

◆ 심포지움 ◆

## GnRH Analogue를 이용한 과배란유도

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

김 선 행

### GnRH Analogue in the Superovulation Induction for IVF

Sun Haeng Kim, M.D.

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

#### 서 론

체외수정 및 자궁내 배아이식 (in vitro fertilization & embryo transfer, IVF/ET) (이하 체외수정 기술이라 약함)을 위한 난자는 자연주기 (Stephoe, 1978; Paulson et al, 1989)를 이용하여 얻거나, clomiphene citrate (C.C.) 혹은 성선자극 호르몬 (gonadotropins)을 단독으로, 또는 동시에 사용하여 과배란을 유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)함으로써 다수의 난자를 얻어 임신율을 높이고 있다.

체외수정 기술의 성공여부는 여러가지 조건들에 의하여 좌우되나, 그중 가장 중요한 한 부분이 과배란유도이다. 성선자극 호르몬을 이용한 과배란유도에서 성공의 장애요인중, 난소의 반응이 좋지 않은 경우도 문제이나, 내인성 황체화 호르몬 (endogenous luteinizing hormone, LH)의 조기 상승과 이로 인한 난포의 조기 황체화 (premature luteinization) 현상이 중요하다 (Leung et al., 1983; Vargyas et al., 1987; Huang et al., 1987). 성선자극 호르몬 치료시에 실제로 조기배란 (premature ovulation)은 흔하지 않으나, 그에 비하여 난자의 완전한 성숙전, 즉 난포기 후반에 나타나는 황체화 호르몬의 상승은 난자의 채취전에 치료를 중단하고 주기를 취소해야 하는 가장 큰 원인이며, 이런 경우에서 난자를 채취한다 해도 생명력 (viability)이 있는 배아를 생산하기 어렵다. 또한 성선자극 호르몬 치료중에 황체화 호르몬의 상승

은 흔히 자연주기의 그것과 비교하여 악화 혹은 변형되어 나타날 수 있어 발견에 어려움이 있을 수도 있다 (Chetkowski et al., 1987).

성선자극 호르몬을 이용한 과배란유도시에 나타날 수 있는 이러한 문제점을 해결하기 위하여 최근 수년내에 gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRH-a)를 사용하기 시작하였고, 이에 관한 많은 보고들이 나왔다 (Fleming et al., 1982; Porter et al., 1984; Chetkowski et al., 1989). GnRH-a의 지속적인 작용에 의하여 뇌하수체를 억압하여 부적절한 시기에 내인성 황체화 호르몬이 상승되는 것을 방지하는 것이며, 특히 이전의 과배란유도 주기에서 관습적인 난소 자극에 반응이 충분치 못하였거나 조기 황체화 현상을 보였던 환자들에서 뇌하수체를 억제함으로써 성공적으로 이용되고 있다 (Neveu et al., 1987; Serafini et al., 1988; Palermo et al., 1988). Meldrum 등 (1989)은 처음 체외수정 기술에 들어오는 신환에게 GnRH-a를 사용하여 높은 임신율과 낮은 중도 취소율 (cancellation rate)을 보고하면서, 모든 신환에게 이를 사용할 것을 권장하였다.

체외수정 기술을 위한 과배란유도과정에서 GnRH-a가 일반적으로는 그 유용성이 확인되었으나, 성선자극 호르몬 단독치료에서 난소의 반응이 나쁜 "poor responders"로 부터는 큰 효과를 기대하기 어렵다 (Sathanandan, 1989). 따라서 체외수정 기술을 위한 과배란유도에 GnRH-a의 유용성 및 그 한계와 문제점들에 관하여 논하고자 한다.

\* 본 논문은 1990년 대한불임학회 학술대회 symposium에서 발표한 내용임.

## GnRH Analogue의 화학 및 생리작용

Schally등이 처음으로 GnRH의 구조를 규명하고 합성함으로써 생식생리학의 발전에 커다란 이정표를 이룩하였으며 (Nobel Prize, 1977), 근자에 부배란성 불임환자들에서 GnRH가 배란유도제로 널리 사용되고 있다 (Reid et al., 1981; Liu et al., 1983; Miller et al., 1983).

이와 동시에 많은 종류의 GnRH-a들이 합성되었다. 그러나 현재 몇몇 종류만이 임상에서 이용되고 있으며, 주로 성선 호르몬 (gonadal steroids)과 관련이 있는 여러 질병들의 치료제로써 (Yen, 1986), 또는 불임증에서 체외수정 기술을 위한 과배란 유도시에 성선자극 호르몬과 함께 이용되고 있다.

GnRH는 decapeptide이며, 1, 6 및 10번이 생물학적 작용을 나타내는 중요한 위치이다. GnRH-a에는 agonist 및 antagonist 두가지 종류가 있으나 그 작용의 유사성 및 약제의 부작용 등으로 임상에서는 전자 (agonistic analogues)가 주로 사용되고 있으며, 체외수정 기술을 위한 과배란유도 목적으로도 이것이 사용되고 있다. 임상에서 이용되고 있는 GnRH agonists는 6번 위치에 D-amino acid를 치환시켜 강한 작용을 나타내고 (-100×), 흔히 10번 C-terminal glycine residue에 ethylamide group을 대치하여 peptidase에 의한 대사를 지연시켜 생물학적 반감기를 연장시킴으로써 (2.5×), 작용시간이 길어진다 (그림 1).

