



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

과배란유도시 채취난자 수를  
예측하는 nomogram 의 개발

2014 년 08 월

서울대학교 대학원

의학과 산부인과학 전공

문 경 용

의학석사 학위논문

과배란유도시 채취난자 수를  
예측하는 nomogram 의 개발

2014 년 08 월

서울대학교 대학원

의학과 산부인과학 전공

문 경 용



## 초 록

**서론:** 성공적이고 안전한 체외수정시술을 목적으로 과배란유도 (COH)에 대한 개개인의 반응을 예측하기 위해 지금까지 기저 FSH, 동난포 수 (AFC), AMH 등 여러 난소 예비능 검사들이 이용되어 오고 있지만, 현재까지 어떤 하나의 가장 정확한 ORT가 존재한다고 할 수 없다. 이에 본 연구는 채취난자 수에 영향을 미치는 인자를 찾아내고 채취난자 수를 예측할 수 있는 예측식과 nomogram을 개발하여 하나의 객관적이고 정량적인 ORT를 도출하고 COH를 앞둔 환자들과의 상담에 도움을 주고자 하였다.

**방법:** 불임증에 대한 치료로 고식적 체외수정시술 또는 세포질내 정자주입술을 시행하기 위해 2009 년 10 월부터 2013 년 12 월까지 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 COH 를 시행하고 난자채취를 한 환자들의 첫 주기에 대한 임상 정보를 분석하였다. 모두 141 주기에서 결과변수를 채취난자 수, 예측요인을 연령, 기저 FSH, AMH, AFC 로 포아송 분포, 일반화 선형모델을 적용하여 예측식을 구하여 nomogram 으로 표현하였다.

**결과:** 단변수 분석 및 다변수 분석에서 채취난자 수 (OPU total)는 연령과 기저 FSH가 높을수록 유의하게 감소하였고, 기저 AMH,

AFC가 높을수록 유의하게 증가하였다. 각 변수를 이용하여 채취난자 수를 예측하는 식은 다음과 같았다. (모델 1)  $\text{Ln (OPU total)} = 3.210 - 0.036(\text{age}) + 0.089(\text{AMH})$ , (모델 2)  $\text{Ln (OPU total)} = 3.422 - 0.030(\text{age}) + 0.080(\text{AMH}) - 0.049(\text{basal FSH})$ , (모델 3)  $\text{Ln (OPU total)} = 2.320 - 0.017(\text{age}) + 0.039(\text{AMH}) + 0.030(\text{AFC})$ , (모델 4)  $\text{Ln (OPU total)} = 2.584 - 0.015(\text{age}) + 0.038(\text{AMH}) + 0.026(\text{AFC}) - 0.035(\text{basal FSH})$ . 네 가지 모델 중 모델 4가 최종 채취난자 수를 가장 적합하게 예측하였다. 각 모델에 대하여 nomogram을 개발하였다.

**결론:** 연령, 기저 AMH, AFC, 기저 FSH를 모두 조합하였을 때, 채취난자 수를 가장 적합하게 예측할 수 있는 하나의 ORT를 도출할 수 있었다.

-----

**주요어:** 과배란유도, 난소 예비능 검사, AMH, 채취난자 수, 예측식, nomogram

**학 번:** 2009 - 23508

## 목 차

초록.....	i
목차.....	ii
표 및 그림 목록 .....	iii
서론.....	1
연구 재료 및 방법.....	4
결과.....	9
고찰.....	26
참고문헌 .....	30
초록 (영문) .....	39

## 표 및 그림 목록

표 1 임상적 특징 .....	11
표 2 채취난자 수와 예측요인들과 의 관련성 (단변수 분석) .....	11
그림 1 채취난자 수에 영향을 미친 연령, 기저 AMH, AFC, 기저 FSH, 투여한 rhFSH의 초기 용량, 총 용량과의 관련성 (산점도) .....	12
표 3 채취난자 수와 예측요인들과의 관련성 (다변수 분석) .....	17
표 4 채취난자 수 예측을 위한 모형 비교 .....	19
표 5 예측모형에서 추정된 예측 난자 수와 실제 난자 수 분포.....	19
그림 2 모델 1, 2, 3, 4에서 추정된 예측 난자 수와 실제 난자 수의 calibration plot.....	21
그림 3 모델 1, 2, 3, 4를 이용한 채취난자 수를 예측하는 nomogram .....	24



# 서 론

체외수정기술 (in vitro fertilization; IVF-ET)은 불임증 환자를 대상으로 하는 보조생식술 중 가장 널리 이용되고 있는 방법이다. 성선자극호르몬 (gonadotropin)을 이용하여 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation; COH)를 시행할 때, 성선자극호르몬에 대한 개개인의 반응을 예측하는 것은 성공적이고 안전한 IVF-ET를 위해 가장 중요한 전략 중의 하나가 되었다. 지금까지 여러 난소 예비능 검사 (ovarian reserve test; ORT)에 대한 연구가 이루어져왔는데, 기저 혈중 난포자극호르몬 (FSH) 농도는 전통적으로 가장 널리 사용되어오던 ORT였다. 월경 주기 3일째 시행한 혈중 FSH 농도가 10-20IU/L 이상이면 난소 기능의 감소를 시사하며, COH에 대한 저반응 (poor response)을 예측하는 데에 높은 특이도 (80-100%)를 보이나, 민감도는 낮고 (10-30%) (1), 고반응 (high response)을 예측하는 데에는 이용할 수 없다. 초기 난포기에 골반 초음파로 측정할 수 있는 동난포 수 (antral follicle count: AFC)는 여성의 난소에 남아 있는 원시 난포 (primordial

follicle)의 숫자에 비례한다고 알려져 있는 ORT의 하나이다 (2). 초기 난포기 질식 초음파를 통해 2-9mm 크기의 동난포 수를 측정하여 3-4개보다 적은 기준으로 poor response를 예측하는 데에 있어서 높은 특이도 (73-100%)를 가지는 반면 낮은 민감도 (poor response에 대해 9-73%, 임신 실패에 대해 8-33%)를 보이며 (3-6), 또한 초음파를 이용하여 숫자를 측정하여야 하는 주관적인 검사로 검사자 간 변이가 큰 것이 단점이다. 난소의 과립막세포 (granulosa cell)에서 분비되는 전환 성장인자 베타 패밀리 (transforming growth factor- $\beta$  family)의 하나인 항뮐러리안 호르몬 (anti-müllerian hormone, AMH)은 최근 가장 주목받고 있는 ORT로 낮은 AMH는 poor response 및 적은 난자 채취, 낮은 배아 질, 낮은 임신율과 연관되어 있으나, 임신 성공을 예측하는 데에 있어서는 민감도와 특이도가 모두 떨어진다고 밝혀져 있다 (7-10). AMH는 일반적으로 난포의 개수와 비례를 잘하는 것으로 알려져 있으나, 난포 내 전체 granulosa cell이 분비하는 양을 반영하므로, 난포의 크기, granulosa cell의 부피, granulosa cell의 성숙도, 난포 내 환경이 난포마다 일관적이지 않고, 또한 개개인의 유전학적 소양

에 따라 달라진다는 단점이 있다 (11). Leader 등은 5,354명의 여성을 대상으로 한 연구에서 AMH 0.8 ng/ml 미만과 FSH 10 IU/L 이상을 낮은 난소 예비능으로 정의하였을 때 검사 간 불일치 (discrepancy)가 약 5명 중 1명에 달할 정도로 빈번하고 이는 연령이 높을수록 더 빈번하게 관찰되는 것을 밝혔다 (12).

