남성 불임의 진단과 치료

Diagnosis and Treatment of Male Infertility

서 주 태
성균관의대 삼성제일병원 비뇨기과
서울 중구 묵정동 1-19
Ju Tae Seo, M.D.
Department of Urology
Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Cheil Hospital
E-mail : jtandro@samsung.co.kr

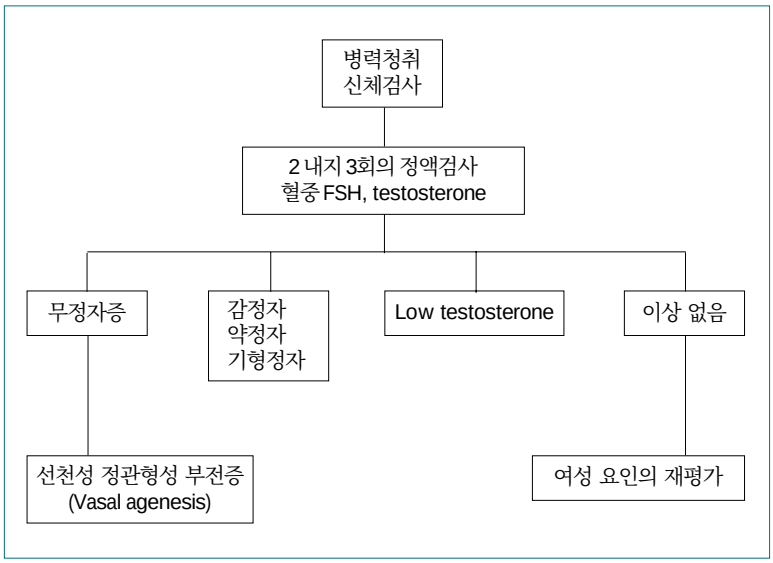
Abstract

As a result of the technological advance provided by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 1992, the evaluation and treatment of the infertile male has changed significantly. Many men who were previously thought to be irreversibly infertile have the potential to initiate their own biologic pregnancy. However, not all men having impaired semen parameter are ideal candidates for ICSI for numerous reasons including a lack of addressing the underlying problem causing the male infertility, unknown genetic consequences, and cost—effectiveness issues. In this era of ICSI, the fundamental approach to the male with suspected subfertility is unchanged and is based on a history, physical examination, and focused laboratory testing. The urologist should approach the patient with an intent to identify remediable causes of subfertility given the specific clinical situation. For instance, should a gentleman have his varicocele repaired or vasectomy reversed, or should he proceed directly with ICSI? If no factors can be improved in a timely manner, then ICSI should be considered using the available sperm. Examples of recent advances include the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction, indications and techniques for performing test is biopsy, and technique for sperm harvesting. In addition, potential genetic causes of male subfertility should be diagnosed and discussed with the patient. Cystic fibrosis gene mutation, karyotype abnormalities, and Y—chromosome microdeletions all have recently been identified as causative for male infertility in otherwise phenotypically normal men. With recently evolved diagnostic and therapeutic techniques now available for the infertile couple, even the most severe male factor problems in patients previously considered irreversibly infertile are now potentially treatable. The physician should be aware of the availability and limitations of these new and exciting reproductive technologies because they will allow him to provide timely and more effective therapy for the infertile couple. An understanding of these advances by all physicians is important as we progress into the 21st century.

Keywords : Male infertility; Azoospermia; TESE; ICSI
핵 심 용 어 : 남성불임; 무정자증; 고환조직정자 채취술; 난자세포질 내 정자주입법

서 론

1979년 첫 시험관아기(test tube baby)가 태어난 이후 1990년대 들어서 보조생식술(Assisted Reproductive Techniques, ART)과 배아복제 등 생식의학 술기에 많은 변화와 발전이 있었다. 특히 보조생식술 중에서 1992년에 소개된 난자세포질 내 정자주입법(Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)의 등장으로(1) 남성 불임의 진단과 치료에 많은 변화를 가져왔고 과거에는 치료가 어려웠던 많은 남성 불임 환자들에게 희망을 주고 있다. 그러나 이러한 고도의 기술과 많은 비용을 요구하는 보조생식술의 무분별한 확산은 불임 남성의 진단과 치료를 원천적으로 간과하는 문제점을 발생시키고 있다. 즉 정계정맥류, 정로폐색과 같이 수술적 치료가 필요하거나 감염이나 비뇨생식기 장애와 기형 및



FSH : follicle−stimulating hormone

서주태. 불임 남성의 평가를 위한 흐름도. In : 박광성, 문두건, 서주태 등, editors. 남성과학. 제1판. 서울 : 군자출판사, 2003 : 92

그림 1. 불임 남성의 평가 흐름도(Algorithm for evaluation of the infertile male)

고환암이나 뇌하수체 종양 등 남성생식과 관련이 있는 의미있는 질병에 대한 충분한 평가와 치료 없이 ICSI를 바로 하는 것이 불임의 모든 치료는 아닌 것이다.

