

난자 공여(Ovum Donation)

영남대학교 의과대학 산부인과학교실

이 태 형

서 론

무정자증 등 정자 이상에 의한 남성 불임의 경우 공여 정자에 의한 임신이 1884년 Pancoast에 의해 처음 보고되었으나,¹⁾ 난관 폐색 등 난관 요인의 불임과 난소의 기능이 없는 여성의 경우는 근래에 이르기까지 오래 동안 수태가 불가능한 것으로 생각되어 왔다. 그러나 1978년 Steptoe 와 Edwards 등²⁾이 난관 폐색 여성에서 체외 수정과 자궁내 배아 이식 (IVF-ET, in vitro fertilization and embryo transfer)으로 임신에 성공하면서 난소의 기능이 없는 여성에서도 난자공여 시술이 시도된 결과, 최근에는 공여난자에 의한 임신과 출산이 세계적으로 널리 이루어지고 있다.

역사적 배경

난자 공여 시술에 의한 첫 임신은 공여 정자 임신이 처음 보고된지 99년만인 1983년에 Trounson 등³⁾이 체외 수정한 공여 난자를 정상 월경주기를 가진 불임 여성의 자궁에 이식하여 임신에 성공함으로써 이루어졌다. 이들의 첫 공여 난자 임신은 이식후 10주에 유산으로 종결되었으나, 1984년 Lutjen 등⁴⁾이 이번에는 원발성

난소부전 환자에 스테로이드 홀몬 대체요법을 시행하고 체외 수정한 공여 난자를 자궁내 이식하여 임신과 출산에 성공하였다.

한편, 1983년 Buster 등⁵⁾은 가임 여성에 불임 여성 남편의 정자를 인공 수정한 후 배아를 자궁강 세척으로 회수하여 이를 불임 여성의 자궁에 이식함으로써, 난자 채취 과정을 거치지 않은 비수술적인 방법으로 2례의 출산에 성공하였다. 같은 방법으로 Formigli 등⁶⁾도 8례의 임신에 성공하여 이식당 47%, 자궁 세척당 14%의 성공율을 보고하였다. 그러나 자궁후궁 난자공여 여성에서 자궁강 세척 실패로 인한 임신 2례가 보고된 바 있으며⁷⁾ 이후 이 방법은 널리 채택되지 않고 있다.

1987년 Asch 등⁸⁾은 공여 난자의 난관내 이식 (GIFT, gamete intrafallopian transfer)으로 2례의 출산을 보고하였고, Yovich 등⁹⁾은 공여 난자를 이용한 배아의 난관내 이식(ZIFT, zygote intrafallopian transfer)에 처음 성공하였다. 난자 또는 배아의 난관 이식은 자궁 이식에 비해 높은 성공율을 보이고 있다.^{10,11)}

1987년 Van Steirteghem 등¹²⁾은 공여 난자를 이용한 냉동 배아 (frozen-thawed embryo)의 자궁내 이식에 처음 성공하여 난자 공여자와 수용자간의 월경주기 공조(synchronization)를 기하지 않고도 난자공여 시술이 가능하게 되었으며,

1988년 Abdalla와 Leonard¹³⁾는 공여 냉동 배아의 난관 이식으로 첫 출산 예를 보고하였다.

1987년 Serhal과 Craft¹⁴⁾는 고정 용량의 홀몬 치료로서 난자수용 여성의 난포기를 연장 조정할 수 있도록 단순화한 스테로이드 홀몬 대치요법(constant dose regimen)으로 임신에 성공함으로써 난자 공여 시술에 있어 가장 큰 문제점이었던 월경 주기 공조와 난자 또는 배아의 이식 시기에 융통성을 갖게 되었다.

난자 공여 시술의 적응증

1. 난자 수용자(Oocyte recipient)의 선정

공여 난자를 필요로 하는 난자 수용자는 난소의 기능 여부에 따라 두가지 범주로 나눌 수 있다. 첫째가, 난소 및 월경 기능을 갖지 않은 여성의 경우로, 터너씨 증후군을 포함한 선천성 난소 부전과 전체 여성의 약 1%를 차지하는 40세 이전의 조기 난소부전, 항암 화학 요법이나 방사선 치료, 양측 난소절제술로 인한 의인성 난소부전이 이에 속하며, 둘째로, 자연적인 월경 주기 즉 난소 기능을 가진 여성으로는 과배란 유도 실패 또는 난자 이상으로 인한 수정 실패로 반복적으로 체외수정에 실패한 불임 여성과 유전 질환 또는 염색체 이상을 가진 여성이 난자 공여 시술의 대상이 된다(표 1).¹⁴⁾

일반적으로 40세 이후에는 난자의 노화로 수태 능력이 저하되고 유산율도 높다. 그러나 난자공여 시술의 경험이 축적되면서 자궁 내막의 배아 수용 능력이 40세 이후에도 유지되고, 젊은 여성의 난자를 이용할 경우 수태율에 있어서도 40세 이전의 젊은 여성과 비교하여 차이가 없음이 입증되면서,¹⁵⁾ 근래에는 폐경 여성에서도 난자공여 시술에 의한 임신이 증가되고 있다.

Table 1. Indications for ovum donation

A. Patients without spontaneous menstrual cycle	
1.	Premature ovarian failure
2.	Gonadal dysgenesis
3.	Ovarian failure due to medical treatment - Chemotherapy, radiotherapy
4.	Surgical oophorectomy
B. Patients with spontaneous cycle	
1.	Repetitive IVF failure
2.	Carriers of genetic disease
3.	Carriers of chromosomal abnormalities

생산 연령 이후의 수태가 기술적으로는 가능하다고 하더라도 사회적인 관점에서 볼 때는 적절치 못하므로 난자 수용자의 연령 제한이 논란이 되고 있다.

