

2 첨단 생식의학

세포조직으로 정자·난자 만든다

글_ 김 탁 고려대 의대 교수 tkim@ns.kumc.or.kr

불임이란 정상적인 부부관계를 하여도 1년내에 임신이 되지 않는 경우를 말한다. 불임은 전체 부부의 약 15% 정도의 발생빈도를 보이고 있으며 통계적으로 특별한 피임을 하지 않고 정상적인 부부생활을 할 경우 3개월에 약 57%, 6개월 안에는 약 70% 정도만이 임신이 되며 1년이 지나면 대략 85% 정도가 임신이 되는 것으로 알려져 있고, 여성의 생리 주기당 임신율은 약 25%에 불과한 것으로 밝혀져 있다.

정상적인 부부라도 1년내 85%만 임신

배우자의 나이가 많을수록 불임의 빈도가 증가하는데 불임의 원인으로는 여성 혹은 남성, 한 사람의 원인에 의한 경우도 있으나 부부 양측의 원인에 의한 경우도 있다. 남성 불임의 검사는 여성에 비해 간단하고 단기간내에 이상 유무를 판별할 수 있기 때문에 먼저 검사하게 되는데 정액검사를 기본적으로 하게 된다. 정확한 정액검사를 위해서는 2~3일 정도의 금욕 후에 검사하여 이상 유무를 확인하는데 그 결과 정자의 수나 운동성 그리고 형태학적인 면에서 특별한 이상이 발견될 경우 재검하여 정확한 결과를 확인한다.

정액 검사의 이상은 고환내 정자 형성에 문제가 있거나 정자가 배출되는 통로에 장애가 있거나 형태에 이상이 있는 경우 등이 있는데 특정 이상이 발견되면 세부적인 원인 규명을 위해 정밀 검사를 받고 치료를 하거나 인공수정 또는 체외 수정술 등을 이용하여 임신을 할 수가 있다.

여성 불임증은 남성에 비해 원인이 다양하며 치료도 훨씬 복잡한데 여성은 정자를 받아 들이고 난자와 수정된 후 수정란을 계속 키워야 하는 등 임신에 관여하는 요소가 많아 그 역할이 매우 크기 때문이다. 여성 불임의 원인으로는 크게 배란 장애,

난관의 이상, 자궁 체부의 이상, 자궁 경부의 이상 등으로 나누어 볼 수 있다.

남성이나 여성에게 가능한 모든 불임 검사를 시행한다 하여도 약 84%는 불임을 초래한 원인을 규명할 수 있지만 나머지 16%에서는 불임을 일으키는 원인을 발견하지 못하여 원인 불명성 불임으로 남게 된다.

인공수정은 18세기말 영국서 첫 성공

불임 부부의 약 40%는 남성에게 불임의 원인이 있다. 예를 들면 여성들과 복합적으로 관련이 있어서 나타나는 고환의 감염, 정관 폐색, 남성 자신의 호르몬 이상, 정맥류 등의 질환인데 이때는 일단 원인에 따른 적절한 치료를 받게 하면 임신이 가능해진다. 그러나 남성이 정자를 적절히 생성할 수 없거나 정액 역류, 조기 사정, 정자의 질 저하 등의 문제가 있는 경우는 정자를 자궁강내에 직접 주입하는 방법으로 불임을 치료할 수 있다.

또한, 여성의 자궁 경부 점액이 좋지 않아서 정자가 스스로 통과하지 못하는 경우에도 이용될 수 있다. 이를 인공수정이라고 하며 이는 배우자간 인공수정과 비배우자간 인공수정으로 나뉘게 된다.

인공수정은 역사적으로 18세기 말 영국의 존 헌터(John Hunter)가 처음 시도하여 임신에 성공하였고 1954년에 분게(Bunge)는 냉동된 정자를 이용하여 임신에 성공을 거듭바 있다. 시험관 아기 시술의 경우, 비용이 많이 들고 여성에게 과배란을 시킨 후 난자를 채취하는 침습적인 방법을 동원해야 하므로 체외수정의 전단계인 ‘과배란 후 인공수정’을 많이 활용하고 있다.

영국
프린스턴

10년간 불임 이후 영국의 가정에서 인공수정을 통해 태어난 네쌍둥이

1985년 서울대서 시험관 아기 첫성공

인공수정을 여러번 시행하여도 임신이 되지 않으면 소위 '시험관 아기'라고 하는 체외수정기술법으로 임신을 시도한다. 방법은 여성에게 배란유도제를 투여하여 과배란을 시킨 후에 질을 통하여 난자를 채취하고 실험실에서 미리 배우자의 수음으로 받아낸 정자와 수정이 되게 한다.

