

자궁내막증이 있는 불임 여성에서 중등도에 따른 체외 수정의 결과 비교

성균관대학교 의과대학 제일병원 산부인과

김혜옥·강인수

Comparison of IVF Outcomes in Patients with Endometriosis According to Severity

Hye Ok Kim, Inn Soo Kang

*Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology,
Cheil General Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: To evaluate the impact of endometriosis on IVF-ET cycles and to compare IVF outcomes between stage I/II and stage III/IV endometriosis.

Methods: We analyzed 697 patients (1,199 cycles) with endometriosis (stage I-II: 638 cycles, stage III-IV: 561 cycles) and 325 pts (459 cycles) with tubal factor as controls between January 1994 and April 2004. Pts with endometriosis were diagnosed by laparoscopy and medical and surgical treatment were done in 353 cycles (55.3%) and 466 cycles (83.1%) of stage I-II/stage III-IV endometriosis. Cycles with age>35 years or FSH>20 mIU/mL or severe male factor infertility were excluded.

Results: The number of retrieved oocytes (9.97 ± 7.2 vs. 13.4 ± 7.9 ($p < 0.0001$)), total number of embryos (6.5 ± 4.8 vs. 9.1 ± 5.6 ($p < 0.0001$)), and good quality embryos (2.43 ± 1.6 vs. 2.74 ± 1.7 ($p = 0.013$)) significantly decreased in stage III-IV endometriosis than in control. But pregnancy rate of stage III-IV endometriosis was comparable with control (35.7% vs. 36.8%). Fertilization rate and number of total embryos were lower in stage I-II endometriosis than in control (64.8 ± 22.9 vs. 70.8 ± 20.8 ($p < 0.0001$), 7.6 ± 5.0 vs. 9.1 ± 5.6 ($p < 0.0001$)). In patients with medical and surgical treatment of endometriosis, pregnancy rate and live birth rate was significantly lower in stage I-II than in stage III-IV endometriosis (29.2 vs. 36.2 (%), $p = 0.045$, 23.9 vs. 31.5 (%), $p = 0.043$). There was no difference in the mean age, but the duration of infertility was significantly longer (56.5 ± 26.3 vs. 46.9 ± 25.8 (mon), $p < 0.0001$) and fertilization rate was lower (64.7 ± 23.3 vs. 70.5 ± 22.7 (%), $p = 0.001$) in stage I-II than stage III-IV endometriosis.

Conclusion: We suggest that IVF should be considered earlier in patients with minimal to mild endometriosis because of significantly decreased fertilization rates.

Key Words: IVF, Endometriosis, Infertility, Fertilization rate

자궁내막증 (endometriosis)은 자궁 밖의 장소에서 자궁내막이 증식하는 질환으로, 복강 내의 난소와 복막 등에서 주로 발생한다. 생리통, 성교통, 만성 골반통의 증상이 동반되며, 그 빈도는 가임기 여성의 10%이며, 불임을 호소하는 여성에서 20~40%의

높은 빈도로 보고 된다.^{1~3}

자궁내막증이 불임을 일으키는 기전은 다양하게 제시되는데, 아직 정확히 규명되지는 못하였다. 중증의 자궁내막증은 나팔관과 골반 내에 심한 유착이 유발된 상태이므로, 골반강 내 해부학적인 변화

로 인해 임신에 영향을 준다. 경증의 자궁내막증은 복막액의 cytokines, growth factor, activated macrophage 등이 증가되어 직접적으로 난자의 발달과 배아에 해로운 영향을 미치고, 자궁내막의 면역학적 요인의 변화에 의한 착상 장애를 일으킨다.¹⁴⁻⁹

체외 수정 (In Vitro Fertilization, IVF) 시 자궁내막증이 미치는 영향에 대해서는 여러 보고에서 이견이 많은데, Olivennes 등¹⁰은 난관 요인을 가진 불임 여성보다 임신율이 저하되지 않는다고 하였고, Bergendal 등¹¹은 체외 수정을 위한 과배란 시 난소 반응이 저하 되고, 획득된 난자의 수가 적고 수정률이 낮았지만 임신율에 차이가 없다고 보고 하였다. 하지만, 최근 Barnhart 등⁴은 meta-analysis를 통해 자궁내막증의 여성에서 체외 수정 시 난관 요인의 여성보다 임신율이 감소됨을 보고 하였다. 또한 중증의 자궁내막증을 가진 불임 여성이 체외 수정 시 경증의 자궁내막증의 불임 여성 보다 수정률이 저하되어, 자궁내막증이 불임을 유발하는 것이 정상 골반 구조의 변형 때문만이 아니라 난포, 난자, 배아의 성장과 발달 과정에 영향을 준다고 보고 하였다. 또한 Kuivasaari 등¹²은 체외 수정 시 중증의 자궁내막증을 가진 불임 여성에서 경증의 자궁내막증 보다 누적 임신율과 태아 생존율이 감소한다고 보고 하였다.

