

체외수정시술 환자에서 난소 주위 유착이 과배란유도 중의 난소 난포 발달에 미치는 영향에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

배광범 · 김석현 · 이진용

=Abstract=

The Effects of Periovarian Adhesions on Follicular Development in Patients undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation for IVF-ET

Kwang Bum Bai, M.D., Seok Hyun Kim, M.D. and Jin Yong Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Seoul National University*

It has been suggested that the presence of periovarian adhesions might impair the ovarian response to gonadotropins.

Total 136 patients who underwent IVF-ET from February to June 1988(88-1 and 88-2 series) at SNUH were classified into three groups according to total ovarian access score, sum of each ovarian availability, estimated by diagnostic laparoscopy: group I(N=43, 0%-50%), group II(N=49, 50%-150%) and group III(N=44, 150%-200%).

To evaluate the effects of periovarian adhesions on follicular development in controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET, serum E2 levels on the day of hCG administration (Day 0) and the day after hCG administration (Day+1), the number of ovarian follicles with mean diameter ≥ 12 mm on Day 0, and the number of oocytes retrieved by transvaginal aspiration were measured and compared among groups. There were no significant differences in age of patients, cancellation rate due to inadequate ovarian response, serum E2 levels, the number of ovarian follicles, the number of oocytes retrieved, and oocytes retrieval rate per follicle. In the same patients(N=31) in group II in whom the difference in ovarian availability between two ovaries is more than 50%, there was also no significant difference in the number of ovarian follicles between them.

These data suggest that pelvic adhesions including periovarian adhesions have no adverse effects on the ovarian response to gonadotropins stimulation and the outcome of IVF-ET.

서 론

난소와 난관 주위의 유착 등 골반내 유착은 난소의 고정 혹은 난관의 고정 등으로 인하여 난관에 의한 배란 난자의 채취를 방해함으로써 영성의 수태 능력에 지대한 영향을 미칠 수 있

*본 연구는 서울대학교병원 특진연구비의 보조로 이루어진 것임

다.^{1~3)}

임상적으로 심한 골반내 유착(frozen pelvis)을 가진 체외수정(in vitro fertilization, IVF) 및 배아의 자궁내이식(embryo transfer, ET)(이하 체외수정시술이라 함)을 필요로 하는 불임환자는 난소와 난관 주위의 유착으로 복강경을 이용한 난자 채취시 골반내 장기, 특히 난소의 접근이 매우 어려워 난자 채취 실패 등 체외수정시술 성적이 좋지 않았다. 최근 질식 초음

파 기법(transvaginal ultrasonography)을 이용한 질식 난자 채취(transvaginal oocytes retrieval)가 보편화됨으로써 이러한 난점은 많이 극복되었다.

Mahadevan등⁴⁾ 과 Molloy등⁵⁾ 은 체외수정 수술을 위한 난소의 과배란유도시 난소와 난관 주위의 유착이 난소내 난포의 발달에 악영향을 미침으로써 상대적으로 적은 수의 난자가 채취되며, 따라서 이러한 골반내 유착 불임환자에서의 체외수정수술시 임신 성공률이 떨어진다고 보고하면서 그 가능한 기정을 제시한 바 있다. 반면에 Diamond등⁶⁾ 과 Imoedemhe등⁷⁾ 은 난소 주위의 유착이 난소의 성선자극 호르몬에 대한 반응에 별다른 영향을 미치지 않으며 체외수정수술 성적과도 무관하다고 하였다.

만일 골반내 유착이 난소내 난포의 발달을 저하시킨다면 과거 복강경식 난자 채취를 위하여 체외수정수술 시행 전에 미리 행하던 골반내 유착박리술 등과 같은 전처치 수술(IVF-preparation operation)이 질식 초음파식 난자 채취시에도 난포의 발달을 향상시키기 위해서는 계속 필요하다고 생각할 수 있다.

이에 저자들은 난소 주위의 유착이 난소의 과배란 유도 중 난포의 발달에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 산부인과에서 1988년 2월부터 6월까지 체외수정 및 배아의 자궁내이식(88-1 and 88-2 series)을 시행받은 불임환자 중에서 136명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에 등록된 후 모든 불임검사가 끝나고 체외수정수술 시행 전의 최종 단계인 진단 복강경검사상 난소의 접근율(ovarian availability)이 양측 모두 0%(33명) 이거나 난소 접근율의 양측 합(total ovarian access score)이 50% 이하인 환자 43명을 제1군으로, 50%—150%인 환자 49명을 제2군으로, 난소의 접근율이 양측 모두 100%(27명)이거나 양측 합이 150% 이상인 환자 44명을 제3군으로 분류하였다. 골반내 유착 정도는 진단 복강경검사상에서 평가된 난소의 접근율, 즉 난소 주위의 유착 정도로서 나타내었다. 과거 난소 절제술 등으로 일측성 난소만

을 가진 환자는 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

체외수정 수술은 이미 서울대학교병원 산부인과에서 발표⁸⁾ 한 바와 같은데 모든 대상환자에서 배란유도제로서 FSH(follicle stimulating hormone; Metrodin, Serono Laboratories, Inc.)와 hMG(human menopausal gonadotropin; Pergonal, Serono Laboratories, Inc.)를 사용하였으며, 질식 초음파 기법을 이용한 질식 난자 채취를 시행하였다.

