

## 남성인자의 체외수정 적응증: 불임지원사업을 중심으로

박 남 철

부산대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실

### I. 배경

불임의 약 40%는 남성 측에만 원인이 있는 경우이고 남성과 여성 모두에 원인이 있는 경우가 20%이므로 전체 불임부부의 원인 중 절반은 남성 측 인자에 기인한다고 할 수 있다. 따라서 불임은 부부를 하나의 단위로 취급하여 판단하여야 하며 불임의 원인을 여성 측의 입장에서만 평가되거나 관리되어서는 안 된다. 1990년대에 이르러 보조생식술의 발달 특히, 난자세포질내 정자주입법 (ICSI)의 기술이 개발되면서 과거에는 해결이 어려웠던 많은 난치성 남성불임 환자들에게도 희망을 주고 있다. 그러나 이러한 고도의 기술과 많은 비용을 요구하는 보조생식술의 무분별한 확산은 남성불임의 진단과 치료, 즉 불임의 원인인자를 교정함으로써 자연임신을 추구하려는 의학 본연의 보편적 목적과 접근법을 원천적으로 간파하는 문제점을 발생시키고 있다. 지난 수년간 대한비뇨기과학회의 수련병원 통계에서 남성불임의 수술적 치료 건수가 매년 하락한다는 사실을 보더라도 최근 국내의 경향을 반영한다고 할 수 있다.

불임부부에 있어서 남성을 평가하는 목적은 1) 불임의 원인이 근본적 해결이 가능한 것인지, 2) 근본적인 해결은 불가능하지만 본인의 정자를 이용한 보조생식술이 가능한 상태인지, 3) 보조생식술로도 해결이 불가능하여 비배우자 공여정자를 이용하거나 입양을 고려해야 할 상태인지 등을 결정하는 데 있다. 불임부부에 대한 초기검사는 반드시 빠르고 비침습적이고 간단하면서도 경제적이어야 한다. 남성 측의 불임원인을 파악하는 일차적으로 시행되는 기본검사는 병력청취, 신체검사 그리고 반복적 정액검사 등으로 매우 간단하면서도 저렴한 검사로 이루어져 있으므로 불임부부의 평가에 있어서 남성 인자에 대한 검사가 여성인자에 대한 검사와 동시에 시행되어야 한다. 기본검사상 이상소견이 발견되면 2차검사로서 호르몬검사, 염색체검사, 고환조직검사 및 영상진단 등이 시행되어야 하며 근본적인 해결이 가능한 남성불임의 원인으로 판단되면 이에 대한 적극적 치료가 반드시 보조생식술에 선행되어야 할 것이다.

연자는 남성인자의 체외수정 적응증을 2006년도 정부 불임지원사업에 제시된 의학적 기준을 중심으로 설명하고자 한다.

### II. 정부 불임지원사업에서 남성인자에 의한 불임부부의 시험관아기기술 의학적 기준을 위한 가이드라인

다음은 보건복지부 불임부부지원사업 중앙심의위원회가 2006년에 제정한 시험관아기기술 의학적

기준 가이드라인중 제5조 남성요인 즉 보조생식술에 앞서 비노기과적 질환의 진단과 치료가 우선되어야 하는 남성불임의 카테고리는 다음과 같다.

먼저 정부의 불임지원을 받기 위한 불임치료 지원용 진단서를 받기 위해서는 불임의 원인이 남성 요인으로 확인된 경우 다음의 기준에 부합되는 지에 대한 비노기과 전문의의 진단이 필요하다.

5-1 시상하부나 뇌하수체 질환으로 인한 저성선자극호르몬성 성선기능저하증

- ① GnRH, hCG/hMG 등의 호르몬치료가 보조생식술 적용에 우선 시행되어야 한다.
- ② 최소한 24개월간 호르몬치료를 지속하며 정액검사 지표의 향상과 임신 여부를 주기적으로 관찰해야 하며 이 기간 중 자연임신이 되지 않는 경우 보조생식술을 시행할 수 있다.

5-2 정관절제술 (vasectomy) 후 상태

- ① 정관정관문합술이 우선 시행되어야 하며, 첫 번째 수술이 실패하더라도 수술 성적을 감안할 때 정관정관문합술의 재시행이 우선되어야 한다.
- ② 성공적인 정관복원술에도 불구하고 수술 후 2년 이내에 자연임신이 되지 않는 경우 보조생식술을 시행할 수 있다.

