

## 체외수정시술 환자에서 황체기 보강 시 근주 투여와 경구 투여의 연속적 이용

분당서울대학교병원 산부인과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>2</sup>

김상돈<sup>1</sup> · 지병철<sup>1,2\*</sup> · 이정렬<sup>1</sup> · 서창석<sup>1,2</sup> · 김석현<sup>2</sup> · 문신용<sup>2</sup>

### Sequential use of Intramuscular and Oral Progesterone for Luteal Phase Support in in vitro Fertilization

Sang Don Kim<sup>1</sup>, Byung Chul Jee<sup>1,2\*</sup>, Jung Ryeol Lee<sup>1</sup>, Chang Suk Suh<sup>1,2</sup>,  
Seok Hyun Kim<sup>2</sup>, Shin Yong Moon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Bundang Hospital,

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University

**Objectives:** The aim of this study was to assess appropriate time to convert intramuscular progesterone support to oral administration for luteal phase support in in vitro fertilization (IVF).

**Methods:** Seventy-six cycles of IVF in which fetal heart beat was identified after treatment were included. Patients underwent controlled ovarian hyperstimulation with GnRH agonist long protocol (n=7) or GnRH antagonist protocol (n=66). Cryopreserved embryo transfer was performed in three cycles. Luteal support was initiated by daily intramuscular injection of progesterone, and after confirmation of fetal heart beat, converted to oral micronized progesterone (Utrogestan, Laboratoires Besins International, France) 300 mg daily before or after 8 gestational weeks. The oral progesterone was continued for 11 weeks.

**Results:** Overall clinical abortion rate was 3.9% (3/76) and mean time to conversion was 8<sup>+4</sup> gestational weeks (46±5.8 days after oocytes retrieval). The abortion rate was 5.6% (1/17) and 3.4% (2/59) in patients with conversion before 7 weeks and after 8 weeks, respectively, which were not statistically significant (p=0.678). The miscarriages were occurred at 9<sup>+4</sup> weeks, 11<sup>+3</sup> weeks and 11<sup>+4</sup> weeks.

**Conclusion:** Sequential luteal support using intramuscular and oral progesterone yields a relatively low clinical abortion rate. If fetal heart beat confirmed, sequential regimen appears to be safe and convenient method to reduce patients' discomfort induced by multiple injections.

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(1): 41-48.]

**Key Words:** Luteal phase support, Oral progesterone, In vitro fertilization

배란이 이루어진 후 배란이 된 난포는 황체로 변환이 되고 황체에서는 에스트로겐, 프로게스테론 등의 스테로이드 호르몬이 분비된다. 이 스테로이

드 호르몬들은 임신 초기에 임신을 유지하는데 중요한 역할을 하는데, 배란된 난자가 수정이 되어 착상에 이르는 경우 배아에서는 인간융모막성선자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG)이 분비되어 황체의 유지와 스테로이드 호르몬의 분비를 돕는다.<sup>1</sup>

임신 초기에 황체를 제거하는 경우 임신이 지속

주관책임자: Byung Chul Jee, M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi, Bundang, Seongnam, Gyeonggi 463-707, Korea.

Tel: 82-31-787-7254, Fax: 82-31-787-4054

e-mail: blasto@snuh.org

되지 못하고 유산이 되는데, 황체기 보강은 임신 초기에 착상 과정을 돕기 위해 외인성 스테로이드 호르몬을 투여하는 것으로 자연 임신에서 황체의 기능이 부족한 경우 그 기능을 보강하기 위해 시행되었으나 체외수정시술에서 그 필요성이 더욱 대두되었다.<sup>2,3</sup>

일반적으로 황체기 보강에는 프로게스테론, 에스트로겐, hCG 등이 단독 또는 병합되어 사용되고 있으나, 투여하는 스테로이드 호르몬의 종류와 용법, 기간 등에 대해서는 아직 결론적인 합의가 없이 현재도 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 황체기 보강에서 가장 중요한 스테로이드 호르몬은 프로게스테론이며 많은 연구에서 프로게스테론 단독 용법이 황체기 보강법으로 가장 적절한 것으로 보고되고 있다.<sup>4,5</sup>