그 후에 수정란이 정상적으로 난할이 되어 발달을 하게 되면 이를 '배아'라 하는데 이 배아를 자궁내로 이식시켜주는 방법이다.

여성 불임증의 경우, 난관에 이상이 있을 때는 정상적으로 정자가 자궁으로 이동한 후, 난관을 통하여 난자와 수정을 할 수가 없기 때문에 인공수정의 방법으로도 임신이 되지 않는다. 따라서, 이렇게 난관이 막힌 경우에는 체외 수정을 이용한 임신을 시도하게 된다.

시험관 아기 기술의 성공률을 높이기 위해서는 여러 개의 난자를 채취하여 체외수정을 시도하는데 여성은 정상적인 월경주기 때 한 달에 한 개의 난자만을 배란하므로 배란 유도제를

이용하여 과배란을 유도한 후 가능한 한 많은 수의 난자를 채취한다. 채취된 난자는 실험실에서 검사하여 난자의 성숙도를 평가하고 정액을 채취한 후 세척과정을 통하여 운동성이 있는 정자를 난자가 놓인 시험관에 넣고 특수 배양액을 체온과 비슷한 온도를 유지하면서 배양하게 된다.

수정된지 약 12시간이 경과하면 수정란은 2세포로 분열하게 되며 배양기내에서 배아는 연속적으로 분열해 약 44~72시간 후 8세포기에 이르는 배아를 자궁에 이식할 수 있게 된다. 이식되지 않은 잉여배아는 동결보존시킨 후 나중에 해동시켜 다시 이식에 사용할 수 있다.

1978년 세계 최초로 영국에서 배란유도제를 투여하지 않은 자연배란주기에서 시험관아기인 루이스 브라운 양이 태어났다. 우리나라에서는 1985년 서울대학교 장윤석 교수팀에 의해서 처음으로 시험관아기가 태어났으며 이듬해에는 고려대학교 구병삼 교수팀에 의해서 두 번째 시험관아기가 태어났고, 그 이후로 많은 불임센터에서 시험관아기 임신에 성공하여 불임부부들에게 큰 희망을 안겨 주었다.



인공수정

연합포토

고환에서 정자 추출 성공, 무정자증 사라져

체외수정시술을 하더라도 정자에 이상이 있으면 수정이 이루어지지 않게 된다. 따라서, 체외 수정을 시도했으나 실패했을 경우, 미세 조작술을 이용해서 난자와 정자의 수정을 돕게 된다. 이것은 정자가 난자의 막 역할을 하는 투명대를 통과할 수 있게 도와 주는 것으로 매우 정밀한 현미경적 도구를 사용하여 난자의 막에 구멍을 뚫고 정자를 바로 난자에 삽입하는 방법인데 이것을 ‘난자 세포질내 미세정자주입술’이라고 하며 상당한 전문적 기술을 필요로 한다.

폐쇄성 무정자증일 때는 정액을 채취하기 위하여 미세적 부고환 정자흡입술(이하 MESA)이나 고환내 정자추출술(이하 TESE)같은 시술을 한다. MESA는 정관 및 부고환내 미세관 등 정자의 이동통로의 유착, 폐쇄 등으로 정자가 사출되지 않아서 부정자증의 증상을 나타내는 환자, 또는 비정상적인 정액 성분으로 사출된 정자의 심각한 운동성 저하현상이 나타나는 환자의 경우에 고환에서 생산되어 부고환에 저장되어 있는 정자를 미세적 수술을 통해 흡입하여 미세수정을 이용, 체외수정 시키는 방법이다.

TESE는 비정상적인 내분비, 질병, 유전적 원인 등 선천성 또는 후천성원인으로 근원적으로 고환내 정자 생성에 문제가 있는 환자나, 부고환으로부터 정자채취가 불가능한 환자의 고환조직 일부를 떼어내 정자를 추출하는 방법이다.

이렇게 고환조직에서 채취된 정자는 사정에 의해 사출된 정자에 비해 수정능력이 떨어지고 그 수도 적다. 반드시 미세수정 방법을 통해 체외수정을 시행해야 하며 임신율에 있어서도 사출된 정자를 이용한 경우에 비해 다소 낮은 임신율을 보인다.

이 방법이 개발되기 전에는 무정자증으로 진단받은 남성불임의 경우, 치료 방법이 없어서 굳이 임신을 원한다면 타인의 정액을 빌려서 인공수정이나 체외수정 등을 통하여 임신을 시도했었다. 이 신기술의 개발로 무정자증으로 진단받은 남성들도 자신의 아이를 가질 수 있는 가능성이 열리게 되었다.

