

Pub Med 에서 검색된 난소 과자극 증후군에 대한 최신 연구 고찰

상지대학교 부속한방병원 부인과

정민영, 손영주

ABSTRACT

Systemic Review :

The Study on Ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS)

Minyung Jung, Youngjoo Sohn

Dept. of Gynecology, College of Oriental Medicine, Sangji Univ.

Objective : To know about ovarian hyperstimulation syndrome pathophysiology, risk factors and clinical features and to research the trend of the study related to OHSS.

Methods : We referred a PubMed site by using searching word of "ovarian hyperstimulation syndrome"(Limits: 1 Year, only items with abstracts, Human).

Results : 28 journals with 49 papers were searched.

Conclusion

1. The study of OHSS subjects on pathophysiology, prevention and medical treatment.
2. As OHSS is an exaggerated response to ovulation induction therapy, it's emphasized that aspect of prevention OHSS.
3. Preventing OHSS are the following.
The first is to give a GnRH agonist or antagonist in substitute for hCG.
The second is to screen out prevalence of thrombophilia.
The third is to monitor E₂ levels.
The forth is to aspirate of Mediculous follicle.
The fifth is cryopreservation of all embryos.
The sixth is that administration of albumin for treatment of OHSS. But, it's not useful to administration of albumin for prevention of OHSS.
4. There's no therapy of OHSS. But, there's only symptomatic treatment of OHSS.

Key words : OHSS(ovarian hyperstimulation syndrome), Infertility, In vitro fertilization, PubMed

I. 서론

난소 과자극 증후군은 무배란 환자의 배란 유도 및 보조 생식술의 과정 중 과배란 유도를 목적으로 외인성 성선자극 호르몬을 투여할 때 발생하는 심각한 부작용의 하나이다¹⁾.

난소 과자극 증후군은 체외수정 및 배아 이식 시술 시 적게는 1%에서 많게는 10% 빈도로 발생한다고 보고되고 있다²⁾. 난소 과자극 증후군은 대개 임상경과에 따라 일반적으로 경증, 중등증, 중증으로 분류³⁾하며, 중증의 증상으로는 급속한 체중증가, 췌노 및 신부전, 혈액 농축, 백혈구과다증, 저혈압, 전해질 불균형 (typically hyponatremia and hyperkalemia), 복수, 흉수, 심삼출액, 성인성 호흡 곤란 증후군, 혈전증과 다발성 장기 부전증 등이 올 수 있으며, 치명적인 경우에는 사망⁴⁾할 수도 있다.

난소 과자극 증후군의 고위험 인자는 젊은 여성, 저체중, 다낭성 난소 증후군, 외인성 성선자극 호르몬의 용량 상승시, 혈청 내 estradiol(E₂)가 절대적이고, 급격한 상승시, 난소 과자극 증후군의 과거력 등이 있다⁵⁾. 한편 임신 중에도 발병하기 쉬운데⁶⁾, 임신 중에 발생하는 난소 과자극 증후군은 자연적으로 호전되는 것이 유일한 치료 방법이다. 난소 과자극 증후군을 치료하는데 있어, 수술적 방법은 단지 난소 낭종의 염전 및 파열로 인한 복강 내 출혈 그리고 자궁 외 임신과 연관되었을 경우에만 시행된다⁶⁾. 따라서, 임신 중에 발병하지 않더라도, 현재까지 난소 과자극 증후군에 대한 확실한 예방법 및 치료법은 알려져 있지 않다.

최근 한방 부인과에서는 체외수정 시술의 임신율 향상을 위하여 착상과 관련하여 도움을 줄 수 있는 한약의 병용투여에 관한 임상적, 실험적 연구가 이루어지고 있다. 하지만, 현재까지는 체외수정 시술시 발생하는 부작용인 난

소 과자극 증후군에 대한 연구가 전혀 이루어지지 않고 있으며, 국내에서 난소 과자극 증후군에 관한 연구는 미미한 실정이다.

이에, 본 논문에서는 PubMed 검색을 이용하여 난소 과자극 증후군에 대한 세계의학의 연구 경향을 파악하여, 난소 과자극 증후군에 대한 바른 지견을 얻고자 한다.

II. 본론

PubMed 검색식에서 난소 과자극 증후군 (Ovarian hyperstimulation syndrome)을 검색어로 지정하고, 검색조건을 1Year, only items with abstracts, Human으로 하여 전 세계 모든 언어로 된 논문을 검색하였고, 검색 기준일은 2004년 10월 8일이다.

검색결과 28종 저널 49편의 논문이 검색되었다.

검색된 논문을 게재 저널별, 연구형태별, 국가별 연구 현황을 파악하고, 내용상으로는 난소 과자극 증후군의 병리 기전 및 예방과 치료법으로 분류하였다.

1. 게재된 논문 및 편수

게재된 논문은 Fertil Steril에 10편으로 가장 많았고, 그 다음으로는 Hum Reprod 9편으로 많았다. Ned Tijdschr Geneesk, J Chin Med Assoc, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, Ann N Y Acad Sci에 각각 2편씩 검색되었고, Am J Obstet Gynecol, Obstet Gynecol, J Coll Physicians Surg Pak, Ginecol Obstet Mex, Am J Reprod Immunol, West Indian Med J, Chang Gung Med J, J Clin Endocrinol Metab, Int J Fertil Womens Med, Expert Opin Drug Saf, Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, J Reprod Med, Cochrane Database Syst Rev, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), Drugs, In Vivo, Zhonghua Fu

Chan Ke Za Zhi, Saudi Med J, Arch Gynecol Obstet, BJOG, Gynecol Obstet Fertil, Gynecol Endocrinol. 등의 총 22종의 저널에서 각 1편씩 검색되었다.

2. 연구형태 분석

검색된 총 49편의 논문 중 Review와 Case report는 9편(18%)이었고, Clinical trial은 4편(8%), Randomized controlled Trial은 3편(6%)이었으며, Letter는 2편(4%)이었고, Meta-Analysis는 한편(2%)이었다. 분류불가는 21편(44%)이었다.

3. 국가별 연구 현황

총 21개국에서 난소 과자극 증후군에 관하여 연구되고 있고, 네델란드에서 5편의 논문으로 가장 많이 연구되었고, 미국, 영국, 그리스, 벨기에, 이스라엘, 스페인에서 4편의 논문이 연구되었으며, 대만에서 3편의 논문이 발표되었고, 프랑스, 일본, 중국, 이탈리아에서 각각 두 편의 논문이 발표되었고, 이 외 9개국에서 각각 한편이 발표되었다.

4. 난소 과자극 증후군 병리 기전에 관한 연구

병리기전에 관한 연구는 난소 과자극 증후군을 유발한다고 알려진 Vascular endothelial growth factor(VEGF)와 유전자 돌연변이에 관한 연구가 있고, 난소 과자극 증후군으로 인한 신장 혈류 변화에 대한 연구가 있다.

(1) VEGF와 관계된 논문

VEGF는 혈관 생성을 강력하게 촉진시키는 혈관성 싸이토킨(cytokine)이며, 난포를 성장시키는 일, 황체화 기능, 난소의 혈관 생성에 중요한 역할을 한다¹⁾.