프로게스테론은 자궁 내막의 형성 및 발달에 중요한 호르몬으로 정상적인 착상과 임신 유지에 필수적이다. 황체기중 프로게스테론의 유일한 분비원은 황체인데, 임신이 성립되는 경우 황체는 지속적으로 프로게스테론을 분비하고, 임신이 지속되면서 이 기능은 태반의 영양막으로 옮겨지게 된다. 또한 프로게스테론은 cytokine 합성과 자연살해세포의 기능에 영향을 미침으로써 면역체계에도 작용을 하는데 프로게스테론이 결핍될 경우 태아-모체 면역 조절에 이상을 초래하게 된다.<sup>6,7</sup>

황체기 보강을 위해 프로게스테론을 투여하는 방법으로는 근주, 경질, 경구 투여의 세 가지 방법이 사용되고 있는데 근주 방법은 경질 및 경구 방법에 비하여 침습적이고 주사로 인한 부작용의 가능성이 있으며, 투여 기간 동안 매일 내원해야 하는 불편함이 있다. 근주 방법과 경질 투여법의 효과를 비교한 여러 연구가 있었으나 일부에서는 근주 방법이 더 효과적인 것으로 나타난 반면, 일부에서는 두 가지 방법이 효과에 있어 차이가 없는 것으로 나타나 경질 투여법의 효용성에 대해서는 아직 결론짓기 어렵다.<sup>8-15</sup>

경질 투여와는 다르게 경구로 투여하는 경우 프로게스테론이 간에서 대사되기 때문에 일차 통과

효과에 의해 생체이용률이 저하되고 비정상적인 흡수를 보일 가능성이 있다.<sup>16</sup> 그러나 임상적으로는 프로게스테론을 근주로 투여한 경우와 경구로 투여한 경우에 임신율과 착상율에 큰 차이가 없다는 보고도 있다.<sup>17,18</sup>

경구 투여법은 근주 및 경질 투여법에 비하여 편리하며 환자 순응도가 높아 효과적인 황체기 보강법이다. 본 센터에서는 임신 초기에 태아 심박동이 확인되면 황체기 프로게스테론 보강을 근주 투여에서 경구 투여로 전환하는 방법을 사용하고 있는데 이러한 전환법의 임상적 성적을 후향적으로 알아보고 6~7주 사이에 경구 투여로 전환한 경우와 8~10주 사이에 전환한 경우를 비교 분석하여 프로게스테론을 경구로 전환하는 적절한 시기를 알아보고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2003년 9월부터 2009년 6월까지 분당서울대학교 병원에서 시행한 체외수정시술주기 중 배아 이식 후 자궁내 임신낭 및 태아 심박동이 확인된 경우 황체기 보강을 근주에서 경구 투여로 전환한 76주기를 대상으로 하였다. 대상 주기에서 6~7주 사이에 경구 투여로 전환한 경우 (n=17)와 8~10주 사이에 전환한 경우 (n=59)의 두 군으로 나누어 비교 분석하였다. 임신이 되지 않은 경우와 전환 시점이전에 유산된 경우는 전환법의 효용성을 논할 수 없으므로 본 연구대상에서 제외시켰다.

### 2. 과배란유도, 체외수정시술 및 황체기 보강

과배란유도는 gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist long protocol (n=7) 또는 GnRH antagonist protocol (n=66)을 이용하였으며 3주기에서는 냉동배아 이식을 시행하였다. 과배란유도 및 체외수정시술은 저자들의 이전 연구에서 시행된 방법과 같다.<sup>19</sup> 체외수정시술주기를 시작하기 전 난포기 초기에 환자의 혈액을 채취하여 기저 혈중 난포

자극호르몬 농도를 측정하였다. GnRH agonist long protocol에서는 뇌하수체 억제제를 위해 triptorelin 0.1 mg (Decapeptyl, Ferring, Denmark)을 생리주기 21일째부터 매일 피하주사하였고, GnRH antagonist protocol에서는 우성난포의 크기가 14 mm에 도달한 날로부터 cetrotexil 0.25 mg (Cetrotide, Serono, Switzerland)을 매일 피하주사하였다. 외인성 성선자극호르몬의 용량은 난소 반응에 따라 증감하였으며, 우성난포의 크기가 18 mm 이상인 경우 urinary hCG (Profasi) 10,000 IU를 근주 또는 recombinant hCG (Ovidrel) 250 µg을 피하주사하여 배란을 유도하였다. hCG 투여일에 혈중 에스트라디올 농도를 측정하여 난소 반응을 확인하였으며, hCG 투여 후 36시간 후에 난자 채취를 시행하였다.

