

한국 남성의 정액질 변화 추이에 관한 메타분석

박성균, 김록호

서울대학교 보건대학원 환경보건학과

서론

1992년 Carlsen 등이 지난 반세기 동안 남성의 정자수가 50% 이상 감소하였음을 보고한 이후¹⁾, 남성 생식력이 저하에 대해 많은 논란이 있어 왔다²⁻¹⁰⁾. 이와 같은 짧은 기간 동안의 정액질의 감소와 고환암, 요도하열, 정류고환 등 비노생식 질환의 증가는 유전적 요인보다는 환경적 요인에 의한 것으로, 자궁내에서의 환경성 에스트로젠과 오염 물질, 흡연을 포함한 일상 노출 등이 그 원인으로 제기되었다¹¹⁾. 또한 다양한 생체 외(*in vitro*) 또는 동물 실험을 통해 많은 유사 호르몬 화학물질이 인간과 동물의 생식 기능을 저하시킬 수 있음이 지적되어¹²⁻¹⁵⁾, 환경오염에 의한 남성 생식력의 감소는 인류 존속의 문제와 관련되어 해결해야 할 과제로 인식되고 있다.

환경성 내분비교란물질(*environmental endocrine disruptors*)이란 미국 EPA에 의하면 '항상성의 유지와 발달의 조절을 담당하는 체내의 자연 호르몬의 생산, 방출, 이동, 대사, 결합, 작용, 혹은 배설을 간섭하는 체외 물질'을 일컫으며, 간단히 말하면 '생명체의 정상적인 호르몬 기능에 영향을 주는 체외 화학물질'을 말한다¹⁶⁾. 최근 들어 많은 역학자, 생태학자, 독성학자들은 인간의 건강과 생태계의 안녕에 영향을 미칠 수 있는 내분비교란물질의 잠재적 위해성에 대하여 주목하고 있다. 이러한 환경성 오염물질에 의해 발생할 수 있는 인체 건강의 영향으로 알려진 것은 남성에게 있어 정자수, 선천성 기형, 고환암 등의 생식력 감소^{13, 17)}, 여성의 경우 유방암과 자궁내막증의 증가, 조숙, 이른 폐경 등 생식 이상¹⁸⁾, 어린이의 신경행동 이상 등이다¹⁹⁾.

우리 나라에서는 1998년에 커피라면 용기에서 내분비교란물질로 알려진 스티렌의 분해 단량체 (*styrene dimer, trimer*)가 검출되면서, 내분비교란물질에 관한 정보가 많은 사람들에게 폭발적인 관심과 우려를 불러일으켰다. 환경운동단체에 의해 '당신의 정자는 안녕하십니까?'라는 다분히 선정적인 구호를 내건 이벤트성 시위가 조직되고, 언론 매체들에 의해 '환경 호르몬의 재앙'에 관한 이론과 사건들이 다소 단순화되고 과장되어 보도됨으로써 일반인들에게는 매우 생소한 주제였던 내분비교란물질 관련 이슈들이 단시일 내에 대중들에게 알려지게 되었다. 이와 같은 상황에서 시민들이 가지는 가장 자연스런 의문은 파

연 우려하는 영향이 우리에게도 일어나고 있는가와 이들 물질로부터 노출을 최소화하기 위해서는 일상 생활에서 어떠한 선택을 하는 것이 현명한가 하는 것이다. 또한 이러한 의문은 이어서 정부는 이에 대해 어떠한 대응책을 준비하는 것이 바람직할 것인가라는 것으로 연결된다. 이러한 의문들에 대한 대답은 궁극적으로 잘 조직된 연구와 조사가 선행되어야 가능하긴 하나 이러한 연구결과를 얻기까지는 장시간이 요구되므로 그 이전까지는 가능한 한 최선의 지식을 이용한 잠정적 대응책을 가지고 있어야 한다. 본 연구는 이러한 인식 하에 그 동안 산발적으로 이루어진 여러 연구 결과들을 종합 분석하여 새로운 각도에서 이를 이용하여 이들 물질이 인체에 이르는 여러 경로의 중요성을 추정 및 평가하여 이에 대한 대응책을 제안하고, 내분비교란물질이 인체에 끼치는 영향의 개연성을 국내에서 확인하기 위하여 가장 많이 얘기되고 있는 종말점(*end point*) 중의 하나인 '정자의 질(*semen quality*)'을 평가하였다. 또한 Carlsen 등¹⁾의 연구에서는 아시아 지역에서 보고된 자료가 7개에 불과해 전세계적으로 정자수가 감소하고 있다고 일반화 시키기에는 한계가 있다. 따라서 세계 여러 나라에서 논란이 되고 있는 정자 수의 변화 양상이 우리 나라에서도 관찰되는지를 파악하는 것은 내분비교란물질에 의한 생식력의 감소에 대한 국민적 우려를 해결할 뿐 아니라 향후 내분비교란물질에 관한 대책을 세우는데 반드시 필요한 자료로 활용될 수 있을 것이다. 이에 본 연구의 구체적 목표는 내분비교란물질의 영향을 추정하기 위하여 대표적인 인체 영향으로 알려진 정자수 감소 현상이 한국인에서도 관찰되는지 알기 위하여 최근 40여년간의 한국 남성 정액 질 연구를 메타분석(*Meta-Analysis*) 하여 정액질의 변화, 즉 정시적 추세를 파악하고자 한다.

