

골반결핵 기왕력이 있는 불임환자의 체외수정시술에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김 석 현 · 장 윤 석

In Vitro Fertilization in Infertile Patients with Previous History of Pelvic Tuberculosis

Seok Hyun Kim, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

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

ABSTRACT

It has been suggested that the prognosis for fertility of the infertile patients with healed pelvic tuberculosis is very poor.

Total 60 patients(77 cycles) with previous history of pelvic tuberculosis who underwent IVF-ET from January 1988 to March 1989 at SNUH were classified into three groups according to the principal histopathological lesions : tuberculous endometritis group(N=20, 28 cycles), tuberculous salpingitis group(N=32, 37 cycles) and pelvic peritoneal tuberculosis group(N=8, 12 cycles).

To evaluate the effects of previous pelvic tuberculous lesions on ovarian follicular growth and development in controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET and its final outcome, 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, the number of oocytes retrieved by transvaginal aspiration, and pregnancy rate per cycle were measured and compared with control group(N=123, 161 cycles).

There were no significant differences in cancellation rate during controlled ovarian hyperstimulation, total dosage of FSH and hMG administrated, menstrual cycle date(MCD) of hCG injection, serum E2 levels, the number of ovarian follicles with mean diameter ≥ 15 mm, and the number of oocytes retrieved between pelvic tuberculosis group and control group. But in pelvic tuberculosis group, the number of ovarian follicles with mean diameter 12-14 mm, total number of ovarian follicles(≥ 12 mm), and pregnancy rate per cycle were significantly decreased.

These data suggest that previous pelvic tuberculous lesions have no significant adverse effects on the ovarian response to gonadotropin stimulation. IVF-ET proved to be an useful treatment modality for infertile patients with previous history of pelvic tuberculosis in spite of its relatively lowered pregnancy rate.

I. 서 론

최근 30년간 여성의 골반결핵(pelvic tuberculosis)은 예방접종의 대중화, 항생제 치료의 발달,

사회경제적 제조건의 향상 등으로 빈도가 많이 감소되었지만 골반결핵으로 인한 불임증은 거의 절대적인 것으로서 골반결핵 불임환자의 수태 능력에 대한 예후는 여하한 내과적, 수술적 치료에도 불구하고 극히 불량한 것으로 인지되고 있

다(Falk et al., 1980 ; Le Coutour et al., 1984 ; Stallworthy, 1963).

골반결핵에 이환된 후 적절한 항결핵 화학요법(antituberculous chemotherapy)으로 결핵 병변을 비활성화 내지는 치유시켜도 그 후유증으로 난관폐색(tubal occlusion), 난관 주위 유착(peritubal adhesion)등 골반내 유착, 자궁내강 협착증(uterine synechiae)등이 흔히 발생하여 대부분의 환자에 있어서 불임증을 초래하게 된다. 결핵 병변에 의한 난관폐색의 경우 미세 난관성형술을 실시하여도 임신 예후는 매우 저조하며(Falk, et al., 1980 ; Frydman et al., 1985a), 난관 임신의 발생 빈도가 높아질 뿐만아니라 비활동성 결핵 병변이 다시 활성화될 수도 있다(Frantzen & Schlosser, 1982 ; Ballon et al., 1975). 일반적으로 골반내 유착은 난소의 고정 혹은 난관의 고정 등으로 인하여 난관에 의한 배란 난자의 채취를 방해함으로써 여성의 수태에 지대한 악영향을 미칠 수 있다(Bronson & Wallach, 1977 ; Caspi et al., 1979 ; Gomel, 1983). 또한 자궁내강 협착증이 심하면 배아의 자궁내막 착상이 불가능하고 착상에 성공하여 임신이 성립되어도 자연유산이 쉽게 일어난다(Polishuk et al., 1977).

임상적으로 난관폐색, 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 과거 복강경을 이용한 난자채취 시 골반내 장기, 특히 난소의 접근이 매우 어려워 난자채취 실패 등 체외수정시술 성적이 좋지 않았으나 최근 질식 초음파기법(transvaginal

ultrasonography)을 이용한 질식 난자채취(transvaginal oocytes retrieval)가 보편화됨으로써 이러한 난점은 많이 극복되었다.

이에 저자들은 항결핵 화학요법으로 치유된 골반결핵 병변이 체외수정시술시 난소의 과배란 유도에 대한 난포의 성장과 발달 등 난소의 반응과 그 결과인 임신율에 미치는 영향을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 산부인과에서 1988년 1월부터 1989년 3월까지 체외수정시술을 시행받은 불임 환자 중에서 치유된 골반결핵을 지닌 환자 60명(77주기)을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 불임을 주소로 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에 등록된 후 불임검사 중 골반결핵이 진단되어 항결핵 화학요법을 9-12개월 받고 골반결핵이 치유되었다고 판정된 환자들로서 결핵성 자궁내막염(tuberculous endometritis) 환자가 20명(28주기), 결핵성 난관염(tuberculous salpingitis) 환자가 32명(37주기), 골반 복막성 결핵(pelvic peritoneal tuberculosis) 환자가 8명(12주기)이었다.

대조군으로는 같은 기간 동안 치유될 수 없는 난관 질환 등으로 판명되어 체외수정시술을 시행받은 불임환자 중에서 남성 인자(male factor)의 환자를 제외한 123명(161주기)을 임의로 선택하였다(Table 1).

