난관수종액이 정자의 운동성에 미치는 영향에 관한 연구

중앙대학교 의과대학 산부인과학 교실
김태철, 이상훈, 김동호, 배도환, 허민

Study on the Effect of Hydrosalpinx fluid on Sperm Motility

Tae-Cheol Kim, MD., Sang-Hoon Lee, MD.,
Dong-Ho Kim MD.,Do-Hwan Bae, MD., Min Hur, MD.
Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chung-Ang University,
Seoul, Korea

=Abstract=

This study was performed to identify the effect of the hydrosalpinx fluid on sperm motility. It has been reported that the patients with hydrosalpinx show the outstandingly lower success rate than other patients having infertility by different factors. It is unclear that the cause of it is influenced by hydrosalpinx fluid directly or by secondary chronic inflammation of endometrium. We wanted to know if the hydrosalpinx fluid influences sperm motility parameters directly such that it is related to the development of infertility. Therefore, using computer assisted semen analyzer(CASA), we observed, from February to July, 1997, how sperm motility, sperm progressive motility, sperm curvilinear velocity, sperm lateral head displacement, sperm straightness and sperm linearity change after treating normal sperm with hydrosalpinx fluid to evaluate sperm function on infertility. The result was that the study group(n=32) has the tendency to differ from the control group(n=32) on sperm motility, progressive motility, curvilinear velocity, lateral head displacement, straightness and linearity. We concluded that the hydrosalpinx fluid, with varying degree, directly has the harmful effects on sperm motility parameters, that is, curvilinear velocity, lateral head displacement and linearity of sperm which are related to the hyperactivation, hence decreased capacitation.

Key words : hydrosalpinx fluid, sperm motility, IVF-embyro transfer

서론

불임의 원인 중 난관인자는 난관의 손상과 폐쇄이며 대개 골반염증성 질환 혹은 과거에 골반이나 난관에 행하여진 수술에 의해 발생된다. 이러한 난관인자로 인한 불임의 치료로서 체외수정시

술을 하는 것이 가장 적절한 선택으로 여겨져왔다. 그러나 이러한 난관인자 중 난관수종이 있는 환자는 불임시술시 임신율이, 다른 난관 인자에 의한 불임의 경우와 비교해서 현저히 낮은 것으로 보고되고 있고, Andersen 등(1996) 은 난관수종의 유무가 체외수정 시술의 성공률에 영향을 미치는 주요 인자라고 하였다. 난관 수종액이 임신율, 착상율, 유산율 그리고 자궁외임신율 등에 영향을 미친다고 알려져 있고 현재까지 밝혀지거나 추측되고 있는 기전은 난관수종액에 포함되어 있는 성분들, 즉 현미경적유기체, 임파구, 다양한 물질 즉, cytokines, prostaglandins, leukotrienes, catecholamines등이 있어 이들이 난관 근위부를 통해 자궁으로 흘러들어가 자궁내막과 배아에 직접적으로 혹은 염증반응을 매개하여 악영향을 미친다는 것이다. 또한 이런 난관 수종액이 체외 수정 난자 채취 시 소량일지라도 배아 배양 배지로 들어가면 포배기의 획득율을 저하시킨다는 보고가 있다(Mukherjee et al., 1996).

이러한 문제점을 해결하기 위해 난관 절제술이나 기타 다른 수술적요법(Denise et al., 1998), 그리고 경질초음파를 이용해 난관수종액을 미리 뽑아내어 임신율과 착상율을 높이려는 시도와 보고가 있다. 또 배아 착상의 매개물질 중 하나인 $\alpha v\beta 3$ integrin이 난관 수종 환자의 자궁내막에서 낮게 검출되며 이것은 난관절제술시 다시 증가한다는 보고도 있다(Lessey et al, 1994).

난관수종액이 자궁내막에의 착상, 배아에 미치는 영향은 많은 보고가 계속되고 있지만 정자에 미치는 직접적인 영향에 대하여서는 별다른 연구가 없는 상태이다. 최근에는 정자자동분석기(computer assisted sperm analyzer, CASA)를 이용한 검사가 보편화되어 정자의 운동성에 대하여 객관적이고 정량적인 조사가 가능해지고, 정자 운동의 매개 변수를 통하여 정자의 실질적인 수정능력 및 배아 발달을 예견할 수 있게 되어 좀더 정확하게 불임의 원인으로서의 정자에 대한 분석이 가능해졌다(Boyers et al., 1989 ; Mortimer., 1990). 정자자동분석기를 이용하여 정자의 운동특성을 객관적으로 나타내는 여러 가지 운동매개 변수로는 곡선운동속도(curvilinear velocity, VCL), 직선운동속도(linear velocity), 평균운동속도(average path velocity, VAP), 측두부이동폭(amplitude of lateral head displacement, ALH), 교차운동의 빈도(beat cross frequency, BCF), 정렬도(straightness, STR) 및 직선도(linearity, LIN) 등이 있다. 이 매개변수 중 곡선운동속도와 측두부 이동폭, 직선도는 정자의 과활성화운동에 영향을 주어 점액질 통과능력, 정자투과력 및 체외수정시술 결과에 밀접한 관계가 있다(Burkman, 1984 ; Mortimer et al., 1990).

