

인공수정 및 자연수정으로 태어난 쌍생아간 임상 양상 비교

한림대학교의료원 강남성심병원 소아과

김희문 · 이정원 · 신선희 · 김성구 · 성태정

Comparison of neonatal outcomes between the spontaneous and *in vitro* fertilization twin pregnancies

Hee Moon Kim, M.D., Jeong Won Lee, M.D., Seon Hee Shin, M.D.
Sung Koo Kim, M.D. and Tae Jung Sung, M.D.

Department of Pediatrics, Kangnam Sacred Heart Hospital
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose : There is a dominant opinion that *in vitro* fertilization (IVF) leads to an increased incidence of twins, low birth weight (LBW) infants, prematurity and mortality. On the other hand, technical development of IVF and improvement of neonatal intensive care have increased the survival rate of neonates. The purpose of this study was to verify the tendency by comparing the clinical aspects of IVF and spontaneously conceived twins, and to establish methods to increase the survival rate of neonates after IVF.

Methods : Retrospective reviews were performed on all twin infants who were admitted to the nursery and NICU at Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University from January 1, 2000 to December 31, 2006. Medical records of IVF twins (study group, n=92) and spontaneously conceived twins (control group, n=265) were analyzed and compared. Neonatal outcomes and complications, as well as obstetric outcomes, were analyzed and compared.

Results : Mean gestational age and birth weight of the study group (34.6 ± 3.5 weeks, $2,203.9 \pm 617.2$ g) were considerably lower than those of the control group (36.3 ± 2.4 weeks, $2,367.0 \pm 517.9$ g). The frequency of prematurity less than 37 weeks (68.5% vs 51.3%) and extremely LBW (15.2% vs 6.4%) were also significantly higher in the study group. Other neonatal outcomes were all insignificant. The obstetric characteristics, maternal age (32.6 ± 3.3 years vs 30.3 ± 3.9 years) and the frequency of cesarean delivery (95.7% vs 79.9%) were significantly higher in the study group. Other obstetric outcomes were insignificant except for the frequency of incompetent internal os of cervix (36.2% vs 3.6%) and cerclage operation (38.3% vs 4.3%).

Conclusion : Based on the above results, clinical outcomes of twin infants will be further improved by careful attention and thorough antenatal care of the IVF twins. (*Korean J Pediatr* 2007;50:740-745)

Key Words : Twin, IVF, Perinatal morbidity, IVF outcome

서론

평균 결혼연령이 늦어지는 등 만혼이 늘면서 임신이 늦어지거나, 여러 가지 이유로 임신을 미루는 경우 등 노산이 증가하고 있다. 이에 따른 불임의 빈도가 늘면서 인공수정에 대한 필요성

은 더욱 커지고 있다^{1,2)}. 특히, 국내 한 보고서에 의하면 15-44세의 가임기 연령에 있는 부부의 약 23.2%에서 불임을 경험한 적이 있다고 하였으며, 이를 해결하는데 체외수정 기술이 주요한 치료방법으로 자리 잡고 있다고 하였다³⁾. 체외수정 및 배아의 자궁 내 이식은 1978년 Steptoe 등⁴⁾에 의해 최초의 체외수정 아기가 출생한 이후 각광받는 불임 치료법으로 등장하게 되었다. 우리나라에서도 1985년 서울대학교 병원에서 처음 체외수정 및 배아 이식에 의한 임신이 성공하여 쌍태아를 분만하였고⁵⁾, 이후 국내에서도 급속도의 발전과 확산이 이루어졌다. 과배란 유도 및 체외수정 기술 등과 같은 보조 생식술이 발달하고 이에 따른 시

접수 : 2007년 4월 18일, 승인 : 2007년 6월 21일
책임저자 : 성태정, 한림대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Tae Jung Sung, M.D.
Tel : 02)829-5142 Fax : 02)849-4469
E-mail : neousng@hallym.or.kr

술 증가로 전체 임신부의 다태 임신 빈도 역시 계속 증가하는 추세이고⁶⁾, 쌍태임신이 20%에서 25%로 증가하였다⁷⁾. 쌍태 임신은 전체 임신의 약 1% 미만을 차지하는 것으로 알려져 있는데, 단태 임신에 비해 모성 합병증과 조산기 유병률 및 사망률이 높은 것으로 알려져 있다⁸⁾.

