

체외수정 후 출산한 쌍태아의 임상적 고찰

동아대학교 의과대학 산부인과학교실

한 명 석 · 박 은 구 슬

The Clinical Outcome of Twin Pregnancies after IVF

Myoungseok Han, Eunku Seul Park

Dong-A University Department of Obstetrics and Gynecology

Objective: To compare the outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization (IVF) with that of spontaneously conceived twins.

Methods: We analyzed 146 twins retrospectively, who had been delivered between January 2000 and July 2005. After reviewing their obstetric medical records, 72 twins conceived with IVF (IVF group) and 51 spontaneously conceived twins (spontaneous group), whose gestational age was over 24 weeks, were recruited for this study.

Results: There were no significant statistical differences of demographic features such as maternal age, gestational age and fetal weight between the two groups. However, the risk of pregnancy-induced hypertension (PIH) and gestational diabetes (G-DM) had significantly increased in the group of IVF (OR 2.59; 95% CI 1.01~6.66). The risk of fetal weight discordancy rate (>20%) and fetal-sex homology rate in IVF group were decreased (OR 0.37; 95% CI 0.14~0.96, OR 0.45; 95% CI 0.21~0.99).

Conclusion: In this comparative study, maternal PIH and G-DM risks of IVF group are higher than that of spontaneous group. But, fetal-weight discordancy risk and fetal-sex homology rate were lower in IVF group.

[Korean. J. Reprod. Med. 2007; 34(3): 173-178.]

Key Words: Twin, In vitro fertilization, Pregnancy outcome

최근 배란유도나 체외수정 등 보조생식술이 보편적으로 시행됨에 따라 쌍태아 임신이 증가하고 있으며, 그 빈도는 시술 후 임신에 성공한 경우의 20~25% 정도로 알려지고 있다.¹ 우리나라도 최근 쌍태아 분만이 많이 늘어났는데, 2006년도에 발표된 2003년도 한국 보조생식술 현황 보고에 따르면 쌍태아 출산 비율이 전체 보조생식술로 임신한 경우의 33.8%를 차지한다고 한다.² 이는 일반 인구에서 자연 발생 쌍태아 비율이 3% 정도인 것을 감안

한다면 보조생식술로 임신한 경우에 쌍태아 발생이 약 10배 정도 높다는 것을 알 수 있다.³

보조생식술이 불임 치료의 주된 방법으로 도입된 이후에 임신과 관련된 합병증에 관한 관심도 많아지고 있다. 지난 수십 년간 보조생식술로 임신한 경우들에 대해서 조사한 바에 따르면 산모측 혹은 태아측 합병증의 발생이 자연임신의 경우 보다 높았는데, 이는 보조생식술로 인한 쌍태아 발생의 증가에 따른 임신 합병증의 증가가 주된 원인이라고 한다.⁴⁻⁶ 반면에 보조생식술 후 산과적 합병증의 증가 원인이 쌍태아 임신과 무관하며 불임을 야기하는 원인적 인자나 불임 치료 자체로 인해 발생한다는 견해도 있다.⁷ 그런 견해와 관련된 연구에

주관책임자: 한명석, 우) 602-715 부산광역시 서구 동대신동3가 1번지, 동아대학교 의과대학 산부인과학교실

Tel: 82-51-240-5096, e-mail: hmsobgy@dau.ac.kr

*본 연구는 2005년도 동아대학교 학술연구비 (단기과제) 지원에 의한 것임.

의하면 나이, 산과력, 다태임신 등을 고려하더라도 불임 환자에서 저체중아 혹은 조산이 증가한다고 보고함으로써 불임 자체가 산과적 합병증의 증가를 야기한다는 주장을 펴고 있다.⁸

자연임신이든 보조생식술로 인한 임신이든 쌍태아 임신 자체는 조산이나 저체중아를 분만할 가능성이 단태임신에 비해서 4배 정도 높은 것으로 알려져 있다.⁹ 그러나 쌍태아 발생 원인으로서는 자연임신과 보조생식술 임신 사이에 임상적 차이를 비교한 국내의 연구는 드물며, 연구대상과 방법들도 서로 달라서 두 군 간의 임상적 차이에 대한 결론을 내리기는 쉽지 않은 상황이다. 다만 지금까지 보고된 여러 연구들에 대한 최근의 메타 분석 결과에 따르면 체외수정 군에서 조산이 증가하지만 저체중아나 선천성 기형, 주산기 사망률은 두 군 간에 차이가 없다는 결론이 근거중심의학적 견해로 채택되고 있을 따름이다.¹⁰