1) 과배란유도

난소의 과배란유도를 위하여 월경주기(MCD) 제3일과 제4일의 오전 10시에 FSH 150 IU를, 오후 7시에 hMG 150 IU를 근육주사하였고, 제5일 이후에는 오후 7시에 hMG 150 IU만을 근육주사하였다. 환자의 나이가 많거나 (35세 이상) 월경주기 제3일의 혈중 FSH 농도가 높은 경우에는 FSH 투여량을 증가시켰으며, hMG 투여량도 필요한 경우 하루 300IU까지 증가시켰다. hMG 투여 중지 시기는 혈중 E2(estradiol), LH(luteinizing hormone), P4(progesterone) 농도, 질식 초음파 단층촬영에 의한 난포의 수와 크기 등을 종합적으로 검토하여 결정하였다. 자궁경부 점액의 임상적 전이(clinical shift) 여부는 고려하지 않았다. 마지막 hMG 투여 26-50시간 후에 hCG(human chorionic gonadotropin; Profasi, Serono Laboratories, Inc.) 10,000 IU를 근육주사하였다.

혈중 호르몬 검사를 위한 채혈은 월경주기 제3일부터 질식 난자 채취일까지 매일 오전 8시에 행하였으며, 월경주기 제7일부터는 오후 6시에도 채혈하였다. 초음파 단층촬영은 3.5 MHz frequency의 real-time sector scanner(SSD-710, Aloka, Japan)를 사용하여 월경주기 제3일에 처음 실시하여 골반강내 기관에 대한 이상 유무를 평가한 다음 제6일, 제7일 오전 8시에 동일한 검사자에 의해 난소 난포의 수와 평균 지름을 측정하였으며, 제7일 오후 6시와 제8일부터 질식 난자 채취일 전날까지 매일 오전 8시, 오후 6시 하루에 두차례씩 transvaginal real-time sector scanner(Combison 310, Kretztechnik, Austria)를 사용하여 질식 초음파 단층촬영을 역시 동일한 검사자에 의해 시행하였다.

난소의 과배란유도 중 난포의 발달이 나쁘거나 혈중 E2 농도의 상승이 저조한 경우, 즉 난

소의 FSH와 hMG 자극에 대한 반응이 불량한 환자와 내인성 LH surge가 발생한 환자는 난소의 과배란유도를 중지하고 체외수정시술에서 탈락시켰다.

2) 질식 난자 채취

hCG 투여 34시간 후에 질식 초음파 촬영기를 이용하여 국부마취하에서 질식 난자 채취를 실시하였다. 환자를 lithotomy 위치로 한 다음 질을 povidone-iodine 용액으로서 소독하고 다시 식염수로서 깨끗이 세척하였다. 흡인바늘 guide를 wydex로 소독한 질식 초음파 촬영기의 transducer에 고정된 후 transducer를 환자의 질내로 삽입하여 흡인하고자 하는 난소의 난포를 초음파 화면상의 biopsy vector에 맞추었다. Argyl DeLee suction catheter(Sherwood Medical Industry, USA)를 길이 30cm인 16gauge 흡인바늘 끝에 부착한 후 흡인바늘을 guide를 통하여 삽입하여 초음파 화면을 관찰하면서 난포를 순차적으로 흡인 천자 하였다. 난자를 포함하고 있는 난포액은 2ml의 D-PBS(Dulbecco's phosphate buffered solution)를 포함하고 있는 난포액 수집통 내로 흡인하였다. 흡인 직후 다시 2ml의 D-PBS 용액을 사용하여 난자 흡인바늘의 내부를 세척하여 바늘 내에 붙어 있는 난자가 없도록 하였다. 난포액과 D-PBS 용액의 혼합액은 즉시 배양실에 옮겨서 혼합액의 양, 색 등을 기록하고 배양접시(Falcon #3002)에 옮긴후 해부현미경(dissecting microscope) 하에서 난자의 존재 여부를 확인 하였다. 난자의 존재가 확인되면 역반사현미경(inverted mi-

croscope)으로 난자의 형태를 관찰하였다.

난소의 과배란유도에 대한 난포의 발달 정도는 hCG 투여 날(Day 0) 오전 8시의 혈중 E2 농도와 투여 다음날(Day+1) 오전 8시의 혈중 E2 농도, hCG 투여 날(Day 0) 오후 6시의 질식 초음파 단층촬영에서 지름 12mm 이상인 난포의 수, hCG 투여 34시간 후 질식 초음파식으로 채취된 난자의 수로 나타내었다. 지름 12mm 이상인 난포당 질식 난자 채취율도 구하였다.

모든 통계학적 분석은 Student's t-test를 이용하였으며, $p < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

연구성적

환자의 연령

모든 환자의 연령 분포는 22세에서 41세 사이이었으며, 제1군의 평균 나이는 32.6 ± 0.5 세, 제2군은 33.7 ± 0.6 세, 제3군은 32.3 ± 0.5 세 이었다. 제2군의 평균 나이가 다소 높았으나 세 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($0.05 < p < 0.1$) (Table 1).

Total ovarian access score

난소 접근율의 양측 합이 50% 이하인 난소 주위의 유착이 제일 심한 제1군에서 total ovarian access score의 평균은 8.1 ± 2.4 %, 제2군은 98.0 ± 3.3 %, 제3군은 186.0 ± 3.0 % 이었다(Table 2).

