

저반응군의 체외수정에서 한 개의 배아 이식 시 임신에 영향을 주는 요인

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과 불임 및 생식내분비분과

김혜옥 · 김민지 · 연명진 · 차선화 · 궁미경 · 송인옥*

Predictor of IVF Outcomes Following Single Embryo Transfer in Poor Responder Patients

Hye Ok Kim, Min Ji Kim, Myeong Jin Yeon, Sun Wha Cha, Mi Kyoung Koong, In Ok Song*

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: To evaluate predictor of IVF outcomes following single embryo transfer in patients with decreased ovarian reserve.

Methods: A retrospective review was performed in 919 IVF cycles with elevated basal serum FSH (≥ 12 mIU/mL), the number of retrieved oocytes ≤ 4 and serum E_2 concentration on hCG day < 500 pg/ml between Jan. 1996 and Dec. 2006. Two hundred thirty five IVF cycles following single embryo transfer were included. Pregnancy rates and live birth rates was evaluated according to maternal age, serum E_2 on hCG day, basal FSH level, the number of blastomere on day 3 ET, stimulation protocol, the number of cycles of ET. Statistical analysis was used SPSS 12.0 program.

Results: OPU cancellation rates were 25.6% (235 cycles), OPU failure rates were 18.5% (170 cycles), embryo transfer cancellation rates were 14.0% (129 cycles). Pregnancy rates following single embryo transfer was 8.1% (19 cycles) and live birth rates was 4.7% (11 cycles). Pregnancy rates and live birth rates of women under 35 years old was statistically higher than those of women above 35 years old (20% vs. 3.5% ($p < 0.0001$), 12.3% vs. 1.8%, ($p = 0.002$)). There was no difference in basal FSH, serum E_2 on hCG day, and the number of blastomere on ET, and stimulation protocol. Cumulative pregnancy rates according to the number of cycles of ET were 1st 8.1%, 2nd 9.2%, 3rd 9.7%, 4th 9.0%, and 5th 9.5%.

Conclusion: Pregnancy rates and live birth rates of IVF-ET cycles following single embryo transfer in patients with decreased ovarian reserve are statistically increased in women under 35 yrs old. There is no difference in cumulative pregnancy rates. These data may be helpful for counseling women with decreased ovarian reserve in attempting IVF with their own eggs or when choosing donor oocytes.

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(3): 213-221.]

Key Words: Poor responder, Single embryo transfer, IVF

불임 여성의 성공적인 체외수정 (IVF, In vitro fertilization)을 위해서는 과배란 유도 (COH, controlled hyperstimulation)로 적정수의 난자를 획득하고, 이를 통해 양질의 배아를 선별하여 자궁 내 이식함으로써 높은 임신율을 기대할 수 있다.

체외수정 시 난자와 배아의 배양조건이 향상되고 미세조작술, 포배기 배아 이식 등의 방법을 통해 임신율이 향상되고 있지만, 과배란 유도 시 적은 수의 난자가 채취되는 저반응군 (Poor responder) 불임 여성에서의 시험관 아기의 임신 성공률이 낮다.^{1,2} 특히, 과거에 난소 수술을 받았거나 여성의 연령이 높아져 Ovarian reserve가 감소된 불임 여성은 얻어지는 난자의 수가 적기 때문에 배아 이식

주관책임자: 송인옥, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19, 관동대학교 의과대학 제일병원 의학연구소 산부인과
Tel: (02) 2000-7520, Fax: (02) 2000-7790
e-mail: Inok2@unitel.co.kr

시에도 embryo selection을 하지 못하고, 체외수정 시 난자채취 실패 (OPU fail)와 배아 이식 취소 (ET cancellation)의 가능성이 높게 된다.^{3~5}

이러한 저반응군 환자에게 외국에서는 난자 공여 (oocyte donation)를 권유하고 있지만,^{6,7} 우리나라에서는 정서상 난자 공여를 받아들이기가 쉽지 않고, 제도적으로도 난자 공여자를 구하기가 쉽지 않은 상황이다. 그리고, 불임치료의 중단 또는 난자 공여 등의 방법들을 권유할 때의 기준이 치료자에 따라 상당히 다양하게 제시되는 경향이 있어,⁸ 이러한 저반응군 여성이 자신의 난자로 임신하기를 원할 때 어느 시점까지 체외수정을 통한 임신 시도가 효과적인지 불분명하다.

