



여성 불임의 치료

Treatment of Female Infertility

김 유 신 · 윤 태 기 | 포천중문의대 산부인과 | Yoo Shin Kim, MD · Tae Ki Yoon, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Pochon Cha University College of Medicine

E-mail : medikys@cha.ac.kr · tkyoon@cha.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(5): 406 - 414

Abstract

Infertility is a disease that exists when a couple has tried to conceive for 12 months during which time they have had intercourse without the use of contraception. There are many factors suggested as being the causative factors for this problem, and various diagnostic and therapeutic approaches are under practice to alleviate infertility with a great advancement in the molecular biology, cryobiology, assisted reproductive technologies (ART), etc. Earlier evaluation and treatment are required in women with age over 35 years and those with certain medical conditions. The couple should be evaluated at the same time. Stress, which can be manifested as anxiety or depression, is increased in women experiencing infertility. Therefore clinicians need to provide comprehensive care services that are individualized based on the patient's situation, including psychological support and counseling.

Keywords : Infertility; ART; Microsurgery

핵심 용어 : 불임치료; 보조생식술; 미세수술

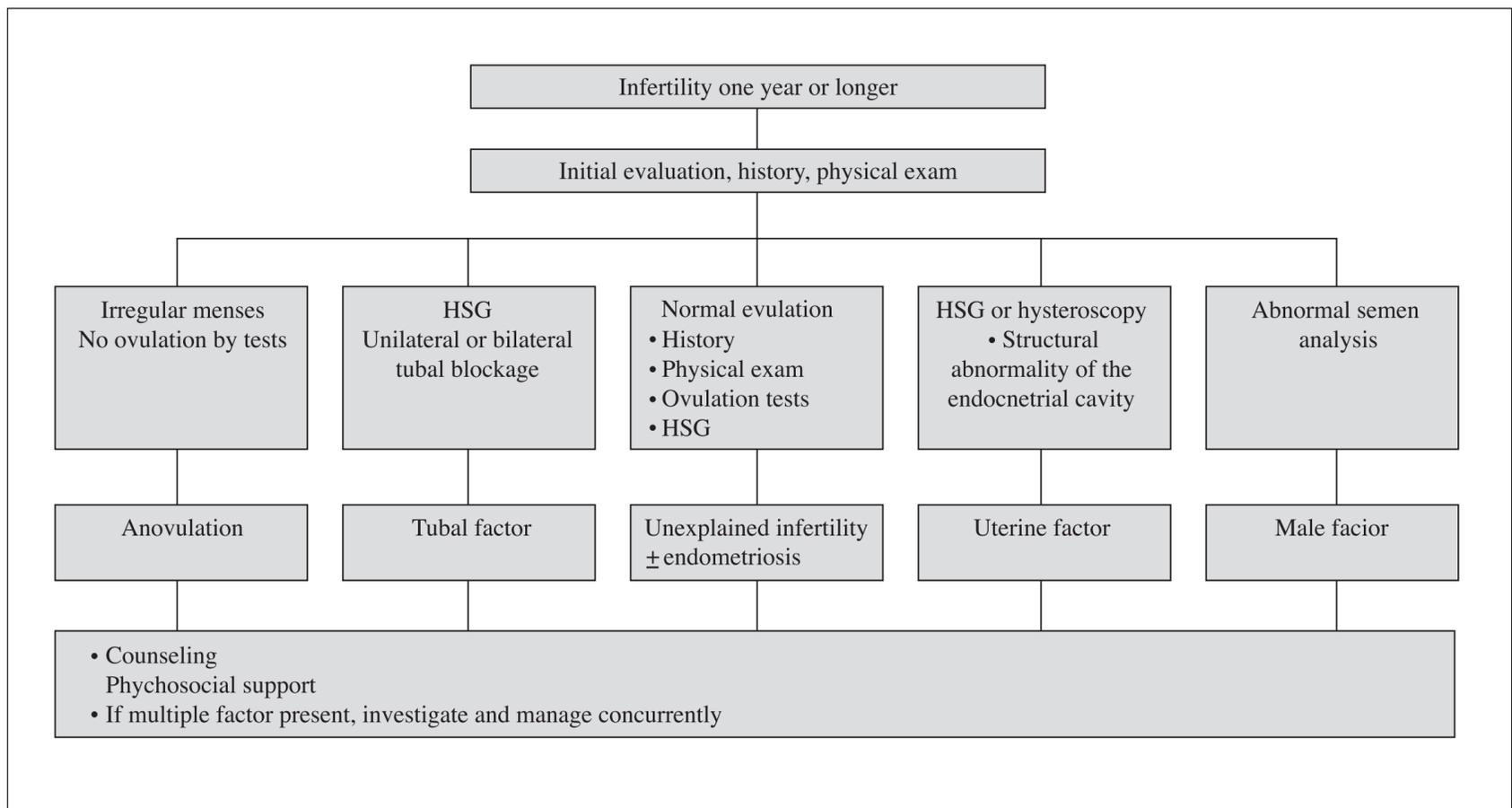
서론

1년 간 피임하지 않은 상태에서 임신이 되지 않는 경우로 정의되는 불임은 현대 사회에 들어 그 유병률이 높아짐에 따라 최근 미국 불임학회 실행위원회 (Practice committee)의 지침에 따르면 불임도 병(disease)으로 설명하고 있다(1). 특히 우리나라와 같이 출산율 감소로 인한 여러 사회 문화적 문제가 병발하고 있는 상황에서는 불임에 관한 사회 정책적인 재인식을 고려해야 할 시점이다.

