

난소예비력 저하로 인한 난임의 한의 치료에 관한 문헌적 고찰

동국대학교 한의과대학 산부인과학교실
김동일

ABSTRACT

A Literature Study on Korean Medicine Treatment of Infertility due to Diminished Ovarian Reserve

Dong-Il Kim

Dept. of Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine, Dong-Guk University

Objectives: Since the importance of Korean Medicine (KM) treatment for Poor Ovarian Response (POR) is high, we intend to present appropriate treatment standards and methods by analyzing information on KM knowledge presented in related research papers and literature.

Methods: First, research papers dealing with Diminished Ovarian Reserve (DOR) and POR are analyzed. In addition, we analyze and refer to research papers on Premature Ovarian Failure and Premature Menopause, which are closely related to DOR.

Results: It is considered that the application of KM treatment alone for DOR should be based on the age that best reflects the ovarian reserve rather than the value of the ovarian reserve-related index centered on Anti-Müllerian Hormone (AMH). Accordingly, as a DOR woman under the age of 38, if normal sexual intercourse is achieved and the spouse factor is excluded, KM treatment, focusing on herbal medicine and acupuncture, can be applied.

Conclusions: Korean Medicine treatment for infertility caused by decreased ovarian reserve is expected to be effective. However, research on specific treatments and targets will have to be added.

Key Words: Diminished Ovarian Reserve (DOR), Poor Ovarian Response (POR), infertility, Korean Medicine

“본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의
한약혁신기술개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HF21C0028).”

I. 서 론

한국은 현재 세계에서 가장 심각한 저출산 국가이며, 만혼의 증가로 인해 연령 증가와 관련된 가임력 저하의 관리가 중요한 임상적 과제가 되고 있다. 난소에 비례는 잔존한 난모세포(Oocyte)의 양과 질을 포괄하는 난소의 기능적 능력(Functional Capability)이다¹⁾. 난소에 비례 저하(Diminished Ovarian Reserve, DOR)는 생식기의 여성이 규칙적인 월경을 하면서 건강한 여성에 비해 가임력이 줄어들거나 난소 자극에 대한 반응성이 저하되는 것이다^{1,2)}. 또한 미국의 국립 보조 생식 기술 감시 체계(The National Assisted Reproductive Technology Surveillance System, NASS)에서는 난소의 용적(Ovarian Volume)이 선천적, 의학적, 수술적 및 기타 요인에 의해 감소된 것과 연령이 40세 이상인 것을 난소에 비례 저하의 정의에 포함시켰다³⁾. 여성의 연령 증가에 따른 DOR은 난임과 유산의 중요한 원인이다.

한편 난소반응성저하(Poor Ovarian Response, POR)에 대한 확립된 정의는 없지만, 유럽 인간 생식 및 발생 학회(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)에서 보고한 볼로냐 기준(Bologna Criteria)은 •40세 이상의 연령 또는 휴지기 난포 감소와 관련된 모든 조건, •낮은 동난포수(Antral Follicle Count, AFC) 또는 항뮐러관호르몬(Anti-müllerian Hormone, AMH), •이전의 불량한 난소 반응, 즉 기존의 생식샘자극호르몬 자극 후 불량한 반응으로 보조생식술 치료 주기가 취소된 병력이 있거나 4개 미만의 난모세포가 채취된 경우 등이다. 이 기준 3종 중 2종 이

상이 해당할 때 POR로 정의하였다²⁾. 임상적으로 40세 이상, 관련 지표 수치가 AFC<5 or AMH<1.1 ng/mL, FSH>10 IU/L on cycle day 2 to 4일 때, 선행 체외수정(in vitro fertilization, IVF) 주기에서 배란 유도에서 3개 이하의 난모세포 채취가 이루어진 경우에는 POR로 간주할 수 있다⁴⁾. 따라서 POR은 포괄적으로 DOR에 포함될 수 있으며, 보조생식술 과정에서 직면하는 DOR의 임상적 표현 양상이라 할 수 있다.

DOR 및 POR은 근본적으로腎虛가 바탕을 이루며, 동반되거나 선행되었던 질환에 따라 瘀血과 濕痰 및 濕熱과 같은 다양한 病機가 관여될 수 있다. DOR의 병인·병기에 대해 LI Xiaotong 등⁵⁾은 腎精虧虛가 병기의 근본이 되며, 衝任脈의 기능 실조가 관여되는 것으로 인식하고 있다. 특히 연령 증가에 따른 자연적인 DOR은 생리적 과정으로 간주하고 이러한 補腎을 위주로 한 치료를 적용할 수 있다. 그러나 부인과 질환이나 자가면역 요인, 의원성 요인 등에 의한 경우 혹은 이들의 복합으로 인한 경우에는 補腎 위주의 치료적 접근만으로는 임상적 대응에 한계가 있을 수 있다. 현재 DOR의 치료법에 대한 서양의학과 한 의학계의 연구와 관련 지식의 확산은 부족한 실정이다.

한의 의료기관마다 차이가 있겠지만 대체로 내원하는 난임 환자들의 연령이 증가함에 따라 DOR의 범주에 포함되는 환자의 비중도 급격히 커지고 있다. 이에 DOR과 연관된 난임 환자들에 대한 임상적 대처를 위해 일차적으로 DOR과 POR을 다룬 연구 논문을 분석하였으며, 아울러 DOR과 관련성이 깊은 조기난소

부전(Premature Ovarian Failure)과 조기 폐경(Premature Menopause)에 대한 연구 논문을 참고하였다. 이러한 고찰 통해 얻은 DOR과 관련 난임 치료에 대한 지견을 이 논문을 통해 발표하고자 한다.

II. 본 론

1. 난소예비력 저하의 원인

난소예비력저하(Diminished Ovarian Reserve, DOR)의 원인에 대해서는 연령 증가, 질환, 면역기능, 유전, 환경, 정신적 스트레스 및 감염인자 등이 고려되고 있다^{6,7)}. 또한 DOR의 병리는 복합적인 것으로 보이며, 이들 개별 병리 요인들의 상호작용은 DOR의 정도와 진행 속도에 영향을 미칠 것으로 추정할 수 있다.

1) 연령 증가

연령 증가는 여성의 임신 능력을 저하하는 가장 강력하고 본질적인 원인이다. 이에 따라 연령 증가를 DOR의 기본개념으로 설명하고 있으며, 보조생식술 적용 상황에서는 DOR을 배란유도반응성 저하(Poor Ovarian Response, POR)로 표현하는 것으로 인식할 수 있다. 평균적으로 여성의 가임 능력은 25세에 정점을 찍은 후 감소하기 시작한다. 처음에는 27세까지 천천히 감소하다가 35세까지 더 빨리 감소한다. 35세 이후에는 감소가 점진적으로 가파르게 된다⁸⁾. 이러한 임신 능력의 감소는 다인자적일 것이지만 연령 증가는 가장 중요한 원인으로 볼 수 있다. 여성은 고정된 수의 난모세포를 가지고 태어나므로 나이가 들수록 그 수가 감소하며, 또한 연령 증가에 따라 감수분열 과정에서의 오류가 더 자주 발생하

기 때문에 난자의 질도 저하된다⁹⁾.

또한 DOR로 인한 난임은 내분비학적 불균형으로 인해 발생할 수 있다. 35세 이하 여성의 난포자극호르몬(FSH)의 증가와 동난포수(Antral Follicle Count, AFC)의 감소는 임신율을 <5%로 낮추고, 유산율을 >75%로 증가시킬 수 있다¹⁰⁾.

2) 부인과 질환과 난소예비력 저하

(1) 자궁내막증

난소에 발생한 자궁내막증(자궁내막종)은 난소예비력을 구성하는 원시 난포의 집적량(pool)을 유지하는 표면 난소 피질과 인접하여 형성되어 발달할 수 있다. 자궁내막증 병변의 발달과 관련하여 주변 난소조직에 현저한 염증을 유발할 수 있으며, 휴면 난포의 저장고로서의 난소 피질의 기능은 병세의 진전에 의해 영향을 받을 수 있다. 자궁내막증이 있는 난소는 반대쪽의 건강한 난소 또는 자궁내막증 병소가 없는 다른 양성 난소 낭종에 비해 감소된 난포 밀도를 보였다. 또한 자궁내막증이 있는 난소는 상당한 정도의 섬유증이 형성된 것으로 나타났다. 이것은 피질에서의 난포 밀도 감소와 관련된 소견이며, 이러한 결과는 자궁내막증의 발달로 인한 정상적인 피질 구조의 염증 및 변형이 난포 저장고로서의 인접한 난소 피질의 생리적 기능에 영향을 미칠 수 있음을 뒷받침한다. 아울러 가속화된 난포 동원과 동시에 초기 난포의 폐쇄증(atresia of early follicles) 증가가 반대쪽의 온전한 난소에 비해 자궁내막증이 있는 난소에서 유래한 난소 피질에서 발견되었다. 이러한 결과는 자궁내막증의 발달과 함께 난소예비력의 '소진(burn-out)'이 자궁내막증이 있는 여성의 생식력 감소의 원인이 될 수 있음

을 나타낸다¹¹⁾.