또한, 저반응군 불임 여성에서 한 개의 배아만을 이식할 수 밖에 없는 경우가 빈번하고, 한 개의 배아만을 이식한 경우는 직접적으로 배아의 상태와 임신율과의 관계를 평가할 수 있다.⁹

따라서, 저자들은 난소기능이 저하된 저반응군 불임 여성에서, 특히 한 개의 배아만을 이식한 경우에 임신율에 영향을 주는 요인에 대해 분석해보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1996년 4월부터 2006년 6월까지 제일병원 아이소망센타에서 시험관 기술을 받은 환자 중, 1) 기저 난포자극 호르몬 (basal FSH)이 12 mIU/mL 이상 또는 2) 획득된 난자가 4개 이하 또는 3) hCG 투여일에 혈청 E₂가 500 pg/ml 미만인 저반응군 환자를 대상으로 총 919 주기를 후향적으로 분석하였다. 이 중 한 개의 배아만을 이식한 경우는 235주기였다.

남성 요인 중 비폐색성 무정자증 (non-obstructive azoospermia)과 난관 요인 중 난관수종을 가지고 있는 경우는 제외하였다.

여성의 연령, hCG 투여일에 혈청 E₂, 기저 난포자극 호르몬, 3일째 배아 이식 시 할구 (blastomere)

수, 과배란 유도 방법, 이식 횟수에 따른 임상적 임신율 (clinical pregnancy rates)과 생존아 출생률 (live birth rates)을 비교하였다.

2. 연구방법

1) 과배란 유도

체외수정을 위한 과배란 유도는 단기 (short) 또는 장기 (long protocol) 요법, 초단기 (ultrashort protocol) 요법, GnRH antagonist 요법, 클로미펜 단독 또는 성선자극 호르몬 병합 요법을 사용하였고, 일부에서는 자연주기법을 이용하였다. Pituitary-down regulation을 위하여 단기 요법은 GnRH agonist (Buserelin acetate, Suprefact[®], Hoechst, Germany)를 생리 주기 2~3일부터, 장기 요법은 전 생리 주기에서 배란을 확인하고, 황체기 중반부터 GnRH agonist를 투여하였고, 과배란 유도 (ovulation induction)는 생리 주기 3~5일부터 human recombinant FSH (Puregon[®], Organon, Netherlands; Gonal-F[®], Serono, Switzerland) 또는 hMG 제제 (Pergonal[®], Serono, Switzerland)를 이용하여 매일 투여하였다.

초단기 요법은 GnRH agonist를 생리 주기 2~3일부터 3일간 사용 후 중단하고, 과배란 유도는 생리 3~5일부터 성선자극 호르몬을 이용하여 매일 투여하였다. GnRH antagonist 요법은 생리 주기 2~3일부터 과배란 유도를 위해 성선자극 호르몬을 투여하여, 우성 난포 직경이 12~14 mm이거나 혈중 에스트라디올 농도가 200~400 pg/ml 이상인 날부터 GnRH antagonist 0.25 mg/day (Cetrorelix acetate, Cetrotide[®], Serono, Switzerland)를 매일 투여하였다. 클로미펜 (Clomiphene citrate, Clomid[®])은 생리 주기 3일째부터 5일간 100 mg/day 투여하였으며, 단독 요법 시 생리 주기 7~8일째부터 2~3일 간격으로 질식초음파와 혈청 에스트라디올 농도를 측정하였고, 클로미펜 병합 요법 시에는 생리 주기 7~8일째부터 성선자극 호르몬을 투여하였다. 각 프로토콜에 따른 과배란 유도 후 성숙 난포의 직경이 17~18 mm에 도달하였을 때, hCG (Pregnyl[®], Organon, Netherlands) 10,000 IU를 투여하고, 34~36시간 이후

난자채취를 시도하였다. 체외수정은 고식적 체외수정술 (conventional IVF) 또는 세포질 내 정자 주입술 (ICSI, intracytoplasmic sperm insemination)의 방법을 이용하였고, 2개의 극체와 전핵 (pronucleus)이 관찰되면 수정으로 확인하였다. 배아 이식은 난자채취 후 2~5일 후에 한 개의 배아를 자궁 강 내에 이식하였다. 배아의 상태는 Veck¹⁷의 분류를 기준으로 할구 (blastomere)의 균등성과 세포질 파편 (cytoplasmic fragment), 세포질 공포 (bleb) 등으로 등급을 (embryo grading)을 Grade I, Grade I-a, Grade II, Grade II-a, Grade III로 판정하였다. 황체기 보강을 위해 progesterone in oil (Progest, 삼일제약)을 2주간 근주하였다.

