

유전자 재조합 난포자극호르몬과 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 이용한 임신 1례

포천중문 의과대학 산부인과학교실, 유전학연구실*, 체외수정연구실**

남윤성 · 김남근* · 김은경** · 정형민** · 차광열

A Case of Pregnancy Using Recombinant Follicle Stimulating Hormone and Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist

Yoon Sung Nam, Nam Keun Kim*, Eun Kyung Kim**, Hyung Min Chung**, Kwang Yul Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Genetics*, Department of Embryology**,
College of Medicine, Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

Objective: To report the pregnancy which was made by in vitro fertilization using recombinant follicle stimulating hormone and gonadotropin releasing hormone antagonist.

Material and Method: Case report.

Results: Six oocytes were retrieved and all were fertilized by intracytoplasmic sperm injection. Six embryos were transferred and the pregnancy was confirmed.

Conclusion: It is envisaged that the availability of recombinant gonadotropins and gonadotropin releasing hormone antagonists will ultimately lead to shorter, cheaper and safer treatments, using reduced dosages.

Key Words: Recombinant follicle stimulating hormone, Gonadotropin releasing hormone antagonist

난포자극호르몬을 사용한 과배란에 의한 시험관 아기 기술은 1980년대부터 시행되었다. 초기에는 소변에서 추출한 호르몬을 사용하였지만 1990년대 초기에는 고도로 정제된 난포자극호르몬이 생산되어 피하주사가 가능하게 되었고 알레르기 반응도 많이 줄어들었다. 최근 들어 유전자 재조합에 의한 난포자극호르몬이 생산되어 임신율이 많이 향상되었다.

성선자극호르몬 분비호르몬 (gonadotropin releasing hormone: GnRH) 길항제 (antagonist)는 수용체에 경쟁적으로 결합하여 내인성 성선자극호르몬 분비호르몬이 뇌하수체를 자극하는 것을 방지한다. 그래서 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제 투여 후에는 성선자극호르몬의 억제 효과가 즉시 일어난다. 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 난소과자극에 사용하는 경우 자연적인 성선자극호르몬 분비호르몬, 유전자 재조합 황체형성호르몬, 성선자극호르몬 분비호르몬

효능제 (agonist) 등에 의한 배란과 난자성숙이 가능하다. 난소과자극증후군이 생길 위험성이 높은 경우에는 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제를 사용하는 것이 좋다. 성선자극호르몬 분비호르몬은 황체호르몬과 여성호르몬을 상승시키기 때문에 난포기에 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 투여하면 황체형성호르몬을 억제할 수 있다. 실험적으로 Cetorelix 3 mg을 난포기 후반에 피하로 투여하면 황체형성호르몬의 상승을 6~17일 동안 억제할 수 있다. 이 현상은 난소과자극증후군이 발생하기 쉬운 고반응군에도 적용될 수 있다. 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 사용하면 황체형성호르몬의 조기상승을 억제할 뿐만 아니라 성선자극호르몬을 적게 사용해도 되는 장점이 있다. 그래서 유전자 재조합 난포자극호르몬과 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제는 난소자극의 기간이 짧고 비용이 적게 드는 안전한 약

제라고 할 수 있다.

저자들은 유전자 재조합 난포자극호르몬과 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 이용한 시험관아기 시술로 임신에 성공하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

29세의 여성이 원발성 불임을 주소로 본원을 방문하였다. 환자는 남성불임으로 인하여 다른 병원에서 인공수정을 3회 실시하였으나 임신에 실패하였다. 그 후 아기를 입양하였으나 심경의 변화를 일으켜 시험관아기 시술을 하기 위하여 본원을 방문하였다. 월경은 12세 때 시작되었고 주기는 규칙적이었으며 월경량은 보통이었고 약간의 생리통이 있었다. 과거력과 가족력상에는 특이한 점이 없었다. 신장 162 cm, 체중 51 kg, 혈압 120 / 80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달도 정상이었고 그 외에는 특이사항이 없었다.

자궁은 전굴되어 있었고 크기는 정상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반초음파 소견상 자궁크기는 정상이었고 난소와 난관도 특이 소견을 보이지 않았다.

