

# 과배란유도 시 혈중 AMH와 난소 반응성과의 상관관계; 예측 인자로서의 효용성

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

안영선<sup>§</sup> · 김진영\* · 조연진 · 김민지 · 김혜옥 · 박찬우 · 송인옥 · 궁미경 · 강인수

## Correlation of Basal AMH & Ovarian Response in IVF Cycles; Predictive Value of AMH

Young Sun Ahn<sup>§</sup>, Jin Yeong Kim\*, Yun Jin Cho, Min Ji Kim, Hye Ok Kim,  
Chan Woo Park, In Ok Song, Mi Kyoung Koong, Inn Soo Kang

Department of Obstetrics & Gynecology, Cheil General Hospital, Kwandong University,  
College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the usefulness of Anti-müllerian hormone (AMH) as a predictive marker for ovarian response and cycle outcome in IVF cycles.

**Methods:** From Jan., to Aug., 2007, 111 patients undergoing IVF/ICSI stimulated by short or antagonist protocol were selected. On cycle day 3, basal serum AMH level and FSH level were measured. The correlation between basal serum AMH or FSH, and COH outcome was analyzed and IVF outcome was compared according to the AMH levels. To determine the threshold value of AMH for poor- and hyper- response, ROC curve was analyzed.

**Results:** Serum AMH showed higher correlation coefficient ( $r=0.792$ ,  $p<0.001$ ) with the number of retrieved mature oocyte than serum FSH ( $r=-0.477$ ,  $p<0.001$ ). According to ovarian response, FSH and AMH levels showed significant differences among poor, normal, and hyperresponder. For predicting poor ( $\leq 2$  oocytes) and hyperresponse ( $\geq 17$  oocytes), AMH cut-off values were 0.5 ng/ml (the sensitivity 88.9% and the specificity 89.5%) and 2.5 ng/ml (sensitivity 85.7%, specificity 87.0%), respectively. According to the AMH level, patients were divided into 3 groups: low ( $\leq 0.60$  ng/ml), normal (0.60~2.60 ng/ml), and high AMH ( $\geq 2.60$  ng/ml). The number of retrieved mature oocytes was significantly higher ( $2.7\pm 2.2$ ,  $8.1\pm 4.8$ ,  $16.5\pm 5.7$ ) and total gonadotropin dose was lower ( $3530.5\pm 1251.0$ ,  $2957.1\pm 1057.6$ , and  $2219.2\pm 751.9$  IU) in high AMH group ( $p<0.001$ ). There was no significant difference in fertilization rates and pregnancy rates (23.8%, 34.0%, 37.5%) among the groups.

**Conclusions:** Basal serum AMH level correlated better with the number of retrieved mature oocytes than FSH level, suggesting its usefulness for predicting ovarian response. However, IVF outcome was not significantly different according to the AMH levels. Serum AMH level presented good cut-off value for poor- or hyper-responders, therefore it could be useful in prediction of cycle cancellation, gonadotropin dose, and OHSS risk in IVF cycles. [Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(4): 309-317.]

**Key Words:** Anti-müllerian hormone, Ovarian response, Controlled ovarian hyperstimulation

체외수정 시 좋은 결과를 얻기 위해서는, 과배란

유도 전에 ovarian reserve를 평가하는 것이 많은 도움이 될 수 있다. 여성의 나이에 따라 난소의 난포 pool과 난자의 질의 저하, 즉 ovarian reserve가 감소되는데, 그 감소 정도는 개인에 따라 차이가 있어 ovarian reserve를 반영할 수 있는 여러 지표들이 사

주관책임자: 김진영, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19, 제일병원 산부인과

Tel: (02) 2000-7549, Fax: (02) 2000-7790

e-mail: jinkim223@yahoo.co.kr

§현소속: 인천 서울여성병원 산부인과

용되어 왔다. 대표적으로 혈중 FSH이나 inhibin B 등이 ovarian reserve의 지표로 이용되고 있으나, 이러한 지표들은 난포의 성장단계나 크기 차이에 따라 영향을 받을 수 있고, 그 변화는 생식 능력의 감소에 비하여 늦게 나타날 수 있으며, 월경주기에 따른 변화가 심하여 ovarian reserve를 판단하는데 제한이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 혈액학적 지표 이외에 초음파 검사를 통한 antral follicle count, ovarian stromal blood flow, ovarian volume 등도 ovarian reserve를 판단하는 데 이용되고 있으나,<sup>2-5</sup> 이 또한 측정의 편차가 심하고 추가적 검사가 필요하다는 단점이 있다.