불임은 전혀 임신 경험이 없는 일차성불임과 임신 경력은 있으나 현재 불임의 상태인 이차성불임으로 나뉜다. 불임의

빈도는 연령이 증가할수록 높아지고 사회환경의 변화로 인한 만혼의 증가, 피임방법의 증가, 임신중절 및 골반 감염증의 증가 등으로 최근 불임 진료의 수요가 증가되고 있으며 전체 가임연령의 부부 중 10~15%정도로 추정되고 있다. 불임의 원인분류는 남성요인, 여성요인, 남녀 병합요인과 원인불명의 요인으로 대별된다. 원인 확인과 치료방향 결정은 가장 흔하고 가능성이 높은 원인을 찾는 데서부터 문진을 시작하여 내외과적 병력과 생리에 대한 이상 유무, 신체 검사를 포함해 부부 모두를 대상으로 시행하며 가능하면 비침습적인 방법부터 시간과 비용을 절약해 시작하고 검사의 진행속도나 범위는 환자의 나이, 불임기간, 환자의 임신을 원하는 정도에 따라 조정하게 된다.





Yao M. Clinical management of infertility .Washington DC: The Advisory Bord, 2000.

Figure 1. Diagnostic and Treatment Algorithm : Infertility.

문진 및 신체검사

불임 부부의 초기 문진검사에는

- 1) 출산경력, 임신회수, 임신결과에 따른 합병증 유무
- 2) 초경연령, 생리기간과 특징, 생리통 유무 및 정도
- 3) 피임 유무 및 방법, 성교통, 성관계 회수
- 4) 불임기간과 과거 불임검사 및 치료 유무 및 결과
- 5) 과거 수술 유무 및 결과, 특히 성병이나 골반 염증성 질환의 과거력
- 6) 최근 자궁경부암 검사 유무 및 결과
- 7) 최근 복용약물 및 알리지 여부
- 8) 직업, 음주, 흡연 여부
- 9) 출산, 불임 관련 가족력
- 10) 갑상선질환 증상, 유루증(galactorrhea), 다모증 및 기타 내분비질환 관련 유무를 확인해야 한다

신체검사는 환자의 체중, 체지방 측정, 체질량지수 외에

- 1) 갑상선의 비대 및 결절, 통증 유무

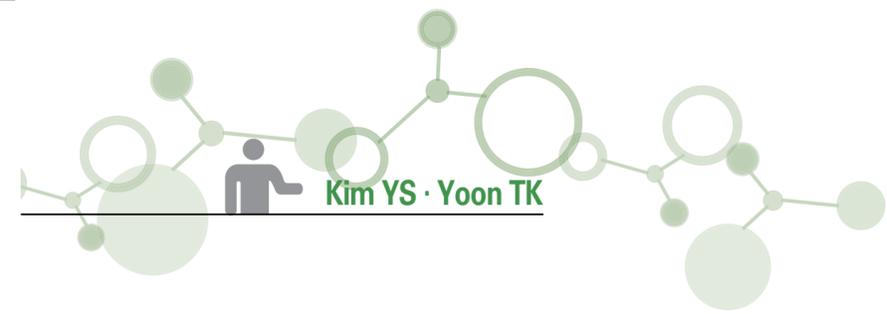
- 2) 유즙분비의 유무, 양상
- 3) androgen과다 및 증상발현 유무
- 4) 골반 및 복부종괴 유무와 통증
- 5) 자궁경부 및 질 분비물의 이상 유무
- 6) 자궁의 크기, 모양 그리고 잘 움직이는지의 여부
- 7) 자궁부속기의 종괴 및 압통 유무
- 8) Cul-de-sac의 종괴 및 압통 등을 반드시 확인해야 한다.

불임의 원인별 치료지침

1. 자궁경부요인

여성 불임에서 차지하는 빈도는 5% 이하이며 비정상적인 자궁경부점액분비 또는 정자-점액 상호작용이상이 주 원인이며 단독원인인 경우의 불임은 매우 드물다.

클라미디아 배양검사나 자궁경부점액의 양상으로 만성 자궁경부염 등을 진단, 치료할 수 있으며 성교후 검사는 배란 무렵(1~2일 전)에 성관계 후 점액 내의 정자를 검사하는 전통적인 방법으로 일부에서는 유용하게 사용될 수 있으나



과배란 유도 후 인공수정, 체외수정 등으로 발견되지 않은 자궁경부요인을 해결할 수 있어 기본검사에 반드시 포함시킬 필요는 없다.

자궁강내 인공수정을 경관점액 이상의 환자 치료에 적용하며 자연주기에서의 자궁강내 인공수정 시술 후 임신되지 않으면 과배란 유도 후 자궁강내 인공수정을 시행하며 최대 3~4회의 자궁강내 인공수정으로 임신되지 않으면 체외수정 시술로 넘어간다.

2. 자궁요인

자궁의 기형은 흔하지는 않으나 기본검사시 항상 염두해 두어야 하며 자궁의 해부학적, 기능적 이상의 진단을 위해서는 자궁초음파 이외에도 이하의 검사가 필요하다.

(1) 자궁난관 조영술(Hysterosalpingogram)

자궁의 크기와 불임을 초래하는 선천적, 후천적 해부학적 이상을 진단할 수 있고 필요에 따라 초음파자궁조영술(Sonohysterogram) 등을 이용해 자궁강 내의 점막하 근종이나 용종, 자궁내 유착 등을 진단할 수 있으며 난관수종을 미리 알고 있는 경우 자궁경부나 골반염의 증거가 보이거나 내진상 종괴가 의심되는 경우에는 금기이다.

