

## Original article

http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2011.18.2.197  
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

## 고연령 산모에서 체외 수정 시술로 태어난 쌍생아의 임상 양상

CHA의과학대학교 소아과학교실  
정인혁·김성우·조희승·이규형

## Perinatal Outcomes of In Vitro Fertilized Twins in Women of Advanced Age

In Hyuk Chung, M.D., Sungwoo Kim, M.D., Heui Seung Jo, M.D. and Kyu Hyung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

**Purpose:** The purpose of this study is to compare perinatal outcomes between in vitro fertilization (IVF) twins and naturally conceived twins born to women aged 35 years or older and to provide basic information for taking care of IVF twins born to women aged 35 years or older.

**Methods:** We reviewed the records of perinatal and neonatal outcomes in 288 IVF twins and 220 naturally conceived twins born to women aged 35 years or older between January 2001 and December 2010 at CHA Bundang Medical Center.

**Results:** No difference was observed in the maternal ages of mothers giving birth to IVF twins and those giving birth to naturally conceived twins. Gestational ages and birth weights of IVF twins were not different from those of naturally conceived twins. Various perinatal outcomes, including gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension, placenta previa, premature amniotic membrane rupture, and need for a Cesarean section did not differ between the 2 groups. However, the 1-min and 5-min Apgar scores ( $P=0.019$  and  $P=0.045$ , respectively) were different between the 2 groups. The incidence of early-onset sepsis was lower in the IVF twins than in the naturally conceived twins ( $P=0.02$ ). However, the 2 groups did not show any difference in the incidence of respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, intra-ventricular hemorrhage, and other congenital anomalies.

**Conclusion:** The perinatal outcomes in IVF twins born to women aged 35 years or older were not significantly different from those of naturally conceived twins.

**Key Words:** Maternal age, Fertilization *in vitro*, Twins, Perinatal motility

## 서론

통계청이 최근 발표한 2010년도 자료에 따르면 산모의 평균 출산 연령은 31.26세로 2009년 보다 0.24세 상승하였고, 초산 시 산모의 평균 연령은 30.09세로, 처음으로 30세 이상으로 나타났다<sup>1)</sup>. 세계 보건 기구와 국제 산부인과 학회는 초산 여부와

관계없이 35세 이상 임신을 '고연령 임신'이라 정의하고 있다. 고연령 임신과 관련된 위험성으로는 임신의 유지가 어렵고, 임신 중 합병증이 35세 미만인 임신보다 많으며<sup>2,3)</sup> 선천성 기형의 빈도가 증가한다는 사실이 밝혀져 있다<sup>4)</sup>.

최근 우리나라의 경우 고연령 임신과 더불어 불임 치료가 증가하고 있으며 불임 치료를 이용하는 환자 중 35세 이상 산모의

Received: 17 September 2011, Revised: 10 October 2011, Accepted: 3 November 2011

Correspondence to: Heui Seung Jo, M.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea  
Tel: +82-31-780-5230, Fax: +82-31-780-5239, E-mail: joneona@cha.ac.kr

비율이 45.1%이고 불임 치료를 통해 출생하는 신생아 중 35세 이상 산모에서 태어나는 신생아는 42.4%로<sup>5)</sup>, 대표적 불임 치료 방법인 체외 수정 기술(in vitro fertilization)을 이용한 산모와 이 방법을 통해 출생한 신생아의 유병률과 사망률 관리에 관심이 높아지고 있다. 체외 수정 기술의 증가는 산과적으로는 자궁 출혈, 임신성 고혈압, 제왕 절개, 전치 태반 등의 위험을 증가시키고, 신생아의 자궁 내 성장 장애와 조산의 위험성도 증가시킨다고 알려져 있다<sup>6-10)</sup>. 반면에 체외 수정 기술군과 자연 수정군 사이에 산과적인 임상 양상에는 차이가 없다는 연구 결과도 발표된 바 있다<sup>11-14)</sup>.

체외 수정 기술을 시행하게 되면 다태아의 출산도 많아지게 되는데, 전체 출산에서 차지하는 쌍생아의 빈도는 일반적으로 약 3%인 반면에, 체외 수정 기술을 받은 경우에는 약 30% 이상의 빈도로 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 다태아(대부분의 경우 쌍생아) 역시 앞에서 언급한 고연령 임신, 체외 수정 기술과 함께 모성 사망률과 주산기 사망률 및 합병증에 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>. 체외 수정 기술로 태어난 쌍생아와 자연 수정 쌍생아 사이의 주산기 유병률과 사망률이 차이가 없다는 연구 결과도 있었지만<sup>11-13,16,17)</sup> 고연령 임신과 관련된 주산기 예후에 대한 연구 결과는 드물었다<sup>18)</sup>.