수정능력과 관계있는 정자의 과활성화 운동은 Yanagimachi(1969)에 의해 처음 보고 되었었다. 정자는 매우 활동적이고 굴곡이 심한 곡선운동의 특성을 보이는데 이런 정자의 과활성화운동은 정자의 이동과 난구와 투명대의 통과를 촉진시켜 수정율을 증가시켜 주는, 임신과 관계있는 정자의 운동양상이다(Domott and Suarez, 1992 ; Suarez and Dai, 1992). Burkman(1986)은 정자의 과활성화 비율이 높을수록 수정능이 증가한다고 하였으며 또한 수정능과 정자 운동 양상과의 연관성을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 정자자동분석기를 이용하여 난관수종액이 정자의 운동 매개 변수들 중 정자의 운동성, 전진 운동성, 직선도, 특히, 곡선 운동 속도, 측두부 이동폭, 정렬도에 어떤 영향을 주어 임신율에 영향을 미치는가를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 교실에서는 1997년 2월부터 1997년 7월 까지, 난관조영술, 혹은 진단 복강경수술에 의해 난관수종이 진단된 32명의 환자에게서 채취한 난관수종액을 배지에 첨가하여 난관수종액이 혼합된 배양액에서의 정자의 운동매개변수의 변화와 일반배양액(HAM's F10 media)에서의 변화를 비교하

는 실험을 하였다.

난관수종액을 600xg으로 10분간 원심분리하여 실험직전에 37°c 수조에서 해동시키고 0.22μm filter에 여과시켜서 실험에 사용했다.

정액검사는 2-3일간의 금욕 후 수음에 의하여 사정된 정액을 실온에서 30-40분간 방치하여 액화시킨 후 정상범주(WHO criteria,1987)에 포함된 검체, 즉 80 x 10^6 sperm/ml 이상, 30분간 50% 이상의 전진운동성, 50% 이상의 정상형태인 정자를 이용하였다. 액화된 정액을 시험관에 0.5ml씩 나누어 넣고 2ml Ham's 용액을 넣고 5% CO_2배양기에서 37°C로 90분간 배양후 상층액만을 회수하여 1000rpm에서 10분간 원심 분리하여 운동성 정자를 회수하여 사용했다.

정자자동분석기는 Hamilton-Thorn사의 것을 이용하였다. 실험군의 시험관에 운동성 정자의 농도가 100X$10^{\wedge 6}$/ml로 준비된 정자검체를 배지와 난관수종액이 1:1로 균등하게 분주하여 5% CO_2 37℃ 배양기에서 1시간, 5시간, 24시간 동안 배양한 후 정자자동분석기를 이용하여 정자의 운동성, 정자의 전진 운동성, 곡선 운동속도, 측두부 이동폭, 직선도, 그리고 정렬도를 검사하였다. 대조군은 난관수종액이 섞이지 않은 배지에서만 배양하여 실험군과 같은 방법으로 정자의 운동 매개 변수들을 검사하였다.

결과

1. 정자의 운동성(motility)변화의 비교

1시간 배양후 정자의 운동성은 난관 수종액이 혼합된 실험군(study group) 배지에서는 61.1±12.4%, 대조군(control) 배지에서는 78.2±7.4%로 난관수종액이 배지에 혼합된 실험군의 정자운동성이 대조군에 비해 통계학적으로 의미있는 차이로 낮았다($p<0.05$). 5시간 배양한 실험군은 58.3±13.2%, 대조군은 76.2±9.4%로 통계학적으로 의미있게 낮았으며($P<0.01$), 24시간 배양한 실험군에서도 54.2±12.2%, 대조군에서는 73.2±9.2%로 통계적으로 의미있게 낮았다($P<0.01$).(Table1)

Table1. Comparison of sperm motility(%) during culture in media with hydrosalpinx fluid(study group) and without hydrosalpinx fluid.(control group)

incubation time(hour)	study group (%) (n=32)	control group (%) (n=32)
1	66.1±12.4*	78.2±7.4
5	58.3±13.2**	76.2±9.4
24	54.2±12.2**	73.2±9.2

*$P<0.05$

**$P<0.01$

2. 정자의 전진운동성(progressive motility)변화의 비교

전진운동성은 1시간 배양한 실험군에서 52.2±11.2%, 대조군에서는 61.2±12.3%로 대조군에 비해 통계적으로 의미가 있게 낮았고($P<0.05$), 5시간 배양한 실험군에서는 42.3±10.4%,대조군에서는 53.4±12.8%로 실험군에서 역시 통계적으로 의미있게($P<0.01$) 낮았다. 24시간 배양한 실험군에서

는 43.2±9.8%로서 대조군(42.9±9.2%)보다 높은 전진운동성을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다.(Table 2)

Table 2. Comparison of sperm progressive motility(%) between study and control group.

incubation time(hour)	study group (%) (n=32)	control group (%) (n=32)
1	52.2±11.2*	61.2±12.3
5	42.3±10.4**	53.4±12.8
24	43.2±9.8	42.2±9.2

*P<0.05
**P<0.01

3. 정자의 곡선운동속도(curvilinear velocity)변화의 비교.