정액검사상 숫자: $0.7 \times 10^6/\text{mL}$, 운동성: 42%, 모양: 4%로 판명되어 세포질내 정자주입술을 이용한 시험관아기 시술을하기로 결정하였다. 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제를 이용한 첫번째 시술에서 11개의 난자가 채취되었으나 난자의 질이 좋지 않았다. 세포질내 정자주입술을 실시하여 11개의 난자가 모두 수정되었고 그 중 6개의 배아를 이식하고 나머지는 배양하여 포배 3개를 냉동하였다. 그렇지만 임신에 실패하였고 환자가 냉동배아를 이용한 배아이식을 원하지 않아 새로운 주기를 시작하기로 하였다. 두번째 시술에서는 유전자 재조합 난포자극호르몬과 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 이용하여 배란유도를 실시하였다. 월경 3일째부터 Gonal-F 225 IU를 투여하고 배란유도 5일째 (월경 주기 7일째)부터 Cetrotide 0.25 mg을 hCG를 줄 때까지 4일간 투여하였다. 월경 8일째와 10일째 황체형성호르몬의 수치는 각각 3.18 mIU/mL, 6.10 mIU/mL였고 황체호르몬의 수치는 각각 0.97 ng/mL, 1.90

ng/mL였다. 두번째 시술에서는 6개의 난자를 채취하였으나 이번에도 난자의 질은 좋지 않았다. 세포질내 정자주입술로 모두 수정에 성공하여 6개의 배아를 이식하고 12일 후 임신검사 결과 hCG 수치가 487.7 mIU/mL로 임신이 확인되었다.

고 찰

유전자 재조합 난포자극호르몬 (recombinant follicle stimulating hormone)은 적은 용량으로 짧은 시간 내에 소변에서 추출한 난포자극호르몬 (urinary follicle stimulating hormone) 보다 더 많은 난자와 배아를 만들 수 있다고 보고되었다.^{1,2} 임신율은 유전자 재조합 난포자극호르몬을 사용한 경우에서 약간 더 높았으나 유의한 차이는 없었다. 배아의 질은 향상되었으며 냉동할 배아를 고를 수 있는 여분의 배아수도 증가되었다. 더구나 유전자 재조합 난포자극호르몬과 소변에서 추출한 난포자극호르몬을 비교할 때 전자는 난포자극호르몬의 수치가 정상이거나 높은 저반응군에서 임신율을 높일 수 있는 것으로 판단되었다.³ 여기에 대해서는 염기성 동종호르몬 (basic isohormone), 약리적 구성의 차이, 소변에서 난포자극호르몬을 억제하는 오염물질 등 다양한 이론들이 제시되었다. 유전자 재조합 난포자극호르몬 100 단위로 만족할 만한 결과를 얻었다는 연구가 발표되었는데 이것은 유전자 재조합 난포자극호르몬의 생활성 (bioactivity)이 높다는 연구와 일치한다.⁴

그렇지만 회수된 난자수와 수정된 난자수에서 유전자 재조합 난포자극호르몬이 소변에서 추출한 난포자극호르몬과 별로 차이가 없다는 보고도 있다.⁵ 치료 기간과 평균 용량은 비슷했으며 이식된 배아수와 착상률에서도 큰 차이를 보이지 않았다. 그렇지만 큰 모집단을 대상으로 한 연구에서 유전자 재조합 난포자극호르몬을 사용한 경우 회수된 난자수가 증가하고 치료 기간이 줄어들었다는 사실이 보고되었다.⁶ 이 연구에는 세포질내 정자주입술을 시행한 경우도 포함되었다. 그러나 두 집단간에 난자의 성숙도와 임신율은 비슷하였는데 이 사실은 배아의 질에 큰 차이가 없다는 것을 의미한다. 이것은 일반적으로 볼 때 이식할 배아를 선택할 집단이 크면 임신율이 올라가므로 흥미로운 사실이다.^{7,8} 그렇

만 동일한 주기에서 배아냉동을 고려할 때 그 차이는 명백해진다. 유전자 재조합 난포자극호르몬을 사용한 경우 회수되는 난자수가 많기 때문에 냉동할 배아수는 소변에서 추출한 난포자극호르몬의 경우보다 유의하게 많다. 부작용에 대해서는 유전자 재조합 난포자극호르몬과 소변에서 추출한 난포자극호르몬 사이에 큰 차이가 없었다.

