

비폐쇄성 무정자증 환자에서 고식적 고환조직 정자채취술과 미세수술적 고환조직 정자채취술의 비교

Comparison between Conventional and Microsurgical Testicular Sperm Extraction in Non-obstructive Azoospermia

Kyung Tae Kim, Jong Hyun Kim¹, Ju Tae Seo

From the Department of Urology, Kwandong University College of Medicine,
¹Department of Urology, Mizmedi Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Recovery of the testicular spermatozoa in non-obstructive azoospermic patients after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is a recent advance in the treatment of male infertility. In this study we compared sperm retrieval using microsurgical testicular sperm extraction (TESE) with retrieval by conventional TESE.

Materials and Methods: A total of 450 men with non-obstructive azoospermia were included in the study. 277 of these 450 men underwent conventional TESE (Group 1), and the other 173 patients underwent microsurgical TESE (Group 2). Microsurgical TESE was performed by making multiple incisions in the tunica albuginea under surgical microscopy, with avoiding the underlying testicular artery. The seminiferous tubules that appeared dilated and opaque were harvested. The cases were categorized into three groups, that is, the germ cell aplasia group, the maturation arrest group and the hypospermatogenesis group. The sperm retrieval rates for the patients in the three histopathological categories were compared between the two groups.

Results: The sperm retrieval rate by conventional TESE was 30.7% and it was 31.4% by microsurgical TESE ($p=0.938$). For the cases of histologically diagnosed germ cell aplasia the retrieval rate was 11.6% and 21.2%, respectively, for group 1 and group 2 ($p=0.026$). For the cases of maturation arrest the retrieval rate was 24.4% and 26.0%, respectively, for group 1 and group 2 ($p=0.884$). For the cases of hypospermatogenesis the retrieval rate was 83.0% and 91.3%, respectively, for group 1 and group 2 ($p=0.339$).

Conclusions: For non-obstructive patients, and especially those with germ cell aplasia, microsurgical TESE can effectively retrieve spermatozoa and minimize the risk of complication. (*Korean J Urol* 2008;49:88-91)

Key Words: Azoospermia, Spermatozoa, Sperm retrieval

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 1 호 2008

관동대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
¹미즈메디병원 비뇨기과

김경태 · 김종현¹ · 서주태

접수일자 : 2007년 9월 11일
채택일자 : 2007년 11월 28일

교신저자: 서주태
관동대학교 의과대학
제일병원 비뇨기과
서울시 중구 목정동 1-19
☎ 100-380
TEL: 02-2000-7585
FAX: 02-2000-7787
E-mail: jtandro@cgh.co.kr

서론

결혼한 부부의 10-15% 정도가 불임으로 진단받고 있으며, 이들 불임부부의 약 50%는 남성적 요인에 의한 것이다.¹ 이러한 불임남성 중 약 15%가 고환기능부전으로 인한 비폐쇄성 무정자증 환자이다.² 무정자증 환자에서 난자 세포질 내 정자주입법 (intracytoplasmic sperm injection; ICSI)

을 위한 고환조직 정자채취술 (testicular sperm extraction; TESE)이 1993년 Schoysman 등³에 의해 처음으로 보고된 후 점차 그 적용범위가 확대되어 비폐쇄성 무정자증 환자에서도 다중적 고환조직 정자채취술 (multiple TESE)을 사용하여 정자를 채취하고 ICSI를 시도하여 임신에 성공하고 있다.^{4,5} 정자채취 성공률을 높이기 위해 multiple TESE를 시행할 경우 일반적인 TESE보다 고환 손상의 가능성이 높다.⁶ 이를 예방하기 위하여 고환채취 조직을 최소화하면서 고환

조직 정자채취 성공률을 높이기 위한 미세수술적 고환조직 정자채취술 (microsurgical TESE)이 새로운 시술로 자리잡아 가고 있다.¹ 이에 본 연구에서는 비폐쇄성 무정자증 환자에서 고식적 고환조직 정자채취술 (conventional TESE)과 비교하여 미세수술적 고환조직 정자채취술의 효용성을 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1999년 1월부터 2003년 12월까지 제일병원 및 미즈메디병원 비뇨기과 외래를 방문한 남성불임 환자 중 비폐쇄성 무정자증으로 진단받은 450명을 대상으로 하였다. 이 중 1999년 1월부터 2001년 12월까지 고식적 방법으로 고환조직 정자채취술을 시행 받은 비폐쇄성 무정자증 환자 277명을 1군, 2002년 1월부터 2003년 12월까지 미세수 술적 고환조직 정자채취술을 시행 받은 환자 173명을 2군 으로 나누어 비교하였다.