여러 ORT는 장단점이 있는 것으로 판단되며, 현재까지 어떤 하나의 가장 정확한 ORT가 존재한다고 할 수 없다. 이에 본 연구는 연령 등 기본 변수들과 여러 ORT들을 포함하여 최종 채취난자의 수에 영향을 미치는 인자를 찾아내고 최종 채취난자의 수를 예측할 수 있는 예측식과 nomogram을 개발하여 더 객관적이고 정량적인 ORT를 도출하고 COH를 앞둔 환자들과의 상담에 도움을 주고자 하였다.

# 연구재료 및 방법

## 1. 연구 대상자

모든 연구 대상자는 1년 이상의 임신 시도에도 불구하고, 임신을 하지 못한 불임증 환자였다. 불임증에 대한 치료로 고식적 체외수정기술 (conventional IVF) 또는 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm insemination, ICSI)을 시행하기 위해 2009년 10월부터 2013년 12월까지 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 성선자극호르몬 분비호르몬 작용제 장기요법 (GnRH agonist long protocol) 또는 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제 방법 (GnRH antagonist protocol)으로 COH를 시행한 환자들의 첫 주기에 대한 임상 정보를 분석하였다. 이들의 데이터는 COH 시행 당시 전향적으로 데이터베이스에 기록, 수집되어 있었다. COH 시행 이전 6개월 이내 월경주기 3일째 혈액검사를 통해 기저 FSH, AMH를 측정하였고, 질식 초음파를 통해 AFC를 측정하였던 환자들만을 연구 대상으로 선정하였다. 2003년 ASRM/ESHRE Rotterdam consensus에서 정한 진단 기준으로 다낭성난소증후군

환자는 제외하였다. 그 외에도 자궁내막증으로 수술하였거나, 자궁내막증이 있는 자, 월경주기를 확인하기 어려운 자, COH 시행 당시 2cm 이상의 난소 낭종이 있었던 자, COH 시작 3개월 전 피임약을 복용한 과거력이 있는 자, 혈액검사 결과 비정상 갑상선자극호르몬, 유즙분비호르몬을 보인 자, 만성질환으로 투약 중인 자, 해부학적인 위치나 기술적인 어려움으로 난자채취를 완전히 실행하지 못한 자는 분석에서 제외하였다. 모두 141 주기 (GnRH antagonist protocol 75주기, GnRH agonist long protocol 66주기)의 데이터를 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

## 2. 혈액검사

월경주기 3일째 기저 FSH는 면역방사계측법 (immunoradiometric assay, IRMA)을 이용한 Coat-A-Count FSH IRMA procedure (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Los Angeles, CA, USA)으로 측정하였다. FSH 측정의 민감도는 0.06IU/L, 측정 간 변이 (interassay coefficient of variation)는

6.8%, 측정 내 변이 (intraassay coefficient of variation)는 4.9%였다. AMH는 효소결합면역흡착측정법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용한 kit를 사용하여 측정하였는데, 2012년 9월까지의 Immunotech version (Beckman Coulter Inc., Marseilles, France; ref A11893), 2012년 10월부터는 Gen II (Beckman Coulter, Brea, CA, USA; ref A79765)로 측정하였다. 민감도는 각각 0.14ng/mL, 0.08ng/mL, interassay coefficient of variation는 각각 5.6%, 4.5%, intraassay coefficient of variation는 각각 5.4%, 3.6%였다.

### 3. 과배란유도 및 난자채취

연구 대상으로 포함된 모든 COH 주기에서 외인성 gonadotropin으로는 recombinant human FSH (rhFSH, Gonal-F®, Merck-Serono, Switzerland)가 사용되었으며 임상의의 판단에 따라 75-450IU로 시작하여 월경주기 7일째부터 질식 초음파를 통하여 난포의 성장을 감시하였다. 난포의 성장 정도에 따라 필요한 경우 용량 조절 (dose adjustment)을 1회 시행하였고, 이후 1-

2일 간격으로 난포의 성장을 관찰하다 성숙 난포의 평균 직경이 18mm에 도달하거나 두 개 이상의 성숙 난포의 평균 직경이 17mm에 도달하였을 때, recombinant hCG (Ovidrel®, Merck-Serono, Switzerland) 250ug을 투여하여 난포의 최종 성숙을 유도하였다. GnRH agonist long protocol 주기에서는 뇌하수체 억제 (pituitary down regulation)를 위해서 이전 주기에서 배란을 확인하고 황체기 중반부터 GnRH agonist (Triptorelin acetate, Decapeptyl®, Ferring, Sweden)를 하루 0.1 mg씩 매일 피하 주사하였고, 월경 3일째 rhFSH 투여의 개시와 함께 0.05mg으로 감량하여 recombinant hCG 를 투여할 때까지 지속하였다. GnRH antagonist protocol 주기에서는 COH 시행 도중, 성숙 난포의 평균 직경이 14mm가 넘으면 GnRH antagonist (Cetrorelix acetate, Cetrotide®, Merck-Serono, Switzerland) 0.25mg 를 투여하기 시작하여 recombinant hCG를 투여할 때까지 지속하였다. 두 방법 모두에서 recombinant hCG 투여 35-36시간 후, 난자채취를 시행하였다. 모든 난자채취는 숙련된 임상 의들이 17-gauge single lumen ovum aspiration needle (Cook Medical, Queensland,

Australia)을 사용하여 시행하였고, 초음파로 관찰되는 직경 10mm이상의 모든 난포들을 채취하였다.

#### 4. 통계학적 분석

채취난자 수 예측을 위하여 결과변수를 난자 수, 예측요인을 연령, 기저 FSH, 기저 AMH, AFC 로 한 포아송 분포 (Poisson distribution), log link 함수를 적용한 일반화 선형모델 (Generalized Linear Model, GLM)을 적용하였다. AMH Gen I (Immunotech version)과 Gen II 의 값은 거의 동일하므로 (13) 함께 분석하였다.