또한 자궁내막증 조직으로 이루어진 낭종은 단백질분해효소, 염증매개체, 활성산소종(Reactive Oxygen Species, ROS) 등과 같은 세포 손상 매개 인자를 많이 함유하고 있으며, 정상적인 난포 형성과정에서 철 파괴가 일어나 이로 인해 난모세포가 분해된다. 난소 피질과 난모세포의 세포자멸사가 일어나 초기 난포의 피사를 유발하고 결과적으로 난포 밀도의 감소를 유발할 수 있다¹²⁾. 또한 높은 수준의 ROS는 난소의 혈관신생을 억제하고, 난소 간질의 미세혈관 손상을 유발한다¹²⁾.

이처럼 자궁내막증 혹은 자궁내막종은 그 자체로도 난소에 대한 독성 효과로 난소예비력을 감소시키지만 내막종 절제에 의한 수술적 손상으로 감소가 유발될 수 있다. 내막종 절제에 의한 감소는 큰 크기(5 cm or 7 cm), 고병기(stage IV), 양측성, 수술 후 6개월 경과 시 등의 요인에서 심하게 발생한다는 연구가 있었으며¹³⁾, 자궁내막종 수술은 단기적으로 혈청 항물리관호르몬(Anti-Müllerian Hormone, AMH) 농도를 40% 정도 감소시킨다¹⁴⁾. 특히 수술 전 AMH 농도는 수술 후 난소예비력 저하와 관련이 깊다¹⁵⁾. 자궁내막종에 대한 복강경 수술을 통한 내막종 절제 후의 난소예비력을 예측할 수 있는 인자로는 언급한 바와 같이 수술 전 AMH 농도와 양측성 내막종 절제가 가장 주된 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 그 외에 연령, 내막종을 절제한 조직에서 정상 난소조직이 분포하는지 여부가 관련된다¹⁶⁾.

다만 자궁내막종 수술에 의한 DOR 환자와 수술 없이 발생한 DOR 환자 간의 체외수정(IVF)의 임신 결과 차이는 확인

할 수 없었다¹⁷⁾. 또한 자궁내막증 수술 후 AMH는 일시적으로 감소하나 12개월 후 회복된다는 견해도 있었다. AMH 감소는 양측 난소를 모두 수술한 경우에 더 현저하였으나 회복 추세는 양측 수술과 단측 수술 모두 나타났다고 한다¹⁸⁾. 그런데 이러한 회복 추세가 정상적인 가임력을 어느 정도 담보하는지, 그리고 환자의 고연령, 내막종의 양측성, 큰 크기, 수술 전 낮은 AMH, 절제조직에서 정상조직이 발견된 경우 등에서도 임상적으로 유의미한 가임력을 발현할 정도로 나타나는지를 규명한 연구는 확인할 수 없었다.

한편 관련 정보가 충분하지 않으나 자궁내막종 수술뿐만 아니라 복강 내 자궁내막종에 대한 치료 후에도 난소예비력이 저하된다고 한다¹⁹⁾. 또한 DOR과 보조생식술 결과와의 상관성은 이미 잘 알려져 있는데, 자궁내막종 절제 수술이 IVF 결과를 개선하지는 않는다는 연구²⁰⁾도 있다. 한편 DOR을 유발한 병인과 보조생식술에 의한 임상 결과 차이는 확인할 수 없었으나 연령과 관련해서는 젊은 DOR 여성들이 보조생식술에 더욱 유리한 결과를 얻을 것으로 인식하고 있다²¹⁾. 실제로 난소예비력이 저하된 난임 환자에 대한 개별 증례 연구에서도 한의 치료로 관련 지표가 개선되거나 임신에 성공한 사례들은 대체로 38세 미만의 젊은 연령층의 환자들이었다^{22,23)}.

(2) 자궁근종과 자궁샘근증

자궁근종과 자궁샘근증의 난소예비력에 대한 직접적인 영향은 없을 것으로 보이지만 정확하게 연관성을 판단한 연구를 찾기는 어렵다. 다만 이들 질환과 관련된 의학적 치료가 난소예비력에 미치

는 영향들은 검토되었다. 우선 자궁근종 절제술은 AMH로 평가된 난소예비력에 변화를 유발하지 않았다²⁴⁾. 그러나 자궁근종에 대한 색전술 시술은 AFC, AMH, 인히빈 B(Inhibin B, INHB), 에스트라디올(Estradiol, E₂) 및 FSH로 평가된 난소예비력을 저하시켰다²⁵⁾. 자궁근종과 자궁섬근증에 대한 HIFU(High-Intensity Focused Ultrasound) 시술은 AMH로 평가된 난소예비력을 저하시키지 않았다²⁶⁾.

(3) 기타 질환

다낭성난소증후군 환자들은 AMH와 AFC가 정상적인 난소주기를 가진 여성들에 비해 급격히 저하된다²⁷⁾. 만성골반염증성 질환은 혈청 AMH로 측정된 난소예비력을 저하시켰다²⁸⁾. 난소낭종의 경우 10 cm 이상의 낭종이 절제된 경우에는 난소 용적의 유의한 감소를 보였으나 10 cm 미만의 난소낭종 제거술에서는 난소 용적의 유의한 감소가 없었다고 한다²⁹⁾.

(4) 정신적 스트레스와 작업환경

DOR과 만성적인 스트레스와의 관련성이 고려될 수 있다. 많은 임상연구에서 급격한 난포의 감퇴와 정신적 장애와의 관련성을 제시하였다³⁰⁾. 높은 수준의 일상적 스트레스에 노출되는 여성은 더 높은 혈청 FSH level과 더 낮은 황체형성호르몬(LH) 및 E₂ level을 나타내며, 더 높은 무배란율을 보인다³¹⁾. 또한 난임 여성에 대한 연구에서 정상적인 난소예비력을 가진 사람들은 만성적인 스트레스에 노출되는 비율이 27%였으나 난소예비력이 저하된 경우에는 그 비율이 56%에 이르렀다³²⁾. 그런데 잔여 난포집적량(follicular pool)의 감소를 나타내는 직접적인 증거는 오로지 난소를 절제한 다 음 전체 난포 수를 평가하는 방법밖에 없

다. 따라서 실제적인 연구는 동물실험에 의존해야 하는 한계가 있다. 만성적인 예측 불가 스트레스(Chronic unpredictable stress, CUS)를 8주간 부여한 동물 실험 연구³³⁾에 따르면, 임상연구 결과와 같이 FSH level의 상승과 LH 및 E₂ 수치가 감소하는 양상의 변화가 나타났으며, Testosterone(T)과 AMH의 수치 역시 저하되었다. AMH와 T는 모두 DOR 환자에서 감소하는 소견을 보인다³⁴⁾.

무거운 물건을 운반하거나 야간 근무와 같은 직업 환경은 난소예비력저하와 관련이 있을 수 있다. 또한 이러한 부정적 영향은 과체중 및 비만 여성, 37세 이상 여성에게 더 영향을 미친다³⁵⁾.

(5) 유 전

DOR은 유전과 관련될 수 있다. 난임 환자 중 정상적인 난소예비력을 가진 여성들은 조기폐경의 가족력을 가진 비율이 12%였으나 난소예비력이 저하된 여성들은 그 비율이 35%에 이르렀다³²⁾. 체계적 문헌고찰 연구⁶⁾에 따르면, 21종의 관련 논문을 검토한 결과, Forkhead box protein L2(Foxl2), Growth Differentiation Factor 9(GDF9), Bone morphogenetic protein 15(BMP 15), AIRE(Autoimmune regulator), Wnt Family Member 4(Wnt4) 및 G Protein-Coupled Receptor 3(GPR3)을 포함하여 6개의 후보 유전자가 마우스에서 발견되었다. 염색체 전위에 대한 2건의 사례 보고도 확인되었다. 병리학적 DOR의 병인은 다인자일 가능성이 높지만 원인이 명확하지 않은 특발성 요인(idiopathic cause)에 기인한 많은 경우에 유전적 요소가 관여되어 있을 수 있다고 하였다. 또한 유전자 돌연변이, 다형성(Polymorphism) 및 후성유전학(epigenetics)

이 병리학적 DOR에 미치는 영향을 밝히기 위해서는 더 큰 연구가 필요하다고 하였다.

(6) 항암치료

항암화학요법은 난소예비력 관련 지표인 초기 난포기의 호르몬들(FSH, E₂, 인히빈 B, AMH)과 난소초음파평가 척도(난소 용적, AFC)를 다변수 선형 회귀 분석(multivariable linear regression) 하였을 때 약물의 용량 의존적으로 감소시켰다³⁶⁾.