과배란유도 중의 탈락율

제1군에서의 탈락율은 난소의 반응이 나쁜 경우가 5명, 내인성 LH surge가 1명으로 총 6명으로서 12.2%이었으며, 제2군은 19.7%, 제3군은 13.7%이었다. 과배란유도 중의 탈락율은 세군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

FSH와 hMG 총 투여량 및 hCG 투여일

Table 1. Number and age of patients in study group(Mean \pm SEM)

	Group I	Group II	Group III
No. of patients(N)	43	49	44
Age (years)	32.6 ± 0.5	$33.7 \pm 0.6^*$	32.4 ± 0.5

* $0.05 < p < 0.1$ compared with Group III

Table 2. Total ovarian access score estimated by diagnostic laparoscopy in study group (Mean \pm SEM)

	Group I	Group II	Group III
Range of ovarian availability(%)	0-50	51-149	150-200
Total ovarian access score(%)	8.1 ± 2.4	98.0 ± 3.3	186.0 ± 3.0

FSH의 총 투여량은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다. hMG의 총 투여량은 난소 주위의 유착이 적을수록 감소되는 추세를 보였는데 제3군의 경우 11.05 ± 0.27 ampoules로서 제1군 및 제2군과 비교하여 유의한 감소를 보였다($p < 0.005$).

hCG 투여일은 제1군과 제2군 사이에는 유의한 차이가 없었으며, 제3군은 월경주기(MCD) 8.57 ± 0.09 일로서 제1군 및 제2군과 비교하여 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$, $p < 0.01$) (Table 4).

혈중 E2 농도

hCG를 투여한 날(Day 0) 아침의 혈중 E2 농도는 제1군에서 1210 ± 131 pg/ml, 제2군에서 1268 ± 125 pg/ml, 제3군에서 1400 ± 197 pg/ml로서 난소 주위의 유착이 적을수록 다소 증가되는 추세를 보였으나 세 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5). hCG를 투여한 다음날(Day+1) 아침의 혈중 E2 농도는 난소

Table 3. Cancellation rate in study group

	Group I	Group II	Group III
No. of poor response	5	10	6
No. of premature LH surge	1	2	1
Total No.	6	12	7
Cancellation rate(%)	12.2(6/49)	19.7(12/61)	13.7(7/51)

Table 4. Total dosage of FSH and hMG administrated and day of hCG injection in study group (Mean \pm SEM)

	Group I	Group II	Group III
Total dosage of FSH (ampoules)	4.07 ± 0.04	4.29 ± 0.13	4.14 ± 0.14
Total dosage of hMG (ampoules)	12.49 ± 0.36	12.43 ± 0.37	$11.05 \pm 0.27^*$
Day of hCG injection (MCD)	8.91 ± 0.11	9.00 ± 0.13	$8.57 \pm 0.09^{***,****}$

* : $p < 0.005$ compared with Group I and Group II

** : $p < 0.05$ compared with Group I

*** : $p < 0.01$ compared with Group II

Table 5. Serum E2 levels in study group(Mean \pm SEM)

Serum E2 (pg/ml)	Group I	Group II	Group III
Day 0	1210 ± 131	1268 ± 125	1400 ± 197
Day+1	1538 ± 127	1561 ± 171	$2057 \pm 265^*$

* : $0.05 < p < 0.1$ compared with Group I

Table 6. Number of ovarian follicles with $FD \geq 12$ mm seen by transvaginal ultrasonography in study group(Mean \pm SEM)

No. of follicles (Day 0)	Group I	Group II	Group III
12-14mm	4.05 ± 0.38	4.65 ± 0.36	4.11 ± 0.32
≥ 15 mm	1.42 ± 0.19	1.59 ± 0.21	$1.91 \pm 0.19^*$
Total No.	5.47 ± 0.40	6.24 ± 0.45	6.02 ± 0.31

* : $0.05 < p < 0.1$ compared with Group I

주위의 유착이 제일 적은 제3군에서 2057 ± 265 pg/ml로서 제일 높았으나 역시 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다($0.05 < p < 0.1$) (Table 5).

난포의 수

hCG 투여 날(Day 0) 10,000IU 근육주사 직전 오후 6시에 질식 초음파 상으로 관찰된 지름 12-14mm인 난포의 수는 제1군에서 4.05 ± 0.38 개, 제2군에서 4.65 ± 0.36 개, 제3군에서 4.11 ± 0.32 개로서 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

지름 15mm 이상인 난포의 수는 난소 주위의 유착이 적을수록 다소 증가되는 추세를 보이며 제3군에서 1.91 ± 0.19 개로서 제일 많았으나 유의한 차이는 없었다($0.05 < p < 0.1$). 지름 12mm 이상인 난포의 총 수도 제1군에서 5.47 ± 0.40 개, 제2군에서 6.24 ± 0.45 개, 제3군에서 6.02 ± 0.31 개로서 역시 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 6).

난소 접근율의 양측 합이 50%-150%인 제2군의 환자 49명 중 난소 접근율의 양측 차이가 50% 이상인, 즉 양측 난소에서 난소 주위의 유착 정도의 차이가 심한 환자수는 31명이었다. 이러한 동일한 환자에서 hCG 투여 날(Day 0)의 지름 12-14mm인 난포의 수는 난소 주위의 유착이 심한 난소에서 2.45 ± 0.29 개, 유착이 없거나 그 정도가 상대적으로 적은 난소에서 2.19 ± 0.26

개 이었고, 지름 15mm 이상인 난포의 수는 각각 0.81 ± 0.20 개, 0.55 ± 0.16 개 이었으나 유의한 차이는 없었다. 지름 12mm 이상인 난포의 총 수도 각각 3.26 ± 0.37 개, 2.74 ± 0.36 개로서 역시 유의한 차이가 없었다(Table 7).

