大韓不妊學會雜誌 : 第 22 卷 第 2 號 1995
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 22, No. 2, 1995, 8

자궁내막증과 동반된 불임환자의 보조생식술을 이용한 치료

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 이경순 · 노재숙 · 서창석 · 김석현 · 최영민
신창재 · 김정구 · 이진용 · 장윤석

Assisted Reproductive Technology in Infertile Patients with Endometriosis

Shin Yong Moon, Kyung Soon Lee, Jae Sook Roh, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim, Young Min Choi, Chang Jae Shin, Jung Gu Kim, Jin Young Lee and Yoon Seok Chang

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

= Abstract =

Though the endometriosis is not always related with infertility, endometriosis causes infertility in some patients. There are many treatment modalities of infertile patients who have endometriosis. In recent years, Assisted Reproductive Technology(ART) have been widely accepted as being a useful tool for the treatment of infertile endometriotic patients.

The objective of this study was to evaluate the outcome of ART in infertile endometriotic patients who have been carried out IVF-ET from Jan, 1992 to Dec, 1994 and to compare the results between COH/IUI and IVF-ET in the patients with endometriosis stage I.

Tubal disease only patients were grouped(308 patient, 956 cycles) as a control. Endometriosis group was subdivided into 4 groups according to American Fertility Society classification; endometriosis stage I (45 patients, 61 cycles), stage II (26 patients, 39 cycles), stage III (26 pateitns, 37 cycles), stage IV (33 patients, 50 cycles).

The outcomes of IVF-ET in endometriosis patients were as follows; The oocyte recovery rates were significantly lower in stage III, IV endometriosis. In case of stage III endometriosis, the fertilization rate was significantly lower than other stages of endometriosis. Clinical pregnancy rates per cycle were not different between the tubal group(22%) and the endometriosis group (25%). According to endometriosis stage, the implantation rate and clinical pregnancy rate were significantly lower in stage IV (5.6%, 16%) compared with other stages (I; 10.0%, 26%, II;9.8%, 31%, III;12.6%, 32%). It suggests that some factor like autoantibodies may inhibit implantation of embryos in stage IV endometriosis. To evaluate the possibility that simply increasing the number of gametes at the site of fertilization might account for pregnancies attributed to IVF-ET, the authors retrospectively analyzed the outcome of couples undergoing IUI during hMG cycles and CC cycles between 1992 and 1994 in the women with endometriosis stage I. In case of stage I endometriosis, though the COH/IUI group showed lower FSH level and lesser age profile than IVF-ET group, IUI group has resulted in lower pregnancy rates(19.2%) compared with the IVF-ET group(26.2%).

*** 본 연구는 1993년도 서울대학교병원 임상연구비(93-084)의 지원에 의한것임.

In conclusion, endometriotic infertile patients can get comparable pregnancy rates with the tubal factor infertility patients during IVF-ET program. Moreover even in stage I endometriosis, IVF-ET may be an more effective treatment modality than COH/IUI.

Key Words: endometriosis/in-vitro fertilization/ IUI / pregnancy rate.

서 론

자궁내막증과 불임의 연관성은 이미 오래전부터 알려지고 있지만 자궁내막증이 반드시 불임의 원인이 된다는 결정적인 자료는 많지 않다. 자궁내막증이 불임의 원인이 될 수 있는 기전은 [1] 배란 장애 [2] 호르몬의 기능 부전 [3] 무배란 상태에서의 황체화(luteinized unruptured follicle syndrome) [4] 난관의 난자 포획의 실패 [5] 복강내 macrophage 숫자 및 prostanoid 농도의 증가 [6] 수정, 배아발달, 착상의 방해 [7] 자가 면역 기전이 있다. 중등도(moderate) 및 중증(severe)의 자궁내막증은 골반내 유착에 의한 난관의 운동성과 난자의 복강내 유출을 방해하며, 자궁내막종(Endometrioma)은 난소의 정상 해부학적 구조의 변형을 유발하여 난관이 난자를 포획하는데 어려움을 갖게하므로 불임을 일으킬 수 있다. 그러나 경증의 자궁내막증이 불임의 원인이 되는지 여부는 아직 확실하지 않아 여러 가설들이 제시되고 있는 실정이다. 이에대한 가설로는 무배란, LUF(luteinized unruptured follicle)증후군, LH surge 부족 및 혈중 prolactin의 증가, 정자에 대한 macrophage의 phagocytosis, 면역학적 원인, 난관의 운동성 변화, 장액내 prostaglandin, 혈청내 혹은 장액내에 초기 배아발달을 방해하거나 착상을 저해시키는 요소들의 존재 등이 제시되고 있다.

이와같이 자궁내막증이 불임의 원인으로 제시되는 가설이 분분한 것과 마찬가지로 치료도 다양한 방법으로 시도되고 있다. 현재까지 알려진 자궁내막증의 치료는 크게 다섯가지로 첫째, 단순 관찰, 둘째, 약물치료, 셋째, 수술적 방법에 의한 치료, 넷째, 약물과 수술치료의 병행, 다섯째 보조적 생식술을 이용한 방법이 있다. 자궁내막증에 의한 불임의 치료로서 사용되는 보조생식술(ART)의 종류는 과배란유도 후 인공수정, 체외수정 및 배아이식, 생식세포 난관내 이식 등이 있다.

