

저성선자극호르몬 성선저하증 여성에서 보조생식술의 임신율

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과 불임생식내분비분과

한애라 · 박찬우* · 차선화 · 김혜옥 · 양광문 · 김진영 · 궁미경 · 강인수 · 송인옥

ART Outcomes in WHO Class I Anovulation: A Case-control Study

Ae Ra Han, Chan Woo Park*, Sun Wha Cha, Hye Ok Kim, Kwang Moon Yang,
Jin Young Kim, Mi Kyoung Koong, Inn Soo Kang, In Ok Song

*Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology,
Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center*

Objective: To investigate assisted reproductive technology (ART) outcomes in women with WHO class I anovulation compared with control group.

Design: Retrospective case-control study.

Methods: Twenty-three infertile women with hypogonadotropic hypogonadism (H-H) who undertook ART procedure from August 2003 to January 2009 were enrolled in this study. A total of 59 cycles (H-H group) were included; Intra-uterine insemination with super-ovulation (SO-IUI, 32 cycles), in vitro fertilization with fresh embryo transfer (IVF-ET, 18 cycles) and subsequent frozen-thawed embryo transfer (FET, 9 cycles). Age and BMI matched 146 cycles of infertile women were collected as control group; 64 cycles of unexplained infertile women for SO-IUI and 54 cycles of IVF-ET and 28 cycles of FET with tubal factor. We compared ART and pregnancy outcomes such as clinical pregnancy rate (CPR), clinical abortion rate (CAR), and live birth rate (LBR) between the two groups.

Results: There was no difference in the mean age (32.7 ± 3.3 vs. 32.6 ± 2.7 yrs) and BMI (21.0 ± 3.1 vs. 20.8 ± 3.1 kg/m²) between two groups. Mean levels of basal LH, FSH, and E₂ in H-H group were 0.62 ± 0.35 mIU/ml, 2.60 ± 2.30 mIU/ml and 10.1 ± 8.2 pg/ml, respectively. For ovarian stimulation, H-H group needed higher total amount of gonadotropin injected and longer duration for ovarian stimulation ($p < 0.001$). In SO-IUI cycles, there was no significant difference of CPR, CAR, and LBR between the two groups. In IVF-ET treatment, H-H group presented higher mean E₂ level on hCG day (3104.8 ± 1020.2 pg/ml vs. 1878.3 ± 1197.7 pg/ml, $p < 0.001$) with lower CPR (16.7 vs. 37.0%, $p = 0.11$) and LBR (5.6 vs. 33.3%, $p = 0.02$) and higher CAR (66.7 vs. 10.0%, $p = 0.02$) compared with the control group. However, subsequent FET cycles showed no significant difference of CPR, CAR, and LBR between the two groups.

Conclusion: H-H patients need higher dosage of gonadotropin and longer duration for ovarian stimulation compared with the control groups. Significantly poor pregnancy outcomes in IVF-ET cycles of H-H group may be due to detrimental endometrial factors caused by higher E₂ level and the absence of previous hormonal exposure on endometrium.

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(1): 49-56.]

Key Words: Hypogonadotropic hypogonadism, Assisted reproductive technology, Pregnancy outcome

저성선자극호르몬 성선저하증 (hypogonadotropic hypogonadism, H-H)은 시상하부나 뇌하수체의 구조적, 기능적 이상에 의해 성선자극호르몬의 분비가 제대로 이뤄지지 않아 발생하는 성선기능 저하증으로 전체 배란장애의 10% 이상을 차지하며, 이는 배란장애를 성선자극호르몬 및 성선의 기능에 따라 분류한 WHO classification에 따르면 class I에 해당한다. 이들 여성의 경우, 일반적 배란유도제인 클로미펜으로는 배란되지 않아, 생식샘자극호르몬을 이용한 배란유도가 가능해진 1960년대 이전까지는 정상적인 임신을 기대하기 어려웠다.¹ 이후 호르몬 재조합 기술의 발달과 다양한 보조생식술 (assisted reproductive technology, ART)의 시도로 성공적인 임신사례들이 지속적으로 보고되어 왔으나, 전반적인 임신율이나 유산율에 관한 보고는 특정 호르몬제제의 효용성을 비교하기 위한 몇몇 연구를 제외하고는 미비한 실정이다.²⁻⁴ 이에 저자들은 저성선자극호르몬 성선저하증 여성에서 보조생식술의 임신율 및 유산율을 포함한 여러 계측치를 대조군의 그것과 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 8월부터 2009년 1월까지, 66개월 동안, 저성선자극호르몬 성선저하증으로 본원 불임클리닉에서 인공수정과 체외수정 및 배아이식술의 보조생식술을 시행받은 23명의 여성을 연구군으로, 같은 기간 동안 원인불명의 불임으로 인공수정을 시행받은 이와 난관요인 (일측 이상의 난관폐쇄)으로 체외수정 및 배아이식술을 시행받은 이들 중, 연령 (α) 및 체질량지수 (β)에 있어 $\alpha \pm 1$ 세 및 $\beta \pm 1 \text{ kg/m}^2$ 의 범위로 실험군과 일치하는 여성의 진료기록을 열람하여 대조군의 자료로 수집하였다.