곡선운동속도는 1시간 배양한 실험군에서 38.2±17.2um/sec, 대조군에서는 42.3±12.4um/sec로 실험군에서 통계학적으로 의미있게 낮았으며(P<0.05), 5시간 배양한 실험군에서는 27.2±12.6um/sec, 대조군에서는 36.2±8.4um/sec로 실험군에서 더욱 낮았으나 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 실험군에서는 48.2±10.2um/sec, 대조군에서는 63.4±12.3um/sec로 실험군에서 통계학적으로 의미있게 낮았다(P<0.01).(Table 3)

Table 3. Comparison of sperm curvilinear velocity(um/sec) between study and control group

incubation time(hour)	study group (um/sec)(n=32)	control group (um/sec)(n=32)
1	38.2±17.2*	42.3±12.4
5	27.2±12.6	36.2±8.4
24	48.2±10.2**	63.4±12.3

*P<0.05
**P<0.01

4. 정자의 측두부 이동폭(lateral head displacement, ALH)변화의 비교

정자의 측두부 이동폭은 1시간 배양한 실험군에서 1.82±0.72um였고 대조군에서는 2.31±0.93um로 실험군에서 더 적었으나 통계학적인 의미는 없었다. 5시간 배양한 실험군은 2.47±0.43um로 대조군의 2.74±0.75um에 비해 실험군에서 더 적었으며 역시 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 실험군에서는 4.61±0.31um로 대조군의 5.23±0.36um에 비해 통계학적으로 의미있게 적었었다(P<0.05).(Table 4)

Table 4. Comparison of sperm ALH(um) between study and control group

incubation time(hour)	study group (um) (n=32)	control group (um) (n=32)
1	1.82±0.72	2.31±0.93
5	2.47±0.43	2.74±0.75
24	4.61±0.31*	5.23±0.36

*P < 0.05

5. 정자의 정렬도(straightness)변화의 비교

정자의 정렬도는 1시간 배양한 실험군에서 16.8±2.8%, 대조군의 17.4±3.4%와 비교하여 더욱 작았으나 통계학적인 의미는 없었다. 5시간 배양한 실험군은 20.4±3.2%로 대조군의 22.4±6.2% 보다 더 작았으나 역시 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 데에서는 실험군이 15.4±2.8%, 대조군이 19.2±3.2%로 실험군이 통계학적으로 의미가 있게 작았다(P < 0.05).(Table 5)

Table 5. comparison of sperm straightness(%) between study and control group

incubation time(hour)	study group (%) (n=32)	control group (%) (n=32)
1	16.8±2.8	17.4±3.4
5	20.4±3.2	22.4±6.2
24	15.4±2.8*	19.2±3.2

*P < 0.05

6. 정자의 직선도(linearity)변화의 비교

정자의 직선도는 1시간 배양한 실험군에서 23.5±6.2%, 대조군에서 22.3±4.8%로 실험군에서 보다 더 컸으나 통계학적인 의미는 없었다. 5시간 배양한 실험군은 22.3±4.8%, 대조군은 20.3±6.2%로 실험군에서 보다 더 컸으나 역시 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 실험군의 20.7±5.3%만 대조군의 17.4±3.2%와 비교하여 통계학적으로 의미 있게 컸다(P < 0.05).(Table 6)

Table 6. Comparison of sperm linearity(%) between control and study group

incubation time(hour)	study group (%) (n=32)	control group (%) (n=32)
1	23.5±6.2	22.3±4.8
5	22.3±4.8	20.3±6.2
24	20.7±5.3*	17.4±3.2

*P < 0.05

고찰

난관요인에 의한 불임증은 여성불임의 주된 요인으로서 모든 여성불임의 약 20% 정도를 차지하고 있으며, 이 중에서 약 70%는 교정 할 수 없는 것으로 알려져 있다.(Fergusson., 1982). 반복적인 골반내 감염에 의한 난관폐색, 반복적인 자궁외임신으로 인한 양측 난관절제술, 영구피임 목적의 난관결찰술 후 임신을 재차 원할 경우 등에서 야기 될 수 있다(김 등, 1996). 최근 10년 동안 난관질환은 50% 정도 감소하였으나 체외수정시술의 절반이상이 이런 경우에 시행되며, 시행시 시행자에 따라 방법의 차이가 많아 시술 자체만 하는 경우부터 양측 난관절제술을 시행하는 경우까지 있다. 체외수정시술은 난관인자에 의한 불임의 치료에 있어서 고전적인 방법으로 여겨져왔다. 체외수정시술 시행 후 출산율에 영향을 미치는 주된 요인으로서 환자의 나이와 불임발생의 원인 요소(Tan et al., 1992), 이식된 배아의 수와 질(Steer et al., 1992), 자궁내막의 초음파적인 형태(Gonen et al., 1989)가 보고되어 왔는데 현재는 여기에 난관수종의 유무를 포함시켜야 한다는 연구결과가 보고 되었다(Lejeune et al., 1991). 즉 난관수종이 있는 환자군에서의 임신율이 난관수종이 없는 환자군에 비해 그 절반, 출산율은 1/3에 불과할만큼 낮은 시술성공율을 보여왔다(Vandromme et al., 1993 ; Sims et al., 1993). Katz 등(1996)이 일측 또는 양측 모두 난관 수종이 있는 경우 모두에서 착상율과 임신율이 떨어진다고 하였으나(Andersen et al., 1996 ; Kassabji et al., 1994 ; Strandell et al., 1994 ; Vandromme et al., 1995), Robert Weiner 등에 의하면 양측 모두에 난관수종이 있는 경우에만 임신율과 착상율이 낮고 따라서 일측에만 난관수종이 있는 경우에는 난관절제술을 시행하여도 시술의 성공율에 유의한 차이가 없고 양측 모두에 난관수종이 있는 경우 시술 성공율이 유의하게 증가한다고 하였다(Strandell, 1994 ; Anderson et al., 1996 ; Kassabji et al., 1994 ; Vandromme et al., 1995 ; Katz et al., 1996).

