

## 체외수정 및 배아의 자궁내이식에 대한 임상연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실  
정혜원 · 오승은 · 손영수 · 유한기 · 우복희

=Abstract=

### The Clinical Study of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer

Hye Won Chung, Seung Eun Oh, Young Soo Son,  
Han Ki Yoo, Bock Hi Woo

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University*

We have reviewed 35 cycles in 27 patients who underwent IVF and ET with reasonable indications from March 1992 to February 1993. The method of ovarian hyperstimulation were FSH/hMG/hCG(N=10), GnRH agonist(N=24), C.C./hMG/hCG(N=1).

The results were as follows :

- 1) The mean age of patients was  $33.04 \pm 4.17$  and mean duration of infertility was  $5.52 \pm 3.37$  years.
- 2) Major indications for IVF and ET were tubal factor(77.80%), peritoneal factor(18.50%), and unexplained infertility(3.70%).
- 3) In the past history of patients, there were previous ectopic pregnancy in 5 cases(17.24%), previous tuboplasty in 5 cases(17.24%), pevic inflammatory disease in 4 cases(16.00%), and tuberculosis in 3 cases(12.00%).
- 4) The cancellation was only one case in FSH/hMG/hCG group.
- 5) The timing of hCG administration in FSH/hMG/hCG group was  $9.56 \pm 1.50$  day and GnRH-a group was  $9.17 \pm 0.99$  day.
- 6) The mean numbers of follicles larger than 16mm were  $6.78 \pm 4.71$  in FSH/hMG/hCG group and  $5.33 \pm 3.82$  in GnRH-a group.
- 7) The mean numbers of oocyte aspirated were  $6.44 \pm 3.17$  in FSH/hMG/hCG group and  $5.54 \pm 2.27$  in GnRH-a group.
- 8) The fertilization and cleavage rate was  $59.93 \pm 33.91\%$  in FSH/hMG/hCG group and  $57.61 \pm 30.81$  in GnRH-a group.
- 9) The mean number of embryos transfered were  $4.56 \pm 3.69$  in FSH/hMG/hCG group and  $3.38 \pm 2.10$  in GnRH-a group.
- 10) Pregnancy rate were 22.2% in FSH/hMG/hCG group and 25% in GnRH-a group.
- 11) There were 8 cases of pregnancies which consisted of two live births of 3 babies, 3 cases of ongoing pregnancies, one spontaneous abortion, two chemical pregnancies.

## 서 론

체외수정 및 배아의 자궁내이식은 오래전부터 생리학자들의 관심의 대상이었으며, 인간에서의 체외수정은 1965년 Edwards<sup>1)</sup>에 의해 최초로 시도된 1976년에 Steptoe와 Edwards<sup>2)</sup>가 정상 월경주기에서 난자를 흡입하여 체외수정으로 수정된 배아를 자궁내 이식하여 자궁외임신이 성립되었다고 보고하였으며, 1978년에 Steptoe Edwards가<sup>3)</sup> 배란주기에서 흡입된 난자로 체외수정시술을 시행하여 첫 체외수정아인 Louise Joy Brown양이 탄생되었다.

체외수정으로 첫 체외수정아를 탄생시켰고, 1980년에 Lopata등<sup>3)</sup>이 clomiphene citrate(CC)를 사용하여 과배란을 유도한 후 체외수정으로 임신을 성공시킨 이래, 체외수정 및 배아의 자궁내이식(in vitro fertilization and embryo transfer: IVF-ET)은 불임치료의 한 방법으로 정착되었고 우리나라에서도 1985년에 체외수정시술에 의한 쌍태아가 서울대학교 병원에서 탄생된 이래<sup>5)6)</sup>, 여러 병원에서도 이에 관한 광범위한 연구 및 시술에 시행되고 있다.

이에 저자들은 본 대학 이화대학병원 불임클리닉에 등록된 환자를 대상으로 1992년 3월부터 1993년 2월까지 실시한 체외수정시술 환자의 특징, 과배란유도 및 감시, 난자의 채취, 체외수정, 배아의 이식 등 체외수정시술의 제반단계에 대한 임상경험 및 결과에 대하여 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1992년 3월부터 1993년 2월까지 1년 이상의 불임을 주소로 본원 산부인과 불임클리닉을 내원한 환자들 중 체외수정시술적응증을 가진 38명을 대상으로 72주기에서 시도하였다.

### 2. 연구방법

연구방법은 소정양식의 기록지를 이용하여, 임상기록을 토대로 개인력과 이학적 소견, 불임의 원인제원인 요소에 관한 검사기록, 치료과정 및 치료의 결과를 기재하여 이를 분석하였다.

### 1) 배란유도 및 감시

체외수정시술에 있어서 배란되기 직전의 충분히 성숙된 난자를 채취하는 것이 중요한데, 본원에서 과배란을 유도하여 배란직전시기에 다수의 난자를 채취하는 2가지 방법을 사용하였다.