이에 본 연구자들은 자궁내막증 환자군과 난관요인에 의한 불임환자군을 대조군으로 하여 체외수정시술 후의 수정율, 배아이식, 착상율 및 임신율을 비교하고 각 자궁내막증의 병기에 따른 수정율, 착상율 및 임신율을 비교하고자 하였다. 또한 경증의 자궁내막증 환자(제 1기)에서 과배란유도후 인공수정을 시행한 경우와 체외수정시술을 시행한 경우의 임신율을 비교함으로써 자궁내막증 불임환자의 치료에 있어 보조생식술(ART)의 선택 및 그 효용성을 규명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1992년 1월부터 1994년 12월까지 서울대학교 병원 산부인과 불임크리닉에 등록한 후 이 기간 동안 IVF-ET를 시행받은 환자중에서 진단 복강경검사를 포함한 불임검사에서 자궁내막증으로 진단된 불임환자 130명 (187주기)으로 이들은 AFS에 의한 자궁내막증의 병기에 따라 각각 I기 (45명/61주기), II기 (26명/39주기), III기 (26명/37주기), IV기 (33명/50주기)로 나누었다. 또한 자궁내막증 I기로 진단된 환자 15명(26주기)에서 과배란유도와 인공수정을 시행하였다. 대조군은 IVF-ET를 시행받은 환자중에서 진단 복강경검사를 포함한 불임검사에서 난관요인에 의한 불임 이외에는 기타 다른 불임의 요인이 없는 환자를 대상으로 하였고, 대상이 된 모든 환자들은 남성측 요인에 의한 불임이나 기타 다른 불임의 요인이 없는 경우로 하였다.

2. 연구 방법

[1] 과배란유도 후 인공수정

1)기본 검사

월경주기 제 3일에 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)으로 혈중 LH, FSH, E2의 농도를 측정하였으며, 골반강내의 이상 유무를 확인하기 위해서 질식 초음파를 실시하였다.

2) 과배란유도

clomiphen citrate 혹은 hMG(Pergonal)을 사용하

여 과배란유도를 하였다. clomiphen citrate는 월경 제 5일부터 제 9일까지 일일 100mg씩 복용하였고, 이 용량으로 배란이 안되는 경우에는 일일 250mg까지 증량하였다. 생리 제 10-11일째부터 초음파로 난포를 관찰하였으며 우성난포의 직경이 18-20mm이상으로 관찰되면 hCG(human chorionic gonadropin: Profasi,Serono, Swizerland) 5,000IU을 근주하여 배란을 유도하였다.

hMG는 월경주기 제 3일째부터 6일째까지 근주하고 제 7일째부터는 질식 초음파검사로 난포성장을 관찰하여 난포성장이 불량하고 혈중 E2농도의 상승이 충분하지 못하면 hMG용량을 증가시키면서 과배란유도를 하고 질식 초음파검사에서 우성 난포의 직경이 18mm 이상이고 직경 16mm 이상인 난포가 3개 이상 존재하며, 혈중 E2 농도가 난포 1개당 300pg/ml이상이면 hCG 10,000IU를 근주하여 배란을 유도하였다.

3) 인공수정

3일간 금욕한후 인공수정 당일 수음으로 얻어진 정자는 30분간 실온에 방치하여 액화가 일어나면 percoll로 처리하여 x600g로 20분간 원심분리하였다. 이러한 과정을 통해 형성된 정자의 원침(pellet)을 Tom Cat catheter를 이용하여 인공수정을 시행하였으며, 이때 주입하는 정액의 양은 0.3-0.5cc정도로 하였다. 인공수정은 환자의 자궁경부를 질경으로 노출시키고 경관점액을 잘 닦은 후 catheter를 자궁강까지 조심스럽게 넣어준 후 정액을 천천히 주입하고 catheter를 제거하였다. 시술 후 환자는 약 20분간 안정을 취하게 한 후 귀가시켰다.

[2] 체외수정시술

1) 기본검사 및 처치

월경주기 제 3일에 방사면역측정법(radio-immuno-assay, RIA)으로 혈중 LH, FSH, E2의 농도를 측정하였으며, 골반강내의 이상 유무를 확인하기 위해서 질식초음파를 실시하였다. 내진으로 자궁의 위치를 확인하고, 자궁경관을 확장시켜 배아이식에 대비하였다.

RIA를 이용한 혈중 LH, FSH, E2 농도의 측정은 Amerlex LH kit(American International Plc., U. K.), 그리고 estradiol-ter-kit (Serono Diagtnostics, Switzerland & International)을 이용하였다. LH 측정의 민감도는 1.75mIU/mL이고 interassay variance는 3.4%, intrassay variance는 3.3%이었으며, FSH의 경우 각각 0.54mIU/ml, 1.6%,4.7% 이었고, E2측정시 estrone(E1) 및 estriol(E3)과의 교차반응율(cross reactivity)은 각각 1.3%, 0.4% 이었다.

