

Indication of ART in Male Infertility

성균관의대 삼성제일병원

서 주 태

INTRODUCTION

난자세포질 내 정자 직접주입법 (Intracytoplasmic sperm injection; ICSI)을 이용한 체외수정 (in vitro fertilization; IVF)은 불임기술에서 가장 중요한 진전중에 하나이다. 이 새로운 기술은 하나의 난자를 수정시키는데 하나의 살아 있는 정자만이 필요한 방법으로, 이 방법으로 수정을 한 후 자궁으로 수정란을 이식하게 된다. 이제 이 기술은 이전에 치료가 불가능한 불임 남성에게도 자기자신의 아기를 가질 수 있게 만들었다. ICSI를 이용한 첫 성공이 1992년 보고된 이래 이제 ICSI는 전세계 대부분의 불임 Center에서 행해지고 있다.

ICSI가 치료가 힘든 불임남성의 치료에 중대한 영향을 미친 것이 사실이나 아직 적절한 적응증이 정해진 것은 아니다. 많은 남성들이 적절하고 합리적인 진단과 치료 후 정액 검사치의 호전으로 ICSI를 하지 않을 수도 있다. 그러나 이 모든 것이 만족치 못해 ICSI를 다음단계 치료로 권유할 때는 ICSI의 고비용이라는 문제와 과배란을 함으로써 여성에게 일어날 수 있는 합병증을 반드시 고려해야 하겠다.

BACKGROUND

1979년 체외수정으로 첫 "test tube baby"가 태어났다. 이러한 일반적인 체외수정 (standard IVF)은 처음에는 주로 정자와 난자의 수정을 방해하는 난관폐쇄나 자궁내막증이 있는 경우에 사용되었다.

이러한 성공에도 불구하고 정액의 질이 비정상이거나 정자의 기능에 문제가 있는 남성불임 환자에서 이러한 Standard IVF는 한계가 있기 마련이었다. Standard IVF를 하기 위해서는 최소한 다음의 요건이 필요하다. 즉 정액처리 후 500,000의 motile sperm, strict morphology criteria에서 4% 이상의 정상모양이 필요하다. Standard IVF를 할 때 심한 감정자증 ($<5 \times 10^6$ sperm/ml)의 경우 중간단계 감정자증 ($6 \sim 12 \times 10^6$ sperm/ml)에 비해 아주 저조한 수정율을 보였다. 즉 이러한 Standard IVF의 저조한 수정율을 극복하기 위해 다음 단계로 부분적 투명대 절개술 (Partial Zona dissection; PZD)이란 미세조작술 (micromanipulation)이 이용되었다. 이것은 투명대 (Zona pallucida)에 구멍을 만들어 정자가 들어갈 수 있게끔 만들었으나 polyspermy이란 치명적인 현상이 높은 빈도 (2.0%~19.6%)로 관찰되어 그 결과는 실망스러웠다.

투명대하 정자주입술 (Subzonal insertion of sperm; SUZI)은 투명대와 난자사이의 perivitelline space에 정자를 주입한다. 이 기술은 PZD에 비해 높은 임신성공율 (10.3% vs 3~8%)로 잠시 주목을 받았으나 역시 PZD와 마찬가지로 polyspermia라는 문제를 극복하지 못했다. Polyspermia

는 마침내 하나의 정자를 하나의 난자에 주입하는 ICSI의 등장으로 극복된다. 이러한 ICSI는 PZD, SUZI같은 미세조작술에 비해 높은 수정율과 임신성공율을 보였고, ICSI를 하게 될 때에는 수정율과 임신성공율이 정자의 질과 크게 상관이 없음이 밝혀졌다. 그러나 ICSI가 PZD나 SUZI에 비해 높은 수정율과 임신성공율에도 불구하고 PZD나 SUZI에 비해 난자에 손상을 줄 가능성은 높다.

INDICATIONS FOR ICSI

남성적 요인에 의한 불임환자에서 진단 후에, 수술적 교정이 가능한 부분은 반드시 보조생식술 실시 이전에 충분히 논의되어야 한다.

1992년 이후 세계 여러 기관에서 ICSI를 시행하고 있는데, 성공적인 ICSI시술을 위해 중요한 몇 가지 요인이 있는데, 즉 1) 정자의 Viability, 2) 난자의 질, 3) 난자의 효과적인 활성화 (effective activation), 4) ICSI라는 미세조작술에 난자가 견딜 수 있는 힘 등이다.

세계적으로 공인된 ICSI의 적응증은 없다. 처음에는 한번 사정된 정액중 500,000마리 미만의 운동성 정자가 있고, 정상정자형태가 4% 미만이라서 일반적인 IVF를 못하는 경우 ICSI를 실시했으나 최근에는 몇 가지 적응증이 제시되었다.

1. 이전의 일반적인 체외수정방법에서 수정에 실패한 경우
2. "Rescue" ICSI: Standard IVF에서 난자채취 첫째 날에 수정에 실패한 경우 ICSI를 둘째 날에 시행
3. 항 정자 항체 (Antisperm antibodies; ASA)가 있는 경우 전통적으로 스테로이드치료나 정자 세척, 일반적인 체외수정으로 치료하였다. 이러한 치료는 30~40%의 수정율을 보고하나 ICSI를 이용할 때 보다 높은 수정율 및 임신성공율을 보고한다.
4. Testospermia: Strict criteria normal morphology < 4%
5. Severe oligoasthenospermia: 정자수가 5백만 sperm/ml 미만일 때.
6. Anejaculation: 척수손상환자에서 전기자극에 의한 사정 (electroejaculation; EEJ)을 한 후 IUI나 Standard IVF를 시행하는 데 수정율이 아주 저조하다. 이때 ICSI의 적용이 가능하다.
7. Azoospermia: 이제 무정자증은 ICSI를 통해 치료 가능하다. 수술적 교정이 불가능한 폐쇄성무정자증이나 고환기능 부전으로 인한 비 폐쇄성 무정자증환자, 또한 유전자이상에서도 적용 가능하다.