Denise 등(1998)은 난관수종이 아닌 다른 원인의 난관인자로 인한 불임환자보다 난관수종이 있는 환자에서 착상율과 임신율이 낮고 유산율은 차이가 없다고 보고하였다. Andersen 등(1996)은 조기유산율이 높고 임신율, 착상율 그리고 분만율이 모두 낮다고 하였다. Kassabji 등(1994)은 유산율이 높다고 보고하였고, Robert Weiner 등(1997)은 양측 난관수종의 경우 임신율과 착상율이 낮으나 유산율에는 차이가 없다고 하였다. 염증이 수반된 난관수종(inflammatory hydrosalpinx)은 임신율, 임신유지율(ongoing pregancy rate)이 낮고 유산율이 높다고 했으며(Andersen et al., 1996 ; Kassabji et al 1994 ; Strandell et al 1994 ; Vandromme et al 1995 ; Bazer et al 1997) 착상율, 전체적인 성공율(overall success rate)이 낮다는 보고도 되었다(Shelton et al 1996 ; Katz et al 1996 ; Bazer et al 1997). 즉 임신율, 착상율, 유산율, 조기유산율, 분만율, baby take home rate 그리고 자궁외임신율 등은 보고자에 따라 다소의 이견을 보이는 것이 사실이나, 전체적인 불임시술의 성공률이 낮다는 것은 어느정도 입증되었다고 하겠다. 이러한 결과를 가져오는 원인과 기전

에 대한 연구가 최근에 더욱 급증하고 있다.

난관은 병적인 상태가 아니더라도 난관 내에 정상적으로 난관액을 포함하고 있다. 난관액은 임신이나 월경주기의 단계에 따라 그 양과 조성이 다르며, 난관내에 배아가 존재하고 있을 때 난관액의 양이 가장 많이 증가하며 난관액은 수정과 수정란의 분할에 매우 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다(David et al., 1969). 난관액은 성호르몬에 의하여 질적으로, 양적으로 매우 민감하게 반응을 하여 변화한다. 동물실험에 의하면, 스테로이드 호르몬치료의 부작용으로서 난관액의 분비와 조성이 파괴되어 체외수정을 시도한 결과, 임신율에 있어서 현저한 감소를 야기한다(Hunter, 1980). 스테로이드 호르몬을 사용한 피임약에서도 그것이 배란을 억제하여 작용하기도 하지만 난관내의 미세환경, 즉 난관내 분비물과 연동운동을 변화시킴으로서 작용 할 수 있다. 난관액은 혈액으로부터의 선택적 삼출, 난관내막에서의 능동수송에 의하여 형성된다. 표피분비세포는 월경주기에 영향을 받고 혈액내의 에스트로젠과 프로제스테론의 농도에 따라 양이 변화한다. 그 양은 배란시에, 즉 에스트로젠 농도가 가장 높을 때 가장 많고 임신하였을 때나 황체기 중간에 가장 적다. 분비 능력도 배란시에 가장 크게 된다(David A et al., 1969). 소량의 난관수종액이라도 배아배양배지(embryo culture media)에 들어가면 포배의 획득율을 떨어뜨린다고 보고된 바 있고(Mukherjee et al., 1996) 체외수정시술를 위한 과배란 유도 동안 난관액의 생성이 증가하며 난관수종의 크기가 증가하고 이것이 자궁강내로 흘러들어가 임신율을 떨어뜨릴 수 있다(Hill et al, 1987). 또한 난관팽대부가 확대되어 지속적으로 난관액이 저류하면 난관에 해로운 영향을 미칠 것이다. 난관이 팽대되고 그것이 계속 지속된다면 난관 점막은 어느 정도 손상을 받을 것이고 결과적으로 난관내에 어느정도 만성적인 염증이 존재하리라고 예상할 수 있다. 이러한 것들이 불임을 일으키는데 어떤 역할을 할 것이라고 예측 할 수 있다.

