

Management of Low Responders in Anovulatory Patients

울산의대 산부인과

김 정 훈

I. 서 론

보조생식술 (assisted reproductive technology, ART)의 영역은 최근 지대한 발전을 거듭하여 체외배양 (in vitro culture) 조건의 향상과 여러 미세보조 수정술 (microassisted fertilization, MAF) 등에 있어서 괄목할 만한 발달을 가져왔으나, 여전히 체외수정기술 및 배아이식술 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)에 의한 임신 성공률은 20~40% 정도에 불과한 실정이다. 이러한 IVF-ET의 성공률은 채취된 난자의 수와 이식된 양질의 배아의 수와 직결된다. 그러나 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)시 불량한 난소 반응을 보이는 소위 저반응군 (low responder)은 보고자마다 약간의 차이를 보이지만, 보조생식술을 시행받는 전체 여성의 약 9~30%를 차지하고 있는 것으로 보고되고 있다. 저반응군이라 함은 과거 외인성 성선자극호르몬 (gonadotropin)만을 사용하여 과배란유도를 하던 시기의 환자들을 대상으로 human chorionic gonadotropin (hCG) 투여일의 혈중 estradiol (E_2) 농도가 300 pg/ml 미만인 경우로 정의되었으나, 현재는 gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) 사용의 보편화로 이러한 정의는 사용되지 않을 뿐만 아니라 아직도 그 정의 및 예측 방법 등에 확실한 기준이 설정되어 있지 않은 상태이다. 이들에서는 채취되는 난자의 수가 적고 난자의 노화로 인하여 수정률 (fertilization rate)이 감소하며 그 결과로 이식할 수 있는 양질의 배아 수가 적어짐으로써 임신율이 정상반응군 (normal responder)에 비하여 매우 저조하게 된다. 따라서 이러한 저반응군의 예측 및 치료에는 더욱 주의를 필요하게 된다. 결국 보조생식술의 발달 방향은 이러한 저반응군을 예측할 수 있는 검사 방법과 이에 따른 적절한 치료 방법의 개발에 주 목적을 두고 있다고 하겠다.

과배란유도시 난소 반응이 불량할 것으로 예측되는 저반응군은 과거에 과배란유도를 시행한 경험이 있는 환자에서는 과거 주기에서의 과배란유도 결과를 분석하여 판단할 수 있다. 그러나 처음 과배란유도를 시도하는 환자들이라면 환자의 연령이 35세 이상이거나, 월경 주기 제 3일의 기저 혈중 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)의 농도나 기저 혈중 E_2 의 농도가 상승되어 있는 경우 등으로 저반응군을 예측할 수 있고, clomiphene citrate 부하검사 (clomiphene citrate challenge test, CCCT)에서 상승된 혈중 FSH 농도를 보이는 경우에서도 예견할 수 있다. 이 외에도 임상적으로 심한 골반내 유착 (pelvic adhesion)이 존재하는 경우, 자궁내막증에 의한 난소 자궁내막종 (ovarian endometrioma)이 존재하는 경우, 한쪽 난소만이 존재하는 경우, 과거 난소 수술을 받은 경험이 있는 경우 등에서는 과배란유도시 좋지 않은 난소 반응을 나타내는 것으로 보고되고 있다.

이렇게 저반응군으로 분류된 환자들의 치료는 그동안 여러 방법이 제시되고 또한 시도되어 왔으나 그 효과에 있어서는 명백한 실효를 거두고 있지는 못한 것으로 나타나고 있다. 본 장에서는 저반응군의 과배란유도에 사용되고 있는 몇 가지 방법에 대하여 살펴보고자 한다.

