sup>, Serono)를 투여하였다. 두 방법 모두 우성 난포의 직름이 18 mm 이상이 되었을 때 난자의 최종 성숙을 위하여 hCG (Pregnyl<sup>®</sup>, Organon) 10,000 IU를 근주하였다. hCG 투여 35시간 후 질식초음파를 이용하여 난자 채취를 시행하였으며, 회수된 난자는 10% synthetic serum substitute (SSS, Irvine scientific,

**Table 1.** Reproductive profiles of patients undergoing fresh elective 2ET and 3ET

Parameter	2ET (n=100)	3ET (n=100)	P
Mean age (years)	32.1±2.7	32.4±2.1	NS
Duration of infertility (years)	3.8±2.4	3.9±2.4	NS
Previous IVF cycles (No.)	0.5±1.1	0.5±1.0	NS
Infertility diagnosis (%)			NS
Tubal	34 (34.0)	19 (19.0)	
Male	19 (19.0)	25 (25.0)	
Endometriosis	6 ( 6.0)	9 ( 9.0)	
Unexplained	39 (39.0)	40 (40.0)	
Others*	2 ( 2.0)	7 ( 7.0)	

Embryo transfer (ET) was done on culture day 3 after IVF.

NS: not significant

\*Other infertility factors include peritoneal, uterine, cervical, and anovulatory factors.

Values are mean ± S.D.

Sang Woo Lyu. The Comparison of Pregnancy Outcomes between Elective Two and Three Cleavage-state Embryos Transfer in Fresh IVF-ET. Korean J Reprod Med 2010.

Irvine, CA)이 포함된 P1 배양액® (Irvine scientific)에서 4~6시간 배양 후 일반적인 수정방법 (conventional insemination) 또는 세포질 내 정자 주입술 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 시행하여 수정을 유도하였다. 수정유도 후 16~20시간째 진행형성 유무와 극체수를 관찰하여 수정 여부를 확인하였고, 정상적인 수정란은 10% SSS가 포함된 P1 배양액이 있는 소적으로 옮겨 3일간 체외배양 후 자궁내 이식을 실시하였다. 배양은 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>, 90% N<sub>2</sub>가 유지되는 배양기 (Hera Cell 240, Germany)에서 배양하였다. 배아이식은 복부초음파 유도 하에 시행하였다. 체외수정 3일 후 발생 상태가 우수한 양질의 배아 관정은 형태학적 기준으로 할구의 숫자와 균등율, 파편화 (fragmentation)의 정도에 따라 6-세포기 이상이고 동일한 할구를 가지며 세포파편이 25% 이하인 배아로 정의하였다. Progesterone을 이용한 황체기 보강은 난자 채취 당일부터 시작하였다.

### 3. 임신 확인

임신의 확인은 배아이식 12일째 혈청 β-hCG가

20 mIU/ml 이상인 경우 이후 지속적인 추적 검사를 통해 확인하였으며, 임상적임신 (clinical pregnancy)은 배아이식 4~6주 후 초음파상 임신낭과 태아심박동을 확인한 경우로 하였고, 진행임신 (ongoing pregnancy)은 재태연령 12주까지 임신이 지속된 경우로 정의하였으며, 다태임신은 초음파상 태아심박동이 2개 이상인 경우로 정의하였다.

### 4. 통계 분석

연구결과는 SPSS 12.0 software package를 이용하여 통계처리하였고, 모든 측정치는 평균 ± 표준편차 (SD)로 표시하였다. Chi-square test, Student's t-test를 이용하였으며, 검정 시에는 p<0.05일 때를 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

## 결 과

두 군의 환자들의 특성을 비교하였을 때 평균연령, 불임기간, 전에 시행한 IVF 주기 횟수, 불임의 원인에서는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