(2) 자궁경(Hysteroscopy)

자궁초음파나 자궁난관 조영술을 시행한 이후 이상이 발견되거나 병변 의심시에 가장 확실하게 자궁 내부의 이상을 확인 및 치료할 수 있다.

자궁원인 중 자궁근종은 불임의 직접적인 원인은 아니며 크기가 작거나 무증상인 경우 외과적 치료에 앞서 임신 시도를 하게 되나 크기가 크거나 다른 원인이 없는 상태에서 근종만이 유일하게 지속적인 문제가 될 때 수술적 제거를 고려한다. 무증상의 용종은 불임 환자의 약 10~32%에서 발견되나 임신율과는 무관하다. 임신 후 자연유산의 원인이 될 수 있으며 근종과 마찬가지로 다른 원인 없이 임신이 되지 않는 경우 제거해주는 것을 고려한다. 자궁내 유착은 체외수정을 계획중인 환자의 진단자궁경시 약 13%에서 진단되며 대부분의 원인은 의인성(iatrogenic)원인과 감염이 주가 된다. 자궁경을 통한 확진 및 치료가 우선되며 수술 후 재

유착 방지와 내막재생을 돕기 위해 estrogen therapy를 병행한다.

3. 배란인자

배란장애의 원인은 갑상선질환, 뇌하수체 종양, 섭식장애, 과도한 체중 변화, 고프로락틴혈증, 다낭성난소, 비만 등으로 다양하고 여성 불임의 원인 중 가장 많은 부분을 차지하며 생리의 이상을 가져와 무월경이나 희발월경 또는 부정출혈, 황체기이상 등을 일으키게 된다.

다양한 원인 중 특별한 치료를 요하는 원인도 있을 수 있으며 장기적으로 신체에 영향을 미칠 수 있으므로 정확한 진단을 요하게 되며 다른 동반원인이 없는 경우 적절한 치료로 성공적인 임신율을 얻을 수 있다.

배란이상을 치료하는 1차선택 약제인 clomiphen citrate는 내분비적인 원인에 의한 배란장애시 사용되며, 작용부위는 시상하부의 에스트로젠 수용체에 경쟁적으로 결합하여 GnRH의 분비를 증가시켜 뇌하수체의 FSH 및 LH 분비 증가로 난소의 난포성장을 자극하여 배란을 유도하게 된다. 따라서 시상하부-뇌하수체-난소축에 이상이 있는 시상하부성 성선기능저하증(hypogonadotropic hypogonadism)인 경우에는 효과적이지 못하다. 경질 초음파로 난소낭종 유무를 확인한 이후, 보통 50mg/day로 생리 시작 3~5일 사이에 경구투여로 5일간 복용하며 환자에 따라 250mg까지 투여 가능하지만 미국 FDA에서는 일일 복용량을 100mg 이하로 권장하고 있다. 실제적으로 150mg 이상 투여해야 하는 경우는 11.8%만이 배란이 되어 효과적이지 못하다. 보통 마지막 복용한 날로부터 5~10일째 배란이 되며 상황에 따라 hCG 주사로 난포의 최종 성숙과 배란을 유도하게 된다.

사용주기당 누적 임신율의 분석상 클로미펜 사용은 총 6 cycle을 넘지 않는 것을 원칙으로 한다. 전체적인 클로미펜 사용 후 배란율은 80~85%, 임신율은 약 45%로 보고되고 있으며, 부작용으로는 매우 드물게 난소과자극 증후군, 안면홍조(vasomotor flush), 오심, 골반통, 유방통이 있을 수 있으나 임상적으로 큰 문제가 되는 경우는 적고 시각장애가 나타나면 즉시 투약을 중단해야 한다. 클로미펜의 사용 후 다태임신의 빈도는 5~8%를 보이며 자연유산, 태아기



Table 1. Clinical findings that suggest Insulin Resistance and Hyperinsulinemia

Physical findings associated with Insulin Resistance
BMI > 27 kg/m ²
Waist-to-hip ratio > 0.85
Waist > 100cm
Acathosis nigrans
Numerus skin tags

Barbieri RL. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1412-1418

형의 빈도에 있어서 자연임신과 유의한 차이는 없다(2~4).

적극적인 임신방법을 피하는 부부, 불임기간이 길지 않은 경우, 확인되지 않은 배란장애를 치료할 수 있으며 특히 인공수정과 결합되면 보다 효과적일 수 있다(5~7).

(1) 비만과 과체중

최근 비만은 불임과 관련된 문제 뿐 아니라 현대인의 서구화된 식생활과 운동부족, 과도한 스트레스 등으로 인해 당뇨, 고혈압, 심혈관 질환과 연관된 대사증후군 유발 등, 국민보건상 중요한 연구 과제로서 조절된 식습관과 적절한 운동으로 이상적인 체중을 유지해야 한다. Barbieri와 Grodstein 등의 연구에 의하면 체질량 지수(BMI)가 >27kg/m²인 경우 임신능력이 감소하고 무배란성 불임의 위험이 증가한다고 보고하고 있다(8, 9).

