

3 보조생식술(ART)

체외수정시술 임신율 60%에 육박

글_ 김석현 서울대 의대 교수 seokhyun@snu.ac.kr

보조생식술은 난소에서 직접 난자를 채취하여 불임 치료에 이용하는 시술 방법을 총칭하는 말이다. 초기에는 체외수정시술로부터 출발하였으나 이후 다양한 시술 방법으로 발전되었다.

체외수정시술(IVF-ET)은 난자를 채취하여 시험관내에서 수정시키고 배아를 다시 자궁경부를 통하여 자궁 안에 이식하는 방법이고, 생식세포 난관내이식은 난자와 정자를 같이 섞어 난관 안에 넣어주는 방법이며, 접합자 난관내이식은 체외에서 수정된 난자, 즉 접합자를 난관 안에 넣어주는 방법이다. 배아 난관내이식은 난할중인 배아를 난관 안에 넣어주는 방법이고, 생식세포 복강내이식은 난자와 정자를 같이 섞어 골반강내로 넣어주는 방법이다. 투명대하 정자주입술은 미세조작술로 정자를 난자의 투명대 바로 밑으로 넣어주는 방법이며, 난자 세포질내 정자주입술(ICSI)은 미세조작술로 정자를 직접 난자 세포질내로 넣어주는 방법이다.

이와 같이 다양한 시술 방법에도 불구하고, 최근에는 모든 시술 방법이 다시 체외수정시술로 귀결되고 있으며, 특수한 경우에 있어 난자 세포질내 정자주입술과 같은 미세보조수정술을 병용하고 있다.

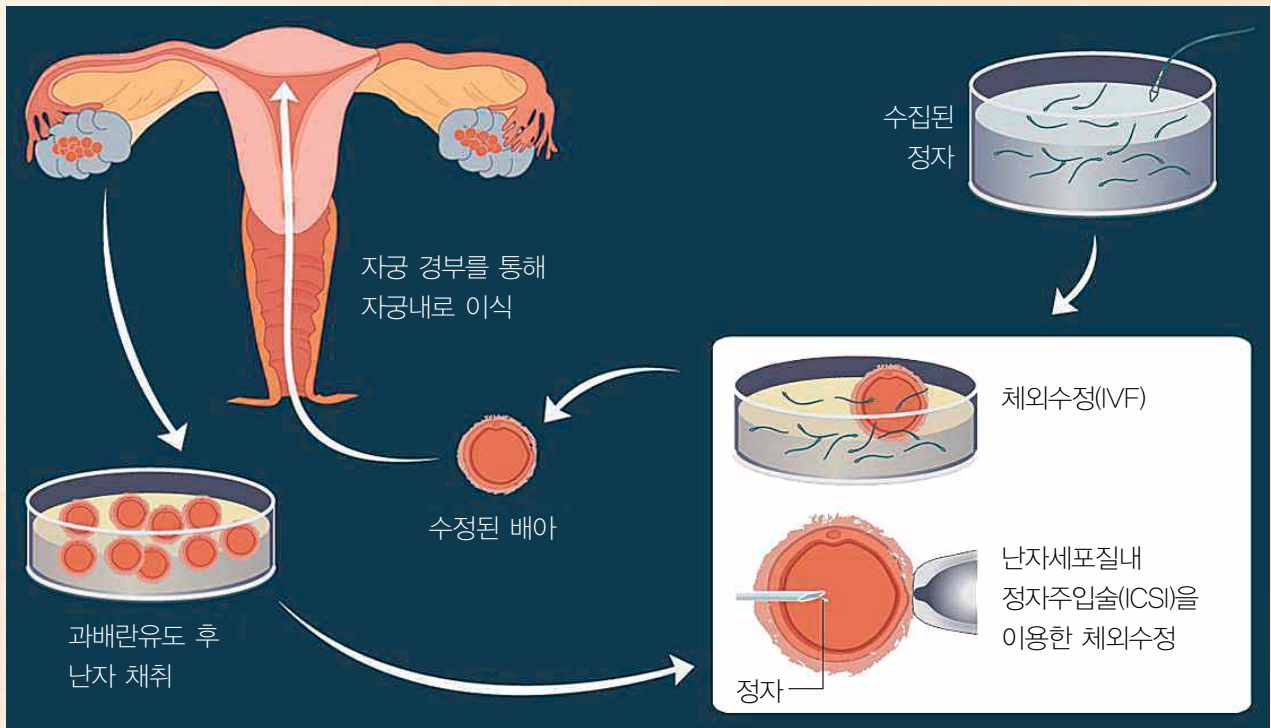
1975년 에드워드와 스텝토가 체외수정시술로 최초의 시험관 아기를 탄생시킨 이후 미국에서만 200개 이상의 체외수정시술 센터가 생겼을 뿐만 아니라 수많은 기술적 진보가 이루어짐에 따라 임신 성공률은 비약적으로 증가하였고, 시술 적응증도 확대되기에 이르렀다. 국내에서도 1985년 서울대학교병원 산부인과에서 체외수정시술로 시험관아기가 최초로 탄생한 이후 100개 이상의 시술 센터에서 연간 2만 건 이상의 보조생식술이 시술되고 있다.

