: 30 3 2003
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 30, No. 3, 2003, 9

폐쇄성 무정자증과 비폐쇄성 무정자증에서 체외수정시술 후의 임신 결과 비교

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과[1], 비뇨기과[2], 생식생물학 및 불임연구실[3]

박찬우[1] · 궁미경[1] · 양광문[1] · 김진영[1] · 유근재[1] · 서주태[2]
송상진[3] · 박용석[3] · 강인수[1] · 전진현[3]

Comparative Analysis of Pregnancy Outcomes after In Vitro Fertilization with Intracytoplasmic Sperm Injection (IVF-ICSI) between Obstructive and Non-obstructive Azoospermia

Chan Woo Park[1], Mi Kyoung Koong[1], Kwang Moon Yang[1], Jin Young Kim[1], Keun Jai Yoo[1], Ju Tae Seo[2], Sang Jin Song[3], Yong Seog Park[3], Inn Soo Kang[1], Jin Hyun Jun[3]

[1]Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, [2]Department of Urology, [3]Laboratory of Reproductive Biology and Infertility, Samsung Cheil Hospita and Women's Healthcare Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective: To compare the pregnancy outcomes after in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection (IVF-ICSI) between obstrucvtive and non-obstrucvtive azoospermia.

Methods: From January 1994 to December 2002, 524 patients with obstructive azoospermia (886 cycles) and 163 patients with non-obstructive azoospermia (277 cycles) were included in this study. Microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) or testicular sperm extraction (TESE) in obstructive azoospermia and TESE in non-obstructive azoospermia were perfomed to retrieve sperm, which was used for ICSI and then fertilized embryos were transferred. The results of ICSI - fertlization rate (FR), clinical pregnancy rate (CPR), clinical abortion rate (CAR) and delivery rate (DR) - were statistically analysed in obstructive versus non-obstructive azoospermia.

Results: There were no differences in the number of retrieved oocytes, injected oocytes for ICSI and oocyte maturation rate. FR was significantly higher in obstructive than non-obstructive azoospermia (71.7% vs. 61.1%, $p<0.001$). There was no difference in CPR per embryo transfer cycle. After pregnancy was established, however, CAR was significantly higher in non-obstructive than obstructive azoospermia (25.6% vs. 12.5%, $p=0.004$). DR per clinical pregnancy cycle was significantly higher in obstructive than non-obstructive azoospermia (78.0% vs. 64.4%, $p=0.012$). In the karyotype ananlysis of abortus, abnormal karyotypes were found in 75.0% (6/8) of obstructive and 55.6% (5/9) of non-obstructive azoospermia.

Conclusion: Our data show significantly higher FR in obstructive than non-obstructive azoospermia. Though there was no differrence in CPR, CAR was significantly higher in non-obstructive than

연 락 저 자: 박찬우, 우) 100-380 서울특별시 중구 묵정동 1-19, 성균관대학교 삼성제일병원 산부인과
Tel: (02) 2000-7177, Fax: (02) 2000-7793, e-mail: novak21c@yahoo.co.kr
주관책임자: 전진현, 우) 100-380 서울특별시 중구 묵정동 1-19, 삼성제일병원 생식생물학 및 불임연구실
Tel: (02) 2000-7590, Fax: (02) 2265-5621, e-mail: junjh55@hanmail.net

obstructive azoospermia. The abortion may be related to the abnormal karyotype of embryo, but further investigations are necessary to elucidate the cause of clinical abortion in azoospermia.

Key Words: Azoospermia, TESE, Fertilization rate, Clinical pregnancy rate, Clinical abortion rate

남성요인에 의한 불임은 전체 불임의 30~50%를 차지하고 있으나 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)의 도입으로 많은 남성인자에 의한 불임이 극복되어 임신이 가능하게 되었다. 더욱이 정자 공여 이외에는 특별한 방법이 없었던 무정자증 환자들도 수술적 고환조직내 정자채취술 (testicular sperm extraction, TESE)을 비롯한 미세수술적 부고환 정자흡입술 (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA), 경피적 부고환 정자흡입술 (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)의 도입으로 부고환이나 고환에서 정자채취 후 세포질내 정자주입술을 시행함으로써 임신이 가능하게 되었다.