이에 저자들은 보조생식술 중 체외수정으로 임신한 쌍태아와 자연임신한 쌍태아 간의 임상적 지표를 비교하여 산과적 결과들의 차이점과 의미를 분석하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2000년 1월부터 2005년 6월까지 00대학교 병원에서 출산한 쌍태아 146건을 대상으로 시행하였다. 그 중 배란유도, 인공수정, 체외수정 등 보조생식술을 통해 임신한 경우가 90건이었고, 자연임신으로 출산한 경우가 56건 이었다. 146건 중 체외수정으로 임신한 74건과 자연임신 56건의 차트 기록을 검토한 후, 24 완전 주 이전에 출생하였거나 자궁내 사망한 경우의 각각 2건, 5건을 제외한 72건을 체외수정군, 51건을 자연임신군으로 분류하여 환자-대조군 연구를 시행하였다. 출산 후 신생아가 사망한 경우라도 시기와 무관하게 본 연구에 포함되었다.

PIH (pregnancy induced hypertension)의 진단은 정

상 혈압의 산모가 임신 20주 이후에 140/90 이상으로 측정되었을 경우로 정의하였다. 임신성 당뇨의 진단은 임신 24주와 28주 사이의 50 g 당부하 검사에서 양성인 산모를 대상으로 100 g 당부하 검사를 실시하여 양성으로 판정된 산모로 정의하였다.

분만 후 쌍태아는 제1아 (first baby)와 제2아 (second baby)로 나누었는데, 출산 순서와 상관없이 둘 중 체중이 큰 태아를 제1아로, 체중이 작은 태아를 제2아로 분류하였다. 출생 체중이 1500 g 이하인 태아를 very low birth weight infant (VLBW)로 분류하였고, 1500~2500 g 사이인 경우를 low birth weight infant (LBW)로 분류하였다. 쌍태아간 체중 차이 비율은 (제1아 체중 - 제2아 체중)/제1아 체중 X 100 (%)으로 계산하였고 20% 이상인 경우를 체중 불일치 (weight discordancy)로 분류하였다.

본 연구에서 체외수정이란 세포질내 정자 주입술 (intracytoplasmic sperm injection)을 포함하는 체외 (in-vitro)에서 수정된 후 자궁내 이식 (embryo transfer)한 모든 경우를 말한다.

2. 통계 분석

두 군 간의 평균 비교는 SPSS 통계 프로그램으로 t-test를 사용하여 $p < 0.05$ 인 경우에 유의한 것으로 판정했으며, 두 군 간의 빈도 비교는 교차비 (odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간 (confidence interval, CI)로 표시하였다.

결 과

2000년 1월부터 2005년 6월까지의 총 분만 건수는 3113건이었으며 같은 기간 쌍태아 분만은 146건으로서 4.69%의 빈도를 나타내었다. 이 중 자연임신으로 인한 경우가 1.80%이고 보조생식술로 인한 경우가 2.89%이다. 쌍태아 발생의 원인을 살펴보면 보조생식술로 인한 경우가 90건에 61.6%였고, 자연임신으로 인한 경우가 56건에 38.4%였다. 보조생식술 중 체외수정으로 인한 경우가 74건으로 가장 많았다 (Table 1).

1. 두 군 간의 임상적 및 인구학적 지표 비교

체외수정군의 평균 연령은 32.8±3.2세로 자연임신군의 30.6±4.0세 보다 많았으나 통계적 유의성은 없었다 (p=0.08). 두 군 간에 분만 당시의 임신 주수도 유의한 차이가 없었으며, 평균 태아 체중도 유의한 차이가 없었다. 쌍태아 중 첫 번째 태아와 두 번째 태아 사이의 체중 차이는 체외수정군이 299.6±293.8 g, 자연임신군이 365.2±325.5 g으로 체외수정군이 낮았지만 역시 통계적 유의성은 없었다 (Table 2).

