

1 불임 치료의 현재와 미래

# 성선조직 이식 · 냉동보존 .. 첨단의학으로 불임에 맞선다

글\_ 김선행 고려대 의대 교수 ksh5335@kumc.or.kr

**건** 강한 부부가 피임을 하지 않았는데도 1년 이내에 임신에 성공하지 못하는 경우, 이들 부부는 불임 전문의를 찾아 진단을 받을 필요가 있다. 또한, 임신은 되지만 반복적으로 자연유산이 일어나는 습관성 유산 환자도 넓은 의미로 보면 불임증 환자로 분류된다. 불임증은 모든 가임부부의 약 15%에 이르고, 성경에서도 그 기록을 찾아볼 수 있듯이 긴 역사와 다양한 원인을 갖는다. 불임은 40~50%가 여성측 원인이고, 40~45%는 남성에게 원인이 있으며, 5% 정도는 부부 모두에게 문제가 있다.

임신을 하기 위해서는 수정과 착상이라는 넘어야 할 두 언덕이 있다. 우선, 건강한 생식자 즉, 정자와 난자가 있어야 하고, 다음은 이들이 만나 수정이 일어나는 장소인 여성생식기계통, 즉 자궁경관-자궁강-난관으로 이어지는 통로의 온전한 개통성이 유지되어야 하며, 끝으로 수정란의 착상을 위한 자궁내막의 수용성이 필수다. 따라서 이 과정 중 어느 한 곳이라도 문제가 발생하면 불임을 유발하게 되는 것이다.

원인적 진단을 위한 일반적 불임검사는 호르몬 검사, 자궁-난관 조영술, 자궁경관 점액검사, 정액검사 등의 일차적 검사가 있고, 필요한 경우 성교후 검사, 자궁내막생검, 복강경 검사 등을 시행한다. 최근 초음파 기기의 발달과 경험의 축적으로 자궁난관조영술을 포함한 많은 불임검사들이 비침습적인 초음파검사로 대체되기도 한다.

### 대리모에 대한 사회적 · 법률적 논의 필요

여성의 경우 임신성립의 지연 혹은 장애는 종양, 자궁내막증, 염증, 유착 등 대부분 구조적 · 기질적 질환들이 주요 원인이다. 질환의 경중, 나이와 같은 환자 자신의 내재적 인자들뿐

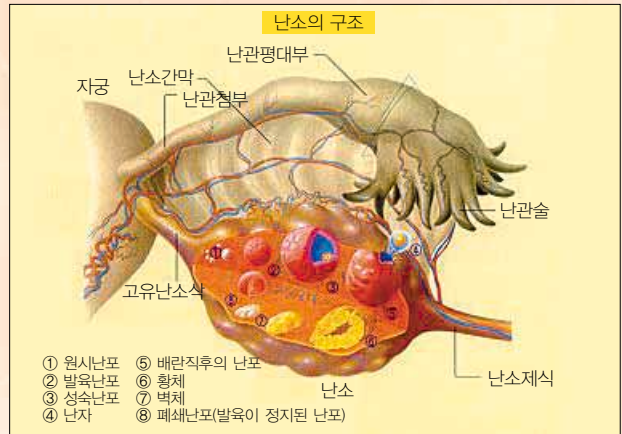
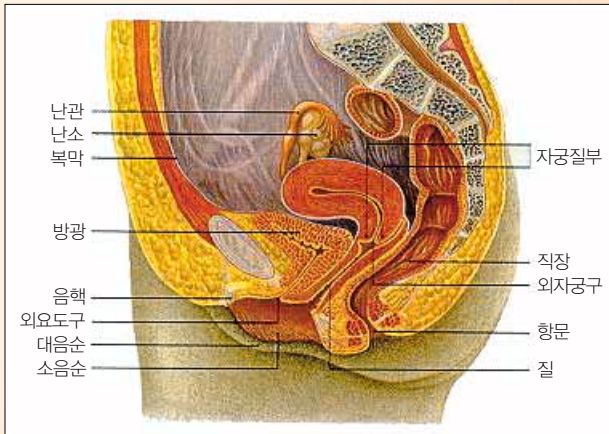
만 아니라, 간접적으로 영향을 미칠 수 있는 사회경제적, 문화적 요인들도 치료 및 예후에 큰 영향을 끼치게 된다.

