大韓不妊學會誌: 第29卷 第4號 2002
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 29, No. 4, 2002, 12

과배란유도에서 GnRH Antagonist (Cetrorelix) Single 및 Multiple Dose Protocol의 임상적 효용성에 관한 연구

중앙대학교 의과대학 산부인과학교실

고상현 · 김동호 · 배도환 · 이상훈

A Study of Clinical Efficacy of GnRH Antagonist (Cetrorelix) Single and Multiple Dose Protocol for Controlled Ovarian Hyperstimulation

Sang Hyeon Ko, Dong Ho Kim, Do Hwan Bae, Sang Hoon Lee

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Objective: This study was performed to compare the clinical outcomes of GnRH antagonist (Cetrorelix) single dose and multiple dose protocols for controlled ovarian hyperstimulation with GnRH agonist long protocol.

Materials and Method: From September 2001 to March 2002, 48 patients (55 cycles) were performed controlled ovarian hyperstimulation for ART using by either GnRH antagonist and GnRH agonist. Single dose of 3 mg GnRH antagonist was administered in 15 patients (17 cycles, single dose group) at MCD #8 and multiple dose of 0.25 mg of GnRH antagonist was administered in 15 patients (18 cycles, multiple dose group) from MCD #7 to hCG injection day. GnRH agonist was administered in 18 patients (20 cycles, control group) by conventional GnRH agonist long protocol. We compared the implantation rate, number of embryos, and clinical pregnancy rate among three groups. Student-t test and Chi-square were used to determine statistical significance. Statistical significance was defined as $p<0.05$.

Results: There were no significant differences in ampules of used gonadotropins, number of mature oocytes, obtained embryos between single and multiple dose group, but compared with control group, ampules of used gonadotropins, number of mature oocytes, obtained embryos were decreased significantly in both groups. Clinical pregnancy rate and implantation rate were not different in three groups. There were no premature LH surge and ovarian hyperstimulation syndrome in three groups. Multiple pregnancy were occurred 1 case in multiple dose group and 2 case in control group.

Conclusions: GnRH antagonist is a safe, effective, and alternative method in the controlled ovarian hyperstimulation compared with GnRH agonist. Clinical outcomes and efficacy of both single and multiple dose protocol are similar between two groups.

Key Words: GnRH antagonist, Single dose protocol, Multiple dose protocol

주관책임자: 고상현, 우) 100-272 서울특별시 중구 필동 2가 82-1, 중앙대학교부속 필동 병원 산부인과학교실
Tel: (02) 2260-2187, Fax: (02) 6263-2187

체외수정시술 (In vitro fertilization and Embryo transfer, IVF-ET)이 처음으로 성공하고 난 후 20여년이 지난 현재까지[1] 체외수정시술에 사용되어온 배란유도법들에는 자연주기를 이용한 방법과 clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin (이하 hMG), 난포자극호르몬 (Follicle stimulating hormone, 이하 FSH) 등이 있는데, 이들과 더불어 내인성 황체화호르몬 조기폭등 (Premature luteinizing hormone surge, 이하 premature LH surge)을 막기 위하여 1980년대에 Gonadotrophin releasing hormone agonist (이하 GnRH agonist) 사용이 배란유도에 도입된 이후 현재에는 가장 일반적인 배란유도의 방법으로 사용되고 있다. 체외수정시술을 위한 이상적인 과배란유도 (Controlled ovarian hyperstimulation)에는 난포가 성숙하기 전에 premature LH surge가 없어야 하고 그럼으로써 주기 취소율을 낮출 수 있는데[2] 난포성숙이 충분히 되지 않을 시에는 premature LH surge와 황체호르몬의 상승으로 난자의 질과 자궁내막에 좋지 않은 영향을 끼칠 수 있고 결과적으로 임신율에 영향을 미치게 되는 것으로 알려져 있다.[3~5] 체외수정시술 등의 보조생식술 (Assisted Reproductive Technique, ART)에서 일반적으로 사용되는 GnRH agonist는 장기간 투여하여 뇌하수체에 존재하는 GnRH 수용체에 결합하여 GnRH 수용체에 대한 down-regulation과 gonadotrophic cell의 탈감작에 의하여 난소에서 호르몬 생성을 억제하는 것으로 과배란유도시 나타날 수 있는 premature IH surge를 예방할 수 있어 난자 채취율 및 임신율의 증가를 보일뿐 아니라 체외수정시술을 더욱 간편하게 하는 등의 많은 장점이 있다.[6] 그러나 약 1~3주간의 탈감작기간이 필요하고, 사용할수록 더 많은 성선자극호르몬이 필요하게 되어 환자의 생명까지도 위협할 수 있는 난소과자극증후군 (Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)의 위험성이 증가하게 되는 등의 단점이 있으며[2] 또한 임신에 성공하더라도 다태임신의 비율이 증가하는 문제점이 있는데 이는 조산을 비롯한 많은 산과적 합병증을 유발할 수 있으며 태아 또는 신생아 사망률과 이환율을 상승시키며 산모에게도 정신적, 육체적, 경제적 부담을 지우는 등 산과의사와 산모, 태아 모두에게 심각한 영향을 끼칠 수 있다.[7] 그래서 최근에는 배아 이식시 이식되는 배아의 수를 감소시킴으로써 다태임신의 가능성을 낮추는 것이 체외수정시술에서 하나의 목표가 되고 있고 이로 인해 기존의 intense ovarian stimulation에 대해 의문이 제기되고 있다.[8]

