

Improving Embryo Transfer

전북의대 산부인과

류 철 희

시험관아기 시술에 있어서 임신율 결정 지을 수 있는 과정은 환자 선택 과정, 과배란 유도 과정, 난자 채취 과정, 난자와 배아의 질, 배아이식 과정, 자궁에서의 착상 과정, 그리고 실험실의 온도관리와 시술자의 경험 등일 것이다. 이중 착상 과정에 영향을 주는 인자는 배아의 질 (embryo quality), 자궁의 수용성 (uterine receptivity) 그리고 배아이식 과정 등인데,¹ 배아이식 과정은 배아나 자궁 못지 않게 임신 성공에 중요한 요소인데도 시험관아기 시술이 시행된 지난 21년간 여러 방면의 변화와 발전에 비해 그 기법은 큰 변화가 없었다.

배아이식 과정이 어렵게 이뤄지거나 카테터에 혈액이 묻어나는 경우 임신율이 떨어진다는 보고^{2,3}가 있는 반면 임신율을 떨어뜨리지 않는다는 보고^{4,6}도 있어 어렵게 시술된 배아이식과 임신율과의 관계는 아직 뭐라 단정 지을 수 없다.

어렵게 배아이식을 한 경우 배양기 밖 상온에 장시간 노출됨으로써 입는 배아의 손상과 더불어 카테터에 의해 유발된 출혈로 인해 혈액이 배아를 둘러싸서 자궁내막과의 접촉을 차단하거나 프로스타그란딘의 유리를 촉진시켜 자궁수축을 유발하고 또 미생물의 유입과 증식을 유도하여 악영향을 끼치는 것으로 추정하고 있다.⁷ 따라서 이러한 비효율성을 개선하기 위한 여러 가지 방안이 연구되어 왔다. 즉 시술 시간을 줄이기 위해 시술자의 테크닉을 증진시킬 수 있는 노력과 더불어, 카테타 진입이 쉽도록 자궁경관축 (cervical axis)을 곧게 하기 위해 방광을 충만시킨 후 이식하거나 tenaculum을 사용하여 경부를 당겨가며 시행하는 방법, 초음파 유도하의 이식, 모의 이식 (mock ET), 부드럽고 유연성이 좋은 카테터의 사용, 그리고 자궁경부 협착이 있을 경우 이를 개선시키기 위한 다양한 방법 등이 시도되었다.⁸

이번 강좌에서는 일반적으로 시행되고 있는 자궁경관을 통한 배아이식 과정에 대해 알아보고 지금까지 논의된 배아이식 시술 과정을 좀더 용이하게 할 수 있는 방안에 대해 알아보고자 한다.

1. 배아이식 과정

배아의 자궁강내 이식은 특수한 경우를 제외하고는 자궁경관을 통과하여 시행하는데 가느다란 관을 사용하여 쉽게 삽입하여야 자궁경관이나 자궁내막에 손상이 없고, 또 자궁수축이 예방되어 이식 후 자궁경관 통해 배아가 흘러나오지 않는다고 알려져 있다.⁹

일반적으로 시행되는 자궁경관을 통한 배아이식 과정은 다음과 같다. 대개 환자는 쇠석위에 서 시행한다. 전에는 자궁 후굴이 심한 경우에는 양와위나 슬흉위 (knee-chest position)에서 시행하기도 하였으나 환자 자세는 착상과 관련이 없으며 이식 후 약 30분간 같은 자세를 유지하면 된다고 알려져 있다. 자궁경부를 노출시키기 위해 bivalve speculum 거치한 후, 질강과 외자궁구

(exocervical os)를 cotton이나 sterile swab을 사용하여 멸균된 생리식염수나 phosphated buffered saline으로 닦는다.^{5,7} 자궁이 전굴되어 있는 경우 경관축 (cervical canal axis)을 곧게 하기 위해 소변을 참아 방광을 충만시켜 시행하거나 tenaculum을 사용하여 경관을 잡아당겨 시행하기도 한다.