난관 폐쇄는 성병이나 일반 감염증 때문에 발생되며, 치료는 난관성형수술을 시행하고, 난관의 손상 부위, 정도 및 수술 방법에 따라 수술 후 임신 성공률은 20~85%로 차이가 크다. 최근에 미세수술의 보급으로 임신 성공률이 다소 향상되었다. 난관 폐쇄가 다발적이거나 광범위해 수술이 어려운 경우에는 체외수정시술(시험관 아기)이 효과적이다.

기타 자궁근종, 자궁선근증, 자궁내막증, 난관 및 난소주위 유착 및 감염증, 드물게 선천성 자궁기형과 같은 자궁 및 그 주위 장기의 기질적 이상은 원인을 제거하는 것이 원칙적인 치료 방법이다. 최근에는 수술적 복강경술이 유용하게 이용되고 있다. 역시, 수술로 원인 제거가 어려우면 체외수정시술이 마지막 치료방법이다.

과거에 수술로, 또는 선천적인 결함으로 자궁이 없거나, 내막의 비가역적인 손상 등으로 연속적으로 착상에 실패하는 환자들은 타인의 자궁을 빌리는 대리모를 통해 유전적 · 법률적 어머니가 될 수 있다. 그러나, 난소와 자궁이 모두 없는 여성이라면 타인의 난자와 자궁을 빌려 임신할 수밖에 없고, 이 경우엔 법률적 어머니가 된다. 많은 서양 국가들에선 이미 이들에 관한 사회적 · 법률적 정의를 내려져 있으며, 우리 나라에서도 사회적 공론을 거쳐 환자와 의사들이 수용하는 범위에서 전향적 변화가 있어야 할 것으로 생각한다.

여성의 질에 사정된 정자는 긴 여정을 거쳐, 수정이 일어나는 장소인 난관의 끝 부분인 팽대부에 도달하기 위해 그 첫문인 자궁경관을 통과하여야 한다. 자궁경관은 젤리 같은 견고한 점액 덩어리가 막고 있으나, 배란기가 되면 이 경관은 물갈



이 맑고, 점성이 좋은 점액으로 채워져 정자가 자궁 속으로 진입하기 쉽게 변한다. 그런데, 이때 자궁경관을 채우고 있는 점액의 특성에 따라 정자가 통과하지 못하는 경우가 있는데, 이 경우도 불임의 원인이 된다. 이러한 경우, 경관 점액을 개선하기 위하여 호르몬 혹은 항생제를 투여하거나 배란유도를 하기도 하지만, 세척한 정자를 자궁강내로 직접 주입하는 자궁내 인공수정이 효과적이다.

한편, 남녀 모두 정자에 대한 항체를 갖는 경우가 있다. 이 항체가 여성의 생식기내에 존재하면 정자의 자궁경관 진입을 방해하고, 진입한 경우라도 정자가 운동성을 잃거나 죽어 불임의 원인이 된다. 이 때의 치료는 인공수정이나 체외수정술이 효과적이다. 심한 경우는 난자 세포질내 정자주입법 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)을 이용한 체외수정술을 시행하여 좋은 결과를 얻을 수 있다.

**착상전 유전자 진단으로 건강임신 가능**

배란장애는 여성불임의 약 1/3을 차지하는 중요한 원인으로 매우 다양하다. 난소기능의 상실, 혹은 난소기능 조절기관(시상하부 및 뇌하수체)의 이상이나 고남성호르몬증, 고프로락틴혈증, 갑상선 기능 이상과 같은 전산적 내분비 이상, 그리고 간경화증, 만성신부전증 등의 만성 대사성 질환이나 고령여성, 정신적 및 신체적 만성 스트레스, 비만, 영양실조, 심한 운동 등이 대부분 배란장애의 원인이다.