그동안의 연구에 의하면 인공수정을 통해 태어난 신생아는 일반적으로 쌍태아가 많고, 선천성 기형을 동반하거나 저체중아나 미숙아로 태어날 가능성이 높으며, 질병의 이환율이 높은 것으로 알려져 있는 반면⁹⁻¹¹⁾ 최근에 나오는 연구 발표는 두 군 간에 차이가 없다는 의견도 많이 나오고 있다^{1, 12, 13)}. 이렇듯, 체외수정이 현재 보편적인 불임치료임에도 불구하고 여전히 산모와 신생아에게 어떠한 영향을 끼치는 지는 중요한 문제이며 이에 따른 산과적 위험과 신생아에 대한 위험은 아직도 의견이 분분한 상태이다. 이에 본 연구에서는 인공수정으로 태어난 쌍생아와 자연분만한 쌍생아의 전반적인 임상 양상 및 예후와 합병증에 대해 비교 연구를 하였고, 이들을 다시 인공수정으로 태어난 미숙아와 자연 분만한 미숙아로 분류하여 비교함으로써 생존율, 이환율 및 예후를 예측하고 인공수정을 통해 태어난 신생아의 관리 및 주의점, 생존율을 높이기 위한 방법을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

2000년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 한림대학교의료원 강남성심병원에서 분만하여 신생아실 및 신생아 집중 치료실에 입원한 모든 쌍생아를 대상으로 하였다. 이 중 타 병원으로 전원된 환아와 분실되거나 미비한 의무기록은 대상에서 제외하였다. 대상 기간 동안 출생한 환아 수는 총 357명이었고, 이를 체외수정을 통해 임신한 경우 92명(인공수정군)과 자연 임신된 경우 265명(자연임신군)으로 분류하여 의무기록지를 후향적으로 검토, 비교하였다.

신생아 예후로는 재태 주령, 출생 체중, 1분 및 5분 아프가 점수, 부당 경량아, 입원 기간, 인공호흡기 사용 여부, 사망 여부, 기형유무 등을 조사하였으며, 저출생 체중아 빈도, 미숙아 빈도, 미숙아에 따른 합병증인 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 뇌실 내 출혈, 폐혈증, 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증 등을 포함하여 조사하였다. 신생아 호흡곤란 증후군은 임상적으로 산소를 공급하지 않는 경우 청색증을 보이고 빠르고 힘든 호흡을 하며 흉부 방사선 사진에서 양측 폐야에 미만성 음영을 보이고 계면활성제 투여가 필요했던 경우로 정의하였다. 동맥관 개존증은 심장 초음파 검사에서 양성 소견을 보이며 약물치료나 수술적 치료가 필요한 경우로 정의하였고, 뇌실 내 출혈(grade ≥ I)은 두부 초음파 검사를 시행하여 진단하였다. 폐혈증은 임상적으로 의심이 되고 염증성 반응을 나타내는 적혈구 침강속도, C-반응 단백질이 증가하고 혈액백양 검사에서 균이 검출된 경우로 하였다. 기관지폐 이형성증은 생후 28일 이후에도 적절한 산소농도를 유지하기 위해 산소 투여가 필요하고 특징적인 흉부

방사선 소견을 보이는 경우로 정의하였고, 미숙아 망막증은 생후 4주 또는 교정 연령 32주에 안저 검사에서 zone 3까지 망막혈관의 성장이 이뤄지지 않은 상태로 정의하였다.

산부인과적 예후로는 연구 대상에 포함된 부모의 평균 연령과 초산모 여부 등의 임상적 특징과 조기 양막 파수, 양수감소증, 임신성 당뇨, 임신 중 고혈압성 질환, 전치태반, 자궁경부 무력증, 자궁경부 봉축술 등의 산과적 합병증 여부를 비교하였다. 조기 양막 파수는 자궁 경관을 통해 맑은 액체가 흘러나오는 것을 육안으로 확인하였거나 Nitrazine test상 양성 반응을 보인 경우로 정의하였다. 임신 중 고혈압성 질환은 임신성 고혈압, 전간증, 만성 고혈압과 동반된 전간증, 만성 고혈압을 모두 포함하였고, 임신성 당뇨는 28-32주 사이에 시행한 100 g 경구 당부하 검사에서 양성을 보인 경우로 진단하였다. 전치태반은 산전 초음파 검사로 확인한 경우로 하였고, 자궁경부무력증은 임신 중반기에 자궁경부의 무통성 확장으로 인하여 조산을 초래하는 경우로 하였다.