Antimüllerian hormone (항뮐러리안 호르몬, AMH)은 남성 태아의 고환 분화 시기부터 Sertoli cell에서 분비되어 Müllerian duct의 퇴화를 유도하는 호르몬으로, 여성에서는 사춘기 때 증가되어 폐경기까지 발견되는데, 난소의 preantral 또는 antral follicle의 granulosa cell에서 생성된다.<sup>6-9</sup> AMH의 생리적 기능은 아직 명확하지 않으나, follicle의 recruitment와 selection의 조절 역할을 하는 것으로 생각된다.<sup>10</sup> 혈중 AMH 농도는 antral follicle의 개수와 밀접한 연관이 있고,<sup>11</sup> 생리주기에 따른 수치 변화가 거의 없이 가장 안정된 결과를 보이며, 체외수정 시 채취되는 난자 수와 밀접한 연관이 있어, 최근 ovarian reserve를 반영하는 좋은 지표로 제시되고 있다.<sup>12</sup>

한편 HCG 투여일의 혈중 AMH 수치가 배아의 quality 및 착상율과 관련된다는 결과도 보고된 바 있다.<sup>13</sup>

이에 저자들은 체외수정을 위한 과배란유도 시 혈중 기저 AMH 수치와 난소 반응성과의 상관관계를 채취된 성숙 난자의 개수로 분석하여, AMH의 난소반응 예측 인자로서의 효용성 및 체외수정 결과와의 관련성을 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2007년 1월부터 2007년 8월까지 본원에서 과배

란유도 및 체외수정을 시행하는 27세 이상 47세 이하의 111명의 환자를 대상으로 전향적 연구로 진행하였다. 이전에 편측 난소 절제술을 받았거나, FSH 수치가 20 mIU/mL 이상의 심한 난소 기능 저하, 고프로락틴혈증이나 갑상선 기능 이상 등의 내분비 질환이 있는 경우, 1개월 이내에 경구용 피임약 등의 호르몬 제제를 투여 받은 경우, 2 cm 이상 크기의 난소 낭종을 가진 환자는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 본원의 IRB (Institutional review board)를 통과하였으며, 모든 환자에서 시술 전 환자의 동의를 얻었다.

### 2. 과배란유도

환자들은 생리주기 제2~3일에 방문하여 혈중 AMH 및 FSH 및 estradiol (E<sub>2</sub>)를 측정하였으며, 질식 초음파 상 난소 낭종을 포함한 골반 내 이상 유무를 확인하고, 기저 E<sub>2</sub> 수치가 40 pg/ml 미만인 경우 과배란유도를 시작하였다. 환자의 나이와 이전 주기의 반응을 고려하여 성선자극 호르몬의 용량을 결정하였다. 혈중 기저 AMH와 FSH 측정 시 GnRH agonist의 효과를 배제하기 위하여, GnRH antagonist나 GnRH agonist flare up 요법을 이용하여 과배란유도를 하였다. GnRH-agonist flare up 요법은 월경주기 2일부터 Buserelin acetate (Superfact<sup>®</sup>, Hoechst, Germany)를 하루 0.5 mg씩 피하주사 하였으며, 성선자극 호르몬제는 recombinant FSH (Gonal-F<sup>®</sup>, Serono, Switzerland, 또는 Puregon<sup>®</sup>, Organon, Netherland)을 사용하였다. GnRH antagonist 요법은 우성 난포의 직경이 14 mm 이상이거나 혈중 E<sub>2</sub> 농도가 150 pg/ml 이상인 날부터 Cetrorelix acetate (Cetrotide<sup>®</sup>, Serono, Switzerland)를 하루 0.25 mg씩 hCG 투여일까지 피하주사 하였다.

성선자극 호르몬의 용량은 각각의 난포의 성장 및 혈중 E<sub>2</sub> 농도에 따라 조절하였으며, 초음파 검사상 우성 난포의 직경이 18 mm 이상인 경우 hCG (Pregnyl<sup>®</sup>, Organon, Netherlands) 10,000 IU를 근주하였다. hCG 투여 후, 36시간 후에 질식 초음파 유도하에 난자 채취를 시행하였다.