카테터를 P-1 배양액 (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, USA)과 10% synthetic serum (Irvine Scientific)으로 3회 씻은 후 tuberculin syringe에 20 ul의 공기, 배아가 들어있는 미디어, 20 ul의 공기, 소량의 미디어 순으로 loading 한다.⁷

카테터를 조심스럽게 경관을 통과하여 자궁내강으로 진입시킨 후, 카테터 끝이 자궁저부에서 1 cm 정도 못미치는 지점 (외자궁구에서 6~6.5 cm)의 내강에 배아를 방출⁶한 후 약 30초 동안 머문 다음 조심스럽게 카테터를 제거한다.⁷ 카테터의 삽입은 ‘시술자의 손감각’으로 시행한다. 저항이 느껴지면 카테터의 진행 방향을 바꿔 보든가 (hard 카테터의 경우), outer sheath를 빼내어 내자궁구 (internal os)까지 진입시킨 후 inner sheath를 삽입 (soft 카테터의 경우) 한다. 자궁경관을 통과한 후 자궁내강으로 조심스럽게 진입하여 카테터 끝이 자궁저부에 닿는 것을 느낀 다음 5 mm 정도 후퇴시켜 배아를 주입하는 방법이 시험관아기 시술 초기에는 많이 시행되었으나, 카테터로 자궁저부를 접촉하면 출혈과 자궁수축을 유발하므로⁹ 이를 피해 자궁하절부 (lower segment)에 이식할 경우 임신율이 높다는 보고가 있었다.^{10,11} 그러나 자궁내 어느 위치에 배아를 이식해야 임신율이 높은가에 대해서는 아직도 논쟁 중인데 i) 내자궁구 위의 lower segment,¹¹ ii) 자궁내강 중간 부위,^{9,12} 그리고 iii) 자궁저부에서 5 mm 정도 떨어진 부위^{13,14} 등의 주장이 있다. 환자의 자세,¹³ 배아이식에 적절한 자궁내강 위치,¹⁵ 주입한 배양액의 용량,¹⁰ 이식 후 카테터를 뺄 때까지의 시간,¹³ 그리고 이식 후 자궁수축¹⁶ 등에 대한 연구 보고가 있었는데 각각이 임신율에 미치는 영향에 대해 일치된 결론은 없다.

II. 모의이식 (mock ET; dummy ET)

일반적으로 시험관아기 시술 주기 중 과배란 유도 직전에 자궁경관의 상태와 진입 방향을 알고 또 어떤 카테터가 적합한지 알기 위해 카테터를 먼저 삽입해본다. 그 시기는 GnRH-agonist 사용 직전이나 생리 시작 직후이다. 만약 이때 자궁경관이나 내자궁구의 협착 등이 느껴지면 Hegar dilator를 이용하여 확장을 시도해 본다.⁷

또 난자 채취일이나 배아이식 직전에 빈 카테터를 조심스럽게 넣어봄 (dummy ET)으로써 임신율과 착상률이 높았고 이를 시행하지 않았던 군에서 difficult ET와 failed ET의 빈도가 높았는데,¹⁷ 모의이식을 해 봄으로써 자궁경관축의 방향과 상태를 알아 적절한 카테터를 선택할 수 있고, 자궁내강의 깊이를 측정하여 실제 이식시에 도움이 된다고 하였다.¹⁸

Mansour 등은 dummy ET를 하면서 자궁경관내 점액을 제거하는 것이 배아이식을 용이하게 한다고 보고하였다.¹⁹ 즉 점액이나 혈액에 의해 카테터가 오염되었을 때 배아가 카테터에 달라붙어 방출되지 않기 때문이라 설명하면서 이러한 점액을 제거해 주는 것이 도움된다고 하였다. 다른 연구자들은 dummy ET가 자궁내막 손상과 자궁수축에 의한 embryo expulsion을 유발할 수도 있다고 하였다. 따라서 이러한 불필요한 동작을 지양하는 것이 오히려 임신율을 높일 수 있는 방안이라 하였다.²⁰

III. 적절한 카테터의 선택

1. ET catheter의 종류

1) stiff, hard, polyethylene or Teflon sheaths

Tefcat catheter (CookOb-Gyn, Spencer, IN, USA)

Tom Cat (Sherwood Medical, St Louise, MO, USA)

Norfolk catheter (Cook Ob-Gyn)

TDT (Meditech)

2) soft catheter

Frydman catheter (Laboratoire CCD, Paris, France)

Wallace catheter (Cooper Surgical, Shelton, CT, USA): rigid outer Teflon sleeve and a soft silicone open-ended inner catheter

상품화된 카테터는 모두 nontoxic plastic 카테터로 길이, 직경, 끝부분의 구멍 위치, 단단함의 정도, 유연성 등에 있어서 서로 차이가 있다.

