

남성 불임 환자에서 Y 염색체 미세 결손이 체외 수정 결과에 미치는 영향

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과¹, 비뇨기과², 생식생물학 및 불임연구실³

최노미¹ · 양광문¹ · 강인수¹ · 서주태² · 송인옥¹ · 박찬우¹ · 이형송³
이현주¹ · 안가영¹ · 한호섭¹ · 이희정¹ · 김나영¹ · 유승연¹

Effects of Y Chromosome Microdeletion on the Outcome of in vitro Fertilization

Noh Mi Choi¹, Kwang Moon Yang¹, Inn Soo Kang¹, Ju Tae Seo², In Ok Song¹, Chan Woo Park¹,
Hyoung Song Lee³, Hyun Joo Lee¹, Ka young Ahn¹, Ho Suap Hahn¹, Hee Jung Lee¹,
Na Young Kim¹, Seung Youn Yu¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Urology, ³Laboratory of Reproductive Biology & Infertility, Cheil General Hospital, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: To determine whether the presence of Y-chromosome microdeletion affects the outcome of in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) program.

Methods: Fourteen couples with microdeletion in azoospermic factor (AZF)c region who attempted IVF/ICSI or cryopreserved and thawed embryo transfer cycles were enrolled. All of the men showed severe oligoasthenoteratozoospermia (OATS) or azoospermia. As a control, 12 couples with OATS or azoospermia and having normal Y-chromosome were included. Both groups were divided into two subgroups by sperm source used in ICSI such as those who underwent testicular sperm extraction (TESE) and those used ejaculate sperm. We retrospectively analyzed our database in respect to the IVF outcomes. The outcome measures were mean number of good quality embryos, fertilization rates, implantation rates, β -hCG positive rates, early pregnancy loss and live birth rates.

Results: Mean number of good quality embryos, implantation rates, β -hCG positive rates, early pregnancy loss rates and live birth rates were not significantly different between Y-chromosome microdeletion and control groups. But, fertilization rates in the Y-chromosome microdeletion group (61.1%) was significantly lower than that of control group (79.8%, $p=0.003$). Also, the subgroup underwent TESE and having AZFc microdeletion showed significantly lower fertilization rates (52.9%) than the subgroup underwent TESE and having normal Y-chromosome (79.5%, $p=0.008$). Otherwise, in the subgroups used ejaculate sperm, fertilization rates were showed tendency toward lower in couples having Y-chromosome microdeletion than couples with normal Y-chromosome. (65.5% versus 79.9%, $p=0.082$). But, there was no significance statistically.

Conclusions: In IVF/ICSI cycles using TESE sperm, presence of Y-chromosome microdeletion may adversely affect to fertilization ability of injected sperm. But, in cases of ejaculate sperm available for ICSI, IVF outcome was not affected by presence of Y-chromosome AZFc microdeletion. However, more larger scaled prospective study was needed to support our results.

Key Words: Azoospermia, OATS, Y-chromosome microdeletion, ICSI, TESE

남성 불임 환자 중 Y 염색체 미세 결손의 빈도는 약 7% 정도이고 그 범위는 환자의 선택과 검사 방법에 따라 1~35%로 관찰된다.¹⁻³ Y 염색체가 정자 형성에 관여한다는 증거로 무정자증 환자를 대상으로 시행한 염색체 분석에서 Y 염색체의 장완에 무정자증 요인 (azoospermia factors, AZF)이 존재한다는 것이 1976년 Tiepolo와 Zuffardi의 연구를 통해 처음 밝혀졌다.⁴ 정자 형성에 관여하는 Y 염색체의 AZF는 a, b, c 세 부위로 나뉘어 지는데, AZF의 세 부위 중 AZFc의 미세 결손이 남성 불임 환자에서 가장 흔하게 나타난다.⁵