채취된 난자 중 성숙 난자의 수와 혈중 AMH 및 FSH와의 상관관계를 분석하였고, 채취된 성숙 난자의 평균 갯수 ± 2SD을 기준으로 2개 이하의 성숙 난자가 나온 경우를 저반응군 (poor responder), 3개에서 16개 까지를 정상반응군 (normal responder), 17개 이상을 과반응군 (hyper responder)으로 구분하여, 각 군간의 과배란유도 결과를 비교하였다. AMH level에 따른 채취수정 결과는 AMH 수치에 따라 25% (0.6 ng/mL) 미만, 25~75% (0.6~2.6 ng/mL), 75% (2.6 ng/mL) 이상으로 나누어 비교하였다. 또한 난소 저반응군과 고반응군의 예측을 위한 임계치 (threshold value)를 분석하였다.

### 3. AMH 및 FSH의 측정

생리주기 2~3일째 채혈된 혈액은 1시간 이내에 Serum을 분리하여 -80°C에 동결 보관되었다. Serum AMH는 MIS/AMH ELISA DSL -10-14400 kit (Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA)를 사용하여 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)로 분석하였다. 분석의 sensitivity는 0.017 ng/ml이었으며, intra-assay coefficient of variance는 3.4%, inter-assay coefficient of variance는 6.5%였다.

FSH의 측정은 immunoradiometric assay (Adaltis,

Italia S.P.A, Reno-(BO), Italy)로 측정하였으며, sensitivity는 0.25 mIU/mL이었고, intra-assay coefficient of variance는 3.8%, inter-assay coefficient of variance는 5.8%였다.

### 4. 통계 분석

각각의 결과는 평균 ± 표준편차로 표기하였고, SPSS version 12를 이용하여 통계학적 분석을 하였다. Pearson's correlation coefficient를 이용한 상관 분석 및 linear regression 분석을 이용하였다. 각 군의 평균값의 비교는 ANOVA, 분율의 비교는  $\chi^2$  test를 시행하였고, p value < 0.05를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 난소 저반응군과 고반응군의 예측을 위한 임계치 (threshold value)를 구하기 위해서 ROC (Receiver Operating Characteristic) curve 분석을 이용하였다.

## 결 과

과배란유도 후 채취된 성숙 난자의 개수와 혈중 기저 AMH 또는 FSH 수치와의 상관 분석에서 FSH는 유의한 음의 상관관계 ( $r=-0.477$ ,  $p<0.001$ )를 보이고 있었으며, AMH는 FSH보다 상관 정도가 더

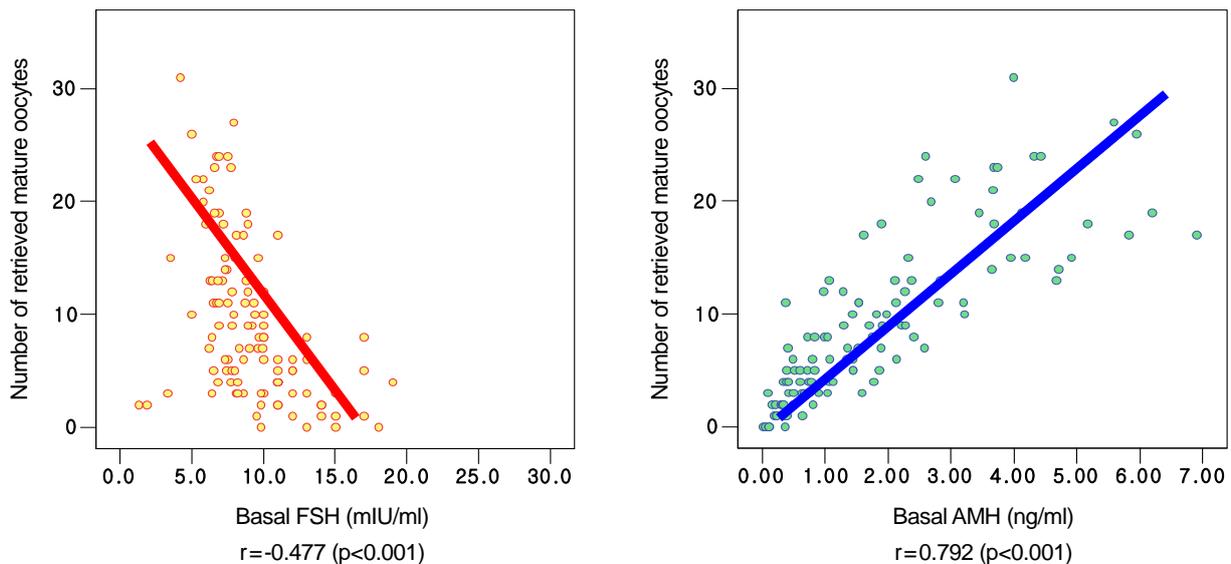


Figure 1. Correlation between the number of retrieved mature oocytes and AMH or FSH