과배란유도를 통한 난소자극에서 자연주기를 이용할 경우 경비와 난소과자극증후군 그리고 다태임신을 낮추는 등 많은 장점이 있으나 지금까지는 빈번한 premature LH surge와 낮은 임신율 및 높은 주기취소율 등으로 인해 거의 이용되지 않아온 것이 사실이다.[9,10] 그러나 기존의 체외수정시술시 주로 사용되던 GnRH agonist를 병합한 intense ovarian stimulation protocol로는 환자들이 난소과자극증후군이나 다태임신을 비롯한 여러 합병증에 노출될 가능성이 높아지게 되는데 최근에 소개된 GnRH antagonist를 이용하여 과배란유도를 시행할 경우 clomiphene이나 성선자극호르몬 단독으로도 기존의 GnRH agonist를 이용한 방법과 비교하여 임신율 등에 있어서 유사한 성적을 내올 뿐 아니라 상기 언급된 부작용과 합병증을 상당부분 낮출 수 있었다고 보고되고 있다.[11,12]

GnRH antagonist는 뇌하수체의 GnRH 수용체 경쟁적 억제제 (competitive inhibitor)로 작용하여 GnRH의 작용을 완전히 차단할 수 있으나, 히스타민을 유리하는 등의 부작용이 있어 사용되지 못하다가 최근 히스타민을 유리하지 않는 3세대 GnRH antagonist가 개발되어 임상적으로 사용되고 있다.[13] GnRH-antagonist는 GnRH agonist와 달리 초기에 flare-up 현상이 나타나지 않고 성선자극호르몬 분비를 급속히 감소시켜 premature LH surge를 억제시키며, 과배란유도시 수용체의 down regulation이 일어나지 않기 때문에 GnRH antagonist의 사용이 끝난 후에도 정상적인 기능의 회복이 빠르다는 점에서 GnRH agonist에 비해 장점이 많은 것으로 알려져 있다.[14] 최근에 소개된 GnRH antagonist인 cetrorelix는 과배란유도를 시행하는 여성의 조기배란을 예방하는데 있어서 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있다.[15] 과배란유도시 cetrorelix 투여 방법으로는 Olivennes 등이[2] 보고한 cetrorelix를 일회 피하주사하는 single dose protocol과 Albano 등이[16] 보고한 매일 주사하는 multiple dose protocol이 premature LH surge를 예방하는데 효과적인 것으로 보고되고 있다. 두 가지 과배란 방

법 모두 기존의 GnRH agonist를 이용한 방법과 비교하여 임신률에 있어서 유사한 결과를 보이나 다태임신이나 난소과자극증후군과 같은 부작용과 합병증은 감소하고 과배란 방법 자체도 더 간편하다.