난자 수용자는 홀몬 대치요법을 시행하기 전에 혈압과 유방 검진 등 일반 진찰과, 내진과 초음파 검사에 의한 자궁의 크기와 위치 파악, 자궁경이나 자궁-난관 조영술에 의한 자궁의 선천성 기형, 접막하 근종, 용종, 자궁 내막 유착 유무의 확인이 필요하다. 말초혈액 검사와 혈액형 검사, B형 간염과 매독 검사, HIV(human immunodeficiency virus) 검사도 시행하여야 한다. 원발성 난소 부전 환자에서는 염색체 핵형 검사와 성선자극 홀몬 및 갑상선 홀몬 검사, 혈중 난포 홀몬치 측정도 필요하며, 터너씨 증후군의 경우 심장이나 신장 기형의 합병 여부도 확인하여야 한다. 난자수용 여성의 배우자도 정액 검사와 함께 B형 간염과 매독 검사, HIV 검사를 시행하여야 한다.

2. 난자 공여자(Oocyte donor)의 선정

초기의 난자 공여는 대부분 과배란 유도를 시행하는 체외수정 시술 불임여성으로 부터 잉여 난자를 제공받아 시술되었다. 그러나 냉동 배아의 이용이 가능하게 되면서, 이들 불임 환

자의 대부분이 잉여 난자 또는 배아의 냉동을 원하게 되어 난자를 구하기가 어려워졌다. 체외수정 시술 환자로 부터의 난자 공여가 수요를 따르지 못하게 되면서 환자의 자매, 친척, 친구 등 지인이나, 불임 여성에 대한 동정심 또는 금전적인 보상을 동기로 난자 공여를 자원한 가임 여성과 복강경 불임시술을 앞둔 여성이 공여 난자의 주 공급원이 되고 있다.¹⁶⁾

난자 공여자의 특성으로는, 나이가 생산 연령의 후기에 가까울수록 염색체 이상을 가진 태아의 임신 빈도와 유산율이 증가하므로 공여자의 연령은 35세 이하가 바람직하다. 출산 경험에 있어서도 미산부보다는 수태 능력이 이미 입증된 경산부, 특히 다산 여성에서, 보다 높은 임신 성공율을 기대할 수 있다. 자원 공여자의 경우 인종과 혈액형, 머리카락과 눈동자의 색깔, 체격 등 신체적인 특성도 수용자와 일치하여야 한다.

난자 공여자의 선별 검사로는 유전 질환에 대한 가족력과 염색체 핵형 검사, 정신과 질환, 혈액성 질환에 대한 평가가 필요하다. 매독 검사와, B형 간염, HIV 검사도 반드시 시행하여야 하며, 특히 AIDS(acquired immune deficiency syndrome) 바이러스는 잠복 기간이 길므로 3개월 간격으로 2회 검사하여야 한다.

출몬 대치요법

1. 난소 기능이 없는 여성의 치료

난소 기능이 없는 여성에서는 배아 이식에 적당한 자궁 내막 조성을 위한 스테로이드 출몬 투여가 반드시 필요하다. 원발성 난소부전 환자의 공여난자 임신을 처음 성공시킨 Lutjen 등⁴⁾은 정상 월경 주기와 유사한 혈청 스테로이드 출몬 변화와 자궁내막을 조성하기 위하여, 경구

estradiol valerate의 용량을 난포기에 점진적으로 증가시키고 월경 주기 제 15일째 부터 progesterone pessary를 장치하였다. 이후 이들의 요법은 약간의 변형을 거쳐 대부분의 난자공여 시술에 이용되었으나(incremental regimen, 그림 1)¹⁷⁻²⁰⁾ 요법의 복잡성으로 인해 환자들이 따르기 어려우며, 난자의 이식 기간이 한정되어 있어 월경 주기의 공조가 어려운 단점이 있다.

이러한 단점을 보완하기 위하여 1987년 Serhal 과 Craft¹⁰⁾는 난포기에 일정한 에스트로젠 용량 즉 일일 6 mg 또는 8 mg의 estradiol valerate를 투여하여 난포기를 2-4주 까지 연장하고, 난자 채취 하루전 부터 일일 유성 프로세스테론 100 mg을 투여하는 간편한 출몬 대치요법(constant-dose regimen, 그림 2)을 소개하여, 난자 공여 여성과의 월경주기 공조와 난자 및 배아의

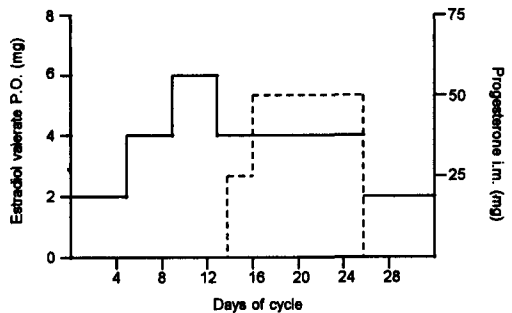


Fig. 1. Hormone replacement therapy : incremental regimen(Davies et al., 1990).