과배란 유도는 주로 Follicle Stimulating Hormone(이하 FSH)과 human Menopausal Gonadotropin(이하 hMG) 및 human Chorionic Gonadotropin(이하 hCG)을 사용하였으나 그외에도 GnRH agonist와 FSH/hMG, CC와 hMG 및 hCG를 사용하였다.

FSH/hMG/hCG에 의한 과배란유도에는 월경 제 3일과 4일 2앰플의 FSH를 오전에 투여하고, hMG 2앰플을 오후에 주사하였으며 5일째부터는 환자의 반응에 따라 2~6앰플을 오후에 주사하였다. GnRH-a 및 FSH/hMG/hCG에 의한 과배란 유도방법으로 Short protocol에서는 월경주기 제 1일부터 decapeptyl 0.1mg을 매일 피하주사하면서 월경 3일째부터 FSH/hMG/hCG 방법을 사용하였고, ultra Short protocol에서의 월경주기 제 1일부터 제 3일까지 decapeptyl 0.1mg을 매일 피하주사하였으며 역시 월경주기 제 3일째부터 FSH/hMG/hCG 방법을 사용하였다.

CC/hMG/hCG에 의한 과배란시에는 월경 제 5일부터 9일까지 1일 50mg 혹은 100mg의 clomiphene을 투여하였고 추가로 월경부터 1일 2앰플의 hMG를 투여하기 시작하여 환자의 치료반응에 따라 증감하였다.

난포성장 감시는 혈중 E<sub>2</sub>와 자궁경부점액 및 초음파에 의한 난포 크기측정으로 하여, C.C./hMG/hCG 방법에서는 혈중 E<sub>2</sub>치의 양상이 Plateau를 이루거나 가장 큰 난소난포의 지경이 18mm에 도달하면 hCG를 투여하였다. FSH/hMG/hCG, Gn RH-a와 FSH/hMG/hCG에 의한 배란 유도시에는 초음파상 16mm 이상인 난포가 보일때 hCG를 투여하였다.

### 2) 난자의 채취 및 분류

hCG를 10,000IU 투여하고 35시간 후에 valium 10mg과 demerol 50mg을 정맥주사한 후 질식초음파를 사용하여 질벽을 난자의 흡입을 시행하였다.

난자를 포함하고 있는 난포액을 2ml의 Dulbecco's phosphate buffered saline(이하 D-PBS)을 포함하고 있는 난포액 수집통내로 흡입하였다. 흡입직후 다시 2ml의 D-PBS 용액을 사용하여 난자흡입주사침내에 붙어있는 난자가 없도록 재확인하였다.

난포액과 D-PBS 용액이 들은 혼합액을 즉시 배양실에 옮겨서 혼합액의 양, 색을 기록하고 배양접시(Falcon #3002)에 옮긴 후 해부현미경(dissecting microscope) 아래에서 난자의 존재여부를 확인하면서 난자난구 복합체(oocyte-cumulus complex)와 과립막세포(granulosa cell)의 발달 및 분포 정도에 따라 성숙란, 미성숙란, 중간형 및 퇴화란 등으로 구별하였고 난자의 성숙도에 따라 성숙란은 Jones 등<sup>1)</sup>의 방법을 이용하여 7.5%의 신생아 제대혈청을 함유한 Ham's F-10 배양액내에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에는 6~8시간 전배양후 수정시켰다.

### 3) 배양액의 준비

Ham's F-10(Gibco #430~1200)을 이용하여 250 ml의 5차 2중류수로 배양액(4X)을 만들고 penicillin G 75mg, streptomycin sulfate 75mg을 추가한 후 가압여과 소독을 시행하여 4°C 냉장고에 보관하였다. 이와같이 제조된 배양액(4X)는 25cc에 5차 증류수를 75cc 첨가하고 Calcium lactate 24.52mg과 NaHCO<sub>3</sub> 210.6mg을 추가하여 pH를 7.4에 맞추고 삼투압을 280~285mOsm/Kg 되도록하여 매 실험 직전 가압여과 소독하였다.

### 4) 체외수정 및 수정란 배양

남편의 정액을 수정 2시간전에 수음으로 specimen container(Boxter, USA)에 무균적으로 채취하여 기다린 다음 정액의 양, 정액의 수, 운동성 및 형태를 측정하고 Ham's F-10 용액으로 세척한 후 swin-up method, percollgradient method 등으로 운동성이 있는 정자를 수집하여 5~10×10<sup>4</sup>/ml되도록

조절하여 각각의 배양접시에 수정시켰다. 수정 16~18시간후 난구세포를 pipet으로 제거한 후 2개의 전핵이나 제2극체를 관찰하여 수정여부를 확인하고 정상적으로 수정된 수정란은 15%의 제대혈청이 포함된 Ham's F-10성장액으로 옮긴후 24시간 더 배양시켰다.

