

불임환자의 세척정자에 의한 자궁내 인공수정의 임상적 평가

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

이승헌 · 윤영욱 · 이보연 · 이병석 · 박기현 · 황동훈

Clinical Evaluation of Intrauterine Insemination with Washed Sperm in Infertile Patients

S.H. Lee, M.D., Y.W. Yoon, B.Y. Lee, M.D., B.S. Lee, M.D.,
K.H. Park, M.D. and D.H. Hwang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

= Abstract =

The success of intrauterine inseminations with washed human spermatozoa was evaluated in 92 patients. In according to indication of insemination, intrauterine inseminations of women with hostile cervical mucus yield a 35.3% and 12.8% with male factors and 27.3% with unexplained infertility. In ovulation induction group with variable agents including clomiphene, human menopausal gonadotropin (HMG) and GnRH analog, the pregnancy rate was 27.8% (22/79) and in natural cycle group, 15.4% (2/13). The fetal loss rate in insemination group was 12.5% (3/24). Multiple pregnancies were 7 cases and ovulation induction were performed in 6 cases among them. Intrauterine insemination with washed human spermatozoa therefore represents an effective and safe procedure selected infertile couples.

서 론

자궁내 인공수정은 불임환자의 치료로서 널리 이용되고 있는 방법으로서 주요적응증으로는 첫째, 비정상적인 정액, 둘째, 여성 생식기 내에서의 원활치 못한 정충의 이동, 셋째, 정액이 자궁경관에 도달하지 못하는 경우와 그밖에 면역학적 요인 등이 있다 (Confino et al., 1986). 시험관아기의 시술시 난자의 성숙도 및 정자의 능력을 유지하는데 배양액이 매우 중요한 역할을 하는 것에 관하여는 이미 잘 알려져 있는 사실이다 (Marrs et al., 1983). 따라서 배양액으로 정자세척후 운동성이 높은 정자만을 모아 자궁내 인공수정을 함으로서 수정능력을 향상시킬 수 있다.

불임의 원인이 자궁내 인공수정으로서 치료 가능한 단일 원인의 경우나 또는 그외의 다른 불임의 원인과 병합되어 있을 때, 그 치료의 효과를 높이기 위하여 여성측의 요인을 향상시

키는 방법을 도모하여 함께 사용할 수 있다 (Smith et al., 1981).

저자들은 불임환자의 치료로서 자궁내 인공수정의 성적을 살펴보았으며 적절한 자궁내 인공수정의 시기선택 또는 다른 불임의 원인을 고려하여 배란유도를 시행한 환자군과 배란유도를 시행하지 않은 환자군의 자궁내 인공수정의 성적을 비교하여 보았다.

연구대상 및 방법

1985년 1월부터 1990년 5월까지 불임을 주소로 세브란스병원 산부인과학교실을 방문하여 불임에 관한 기초검사후 적응증에 따라 자궁내 인공수정을 시행받았던 92예의 환자를 대상으로 하였다. 이들 여성의 연령분포는 23세에서 39세로 그 평균은 30세였으며, 이들의 불임기간은 12개월에서 204개월로서 평균 46개월이었다. 자궁내 인공수정을 시행받은 92예의 불임 원인을 살펴보면 자궁경부 요인이 34예, 무