**Table 2.** Cycle characteristics, and oocyte and embryo characteristics of fresh elective 2ET and 3ET

Parameter	2ET (n=100)	3ET (n=100)	P
Stimulation protocols (%)			NS
GnRH antagonist	46 (46.0)	40 (40.0)	
GnRH agonist long	54 (54.0)	60 (60.0)	
Basal FSH (U/mL)	6.9±2.3	7.1±2.1	NS
Basal E <sub>2</sub> (pg/mL)	28.6±11.1	28.4±12.9	NS
E <sub>2</sub> on hCG administration day (Pg/mL)	1751.3±729.6	1756.0±736.3	NS
Endometrial thickness on hCG administration day (Cm)	1.0±0.2	1.0±0.2	NS
Use of ICSI (%)	37 (37.0)	45 (45.0)	NS
No. of oocytes retrieved	13.4±5.7	13.2±6.2	NS
No. of mature oocytes fertilized (2PN)	9.8±3.8	9.6±4.7	NS
No. of embryos on culture day 3	9.6±3.7	9.4±4.6	NS
No. of embryos cryopreserved*	5.7±4.0	3.6±3.3	0.001

Embryo transfer (ET) was done on culture day 3 after IVF.

ICSI: intracytoplasmic sperm injection, 2PN: two-pronuclear stage, NS: not significant

\*Surplus embryos were cryopreserved on culture day 3 or day 5.

Values are mean ± S.D.

Sang Woo Lyu. The Comparison of Pregnancy Outcomes between Elective Two and Three Cleavage-state Embryos Transfer in Fresh IVF-ET. Korean J Reprod Med 2010.

사용된 과배란 유도방법, 생리 주기 3일째 측정 한 혈청 FSH와 estradiol (E<sub>2</sub>)의 농도, 난포의 최종 성숙을 위한 hCG 투여 당일에 측정한 혈청 E<sub>2</sub> 농도와 초음파를 통해 측정한 자궁내막의 두께, ICSI 시행 여부는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

채취된 난자와 배아의 특성을 비교했을 때, 채취된 난자 수, 수정된 난자 수, 배양 3일째 배아 수는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았지만, 동결보존한 배아 수는 2개의 배아를 이식한 군에서 유의하게 더 많았다 (5.7 vs. 3.6; *p*=0.001) (Table 2).

2개의 배아를 이식한 군과 3개의 배아를 이식한 군의 임신예후를 각각 비교하였을 때 착상율 (41.0% vs. 35.3%), 임신율 (58.0% vs. 60.0%), 임상적 임신율 (55.0% vs. 59.0%), 진행임신율 (51.0% vs. 55.0%), 유산율 (12.1% vs. 10.0%)은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 모두 높은 다태임

신율을 보여주었지만, 전체 다태임신율과 삼태임신 (triplet pregnancy)의 비율은 3개의 배아를 이식한 군에서 유의하게 높았다 (30.9% vs. 50.8%; *p*=0.031; 1.8% vs. 11.9%; *p*=0.036) (Table 3). 삼태임신 7예 중에서 6예는 질식 다태임신 감소술 (transvaginal multifetal pregnancy reduction)을 시행하였다. 자궁외 임신은 2개의 배아를 이식한 군에서 2예, 3개의 배아를 이식한 군에서는 7예가 있었으며, 7예 중 1예는 정상적인 자궁내임신과 나팔관 임신의 병합임신이었다.

## 고 찰

본 연구에서는 나이가 젊고 이식 당시 양질의 배아를 가진 좋은 예후를 예측할 수 있는 여성에서 체외수정술을 시행할 때 이식하는 배아의 수를 2개로 줄이더라도 3개를 이식했을 때와 비슷한 임

**Table 3.** Pregnancy outcomes per transfer of fresh elective 2ET and 3ET

Parameter	2ET (n=100)	3ET (n=100)	P
Implantation rate (%)	82/200 (41.0)	106/300 (35.3)	NS
Pregnancy* rate (%)	58/100 (58.0)	60/100 (60.0)	NS
Clinical pregnancy rate (%)	55/100 (55.0)	59/100 (59.0)	NS
Ongoing pregnancy rate (%)	51/100 (51.0)	55/100 (55.0)	NS
Miscarriage rate (%)	7/58 (12.1)	6/60 (10.0)	NS
Multiple pregnancy rate (%)	17/55 (30.9)	30/59 (50.8)	0.031
Triplet pregnancy rate (%)	1/55 (1.8)	7/59 (11.9)	0.036