무배란을 포함한 모든 배란장애에 의한 불임환자들의 치료는 ‘배란유도’이다. 배란유도가 성공할 경우 임신 예후는 매우 좋지만, 난소의 기능이 없거나 고령의 여성들에서는 배란유도

가 쉽지 않을뿐더러 좋은 예후를 기대하기도 어렵다.

남성과 비교하여 여성의 수태능력은 30세 전후부터 떨어지기 시작해 35~40세가 되면 보다 현격히 감소하게 되며, 흔히 41세를 가임기의 종결과 불임기의 시작으로 믿기도 하였다. 여성의 수태 능력은 생물학적 잠재력, 즉 난소의 잠재력과 직접 관련되지만, 여성의 연령과도 매우 밀접한 관계가 있다. 40세 이후나 폐경이행기 여성의 자연임신율이 매우 낮은 이유는 난자의 질적·양적 저하가 가장 중요하다.

또한, 자궁내막 자체의 노화에 따른 변화, 기타 연령의 증가와 더불어 불임관련 질병의 증가 등도 원인이 되고 있다. 드물게 임신이 되는 경우라도 자연유산, 염색체 이상 등 합병증이 발생하기 쉽다. 고령의 여성이 난소의 생물학적 기능이 다소 존재한다고 해도 결국, 임신성립 및 출생률은 매우 낮을 수밖에 없다.

최근, 착상전유전자진단, 즉 배아이식 전에 배아의 유전자 검사를 통하여 유전학적으로 이상을 갖는 배아를 제외시킴으로써 건강한 임신을 가능케 하는 진단적 검사가 가능하나, 아직은 보편적으로 보급되지는 못하고 있다. 앞으로 난자-난소 조직의 냉동보존이 이같은 문제를 해결할 수 있을 것으로 보이나, 현재로는 난자공여 프로그램이 고령여성들에서 매우 효과적인 치료 방법이다. 젊은 여성으로부터 난자를 제공받는 경우, 4회 치료주기 후 누적 출생률이 80%에 이른다는 보고도 있다. 조기폐경의 기본 기전이 난포퇴화의 가속화라면 난자고갈을 정지시키는 약물, 또는 세포질, 배아소포 이식과 같은 첨단기술의 연구와 보급이 임신을 원하는 고령여성들에게 기회를 제공할 수 있게 될 것이다.



세계보건기구(WHO) 제정 정액검사 기준치

1회 사정시 정액량	> 2.0 ml
사정액 1ml당 정자수	> 2천만 마리
운동성 정자의 비율	> 50% (사정 60분 이내)
정상형 정자의 비율	> 30%
1ml 당 백혈구 수	< 1백만 개
항정자항체 양성정자 비율	< 10~20%

시험관 아기로 많은 불임환자들 희망 얻어

동서양을 막론하고 불임의 일차적 책임이 여자에 있는 것으로 믿어왔으나, 최근 약 50년 동안 그와 같은 편견에 큰 변화가 왔다. 대부분 남성이 원인이 되는 불임은 정자의 질적·양적 결핍에 의한 것으로 그 원인은 확실치 않은 경우가 많고, 따라서 특이적 치료가 어렵다.

고환의 정자생성 장애나 사정로폐쇄로 무정자증 혹은 정자의 수가 적은 희소정자증, 운동성이 약한 약정자증, 그리고 비정상 형태를 많이 갖는 기형정자증 등은 정상적으로 난자를 수정시킬 수 없다. 이러한 경우 과배란유도, 인공수정, 또는 체외수정시술을 실시한다. 최근에는 매우 심한 희소정자증 환자들은 물론, 심지어 무정자증 남성들에서도 고환생검을 통해 얻어지는 극소수의 정자만으로 세포질내정자주입 방법으로 난자를 수정시킬 수 있게 됨으로써, 남성불임치료를 개가를 올리기도 하였다.

