

과배란유도에 의한 난소과자극증후군 발생 고위험군에 있어서 알부민 정맥투여요법의 효과에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 노재숙 · 이경순 · 서창석 · 김석현 · 최영민 · 신창재 · 김정구 · 이진용 · 장윤석

The use of Intravenous Albumin for the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients at High Risk in in Vitro Fertilization

Shin Yong Moon, Jae Sook Roh, Kyung Soon Lee, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim, Young Min Choi, Chang Jae Shin, Jung Gu Kim, Jin Yong Lee and Yoon Seok Chang

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

=Abstract=

Ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS) is one of the well-known complication of controlled ovarian hyperstimulation(COH). Though there have been numerous measures to prevent the occurrence of OHS, it has not been completely preventable until now. The fluid shift from the intravascular space to the third space is due to decreased oncotic pressure of the serum.

The objective of this study was to evaluate if IV administration of 20% albumin in those patients with OHSS risk can make prevention of severe OHSS.

We retrospectively analysed 70 patients undergoing IVF-ET who had serum peak estradiol(E_2) level of $>2,500$ pg/ml and/or the number of oocytes retrieved over 20. The treatment group($n=39$) received albumin while the control group($n=31$) did not. After 40 grams of human albumin diluted in 1,000 ml of 0.9% sodium chloride solution, the treatment group received half of the fluid during oocyte retrieval, the remainder in the recovery suite.

The results were as follows; There were significant differences in the levels of serum peak E_2 and number of oocytes retrieved between the two groups($p<0.05$). However, there were no significant differences in the incidence of OHSS and pregnancy rate or multifetal pregnancy rate.

In conclusion, administration of albumin to OHSS risk patients did not reduce the rate of OHSS in IVF-ET. However, if we consider the fact that there were differences in the level of peak serum E_2 and oocyte numbers, further prospective study may be needed.

Key Words: Ovarian hyperstimulation syndrome, human albumin, IVF.

서 론

중증 난소과자극증후군(severe ovarian hypersti-

*** 본 연구는 1994년도 서울대학교병원 임상연구비(01-94-092)의 지원에 의한 결과임.

mulation syndrome, 이하 SOHS로 약함)은 보조생식술을 시행함에 있어 과배란유도를 위해 투여되는 외인성 성선자극호르몬과 관련된 치명적인 합병증으로(Zosher et al., 1987; Schenker & Weinstein, 1978; Golan et al., 1988; Asch et al., 1991; Tan et al., 1992), 과도한 난소크기의 증가

및 모세혈관 투과성의 증가로 인한 혈관내의 체액유출을 특징으로 한다(Schenker & Weinstein 1978; Forman et al., 1990).

증상의 중증도는 보통 hCG 투여일의 혈중 estradiol 농도 및 난포의 수, 크기와 유관한 것으로 알려져있다(MacDougall et al., 1992). Navot 등(1992)은 난소크기의 증가, 다량의 복수, hematocrit > 45%, 백혈구 수 > 15,000/mm³, 빈뇨, Creatinine clearance > 250ml/min와 간기능저하 가운데 적어도 3-4개의 증상들이 동반되는 경우를 SOHS로 정의하였다.

SOHS의 기본 병태생리는 체액이 혈관내에서 복강내로 빠져나가 3rd space를 형성하게 되는 것으로(Navot et al., 1992; Yarali et al., 1993), 원인 기전에 대해서는 명확하게 알려진 바가 없다. 동물을 이용한 여러 연구결과 histamine(Knox 1974; Gregly et al., 1976), prostaglandins(Borenstein et al., 1989), angiotensin(Robertson & Khairallah, 1972) 등의 관련 가능성이 보고된 바 있으며, Polishuk & Schenker(1969)는 과배란된 난소에서 분비된 물질이 국소적으로 작용하여 모세혈관 투과성을 증가시키는 것으로 보고하였다.

SOHS의 빈도는 0.008-10%로 보고되고 있으며(Golan et al., 1989; Schenker & Weinstein 1978) 이 중후군의 병태생리가 불분명하여 증상 치료에 국한되므로 조기에 발견하여 예방하는 것이 가장 중요하다(Navot et al., 1992). 그러나, 현재까지 SOHS를 예방할 수 있는 절대적인 방법은 없다. 경증, 중등도인 경우에는 적극적인 치료가 필요 없으며 대부분이 자연치유되나, SOHS인 경우 치명적인 합병증이 동반되며(Borenstein et al., 1989;

Golan et al., 1989, Insler & Lunenfeld 1993), 보조 생식술을 시행받는 젊고 건강한 여성에서 발생 빈도가 0.5%인 점을 고려할때 그 중요성은 매우 크다고 하겠다(AFS, 1992).

인혈청 알부민(human serum albumin)이 SOHS를 유발하는 원인불명인자에 결합하여 원인인자를 불활성화시킴으로서 SOHS를 예방할 수 있는 매우 안전한 운반단백질(carrier protein)임이 Asch 등(1993)에 의해 처음으로 보고된 이후 최근 Shoham 등(1994)도 동일한 결과를 보고하였다. 따라서 3rd space에 체액이 고이는 다른 임상상에서의 치료 경험을 토대로 SOHS의 발생위험이 있는 고위험군에서 예방적으로 투여된 albumin이 효과가 있는지 알아보고자 체외수정 시술을 시행했던 불임환자중 고위험군 70예를 대상으로 비교 분석하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1994년 3월부터 1995년 7월까지 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에 등록하여 기초적인 불임검사를 마치고 체외수정 및 배아의 자궁내 이식(in vitro fertilization and embryo transfer, 이하 IVF-ET)의 적응증이 된다고 판단되어 시술을 시행한 환자 가운데 SOHS의 발생 가능성이 있었던 70명을 대상으로 하였다.