고연령 임신, 체외 수정 기술 및 다태아라는 조건 모두가 각각 주산기 유병률 및 사망률을 증가시키는 요인으로 작용할 수 있기 때문에, 본 연구에서는 대상군을 35세 이상 고연령 임신 산모에서 체외 수정 기술을 이용하여 태어난 쌍생아로 한정하여 이들의 산과적 특징과 합병증 및 신생아 예후를 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2001년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지 10년간 분당차병원에서 출생한 신생아 수는 모두 23,152례였고 쌍생아는 2,511례로 10.8%에 해당하였다. 그 중에서 출산 시 산모의 나이가 35세 이상에 해당하는 쌍생아 508례를 대상으로 하였고, 이들을 체외 수정기술에 의해 출생한 288례와 자연 수정으로 출생한 대조군 220례로 나누어 두 군 간의 차이를 비교 분석하였다. 연구 대상이 분포된 10년 동안 전반적인 사회적 경향에 따라 연도별 대상군의 분포에 차이가 있을 것으로 예상되는 바, 먼저 연도에 따른 산모 출산 연령의 변화 추세를 살펴보고, 체외 수정 기술 및 쌍생아 출생의 연도별 분포와 빈도를 알아보았다. 본 연구

는 분당차병원 의료 연구 윤리 심의 위원회의 승인 하에 진행하였다.

### 2. 주산기 임상적 특성

연구 대상자의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 산모의 나이와 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 전치 태반, 24시간 이상의 조기 양막 파수, 제왕 절개술 등과 같은 산과력을 조사하고 체외 수정 기술군과 대조군 사이의 차이를 비교하였다. 또한, 대상자의 성별, 제태 연령, 출생 체중, 부당 경량아(small for gestational age, SGA) 여부, 1분과 5분의 아프가 점수, 신생아 중환자실 입원 유무, 신생아 사망률을 조사하였다. 그 중에서 SGA는 제태 연령에 해당하는 체중 곡선에서 10백분위수 미만인 경우로 정의하였고<sup>19)</sup>, 신생아 사망률은 생후 28일 미만에 사망한 경우의 수로 하였다<sup>20)</sup>.

### 3. 신생아 질환

연구 대상자의 신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 기관지 폐 형성 이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA), 조발형 패혈증(early-onset sepsis), 신생아 괴사 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH)의 병력을 조사하였다. RDS는 임상적으로 빈호흡과 흉곽 함몰 등의 급성 호흡 곤란이 있으면서, 6시간 이상의 산소 투여 및 지속적 양압 환기 치료가 필요하고, 폐 용적의 감소나 공기 기관지 음영 등의 흉부 방사선 소견을 보이는 경우로 정의하였다. RDS가 발생한 대상자의 인공 폐 표면활성제(surfactant) 투여 유무와 산소 및 인공 환기기 치료 기간을 조사하였다. BPD의 진단은 월경 후 연령 36주를 지나서도 21%가 넘는 산소의 공급이 필요한 경우로 정의하였다<sup>21)</sup>. PDA는 출생 4주 이내에 심장 전문의가 시행한 심 초음파로 진단하였고, 약물이나 수술적 치료 여부도 조사하였다. 조발형 패혈증은 생후 7일 이내 35°C 이하의 저체온이나 38.5°C 이상의 고열, 빈호흡이나 저산소증을 동반한 활력 징후 이상 소견, 소변량 감소나 의식 상태 변화의 세가지 임상 증상 중 적어도 2가지가 있으면서 혈액 배양 검사 양성인 경우와 혈액 배양 검사 음성이라도 백혈구 증가증이나 감소증, C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 증가 등의 혈액학적 변화가 동반되는 경우로 정의하였다<sup>22,23)</sup>. NEC는 구토, 복부 팽만, 위 저류, 잠혈변, 혈변 등의 증세와 복부 방사선 사진 상 창자벽 공기 소견 혹은 복부 초음파 상에서 문맥 정맥 내 공기, 기복 등의 소견을 보일 때로 진단하였고

modified Bell's criteria에 따라 2기 이상으로 정의하였다<sup>24)</sup>. 뇌실 내 출혈은 신생아 중환자실에 입원하는 모든 환아들을 대상으로 입원 3-7일 사이 시행한 두부 초음파 검사와 생후 3개월 이내에 추적 관찰한 결과를 근거로 Volpe 분류에 따라 3단계 이상인 경우로 정의하였다<sup>25)</sup>. 선천성 기형 중에서 선천성 심기형, 구개열, 구개순, 요도 하열, 잠복 고환, 염색체 이상에 대해 조사하였다.