저성선자극호르몬 성선저하증의 진단을 위해, 에스트로겐-프로게스테론 부하검사를 실시하여 소퇴성 출혈을 확인한 후, 혈중호르몬 검사를 통해 생식샘자극호르몬 (LH, FSH)과 에스트라디올 (E_2)의

저하를 확인하였다. 갑상선자극호르몬 (TSH) 또는 유즙분비호르몬 (PRL)의 이상을 보이거나, 뇌하수체의 종양을 의심할 만한 증상 또는 영상소견 (sella x-ray or CT/MRI)을 보이는 환자는 제외하였다. 취소된 주기를 제외하고 총 59주기의 보조생식술이 시행되었다. 이 중 난소자극 및 인공수정 (Intrauterine insemination with super-ovulation, SO-IUI)이 32주기, 체외수정 및 배아이식 (In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)이 18주기였으며, 동결보존 배아이식 (Frozen-thawed embryo transfer, FET)은 9주기였다 (Table 1).

2. 방법

1) 난소자극 및 과배란유도

월경주기 제 2일 또는 3일에 채혈을 통해 기저호르몬 검사를 시행하고, 질식초음파를 시행하여 골반강내의 이상유무와 10 mm 이상의 성장난포가 없음을 확인한 후, follicular stimulating hormone (FSH) 및 human menopausal gonadotropin (hMG)를 함께 투여-복합제제 (Menopur[®], Ferring Pharmaceuticals Korea Co.Ltd, Seoul, Korea) 단독 또는 단독 제제 (Gonal-f[®], Merck Serono Limited Korea)와의 동시투여-하였다. 월경주기 제 4일 또는 5일의 E_2 농도를 고려하여, 이후 생식샘자극호르몬의 용량을 결정하였으며 월경주기 제 7, 8일경부터 hCG 투여일까지, 질식초음파와 혈중 E_2 측정을 2~3일 간격으로 시행하여 18 mm 이상의 우성난포가 2개 이상 (자라는 난포가 적을 경우, 최소 1개 이상)일 때, human chorionic gonadotropin (hCG) 10,000 IU (Pregnyl[®], Organon, N.J., USA)을 근주하여 난자의 성숙의 유도하였다.

대조군의 경우, 연구군과 같은 방법으로 난소자극 및 과배란유도를 시행하되, 환자에 따라 생식샘자극호르몬 분비호르몬 (GnRH) 효용제 (Lucrin[®], Abbott Korea Ltd.) 장기요법 또는 GnRH 길항제 (Cetrotide[®], Merck Serono Limited Korea)를 이용하여 황체호르몬 조기급상승 (premature lutenization)을 예방하였다.

2) 인공수정 또는 난자채취 및 배아이식

hCG 투여 후 평균 34~36시간 뒤 인공수정 또는 질식 난자채취를 시행하였다. 난자채취를 시행한 경우, 획득된 정자의 상태에 따라 고식적 체외수정술 또는 세포질내 정자 주입술 (intracellular sperm injection, ICSI)을 시행하여 수정란을 얻었다. 3일 또는 5일의 배양기간을 거쳐 양질의 배아를 선택하여 이식관 (transfer catheter)을 이용하여 자궁강내로 이식하였으며, 여분의 배아가 있는 경우, 동결보존하였다. 황체기 보강을 위해 배아이식 그룹에서는 프로게스테론 50 mg (Progesterone®, Watson Pharmaceuticals Inc., USA) 주사를 비임신이 확인될 때까지 근주하였으며, 인공수정 그룹에서는 프로게스테론 질정제 (Utrogestan®, 한화제약, 서울, 한국)를 사용하였다.