이에 저자들은 자궁내막증이 체외 수정에 미치는 영향에 대해 알아 보고, 자궁내막증의 중등도에 따른 체외 수정 결과에 차이가 있는지 알아보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1994년 1월부터 2004년 4월까지 제일병원 아이소망센타에서 체외 수정을 시술 받은 환자 중 자궁내막증으로 진단 받은 697명 (1,199주기 (cycles)을 후향적으로 연구하였다. 연구군 중 경증의 자궁내막증은 638주기, 중증의 자궁내막증은 561주기였으며, 대조군은 난관 요인으로 체외 수정을 시술 받은 325명 (459주기)를 대상으로 하였다. 체외 기준으로는 여성의 나이가 35세 이상, basal FSH level이 20 mIU/ml 이상인 경우, 심각한 남성 요인이나 자궁 요인

이 동반된 경우는 제외하였다.

자궁내막증은 모두 복강경 검사를 통해 병변의 유무가 확인되었고, revised ASRM classification에 의해 scoring을 하여 병기를 결정하였으며, stage I-II는 경증의 자궁내막증으로, stage III-IV는 중증의 자궁내막증으로 분류하였다. 체외 수정 이전의 자궁내막증 치료는 약물적 치료, 수술적 치료, 병합 치료를 하였는데, 약물 치료는 다니졸 (Danazole) 600 mg/일, 또는 long acting GnRH agonist (Decapeptyl, triptorelin, Ferring, Germany) 3.75 mg/월을 3개월 또는 6개월 동안 반복하였고, 수술적 치료는 복강경을 통한 복강 내 유착의 박리와 자궁내막증 병변 제거 또는 소작술 (cauterization)을 시행하였으며, 병합 치료는 수술적 치료 후 3개월 또는 6개월간 약물 치료를 하였다.

난관 요인에 의한 불임 여성은 복강경 검사에서 난관 수종, 또는 난관 폐색이 있는 경우 또는 난관 임신에 의한 양측 난관 절제술을 시행 받은 여성을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 과배란 유도 (COH, controlled ovarian hyperstimulation)

체외 수정을 위한 과배란 유도는 단기 (short protocol) 또는 장기 (long protocol) 요법을 이용하였다. 단기 요법은 GnRH agonist (Bucerelin acetate, Suprefact[®], Hoechst, Germany)를 생리 주기 2~3일부터, 장기 요법은 전 생리 주기에서 배란을 확인하고, 황체기 중반부터 GnRH agonist를 투여하였고, human recombinant FSH (Puregon[®], Organon, Netherlands; Gonal-F[®], Serono, Switzerland) 또는 Highly Purified-FSH (Pergonal[®], Serono, Switzerland)를 이용하여 ovarian stimulation을 하였다. 성숙 난포가 17~18 mm에 도달하였을 때, hCG (Pregnyl[®], Organon, Netherlands) 10,000 IU를 투여하고, 34~36시간 이후 난자 채취를 시도하였다. 체외 수정은 고식적 체외 수정 시술 (conventional IVF) 또는 세포질 내 정자 주입술 (ICSI, intracytoplasmic sperm insemination)의 방법을 이용하였고, 정액 주입이나 ICSI 후 16~20시간 후에 2개의 극체와 전핵 (pronucleus)이 관찰되면 수정으로 확인하였다. 배아 이식은 난자 채취

후 2~5일 후에 양질의 배아를 선택하여 자궁 강내에 이식하였다. 배아의 상태는 Veck¹³의 분류를 기준으로 할구 (blastomere)의 균등성과 세포질 파편 (cytoplasmic fragment), 세포질 공포 (bleb) 등으로 등급을 (embryo grading)을 Grade I, Grade I-a, Grade II, Grade II-a, Grade III로 판정하였다. 양질의 배아 (Good quality embryo)는 Grade I, Grade I-a, Grade II까지의 배아로 정의하였고, 여분의 배아는 동결 보존 하였다. 황체기 보강을 위해 progesterone in oil (Progest, 삼일제약)을 2주간 근주하였다.

