

면역학적 불임환자에서 체외수정 시술에 의한 임신 1예

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

방명걸 · 오선경 · 김석현 · 신창재 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

Pregnancy following IVF-ET in an Immunologic Infertility Woman

Myung-Geol Pang, Sun Kyung Oh, Seok Hyun Kim, Chang-Jae Shin, Jung Gu Kim,
Shin Yong Moon, Jin Yong Lee and Yoon Seok Chang

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

= Abstract =

In vitro fertilization and embryo transfer was performed in a patient with immunologic infertility. This patient delivered at preterm a normal healthy male infant.

서 론

금세기 초 정자의 항원성이 입증됨으로서 면역생식학이 비롯되었으나 1964년 Franklin과 Dukes(1964a;b)에 의하여 정자항체와 불임의 상관관계에 대하여 연구가 시작된 이래로 면역학적 요인이 실제적으로 원인불명의 불임에 관여하고 있으며 이에 관계되는 요인으로는 항정자 항체, 정자에 대한 세포면역, 난자의 투명대에 대한 항체 등이 있다는 연구가 진행되고 있다.

남성 혹은 여성에 있어서 항정자 항체는 원인불명의 불임 부부의 약 10%에서 불임의 원인이 될 수 있다(Hass et al., 1980a). 항정자 항체는 여성 체내에서의 정자의 이동을 방해하며, 체내수정에 악영향을 끼칠 수 있다고 보고되고 있다(Hass et al., 1980b; Bronson et al., 1982). 또한 정등(1989)은 체외수정 시술시 여성측의 혈청 및 난포액내의 정자 두부에 대한 항정자 항체가 체외 수정율의 감소를 초래할 수 있으나 항정자 항체가 수정란의 분할(발생)에는 영향을 주지않음을 보고하였다. Ackerman등(1984)은 항정자 항체가 존재하는 난포액을 체외 수정시 배양액에 1:30과 1:300으로 희석하여 첨가했을 경우 정자가 난자에 전혀 침투하지 못한다는 사실을 발견하였다.

본 대학 병원에서는 10년간 원인 불명의 불

임인 환자의 원인을 규명하던 중 항정자 항체에 의한 면역학적 불임으로 밝혀진 불임부인에서 과배란을 유도한 후 난자를 흡인하여 난구세포를 제거하고 15회 배양액내에서 세척하여 처리한 난자와 TEST-Yolk Buffer(이하 TYB라 함)를 이용하여 저온에서 수정능을 야기시킨 정자로 체외수정(IVF)시킨 후 수정된 배아를 이식(ET)하여 임신에 성공하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 35세된 부인으로 3년간의 일차적인 불임을 주소로 1983년 본원을 방문하였다. 환자의 초경은 14세에 있었고 월경주기는 규칙적이었고 건강 상태는 양호하였다. 내진소견상 자궁 및 부속기에 특이사항은 없었으며 특이할 만한 과거력도 없었다. 환자에게 시행한 기초체온 검사는 배란성이었고, 자궁난관조영술 상 양측난관 모두 조영제가 통과하였고 자궁경부 점액검사는 양호하였으나, 성교후 검사는 2회 모두 불량하였다. 자궁내막검사소견은 정상 범위였고 혈청내 호르몬 검사를 실시한 결과 LH; 10.7(mIU/ml), FSH; 9.6(mIU/ml), Prolactin; 7.5(ng/ml), TSH는 정상이었다. 남편의 정액검사 결과는 정상범위였고 환자에게 진단 복강경을 시행한 결과 2.5cm 크기의 자궁근종이 있

있으며 자궁근종 절제술을 시행하였다.

환자는 불임검사 이후 배우자간 인공수정(AIH) 10회 실패, 난관내 생식세포이식(GIFT) 3회 실패하였다. 3회째 GIFT시행시 GIFT시술 후 잔여 난자를 swim-up시킨 남편의 정자로 체외수정을 시행하였으나 정자가 난자에 전혀 침입하지 못하였다. 그 원인 규명을 위하여 본 병원 산부인과 남성불임 연구실에서 남성의 수정능력을 진단하는 SPA(sperm penetration assay)와 항정자 항체의 유무를 진단하는 IBT(immunobead binding test)를 시행하였다. 시행 결과 SPA에서는 정자 침투율은 100%, 정자 침투지수는 4.2로 본 연구실 기준(김등, 1991)으로 정상이었고 남성정액과 혈청에서 시행한 IBT에서 항정자 항체는 음성이었다. 그러나 여성 혈청에서 시행한 IBT에서 IgG, IgA 및 IgM 모두 정자 두부와 미부에 대하여 양성이었다.