2) 임신 결과의 판정

임신의 확인은 난자채취 후 12일째에 혈중 β -hCG가 5 mIU/ml 이상이고, 추적검사에서 상승을 보이며 임신 5~6주 사이에 태낭 (Gestational sac)이 확인되면 임상적 임신으로 판정하였고, 태낭이 보이기 전에 혈중 β -hCG가 감소되어 조기 임신이 종료된 경우는 생화학적 임신 (biochemical pregnancy)으로 판정하여 임상적 임신율에서 제외하였다. 수정률 (fertilization rate)은 획득된 성숙 난자에 대해 생성된 수정란 (2PN, pronucleus)의 비율로, 착상률 (Implantation rate)은 이식된 배아수에 대해 확인된 태낭수의 비율로, 생존아 출생률은 (live birth rate)은 배아 이식 주기 당 생존했던 태아의 비율로 정의하였다.

3) 통계분석

통계학적 분석은 SPSS 12.0 program (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고, 임상적 데이터와 체외수정의 결과는 평균값과 표준편차 (mean \pm SD), 범위 (range)로 나타내었고, 임상적 임신율과 생존아 출생률은 퍼센트 (%)로 나타내었다. 각 그룹간의 비율의 분석은 Chi-square test를 이용하여 분석하였고, p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Results of initiated IVF cycles in poor responder patients

Initiated IVF cycles in poor responder	Total 919 cycles
OPU cancellation	235 cycles (25.6%)
OPU fail	170 cycles (18.5%)
ET cancellation	129 cycles (14.0%)
Cycles of transferred embryo	385 cycles (41.9%)

결 과

1. 임상적 특징과 체외수정의 결과

저반응군 총 919주기 (cycles) 중 난자채취 취소율 (OPU cancellation rates)은 25.6% (235주기), 난자채취 실패율 (OPU fail)은 18.5% (170주기), 배아 이식 취소율 (ET cancellation rates)은 14.0% (129주기)였고, 41.9% (385주기)만이 배아 이식을 받았고, 그 중 한 개의 배아를 이식한 경우는 전체 이식 주기 중 61% (235주기)에 해당하였다 (Table 1).

한 개의 배아를 이식한 235주기 (cycles)의 임상적 특징을 살펴보면, 불임 여성의 평균 연령은 38.3 ± 5.1 세 (yrs)였고, 불임기간은 67.9 ± 63.8 개월 (months), 과거 체외수정은 3.4 ± 2.6 주기 시행 받았으며, 기저치 난포자극 호르몬은 18.9 ± 7.2 (mIU/ml)였다. 체외수정의 결과는 hCG 투여일에 혈중 에스트로젠은 280.5 ± 107.7 (pg/ml), 회수된 난자의 수는 1.43 ± 0.74 개, 수정률은 82.8 ± 26.8 (%), 착상률은 7.2 ± 26.0 (%), 임신낭을 확인할 수 있었던 임상적 임신율은 8.1% (19주기), 생존아 출생률은 4.7% (11주기)였다 (Table 2).

2. 연령, hCG 투여일의 E₂, 기저치 난포자극 호르몬, 3일째 배아 이식 시 할구 수, 과배란 유도 방법에 따른 임신율의 차이

여성의 연령을 35세 이하, 35~39세, 40~44세, 45세 이상의 4 그룹으로 분류하였을 때, 각 그룹은

Table 2. Demographic characteristics and IVF outcomes following single embryo transfer in poor responder patients

Single embryo transfer in poor responder	Total 235 cycles
Age (years) (Range)	38.3±5.1 (25~48)
Duration of Infertility (months) (Range)	67.9±63.8 (2~291)
Prior treated IVF cycles (Range)	3.4±2.6 (1~14)
Basal FSH (mIU/ml) (Range)	18.9±7.2 (12~47)
E ₂ on hCG day (pg/ml) (Range)	280.5±107.7 (36~490)
The number of retrieved oocytes (Range)	1.43±0.74 (1~4)
Fertilization rates (%)	82.8±26.8
Implantation rates (%)	7.2±26.0
Pregnancy rates	8.1% (19 cycles)
Live birth rates	4.7% (11 cycles)