특히, 이러한 과체중과 비만은 다낭성난소 증후군에서 무배란의 악화원인으로 작용하며 체질량 지수가 높아지면 SHBG(sex hormon binding globulin)의 혈중농도가 감소되고, 인슐린의 분비와 인슐린 저항성이 높아져 만성 무배란과 안드로젠과다혈증을 유발하게 된다. 비만 여성의 체중 감소 후 보고를 보면 10.2kg/m²을 감소시킨 후 추적결과 배란, 임신이 각각 90%, 30%에서 회복된 것으로 보고되고 있다(10). 다낭성난소가 있는 경우에는 체중감소 후 다모증, 인슐린저항성 등이 감소되며 circulating androgen level 이 감소하고 SHBG의 농도를 높였으며 insulin sensitivity 도 개선되고 지방의 분포도 호전시키는 것으로 보고되고 있다(11).

클로미펜의 무배란에 대한 높은 치료효과에도 불구하고 비만 또는 체질량지수가 증가된 과체중의 인슐린 저항성을

보이는 다낭성난소증후군의 환자에서는 체중조절과 함께 insulin sensitizer가 필요할 수 있다. 이러한 비만은 이상과 같은 불임과 관련된 문제뿐 아니라 임신 후 분만과 관련된 여러 산과적 합병증의 선행 원인이므로 반드시 조절을 권고해야 한다.

(2) 다낭성 난소증후군

(Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS)

희발 배란, 무배란의 가장 흔한원인이며 유사한 증상을 보일 수 있는 다른 원인이 배제된 상태에서 다음의 3가지 중 최소한 두가지 이상을 임상적으로 보일 경우로 정의된다.

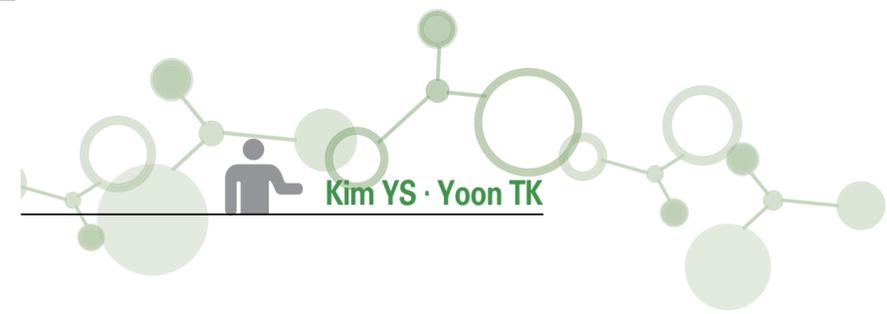
- 1) Oligo/anovulation
- 2) Clinical and/or biochemical hyperandrogenism
- 3) Polycystic Ovary by ultrasonography

(Ref: From Revised 2003 consensus on diagnostic criteria & longterm health risk PCOS. Hum Reprod 2004;19:41-47)

PCOS에서는 hyperinsulinemia가 나타나고 증가된 insulin이 LH에 의한 난소의 theca cell에서의 androgen 생성을 촉진시키고 hepatic sex-hormone binding globulin (SHBG)의 농도를 줄임으로써 혈중 testodteron의 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 인슐린 저항성은 PCOS의 병태생리 중 가장 중요하며 인슐린 농도를 낮추는 것이 치료를 위해 도움이 된다. 대표적 약제인 metformin은 oral biguanide antihyperglycemic agent로서 hepatic glucose production을 줄이고 말초에서 glucose uptake 증가로 혈중 당농도를 낮춘다. Custello(2003)와 Kumari(2005)은 Metformin 사용으로 인슐린저항성을 낮춘 경우 LH, SHBG의 증가가 60%에서 있었고 비만성다낭성난소에서 62%가 생리가 규칙적으로 회복되었으며 배란이 29.2%, 임신은 17.6%의 임상적 개선을 보고하고 있다(12, 13). Kim(2000) 등이 제한한 PCOS의 단계별 전략은 이하와 같다(14).

* 다낭성 난소의 단계별 치료순서(14)

- 1) If BMI is elevated, loss of at least 5% of current body weight
- 2) Ovulation induction with clomiphene (+/- glu-



cocorticoid if elevated DHEA-S)

- 3) Insulin sensitizer as a single agent
- 4) Insulin sensitizer in combination with clomiphene
- 5) Gonadotropin therapy
- 6) Insulin sensitizer in combination with gonadotropin therapy
- 7) Ovarian surgery
- 8) IVF

4. 원인불명의 불임

여성 불임의 원인 중 약 10~15%를 차지하며 보고에 따라 많게는 30%까지의 분포가 보고될 정도로 중요한 불임의 원인이다. 배란 유무, 정상적인 정자의 생성, 난관의 소통 여부 등의 기본적인 불임검사서 특이적 원인을 발견하지 못한 경우 진단되며 환자에 따라 본격적인 치료에 앞서 진단 복잡강경이 추천될 수 있다.(15)

통상적으로 이러한 원인 불명의 치료는 나이와 불임기간에 따라 보다 적극적인 치료가 필요하다. 원인불명의 불임 환자의 임신율에 관한 보고를 보면 치료를 하지 않은 상태에서 2년간의 임신율은 0.9%에 불과했으나 체외수정시술을 받은 비슷한 대조군에서는 17%의 임신율을 보여 적극적인 치료를 권할 임상적 근거라 할 수 있다(16). 일차적 치료는 잠재적인 자궁경부요인을 해결할 수 있는 clomiphene citrate를 이용한 과배란 유도 후 자궁강내 인공수정을 시행하게 되며 3회 이상의 시술 후에도 효과가 없는 경우는 Gonadotropin 과배란 유도 후 자궁강내 인공수정을 시행하게 된다.

