

## 비폐쇄성 무정자증의 치료

삼성제일병원 비뇨기과, 불임연구실<sup>1</sup>, 산부인과<sup>2</sup>,

서주태 · 박용석<sup>1</sup> · 김종현 · 이유식 · 전진현<sup>1</sup> · 이호준<sup>1</sup> · 손일표<sup>2</sup> · 강인수<sup>2</sup> · 전종영<sup>2</sup>

### The treatment of Non-obstructive Azoospermia

Ju Tae Seo, Yong-Seog Park<sup>1</sup>, Jong Hyun Kim, You Sik Lee, Jin-Hyun Jun<sup>1</sup>,  
Ho-Joon Lee<sup>1</sup>, Il Pyo Son<sup>2</sup>, Inn Soo Kang<sup>2</sup> and Jong Young Jun<sup>2</sup>

Department of Urology, Infertility Research Laboratory<sup>1</sup>, Department of Obstetrics and  
Gynecology<sup>2</sup>, Samsung Cheil Hospital & Women's Healthcare Center, Seoul, Korea

#### = Abstract =

Irreparable obstructive azoospermic patients can be treated successfully with microsurgical epididymal sperm aspiration(MESA) or testicular sperm extraction (TESE) by intracytoplasmic sperm injection(ICSI). Obstructive azoospermic patients generally have normal spermatogenesis.

The aim of this study was to see if any spermatozoa could be retrieved from non-obstructive azoospermia and to assess the efficacy of ICSI with TESE in germinal failure. 42 non-obstructive azoospermic patients revealed no spermatozoa at all in their ejaculates, even after centrifuge. The histology of 42 patients revealed 15 Sertoli cell only Syndrome, 4 maturation arrest and 23 severe hypospermatogenesis. All patients underwent extensive multiple testicular biopsy for sperm retrieval. These patients were scheduled for ICSI using testicular spermatozoa. In 25 out of 42 non-obstructive azoospermic patients, spermatozoa were recovered from multiple testicular biopsy specimen and 11 ongoing pregnancies were achieved.

There are usually some tiny foci of spermatogenesis which allow TESE with ICSI in non-obstructive azoospermia. Also these patients may have sufficient sperm in the testes for ICSI, despite extremely high FSH level and small testes.

**Key Words:** Non-obstructive azoospermia, TESE, ICSI.

#### 서 론

선천성 정관형성부전이나 수술적 교정이 불가능한 폐쇄성 정로장애로 인한 무정자증에서 미세수술적 부고환 정자흡입술(microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA)과 세포질내 정자주입술(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)이 도입된 후 일반적인 체외수정 방법으로는 수정이 어려운 남성불임 환자에서도 높은 수정률과 임신율을 얻었다(Temple-Smith *et al.*, 1985; Van Steir-

teghem *et al.*, 1993).

또한 부고환 전체의 폐쇄, 부고환 형성부전 또는 부고환이 절제된 상태로 인해 부고환에서 MESA 방법으로 정자 채취가 불가능할 경우 고환 조직에서 정자를 추출하는 고환조직 정자채취술(testicular sperm extraction, TESE)과 ICSI를 이용해 수정과 임신에 성공하였다(Silber *et al.*, 1995a).

그러나, 이러한 ICSI를 이용한 MESA, TESE는 이제까지 주로 고환 기능이 정상인 폐쇄성 무정자증 환자에서 시도되어 왔다. 따라서 본 연구에

서는 다음 단계로, 고환기능부전으로 인한 비폐쇄성 무정자증 환자의 고환조직내 정자 추출이 가능한지 그리고 ICSI를 이용할 경우 수정 및 임신 가능 여부를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 1996년 1월부터 12월까지 삼성제일 병원 비뇨기과 불임클리닉을 내원한 남성불임환자중 조직검사소견상 Sertoli cell only syndrome, maturation arrest, severe hypospermatogenesis를 보인 비폐쇄성 무정자증 환자 42명, 42례를 대상으로 실시하였다. 이들의 평균 연령은 남자 34.2±2.4세, 환자 부인의 평균 연령은 31.8±2.6세였다.