난자 채취 후 배아 발달에 따라 3일째 또는 5일째에 자궁 내 배아 이식을 시행하였으며, 배아 이식일에 질식 초음파로 자궁 내막 두께를 측정하였다.

황체기 보강은 난자 채취일부터 매일 progestin

oil 50 mg을 근주하고 임신이 되지 않은 경우와 유산된 경우에는 근주 투여를 중단하였다. 임신이 지속되어 태아 심박동이 확인된 경우에는 경구로 전환하여 micronized progesterone (Utrogestan, Laboratoires Besins International, France) 300 mg을 매일 투여하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 PASW Statistics V 17 (SPSS inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 시행하였다. 양 군의 평균값의 비교를 위해 Kolmogorov-Smirnov Z-test를 시행하였으며, 분율의 비교를 위해 Fisher's exact test를 시행하였고,  $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

대상군 전체의 유산율은 3.9% (3/76)이었으며, 경구 투여로 전환 시의 임신 주수는 평균 8주 4일

**Table 1.** Clinical characteristics and IVF outcome of study subjects

	Conversion of IM to oral progesterone		p-value
	Before 8 wks	After 8 wks	
N	17	59	
Age (yrs)	33.1±2.5	33.1±3.5	.829
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±2.8	22.0±2.9	.564
Basal serum FSH (mIU/mL)	4.5±0.1	6.0±6.8	.466
No. of IVF trial	1.7±1.0	1.4±0.7	.998
No. of retrieved oocytes	11.9±5.7	9.1±5.5	.262
Serum E <sub>2</sub> level on hCG triggering day (pg/mL)	1727.9±809.1	1327.3±779.2	.748
Endometrial thickness on embryo transfer day (mm)	10.5±2.5	10.4±2.3	.998
No. of transferred embryos	2.8±0.4	2.8±0.6	1.000
Clinical abortion	1 (5.9%)	2 (3.4%)	.538
Ongoing pregnancy	16 (94.1%)	57 (96.6%)	

Values are given as mean ± SD

Sang Don Kim. Sequential use of Intramuscular and Oral Progesterone for Luteal Phase Support in in vitro Fertilization. Korean J Reprod Med 2010.

(난자 채취일로부터  $46 \pm 5.8$ 일)이었고, 평균 임신 11주 1일 (난자 채취일로부터  $64 \pm 6.0$ 일)까지 황체기 보강을 시행하였다.

황체기 보강을 임신 6~7주 사이에 경구 투여로 전환한 17주기 중에서 1례의 자연유산이 확인되었으며 유산 시 주수는 9주 4일이었다. 8주 이후에 경구 투여로 전환한 59주기 중에서는 2례의 자연유산이 확인되었으며 (11주 3일, 11주 4일), 두 군의 자연유산율은 각각 5.6%와 3.4%로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.678$ ). 두 군의 임상적 특징 및 체외수정시술 결과는 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 대상이 된 76주기 중 단태임신은 53례, 쌍태임신이 19례, 삼태임신이 4례이었으며, 3례의 유산은 모두 쌍태임신으로 쌍태 모두 유산이 되었다.

## 고 찰

본 연구에서 체외수정시술 환자의 프로게스테론 황체기 보강을 임신 초기에 근주 투여에서 경구 투여로 전환 시 8주 이전에 전환한 경우와 8주 이후에 전환한 경우 자연유산율 및 체외수정시술 결과에서 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

황체기 보강을 근주로 시행하는 경우 일반적으로 50 mg의 progesterone을 매일 투여하는데 Pritts 등은 25~100 mg의 용량을 투여하는 경우 투여 용량에 따라 체외수정시술 결과에는 유의한 차이가 없음을 보고하였다.<sup>8</sup> 본 센터에서도 황체기 보강을 근주로 시행하는 경우 50 mg의 progest in oil을 투여하고 있다.