그렇다면 몇 회의 과배란유도-인공수정시술(COH-IUI) 후 체외수정시술로 넘어갈 것인가가 관건인데 이는 인공수정에 비해 상대적으로 고비용이 소요되는 체외수정시술의 특성상 정해진 원칙은 없으나 환자마다 individualized해야 하고 경험적으로 3~6회를 넘지 않도록 권고하고 있다. 그 임상적 근거로 첫 3회의 COH-IUI 시행시 회당 가임력(fecundity)이 16.4%, 누적 임신율(cumulative pregnancy rate)은 39.2%였으며 추가적인 4~6회 시술 후 가임력과 누적 임신율은 각각 5.6%, 48.5%로 3회 이후 추가적인 3회 동안 9.3%에 불과한 임신율의 증가를 보여 과배란유도후-인

공수정은 3회 시술 후 임신이 되지 않는 경우 바로 체외수정 시술로 넘어가는 것이 바람직하다(17~19).

Goverde 등이 보고한 cycle당 live birth rate는 unexplained infertility 환자에서 자궁내인공수정(IUI)만 시행한 경우 6.0%, gonadotropin/IUI 8.7%, 체외수정을 통한 출생률은 13.0%였다(20).

5. 난관 및 복막요인

여성 불임의 원인 중 30~40%의 빈도를 보이는 난관, 복막의 요인은 배란이상과 함께 여성불임의 가장 큰 부분을 차지하는 주요 원인이므로 반드시 검사를 시행해야 한다.

난관조영술은 난관폐쇄 진단에 85~100%의 sensitivity와 골반염과 관련된 난관폐쇄의 진단에 90%의 specificity를 보이는 검사로 정상생리 직후(생리 주기 6~11일)에 수용성 또는 지용성 조영제를 이용하며 난관의 원위부, 근위부 폐쇄를 진단할 수 있고 난관체부의 유착 그리고 난관 주변의 유착을 추정할 수 있으나 난관의 일시적 spasm으로 폐쇄를 유발해 재검사가 필요할 수도 있다. 진단복강경으로 methylene blue나 indigocarmine을 사용하여 난관의 소통 여부, 폐쇄지점, 부속기 주변의 유착도 함께 확인할 수 있다. 난관 전체나 기시부, 원위부 어디나 해당될 수 있으며 골반염이 난관이상의 가장 흔한 원인이며 감염횟수에 따른 불임의 빈도는 1회/2회/3회에 따라 각각 11%/23%/54%로 증가한다는 보고가 있다(21). 기시부이상은 골반염 외에 선천적 이상, 자궁내막증과 salpingitis isthmica nodosa(SIN) 등이 주 원인이며 원위부 이상은 난관염, 수술로 인한 유착, 자궁내막증 등에 의해 유발된다. 과거 난관요인의 치료는 수술적 치료가 주가 되었으나 보조생식술(ART)의 성공률이 지속적으로 개선되어 최근에는 그 적용이 점차 제한되고 있는 추세이긴 하나 아직도 중요한 치료 수단이다. 특히 불임 영역의 수술적 치료는 laparotomy보다는 수술 후 유착 감소, 조직손상의 정도, 세심한 지혈, 환자의 편이, 재원기간의 단축 등 여러 측면상 microsurgical laparoscopic approach가 우선된다(22).

기시부난관폐쇄(Proximal tubal occlusion)시 치료방법으로는 transcervical tubal cannulation, tubocornual



anastomosis 등이 있다. 원위부 난관폐쇄와 난관수종(Distal tubal occlusion and hydrosalpinx)은 난관요인의 불임환자 중 85%를 차지할 정도로 많으며 IVF-ET 이외에는 salpingostomy, fimbrioplasty가 치료방법이다. 보다 진행된 감염으로 인해 난관의 원위부가 막혀 난관수종을 형성할 수 있는데 이로 인한 hydrosalpinx fluid가 endometrial receptivity에 영향을 주고 수정란에 toxic effect를 나타내어 착상률을 낮추고 자연 유산율을 높이는 것으로 보고되고 있다. 이런 경우 문제가 되는 난관을 salpingectomy하거나 난관의 기시부를 전기소작하거나 clip으로 결찰시키는 방법을 시행할 수 있다. Strandell과 Surrey의 보고에 따르면 Salpingectomy 후 IVF를 시행한 군과 난관수종을 가진 상태에서의 IVF 결과 비교시 생존아 출생률이 각각 29%, 19%로 유의한 차이를 보였다(23, 24). 이러한 수술을 먼저 할 것인지, 바로 체외수정을 할 것인지를 문제는 환자 개개인의 연령과 난관이상의 정도에 따라 달라지게 되며 보통 젊고 난소 기능이 양호한 경우는 진단복강경시 수술을 해주고 1년 후에도 임신이 되지 않은 경우는 체외수정을 시도하고 유착 등의 병변이 심하거나 연령이 많은 경우는 수술보다 바로 체외수정을 시행하는 것이 바람직하다(25).