통계 프로그램은 SAS 9.2 (SAS Institute)를 이용하였고, 예측식은 R-3.0.3, nomogram 함수를 이용하여 nomogram으로 표현하였다. 예측모형 간의 적합도 (goodness of fit) 비교는 Akaike information criterion (AIC)와 Bayesian information criterion (BIC)을 이용하여 평가하였다. 예측모형의 예측력 평가는 calibration plot을 통해 관찰된 값과 모형에서 예측된 값 간의 차이를 통해 시행하였고, discrimination 측면에서는 관찰값과 예측값의



선형적인 관계를 평가하였다. 통계학적 분석에서  $p < 0.05$ 인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

# 결 과

## 1. 임상적 특징 및 단변수 분석

연구 대상이 된 141주기에 대한 임상적 특징을 표 1에 요약하였다. 연구 대상자들은 26세에서 49세 사이였고, 평균 연령은  $36.3 \pm 4.6$ 세였다. 월경주기 제 3일 기저 AMH는 0.08–17.25ng/mL (평균  $3.30 \pm 3.28$ ng/mL), AFC는 1–55개 (평균  $12.2 \pm 8.2$ 개), 월경주기 제 3일 기저 FSH는 2.9–26.6IU/L (평균  $8.8 \pm 4.0$ IU/L)였다. 최종적으로 채취된 난자의 수 (OPU total)는 0–36개 (평균  $9.8 \pm 7.7$ 개)였다. Shapiro–Wilk 검정을 시행했을 때, 연령 ( $p=0.222$ )을 제외하고 기저 AMH, AFC, 기저 FSH, 채취난자 수는 모두 정규분포를 보이지 않았다 ( $p < 0.001$ ).

채취난자 수에 영향을 미치는 인자로 고려되는 연령, 기저 AMH, AFC, 기저 FSH 및 투여한 rhFSH의 초기 용량과 총 용량과의 관련성을 산점도로 제시하였다 (그림 1). 채취난자 수는 연령 (Spearman 상관계수  $\rho = -0.433$ ,  $p < 0.001$ ), 기저 FSH ( $\rho = -0.404$ ,  $p < 0.001$ )와 음의 관련성, 기저 AMH ( $\rho = 0.718$ ,  $p < 0.001$ ), AFC ( $\rho = 0.757$ ,  $p < 0.001$ )와는 양의 관련성을 보였고, 또한 rhFSH 초기 용량 ( $\rho = -0.617$ ,  $p < 0.001$ ) 및 총 용량

( $\rho = -0.334$ ,  $p < 0.001$ )과도 음의 관련성을 보였다. 단변수 분석에서 채취난자 수는 연령, 기저 AMH, AFC, 기저 FSH의 모든 변수에 대해 통계적으로 유의하게 연관되었다 (표 2). 또한 기저 FSH를 범주형 변수로 분석하였을 때에도 채취난자 수는 기저 FSH가 10IU/L 이상일 때, 10IU/L 미만일 때보다 유의하게 적었다 (RR: 0.4638, 95% confidence interval [CI]: 0.4015–0.5357,  $p < 0.0001$ ).

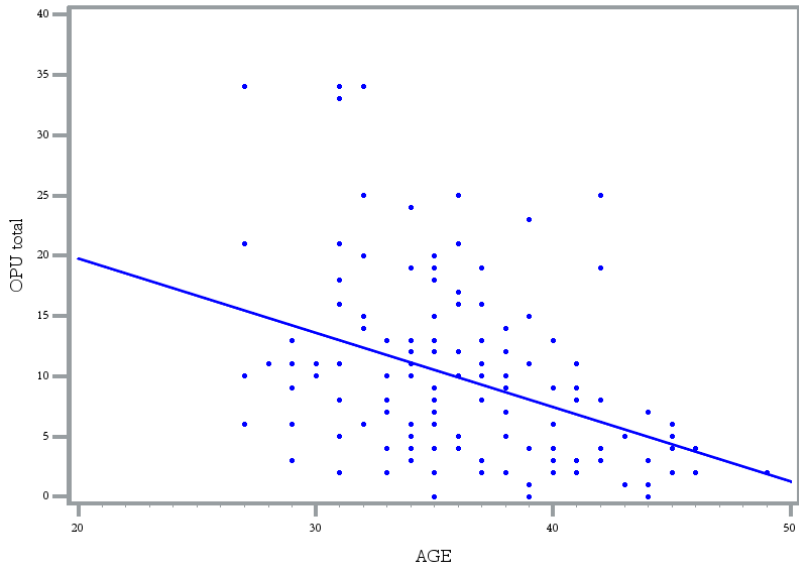
표 1. 임상적 특징

	<i>n</i>	Mean±sd 혹은 <i>n</i> (%)	Median [min, max]
Age (years)	141	36.3±4.6	36 [26, 49]
Basal AMH (ng/mL)	141	3.30±3.28	2.42 [0.08, 17.25]
AFC	141	12.2±8.2	10 [1, 55]
Basal FSH (IU/L)	141	8.8±4.0	7.7 [2.9, 26.6]
	10 미만	100 (70.9%)	
	10 이상	41 (29.1%)	
OPU total	141	9.8±7.7	8 [0, 36]
FSH starting dose (IU)	141	259.6±93.6	225 [75, 450]
FSH total dose (IU)	141	2328.2±931.7	2100 [600, 5850]

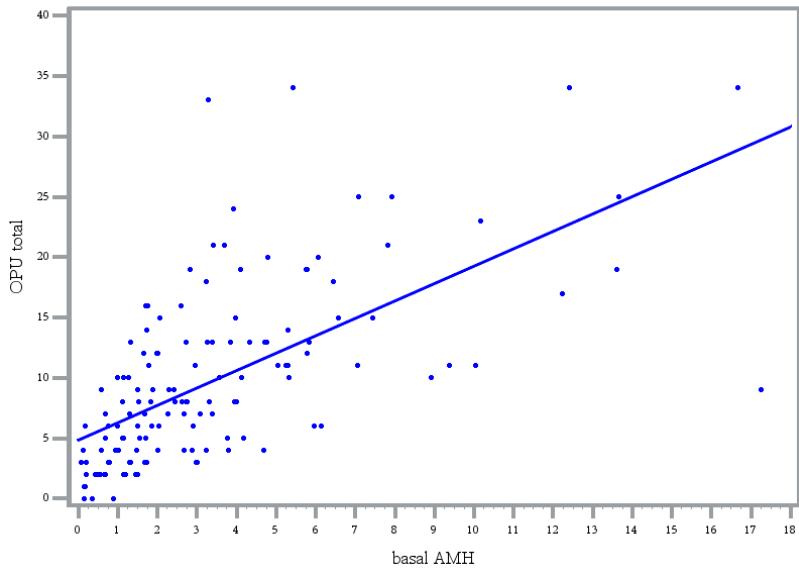
표 2. 채취난자 수와 예측요인들과의 관련성 (단변수 분석)

	RR [95%C.I.]	<i>p</i>
Age (years)	0.9347 [0.9238, 0.9459]	<.0001
Basal AMH (ng/mL)	1.1096 [1.0968, 1.1225]	<.0001
AFC	1.0463 [1.0417, 1.0509]	<.0001
Basal FSH (IU/L)	0.9148 [0.8990, 0.9308]	<.0001
	10미만	1
	10이상	0.4638 [0.4015, 0.5357]