2. 연구방법

Table 1. Number and age of patients in study group(Mean±SD)

	Control Group	Pelvic Tb. Group			Total
		EM ¹	S ²	P ³	
No. of patients	123	20	32	8	60
No. of total cycles	161	28	37	12	77
No. of cycles cancelled	25	1	10	1	12
No. of cycles studied	136	27	27	11	65
Age(years)	32.9±3.6 ^{a,b,c,d}	31.6±3.4 ^a	31.9±2.3 ^b	30.9±3.9 ^c	31.6±2.9 ^d

Note : 1 EM ; Tuberculous Endometritis Group
 2 S ; Tuberculous Salpingitis Group
 3 P ; Pelvic Peritoneal Tuberculosis Group
 a, b, c ; N.S.(not significant)
 d ; p<0.05

1) 난소의 과배란유도

Follicle stimulating hormone(이하 FSH라 함)과 human menopausal gonadotropin(이하 hMG라 함)을 사용하여 다음과 같이 과배란유도를 시행하였다.

월경주기 제 3일과 제 4일 오전 10시에 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 150 IU를 근육주사하고, 오후 6시에 hMG(Pergonal, Serono, Switzerland) 150 IU를 근육주사한 후 제 5일부터는 hMG만 150IU를 근육주사하였는데 hMG 투여 중지시키는 환자의 반응에 따라 결정하였다. 즉 환자가 low estrogen responder인 경우 혈중 E2 농도가 400 pg/ml이하이어도 자궁경부 점액의 변화가 3일째 계속되면 hMG를 투여하지 아니하였고, high estrogen responder인 경우에는 자궁경부 점액의 변화에 관계없이 혈중 E2 농도가 900 pg/ml 이상이 되면 hMG를 투여하지 아니하였다. 환자가 normal estrogen responder인 경우에는 혈중 E2 농도가 400-900 pg/ml에 도달하고 자궁경부 점액의 변화가 있으면 hMG를 투여하지 아니하였다. 그러나 혈중 E2 농도가 400 pg/ml 이상이나 자궁경부 점액의 변화가 없는 경우에는 hMG를 75 IU로 감량하여 주사하였다. 모든 환자는 마지막 hMG를 주사한 후 26-50시간 후에 hCG 10,000 IU를 근육주사하였다.

월경주기 제 3일에 과배란유도를 시행하기 전 혈중 LH, FSH, E2 농도를 측정하였다. 월경주기 제 4일부터 hCG투여시까지는 매일 오전 8시에 혈중 E2와 LH 농도를 측정하였으며, 월경주기 제 7일부터는 오후 6시에도 혈중 LH와 progesterone 농도를 측정하였다. 그리고 hCG투여 다음날부터 배아의 이식때까지 혈중 E2와 progesterone 농도를 측정하였다.

LH surge의 발생은 혈중 LH 농도가 그전에 측정된 LH 농도들의 평균값의 2배 이상으로 상승된 경우로 정의하였다.

LH와 FSH의 측정은 Amerlex LH and FSH radioimmunoassay(이하 RIA라 함) kit(Amersham International Plc., U.K.)를 이용한 double antibody technique을 사용하였다. LH측정의 민감도는 0-150 mIU/ml이고 interassay variance는 3.4%, intraassay variance는 3.3%이었으며, FSH측정의 민감도는 0-150mIU/ml이고 interassay variance는 1.6%, intraassay variance는 4.7%이었다. E2 측정은 rabbit antiserum-17 β -

E2-(O-carboxy-methyl) oxime-bovine serum albumin을 이용한 방사면역측정법(RIA)으로 estradiol-ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 사용하였다. 이 측정의 민감도는 20-2,000 pg/ml이고 estrgen과의 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%이었다. E2 측정의 interassay variance는 4.2%이고 intraassay variance는 5.5%이었다. Progesterone측정은 progesterone-ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 이용한 방사면역측정법으로 하였으며 이 검사법의 민감도는 0.5-80 ng/ml이고 interassay variance는 6.5%, intraassay variance는 9.4%이었다.

초음파단층촬영은 월경주기 제 3일에 처음 실시하여 골반강내의 기관에 대한 이상 유무를 평가한 후, 월경주기 제 7일부터는 매일 실시하여 난자흡인 전일까지 계속하여 난포의 직경을 측정하였다. 오전 8시부터 오전 9시 사이에 동일한 검사자에 의해 실시하였으며, 초음파단층촬영기기는 5.0 MHz frequency의 질식(vaginal) transducer가 부착된 transvaginal real-time sector scanner(Combison 310, Kretztechnik, Austria)를 사용하였다.

2) 난자의 질식 흡인 채취

hCG를 투여하고 34시간 후 국소마취를 하고 초음파단층촬영기를 이용하여 질벽을 통하여 난자의 흡인을 시행하였다.

난자를 포함하고 있는 난포액을 2 ml의 Dulbecco's phosphate buffered saline(이하 D-PBS라 함)을 포함하고 있는 난포액 수집통에 흡인하고, 그 직후 다시 2 ml의 D-PBS용액을 사용하여 난자흡인 주사침안에 붙어있는 난자가 없도록 재확인하였다. 난포액과 D-PBS용액이 들은 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 혼합액의 양과 색을 기록하고 배양접시(#3002, Falcon Plastics, USA)에 옮긴 후 해부현미경(dissecting microscope)으로 난자의 존재 여부를 확인하였고 난자의 존재가 확인되면 역반사현미경(inverted microscope)으로 난자의 형태를 관찰하였다.

