

자궁내막증을 가진 불임 여성에서 보조생식술의 역할

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

최 영 민

I. 서 론

자궁내막증과 불임의 연관성에 대해서는 오래 전부터 알려져 있지만 그 명확한 인과관계에 대해서는 아직도 불분명한 점이 많다. 자궁내막증이 심하여 (moderate to severe) 난관과 난소의 해부학적 관계에 손상을 유발한 경우에는 불임의 원인으로서 의심의 여지가 없으나, 논란의 대상이 되는 것은 해부학적 손상을 동반하지 않은 경증 (mild)의 자궁내막증이다.

그러므로 불임인 자궁내막증 환자에 있어서 적절한 치료 방법이 무엇인가에 대하여는 학자마다 의견을 달리할 수 있으나, 일차적으로는 관찰요법, 내과적 요법, 수술적 요법 등의 고식적인 치료방법이 적용되며, 이에 실패한 경우 과배란유도후 자궁강내 인공수정 (controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination)을 비롯한 보조생식술을 적용하는 것이 일반적인 원칙이다. 그러나 환자의 나이, 자궁내막증 병변의 정도, 불임 기간, 다른 불임인자의 동반 여부를 고려하여 환자에 따른 개별화된 (individualized) 접근이 필요하다.

본 원고에서는 불임인 자궁내막증 환자에 있어서 전반적 치료 전략 및 적용되는 보조생식술의 방법 및 그 적용시기, 임상성적, 방법에 대하여 정리하고자 한다. 그리고 보조생식술이란 좁은 의미에서는 과배란유도후 자궁강내 인공수정을 포함하지 않으나 여기에서는 넓은 의미로서 이를 포함하여 기술하고자 한다.

II. 불임인 자궁내막증 환자에 있어서 치료 전략

학자마다 의견을 달리할 수 있으나 여기에서는 여러 문헌과 저자의 경험을 토대로 저자의 의견을 기술하고자 한다.

1. 경증인 자궁내막증

난관의 해부학적 손상이 없는 경증인 자궁내막증 환자의 경우 관찰요법 또는 자궁내막증 병변의 소작술 등의 수술적 치료를 적용할 수 있다. 가능한 진단과 동시에 자궁내막증 병변을 소작 및 제거하는 것이 추천된다.

이후 일정 기간이 지난 후에도 임신이 되지 않는 경우 과배란유도후 자궁강내 인공수정술 등의 보조생식술을 적용하여야 한다. 그러나 환자의 나이가 많거나 불임 기간이 긴 경우 보조생식술을 조기에 도입하는 것을 고려하여야 한다.

저자의 경우 진단 및 수술적 처치병변 소작술후 1년 이후에도 임신이 되지 않는 경우 과배란유도후 자궁강내 인공수정술을 권고하고 있으며 3회의 시술 이후에도 임신이 되지 않는 경우

체외수정시술을 권고하고 있다. 단, 환자의 나이가 35세 이상이거나 불임 기간이 4년 이상인 경우 가능한 조기에 과배란유도 및 자궁강내 인공수정술을 시행할 것을 권고하고 있다.

특히 강조할 점은 경증인 자궁내막증 환자에 있어서 다른 불임인자가 존재하는가 여부를 철저히 조사해야 한다는 것이다.

2. 중증인 자궁내막증

난관의 해부학적 손상이 동반된 중증인 자궁내막증 환자의 경우 수술적 치료요법이 중요하다. 수술적 요법에 의하여 난관 및 난소의 해부학적 복원을 최대한 이루어야 하며, 자궁내막증 병변을 최대한 제거하여야 한다.

수술적 치료 전후에 환자에 따라 내과적 요법을 병행할 수도 있다. 이후 일정 기간이 지난 후에도 임신이 되지 않는 경우 체외수정시술을 고려하여야 한다.

저자의 경우 수술적 치료후 1년 이후에도 임신이 되지 않는 경우 체외수정시술을 권고하고 있다. 단 난관의 상태 및 환자의 연령과 불임 기간을 고려하여 체외수정시술 시기를 일찍 고려할 수 있다.