2) 임신 결과의 판정

임신의 확인은 난자 채취 후 12일째에 혈중 β-hCG가 5 mIU/ml 이상이고, 추적 검사에서 상승을 보이며 임신 5~6주 사이에 태낭 (Gestational sac)이 확인되면 임상적인 임신으로 판정하였고, 착상률 (Implantation rate)은 이식된 배아 수에 대해 확인된 태낭 수의 비율로, 태아 생존율 (live birth rate)은 배아 이식 주기 당 분만 시 생존했던 태아의 비율로 정의하였다.

3. 통계분석

통계학적 분석은 SPSS 12.0 program (SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였다. 각 그룹 내의 데이터는 평균값과 표준편차 (mean ± SD)로 나타내었고, 세 그룹간의 평균값의 비교는 ANOVA (one-way analysis of variance)를 사용하였고, 사후분석은 Bonferroni method를 이용하였다. 비율과 빈도의 분석은 chi-square test를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경

우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징

경증과 중증의 자궁내막증, 난관 요인을 가진 불임 여성의 평균 연령은 각각 31.7±2.3세, 31.4±2.4세, 31.6±2.7세로 세 그룹간의 차이는 없었다. 평균 불임 기간은 경증의 자궁내막증이 55.4±25.7개월로 중증의 자궁내막증 47.6±25.6개월과 난관 요인의 44.4±30.9개월 보다 통계적으로 유의하게 낮았고 (p<0.0001), 일차성 불임의 빈도는 경증의 자궁내막증 (72.5%)과 중증의 자궁내막증 (72.5%)이 난관 요인 (33.3%)를 가진 여성 보다 높았다 (p<0.0001). 과거 IVF 치료 주기는 세 그룹간의 차이가 없었다. 기저 치 난포자극호르몬 (basal FSH)은 경증의 자궁내막증과 중증의 자궁내막증에서 난관 요인 보다 유의하게 높았다 (p=0.007, p<0.0001) (Table 1).

2. 자궁내막증의 중등도와 체외 수정의 결과

hCG 투여일에 측정된 혈청 E₂ 농도는 중증의 자궁내막증에서 경증의 자궁내막증과 난관 요인 보다 통계적으로 유의하게 낮았다 (p<0.0001). 획득된 난자 수도 중증의 자궁내막증에서 유의하게 적었다 (p<0.0001). 세포질 내 정자 주입술 (intracytoplasmic sperm insemination, ICSI)은 경증과 중증 자궁내막증과 난관 요인에서 각각 44.6%, 45.1%, 34.3%로 시행

Table 1. Demographic characteristics of IVF-ET cycles

	Endometriosis		Tubal factor
	Stage I-II	Stage III-IV	
Cycles (n)	638	561	459
Age (yrs)	31.7±2.3	31.4±2.4	31.6±2.7
Duration of infertility (mon)	55.4±25.7 ^{a,b}	47.6±25.6 ^a	44.4±30.9
Primary infertility (%)	72.5 ^c	72.5 ^c	33.3
Prior treated IVF cycles	2.20±1.7	2.18±1.7	2.20±1.8
Basal FSH (mIU/ml)	7.60±2.3 ^d	7.96±3.1 ^e	7.05±2.5

^{a,c,e} p<0.0001, compared to tubal factor

^b p<0.0001, compared to stage III-IV endometriosis

^d p=0.007, compared to tubal factor

Table 2. IVF outcomes in stage I-II and stage III-IV endometriosis, and tubal factor infertility