정상 부부에서의 임신 가능성은 정상적인 성생활 후 첫 달에 20~25%, 6개월에 75%, 1년에 85~90%에 이르게 된다(2). 그러나 1년간 피임 없이 정상적인 부부생활과 성관계를 하여도 임신이 안되는 약 15%의 부부는 불임으로 간주하여 이에 대한 검사를 한다. 이 중 3분의 1은 남성의 문제로, 그리고 20%는 남성, 여성 둘 다 문제가 있는 경우로 불임의 약 50%가 남성적 요인에 기인한다(3). 이러한 불임 남성들은 자세한 병력청취와 신체검사 후 2~3회의 정액검사 및 호르몬 검사가 시행된다. 비록 불임 환자의 모든 검사과정을 정리할 수는 없어도 그림 1과 같은 흐름도(algorithm)가 그 기본이 될 수 있다.

불임 남성을 평가하는 목적은 첫째로 불임 원인이 근본적인 해결이 가능한 것인지, 둘째로 근본적인 해결은 불가능하지만 본인의 정자를 이용한 보조생식술이 가능한 상태인지, 셋째로 보조생식술로도 해결이 불가능하여 비배우자 공여정자를 이용하거나 양자 입양을 고려해야 할 상태인지, 넷째로는 기존에 불임에 영향을 미칠만한 의미있는 질병이 있는지, 마지막으로 불임 환자와 다음 세대에 영향을 미치는 유전자와 염색체 이상이 동반되어 있는지를 알아보는 것이다(4).

불임부부에 대한 초기 검사는 반드시 빠르고 비침습적이며 간단하면서도 경제적이어야 한다. 또한 임신이란 부부인 남녀 각각의 생식능력 합계의 결과이므로 한쪽이 생식능력이 저하되어 있더라도 다른 한편이 우수한 생식능력을 갖고 있으면 임신은 유발될 수 있다는 점도 염두에 두고 진단과정에 임하여야 한다. 따라서 불임부부의 진단과 치료는 비뇨기과와 산부인과의 상호 협진 하에 시행하는 것이 보다 효과적이다.

병 력 청 취

1. 소아기 병력

불임 남성의 평가를 하는 데 있어 소아기 병력은 아주 중요한 요소이다. 단측 정류고환의 30%, 양측 정류고환의 50%에서 정자 수가 ml당 1,200백만~2,000만 마리 이하이나, 이러한 질적 문제에도 불구하고 대부분의 정류고환 병력이 있는 사람들은 별 다른 어려움이 없이 임신에 성공한다(5). 사춘기 이전의 바이러스성 이하선염(mumps)은

표 1. 불임 병력

History of Infertility	Medical History	Gonadotoxins
Duration	Systemic illness (i.e., diabetes mellitus, multiple sclerosis	Chemicals (pesticides)
Prior pregnancies	Previous/current therapy	Drugs (chemotherapeutic, cimetidine, sulfasalazine, nitrofurantoin, alcohol, marijuana, androgenic steroids)
Present partner	**Surgical History**	Thermal exposure
Another partner	Orchiectomy (testis cancer, torsion)	Radiation
Previous treatments	Retroperitoneal injury	Smoking
Evaluation and treatment of wife	Pelvic injury	**Family History**
Sexual History	Pelvic, inguinal, or scrotal surgery	Cystic fibrosis
Potency	Herniorrhaphy	Androgen receptor deficiency
Lubricants	Y—V plasty, transurethral resection of the prostate	Infertile first—degree relatives
Timing of intercourse		
Frequency of intercourse		
Frequency of masturbation		

Childhood & Development	Infections	Review of Systems
GU congenital anomalies	Viral, febrile	Respiratory infections
Undescended testes, orchiopexy	Mumps orchitis	Anosmia
Herniorrhaphy	Venereal	Galactorrhea
Y—V plasty of bladder	Tuberculosis,smallpox (rare)	Impaired visual fields
Testicular torsion		
Testicular trauma		
Onset of puberty		

고환염을 유발하지 않기 때문에 사춘기 이후의 바이러스성 이하선염에 의한 고환염의 과거력은 매우 중요하다. 이 고환염은 주로 양측보다는 일측성으로 호발한다(6). 약 36%에서 고환의 위축을 유발할 수 있으며, 13%에서 불임을 초래할 수 있다. 환자가 소아기 시절 방광경부 성형술(Y—V plasty)을 시행받은 과거력이 있는 경우 내괄약근 절제에 의해 역행성 사정을 호소한다. 방광외번증 혹은 요도상렬과 같은 남성 생식기의 선천성 기형을 동반하여 출생한 환아에서는 정액이 밖으로 흐르거나 사정장애를 나타낸다. 또한 정자생성능력은 정상이지만 사정관의 폐쇄나 역행성 사정을 나타낼 수 있다(표 1).