'GnRH 아고니스트'로 과배란 유도해 체외수정

체외수정시술 초기에는 주로 난관폐쇄, 난관절제, 난관결찰 등과 같은 난관인자 불임증만이 적용되었으나, 1990년대 초부터 비약적으로 확대되기에 이르렀다.

난관인자의 경우 젊은 환자이면서 경증의 원위부 난관질환이 있는 경우에는 먼저 난관성형술을 권하는 것이 타당하지만, 중증의 원위부 난관질환, 근위부 난관폐쇄, 특히 난관소통술 등의 시술 후 6개월이 경과한 경우, 난관수술 후 1~2년이 지나도록 임신이 되지 않거나 다시 막힌 경우 체외수정시술로서 빨리 임신에 이르도록 도와주는 것이 현명한 방법이다.

체외수정시술 초기에 에드워드와 스텝토는 환자의 자연배란 주기를 이용하여 1개의 난자만을 채취해 임신에 성공하였다. 현재까지도 자연배란주기를 이용한 체외수정시술이 사용되고 있지만 임신율이 10% 미만으로 매우 낮아 대부분의 체외수정시술에는 과배란을 유도해 다수의 성숙된 난자를 얻고 있다. 1980년대 후반부터 'GnRH 아고니스트'가 과배란유도에 도입되어 임신율의 비약적인 발전이 이루어졌다. 성선분비자극호르몬 유사체는 지속적으로 투여하면 뇌하수체의 하향조절을 유도하여 조기의 내인성 LH 파동을 예방하는 효과가 있다. 이로써 과배란유도 주기가 취소되는 경우가 획기적으로 감소하였고, 성숙된 난자를 더 많이 얻어 자궁내에 이식할 수 있는 배아의 수가 증가되어 임신율이 높아졌다. 또한 난포기의 혈중 LH 농도가 낮아져서, 정상 월경주기를 가지고 있는 환자이거나 다낭성 난소질환 환자에서 임신율이 증가하였다. 성선분비자극호르몬 유사체를 사용할 때 또 하나의 장점은 과배란유도의 시기를 임의로 결정할 수 있어 체외수정시술의 프로그래밍이 가능하다는 것이다. 현재 대부분의 체외수정시술시에는 성



선분비자극호르몬 유사체를 배란유도제와 병용하여 과배란유도를 시행하고 있다. 한편 성선분비자극호르몬 유사체를 사용하여 과배란유도를 시행하면 배란유도제의 투여량이 증가한다는 단점이 있다.

과배란유도시 가장 문제가 되는 합병증은 난소 과자극증후군으로 모든 배란유도제를 사용할 경우 10~20%의 발병률을 보인다. 복부 통증, 오심, 구토, 설사 등의 증상이 나타나고, 심하면 난소 비대, 복수나, 흉수, 혈액 농축 및 응고장애, 전해질 이상 등이 일어나며, 저혈압성 쇼크, 혈전증, 성인성 호흡곤란 증후군 등으로 사망하는 예도 있다.

체외수정 위해 남자 1개 당 정자 5만~10만개 필요

난자 채취는 초기에는 복강경을 이용하여 전신마취하여 난포를 흡인 천자하여 채취하였으나 질식 초음파검사가 개발된 이후 모든 환자에서 질식 초음파검사를 이용하여 국소마취로 난자를 채취한다.

난포의 흡인 천자 후 난자를 포함하고 있는 난포액은 D-PBS 용액 등을 이용하여 즉시 배양실내로 옮긴 후 해부현미경으로 난자의 존재 여부를 확인한다. 난자의 존재가 확인되면

역반사현미경으로 난자의 형태를 관찰하며, 이 때 난자의 성숙 정도를 판별하는 기준은 CCC(cumulus-corona cell complex)의 형태, 난핵포의 존재 여부, 제1극체의 유무 등이다. 채취된 난자는 4~6시간이 경과한 후 가장 좋은 수정능력을 갖는다. 미성숙난자일 경우, 12~30시간 추가배양한 후 수정을 실시한다.

