

## 보조생식술 (ART)의 현재와 미래

경북대학교 의과대학 산부인과학교실

전 상 식

### I. 서 론

20여년전 인류 최초의 시험관아기 Louise Brown양의 탄생 이후 보조생식술 (ART: assisted reproductive technologies)은 눈부신 발전을 거듭하여 왔다. ART라는 용어는 1980년대 중반부터 사용되기 시작하여 IVF 이외에도 GIFT, ZIFT, TET, IUI 등을 망라하여 난자나 배아를 취급하는 의학의 한 부분을 말한다.

최근의 ART에서 특히 발달되는 부분으로는 새로운 약제의 개발 (recombinant gonadotropins, GnRH antagonist)과 배란 유도, 미성숙 난자의 체외 성숙 및 동결 등 실험실 기법의 향상, ICSI의 기술적 발달에 따른 남성 불임의 치료, 착상전 유전자 진단 (PGD: preimplantation genetic diagnosis) 과 gene therapy, 착상에 대한 이해의 증가 등을 들 수 있다. 이들 여러 영역의 발달과 함께 ART는 여러 가지 원인의 불임 치료에 중요하고 보편적인 방법으로 자리를 잡아가고 있으나 고비용, 복잡한 과정, 낮은 성공률 등의 문제는 극복되어야 할 과제로 남아 있다. 즉 'take-home baby'은 아직도 대체로 기대만큼의 향상은 이루지 못하고 있다.

향후 ART의 결과 향상을 위해서는 여러 가지가 고려되어야 하지만 우선 배아의 생활력 (viability)과 착상에 따른 문제들이 해결되어야 할 것이다. 최근에 공배양이나 sequential 배양액의 사용으로 보다 양질의 포배기 배아 (blastocyst)를 생산할 수 있게 되었다. 또한 이렇게 생성된 배아를 제한된 숫자만 이식하여 줌으로써 성적 향상, 부작용 감소를 기대할 수 있게 되었으나 아직도 다태임신, 난소과자극 증후군 (OHSS) 등 빨리 해결되어야 할 문제들이 여전히 남아 있는 상태이다.

### II. 현황과 미래

#### 1. 배란 유도

처음의 IVF는 자연주기를 이용하였으나 과배란의 필요성 때문에 clomiphene이 사용되어 오다가 gonadotropins으로 대체 되었다. 1980년대 후반부터 GnRH-agonist가 추가로 배란 유도에 사용되기 시작하였다. GnRH-agonist는 사용 방법에 따라 luteal, follicular protocol로 사용되나, 이들 방법으로 배란 유도가 잘되지 않는 low 혹은 poor responder를 위한 (follicular) flare protocol과 microdose flare protocol 등이 있으나 상반되는 결과의 보고가 있어 luteal protocol에 비하여 좋다고 말하기는 어렵고 아직은 더 많은 연구가 필요하다. 그러나 배란 유도 영역에서 가장 최근의 큰 발달은 recombinant gonadotropins과 GnRH-antagonist의 개발이다.

### 1) Recombinant gonadotropins

recombinant DNA 기술에 의해 생성되는 recombinant gonadotropins은 인체에서 생성되는 기존의 gonadotropins에 비해 보다 강력하고 순수하므로 작용이 더 특이 (specific)하다고 할 수 있다.

r-FSH는 urinary gonadotropins과 비교하면 만들 때 尿를 채취할 필요가 없고, LH 활성이 없으며, batch-to-batch consistency 및 purity를 가지며, 피하 주사가 가능한 장점이 있다. r-FSH와 urinary FSH를 사용한 그룹을 비교 연구한 결과 r-FSH 그룹에서 FSH의 사용량, 사용 기간이 감소하고 채취된 난자, 수정된 배아의 숫자가 더 많았다는 보고가 있는 반면 모든 결과가 차이가 없다는 상반된 2가지 보고가 있으나 두 경우 모두 임신율에서는 서로 차이가 없이 동일하게 보고하고 있다. 최근의 또 다른 연구는 r-FSH가 urinary FSH에 비하여 임신율을 의미 있게 증가시킨다고 보고하고 있으나 아직은 더 많은 연구를 필요로 하고 있다.