Embryo transfer (ET) was done on culture day 3 after IVF. All of transferred embryos in both groups had good qualities. NS: not significant

\*Pregnancy was defined as positive test for serum  $\beta$ -hCG level (>20 mIU/ml) 12 days after ET.

Sang Woo Lyu. The Comparison of Pregnancy Outcomes between Elective Two and Three Cleavage-state Embryos Transfer in Fresh IVF-ET. Korean J Reprod Med 2010.

신결과를 얻을 수 있었고, 다태임신 (특히, 삼태임신)의 발생을 유의하게 감소시킬 수 있었다. 하지만, 두 군 모두 높은 다태임신 발생율을 보여주었는데, 이것은 다태임신을 줄이기 위해선 이식 배아의 수를 더 줄이기 위한 노력이 필요함을 의미한다.

불임시술에 참여하는 환자와 의사 모두 다태임신의 위험성을 잘 인지하고 있지만, 여전히 많은 환자들은 임신 가능성을 높이기 위해 되도록 많은 수의 배아를 이식하기를 원하고, 의사들 역시 임신율이 떨어질 수도 있다는 생각에 이식하는 배아의 수를 줄이는 것을 꺼리고 있다. 따라서 이식하는 배아의 수를 줄이기 위해서는 이식 배아의 수를 줄이더라도 의사와 환자 모두가 받아들일 수 있는 임신율이 확보되어야 할 것이다.

1991년에 Waterstone 등이 2개의 배아를 이식할 것을 제안한 이후로, 많은 연구들이 양질의 배아를 가진 젊은 여성에서는 2개의 배아를 이식해도 임신율의 저하 없이 삼태이상의 임신을 줄일 수 있음을 보고하였다.<sup>7-11</sup> Komori 등은 169명의 환자를 대상으로 각각 106 체외수정 주기씩 2개의 배아를 이식했을 때와 3개의 배아를 이식했을 때의 임신결과를 비교했을 때 임상적임신율, 진행임신율, 출산 후 건강한 아이를 집으로 데려간 비율 (baby-take-

home rate)은 두 군 사이에 유의한 차이를 보여주지 않았지만, 쌍태임신율은 2개의 배아를 이식한 경우에 15%, 3개를 이식한 경우엔 41.4%로 유의한 차이를 보였고, 삼태임신은 3개의 배아를 이식한 군에서만 2예를 보고함으로써, 2개의 배아를 이식하더라도 임신율의 감소 없이 다태임신을 감소시킬 수 있음을 보여주었다.<sup>12</sup> 하지만 여성의 나이가 많거나, 반복적인 IVF-ET에도 임신에 실패하거나, 이식할 당시 배아의 질이 떨어지는 경우와 같이 나쁜 예후가 예상되는 경우 이식하는 배아의 수를 어떻게 결정할 것인가에 대한 의문은 여전히 남는다. Rosa 등은 후향적 연구이기 하지만 두 개의 배아를 이식한 1508주기와 3개의 배아를 이식한 880주기를 여성의 나이와 이식 당시 배아의 질 (quality)을 고려하여 전체적인 임신성적을 비교했을 때, 여성의 나이가 38세 이하인 경우 다른 요인에 상관없이 임신율과 쌍태임신율은 유의한 차이를 보이지 않았지만, 3개의 배아를 이식한 경우 이식 당시 발달된 양질의 배아의 수에 따라 6~10%의 높은 삼태임신율을 보고하였으며, 38세 이상의 경우 발달된 양질의 배아가 없을 때와 3개 이상인 경우 3개의 배아를 이식했을 때 2개의 배아를 이식한 경우보다 유의하게 더 높은 임신율을 보여주었지만, 발

