대한생식의학회지: 제34권 제3호 2007

과배란 유도에서의 혈중 에스트라디올 농도에 따른 신선주기와 동결-융해 배아이식 주기에서의 임신율과 착상율

관동대학교 의과대학 제일병원 생식생물학 및 불임연구실[1], 산부인과학교실[2]

김묘경[1] · 최수진[1] · 최혜원[1] · 방경희[1] · 김혜옥[2] · 양광문[2] · 궁미경[2] · 전종영[2] · 전진현[1*]

Pregnancy and Implantation Rates Related to Serum Estradiol Concentrations of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Fresh IVF-ET and Frozen-thawed ET Cycles

Myo Kyung Kim[1], Su Jin Choi[1], Hye Won Choi[1], Kyoung Hee Bang[1], Hye Ok Kim[2], Kwang Moon Yang[2], Mi Kyoung Koong[2], Jong Young Jun[2], Jin Hyun Jun[1*]

[1]Laboratory of Reproductive Biology and Infertility, [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: This study evaluated the pregnancy and implantation rates in fresh IVF-ET cycles or frozen-thawed ET (F-ET) cycles based on serum estradiol concentrations of controlled ovarian hyperstimulation (COH).

Methods: Clinical outcomes of 1,565 cycles of fresh IVF-ET with COH and 670 cycles of F-ET were retrospectively analyzed. Serum estradiol levels on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration were categorized into Group-A (1,000~2,000 pg/ml), Group-B (2,000~3,000 pg/ml), Group-C (3,000~4,000 pg/ml) and Group-D (> 4,000 pg/ml). Clinical pregnancy (CPR), implantation (IR) and delivery rates (DR) were compared among four groups subdivided into younger (< 35 years) and older (≥ 35 years) women. Statistical analysis was performed by Student's t-test and chi-square test.

Results: Overall clinical outcomes with fresh IVF-ET and F-ET cycles were similar: 41.2% vs 44.8% of CPR, 18.8% vs 19.6% of IR, and 33.2% vs 34.5% of DR, respectively. There were no significant differences in the clinical outcomes of all four groups between fresh IVF-ET and F-ET cycles of younger women according to the estradiol levels. However, the clinical outcomes of F-ET cycles of older women in Group-D were significantly higher than those of fresh IVF-ET cycles (51.3% vs 25.0% of CPR*, 18.6% vs 9.9% of IR and 33.3% vs 19.4% of DR; $^{*}p<0.05$).

Conclusion: Our results demonstrated that supraphysiological levels of estradiol during COH in fresh IVF-ET cycles of older women (≥ 35 years) may be detrimental to implantation environments of endometrium and clinical outcomes, which could be improved by F-ET cycles. **[Korean. J. Reprod. Med. 2007; 34(3): 197-205.]**

Key Words: Estradiol concentration, Controlled ovarian hyperstimulation, Frozen-thawed ET, Implantation environments, Clinical outcomes

최근 다양한 연구를 통해 수정 방법과 배양액 및 배양조건의 개선 등 보조생식술 (assisted reproductive technology)의 발달로 시험관아기 시술 성공율이 높아지고 있다. 불임의 원인, 과배란 유도 방법 및 약제, 배아의 질, 그리고 환자의 나이 등이 임신 성공율의 중요한 요인으로 알려져 있으며, 특히 이식하는 배아의 상태뿐만 아니라, 자궁내막의

주관책임자: 전진현, 우) 100-380 서울특별시 중구 묵정동 1-19, 관동대 의과대학 제일병원 생식생물학 및 불임연구실
Tel: (02) 2000-7592, Fax: (02) 2265-5621
e-mail: junjh55@hanmail.net

상태와 자궁의 배아 착상 환경 (implantation environments of endometrium)에 대한 중요성이 강조되고 있다.[1~4] 자궁의 배아 착상 환경은 주로 난소호르몬인 에스트로겐과 프로게스테론의 작용에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다.[2,3] 아직까지 인간의 자궁에서의 정확한 착상기전이나 이들 호르몬의 역할은 명확하게 알려져 있지 않으나, 동물 실험을 통해 배아의 착상 환경에 영향을 미치는 여러 가지 특정 인자들에 대한 연구가 진행되고 있다.[4]

