

## 생식세포 난관내이식시 잉여난자의 체외수정 결과에 따른 임신 예측도

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김석현 · 전종관 · 신창재 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

### Pregnancy Outcome According to *In vitro* Fertilization of Supernumerary Oocytes in Gamete Intrafallopian Transfer

Seok Hyun Kim, M.D., Jong Kwan Jun, M.D., Chang Jae Shin, M.D., Jung Gu Kim, M.D.,  
Shin Yong Moon, M.D., Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

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

#### = Abstract =

By means of the results of *In vitro* fertilization(IVF) of supernumerary oocytes, the possibility of predicting a pregnancy outcome following gamete intrafallopian transfer(GIFT) and the prognostic implications for future pregnancy were evaluated in 46 GIFT cycles excluding simultaneous program of GIFT and IVF from February, 1989 to July, 1991. IVF of supernumerary oocytes were identified in 21 cycles, but not in remaining 25 cycles.

There was no significant difference in age, duration and etiologic factors of infertility, and serum levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> on MCD #3 and E<sub>2</sub> on the day of hCG injection between fertilized(N=21) and unfertilized group(N=25). The number of oocytes retrieved was similar in both groups. The number of supernumerary oocytes available for IVF after transfer was  $5.43 \pm 2.95$  ranging from 2 to 12. The pregnancy rate in fertilized group, 33.3%(7/21), was higher without statistical significance, compared with 8.0%(2/25) in unfertilized group.

Using IVF of supernumerary oocytes as a test of pregnancy following GIFT, sensitivity was 77.8%; specificity, 61.2%; positive predictive value(PPV), 33.3%; negative predictive value(NPV), 92%. The fertilization rate of supernumerary oocytes in pregnant group,  $86.4 \pm 22.8\%$ , was significantly higher compared with  $56.1 \pm 20.2\%$  in nonpregnant group. In cases with fertilization rate  $\geq 80\%$ , pregnancy was expected with PPV of 85.7%.

In conclusion, IVF of supernumerary oocytes in GIFT program can be a profitable method as a prognostic indicator of pregnancy following GIFT. More aggressive diagnostic and therapeutic measures should be performed in cases with failure in IVF of supernumerary oocytes.

#### 서 론

Asch등(1984)이 생식세포 난관내이식(gamete intrafallopian transfer, GIFT)으로 첫 임신

\*본 연구는 1991년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

을 발표한 당시 불임부부에게 있어서 마지막 희망은 체외수정 및 배아의 자궁내이식(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)이었다. GIFT의 장점으로는 난자와 정자가 난관내에서 수정이 일어나도록 하여 생리적 현상에 보다 가깝게 하여 임신율의 향상을 도모할 수 있을 뿐만 아니라 당시에는 복강경을 통

하여 난자를 채취하였기 때문에 난자채취시 미리 준비하여 두었던 정자를 채취된 난자와 함께 바로 난관내로 이식하여 줌으로써 체외수정 과정을 거치지 않아 비용 절감의 효과를 기대할 수 있었다. 후자의 경우는 최근 질식 난자 채취가 보편화 되어 그 의미가 감소되었다. 이후 IVF-ET를 시행할 정도의 인력 및 시설이 갖추어져 있지 않은 center에서도 GIFT 시술 가능성이 제시되었다. 그러나 GIFT의 경우 IVF-ET와는 달리 체내(In vitro)상태에서 수정이 일어나기 때문에 만일 GIFT 시술 후 임신에 실패하였을 경우 시술이 끝난 후에도 두 배우자 사이의 난자와 정자의 수정 여부를 알 수 없는 단점이 있다.

최근 과배란유도시 성선자극호르몬 길항제(gonadotropin-releasing hormone agonist, Gn-RHa)의 도입으로 기존의 과배란유도 방법과 비교하여 상대적으로 많은 수의 난자를 얻게 되었고, 따라서 GIFT 시술시 적정 수의 난자를 난관내로 이식한 뒤에도 잉여 난자가 더욱 빈번히 가용하게 되어 체외수정 후 배아이식을 실시하여 GIFT와 IVF-ET의 동시 시술(김 등, 1992)을 시행하거나, 배아를 냉동보존하여 두었다가 자연배란 주기에 자궁내로 이식하여 주는 방법 등이 다양하게 시도되고 있다.

Fishel 등(1987, 1988)은 IVF-ET를 시술할 수 없는 center에서 GIFT를 시술할 경우 잉여 난자가 있어도 체외수정을 시켜 진단적 도구(tool)로서 사용할 수 없기 때문에 GIFT 시술은 수정 여부가 확인된 경우에 시행하거나, 혹은 IVF-ET를 시술할 수 있는 center에서만 시술되어야 한다고 주장하였다. 한편 Asch 등(1987), Ng 등(1987), Yovich 등(1987), Matson 등(1987), Al-Shawaf 등(1990)은 GIFT 시술에 의한 임신시 잉여 난자를 이용한 체외수정 결과가 임신을 예측하는데 아무런 도움도 주지 못한다고 보고하였다. 따라서 잉여 난자의 체외수정 여부를 GIFT 시술 후 임신의 예후 인자, 혹은 진단적 도구로서의 이용은 아직 확립되어 있지 않은 실정이다.