무정자증은 크게 폐쇄성 무정자증과 비폐쇄성 무정자증으로 구분할 수 있으며, 고환에서의 정자생성은 정상이나 정액배출로의 협착이나 폐쇄로 인한 폐쇄성 무정자증 환자의 경우에는 정관-정관, 부고환-정관의 수술적 문합술이 우선이지만 심한 정관 협착으로 수술이 불가능하거나 수술 후 재협착된 경우, 선천성 정관형성부전증의 경우에는 부고환이나 고환에서 정자를 채취하여 세포질내 정자주입술을 시행하게 된다.

비폐쇄성 무정자증의 경우에는 정자생성 장애를 동반하므로 고환조직에서 정자를 채취하며, 고환조직에서 정자를 채취하더라도 매번 성숙한 정자를 회수할 수 있는 것은 아니며 성숙된 정자를 회수하지 못한 경우 미성숙 정자로 세포질내 정자주입술을 시행하기도 한다. 비폐쇄성 무정자증의 경우에는 폐쇄성 무정자증과 비교하여 볼 때 일부 연구자에 의해 수정률과 임신율에 있어 두 군간에 유의한 차이가 없는 것으로 보고되기도 하나[1,2] 다른 연구자들은 폐쇄성 무정자증 환자에서 더 높은 수정률과 임신율을 보고하여[3,4] 일치된 결과를 보이고 있지 않은 실정이다.

무정자증과 희소정자증의 불임 남성에서 1.7~8.6%의 염색체 이상이 보고되었으며,[5,6] 염색체 검사상 정상이라도 정자 수준에서의 염색체 이상이 존재할 수 있으며 정자생성 장애를 동반한 비폐쇄성 무정자증 환자의 경우에는 그 빈도가 증가하는 것으로 보고되었다.[7] 더욱이 세포질내 정자주입술에서는 정상적인 수정과정이 생략되고 양질의 정자가 선택되는 과정 없이 수정됨으로써 태어난 신생아에서 염색체 이상의 빈도가 증가한다는 보고가 있어[8~11] 비폐쇄성 무정자증 환자의 세포질내 정자주입술에서 염색체 이상으로 인한 임신율의 저하 및 유산율의 증가가 예측된다.

이에 저자들은 무정자증 환자에서 폐쇄성 무정자증과 비폐쇄성 무정자증 환자간 임상적 임신율 (clinical pregnancy rate, CPR) 및 임상적 유산율 (clinical abortion rate, CAR)을 비교 분석하여, 정자생성 장애를 동반한 비폐쇄성 무정자증 환자에서 유의한 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 1월부터 2002년 12월 까지 삼성제일병원 불임클리닉을 방문한 남성불임 환자에서 무정자증으로 수술적 고환조직내 정자채취술 (TESE) 또는 미세수술적 부고환 정자흡인술 (MESA)로 정자 회수 후 세포질내 정자주입술을 시행한 환자의 체외수정 및 배아이식 주기를 대상으로 하였다. 폐쇄성 무정자증 환자 (524명, 886주기)는 사정관 절제술 후 실시한 사정관 문합술 실패 환자, 선천성 정관결손증 환자, 부고환염 환자를 포함하였고 비폐쇄성 무정자증 환자 (163명, 277주기)는 hypospermatogenesis, Sertoli cell only (SCO) syndrome, maturation arrest 등이었다. 불임 남성의 염색체 검사상 47,XXY로 클라인펠터증후군으로 진단된 경우는 본 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 남성불임 진단

일정한 양식에 따라 환자의 병력과 함께 비뇨생식

기 뿐만 아니라 전신에 대하여 철저한 이학검사를 시행하였다. 정액검사, GnRH검사를 포함한 호르몬 검사, 항정자항체 검출을 위한 immunobead test, 고환조직검사, 정관조형술을 시행하였으며 기저 호르몬검사는 난포자극호르몬, 황체화호르몬, 테스토스테론, 프로락틴을 측정하여 결과에 따라 폐쇄성과 비폐쇄성 무정자증으로 분류하였다.

2) 과배란유도 및 난자의 준비

Gonadotorpin releasing hormone-agonist (GnRH-a)의 장기투여법 (long protocol)과 단기투여법 (short protocol)을 이용하여 과배란유도를 시행하였으며 hCG 주사 후 36시간에 질식초음파를 이용하여 난자를 채취하였다. 채취한 난자는 0.1% hyaluronidase를 처리하여 난구세포를 분리하였으며 세포질내 정자주입술을 시행하기 직전에 난자의 성숙 정도를 도립현미경하에 판정하여 제1극체가 방출된 제2감수분열 중기 (metaphase II)의 난자만을 세포질내 정자주입술에 이용하였다.