체외수정을 실시할 목적으로 먼저 1991년 6월 GnRH agonist(L+Combo)를 이용하여 과배란을 유도하였으며, 월경 15일째 hCG 10,000 IU를 주사하였다. 이때 E₂수준은 2247pg/ml였고 초음파상 우측에는 6개, 좌측에는 4개의 난포를 보였다. hCG주사 후 35시간에 질식 초음파를 이용하여 8개의 성숙난자를 채취하였으며, 채취직후 난포내에서 항정자 항체에 가장 많이 노출되어 있던 난구세포(cumulus cell)를 제거할 목적으로 4개 난자에는 0.1% hyaluronidase로 처리하였고 다른 4개 난자에서는 micropipette을 이용하여 기계적으로 제거한 후 항정자 항체를 포함하는 난포액을 난자로부터 완전히 제거하고자 신선한 배양액에서 15회 세척하였다. 세척된 난자는 각각 TYB를 이용하여 저온에서 수정능을 야기시킨 정자(방등, 1992)로 2시간 간격으로 2회 체외수정시킨 후 20시간에 hyaluronidase로 처리한 4개의 난자 중 4개 모두 정자가 침투되어 전핵을 형성하였으며, 기계적으로 난구세포를 제거한 4개의 난자 중 3개의 난자에서 수정을 확인하였다. 7개의 배아를 24시간 추가 배양하였으며 그 중 형태학적으로 좋은 4세포기 배아 3개와 6세포기 배아 2개 총 5개의 배아를 환자에 이식하였다.

배아이식 11일째 실시한 β -hCG 결과 53mIU/ml였고 임신 8주째 초음파상 한개의 임신낭에 하나의 태아와 심박을 자궁내에서 확인할 수 있었으며 임신 31주(92년 2월 10일)에 조기진통으로 응급 제왕 절개술을 시행하여 1.64kg(Apgar score; 5→6)의 남아를 분만하여

신생아 증환자실에서 처치후 상태가 양호하여 퇴원하였다. 퇴원시 아기의 체중은 2.0kg이었으며 92년 11월 현재 아기의 건강상태는 양호한 상태이다.

고 찰

면역학적인 요인에 의한 여성불임을 치료하는 방법으로는 현재 condom치료(폐쇄요법), steroid 제재를 이용한 면역억제 및 AIH가 가장 널리 사용되고 있다(Shulman, 1982). 이들 치료의 성공율은 매우 다양하게 나타나나 일반적으로는 희망적이지 못하다. 이 환자의 경우에도 AIH 및 GIFT를 여러차례 시행하였으나 실패하였다. 본 연구실에서 특별히 고안한 IVF시행에서 임신이 성립되었는데 이 결과는 IVF가 면역학적 요인에 의한 불임치료의 다른 한 방법으로 이용될 수 있다는 사실을 시사하는 것이다.

IVF시 사용되는 수정 및 성장 배양액에는 배란전 여성혈청 혹은 태아 제대혈청을 첨가하여 사용하게 되는데, 배란전 여성 혈청을 사용하는 경우 여성혈청내의 항정자 항체가 정자와 결합되어 체외수정에 장애를 초래할 수 있으므로, Clarke등(1985)은 여성 혈청내 항정자 항체가 양성을 보인 경우에는 여성자신의 혈청을 배양액에 사용하지 않고 항정자 항체 음성혈청을 대신 사용하여 수정율을 향상시킬 수 있다고 보고하였으며 Mandelbaum등(1987)도 이와 같은 견해를 밝힌 바 있다. 또한 정등⁹⁾은 난포액내의 정자 두부에 대한 항정자 항체 양성인 환자에 있어서의 수정율이 정자 두부에 대한 항정자 항체 음성인 환자의 수정율에 비하여 유의하게 낮음을 보고하였으며, Ackerman 등(1984)은 항정자 항체가 존재하는 난포액을 체외수정시 배양액에 1:30과 1:300으로 희석하여 첨가했을 경우 정자가 난자를 전혀 침투하지 못한다는 사실을 발견하였다.

일반적인 IVF 시행시 난포액이 배양액에 약 1:3600으로 희석되게 되는데 난포액내 항정자 항체가 있다면 이 정도의 극히 적은 농도로 난포액이 희석되어도 수정을 억제할 수 있다(Ackerman et al., 1984). 또한 기존의 IVF를 위한 난자채취시 난자는 난구세포에 싸여있는데 이 세포 때문에 난자를 여러차례 세척을 하여도 항정자 항체는 제거될 수 없다. 대부분의 IVF 연구실에서는 수정 및 성장 배양액에

각각 태아 제대혈청을 사용하였음에도 불구하고 여성 혈청내 항정자 항체 양성군에서 수정율의 유의한 감소 혹은 수정의 실패를 관찰하였는데 이 결과로 미루어 난자 채취시 발생하는 혈관손상 등에 의하여 난포액내로 혈액이 유입되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 난포액내 항정자 항체가 난자 채취 후 수정시에도 난구세포에 남아 있을 수 있어 난포액내 항정자 항체로 인해 체외 수정율의 감소 혹은 수정실패를 초래할 수 있었던 것으로 사료된다.

Kamada등(1985)과 Yovich등(1984)에 의하면 체액중 항정자 항체를 가진 여성에서 IVF-ET를 시행할 경우, 환자의 혈청을 사용하지 않고 난자를 신선한 배양액에서 여러번 세척하여 항정자 항체를 지닌 난포액에 대한 노출을 극소화시키므로 수정율의 향상을 관찰할 수 있었다고 보고하였으며, Clarke등(1985)은 항정자 항체를 갖는 불임 여성의 경우 AIH, steroid 치료 및 폐쇄요법 보다는 IVF-ET가 더 적극적인 치료방법이 될 수 있다고 보고하였다.

