大韓不妊學會誌 : 第 34 卷 第 1 號 2007
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 34, No. 1, 2007, 3

성선자극호르몬 및 GnRH agonist을 동시에 중단하는 1~2일 단기 코스팅이 임신율을 포함한 난소과자극증후군 예방에 미치는 효과

좋은문화병원 산부인과 불임센터[1], 불임의학연구소[2]

이수경[1] · 주보선[2] · 박세희[2] · 이수경[2] · 김경서[1] · 문성은[1] · 문화숙[1]

Short Coasting of One or Two Days by Withholding Both Gonadotropins and GnRH Agonist Prevents Ovarian Hyperstimulation Syndrome without Compromising the Outcome

Soo Kyung Lee[1], Bo Sun Joo[2], Sea Hee Park[2], Su Kyung Lee[2], Kyung Seo Kim[1], Sung Eun Moon[1], Hwa Sook Moon[1]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, [2]Center for Reproductive Medicine and Infertility Moon-Hwa Hospital, Busan, Korea

Objective: To evaluate the effect of short coasting, by withdrawing both gonadotropins and GnRH agonist (GnRHa), on the prevention in severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) without compromising pregnancy outcome.
Method: Thirty-seven women who had been coasted during COH for IVF were coasted when ≥20 follicles > 15 mm with serum E_2 level of 4,000 pg/ml were detected. Coasting was initiated for one or two days depending on the status of follicle on ultrasound and serum E_2 level. Both gonadotropin and GnRHa were withheld for coasting. Retrospective study was carried and changes of serum E_2 levels, number of oocytes retrieved, fertilization rate, pregnancy rate were compared and analyzed.
Results: The mean serum E_2 level fell from 6,993 pg/ml on the onset of coasting to 3,396 pg/ml on the day of hCG administration. The mean number of oocytes retrieved and fertilization rate were 15.7 and 70.0%, respectively. Fifteen patients were pregnant (40.6%) and implantation rate was 15.2%. Twenty-six (70.3%) patients were coasted for one day and 11 (29.7%) were coasted for two days. The mean decrease rate of serum E_2 level was 43% in one day coasting group and 15% (1st day) and 81% (2nd day) in two day coasting group. The pregnancy outcome was similar between the two groups. After coasting, no severe or moderate OHSS occurred in any patients and mild OHSS occurred in 3 (8.1%) patients.
Conclusions: Coasting for one or two days can be used successfully in the prevention of OHSS without compromising IVF cycle outcome.

Key Words: Coasting, Withdrawing GnRH agonist, Ovarian hyperstimulation syndrome, Pregnancy outcome

지난 20여년 동안 보조생식술의 발달에도 불구하고 난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)은 과배란유도 시 전체 체외수정시술의 1~10%의 빈도로 동반되는 의인성 합병증이다.[1]

주관책임자: 문화숙, 우) 601-062 부산광역시 동구 범일2동 899-8, 좋은문화병원 산부인과
Tel: (051) 630-0748, Fax: (051) 630-0750, e-mail: moonhwas@moonhwa.or.kr
*본 연구는 2006년 대한불임학회 추계 학술대회에서 임상부분 우수 논문상을 수상하였음.

중증의 OHSS는 0.5~5%의 빈도로 나타난다고 보고되고 있으며,[2,3] 드물게는 사망으로도 이르게 한다.[1] OHSS를 야기하는 위험인자로 나이가 젊거나, 저체중, 다낭성난소증후군 (polycystic ovarian syndrome; PCOS), OHSS 병력, 초음파상 다수의 난포와 황체기의 human chorionic gonadotropin (hCG) 반복 투여[4] 등이 있음에도 OHSS를 예측하는 것은 쉽지 않다.

