大韓不妊學會雜誌: 第21卷 第3號 1994
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 21, No. 3, 1994, 12

체외수정 시술시 과배란 유도에서 Luteal Phase Support에 Human Chorionic Gonadotropin과 Progesterone의 효용성에 관한 비교 연구

중앙대학교 의과대학 산부인과학교실

나오순 · 이상훈 · 배도환

A Comparative Study on Clinical Effectiveness of Human Chorionic Gonadotropin and Progesterone on Luteal Support in Controlled Ovarian Hyperstimulation for IVF

O Soon Nah, Sang Hoon Lee and Do Whan Bae

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, ChungAng University Hospital

=Abstract=

This study was conducted to compare the endocrine milieu, and pregnancy rates in In Vitro Fertilization and Embryo Transfer(IVF-ET) program employing combined with gonadotropin releasing hormone agonist(GnRH-a) and pergonal(LH 75IU+FSH 75IU) when either human chorionic gonadotropin(HCG) or progesterone were used for luteal phase support.

A total number of 40 IVF-ET treatment cycles were prospectively studied. Ovarian hyperstimulation method was modified ultrashort protocol using GnRH-a. All patients started Decapeptyl at menstrual cycle day #2, and HMG was started at #3 days. When leading follicle was ≧18mm or at least two follicles were ≧14mm in diameter, HCG 10000IU intramuscularly was injected. After 36 hours HCG administration, oocytes were retrieved as usual guided by transvaginal ultrasound. Embryo were transfered 36-48 hours later.

The patient's cycles were prospectively randomized to receive HCG(20cycles) or Progesterone (20cycles) for luteal support. The progesterone group received 25mg IM starting from the day of ET. The HCG group received 1500IU IM. on days 0, +2, +5 after ET.

Estadiol(E_2) and Progesterone(P_4) were measured on the day of oocyte aspiration, ET day, and every 6 days thereafter.

Results were follows as;

1. Estradiol, progesterone and LH levels on the day of HCG trigger, retrieved oocytes and number of transfered embryo were not significantly different in both groups.
2. On the day of aspiration and embryo transfered day, E_2, P_4 level were significantly higher in progesterone group than HCG group($p<0.01$).
3. E_2, P_4 level on 6 days after ET were significantly higher in progesterone group than HCG group($p<0.01$). But, P_4/E_2 ratio was not different in both groups.
4. E_2, P_4 level 12 days after ET were decreased abruptly in both groups and higher hormonal level appeared in HCG group($P<0.01$).
5. The total pregnancy rate in the HCG group was 40%(8/20) and in the progesterone group 15%(3/20).

6. Comparing the pregnant and nonpregnant cases progesterone group was not different the hormonal status. In HCG group, pregnant cases appeared in higher P_4, P_4/E_2 ratio than nonpregnanct cases($P<0.01$).

서 론

최근 기초 생식 생리학의 발전과 더불어 불임 시술의 성공율이 높아지고 있다. 초기의 체외 수정 시술에 있어서 낮은 성공율을 극복하기 위하여 자궁 내막의 성숙 발달과 난자의 성숙도를 일치시키려는 많은 노력을 해왔다.

난자 성숙도와 자궁 내막 발달을 일치시켜 임신율을 증가시키기 위해서는 적당한 황체기의 유지가 필요한데 이를 위해서는 혈청내에 일정한 프로제스테론이 유지되어야 한다.

체외 수정 시술 환자에서 황체기 결함의 원인은 과배란 유도에 의한 혈청내 과다한 Estradiol(E_2)와 Progesterone(P_4)농도의 불균형, 배란 유도제의 Luteolytic effect, 난자채취시 과립막 세포의 소실 등으로 생각되고 있다.

체외 수정 시술시 과배란 유도를 한 경우에는 많은 난포의 형성으로 자궁 내막의 탈락화에 역효과를 주는 E_2가 과다히 증가되므로 상대적으로 P_4의 결핍을 가져온다. 이런 P_4/E_2의 불균형을 막기 위해서 Progesterone in oil이 사용되어 왔다.

Olson 등(1984)은 성선 자극 호르몬으로 과배란 유도시 14%에서 황체기 결함이 있었다고 보고하였다. 이런 황체기 결함은 Luteinizing hormone(LH) surge가 일어날 때 혈중 Prolactin치도 증가하여 난소에서 황체화 호르몬 수용체를 차단하거나 황체기에 황체에서 스테로이드 합성을 직접적으로 저해하고, 또한 황체기에 성선 자극 호르몬 자체에 의해서 E_2가 상승되어 자궁 내막 발달에 유해한 영향을 주기 때문이다.

