

기초 혈중 Follicle Stimulating Hormone 농도가 높은 체외수정시술 환자의 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist의 단기투여법과 장기투여법의 비교

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김석현 · 송은섭 · 송용상 · 이경희 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

Comparison of Superovulation Outcomes between Short and Long Protocols Using Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Patients with High Basal Serum Follicle Stimulating Hormone Levels

Seok Hyun Kim, M.D., Eun Seop Song, M.D., Yong Sang Song, M.D., Kyung Hee Lee, M.D.,
Jung Gu Kim, M.D., Shin Yong Moon, M.D., Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

= Abstract =

Recently the application of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to superovulation in previous poor responders has resulted in the improved outcomes after in vitro fertilization (IVF) outcome. However, poor responders with poor estradiol (E_2) rise or single dominant follicle are a particularly challenging group. Recent reports have also shown that patients with higher basal serum follicle stimulating hormone (FSH) level, result in poorer ovarian response and lower pregnancy rate.

Analysis of the differences of superovulation outcomes according to the different protocols of GnRH agonist, long (L, n=18) and short (S, n=16) protocols, in patients with high basal FSH levels (>20 mIU/ml) were undertaken at Seoul National University Hospital from June to October 1990. The administration of GnRH agonist was begun on day 21 of the cycle in long protocol, and on day 2 in short protocol. Ages of patients and husbands, basal FSH and luteinizing hormone (LH) levels and FSH/LH ratio did not differ significantly. Types and causes of infertility were evenly distributed.

Whereas the duration of stimulation and the amounts of gonadotropins administered were significantly reduced in short protocol, the numbers of oocytes retrieved and cleaved, the cleavage rate and the number of embryos transferred were higher in long protocol without statistical significance. The pregnancy rate per ET was 16.7% (2/12) in short protocol, and 17.6% (3/17) in long protocol.

These data suggest that both protocols result in the similar superovulation outcomes in patients with higher basal serum FSH levels.

서 론

체외수정시술 (IVF-ET) 환자에서 gonadotro-

pin-releasing hormone (GnRH) agonist를 이용한 과배란유도시 많은 난자가 회수되며, 임신 결과가 향상되는 것으로 알려져 있다. 흔히 난소의 반응이 불량하였던 환자의 경우 과배란유도시에

* 본 연구는 1991년도 서울대학교병원 특진연구비의 보조로 이루어진 것임.

** 본 논문의 요지는 1991년 10월 18일 대한산부인과학회 제 68차 추계학술대회에서 발표되었음.

GnRH agonist를 이용하여 뇌하수체의 탈감작을 유도하는 방법, 즉 장기투여법(long protocol)이 권장되고 있는데(Neveu et al., 1987; Palermo et al., 1988; Serafini et al., 1988; Cummins et al., 1989; Droesch et al., 1989; Kubik et al., 1990) 최근 들어서 GnRH agonist를 일상적으로 사용함으로써 체외수정시술의 성적이 향상되었다고 보고되고 있다(Meldrum et al., 1989; Caspi et al., 1989; Chetkowski et al., 1989). 그러나 장기투여법은 월경주기중 황체기의 중반에 GnRH agonist의 투약을 시작하기 때문에 뇌하수체의 탈감작을 유도하기 위한 시간이 오래 걸리고, 난포의 성장과 발달을 위하여 투여되는 외인성 성선자극호르몬의 양이 많아 환자에게 경제적으로 많은 부담을 주게 되며, 환자의 순응도가 불량하고, 임신된 주기에 있어서도 투여될 수 있다는 등의 단점이 있다.