3) 동결배아이식

생리주기 제 2일째, 과배란유도 주기와 마찬가지로

로 기저호르몬 검사와 질식초음파를 시행한 후, 경구 에스트로겐 제제를 투여하여 자궁내막의 증식을 유도하였다. 생리주기 8~10일경 혈중 E₂와 자궁내막두께를 측정하고, 이들 수치에 따라 에스트로겐 제제를 추가한 후 생리주기 12~14일을 전후로 프로게스테론 50 mg 근주를 통해 황체기 보강을 시행하였다. 동결되어 있는 배아의 상태에 따라 다음 날 (PN), 또는 5일째 배아 (blastocyst)를 해동하여 자궁강내 배아이식을 시행하였다.

4) 임신의 판정

임신의 확인은 배아이식 후 10일째 또는 인공수정 후 12일째 혈중 β-hCG가 5 mIU/ml 이상이고 추적검사에서 임신 5~6주 사이에 태낭 (gestational sac)이 확인되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하고, 태낭이 확인된 후 임신 20주 이전의 임신소실을 유산으로 정의하였다.

Table 1. Basal characteristics of patients

	Study group	Control group	Significance	
No. of patient	23	146		
Age (yr)	32.7±3.3	32.6±2.7	NS	
BMI (kg/m ²)	21.0±3.2	20.5±3.1	NS	
Primary infertility (%)	50.8	50.8	NS	
Duration of infertility (mon)	33.6±29.3	35.9±31.8	NS	
Hormonal levels (MCD#2~3)	E ₂ (pg/ml)	10.1±8.2	21.5±13.0	p<0.001*
	LH (mIU/ml)	0.6±0.4	2.7±1.5	p<0.001*
	FSH (mIU/ml)	2.6±7.4	7.3±2.7	p<0.001*
	TSH (μIU/ml)	2.0±1.8	2.5±0.6	NS
	PRL (mIU/ml)	5.6±5.5	6.8±1.5	NS
No. of cycle	IVF-ET	18	54	
	FET	9	28	
	SO-IUI	32	38	

*, statistically significant.

MCD, menstrual cycle day; IVF-ET, In Vitro Fertilization and fresh embryo transfer; FET, Frozen-thawed embryo transfer; SO-IUI, Superovulation Intra-Uterine Insemination; NS, no statistical significance (p-value>0.05)

Ae Ra Han. ART Outcomes in WHO Class I Anovulation: A Case-control Study. Korean J Reprod Med 2010.

3. 통계분석

통계학적인 분석은 SPSS 17.0 프로그램을 이용하여, 평균값의 비교는 student's t-test와 Mann-Whitney test를, 비율 및 빈도의 분석은 chi-square test를 사용하였으며, p -value<0.05일 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

연구군의 평균 연령은 32.7±3.3세, 평균 체질량 지수 (BMI)는 21.0±3.2 kg/m²였다. 생리주기 제 2 또는 제 3일에 측정된 호르몬의 평균 수치는, LH와 FSH는 각각 0.61±0.35 mIU/ml와 2.60±2.35 mIU/ml였고, E₂는 10.13±8.17 pg/ml였다. TSH는 평균 2.0±1.8 µIU/ml였으며, PRL은 5.6±5.5 mIU/ml로 정상범 위임이 확인되었다. 대조군은 총 120명으로, 이들의 평균 연령은 33.0±2.7세였고, 평균 체질량지수는

21.3±3.1 kg/m²였다. 불임기간은 연구군의 경우, 33.6±29.3개월로 대조군 (35.9±31.8개월)과 유사하였고, 일차성 불임의 비율은 연구군과 대조군 모두 50.8%로 동일하였다 (Table 1).