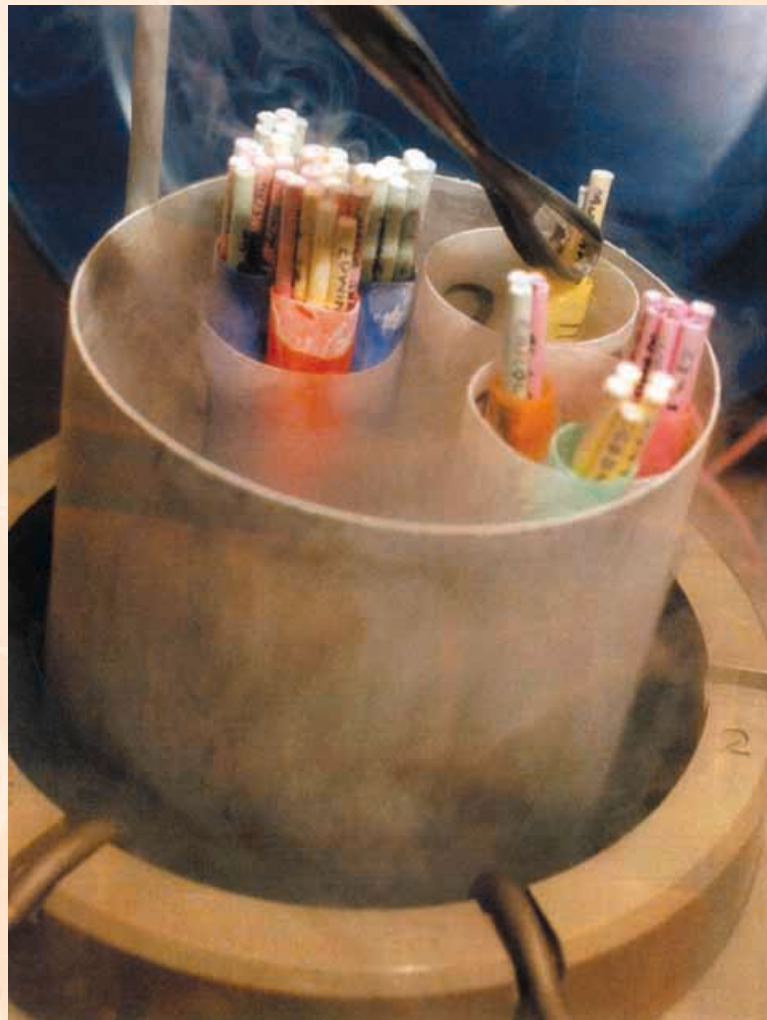
여성의 난소로부터 난자를 채취하고, 체외에서 이를 이용하여 임신을 시도하는 모든 불임치료 방법들을 총칭하여 보조생식술이라 하는데, 체외수정시술(시험관 아기)이 보조생식술의 근간을 이룬다. 체외수정시술은 1978년 영국에서 에드워드와 스텝토가 자연주기에서 채취한 하나의 난자를 수정시켜 첫임신에 성공한 이래, 현재까지도 매우 유효한, 때로 일부 불임부부의 마지막 치료 방편으로 널리 시술되고 있다. 첫 임신에 성공하기까지 그들의 15년여에 걸친 끈임 없는 도전은 이제껏 부모가 될 수 없었던 수많은 부부들에게 희망과 삶의 진정한 행복을 제공하였다. 체외수정 시술의 보급은 불임치료라는 임상분야 뿐 아니라, 생식생리 및 내분비학, 유전학 등 기초적 학문분야의 이해와 비약적 발전 계기를 마련해 관련 기초학문

및 생식의학 전반에 걸친 공헌도가 매우 컸다.