(7) 환경인자

DOR은 환경적 요인에 의해 발생할 수 있다. 환경요인과 관련된 인자로는 음식 섭취 과정에서 노출될 수 있는 식품 포장 및 화장품 등에 포함된 비스페놀A와 같은 화학물질이 포함된다³⁷⁾.

2. 난소예비력의 평가

잠재적인 생식능력을 반영하는 난소예비력은 근래 AMH를 이용하여 평가하는 추세이며³⁸⁾, 혈액검사를 통한 FSH와 E₂, 질식초음파검사(Transvaginal Ultrasonography)를 통한 AFC와 난소 용적 역시 관련 평가항목으로 활용한다³⁹⁾. 그런데 난소예비력은 다음의 두 가지 방법으로도 기본적인 평가를 할 수 있다. 첫째는 혈청 FSH의 수치이며, 둘째는 이것의 E₂와의 상대적인 비율이다. 이러한 검사 값들은 AFC와 통합하여 검토하면 더욱 정확하게 평가될 수 있다. 월경주기 제3일에 혈액검사가 이루어진다면 FSH 값이 10 mIU/mL 미만이면 E₂ 값이 75 pg/mL을 초과한다면 정상적인 것으로 간주한다⁸⁾.

이러한 난소예비력 검사 결과를 통해 가임력을 추정할 수 있으나 젊은 여성의 경우, 난소예비력 저하와 배란 유도에

대한 반응성이 나쁜 것이 난자의 질을 정확하게 반영하는 것은 아니다⁴⁰⁾. 연령이 증가한 여성이라도 난임 진단을 받지 않았다면 단순히 관련 척도의 저하만으로 가임력이 저하된 것으로 판단하기 어려운 점이 있다. 실제로 30~44세 난임 병력이 없는 여성 중 3개월 이하로 임신을 시도한 여성의 경우, 정상 난소예비력에 비해 감소된 난소예비력 지표가 생식능력의 감소와 상관성이 없었다⁴¹⁾.

3. 난소예비력 저하의 난임 및 반복 유산 등 임신 손실에 대한 영향

난소예비력은 난소에 남아 있는 난모세포의 수 또는 이의 양적 개념으로 정의한다. 난소예비력 또는 난모세포의 양(Oocyte number or quantity)은 수정된 난모세포가 생아 출산을 진행할 가능성과 관련된 난모세포의 질(Oocyte quality)과 다르다. 여아는 50만~100만 개의 난모세포를 갖고 출생한다. 난포 폐쇄와 배란으로 인해 시간이 지남에 따라 난모세포의 수가 서서히 감소하고 폐경이 뒤따른다. 난소예비력은 연령과 반비례하지만 동일한 연대기 여성 간에는 난소예비력에도 상당한 차이가 있다⁴²⁾.

이러한 난소예비력 감소 상태인 DOR이 난임 및 반복 유산에 미치는 영향을 살펴보기 위해서는 '난소예비력의 실제적 저하 상태를 현재 임상에서 활용하고 있는 검사법의 결과값이 전반적으로 정확하게 반영하고 있는가?' 그리고 '난소예비력 저하는 모든 연령층에 대해 난임이나 임신 손실을 유발하는가? 유발한다면 그 영향력은 절대적인가?' 이러한 문제들이 함께 검토되어야 할 것이다.

난소예비력의 평가는 생화학적 검사와

난소에 대한 초음파영상 검사라는 두 가지를 통해 이루어진다. 난소예비력의 생화학적 검사는 FSH, E₂ 또는 인히빈 B의 초기 난포기 측정, 난소주기와 일중 변화와 무관하게 시행할 수 있는 AMH의 측정 및 Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT) 등으로 세분할 수 있다. 난소예비력의 생화학적 측정은 난모세포 또는 난포집적량(follicular pool)을 직간접적으로 평가하기 위한 것이다.

AMH 수치는 초기 난포기의 호르몬 수치에 비해 난소예비력의 더 민감한 지표인 것으로 보인다. AMH는 FSH가 상승하기 전에 감소하는 경향이 있다⁴³⁾. 따라서 높은 FSH는 DOR에 대한 특징 지표이나 더 미묘한 것을 감지하지는 못한다. 난소예비력 감소에 대한 AMH 검사는 편리하며, 질식초음파 검사를 통해 얻어지는 다른 지표인 AFC와 상관성을 나타내며, 동등한 결과를 반영하는 것으로 나타났다⁴⁴⁾. 비록 시술자에 따른 편차가 발생할 수 있으나 숙련된 인력이 근무하는 의료기관에서 수행한다면 AFC는 AMH에 대한 합리적인 대안으로 사용될 수 있다⁴⁵⁾.

난소예비력은 나이가 들면서 저하되고 이에 따라 출산율도 감소한다. 따라서 난소예비력이 생식능력을 평가할 수 있을 것이라는 가정으로 이어졌고, 난소예비력 검사를 통해 가임력이 입증되지 않은 여성의 생식 가능성을 예측하고자 하였다. 그러나 지금까지의 연구에서는 이러한 상관성이 입증되지 않았다. 현재 생식 잠재력의 지표로서 난소예비력 지표의 가치를 평가하기 위해 많은 연구가 수행되었다. 전향적 코호트 연구에서 난소예비력의 지표는 수태가능성(Fecundability,

주어진 월경주기에 임신할 확률, 수정능력), 누적 임신 확률 또는 난임 발병률 등에 의해 측정된 생식 잠재력을 예측하는 인자로서 좋은 결과를 보이지 않았다. 임신 및 생식에 대한 아스피린의 영향을 규명하는 EAGER 임상시험(Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction)은 1회 이상의 임신 손실의 병력이 있는 18~40세 여성(N=1,202)을 등록하여 이루어졌는데, 이 연구 결과, 낮은 AMH 수치(<1 ng/mL)를 가진 여성은 정상 수치(1.0~3.5 ng/mL)를 가진 여성과 유사한 누적 임신을 보였다⁴⁶⁾. 난임의 과거력이나 위험 요인이 없는 30~44세 여성 750명을 포함하는 임신 기간 연구에서 AMH 수치가 낮거나(<0.7 ng/mL) FSH 수치가 높은(>10 IU/L) 여성은 정상 수치를 가진 여성과 비교하여 임신 시도 6주기 및 12주기 후에 유사한 누적 임신을 보였다⁴²⁾. 이러한 결과와 유사하게, 난소예비력의 관련 지표들은 약물을 사용하지 않은 정자 기증을 이용한 인공수정 치료 주기 후의 임신 가능성을 예측하지 않았다⁴⁷⁾.

또한 AMH 농도가 자연적으로 임신한 여성 집단(계획된 자연 임신으로 자연 출산을 한 87명의 여성)에서 태아를 임신하는 데 필요한 시간, 즉 유효 임신까지의 시간(effective time to pregnancy, eTTP)에 대한 영향을 검토한 연구가 있었다. eTTP는 설문지에 의해 후향적으로 평가되었고, AMH는 임신 첫 3개월부터 동결된 혈청 샘플에서 측정되었다. eTTP는 연령($r=-0.24$, $P=0.02$)과 상관관계가 있었지만 AMH($r=-0.10$) 및 체질량지수($r=0.05$)와는 상관관계가 없었다. 로지스틱 회귀 분석에서 AMH 수치

범위 설정이 1.0 ng/ml 또는 2.0 ng/ml로 선택되었는지 여부에 관계없이 3개월 또는 6개월 이내에 임신 확률에 영향을 미치는 유일한 변수는 연령이었다. 따라서 AMH 농도와 eTTP 사이에 상관관계가 없음을 시사하며, 따라서 임신 가능성을 예측하기 위한 목적으로 불임이 아닌 여성에서 AMH를 근거로 판단하는 것이 적절하지 않음을 시사한다. AMH는 정량적인 지표이지만 질적 지표가 아닌 난소예비력의 지표로서 여성의 임신 능력을 반영하지는 않는다⁴⁸⁾.

난소예비력 검사는 난임 여성의 생식 가능성(reproductive potential)을 예측할 수 있을까? 제한된 자료에 기초하여 분석한 결과, 난소예비력 검사의 결과는 난임 여성이 자연적인 임신을 예측하는 것에 연령 단독 항목보다 더 유용하지 않으며, Hunault 모델과 같이 이미 확립된 임신 예측 모델보다 임상적으로 의미 있는 개선점이 없는 것으로 보인다. Hunault 모델은 여성의 연령, 난임 기간, 이전 임신, 정액 분석 결과 및 의뢰 상태를 반영하여 이후 12개월 동안의 자연 수태 가능성에 따라 난임 환자를 치료 또는 자연임신에 대한 기대로 제시한다⁴⁹⁾.

두 개의 대규모 전향적 코호트 연구에서 특정 난소예비력 검사 지표(FSH 및 AFC)가 보조생식술 등의 도움 없이 이루어지는 임신의 가능성을 예측했지만 Hunault 모델 단독과 비교하여 환자 관리 방법을 실질적으로 변경하지는 못한 것으로 나타났다^{50,51)}.