이에 본 교실에서는 체외수정시술을 위해 과배란유도를 시행하는 불임여성들을 대상으로 GnRH antagonist인 cetrorelix를 이용한 single dose protocol과 multiple dose protocol을 기존의 GnRH agonist를 이용한 과배란 방법과 비교하여 그 임상적 효용성을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

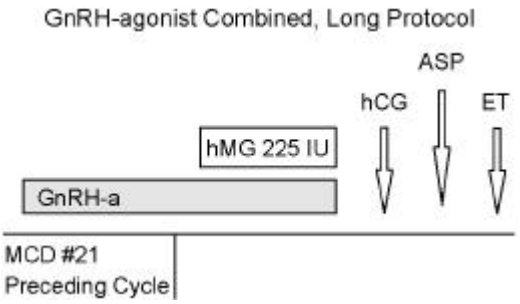
1. 연구 대상

본 연구는 2001년 9월부터 2002년 3월까지 중앙대학교 의과대학 부속 필동병원 산부인과 불임클리닉을 방문한 불임여성 중 체외수정시술을 위해 과배란유도를 시행받은 48명, 55주기를 대상으로 시행하였다. 이 중 18명, 20주기의 환자들을 대조군으로 하였으며 이들에게는 GnRH agonist combined, long protocol을 적용하여 과배란유도를 시행하였다. 실험군 I은 15명, 17주기의 환자들을 대상으로 하였으며 GnRH antagonist인 cetrorelix (Cetrotide®, ASTA Medica AG) 3 mg을 이용한 single dose protocol로 과배란유도를 시행하였고 실험군 II는 15명, 18주기의 환자들을 대상으로 cetrorelix 0.25 mg을 이용한 multiple dose protocol을 이용하여 과배란유도를 시행하였다. 대상환자들은 모두 40세 이하였으며 배우자의 정액검사가 정상인 환자들로 구성하였다. 또한 정상배란을 하면서 양측 나팔관 폐쇄증이 있는 경우, 자궁내막증이 있는 경우, 기존의 과배란유도시 저반응군에 속했던 환자들은 제외하였다.

2. 과배란유도 방법

1) Control group (Protocol for GnRH agonist combined, long protocol group)

GnRH agonist combined, long protocol group을 대조군으로 하여 대조군에게는 월경주기 21일째부터 Lucrin (Leuprolide acetate, Abott, France, 2 ml/ample, 14.0 mg/ample)을 매일 피하로 0.1 cc (0.7 mg)씩 주사하고, 다음 월경주기 2일째부터 hMG (human Menopau sal Gonadotropin, Merional, IBSA, Swizerland, 75 IU/ample)를 225 IU의 고용량으로 근육주사하였고 질식초음파로 난포 크기를 측정한 후 최대 난포직경이 16~18 mm로 관찰할 수 있는 날까지 hMG를 투여하여 (Figure 1) 우성난포 (leading follicle)의 직경이 18 mm 이상이면 hCG (human Chorionic Gonadotropin, Choriomon, IBSA, Swizerland, 5,000 IU/ample, 이하 hCG) 10,000 IU를 근육주사하였다.



GnRH-a: GnRH-agonist
MCD: Menstrual Cycle Day
ASP: Aspiration

Figure 1. GnRH agonist long protocol

2) Study group I (Protocol for GnRH antagonist single dose protocol group)

실험군 I은 월경주기 3일째에 100 mg의 clomiphene (clomiphene citrate, 50 mg/tablet)을 경구로 월경주기 8일째까지 투여하였고 월경주기 6일째부터 hMG 2앰플 (150 IU)을 5~6일간 투여하였으며 월경주기 8일째에 cetrorelix 3 mg을 일회 피하주사하였다. Cetrorelix 투여전 질식초음파를 시행하여 우성난포의 직경이 12~14.0 mm가 되지 않거나 E_2 농도가 100~150 pg/ml가 되지 않을 시에는 1~2일 정도 투여를 늦춘 후 다시 모니터링하여 기준을 충족한 경우 cetrorelix를 투여하였으며 이 때부터 환자의 난포호르몬 수치와 질식초음파를 통한 난포의 크기로 평가한 난소 반응에 따라 hMG 용량을 조절하여 우성난포 (leading follicle)의 직경이 18 mm 이상이면 hCG 10,000 IU를 근육주사하였다 (Figure 2). hCG 투여일 아침에 혈중 E_2, LH, FSH를 측정하였다.

3) Study group II (Protocol for GnRH antagonist multiple dose protocol group)

실험군 II도 월경주기 3일째부터 100 mg의 clomi-

phene을 경구로 월경주기 8일째까지 투여하였고 월경주기 6일째부터 hMG 2앰플 (150 IU)을 5~6일간 투여한 후 월경주기 7일째부터 cetrorelix 0.25 mg을 hCG 투여전까지 매일 피하주사하였다 (Figure 3).

