

Optimal Management of Human IVF Program

포천중문의대 여성의학연구소

정 형 민

I. 서 론

지난 20여년 동안 생식의학 (reproductive medicine)의 눈부신 발달에 따라 이제는 거의 모든 불임증을 해결할 수 있을 정도가 되었고 성공률에서도 초기와는 비교가 안 될 정도로 높은 성적을 올리고 있다. 뿐만 아니라 생식의학 연구에서 도출되는 다양한 지식과 기술은 단순히 불임치료 외에도 다른 질병의 치료기술을 개발하는 데에도 이용될 정도로 발전되고 있다. 전세계적으로 한해 동안 시험관아기 기술을 받는 환자의 수가 약 30만명 정도로 추산되고 있고 국내의 경우도 전국적으로 90여 개의 불임치료센터가 운영되고 있다. 일반적으로 가임 연령의 인구대비 약 8~10% 정도가 불임 환자라고 추산할 때 국내만해도 불임 환자의 수가 약 160~200만명 이상이라고 예측된다. 불임치료 특히 시험관아기 기술은 단순한 의료행위와는 달리 관련되는 의사, 생식의학자, 간호사 등의 전문가가 관련되며 많은 연구장비와 시설이 필요로 한다. 시험관아기 기술시 성공률을 좌우하는 요인들이 많겠지만 의사와 생식의학자와의 전문적인 지식과 경험 그리고 연구실의 운영과 관리가 무엇보다도 중요하다고 하겠다. 이에 본론에서는 Human IVF Program에 있어서 성공 요인을 결정하는 부분 중에서도 특히 연구실 부분의 운영과 관리 그리고 최근 IVF Program에서 해결해야 하는 몇 가지 문제점에 대해서 논의하고자 한다.

II. Human IVF Program의 획기적 발전에 기여한 기술들

초기의 Human IVF program의 성공률은 5% 미만으로 극히 저조하였으나 현재는 적용대상도 넓어지고 성공률도 시술당 30%를 상회하는 수준에 도달되어 있다. 이러한 발전에 기여된 중요한 기술들을 나열하면 다음과 같다.

1. Development of Oocyte Retrieval Technique
2. Development of Drugs for Ovulation Induction
3. Development of Cryopreservation of Embryo and Oocyte
4. Development of Micromanipulation and Sperm Retrieval Methods
5. Development of Preimplantation Genetic Diagnosis

III. ART Laboratory의 설치와 운영

이미 언급한 바와 같이 오늘날의 시험관아기 연구실은 다양한 생식보조기법의 개발로 인해

다양한 전공의 연구진과 시설이 필요로 하며 철저한 정도관리를 통해 연구실이 운영되어야 한다. 기본적인 연구실의 설치와 운영에 대한 원칙은 다음과 같다.

1. ART Laboratory의 설치요건

일반적으로 laboratory에 대한 설치요건에 대한 명시는 없다. 그러나 보편적으로 다음과 같은 기본적 설비를 요구한다.

1) IVF laboratory 설치시 고려사항

- (1) Class 1000 clean room standards
- (2) Positive pressure of IVF laboratory
- (3) At least 25 air changes per hour
- (4) Nonporous materials; ceiling, walls & cabinets
- (5) Sealing of ceiling panels and side
- (6) Check of outside air intakes

2) 추가 고려사항

- (1) Oocytes and embryo handling – modified pediatric isolettes
- (2) Germicidal ultraviolet lights
- (3) An incubator with alarm system
- (4) A gas manifold system
- (5) Liquid nitrogen cylinders
- (6) Intercom system between the OR and IVF lab.
- (7) Vibration – free work station
- (8) Air – handling units
- (9) Designing space to additional equipment

3) Contamination control

- (1) Media & Sera
- (2) Glasswares
- (3) Lab items, surgical equipment with rubber or plastic component
- (4) EO sterilization
- (5) Autoclave
- (6) Gloves
- (7) Laminar flow hood

2. Laboratory Bio- and Chemical – Hazards and Waste Disposable

3. Development of a Quality Control / Assurance Program

- 1) Quality Control
- 2) Quality Assurance
- 3) Development of Quality Control Program

(1) General

- ① Written procedures and policies manual
- ② Documentation and reporting of all procedures
- ③ Equipment maintenance
- ④ Safety procedures
- ⑤ Infection control measures
- ⑥ Staffing requirements
- ⑦ Documentation of suppliers and sources of chemicals and suppliers

(2) Components of a Quality Control program for IVF

- ① IVF laboratory equipment and supply requirements
- ② Equipment monitoring
- ③ Disposable supplies
- ④ Nondisposable supplies
- ⑤ Procedure manuals

(3) Specific aspects of ART

- ① Culture media preparation and quality control testing
- ② Examination of follicular aspirates
- ③ Egg quality and maturity grading
- ④ Sperm preparation
- ⑤ Insemination of oocytes
- ⑥ Determination of fertilization
- ⑦ Embryo culture and embryo grading
- ⑧ Oocyte / embryo cryopreservation
- ⑨ Micromanipulation

(4) Quality Control

- ① Laboratory director: review and update all procedures
- ② Maintenance of equipment
- ③ Validate all new protocols with documentation
- ④ Date all reagents
- ⑤ Test quality of all media and protein supplementation
- ⑥ Infection control
- ⑦ Labelling freezing containers
- ⑧ Water purity
- ⑨ Written and / or computer records
- ⑩ Documentation of emergency power generator checks