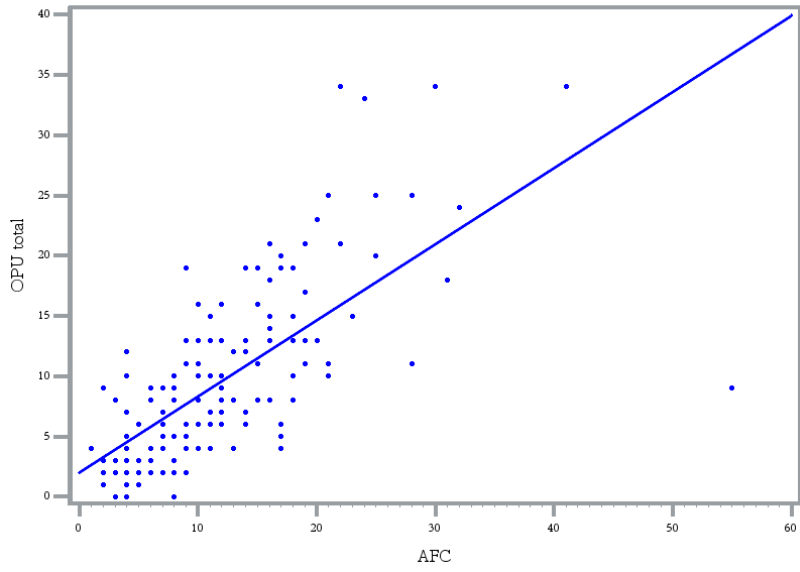
(A)



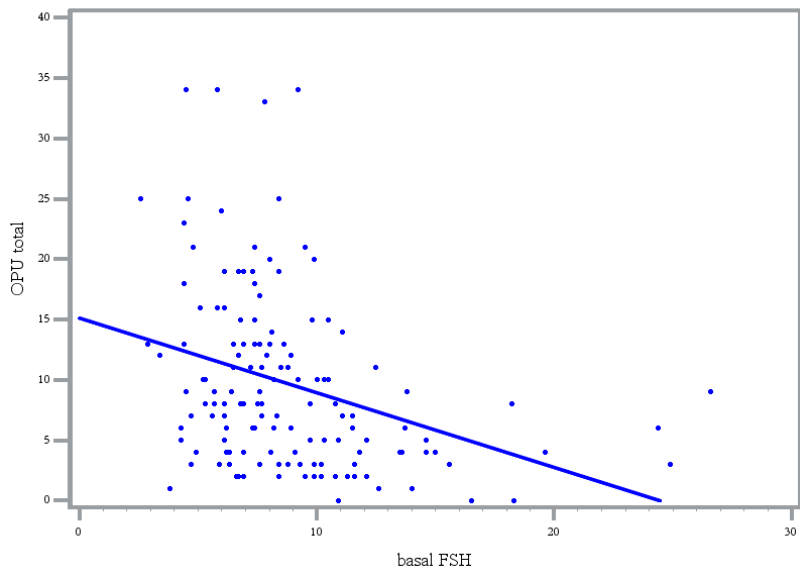
(B)



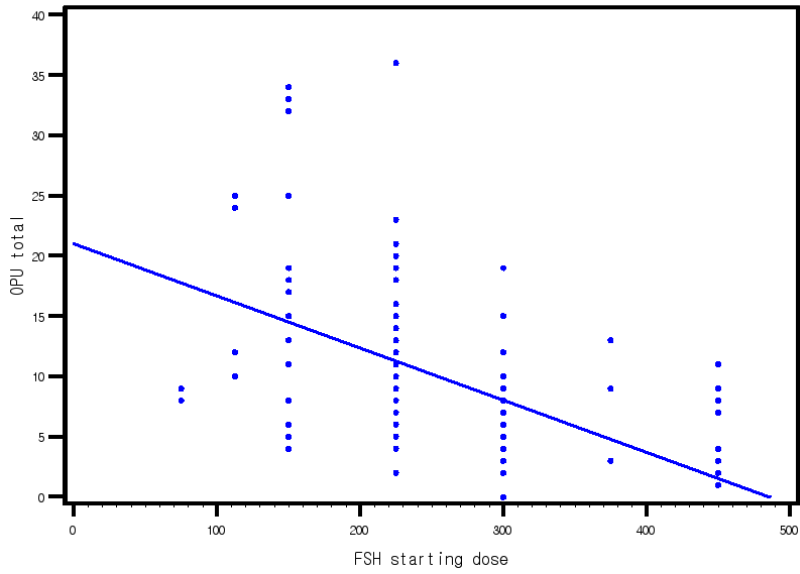
(C)



(D)



(E)



(F)

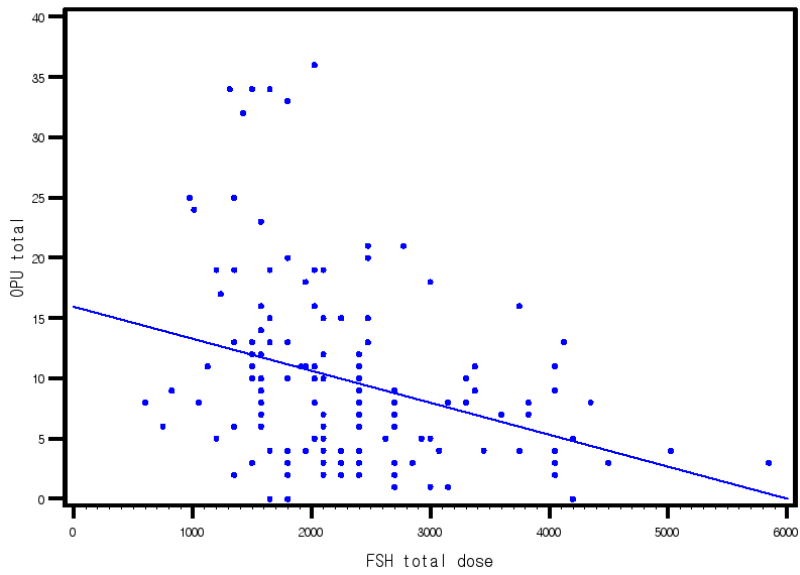


그림 1. 채취난자 수에 영향을 미친 연령 (A), 기저 AMH (B),

AFC (C), 기저 FSH (D), 투여한 rhFSH의 초기 용량 (FSH starting dose) (E), 총 용량 (FSH total dose) (F)과의 관련성  
(산점도)



## 2. 다변수 분석 및 예측식

### 가. 다변수 모형 구축

단변수 분석에서 유의한 예측요인이었던 연령, 기저 AMH, AFC, 기저 FSH를 조합하여 다변수 분석을 시행하였다. 채취난자 수를 연령과 기저 AMH를 이용하여 (모델 1), 연령과 기저 AMH, 기저 FSH를 이용하여 (모델 2), 연령과 기저 AMH, AFC를 이용하여 (모델 3), 연령과 기저 AMH, AFC, 기저 FSH를 모두 이용하여 (모델 4) 예측할 수 있는 모형을 구축하였다 (표 3). 각 모델에서 다변수 분석을 시행하였을 때, 모든 예측요인들은 유의하였고 구축된 예측식은 다음과 같다.

$$\text{(모델 1) } \ln(\text{OPU total}) = 3.210 - 0.036(\text{age}) + 0.089(\text{AMH})$$

$$\begin{aligned} \text{(모델 2) } \ln(\text{OPU total}) &= 3.422 - 0.030(\text{age}) + 0.080(\text{AMH}) \\ &- 0.049(\text{basal FSH}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{(모델 3) } \ln(\text{OPU total}) &= 2.320 - 0.017(\text{age}) + 0.039(\text{AMH}) \\ &+ 0.030(\text{AFC}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{(모델 4) } \ln(\text{OPU total}) &= 2.584 - 0.015(\text{age}) + 0.038(\text{AMH}) \\ &+ 0.026(\text{AFC}) - 0.035(\text{basal FSH}) \end{aligned}$$