Antagonistic analogue는 2번 및 3번 위치에 아미노산을 대치시켜 합성할 수 있다. Agonistic analogues중에 decapeptyl (D-Trp 6-GnRH, Ferring, Netherland)은 오직 6번의 gly.을 D-trp.으로 대치시킨 것으로써 작용기전은 GnRH 수용체 (receptor)에 대한 “친화력의 증가”이고

이로서 강한 작용을 갖는다.

GnRH는 시상하부, 특히 arcuate-median eminence부위에서 주로 생산분비되나, 이의 분비를 조절하는 기전에 대하여는 현재 명확히 밝혀져 있지 않은 상태이다. 부분적으로나마 catecholamines, opioids 혹은 prostaglandin등에 의하여 영향을 받으며, 또 이상의 물질들을 통한 성선호르몬 (난포 및 황체호르몬)의 negative feed-back효과에 의하여 영향받는 것으로 이해되고 있다 (Yen, 1986).

사람에서 성선기능 저하는 흔히 시상하부 GnRH분비장애에 의하며, 본래 agonistic analogues는 이와같은 hypothalamic hypogonadism에서 내인성 GnRH를 대체하여 뇌하수체를 자극하기 위한 배란유도제로 사용할 목적으로 개발되었다.

주로 arcuate nucleus 혹은 preoptic anterior hypothalamus 부위에 분포되어 있는 GnRH neurons으로 부터의 GnRH분비는 여성의 연령에 따라서 다르고, 또한 월경주기 동안에도 다소의 차이가 있으나, 약 60-200분의 간격을 두고 주기적 (pulsatile)으로 분비되며, catecholamines 및 neuropeptides등에 의하여 주기성이 조절된다. 이 주기의 빈도 및 진폭이 증가하면, 즉 GnRH의 분비가 증가하면 뇌하수체로부터의 성선자극 호르몬의 분비가 증가되고 따라서 난포의 정상적인 성장과 배란이 일어난다 (그림 2). GnRH의 주기적인 분비는 자신의 수용체를 유도하여 뇌하수체로부터 성선자극 호르몬의 분비를 촉진시키지만, 지속적인 투여는 오히려 수용체의 수를 감소시켜 뇌하수체의 기능이 저하되고, 이로 인한 성선호르몬 (sex steroid)의 저하를 초래하는 바, 이와 같은 GnRH 분비 혹은 투여주기에 따른 상반되는 성질을 이용하여 GnRH-a를 임상에서 사용한다.

GnRH를 지속적으로 투여하면 뇌하수체는

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	Gly-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH <sub>2</sub>	
Key position of activity :										
1					6				10	
Substitution :					D-a.a.	ethylamide				
Activity :					superactive	protection from enz. degradation (long half-life)				

Fig. 1. Schematic representation of native GnRH and its analogues.

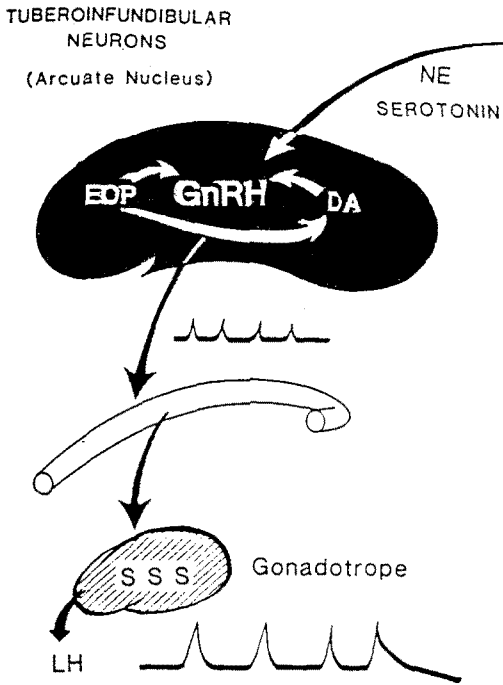


Fig. 2. Schematic representation of the control of pituitary gonadotropin secretion by hypothalamic GnRH.

일시적인 초기 자극반응을 보여 성선자극 호르몬 및 성선호르몬의 증가가 있으나, 곧 뇌하수체 호르몬 분비의 감소를 초래하는 paradoxical effect를 나타내며, 결국 medical castration 상태를 유발하여 폐경이후의 난소기능 양상을 나타낸다. 이는 down regulation 혹은 desensitization 현상으로 이해되며 GnRH수용체의 소실에 의한 것이다(그림 3).

이와 같은 medical castration상태의 유발은 여러가지의 성호르몬과 관련이 있는 질환들, 즉 자궁내막증, 근종 및 일부 전립선이나 유방의 악성종양 치료에 새로운 장을 열었으며, 또한 체외수정 시술을 위한 과배란유도에 성공적으로 이용되고 있다. 이처럼 GnRH분비에 있어 "주기성"은 매우 중요하다. 예컨대, hypogonadotropic clamp model에서 GnRH의 주기적인 투여는 배란을 유발할 수 있으며, 또 다른 예로, stress에 의한 2차성 무월경에서 GnRH 분비의 주기가 사춘기 이전의 특징적 양상으로 나타나는 것 등이 좋은 예이다.