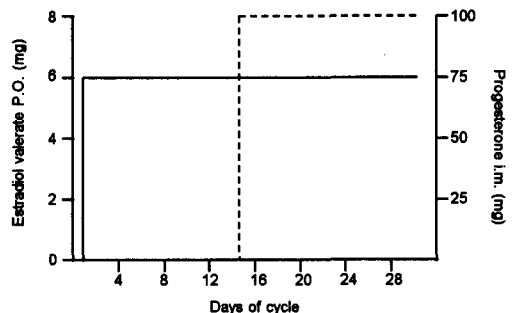


Fig. 2. Hormone replacement therapy : constant regimen (Serhal & Craft, 1987).

이식 시기에 융통성을 갖게 하였다.

난포기 연장의 융통성은 Navote 등²¹⁾에 의해서도 입증되었다. 이들은 난소 부전 여성에 에스트로젠 200-400 µg을 경피 투여한 실험적 연구에서 최단 5일과 최장 35일간의 난포기에서도 적절한 혈청 스테로이드 홀몬 농도 및 자궁 내막 반응과 함께 임신이 가능함을 확인하였다. 이들의 연구에서는 5-10일의 짧은 난포기와 3-5주간의 장기간의 난포기의 비교에서 배아 이식 당 임신율은 비슷하였으나(52.9% vs. 48.5%), 유산율에 있어서는 장기간의 난포기가 8%(3/33)로 단기간의 난포기의 33%(9/27)보다 유리한 것으로 나타났다.

Abdalla 등¹¹⁾은 폐경 여성의 스테로이드 홀몬 대체요법 제제인 cycloprognova 2 mg (estradiol valerate 2 mg 10 pills, estradiol valerate 2 mg plus norgestrel 0.5 mg 11 pills)을 사용하였는데, estradiol valerate 2 mg pill을 10일간 복용한 후 주치의와 연락하여 공여 난자가 준비되지 않은 경우 estradiol valerate 2 mg plus norgestrel 0.5 mg pill을 11일간 복용하여 소퇴성 출혈을 유도하고, 적당한 제공자가 가용한 경우에는 estradiol valerate 2 mg pill을 계속 복용하여 난포기를 연장시킨 다음 배아 이식 6-7일 전에 용량을 4 mg으로 증량 하고, 배아 이식 3-4일 전부터는 에스트로젠 일일 6 mg과 유성 프로제스테론 일

일 100 mg을 함께 투여하는 방법(그림 3)으로, 난소 부전 여성이 난자공여 시술 대기 기간에도 정상적으로 홀몬 대체요법을 계속할 수 있도록 하였다.

스테로이드 홀몬 대체요법에서 사용되는 에스트로젠은 대부분 경구 제제로 estradiol valerate를 일일 1, 2 mg에서 6, 8 mg까지 투여한다(표 2).^{8,10,11,17-20,22-26)} Estrogen patch 50-400 µg을 이용한 경피 투여도 경구 에스트로젠 투여와 비교하여 혈중 홀몬 농도와 자궁내막 조성에 있어 차이가 없으며 편리한 것으로 최근 평가되었다.^{21,25,27)} 결합 에스트로젠(conjugate estrogen) 3.75 mg을 사용한 요법도 소개되었다.²⁸⁾

Table 2. Types and doses of estrogen Uued in steroid replacement therapy

Route of Administration	Preparation	Daily Dose
Oral	Estradiol valerate	1-6 mg ^{17,20}
		2-6 mg ^{11,22,23}
		6 or 8 mg ^{10,15,24,26}
	Micronized estradiol	2-8 mg ⁸
	Conjugated estrogen	3.75 mg ²⁸
Transdermal	Estradiol patch	50-150 µg ²⁷
		50-400 µg ²⁵
		200-400 µg ²¹
Percutaneous estradiol	1.5-3 mg ²⁹	

프로제스테론은 주로 근육 주사 제제인 유성 프로제스테론 일일 25-150 mg(주로 50 mg 또는 100 mg)이 사용되고 있다(표 3).^{8,10,11,17-24,26)} Pessary 또는 질정 형태의 프로제스테론은 흡수율에 있어 유성 프로제스테론에는 미치지 못하나 일일 100-400 mg투여로 적절한 자궁내막 반응을 얻을 수 있으며 편리하다.^{11,22,23,27,29)} 경구 micronized progesterone 100-300 µg도 사용되고 있으나^{10,18)} Critchly 등²⁷⁾의 연구에서는 질을 통한 투여만큼 항상 일정한 자궁내막 반응을 얻지 못하는 것으

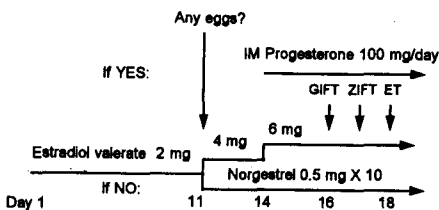


Fig. 3. Hormone replacement therapy for potential recipients (Abdalla et al., 1990).

Table 3. Types and doses of progesterone used in steroid replacement therapy

Route of Administration	Preparation	Daily Dose
IM	Progesterone in oil	25-50 mg ^{17,19,23,25}
		50 mg ⁸
Oral	Proluton	50-100 mg ^{18,20,28}
		100 mg ^{10,11,15,22,24,26}
		50-150 mg ²¹
		25 mg ²⁸
Oral	Mizcronized progesterone	100-300 mg ¹⁸
		300 mg ¹⁰
Vaginal	Pessary	100 mg ²⁷
		400 mg ^{11,22}
	Micronized progesterone	100-200 mg ^{23,29}
		100-300 mg ²⁰
		300 mg ²⁷

로 보고되었으며, 황체기 결합 치료에 효과가 있는 것으로 입증된 dehydrogesterone¹⁹⁾ 경구 투여도 유성 프로게스테론에 비해 적절한 자궁내막 반응을 나타내지 못하는 것으로 보고되었다.