난자채취 후 남편의 수음으로 정액을 얻는다. 정자는 처리과정을 거쳐 3~4시간 배양하여 수정능을 갖게 한 후 수정에 이용한다. 보조생식술에 이용되는 정자 처리과정의 기본은 정액에서 정자를 조기에 분리시키는 것이며, 다양한 분리 방법이 이용되고 있다.

체외수정을 위하여 남자 1개당 5만~10만 개의 정자가 필요하다. 16~18시간 후 난자 주위의 난구세포를 제거하고 수정 여부를 판별하는데, 2개의 전핵이 관찰되면 정상적인 수정이 일어난 것으로 간주한다. 일부 환자의 경우, 수정이 전혀 일어나지 않거나 수정률이 매우 저조한 경우가 있으며, 이는 동일 환자에서도 시술주기마다 다양하게 나타날 수 있으므로 최소한 3회 이상 반복되는 경우에만 저수정률군으로 분류할 수 있다.

최근 배아의 적절한 발달을 위해 난관세포를 단층 배양하여

배아와 공배양하는 방법이 더욱 향상된 임신율을 보인다는 보고가 있으나 아직 일반화되어 있지는 않다. 공배양을 실시하면 배아영양인자가 분비되어 배아의 난할시 세포장벽 현상을 억제하며, 배아가 포배기로 성장할 수 있도록 도와주어 배아의 착상을 증진시키는 것이 그 기전으로 이해되고 있다.

배아의 자궁내 이식, 즉 배아 이식은 배아의 전핵 단계부터 포배기까지 어느 시점에서든 이식이 가능하지만 일반적으로 4-10-세포기 단계에서 가장 많이 시행되고 있으며, 시간적으로는 난자채취 후 48~80시간에 해당한다. 최근 포배기 단계에서 이식을 시행하면 더욱 생리적인 착상 조건이 형성되어 배아의 자궁내막 착상률을 증진시킬 수 있다는 연구 보고가 많다.

3개 이상 배아이식 못하도록 법 규정하기도

이식되는 배아의 수가 많을수록 임신율은 증가하지만 이에

따라 다태임신의 위험성이 증가한다. 이식 배아 수를 줄이면 전체 임신율이 감소한다는 점을 고려할 때 이식 배아 수의 상한선은 각 시술센터에서 임신 성적, 배아의 동결보존 능력 등에 따라 결정되어야 한다. 일반적으로 각 시술센터마다 이식 배아 수의 상한선을 정해놓고 있으며, 3개 이상의 배아는 이식하지 못하도록 법으로 규정한 국가도 있다. 2개 이상의 배아이식시 다태임신은 전체 임신의 1/4 정도를 차지한다. 한편 환자의 연령이 증가함에 따라 임신율 뿐만 아니라 다태임신율도 감소하므로 40세 이상의 고령 환자에서는 다수의 배아를 이식하여도 무방하다.

최근 미세조작술의 발달로 배아 투명대의 일부를 기계적으로 절개하거나 화학물질로 용해시킴으로써 배아의 자궁내막 착상률을 증가시키는 보조부화술이 시행되고 있다. 인간 배아의 자궁내막 착상은 수정 5~7일 후에 일어나는데 이 때 배아



다태임신 배

의 투명대가 소실되는 현상, 즉 부화는 필수적인 과정이다. 보조부화술을 시행하면 배아가 투명대 밖으로 부화되는 과정을 도와줄 수 있어 궁극적으로 배아의 착상률이 증가된다. 이러한 보조부화술은, 특히 배아이식시 반복적인 착상실패 환자, 고령의 환자 등에서 임상적으로 유용할 수 있다.

체외수정시술시 임신율은 환자의 연령, 남성인자 불임증의 유무 등에 가장 크게 좌우된다. 한국의 경우 1997년 배아이식당 임상적 임신율은 27.8%, 분만율은 20.6%였다. 한편 동일 환자에게 체외수정시술을 반복하여 시행하면 누적임신율은 60%까지 상승할 수 있다.