SOHS의 발생 고위험군은 배란유도를 위한 hCG투여일의 estradiol(E₂) 농도가 2,500pg/mL이상이거나, 채취된 난자수가 20개 이상이었던 경우로 정의하였으며, albumin을 투여받았던 39예

Table 1. Clinical Characteristics of high risk patients

Characteristics	Albumin	No albumin	P ^b
No. of patients	39	31	
Age(years)	32.7±3.5 ^a	33.6±2.9 ^a	NS
Body mass index(kg/m ²)	20.3±1.9 ^a	20.7±1.9 ^a	NS
Indications for IVF(No.)			NS
Tubal damage	22	21	
Male factor	6	3	
Endometriosis	5	4	
Unexplained	3	1	
Polycystic ovary	2	2	
Hyperprolactinemia	1	0	

NS; not significant, d, Mean±SD., b, Unpaired t-test

를 치료군으로 albumin을 투여하지 않았던 31예를 대조군으로 정하여 비교하였다.

70예 모두 gonadotrophin-releasing hormone-agonist(GnRH-agonist)를 병합한 장기요법으로 과배란유도를 시행했던 환자들로 평균 연령은 albumin 투여군과 투여하지 않은 군이 각각 32.7세, 33.6세이었고, body mass index도 20.3kg/m²와 20.7kg/m²로 유의한 차이가 없었다. 각 환자군의 불임 원인 중 난관요인이 가장 많았고, 다낭성난소증후군은 각각 2예씩으로 양 군간에 불임원인 분포에 차이는 없었다(Table 1).

2. 연구방법

1) 내인성 성선자극호르몬 분비억제

GnRH-agonist long protocol에 의거하여 IVF-ET시행 전 월경주기의 제 21일째부터 GnRH-agonist(Decapeptyl: D-Trp⁶-LHRH acetate, Ferring, Sweden) 0.1mg을 주사하기 시작하여 양 군에서 동일하게 소퇴성출혈 3일째부터는 Decapeptyl을 0.05mg/day로 감량투여하고 hMG/FSH 투여를 시작하였다. Decapeptyl은 hCG(이하, human chorionic gonadotropin으로 약함)투여 전일까지 매일 피하주사하였다.

2) 과배란유도방법

GnRH-agonist 투여 후 2주째 시행한 호르몬검사에서 혈중 E₂ 농도가 30pg/ml 미만이면서 경질 초음파상 난포낭종의 증거가 없음을 확인한 후 과배란주기 3일과 4일 오전 10시부터 FSH (follicle stimulating hormone, Metrodin, Serono, Switzerland)를 근주하고 오후 6시에 hMG(human menopausal gonadotropin, Pergonal, Serono, Switzerland)를 근주한 후 5일째부터는 hMG만 근주했다. hMG의 용량 및 투여중지 시기는 환자의 반응에 따라 결정하고 경질초음파상 우성난포의 직경이 18mm이상이거나 직경 16mm이상인 난포가 2개이상 관찰되면 hMG의 투여를 중단하고 hCG 10,000IU를 근주하였다.

hCG투여 34-36시간 후 정맥마취를 시행하고 경질초음파 단층촬영기를 이용하여 질벽을 통해 난자를 흡입한 후 난자를 포함하고 있는 난포액을 2ml의 Dulbecco's phosphated buffered saline (D-PBS)이 함유된 수집용기에 흡입하고 7.5%의 신생아 제대혈청이 함유된 Ham's F-10 배양액내에서 6-8시간 추가 배양한 후 준비한 남편의 정액으로 수정을 시도했다.

체외수정 16-18시간 후에 성장배양액으로 옮기고 난자채취 48-52시간 후에 수정란의 난할여부를 관찰하고 난할이 확인된 배아를 이용하여 배아이식을 시행하였다.

3) Albumin투여 방법

치료군의 경우 hCG 투여 34-36시간 후인 난자채취 직후에 1000ml의 0.9% 염화나트륨 용액에 40g의 인혈청 albumin을 희석하여 500ml은 난자채취시, 500ml은 회복실에서 서서히 정맥투여하였고 대조군의 경우는 투여하지 않았다.

4) 호르몬검사 및 초음파검사

월경주기 제 3일 오전 8시에 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA)으로 혈중 LH, FSH, Estradiol의 농도를 측정하였으며, 5.0MHz의 transducer를 장착한 Cretz 310(Cretz, Switzerland)을 사용하여 과배란주기 전에 골반강내의 이상유무를 확인하였다. 각 주기에서 난포성장의 평가는 과배란주기 7일째부터 시행하였다.

