

Treatment of Male Infertility by Micro-Assisted Fertilization

차병원 여성의학연구소/포천중문 의과대학

엄 기 봉

최근 이십여년간 불임치료를 위한 Assisted Reproductive Technologies (ART)에 있어서의 괄목할만한 발전에도 불구하고 불임의 원인 중 약 40~50%를 차지하는 남성요인에 의한 불임의 경우에 있어서는 과히 그렇지 못한 실정이다. 즉 미약한 Male factor 를 보이는 경우에는 IUI (Intra-uterine Insemination), GIFT (Gamete Intra-Fallopian Transfer) 또는 IVF (In Vitro Fertilization)나 ZIFT (Zygote Intra-Fallopian Transfer) 등의 개발로 비교적 적은 수의 정자만으로도 성공적인 임신을 이루고 있는 반면 특히 심한 male factor의 경우나 다발성 요인에 의한 경우 실제로 체외에서 조차도 수정을 성공적으로 시키지 못하고 있는 형편이다. 다행히 최근에 들어 현미경적 미세수정 (micromanipulation)의 보급으로 극심한 male factor의 경우에도 좋은 성적을 거두고 있으므로 본 항에서는 남성불임의 검사법 및 남성불임으로 판명된 경우의 처치 방법 등을 미세수정과 관련시켜보고자 한다.

남성요인의 원인적 분류

남성요인을 야기하는 원인은 고환을 기준으로 고환 자체의 질환에 의한 경우, 고환 전의 호르몬 체계의 이상에 의한 경우 및 고환 후의 구조적, 환경적 요인에 의한 경우와 마지막으로 면역학적 요인으로 대별할 수 있다.

ART를 위한 불임남성의 평가

다른 어느 질환들과 마찬가지로 남성과학적 평가에 있어서도 환자의 과거력, 가족력 및 밀한 이학적 검사가 기본 정액검사 등의 직접적인 불임의 검사에 비하여 선행되어야 하는데

Table 1. Four etiologic male factor categories

-
1. Pretesticular: hypothalamic or pituitary disorders, other endocrinopathies
 2. Posttesticular: vasectomy, congenital absence of the vas and other obstructive problems, sexual dysfunction secondary to spinal cord injury, or retrograde ejaculation
 3. Testicular: dysfunctional spermatogenesis
 - a. Primary testicular: genetic disease (Klinefelter) or nongenetic abnormal development (cryptorchidism, Sertoli-cell-only syndrome)
 - b. Secondary: varicocele, environment, toxics, radiation, infectious process, idiopathic
 4. Immunologic
-

는 다를 바가 없다. 특히 과거력상 외음부의 수술력이나 또는 외상을 받은지의 유무가 매우 중요하며 국소적 또는 전신적인 감염에 특히 유의하여야 한다. 또한 정자형성에 영향을 주거나 성적 기능에 장애를 줄 수 있는 특이한 약제를 상용했었는지의 여부는 문진상 가장 중요한 문제가 아닐 수 없다.

기본 정액검사

남성불임이라는 것은 남자파트너의 원인으로 인하여 수정, 임신 및 출산에 이르는 과정이 어렵다는 이야기이고 성기능 장애로 인하여 부부관계가 어려운 것을 제외하면 대부분 정액(자)의 생산이나 정자의 수정능력이 이상인 경우가 대부분이다. 따라서 남성불임을 평가하고 임신의 가능성을 찾기 위한 가장 좋은 검사방법은 역시 기본 정액검사이다. 특히 WHO에서 규정한 정액상의 기준은 거의 모든 기관에서 정상 정액상의 기준으로 받아들여지고 있다. 그러나 이 수치는 정상적인 부부관계를 통하여 1년내에 임신가능한 정액상을 정리한 것으로 정상적인 수정의 경우에는 매우 유용한 자료이나 체외 수정에 있어 정자행태의 지표로 삼기에는 다소 부적합하다. 실제로 여러 연구자들이 발표한 체외수정 (IVF)에서의 수정가능한 정자상의 가역치를 살펴보면 매우 다양한 주장임을 알 수 있다.

따라서 ART 분야에 있어서는 각 변수가 갖는 특이성을 면밀히 분석하여야 할 필요가 있다. 기본 정액검사의 결과는 크게 검사의 결과가 정상으로 보이는 경우와 비정상적으로 보이는 경우의 두가지 경우로 크게 나뉘 볼 수 있다.

1) 기본적인 정액검사결과 정상적으로 판명된 경우

기본적인 정액검사결과가 세계보건기구의 기준 (총정자수 4000만/ml, 운동성 50% 이상)을 만족시킬 정도가 되면 일단 부부관계, 자궁내 인공수정 (IUI) 혹은 시험관아기의 시술이 모두 가능하다. 이 경우 환자의 연령, 자궁의 상태, 기왕의 임신이나 분만의 경력 등을 종합하여 처치방법을 결정할 수 있다.