① 성선자극 호르몬의 억제(Coasting)가 난소 과자극 증후군 위험 인자 있는 여성

에게서 VEGF의 난포액 내 응집에 미치는 영향⁷⁾

체외시술을 위해 난소 과배란 과정을 겪는 중 22명의 여성의 성선자극 호르몬을 억제시켰고, 26명은 대조군으로 최대한 반응을 보였다. 난소를 이식하고 난포액에서 4-6개의 각기 다른 크기의 난포를 VEGF 분석을 하기 위해 채취하였다. 결과적으로, 실험군에서는 118개의 난포가 분석되었고, 대조군에서 137개가 분석되었다. 실험군에서는 나타나지 않고 대조군에서 난포크기와 VEGF의 응집은 음의 상관관계를 나타내었다. 이와 유사하게, 대조군에서는 E₂와 VEGF가 양의 상관관계를 나타내었다. 성선자극호르몬을 억제하게 되면 과립막 공간에서 VEGF 생산되는 것과 human chorionic gonadotropin(hCG)에 대한 반응도가 바뀌어서, 난소 과자극 증후군 발생과 정도를 줄일 수 있을 것이다.

② 난소 과자극증후군의 병리 기전에 관한 새로운 통찰. 의인성과 자연적으로 나타나는 증후군은 무엇이 차이를 만드는가⁸⁾?

follicle stimulating hormone receptor(FSHr)의 hCG에 대한 민감성이 증가하게 되면 난소 과자극 증후군이 발생할 수 있고, 의인성 난소 과자극 증후군의 경우에는 의인성 follicle stimulating hormone(FSH)에 의해 난소를 자극하는 동안에 난포가 증가하고 커지는데, 반면 자발적인 난소 과자극 증후군의 경우에는 FSHr와 hCG이 결합한 다음에 난포가 증가하고 커진다. 이 두 가지는 모두 커지고 자극 받은 난소의 활발한 황체화가 계속되고, 혈관형성 매개인자를 방출하면서, 이것이 난소 과자극 증후군을 나타나게 한다.

(2) 가족력적인 원인- 유전자적 이상

① 난포 자극 호르몬 receptor의 돌연변이는 가족력성 의인성으로 나타나는 난소 과

자극 증후군의 발생 요인이다⁹⁾.

FSHr에 영향을 줄 수 있는 두 유전자 돌연변이, T4491, D567N가 있는 경우에 난소 과자극 증후군이 발생할 수 있다. 이런 경우에는 hCG와 thyroid-stimulating hormone(TSH)에 민감하게 반응하여, FSHr이 ligand와 결합하지 않아 FSHr의 활동이 증가하게 된다. 즉 재발하는 난소 과자극 증후군에는 alanine이 threonine으로 대체된 codon 449와 관계된 FSHr이형성 돌연변이가 관계될 수 있다. 또한, FSHr의 hCG와 TSH에 대하여 비정상적인 반응도를 나타낼 경우에 자발적인 난소 과자극 증후군이 발생할 수 있다는 것을 밝힌다.

5. 예방 및 치료법에 관한 연구

예방에 관한 연구는 총 23편으로 과배란 유도시 난소 과자극 증후군을 예방할 수 있는 최선의 약물 및 적정량에 대한 연구가 1편(48%), 과배란 자극시의 감시와 새로운 지표에 관한 연구가 4편, 혈전 요법과 관련된 예방법 연구, 난포 흡입에 대한 연구가 각각 2편이었고, 배아 혹은 난자의 동결 보존법에 관한 연구, 배아 공여 프로그램에 대한 연구, Albumin 정맥내 주입법, 경구 피임제 복용에 관한 연구가 각각 1편이 있다.

치료에 관한 연구는 총 5편으로 명확한 치료 방법을 제시하기보다는 각 증상별로 치료된 증례 보고이다. 구체적으로는 흉수 및 복수증상에 대한 치료에 3편이 있고, 혈전 색전증에 관한 증례 보고는 2편이 있다.

1) 예방법에 관한 연구

(1) 과배란 유도 시 난소 과자극 증후군을 예방할 수 있는 최선의 약물 및 적정량

① 보조생식과 관련된 최근의 약리학적 조작법¹⁰⁾.

체외수정 또는 세포질 내 정자 주입 치료

시에 FSH 150IU/day와 Gonadotropin-releasing hormone(GnRH)호르몬제를 결합하여 사용되어 왔다. 그러나, 최근 가설로는 GnRH 길항제가 성선 자극 호르몬을 보다 적게 필요로 하면서, 보다 편리하며, 주기 취소율을 낮추고, 임신율을 높인다고 알려져 있다. 만약에 recombinant luteinising hormone(rLH)와 GnRH 호르몬제 복합체가 난자 성숙과 배란의 발화점이 된다면, 난소 과자극 증후군의 위험이 좀 더 감소될 수 있을 것이다. 저 성선자극호르몬을 가진 여성에게 LH를 투여하면 인위적으로 난포가 자라고 임신이 된다. GnRH 호르몬제를 쓰는 방법이 치료방법임에도 불구하고 배란에 있어서 LH의 역할은 여전히 논쟁의 여지가 있다. LH의 수치가 너무 높거나 너무 낮게 되면, 둘 다 체외수정 결과에 유해한 영향을 끼칠 수 있다. 최근 최선의 약리학, 약동학적으로 안전한 방법은 GnRH 길항제와 FSH의 적절한 배합이라고 할 수 있다. 향후 GnRH 호르몬제의 직접적 효과에 대한 연구가 이루어져야 하고, 여러 가지 다른 상황에서 최상의 용량을 찾아내야 한다.

② GnRH-호르몬제에 의해 이루어지는 황체화는 난소 과자극 증후군을 예방하는 핵심이다¹¹⁾.

과배란 중 마지막 단계에서 GnRH 호르몬제는 hCG보다 최종 단계에서 난포 성숙과 배란을 유도한다. GnRH 호르몬제의 단독 사용은 배란 전의 LH/FSH Surge의 촉매 역할을 하여 체외수정 시술동안 배란 자극을 받았던 여성들에게 난포 성숙을 유발한다든지, 배란을 시킨다. 이 기전의 가장 큰 도전은 임상적으로 중요한 난소 과자극 증후군을 없애는 것이다. 이 작용의 기전은 매우 빠르고 되돌릴 수 없는 황체퇴화를 일으킨다는 것이다. 심지어 임신이 되었다더라도 황체 퇴화가 일어난다. 황체 퇴화는 예전에 외인성으로 난소 과자극 증후군을

경험한 여성에게서도 일어난다. 외인성 E₂와 Progesterone 의 충분한 공급은 황체 퇴화를 위해서 필요한 것이다. 이런 이론 근거로 보조 생식술에서 GnRH 효현제로 GnRH의 박동성 분비를 감소시키기보다는 GnRH 길항제를 활용하는 것이 이점이 있을 수 있다.

(2) 혈전요인과 관련된 예방법

① 중증 난소 과자극 증후군의 혈전 성향증과 혈전 성향증의 Screening의 비용 측면 효용성에 대한 연구¹³⁾

혈전증 발생의 위험인자 중 factor V Leiden 점 돌연변이와 G20210A 유용성 검증 연구로 중증 난소 과자극 증후군의 과거력이 있으면서, 체외수정시 과배란을 받은 여성 20명과, 중증 난소 과자극 증후군을 앓은 적이 없이 체외수정 과배란 요법을 받은 여성 20명을 설정하고, 건강한 여성 20명을 대조군으로 설정하였다. 이 세 그룹의 혈액을 채취하여 활동성 protein C에 대한 저항, 저항성 factor V Leiden 점 돌연변이, G20210A ; 항혈전 요소, protein S 또는 protein C의 결핍되었는지를 살펴보았다.