정자증 및 감정자증 등의 남성요인이 47예 및 원인 미상의 불임이 11예 등이었다. 자궁경부 요인의 환자중 14예의 환자에서는 다른 불임의 원인을 함께 갖고 있는 환자로서 Hypothalamic hypogonadism이 11예, Polycystic ovarian disease가 3예이었다. 총 92예중 13예는 배란유도를 시행하지 않고 자연주기법을 이용하였고, 79예에서는 배란유도를 시행하였다. 배란유도 시 사용한 약제로는 clomiphen 35예, HMG 8예, GnRH 3예이었고, 이들을 병합하여 사용한 경우에는 clomiphen과 HMG를 사용한 경우 23예, HMG와 GnRH를 사용한 경우 10예였다. 정액의 처리는 정자를 받아 액화가 충분히 일어난 후 정액검사를 실시한 후 원심분리용 튜브에 넣고 정액의 약 1-3배의 배양액을 첨가하여 10분간 원심분리 하였다. 배양액은 56°C에서 30분간 불활성화시킨 제대혈청 7.5%가 함유된 Ham's F10을 사용하였다. 원심분리후 상층액을 버리고 펠렛에 원래 정액의 2배의 배양액을 넣고 다시 원심분리를 시행하였다. 상층액을 버린 펠렛에 약 0.5-1cc의 배양액을 넣어 swim up을 시행하였다. Swim up은 5% CO₂ 배양기에서 30분에서 90분간 시행하였다. 여성에서는 배란일을 예측하기 위하여 초음파로 난포 크기를 측정하였고 배란이 예측되는 시기나 배란 직후에 자궁내 인공수정을 실시하였다. 환자를 배쇄석위(dorsal lithotomy position)를 취하게 한 후 Tomcat catheter를 이용하여 자궁내 인공수정을 시행하였으며 시행시 자궁내 주입량은 0.3-0.5cc로 하였다. 총 92예의 인공수정 횟수는 169회로서 평균 1.8회 이었다.

연구 결과

1. 임신 성공율

총 92예의 환자중 24예에서 임신되어 임신 성공율은 26.1%이었고, 총 인공수정 횟수가

169회로서 자궁내 인공수정 1회당 성공율은 14.2%이었으며 임신 당 평균 인공수정 주기수는 2.1회이었다(표 2). 인공수정의 누적 임신 성공율은 각각 1회 10.9% (10/92), 2회 21.7% (20/92), 3회 25% (23/92), 4회 26.1% (24/92)이었다. 임신예중 대부분이 3회 이내의 인공수정에 의하였다.

2. 연령에 따른 임신성공율

연령을 26세 이하, 27-31세, 32-36세, 37세 이상으로 나누었을 때 각각의 임신성공율은 30% (3/10), 24.6% (14/57), 35% (7/20), 0% 이었다. 한편 임신시 까지의 평균 인공수정 주기수는 연령별로 26세 이하, 27-31세, 32-36세에서 각각 1.7, 1.8, 1.9주기이었다(표 3).

3. 적응증에 따른 성공율

적응증별 성공율을 살펴보면, 자궁경부 요인

Table 2. Pregnancy rate

Total cases	92
Pregnant cases	24
No./pregnancy (cycle)	2.1
Cumulative pregnancy rate (%)	
1st	10 (10.9)
2nd	20 (21.7)
3rd	23 (25.0)
4th	24 (26.1)

Table 3. Conception rate according to maternal age

Age (yrs)	Pregnant case/Total case	%
-26	3/10	30.0
27-31	14/57	24.6
32-36	7/20	35.0
37-	0/ 5	0.0

Table 1. Profile of patients

No. of patients	92 cases
Age distribution of patients	23-39 yrs (mean 30 yrs)
Duration of infertility	12-204 month (mean 46 month)
Indication of insemination	
Cervical factor	20
Male factor	47
Unexplained	11
Total no. of insemination	169 cycles (mean 1.8 cycles)

Table 4. Pregnancy rate according to indication

Indication	Pregnant case/Total case	%
Cervical factor	12/34	35.3
Male factor	6/47	12.8
Unexplained	3/11	27.3

Table 5. Ovulation induction and pregnancy rate

Ovulation induction	Pregnancy rate (%)
Not done	2/13 (15.4)
Done	22/79 (27.8)
with clomiphen	4/35 (11.4)
with HMG	5/ 8 (62.5)
with clomiphen+HMG	3/23 (13.0)
with GnRH analog	3/ 3 (100)
with HMG+GnRH analog	7/10 (70.0)

은 34예중 12예에서 임신이 성공하여 35.3%, 남성요인은 47예중 6예가 성공하여 12.8%, 원인미상의 경우는 11예중 3예에서 성공하여 27.3%의 성공율을 보였다 (표 4).