2. 산과적 결과에 영향을 주는 요소 및 태아 성 비교

35세 이상의 산모는 체외수정군이 14명 (19.2%)

이고 자연임신군이 9명 (17.3%)으로 체외수정군이 약간 많았는데, 교차비가 1.13 (95% CI 0.98~4.57)으로 통계적 의미를 둘 수는 없었다. 쌍태아 임신 후 합병증으로 올 수 있는 임신성 고혈압과 임신성 당뇨의 발생은 체외수정군이 21명 (29.2%)으로 자연임신군의 7명 (13.5%)보다 많았고, 교차비가 2.59 (95% CI 1.01~6.66)여서 통계적 의의가 있었다. 태아 간의 체중 차이가 20% 이상인 경우는 체외수정군이 8명 (11.1%), 자연임신군이 13명 (28.8%)였고 발생 교차비는 0.37 (95% CI 0.14~0.96)로 체외수정군에서 통계적으로 의미 있게 낮았다.

두 군의 간에 태아 성의 동일성 여부를 비교하면 체외수정군이 다른 성을 분만할 가능성은 교차비 2.21 (95% CI 1.01~4.84)로 약 2배 정도 자연임신군보다 높았다 (Table 3).

고 찰

일반적으로 쌍태아 임신은 단태임신에 비해 선천성 기형의 발생 빈도가 높고, 출생 시 체중이 작으며, 조산의 위험도가 높아서 임신 주수가 짧다. 최근 들어 체외수정 시술이 보편적으로 시행되고 성공률을 높이기 위해 여러 개의 배아를 이식함에 따라 쌍태아 출산도 같이 증가하는 경향이 있다. 유럽의 경우 1978년 처음 체외수정 임신이 성공한 이래로 약 100배 정도 쌍태아 임신이 증가

Table 1. The incidence of twin conceived with ART and spontaneous method

	Number	%
Assisted reproductive technique (ART)		
In-vitro fertilization	74	50.7
Intrauterine insemination	5	3.4
Ovulation induction	11	7.5
Spontaneously conceived	56	38.4
Total	146	100.0

Table 2. Clinical and Demographic characteristics of study group

	IVF (n=72)	Spontaneous (n=51)	P-value
Maternal age (years)	32.8±3.2	30.6±4.0	0.08
Maternal BMI (kg/m ²)	26.4±3.1	27.5±3.0	0.07
Gestational age (week)	34.3±3.6	34.1±3.5	0.78
First baby weight (g)	2324.9±624.2	2357.6±690.4	0.79
Second baby weight (g)	2049.2±594.6	2022.5±685.2	0.82
Weight difference (g)	299.6±293.8	365.2±325.5	0.22

BMI: body mass index

weight difference: birth weight difference between first and second baby

Table 3. Comparison of factors affecting obstetric outcomes and fetal sex

	IVF (n=72)	Spontaneous (n=51)	Odd ratio (95% CI)
Maternal age > 35 yrs	14 (19.2)	9 (17.3)	1.13 (0.98~4.57)
PIH and G-DM	21 (29.2)	7 (13.5)	2.59 (1.01~6.66)
G/A < 32 week	13 (18.1)	12 (23.5)	0.72 (0.30~1.73)
Weight discordancy	8 (11.1)	13 (28.8)	0.37 (0.14~0.96)
Fetal weight			
LBW (1500~2500 g)			
1st	20 (27.8)	17 (33.3)	0.77 (0.35~1.67)
2nd	43 (59.7)	31 (60.8)	0.96 (0.46~1.99)
VLBW (< 1500 g)			
1st	8 (11.1)	8 (15.7)	0.67 (0.23~1.93)
2nd	12 (16.7)	11 (21.6)	0.73 (0.29~1.81)
Fetal sex			
homo	41 (56.9)	38 (74.5)	0.45 (0.21~0.99)
hetero	31 (43.1)	13 (25.5)	2.21 (1.01~4.84)