65주기, 68주기, 74주기, 28주기였으며, 임상적 임신율은 20%, 7.4%, 1.4%, 0%였으며, 생존아 출생률은 각각 12.3%, 4.4%, 0%, 0%였고, 35세 미만의 여성에서 35세 이상의 여성보다 임신율과 생존아 출생률이 통계적으로 유의하게 높았다 (20% vs. 3.5% $p < 0.0001$, 12.3% vs. 1.8% $p = 0.002$) (Figure 1).

hCG 투여일에 혈청 E₂는 범위가 36~490 pg/ml로 다양하였는데, 혈청 E₂가 100 이하, 100~200, 201~300, 301~400, 401~500 (pg/ml)의 5 그룹으로 분류하였을 때, 각 그룹의 임신율은 0%, 9.1%, 6.8%, 5.3%, 13.2%이고 ($p = 0.642$), 생존아 출생률은 각각 0%, 7.3%, 3.4%, 1.8%, 10.5%로 ($p = 0.322$), 각 그룹간의 통계적인 차이는 없었다 (Figure 1).

기저치 난포자극 호르몬의 농도를 12~15, 16~20, 20~30, 31~40 (mIU/ml)로 분류하여 비교하였을 때, 각각의 임신율은 6.9%, 7.9%, 9.8%, 10%이며 ($p = 0.922$), 생존아 출생률은 각각 3.0%, 6.3%, 3.9%, 10% ($p = 0.496$)로 각 그룹간의 통계적인 차이를 보이지 않았다 (Figure 1).

전체 235주기 중 198주기 (84%)에서 3일째 배아 이식을 시행 받았으며, 3일째 배아 이식 시 할구 (blastomere)의 수에 따라, 4개 이하, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 이상으로 분류하였을 때, 각각의 임신율은

1.4%, 6.9%, 11.1%, 9.5%, 13.8%, 8.3%였으며, 생존아 출생률은 각각 0%, 3.4%, 8.3%, 4.8%, 7.7%, 8.3%이고, 그룹간의 통계적인 차이는 없었다 (Figure 1).

과배란 유도 방법은 클로미펜 단독 요법이 38.2%로 가장 많이 사용되었고, 클로미펜과 성선자극 호르몬 병합 요법이 18.1%, 단기 요법이 24.6%, 자연주기법이 5.5%, GnRH antagonist 요법이 3.5%를 차지하였다. 각각의 임신율은 6.6%, 2.8%, 12.2%, 0%, 28.6%였으며, 생존아 출생률은 각각 5.3%, 2.8%, 2.0%, 0%, 28.6%였고, 그룹간의 통계적인 차이는 없었다 (Figure 1).

3. 이식 횟수에 따른 누적 임신율 (cumulative pregnancy rates)

체외수정 횟수에 따른 누적 임신율은 각각 1회에 8.1%, 2회에 9.2%, 3회에 9.7%, 4회에 9.0%, 5회에 9.5%로 이식 횟수가 증가함에 따라 누적 임신율의 증가는 관찰되지 않았고, 6회에서 14회까지 시행 받은 46주기 중 한 주기에서 임신과 출산을 하였으며, 임신한 여성의 연령은 33세였다 (Figure 2). 또한, 35세 미만의 불임 여성에서 전체 평균보다 임신율이 증가됨을 알 수 있었으나, 이식 횟수에 따른 누적 임신율의 증가는 없었다 (Figure 2).