실험결과, 첫 번째 그룹에 factor V Leiden 점 돌연변이 또는 G20210A 돌연변이는 없었다. G20210A는 40명 중에 한명이 결손되었다. 세 번째 그룹, 대조군에서 두 가지 모두 결손된 경우는 두 명 있었다. 따라서, 혈전성향증 중증 난소 과자극 증후군을 앓은 여성에게서 증가하지 않았다. 따라서, 난소 과자극 증후군 예방을 위하여 factor V Leiden 점 돌연변이 또는 G20210A 돌연변이의 선별 검사하는 것은 비용 측면에서 유용하지 않다.

(3) 과배란 자극 시의 감시와 새로운 지표

① 난소 과자극 증후군의 예방을 위한 혈청 E₂의 적정 농도에 관한 연구¹³⁾

2000년 1월부터 2001년 5월까지 체외수정 또는 세포질내 정자 주입을 받은 399명 중 실험군 40명과 같은 시기에 보조 생식술을 받는 대조군 40명을 설정하였다. 난소 자극을 받은 8일 째에 E₂의 농도가 실험군 농도는 2,320pg/ml 이고, 대조군에서는 691pg/ml 이었다. 11일에는 실험군은 4,266pg/ml이고 대조군은 1,581pg/ml이었고, E₂ 농도가 과배란 자극 8일 째에 1,634pg/ml 이상이고 11일째에는 2,996pg/ml 이상이었던 24명의 여성에게 난소 과자극 증후군 증상이 나타났다. E₂가 배란 유도 11일째에 3,354pg/ml이상인 경우의 85% 민감성 또는 특이성으로 과자극 증후군이 나타날 가능성이 높아진다고 할 수 있다.

실험군 40명과 같은 시기에 보조 생식술을 받는 대조군 40명을 설정하였다. 난소 자극을 받은 8일 째에 E₂의 농도가 실험군 농도는 2,320pg/ml 이고, 대조군에서는 691pg/ml 이었다. 11일에는 실험군은 4,266pg/ml이고 대조군은 1,581pg/ml이었고, E₂ 농도가 과배란 자극 8일 째에 1,634pg/ml 이상이고 11일째에는 2,996pg/ml 이상이었던 24명의 여성에게 난소 과자극 증후군 증상이 나타났다. E₂가 배란 유도 11일째에 3,354pg/ml이상인 경우의 85% 민감성 또는 특이성으로 과자극 증후군이 나타날 가능성이 높아진다고 할 수 있다.

② 중증 난소 과자극 증후군과 Interlukin-18 (IL-18) 수치의 상호관계¹⁴⁾

체외수정 과정에서 난소 과자극 증후군이 유발된 24명의 환자와 2그룹의 대조군을 설정하였다. 과배란 치료를 받지 않은 40명의 건강한 사람들과 난소 과자극 증후군이 나타나지 않으면서 과배란 유도를 받은 19명의 여성을 대조군으로 설정하였다. 그들의 혈액 샘플을 급성 난소 과자극 증후군이 나타난 시기와 임상적 증상이 심해진 시기, 완전히 치유된 시기로 세 번 채취하였다. 복수와 흉수를 치료하기 위해서 치료적 천자를 하여 채취하였고, IL-18, Interlukin-6(IL-6), 혈색소, 백혈구 수, E₂ 수치를 분석하였다. 다른 두 그룹에 비해 심각한 난소 과자극 증후군을 앓은 환자의 흉수와 복수 및 혈청에서 높은 수치의 IL-18이 검출되었다. 또한, 이노기와 병이 나올 때에, 혈청에서 IL-18 수치가 감소하였다. 따라서, IL-18이 모세혈관 혈관 투과성과 관련되어, 난소 과자극 증후군의 지표로 활용될 수 있을 것이다.

(4) 배아 혹은 난자의 동결보존

① 난소의 과도한 반응으로 인하여 시행된 선택적 냉동 요법 누적 출산율에 관한 연구¹⁵⁾

전행 단계에서의 배아 냉동 보전은 30명과 냉동-해동 이식한 51번의 통계를 내었다. 첫 번째 이식시 누적 임신율은 77%, 총 이식을 받은 82%에서 임신을 하였고, 그중 40%는 다테 임신을 하였다. 전행 단계에서의 난소 과자극으로 인하여 배아 냉동보전은 반복적인 이식으로 누적 임신율을 증가시킨다. 그렇지만, 다테 임신이 많이 유발되고, 젊은 여성의 배아 이식 시도시에는 2개 이하의 냉동 보존 및 해동이 권장된다.

(5) 난포 흡입

① 다낭성 난소 증후군 환자에게 과배란 자극 시 특정 시기의 난포 흡입의 결과¹⁶⁾

13명의 다낭성 난소 증후군 병력이 있는 여성에게 체외수정시 배아 이식을 시행할 때, 난소 과자극 증후군이 발생하여 그 주기를 포기한 사람들에게 질초음파로 난포의 크기가 9-10mm일 때, 난포 흡입을 하였고, 10개 이상의 난포가 선택하였다. 그 결과, 실험군에서는 난소 과자극 증후군이 발생하지 않았으나, 대조군에서는 13명중 9명에게서 난소 과자극 증후군이 발생하였다. 다낭성 난소 증후군 환자에게서 난포 크기를 측정하여 선택된 시간에 시행된 난포흡입을 하게 되면, hCG 투여시의 E₂ 수치를 감소시켜 난소 과자극 증후군의 발생을 줄인다.

(6) 예방적 수액 요법

① Albumin 정맥 주사는 체외수정 시 위험 요인을 가지고 있는 군에게 중등도 또는 중증의 난소 과자극 증후군의 예방 효과가 없다¹⁷⁾.

1999년 3월부터 2002년 2월까지 Instituto Valenciano de Infertilidad(IVI)에서 不妊시술을 받은 988 명을 두 그룹으로 나누어서 첫 번째 그룹은 40g을 투여하였고, 두 번째 그룹은 아무 처치도 받지 않았다.

난소 채취한 후에 바로 혈액 분석을 하고, 7일 뒤에 다시 혈액 분석을 하였다. 여성들은 다음 월경이 있을 때까지 또는 태아 심박동이 발견될 때까지, 외래에 내원하여 추적 관찰되었다. 12명이 탈락되어 976명만이 남았다. 두 그룹 사이에 아무런 차이도 발견할 수 없었다. 두 그룹 모두 난자를 이식한 7일 뒤에 간과 신장의 장애가 유사하게 나타났다. 7일이 지난 뒤에, 몸무게 혈액 중의 지표에서도 차이가 없었고, 복수천자를 한 환자의 수, 입원한 환자의 수를 비교해 보아도 같고, 난소 과자극 증후군이 완전히 사라질 때까지의 시간도 같다. 따라서, 난자 이식시 Albumin 투여는 중등도에서 중증까지의 난소 과자극 증후군의 진행을 막는데 전혀 유용하지 않다.

2) 치료법에 관한 연구

난소 과자극 증후군 발생 시 주요한 문제는 체액의 제 3강 내 이동 때문에 발생하는 혈액량 감소증, 저단백혈증, 혈액농축, 전해질 불균형 등이 생길 수 있다⁶⁾. 난소 과자극 증후군의 치료방법은 증상별 대증 요법 및 수액 요법이 있으며, 경험적 치료방법에 의존하고 있다⁶⁾.