5-3 정계정맥류 (varicocele)

- ① 정액검사서 이상소견 (정자의 수, 운동성 저하 또는 형태 이상)이 있고 정계정맥류가 확인된 경우 보조생식술에 앞서 정계정맥류제거술이 시행되어야 한다.
- ② 정계정맥류제거술 후 1년 내에 정액검사 지표의 향상이 없거나, 수술 후 정액검사 지표 향상이 있으나 2년 내 자연임신이 되지 않는 경우 보조생식술을 시행할 수 있다.

5-4 폐쇄성 무정자증 (obstructive azoospermia)

- ① 폐쇄성 무정자증이 의심되는 경우 (신체검사 정상인 무정자증) 고환생검을 반드시 시행해야 하며, 정상적인 정자생산기능이 확인되면 보조생식술 시행에 우선하여 폐쇄성 무정자증에 대한 수술적 치료가 시행되어야 한다.
- ② 부고환 폐쇄가 의심되면 부고환정관문합술이 우선 시행되어야 한다.
  - 부고환정관문합술 후 최소한 1년까지 사정액 내 정자의 출현 유무를 관찰해야 한다.
  - 부고환정관문합술 시도 중 정자를 발견하지 못한 경우 즉시 보조생식술을 시행할 수 있다.
  - 성공적인 부고환정관문합술 후 1년 이내에 사정액 내 정자가 출현하지 않거나, 정자가 출현하였으나 수술 후 2년 이내에 자연임신이 되지 않는 경우 보조생식술을 시행할 수 있다.
- ③ 사정관 폐쇄에 의한 무정자증이 의심되는 경우 (소량의 산성 정액) 정확한 진단을 위하여 경직장 초음파검사를 시행해야 하며 사정관의 경요도절제술이 우선 시행되어야 한다.

### III. 남성인자에 의한 시험관아기시술 의학적 기준의 해설

남성인자에 의한 불임부부의 시험관아기시술 의학적 기준 가이드라인은 불임지원사업의 대상을 일차적으로 비노기과적 치료나 시술로서 근본적 해결이 가능한 경우 중에서도 제한적인 남성불임 환자만을 그 범주에 포함하였다. 즉 비특이적 혹은 경험적 약물요법 뿐만 아니라 특이한 불임원인이 동반된 환자 중에서도 고프로락틴혈증 등의 내분비질환, 농정액증, 항정자항체에 의한 면역성 불임 및 역행성 사정 등 특이적 약물요법으로 비교적 치료 성적이 양호한 경우까지 지원 대상에서 배제됨으로써 시험관아기시술 지원의 기회를 상당히 열어 놓고 있다. 물론 비특이적 치료의 치료 성적이 재현성이

낮거나 연구자에 따라 매우 낮은 치료 성적이 보고될 뿐만 아니라 특이적 약물치료의 대상 증례 수가 상당히 적다고는 하지만 자연임신의 기회뿐만 아니라 1회 약 200~300만원 전후의 비용이 소요되는 체외수정의 성공률을 높이기 위해서는 불임지원 대상의 결정 이전에 이들 치료의 시행을 전제로 하여야 함이 옳다고 본다. 즉 남성불임의 치료는 자연임신을 목적으로 근거 의존적 혹은 경험적 치료의 효과와 수술요법을 통해 치료 성공률을 극대화하고 경제적 효과까지도 부수적으로 거둘 수 있는 방향으로 수행되어야 한다. 따라서 보조생식술을 통한 정부의 불임부부지원사업은 체외수정기술 이외의 불임치료나 시술로써 임신에 기대하기 어려운 불임부부에 국한하여 수행되어야 할 것으로 생각된다. 다음은 2006년도 불임지원사업 가이드라인에 포함된 몇 가지의 남성요인에 대한 의학적 근거를 제시하고자 한다.