이에 반하여 난포기에 GnRH agonist의 투여를 시작하는 단기투여법(short protocol)은 장기투여법의 상기와 같은 여러 단점을 보완하고자 시도되었는데, 이 방법은 GnRH agonist투여시 초기의 길항작용의 효과(initial flare-up effect)를 이용한 투여 방법으로 뇌하수체를 탈감작하는데 이용되는 기간이 상대적으로 짧아서 매우 간편하고, 비용절감의 효과가 있으며, 환자의 순응도도 좋은 것으로 알려져 있다. 이러한 GnRH agonist 단기투여법의 과배란유도 결과에 관해서는 초기에 혈중 luteinizing hormone(LH)의 상승이 있었던 경우 체외수정시술의 성적이 불량하였다는 연구자들도 있지만(Brzycki et al., 1988; Loumaye et al., 1989; Gindoff et al., 1990), 불량한 난소반응을 보인 환자들에서 난포가 충분히 성숙하기 전에 일어날 수 있는 조기의 내인성 혈중 LH의 급증(pre-mature LH surge)을 사전에 방지하여 체외수정시술의 결과가 향상된 것으로 보고하는 연구자들도 있다(Katayama et al., 1988; Romorgida et al., 1989; Benadiva et al., 1990; Garcia et al., 1990). 이러한 상반된 결론들은 연구자들에 따라 과배란유도시 사용된 GnRH agonist의 종류와 투여방법들이 달랐기 때문에 체외수정시술의 결과에 있어서 차이를 보이는 것으로 사료된다.

일반적으로 체외수정시술의 결과 예측은 환자의 나이보다도 기초 혈중 follicle stimulating hormone(FSH)의 농도에 의하여 더 잘 예측될 수 있는 것으로 알려져 있으며, 기초 혈중 FSH의

농도가 높을수록 체외수정시술 결과가 나쁜 것으로 보고되고 있다(Toner et al., 1991). 그러나 고혈중 FSH 농도시 체외수정시술을 위한 과배란유도 방법에 대한 비교 연구도 적을 뿐만 아니라, GnRH agonist 투여시 단기투여법과 장기투여법에 대한 비교 연구는 더욱 적다.

이에 저자들은 기초 혈중 FSH 농도가 20 mIU/ml보다 높은 체외수정시술 환자를 대상으로 하여 GnRH agonist를 이용한 과배란유도시 과배란유도의 특성 및 체외수정시술의 결과에 있어서 GnRH agonist의 단기투여법과 장기투여법의 차이를 비교연구하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1990년 6월부터 10월까지 체외수정시술을 시행받은 기초혈중 FSH 농도가 20 mIU/ml보다 높은 34명의 환자를 대상으로 하여 무작위로 장기투여법 사용군(L, 18명)과 단기투여법 사용군(S, 16명)으로 대별하였다. 이중 원발성 불임환자(primary infertility)가 18명, 속발성 불임환자(secondary infertility)가 16명이었다(표 1).

2. 연구방법

대상환자들을 무작위로 선별하여 체외수정시술을 위한 과배란유도시 이미 본 교실에서 발표(장 등, 1990; 문 등, 1990; 문 등, 1991)한 바와 같이 D-Trp-6-LHRH(Decapeptyl, Ferring, Malmö, Sweden) 0.1 mg을 피하주사로 월경주기 제 2일부터 투여하는 단기투여법 사용군(L, 18명)으로 나누어 실시하였다.

단기투여법 사용군에서는 GnRH agonist의 초기 효과(initial flare-up effect)로 인한 LH의 상승에 따른 악영향을 상충하기 위해 과배란유도시 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 3 앰플을 월경주기 제 4일과 제 5일 오전 10시에 투여하였고 월경주기 제 4일부터 human chorionic gonadotropin(hCG: Profasi, Serono, Switzerland) 투여 1일전(Day-1)까지 오후 6시에 FSH 3 앰플을 투여하였다.

장기투여법 사용군에서는 황체기의 중반에 GnRH agonist의 투여를 시작하여 난소반응의 억제제가 확인된, 즉 혈중 estradiol(E₂)농도가 30 pg/ml미만이고 난포의 직경이 10 mm미만인 경우에 human menopausal gonadotropin(hMG :

Pergonal, Serono, Switzerland)과 FSH의 병합 요법으로 과배란유도를 시행하였다. 배란유도제 1일과 제 2일 오전 10시에 FSH 2 앰플을 투여하였고 배란유도제 1일부터 hCG투여 전날 (Day-1)까지 오후 6시에 hMG 2 앰플을 투여하였다.