3) 배양액과 추가 배양

Ham's F-10(Gibco #430-1200)을 이용하여 250 ml의 5차 증류수로 배양액(4X)을 만들고, penicillin G 75 mg, streptomycin sulfate 75 mg을 추가한 후 가압여과 소독을 시행하여 4°C 냉장고에 보관하였다. 이와 같이 제조된 배양액(4X)

25 cc에 5차 증류수 75 cc를 첨가하고, calcium lactate 24.52 mg과 NaHCO₃ 210.6 mg을 추가하여 pH를 7.4에 맞추고 삼투압은 280-285 mOsm/liter가 되도록하여 매 실험 직전 가압여과 소독한 후, 신생아 제대혈청의 농도가 수정배양액에서는 7.5%, 성장배양액에서는 15%가 되도록 혈청을 첨가한 후 실험에 사용하였다.

Jones 등(1982)의 방법을 이용하여 배란 직전의 성숙된 난자는 7.5% 신생아 제대혈청을 함유한 Ham's F-10 배양액내에서 6-8시간 추가 배양을 시행하였다. 미성숙 난자는 Veeck 등(1983)의 방법을 이용하여 동일한 배양액내에서 23-35시간 추가배양하여 제1극체(first polar body)가 방출된 것을 확인한 후 수정을 실시하였다.

4) 정자의 준비 및 수정

남편의 정액을 수정 3-4시간 전에 수음으로 50 ml pyrex beaker에 무균적으로 채취하여 실온에서 30-40분간 방치하여 액화시킨 후 기본적인 정액검사를 실시하여 정자의 수, 운동성 등을 관찰하고 과거에 시행한 정액검사와 비교 검토하였다.

정자에 수정능력을 부여(capacitation)하기 위하여 정액을 동량의 수정배양액으로 희석하여 원심분리기에서 200xg로 10분간 원심분리를 시행하여 상층액을 제거하고, 다시 2.5 ml의 수정배양액을 추가하여 원심분리를 되풀이한 후, 이와 같은 과정을 반복하여 정자의 원침(pellet)을 만들었다. 여기에 0.5 ml의 정액배양액을 정자의 원침이 흔들리지 않도록 추가한 후 5% CO₂, 37 °C 배양기 내에 2시간동안 방치하여 운동성 정자가 상층액에 부유된 것을 확인한 후 상층액만 모아서 정자의 수와 운동성을 검사하였다.

그후 추가배양이 끝난 난자를 함유하고 있는 수정배양액 내의 정자의 농도가 0.2×10⁶/ml가 되도록 수정시켰다. 수정 16-18시간 후에 15%

의 신생아 제대혈청을 포함한 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼다.

5) 배아의 관찰 및 배아의 자궁내이식

성장배양액으로 옮긴 직후 난자의 수정 여부를 역반사현미경으로 관찰하였고, 수정 40-44시간 후에 난할(cleavage of oocyte)을 관찰하였다.

난할이 확인된 배아는 Jones 등(1982)이 고안한 이식도관(transfer catheter)을 사용하여 배아의 자궁내이식을 시행하였다. 배아이식 후에는 최소한 4시간 정도 안정을 시키고, progesterone (프로게스트, 삼일제약) 12.5 mg을 배아이식 당일부터 근육주사하였다.

6) 임신의 확인

체외수정시술후 임신 여부는 배아이식 후 제 11일에 혈청 β-hCG 농도를 측정하여 10 mIU/ml 이상이면 임신으로 판정하였다.

β-hCG의 측정은 hCG-beta-kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)을 이용한 방사면역측정법을 사용하였다. 이 측정의 민감도는 3mIU/ml이며 interassay variance는 6.0%, intraassay variance는 3.1%이었다.

각군 간의 비교시에는 Student's t-test 및 %test로 통계 처리하였다. p<0.05를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

III. 연구성적

1. 환자의 연령

대조군 123명의 평균 연령은 32.9±3.6세, 치유된 골반결핵군 환자 60명의 평균 연령은 31.6±2.9세로서 대조군의 평균 연령이 유의하게 다소 높았지만(p<0.05) 결핵성 내막염군(31.6±3.4세), 난관염군(31.9±2.3세) 및 복막염군(30.9±3.9세)과 각각 비교할 때는 유의한 차이가 없었으며, 세 군 상호간에도 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 2. Cancellation rate during controlled ovarian hyperstimulation in study group

	Control	Pelvic Tb.			Total
		EM	S	P	
No. of poor response	21	1	8	1	10
No. of premature LH surge	4	0	2	0	2
Total No.	25	1	10	1	12
Cancellation rate(%)	15.5 ^{a,b,c,d} (25/161)	3.6 ^{a,e} (1/12)	27.0 ^{b,e} (10/37)	8.3 ^c (1/12)	15.6 ^d (12/77)

Note : a,b,c,d ; N.S.
e ; p<0.05

2. 과배란유도 중의 탈락율

체외수정시술을 위한 난소의 과배란유도 중 탈락율(cancellation rate)은 대조군의 경우 난포의 발달이 불량하였던 예가 21주기, 조기의 내인성 LH 파동(premature LH surge)의 예가 4주기, 총 25주기로서 15.5%(25/161)이었으며, 골반결핵군의 경우는 각각 10주기, 2주가. 총 12주기로서 15.6%(12/77)이었다.

대조군과 내막염군(3.6%), 난관염군(27.0%), 복막염군(8.3%)을 각각 비교할 때도 유의한 차이가 없었다.

난관염군의 경우 내막염군과 비교할 때 탈락율이 유의하게 높았다($p<0.05$) (Table 2).