II. 본 론

1. High dose gonadotropin (고용량 외인성 성선자극호르몬 요법)

정상반응군으로 평가되는 환자에게 과배란유도를 시행할 때, 통상적으로 사용되는 외인성 성선자극호르몬의 일일 투여량은 150 IU로 제시되고 있다. 이러한 정상반응군에서 외인성 성선자극호르몬의 일일 투여량을 늘리면 난포의 성장 및 발달이 증가됨으로써 너무 빨리 자라거나 혹은 과도한 수의 난포 성장이 이루어짐으로써 오히려 좋지 못한 결과를 초래할 수 있다. 이에 비추어 이론적으로는 반응성이 떨어져 있는 난소에 고용량의 외인성 성선자극호르몬을 투여하면 난포의 성장이 개선되리라고 추측해 볼 수 있다. 1970년 Steptoe와 Edwards가 과배란유도시 환자들에게 외인성 성선자극호르몬의 용량을 다양하게 투여해 보았으나 난자 채취율 (oocyte retrieval rate) 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고한 반면, Laufer 등은 용량을 225 IU로 증가시킨 환자들의 난자 채취율이 높았다고 발표하였다. 이후 많은 연구자들이 저반응군의 반응을 개선시키기 위하여 고용량의 외인성 성선자극호르몬을 사용하였으나 결과는 만족할만하지 못할 뿐만 아니라 대개는 별 효과가 없는 것으로 나타나고 있다. Hofmann 등의 연구에서만 외인성 성선자극호르몬의 일일 투여량을 450 IU까지 증가시킨 경우 주기 취소율 (cycle cancellation rate)이 유의하게 감소하였을 뿐만 아니라 그 임신율에 있어서도 통계적으로 의미있는 증가를 보였다고 제시하고 있다. 그러나 저반응군들은 난소내의 비축 (ovarian reserve) 자체가 감소되어 있는 것으로 생각되기 때문에 고용량의 외인성 성선자극호르몬을 사용한다고 하여도 채취되는 난자의 수에는 유의한 증가가 없을 것이라는 것이 일반적인 견해이다.

2. GnRH-a long protocol (GnRH-a 장기투여법)

현재 보조생식술을 위한 과배란유도시 GnRH-a의 병합 투여는 보편화되어 있는 실정이다. GnRH-a 장기투여법의 시행 초기에 외인성 성선자극호르몬의 투여에 이를 병합 사용함으로써 주기 취소율이 감소하고 내인성 황체화호르몬 (luteinizing hormone, LH)의 분비 폭발 (LH surge)이 줄어들고, 난자 채취시의 혈중 E₂의 농도는 증가하며 난자 채취율과 임신 성공률이 증가하는 등의 장점이 대두됨으로써 저반응군에서의 실효성에 대한 연구도 또한 시작되었다. 이에 대한 첫 연구는 1988년 Serafini 등에 의해 시행되었는데 이들은 이전 주기에서 외인성 성선호르몬 단독 또는 clomiphene citrate와 외인성 성선자극호르몬 병합 요법으로 좋지않은 반응을 보였던 환자들에게 GnRH-a를 황체기 중기 혹은 난포기 초기에 투여하는 장기투여법을 사용하여 난자 채취율과 수정률 및 임신 성공률을 증가시킬 수 있었다고 보고하였다. 이후 많은 연구 결과에서 이와 유사한 GnRH-a의 효과를 제시하고 있다. 그러나 몇몇 연구에서는 유의한 효용성은 나타나지 못한 채 외인성 성선자극호르몬의 사용량만 증가하였다는 보고도 있다. 그러나 무엇보다도 문제점으로 생각되는 바는 이전 주기에서 외인성 성선자극호르몬만을 사용하였으나 저반응군으로 판단된 환자들중 일부에서는 GnRH-a의 병합 요법이 도움을 줄 수 있으나 이러한 병합 요법을 사용함에도 불랑 한 난소 반응을 보이고 있는 환자들의 경우는 계속 문제점으로 지적될 수 있다. 또한 GnRH-a 장기투여법은 외인성 성선자극호르몬의 투여 용량 및 기간을 대개는 증가시키는 것으로 알려져 있다.

3. Low dose GnRH-a long protocol (저용량 GnRH-a 장기투여법)

GnRH-a의 장기투여법시 GnRH-a에 의한 내인성 FSH의 과도한 억제와 난소에 대한 국소적 작용에 의하여 외인성 성선자극호르몬의 투여 용량 및 기간을 증가시키고 일부의 환자에서는 오히려 난소의 반응을 더욱 저하시킬 수도 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 GnRH-a의 투여량을 줄임으로써 난소의 반응을 향상시킬 수 있었다는 보고도 있으나 이 또한 확실한 효과는 보이지 못하고 있는 실정이다.

4. GnRH-a flare up potocol (GnRH-a flare up 투여법)

이른 바 GnRH-a flare up 투여법은 난포기 초기에 GnRH-a를 투여함으로써 내인성 성선자극호르몬의 증가를 유도하여 초기 난포의 동원 및 성장에 이용하게 하는 요법으로 뇌하수체의 기능을 억제하기 위하여 외인성 성선자극호르몬과 함께 계속 사용하는 단기투여법 (short protocol)과 3일 정도의 투여로 단지 flare up 효과만을 기대하는 초단기투여법 (ultrashort protocol)으로 분류된다. 이에 따라 외인성 성선자극호르몬의 투여량의 감소 효과를 가져 올 수 있을 뿐만 아니라, 이론적으로 내인성 및 외인성 성선자극호르몬을 모두 이용할 수 있다는 점에서 저반응군의 과배란유도에 시도된 바 있다. 많은 연구에서 이 요법의 장단점에 대하여 논란이 있었으나 최근의 연구들을 보면, 오히려 난포기에 다량의 내인성 LH와 progesterone의 농도가 증가하게 됨으로써 난자 채취시 쇠퇴 (atresia)에 빠진 난자의 수가 유의하게 증가하여 임신 성공에 악영향을 미친다는 보고가 많아, 현재는 저반응군의 과배란유도에 있어 잘 사용되고 있지 않다.