달된 양질의 배아가 3개 이상인 경우엔 3개의 배아를 이식했을 때 삼태임신의 비율은 12.8%나 되었다. 따라서 여성의 나이가 38세 이하인 경우엔 다른 요인에 관계없이 2개의 배아를 이식해도 충분한 임신성적을 얻을 수 있으며, 삼태임신을 감소시킬 수 있다고 하였다.<sup>13</sup>

본 연구에서도 나이가 젊고, 이식 당시 양질의 배아를 포함한 좋은 예후를 예측할 수 있는 여성들의 체외수정술에서 2개의 배아만을 이식해도 충분한 임신성적을 얻을 수 있고, 다태임신을 줄일 수 있음을 보여주었다.

배아이식 시 난할단계 (cleavage-stage)의 배아를 이식할 것인가 포배기상태 (blastocyst-stage)의 배아를 이식할 것인가도 중요한 고려사항이다. 세포 배양배지와 배양기술의 발달로 포배기상태의 배아이식이 늘어나고 있으며, 포배기 배양은 생존 가능한 배아의 자가 선택 (self selection) 과정을 거치게 되고, 자궁내막과 배아 사이의 동시성을 증진시킴으로써 더 높은 착상율을 얻을 수 있다. 같은 수의 난할단계와 포배기상태의 배아이식 후 임신결과를 비교한 18개의 무작위 조절 연구 (randomized controlled trials; RCT)를 대상으로 한 Cochrane review에 따르면 포배기상태의 배아를 이식했을 때 유의하게 높은 임신율과 생아출생율 (9RCT; OR 1.35)을 보여주었고, 포배기 배아이식의 가장 큰 문제점인 주기취소율도 배양 3일째 충분한 8-세포기 배아를 가진 선택된 환자들에서는 난할단계의 배아를 이식한 군과 차이가 없었다. 따라서 잘 선택된 환자들에서는 이식하는 배아의 수를 줄이더라도 포배기상태의 배아를 이식함으로써 환자와 의사 모두 받아들일 수 있는 임신결과를 얻을 수 있음을 보고하였다.<sup>14</sup>

보조생식술 (ART) 분야에서 다태임신을 줄이는 가장 확실한 방법은 하나의 배아만을 이식하는 것이다 (elective single embryo transfer). 이를 위해선 충분한 임신성적이 뒷받침되어야 하는데, 최근에 한 개의 배아를 이식한 경우와 두 개의 배아를 이식한 경우의 임신성적을 비교한 연구들을 종합한 보고

에 의하면, 다태임신율은 두 개의 배아를 이식했을 때가 (35%) 훨씬 높았지만, 전체 임신율은 두 개의 배아를 이식했을 때 (48%) 한 개의 배아만을 이식했을 때보다 (32%) 더 높았다.<sup>15</sup> 이렇게 한 개의 배아만을 이식했을 때 감소할 수 있는 임신율을 높이기 위한 방법으로는 한 개의 배아를 포배기상태로 이식하는 방법이 있는데 실제 많은 연구들이 좋은 예후를 보일 것으로 예측되는 선택된 환자들 (나이가 젊고, IVF 시술 횟수가 적거나 양질의 배아를 가진 경우)에서 한 개의 포배기상태 배아만을 이식했을 때 난할단계의 배아를 이식했을 때보다 더 좋은 임신율과 두 개의 포배기상태의 배아를 이식했을 때와 비슷한 임신성적을 보이면서도 다태임신을 유의하게 감소시키는 결과를 보여주었다.<sup>16~18</sup> 또는 두 개 이상의 이식할 수 있는 양질의 배아가 있는 경우 신선 주기에 하나의 배아를 이식하고 임신에 실패할 경우 이후 동결-융해 배아이식 (cryopreserved-thawed embryo transfer) 주기를 이용함으로써 누적임신율은 높이고 다태임신을 감소시킬 수 있다.<sup>19,20</sup> 하지만 한 개의 배아만을 이식하기 위해선 환자들의 선택뿐만 아니라, 배양기술과 양질의 배아를 선택할 수 있는 기술의 발달이 필요하다. 이번 연구에서 동결보존한 배아의 수는 2개의 배아를 이식한 군에서 유의하게 많았다 ( $5.7 \pm 4.0$  vs.  $3.6 \pm 3.3$ ;  $p=0.001$ ). 이것은 이식할 수 있는 양질의 배아가 3개 이상인 경우 신선 주기에서 2개의 배아를 이식하고, 남은 배아를 동결보존하였다가 임신이 안된 경우 이후 동결-융해 배아이식을 이용함으로써 누적임신율을 더 높일 수 있음을 의미한다.