recombinant LH는 현재 연구가 진행 중이며 어느 정도의 LH가 난포 성장에 필요한지 논란이 많은 부분이다. r-LH의 이용은 난포 발달 및 난자 성숙에서 FSH와 LH의 역할의 이해 뿐만 아니라 난소 생리의 연구에 도움이 될 것이다. 또한 난포 성숙의 최종 단계에 지금의 HCG 대신 사용할 수도 있고, 환자의 특성에 따라 배란 자극 방법을 달리하여 적절한 량의 r-LH를 사용함으로써 최대의 난자를 생성하고 난자의 질을 높일 수 있는 새로운 배란 유도 기법이 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

### 2) GnRH-antagonist

현재 많이 사용되는 GnRH-agonist는 뇌하수체 억제에 기간이 오래 (1~2주) 걸리고 gonadotropins의 용량이 많이 소요됨으로 비용이 증가하는 단점이 있는데 이를 보완할 수 있는 GnRH-antagonist가 개발되어 사용되고 있다. 배란 유도에 사용되는 GnRH-antagonist로서는 cetorelix (Cetrotide), ganirelix (Antagon) 등이 개발되어 있다. 작용 기전은 GnRH의 경쟁적 억제제 (competitive inhibitors)로서 GnRH 수용체 (receptor)와 결합하여 LH와 FSH의 방출을 억제한다. 이 억제는 투여 수시간 이내 관찰되고 투여된 용량에 따라 10~100시간 지속된다. 그러므로 GnRH-antagonist는 난포기에서 LH level이 증가하려고 할 때, LH surge가 임박해 있을 때 사용하여 치료 기간과 gonadotropins 용량을 줄일 수 있다. LH surge를 억제할 수 있는 최소의 효과적인 용량은 daily로는 0.25 mg, single로는 3 mg 정도로 생각된다.

아직 많은 연구가 필요하지만 현재까지 체외 수정에서 GnRH-antagonist의 효과에 대한 임상 실험에 의하면 agonist 보다 임신율은 약간 낮으나 장래에는 gonadotropins 용량의 조절, antagonist 투여 시기의 조절 등으로 배란 유도의 근간이 될 수 있을 것으로 기대되고 있다.

## 2. ICSI

1992년 최초로 성공, 보고된 이후 최근 5~6년 간의 ICSI 기술의 발달, 향상은 남성 불임의 영향을 감소시켜 왔고 시술 건수가 증가하는 경향에 있다. 수정율, 배아 분할율, 착상율, 임신 (분만)율 등에서 IVF와 비슷한 결과를 보이거나 보고에 따라서는 오히려 높은 결과를 보이고 있다.

처음에는 고도의 정자 결핍증, 정자 무력증 환자 등 IVF로써 수정에 실패한 경우에서 사용되었으나 지금은 정소 상체 정자, 고환조직 내의 정자를 이용한 ICSI도 시행되고, round spermatid, 혹은 더 미숙한 정모세포 (spermatocyte)의 이용도 가능하나 안정성의 문제는 아직 충분히 해결되어 있지 못하다. 정자를 채취하는 방법과 부위에 따라 MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration),

PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration), TESE (testicular sperm extraction) 등이 이용될 수 있다.

한 보고에 의하면 ICSI에 의해 임신한 산모에서 産前의 핵형 (karyotype) 검사를 시행한 결과 대상 태아의 1.66%에서 de novo 염색체 異常 (chromosomal abnormalities)을, 0.92%에서는 inherited aberrations을 보였다. de novo 염색체 異常 (chromosomal abnormalities)을 보인 半은 性염색체 이상 (sex chromosomal aberrations, 0.83%)을 보여 이 빈도를 일반인과 비교하면 의미 있게 증가되어 있음을 알 수 있었고 나머지 半은 autosomal abnormalities (0.83%)를 보였다.

정액의 이상과 de novo 성염색체 이상의 관계가 알려진 것은 없지만, 특히 남성이 극심한 oligoasthenoeratozoospermia를 보일 때 성염색체 이상이 증가하는 현상을 보였다. 불임을 보이는 남성의 정자는 정자 생성상의 여러 가지 결함을 가질 가능성이 높고 이들이 후손에 전달될 수도 있는 것으로 생각된다. spermatid를 ICSI에 사용하는 것도 현재로서는 믿을 만한 치료법이라고 할 수 없다. 그러나 주요 선천성 기형 (major congenital malformation)의 빈도는 2.3%로서 일반인 그룹과 비슷하게 나타났다.