2) 과배란유도

과배란유도시 GnRH agonist의 장기투여법 (long protocol) 시행군에서는 월경주기 제 21 일부터 Decapeptyl (D-Trp-6-LH, Ferring, Malmo, Sweden)을 하루 0.1mg씩 피하주사하여 충분히 시상하부-뇌하수체전엽축을 억압(supression)시킨 후, 즉 E2의 농도가 30pg/ml 미만인 경우에 과배란유도를 시행하였다. GnRH agonist의 초단기 투여법 (ultrashort protocol) 시행군에서는 Decapeptyl을 월경주기 제2일 부터 3일간 투여하여 초기자극효과(initial flare-up effect)를 이용하였고 월경주기 제 3일 부터 과배란유도를 시행하였다. Follicle stimulating hormone (FSH: Metrodin,Serono, Switzerland), 혹은 human menopausal gonadotropin(hMG: Pergonal, Serono, Switzerland)를 사용하여 다음과 같이 과배란유도를 시행하였다. 과배란유도를 위하여 월경주기 제 3일과 제 4일에 FSH 150IU를, 제 3 일부터 hCG 투여 전날까지 매일 hMG 150IU를 근육주사하였다. 월경 제 6일부터 질식 초음파검사로 난포 성장을 관찰하여 난포성장이 불량하고 혈중 E2농도의 상승이 충분하지 못하면 hMG 용량을 증가시켰고, 증량 후에도 계속 난포 성장이 불량하거나 혈중 E2 농도의 상승이 불충분한 경우에는 과배란유도를 취소하였다. 과배란유도중 질식초음파 검사에서 우성 난포의 직경이 18mm이상이고 직경 16mm이상인 난포가 3개 이상 존재하며, 혈중 E2 농도가 계속 상승하고 난포 1개당 300pg/mg이상이면 hCG(human chorionic gonadotriopin; Profasi, Serono, Switzerland) 10,000 IU를 근주하여 난포의 성숙을 유도하였다.

3) 난자의 질식 채취 및 처리

hCG투여 34-36시간 후 정맥마취를 시행하고 질식초음파를 이용하여 난자의 흡인 채취를 시행하였다. 난자의 분류는 성숙난자(preovulatory mature oocyte), 중등도 성숙난자(intermediate mature oocyte), 미성숙난자(immature oocyte), 퇴화된 난자(atretic oocyte)및 과성숙난자(postmature oocyte)로 분류하였다(Veeck et al, 1983). 난자의 성숙도는 난자-난구세포 복합체(oocyte-cumulus complex,OCC)와 난포액내 과립막세포(granulosa cell)의 특성을 관찰하여 결정하였다.

4) 정자의 준비

수음으로 얻어진 정자는 기본적인 검사를 마친후 수정능력을 부여하기 위하여 동량의 수정배양액으로 희석한후 원심분리기에서 x200g로 10분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 다시 2.5ml의 수정 배양액을 첨가한후 2차 원심분리를 시행하였다. 이와 같은 과정을 반복하여 정자의 원침(pellet)을 만들었다. 여기에 0.5ml의 정액배양액을 정자의 원침이 흔들리지 않도록 추가한 후 5% CO_2, 37℃ 배양기 내에 2시간동안 방치하여 운동성 정자가 상층액에 부유된 것을 확인한 후 상층액만 모아서 정자의 수와 운동성을 검사하였다.

5) 체외수정시술

배양액은 Ham's F-10을 사용하여 250ml의 5차 증류수로 배양액(4X)을 만들고, penicillin G 75mg, streptomycin sulfate 75mg을 추가한후 가압여과 소독을 시행하여 4℃ 냉장고에 보관하였다. 이와 같이 제조된 배양액(4 x) 25cc에 5차 증류수 75cc를 첨가하고, calcium lactate 24.52mg과 $NaHCO_3$ 210.6mg을 추가하여 pH를 7.4에 맞추고 삼투압은 280-286mOsm/l가 되도록하여 매 실험 직전 가압 여과 소독한후, 신생아 제대혈청의 농도가 수정배양액에서는 7.5%, 성장배양액에서는 15%가 되도록 혈청을 첨가한후 실험에 사용하였다.

배란직전의 성숙난자는 7.5% 신생아 제대혈청을 함유한 Ham's F-10배양액내에서 6-8시간 추가배양을 시행하였다. 미성숙 난자는 동일한 배양액내에서 23-35시간 추가배양하여 제 1극체(first polar body)가 방출된 것을 확인하여 수정을 실시하였다. 그후 추가배양이 끝난 난자를 함유하고 있는 수정배양액 내의 정자의 농도가 0.2 X 10^6 / ml 가 되도록 하여 수정시켰다. 수정 16-18시간 후에 10%의 신생아 제대혈청을 포함한 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼다.