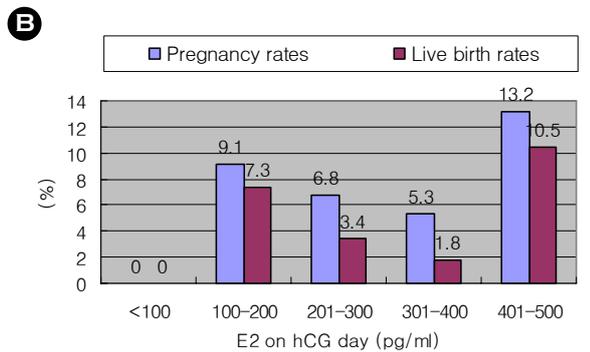
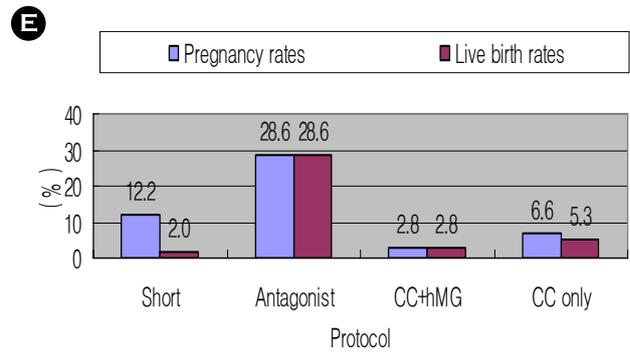
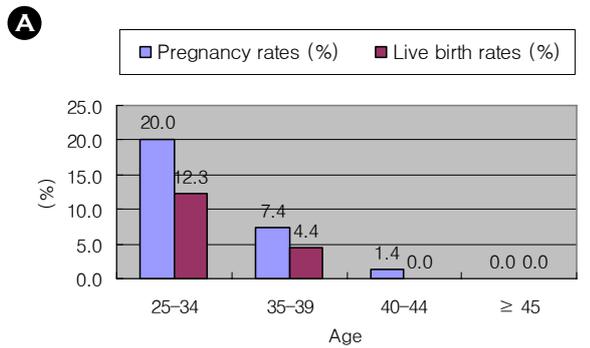


Figure 1. Pregnancy rates and live birth rates according to (A) maternal age, (B) E₂ on hCG day, (C) basal FSH, (D) the number of blastomere on day 3 ET, (E) stimulation protocol in poor responder patients

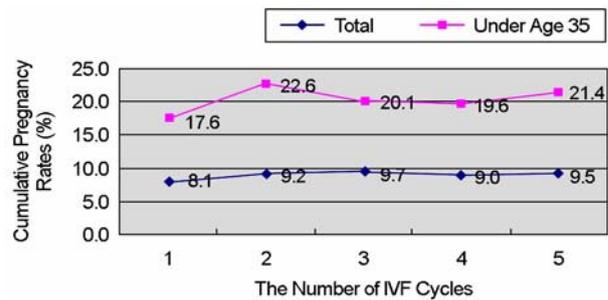
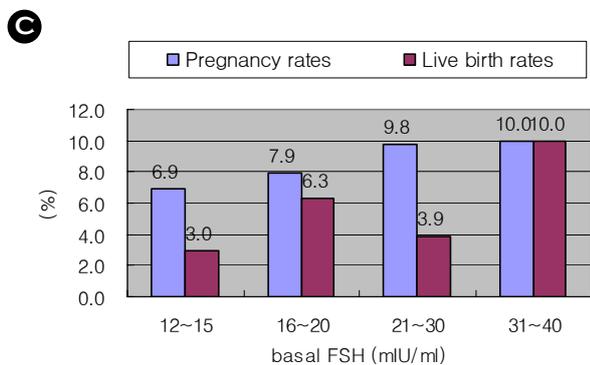
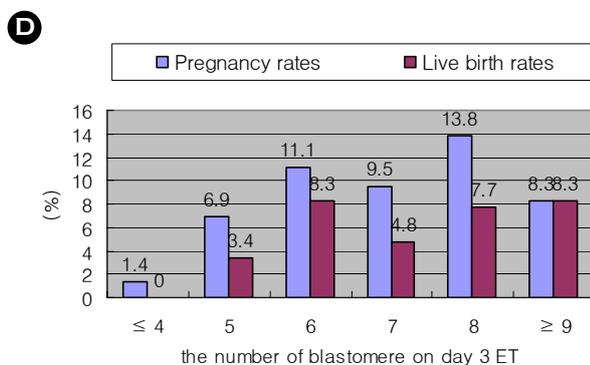


Figure 2. Cumulative pregnancy rates according to the number of IVF cycles



고 찰

여성의 사회활동의 참여로 결혼과 출산 연령이 늦어지면서, 불임 클리닉을 찾는 여성 중 35세 이상의 고연령 여성이 많아지고, 원인불명의 조기폐경 또는 난소 수술과 관련되어 난소기능이 저하된 여성이 증가하고 있다.^{3~5} 또한, 과배란 유도 시 특별한 난소 수술의 병력 없이도 저반응 (poor response)을 보이는 불임 여성 또한 흔하게 관찰된다.