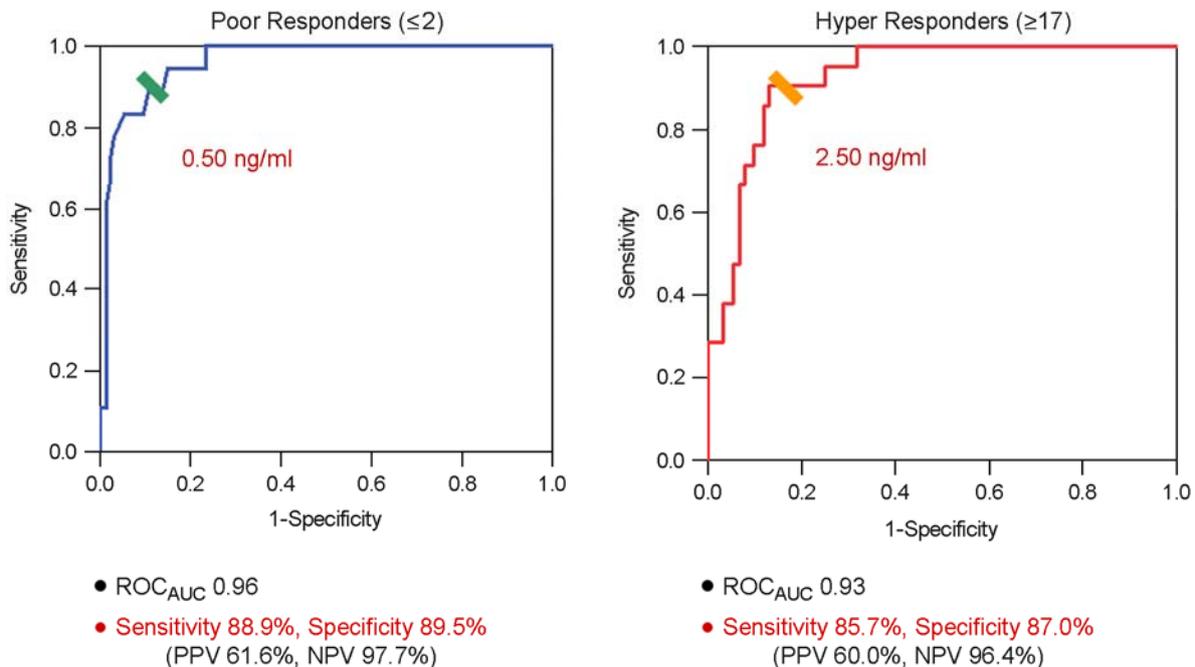
높은 양의 상관관계 ( $r=0.792$ ,  $p<0.001$ )를 나타내었다 (Figure 1). 채취된 성숙 난자 갯수에 따라 저반응군 (2개 이하), 정상반응군 (3~16개), 과반응군 (17개 이상)으로 나누어 각 군에서 환자 특성과 과배란유도 결과를 비교하였다 (Table 1).

세 군에서 나이는 과반응군에서 적었고 ( $38.2\pm 3.6$ ,  $36.0\pm 4.0$ ,  $33.4\pm 3.7$ ,  $p=0.002$ ), 각 군에서 AMH level은  $0.36\pm 0.24$ ,  $1.73\pm 1.29$ ,  $4.14\pm 1.17$  ( $p<0.001$ ), FSH level은  $11.6\pm 4.3$ ,  $9.0\pm 2.7$ ,  $6.8\pm 1.5$  ( $p<0.001$ )로 반응군간 유의한 차이를 보였으며, 또한 hCG 투여