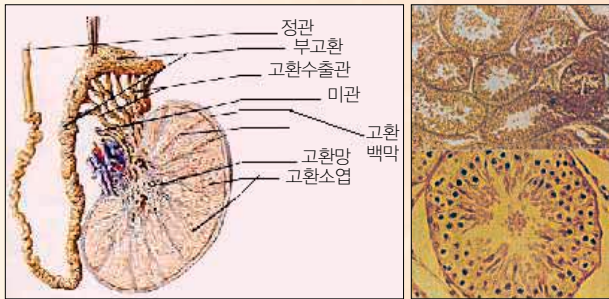
체외수정시술의 가장 기본적 적응증은 양측 난관을 수술로 모두 제거하였거나, 또는 치료 불가능할 정도로 손상된 경우다. 그러나, 생식의학의 발달과 임상적 경험의 축적에 따른 임신 성공률의 괄목할 만한 향상으로 남성불임이나 원인불명의 불임증 등 다양한 요인의 불임환자들이 다른 방법으로 임신이 어려운 경우의 마지막 치료 방법으로 시술되고 있다.

체외수정 시술은 자연주기를 이용하여 하나의 난자를 채취하는 경우도 있으나, 임신 성공률이 생명력 있는 배아의 수와 무관하지 않기 때문에, 임신율을 높이기 위하여 성선자극호르몬을 이용하여 과배란유도를 시행한다. 채취한 다수의 성숙 난자들을 시험관내에서 정자와 수정시키고, 세포분열을 시작한

연합포도



냉동수정관



정소의 내부(왼쪽)와 고환조직 단면

전배아를 자궁강내에 이식시켜 자궁내막에 착상이 일어나면 임신에 성공하는 것이다. 최근 임신성공률은 주기당 30%를 넘어서고 있다. 그러나, 이렇게 임신에 성공해도 약 20%가 임신 초기에 자연유산이 되기 때문에 많은 주의가 필요하다.

### 정자에 이어 난자의 냉동도 가능해져

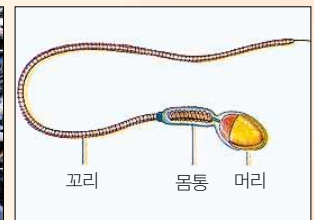
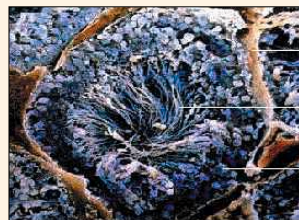
첨단생식기법으로는 미성숙 난자의 체외성숙 및 냉동보존이 앞으로 일부 불임여성들에 효과적으로 적용시킬 수 있을 것으로 보인다. 불임 클리닉에서 냉동보존 설비는 필수시설이다. 현재, 생식자(정자, 난자) 은행이 일부 불임센터에서 운영되고 있다. 아주 작은 세포인 정자의 냉동보존은 긴 역사를 가지고 있지만, 난자의 냉동은 최근에 이르러 가능하게 되었다.

항암화학요법이나 방사선 치료는 그 독성으로 인해 성선, 즉 고환 및 난소 기능에 문제를 일으킬 수 있고, 심하면 불임을 유발할 수도 있기 때문에 환자들의 수태능력 유지를 위하여 조직의 냉동보존은 기술적 진전으로 그 가능성이 커지고 있다. 그러나 현재로서는 미래의 수태능력 유지를 위한 확실한 대안이 정액의 냉동보존 뿐이다. 그나마 사춘기 이후의 환자들에서 적용이 가능해 그전의 소년들에게는 아직 문제가 해결되지 않고 있는 실정이다. 따라서 치료를 시작하기 전에 성선조직 일부를 냉동보관할 수 있다면 미래의 필요한 시점에 생식세포 이식이나 체외성숙을 통하여 그들의 수태능력을 회복시킬 수 있을 것이다. 또한, 치료가 진행되는 동안 고환기능 정지상태를 유도함으로써 독성물질에 대한 손상을 예방하려는 연구도 진행 중이다. 그러나 이들 방법은 아직 실험동물에서 진행되고 있는 수준이다.

생식의학에서 이식에 대한 성공적인 연구는 비교적 최근의



정자의 형성 : 남성의 정자 형성은 고환의 배조직에서 이루어진다.