(5) Quality Assurance

- ① Mechanisms to detect analytical mistake
- ② Analysis of data on a regular basis

- ③ Infection control
- ④ Maintenance of an adverse reaction file

4. Preparation of Media, Embryotoxins, Bioassays

1) Preparation of Media

- (1) Water purification system
- (2) Glassware
- (3) Dispensing of product water (HEPA filtered class 10)
- (4) Accurate weighing of chemicals
- (5) Use of the highest quality analytical grade chemicals
- (6) Preflusing of all filters
- (7) Use of yellow light, safelight
- (8) Check of pH, and osmolarity
- (9) Gassing of bicarbonate based media
- (10) Storage of media (two weeks)

2) Protein Supplements

: Fetal cord serum, maternal and female donor sera

- (1) Delayed Centrifugation: blood collected at RT allowed to clot for 1 hour at 37°C, centrifuged, and sera removed
- (2) Immediate cooling / centrifugation: blood placed on ice at collection, immediately centrifuged at 4 am°C plasm removed, plasma allowed to clot for 30 minutes at 37°C, centrifuged and sera removed
- (3) Sterile-filtration and heat inactivation for 30 minutes to 1 hour

5. Bioassays for Gamete and Embryo Toxins

- 1) Each lot of media
- 2) Labwares, surgical equipment, transfer catheters, semen collection containers, protein supplements, environment
- 3) IVF lab is more sensitive than Andrology lab

6. Bioassays for the IVF Laboratory

: For the detecting toxins and adverse culture conditions

- 1) Murine two-cell, zona intact embryos
- 2) Murine one-cell, zona intact embryos
- 3) 2-cell, zona free embryos
- 4) Hamster 6-hour sperm survival
- 5) Human 4-day sperm survival
- 6) Murine hybridoma cell culture

7. Suitable Bioassay for IVF Quality Control

- 1) Quality of water; Hamster 6-hour sperm survival, Murine hybridoma cell culture
- 2) Rubber components Human sperm survival assay
- 3) Toxin of oil and media 2-cell zona free assay
- 4) Sera, HAS, BSA and biological fluids monitoring of trophoblast outgrowth
- 5) Media of andrology lab Hamster penetration or hemizona assay

IV. Troubleshooting and IVF Laboratory

1. Prevention is worth a pound a cure: Role of the Quality Control Program

1) Equipment maintenance and monitoring

- (1) Incubators
- (2) Warming chambers, temperature blocks, slide warmers, infant isolettes
- (3) Refrigerators
- (4) Gas guard
- (5) Freezing machine
- (6) Methods for handling glassware
- (7) Water source

2) Use of bioassay system to test media, protein source and contact materials

- (1) Hamster sperm motility assay
- (2) Mouse embryo bioassay
- (3) Case studies Defining the protein working through a solution
 - ① General components of quality control program
 - ② Choice of bioassay systems and troubleshooting techniques
 - ③ Troubleshooting common problems in the IVF laboratory
 - ④ Specific examples

V. 결 론

지금까지 서술한 바와같이 Human IVF program을 운영함에 있어서 의사의 역할 뿐만 아니라 생식의학자와 연구실의 질이 IVF 결과와 직결된다고 해도 과언이 아니다. 국내의 경우 아직까지 연구실 설비와 운영에 대한 제도적인 장치가 완비되어 있지 않은 실정으로서 이를 시급히 정비하는 것이 필요하다고 하겠다. 또한 최근의 배아간세포의 이용이나 인간복제에 대한 연구논의가 진행되고 있는 시점에서 인간 배아나 생식세포를 다루는 의사와 생식의학자들에 있어서 철저한 윤리의식의 요구와 국가적, 사회적인 의견수렴과 제도적 규범이 요구되고 있다. 향후 Human ART program은 단순한 불임증의 치료수단으로서 뿐만 아니라 생명공학적 기술과 접목되어 21세기의 의학의 주류가 될 세포이식 및 유전자 치료기술 연구를 위한 핵심적인 기반기술이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. American Fertility Society. Minimal statement on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 41: 13.
 2. Gerrity M. Quality control and laboratory monitoring. In: *In vitro fertilization and embryo transfer; A manual of basic techniques* (DP Wolf, ed; BD Bavister, M Gerrity, GS Kopf). New York, Plenum Press. pp. 7-24, 1988.
 3. Standards for Human in vitro fertilization laboratories. Marybeth Gerrity, Senior author, Prepared by the Reproductive biology special interest group and the American Fertility Society. 1991.
 4. Boone WR, Johnson JE, Locke AJ, Crane MM, Price TM. Control of air quality in an assisted reproductive technology laboratory. *Fertil Steril* 1999; 71: 150-4.
 5. Morimoto Y, Hayashi E, Ohno T, Kawata A, Horikoshi Y, Kan H. Quality control of human IVF/ICSI program using endotoxin measurement and sperm survival test. *Hum Cell* 1997; 10: 271-6.
 6. van den Bergh M, Baszo I, Biramane J, Bertand E, et al. Quality control in IVF with mouse bioassay: a four year experience. *J Assist Reprod Genet* 1996; 9: 733-8.
-