

# 인간 수정능력의 조절

박용석 실장 <arkangel@nate.com>  
삼성제일병원 불임연구실

## 서론

체외에서 인간의 정자와 난자가 수정을 이루는 것은 인간 생식 (human reproduction) 역사에서 가장 성공적인 일 중 하나이다. 지금까지 체외수정에 대한 많은 연구가 있었으며 이를 바탕으로 정자의 수정 시간, 난포자극 기술, 양질의 정자를 준비하는 방법 등이 확립되었고 난자의 성숙, 정자의 수정능력획득, 수정과 전핵의 형성 등 체외수정을 진행하기 위해 필수적인 정보들도 잘 알려지게 되었다. 그러므로 체외수정 시술은 성숙된 난자를 얻어 양질의 정자와 수정시키고 배아로 발달시킨 후 환자의 자궁 내로 배아를 이식하는 복잡하고 신비한 과정이다.

이러한 과정을 거쳐 새로운 생명이 탄생하게 되지만 불행하게도 자연 상태에서 수정과 임신에 도달하지 못하는 경우가 발생한다. 이러한 문제를 극복하기 위하여 개발된 방법이 체외수정 방법에 의한 임신이다.

체외수정 (in vitro fertilization, IVF)이란 체외에서 난자와 정자가 만나 수정란을 형성하는 과정이고, 이를 위한 IVF 시술은 성숙된 난자의 획득, 정자와의 수정, 배아로 발달, 자궁내로 이식 등의 과정으로 이루어져 있다. 처음에 IVF 는 불임이 된 여성환자를 대상으로 소개되었다. 그러나 그 대상이 확대되어 여성불임의 원인으로는 난관요인, 자궁경부 요인, 난소 기능장애로 인한 배란요인, 자궁내막증, 자궁요인, 복막요인, 면역학적요인, 여성호르몬의 분비 이상, 유전자 이상 등이 있고, 남성불임은 정자형성장애, 정자의 운동성장애, 정자수의 감소, 기형정자의 증가 등 더 넓은 영역의 환자에게로 확대되었다. 이제까지의 체외수정에 관한 연구의 주된 변화는 보조생식술 (assisted reproductive technology, ART)의 발달에 의한 임신성공률의 증가, 관련 학문의 발전, 보조생식술 관련 환자의 증가, 불임부부의 노화 등을 들 수 있다.

## 여성의 생식생리

### 1) 난자의 형성

사람의 생리주기는 평균 28 일 정도이며 매 주기마다 여성의 자궁양쪽에 있는 난소 중 한쪽 난소에서 난자를 배출하는데 이를 배란 (ovulation)이라고 한다. 배란된 난자는 나팔관으로 들어가는데, 정자가 여성의 질과 자궁을 통해 나팔관으로 이동하여 난자와 만나면 수정이 되는 것이다. 이렇게 수정된 수정란이 여성의 자궁에 이르러 착상되어 아기로 자라게 된다. 생리주기동안 난모세포가 성숙하고 난소에서 방출된다. 난소에서 방출되기 전 약 8~10 시간 동안 난모세포는 제 1 감수분열을 완료한다. 그 후 세포질이 분열되고, 2 개의 세포가 형성된다. 제 2 난모세포는 거의 세포질로 차 있고, 다른 세포는 제 1 극체가 된다. 4 개 세포간의 염색체의 감수분열이 제 2 난모세포의 2 배체 염색체수를 가지게 하여 배우자와 성적 생식에 정확한 수가 유지된다.

### 2) 난소와 생리주기

여성이 생리를 시작하는 것은 임신이 가능해진다는 것을 의미한다. 여성의 월경주기는 10~16 세 사이에 시작한다. 보통 생리를 처음 시작하여 난자의 생성이 점점 감소하고, 호르몬 분비가 줄어드는 폐경기 (menopause)를 맞을 때까지의 15~44 세의 여성을 가임여성이라 한다.

생리주기는 약 28 일정도 지속되지만, 이것은 평균에 지나지 않는다. 즉, 사람에 따라 기간은 길 수도, 짧을 수도 있다. 정상인 경우 한 생리주기에 임신할 수 있는 가능성 (fecundity)은 약 20~25%이고, 1년 이내에 80%이상 임신이 되고, 2년을 경과하면 5% 이하만이 임신이 되지 않는다. 임신율은 나이가 들수록 점점 감소하므로 결혼 후 피임하지 않은 상태에서 1년 정도 임신이 안되면 검사를 받아 보는 것이 필요하다.