본 연구에서는 GIFT 시술 주기에 난자의 난관내이식 후 잉여 난자가 가용하여 체외수정을 시행할 수 있었던 환자들을 대상으로 난자와 정자의 체외수정 여부에 대한 결과가 GIFT 시술 후 임신에의 예후 인자로서 임신 성공과의 상관관계를 규명하고자 하였다.

## 대 상

서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에 등록하여 기초적인 불임검사를 마치고 GIFT 시술의 적응증이 된다고 판단되어 과배란유도 후 실제로 GIFT 시술을 마친 환자중 여분의 난자가 가용하여 난자의 체외수정 여부를 확인할 수 있었던 42명의 환자들에서 시행한 46주기를 대상으로 하였다. 본 연구에서는 GIFT 시술 주기에 IVF-ET를 함께 시술한 동시 시술군은 제외하였으며, GIFT 시술일을 기준으로 하여 1989년 2월부터 1991년 7월까지의 모든 환자를 대상으로 하였다.

대상환자중 체외에서 잉여 난자의 수정이 일어난 경우는 19명에서 21주기이었으며, 수정이 일어나지 않았던 경우는 23명에서 25주기였다. 대상환자의 평균 연령은 수정군에서  $31.0 \pm 3.2$ 세, 비수정군에서  $32.4 \pm 2.6$ 세로서 두군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 불임기간도 각각  $5.2 \pm 3.5$ 년,  $6.5 \pm 2.8$ 년으로 유의한 차이가 없었다(표 1).

불임증의 원인 인자별 비교는 표 2와 같다. 원인불명의 불임증에서 진단한 경우는 유즙분비호르몬, 갑상선자극호르몬, 월경주기 제3일에 실시한 기초 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH) 및 에스트라디올(estradiol, E<sub>2</sub>), 성교후 검사, 황체기 중기의 황체호르몬, 자궁난관조영술, 자궁내막 조직검사, 진단 복강경검사 등의 실시 후에도 원인이 밝혀지지 않은 환자이었다. 적절한 시기에 성교후 검사를 하였음에도 불구하고 2번 이상 hostile mucus를 보인 경우 자궁경부인자의 불임증으로 분류하였고, 자궁내막증은 1985년 AFS에서 채택한 병기(stage)를 기준으로 하였다. 남성인자의 불임증은 모두 3례이었으며, WHO 기준에 따라

Table 1. Clinical profiles of patients

	Fertilized Group	Unfertilized Group
No. of patients	19	23
No. of cycles	21	25
Age(years)	$31.0 \pm 3.2$	$32.4 \pm 2.6$
Duration of infertility (years)	$5.2 \pm 3.5$	$6.5 \pm 2.8$

Mean  $\pm$  SD

**Table 2.** Primary diagnosis of infertility

Etiologic factor	Fertilized Group	Unfertilized Group
Unexplained infertility	7	7
Male factor	0	3
Cervical factor	0	2
Endometriosis	9	8
Stage I	6	5
Stage II	1	3
Stage III	1	0
Stage IV	1	0
Pelvic adhesion	1	0
Multifactorial	2	3
Total	19	23

**Table 3.** Subsidiary factors of infertility

Uterine myoma or s/p Myomectomy	3 cases
Hyperprolactinemia	3 cases
Uterine synechiae	3 cases
Immunologic factor	3 cases
Pelvic tuberculosis	2 cases
Ovulatory dysfunction	1 case

분류하여 희소정자증(oligozoospermia) 환자가 2례, 무력정자증(asthenozoospermia) 환자가 1례이었다. 복합인자에 의한 불임증은 주된 불임인자를 2개 이상 가지고 있는 경우로 하였다. 그의 부수적인 불임인자들을 가지고 있는 경우도 많았다. 불임인자들의 분포에 있어서 두군 사이에 유의한 차이가 없었다 (표 3).

## 방 법

### 1. 기본검사 및 처치

월경주기 제3일 오전 8시에 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA)으로 혈중 LH, FSH, E<sub>2</sub>의 농도를 측정하였으며, 골반강내의 이상 유무를 확인하기 위해서 질식 초음파단층촬영을 실시하였다.

RIA를 이용한 혈중 LH, FSH, E<sub>2</sub>의 농도 측정은 Amerlex LH kit와 FSH kit(Amersham International Plc., U.K.). 그리고 estradiol-ter-kit (Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 이용하였다. LH 측정의 민감도는 1.75mIU/ml이었고 intraassay variance는 3.3%, interassay variance는 3.4%이었으며, FSH의

**Table 4.** Regimens for controlled ovarian hyperstimulation

	Fertilized Group	Unfertilized Group
FSH/hMG	3	6
GnRHa/FSH/hMG	7	9
GnRHa/FSH	5	8
GnRHa/hMG	6	2
Total	21	25

경우 각각 0.54mIU/ml, 4.7%, 1.6%이었고, E<sub>2</sub>의 경우 각각 10pg/ml, 4.2%, 5.5%이었다. E<sub>2</sub> 측정의 estrone 및 estriol과의 교차반응율(cross reactivity)은 각각 1.3%, 0.4%이었다.

