

## Minimal Ovarian Stimulation

미즈메디병원

조 정 현

### I. 서 론

시험관아기의 기술이 발달하면서 한 개 이상의 배아를 이식하는 환자에서 임신율이 증가한다는 사실이 보고된 이래, 시험관아기의 기술은 정상적인 생리주기를 가지며, 정상적인 배란이 되는 환자에 있어서도 과배란을 그 기본으로 하여 가능하면 많은 난자를 얻고, 다수의 배아를 환자에 이식하며, 또한 잉여의 배아들을 냉동보존하여 배란유도 당 임신율의 증가를 유도하는 추세로 발달하여 왔다

그러나 최근 이러한 과배란의 유도는 길게는 2주 이상의 기간이 소요되며, 지속적인 난포의 관찰 및 호르몬의 투여 때문에 매우 복잡하고 많은 비용이 소요될 뿐 아니라 안전성에 있어서도 많은 문제점들이 제기됨에 따라 간편하고 안전하며, 비용이 적게 들지만 과배란유도 시와 같이 다량의 난자를 얻을 수 있으며, 임신율에 영향을 주지 않는 새로운 배란유도의 방법을 찾는 것이 시험관아기 기술의 당면과제로 부각되면서 시험관아기 기술 시 과배란유도의 이용자체가 재조명되기 시작하였다.

### II. 여성난포의 선택과 성선자극호르몬 (gonadotropin)

#### 1. 자연주기 난포의 성장과 여성난포의 선택

정상 생리주기를 갖는 사람의 난소 내 난포는 원시난포로부터 성장을 시작한 일차난포는 약 85일에 걸친 지속적인 성장을 통해 배란에 이르게 된다. 이 때 그 크기가 2 mm 정도의 강소형성난포에 이르기까지는 생리주기에 의한 성선자극호르몬 (gonadotropin)의 증감에 영향을 받지 않으면서 성장하게 되나, 그 크기가 2 mm에 이르면 외부로부터 공급되는 성선자극호르몬에 반응하여 급격한 성장을 할 수 있는 상태 (recruitable stage)에 도달한다. 정상 생리주기를 갖는 사람의 경우 약 20개 정도의 난포들이 매 주기마다 이러한 상태에 도달하며, 이들은 후기 황체기 혈중 follicle stimulating hormone (FSH) 농도의 상승에 의해 성장이 가속화된다 (follicle recruitment). 성장을 시작한 난포들은 약 10 mm 크기에 도달할 시기인 중기 난포기에 이르러 혈중 FSH 농도의 감소에 의해 단 한 개의 난포만이 선택되고 나머지의 난포들은 모두 폐쇄 (atresia)하게 된다. 이 시기를 여성난포의 선택시기 (selection stage)라 한다. 이후 후기 난포기에 이르러 체내 호르몬들의 변화에 의해 황체화호르몬 (luteinizing hormone; LH)의 폭등이 유도되고, 선택된 난포내 난자만이 성숙기 (maturation stage)를 거쳐 배란에 이르게 된다.

## 2. 우성난포 선택의 억제와 과배란유도

자연주기에서 중기 난포기에 선택된 한 개의 난포는 FSH 수용체의 농도가 높으며, 혈관분포가 좋은 특징을 가지고 있어 혈중의 FSH 농도가 감소하여도 성장 및 발달에 영향을 받지 않으며, 더욱더 발달된 혈관들에 의해 급격한 성장과 배란을 위한 성숙을 진행할 수 있다고 보고되어 있으나, 우성난포의 선택의 정확한 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않다.

과배란유도는 우성난포의 선택시기 이전에 충분한 량의 FSH를 공급하여 FSH의 감소에 의한 선택기전을 억제하여 모든 난포들을 배란이 가능한 시기까지 키우는 것 즉, 기본적으로 부족한 내인성의 성선자극호르몬에 의한 난포의 폐쇄를 외인성 성선자극호르몬의 공급으로 억제하여 다량의 난포를 성숙시키는 것을 그 기본으로 한다. 따라서 과배란의 유도는 내인성 FSH가 감소하기 전인 초기 난포기에 과량의 성선자극호르몬을 투여하여 난포의 폐쇄를 막으며, 이와 동시에 증가한 성선자극호르몬에 의해 생길 수 있는 성숙 전 LH의 폭등을 막기 위하여 gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa)를 사용하는 것이 현재의 일반적인 과배란유도법이다. 그러나 GnRHa는 투여초기 성선자극호르몬의 증가를 유도하며, 이러한 초기 난포기 과농도의 성선자극호르몬의 증가는 성장을 시작한 작은 크기의 난포에 미치는 영향이 밝혀져 있지 않을 뿐 아니라 이후 GnRHa의 지속적 투여에 의해 내인성 성선자극호르몬 분비가 억제되므로 외인성의 성선자극호르몬만으로 난포의 성장을 유도하게 되어 다량의 성선자극호르몬이 사용된다는 단점이 있다.