그러나 진전된 과정에 들어가기에 앞서서 혹은 진행중이라도 정자형태, 정자막의 기능, 정자핵, 정자침체 등의 이상, 손상 여부를 검사하는 특수검사를 실시하는 것이 좋다. 종종 정상적으로 보이는 경우에도 정자의 형태나 기능적인 문제로 인하여 실제로 수정을 시켜보면 수정이 전혀 안 일어나는 경우도 있을 수 있기 때문이다. 그런 경우에는 여러번의 인공수정이나 부부관계가 임신을 유도하는데 도움이 안되므로 빨리 다른 처치방법으로 넘어가는데 좋을 것 같다.

필자의 경험으로는 상기 여러 가지의 검사 중 정자의 형태검사를 필수종목으로 하도록 권하고 싶다. 아래의 도표에 제시되었듯이 고배율로 관찰된 정자의 형태는 체외수정시 수정율과 아주 높은 상관관계를 갖기 때문이다. 즉, 정상정자가 4% 이하가 나올 경우에는 미세수정을 필수적으로 시행하도록 권하고 싶고, 5~14%의 정상정자인 경우에는 경우에 따라 미세수정을 권하고 시험관아기는 필수로 시행하며, 15% 이상의 정상정자가 관찰되는 경우에는 정자수와 운동성의 수준에 따라서 부부관계 혹은 인공수정을 먼저 시도하는 것이 좋다고 사료된다.

Table 2. Correlation of sperm morphology (Kruger's strict criteria) and fertilization rate in conventional IVF and ICSI

Morphology (%)	Fertilization rate (%)	
	IVF	ICSI
0~4	3/54 (5.6) ^a	27/42 (64.3) ^c
5~14	40/93 (43.0) ^b	49/70 (70.0) ^d

^{a,b} P < 0.0001, ^{a,c} P < 0.00001, ^{b,d} P < 0.001, ^{c,d} Not significant (엄 등, 1998, 대한산부학회지)

2) 기본적인 정액검사결과 정액상이 떨어지는 경우

정액상이 많이 떨어지면 통상적인 부부관계로 임신을 유도하기보다는 다른 ART 방법에 해서 임신을 유도하게 된다. 즉, 우선적으로 인공수정을 시도할 수도 있으나 시간을 절약하기 위해서는 시험관아기를 바로 시작할 수 있다. 상기에 설명이 되어 있듯이 정액상이 떨어지는 경우에는 체외수정을 시도할 수 있는데, 1 항과 마찬가지로 형태의 검사를 실시하여 통상적인 체외수정을 시도할 것인지, 아니면 미세수정을 할 것인지를 또한 결정해야 한다.

남성불임의 극복방안 : 미세수정

수정을 유도하기 위한 미세수정은 여러 가지로 나뉘어진다. 투명대 부분절개법이나 위란강내 정자주입법은 이전에 사용되던 방법이다. 현재는 정자직접주입법 (ICSI)을 사용하는 것이 일반화 되었다. 본 장에서는 과거의 방법들을 간단하게 살펴보고 ICSI에 대해서 자세히 논하고자 한다.

투명대 부분절개법 [Partial zona dissection (PZD)]

난자의 투명대는 정자가 침입하는데 중요한 장벽으로, 정자의 수가 적거나 운동성이 떨어지는 경우 투명대를 침입하는 능력이 떨어지므로 투명대 일부를 절개하여 정자의 침입을 용이하게 도와줄 수 있다.(Gordon and Talansky, 1986). 이와 같은 방법을 PZD 또는 zona opening, zona cutting이라 부르고 glass needle이나 metal microblade를 이용한다. PZD는 male factor나 전에 IVF에서 수정에 실패한 환자, spermatozoa auto-antibody를 가진 환자의 경우 이용한다. 1988년에 PZD에 의한 시험관 아기의 성공이 Cohen 등에 의해 처음으로 보고되었고, 그 후에도 많은 성공 사례가 보고되었다. PZD는 수정을 위해 운동성이 있는 정자가 일정수준 이상 있어야 하며 심한 male factor인 경우 이용될 수 없으며 다정자 침입의 문제와 난자의 발달율의 감소가 보고되었다 (Malter and Cohen 1989a, 1989b). 그러나 acid Tyrode's 용액을 이용한 zona drilling 방법보다 다정자 침입의 빈도는 낮다 (Gordon et al., 1988; Malter and Cohen, 1989). 또한 비정상적인 embryo의 hatching 과정이 embryo transfer 후에 보고되었다 (Talansky and Gordon, 1988; Malter and Cohen, 1989c).