### 2. 과배란유도 방법

과배란유도 방법으로는 수정군에서 21주기 중 18주기(85.7%), 비수정군에서는 25주기 중 19주기(76.0%)에서 GnRHa를 사용하여 총 46주기 중 80.4%에 해당하는 37주기에서 GnRHa를 사용하였다. 두군에서 과배란유도시 사용한 외인성 성선자극호르몬 제제에 따른 주기 수는 표 4와 같다.

#### 1) FSH/hMG

과배란유도를 위하여 월경주기 제3일과 제4일의 오전 10시에 FSH 150IU를 오후 7시에 hMG(human menopausal gonadotropin) 150IU를 근주하였으며, 제5일 이후에는 hMG만 근주하였다. 질식 초음파에서 제8일까지 난포성장이 관찰되지 않으면 일일 hMG 투여량을 4 amples(300IU)로 증량하였다. 증량후에도 계속 난포성장이 불량하거나 혈중 E<sub>2</sub> 농도 상승이 불충분하면 과배란유도를 중지하였으며 과배란유도중 질식 초음파에서 우성난포의 직경이 17mm이상이고 직경 14mm 이상인 난포가 2개 이상 존재하며, 혈중 E<sub>2</sub> 농도가 계속 상승하고 직경 10mm 이상인 난포 1개당 300pg/ml 이상이면 hCG(human chorionic gonadotropin) 10,000IU를 근주하여 배란을 유도하였다.

#### 2) GnRHa/FSH/hMG

장기투여법(long protocol) 시행군에서는 GIFT 시행 전주기의 월경주기 제21일부터 GnRHa(Buserelin, Lupron, Decapeptyl)를 투여하여 충분히 시상하부-뇌하수체전엽 축을 억압(suppression)시킨 후, 즉 E<sub>2</sub>의 농도가 30pg/ml 미만이고 난포의 직경이 10mm 미만인 경우

에 hMG와 FSH 병합요법으로 과배란유도를 시행하였다. 단기투여법(short protocol) 시행군에서는 GnRHa를 월경주기 제2일부터 투여하였으며, 초기 길항작용시의 효과(initial flare-up effect)로 인한 LH의 상승에 따른 영향을 상충하기 위하여 과배란유도시 FSH 225IU를 월경주기 제4일과 제5일 오전 10시에 투여하였고, 나머지 FSH와 hMG의 투여는 상기 FSH/hMG 투여법과 동일한다.

### 3) GnRHa/FSH

상기 GnRHa/FSH/hMG와 유사하나 성선자극호르몬으로 pure FSH만을 사용하였다.

### 4) GnRHa/hMG

상기 GnRHa/FSH/hMG와 유사하나 성선자극호르몬으로 hMG만을 사용하였다.

## 3. 난자의 질식 흡인 및 처리

hCG투여 34-36시간 후 국소마취를 시행하고 질식 초음파를 이용하여 난자의 흡인 채취를 시행하였다. 체외수정을 시행한 경우 배양액은 Ham's F-10(Gibco #430-1200)을 사용하였으며, Calcium Lactate와 NaHCO<sub>3</sub>를 이용하여 삼투압과 산도를 280-285mOsm/L, 7.3-7.4로 유지시켰고 수정 배양액에는 7.5% 신생아제대혈청을 첨가하였다. 성장배양액은 신생아제대혈청을 15% 첨가한 것을 제외하고는 나머지 성분은 모두 같다.

## 4. 난자의 분류

난자의 분류는 Veek등(1983)이 분류한 바와 같이 성숙된 난자(preovulatory oocyte), 중간성숙난자(intermediate oocyte), 미성숙난자(immature oocyte), 퇴화된 난자(atretic oocyte) 및 과성숙난자(postmature oocyte)로 분류하였다. 모든 난자는 난자-난구세포 복합체(oocyte-cumulus complex)와 난포액내 과립막세포(granulosa cell)의 특징을 관찰하여 결정하였다.

## 5. 정자의 준비 및 수정

GIFT 시술 2-4시간전 수음으로 얻어진 정자는 기본적인 검사를 마친 후 수정능력을 부여하기 위하여 동량의 수정배양액으로 희석하고 200g로 10분간 원심분리하여 상층액을 제거한 후 2.5cc의 배양액을 첨가하고 다시 원심분리를 시행하였다. 이 과정을 반복한 후 운동성 정자가 부유된 것을 확인하고 GIFT 시술에 사용하였다. GIFT 시술시 난관내로 이식한 난자를

제외한 여분의 난자는 수정배양액 내의 정자농도를  $2 \times 10^6/ml$ 으로 유지하여 체외수정시켰으며, 체외수정 16-18시간 후에 성장배양액으로 옮기고, 난자채취 48-52시간 후에 수정란의 난할 여부를 관찰하여 보았다.

## 6. 생식세포 난관내이식

난포의 흡인 후 난자의 존재가 확인되고 성숙도를 판정한 후 #5 French Teflon Catheter (Cook, Australia)에 난자와 정자를 흡인시켰다. 흡인은 다음과 같은 순서로 하였다. 1) 배양액 약 25 $\mu$ l 2) 공기층(air space) 약 5 $\mu$ l 3) 난자가 포함된 배양액 약 25 $\mu$ l 4) 공기층 약 5 $\mu$ l 5) 정자가 포함된 배양액 약 25 $\mu$ l. 이식하는 정자의 수는 10<sup>5</sup>개로 하였다.