### 임상 적용

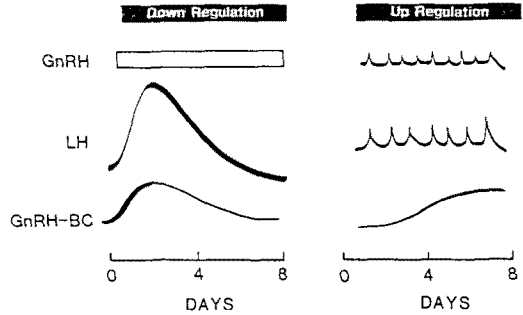


Fig. 3. Diagrammatic representation of down regulation and up regulation of LH secretion by inputs of continuous and pulsatile modes of GnRH delivery, respectively. The GnRH binding capacity (BC) represents the fundamental basis for down and up regulation of gonadotropin release.

체외수정 시술을 위한 과배란유도는 agonistic GnRH analogues의 강하고 긴 작용기간을 이용하여 내인성의 성선자극 호르몬을 억제하고 (desensitization), 외부로부터 성선자극 호르몬을 투여하여 난포의 성장을 유도함으로써 관습적인 방법에서 장애요인으로 나타나는 내인성 황체화 호르몬의 조기 상승을 예방하자는 것이다.

GnRH-a의 임상용어의 타당성은 특기할 부작용 없이 뇌하수체-난소축에 작용하는 것이며, 이 작용이 항상 가역적이라는 점이다. 배란 유도시에서 처럼 단기간 사용하게 되는 경우에는 다른 질환에서처럼 최소한 수개월씩 사용하는 경우와는 달리 약제로부터의 부작용은 별로 문제가 되지 않았다. 최근에 가벼운 정도의 신경증상(neurologic symptoms)들이 보고된 바 있다(Ashkinazi et al., 1990).

GnRH-a의 투여시 경구로는 효과가 없고, 피하주사를 한다. 비강점막을 통한 분사형식의 제제가 있으나 균일한 혈청치를 유지하기 어렵고, 특히 감기등 비염이 있을 경우에는 사용이 어렵다. 근자에 depot형태의 controlled release formulation (microcapsulated)이 개발되어 일회 근육주사로 4-5주간 지속적인 효과를 얻을 수 있으므로 종래의 매일 주사하는 불편은 해소되었다.

GnRH-a를 이용한 과배란유도의 원리는 뇌하수체의 억제로써, 이는 정상 월경주기를 갖는 여성에서 성선자극 호르몬 치료시에 난소의 반응이 서로 다르게 나타나는 바, 그 이유가 조기 내인성 성선자극 호르몬의 분비를 처음부

터 억제하고 외부로부터 주입한 성선자극 호르몬에 의하여만 난포의 성장을 유도한다는 것이다(Cedars et al., 1990). 동시에 성선자극 호르몬 치료에서 나타날 수 있는 다양한 반응양상을 가능한한 줄이고 최대한으로 획일화 할 수 있다면, 치료기간을 조절하여 난자채취 시간을 미리 예측할 수 있으며 (pre-programing), 이러한 목적으로 GnRH-a를 사용하기도 하였고, 이것들이 이론적인 장점도 된다.

Zorn등(1990)에 의하면 보통 GnRH-a투여 시작 후 내인성 성선자극 호르몬의 상승은 24시간내에 일어나며(그림 4), 완전한 억제는 평소와 황체화 호르몬이 정상치를 보였던 경우에는 4-5일, 높았던 경우에는 9-14일 정도 걸린다(Fleming et al., 1985). 그외의 장점으로는 다수 난자의 성숙도를 균일화(synchronization)한다는 것이다. 그러나 GnRH-a를 사용하는 경우에 성숙난자의 수는 확실히 증가되나 미성숙 난자의 수도 역시 증가되는 경향이므로, 실제로 성숙도를 균일화한다는 의미는 없는 것 같다. 또한 GnRH-a치료시 한개 혹은 아주 적은 수의 우성난포(dominant follicle)가 자라는 경우에, 관습적인 과배란 유도때와는 달리, 위협적인 황체화 호르몬 상승에 대한 우

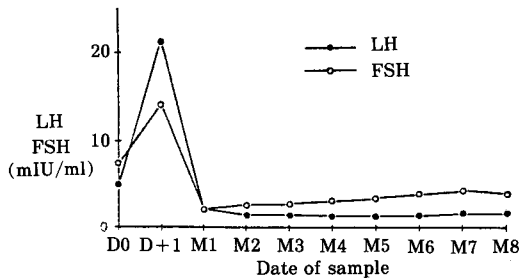


Fig. 4. Plasma LH and FSH levels in patients treated with GnRH-a.

려없이 후속 난포의 성장을 지속적으로 유도할 수 있는 장점도 중요하다. 통상 성선자극 호르몬 치료의 약 30%에서 발생하는 조기 황체화 현상(Abdalla, 1990) 혹은 약 10%로 보고된 조기배란(Steptoe, 1986)등을 방지하여 중도 취소율을 낮추고, 주말의 난자채취를 피할 수도 있다(표 1).

성선자극 호르몬 치료시에 hCG (human chorionic gonadotropin)를 투여하기 전에 황체화 호르몬의 상승은 저조한 수정율이나 수정난의 초기 배발생 장애, 또는 임신율의 저하 및 초기 임신손모등과 연관이 있는 것으로 알려져 있다(Stanger et al., 1985; Howles et al., 1986; Jacobs et al., 1987). 부적절한 시기의 내인성 황체화 호르몬 상승이나 hCG투여 전에 미리 황체화 호르몬치가 높아지면 난자성숙이 조기에 완결되어 생리적으로 조숙난자(aged oocyte)가 되고, 이는 흔히 생명력(viability)이 있는 배아를 생산하지 못하기 때문이다(Stanger et al., 1985; Howles et al., 1986; Punnonen et al., 1988).