2. 정자 생성을 방해하는 외인성 물질

정자생성을 방해하거나 내분비계에 직접 혹은 간접적으로 영향을 끼치는 환경적 독성 물질과 약물에 대한 노출 여부의 과거력을 자세히 조사해야 한다. Sulfasalazine, Cimetidine과 같은 약물과 카페인, 니코틴, 알코올, 마리화나와 같은 음식물들은 성선호르몬 분비에 독성 물질로 작용할 수 있다. 하지만 이러한 독성 물질의 복용을 억제함으로써 정상적인 정자생성능력은 회복될 수 있다(7).

표 2. 신체 검사

Body Habitus	Decreased body hair Gynecomastia Eunuchoid proportions
Phallus	Peyronie's disease Congenital curvature Hypospadias
Scrotum	Testicular volume Epididymal induration Presence / absence of vas deferens Varicocele
Digital Rectal Examination	Prostatic size Prostatic / seminal vesicular mass / induration / cysts

3. 수술 병력

헤르니아봉합술 또는 음낭 수술 등의 병력은 의인성 정관 손상 가능성을 의심할 수 있다. 전체 고환암 환자의 치료 만료 후 약 30%에서 가임 능력을 유지할 수 있다. 이러한 가임 능력의 감소는 반대측 고환의 정자 생성능력의 저하나 후복막 림프절 절제술에 의한 이차적인 결과라 할 수 있다. 후복막 림프절 절제술시 사정에 관여하는 교감신경절을 포함하기 때문에 사정장애, 누정장애 등을 초래할 수 있다.

4. 성교 습관

보통 직면하는 가장 큰 문제점 중에 하나는 임신을 위하여 어느 정도의 빈도로 성교를 할 것인가이다.

가장 적절한 시간간격은 48시간이다. 또한 중요한 사항은 배우자와 성교 테크닉에 대한 대화를 갖는 것이다. 예로 윤활제 사용 여부, 정자 축적을 저해하는 자위행위의 빈도 등이다. 일반적으로 사용하는 윤활제로는 K-Y Jelly(Johnson & Johnson, Arlington, TX), Lubifax (E. Fougera & Company, Melville, NJ), Surgilube (E. Fougera & Company, Melville, NJ), Keri Lotion (Bristol-Myers Squibb, New York, NJ), petroleum jelly 등이다. 타액의 경우 정자 운동성의 저하를 초래한다. 하지만 계란 흰자의 날것이나 식물성 오일의 경우 체외 정자 운동성에는 전혀 영향이 없는 것으로 보고하고 있다(7).

신 체 검 사

체모의 감소, 여성형 유방, enuchoid proportion 등의 충분치 않은 남성화(안드로겐 결핍)를 나타내는 환자에서 내분비적 이상에 의한 성숙지연을 고려해야 하며 이에 대한 검사를 시행해야 한다. 음경의 굴곡 혹은 각형성(angulation) 여부, 요도하열과 같은 요도구의 이상 여부를 면밀히 관찰하여야 한다. 이러한 기형은 질경 내 부적절한 사정을 유발하게 된다(표 2).

환자가 서있는 자세에서 음낭 내 조직에 대해 주의깊게 촉지를 시행하여야 한다. 고환의 크기와 경도를 검사하고 orchidometer나 길이와 넓이를 이용한 고환의 용적을 측정한다. 고환의 크기가 작은 경우 대부분 정자생성능력의 저하와 깊은 연관이 있다. 고환 주위 조직인 부고환의 경화(induration), 불규칙성, 낭성(cystic) 변화 여부를 관찰해야 하며 정관의 유무를 확인해야 한다.

망상정맥총(pampiniform venous plexus)의 울혈 여부를 확인해야 하며, 정계정맥류는 생식기 기능 저하의 한 원인으로 작용한다. 정계정맥류는 남성 불임 환자에서 가장 흔한 해부학적 이상소견이다. 가장 이상적인 검사방법으로는 따뜻한 검사실에서 환자를 몇 분 이상 서있게 한 후 검사하는 것이다. 정삭의 비대칭 여부를 촉지한 후 Valsalva maneuver를 시행하여 촉지를 다시한번 시행하여야 한다. 마지막으로 직장수지검사를 통해 전립선 크

표 3. 정액검사 : 표준치

On at least two occasions	
Ejaculate volume	1.5~5.0 mL
Sperm density	> 20 million / mL
Motility	> 50%
Forward progression	> 2 (scale 0~4)
Morphology	> 50% normal
And	
No significant sperm agglutination	
No significant pyospermia	
No Hyperviscosity	

기 외에 전립선 혹은 정낭의 경화 종물 및 낭성 변화 등을 검사해야 한다(8).