요약하면, 대체로 경구 에스트로젠의 투여 용량은 일일 2-8 mg, 프로게스테론은 근육 주사시 일일 50-100 mg, 질을 통한 투여 시에는 일일 100-300 mg이 효과적인 것으로 생각되나, 외부에서 투여한 스테로이드 홀몬의 흡수와 말단 장기의 반응은 개인차가 심하므로, 치료전 평가 주기를 채택하여 연속적인 혈청 홀몬치 측정과 황체기 자궁내막 검사에 의해 내분비 및 조직학적 반응을 평가하는 기관이 많다.^{17,29,30)} Davies 등²³⁾은 15명의 원발성 난소부전 환자에 21회의 자궁내 이식을 시행한 결과 치료전 평가 주기에 황체기 결합이 있었던 여성에서는 임신 성공 예가 1례도 없었는데 반해 황체기 결합이 없었던 7명중에서 5명이 임신한 성적을 들어 적절한 자궁내막 조성 여부가 난자공여 시술에 있어 가장 결정적인 요소임을 지적하고 아울러 치료전 평가 주기의 중요성을 주장하였다.

2. 난소 기능이 있는 여성의 치료

난자 수용자가 자연적인 월경주기를 가진 경우 norethysterone 일일 10 mg 또는 경구 피임제를 난자 수용자 또는 공여자의 치료전 월경주기에 투여하여 월경 주기를 단축 또는 연장시킴으로써 난자 공여자와의 월경주기 공조를 이룰 수 있으나, 난소 기능이 없는 수용자의 경우보다 월경주기의 공조가 까다롭다.

규칙적인 월경주기를 가진 난자 수용자는 연속적인 황체홀몬 자극홀몬(LH, luteinizing hormone)치 측정으로 LH surge와 배아의 이식 시기를 확인하여야 하며, 황체기 결합의 여부도 치료전 평가주기에 미리 확인하여야 한다. 불규칙한 월경 주기를 가진 여성이나, 38세 이상의 여성, 난소 반응 부족으로 인하여 체외 수정에 실패한 여성의 경우 정상 월경 주기를 갖기 어려우므로 이 경우 스테로이드 홀몬을 보충 투여하는 것이 유리하나, 에스트로젠의 투여 용량을 점차적으로 증량하는 요법(incremental regimen)은 대부분의 경우 그 반응을 예측하기 어렵고 조기 LH surge가 있을 수도 있으며, 과량의 에스트로젠을 투여하는 요법(constant dose regimen)도 투

여 홀몬의 용량이 난자 수용 여성의 자연적인 월경 주기를 억제할 정도로 충분하지 않은 경우가 흔하다.¹⁴⁾

보다 확실한 방법으로는 GnRH-a(GnRH agonist)사용으로 뇌하수체를 탈감작시켜 난자 수용 여성의 자연 월경주기를 억제한 후 난소 기능이 없는 여성에서와 같은 방법으로 홀몬 대체요법을 시행하는 방법으로, 특히 불규칙한 월경주기를 가진 여성에서 이론적으로 유리하다. 이 방법은 월경 주기를 완전히 조절할 수 있어 난자 공여 여성의 월경 주기와 공조가 쉽고, 이식 주기에 혈청 홀몬 측정 회수를 최소화 함으로써 난자 수용여성의 병원 방문 회수를 줄일 수 있는 장점이 있으며, 임신율에 있어서도 난소 기능을 갖지 않은 여성과 비교하여 차이가 없다.^{11,18)}

난자 공여자의 과배란 유도과 체외 수정

난자공여 시술시 이식 난자 또는 배아의 수가 많을수록 임신 성공율에 있어 유리하므로 난자 공여자는 clomiphene citrate 또는 hMG(human menopausal gonadotropin)를 이용하는 다양한 방법으로 과배란을 유도한다. 가장 적당한 요법으로는 luprolide acetate나 buserelin 등의 GnRH-a를 1-2주 투여하여 혈청 E₂(estradiol)치와 LH치 저하로 뇌하수체-난소 축의 억제가 확인되면 일일 2-4 앰플의 hMG 투여를 시작한다. hMG 투여 일주일 후 부터 질식 초음파로 난포 발달을 추적하여 직경 16-18 mm에 달하는 난자가 3개 이상 되고 혈청 E₂치가 400-500 pg/ml 이상, 또는 15 mm 이상의 성숙 난포당 150-200 pg/ml 이상에 달하면 용모성 성선자극 홀몬(hCG, human chorionic gonadotropin) 5,000 IU 또는 10,000 IU를

투여하고 32-38 시간 후 질식 초음파나 복강경을 이용하여 난자를 채취한다. 채취한 난자는 전 처치한 배우자의 정자와 혼합, 난관내 이식하거나, 수정, 배양 과정을 거쳐 자궁 또는 난관내 배아 이식에 대비한다.

자연 월경주기를 가진 난자 수용자에서 GnRH-a 투여에 의한 뇌하수체 탈감작을 시행하지 않는 경우에는, 수용자의 LH surge 24-48시간 이전에 hCG를 투여할 수 있도록 수용자 월경주기 제 5일 경에 공여자에 hMG 투여를 시작한다.

과배란 주기에는 수태율이 높아 난자 공여 여성 자신이 임신할 위험성이 있으므로 배란이 임박한 4-5일과 난자 채취 후 1-2일간은 성교를 피하거나 콘돔 피임을 하여야 한다. 난자 공여자에서 GnRH-a/hMG 요법 시행은 과배란과 월경주기 공조의 이점이 있을 뿐만 아니라, 자원 공여자의 경우 난자 채취 후에도 GnRH-a 치료를 계속함으로써 난소 과잉자극 증후군을 예방할 수 있는 장점이 있다.