체외수정 시술을 위한 과배란유도(cotrolled ovarian hyperstimulation, COH)의 궁극적인 목표는 가능한한 배란전 난자를 많이 얻자는 것 인바, 이를 위한 위의 문제점들을 요약하면 첫째, 2차 난포(secondary follicle)의 지속적인 성장이 안되고 퇴행(atresia)에 빠지는 것과 둘째, 난포의 완전 성숙전에 황체화 호르몬이 상승되는 것이라 할 수 있다. 2차 난포의 퇴행은 난포내 남성화 호르몬의 상승(androgenic environment)에 의하며, 이것이 난포퇴행(follicular atresia)의 기전이며, 난포의 완전한 성숙전에 황체화 호르몬의 조기출현으로 일어나는 생리적 현상이다.

GnRH-a는 활성 황체화 호르몬(bioactive LH)

Table 1. Theoretical advantages of GnRH-a in the superovulation induction for IVF

Increase oocyte number & improve oocyte quality
: Suppression of inappropriate endogenous LH rise
--prevent early luteinization of follicle
Synchronization of the follicle growth & oocyte maturity
Control of treatment duration
--Increase the mean number of viable embryos
--Increase clinical pregnancy rate
Preprogramming of the treatment cycle
Avoidance of weekend OPU
No need for routine LH and E2 assay

을 낮추고, 따라서 2차 난포의 지속적인 성장을 가능케 한다고 보고하였다(Meldrum et al., 1984; Kessel et al., 1988). 또한 조기 황체화 호르몬의 상승을 방지하여 난포의 조기 황체화 현상을 예방하고, 이에 의한 난자의 조숙을 막으며, 이로써 난자의 질을 높혀 궁극적으로 수정율 및 임신율을 높힐 수 있다.

난자의 조숙(premature aging/postmature)은 수정율 외에도 배발생과정(embryonic development)에도 좋지 않아 임신율의 저하는 물론 조기 임신손모와도 관련이 있다. 이상과 같이 난포가 완전한 성숙전에 황체화 호르몬에 노출되는 것이 좋지 않은 이유에 대한 설명은 사람에서 난자의 1차 감수(성숙)분열(first meiotic division)의 종결과 수정까지의 시간이 24-36시간으로 알려져 있는바, 그시간 내에 수정이 일어나야 정상적인 배아를 생산하고, 이시간이 길어지면, 예컨대, 난자의 조숙이나 지연수정(delayed fertilization)등에서처럼 수정율의 저하는 물론이고 저질의 배아를 생산한다는 것이다. 인공수정(artificial insemination)을 시행하는 경우에도 배란시간과 수정과의 간격이 길어지면 난자의 수정이나 배아의 착상이 이루어졌다해도, 임신 초기에 유산율이 증가된다는 보고는 이를 간접적으로 뒷받침한다고 할 수 있다(Guerrero et al., 1975). 완숙전의 난자에 대한 황체화 호르몬의 유헤시기(critical time)는 배란직전, 즉 통상 황체화 호르몬이 상승되기 2-3일전으로 알려져 있다.

이상과 같이 관습적인 C.C./hMG(human menopausal gonadotropin)치료 방법에서 발생되는 여러가지 문제점들을 방지하여 수정능력을 갖는 양질의 난자를 얻고 난포의 성숙을 일치시켜(synchronization) 보다 많은 배란전난(pre-ovulatory oocyte)를 얻을 수 있으며, 난포기(follicular phase)동안의 빈번한 황체화 호르몬 및 난포 호르몬(estradiol, E2)의 측정을 하지 않아도 되는 장점이 있다.

그러나 GnRH-a에 의하여 난포성장이 장애를 받고, 이로 인한 수정율 혹은 임신율의 저하가 보고된 바도 있으며, 난포성장을 위한 hMG요구량이 증가되는 등의 단점도 있다. 특히 Brzyski등(1988)은 단기 치료방법(short-term protocol), 즉 flare-up방법에서 배란전난의 수는 적고, 오히려 퇴행난(atretic oocyte)의 수가 증가하였다고 보고한 바 GnRH-a의 초기 자극효과(initial agonistic effect)에 의하여 초

기 난포기(early follicular phase)의 높은 황체화 호르몬에 의하여 난자의 정상적 발달이 장애를 받는다고 설명하였다.

Stanger(1985)는 단기 치료방법에서 난포성장에는 차이가 없으나 수정율에 저하가 있었다고 보고하였다. 반면에 최근 Benadiva등(1990)은 역시 flare-up방법을 이용하여 향상된 임신율을 보고하였다.

이상과 같은 보고자들 간의 GnRH-a에 관한 임상결과의 차이는 연구대상이 서로 다르므로 단순비교가 어려우며, 현재로서는 일반적으로 체외수정 시술을 위한 과배란 유도시 GnRH-a의 사용은 성선자극 호르몬 단독 사용시와 비교하여 유리하고, 특히 이전에 hMG단독치료에 좋지 않은 반응을 보였던 환자들에서의 GnRH-a의 효과는 인정되고 있다.