	Endometriosis		Tubal factor (459 cycles)
	Stage I-II (638 cycles)	Stage III-IV (561 cycles)	
ICSI	44.6%	45.1%	34.3%
E ₂ (pg/ml) on hCG day	2213.6±1328.4	1773.7±1246.9 ^{a,b}	2419.2±1667.1
No. of retrieval oocytes	12.7±8.1	9.97±7.2 ^{c,d}	13.4±7.9
Fertilization rates (%)	64.8±22.9 ^{e,f}	69.9±22.5	70.8±20.8
No. of total embryos	7.6±5.0 ^g	6.5±4.8 ^{g,h}	9.1±5.6
No. of good embryos	2.69±1.7	2.43±1.6 ^{i,j}	2.74±1.7
No. of transferred embryos	3.85±1.3	3.52±1.4 ^{k,l}	3.90±1.4
Implantation rates (%)	13.9±24.7	15.9±25.6	14.9±23.2
Pregnancy rates	31.0%	35.7%	36.8%
Live birth rates	25.5%	30.3%	26.5%

ICSI: Intracytoplasmic sperm insemination
^{a,c,e,g,k} p<0.0001, ⁱ p=0.013, compared to tubal factor
^{b,d,l} p<0.0001, ^h p=0.001, ^j p=0.023, compared to stage I-II endometriosis
^f p<0.0001, compared to stage III-IV endometriosis

되었고, 수정률(%)은 경증의 자궁내막증에서 64.8±22.9로, 중증의 자궁내막증과 난관 요인 보다 유의하게 낮았다 (p<0.0001). 총 배아 수는 경증의 자궁내막증 7.6±5.0, 중증의 자궁내막증 6.5±4.8. 난관 요인 9.1±5.6으로 경증과 중증의 자궁내막증이 난관 요인보다 적었고 (p<0.0001), 중증의 자궁내막증은 경증의 자궁내막증 보다 더욱 적었다 (p=0.001). 양질의 배아 수 (good quality embryo)는 중증의 자궁내막증에서 두 그룹 보다 유의하게 적었고 (p=0.023, p=0.013), 이식된 배아 수도 중증의 자궁내막증에서 두 그룹 보다 의미 있게 적었다 (p<0.0001). 착상률 (implantation rates, %)은 경증과 중증 자궁내막증, 난관 요인에서 각각 13.9±24.7, 15.9±25.6, 14.9±23.2로 경증의 자궁내막증에서 가장 낮았으나 유의한 차이는 없었고, 임신율은 각각 31.1%, 35.7%, 36.8%, 태아 생존율은 25.5%, 30.3%, 26.5%로 경증의 자궁내막증에서 낮은 경향을 보였으나, 통계적인 차이는 없었다 (Table 2).

3. 자궁내막증의 과거 치료 병력에 따른 체외 수정의 결과

체외 수정 시술 전에 자궁내막증으로 치료를 받았

던 병력은 경증의 자궁내막증에서 363주기 (56.9%), 중증의 자궁내막증에서 470주기 (83.8%)였다. 경증의 자궁내막증에서 약물 치료는 66.3%, 수술적 치료는 19.5%, 병합 치료는 15%가 시행 받았고, 중증의 자궁내막증에서 약물 치료는 22.7%, 수술적 치료는 36.7%, 병합 치료는 40.6%에서 이루어졌다.

치료 받은 군에서, 경증의 자궁내막증과 중증의 자궁내막증의 불임 여성의 연령은 차이가 없었다. 경증의 자궁내막증은 중증의 자궁내막증 보다 불임 기간이 길고 (56.5±26.3 vs. 46.9±25.8 (개월), p<0.0001), ICSI 시행군은 차이가 없었지만 (44.1% vs. 46.6%), 수정률이 낮았으며 (64.7±23.3 vs. 70.5±22.7 (%), p=0.001), 임신율과 태아 생존율이 통계적으로 유의하게 낮았다 (29.2 vs. 36.2 (%), p=0.045, 23.9 vs. 31.5 (%), p=0.043) (Table 3). 중증의 자궁내막증은 경증의 자궁내막증 보다 hCG 투여일의 혈청 E₂ 농도가 낮았으며 (1717.9±1249.1 vs. 2169.5±1361.4 (pg/ml), p<0.0001), 획득된 난자 수, 총 배아 수, 양질의 배아 수, 이식된 배아 수가 유의하게 적었다. 하지만, 중증의 자궁내막증의 임신율과 태아 생존율은 경증의 자궁내막증 보다 유의하게 높았다 (Table 3).