보조생식술의 방법에 따라 분석을 시행하였고, 각 소그룹에서 연구군과 대조군의 평균 연령과 평균 체질량지수는 유사하였다. 연구군의 IUI 주기에서 난소자극에 사용된 생식샘자극호르몬의 총량과 총 자극기간 (3300.3±1641.3 IU, p <0.001 and 1.7±2.5 days, p =0.015)은 대조군의 그것에 비해 유의하게 높았으나, 배란기 (hCG 투여일 또는 황체기 보강 시작 전날)의 자궁내막두께 (EM thickness)는 약 10~11 mm로 두 군간 차이를 보이지 않았고, hCG 투여 당일 측정된 우성난포의 수는 대조군에서 좀 더 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 임상적 임신율 (clinical pregnancy rate, CPR)과 출산율 (live birth rate, LBR) 및 유산율 (clinical abortion rate, CAR) 역시 15.6%와 10.9%,

Table 2. Subgroup analysis of superovulation-IUI

	HH (N=32)	Unexplained (N=38)	Significance
Age (yr)	31.8±3.4	32.1±3.4	NS
BMI (kg/m ²)	20.1±2.2	20.2±1.8	NS
Dosage of gonadotropin (IU)	3300.3±1641.3	1367.4±648.9	p <0.001*
Duration of ovarian stimulation (day)	11.7±2.5	8.8±2.3	p <0.001*
Daily dose (IU/day)	275 (3300.3/11.7)	156 (1367.4/8.8)	-
E ₂ on hCG day (pg/ml)	1386.7±932.8	1257.2±950.3	NS
EM thickness on hCG day (mm)	10.36±2.4	11.36±2.4	NS
No. of dominant follicle	2.6±1.5	3.7±2.6	NS
Clinical pregnancy rate (%)	15.63	10.94	NS
Live birth rate (%)	12.5	7.81	NS
Miscarriage rate (%)	20.0	28.6	NS

*: statistically significant.

IUI, Intra-Uterine Insemination; HH, Hypogonadotropic hypogonadism; N, No. of cycle; MCD, menstrual cycle day; EM, endometrial; NS, no statistical significance (p -value>0.05)

Ae Ra Han. ART Outcomes in WHO Class I Anovulation: A Case-control Study. Korean J Reprod Med 2010.

12.5%와 7.8%, 20.0%와 28.6%로 두 군간에 큰 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$) (Table 2).

IVF-ET 주기에서도 SO-IUI 주기와 같이, 연구군에서 더 많은 생식샘자극호르몬이, 더 오랫동안 사용되었으나 SO-IUI 주기와는 달리 두 군간에 많은 차이를 보였다. hCG 투여일에 측정된 연구군의 E_2 수치 (3104.8 ± 1020.2 pg/ml, $p<0.001$)는 대조군의 그것에 비해 현저하게 높았고, 자궁내막두께 (9.4 ± 2.3 mm, $p=0.049$)는 오히려 얇은 경향을 보였으며, 수정율 (fertilization rate)과 착상율 (implantation rate)은 낮은 경향을 보였다 (55.2 vs. 65.9%, $p=0.046$ and 6.0 vs. 21.5%, $p=0.069$). 임상적 임신율 (16.7 vs. 37.0%, $p>0.05$)은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 출산율 (5.6 vs. 33.3%, $p=0.021$)의 경우 대조군에서, 유산율 (66.7 vs. 10.0%, $p=0.018$)의 경우 연구군에서 유의하게 높은 결과를 보였다. 한편, FET 주기의 경우, IVF-ET 주기와 달리, 황체기 보강 시작 전일에 측정된 자궁내막의 두께는 8.8~8.9 mm로 두 군간 유사하였고, 임상적 임신율 및 출산율, 유산율에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

고 찰

저성선자극호르몬 성선저하증 (hypogonadotropic hypogonadism) 여성의 경우, 생식샘자극호르몬을 적절히 투여하면 정상 여성과 유사한 임신율 (주기당 약 25% 전후의 수태율)을 기대할 수 있다고 하였다.^{5,6} 이에 지난 수십년간 가장 적절한 호르몬 투여에 대한 여러 연구들이 진행되어 왔다. 생식샘자극호르몬 분비호르몬 (GnRH) 주기적 투여법의 경우, 낮은 다태임신율과 적은 난소과자극증후군 발생으로 인정받기 시작하였으나, 기존의 생식샘자극호르몬 투여법 역시, 높은 난자회수율과 유사한 임신율 (25% 전후), 덜 번거로운 주사법 등의 장점으로 흔히 사용되고 있다.^{4,7,8} 반복적 배란유도에도 임신에 성공하지 못한 경우, 과배란유도를 거쳐 체외수정까지 시도하게 되는데, 이들 환자군의 보조