2. 남성불임진단

모든 환자를 대상으로 병력 청취와 신체 검사를 하고 orchidometer를 사용하여 고환용적을 측정하였다. 3-5일간 금욕 후 최소한 두 번의 정액검사를 하여 무정자증으로 판 명되면 혈청호르몬검사 (follicle stimulating hormone; FSH, luteinizing hormone; LH, testosterone) 및 고환조직검사를 시 행하였다. 비폐쇄성 무정자증은 두 번의 정액검사서 무 정자증이며 고환조직 검사에서 정자형성 장애를 보이는 경 우로 정의하였다. 고환조직은 정세관의 세포 구성에 따라 정자형성저하 (hypospermatogenesis), 성숙정지 (maturation ar rest), 지주세포증후군 (germ cell aplasia)으로 분류하였고 지 주세포증후군과 정자형성저하가 혼재해 있는 경우는 정자 형성저하로 정의하였다.

3. Conventional TESE

국소마취 (spermatic cord block) 또는 척추마취하에서 음 낭 및 초막을 약 4cm 절개하여 고환을 노출한 후 백막을 최소 4곳 이상 0.5cm 정도 절개하여 고환조직을 다중적으 로 얻었다. 채취된 고환조직을 0.4% human serum albumin (HSA) 또는 bovine serum albumin (BSA)가 첨가된 Ham's F-10-HEPES 배양액이 담긴 Petri dish로 옮겨 해부현미경하 (12-20x)에서 조심스럽게 정세관을 미세검자로 찢내어 추출 물을 얻은 후 200배 현미경하에서 정자의 존재 여부, 형태, 운동성을 확인하였으며 정자가 1개 이상 관찰되면 정자채 취가 성공한 것으로 결정하였다.

4. Microsurgical TESE

척추마취하에서 conventional TESE와 동일한 방법으로 고환을 노출하였다. 수술현미경하 (16-25x)에서 고환백막을 여러 곳 절개하고 정자가 포함될 가능성이 높은 상대적으 로 확장되거나 또는 유백색의 얇은 정세관을 채취하였다. 고환실질 내 미세출혈은 수술현미경하에서 양극형 (bipolar) 전기소작기기를 사용하여 지혈하였다. 채취된 고환조직은 고식적 방법과 동일한 방법으로 처리하였다.

5. 결과에 따른 통계적 분석

각각의 수술의 정자채취 성공률은 chi-square indepen dence test를 사용하여 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적 인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

Conventional TESE를 시행 받은 277명 (1군) 중 85명 (30.7%)에서 정자 채취에 성공하였고 microsurgical TESE를 시행 받은 173명 (2군) 중 54명 (31.4%)에서 정자 채취에 성 공하여 두 군 간 정자채취 성공률에 통계학적 유의한 차이 는 없었다 ($p=0.938$, Table 1). 조직학적 소견에 따른 정자채 취 성공률을 비교하여 보면 지주세포증후군의 경우 con ventional TESE를 시행 받은 163명 중 19명 (11.6%), microsurgical TESE를 시행 받은 127명 중 27명 (21.2%)의 환 자에서 정자채취에 성공하여 microsurgical TESE를 시행 받 은 군에서 통계학적으로 유의하게 정자채취 성공률이 높았 다 ($p=0.026$, Table 1). 성숙정지의 경우 conventional TESE에 서는 49명 중 12명 (24.4%), microsurgical TESE에서는 23명 중 6명 (26.0%)의 환자에서 정자채취에 성공하여 micro surgical TESE를 시행한 군에서 정자채취 성공률이 높았으 나 두 군 간 통계학적 유의한 차이는 없었다 ($p=0.884$, Table 1). 정자형성저하의 경우에도 conventional TESE에서는 65

Table 1. Sperm retrieval rates in relation to various histopatho logical abnormalities

	Conventional TESE No. (%)	Microsurgical TESE No. (%)	p-value
Germ cell aplasia	19/163 (11.6)	27/127 (21.2)	0.026
Maturation arrest	12/49 (24.4)	6/23 (26.0)	0.884
Hypospermatogenesis	54/65 (83.0)	21/23 (91.3)	0.339
Total	85/277 (30.7)	54/173 (31.4)	0.938

TESE: testicular sperm extraction

명 중 54명 (83.0%), microsurgical TESE에서는 23명 중 21명 (91.3%)의 환자에서 정자채취에 성공하여 microsurgical TESE를 시행한 군에서 정자채취 성공률이 상대적으로 높았으나 통계학적 유의한 차이는 없었다 ($p=0.339$, Table 1).