OHSS를 방지하기 위해 여러 방법들이 제시되고 있다. 그 중 가장 안전한 방법은 주기를 취소하는 것이나 주기 취소로 인한 임신기대감 상실 등의 부담이 문제점으로 남아 있다. 차선책으로 배아이식 연기와 함께 잔여 배아의 동결 보전, hCG 대신 GnRH agonist 투여 등의 방법이 있으나 임신율 감소라는 단점이 있다. 최근에는 난소의 성숙을 유도하는 hCG의 투여용량을 줄이는 방법도 시도하고 있으나,[3,5,6] 고위험군에서의 OHSS 위험을 막기에는 불충분하다.[7]

OHSS의 위험을 방지하기 위해서는 다음 3가지 요인이 고려되어야 한다. 1) 주기의 취소를 방지하고, 2) 보조생식술의 과정에서 임신율을 유지하면서, 3) 동시에 OHSS의 발생을 방지하거나 줄이는 것이다. 이러한 관점에서 볼 때 코스팅 (coasting)은 효과적인 방법으로 주목 받고 있다.[8,9]

Coasting은 난포가 발달상태에 따라 성선자극호르몬 (gonadotropins)에 상반된 민감성을 보인다는 사실에 근거한다. 즉, 난포가 커질수록 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone: FSH) 의존성이 낮아진다.[10] 그러므로 coasting은 GnRH analogue 투여를 유지하면서 혈중 E_2 농도가 안전한 수준으로 떨어질 때까지 성선자극호르몬의 투여를 일시 중지하는 방법으로, 결과적으로 평균 크기 이하의 난포의 난구세포의 고사와 퇴화를 유발하여 난포의 수를 감소시킨다.

보통, coasting 기간은 coasting을 시작하는 시기의 E_2 농도에 비례한다.[11] Coasting을 시작하는 날의 E_2 농도가 높을수록 안정한 수치로 떨어지기 위해 시간이 오래 걸린다. 성선자극호르몬 투여만을 중지하고 GnRH agonist를 계속 투여하는 기존의 coasting 방법의 경우 coasting 기간이 평균 3.7일이며,[8] 일부에서는 4일 이상이기도 한다. 이와 같이 coasting 기간이 길어지면 난자의 질과 자궁내막의 수용성에 영향을 주어 임신율과 착상율을 감소시킨다.[8,11,14~16]

난소과자극증후군 위험이 높을 경우 hCG 투여 대신 GnRH agonist를 투여할 수 있는데, 이때 GnRH agonist는 LH 생성을 유도함으로써 성선자극호르몬의 역할을 대신하게 된다. 이와 같이 외인성 성선자극호르몬의 투여가 중단된 가운데, 지속적으로 투여되는 GnRH agonist는 성선자극호르몬 대신 LH 생성을 통한 난포성장을 자극하게 되고, 그 결과 난포성장에 따른 일시적인 E_2의 증가를 초래하게 된다. 이에 반해 성선자극호르몬과 GnRH agonist를 동시에 중단하면, 난포성장을 자극할 성선자극호르몬의 자극원이 전혀 없어지기 때문에, coasting 직후 난포성장이 억제되거나 퇴화되어, 결국 난포로부터 분비되는 E_2 농도가 급격하게 감소할 것으로 가정된다.

그러므로 본 연구는 GnRH agonist와 성선자극호르몬 투여를 동시에 중단함으로써 1~2일의 단기 coasting 방법이 임신율에 영향을 미치지 않으면서 중증의 OHSS 예방에 대한 효과를 알아보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2000년 1월부터 2005년 8월까지 좋은문화병원 불임센터에서 체외수정시술을 시도하던 중 1~2일 동안 coasting을 시도한 37명의 여성을 대상으로 하였다. 본 연구는 좋은문화병원 IRB (Institutional Review Board)의 승인을 받았다. 본 연구 기간 동안 3일 (2주기)과 4일 (1주기) 동안 coasting을 한 여성들은 본 연구에서 제외하였다.

