

Male Infertility Tests in the Era of ICSI

김 종 현

미즈메디병원 비뇨기과

서 론

생식의학은 1990년대 들어서 배아복제 등 많은 변화와 발전이 있었다. 남성불임 또한 보조생식술, 특히 난자세포질내 정자주입술이 개발되면서 과거에는 해결이 불가능했던 많은 남성불임환자들도 2세를 가질 수 있게 되었다. 하지만 이러한 고도의 기술과 고비용을 요구하는 치료법은 불임부부에서 남성 쪽의 진단과 치료를 간과하게 하며, 불임과 연관된 유전적인 이상이 다음 세대로 전달되는 문제점이 발생할 수 있다. 즉 정계정맥류, 정로폐쇄, 감염과 같이 쉽게 그리고 효과적으로 해결될 수 있는 남성불임의 많은 원인들이 무시될 뿐 아니라 고환암이나 뇌하수체 종양 등의 의미 있는 질병을 충분한 평가 없이 지나칠 수도 있으며, 2세에게 불임의 원인을 제공할 수 있다.

불임남성을 평가하는 목적으로는 첫 번째로 불임의 원인이 근본적인 해결이 가능한 것인지, 두 번째로 근본적인 해결은 불가능하지만 본인의 정자를 이용한 보조생식술이 가능한 상태인지, 세 번째로 보조생식술로도 해결이 불가능하여 비배우자 공여정자를 사용하거나 입양을 고려해야 할 상태인지, 네 번째로는 기존에 의미 있는 질병이 있는지, 마지막으로 불임환자와 다음 세대에 영향을 미치는 유전자와 염색체 이상이 동반되어 있는지를 알아보는 것이다.

ICSI의 시대에 있어 비뇨기과 의사의 중요한 역할은 남성불임환자를 한 단계 위로 upgrade 시키는 것이다. 즉 내과적 약물치료나 여러 수술적 방법을 통하여 아무것도 할 수 없는 nothing 상태에서 최소한 IVF/ICSI를 할 수 있는 something 상태로, IVF 또는 IVF/ICSI 대상 환자를 IUI나 정상임신으로, 그리고 IUI 대상 환자를 정상임신으로 올려놓는 것이다. 이와 더불어 보조생식술을 통해 2세에게 전달이 가능한 유전적인 문제에 대하여 보조생식술 전에 유전상담을 해야 한다.

본 강의에서는 ICSI의 시대에 남성불임환자를 정확하게 진단하여 upgrade 시키는데 도움이 되는 검사법들에는 어떠한 것이 있으며, 유전상담은 어떠한 환자들에서 적용되고 실제로 사용되고 있는 검사법들은 무엇인지 알아보려고 한다.

본 론

남성불임을 진단하는 기초적인 검사로 자세한 병력청취와 신체검사, 정액검사가 필수적이다. 이밖에 호르몬검사, 항정자 항체검사 등의 검사실 검사와 음낭 및 경직장 전립선 초음파검사, 정관조영술 등의 영상진단검사, 고환조직검사, 정자기능검사, 염색체검사 및 불임유전자검사, 착상 전 유전진단, 정자핵내 DNA integrity 검사 등이 필요에 따라 사용된다 (Table 1).

Table 1. Evaluation of Male Infertility

History

Physical examination

Laboratory tests:

semen analysis

hormonal assay

anti-sperm antibody test

ROS (reactive oxygen species) test

Radiologic study:

scrotal USG, TRUS

venography, vasography

MRI

Sperm function test

Testis biopsy

Genetic study:

chromosomal study

Y chromosome microdeletion analysis

preimplantation genetic diagnosis (PGD)