세포질내 정자 주입술 (intracytoplasmic sperm injection)이나 고환 내 정자 추출술 (testicular sperm extraction, TESE)의 기술이 발달하기 전에는 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 남성에서 가임 능력을 기대하기 어려웠다. 하지만 최근에는 이러한 기술의 발달로 Y 염색체에 미세 결손이 있는 남성 불임의 환자에서 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술을 통해 임신에 성공한 경우들이 보고되고 있다.⁶⁻⁹

Mulhall 등은 AZFc 미세 결손이 있는 무정자증 남성과 정상 Y 염색체를 갖는 무정자증 남성을 비교하였는데 체외 수정 및 배아 이식 결과 AZFc 미세 결손이 있는 환자 군에서 수정률이 대조군에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.⁶ Choi 등의 연구에서는 심한 희소정자증이 있는 남성에서 Y 염색체 미세 결손을 동반한 경우와 정상 Y 염색체를 갖는 경우를 정자 채취 방법에 따라 비교하였는데 수정률이 Y 염색체 미세 결손이 있는 환자 군에서 더 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었고 임신율은 두 군 간에 비슷한 것으로 나타났다.⁷

그러나 van Golde 등의 연구에서는 AZFc 미세 결손이 나타난 심한 희소정자증이 있는 남성과 정상 Y 염색체를 갖는 남성에서 사정된 정자를 이용하여 체외 수정 및 배아 이식의 결과를 비교하였는데 AZFc 미세 결손이 있는 남성에서 수정률이 정상 Y 염색체를 갖는 남성에게 비해 더 낮고 배아의 등급도 더 나쁜 것으로 보고하였다. 반면, 임신율과 착상률, 출생률은 두 군간에 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.⁸

본 저자는 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 남성 불임 부부 중 Y 염색체 AZFc 미세 결손이 나타난 실험군과 정상 Y 염색체를 갖는 대조군에서 사정된 정자나 고환 내 정자 추출술을 통해 채취한 정자를 이용하여 체외 수정과 세포질내 정자 주입술 및 배아 이식, 또는 동결 배아 이식을 시행한 결과를 비교하기 위해 후향적 분석을 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 후향적 실험군-대조군 연구로 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 환자 중 Y 염색체의 장완에 미세 결손이 있는 불임 부부를 대상으로 하였다.

불임을 주소로 내원한 환자 중 남성의 정액 검사 결과 무정자증이나 심한 희소정자증이 관찰된 남성에서 말초 혈액의 백혈구를 이용하여 sY84, sY129, sY134, sY254, sY255의 Y 염색체에 특이적인 sequence tag site (STS)의 증폭을 이용한 중합효소 연쇄 반응법을 통해 Y 염색체 미세 결손 여부를 검사하였다.

모두 69명의 남성에서 Y 염색체의 미세 결손이 관찰되었고 이 중 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술과 배아 이식을 시행한 23쌍의 부부가 실험군 후보로 포함되었으며 정자 채취는 사정된 정액 또는 고환 내 정자 추출술을 통해 얻고자 하였다. 결국 정자 채취에 실패하여 비배우자 정자를 이용한 8쌍의 부부와 고환 내 정자 추출술에서 미성숙 정자만 관찰된 1쌍의 부부를 제외한 14쌍의 부부를 실험군으로 하였고 이들은 모두 AZFc microdeletion 소견을 보였으며, 28주기의 체외 수정-배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램을 시행하였다. 대조군으로는 무정자증이나 심한 희소정자증으로 Y 염색체 미세 결손 여부를 검사하였으나 정상적인 Y 염색체를 갖고 있는 남성 불임 부부 중 실험군에 포함된 여성의 나이를 고려한 12쌍의 부부에서 배우자 정자를 이용한 31주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램을 대상으로 하였다. 실험군과 대조군 모두 난자 채취가 취소되거나 배아 이식이 취소된 경우를 제외하고 배아 이식을 시행한 주기만을 포함하였다.