Knobil(1980년)에 의해 Gonadotropin releasing hormone agonist(GnRH-a)에 의한 성선 자극 호르몬의 분비가 정립된 이래 체외 수정 시술시 과배란 유도에 이용되어 왔으나 GnRH-a의 Luteolytic effect에 대한 부작용도 거론되고 있다. 과배란 유도를 하기 위해 GnRH-a를 지속적으로 투여시 난포기 동안 난포 자극 호르몬의 감소로 난포기는 길어지고 황체기에 황체화 호르몬 수용체의 감소를 가져와 난포막 세포에서의 황체화 호르몬 형성능력의 감소를 초래하여 황체기가 부적절해짐으로써 배아 착상을 방해하는 것으로 생각된다.

GnRH-a를 Ultrashort protocol과 같이 초기 생리 2-4일에만 투여할 경우에도 Luteolysis기전을 가져오는지는 확실하지 않으나 초기 난포기에 GnRH-a투여 중단 후 황체화 호르몬의 급격한 감소로 황체 유지가 안되기 때문에 어떤 방법으로든 GnRH-a사용시 적절한 Luteal support가 필요하다.

체외 수정 시술시 과배란 유도로 발생한 황체기 결함의 치료로 프로제스테론의 투여는 비투여군보다 황체기의 호르몬 상태나 임신율 향상에 효과가 있다. HCG는 GnRH-a의 Luteolytic effect를 예방하여 황체기에는 LH와 같은 작용으로 황체유지와 함께 P_4의 분비를 증가시켜 황체기를 유지시켜 준다.

그러나 Luteal support를 위해 HCG나 포로제스테론중 어느 것이 더 효과적인지는 저자마다 일치된 의견을 보이지 않는다.

이에 본 저자는 체외 수정 시술에서 과배란 유도후 황체기 보강을 위해 HCG나 프로제스테론을 투여한 후 임상적인 결과 및 호르몬 상태를 비교하여 HCG의 Luteal support에 대한 임상적 유용성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

본원 불임크리닉에서 1994년 1월부터 1994년 8월까지 체외수정 시술하기 위해 등록된 환자 40명(40주기)을 대상으로 시술 후 luteal support를 위해서 무작위로 HCG나 Progesterone in oil을 투여하였다. 실험군으로 HCG를 20명(20주기)에서 투여하였으며 대조군으로는 프로제스테론을 투여한 군으로 20명(20주기)를 대상으로 하였다.

1. 과배란 방법

배란 유도는 GnRH-a 병합요법중 modified ultrashort protocol을 사용하여 배란 유도하였다. 즉 월경 시작 2, 3, 4일 오전 10시 30분에 GnRH-a(Decapeptyl, ICI Lab, Switzerland) 1mg을 3일간 피하 주사하였고 월경시작 3일째

부터 오후 6시 30분에 Pergonal(Serono Lab, Switzerland) 150 IU를 매일 근육 주사하였다.

체외 수정 시술 주기에서는 월경 시작 8일째부터 매일 오전 8시에 질식 초음파로 성장하는 난포의 최대 직경을 측정하였다.

우성 난포가 18.0mm이상이거나, 직경 14.0mm 이상인 난포가 2개이상 관찰되면 HCG(Profasi, Serono, Switzerland) 10000IU를 근육 주사하였다.

HCG투여 36시간 후에 질식 초음파하에서 난자 채취를 시행하였다.

2. 난자 채취

GnRH-a 주사 후 36시간에 질식초음파 촬영하에 질식초음파식으로 난포에서의 난자 채취를 시행하였다. 환자는 demerol, valium으로 정맥마취를 하였고 lidocaine으로 자궁경부의 국소마취를 시행하였다. 난자를 포함하고 있는 난포액을 2ml의 D-PBS를 넣어둔 난포액 수집통에 차례로 흡인하고, 그 직후 다시 2ml의 D-PBS를 사용하여 주사침안에 붙어있는 난자가 없도록 재확인하였다.

난포액과 D-PBS용액이 들어있는 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 배양접시에 옮긴 후 해부현미경으로 난자의 존재 여부를 확인하였고, 난자의 존재가 확인되면 역반사현미경으로 난자의 형태를 관찰하였다.