채취된 난자의 수

질식 초음파식으로 채취된 난자의 수는 제1군에서 4.21 ± 0.41 개, 제2군에서 4.94 ± 0.45 개, 제3군에서 4.41 ± 0.45 개로서 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 8).

난포당 난자 채취율

지름 12mm 이상인 난포당 질식 채취율은 제1군에서 77.0%, 제2군에서 79.1%, 제3군에서 63.0%로서 난소 주위의 유착이 제일 적은 제3군에서 난포당 난자 채취율이 제일 낮았지만 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 8).

고 찰

1978년 Steptoe와 Edwards⁹⁾에 의하여 세계 최초로 흡인된 난자를 이용한 체외수정(in vitro fertilization, IVF) 및 배아의 자궁내이식(embryo transfer, ET)이 성공한 이후 체외수정 기술 분야에 급속한 발전이 있어 왔으며, 여러

Table 7. Comparison of number of ovarian follicles in the same patients in group II (N=31) in whom the difference in ovarian availability between two ovaries is more than 50% (Mean \pm SEM)

No. of follicles (Day 0)	Ovary with more periovarian adhesion	Ovary with less periovarian adhesion
12-14mm	2.45 ± 0.29	$2.19 \pm 0.26^*$
≥ 15 mm	0.81 ± 0.20	$0.55 \pm 0.16^*$
Total No.	3.26 ± 0.37	$2.74 \pm 0.36^*$

* : not significant compared with ovary with more adhesion

Table 8. Number of oocytes retrieved by transvaginal aspiration (Mean \pm SEM) and oocytes retrieval rate per follicle in study group

	Group I	Group II	Group III
Total No. of follicles(FD \geq 12mm)	235	306	308
Total No. of oocytes retrieved	181	242	194
No. of oocytes retrieved per patient	4.21 ± 0.41	4.94 ± 0.45	4.41 ± 0.45
Oocytes retrieval rate per follicle(%)	77.0	79.1	63.0*

* : not significant compared with Group I and Group II

적응증에 대한 불임증 치료의 새로운 방법으로서 전 세계적으로 보편화되어 시술되고 있다. 국내에서도 1985년 서울대학교병원 장 등¹⁰⁾이 최초로 체외수정 및 배아이식에 성공하여 쌍태아를 탄생시킨 후 이에 대한 연구 및 임상 적용이 활발히 진행되고 있다.

체외수정시술에 의한 임신이 성립되기 위해서는 여러 단계가 순차적으로 그리고 성공적으로 진행되어야만 한다. 즉 대상 환자의 임신, 난소의 과배란유도, 난자의 채취, 정자의 준비, 채취된 난자의 추가 배양, 시험관내 수정 및 배아의 분열, 배아의 자궁내이식, 초기 임신의 정밀한 관찰 등 일련의 과정이 성공적으로 이루어져야만 한다.

이중 여러 배란유도제에 의하여 과배란유도된 난자의 채취(oocytes retrieval)를 살펴보면 그 채취 방법으로서 첫째 개복술을 시행하는 방법(operative aspiration), 둘째 복강경 시술(laparoscopic aspiration), 셋째 초음파를 이용한 방법(ultrasound-guided aspiration) 등이 있다. 개복술에 의한 난자 채취 방법은 현재 거의 사용되지 않고 있으며, 드물게 난관 성형술(tuboplasty)을 병행하여 난자 흡인을 시행하는 경우 사용되고 있다. 1970년 Steptoe와 Edwards¹¹⁾가 복강경 시술에 의한 난자 채취를 시도한 이후 대부분의 체외수정시술 팀에서 이 방법을 사용하여 왔다. 여러가지의 복강경에 의한 난자 흡인 방법이 고안되었으며, 서울대학교병원 산부인과에서는 Jones 등¹²⁾의 방법을 사용하였다.

초음파를 이용한 난자 흡인 방법은 1981년 Lenz 등¹³⁾이 최초로 시도하였으며, 단시간 내에 많은 발전이 거듭되어 복식(transabdominal)¹⁴⁾, 요도식(transurethral)¹⁵⁾, 질식(transvaginal)^{16,17)} 등이 개발되었다. 이러한 초음파를 이용한 난자 채취의 장점으로서 시술 환자에게 국부마취하에서 입원할 필요없이 외래 단위로 행할 수 있고, 합병증 및 이환율을 줄이며, 시간 및 경비가 절약되고, 기술상 용이하며, 복강경 시술시 골반내 유착 등으로 접근이 불가능한 난소 난포에서의 난자 채취가 가능하다는 점 등 여러가지를 들 수 있다¹⁸⁾. 최근 이러한 이유로 질식 초음파식 난자 채취 방법은 기존의 여러 복강경식 난자 채취 방법을 대체하게 되었다. 국내에는 1987년 최초로 도입되었으며, 서울대학교병원에서도 현재는 거의 모든 경우에 질식 초음파식 난자 채취술(transvaginal oocytes retrieval us-

ing transvaginal ultrasonography)을 사용하고 있다.