생식술 전반의 임신결과에 대한 보고는 많지 않은 실정이다. 본 연구에 따르면 전체 임신율은 22%, 이 중 체외수정술의 임신율은 29.7%로, 동일 센터에서 시행된 대조군의 보조생식술의 임신율과 유사하여, 만족할 만한 결과라고 할 수 있다. 그러나 전체 유산율의 경우, 연구군 (저성선자극호르몬 성선저하증 환자군)에서 38.5%로 상대적으로 높은 경향을 보였으며, 이로 인해 생존출산율 또한 13.6%로 낮아진 것으로 생각된다.

보조생식술의 방법에 따른 소그룹 분석을 시행한 결과, 전체 연구군-대조군 비교와 달리 IVF-ET 주기의 경우, 연구군에서 유의하게 높은 유산율과 낮은 출산율을 확인할 수 있었다. 두 군의 평균 연령과 체질량지수, 이식한 배아 중 양질의 배아 수는 동일하였고, 이식배아 수의 경우 연구군에서 오히려 많았음을 감안할 때, 연구군의 높은 유산율은 대조군에 비해 유의하게 얇은 자궁내막두께와 과도하게 높은 E_2 (hCG 투여 당일)와의 관련성에 대해 생각해 볼 수 있다. FET 주기에서는 IVF-ET 주기와 달리 자궁내막두께를 포함한 그 외의 요인들에 두 군간의 차이가 없었으며, 임상적 임신율과 출산율 및 유산율 역시 유의한 차이를 보이지 않아, IVF-ET 주기의 높은 유산율은 자궁내막요인에 기인하며, 이는 hCG 투여시의 높은 E_2 수치와 관련될 것이라 추정된다.

IVF-ET 주기에서 hCG 투여일의 E_2 수치가 유의하게 높음에도 불구하고 연구군의 자궁내막두께가 대조군에 비해 더 얇은 것은, 저성선자극호르몬 성선저하증의 경우, 이전에 높은 성호르몬에 노출된 적이 없어 자궁내막이 제대로 증식되지 않아서일 것으로 생각해 볼 수 있으나, SO-IUI 주기의 경우, IVF-ET 주기에 비해 전반적으로 hCG 투여일의 E_2 수치가 낮음에도 불구하고 연구군의 평균 자궁내막두께가 10 mm 전후임을 감안할 때 이는 논란의 여지가 있다.

또한 연구군에서 대조군과 달리, 유의하게 낮은 수정율을 확인할 수 있는데, 이는 연구군에서 더 많은 수의 난자가 채취되었음에도, 두 그룹간 양질

Table 3. Subgroup analysis of IVF-ET & FET

	HH	Tubal factor	Significance
No. of IVF-ET cycle	18	54	
Age (yr)	34.3±3.1	34.0±2.5	NS
BMI (kg/m ²)	21.7±4.1	21.9±3.8	NS
Dosage of gonadotropin (IU)	4737.5±1554.9	2538.0±1185.5	<i>p</i> <0.001*
Duration of ovarian stimulation (day)	13.1±2.8	11.2±3.9	<i>p</i> <0.001*
Daily dose (IU/day)	364 (4737.5/13.1)	230 (2538.0/11.2)	-
E ₂ on hCG day (pg/ml)	3104.8±1020.2	1878.3±1197.7	<i>p</i> <0.001*
EM thickness on hCG day (mm)	9.4±2.3	11.0±2.6	<i>p</i> =0.049*
No. of retrieved oocyte	14.6±7.4	12.6±9.8	NS
Fertilization rate (%)	55.2	65.9	<i>p</i> =0.046*
No. of transferred embryo	3.5±0.7	2.9±1.1	<i>p</i> =0.028*
No. of transferred good embryo	2.9±1.1	2.2±1.2	NS
Implantation rate (%)	6.0	21.5	<i>p</i> =0.069
Clinical pregnancy rate (%)	16.7	37.0	NS
Live birth rate (%)	5.6	33.3	<i>p</i> =0.021*
Miscarriage rate (%)	66.7	10.0	<i>p</i> =0.018*
No. of FET cycle	9	28	
Age (yr)	32.8±2.2	32.7±2.0	NS
BMI (kg/m ²)	22.5±3.9	21.4±2.2	NS
EM thickness (mm)	8.8±1.7	8.9±1.2	NS
No. of transferred embryo	3.6±0.7	3.2±0.6	NS
No. of transferred good embryo	2.1±1.5	1.9±1.2	NS
Implantation rate (%)	20.3	8.9	NS
Clinical pregnancy rate (%)	55.6	21.4	NS
Live birth rate (%)	33.3	17.9	NS
Miscarriage rate (%)	40.0	16.7	NS