배아 이식 시기

인간에서 배아의 착상은 LH surge 7일 후 시작하나,³¹⁾ 초기 배아가 자궁 내막강에 도달하는 시기는 LH surge 후 4-5일,^{32,33)} 즉 28일형 월경 주기 여성에서 월경 시작일로 부터 제 18-19일로 추정되고 있으므로, 자궁내 배아 이식은 이 시기에 시행하는 것이 이상적이다. Rosenwaks와 Scott³⁴⁾의 공동 연구에서도 월경 제 17-19일에 배아 이식한 경우 임신율이 37%로 전체 임신율 25%(257/1023) 보다 높았으며, 19일 째에 이식한 경우 임신율이 45%로 가장 높았다. 그러나, Navot 등²¹⁾은 난소부전 환자의 치료주기 제 15-

20일(프로제스테론 투여 제 1-6일)에 자궁내 배아 이식을 시행하였는데, 배아 이식당 임신율이 16일째가 62%로 가장 높았으나 이식 날짜간 유의한 차이는 없었다고 보고하여, 배아 이식 기간에 있어, 보다 융통성이 있을 가능성을 제시하고 있다.

난자 공여 기술의 성공율

문헌상 보고된 난자공여 기술의 성공율은 난자 또는 배아 이식당 임신율이 자궁내 이식의 경우 15-62%,^{10,11,17,18,21-26,28,29)} 난관내 이식이 36-71%.^{8,10,11,15,22)}로 난관내 이식의 성공율이 자궁내 이식보다 높게 보고되고 있다. 같은 기술 기관에서 시행한 난자공여 기술의 성적도 Seral과 Craft⁷⁾의 보고와 Abdalla 등¹¹⁾의 보고에서 난관내 이식과 자궁내 이식 기술의 이식당 임신율이 각각 71% (5/7)와 20%(2/10), 36%(21/51)와 15%(6/41)로 난관 이식이 보다 유리한 것으로 보고되었다. 그러나 난관내 이식은 복강경 기술의 침습성으로 인해 반복 시행이 어렵고, 더욱이 난자의 이식은 공여자로 부터의 난자 채취와 수용자에의 난관 이식이 같은 날 수술실에서 이루어지므로 공여자의 익명을 유지하기 어려워 모든 체외수정 기술 기관에서 널리 채택되지는 않고 있다.

냉동 배아는 Devroey 등¹⁸⁾의 보고에서 자궁내 이식당 임신율이 23%(9/40)로 신선 배아의 24%(13/55)와 차이가 없으나, Abdalla 등¹¹⁾의 보고에서는 자궁 또는 난관내 이식당 임신율이 냉동 배아의 경우 20%(12/61)로 신선 배아의 39%(15/39) 보다 낮았다. 임신 성공율에 있어 신선 배아에 미치지 못하더라도 냉동 난자의 이용은 월경 주기의 공조가 필요치 않고, 공여자의 익명을

유지할 수 있는 장점이 있으며, 3개월 이상 냉동 후 사용하므로 그 기간 동안 공여자에 HIV 검사를 반복할 수 있어 유용하다.

난자 또는 배아의 이식 방법과 배아의 냉동 여부 외에 난자공여 기술의 성공율에 영향을 미치는 인자로는, Abdalla 등¹¹⁾의 연구에서 난자 수용자의 나이가 많을수록 이식 성공율이 낮아 25-29세 군이 50%(5/10)인데 반해 45-49세 군에서는 9.7%(1/11)이었으며, 수용자의 난소부전이 원발성인 경우 속발성인 경우보다(50%; 8/16 vs. 18%; 9/50, $P<0.02$), 공여자가 경산부인 경우 미산부보다(33%; 23/69 vs. 13%; 4/31, $P<0.03$), 이식 배아의 수가 3, 4개인 경우 1, 2개인 경우보다(33% vs. 11%, $P<0.02$) 각각 이식 성공율이 현저히 높았다.

임신 성공율은 원발성 난소부전에서 45XO를 비롯한 X 염색체 이상과, 46XX, 46XY 등 염색체 핵형과는 무관한 것으로 보고되었다.^{20,29)}

한편, Kogosowski 등²⁰⁾은 조기 난소부전 환자의 난자공여 기술과 다른 불임 요인에 의한 체외수정 기술의 성적 비교에서 이식당 배아 수가 난자공여 기술군에서 현저히 적었음에도(3.6 vs. 2.9, $P<0.02$) 불구하고, 임신율과 이식 14일째의 혈청 β -hCG치는 각각 34.6%(28/81)와 848 mIU로 체외수정 기술군의 20.5%(25/102)와 243 mIU보다 현저히 높았음을 보고하였다.

난자 공여 임신의 처치

정상 임신에서는 착상 후 황체가 hCG 홀몬의 자극에 반응하여 혈중 에스트로젠과 프로제스테론 농도가 급격히 상승한다.³¹⁾ 조기 난소부전 환자의 공여난자 임신에서 임신 초에 필요한 스테로이드 홀몬의 정확한 요구량은 알 수 없으나,

배아 이식 후 12-14일에 혈청 β -hCG를 측정하여 임신이 확인되면 홀몬 투여량을 증가시켜 일일 estradiol valerate 6-10 mg^{10,18,22}을 경구 투여하고 유성 프로제스테론 100-150 mg^{8,10,18,28}을 근육 주사하거나 pessary 또는 질정 형태의 프로제스테론 400-600 mg^{11,22,29}을 투여한다(표 4).