난자와 정자를 차례대로 흡인한 뒤 복강경의 흡인바늘 넣는 부위에 삽입하였다. 복강경 시야에서 catheter의 끝을 난관채로부터 2cm 정도 삽입한 후 catheter 끝에 달린 tuberculin syringe를 눌러 난자 및 정자를 난관내로 방출하였다. 그후 복강경으로부터 catheter를 제거하여 catheter의 내강을 살펴보고 배양액으로 세척하여 난자와 정자의 방출 여부를 확인하였다. 필요시 위와 같은 과정을 반대측 난관에 동일하게 시행하였다.

## 7. 시술후 처리

GIFT 시술 후 환자는 일반적으로 전신마취 환자와 같은 지침으로 처리하였으며, 시술 다음날 퇴원시켰다. GIFT 시술일로부터 progesterone 12.5-50.0mg을 매일 일정 시간에 근주하였다. GIFT 시술 후 제13일째 내원하여 혈중  $\beta$ -hCG를 측정하여 10mIU/ml 이상인 경우를 임신으로 정하였다. 초음파에서 태낭(gestational sac)이 확인된 경우 임상적 임신으로 분류하였으며, 혈중  $\beta$ -hCG의 상승이 있었으나 태낭이 확인되지 않은 상태에서 자궁출혈이 있었던 경우는 임상 전기 유산(preclinical abortion)으로 분류하였다.

## 8. 통계학적 처리

각 군간의 비교시에는 Student's t-test, chi-square test, two-tail Fisher's exact test 및 Wilcoxon rank sum test를 이용하였으며, 통계학적 유의성은 p-value < 0.05를 기준으로 하였다. 통계 처리는 SAS release 6.04를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 혈중 호르몬 농도

월경주기 제3일에 측정된 기초 혈중 FSH 농도는 수정군에서  $15.6 \pm 4.8$  mIU/ml, 비수정군에서  $15.2 \pm 7.8$  mIU/ml이었으며, 기초 혈중 LH 농도는 각각  $12.3 \pm 6.4$  mIU/ml,  $12.0 \pm 6.9$  mIU/ml, 기초 혈중 E<sub>2</sub> 농도는 각각  $46.3 \pm 31.2$  pg/ml,  $60.6 \pm 73.4$  pg/ml로서 모두 두군 사이에 유의한 차이가 없었다.

HCG 투여일(Day 0)의 혈중 E<sub>2</sub> 농도는 수정군에서  $2781.8 \pm 1615.8$  pg/ml, 비수정군에서  $2916.9 \pm 2244.4$  pg/ml로서 두군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 5).

### 2. 과배란유도 결과

과배란유도 후 채취된 난자의 수는 수정군에서  $10.29 \pm 3.29$ , 비수정군에서  $9.64 \pm 4.08$ 로서 두군 사이에 차이가 없었으며, 성숙난자의 수도 두군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

GIFT 시술시 난관내로 이식한 난자의 수는 수정군에서  $4.85 \pm 1.06$ 로서 비수정군의  $4.20 \pm 0.96$ 에 비하여 유의하게 많았다( $p < 0.05$ ) (표 6).

### 3. 임신율

임신율은 수정군에서 21주기중 7주기에서

Table 5. Serum hormonal levels

	Fertilized Group	Unfertilized Group
MCD #3		
FSH(mIU/ml)	$15.6 \pm 4.8$	$15.2 \pm 7.8$
LH(mIU/ml)	$12.3 \pm 6.4$	$12.0 \pm 6.9$
E <sub>2</sub> (pg/ml)	$46.3 \pm 31.2$	$60.6 \pm 73.4$
Day 0		
E <sub>2</sub> (pg/ml)	$2781.8 \pm 1615.8$	$2916.9 \pm 2244.4$
Mean $\pm$ SD		

Table 6. Outcome of controlled ovarian hyperstimulation

	Fertilized Group	Unfertilized Group	p-value
No. of Oocytes retrieved	$10.29 \pm 3.29$	$9.64 \pm 4.08$	NS*
No. of Preovulatory Oocytes retrieved	$10.29 \pm 3.29$	$9.56 \pm 4.15$	NS
No. of Oocytes transferred	$4.85 \pm 1.06$	$4.20 \pm 0.96$	$p < 0.05$
Pregnancy Rate(%)	33.3(7/21)	8.0(2/25)	NS

Mean  $\pm$  SD, \*NS: not significant

임신되어 33.3%인 반면에 비수정군에서는 25주기중 단 2주기에서만 임신되어 8.0%로서 수정군이 비수정군에 비하여 높았으나 통계분석 결과 유의하지는 않았다( $p = 0.059$ ) (표 6).

### 4. 수정 여부와 임신과의 상관관계

GIFT 시술 후 임신이 성립된 9주기중 7주기에서 잉여 난자의 체외수정시 수정이 일어나 77.8%의 민감도(sensitivity)를 보였으며, 임신에 실패한 37주기중 23주기에서 수정이 일어나지 않아 62.2%의 특이도(specificity)를 보였다. 잉여난자의 체외수정시 수정이 일어난 21주기중 7주기에서 임신이 성립되어 33.3%의 양성 예측율(positive predictive value, PPV)을 나타냈고, 수정이 일어나지 않은 25주기중 단 2주기에서만 임신이 성립되어 92.0%의 높은 음성 예측율(negative predictive value, NPV)을 나타내었다(표 7).