*: statistically significant.

IVF-ET, In Vitro Fertilization and fresh embryo transfer; FET, Frozen-thawed embryo transfer; HH, Hypogonadotropic hypogonadism; N, No. of cycle; MCD, menstrual cycle day; EM, endometrial; NS, no statistical significance (*p*-value>0.05)

Ae Ra Han. ART Outcomes in WHO Class I Anovulation: A Case-control Study. Korean J Reprod Med 2010.

의 배아 수에서 차이를 보이지 못한 원인으로 생각되며, 연구군에서 더 많은 배아를 이식하게 하는 잠재적 요인으로 작용하였을 것이다. 연구군에서 수정율이 유의하게 낮은 것은 난자의 질의 문제를 시사하는 결과일 수 있으나, 본 연구에서는 두 그룹의 난자의 질을 비교해 보지는 못하였다. HH군의 체외수정술에 관한 기존 보고들 역시, 이에 대한 연구는 매우 부족한 실정으로, 추후 연구를 통한 비교 확인이 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 동결보존 배아이식의 경우, 임신율에 있어 신선배아이식과 동일하거나 약간 낮은 것으로 보고되었다.^{9,10} '한국 보조생식술의 현황: 2005년'에 따르면 이식주기 당 임신율과 생존출산율은 각각 32.5%, 28.7%로 신선배아이식의 그것 (30.1%, 25.8%)과 거의 유사한 결과를 보인다.¹⁰ 본 연구의 경우, 결과에 언급하지는 않았지만, 연구군내에서 FET 주기와 IVF-ET 주기를 비교해 보면, 두 주기 간 연령, 체질량지수, 기저호르몬수치, 이식한 배아의 수, 질 좋은 배아의 수 등은 차이가 없었고, 특히 자궁내막두께 또한 유사하였다. 그러나 FET 주기에서 착상율 (20.3% vs. 6.0%, $p=0.044$)과 임상적 임신율 (55.6% vs. 16.7%, $p=0.041$)이 유의하게 더 높아, 저성선자극호르몬 성선저하증의 경우, 주기 내 과도하게 높은 E₂에의 노출이 대조군에서의 배아이식에 비해 자궁내막의 수용성에 미치는 영향이 더 클 것으로 생각된다. 이에 추후, 자궁내막 수용성에 영향을 미치는 구체적인 요인과 저성선자극호르몬 성선저하증 환자에서 이를 극복할 수 있는 치료법에 대한 연구가 추가로 진행되어야 할 것이다.

연구군의 SO-IUI와 IVF-ET 주기에서 동일한 수의 난자 및 성숙난포를 획득하기 위해 대조군에 비해 더 많은 양의 호르몬과 더 오랜 기간의 자극을 필요로 하며, 1일 평균 사용된 생식샘자극호르몬의 용량 또한 각각 364 IU (vs. 230 IU) 및 275 IU (vs. 156 IU)으로 대조군에 비해 높은 용량이 필요하였다 (Table 2, 3). 이에 저성선자극호르몬 성선저하증 여성에서 난소자극을 시행할 경우에는, 다른

환자군보다 높은 용량의 호르몬으로 시작하면, 난소자극에 걸리는 기간을 단축하여, 시간적 경제성 및 환자의 편의성을 도모할 수 있을 것이다. 연구군의 평균 난소자극기간은 12일 전후로 대조군에 비해 2일 정도 더 길어, 난자채취나 배란 또한 그만큼 더 늦어졌으며 이로 인해 황체기의 시작 시점 또한 늦어졌다. 이 역시 자궁내막의 수용성에 또 다른 영향인자일 수도 있겠으나 문헌 상 뚜렷한 증거가 될 만한 연구는 없다.