전술한바와 같이 GnRH-a자체의 직접적인 작용에 의하거나, 혹은 그로 인한 2차적인 효과에 의하여 난포발달과정이나 또는 난자 자체에 영향을 미칠 가능성 외에도 여러가지 문제점들이 제기되고 있다.

성선자극 호르몬 치료시 GnRH-a를 동시에 사용하는 경우에 물론 황체화 호르몬이 저하되기는 하나, 최근의 보고(Schoolcraft et al., 1991)에 의하면 어떤 환자들에서는 낮은 황체화 호르몬치에도 불구하고 난포의 황체화 현상이 일어나고, 따라서 난포기 후반에 황체 호르몬(progesterone)의 상승을 볼 수 있어 체외수정시술의 예후에 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 이는 특히 성선자극 호르몬을 다량 투여한 경우에서 나타나며, 결과적으로 난포의 크기가 아직 작은데도 난자의 숙화가 일어나므로 이들에선 초기에 난자채취가 요구되며, 이를 위하여는 황체 호르몬의 측정이 필요하나, 이런 문제에 관하여는 앞으로 전향적인 연구가 요구된다.

GnRH-a를 이용한 과배란주기에서 황체기(luteal phase)동안에 황체(corpus luteum)의 기능에 좋지않은 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다(Smitz et al., 1988; Herman et al., 1990). 따라서 황체기동안에 보조적 요법(luteal support)이 필요하다는 것이다. GnRH-a를 사용하지 않는 기존의 관습적인 성선자극 호르몬 단독치료에 의한 과배란유도 주기에서도 난자채취(follicle aspiration, OPU)가 황체의 기능에 미치는 영향에 관하여는 아직도 논란이 되고 있는 문제이다(Edwards et al., 1980; Frydman et al., 1982; Garcia et al., 1984). 따라서 현재 황

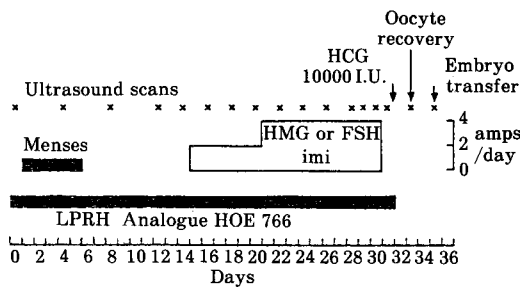


Fig. 5. Scheme for ovulation induction.

체외 보조방법으로 황체호르몬을 직접주거나, 혹은 hCG를 주고 있으며, 때론 전혀 아무것도 주지않는 경우도 있어, 아직 기준이 없는 실정이다 (Seppala, 1984).

체외수정기술에서 과배란유도를 위한 GnRH-a의 사용방법에는 여러가지가 있다. analogue의 초기 자극효과를 이용하는 flare-up방법과, 아예 내인성 성선자극 호르몬을 완전히 억제한 후 외부에서 투여하는 성선자극 호르몬에만 의존하여 난포성장을 유도하는, 대체로 크게 두가지 방법이 있다. 첫째 단기 치료방법으로 월경주기 제 1-3일부터 GnRH-a의 피하주사를 시작하고, 이와 동시에 혹은 1-2일 후부터 성선자극 호르몬을 투여하는 방법이 있다. 이 방법은 초기 난포기에 높은 내인성 성선자극 호르몬을 이용하므로 치료기간이 단축되고 flare-up방법이라고 명명된다. 다음 장기 치료방법으로 성선자극 호르몬 치료전주기의 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-a투여 약 2주후부터, 혹은 월경중에 성선자극 호르몬을 주사하기 시작한다 (그림 5). 그 외에 최근에 초단기 치료방법 (ultra-short protocol)으로 성선자극 호르몬 치료 시작과 동시에 수일간만 GnRH-a를 투여하고 난포기 후반에는 투여를 중단하는 경우도 있다 (Macnamee et al., 1989).

물론 이상의 GnRH-a투여방법에 따른 장단점을 비교할 수 있다.

단기 치료방법 (short term protocol)은 GnRH-a의 뇌하수체에 대한 초기 자극효과에 의한 내인성 성선자극 호르몬을 이용함으로써 성선자극 호르몬 치료기간이 단축되는 장점이 있고, 또한 hMG의 소요량이 적은 의미도 있다. 그러