4. 배란유도와 임신성공률

배란유도 유무에 따른 임신성공율을 살펴보면, 배란유도를 시행치 않았던 13예중 2예에서 임신되어 15.4%의 성공율을 보였고, 배란유도를 시행한 79예중 22예에서 임신에 성공하여 27.8%의 성공율을 보였다. 또한 배란유도를 위해 사용한 약제에 따른 성공율을 비교하여 보면 clomiphen를 사용한 군에서는 11.4% (4/35), HMG (human menopausal gonadotropin)를 사용한 군에서는 62.5% (5/8), clomiphen과 HMG를 함께 사용한 군에서는 13.0% (3/23), GnRH analog를 사용한 군에서는 100% (3/3), HMG와 GnRH analog를 사용한 군에서는 70% (7/10)의 임신성공율을 보였다 (표 5).

5. 인공수정후의 임신 손실율

총 24예의 임신중 3예에서 자연유산 및 계류유산이 있어 임신 손실율은 12.5%이었고 기타 이상 임신은 없었다.

6. 인공수정과 다태아 출생

총 24예의 임신중 단일태아의 임신은 17예이었고, 다태아의 출생이 7예로서 이중 쌍태아

Table 6. Multiple gestations after intrauterine insemination

Gestations	Cases (%)
Single	17 (70.8)
Multiple	7 (29.2)
Twin	5 (20.8)
Triple	2 (4.2)
Quadriple	1 (4.2)

5예, 삼태아와 사태아가 각각 1예씩 있었다. 특히 이들 다태아 출생의 경우 6예에서 배란유도를 시행한 환자였다 (표 6).

고 찰

불임환자의 치료에 있어서 자궁내 인공수정의 유용성은 이미 여러 보고에 의하여 알려진 바이며 (Confino et al., 1986; Alexander et al., 1987; Kerin et al., 1984; Wiltbank et al., 1985), 이러한 자궁내 인공수정에 관한 연구의 발달은 현재 체외수정 및 수정란 자궁내 이식의 발달에 있어서도 그 역할이 인정되고 있다 (Marrs et al., 1983).

자궁내 인공수정의 발달과정을 살펴보면, 1975년 Chong과 Taymor는 세척하지 않은 0.5 cc의 정액을 Rubin캐놀라를 이용하여 자궁내에 직접 주입하였고, 1978년 White와 Glass는 16 gauge 카테터를 이용하였다. 한편 1979년 Glass와 Ericsson은 정자분리와 세척에 의한 방법을 도입하여 자궁내 인공수정을 시도하였다. 1984년 Kerin등은 현재 사용하는 자궁내 인공수정 방법으로서 29수정 주기 (insemination cycle)에서 8예의 임신성공을 경험하였고, Confino등¹⁾은 27예의 환자에서 환자당 평균 4 ± 2.2수정주기중 1예에서만 임신에 성공하였다고 보고하였다.

일반적으로 인공수정의 방법은 3가지로 나누어 자궁경부나 질내 주입법 (cervical vaginal depositon), 경부 cap요법 (cervical-cap technique) 및 자궁내 주입법 등이 있다 (Glezerman et al., 1982).

자궁내 인공수정은 감정자중 등 남성요인의 불임환자에 있어서 운동성이 높은 정자를 얻는 것 이외에 정장액의 세척과정을 통하여 정장액 성분중 자궁수축을 일으키는 프로스타글란딘, 면역세포 (immunocompetent cell), 항정자 항체 (antisperm antibody) 및 감염요소 (infectious

agents)등을 제거할 수 있다(Taylor et al., Swenson et al., 1980).

정자응집 항체(sperm agglutinating antibody)가 있는 경우 자궁내 인공수정에 의하여 남성의 경우 25%에서 임신에 성공하며 여성의 경우 40%에서 임신에 성공하였다는 보고(Confino et al., 1986)가 있는데 이는 자궁내 인공수정시 정장액의 세척과정을 통한 성과라고 할 수 있으며 이는 자궁내 인공수정이 면역성 불임의 경우에도 유용한 치료법임을 알 수 있는 보고이다. 또한 정상적인 정액의 경우 불량한 자궁경부 점액의 우회 목적으로 자궁내 인공수정을 실시하는 경우 임신성공률이 68%까지 이르고 있다¹⁾. 정자세정에 의한 자궁내 인공수정의 임신성공률은 Wiltbank등(1985)은 17%, Marrs등(1983)은 18%, Sher등(1984)은 37%의 성공율을 보고하였으며, 본 연구에서의 임신성공률은 전체적으로 26.1%이었으며 이를 적응증별로 살펴보면 감정자증 등의 남성요인의 경우 47예중 6예만이 성공하여 12.8%의 성공율을 보인 반면, 자궁경부 요인의 경우는 35.3%의 성공율을 보였다. 연구자에 따라서는 감정자증 등의 남성요인의 경우에는 자궁내 인공수정으로는 임신성적의 향상을 볼 수 없었으며(Confino et al., 1986), 자궁경부 요인의 불임이나 면역학적 요인의 불임환자의 치료시 적절한 치료법이 된다고 하였다.