검사실 검사

정액 검사는 가장 기본적인 검사이다. 그럼에도 불구하고 정액 검사는 수정능력을 검사하는 검사가 아니다. 정액의 가변성 때문에 여러번의 정액 검사를 시행해야 한다. 정액 검사의 해석은 채취방법, 분석방법 및 정상치 기준에 따라 그 의존도가 크다. 검사물은 최소한 2~3일간의 금욕기간을 가진 후 검사실로 채취 후 1시간 이내에 도착해야 한다. 불임 환자의 임상실험을 통해 통계적으로 임신 가능한 정액 검사의 최저치를 설정하였다(표 3).

통상적으로 검사실 검사에는 정액의 백혈구 수치, 항정자항체(immunobead test) 분석과 혈청 호르몬 검사(FSH, testosterone) 등이 포함된다.

5×10^6 sperm/ml 이하로 정자의 농도가 심하게 감소한 경우 유전적 이상과 관련된 남성 불임을 의심해봐야 한다. 무정자증 혹은 심한 감정자증의 환자에서 Y 염색체 미세결손이나 핵형 이상 여부를 위한 염색체 검사를 시행한다(표 4).

표 4. 남성 불임과 관련된 염색체 검사

Genetic Test	Indication for Testing
Cystic fibrosis gene mutation	Congenital absence of the vas deferens
Y−chromosome microdeletions	Azoospermia, severe oligozoospermia
Simple karyotyping	Azoospermia, severe oligozoospermia

경직장 초음파검사는 사정관 폐쇄가 의심되는 무정자증(no sperm present)이나 원인을 알 수 없는 감약정자증(severe depressed sperm density and motility) 환자에서 초기에 시행할 수 있는 검사방법이다. 이 검사의 적응증으로는 고환위축이 없고 혈청 FSH 수치가 정상이면서 적은 양의 무정자증과 적은 양의 심한 감약정자증을 보이는 환자이다(7, 8).

남성 불임의 치료

1. 수술적 치료

남성 불임의 수술적 치료에 대한 관심이 고조되기 시작한 것은 폐쇄성 무정자증(obstructive azoospermia)의 교정에 수술현미경을 도입한 이후 수술 성공률이 의미있게 향상되었고 보조생식술(assisted reproductive technology)의 발달로 인하여 남성의 가임력이 완전하게 정상화되지 않더라도 임신을 기대할 수 있다는 사실들에 기인한다. 남성 불임의 수술적 치료의 발전은 수술현미경을 사용한 미세술기의 도입에 기인하므로 남성 불임 환자의 치료를 담당하는 의사들은 수술현미경, 미세수술도구 및 미세술기에 대한 기본적 지식 습득이 우선적으로 요구된다.

1) 정관−정관문합술(Vasovasostomy)

고환에서의 정자생산능력은 정상이나 이후 정자가 수

송되는 통로에 문제가 있는, 소위 정로폐쇄는 남성 불임 환자의 7.4% 정도에서 발견되는 질환이다. 정관절제술(vasectomy)은 엄밀히 말해서 질환은 아니지만 정로 폐쇄의 가장 흔한 원인이며 정관-정관문합술은 많은 비뇨기과 의사가 흔히 시행하는 수술 중의 하나이다.

남성 불임을 담당하는 의사들의 대부분은 정관정관문합술 시행에 있어서 수술현미경을 사용한 이층 또는 변형 단층문합술을 시행하고 있다(9). 수술현미경을 사용하는 경우 이 두가지 문합술은 개통률과 임신율에 있어서 유의한 차이가 없음이 입증되어 있다(10).

수술 성적에 영향을 미칠 수 있는 여러 인자들이 존재하나 이러한 인자들을 무시하고 전체적인 수술 성적을 따져보면 개통률(술후 정로가 재개통되어 정액 내 정자가 관찰되는 경우)은 거의 90%에 달하지만 임신율은 이에 비하여 상당히 떨어져 50~60% 정도로 보고되고 있다. 수술 성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들 중 가장 중요한 인자는 정관절제술로부터 정관복원술을 받기까지 소요된 시간이다. 보고자들마다 조금씩 다르기는 하나 대개 폐쇄기간이 5년 이내인 경우가 6~10년된 경우에 비하여 임신율이 유의하게 높은 것으로 알려져 있다. 폐쇄 기간이 10년을 넘어선 경우 임신율이 현저하게 저하된다.