(1) 자궁내막증과 불임

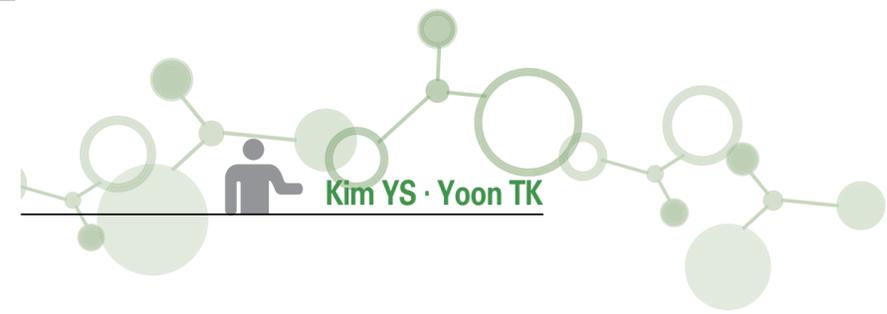
불임 부부에서 20~50%가 자궁내막증을 가진 것으로 추정되며 자궁내막증이 있는 환자의 30~50%가 불임을 보인다(26). 이러한 자궁내막증은 아주 경증부터 심한 통증과 반복적인 수술 후 재발과 종괴 형성, 심한 골반내 장기유착 등을 일으켜 임상적인 치료에 있어 환자나 의사를 어렵게 하는 경우까지 매우 다양한 양상을 보일 수 있다. 자궁내막증을 가진 환자는 주로 골반통, 불임, 난관 부속기종괴 등을 보이게 되며 이러한 병변과 증상을 수술적 치료나 약물요법에 의해 치료하게 된다. 중등도를 넘어선 자궁내막증은 난소주변의 유착을 유발하고, tubo-ovarian motility 저해로 ovum pickup를 방해함이 실험적으로 확인되었으며 ovulatory dysfunction, luteal insufficiency, lutenized unruptured follicle syndrome, 반복적 유산, 면역 기능의 변화, 복강내 염증반응 등의 가설들이 수정과 착상을 저해하는 기전으로 설명되고 있다. 불임의 치료과정중 정상적인

난관조영소견을 보이면서 진단복강경을 하게 되는 주요 원인도 바로 이 자궁내막증을 확인하고 치료하는 데 있다. 불임 환자의 자궁내막증은 정해진 원칙적 치료가 있는 것은 아니며 환자의 상태에 따라 individualized하게 된다. 내막증의 병기가 Stage I/II 정도의 불임 환자에서는 환자 나이, 불임기간, 증상 유무 등을 고려하여 배란유도나 IVF-ET 등의 시행에 앞서 치료 여부 및 복강경검사 등을 결정해야 한다. 증상이 심하지 않은 젊은 환자에서는 복강경 후 기대요법(expectant management)이나 과배란유도, 인공수정 등이 권장되며 임신율, 자연유산증가, 내막증의 진행 등을 고려하여 인공수정, IVF-ET 등의 보다 적극적인 치료가 추천될 수 있다. 진행된 자궁내막증(Stage III/IV) 환자에서의 수술적 치료 효과에 대해서는 여러 서로 다른 보고가 있으나 증상이 있는 경우 수술해주고 수술 후에도 임신이 되지 않는 경우 35세 이상의 경우에는 IVF-ET를 시행해야 한다.

(2) Sterilization Reversal

미세수술(Microsurgery), 즉 “surgery performed under magnification”의 개념이 1970년대 중반부터 도입된 이래 난관의 복원수술은 전통적으로 현미경 하에 개복수술로 이루어져 왔다.

그러나 최근 외과적 치료방법이 minimal invasive surgery 또는 out patient surgery 개념으로 전환되어 부인과 수술도 개복수술 대신 많은 부분이 복강경수술로 대체되고 있으며 불임수술 역시 예외가 될 수 없다. 그러나 복강경하 미세 난관복원 수술은 2차원적 monitor로 확대된 조직을 보면서 수술기구를 간접적으로 조작하므로 기구를 만지는 감각에 차이가 있고, 특히 복강경이라는 접근각도가 제한될 뿐 아니라 eye-hand coordination에 변화를 초래하며, 무엇보다도 가장 어려운 점은 미세한 봉합사(7-0, 8-0)를 사용하므로 intraabdominal suturing과 knot tying이 기타 부인과 복강경수술보다 매우 높은 수술 숙련도를 요하게 된다. 따라서 이러한 복강경하 난관복원 수술은 전통적인 개복하 미세수술의 경험이 많고 동시에 복강경 수술에 경험이 많은 시술자가 시행하는 것이 바람직하다. 복강경하 난관복원수술은 Sedubon 등(1989)이 처음으로 인간에게 한쪽 난관만 biologic glue를 이용해 접착시키는 방법으로 시술한



후 Reich(1993), Katz 등(1994)도 시술하였으나 임신율이 50%를 넘지 못하였다. 필자가 1999년 미국 불임학회(ASRM)에 보고한 1993년부터 1997년까지 복강경하 미세난관복원 수술을 받은 202명의 임상경과를 보면 수술 후 6, 12, 18개월 추적관찰결과 누적임신율이 60.3%, 79.4%, 83.3%로 매우 높은 임신성공률을 보였으며 난관결찰후 복원수술의 수술 후 임신에 관한 예후인자로는 결찰방법, 결찰의 위치와 다른 불임원인의 유무에 의존적인 것으로 알려져 있으나 필자의 임상경험으로는 결찰방법, 문합의 위치나 수술 후 난관 길이가 임신율에 미치는 영향은 미미하였다. 수술 후 임신율은 나이가 증가함에 따라 감소하였으나 40~45세의 환자군에서도 70.6%의 임신율을 보여 동일 연령대의 체외수정 임신율에 비해 우수한 결과를 얻었다(27).