미성숙 난자 채취, 체외에서 배양 성공

시험관아기 시술을 위해서는 다수의 양질의 난자를 얻어내야 하므로 여성에게 배란유도제를 이용하여 과배란을 유도하는 방법이 사용되고 있다. 이 경우는 난소 과자극증후군의 부

작용이 발생할 수 있다. 난소 과자극증후군은 경증이 3~23%, 중증인 경우는 0.4~4% 정도에서 발병한다. 경미한 경우, 난소의 크기 증가, 복부팽만, 체중 증가 등의 증상을 보이면서 저절로 치유가 되지만 심한 경우는 복수도 차고, 전해질 불균형, 저혈압과 단백뇨를 동반한 혈액량감소를 보이며 치료를 하지 않고 방치할 때는 사망에 이를 수도 있다.

최근 난소 과자극증후군을 피하기 위하여 새로 개발된 약제를 사용하거나 난소의 과배란 유도를 하지 않는 소프트 자극법을 사용하고 있다. 또한 다낭성 난소증후군 환자에서 효과적인 방법으로 알려진 미성숙난자를 채취하여 체외에서 성숙시키는 IVM(*in vitro* maturation)방법을 이용하면 난소과자극 증후군을 예방할 수 있다.

IVM방법은 체외성숙이라고 하며 1935년 핀쿠스(Pincus) 등이 처음으로 난자를 성숙시키는 연구를 발표한 이래, 1965년 에드워드(Edwards) 등이 인간의 미성숙 난자를 체외에서 성숙시킬 수 있다는 가능성을 보여주었다. 1989년 국내에서 미성숙난자의 체외수정과 배아이식으로 첫임신에 성공한바 있다. 이 방법은 과배란 유도를 하지 않기 때문에 호르몬 주사를 사용하지 않거나 최소한의 용량만 투여함으로써 환자 입장에서 시술 과정이 용이하고 비용이 절감되며 임신에 실패하더라도 매달 시행할 수 있다는 장점과 난소과자극 증후군 같은 합병증이 발생되지 않는 장점이 있다. 난자채취방법은 기존의 방법과 다르게 숙련이 요구되며 채취된 미성숙 난자의 배양체계에 대한 심도 있는 연구가 필요하다.

미성숙 난자를 채취하여 체외 성숙을 시키는 방법은 현미경으로 난구-난자 복합체들을 회수하여 난자를 성숙시키기 위해 성선호르몬 및 성장인자들이 첨가된 배양액에서 배양하여 성숙된 난자와 수정을 유도하는 것이다. 초기에는 임신 성공률이 떨어졌으나 여러 배양조건을 개선해 최근에는 25~30% 정도의 높은 임신율을 보이고 있다.

배아의 이상 조기발견, 착상률도 높여

비록 체외수정시술로 임신 성공률이 많이 증가하였다고는 하나 아직까지도 시술에 의한 임신성공보다 실패율이 더 높다. 반복적으로 실패하는 환자는 그 원인을 규명하기 어려운 경우가 대부분이지만 배아 이식 후 착상이 실패했을 가능성과 난자

의 질이 나빠서 배아발달이 떨어지기 때문으로 분석되고 있다.

배아의 이상을 조기에 감별하거나 개선하여 착상률을 높여려는 시도로 착상 전 유전 검사, 포배기 배아 배양 및 이식, 보조화술, 공동배양방법, 난자 세포질 이식 등이 있다.

특히 착상 전 유전 검사를 통해서 미리 염색체의 개수 이상을 판별할 수 있기 때문에 착상률을 높이고 자연유산율을 감소시키며 염색체 이상이 있는 환아의 분만을 예방할 수 있고 선별되지 않은 수정란의 냉동 보관을 예방할 수 있다.

최근 새로운 배양액의 개발과 배양법의 발달로 배아를 오랫동안 배양하여 포배기까지 분화시키는 것이 가능해졌다. 포배기 배아이식으로 착상능력이 높은 배아를 선별하여 이식 배아의 수를 줄여 다태아 임신의 예방은 물론이고 초기 유산율을 낮출 수 있게 되었다.

포배기 배아이식은 생리적으로 착상시기에 근접하여 배아를 이식할 수 있고 질이 좋은 배아를 선택할 수 있기 때문에 임신율의 향상을 가져올 것으로 기대되어 왔다. 그러나 수정란을 체외에서 장기간 배양하면 부적절한 체외 환경에 노출이 되어서 난자 투명대의 경화현상이나 분절현상 등이 발생하여 배아가 손상되거나 배아 발달이 정지되기 때문에 과거에는 시술하지 못했다.