그러므로 남성 불임의 유전이 완전히 알려지기 前까지는 가능한 한 ICSI가 남용되어서는 안 된다. 또한 ICSI를 시술 받으려는 환자에게 염색체 이상이 전달될 위험성, de novo 염색체 이상 (특히 성염색체)의 위험성, 태어나는 아이에게 불임이 전달될 위험성에 관하여 정보를 알려 주고 상담해 주어야 한다.

ICSI는 남성 불임의 치료이지만 결국 모든 부담은 여성이 떠 안게 되므로 남성이 치료 자체의 대상이 되는 보다 specific한 남성 불임 원인 및 치료에 대한 연구가 계속되어야 한다.

### 3. 포배기 배아 이식 (blastocyst transfer)

임신율과 착상율 향상을 위해서는 체외 배양 시스템의 개선에 의한 1) 배양 배아 질의 향상 2) 생존성이 높은 배아의 선택적 이식 3) 자궁의 배아 수용 능력의 개선 등을 과제로 들 수 있다.

이와 같은 과제를 해결하기 위한 시도의 하나가 1990년대 초부터 시행되고 있는 포배기 배아 이식 (blastocyst transfer)이다. 일반적으로 세포 분열이 보다 진전된 배아 이식이 임신율을 높여 줄 것이라는 가정은 타당성이 있다. 세포 분열된 배아 (cleavage stage embryos)를 이식했을 때 착상율은 대체로 10~25%로 보고되고 있고 donor uterus를 lavage하여 획득한 blastocyst를 recipient에게 이식해 주는 경우 착상율은 2배 (-50%) 정도로 보고되고 있으나 실제 임상에서 blastocyst 이식에 의해 얻어지는 임상적 임신율은 -25% 정도로서 기대에 못 미친다. 이런 이유로서는 in vitro culture environment의 문제, 형태적 기준 (morphologic criteria)으로는 가장 viable blastocysts를 뽑을 수 없는 문제점 때문으로 추정된다.

어쨌든 보다 양질의 생존성이 높은 배아를 얻는 방법의 하나로 공배양법이 있다. 공배양에 의해 배아 발육이 좋아지고 임신율이 향상되는 여러 보고가 있으나 세포를 미리 준비해야 하고, 異種의 체세포를 사용하는 문제, virus 감염의 문제 등이 있어 국가에 따라서는 허용치 않는 나라도 있다. 한편 공배양법을 사용하지 않고 (cell-free system) 배아의 발육 단계에 따라 배양액을 변화시키는 sequential culture media를 이용하여 胞胚기까지 배양할 수도 있다. 이런 방법들로 발달된 포배기 배아를 이식해 줌으로서 착상율과 임신율을 높이고 (적어도 임신율이 희생되지 않으면서) 이식 배아수 제한에 따라 다태임신은 감소시킬 수 있다.

포배기 배아 이식의 합리성은 발달 과정에서 중지되거나 잘못되는 배아를 제외시키고 '최선의 배아' (best embryos)를 선택하여 '보다 좋은 시기' (better synchronization between embryo and endometrium)에 이식하여 줌으로서 착상율을 높이는데 있다. 그러나 포배기까지의 발달율 (from cleavage stage to blastocyst)은 40~50% 정도이므로 수정란의 수가 적은 경우 - 예를 들어 poor responder나 고령의 여성에서 - 배아 이식 자체를 할 수 없는 경우가 있을 수 있고 또한 포배기 배아를 선택할 때 이용되는 방법이 형태학적인 기준이라는 한계를 갖고 있다.

현재까지의 결과를 토대로 생각 해보면 포배기 배아 이식은 이 시기까지 키울 수만 있다면 3일째 이식 이상으로 좋은 것- 특히 다태임신을 피하는데 - 으로 생각된다. 또한 포배기까지 키운 경우 PGD를 위한 많은 세포 생검에 보다 유용하게 이용될 수 있다. 한편 포배기 배아 이식의 문제로서 monozygotic twinning과 性比의 편차를 초래할 수도 있다는 보고가 있다.

궁극적으로는 고도의 활력 (viability)을 갖는 단 하나의 배아를 이식할 수 있는 체계가 이상적이지만 아직도 임상 성적의 축적과 동시에 배양액의 개선이 요망되고 있다. 즉 아직은 어느 방법을 사용하든 in vitro culture environment의 한계를 극복하지 못하고 있다.

