

Aging and ovarian function

경희대학교 의과대학 산부인과학교실

이 보 연

난소는 여성의 기본적인고도 필수적인 생식기관이다. 인간의 생식이라는 관점에서 난소의 기능은 크게 두가지로 요약될 수 있다. 첫번째 기능은 성세포인 난자의 형성과 배란이며, 두번째로 estrogen, progestin 또 androgen 등의 호르몬을 분비하는 일이다. 물론 폐경 이후의 난소기능은 지방, 근층에서 여성호르몬으로 변화될 수 있는 (peripheral conversion) testosterone과 androstenedione을 분비하는 역할에 한정된다. 폐경 전 난소에서 형성된 호르몬은 자궁과 난관 또 자궁내막에 작용하여 난자의 배란과 함께 직접적으로 인간의 생식 과정에서 필수적인 역할을 하게 되지만, 생식 기능과는 직접적인 관련이 없는 골격계, 심근혈관계 또 뇌 신경계에도 많은 영향을 미쳐 인간 생리에 있어서 중요한 역할을 한다.

나이가 들면서 모든 장기가 노화의 현상을 나타내지만, 난소는 다른 장기와는 달리 성세포를 배출하는 조직으로써의 특이한 노화의 현상을 나타낸다. 여성의 경우 이러한 난소노화 현상은 약 30세 부터 조금씩 나타나기 시작한다고 알려져 있다 (Maroulis GB, 1991). 연령이 증가하면서 난소에 나타나는 변화를 요약하면 1) 출생전 부터 진행된 난소 피질의 난자와 원시난포 (primordial follicle)의 소멸 속도가 빨라지며, 2) 이와 함께 배란되는 난자의 질적 (quality) 변화가 일어나 염색체 이상의 빈도가 증가하고, 3) 난자와 난포의 FSH (follicle stimulation hormone)에 대한 반응이 젊은 나이의 난소에 비해 상대적으로 점차 감소하는 것이라 할 수 있다. 불임이라는 임상적 측면에서 볼 때, 이러한 난소의 노화 현상들은 난자의 비정상적 소멸에 의한 조기 폐경, 노령 불임 환자의 치료시 난자의 질 저하에 따른 수정률, 임신 성공률 감소 및 유산 가능성의 증가, 배란 유도제를 이용한 과배란시 약물에 대한 빈약한 반응등으로 나타나 현재 불임의학이 해결해야할 많은 과제들을 포함하고 있다.

알려진 바와 같이 태생기에 germ cell 의 mitosis에 의해 임신 중기에 700만개 까지 존재 하던 난자와 원시 난포는 그 후 계속 소멸되어 출생시 200만개, 초경기 (menarche)에는 약 30만개가 남게 되며, 폐경이 시작되는 51세에는 약 1000개의 primordial follicle만이 남는다고 한다 (Faddy MJ, 1996). 여성의 전 생애를 걸쳐 약 400개의 난자가 배란된다고 할 때 (Baker TG, 1963), 초경 시작시 난소에 존재하던 난자의 극 소수만이 임신 가능한 배란의 기회를 갖는 것이다. 폐경기가 시작될 때 존재하던 소수의 난자는 배란이 되지 않은채 폐경후 몇년에 걸쳐 소멸되고, 폐경 난소는 androgen을 분비하는 기질세포로만 이루어진 장기로 남게된다. 초경 이후 난소에 남아 있는 난자의 99.9%가 배란되지 않고 소멸된다는 것은 임상에서 배란 장애의 원인이나 노령의 원인으로 임신이 안되는 불임기전을 고려할 때