표 3. 채취난자 수와 예측요인들과의 관련성 (다변수 분석)

	Model 1		Model 2	
	Beta [95%C.I.]	<i>p</i>	Beta [95%C.I.]	<i>p</i>
Intercept	3.210 [2.732, 3.689]	<.0001	3.422 [2.937, 3.908]	<.0001
Age	-0.036 [-0.049, -0.023]	<.0001	-0.030 [-0.043, -0.017]	<.0001
Basal AMH	0.089 [0.076, 0.102]	<.0001	0.080 [0.066, 0.093]	<.0001
Basal FSH			-0.049 [-0.066, -0.031]	<.0001

	Model 3		Model 4	
	Beta [95%C.I.]	<i>p</i>	Beta [95%C.I.]	<i>p</i>
Intercept	2.320 [1.779, 2.862]	<.0001	2.584 [2.026, 3.141]	<.0001
Age	-0.017 [-0.031, -0.004]	0.0140	-0.015 [-0.029, -0.001]	0.0330
Basal AMH	0.039 [0.020, 0.058]	<.0001	0.038 [0.019, 0.057]	<.0001
AFC	0.030 [0.022, 0.038]	<.0001	0.026 [0.018, 0.034]	<.0001
Basal FSH			-0.035 [-0.053, -0.017]	0.0001

## 나. 예측모형 평가

GLM에서 모델에 대한 적합도를 평가하는 지표인 AIC 와 BIC 는 모델 4가 가장 작아, 4개의 모델 중 가장 적합도가 좋게 평가되었다. 예측모형의 예측력 평가지표 중에서 비모수적인 방법으로 discrimination을 평가하는 Spearman 상관계수는 모델 3, 모델 4, 모델 2, 모델 1의 순서였고 모델 3과 모델 4는 근소한 차이를 보였다. Internal validation 의 일환으로 leave-one-out cross-validation 을 시행하였을 때에도 같은 순서를 유지하였다 (표 4). 예측모형에서 추정된 예측 남자 수와 실제 남자 수, 예측 남자 수에서 실제 남자 수를 뺀 값의 분포를 요약하였고 (표 5), calibration plot을 그렸을 때 (그림 2), 모델 3, 4가 비슷한 정도로 원점을 지나는 직선 (실제 관찰된 채취난자 수와 모형에서 예측된 남자 수가 완벽히 일치하는 경우)에 가장 가까운 양상을 보였다.

표 4. 채취난자 수 예측을 위한 모형 비교

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
<b>Model fitness</b>				
AIC*	1026.78	996.25	972.57	958.36
BIC**	1035.62	1008.05	984.37	973.11
<b>Discrimination</b>				
Spearman 상관계수	0.6822	0.6881	0.7590	0.7543
<b>Leave-one-out cross-validation</b>				
Spearman 상관계수	0.6645	0.6704	0.7469	0.7082

\*AIC: Akaike Information Criterion

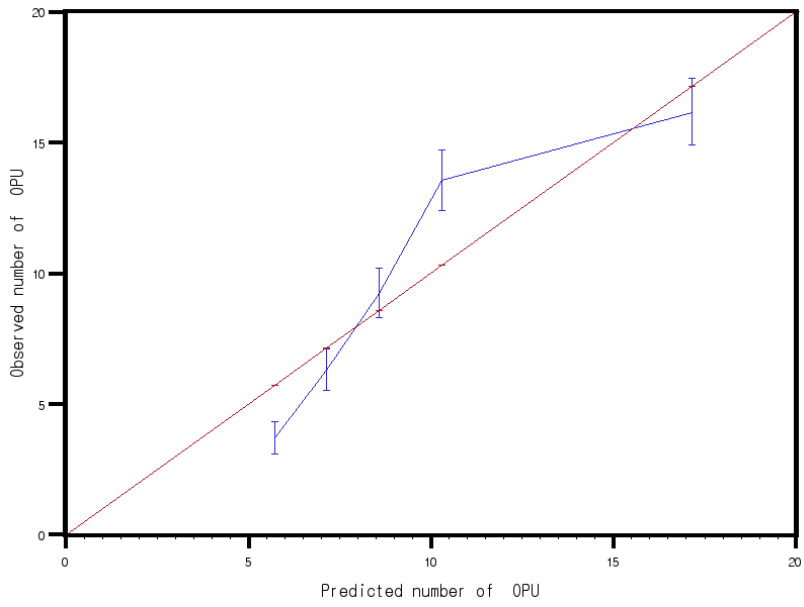
\*\*BIC: Bayesian Information Criterion

표 5. 예측모형에서 추정된 예측 난자 수와 실제 난자 수 분포

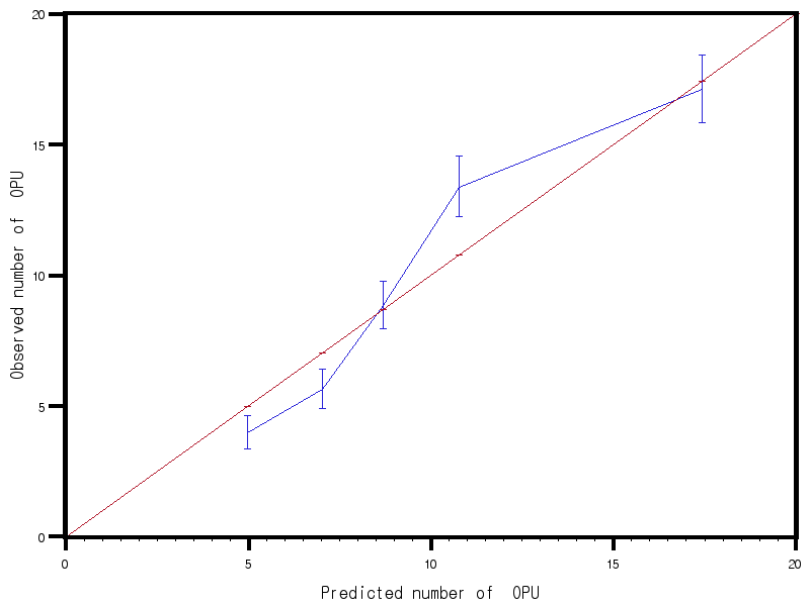
	Mean ± sd	Median [min, max]	P5	P25	P75	P95
실제 난자 수	9.8 ± 7.7	8 [0, 36]	2	4	13	25
<b>모델 1</b>						
예측 난자 수	9.8 ± 5.1	8.5 [4.4, 40.1]	5.3	4.9	10.8	19.9
예측 난자 수 - 실제 난자 수	0.0 ± 6.5	-1.1 [-31.1, 25.4]	-6.5	-10.6	2.6	9.8
<b>모델 2</b>						
예측 난자 수	9.8 ± 5.2	8.6 [2.9, 40.9]	4.4	6.6	11.2	19.1
예측 난자 수	0.0 ±	-0.9	-7.1	-3.7	2.4	9.4