적정수의 배아이식 후 여분의 배아를 2개의 전핵 단계, 난황 단계, 혹은 포배기 단계에서 동결보존하여 저장하였다가 필요시 융해하여 자궁내로 이식하면 불임환자에서 임신율을 높일 수 있고, 소모되는 비용을 낮출 수 있으며, 다태임신에 따른 산과적 합병증도 감소시킬 수 있다. 이러한 배아의 동결보존은 반영구적이며, 추후에 어느 때라도 자궁내막이 호르몬치료 등으로 준비만 되면 융해하여 배아이식을 시행할 수 있다. 동결보존 및 융해 후 배아의 생존율은 2/3 정도다. 배아의 동결보존 후 임신예에서 선천성 기형이나 다른 산과적 합병증이 증가된다는 보고는 아직까지 없다.

ICSI 시술, 남성인자 불임증 치료에 획기적

체외수정시술 초기에는 남성인자 불임증의 경우 예후가 극히 불량하였다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 1990년대 초반부터 미세조작술을 이용하는 시술 방법이 도입되어 남성인자 불임증 치료에 획기적인 발전이 있었다. 미세조작술은 마이크로피펫을 이용하여 현미경을 통해 난자 및 배아를 조작하는 모든 시술 방법을 의미하며, 최근에는 이러한 미세조작술 기법을 이용하여 난자와 정자의 체외수정을 도와주는 보조생식술의 한 분야로서 미세보조수정술이 확립되었다. 미세보조수정술의 방법으로 초기에는 난자의 투명대에 구멍만 뚫어주는 투명대 부분절개술(PZD)이 시술되었으며, 이후 몇 개의 정자만을 투명대하 난황 주위 공간에 직접 넣어주는 투명대하 정자주입술(SUZI)이 개발되었다. 최근에는 1개의 정자만을 난자의 세포질내로 직접 넣어주는 난자 세포질내 정자주입술(ICSI)이 개발되었으며, 이러한 ICSI 시술은 PZD 및 SUZI에 비하여 결과

가 아주 좋아 남성인자 불임증 치료에 획기적인 시술 방법으로 자리잡게 되었다.

ICSI 시술을 이용하면 중증의 남성인자 불임증에서도 고식적인 체외수정시술과 유사한 수정률과 임신율을 얻을 수 있다. 서울대학교병원에서는 최소한 2회 이상에서 비정상적인 정액 검사 소견을 보이는 경우, 체외수정시술시 최소한 3회 이상에서 반복적으로 수정이 전혀 일어나지 않거나, 수정률이 매우 저조한 경우 등에서 ICSI 시술을 시행하고 있다.

ICSI 시술에서는 단 1개의 정자만을 난자의 세포질내로 주입하면 되므로 이러한 점에 착안하여 폐쇄성 무정자증 환자에서 미세수술적 부고환 정자흡인술을 이용하여 다수의 부고환 정자를 얻은 후 ICSI 시술로 수정시킴으로써 성공적인 임신이 가능하게 되었다. 따라서 폐쇄성 무정자증 환자에서 정관문합술 등의 수술을 피할 수 있으며, 특히 결핵성 부고환염으로 치료가 매우 어려웠던 경우에서도 임신을 기대할 수 있다. 또한 부고환에서 정자를 얻기 힘든 예에서는 고환의 일부를 절개하여 미성숙정자를 얻는 고환 정자추출술을 시행할 수 있다. 최근 주사기를 이용하여 부고환을 직접 천자하는 경피적 부고환 정자흡인술이 개발되어 ICSI 시술이 더욱 간편하게 되었다.

과거에 양측 난소절제술을 받은 환자, 조기 난소부전증 환자 등에서는 난자공여 이외의 방법으로는 임신이 불가능하며, 과배란유도시 저반응군 환자, 난자 자체의 결함, 즉 난자인자로 인하여 반복적으로 수정에 실패하는 환자 등도 난자공여만이 조기에 효과적으로 임신이 가능한 방법이다. 초기에는 공여자와 수혜자 상호간에 월경주기가 다르면 난자공여 시술이 매우 힘들었으나, 성선분비자극호르몬 유사체의 도입으로 공여자와 수혜자의 소위 동기화(同期化)가 용이하게 되었으며, 효과적인 배아의 동결보존으로 상시 배아이식이 가능하게 되었다. 난자공여 시술은 불임증 및 유전질환의 치료에 널리 이용될 수 있으며, 인간 수정란의 자궁내막 착상시 생리학적 기전, 임신 초기의 내분비학적 변화 등에 관하여 중요한 지식과 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대되고 있다. ④



글쓴이는 서울대학교 의과대학을 졸업후, 동대학원에서 석사·박사 학위를 받았고, 서울대학교 의과대학 학생부학장을 겸임하고 있다.