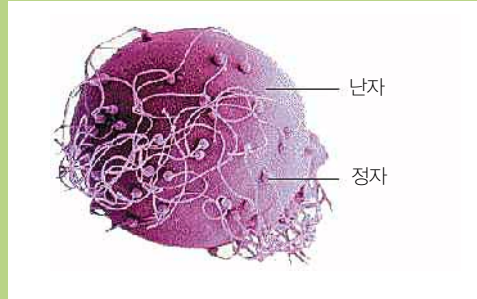
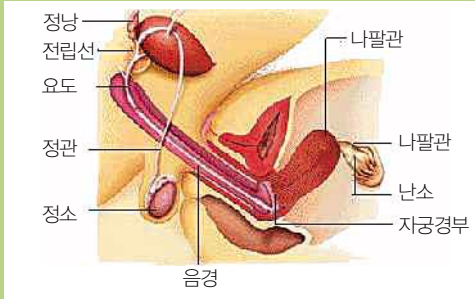


일이다. 남성에서 고환생검으로 얻어지는 정조세포의 이식이나 냉동보관의 개념은 암 환자들이나 조기난소기능부전 환자들에서 생식능력 구제의 기회를 제공할 수 있기에 그에 대한 기대가 매우 크다. 특히, 암이나 유사 질환으로 특이치료를 고려중인 어린이 혹은 젊은이들에서 미래의 수태능력 유지를 위해 매우 중요하다.

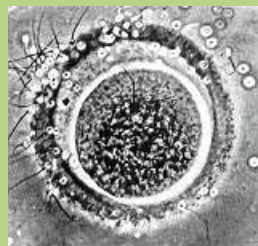
생쥐에서 원시난포를 분리하여 직접 이식하거나, 양의 난소 조직 절편을 이종간 이식해 난포의 생존과 성숙, 그리고 난포 호르몬 분비 및 수태능력이 회복되었다는 보고가 있었다. 생식능력의 유지를 위한 자가이식은 동종이식에서 나타나는 면역학적 거부반응이나 안전성 여부뿐 아니라, 임상에서 적용될 때의 윤리적 문제도 발생하지 않는다. 사춘기 전이라면 냉동보관된 고환조직을 피하조직에 이식하여 생산되는 정자로 세포질 내정자주입술을 성공적으로 시행할 수 있게 된다. 이러한 전략은 동물모델에서는 이미 확인되었고, 임상적용도 실용화가 멀



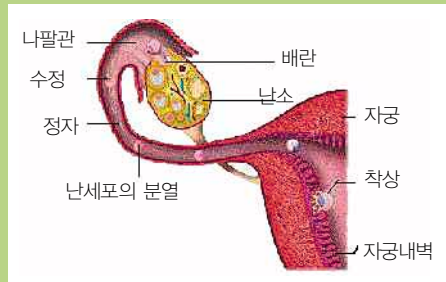
임신 과정



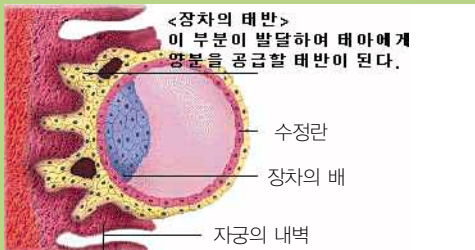
남자의 몸에서 나온 200만 ~300만개의 정자 중에서 겨우 몇 백개 정도만이 무사히 살아 남아 여자의 난자에 도달한다.



수정되는 모습 - 전자현미경 사진  
하나의 정자가 난자내로 들어오면 다른 정자들은 들어 오지 못한다.



난세포 분열과 착상 - 수정 후 약 36시간이 지나면 난자 세포가 분열하기 시작한다.



수정란은 계속해서 세포분열을 하면서 자궁 속으로 옮겨간다. 마침내 난자는 자궁내벽에 착상하고 그곳에서 아기로 자라게 된다.

지 않았다.