Values given in parentheses are in percent

PIH : pregnancy induced hypertension

G/A : gestational age

VLBW: very low birth weight

G-DM: gestational diabetes mellitus

LBW : low birth weight

하였다고 한다.¹⁵

체외수정이나 자연임신으로 출산한 쌍태아군 간의 임상적 특징들을 보고한 몇몇 국내외 보고들이 있으나 통일된 결론을 찾아보기는 어렵다. 가장 최근의 국내 보고에서는 전치태반이 체외수정군에서 높았고 다른 산과적 합병증의 발생은 차이가 없었다는 결론을 내리고 있다.¹⁶ 국외 연구들 중 대부분은 체외수정 혹은 보조생식술로 임신한 쌍태아들에게 조산 혹은 저체중아의 비율이 높은 것으로 보고하고 있다.^{1,7,11} 그것과 대조적으로 두 군 간에 산과적 합병증의 차이는 없으며, 특히 불임 상태와 관련한 것들이 산과적 결과들에 좋지 않은 영향을 끼치는 것이라는 결론을 내린 보고도 있다.^{8,12} 불임을 야기하며 좋지 않은 산과적 결과들을 발생시키는 것들로서 고령, 흡연, 골반염, DES (diethylstilbesterol), 유기용제 및 살충제 폭로, 엽산 결핍, 스

트레스 등을 들 수 있다.¹³ 또한 항인지질 항체 중 후군 등과 같은 각종 자가 면역관련 질환도 불임 뿐만 아니라 조산 등의 산과적 결과들에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 요소들이 불임과 관련이 있을 뿐 아니라 체외수정 등의 방법으로 임신에 성공해도 산과적 합병증의 위험도는 피할 수 없다는 것이다. 본 연구에서는 불임 원인자에 대해서 고려하지 않았기 때문에 그것들과 연관된 결론을 얻을 수는 없었지만 앞으로는 그와 관련된 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 체외수정으로 인한 쌍태아와 자연임신으로 인한 쌍태아 간의 기본적인 인구학적, 산과적 지표들을 비교하였다. 출산 시 평균 산모 연령의 차이는 없었으나, 35세 이상의 산모는 체외수정군에서 유의하게 많았다. 이것은 결혼 연령이 늦어지고 불임으로 인해 임신 연령이 지연되어 35세 이

상의 고령 연령층이 많아짐에 따른 것으로 보인다. 실제로 최근의 우리나라 체외수정 시술 자료에 따르면 30~34세 사이에 가장 많은 시술이 이루어지고, 그 다음이 35~39세 사이로서 30~39세 사이가 시술 대상의 약 70% 정도인 것으로 나타났다.²

쌍태아에서 상대적으로 빈도가 높은 산모측 합병증으로 임신성 고혈압과 당뇨를 들 수 있다. 쌍태아와 단태아 임신사이에 비교한 연구에 의하면 쌍태아의 임신성 고혈압 발생 빈도는 15%였고 단태아에서는 6% 정도로 보고하고 있다.¹⁴ 단태임신 여성을 대상으로 한 임신성 고혈압 발생 빈도 연구에 의하면 자연임신한 산모들에서 8% 빈도를 나타낸 반면 체외수정 산모에서는 5%의 발생 빈도를 보고함으로써 체외수정 후 임신한 경우에 임신성 고혈압의 빈도가 낮다는 보고도 있다.⁶ 쌍태 임신에서 임신성 고혈압 발생 빈도에 관한 연구에 의하면 체외수정에서 발생 위험도 (odd ratio)가 0.68 (95% CI 0.49~0.95)로 낮다고 보고한 경우도 있고,⁸ 다른 연구에 의하면 통계적으로 유의하지는 않지만 체외수정으로 임신한 경우에 자연임신이나 배란유도의 경우보다 두 배 가량 높은 것으로 보고한 연구도 있다.⁹ 이런 상반된 보고의 이유는 연구대상의 차이로 인한 경우뿐만 아니라 임신성 고혈압으로 분류하는 기준에도 약간의 차이가 있기 때문인 것으로 보인다.

본 연구는 임신성 고혈압과 당뇨의 빈도를 합쳐서 두 군 간에 비교하였는데, 체외수정 군에서 발생 위험도가 2.59 (95% CI 1.01~6.66)로서 자연임신 군에 비해 두 배 이상 높은 것으로 나타났다. 이런 결과는 체외수정군이 고령 산모를 많이 포함하고 있는 이유도 있는 것으로 생각된다. 체외수정 산모의 경우에 더 많은 산전 진찰과 세심한 관리가 따르기 때문일 것으로 추정된다.