(1) 수액 및 전해질 이상의 교정

(2) 혈전과 색전증의 합병증 치료

① 난소 자극 후 나타난 혈전증: 체외수정 및 배아 이식 상부 시상동에 혈전이 나타난 경우의 성공적 관리 예¹⁸⁾.

체외시술을 받은 65례에서 혈전 색전증은 난자 이식 후 25.5±20.1일에 발생하였다. 혈액농축과 높은 E₂ 수치는 상대적으로 54%의 여성에게서 나타났다. 55명의 환자 중 49명은 항응고 요법으로 받아 후유증 없이 나왔고, 임신 유지한 32%에서 건강한 아이를 낳았다. 23%는 임신을 유지하고 있다. 결론적으로 난소 과자극시에 혈청에서 높은 E₂ 수치를 나타내거나

혈액 농축, 난소 과자극 증후군이 발생하면 혈전 색전증의 발생가능성이 높아질 수 있다. 적량의 헤파린 투여는 첫 번째 치료방법으로 말할 수 있으며, 태아 선천 기형의 위험증가 없이, 임신의 유지는 안전하다고 생각된다. 반면, 정맥내 혈전 용해요법 또는 수술을 통한 혈전 제거술은 매우 공격적이면서, 효율적인 치료방법이 아니라고 사료되기도 하므로, 임신 중 혈전 색전증에 헤파린 투여는 논란의 여지가 있다.

(3) 복수 및 흉수의 완화

① 후발성 중증 난소 과자극 증후군의 관리를 위해 이루어진 지속적인 복부 천자에¹⁹⁾.

자궁내막증식증으로 인한 36세의 원발성 不妊 환자가 과배란 자극을 받아, 10일 뒤에 심한 후발성 난소 과자극 증후군, 심한 복수와 폐동맥성의 삼출이 나타났다. 삼일째 지속적으로 하루에 5000 mL/day씩 복수 천자를 하였다. 이 과정에서 복수액이 효율적으로 배출되고 환자 상태가 좋아졌다. 조기의 지속적인 복수 천자가 심한 난소 과자극 증후군 관리를 위해 효율적인 방법일 수 있다.

② 속발성 중증 난소 과자극 증후군 주요 증상으로 나타난 일측성 흉수 예²⁰⁾.

2번의 유산 경력이 있는 33세의 여환이다. 양측성 다낭성 난소 증후군을 가지고 있고, 남편은 8년 전에 정관 절단술을 시술하여, 정관 절제의 회복능력이 감소된 상태라, 이 부부는 체외수정과 세포질내 정자 주입법을 시술하였다. 장기적 GnRH 박동수 감소를 위해서 경구 피임제를 사용하였고, GnRH 효현제를 병행 투여하였다. 이어 11일간은 하루에 150 IU FSH 제제로 과배란을 유도하였다. 질초음파와 E₂의 수치로 과배란을 감시하였다. 26개의 난자를 채취하였고, 그 중 11개의 배아를 만들고, 2개를 이식하였다. 이식한 후 이틀째에 오심,

구토, 복부 긴장감, 노작성(勞作性) 호흡곤란이 나타났다. 오른쪽 흉곽에서 4,200 ml 흉수를 천자하였고, 임신 16주까지 완전히 낫지는 않았다. 27주까지는 정상적이었다가, 갑작스럽게 조산하여 880g의 여자를 질식 분만하였다

흉수는 흉곽 안의 음압의 영향으로 횡격막에 결손이 있는 경우에 복수가 이동한다고 생각되었다. 어떤 학자는 경증 또는 중증의 난소 과자극 증후군은 다량의 복수를 동반한 흉수는 횡격막 림프절의 배수 때문이라고 가정한다. 그러나, 현재는 난소 과자극 증후군이 혈관 활동 물질, 특히 VEGF와 난소 과자극 증후군과 관련되어 생긴다고 하고, 혈관 활동 물질이 모세혈관 투과성의 증가를 일으키고, 제 3강으로 체액이 이동하여, 복수 및 흉수의 증상이 나타난다고 알려져 있다. 이 경우와 같이 복수는 없이 한쪽에 흉수가 생기는 것은 매우 특이한 경우이다. 흉수 천자는 점진적으로 임상적 해결책으로 사용되고 있고 안정하게 보이지만, 잠재적으로 치명적일 수 있으므로, 의사는 이것의 발생을 최소화해야 하며, 합병증을 인지하고, 후유증에 적합한 처지를 해야 한다.

III. 고찰

체외수정(in vitro fertilization)은 不妊症 치료에 널리 사용되고 있으나²¹⁾, 체외수정으로 인한 배란 유도시 가볍게는 오심, 구토, 월경 주기의 변화 등의 부작용이 있을 수 있고, 심각하게는 난소 과자극 증후군이 나타날 수 있다²⁾.

난소 과자극 증후군은 무배란 환자의 배란 유도 및 보조 생식술의 과정 중 과배란 유도를 목적으로 외인성 성선자극 호르몬을 투여할 때 발생하는 심각한 부작용이다¹⁾.

난소 과자극 증후군의 병리기전은 확실하게 밝혀지진 않았지만, 모세혈관의 투과성이 증가되어 제 3강으로 체액이 이동하면서 난소 과자

극 증후군이 발생한다고 보고 있다¹⁾. 구체적으로는 거대화된 난소 표면 혹은 복막 표면에서의 고단백혈장의 분비, 난포액에서의 protein과 renin의 증가, 모세혈관에서의 angiotensin 증가 물질의 변화 등의 과정이 포함되어 있다¹⁾.

난소 과자극 증후군은 전통적으로 1976년 WHO의 분류²²⁾에 따라 경증, 중등증, 중증으로 분류된다. 경증은 다양한 크기로 난소가 커지면서 5cm 이내의 난소 낭종을 동반하는 경우이고, 중등증은 난소 낭종 외에도 복부 팽만, 오심 구토 및 설사 등을 동반하는 경우이다. 중증은 5cm 이상의 난소 낭종과 함께 복수 및 흉수를 동반하며 혈액농축이 야기되는 것이다²²⁾.

그리고, 난소 과자극 증후군의 임상 증상 양상의 범위와 정도는 연속적으로 나타나기 때문에, 그 증상의 발현 시기에 따라 속발성과 후발성으로 분류하기도 한다¹⁾.

속발성은 전형적으로 배란 또는 난자 이식하고 바로 증상이 나타나는 것으로, 하복부 불편감, 가벼운 오심, 구토, 설사, 복부 긴장감 등을 포함할 수 있고, 후발성은 증상이 지속되고 악화되어 복부 비대와 함께 초음파상 심각한 상태가 되면 통증과 함께, 갑작스런 체중 증가, 긴장성 복수, 혈액 농축, 호흡곤란(빈호흡), 진전성 폐뇨 증상과 실험실 소견 이상이 나타날 수 있다²³⁾.

최근 정보화의 발달로 인터넷을 통한 각종 의학 논문을 검색할 수 있는 시스템이 확립되어 있는데, PubMed는 미국 국립의학 도서관(NLM; National Library of Medicine)에서 제공하는 사이트로, 1950년도부터의 Medline 또는 생활 과학 잡지에 수록된 의학 연구에 관한 천오백만 개의 논문을 포함하고 있다.