다태임신은 보조생식술의 심각한 합병증 중의 하나이다. 한국에서 2007년에 시행된 14,700건의 불임부부지원사업 결과를 보면, 평균 신선배아이식 수는 3.6개였으며, 다태착상율은 39.8%, 삼태이상착상율도 11.7%로 높은 이식 배아 수와 다태착상율을 보여주었다.<sup>21</sup> 보조생식술로 증가되고 있는 다태임신과 그로 인한 많은 의학적, 사회적 문제점뿐만 아니라, 다른 여러 나라에서 정부나 학회차원에

서 이식되는 배아의 수를 조절하고 있음을 고려하여 우리나라에서도 2008년부터 환자의 나이와 배양 후 배아의 상태에 따라 불임부부지원사업 대상자의 시술에 적용하도록 이식 배아 수에 대한 지침을 마련하였다. 이 지침에 따르면 35세 미만의 경우 체외수정시술이 처음이거나 배아의 상태가 양호한 경우엔 난할단계의 배아는 2개, 포배기상태의 배아는 1~2개의 배아를 이식하도록 배아의 수를 제한하고 있다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구이며, 포함된 환자들의 수가 적고, 좋은 예후가 예측되는 환자들만을 대상으로 시행되었다는 점이다. 이러한 문제점들을 극복하기 위해선 많은 환자들을 대상으로 한 전향적인 무작위 연구 (prospective randomized controlled study)가 진행되어야 할 것이다. 또한 본 연구에서 2개의 배아를 이식하더라도 30.9%의 높은 다태임신율을 보여주었으므로, 다태임신을 확실하게 감소시키기 위해선 단일배아이식에 대한 연구도 시행되어야 할 것이며, 이를 위해 차병원 여성의학연구소에서는 단일배아이식에 대한 대규모 전향적 무작위 연구를 계획 중이다.

결론적으로 나이가 젊고, 양질의 배아를 가진 좋은 예후를 예측할 수 있는 여성에서 체외수정술 시행 시 배양 3일째 2개의 배아를 이식하더라도 3개의 배아를 이식했을 때와 비슷한 임신성적을 얻을 수 있고, 다태임신 (특히, 삼태임신)을 줄일 수 있지만, 2개의 배아를 이식해도 높은 다태임신율을 보이므로, 이식 배아의 수를 더 줄이기 위한 노력이 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. 1998 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2002; 77: 18-31.
2. Martin PM, Welch HG. Probabilities for singleton and multiple pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 70: 478-81.
3. Seoud MA, Toner JP, Kruihoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet and quadruplet in-vitro fertilisation pregnancies: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1992; 57: 825-34.
4. Yokoyama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Incidence of handicaps in multiple births and associated factors. *Acta Genet Med Gemellol* 1995; 81-91.
5. Lieberman B. An embryo too many? *Hum Reprod* 1998; 13: 2664-6.
6. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in vitro fertilisation: a population based study. *Lancet* 2002; 359: 65.
7. Nijs M, Geerts L, van Roosendaal E, Sejal-Bertin G, Vanderzwalmen P, Schoysman R. Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1993; 59: 1245-50.
8. Staessen C, Janssenswillen C, Van Den Abbeel E, Devroey P, Van Steirteghem AC. Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos. *Hum Reprod* 1993; 8: 1650-3.
9. Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, Fukuda J, Tanaka K. Two instead of three embryo transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2155-8.
10. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998; 339: 573-7.
11. Dean NL, Phillips SJ, Buckett WM, Biljan MM, Tan SL. Impact of reducing the number of embryos transferred from three to two in women under the age of 35 who produced three or more high-quality embryos. *Fertil Steril* 2000; 74: 820-3.
12. Komori S, Kasumi H, Horiuchi I, Hamada Y, Suzuki C, Shiqeta M, et al. Prevention of multiple pregnancies by restricting the number of transferred embryos: randomized control study. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 91-3.
13. Tur R, Coroleu B, Torello MJ, Boada M, Veiga A, Barri PN. Prevention of multiple pregnancy following IVF in Spain. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 856-63.
14. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;