3) 미세수술적 부고환 정자흡입술

난자채취 당일 또는 하루전에 경막외마취나 국소마취하에 음낭을 절개한 후 초막 (tunica vaginalis)을 절개하여 부고환을 노출시켰다. 현미경하에서 부고환 장막에 구멍을 내어 부고환의 단일관을 열어, 미부에서 두부쪽으로 올라가면서 24G medicut needle이 부착된 1 ml 주사기로 흡입하여 정자의 유, 무를 관찰하고 만일 정자가 없거나 운동성이 없을 때는 근위부로 올라가서 시행하였다. 대부분의 경우에 있어서 정자는 두부 부고환 부위에서 얻을 수 있었으며, 두부 부고환까지 막힌 경우에는 수출관 (vasa effrentia)에서 정자를 흡입하였다.

4) 고환조직 정자채취술

미세수술적 부고환 정자흡입술을 시행하였을 때 정자를 채취할 수 없는 경우나 부고환에서 정자를 채취할 수 없다고 진단된 경우에는 국소마취하에서 약 1 cm 정도로 음낭 및 초막을 절개한 뒤 백막 (tunica albuginea)을 0.5 cm 정도 절개하여 약간의 고환조직을 추출하였다.

5) 부고환 및 고환 정자의 준비

부고환에서 채취한 정자는 정자의 상태에 따라 mini-Percoll gradient (50~70~100%)방법과 swim-up 방법을 이용하여 운동성 정자 (motile sperm)를 회수하였으며, 3% bovine serum albumin (BSA)배양액으로 세척한 후 세포질내 정자주입술에 사용하였다. 고환에서 추출한 고환조직을 0.4% bovine serum albumin (BSA)이 첨가된 Ham's F-10 배양액이 담겨진 배양접시 (Petri dish)로 옮겨 배양액으로 1~2회 세척한 후 해부현미경하에 조심스럽게 정세관을 미세겸자 (microforcep)로 짜내거나 (squeezing) 혹은 가위질하여 얻은 추출물로부터 고환 정자의 존재여부를 확인하였다.

6) 세포질내 정자주입술

미세조작은 도립현미경 (Diaphot 300, Nikon, Japan)에 장착된 1쌍의 미세조작기 (NT-88, Narishige, japan)를 사용하였다. 준비된 정자의 운동성이 좋은 경우에는 8% polyvinylpyrrolidine (PVP)용액에 넣어 운동성을 감소시키고 injection pipette으로 운동성 정자 (motile sperm)의 체부 (midpiece)에 물리적인 힘을 가하여 비운동화 (immobilization)시킨 후 난자에 주입하였으며, 운동성이 좋지 않은 경우에는 1차적으로 0.4% BSA HEPES-buffered T6 medium drop 내에서 운동성 정자를 회수한 후 PVP용액에서 비운동화시켰다. 준비된 성숙난자는 holding pipette으로 제 1 극체가 12시 또는 6시 방향에 위치하도록 고정하였으며, 준비된 정자를 3시 방향으로 주입하였다. 정자주입 시 여분의 배양액이 난자세포질내에 들어가지 않도록 주의하였으며, 수정 여부는 난자세포질내 정자주입술 시행 후 16~20시간에 확인하였다.

7) 배아이식 및 임신 확인

배아이식은 난자채취 후 2~3일에 시행하였으며 난자채취 12일 후 혈청내 β-hCG가 5 mIU/ml 이상인 경우를 임신 (pregnacy)으로 판정하였고, 임신낭 (gestatinal sac)이 확인된 경우를 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 정의하였다. 임상적 임신이 확인된 후 20주 이전에 임신이 종결된 경우를 임상적 유산 (clinical abortion)으로 간주하였으며, 조기분만 (preterm delivery)은 37주 (37+0 wk) 이전의 분만, 만삭분만 (term delivery)은 37~42주 (37+1~ 42+0 wk) 사이에 분만된 경우, 지연분만 (postterm delivery)은 42주 (42+1 wk) 이후에 분만한 경우로 정의하였다.