Cetrorelix 투여전 질식초음파를 시행하여 우성난포의 직경이 12~14.0 mm가 되지 않거나 E_2 농도가 100~150 pg/ml가 되지 않을시에는 1~2일 정도 투여를 늦춘 후 다시 모니터링하여 기준을 충족한 경우 cetrorelix를 투여하였으며 우성난포의 직경이 18 mm 이상이면 hCG 10,000 IU를 근육주사하였다.

3. 난자채취 및 배아 이식

세 군에서 hCG 투여 36시간 후에 난포를 채취하였으며 72시간 후에 배아 이식을 시행하였다. 황체기 보완을 위해 황체호르몬 30 mg을 배아 이식 후부터 임신 8주까지 매일 투여하였다. 배아 이식 후 12일째 되는 날에 혈청 내 ß-hCG를 측정하여 10 mIU/ml 이상이면 1주일 후부터 질식초음파를 시행하여 태낭 및 태아가 확인되면 임상적 임신으로 판정하였다. 두 군에서 사용한 성선자극호르몬 용량과 기간, 채취한 난포 수, 수정율, 양질의 배아 수 (Good quality embryo), 임상적 임신율, 다태임신과 난소과자극증후군 등을 비교하였다.

4. 통계 방법

통계학적 분석은 student t-test 및 chi-square test를 이용하였고, $p<0.05$인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

대조군은 GnRH agonist를 이용한 18명 (20주기)의 환자가 과배란유도를 시행하였고, 실험군 I은 GnRH antagonist를 이용한 15명 (17주기), 실험군 II는 15명 (18주기)을 대상으로 하였다. 평균연령 및 불임기간, 과배란유도를 시행한 기간은 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

월경주기 3일째 시행한 E_2 (pg/ml), LH (mIU/ml),

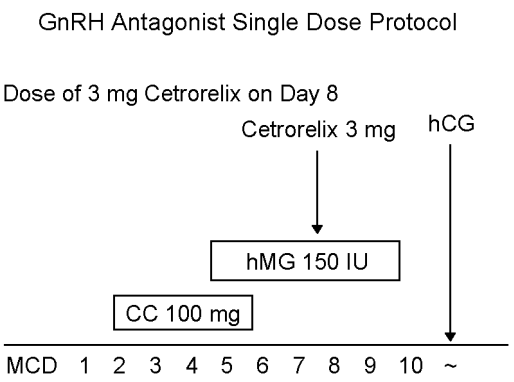


Figure 2. GnRH antagonist Single dose protocol

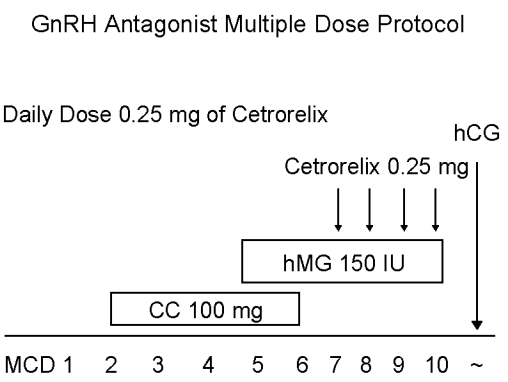


Figure 3. GnRH antagonist multiple dose protocol

Table 1. Comparison of clinical characteristics in three groups

	Control group	Study group I	Study group II	p-value
No. of patients	18	15	15	
cycle number	20	17	18	NS
Age (year)	35.2±7.1	36.4±4.3	36.3±3.7	NS
duration of infertility (year)	3.8±0.5	4.8±0.4	4.5±0.2	NS

Control group : GnRH agonist long protocol group, Study group I: GnRH antagonist single dose group
Study group II: GnRH antagonist multiple dose group, No.: Number, NS: Not significant

FSH (mIU/ml)는 대조군에서 28.4±3.8, 6.3±0.3, 6.3±0.9였고 실험군 I에서 각각 27.4±3.8, 6.4±0.5, 5.9±0.4였으며 실험군 II에서는 각각 28.6±4.3, 5.8±0.6, 6.1±0.6으로 각 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 2).

hCG 투여 당일 시행한 E_2는 대조군에서 4854.4±45.5, 실험군 I에서 1645±34, 실험군 II에서 1432.4±7로 대조군이 실험군 I과 실험군 II에 비해 유의하게 높았으나 (p-value<0.05) LH, FSH는 대조군에서 14.7±4.3, 17.5±6.3였고 실험군 I에서 14.5±1.4, 19.3±4.3, 실험군 II에서 13.4±3.2, 18.3±2.9로 각 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다 (Table 3).