6) 배아의 관찰 및 배아의 자궁내 이식

성장배양액으로 옮긴 직후 난자의 수정 여부를 역반사현미경으로 관찰하였고, 수정 40-44시간 후에 난할(cleavage of oocyte)을 관찰하였다. 난할이 확인된 배아는 Jones 이식도관(transfer catherter)을 사용하여 배아의 자궁내 이식을 시행하였다. 배아이식 후에는 4시간 정도 안정을 취한 뒤 귀가시켰다. 황체기 보강은 progesterone(프로게스트, 삼일제약) 일일 50mg을 난자채취일로부터 임신반응 검사날까지 근육주사하였다. 임신 반응검사는 배아이식 후 11일째 혈중 β-hCG로 확인하였고, 초음파검사상 태낭 및 태아의 심장박동이 확인될 때까지 매주 추적검사 하였다. 임신이 확인된 경우에는 임신 8-12주까지 황체기보강을 계속하였다.

6) 통계학적 처리

통계처리는 PC-SAS ver 6.04(site license 24806001)을 이용하여 Student's t-test, ANOVA를 이용하였다.

연구 결과

1. 환자의 분포

대상환자의 연령은 자궁내막증 환자에서는 32.40±4.46세 이었고, 난관손상 환자에서는 33.08±3.83세로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 자궁내막증의 병기별 연령에 있어서 각 군간에 통계학적인 유의한 차이는 없었다. 불임 기간도 자궁내막증 환자군에서는 6.06±3.24년, 대조군에서는 6.59±4.06년으로 두군간에 유의한 차이는 없었다. 또한 자궁내막증의 병기별 불임기간도 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

월경주기 제 3일에 실시한 기저혈중 FSH 농도의 경우 자궁내막증환자는 17.72±6.60(mIU/ml),

Table 1. Characteristics between endometriosis and tubal factor group

	tubal factor	Endometriosis				
		total	I	II	III	IV
No. of patients	308	130	45	26	26	33
Cycles	956	187	61	39	37	50
Age (years)	33.1±3.8	32.4±4.5	33.3±3.9	32.1±3.7	32.0±6.4	31.8±3.66
Duration of infertility (years)	6.6±4.1	6.1±3.2	6.4±3.6	5.1±2.8	7.2±3.1	5.5±2.9

Mean±S.D.

Table 2. Comparison of basal FSH and Peak E2 level between endometriosis and tubal factor group

	FSH (mIU/ml)	Peak E2 (pg/ml)
Tubal factor	17.13±6.62	1692.20±1671.10
Endometriosis		
Total	17.72±6.60	1682.18±1205.95
stage I	16.64±5.22	1559.67±1094.88
II	17.23±6.96	1922.37±1407.99
III	17.16±7.08	1586.74±1151.17
IV	19.59±7.06	1710.84±1172.41

Mean±S.D.

Table 3. Comparison of outcomes of IVF-ET

	Tubal factor	Endometriosis				
		total	I	II	III	IV
Oocytes retrieved	11.16±7.15	8.68±5.86	8.92±5.20	10.67±8.56	7.22±4.19[a]	7.92±4.48[a]
Fertilization Rate (%)	52	50	50	55	38[b]	54
No of embryo transfer	4.40±2.21	3.96±2.15	4.01±2.02	4.56±2.61	3.32±1.71	3.87±2.04
No of cryo -preservation	0.84±2.56	0.66±2.24	0.61±1.43	1.44±3.91	0.11±0.45[c]	0.54±1.89
Implantation rate(%)	7.1	9.1	10.0	9.8	12.6	5.6[d]

Mean±S.D. a, b, c, d; $p<0.05$

대조군은 17.13±6.62(mIU/ml)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 자궁내막증의 각 병기별로도 유의한 차이가 없었다. hCG투여 당일 estradiol(E2)의 농도는 자궁내막증 환자군에서는 1682.18±1205.95(pg/ml), 대조군에서는 1692.20±1671.10로 유의한 차이가 없었다. 또한 hCG 투여 당일의 혈중 E2 농도는 자궁내막증의 각 병기별로도 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 채취난자 수 및 IVF-ET시 이식배아 수, 냉동배아 수 ,착상율

자궁내막증 환자에서 채취된 난자의 수는 8.68±5.86개, 대조군에서는 11.16±7.15개로 대조군에서 유의하게 많은 수의 난자가 채취되었다 ($p=0.005$). 자궁내막증의 병기별로는 자궁내막증 제 3기 및 4기가 1기 및 2기에 비하여 채취된 난자수가 유의하게 감소함을 보여 주었다 ($p<0.05$).

수정율은 대조군(52%)과 자궁내막증군(50%)이 통계적으로 유의한 차이가 없음을 나타내었으나, 자궁내막증 군에서는 제 3기 자궁내막증군에서 유의하게 낮은 수정율(38%)을 나타내었다 ($p<0.05$). 이와 같은 결과로 인하여 자궁내막증군에서 냉동배아수는 제 3기의 자궁내막증군에서 유의한 감소를 나타내었으나, 대조군과 자궁내막증군의 비교에서는 대조군 0.84±2.56개, 자궁내막증 군에서는 0.66±2.24개로 유의한 차이가 없었다.