자궁내막증에 대한 과거 치료 병력 없이 체외 수

Table 3. IVF outcomes of patients with previous medical and surgical treatment in stage I-II and stage III-IV endometriosis

	Previous treatment of endometriosis		P-value
	Stage I-II (363 cycles)	Stage III-IV (470 cycles)	
Age (yrs)	31.7±2.2	31.3±2.4	NS
Duration of infertility (mon)	56.5±26.3	46.9±25.8	<0.0001
ICSI	44.1%	46.6%	NS
E ₂ (pg/ml) on hCG day	2169.5±1361.4	1717.9±1249.1	<0.0001
No. of retrieval oocytes	12.5±8.1	9.75±7.3	<0.0001
Fertilization rates (%)	64.7±23.3	70.5±22.7	0.001
No. of total embryos	7.4±4.9	6.4±4.9	0.018
No. of good embryos	2.73±1.9	2.33±1.7	0.004
No. of transferred embryos	3.93±1.4	3.49±1.4	<0.0001
Implantation rates (%)	12.84±23.3	16.21±25.8	NS
Pregnancy rates	29.2%	36.2%	0.045
Live birth rates	23.9%	31.5%	0.043

ICSI: Intracytoplasmic sperm insemination, NS: not significant

Table 4. IVF outcomes of patients without treatment in stage I-II and stage III-IV endometriosis

	without treatment of endometriosis		P-value
	Stage I-II (275 cycles)	Stage III-IV (91 cycles)	
Age (yrs)	31.7±2.4	32.1±2.4	NS
Duration of infertility (mon)	53.6±25.0	50.7±24.5	NS
ICSI	46.0%	37.4%	NS
E ₂ (pg/ml) on hCG day	2279.4±1280.0	2075.0±1198.2	NS
No. of retrieval oocytes	13.1±8.0	11.1±6.9	0.029
Fertilization rates (%)	64.5±22.4	67.2±20.7	NS
No. of total embryos	8.0±5.1	7.2±4.5	NS
No. of good embryos	2.7±1.5	3.0±1.3	NS
No. of transferred embryos	3.78±1.3	3.65±1.2	NS
Implantation rates (%)	15.58±26.5	14.33±24.7	NS
Pregnancy rates	33.8%	33.0%	NS
Live birth rates	28.0%	24.2%	NS

ICSI: Intracytoplasmic sperm insemination, NS: not significant

정을 시행 받은 그룹은 경증의 자궁내막증에서 275 주기 (43.1%), 중증의 자궁내막증에서 91주기 (16.2%) 였다. 치료 받지 않은 군의 경증과 중증의 자궁내막 증에서 불임 여성의 연령과 불임 기간은 차이가 없

었고, hCG 투여일의 혈청 E₂ 농도, ICSI 시행군, 수정률, 총 배아 수, 양질의 배아 수, 이식된 배아 수, 착상률에 차이가 없었다. 획득된 난자 수는 경증의 자궁내막증에서 중증의 자궁내막증 보다 유의하게

많았으나 (13.1±8.0 vs. 11.1±6.9, p=0.029), 임신율과 태아 생존율은 두 그룹간의 차이가 없었다 (33.8 vs. 33.0 (%), 28.0 vs. 24.2 (%)) (Table 4).

고 찰

자궁내막증과 체외 수정 시술의 결과에 대한 보고 들은 세 가지 주장으로 요약된다. 첫째는 자궁내막 증이 체외 수정 시 임신율에 영향을 주지 않는다.^{9,10} 둘째는 과배란 시 난소 반응이 저하되고, 획득된 난자 수가 적고 수정률이 저하되지만 임신율에 차이 가 없다.¹¹ 셋째는 자궁내막증이 임신율을 저하 시 킨다는 주장 등이다.^{4,14,15}

저자들의 연구에서 중증의 자궁내막증을 가진 불 임 여성은 체외 수정 시 난소 반응이 저하되고 획득 된 난자 수, 총 배아 수, 양질의 배아 수, 이식된 배 아 수 등이 의미 있게 감소됨을 확인 하였으나, 착 상률, 임신율, 태아 생존율은 대조군과 차이를 보이 지 않았다. 체외 수정 시 난소 반응이 저하되고 난 자를 적게 획득한 것은 중증의 자궁내막증을 가진 불임 여성이 체외 수정 시술 이전에 77.3%에서 보 존적 수술 요법으로 치료를 받은 과거력이 있어 자 궁내막증의 수술 후 난소 기능에 저하가 나타난 것 이라 생각된다.