난소의 과배란 유도 방법은 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제 (gonadotropin releasing hormone, GnRH agonist)와 생식샘자극호르몬 (gonadotropin)을 이용한 단기 요법이나 장기 요법 또는 생식샘자극호르몬분비호르몬 길항제 (GnRH antagonist) 요법을 사용하였고 배우자의 사정된 정액이나 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취하여 모든 환자에서 세포질내 정자 주입술 (intracytoplasmic sperm injection) 을 시행하여 수정을 시켰다.

실험군과 대조군 모두 정자 채취 방법에 따라 사정된 정자를 이용한 군과 고환 내 정자 채취술을 이용한 두 군으로 분류하여 각각 수정률, 등급이 우수한 배아 수 (grade I, I-1, II), 착상률, 용모생식샘자극호르몬 (β -hCG) 양성률, 초기 임신 소실율 (early pregnancy loss rates), 출생률 (live birth rates)을 비교하였다. 착상률은 배아 이식 후 용모생식샘자극호르몬이 양성으로 나타난 경우 임신 주수 5주에 시행한 질식 초음파 검사에서 이식된 배아 수에 대한 임신낭의 개수로 계산하였고, 용모막성 성선자극호르몬 양성률은 난자 채취 12일 후 검사한 용모생식샘자극호르몬이 5 mIU/ml 이상이거나 3 mIU/ml 이상인 경우에는 2일 후 검사했을 때 2배 이상 증가된 경우를 포함하였으며, 초기 임신 소실율은 용모생식샘자극호르몬 양성인 경우 중 초음파 검사에서 임신낭이 확인되지 않은 생화학적 임신의 경우나 초음파 검사에서 임신낭이 확인되었으나 임신 12주 이전에 자연 유산이 된 경우를 포함하였다.

통계 분석은 Statistical Package for Social Science (SPSS) version 11.0 통계프로그램을 이용하였고, 교차분석과 독립표본 T-검정을 이용하였고 통계적 유의성은 p value가 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

본 연구에서 남성 불임을 초래하는 무정자증이나 심한 희소 정자증에서 Y 염색체 미세 결손의 빈도는 약 7.4%로 관찰되었다.

본 연구에 포함된 Y 염색체 미세 결손이 나타난 전체 실험군은 14쌍의 불임 부부에서 28주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램이 포함되었고, 대조군은 정상 Y 염색체는 갖는

12쌍의 불임 부부에서 31주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램이 포함되었다. 실험군에 포함된 Y 염색체 미세 결손이 있는 남성은 모두 AZFc 부위에 결손이 나타났다. 여성의 평균 연령은 Y 염색체 미세 결손이 있는 군에서 31.3 ± 3.0 세, 정상적인 Y-염색체를 갖고 있는 군에서 32.0 ± 2.5 세로 두 군간에 통계적인 차이는 없었고 두 군 모두에서 여성에서는 불임의 원인 인자를 갖고 있지 않았다. 채취된 난자의 수는 실험군에서 18.9 ± 7.0 개, 대조군은 15.1 ± 9.1 개로 유의한 차이는 보이지 않았다. 체외 수정 및 배아 이식 결과 실험군과 대조군에서 각각 등급이 우수한 배아 수는 2.6 ± 0.9 개와 2.5 ± 1.1 개, 착상률은 16%와 20.5%, 용모생식샘자극호르몬 양성률은 57.1%와 45.2%, 초기 임신 소실율은 43.8%와 21.4%, 출생률은 32.1%와 29%로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 반면에 수정률의 경우 실험군에서 61.1%, 대조군에서는 79.8% ($p=0.003$)으로 Y 염색체 미세 결손이 있는 군에서 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다 (Table 1).