**Table 1.** Outcome of COH according to the ovarian response

	Poor responder ( $\leq 2$ )	Normal responder (3~16)	Hyper responder ( $\geq 17$ )	P
No. of patients	19	74	18	
Age (yrs)	$38.2\pm 3.6^a$	$36.0\pm 4.0^a$	$34.0\pm 4.0^b$	0.002
Infertility duration(yrs)	$3.9\pm 3.1$	$4.3\pm 2.9$	$4.0\pm 2.9$	NS
Body Mass Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$21.2\pm 3.5$	$21.4\pm 3.1$	$21.0\pm 3.3$	NS
Day 3 AMH ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	$0.36\pm 0.24^a$	$1.73\pm 1.29^b$	$4.14\pm 1.17^c$	$<0.001$
Day 3 FSH ( $\text{mIU}/\text{mL}$ )	$11.6\pm 4.3^a$	$9.0\pm 2.7^b$	$6.8\pm 1.5^c$	$<0.001$
HCG day E <sub>2</sub> ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	$505.3\pm 373.0^a$	$1610.3\pm 924.1^b$	$2822.3\pm 1470.4^c$	$<0.001$
Total dose of Gonadotropin (IU)	$3228.9\pm 1204.8^a$	$3042.6\pm 1118.7^a$	$2031.3\pm 629.1^b$	$<0.001$
COH duration (days)	$10.7\pm 3.1$	$9.6\pm 1.7$	$9.4\pm 1.7$	NS
No. of retrieved mature oocytes	$1.3\pm 0.8^a$	$7.6\pm 3.5^b$	$20.6\pm 3.7^c$	$<0.001$

Values are Mean  $\pm$  SD,  $a$  vs.  $b < 0.05$ ,  $b$  vs.  $c < 0.05$



**Figure 2.** Threshold values of AMH for poor & hyper responders

일의 E<sub>2</sub>, gonadotropin 용량도 유의한 차이를 보였다 (Table 1).

이러한 AMH와 채취된 성숙 난자 갯수와의 높은 상관 정도를 바탕으로, ROC curve 분석을 통해 저반응군과 과반응군에 대한 임계치를 분석한 결과, AMH level 0.50 ng/ml로 하였을 때, sensitivity 88.9%, specificity 89.5%로 저반응군을 예측할 수 있었고, ROC AUC (area under the curve)가 0.96으로 높은 신뢰도를 보였으며, sensitivity 88.9%, specificity 89.5%, PPV (positive predictive value) 61.6%, NPV (negative predictive value) 97.7%였다. 과반응군은 AMH 임계치 2.50 ng/ml에서 sensitivity 85.7%, specificity 87.0%, ROC AUC 0.93, sensitivity 85.7%, specificity 87.0%, PPV 60.0%, NPV 96.4%로 역시 높은 예

측도를 보였다 (Figure 2).

AMH level에 따라 3 군 (low AMH: 25% 이하, ≤0.60 ng/ml, normal AMH: 25~75% (0.60~2.60 ng/ml), high AMH: 75% 이상, ≥2.60 ng/ml)으로 구분하여 과배란유도 결과를 분석하였다. AMH level이 높을수록 채취된 성숙 난자의 개수는 2.8±2.5, 8.1±4.8, 16.5±5.7로 각 군간 유의하게 증가되었으며, 투여된 성선자극 호르몬의 양은 유의하게 감소하였다. FSH는 low AMH와 normal AMH군간에 차이가 없었고, high AMH군에서는 유의하게 낮았다 (Table 2). 세 군간에 성숙 난자의 비율 (72%, 81.9%, 84.2%), 수정율 (77.9%, 73.1%, 74.5%), 이식 주기당 임신율 (23.8%, 34.0%, 37.5%)은 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