일반적으로 자궁내막증의 중등도 (severity)에 따 른 체외 수정 시 중증의 자궁내막증은 경증의 자 궁내막증 보다 임신율이 감소 된다.^{4,12} Barnhart 등⁴ 은 중증의 자궁내막증을 가질 경우 임신율이 경증 의 자궁내막증 보다 36% 감소함을 보고 하였고, Kuivasaari 등¹²도 중증의 자궁내막증에서 대조군 보 다 낮은 임신율 (14.3% vs. 28%)을 보고 하였다. 하 지만, 저자들의 연구에서는 중증의 자궁내막증보다 경증의 자궁내막증에서 오히려 임신율과 태아 생존 율이 낮았지만, 통계적인 차이는 없었다. 이는 저자 들이 FSH>20 mIU/mL인 경우를 제외시킴으로써 중 증의 자궁내막증 중 ovarian reserve가 적은 환자들을 상대적으로 배제시켜 중증의 자궁내막증에서 더 좋 은 임신율이 보이는 한계를 가지고 있으나, 한편으 로는 중증의 자궁내막증에서도 체외 수정을 통해 적정수의 난자가 얻어지면 임신율이 저하되지 않음 을 보여준다. 또한, 중증의 자궁내막증은 biochemi-

cally inactive한 "burned-out" 병변으로 나팔관과 골 반 내에 심한 유착을 유발시켜 골반 강 내 해부학적 인 변화 (anatomic distorsion)로 인해 불임을 유발하 게 되는데, 체외 수정 시에는 해부학적 변화에 대한 영향을 덜 받게 되므로 대조군과 비슷한 정도의 임 신율을 보인다고 생각된다.

저자들의 연구에서 경증의 자궁내막증에서 중증 의 자궁내막증이나 대조군과 비교하여 현저한 수정 률의 감소를 확인하였다. 경증과 중증의 자궁내막증 이 불임을 유발하는 기전은 다른 데, 경증의 자궁내 막증은 중증의 자궁내막증 보다 병변이 더 biochem ically active한 소견을 보여,^{16,17} 복막액의 cytokines, growth factor, activated macrophage 등이 증가되어 직접적으로 난자의 발달과 배아에 해로운 영향을 미쳐 수정률에 영향을 줄 수 있다.^{6,7} 경증의 자궁내 막증을 가진 여성에서 수정률의 감소에 대한 많은 보고가 있었는데,^{11,18~21} 경증의 자궁내막증을 가진 여성에서 정자를 공여 (donor sperm)받거나 남편의 정자를 사용할 때 모두에서 수정률이 감소하여 수 정능력의 장애가 난자의 문제이며, 숫자적인 감소 와 관련이 없는 난자의 질 (quality)의 문제임을 시 사한다. 이는 pituitary-ovarian endocrine dysfunction 이 유발되어 난소 기능이 저하되고,²² 과배란 주기 (stimulated cycles)와 자연 주기 (unstimulated cycles) 모두에서 granulosa cell의 steroidogenic capacity의 장 애와 LH receptor가 감소^{23,24}되어 난자의 성숙 (maturation)에 문제가 발생할 수 있다. 본 연구에서 경증 의 자궁내막증은 대조군과 비교하여 과배란 시 난 소 반응과 획득된 난자의 수는 비슷하였지만 수정 률이 감소됨을 보여 자연 임신 (natural conception) 시에도 수정률이 감소됨을 예측할 수 있었다. 따라 서, 경증의 자궁내막증에서 적절한 불임 치료 후에도 임신이 되지 않을 때에는 체외 수정 (in vitro fertilization)을 고려해야 하겠다.

체외 수정 시술 이전의 수술적 치료의 효과에 대 해서는 일반적으로 체외 수정의 결과에 영향을 주지 못하는 것으로 되어 있지만,^{25,26} 무작위 연구는 없는 실정이다. 저자들의 연구에서 체외 수정 시술 전에 자궁내막증 치료 병력이 없던 군에서 경증과 중증의 자궁내막증을 비교해 볼 때, 나이나 불임 기간은 차 이가 없고 수정률, 총 배아 수, 양질의 배아 수, 이

식된 배아 수, 착상률과 임신율에서 두 그룹간의 차이가 없었다. 하지만, 경증과 중증의 자궁내막증의 hCG 투여일에 혈청 E₂ 농도는 비슷하였지만, 채취된 난자 수가 의미 있게 중증의 자궁내막증에서 적었다. 이는 중증의 자궁내막증에서 수술적 치료에 의한 난소 기능 저하의 소견은 없었지만, 난자 채취 시 골반 강 내의 유착이나 자궁내막증의 존재는 난포의 접근성이 떨어져 적은 수의 난자가 얻어졌을 거라 생각된다.