실험군과 대조군을 정자 채취 방법에 따라 다시 사정된 정자를 이용한 경우와 고환 내 정자 추출술을 시행한 경우로 분류하여 각각의 체외 수정 및 배아 이식 결과를 비교 하였다. 실험군 중 한 쌍의 불임 부부에서 2회의 체외 수정 및 배아 이식을 시행하였는데 첫 번째 주기에는 사정된 정자를 이용하였고 두 번째 주기에서는 고환 내 정자 주입술을 이용하여 정자를 채취하였다.

고환 내 정자 추출술을 시행한 경우 실험군은 4쌍의 부부에서 8주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램이 포함되었고, 대조군으로는 5쌍의 불임 부부에서 11주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램이 포함되었다. 두 군에서 여성의 나이는 실험군과 대조군 각각 33.0 ± 2.0 세, 31.7 ± 1.6 세로 유의한 차이는 없었다. 수정률은 Y 염색체 미세 결손이 있는 군에서 52.9%, 정상 Y 염색체를 갖는 군에서 79.5% ($p=0.008$)로 통계적으로 유의하게 실험군에서 더 낮은 결과가 나타났다. 그러나 등급이 우수한 배아 수, 착상률, 용모막성 성선자극호르몬 양성률, 초기 임신 소실률, 출생률은 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

남성 불임 환자에서 Y 염색체 미세 결손이 체외 수정 결과에 미치는 영향

Table 1. IVF outcomes of total study group and control group

Variables	Y chromosome microdeletion	Controls	p-value
No. of patients	14	12	
No. of cycles	28	31	
Female age, mean	31.3±3.0	32.0±2.5	NS
No. of retrieved oocytes, mean	18.9±7.0	15.1±9.1	NS
Fertilization rates, %	61.1	79.8	p=0.003
No. of good embryos	2.6±0.9	2.5±1.1	NS
Implantation rate, %	16.0	20.5	NS
β-hCG positive / ET (%)	16/28 (57.1)	14/31 (45.2)	NS
Early pregnancy loss rate (%)	7/16 (43.8)	3/14 (21.4)	NS
Live birth/ ET (%)	9/28 (32.1)	9/31 (29)	NS

NS = not significant, ET = embryo transfer, β-hCG = β-human chorionadotropin

Table 2. IVF outcomes of total study and control groups stratified by sperm source used in ICSI

Variables	TESE patients		Ejaculate patients	
	Y-deleted	Controls	Y-deleted	Controls
No. of patients	4	5	11	7
No. of cycles	8	11	20	20
Female age, mean	33.0±2.0	31.7±1.6	30.6±3.1	32.1±2.9
Fertilization rates, %	52.9*	79.5*	65.5	79.9
No. of good embryos	2.4	2.9	2.7	2.3
Implantation rate, %	7.3	31.1	19.6	14.6
β-hCG positive / ET (%)	2/8 (25)	6/11 (54.5)	14/20 (70)	8/20 (40)
Early pregnancy loss rate (%)	1/2 (50)	1/6 (16.7)	6/14 (42.9)	2/8 (25)
Live birth/ ET (%)	1/8 (12.5)	4/11 (36.4)	8/20 (40)	5/20 (25)

*p=0.008

IVF = in vitro fertilization, ICSI = intracytoplasmic sperm injection, TESE = testicular sperm extraction, ET = embryo transfer, β-hCG = β-human chorionadotropin

사정된 정자를 이용한 경우 실험군은 11쌍의 불임 부부에서 20주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램이 포함되었고, 대조군으로는 7쌍의 불임 부부에서 20주기의 체외 수정 및 배아 이식 또는 동결 배아 이식 프로그램이 포함되었다. 실험군과 대조군에서 여성의 나이는 각각 30.6±3.1세와 32.1±2.9세로 유의한 차이는 없었다. 또한, 수정률, 등급이 우수한 배아 수, 착상률, 융모생식샘자극호르몬 양성률, 초기 임신 소실률, 출생률

모두 Y-염색체 미세 결손이 있는 군과 정상 Y 염색체를 갖는 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 수정률의 경우 실험군에서 65.5%, 대조군에서 79.9%로 실험군에서 좀 더 낮은 경향을 보였지만 통계적인 차이는 없었다 (p=0.082) (Table 2).