본 연구는 저성선자극호르몬 성선저하증을 가진 여성 불임 환자에서 보조생식술의 전반적인 성공율을 제시함으로써 이들 환자와의 상담에 도움이 되고자 하였다. 이들 환자의 과배란유도 시에는 시작부터 더 높은 용량의 생식샘자극호르몬을 사용할 것을 권장하며, 동결보존배아이식의 적절한 활용이 도움이 될 것이다. 또한 이들 환자군에서 자궁내막수용성을 개선시킬 수 있는 방안에 대한 추후 연구의 필요성을 강조하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Overton CE, Davis CJ, West C, Davies MC, Conway GS. High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod.* 2002 Jun; 17(6): 1464-7.
2. Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs HS. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril* 1991 Dec; 56(6): 1048-53.
3. Burgués S. Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Human Reprod.* 2001 Dec; 16(12): 2525-32.
4. Christin-Maitre S, de Crécy M, Groupe Français des pompes à GnRH. Pregnancy outcomes following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007 Feb; 36(1): 8-12.
5. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7th edition. 1195-1202.

6. Verdu LI, Martin-Caballero C, Garcia-Lopez G, Cueto MJ. Ovulation induction and normal pregnancy after panhypopituitarism due to lymphocytic hypophysitis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 850-2.
7. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jul; 77(1): 125-9.
8. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Oct; 79(4): 1215-20.
9. Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27; 169(1-2): 73-7.
10. 최영민; 보조생식술소위원회. 조사보고서 한국 보조생식술의 현황: 2005년. *대한산부회지* 2008 Dec; 51(12): 1421-47.

= 국문초록 =

목 적: 저성선자극호르몬 성선저하증 환자에서 보조생식술의 임신 결과에 대해 알아보고자 하였다.

연구방법: 저성선자극호르몬 성선저하증으로 진단받고 본원에서 보조생식술을 시행받은 23명을 연구군으로, 동일기간 난관요인으로 보조생식술을 시행받은 이들 중 연구군과 연령 및 체질량지수가 일치하는 120명의 여성을 대조군으로 설정하여, 이들의 의무기록을 후향적으로 열람하였다. 보조생식술 관련 여러 계측치 및 임신율, 유산율, 출산율 등을 비교 분석하였다.

결 과: 연구군의 평균 연령은 32.7 ± 3.3 세였고, 평균 체질량지수는 21.0 ± 3.2 kg/m²였다. 생리주기 제 2~3일에 측정된 황체형성호르몬과 난포자극호르몬은 각각 0.61 ± 0.35 , 2.60 ± 2.35 mIU/ml였고, 에스트라디올은 10.13 ± 8.17 pg/ml이었다. 난소자극 주기에서 사용된 생식샘자극호르몬의 총 양과 투여기간 및 hCG 투여일의 E₂ 수치는 연구군에서 유의하게 높았다. 보조생식술 방법에 따라 분석한 결과, 체외수정 및 배아이식 (IVF-ET) 주기에서는 연구군에서 자궁내막두께와 수정율, 출산율이 유의하게 낮았고, 유산율은 유의하게 높았으며, 그 외 난소자극 및 인공수정 (SO-IUI) 및 동결보존배아이식 (FET) 주기에서는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론: 저성선자극호르몬 성선저하증 여성에서 생식샘자극호르몬 치료를 통한 전반적인 보조생식술의 임신율은 22.0%로 대조군의 그것과 유사하지만, 이를 위해서는 더 많은 용량의 호르몬이 필요하다. 연구군의 IVF-ET의 경우, 주기 중 현저하게 높은 E₂ 수치와 유의하게 얇은 자궁내막을 보이며, 더 높은 유산율과 더 낮은 생존출산율을 보며, 이의 극복을 위해 자궁내막 수용성 개선방안에 대한 연구가 추가로 필요하다.

중심단어: 저성선자극호르몬 성선저하증, 보조생식술, 임신율