모든 환자들에서 단기투여법의 경우에는 제 3일부터, 장기투여법의 경우에는 제 7일부터 질식 초음파촬영 (Combison 310, Kretztechnik, Austria)을 이용하여 성장하는 난포의 크기를 측정하였고, 혈중 E₂ 농도를 측정하여 과배란유도를 감시하였다. HCG는 우성난포 (leading follicle)의 직경이 18mm 이상이고 평균 직경이 16mm 이상인 난포가 3개 이상인 경우에 투여하였으며, hCG 투여 (Day 0) 34-36시간 후에 질식 초음파를 이용하여 난자를 채취하였다. 난자채취 후 제 2일에 상태가 양호한 배아를 자궁내로 이식하였고 잉여의 배아는 냉동 보존하였다. 황체기 동안에는 25mg의 progesterone in oil (Progest, Samil phar. Korea)을 매일 투여하였고 배아이식 후 11일에서 13일 사이에 혈중 β-hCG 농도를 측정하였으며, 배아이식 후 제 3주에 질식 초음파를 이용하여 임신을 확인하였다. 임신이 확인된 경우 25mg의 progesterone in oil을 배아이식 후 12주까지 투여하였다.

혈중 E₂, LH, FSH의 측정에는 radioimmunoassay (RIA)를 이용하였다. E₂는 estradiol-terkit (Serono diagnostics, Switzerland & Interna-

tional), LH는 Amerlex LH RIA kit (Amersham International P1c., UK), FSH는 Amerlex FSH RIA kit (Serono diagnostics, Switzerland & International)를 이용하였다. 검사내와 검사간의 평균 변이계수는 각각 10%와 7%를 넘지 않았다.

통계적인 분석은 SPSS/PC+를 이용하여 Student's t-test와 chi-square 분석을 시행하였다.

결 과

1. 환자 특성

두군 간의 환자들의 임상적 특성의 비교에 있어서 환자의 평균 나이는 장기투여군에서 32.2±0.7세, 단기투여군에서 32.5±0.7세로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 환자 남편의 평균 나이는 장기투여군에서 35.4±0.9세, 단기투여군에서 36.0±0.9세로 유의한 차이가 없었다.

불임 기간의 경우 장기투여군에서 6.3±0.8년, 단기투여군에서 6.9±0.8년으로 유의한 차이가 없었다.

불임의 형태에 따른 두 군간의 차이는 장기투여군에서 원발성 불임이 9명 (56.3%), 속발성 불임이 7명 (43.8%), 단기투여군에서 원발성 불임이 9명 (50.0%), 속발성 불임이 9명 (50.0%)으로 유의한 차이가 없었다.

각각의 불임의 원인에 있어서 난관에 의한 불

Table 1. Clinical characteristics of patients with high basal serum FSH levels

	Short	Long	Significance
No. of patients	16	18	
Age of patients (yr)	32.5±0.7	32.2±0.7	NS
Age of husbands (yr)	36.0±0.9	35.4±0.9	NS
Type of infertility			
Primary	9 (50.0)	9 (56.3)	NS
Secondary	9 (50.0)	7 (43.8)	NS
Duration of infertility (yr)	6.9±0.8	6.3±0.8	NS
Causes of infertility			
Tubal factors	12 (75.0)	13 (72.2)	NS
Non-tubal factors	4 (25.0)	5 (27.8)	NS
Basal serum FSH (mIU/ml)	26.9±1.9	25.7±1.4	NS
Basal serum LH (mIU/ml)	22.1±4.3	16.4±1.5	NS
Basal FSH/LH	1.6±0.2	1.7±0.2	NS

Mean ± SEM

Values in parentheses are percentage.

NS : not significant

임은 장기투여군과 단기투여군에서 13명 (72.2%)와 12명 (75.0%)로 유의한 차이가 없었고, 비관성 불임도 장기투여군과 단기투여군에서 5명 (27.8%)와 4명 (25.0%)로 유의한 차이가 없었다.