현재까지 보고된 연구논문들은 난관수종액이 자궁내막과 배아에 미치는 영향에 주된 관심이 모아져 있다. 난관수종의 경우 대개 난관 근위부와 자궁강이 통하여 있으므로 난관 근위부를 통해 난관수종액에 들어있는 현미경적 유기체, 임파구, 그외 다양한 매체들, 즉cytokines, prostaglandins, leukotrienes, catecholamines 등이(David et al 1969 ; Owen et al, 1992), 자궁으로 흘러 들어가 자궁내막에 손상을 주는데, 즉 자궁내막에 직접적으로 기계적인 영향이나 혹은 염증반응을 매개하여 자궁내막과 근육층이 지속적으로 손상을 받는다는 것이다. 동시에 난관에 급성손상을 주기도 하며(Strandell et al., 1994) 난자의 보충기(recruitment phase)에 영향을 미치고 배아의 착상(Mansour et al., 1991), 배아 성장과 발달의 모든 단계에서 악영향을 미친다고 보고되고 있다(Robert et al., 1997). 자궁내막생검시 선-기질 dyssynchrony를 보이고(Meyer et al., 1997) 자궁의 수용력을 방해하는 증거로서, 배아착상 매개체 중 하나인 $\alpha v \beta 3$ integrin은, 아마도 착상의 과정 중 창을 만드는 역할을 하는 것으로 생각되는데 난관 수종 환자의 자궁내막에서 적게 발견되었고(Lessey et al., 1994 ; Simon et al., 1995 ; Vanessa, 1997) 황체기 중반기의 선조직의 자궁내막에서는 일시적인 integrin 형성이 없다고 하였다(Meyer et al., 1997). $\alpha v \beta 3$ integrin은 난관절제술시 다시 증가한다는 보고도 있다(Lessey et al., 1994).

Vanessa 등(1997)은 난관수종액의 농도와 배아의 발달에 대한 악영향은 서로 비례한다고 했는데 착상에는 영향을 주지 않으나 다른 모든 단계의 배아발달을 방해한다고 보고하여 난관수종액의 배아독성 기전을 주장했다. 쥐를 통한 연구결과를 보면 첨가되는 인간 난관 수종액의 농도에 비례하여 배아의 성장 정도가 떨어지는 것으로 보아 난관수종액이 직접적으로 악영향을 미치는 것은 분명하다 하겠다(Vanessa, 1997).

또 난관수종은 난포자극 과정 중 커지지 않는다고 알려져왔으나(O'Herlihy et al., 1981) 커지는 경우도 있어, 큰 난포와 혼동을 일으켜 난관수종이 puncture되어 toxic agent가 배아배양액에 포함된 경우도 있다(Robert et al., 1997). 또한 난관수종은 난소의 순환에 직접적으로 악영향을 미친

다. 혈액순환의 장애는 내분비적 환경을 방해하여 해로운 영향을 미친다고 알려져 있다. 또 난관수종액에는 potassium과 bicarbonate, 단백질의 농도가 낮고(Garcia et al., 1969 ; Lippes et al., 1996) 동물실험에서 특정단백질이 보고된 바도 있다(Lippes et al., 1996).

치료로서 체외수정시술 시행 전에 경질초음파를 통한 난관수종액을 제거 함으로써 시술의 성공률을 높였다는 보고(Mansour et al, 1991 ; Andersen et al,1996 ; Kassabji et al 1994 ; Strandell et al 1994 ; Vandromme 1995 ; Bazer et al 1997)도 있고 그렇지 않다는 보고도 있다.

난관수종 환자 중 많은 수에서 C. trachomatis 항체의 역가(antibody titer)가 증가되어 있고 이것이 난관 불임과 연관이 있는데 IVF cycle 10일 전에 doxycycline 100mg을 주어 임신율을 높였다는 보고도 있었지만 환자의 수가 적어 통계학적인 의미는 없었다(Sharara et al., 1996).

난관절제술이나 기타 다른 수술적 요법 즉 neosalpingotomy, proximal tubal occlusion을 이용해 임신율과 착상율을 높였고 난관수종액이 자궁강내로 흘러 들어가는 것을 막는 모든 방법은 시술의 성공률을 높일 수 있다고 하였으나 그 결과는 유의한 차이가 없다고 보고되었다(Danis et al., 1998). Puttermans and Brosens(1996)은 난관수종의 모양과 병인이 일정한 것이 아니므로 (heterogeneous) 골반경을 통한 관찰과 분류가 필요하다고 하였다. 만성적인 염증의 결과 벽이 두꺼워진 경우 난관절제술을 시행하고, 벽이 얇거나 유착이 없는 경우 microsurgical salpingoneostomy를 권장하였다. Puttermans 등(1996)은 난관절제술의 적응증으로 난관벽이 두꺼워진 난관수종에서 난관경으로 점막의 유착이 확인된 경우를 들기도 하였다. Andersen 등(1996)은 크기가 큰 난관수종이나 자궁강내로 난관수종액이 흘러들어가는 경우를 적응증으로 하였다. 하지만 난관절제술이 체외수정시술 성공률을 좋게하고 자궁외 임신을 줄인다는 의견에 대하여 Andersen 등은(1996) 반대의견을 제시하였다. 이들은 난관개구술도 소수에서만 효과가 있다고 주장했다. 지질 친화성 배아 독성인자들의 존재가능성이 보고되기도 하였다. 태아독성은 난관수종이 발생한 기간이 아니라 난관에 발생한 질환 고유의 병리학적인(inherent pathology of the disease Fallopian tube) 상태에 따른다는 보고는 난관수종 환자의 일부에서의 IVF-ET후 임신이 설명된다 (Denise et al., 1998).