최근에는 robotic-assisted laparoscopic microsurgical tubal anastomosis도 시도되고 있으며 약 50% 정도의 임신지속률을 보고하고 있다(28). 난관 결찰을 받은 모든 환자가 복원수술의 적응증이 될 수는 없으나 적절한 기준 하에 선택적으로 적용을 한다면 좋은 임상결과를 얻을 수 있으며 이러한 난관복원 수술 후 12~18개월이 지나도 임신되지 않는 경우는 체외수정을 권고하게 된다.

6. 기타 불임치료(Adjuvant Therapy)

(1) 체외수정(In vitro Fertilization)

불임시술 발전 초기에는 난관요인이 체외수정의 주요 적응증이었지만 차차 남성요인, 자궁내막증, 면역학적 원인, 원인불명의 불임 환자 등에게도 적응증이 확대되었으며 그 이후 다양한 과배란유도방법의 개발, 남자 세포질내 정자 주입술(intracytoplasmic sperm injection, ICSI), 착상전 유전자진단(preimplantation genetic diagnosis, PGD), 최근에는 난소 기능이 소실된 premature ovarian failure 환자에서도 남자공여를 통한 임신 등 보조생식술의 발전은 보다 많은 불임 부부들이 체외수정 및 배아이식을 통해서 임신할 수 있는 길을 열었으며 체외수정의 과정은 다음의 7단계로 세분된다.

- 1) 과배란 유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH) 및 monitoring

- 2) 남자 채취(oocyte retrieval)

- 3) 체외수정

- 4) 배아의 배양 및 평가(embryo culture and evaluation)

- 5) 배아이식(embryo transfer)

- 6) 황체기보완(luteal support)

- 7) 임신반응 및 임신 제1삼분기 관리

(2) 체외성숙(IVM, In vitro Maturation)

1991년 차 등은 폐기되는 난소 조직에서 얻은 미성숙 난자를 체외에서 성숙, 수정시켜 다른 환자에게 공여하여 임신 및 분만에 성공하였으며 1994년 Trounson 등은 다낭성 난소증후군 환자에게서 배란유도 없이 미성숙난자를 채취하고 체외에서 성숙, 수정하여 임신에 성공하였다. 그 후 미성숙난자의 이용은 많은 연구자들에 의해 발전하여 보조 생식술의 한 부분으로 자리매김하고 있다. 특히 배란유도제를 사용하지 않은 난소에서 채취한 미성숙난자를 이용한 시험관아기 시술법은 시술이 비교적 간단하고 배란유도제 투여 비용의 절약, 초음파를 이용한 배란추적 및 혈청 호르몬검사에 따른 노력과 시간이 절약되는 등의 장점을 가지고 있으며 또한 과배란 유도에 따른 다양한 약제 부작용으로부터 환자를 보호할 수 있다.

그러나 이 시술법이 불임치료 전반에 도입되기 위해서는 미성숙 난자 채취의 어려움, 일반적인 배란유도를 통한 체외수정 시술에 비해 저조한 성숙률과 수정률, 발생률, 그리고 자궁내막과의 synchronization 등의 문제로 인한 낮은 임신율이 우선적으로 극복되어야 한다.

(3) Fertility Preservation

- 1) 배아의 동결보존(Embryo Freezing)

과배란유도를 이용한 체외수정시술에서는 배아이식후 남게 되는 잉여 수정란이 발생되며 이러한 잉여수정란의 동결은 체외수정시술의 필수적인 과정의 하나가 되었다. 이외에도 난소과자극 증후군이 심하여 이식이 불가능하거나 자궁내막이 적절하지 못한 경우, 남자 공여자와 수여자 간의 생리주기가 일치하지 않을 경우에도 이용된다. 1983년 Trounson과 Mohr가 배아동결보존 방법을 이용하여 최초로 임신에 성공하였으며 그 이후 수정란이 발생단계에 따라 다양한 동결보존 방법이 개발되어 왔으며 많은 불임센터에



서 효과적으로 이용되고 있다.

2) 난자의 동결보존(Oocyte Freezing)

수정란의 동결보존은 인간 생명체의 시초인 수정란을 동결-융해함으로써 발생하는 세포의 사멸이나 손상 등에 대한 윤리적인 문제로 유럽의 몇몇 국가에서는 법률적으로 수정란의 동결보존을 금지 또는 엄격하게 통제하고 있다. 이러한 수정란 동결보존 문제의 대안으로 난자를 동결 보존하는 방법이 제시되었다.

이 방법은 또한 조기폐경이 의심되거나 악성종양, 항암제 투약, 방사선치료 또는 기타 질병에 의해 생식능력을 상실할 위험이 있는 미혼여성의 경우 치료 전에 난자를 동결보존하여 차후 임신이 가능하게 되었다.

1986년 Chen이 DMSO(dimethylsulfoxide)를 동결보호제로 사용하여 처음으로 임신과 분만에 성공하였으나 배아에 비해 난자는 구조적으로 매우 불안정하여 동결-해동과정에서 세포소기관, 특히 방추사나 염색체 이상이 높고, 생존능력과 발생능력도 개선되어야 할 점이 많아 널리 적용되지는 못하였으나 1996년 Tucker 등이 PROH(propandiol)와 Sucrose를 항동해제로 이용하여 그 효율을 높였다.

한편 2000년 필자 등은 간편하고 동결보존시 얼음결정의 형성을 줄일수 있는 급속 동결법인 유리화 동결법(vitrification)을 난자 동결에 도입한 이래, 최근 이를 수정 보완한 slush-nitrogen Vitrification 방법을 이용해 85.1%의 난자냉동-해동 후 회수율과 냉동하지 않은 체외수정 주기와 비교해도 손색없는 수정 및 임신율을 미국 생식의학회지(2007)에 보고한 바 있어 향후 동결보존의 새로운 가능성을 제시하였다(29).