남성에서 수태능력의 회복을 위해 웅성생식세포를 보존한 후 정조줄기세포를 세정관내에 주입하는 방법이 성공했다. 1994년 처음 기술되기 시작한 생식세포 이식은 정조줄기세포를 이용한 정자생성의 회복으로 이어졌고, 현재 생쥐에서 성공적인 연구결과가 보고 되었다. 웅성생식세포는 이종간 이식, 즉 사람을 포함하여 다른 종으로의 이식은 어렵지만, 면역 결핍 생쥐 고환에서는 정상적인 쥐의 정자생성이 진행됨이 관

찰되었다.

미세조작술·유전자치료 등 첨단생식기법 기대

체외수정시 정상적인 난자와 정자의 수정률은 70~80%에 달하지만, 난자 및 정자에 문제를 갖는 경우에는 수정률이 저조하기 때문에 보조수정술이 등장하게 되었다. 기계적, 화학적 혹은 레이저 등을 이용한 여러 방법들이 시도되었으나, 실제로 임상결과엔 진전이 없었다. 그 후 하나의 정자 혹은 정자세포

를 난자의 세포질내로 주입시켜 인공적으로 수정을 유도하는 난자세포질내정자주입술이 보급되면서 수정률을 획기적으로 끌어올렸다.

1992년 크루거 등은 어떤 침습도 난자를 죽게 한다는 종전의 개념을 바꾸었으며, 마침내 대부분의 남성불임을 정복할 수 있게 하였다. 이 방법에 의한 임신율은 정액검사소견의 이상 정도와 무관하고 오직 정자의 DNA 물질만 필요로 해 무정자증 환자의 부고환 추출물이나 고환생검조직에서 얻어지는 정자세포(또는 정모세포)를 이용해 임신에 성공한 사례가 보고되었다. 다만 이 방법은 자연적인 정자의 선별과정이 생략되고 인위적 정자선택에 의존한다는 우려를 낳았으나, 이 방법에 의한 출생아들을 정상 출생아들과 비교한 결과, 염색체 이상의 빈도에 차이가 없고, 생후 성장 및 발달에 문제가 발견되지 않았다.

배아가 세포분열을 지속하여 배반포를 형성하면, 병아리가 계란 껍질을 깨고 나오듯이 배반포도 투명대를 탈출해야 자궁내막에 착상하게 된다. 이를 '부화'라고 하며, 일부 투명대가 두껍거나 내재성 이상을 갖는 경우에 배반포가 투명대 안에 갇히게 되어 착상이 안될 수도 있어, 배아의 자궁내 이식 전에 투명대에 구멍을 내거나 얇게 만들어 부화를 도와 임신율을 높이려는 시도가 보조부화술이다. 보조부화술의 임상적 유용성에는 논란이 있으나, 40세 이상의 고령여성 등에서 임신율의 향상에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

이밖에도 최근 성선기능에 문제가 있는 남녀 불임환자들을 대상으로 유전자치료가 미래의 대안이 될 수 있다. 세포내로 운반된 유전자물질의 상승된 발현 혹은 활성화를 기대하는 것으로, 예컨대 IGF 결합단백효소유전자를 난소세포내로 옮겨 자체의 단백생성기전을 이용할 수 있다면 미래에 배란유도에 이용할 수 있을 것이다. 또한, DNA(고환체세포)를 직접 실험동물의 고환에 주사하여, 핵산전달감염의 유효성, 면역학적 문



인공포도

스톡홀름에서 열린 '과학축제'에서 첫선보인 가상 남성 임신부

제점, 그리고 유전자 전이에 의한 정자형성 및 다음 세대에 관한 효과가 연구되고 있다. 세포의 손상이나 염증반응을 포함한 면역학적 문제점들을 극복할 수 있다면 생체 유전자치료의 임상적용이 가능할 것이다. ⑤



글쓴이는 고려대학교 의과대학 졸업 후, 동대학원에서 석사·박사학위를 받았다. 현재 고려대학병원 산부인과 불임클리닉 및 체외수정 실험실 실장, 대한보조생식의학회 부회장을 겸임하고 있다.