	수 - 실	6.3	[-31.9, 23.1]				
	체 남자						
	수						
<hr/>							
모							
델	예측 남자	9.8 ± 8.5		4.8	6.5	10.9	17.8
	수	6.0	[3.3, 59.5]				
3							
	예측 남자						
	수 - 실	0.0 ± -1.2		-6.0	-3.4	2.6	9.6
	체 남자	6.9	[-53.5, 19.9]				
	수						
<hr/>							
모							
델	예측 남자	9.8 ± 8.9		4.2	6.6	11.6	20.3
	수	5.2	[3.5, 37.0]				
4							
	예측 남자						
	수 - 실	0.0 ± -1.1		-7.1	-4.0	2.5	9.0
	체 남자	6.2	[-28.0, 24.3]				
	수						

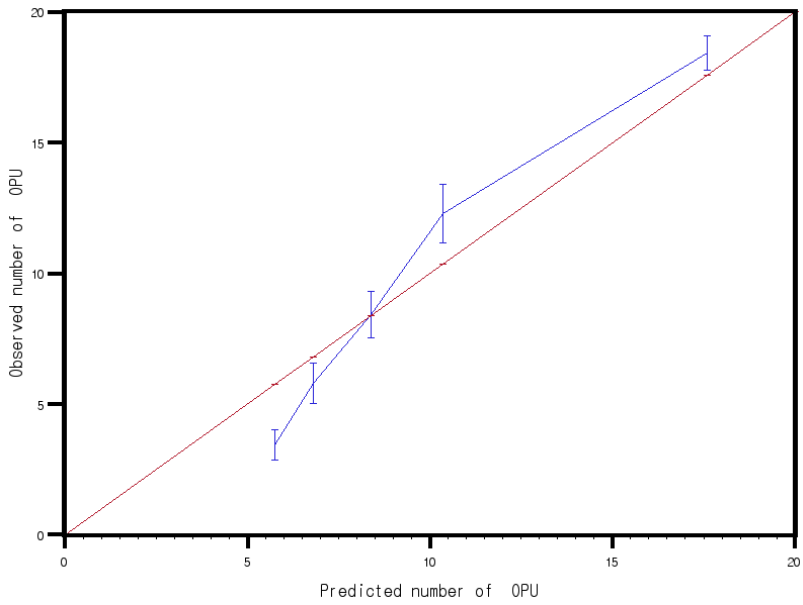
(A)



(B)



(C)



(D)

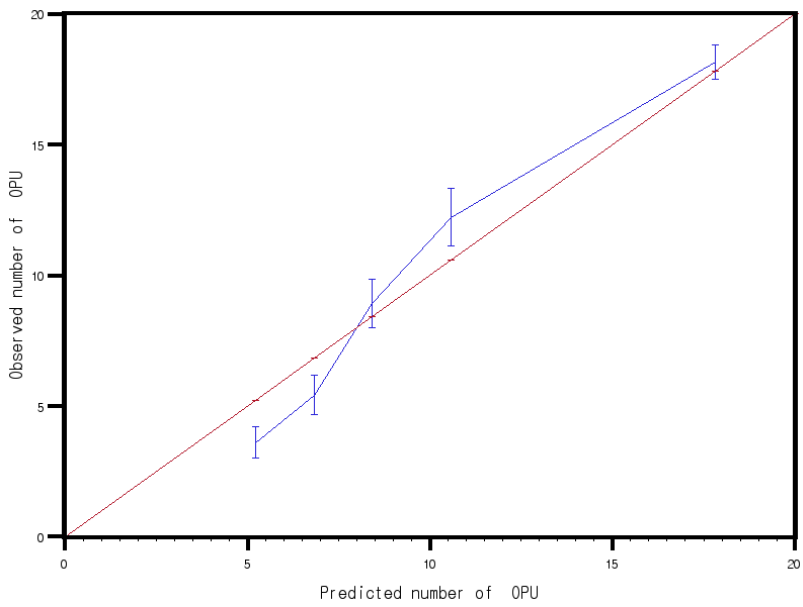


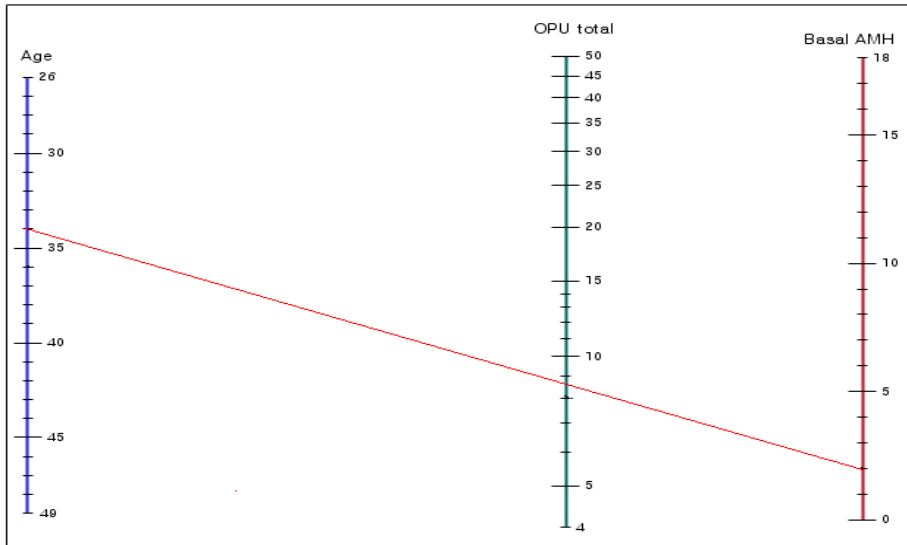
그림 2. 모델 1 (A). 모델 2(B), 모델 3 (C), 모델 4 (D) 에서 추정된 예측 난자 수와 실제 난자 수의 calibration plot

### 3. Nomogram 의 개발

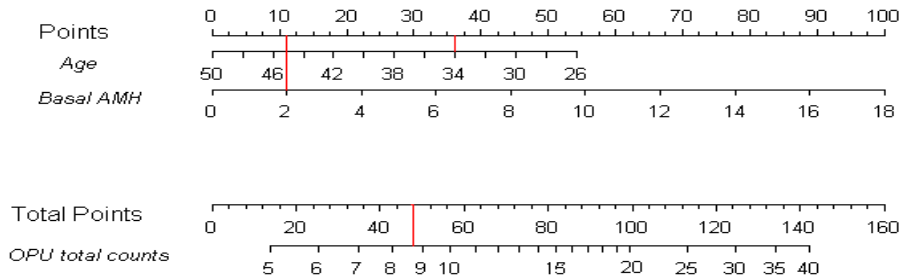
연령과 AMH만을 이용한 모델 1 (그림 3A, 3B), 연령과 AMH, 기저 FSH 세 개를 이용한 모델 2 (그림 3C), 연령과 AMH, AFC 를 이용한 모델 3 (그림 3D), 마지막으로 연령과 AMH, AFC, 기저 FSH 모두를 이용한 모델 4 (그림 3E)에 대해 각 예측식을 nomogram으로 표현하였다. 먼저 각 변수에 해당하는 지점에서 수직으로 상단 point를 구해 모두 더한 다음, 총점에 해당하는 지점의 수직 하단에 해당하는 OPU total counts 가 예측되는 채취난자 수다.