황체기 보강의 근주 방법은 주사를 위해 매일 내원해야 하는 불편함이 있으며, 주사 시 통증을 수반하고, 주사 부위에 염증 및 발진을 일으키거나 농양을 형성하는 경우도 있어 환자로 하여금 지속적인 치료를 꺼리게 하는 경향이 있다.<sup>10,20,21</sup> 또한, 황체기 보강을 위해 프로게스테론을 근주로 투여 받은 환자에서 급성 호산구성 폐렴 (acute eosinophilic

pneumonia)이 발생한 증례가 있는데, 이러한 부작용은 비교적 건강한 젊은 여성에서도 심각한 결과를 초래할 수 있다.<sup>22,23</sup>

이와 같은 근주 방법의 불편함 및 부작용을 줄이기 위해 인해 주사의 횟수를 줄이거나 경질 및 경구 방법 등 다른 경로를 이용하여 프로게스테론을 투여하는 방법이 시도되고 있는데, 본 센터에서는 체외수정시술 시 임신 초기에 근주 방법으로 프로게스테론을 투여하다가 임신이 확인되면 적절한 시기에 경구 투여로 바꾸고 있다.

체외수정시술 시 과배란유도에서 전통적으로 GnRH agonist가 사용되고 있는데, 뇌하수체 억제제를 위해 GnRH agonist를 투여하는 경우 비교적 긴 기간 동안 사용하기 때문에 투여 후 2~3주 후까지도 뇌하수체의 기능이 완전히 회복되지 않아 황체 기능의 저하로 인한 프로게스테론의 분비 감소를 초래할 수 있다. 이에 따라 체외수정시술 시 GnRH agonist를 사용하는 경우 황체기 보강이 필수적으로 생각되고 있다.<sup>24,25</sup> 이에 반하여 최근 많이 사용되고 있는 GnRH antagonist의 경우 투여 기간이 짧고 작용 기간이 짧기 때문에 황체에 미치는 영향 및 황체기 보강의 필요성은 확실치 않다.<sup>1</sup> 그러나 GnRH antagonist를 사용한 체외수정시술주기에서도 황체 기능의 저하 및 프로게스테론 분비의 감소의 증거가 보고되고 있어 GnRH antagonist를 사용하는 경우에도 황체기 보강을 시행하는 것이 유리할 것으로 생각된다.<sup>26</sup> 본 연구의 대상군에서는 GnRH agonist 및 antagonist의 사용 여부에 따라 경구 투여 전환 시기에 따른 결과에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

프로게스테론을 경구로 투여하는 경우 간에서의 일차 통과 효과 때문에 체내에서의 효용성에 의문이 제기되어 왔다. 그러나 경구 투여법은 근주 방법과 유사한 임신율을 보이며,<sup>17,18,27</sup> 경질 투여법과의 비교에서도 임신율 및 유산율에서 유의한 차이를 보이지 않아 일차 통과 효과는 실제적으로 체외수정시술의 결과에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.<sup>28~31</sup> 또한 경질 투여법은 질 분비물

또는 자극감 등의 불편감을 동반하며, 특히 capsule 및 좌약 제형의 경우 삽입 시의 통증 및 질 밖으로의 탈출, 성교 시 불편감이 있어 경구 투여법에 비하여 순응도가 더 낮은 것으로 나타났다.<sup>32,33</sup> 경구 투여법은 근주 및 경질 투여법과 비교하여 유사한 효과를 나타내면서 우수한 환자 순응도를 보이는 바 효과적인 황체기 보강법으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