## III. Minimal ovarian stimulation 방법의 발달

현재까지 시험관아기 시술 시에 시도된 배란유도법들은 자연주기, clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG), FSH 등이 주로 사용되었으며, 이들과 더불어 내인성의 LH 폭등 (LH surge)을 막기 위하여 GnRHa의 사용이 배란유도에 도입되었고 현재에는 가장 일반적인 배란유도의 방법으로 사용되고 있다. 그러나 내인성 LH의 폭등으로 인한 부작용을 막기 위해 GnRHa를 사용하는 배란유도법은 비록 내인성의 LH 폭등을 막아 안정적으로 배란을 유도할 수 있을 뿐 아니라 다량의 난자를 얻을 수 있어 매우 좋은 시험관아기 시술 시의 배란유도방법으로 평가받아 왔다.

그러나 과배란유도방법은 스트레스, 복부 불편감 (abdominal discomfort), 다태임신, 임신 중 비정상 출혈, pre-eclampsia, 당뇨, 조기출산의 증가 등의 일반적인 부작용 뿐 아니라 과배란증후군 (OHSS)과 명확히 규명되지는 않았지만 장기간의 과농도의 성선자극호르몬에 노출되어 나타날 수 있다고 알려진 난소암 (gonadal stromal tumors) 등의 심각한 부작용들이 생길 수 있음이 알려졌으며, 또한 고농도의 FSH와 LH에 의해 자궁내막의 receptivity에 영향을 줄 수 있음이 보고되어 있다. 뿐만 아니라 체내에서 생산되던 gonadotropin의 분비를 막고 체외에서 공급하는 gonadotropin에 의해서만 난포의 성장을 유도하게 되어 결과적으로 환자에게 투여하는 성선자극호르몬의 양적인 증가를 초래할 뿐 아니라, 자연주기에서 분비되는 FSH와는 생리적 활성도 및 특성이 다른 FSH를 체외에서 공급함으로써 체내 난포의 성장에 영향을 주는 단점을 가지고 있다.

이러한 부작용을 줄이기 위하여 일부 연구자들은 시험관아기 시술초기에 사용되었던 자연주기방법 및 CC, 경구피임약, HMG의 사용을 재도입하였고, 이를 적절히 응용하여 시험관아기 시술 시 과

배란유도의 방법으로 사용하여 GnRHa와 성선자극호르몬을 사용하는 방법 (conventional controlled ovarian hyperstimulation; COH)과 비교하여 손색이 없는 임신 및 출산율을 보고하면서 '저자극성 배란유도방법'의 장점을 재조명하였다.

그러나 자연주기 체내 난포의 성장과 우성난포의 선택은 생리주기의 각 시기에 따라 서로 다른 스테로이드 농도 등의 생리적 환경에 영향을 받아 다양한 활성도 및 특성을 지니고 분비되는 FSH의 농도변화에 의해 조절된다고 알려져 있고, CC의 투여 시 증가하는 내인성 성선자극호르몬과 과배란유도 시 투여되는 외인성의 성선자극호르몬은 각 시기별로 변화하는 자연주기의 내인성 성선자극호르몬과는 생리적 활성도 및 특성이 서로 달라질 수 있으므로 COH에서와 마찬가지로 난포의 성장 및 자궁내막의 준비에 영향을 줄 수 있다는 점을 간과할 수는 없다. 또한 저농도의 성선자극호르몬을 사용하는 경우에는 회수되는 난자의 수가 감소할 뿐 아니라 자궁내막의 준비에도 문제가 생길 수 있는 단점이 있다. 따라서 재 도입된 CC, 경구피임약 및 HMG를 적절히 혼용하여 사용하는 방법이 COH와 비교하여 손색이 없는 임신 및 출산율을 보고하였음에도 불구하고 큰 호응을 얻지는 못하였다.

#### IV. GnRH antagonist를 사용한 minimal ovarian stimulation

일반적으로 널리 사용되는 COH 방법 중 초기 난포기에 성선자극호르몬과 함께 GnRHa를 쓰는 과배란유도법 (flare up method)에서는 투여초기 성선자극호르몬의 폭등현상에 의해 과도하게 증가한 내인성 gonadotropin이 난포기 성선자극호르몬의 지배하에 성장을 시작한 작은 크기의 난포군 (cohort)에 어떤 영향을 미칠 지에 대해서는 아직도 의문이 남아 있다.