3. FSH와 hMG 총 투여량 및 hCG 투여일

FSH의 총 투여량은 대조군이 4.17 ± 0.70 ampoules, 골반결핵군이 4.15 ± 0.79 ampoules로서 유의한 차이가 없었다. hMG의 총 투여량은 골반결핵군이 12.22 ± 2.25 ampoules로서 대조군(12.00 ± 2.25 ampoules)에 비하여 다소 많았지만 유의한 차이는 없었다. hCG투여일은 골반결핵군이 월경주기(MCD) 9.05 ± 0.82 일로서 대조군(8.83 ± 0.74 일) 보다 다소 늦었지만 유의한 차이는 없었다.

대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때도 모두 유의한 차이가 없었다.

난관염군이 내막염군과 복막염군에 비하여 FSH

와 hMG의 총 투여량이 많고, hCG투여일이 늦었지만 각각 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. 혈중 E2 농도

hCG를 투여한 날(Day 0) 오전 8시의 혈중 E2 농도는 대조군이 1292.4 ± 504.8 pg/ml, 골반결핵군이 1276.1 ± 583.4 pg/ml로서 유의한 차이가 없었으며, hCG를 투여한 다음날(Day+1) 오전 8시의 혈중 E2 농도는 골반결핵군이 1531.5 ± 722.0 pg/ml로서 대조군(1714.2 ± 631.4 pg/ml)에 비하여 낮았지만 유의한 차이는 없었다.

대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때 복막염군의 Day+1 혈중 E2농도(1249.1 ± 852.4 pg/ml)가 대조군에 비하여 유의하게 낮은 것($p<0.05$)을 제외하고는 모두 유의한 차이가 없었다.

골반결핵군의 세 군 상호간에도 유의한 차이가 없었다(Table 4).

5. 난포의 수

hCG를 투여한 날(Day 0) 오전 8-9시에 질식 초음파단층촬영상으로 관찰된 평균 지름 12-14 mm인 난포의 수는 골반결핵군이 3.43 ± 2.02 개로서 대조군의 4.29 ± 2.38 개에 비하여 유의하게 적었으며($p<0.05$), 지름 15mm 이상인 난포의 수는 골반결핵군이 1.55 ± 1.26 개로서 대조군의 1.64 ± 1.33 개에 비하여 적었지만 유의한 차이는 없었다. 지름 12 mm 이상인 난포의 총 수도 골반결핵이 4.98 ± 2.36 개로서 대조군의 5.93 ± 2.61 개

Table 3. Total dosage of FSH and hMG administrated and day of hCG injection in study group (Mean \pm SD)

	Control	Pelvic Tb.			Total
		EM	S	P	
Total dosage of FSH (ampoules)	4.17 ± 0.70	4.00 ± 0.00	4.33 ± 1.21	4.09 ± 0.30	4.15 ± 0.79
Total dosage of hMG (ampoules)	12.00 ± 2.25	11.74 ± 1.79	12.70 ± 2.67	12.18 ± 2.93	12.22 ± 2.39
Day of hCG injection (MCD)	8.83 ± 0.74	8.96 ± 0.65	9.15 ± 0.91	9.00 ± 1.00	9.05 ± 0.82

Table 4. Serum E2 levels in study group (Mean \pm SD)

Serum E2 (pg/ml)	Control	Pelvic Tb.			Total
		EM	S	P	
Day 0	1292.4 ± 504.8	1223.5 ± 582.2	1348.9 ± 520.8	1226.4 ± 753.0	1276.1 ± 583.4
Day +1	1714.2 ± 631.4^a	1495.6 ± 520.8	1682.6 ± 753.7	1249.1 ± 852.4^a	1531.5 ± 722.0

Note : a ; $p<0.05$

Table 5. Number of ovarian follicles with $FD \geq 12mm$ on Day 0 in study group(Mean \pm SD)

No. of follicles (Day 0)	Control	Pelvic Tb.			Total
		EM	S	P	
FD 12 - 14mm	4.29 \pm 2.38 ^a	3.52 \pm 2.06	3.52 \pm 2.12	3.00 \pm 1.73	3.43 \pm 2.02 ^a
FD \geq 15mm	1.64 \pm 1.33	1.85 \pm 1.43	1.19 \pm 1.04	1.73 \pm 1.19	1.55 \pm 1.26
Total No.	5.93 \pm 2.61 ^{b,c}	5.37 \pm 2.42	4.70 \pm 2.38 ^b	4.73 \pm 2.20	4.98 \pm 2.36 ^c

Note : FD ; follicular diameter
a, b, c ; $p < 0.05$

Table 6. Number of oocytes retrieved and oocytes retrieval rate per follicle in study group (Mean \pm SD)

	Control	Pelvic Tb.			Total
		EM	S	P	
Total No. of follicles ($FD \geq 12mm$)	806	145	127	52	324
Total No. of oocytes retrieved	617	118	116	37	271
No. of oocytes retrieved per cycle	4.54 \pm 2.94	4.37 \pm 2.80	4.31 \pm 2.46	3.36 \pm 1.75	4.17 \pm 2.48
Oocytes retrieval rate per follicle(%)	76.7 ^{a,b}	81.4 ^c	91.3 ^{a,c,d}	71.2 ^d	83.6 ^b

Note : a, b, c, d ; $p < 0.05$

Table 7. Final outcome of IVF-ET in study group

	Control			EM			S			P			Pelvic Tb.						
	No.	%A	%B	%C	No.	%A	%B	%C	No.	%A	%B	%C	No.	%A	%B	%C			
A. Aspiration	136			27			27			11			65						
B. Oocytes retrieved	129	94.9		27	100		26	96.3		10	90.9		63	96.9					
C. Oocytes fertilized	108	79.4	83.7 ^a	18	66.7	66.7 ^a	22	81.5	84.6	8	72.7	80.0	48	73.8	76.2				
D. Pregnancy	22	16.2 ^b	17.1 ^c	20.4 ^d	2	7.4	7.4	11.1	2	7.4	7.7	9.1	0	0	0	4	6.2 ^b	6.3 ^c	8.3 ^d

Note : a, b, c, d ; $p < 0.05$

에 비하여 유의하게 적었다($p < 0.05$).