즉 현재까지 난관수종에 의해 불임이 야기되고 불임시술의 성공률이 떨어지는 원인과 기전으로 보고된 것에는 자궁강으로의 난관수종액의 유입(Mansour et al., 1991), 급성적인 (acute-phase) 난관의 손상과 동시에 일어나는 비가역적인 자궁내막의 손상(Strandell et al., 1994), 난관수종액에 포함된 cytokine, prostaglandins, leukotrienes, 그외 inflammatory compounds가 직접 자궁내막으로 혹은 연접한 혈류나 임파액으로 흘러들어가 악영향을 준다는 보고(Grifo et al., 1989) 또 integrin expression의 변화(Lessey et al., 1994), C. trachomatis에 의한 만성적인 자궁내막염(Sharara et al., 1996), 난관수종액에 포함된 biochemical imbalance 등을 생각 할 수 있다.

그러나 난관수종액이 정자에 미치는 직접적인 영향에 대한 연구는 부족한 상태이다. 최근 정자자동분석기를 이용한 검사가 보편화되어 정자의 운동성에 대하여 편리하게 객관적이고 정량적인 조사가 가능해져 이에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있는데, 본 연구에서도 이를 이용하여 객관적이고 정량적인 정자운동에 관한 분석을 할 수 있었다. 정자자동분석기를 이용하여 정자의 운동 특성을 객관적으로 나타내는 여러 가지 운동매개 변수로는 곡선운동속도, 직선운동속도, 평균운동속도, 측두부이동폭, 교차운동의 빈도, 정렬도 및 직선도 등이 있으며 이 들 매개변수에 의하여 정자의 실질적인 수정능력 및 배아발달을 예견 할 수 있다. 이 매개변수 중 곡선운동속도와 측두부의 이동폭은 정자의 과활성화운동에 영향을 주어 점액질 통과능력, 정자투과력 및 체외수정시술 결과에 밀접한 관계가 있다(Burkman., 1984 ; Mortimer et al., 1990). 체외수정시술시 percoll과 swim up을 이용한 정자처리 후, 이들 각 매개변수의 변화를 살펴본 결과 정자의 운동속도를 나타내는

곡선운동속도, 직선운동속도 등과 정자두부의 운동폭을 나타내는 측두부의 이동폭, 교차운동의 빈도는 증가한 반면, 정자운동형태를 보여주는 정렬도, 직선도는 변화를 나타내지 않는다고 하였다. 또한 수정율이 높아질수록 정자 처리 후 운동성 상승폭이 증가한다고 하였다(김등, 1996). 수정능력과 관계있는 정자의 과활성화 운동은 Yanagimachi(1969)에 의해 처음 보고 된 이래 많은 관심이 모아지고 연구가 시도되고 있다. 여성생식기관내에서 정자는 난구를 통과하고 난자와 결합하기 전에 수정능 획득(capacitation)이라는 과정을 거친다. 수정능 획득의 과정은 정자의 과활성화운동과 첨체반응(acosome reaction)에 의해 이루어진다(Yanagimachi., 1969). 과활성화운동을 갖는 정자는 굴곡운동이 심하고 운동폭이 넓어 매우 활동적인 특징을 갖는다. 정자의 이런 과활성화운동은 정자의 이동과 난구의 투명대의 통과를 촉진시켜 수정율을 증가시켜주는, 임신과 관계있는 정자의 운동양상이다.(Suarez and Dai., 1992). Burkman(1986)은 정자의 과활성화운동의 비율이 높을수록 수정능력이 증가한다고 하였으며 1991년 Burkman's criteria(linearity ≤65%, velocity ≥ 100um/s, maxALH ≥7.5um)를 발표하였다.

본 교실의 연구 결과에서는 난관수종액이 정자 운동 매개변수에 영향을 미침을 알 수 있었고 특히 정자의 과활성화 운동에 관여하는 곡선운동속도, 측두부이동폭, 직선도에 영향을 미치는 경향을 보여주었다. 하지만 난관수종액이 정자 성숙과 수정과정에 어떤 영향을 줄 것인지는 아직 명확하게 알려진 바 없고 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

결론

중앙대학교 의과대학 산부인과학교실에서는 1997년 2월부터 1997년 7월 까지 HSG 혹은 골반경(laparoscopy)에 의해 난관수종이 진단된 환자군과 정상 대조군을 대상으로 총 32회의 실험을 통하여 난관수종액이 정자의 운동성과 운동매개변수에 미치는 영향에 관한 연구를 실시하고 그 결과를 비교 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 1시간 배양후 정자의 운동성은 난관 수종액이 혼합된 실험군(study group) 배지에서는 61.1±12.4%, 대조군(control) 배지에서는 78.2±7.4%로 난관수종액이 배지에 혼합된 실험군의 정자운동성이 대조군에 비해 통계학적으로 의미있는 차이로 낮았다($p<0.05$). 5시간 배양한 실험군은 58.3±13.2%, 대조군은 76.2±9.4%로 통계학적으로 의미있게 낮았으며($P<0.01$), 24시간 배양한 실험군에서도 54.2±12.2%, 대조군에서는 73.2±9.2%로 통계적으로 의미있게 낮았다 ($P<0.01$).
2. 전진운동성은 1시간 배양한 실험군에서 52.2±11.2%, 대조군에서는 61.2±12.3%로 대조군에 비해 통계적으로 의미가 있게 낮았고($P<0.05$), 5시간 배양한 실험군에서는 42.3±10.4%,대조군에서는 53.4±12.8%로 실험군에서 역시 통계적으로 의미있게($P<0.01$) 낮았다. 24시간 배양한 실험군에서는 43.2±9.8%로서 대조군(42.9±9.2%)보다 높은 전진운동성을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다.
3. 곡선운동속도는 1시간 배양한 실험군에서 38.2±17.2um/sec, 대조군에서는 42.3±12.4um/sec로 실험군에서 통계학적으로 의미있게 낮았으며($P<0.05$), 5시간 배양한 실험군에서는 27.2±12.6um/sec, 대조군에서는 36.2±8.4um/sec로 실험군에서 더욱 낮았으나 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 실험군에서는 48.2±10.2um/sec, 대조군에서는 63.4±12.3um/sec로 실험군에서 통계학적으로 의미있게 낮았다($P<0.01$).
4. 정자의 측두부 이동폭은 1시간 배양한 실험군에서 1.82±0.72um였고 대조군에서는 2.31±0.93um로 실험군에서 더 적었으나 통계학적인 의미는 없었다. 5시간 배양한 실험군은 2.47±