### 1) 특이적 약물요법

특이적 약물요법의 대상이 되는 가장 대표적인 질환이 저성선자극호르몬성 성선기능저하증 (hypogonadotropic hypogonadism)으로 전체 불임 남성의 1% 미만을 차지하지만 비교적 치료가 용이한 남성 불임의 원인으로 간주된다. Kallmann 증후군, 뇌하수체 선종 제거술 후 등과 같이 고환에서의 정자형성기능을 조절하는 상위 중추인 시상하부나 뇌하수체 질환으로 유발된다.

GnRH의 공급은 시상하부 질환에 의하여 성선기능저하증이 유발된 경우에만 유효하다. 뇌하수체 질환에 의한 성선기능저하증에서는 hCG/hMG, purified FSH, recombinant human FSH 등이 이용될 수 있다.

저성선자극호르몬성 성선기능저하증 환자에서 이와 같은 약제를 이용한 치료가 시행되어 가임력이 회복되는 경우에도 정자의 수는 대개 정상치에 도달하지 못하는 것으로 알려져 있다. 그러나 임신이 된 경우의 약 70%는 정자 농도가 정상 하한치인  $20 \times 10^6/\text{ml}$  보다 낮은 경우에서, 약 15%의 임신은  $1 \times 10^6/\text{ml}$  보다 낮은 경우에서 되는 것으로 알려져 있다. 치료 후 2개월째와 같이 신속하게 임신에 도달하는 경우도 있으나 치료 후 24개월이 지나서 임신에 도달하는 경우도 종종 있다. 그러므로 저성선자극호르몬성 성선기능저하증 환자에서 부부가 급히 임신에 도달해야 하는 비의학적 이유나 부인의 연령 등을 고려하여 장기간 자연임신을 기다릴 수 없는 경우 등이 아니라면 일반적인 치료기간이 24개월이 소요되므로 장기간의 치료 계획이 준비되어야만 한다. 가임력이 회복되더라도 정자의 수는 대개 정상치에 도달하지 못할 수 있으며 일반적으로 임신 성공률은 약 60% 정도로 알려져 있다.

### 2) 수술적 치료

정로의 폐쇄로 인한 무정자증 환자에서는 그 원인 질환에 따라 정관정관문합술, 부고환정관문합술, 사정관의 경요도절제술이 이루어져 보조생식술에 비해 우수한 자연임신을 기대할 수 있으며 자연임신에 도달하지 못하더라도 술 후 정액에서 정자가 출현하는 확률이 더 높으므로 이를 이용한 보조생식술을 시행할 수 있다는 장점이 있다. 그 외에도 부고환이나 고환에서 정자를 직접 채취하는 시술 (MESA, PESA, TESE)로 인한 이들 장기의 의인성 손상, 시술 비용으로 인한 경제적 비용 나아가 반복 시술로 인한 남성 측의 고통 경감 효과 외에도 남성불임 환자에서 시도될 수 있는 비노기과적 치료 중에서 가장 높은 치료 효과를 기대할 수 있다는 장점이 있다. 실제로 수술적 교정의 가능성에 대한 정확한 진단이 되지 않은 상태에서 MESA나 PESA를 시행하는 것은 부고환 세관 자체가 single tubule이므로

이 기술 자체가 영구적인 폐쇄를 다시 인위적으로 만들 위험이 있으므로 반드시 정로 폐쇄에 대한 재개통술을 시술한 뒤 실패한 경우 등에 제한하여 시행하는 것이 좋다. 정로 폐쇄에 대한 수술요법으로 재개통이 확인된 경우 정액지표의 개선은 2년간에 걸쳐 서서히 이루어지므로 이 기간 내에 임신이 이루어지지 않는 경우 보조생식술을 시행할 수 있다.