매우 중요한 사항이다. 난소에 존재하는 난자와 난포를 구성하는 난소과립세포의 소멸은 apoptosis 과정에 의해 이루어진다고 알려져 있으며, 난포자극 호르몬이 이러한 apoptosis를 억제하고 성숙난포로 성장하는데 중요한 요소로 여겨진다 (Chun SY, 1996). 그러나 아직 이런 자연적인 난자의 소멸을 지연시키거나 중단시킬 수 있는 확립된 방법은 없다. 경구용 피임약을 이용한 주기적인 호르몬 치료가 이런 난자의 소멸을 억제할 수 있다는 보고도 있으나 아직 확실하지 않고 그 효과 역시 임상에서 이용 가능한 정도는 아니다 (VanKeep PA, 1979). 그러나 난자의 소멸을 더욱 촉진시키는 요소들은 매우 다양하게 알려져 있다. 난소의 염증이나, galactosemia 등의 대사성 질환, 여러가지 자가면역성질환 뿐 아니라 악성 종양의 치료를 위한 방사선, 화학 요법등도 남아있는 난자의 수를 급격히 감소시킨다. 흡연 역시 난자 소멸을 촉진할 뿐 아니라 난자의 성장과 수정능력도 저하시키는 것으로 알려져 있다 (Zenzes MT, 1997). 또한 가족력이나 어떤 알려지지 않은 원인에 의해서도 난자의 소멸이 초래된다. 임상적으로는 물론 가속화된 난자 수의 감소에 의해 난소내의 난자가 완전히 소멸된다면 조기 폐경으로 불임이 되지만, 폐경 이전에도 난자의 수가 적어지면 난소의 기능이 남아 있는 상태에서도 생식과 임신에 영향을 준다. 노화에 따라 뇌하수체, 난소 호르몬 분비의 변화가 없는 상태에서도 나타나는 임신 능력의 변화가 난자 수의 감소에 의한 것인지, 또 그렇다면 단순한 난자 수의 감소가 생식과 임신에 어떠한 경로를 통해 영향을 미치는지 알 수는 없으나, 동물실험에서 일측 난소절제를 한 경우, 대조군에 비해 fetal aneuploidy가 많아지는 것이 한 예라 할 수 있다 (Brook J, 1984).

35세 이상의 산모에서 태아염색체 이상의 빈도가 상대적으로 높아지는 것은 잘 알려져 있다 (Macas E, 1990; Keefe DL, 1995; Finch CE, 1994). 또 노령 여성에서는 불임 치료를 위한 체외수정 기술에서 나타나는 바와 같이, 수정이 되었어도 착상률이 떨어지고 유산의 빈도가 증가하는 경향을 보이는데, 이런 원인도 자궁내막의 배아 수용성에 결함이라기 보다는 난자와 배아의 질적 저하가 더 중요한 요소로 여겨진다. 노화에 따라 증가하는 염색체 이상이 착상의 실패를 일으키는 난자의 질적 저하의 중요한 요소라는 것은 많이 보고되고 있으며 (Sauer MV, 1994; Stolwijk AM, 1997), 또한 명확히 규명되지는 않았으나, 노화가 진행됨에 따라 투명대가 경화되고 이로 인해 자궁안에 들어온 배아의 hatching 일어나지 않는 것도 난자의 질 저하에 의한 착상실패의 한 원인이라고 할 수 있다 (Cohen J, 1992; Bertrand E, 1996). 이렇게 여성의 나이가 증가함에 따라 염색체 이상이 증가하는 이유는 규명되지 않았지만, 일반적으로 여러가지 염색체 이상을 일으킬 수 있는 내·외부적 요소에 노출되는 시간이 많아지기 때문일 수도 있고, 앞서 설명한 바와 같이 난자의 수적인 감소도 원인적 요소로 설명되기도 한다.

난소의 노화에 따라 나타나는 호르몬 분비의 변화는 일반적으로 여성에서 40세 이후 부터 나타나며, 폐경을 앞둔 9~2년 전부터는 생리 주기에도 변화가 나타나기 시작한다. 초기에는 혈중 FSH 농도가 약간 증가한 상태에서 생리 주기의 난포기 (follicular phase) 가 짧아지는 양상이 흔하다. LH와 황체기의 변화는 없다는 보고도 있으나, 나이가 증가함에 따라 배란 후 황체의 기능 저하와 이에 따른 황체 호르몬 감소 및 황체기 결함의 빈도가 증가한다는 보고도 있다 (Lenton EA, 1985). 이러한 내분비적 변화는 물론 착상을 위한 자궁내막

의 성장을 부적합하게 할 가능성이 있고, 그에 따라 임신의 예후에 영향도 줄 수 있다.