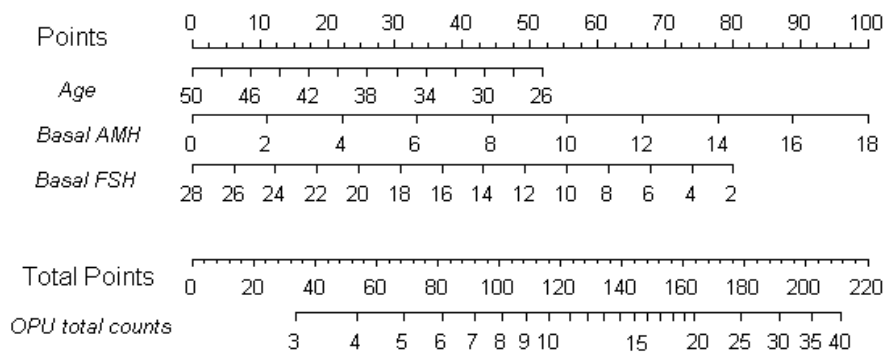
(A)



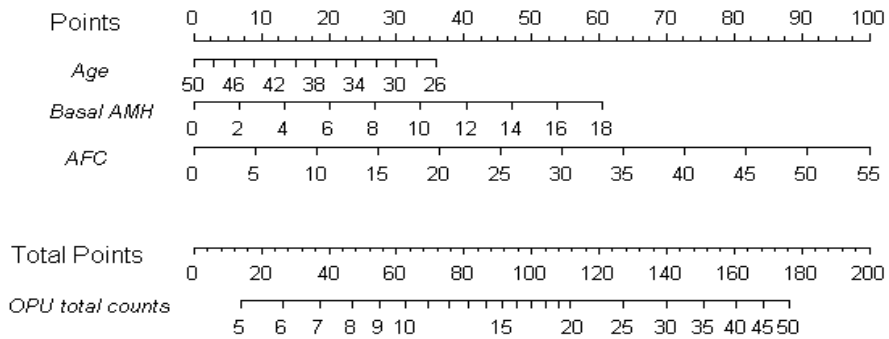
(B)



(C)



(D)



(E)

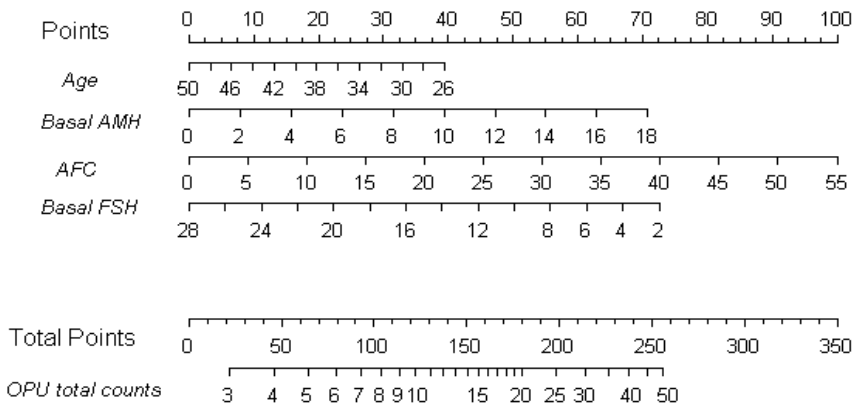


그림 3. 모델 1 (A, B), 모델 2(C), 모델 3 (D), 모델 4 (E) 를 이

용한 채취난자 수 (OPU total counts)를 예측하는 nomogram

연령 34세, AMH 2.0ng/mL일 경우 (A)에서 약 8.7의 값을 구할

수 있고, 이는 (B)에서와 같이 연령 34세에 해당하는 point 약

36.5점, 기저 AMH 2.0에 해당하는 point 약 11.5점을 더하여

total points 약 48점에 해당하는 OPU total counts 약 8.7개를

구할 수 있다.

## 고 찰

본 연구는 연령과 AMH, AFC, 기저 FSH를 이용하여, 최종 채취난자 수를 예측하는 식을 고안한 최초의 연구이다. 또한 이를 nomogram으로 표현하여 환자를 진료하면서 임상적으로 이용 가능하게 하였다. 기존의 알려진 ORT인 기저 AMH, AFC, 기저 FSH에 연령까지 조합한 모델 4가 AIC, BIC가 가장 작아 최종 채취난자 수 예측력이 가장 좋았다고 할 수 있다. Calibration plot, Spearman 상관계수에서도 모델 4는 모델 3과 비슷한 정도로 모델 1과 모델 2에 비해 더 우수한 결과를 보였다.

지금까지 몇몇 연구에서 두 가지 이상의 ORT를 조합하였을 때 난소 예비능에 대한 예측이 더 정확하였다는 연구 결과가 있다. Buyuk 등은, 기저 FSH와 AMH를 조합하였을 때 두 가지 모두 poor response가 아님을 예측하였을 때 (reassuring) 가장 채취난자 수가 높고, 기저 FSH로는 poor response가 예측이 되나 (concerning) AMH는 reassuring일 때, FSH는 reassuring이나 AMH는 concerning일 때, 두 검사 모두 concerning의 순서로 채취난자 수가 감소한다고 하였다 (14). Broer 등은 4개 이하의 난자 채취를 poor response로 정의하였을 때, 연령과 AFC, AMH

세 가지 변수를 모두 이용하였을 때, 한 가지 또는 두 가지 변수를 이용하였을 때보다 poor response를 예측할 수 있는 area under the receiver-operating characteristic curve (AUC)가 유의하게 증가하였으나 FSH까지 네 가지 변수를 조합하였을 때는 큰 차이가 없었다고 보고하였다 (15). 이 연구들은 난소 반응을 poor responder와 poor responder가 아닌 두 군으로 환자군을 분류하였던 것에 비해, 본 연구는 이를 연속적, 정량적으로 분석하였기에 기저 FSH 또한 유의한 영향을 미칠 것으로 사료된다.

최근 연령, FSH, AMH를 이용하여 COH를 시행할 때, 투여하는 FSH 초기 용량을 결정하는 nomogram이 개발되었다 (16). 이 연구는 AMH를 이용하지 않고 기존의 초기 용량을 결정하였던 연구들 (17-19) 과 달리 AMH를 이용하였다는 것에 의의가 있다. 이 연구는 18-40세 사이의 환자들을 대상으로 FSH의 초기 투여 용량 225IU로 COH를 시행한 데이터를 기반으로 최종 채취난자 수 9개를 목표로 하였을 때 초기용량을 어떻게 수정할 것인가에 대한 모델로 만들어졌다. 또 초음파 검사로 다낭성난소의 징후를 보인 환자들은 모두 제외하였고, 기저 FSH가 15IU/L를 초과한 환자들을 제외하여, 실제적으로 많은 부분의 저반응군 및 고반응군이 제외되

었다는 단점이 있다. 이 연구의 nomogram에서도 FSH의 초기 용량이 230을 초과하였을 때에는 해답을 얻을 수 없다. 본 연구에서는 형태학적으로 다낭성난소 소견은 있지만, 다낭성난소증후군의 진단 기준에 부합하지 않는 환자들을 포함하였고, 연령에 제한을 두지 않았으며, 기저 FSH에도 제한을 두지 않아, 많은 수의 저반응군 및 고반응군으로 예측되는 환자들의 상담에도 도움이 된다는 장점이 있다. 또한 중요한 ORT 중 하나인 AFC를 분석에 추가하여 더 정확한 예측식을 구현하였다. 또한 환자들이 실제로 더 궁금해하는 최종 채취난자 수를 예측하였다는 장점이 있다.