난소와 난관 주위의 유착 등 골반내 유착은 여성의 수태 능력(fertility)을 많이 저하시킬 수 있는데¹⁹⁾ 그 주 기전은 난소의 고정, 난관의 고정, 혹은 유착에 의한 난소, 난관의 고립화(encapsulation)와 상호 공간적 관계(spatial relationship)의 변화 등이 난관에 의한 배란 난자의 채취를 방해함으로써¹⁹⁾ 난관내 난자와 정자의 수정 기회를 줄이는데 있다. Caspi등²⁰⁾은 인간에서 난소와 난관 주위의 유착 정도가 증가함에 따라 임신율이 감소된다고 하였다. 여성 불임증의 원인 중 한 인자인 난관 및 복막인자를 살펴보면 난관은 정상적으로 소통이 되어야 하고, 운동성 또한 정상적이어야 하는데 난관 소통에 이상이 있거나 난소, 난관 주위에 유착이 있으면 불임이 될 수 있다. 난관의 손상 등으로 소통이 폐쇄되거나, 소통이 되더라도 난관 점막의 분비기능, 섬모운동, 난관 근육의 수축작용에 이상이 생기면 난관채부(fimbria)에서의 난자 채취, 난관내에서의 정자 이동, 수정란의 자궁체부로의 이동 등에 장애가 온다. 이같은 장애를 초래하는 가장 빈번한 원인은 난관염을 포함한 골반내 염증이다.

난관 자체에는 큰 이상이 없더라도 골반내 장기 혹은 복강내에 발생하였던 염증성 질환의 후유증으로 난소, 난관 주위나 다른 골반내 장기에 유착성 병변이 생기면 역시 난관채부에서의 난자 채취가 불가능하게 되거나 난관 운동에 장애가 온다. 염증 이외에도 자궁내막증, 난소, 난관 또는 난관 주위의 종양 등도 중요하며 드물게는 일시적 난관 경련, 난관의 선천성 기형도 난관 및 복막 인자에 영향을 미칠 수 있다. 급성 골반내 염증의 단순한 침습도 어느 정도의 감염 잔재를 남길 수 있는데 주로 난관이 주위 조직에 의하여 둘러싸이는 골반 유착 형태가 많으며, 더 심한 경우에는 난관채부 끝의 완전한 혹은 부분적인 폐쇄가 초래된다. 그리고 잘 치료된 급성 골반내 염증의 단순한 침습도 후에 심각한 결과를 가져올 수 있다²¹⁾. 난소는 만성 골반염증성 질환 때 광범위하게 침습될 수 있지만 침습은 거의 전적으로 외부 표면에 국한되는 경우가 많다. 이러한 경우 만성 난주위염이라 불릴 수 있으며 표면 침습은 경하거나 혹은 조밀한 섬유성 유착으로 많이 나타난다²²⁾.

양측 난관 폐쇄를 동반한 골반내 유착 불임환

자는 난관 성형술이 불가능하거나 난관 성형술 이후의 임신 예후가 극히 저조할 것으로 판단되면 체외수정 및 배아의 자궁내이식으로 임신을 기대할 수 있으며 실제적으로 이러한 불임환자가 체외수정시술의 주 대상 환자가 된다.

임상적으로 심한 골반내 유착(frozen pelvis)이 존재할 경우 난소의 과배란유도 후 난자의 채취시 복강경 시술을 이용하면 난소와 난관 주위의 유착으로 인하여 골반내 여러 장기, 특히 난소의 접근이 매우 어려워 난자 채취 실패 등 체외수정시술 성적이 좋지 않았다. 따라서 과거에는 이러한 경우 체외수정시술 시행 전에 미리 전처치 수술(IVF-preparation operation)로서 유착 박리술(adhesiolysis), 난관 절제술(salpingectomy), 난소 부유술(ovarian suspension) 등을 행하였다. 그러나 이같은 전처치 수술 자체가 골반내 유착 불임환자에게 개복술 및 전신마취가 야기할 수 있는 여러 합병증과 위험성을 부여할 수 있으며, 또한 수술 후 다시 광범위한 유착을 초래함으로써 차후의 복강경 시술시 마찬가지로 난자 채취를 어렵게 할 수 있다²¹⁾. 이에 Gomel¹⁹⁾은 수술로 난소 주위의 유착을 제거할 때 매우 주의깊게 행하여야 한다고 하였으며 미세수술(microsurgery)의 중요성을 강조하였다. 최근 질식 초음파 기법을 이용한 질식 난자 채취술이 보편화됨에 따라 골반내 유착 환자에서의 난자 채취상의 여러 문제점은 많이 극복되었다.

체외수정시술을 위한 난소의 과배란유도시 난소와 난관 주위의 유착이 난소내 난포의 발달에 악영향을 미침으로써 상대적으로 적은 수의 난자가 채취되며, 따라서 이러한 골반내 유착 불임 환자에서의 체외수정시술시 임신 성공율이 떨어진다는 많은 보고가 있다^{4,5)}. 만일 골반내 유착이 난포 발달을 저하시킨다면 설사 초음파식 난자 채취를 이용하더라도 난소의 과배란 유도전에 수술적 유착 박리가 선행되는 것이 유리할 수 있다는 추측도 가능하다.⁶⁾

난소 주위의 유착이 난포 발달을 저하시키는 기전은 아직 확실하게 규명되고 있지는 않다. 1985년 Molloy등⁵⁾은 난소 주위의 유착이 기계적 압축 효과로서 난소내에서 성장 중인 난포의 크기 증대를 제한할 수 있다고 하였다. 1981년 Beyth와 Winston²²⁾은 rabbit 실험에서 자궁과 난소 사이의 혈관 연결을 차단시켜 난소내로의 혈액 공급을 감소시키면 난소에서 배란되는 난