2) 부고환-정관문합술(Epididymovasostomy)

고환에서의 정자생산이 정상적으로 이루어지고 정관이 정상적으로 개통되어 있음에도 불구하고 사정액 내 정자가 관찰되지 않는다면 고환과 정관 사이 어느 부위의 정로에서 폐쇄가 발생하였음을 의미한다. 부고환관의 폐쇄로 유발되는 무정자증을 흔히 폐쇄성 무정자증이라 칭하며 부고환정관문합술이 그 정통적인 치료법이다. 선천성, 손상, 염증 등 다양한 원인들에 의하여 유발될 수 있는데 일반적으로 부고환염에 의한 경우가 가장 흔하다고 한다.

누공 형성 방법을 이용한 부고환정관문합술의 수술성적은 개통률이 40%, 임신율은 15%에 미치지 못하였다. 이후 폐쇄성 무정자증의 정통적인 치료법으로 자리잡은 미세 단일관 부고환정관문합술의 도입 이래 수술성적은 크게 향상되어 개통률은 70~75%, 임신율은 35~40% 정도로 보고되고 있다. 부고환정관문합술의 수술 성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들 중 가장 중요한 것은 역시 수술자의 미세수술 수행능력이다(11).

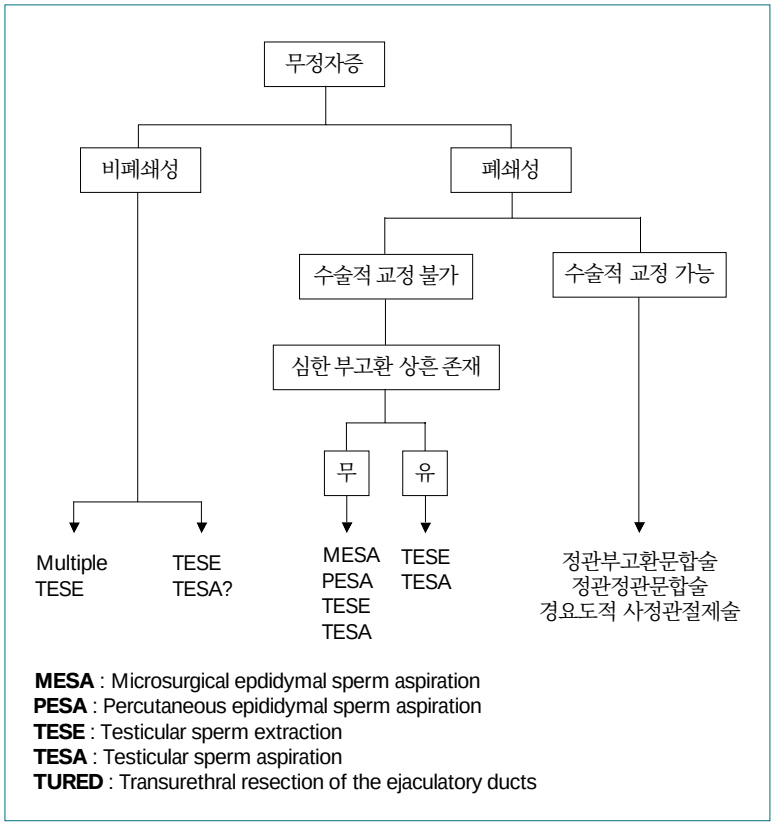
3) 정계정맥류절제술(Varicocelectomy)

정계정맥류는 전체 남성 인구의 약 15%에서 발견되고 불임 남성에서는 일차적 불임의 경우 35%, 이차적 불임의 경우 75~81%에서 발견되는 흔한 질환이다. 또한 정계정맥류는 수술로 치료될 수 있는 가장 흔한 남성 불임의 원인으로 알려져 있다. 정계정맥류는 정계의 정맥총이 확장된 상태를 칭하며 해부학적으로 좌측 정계정맥이 신정맥, 부신정맥과 합쳐져 대정맥으로 유입되므로 대부분 좌측에서 발생한다. 정계정맥류가 불임을 유발하는 기전은 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 고환 온도의 상승, 고환 독성 물질의 함유 가능성이 있는 신정맥혈 또는 부신정맥혈의 역류 등이 그 원인으로 추정된다.

1992년 Goldstein과 Gilbert는 기존 정계정맥류 수술법의 술후 합병증과 재발을 줄이기 위해 미세술기를 이용한 서혜부 정계정맥류 제거술을 고안하여 시행한 결과 좋은 성적을 얻을 수 있었다고 보고하였다(12).

4) 사정관폐쇄(Ejaculatory Duct Obstruction)의 수술적 치료

사정관폐쇄는 드문 질환이지만 수술적 교정이 가능하다는 점에서 중요한 남성 불임의 원인 중 하나이다. 양측 사정관의 완전 폐쇄는 생식기의 해부학적 구조를 감안할



서주태. 정자추출법. In : 박광성, 문두건, 서주태 등. editors. 남성과학. 제1판. 서울 : 군자출판사, 2003 : 142

그림 2. 정자 추출을 위한 흐름도(Algorithm for sperm procurement)

때 사정액에 단지 전립선액만 포함됨을 의미한다. 그러므로 양측 사정관이 완전 폐쇄된 환자들의 정액은 그 양이 0.5~1 ml에 불과하며, 정액 과당(fructose)이 결여되어 있으며, pH는 산성이며 무정자증을 보인다.