고 찰

Y 염색체 미세 결손이 있는 남성에서 미세 결손

의 부위에 따른 고환의 조직학적 차이는 명백하게 관련되지 않은 것으로 몇몇 연구에서 보고되고 있다.^{3,7,8} 한편, Y 염색체 미세 결손 부위와 고환 조직 병리학적 진단이 관련성이 있다는 보고도 있는데 AZFa 부위의 결손이나 두 부위 이상의 AZF 결손은 Sertoli cell-only syndrome과 관련이 있음을 보고하였고 전체 AZFb 부위의 결손은 maturation arrest 이나 Sertoli cell-only syndrome과 관련되어 있지만 부분적 AZFb 부위의 결손은 고환의 조직 병리학적 진단을 예측하기 어렵다는 것을 보고한 반면, AZFc 부위의 결손은 다양한 조직 병리가 관찰되었다.¹⁰⁻¹²

AZF 미세 결손 존재 시 그 부위에 따라 사정이나 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취할 수 있는 가능성에 차이가 있는데 AZFa나 AZFb 또는 두 부위 이상의 AZF 결손이 있는 경우는 정자를 채취할 수 있는 기회가 거의 없는 것으로 나타나고 있다.^{10,12-15} 반면, AZFc 부위의 결손이 있는 경우는 다양한 정자 형성 상태를 나타내는데 Hopps 등은 AZFc 부위의 결손이 있는 남성의 38%에서 사정된 정자를 채취할 수 있었고 고환 내 정자 추출술이나 진단적 생검을 통한 수술적 정자 채취를 시도한 경우 56%에서 정자를 얻을 수 있었다고 보고하였다.¹⁵ 본 연구에서는 고환 내 정자 추출술을 통한 정자 채취에 실패하여 비배우자 정자를 이용한 경우 AZFa 결손이 있었던 경우가 2명, AZFb 결손이 1명, AZFb+AZFc 결손이 1명으로 사정이나 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 얻을 수 있는 경우는 모두 AZFc 부위 결손이 있는 남성이었다.

본 연구 결과 전체 Y 염색체 미세 결손이 있는 남성 불임 환자에서 정상 Y 염색체를 갖는 남성 보다 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술을 시행한 경우 수정률이 (61.1%와 79.8%, $p=0.002$) 유의하게 더 낮았으나 등급이 우수한 배아 수, 착상률, 용모 생식샘자극호르몬 양성률, 초기 임신 소실률, 출생률에는 Y 염색체 미세 결손이 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다. 또한 정자 채취 방법에 따라 다시 소군으로 분류하여 분석하였을 때, 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 얻은 경우는 Y 염색체 미세 결손이 있는 환자 군에서 정상 Y 염색체를 갖는 대조군 보다 수정률 (52.9%와 79.5%, $p=0.008$)이 유의하게 더 낮게 나타났으나, 사정된 정자를 사용한

경우는 수정률이 Y 염색체 미세 결손이 있는 불임 부부에서 낮은 경향을 나타냈지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