8) 분석 및 통계방법

통계적인 분석은 Student's t-test와 chi-square test를 이용하였으며, $p<0.05$인 경우 통계적 유의성이

Table 1. Characteristics of patients with obstructive and non-obstructive azoospermia

	Obstructive	Non-obstructive	p-value
No. of patients	524	163	
No. of cycles	886	277	
Male patient age (yr)	38.3±6.8	35.5±4.3	<0.001
Female partner age (yr)	32.9±4.4	32.2±4.1	0.008
Basal FSH (mIU/ml)	7.4±3.0	6.6±2.4	NS
Basal LH (mIU/ml)	3.0±1.8	2.8±1.5	NS
No. of MESA cycles (%)	186 (21.0%)	0	
No. of fresh TESE cycles (%)	441 (49.8%)	226 (81.6%)	
No. of frozen-thawed TESE cycles (%)	259 (29.2%)	51 (18.4%)	

Values: mean ± SD, NS: not significant

있는 것으로 판정하였다.

결 과

무정자증으로 인하여 수술적 방법으로 정자를 회수하여 세포질내 정자주입술 및 배아이식을 시행한 1,163주기에서 폐쇄성 무정자증군 (524명, 886주기)과 비폐쇄성 무정자증군 (163명, 277주기) 간 특성을 비교하면 환자 및 환자 배우자의 나이는 폐쇄성 무정자증 환자군에서 유의하게 높았지만, 난소반응(ovarian reserve)을 예측할 수 있는 기저 난포자극호르몬과 황체화호르몬의 혈중 농도는 두 군간 차이는 없었다 (Table 1).

폐쇄성 무정자증 환자에서 세포질내 정자주입술을 위한 정자채취시 1994년에서 1998년 사이에는 일차적으로 미세수술적 부고환 정자흡입술 (MESA)을 시행하여 186주기는 부고환에서 정자를 채취하였다. 1999년 이후에는 수술적 고환조직내 정자채취술(TESE)을 시행하여 고환조직에서 정자를 채취하였으며, 441주기는 신선 고환조직에서 259주기는 동결보존한 고환조직에서 정자를 회수하였다. 비폐쇄성 무정자증 환자는 277주기 모두 수술적 고환조직내 정자채취술로 고환조직에서 정자를 채취하였으며, 이중 51주기에서는 동결보존한 고환조직을 사용하였다.

과배란유도 후 채취된 난자 수와 세포질내 정자주입술을 시행한 제2감수분열 중기의 성숙난자의 수는 두 군간 차이가 없었으며 난자 성숙율은 각각 평균 82.8%와 82.9%로 두 군간 차이가 없었다. 세포질내 정자주입술 후 수정된 배아의 수는 폐쇄성 무정자증 환자군에서 유의하게 많았으며 (p=0.01), 수정율도 각각 평균 71.7%와 61.1%로 폐쇄성 무정자증 환자군에서 높았으며 유의한 차이를 보였다 (p<0.001). 이식된 배아의 수는 폐쇄성 무정자증군에서 평균 4.3개, 비폐쇄성 무정자증군에서 평균 3.8개로 유의한 차이가 있었으며 (p<0.001), 이는 비폐쇄성 무정자증군에서 폐쇄성 무정자증군에 비해 수정율이 유의하게 낮아 수정된 배아가 적어 이식한 배아의 수도 감소한 것으로 사료된다 (Table 2).

혈청 β-hCG 검사상 5 mIU/ml 이상으로 hCG 양성을 보인 경우는 폐쇄성 무정자증군에서 38.3%, 비폐쇄성 무정자증군에서 37.5%로 두 군간 차이가 없었으며, 초음파 검사상 임신낭을 확인한 임상적 임신율 (CPR)도 각각 31.8%와 32.5%로 두 군간에 차이가 없었다 (Table 3).

배아이식당 유산율은 비폐쇄성 무정자증 환자군의 23주기에서 유산이 되어 배아이식 주기당 8.3%의 유산율을 나타내어 폐쇄성 무정자증군의 3.9%에 비해 유의하게 높은 유산율을 보였다 (p=0.006). 임신에 성공한 주기를 대상으로한 임상적 유산율도 비폐쇄성 무정자증군에서 25.6%로 폐쇄성 무정자증군의 12.5%에 비해 유의하게 높았다 (p=0.004). 분만율은 임신을 확인한 후 연고지 관계로 전원하여 추적 관찰이 안된 30주기 (폐쇄성 무정자증군 23주

Table 2. Outcomes of ICSI cycles in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia

	Obstructive	Non-obstructive	p-value
No. of retrieved oocytes	13.5±8.0	14.3±8.1	NS
No. of injected oocytes (MII)	10.9±6.5	11.6±6.5	NS
Oocyte maturation rate (%)	82.8±14.4	82.9±16.1	NS
No. of 2PN embryos	7.6±5.1	6.8±4.8	0.01
Fertilization rate (%)	71.7±22.1	61.1±26.2	<0.001
No. of transferred embryos	4.3±1.9	3.8±1.5	<0.001
Pregnancy (+hCG)/embryo transfers	339/886 (38.3%)	104/277 (37.5%)	NS

Values: mean ± SD, NS: not significant

Table 3. Pegnancy outcomes of ICSI cycles in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia

		Obstructive	Non-obstructive	p-value
Pregnancy (+hCG) cycles		339	104	
Biochemical pregnancy cycle		58	14	
Clinical abortion cycle		35	23	
Ectopic pregnancy cycle		1	2	
	preterm	51	4	
Delivered cycle	preterm	171	54	
	postterm	0	0	
Clinical pregnancies per embryo transfers		281/886 (31.7%)	90/277 (32.5%)	NS
Clinical bortions	per embryo transfers	35/886 (3.9%)	23/277 (8.3%)	0.006
	per clinical pregnancy	35/281 (12.5%)	23/ 90 (25.6%)	0.004
Deliveries	per embryo transfers	222/863 (25.7%)	58/270 (21.5%)	NS
	per clinical pregnancy	222/281 (79.0%)	58/ 90 (64.4%)	0.012

NS: not significant

기, 비폐쇄성 무정자증군 7주기)를 제외하고 각각 25.7%와 21.5%의 배아이식당 분만율을 보여 폐쇄성 무정자증에 비해 비폐쇄성 무정자증 환자군에서 낮은 분만율을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 임신에 성공한 주기를 대상으로한 임신주기당 분만율은 폐쇄성 무정자증에서 79.0%, 비폐쇄성 무정자에서 64.4%로 유의한 차이를 보였다 (p=0.012) (Table 3).

유산의 원인을 알아보기 위해 시행한 염색체 검사는 폐쇄성 무정자증군의 8주기, 비폐쇄성 무정자증군의 9주기에서 시행되었으며 각각 6주기와 5주기에서 비정상의 염색체 결과를 보였다. 폐쇄성 무정자증군에서는 모두 상염색체 이상이었으며 비폐쇄성 무정자증 군에서는 성염색체 이상을 동반한 경우가 있었으나 염색체 검사를 시행한 주기가 적어 통계적으로 두 군간의 차이를 분석하지는 못 하였다 (Table 4).

고 찰

1993년 이후 세포질내 정자주입술의 도입은 남성 불임 치료에 큰 전환점이 되었으며,[12] 수술적 정자

Table 4. Chromosome abnormalities in abortus after ICSI in azoospermic patients

Obstructive	Non-obstructive
47,XX, +13	mos68,XX[23]/69,XX,+mar[18]
47,XY, inv(9)(p11q13),+21	45,X,t(5p;10q)/46,XX,der(5)t(5p;10q)
47,XY,+21[33]/48,XY,+21,+22[16]	47,XX,+3
69,XXX	46,X,+21
47,XX,+13	45,X
47,XX,+22	

채취술과 병용하여 무정자증 환자들에게 성공적인 임신의 기회를 제공하고 있다.

남성불임의 원인 중 무정자증은 폐쇄성과 비폐쇄성 무정자증으로 나눠질 수 있다. 고환에서의 정자생성은 정상이나 정액배출로의 협착이나 폐쇄로 인한 폐쇄성 무정자증 환자는 일차적으로 수술적 문합술을 시행하고 수술 후 재협착이 발생한 경우나 심한 협착으로 수술이 불가능한 경우에는 미세수술적 부고환 정자흡입술 (MESA), 경피적 부고환 정자흡입술 (PESA)로 부고환에서 정자를 채취하여 세포질내 정자주입술을 시행한다. 본원에서는 1994년에서 1998년 사이에는 폐쇄성 무정자증 환자에서 세포질내 정자주입술을 위한 정자를 채취시 일차적으로 미세수술적 부고환 정자흡입술을 시행하였다. 미세수술적 부고환 정자흡입술 (MESA)은 침습적이고 시술자가 미세수술에 익숙하여야 하며 반복해서 여러 번 시행할 수 없는 단점이 있는 반면, 수술적 고환조직내 정자채취술 (TESE)은 시술이 간편하고 용이하며 시술 후 바로 정상적인 생활이 가능하여 1999년 이후 본원에서는 고환조직에서 정자를 채취하여 세포질내 정자주입술을 시행하였다. 저자들은 폐쇄성 무정자증 환자에서 부고환에서 정자를 채취한 군과 고환조직에서 정자를 채취한 군간 수정률 및 임신율의 차이가 없음을 보고한 바 있으며,[13] 따라서 본 연구에서는 세포질내 정자주입술을 위한 정자를 채취시 미세수술적 부고환 정자흡입술을 시행한 주기와 수술적 고환조직내 정자채취술을 시행한 주기 모두를 포함하였다.