보조생식술에 있어서 과배란 유도는 자연주기에서 보다 많은 난자를 획득하여 다수의 수정란을 이식함으로써 임신의 기회를 높이기 위해 시도되는 일반적인 과정이다. 그러나 이 과정 중에 사용되는 과량의 생식샘자극호르몬 (gonadotropin)은 동시에 여러 개의 난포를 성장하게 하여 난소 내 스테로이드 호르몬의 분비를 증가시키게 되고, 이로 인해 혈청 내 에스트라디올 농도는 자연주기의 10배 이상 증가하게 된다.[5~7] 과배란 유도에 의해 증가된 에스트라디올이 시험관아기 시술 결과에 미치는 영향에 대한 견해는 아직까지 상반된 논란이 계속되고 있다.[8~12] 과배란 유도에 의한 장기간의 높은 에스트라디올에 노출이 난자 및 자궁내막의 세포 조직학적인 변화와 에스트로겐과 프로게스테론 비율의 변화를 야기하게 되며, 자궁내막의 착상 환경에 나쁜 영향을 미쳐 자궁내막의 착상능력 (endometrial receptivity)을 떨어뜨린다는 연구 결과가 있는 반면,[8~10] 다른 연구자들은 높은 에스트로겐 수치와 시험관아기 결과는 직접적인 연관이 없는 것으로 보고하고 있다.[11,12]

Levi 등은 과배란 유도를 실시하지 않고 난자 공여를 받아 시험관아기 시술을 받은 환자 군과 과배란 유도를 실시한 환자 군의 임신율, 착상률과 분만율을 비교하였을 때, 두 군간의 시험관아기 성공률에는 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.[12] 따라서 과배란 유도에 의해 자궁내막의 변화는 임신 결과에는 영향을 미치지 않는다는 결론을 유추하였다. 그러나, Ng 등의 연구에서는 신선주기에서 hCG 투여 당시 에스트라디올 농도가 20,000 pmol/L (5,454 pg/ml) 이상인 군에서 그 이하인 군에 비해 현저하게 임신율과 착상률이 낮았다. 즉, 높은 에스트라디올의 농도에 노출된 자궁내막 환경은 정상적인 임신과 착상에 좋지 않은 결과를 초래한다고 결론지었다.[13] 반면, 동결-융해 배아이식에서는 전 주기의 에스트로겐 농도에 상관없이 비슷한 임신율과 착상률을 보고하였다.[14]

이에 본 연구에서는 hCG 투여 당시 혈청 내 에스트라디올 농도가 시험관아기 성공율에 미치는 영향을 알아보기 위해 hCG 투여 시 혈중 에스트라디올 농도와 환자의 나이에 따른 신선주기 배아이식과 과배란을 유도하지 않은 자궁 환경을 가지고 있는 동결-융해 배아이식의 임신율, 착상률과 분만율을 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 1월부터 2005년 12월까지 제일병원 아이소망센터를 내원하여 과배란 유도에 의해 체외수정이식술을 시행받은 환자 중 1565 신선주기 배아이식과 2002년부터 2005년 사이에 전핵 또는 난할 중인 배아단계에서 동결된 배아를 위의 동 시기에 융해하여 이식한 동결-융해 배아이식 670주기를 대상으로 하였다.

대상 환자를 hCG 주사일에 측정한 에스트라디올 농도에 따라 Group A (1,000~2,000 pg/mL), B (2,000~3,000 pg/ml), C (3,000~4,000 pg/ml), D (> 4,000 pg/ml)로 나누었다. 나이에 따른 비교를 위해 여성 환자의 배아이식 당시 나이 기준으로 35세 미만과 35세 이상으로 나누어 각각 에스트라디올 농도 그룹에 따른 양질의 배아이식율, 임신율, 착상률과 분만율 등을 비교하였다. 동결-융해 배아이식 환자의 경우 배아가 동결된 시점인 신선주기 당시 에스트라디올 농도에 따라 그룹을 나누었다. 나이와 회수된 난자 수와 배아이식 수의 결과값은 평균값과 표준편차로 나타내었다.