이식된 배아의 수는 대조군과 자궁내막증 군 사이에 각각 4.40± 2.21, 3.96± 2.15로 유의한 차이가 없었으며, 자궁내막증의 병기별로도 유의한 차이는 없었다.

착상율(Implatation rate)은 자궁내막증환자의 경우 9.1%, 대조군의 경우 7.1%로 통계학적인 유의한 차이는 없었으나, 자궁내막증군에서는 자궁내막증 제 4기의 경우 5.6%로 다른 병기에 비해 유의하게 낮은 착상율을 나타내었다(Table 3).

3. 체외수정 시술시의 임신율

체외수정 시술시의 임신율은 Table 4에서와 같이 대조군과 자궁내막증 군에서는 유의한 차이

Table 4. Comparison of pregnancy rate

	Tubal factor	Endometriosis				
		total	I	II	III	IV
Cycles	956	187	61	39	37	50
ET(No)	901	170	57	36	31	46
Clinical PR/cycles	22.2	24.6	26.2	30.8	27.0	16.0*
Clinical PR/ET(%)	23.5	27.1	28.1	33.3	32.3	17.4*
Ongoing PR/cycles	21.8	23.0	23.0	30.8	24.3	16.0*
Ongoing PR/ET(%)	23.1	25.3	24.6	33.3	29.0	17.4*

*; $p<0.05$

Table 5. Comparison of COH + IUI and IVF-ET in stage I endometriosis

	COH + IUI	IVF-ET	p-value
Cycles	26	61	
Pt. No	15	45	
Age(years)	28.8±3.1	33.3±3.9	0.005
Duration of infertility(years)	4.9±3.2	6.4±3.6	0.0698
Basal FSH(mIU/ml)	12.53±3.92	16.64±5.22	0.0005
Clinical PR/cycles(%)	19.2	26.2	0.005
Onging PR/cycles(%)	19.2	23.0	0.005

Mean±S.D.

가 없었으나, 자궁내막증 환자를 병기별로 보면 제 4기의 임신율이 다른 병기에 비해 유의하게 낮았다.

4. 제 1기 자궁내막증에서 과배란유도후 인공수정과 체외수정의 결과 비교

자궁내막증 제 1기에서 과배란유도후 인공수정을 시행한 15명의 환자 (26 cycle)과 체외수정을 시도한 45명(61 cycle)을 비교하여 본 결과는 Table 5 와 같다.

상기 두군 환자들의 연령은 인공수정 시술군에서는 28.8±3.1세, 체외수정 시술군에서는 33.3±3.9세로 인공수정 시술군이 유의하게 낮은 연령분포를 보였고, 불임의 기간도 인공수정 시술군에서는 4.9±3.2년, 체외수정 시술군에서는 6.4±3.6년로 인공수정시술군이 짧았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Basal FSH는 인공수정 시술군이 12.53±3.92mIU/ml, 체외수정시술군이 16.64±5.22mIU/ml로 인공수정시술 군에서 유의하게 낮았다($p<0.05$). 그러나 임신율에서는 인공수정 시술군이 19.2%, 체외수정 시술군이 26.2%로 인공수정 시술군이 체외수정시술군에 비해 유의하게 낮게 나타났다($p<0.05$).

고 안

자궁내막증은 부인과 영역에서 흔히 접할 수 있는 질환으로 자궁내막증이 항상 불임증을 유발하는지 여부는 아직까지 명확하지 않다. 그러나 자궁내막증을 가진 환자가 불임을 호소하는 경우에는 자궁내막증이 불임의 원인이 된다고 생각할 수 있다. 자궁내막증이 불임을 유발하는 증거로서 hamster에서 인위적으로 일으킨 자궁내막증의 경우 수정율이 감소된다고 보고되었고 (Steinleitner et al, 1991), 자궁내막증을 유발시킨 토끼의 복강액이 배아의 착상 방해와 유산의 원인이 된다고 보고되었다(Hahn et al, 1986).

불임을 호소하는 자궁내막증 환자의 치료로서 사용되는 과배란유도후 인공수정 방법은 골반내 해부학적 구조의 변화를 유발하지 않는 AFS (American Fertility Society, 1985)분류 기준 자궁내막증 1기, 2기에 주로 사용한다. 과배란 유도시 사용되는 약제로는 clomiphene citrate, hMG, FSH, 기타 hMG와 FSH를 병행하는 경우,