0.43um로 대조군의 2.74±0.75um에 비해 실험군에서 더 적었으며 역시 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 실험군에서는 4.61±0.31um로 대조군의 5.23±0.36um에 비해 통계학적으로 의미있게 적었었다($P<0.05$).

5. 정자의 정렬도는 1시간 배양한 실험군에서 16.8±2.8%, 대조군의 17.4±3.4%와 비교하여 더욱 작았으나 통계학적인 의미는 없었다. 5시간 배양한 실험군은 20.4±3.2%로 대조군의 22.4±6.2% 보다 더 작았으나 역시 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 데에서는 실험군이 15.4±2.8%, 대조군이 19.2±3.2%로 실험군이 통계학적으로 의미 있게 작았다($P<0.05$).

6. 정자의 직선도는 1시간 배양한 실험군에서 23.5±6.2%, 대조군에서 22.3±4.8%로 실험군에서 보다 더 컸으나 통계학적인 의미는 없었다. 5시간 배양한 실험군은 22.3±4.8%, 대조군은 20.3±6.2%로 실험군에서 보다 더 컸으나 역시 통계학적인 의미는 없었다. 24시간 배양한 실험군의 20.7±5.3%만 대조군의 17.4±3.2%와 비교하여 통계학적으로 의미 있게 컸다($P<0.05$).

References

김석현, 이재훈, 서창석, 최영민, 신창재, 김정구, 문신용, 장윤석, 이진용, 난관인자 불임환자에서의 체외수정시술 : 난관수종의 영향, 대한산부회지 1996 ; 39 : 1067-1077.

Andersen NA, Yue A, Meng FJ, Petersen K. Low implantation rate after in-vitro-fertilization inb patient with hydrosalpinges diagnosed by ultrasonography. Hum Reprod 1996 ; 9 : 1935-8

Bazer A, Hogan J, Seifer D.(1997) The impact of hydrosalpinx on successful pregnancy in tubal factor infertility treated by in vitro fertilization. Fertil Steril., 67 , 517-520.

Boyers SP, Davis RO, Katz Automated semen analysis. 1989 Curr. Probl. Obstet Gynecol Fertil Vol VII. Year Book, Medical Publishers Inc. Chicago.

Burkman LJ. Characterization of hyperactivated motility by human speratozoa during capacitation: comparison of fertile and oligozoospermic sperm populations. Arch Androl 1984 ; 13 : 153

Burkman LJ. Experimental approaches to evaluation and enhancement of sperm function. In: Jones GS. Hodgen GD. Rosenwaks Z, editors. In Vitro fertilization. Norfolk. Baltimore: Williams and Wilkins 1986 ; 201.

Burkman LJ. Discrimination between nonhyperactivated and classical hyperactivated motility pattern in human spermatozoa using computerized analysis. Fertil Steril 1991 ; 55 : 363.

David A, Garcia C. Czemobilski B. Human hydrosalpinx : Histologic study and chemical composition of fluid. Am J Obstet Gynecol 1969 : 9 : 400.

Denis L. Murray, Arthur W. Sagoskin, Eric A. Widra, Michael J. Levy, The adverse effect of hydrosalpoinges on in vitro fertilization pregnancy rates and the benefit of surgical correction. Fertil Steril. 1998 ; 69 ; 41-45.

Domott RP. Suarez SS. Hyperactivated sperm progress in the mouse oviduct. Biol Reprod 1992 : 779.

Fergusson ILK. Laparoscopic investigation of tubal infertility. In : Chamberlain G. Winston R. eds. Tubal infertility : diagnosis and treatment. Oxford : Blackwell Sci Publ : 1982 ;30-46.

Garcia CR, Czernobilsky B. Human hydrosalpinx. Am J Obstet Gynecol 1969 ; 105 : 400-10.

Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in vitro fertilization. Fertil Steril 1989 ; 52; 446-450.

Grifo JA, Jeremias J, Ledger WJ, et al. Interferon gamma in the pathogenesis of pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 26.

Hill JA, Hamiovici F, Politch JA, Anderson DJ. Effects of soluble products of activated lymphocytes and macrophages(lymphokines and monokines) on human sperm motion parameters. Fertil Steril 1987 ; 47 : 460.