2. 과배란 유도, 체외수정, 체외배양 및 신선주기 배아이식

과배란 유도는 Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist (Suprafact, Aventis, France, 또는 Leucrin, Abbott, France) 또는 GnRH antagonist와 recombinant FSH (puregon, Organon, Netherland 또는 Gonal-F, Serono, Switzerland) 또는 highly purified Follicular stimulating hormone (Metrodin, Serono, Switzerland) 및 human menopausal gonadotropin (Pergonal, Serono, Switzerland)을 사용하였다.

초음파 상에서 직경 18 mm 이상의 난포가 2개 이상일 때, hCG (Pregnyl, Serono, Switzerland) 10,000 IU를 주사하였고, hCG 투여 36시간 후 질식 초음파를 이용하여 난자를 채취하였다. 회수된 난자는 10% Human Serum Albumin (HSA)가 첨가된 G-Fert™ 배양액 (Vitrolife, Sweden)에서 4~6시간 배양 후 체외수정을 시도하거나 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)을 시행하여 수정을 유도하였다. 16~18시간 후 전핵 형성 유무로 수정을 확인하였다. 수정된 배아는 3~5일 간 GIII series (Vitrolife, Sweden)의 G1, G2 배양액에서 체외배양하여 자궁 내 이식을 실시하였다.

이식 당시 배아의 등급은 형태학적 기준으로 할구의 숫자와 균등율과 파편화 (fragmentation)의 정도에 따라 5단계로 다음과 같이 나누었다.

Grade I : 배아의 할구 크기가 균일하고 fragmentation 없는 배아
Grade I-1 : 배아의 할구 크기가 균일하고 fragmentation이 25% 이하인 배아
Grade II : 배아의 할구 크기가 균일하지 않지만 fragmentation 25% 이하인 없는 배아
Grade II-1 : 배아의 할구 크기가 균일하지 않고 fragmentation이 25~50% 이하인 배아
Grade III : 배아의 할구 크기가 균일하지 않고 frag mentation이 50% 이상인 배아

이식한 배아가 Grade II 이상이면 양질의 배아 (good embryo)로 간주하였다.

3. 배아의 동결 보존 및 동결-융해 배아이식

수정확인 후 전핵단계의 잉여 배아나 배양 3일째 배아이식 후 양질의 잉여 배아를 완만동결법으로 동결 보관하였다. 동결 보관된 배아는 적절한 시간에 급속해동법으로 융해한 후 이식 전까지 신선주기 배아이식에서와 동일한 조건 하에서 체외배양하였다. 동결-융해 배아이식을 위한 자궁내막 준비는 생리 시작 1일이나 2일째부터 estradiol valerate (Progynova®, Schering AG)를 일일 용량 6 mg으로 경구 투여하였으며, 혈중 농도가 100 pg/ml 미만이거나 자궁내막 두께가 7 mm 미만인 경우 용량을 8 mg로 증량하였다. 자궁내막의 두께가 7 mm 이상으로 두꺼워진 경우 분비기 자궁내막으로의 분화를 유도하기 위해 프로게스테론을 투여하였다.

4. 임신 및 분만확인

임신의 확인은 배아이식 후 12일째 혈중 β-hCG가 5 mIU/ml 이상이고, 추적 검사에서 지속적인 상승을 보이며, 임신 5~6주 사이에 태낭 (gestational sac)이 확인되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하였다. 이식한 배아에 대한 태낭의 비율로 착상률을 계산하였다. 임신 후 추적 조사를 통해 분만 결과를 확인하였다.