**Table 2.** Outcome of COH according to the AMH levels

Variables	Low AMH (≤0.60 ng/ml)	Normal AMH (0.60~2.60 ng/ml)	High AMH (≥2.60 ng/ml)	P
No. of patients	27	56	28	
Age (yr)	37.5±4.1 <sup>a</sup>	36.5±3.9 <sup>a</sup>	33.4±3.3 <sup>b</sup>	<0.001
Infertility duration (yr)	4.2±3.5	4.6±3.1	3.5±1.8	NS
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±3.5	21.0±3.0	20.8±3.0	NS
Day 3 AMH (ng/mL)	0.33±0.16 <sup>a</sup>	1.46±0.60 <sup>b</sup>	4.24±1.09 <sup>c</sup>	<0.001
Day 3 FSH (mIU/mL)	10.6±4.4 <sup>a</sup>	9.3±2.7 <sup>a</sup>	7.2±1.7 <sup>b</sup>	<0.001
HCG day E <sub>2</sub> (pg/mL)	581.0±446.0 <sup>a</sup>	1652.3±905.0 <sup>b</sup>	2548.3±1328.8 <sup>c</sup>	<0.001
Total dose of Gonadotropin (IU)	3530.5±1251.0 <sup>a</sup>	2957.1±1057.6 <sup>b</sup>	2219.2±751.9 <sup>c</sup>	<0.001
COH duration (days)	10.7±2.7 <sup>a</sup>	9.5±1.7 <sup>b</sup>	9.5±1.6 <sup>b</sup>	0.02
No. of retrieved mature oocytes	2.8±2.5 <sup>a</sup>	8.1±4.8 <sup>b</sup>	16.5±5.7 <sup>c</sup>	<0.001

Values are mean ± SD, a vs. b <0.05, b vs. c <0.05

**Table 3.** IVF outcome according to the AMH level

Variables	Low AMH (≤0.60 ng/ml)	Middle AMH (0.60~2.60 ng/ml)	High AMH (≥2.60 ng/ml)	P
Rate of mature oocyte (%) (per total retrieved oocytes)	72 (72/100)	81.9 (422/515)	84.2 (462/549)	NS
Fertilization rate (%)	77.9	73.1	74.5	NS
Clinical pregnancy rate (%) per transfer	23.8 (5/21)	34.0 (17/50)	37.5 (9/24)	NS

## 고 찰

여성의 나이가 증가함에 따라 ovarian reserve의 감소로 인해 임신 가능성이 감소하게 된다. 최근 난소 기능의 새로운 지표로서 연구되고 있는 AMH는 태령 36주경부터 난소의 granulosa cell에서 생성되기 시작하며, 여성에서 주로 사춘기 이후 preantral follicle 및 early antral follicle에서 분비되어 폐경 직전까지 분비되는 것으로 antral follicle 단계 이후로는 그 분비가 감소된다.<sup>7-9</sup> 기능은 명확치 않으나 난포 발달 과정 중 초기 난포 recruitment나 우성 난포를 selection하는 과정에서 역할을 하여, primordial follicle에서 primary follicle로의 성장을 억제하는 기능을 하는 것으로 알려지고 있다.<sup>10,14,15</sup> AMH가 난소 기능을 반영하는데 있어 antral follicle 수나, 난소과자극 주기에서 성장 난포의 수 및 채취되는 난자 수와 밀접한 관계가 있다고 보고된 바 있으며,<sup>9,11,12,16</sup> 또한 생리주기에 따른 수치 변화가 거의 없어 난소의 small follicle의 상태를 안정적으로 반영하는 것으로 생각된다.<sup>17,18</sup> 본 연구에서도 기저 AMH 수치가 채취되는 성숙 난자 수와 밀접한 상관 관계를 가지며 FSH보다 더 강한 상관성을 보여 난자 수의 예측에 더 유용할 것으로 생각되었다. 특히 배란유도 과정 중 과반응의 징후가 있는 경우 성선자극 호르몬제 용량을 감소시켜 투여하게 되므로, 채취된 난자보다 실제 난소의 small follicle의 pool은 더 높은 상관관계를 보일 수 있다. Nelson 등은 AMH가 나이나 FSH와 비교하여 난자 수의 예측과 그에 따른 live birth rate을 예측하는 데 보다 밀접한 상관성이 있고, 특히 과반응군을 저반응군이나 정상반응군과 구분지어 예측하는데 더 정확한 지표가 된다고 보고하였다. 즉, FSH는 저반응과 정상반응군은 구분하지만 과반응군을 구분지어 예측하기 어려우며, 반대로 AMH는 저반응군과 정상반응군간에 overlap이 상당히 있어, 과반응군을 예측하는 데 더 유용한 것으로 보고하였다.<sup>19</sup> 본 연구에서도 low AMH군과 normal AMH군에서 난자 수

가 평균 2.7개 및 8.1개로 차이가 있었으나 두 군간 FSH는 차이가 없어, 난소 반응성을 구분지어 예측하는 데 AMH가 더 유용할 것으로 생각된다. 실제로 FSH만으로는 예기치 못한 과반응을 예측하기 어려운 경우가 있다. 사용된 성선자극 호르몬제 용량도 AMH가 높을수록 유의하게 적었는데, 따라서 과배란유도 전에 환자의 AMH 수치에 따라 미리 적정 용량을 계획하는 데 도움이 될 것이다.