이 결과는 최근에 보고된 연구 결과와 다소 차이를 보이는데, Choi 등은 Y 염색체 미세 결손이 있는 남성 불임 환자 중 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취한 경우나 사정된 정자를 이용한 경우 모두 정상 Y 염색체를 갖는 남성 불임 환자와 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술을 시행한 결과를 비교했을 때 수정률이 Y 염색체 미세 결손이 있는 환자 군에서 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없는 결과를 보인 반면,⁷ van Golde 등에 의하면 Y 염색체 미세 결손이 있는 남성에서 사정된 정자를 이용하여 세포질내 정자 주입술을 시행한 결과 정상 Y 염색체를 갖는 남성 불임 환자 보다 수정률 (55%와 71%, $p<0.001$)이 더 유의하게 낮았고 배아의 등급도 더 낮은 것으로 나타났음 ($p<0.001$)을 보고하였다.⁸ 본 연구에서는 사정된 정자를 이용한 경우 수정률과 우수한 등급의 배아 수가 Y 염색체 미세 결손이 있는 남성 불임 환자 군과 정상 Y 염색체를 갖는 남성 불임 환자간에 차이가 없는 것으로 나타났다. 그 동안 발표된 많은 연구들에서 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 남성 불임 환자에서 사정된 정자나 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 얻을 수 있는 경우에는 착상률, 임신율, 출생률은 본 연구에서와 마찬가지로 Y 염색체 미세 결손이 있는 경우와 정상 Y 염색체를 갖는 경우 차이가 없는 것으로 보고하고 있다.

무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 남성 불임 환자에서 고환 내 정자 추출술이나 세포질내 정자 주입술, 체외 수정과 같은 보조 생식술의 기술이 발달함에 따라 가임 능력이 향상 되었으나 몇몇 연구에서 이러한 방법을 통해 태어난 자손에게 남아인 경우 부모의 Y 염색체 미세 결손이 전달됨을 증명하였으며^{9,12,16} 한 연구에서는 Y 염색체 미세 결손이 있는 남성 불임 부부에서 남성의 Y 염색체 미세 결손의 전달을 예방하기 위해 체외 수정 및 배아 이식 과정에서 착상 전 유전 진단을 통해 태아의 성별을 선택하거나 세포질내 정자 주입술이 불가능하거나 거부하는 경우 다른 선택으로 비배우자 정자를 사용하는 것에 대해 제안하였다.¹² 본 연구에서

Y 염색체 미세 결손이 있는 남성 불임 부부에서 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술을 통해 태어난 자손 중 한명의 남아에서만 Y 염색체 미세 결손 유무를 알기 위한 검사를 했는데 부모와 똑 같은 형태의 미세 결손이 관찰되었다.

한편, 최근의 한 연구에 의하면 AZFc 부위의 근위부에 AZFd 부위가 존재하고 이 부위가 습관성 유산과 관련이 있다는 보고를 하였다. 습관성 유산의 원인과 관련된 여러 가지 검사에서 정상으로 나타난 습관성 유산을 경험한 남성과 무정자증이나 심한 회소정자증이 있는 남성 불임 환자, 가임 능력이 있는 남성에서 AZFc 부위의 근위부에 있는 4개의 STSs (DYS262, DYS220, DYF8551, DYF8651)의 결손 여부를 검사했는데 습관성 유산을 경험한 17명의 남성 중 14명에서 1개 이상의 STS에서 결손이 나타나 AZFc 근위부의 Y 염색체 미세 결손은 습관성 유산의 원인으로 작용한다는 것을 주장하였다.¹⁷

무정자증이나 심한 회소정자증이 있는 남성 불임 부부에서 Y 염색체 미세 결손이 있는 경우 교환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취하여 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술을 시행한 경우 수정의 가능성은 정상 Y 염색체를 갖는 경우보다 낮을 것으로 예측할 수 있으나 사정된 정자를 이용한 경우에는 Y 염색체 미세 결손이 있는 환자에서 정상 Y 염색체를 갖는 남성과 비교했을 때는 별 차이가 없었다. 그리고 교환 내 정자 추출술이나 사정된 정자를 이용한 경우 모두에서 착상률, 융모막 성선자극호르몬 양성률, 초기 임신 소실률, 출생률 등 배아 이식의 결과에 미치는 영향은 없는 것으로 나타나, 수정이 된 이후에는 Y 염색체 미세 결손이 체외 수정 및 세포질내 난자 주입술과 배아 이식의 결과에는 영향을 주지 않는 것으로 생각된다. 하지만 앞으로 Y 염색체의 미세 결손이 체외 수정 및 배아 이식의 결과에 어떤 영향을 미치는지를 명확히 규명하기 위해서는 대단위의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Reijo R, Algappan R, Patrizio P, Page DC. Severe oligospermia resulting from deletions of asoospermia

factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996; 347: 1290-3.