노화가 진행되면서 나타나는 난소의 호르몬 분비 양상의 변화가 나타나는 시기는 개인 차이가 많이 있으며, *granulosa cell*에서 분비되는 *inhibin*의 감소로 부터 시작된다. *Inhibin*은 *estradiol* 과 같이 *granulosa cell*에서 *FSH*의 자극을 받아 분비되는 *polypeptide*이다. 노화가 진행됨에 따라 *inhibin*의 감소가 난포 *estradiol*의 감소보다 앞서 나타나며, 이에 따라 난소 노화의 초기 증후로 *inhibin*의 감소에 따른 혈중 *FSH* 농도의 증가가 나타난다. 이러한 호르몬 분비의 변화는 난포의 뇌하수체 호르몬에 대한 반응의 감소를 반영할 수 있다. 이는 실제 임상에서 노령 불임환자의 치료 및 임신 예후와 관계하여 중요한 의의를 갖는다. 즉 배란 유도제를 이용한 과배란시 난포의 성장이 저조하게 되는 것이다. 이러한 환자군은 *poor responder*로 불임치료시 어려움을 겪게 된다. 또 체외 수정 및 배아이식 시술시, 생리 주기 초기의 혈중 *FSH* 농도가 높을 경우 착상 및 수정률이 반비례 하여 감소하는 경향을 나타낸다 (Scott RD, 1989). 하지만 나이에 따른 난자의 질 저하는 이러한 *FSH* 분비가 정상일 경우에도 나타나기 때문에 불임 환자의 치료시 난소의 기능 (*ovarian reserve*)을 알고 치료 계획에 참고하기 위해 여러가지 호르몬 농도를 이용하는 방법들이 개발되고 있다. *FSH*와 *estradiol*의 비율을 보거나 (Scott RT Jr, 1996), *FSH*와 *LH*의 비 (Kim YK, 1997) *clomiphene citrate* 에 대한 *FSH*의 반응 정도나 (Scott RT, 1993) *GnRH agonist*에 대한 *estradiol*의 반응을 보아 난소의 기능과 불임치료에 따른 예후를 예측하기도 한다 (Winslow KL, 1991). 또 외과적으로 난소 생검을 통해 난소의 농도를 측정하는 방법도 있다 (Lass A, 1997). 난소에 난자와 난포가 존재하는 상태에서도 이러한 난소의 기능과 난자의 질에 변화가 오는 이유는 잘 알려져 있지 않다. 최근의 몇 연구 결과들은 난소 조직내 혈관계의 변화를 그 원인 요소로 보고 있다. 즉 연령증가에 따라 나타나는 난소내 혈관의 변화가 난소에의 혈액 공급을 충분히 하지 못하므로써 난소 기능의 저하를 가져올 가능성을 시사하는 것이다. 폐경에 들어선 난소의 혈관은 젊은 여성에 비해 80~90% 정도로 좁아는 것이 관찰되었고 (Gonzalez OV, 1992), *Doppler*를 이용한 난소 동맥의 *resistance index*도 폐경 후 5~10년까지 계속 감소하는 양상을 보인다 (Kurzac A, 1995). 또한 노화가 진행되면서 혈관에 작용하는 일종의 성장호르몬이나 혈관 투과에 영향을 주는 물질들이 증가해서 결과적으로 난소 조직이 저산소의 상태로 되는 것이 여러가지 난소노화 현상의 원인이라고 설명하기도 한다 (Friedman CI, 1997).