2. 카테터간의 임신율 비교

일반적으로 hard catheter 보다는 soft catheter가 임신율이 높았다고 보고되었다.^{21,22} Wood 등은 Tefcat, Tom Cat, Norfolk 등의 단단한 카테터보다 Frydman, Wallace 등의 부드러운 카테터가 임신율이 높았으나 (17 : 36%, $p < 0.0001$), Frydman과 Wallace catheter간에는 큰 차이가 없는 것으로 보고하였다.²⁰

어렵게 시행된 배아이식의 경우 오히려 Tomcat catheter가 TDT catheter 보다 효율적이며 경제적인 면에서도 유리하다는 보고도 있다.¹

IV. 초음파의 이용

경질 초음파나 경복부 초음파를 보면서 배아이식 시술을 하면 도움이 된다.²³ 경복부 초음파를 이용하는 경우에는 방광을 충만시킨 후 sagittal plane으로 자궁내강과 자궁경관을 보면서 이식을 시행한다. 자궁경관을 통과하는 카테터를 보면서 조심스럽게 자궁내강으로 카테터 진입을 시도하는데, 만약 저항이 느껴지면 먼저 inner sheath를 빼낸 후 outer sheath만 internal os 근처까지 진입시킨 후 다시 inner sheath를 삽입한다. 이때 inner sheath 끝이 자궁저부에 닿지 않게 주의한다. 경질 초음파를 이용하는 경우에는 카테터를 먼저 자궁경관에 진입시킨 후 조심스럽게 경질 초음파 probe를 질내에 위치시켜 화면을 보면서 자궁내강으로의 진입을 시도한다.^{12,24}

기존의 여러 연구에서는 초음파가 임신율 향상에 기여한다는 결론을 내리지 못했는데 그 이유는 초음파 관찰 중 카테터 끝을 확인하기 위해서는 이를 움직여야 하는데 이로 인해 자궁내막에 손상을 주기 때문이다. 그런데 echodense tip을 가진 카테터를 사용할 경우 이러한 단점을 보완하고 쉽게 확인할 수 있으며 이식 과정을 좀더 용이하게 수행할 수 있다.²⁵ 초음파를 이용할 때의 잇점은 원하는 위치에 이식할 수 있고 내막 손상을 최소화 하거나 방지할 수 있으며 자궁저

부를 건드리지 않아 자궁수축을 억제하여 착상률과 임신율을 향상시킬 것으로 생각되며,^{9,16} 이를 뒷받침하는 여러 연구 보고가 있다.^{20,23,24,26} 그러나 초음파 이용이 임신율 향상과 관계없다는 보고도 있다.^{27,28}

V. 자궁경관 처치

배아이식 과정 중 흔히 접하는 어려움이 자궁경관의 협착이나 axis의 deviation에 의한 카테터의 진입이 쉽지 않을 때이다. 어렵게 배아이식을 한 경우 임신율은 자연 낮았고 자궁의 임신율은 높았다.²⁹ 자궁경관의 완전한 폐쇄나 심한 협착의 경우 GIFT, ZIFT, TET 또는 transmyometrial approach (Towako method) 등이 시도되고, 난자 채취 중 자궁경관을 확장해주는 방법, laminaria를 tenting 하는 방법 등이 시도되기도 하였으나 임신율은 매우 낮았다.

1. Laminaria tenting

Glatstein 등은 자궁경관 협착이 심한 환자에게 최초로 배아이식 전에 laminaria로 경관 확장을 유도하여 이식을 수월하게 시행했다고 하였으나 자궁내강 오염의 위험성이 있어 예방적 항생제 사용이 필요하다.⁸

2. Dilation

Groutz 등은 전에 자궁경부의 협착으로 배아이식이 어려웠던 환자를 대상으로 난자 채취 당일 Hegar dilator (No. 6.5)로 자궁구를 확장한 다음 2일 후 배아이식을 한 경험을 보고하였다.³⁰ 배아이식 시술 자체는 의미있게 수월하여졌으나 임신율은 극히 저조하였는데, 이는 자궁경부와 내막의 손상, 자궁수축 유발 그리고 점액이나 혈액에 의한 착상 과정의 차단 등으로 추정하였다.

Abusheikha 등은 전에 배아이식이 어려웠던 환자들을 대상으로 전신 마취하에 Hegar dilator (No.7)를 이용하여 경관을 확장시킨 후 배아이식을 시도하여 좋은 결과를 얻었다고 하였다.⁷ 배아이식 시기는 경관 확장 2주 후쯤 실시하여 확장 중 입은 손상이 완전히 회복된 다음이라 배아 착상에는 영향이 없으며 결국 비용이 저렴하고 안정성 있는 방법이라 하였다. 만약 계속 이식에 어려움이 있다면,

- i) 다음 주기에 다시 확장을 시도
- ii) laminaria tenting 방법
- iii) stem pessary 사용 방법
- iv) ultrasound-directed transmyometrial ET
- v) intratubal transfer of either eggs or embryos 등의 방법을 추천하였다.