정상 임신에서 착상 후 영양모세포(trophoblast)가 성장하면 스테로이드 홀몬 생산을 시작하여 황체로 부터의 홀몬의 생산 교체가 임신 7주 경에 시작되고 임신 12주 전후에 완료되므로,³⁵ 난소부전 환자의 공여난자 임신에서 스테로이드 홀몬 보충은 이 시기 이후에 중단하는 것이 안전하다. 대체로 임신 확인 후 100일간 또는 임신 15, 16주 까지 홀몬 치료를 시행하며(표 4),^{8,10,11,23} 1주 간격의 연속적인 스테로이드 홀몬 측정 결과에 따라 투여 용량 조정과 치료의 중단 시기를 결정하는 기관이 많다.^{23,28,29,36} 홀몬 치료를 중단하게 되면 정상 임신과 다른 특별한 처치는 필요치 않다.

난자 공여 임신의 유산율은 10-36%^{15,18,21,24,26}로

보고되고 있으며, 원발성 난소부전 여성에서 치료 전의 유아 자궁 정도의 작은 자궁 크기로 인해 유산이나 조산율이 높다는 증거는 아직 없다.

Serhal과 Craft¹⁰의 보고에서는 공여난자 임신에서 임신 전자간증이 38%(8/21)로 높게 보고되었으나, 대부분의 공여난자 임신이 초산이고 이들의 보고에서 40세 이상의 노령 임신과 다태 임신의 율이 각각 28%(8/29)와 48%(14/29)%로 높았던 까닭으로 추정된다.

임신 중 태반홀몬의 영향으로 유방 발육이 이루어 지므로 난소를 갖지 않은 여성도 정상적인 수유를 할 수 있다.¹⁴

윤리적 문제점

난자공여 시술 초기에는 원발성 난소부전이나 조기 폐경 여성이 주 대상이었으나, 40세 이후 또는 폐경 여성도 공여 난자에 의한 수태가 가능한 것으로 밝혀져 점차 노령 임신이 확대되

Table 4. Steroid maintenance of pregnancy in patients with ovarian failure

Author	Estrogen	Progesterone	Discontinue Timing
Ash et al. (1987) ⁸	Micronized estradiol 10 mg	Progesterone in oil 100 mg	100 days of gestation
Serhal & Craft (1987) ¹¹	Estradiol valerate 8 mg	Progesterone in oil 100 mg or	Until 15-16 weeks gestation
Davies et al. (1990) ²³		Oral micronized Progesterone 300 mg	
Ben-Nun et al. (1989) ²⁸	Premarin 3.75 mg	Progesterone in oil 100 mg	Estrogen : 25-69 days, Progesterone : 33-69 days after embryo transfer
Devroey et al. (1989) ¹⁸	Estradiol valerate 10 mg	Progesterone in oil 150 mg	
Abdalla et al. (1989) ²²	Estradiol valerate 6 mg	Progesterone pessary 400 mg	100 days of gestation
Cornet et al. (1990) ²⁹	Percutaneous estradiol 9 mg	Vaginal Progesterone 600 mg	Progressive discontinue from 8 weeks of gestation

면서 남자 수용 여성의 연령 제한에 대해 논란이 있다. 일반적으로 40세 이후의 여성에서는 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환의 빈도가 높아, 이 연령에서의 임신은 산과 합병증과 모성 사망의 위험이 높으며, 특히 체외 수정은 다태 임신의 빈도가 높으므로 임신과 출산에 따르는 위험이 증대된다. 최근 미국에서의 조사³⁷⁾에 의하면 52개 남자공여 시술 기관에서의 남자 수용자의 평균 하한 및 상한 연령 제한은 각각 19.8 세와 55.0세이었으며, 19개 기관은 하한 연령 제한을, 22개 기관은 상한 연령 제한을 두지 않고 있다고 답하였다. 남자 공여로 쌍태아를 임신한 여성이 뇌 지주막하 출혈로 인한 모성 사망 1례³⁸⁾가 보고된 바 있다.

남자를 익명의 자원 공여자로 부터 제공받는 경우, 공여자는 정신 질환과 성병 등에 대한 검사를 받아야 되고, 과배란 유도와 난자 채취에 따르는 위험과 난포 추적을 위한 잦은 병원 방문의 부담을 지게 되나, 정자나 난자에 대한 직접적인 대가 지불은 생식세포의 매매에 해당하므로 거의 모든 국가에서 인정되지 않고 있다. 따라서, 대부분의 시술 기관에서는 정자 공여에서와 같이 이들 진료 행위에 소요되는 시간과 경비에 대한 금전적인 보상으로 이를 해결하고 있다. *Mechanick-Braverman*³⁹⁾의 조사에 의하면 자원 공여자에게 지불되는 보상이 미국 34개 시술 기관에서 평균 \$1,548 (\$750-\$3,500)이었으며 4개 시술 기관은 보상하지 않는다고 하였다.

난자 공여자가 체외 수정 시술 환자인 경우에는 잉여 난자를 제공하므로 자원 공여자에서와 같은 부가적인 위험 부담이나 불편을 감수하지 않아도 좋으나, 난자를 제공받은 여성이 먼저 임신, 출산하는 경우 심리적인 부담을 가질 수도 있다. 1990년 영국에서의 조사³⁹⁾에 의하면 난자를 제공받은 여성의 임신 여부를 알고 싶

는 응답이 체외수정 시술 환자군이 40%(6/15)로 자원 공여자군의 85%(17/20)보다 적었으나($P < 0.02$), 다시 난자 공여를 자원하겠다는 응답은 체외수정 환자군이 96%(14/15)로 자원 공여자의 60%(12/20)보다 많았다.