### 2. 남성불임진단

환자 병력청취 및 이학적 검사후 정액검사를 시행하여 무정자증으로 판명되면 호르몬 검사 및 고환조직검사를 시행하였다. 무정자증은 사정액은 물론 centrifuge후에도 정자가 전혀 없는 경우로 정하였다.

### 3. 다중적 고환조직 정자 채취술(multiple TE-SE)

정맥마취하에서 음낭 및 초막을 약 4 cm 절개하여 고환을 노출한 후 백막을 최소 4 곳 이상 0.5 cm 정도 절개하여 고환 조직을 다중적으로 얻었다. 추출된 고환 조직을 0.4% BSA가 첨가된 Ham's F-10-HEPES 배양액이 담긴 Petri dish로 옮겨 해부현미경하(12-20x)에서 조심스럽게 정세관을 짜내어 얻은 추출물을 200배 현미경하에서 정자의 존재 여부를 확인하였으며 한번 시술후 정자 획득에 실패한 경우는 위와 같은 방법을 반복하였다.

### 4. 과배란 유도 및 난자 준비

난자를 채취하기 위한 과배란 유도는 FSH/hMG와 GnRH agonist를 병용하였으며, hCG 주사 후 34시간에 질식 초음파를 이용하여 난자를 채취하였다. 채취한 난자는 0.1% hyaluronidase를 처리하여 난구세포를 분리하였으며 ICSI를 시행하기 직전에 난자의 성숙도를 현미경하에서 판정하여 제1극체가 방출된 제2감수분열 중기의 난자만을 ICSI에 사용하였다.

### 5. 세포질내 정자주입술

ICSI를 위해 회수된 정자는 1500 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 pellet에 0.3-0.5 ml의 배양액을 첨가, 섞은 후 배양기에서 3-5시간 동안 배양한 후 도립현미경(Nikon, Diaphot 300)에 장착된 1쌍의 미세조작기(Narishige, NT-88)를 이용하여 ICSI를 수행하였다. 수정 여부는 ICSI 시행 후 16-20시간에 전핵 형성 여부로 확인하였다.

### 6. 배아 이식 및 임신 확인

배아 이식은 난자 채취 후 75-77 시간에 시행하였으며 배아 이식 13일 후에 혈청내 β-hCG가 10 mIU/ml이상인 경우를 임신으로 판정하였고, 임신낭(gestational sac)이 확인된 경우를 임상적 임신(clinical pregnancy)으로, 현재까지 임신이 유지된 경우를 ongoing pregnancy로 정의하였다.

## 결 과

비폐쇄성 무정자증 환자 42례의 조직 검사 결과를 보면 Sertoli cell only syndrome 15례, maturation arrest 4례, severe hypospermatogenesis 23례로 이 중 Sertoli cell only syndrome 3례(20%), maturation arrest 2례(50%), severe hypospermatogenesis 20례(90%)에서 정자 추출에 성공하였다(Table 1). 정자 추출에 성공한 경우 ICSI를 시행하였고 수정률 및 임신율은 51.3%와 30.9%로(Table 2), 폐쇄성 무정자증에서 TESE를 한 경우의 수정률 76%와 임신율 34.1%(손일표 등, 1996)과 비교했을 때 수정률은 다소 낮았으나 임신율에서는 별 차이가 없었다.