3. 난자의 배양

5차 증류수 1L에 Ham's F-10분말(Gibco # 430-1200), Penicillin G 0.075g, Streptomycin sulfate 0.075g, Calcium lactate 0.2452g, Sodium bicarbonate 2.1g을 넣고 pH 7.4, 삼투압은 280mOsm/l가 되도록하여 가압여과소독을 시행한 후 4℃ 냉장고에 보관하였다. 신생아 제대 혈청 농도가 수정배양액에서는 7.5%, 성장배양액에서는 15%가 되도록 혈청을 첨가하여 사용하였다. 배란 직전의 성숙 난자는 7.5% 신생아 제대 혈청을 함유한 Ham's F-10 배양액에서 4내지 6시간 추가배양하였다. 미성숙 난자는 Veeck 등의 방법을 이용하여 동일한 배양액내에서 23-35시간 추가배양하여 제 1 극체가 방출된 것을 확인하여 수정을 실시하였다.

4. 정자의 준비 및 수정

남편의 정액을 수정 3, 4시간 전에 무균적으로 채취하여 실온에서 30분간 방치하여 액화시킨 후 정자의 수, 운동성등을 관찰하고 기록하였다.

정자에 수정능력을 부여(capacitation)하기 위해 정액정량을 6ml의 80% 등장액 상층부에 옮기고 피펫을 사용하여 연속적인 밀도차를 형성시킨 후 2000rpm으로 30분간 원심분리를 시켰다. 상층액을 제거하고, 여기에 2ml 가량의 수정배양액(Ham's F-10+7.5% 신생아 제대혈청)을 추가후, 원심분리(1000rpm, 10분)를 되풀이하고 정자의 원침(pellet)을 만들었다. 여기에 0.5-1ml의 수정배양액을 정자의 원침이 흔들리지 않도록 서서히 추가한 후 5% CO_2, 37℃ 배양기내에 2시간동안 방치하여 운동성 정자가 상층액에 부유된 것을 확인한 후 상층액만 모아서 정자의 수와 운동성을 검사하였다.

그후 추가배양이 끝난 난자를 함유하고 있는 수정배양액 내의 정자의 농도가 5×10^6/ml가 되도록 수정시켰다. 수정 16-18시간 후에 15%의 신생아 제대혈청을 포함한 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼다.

5. 배아 이식

성장배양액으로 옮긴 직후 난자의 수정여부를 역반사현미경으로 관찰하였고, 수정 42-48시간 후에 난할을 관찰하였다. 난할이 확인된 배아는 Jones 등(1983)이 고안한 transfer catheter를 이용하여 자궁내 이식을 시행하였다. 배아 이식 후에는 최소한 6시간 안정시킨 후 귀가시켰다.

6. 황체기 지지(Luteal support)

Luteal support는 대조군으로 20명(20주기)에서 Progesterone in oil을 투여하였으며 실험군으로 20명(20주기)에서 HCG를 투여하였다.

프로제스테론 투여군은 배아 이식일부터 다음 월경 시작일까지 또는 임신이 된 경우 임신 12주까지 매일 Progesterone in oil 25mg을 근육 주사하였다.

HCG투여군은 배아 이식일과 배아 이식 후 2일, 5일(0, +2, +5) 오후 8시에 HCG 1500IU씩 총 3회 근육 주사하였다.

임신은 배아 이식 12일 째에 혈청 β-HCG를 측정하여 10이상일 때로 정의하였다. 두군 모두 혈청 P_4, E_2를 HCG투여 2일전, HCG투여일, 난자 채취일, 배아 이식일, 배아 이식일

로부터 +6, +12일에 측정하여 P_4/E_2비와 함께 호르몬 상태 및 임신율 등을 비교하였다.

결 과

환자의 평균 연령은 HCG군에서 32.4±7.8, 프로제스테론군에서 33.7±7.2세였으며 불임기간은 HCG군에서 4.2±3.6, 프로제스테론군에서 4.7±3.8년으로 두군간의 유의한 차이가 없었고, HCG투여일의 E_2, P_4, LH치는 HCG군에서 각각 1543.6±857.5, 0.9±0.3, 24.6±12.5였고 프로제스테론군에서는 1734.2± 864.4, 0.6±0.2, 26.3±19.6으로 역시 두군간의 유의한 차이가 없었다. 그러나 채취된 난자의 수는 HCG군에서 6.32±3.3개, 프로제스테론군이 7.4±5.1개, 배아의 수는 HCG군이 5.2±4.1개, 프로제스테론군이 6.4±4.3개로 유의한 차이는 없었으나 프로제스테론군에서 약간 난자와 배아의 수가 많은 경향이었다(표 1).