투명대천공법 [Zona drilling (ZD)]

Zona drilling 방법은 acidic Tyrode' 액, acid PBS 용액 (pH 2-3)이나 효소들 (trypsin, pronase chymotrypsin)이 주입된 미세피펫을 이용하여 투명대의 일부를 제거하는 과정으로 PZD 보다 투명대 절개부분이 넓으므로 다정자 침입의 확률이 매우 높다 (Gordon, 1988). 또한 acid solution의 사용으로 난자가 영향을 받아 체세포 분열의 정지가 일어날 수 있으며 (Ng, 1989) human의 미수정란의 이용시 발달을 방해할 수 있다 (Malter and Cohen, 1989). Acid tyrode's 용액을 이용한 ZD 방법이 mice에서 처음으로 시도되었고 (Gordon and Talansky, 1986), Human에서 수정에 실패한 환자의 난자에 chymotrypsin을 이용하여 이 과정을 시도한 결과 수정이 되었다 (Gordon et al, 1990). Capacitated, acrosome reacted sperm이 이용되고 immotile sperm은 이용될 수 없다.

위란강내 정자주입법 [Sub-zona insertion (SZI)]

이 방법은 oolemma와 zona 사이의 위란강내에 정자를 주입하는 과정으로 (Laws-king, 1987; Yang et al., 1988) cytoplasmic injection 과정보다 난자에 미치는 영향이 적으므로 생존율이 높다. 난자에 5~12개의 sperm을 injection 할 때가 2~4개의 sperm을 injection 할 때보다 수정율이 2배 정도 높다. SZI에 의한 시험관 아기의 성공이 처음으로 보고되었고 (Ng et al., 1988), 그 후에도 이 방법을 시행하여 임신이 되었다 (Ng et al.; Fishel 1990). 이 방법은 심한 immotile sperm에 이용할 수 있고 capacitated, acrosome reacted sperm을 이용한다. 수정율이 상기 두 방법보다는 높으나 (~30%) 수정된 난자 중 약 30%가 다정자 침입된 경우가 많아서 실제 임상적용시에는 제한된 사용이 되었었다.

정자직접주입법 (ICSI : Intracytoplasmic Sperm Injection)

1978년에 세계 최초의 시험관아기인 R. Brown양이 영국에서 태어난 이래 보조생식술 (Assisted Reproductive Technologies)은 비약적 발전을 거듭해 왔다. 이 중 정자직접주입법이 보조생식술을 가장 진보시킨 기술 중의 하나라고 꼽을 수 있다.

ICSI가 개발됨으로써 정자의 동결을 정액 상이 아주 나쁜 사람에게까지 보다 폭넓게 적용하는 것이 가능해졌고, 또한 그동안 동결후 생존성이나 수정율이 극히 나빠서 적용이 어렵던 난자의 동결보존도 ICSI라는 방법을 통하여 동결음해한 난자를 수정시키는 것이 가능하게 되었고, 또한 정자가 생산되더라도 그 수나 운동성이 자연적인 부부관계나 체외수정 (IVF)에 의해서는 수정을 기대하기 어려울 정도로 정액상이 나쁜 사람 혹은 정소상체나 정소조직에서 정자를 채취할 수 밖에 없는 경우 등 과거에는 수정 및 임신을 거의 기대하기 어려웠던 경우에도 이제는 자연스럽게 임신을 유도할 수 있게 되었다.

본 항에서는 이러한 ICSI 및 그와 관련된 남성, 여성의 처치법의 발달상황 및 국내의 ART를 시술하는 많은 센터의 ICSI와 관련된 임상결과를 비교분석하여 ICSI에 대한 폭넓은 이해를 구하는 쪽으로 기술하고자 한다.

1) ICSI의 도입, 발달

정자를 난자 내로 주입시켜서 수정을 유도하려는 시도는 여러 종에서 상당히 오래 전부터 시도되어 왔다. 기록으로는 1914년에 Lillie가 starfish를 대상으로 연구하였으나 불완전한 결과만을 얻었는데 당시에는 현재와 같은 모터구동방식이 아닌 나사를 돌리는 타입의 성능이 많이

뒤떨어진 미세조작기를 사용하였기 때문에 장비에서 오는 어려움도 있었을 것으로 예상된다.