자궁내 인공수정을 통하여 임신성공율을 높이며 감염 등의 합병증을 줄이기 위하여 개발된 정자 준비과정으로 glass wool filtration(Paulson et al., 1978), albumin gradient(Dmowski et al., 1982), Sephadex columns(Quinlivan et al., 1982), Ficoll columns(Kaneko et al., 1980), Percoll gradient(Kaneko et al., 1983) 및 swim up등이 있다. 본 연구자에서는 정자 준비과정으로서 정자세정 및 swim up방법을 사용하였다.

여성의 배란장애 유무에 따른 임신성공율을 보면 Smith등(1981)은 비배우자간 인공수정시 배란장애가 없는 경우 임신성공률이 높아 85.7%이며 배란장애가 있는 경우 62.6%로 다소 낮은 성공율을 보인다고 하였으나 본 연구의 결과 배란장애의 가능성이 없어 자연주기법을 사용한 군에서는 13예중 2예에서 임신되어 성공률이 15.4%인 반면 배란장애의 의심이 되거나 적절한 인공수정 시기의 결정을 위하여 배란유도를 시행한 군에서는 79예중 22예에서

성공하여 27.9%의 임신성공율을 보였다. 본 연구의 경우 배란유도군에서 오히려 성공률이 높은 이유는 이미 자궁경부를 우회한 정자의 경우 정자가 자궁강이나 난관에 머무는 시기가 자연적인 경우보다 짧기 때문에 정확한 배란시기를 이용하여 인공수정을 실시하는 것이 중요한데 자연주기법보다 배란유도군의 경우 여러 감시요건으로 인하여 배란시기에 더 접근하지 않았는가 하는 추측을 할 수 있었다. 한편 배란유도를 위해 사용된 약제에 따라서도 임신성공률에 차이가 있어 clomiphen사용군은 11.4%, HMG을 사용한 군에서는 62.5%, GnRH analog사용군에서는 3예 모두에서 임신되어 100%의 성공율을 보였다. 그러나 이러한 약제에 따른 임신성공률의 차이는 배란유도의 성공유무와 동반된 다른 불임요인을 함께 고려하여야만 정확히 평가될 수 있으리라 사료된다.

인공수정 후의 임신손실율은 17.4%(Smith et al., 1981)에서 19.4%(Behrman et al., 1975)로 알려져 있으며 본 연구에서는 12.5%로 나타났다. 기타 이상 임신은 발견되지 않았다.

인공수정 후 임신에 성공한 예중 다태아의 출생이 일반적인 임신의 경우보다 높아 24예중 7예로서 29.2%을 차지하였는데 이러한 다태아 출생의 경우 6예에서 배란유도 후 자궁내 인공수정을 한 경우임을 알 수 있어 다태아 출생의 원인이 인공 수정자체에 의한 것이라기보다 배란유도에 의한 과배란의 결과로 보는 것이 타당할 것이다. 쌍태아 임신의 배란유도시 사용한 약제로는 clomiphen 1예, clomiphen과 HMG 2예, HMG와 GnRH 1예이었고, 삼태아 1예는 HMG와 GnRH로 사태아 1예는 HMG로 배란유도하였다.

결 론

저자들은 1985년 1월부터 1990년 5월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 산부인과에서 자궁내 인공수정을 시행받았던 92예의 환자를 대상으로 성적을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대상환자의 연령분포는 23세에서 39세로 평균 30세이었으며 이들의 불임기간은 12개월에서 204개월로 평균 46개월이었다.

2. 불임의 원인은 자궁경부 요인이 20예, 무정자증 등 남성요인이 47예, 그외 면역학적 요인 등이 25예이었다.