어느 정도의 기준을 만족시키는 보고들의 결과를 종합해 보면 술후 약 절반의 환자들에서 정액 검사의 지표가 개선되며 이들 중 절반, 즉 수술 환자의 1/4 정도가 임신에 성공한다고 한다(13). 이러한 결과는 사정관 폐쇄의 수술 성공률이 그 이론적 합리성에도 불구하고 그리 높지 않음을 알려준다.

2. 약물치료

남성 불임의 원인은 정자형성장애, 정자통과장애, 부성선기능장애 및 성기능장애로 대별되며 이 중 정계정맥류나 정류고환같이 외과적 교정술이 필요한 질환, 염색체 이상 및 무고환증을 제외한 거의 모든 원인이 약물치료의 대상이 된다. 남성 불임의 약물치료에는 동반된 원인질환에 따라 특이적 약물요법(specific medical therapy)과 특발성 감정자증, 약정자증 혹은 외과적 교정술 등의 일차 치료 후 보조요법(nonspecific empirical medical therapy)이 있다. 약물요법시 치료기간은 고환에서 정자 형성에 소요되는 74일과 부고환에서의 성숙 및 정자수송에 소요되는 10~14일을 합하여 최소 3개월 이상 필요하며 치료기간중 주기적인 정액 검사와 필요한 경우 호르몬 검사 등을 통한 추적 관찰이 필요하다.

남성 불임 환자에서의 약물치료는 연구자에 따라 다양한 치료성적이 보고되고 보조생식술의 발달로 인하여 임상적 중요성이 쉽게 간과되기도 하지만 불임을 치료하는 임상의로서는 포기할 수 없는 치료수단의 하나이다(14, 15).

3. 정자추출법(Sperm Retrieval Techniques)

무정자증은 병명을 나타내는 용어가 아니라 정액 검사에서 정자가 없는 상태를 말하는 것으로 이러한 무정자증도 그 원인에 따라서 치료방향이 달라지며 크게 폐쇄성

무정자증(obstructive azoospermia, OA)과 비폐쇄성 무정자증(non-obstructive azoospermia, NOA)으로 나눌 수 있다. 실제로 무정자증은 불임 남성 5명 중 1명으로, 이 중 40%는 폐쇄에 의해서, 10%는 고환 조직은 정상이나 확실한 폐쇄가 없는 경우, 나머지 50~60%는 고환 기능의 부전(不全, testicular failure)인 경우이다.

폐쇄성 무정자증의 치료에 있어서 선천성 정관형성 부전증(congenital bilateral absence of vas deferens, CBAVD)이나 수술적 교정이 불가능한 폐쇄성 정로 장애로 인한 무정자증에서 미세수술적 부고환 정자 흡입술(Microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA)과 난자세포질 내 정자직접주입법(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)을 이용한 불임 치료를 실시하면 높은 수정률과 임신 성공률을 얻을 수 있다(16). 또한 부고환 전체의 폐색, 부고환 형성부전 또는 부고환이 절제되어 MESA방법으로 정자 채취가 불가능한 경우에는 고환 조직에서 정자를 추출하는 고환 조직 정자채취술(Testicular sperm extraction, TESE)과 ICSI를 이용한 불임 치료도 높은 성공률을 보이고 있다(17). 그러나 이러한 ICSI를 이용한 MESA, TESE는 주로 고환 기능이 정상인 폐쇄성 무정자증 환자에서 시도되어 왔으며, 고환 기능의 부전으로 인한 비폐쇄성 무정자증 환자와 클라인펠터 증후군에서는 비배우자 인공수정(Artificial insemination of donor, AID)이나 입양하는 것이 치료의 전부였으나 다중적 고환 조직 정자채취술(Multiple TESE)을 통하여 임신에 성공하고 있다(그림 2)(18).

1) 미세수술적 부고환 정자 흡입술(Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration, MESA)

수술현미경을 이용하여 미세수술기구를 이용하여 부고환의 장막(serosa)에 구멍을 내어 부고환의 단일관을 열어 부고환의 미부에서 두부쪽으로 올라가면서 24G medicut needle 1 ml 주사기로 흡입하여 정자의 유무 여부를 관찰하고 만일 정자가 없거나 운동성이 전혀 없을 때는 근위부로 올라가서 시행한다. 가능한한 부고환의 손상을 줄이기 위해 미부에서 두부로 시행하는 것이 원칙이다. 그러나 폐쇄된 부고환에서 보다 나은 질의 정자는 두부에서 발견된다.