Table 1. Testicular sperm ICSI

	Sertoli cell only syndrome	Maturation arrest	severe hypospermatogenesis	Total
No. of cycles	15	4	23	42
Sufficient sperm for ICSI	3	2	20	25
No sperm retrieval for ICSI	12	2	3	17
No. of clinical pregnancy	2	1	8	11

**Table 2.** Fertilization and cleavage rate of sufficient sperm for ICSI in non-obstructive azoospermia

	Sertoli cell only syndrome	Maturation arrest	severe hypo- spermatogenesis	Total
No.of cycles	3	2	20	42
No.of retrieved oocyte	47	29	296	372
No.of injected oocyte	43(91.5)	21(72.4)	246(83.1)	310(83.3)
2 PN embryo transferred embryo	21(48.8) 17(80.9)	16(76.2) 8(50.0)	122(49.6) 83(68.0)	159(51.3) 108(67.9)
No.of clinical pergnancy	2(66.6)	1(50)	8(40)	13(30.9)
No.of ongoing pergnancy	2(66.6)	1(50)	8(40)	13(30.9)

**Table 3.** Mean FSH level and testicular size in non-obstructive azoospermic patients

	Sertoli cell only syndrome	Matura- tion arrest	severe hypo- sperma- togenesis
FSH(mIU/ml)			
sperm present	25.4	6.4	5.05
sperm absent	27.0	5.7	5.8
Testis size(cc)			
sperm present	8.5	15.1	18.0
sperm absent	8.7	14.6	18.5

Sertoli cell only syndrome의 경우 혈중 FSH가 높고 고환 크기가 작으나 maturation arrest나 severe hypospermatogenesis는 혈중 FSH는 정상치였고(정상치 FSH 3.0-10 mIU/ml) 정자 추출의 성공과 혈중 FSH 농도는 상관 관계가 없었고 고환 크기는 정자 추출에는 영향을 미치지 못했다(Table 3).

## 고 찰

폐쇄성 무정자증 환자에서 MESA나 TESE를 이용하여 임신에 성공한 사례(Van Steirteghem 등, 1993; Silber 등, 1995a) 다음으로 해결해야 할 과제는 고환 기능부전으로 인한 비폐쇄성 무정자증 환자이다. 이러한 비폐쇄성 무정자증 환자는 불임 남성의 약 15%를 차지하는데(Dubin and Amelar, 1971) 이제까지 특별한 치료법없이 기증 받은 정자를 이용한 비배우자 인공수정(artificial insemination of donor, AID)을 하거나 양자를 얻는 것이 치료의 전부였다.

비폐쇄성 무정자증의 조직학적 소견에는 Sertoli cell only syndrome, maturation arrest, severe hy-

pospermatogenesis가 있는데 Sertoli cell only syndrome은 del Castillo등(1947)이 처음 언급하였는데 완전한 무정자증으로 고환조직에서 세정관을 이루는 정상 Sertoli cell만 있고 germ cell은 완전히 없는 경우이다. Maturation arrest는 정상 크기의 고환과 초기 정자형성과정을 보이나 감수분열이나 pachytene spermatocyte에서 haploid spermatid 발달 단계까지의 세포분열 정지를 나타낼 때로 정의하였다(Nagpal 등, 1993). 그리고 hypospermatogenesis란 정상 정자형성과정을 보이나 그 숫자가 감소한 경우로 이것이 심한 경우는 Sertoli cell only syndrome과 일부의 경우에서 비슷하여 Sertoli cell only syndrome은 결국 hypospermatogenesis의 end-stage이다(Wong 등, 1978).

비록 조직 검사에서 Sertoli cell only syndrome으로 나오더라도 정자 형성을 하고 있는 하나의 세정관이 있다고 Silber(1995b)와 Devroey(1995)는 주장하였다. Devroey 등(1995)은 15명의 고환기능부전증 13명에서 정자추출에 성공하여 47.8%에서 수정에 성공하였다고 하였으며 Silber 등(1996)은 7례의 maturation arrest에서 모두 정자추출에 성공하였고 42%의 수정률을 보고하였다.

Tournaye 등(1995)은 38명의 비폐쇄성 무정자증 환자 36명에서 정자추출에 성공하였고 수정률은 56.8%였다고 보고하였다. 저자들은 42례중 25례에서 정자추출에 성공하였고 수정률은 51.3%였다. 수정률은 정자만 획득하면 차이가 없음을 알 수 있었으나 정자추출을 자체는 Devroey 등(1995)과 Silber 등(1996)보다 떨어졌다. 이는 TESE 시행시 고환에서 좀 더 광범위하게 시행하지 않은 차이인 것으로 사료된다. 즉 고환에 손상이 가지 않는 범위에서 가능한 많은 부분의 조직을 얻는 것이 정자추출성공률을 높일 수 있을 것으로 생각할 수 있다.