나 이 방법의 중요한 문제점은 이제까지의 이 방법에 관한 임상보고들의 결과가 연구자마다 일치하지 않았다는 것이다. Brzyski등 (1988)은 오히려 퇴행난의 수는 증가되고, 배란전 난자의 수는 적었다고 보고하면서, 그 이유는 초기 난포기의 높은 황체화 호르몬이 난자와 정상적 발달에 좋지 않은 영향을 줄 수 있을 것으로 설명하였다. Yovich등 (1985)은 성선자극 호르몬 치료초기의 높은 황체화 호르몬은 난포의 성장보다는 수정율이나 배 발생에 문제를 일으켜 질을 저하시킨다고 하였다. 물론 이와 반대로 채취 난자의 수와 자궁내 이식된 배아의 수가 증가된다는 보고가 많다. Benadiva등 (1990)은 전체 난포기를 통하여 황체화 호르몬이 가장 높았던 군에서 최고의 임신율을 기록하였으며, 따라서 GnRH-a치료시 단순한 성선자극 호르몬 치료보다는 그 생물학적 활성도 (bioactivity)가 중요하다고 하였다. 이에 대하여는 이미 이전에 Meldrum등 (1989)에 의하여 GnRH-a의 지속적 사용시에는 분비된 황체화 호르몬의 기능에 변화가 올 수 있다는 보고가 있었다. 즉 황체화 호르몬의 활성도가 저하된다는 것이고, 따라서 이들에 의하면 GnRH-a치료시에는 어떤 황체화 호르몬의 상승도 체외수정 기술의 예후에 나쁜 영향을 미치지 않는다는 것이다. 결국 정상적인 난포발달 (folliculogenesis)이 일어나는 난포기동안의 내인성 황체화 호르몬의 역할에 관하여는 아직 확실히 밝혀지지 않았으나, 최근 GnRH-a치료시 난포의 퇴행성 변화의 일차적인 원인은 황체화 호르몬보다는 난포자극 호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)을 지속적으로 유지시키지 못하는데 있을 것으로 생각하였으며, 실제로 난포기 동안, 특히 초기 혹은 중기 난포기 동안의 난포 성장에 특정치 (certain threshold)이상의 난포자극 호르몬의 유지가 필요하고, 이로써 퇴행에 들어갈 난포를 구제할 수 있다는 것이다 (Benadiva, 1990). 결국, GnRH-a단기 치료시의 초기 자극효과에 의한 황체화 호르몬의 상승은 난포발달에 특기할 영향을 미치지 않으며, 또한 관습적인 성선자극 호르몬 단독 치료에서 흔히 나타나는 후기 난포기 (late follicular phase)의 내인성 황체화 호르몬의 상승은 GnRH-a투여할 경우 처음 4-5일에 완전히 억제되므로 난포성장 장애가 가능한 시기인 마지막 2-3일에는 GnRH-a단기 치료시에도 내인성 성선자극 호르몬이 충분히 억제되므로 문제가

Table 2. Clinical results I

	KUH	
	GnRH-a/GnTr	GnTr only
Number of cycles treated	32	45
Mean age	35.9	34.6
Duration of infertility	8.5	8.0
Baseline FSH/LH level (MCD 3)	21.1/12.5	19.7/11.6

Table 3. Clinical results II

	KUH	
	GnRH-a/GnTr	GnTr only
Tx duration (day)	12.3	8.2
Mean Nu. of follicles (>15 mm)	4.0	2.4
Plasma E2 level (day 0, pg/ml)	1091	679
Incidence of LH surge (%)	3.1*	51.1
Cancellation rate (%)	17.4**	42.2

\*p<0.001

\*\*p<0.05

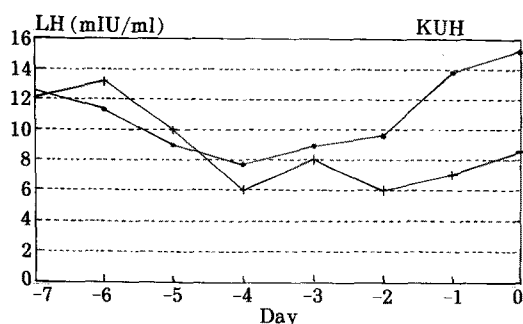


Fig. 6. Plasma LH patterns in patients treated with GnRH-a (---x---) and gonadotropin only (—o—).

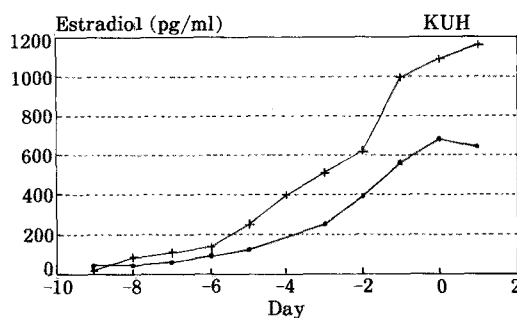


Fig. 7. Plasma E2 patterns in patients treated with GnRH-a (---x---) and gonadotropin only (—o—).

안된다는 것이다.

따라서 GnRH-a 단기치료의 초창기에 이 방법에 대한 위와 같은 다소의 문제점들이 제기 되었음에도 아직 더 논란의 여지는 있으나, 현재로서는 장기치료 방법과 비교하여 체외수정술의 임상성적에 있어 유의한 차이가 없다는 경향이고, Frydman 등 (1988)도 GnRH-a의 장기, 혹은 단기 치료방법을 비교한 연구에서 난포의 반응이나 임신율등에 유의한 차이가 없었음을 보고하였다.

### 임상결과

저자는 1989년 6월부터 1990년 3월까지 10개월간 고려대학교 의과대학 산부인과 불임 클리닉에서 IVF를 위한 과배란유도를 시행하여 난소의 반응이 좋지 않았거나 중도에 치료를

중단하였던 환자 27명, 32주기를 대상으로 GnRH-a를 사용하여 체외수정술을 시행하였다. 체외수정술의 이유로는 난관요인과 남성요인이 각각 12예 및 10예로 가장 많았다. 위의 결과와 동일환자에서 성선자극 호르몬만으로 과배란을 시도한 그전 치료주기의 결과를 비교하고자 한다.

연구대상 환자들의 연령 및 불임기간에는 실험군 (GnRH-a를 사용한 군)과 대조군 (성선자극 호르몬만을 사용한 군) 사이에 차이가 없었다 (표 2).