본 연구에서는 PubMed 검색식에서 난소 과자극 증후군(Ovarian hyperstimulation syndrome)을 검색어로 지정하고, 검색조건을 1Year, only items with abstracts, Human으로 하여 전 세계 모든 언어로 된 논문을 검색하였

고, 검색결과 28종 저널 49편의 논문이 검색되었다.

게재된 논문은 Fertil Steril에 10편으로 가장 많았고, 그 다음으로는 Hum Reprod 9편으로 많았다. Ned Tijdschr Geneesk, J Chin Med Assoc, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, Ann N Y Acad Sci에 각각 2편씩 검색되었고, 이외 22종의 저널에서 각각 1편씩 검색되었다.

검색된 총 49편의 논문 중 Review와 Case report는 9편(18%)이었고, Clinical trial은 4편(8%), Randomized controlled Trial은 3편(6%)이었으며, Letter는 2편(4%)이었고, Meta-Analysis는 한편(2%)이었다. 분류불가는 21편(44%)이었다.

총 21개국에서 난소 과자극 증후군에 관하여 연구되고 있고, 네델란드에서 5편의 논문으로 가장 많이 연구되었고, 미국, 영국, 그리스, 벨기에, 이스라엘, 스페인에서 4편의 논문이 연구되었으며, 대만에서 3편의 논문이 발표되었고, 프랑스, 일본, 중국, 이탈리아에서 각각 두 편의 논문을 발표되었고, 이 외 9개국에서 각각 한편이 발표되었다.

난소 과자극 증후군의 병태 생리는 아직 확실히 밝혀지지 않았으나, 배란 유도제에 의해 난포액이 증가되고 염증성 중간물질들에 의해 모세혈관 투과성이 증가되어 제 3상 내로 체액이 이동되면서 난소 과자극 증후군이 발생한다고 보고 있다²³⁾. 이러한 모세 혈관 투과성에 영향을 미치는 것으로 estrogen, progesterone, histamine, prolactin, prostaglandin 등이 있다고 과거에 알려져 있으나, 이들 물질의 영향은 아직도 정립되지 못하고 논란이 많다²³⁾. 난자 및 배아의 질과 자궁의 착상력은 체외수정술의 임신 성공을 좌우하는 중요한 요인이다. 또한, 난소에서의 혈관 생성 과정은 여성 생식 생리에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있다²⁴⁾. 충분하고 활발한 혈류 공급은 난포 성장을 통한 양질의 난자 유도는 물론이고, 착상을 위해 필

수적이다. 실제로 난소의 혈관생성과정의 손상은 다낭성 난소증후군에 동반된 무배란, 유산, 과배란 자극증후군 등의 원인으로 제시되고 있다²⁵⁾. 따라서, 최근에 난소의 생리와 난소 과자극 증후군의 병태 생리에 연관이 깊은 것으로 사료되는 물질 중의 하나가 VEGF이다.

VEGF는 혈관 생성을 강력하게 촉진시키는 혈관성 싸이토킨이며, 난포를 성장시키는 일 황체화 기능, 난소의 혈관 생성에 중요한 역할을 한다¹⁾. VEGF의 수치는 난소 과자극 증후군의 심각성과 관련이 있고, 제조합된 VEGF는 특수 면역 혈청에 의해 바뀔 수 있는 난소 과자극 증후군과 같은 효과를 낸다. 최근에는 VEGF 뿐 아니라, angiotensine II, insuline like growth factor 1(IGF-1), epidermal growth factor(EGF), transforming growth factor(TGF), α and β , basic fibroblast growth factor(BFGF), platelet-derived growth factor(PDGF), interleukin-1 β (IL-1 β), and IL-6 등의 여러 다른 많은 요소와 관련성이 연구되고 있다¹⁾.

본 연구에서 고찰한 바에 의하면 난소 과자극 증후군은 혈관 투과성에 영향을 미치는 VEGF가 관련이 있다. Delbaere A⁸⁾에 의하면 커지고 자극 받은 난자는 황체화가 계속되고, 혈관 매개 인자를 방출하게 되면서, 난소 과자극 증후군 발생이 증가한다. 황체화에 영향을 끼칠 수 있는 요인으로는 FSHr의 hCG 또는 TSH에 대한 민감성이라고 보고하고 있다 Montanelli L⁹⁾의 연구에 의하면, 이런 FSHr에 영향을 끼칠 수 있는 것이 가족력으로 FSHr의 유전자 돌연변이다. 따라서, 향후 FSHr과 난소 과자극 증후군의 상호 관련성이 명확하게 밝혀진다면, 미리 유전자 검사를 시행함으로써 난소 과자극 증후군을 예방할 수 있을 것이다.

난소 과자극 증후군의 치료법은 아직 없기 때문에 가장 효과적인 치료는 예방이다. 해당 주기를 취소하지 않고, 난소 과자극 증후군을 예방할 수 있는 여러 가지 방법이 시도되고 있

는데, 첫째, 난포가 충분히 성숙되었다고 판단될 때 hCG 투여 대신 GnRH analogue를 투여하면, 내인성 LH 급증을 통하여 난자의 성숙을 유도하므로 난소 과자극 증후군의 발생을 감소시킬 수 있다고 보고되고 있다²⁶⁾. 둘째, 난소 과자극 증후군의 발생을 예방하기 위해 glucocorticoid를 투여하는 방법이다²⁶⁾. 셋째, hMG 투여를 유보하는 것이다²⁷⁾. 넷째, hCG 투여 용량을 감소하는 것이다²⁸⁾. 다섯째, 황체기 보조 요법시에 hCG 대신 progesteron을 투여하는 것이다²⁹⁾. 여섯째, 난포를 흡입 천자한 후 채취된 난자를 체외수정 시킨 다음 수정된 배아를 냉동 보존하였다가 해당주기를 취소하고, 다음 번 배란주기에서 배아이식을 시행하는 것이다³⁰⁾. 일곱째 난소 과자극 증후군이 의심되는 경우 난포를 흡입 천자해 주는 방법이다³¹⁾. 여덟째, 난자 채취시 albumin을 투여하는 것이다³²⁾.

그리고, 일단 발생한 난소 과자극 증후군의 주된 치료는 증상에 따른 대증요법이다. 경도의 난소 과자극 증후군은 대개 2주 내 자연 치유되므로 적극적인 치료는 필요없다³³⁾. 중증 난소 과자극 증후군의 치료는 크게 3가지로 나누어 볼 수 있는데, 첫째는 수액 및 전해질 이상을 교정하는 것으로 가장 주된 치료가 된다³⁴⁾. 둘째는 혈전색전성 합병증을 예방하는 것으로 항응고 요법은 대개 불필요하나, 혈전 색전증의 임상적 증체가 있거나 혈액 과응고를 의미하는 검사실 소견들이 지명할 때는 헤파린 투여를 고려하도록 되어 있다³⁵⁾. 셋째는 2차적 합병증인 복수 및 흉수 등을 완화시켜주는 것이다³⁶⁾.

본 연구에서는 난소 과자극 증후군의 연구를 내용상 병리 기전과 예방 및 치료법으로 크게 나누었다. 그리고, 예방법은 다시 과배란 유도시 난소 과자극 증후군을 막을 수 있는 최선의 약물 및 적정량에 대한 연구, 혈전 요인과 관련된 예방 연구, 과배란 자극 감시를 통한

예방법에 관한 연구, 배아 혹은 난자의 동결 보존, 난포 흡입에 관한 연구로 여섯 가지로 나누었으며, 치료 측면은 수액요법, 혈전색전성 합병증에 관한 치료, 복수 및 흉수 치료 세 가지로 나누었다.