저반응군에 대한 공통적인 기준이 마련되지 않았지만, 일반적으로 난소기능 검사에서 고성선자극 호르몬을 보이거나, 과배란 시 고농도의 성선자극

호르몬이 필요하거나, 성장 난포의 수가 적거나, 혈청 에스트로겐 농도가 낮거나 체외수정 시 적은 수의 난자가 채취되는 경우가 해당된다.¹⁰ 체외수정 시 이러한 저반응군은 성선자극 호르몬에 대한 반응이 적어 주기가 취소 (cycle cancellation)되거나 이식할 배아의 수가 적게 얻어져 낮은 임신율을 보이기 때문에 이러한 저반응군 환자에서 더 많은 수의 난자를 획득하기 위해 고용량의 성선자극 호르몬을 쓰거나, 황체기 에스트로겐 요법, microdose GnRH agonist 요법, GnRH antagonist 요법, letrozole, low dose aspirin, transdermal testosterone 요법 등 다양한 여러 가지 방법을 시도하는 노력이 있어 왔으나,^{10~18} 뚜렷이 검증된 방법은 현재 없는 실정이다.

또한, 이러한 저반응군 환자에게 외국에서는 난자 공여 (oocyte donation)를 권유하고 있지만,⁶⁷ 우리나라에서는 정서상 난자 공여를 받아들이기가 쉽지 않고, 제도적으로도 난자 공여자를 구하기가 쉽지 않은 상황이다. 또한, 불임치료의 중단 또는 이러한 난자 공여 등의 방법들을 권유할 때의 기준이 치료자에 따라 상당히 다양하게 제시되는 경향이 있고, 이러한 저반응군 여성에서 자신의 난자로 임신하기를 원하는 경우, 임신율 자체가 아주 낮아 비용효과적인 면에서 지속적인 체외수정을 통한 임신 가능성을 예측하기 어렵기 때문에 어느 시점까지 체외수정을 통한 임신 시도가 효과적인지 불분명하다. 하지만, Check 등^{8,19~23}은 임박한 폐경 (imminent ovarian failure) 여성에서 성공적인 임신을 보고하여 이러한 저반응군 또는 임박한 폐경 여성에서도 비용효과적인 측면에서 경제적이지 않지만, 적극적인 체외수정의 필요성을 강조하였다.

본 저자들이 살펴본 저반응군은 체외수정을 시작한 총 919주기 (cycles) 중 41.9% (385주기)만이 배아 이식까지 가능하여 높은 체외수정 취소율 (58.1%)을 보였고, 그 중 한 개의 배아만을 이식할 수 밖에 없는 경우도 전체 이식 주기 중 61% (235주기)에 해당하였다. 이러한 저반응군의 높은 체외수정 취소율에도 불구하고, 지속적으로 체외수정을

시도해 볼 수 있는 근거로서 임신의 가능성을 예측하기 위한 지표들을 비교하게 되었는데, 임상적인 지표로는 불임 여성의 연령, hCG 투여일의 에스트로겐 농도, 기저치 난포자극 호르몬, 과배란 유도 방법 등을 이용하여 임신율을 비교해 볼 수 있겠고, 체외수정 결과의 지표로서는 배아의 착상 가능성 (implantation potential)을 예측할 수 있는 전핵의 형태 (pronuclear morphology), 분열속도 (cleavage speed), 배아의 형태 (morphology on day 3) 등으로 좋은 배아의 선별이 중요한 지표가 될 수 있다.^{24~26} 특히 배아의 착상 가능성을 예측함에 있어 한 개의 배아를 이식했을 경우 직접적인 배아와 임신율간의 인과관계를 예측할 수 있는 장점이 있어 본 저자들은 한 개의 배아를 이식한 경우만을 대상으로 하여 연구하게 되었다. 모든 연구에서 공통적이지는 않지만,^{27,28} 3일째 배아의 형태, 특히 6~8개의 할구수를 보이는 배아를 이식할 때 좋은 임신율을 보고하였고,^{29~32} Check 등⁹은 ovarian reserve가 감소된 불임 여성에서 한 개의 배아를 이식한 경우, 3일째 배아의 할구 (blastomere)수가 6~8개인 그룹에서 4~5개인 그룹보다 더 높은 임신율을 보고하고 (40.4% vs. 6.6%), 따라서 6개 이상의 할구를 보이는 경우에 좀 더 체외수정을 시도해 볼 것을 제시하고 있다.