5. Combination of growth hormone or growth hormone releasing factor

(성장호르몬 또는 성장호르몬분비호르몬 병합 요법)

1985년 Adashi 등이 생쥐 granulosa cell을 insulin-like growth factor-1 (IGF-1)을 이용하여 공동배양 (coculture)하였을 때 FSH에 대한 반응이 증가되는 것을 보고한 이래 많은 연구에서 난소 반응의 조절 인자로서의 IGF/IGFBP (insulin-like growth factor binding protein) system의 역할이 제시되고 있다. IGF-1은 growth hormone (GH)에 의하여 그 생성이 증가되는데, GH 자체도 체외에서 FSH에 의한 granulosa cell의 분화에 영향을 줄 뿐만 아니라 난소 기능에 대하여 촉진 작용을 담당하여 LH receptor에 대한 FSH의 작용, aromatase의 활성화, 그리고 progesterone과 inhibin의 합성 등을 증가시키는 것으로 밝혀지고 있다. 이에 따라 많은 연구에서 저반응군의 과배란유도에서 GH를 외인성 성선자극호르몬과 함께 병합 사용하는 치료가 시도되어 왔다. 한 연구에서는 저반응군의 과배란유도시 2일 간격으로 GH 24 IU를 근육주사하여 총 외인성 성선자극호르몬의 용량을 30% 정도 감소시킬 수 있었을 뿐만 아니라 일일 투여량도 감소되었음을 보고하였다. 이후의 다른 연구들에서는 저반응군의 GH 병합 요법이 과배란유도시 채취되는 난자의 수와 이식할 수 있는 배아의 수를 증가시켰다고 하였으나, 또 다른 연구에서는 의미있는 효과를 발견할 수 없었다고 보고한 바 있다. 이와 더불어 GH의 분비를 조절하는 growth hormone releasing hormone (GH-고)을 이용한 병합 요법도 시도되었으나, 그 역할에 대하여 확실한 결론을 내릴 수는 없는 단계이다. 따라서 경제적인 측면에서 GH나 GH-RH가 비싸고 앞서 밝힌 바와 같이 그 효과를 확신할 수 있는 단계는 아니기 때문에 GH 또는 GH-RH의 병합 요법에 대하여 논란의 여지가 있을 뿐만 아니라, 신중한 판단과 함께 적절한 대상 환자군의 선택 등이 선행되어야 함은 물론이다.

6. Pulsatile GnRH

자연배란 주기의 난포기에서 GnRH는 90~120분 간격으로 파동성 분비 (pulsatile secretion)가 이루어지므로 (pulsatile fashion), GnRH 혹은 외인성 성선자극호르몬을 정맥을 통하여 파동성으로 투여함으로써 저반응군, 특히 시상하부 기능 부전 (hypothalamic failure) 환자의 과배란유도시의 상황을 자연배란시와 유사하게 조절함으로써 난소 반응을 개선해보려는 시도가 있었으나, 혈중 E₂의 농도나 난자 채취율, 수정률, 나아가 임신율에 대한 확실한 개선이 있었다는 보고는 많지 않고, 이 역시 효과에 대한 논란이 있다.

7. 기타

난소의 미세 환경을 조절하는 여러 성장 인자 (growth factor)들은 각기 다른 작용으로 난포의 발달 및 성장, 배란, 황체 기능의 유지 및 쇠퇴, 초기 배아의 발달과 착상 과정, 자궁 내막의 발달과 임신의 유지 등에 매우 중요한 역할을 하고 있는 것으로 최근의 여러 연구에서 보고되고 있다. 따라서 이러한 성장 인자들을 과배란유도시 저반응군에 이용할 수 있는 가능성이 제시되고 있다.

또한 시상하부-뇌하수체축에 작용하는 약제를 이용하여 간접적으로 GH이나 나아가 성선자극호르몬의 분비를 조절할 수 있다면 이를 통해 저반응군의 과배란유도에 시도해 볼 수 있으리라고 추측되나 아직은 연구 단계로 확실한 결론은 없는 상태이다.