4. 통계적 분석

통계적 분석은 SPSS statistics 17.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) 을 이용하여 chi-square test, 독립 t-test 등으로 분석하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 대상군의 연도별 분포

2001년부터 2010년까지 최근 10년 동안 본원에서 출산한 35세 이상의 고연령 산모의 빈도는 점차 증가하는 추세로 2010년도에는 총 출산 산모의 29.3%에 해당하였다(Table 1). 체외 수정 시술의 빈도도 2005년과 2006년을 기점으로 급격하게 증가되어서, 체외 수정 시술을 이용한 출생 빈도는 2005년도 전체 출생 환아 중 14%였으나 2010년도에는 23.4%를 차지하였다(Fig. 1). 따라서 본 연구의 대상군이 되는 35세 이상의 고연령 산모에게서 출생한 쌍생아의 연도별 빈도와 분포는 Fig. 2에 제시한 바와 같이, 2005년 이후부터 급격히 증가하였을 뿐 아니라 체외 수정 시술군의 빈도가 자연 수정군의 빈도보다 높게 나타났다.

Table 1. Age-Specific Fertility Rate in CHA Bundang Medical Center (%)

Year	Age (years)						
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-45	>45
2001	0.2	5.3	40	41.7	10.3	1.5	0.1
2002	0.4	5.4	37.8	41.8	12.5	2.2	0.1
2003	0.1	4.2	35.2	43.6	13.9	2.4	0.2
2004	0	4.9	32.9	43.6	15.6	2.6	0.1
2005	0.3	3.4	30	43.1	19.6	3.4	0
2006	0.7	3.4	28.5	47.1	16.8	2.7	0.4
2007	0.2	2.5	27.4	46.9	19.4	3.1	0
2008	0.1	2.4	27.2	45.8	21.0	2.9	0.1
2009	0.1	2.2	25.4	45.8	22.3	3.8	0.2
2010	0.3	2.4	20	47.8	24.6	4.6	0.1

2. 주산기 임상적 특성

1) 산과적 임상특성

연구대상에 포함된 산모는 체외 수정 시술군 144례, 자연 수정군 110례였고, 산과적인 임상 특성은 Table 2에 표시하였다. 출산 연령은 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이에 차이를 보

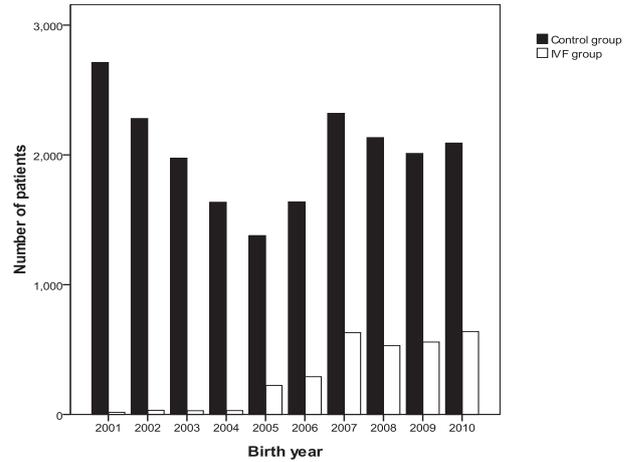


Fig. 1. The birth status of CHA Bundang Medical Center from 2001-2010. Control group: Newborn babies from natural pregnancy, IVF group: Newborn babies from in vitro fertilization. This figure shows trends in the last 10 years. In 2001, the number of births of IVF babies was 16, and the rate is 0.6%; in 2010, the number was 639 and the rate was 23.4%.

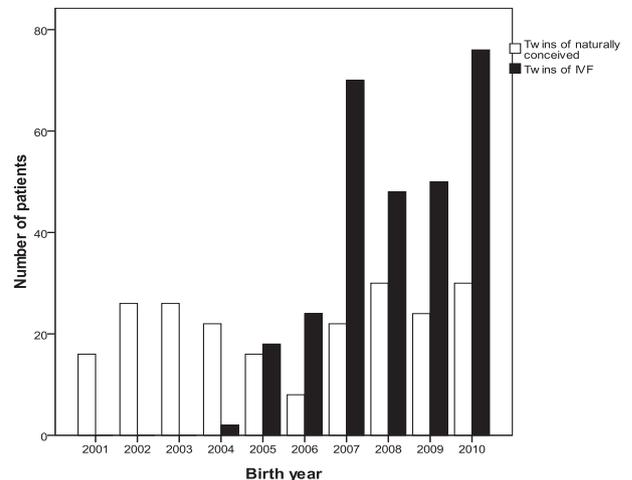


Fig. 2. The prevalence of twin births in women aged 35 or older depends on type of pregnancy (in vitro fertilization vs. naturally conceived). A dotted line represents twins naturally conceived in women aged 35 and over, and a solid line represents twins of in vitro fertilization in women aged 35 or older. This figure shows that in twin births of women aged 35 or older, the IVF proportion is growing. From 2005, a larger proportion of twin births is reversed from natural pregnancy to IVF.