2. 과배란유도와 coasting

과배란유도는 환자의 특성과 이전 주기의 반응에 근거하여 단기 (short) 또는 장기 (long) 방법을 이용하였다. 장기요법의 경우, GnRH agonist (Lucrin; Abott, France)를 생리 21일째부터 1.0 mg씩 투여하여 다음 생리 3일째 혈중 E_2와 FSH 농도로 난소의 기능억제를 확인하고, GnRH agonist를 0.5 mg씩 매일 투여하면서 hMG (IVF-M; LG Inc., Korea)와 highly purified FSH (hpFSH, Follimon; LG Inc., Korea)를 이용하여 배란유도를 시도하였다. 우성난포가 14 mm에 도달하였을 때는 hpFSH만 투여하였다. 단기요법의 경우, GnRH agonist를 생리주기 첫날부터 1.0 mg씩 투여하

였으며, 성선자극호르몬은 장기요법과 같은 방법으로 투여하였다. 난포의 발달은 초음파로 확인하였고, 15 mm 이상의 우성난포가 20개 이상이고 혈중 E_2 농도가 4,000 pg/ml 이상일 경우, 성선자극호르몬과 GnRH agonist를 중단하였다. 혈중 E_2 농도가 20% 이상 하락하거나 초음파에서 18 mm 이상의 우성난포가 하나라도 있으면 coasting을 중단하였으며 그렇지 않을 경우 coasting을 계속 유지하였다.

3. 체외수정과 배아이식

hCG 투여 약 36시간 후 질식초음파 하에서 난자채취를 시행하였다. 난자의 성숙도는 난자-난구 복합체들로부터 제1극체와 난구세포의 분포를 위상차 현미경 하에서 관찰하여 판단하였다. 회수된 난자들은 10% 사람 난포액이 첨가된 글루코스가 없는 변형된 HTF (mHTF) 배양액에서 4~5개씩 나누어 배양하고, 비연속성 3층 percoll 농도경사법 (100%~90%~50%) 방법으로 모은 운동성 좋은 정자들로 수정을 유도하였다. 수정 후 16~20시간에 두 개의 전핵이 관찰되면 수정이 된 것으로 확인하고 20% 난포액이 첨가된 신선한 mHTF 배양액으로 옮겨 배양했다. 다음날 20% 사람 난포액이 첨가된 글루코스가 함유된 HTF 배양액에서 자가 난구세포와 공배양으로 배아이식까지 배양했다. 난자채취 3일 후, 배아의 할구의 균등성과 세포질 파편 등을 기준으로 배아를 분류하여 배아이식을 시행하였다.

임상적 임신은 배아이식 7주 후 초음파상 심장박동과 태낭으로 확인하였고, 착상율 (Implantation rate)은 이식된 배아 수에 대해 확인된 태낭 수의 비율로 정의하였다.

4. 통계분석

모든 데이터는 평균값과 표준편차 (Mean ± SD)로 나타내었고, 통계분석은 unpaired student t-test와 chi-square test를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

대상환자의 평균 나이는 31.7세였고, FSH와 E_2의 기저농도는 정상이었다. 성선자극호르몬 투여일은 평균 8.8일 이었고 coasting 기간은 1.6일 이었다. 하루 또는 이틀의 coasting 후에 평균 15.7개의 난자가 채취되었고, 혈중 E_2의 평균 농도는 coasting 당일 6,993.7 pg/ml에서 hCG 투여일에 3396.7 pg/ml로 감소하였다. Coasting 당일의 평균 직경은 18.6 mm, 18 mm 이상의 난포는 평균 6개였으며, coasting 후 hCG를 투여하는 당일에는 19.9 mm와 11.2개였다. Coasting 전과 후에서 우성난포의 크기는 비슷하였으나 성숙난포의 수에는 유의한 차이가 있었다. Coasting을 한 37명 중 15명이 임상적인 임신을 하였고, 착상율은 15.2%였으며 자연유산이 1예, 자궁외 임신이 1예 있었다 (Table 1).