임신이 지속되면 황체에서 주로 이루어지던 스테로이드 호르몬의 분비가 태반으로 옮겨지게 되는데, 태반에서의 스테로이드 합성은 일반적으로 임신 5주경에 시작되는 것으로 알려져 있다.<sup>34</sup> 태반에서의 스테로이드 합성이 증가됨에 따라 황체의 기능은 점차 줄어들게 되는데, 황체를 유지하는 난소 혈관의 발달은 임신 5주경에 최대가 되고 이후 11주 까지 점차적으로 감소하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>35</sup> 이러한 황체의 기능적, 생리적 변화는 황체기 보강의 기간을 결정하는 근거가 되는데, 385명의 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 hCG 투여일, 난자 채취일, 배아 이식일에 황체기 보강을 시작한 경우 임신율에 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>36</sup> 본 센터에서는 난자 채취일 부터 황체기 보강을 시작하고 있으며 본 연구의 대상 역시 난자 채취일부터 황체기 보강을 시작하였다. 황체기 보강의 지속 기간 또한 체외수정시술 기관에 따라, 시행하는 의사의 판단과 방침에 따라 많은 다양성을 보이는데, 일반적으로 임신 12주 이후에는 잘 시행하지 않는다. Anderson 등은 303명의 환자를 대상으로 한 후향적 무작위 연구에서 배아 이식일부터 14일간 황체기 보강을 시행한 후 혈중 hCG 농도를 측정하여 임신을 확인하였는데, 이후 3주간 황체기 보강을 유지한 군과 임신 확인 후 황체기 보강을 중단한 군에서 유산율 및 출산율에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보고하였다.<sup>37</sup> 이는 임신 초기에 황체기 보강을 연장하는 것이 유산율과 출산율에 미치는 영향이 없음을 보고한 첫 번째 연구로, hCG 검사로 임신이 확인되면 황체기 보강을 중단할 수 있음을 보였다. 이 외에도 최근 황체기 보강

의 기간을 줄이려는 시도가 많이 이루어지고 있으나, 황체기 보강의 지속 기간에 대해서는 아직 합의된 의견이 없는 바 지금까지의 결론으로는 황체기 보강을 어느 정도 유지하는 것이 환자에게 보다 유리할 것으로 생각되며, 추후 황체기 보강의 적절한 지속 기간에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 대상군에서는 평균적으로 임신 11주 1일 (난자 채취일로부터  $64 \pm 6.0$ 일 후)까지 황체기 보강을 시행하였다.

임신 제 1분기의 유산율은 임상적으로 임신이 확인된 경우의 12~15%로 알려져 있는데, Tong 등은 심박동이 확인된 이후에는 임신 주수의 증가에 따라 유산율이 0.5~9.4%로 감소하는 것으로 보고하였다.<sup>38~40</sup> 본 연구에서 태아 심박동의 확인 이후 임신 8주 이전에 황체기 보강을 경구로 전환한 경우와 8주 이후에 전환한 경우의 유산율은 각각 5.9%와 3.4%이었으며, 같은 기간 동안 당 센터에서 체외수정시술을 시행한 후 임신이 확인된 환자의 유산율은 14.0%이었다 (18/129).

결론적으로 본 연구에서 체외수정시술 후 황체기 보강을 시행하는 경우 태아 심박동이 확인된 이후에 근주 투여를 경구 투여로 전환하는 방법은 비교적 낮은 유산율을 보임을 확인하였으며, 특히 8주 이전에 전환하는 것도 주사로 인한 환자의 불편감을 줄일 수 있어 유용한 방법이라 사료된다. 경구 전환법의 유용성을 좀더 확인하기 위하여 근주 방법만을 계속 사용한 군과 비교하는 연구 또는 근주 투여 시기를 단축시키는 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77: 318-23.
2. Csapo AI, Pulkkinen MO, Kaihola HL. The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 985-9.
3. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant

- patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 759-65.
4. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 581-90.
  5. Aboulghar M. Luteal support in reproduction: when, what and how? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Jun; 21: 279-84.
  6. Bergeron C. Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 1: 119-28.
  7. Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 27-35.
  8. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 2287-99.
  9. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004830.
  10. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. A randomized study comparing crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization/embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2001; 76: 1144-9.
  11. Anserini P, Costa M, Remorgida V, Sarli R, Guglielminetti E, Ragni N. Luteal phase support in assisted reproductive cycles using either vaginal (crinone 8%) or intramuscular (prontogest) progesterone: results of a prospective randomized study. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 297-301.
  12. Abate A, Perino M, Abate FG, Brigandi A, Costabile L, Manti F. Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. A comparative randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26: 203-6.
  13. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein MD. Comparison of crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: interim analysis of a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 89: 458-67.
  14. Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, et al. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open label, prospective IVF clinical trial using a combination of menopur and bravelle. *Fertil Steril* 2009; 91: 1012-7.
  15. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; 92: 163-9.
  16. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008; 89: 749-58.
  17. Iwase A, Ando H, Toda S, Ishimatsu S, Harata T, Kurotsuchi S, et al. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 319-24.
  18. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999; 71: 614-8.
  19. Lee JR, Kim SH, Kim SM, Jee BC, Ku SY, Suh CS, et al. Follicular fluid anti-Müllerian hormone and inhibin B concentrations: comparison between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 860-7.
  20. Costabile L, Gerli S, Manna C, Rossetti D, Di Renzo GC, Unfer V. A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2001; 76: 394-6.
  21. Lightman A, Kol S, Itskovitz-Eldor J. A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 2596-9.
  22. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* 2004; 19: 1806-10.
  23. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 472-5.
  24. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* 1992; 7: 1225-9.