### 5) 수정란의 자궁내 배아이식

수정 42~48시간후 2~8세포기에 이른 수정란을 Jones 등<sup>5)</sup>이 고안한 이식관(transfer catheter)을 사용하여 자궁경관을 통해 이식관(transfer catheter)을 사용하여 자궁경관을 통해 이식하고 6시간정도 안정시켰으며 착상이 확인될 때까지 progesterone in oil 25mg을 매일 근육주사하였고 이식후 12일째 혈청내 β-hCG를 측정하여 임신을 확인하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 특징

27명의 환자중 원발성불임증이 13명(48.15%), 속발성불임증이 14명(51.85%)으로 원발성불임과 속발성불임은 비슷한 비율로 있었다.

연령분포는 24세에서 44세 사이였으며 원발성불임 및 속발성불임에서 31~36세 사이의 환자가 각각 61.54%, 50.00%로 가장 많았다. 원발성불임의 평균 연령은 32.46±3.73세였고, 속발성불임의 평균연령은 33.57±4.47세로 차이가 없었다(Table 1).

불임기간은 4~8년 사이의 불임기간인 경우가 원발성불임 6명(46.15%), 속발성불임 6명(42.86%)으로 가장 많았으며 총환자의 평균불임기간은 5.52±3.37년이었다(Table 2).

환자의 과거력을 보면 원발성불임인 경우 골반염증 4례(26.67%), 결핵3례(20.00%), 자궁내막증 3례(20.00%), 난관폐쇄로 인한 나팔관 성형술을 한 경우가 2례(13.33%)의 순이었으며, 일측난소 절제

Table 1. Age distribution of patients

Age	Primary	Secondary	Total
	No.(%)	No.(%)	No.(%)
20-30	4(30.77)	3(21.43)	7(25.93)
31-36	8(61.54)	7(50.00)	15(55.56)
37-44	1( 7.69)	4(28.57)	5(18.52)
Total	13(100.00)	14(100.00)	27(100.00)
Mean±S.D.	32.46±3.73	33.57±4.47	33.04±4.17

Table 2. Duration of infertility of patients

Duration(year)	Primary	Secondary	Total
	No.(%)	No.(%)	No.(%)
< 4	3(23.08)	5(35.71)	8(29.63)
4-8	6(46.15)	6(42.86)	12(44.44)
> 8	4(30.77)	3(21.43)	7(25.93)
Total	13(100.00)	14(100.00)	27(100.00)
Mean± S.D.	6.12± 3.90	4.98± 2.67	5.52± 3.37

Table 3. Past history by patient

Disease	Primary	Secondary	Total
	No.(%)	No.(%)	No.(%)
PID	4(26.67)	0( 0.00)	4(16.00)
Tuberculosis	3(20.00)	0( 0.00)	3(12.00)
Previous operation	1( 6.67)	0( 0.00)	1( 4.00)
Ectopic pregnancy	0( 0.00)	5(35.71)	5(17.24)
Ovarian operation	1( 6.67)	0( 0.00)	1( 4.00)
Myomectomy	1( 6.67)	1( 7.14)	2( 8.00)
Previous tuboplasty	2(13.33)	3(21.43)	5(20.00)
Previous tubal ligation	0( 0.00)	3(21.43)	3(12.00)
Previous tubal reversal	0( 0.00)	2(14.29)	2( 8.00)
Endometriosis	3(20.00)	0( 0.00)	3(12.00)
Total	15(100.00)	14(100.00)	29(100.00)

술, 근중절제술, 외과적수술 등도 각각 1례씩 있었다. 반면, 속발성불임인 경우는, 자궁외임신으로 인한 난관절제술은 각각 한 예가 5례(35.71%)로 가장 많았으며, 양측난관 결찰술로 인한 난관요인으로 난관복원술을 하였으나 실패하여 체외수정을 한 예가 2예(14.29%), 난관성형술을 한 예가 3례(41.43%)였다(Table 3).

속발성불임환자 14명중에 선행임신이 있었던 예는 총 23례로 생존아 분만이 7례(29.17%), 자연유산이 2례(8.33%), 자궁외임신을 한 예가 5례(20.83%)였으며, 그중 인공임신중절이 10례(43.48%)로 가장 많았다(Table 4).

체외수정을 하게 된 불임의 원인적 요소로는 원발성, 속발성 불임 모두에서 난관요인이 가장 많았는데, 원발성 불임의 10례(76.96%), 속발성 불임의 11례(78.60%), 총 21례(77.80%)였다. 자궁내막증이나, 난관주위의 심한 유착등의 복강원인에 의한 불임은 원발성에서 2례(15.40%), 속발성에서 3례(21.40%)였으며 원인불명의 불임으로 골반강내 생식세포 주입법(POST)과 체외수정 및 배아이식

Table 4. Antecedent pregnancies of patients

	No.	%
Live birth	7	29.17
Spontaneous abortion	2	8.33
Ectopic pregnancies	5	20.83
Induced abortion	10	41.67
Total	24	100.00

(IVF-ET)을 동시에 실시한 원발성불임 1례가 있었다(Table 5).