26명 (70.3%)이 1일, 11명 (29.7%)이 2일 동안 coas-

Table 1. Patient characteristics and IVF outcomes

Age (yrs)	31.7±3.0
BMI (kg/m^2)	22.7±3.2
Basal FSH (mIU/ml)	5.7±2.6
E_2 (pg/ml)	92.1±75.0
Days of gonadotropin administration	8.8±1.3
Duration of coasting	1.3±0.4
No. of one day coasting	26
No. of two day coasting	11
E_2 (pg/ml)	
on the onset of coasting	6993.7±2200.0
on the day of hCG administration	3396.7±2440.1
Diameters of leading follicle	
on the onset of coasting	18.6±1.7
on the day of hCG administration	19.9±1.2
No. of ≥18mm follicles	
on the onset of coasting	6.0±6.0
on the day of hCG administration	11.2±8.5*
No. of oocytes retrieved	15.7±4.4
Fertilization rate (%)	70±20
No. of embryos transferred	3.5±0.9
No. of clinical pregnancies (%)	13 (40.6%)
Implantation rate	15.2%

*p<.05

Table 2. Comparison of IVF outcome according to the duration of coasting

	One day coasting	Two days coasting
No. of cycles	26	11
Age (yrs)	31.8±3.6	31.4±3.8
Basal FSH (mIU/ml)	6.6±3.6	3.5±2.0
E_2 (pg/ml)	113.1±126.5	43.1±21.3
Days of gonadotropin administration	8.7±1.4	9.1±1.7
No. of oocytes retrieved	17.0±5.9	12.6±5.4
Fertilization rate (%)	80±20	50±40
No. of embryos transferred	3.7±0.8	3.1±1.8
No. of clinical pregnancies (%)	11 (42.3%)	4 (36.4%)
Implantation rate	16.7%	10.7%

Table 3. Comparison of pregnant and non-pregnant patients following coasting

	Pregnant (n=15)	Non-pregnant (n=22)
Age (yrs)	31.7±3.6	31.7±3.7
Basal FSH (mIU/ml)	6.2±3.7	5.4±3.4
E_2 (pg/ml)	89.8±128.6	93.6±100.7
Days of gonadotropin administration	9.4±1.5	8.4±1.3
Duration of coasting	1.3±0.5	1.3±0.5
No. of one day coasting	11	15
No. of two day coasting	4	7
No. of oocytes retrieved	16.5±4.1	15.1±7.2
Fertilization rate (%)	80±20	70±30
No. of embryos transferred	3.9±1.2	3.2±1.1

ting 하였으며, 두 군간의 나이, BMI, 기저 혈중 호르몬 농도, 채취된 난자 수와 이식한 배아 수에서는 유의한 차이가 없었다. 임신율은 두 군간 차이가 없었으며, 착상율은 1일 coasting 한 군 (16.7%)이 2일 coasting 한 군 (10.7%)보다 높았으나 유의성은 없었다 (Table 2).

Table 4. Occurrence of OHSS after coasting

	No. of cycles (%)
Mild	3 (8.2%)
Moderate	0 (0%)
Severe	0 (0%)

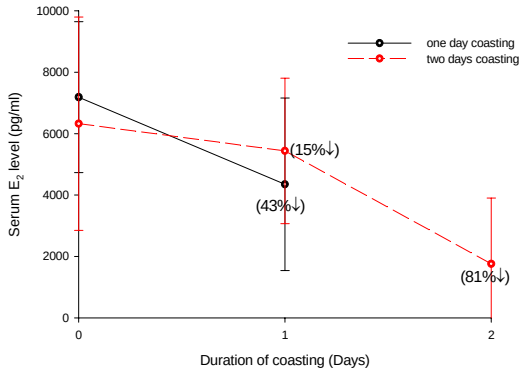

Figure 1. Changes of serum E_2 levels during the coasting. Value in parenthesis is the mean decrease rate of serum E_2 levels after coasting.

1일 coasting한 경우 혈중 E_2 농도가 7,186.7±2,457.8 pg/ml에서 4,351.0±2,809.7 pg/ml로 급격히 감소하여 평균 43%의 감소율을 보였다. 2일 coasting한 경우, 혈중 E_2 농도가 6,324.9±3,472.5 pg/ml (시작일)에서 첫째 날 5,438.7±2,370.3 pg/ml, 둘째 날 1,759.4±2,145.8 pg/ml로 완만한 감소를 보였으며, 평균 15%, 81%의 감소율을 보였다.