**Table 2.** Maternal Characteristics between the *in vitro* Fertilization and Control Groups

	IVF group (n=144)	Control group (n=110)	P
Age (year)	36.7±2.07	36.8±2.18	0.57
≥40 year (%)	26 (9.0)	28 (12.7)	0.11
GDM (%)	10 (6.9)	8 (7.3)	0.55
PIH (%)	15 (10.4)	11 (10)	0.54
Placenta previa (%)	2 (1.4)	2 (1.8)	0.58
PROM (%)	14 (9.7)	16 (14.5)	0.16
Cesarean section (%)	142 (98.6)	109 (99.1)	0.60

Abbreviations: IVF, *in vitro* fertilization; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension; PROM, premature rupture of amniotic membrane over 24 hours.

이지 않았다(36.7±2.07세 vs. 36.8±2.18세,  $P=0.57$ ). 또한 40세 이상 되는 고령 산모의 빈도도 두 군 간의 차이는 없었다(9.0% vs. 12.7%,  $P=0.11$ ). 임신성 당뇨(6.9% vs. 7.3%,  $P=0.55$ ), 임신성 고혈압(10.4% vs. 10.0%,  $P=0.54$ ), 전치 태반(1.4% vs. 1.8%,  $P=0.58$ )의 빈도는 모두 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이에 차이를 보이지 않았다. 제왕 절개술은 두 군 모두 대부분의 예에 시행하였고, 빈도의 차이는 없었다(1.4% vs. 1.8%,  $P=0.58$ ). 24시간 이상의 조기 양막 파수의 빈도도 두 군 간의 차이는 없었다(9.7% vs. 14.5%,  $P=0.16$ ).

## 2) 신생아의 임상적 특성

연구 대상에 포함된 쌍생아는 체외 수정 시술군 288례, 자연 수정군 220례였고, 이들의 임상적 특성은 Table 3에 제시하였다. 재태 연령은 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이에 차이를 보이지 않았으며( $36^{+0} \pm 1^{+5}$ 주 vs.  $36^{+0} \pm 2^{+0}$ 주,  $P=0.95$ ), 재태 연령 37주 미만의 조산아 빈도(43.1% vs. 39.1%,  $P=0.36$ )와 32주 미만의 조산아 빈도(3.3% vs. 5.5%,  $P=0.36$ )도 두 군 사이에는 차이가 없었다. 출생 체중은 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이에 차이가 없었으며(2,420±440 g vs. 2,480±460 g,  $P=0.14$ ), 출생 체중 2,500 g 미만의 저체중 출생아의 빈도(58.4% vs. 49.5%,  $P=0.07$ ) 및 SGA의 빈도 역시 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다(8% vs. 5.9%,  $P=0.23$ ). 체외 수정 시술군에서의 1분 아프가 점수(7.37±1.19 vs. 7.09±1.46,  $P=0.019$ )와 5분 아프가 점수(8.67±0.84 vs. 8.51±0.96,  $P=0.045$ )는 모두 자연 수정군의 경우보다 높게 나타났다. 그 밖에, 신생아 중환자실 입원율은 두 군 사이에 통계적 차이가 없었으며, 신생아 사망은 두 군 모두에서 없었다(Table 3).

**Table 3.** Characteristics of Neonatal Outcomes between the *in vitro* Fertilization and Control Groups

	IVF group (n=288)	Control group (n=220)	P
Gestational age (week)	$36^{+0} \pm 1^{+5}$	$36^{+0} \pm 2^{+0}$	0.95
<37 (%)	146 (50)	108 (49)	0.36
<34 (%)	22 (7.5)	22 (10)	
<32 (%)	10 (3.3)	12 (5.5)	
Birth weight (g)	2,420±440	2,480±460	0.14
<2,500 g (%)	168 (58.4)	109 (49.5)	0.07
<1,500 g (%)	8 (2.8)	10 (4.5)	
<1,000 g (%)	2 (0.7)	0 (0)	
SGA (%)	23 (8)	13 (5.9)	0.23
Apgar score			
1 minute	7.37±1.19	7.09±1.46	0.019
5 minute	8.67±0.84	8.51±0.96	0.045
Male gender (%)	142 (49.3)	118 (53.6)	0.19
NICU (%)	102 (35.4)	84 (38.2)	0.29
Death	0	0	

Abbreviations: IVF, *in vitro* fertilization; SGA, small for gestational age; NICU, patients of neonatal intensive care unit.