성선자극 호르몬 치료기간은 실험군에서 연장되었으며, 1.4 cm 이상 크기의 난포의 수도 실험군에서 많았다. 1.4 cm 이상 크기의 난포당 E2치는 각각 283 pg/ml 및 254 pg/ml로써 실험군에서 낮았으나 유의성은 없었다. 내인성 LH의 조기상승 및 치료주기의 취소율은 실험군

**Table 4. Clinical results III**

KUH

	GnRH-a/GnTr	GnTr only
Mean Nu. of eggs retrieved	3.2	1.6
Fertilization rate (%)	87.5	74.4
Cleavage rate (%)	92.8	81.5
Mean Nu. of embryos transferred	2.5	1.1
Embryo freezing (Nu. of cycle)	1	1
ET rate (%)	78.1	60.6

에서 현저히 낮음을 볼 수 있었다 ( $p < 0.001$ ) (표 3). 성선자극 호르몬 치료중 LH치는 대조군에서 난포기 후반에 현저히 증가하는 양상을 보였고 (그림 6), 난포의 성장을 나타내는  $E_2$ 치는 난포기 중반 이후부터 실험군에서 높았다 (그림 7). 실험군에서는 전 대상주기중 1주기에서 난포기 후반에 내인성 LH의 상승을 볼 수 있었으나, 대조군에서는 50% 이상에서 난포

**Table 5. Clinical results IV**

KUH

	GnRH-a /GnTr	GnTr only
Oocyte maturity		
Mature (%)	68.0	59.2
Immature (%)	18.9	17.1
Atretic & others (%)	13.1	23.7
Total	100	100

**Table 6. Clinical results V**

KUH

	GnRH-a/GnTr	GnTr only
Nu. of pregnancy (/Tx cycles, %)	6 (18.8)*	1 (2.2)
(/ET cycles, %)	(24.0)**	(5.9)
Nu. of preclinical abortion	2	
Nu. of clinical abortion		1
Nu. of live birth	4	

\*, \*\*:  $p < 0.001$

기 중반 이후에 뚜렷한 LH의 상승을 볼 수 있었다. 양군간에 채취난자 및 자궁내 이식된 배아의 수도 실험군에서 높았으나, 수정을 및 난분할을등에는 차이가 없었고 (표 4), 채취된 난자의 형태학적 분류에 의한 성숙도에도 차이가 없었다 (표 5). 임신율은 실험군에서 유의하게 높았다 ( $p < 0.001$ ) (표 6).

## 결 론

GnRH-a를 체외수정시술을 위한 과배란유도에 도입함으로써, 성선자극 호르몬 단독치료시에 나타날 수 있는 다양한 난소의 반응으로 인한 여러가지 문제점들을 부분적으로는 상당히 극복할 수 있게 되었다.

그러나 GnRH-a를 이용한 지금까지의 여러 연구보고들의 임상결과가 항상 만족스런 것은 아니었으며, 근자에 간접적으로 난자나 난포의 발달, 혹은 내분비학적 변화등에 미치는 영향

이 보고되고 있는바, 이들 약제에 대한 folliculogenesis동안의 생리학적 및 내분비학적 반응은 앞으로 규명되어져야 할 여지가 있다.

## 인 용 문 헌

- Abdalla HI, Morris NN, Ahuja KK, Honour JW, Leonard T, Jacobs HS: Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. *Fertil Steril* 1990, 53, 473.
- Ashkinazi J, Feldberger D, Goldman JA, Goldman GA, Dicker D: Adverse neurological symptoms after gonadotropin-releasing hormone analog therapy for in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1990, 53, 738.
- Barnes RB, Scommegna A, Schreiber JR.: De-