성선자극호르몬의 투여일은 비임신군 (평균 8.4일)과 비교했을 때, 임신군 (평균 9.4일)에서 1일 더 많았으며, 임신군의 난자 수와 수정율이 비임신군 보다 높게 나왔으나, 두 군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

Coasting 후 중증 이상의 OHSS는 없었으며, 3명의 환자에서 경미한 OHSS가 나타났으나, 과배란유도를 끝낸 후 일주일 이내 자연적으로 완화되었다 (Table 4).

고 찰

Coasting은 임신율을 유지하면서 중증의 OHSS를 완화 또는 방지하기 위한 방법으로, 과배란유도 시

과도하게 반응하는 환자에 적응될 수 있다. 그러나, 이전의 보고에 의하면 coasting 방법은 hCG 투여까지 GnRH analogue를 유지하면서 성선자극호르몬을 중지하는 것이었다.[8,17] 그러나 본 연구는 체외수정시술 시 과도하게 반응하는 여성들에 있어 성선자극호르몬과 GnRH agonist를 동시에 중단하는 효과를 처음으로 보고하는 것이다. 본 연구는 1~2일의 단기간의 coasting이 임신율에 영향을 주지 않으면서 중증의 OHSS를 방지하는데 효과적임을 명확히 보이고 있다.

효과적인 coasting을 위해 가장 중요한 것은 coasting의 시작과 종료 시기, hCG 투여 시간 및 coasting 기간이다. Coasting을 시작하고 끝내는 시기는 연구들마다 차이가 있으나, 4일 이상의 장기적인 coasting은 난자의 질 뿐만 아니라 임신율 및 착상율에도 영향을 준다는 데에는 의견을 같이 한다.[8,17]

또한, Tortoriello 등[18]은 평균 2.6일 이상의 coasting을 시행한 환자군에서 착상율이 낮다고 보고하였고, Ulug 등[13,19]은 3일 이상의 coasting이 임신을 감소시켰다고 보고하였다. 최근에는 Kovacs 등[9]이 3일 동안의 coasting이 체외수정시술 동안 과민 반응 환자군에서 OHSS 위험을 성공적으로 감소시켰다고 보고하였다. 그 이전에 Benadiva 등[20]은 평균 1.9일의 coasting이 임신에 영향을 주지 않고 OHSS를 방지하였다고 보고하였다. 이런 연유로, 본 연구는 성선자극호르몬 뿐 아니라 GnRH agonist를 동시에 중단하여 coasting 기간을 2일 이상 단축시켰다.

Coasting 기간은 coasting 시작 당시 우성난포의 크기 및 E_2 농도와 관련이 있다.[11] E_2 농도가 높고 난포가 커질수록, coasting 기간을 늘이는 것이 혈중 E_2 농도를 안전하게 감소시킬 수 있을 것이다. 대부분의 연구에서 coasting을 15 mm 이상 난포가 15~20개 이상이고 혈중 E_2 농도가 4,500 pg/ml 이상일 때 시작하였으나, 어떤 연구들은 혈중 E_2 농도가 3,000 pg/ml 이상이면 coasting을 시작하기에 충분하다고 한다.[18,21~23] 한편에서는 혈중 E_2 농도가 6,000 pg/ml 이상일 때 시작했는데,[10,24] 본 연구의 coasting 시기는 이 기준과 유사하다. 저자들은 15 mm 이상의 우성난포가 20개 이상이고 혈중 E_2 농도가 4,000 pg/ml 이상일 때 coasting 을 시작하였다.