### 5. 수정율과 임신과의 상관관계

수정율(fertilization rate)은 잉여 난자의 체외수정시 수정이 확인된 환자를 대상으로 과배란유도 후 채취된 총 난자의 수에서 GIFT 시술시 난관내로 이식한 난자의 수를 제외한 나머지 잉여난자의 수에 대한 체외수정시 수정이 일어난 난자의 수의 백분율(%)로 정의하였다.

Table 7. Correlation between in vitro fertilization of supernumerary oocytes and pregnancy

		Fertilization		Total
		+	-	
Pregnancy	+	7	2	9
	-	14	23	37
Total		21	25	46

Sensitivity: 77.79% (7/9)

Specificity: 62.16% (23/37)

Positive Predictive Value(PPV): 33.33% (7/21)

Negative Predictive Value(NPV): 92.00% (23/25)

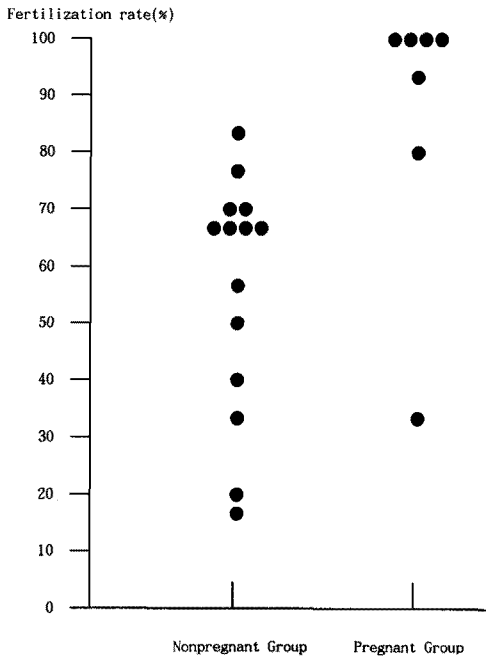


Fig. 1. Distribution of fertilization rate in fertilized cases.

임신군과 비임신군 사이에 수정율에서 차이가 있는지 규명하고자, 즉 각각의 환자에서 잉여 난자의 수정이 어느 정도 되었느냐에 따라 임신 가능성이 달라지는지를 알아보려고 통계 분석을 한 결과 임신군에서는  $86.4 \pm 22.8\%$ 의 수정율을 보였으나 비임신군에서는  $56.1 \pm 20.2\%$ 의 수정율을 보여 두군 사이에 수정율에 있어서 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ) (그림 1).

한편 잉여 난자의 수에 따른 체외수정시 난자의 수정율은 표 8과 같다.

잉여 난자의 체외수정시 수정율 80%를 cut-off value로 하였을 경우 80% 이상의 수정율을 보인 7주기중 6주기에서 임신이 성립되어 85.7%의 높은 임신율을 보인 반면에 80% 이하의 수정율을 보인 39주기중 단 3주기에서만 임신이 성립되어 7.7%의 낮은 임신율을 보였다. 따라서 수정율 80%를 기준으로 하였을 때 GIFT 시술 후 임신 성립에 대한 민감도는 66.7%, 특이도는 97.3%, 양성 예측율은 85.7%, 음성 예측율은 82.3%이었다(표 9).

## 고 찰

불임부부에서 기본적 불임검사를 마친 후 특별한 불임증의 원인 인자가 발견되지 않는 경

Table 8. Fertilization rate of supernumerary oocytes in fertilized cases

No. of supernumerary oocytes	No. of cycles	Pregant Group	Nonpregnant Group
2	3	2/2*, 2/2	1/2
3	5	3/3	1/3, 2/3, 2/3, 2/3
4	1	4/4	
5	2		1/5, 2/5
6	4	2/6	5/6, 1/6, 4/6
7	3		4/7, 5/7, 5/7
10	1	8/10	
12	2	11/12	9/12
Total	21	32/39	44/75

\*a/b:a=No. of fertilized oocytes, b=No. of IVF-attempted supernumerary oocytes  
a/b  $\times$  100:fertilization rate (%)

Table 9. Correlation between in vitro fertilization of supernumerary oocytes and pregnancy in cases with fertilization rate  $\geq 80\%$

		Fertilization Rate		Total
		$\geq 80\%$	$< 80\%$	
Pregnancy	+	6	3	9
	-	1	36	37
Total		7	39	46

Sensitivity: 66.67% (6/9)

Specificity: 97.29% (36/37)

Positive Predictive Value (PPV): 85.71% (6/7)

Negative Predictive Value (NPV): 92.30% (36/39)

우 원인불명의 불임증(unexplained infertility)으로 분류한다. 최근 IBT(immunobead test)등을 이용한 항정자 항체(antisperm antibody)의 측정이나 hamster의 난자를 이용한 SPA(sperm penetration assay)등의 도입으로 이러한 원인 불명의 불임증 부부중 각각의 배우자는 이전에 실시하였던 불임검사로는 불임이 될만한 특별한 원인 인자를 발견할 수 없었으나 면역학적 원인이나 정자 자체가 지니고 있는 결함 등으로 두 배우자의 생식세포, 즉 난자와 정자 사이에 수정이 일어나지 않아 임신이 성립되지 않는다고 추정될 수 있다. 이러한 경우 체외수정시술 자체가 가장 직접적인 검사 방법이 될

수 있지만(Palermo et al., 1989) 비용 및 효과 면에서 고려할 때 일반적인 불임검사에 포함시키기는 어렵다.