최근 인간 배아에 보다 적합한 배양액의 개발과 공동 배양 등 배양기술의 발달로 포배기까지의 배아 발달을 시킬 수가 있어서 포배기 배아이식이 임상에 많이 이용되고 있다.

착상률과 임신율이 낮은 원인 중의 하나로 매우 중요한 것이 채취된 난자의 질적인 우량성이 문제가 되는데 과배란 유도제를 바꾸거나 배양조건을 개선하여도 여성의 나이가 증가함에 따라 발생하는 난자의 질적 우량성의 저하를 막을 수는 없다.

이를 해결하기 위해서 고안된 방법이 세포질 이식이나 핵이식과 같은 신기술이다. 오래전에 윌라드슨(Willadson) 등에 의하여 초기 배아 상태에서 세포내의 구성 성분을 이식하는 시도가 있었지만, 1990년 플로드(Flood) 등에 의하여 원숭이의 미성숙난자에 성숙난자의 세포질을 이식하는데 성공했다. 그 이후 1997년 코언(Cohen) 등이 난자나 배아의 세포질내 구성성분을 서로 이식하여도 별손상없이 배아발달이 이루어질 수 있다는 가능성을 보여준 이래 이 분야에서 많은 발전이 이루어지고 있다. 하지만 세포질이나 핵이식에 따른 위험성과 윤리적인

문제가 있어 현재로서는 임상에서 활발히 이용되기에는 한계가 있다.

암환자 난자 채취, 냉동보관 후 임신 가능

체외수정수술시 양질의 난자가 다량 채취되어 이식할 배아를 제외한 잉여난자는 동결보존하게 되는데 동결 보존이란 배아를 동결 보존액으로 처리하여 세포가 손상되지 않게 한 후 동결기를 이용하여 얼린 다음 액체 질소에 담가 오랜 기간 보관하는 것이다. 1983년 트론슨(Trounson)과 모어(Mohr)에 의해 완만동결을 사용하여 동결란 이식에 의한 첫임신 성공이 보고된 이래 초급속동결과 초자화동결 등 냉동보존에 많은 연구가 진행되고 있다.

초자화동결은 고농도의 동해제를 사용하여 배아를 얼음형성에 따른 동해없이 액화상태로 보존할 수 있는 방법으로 1985년 랄(Rall)과 화이(Fahy)에 의해서 개발되었으며 인간 배아의 초자화동결은 1986년 퀴(Quin)과 케린(Kerin)에 의해서 처음으로 이루어졌다.

보통 냉동되어 보관된 수정란은 이식하는 당일 용해하게 되는데 이때 온도 변화의 충격으로 수정란의 생존성에 손상을 입을 수 있고 이러한 손상의 정도는 동결 전 수정란의 상태에 따라 좌우되는 경향이 있으며 심한 손상을 입은 경우는 이식마저 할 수 없는 경우도 있다. 비동결 수정란을 이식한 경우보다 낮

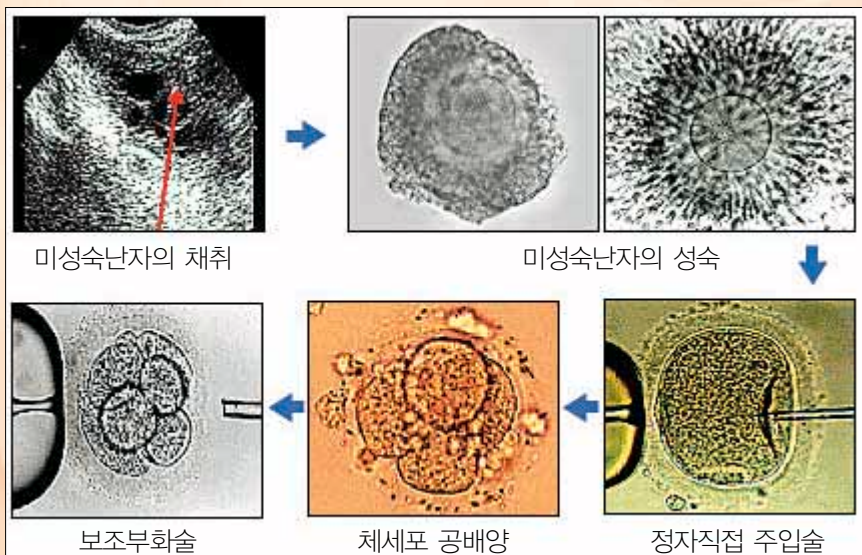
은 임신율을 보이기는 하나 잉여배아의 동결보존은 이식배아수를 줄여 다태 임신을 예방하고 이식횟수를 늘려 누적 임신율을 향상시키는 장점이 있다.