## 2. 과배란 유도방법에 따른 검사

총 34 주기중 CC/hMG/hCG는 1례, FSH/hMG/hCG는 9례(26.47%), short GnRH-a/FSH/hMG/hCG는 15례(44.12%)였다. 이들중 FSH/hMG/hCG 중 1례가 내인성 LH 상승으로 탈락되었으며, 다른 과배란 유도 방법에서는 탈락한 예가 없었다. FSH나 hMG의 사용량을 보면 CC/hMG/hCG에서 hMG 14앰플 사용하였으며, short GnRH-a는 FSH 4.57±0.90앰플, hMG 20.64±5.90앰플을 사용하여서 CC/hMG/hCG외의 나머지 세군에서는 사용한

성선자극호르몬의 양이 비슷하였다.

FSH/hMG/hCG 사용군에서 1례의 탈락만이 있어서 FSH/hMG/hCG 사용군의 탈락율은 10.00%였다. hCG투여일은 CC/hMG/hCG군은 12일이었으며 GnRH-a 사용군과 FSH/hMG/hCG 사용군은 각각  $9.56 \pm 1.50$ 일,  $9.17 \pm 0.99$ 일로 유사하였고, hCG투여일의 혈중 E<sub>2</sub> level은 CC/hMG/hCG군과 FSH/hMG/hCG군이 GnRH-a 사용군보다 낮았으며 hCG 주사 당일(Do) 오전 9시의 질식초음파로 관찰된 평균지름 12~15mm 이상 난포수는 FSH/hMG/hCG군에서  $1.89 \pm 2.08$ 개, GnRH-a 사용군에서  $4.00 \pm 3.51$ 개로 GnRH-a 사용군이 현저히 많았으며 (PC<0.05), 지름 16mm 이상인 난포의 수는 CC

/hMG/hCG군에서 8개, FSH/hMG/hCG 사용군에서  $6.78 \pm 4.71$ 개, GnRH-a 사용군에서  $5.33 \pm 3.82$ 개였으며 회수된 난자의 수는 CC/hMG/hCG군에서 5개, GnRH-a 사용군  $5.54 \pm 2.27$ , FSH/hMG/hCG 사용군에서  $6.44 \pm 3.17$ 이었으며 수정률과 난활률은 CC/hMG/hCG군에서 33.3%, GnRH-a 사용군에서  $57.61 \pm 30.81$ %, FSH/hMG/hCG군에서  $59.93 \pm 33.91$ %였으며, 배아이식수는 CC/hMG/hCG군에서 1개, FSH/hMG/hCG 투여군에서  $4.56 \pm 3.69$ 개, GnRH-a 사용군에서  $3.38 \pm 2.10$ 으로 나타났다. 임신율은 FSH/hMG/hCG군 9례중 2례에서(20%), GnRH-a 사용군에서 24례중 6례에서 임신이 성공하여 25%의 임신율을 보였다(Table 6).

Table 5. Distribution of etiology

Etiology	Primary	Secondary	Total
	No.(%)	No.(%)	No.(%)
Tubal factor	10(76.90%)	11(78.60%)	21(77.80%)
Peritoneal factor	2(15.40%)	3(21.40%)	5(18.50%)
Unexplained factor	1( 7.67%)		1( 3.70%)
Total	13(100.00%)	14(100.00%)	27(100.00%)

Table 6. Result of IVF-ET by method

	FSH/hMG/hCG	GnRH/FSH/hMG/hCG	CC/hMG/hCG
No. of cycles	10	24	1
Cancelled	1(10.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)
Aspirated	9(90.00%)	24(100.00%)	1(100.00%)
Aspiration failure	0( 0.00%)	0( 0.00%)	0( 0.00%)
Success rate of follicle aspiration	100.00%	100.00%	100.00%
Day of hCG administration (MCD#)	$9.56 \pm 1.50$	$9.17 \pm 0.99$	12
Serum E2 level on D0*(pg/ml)	$675.46 \pm 898.37$	$1908.80 \pm 1025.64$	1187.70
Follicle on D0			
FD 12-15mm	$1.89 \pm 2.08$	$4.00 \pm 3.51$	0
FD $\geq$ 16mm	$6.78 \pm 4.71$	$5.33 \pm 3.82$	0
FD $\geq$ 12mm	$0.00 \pm 0.00$	$0.42 \pm 1.11$	0
Oocyte retrieved	$6.44 \pm 3.17$	$5.54 \pm 2.27$	0
Fertilization rate	$59.93 \pm 33.91$ %	$57.61 \pm 30.81$ %	$33.30 \pm 0.00$ %
Oocyte cleaved	$3.56 \pm 2.75$	$2.86 \pm 1.59$	$1.00 \pm 0.00$
Cleavage rate	$59.93 \pm 33.91$ %	$57.61 \pm 30.81$ %	$33.30 \pm 0.00$ %
Embryos/Embryo transfer	$4.56 \pm 3.69$	$3.38 \pm 2.10$	$3.00 \pm 0.00$
Transfer rate	100.00%	100.00%	100.00%
Pregnancy	2	6	0