결과에 대한 통계학적인 분석은 SPSS 12.0에서 Student t-test, chi-square test, Fisher exact test 등을 이용하였고, P < 0.05인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

연구 대상에 해당되는 신생아들의 평균 재태 주령은 인공수정군이 34.6±3.5주, 자연임신군이 36.3±2.4주로 인공수정군에서 유의하게 낮은 결과를 보였으며(P=0.000), 미숙아로 분류하여 보면 인공수정군이 33.3±3.5주, 자연수정군이 34.8±2.5주로 통계학적으로 유의하게 낮았다(P=0.001). 재태 주령 분포는 인공수정군에서 37주 이상이 31.5%, 37주 미만인 68.5%이었고, 자연임신군에서 37주 이상이 48.7%, 37주 미만이 51.3%로 37주 미만 미숙아의 비율이 인공수정군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다(P=0.004). 특히 32주 미만 미숙아의 비율이 의미 있게 더 높게 나타났다(P=0.000)(Table 1, 2). 연구 대상에 해당되는 신생아들의 평균 출생 체중은 인공수정군이 2,203.9±617.2 g, 자연임신군이 2,367.0±517.9 g로 인공수정군에서 유의하게 낮은 결과를 보였으나 미숙아로 분류하여 보면 인공수정군이 2,018.1±627.3 g, 자연수정군이 2,135.5±540.4 g로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 출생 체중 분포에서 2,500 g 미만의 저출생 체중아의 비율은 두 군 간에 차이가 없었으나 극소저출생 체중아의 비율이 인공수정군에서 15.2%, 자연수정군에서 6.4%로 유의한 차이를 보였다(P=0.01). 신생아 예후에 있어 1분과 5분 Apgar 점수는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 평균 입원 기간, 평균 인공호흡기 사용 기간도 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1, 2).

신생아 질환 및 미숙아 관련 질환의 이환율은 기관지폐 이형성증, 동맥관 개존증, 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈, 미숙아 망막증, 폐혈증과 이와 동반된 파종성 혈관내 응고, 신생아 사망률, 선천

Table 1. Comparison of Neonatal and Perinatal Outcomes between Spontaneous and *in vitro* Fertilization Twin Groups

	IVF (n=92)	Control (n=265)	P-value
Birth weight (g)*	2203.9±617.2	2367.0±517.9	0.014
Low birth weight (<2,500 g)	58 (63.0%)	149 (56.2%)	NS
1,500-2,499 g	44 (47.8%)	132 (49.8%)	NS
≤1,499 g	14 (15.2%)	17 (6.4%)	0.01
Gestational age (weeks)*	34.6±3.5	36.3±2.4	0.000
Prematurity (<37 weeks)	63 (68.5%)	136 (51.3%)	0.004
32-36 ⁺⁶ week	45 (48.9%)	122 (46.0%)	NS
≤31 ⁺⁶ week	18 (19.6%)	14 (5.3%)	0.000
SGA	4 (4.3%)	26 (9.8%)	NS
Apgar score at 1 min*	8.47±1.8	8.2±1.5	NS
Apgar score at 5 min*	9.1±1.6	9.1±1.0	NS
Admission duration (d)*	20.4±22.9	14.0±15.7	NS
Neonatal mortality	3 (3.3%)	4 (1.5%)	NS
RDS	10 (10.9%)	13 (4.9%)	0.045
Mechanical ventilator use (d)*	9.8±6.9	16.0±13.8	NS
PDA	4 (4.3%)	5 (1.9%)	NS
IVH (grade ≥I)	7 (7.6%)	14 (5.3%)	NS
PVL	1 (1.1%)	0 (0.0%)	NS
ROP (stage ≥III)	1 (1.1%)	3 (1.1%)	NS
BPD	0 (0.0%)	1 (0.4%)	NS
NEC	0 (0.0%)	2 (0.8%)	NS
Sepsis	6 (6.5%)	6 (2.3%)	NS
DIC	2 (2.2%)	3 (1.1%)	NS
Congenital anomalies	1 (1.1%)	0 (0.0%)	NS