폐쇄성무정자증에서 수술적 교정이 안되거나 실패한 경우, 그리고 선천성 양측 정관형성부전증 (Congenital bilateral agenesis of vas deferens; CBAVD) 등에서 미세수술적 부고환정자 흡입술 (Microsurgical epididymal sperm aspiration; MESA)를 시행하여 정자를 얻고 또한 부고환에서 MESA를 통해 정자를 얻고자 할 때 부고환의 scarring이나 부고환에서 얻은정자가 ICSI에 부적합하거나 운동성이 없는 경우가 7% 정도 되는데 이때 정자를 얻을 수 있는 다음 곳은 고환이다. 그러므로 이때 고환조직정자채취술 (Testicular sperm extraction, TESE)을 통해 정자를 얻는다.

비폐쇄성무정자증: Severe hypospermatogenesis나 maturation arrest에서 정자생성은 매우 비정상적이다. 그러나 보통 TESE를 할 때 30~60%에서 정자획득에 성공한다. Sertoli-cell-only (SCO)일 경우에도 "Pockets of sperm"이 있어 일부에서 TESE를 이용하여 정자획득에 성공한다.

SPECIAL CONSIDERATIONS

남성적 요인에 의해 ICSI를 시행하더라도 반드시 고려하여야 할 사항이 있는데 그중 하나 Maternal age이다. 일반적으로 여자의 나이가 40세가 넘어가면 ICSI의 결과가 나빠진다. 그 가능한 이유는 40세 이상의 여성의 경우 aneuploidy 가능성이 높고 난자의 질이 떨어지기 때문으로 생각된다. 선천성기형 (Congenital birth defect)에 관해서는 아직 정확하게 밝혀진 바는 없다. 그러나 향후에 세심한 관찰이 필요하리라 생각된다.

SUMMARY

최근 진단과 치료방법의 획기적 발달로 이전에 치료되기 힘들다고 판단되었던 남성불임도 치료 가능하여 불임부부에게 새로운 희망을 주고 있다. 특히 ICSI의 도입으로 많은 남성불임 환자를 치료하고있는 실정이다. 그러나 남성의 정확한 진단과 적절한 환자선택이 필수임은 주지의 사실이다. ICSI의 높은 성공률에 고무되어 이러한 진단과정을 생략하고 바로 ICSI로 진행하는 것은 피해야 하겠다. 또한 의사가 남성불임을 치료하는데 있어 불임부부에게 이 새로운 보조생식술을 보다 적절한 시기에 유효 적절하게 사용하여야 할 것이다.

REFERENCES

1. Assisted reproductive technology in the United States and Canada. 1993 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1995; 64: 13-21.
2. Bonduelle M, Legein J, Buysse A, et al. Comparative follow-up study of 130 children born after ICSI and 130 children born after IVF. *Proceeding of the 10th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology*, 1994 Abstract 082.
3. Cohen J, Alikani M, Adler A, et al. Microsurgical fertilization procedure: The absences of stringent criteria for patient selection, *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 197-206.
4. Kim ED, Gilbaugh JH III, Patel VP, et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in azoospermic men with significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 1997; 157: 144-7.
5. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49: 112-7.
6. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, et al. Intracytoplasmic sperm injection: A novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 1231-40.
7. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17.
8. Schoysman R, Van der Zwalmen P, Nijs M, Segal-Bertin C, Greet L, Van de Casseye M. Successful fertilization by testicular spermatoxa in an in-vitro fertilization programme (letter). *Hum*

- Reprod 1993; 8: 1339-40.
9. Schlegel PN, Girardi SK. In vitro fertilization for male factor infertility. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 709-16.
 10. Seaman EK, Kim ED, Buster JE, et al. Rescue ICSI after failed IVF. Presented at the 1996 AUA Annual Meeting, Orlando, Florida. Abstract 216. J Urol 1996; 155: 364A.
 11. Silber S, Nagy P, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem A. Conventional IVF versus intracytoplasmic sperm injection: for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprod 1994; 9: 1705-9.
 12. Tournaye H, Devroey P, Liu J, Nagy Z, Lissens W, Van Steirteghem A. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. Fertil Steril 1994; 61: 1445-50.
 13. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, et al. High fertilization, and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1993; 8: 1061-6.
 14. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. Hum Reprod 1993; 8: 1055-60.
 15. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, et al. Assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. Reprod Fertil Dev 1994; 6: 85-9.
 16. Van Steirteghem AC. Breaching the zona pellucida: Recent advances in micromanipulation Presented at the Annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine, 1995, Seattle WA.
 17. 서주태, 박용석, 김종현, 이유식, 전진현, 이호준, 손일표, 강인수. 비폐쇄성 부정자궁의 치료. 대한불임학회지 1997; 24: 95-9.