ICSI 여러 연구자들에 의해서 계속된 연구가 있었고, 1962년에 Hiramoto가 Sea Urchin을 대상으로 성공적인 정자주입을 한 기록을 찾아볼 수가 있다. 그러나 비약적인 미세조작의 발달은 최근 20년 정도 이내에 이루어 졌다고 볼 수 있는데, 이것은 일본 Narishige사에 의해서 1983년에 개발된 hydraulic 모델이 큰 역할을 하였다고 보여진다. 유압을 이용한 정밀한 기기는 과거에 비해서 난자의 손상을 최소화 할 수 있게 하였으며, 이러한 미세조작기의 진보와 더불어서 토끼와 소에 있어서는 정자주입에 의해서 1988년과 1991년에 각각 새끼가 태어나게 되었다. 한편 사람에게 있어서는 1988년에 정자의 주입에 의해서 최초로 수정 및 발달이 확인되었고 이어서 1992년에 세계 최초의 정자주입에 의한 아기가 탄생되었다.

2) ICSI : 적용대상 및 방법

ICSI의 적용대상

ICSI는 이전의 체외수정에 전적으로 실패하거나 5~10% 정도의 아주 낮은 수정율을 보였던 경우, 운동성 있는 정자의 수가 500,000/ml 이하인 경우, 기형정자가 많아서 정상정자가 4% 이하일 경우, 항정자 항체가 높게 발견되는 경우 등, 수정이 잘 안될 것으로 예견되는 경우에 적용하며, 미성숙난자를 체외에서 장기간 배양한 경우 혹은 유전자 진단을 위해서 수정란을 대상으로 실시하는 착상전유전자진단 (preimplantation genetic diagnosis)을 시행하는 경우에도 수정을 시키는 방법으로 ICSI를 사용할 수 있다.

난자의 준비

통상적인 방법인 GnRH-a와 FSH 혹은 GnRH-a와 hMG, FSH를 병행해서 사용하는 방법으로 다배란을 유도한 뒤 채취된 난자는 hyaluronidase를 사용하여 cumulus-, corona cell을 제거하게 된다. 최근에는 hyaluronidase가 상용화되어 액체상태로 공급이 되고 있으며, 과거에 통례로 사용되던 농도인 300 IU/ml의 농도가 점차로 낮아져서 80 IU/ml 정도로 사용하는 것이 일반화 되고 있다. 난자는 난자의 크기보다는 좀더 큰 ~150 μm 정도의 크기로 만들어진 유리 피펫이나 상판으로 팔고있는 피펫을 사용하여 난자외부의 세포들을 벗기면 된다. 이때 너무 강하게 피펫으로 난자를 다루면 난자가 죽거나 미세조직에 손상이 될 수 있으므로 조심스럽게 다루어야 한다.

정자의 준비

정자는 인공수정 (IUI)이나 체외수정 (IVF)을 실시할 때 정자를 준비하는 방법에 준해서 실시한다. Two step washing-swim up 방법이나 밀도가 있는 물질을 통한 다단계 중층원심분리법을 사용한 정자의 처리법이 일반적으로 사용된다.

ICSI 시술 시에 필요한 장비 및 기구

ICSI 시술 시에는 미세조작기 (Micromanipulator)가 장착된 현미경을 중심으로 몇 가지 주변 기기로 이루어진다. 기기의 역할과 특성은 다음과 같이 요약할 수 있다.

(1) 현미경 : 역도립현미경 (Inverted Microscope)으로서 Nikon diaphot 300 (Japan)이나 Leica (Germany) 등이 권장할만하다. 입체상을 강조하기 위하여 Normalski 나 Hoffman 타입의 콘덴서가 사용되는 것이 일반적이다.

(2) 미세조작기 (Micromanipulator) : 실제 미세조작을 실시하는 부분의 기기로 상당한 정밀도를 요구한다. 최근에 모든 동작이 조그만 모터로 작동되는 Nikon Narishige Nt-88 system 등이 정밀도와 소음 등의 면에서 우수하다.

(3) Micro-puller : 유리피펫을 열을 가하여 원하는 굵기로 잡아 뽑는 기계로 역시 정밀성이 요구된다. David Kopf (USA)나 Sutter (USA) 등이 ICSI에 적합한 피펫제작에 유리하다.

(4) Micro-grinder : Micro-puller에 의해 가늘게 뽑혀진 피펫의 선단을 원하는 각도와 크기로 가는 기계

(5) Micro-forge : 피펫제작의 최종단계로, grinder로 선단을 간 다음 끝부분에 날카로운 spike를 달거나, 일정 각도로 휘거나하는 등의 미세가공 작업을 하는 기기

(6) Micro-pipette : ICSI시 직접 난자 세포질과 접촉하게되는 유리피펫으로, ICSI에 적합한 경도와 인장특성 등을 가져야 한다.