본 연구의 한계점으로는 rhFSH의 시작 용량의 결정이 임상의로 판단대로 결정되었다는 점을 들 수 있다. 임상의로는 연령, 기저 AMH, AFC, 기저 FSH를 고려하여 표준 용량을 225IU로 하고, high response 가 예상될 경우 75-150IU, poor response가 예측될 경우 300-450IU로 초기 용량을 결정하였다. 그러나, 본 연구에서는 rhFSH의 초기 용량 및 총 용량에 오히려 채취난자 수가 역비례하는 결과를 보였는데, 이는 고용량의 rhFSH로 COH를 시행하여도 최종 채취난자 수가 적은 poor responder들이 많이 포함되었기 때문으로 사료된다. 또 하나의 한계점은 적은 연구 대상

수를 들 수 있다. 본 연구를 토대로 향후 다른 인구집단을 이용한 external validation이 계획 중이다.

본 연구에서는 GnRH agonist long protocol 과 GnRH antagonist protocol 모든 주기를 포함시켰다. 이 두 방법은 저반응군 및 고반응군을 막론하고 많은 연구들에서 채취난자 수에 유의한 영향을 주지 않았으므로 (20-26) 함께 분석해도 무방한 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 연구에서 연령과 AMH, AFC, 기저 FSH를 조합하여 최종 채취난자 수라는 하나의 결과 변수를 이끌어낸 것은 실제 난자 수 예측뿐 아니라, 최종적인 하나의 객관적이고 정량적인 ORT를 도출하였다는 의의가 있다. 서로 다른 임상적 지표들을 이용하여 하나의 표준화된 ORT를 제시함으로써, 통일된 분류에 따라 연구자들이 서로 다른 COH 방법의 우열을 비교할 수 있는 등 향후 많은 보조생식술에 관한 연구에 큰 발전을 가져다 줄 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):685–718.
2. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertility and sterility*. 1999;72(5):845–51.
3. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility*. 2003;80(2):350–5.
4. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating

hormone level. *Fertility and sterility*. 2005;83(2):291–301.

5. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertility and sterility*. 2003;79(1):190–7.

6. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Human reproduction*. 2007;22(3):778–85.

7. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human reproduction*. 2006;21(8):2022–6.

8. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertility and sterility*. 2006;85(3):592–6.

9. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P,



Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human reproduction*. 2008;23(6):1359–65.

10. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Human reproduction*. 2006;21(1):159–63.

11. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Human reproduction update*. 2013;19(1):67–83.

12. Leader B, Hegde A, Baca Q, Stone K, Lannon B, Seifer DB, et al. High frequency of discordance between antimullerian hormone and follicle-stimulating hormone levels in serum from estradiol-confirmed days 2 to 4 of the menstrual cycle from 5,354 women in U.S. fertility centers. *Fertility and sterility*. 2012;98(4):1037–42.

13. Kumar A, Kalra B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE. Development of a second generation anti-Mullerian hormone (AMH) ELISA. *Journal of immunological methods*. 2010;362(1-2):51-9.
14. Buyuk E, Seifer DB, Younger J, Grazi RV, Lieman H. Random anti-Mullerian hormone (AMH) is a predictor of ovarian response in women with elevated baseline early follicular follicle-stimulating hormone levels. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2369-72.
15. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human reproduction update*. 2013;19(1):26-36.
16. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-

stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles.

BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.

2012;119(10):1171–9.

17. Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients. *Current medical research and opinion.* 2006;22(5):907–18.

18. Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, et al. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reproductive biomedicine online.* 2009;18(2):195–204.

19. Popovic–Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI

patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. Human reproduction. 2003;18(4):781-7.

20. Firouzabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. Archives of gynecology and obstetrics. 2010;281(1):81-5.

21. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. International journal of clinical and experimental pathology. 2013;6(9):1903-10.

22. Li Y, Li Y, Lai Q, Zhang H, Zhu G, Jin L, et al. Comparison between a GnRH agonist and a GnRH antagonist protocol for the same patient undergoing IVF. Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen

ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban.  
2008;28(5):618–20.

23. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. *PloS one*. 2014;9(3):e91796.

24. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human reproduction*. 2011;26(10):2742–9.

25. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):147–53.

26. Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: a systematic review and meta analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of*

the International Society of Gynecological Endocrinology.

2013;29(3):187-91.

## Abstract

# Nomograms for predicting number of oocytes retrieved in controlled ovarian hyperstimulation

Kyoung Yong Moon

Department of Medicine (Obstetrics & Gynecology)

The Graduate School

Seoul National University

**Introduction:** Although Basal FSH, AMH, and AFC have been used as ovarian reserve tests from which we can predict the patients' response to controlled ovarian stimulation for effective and safe IVF-ET, no single test proved to show the best prediction. In this study, we wished to develop equations and nomograms predicting the number of final oocytes to be

retrieved by investigating determinant factors.

**Methods:** We analyzed the database containing clinical and laboratory information on 141 IVF/ICSI treatment cycles carried out at the Fertility Clinic of Seoul National University Hospital between September 2009 and December 2013. Menstrual cycle day 3 serum FSH, serum AMH, and AFC were measured. We performed Poisson regression analysis.

**Results:** Age, basal serum FSH, AMH, and AFC significantly affected the final number of oocytes retrieved in univariate and multivariate analysis. The predictive equations for the final oocyte number (OPU total) are as follows: (Model 1)  $\text{Ln (OPU total)} = 3.210 - 0.036(\text{age}) + 0.089(\text{AMH})$ , (Model 2)  $\text{Ln (OPU total)} = 3.422 - 0.030(\text{age}) + 0.080(\text{AMH}) - 0.049(\text{basal FSH})$ , (Model 3)  $\text{Ln (OPU total)} = 2.320 - 0.017(\text{age}) + 0.039(\text{AMH}) + 0.030(\text{AFC})$ , (Model 4)  $\text{Ln (OPU total)} = 2.584 - 0.015(\text{age}) + 0.038(\text{AMH}) + 0.026(\text{AFC}) - 0.035(\text{basal FSH})$ . Model 4 showed the best performance.



Nomograms for each model were developed.

**Conclusions:** The combination of age, AMH, AFC, and FSH resulted in the best-fit model for predicting number of final oocytes retrieved, meaning the most objective and quantitative ovarian reserve test.

-----  
**Keywords:** controlled ovarian hyperstimulation (COH), ovarian reserve test, AMH, AFC, oocytes number, nomogram

**Student number:** 2009 – 23508