월경주기 제 3일에 실시한 기초 혈중 호르몬검사가 장기투여군과 단기투여군의 비교는 FSH의 경우 25.7 ± 1.4 mIU/ml, 26.9 ± 1.9 mIU/ml이었고, LH의 경우 16.4 ± 1.5 mIU/ml, 22.1 ± 4.3 mIU/ml이었으며, FSH/LH의 비는 1.7 ± 0.2 와 1.6 ± 0.2 로 각각 유의성은 없었다 (표 1).

따라서 환자의 특성에 있어서 양 군간의 통계학적 유의한 차이가 없는 균일한 집단이었다.

2. 과배란유도 특성

과배란유도를 위한 GnRH agonist의 투여기간은 장기투여군에서 10.1 ± 0.8 일, 단기투여군에서 경우 6.9 ± 0.4 일로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며 ($p < 0.01$), 성선자극호르몬의 투여 용량에 있어서는 장기투여군에서 41.6 ± 5.0 앰플, 단기투여군에서 27.0 ± 1.1 앰플로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.01$) (표 2).

HCG투여 당일 (Day 0)의 혈중 E_2 농도는 장기투여군에서 3334.8 ± 559.2 pg/ml이고, 단기투여군에서 3964.6 ± 791.9 pg/ml로 유의한 차이가 없었다 (표 2).

3. 체외수정시술 결과

대상환자 34명 중 2명 (5.0%)이 과배란유도 증에 탈락하였는데 장기투여군에서 1명 (5.0%), 단기투여군에서 1명 (6.0%)이었다 (표 2). 배란유도 증에 탈락된 환자는 난자채취 전에 시행한 질식 초음파검사상 단일 우성난포 (single dominant follicle)가 발견된 경우였다.

HCG를 투여하기 전의 난포의 숫자와 난자를 흡인하기 전의 난포의 숫자의 경우 각각 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

채취한 난자수는 장기투여군에서 8.5 ± 1.4 개, 단기투여군에서 7.3 ± 1.6 개이었고, 난할이 일어난 난자수는 장기투여군에서 5.7 ± 1.2 개이고 단기투여군에서 4.3 ± 0.9 개이었다.

난할율은 장기투여군에서 $66.0 \pm 8.0\%$, 단기투여군에서 $71.0 \pm 9.0\%$ 이었다.

이식된 배아의 수는 장기투여군에서 4.2 ± 0.7 개이었고 단기투여군에서 3.1 ± 0.6 개로 모두 유의한 차이는 없었다 (표 2).

환자당 임신율에서는 장기투여군에서 3/18 (16.7%)이고 단기투여군에서 2/16 (12.5%)로 유의한 차이가 없었고, 배아이식당 임신율에서는 단일 우성난포로 취소된 경우 이외의 장기투여군에서 3/17 (17.6%)이고 배아이식을 실패한 경우나 불수정란인 경우를 제외한 경우에서 단기투여군에서 2/12 (16.7%)로 유의한 차이는 없었다. 유산이 일어난 예는 양군에서 모두 없었다 (표 2).

Table 2. Comparison of superovulation outcomes between short and long protocols in patients with high basal serum FSH levels

	Short	Long	Significance
No. of patients	16	18	
Cancellation rate	1/16 (6.0)	1/18 (5.0)	NS
Duration of stimulation (days)	6.9 ± 0.4	10.1 ± 0.8	$p < 0.01$
Amounts of gonadotropins (ampules)	27.0 ± 1.1	41.6 ± 5.0	$p < 0.01$
Peak serum E_2 (pg/ml)	3964.6 ± 791.9	3334.8 ± 559.2	NS
Oocytes retrieved	7.3 ± 1.6	8.5 ± 1.5	NS
Oocytes cleaved	4.3 ± 0.9	5.7 ± 1.2	NS
Cleavage rate (%)	71 ± 9	66 ± 8	NS
Embryos transferred	3.1 ± 0.6	4.2 ± 0.7	NS
Pregnancy/Patient	2/16 (12.5)	3/18 (16.7)	
Pregnancy/ET	2/12 (16.7) ^a	3/17 (17.6) ^b	NS
Abortion rate	0/ 2 (0.0)	0/ 3 (0.0)	NS

Mean \pm SEM

Values in parentheses are percentage.

a : excluding one cancelled one case, two unfertilized cases and one case of failed ET.

b : excluding one cancelled case.