(7) Micro-injector : 정자를 흡입하거나 내보내는 역할을 하는 injector는 충분히 정자의 유동을 막는 정밀성이 요구된다.

3) 수정 (Fertilization)의 측면에서본 투명대 부분절개법 (SZI), 위란강내 정자주입법 (SZI)과 비교한 ICSI의 특성

수정 (fertilization)의 과정은 여러 단계로 나누어 볼 수 있으며, 투명대 부분절개법 (PZD)의 경우에는 투명대의 일부를 절개하여 정자의 위란강으로의 침입을 도와줄 뿐, 자연적인 수정의 과정이 단계적으로 모두 필요하다고 볼 수 있으며 따라서 그 효율은 상당히 낮으며 적용범위도 제한될 수 밖에 없다. 투명대 부분절개법보다 진전된 technique인 위란강내 정자주입법 (SZI)은 정자가 투명대를 이미 통과한 상태이므로 정자의 투명대의 부착 및 투명대 통과 과정은 극복할 수 있으나 수정의 과정에서 가장 중요한 과정중의 하나라고 할 수 있는 oocyte의 plasma membrane과의 fusion은 sperm 자체의 자발적인 fusion에 의해서만이 수정이 가능하다. 따라서 sperm의 capacitation과 acrosome reaction이 필수적으로 유기되어야 하고 수정율은 낮으며 (15~30%), 또한 수정을 유도하기 위하여 여러 마리의 정자를 위란강내로 주입함으로써 다정자 침입도 수정된 oocyte 중에서 20~30%의 빈도로 일어나고 있어서 남성불임의 극복을 위해서는 많은 보완점을 남기고 있다. 그러나 ICSI는 수정의 단계에서 난자세포막의 융합까지의 과정인 소위 생리적 장벽을 뛰어 넘어 정자의 팽화 (decondensation)부터 시작하게 된다. 따라서 ICSI의 과정에서는 PZD나 SZI와 달리 정자운동성이 반드시 필요한 것은 아니며, 정자가 살아있다면 immotile sperm에까지, 혹은 spermatid까지로의 폭넓은 적용이 가능하다.

4) 남성불임 극복을 위한 ICSI의 적용

상기에 부연하였듯이 ICSI의 적용 시에는 정자운동성, 형태 및 정자수가 수정에 많은 영향을 끼치지 않는다. 따라서 과거에는 생각하기 어려웠던 정소상체, 정소내의 정자에 이르기까지 적용이 가능하게 되었다.

사정된 정자를 이용한 ICSI

사정된 정자의 수, 운동성이 부족하거나 형태가 좋지 않은 경우, 혹은 이런 인자가 2중, 3중으로 관찰되어 통상적인 체외수정을 시도할 경우에 수정에 실패하거나 낮은 수정율이 예측될 경우에 ICSI를 시도할 수 있다. 본 차병원 여성의학연구소에서 사정된 정자를 이용한 임상결과를 예시로 들면 Table 3과 같다. 결과에서 나타났듯이 ICSI의 경우에는 정자의 형태나 운동성 등의 다양한 수정저해인자에 관계없이 높은 수정율 및 임신율을 얻을 수 있었다.

정소상체 (부정소)정자를 이용한 ICSI

정관형성부전, 정관 수술한 후에 재개통의 실패 (vasectomy reversal failure), 염증성 정관막힘 (obstruction), 부분적 정소기능 이상 등의 경우에 정자를 정소상체로부터 얻어서 ICSI를 시도

Table 3. ICSI results according to sperm characteristics: ejaculated sperm (1994. 1~1996. 12)

	No. of Cases	No. of Oocytes (%)						No. of E-T	No. of Preg. (%)
		Retrieved	ICSI	Survived	2PN	1PN	3PN		
Normal	281	2809	1847	1711	1318 (77.0) ^b	26	44	266	69 (25.9)
Oligo.	69	716	511	482	367 (76.1) ^h	7	5	65	23 (35.4)
Astheno.	729	7508	5349	5002	3957 (79.1) ^h	43	49	695	214 (30.8)
Terato.	4	24	19	18	16 (88.9) ^h	1	-	4	1 (25.0)
O-A ^a	658	7065	5005	4680	3408 (72.8) ⁱ	60	60	627	243 (38.8)
T-O ^b	2	16	11	11	3 (27.3) ^j	-	-	2	-
A-T ^c	22	223	138	124	78 (62.9) ^j	2	-	22	5 (22.7)
O-A-T ^d	50	491	337	318	212 (66.7) ^j	6	4	45	14 (31.1)
Electro. ^e	10	155	108	90	72 (80.0)	1	1	10	7 (70.0)
Retro. ^f	5	62	42	38	27 (71.1)	2	1	5	2 (40.0)
Total	1830	19069	13367	12473	9458 (75.8)	148	164	1741	578 (33.2)