III. 과배란유도후 자궁강내 인공수정술 (controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination: COH/UI)

COH/UI는 난관의 손상이 없는 경한 자궁내막증 환자에서 적용할 수 있는 좋은 치료법이다.

COH/UI는 자궁내막증과 연관된 불임 환자에서 monthly fecundity rate (MFR)를 증가시킨다고 알려져 있는데 (Dodson and Haney, 1991), Fedele 등 (1992)은 전향적 무작위 대조군 연구를 통하여 경한 자궁내막증 환자에서 COH/UI가 관찰요법보다 MFR은 증가시키나 6개월 누적 임신율은 향상시키지 않는다고 하였다. 그리고 최근 Tummon 등 (1997)은 경한 자궁내막증 환자를 대상으로한 무작위 대조군 연구에서 생존아 출생율이 COH/UI군에서는 11%, 대조군에서는 2%라고 보고하였다.

IV. 체외수정시술 (in vitro fertilization and embryo transfer: IVF)

1. 자궁내막증을 가진 불임 여성에서 IVF 시술의 결과

1) 채취 난자수

Yovich 등 (1988)은 심한 자궁내막증 환자의 경우 난관인자에 비하여 채취 난자수가 감소한다고 보고하였으나 이는 복강경에 의한 시술 예들을 대상으로 하였으므로 질식 난자 채취법을 사용하는 현재에는 해당한다고 할 수 없다. 그리고 GnRH agonist를 이용한 과배란유도법에 의하여 채취 난자수가 증가하게 되었는데, Oehninger 등 (1989)은 자궁내막증 1, 2기에서는 채취 난자수가 GnRH agonist 사용 유무에 따른 유의한 차이가 없으나, 자궁내막증 3, 4기에서는 GnRH agonist 사용에 의하여 채취 난자수가 유의하게 증가하는 하나 1, 2기에 비하여는 채취 난자수가 감소한다고 보고하였다. 그러나 Simon 등 (1994)은 자궁내막증 중증 여부에 따라 채취 난자수의 유의한 차이는 없었다고 보고하였다.

2) 수정율

초기의 보고에서는 난관요인이나 원인불명의 불임 여성에 비하여 자궁내막증을 가진 불임 여성에서 수정율이 감소한다고 하였으나 (Wardle et al., 1985) 이후의 많은 환자를 대상으로 한 대형 연구에서 수정율은 차이가 없는 것으로 나타났다 (Matson and Yovich, 1986; Geber et al., 1995). 그러나 Pal 등 (1998)은 중증 자궁내막증인 경우 경증보다 수정율이 유의하게 감소하였다고 보고하였다.

3) 착상율

착상율에 있어서는 아직까지 이견이 있어 감소한다는 보고와 더불어 차이가 없다는 보고도 있는 실정이다. Arici 등 (1996)은 35명의 자궁내막증 환자들에서 시행된 89주기 분석에서 착상율이 3.9%로서 원인불명 불임의 7.2% 및 난관인자 불임의 8.1%와 비교시 유의하게 낮았다고 보고하였다. 그러나 Tanbo 등 (1995)은 경증 (stage I and II) 자궁내막증과 난관인자 사이에 착상율 차이는 없었다고 보고하였으나, 분할율이 낮았다고 보고하였다. 반면 Simon 등 (1994)은 난자공여주기에서 자궁내막증 환자의 난자를 공여받은 경우 대조군보다 착상율이 낮았다고 보고하였다. 또한 Sung 등 (1997) 난자공여주기에서 수혜자의 자궁내막증 여부는 착상율 및 임신율에 영향을 주지 않았다고 보고하였다. 이들 두 연구는 자궁내막증 환자에서 착상율의 저하는 자궁내막인자 보다는 난자 또는 배아의 질적 저하에 의한 가능성을 제시하는 소견이다.