고 찰

체외수정시술(IVF-ET)을 위한 과배란유도 과정에서 가장 큰 문제는 배란유도제에 대한 난소 반응에 있어서 개인차가 심하다는 점이다. 또한 약제의 종류와 용량, 그리고 hCG투여 기준에 따라 과배란유도 중 내인성 LH surge, 조기 황체화현상 등이 발생한 경우에는 채취된 난자의 질이 떨어지게 되므로 수정률과 임신율이 감소하게 된다. 따라서 체외수정시술 환자 개개인에 대한 최상의 약제와 용량을 결정하기 위해서는 여러번의 시행착오를 거치기도 한다.

1971년 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)이 분리되고 구조가 밝혀지면서 이에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다(Matsuo et al., 1971). GnRH는 주로 시상하부의 arcuate nucleus에서 분비되어 tuberoinfundibular tract를 통하여 뇌하수체의 문맥으로 전달된다. GnRH는 일정한 주기, 기간 및 강도로 분비되어(pulsatile release) 뇌하수체에서의 성선자극호르몬의 분비를 조절한다. GnRH는 10개의 아미노산(decapeptide)으로 구성되어 있으며, 시상하부의 endopeptidase에 의해 쉽게 파괴되어 약 2-4분 정도의 매우 짧은 반감기를 갖고 있다.

Knobil(1980년)은 원숭이를 대상으로 GnRH를 장기적으로 지속 투여한 결과 뇌하수체에서의 내인성 LH, FSH 분비는 초기에는 단기간동안 증가되지만 시간이 지남에 따라 뇌하수체의 GnRH 수용체에 대한 탈감작(desensitization)과 down-regulation으로 성선자극호르몬의 분비는 억제된다고 발표하였다. 그리고 정상 여성을 대상으로 GnRH agonist를 지속적으로 투여한 경우 이와 유사한 biphasic 성선자극호르몬 분비 반응을 보인다고 알려져 있다(Bremner & Paulsen, 1974; Dericks-Tan et al., 1977).

GnRH의 아미노산 구조 중 일부를 치환시킴으로써 역가가 상승되고 반감기가 연장된 GnRH 유도체가 개발된 후 이들 약제를 투여하여 저성선증(hypogonadism)을 유발함으로써 자궁근종(Maheux et al., 1984), 자궁내막증(Lemay et al., 1982; Meldrum et al., 1982), 다낭성 난소 증후군(PCOD)(Dodson et al., 1987; Ashkenazi et al., 1982) 등 여러가지 호르몬 의존성 질환의 치료에 광범위하게 사용되고 있다. 특히 최근에는 배란유도 및 체외수정시술을 위한 과배

란유도에 널리 이용되고 있다(Awadalla et al., 1987).

외인성 성선자극호르몬으로 배란유도를 시행할 경우 hypothalamic-pituitary failure 환자에서 hypothalamic-pituitary dysfunction 환자에서 비하여 배란율과 임신율이 높으며 합병증의 빈도가 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다. 따라서 과배란유도시 GnRH agonist를 투여하여 뇌하수체의 기능을 일시적으로 억제한 후(medical hypophysectomy) 외인성 성선자극호르몬을 투여함으로써 난포 성숙의 불일치, 불량한 난소 반응, 여성난포의 형성, 내인성 LH surge 등 과배란유도 중 난포의 성장과 발달과정의 부적절한 제반 문제점이 개선될 것으로 기대된다.