대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때는 난관염군의 난포의 총 수(4.70 \pm 2.38개)가 대조군에 비하여 유의하게 적은 것($p < 0.05$)을 제외하고는 모두 유의한 차이가 없었다.

골반결핵군의 세 군 상호간에도 유의한 차이가 없었다(Table 5).

6. 채취된 난자의 수

질식 초음파식으로 채취된 난자의 수는 골반

결핵군이 4.17 \pm 2.48개로서 대조군의 4.54 \pm 2.94개에 비하여 적었지만 유의한 차이는 없었다. 대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때도 유의한 차이가 없었다.

난포당 난자채취율은 골반결핵군이 83.6%(271/324)로서 대조군의 76.6%(671/806)에 비하여 유의하게 높았다($p < 0.05$). 난관염군의 난포당 난자채취율은 91.3%(116/127)로서 대조군, 내막염군, 골반염군과 각각 비교할 때 모두 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 6).

7. 임신율

대조군의 경우 질식 난자채취를 시행한 총 136 주기 중 129주기(94.9%)에서 수정 가능한 배란 직전의 성숙난자가 채취되었고, 이중 108주기(79.4%)에서 수정이 확인되었으며, 22주기(16.2%)에서 임신이 되었다. 골반결핵군의 경우 질식 난자채취를 시행한 총 65주기 중 63주기(96.9%)에서 수정 가능한 배란 직전의 성숙난자가 채취되었고, 이중 48주기(73.8%)에서 수정이 확인되었으며, 4주기(6.2%)에서 임신이 되었다.

임신율을 비교할 때 골반결핵군의 질식 난자채취 시행 주기당 임신율 6.2%, 난자가 채취된 주기당 임신율 6.3%, 수정 확인 이후의 배아이식 주기당 임신율 8.3%는 대조군의 16.2%, 17.1%, 20.4%에 비하여 각각 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때는 임신율에 있어서 유의한 차이가 없었으며, 골반결핵군의 세 군 상호간에도 유의한 차이가 없었다(Table 7).

IV. 고 찰

골반결핵은 아직도 많은 개발도상국가에서 불임증의 중요한 한 병인으로서 불임검사를 받은 환자의 5-20%에서 발견되는 흔한 질환(Moghishi & Wallach, 1985)인 반면에 선진국에서는 1% 미만의 환자에서만 진단된다(Sutherland, 1958; Schaefer, 1981).

골반결핵의 임상적 증상은 무월경, 월경불순, 난관염 등 이지만 무증상인 경우가 상당히 많이 존재한다. 골반결핵 환자의 90% 이상에서 난관이 주로 침범되며(Moghishi & Wallach, 1985), 임상적으로 의심되지 않는 무증상의 결핵성 내막염도 흔하다(Sutherland, 1958).

골반결핵의 진단은 자궁내막의 조직학적 검사, 세균학적 검사, 자궁난관조영술(HSG), 진단복강경검사 등에 의하여 이루어지는데 병리조직학적 소견으로서 자궁내막에 불규칙하게 산재된 작은 tubercle, round cell의 침입, 특징적인 Langhans' 거대세포(giant cell) 등을 나타낸다. 자궁내막 조직검사서 만성 내막염이 발견되면 항상 결핵성 내막염의 가능성을 고려하여야만 한다(Moghishi & Wallach, 1985).

골반결핵 여성 환자의 가장 흔한 임상 증세 중의 하나가 불임증이다. 과거의 임신 기왕력은

특히 골반결핵이 후에 발생하였음을 강력히 암시한다. 최근의 강력하고도 효과적인 항결핵 화학요법에 의한 결핵 치료에도 불구하고 골반결핵 진단 후의 임신은 매우 드물며(Falk et al., 1980; Le Coutour et al., 1984; Stallworthy, 1963), 임신이 되더라도 자궁외임신 혹은 자연유산의 빈도가 증가된다(Stallworthy, 1963). O'Herlihy(1979)는 골반결핵의 병리조직학적 병변이 나타나기 이전에 결핵균(*M. tuberculosis*)의 배양을 이용하여 골반결핵이 초기에 진단되고 적절히 치료되면 임신 예후가 상대적으로 향상된다고 보고한 바 있다.

1964년 Schaefer는 골반결핵 이후의 정상 난삭 임신 예를 세밀히 분석한 결과 많은 예에서 골반결핵의 초기 진단에 오류가 있었으며, 병리조직학적 혹은 결핵균의 양성 배양 등과 같은 객관적인 진단 증거가 불충분하였다고 지적하면서 골반결핵 환자 1,000명 이상에서 100명 미만의 환자만이 정상 난삭 임신을 유지하였다고 보고하였다. 1976년 Sutherland는 206명의 골반결핵 환자에서 INH, p-aminosalicylic acid (PAS), streptomycin으로 18-24개월간 치료한 결과를 보고하였는데 19명(9.2%)의 환자는 항결핵 화학요법에 실패하여 수술을 시행받았으며, 26명(12.6%)의 환자에서 45예의 임신이 성립되었지만 이중 자궁외임신이 11예, 자연유산이 11예로서 결국 성공적인 임신은 14명(6.8%)의 환자에서 23예에 불과하였다고 하였다. Sutherland(1976)는 난관의 소통(patency)에도 불구하고 골반결핵에 의한 난관과 내막의 손상이 정상적인 수태와 착상을 방해함으로써 골반결핵 치료 후의 임신율이 저하된다고 주장하였다.