### (1) 정관절제술 후 정관정관문합술

정관절제 후 불임 (post-vasectomy infertility)은 엄밀히 말해서 질환은 아니지만 수술적 교정이 가능한 가장 흔한 남성불임의 원인이다. 수술 성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들 중 가장 중요한 인자는 정관절제술 후 정관복원술을 받기까지 소요된 시간이다. 일반적으로 10년 이상이 경과되면 임신율이 현저하게 저하된다. 그러나 15년 이상이 경과하더라도 비용-효율적인 측면을 고려할 때 정관복원술이 더 우월하다는 것이 일반적으로 알려져 있다. 일반적으로 정관절제술 후 정관복원을 원하는 경우 미세술기를 통한 정관정관문합술 후 정액에서 정자가 출현할 확률 즉 개통률은 90%에 이르고 임신율은 50~60% 정도로 보고되고 있다. 실제 수술 후 개통은 이루어졌으나 자연임신에 도달하지 못하여 보조생식술을 시행하더라도 사정을 통해 얻어진 정액의 정자를 이용할 수 있으므로 부고환이나 고환에서 정자를 추출하는 시술로 인한 비용과 남성 측의 고통을 경감시킬 수 있다는 장점도 있다. 최근 체외수정술기관에서 정관수술의 수술적 재개통 시도에 대한 설명이나 시술없이 바로 체외수정용 정자를 부고환에서 채취하여 문제가 된 증례가 있으며 이러한 경우 미세술기의 도입에도 불구하고 부고환세관의 손상으로 인하여 정관정관문합술의 성공을 기대할 수 없게 되는 경우가 많다.

실패한 정관정관문합술 즉 미세술기를 이용한 정관정관문합술은 성공률이 높은 수술이지만 약 10%의 환자들은 수술에도 불구하고 정로 개통에 실패하게 된 경우를 말한다. 일차 정관정관문합술이 실패한 경우 보조생식술이 적용될 수 있으나 수술 성공률과 비용의 측면만을 감안해도 2회까지 정관복원술을 제시도 한 후 보조생식술을 고려하는 것이 원칙으로 되어 있다. 국내 Paick 등은 정관정관문합술 후 정로 개통 실패의 주 원인은 일차 수술의 문합 부위의 재폐쇄이므로 정관정관문합술을 다시 시행한 경우 개통률이 91.9%, 임신율은 57.1%로 보고하였으며 일반적으로 재수술의 경우에도 개통률은 80%를 상회한다.

이상의 성적으로 보아 정관절제술 후 임신을 원하는 경우, 당연히 정관정관문합술이 일차적 치료법이며 이전 수술에 실패한 경우에도 다시 한 번 정관복원술을 시행하는 것이 원칙이다. 물론 자연임신에 실패하더라도 사정을 통해 얻어진 정액의 정자를 이용한 보조생식술이 가능하다는 장점이 다시 한 번 강조된다.

### (2) 정로 폐쇄에 의한 남성불임

고환에서의 고환생검 상 정자생산 기능은 정상이지만 이후 정자가 수송되는 통로인 부고환, 정관 및 사정관 등에 폐쇄가 있는 경우를 말하며 남성불임 환자의 7.5~10% 정도에서 발견되는 질환이다. 이 때 고환의 주사흡인검사는 정자형성 소견을 정확히 판정할 수 없으므로 인정되지 않는다. 정관 폐쇄의 경우는 정관절제술이 가장 흔한 원인으로 이미 위에서 언급하였고 드물지만 이전 탈장교정술 (hemiorrhaphy)시 동반된 정관손상으로 인한 의인성 (iatrogenic) 정관 폐쇄가 있을 수 있고 이 경우에는 정관정관문합술이 일차적으로 적용된다. 정관 폐쇄가 아닌 정로 폐쇄의 대표적 질환과 치료법은 아래와 같다.

### (가) 부고환의 폐쇄

폐쇄성 무정자증의 대표적 질환으로 부고환정관문합술이 그 원칙적인 치료법이다. 신체검사에서 고환과 정관이 정상적으로 촉지되며 정액검사서 무정자증 그리고 혈청 FSH가 정상소견을 보이는 환자에서는 고환생검이 시행되어야 하고 그 결과 고환의 정상적인 정자형성기능이 확인되면 부고환 폐쇄로 진단하고 보조생식술에 앞서 반드시 부고환정관문합술이 시행되어야 한다. 이 때 정액검사 상 무정자증 이외에 전반적인 정액의 양과 성상은 정상이어야만 한다.