5. 통계 분석

통계적인 분석은 Student's t-test와 chi-square test를 이용하였으며, $p<0.05$인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

전체 신선주기 배아이식 1565주기와 동결-융해 배아이식 670주기를 대상으로 임신율, 착상률과 분만율을 비교하였다. 그 결과 Table 1에서 보는 바와 같이 두 군간의 환자 나이와 이식된 배아의 수는

Table 1. Overall clinical outcomes of fresh IVF-ET and frozen-thawed ET cycles

	Fresh ET	Frozen-thawed ET	P values
No. of cycles	1565	670	
Mean age (years)	32.9±3.8	32.6±3.6	NS
E_2 on hCG treatment day (pg/ml)	2764.4±1256.6	3764.8±1937.6	< 0.01
No. of retrieved oocytes	16.7±8.1	23.7±10.9	< 0.01
No. of transferred embryos	3.5±0.7	3.5±0.7	NS
% of good ET[a]	76.6 (4139/5403)	63.2 (1459/2308)	< 0.01
Clinical pregnancy rate (%)	645 (41.2)	300 (44.8)	NS
Implantation rate (%)	1013 (18.8)	453 (19.6)	NS
Delivery rate (%)	520 (33.2)	231 (34.5)	NS

NS = not significant.
[a] % of good ET means percentage of transferred embryos with grade I, I-1 and II.

Table 2. Clinical outcomes of fresh IVF-ET and frozen-thawed cycles according to the serum estradiol concentrations in controlled ovarian hyperstimulation

	A (1000~2000 pg/ml)		B (2000~3000 pg/ml)		C (3000~4000 pg/ml)		D (≥ 4000 pg/ml)	
	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET
No. of cycles	471	67	550	207	333	186	211	210
Mean age	33.6±4.0	32.6±2.9	33.0±3.8	33.4±4.1	32.7±3.6	32.9±3.4	31.5±3.4	31.9±3.3
No. of RO	12.0±5.5*	16.4±6.4	15.8±6.6*	19.8±7.1	19.9±7.5*	22.1±7.9	24.7±9.1*	31.1±13.2
Mean ET embryos	3.4±0.7	3.1±0.9	3.5±0.6	3.4±0.8	3.5±0.6	3.4±0.7	3.5±0.6	3.6±0.7
% of good ET[a]	74.5*	62.4	76.5*	63.3	76.5*	62.8	81.9*	63.7
CPR (%)	37.6	43.3	43.5	45.9	43.2	39.8	40.3	48.6
IR (%)	17.6	22.4	19.3	19.6	17.9	17.2	16.1	17.0
DR (%)	31.4	35.8	34.7	32.9	34.5	32.3	31.3	37.6

Note: RO = retrieved oocytes; CPR = clinical pregnancy rate; IR = implantation rate; DR = delivery rate.
[a] % of good ET means percentage of transferred good embryos with grade I, I-1 and II.
*p<0.01, compared to the respective value of F-ET.

차이가 없었으며, hCG 투여 당시 에스트라디올 농도와 회수된 난자의 수는 동결-융해 배아이식의 동결 전 주기에서 유의하게 높았다 (p<0.01). 반면, 이식된 양질의 배아 비율은 신선주기가 유의하게 높았다 (p<0.01) 즉, 신선주기 배아이식에서 동결-융해 배아이식에 비해 상태가 양호한 배아가 이식되었다. 그러나 임신율, 착상률과 분만율은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

전체적인 에스트라디올 농도에 따른 임상 결과는 에스트라디올 농도가 증가할수록 환자의 평균 나이는 감소하였으며, 회수된 난자의 개수는 증가하였다. 각각의 그룹에서 동결-융해 배아이식에서

신선주기 배아이식에 비해 유의하게 많은 난자가 회수되었으며 (p<0.01), 이식된 양질의 배아의 비율은 에스트라디올 농도에 따라 변화가 없었다. 즉 에스트라디올의 농도가 배아의 질에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 보여지며, 각 군에서 모두 신선주기 배아이식에서 보다 양호한 배아가 이식되었다. 그러나 전체적인 각각의 그룹에서 임상 결과의 차이는 보이지 않았다 (Table 2).