Sperm nucleus DNA integrity test

1. 신체검사

남성불임환자의 신체검사는 다른 질환처럼 전체적으로 시행되어야 하지만 생식기에 대하여 좀 더 주의를 가져야 한다. 전체적으로 볼 때 이차성징이 제대로 나타나지 않거나 양쪽 손끝 사이의 길이가 키보다 2인치 이상 긴 유헤관증 신체비율이 보이거나, 머리에서 치골까지 길이가 치골에서 바닥까지의 길이보다 적으며, 남성형 체모분포가 부족한 (액와부, 치골부, 안면부 체모가 부족, 측두부 두모의 소실이 없는 것) 경우 내분비계 질환에 의한 선천성 성선기능저하증을 의미한다. 여기에는 대표적인 시상하부질환인 칼만 증후군과 염색체 이상에 의한 클라인펠터 증후군, 남성호르몬 수용체 이상에 의한 라이펜스타인 증후군이 해당된다. 특히 칼만 증후군의 경우 약물치료로 정자생성을 유도할 수 있게 때문에 주의를 기울여야 한다. 두통이 있으면서 시야장애가 나타나고 유즙분비가 보이는 경우는 뇌하수체 종양을 생각할 수 있다. 남성형 유방은 여성호르몬과 남성호르몬의 비율이 비정상적이 되거나 프로락틴이 과다 분비시 나타난다.

음경에서는 요도하열이나 삭대가 있는지를 검사한다. 이들은 사정을 했을 때 자궁경부근처의 질속 깊은 부위에 정액을 배출하는데 장애를 일으키므로 수술적 교정을 요한다. 음낭에 대한 검사는 가장 중요한데 정확한 검사를 위해서 반드시 따뜻한 방안에서 음낭거근을 이완시키고 환자가 서 있는 상태에서 검사를 해야 한다. 검사는 고환에 종양이 만져지는지와 고환의 용적을 조사한다. 고환용적의 대부분 (80% 이상)은 세정관과 정자세포로 구성되어 있기 때문에 고환용적이 적다는 것은 정자형성과

정에 문제가 있다는 것을 의미한다. 고환의 크기는 캘리퍼, orchidometer 또는 초음파로 측정하는데 백인과 흑인에서 정상 성인은 4×3 cm 이상, 20 cc 이상이라고 하며 동양인은 이보다 적은 것으로 알려져 있다. 한쪽이건 양쪽이건 간에 고환크기의 감소는 정자생성장애와 연관될 수 있으며, 사춘기 전에 세정관의 손상이 있다면 고환은 작으면서 단단하며 그 이후의 손상 시에는 작으면서 연하게 된다.

부고환과 정관에서 결절이나 불규칙한 부분이 만져지면 이전에 염증이 있었고 현재는 막혔을 가능성을 암시하며, 폐색으로 진단된 경우는 수술적 치료로 근본적인 교정이 가능하다. 선천적으로 정관이 없는 선천성 정관무형성증은 전체 남성불임환자의 1.4~2%에서 발견되며 이 때 부고환의 두부는 존재하고 체부와 미부의 소실이 함께 나타나며 저정낭은 없거나 비정상이다. 그러므로 이들 환자에서는 정액량이 적으면서 산성을 나타내며 무정자증으로 나타나게 되며, 부고환이나 고환조직내 정자를 채취하여 난자내 정자주입술을 통한 시험관아기시술이 가능하다.

정삭에서 가장 중요한 것은 정계정맥류에 대한 검사이다. 정계정맥류는 불임환자에서 가장 많이 발견되는 이상소견으로 정상인에서 15~20% 관찰되는 데 비하여 불임환자에서는 40%까지 발견된다고 한다. 정계정맥류가 중요한 이유는 남성불임의 원인 중 수술적으로 치료가 가능한 가장 일반적인 질환이기 때문이다. 대부분 (90%) 왼쪽에서 발견되며 양쪽에서 발견되는 경우는 10%이다. 마지막으로 직장수지검사를 통하여 전립선과 저정낭을 검사한다. 정상적으로는 저정낭은 만져지지 않고 전립선은 단단해야 하지만 저정낭이나 전립선 낭종이 만져지면 사정관의 폐색이 의심되며 경직장 초음파검사가 필요하다.