혈중 FSH 농도가 높고 고환 용적이 작은 경우 고환 생검시 정자를 발견할 수 없다고 알려져 있으나 최근 들어 정자형성 과정에 결함이 있을 경우도 혈중 FSH치는 정상으로 나타날 수 있다고 보고되고 있는데(Devroey 등, 1995) 본 연구에서도 혈중 FSH 수치와 정자 추출과는 상관관계가 없었다.

정자 추출성공율을 높이기 위해서는 needle biopsy보다는 고환의 백막을 절개하여 다중적(multiple)으로 고환생검을 하였다. 이는 needle biopsy는 정자 형성의 전과정을 파악하기에는 부적합할 수 있으므로(Gottschalk-Sabag and Weiss, 1995) 정자형성과정에 이상이 있는 비폐쇄성 무정자증에서는 정상생식세포가 있는 세정관을 얻기 위한 기회를 더 얻고자 다중적 고환생검을 하였다.

과거에는 비폐쇄성 무정자증, 높은 혈중 FSH 그리고 작은 고환 이 세가지가 임신 불능(sterile)을 나타냈다(Devroey 등, 1995). 그러나 이제 비폐쇄성 무정자증 환자는 더이상 임신 불능이 아니다. 고환 어느 부위에 정상적인 정자생성을 하는 작은 부위가 있어(Silber 등, 1995b) 여기서 정자 추출을 한다면 ICSI를 이용하여 임신이 가능하리라 생각된다. 또한 정자 추출에 실패하였을 경우 spermatid나 spermatocyte를 이용한 ICSI 방법에 연구를 더 해야 하며 이러한 비폐쇄성 남성불임환자에서 Y 염색체 미세결실이 일부 보고되고 있는바(윤현수 등, 1996) 그 자손의 출생과 연관지어 이러한 미세결실의 유전 가능성에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

## 인 용 문 헌

- Del Castillo EB, Trabucco A, De La Balze FA: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J Clin Endocrinol* 1947, 7, 493-502.
- Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S: Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995, 10, 1457-1460.
- Dubin L, Amelar R: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971, 22, 469-474.
- Gottschalk-Sabag S, Weiss DB: Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis. *Fertil Steril* 1995, 64, 399-402.
- Nagpal BL, Manjari M, Kapoor K, Dhaliwal US: Testicular biopsies in cases of male infertility: a retrospective study. *J Indian Med Assoc* 1993, 91, 171-174.
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P: High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with sperm obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995, 10, 148-152.
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Devroey P: Sertoli cell only revisited. *Hum Reprod* 1995, 10, 1031-1032.
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, Devroey P: Mormal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertil Steril* 1996, 66, 110-117.
- 손일표, 이유식, 서주태, 전진현, 박용석, 이호준, 강인수, 전종영: 부고환정자 및 고환정자를 이용한 세포질내 정자주입술, 대한산부인과학회지 1996, 39, 1325-1330.
- Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Krestler DM: Human pregnancy by in vitro fertilization(IVF) using sperm aspiration from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1985, 2, 119-122.
- Tournaye H, Camus M, Goossens A: Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995, 10(Supl.1), 115-119.
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J, Wistano A, Devroey P: Higher fertilization and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993, 8, 1061-1066.
- Wong TW, Straus FH, Jones TM, Warner NE: Pathological aspects of the infertile testes. *Urol Clin North Am* 1978, 5, 503.

윤현수, 이정은, 서주태, 김해정, 이동률, 전종식, 조  
정현, 김문규, 이무상, 노성일: 한국인 남성불임  
환자에서 Y 염색체내 미세결실의 분자유전

학적 분석. 대한불임학회지 1996, 23, 367-  
377.