이를 나이에 따라 구분하여 보면, 나이가 35세 미만의 여성 환자 군의 경우 에스트라디올 농도가 1,000 pg/ml에서 4,000 pg/ml 이상으로 증가하더라도 임신율, 착상률과 분만율에는 영향을 미치지 않았다 (Table 3). 또한 배아 동결 당시 에스트라디올 농도에 따른 동결-융해 배아이식술의 결과도 신선 배아이식과 동일한 양상을 보였다. 동결-융해 배아이식 당시 신선주기보다 이식된 평균적인 배아의 등급이 유의하게 낮았음에도 불구하고 (p<0.05), 임신율, 착상률과 분만율에는 신선주기 배아이식과 비교하여 차이가 없었다. 다만, Group-D의 동결-융해 배아이식에서 이식된 배아의 수가 다른 군에 비해 많았으며, 가장 높은 임신율을 보였다.

반면에 35세 이상인 환자 군의 경우에는 에스트라디올 농도가 1,000~2,000 pg/ml으로 낮은 Group-A의 신선주기 배아이식에서 다른 군에 비해 환자의 나이가 가장 많았으며, 임신율과 착상률이 다른 군에 비해 다소 낮게 나타났다 (Table 4). 특히, 과배란 유도에 의해 에스트라디올 농도가 4,000 pg/ml 이상인 군에서는 동결-융해 배아이식 주기에서 신선주기 배아이식에 비해 통계적으로 유의하게 높은 임신율을 나타내었다 (51.3% vs 25.0%; p<0.05).

고 찰

생체 내에서 대표적인 여성 호르몬인 에스트로겐은 자궁내막의 발달과 분화를 조절하고, 자궁내막의 착상능 (endometrial receptivity)을 유지하는 등 착상기전에 중요한 영향을 미치는 호르몬이다.[15,16] 과배란 유도 주기에 있어서 혈청 내 에스트라디올 농도는 성숙된 난포의 수를 추정하고, 과배란 유도에 대한 반응 정도를 판단하는 기준으로 이용되며, 난소 과자극 증후군 발생 가능성의 예측인자로 사용되고 있다. 지금까지 과배란 유도에 의해 증가된

Table 3. Clinical outcomes of fresh IVF-ET and frozen-thawed cycles in younger patients (< 35 years) according to the serum estradiol concentrations in controlled ovarian hyperstimulation

< 35 years	A (1000~2000 pg/ml)		B (2000~3000 pg/ml)		C (3000~4000 pg/ml)		D (≥ 4000 pg/ml)	
	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET
No. of cycles	298	52	381	135	238	130	175	171
Mean age	31.1±2.3	31.4±2.0	31.1±2.3	31.0±2.5	30.9±2.3	30.9±2.2	30.4±2.4	30.8±2.4
No. of RO	12.9±6.0*	17.5±6.4	16.7±6.9*	20.9±7.2	20.5±7.4*	22.7±7.9	25.6±8.9*	32.1±13.7
Mean ET embryos	3.3±0.7	3.2±0.8	3.4±0.6	3.4±0.8	3.4±0.7	3.4±0.7	3.5±0.6	3.6±0.7
% of good ET[a]	73.8*	58.8	76.9*	64.3	77.6*	64.7	82.0*	64.3
CPR (%)	42.3	42.3	47.2	45.2	46.6	41.5	43.4	48.0
IR (%)	20.2	21.2	22.3	19.2	22.6	20.1	20.2	20.1
DR (%)	36.6	34.6	40.0	39.9	37.8	35.4	33.7	38.6

Note: RO = retrieved oocytes; CPR = clinical pregnancy rate; IR = implantation rate; DR = delivery rate.
[a] % of good ET means percentage of transferred good embryos with grade I, I-1 and II.
* p<0.01, compared to the respective value of F-ET

Table 4. Clinical outcomes of fresh IVF-ET and frozen-thawed cycles in younger patients (≥ 35 years) according to the serum estradiol concentrations in controlled ovarian hyperstimulation