배아를 이식한 날부터 모든 환자에게 progesterone in oil 50mg을 매일 근주하였으며 시술 후 11일째 내원하여 혈중 β -HCG를 측정하여 10mIU/mL 이상인 경우를 임신으로 정하였다. 초음파에서 태낭(gestational sac)이 확인된 경우 임상적임신으로 분류하였으며, 혈중 β -HCG의 상승이 있었으나, 태낭이 확인되지 않은 상태에서 자궁출혈이 있었던 경우는 임상전기유산 (preclinical abortion)으로 분류하였다.

황체기동안 난소낭종의 크기와 복수의 양은 난자채취 후 3일마다 초음파로 검사하였으며 SOHS는 Schenker와 Weinstein(1978)의 기준에 따라 진단하였다.

5) 통계분석

두 군에서 혈중 estradiol의 농도, 채취된 난자수, OHSS 발생을 및 임신을 등을 비교하였으며, 결과는 평균값과 표준편차로 표시하였다. 통계처리는 SAS package를 이용하였으며 집단간의 평균은 Student's t-test, Wilcoxon-rank-sum test와 Fisher's exact test로 P<0.05인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

Albumin으로 치료 받았던 군이 39예이었고, 치료 받지 않은 군이 31예로 양 군에서 hMG의 투여량은 차이가 없었다. 한편, hCG투여일의 E₂ 농

Table 2. Clinical Outcomes in the Two Groups of Patients

Outcomes	Albumin	No albumin	P
Total hMG(ampoules)	25.5 ± 8.2*	28.7 ± 6.0*	NS ^a
Estradiol(pg/mL) on the day of hCG	3,999 ± 994	3,809 ± 626	0.01 ^a
No. of oocytes	20 ± 7.7	15 ± 6.0	0.05 ^b
No. of pregnancies	14	5	NS ^c
Clinical pregnancy rate/embryo transfer(%)	35.8	16.1	
No. of multiple pregnancy(%)	7(50)	2(40)	NS ^c

NS; Not significant, *; Mean ± SD, ^a; Unpaired t-test, ^b; Wilcoxon-rank-sum test, ^c; Fisher's exact test, two-tailed

Table 3. The incidence of Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome(SOHS) between the Two Groups

	Albumin	No albumin	P [*]
Total incidence of SOHS(%)	17.9	9.6	NS
No SOHS(No.)	32	28	
SOHS(No.)	7	3	
No. of SOHS			
E ₂ (pg/mL) on hCG day' ≤4,000	6	2	NS
>4,000	1	1	NS

NS; Not significant, *; Fisher's exact test

Table 4. Distribution of the patients according to the levels of Estradiol on the day of hCG

Estradiol(pg/mL) on the day of hCG	SOHS [*]		No SOHS ^{**}	
	Tx. group(N=7)	Control(N=3)	Tx. group(N=32)	Control(N=28)
<3,000	0	0	3	2
3,000-4,000	6	2	22	22
>4,000	1	1	7	4

SOHS; severe ovarian hyperstimulation syndrome

Mantel-Haenszel Chi-Square test

*; P<0.01(correlation between Estradiol level and incidence of SOHS among the treatment group)

**; P<0.01(correlation between Estradiol level and incidence of SOHS among the control group)

도 및 채취된 난자 수는 각각 3,999 ± 994pg/mL, 3,809 ± 626pg/mL과 20 ± 7.7개, 15 ± 6.0개로 실험군에서 유의하게 높았다.

임신율은 실험군에서 35.8%, 대조군에서 18.1%로 실험군에서 높았으나, 통계학적인 유의성은 없었다(Table 2).

한편 SOHS의 발생빈도는 치료군이 39예중 7예(17.9%)이었고, 대조군의 경우 31예중 3예(9.8%)로 치료군에서 높았으나, 통계학적 유의성은 없었다(p=0.495). hCG 투여일의 혈중 E₂의 농도를 4,000pg/mL을 기준으로 SOHS가 발생한 환자군의 분포를 비교한 결과 4,000pg/mL이하인 환자가 치료군의 6예, 대조군의 2예이었고, 4,000pg/mL이상인 환자는 치료군과 대조군에서

각각 1예로 양 군간의 E₂농도에 따른 SOHS 환자 분포에 유의한 차이는 없었다(P=0.287)(Table 3).

hCG 투여일의 estradiol 농도에 따른 환자군의 분포에 차이가 있는지 알아보고자 SOHS가 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 분류하여 비교하였다. 편의상 표에는 나타내지 않았으나 SOHS가 발생한 환자 가운데 치료군과 대조군간의 E₂ 농도에는 유의한 차이가 없었다(p=0.5). 전체 환자군 가운데 SOHS가 발생한 군과 발생하지 않았던 환자간의 E₂ 농도에 따른 분포는 차이가 없었으며, 치료군 39예중 36예, 대조군 31예중 29예가 3,000pg/mL이상에 속하였고, 치료군 및 대조군 각각에서 SOHS의 발생은 E₂의 농도와 유의한 상관관계를 보였다(p <0.01)(Table 4).