난자 채취일의 호르몬 상태는 HCG군에서 E_2가 763.2±342.8, P_4 2.96±1.83이었고 프로제스테론군에서는 E_2가 1437.9±423.6, P_4는 5.64±3.72로 프로제스테론군에서 의의있게 높았으며($p<0.01$), 배아 이식일의 E_2, P_4는 HCG군에서 각각 498.6±237.9, 18.4±12.4, 프로제스테론군에서는 각각 876.4±342.8, 38.1±32.6으로 역시 프로제스테론군에서 의의있게 높은 E_2, P_4치를 보였다($p<0.01$)(표 1).

배아 이식 6일에는 HCG군에서 E_2 983.4±328.4, P_4 35.7±23.8로 프로제스테론군의 E_2 1213.7±645.3, P_4 35.7±23.8보다 의의있게 낮았고($P<0.01$), P_4/E_2비는 HCG군이 0.036±

Table 1. Clinical parameter and outcomes in HCG and Progesterone group

	HCG	Progesterone
No. of pts(cycles)	20(20)	20(20)
Age of pts	32.4±7.8	33.7±7.2
Duration of infertility	4.2±3.6	4.7±3.8
E_2 on HCG trigger day	1543.6±897.5	1734.2±864.4
LH on HCG trigger day	24.6±12.5	26.3±19.6
P_4 on HCG trigger day	0.9±0.3	0.6±0.2
No, of retrieved oocyte	6.32±3.3	7.4±5.1
FR(%)	52.2±24.6	58.2±35.8
No. of transfered embryo	5.2±4.1	6.1±4.3
PR(%)	8/20(40%)	3/20(15%)
Abortion rate	1/8	0

NS.

Table 2. Comparison of hormonal status in HCG and Progesterone group

		HCG	Progesterone	P-value
Aspiration day	E_2	763.2±342.8	1437.9±423.6	0.01
	LH	86.4±34.2	143.5±89.5	0.01
	P_4	2.96±1.83	5.64±3.72	0.01
	P_4/E_2	0.004±0.005	0.004±0.008	NS
ET day	E_2	498.6±237.9	876.4±342.8	0.01
	P_4	18.4±12.4	38.1±32.6	0.01
	P_4/E_2	0.037±0.05	0.04±0.003	NS
ET #6 day	E_2	983.4±328.4	1213.7±645.3	NS
	P_4	35.7±23.8	52.5±34.1	0.01
	P_4/E_2	0.036±0.008	0.04±0.05	NS
ET #12 day	E_2	342.6±143.6	103.4±45.9	0.01
	P_4	20.4±12.6	14.3±8.4	0.01
	P_4/E_2	0.06±0.08	0.14±0.18	0.01

0.008, 프로제스테론군이 0.04±0.05로 차이가 없었다. 따라서 난자채취일부터 배아 이식후 6일까지는 프로제스테론군에서 의의있게 높은 호르몬치를 보여주었다($P<0.01$).

이후 배아 이식 12일째에는 두군 모두 호르몬의 감소를 보였는데, HCG군에서 E_2 342.6±143.6, P_4 20.4±12.6, 프로제스테론군에서 E_2 103.4±45.9, P_4 14.3±8.4로 특히 프로제스테론군에서 그 감소폭이 컸으며 이때에는 HCG군에서 E_2, P_4치가 프로제스테론군보다 유의하게 높았으며($P<0.01$), P_4/E_2비는 HCG군에서 0.06±0.08, 프로제스테론군에서 0.14±0.18로 HCG군에서 오히려 의의있게 낮았다($P<0.01$)(표 2).

임신율은 HCG군에서 20명 중 8명이 임신되었으며(40%) 프로제스테론군에서는 20명 중 3명이 임신되어(15%) HCG군에서 높은 임신 경향을 보였다.

HCG군과 프로제스테론군에서 임신된 군과 임신이 되지 않은 군으로 나누어 E_2, P_4와 P_4/E_2비를 비교하여 보았더니 다음과 같았다.