clomiphen과 hMG를 병행하는 경우, GnRHa와 hMG, FSH를 사용하는 경우 등이 있다. 인공수정 방법은 일반적으로 자궁경부 점액이 나쁜 경우, 운동성이 불량한 정자에서 불량한 점액을 효과적으로 우회해 갈 수 있고, 정자처리를 하여 운동성이 좋은 정자를 많이 얻을 수 있는 장점이 있다. 과배란유도의 일반적인 장점은 수정 가능한 난자를 많이 얻을 수 있고, 비정상적인 성선자극호르몬 상태를 교정할 수 있다는 점이다. 그러나 경증의 자궁내막증을 가진 불임환자에서 과배란유도후 인공수정을 시행할 경우 단순 관찰만 시도한 경우와 비교하여 임신율이 더 증가한다는 완벽한 증거는 없다. 즉 자궁내막증 1기, 2기에서 3개월간 단순히 관찰만 한 군과 buserellin과 hMG를 사용하여 과배란 유도후에 인공수정 한 군에서 누적임신율에는 차이가 없다고 보고되고 있으나(Fedele et al, 1992), monthly fecundity rate(이하 MFR 이라 함)을 비교할 경우, 관찰만 시행한 군에서는 MFR이 0.060인데 비하여 인공수정을 시행한 군에서는 0.201로 유의한 차이가 있음이 보고되었다(Rodriguez-Escudero et al, 1988). 이러한 결과는 단기적으로는 인공수정을 시행한 경우가 임신율이 높음을 시사하는 결과이며, 과배란유도에 의한 인공수정에서 대부분의 임신은 시도 2개월 이내에 이루어진다고 보고되므로(Dodson et al, 1987), 자궁내막증 환자를 단순히 관찰만 시행하면 관찰 기간이 길어질수록 환자의 불안감이 가중되어 환자 스스로 의료진에게 적극적인 치료를 요청하게 된다고 하였다. 그러므로 경증의 자궁내막증은 단순 관찰만 해도 누적임신율이 치료군과 비슷하여 무방하나 그 기간이 6개월을 넘지 않는 것이 좋을 것으로 생각되며, 이 기간 이후에도 임신에 이르지 못하면 보조생식술을 시행받는 것이 필요할 것으로 생각된다.

경증의 자궁내막증을 가진 불임환자에서 과배란유도 후 인공수정을 시행한 경우에 3회 이상 임신에 실패한 경우나 중등도 이상의 자궁내막증에서는 체외수정시술을 시행할 수 있다(Chillik et al, 1985; Matson & Yovich, 1986).

체외수정시술이 자궁내막증에 의한 불임의 치료 방법으로서 유용한 이유는 복막 및 난관요인을 우회하여 시술되기 때문으로 생각된다.

경증의 자궁내막증 환자에서 과배란유도후 인공수정을 시행한 경우와 체외수정시술을 시행한 경우에서 임신율을 비교한 결과는 발표된 바가 없다. 그러나 체외수정시술은 인공수정에 비하여 경제적인 부담이 많고, 상대적으로 침습적인 방법을 사용하게 되는 위험도를 고려하여 보면 경증의 자궁내막증 환자의 치료로서 일차적인 방법이 아니다. 본 연구 결과에서는 체외수정시술군이 연령과 기저혈중 FSH 농도가 높았음에도 불구하고 인공수정에 비하여 유의하게 임신율이 높았다(Table 5). 이러한 결과는 체외수정시술이 인공수정에 비하여 현저히 임신율이 높으므로 인공수정을 시행하였으나 연속적으로 임신에 실패하였거나, 연령이 많은 환자에서는 경증의 자궁내막증이라도 체외수정시술을 시행하는 것이 더 좋은 방법이 될 수 있다는 것을 시사하여 준다.

중등도 이상의 자궁내막증 환자에서는 일차적으로 체외수정시술을 시행하는 것이 좋다. 체외수정시술에서 임신에 성공하기 위한 조건 중 중요한 것은 첫째, 채취된 난자의 갯수 및 이식된 배아의 숫자, 둘째, 이식된 배아의 질, 셋째, 자궁내막의 상태를 생각할 수 있다.

자궁내막증에 의한 불임증 환자에서 체외수정시술을 시행한 경우 채취된 난자의 갯수는 자궁내막증 4기에서는 채취된 난자수가 현저히 감소한다고 발표되었으며(Chillik et al,1985; Matson & Yovich,1986), 이것은 골반내 유착에 의하여 채취시 난소에 접근하기 힘들기 때문으로 생각하였다. 최근에는 GnRHa를 이용한 과배란유도법의 발달로 채취된 난자수가 증가하게 되었는데, GnRHa를 사용하지 않은 군과 비교하여 각각 6.2±1.1개, 4.4±1.0개로 통계적으로 유의한 차이를 보인다고 하였다(Oehninger et al,1989). 자궁내막증의 경중에 따른 난자채취수는 자궁내막증 1, 2기에서는 GnRHa사용에 관계없이 비슷하였으나 3,4기에서는 GnRHa를 사용한 군에서 많았다(Oehninger et al,1989). 본 연구에서는 대조군인 난관요인 불임환자의 경우 난자채취수가 11.16±7.15개이었고, 자궁내막증의 경우 8.68±5.86개로 유의한 차이를 보였으며 ,자궁내막증의 병기별로는 제 3기 및 4기에서 유의하게 낮은 난자채취수 를 보였다. 이와같이 GnRHa의 사용으로 사용전보다 전체적인 난자채취수는 증가하였으나 자궁내막증 3, 4기에서는 채취된 난자의 갯수가 감소되는 이유로서 골반내 유착이 채취시 기술적인 문제를 유발하기 보다는 난소의 혈류

감소등으로 인한 난소기능의 부전을 유발하기 때문으로 생각된다.