본 연구에서는 TEST-Yolk Buffer를 이용하는 저온 수정능획득 방법에 의거하여 정액을 처리하므로써 정자의 수정능을 향진시켰는데 그 이유는 난구세포의 제거 및 난자의 세척으로도 잔여된 항정자 항체가 존재할 수 있으므로 완전한 수정을 위하여 정자의 수정능을 향진 시키는 방법을 채택하게 되었으며, 부가적으로 1회 더 수정을 시켰다.

항정자 항체에 의한 면역학적 불임여성에 있어서 IVF는 적극적인 치료방법으로 채택할 수 있다. IVF 시행시 항정자 항체에 노출이 많이 되는 난구세포를 제거한 후 난자를 여러차례 세척하여 항정자 항체를 제거 혹은 매우 희석하는 것이 바람직하며, 정자의 수정능 또한 향진시키는 것이 면역학적 요인에 의한 불임여성의 임신성공을 위한 중요 시행절차로 사료된다.

결 론

본 교실에서는 항정자 항체에 의한 면역학적 인 요인을 가진 불임환자에서 과배란을 유도한 후 IVF-ET를 시행하여 임신을 성공시켰기에 이에 간단히 보고하는 바이다.

GnRH agonist(L+Combo)를 이용하여 과배란을 유도하였으며, hCG 투여 후 35시간에 8개의 성숙난자를 회수하였다. 회수 후 난자 표면의 난구세포를 제거하고 배양액에서 15회

세척한 다음 TYB 처리로 준비된 정자로 수정하였으며, 수정 후 44시간에 5개의 수정란을 환자에게 배아이식하였다.

배아이식 11일째 실시한 β -hCG 결과 53mIU/ml였고 임신 8주째 초음파상 한개의 임신낭에 하나의 태아와 심박을 자궁내에서 확인할 수 있었으며 임신 31주에 조기진통으로 응급 제왕 절개술을 시행하여 1.64kg(Apgar score;5→6)의 남아를 분만하여 신생아 중환자실에서 처치후 상태가 양호하여 퇴원하였다. 퇴원시 아기의 체중은 2.0kg이었으며 92년 11월 현재 아기의 건강상태는 양호한 상태이다.

REFERENCES

- Ackerman SB, Graff D, Van Uem JFH, Swanson RJ, Veek IL, Acosta AA, Garcia JE: Immunologic infertility and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984, 42, 474.
- Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL: Sperm-specific isoantibodies and autoantibodies inhibit the binding of human sperm to the human zona pellucida. *Fertil Steril* 1982, 38, 724.
- 정동근, 신창재, 문신용, 장윤석: Immunobead 검사로 검출된 항정자 항체가 인간 난자의 체외수정 및 분할에 미치는 영향. 대한불임학회지 1989, 16, 153.
- Clarke GN, McBain JC, Lopata A, Johnston WIH: In vitro fertilization results for women with sperm antibodies in plasma and follicular fluid. *Am J Reprod Immunol* 1985, 8, 130.
- Franklin RR, Dukes CD: Antispermatzoal activity and unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1964a, 89, 6.
- Franklin RR, Dukes CD: Further studies on sperm agglutinating antibody and unexplained infertility. *J Am Med Assoc* 1964b, 190, 682.
- Hass GG, Cines DB, Scheriber AD: Immunologic infertility: identification of patients with antisperm antibody. *N Eng J Med* 1980, 303, 722.
- Hass GG, Sokoloski JE, Wolf DP: The interfering effect of human IgG antisperm antibodies on human sperm penetration of zona-

- free hamster eggs. *Am J Reprod Immunol* 1980b, 1, 40.
- Kamada M, Daitoh T, Hasabe H, Irahara M, Yamono S, Mori T: Blocking of human fertilization in vitro by sera with sperm. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153, 328.
- 김석현, 방명걸, 신창재, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: 한국인 남성을 대상으로 한 햄스터 난자 침투 분석법의 정상 가임역 설정. *대한불임학회지* 1991, 18, 63.
- Mandelbaum SL, Diamond MP, DeCherney AH: Relationship of antisperm antibodies to oocyte fertilization and cleavage in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1987, 47, 644.
- 방명걸, 김기철, 신창재, 문신용, 이진용, 장윤석: TEST-Yolk Buffer에 의한 인간정자의 수정능 증진효과에 관한 연구. *대한불임학회지* 1992, 19, 57.
- Shulman S: Sperm isoimmunity: sperm antibodies in women. In *Immunologic Factors in Human Reproduction*, Serono Symposia, Vol 45, Edited by Shulman S, Dondero F, Nicotra. New York, Academic Press, 1982, p5.
- Yovich JL, Kay D, Stanger JD, Boettcher B: In vitro fertilization of oocytes from women with serum antisperm antibodies. *Lancet* 1984, 1, 369.
-