부고환정관문합술은 부고환 세관을 박리하여 폐쇄의 근위부 (proximal)에서 정자가 검출되는 단일 부고환관을 박리하여 정관과 미세술기를 이용하여 문합해 주는 수술법이다. 개통률은 70~75%, 임신율은 35~40% 정도로 ICSI를 훨씬 상회하는 성적이 알려져 있다. 다만 수술의 과정이 고도의 미세술기가 요구되므로 국내에서 이 수술을 제대로 시행할 수 있는 비뇨기과 의사는 소수에 불과하다는 것이 문제점으로 지적할 수 있다. 술 후 정자가 출현하는 기간이 정관정관문합술에 비해 지연될 수 있으므로 적어도 1년까지는 기다려야 한다.

수술 중에는 부고환에서 운동성이 있는 정자가 관찰되면 수술이 실패하는 상황을 고려하여 정자를 동결보존 해 두는 것이 원칙이다. 술 후 1년이 경과할 때까지 사정액 내에 정자가 출현하지 않거나 개통에 성공하여 정자가 출현하였지만 2년 이내에 자연임신에 실패하는 경우 보조생식술의 적용이 가능하다. 고도의 미세술기를 요하는 수술이므로 수술에 실패한 경우에도 보조생식술이 고려될 수 있다.

### (나) 사정관 폐쇄

드물지만 수술적 교정이 가능하다는 점에서 중요한 남성불임의 외과적 원인 중의 하나이다. 양측 사정관이 폐쇄된 경우 사정액 내 전립선액만 포함되므로 1 mL 미만의 소량 정액, 무정자증, 정액 내 과당 (fructose) 결핍 및 산성 등이 특징적인 소견이다. 이러한 소견과 함께 신체검사서 정관의 촉지가 가능하면 사정관 폐쇄가 의심된다. 이후 고환생검을 통하여 정상적인 정자형성기능을 확인하고 경직장초음파검사를 시행하여 정낭의 비정상적 확장 즉 전후 직경이 2 cm을 초과하면 사정관 폐쇄로 확진이 가능하다.

수술은 경요도적 절제술을 통하여 막혀 있는 사정관 부위를 절제하여 사정관의 개통을 확인하는 순서로 이루어진다. 술 후 약 50%의 환자에서 정액에서 정자가 검출되고 이 중 약 50%의 환자가 임신에 성공하여 사정관 폐쇄의 수술 후 약 1/4 정도가 자연임신에 성공한다. 이러한 수술 성적은 그 이론적 합리성에도 불구하고 그 성공률이 그리 높지 않다. 그러나 임신에 실패하더라도 수술 환자의 절반이 사정액 내 정자가 출현하게 되므로 이를 이용한 보조생식술의 적용이 가능하다는 점이 매우 중요하다.

### (3) 정계정맥류

정계정맥류는 고환으로부터 유입되는 정계정맥이 확장된 상태로 정의되고 정액검사 상 정자수와 운동성 감소 그리고 정자형태 이상 즉 정액의 소위 스트레스양상이 동반된다. 남성 인구의 약 15%에서 발견되는 흔한 질환이지만 일차적 불임의 경우 35%, 이차적 불임의 경우 75~80%에서 발견되는 흔한 질환이다. 또한 정계정맥류는 수술로 치료될 수 있는 가장 흔한 남성불임의 원인 질환으로 남성 불임 환자들 중 그 원인을 알 수 없는 정자수의 감소, 정자 운동성의 감소, 정자형태의 기능 등이 발견되며 신체검사서 고환의 크기는 정상이며 정계정맥류가 확인되면 일반적으로 정계정맥류제거술

을 시행하는 것이 원칙이다. 정계정맥류제거술 후 정액지표이 개선은 1~2년에 걸쳐 서서히 나타나며 약 60~80%의 환자에서 정액지표의 향상을 관찰할 수 있다. 술 후 기대되는 임신율은 여성 측의 불임 요인을 제외하였을 때 1년째 35~45%, 2년째는 약 70%에 이르는 것으로 알려져 있다. 최근에는 무정자증이 동반된 정계정맥류 환자에서 술 후 약 40~50%에서 정자가 출현하였다는 연구 결과들이 보고 되는 등 무정자증에도 불구하고 원인 질환 제거의 필요성이 보다 강조 되고 있다. 따라서 술 후 3~6개월 이내에 정액지표의 향상이 확인되지 않으면 보조생식술을 고려할 수 있지만, 반대로 정액지표의 향상이 있고 불임부부의 여건이 허락되면 자연임신을 기대하면서 최대 2년 정도 경과를 관찰 후 임신이 안 되면 보조생식술을 고려할 수 있다.