Neveue등(1987)에 의해 GnRH agonist를 이용한 과배란유도가 처음 시행되었는데 뇌하수체 기능이 억제된 결과 배란유도제에 대한 난소반응이 개선되었으며 수정율과 임신율이 향상되었다고 보고하였다. 이후 통상적인 과배란유도에 반응이 나쁜 환자를 대상으로 GnRH agonist와 외인성 성선자극호르몬의 병합투여를 시행한 결과 임신율이 향상되었다는 여러 보고가 있었다(Chetkowski et al., 1989).

최근 Meldrum 등(1989)은 과배란유도시 모든 환자에게 일차적으로 GnRH agonist를 사용할 것을 권장하였다. GnRH agonist를 사용한 결과 과배란유도 중 탈락율이 감소되어 궁극적으로 환자의 경제적 부담을 감소시킬 뿐만 아니라 환자의 정신적 부담을 덜어주며, 또한 임신율이 향상되었다고 발표하였다.

과배란유도시 GnRH agonist의 사용법은 3가지로 대별할 수 있다. 과배란유도 전에 미리 GnRH agonist를 투여하여 뇌하수체 기능을 억제한 후 외인성 성선자극호르몬을 투여하는 장기투여법(long protocol), GnRH agonist의 투여와 함께, 혹은 그 직후에 성선자극호르몬을 투여하는 단기투여법(short protocol), 월경주기에 2일부터 3일 동안만 GnRH agonist를 투여하고 월경주기에 3일부터 성선자극호르몬을 투여하는 초단기투여법(ultrashort protocol)이 시도되고 있다.

최근 GnRH agonist의 단기투여법에 대한 연구가 활발히 시도되고 있다(Brzycki et al., 1988; Loumaye et al., 1989; Benadiva et al., 1990; 문 등, 1991). 단기투여법의 이론적 배경은 난포기 초기에 GnRH agonist를 투여할 경우 초기에는 뇌하수체를 자극하게 되어 성선

자극호르몬이 다량 분비되므로 (flare-up effect) 이를 이용하여 난포의 동원 (recruitment) 을 증대시키고, 외인성 성선자극호르몬을 추가로 투여하여 난포의 성장과 발달을 지속시킨다는 것으로서, 단기투여법의 최대 장점은 외인성 성선자극호르몬의 총 투여량이 감소되며, 과배란유도 기간이 단축되어 난자채취를 더 빨리 시행할 수 있고, 임신성공율이 비교적 높다는 점이다. 그러나 통상적인 과배란유도와 마찬가지로 환자에 따라 난소반응이 일정하지 않고 난포 성장의 불일치 (asynchrony) 가 일어날 수 있어 중도 탈락의 가능성이 상대적으로 높을 수 있다. GnRH agonist의 투여방법과 성적은 보고자마다 다양하며, 장기투여법과 비교한 임상적 효율성에 대해서는 아직 논란이 계속되고 있다.

본 교실에서 연구 발표한 결과에 의하면 과배란유도의 여러 지표들은 단기투여군에서 더 좋은 결과를 얻었으나 임신율은 장기투여군에서 더 높은 결과를 얻은 것으로 되어 있다 (문 등, 1991).

본 연구에서 기초 혈중 FSH 농도가 높은 군 (>20 mIU/ml)에서의 장기투여법과 단기투여법의 경우를 비교한 결과 과배란유도의 기간이나 성선자극호르몬 총 투여량에 있어서 유의한 차이를 보였으나, 혈중 E₂ 최고치나 흡입된 난자 수, 난할율, 배아이식 수, 환자당 임신율 및 배아이식당 임신율, 유산율과 주기당 유산율과 과배란유도 탈락율에서는 양군 간에 유의한 차이가 없었다.

본 연구 결과 단기투여군에서 GnRH agonist 투여시 초기의 길항작용의 효과로 인하여 과배란유도의 기간이나 성선자극호르몬의 총 투여량은 유의하게 감소시킬 수 있었으나 과배란유도의 성적을 전반적으로 향상시키지는 못하였다고 사료된다.