^aOligo-Asthenozoospermia, ^bTerato-Oligozoospermia, ^cAstheno-Teratozoospermia, ^dOligo-Astheno-Teratozoospermia, ^eElectroejaculation, ^fRetrograde ejaculation, ^{g,h}NS, ^{i,j}P < 0.001, ^{k,l}P < 0.0001 (엄 등, 1998, 대한산부학회지)

Table 4. ICSI results according to sperm acquiring methods (1994. 1~1996. 12)

Sperm source	No. of Cases	No of Oocytes (%)						No of E-T	Pregnancy (%)
		Retrieved	ICSI	Survived	2PN	1PN	3PN		
MESA	38	443	323	305	211 (69.2)	4	3	37	17 (45.9)
MESA Fr.-Tha.*	13	145	112	103	74 (71.8)	2	-	12	8 (66.7)
PESA	150	1715	1250	1156	882 (76.3)	22	7	147	66 (44.9)
PESA Fr.-Tha.	5	64	44	40	33 (82.5)	-	-	4	1 (25.0)
TESE	99	1167	790	735	510 (69.4)	10	8	95	43 (45.3)
ROSI	11	143	103	96	38 (39.6)	5	-	9	0 (0.0)
	316	3677	2622	2435	1748 (71.8)	43	18	304	135 (44.4)

* Frozen-Thawing treatment (엄 등, 1998, 대한산부학회지)

할 수 있다. 이 방법으로 두 가지로 다시 나뉘는데, 부정소를 열어서 정자를 채취하는 MESA (microepididymal sperm aspiration)와 부정소에 손상을 줄이려는 시도의 한 방편으로서 PESA (percutaneous sperm aspiration)이 시도되었다. PESA의 경우에는 피부를 열지 않고 미세한 주사 바늘로 직접 부정소에 바늘을 찔러놓고 정자를 흡입하는 방법이다.

이런 방법으로 정자를 얻은 경우에 (MESA), 최초에는 IVF가 시도되었다 (Temple-Smith 등, 1985; Ord 등, 1992; Mathieu 등, 1992) 가 나중에는 보다 효율이 좋은 ICSI로 방법이 전환되었다

(Schlegel 등, 1994; Silber 등, 1995). PESA의 경우에도 역시 좋은 결과가 보고되었다 (Shrivastav 등, 1994; Craft 등, 1995).

한편 차병원 여성의학 연구소에서는 이 PESA를 보다 개량한 m-PESA를 개발하여 좋은 성적을 보고한 바 있다 (Cha 등, 1996).

정소정자를 이용한 ICSI

사정된 정액에서 정자가 관찰되지 않거나, 있어도 운동성이 전혀 없고 모두 사멸한 경우, MESA, PESA 등의 시도에서도 정자가 관찰되지 않는 경우 등에는 정소조직을 떼어서 정소조직에서 정자를 추출하는 TESE (testicular sperm extraction)를 시도하게 된다.

이 방법은 Craft 등 (1993)에 의해서 시도된 이후에 강력한 남성불임 극복의 한 방편으로 자리잡게 되었다. 이 방법에 의한 최초의 임신은 Schoysman 등에 의해서 1993년에 보고되었다.

바늘을 이용한 생검 (needle biopsy)과 표피를 열어서 조직을 떼는 Tissue excision 등 두 가지 방법이 사용되고 있다. 각 방법은 장단점이 있고 다소의 논란이 있는 듯하다.

5) 국,내외의 ICSI의 임상결과

(1) 외국의 ICSI에 관련된 임상결과

a. 유럽의 ESHRE 학회의 조사결과

유럽학회인 ESHRE의 1998년 보고에 따르면 24개국, 90개의 불임치료센터의 협조를 얻어서 ICSI에 관련된 임상결과를 종합하였는데 따라서 유럽학회가 종합을 하였으나 전 세계의 ICSI에 관한 임상결과가 포함되었다고 볼 수 있다. 이 보고는 1993년 12월 31일까지의 ICSI에 관련된 결과이다. 총 13666례에서 ICSI가 시도되었고 이중 사정된 정자를 이용한 경우가 12904례 (94.4%)였고, 정소상체정자를 이용했던 경우가 556례 (4.1%)였으며 정소정자를 이용했던 경우가 206례 (1.5%)였다.

