

## 난소조직 동결 및 이식

최 원 준

경상대학교 의과대학

### 1. 서 론

최근 소년기 혹은 청소년기 악성종양은 진단 및 치료법의 발달로 생존율이 현저히 증가하고 있다. 보고에 의하면 소년기 혹은 청소년기의 악성종양의 80% 이상이 약물 및 방사선치료 그리고 골수이식 등의 방법으로 치료될 수 있다고 한다.<sup>1</sup>

악성종양의 치료 후에는 여러 가지 부작용이 나타나며, 폐, 심장, 신장, 골수기능 장애 그리고 난소의 부전도 이에 속한다. 특히 난소는 약물치료에 매우 민감하며 약물치료가 종료된 후에는 난소부전으로 인하여 내분비 및 생식기능에 장애를 초래한다.

미국의 통계에 의하면 2010년에는 성인 약 250명 당 1명은 소년기 혹은 청소년기 악성종양의 생존자가 될 것으로 예측하고 있다.<sup>2</sup> 이들 조기 폐경이 예상되는 환자의 내분비 기능 및 생식력 보존을 위한 여러 가지 방법들이 제안되고 있다. 난자 및 배아 동결보존법이 가능하며, 치료를 위한 시간이 촉박한 경우나 결혼을 하지 않은 경우에는 난소조직 동결 및 이식도 한 가지 방법이 될 수가 있다.

### 2. 동물실험

동결보존되었던 난소조직 이식은 생쥐 및 양에서 이미 성공을 하였으며,<sup>3,4</sup> 최근에는 영장류에서 이식된 난소에서 난자를 채취 후 수정 및 임신에 성공한 연구가 발표되었다.<sup>5</sup> 난소조직의 이식에 관한 실험에 양이 많이 사용되고 있다. 양의 난소 기질에는 밀집된 섬유성 성분이 있으며 난소 피질에는 많은 수의 원시난포 (primordial follicle)가 있는 점이 사람의 난소와 비슷하여 실험에 많이 사용되고 있다. Godsden 등은 동결보존되었던 난소절편을 골반 내에 이식을 하여 4개월 후에 배란을 관찰하였으며 산자를 얻었다.<sup>6</sup> Baird 등은 8마리의 양에게 동결보존되었던 난소를 이식 후 호르몬의 수치 증가와 일정한 분비를 모든 양에게서 관찰하였다. 이들에 의하면 황체기의 포로게스테론의 수치는 정상을 보였으며 난포자극호르몬 수치는 증가되었고 혈중 inhibin-A의 농도는 감소된다고 하였다.<sup>7</sup> Almondin 등은 토끼에서 방사선치료 전에 한쪽 난소를 제거한 후 동결보존 하였으며 난소기능이 없어진 토끼의 다른 쪽 난소부위에 동결보존하였던 난소를 이식하여 산자를 얻었다고 하였다.<sup>8</sup>

하지만 많은 연구에도 불구하고 현재까지는 조직의 이식 전과 이식 후 혈관 형성 전까지 발생하는 저산소증으로 인한 원시난포의 수적 저하는 극복하여야 할 문제로 남아 있다.

### 3. 임상연구

#### 1) 난소조직의 동소 자가이식 (Orthotopic autotransplantation)

이론적으로는 난관에 특별한 병변이 없는 경우에는 난소조직을 동소 자가이식을 하면 자연적으로 임신이 가능하다. 이식장소에 대한 연구로 Donnez 등은 복막이 피하지방층에 비하여 신생혈관 생성이 상대적으로 빨라 난포의 수적 감소가 적다고 하였다.<sup>9</sup> 또한 Oktay 등은 복강경을 이용하여 동결보존되었던 난소조직을 복막벽에 이식하여 성공하였다.<sup>10</sup> 그들의 연구에서 양측 난소 절제술을 시행 받았던 29세 환자에게 동결보존되었던 난소조직을 이식하였고, 이식 후 3주 후에 Doppler 상에 혈류가 관찰되었으며 혈관 형성은 이식 후 불과 몇 일만에 관찰되었다. 환자는 이식 후 15주 이후부터 성선자극호르몬을 이용하여 배란유도를 하였으며 10개월 이후부터는 난포성장이 관찰되었다.