GIFT 시술시 체외수정과 비교하여 몇가지 장점이 있음에도 불구하고 결정적인 단점으로 지적되고 있는 것은 체내 난관내에서 수정이 일어나기 때문에 임신에 실패할 경우 두 배우자의 난자와 정자의 수정 여부를 시술 후에도 확인할 수 없다는 점이다.

과배란유도 후 채취된 모든 난자를 난관내로 이식하게 되면 시술후 임신율을 상대적으로 높일 수는 있지만 다태아 임신의 발생과 이에 따른 태아 손실로 결국 taking home baby rate를 낮출 뿐만아니라 산과적 합병증 등으로 산모의 건강에도 해로운 영향을 끼쳐 심한 경우 사망을 일으킬 수도 있다. 따라서 GIFT시술시 임신율은 유지하면서 다태아의 발생을 줄이기 위하여 난관내로 이식되는 적정 난자의 수에 대한 많은 연구가 진행되었으며, 대부분의 예에서 3개-5개로 보고하고 있다(MaGaughey et al., 1987; Craft et al., 1987 & 1988; Penzias et al., 1991; Bollen et al., 1991; Haines et al., 1991). 최근 GnRHa를 사용한 과배란유도시 기존의 성선자극호르몬만 사용한 과배란유도에 비하여 상대적으로 더 많은 수의 난자를 얻게 되어 여분의 난자가 가용한 경우가 더욱 늘어나게 되었다.

채취된 난자의 수가 현재 인지되고 있는 적정 수 이상일 경우 일부 난자만을 난관내로 이식하고 잉여 난자를 체외수정시켜 수정이 일어난 수정란, 즉 배아를 냉동보존한 후 정상 자연배란 주기에 자궁내로 이식하여 GIFT 시술 주기에 임신에 실패하여도 향후 임신을 기약할 수 있다. 또한 임신율의 향상이라는 관점에서 보면 GIFT 시술 주기에 체외수정된 배아를 자궁내로 이식하는 GIFT와 IVF-ET의 동시 시술로 임신율의 향상을 시도할 수 있다(김 등, 1992).

따라서 GIFT 시술시 여분의 난자가 가용할 경우 적정 수의 난자만을 난관내로 이식하고 남은 난자를 이용하여 체외수정을 시켜 누적(cumulative) 임신율의 향상과 함께 예후 인자(prognostic factor)로서 사용할 수 있는 지에 대하여 많은 연구가 있어 왔다.

Quigley등(1987)이 적은 수이기는 하지만 GIFT 시술시 IVF-ET를 동시에 시술한 연구에서 GIFT만 시행해서는 확인할 수 없었던 난자와 정자의 수정 여부를 알수 있어 향후 치료에

많은 도움을 줄 수 있다고 주장하였으며, Abdalla등(1988)도 잉여 난자를 이용하여 체외수정시켜본 결과 수정군에서는 54%의 임신율을 보였으나 비수정군에서는 9%에서만 임신이 되어 체외수정 결과 수정이 일어난 군에서 유의하게 높은 임신율을 나타내어 예후 인자로서 중요하다고 하였다. 한편 Al-Shawaf등(1990)은 임신된 부부에서 수정율이 더 높았지만 수정이 되었다라든가 임신에 실패할 수 있으며, 수정되지 않은 예에서도 임신 성립은 가능하다고 하면서 잉여 난자를 이용한 체외수정은 GIFT 시술시 임신을 예측하는 예후 인자로서의 역할을 하지는 못한다고 주장하였다. 또한 체외수정 여부와 GIFT 시술에 의한 임신이 서로 상이한 결과를 보일 수 있는 것은 GIFT 시술시 양질의 난자는 이미 난관내로 이식하여 주고 남은 난자를 가지고 체외수정시켰기 때문이며, 난관액(tubal fluid)이 난관내 정자와 난자의 수정 자체에 영향을 미칠 수 있기 때문이라고 주장하였다. Matson등(1987)은 정상정자군(normospermic couple)과 희소정자군(oligospermic couple)을 비교한 연구에서 수정이 되지 않았던 환자에서 더 높은 임신율을 보여 잉여난자의 체외수정 여부와 GIFT 시술에 의한 임신 성공은 아무런 상관관계가 없다고 결론지었는데 이와 같은 결과는 채취된 난자의 수가 적어 가용한 잉여 난자가 적기 때문에 기인될 수 있는 것으로 설명하면서 많은 수의 난자가 채취될 경우 이러한 문제가 해결되어 GIFT시술의 예후를 아는데 도움을 줄 수 있을 것이라고 하였다. Ng등(1987), Yovich등(1987)도 GIFT 시술 결과와 잉여 난자의 체외수정 여부를 비교하여 본 결과 임신군과 비임신군 사이에 수정율의 차이가 없었으며 체외수정 여부가 임신의 성공 여부를 예측하는데 아무런 도움도 주지 않는다고 하였다.