*Mean±standard deviation

Abbreviations: NS, not significant; IVF, *in vitro* fertilization; SGA, small for gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; DIC, Disseminated intravascular coagulation

성 기형 등의 빈도 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 미숙아로 분류하여도 유의한 차이는 보이지 않았다. 신생아 호흡곤란 증후군의 발생빈도는 인공수정군에서 10.9%, 자연임신군에서 4.9%로 유의한 차이(P=0.045)를 보였으나, 미숙아를 보정한 결과 인공수정군에서 15.9%, 자연임신군에서 9.6%로 유의한 차이는 없었다(Table 1, 2).

연구 대상에 해당되는 산모들의 평균 연령은 인공수정군이 32.6±3.3세, 자연임신군이 30.3±3.9세로 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(P=0.000), 35세 이상 고령 산모를 비교하였을 때 역시 인공수정군이 31.92%이고 자연임신군이 12.9%를 보여 유의한 차이를 보였다(P=0.003). 신생아 부친의 평균 연령을 비교하였을 때 인공수정군에서 35.5±3.2세, 자연임신군에서 33.4±4.1세로 인공수정군이 더 높은 결과를 보였다(P=0.002). 양 군에서 초산모의 비율은 각각 89.4%와 53.2%로 인공수정군에서 유의하게 높은 결과를 보였다(P=0.000). 분만 방법에 있어 제왕절개술 빈도는 인공수정군에서 95.7%, 자연임신군에서 79.9%로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다(P=0.01). 산과적 합병증을

Table 2. Comparison of Neonatal and Perinatal Outcomes between Spontaneous Premature and *in vitro* Fertilization Premature Twin Groups

	IVF (n=63)	Control (n=136)	P-value
Birth weight (g)*	2018.1±627.3	2135.5±540.4	NS
Gestational age (weeks)*	33.3±3.5	34.8±2.5	0.001
SGA	2 (3.2%)	11 (8.1%)	NS
Apgar score at 1 min*	8.1±2.1	7.9±1.6	NS
Apgar score at 5 min*	8.9±1.9	8.9±1.1	NS
Admission duration (d)*	25.8±26.0	19.4±20.0	NS
Neonatal mortality	3 (4.8%)	4 (2.9%)	NS
RDS	10 (15.9%)	13 (9.6%)	NS
Mechanical ventilator use (d)*	9.8±6.9	16.0±13.8	NS
PDA	3 (4.8%)	4 (2.9%)	NS
IVH (grade ≥I)	6 (9.5%)	14 (10.3%)	NS
PVL	1 (1.6%)	0 (0.0%)	NS
ROP (stage ≥III)	1 (1.6%)	3 (2.2%)	NS
BPD	0 (0.0%)	1 (0.7%)	NS
NEC	0 (0.0%)	1 (0.7%)	NS
Sepsis	6 (9.5%)	6 (4.4%)	NS
DIC	2 (3.2%)	3 (2.2%)	NS

*Mean±standard deviation

Abbreviations: NS, not significant; IVF, *in vitro* fertilization; SGA, small for gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; DIC, Disseminated intravascular coagulation

Table 3. Comparison of Maternal Risk Factors

	IVF (n=47)	Control (n=139)	P-value
Maternal age (yr)*	32.6±3.3	30.3±3.9	0.000
≥35years	15 (31.9%)	18 (12.9%)	0.003
Paternal age (yr)*	35.5±3.2	33.4±4.1	0.002
Primiparity	42 (89.4%)	74 (53.2%)	0.000
Cesarean delivery	45 (95.7%)	111 (79.9%)	0.01
IIOC	17 (36.2%)	5 (3.6%)	0.000
Cerclage operation	18 (38.3%)	6 (4.3%)	0.000
Meconium stain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	NS
Hypertensive disorders†	5 (10.6%)	18 (12.9%)	NS
GDM	0 (0.0%)	6 (4.3%)	NS
Oligohydramnios	0 (0.0%)	6 (4.3%)	NS
PROM	13 (27.7%)	24 (17.3%)	NS
Placenta previa	1 (2.1%)	1 (0.7%)	NS