Table 5. Comparison of clinical results from patients who developed Severe Ovarian Hyperstimulation syndrome(SOHS) between the two groups

	Albumin	No albumin	P ^a
No. of oocytes	24.0±6.9 [*]	15.0±7.5 [*]	NS
No. of pregnancies.	2	1	NS
Clinical pregnancy rate/embryo transfer(%)	43	33.3	NS
No. of multiple pregnancy	1	1	NS

NS, not significant ^{*}, Mean±SD, ^a, Wilcoxon-rank-sum test

SOHS가 발생한 환자 가운데 치료군과 대조군의 채취된 난자 수, 임신율 및 다태임신율을 비교한 결과는 유의한 차이가 없었다. 채취된 난자 수는 치료군에서 24.0±6.9개, 대조군에서 15.0±7.5개로 치료군에서 더 많았으나, 통계적학적 유의성은 없었으며(p=0.1), 임신율의 경우도 각각 2예(43%)와 1예(33.3%)로 차이가 없었다(p=1.0) (Table 5).

고 찰

SOHS는 과배란유도를 시행하는 환자에 있어서 치명적인 결과를 초래하는 원인이 될 수 있다. SOHS는 0.008-10%(Golan et al., 1989)의 빈도로 발생하며 미국에서는 연간 0.5%로 보고되고 있다(AFS, 1992). 본 연구의 경우 치료군 및 대조군에서 각각 17.9%와 9.6%로 빈도가 높았으나, 이는 고위험군만을 대상으로 했기 때문인 것으로 사료된다.

SOHS의 유병율 및 치사율이 높은 점을 고려할 때(Asch et al., 1993), 위험군을 조기에 발견하여 대처하는 일이 SOHS의 발생을 완벽하게 차단할 순 없으나, SOHS의 진행에 따른 합병증 및 후유증을 방지하는 측면에서 매우 중요하다(Navot et al., 1992). 최근 위험군의 특성을 분석하여 보고한 바에 따르면, 35세 미만의 젊은 여성(Shalev et al., 1995; Navot et al., 1992), 다낭성 난소유사증후군, 마른체형의 여성, hCG 투여일의 고농도의 혈중 E₂, 다수의 미성숙 및 중간 크기의 난포, 임신주기, hCG를 사용한 황체기 보강, GnRH-agonist를 이용한 과배란유도요법 등을 위험요인으로 들고있다(Navot et al., 1988; Bryce et al., 1981; Blankstein et al., 1987; Navot et al., 1992). Shalev 등(1995)은 33세 미만의 젊은 여성, body mass index < 28kg/m², hCG투여일의 혈중 E₂ > 2,500pg/mL, 직경 14mm 이상되는 난포수가

20개 이상인 경우를 고위험군으로 보고하였다. 또한 임신이 되거나 hCG를 사용하여 황체기 보강을 하는 경우 발생 위험은 더 증가된다고 하였다(Rabau et al., 1967; Tyler, 1968; Schenker & Weinstein, 1978; Haning et al., 1983; McClure et al., 1992). 즉 SOHS가 발생한 환자군에서의 임신율은 Rabau 등(1967), Schenker 와 Weinstein(1978)과 Tulandi 등(1984)이 각각 34.6%, 42.8% 와 40%로 보고하며 본 연구의 치료군에서 43%, 대조군에서 33.3%와 유사한 결과를 보였고, Haning 등(1985)과 Asch 등(1991)의 66.6%와 60%보다는 낮은 결과를 보였다.

특히 hCG 투여일에 고농도의 E₂과 다수의 난포수가 SOHS발생의 예견인자로서 유의하였으며(Asch et al., 1993; Schenker & Weinstein, 1978; Haning et al., 1984; Bryce et al., 1981), body mass index나 체중 및 GnRH-agonist 사용과의 관련성은 희박한 것으로 보고되고 있다(Lewis et al., 1990; Forman et al., 1990). 본 연구에서도 치료군과 대조군에 있어서 SOHS의 발생이 혈중 E₂의 농도와 유의한 상관관계를 보였다(Table 4). 그러나, 고위험군을 분류하는 E₂ 농도나 난포수 등은 보고자간에 차이가 있다. Asch 등(1991)은 E₂ 농도가 6,000pg/mL 이상일때 SOHS의 발생율이 38%이고, 동시에 난포수가 30개 이상이면 80%에서 발생하였음을 보고하였으며 Navot 등(1992)은 E₂의 농도 4,000pg/mL 이상, 난포수 35개 이상을 기준으로 분류하였고 Tan 등(1992)은 E₂ 2700pg/mL 이상, 직경 12mm 이상되는 난포수 20개 이상을 기준으로 분류하였다. 상기한 기준의 차이는 각 center마다 사용되는 RIA의 기준치 및 초음파기기의 해상도의 차이와 검사자의 판단에 따른 것으로 사료된다.

본 연구의 경우 환자군 모두 35세 미만의 body mass index 23kg/m² 이하로 Asch 등(1991)이 언급했던 고위험군이었으며, estradiol의 농도는

2,500pg/mL 이상으로 Tan 등(1992)의 기준치와 유사하였다. 관찰되는 난포 수는 관찰자 및 초음파기기의 차이로 달라질 수 있으므로 Asch 등(1993)과 마찬가지로 본 연구에서도 채취되는 난자 수가 20개 이상인 경우를 기준으로 분류하였다. 그러나, 치료군 및 대조군에서 SOHS가 발생한 군과 발생하지 않았던 군 사이에 채취되었던 난자수에는 유의한 차이가 없었다. 따라서, 난자수만을 위험요인으로 판단하기는 어려우며 E₂ 농도가 다낭성 난소와 같은 환자 개인적인 특성도 함께 고려되어야 할 것으로 사료된다.