\*D0 means day of hCG administration

#MCD means menstrual calculation date

1992년 3월부터 1993년 2월까지 1년간 시행한 35례의 체외수정 및 배아이식 프로그램에서 1례의 탈락이 있어 2.9%였으며, 임신율도 주기당 23.5%, 배아이식당 25%, 환자당 29.6%로 총 8례의 임신중 정상남아 1례, 쌍태아 1례를 분만하였으며, 현재 임신진행 중인 3례, 1명의 자연유산, 2명의 화학적 임신이 있었다.

## 고 찰

생식의학의 발전은 불임시술의 발전을 유도하였으며 불임환자에서 임신을 가능하게 하였으며, 그 중 체외수정 및 배아이식술은 과거에 임신이 불가능한 환자에게 임신을 가능하게 해주는 획기적인 시술로 나타났으며 발생학 및 생식의학 연구의 큰 기여를 했다. 그러나 아직 체외수정 및 자궁내 배아이식술에 의한 임신률은 American Fertility Society (AFS)와 American Medical Society(AMS)와 Medical Research InternationGMRI의 1991년 발표<sup>8)</sup>에 의하면 배아이식당 임상적 임신률이 20%라고 발표하여 낮은 성공률을 보이고 있다.

체외수정 및 배아이식의 기본개념은 간단하지만 각 단계를 실행해가는 과정이 정확해야만 그 결과가 좋은 것은 주지의 사실이고 따라서 많은 경험에 의한 숙련된 기술과 함께 환자관리와 시술에 대한 세심한 정성이 요구된다.

IVF-ET의 시술범위가 고유의 적응증인 양측난관폐쇄 환자뿐만 아니라 자궁내막증, 원인불명의 불임, 남성불임인자, 자궁경관인자 및 면역학적인자 등 다양하게 많은 빈도를 차지하고 있으나<sup>9-11)</sup> 본원에서는 난관요인이 77.80%로 가장 많았고 그외 복강원인이 18.50%, 원인불명의 불임이 3.70%였다. 난관요인이 높았던 원인은 원발성에서는 이전의 골반염 및 결핵에 기인하고 속발성에서는 자궁외 임신과 난관결찰을 한 경우가 많았기 때문으로 생각된다.

Trimbos-Kemper등<sup>12)</sup>은 기왕력에서 난관손상을 초래할 수 있는 위험인자로 난관염, 산후 자궁내막염, 합병증이 있는 충수염 등의 감염과 개복수술 및 자궁내막증이 있다고 하였고, Westrom<sup>13)</sup>은 급성골반내염증 후의 난관손상에 의한 불임증의 빈도는 21%라고 하였으며 Brunham<sup>14)</sup>은 골반내염

증을 앓았던 사람의 15%에서 불임이 되며, 임신률의 80%가 자궁외임신이라고 하였다. 그리고 개복수술로 인한 난관손상은 수술후의 유착이나 염증의 유발에 의한다는 여러 보고들이 있다<sup>15-17)</sup>. 또한 항결핵화학요법에 의한 결핵치료에도 불구하고 골반결핵진단후의 임신이 드물고 또 임신이 되더라도 자궁외임신이나 자연유산의 빈도가 증가한다는 보고가 이미 이전에 많이 있었는데, 이는 역시 골반결핵에 의한 난관과 자궁내막의 손상으로 정상적인 수정과 착상을 방해하기 때문이라고 하였다<sup>18-20)</sup>. 이렇게 양측난관이 폐쇄되거나 골반내 유착이 심하면 난관성형술 자체가 불가능하거나 이후 임신예후가 불량할 것으로 판단될 때 체외수정시술이 매우 유용할 것으로 생각된다. 일반적으로 환자의 나이가 많을수록 성공률이 감소하는데 이는 난포의 수가 줄어들고 결합이 있는 난자수가 많아지며 자궁으로 유입되는 혈관이 협착되고 경색이 오기 때문에 착상이 방해되고 자연유산율이 높아진다고 설명되고 있다<sup>21)</sup>.

체외수정시술에 있어서 배란되기 직전의 충분히 성숙된 난자를 채취하는 것이 중요한데 여기에는 정상적인 자연배란주기에 의한 방법과 과배란을 유도하여 배란직전의 시기에 다수의 난자를 채취하는 2가지 방법으로 대별할 수 있으며 각각의 장단점이 있지만 현재까지 체외시술에 의한 임신 성공율의 증가에는 다수의 난자채취와 다수의 배아이식을 가능하게 하는 과배란 유도방법의 향상이 기여하는 바 크다. 체외수정시술의 임신율은 자궁내로 이식된 배아의 수와 밀접한 상관관계가 있으며 또한 과배란유도후 채취된 성숙난자의 수와 관계가 있다<sup>22)23)</sup>. 따라서 과배란유도는 다수의 난포를 형성시켜 다수의 성숙된 난자를 채취함으로써 체외수정과정에서의 상당한 손실에 대비할 수 있다.