#### 4. 기타 연구 중인 과제들

##### 1) 착상전 유전자 진단 (PGD)

착상 전에 시기에 따라 polar body analysis, blastomere biopsy, trophectoderm biopsy와 PCR, FISH 등을 이용하여 chromosomal, genetic abnormalities를 찾아내고, 혈우병 같은 性연관 유전 질환 (sex-linked genetic disease)을 배제하기 위한 性선택 (sex-selection)에 이용된다. 각종 유전 질환의 적응증 외에도 고령의 산모 (old maternal age), 반복유산, 원인 불명의 불임에서 aneuploid pregnancy의 빈도를 줄이기 위해서 이용될 수 있다. 배아 생검 후 비정상적 genetic material을 치환하는 gene therapy도 연구되고 있다. PGD의 과정에 따른 후유증은 없는 것으로 알려져 있다.

##### 2) 동결 보존 (cryopreservation)

###### (1) 남자 동결

현재 성숙 난자의 동결은 meiotic spindle의 손상 때문에 어렵다. 그러나 미성숙 난자는 염색체의 손상이 없이 동결될 수 있으므로 동결 보관하다 필요할 때 녹여서 IVM시켜 사용할 수 있다. 이 방법의 이점으로는 배란 촉진제가 필요가 없고, 비용이 절감되며, OHSS의 위험이 없으며, 추적 감시 (monitoring)가 필요 없고, 배아 동결 (embryo freezing)에 따른 윤리적인 문제도 피할 수 있다. 또한 화학요법 등으로 미래에 난자가 필요한 경우를 대비하여 채취 보관 (oocyte bank)할 수 있다.

###### (2) 배아 동결

배아 이식 때, 배아 숫자를 제한하여 다태임신을 예방하고 남는 잉여 배아는 안전하고 효율이 높은 방법으로 동결 보관한다. 현재 program freezer를 사용한 완전 동결, 급속 용해법이 널리 사용되고 있다. 동결 배아는 신선한 배아 이식에 비하여 임신율은 떨어지지만 한번의 난자 채취로 여러 번의 배아 이식이 가능하므로 환자의 부담이 경감되고 증례 당 임신율의 향상에 기여하게 된다. 장기간의 동결 보존에 따른 유전적 기형 (genetic anomaly)이 초래될 가능성은 거의 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 PGD를 위하여 embryo biopsy를 시행한 후 동결, 용해하는 경우는 배아가 손상을 받는 것으로 보고되고 있다.

### 3) 보조 부화술 (assisted hatching)

체외 배양, 동결 보존에 의한 투명대의 두께 증가 혹은 **hardening**이 부화와 착상 장애를 초래할 가능성이 있고 이를 예방하기 위해 투명대의 일부를 절개 후 배아 이식을 하는 **assisted hatching**이 제창되었다. 일부 주장에 의하면 모체 나이가 38세 이상, 기초 FSH가 증가된 경우, IVF의 실패 경험이 있는 경우 등에서 사용되어 높은 착상율을 보고한 결과도 있으나 현재로서는 널리 이용되는 않고 있고 임신율의 향상에 대한 통일된 견해는 없다.

### 4) 세포질 이전 (cytoplasmic transfer)

일부 수정이나 수정 후 발달이 되지 않는 난자의 경우에서 그 원인이 난자 세포질의 결함에 있을 수도 있다. 이때 세포질 이전을 위해 **electrofusion**이나 **microinjection** 방법이 이용된다.

### 5) 난소 이식 (ovarian transplantation)

이미 백 여년 전부터 시도되어 왔으나 현재에도 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. 난소 (조직절편, 원시난포 등)의 냉동 보존술이 잘 발달되면 난소암 등으로 화학요법, 방사선요법을 하는 경우 이용될 수 있는 여지는 있으나 기술적 문제, **autograft**가 아닌 경우 윤리적 문제 등이 많이 남아 있다. **Autograft** (난소 조직절편)는 동물에서 이미 임신까지 성공되어 있고 인간에서도 난소나 절편을 이용한 **implantation**이 임신까지 성공한 보고가 있으나 IVF와 HRT의 발달 때문에 흥미가 감소되었다.