유전자 재조합 난포자극호르몬과 성선자극호르몬을 비교한 연구는 거의 발표되지 않았다. 한 연구에서 회수된 난자수와 임신율에서 유전자 재조합 난포자극호르몬이 더 좋은 결과를 보였지만 모집단의 수가 너무 적어서 정확한 결론을 내리기 어렵다. 그렇지만 소변에서 추출한 난포자극호르몬과 성선자극호르몬을 비교한 결과 전자가 더 높은 임신율을 나타내었다.⁹ 이것은 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제 (agonist)로 뇌하수체를 억제조절 (downregulation) 하여도 난포와 자궁내막 성숙에 충분한 내재적 황체형성호르몬이 있다는 것을 의미한다. 더구나 황체형성호르몬을 외부에서 공급하면 임신에 지장을 줄지도 모른다.¹⁰ 소변에서 추출한 난포자극호르몬과 성선자극호르몬을 비교한 결과 후자에서 성숙된 난자수가 적고 임신율도 유의하게 떨어진다. 흥미롭게도 회수된 난자의 성숙도는 떨어지지만 수정률은 감소되지 않았다.

동일한 유전자 재조합 난포자극호르몬인 Gonal-F와 Puregon을 비교한 결과 난자수, 신선배아와 냉동배아의 질과 수, 임신율에서는 별로 차이를 보이지 않았다. 이 사실은 다른 여러 연구에서도 똑같이 증명되었다.¹¹ 그러므로 두 제품간의 탄수화물 구조의 미세한 차이는 임상적인 측면에서 별로 중요하지 않다. 또한 임신율을 높이기 위해서는 냉동할 수 있는 질 좋은 배아가 많이 있어야 한다.

성선자극호르몬 분비호르몬 길항제 (antagonist)는 황체형성호르몬을 즉각적으로 억제하므로 황체형성호르몬이 조기상승할 가능성이 있을 때 투여해야 한다. 많은 연구에서 cetorelix와 ganirelix의 단일요법과 복합요법에 대하여 발표하였다.^{12,13}

복합요법에서는 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 배란유도 6일째 (월경 7일째)부터 투여하는데 이것을 hCG를 투여할 때까지 계속한다.^{14,15} 여러 연구에서 cetorelix와 ganirelix 모두 0.25 mg이 최소한

의 유효 용량인 것으로 밝혀졌다.

단일요법에서는 배란유도 7~8일째 cetorelix 3 mg을 투여한다. 이것으로 황체형성호르몬 상승을 최소한 3일 동안 막을 수 있다. 난자채취가 늦어질 경우 11~12일째 cetorelix 0.25 mg을 추가로 투여할 수도 있다.¹⁶ 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제의 억제효과는 황체기까지 지속되므로 단일 혹은 복합요법 모두에서 황체기 보전이 필요하다.¹⁷

성선자극호르몬 분비호르몬 효능제를 이용한 장기요법과 비교하면 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제는 일반적으로 배란유도 기간이 1~2일 정도 짧고 배란유도에 필요한 주사 용량도 적게 든다. 그러므로 최종적인 여성호르몬 수치는 낮고 난자수가 감소할 수도 있다. 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제와 길항제를 비교한 연구에서 후자의 임신율이 약간 떨어진다고 알려져 있다.

이 사실에 대해서는 많은 가설들이 제시되었다. 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제가 성장인자, 과립막세포 (granulosa cell), 자궁내막 세포, 난자성숙, 배아발달을 직접적으로 억제한다는 보고도 있다.¹⁸ 또 고용량의 ganirelix가 착상률과 임신율을 저하시킨다는 보고도 발표되었다. 흥미롭게도 이 연구에서 냉동배아에 대한 착상률은 정상이었다.