HCG군에서는 배아 이식 6일째에 임신군에서 E_2 671.1±557.8, P_4 37.0±21.4, P_4/E_2 비는 0.05±0.04이고, 비임신군에서는 E_2 1209±981.2, P_4 269.9±340.0, P_4/E_2비 0.03±0.02로 유의한 차이를 보이지 않다가 배아이식 12일째에는 임신군에서 E_2 536.7±832.0, P_4 41.5±84.5, P_4/E_2 비는 0.08±0.01, 비임신군의 E_2는 269.9±340.0, P_4 7.2±7.8, P_4/E_2 비는 0.03±0.02로 임신군에서 비임신군보다 E_2, P_4치가 유의하게 높아짐을 볼 수 있었으며 특히 P_4, P_4/E_2 비가 현저히 높아졌다($P<0.01$).

프로제스테론군에서는 배아이식 6일째의 E_2, P_4, P_4/E_2 비는 임신군에서 각각 1676.0±294.1,

Table 3. Comparison of hormonal status in pregnant and nonpregnant group

			ET #6 day	ET #12 day
Pregnant	HCG	E_2	671.1±557.8	536.7±832.0
		P_4	37.0±21.4	41.5±84.5
		P_4/E_2	0.05±0.04	0.08±0.01
	Progesterone	E_2	1676±294.1	401.6±428.0
		P_4	41.5±84.5	12.4±4.8
		P_4/E_2	0.03±0.12	0.03±0.01
Nonpregnant	HCG	E_2	1209±981.2	269.9±340.0
		P_4	36.0±21.3	7.2±7.8
		P_4/E_2	0.03±0.02	0.03±0.02
	Progesterone	E_2	1262±1399.3	31.7±16.4
		P_4	52.2±40.3	15.5±6.26
		P_4/E_2	0.04±0.03	0.49±0.38

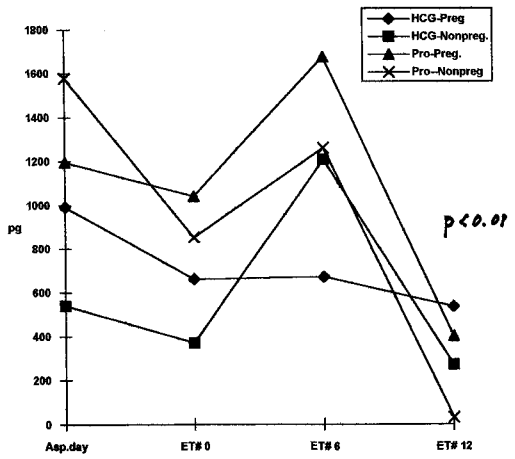

Fig. 1. Comparison of estradiol between pregnant and nonpregnant group.

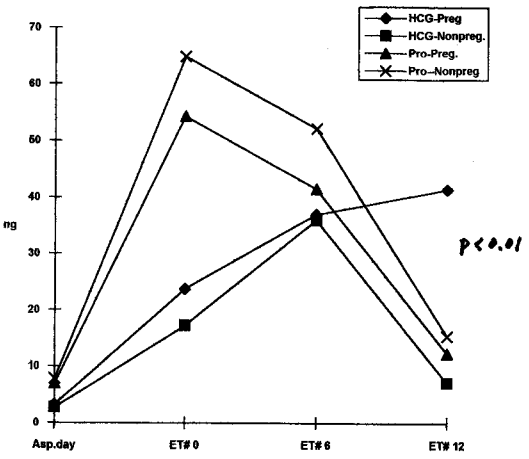

Fig. 2. Comparison of progesterone between pregnant and nonpregnant group.

41.5±84.5, 0.03±0.12였으며, 비임신군의 E_2, P_4, P_4/E_2비는 각 1262.0±1399.3, 36.0±21.3, 0.03±0.02로 임신군과 비임신군간의 유의한 차이를 발견할 수는 없었다. 또, 배아이식 12일째에는 임신군에서 E_2 401.6±428.0, P_4 12.4±4.8, P_4/E_2 비는 0.03±0.01이고 비임신군에서는 E_2 31.7±16.4, P_4 15.5±6.26, P_4/E_2 비는 0.49±0.38로 E_2는 비임신군에서 임신군보다 의미있게 낮은 수준이나 P_4와 P_4/E_2비는 차이가 없었다(표 3, 그림 1-2).