Radford 등은 Hodgkin's disease 환자의 난소조직을 항암 약물치료 전에 획득한 후 4년 동안 동결보존 후 이식을 하였다.<sup>11</sup> 환자는 이식 후 7개월이 지난 후 FSH와 LH의 수치가 감소하였으며 estradiol의 증가가 있었다. 하지만 환자는 한번의 생리기간을 거친 후 이식 후 9개월이 지난 후에 FSH와 LH가 폐경수준이 되었다. 최근에 Donnez 등은 동결보존되었던 난소조직을 이식한 환자에서 최초로 임신을 확인하였다.<sup>9</sup> Hodgkin's disease를 진단 받은 환자의 좌측 난소로부터 항암 약물치료 전에 약 12~15 mm 길이와 5 mm의 넓이로 조직을 채취한 후 동결보존 하였다. 이식을 위하여 약 4년이 지난 후 첫 번째 복강경 수술로 우측 난소의 hillus 근처에 window를 만든 후, 첫 수술 약 7일 후에 window에 난소조직 절편을 이식하였다. 세 번째 수술은 첫 수술로부터 약 4개월 후에 시행하였으며 복강경으로 이식부위의 난포를 관찰하였으며 동시에 조직을 채취 후 난포의 생존 유무를 조사하였다. 호르몬 수치는 이식 후 5~9개월 후에 정상으로 돌아왔으며, 9.5개월째 갑작스런 FSH의 증가가 관찰되었다. 그로부터 3주 후 자연배란이 되었으며 임신으로 이어졌다. 반면 배란된 난자가 이식된 난소조직이 아닌 기존의 난소조직에서 나왔을 수도 있다는 주장이 제기되고 있다. Oktay 등은 저자에게 보낸 편지에서 질식초음파로 이식한 부위에서 preovulatory follicle을 확인하는 절차를 거치지 않았기에 이식한 부위에서 배란이 되었다고 주장하는 것은 문제가 있다고 하였다.

#### 2) 난소조직의 이소 자가이식 (Heterotopic autotransplantation)

Kim 등은 최근 연구에서 동결보존되었던 난소조직을 37세 여성의 rectus muscle에 이식하였다. 이식 후 14주에 내분비 기능이 정상으로 돌아왔지만 약 28주 후에는 폐경수준의 FSH의 수치가 관찰되었다.<sup>12</sup> 다른 연구로 Oktay 등은 동결보존되었던 난소조직을 복벽에 이식 후 과배란 유도 20개의 난자를 얻었다. 그 중 4개 난자가 수정되어 배아로 발달하였으며 4세포기의 배아를 이식하였으나 임신에는 이르지 못했다고 하였다.<sup>13</sup>

#### 3) 전 난소 이식 (Whole ovarian transplantation)

최근에 Matinez-Madrid 등은 인간 난소의 동결보존 후 높은 원시난포의 생존율을 보고하였다.<sup>14</sup>

Bedaiwy 등은 양의 난소를 복강경 수술로 획득한 후 동결보존을 거쳐 현미경하 미세 혈관 봉합술을 이용하여 복벽에 이식하였다. 그들에 의하면 이식은 성공적으로 이루어졌으며 내분비 기능이 정상으로 돌아왔다고 하였다.<sup>15</sup>

#### 4. 결 론

최근의 연구 결과들은 난소의 동결보존 및 이식이 여러 가지 이유로 생식력 보존이 어려운 경우에 생식력 보존을 위한 하나의 대안이 될 수 있음을 시사하고 있다. 하지만 시술 시 환자가 겪게 되는 정신적과 적인 문제와 법적, 도덕적인 문제 등은 많은 논의가 필요할 것으로 생각된다.

#### 참 고 문 헌

1. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3163-72.
2. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(1): 29-33.
3. Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG. Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation. *Hum Reprod* 1995; 10(9): 2334-8.
4. Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG. Restoration of a normal reproductive lifespan after grafting of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod* 2000; 15(6): 1300-4.
5. Lee DM, Yeoman RR, Battaglia DE, Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB, Fanton JW, et al. Live birth after ovarian tissue transplant. *Nature* 2004; 428(6979): 137-8.
6. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9(4): 597-603.
7. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. *Endocrinology* 1999; 140(1): 462-71.
8. Almodin CG, Minguetti-Camara VC, Meister H, Ferreira JO, Franco RL, Cavalcante AA, et al. Recovery of fertility after grafting of cryopreserved germinative tissue in female rabbits following radiotherapy. *Hum Reprod* 2004; 19(6): 1287-93.
9. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364(9443): 1405-10.
10. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1919.
11. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001; 357(9263): 1172-5.
12. Kim SS, Hwang JT, Lee HC. Heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue as a strategy

- to restore ovarian function. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 930-2.
13. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363(9412): 837-40.
  14. Martinez-Madrid B, Dolmans MM, Van Langendonck A, Defrere S, Donnez J. Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril* 2004; 82(5): 1390-4.
  15. Bedaiwy MA, Falcone T. Ovarian tissue banking for cancer patients: reduction of post-transplantation ischaemic injury: intact ovary freezing and transplantation. *Hum Reprod* 2004; 19(6): 1242-4.