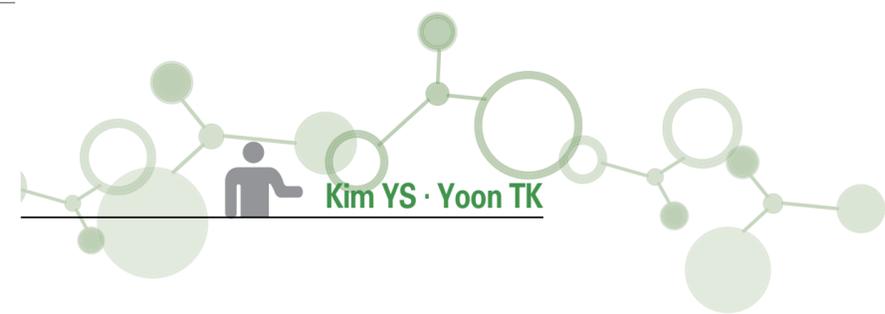
결 론

여성 불임의 치료방법의 선택은 환자의 나이, 불임기간, 배우자의 불임의 원인 유무 및 환자의 시간적, 경제적인 측면, 동반질환 유무 등을 고려하여 환자 개인의 특성과 여건에 맞추어 선택하게 되며 환자는 불임치료와 관련하여 장시간 동안 정서적 불안을 포함한 정신적 고통 및 우울증 등이 흔히 동반될 수 있으므로 의사는 가족적 접근으로 심리적인

안정을 얻을 수 있는 상담자의 역할을 하여야 한다.

참고문헌

1. ASRM practice committee and ethics committee. Fertil Steril 2004; 82: S206.
2. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailev EJ. A decade's experience with individualized clomiphene treatment regimen including its effect on postcoital test. Fertil Steril 1982; 37: 161-167.
3. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Obstet Gynecol 1983; 62: 196-202.
4. Shoham Z, Zosmer A, Insler V. Early miscarriage and fetal malformation after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril 1991; 55: 1-11.
5. Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL, Simpson C. Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. Fertil Steril 1989; 51: 828-833.
6. Deaton JL, Gibson M, Blackmer K, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril 1990; 54: 1083-1088.
7. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998; 70: 207-213.
8. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 1168-1173.
9. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. Epidem 1994; 5: 247-250.
10. Clark AM, Thornely B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women result in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod 1998; 13: 1502-1505.
11. Clark AM, Roberts B, Galletley C, Tomlinson L, Normnn RJ. Maximizing weight loss in the overweight infertile patient—a prospective randomized controlled trial. Hum Reprod 2000; 15: 65-66.
12. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 79: 1-13.
13. Kumari AS. Metformin monotherapy in lean women with polycystic ovary syndrome. RBM online 2005; 10: 100-104.



14. Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril* 2000; 73: 1097-1098.
15. Surrey ES, Schoolcraft WB. Laparoscopic management of Hyrosalpinges before in vitro fertilization embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 2001; 75: 612-617.
16. Benadiva CA, Kligman I, Davis O, Rosenwaks Z. In vitro fertilization versus tubal surgery: is pelvic reconstructive surgery obsolete? *Fertil Steril* 1995; 64: 1051-1061.
17. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodriquiz-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husband: a systemic review of the literature. *Fertil Steril* 2004; 82: 17-24.
18. Chafkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin(hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-257.
19. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rhodes CA, Amin YM. Reduction of human menopausal gonadotropin dose before coasting prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome with minimal cycle cancellation. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 298-301.
20. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13-18.
21. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 185-192.
22. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, Thorburn J, Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55: 911-915.
23. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hyrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicenter trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14: 2762-2769.
24. Surrey, ES, Schoolcraft WB. Laparoscopic management of Hyrosalpinges before in vitro fertilization embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 2001; 75: 612-617.
25. Benadiva CA, Kligman I, Davis O, Rosenwaks Z. In vitro fertilization versus tubal surgery: is pelvic reconstructive surgery obsolete? *Fertil Steril* 1995; 64: 1051-1061.
26. Counsellor VS. Endometriosis. A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 36: 877.
27. TK Yoon, HR Sung, HG Kang, Cha SH, Lee CN, Cha KY. Laparoscopic tubal anastomosis: fertility outcome in 202 cases. *Fertility Steril*. 1999; 72: 1121-1126.
28. Falcone T, Goldberg JM, Margossian H, Stevens L. Robotic-assisted laparoscopic tubal anastomosis: a human pilot study. *Fertility Steril* 2000; 73: 1040-1042.
29. TK Yoon, DR Lee, SK Cha, HM Chung, WS Lee, KY Cha. Survival rate of human oocytes and pregnancy outcome after vitrification using slush nitrogen in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2007 impress.
30. WS Lee. Current concept of infertility treatment. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 48: 5: 1106-1129.



Peer Reviewer Commentary

민응기 (동국대의 산부인과)

본 논문의 내용은 불임에 대한 원인별 진단 및 치료에 대해서 전반적인 기본 내용과 더불어 최근의 신기술 치료에 이르기까지 비교적 객관적으로 쉽게 정리되어 간단하고도 명료하게 기술되어 있다.

따라서 불임 치료를 전문으로 하는 의사들 뿐만 아니라 불임에 관심이나 연관이 있는 의사들에게 이르기까지 불임의 개념을 이해하는 데 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