#### IV. 결론

남성불임 환자에서 원인접근적 진단 과정은 보조생식술의 발달로 인하여 임상적 중요성이 과소평가되기도 하지만 남성불임의 치료 효과를 극대화하기 위한 필수 과정이다. 따라서 불임부부가 방문하게 되면 교정 가능한 남성불임의 원인 질환을 선별하여 이를 적극적으로 치료해야 할 것이다. 약물요법은 원인질환에 대한 특이적 약물요법 뿐만 아니라 특이적 약물요법에 효과가 없는 경우나 수술과 같은 1차 치료 전후의 보조요법으로 비특이적 경험적 약물요법이 최소 3개월 이상 시도될 수 있으며 이러한 약물요법은 많은 연구에서 경험적 치료 효과가 확인된 만큼 자연임신의 추구 및 보조생식술의 성공률을 극대화하기 위해 간과되어서는 안 된다. 남성불임의 수술적 치료에 의한 치료 성적의 개선은 수술현미경을 이용한 미세수술의 도입, 술기의 발달 및 남성불임을 다루는 전문의의 경험 축적으로 인해 남성불임의 치료법 중 치료 성적이 가장 우수하다. 특히 수술적 교정이 가능한 정관절제술 후 임신을 원하는 경우, 이전 정관정관문합술이 실패한 경우, 부고환 세관이나 사정관의 폐쇄에 의한 폐쇄성 무정자증의 경우 수술적 치료 후 자연임신에 도달할 확률이 보조생식술보다 우월하며 술 후 자연임신에 실패하더라도 정액 내 정자가 출현하게 되면 이를 이용한 보조생식술의 시도가 가능하므로 교정 가능한 남성불임의 외과적 질환을 진단하고 치료하는 노력이 더욱 요구된다. 다만 보조생식술은 제한된 성공률, 불임의 다음 세대로의 유전, 시술로 인한 선천성 기형의 빈도 증가 및 경제적 부담 등을 고려하여 무분별하게 시행되어서는 안 되며 시술 전에 충분한 상담 등을 포함하여 시술에 대한 환자와 보호자의 충분한 이해가 필요하다.

결론적으로 정부의 저출산 극복을 위한 불임부부 지원정책은 먼저 불임요인에 대한 의학적으로 인정된 모든 진단 및 치료법이 국민건강보험의 보험급여 대상으로 전환되어야 하며 필요한 경우 체외수정을 포함한 보조생식술은 일정 수준 이하의 소득을 가지는 저소득층에 대하여 환자 부담액을 전액 지원하는 쪽으로 전환되어야 할 것이다.

#### 참 고 문 헌

1. 남성과학. 대한남성과학회 군자출판사 2003.
2. 비뇨기과학. 대한비뇨기과학회 도서출판 고려의학 2001.
3. 박관진, 김수용, 백재승. 미세수술기법을 이용한 저위서혜부 정계정맥류제거술. 대한비뇨과학회지 1999; 40: 372-4.

4. 박남철. Sperm banking. 대한불임학회 1997년도 제34차 추계학술대회 초록집 1997; 30-9.
5. 서호경, 박남철. 20년간 정관정관문합술 1000례의 임상적 경험, 대한불임회지 1998; 25: 189-98.
6. 이경미, 박남철, 엄박천. 정관절제술 후 10년 이상 경과한 153례에서 정관정관복원술의 수술 성적. 대한비뇨기과학회지 2003; 44: 109-14.
7. 김종일, 이준택, 박남철. 미세정자흡입술. 부산의사회지 2000; 8: 22-32
8. Paick JS, Kim SH, Kim SW. Ejaculatory duct obstruction in infertile men. BJU Int 2000; 85: 720-4.
9. Paick JS, Park JY, Park DW, Park K, Son H, Kim SW. Microsurgical vasovasostomy after failed vasovasostomy. J Urol 2003; 169: 1052-5.
10. Paick JS, Hong SK, Yun JM, Kim SW. Microsurgical single tubular epididymovasostomy: assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2000; 74: 920-4.
11. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. Fertil Steril 2006; 85: 635-9.