*Mean±SD

†Preeclampsia, eclampsia, chronic hypertension

Abbreviations: NS, not significant; IVF, *in vitro* fertilization; GDM, gestational diabetes mellitus; PROM, Premature rupture of membrane; IIOC, incompetent internal os of cervix

비교하였을 때, 조기양막파수 빈도, 태변 흡인 여부, 전치태반, 양수감소증, 임신 중 고혈압성 질환, 임신성 당뇨, 태반 조기박리의 빈도는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 자궁경부무력증과 이로 인한 자궁경부 봉축술 빈도는 각각 인공수정군이 36.2

Table 4. Distribution of Total Twin and *in vitro* Fertilization Twin Delivery Outcomes

	2000 (n=1,516)	2001 (n=1,326)	2002 (n=1,116)	2003 (n=1,175)	2004 (n=1,112)	2005 (n=1,007)	2006 (n=1,144)
Total twin	39 (1.3%)	46 (1.7%)	36 (1.6%)	68 (2.9%)	69 (3.1%)	54 (2.7%)	45 (2.0%)
IVF twin	6 (0.4%)	8 (0.6%)	8 (0.7%)	12 (1.0%)	20 (1.8%)	22 (2.2%)	16 (1.4%)

Abbreviations : IVF, *in vitro* fertilization; n, total delivery

%, 38.3%였고, 자연임신군에서 3.6%, 4.3%를 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.000$)(Table 3).

고찰

불임으로 인해 인공수정 시술을 하는 경우 일반적으로 산모의 나이가 많고 초산인 경우거나 과거에 불량한 임신 결과를 가진 환자들이 많기 때문에 자연 임신된 산모에 비해 산과적인 합병증이 증가하고 임신 예후가 좋지 않을 가능성이 많다. 자연 임신에서 다태 임신율은 1% 이하이나 인공수정에 의해 임신한 경우 연구자마다 다양하지만 자연임신에 비해 약 20배 정도 다태 임신의 빈도가 증가한다^{6,9)}. 이러한 다태 임신의 80% 이상이 쌍태 임신이다¹⁴⁾. 본원의 경우도 최근 7년간 분만건수를 비교 해 볼 때 쌍태임신의 발생률이 점점 증가하고 있음을 알 수 있고 이중 특히 불임시술을 통한 쌍태임신이 2000년 0.4%에서 2006년 1.4%로 해마다 증가하고 있음을 알 수 있다(Table 4). 그동안의 연구 결과 일반적으로 쌍태 임신은 단태 임신에 비해 임신 중독증, 임신성 당뇨 등의 모성 합병증과 조산, 제왕절개술의 빈도가 증가하고 신생아 주산기 합병증이 높다는 것은 주지의 사실이나¹⁰⁾, 최근의 체외수정에 의한 쌍태 임신과 자연 쌍태 임신의 산과적 합병증 및 주산기 예후를 비교한 연구들은 연구자마다 서로 다른 견해를 밝히고 있다. 이는 대부분 연구방법의 차이에서 비롯되는 경우가 많은데 두 군 간에 괄목할 차이가 없다는 연구 결과가 있는 반면 의미 있는 차이를 보인 연구 결과가 나온 경우가 있다.

Reubinoff 등¹²⁾은 260명의 체외수정 단태 임신과 같은 수의 자연수정 단태 임신을 비교하여 양군 간에 큰 차이가 없다고 보고하였고, Bermasko 등¹⁵⁾도 105명의 인공수정 쌍태 임신군과 279명의 자연 쌍태 임신군을 비교한 결과 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. 체외수정에 의한 쌍태 임신과 자연수정에 의한 쌍태 임신을 비교한 국내 연구들도 거의 대부분 두 군 간에 산과적 합병증과 신생아 주산기 예후에 있어 차이가 없다고 보고하고 있다^{1, 2, 16, 17)}. 반면 Nassar 등¹¹⁾은 56명의 체외수정 쌍태 임신과 112명의 자연수정 쌍태 임신을 비교하였을 때 체외수정군에서 조기 진통에 의한 조산의 빈도가 높고 이로 인해 미숙아와 저출생 체중아 빈도가 증가한다고 보고하였고, Tan 등⁹⁾이 실시한 연구에서도 494명의 체외수정 단태 임신군과 정상 임신군을 비교한 결과 질 출혈, 전치태반, 임신성 고혈압, 자궁내 성장지연이 체외수정군에서 의미 있게 높은 결과를 보였