SOHS를 유발하는 병리기전은 분명치 않으나, 다수의 낭종과 기질의 부종으로 인한 난소 크기 증가(Schenker & Polishuk, 1976) 및 혈관벽으로의 급격한 체액이동을 동반하는 모세혈관 투과성 증가를 특징으로 한다(Polishuk & Schenker, 1969). 모세혈관 투과성의 증가는 성선자극호르몬의 투여와 유관하며(Goldsman et al., 1995), 난포의 과도한 황체화의 결과로서 hCG투여 후에만 발생하므로(Insler et al., 1993) 보통 hCG투여 3-6일 후 증상이 나타나기 시작한다(Shoham et al., 1994).

Polishuk 과 Schenker(1969)의 rabbits 실험에서 나타난 바와 같이 SOHS가 발생하는데는 배란이 선행되어야 하므로 이는 hCG투여에 반응하여 황체에서 분비된 물질이 원인인자일 가능성을 제시하는 결과이다(Haning et al., 1985). 그러나, 현재까지 정확한 원인물질은 분리하지 못하였으며, 가능한 원인물질로서 prostaglandin(Schenker & Weinstein, 1978), histamine(Pride et al., 1984), serotonin(Zaidse et al., 1983), prolactin(Leung et al., 1983; Haning et al., 1985)과 endothelin-1(Kamada et al., 1993) 등이 제시되고 있다.

Pappas와 Blanchette(1965)는 SOHS 환자에서 혈중 estrogen의 농도가 증가되어 있으며, 동물실험에서 고농도의 E₂이 모세혈관의 투과성을 증가시켰다고 보고하였으나 실제 임상적인 증거가 없으며 Schenker와 Polishuk(1976)의 경우 고농도의 estrogen을 female rabbits에 투여하였으나, SOHS를 일으키지 않았다고 하였고, Steinberger와 Kleinfelter(1993)도 동일한 결과를 보고하였다.

최근의 연구결과 SOHS 환자에서 혈중 renin의 활성도가 증가되어 있음이 보고되고 있으며(Navot et al., 1987; Paulson et al., 1989), Itskovitz 등(1992)은 hCG에 노출된 원숭이의 난소에서

renin gene의 존재를 밝혔고 인간의 황체에서도 renin의 전구체인 prorenin이 hCG에 노출된 난소에서 분비되는 것이 확인되었다(Haning et al., 1985). 따라서 SOHS를 유발하는 혈관활성 물질이 angiotensin II-like substance라고 주장되고 있다(Navot et al., 1987; Fernandez et al., 1985). 그러나, Rainey 등(1993)은 체외수정술을 시행하는 여성에서 분리해 낸 과립막세포로부터 angiotensin II의 수용체나 angiotensin II 투여에 따른 progesterone 생성량의 변화를 관찰할 수 없었다고 보고하였다.

현재까지 SOHS를 예방할 수 있는 특정제제는 보고된 바 없으나, 예방하고자 하는 여러 방안들로서, 배란유도 목적으로 투여되는 human chorionic gonadotropin(이하, hCG로 약함)의 투여 중지나 투여용량 감소(Shalev et al., 1995; Gonen et al., 1990), albumin(Asch et al., 1993), glucocorticoid(Tan et al., 1992), angiotensin converting enzyme inhibitor(Robertson et al., 1972; Pellicer et al., 1988) 등의 투여가 제시되었다. hCG의 투여 중지가 대부분의 고위험군에서 예방효과가 있었다고는 하나 동시에 임신율의 감소를 초래함으로써(Navot et al., 1992; Jaffe et al., 1993), 일반적으로 투여되는 hCG 용량인 10,000IU를 감량하여 투여하는 방안도 제시되었으며(Gonen et al., 1990), Gonen 등(1990), Itskovitz 등(1991)과 Shalev 등(1994)은 배란유도 목적으로 hCG대신 GnRH-agonist를 투여함으로써 임신율의 감소를 초래하지 않고도 SOHS를 예방할 수 있었다고 하였다. 그러나, 본 연구의 경우와 마찬가지로 Van der Meer 등(1993)은 과배란유도 전에 GnRH-agonist로 뇌하수체를 억제한 경우에는 배란유도 목적으로 hCG대신 GnRH-agonist를 사용하는 것이 도움이 되지 않는다고 하였다.

Forman 등(1990)과 McClure 등(1992)과 마찬가지로 Sher 등(1993)은 E₂ 농도가 6,000pg/mL 이상인 경우 성선자극호르몬의 투여를 중단하고 E₂의 농도가 3,000pg/mL 이하로 감소될 때까지 hCG투여를 보류함으로써 SOHS의 예방이 가능하였으며, 35.2%의 임신율을 유지할 수 있었음을 보고하였고, Wada 등(1993)은 과배란주기의 배아를 냉동 보존하는 것이 SOHS를 예방하는데 도움이 된다고 하였다.