기저 FSH level은 poor response를 예측하는 좋은 지표로 널리 이용되고 있으며,<sup>20</sup> 본 연구에서도 FSH 또한 채취 난자 수에 따라 poor, normal, hyper responder로 구분하여, 각 군간 유의한 차이 ( $11.6 \pm 4.3$ ,  $9.0 \pm 2.7$ ,  $6.8 \pm 1.5$ ,  $p < 0.001$ )를 보였다. Bancsi 등은 난소 반응성을 예측하는데 있어 단독 인자로는 antral follicle count가 가장 좋으나, 이를 측정하는데 있어 초음파 상의 해석 문제나 초음파 시술자의 주관적 차이가 있을 수 있으며, inhibin B나, antral follicle count, FSH 등의 여러 인자들의 조합으로 예측 정도를 높일 수 있다고 하였다.<sup>21</sup> 또한 Kwee 등은 기존 ovarian reserve test 방법과 AMH를 비교하여 poor response의 예측에는 AMH, FSH, CCCT, antral follicle count가 유사하였고, hyper response의 예측에는 antral follicle count가 가장 좋은 것으로 보고하면서, 그러나 생리주기에 관계없이 측정할 수 있는 장점이 있어 실질적으로 쉽게 적용할 수 있는 단독 인자로서 AMH의 우수성이 제시되고 있다.<sup>9,12,22</sup> 본 연구에서 성숙 난자의 수에 의한 저반응군과 고반응군의 cut-off value를 예측하기 위한 AMH의 ROC curve 분석 결과, 저반응군 예측은 AMH의 임계치 0.50 ng/ml에서 sensitivity 88.9%, specificity 89.5%, PPV (positive predictive value) 61.6%, NPV (negative predictive value) 97.7%로 높은 신뢰성을 보였고, 과반응군의 예측을 위해서는 AMH 임계치를 2.50 ng/ml로 하여 높은 예측도를 보였다. 이는 다른 연구 결과와 유사하여, La Marca 등은 저반응군의 cut off value 0.50 ng/ml에서 sensitivity 85.0%, specificity 82.3%를 보고하였고,<sup>23</sup> Seifer 등은 AMH level을 1.0 ng/ml로 하였을 때 6개 이하의 난

자 채취 그룹을 예견하는데 좋은 결과를 얻었다고 하였다.<sup>24</sup>

한편 AMH level이 난자의 양적인 지표 이외에 난자 quality나 수정률, 임신률 등과의 관련성이 제기되고 있는데, 높은 AMH가 임신을 증가와 관련되고,<sup>25</sup> 기저 AMH와 채취된 난자의 질과 연관성이 있으며,<sup>26</sup> hCG 투여일의 AMH level이 2.7 ng/ml 이상시에 배아의 질 (quality)이 향상된다는 보고도 있다.<sup>13</sup> 반면, Smeenk 등은 이러한 임신을 향상은 난자의 수 증가에 기인한 효과이고 독립적으로 난자의 질이나, 임신율을 예측하는 인자는 아닌 것으로 보고하였다.<sup>27</sup> 본 연구에서도 기저 AMH level에 따라 구분된 각 군간에 성숙 난자의 비율이나 수정률, 임신률에 유의한 차이는 없었다. 추후 수정란의 등급이나 AMH 수치를 세분하여 분석해볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, AMH에 따라 난자의 질이나 임신율 등에 차이는 없었으나, 과배란 시 채취되는 난자 수를 예측하는 면에서는 FSH보다 밀접한 상관성을 가지고 있어 매우 유용한 지표로 생각된다. 따라서 기저 AMH로 난소 저반응군이나 고반응군을 예측하여 과배란유도 시 주기의 취소나 환자별로 적절한 용량 결정 및 과반응군을 예측하고, 난소과자극 증후군의 위험을 감소시키는 데 도움이 될 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18: 1422-7.
2. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 231-7.
3. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
4. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004; 19: 1612-7.
5. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 816-22.
6. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79: 415-25.
7. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Müllerian inhibiting substance in humans normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 571-6.
8. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 318-23.
9. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum antimüllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065-71.
10. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789-96.
11. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AT, Themmen AF. Antimüllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 15: 85-90.
12. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-7.
13. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarch JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* 2006; 21: 159-63.
14. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: The role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*