최근 체외수정시술에 의한 임신율의 증가에는 과배란유도 방법의 향상이 기여하는 바가 크다. 정상 월경주기에 CC, hMG, FSH, hCG 등을 단독 혹은 복합 사용한 여러 종류의 과배란 유도 방법이 체외수정시술에 사용되고 있다.

CC/hCG를 사용한 과배란유도는 1978년 Lopata<sup>26)</sup>등에 의해 처음으로 시도되었으며, 1982년 Trouson<sup>24)</sup>등이 이 방법에 의한 임신 성공예를 보고한 이래 가장 흔히 사용되는 방법은 월경주기 제 5

일부부터 제 9일까지 매일 CC 50~150mg씩을 경구 투여하는 방법이다. 난포는 초음파단층촬영에 의하여 측정되어진다. 그러나 CC만을 사용하는 경우에는 채취되는 난자의 숫자가 다른 배란 유도제를 사용한 경우에 비해 적으며, 자연적인 LH surge가 예정치 않게 조기에 일어나는 경우가 있을 뿐만 아니라 CC antiestrogenic 특성에 의하여 자궁내막의 cytosol estrogen 수용체(receptor)의 농도가 감소화 됨으로써<sup>19)</sup> 배아의 자궁내이식후 착상이 잘 되지 않을 가능성이 있으며, 쥐의 경우 CC는 난자의 성숙 및 발육을 억제하는 것으로 밝혀져<sup>28)</sup> 현재 CC만을 사용하여 과배란유도를 시행하는 체외수정시술 기관은 거의 없다.

1976년 Kistner<sup>29)</sup>가 CC와 hMG를 병용하여 배란유도에 성공한 이래 이와 유사한 여러종류의 regimen들이 체외수정시술에서 많이 사용되고 있다. 보고자에 따라 차이는 있으나 흡인되는 난자의 숫자, 난자의 성숙도, 이식되어지는 배아의 숫자, 임신률 등에 있어서 전체적으로 좋은 성적을 보이는 것으로 보고되고 있다<sup>22)30)31)32)</sup>.

1981년 Carcia등은 hMG/hCG를 사용하기 시작하였는데, E<sub>2</sub>의 반응이 좋은 환자일수록 임신률이 높음이 확인되었으며, 매일 혈중 E<sub>2</sub>치를 측정함과 동시에 초음파 단층촬영에 의한 난포의 직경을 측정하여 hMG의 투여 중지 시기를 결정하여 마지막 hMG를 투여한 26~50시간 후에 hCG 10,000 IU를 근주하고 34~36시간 후에 난자를 채취한다.

FSH/hMG/hCG 방법과 FSH/hCG 방법은 hMG/hCG와 거의 유사하며 FSH/hCG방법은 혈중 LH 치가 상대적으로 상승되어 있는 PW환자의 배란유도에도 매우 효과적인 것으로 알려져 있다.

GnRH-a를 이용한 과배란유도의 목적은 뇌하수체의 기능을 억제함으로써, 동시에 성선자극호르몬 치료에서 나타날 수 있는 다양한 반응양상을 가능한 줄이고 최대한으로 획일화 할 수 있으며<sup>34)</sup>, 치료기간을 조절하여 난자채취 시간을 미리 예측할 수 있으며(pre-programing), 또한 GnRH-a 치료시 한개 혹은 아주 적은 수의 우성난포(dominant follicle)가 자라는 경우에, 관습적인 과배란 유도때와는 달리, 위협적인 호르몬 상승에 대한 우려없이 후속 난포의 성장을 지속적으로 유도할 수 있는 장점도 중요하다. 통상 성선자극호르몬 치료의 30%에서

발생하는 조기 황체화현상<sup>36)</sup>이나(Abdalla, 1990) 약 10%로 보고된 조기배란<sup>37)</sup>(Steptoe, 1986) 등을 방지하여 중도 취소율을 낮추고, 주말의 난자채취를 피할 수도 있다.