자의 수가 감소된다는 것을 증명하였다. 또한 1984년 Copper등²³⁾은 난관채부(fimbria)를 절제하여도 난소 혈관이 정상적으로 보존되면 배란 난자 수의 감소가 없었다고 보고하였다. 배란에 있어서의 난소혈관에 의한 혈액공급의 중요성에 대해서는 McComb과 Delbeke²⁴⁾에 의하여 많이 연구되었는데 rabbit에서 난소 주위의 유착이 형성되면 배란에 해로운 영향을 미친다고 하였다. 이같은 동물실험 결과를 인간의 경우에도 확대 해석하기에는 많은 어려움이 있지만 난소내 난포 발달의 저하 기전으로서 제안될 수 있으며, Mahadevan 등⁴⁾은 이를 지지한 바 있다. 종합적으로 생각하면 난소와 난관 주위의 유착이 성장 중인 난포의 크기 증대를 물리적으로 제한할 수 있으며, 이러한 결과가 난소, 난관의 구조적 변형을 초래하고, 난소로 공급되는 혈액 양을 감소시킬 수 있다. 또한 난소와 난관 주위의 유착을 초래할 수 있는 원인 질환 혹은 이에 대한 수술(난소 낭종 절제술, 난관 절제술) 등과 같은 치료 그 자체가 난소내 혈액 공급을 감소시킬 수도 있다.

한편으로는 최근들어 Diamond 등⁶⁾은 난소 주위의 유착이 난소의 과배란유도 중 hCG 투여 날과 투여 다음날 아침의 초음파 검사상의 난포의 수와 혈중 E2 농도와 같은 난소의 성선 자극호르몬에 대한 반응을 결정하는데 있어서 중요한 결정인자가 아니라고 하였다. 1988년 Imoedemhe등⁷⁾은 골반내 유착 정도와 초음파 검사상의 난포의 수, 요도식 초음파식(transurethral ultrasound-guided aspiration)으로 채취된 난자의 수, 체외수정된 난자의 수, 자궁내로 이식된 배아의 수와는 관계가 없으며, 배아이식당 임신 성공율과도 무관하다고 보고하였다.

본 연구에서 난소 주위의 유착이 제일 심한 제1군에서 FSH와 hMG로 난소의 과배란유도 중 반응이 나쁘거나(5명), 내인성 LH surge(1명)로서 난자 채취가 취소된 환자는 6명으로서 탈락율은 12.2%(6/49)이었는데 이는 일반적으로 인지 되고 있는 체외수정시술 탈락율인 10%-50% 범위²⁵⁻²⁶⁾내에 속한다. 제2군에서의 탈락율은 19.7%(12/61), 제3군에서의 탈락율은 13.7%(7/51)이었다. 즉 골반내 유착이 심하더라도 적절한 배란유도제로서 과배란유도를 적절히 잘 시행하면 난자 채취 탈락율을 최소한으로 할 수 있다.

난소의 과배란유도 중 hCG 투여 날(Day 0)

질식 초음파 단층촬영상 난포의 지름이 12mm 이상인 난포의 수와 혈중 E2 농도, hCG 투여 다음날 (Day+1) 아침의 혈중 E2 농도로 반영되는 난포의 발달과 난소 주위의 유착 정도와는 유의한 관계가 없었다. 또한 질식 초음파식(transvaginal ultrasound-guided aspiration)으로 채취된 난자의 수와 난포당 난자 채취율도 난소 주위의 유착 정도와 비교할 때 유의한 관계가 없었다. 특히 난소 주위의 유착이 없거나 경미한 제3군에서 hMG의 총 투여량이 유의하게 감소되었고 hCG 투여일도 유의하게 빨랐지만 양측 난소에서 난소 주위의 유착 정도의 차이가 심한 환자에서 오히려 유착이 심한 난소에서 유착이 없거나 상대적으로 적은 난소에 비하여 난포 발달의 정도가 유의하지는 않았지만 다소 좋았다는 것은 이러한 사실을 더욱 뒷받침한다고 하겠다. 이러한 본 연구의 결과는 Mahadevan 등⁴⁾, Molloy 등⁵⁾의 결과와는 상반되며, Diamond 등⁶⁾, Imoedemhe 등⁷⁾의 결과와는 일치된다. 상반된 연구 결과의 원인은 정확하게 밝혀질 수는 없지만 난소의 과배란유도에 사용된 배란유도제의 차이와 그 용량, 대상 불임환자 군의 차이, 난소 주위 유착 등 골반내 유착을 초래한 원인 질환의 차이 등을 거론할 수 있다고 생각된다.

특기할 것은 난소 주위의 유착이 전혀 없거나 경미한 제3군에서 난포당 난자 채취율이 63.0%로서 제일 낮았지만 제1군, 제2군과 비교할 때 유의한 차이는 없었다. 최근 질식 초음파식 난자 채취의 성적으로서 Lenz 등²⁷⁾은 환자당 난자 채취 5.1개, 난포당 난자 채취율 58%, Feichtinger와 Kemeter¹⁶⁾는 4, 5개, 86%, Seifer 등¹⁸⁾은 5.9개, 76%로 보고한 바 있으며 본 연구도 유사한 결과를 보여주고 있다.