본 연구에서의 1~2일 coasting이 효과적인 이유는 다음의 두 가지 관점에서 설명될 수 있다. 첫째는 coasting을 끝내는 시기가 다르다는 것이다. 대부분의 경우 혈중 E_2 농도가 안전한 수준 (<2,500~3,000 pg/ml)으로 감소할 때까지 coasting을 계속한다.[17,18,21] 일부에서는 E_2 농도가 hCG 투여 후 20% 이상으로 급격히 감소하면 해당 주기를 취소할 것을 권유하기도 한다. 그러나, 본 연구에서는 coasting 동안 혈중 E_2 농도가 비록 3,000 pg/ml의 안전한 수준은 아니더라도 20% 이상 감소하였다면 coasting을 중지하였으며, 만약 그렇지 않을 경우 coasting을 하루 이상 유지하였다. Coasting의 이러한 조기 종결의 합리적 근거는 E_2 농도의 감소비율이 <25%, 25~50%, 또는 >50%로 차이가 있더라도 임신율에는 차이가 없다는 Kovacs 등[9]의 보고에서 뒷받침될 수 있다.

성선자극호르몬을 중단하면서 GnRH agonist를 동시에 중단하는 것이 단기간의 coasting이 가능한 두 번째 이유다. 이는 GnRH analogue를 계속 투여하면서 성선자극호르몬만을 중지하는 다른 coasting 방법과는 구별이 된다. 또 다른 보고에서는, coasting 첫날 혈중 E_2 농도가 약간 증가하나 이튿날 점점 감소하기 시작한다. 4일 이상 coasting이 필요한 환자들의 경우, 상승된 E_2 농도가 급격히 떨어지기 전까지 계속 유지된다.[8] 그러나 본 연구에서는 E_2 농도가 하루 coasting의 경우 평균 43%, 이틀 coasting의 경우 평균 81%로 급격히 감소했다. 이러한 단기간의 급격한 E_2 농도 감소는 GnRH agonist의 중단 때문일 것으로 사료된다.

그러나, GnRH agonist의 투여중단이 E_2의 급격한 감소를 야기하는 명확한 기전은 연구되어야 할 과제로 남아 있다. 일반적으로 배란유도 동안 hCG 투여까지 GnRH agonist를 계속해서 투여하면 뇌하수체의 탈감작을 통해 내인성 LH와 FSH의 분비를 감소시킴으로써 조기 황체화를 방지하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 성선자극호르몬을 중지하면서 GnRH agonist의 지속적 투여는 hCG 투여 대신 GnRH agonist 투여와 같은 효과로 GnRH agonist가 LH생성을 유도하여 성선자극호르몬 대신 난소를 자극하여 결국 일시적인 E_2의 증가를 초래하게 된다.

이에 반해 성선자극호르몬과 GnRH agonist를 동시에 중단하는 coasting을 하면 난소를 자극할 수 있는 인자가 없어져, coasting 직후 난포의 성장이 억제

되거나 퇴화되어, 결국 난포로부터 분비되는 E_2 농도가 급격하게 감소할 것으로 가정된다. 흥미롭게도 이러한 가정은 GnRH antagonist를 투여한 주기에서의 coasting 시 GnRH agonist 투여한 주기에서의 coasting 시 보다 coasting 후 E_2 농도가 더 빨리 감소하여 coasting 기간이 짧아진다[26]는 보고에서 타당성을 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 왜냐하면 GnRH antagonist에 의해 뇌하수체가 완전히 억제된 상태에서 외인성 성선자극호르몬마저 중단되면 난소를 자극할 수 있는 인자가 완전히 없어져 난포성장이 급격하게 억제되거나 퇴화되기 때문이다.

또한 성선자극호르몬과 GnRH agonist의 동시 중단은 난포내 세포들의 증식을 억제하는 것으로 추측된다. 왜냐하면 본 연구에서 coasting 후 채취된 성숙한 난자에서조차 난구세포 덩어리(양)가 coasting을 하지 않았던 난자에서의 난구세포 덩어리보다 크게 줄어 있음이 관찰되었기 때문이다. Coasting에 의해 E_2 농도의 급격한 감소는 난포의 과립세포의 증식을 억제하고 세포고사를 야기한다. 그 결과 과립세포의 기능 약화는 VEGF (vascular endothelial growth factor)와 같이 OHSS를 야기하는 화학적 매개체의 생성을 감소하거나 hCG에 대한 반응성을 변화시킬 것으로 보인다.[27]