III. 결 론

여러 연구를 통하여 저반응군의 과배란유도에 있어서 난소 반응을 개선시키고자 하는 노력이 있어 왔으나 불행히도 아직은 그 효과적인 해결책이 없는 것으로 알려져 있다. 상기한 여러 방법들을 시도해 볼 수 있으나 그 효과는 확실하지 않은 실정으로, 유일하게 확실한 방법은 난자공여 (oocyte donation) 뿐인 것으로 생각되고 있다. 결국 저반응군에 대한 접근은 이들 저반응군을 예측할 수 있는 민감한 임상 검사를 확립하고 이를 통해 난소의 반응을 예측 가능하게 하여 과배란유도시 불량한 난소 반응의 예후를 보일 것으로 사료되는 불임 환자를 조기 진단함으로써 이에 따라 이러한 환자군에서 경제적인 부담과 시간의 소모를 필요로 하는 부적절한 과배란유도 방법을 피하고 처음부터 개개의 환자에게 가장 득이 될 수 있도록 과배란유도를 시도해야 하겠으며, 특히 과배란유도 결과가 극히 불량할 것으로 사료되는 환자군은 조기에 난자공여와 같은 불임 치료 방법을 유도하는 것이 필요 하리라 사료된다.

IV. 참 고 문 헌

1. 김 정훈, 조 윤경, 목 정은. 과배란유도에 대한 난소반응의 예측인자로서 Clomiphene Citrate 부하검사의 임상적 유용성에 관한 연구. 대한산부회지 1995; 38: 2322.
2. Adashi E, Resnick C, D'Ercole A, et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6: 400.
3. Ben-Rafael Z, Lipitz S, Bider D, et al. Ovarian hyporesponsiveness in combined gonadotropin-releasing hormone-agonist and menotropin therapy is associated with low serum follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1991; 55: 272.

4. Dlugi AM, Loy RA, Dieterle S, et al. The effects of endometriomas on in vitro fertilization outcome. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6: 338.
5. Dirnfeld M, Gonen Y, Lissak A, et al. A randomized prospective study on the effect of short and long buserelin treatment in women with repeated unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles due to inadequate ovarian response. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991; 8: 339.
6. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, et al. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6: 285.
7. Homburg R, West C, Torresani T, et al. Cotreatment with human growth hormone and gonadotropins for induction of ovulation: a controlled clinical trial. *Fertil Steril* 1990; 53: 254.
8. Ho Yuen B, Pride SM, Callegari PB, et al. Clinical and endocrine response to pulsatile intravenous gonadotropins in refractory anovulation. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 763.
9. Hugues JN, Torresani T, Herve F, et al. Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women. *Fertil Steril* 1991; 55: 945.
10. Ibrahim ZHZ, Matson PL, Buck P, et al. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction with buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response. *Fertil Steril* 1991; 55: 202.
11. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, et al. Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1525.
12. Jia N, Kalmijn J, Hsueh A. Growth hormone enhances follicle stimulating hormone-induced differentiation of cultured rat granulosa cells. *Endocrinology* 1986; 118: 1401.
13. Laufer N, DeCherney AH, Haseltine FP, et al. The use of high-dose human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1983; 40: 734.
14. Licciardi FL, Liu HC, Berkeley AS, et al. Day 3 estradiol levels as prognosticators of pregnancy outcome in in vitro fertilization, both alone and in conjunction with day 3 FSH levels. Presented at the 38th annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 1991. Abstracts handbook p. 169.
15. Matthews CD, Warnes GM, Norman RJ, et al. The leuprolide flare regime for in-vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer and embryo cryopreservation. *Hum Reprod* 1991; 6: 817.
16. Molloy D, Martin M, Speirs A, et al. Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987; 47: 450.
17. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988; 50: 298.
18. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; ii: 645.
19. Popkin R, Bramley TA, Currie A, et al. Specific binding of luteinizing hormone releasing hormone to human tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 114: 750.
20. Scott RT Jr, Toner JP, Muasher SJ, et al. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651.

21. Serafini P, Stone B, Kerin J, et al. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in "poor responders": pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988; 49: 90.
22. Shaker AG, Fleming R, Jamieson ME, et al. Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders. *Fertil Steril* 1992; 58: 919-923.
23. Steptoe P, Edwards R. Laparoscopic recovery of periovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotropins. *Lancet* 1970; 1: 683.
24. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, et al. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1992; 57: 819.
25. Wood C, McMaster R, Rennie G, et al. Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985; 43: 245.
26. Yovich JL, Yovich JM, Tuvik AI, et al. In vitro fertilization for endometriosis. *Lancet* 1985; ii: 552.