### 6) 체외 성장과 성숙 (in vitro growth, maturation=IVG, IVM)

체외에서 난포나 난자를 성장, 성숙시킬 수 있으면 많은 이점 즉 과배란에 따른 여러 문제점, OHSS의 위험을 피하고 고비용 등을 줄일 수 있게 될 것이다. IVM에서 가장 중요한 인자 (**key factor**)는 배양 배지 (**medium**)의 특성이라고 생각된다. 배양액에 호르몬 (**hMG** 등)이나 성장인자 (**EGF, IGF1** 등)의 추가가 중요할 수도 있다. 또한 IVM을 시행하는 경우 **zona hardening**으로 ICSI가 필요하다는 주장도 있다. IVM은 동물에서는 어느 정도 확립이 되어 있으나 사람에서는 아직도 임신 성공률이 매우 낮은 수준이다.

### 7) 착상 관련 기전 (molecular mechanism)

착상에 대한 의문점으로 '왜 어떤 배아는 착상이 되지 않는가?' '왜 착상된 일부 배아는 성장하지 않는가?' 등 수많은 의문점이 있다. 대체로 불임 여성에서 IVF의 착상율은 수% - 20% 미만으로 알려지고 있다. 착상은 복잡한 과정으로서 여러 유전자가 관계되고 배아가 하나 혹은 몇몇 유전자의 결함이 있을 때 착상이 되지 않는 것으로 생각된다. 착상의 분자생물학적 기전과 **plasminogen activators**에 대하여, EGF 등 많은 성장인자 (**growth factors**)의 관계에 대하여 연구가 진행 중이다.

## III. 최근 ART 결과의 고찰

### 1. 성공률

ART를 시행하기 전에 환자에게 통계를 이용하여 임신의 기회를 상담해 주어야 한다. 임신의 성공은 **chemical, clinical, viable pregnancy** 등으로 표현되기도 하나 궁극적으로는 **live births** 즉 **take-home baby**율로 표현되어야 한다.

서로 다른 기관의 결과를 비교할 때는 주의가 필요하고 첫 수회 동안의 임신 성공률이 높으면

로 주로 실패를 많이 보는 기관 (program)의 성공률이 당연히 높게 된다. 그러므로 환자의 성공률을 고려할 때 시도된 주기를 고려 대상에 넣어 통계가 처리되어야 한다. 그 외에도 환자의 나이, 난포의 수, 배아 이식수 등이 성공률에 영향을 미친다. 또한 동일한 기관에서도 시술 의사인자 (physician factor)에 따라서 큰 차이를 보이므로 의사에 따른 성공률이 중요하다는 보고도 있다.

요즘은 배아 동결이 보편화되어 가고 있으므로 이들을 포함시켜야 하나 복잡한 문제가 있을 수 있다. 이런 저런 문제들을 해결하기 위해서는 accreditation committee 같은 기구가 필요하다. 미국에서는 1992년에 The Fertility Clinic Success Rate and Certification Act가 의회에서 통과되었다. 이 법령에 의해 각 기관의 임신 성공률을 公衆에 알리고 실험실 (embryo laboratories)의 조사와 인증 (inspection and certification)의 업무가 ASRM/SART/CDC 합동으로 수행된다.

## 2. 외국의 추세

외국의 경우에도 IVF 등의 임신율은 최근까지 대체로 증가 추세를 보여 왔으나 기대한 만큼의 상승은 없고 take home baby 율은 15~20% 정도라고 한다.

미국에서의 통계에 의하면 1985년 IVF에 의한 임신율 (태아의 심박이 확인된)은 주기 (cycle)당 8.6%(/난자 채취 11.7%/배아 이식 14.1%)이었고 분만율은 겨우 주기당 4.3%(/난자 채취 5.9%/배아 이식 7.2%)에 지나지 않았으나 1995년 (1998년 보고)에는 IVF와 ICSI를 포함하여 임신율은 주기당 23.8%(/난자 채취 27.7%/배아 이식 30.7%) 분만율은 주기당 19.3%(/난자 채취 22.5%/배아 이식 25%)로 높아졌다.

1997년의 통계 (2000년 보고)에 의하면 임신율은 주기당 29.3%(/난자 채취 34.1%/배아 이식 36.5%) 분만율은 주기당 24.0%(/난자 채취 27.9%/배아 이식 29.8%)로 높아졌다 (그러나 1996년과 1997년의 통계와 비교하면 의미 있는 차이가 없었다).