난임 여성의 난소예비력 지표는 배란 유도 및 자궁 내 정자 주입 후의 치료 성공을 예측할 수 있을까? 경구제를 통한 배란유도(Ovarian Stimulation, OS) 및

자궁내정자주입술(Intrauterine Insemination, IUI)로 치료한 후 성공을 예측하기 위해 난소예비력 지표의 가치를 조사한 대부분의 연구⁵²⁻⁴⁾는 임상 결과에 대한 후향적 분석으로 이루어졌다. 이러한 연구의 결과는 결정적이지 않으며, 일부에서는 이러한 지표에 의해 파악된 DOR이 OS 및 IUI 후 임신 확률의 감소와 관련이 있고, 다른 일부에서는 관련이 없음을 보여주고 있다⁵²⁾. 또한 AMIGOS시험(the Assessment of Multiple Intrauterine Gestations from Ovarian Stimulation clinical trial)의 2차 분석에 따르면, 원인 불명 난임 여성 900명의 여성을 OS 및 IUI로 치료한 결과 AMH는 OS 및 IUI 후 임신을 예측하지 못하였다⁵⁵⁾. 따라서 추가적인 연구가 필요하지만 현재까지는 난소예비력의 지표가 OS 및 IUI 이후의 임신 성공 가능성을 예측하지 못한다는 것을 시사한다.

난소예비력 평가 지표는 임신 손실과 반복 유산을 예측할 수 있을까? 난소예비력 저하와 관련된 평가 지표 중 FSH와 AFC로 측정된 DOR은 젊은 연령층의 IVF 시술 환자의 임신 손실과 관련이 없었다⁵⁶⁾.

반복적 유산(Repeated Pregnancy Loss, RPL)은 원인에 대한 근거 기반의 평가를 진행하였을 때 최소 50%에서 설명이 되지 않기 때문에 환자와 의료인 모두에게 임상적인 난점이 된다. 임신 제1 삼분기 임상적 유산의 가장 흔한 원인은 배아의 염색체 불균형 또는 이수성이며, 이수성의 발생률은 연령 증가 및 난소예비력 저하에 따라 증가한다. 현재 어떤 전문 학회도 RPL 환자에서 난소예비력 검사를 권장하지는 않으나 일부 연구에

서는 유산 환자에서 더 높은 DOR 비율을 보여주고 있다⁵⁷⁾.

DOR과 RPL의 상관성에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타분석 연구⁵⁸⁾에 따르면, DOR과 RPL 사이에는 명백한 연관성이 확인되었다. 이들의 연구에는 6개의 난소예비력 평가 지표(AMH, AFC, FSH, LH, E₂ 및 FSH:LH 비율)에 대해 보고한 15건의 연구(n=3,082명의 여성)를 포함하였다. 낮은 AMH와 AFC를 기준으로 DOR을 판단할 때, RPL이 없는 여성에 비해 RPL이 있는 여성이 DOR 상태인 것으로 인식된다. 원인을 알 수 없는 RPL이 있는 여성은 낮은 AMH 기준으로 평가할 때, RPL의 원인이 알려진 여성에 비해 DOR과 더 높은 연관성을 보이는 것으로 나타났다. 그러므로 DOR과 RPL 사이에는 명백한 연관성이 있다. 낮은 AMH 및 AFC 수치는 더 높은 임신 손실의 가능성을 예측할 수 있지만 RPL이 있는 여성의 관리에서 이들의 예후 판단에 대한 가치를 평가하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다고 하였다.

코호트 연구를 통해 젊은 여성의 반복 유산과 난소예비력 저하의 상관성을 원인불명의 RPL 환자군과 원인이 규명된 RPL 환자군에서의 DOR의 유병률을 비교하여 분석한 논문⁵⁷⁾에 따르면, 반복 유산이 있는 264명의 환자(확인 가능한 원인이 있는 87명, 원인을 설명할 수 없는 177명)를 포함한 전향적 코호트 연구를 진행하였다. 그 결과, RPL의 원인이 확인된 환자군에 비해 원인불명의 RPL이 있는 환자군에서 더 높은 비율로 DOR이 있었다(48% 대 29%, $p=0.005$). 이러한 현상은 38세 이상 환자에 비해 38세 미만 환자에서 더 현저하였다(22%

대 12%, $p=0.04$). 이러한 점은 원인불명의 반복 유산 환자에 대한 난소예비력 평가를 시행하는 것을 고려하게 한다.

반복 유산과 관련이 있는 황체기 결함(Luteal phase defect, LPD)과 DOR의 관련성에 대한 연구⁵⁹⁾에서는 양자 간의 직접적인 상관성을 발견하지는 못하였다. 또한 연령, 인종, 이전 유산 및 이전 임신을 조정한 후의 분석에서도 DOR은 황체기출혈(luteal bleeding, LB)과 유의하게 연관되지 않았다. 낮은 초기 난포기 FSH 수치는 높은 초기 난포기 E₂ 수치(교차비 [OR] 1.59; 95% 신뢰구간 [CI] 1.26-2.01)와 마찬가지로 황체기 결함의 한 형태인 LB의 확률을 증가시켰다(교차비 [OR] 1.84; 95% 신뢰구간 [CI] 1.25-2.71). 나이를 보정한 후에도 DOR과 짧은 황체기 사이에는 유의한 연관성이 없었다. 다만 짧은 황체기의 위험은 인히빈 B가 증가함에 따라 감소했다(교차비 [OR] 0.61; 95% 신뢰구간 [CI] 0.45-0.81). DOR은 LPD와 관련이 없지만 초기 난포기의 호르몬 기능장애는 높은 연령층 여성의 LPD에 기여할 수 있음을 확인하였다.

4. 난소예비력 저하의 치료

DOR은 腎虛의 상태로 해석할 수 있기에 補腎을 근간으로 하는 치료법을 우선적으로 모색할 수 있으며, DOR이 난포세포의 자멸사와 관련이 있다는 연구⁶⁰⁾를 고려할 때, 항산화 작용을 가진 한약의 투여 가능성을 고려할 수 있다.

의과에서는 난소예비력 저하에 대한 대처방안으로서 Dehydroepiandrosterone (DHEA)를 투여한 연구⁶¹⁾가 있었으며, 이의 유의성을 확인하지 못한 체계적 문

헌고찰 연구⁶²⁾도 있었다. 또한 보조생식술 적용 시 반응성 저하에 대한 체계적 문헌고찰 연구⁶³⁾가 진행되었으며, 성장호르몬(Growth Hormone, GH)의 투여와 경피테스토스테론 투여(transdermal testosterone supplementation)가 배란 유도 반응 저하자(poor responder)에 대한 보조생식술의 임상적 임신율(clinical pregnancy rate, CPR)과 생아출생률(live birth rate, LBR)을 개선하는 것으로 나타났다. 그러나 이러한 근거가 소수의 연구에서 파생되었다는 사실을 인식하는 것이 중요하므로 현재의 근거를 통해 해당 치료법을 보조생식술 과정에서 일상적으로 사용하도록 권장하기에 불충분하며, 잘 설계된 연구에서 양질의 근거가 도출될 때까지 이러한 보조제들의 경험적 사용을 피해야 한다는 견해를 제시하기도 하였다.

1) 한약 치료

난소예비력이 저하된 108명의 대상자를 黃連阿膠湯加減方으로 제조된 坤泰膠囊(熟地黃, 黃連, 白芍藥, 黃芩, 阿膠, 茯苓) 투여군(n=55)과 DHEA 투여군(n=53)으로 무작위 배정한 다음 3개월간 투여한 임상연구⁶⁴⁾에서는 각 군 6명씩 중도 탈락하였고, 두 군 모두 AMH와 AFC가 유의하게 증가($p<0.05$)하였으며, 특히 곤태교양이 더 증가($p<0.05$)한 결과를 보고하였다. 또한 FSH와 FSH/LH 비율이 감소($p<0.05$) 하였으며, 특별한 부작용은 없었고, 후향적인 관찰 결과 두 군의 자연적 임신율은 각각 12%와 11%로 나타났다. 한편 추후 관찰기간 동안 두 군에서는 각각 16명과 20명이 체외수정과 배아이식(IVF-ET) 시술을 받았는데, 난자 채취 숫자는 곤태교양 투여군(5.1 ± 1.8)과 DHEA 투여군(4.2 ± 1.9)에서 유의한 차이

가 없었으며, 임상적 임신율은 각각 38%와 22%로 나타났다.