4) 임신율

Geber 등 (1995)은 자궁내막증 환자 142명의 182주기를 분석한 보고에서, 자궁내막증 (40%)의 경우 배아이식당 임신율이 남성불임 (39%), 원인불명의 불임 (48%), 또는 난관요인 (45%)에 비하여 차이가 없었으며, 유산율의 증가도 없었다.

초기의 보고들에서는 경증 (minimal/mild) 자궁내막증에 비하여 중증(severe) 자궁내막증에서 임신율이 유의하게 감소한다고 하였으나, 최근의 많은 환자들을 대상으로 한 연구들에서는 병기 I/II와 III/IV의 비교시 차이가 없는 것으로 나타났다 (Dmowski et al., 1995; Olivennes et al., 1995; Pal et al., 1998). 그러나 Azem 등 (1999)은 stage III/IV 환자 58명을 대상으로 한 보고에서 수정율 및 임신율이 난관요인에 비하여 현저히 감소한다고 하였다 (40% vs. 70%, 10.6% vs. 22.4%).

5) 서울대학교병원의 경험

본 교실에서 자궁내막증 환자 130명 187주기를 분석한 바, 자궁내막증 환자에서 IVF 시행시

Table 1. Comparison of IVF outcomes in patients with endometriosis or tubal factor

	Endometriosis (n=130)	Tubal factor (n=308)
Age (years)	33.1±3.8	32.4±4.5
Basal serum FSH (mIU/ml)	17.7±6.6	17.1±6.6
Oocytes collected	8.7±5.9	11.2±7.2
Fertilization rate	50%	52%
Embryos transferred	4.0±2.2	4.4±2.2
Pregnancy rate/cycle	24.6%	22.2%
Implantation rate	9.1%	7.1%

채취 난자수는 8.7개로서 난관인자의 11.2개에 비하여 유의하게 낮은 수였으며, 자궁내막증 병기 별로는 자궁내막증 3기 (7.6개) 및 4기 (7.9개)에서 1기 (8.9개) 및 2기 (10.7개)보다 유의하게 낮았다. 그러나 전체로 볼 때, 자궁내막증과 난관인자 사이에 수정율 및 임신율과 착상율은 차이가 없는 것으로 나타났다 (문 등, 1995) (Table 1). 그러나 stage IV 환자에서 임신율 (16.0%, 8/50)과 착상율 (5.6%)이 현저히 감소하였다 (문 등, 1995).

2. 자궁내막증에서 과배란유도법

자궁내막증 환자에서의 IVF에 대한 초기의 보고들은 임신율이 전반적으로 낮았으나 최근 보고들에서는 자궁내막증이 없는 환자들과 비슷한 임신율을 보여주고 있다. 이러한 이유중 하나는 과배란유도법에 GnRH agonist의 도입으로 사료된다.

Chedid 등 (1995)은 145명의 174주기의 후향적 분석에서, GnRH agonist를 3주 또는 3개월 사용한 군들과 사용하지 않은 군들의 임신율을 조사하였는데, GnRH agonist를 사용한 군에서 사용기간과는 무관하게 임신율이 유의하게 높다고 보고하였다.

또한 몇몇 보고들은 IVF 시술전 장기간의 GnRH agonist 투여가 임신율을 향상시키는 것으로 보고하고 있다 (Table 2). 그러나 이에 대하여는 앞으로 좀더 많은 연구에 의하여 입증되어야 할 것이다.

Table 2. Several studies on IVF outcomes with long-term use of GnRH agonist in patients with endometriosis