잉여 난자의 체외수정 결과가 GIFT 시술에 의한 임신을 예측하지 못한다는 연구 결과들은 난자의 선택(selection)에 의하여 양질의 난자는 이미 난관내로 모두 이식하여 주고 남은 상대적으로 질이 떨어지는 난자들을 체외수정시켰기 때문에 GIFT 시술의 예후를 정확히 반영하지는 못한다고 주장하였다. 또한 양질의 난자라고 하더라도 모두 수정이 되고 착상까지 이르는 것은 아니기 때문에 잉여 난자 1개~2개의 체외수정 여부로 현재 20%~40%의 임신 성공율을 보이는 GIFT 시술에 의한 임신을 예

측하기는 어려울 것으로 보이며, 따라서 높은 양성 예측율(positive predictive value)은 기대하기 어렵다고 사료된다.

본 연구에서 과배란유도시 GnRHa의 도입으로 채취된 난자의 수가 증가되어 4개~6개의 난자를 난관내로 이식한 후에도 가용한 잉여 난자의 수가 2개~12개로서 이전의 연구 보고에 비하여 상대적으로 많았다.

본 연구에서 잉여 난자의 체외수정 여부를 임신에 예측하는 지표로 생각했을 때 77.8%의 민감도와 62.2%의 특이도를 보였으며, 양성 예측율은 33.3%로서 한개의 난자라도 체외수정이 일어난 경우를 포함시켰을 경우 GIFT 시술 후 1/3에서만 임신이 성립되었음을 보여주었다. 그러나 92.0%의 높은 음성 예측율(negative predictive value)을 보여 만일 잉여 난자가 수정이 되지 않았다면 GIFT 시술 후 임신 가능성이 10%이하로 떨어지게 되어 향후 환자의 치료에 보다 적극적인 대처가 요망된다고 하겠다. 지금까지 보고된 연구 결과가 주로 양성 예측율에 중점을 두어 발표되었으나 본 저자들의 생각으로는 이에 못지 않게 음성 예측율의 임상적 이용도 중요한 가치가 있을 것으로 사료된다. Abdalla등(1988)의 연구 결과에서도 비수정군에서 9.1%의 임신율을 보였다고 보고하였으므로 결국 90.9%의 높은 음성 예측율을 나타내어 본 연구 결과와 유사하였다.

또한 본 연구에서는 잉여 난자가 체외수정되었던 21주기를 대상으로 수정율(fertilization rate)을 사용하여 전체 가용한 잉여 난자중 수정이 일어난 난자의 백분율을 계산하여 이에 따른 GIFT 시술 후 임신 예측이 어떻게 달라질 수 있는지를 관찰한 결과 임신군의 수정율이 비임신군의 수정율에 비하여 유의하게 높아서 수정율이 높을수록 임신 예측 가능성이 높았다. 80% 이상의 수정율을 기준으로 하였을 경우 양성 예측율이 85.7%를 보여 잉여 난자의 체외수정 결과 80% 이상에서 수정이 일어난 경우 GIFT 시술 후의 높은 임신 성공율을 예상할 수 있었던 반면에, 80%미만에서 수정이 일어난 경우는 7.7%에서만 임신이 성립되어 향후 불량한 예후를 예상할 수 있었다.

본 연구 결과 불임환자의 GIFT 시술시 가용한 잉여 난자가 있을 경우 체외수정을 시켜 수정 여부를 관찰함으로써 난자와 정자의 수정 여부를 알 수 있을 뿐만 아니라 높은 음성 예측율을 나타내어 수정이 되지 않았을 경우 향후

임신에 대한 예후가 불량한 것을 의미하며, 잉여 난자중 어느 정도가 수정되었는지를 수정율로 계산하면 GIFT 시술에 의한 임신의 양성 예측에도 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 또한 잉여 난자가 체외수정이 되면 동일 주기에 GIFT와 IVF-ET의 동시 시술을 시행하거나 냉동보존 후 자연배란 주기에 자궁내로 이식함으로써 불임환자의 치료 효과면에서도 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

1989년 2월부터 1991년 7월까지 서울대학교 병원 산부인과에서 실시한 GIFT 시술 주기중 IVF-ET를 동일 주기에 동시 시술한 주기를 제외하고, 과배란유도 후 채취된 난자중 난관내로 이식한 후 잉여 난자가 가용하여 체외에서 난자의 수정 여부를 확인할 수 있었던 GIFT 시술 환자 42명의 46주기를 대상으로 잉여 난자의 체외수정 결과와 임신과의 상관관계에 대한 연구 결과는 다음과 같다.

1. 기초 혈중 LH, FSH, E<sub>2</sub> 농도 및 hCG 투여일의 E<sub>2</sub> 농도는 수정군과 비수정군 사이에 유의한 차이가 없었다.