- 2003; 124: 601-9.
15. Visser JA, deJong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 1: 1-9.
  16. Van Rooij IA, Broekmans FJ, teVelde ER, Fauser BC, Bansci LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065-71.
  17. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 859-61.
  18. La Marca A, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103-7.
  19. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles-implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2414-21.
  20. Jurema MW, Bracero NJ, Garcia JE. Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment of ovarian reserve improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 1156-61.
  21. Bansci LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
  22. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90: 737-43.
  23. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22: 766-71.
  24. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-71.
  25. Eldar-Geva T, Ben Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3178-83.
  26. Ebner T, Sommergruber M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulate cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 2022-6.
  27. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007; 87: 223-618.

## = 국문초록 =

**목 적:** 체외수정을 위한 과배란유도 시 난소 반응성의 예측 인자로서 항물러리안 호르몬 (AMH)의 효용성을 FSH와 비교하여 알아보고, 체외수정 결과와의 관계도 알아보고자 하였다.

**연구방법:** 2007년 1월부터 2007년 8월까지 단기 요법이나 GnRH antagonist 요법을 이용하여 체외수정을 시행하는 111명을 대상으로, 생리주기 3일째 혈중 AMH 및 FSH를 전향적으로 측정하였다. 과배란유도 후 채취된 난자 개수와 AMH 또는 FSH의 상관관계를 분석하였고, 채취된 난자 수 및 AMH 수치에 따라 과배란유도 결과와 체외수정 결과를 비교하였다. 저반응군 및 과반응군의 예측을 위한 AMH의 임계치를 알아보기 위해 ROC curve 분석을 시행하였다.

**결 과:** AMH는 채취된 성숙 난자 수와 밀접한 양의 상관관계를 나타냈으며 ( $r=0.792$ ,  $p<0.001$ ), FSH ( $r=-0.477$ ,  $p<0.001$ ) 보다 더 높은 상관관계를 보였다. 난소 반응성에 따라 저반응군 (성숙난자수  $\leq 2$ ), 정상반응군 (3~16), 과반응군 ( $\geq 17$ )으로 나누어 AMH와 FSH 수치는 유의한 차이를 보였으며, 저반응군 (채취된 성숙 난자 수  $\leq 2$ ) 및 과반응군 (채취된 성숙 난자 수  $\geq 17$ )을 예측하는데 ROC curve 상 AMH의 임계치는 각각  $<0.50$  ng/ml (sensitivity 88.9%, specificity 89.5%), 및  $\geq 2.60$  ng/ml (sensitivity 85.7%, specificity 87.0%)였다. AMH level에 따라 low AMH group ( $\leq 0.60$  ng/ml), normal AMH group (0.60~2.60 ng/ml), high AMH group으로 구분하여, 각 군간 채취된 성숙 난자 수와 ( $2.7 \pm 2.2$ ,  $8.1 \pm 4.8$ ,  $16.5 \pm 5.7$ ,  $p<0.001$ ), 투여된 성선자극호르몬제의 용량에 ( $3530.5 \pm 1251.0$ ,  $2957.1 \pm 1057.6$ ,  $2219.2 \pm 751.9$  IU,  $p<0.001$ ) 유의한 차이를 보였다. 성숙 난자의 비율과 수정율에 유의한 차이는 없었으며 임신율도 23.8%, 34.0%, 37.5%로 각 군간 유의한 차이는 없었다.

**결 론:** 혈중 기저 AMH는 과배란유도 시 채취되는 성숙 난자 수와 높은 상관관계가 있어 난소 반응성의 예측 인자로서 유용할 것으로 생각된다. AMH 수치에 따라 체외수정 결과에는 차이가 없었으나, 저반응군 및 과반응군의 예측에 유용하여 체외수정 시 주기의 취소나, 환자별 적정 용량의 결정 및 난소과자극 증후군의 위험을 감소시키는데 도움이 될 것으로 사료된다.

**중심단어:** 항물러리안 호르몬 (AMH), 난소과자극, 난소반응