결 론

1990년 6월부터 10월까지 체외수정시술을 시행받은 기초 혈중 FSH 농도가 20 mIU/ml보다 높은 34명의 환자를 대상으로 하여 GnRH agonist의 장기투여법과 단기투여법의 두 과배란유도 방법을 무작위로 선정하여 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대상환자와 남편들의 연령, 대상환자들의 기초 혈중 FSH, LH농도 및 FSH/LH의 비, 불

임의 종류, 불임의 기간 및 불임의 원인에 있어서 유의한 차이가 없었다.

2. 과배란유도 중 탈락율은 장기투여군에서는 5.0% (1/18), 단기투여군에서는 6.0% (1/16)로서 유의한 차이가 없었다.

3. 장기투여군에서 과배란유도 중 성선자극호르몬의 투여 기간이 10.1 ± 0.8 일로 단기투여군의 6.9 ± 0.4 일에 비하여 유의하게 길었고, 투여된 성선자극호르몬의 양도 단기투여군의 27.0 ± 1.1 ampules에 비하여 41.6 ± 5.0 ampules로서 유의하게 많았다.

4. HCG를 투여한 당일 (Day 0)의 혈중 E₂ 농도는 장기투여군에서 3334.8 ± 559.2 pg/ml, 단기투여군에서 3364.6 ± 791.0 pg/ml로서 유의한 차이가 없었다.

5. 채취된 난자의 수는 장기투여군에서 8.5 ± 1.4 개, 단기투여군에서 7.3 ± 1.6 개로서 장기투여군에서 많았으나 유의한 차이는 없었다. 난할이 일어난 난자의 수는 장기투여군에서 5.7 ± 1.2 개, 단기투여군에서 4.3 ± 0.9 개로서 역시 장기투여군에서 많았으나 유의한 차이는 없었다. 난할율은 장기투여군에서 $66 \pm 8\%$, 단기투여군에서 $71 \pm 9\%$ 로서 유의한 차이가 없었으며, 이식된 배아의 수도 장기투여군에서 4.2 ± 0.7 개, 단기투여군이 3.1 ± 0.6 개로서 장기투여군이 더 많았으나 유의한 차이는 없었다.

6. 시술 환자들의 환자당 임신율은 장기투여군에서 3/18 (16.7%), 단기투여군에서 2/16 (12.5%)로서 장기투여군에서 높았으나 유의한 차이는 없었고, 배아이식당 임신율도 장기투여군에서 17.6% (3/17), 단기투여군에서 16.7% (2/12)로서 유의한 차이는 없었다.

이상의 연구 결과 기초 혈중 FSH 농도가 20 mIU/ml 이상인 체외수정시술 환자에서 GnRH agonist를 이용한 과배란유도시 단기투여법과 장기투여법을 비교할 때 과배란유도의 결과에 있어서 장기투여군에서 다소 좋았으나 양군 간에 유의한 차이가 없었다.

인 용 문 헌

- Ashenazi J, Feldberg D, Dicker D, Yeshaya A, Ayalon D, Goldman JA: IVF-ET in woman with refractory polycystic ovarian disease. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983, 30, 157.
- Awadalla SG, Dodds W, Friedman CI, Park JM,