≥ 35 years	A (1000~2000 pg/ml)		B (2000~3000 pg/ml)		C (3000~4000 pg/ml)		D (≥ 4000 pg/ml)	
	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET	IVF-ET	F-ET
No. of cycles	173	15	169	72	95	56	36	39
Mean age	37.9±2.5	36.6±1.5	37.5±2.4	37.8±2.5	37.1±2.1	36.7±1.6	36.9±2.1	36.9±1.9
No. of RO	10.4±4.2	12.7±5.0	13.9±5.6*	17.8±6.6	18.6±7.5	20.6±7.9	22.5±7.8*	27.2±9.5
Mean ET embryos	3.5±0.7	3.0±1.1	3.6±0.6	3.5±0.8	3.6±0.5	3.4±0.7	3.6±0.6	3.6±0.5
% of good ET[a]	75.6	75.6	76.0*	61.5	73.9*	58.6	81.7*	60.7
CPR (%)	29.5	46.7	34.9	47.2	34.7	35.7	25.0**	51.3
IR (%)	13.4	26.7	13.0	20.1	12.8	15.0	9.9	18.6
DR (%)	22.5	40.0	23.1	30.6	26.3	25.0	19.4	33.3

Note: RO = retrieved oocytes; CPR = clinical pregnancy rate; IR = implantation rate; DR = delivery rate.
[a] % of good ET means percentage of transferred good embryos with grade I, I-1 and II.
*$p<0.01$ and **$p<0.05$, compared to the respective value of F-ET.

에스트라디올 농도가 시험관아기 성공률에 미치는 연관성에 대한 여러 가지 상반된 보고가 있었다.[7~12] 본 연구에서는 전체적으로 에스트라디올 농도가 증가함에 따른 임신율, 착상률과 분만율의 차이는 보이지 않았으며, 나이가 많은 여성 환자의 경우에는 신선 배아이식 주기에 비해 동결-융해 배아이식 주기에서 보다 양호한 임상 결과를 얻을 수 있었다.

동물 실험을 통해 고농도의 에스트라디올이 생쥐에서 착상을 위한 자궁내막의 착상능을 떨어뜨리고, 자궁내막의 분화에 영향을 미쳐 착상가능 시기 (implantation window) 즉, 배아가 착상을 할 수 있는 시간대를 앞당겨서 정상적인 착상을 저해하는 것이 관찰되었다.[3,4] 또한, Wang 등은 지속적으로 고농도의 식물성 에스트로겐 (phytoestrogen)을 섭취시킨 생쥐에서 에스트로겐에 의해 조절되는 다양한 유전자들의 발현이 비정상적으로 조절됨을 보고하였다.[3] 배아의 착상 환경 조성에 cytokines, growth factors, transcription factors 등 여러 가지 특정 인자들이 관여함이 동물 실험을 통해 보고되었으며,[4] 인간에서도 고농도의 에스트라디올이 동물에서와 비슷하게 자궁에 영향을 미칠 것이라는 주장도 제기되었다.[5]

그러나, 과배란 유도로 증가한 에스트라디올 농도나 이로 인한 다수의 난자 회수가 (15개 이상) 시험관아기 시술 결과에는 영향을 미치지 않는다는 보고가 있었다.[16] Papageorgiou 등은 여성 환자의 나이를 35세 미만, 35~38세 그리고, 38세 이상인 그룹으로 나누어 과배란 유도 4~6일째와 hCG 투여 당시의 에스트라디올 농도에 따른 임신율을 조사하였을 때, 각 군 간의 임신율에는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.[17] 이들은 Levi 등의 결과와 같이 에스트라디올 농도가 높은 high responder 군에서 에스트라디올 농도가 낮은 poor responder 군에 비해 양호한 IVF-ET 결과를 얻을 수 있다고 주장하였다.[12,13] 본 연구의 결과에서는 전체적으로 에스트라디올 농도가 증가함에 따른 임신율과 착상률의 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 나이가 35세 이상인 군에서는 에스트라디올 수치가 낮은 Group-A의 신선주기에서 과배란을 유도하지 않은 동결-융해 배아이식에 비해 다소 낮은 임신율과 착상률을 나타내었으며, Group-D에서는 통계적