## 3. 신생아 질환

RDS의 발생 빈도는 체외 수정 시술군과 자연 임신군 사이에 차이를 보이지 않았고(9.4% vs. 9.1%,  $P=0.52$ ), surfactant의 치료(8.3% vs. 7.7%,  $P=0.46$ )와, 산소 투여 기간( $16.74 \pm 34.97$ 일 vs.  $9.15 \pm 9.09$ 일,  $P=0.28$ ) 및 인공 환기기 치료 기간( $6.56 \pm 11.7$ 일 vs.  $6.50 \pm 8.2$ 일,  $P=0.96$ )에도 두 군간의 차이는 없었다. BPD의 발생 빈도(2.1% vs. 0.5%,  $P=0.12$ )와 PDA 발생 빈도(3.5% vs. 1.8%,  $P=0.19$ ) 모두 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이에 차이는 없었다. 인도메타신 사용의 경우도 두 군간 차이를 보이지 않았고, 두 군 모두에서 수술적 치료를 시행한 사례는 없었다(Table 4). 조발형 패혈증은 체외 수정 시술군에서 자연 수정군과 비교하여 낮은 빈도로 나타났다(2.4% vs. 6.4%,  $P=0.02$ ). 그 밖에 NEC, IVH의 발생 빈도는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다(Table 4). 선천성 질환에 대한 조사에서는 선천성 심질환의 발생이 체외 수정 시술군에서 2명(0.7%), 자연 수정군에서 2명(0.9%)이었고, 체외 수정 시술군은 2명 모두 심실 중격 결손이었고, 자연 수정군은 심실 중격 결손, 심방 중격 결손이었다. 요도 하열은 체외 수정 시술군에서만 1명 발생 하였다. 그 외 구개열, 구순열, 잠복 고환 및 염색체 질환은 발견되지 않았다.

**Table 4.** Comparing Perinatal Disease between the *in vitro* Fertilization and Control Groups

	IVF group (n=288)	Control group (n=220)	P
RDS (%)	27 (9.4)	20 (9.1)	0.52
Surfactant uses (%)	24 (8.3)	17 (7.7)	0.46
Oxygen apply (days)	16.74±34.97	9.15±9.09	0.28
Ventilator apply (days)	6.56±11.69	6.5±8.26	0.98
PDA (%)	10 (3.5)	4 (1.8)	0.19
Indomethacin (%)	8 (2.8)	4 (1.8)	0.34
BPD (%)	6 (2.1)	1 (0.5)	0.12
Sepsis (%)	7 (2.4)	14 (6.4)	0.02
NEC (%)	1 (0.3)	3 (1.4)	0.22
IVH (%)	2 (0.6)	0 (0)	0.22

Abbreviations: IVF, *in vitro* fertilization; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage.

## 고찰

통계청 자료에 따르면 연령별 출생 구성비에서 35세 이상 여성의 출산이 2000년 6.7%에서 2010년 17.1%로 증가했으며, 40세 이상 출산 역시 같은 기간 동안 1.6%에서 4.7%로 증가하였다<sup>1)</sup>. 아시아인을 대상으로 한 연구에서도 35세 이상 여성의 출산 빈도는 1990년 11.4%에서 2003년 19.1%로 증가하는 추세를 보인다<sup>26)</sup>. 본 연구에서도 2001년부터 2010년 까지 최근 10년간 본원에서 출생한 신생아들의 산모 나이를 비교한 결과 2001년에는 25-29세 산모의 빈도가 40% 였다가 2010년에는 20%로 감소하였고, 같은 기간 동안 35세 이상 산모의 빈도는 11.9%에서 29.3%로 10년 동안 약 두 배 가까이 증가하였다(Table 1). 이렇게 고연령 임신이 빠르게 증가하는 추세이기 때문에 고연령 산모에게서 태어난 신생아 예후에 대한 연구의 중요성이 높아지고 있으며, 이에 대한 기초 자료를 제시하기 위한 목적으로 본 연구를 시작하게 되었다.

고연령 산모의 증가와 더불어 체외 수정 시술을 통한 임신도 급격히 늘어나고 있다. 본원에서 체외 수정 시술을 통하여 태어난 신생아의 분포와 빈도를 Fig. 1에서 제시한 바와 같이 2005년을 기점으로 체외 수정 시술이 급격하게 늘었음을 알 수 있다.