하지만, 본 저자들은 3일째 배아 이식 시 할구수에 따른 임신율의 차이를 확인할 수 없었고, 임상적 지표로서 hCG 투여일에 혈청 에스트로겐 농도, 기저치 난포자극 호르몬의 농도에 따른 임신율의 차이도 없었다. 또한 과배란 유도 방법에 따른 임신율을 비교하여 보았을 때, GnRH antagonist 요법에서 임신율 (28.6%)과 생존아 출생률 (28.6%)이 높았으나, 전체 235주기 중 7주기로 대상 주기의 수가 매우 적어 전체적인 결과로 확대하는데 제한점이 있으므로, 앞으로 대상 주기를 좀 더 늘려 임신율을 비교하는 방법이 필요하겠고, 그 이외의 다른 요법들에 따른 임신율의 차이는 없었다.

그러나, 35세 미만의 여성에서 한 개의 배아를 이식할 수 밖에 없는 저반응군에서도 35세 이상의

여성보다 높은 임신율을 보여, 여성의 연령이 임신율을 예측하는 중요한 임상 지표임을 다시 한번 확인하였고, 35세 미만의 불임 여성에서 저반응군이라 할지라도 적극적인 체외수정을 권유할 수 있는 근거가 될 수 있겠다.

결론적으로, 저반응군의 체외수정에서 한 개의 배아를 이식할 때, 불임 여성의 연령이 35세 미만에서 임신율과 생존아 출생률이 유의하게 증가함을 확인하였고, 이식 횟수에 따른 누적 임신율은 차이가 없었다. 이는 체외수정을 시도하려고 하는 난소기능 저하의 불임 여성에서 구체적인 상담 자료로 유용하게 이용될 수 있겠다.

참 고 문 헌

- Crosignani PG, Ragni G, Lombroso GC, Scarduelli C, de Lauretis L, Caccamo A, et al. IVF: induction of ovulation in poor responders. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 171-3.
- Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(4): 374-8.
- Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6): 1908-14.
- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2450-3.
- Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19(11): 507-11.
- Moomjy M, Mangieri R, Beltramone F, Cholst I, Veeck L, Rosenwaks Z. Shared oocyte donation: society's benefits. *Fertil Steril* 2000; 73(6): 1165-9.
- Maxwell KN, Cholst IN, Rosenwaks Z. The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 2008 Feb 2. [Epub ahead of print].
- Check JH. In vitro fertilization is expensive: when should a couple be advised to stop trying with their own gametes and seek other options? Review of three cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35(1): 5-9.
- Check JH, Summers-Chase D, Yuan W, Horwath D, Wilson C. Effect of embryo quality on pregnancy outcome following single embryo transfer in women with a diminished egg reserve. *Fertil Steril* 2007; 87: 749-56.
- Mahutte NG, Aydin Arici. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in poor responders. *Fertil Steril* 2007; 87: 241-9.
- Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996; 65(5): 961-5.
- Frattarelli JL, Hill MJ, McWilliams GD, Miller KA, Bergh PA, Scott RT. A luteal estradiol protocol for expected poor-responders improves embryo number and quality. *Fertil Steril* 2008; 89(5): 1118-22.
- Frattarelli JL, McWilliams GD, Hill MJ, Miller KA, Scott RT. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2008; 89(5): 1113-7.
- Ubaldi F, Rienzi L, Baroni E, Ferrero S, Iacobelli M, Minasi MG, et al. Hopes and facts about mild ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(6): 675-81.
- Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jiménez MR, de Larruzea AL, Ganzabal T, Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 546-53.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2008; 89(1): 151-6.
- Frankfurter D, Dayal M, Dubey A, Peak D, Gindoff P. Novel follicular-phase gonadotropin-releasing hormone antagonist stimulation protocol for in vitro fertilization in the poor responder. *Fertil Steril* 2007; 88(5): 1442-5.
- Balasz J, Fábregues F, Peñarrubia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006; 21(7): 1884-93.