이 보고서에 따르면 ICSI로 처리한 총례에서 남자수는 평균 8.3개였고, 정소상체와 정소정자를 이용한 경우에는 좀 더 많은 10.1개의 남자가 처리되었다. ICSI 후에 손상의 받지 않은 남자의 비율은 보고한 센터에 따라 상당히 다른 것으로 나타나서, 44.7~100%의 결과를 보였다. 이 경우 일부 센터에서는 ICSI 후에 남자의 절반 이상이 손상을 받은 것으로 나타나서 각 센터간 기술의 차이가 많은 것으로 보인다. ICSI 후 정상적인 수정율도 차이가 많은 것으로 나타났는데 구체적인 결과는 제시되어 있지 않다.

b. 미국 및 캐나다의 임상결과 보고

미국 및 캐나다에서는 1992, 1993, 1994년도의 임상결과가 이보다 2년 정도 늦은 1994, 1995, 1996년도에 각각 보고되었으나 이중 ICSI에 대한 결과는 따로 구분되어 상세히 기록되어 있지 않고 subzonal sperm insertion, ICSI 및 assisted hatching을 묶어서 micromanipulation을 실시한 결과에 대한 정리만 되어 있다.

1996년도에 실시되었던 임상결과는 1999년에 보고되었다. ICSI는 1995년과 비교하여 볼 때 상당히 증가한 16011례에서 시도되어 14952례에서 수정란이식이 가능하였고, 5105례에서 임신이 성립되었으며, 4273례의 분만이 있었으며 이중 62.5%가 단태아였고 두쌍둥이는 31.5%, 세쌍둥이 5.8%, 네쌍둥이가 0.2%로서 두쌍둥이 이상의 다태아의 비율은 37.5%로서 1995년의 임상결과와 거의 비슷한 양태를 나타냈다. 임신유지실패율은 16.3%로서 전년도와 비교해볼 때 다소 낮아진 경향을 보였다. 아기는 총 5997명이 태어났고 이중 101례 (1.6%)의 기형이 관찰되었다. 또한 신생아기에 61명의 사망이 보고되었다. 1996년도의 결과에서도 전년도와 마찬가지로

가지로 ICSI에 의한 난자의 손상율이나 수정율은 언급되어 있지 않다.

(2) 국내의 ICSI와 관련된 임상결과

국내에서는 1994년 1월부터 12월까지의 임상결과가 대한산부인과학회 인공수태시술의료기관 심사소위원회주관으로 조사된 바 있다. 이 조사에는 모두 63개의 의료기관이 참여하였다. 미세조작 중 SZI가 58례 시술되었고 수정란 이식당 16%의 임신율이 보고되었다. ICSI의 경우에는 1131례가 시술이 되어 수정란 이식당 27.8%의 임신율을 보였고 임신유지실패는 14.0%가 보고되었다. 외국과의 비교와 비교하면 임신율이 1~4%가 낮은 편이고 임신유지실패도 역시 2~5%가 낮은 것으로 보고되었다. 임신중 다태아의 비율은 18.7%로서 외국의 30.0~37.6%에 비해 현격하게 낮은 경향을 보였다. 1994년의 우리나라의 보고서에도 ICSI 후의 난자의 손상 비율이나 수정율에 관한 언급은 없다. ICSI에 의해 임신된 경우 중 173례에서 분만이 일어났는데, 레수가 적어서인지 기형에 관한 보고는 되지 않았다.

1997년의 보조생식술의 현황에 관한 조사결과가 1999년에 발표되었는데, 전국의 공인된 93개소의 인공수태시술 의료기관 중 48개소가 조사에 참여하였다. ICSI는 총 4158례가 시도되어 이 중 26.8%인 1116례에서 임신이 성립되었음이 보고되었다.

결 론

시험관아기의 성공이 불임치료영역에 있어서 새로운 장을 열었다고 본다면, ICSI의 개발 및 실용화는 불임치료의 또 다른 새장을 열었다고 할 수 있다. 그만큼 과거에는 수정 및 임신을 생각할 수 없었던 기형정자, 무력정자증 등과 원인 모르게 수정에 실패했던 많은 남성불임의 경우가 이 ICSI에 의해 수정 및 임신에 성공하고 있다.

또한 과거에는 불가능했던 정소상체정자, 정소정자를 이용한 ICSI의 방법으로 임신에 성공하게 되었다. 앞으로 이 ICSI의 선별적 실시는 많은 불임환자에게 기쁨을 안겨줄 것이며, 또한 과거와는 다른 각도의 수정의 mechanism을 밝히는데 좋은 수단으로 이용되어 학문발전에 기여할 것으로 전망된다.

참 고 문 헌

Assisted reproduction by intracytoplasmic sperm injection: a survey on the clinical experience in 1994 and the children born after ICSI, carried out until 21 December 1993. Hum Reprod 1998; 13: 1737-46.

Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 1999; 71: 798-807.