이 등[22]과 Waldenstrom 등[10]은 hCG 투여 시기의 중요성을 강조하였고 hCG를 너무 일찍 투여하면 환자를 OHSS의 위험에 노출시킨다고 충고하였다. 대부분의 연구들에서 혈중 E_2 농도가 2,500~3,000 pg/ml 이하일 때 hCG를 투여하면 효과적이며 OHSS의 위험을 감소시킨다고 한다. 그러나, 우리는 혈중 E_2 농도가 소위 말하는 안전한 수준까지 떨어지지 않더라도 급격한 감소를 보이면 hCG를 투여하였으나 모든 환자가 중증의 OHSS에 노출되지 않았다. 본 연구에서는 중증의 OHSS를 나타내지는 않았으나 3명의 환자가 복부팽창과 불편함 등으로 경미한 OHSS를 보였으나 일주일 이내에 자연적으로 치유되었으며, OHSS의 발생 위험이 높아 해당 주기를 취소한 경우는 없었다. 그러나 본 연구의 대상 수가 크지 않아, 성선자극호르몬과 GnRH agonist 동시 중단에 따른 중증의 OHSS 발생율과 해당 주기의 취소율에 대한 연구는 앞으로 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 임신율은 40.5%였으며, 이는 일반적인 coasting 방법을 이용한 다른 연구와 유사하다. 본 연구에서는 난자 수를 포함한 체외수정 전반에서 임신군과 비임신군 사이에 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과로 보아 coasting은 OHSS의 예방에만 영향을 줄 뿐 수정능력과 발생능력에 문제가 없는 난자들을 생성함으로써 임신 결과에 영향을 주지 않았다.

결론적으로, 1~2일의 coasting은 체외수정의 결과와는 무관하게 OHSS를 성공적으로 예방할 수 있다. 그러나, 단기간의 coasting이 모든 OHSS 고위험군 환자들에 효과적이라 하기엔 본 연구의 대상자 수가 적다. 따라서 보조생식술 동안 OHSS를 방지하기 위해 단기간의 coasting을 위한 기준을 마련하기 위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Brinsden P, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 767-72.
2. Schenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: Adashi E, Rock J, Rosenwaks Z, eds. Repro- ductive endocrinology, surgery and technology. New York: Raven Press 1995; 649-79.
3. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 883-96.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2003; 80: 1309-14.
5. Abdalla H, Ah-Moye M, Brinsden P, Howe DL, Okonofua F, Craft I. The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1987; 48: 958-63.
6. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FG, Aguirre M, Ross R, Morris S. Effect of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization. Fertil Stertil 2005; 84: 93-8.

7. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. Fertil Stertil 2004; 82: 841-6.
8. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? Fertil Stertil 2006; 85: 547-54.
9. Kovacs P, Matyas S, Kaali SG. Effect of coasting on cycle outcome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in hyper-responders. Fertil Steril 2006; 85: 913-7.
10. Waldenstrom U, Kahn J, Marsk L, Nilsson S. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by 'prolonged coasting' of very hyperstimulated patients: a multicentric study. Hum Reprod 1999; 14: 294-7.
11. Moreno L, Diaz I, Pacheco A, Zuniga A, Requena A, Garcia-Velasco JA. Extended coasting duration exerts a negative impact on IVF cycles outcome due to premature luteinization. Reprod Biomed Online 2004; 9: 500-4.
12. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussein S, Tozer A, Panay N, Wilson C, et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified "coasting" strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. Hum Reprod 2001; 16: 24-30.
13. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. Hum Reprod 2002; 17: 310-3.
14. Isaza V, Garcia-Velasco JA, Scheffer B, Remohi J, Simon C, Pellicer A. El coasting es eficaz en la prevencion del sindrome de hiperestimulacion ovarica y no afecta los resultados de la fecundacion in Vitro. Progr Obstet Ginecol 2001; 44: 482-9.
15. Isaza V, Garcia-Velasco JA, Aragones M, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Oocyte and embryp quality after coasting: the experience from oocyte donation. Hum Reprod 2002; 17: 1777-82.
16. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2005; 20: 3167-72.
17. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting-what is the best formula? Hum Reprod 2003; 18: 937-40.
18. Tortoriello DV, McGovern PG, Colon JM, Skurnick JH, Lipetz K, Santoro N. "Coasting does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in vitro fertilization patients. Fertil Steril 1998; 69: 454-60.
19. Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high-responder patients undergoing controlled ovarian stimulation for assisted conception. Fertil Steril 2004; 82: 338-42.
20. Benadiva CA, Davis O, Kilgman I, Moomjy M, Liu H-C, Rosenwaks Z. Withholding gonadotropin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1997; 67: 724-7.
21. Dhont M, Van der Straeten F, De Sutter P. Prevention of severe ovarian hyperstimulation by coasting. Fertil Steril 1998; 70: 847-50.
22. Lee C, Tummon I, Martin J, Nisker J, Power S, Tekpetey F. Dose withholding gonadotropin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syderome? Hum Reprod 1998; 13: 1157-8.
23. Fluker MR, Hooper WM, Yuzpe AA. Withholding gonadotropins ("coasting") to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles. Fertil Steril 1999; 71: 294-301.
24. Egbase PE, Al Sharhan M, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Hum Reprod 1999; 14: 1421-5.
25. Chen D, Burmeister L, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: strategies for prevention. Reprod Biomed Online 2003; 7: 43-9.

26. Bahceci M, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bayazit N. Impact of coasting in patients undergoing controlled ovarian stimulation with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. Fertil Steril 2006; 85: 1523-5.
27. Tozer AJ, Iles RK, Iammarrone E, Gillott CMY, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. The effects of 'coasting' on follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2004; 19: 522-8.
28. Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. 'Pronged coasting': an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. Hum Reprod 1995; 10: 3107-9.

= 국문초록 =

목 적: 성선자극호르몬과 GnRH agonist (GnRH)를 동시에 중단하는 1~2일간의 단기 coasting이 임신율을 포함한 난소과자극증후군 예방에 미치는 효과를 조사하고자 한다.
연구방법: 체외수정시술을 위한 과배란유도 시 15 mm 이상의 난포가 20개 이상이고 혈중 E_2 농도가 4,000 pg/ml 이상일 때 coasting을 시도한 37명의 여성들을 대상으로 하였다. Coasting은 성선자극호르몬과 GnRH agonist를 동시에 중단하였으며, 초음파상 난포의 상태와 혈중 E_2 농도에 따라 1일 또는 2일 동안 시행하였다. 혈중 E_2 농도, 채취된 난자 수, 수정율, 임신율 등을 후향적으로 비교 분석하였다.
결 과: 평균 혈중 E_2 농도는 coasting 시작 당일 6,993 pg/ml에서 hCG 투여일에 3,396 pg/ml로 감소하였다. 평균 채취 난자 수와 수정율은 15.7개와 70%였다. 15명 (40.6%)이 임신을 하였고 착상율은 15.2%였다. 26명 (70.3%)이 1일, 11명 (29.7%)이 2일 동안 coasting하였다. 평균 혈중 농도의 감소율은 1일 coasting한 군에서 43%, 2일 costing한 군은 15% (첫날)와 81% (둘째날)이었다. 임신율은 두 군간 유사하였고, 중증도 이상의 OHSS는 발생하지 않았으며 3명 (8.1%)에서 경미한 OHSS가 나타났다.
결 론: 성선자극호르몬과 GnRH agonist의 동시 중단에 의한 1~2일의 단기 coasting은 체외수정의 결과에 영향을 주지않고 OHSS를 예방하는데 성공적으로 적용될 수 있을 것으로 사료된다.

중심단어: Coasting , GnRH agonist 투여중단, 난소과자극증후군, 임신율