25. Smits J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. A prospective randomized study on estradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG-induced superovulation. *Hum Reprod* 1993; 8: 40-5.
26. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4186-92.
27. Buvat J, Marcolin G, Guittard C, Herbaut JC, Louvet AL, Dehaene JL. Luteal support after luteinizing hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization: superiority of human chorionic gonadotropin over oral progesterone. *Fertil Steril* 1990; 53: 490-4.
28. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Prada Y, et al. Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod* 1996; 11: 2085-9.
29. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 416-20.
30. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999; 14: 1944-8.
31. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 Suppl 1: 68-72.
32. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, et al. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 48-52.
33. Ng EH, Miao B, Cheung W, Ho PC. A randomised comparison of side effects and patient inconvenience of two vaginal progesterone formulations used for luteal support in in vitro fertilisation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 50-4.
34. Scott R, Navot D, Liu HC, Rosenwaks Z. A human in vivo model for the luteoplacental shift. *Fertil Steril* 1991; 56: 481-4.
35. Järvelä IY, Ruokonen A, Tekay A. Effect of rising hCG levels on the human corpus luteum during early pregnancy. *Hum Reprod* 2008; 23: 2775-81.
36. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 905-8.
37. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Højgaard A, et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 357-61.
38. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65: 503-9.
39. Elish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11: 406-12.
40. Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezel M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 710-4.

## = 국문초록 =

**목적:** 체외수정시술 시 황체기 보강은 근주, 경질, 경구 등의 다양한 방법으로 이루어지고 있는데, 경구 투여법은 환자의 순응도가 높고 비교적 안전한 방법이다. 본 연구에서는 황체기 보강을 근주로 시작하여 경구 투여로 전환하는 방법의 효용성과 전환 시기에 따른 결과를 비교 분석하고자 하였다.

**연구방법:** 2003년 9월부터 2009년 6월까지 분당서울대학교병원에서 체외수정시술을 시행받은 환자에서 배아 이식 후 태아 심박동까지 확인된 76주기를 대상으로 하였다. 과배란유도는 GnRH agonist long protocol (n=7) 또는 GnRH antagonist protocol (n=66)을 이용하였으며 3주기에서는 냉동배아 이식을 시행하였다. 황체기 보강을 위하여 난자 채취일부터 매일 progest in oil 50 mg을 근주하였고, 태아 심박동이 확인된 후 임신 6~7주 (n=17) 또는 8주 이후 (n=59)에 micronized progesterone (Utrogestan, Laboratoires Besins International, France) 300 mg을 매일 경구로 투여하였다.

**결과:** 대상군 전체의 유산율은 3.9% (3/76)이었으며, 경구 투여 전환시의 임신 주수는 평균 8주 4일 (난자 채취일로부터  $46 \pm 5.8$ 일)이었다. 황체기 보강을 임신 6~7주 사이에 경구 투여로 전환한 17주기 중에서 1례의 자연유산이 확인되었으며 유산 시 주수는 9주 4일이었다. 8주 이후에 경구 투여로 전환한 59주기 중에서는 2례의 자연유산이 확인되었으며 (11주 3일, 11주 4일), 두 군의 자연유산율은 각각 5.6%와 3.4%로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.678$ ).

**결론:** 체외수정시술 후 황체기 보강을 시행하는 경우 태아 심박동이 확인된 이후에 근주 투여를 경구 투여로 전환하는 방법은 비교적 낮은 유산율을 보임을 확인하였으며, 특히 8주 이전에 전환하는 것도 유용한 방법이라 사료된다.

**중심단어:** 황체기 보강, 경구 프로게스테론, 체외수정시술