1988년 Seifer¹⁸⁾ 등은 질식 초음파식 난자 채취시 난포당 난자 채취율이 76%로서 복강경식 97%와 복식 초음파식 92%와 비교할 때 유의한 감소를 나타냈다고 하였는데 이는 질식 초음파 단층촬영으로 난포 발달을 감시할 때와 난자 채취시 난포의 성장이 더 잘 관찰될 수 있기 때문이라고 하였다. 즉 질식 초음파식으로 난자 채취시 천자되고 있는 난포의 수를 정확히 확인할 수 있는 반면에 복강경식의 경우 이것이 불가능하며 난소내 깊은 곳의 난포가 동시에 천자될 수 있어 미성숙 난자(immature oocytes)가 상대적으로 더 많이 채취될 수 있다.

본 연구의 결과로서 골반내 유착, 특히 난소

주위의 유착은 과배란유도 중의 난소 난포의 발달에 별다른 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다. 과거 복강경식 난자 채취가 불가능하였던 심한 골반내 유착을 가진 불임환자에서 체외수정술 시행 전의 유착 박리 등 전처치 수술을 행할 필요성이 없이 난소의 과배란유도시 질식 초음파 기법을 이용한 난포 발달의 감시와 질식 난자 채취로서 체외수정술시 골반내 유착이 없거나 적은 불임환자에서와 마찬가지로 동일한 임신 성공율을 기대할 수 있다. 또한 적절한 배란유도제에 의한 난소의 과배란유도와 질식 난자 채취에 있어서의 기술과 경험이 이러한 환자에서 체외수정술시 임신 성공율을 높이는 데 중요하다고 사료된다.

결 론

난소 주위의 유착 등 골반내 유착이 과배란유도 중의 난소 난포의 발달에 미치는 영향을 알아보기 위하여 서울대학교병원 산부인과에서 1988년 2월부터 6월까지 IVF program(88-1 and 88-2 series)을 시행받은 불임환자 중에서 체외수정술 시행 전의 불임검사 중 최종 단계인 진단복강경검사상 난소의 접근율(ovarian availability)이 양측 모두 0%(33명)이거나 양측 합쳐서(total ovarian access score) 50% 이하인 환자 43명(제1군), 50%-150%인 환자 49명(제2군), 150% 이상인 환자 44명(제3군)을 대상으로 하여 동일한 난소 과배란유도제(FSH and hMG)에 대한 난포 발달 등 난소의 반응 차이와 질식 초음파 기법을 이용하여 질식으로 채취된 난자의 수를 상호 비교 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난소 주위의 유착이 심한 제1군에서 난소의 과배란유도 중 반응이 나쁘거나(5명) 내인성 LH surge(1명)로서 탈락된 환자는 6명으로서 탈락율은 12.2%(6/49)이었고, 제2군은 19.7%, 제3군은 13.7%로서 유의한 차이가 없었다.

2. 난소의 과배란유도 중 FSH의 총 투여량은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 hMG의 총 투여량은 난소 주위의 유착이 적을수록 감소되어 제3군은 제1군 및 제2군과 비교하여 유의한 감소가 있었다. hCG 투여일은 제3군에서 월경주기 8.57 ± 0.09 일로서 유의한 차이가 있었다.

3. 혈중 E2 농도는 제1군의 경우 Day 0에서 1210 ± 131 pg/ml, Day +1에서 1538 ± 127 pg/ml

이었고, 제2군은 각각 1268 ± 125 pg/ml, 1516 ± 171 pg/ml, 제3군은 각각 1400 ± 197 pg/ml, 2057 ± 265 pg/ml로서 양측 난소의 접근율이 높을수록 혈중 E2 농도가 증가되었으나 유의한 차이는 없었다.

4. Day 0에서의 난소 난포의 지름이 12mm 이상 14mm 이하인 난포의 수, 지름이 15mm 이상인 난포의 수와 지름이 12mm 이상인 총 난포의 수는 제1군에서 각각 4.05 ± 0.38 개, 1.42 ± 0.19 개, 5.47 ± 0.40 개 이었고, 제2군에서 4.65 ± 0.36 개, 1.59 ± 0.21 개, 6.24 ± 0.45 개, 제3군에서 4.11 ± 0.32 개, 1.91 ± 0.19 개, 6.02 ± 0.31 개로서 특히 지름이 15mm 이상인 난포의 수가 양측 난소의 접근율이 높을수록 많았으나 유의한 차이는 없었다.

5. 난소 접근율의 양측 차이가 50% 이상인 양측 난소 주위의 유착 정도의 차이가 심한 환자 31명에서 Day 0에서의 난포 수도 난소 주위의 유착이 심한 난소와 유착이 없거나 적은 난소 사이에 유의한 차이가 없었다.

6. 질식 초음파식으로 채취된 난자의 수는 각각 4.21 ± 0.41 개, 4.94 ± 0.45 개, 4.41 ± 0.45 개로서 유의한 차이가 없었다.