Author	Inclusion	Regimen	n	PR
Dicker et al. (1992)	Severe	ultralong protocol (6 months)	35	33.3%
		gonadotropin only	32	5.3%
Nakamura et al. (1992)	All stages	ultralong protocol (at least 60 days)	21	67%
		long protocol	11	27%
Marcus et al. (1994)	Stage III/IV	ultralong protocol (2~7 months)	15	42.8%
		short protocol	69	12.7%

n: number of patients included, PR: pregnancy rate

3. 자궁내막종과 IVF

자궁내막종의 존재가 IVF 시술 성적을 떨어뜨리는 것은 아니나 감염의 기회는 증가시킨다. 간혹 난자채취후 난소농양 (ovarian abscess)의 발생도 보고되고 있는데, 최근 예방적 항생제 투여에도 불구하고 골반농양의 위험은 높다는 보고가 있다 (Younis et al., 1997). 이같은 결과들로 미루어 자궁내막종은 난자채취시 가능하면 흡인하지 않는 것이 좋겠다. 만일 불가피하게 천자할 수밖에 없는 경우에는 반드시 시술도중과 시술후에 예방적 항생제를 투여하여야 한다. 그러나 감염의 위험도는 증가하므로 만일 감염의 sign이 있다면 반드시 입원후 치료하여야 할 것이다.

IV. 기타 보조생식술

대부분의 자궁내막증 환자는 최소한 일측 난관이 존재하므로 GIFT나 ZIFT 등의 시술이 가능하다. GIFT 시술시 비교적 높은 임신율을 보고한 경우가 몇몇 있으나 아직까지 시술 방법 간의 비교 연구는 없다.

V. 결 론

자궁내막증을 가진 불임 환자에서 보조생식술은 효과적인 치료법이나 내과적 또는 수술적 치료후 1년 내지 1년반 동안 임신에 이르지 않았을 경우에만 시술하는 것이 일반적이다. 이때 보조생식술의 적용시기는 환자의 연령, 불임 기간, 다른 불임 요인의 동반 여부 등을 고려하여 환자에 따라 개별화 되어야 한다. 수술후 임신에 이르지 않았을 경우 재수술보다는 IVF가 추천되며, IVF후 임신율은 다른 불임 요인을 가진 환자와 비슷하나, 심한 자궁내막증의 경우 임신율이 다소 저하될 수 있다. 과배란유도시에는 반드시 GnRH agonist의 장기 투여가 추천되며, 자궁내막증의 존재가 IVF 시술 성적을 떨어뜨리는 것은 아니나 감염의 기회는 증가시키므로 가능한 난자채취시 자궁내막증은 천자하지 않는 것이 좋겠다.

참 고 문 헌

- 문신용, 이경순, 노재숙, 서창석, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 이진용, 장윤석. 자궁내막증 과 동반된 불임 환자의 보조생식술을 이용한 치료. 대한불임학회잡지 1995; 22: 211-20.
- Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-7.
- Azem F, Lessing JB, Geva E, Shahar A, Lerner-Geva L, Yovel I, Amit A. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 1107-9.
- Chedid S, Camus M, Smitz J, Van Steirteghem AC, Devroey P. Comparison among different ovarian stimulation regimens for assisted procreation procedures in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10: 2406-11.
- Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 597-600.
- Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, Friberg J, Papierniak C, el-Roeiy A. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995; 63: 555-62.
- Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457-67.

- Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58: 28-31.
- Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston RM. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10: 1507-11.
- Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 812-7.
- Matson PL, Yovich JL. The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 432-4.
- Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inagaki S, Shibata H, Narita O, Suganuma N, Tomoda Y. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 113-7.
- Oehninger S, Brzyski RG, Muasher SJ, Acosta AA, Jones GS. In-vitro fertilization and embryo transfer in patients with endometriosis: impact of a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1989; 4: 541-4.
- Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis--the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 392-8.
- Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 27-31.
- Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-9.
- Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 152-6.
- Tanbo T, Omland A, Dale PO, Abyholm T. In vitro fertilization/embryo transfer in unexplained infertility and minimal peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 539-43.
- Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8-12.
- Wardle PG, Mitchell JD, McLaughlin EA, Ray BD, McDermott A, Hull MG. Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilisation in vitro compared with tubal and unexplained infertility. *Lancet* 1985; 2: 236-9.
- Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 343-6.
- Yovich JL, Matson PL, Richardson PA, Hilliard C. Hormonal profiles and embryo quality in women with severe endometriosis treated by in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1988; 50: 308-13.