다고 보고하였다. 또 다른 연구들에서도 자연임신군에 비해 체외 수정 시술을 통해 임신한 군에서 미숙아와 저출생 체중아 빈도가 높고 주산기의 신생아 이환율이 높음을 보고하고 있다^{11, 18-20)}.

본 연구의 경우 저출생 체중아의 빈도는 차이가 없었으나 미숙아의 빈도는 인공수정군에서 68.5%, 자연수정군에서 51.3%로 의미 있게 나왔으며, 특히 32주 미만 미숙아와 1500 g 미만의 초극소저출생 체중아의 빈도는 인공수정군에서 더 높은 빈도를 보였다. 반면, 부당경량아의 빈도는 두 군 간에 차이가 없는 것으로 나왔다. 이렇게 인공수정군에서 미숙아나 저출생 체중아 빈도가 높은 것은 체외수정 시술 또는 인공수정을 통한 임신 자체의 문제라기보다는 조기 진통으로 인해 조산이 되거나 과거의 불량한 산과력, 고령 등과 같은 불임 산모의 특성 등에 의한 결과로 생각된다. 이는 본원의 경우도 인공수정을 한 산모들이 35세 고령이 많았고, 불량한 산과력에 의해 조산의 연령이 높았으며, 자궁경부 무력증과 같은 건강하지 못한 자궁의 특징을 나타낸 것을 보면 예상가능하다 하겠다. 본 연구 결과에는 포함시키지 않았지만, 미숙아 산모의 경우도 인공수정군에서 자연수정군에 비해 고령 산모에서 조산의 비율이 더욱 높았으며(87.5% vs 33.3%) 자궁경부 무력증도 더 높은 빈도를 보였다(39.4% vs 4%). 또한, 미숙아만을 대상으로 하여 고령의 초산 산모나 자궁경부 무력증과 같은 건강하지 못한 자궁을 가진 산모들을 제외하고 인공수정군(n=27)과 자연수정군(n=107)의 양 군 산모들의 조건을 같게 한 경우에 저출생 체중아 빈도 및 초극소저출생 체중아 빈도가 두 군간에 차이가 없었고(77.8% vs 72.0%, 7.4% vs 11.2%), 32주 미만 미숙아 빈도 역시 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없다는 것이 이를 뒷받침한다고 하겠다(22.2% vs 11.2%).

그밖에 입원 기간, 인공호흡기 사용 기간, 주산기 합병증의 발생 빈도는 두 군간에 차이가 없는 것으로 나왔으며 대부분의 합병증이 미숙아이기 때문에 발생하는 경우가 많다는 점을 고려하여 미숙아를 보정하고 비교하여도 역시 의미 있는 차이는 발견할 수 없었다. 다만 대표적인 미숙아 질환인 신생아 호흡곤란증은 인공수정군에서 더 높은 빈도를 보였으나, 대부분이 미숙아에서 발생하였다는 것을 보정하면 역시 의미 없는 것으로 나왔다. 이는 비록 인공수정이 미숙아나 저출생 체중아의 분만에는 영향을 끼칠 수는 있으나, 이에 따른 신생아 및 주산기 합병증의 발생에는 큰 영향을 미치지 않고 이는 신생아실 및 신생아중환자실에서의 의료진의 역할이 중요하였음을 보여준다고 하겠다.