체외수정시술에서 과배란유도를 위한 GnRH-a의 사용방법에는 여러가지 있다. analogue의 초기 자극효과를 이용하는 flare-up방법과, 아예 내인성 성선자극 호르몬을 완전히 억제한 후 외부에서 투여하는 성선자극 호르몬에만 의존하여 난포성장을 의존하여 난포성장을 유도하는, 대체로 두가지 방법으로 나눌 수 있다. 첫째 단기 치료방법(short term protocol)으로 월경주기 제 1~3일부터 GnRH-a의 피하주사를 시작했고, 이와 동시에 혹은 1~2일 후부터 성선자극 호르몬을 투여하는 방법이 있다. 이 방법은 초기 난포기에 높은 내인성 성선자극 호르몬을 이용하므로 치료기간이 단축되어 flare-up 방법이라고 명명된다. 다음 장기 치료방법(long term protocol)으로 성선자극 호르몬 치료 전주의 황체기 중반(mid-luteal phase)부터 GnRH-a를 매일 주사하거나, depot형의 GnRH-a를 1회 근주하는 방법이다. 1~2주내에 내인성 성선자극 호르몬이 완전히 억제되므로 이 기간동안에 월경이 있게되며, 통상 GnRH-a 투여 약 2주후부터, 혹은 월경중에 성선호르몬을 주사하기 시작한다. 그 외에 최근에 초단기 치료방법(ultra-short protocol)으로 성선자극 호르몬 치료시작과 동시에 수일간만 GnRH-a를 투여하고<sup>37)</sup> 난포기 후반에는 투여를 중단하는 경우도 있다.

탈락율은 국내외 보고에 의하면 대개 10~30% 내외로 발표되고 있는데<sup>38-42)</sup> 본 연구에서는 FSH/hMG/hCG군에서 10%, GnRH사용군에서는 탈락한 환자가 하나도 없었다.

난소의 과배란 유도시 난포의 성장과 발달을 반영하는 hCG투여일의 혈중 E<sub>2</sub>농도 및 지름 16mm 이상인 난포의 수에 있어서 FSH/hMG/hCG군은 6.78±4.71, GnRH-a에서는 5.33±3.82로서 1992년 이전의 본 병원의 보고에 의한 2.82~6.88보다 다소 많았으며 배아이식당 배아수는 3.38~4.56개로 그 전의 1.75~2.93개보다 많았으며 임신율도 주기당 23.5%, 배아이식당 25%, 환자당 29.6%를 유지하여 국내외의 임신성공률 20~30%와 유사하였다. 8에서 임신이 성공하여 2회의 생존아 분만(이 중

1회는 쌍태아분만), 3명의 임신지속, 1명의 자연 유산, 2명의 화학적임신이 있었다.

## References

- 1) Edward RG : *Maturation in vitro of human ovarian oocytes. Lancet* 1965 : 2 : 296
- 2) Steptoe PC, Edwards RG : *Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy Lancet* 1976 : 1 : 880
- 3) Steptoe PC, Edwards RG : *Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet* : 2 : 336
- 4) Lopata A, Johnston IWH, Hault JJ, Speris AL : *Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. Fertil* 1980 : 33 : 117
- 5) 장윤석 · 이진용 · 문신용 · 김정구 : 인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내 이식에 의한 임신 및 분만. 한국 최초의 시험관 아기 2분만 1례. 대한산부인과학회지 1986 : 29 : 345
- 6) 장윤석 : 체외수정에 관한 연구. 대한산부인과학회지 1987 : 30 : 1
- 7) Jones HW Jr, Jonews GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Saandow B, Veek L, Worrtham JE, Wright GL : *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril* 1982 : 38 : 14
- 8) *Medical Research International, Society for assisted Reproductive Technology, The American Fertility Society. In Vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET) in the united states : 1989 results from the IVF-ET registry. Fertil steril.* 1991 : 55 : 14
- 9) Jones HW, Modowell JS, Acosta AA, Rosenwaks Z, Andrew MC, Sandow BA Garcia JE, Veeck LL, Jones GS, Wilkes CA, Mayer J : *Three years of in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril* 1984 : 42 : 826
- 10) Greenfield and Haseltine. *Consideration of in vitro fertilization procedure. Clinic Obstet Gynecol* 1986 : 29 : 120
- 11) Meldrum DR, Ziegler D, Chetkowski R, Cedars MI, Steingold KA, Hamiton M : *Evolution of a highly successful in vitro fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril* 1978 : 48 : 86
- 12) Trimbos KT, Trimbos B, Van Hall E : *Etiological factors in tubal infertility. Fertil Steril* 1982 : 37 : 384
- 13) Westron L : *Effects of acute pelvic inflammatory disease on fertility. Am J Obstet Gynecol* 1982 : 143 : 293
- 14) Bruham RC : *Therapy for acute pelvic inflammatory diseases : A critique of recent treatment trials. Am J Obstet Gynecol* 1984 : 148 : 235
- 15) Musich JR, Behrman SJ : *Infertility laparoscopy in prespective : Review of hundred cases. Am J Obstet Gynecol* 1982 : 143 : 293
- 16) Geerdsen J, Hansen JB : *Incidence of sterility in woman operated on childhood for perforated appendidites. Acta Obstet Gynecol Scand* 1977 : 56 : 523
- 17) Buttram VC Jr, Vaquero C : *Postovarian resection adhesive disease. Fertil* 1975 : 26 : 874
- 18) Sutherland AM : *Tuberculosis of the endometrium : A report of 250 cases with results of treatment. Obstet Gynecol* 1958 : 11 : 527
- 19) Falk V, Lndviksson K, Agren G : *Genital tuberculosis in woman. Analysis of 187 newly diagnosed cases from 47 swedish hospital during the ten-year period 1968 to 1977. Am J Obstet Gynecol* 1980 : 138 : 974
- 20) stallorthy J : *Fertility and genital tuberculosis. Fertil Steril* 1963 : 14 : 384
- 21) Sharma V, Pampiglione J, Riddle A, Campbell S, Mason B : *an analysis of factors influencing the establishment of a clinical pregnancy in an ultrasound based ambulatory in vitro fertilization program. Fertil Steril* 1988 : 49 : 468
- 22) Lopata A : *Concepts in human in vitro fertilization program. Fertil Steril* 1988 : 49 : 468
- 23) Speris AL, Lopata A, Gronow MJ, Kellow GN : *Johnston WIH. Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer. Fertil Steril* 1983 : 39 : 468
- 24) Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J : *Successful human pregnancies by vitro fertilization and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle, Science* 1918 : 212 : 681
- 25) Wood C, McMaster R, Rennie G, Trounson A, Leeton J : *Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril* 1978 : 30 : 27
- 26) Lopata A, Brown JB, Leeton JF, Mc Talbot J, Wood C : *In vitro fertilization of pre-ovulatory oocytes and embryo transfer in infertile patients treated with clomiphene and human chorionic gonadotropin. Fertil Steril* 1978 : 30 : 27
- 27) Kokko E, Janne O, Kauppila A, Vihko L : *Cyclic clomiphene citrate treatment lowers cytosol estrogen and progesterin receptor concentration in the woman on est-*



- rogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 : 62 : 345
- 28) Laufer N, Pratt BM, Decherney AH, Naftolin F, Merino M, Markert CL : *The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate in ovulation, fertilization and development of cultured mouse embryos. Am J Obstet Gynecol* 1938 : 147 : 633
- 29) Kistner RW : *Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril* 1976 : 26 : 72
- 30) Vargyas JM, Morente C, Shangold G, Marrs RP : *The effect of different methods of ovarian stimulation for human in vitro fertilization and embryo replacement. Fertil Steril* 1948 : 42 : 1
- 31) Vargyas JM, Marrs RP, Hoffrman D, Yee B : *Use of various ovarian stimulation methods to improve oocyte and embryo production for human in vitro fertilization : in vitro fertilization and embryo transfer. Ann N.Y. Acad Sci* 1986 : 442 : 112
- 32) Quigley MM, Schmidt CL, Beauchamp PJ, Maklad NF, Berkowiz AS, Wolf DP : *Preliminary experience with a combination of clomiphene and variable dosages of menopausal gonadotropins for enhanced follicular recruitment. J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1986 : 2 : 11
- 33) Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr : *Human menopause gonadotropin/human chorionic follicular maturation for oocyte aspiration : Phase I, 1981. Fertil Steril* 1983 : 39 : 167
- 34) Cedars MI, Lapolt P, Surey E, Meldrum DR, Hamilton E : *Leuprolide acetate lowers circulating bioactive luteinizing hormone and testosterone concentrations during ovarian stimulation for oocyte retrieval. Fertil Steril* 1990 : 53 : 627
- 35) abdalla HI, Morris NN, Ahuja KK, Honour JW, Leonard T, Jacobs HS : *Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphin in an assisted conception program Fertil Steril* 1990 : 53 : 473
- 36) Steptoe PC, Edwards RG, Walters RG, Walters DE : *Observations on 767 pregnancies and 500 births after human in vitro fertilization. Hum Reprod*, 1986 : 1 : 89
- 37) Macnamee MC, Taylor PJ, Howles CM, Elder KT, Edwards RG : *Shortterm luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment : prospective trial of a novel ovarian stimulation regimen for in vitro fertilization. Fertil Steril* 1989 : 52 : 264
- 38) 황인구 · 김선행 · 나중열 · 구병삼 : *IVF/ET Program에 있어서 과배란유도방법에 대한 비교 연구. 대한산부인과학회지* 1986 : 2 : 211
- 39) 장윤석 · 김석현 · 강석진 · 문신용 · 이진용 : *체외 수정시술환자의 과배란유도시 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist(Buserlin)와 FSH/hMG 복합투여의 효용성에 관한 연구. 대한산부인과학회지* 1990 : 1 : 37
- 40) Quigley MM, Collins R, Blanknestein J : *Pure follicle stimulating hormone dose not enhance follicular recruitment in clomiphene citrate/gonadotropin combinations. Fertil Steril* 1988 : 50 : 562
- 41) Jones HJ Jr, Jones GS, Jodgen GD, Rosenwaks Z : *In vitro fertilization, Norfolk. Waverly Inc. 1986*
- 42) 전중정 · 손영수 · 우복희 : *체외수정 및 배아의 자궁내 이식에 대한 임상연구. 대한산부인과학회지* 1992 : 35 : 229