비폐쇄성 무정자증 환자에서는 정자생성 장애를 동반하여 고환에서 정자를 채취하여야 하며 환자들 중 일부에서는 적극적으로 고환조직내 정자채취술을 시행함에도 불구하고 정자가 회수되지 않는 경우가 있어 난자채취일에 고환조직내 정자채취술을 시행할 경우 정자를 회수하지 못하여 주기를 취소해야 하는 위험이 있다. 따라서 저자들은 고환 생검을 실시하여 정자의 존재유무를 미리 확인하였다. 그러나 고환 생검에서 성숙된 정자가 발견되었다 하더라도 세포질내 정자주입술 당시 고환조직내 정자채취술에서 정자가 발견되지 않은 경우도 있으며, Vanderzwalmen 등은 폐쇄성 무정자증 환자의 2.6%, 비폐쇄성 무정자증 환자의 22.1%에서 발견되지 않았다고 보고하였다.[14]

Sertoli cell only syndrome이나 maturation arrest의 경우에도 정상적인 정자를 생성하는 부위가 일부 존재할 수 있으므로 다중적 고환조직내 정자채취술 (multiple TESE)을 시행하여 정자를 채취하였으며, 서 등은 비폐성 무정자증 환자의 52.8%에서 정자채취에 성공하여 hypospermatogenesis의 경우 89.2%, maturation arrest의 경우 62.5%, Sertoli cell only syndrome에서 16.3%의 정자채취율을 보고한 바 있다.[15] 다중적 고환조직내 정자채취술 후 잉여의 고환조직은 냉동보관한 후 다음 주기에 융해하여 정자를 회수하여 세포질내 정자주입술를 시행하여 임신에 성공하고 있으며, 신선 고환조직에서 정자를 회수하여 시행한 세포질내 정자주입술과 유사한 임신 결과를 보고하여[16] 저자들은 동결보존한 고환조직을 이용한 주기를 연구에 포함하였다.

불임 남성의 나이와 여자 배우자의 나이가 폐쇄성 무정자증 환자에서 유의하게 높았으나 불임 남성에서 나이 보다는 불임기간이 중요한 것으로 알려져

있으며, 기간이 길면 길수록 수정율이 감소하는 것으로 알려있다.[17] 여자의 나이는 두 군간 통계학적 유의한 차이를 보였지만 평균 32~33세로 기저 호르몬수치 및 과배란유도 후 채취된 난자 수가 두 군간 차이가 없어 난소 반응 (ovarian reserve)은 차이가 없는 것으로 사료된다.

채취된 난자 가운데 세포질내 정자주입술을 시행한 제2감수분열 중기의 성숙난자의 수는 두 군간 차이가 없었으며, 유사한 난자 성숙율을 보였으나 세포질내 정자주입술 후의 수정율은 비폐쇄성 무정자증 환자군에서 유의하게 낮았다. 이는 비폐쇄성 무정자증 환자에서 정자생성 장애를 동반하여 고환조직에서 회수한 정자가 운동성이 없거나 형태가 비정상적인 경우가 있으며, 성숙된 정자를 회수하지 못한 경우에는 원형 정자세포 (round spermatid)나 정모세포 (spermatocyte)로 세포질내 정자주입술을 시행하여 수정율이 감소한데 기인한 것으로 보인다. Mansour 등과 Fahmy 등은 폐쇄성 무정자증에 비해 비폐쇄성 무정자증 환자에서 낮은 수정율과 임신율을 보고한 반면,[18,19] Palermo 등과 Kanhraman 등은 비폐쇄성 무정자증 환자에서 수정율은 낮았지만 임신율에는 차이가 없다고 보고하였다.[16,20] 따라서 수정을 비롯한 세포질내 정자주입술 이후의 과정은 불임 남성의 정자상태의 영향을 받을 수 있으며 정자생성 장애가 심할수록 수정율 및 수정 이후의 배아 난할율과 착상율에도 영향을 미칠 것으로 보인다.