쌍태아 임신의 주요 합병증 중의 하나로 태아체중 불일치 (weight discordancy)를 들 수 있다. 이 경우는 둘 중 하나가 심각한 성장 제한을 받을 수 있는데, 그 정도에 따라서 태아 사망 등의 합병증을 야기할 수 있다. 이전의 연구들에서는 이런 태아

체중 불일치의 빈도가 두 군 간에 유의한 차이가 없었지만, 본 연구에서는 체외수정군에서 발생 위험도 0.37 (95% CI 0.14~0.96)로 유의하게 낮은 결과를 나타내었다. 이는 체외수정으로 임신한 경우에 이란성이 많고, 태반의 공유 혹은 두 태반 용모 혈관의 문합 가능성이 낮기 때문일 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 20% 이상의 체중 불일치에 대한 결과이고 용모 혈관의 문합 확인과 용모막성에 대한 검토가 없었기 때문에 체외수정군에서 체중 불일치의 발생 정도 및 원인에 대한 추가적인 연구가 있어야 할 것으로 사료된다. 본 연구 결과 태아의 성이 다른 경우가 체외수정군이 2배 가량 높았는데, 이 또한 체외수정이 이란성 쌍태아의 빈도가 높기 때문일 것으로 생각된다.

결론적으로 쌍태아 발생 원인으로 체외수정군과 자연임신군을 비교하면, 두 군 간의 나이, BMI (body mass index), 태아 체중 및 태아 간 체중 차이에서 통계적으로 유의성은 없었으나 체외수정군이 임신성 고혈압과 당뇨는 높았고 태아 체중 불일치와 동일 태아 성의 빈도는 낮았다.

참 고 문 헌

1. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in-vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996; 66: 105-9.
2. 한국 보조생식술의 현황: 2003년. 대한산부인과학회잡지 2006; 49: 2480-97.
3. Cunningham FG, et al. *Williams Obstetrics* 21st ed. US McGrawhill Companies.
4. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 188-92.
5. Seoud MA, Toner JP, Kruthoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1992; 57: 825-34.
6. Anonymous. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to

- 1990: FIVNAT (French in Vitro National). *Fertil Steril* 1995; 64: 746-56.
7. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998; 13: 1702-5.
 8. Lambalk CB, Van Hooff M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome; a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril* 2001; 75: 731-6.
 9. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 899-904.
 10. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 141-52.
 11. Daniel Y, Ochshom Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 74: 683-9.
 12. Zaib-un-Nisa S, Ghazal-Asward S, Badrinath P. Outcome of twin pregnancies after assisted reproductive techniques-a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 51-4.
 13. Bair DD, Wilcox AJ, Kramer MS. Why might infertile couples have problem pregnancies? *Lancet* 1999; 353: 1724-5.
 14. Santema JG, Koppelaar I, Wallenburg HC. Hypertensive disorders in twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 9-13.
 15. Anderson AN, Gianroli L, Felberbaum R, de MJ, Nygren KG. Assisted reproductive technology in European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005; 20: 1158-76.
 16. 남수현, 이지은, 문성오, 최석주, 김형선, 오수영 등. 음모막성에 따른 쌍태아와 체외수정 쌍태아의 임신 및 신생아 예후 비교. *대한산부회지* 2006; 49: 1638-45.

= 국문초록 =

목적: 체외수정으로 출산한 쌍태아와 자연임신으로 출산한 쌍태아 간의 산과적 결과의 차이를 비교하고자 한다.

연구방법: 2000년 1월부터 2005년 6월까지 출산한 146건의 쌍태아에 관한 산과적 기록을 검토한 후, 출생 시 재태 연령이 24주 이상이며 체외수정으로 임신한 72건을 연구군 (체외수정군), 자연임신한 51건을 대조군 (자연임신이군)으로 나누어 연구를 시행하였다.

결과: 두 군 간에 산모 연령, 출산 시 재태 연령, 태아체중 등의 차이는 없었지만, 임신성 고혈압과 임신성 당뇨의 발생 위험도는 체외수정군에서 높았다 (OR 2.59; 95% CI 1.01~6.66). 20% 이상 태아 체중 차이와 같은 성의 쌍태아 발생의 위험도는 체외수정군에서 낮았다 (OR 0.37; 95% CI 0.14~0.96, OR 0.45; 95% CI 0.21~0.99).

결론: 본 연구의 결과로는 체외수정으로 출생한 쌍태아는 자연임신으로 출생한 경우보다 태아 체중 차이의 빈도 및 같은 성 출생의 빈도가 낮았다.

중심단어: 쌍태아, 시험관아기, 임신결과