3. Stem pessary; 자궁내강 오염의 위험성

Frishman 등은 심한 자궁경관 협착에 의해 배아이식이 어려웠던 환자에게 stem pessary 시술을 한 후 배아이식을 성공적으로 시행하였다고 보고하였다.³¹

4. Malecot catheter

Yanushpolsky 등은 굴곡이나 협착이 있는 자궁경관을 가진 환자에서 Malecot catheter를 10일간 삽입한 후 배아이식을 성공적으로 시행하였다고 보고하였다.³²

5. Hysteroscopic shaving

과거에 배아이식이 아주 어려웠던 환자의 경우 보다 근본적이면서 임신율을 높일 수 있는 방법은 자궁경을 이용한 cervical canal tissue를 excision 하는 방법이다.^{33,34}

VI. Uterine straightening

1. Passive bladder distension

자궁이 전굴이 심한 경우 방광을 충만시킨 후 배아이식을 시도하는 방법으로 충만된 방광에 의해 자궁하절부와 경관이 눌러 경관축이 곧게 되어 이식이 용이하다고 알려져 있다. Lewin 등은 방광충만 방법을 시행한 결과 전굴된 자궁을 가진 여성에서 배아이식 과정이 용이하였으며 임신율이 높았다고 보고하고 있다.³⁵

2. Cervical pulling by tenaculum

일반적으로 자궁입구를 tenaculum으로 잡아 당기며 시행하는데 이럴 경우 자궁수축을 유발한다고 알려져 있어 되도록 피해야 할 술기이다.³⁶

VII. 기 타

자궁수축을 억제하고 자궁경부의 확장을 유도하기 위한 여러 약제 즉 항프로스타그란딘 제제의 사용,^{37,38} ritodrine,³⁹ diazepam,¹⁰ glyceryl trinitrate⁴⁰ 등의 사용에 대해 연구가 있었으나 효과가 없는 것으로 보고되었다.

VIII. 결 론

배아이식 과정을 좀더 수월하게 시행할 수 있는 방안은,

- 1) 과배란 유도 전에 자궁경관의 상태에 대해 충분히 파악하여 문제는 적절히 처치
- 2) 모의이식 과정을 통해 알맞은 카테터 선택
- 3) 카테터는 부드러운 것으로
- 3) 되도록이면 자궁경부는 manipulation 하지 않고
- 4) 경관 점액을 제거
- 5) 초음파 가이드하에 배아이식을 시행함 동일 것이며, 좀더 시간이 단축되고 수월하게 이식을 시행하여야 임신율이 높아질 것이다.

참 고 문 헌

1. Meriano J, Weissman A, Greenblatt EM, Ward S, Casper RF. The choice of embryo transfer catheter affects embryo implantation after IVF. *Fertil Steril* 2000; 74: 678-82.
2. Leeton J, Trounson A, Jessop D and Wood C. The technique for human embryo transfer. *Fertil. Steril* 1982; 38: 156-61.
3. Visser DS, Fourie F and Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer programme. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 37-43.
4. Wood C, McMaster R, Rennie G, Trounson A, Leeton J. Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985; 43: 245-50.
5. Nabi A, Aawonuga A, Birch H, Barlow S, Stewart B. Multiple attempts at embryo transfer. Does this affect in-vitro fertilization treatment outcome? *Hum Reprod* 1997; 12: 1188-90.
6. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, Levron J, Shulman A, Dor J. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in-vitro fertilization pregnancy rates or outcome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2452-5.
7. Abusheikha N, Lass A, Akagbosu F, Brinsden P. How useful is cervical dilatation in patients with cervical stenosis who are participating in an in vitro fertilization-embryo transfer program? The Bourn Hall experience. *Fertil Steril* 1999; 72: 610-2.
8. Glatstein IZ, Pang SC, McShane PM. Successful pregnancies with the use of laminaria tents before embryo transfer for refractory cervical stenosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 1172-4.
9. Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Embryo transfer-can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod* 1998; 13: 1540-6.
10. Meldrum DR, Chetkowski R, Steingold KA, de Ziegler D, Cedars MI, Hamilton M. Evolution of a highly successful in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1987; 48: 86-93.
11. Waterstone J, Curson R and Parson J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet* 1991; 337: 1413.
12. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 963-6.
13. Knutzen V, Stratton CJ, Sher G, McNamee PI, Huang TT, Soto-Albors C. Mock embryo transfer in early luteal phase, the cycle before in vitro fertilization and embryo transfer: a descriptive study. *Fertil Steril* 1992; 57: 156-62.
14. Agarwal SK, Coe S, Buyalos RP. The influence of uterine position on pregnancy rates with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 323-4.
15. Rosenlund B, Sjoblom P, Hillensjo T. Pregnancy outcome related to the site of embryo deposition in the uterus. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 511-3.
16. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1968-74.
17. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems

- of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54: 678-81.
18. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Influence of position and length of uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. *Hum Reprod* 2000; 15: 1943-6.
 19. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM. Dummy embryo transfer using methylene blue dye. *Hum Reprod* 1994; 9: 1257-9.
 20. Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 107-12.
 21. Wisanto A, Janssens R, Deschacht J, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. Performance of different embryo transfer catheters in a human in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989; 52(1): 79-84.
 22. Gonen Y, Dirnfeld M, Goldman S, Koifman M, Abramovici H. Does the choice of catheter for embryo transfer influence the success rate of in-vitro fertilization? *Hum Reprod* 1991; 6: 1092-4.
 23. Lindheim SR, Cohen MA, Sauer MV. Ultrasound guided embryo transfer significantly improves pregnancy rates in women undergoing oocyte donation. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 281-4.
 24. Hurley VA, Osborn JC, Leoni MA, Leeton J. Ultrasound-guided embryo transfer: a controlled trial. *Fertil Steril* 1991; 55: 559-62.
 25. Letterie GS, Marshall L, Angle M. A new coaxial catheter system with an echodense tip for ultrasonographically guided embryo transfer. *Fertil Steril* 1999; 72: 266-8.
 26. Strickler RC, Christianson C, Crane JP, Curato A, Knight AB, Yang V. Ultrasound guidance for human embryo transfer. *Fertil Steril* 1985; 43: 54-61.
 27. al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 31-6.
 28. Kan AK, Abdalla HI, Gafar AH, Nappi L, Ogunyemi BO, Thomas A, Ola-ojo OO. Embryo transfer: ultrasound-guided versus clinical touch. *Hum Reprod* 1999; 14(5): 1259-61.
 29. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72: 305-9.
 30. Groutz A, Lessing JB, Wolf Y, Yovel I, Azem F, Amit A. Cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1997; 67: 909-11.
 31. Frishman GN. The use of the stem pessary to facilitate transcervical embryo transfer in women with cervical stenosis. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 225-8.
 32. Yanushpolsky EH, Ginsburg ES, Fox JH, Stewart EA. Transcervical placement of a Malecot catheter after hysteroscopic evaluation provides for easier entry into the endometrial cavity for women with histories of difficult intrauterine inseminations and/or embryo transfers: a prospective case series. *Fertil Steril* 2000; 73: 402-5.
 33. Noyes N. Hysteroscopic cervical canal shaving: a new therapy for cervical stenosis before embryo

- transfer in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71: 965-6.
34. Noyes N, Licciardi F, Grifo J, Krey L, Berkeley A. In vitro fertilization outcome relative to embryo transfer difficulty: a novel approach to the forbidding cervix. *Fertil Steril* 1999; 72: 261-5.
 35. Lewin A, Schenker JG, Avrech O, Shapira S, Safran A, Friedler S. The role of uterine straightening by passive bladder distension before embryo transfer in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 32-4.
 36. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Raven G, Maguiness SD. Junctional zone contractions and embryo transfer: is it safe to use a tenaculum? *Hum Reprod* 1999; 14: 2367-70.
 37. Poindexter AN, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, Dodson MG, Young RL. Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril* 1986; 46: 262-7.
 38. Schulman JD. Delayed expulsion of transfer fluid after IVF/embryo transfer. *Lancet* 1986; 1: 44.
 39. De Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K, Talbot J, Wood C. Transfer of a human zygote. *Lancet* 1973; 2: 728-9.
 40. Shaker AG, Fleming R, Jamieson ME, Yates RW, Coutts JR. Assessment of embryo transfer after in-vitro fertilization: effects of glyceryl trinitrate. *Hum Reprod* 1993; 8: 1426-8.
-