또한, 황체기 보강의 목적으로 hCG를 투여하지 않는 경우 SOHS의 빈도는 매우 드문 것으로

알려져 있으므로(Forman et al., 1990; Golan et al., 1989) 본 연구에서는 hCG대신 progesterone을 투여하였다. Forman 등(1990)은 E₂의 농도가 2,000pg/mL이상이고 직경 12mm이상인 난포가 15개이상 관찰되는 경우 성선자극호르몬과 hCG의 투여를 중지하고 뇌하수체가 억제될 때까지 GnRH-agonist를 투여하면 SOHS를 예방할 수 있다고 하였으나, 확실히 입증된 바는 없다(Forman et al., 1990; Navot et al., 1992).

한편, 난자채취시 모든 난포를 세심하게 흡인하는 것이 SOHS를 예방하는데 도움이 될 수 있다고는 하나(Navot et al., 1992), 환자의 E₂의 농도가 6,000pg/mL 이상인 경우에는 효과가 없었다(Asch et al., 1991; Chenette et al., 1990). 이는 환자 개개인이 가진 특성 및 위험도가 다르므로 예방 효과에도 차이가 생기는 것으로 해석된다.

그 외에 Robertson(1972)과 Pellicer 등(1988)이 rabbit을 이용한 연구로 ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor)로 SOHS의 예방이 가능하다고 보고하였으나, 아직까지 실제 임상에서 연구된 바는 없다. 비록 효과를 입증할 수는 없었으나, Tan 등(1992)에 의해 glucocorticoid 투여의 효과에 대한 연구가 시도되기도 하였다. 한편 Asch 등(1992)은 22명의 고위험군에서 SOHS를 예방할 목적으로 albumin 투여를 시도하여 매우 성공적이었음을 보고한 이후, 36명의 고위험군(Asch et al., 1993)에서도 동일한 결과를 보고하였으나 대조군이 없다는 점을 고려해야하며, Shoham 등(1994)도 albumin투여가 효과적이었음을 보고하였으나, Ng 등(1993)은 상반된 결과를 보고하였다. 본 연구의 경우도 치료군과 대조군 사이의 SOHS 발생률에 유의한 차이가 없었다.

Albumin은 1일 12gm정도씩 간에서 합성되는 분자량 69,000, 반감기 17-20일의 가장 풍부한 혈장 단백질로서 혈장내의 삼투압 유지 및 운반 기능을 담당하는 것으로 알려져 있다(Wilson et al., 1991; McClelland, 1990). 따라서 albumin의 예방적 투여로써의 효용은 혈장내 삼투압을 유지하여 혈관벽의 체액을 혈관내로 끌어들이며 혈액농축과 혈액의 점성을 해소하는 기능(Forman et al., 1990)과 혈중 E₂에 결합하여 과도하게 증가된 호르몬의 작용을 억제하고(Asch et al., 1993) 난소에서 분비된 혈관활성 물질과도 결합하여 모세혈관 투과성의 증가를 방지하는 역할을 한다(Tullis, 1977a,b; Asch et al., 1993). 또한 독성이 없

고 viral contamination에 안전하며, 교차적합시험(cross-matching)이 필요 없으므로 사용이 편리할 뿐 아니라 반복 투여에 의해 감각의 위험이 없는 것으로 알려져 있다(McClelland, 1990). 혈액내의 정상적인 조성성분이므로 부작용이 드물며 후유증도 없다(Horowitz, 1990). Asch 등(1993)과 Shoham 등(1993)도 부작용이 관찰되지 않았다고 보고하였으며, 본 연구의 경우와 마찬가지로 Asch 등(1993)은 albumin투여 동안의 유일한 합병증으로 감기 유사 증세만을 보고하였다.

최근 SOHS의 매개물질로 알려진 prorenin은 hCG투여 36시간 후 급격히 증가하여 4-6일 후 최고치에 도달하는 것으로 알려져 있다(Glorioso et al., 1986). 따라서 albumin이 이 물질과 결합하여 SOHS의 발생을 예방하는데 도움이 되기 위해서는 albumin의 투여시기 및 투여량도 매우 중요한 문제이다. 본 연구의 경우와 마찬가지로 Asch 등(1993)과 Shoham 등(1994)은 hCG투여 34-36시간 후, 즉 난자채취 직후에 투여하였으며, Asch 등(1993)과 Shoham 등(1994)은 50gm, Shalev 등(1995)은 20gm으로 보고자간에 차이가 있으며, 본 연구에서는 40gm을 투여하였다.

본 연구의 결과와 마찬가지로 Shoham 등(1993)도 albumin 투여 받은 군과 투여받지 않은 군 사이에 채취되었던 난자 수, 임신율에는 유의한 차이가 없었다고 하였다.

본 연구의 경우 환자군 설정에 있어서 SOHS의 중요한 위험요인으로 알려진 E₂의 농도와 채취된 난자수가 치료군과 대조군에서 유의한 차이가 있었으므로 사실상 양 군에서 SOHS의 발생을 비교하는 것은 의미가 없을 수 있다. 그러나, 실제로 환자를 치료하는 입장에서 고위험군을 방지할 수 없으므로 치료군과 동일한 위험요인을 갖는 대조군을 설정하는 일이 어려웠다.