혈연간의 생식세포 제공에 대한 일반적인 인식은 정자 공여 보다 난자 공여에 대해 더 너그럽다. *Sauer* 등⁴⁰⁾의 조사에서는 인공수정 대상 부부 중 형제간의 정자 공여를 고려하고 있는 경우가 11%에 지나지 않았고 정자를 제공하겠다는 의사 표시가 있었던 경우도 1례도 없는데 반해, 난자공여 시술 대상 부부의 대부분이 자매간의 난자 공여를 고려하고 있었고, 61%에서는 이미 허락을 받은 상태이었으며, *Mechanick-Braverman*³⁹⁾의 조사에서도 모녀간의 난자 공여를 허용하는 시술 기관이 39.3%로 부자간의 정자 공여를 허용하는 기관의 26.4%보다 높았다. 그러나 자매나 모녀간 등 가까운 인척간의 난자 공여는 태어난 아기측에서 볼 때 출산한 어머니와 유전 물질을 전달한 어머니가 혈연이므로 가족 관계에 심한 혼란이 초래되며, 이러한 출생의 비밀이 가족간의 부담으로 남을 수 있다.

난자 공여자의 익명 유지 여부에 대해서도 논란이 있을 수도 있으나, 난자 공여자를 보호하기 위해서는 필요한 것으로 생각된다. 난자 공여자는 그 결과로 출생, 성장한 아기의 장차 있을지도 모르는 유전적인 모성에 대한 권리 주장과, 결함이 있는 태아가 출생할 경우 충분한 검사 또는 정보제공 태만으로 인한 법적, 윤리적인 책임등에 대해 우려할 수도 있다. 최근 *Sauer*와 *Paulson*⁴¹⁾의 조사에 의하면 미국내 67개 난자공여 시술 기관 중 31%가 지인과 익명의 공여자를 함께 허락하고, 29%가 익명의 공여만 허용하며, 18%는 지인의 공여만을 취급하는 것으로 조사되어, 아직까지는 정자 공여의 경우

와 비교하여 공여자의 익명 유지 여부가 중요시 되지 않고 있다.

정자 또는 난자 공여로 출생한 아기는 대부분의 국가에서 정자 또는 난자의 공여자에 대해서는 부모로서의 권리나 책임을 인정하지 않으며, 아기를 출산한 여성과 그 배우자를 법률상 부모로 인정한다. 그러나 정자 공여의 경우 법률상의 아버지가 아기의 출생에 있어 전혀 기여하는 바가 없는 반면, 난자 공여에서는 아기의 출생에 부부가 함께 기여하므로, 이들 부부가 헤어질 경우 아기의 양육권 주장에 있어 정자 공여의 경우와 차이가 있을 수도 있다.

결 론

난소부전 여성에서의 난자공여 기술은 난관 요인 등 다른 불임 원인에 의한 체외수정 기술보다 비교적 늦게 시작되었으나 임신율에 있어 비슷하거나 오히려 우월하므로, 의료 기술적으로는 거의 완숙 단계에 달한 것으로 생각된다. 그러나, 난자수용 여성의 연령 제한, 가까운 혈연 간의 난자 공여, 난자공여 여성의 익명 유지 등 의료 윤리적인 문제점에 대해서는 아직, 사회적인 합의를 보지 못하고 있으므로, 향후 나라마다 각각 서로 다른 문화적, 종교적 배경에 따라 난자 공여에 관한 일반적인 지침이 설정되어야 하며, 난자공여에 수반되는 기타 제반 문제점에 대한 법률적인 뒷받침도 시급히 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Finegold WJ: Artificial insemination with hu-

sband's sperm. Thomas, Springfield, 1976, p 6.

2. Steptoe PC and Edwards RG: Birth after the re-implantation of a human embryo (letter). *Lancet* 2: 366, 1978.

3. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A: Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J* 286: 835-839, 1983.

4. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findley J, Wood C, Renou P: The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 307: 174-175, 1984.

5. Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft IH, Simon JA, Boyer SP, Marshall JR, Louw JA, Seed RW, Seed RG: Non-surgical transfer of *in vivo* fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet* 2: 223-224, 1983.

6. Formigli L, Formigli G, Roccio C: Donation of fertilized uterine ova to infertile women. *Fertil Steril.* 47 (1): 162-165, 1987.

7. Sauer MV: Retained pregnancy complicating donor ovum transfer. *Int J Gynecol Obstet* 29: 83-85, 1989.

8. Asch R, Balmaceda J, Ord T, Borrero C, Cefalu E, Gastaldi C, Rojas F: Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer as treatment for premature ovarian failure. *Lancet* 1: 687, 1987.