으로 유의하게 낮은 임신율을 보였다 ($p<0.05$). 이 결과는 Mitwally 등이 과배란 시작일부터 hCG 투여일 까지의 누적 에스트라디올 농도가 평균의 표준편차 1 이하인 낮은 그룹과 1 이상인 높은 에스트라디올 농도의 그룹에서 낮은 임신율을 보인 것과 유사한 것으로 생각된다. 또한, 이들은 높은 농도의 에스트라디올은 젊은 여성 보다는 나이가 많은 여성일수록 자궁내막의 착상 환경에 좋지 않은 영향을 미친다고 보고하였으며,[18] 나이가 많은 환자 군에서 착상 환경에 적정한 에스트라디올 농도는 젊은 여성 군 보다 그 범위가 좁고 농도가 낮을 거라고 주장하였다.[19]

동결-융해 배아이식은 수정 후 발생한 잉여의 배아를 동결하여 다음 주기에 사용함으로써 누적 임신율을 올리고, 당 주기에 과배란 증후군이나 환자의 건강상태 이상 등으로 인해 배아이식이 불가능한 경우 이용할 수 있는 효과적인 보조생식술 방법 중의 하나이다.[20] 과거 동결-융해 배아이식의 임신율이 동결-융해 과정에 발생하는 배아의 손상으로 인하여 신선주기 배아이식에 비해 낮은 것으로 보고되었다.[21] 그러나, 근래에 동결 및 융해 방법의 개선 노력으로 신선주기 배아이식에 못지 않은 높은 임신 성공율을 보이고 있으며, 최 등은 동결-융해 배아이식이 고령 환자들 (38세 이상)에서 효과적으로 임신율과 착상률을 높일 수 있다고 보고하였다.[22] 이는 과배란 유도에 따른 자궁의 착상 환경변화가 고령 환자들에서 임신율과 착상률을 저하시키는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 동결-융해 배아이식 군에서 이식된 배아가 신선주기에서 이식된 배아보다 평균적으로 상태가 좋지 않음에도 불구하고, 유사한 임상 결과를 보이는 것은 배아의 상태뿐만 아니라 과배란 유도에 따른 자궁내막의 착상 환경도 시험관아기 시술 성공률에 중요한 인자로 작용함을 시사하고 있다.

결론적으로 본 연구에서는 나이가 젊은 35세 미만의 여성 환자의 경우는 에스트라디올 농도가 다소 높아도 시험관아기 시술의 임상 결과에 큰 영향을 미치지 않으나, 나이가 많은 35세 이상의 여성일 경우에는 과배란 유도에 의해 과도하게 높은 에스트라디올 농도를 나타내면 배아를 동결하여 다음 주기에 이용하는 것이 난소 과자극 증후군 발생의 위험성도 줄이고 보다 높은 임신율을 기대할 수 있는 선택이라 사료된다. 특히, 고령의 환자에서 성공적인 시험관아기 시술 결과를 기대하기 위해서는 최적의 배아 착상 환경을 유지할 수 있는 자궁내막의 적정한 에스트라디올 농도를 유지할 수 있는 과배란 유도 방법을 적용하기 위한 노력이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ma W, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 2963-8.
2. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high estradiol concentrations in high and normal responder patients. Hum Reprod 1995; 10: 2432-7.
3. Wang H, Tranguch S, Xie H, Hanley G, Das SK, Dey SK. Variation in commercial rodent diets induces disparate molecular and physiological changes in the mouse uterus. Proc Natl Acad Sci 2005; 102: 9960-65.
4. 송행석. 자궁 내 배아 착상 환경에 대한 이해. 대한불임학회지 2006; 33: 139-48.
5. Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, Jones HW, Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. Hum Reprod 1999; 14: 787-92.
6. Jones HW, Jr, Acosta A, Andrew MC, Garcia JE, Jones GS, Mantzavinos T, et al. The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization. Fertil Steril 1983; 40: 317-21.
7. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. Hum Reprod 2004; 11: 2446-53.
8. Chen C-H, Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puscheck E, et al. Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in in vitro fertilization cycles after embryo