3. 전체 임신성공율은 총 92예중 24예에서 임신되어 26.1%이었으며, 총 169회의 인공수정을 시행하여 수정주기당 임신성공율은 14.2%이었고, 연령에 따른 임신성공율은 26세 이하, 27-31세, 32-36세, 37세 이상의 군으로 나누었을 때 각각 30.0%, 24.6%, 35.0%, 0%이었으며 적응증별 임신성공율을 보면 자궁경부요인, 남성요인, 면역학적 요인 및 원인미상군에서 각각 35.3%, 12.8%, 27.3%이었다.

4. 배란유무에 따른 임신성공율을 비교하여 보면 배란유도를 시행하지 않은 군에서는 15.4%이었으며, 배란유도를 시행한 군에서는 27.8%의 성공율을 보였다.

5. 인공수정 후의 임신손실은 24예중 3예로서 12.5%이었고, 다태아의 출생은 7예로서, 이 들중 6예에서 배란유도를 시행한 환자이었다.

인 용 문 헌

Alexander NJ, AcKerman S : Therapeutic insemination. *Obstetrics Gynecology Clinic of North America*, 1987, 14, 906.

Behrman SJ, Kistner RW : Progress in infertility, Second Edition. Boston, Little, Brown and Co, 1975.

Chong AP, Taymor ML : Sixteen Year's experience with therapeutic donor insemination. *Fertil Steril*, 1975, 26, 791.

Confino E, Friberg J, Dudkiewicz AB, et al. : Intrauterine insemination with washed human spermatozoa. *Fertil Steril*, 1986, 46, 55.

Dmowski WP, Graynor L, Lawrence M, et al. : Artificial insemination homologous with oligospermic semen separated on albumin columns. *Fertil Steril*, 1982, 31, 58.

Garcia A, Sierra MF, Friberg J : Survival of bacteria after freezing of human semen in liquid nitrogen. *Fertil Steril*, 1981, 35, 549.

Glass RH, Ericsson RJ : Spontaneous cure of male infertility. *Fertil Steril*, 1979, 31, 305.

Glezerman M : Artificial homologous insemination in treatment of male infertility. In *Treatment of Male Infertility*, Edited by J Bain, WB Schill, L Schwarzenstein. Berlin, Springer-Verlag, 1982, p 295.

Kaneko S, Moriwaki C, Sato H, et al. : Development multiple exposure photography method

for analysis of sperm motility and preparation of washed sperm with Ficoll density. *Gradients JPN J Fertil Steril*, 1980, 25, 491.

Kaneko S, Moriwaki C, Sato H, et al. : Separation of human X and Y-bearing sperm using Percoll density gradient centrifugation. *Fertil Steril*, 1983, 40, 661.

Kerin JFP, Peek J, Warnes GM, et al. : Improved conception rate after insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet*, 1984, 1, 553.

Marrs RP, Vargyas JM, Saito H, et al. : Clinical application of techniques used in human in vitro fertilization research. *Am J Obstet Gynecol*, 1983, 146, 477.

Paulson JD, Polakoski KI : The removal of extraneous material from the ejaculate. *Int J Androl (Suppl)*, 1978, 1, 163.

Quinlivan WLG, Preciado K, Lorraine Long T, et al. : Separation off human X and Y spermatozoa by albumin gradients and sephadex chromatography. *Fertil Steril*, 1982, 37, 104.

Sher G, Knutzen VK, Stratton CJ, et al. : In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility : Phase 1. *Fertil Steril*, 1984, 41, 260.

Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ, Steinberger E : The influence of ovulatory dysfunction and timing of insemination on the success of artificial insemination donor with fresh or cryopreserved semen. *Fertil Steril*, 1981, 36, 496.

Swenson CE, Toth A, Toth C, et al. : Asymptomatic bacteriospermia in infertile men. *Andrologia*, 1980, 12, 7.

Taylor PI, Kelly RW : 19-OH E prostaglandin as the major prostaglandin of human semen. *Nature*, 250, 665.

White FM, Glass FH : Intrauterine insemination with husbands' Semen. *Obstet Gynecol*, 1978, 47, 119.

Wiltbank MC, Kosasa TS, Rogers BJ : Treatment of infertile patients by intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Andrologia*, 1985, 17, 22.