9. Yovich JL, Blackledge DG, Richardson PA, Edirisinghe WR, Matson PL, Turner SR, Draper R: PROST for ovum donation. *Lancet*

- 1: 1209-1210, 1987.
10. Serhal PF and Craft IL: Ovum donation - a simplified approach. *Fertil Steril* 48(2): 265-269, 1987.
 11. Abdalla HI, Baber R, Kirkland A, Leonard T, Power M, Studd JWW: A report on 100 cycles of oocyte donation; factors affecting the outcome. *Human Reprod* 5(8): 1018-1022, 1990.
 12. Van Steirteghem AC, Van Den Abbeel E, Braeckmans P, Camus M, Khan I, Smits J, Staessen C, Van Waesberghe L, Wisanto A, Devroey P: Pregnancy with a frozen-thawed embryo in a women with primary ovarian failure. *N Engl J Med* 317: 113, 1987.
 13. Abdalla H and Leonard T: Cryopreserved zygote intrafallopian transfer for anonymous oocyte donation. *Lancet* 1: 835, 1987.
 14. Davies MC: Oocyte donation. In Brinsden PR and Rainsbury PA: A text book of in vitro fertilization and assisted reproduction. Parthenon publishing, Park Ridge, 1992, pp 385-397.
 15. Serhal PF and Craft IL: Oocyte donation in 61 patients. *Lancet* 1: 1185-1187, 1989.
 16. Leeton J, Caro C, Howlett D, Harman J: The search for donor eggs: a problem of supply and demand. *Clin Reprod Fertil* 4(5): 337-340, 1986.
 17. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Ravinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth E, Schenker JG: Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 314: 806-811, 1986.
 18. Devroey P, Camus M, Van Den Abbeel E, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghem AC: Establishment of 22 pregnancies after oocyte and embryo donation. *Br J Obstet Gynecol* 96: 900-906, 1989.
 19. Pellicer A, Matallin P, Miro F, Rivera J, M. Bonilla-Musoles F: Progesterone versus dehydrogesterone as replacement therapy in women with premature ovarian failure. *Human Reprod* 4(7): 777-781, 1989.
 20. Hens L, Devroey P, Van Waesberghe L, Bonduelle M, Van Steirteghem AC, Liebaers I: Chromosome studies and fertility treatment in women with ovarian failure. *Clin Genetics* 36: 81-91, 1989.
 21. Navot D, Bergh PA, Williams A, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, Fox J, Schreiner-Engel P, Hofmann GE, Grunfeld L: An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 408-414, 1991.
 22. Abdalla HI, Barber RJ, Kirkland A, Leonard T, Studd JWW: Pregnancy in women with premature ovarian failure using tubal and intrauterine transfer of cryopreserved zygotes. *Br J Obstet Gynecol* 96(9): 1071-1075, 1989.
 23. Davies MC, Anderson MC, Mason BA, Jacobs HS: Oocyte donation: the role of endometrial receptivity. *Human Reprod* 5(7): 862-869, 1990.
 24. Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB, Amit A, Barak Y, David MP, Peyser R: The establishment of an ovum donation program using a simple fixed-dose estrogen-progesterone replacement regimen. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 7(5): 244-248, 1990.
 25. Droesch K, Kreiner D, Navot D, Liu H, Scott

- R, Rosenwaks Z: Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation. *Fertil Steril.* 50(6): 931-934, 1988.
26. Kogosowski A, Peyser MR, Amit A, David MP, Barak Y, Lessing JB: High values of β -subunits of human chorionic gonadotropin in ovum donation pregnancies indicate better implantation. *Fertil Steril* 57(6): 1354-1355, 1992.
 27. Critchley HOD, Buckley CH, Anderson DC: Experience with a 'physiological' steroid replacement regimen for the establishment of a receptive endometrium in women with premature ovarian failure. *Br J Obstet Gynecol* 97: 804-810, 1990.
 28. Ben-Nun I, Ghetler Y, Gruber A, Jaffe R, Fejgin M: Egg donation in an in vitro fertilization program: an alternative approach to cycle synchronization and timing of embryo transfer. *Fertil Steril* 52(4): 683-687, 1989.
 29. Cornet D, Alvarez S, Antonie JM, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M, Salat-Baroux J: Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod.* 5(3): 291-293, 1990.
 30. Borrero C, Remohi J, Ord T, Balmaceda JP, Rojas F, Asch RH: A program of oocyte donation and gamete intra-fallopian transfer. *Human Reprod.* 4: 275-279, 1989.
 31. Lenton EA: Pituitary and ovarian hormones in implantation and early pregnancy. In Chapman M, Grudzinskas G, Chard T (eds.) *Implantation: Biological and Clinical Aspects*, Springer-Verlag, Berlin, 1988, pp 17-29.
 32. Croxatto HB, Ortiz M, Diaz S, Hess R, Balmaceda J, Croxatto HD: Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 132: 629-634, 1978.
 33. Diaz S, Ortiz M, Croxatto HB: Studies on the duration of ovum transport by the human oviduct. III. Time interval between LH peak and recovery of ova by transcervical flushing of the uterus in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 58: 968-971, 1980.
 34. Rosenwaks Z and Scott R: Ovum donation: an overview. Presented at the VIth World Congress of IVF, Jerusalem, April, 1989, p 68.
 35. Csapo AI, Pulkinnen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG: The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol* 112: 1061-1067, 1972.
 36. Cameron IT, Rogers PAW, Caro C, Harman J, Healy DL, Leeton JF: Oocyte donation : a review. *Br J Obstet Gynecol* 96: 893-899, 1989.
 37. Mechanick-Braverman AM: Survey results on the current practice of ovum donation. *Fertil Steril* 59(6): 1216-1220, 1993.
 38. Bewley S and Wright JT: Maternal death associated with ovum donation twin pregnancy. *Human Reprod.* 6(6): 898-899, 1991.
 39. Power M, Baber R, Abdalla H, Kirkland A, Leonard T, Studd JWW: A comparison of the attitudes of volunteer donors and infertile patient donors on an ovum donation program. *Human Reprod.* 5(3): 352-355, 1990.
 40. Sauer MV, Bustillo M, Rodi IA, Buster JE, Scrooc M: Survey of attitude regarding the use of siblings for gamete donation. *Fertil Steril*