최근 LH의 폭등이 없이 다수의 난자를 획득할 수 있는 과배란유도방법이 최근 GnRH antagonist의 도입으로 가능하게 되었다. 즉 자연주기에서는 내인성 성선자극호르몬에 의해 성장을 시작한 난포들은 중기 난포기의 체내 FSH의 감소에 의해 한 개의 난포만이 선택되게 되는데 체내 난포가 선택되는 시기에 GnRH antagonist와 성선자극호르몬의 투여를 시작하므로 내인성 LH의 폭등을 막음과 동시에 외인성 성선자극호르몬을 공급하므로 우성난포의 선택 및 다른 난포들의 폐쇄 (atresia)를 막아 COH에서와 같은 정도의 건강한 난자를 얻을 수 있게 되었다. 이러한 방법은 사용은 외인성 성선자극호르몬의 사용을 줄이는 결과를 보인다. 뿐만 아니라 자연주기에서 GnRH antagonist는 후기 난포기의 LH 폭등을 막아주어 자연주기 시험관아기 시술 시의 문제점인 난자회수의 실패율을 낮출 수 있어 자연주기 시험관아기 시술법의 사용이 용이하게 되었다.

즉, GnRH antagonist를 사용한 시험관아기의 시술은 내인성 성선자극호르몬을 최대한 사용할 수 있음으로 해서 외인성 성선자극호르몬의 사용을 줄이는 효과를 나타낼 뿐 아니라 난포성장의 관찰을 하는 번거러움도 줄일 수 있으며, 또한 시험관아기 시술에 소요되는 기간이 짧아지게 되며 일정기간 내에 여러 번의 시술을 할 수 있어 안정성 및 경제성에서 유리한 배란유도법의 하나가 될 것으로 보인다.

그러나 이러한 GnRH antagonist의 사용은 임상실험에서 배아이식 당 착상율의 감소될 뿐 아니라 장기간 GnRHa를 사용하여 내인성 성선자극호르몬을 충분히 억제한 후 시도하는 과배란유도법에 비해 시험관아기 시술의 시작시기의 결정이 자유롭지 못한 단점들을 가지고 있어 차후의 많은 연구가 필요할 것으로 보인다

## V. 미성숙난자의 이용

상기와 같이 일반적인 시험관아기 시술시 나타나는 단점을 피하기 위한 한 방법으로 외인성 성선자극호르몬을 사용하지 않는 방법이 일부 연구자들에 의해 보고되었다. 1965년 Edwards가 체외에서 포유동물 난자 성숙을 보고한 이래, 1990년대에 들어 폐기되는 난소조직에서 얻은 미성숙난자, 다낭성난포증후군 환자에서 채취한 미성숙난자, 자궁내막의 준비를 위해 E<sub>2</sub>를 투여한 환자의 중기 난포기에 얻은 미성숙난자를 이용하여 각각 임신 및 출산에 성공함이 보고되었다.

외인성 성선자극호르몬을 사용하지 않고 미성숙난자를 이용한 시험관아기 시술법은 외인성 성선자극호르몬 투여 비용의 절약, 초음파를 이용한 배란 추적 및 이에 따른 혈청 호르몬 검사에 따른 노력과 시간의 절약 등의 이점과 과배란유도에 따른 다양한 약제 부작용으로부터 환자를 보호할 수 있으므로 매우 좋은 보조생식술의 한가지이며, 특히 다낭성난포증후군의 치료 시 매우 좋은 방법으로 생각되지만, 우성난포가 선택되기 전 시기인 난자의 크기가 10 mm 이하의 시기에 난자를 채취해야 하므로 적절한 채취시기의 선택 및 난자의 회수가 일반적인 시험관아기 시술에 비해 매우 어렵고, 또한 채취된 난자는 48시간 이내에 대부분이 성숙되어 수정이 가능하며, 채취 후 4일 후면 2-8 세포기에 이르지만, 중기 난포기 증식중인 자궁내막은 4-5일 이내에 착상이 가능한 중기 황체기 상태의 성숙한 자궁내막으로 유도하기 어려운 단점이 있으며, 정상적인 배란시와 달리 황체의 발달이 미약하거나 없어서 배아이식 후 임신유지를 위한 더 많은 노력이 필요한 단점이 있다. 또한 미성숙난자의 체외성숙을 위한 배양과정이 일반적인 난자의 배양에 비해 복잡하고, 일반적인 시험관아기 시술 시와 비교하여 비교적 낮은 성숙율과 수정율을 보이며, 성숙 후에도 안정된 수정율을 위해 정자직접주입술을 실시해야 하는 번거로움이 있다. 그럼에도 불구하고 미성숙난자를 사용한 시험관아기 시술 시 정상 생리주기의 경우에는 약 20% 정도, 다낭성난포증후군의 경우는 30-40%의 임신율을 보이며, 또한 여분의 배아를 냉동보존 후 녹여서 이식하는 방법 및 고환조직내의 정자를 사용하여 임신 및 출산에 성공하였다 (제1차 불임연수강좌).