생리주기 과정을 3 주기로 나누면, 난포기로 주기가 시작된다. 생리가 일어나며, 자궁내막이 허물어져 내리고, 다시 형성되어진다. 다음은 난소에서 난모세포가 방출되는 배란이다. 그 후, 난포가 파열된 뒷자리에 형성되는 황체가 형성되는 황체기동안, 자궁내막은 임신하기에 최적화된다. 이러한 주기는 모두 난소에서 시상하부, 뇌하수체까지의 되먹임 기전 (feedback mechanism)을 통해 조절된다. 난포자극 호르몬 (FSH)과 황체형성 호르몬 (LH)은 난소에서 주기의 변화를 진행시킨다. FSH와 LH는 난소가 성호르몬 (-에스트로겐, 프로게스테론)을 분비하여 자궁내막에서 주기적 변화를 진행하도록 자극한다.

에스트로겐을 포함하는 액은 난포내에 축적되고 에스트로겐의 혈중수준이 증가하기 시작한다. 생리주기의 중간쯤 뇌하수체는 혈중 에스트로겐 수준의 증가를 감지하고, LH가 증가하게 하는데, 이것은 난포를 빠르게 부풀도록 한다. 따라서 주기의 중간쯤 LH의 상승은 배란을 유발시키고 효소에 의해 부푼 난포벽을 분해하여 약해진 벽이 파열되고, 난포액이 제 2 난모세포 (성숙난포)와 함께 방출된다. 이것을 배란이라 한다 (그림 1).

또한 매 주기동안 자궁내막은 태어날 수정란 (배아, embryo)을 수용하고, 양분을 공급하기에 최적화된다. 각 생리주기마다 수백 개의 미성숙 난포가 성장을 시작하는데 뇌하수체 호르몬 등의 작용으로 인해 한 개만의 우성난포를 형성하여 배란되게 되며 배란 후 난포는 황체화되며 배란전의 난포에서는 에스트로겐, 배란후 황체에서는 에스트로겐과 프로게스테론이 주로 분비됨으로써 자궁내막의 증식과 분화를 유도하여 배아가 착상할 수 있도록 내막을 준비하게 된다. 만약 수정란이 착상되지 않으면 증식된 자궁내막이 탈락되어 출혈이 되는 것을 생리 (menstruation)라 부른다. 이러한 출혈은 "배아가 없음을 의미하며 이는 임신이 되지 않았다"는 것을 뜻하는 것으로, 새로운 생리주기의 첫 날을 나타낸다. 따라서 시험관 아기시술이나 인공수정을 준비하는 과정에서 생리 주기의 첫날이 중요한 의미를 갖고 있다 하겠다.

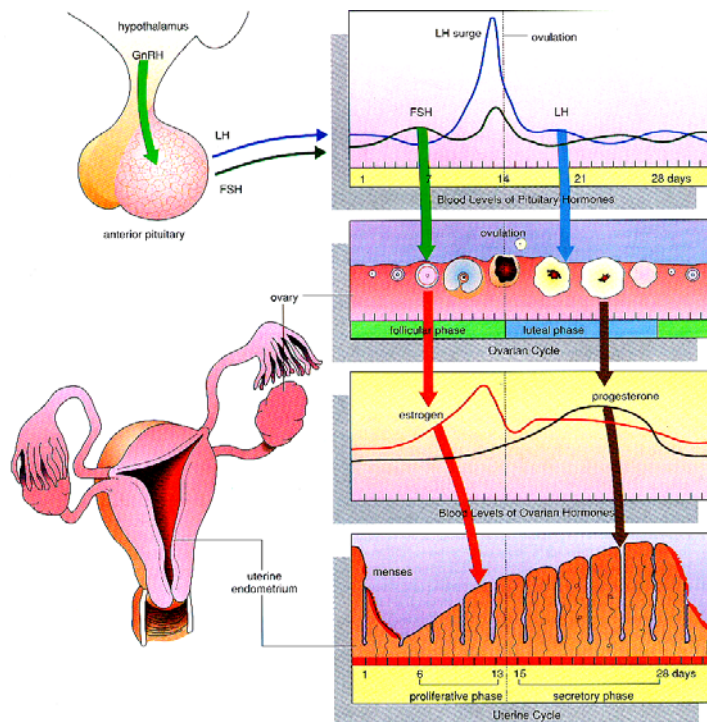


그림 1. 배란주기 중 호르몬, 자궁의 변화

## 남성의 생식생리

정자형성과정은 뇌하수체 후엽에서 분비되는 성선자극 호르몬에 의한 자극의 결과로 활동적인 성적 생활 동안 고환의 세정관에서 일어나는데 평균 13 세에서 시작하여 대부분 남은 일생동안 계속되지만 나이가 들어 노년기에는 현저하게 감소한다.