체의 수정 이전에 자궁내막증에 대한 약물적 또는 수술적 치료를 받은 병력이 있던 군에서, 중증의 자궁내막증은 경증의 자궁내막증 보다 난소 반응이 저하 되고, 획득된 난자 수, 총 배아 수, 양질의 배아 수, 이식된 배아 수가 유의하게 낮았음에도 불구하고, 더 높은 임신율과 태아 생존율을 보였다. 이는 경증의 자궁내막증에서 불임 기간이 의미 있게 길었고, 수정률이 감소된 것과 관련이 있다고 생각된다. 일반적으로 경증의 자궁내막증은 수술적 치료로서 월 임신율 (monthly fecundity)을 치료 받기 전보다 치료 후 2배 향상시킨다고 하며,²⁷ 과배란과 인공수정 시 원인불명의 불임증 환자 수준까지 임신력 (fecundability)이 증가 되며, 4회의 누적 임신율을 70%까지 기대할 수 있다.^{28,29} 따라서, 경증의 자궁내막증으로 진단 받았을 경우에는 수술적 치료 이후 6개월에서 12개월간 자연 임신을 기다리는 보존적 치료 기간 (expectant management) 때문에 체외 수정 시 불임 기간이 길었을 것으로 생각되며, 긴 불임 기간은 불임의 치료 후에 임신율을 감소시키는 것과 관련성이 있을 것이다.

요약하면, 자궁내막증을 가진 불임 여성의 체외 수정 시 난소 반응이 저하되었고 획득된 난자 수, 수정률, 총 배아 수, 양질의 배아 수가 대조군 보다 적었으나, 착상률, 임신율, 태아 생존율에는 차이를 보이지 않았다. 하지만, 체외 수정 이전에 치료 받은 과거력이 있던 경증의 자궁내막증은 중증의 자궁내막증 보다 임신율과 태아 생존율이 낮았고, 이는 현저한 수정률 감소와 긴 불임 기간이 관련이 있다고 생각된다. 따라서, 경증의 자궁내막증을 가진 불임 여성에서 적절한 불임 치료 후에도 임신이 되지 않거나, 이미 불임 기간이 길다면 체외 수정을 좀 더 일찍 고려해 볼 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. ASRM. Practice Committee Report; A Committee Opinion: endometriosis infertility. *Fertil Steril* 2004; 81: 1441-6.
2. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-8.
3. Smith S, Pfiefer SM, Collins J. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 2003; 290: 17.
4. Barnhart KT, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
5. Koniwckx PR. Is mild endometriosis as disease? Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod* 1994; 9: 2702-5.
6. Moen HM. Is mild endometriosis a disease? Why do women develop endometriosis and why is it diagnosed? *Hum Reprod* 1995; 10: 8-11.
7. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: Does it really exist? *Hum Reprod* 2006; 21(8): 1951-5.
8. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81: 1198-200.
9. Olivennes F. Results of IVF in women with endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32: S45-47.
10. Olivennes F, Feldberg D, Liu H-C, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis-the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 555-62.
11. Bergendal A, Naffah S, Nagy C, Bergqvist A, Sjoblom P, Hillensjo T. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 530-4.
12. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005; 20(11): 3130-5.
13. Veeck L. The morphological assessment of human