2. 검사실 검사

정액검사는 가장 기본적인 검사이다. 정액검사 결과의 가변성 때문에 필요하면 여러 번의 정액검사를 시행하여야 하며 정액검사의 해석 또한 채취방법, 분석방법 및 정상기준에 따라 그 의존도가 크다. 일반적으로 2~3일간의 금욕기간 후 검사를 하며 채취 후 1시간 내에 검사실에 도착하여야 한다. 정액검사 결과에서 정액량이 1cc 미만으로 적은 경우 역행성 사정 또는 사정관 폐색이 의심되는데, 각각 약물치료와 수술적 치료가 가능하므로 사정 후 소변검사와 경직장 초음파검사 등이 필요하다.

정액검사에서 응집소견을 보이거나 운동성 감소가 나타나면 항정자 항체를 의심해 보아야 하며, 특수염색을 통하여 미성숙정자와 구분된 백혈구가 정액검사에서 다수 발견되는 경우도 세균감염에 의한 항정자 항체와의 연관성을 생각해 보아야 한다. 부부관계 후 자궁경부점막검사 (post coital test)에서 현미경 시야당 정자수가 10개 미만이거나 정자가 shaking 하거나 vibrating 하는 소견을 보이면 또한 항정자 항체를 생각해 보아야 한다. 항정자 항체로 진단되면 보조생식술을 적극적으로 고려해야 한다. 정액검사에서 정자수가 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 미만인 경우 FSH와 testosterone의 혈청 호르몬 검사가 필요하며 검사결과 이상이 있는 경우 testosterone 재검사, LH, prolactin, estradiol 등의 추가 검사를 하게 된다. LH, FSH, testosterone이 모두 감소되었다면 시상하부 이상에 의한 칼만 증후군을 생각해 보아야 하며 적절한 약물치료로 upgrade가 가능하다.

3. 영상진단검사

정액검사 결과에서 정액량이 1cc 미만으로 사정관의 폐색이 의심되는 경우 경직장 초음파 검사를

시행할 수 있으며 정로의 폐색의 의심되는 경우 고환조직검사와 함께 정관조영술을 시행해 볼 수 있다. 음낭 초음파검사는 신체검사에서 고환종양이 의심되거나 정계정맥류를 진단하기 어려운 해부학적 이상이 있는 경우에서만 시행한다.

비임상적 정계정맥류 환자를 진단하기 위하여 정맥조영술, duplex 음낭 초음파검사, 음낭 열조영술을 사용하기도 한다. 하지만 이러한 진단방법들은 너무 민감하다는 문제가 있어 아직까지는 일반적인 방법으로 사용되지는 않고 있으며, 비임상적 정계정맥류의 치료가 정액검사를 개선시키고 임신율을 증가시킨다는 데에는 아직까지 이견이 있다.

4. 고환조직검사

무정자증이나 심한 감정자증 환자에서 고환내부의 정확한 상태를 알기 위해 시행하는 중요한 검사이다. 이 검사를 통하여 원인이 폐쇄성인지 비폐쇄성인지의 여부를 감별하고 향후 치료계획을 세우게 된다. 과거에는 고환의 크기가 작고 FSH 호르몬이 3배 이상 증가한 경우는 조직검사 없이 비폐쇄성 무정자증으로 진단하고 더 이상의 검사나 치료를 하지 않았지만, 난자내 정자주입술이 개발되면서 고환 내에서 최소한의 정자를 얻을 수 있다면 시험관아기기술로 임신이 가능하게 되었다. 그러므로 현재는 대부분의 무정자증 환자에서 고환조직검사를 시행하여 정확한 고환상태를 알아보고 향후 치료방침을 결정하게 된다.

폐쇄성인 경우 조직검사 결과는 정상이며 수술적 재건수술로 근본적인 치료가 가능하다. 비폐쇄성의 경우 고환조직검사의 결과에 따라 세정관 내에서 정자형성과정의 많이 감소되었지만 적은 수의 성숙정자가 관찰되는 감정자형성증 (hypospermatogenesis), 정자형성과정의 중간에 중단되어 성숙정자가 보이지 않는 성숙장애 (maturation arrest), 정자형성과정의 전혀 보이지 않는 정자 무형성증 (germ cell aplasia, Sertoli cell only syndrome)으로 나눌 수 있으며 때로는 위의 소견이 혼재 되어 나타나기도 한다.