고 찰

고환기능부전으로 인한 비폐쇄성 무정자증 환자의 경우 과거 특별한 치료법 없이 정자은행을 이용한 비배우자 인공수정을 하거나 양자를 얻는 것이 치료의 전부였다.^{7,8} 그렇지만 폐쇄성 무정자증 환자에서도 microepididymal sperm aspiration (MESA) 또는 TESE로 정자를 채취하고 ICSI를 이용하여 임신에 성공한 이래^{7,9,10} 비폐쇄성 무정자증 환자에서도 고환조직에서 추출한 정자를 이용하여 체외수정이 이루어지고 있다.^{11,12} ICSI를 이용하여 수정을 시도하는 경우 남자는 정자채취를 위해 수술을 받아야 하고 여자는 배란을 유도, 촉진하고 난자를 추출하는 수술을 받아야 하기 때문에 고환에서 정자채취가 실패할 경우 부부에게 재정적인 문제뿐만 아니라 신체적, 정신적으로도 영향을 줄 수 있다.¹³ 그러므로 불임부부에게는 정자채취 성공률을 높이는 것이 무엇보다 중요하며 이를 위해 최근에는 미세수술적 고환조직 정자채취술 (microsurgical TESE)이 새로운 기술로 자리잡아 가고 있다.¹ Microsurgical TESE의 경우 현미경하에서 고환실질 내부의 관찰이 가능하고 실질 내 출혈이 있을 경우 지혈이 가능하다. 또한 수술로 인한 고환손상의 잠재적 가능성을 줄이며 정자를 포함하고 있을 가능성이 높은 유백색 또는 상대적으로 확장되어 있는 정세관 채취가 가능하여 정자 채취 성공률을 높일 수 있다.¹⁴

Schlegel¹⁵이 microsurgical TESE의 정자채취 성공률이 63%라고 보고하였으나 많은 연구자들은 이러한 결과가 고환의 조직학적 진단을 고려하지 않았기 때문에 결과의 타당성에 문제가 있다고 주장하였다.^{14,16} 조직학적 진단을 고려한 연구를 살펴보면 Okada 등¹⁴이 정자형성저하 환자에서 microsurgical TESE의 방법으로 6명의 환자 모두에서 정자채취에 성공하였고, 지주세포증후군 환자에서 microsurgical TESE가 conventional TESE보다 정자채취 성공률이 높다고 보고하였다 (33.9% vs 6.3%). 그러나 성숙정지 환자의 경우 conventional TESE는 8명 중 3명 (37.5%), microsurgical TESE의 경우 12명 중 9명 (75%)에서 정자채취에 성공하였으나 증례수가 적어 통계학적 유의한 차이는 없다고 보고하였다. 또한 고환조직 검사결과가 지주세포증후군인 클라인펠터증후군의 경우에도 conventional TESE의 경우 한 명도 정자채취에 성공하지 못했으나 microsurgical TESE의 방법으로 11명의 환자 중 5명에서 성공적으로 정자를 채취할

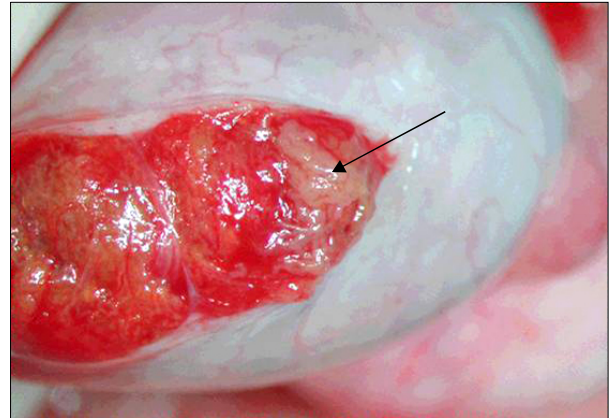


Fig. 1. Surgical microscopy during microsurgical testicular sperm extraction (TESE) in patients with germ cell aplasia shows the indicating dilated, opaque seminiferous tubules (arrow) surrounded by shrunken tubules or fibrotic tissue. Reduced from x25.