이러한 MESA의 적응증은 선천성 양측 정관형성 부전증(CBAVD), 실패한 부고환 문합술, 수술적 교정이 불가능한 폐쇄성 무정자증에서 주로 시행되고 있다.

2) 경피적 부고환 정자 흡입술(Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration, PESA)

PESA는 21에서 23 gause 바늘을 이용하여 부고환에서 정자를 흡입하는 방법이다. 엄지와 검지로 부고환의 일정 부위를 움직이지 않도록 잡은 후 충분한 양의 정자를 얻을 때까지 바늘에 음압을 가한다. 피부절개는 불필요하고 정맥용 진정제나 국소마취 하에서 시행될 수 있다. PESA는 피부절개를 하지 않는 이점이 있다. 현미경과 미세수술기구, 그리고 거의 마취가 필요하지 않기 때문에 비용이 적게 든다.

3) 고환조직 정자 채취술(Testicular sperm extraction, TESE)

부고환에서 MESA 등을 통해 정자를 얻고자 할 때 부고환의 scarring이나 부고환 정자가 ICSI에 부적합한, 운동성이 없어서 정자 획득에 실패하는 경우가 7% 정도 되며 이때 정자를 얻을 수 있는 유일한 장소는 고환이다. 그러므로 이때 TESE를 한다. 그리고 요즘은 이전의 조직검사에서 Sertoli cell only syndrome이나 maturation arrest로 나온 비폐쇄성 무정자증의 경우나 클라인

펠터 증후군에서도 고환 어느 부위에서 정상적인 정자 생성을 하는 작은 부위가 있어 multiple TESE를 통하여 정자 추출 및 임신에 성공하고 있다.

TESE는 ICSI의 등장으로 광범위하게 사용되고 있으며 다음과 같은 몇 가지 장점도 있다.

1) ESE는 국소마취 하에서 시행될 수 있고 비교적 시술이 쉽다.
2) 정상 고환인 경우 Testicular fine-needle aspiration(TFNA ; 고환 조직 미세흡입술)이나 Testicular sperm aspiration(TESA)를 이용하여서도 가능하다.
3) 특별한 부고환 폐쇄가 없으면서 무정자증일 경우(즉, 사정장애같은 경우) 부고환에 인위적인 폐쇄 없이 정자를 얻을 수 있다.
4) 부고환이 없거나 부고환에서 정자 발견에 실패할 때
5) 사정정자에서 100% 죽은 정자가 보일 경우 TESE를 통해 살아있는 정자(vital sperm)를 얻을 수 있다.
6) 비폐쇄성 무정자증에서 일부 정자 형성이 되고 있는 환자에서 TESE를 통해 정자 획득이 가능하다.

이 외에 미세수술적 TESE(Microsurgical TESE)와 고환조직 정자흡입술(Testicular Sperm Aspiration, TESA) 방법 등이 있다(18).

4) Decision-making for Sperm Retrieval

무정자증 환자에서 ICSI를 하기 위한 정자 채취시 정자 채취의 방법과 장소 결정에 가장 중요한 것은 환자가 폐쇄성 무정자증(OA)인지, 비폐쇄성 무정자증(NOA)인지를 파악하는 것이다. 만약 비폐쇄성 무정자증(NOA)이라면 그 장소는 고환이 되겠지만 폐쇄성 무정자증(OA)이라면 폐쇄의 근위부 부위부터 정자 채취를 하게 된다.

비폐쇄성 무정자증의 경우 FSH나 고환 크기의 상관관계없이 정자가 발견될 수도 있다.

ICSI에 적응증이 되는 폐쇄성 무정자증은 정관정관문합술이나 부고환정관문합술 등의 복원술이 실패한 경우, 선천성 혹은 후천성 부고환폐쇄, 정관폐쇄, 그리고 선천성 양측 정관형성 부전증(congenital bilateral absence of the vas deferens) 등이 있다. 이전의 정관절제술 기왕력이나 사정관 폐쇄와 같은 폐쇄성 무정자증은 ICSI 없이도 수술적으로 치료될 수 있다.

비폐쇄성 무정자증의 환자에서 정자의 발견은 부고환보다는 오히려 고환에 초점을 둔다. 정자는 TESE나 TESA를 통해 채취된다. 다만 정자 채취의 확률을 높이기 위해 다중적으로 여러 군데에서(multiple) 조직을 얻거나 많은 양의 고환 조직을 얻는다. 최근에는 앞서 소개한 바와 같이 현미경을 이용하여 고환 조직 내 세정관을 얻어 고환 손상의 가능성을 줄이고 정자 채취의 성공률을 높이고자 하는 노력을 하고 있다.