19. Check JH. A 59-year-old woman gives birth to twins--when should a fertility specialist refuse treatment? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35(2): 93-7.
20. Check JH, Katsoff B, Brasile D, Choe JK, Amui J. Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women of more advanced reproductive age with elevated serum follicle stimulating hormone (FSH) levels. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35(1): 13-5.
21. Check ML, Check JH, Kaplan H. Pregnancy despite imminent ovarian failure and extremely high endogenous gonadotropins and therapeutic strategies: case report and review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35 (1): 13-5.
22. Katsoff B, Check JH. Successful pregnancy in a 45-year-old woman with elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and a short follicular phase. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(2): 97-8.
23. Check JH. Live delivery following transfer of a single frozen-thawed embryo derived from a 42-year-old woman with marked decreased oocyte reserve. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(1): 75-7.
24. Scott L, Alvero R, Leondires M, Miller B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Hum Reprod* 2000; 15: 2394-403.
25. Tesarik AM, Junca A, Hazout FX, Aubriot C, Nathan P, Cohen-Bacrie, et al. Embryos with high implantation potential after intracytoplasmic sperm injection can be recognized by a simple, non-invasive examination of pronuclear morphology. *Hum Reprod* 2000; 15: 1396-9.
26. Shoukir Y, Campana A, Farley T, Sakkas D. Early cleavage of in vitro fertilized human embryos to the 2-cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability. *Hum Reprod* 1997; 12: 1531-6.
27. Ziebe S, Petersen K, Lindenberg S, Andersen AG, Garielsen A, Andersen AN. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 1545-9.
28. Alikani M, Calderon G, Tomkin G, Garrisi J, Kokot M, Cohen J. Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in-vitro. *Hum Reprod* 2000; 15: 2634-43.
29. Hoover L, Baker A, Check JH, Lurie D, O'Shaughnessy A. Evaluation of a new embryo-grading system to predict pregnancy rates following in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 151-7.
30. Check JH, Wilson C, Summers-Chase D, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Pregnancy rates (PRs) according to embryo cell number at time of embryo transfer (ET). *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 73-7.
31. Fisch JD, Rodriguez H, Ross R, Overby G, Sher G. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage-stage embryos. *Hum Reprod* 2001; 16: 1970-5.
32. Fisch JD, Sher G, Adamowicz M, Keskinetepe L. The graduated embryo score predicts the outcome of assisted reproductive technologies better than a single day 3 evaluation and achieves results associate with blastocyst transfer from day 3 embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 80: 1352-8.

= 국문초록 =

목적: 난소기능이 저하된 저반응군 불임 여성에서 한 개의 배아를 이식할 때 임신율에 영향을 주는 요인에 대해 알아보려고 한다.

연구방법: 본원에서 1996년 6월부터 2006년 4월까지 시험관 시술을 받은 환자 중, basal FSH가 12 mIU/mL 이상, 획득된 난자가 4개 이하, hCG 투여일에 혈청 E₂가 500 pg/ml 미만인 저반응군 총 919주기에서 한 개의 배아만을 이식한 235주기를 대상으로 하였다. 여성의 연령, hCG 투여일에 혈청 E₂, basal FSH, 3일째 배아 이식 시 할구수, 과배란 유도 방법, 이식 횟수에 따른 임신율과 생존아 출생률을 비교하였으며, 통계학적인 방법은 Chi-square를 이용하여 p-value 0.05 이하인 경우를 유의하게 평가하였다.

결과: 총 919주기 중 난자채취 취소율은 25.6% (235주기), 난자채취 실패율은 18.5% (170주기), 배아 이식 취소율은 14.0% (129주기)였다. 한 개의 배아를 이식한 군의 전체 임신율은 8.1% (19주기), 생존아 출생률은 4.7% (11주기)였고, 35세 미만의 여성에서 35세 이상의 여성보다 임신율과 생존아 출생률이 통계적으로 유의하게 높았다 (20% vs. 3.5% p<0.0001, 12.3% vs. 1.8%, p=0.002). hCG 투여일에 혈청 E₂, basal FSH, 3일째 배아 이식 시 할구수, 과배란 유도 방법에 따른 임신율과 생존아 출생률은 차이가 없었다. 이식 횟수에 따른 누적 임신율은 1회에 8.1%, 2회에 9.2%, 3회에 9.7%, 4회에 9.0%, 5회에 9.5%였다.

결론: 저반응군의 체외수정에서 한 개의 배아를 이식할 때, 불임 여성의 연령이 35세 미만에서 임신율과 생존아 출생률이 유의하게 증가함을 확인하였고, 이식 횟수에 따른 누적 임신율은 차이가 없었다. 이는 체외수정을 시도하려고 하는 난소기능 저하의 불임 여성에서 구체적인 상담 자료로 사용할 수 있겠다.

중심단어: 저반응군, 한 개의 배아 이식, 시험관 아기