이와 같이 지난 십수년 사이 모든 지표 특히 주기당 분만율은 크게 증가하여 1995년에 이미 IVF에 의한 임신율은 자연 임신력 (natural fecundity)인 20~25%와 비슷하거나 오히려 넘어 섰다고 할 수 있다. 다른 연구에서도 비슷한 결과를 보여 미국 Boston 지역의 1994-95년, 1996년, 1997-98년 까지의 변화를 보면 IVF, GIFT 모두에서 이식 주기의 %가 증가하고, 각각의 지표에 따른 임신율, 분만율도 의미 있게 증가한 반면 다태임신의 증가는 없었다.

이 기간 동안 임신율이 증가한 가장 큰 이유는 1) long protocol (flare 대신)의 사용, 2) highly purified urinary FSH의 사용 때문으로 생각되고 있다 (recombinant FSH의 결과는 이 시점에서 나오지 않았다). 그 외에도 수정, 배아 배양액이나 배양 기술의 변화가 ART의 성공률에 영향을 주었을 가능성이 있다. 반면 같은 기간 동안에 보였던 더 많은 ICSI의 사용이나 2일 이상의 배아 배양 등은 영향을 주지 않은 것 같았다. 다른 보고에서는 개량된 도관 (catheter)의 사용, 배아 선택 (embryo selection)의 도입, 3일째 이식 등이 영향을 주었다는 주장도 있다.

## 3. 국내의 추세

대한 산부인과학회에서 조사한 국내 ART의 현황을 보면 1992년에는 25개의 기관에서 6,962례, 1993년에는 7,887례의 보조생식술이 시행된 것으로 보고되었고 이때부터 거의 모든 면에서 외국의 통계와 비슷한 결과를 보이고 있다. 그 후 보조생식술을 시행하는 병원 및 보조생식술 시행 건수가 매년 점차 증가하는 추세를 보여 왔다. 구체적으로 국내에서는 1994년 (1998년도 보고)에는

63개 병원에서 9,864례, 1997년 (1999년도 보고)에는 48개 병원에서 16,622례의 보조생식술이 시행되었다고 보고되었다.

ART의 시술 방법별 변화를 보면 1994년에는 IVF가 86.8%, ICSI가 11.5%, GIFT, ZIFT를 이용한 경우 (IVF와 중복 포함)가 7.3%의 빈도를 보이고 1997년도에는 IVF는 62.7%, GIFT 등은 1.1%로 크게 감소한 반면 ICSI는 25.0%로 크게 증가하였다. IVF, GIFT (중복된 경우 포함), ZIFT, ICSI에 의한 분만율은 1994년의 주기당 17.2%에서, IVF, ICSI, 및 GIFT를 포함한 1997년의 분만율은 주기당 20.1%로 증가하였다.

#### IV. 부작용 및 문제점

##### 1. OHSS

문제점 중에서 고비용, 과정의 복잡성, 낮은 성공률을 제외하고 주요 후유증으로는 OHSS와 다태임신의 증가를 들 수 있다. OHSS는 경우에 따라 사망 혹은 후유증을 남기는 주요한 병태이다. 배란 유도 약 1/3에서 발병하는 것으로 알려져 있으나 빈도를 확실히 파악하기가 쉽지 않으며 치료를 필요로 하는 경우도 0.5~10% 정도이다. 예방을 위하여 각종 방법이 고안되고 있으나 아직 확실한 방법은 없다.

##### 2. 다태임신

다태임신은 ART의 가장 위험한 결과라고 할 수 있고 다태임신 (특히 3태 이상)의 증가와 이에 따른 조산, 미숙아 출산의 문제는 상당히 심각하다. 배아 이식수의 제한에도 불구하고 IVF에 의한 다태임신율은 대부분의 기관에서 30% 가까운 수준으로 보고되고 있어 다태임신이 현저히 감소하지 않고 오히려 배아 감수 (embryo reduction) 수술이 많이 시행되고 있다는 의견도 있다. 이유로서는 이식 배수를 더 적게 설정하여야 하는지 혹은 실제로는 이식 배아 수의 제한이 제대로 준수되고 있는지 알 수 없다. 배아 감수 수술이 환자와 의사에게 정신적, 윤리적, 기술적으로 많은 문제점을 갖고 있음은 물론이다.