한편, 연구 대상 산모들의 연령을 비교했을 때 인공수정군이

32.6±3.3세로 자연임신군의 30.3±3.9세에 비해 높아 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 부친의 나이 역시 인공수정군이 자연수정군 보다 더 높게 나왔으며, 초산모 비율도 인공수정군에서 89.4%로 유의하게 높았다. 이는 체외수정 기술을 받는 산모의 경우 대부분이 난치성 불임 환자로 어렵게 임신하는 경우가 많기 때문인 것으로 추정된다. 여성 연령이 증가함에 따라 생식기능이 점진적으로 저하하는 것으로 알려져 있으며, 실제로 여성이 30세를 넘으면 자연적인 임신 능력의 유의한 저하가 있고, 35세를 지나면 보다 심각하게 하락한다고 보고되었다²¹⁾. 본 연구에서도 35세 이상 고령 산모의 비율이 인공수정군에서 31.9%, 자연수정군에서 12.9%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 즉, 고령의 산모가 많은 것이 결과적으로 산모의 평균연령을 높인 것으로 생각된다.

본 연구의 경우 이렇게 고령의 산모가 많음에도 불구하고 산과적 합병증 발생은 두 군 간에 차이가 없는 것으로 조사되었다. 특히 고령과 연관성이 있는 이러한 산과적 합병증은 쌍태 임신의 모성 이환율과 신생아 이환율을 증가시킬 수 있는 주요 원인이 되어 결국 조산을 유발하여 미숙아나 저출생 체중아 출산으로 이어지게 된다는 연구들과 비교해 보면 상이한 결과를 보여준다²²⁾. 이는 불임술의 기술향상 및 철저한 산전 관리에 기인한 것으로 생각된다. 다만 제왕절개 수술 빈도, 자궁경부 무력증과 이로 인한 자궁경부 봉축술 시행 빈도가 인공수정군에서 유의하게 높은 결과를 보이는데 이는 본원의 경우 자궁경부무력증 환자의 전원 비율이 높아 이로 인한 자궁경부 봉축술이 활발히 진행되고 있고 불임술을 받은 산모의 경우 건강하지 못한 자궁을 가지고 있고 여러 가지 산과적 합병증으로 인해 임신 유지를 하지 못하거나 과거의 불량한 산과력으로 인해 안전한 출산에 대한 우려로 제왕절개를 통한 출산을 하는 경우가 많기 때문으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 인공수정에 의한 쌍태 임신은 자연수정에 의한 쌍태임신에 비해 미숙아나 저출생 체중아의 분만 빈도가 높을 수 있으나, 이에 따른 신생아 및 주산기 질환의 이환율은 차이가 없으며, 산과적 예후에 있어서도 고령의 산모가 많고 초산모가 많은 것은 사실이나 이를 제외한 산과적 합병증 발생은 유의한 차이가 없었다. 체외수정 기술 및 불임 자체가 임신에 부정적인 영향을 미칠 수 있음을 감안하더라도 이와 같은 결과는 인공수정에 의한 쌍생아 출생에 있어 의료진이 보다 철저히 산전 관리와 신생아 관리에 관심을 기울인다면 건강한 신생아로 자랄 수 있다는 자료로 삼을 수 있을 것이다. 특히 체외수정 기술을 반드시 필요로 하는 불임 부부에게 있어 성공적인 임신과 건강한 신생아를 출산하는 것이 무엇보다도 큰 관심사이기 때문에 기술 전 상담 및 신생아 예후에 대한 상담 시 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

목적 : 인공수정으로 태어난 신생아는 쌍태아가 많고, 저체중아나 미숙아로 태어날 가능성이 많고, 사망률이 높다는 의견이 지배적이다. 한편 그동안의 인공수정의 기술적 발전과 신생아 집중치료실의 치료적 발전을 통해 신생아 생존율은 높아지고 있다. 따라서 본 연구는 인공수정으로 태어난 쌍생아와 자연 분만한 쌍생아의 임상 양상의 비교를 통해 이를 증명하고 인공수정아의 생존율을 높이기 위한 방법을 알아보고자 한다.

방법 : 2000년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 7년 동안 한림대학교 강남성심병원 신생아실 및 신생아 집중 치료실에 입원한 쌍생아를 대상으로 인공수정으로 태어난 쌍생아를 인공수정군(n=92)으로 자연수정을 통해 태어난 쌍생아를 자연임신군(n=265)으로 의무기록지를 후향적으로 검토, 비교하였다. 산모력으로는 산모의 나이, 산과적 질환유무, 산과적 합병증 등에 대해 조사하였고, 신생아 분만력으로는 재태 주령, 출생체중, 분만방법, 1분 및 5분 아프가 점수, 사망 여부, 기타 합병증 발생 유무, 신체기형 유무 등에 대하여 비교, 분석하였다.