여기에는 고연령 산모의 증가 추세 이외에도 무엇보다 2006년부터 체외 수정 시술에 대한 정부 지원이 시작되었다는 점이 크게 작용했을 것으로 생각되고, 그밖에 2005년도에는 본원 불임 센터의 연구 사업으로 적극적인 체외 수정 시술이 가능했다는

점도 들 수 있다. 체외 수정 시술을 통하여 태어난 신생아는 일반적으로 쌍생아가 많고, 조산아와 저체중 출생아의 빈도가 높으며, 선천성 기형을 비롯한 주산기 합병증 및 사망률이 높다고 알려져 왔다<sup>6-10)</sup>. 반면 체외 수정 시술을 통해 출산한 단태아를 대상으로 주산기 유병률에 대해 비교한 연구에서 주산기 유병률 및 산모 질병 이환율에 차이가 없다는 주장도 있다<sup>11)</sup>. 한편, 쌍생아를 대상으로 체외 수정 시술군과 자연 수정군의 주산기 유병률을 비교한 국내 연구에서는 산과적 임상 양상과 주산기 예후에는 차이가 없다고 보고하였다<sup>12)</sup>. 고연령 임신이나 체외 수정 시술 및 다태아라는 조건 모두가 각각 신생아 예후에 영향을 주는 변수이기 때문에, 본 연구에서는 35세 이상의 고연령 산모에서 태어난 쌍생아로 대상군을 한정하고, 이들을 체외 수정 시술군과 자연 수정군으로 나누어 두 군간의 차이를 비교하였다. 전체 출생아 중에서 35세 이상의 산모에서 태어난 쌍생아가 차지하는 비중은 2001년에서 2005년 사이의 0.6%에서 2006년에서 2010년 사이의 1.7%로 최근 5년 사이에 많이 높아졌다(Fig. 2). 35세 이상의 산모에서 태어난 쌍생아의 구성을 살펴보면 체외 수정 시술이 활발해진 2005년부터는 자연 수정군보다 체외 수정 시술군의 빈도가 높아졌음을 알 수 있다.

기존의 연구 결과로는, 체외 수정 시술을 통하여 출산한 산모의 연령이 자연 수정으로 출산한 산모와 비교하여 높다고 알려져 있다<sup>2,13,17)</sup>. 그러나, 본 연구에서 대상을 쌍생아를 분만한 35세 이상의 고령 산모로 제한하여 비교한 결과, 체외 수정 시술군과 자연 수정군간의 산모 연령의 차이는 없었다(Table 2). 분만 방식에 있어서도 일반적으로 체외 수정 시술을 시행 받은 산모에서 제왕 절개술의 빈도가 높다고 알려져 있으나, 본 연구에서는 체외 수정 시술군과 자연 수정군 모두에서 거의 대부분의 산모가 제왕 절개술을 통하여 분만한 것으로 나타났다(Table 2). 이러한 현상은, 고연령 산모이면서 다태임신을 하게 되면 산모에게 분만과 관련되어 나타날 수 있는 많은 합병증을 우려한 결과로 생각된다.

체외 수정 시술의 결과로 조산아의 빈도와 저체중 출생아의 빈도가 높아진다는 연구결과가 꾸준히 보고된 바 있다<sup>13,27)</sup>. 본 연구에서 제태 연령을 37주 미만, 34주 미만, 32주 미만으로 나누어서 대상군을 비교 분석한 결과, 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이의 차이는 없었다(Table 3). 출생 체중 2,500 g 미만의 출생아 수가 체외 수정 시술군에서 자연 수정군보다 높은 경향을 보였지만 통계적 차이는 없었고(58.3% vs. 49.5%, P=0.07), 출생 체중 1,500 g과 1,000 g 미만으로 각각 분류하여 시행한 비교에서는 두 군 사이의 차이는 없었다. SGA 빈도의 비교에서도

차이점은 관찰되지 않았다(Table 3). 그밖에 두 군에서의 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 전치 태반, 조기 양막 파수 등의 산과적 임상 특성에 대한 연구 결과는 기존의 연구 결과<sup>12-14)</sup>와 마찬가지로 두 군간의 차이는 없었다(Table 2).

체의 수정 시술군에서의 1분 아프가 점수( $7.37 \pm 1.19$  vs.  $7.09 \pm 1.46$ ,  $P=0.019$ )와 5분 아프가 점수( $8.67 \pm 0.84$  vs.  $8.51 \pm 0.96$ ,  $P=0.045$ )는 모두 자연 수정군에 비하여 오히려 높아서 기존의 연구 결과와 상반되는 결과가 나타났다<sup>2)</sup>. 신생아 가사에 관련된 지표로서 체외 수정 시술군의 아프가 점수가 자연 수정군보다 낮지 않다는 것은 매우 고무적인 결과로서, 고통의 체외 수정 시술군을 시행 받은 산모에서의 주산기 관리가 비교적 잘 이루어지고 있다고 받아들일 수 있다. 신생아 중환자실 입원율이나 기타 주산기 질환의 발생 빈도에는 두 군간의 차이가 없다는 점을 고려한다면 아프가 점수가 이후의 임상 양상에 미치는 영향은 높지 않을 것으로 생각된다.