DOR 환자의 치료 후 AMH 변화를 관찰한 국내 후향적 연구²²⁾에서는 2개월 동안 한의 치료를 받았으며, 치료 전후에 혈청 AMH 검사를 받은 DOR 환자의 후향적 차트 검토를 수행하였다. 총 22명의 DOR 환자가 연구에 포함되었는데, 모든 환자에서 치료 전후의 AMH 수치에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 한의 치료의 DOR에 대한 효과에 연령에 따른 차이가 있는지 확인하기 위해 연구대상자들을 두 연령 그룹(<38세(n=12) 및 ≥ 38 세(n=10))으로 나누었을 때 38세 미만 그룹에서 치료 전후의 유의한 AMH 수치 변화가 관찰되었다($p<0.05$). 이러한 결과는 DOR이 있는 38세 미만 환자에게 한약 치료를 중심으로 한 한의 치료가 효과적인 치료 방안이 될 수 있음을 시사하는 것으로 잠정 해석할 수 있다.

補宮四物湯을 투여한 국내 증례 연구²³⁾에 따르면, AMH가 극히 저하된(AMH 0.12 ng/ml 이하, FSH 26.5 mIU/ml) 34세의 난임 여성에 대해 2개월간의 투약으로 임신과 출산에 성공하였다. 보궁사물탕의 구성 약물과 각각의 일일 용량은 熟地黃 10 g, 當歸 川芎 白芍藥 각 8 g, 菟絲子 桑寄生 女貞子 각 16 g, 杜沖 肉蓯蓉 12 g, 續斷 8 g, 龍骨 牡蠣粉 각 4 g 이었다.

연령 증가는 DOR의 근본적이고 가장 강력한 인자이므로 이 문제는 자궁근종이나 자궁샘근육증과 같은 구조적 질환이 동반되는 연령층에서 더 흔하게 된다. 특히 30대 후반 이후의 연령층에서는 난임을 유발하거나 관련성이 있는 다양한 부인학적 질환을 앓을 수 있어서 DOR 환자의

난임과 함께 이들 질환에 의한 증상을 고려한 종합적인 임상 접근이 필요한 경우가 많다. 관련 병태로서 가장 흔한 것이 자궁근종이라 할 수 있는데, 자궁근종은 안드로겐을 에스트라디올로 전환시키는 아로마타제 수치가 높아 에스트라디올과 프로게스테론의 불균형을 초래하여 배아 착상에 유해하고 유산에 기여하는 것으로 보고되었다. 이러한 임신과 관련된 부정적인 경향은 점막하근종에서 현저하다⁶⁵⁾.

Benqi 등⁶⁶⁾은 난소예비력 저하와 다발성 자궁근종을 가진 43세 여성의 성공적인 임신 사례를 보고하고 있다. 이 환자는 월경주기가 24~42일 사이로 불규칙하였으며, 장막 하와 근층 내에 다발성 근종이 있었고, AMH 수치는 <3 pmol/L(상관 연령에 대한 <25% 백분위 수 이내)였다. 또한 E₂ 수치는 913 pmol/L(정상 범위 <320 pmol/L)였고, Progesterone (P) 수치는 <0.5 nmol/L(정상 범위 0.3~4.0 nmol/L)였다. 따라서 ESHRE criteria에 따르면 DOR로 추정되었다. 사용된 처방은 熟地黄·當歸·菟絲子·桑椹子·枸杞子·巴戟天·丹蔘·白芍藥·夏枯草·莢朮로 구성되었다. 첫 달 치료를 마친 다음 배란 1주 후에 호르몬 검사를 시행한 결과, P는 10.9 nmol/L, LH는 0.8 IU/L(정상 범위 2.0~12 nmol/L), FSH는 2.0 IU/L(정상 범위 1.5~10 IU/L), E₂는 184 pmol/L(정상 범위 125~1300 pmol/L)이었다. 치료 12주 후, 환자의 월경주기는 30일에서 35일 사이의 규칙적인 양상으로 회복되었다. 치료 13주 차부터는 何首烏, 續斷, 杜沖을 가미하여 배아의 착상을 돕도록 하였다. 복약 4개월 후에는 消積의 효능이 있는 아출과 하고초를 제외한 처방을 투여하였다. 복약 6개월 후 자연임신 하

였고, 40주에 제왕절개 분만으로 3.3 kg의 여아를 출산하였다.

2) 침구 치료 및 경혈 자극치료

DOR에 대한 침 치료와 관련하여 Li Xiaotong 등⁵⁾은 월경 생리와 관련된 한의 고전기록과 경혈의 특성 및 현대 생식 내분비 이론을 통합하여 월경주기에 따라 치료할 것을 제안하고 있다. 이에 따르면 첫째, 月經期에는 百會(GV20)·三陰交(SP6)·地機(SP8)·太溪(KI3)·十七椎를, 둘째, 經後期에는 百會(GV20)·中脘(CV12)·氣海(CV6)·關元(CV4)·天樞(ST25)·血海(SP10)·歸來(ST29)·太溪(KI3)를, 셋째, 經間期에는 百會(GV20)·關元(CV4)·大赫(KI12)·卵巢·腎俞(BL23)·次髎(BL32)·復溜(KI7)·太衝(LR3)을, 넷째, 經前期에는 天樞(ST25)·中脘(CV12)·大赫(KI12)·復溜(KI7)의 자침과 關元(CV4)·氣海(CV6)·足三里(ST36)에는 溫鍼을 시술하였다.

46명의 난소예비력이 저하된 난임 환자에 대한 전향적 관찰연구 결과에 따르면, 총 40명의 환자가 연구를 종료하였다. 침 치료 처방 ① (百會(GV20)·神庭(GV24)·關元(CV4) 및 양측 本神(GB13)·盲俞(KI16)·大赫(KI12)·卵巢·足三里(ST36)·三陰交(SP6)·太溪(KI3)·太衝(LR3)穴)과 침 치료 처방 ② (양측 腎俞(BL23)·次髎(BL32)穴)로 구성된 침 치료 처방 조합을 교대로 매주 3회씩 총 36회 시술하는 것을 1 치료 일정으로 하고, 3개월간 총 3개 치료 일정 동안 시술한 후 치료 전후와 비교한 결과 FSH, FSH/LH 비율이 감소하였으며, E₂와 AFC가 증가하였다($p < 0.05$). 또한 환자의 자각증상에 대한 점수 역시 현저히 개선되었다($p < 0.05$). 아울러 40명 중 6명이 임

신하여 임신율은 15%였고, 부작용 사례는 보고되지 않았다⁶⁷⁾.

21명의 난소예비력 저하 환자에 대해 中髫(BL33) 및 天樞(ST25), 子宮(EX-CA1) 및 關元(CV4)에 교대로 20분간 전침을 적용한 전향적 관찰연구에 따르면, 일차평가척도인 평균 FSH 기저치가 19.33 ± 9.47 mIU/mL에서 12주간의 치료 적용 후와 24주 후에 각각 10.58 ± 6.34 mIU/mL와 11.25 ± 6.68 mIU/mL로 저하되었다. 따라서 각 시기의 감소치는 각각 -8.75 ± 11.13 mIU/mL와 -8.08 ± 9.56 mIU/mL로 나타났다. 또한 이차평가척도인 평균 E₂와 LH 수치, FSH/LH 비율, 주관적인 과민성과 우울에 대한 4점 평가척도 역시 개선된 결과를 보였다. 아울러 30%의 대상자들이 월경량이 증가한 것으로 자각하였다. 결론적으로 전침은 생식호르몬 수치를 조절할 수 있으며, 그 효과는 심각한 부작용 없이 치료 후 최소 12주 동안 지속되는 것으로 보인다 하겠다. 그러므로 전침은 생식 관련 호르몬 조절 효과가 있고, DOR 환자의 난소예비력을 향상시킬 수 있지만, 추가 연구가 필요하다는 결론을 제시하였다⁶⁸⁾. 또한 침 치료가 DOR에 유효한 지 확인하기 위한 체계적 문헌고찰의 연구계획 논문⁶⁹⁾이 발표되었으나 아직 관련 결과를 찾기는 어려웠다.

灸法의 난소예비력 개선 효과에 대한 임상 연구 결과는 많지 않았다. Liang⁷⁰⁾은 신허간울형(腎虛肝鬱型) 난소예비력 저하 난임 여성에 關元(CV4), 子宮(EX-CA1), 三陰交(SP6), 湧泉(KI1)에 뜬치료를 시행하였다. 또한 Lee⁷¹⁾는 신양허형 난소예비력 저하 난임 여성에 關元(CV4), 子宮(EX-CA1), 腎俞(BL23), 三陰交(SP6)에 뜬치료를 시행했다.

난소기능 개선 효과는 안드로겐의 조절 효과에 의한다는 동물 실험연구⁷²⁾에 따르면, 난소예비력 저하 발생 이전과 발생 초기 단계에서 Sprague-Dawley rat에 대한 腎俞穴(BL23)과 關元穴(CV4) 뜬 중재는 안드로겐의 androgen receptor (AR) 매개 안정 평형의 조절을 통해 난소기능을 개선할 수 있음을 확인하였으며, DOR의 질병 전 중재와 조기 질병 중재에 대한 뜬 중재의 효과와 기전은 다른 것으로 보았다. 다만 적절한 치료 기간과 시간-효과 관계는 추가 연구가 필요하다고 하였다.