결과 : 자연수정군에 비해 인공수정군에서 평균 재태 주령(자연임신군 36.3±2.4주 vs 인공수정군 34.6±3.5주)과 출생체중(2,367.0±517.9 g vs 2,203.9±617.2 g)이 유의하게 낮았다. 또한 37주 미만 미숙아의 비율(51.3% vs 68.5%)과 극소 저출생 체중아의 비율(6.4% vs 15.2%)도 유의하게 높았다. 신생아기 예후에 있어서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 산과적 측면으로는 산모의 나이(32.6±3.3세 vs 30.3±3.9세)와 제왕절개 비율(79.9% vs 95.7%)이 인공수정군에서 유의하게 높았으며 자궁경부 무력증 빈도(3.6% vs 36.2%) 및 이로 인한 자궁경부 봉축술 빈도(4.3% vs 38.3%)가 실험군에서 유의하게 높았다. 다른 산과적 합병증 발생은 두 군 간에 차이가 없었다.

결론 : 인공수정으로 태어난 쌍생아는 자연수정으로 태어난 쌍생아에 비해 출생 체중과 재태 주령이 낮았으나, 모체의 산과적 합병증 빈도와 신생아기 예후에 있어서는 큰 차이가 없었다. 따라서 인공수정 산모의 경우 철저한 산전 관리와 함께 태어난 신생아를 의료진이 보다 관심을 두고 치료한다면 자연 수정으로 태어난 신생아와 다름없이 건강한 아이로 키울 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Kim CH, Lee YI. Obstetric outcomes of twin pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. Korean J Obstet Gynecol 2000;43:1640-5.
- 2) Lim JH, Kim HS, Hwang KJ, Yang JI, Kim MR, Lee HJ, et al. Twin pregnancies: in vitro fertilization vs. spontaneously conceived. Korean J Obstet Gynecol 2002;45:2172-6.
- 3) A study on utilization of health services and coping strat-

- egies for infertility in Korea. Korea Institute for Health and Social Affairs 2003:1-11.
- 4) Edward RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:737-56.
 - 5) Jang YS, Lee JY, Moon SY, Kim JK. Pregnancy and its outcome by in vitro fertilization of human oocytes and embryo transfer. *Korean J Obstet Gynecol* 1986;29:345.
 - 6) Dunn A, Macfarlane A. Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality in England and Wales. *Arch Dis Child* 1996;75:F10-19.
 - 7) Tanbo T, Abyholm T. Obstetric and perinatal outcome in pregnancies after assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:193-8.
 - 8) Botting BJ, MacDonald DI, Macfarlane AJ. Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality. *Arch Dis Child* 1987;62:941-50.
 - 9) Tan SL, Doyle P, Campbell S, Beral V, Rizk B, Brinsden P, et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:778-84.
 - 10) Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2000;95:899-904.
 - 11) Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Herb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:513-8.
 - 12) Reubinoff B, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker J, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997;67:1077-83.
 - 13) Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing J. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000;74:683-9.
 - 14) Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1993 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1995;64:13-21.
 - 15) Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89:368-72.
 - 16) Kang EH, Park EJ, Kim SH, Chae HD, Kim JH, Kang BM, et al. Pregnancy outcome of in vitro fertilization twin pregnancies compared with normally conceived twin pregnancies. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:1597-603.
 - 17) Nam SH, Lee JE, Moon SO, Choi SJ, Kim HS, Oh SY, et al. Comparison of pregnancy outcomes based on chorionicity between spontaneous and in vitro fertilization twins. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;49:1638-45.
 - 18) Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bikouvarakis S, Pappageorgiou M, Giannakopoulou C. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1079-84.
 - 19) Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME, Crescimbin B, Tortorolo G. Neonatal outcome of spontaneous and assisted twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:68-72.
 - 20) 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.
 - 21) Hendershot GE. Maternal age and overdue conceptions. *Am J Public Health* 1984;74:35-8.
 - 22) Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil A. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;19:1-8.