많은 연구에서 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 투여하기 직전에 황체형성호르몬이 약간 상승하는 현상이 수정, 착상, 임신 등에 다양한 영향을 미친다고 보고하였다. 또 다른 연구에서 난포성숙이 이루어지려면 소량의 황체형성호르몬이 필요한데 유전자 재조합 난포자극호르몬과 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 사용하는 주기에서는 이것이 부족하다고 주장하였다. 그렇지만 소변에서 추출한 성선자극호르몬을 사용한 주기에서도 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제와 길항제 사이에는 차이가 있었다. 또한 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 사용한 주기에서는 난포성숙을 판단하는 다른 기준이 필요한 것이 아닐까 추정된다.

성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 사용한 주기에서는 난포수와 난자수가 약간 감소하는 경향이 있는데 이것은 배란유도 기간이 짧아진 데 따른 현상이 아닌가 생각된다. 또한 이것은 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제와 길항제 투여시의 난포동시

성 (follicular synchrony)의 미묘한 차이일지도 모른다. 또 자궁내막 두께에도 약간의 차이가 있었지만 이것으로 착상률과 임신율의 차이를 설명하기는 미흡하다.

성선자극호르몬 분비호르몬 길항제는 많은 장점이 있으므로 시험관아기 시술시 결국에는 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제를 대체할 것으로 사료된다. 그 때에 가서는 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제와 길항제 사이의 임신율 차이가 상당히 극복될 것이다.

성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 사용했을 때 난소과자극증후군이 감소한다는 보고가 있다. 이 현상이 미성숙난포의 감소, 난자자극주기의 감소, 여성호르몬의 감소, 혹은 밝혀지지 않은 다른 요인에 의한 것인지에 대해서는 확실하지 않다. 시험관아기 시술에서는 최종적인 난자성숙을 위하여 황체형성호르몬 대신에 hCG를 투여한다. 불행하게도 hCG의 반감기가 길기 때문에 난소과자극증후군의 위험성이 높다. 성선자극호르몬 분비호르몬 길항제를 투여한 군에서는 자연적인 성선자극호르몬 분비호르몬에 대한 뇌하수체의 반응성이 유지된다.¹⁹ 그러므로 최종적인 난자성숙을 위하여 자연적인 성선자극호르몬 분비호르몬이나 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제를 사용할 수 있다.²⁰ 이 방법에 대해서는 아직도 여러 가지 연구가 진행중이다.

참 고 문 헌

1. Out HJ, Mannerts BMJL, Driessen SGAI, Coeling Bennick HJT. A prospective, randomised, assessor-blind, multicenter study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon vs. Metrodin) in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2534-40.
2. Devroy P, Tournaye H, Van Steirteghem A, Hendrix P, Out HJ. The use of a 100 IU starting dose recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 565-6.
3. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varrichio MT, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 2000; 1: 17-20.
4. Out HJ, Mannerts BMJL, Driessen SGAI, Coeling Bennick HJT. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 162-71.
5. Recombinant Human FSH Study Group. Clinical assessment of recombinant follicle stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 63: 77-86.
6. Bergh C, Howels CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, et al. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Gonal-F): results of a randomised comparative study in women undergoing assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133-9.
7. Vilska S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod* 1999; 14: 2391-4.
8. Moilanen J, Tulppala M, Reima I. Fertilization, embryo quality and cryosurvival in IVF and ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 17-23.
9. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347-54.
10. Loumaye E, Martineau I, Piazzi A. Clinical assessment of human gonadotrophins produced by recombinant DNA technology. *Hum Reprod* 1996; 11: 95-107.
11. Harlin J, Csemiczky G, Wrambsy H, Fried G. Recombinant follicle stimulating hormone in in vitro fertilization treatment: clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. *Hum Reprod* 2000; 15: 239-44.
12. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective ran-

- domized phase III European study comparing the LHRH antagonist cetrorelix and the LHRH agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-31.
13. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization - embryo transfer with a single dose of a LHRH antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LHRH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.
 14. Diedrich K, Diedrich C, Santos E. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-91.
 15. Albano C, Smitz J, Camus M. Comparison of different doses of gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67: 917-22.
 16. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P. 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.
 17. Albano C, Grimbizis G, Smitz J. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* 1998; 70: 357-9.
 18. Hernandez ER. Embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: 1211-6.
 19. Felberbaum RE, Reissmann T, Kupker W. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 151-5.
 20. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P. Triggering of ovulation by a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil Steril* 1996; 66: 151-3.