주기당 치료기간은 대조군에서 12.3일이었고 실험군 I에서 14.3일, 실험군 II에서 15.3일로 유의한 차이는 보이지 않았으며 과배란유도에 사용된 성선자극호르몬 용량은 대조군에서 32.4±4.7앰플, 실험군 I에서 11.2±0.3앰플, 실험군 II에서 13.2±0.4앰플로 대조군에서 유의하게 많았으며 실험군 I과 실험군 II간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 성숙난자와 획득된 배아 수, 이식된 배아 수는 대조군에서 각각 8.4±2.6, 9.4±2.5, 8.7±2.1였고 실험군 I에서는 3.8±0.3, 4.3±0.5, 4.1±0.3였으며 실험군 II에서는 3.6±0.2, 3.8±0.3, 3.6±0.4로 대조군에서 모두 유의한 차이로 많았으며 실험군 I과 실험군 II간의 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다. 세 군 모두에서 premature LH surge는 발생하지 않았으며 주기 취소는 대조군에서 2건, 실험군 I에서 1건, 실험군 II에서 1건으로 관찰되었다 (Table 4).

Table 2. Basal serum hormone concentration in three groups

	Control group	Study group I	Study group II	p-value
E_2 (pg/ml)	28.4±3.8	27.4±3.8	28.6±4.3	NS
LH (mIU/ml)	6.3±0.3	6.4±0.5	5.8±0.6	NS
FSH (mIU/ml)	6.3±0.9	5.9±0.4	6.1±0.6	NS

E_2: Estradiol, LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicle stimulating hormone, NS: Not significant

Table 3. Serum hormone concentration on hCG day in three groups

	Control group	Study group I	Study group II	p-value
E_2 (pg/ml)	4854.4±45.5	1645±34	1432.4±7	<0.05
LH (mIU/ml)	14.7±4.3	14.5±1.4	13.4±3.2	NS
FSH (mIU/ml)	17.5±6.3	19.3±4.3	18.3±2.9	NS

LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicle stimulating hormone

Table 4. Stimulation outcomes in three groups

Number	Control group	Study group I	Study group II	p-value
Tx. days	12.3±0.5	14.3±0.7	15.3±0.6	NS
No. of amples used	32.4±4.7	11.2±0.3	13.2±0.4	<0.05
No. of mature oocyte	8.4±2.6	3.8±0.3	3.6±0.2	<0.05
No. of embryo obtained	9.4±2.5	4.3±0.5	3.8±0.3	<0.05
No. of transferred embryos	8.7±2.1	4.1±0.3	3.6±0.4	<0.05
No. of premature LH surge	0	0	0	

amples: Amples of Gonadotropins used, Tx.: Treatment, No.: Number

Table 5. Comparison of clinical outcomes in three groups

Number	Control group	Study group I	Study group II	p-value
No. of clinical pregnancy	7	5	5	NS
implantation rate (%)	24.4±4.3	21.4±2.4	22.5±4.5	NS
clin.preg.rate/cycle (%)	34.3±5.3	29.4±7.5	27.7±8.5	NS
clin.preg.rate/ET (%)	38.8±6.8	31.2±6.7	29.4±5.8	<0.05
miscarriage rate/ET (%)	5.8±0.3	5.6±0.4	6.7±0.6	NS
No. of multiple pregnancy	2	0	1	
No. of OHSS	0	0	0	

No.: number, Tx.: Treatment, clin.preg.rate: clinical pregnancy rate
ET: Embryo transfer, OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome

임신건수는 대조군에서 7건, 실험군 I에서 5건, 실험군 II에서 5건으로 각 군 간에 큰 차이는 보이지 않았으며 주기당 임신률 (%)도 대조군에서 34.3±5.3, 실험군 I에서 29.4±7.5, 실험군 II에서 27.7±8.5로 약간의 차이는 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며 다태임신은 대조군에서 2건, 실험군 II에서 1건이었으며 실험군 I에서는 발생하지 않았다. 난소과자극증후군은 세 군 모두에서 발생하지 않았다 (Table 5).