Kahraman 등 (1996)은 비폐쇄성 무정자증 환자와 폐쇄성 무정자증 환자에서 각각 33.9%와 65.3%에 이르는 수정율을 보고하였으며,[20] Fahmy 등 (1997)도 각각 41.2%와 57.9%의 수정율을 보고한 바 있다.[19] 본 연구에서는 각각 평균 61.1%와 71.7%의 수정율을 보여 앞선 저자들의 보고에 비해 높은 편으로 2002년까지 시행된 주기를 포함하여 시기적으로 정자채취, 난자세포질내 정자주입술시 숙련된 기술과 난자세포질내 정자주입시 양질의 정자를 선별할 수 있는 경험과 지식을 축적하였기 때문으로 보인다.

배아이식 주기당 혈청 hCG 검사에서 >5 IU/ml의 hCG 양성율과 초음파 검사상 임신낭을 확인한 임상적 임신율 (CPR)은 두 군간 차이가 없었으나 임상적 유산율 (CAR)은 비폐쇄성 무정자증군에서 유의하게 높았다. Ghazzawi 등은 폐쇄성 무정자증군에 비해 비폐쇄성 무정자증군에서 낮은 배아이식당 임신율 (28% vs. 21%)을 보고하였으나 통계적 유의성은 없었으며 유의하게 높은 임신주기당 유산율 (20% vs. 50%)을 보고하여[21] 저자들의 보고와 일치하였다. 이는 비폐쇄성 무정자증 환자에서 수정능 있는 정자를 회수하지 못하여 미성숙 정자를 사용한 경우 세포질내 정자주입술 후 수정된 배아의 발달 능력 (developmental competence)이 저하되어 임신이 되더라도 높은 유산율을 나타낸 것으로 보인다. Palermo 등은 비폐쇄성 무정자증군과 폐쇄성 무정자증군 간 유산율에 차이가 없다고 보고하여[16] 저자들의 결과와 차이를 보였으나 53명과 255명을 대상으로 한 연구로 대상군이 많아지면 다른 결과가 나올 수 있으리라 생각된다. 최근 Vernaeve 등은 비폐쇄성 무정자증군에서 폐쇄성 무정자증군에 비해 유의하게 낮은 착상율 (8.6% vs. 12.5%)과 배아이식당 임상적 임신율 (17.9% vs. 26.7%)을 보고하였으며, 착상율을 높이기 위해 착상전 배아에서의 염색체 이상 검사의 필요성을 제시하였다.[22]

정자의 생성은 많은 요인에 의해 조절되어 남성불임의 원인을 분석하기는 매우 어려운 실정이나 현재까지 염색체 이상과 Y 염색체 미세결손을 포함한 유전이상에 의한 정자생성 이상이 잘 알려져 있다. 불임 남성에서 전체 염색체 이상의 빈도는 평균 5.1%로 이 가운데 성염색체 이상이 3.8%, 상염색체 이상이 1.3% 차지하는 것으로 알려져 있으며,[5] 정자수가 감소할수록 염색체 이상 빈도가 증가하여 무정자증 환자의 경우 7.9~23.3%에 이르는 염색체 이상이 보고되고 있으며 이 가운데 성염색체 이상이 1.9~22.1%, 상염색체 이상이 0.6~3.7% 차지하는 것으로 보고되었다.[6] 따라서 무정자증 환자 가운데 정자생성 장애를 동반한 비폐쇄성 무정자증의 경우에는 세포질내 정자주입술시 유전적 결함이 전달되어 임신이 되더라도 분만에까지 이르지 못하고 유산되는 경우가 증가한 것으로 보인다.