비폐쇄성 무정자증은 조직검사 결과에 따라 정자추출 가능성이 다르게 나타나는데, 조직검사 소견이 감정자형성증인 경우는 90% 이상에서 정자를 얻을 수 있지만 성숙장애의 경우는 30~50%, 정자 무형성증의 경우는 5~20%로 낮게 나타난다. 이 결과를 토대로 TESE 및 ICSI를 진행할 지 여부, 시행시기 결정, 배배우자 정자 사용여부 등에 대하여 불임부부와 상담을 하게 된다.

5. 유전상담 및 착상 전 유전진단 (Genetic counseling & preimplantation genetic diagnosis)

ICSI라는 보조생식술을 시행함으로써 수정과 임신을 하는데 있어 자연선택의 장벽이 없어지게 되었고, 과거에는 2세를 가질 수 없었던 난치성 남성불임 환자부부도 생물학적 부모가 될 수 있다. 하지만 이로 인하여 불임과 연관된 유전적 이상이 다음 세대로 전달되는 문제가 발생하게 되었는데, 남성불임과 연관된 유전적 문제는 염색체의 이상 (결손, 중복, 전좌, 역전)과 Y 염색체의 부분결손 (SRY, AZF), 단일 유전자 이상 등이 있다. 이로 인한 남성불임환자들도 정액 내에 정자가 있을 수 있으며 고환조직내에서 정자의 추출이 가능하므로 보조생식술을 통하여 얼마든지 임신이 가능하다. 그러므로 유전적 이상을 가진 남성불임 환자부부에서는 보조생식술을 하기 전에 유전상담이 필요하며, 착상 전 유전진단 (PGD)과 양수검사나 융모막 생검과 같은 산전검사 또한 고려되어야 한다. Table 2에

는 유전상담과 착상 전 유전진단이 필요한 대표적인 남성불임의 원인들에 대하여 열거되어 있다.

Table 2. Male infertility causes related with genetic counseling and PGD

Chromosomal disorders

- Y chromosomal microdeletion (AZF)
- Sex chromosomal aneuploidy (Klinefelter syndrome, XXY male)
- Chromosomal translocation or inversion

Single gene disorders

- Cystic fibrosis with congenital absence of vas deferens (CFTR mutations)
- Myotonic dystrophy

유전상담을 하기 위한 대표적인 검사법으로는 염색체검사, Y 염색체 미세결실 검사, CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator gene) 검사가 있는데, CFTR gene 변이는 동양인에서는 발견되지 않으므로 우리나라에서는 염색체검사와 Y 염색체 미세결실검사를 시행하게 된다. 이 검사법들은 비폐쇄성 무정자증이거나 정자수가 $5 \sim 10 \times 10^6/cc$ 미만의 감정자증 환자들에서 시행된다.

1) 염색체 검사 (chromosomal study)

성염색체 이상을 보이는 클라이네펠터 증후군 (XXY)이나 XYY 남성의 경우도 매우 드물게나마 정액에서 정자를 보이기도 하고 어렵지만 고환조직 내에서도 정자의 추출이 가능하다. 이들 환자들에서 대부분의 정자는 정상적인 X bearing 또는 Y bearing 정자이긴 하지만 정상 남성에 비하여 XX나 XY aneuploidy 정자의 출현 가능성이 높기 때문에 보조생식술 전에 유전상담이 필요하며, 보조생식술 후에는 배아에서 착상 전 유전진단을 시행하여 성염색체의 이상 여부를 미리 알아보고 정상적인 배아 이식을 가능하게 한다.