일반적으로 골반결핵 환자에서의 난관성형수술의 예후는 매우 저조한 것으로 인식되고 있다(Falk et al., 1980; Frydman et al., 1985a). Siegler & Kontopoulos(1979)는 골반결핵 환자에게 항결핵 화학요법을 충분한 기간 적절히 실시한 후 골반결핵이 적어도 18개월 이상 비활동성임이 증명된 후에만 수술을 시행하여야 한다고 주장한 바 있다. Ballon 등(1975)은 비활동성 골반결핵이 난관성형수술 후에 활성화(activation)된 예를 보고하기도 하였다. Kletzki(1970)는 골반결핵이 일단 치료된 난관폐쇄 불임환자에서 난관통수법(hydrotubation)의 효과가 없었으며, Halbrecht(1962)는 cortisone투여도 별다른 도움이 되지 않는다고 하였다.

임신 중 의심되지 않던 산모의 결핵성 내막염으로 인하여 신생아에서 선천성 결핵이 발생하였다는 보고(Myers et al., 1981; Baumgartner et al., 1980)도 있다. 이러한 골반결핵 산모에서의 태아 감염의 가능한 기전으로는 결핵 병변이 태반으로 직접 파급되어 감염 물질이 태아에게로 색전(embolization)되거나 혹은 양수강내로 침식(erosion)되어 태아가 감염 물질을 흡인한 결과 등이 제시되고 있다. 선천성 결핵에 이환된 신생아의 임상 증상은 신생아 패혈증(neonatal sepsis), 호흡곤란증(respiratory distress) 등과 유사한데 신생아가 생존하기 위해서는 즉각적인 진단과 치료가 필수적이지만 사망율이 아직도 매우 높다(Daly et al., 1983).

이와 같이 골반결핵 환자에서의 성공적인 임신 예후가 극히 불량하지만 불임 환자에서 별다른 불임의 병인이 발견되지 않으면 골반결핵의 가능성을 항상 고려하여야 하며, 일단 골반결핵이 진단되면 우선 보존적인 항결핵 화학요법을 충분히 실시하여야 한다. 또한 임신이 성립된 후에도 자궁외임신 혹은 자연유산의 증상이나 징후의 발생 여부를 주도면밀히 관찰하는 것이 중요하다.

항결핵 화학요법으로 골반결핵 병변이 치유되어도 양측 난관폐색이 동반되거나 골반내 유착이 심하여 난관성형술 자체가 불가능하거나 난관성형술 이후의 임신 예후가 매우 저조할 것으로 판단되면 체외수정술로서 골반결핵 불임환자에서도 임신을 기대할 수 있으며 실제적으로 체외수정술이 이러한 환자에게서 유일한 불임 치료법이 된다.

치유된 골반결핵 병변을 가진 불임환자에서는 체외수정술을 시행하기 전에 모든 불임검사를 체계적으로 행하여야 하며, 특히 진단복강경검사(diagnostic laparoscopy)와 자궁내시경검사(hysteroscopy)는 매우 중요한 가치가 있다(Frydman & Belaisch-Allart, 1983; Frydman et al., 1985a; Frydman et al., 1985b). 자궁내시경검사로서 결핵 병변으로 인한 자궁내막, 경부의 손상 여부를 정확히 판단할 수 있고 배아의 자궁내이식시 자궁내막의 배아 수용능력 여부를 평가할 수 있다. 만일 자궁내강 협착증과 같은 손상이 발견되거나 배아 수용능력이 저하되어 있다고 판단되면 이러한 손상이 치료 내지 개선될 때까지 체외수정술을 연기하여야 한다(Frydman et al., 1985a).

본 연구에서 난소의 과배란유도 중 난포의 반응이 나쁘거나(10명), 내인성 LH 파동(2명)으로 난자채취가 취소된 환자는 12명으로서 탈락율이 15.6%(12/77)이었는데 이는 Frydman 등(1985a)의 결과(14.3%)와 일치하며 일반적으로 인지되고 있는 체외수정술시 탈락율인 10%-50%범위 내(Healy et al., 1986; Cohen et al., 1987)에 속한다. 결핵성 난관염군의 탈락율이 상대적으로 높았지만 적절한 배란유도제로서 난소의 과배란유도를 직결히 잘 시행하면 난자채취 탈락율을 최소한으로 줄일 수 있다는 것을 뒷받침한다.

난소의 과배란유도시 난포의 성장과 발달을 반영하는 Day 0와 Day +1의 혈중 E2 농도, Day 0의 지름 15 mm 이상인 난포의 수에 있어서 골반결핵군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 골반결핵군에서 지름 12 mm 이상인 난포의 총 수가 적었으나 난포당 난자채취율이 높아서 주기당 질식으로 채취된 난자의 수에 있어서 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 골반결핵군의 난포당 난자채취율은 83.6%로서 Frydman 등(1985a)의 결과(81.6%)와 일치하였다. 최근 질식 초음파식 난자채취의 성적으로서 Feichtinger & Kemeter(1986)는 환자당 난자채취 4.5개, 난포당 난자채취율 86%, Lenz 등(1987)은 5.1개, 58%, Seifer 등(1988)은 5.9개, 76%로 보고한 바 있다.