수 있었다고 보고하였다. 반면 Ramasamy 등¹⁷은 정자형성저하 환자에서만 microsurgical TESE가 conventional TESE보다 정자채취 성공률이 유의하게 높았고, 지주세포증후군 및 성숙정지 환자에서는 정자채취 성공률에 통계학적 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구에서도 각각의 고환조직검사 결과에 따라 conventional TESE와 microsurgical TESE의 정자채취 성공률을 비교하였다. 지주세포증후군 환자의 경우 microsurgical TESE에서 conventional TESE보다 수술현미경하에서 상대적으로 굵거나 또는 확장된 유백색의 정세관 채취가 가능하였고 그 결과 microsurgical TESE가 conventional TESE보다 정자채취 성공률이 통계학적으로 유의하게 높았다 (Fig. 1).

수술 후 합병증을 살펴보면 Okada 등¹⁴이 conventional TESE를 시행한 경우 수술 후 50% 이상에서 고환실질 내 혈종과 약 25%에서 고환용적의 의미 있는 감소를 관찰하였으나 microsurgical TESE를 시행한 경우에는 약 12%에서만 고환실질 내 혈종과 약 10%에서만 고환용적의 의미 있는 감소가 관찰되었다고 보고하였다. 또한 수술 후 호르몬 수치의 변화에서도 수술 후 6개월에 시행한 testosterone level 측정에서 conventional TESE를 시행 받은 환자 중 2명에서 수술 전보다 testosterone level의 의미 있는 감소가 관찰되었지만 microsurgical TESE의 경우에는 한 명도 의미 있는 감소가 관찰되지 않았다고 보고하였다. Ramasamy 등¹⁷의 연구에서도 수술 후 3개월과 6개월에 시행한 음낭 초음파에서 conventional TESE를 시행 받은 군에서 microsurgical TESE를 시행 받은 군보다 고환 실질 내 손상으로 생각되는 영상이 더 많이 관찰되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 수술 후 특별한 문제가 있는 경우를 제외하고는 음낭 초음파나 호

르몬 검사를 실시하지 않았다. 하지만 microsurgical TESE의 경우 conventional TESE에 비하여 고환실질 내부의 정밀한 관찰이 가능하여 실질 내 출혈이 있을 경우 지혈이 가능하고, 정자를 포함하고 있을 가능성이 높은 정세관의 채취가 가능하여 불필요한 고환조직의 채취를 막아 수술로 인한 고환손상의 잠재적 가능성을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

결론

최근 보조 생식술의 발달로 TESE의 필요성이 증가하고 있으며 그 적용 범위도 폐쇄성 무정자증 환자에서 비폐쇄성 무정자증 환자로 확대되었다. 특히 비폐쇄성 무정자증 환자에서 microsurgical TESE는 conventional TESE보다 수술로 인한 혈관손상을 줄이고 고환조직 손상을 최소화할 수 있으며 정세관의 상태를 확인하면서 좀 더 좋은 정세관의 채취가 가능하다. 특히 지주세포증후군 환자에서는 microsurgical TESE를 시행하는 것이 정자채취 성공률을 좀 더 높일 수 있다.

REFERENCES

- Kim WT, Seo JT. Outcome of microsurgical multiple testicular sperm extraction for patients with Y chromosome micro-deletion. *Korean J Urol* 2005;46:819-22
- Dubin L, Amelar RD. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22:469-74
- Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, et al. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342:1237
- Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl* 2001;24:306-10
- Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multi-biopsy approach with optimized tissue dispersion. *Urology* 1998;52:692-6
- Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15:2278-84
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995;10:148-52
- Seo JT, Park YS, Kim JH, Lee YS, Jun JH, Lee HJ, et al. The treatment of non-obstructive azoospermia. *Korean J Fertil Steril* 1997;24:95-9
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993;8:1061-6
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-8
- Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10:1457-60
- Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10 (Suppl 1):115-9
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997;12:80-6
- Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002;168:1063-7
- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5
- Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction a comparative study. *Hum Reprod* 2002;17:2924-9
- Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005;65:1190-4