- creased ovarian response to human menopausal gonadotropin caused by subcutaneously administered gonadotropin-releasing hormone agonist. 1987, 47, 512.
- Benadiva CA, Mastroianni Jr, L, Blasco L, Tureck R, Flickinger GL : Comparison of different regimens of a gonadotropin-releasing hormone analog during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990, 53, 479.
- Brzyski RG, Masher SJ, Droesch K, Simonetti S, Jones GS, Rosenwaks Z : Follicular atresia associate with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormones for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988, 50, 917.
- Cedars MI, Lapolt P, Surey E, Meldrum DR, Hamilton F. : Leuprolide acetate lowers circulating bioactive luteinizing hormone and testosterone concentrations during ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1990, 53, 627.
- Chetkowski RJ, Saito T, Kruse LR, Nass TE : The incidence and significance of luteinizing hormone rise (LHR) during stimulation with human menopausal gonadotropins (hMG) for in vitro fertilization (IVF). (Abstr.) Presented at the 43 Annual Meeting of The American Fertility Society, Reno, NV, Sep. 28-30, 1987, Prog Suppl p 51.
- 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.
- Edwards RG, Steptoe PC, Foler RE, Bailie J : Observation on preovulatory human ovarian follicles and their aspirates. *Br J Obstet Gynecol* 1980, 87, 769.
- Fleming R, Adam AH, Barlow DM, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JRT : A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profile. *Br J Obstet Gynecol* 1982, 89, 80.
- Fleming R, Haxton MPR, Hamilton GS, McCune GS, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JRT : Successful treatment of infertile women with oligomenorhea using a combination of an LH-RRH agonist and exogenous gonadotropins. *Br J Obstet Gynecol* 1985, 92, 369.
- Frydman R, Testart J, Giacomini P, Imbert MC, Martin E, Nahoul K : Hormonal and histological study of the luteal phase in women following aspiration of the preovulatory follicle. *Fertil Steril* 1982, 38, 312.
- Frydman R, Belaisch-Allart J, Parneix I, Forman R, Hazot A, Testart J : Comparison between flare up down regulation effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1988, 50, 471.
- Garcia JE, Acosta AA, Hsiu J-G, Jones HW, Jr : Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988, 41, 31.
- Guerrero RJ, Rojas OI : Spontaneous abortion and ageing of human ova and spermatozoa. *N Eng J Med* 1975, 293, 573.
- Hang KE, Chang SY, Muechler EK, Grahman MC : The outcome of continued treatment of luteinizing hormone-surged cycles in vitro fertilization with the use of human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1987, 47, 816.
- Howles CM, MacNamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC : Effect of high tonic levels of luteinizing hormone on outcome of in vitro fertilization. *Lancet* 1986, 2, 521.
- Jacobs HS, Porter RM, Eshel A, Craft I : Profertility uses of LH-RH agonist analogues in : LH-RH and its analogue. Contraceptive and therapeutic applications Part 2, edited by Vicary BH, Nestorr JJ, Jr Lancaster MPT Press Ltd, 1987, 303.
- Kessel B, Dahl KD, Kazer RR, Liuu CH, Rivier J, Vale W, Hsueh AJW, Yen SSC : The dependency of bioactive follicle-stimulating hormone secretion on gonadotropin-releasing hormone in hypogonadal and cycling women. *J Cl Endocrinol Metabol* 1988, 66, 361.
- Leung PCS, Lopata A, Kellow GN, Johnston WIH, Gronow MJ : A histochemical study of

- cumulus cells for assessing the quality of preovulatory oocytes. *Fertil Steril* 1983, 39, 853.
- Liu JH, Durfee R, Muse K, Yen SSC : Induction of multiple ovulation by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1983, 40, 18.
- Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, de Coomen 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 consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989, 51, 105.
- 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.
- Meldrum DR, Tsao Z, Monrow SE, Braunstein GD, Lu JKH, Vale W, Rivier J, Judd HL, Chang RJ : Stimulation of LH fragments with reduced bio-activity following GnRH agonist administration in women. *J Cl Endocrinol Metabol* 1984, 58, 755.
- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Kempton W, Huynh D : Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989, 51, 455.
- Miller DS, Reid R, Cetel N, Yen SSC : Pulsatile administration of low dose gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for the induction of ovulation and pregnancy in patients with hypothalamic amenorrhea. *JAMA* 1983, 250, 2973.
- Neveu S, Hedon B, Bringer J, Chinchole JM, Arnal F, Humeau S, 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, Amodeo G, Navot D, Rosenwaks Z, Cittadini E : Concomitant gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin treatment for the synchronized induction of multiple of follicles. *Fertil Steril* 1988, 49, 290.
- Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS : Induction of ovulation for in vitro fertilization using Buserelin and gonadotropins. *Lancet* 1984, 2 : 1, 284.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA : In vitro fertilization in unstimulated cycles : a new application. *Fertil Steril* 1989, 51, 1059.
- Punnonen R, Ashorn R, Vilja, P, Heinonen PK, Kujansuu E, Tuohimäki P : Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in vitro fertilized embryos. *Fertil Steril* 1988, 49, 479.
- Reid RL, Leopold GR, Yen SSC : Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile luteinizing hormone releasing factor : dosage and mode of delivery. *Fertil Steril* 1981, 36, 553.
- Sathanandan M, Warnes GM, Kirby CA, Petrucco OM, Matthews CDD : Adjuvant leuprolide in normal, abnormal and poor responders to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization/gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1989, 51, 998.
- Seppala M : The collaborative report on in vitro fertilization and embryo replacement : current state of art in January 1984. *Ann NY Acad Sci* 1985, 442, 558.
- Serafini P, Stone B, Kerin J, Batjofin J, Quinn P, Marrs RP : An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in "poor responders" : Pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988, 49, 90.
- Smitz J, Devroey P, Braeckmans P, Camus M, Khan I, Staessen C, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghen AC : Management of failed cycles in an IVF/GIFT programme with the combination of a GnRH analogue and HMG. *Hum Reprod.* 1987, 2, 309.
- Stanger JD, Yovich JL : Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynecol*

1985, 92, 385.

Stephoe PC, Edwards RG : Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978, 2, 336.

Stephoe PC, Edwards RG, Walters DE : Observations on 767 pregnancies and 500 births after human in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1986, 1, 89.

Vargyas JM, Marrs RP : Endogenous luteinizing hormone release using human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization. *J In*

*Vitro Fert Embryo Transfer* 1987, 4, 107.

Yen SSC : Neuroendocrine control of hypophysial function. In Yen, SSC, Jaffe RB (ed) *Reproductive Endocrinology* (2nd ed.), S.W. Saunders Comp. Philadelphia, 1986, 57.

Zorn J-R, Comaru-Sachally AM, Mathieson J, Risquez F, Schally AV : Treatment of endometriosis with a delayed release preparation of the agonist D-Trp 6-luteinizing hormone-releasing hormone : longterm followup a series of 50 patients. *Fertil Steril* 1990, 53,401.