난소의 과배란 증후군은 HCG군에서 1예가 발생하였으며 그 정도는 중등도로 안정만으로 치유되었다.

유산은 HCG군에서 1예가 발생하였고 프로제스테론군은 3예의 임신이 모두 유지되었다.

고 찰

체외 수정-배아 이식(IVF-ET)시 황체기 결함의 극복은 여러 연구가에 의하여 행해져 왔다.

Graf(1988)는 난자채취 후 자궁 내막의 양상을 분석하였는데 황체기 결함의 간격이 길수록 혈청 E_2치는 높았고 기간이 짧아짐을 보고하였다.

이런 황체기 결함의 원인은 여러 저자에 의해 분석되어 왔는데 IVF에서 난자 채취시 과립막 세포층의 제거에 따른 불충분한 프로제스테론의 생성으로 착상 실패를 설명하기도 하나(Yovich et al., 1985) 과배란에 따른 많은 과립막 세포층의 형성으로 난포 흡입 후에도 90%이상에서 혈청내 스테로이드 치는 변화가 없었다고 하였고 자궁 내막 생검으로 이를 증명하여 난자 채취가 황체기에 영향을 미치지 않는다고 보고 있다(Kerine et al., 1982).

과배란시 높은 에스트로젠은 황체화 호르몬의 분비를 저해하고 난관내 체액 변화, 난자 이동 가속, 자궁 내막 성숙 저해로 배아 발달이나 착상에 악영향을 주고 프로제스테론은 이런 에스트로젠의 작용을 길항하여 황체기를 유지하는 것으로 알려져 있다.

임신에 실패한 예에서 황체기에 더 높은 E_2, 낮은 P_4/E_2비가 보고되었고(Baird et al., 1986) 임신 유지군과 자연 유산군간의 P_4/E_2비를 비교한 바, 황체기에 P_4치는 일정한 반면 E_2치가 증가함에 따라 P_4/E_2비가 감소하고 P_4/E_2비가 높을수록 임신 유지가 되었다고 보고하여 E_2상승이 착상에 유해하다고 하였으나(McClin et al., 1990), Lejeune(1986)등은 241예의 IVF-ET를 관찰하여 황체기에 E_2치는 변화가 없으나 P_4 증가에 따른 P_4/E_2 상승이 임신에 좋은 결과를 가져온다고 하여 결국 각 스테로이드치보다 P_4/E_2비가 예후에 더 중요하다.

반면 임신율과 황체기의 혈청 E_2, P_4, P_4/E_2비는 관련성이 적으며 오히려 이식된 배아의 수가 많을수록 임신율이 높다고 한 보고도 있다(Forman et al., 1991).

Salim Daya(1988)는 논문에 보고된 프로제스테론의 Luteal support의 효과를 비교 분석하였는데 어떤 경로든 프로제스테론 투여시 0.7내지 6.6% 범위로 임신율의 증가가 있었다고 하였으며 난자 채취 후 P_4치는 별 변화가 없었다 하더라도 대체로 임신이 안된 군에서 E_2치가 높았고 P_4/E_2비가 낮은 것으로 보아 프로제스테론을 이용한 Luteal support를 제안하였다.

그러나 난자 채취시 프로제스테론 투여군과 비투여군에서 혈청 P_4, 임신율의 차이가 없었다고 하여 프로제스테론 투여가 의미가 없다고 한 보고도 있다(Traunsen et al., 1986).

과배란 유도시 사용되는 GnRH-a의 Luteolytic effect는 1970년대 말부터 대두되기 시작했고 월경 시작 3일에 GnRH-a를 투여한 결과 대조군보다 Gonadotropin surge가 늦게 나타나고 황체기 기간이 짧아지는 것으로 GnRH-a가 Luteolysis를 일으킨다고 하였다(Casper et al., 1982). 이의 기전으로 GnRH-a에 의한 FSH반응성 감소로 난포기는 길어지고 황체기에 LH 수용체의 감소를 가져와 난포막 세포의 LH의 형성 능력의 감소에 의한 것으로 설명될 수 있으며 이런 스테로이드 합성 능력의 저하뿐만 아니라 난소 효소, 20α-hydroxysteroid dehydrogenase를 자극하여 프로제스테론 합성을 감소시켜 황체기 결함을 가져온다(Pellicer et al., 1990).