- oocytes and early conception. In: Keel BA, Webster BW, editors. Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility. Boca Raton: CRC Press, 1990; p.353.
14. Azem F, Lessing JB, Geva E, Shahar A, Lerner-Geva L, Yovel I, et al. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome on in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 1107-9.
 15. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 67-74.
 16. Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA. Classification of endometriotic implants by morphological appearance and capacity to synthesize prostaglandin F. *Fertil Steril* 1986; 46: 801-6.
 17. Redwine DB. Age related evolution in colour appearances of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 1062-3
 18. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG. Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 554-7.
 19. Hull MGR, Williams JA, Ray B, McLaughlin EA, Akande VA, Ford WC. The contribution of subtle oocyte or sperm dysfunction affecting fertilization in endometriosis-associated or unexplained infertility: a controlled comparison with tubal infertility and use of donor spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13: 1825-30.
 20. Minguez Y, Rubio C, Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, et al. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997; 12: 2282-5.
 21. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, del los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-9.
 22. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 56-66.
 23. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, et al. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 426-9.
 24. Ronnberg L, Kaupilla A, Rajaniemi H. Luteinizing hormone receptor disorder in endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 42: 64-8.
 25. Surrey ES, Schoolcraft WB. Does surgical management of endometriosis within 6 months of an in vitro fertilization-embryo transfer cycle improve outcome? *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 365-70.
 26. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-7.
 27. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal to mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Eng J Med* 1997 Jul 24; 337(4): 217-22.
 28. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live birth rate between women with surgically treated minimal-mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation (COH) and intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2006; 86: 566-71.
 29. De Hondt A, Meuleman C, Tomassetti C, Peeraer K, D'Hooghe. Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 374-9.

= 국문초록 =

목적: 자궁내막증이 체외 수정에 미치는 영향에 대하여 알아보고, 자궁내막증의 증등도에 따른 체외 수정 결과의 차이에 대해 살펴보고자 하였다.

연구방법: 1994년부터 2004년까지 제일병원 아이소망센터에서 자궁내막증으로 체외 수정을 시술 받은 697명의 환자 (총 1,199주기)를 후향적으로 연구하였다. 경증의 자궁내막증은 638주기, 중증의 자궁내막증은 561주기였으며, 난관 요인을 가진 325명 (459주기)를 대조군으로 하였다. 체외 기준으로는 여성의 나이가 35세 이상, basal FSH level이 20 mIU/ml 이상인 경우, 심각한 남성 요인의 경우를 제외하였다.

결과: 중증의 자궁내막증은 난관 요인 보다 획득된 난자의 수 (9.97 ± 7.2 vs. 13.4 ± 7.9 ($p < 0.0001$)), 총 배아 수 (6.5 ± 4.8 vs. 9.1 ± 5.6 ($p < 0.0001$)), 양질의 배아 수 (2.43 ± 1.6 vs. 2.74 ± 1.7 ($p = 0.013$))가 통계적으로 유의하게 낮았다. 하지만, 중증의 자궁내막증의 임신율은 난관 요인과 유사하였다 (35.7 vs. 36.8 (%)). 경증의 자궁내막증은 중증의 자궁내막증과 난관 요인보다 불임 기간이 길었으며 (55.4 ± 25.7 vs. 47.6 ± 25.6 vs. 44.4 ± 30.9 (개월) ($p < 0.0001$)), 수정률이 의미 있게 낮았으나 (64.8 ± 22.9 vs. 69.9 ± 22.5 vs. 70.8 ± 20.8 (%) ($p < 0.0001$)), 임신율에 유의한 차이는 없었다 (31.1 vs. 35.7 vs. 36.8 (%)). 또한, 체외 수정 이전에 치료 받은 병력이 있던 경증과 중증의 자궁내막증 (363주기 vs. 470주기)은 경증의 자궁내막증에서 중증의 자궁내막증보다 불임 기간이 길고 (56.5 ± 26.3 vs. 46.9 ± 25.8 (개월), $p < 0.0001$), 수정률이 낮았으며 (64.7 ± 23.3 vs. 70.5 ± 22.7 (%), $p = 0.001$), 임신율과 태아 생존율이 통계적으로 유의하게 낮았다 (29.2 vs. 36.2 (%), $p = 0.045$, 23.9 vs. 31.5 (%), $p = 0.043$).

결론: 체외 수정 시 이전에 치료를 받았던 경증의 자궁내막증은 중증의 자궁내막증보다 임신율과 태아 생존율이 낮았고, 이는 현저한 수정률 감소와 긴 불임 기간이 관련이 있다고 생각된다. 따라서, 장기간의 불임 기간을 가진 경증의 자궁내막증을 가진 불임 여성은 체외 수정을 좀 더 일찍 고려해 볼 수 있겠다.

중심단어: 체외 수정, 자궁내막증, 불임, 수정률