고 찰

GnRH antagonist는 GnRH의 1, 2, 3번 아미노산을 치환함으로써 처음 합성되었는데, 뇌하수체의 gonadotroph cell membrane에 존재하는 GnRH 수용체에 signal transduction이 일어나지 않는 상태로 결합하여 뇌하수체에서 GnRH의 작용을 완전히 차단할 수 있으나, 1세대 GnRH antagonist는 히스타민을 유리하면서 알러지 반응과 아니필락틱양반응 (anaphylactoid reaction)이 나타나 GnRH agonist에 밀려 사용되지 못하다가 최근 GnRH N-말단을 hydrophobic 아미노산으로 치환하고 6번을 D-arginine으로 치환하여 히스타민을 유리하지 않는 3세대 GnRH antagonist (cetrorelix, ganirelix)가 개발되어 임상적으로 사용되고 있는 실정이다. 이는 반감기가 길고 강력하며 안전하면서 히스타민 분비가 줄어드는 등의 장점으로 인해 최근 임상적으로 유용하게 사용되고 있다.[16] 보조생식술을 위한 과배란유도에서 사용되는 GnRH antagonist의 효용성은 이미 여러 논문에서 검증되었는데 Olivennes 등에 의하면[2] GnRH agonist 사용시 약 20%의 여성에 있어서 결과적으로 주기 취소를 가져오게 되는 premature LH surge가 나타난다고 하였으나 GnRH antagonist는 혈청 LH를 즉각적으로 억제하여 premature LH surge를 예방할 뿐 아니라 초기의 flare-up 효과를 방지하고 치료기간을 줄이며 과배란유도에 사용되는 성선자극호르몬 용량을 줄이는 등의 장점이 있으며 난소과자극증후군의 감소를 가져오는 것으로 알려져 있다.

Cetrorelix의 적정용량에 관해서 Katharina 등,[17] Olivenness 등은[18] single injection시 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg 등의 용량중 3 mg이 효과를 유지할 수 있는 최저용량이라고 하였으며 multiple injection시는 매일 cetrorelix 0.5 mg과 0.25 mg을 사용할 경우 과배란주기에서 LH surge의 위험성을 피할 수 있지만 0.1 mg 용량에서는 LH의 상승이 관찰되었다고 Albano 등이 보고하였다.[16] 또한 cetrorelix 0.25 mg을 매일 투여할 경우 LH의 상승을 억제하고 난포기 동안 LH 농도를 낮은 상태로 유지할 수 있다고 최초로 보고하였는데 이는 내인성 LH surge를 놓칠 위험 없이 혈청 LH 농도를 매일 측정해야 하는 것을 피하게 해 주며 antagonist 투여전 LH 상승이 있을 경우에도 투여 후 LH 상승의 억제 및 LH 농도 감소를 볼 수 있었다.[16] 하지만 이러한 군에서는 수정률과 분할률이 의미있게 감소하였는데 Olivennes 등도 같은 결과를 보고한 바 있다.[2]

본 연구에서는 cetrorelix를 일회 투여군 (실험군

I)에서는 8일째 일회 투여하였고, 반복 투여군 (실험군 II)에서는 7일째부터 매일 투여하였는데 cetrorelix 투여전 질식초음파를 시행하여 난포 직경이 12~14.0 mm가 되지 않거나 E_2 농도가 100~150 pg/ml가 되지 않을 시에는 1~2일 정도 투여를 늦춘 후 다시 모니터링하여 기준을 충족한 경우 cetrorelix를 투여하였다. Cetrorelix 투여 이전에 LH 상승이 있었던 경우는 없었으며 투여 이후에도 LH 농도의 유의한 상승은 관찰되지 않았다. 일회 투여시는 3 mg이 적정용량으로 사용되고 있는데 0.25 mg을 반복 투여하는 것과 유사한 임상적 결과를 보이는 것으로 되어 있다. 현재 일반적으로 사용되는 GnRH antagonist protocol은 cetrorelix 3 mg을 성선자극호르몬 사용 7일째에 한 번 사용하는 용법 (single dose protocol, French protocol)과 0.25 mg을 성선자극호르몬 사용 6일째부터 반복 투여하는 용법 (multiple dose protocol, Lubeck protocol)인데 두 가지 방법 모두 premature LH surge를 예방할 수 있고 임신율에 있어서도 GnRH agonist long protocol에 비견할만한 결과를 가져오는 등 과배란유도에 효과적인 것으로 알려져 있다.