난자의 동결은 난자를 필요로 하는 환자에 난자를 공여해 줄 수 있는 중요한 대안이기도 하지만 해결되어야 할 윤리적 문제를 안고 있다. 또한 자녀가 없는 여성이 암으로 수술이나 항암 치료를 받기 전 난자를 채취하여 동결하면 추후 체외수정을 이용하여 자녀를 가질 수 있게 되는 방안이기도 하다.

난자는 그 세포 특성상 냉동시키는 과정에서 매우 민감하여 세포의 손상을 받게 되어 완만 동결시에도 세포 보존율이 낮았는데 여러 변형된 방법들이 개발되면서 세포의 손상을 줄이게 되었다. 비록 해동된 후 난자가 생존해있다 하더라도 이 세포가 완벽한 능력을 가지고 있는 것은 아니다.

동결보존된 난자는 성숙, 수정 및 배아 발달 과정에서 그 능력이 감소되어 체외 수정시 실패하는 확률이 높았는데 최근 초자화동결방법을 이용하여 난자를 보관한 경우는 동결하지 않은 난자와 차이가 거의 없는 것으로 나타나 이 초자화 동결보존은 난자 세포질 등 난자의 질에 미치는 영향은 미미한 것으로 보인다. 초자화동결은 고농도의 냉동액과 함께 난자를 급속하게 냉동시켜 보관하는 것인데 이 급속 냉동 기술과 세포질이 견딜 수 있는 농도의 냉동액을 만드는 것이 가장 중요한 것이다.

정액도 보존이 가능하다. 이는 인공수정이나 시험관아기 시



미성숙 난자의 체외수정 시술과정



불임남성 정자 체외 배양 임신성공 : 무정자증 남자로부터 채취한 정자 전단계인 원형 정세포.

술을 수행할 때 수정 당일 남편으로부터 정액 채취가 불가능하거나 암으로 인하여 화학 및 방사선 치료 등 정자의 유전적 변이를 일으킬 수 있는 경우, 그런 치료를 받기 전에 미리 정액을 채취하여 동결보존하였다가 언제든지 용해하여 사용하는 일종의 정액보존 방법이다.

난소 피질 위 조직 배양으로 난자 만들어

최근에는 난소 조직 자체를 냉동보관하였다가 후에 이식하여 난소의 기능을 보존하면서 체외 수정 등 불임치료에 이용하려는 노력들이 많이 진행되고 있다. 1999년 커틀럭 옥테이(Kutluk Oktay) 등이 양측 난소를 절제해야 하는 젊은 여성에서 난소 피질 조직을 완만동결법으로 동결보존 후 복강경을 이용하여 골반벽에 이식하였고 이식 후 3개월째 배란유도제를 투여하여 약제에 의한 배란을 유도하여 우성난포의 성장과 배란을 확인하였다고 발표한바 있다.

이것은 암으로 인하여 수술적 제거를 받거나 항암 화학치료 또는 방사선치료를 받게 되는 여성에서 치료 후에 많은 수의

난자를 갖고 있는 난소 조직을 다시 이식해 줌으로써 난소가 정상적으로 기능하여 삶의 질을 향상시키므로 사춘기 이전의 소녀에서도 난소 기능을 유지시키며 추후 배란 유도를 통한 보조 생식술로 불임을 극복한다는 것이다.

그러나 이 경우 보관된 난소 조직에서 암이 재발할 가능성이 없는지 확신할 수 없으며 이식 후 난소의 생존율이 낮아 아직 연구와 기술개발이 진행중으로 향후 난소 조직의 냉동보존 및 해동 방법과 이를 체내에 이식하는 적절한 기법에 관한 연구가 활발히 진행될 것으로 예상된다.

현재까지 보조 생식술 분야는 많은 발전으로 성공적인 불임 치료를 통하여 불임환자들에게 희망을 주었으나 아직도 보조 생식술을 시행한 경우 임신 성공률보다는 실패율이 더 높아 더 많은 연구가 진행중이며 새로운 기술의 개발은 이 분야에서 놀라운 발전을 가져다 줄 것으로 보인다. ㉮



글쓴이는 고려대학교 의과대학을 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다. 미국 유타대학교 교환 교수를 지냈으며, 대한발생생물학회 이사, 대한레이저의학회 이사, ACOG 2005 조직위원회 학술위원을 겸임하고 있다.