비록, 양 군의 위험도가 다르긴 하나, 더 고위험군이었던 치료군에서의 SOHS 발생률이 대조군에서의 발생률과 유의한 차이가 없었던 점으로 미루어 볼때 albumin의 효과를 무시할 수 없으며 albumin의 투여량 및 투여시기에 따른 효과에 대해서도 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

1994년 3월부터 1995년 7월까지 서울대학교병

원 산부인과 불임클리닉에 등록하여 기초적인 불임검사를 마치고 체외수정 및 배아의 자궁내 이식의 적응증이 된다고 판단되어 시술을 행한 환자 가운데 SOHS의 발생 가능성이 있었던 70명을 대상으로 albumin 투여의 예방효과를 알아 본 결과는 다음과 같다.

1. Albumin으로 치료 받았던 군이 39 예이었고, 치료 받지 않은 군이 31예로 양 군에서 hCG 투여일의 E₂ 농도 및 채취된 난자 수는 3,999 ± 994pg/mL, 3,809 ± 626pg/mL과 20 ± 7.7개, 15 ± 6.0개로 실험군에서 유의하게 높았으나, 임신율은 실험군에서 35.8%, 대조군에서 18.1%로 유의한 차이는 없었다(p=0.1).

2. SOHS의 발생빈도는 치료군 39예중 7예로 17.9%이었고, 대조군의 경우 31예중 3예로 9.8%로서 치료군에서 높았으나, 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.495).

3. 전체 환자군 가운데 SOHS가 발생한 군과 발생하지 않았던 환자간의 E₂ 농도에 따른 분포는 차이가 없었으며, 대부분의 환자가 3,000pg/mL이상에 속하였고 치료군 및 대조군 각각에서 SOHS의 발생은 estradiol의 농도와 유의한 상관관계를 보였다(p < 0.01).

결론적으로 비록 양 군에서 hCG 투여일의 E₂ 농도 및 채취된 난자 수는 다르나, 더 고위험군이었던 치료군에서의 SOHS 발생율이 대조군에서의 발생율과 유의한 차이가 없었던 점으로 미루어 볼때 albumin의 효과를 간과할 수 없으며 치료군과 동일한 위험도를 갖는 대조군 설정과 albumin의 투여량 및 투여시기에 따른 효과에 대해서도 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC: Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod*, 1991, 6, 1395-1399.
- Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC, Balmaceda JP: The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993, 8, 1015-1020.
- Blankstein J, Shalev J, Saadin T, Kukia EE, Rabinovici JP, et al.: Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril*, 1987, 47, 597-602.
- Borenstein R, Elhalah U, Lunenfeld B, Schwartz S: Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a re-evaluated therapeutic approach. *Fertil Steril*, 1989, 51, 791-795.
- Bryce RL, Rickert RH, Saunders DM: Ultrasound in gonadotropin therapy: a better predictor of ovarian hyperstimulation? *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 1981, 21, 237-241.
- Chenette PE, Sauer MV, Paulson FJ: Very high serum estradiol levels are not detrimental to clinical outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990, 54, 858-863.
- Fernandez LA, Tarlatzis BC, Rzasca PJ, Caride VJ, Laufer N, Negro-Vilar AF, et al.: Renin like activity in ovarian follicular fluid. *Fertil Steril*, 1985, 44, 219-223.
- Forman R, Ross C, Friedman R, Barlow D, Egan D: Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonist of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: A European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril*, 1990, 53, 502-509.
- Glorioso N, Atlas SA, Laragh JH, Jewelewicz R, Sealey JE: Prolenin in high concentration in human ovarian follicular fluid. *Science*, 1986, 233, 1422-1424.
- Golan A, Weinraub Z, Ron-EI R, Soffer Y, Herman A, Caspi E: Ovarian hyperstimulation syndrome following D-Trp-6 luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1988, 50, 912-916.
- Golan A, Ron-ER, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E: Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv*, 1989, 44, 430-439.
- Goldsman MP, Ciuffardi I, Pedram MS, Levin E, Dominguez CE, Asch RH: Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 1995,

- 63, 268-272.
- Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper F: Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71, 918-922.
- Gregly RZ, Paldi E, Erilik Y, Makler A: Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine. *Obstet Gynecol*, 1976, 47, 83-86.
- Haning RJ, Austin CW, Carlson IH, Kuzman DL, Shapiro SS, Zweibel WJ: Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with metropins. *Fertil Steril*, 1983, 40, 31-36.
- Haning RJ, Boehnlein LM, Carlson IH, Kuzma DL, Zweibel WJ: Diagnosis-specific serum 17 - estradiol(E2) upper limits for treatment with metropins using a 125-I direct E2 assay. *Fertil Steril*, 1984, 42, 882-889.
- Haning RJ, Strawn E, Nolten W: Pathophysiology of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol*, 1985, 66, 220-224.
- Horowitz B: Blood protein derivative viral safety: Observations and analysis. *Yale J Biol Med*, 1990, 63, 361-369.
- Insler V & Lunenfeld B: Human gonadotropins. In: Insler V, Lunenfeld B, editors. Infertility: male and female. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993, 408-412.
- Itskovitz J, Bruneval P, Soubrier F, Thaler I, Corvol P, Sealey J: Localization of renin gene expression to monkey ovarian theca cells by in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 1374-1380.
- Jaffe SB, Jatte LH, Jewelwicz R: Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome with extremely elevated serum estrogen levels. *Gynecol Obstet Invest*, 1993, 35, 222-227.
- Kamada S, Kubota T, Taguchi M, Aso T: High levels of immunoreactive endothelin-1 in human follicular fluids. *Hum Reprod*, 1993, 8, 674-677.
- Knox GE: Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1974, 118, 992-994.
- Leung P, Yuen B, Moon Y: Effect of prolactin in an experimental model of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1983, 145, 847-849.
- Lewis CG, Wurnes GM, Wang X, Matthews CD: Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril*, 1990, 53, 1097-1099.
- MacDougall M, Tan S, Jacobs H: In vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 1992, 7, 597-600.
- McClelland DBL: Human albumin solutions. *Br Med J*, 1990, 300, 35-37.
- McClure N, Leya J, Radwanska E, Rawlins R, Haning RVJ: Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 1992, 7, 758-764.
- Medical Research International, Society for Assisted Reproductive Technology(SART), The American Fertility Society. In vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. *Fertil Steril* 1992, 57, 15-24.
- Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler A, et al.: Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 1987, 48, 57-61.
- Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ: Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159, 210-215.
- Navot D, Bergh PA, Laufer N: Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*, 1992, 58, 249-261.
- Ng E, Leader A, Clamar P, Domingo M, Spence JEH: Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome(SOHSS) in an IVF program. Presented at the Annual Meeting of the American Fertility Society,