기존의 GnRH agonist long protocol 용법에서는 과배란유도시 대략 30~40앰플의 hMG가 사용되고 hMG 치료기간도 11~14일 가량이 소요되는데,[19,20] 본 연구에서는 hMG 사용량이 대조군에 비해 양 군에서 모두 유의한 정도로 감소되었으며 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 성선자극호르몬의 치료기간은 일회 투여군에서 반복 투여군보다 더 짧다는 보고도 있으나[19] 대개 반복 투여군에서 일회 투여군에 비해 1~2일 정도 단축된다는 점이 여러 문헌에서 보고되고 있으며[13] 본 연구에서는 일회 투여군에서 반복 투여군보다 치료기간이 1일 정도 단축되는 결과를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. Ng 등은[21] 일회 투여군에서 반복 투여군에 비하여 획득된 배아 수가 더 적었다고 보고하였는데 본 연구결과에서는 성숙난자와 획득된 배아 및 이식된 배아 수는 양 군에서 모두 대조군에 비해 유의한 정도로 낮았으나 실제 임신에 성공한 경우 및 착상률과 주기당 임신률은 대조군과 큰 차이를 보이지 않았으며 일회 투여군과 반복 투여군 사이에서도 유의한 차이는 없었다. 이는 GnRH antagonist를 사용하여 얻은 적은 수의 난자와 배아로도 기존의 GnRH agonist를 이용한 과배란유도와 비슷한 임상적 결과를 가져왔다는 것을 의미하는 것으로[22,23] Nikolettos 등도[24] 유사한 결과를 보고한 바 있다. 그러나 Albano 등,[11] Borm 등,[12] Olivennes 등은[25] GnRH antagonist를 사용시 임신율에 있어서 GnRH agonist군에 비해 유의하게 감소한다는 보고를 하였는데 Hernandez는[26] 이를 GnRH antagonist가 자궁내막에 직접적인 억제작용을 나타내어 착상에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 GnRH antagonist를 사용한 양 군에서 착상률과 주기당 임신률에 있어서 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며 배아 이식당 임신률에 있어서만 양 군 모두 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다. 또한 기존의 GnRH agonist 용법을 이용한 과배란유도시 나타났던 문제점 중의 하나인 다태임신의 경우는 본 연구에서 일회 투여군에서는 나타나지 않았고 반복 투여군에서는 1건, 대조군에서는 2건이 발생하였는데 이는 이후 더 연구가 필요한 부분이지만 GnRH antagonist 사용시는 더 적은 수의 배아를 이식하기 때문에 GnRH agonist 용법에 비해 다태임신의 가능성이 감소할 것이라 생각된다.

이외에 GnRH antagonist multiple dose protocol은 기존의 GnRH agonist 용법에서 만족스러운 난소 반응을 유발하지 못한 저반응군 (poor responder)에서도 임신율의 상승을 가져왔으며 Nikolettos 등은 GnRH antagonist와 hMG 및 clomiphene citrate를 병합한 multiple dose protocol이 저반응군에서 novel method라 하였으며[24] single dose protocol도 일회 투여만으로도 GnRH agonist long protocol에 상응하는 결과를 내어오는 등 좋은 임상성적을 나타내는 보고가 계속 나오고 있다. GnRH antagonist 사용시의 부작용으로 알려진 주사부위의 국소 발진이나 통증은[13] 본 연구 대상군 환자들에서는 거의 보고되지 않았으며 그 외 특별한 부작용이나 합병증 또한 거의 없었다.