- Martinez MC, Bernabe M, JGomez E, Ballesteros A, Landeras J, Glover G, Gil-Salom M, Remohi J, Pellicer A. Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J Androl* 2000; 21: 651-5.
- Foresta C, Moro D, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22: 226-39.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 5: 933-43.
- Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors mapped different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933-43.
- Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 503-8.
- Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fert Steril* 2004; 81: 337-41.
- van Golde RJT, Wetzels AMM, de Graaf R, Tuerlings JHAM, Braat DDM, Kremer JAM. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. *Hum Reprod* 2001; 16: 289-92.
- Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod* 2002; 17: 2813-24.
- Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel

- PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, Kupker W et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod* 2001; 10: 987-94.
11. Krausz D, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003; 26: 70-5.
 12. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Steirteghem AV, Lievaers I. The choice and outcome of the fertility treatment of 38 couples in whom the male partner has a Yq microdeletion. *Hum Reprod* 2005; 20: 1887-96.
 13. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998; 13: 2812-5.
 14. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15: 1431-4.
 15. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003; 18: 1660-5.
 16. Page DC, Silber S, Brown LG. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely transmit the deletion and infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 1722-6.
 17. Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fert Steril* 2006; 85: 441-5.

= 국문초록 =

목 적: 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 남성 불임 환자에서 Y 염색체 미세 결손을 동반하는 경우 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술과 배아 이식의 결과에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구방법: 후향적 실험군-대조군 연구로, Y 염색체 미세 결손이 동반된 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 남성 불임 부부 14쌍을 실험군으로 하였고 대조군으로는 남성 배우자가 무정자증이나 심한 희소정자증이 있지만 Y 염색체는 정상인 12쌍의 불임 부부를 대상으로 하였으며, 이 두 군을 다시 정자 채취 방법에 따라 사정된 정자를 이용한 군과 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취한 군으로 분류 하였다. 연구 결과로는 수정률, 등급이 우수한 배아 수, 착상률, 용모막성 성선자극호르몬 양성률, 초기 임신 소실률, 출생률을 비교 하였다.

결 과: 등급이 우수한 배아 수, 착상률, 용모막성 성선자극호르몬 양성률, 초기 임신 소실률, 출생률은 Y 염색체 미세 결손이 있는 군과 정상 Y 염색체를 갖는 군 간에 차이가 없었으나, 수정률은 Y 염색체 미세 결손이 있는 불임 부부 (61.1%)에서 정상 Y 염색체를 갖는 불임 부부 (79.8%, $p=0.003$)보다 낮았다. 정자 채취의 방법에 따라 비교하였을 때, 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취한 경우 실험군 (52.9%)에서 대조군 (79.5%, $p=0.008$) 보다 유의하게 수정률이 낮게 나타났으나 사정된 정자를 이용한 경우에는 실험군에서 대조군 보다 수정률이 더 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었고, 나머지 결과들은 두 군 간에 차이가 없었다.

결 론: Y 염색체 미세 결손이 동반된 무정자증이나 심한 희소정자증이 있는 불임 부부에서 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취할 경우 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술 결과 정상 Y 염색체를 갖는 불임 부부에서 보다 수정률이 더 낮게 나타났으나, 사정된 정자를 이용하는 경우나 고환 내 정자 추출술을 통해 정자를 채취하여 수정이 된 후에는 Y 염색체의 미세 결손이 체외 수정 및 세포질내 정자 주입술과 배아 이식의 결과에 영향을 주지 않는 것으로 보인다. 그러나 향후 대규모의 전향적 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

중심단어: 무정자증, 심한 희소정자증, Y 염색체 미세 결손, 세포질내 정자 주입술