Herman등(1992)은 GnRH-a 투여군에서 발생한 임신시 임신에 의한 HCG 증가에도 프로제스테론 농도는 낮은 것으로 황체에 대한 GnRH-a의 길항 작용을 설명하였다. 이러한 GnRH-a의 황체기 영향에 따라 Luteal support의 필요성은 더욱 강조되고 있다.

1980년 Yen등에 의해 Luteinizing releasing factor agonist(LRF-a)와 HCG를 같이 투여시 HCG를 투여하지 않은 군보다 황체기가 길어

졌었고 또한 치료적 유산이 예정된 산모에게 LRF-a를 투여하였을 때 자연 유산이 일어나지 않는 것을 들어 외인성 또는 내인성 HCG가 LRF-a의 Luteolytic effect를 막는다고 보고된 이래 Luteal support로 HCG 사용은 많은 연구가 있어 왔다.

HCG 투여시 비투여군보다 투여 12일째 혈청 P_4치가 현저히 증가하고 황체기가 연장되었으며 임신율의 증가(41%:15%)도 보고되었다(Smith et al., 1989;Herman et al., 1990).

Nikkanen 등(1992)은 Clomiphene citrate (C.C)/HMG와 GnRH-a/HMG로 과배란시 각각 프로제스테론 질정과 HCG로 Luteal support를 하였을 때 타액내 P_4치는 C.C군에서 유의한 차이가 없었으나 GnRH-a 과배란시 프로제스테론 질정보다 HCG 투여시 황체기의 P_4치가 더 높았고 더 오래 지속되었다고 하여 GnRH-a 과배란시 HCG가 더 우월하다고 하였다. HCG와 프로제스테론 경구 투여를 비교시 HCG군에서 혈청 E_2나 P_4, P_4/E_2비는 차이가 없지만 HCG군에서 임신율이 2배 정도 높다고 하였으나(Buvat et al., 1990) 그후 프로제스테론 근주와 비교시에는 HCG군과 임신율에 유의한 차이가 없었다는 보고도 있어(Claman et al., 1992) 프로제스테론 투여 경로에 따른 대사 차이로 각기 다른 효과가 보고되었다.

Short protocol로 GnRH-a 투여시에도 난소에 대한 영향은 황체기까지 남아 있어 Luteal support가 필요하다(Golan et al., 1993). 또한 short protocol로 GnRH-a를 이용한 과배란시 HCG로 Luteal support를 했을 때 프로제스테론 투여보다 E_2치는 더 상승하나 혈청 E_2, P_4가 더 늦게 감소하므로 HCG가 효과적이라 보고하였다.

Buvat등(1988)은 HCG투여군과 비투여군에서 임신율은 차이가 없지만 HCG투여시 황체기간의 연장, P_4/E_2비가 증가, 배아 이식당 착상 수가 높은 것으로 보아 HCG투여가 IVF-ET시 도움이 된다고 하였다.

본 교실에서는 HCG와 프로제스테론으로 Luteal support를 했을 때 E_2와 P_4치의 현저한 차이를 발견할 수는 없었지만 배아 이식 12일째에 HCG군에서 호르몬의 감소폭이 적었고 프로제스테론군보다 높은 P_4, E_2치를 볼 수 있었다. 이는 특히 임신군과 비임신군과의 비교에서 현저하였으며 임신군에서는 배아 이식 12일째에 P_4의 감소폭이 적거나 감소가 없었다.

그러나 P_4/E_2비는 배아 이식 6일째까지 HCG군과 프로제스테론군간에 차이를 보이지 않았고 배아 이식 12일에는 오히려 임신율이 높게 나타난 HCG군에서 의미있게 낮게 나타나 이 연구에서 P_4/E_2비의 의의를 구할 수는 없었지만 이는 프로제스테론군에서 HCG군보다 P_4가 더 큰 비율로 감소되기 때문으로 설명될 수 있으며 따라서 P_4변화가 임신에 중요한 호르몬 양상으로 보여진다.

이는 HCG군에서 나온 호르몬 상태를 반영하며 임신율 또는 높은 경향을 보였으나 실험군의 규모가 적어 그 차이를 확실히 규명하기는 어렵다. 따라서 보다 많은 환자를 대상으로 HCG를 황체기에 투여하여 봄으로써 임신율의 호전이나 HCG의 적절한 투여 용량과 투여 시기를 정확하게 규명하는 것이 필요하겠다.