염색체의 전좌나 역전에 의해서도 남성불임이 초래되는데 특히 reciprocal 전좌, Robertsonian 전좌와 9번 염색체 역전은 정상인에 비해 불임환자에서 8배 많다고 하며 감정자증을 보이는 남성불임환자의 5.3%에서 전좌가 발견된다고 한다. 전좌는 직접 정자형성 관련 유전자를 변형시키거나 정자형성 중에 염색체의 감수분열 및 pairing을 방해하여 불임을 유발할 뿐 아니라 Robertsonian 전좌의 경우는 습관성 유산을 일으키며 다운증후군과 같은 유전질환을 가진 아기를 출산하게 된다. 염색체 전좌를 가진 남성불임환자에서 착상 전 유전진단의 목적은 unbalanced 배아로부터 정상 혹은 balanced 배아를 구분하여 이식하여 자연유산의 가능성을 감소시키고 건강한 아기를 출산하는데 있다.

2) Y 염색체 미세결실검사 (microdeletion of Y chromosome)

Y염색체는 남성불임영역에서 초기 성분화와 정자형성에 관여한다. 중심절을 중심으로 단완 (Yp)과 장완 (Yq)으로 나뉘며 단완의 근위부에 배아 발달단계에서 미분화 성선을 고환으로 분화시켜 남성 성분화를 유도하는 SRY gene이 있으며, 장완의 euchromatin 부위의 interval 5와 6에는 정자형성에 관여하는 여러 후보 유전자들을 포함한 AZF (azoospermia factor) 부위가 존재한다. 1976년 Tiepolo와 Zuffardi는 1,170명의 무정자증이나 감정자증을 가진 남성불임환자에서 현미경적 검사를 시행한 결과 6명

(0.5%)에서 Y 염색체 장완의 결실을 최초로 발견하여 이 부위에 정자형성을 조절하는 유전적 요소가 존재한다고 제안하였고 그 유전적 요소를 Azoospermic Factor (AZF)라 명명하였다. 그 이후 PCR의 발달로 많은 연구자들에 의해 핵형분석으로 관찰되지 않았던 미세결실 (microdeletion)의 존재가 밝혀지게 되었다. Y 염색체 장완 (Yq11)에서 유일한 sequence를 가지는 sequence tagged sites (STS) primer를 이용하여 PCR을 수행한 결과 이러한 미세결실은 불임환자의 약 3~35%로 다양하게 나타났다.

그 정확한 위치는 Yq11.21-23이며, 1996년 Vogt 등은 결손부위에 따라 정자형성장애가 다양하게 나타나는 것을 관찰하고 이에 따라 크게 3부분으로 나누어 근위부로부터 AZFa, b, c로 명명하였다. 국내의 보고는 1998년 백 등이 무정자증 환자의 22%, 심한 감정자증 환자의 14.3%에서 미세결실이 발견되었다고 하였고 1997년 본원의 결과는 무정자증의 환자에서 15%, 심한 감정자증 환자에서 11.5%로 나타났다.

미세결실 부위에 따른 환자의 고환조직 및 정액검사 표현형에 대한 연구는 정확하지는 않지만 대체로 AZFa나 AZFb의 전체 결실이 있는 경우는 정자 무형성증 (germ cell aplasia)이나 성숙장애 (maturation arrest)와 같은 심한 형태로 나타나는데 반하여 위 부위의 부분결실이나 AZFc 부위 결실의 경우는 정액에 정자가 있는 감정자증으로부터 정자 무형성증까지 다양하게 나타난다. 이러한 표현형의 차이는 각 개인의 유전적 배경 (X와 상염색체 homologue의 보상에 의한 가능성 등)과 환경적인 요인에 의한 영향이 다르기 때문으로 생각되며, AZFc 미세결실 환자의 경우는 시간이 지남에 따라 세정관 내의 germinal epithelium이 점진적으로 퇴행함으로써 그 상태가 나빠져서 다양하게 나타난다고 생각되어지고 있다. 그러므로 AZFa나 AZFb의 전체 결실이 발견되는 것은 고환조직 정자채취술의 나쁜 예후를 의미하며, 미세결실을 가진 심한 감정자증 환자는 시간이 지나면서 나빠질 가능성이 있으므로 미리 정자를 냉동 보관하는 것도 고려되어야 한다.