### 1) 정자의 형성

고환에서 정자형성 과정은 시상하부와 뇌하수체에서 분비되는 호르몬과 고환내 체세포에서 분비되는 분비 요소들, 그리고 정자형성 과정의 생식세포에서 발현되는 유전자들에 의해 조절된다. 사람의 경우는 최소한 3 회 이상의 체세포 분열과 2 회의 감수분열을 거치며, 정원세포에서 정자에 이르기까지 약 70 일 정도 소요된다. 사람 정자세포의 분화과정은 정자 분화정도에 따라 형태학적으로 14 가지 형태로 나눈다.

### 2) 정자형성과정을 자극하는 호르몬 인자들

뇌하수체 전엽에서 분비되는 FSH 는 Sertoli 세포를 자극하고 LH 는 Leydig 세포를 자극하여 테스토스테론을 분비한다. Sertoli 세포가 난포자극호르몬에 의해 자극될 때 테스토스테론으로부터 형성되는 에스트로젠은 정자완성과정에 필수적이며, 테스토스테론은 정자세포의 성장과 분열에 필수적이다.

## 시험관 아기 시술 조절

### 1) 여성불임 진단

성숙된 난자를 많이 얻고, 이를 여러 가지 방법으로 수정시킨 후 양질의 배아를 이식하는 것은 성공적인 IVF 를 수행하기 위해 중요한 요소들이다. 따라서 정상적인 배란에 대한 내분비적 이해와 배란을 유도하는 다양한 방법의 연구는 성공적인 IVF 를 위해 필수적이다. 우선 이러한 모든 과정은 여성의 배란기에 맞추어 시행된다.

#### (1) 진단 검사

기초 검사와 호르몬 검사, 성교후 검사, 자궁-난관 조영술, 자궁경 검사, 기초체온 검사, 자궁내막조직 검사, 황체호르몬 검사, LH 검사 등의 배란 검사와 복강경 검사 등을 시행한다.

#### (2) 과배란 유도 (controlled ovarian hyperstimulation ; COH)

불임치료를 위한 가장 기본적이고 일반적인 방법이 배란유도제의 사용이다. 배란 유도제는 자궁내막이나 자궁점액의 개선 외에 배란이 이루어지는 여성에서 난자의 수를 증가시킬 목적으로도 이용된다.

이러한 제제는 대부분 성선자극 호르몬 (gonadotropin, Gn) 제제들이 사용되며, 다수의 과배란을 유도하게 된다. 그러나 이러한 Gn 제제에 지나치게 예민하게 반응하거나 과다 용량으로 투여하게 되면 ‘난소과자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)’을 초래할 수 있다.

##### ① 과배란 유도제제

clomiphene citrate 제제, human menopausal gonadotropin (HMG ; FSH+LH) 제제, FSH 제제, human chorionic gonadotropin (hCG) 제제, GnRH agonist 제제 등이 사용되고 있다.

##### ② 과배란 유도법

GnRH agonist 사용기간에 따라 장기투여법, 단기투여법, 초단기투여법, 초장기 투여법등으로 구별할 수 있으며, clomiphene citrate 단독 투여법, GnRH antagonist 투여법 등이 있다. GnRH antagonist 투여법은 기존의 과배란 투여법에 따른 과배란 유도법의 단점을 보완하며 LH 분비 억제에 즉각적인 효과를 나타내고 있다.

이와 같이, 과배란 유도에 사용되는 다양한 제제가 개발되고 있으며 투여 방법 또한 여러가지 방법이 개발되고 있다. 그러므로 환자 개개인의 상태에 따른 효과적인 과배란 유도 방법을 잘 선택하여 체외수정 시술의 효과를 높여야 한다. IVF 를 통하여 채취된

남자 중 약 70-80%의 남자가 수정에 성공하여 난할을 진행하고 최근 보조부화술의 발달로 이식된 배아 중 50% 정도까지 임신에 도달하는 것으로 알려졌다.

## 2) 남성불임 진단

남성불임의 원인으로는 내분비계의 장애, 사정장애, 박테리아나 바이러스의 감염, 면역학적 요인, 정계정맥류, 정류고환, 합성 스테로이드에 의한 불임 등이 알려져 있으나, 원인을 규명할 수 없는 불임증상도 매우 많은 비율을 차지한다. 정자형성 조절인자의 결함으로 정자형성 장애가 일어나 남성불임이 유발되며 전체 성인남성의 약 2%가 불임을 나타내 남성불임환자의 약 10-15%는 무정자증을 보이거나 과소정자기형(oligoasthenoteratozoospermia, OATS) 증상을 나타낸다.

### (1) 남성불임 진단 방법

정액분석, 고환의 조직학적인 검사, 고환의 용적 측정, 혈액 내 호르몬의 농도 측정, 그리고 유전학적인 검사 등이 기본적으로 실시되고 있다.