또한 불임 남성에서 말초 혈액의 염색체 검사상 정상이더라도 정자 수준에서 염색체 이상을 나타내는 경우가 있으며, Silber 등은 세포질내 정자주입술 후 수정된 배아에서 배아이식 전 FISH를 이용한 염색체 검사를 시행하여 비폐쇄성 무정자증군에서

높은 빈도의 모자이시즘을 보고하였다.[23]

임상적 임신에서 유산된 태아에서 염색체 검사를 시행하여 각각 폐쇄성 무정자증군과 비폐쇄성 무정자증군의 75.0% (6/8주기)와 55.6% (5/9주기)에서 염색체 이상이 관찰되었다. 폐쇄성 무정자증군에서는 이수성 상염색체의 빈도가 높았으며 비폐쇄성 무정자증군에서는 모자이시즘과 성염색체 이상을 동반한 경우가 있었지만 두 군간의 차이를 분석하기에는 염색체 검사를 시행한 주기가 적었으며, 추후 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

결론적으로 비폐쇄성 무정자증군에서 폐쇄성 무정자증군에 비해 임상적 유산율 (CAR)이 유의하게 높게 나타났으며, 특히 비폐쇄성 무정자증 환자에서 반복적으로 유산을 경험한 경우에는 배아이식 전 염색체 이상 유무를 확인함으로서 유산율을 감소시킬 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tounaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm injectioin. Fertil Steril 1994; 62: 639-41.
2. Silber S, Van Steirteghem A, Liu J, Nagy Z, Tounaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Hum Reprod 1995; 10: 148-52.
3. Kahraman S, Ozgur S, Alatas C, Aksoy S, Balaban B, Evrenkaya T, et al. High implantation and prgnancy rates with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azospermia. Hum Reprod 1996; 11: 673-6.
4. Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour GI, Aboulghar MA. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azospermia. Hum Reprod 1997; 12: 1974-9.
5. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetid stydies in male infertility: a review. Hum Reprod 1991; 6: 245-50.
6. Candley AC. Infertility and recurrent abortion. In Enery AE, Rinoin DL.(eds.) Principles and Practice of Medical Genetics. Churchill Livingstrone, p313.
7. Martin RH, Greene C, Rademaker AW, Ko E, Chernos J. Analysis of aneuploidy in spermatozoa from testicular biopsies from men with non-obstructive azoospermia. J Androl 2003; 24: 100-3.
8. Bonduelle M, Camus M, De Vos A, Staessen C, Tournaye H, van Assche E, et al. Seven years of intracytoplamic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. Hum Reprod 1999; 14: 243-64.
9. In't Veld P, Brandenburg H, Verhoeff A, Dhont M, Los F. Sex chromosome abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. Lancet 1995; 346: 773.
10. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, et al. A Danish national cohort of 730 infants born afrer intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. Hum Reprod 1999; 14: 2143-8.
11. Hoegerman S, Pang MG, Kearms W. Sex chromosome abnormalities afer inatrcytoplasmic sperm injection. Lancet 1995; 346: 1095.
12. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340: 17-8.
13. 손일표, 이유식, 서주태, 전진현, 박용석, 이호준, 강인수, 전종영. 부고환 정자 및 고환 정자를 이용한 세포질내 정자주입술. 대한산부회지 1996; 39: 1325-30.
14. Vanderzwalmen P, Zech H, Birkenfeld A, Yemini M, Bertin G, Lejeune B. Intracytoplasmic injection of spermatids retrieved from testicular tissue: influence of testicular pathology, type of selcted spermatids and oocyte activation. Hum Reprod 1997; 12: 1203-13.
15. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. Int J Androl 2001; 24: 306-10.
16. Palermo G, Schlegel P, Hariprashad J, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N. Fertilization and pregn-

ancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. Hum Reprod 1999; 14: 741-8.
17. De Croo I, Van der Elst J, Comhaire F. Influence of time after vasectomy on the outcome of ICSI with testicular spermatozoa. Hum Reprd 1999; 14 (Abstract Bk 1): 34-5.
18. Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour GI, Aboulghar MA. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1997; 12: 1974-9.
19. Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Kamal A, Tawab NA, et al. Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididyaml and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. Int J Androl 1997; 20: 37-44.
20. Kahraman S, Ozgur S, Alatas C, Aksoy S, Balaban B, Evrenkaya T, et al. High implantation and prgnancy rates with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azospermia. Hum Reprod 1996; 11: 673-6.
21. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, Camus M, Goosen A, Silber S, et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. Hum Reprod 1996; 11: 127-132.
21. Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injetion. Hum Reprod 1998; 13: 348-52.
22. Vernaeve V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with non-obstructive azoospermia than in mem with obstructive azoospermia. Fertil Steril 2003; 79: 529-33.
23. Silber S, Escudero T, Lenahan K, Abdelhadi I, Kilani Z, Munne S. Chromosoaml abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction. Fertil Steril 2003; 79: 30-8.