결론적으로 여성의 나이가 증가함에 따라 난소에도 노화의 현상이 일어나며, 생식이라는 기능적인 면에서 이러한 생리적, 병적 노화현상은 불임의 직접적인 원인이 될 수도 있고, 간접적으로 불임치료에 지장을 줄 수 있는 요소가 된다. 아직까지는 이러한 난소의 노화 현상의 정확한 기전이 밝혀지지 않아, 지연시키거나 중지시킬수 없는 불가역적인 것으로 여겨지지만, 임상적으로는 불임치료를 위해 노화에 따른 난자의 변화기 진행되더라도 적절한 시기에 양질의 난자를 확보하기 위한 여러가지 시도가 진행되고 있으며, 이러한 난소 노화의 기전과 조절에 대한 연구는 현재 불임 의학에서 매우 절실한 분야이다.

참 고 문 헌

- Baker TG: A quantitative and cytological study of germ cell of human ovaries. *Proc R Soc London (Biol)* 1963, 158, 417-433.
- Bertrand E, Van den Bergh M, Englert Y: Clinical parameters influencing human zona pellucida thickness. *Fertil Steril* 1996 Sep, 66(3), 408-411.
- Brook J, Grosden G, Chandley C: Maternal aging and aneuploid embryos: Evidence for the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 1984, 66, 41-45.
- Cohen J, Alikani M, Troubridge J, Rosenwaks J: Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. *Hum Reprod* 1992, 7, 685-691.
- Chun SY, Eisenhauer KM, Minami S, Billig H, Perlas E, Hsueh AJ: Hormonal regulation of apoptosis in early antral follicles: follicle-stimulating hormone as a major survival factor. *Endocrinology* 1996 Apr, 137(4), 1447-1456.
- Faddy MJ, Gosden RG: A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* 1996, 11(7), 1484-1486.
- Finch CE: The evolution of ovarian oocytes decline with aging and possible relationship to Down syndrome and Alzheimer disease *Exp Gerontol* 1994, 29, 299.
- Friedman CI, Danforth DR, Herbosa-Encarnacion C, Arbogast L, Alak BM: Seifer DBFollicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. *Fertil Steril* 1997, 68(4), 607-612.
- Gonzalez OV, Martinez NL, Rodriguez G, Ancer J: Pattern of vascular aging of the postmenopausal ovary. *Ginecol Obstet Mexico* 1992, 60, 1-3.
- Keefe DL, Niven-Fairchild T, Power S, Buradadunta S: Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletion in oocytes and reproductive aging in women. *Fertil Steril* 1995, 64, 577.
- Kim YK, Wasser SK, Fujimoto VY, Klein NA, Moore DE, Soules MR: Utility of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and FSH:LH ratio in predicting reproductive age in normal women. *Hum Reprod* 1997 Jun, 12(6), 1152-1155.
- Kurzac A, Kupesic S: Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. *Fertil Steril* 1995, 64, 352.
- Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RM: Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997 May, 12(5), 1028-1031.
- Lenton EA, Landgren BM: The normal menstrual cycle. In clinical reproductive endocrinology. Spearman. Churchill Livingstone. R.P. Ed 92-93 London, 1985.

- Macas E, Floersheim E, Hota E: Abnormal chromosome arrangement in human oocytes. *Hum Reprod* 1990, 5, 703.
- Maroulis GB: Effect of aging on fertility and pregnancy. *Sem Reprod Endocrinol* 1991, 9, 165.
- Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo A: Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Asst Reprod Genet* 1994, 11, 92-96.
- Scott RD, Toner P, Muasher SI: FSH level in cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989, 51, 651.
- Scott RT, Leonardi R, Hoffman GE: A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening to the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993, 82, 539-544.
- Scott RT Jr: Evaluation and treatment of low responders. *Semin Reprod Endocrinol* 1996 Nov, 14(4), 317-337.
- Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ: The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997, 67(4), 702-710.
- VanKeep PA, Brand PC, Hehert P: Factors affecting the age at menopause. *J Biosoc Sci* 1979, 6, 37-55.
- Winslow KL, Toner JP, Breski RG, Oehninger CA, Acosta AA, Muasher SJ: The gonadotropin releasing hormone agonist stimulation test: A sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991, 56, 711-717.
- Zenzes MT, Reed TE, Casper RF: Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1997, 12(8), 1736-1741.