구법의 난소예비력 개선 및 저하 예방 효과와 관련된 다른 실험연구⁷³⁾에 따르면, 사전에 적용된 구법은 Tripterygium Glycosides(TGs, 뇌공등 추출물)에 의해 유도된 쥐의 DOR을 예방할 수 있었다. 예방 효과는 AMH, FSH, E₂로, gonadotropin-releasing hormone(GnRH) 및 gonadotropin releasing hormone receptor(GnRH-R), 시상하부의 messenger RNA, (mRNA) Expression 등으로 평가하였다. 구법의 항염활성을 이용한 난소예비력 저하 개선 실험연구⁷⁴⁾에 따르면, TGs 현탁액의 위 내 투여로 예비력 저하를 유도한 후에 뜬 또는 호르몬대체요법(Hormone replacement therapy, HRT)을 적용한 후 비교하였다. 그 결과 구법은 난소 조직 손상을 억제하면서 발정주기, FSH, E₂ 및 AMH 수치를 개선하였다. 또한 구법 치료 후 말초혈액의 항염증성 사이토카인 Interleukin 10(IL-10)이 상향조절되었고, 염증 유발인자 tumor necrosis factor- α (TNF- α)가 감소하였다. 구법의 DOR 개선의 작용기전은 nuclear factor erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1(Nrf2/HO-1)

신호 전달경로를 상향 조절하여 NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3(NLRP3) 활성화를 억제하는 뜸의 항염증 효과에 기인할 수 있다고 하였다.

또한 체외수정과 배아 이식 시 경혈에 2 Hz의 자극을 부여하는 경피경혈신경자극치료기(Han's acupoint nerve stimulator, HANS)를 적용한 연구 결과⁷⁵⁾에 따르면, 총 240명의 환자를 무작위로 경피경혈신경자극 치료군(關元(CV4)·中樞(CV3)·三陰交(SP6)·子宮(EX-CA1)·天樞(ST25)·腎俞(BL23)·腰陽關(GV3)·命門(GV4)에 적용), 위약군, 인공 자궁내막주기 치료군, 대조군으로 나누었다. 치료 후 채취된 난모세포의 수와 이식된 배아의 평균 수는 대조군 및 위약군보다 경피경혈신경자극 치료군 및 인공 자궁내막주기 치료군에서 더 높았다. 경피경혈신경자극 치료군의 임상적 임신율은 다른 세 그룹에서 얻은 결과보다 현저히 높았다. 따라서 경피경혈신경자극 치료는 시험관 수정 및 배아 이식 주기 동안 난소예비력이 감소한 환자의 임상적 임신율을 개선할 수 있다고 하였다.

3) 한의 치료 기간

DOR 환자의 적절한 한의 치료 기간에 대한 정확한 판단은 현재 얻어진 자료로 확정할 수 없었다. 임상 현장에서는 DOR 환자에 대한 치료 기간을 설정할 때 환자의 연령, 평가된 난소예비력 관련 지표의 값, 보조생식술로의 이행 여부, 선행치료 경험, 환자와 배우자의 치료 의지 등 다양한 변수들이 고려되어야 할 것이다. 또한 수정능력을 가지는 상태가 유지될 수 있는 기간이 한정된 까닭에 환자는 물론 임상의 역시 한의 치료 도중에도 발생하게 되는 난소예비

력의 추가적인 저하 등으로 인한 염려가 생기게 된다.

모든 환자에 대한 확정적인 근거로 채용할 수 없으나 난임으로 진단되지 않은 DOR 환자에 대해 IVF를 6개월 지연하더라도 임신 결과에 영향을 미치지 않았다는 연구 결과⁷⁶⁾를 고려하여 통상적인 한의 난임 치료의 기본적인 적용 기간과 함께 이를 참고하여 6개월 이내의 치료 기간을 제안할 수 있다.

Ⅲ. 고 찰

난소예비력 저하(DOR)는 한의학 고전에서 정립하지 않은 현대적 질병 개념으로서 그 주된 증상은 난임 혹은 임신 손실로 발현되므로 無子 및 不孕, 墮胎 등의 병증과 연계할 수 있을 것이다. 또한 DOR에 대한 병인·병기와 관련하여 LI Xiaotong 등⁵⁾은 腎精虧虛가 病機의 근본이며, 衝任失調가 발병의 관건이라 하였다. 충임실조는 또한 肝의 氣血이 고르지 못한 것과 유관하므로 腎虛와 肝氣의 不調를 DOR의 주요 병기로 인식할 수 있다. 그러나 자궁내막종 수술이나 항암치료 등 다양한 요인이 관여되므로 실제 임상에서는 종합적인 고려가 필요하다. 따라서 補腎을 중심으로 補氣血, 活血行氣, 祛痰 등의 통합적 적용을 통해 난소예비력을 유지하거나 개선할 수 있어야 할 것이다(Fig. 1).

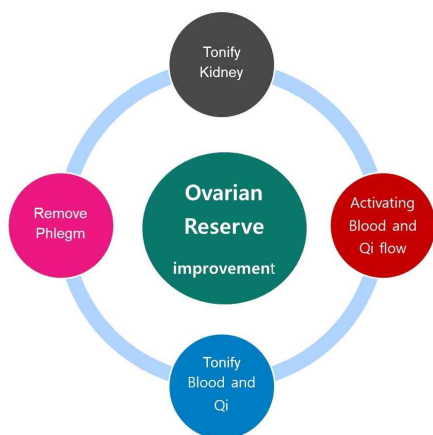


Fig. 1. Principles of Korean medicine treatment to improve ovarian reserve.

체계적 문헌고찰과 메타분석 연구⁷⁷⁾에 따르면, 補腎調肝의 치료법은 DOR 환자의 증상개선과 함께 치료 3개월 후에 측정된 AFC와 FSH 수치를 양약 치료 (estradiol valerate/estradiol cyproterone, combined estrogen and progesterone, estradiol valerate+progesterone 등의 투여를 통한 인공적 월경주기 발현)보다 더 유의하게 개선시켰다. 이러한 연구 결과는 DOR에 대한 기본적 인식에 부합하는 것으로 보인다.

DOR은 결국 수정능력의 종결과 폐경으로 귀결될 수 있으므로 환자의 연령과 치료 이력 및 희망 치료법, 잔존 예비력의 상태, 한의 치료의 적용 가능성과 한계점, 의과 치료의 적용 가능성과 예상 결과, 환자의 치료 의지 등을 종합하여 한의 단독치료 혹은 의과 치료 병행을 결정하도록 한다.

DOR에 대한 한의 단독치료 시 한의 치료에 대한 DOR 환자의 반응이 상대적으로 젊은 여성(38세 미만)에서 우수하였다는 연구 결과를 반영하여 연령을 가장 최우선적으로 고려하면서 정상적인

부부생활이 이루어지고 있는 대상을 선정하여야 한다. 관련 치료 기간은 통상적인 한의 난임 치료의 적용 기간인 3개월을 1개 주기로 하면서 2개 주기 6개월까지로 제안할 수 있을 것이다. 이러한 기간은 DOR 환자에게 IVF를 6개월 지연하더라도 임신 결과에 영향을 미치지 않았다는 연구⁷⁷⁾를 참고한 것이지만 다양한 유형과 연령대의 DOR 환자에게 일률적으로 적용하기는 곤란할 것이다.

한편 DOR의 의과 보조생식술과 병행하는 한의 치료의 경우, 보조생식술 환경에서의 임상적 문제로서 DOR 환자가 직면하는 배란 유도 반응성 저하에 대한 개선을 일차적인 목표로 설정하면서 착상 개선을 부수적으로 고려하여야 한다.

DOR 환자의 배란 유도 시 한의 치료를 병행할 수 있는데, 한의학 이론의 관점에서는 배란 유도를 위해 클로미펜 투여 주기를 반복하면 腎陰과 陰血을 소모시켜 생식 수명 주기에 부정적인 영향을 미친다⁷⁸⁾. Hullender Rubin 등⁷⁹⁾은 클로미펜 배란 유도에 실패한 환자에 대해 한의약 치료를 시행한 증례를 보고하고 있다. 이에 따르면, 난소주기에 따라 桃紅四物湯, 歸芍地黃湯合六味地黃湯, 排卵湯合柏子仁丸(柏子仁·丹蔘·當歸·赤芍藥·續斷·菟絲子·生地黃·紅花·釣鉤藤·合歡皮), 毓麟珠加味(黨蔘·白朮·茯苓·炙甘草·當歸·川芎·熟地黃·菟絲子·杜沖·鹿角膠·龜板·丹蔘·酸棗仁·砂仁) 등의 한약을 투여하면서 침(체침 및 이침) 치료를 시행하였다. 이를 통해 난소예비력 관련 척도의 개선을 확인하였다.