난소 과자극 증후군은 의인성 질환이기 때문에 예방법 중 가장 많은 부분을 차지하는 연구는 부작용이 적은 새로운 제제와 적정량의 약물 투여에 관한 것이다.

과배란 유도시 hMG가 사용되었고, 최근에는 FSH 제제를 병합하여 사용되어 왔다. 전형적으로 요즘엔 hCG가 LH 대신에 난소의 성숙과 배란의 목적으로 사용되어왔는데, hCG의 주입은 황체 자극을 지연시켜, 다낭성 난포를 발생시키거나 또는 E₂와 Progesteron의 수치를 높여준다. 이렇게 되면 난소 과자극 증후군이 발생된다든지, 치료를 중단해야 하는 경우가 흔히 있다. 과배란 유도시 FSH제제 등의 성선 자극호르몬을 사용하게 되는 경우에 주기 취소율은 약 10-20%에 이르고³⁷⁾, 난소 과자극 증후군의 위험성도 증가하게 된다. 이에, 과배란 유도에서 GnRH 효현제 또는 GnRH 길항제의 병용 투여가 새롭게 제시되고 있다.

본 연구에서도 GnRH 효현제 또는 길항제의 사용이 권장되고 있는데, 그 중에서도 GnRH 효현제는 뇌하수체 탈감작 시키기 위해서는 1-3주가 소용되고, 과배란을 유도하기 위해서 보다 많은 성선자극 호르몬을 사용한다. 이에 비해, 과배란 유도시에 GnRH 길항제를 투여하면 성선자극호르몬의 분비를 억제하고, GnRH 수용체에 경쟁적으로 결합하여 GnRH가 정상적으로 수용체에 결합하는 것을 방해하는 반응 억제제 역할을 하기 때문에, 부적절한 시기에 LH Surge가 일어나는 것을 연기시킬 뿐만 아니라 조기 성숙한 황체화나 조기 성숙한 배란을 방지하는 역할을 하기 때문에³⁷⁾, GnRH 길항제와 FSH의 병합 요법을 권장¹⁰⁾하고 있는 경향이라고 할 수 있다.

혈전증은 예전에는 다량의 복수, 거대 난소, 높은 에스트로겐, 평활근 이완과 더불어 장기간 누워있는 생활 등으로 인하여 정맥혈이 정체되므로 생기는 것이라 생각하였다³⁵⁾ 최근에는 과응고 경향 자체가 원인이 된다고 생각하고 있다. 즉, 체액의 혈관 외 이동으로 혈액농축이 생겨 혈액의 점도가 증가하고, 동시에 응고인자들의 활성화가 생겨나는데 응고와 혈전 용해 사이의 균형이 깨져 응고 경향이 좀 더 향진되므로 과응고 경향이 생긴다고 본다³⁵⁾.

이와 같이 혈전증은 배란 유도 자체만으로 생길 수 있으며, 본 연구에서 살펴본 바로는 protein S 또는 protein C 결핍, factor V Leiden 점 돌연변이¹²⁾로 인한 activated protein C 저항성, methyltetrahydrofolate reductase 유전자의 677T 다형성 등의 혈전 성향증 관련인자에 대해 관심을 가지고 연구^{12,35)}되고 있으나 명확한 결론은 없다.

E₂는 난포의 배란 전 주요 내분비 생성물로서 배란 전 발육 후기에 도달함에 따라 최고의 양이 혈중으로 방출되어, 이 농도에서 뇌하수체 전엽으로부터 황체화 호르몬의 배란 유도분비에 강력한 작용을 한다³⁶⁾. 따라서 임상적으로 가장 빈번히 이용할 수 있는 지표는 혈중 E₂치이다. E₂ 수치를 감시하여 hCG의 투여시기를 결정하게 되면, 배란 유도제에 의한 난소 과자극증후군의 빈도를 낮추는데 도움이 된다³⁹⁾. 혈중 E₂ 농도 2500pg/ml 이상인 경우에 난소 과자극 증후군의 가능성이 높아지기 때문에, 이 아래로 유지하는 것이 좋다³⁷⁾. 본 연구에서는 E₂가 배란 유도 11일째에 3,354pg/ml 이상인 경우의 85% 민감성 또는 특이성으로 난소 과자극 증후군이 나타날 가능성이 높아진다고 보고하고 있다¹⁵⁾. 또한 본 연구에서는 E₂ 이외에, 난소 과자극 증후군을 예방할 수 있는 새로운 지표로 IL-18을 언급하고 있다. 중증 난소 과자극 증후군의 병리 과정에서 IL-18이 증상 발현시에는 수치가 높아졌다가, 증상이

소실되면서 감소된다는 것을 관찰되었다¹⁴⁾. 따라서, 난소 과자극 증후군의 새로운 지표로 IL-18이 활용 가능성을 보여주고 있다.

배아 혹은 난자의 동결보존 기술의 발달은 체외수정기술에 중요한 영역을 제공하였다. 종전의 잉여 난자 및 배아의 처리문제를 해결하였고, 이로 인한 누적 임신율을 증가시켰으며, 체외수정 기술 자체에 융통성을 부여하였다³⁷⁾. 수태산물에서 분비되는 hCG에 의해 발생하는 난소 과자극 증후군을 막기 위하여 모든 배아를 일정기간 동안 냉동 보존하여 나중에 시술하는 것이 필요하다. 전핵 단계에서 난소 과자극으로 인하여 배아 냉동 보존은 반복적인 이식으로 누적 임신율을 증가시키나, 다태 임신을 많이 유발하므로 2개 이하의 냉동 보존 및 해동을 권장하고 있다¹⁵⁾.

선별 난자채취술(Selective oocyte retrieval, SOR)은 배란유도 중에 다수의 난포 성장을 보이는 경우 해당주기를 취소하지 않고, 난소 과자극 증후군과 다태 임신의 발생을 예방하는 목적으로 시행될 수 있다. SOR은 다음과 같이 이루어진다. 과배란유도 과정에서 hCG 투여 후 성교를 하도록 하며, hCG 투여후 34-36시간째에 2-3개 난포만을 남기고, 나머지의 난포를 모두 흡인 천자하거나 또는 난포의 흡인 천자한다. 그리고, 자궁강 내 인공수정을 시도하고, 체외수정 후 채취된 난자를 냉동 보존하는 것이다⁴⁰⁾. 본 연구에서도 다낭성 난소 증후군 환자에게서 난포 크기로 측정하여 선택된 시간에 시행된 난포 흡입은 hCG 주입시 E₂ 수치를 감소시켜 난소 과자극 증후군 발생을 줄인다고 밝히고 있다¹⁶⁾.

Albumin은 주로 삼투압 유지와 운반의 기능을 가진 순환 단백질로서, 혈장 삼투압을 유지해주며, 지방산, tryptophan, bilirubin 및 calcium, copper와 같은 금속성 양이온(meta-litic cations) 등의 결합 및 운반기능을 담당하고 있으며, 특히 sex steroid를 포함한 여러 내

인성 steroid를 운반하는 중요한 단백질이다⁴¹⁾.