- Chin NW, Kim MH: Follicular stimulation for in vitro fertilization using pituitary suppression and human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril* 1987, 48, 811.
- Benadiva CA, Mastroianni L, Blasco L, Flickinger GL, Tureck R: Comparison of different regimens of a gonadotropin-releasing hormone along during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990, 53, 479.
- Bremner WJ, Paulsen CA: Two tools of luteinizing hormone in the human pituitary: evidence from constant administration of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol* 1974, 39, 811.
- Brzyski RG, Simonetti S, Muasher SH, Jones GS, Droesch K, Rosenwaks Z: Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988, 50, 917.
- Caspi E, Herman A, Ron-EI R, Soffer Y, Golan A, Weinraub Z: Results of in vitro fertilization and embryo transfer by combined long-acting gonadotropin-releasing hormone analog D-Trp-6-luteinizing hormone and gonadotropins. *Fertil Steril* 1989, 51, 95.
- 장윤석, 김석현, 강석진, 문신용, 이진용: 체외수정시술 환자의 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist (Buserelin)와 FSH/HMG복합 투여의 효용성에 관한 연구. 대한산부회지, 1990, 33, 37.
- Chetkowski RJ, Kruse LR, Nass TE: Improved pregnancy outcome with the addition of leuprolide acetate to gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989, 52, 250.
- Cummins JM, Yovich JM, Edirisinge WR, Yovich JL: Pituitary down-regulation using leuprolide for the intensive ovulation management of poor prognosis patients having in vitro fertilization (IVF)-related treatments. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989, 6, 345.
- Dericks-Tan JSE, Hammer E, Taubert HD: The Effect of D-Ser (TBU)⁶-LH-EA¹⁰ upon gonadotropin release in normally cyclic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 45, 597.
- Dodson WC, Hughes CL, Whitesides DB, Haney AF: The effect of leuprolide acetate on ovulation induction with human menopausal gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65, 95.
- Droesch K, Simonetti S, Muasher SJ, Liu HC, Brzyski RG, Rosenwaks Z, Jones GS: Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989, 51, 292.
- Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA: Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990, 53, 302.
- Gindoff PR, Hall FL, Stillman RJ: Ovarian suppression with leuprolide acetate: comparison of luteal, follicular, and flare-up administration in controlled ovarian hyperstimulation for oocyte retrieval. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1990, 7, 94.
- Katayama KP, Roesler M, Gunnarson G, Stelick 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.
- Knobil E: The neuroendocrine control of the menstrual cycle: *Recent Prog Horm Res* 1980, 36, 53.
- Kubik CJ, Guzick DS, Berga SL, Zeleznik AJ: Randomized, prospective trial of leuprolide acetate and conventional superovulation in first cycles of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1990, 54, 836.
- Lemay A, Quesnel G: Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary-ovarian function by chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. *Fertil Steril* 1982, 38, 376.
- Loumaye E, Psalti I, Leo Vankrieken L, de Cooman S, Depressster S, Thomas K: Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their con-

- sequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989, 51, 105.
- Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, Badtide A, Fazekas AA: Regression of leiomyomata uteri following hypoenestrogenism induced by repetitive luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984, 42, 644.
- Matsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A, Schally AV: Structure of the porcine LH and FSH releasing factor. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971, 43, 1334.
- Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, River J, Judd HL: "Medical oophorectomy" using long-acting GnRH agonist—a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54, 1981.
- Meldrum DR, Gulay AL, Wisot A, Kempton W, Hamilton F, Huynh D: Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989, 51, 455.
- 문신용, 이진용, 장윤석: 체외수정시술을 위한 과배란유도시 GnRH agonist (Lupron)와 성선자극호르몬 복합 투여의 효용성에 관한 연구. *대한불임학회지* 1990, 17, 29.
- 문신용, 최진, 송용상, 김석현, 김정구, 이진용, 장윤석: 체외수정시술을 위한 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist의 장기투여법과 단기투여법의 비교. *대한산부학회지*, 1991, 34, 1125.
- Neveu S, Hedon B, Bringer J, Chinchole MJ, Arnal F, Humeau C, Cristol P, Viala JL: Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987, 47, 639.
- Palermo R, Rosenwaks Z, Amodeo G, Cittadini E, Navot D: Concomitant gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin treatment for the synchronized induction of multiple follicles. *Fertil Steril* 1988, 49, 290.
- Romorgida V, Anserini P, Croce S, Costa M, Ferraiolo A, Centonze A, Gaggero G, Capitanio GL: The duration of pituitary suppression by means of intranasal gonadotropin hormone-releasing hormone analogue administration does not influence the ovarian response to gonadotropin stimulation and success rate in a gamete intrafallopian transfer (GIFT) program. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989, 6, 76.
- Serafini P, Batzofin J, Stone B, Quinn P, Kerin J, Marrs RP: An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in "poor responders" pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988, 49, 90.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ: Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991, 55, 784.