Hunter RHF. Physiology and technology of reproduction in female domestic animal. London : Academic Press. 1980 ; 748-884

Kassabji M, Sims JA, Butler L, Muasher SJ. Reduced pregnancy outcome in patient with unilateral or bilateral hydrosalpinx after in vitro fertilization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994 ; 56:129-32

Katz E, Akman M, Damewood MD, Garcia JE. Deleterious effect of the presence of hydrosalpinx on implantation and pregnancy rates with in vitro fertilization. Fertil Steril 1996;66:122-5

Lejeune B. Vandromme J. Delvigne A. Puissant F. Van Rysselbege M, Barlow B, Leroy F. Lower implantation rate in IVF tubal indication(abstract). Presented at the 7th World Congress on In Vitro Fertilization and assisted Procreation. Paris, France, June 30-July 3, 1991

Lessey BA, Castelbaum AJ, Riben M, Howarth J, Turek R, Meyer WR. Effect of hydrosalpinges on markers of uterine receptivity and success in IVF (abstract). 50th Annual Meeting of the American Society for for Reproductive Medicine.San Antonio, TX:American Society for Reproductive Medicine, 1994.

Lippes J, Wagh PV. Human oviductal fluid (hOF) proteins. IV.Evidence for HOF proteins binding to human sperm Fertil Steril 1996:66:851-3

Mansour RT, Aboughar MA, Serour GI, Riad R. Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1991 ; 43 : 1491-1498

Meyer W, Castelbaum A, Somkuti S.(1997) Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. Hum. Repro., 2, 1393-1398.

Mortimer D. Objective analysis of sperm motility and kinematics. In : Keel BA & Webster BW eds. Handbook of the laboratory giagnosis and treatment of infertility. Florida : CRC press. iNC 1990 : 97.

Mukherjee T, Copperman AB, McCaffrey C, Cook CA, Bustillo M, Obasaju MF.Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embryogenesis:a case for prophylactic salpingectomy.Fertil Steril 1996;66:851-3

O'Herlihy C, DeCrespingy LJCh, Robinson H, Hoult I : The role of ultrasound in vitro fertilization program.(Abstr.) Fertil Steril 35 ; 235. 1981.

Owen C, Kannisto P, Liedberg F. In: Sjoberg NO, Berger L, Janson PO, editors. Local regulation of ovarian function. Carnforth, UK: Parthenon, 1992 ; 149-70.

Puttermans PJ, Brosens IA. Preventive salpingectomy of hydrosalpingectomy prior to IVF. Salpingectomy improves in vitro fertilization outcome in patient with a hydrosalpinx: blind timization of the fallopian tube. Hum Reprod 1996; 11: 20-81.

Robert weiner, Lindhard A, Loft AI., The infertile patient with hydrosalpinges-IVF with or Without salpingectomy? Hum. Reprod., 1997 ; 11 : 2081-2084.

Sharara FI, Scott RT, Marut EL, Queenan Jr. JT. In-vitro fertilization outcome in women with hydrosalpinx. Human Reprod 1996 ; 11 : 526-530

Shelton KE, Butler L, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Salpingectomy improves the pregnancy rate in-vitro fertilization patients with hydrosalpinx.Hum Reprod 1996;11:523-5.

Simon C, Mercader A, Portoles E, Frances A. Pellicer systeme interleukine-1 au cours de limplantation danpece humaine. Contracept. Fertil Sex 1995 ; 63 : 535-42.

Sims JA, Jones D, Butler L, Muasher SJ. Effect of hydrosalpinx on outcome in vitro fertilization(IVF) (abstract). The American Fertility Society Meeting. Montreal, Canada. 1993 p.95.

Steer CV, Mills CL, Tan SL, Cambell S, Edward RG. The cumulative enbryo score : a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in vitro fertilization and embryo transfer program. Hum. Reprodm., 1992; 7 : 117-119.

Strandell A, Wadenstrom U, Nilsson L. Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. Human reproduction 1994 ; 9 : 861-863.

Suarez SS, Dai XB. Hyperactivation enhances mouse sperm capacity penetrating viscoelastic media. Biol Repro 1992 ; 46 : 686.

Tan SE, Royston P, Cambell S, Jocobs HS, Betts J, Mason B, Edwards RG. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilization. Lancet, 1992; 339 : 1390-1394.

Vandromme J. Chasse E, Lejeune B. Hydrosalpinx in vitro fertilization : an unfavourable prognostic feature(Abstr).IVF Contact Group of Belgium Fund fr Medical Research, Brussell, March 6 ; 1993.

Vandromme J, Chasse E, Leune B, Van Rysselberge M, Delvigne A, Leroy F. Hydrosalpinges in-vitro fertilization: an unfavourable prognostic feature. Hum Reprod 1995;10:576-9

Vanessa J. Rawe, Mary G. Compton, M.A.S., Jiaen Liu, Jairo E. Garcia, Stefanie Shaffer, Eugene Katz. Effect of human hydrosalpinx fluid on murine embryo development and implantation. Fertil Steril. 1997 ; 68 ; 668-670

Yanagimachi R. In vitro capacitation of hamster spermatozoa by follicular fluid. J Repro Fertil 1969 ; 18 : 275.