남성 불임 치료의 미래

최근 10여년 동안 남성불임의 진단과 치료에서 눈부신 임상적, 과학적 진보를 해왔다. 1992년 최초로 난자 세포질내 정자주입법(intracytoplasmic sperm injection)으로 하나의 정자를 난자에 주입시켜 임신에 성공한 이래, 정자의 질이 심하게 저하된 감정자증이나 기형정자증의 남성불임 환자에서 비교적 높은 임신성공률을 보여 불임 치료에 획기적인 장을 열었다. 곧이어 Schoysman 등이 고환의 정자를 이용하여 최초로 사람에서 임신에 성공하였고 심지어는 정자가 발견되지 않는 비폐쇄성 무정자증 환자에서 원형 정자세포와 선형 정자세포(elongated spermatid)로 정상아 출산에 성공하는 등 이러한 일련의 업적들은 놀랍게도 정자의 질에 관계없이 불임 치료가 가능한

듯 보였다. 그러나 더 많은 임상경험을 해본 결과 미세정자 주입법의 예후는 채취된 정자의 질에 좌우된다는 것이 알려졌고, 정자의 질은 고환의 병태생리적 소견과 밀접한 관계가 있어 남성 불임 치료의 성공률을 높이기 위해서는 이 장벽을 극복하는 것이 주요 과제로 등장하였다.

비폐쇄성 무정자증의 40%가 특발성 원인으로 분류되는데, Yq 염색체 AZF 유전자 결손은 비폐쇄성 무정자증의 가장 많은 특이적 원인으로 밝혀지고 있다(19). 유전자 이상 여부가 불임 치료 방향에 새로운 지표를 제공하게 되었지만 불임과 관련된 대부분의 유전자들이 불임기전에서 어떠한 역할은 하는지는 아직 규명되지 않아 유전자검사의 임상적 역할은 아직 확립되어 있지 않다. 이러한 해결되지 않은 과제들은 앞으로 불임 치료 분야에서 발전해야 할 방향을 제시하고 있다.

참 고 문 헌

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirterhem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992 ; 340 : 17 - 8
2. Spira. Epidemiology of human reproduction. Human Repro 1986 ; 1 : 111 - 5
3. MacLeod J. Semen quality in one thousand men of known fertility and eight hundred cases of infertile marriages. Fertil Steril 1951 ; 2 : 115
4. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. In : Walsh PC, retik Ab, Vanghan ED Jr, Wein AJ, editors. Campbell's Urology 8th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2002 : 1475 - 6
5. Lee PA. Fertility in cryptorchidism : does treatment make a difference? Endocrinol Metab Clin North Am 1993 ; 22 : 479 - 90
6. Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, Elveback LR. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 - 1974. Mayo Clin Proc 1977 ; 52 : 3 - 7
7. Kim ED, Lipshultz LI. Evaluation and imaging of the infertile male. Infert Reprod Med Clin North Am 1999 ; 10 : 377 - 409
8. Kim ED, Moty A, Seo JT. Male contraception and contraception. The Clinics Atlas of Office Procedures, Office Urology 2002 : 5 : 77 - 90
9. Thomas AJ Jr, Howards SS. Microsurgical treatment of male infertility. In : Lipshultz LI, Howard SS, editors. Infertility in the male 3rd ed. St Louis : Mosby, 1997 : 371 - 84
10. Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Result of 1,469 microsugical vasectomy reversal by the vasostomy study group. J Urol 1991 ; 145 : 505 - 11
11. Niederberger C, Ross LS. Microsugical epididymovasostomy : predictors of success. J Urol 1993 ; 149 : 1364 - 7
12. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis : an artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992 ; 148 : 1808 - 11
13. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. Fertil Steril 1993 ; 59 : 393 - 7
14. 이재석, 한거름, 박용석, 서주태. 불임남성에서 방향화효소 억제제의 치료 효과. 대한불임학회지 2003 ; 2 : 135 - 9
15. 박남철. 남성불임의 약물치료. In : 박광성, 문두건, 서주태 등, editors. 남성과학. 제1판. 서울 : 군자출판사, 2003 : 103 - 16
16. 서주태, 박용석, 김종현, 이유식, 전진현, 이호준 등. 비폐쇄성 무정자증의 치료. 대한불임학회지 1997 ; 24 : 95 - 9
17. 전진현, 서주태, 임천규, 송상진, 박용석, 김정욱 등. 고환조직 정자채취술(TESE)과 세포질내 정자주입술(ICSI)을 이용한 체외수정 및 배아이식술에서 성공적인 임신에 영향을 주는 요인. 대한비뇨기과학회지 2000 ; 41 : 275 - 80
18. 서주태. 정자 추출법. In: 박광성, 문두건, 서주태 등, editors. 남성과학. 제1판. 서울 : 군자출판사, 2003 : 137 - 46
19. Foresta C, Moro E, Ferli A. Y chromosome microdeletions and alteration of spermatogenesis. Endo Rev 2001 ; 22 : 226 - 39