미세결실을 가진 환자들에서 고환이나 정액에서 정자추출이 가능한 경우 보조생식술을 통한 임신이 가능하다. 이 경우 아버지의 미세결실 부위는 아들에게 그대로 전해져서 다음 대에서도 같은 문제가 발생하기 때문에 이러한 문제에 대하여 보조생식술 전에 유전상담이 필요하다. 보조생식술을 진행할지의 여부와 수정 후에 착상 전 유전진단을 통하여 여자배아만을 선택하여 이식하는 것이 상의되어야 한다.

Knock-out model에 의한 동물실험에서는 Y 염색체 뿐 아니라 X 염색체나 상염색체의 여러 유전자들도 정자형성, 이동, 성숙, 수정, 배아발달에 관여한다고 알려져 있다. 인간에서도 확실하지는 않지만 이들 유전자들이 관여할 수 있으며 이는 정상적인 Y 염색체만으로는 불임에 대한 유전적인 문제가 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 그러므로 불임환자 부부와 유전상담 시 미세결실이 발견되지 않는다고 해서 유전적 문제가 없다고 말해서는 안 된다.

6. Sperm DNA integrity test

정액검사는 남성불임을 평가하는데 있어 가장 중요한 방법이지만 정자의 기능을 포함한 모든 부분을 알려주지 못하며, 실제 남성불임환자의 약 15%에서는 정액검사가 정상소견을 보인다. 최근 남성 불임의 원인에 대한 중요한 연구 중의 하나가 성숙정자의 핵내 DNA의 integrity에 관한 것이다.

정자는 핵내 DNA packaging 과정을 거쳐 DNA integrity가 잘 유지되어야만 정자가 생식도관을 이동할 때 oxidation이나 temperature 등의 외부 스트레스로부터 손실 없이 부계 유전정보를 난자 내로 전달

할 수 있다. 그리하여 배아발달 시 적절하게 유전정보가 나타나 최종적으로 건강한 출산을 얻게 된다. 정자핵내 DNA integrity가 유지되지 못한다는 것은 DNA fragmentation이나 DNA denaturation과 같은 DNA 손상을 의미하는 것으로 수정과 배아발달에 나쁜 영향을 미쳐 불임의 원인이 된다. 자연임신 시에는 자연선택의 과정을 통하여 문제가 없는 정상적인 유전정보를 가진 건강한 한 마리의 정자가 수정과 임신에 관여하게 되지만 ICSI와 같은 보조생식술을 하게 되면 이러한 자연선택의 장벽을 지나치게 되어 DNA integrity에 문제가 있는 정자가 선택될 수 있으며, 이는 결국 낮은 임신성공과 높은 유산 등 바람직하지 못한 결과를 초래할 뿐 아니라 출산아의 유전적 문제나 선천성 기형에 대한 가능성을 제기한다. 그러므로 이러한 정자핵내 DNA integrity의 문제를 정확히 이해하고 이를 측정하는 것은 보조생식술의 시대에 있어 중요하다고 하겠다. 정자핵내 DNA 손상을 일으키는 대표적인 비노기과적 문제로는 정계정맥류, 요로생식계 감염, 고열, 대기오염, 흡연, 나이 등이 있으며 이들은 모두 활성화 산소 (reactive oxygen species)의 과다 발생과 연관이 있다.

인간 정자의 DNA 손상을 측정하는 검사법으로는 정자핵내 DNA integrity를 평가하는 방법과 정자 chromatin의 packaging 결함을 확인하는 방법으로 구분할 수 있다. 정자 DNA integrity 평가법으로는 Sperm chromatin structure assay (SCSA), terminal deoxy-nucleotidyl transferase mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling (TUNEL), Comet assay, in situ nick translation 등이 있고 정자 chromatin packaging 평가법으로는 methyl green, aniline blue, toluidine blue, chromomycin A3 염색법 등 여러 가지가 사용되고 있다.