난자의 수정율은 심한 자궁내막증에서는 난자의 질이 저하되어 감소하는 것으로 보고되기도 하나(Wardle et al,1986), 난자의 수정율이 자궁내막증의 경중과 상관이 없으며 난관요인에 의한 불임과 비교하여도 차이가 없다고 보고되기도 한다(Matson & Yovich,1986). 그러나 자궁내막증이 있는 환자가 정상적인 사람에게서 난자공여(oocyte donation)를 받은 경우 과배란에 무반응(poor responder) 또는 조기폐경환자와 같은 임신율 및 착상율을 보였으나, 난자공여자가 심한 자궁내막증이 있는 경우에는 건강한 공여자나 난관요인, 다낭성난소 증후군 등을 보이는 공여자로 부터 받은 경우보다 임신율이 현저하게 감소하였다고 보고하였다(Simon et al,1994). 이러한 현상은 중증의 자궁내막증이 착상보다는 난자의 질 자체에도 더 큰 영향을 미친다고 생각할 수 있는 증거가 된다. 그러므로 중증의 자궁내막증 환자에서 지속적으로 임신에 실패하는 경우에는 난자공여가 하나의 대안이 될 수 있으며, 또한 심한 자궁내막증이 있는 공여자에서는 난자를 얻지 않는 것이 좋을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 난관손상 환자의 경우 수정율이 52%, 자궁내막증 환자의 경우 50%로 수정율에 있어서는 유의한 차이가 없었고 자궁내막증의 병기별로도 3기의 38%를 제외하고는 유의한 차이가 없는 것으로 나타나 자궁내막증이 난자의 질 및 수정율에는 영향이 없는 것으로 생각된다. 본 연구에서 자궁내막증 3기의 수정율이 낮은 이유에 관하여는 더 많은 환자들을 대상으로 연구하여야 할 것으로 사료된다.

자궁내막증의 경중에 따른 이식 배아수는 자궁내막증 3기에서 감소하였다고 보고되었으나(Matson & Yovich,1986), 본 연구에서는 통계학적인 유의한 차이가 없었다. 이는 수정된 난자를 모두 이식하지 않고 잉여 난자는 냉동 보존한 결과로 인한 것으로 생각된다. 즉 GnRHa 병합 과배란유도 방법으로 채취된 난자수는 증가하였으나, 각 병기별 수정율에 차이가 없고 배아이식수는 일정한 숫자 이하로 시행된 결과라고 해석된다.

임신율은 자궁내막증 3,4기에서 감소한다고 발표되었으나(Chillik et al,1985; Matson & Yovich,1986), 다른 연구에서는 자궁내막증의 병기와 상관없이 비슷한 임신율을 보고하였다(Olivennes et al, 1995). 본 연구에서는 자궁내막증 환자를 난관요인 불임환자와 비교하였을 경우 임신율에서는 차이가 없었으나, 자궁내막증군 내에서 각 병기별로 비교하였을 때 자궁내막증 4기에서 유의하게 낮은 임신율 및 착상율을 보였다. 이러한 결과는 난자공여 모델에서 중증의 자궁내막증이 착상율에 영향이 없다(Simmons et al, 1994)는 결과와 상반된 결과이며 향후 연구의 대상이 될 것으로 생각된다.

체외수정시술시의 배란유도법 중 장기 투여법과 초단기 투여법 중 두 방법 간에 임신율은 차이가 없는 것으로 보고되고 있다(Hughes et al, 1992; Hughes et al, 1993). 그러나 자궁내막증이 황체기능에 나쁜 영향을 미쳐서 자연유산의 증가와 배아의 착상에 방해를 일으킬 수 있다는 이론적인 주장(Naples et al,1981; Wheeler et al,1983; FitzSimmons et al,1987;Pittaway et al,1984)이 근거가 되어 GnRHa로 성선자극호르몬을 장기간 억제할 경우 자궁내막증의 활동성이 감소되어 임신율이 증가와 자연유산율의 감소를 도모할 수 있다고 보고되고 있다(Dicker et al, 1992; Nakamura et al, 1992).

결론적으로 본 연구 결과는 자궁내막증 불임환자에서 IVF-ET시 난포 발달이나 수정율, 착상율에 별 다른 영향을 미치지 않았으며, 난관손상 환자와 유사한 성적을 보이므로, 자궁내막증 불임환자의 치료 방법으로서 체외수정시술은 매우 효과적인 방법으로 사료된다. 또한 과배란유도 후 인공수정의 방법은 체외수정에 비해 낮은 임신율을 보이나 불임기간이 짧고, 환자의 연령이 낮은 경우 체외수정시술 전에 시도해 볼 수 있는 방법으로 사료된다.