transfer on day 3 or day 5. Fertil Steril 2003; 80: 75-9.
9. Forman R, Fries N, Testart J, Belasisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. Fertil Steril 1988; 49: 118-22.
10. Sharara FI, McClamrock HD. High estradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome. Feril Steril 1999; 72: 401-5.
11. Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett R, Keefe DL. Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2004; 81: 1707-9.
12. Levi AJ, Drews MR, Bergh PA, Miler BT, Scott RT Jr. Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2001; 76: 670-4.
13. Ng EHY, Yeung WSB, Lau EYL, So WWK, Ho PC. High serum oestradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. Hum Reprod 2000; 15: 250-5.
14. Schalkoff ME, Oskowitz SP, Powers RD. A multifactorial analysis of the pregnancy outcome in a successful cryopreservation program. Fertil Steril 1993; 59: 1070-4.
15. Makkar G, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Reduced expression of interleukin-11 and interleukin-6 in the periimplantation endometrium of excessive ovarian responders during in vitro fertilization treatment. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3181-8.
16. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. Hum Reprod 2004; 19: 2446-53.
17. Papageorgiou T, Guivert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, et al. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. Hum Reprod 2002; 17: 2846-50.
18. Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, Sullivan MW, Batt RE, Yeh J. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2006; 86: 588-96.
19. Arslan M, Bocca S, Arslan EO, Duran H, Oehninger S. Cumulative exposure to high estradiol levels during the follicular phase of IVF cycles negatively affects implantation. J Assist Reprod Genet 2007; 24: 111-17.
20. Frederick JL, Ord T, Kettel LM, Stone SC, Balmaceda JP, Asch RH. Successful pregnancy outcome after cryopreservation of all fresh embryos with subsequent transfer into an unstimulated cycle. Fertil Steril 1995; 64: 987-90.
21. Vyjayanthi S, Tang T, Fattah A, Deivanayagam M, Bardis N, Balen AH. Elective cryopreservation of embryos at the pronucleate stage in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome may affect the overall pregnancy rate. Fertil Steril 2006; 86: 1773-5.
22. 최수진, 이선희, 송인옥, 궁미경, 강인수, 전진현. 고령 환자와 신선주기 배아이식에서 임신에 실패한 환자에서 동결-융해 배아이식의 효용성. 대한불임학회지 2006; 33: 237-43.

= 국문초록 =

목 적: 본 연구에서는 과배란 유도과정에서 나타나는 고농도의 에스트라디올이 임상 결과에 미치는 영향을 알아보기 위해, 신선주기 배아이식과 동결-융해 배아이식의 임신율, 착상률과 분만율을 살펴보았다.

연구방법: 2003년부터 2005년까지 제일병원 아이소망센터를 내원한 불임 환자에서 신선주기 배아이식 1,565주기와 동결-융해 배아이식 670주기를 대상으로 조사하였다. 과배란 유도 시 hCG 투여 당일 에스트라디올 농도에 따라 일차적으로 네 그룹으로 (A: 1,000~2,000 pg/ml, B: 2,000~3,000 pg/ml, C: 3,000~4,000 pg/ml, D: 4,000 pg/ml 이상) 구분하였으며, 이차적으로 환자의 나이에 따라 35세 미만인 군과 이상인 군에서 각각의 임신율, 착상률과 분만율을 통계적으로 분석하였다.

결 과: 전체적으로 신선주기 배아이식과 동결-융해 배아이식에서의 임신율, 착상률 및 분만율에는 유의한 차이가 없었다. 그리고 35세 미만인 환자들에서도 에스트라디올 농도에 따른 각 군에서의 신선주기와 동결-융해 배아이식의 임상결과에는 차이가 없었다. 그러나 35세 이상의 환자들에서는 에스트라디올 농도가 높은 Group-D에서 동결-융해 배아이식의 임신율이 신선주기 배아이식에서보다 유의하게 높게 나타났다 (51.3% vs 25.0%, $p<0.05$).

결 론: 결론적으로 나이가 많은 환자에서 과배란 유도에 의해 과도하게 높아진 고농도의 에스트라디올은 자궁내막의 착상 환경과 임상 결과에 좋지 않은 영향을 줄 수 있으므로, 이러한 경우 당 주기에 이식하는 신선주기 배아이식보다는 동결-융해 배아이식을 시도하는 것이 높은 임신율을 기대할 수 있는 방법으로 사료된다.

중심단어: 에스트라디올 농도, 과배란 유도, 동결-융해 배아이식, 착상 환경, 임신율