DOR에 대한 한의 치료 중 한약의 경우, 기존의 난임 치료 처방(毓麟珠·調經種玉湯加鹿茸 등), 조기 난소 부전 및 조

기폐경 치료 처방(勝金丹·大營煎合當歸補血湯·大營煎合二仙湯·六味地黃湯合當歸補血湯·黃連阿膠湯加減方·扶益地黃丸加味) 등^{80,81)}을 참고할 수 있다. 특히 부익지황환가미방을 투여한 증례⁸¹⁾는 한의 치료를 통한 배란주기 회복 후 과배란 유도 치료의 병행을 통해 IUI와 IVF 시행 없이 임신에 성공한 사례였다.

또한 IVF 시술 과정에서 배란 유도에 대한 난소의 반응성이 저하된 경우에 적용하는 침 치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰 연구⁸²⁾에서는 침 치료는 IVF 시술을 진행하는 POR 환자의 임상적 임신율(CPR), AMH, AFC, 채취 난자 수(the number of retrieved oocytes)를 개선하는 것으로 보인다고 하였다. 그러나 일반적인 치료법 대비 우월성에 대해서는 결론을 내리지 못했다.

국내에서는 IVF 시술 환자 중 난소 반응성이 저하된 여성의 난소예비력과 생식 관련 지표 개선에 대한 무작위배정 임상연구⁸³⁾가 있었다. 이 연구는 난소 반응성이 좋지 않은 여성의 난자 수율에 대한 상관성 분석에 따라 최적화된 침 치료(Ac) 시술 후의 IVF의 효과를 평가하기 위해 수행되었다. 난소 반응이 좋

지 않은 것으로 진단된 여성을 등록하고 무작위로 IVF 단독 적용군과 Ac+IVF 병용군(IVF 치료 전 16회의 침술)의 두 군으로 나누었다. 상관성 분석을 통해 고도 중심성 및 중간 중심성을 갖는 8개의 경혈(中極(CV3)·關元(CV4)·子宮(EX-CA1)·三陰交(SP6)·太溪(KI3)·血海(SP10)·足三里(ST36)·太衝(LR3))을 선택하였다. Ac+IVF 병용군의 참가자는 이들 경혈에 대해 2일(+1일) 간격으로 16회의 침술을 받았으며, 유침 시간은 30분이었고, 적외선 하복부 조사를 병행하였다(Fig. 2). IVF 단독 치료와 비교하여 이와 같은 Ac+IVF 병용 치료는 37세 이상의 여성과 1회 이상의 조절된 난소 과자극 주기를 적용한 여성에서 채취된 성숙 난모세포의 수를 유의하게 증가시켰다. 채취된 성숙 난모세포의 수와 연속적으로 조절된 난소 과자극 주기 사이의 음의 상관관계는 산모의 연령에 관계없이 Ac+IVF 병용군에서 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 배란 유도에 대한 난소 반응이 좋지 않고 37세 이상이거나 여러 IVF 주기를 경험하고 있는 여성에 대한 침 치료의 병용을 고려할 수 있음을 시사한다고 하였다.

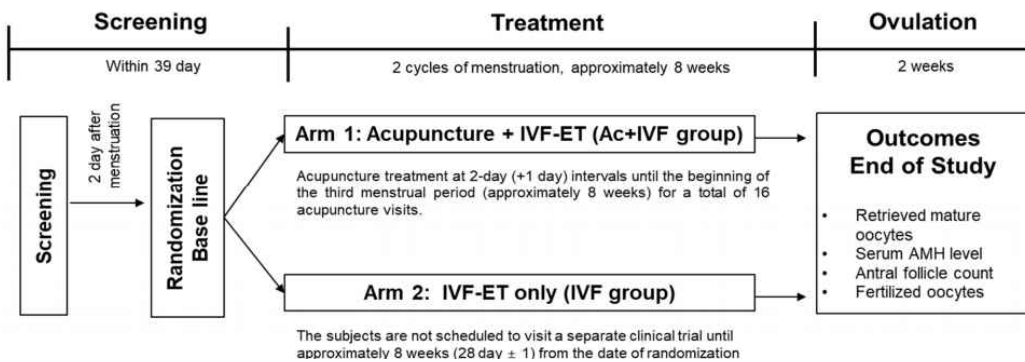


Fig. 2. Flowchart of Ac+IVF clinical trial- (Kim JH, et al. 2021)⁸³⁾.

*Ac : acupuncture therapy, †IVF : in vitro fertilization, ‡AMH : Anti-Müllerian hormone.

IV. 결 론

만혼 추세가 지속되고 있는 한국의 난임 진료 과정에서 난소예비력 저하(DOR)에 대한 임상적 중요성은 계속 증가하고 있다. DOR은 난임 및 반복 유산 등의 증상으로 발현되며, 보조생식술 과정에서는 배란 유도 반응성 저하, 반복적인 착상 실패 및 임신 손실 등을 야기할 수 있다. DOR과 직접 부합하는 한의학의 고전적 인식은 찾기 어려우나 기본적으로 腎虛, 衝任失調, 肝氣不調 등의 한의 병기로 해석할 수 있으며, 원인에 따라서는 瘀血과 濕痰 등의 관련 병기를 고려할 수 있다. 또한 증상과 병기의 유사성에 근거하여 난임, 조기 난소 부전 및 조기폐경 등의 한의 치료법을 참고하여 진료할 수 있다.

DOR에 관한 기존 연구들을 고려할 때, 한의 단독치료와 보조생식술 병행치료의 선택기준은 AMH를 중심으로 한 난소예비력 관련 지표의 수치보다는 난소예비력을 가장 잘 반영하는 연령에 근거하는 것이 바람직할 것으로 보인다. 이에 따라 38세 미만의 DOR 여성으로서 정상적인 부부생활이 이루어지고, 배우자 요인을 배제한 경우에는 한의 치료를 우선적으로 고려할 수 있을 것이다. 이러한 한의 치료는 한약(毓麟珠·調經種玉湯加鹿茸·大營煎 등)과 침 치료(關元(CV4)·子宮(EX-CA1)·中極(CV3)·歸來(ST29)·三陰交(SP6)·足三里(ST36)·腎俞(BL23)·次膠(BL32) 등)를 중심으로 진행하되, 원칙적으로 3개월을 1개 치료 주기로 설정하고, 난소예비력의 점진적 저하를 감안하여 2개 치료 주기(6개월) 이

내의 치료 기간을 적용하도록 하는 것을 제안한다.

38세 이상의 DOR 여성이나 DOR의 보조생식술 과정의 현상으로 간주할 수 있는 POR이나 반복적 착상 실패가 문제인 경우에는 보조생식술과의 병행치료를 우선 적용하도록 한다. 이때에는 배란 유도를 통해 난자채취와 수정 및 배아 이식이 진행될 예정인 경우와 냉동배아를 이식하는 경우를 구분하여 한의 치료를 적용하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

Received : Dec 27, 2021

Revised : Jan 17, 2022

Accepted : Feb 25, 2022

References

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2015;103(3):e9-17.
2. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. *Journal of assisted reproduction and Genetics*. 2015;32(12):1709-12.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. [cited September 2016]. Available from: URL: www.cdc.gov/art/reports/2014/fertility-clinic.html.

4. Ferraretti A.P, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna Criteria. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616-24.
5. Li X, Liu B, Fang Y. Theory and application regarding ‘stage by stage’ acupuncture for diminished ovarian reserve. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2016;36(8):887-90.
6. Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *Journal of assisted reproduction and Genetics*. 2014;31(8):935-46.
7. Jiang M, et al. Protective Effects and Possible Mechanisms of Actions of Bushen Cuyun Recipe on Diminished Ovarian Reserve Induced by Cyclophosphamide in Rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:1-7.
8. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins. 2005:122.
9. Morris ME. Evaluation and management of infertility in females of advancing age[cited feb 19, 2021]. Available from:URL: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-infertility-in-females-of-advancing-age/print?search=ovarian%20reserve&source=search__result&selectedTitle=2~60&usage__type=default&display__rank=2.
10. Hullender Rubin L, Marx BL. Diminished Ovarian Reserve, Clomid, and Traditional Chinese Medicine: A Case Study. *Medical Acupuncture*. 2012;24(4):273-80.
11. Kitajima M, et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Frontiers In Bioscience, Elite*. 2018;10:92-102.
12. Park HJ, et al. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: a review. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;62(1):1-10.
13. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(5):1-8.
14. Raffi F, Metwally M, Amer S. The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):3146-54.
15. Ozaki R, et al. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2016;9(37):1-10.
16. Somigliana E, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertility and sterility*. 2012;98(6):1531-8.
17. Hong SB, et al. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: Comparison