정자핵내 DNA 손상은 자연임신과 IUI의 결과에 나쁜 영향을 미친다고 하여, SCSA검사에서 DNA 손상이 30% 이상이거나 TUNEL 검사에서 12% 이상이면 자연임신이나 IUI를 통한 임신이 거의 잘 안 된다고 한다. 그러므로 정자 DNA 손상을 측정하는 것은 자연임신과 IUI의 결과를 예측하는데 유용하며, 원인불명의 불임부부에서 불임의 원인을 알아보기 위한 검사로 사용될 수 있겠다. 정자핵내 DNA 손상이 IVF나 IVF/ICSI의 결과에 미치는 영향은 연구자들마다 좀 더 복잡하고 다양하게 나타난다. DNA 손상이 수정율과 배아 질에 미치는 영향에 대하여 대부분의 연구결과에서 연관성이 없다고 하였으나 임신 성공률과 출산율과는 유의한 연관관계가 있다고 많은 연구들이 보고하고 있으며, IVF/ICSI보다 전통적인 IVF의 결과에 더 많은 영향을 미친다고 한다.

위의 여러 임상결과로 미루어 정자핵내 DNA 손상을 평가하는 방법은 불임클리닉에서 여러 가지 면에서 시행할만한 가치를 가진다.

먼저 정액검사에서 정상이고 부인쪽 불임인자가 발견되지 않는 원인미상의 불임부부에서 이 검사를 통하여 그 원인을 알아 볼 수 있다. 두 번째로 남편의 정자핵내 DNA 손상이 높은 환자부부에서는 IVF나 IVF/ICSI를 시행하더라도 낮은 임신성공률과 높은 유산이 예측되기 때문에 보조생식술 시행 전에 시술 후 결과의 예후에 대하여 상담을 가능하게 한다. 세 번째로 이 검사를 통하여 보조생식술의 방법을 선택하는데 도움이 된다. SCSA 검사에서 DNA 손상 정도가 30%를 넘으면 IUI를 할 경우 성공 가능성이 적으므로 이때는 IVF나 IVF/ICSI를 고려하되 영향을 덜 받는 IVF/ICSI를 시행하는 것이 성공률을 높일 수 있다. 네 번째로는 IVF/ICSI와 같은 강력한 보조생식술을 함에도 반복해서 임신이 안되거나 자연유산이 되는 환자부부에서 문제의 원인으로서는 알아보고 상담할 수 있으며 차선책으로 비배우자 정자를 사용하거나 입양을 고려해 볼 수 있다. 마지막으로 정자핵내 DNA 손상이 높은 남성불임환자에서는 그 손상의 원인을 찾아내 교정하는 적극적인 노력이 필요하다. DNA 손상을 일으키는 원인들 중 교정이 가능한 질환이나 요인으로 정계정맥류, 요로생식계 감염, 흡연, 대기오염 등이 있을 수 있으며, 이 문제들에 대하여 수술적 교정 (정계정맥류 절제수술)이나 약물치료 (항산화

제, 염증치료), 금연 등이 적용될 수 있겠다.

결론

ICSI라는 강력한 보조생식술의 등장으로 많은 난치성 남성불임환자들도 생물학적 아버지가 될 수 있다. 하지만 이로 인하여 불임부부에서 남성 쪽의 정확한 진단과 치료를 간과하게 되며, 불임과 연관된 유전적인 이상이 다음 세대로 전달되는 문제점이 발생할 수 있다.

ICSI의 시대에 있어 비뇨기과 의사는 남성불임의 정확한 원인을 찾아서 upgrade가 될 수 있도록 최선의 노력을 해야 하며, 보조생식술을 통해 유전적인 이상이 다음세대로 전달되는 가능성에 대하여 시술 전 불임부부와 충분한 유전상담을 해야 한다. 아울러 보조생식술의 성공률을 높이기 위하여 핵내 DNA integrity가 잘 유지된 건강한 정자를 보다 많이 얻기 위한 노력 또한 잊지 말아야 하겠다.