### (2) 무정자증의 치료

무정자증이란 병명을 나타내는 용어가 아니라 정액검사에서 정자가 없는 상태를 말한다. 그러므로 이러한 무정자증이라도 그 원인에 따라 치료방향이 달라지게 되며 실제로 크게 폐쇄성 무정자증 (obstructive azoospermia; OA)과 비폐쇄성 무정자증 (non-obstructive azoospermia; NOA)로 대별된다. 선천성 정관 이상이나 폐쇄성 정로장애로 인한 무정자증은 남성불임의 주요 원인이며 그 빈도는 남성 불임환자의 6-14%를 차지한다고 보고되어 있다. 폐쇄성 무정자증을 원인별로 분류하면 선천성 정관 형성 부전증, 염증성 부고환 폐쇄, 염증성 정관 폐쇄, 인위적인 정관 절제 등이 있으며, 치료 방법으로는 정관-부고환 문합술, 인공 정액낭, 정관 복원술, 미세수술적 부고환 정자 흡입술 등이 있다.

조직학적 검사 소견상 무정자형성으로 판정된 비폐쇄성 무정자증 환자의 조직에서 활력정자와 발달 단계의 정자세포가 발견되는 경우는 국소적 정자형성과정의 일어나기 때문으로 정자와 정자세포를 찾기 위한 세심한 관찰이 필요하며 일부 조직만으로는 정자형성과정을 확인하기 어렵기 때문에 더 많은 부위의 조직을 검사할 필요가 있다. 그리고 ICSI 기술이 폐쇄성 무정자증 환자의 치료에 도입, 개발되면서 비폐쇄성 무정자증 환자 특히 심각한 초기 정자형성기능이상 환자에서도 임신에 이를 수 있다. 또한 고환내 정자의 동결 보존은 정자 회수장소가 고환이 유일한 환자에서 반복적, 다중적 TESE 로 인한 부담을 줄일 수 있으며 고환내 정자의 수정 기전을 관찰할 수 있는 또 다른 방법이다.

### (3) 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)

인간의 생식세포에 대한 이해와 특수한 기술들의 발달로 일반적인 체외수정 방법으로는 수정란을 얻기 어려운 경우에도 수정란을 얻을 수 있는 방법들이 개발되었다. ICSI 는 1993 년 Palermo 와 Van Steirteghem 등에 의해 이를 이용한 첫 임신과 출산이 보고된 이후 현재까지 남성 요인에 의한 불임을 극복하는데 가장 효과적인 ART 방법으로 적용되고 있다. 최근에는 ICSI 의 적용범위가 확대되어 사정 정자의 질적, 양적인 결함이 있는 경우 뿐만 아니라 부고환 정자와 고환 정자를 이용한 경우에도 성공적으로 체외수정 및 배아이식술을 수행할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 또한, 남성 요인 이외의 원인으로 수정과정에 문제가 있는 면역학적 요인, 체외성숙 난자 등에서도 ICSI 를 시행하고 있다.

지금까지 기술한 바와 같이 ICSI 는 여러 가지 복잡한 과정을 거쳐 시행되지만 그 하나 하나의 과정이 모두 중요하며 이에 대한 숙달이 필요하다. 이러한 숙달을 위해서는 연구자의 부단한 노력이 필요하며 동물 실험을 통해 ICSI 를 연습한다면 보다 쉽게 숙달될 수 있을 것으로 생각된다. ICSI 방법은 난자에 상해를 준다는가 혹은 유전적인 면에서 여러 가지 문제점이 발생할 수 있지만 현재까지 보고된 바에 의하면 ICSI 방법은 기존의 시험관 아기 방법 또는 정상적인 임신에 비해 기형 출산율과

태아 이상의 빈도가 높지 않은 것으로 알려져 있다. ICSI 방법은 남성 요인에 의한 불임 즉, 정자의 상태에 문제가 있는 모든 경우에 적용하여 그 성공률이 지금까지 보고된 어떤 방법보다 높으며 그 적용 범위가 점차 확대되어 가고 있다. 그러나 아직까지 난자의 세포질에 주입된 정자의 수정 과정과 이에 대한 기작이 명확하게 밝혀져 있지 않으므로 이에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

이와 같이 인간 수정 과정 중 발생하는 어려움을 극복하기 위해서는 더 많은 연구와 지식, 다양한 ART가 필요하며 더 새로운 기술로 지속적인 접근이 이루어지고 있다.

지금까지 IVF 와 여러 ART 들이 전세계적으로 알려졌고 불임의 극복을 위해 이용되고 있지만 아직 해결해야 할 많은 문제들이 남아있고 낙관할 수는 없다. 그러므로 수정과 배아의 발달에 대한 생물학적 이해를 기초하여 새로운 기술과 더 많은 연구가 요구된다. 지금까지 IVF 와 여러 ART 들이 전세계적으로 알려졌고 불임의 극복을 위해 이용되고 있다.