차후 미성숙난자를 사용한 시험관아기 시술이 일반적으로 모든 불임환자에게 사용할 수 있는 새로운 보조생식술로 정립되기 위해서는 많은 미성숙난자 채취를 위한 방법의 연구, 체외성숙시의 배양 체계확립, 미성숙난자의 체외성장방법 연구, 임신을 위한 자궁내막의 준비방법 등에 앞으로 많은 연구가 필요할 것으로 사료되지만, 차후 시험관아기 시술의 기술의 발달과 더불어 환자에게 가장 안전하고 간편한 시험관아기 시술방법으로 자리잡을 수 있을 것으로 생각된다.

## VI. 결 론

현재까지 시험관아기 및 배아이식의 시술에는 좀더 많고 건강한 난자를 얻고, 난자회수의 실패율을 줄이며, 착상에 유리하다고 생각된 다양한 배란유도의 방법들이 사용되어 왔다. 그러나 이러한 과배란유도의 방법들의 문제점들이 제기되면서 미래에는 병원이나 연구실의 편의성 보다는 환자의 건강과 편의 및 경제성을 중심으로 하는 배란유도의 방법들의 개발이 필요할 것이다.

즉, 경제적 부담을 줄이기 위한 최소한의 외인성 배란유도제의 사용, 번거로운 내원횟수를 줄이기 위한 최소한의 난포성장의 관찰, 육체적 고통을 줄이기 위한 경구형 배란유도제 등 비 주사

약제의 개발 및 사용, 건강을 위해 여러 가지 심각한 위험부담을 줄일 수 있는 안전한 배란유도방법의 개발, 난자회수의 실패율이 낮은 새로운 방법 등이 개발이 시험관아기 시술 시 개선되어야 할 가장 중요한 요인이 될 것이며, 나아가서는 배란유도가 없는 시험관아기 시술법 등과 같이 불임 환자들이 최대한의 편의성과 안정성을 보장받으면서도 많은 난자를 회수할 수 있으며, 높은 임신율을 달성할 수 있는 새로운 시험관아기의 시술법이 개발되어야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- Branigan EF, Ester MA. Minimal stimulation IVF using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH suppression. *Fertil Steril* 2000; 73: 587-90.
- Corfman RS, Kilad MP, Bellavance TL, Ory SJ, Erikson LD, Ball GD. A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1993; 60: 864-70.
- de Mouzon J, Lancaster P. World collaborative report on in vitro fertilization. Preliminary data from 1995. *J Assist Reprod Genet* 1997; 5 (suppl): 251-65.
- Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-91.
- Fauser BCJM, Devroey P, Yen SSC, Gosden R, Crowley WF, Baird DT, Bouchard P. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 1999; 14: 1681-7.
- Frydman R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1991; 56: 923-7.
- Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1: 81-7.
- Gougeon A, Lefevre B. Evolution of the diameters of the largest healthy and atretic follicles during the menstrual cycle. *J Reprod Fertil* 1983; 69: 497-502.
- Kumar RT, Wang Y, Matzuk MM. Gonadotropins are essential modifier factors for gonadal tumor development in inhibin-deficient mice. *Endocrinol* 1996; 137: 4210-6.
- Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, Ory SJ. Minimal stimulation achieved pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996; 65: 583-7.
- McNatty KP, Hillier SG, Van den Boogaard AMJ, Trimbos-Kemper TCM, Reichert LE, Van Hall EV. Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1022-31.
- Olivennes F, Ayoubi JM, Fanchin R, Rongieres-Bertrand C, Hamamah S, Bouchard P, Frydman R. GnRH antagonist in single-dose applications. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 313-7.
- Olivennes F, Frydman R, Friendly IVF: the way of the future? *Hum Reprod* 1998; 13: 1121-4.
- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Selva J, Frydman R. Scheduled administration of a

gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1382-6.

Risma KA, Clay CM, Nett TM, Wagner T, Yun J, Nilson JH. Targeted overexpression of luteinizing hormones in transgenic mice leads to infertility, polycystic ovaries, and ovarian tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 1322-6.

Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, Bouchard P, Frydman R. Revival of the natural cycle in in vitro fertilization with use of a new GnRH antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 633-8.

Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1994; 65: 1245-8.

Smacklon N, Fauser BC. Regulation of follicle development and novel approaches to ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 307-12.