인 용 문 헌

Baird AG, O'Neill C, Sinosich MJ, Porter RN: Failure of implantation in human In Vitro Fertilization and Embryo Transfer patients:The effect of altered Progesterone/Estrogen ratio in human and mice. *Fertil steril* 1986, 45, 69.

Buvat J, Duhaene JL, Marcelin G, Verbecq P, Herbaut JC, Frourlinnie JC:A randomized trial of human chorionic gonadotropin support following In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Fertil Steril* 1988, 49, 458.

Buvat J, Herbaut JC, Marcolin G, Louvet AL, Guittard C:Luteal support after Luteinizing hormone releasing hormone agonist for In Vitro Fertilization. *Fertil Steril* 1990, 53, 490.

Claman P, Domingo M, Leader A:Luteal phase support in IVF using GnRH agonist before ovarian stimulation:a prospective randomized study of Human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone. *Human Reproduction* 1992, 7, 487.

Casper PF, Sheehan KL, Yen SCC:Chorionic gonadotropin prevent Luteinizing releasing factor agonist induced luteolysis in the

human. *Contraception* 1980, 21, 471.

Causes of implantation failure after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *The Lancet* 1985, 14, 615.

Forman R, Fries N, Testart J, Hazout A, Frydman R:Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 1991, 56, 79.

Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky YI, Caspi E, El RR:Human chorionic gonadotropin is better luteal support than progesterone in ultrashort GnRH/Menotropin IVF cycles. *Human Reproduction* 1993, 8, 1372.

Graf MJ, Reynick JK, Laufer N:Histologic evaluation of the luteal phase in woman following follicle aspiration for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1988, 49, 616.

Herman A, El RR, Golan A, Nachum H:Impaired corpus luteum function and after undesired results of pregnancies associated with inadvertant administration of a long acting agonist of GnRH. *Human Reproduction* 1992, 7, 465.

Herman A, Raziel A, El RR, Soffer Y, Golan A, Caspi E:Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin in IVF stimulated with GnRH analog and menotropins. *Fertil Steril* 1990, 53, 92.

Kerin JF, Broom TJ, Ralph MM, Edmond DK, Warnes GM, Jeffrey R, Croker JM, Godfrey B, Cox LW, Seamark RK, Mattews CD:Human luteal phase function following oocyte aspiration from the immediately preovular graffian follicle of spontaneous cycles. Br. *J Obstet Gynecol* 1981, 88, 1021.

Knobil E, Plant TM, Wildt L:Control of the rhesus monkey menstrual cycle:permissive role of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science* 1980, 207, 1371.

Lejeune B, Camus M, Deschacht J, Leroy F: Differences in the luteal phase after failed or successful in IVF-ET. *Journal of in vitro fertilization & embryo transfer* 1986, 3, 358.

McClin VM, Radwanska E, Binor Z, Dowskin WP:Progesterone/estrogen ratios at implatation in ongoing pregnancy, abortions, and nonconception cycles resulting from ovulation induction. *Fertil Steril* 1990, 54, 238.

Nikannen V, Kresanov I, Makinen J, Vuorento T:The effect of luteal support in human chorionic gonadotropin or progesterone profile after different types of ovarian stimulation. *Human Reproduction* 1992, 7, 333.

Olson JL, Rebar RW, Schreiber JR:Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1983, 39, 284.

Pellicer A, Miro F:Steroidogenesis in in vitro of human granulosa-luteal cells pretreated in vivo with GnRH-a. *Fertil Steril* 1990, 54, 590.

Salim Daya:Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in vitro fertilization:meta analysis of clinical triais. *Human Reproduction* 1988, 781.

Sheehan KL, Casper RF, Yen SCC:Luteal phase defect induced by an agonist of Luteinizing hormone releasing factor:a model for fertility control. *Science* 1982, 215, 170.

Smith EM, Anthony FW, Gadd SC, Masson GM:Trial of support treatment with buserelin and human menopausal gonadotropin in woman taking part in an In Vitro Fertilization. *Journal of British Medicine* 1989, 298, 1483.

Traunsen A, Howlett D, Rogers P, Hoppen HO:The effect of progesterone supplementation around the time of oocyte recovery in patients superovulated for In Vitro Fertilization. *Fertil Steril* 1986, 45, 532.

Yovich JL:Embryo quality and pregnancy rates in In Vitro Fertilization. *The Lancet* 1985, 1, 283.