- CD002118.
15. Bergh C. Single embryo transfer: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 323-7.
  16. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, Van Steirteghem A, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N Engl J Med* 2006; 354: 1139-46.
  17. Criniti A, Thyer A, Chow G, Lin P, Klein N, Soules M. Elective single blastocyst transfer reduces twin rates without compromising pregnancy rates. *Fertil Steril* 2005; 84: 1613-9.
  18. Styer AK, Wright DL, Wolkovich AM, Veiga C, Toth TL. Single-blastocyst transfer decreases twin gestation without affecting pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2008; 89: 1702-8.
  19. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351: 2392-402.
  20. Henman M, Catt JW, Wood T, Bowman MC, de Boer KA, Jansen RP. Elective transfer of single fresh blastocysts and later transfer of cryostored blastocysts reduces the twin pregnancy rate and can improve the in vitro fertilization live birth rate in younger women. *Fertil Steril* 2005; 84: 1620-7.
  21. 민응기. 2006-7 불임부부지원사업의 결과 및 변화. 대한보조생식학회 제 12차 학술대회; 2008 Aug 30; 117-32.

= 국문초록 =

**목적:** 본 연구는 체외수정술에서 배양 3일째 2개의 난할단계 배아 (2ET)와 3개의 난할단계 배아 (3ET)를 이식했을 때 각각의 임신성적을 비교하기 위하여 시행하였다.

**연구방법:** 2007년 1월부터 2009년 6월까지 한 명의 불임전문 의사에게 시술받은 2ET군 100명을 환자의 나이와 체외수정 주기의 특성을 고려하여 3ET군 100명과 비교한 후향적 환자군-대조군 연구를 시행하였으며, 두 군 모두 양질의 배아만을 이식하였다. 각각의 임신율, 착상율, 다태임신율을 비교하였다.

**결과:** 환자의 특성, 체외수정 주기 및 배아의 특징은 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 2ET군과 3ET군 모두 비슷한 임신성적을 보여주었다; 착상율 (41.0% vs. 35.3%), 임신율 (58.0% vs. 60.0%), 임상적임신율 (55.0% vs. 59.0%), 진행임신율 (51.0% vs. 55.0%). 두 군 모두 높은 다태임신율을 보여주었으나, 3ET군에서 유의하게 더 높은 전체 다태임신율과 삼태임신율을 보여주었다 (30.9% vs. 50.8%,  $p=0.031$ ; 1.8% vs. 11.9%,  $p=0.036$ ).

**결론:** 나이가 젊고 양질의 배아를 가진 좋은 예후를 예측할 수 있는 여성에서 체외수정술 시행 시 배양 3일째 2개의 배아를 이식하더라도 3개의 배아를 이식했을 때와 비슷한 임신성적을 얻을 수 있고, 다태임신 (특히, 삼태임신)을 줄일 수 있다.

**중심단어:** 체외수정, 배양 2일째 배아이식, 배양 3일째 배아이식, 다태임신