7. 난포당 질식 난자 채취율은 각각 77.0% (181/235), 79.1% (242/306), 63.0% (194/308)로서 역시 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로서 골반내 유착, 특히 난소 주위의 유착은 난소 난포의 발달에 별다른 영향을 미치지 않을 것으로 사료되며, 과거 난자 채취가 불가능하였던 심한 골반내 유착을 가진 불임 환자에서 질식 초음파 기법을 이용한 질식 난자 채취로서 골반내 유착이 없는 불임 환자에서와 마찬가지로 동일한 임신 성공율을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Bronson RA, Wallach EE : *Lysis of peria-dnexal adhesions for correction of infertility. Fertil Steril 1977 ; 28 : 613.*
- 2) Caspi E, Halperin Y, Bukovsky I : *The importance of peria-dnexal adhesions in t-ubal reconstructive surgery for infertility. Fertil Steril 1979 ; 31 : 296.*
- 3) Gomel V : *Salpingo-ovariolyses by lapar-oscscopy in infertility. Fertil Steril 1983 ; 40 : 607.*
- 4) Mahadevan MM, Wiseman D, Leader A, Taylor PJ : *The effects of ovarian adhesi-ve disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vi-tro fertilization. Fertil Steril 1985 ; 44 : 489.*
- 5) Molloy D, Martin M, Spiers A, Lopata A, Clarke G, McBain J, Ngu A, Johnston IH : *Performance of patients with a "frozen pelvis" in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1987 ; 47 : 450.*
- 6) Diamond MP, Pellicer A, Boyers SP, DeC-herney AH : *The effect of periovarian ad-hesions on follicular development in pati-ents undergoing ovarian stimulation for IVF-ET. Fertil Steril 1988 ; 49 : 100.*
- 7) Imoedemhe DAG, Wafik AH, Chan RCW : *In vitro fertilization in women with "fro-zen pelvis": clinical outcome of treatment. Fertil Steril 1988 ; 49 : 268.*
- 8) 장운석 : 체외수정에 관한 연구. 대한산부회 지 1987 ; 30(2) : 1-76.
- 9) Steptoe PC, Edwards RG : *Birth after the reimplantation of a human embryo. Lan-cet 1978 ; 2 : 336.*
- 10) 장운석, 이진용, 문신용, 김정구 : 인간 난자의 체외수정 및 배아의 자궁내이식에 의한 임신 및 분만-한국 최초 시험관아기 분만 1례. 대한산부회지 1986 ; 29 : 354.
- 11) Steptoe PC, Edwards RG : *Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming the ovaries with gonad-otrophins. Lancet 1970 ; 1 : 683.*
- 12) Jones HW Jr., Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veeck L, Wilkes C, Witmyer J, Wor-tham JE, Wright GL : *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril 1982 ; 38 : 14.*
- 13) Lenz S, Lauritsen JG, Kjellow M : *Colle-ction of human oocytes for in vitro fer-tilization by ultrasonically guided follic-ular puncture. Lancet 1981 ; 1 : 1163.*
- 14) Lenz S, Lauritsen JG : *Ultrasonically gu-ided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia : a new*

- method of collecting oocytes for in vitro fertilization. Fertil Steril 1982 ; 38 : 673.*
- 15) Parson J, Booker M, Goswaym R, Akkermans J, Riddle A, Sharma V, Wilson L, Whitehead M, Campbell S : *Oocyte retrieval for in vitro fertilization by ultrasonically guided needle aspiration in the urethra. Lancet 1985 ; 1 : 1076.*
 - 16) Feichtinger W, Kemeter P : *Transvaginal sector scan sonography for needle guided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research. Fertil Steril 1986 ; 45 : 722.*
 - 17) Dellenbach P, Nisano I, Moreau L, Feger B, Plumere C, Gerlinger P : *Transvaginal sonographically controlled follicle puncture for oocyte retrieval. Fertil Steril 1985 ; 44 : 656.*
 - 18) Seifer DB, George CR, Colline RL, Quigley MM, Paushter DM : *Follicular aspiration : a comparison of an ultrasonic endovaginal transducer with fixed needle guide and other retrieval methods. Fertil Steril 1988 ; 49 : 462.*
 - 19) Gomel V ; *Causes of failed reconstructive tubal microsurgery. J Reprod Med 1980 ; 24 : 239.*
 - 20) Jones HW Jr., Jones GS : *Novak's textbook of gynecology. 10th ed., Baltimore, Williams & Wilkins 1981 ; 475.*
 - 21) Garcia JE, Jones HW Jr., Acosta AA, Andrews MC : *Reconstructive pelvic operations for in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 172.*
 - 22) Beyth Y, Winston RML : *Ovum capture and fertility following microsurgical fimbriectomy in the rabbit. Fertil Steril 1981 ; 35 : 464.*
 - 23) Coppo M, McComb P, Halbert A : *The functional potential of the rabbit fimbria. J Reprod Med 1984 ; 29 : 731.*
 - 24) McComb P, Delbeke L : *Decreasing the number of ovulations in the rabbit with surgical division of the blood vessels between the fallopian tube and ovary. J Reprod Med 1984 ; 29 : 827.*
 - 25) Healy DL, Rogers PAW, McLachlan R, Trounson AO, Wood C : *Management of unsatisfactory superovulation responses in an IVF program. Hum Reprod 1986 ; 1(2) : 20.*
 - 26) Cohen J, Debache C, Solal P, Serkine AM, Achard B, Boujenah A, Pez JP, Paris X, Robet J, Loffredo V : *Results of planned in vitro fertilization programming through the preadministration of the oestrogen-progesterone combined pill. Hum Reprod 1987 ; 2 : 7.*
 - 27) Lenz S, Leeton J, Renou P : *Transvaginal recovery of oocytes for in vitro fertilization using vaginal ultrasound. J In Vitro Fert Embryo Transfer 1987 ; 4 : 51.*