신생아 질환 비교에 있어 조발형 패혈증은 체외 수정 시술군과 자연 수정군에서 발생률에 차이를 보이지 않는다는 결과도 있었으나<sup>12,13)</sup> 본 연구에서는 체외 수정 시술군에서 낮게 나타났다(2.4% vs. 6.4%,  $P=0.02$ ). 이 부분에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. RDS의 발생 빈도를 비롯하여 인공 폐 표면 활성제 투여, 산소 투여 기간 및 인공 환기 치료 기간은 모두 체외 수정 시술군과 자연 수정군에서 차이가 없었는데(Table 4), 기존의 연구에서도 같은 결과를 보였다<sup>12,13,27)</sup>. PDA, BPD, NEC, IVH에서도 두 군간 차이는 없었으며(Table 4), 국내에서 실시한 연구에서도 비슷한 결과를 보였다<sup>12,13)</sup>. 선천성 질환 발생 부분에서는 체외 수정 시술군에서 3명, 자연 임신군에서 2명 이었고 각각 1%, 0.9%의 비율을 보여 두 군간 차이는 없었다. 국내에서 실시한 타 기관 연구에서도 선천성 질환의 발생은 1-3%였고 두 군간의 차이는 없었다<sup>12,13)</sup>. 35세 이상 산모에서 다윈 증후군과 같은 염색체 이상 질환의 증가는 알려진 사실<sup>28)</sup>이나 본 연구에서는 없었다. 산전 진단된 경우 전원 되거나, 진단이 늦은 경우 의무 기록에 나타나지 않은 것으로 보이며 의무 기록을 보완하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 단일 기관 연구로서 단일 기관에서는 환자의 관리 방식과 치료가 일정하므로 다 기관 연구에 비하여 연구 결과를 더욱 신뢰할 수 있다는 장점이 있다. 또한 본 연구는 현재까지 국내 발표된 쌍생아 연구 중 가장 많은 신생아를 연구 대상으로 하였다. 본 연구의 제한 점으로는 대상 신생아의 대부분이 재태 연령 36주 내외이고 34주 미만의 신생아는 체외 수정 시술군과 자연 수정군에서 각각 22례에 불과하였기 때문에 조산과 관련된

신생아 질환의 비교분석에는 연구 대상수가 많지 않아 통계적인 유의성을 찾는 데 한계가 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 결과를 요약하면 고연령 산모에게서 불임으로 인하여 체외 수정 시술을 받고 태어난 쌍생아의 산과적 임상 양상과 신생아 예후가 자연 수정으로 태어난 쌍생아와 비교하여 불리하지 않다는 것을 보여주고 있다. 따라서 기존의 연구에서처럼 고연령 산모가 체외 수정 시술을 받게 되면 조산아와 저체중아 출생이 증가할 수 있다는 위험성, 체외 수정 시술 자체의 위험 이라기 보다는 시술로 인하여 쌍생아를 포함한 다태아가 많이 생기는 것이 더 근본적인 원인으로 작용할 수 있겠다. 고연령 임신과 그에 따른 불임 치료가 전반적으로 늘어나는 추세를 감안할 때 이러한 연구 결과는 불임 치료를 원하는 부부와 체외 수정 시술을 이용해 태어난 환아의 관리에 필요한 자료로 활용될 수 있을 것이다. 앞으로 대규모의 전향적인 쌍생아 비교 연구가 필요할 것으로 생각되고 이를 바탕으로 고연령 산모에게도 적절한 산전관리와 함께 더욱 세분화되고 적극적인 체외 수정 시술을 시도할 수 있게 된다면 늘어나는 고연령 산모와 신생아 모두에게 좋은 치료 성적을 기대할 수 있을 것이다.