이러한 기능을 하는 Albumin과 난소 과자극 증후군의 발생에 관여하는 여러 가지 매개체외도 결합하여 이들을 비활성화시키는 작용을 통해서 중증 난소 과자극 증후군의 발생을 예방한다고 추정하고 있고⁴²⁾, Asch⁴³⁾ 등은 Albumin 용액의 투여에 의해 혈장삼투압의 증가 및 sex steroid 에 대한 결합능력의 증가가 유발되므로 혈관 내로부터 복강 내로의 체액의 방출이 감소되어, 중증 난소 과자극 증후군의 발생이 예방되는 것으로 작용기전을 설명하고 있다. Albumin 용액의 투여는 중증 난소 과자극 증후군 환자의 치료에 있어 혈관 확장제(plasma expander)⁴⁴⁾로서 그 효과가 입증되어 있으나, 중증 난소 과자극 증후군을 예방하는 작용기전에 대하여는 아직 정확히 규명되어 있지 않다.

본 논문에서 고찰한 바로는 Albumin 수액 요법에 대한 연구는 한 편이 있었고, 난자 이식시 Albumin 투여는 중등도에서 중증까지의 난소 과자극 증후군을 진행을 막는 데 전혀 유용하지 않다는 결론을 얻었다¹⁷⁾. 그러나, 국내 연구에 의하면 1994년 5월부터 1995년 7월까지 과배란 주기에서 자궁강 내 인공수정을 시행 받은 환자 24명에게 Albumin 정맥주사 요법 시행시 대조군과 비교하여 중증 난소 과자극 증후군 발생 빈도가 통계적으로 유의하게 나오는 결과를 얻었다. 국내 연구에서는 난소 과자극 증후군 예방 차원의 Albumin 투여에 대해 긍정적으로 생각하고 있어⁴⁴⁾, 아직까지 난소 과자극 증후군의 예방 및 치료에 Albumin 투여는 논란의 여지가 있다고 생각된다.

일단 발생한 난소 과자극 증후군의 주된 치료는 증상에 따른 대증요법으로, 수액 요법과 혈전증 대한 치료 및 흡수 복수 천자 방법이 제시되었다. 따라서, 난소 과자극 증후군 치료에 대한 연구는 난소 과자극 증후군을 치료한 예인 임상보고 위주이다.

본 연구에서 검색된 논문 중 난소 과자극 증후군 예방에 관한 연구가 48편 중 총 23 (48%)편으로 대부분을 차지하고 있다. 이는 난소 과자극 증후군이 의인성 질환이기 때문이라고 사료되고, 예방법 중에서도 과배란유도시 난소 과자극 증후군을 예방할 수 있는 최선의 약물 및 적정량에 대한 연구가 1편으로 가장 많았다.

또한, 예방법에 관한 연구 내용을 간략하게 정리하면 다음과 같다. 첫째, 과배란유도에서 새로운 제제로 GnRH 효현제 또는 GnRH 길항제가 제시되고 있다. 이 중, GnRH 길항제가 GnRH 효현제보다 완전한 황체퇴화를 일으키기 때문에 더 권장되고 있다. 둘째, 배란유도만으로 혈전증은 생길 수 있으며, 혈전 성향증 관련 인자에 대해 관심을 가지고 연구되고 있으나, 뚜렷한 결론은 없다. 셋째, 과배란유도 감시할 때에 E₂ 수치를 측정하는 것은 유용하며, E₂가 배란유도 11일째에 3,354pg/ml 이상인 경우에 85% 민감성 또는 특이성으로 난소 과자극 증후군이 나타날 가능성이 높아진다고 밝히고 있다. 또한, IL-18은 난소 과자극 증후군의 새로운 지표로 활용될 수 있다. 넷째, 전핵 단계에서 난소 과자극으로 인하여 배아 냉동 보존은 누적 임신율을 증가시키면서 다태 임신율을 낮추는 데 2개 이하의 냉동 보존 및 해동을 권장하고 있다. 다섯째, 다낭성 난소 증후군 환자에게서 난포 크기를 측정하여 선택된 시간에 시행된 난포 흡입하게 되면, hCG 주입시 E₂ 수치를 감소시켜 난소 과자극 증후군 발생을 줄인다고 알려져 있다. 여섯째, Albumin의 투여는 중증 난소 과자극 증후군 환자 치료 시에 혈관 확장제로서, 그 효과가 입증되어 있다. 그러나 중증 난소 과자극 증후군을 예방하고자 Albumin 투여하는 것의 유용성은 논란의 여지가 있다.

현재까지 난소 과자극 증후군의 치료법은 발생하는 증상에 따라 수액 요법과 혈전증 대

한 치료 및 흉수 복수 천자 방법 등의 對症治療를 할 뿐이다.

따라서, 향후 이러한 난소 과자극 증후군의 韓方治療 요구가 높아질 것으로 판단되며, 앞서 살펴본 난소 과자극 증후군의 병리 기전과 임상 양상으로 판단할 때, 韓方治療時 濕痰, 瘀血, 子宮寒 등의 범주에서 辨證治療 가능할 것으로 사료되나, 난소 과자극 증후군의 치료에 있어 증상의 輕重 및 임신유지 여부를 고려하여 韓醫學的 治療에 접근해야 할 것으로 생각된다.

IV. 결론

PubMed 검색식에서 난소 과자극 증후군 (Ovarian hyperstimulation syndrome)을 검색어로 지정하고, 검색조건을 1Year, only items with abstracts, Human으로 하여 전 세계 모든 언어 하여 검색된 논문을 분석하고, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 검색결과 총 28종 저널에서 49 편의 논문을 검색되었다.
2. 검색된 총 49편의 논문 중 Review와 Case report는 9편(18%)이었고, Clinical trial은 4편(8%), Randomized controlled Trial은 3편(6%)이었으며, Letter는 2편(4%)이었고, Meta-Analysis는 한 편(2%)이었다. 분류불가는 21편(44%)이었다.
3. 총 21개국에서 난소 과자극 증후군에 관하여 연구되고 있고, 네델란드에서 5편의 논문으로 가장 많이 연구되었고, 미국, 영국, 그리스, 벨기에, 이스라엘, 스페인에서 4편의 논문이 연구되었으며, 대만에서 3편의 논문이 발표되었고, 프랑스, 일본, 중국, 이탈리아에서 각각 두 편의 논문을 발표되었고, 이 외 9개국에서 각각 한편이 발표되었다.

4. 논문은 내용상 병리기전 및 예방과 치료 방법으로 나눌 때, 난소 과자극 증후군이 의인성 질환이기 때문에 치료법보다는 예방법에 관한 연구가 더 많았다.
5. 난소 과자극 증후군의 예방법은 다음과 같은 것이 있다. 첫째, 과배란유도시의 GnRH 효현제 또는 GnRH 길항제가 병합 요법이 제시되고 있다. 둘째, 배란유도만으로 혈전증은 생길 수 있으며, 혈전성향증 관련인자의 조기 유전자 검사에 대해 관심을 가지고 연구되고 있다. 셋째, 과배란유도 감시에 E₂ 수치를 측정하는 것은 유용하다. 또한, E₂ 수치 이외에 IL-18은 난소 과자극 증후군의 새로운 지표로 활용될 수 있다. 넷째, 전핵 단계에서 배아 냉동 보전은 누적 임신율을 증가시키면서 다태 임신율을 낮추는 데 2개 이하의 냉동 보존 및 해동을 권장하고 있다. 다섯째 다낭성 난소 증후군 환자에서 난포 크기를 측정하여 선택된 시간에 시행된 난포 흡입하는 방법이다. 여섯째, Albumin의 투여는 중증 난소 과자극 증후군 환자의 수액 요법으로 유용하다. 그러나, 예방하고자 Albumin을 투여하는 것은 논란의 여지가 있다.
6. 난소 과자극 증후군의 주된 치료법은 증상에 따른 대증요법으로, 수액 요법, 혈전증 대한 치료 및 흉수 복수 천자 방법이 있다. 그러나 체계적인 난소 과자극 증후군의 치료법을 제시하고 있지 않고, 주로 치료된 일례에 대한 보고가 많았다.