배아 이식수는 기관 (병원)별로 기준의 차이를 보이고 있다. 예를 들면 환자의 나이가 증가할수록 배아의 질이 떨어질수록 많은 수의 배아 이식을 해주는 곳도 있고 (그 외 임신 실패의 前歴, 냉동 보존의 가능성 등도 고려) 국가별로도 차이를 보여 미국에서는 배아 이식수가 명시되어 있지 않으나 2000년 ESHRE의 지침서에 의하면 2개 이하 (특히 blastocysts의 경우는 엄격)로, 일본 등 많은 나라에서 3개 이하로 제한하도록 권고하고 있다. 이는 다태임신을 예방하기 위함이기도 하지만 4개 이상의 배아 이식을 해주어도 더 이상 임상적 임신율을 높일 수 없는 것으로 판단되기 때문이다.

미국에서의 2000년도 보고 (1997년도 실적)에 의하면 단태가 62.0%, 쌍태가 31.7%, 3태가 5.8%, 그 이상이 0.5%를 보이고 최근 수년간 변화가 없었다. 같은 해의 영국의 통계는 각각 67%, 27%, 6%, 0.1%를 보였고 국내의 통계도 유사하게 보고되어 있다.

##### 3. ART와 선천성 기형

현재까지의 자료에 의하면 통상의 IVF 후의 주요 선천성 기형의 빈도는 일반 인구와 비슷한

2~3%를 보이고 있다. ICSI의 경우에도 대체로 주요 선천성 기형의 빈도는 2.3~3.3%로서 일반 인구나 IVF와 비슷하게 보고되고 있으나 ICSI에서 보다 높은 빈도를 보인다는 보고도 있다.

또한 출생한 아이의 염색체를 조사한 결과, 性염색체 이상 (sex-chromosome anomalies)의 빈도는 0.83%로서 일반 인구의 0.2%에 비하여 확실히 높게 나타나므로 아버지의 fertility problems이 아이에게 전달될 가능성이 있다. 또한 산전 검사에 의해 발견되어 중절된 아이까지를 포함하면 常염색체 이상 (autosomal anomalies)도 유의하게 증가한다는 보고가 있다. 그러므로 ICSI 시행 前에 불임 부부에게 유전적 상담, 산전 핵형 검사 (karyotypic analysis), 출생아 추적의 필요성 등을 설명해 주어야 한다.

#### 4. 결과 보고 체계

국내에서는 1993년 '인공수태 윤리에 관한 선언'이 제정되어 인준된 인공수태 시술 의료 기관은 시술 내용을 년1회 이상 대한의사협회 (또는 동 협회가 지정하는 관련학회)에 보고하도록 되어 있다. 1994년 대한산부인과학회 내에 인공수태시술의료기관 심사소위원회가 설치되어 1992년도 결과 (1995년 보고)부터 전국적인 통계를 산출하여 매년 학회지에 공표하고 있다. 기관 (program)이나 병원별의 보다 정확한 통계를 확립하여 언젠가는 환자들에게도 공개함으로써 보다 투명한 ART 시행이 이루어져야 한다고 생각되고 외국의 예에서처럼 산부인과학회 및 유관 기관의 협조하여 실사 (site visit)가 이루어져야 한다고 생각된다.

### V. 결 론

ART의 발전-특히 배란 유도 기법, recombinant gonadotropin 및 GnRH-antagonist의 발달은 불임 환자 치료에 크게 기여하고 있다. 그러나 동시에 다태임신, 미숙아 출산 등의 문제점을 야기하고 있으며 나아가 비배우자간의 체외수정, 대리모, 배아 공여, 착상전 유전자 진단 등 새로운 생명 윤리에 대한 문제점을 제기하고 있다. 과배란 유도의 부작용으로 단기적으로는 난소 과자극 증후군, 장기적으로는 난소암 등의 우려가 있다. 치료적인 면에서도 ART는 불임 치료의 최종적인 공통 경로 (final common pathway)로서가 아니고 non-ART 치료와 함께 공동으로 발달되어야 한다.

끝으로 생식 의학의 향후 발전을 고려할 때, 기술의 개선, 발전의 추구 뿐만 아니라 의학적, 사회적, 윤리적 면을 종합하여 다시 생각하는 것이 필요한 시기라고 생각되고 이와 같은 문제는 의학자, 생물학자 등에 국한된 문제라기보다는 사회 전체가 함께 걱정하고 해결해야 할 문제라고 생각된다.

\*본란에서 언급되고 있는 내용 중 일부는 2001년 6월 초 '영호남 학회'에서 발표되었던 내용과 중복됨을 양해해 주시길 부탁드립니다.