결 론

1992년 1월부터 1994년 12월 까지 서울대학교 병원 산부인과 불임크닉에서 체외수정시술을 받은 자궁내막증 불임환자군과 과배란유도후 인공수정시술을 시행한 제1병기의 자궁내막증 환자를 대상으로 상호 비교한 결과는 다음과 같다.

1) 채취된 난자수는 대조군의 11.16±7.15과 비교하여 자궁내막증환자에서는 8.68±5.86으로 유의하게 낮았으며($p < 0.05$), 자궁내막증 환자군을 비교하였을 때 제 3기 및 4기의 자궁내막증의

경우 각각 7.22±4.19, 7.92±4.48로 자궁내막증 1기 및 2기에 비하여 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

2) 수정율은 대조군에서 52%, 자궁내막증의 경우 50%로 유의한 차이가 없었으며, 자궁내막증군을 비교하였을 때 자궁내막증 제 3기에서 38%로 유의하게 감소하는 결과를 보였다($p < 0.05$).

3) 이식된 배아의 수는 대조군에서 4.40±2.21, 자궁내막증환자에서는 3.96±2.15로 유의한 차이가 없었으며, 각 병기별로도 유의한 차이가 없었다.

4) 착상율은 대조군에서 7.1%, 자궁내막증환자에서는 9.1%로 유의한 차이가 없었으나 제 4기의 자궁내막증환자에서는 5.6%로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$).

5) 임신율은 대조군에서 22.2%, 자궁내막증환자에서는 24.6%로 유의한 차이가 없었으나, 제 4기의 자궁내막증환자에서는 16.0%로 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$).

6) 자궁내막증 제 1기에서 배란유도후 인공수정을 한 15명(26주기)를 체외수정한 45명(61주기)와 비교하면 임신율이 인공수정군은 19.2%, 체외수정군은 26.2%로 유의하게 체외수정시술군이 높은 임신율을 나타내었다($p < 0.05$).

이상의 결과로 자궁내막증 불임환자에서 체외수정시술은 난관요인에 의한 불임환자와 비교하여 유사한 임신율을 나타내 체외수정 시술이 자궁내막증 환자의 치료에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 제 4기의 자궁내막증 환자에서는 낮은 착상율과 임신율을 나타내고 있어 이를 극복하기 위한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

Chillik CF, Acosta AA, Garcia JE, Perera S, Van Uem JFH, Rosenwaks Z, Jone Jr HW: The role of in vitro fertilization in infertile patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1985, 44, 56.

Dicker D, Feldberg D, Goldman JA, Ashkenazi J, Levy T: The impact of long-term gonadotropin releasing hormon analog treatment on preclinical abortions in patients with severe endomertiosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992, 57, 597.

Dodson WC, Easley HA III, Whitesides DB, Haney AF, Huges CL: Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization . *Feril Steirl* 1987, 48, 441.

Fedele L, Villa L, Bianchei S: Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Feritl Steril* 1992, 58, 28.

Feldberg G, Davis O, Grifo J: Severity of endometriosis does not impact on pregnancy success after in vitro fertilization . 7th World Congress of IVF and Assisted Reproduction. Paris,1991.

FitzSimmons J, Stahl R, Gocial B, Shapiro SS: Spontaneous abortion and endometriosis. *Fertil Steril* 1987, 47, 696.

Hahn D, Carraher R, Foldesy R: Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155,1109.

Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA: The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992, 58, 888-896.

Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA: A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Feril Steril* 1993, 59, 963-70.

Matson PL, Yovich JL: The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986, 46, 432.

Nakamura K, Oosawa M, Kondou IK, 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 of Assist Reprod and Genet* 1992,9, 113.

Naples JD, Batt RE, Sadigh A: Spontaneous

abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981, 57, 509.

Oehninger S, Acosta AA, Kreiner D, Muasher SJ, Jones HW Jr, Rosenwaks Z: In vitro fertilization and embryo transfer(IVF-ET): an estabilished and successful therapy for endometriosis. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1988, 5,249.

Olive KL, Stohs GF, Metzger DA: Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985, 44, 35.

Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z: Endometriosis: a stage analysis-the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995, 64, 392.

Pittaway, DE, Vernon, C, Fayez, JA: Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988, 50, 711.

Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA: Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988, 50.522-524.

Simon C, Gutierrez A, Vidal A, 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.

Steinleitner A, Lamber H, Suatez M: Immuno-modulation in the treatment of endometriosis-associated subfertility: Use of pentoxifylline to reverse the inhibition of ferilization by surgically induced endometriosis in a rodent model. *Fertil Steril* 1991, 56, 975.

Warlde PG, Foster PA, Mitchell JD, NcLaughlin EA, Sykes JAC, Corrigan E, Jull MGR, Ray BD, McDermott A. Endometriosis and IVF: effect of prior therapy. *Lancet,* 1988, 1, 276.

Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR: The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Feril Steril* 1983, 39, 656.