## 요약

**목적:** 35세 이상 산모에서 체외 수정 시술을 통해 출생한 쌍생아와 자연 임신 쌍생아의 임상 양상을 비교하여 35세 이상 산모와 체외 수정 시술로 출생한 신생아 관리에 기초 자료 제공을 위하여 실시 하였다.

**방법:** 2001년 1월 1일부터 2010년 12월 31일 사이 분당차병원에서 출생한 쌍생아 중 산모의 나이가 35세 이상인 신생아 508례를 대상으로 하여, 체외 수정 시술을 시행 받은 288례와 자연 임신군 220례 사이의 주산기 특성과 합병증 및 신생아기 질환 발생의 차이를 의무 기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

**결과:** 체외 수정 시술군과 자연 수정군 사이의 산모 연령은 ( $36.7 \pm 2.07$ 세 vs.  $36.8 \pm 2.18$ 세,  $P=0.57$ )로 통계적 차이는 보이지 않았다. 재태 연령( $36^{+0} \pm 1^{+5}$ 주 vs.  $36^{+0} \pm 2^{+0}$ 주,  $P=0.95$ ), 출생 체중( $2,420 \pm 440$  g vs.  $2,480 \pm 460$  g,  $P=0.14$ ) 역시 차이는 보이지 않았다. 1분 아프가 점수( $7.37 \pm 1.19$  vs.  $7.09 \pm 1.46$ ,  $P=0.019$ )와 5분 아프가 점수( $8.67 \pm 0.84$  vs.  $8.51 \pm 0.96$ ,  $P=0.045$ )는 모두 체외 수정 시술군에서 높았다. 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 전치 태반, 조기 양막 파수, 제왕 절개술, 부당 경량아의 빈도는 두 군간의 차이가 없었다. 조발형 패혈증의 빈도는 체외 수정 시술군에서 자연 수정군보다 낮았다(2.4% vs. 6.4%,  $P=0.02$ ). 그밖에 신

생아 호흡 곤란 증후군, 기관지 폐 형성이상, 동맥관 개존증, 신생아 괴사 장염, 뇌실 내 출혈의 발생 빈도는 모두 두 군 간에 차이가 없었다.

**결론:** 본 기관에서 지난 10년간 고연령 산모에서 체외 수정 시술로 태어난 쌍생아의 임상 양상을 조사하여 자연 수정으로 출생한 쌍생아와 비교하였을 때, 체외 수정 시술로 인하여 주산기 합병증과 신생아기 질환의 발생 빈도가 높아지지는 않았다.

## References

- 1) Statistics Korea, Annual Report on Live Births and Deaths Statistics. 2010.
- 2) Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:726-42.
- 3) Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;19:1-8.
- 4) Salem Yaniv S, Levy A, Wiznitzer A, Holcberg G, Mazor M, Sheiner E. A significant linear association exists between advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:755-9.
- 5) Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Current status of assisted reproductive technology in Korea, 2007. *Korean J Obstet Gynecol* 2010;53:1052-77.
- 6) Tan SL, Doyle P, Campbell S, Beral V, Rizk B, Brinsden P, et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:778-84.
- 7) Tough SC, Greene CA, Svenson LW, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatr* 2000;136:618-22.
- 8) Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, et al. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet* 2001;18:245-9.
- 9) Wang JX, Clark AM, Kirby CA, Philipson G, Petrucco O, Anderson G, et al. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 1994;9:141-6.
- 10) Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 2005;83:1650-8.
- 11) Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997;67:1077-83.
- 12) Kim KA, Min UG, Lim JW, Jun NL, Won HS, Kim CH, et al. Maternal and neonatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:224-9.
- 13) Kim HM, Lee JW, Shin SH, Kim SK, Sung TJ. Comparison of neonatal outcomes between the spontaneous and in vitro fertilization twin pregnancies. *Korean J Pediatr* 2007;50:740-5.
- 14) Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1162-7.
- 15) Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:557-76.
- 16) Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:98-103.
- 17) Kanat-Pektas M, Kunt C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. Perinatal and first year outcomes of spontaneous versus assisted twins: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:143-7.
- 18) Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1411-6.
- 19) Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966;37:403-8.
- 20) Chiswick ML. Commentary on current World Health Organisation definitions used in perinatal statistics. *Arch Dis Child* 1986;61:708-10.
- 21) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 22) Lee WR. Neonatal sepsis. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:289-94.
- 23) Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036-41.
- 24) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 25) Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. *Clin Perinatol* 1989;16:387-411.
- 26) Hsieh TT, Liou JD, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:21-6.
- 27) Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;17:1391-8.
- 28) Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13:221-7.
- 29) Park HJ, Cho CY, Choi YY. Risk factors and prognosis of bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Soc Neonatol* 1999;6:8-15.
- 30) Shim SY, Jung KE, Kim ES, Lee JA, Kim EK, Kim HS, et al. Clinical characteristics and predisposing factors in full-term and preterm neonates with necrotizing enterocolitis. *J Korean Soc Neonatol* 2005;12:79-86.
- 31) Hwang MJ, Cho CY, Choi YY, Ma YR, Lim ST, Park YG. Retinopathy of prematurity and perinatal risk factor. *J Korean Soc Neonatol* 1999;6:106-15.