October 11-14, 1993, Montreal, Canada.

- Pappas G & Blanchette E: Transport of colloidal particles from small blood vessels correlated with cyclic changes in permeability. *Invest Ophthalmol*, 1965, 4, 1026-1029.
- Paulson RJ, Do YS, Hsuesh WA, Eggena P, Lobo RA: Ovarian renin production in vitro and in vivo: characterization and clinical correlation. *Fertil Steril*, 1989, 51, 634-638.
- Pellicer A, Palumbo A, DeCherney AH, Naftolin F: Blockade of ovulation by an angiotensin antagonist. *Science*, 1988, 240, 1660-1661.
- Polishuk WZ & Schenker JG: Ovarian overstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 1969, 20, 443-450.
- Pride S, Yuen B, Moon Y: Clinical, endocrinologic and intraovarian prostaglandin responses to H1 receptor blockade in the ovarian hyperstimulation syndrome: studies in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148, 670-674.
- Rabau E, Serr Dm, David A, Mashiach S, Lunenfeld B: Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. *Am J Obstet Gynecol*, 1967, 98, 92-98.
- Rainey W, Bird I, Byrd W, Carr B: Effect of angiotensin II on human luteinized granulosa cells. *Fertil Steril*, 1993, 59, 143-147.
- Robertson AL and Khairallah PA: Effects of angiotensin II and some analogues on vascular permeability on the rabbit. *Circ Res*, 1972, 31, 923-931.
- Schenker J & Polishuk W: Ovarian hyperstimulation syndrome: clinical and experimental data. *Excerpta Med Int Cong Ser*, 1976, 396, 204-207.
- Schenker J and Weinstein D: Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril*, 1978, 30, 255-267.
- Shalev E, Geslevich Y, Ben-Ami M: Induction of preovulatory luteinizing hormone surge by gonadotrophin-releasing hormone agonist for women at risk for developing the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 1994, 9, 417-419.
- Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, Ben-Ami M: Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. *Hum Reprod*, 1995, 10, 1373-1376.
- Sher G, Salem R, Feinman M, Dodge S, Zouves C, Knutzen V: Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol*, 1993, 81, 1009-1011.
- Shoham Z, Borenstein R, Weissman A, Schachter M, Barash A, Insler V: Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril*, 1994, 62, 137-142.
- Steinberger A & Klinefelter G: Sensitivity of Sertoli and Leydig cells to xenobiotics in in vitro models. *Reprod Toxicol*, 1993, 7, 23-37.
- Tan S, Adam B, Hussein E, Campbell S, Jacobs H: The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril*, 1992, 58, 378-383.
- Tulandi T, Meiness R, Arronet G: Ovarian hyperstimulation syndrome following ovulation induction with HMG. *Int J Fertil*, 1984, 29, 113-117.
- Tullis JL: Albumin 1. Background and use. *J Am Med Assoc*, 1977a, 237, 355-360.
- Tullis JL: Albumin 2. Guidelines for clinical use. *J Am Med Assoc*, 1977b, 237, 460-463.
- Tyler E: Treatment of anovulation with menotropins. *JAMA*, 1968, 205, 86-92.
- Van der Meer S, Gerris J, Joostens M, Tas B: Triggering of ovulation using a gonadotrophin-releasing hormone agonist does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 1993, 8, 1628-1631.
- Wada PL, Troup SA, Morroll DR, Hunt L, Lieberman BS: Does elective cryopreservation

- of all embryos from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100, 265-269.
- Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Pertersdorf RG, Martin JB: Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991;1313-1314.
- Yarali H, Fleigh-Zahradka BG, Yuen BH, McComb PF: The ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome does not originate from the ovary. *Fertil Steril*, 1993, 59, 657-661.
- Zaidse I, Friedman M, Lindembaum E, Askenazi R, Peretz B, Paldi E: Serotonin and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1983, 15, 55-60.
- Zosher A, Katz Z, Lancet M, Konichezky S, Schwartz Z : Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 1987, 47, 524-526.
-