- with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2017;60(1):63-8.
18. Vignali M, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(11):1773-8.
 19. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015;33(6):422-8.
 20. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(5):1-8.
 21. ÖZELÇİ R, et al. The impact of different etiologies of diminished ovarian reserve on pregnancy outcome in IVF-ET cycles. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019;49(6):1138-44.
 22. Jo JY, et al. Effects of traditional Korean medicine on anti-Müllerian hormone in patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2016;24:118-22.
 23. Lee JS, Heo SJ, Jeong EJ. Successful Spontaneous Conception and Live Birth in a Woman with an Extremely Low Level of Anti-Müllerian Hormone Who Received Korean Herbal Medicine (*Bogungsamul-tang*): A Case Report. *EXPLORE*. 2017;13(3):218-21.
 24. Farang AM. Abdominal Myomectomy and Ovarian Reserve in Women at Child Bearing Period. *Medical Journal of Cairo University*. 2020;88(1):311-8.
 25. Czuczwar P, et al. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve—an observational study. *Journal of Ovarian Research*. 2018;11(45):1-7.
 26. Lee JS, et al. Changes in anti-müllerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid. *BJOG: An international journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(S3):18-22.
 27. Ahmad AK, et al. Differential rate in decline in ovarian reserve markers in women with polycystic ovary syndrome compared with control subjects: Results of a longitudinal study. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):526-31.
 28. Cui L, et al. Chronic Pelvic Inflammation Diminished Ovarian Reserve as Indicated by Serum Anti Müllerian Hormone. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156130. Available from:URL:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156130>.
 29. Park JC, et al. Assessment of Ovarian Volume and Hormonal Changes after Ovarian Cystectomy in the Different Ovarian Tumor. *Journal of The Korean Society for Reproductive Medicine*. 2008;35(2):155-62.
 30. Bleil ME, et al. Depressive symptomatology.

- psychological stress, and ovarian reserve: a role for psychological factors in ovarian aging? *Menopause*. 2012;19(11):1176-85.
31. Schliep KC, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2015;26(2):177-84.
32. Pal L, Bevilacqua K, Santoro NF. Chronic psychosocial stressors are detrimental to ovarian reserve: a study of infertile women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 2010;31(3):130-9.
33. Gao L, et al. Diminished ovarian reserve induced by chronic unpredictable stress in C57BL/6 mice. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1):49-54.
34. Gleicher N, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(4):1084-91.
35. Mínguez-Alarcón L, et al. Occupational factors and markers of ovarian reserve and response among women at a fertility centre. *Occupational and Environmental Medicine*. 2017;74(6):426-31.
36. Gracia CR, et al. Impact Of Cancer Therapies On Ovarian Reserve. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1):134-40.
37. Richardson MC, et al. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):353-69.
38. Oh SR, Choe SY, Cho YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2019;46(2):50-9.
39. Kim SK, et al. The Significance of Ovarian Volume as a Predictor of the Ovarian Reserve. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2002;45(12):2146-52.
40. Pirtea P, Ayoubi JM. Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation are not reliable markers for oocyte quality in young patients. *Fertility and Sterility*. 2020;114(1):67-8.
41. Steiner AZ, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367-76.
42. Hansen KR, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction(Oxford, England)*. 2008;23(3):699-708.
43. de Vet A, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility*. 2002;77(2):357-62.
44. Marca AL, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human Reproduction Update*. 2014;20(1):124-40.
45. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of

- ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2020;114(6):1151-7.
46. Zarek SM, et al. Antimullerian hormone and pregnancy loss from the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial. *Fertility and Sterility*. 2016;105(4):946-52.
47. Ripley M, et al. Does ovarian reserve predict egg quality in unstimulated therapeutic donor insemination cycles? *Fertility and Sterility*. 2015;103(5):1170-5.
48. Streuli I, et al. AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reproductive Biomedicine Online*. 2014;28(2):216-24.
49. van der Steeg JW, et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Human Reproduction(Oxford, England)*. 2007;22(2):536-42.
50. Haadsma ML, et al. The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(8):1800-7.
51. van der Steeg JW, et al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(6):2163-8.
52. Dinelli L, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertility and Sterility*. 2014;101(4):994-1000.
53. Magendzo A, et al. Clomiphene citrate challenge test predicts outcome of intra uterine insemination in women aged under 37 years. *Reproductive Biomedicine Online*. 2006;12(4):423-7.
54. Tremellen K, Kolo M. Serum anti-mullerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-birth pregnancy. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;50(6):568-72.
55. Hansen KR, et al. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*. 2016;105(6):1575-83.
56. Bishop LA, et al. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulating hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger in vitro fertilization patients. *Fertility and Sterility*. 2017;108(6):980-7.
57. Wald KA, et al. High incidence of diminished ovarian reserve in young unexplained recurrent pregnancy loss patients. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(12):1079-81.
58. Bunnewell SJ, et al. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2020;113(4):

- 818-27.
59. Pfister A, Crawford NM, Steiner AZ. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. *Fertility and Sterility*. 2019;112(2):378-86.
60. Fan Y, et al. Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished ovarian reserve. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019;36(6):1225-35.
61. Schwarze JE, et al. DHEA use to improve likelihood of IVF/ICSI success in patients with diminished ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2018;22(4):369-74.
62. Narkwichean A, et al. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproductive and Biology and endocrinology*. 2013;11:1-8.
63. Jevc YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2016;9(2):70-81.
64. Hui G, et al. Heyan Kuntai capsule versus dehydroepiandrosterone in treating Chinese patients with infertility caused by diminished ovarian reserve: a multicenter, randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2017;37(4):530-7.
65. Lee SJ, Hwang JY. Recent Advances in Uterine Myoma and Pregnancy. *Journal of The Korean Society of Maternal and Child Health*. 2020;24(3):144-53.
66. Teng B. Successful Pregnancy after Treatment with Chinese Herbal Medicine in a 43-Year-Old Woman with Diminished Ovarian Reserve and Multiple Uterus Fibrosis: A Case Report. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2017;4(1):1-5.
67. LI X, et al. Acupuncture with regulating menstruation to promote pregnancy for diminished ovarian reserve: a prospective case series study. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2017;37(10):1061-5.
68. Wang Y, et al. Electroacupuncture for reproductive hormone levels in patients with diminished ovarian reserve: a prospective observational study. *Acupuncture in Medicine*. 2016;34(5):386-91.
69. Ma R, et al. Acupuncture for diminished ovarian reserve: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16852.
70. Liang Y. Clinical Study on Acupuncture and Moxibustion for Treatment of Ovarian Reserve Dysfunction Caused by Kidney Deficiency and Liver Qi (Masters dissertation). Guangxi University of Traditional Chinese Medicine. 2019:1-54.
71. Lee JY. Clinical Study of Warming Kidney and Promoting Pregnancy Moxibustion in the Treatment of Infertility with Decreased Ovarian
-

- Reserve Function of Kidney-Yang Deficiency (Masters dissertation). Fujian University of Traditional Chinese Medicine. 2020:1-48.
72. Jin X, et al. Moxibustion improves ovarian function based on the regulation of the androgen balance. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(5):1-10.
73. Zhu S, et al. The Protective Effect of Pre-Moxibustion on Reproductive Hormones Profile of Rats with Tripterygium Glycosides-Induced Ovarian Damage. *Complementary Medicine Research*. 2020;27(6):401-9.
74. Lu G, et al. Moxibustion Ameliorates Ovarian Reserve in Rats by Mediating Nrf2/HO-1/NLRP3 Anti-Inflammatory Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021:1-10. Available from:URL:<https://doi.org/10.1155/2021/8817858>.
75. Zheng Y, et al. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on ovarian reserve of patients with diminished ovarian reserve in in vitro fertilization and embryo transfer cycles. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2015;41(12):1905-11.
76. Romanski PA, et al. Delay in IVF treatment up to 180 days does not affect pregnancy outcomes in women with diminished ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2020;35(7):1630-6.
77. Liu L, et al. Effectiveness of tonifying -kidney and regulating-liver therapy on diminished ovarian reserve: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;40(3):343-54.
78. Coyle M, Smith C. A survey comparing TCM diagnosis, health status and medical diagnosis in women undergoing assisted reproduction. *Acupuncture In Medicine*. 2005;23(2):62-9.
79. Hullender Rubin L, Marx B. Diminished Ovarian Reserve, Clomid, and Traditional Chinese Medicine: A Case Study. *Medical Acupuncture*. 2012;24(4):273-80.
80. Cho HJ, et al. Premature Ovarian Failure 28 Case Series. *The Journal of Korean Obstetrics a Gynecology*. 2004;17(4):149-57.
81. Jang SB, et al. A Clinical Study on 1 Case of Infertility Patient with Premature Ovarian Failure. *The Journal of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology*. 2014;27(3):135-42.
82. Jang SB, et al. Acupuncture for in vitro fertilization in women with poor ovarian response: a systematic review. *Integrative Medicine Research*. 2020;9(2):1-7.
83. Kim JH, et al. Acupuncture for Poor Ovarian Response: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(10):1-18.