이와같이, 난소 과자극 증후군에 대한 최근의 연구 경향을 살펴본 결과, 이미 발생된 난소 과자극 증후군에 대해서 현재까지 발생하는 증상에 따라 수액 요법과 혈전증 대한 치료 및 흉수 복수 천자 방법 등의 對症 治療를 할 뿐이다. 따라서, 난소 과자극 증후군에 대해 韓

醫學的 方法論에 의한 治療 가능하리라 생각되며, 추후 난소 과자극 증후군 환자의 治療 經驗의 축적 및 韓醫學的 對處에 관한 지속적인 연구가 필요할 것이라 사료된다.

- 투 고 일 : 2005년 01월 26일
- 심 사 일 : 2005년 01월 28일
- 심사완료일 : 2005년 02월 03일

참고문헌

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertility and sterility. 2003; 80(5) : 1309-1314.
2. Brisden PR 외 4인. Digonosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Br J obstet Gynaecol. 1995 ; 102(10) : 767-72.
3. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome : A current survey. Fertil Steril 1978; 30: 255-68.
4. Cluroe AD, Synek BJ. A fetal case of Ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infaction. Pathology 1995; 27: 344-6.
5. Navot D 외 4인. Risk factors and Prognostic variables in the Ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 1988;159:210-5.
6. 김홍필외 7인. 배란 유도시 발생한 중증 난소 과자극 증후군에 대한 임상적 고찰. 대한 산부회지. 1994; 37(10): 2019-2027.
7. Tozer AJ 외 5인. The effect of 'coasting' on follicular fluid concentrations of Vascular endothelial growth factor in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 2004; 19(3) : 522-8.
8. Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, Piersen R, Vassart G, Costagliola S. New

- insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome?. *Hum Reprod.* 2004; 19(3) : 486-9.
9. Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, Nappi C, Smits G, Vassart G, Costagliola S. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4) : 1255-8.
 10. Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, Mackol NS. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs.* 2004; 64(3) : 297-322.
 11. Shahar Kol. Luteolysis induced by gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2004; 81(1) : 1-5
 12. Francisco Fabregues, Dolors Tassies, Juan C. Reverter, Franciscoarmona, Antonio Ordinas, Juan Balasch. Prevalence of Thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fertility and sterility* 2004; 81(4) : 989-995
 13. Arianna D'Angelo M.D. 외 4인. Value of the serum estradiol level for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective case control study. *Fertility and Sterility.* 2004 ; 81(2) : 332-6.
 14. Barak V, Elchalal U, Edelstein M, Kalickman I, Lewin A, Abramov Y. Interleukin-18 levels correlate with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82(2) : 415-20.
 15. Zhu WJ, Li XM, Chen XM, Zhang L. Outcome of follicular aspiration of selection phase in patients with polycystic ovary syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi,* 2004; 39(8) : 522-5.
 16. Ian S. Tummon, Stephen A. Contag, Alan R. Thornhill, Donna R. Session, Daniel A. Dumesic, Mark A. Damario. Cumulative first live birth after elective cryopreservation of all embryos due to ovarian hyperresponsiveness. *Fertility and sterility* 2004; 81(2) : 309-314.
 17. Bellver J 외 7인. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003 ; 18(11) : 2283-8.
 18. OU YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, ChangChien CC. Thromboembolism after ovarian stimulation : successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer : case report. *Hum Reprod.* 2003; 18(11) : 2375-81.
 19. Chan CC, YinCS, Lan SC, Chen IC, Wu GJ. Continuous abdominal paracentesis for management of late type severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2004; 67(4) : 197-9.
 20. Andrew Murray, M.B. Ch. B., and Luk Rombauts, Ph. D. Unilateral pleural effusion as the main presentation of "early onset" severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(4) : 1127-1129.
 21. 대한 산부인과학회: 부인과학. 서울. 도서출판 칼빈 서적. 1991.
 22. WHO : WHO Technical Report Series, No. 514, Geneva, WHO 1976.
 23. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprd Bio* 1999; 85 : 13-20.
 24. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74 : 429-38.
 25. Gordon JD 외 4인. Angiogenesis in the human female reproductive tract. *Gyne*

- col Surv 1995; 50:688-97.
26. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 918-22.
 27. Schenker JG. ovarian hyperstimulation syndrome. In: Wallach EE, Zacur HA, editors. *Reproductive Medicine and Surgery*. St. Louis : Mosby, 1995; 649-79.
 28. Fluker ML, Hooper W, Yuzpe AA. Withholding gonadotropins(coasting) to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1997; 71: 294-301.
 29. Araujo E 외 4인. Prospective randomized study of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization, *Hum Reprod* 1999; 14: 1457-60.
 30. Amso NN, Abuga KK, Morris N, Shaw RW. The management of predicted OHSS involving gonadotropin-releasing hormone analogte with elective cryopreservation of all preembryos. *Fertil Steril*. 1990; 53: 1087-90.
 31. Ferraretti AP, Gianoreli L, MagliC, Selman HA, Feliciani E, Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in woman at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod*. 1990; 5 : 933-7.
 32. Tomazevic T. Moden-Vrtovec H. Early timed follicular aspiration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 282-6.
 33. Borenstein R, Elhalah U, Lunenfeld B, Schwartz Zs. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reelevated therapeutic approach. *Fertil steril*. 1989; 51: 791-5.
 34. Haning Rv 외 5인. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estradiol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotrpins. *Fertil Steril*. 1983; 40 : 31.
 35. 지병철 외 7인. 내경 정맥 혈전증을 동반한 중증 난소과자극 증후군 1례. 대한산부회지. 2004; 47(6) : 1251-1254.
 36. 박형관 외 6인. 다량의 흡수를 동반한 난소 과자극 증후군 1례. 대한 결핵 및 호흡기 질환. 1997; 44(3) : 689p.
 37. 구병삼. 부인과 내분비학. 서울. 고려의학. 1996; 387-434p.
 38. 서병희, 이재현. 난소에서 난포기 발육과 관련된 성스테로이드 대사의 역할. 대한불임학회지. 1985 ; 12: 1.
 39. Rabau E, Serr D.M., David A., Mashias S., and Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 96: 92.
 40. Belaisch-Allart J, Testart J, Belaish J, et al. Selective oocyte retrieval : a new approach to ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1988 ; 50 : 654.
 41. McClelland DB. Human albumin solutions. *Br Med J* 1990; 300: 35-7.
 42. Shoham Z, Borenstein R, Weissman A, et al. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program : a prospective randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62 : 137.
 43. Asch RH, Ivery G. Goldman M, et al. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum reprod* 1993 ; 8 : 10-15.
 44. 조윤경, 김정훈, 목정은. 중증 난소 과자극 증후군의 고 위험군에서 예방적 Albumin 정맥주사요법의 효과. 대한산부회지 1996; 39(2): 355-364.