참고문헌

- Agarwal A, Allamaneni SSR. Sperm assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril* 2005; 84: 850-3.
- Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 331-45.
- Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive *Hum Reprod* 2003; 18: 1023-8.
- Bergere M, Wainer R, Natag V, et al. Biopsied testis cells of four 47, XXY patients: fluorescence in-situ hybridization and ICSI results. *Hum Reprod* 2002; 17: 32-7.
- Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,YYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod* 2001; 16: 887-92.
- Brandell RA, Mielnik A, Liotta DY, Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998; 13: 2812-5.
- Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2004; 19: 1401-8.
- Calogero AE, Garofalo MR, Barone N, Palma AD, et al. Spontaneous regression over time of the germinal epithelium in a Y chromosome-microdeleted patient. *Hum Reprod* 2001; 16: 1845-8.
- Carrel D, Liu L, Peterson C, Jones K, Hatasaka, et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl* 2003; 49: 49-55.
- Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod* 1999; 14: 2689-94.
- Check JH, Graziano V, Cohen R, Krotec J, Check ML. Effect of and abnormal sperm chromatin structural assay(SCSA) on pregnancy outcome following (IVF) with ICSI in previous IVF failures. *Arch Androl*

2005; 51: 121-4.

Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2002; 17: 3122-8.

Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological clinical aspects. *Asian J Androl* 2006; 8: 11-29.

Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl* 2002; 23: 25-43.

Host E, Lindenberg S, Smidt-Jensen S. The role of DNA strand breaks in human spermatozoa used for IVF and ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 559-63.

Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, et al. High deletion frequency of complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 987-94.

Kim ED, Lipshultz LI, Howards SS. Male infertility. In Gillenwater JY, Greyhack JT, Howards SS, Mitchell ME, editors. *Adult and Pediatric Urology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1683-757.*

Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003; 26: 70-5.

Lamb DJ. Debate: is ICSI a genetic time bomb? Yes. *J Androl* 1999; 20: 23-33.

Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperson KM, Aamold ET, Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2003; 80: 895-902.

McClure RD. Male Infertility: Male infertility. In Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology 14th ed, Norwalk: Appleton & Lange 1995; 745-71.*

Morris ID, Ilott S, Dixon L, Brinson DR. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 2002; 17: 990-8.

O'Brien J, Zini A. Sperm DNA integrity and male infertility. *Urology* 2005; 65: 16-22.

Pagani R, Brugh VM III, Lamb DJ. Y chromosome genes and male infertility. *Urol Clin N Am* 2002; 29: 745-53.

Saleh RA, Agarwal A, Nada ES, El-Tonsy MH, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 3: 1597-605.

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, et al. Evaluation of nuclear DNA damage spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003; 80: 1431-6.

Schlegel PN, Paduch DA. Yet another test of sperm chromatin structure. *Fertil Steril* 2005; 84: 854-9.

Seli E, Gardner DK, Schoolcraft WB, Moffatt O, Sakkas D. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82: 378-83.

Sigman M, Jarow JP. Male Infertility. In Walsh PC, Retik AB, Vanghan ED Jr, Wein A. Jr, editors. *Campbell's Urology 8th ed, Philadelphia: Saunders, 2002; 1475-531.*

Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Ashagen K et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in Azoospermia) gene in azoospermia and severe oligospermia. *Fertil Steril*

1997; 67: 542-7.

Simpson JL, Bischoff F. Genetic counseling in translocations. *Urol Clin N Am* 2002; 29: 793-807.

Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescence portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genetics* 1976; 34: 119-24.

Turek PJ, Reijo RA. Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin N Am* 2002; 29: 767-92.

Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 4(Suppl): 1-24, discussion 25-6.

Van Krausz C, Quintan-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15: 1431-4.

Verlinsky, et al. Tenth anniversary of preimplantation genetic diagnosis. *J Assisted Reprod and Genetics* 2001; 18: 64-70.

Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2004; 81: 1289-95.

Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genetics* 1996; 5: 33-43.

Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005; 20: 1018-21.