결론적으로 GnRH antagonist인 cetrorelix를 이용한 3 mg의 single dose protocol과 0.25 mg의 multiple dose protocol을 적용한 과배란유도에서 두 가지 방법 모두 premature LH surge를 예방하는 데 효과적이었으며 치료기간의 단축과 사용된 성선자극호르몬 수의 감소를 가져왔고 수정율과 임신율에 있어서도 기존의 GnRH agonist 사용시와 유사한 결과를 보였

으며 난소과자극증후군과 다태임신도 유의한 정도로 감소하는 결과를 보였다. 두 가지 용법 사이에서는 서로 효과가 유사하였으며 임상적 결과가 특별히 더 우월한 방법은 없었으나 본 연구는 모집단이 작은 한계가 있으므로 두 가지 과배란 방법 모두 추후 연구를 통해 그 임상적 효과를 확인해야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Olivennes F, Frydman R. Friendly IVF: the way of the future? Hum Reprod 1998; 13; 5: 1121-4.
2. Olivennes F, Taieb J, Fanchin R, Selva J, Bouchard P, Frydman R. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril 1994; 62; 3: 468-76.
3. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by GnRH-a during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1990; 5: 357-76.
4. Stranger 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 Gynaecol 1985; 92: 385-93.
5. Yen SSC. Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. Fertil Steril 1983; 39: 257-66.
6. Albano C, Platteau P, Devroey P. Gonadotropin releasing hormone antagonist: how good is the new hope? Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13: 257-62.
7. Fauser BCJM, Paul D, Yen SSC, Gosden R, Crowley JR WF, Baird DT, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. Hum Reprod 1999; 14; 11: 2681-6.
8. Bronson R. Embryo transfer and multiple gestation. Hum Reprod 1997; 12: 1605-6.
9. Lenton EA, Cooke ID, Hooper M, et al. In vitro fertilization in the natural cycle. Bailliere's Clin. Obstet Gynecol 1992; 6: 229-44.
10. Claman P, Domingo M, Garner P, et al. Natural cycle in in-vitro fertilization -embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. Fertil Steril 1993; 60: 298-302.
11. Albano C, Felberbaum R, Smitz J, et al. On behalf of the European Cetrorelix Study Group. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) -antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. Hum Reprod 2000; 3: 526-31.
12. Borm G, Mannaerts B. The European Orgalutran Study Group. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized multicenter trial. Hum Reprod 2000; 15: 1490-8.
13. Judith A F Huirne, Cornelis B Lambalk, Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists, The Lancet 2001; 358: 1793-803.
14. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. Hum Reprod 1994; 9: 788-91.
15. Diana BL. Applications for GnRH antagonists. Trends Endo Met 2001; 12: 238-40.
16. Erb K, Klipping C, Duijkers I, Pechstein B, Schueler A, Hermann R. Pharmacodynamic effects and plasma pharmacokinetics of single doses of cetrorelix acetate in healthy premenopausal women. Fertil Steril 2001; 75; 2: 316-23.
17. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Barous J, Frydman R. the use of a GnRH antagonist (cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. Hum Reprod 1998; 13: 2411-4.
18. Albano C, Riethmuller-Winzen H, Smitz J, Van Steirteghem A, Camus M, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ova-

rian hyperstimulation. Fertil Steril 1997; 67; 5: 917-22.

19. Smitz J, Van Den Abbeel E, Bollen N, Camus M, Devroey P, Tournaye H, et al. The effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist in the follicular phase on in vitro fertilization outcome in normo-ovulatory women. Hum Reprod 1992; 7: 1098-102.
20. Devroey P, Mannaerts B, Smitz J, Coelgh Bennink H, Van Steirteghem A. Clinical outcome of a pilot efficacy study on recombinant human FSH (Org 32489) combined with various GnRH agonist regimens. Hum Reprod 1994; 9: 1064-9.
21. Ng EH, Ho PC. Use of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonist (cetrotide) during ovarian stimulation for in-vitro fertilization treatment: multiple doses and single dose. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2001; 27; 5: 261-5.
22. Karande VC, Jones GS, Veeck L, Muasher SJ. High-dose FSH stimulation at the onset of the menstrual cycle does not suppress the IVF outcome of low-responder patients. Fertil Steril 1990; 53: 486-9.
23. Van Hooff MHA, Alberda AT, Huisman GJ, et al. Doubling the human menopausal gonadotropin dose in the course of an in vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. Hum Reprod 1993; 8: 369-73.
24. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2001; 97: 202-7.
25. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). Fertil Steril 2000; 73: 314-20.
26. Hernandez ER. Embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonist. Hum Reprod 2000; 15: 1211-6.