Cha KY, Oum KB, Kim HJ. Approaches for obtaining sperm in patients with male factor infertility. Fertil Steril 1997; 67: 985-95.

Craft I, Khalifa Y, Tsirigotis M, Hogewind G, Benett V, Nicholson N, Taranissi M. Percutaneous epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection in the management of infertility due to obstructive azoospermia. Fertil Steril 1995; 63: 1038-42.

- Gordon JW, Grunfeld J, Garrisi GJ, Talansky BE, Richards C, Laufer N. Fertilization of human oocytes by sperm from infertile males after zona pellucida drilling. *Fertil Steril* 1988; 50: 68.
- Fishel. Twin birth after subzonal insemination. *Lancet* 1990; 1: 722.
- Gordon JW. Use of micromanipulation for increasing the efficiency of mammalian fertilization in vitro, In H Jones, C Schrader (eds.): "In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproduction." *Ann New York Acad Sci* 1988; 541: 601.
- Hiramato Y. Microinjection of the live spermatozoa into sea urchin eggs. *Exp Cell Res* 1962; 27: 416.
- Krylov VS, Borovikov AM. Microsurgical method of reuniting ductus epididymis. *Fertil Steril* 1984; 41: 418-23.
- Lazendorf SE, Maloney MK, Veeck LL, Slusser J, Hodgen GD, Rosenwaks Z. A preclinical evaluation of pronuclear formation by microinjection of human spermatozoa into human oocytes. *Fertil Steril* 1988; 49: 835.
- Laws-King A, Trounson A, sathananthan H, Kola I. Fertilization of human oocytes by microinjection of a single spermatozoon under the zona pellucida. *Fertil Steril* 1987; 48: 637.
- Malter H, Cohen J. Partial zona dissection of the human oocyte: A nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration. *Fertil Steril* 1989a; 51: 139.
- Malter HE, Cohen J. Embryonic development after microsurgical repair of polyspermic human zygotes. *Fertil Steril* 1989b; 52: 373.
- Malter HE, Cohen J. Blastocyst formation and hatching in vitro following zona drilling of mouse and human embryos. *Gamate Res* 1989c; 24: 67.
- Mathieu C, Lejeune H, Guerin JF, Pinatel MC, Gognat M, Lornage J. Motility and fertilizing capacity of epididymal human spermatozoa in normal and pathological cases. *Fertil Steril* 1992; 57: 871-6.
- Ng SC, Bongso A, Chang SI, Sathanathan H, Ratnam S. Transfer of hamster sperm into the perivitelline space of hamster oocytes after zona-drilling or zona-puncture. *Fertil Steril* 1989; 52: 73.
- Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, Sathanathan AH, Chang CLK, Wang PC, Hagglund L, Goh VHH. Pregnancy after transfer of multiple sperm under the zona. *Lancet* 1988; 2: 790.
- Ord T, Balmaceda JP, Mareello E, Silber SJ, Patrizio P, Asch RH. The role of the laboratory in the handling of epididymal sperm for assisted reproductive thchnologies. *Fertil Steril* 1992; 57: 1103-6.
- Schlegel PN, Berkeley AS, Golstein M, Chjel J, Alikarni M, Adler A, Gilbert B, Rosenwaks Z. Epididymal micropuncture with in vitro fertilization and oocyte micromanipulation for the treatment of unreconstructable obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1994; 61: 895-901.
- Shrivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1994; 9: 2058-61.
- Silber SJ, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Fertilizing capacity of epididymal and testicular sperm using intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 281-93.
- Talansky BE, Gordon JW. Cleavage characteristics of mouse embryos inseminated and cultured after

zona pellucida drilling. Gamete Res, 1988; 21: 277.

Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, De Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro Fert Embryo Transf 1985; 2: 119-22.

Yang X, Chen J, Chen Y, Foote RH. Survival of rabbit eggs shrunken to aid in sperm microinjection. Theriogenology 1988; 29: 336.

엄기봉, 오종훈, 손지은, 정형민, 고정재, 한세열, 최동희, 윤태기, 차광열. 시험관아기 시술시 정자직접주입법을 이용한 2146예의 임상결과. 대한산부인과학회잡지 1998; 41: 181-90.

엄기봉, 김현규, 이재호, 하정희, 박인평, 윤태기, 차광열. 정자수정능력검사와 일반적인 체외 수정과 정자직접주입법에서의 수정율과의 상관관계에 관한 연구. 대한산부인과학회잡지 1998; 41: 730-7.

조사보고서: 한국보조생식술의 현황. 대한산부인과학회잡지 1998; 41: 236-52.

조사보고서: 한국보조생식술의 현황. 대한산부인과학회잡지 1999; 42: 2151-75.