2. 과배란유도 후 채취된 총 난자의 수와 성숙난자의 수는 수정군과 비수정군 사이에 유의한 차이가 없었으나 난관내로 이식한 난자의 수는 수정군에서  $4.85 \pm 1.06$ 로서 비수정군의  $4.20 \pm 0.96$ 에 비하여 유의하게 많았다.

3. 임신율은 수정군에서 33.3%(7/21)로서 비수정군의 8.0%(2/25)에 비하여 높았으나 유의하지는 않았다.

4. 체외수정 여부를 확인하였던 잉여 난자의 수는 2개~12개이었으며 평균  $5.43 \pm 2.95$ 개이었다.

5. 잉여 난자의 수정 여부와 임신과의 상관관계는 77.8%의 민감도, 62.2%의 특이도, 33.3%의 양성 예측율, 92.0%의 음성 예측율을 나타내었다.

6. 잉여 난자의 수정율을 구하여 임신군과 비임신군을 비교한 결과 임신군에서  $86.4 \pm 22.8\%$ 로서 비임신군의  $56.1 \pm 20.2\%$ 에 비하여 유의하게 높았다.

7. 수정율 80%를 기준으로 하였을 때 잉여 난자의 수정율과 임신과의 상관관계는 66.7%의 민감도, 97.3%의 특이도, 85.7%의 양성 예측율, 92.3%의 음성 예측율을 나타내었다.



이상의 연구 결과 GIFT 시술 주기에 잉여 난자가 가용할 경우 체외수정을 시켜 수정 여부를 확인하는 것이 GIFT 시술에 의한 임신 여부를 예측하는데 있어서 높은 음성 예측율을 나타내어 예후 인자로서 가치가 있다고 사료되며, 80%의 수정율을 기준으로 하였을 경우 높은 양성 예측율도 얻을 수 있었다. 따라서 GIFT 시술 주기에 잉여 난자의 체외수정을 실시하여 GIFT 시술에 의한 임신의 예후 뿐만 아니라 향후 치료 효과면에서도 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

## 인 용 문 헌

- Abdalla HI, Ahuja KK, Leonard T, Morris NN: The value of IVF-ET in patients undergoing treatment by the GIFT procedure. *Human Reprod*, 1988, 53, 90.
- Al-Shawaf T, Ah-Moye M, Junk S, Brinsden P, Craft I: Fertilization of supernumerary oocytes following gamete intrafallopian transfer(GIFT): correlation with outcome of GIFT treatment. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*, 1990, 7, 98.
- Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC: Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet*, 1984, 2, 1034.
- Asch RH: Offering GIFT in an IVF unit. *Fertil Steril*, 1987, 47, 889.
- Bollen N, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Staessen C, Van Steirteghem AC: The incidence of multiple pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer, gamete, or zygote intrafallopian transfer. *Fertil Steril*, 1991, 55, 314.
- Craft I, Brinsden P, Simons EG: How many oocytes/embryos should be transferred? *Lancet*, 1987, 2, 109.
- Craft I, Ah-Moye M, Al-Shawaf T, Fiamanya W, Lewis P, Robertson D, Serhal P, Shrivastav P, Simons E, Brinsden P: Analysis of 1071 GIFT procedures-the case for a flexible approach to treatment. *Lancet*, 1988, 2, 1094.
- Fishel S, Faratian B: Offering GIFT in an IVF unit. *Fertil Steril*, 1987, 47, 888.
- Fishel S, Webster J, Faratian B, Jackson P: Place of GIFT in infertility services(letter). *Lancet*, 1988, 1, 470.
- Haines CJ, O'Shea RT: The effect of unilateral versus bilateral tubal cannulation and the number of oocytes transferred on the outcome of gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*, 1991, 55, 423.
- 김석현, 전종관, 신창재, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: 생식세포 난관내이식과 체외수정시술의 동시 시술에 관한 연구. 대한산부회지, 1992, 35, 712.
- MaGaughey RW, Nemiro JS: Correlation of estrogen levels with oocytes aspirated and with pregnancy in a program of clinical tubal transfer. *Fertil Steril*, 1987, 48, 98.
- Matson PL, Yovich JM, Bootsma BD, Spittle JW, Yovich JL: The in vitro fertilization of supernumerary oocytes in a gamete intrafallopian transfer program. *Fertil Steril*, 1987, 47, 802.
- Ng SC, Wong PC, Hamilton M, Ratnam SS: Simultaneous GIFT and IVF(letter). *Fertil Steril*, 1987, 48, 896.
- Palermo G, Khan I, Devroey P, Wisanto A, Camus M, Van Steirteghem AC: Assisted procreation in the presence of a positive direct mixed antiglobulin reaction test. *Fertil Steril*, 1989, 52, 645.
- Penzias AS, Merle JB, Alper MM, Thompson IE, Oskowitz SP: Gamete intrafallopian transfer-assessment of the optimal number of oocytes to transfer. *Fertil Steril*, 1991, 55, 311.
- Quigley MM, Sokoloski JE, Withers DM, Richards SI, Reis JM: Simultaneous in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril*, 1987, 47, 797.
- Veek L, Wortham JWE Jr., Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW Jr.: Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1983, 45, 366.
- Yovich JL, Yovich JM: Simultaneous GIFT and IVF(letter). *Fertil Steril*, 1987, 48, 897.