체외수정술의 결과인 임신율은 골반결핵군에서 난자채취 시술 주기당 6.2%, 배아이식 주기당 8.3%로서 대조군의 16.2%, 20.4%와 비교하여 유의하게 낮았으며, Frydman 등(1985a)의 결과(16.3%, 25.0%)와 비교하여서도 유의하게 낮았다. 이는 골반결핵군에서 자궁내이식된 배아의 자궁내막 착상율이 저하된 결과라고 추측되며, 체외수정술 시행 전의 자궁내시경검사의 중요성을 반영한다고 하겠다.

본 연구 결과 치유된 골반결핵 병변은 체외수정술시 난소의 과배란유도에 대한 난포의 성장과 발달에는 별다른 영향을 미치지 않을 것으로 사료되며, 임신율이 상대적으로 낮았지만 치유된 골반결핵 불임환자에 있어서 체외수정술은 유일하고도 매우 유용한 불임치료법이 될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 골반결핵 불임환자에서 체외수정술 시행 전의 자궁내시경검사를 포함한 철저하고도 체계적인 불임검사와 적절한 배란유도제에 의한 난소의 과배란유도, 질식 초

음파기법을 이용한 질식 난자채취에 있어서의 경험과 기술 향상이 체외수정기술에 의한 임신 성공율을 높이는데 크게 기여할 것으로 사료된다.

V. 결 론

치유된 골반결핵 병변이 체외수정기술시 난소의 과배란유도에 대한 난포 발달 등 난소의 반응과 그 결과인 임신율에 미치는 영향을 알아보고자 1988년 1월부터 1989년 3월까지 서울대학교병원 산부인과에서 체외수정기술을 시행받은 치유된 결핵성 자궁내막염 환자 20명(28주기), 결핵성 난관염 환자 32명(37주기), 골반 복막성 결핵 환자 8명(12주기), 총 60명(77주기)을 대상으로 하여 난소 과배란유도제(FSH and hMG)에 대한 난포의 성장과 발달 등 난소의 반응 차이와 질식 초음파기법을 이용하여 채취된 난자의 수 및 임신율을 대조군 123명(161주기)과 상호 비교 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난소의 과배란유도 중 탈락율은 대조군에서 15.5%(25/161), 골반결핵군에서 15.6%(12/77)로서 유의한 차이가 없었다.

2. FSH와 hMG 총 투여량 및 hCG투여일은 대조군과 골반결핵군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때도 유의한 차이가 없었다.

3. hCG투여일(Day 0)과 투여 다음날(Day +1)의 혈중 E2농도는 골반결핵군에서 1276.1 ± 583.4 pg/ml, 1531.5 ± 722.0 pg/ml로서 대조군에 비하여 각각 낮았지만 유의한 차이는 없었다. 대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때 복막염군의 Day +1 혈중 E2 농도(1249.1 ± 852.4 pg/ml)만이 대조군에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

4. Day 0에서의 지름 12-14 mm인 난포의 수, 지름 15 mm 이상인 난포의 수와 지름 12 mm 이상인 난포의 총 수는 골반결핵군에서 각각 3.43 ± 2.02 개, 1.55 ± 1.26 개, 4.98 ± 2.36 개, 대조군에서 각각 4.29 ± 2.38 개, 1.64 ± 1.33 개, 5.93 ± 2.61 개로서 골반결핵군의 지름 12 mm 이상인 난포의 총수가 대조군에 비하여 유의하게 적었다($p < 0.05$). 대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때 난관염군의 지름 12 mm 이상인 난포의 총수(4.70 ± 2.38 개)만이 대조군에 비하여 유의하게 적었다($p < 0.05$).

5. 질식 초음파식으로 채취된 난자의 수는 골

반결핵군(4.17 ± 2.48 개)과 대조군(4.54 ± 2.94 개) 사이에 유의한 차이가 없었으며, 대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때도 유의한 차이가 없었다. 난포당 난자채취율은 골반결핵군에서 83.6%로서 대조군의 76.6%에 비하여 유의하게 높았으며($p < 0.05$), 특히 난관염군은 91.3%로서 대조군, 내막염군, 골반염군에 비하여 모두 유의하게 높았다($p < 0.05$).

6. 임신율은 골반결핵군이 대조군에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 대조군과 골반결핵군의 세 군을 각각 비교할 때는 임신율에 있어서 유의한 차이가 없었으며, 골반결핵군의 세 군 상호간에도 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로서 치유된 골반결핵 병변은 체외수정기술시 난소의 과배란유도에 대한 난소 난포의 반응에는 별다른 영향을 미치지 않으며, 임신율이 상대적으로 낮았지만 치유된 골반결핵 불임환자에서 체외수정기술은 유일하고도 매우 유용한 불임치료법이 될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCE

- Baumgartner, W., van Calker, H. and Eisenberg, W. : *Congenital tuberculosis. Monatsschr Kinderheilkd* 1980 ; 128 : 563.
- Ballon, S.C., Clewell, W.H. and Lamb, J. : *Reactivation of silent pelvic tuberculosis by reconstructive tubal surgery. Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 122 : 991.
- Bronson, R.A. and Wallach, E.E. : *Lysis of periadnexal adhesions for correction of infertility. Fertil Steril* 1977 ; 28 : 613.
- Caspi, E., Halperin, Y. and Bukovsky, I. : *The importance of periadnexal adhesions in tubal reconstructive surgery for infertility. Fertil Steril* 1979 ; 31 : 296.
- Cohen, J., Debache, C., Solal, P., Serkine, A.M., Achard, B., Boujenah, A., Pez, J.P., Paris, X., Robet, J. and Loffredo, V. : *Results of planned in vitro fertilization programming through the preadministration of the oestrogen-progesterone combined pill. Hum Reprod* 1987 ; 2 : 7.
- Daly, J.W. and Monif, G.R.G. : *Mycobacteria. In Monif GRG(ed). Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2nd Ed. Phil-*

- adelphia : Harper & Row, 1983 ; 301.
- Falk, V., Ludviksson, K. and Agren, G. : *Genital tuberculosis in women. Analysis of 187 newly diagnosed cases from 47 Swedish hospitals during the ten-year period 1968 to 1977. Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 138 : 974.
- Feichtinger, W. and 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.
- Frantzen, C. and Schlosser, H.W. : *Microsurgery and postinfectious tubal infertility. Fertil Steril* 1982 ; 38 : 397.
- Frydman, R. and Belaisch-Allart, J. : *Laparoscopy : A preliminary investigation before in vitro fertilization(IVF). In XXXI French Gynecological Session. Paris : Masson, 1983 ; 425.*
- Fryman, R., Eibschitz, I., Belaisch-Allart, J.C. and Hamou, J.E. : *In vitro fertilization in tuberculous infertility. J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1985a ; 2 : 184.
- Fryman, R., Gerodolle, C. and Hamou, J. : *Microhysteroscopy and in vitro fertilization. In Implantation of the Human Embryo. London : Academic Press, 1985b ; 359.*
- Gomel, V. : *Salpingo-ovariolyses by laparoscopy in infertility. Fertil Steril* 1983 ; 40 : 607.
- Halbrecht, I. : *Cortisone in the treatment of tubal occlusion caused by healed genital tuberculosis. Fertil Steril* 1962 ; 13 : 371.
- Healy, D.L., Rogers, P.A.W., McLachlan, R., Trounson, A.O. and Wood, C. : *Management of unsatisfactory superovulation responses: in an IVF program. Hum Reprod* 1986 ; 1(2) : 20.
- Jones, H.W. Jr., Jones, G.S., Andrews, M.C., Acosta, A., Bundren, C., Garcia, J., Sandow, B., Veeck, L., Wilkes, C., Witmyer, J., Wortham, J.E. and Wright, G.L. : *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril* 1982 ; 38 : 14.
- Jones, H.W. III, Wentz, A.C. and Burnett, L.S. : *Novak's textbook of gynecology. 11th Ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1988 ; 567.*
- Kletzki, O.A. and Halbrecht, J.G. : *Hydrotubation in the treatment of the tubal factor. Acta Eur Fertil* 1970 ; 2 : 31.
- Le Coutour, X., Delecour, M., Leroy, J.L. and Puech, F. : *Does genital tuberculosis still exist? Recent review. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1984 ; 13 : 419.
- Lenz, S., Leeton, J. and Renou, P. : *Transvaginal recovery of oocytes for in vitro fertilization using vaginal ultrasound. J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1987 ; 4 : 51.
- Myers, J.P., Perlstein, P.H., Light, J.J., Towbin, R.B., Dincsoy, H.P. and Dincsoy, M.Y. : *Tuberculosis in Pregnancy with fatal congenital infection. Pediatrics* 1981 ; 67 : 89.
- Moghishi, K.S. and Wallach, E.E. : *Unexplained infertility. In Wallach EE, Kempers RD (eds). Modern trends in infertility and conception control. Chicago : Year Book Medical Publishers, Inc., 1985 ; 290.*
- O'Herlihy C. : *Early successful pregnancy following tuberculous endometritis. Acta Obstet Gynecol Scand* 1979 ; 58.
- Polishuk, W.Z., Siew F.P., Gordon, R. and Lebenshart, P. : *Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea. Int J Fertil* 1977 ; 22 : 189.
- Schaefer, G : *Full term pregnancy following genital tuberculosis. Obstet Gynecol Surv* 1964 ; 19 : 81.
- Schaefer, G. : *Tuberculosis of the female genital tract. In McElin TW, Sciarra JJ (eds). Gynecology and obstetrics. Hagerstown : Harper & Row, 1981.*
- Seifer, D.B., George, C.R., Colline, R.L., Quigley, M.M. and Paushter, D.M. : *Follicular aspiration : a comparison of an ultrasonic endovaginal transducer with fixed needle guide and other retrieval methods. Fertil Steril* 1988 ; 49 : 462.
- Siegler, A.M. and Kontopoulos, V. : *Female genital tuberculosis and the role of hy-*

- sterosalpingography. Semin Roentgenol* 1979 ; 14 : 295.
- Stallworthy, J. : *Fertility and genital tuberculosis. Fertil Steril* 1963 ; 14 : 284.
- Sutherland, A.M. : *Tuberculosis of the endometrium : a report of 250 cases with results of treatment. Obstet Gynecol* 1958 ; 11 : 527.
- Sutherland, A.M. : *The treatment of tuberculosis of the female genital tract with streptomycin, PAS, and isoniazid. Tubercle* 1976 ; 57 : 137.
- Veeck, L.L., Wortham, J.W.E. Jr., Whitmyer, J., et al. : *Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. Fertil Steril* 1983 ; 39 : 594.
-