### 참 고 문 헌

1. 대한 산부인과학회 생식의학소위원회. 조사 보고서 한국에 있어서 보조생식술의 현황. 대한 산부인과학회잡지 1995; 38(9): 1557-70.



2. 대한 산부인과학회 인공수태시술 의료기관 심사위원회. 조사 보고서 한국 보조생식술의 현황: 1994년. 대한산부인과학회잡지 1998; 41(1): 236-52.
3. 대한 산부인과학회 인공수태시술 의료기관 심사위원회. 조사 보고서 한국 보조생식술의 현황: 1995년. 대한산부인과학회잡지 1999; 42(4): 683-703.
4. 대한 산부인과학회 인공수태시술 의료기관 심사위원회. 조사 보고서 한국 보조생식술의 현황: 1996년. 대한산부인과학회잡지 1999; 42(2): 231-53.
5. 대한 산부인과학회 인공수태시술 의료기관 심사위원회. 조사 보고서 한국 보조생식술의 현황: 1997년. 대한산부인과학회잡지 1999; 42(10): 2151-75.
6. The American Society for Reproductive Medicine. IFFS surveillance 98. Fertil Steril 1999; 71(5;s2): 12s-3s.
7. Society for Assisted Reproductive Technology, The American Society for Reproductive Medicine, Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 1999; 71(5): 798-807.
8. Society for Assisted Reproductive Technology and The American Society for Reproductive Medicine, Assisted reproductive technology in the United States: 1997 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2000; 74(4): 641-54.
9. Chakravarty BN. Future trends of assisted reproductive technology. JIMA 1998; 96(6): 169-73.
10. Cramer DW, et al. Recent trends in assisted reproductive techniques and associated outcomes. Obstet Gynecol 2000; 95(1): 61-6.
11. Edgar DH, et al. Strategies for embryo utilization in assisted reproduction-How do we assess their relative effectiveness ? J Assist Reprod Genetics 1999; 16(9): 460-1.
12. Fasouliotis SJ, et al. A historical perspective of the clinical evolution of the assisted reproductive technologies. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 420-40.
13. Frishman G, et al. The history of assisted reproductive technology and its future. Medicine Health/Rhode Island 1997; 80(12): 393-6.
14. Giannaroli L, et al. (Committee of the special interest group on embryology). ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod 2000; 15(10): 2241-6.
15. Jones GM, et al. Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy. Hum Reprod 1998; 13(1): 169-77.
16. Karande VC, et al. Impact of the "physician factor" in pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program: do too much cooks spoil the broth ? Fertil Steril 1999; 71(6): 1001-9.
17. Khamisi F, et al. Recent advances in assisted reproductive technologies. Endocrine 1998; 9(1): 15-25.
18. Kovacs GT. What factors are important for successful embryo transfer after in-vitro fertilization ? Hum Reprod 1999; 14(3): 590-2.
19. Kovacs GT. What is the best strategy for presenting results in assisted reproductive technology ? J Assist Reprod Genetics 1999; 16(9): 461-3.

20. Lawler AM, et al. Genetic counseling for patients who will be undergoing treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1998; 70(3): 412-3.
21. Meikle SF, et al. Surveillance of assisted reproductive technology in the United States. *Intl J Technology assessment in health care* 1999; 15(1): 11-4.
22. Menezes YJR, et al. Assisted reproductive technology (ART) in humans: facts and uncertainties. *Theriogenology* 2000; 53: 599-610.
23. Moghissi KS, et al. Future directions in reproductive medicine. *Arch Pathol Lab Med* 116; 436-41: 1992.
24. Murdoch AP. How many embryos should be transferred ? *Hum Reprod* 1998; 13(10): 2666-70.
25. Nugent D, et al. Transplantation in reproductive medicine: previous experience, present knowledge and future prospects. *Hum Reprod Update* 1997; 3(3): 267-80.
26. Steinberg EP, et al. Profiling assisted reproductive technology: outcomes and quality of infertility management. *Fertil Steril* 1998; 69(4): 617-23.
27. Sengoku K. Present state and future in reproductive medicine. *北海道醫誌* 2000; 75(4): 237-42.
28. Thornton KL. Advances in assisted reproductive technologies. *Ob Gy Clin Nor Am* 2000; 27(3): 517-27.
29. Van Steirteghem A. Outcome of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 1998; 338(3): 194-5.
30. Wood C. Future trends in human reproduction. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2000; 40(2): 127-32.