대상 및 방법

연구 대상

한국 성인 남성의 정액질의 추세를 평가하기 위하여, 과거 우리나라에서 연구 발표된 학술지를 대상으로 정액의 질을 평가하는 기준인 정액의 부피(*volume*), 밀도(*density*), 운동성(*motility*), 정상형

(morphology)의 자료를 수집하였다. 국내의 논문은 아직 데이터 베이스가 잘 구축되지 않아서 대한비뇨기과학회지, 대한불임학회지, 대한남성과학회지, 대한산부인과학회지, 인구의학회지 등 생식과 관련되어 발간되는 모든 학술지를 검토하였으며, 각 의과대학 학술지도 함께 검토하였다. 또한 해외에 발표된 남성의 정액질 관련 자료를 모으기 위해 MEDLINE에 다음과 같은 주요어로 검색하였다: Korea/sperm/volume, density (count, concentration), motility, morphology, male fertility, semen analysis. 문헌에서 조사한 대상자가 과정자증(oligozoospermia)이나 무정자증(azoospermia), 생식 기형 환자를 포함한 경우는 제외하였으나, 불임부부의 남성에게서 정상 정액 소견자를 대상으로 수행한 연구는 포함시켰다. 또한 Carlsen 등¹⁾과 달리, 컴퓨터 자동 분석기 (computer assisted sperm analysis)나 혈구 분석기 (flow cytometry)로 정자 세포의 수를 계산한 연구도 포함시켰다. Swan과 Elkin은 Carlsen 등의 자료에 정액 분석법의 변화나 정자수의 변이 등은 존재하지 않을 것이라 지적하였는데, 이는 정밀도 (분산의 역수)에 대한 단순 선형 또는 중회귀 분석에서 어떠한 형태의 경향도 보이지 않았기 때문이다²⁰⁾. 따라서 우리는 본 연구에서 수집한 자료에 대하여 시간에 대한 정액질의 변이가 존재하지 여부를 확인하였다.

분석은 1961년에서 1998년 사이에 발표된 49편의 논문²¹⁻⁶⁹⁾에서 총 58개군 (정액부피 31, 정액밀도 51, 운동성 54, 정상형 22; Table 1)을 대상으로 하였다. 논문에 제시된 정액질의 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각되는 여러 가지 요인들도 조사하였는데, 첨가한 항목은 발표년도, 조사년도, 사람수, 가임력, 평균 연령, 검사방법 등이다. 발표년도는 학회지의 출판년도를 잡았으며, 조사년도는 조사기간의 중간시점을 잡았다. 또, 조사년도가 정확히 나와있지 않아도 예측이 가능한 것이면 예측치를 기록하였다. 회귀분석에서 독립변수로 조사년도 대신 발표년도를 사용하는 것은 측정 오류를 일으킬 수 있으므로^{10, 70)}, 본 연구에서는 연도별 추세변동을 평가하는 독립변수로 발표년도와 조사년도 두 가지를 모두 살펴보았다.

연령과 금욕기간은 주요한 혼란변수 중 하나이다. 연령에 대한 자료는 31개의 문헌에서 제시되었는데, 5개는 평균 연령이 아닌 연령 범위가 제시되어 이 경우, 범위의 중간점을 평균 연령으로 기록하였다. 금욕기간의 경우, 37개의 연구에서 평균 또는 범위로 제시되었는데, 실제 권고한 금욕기간의 준수율은 불확실한 것으로 알려졌다. 따라서 본 연구에서는 금욕기간에 대하여 자료가 제시되었는지 여부에 대해서만 중회귀분석에서 보정하였다.

가임력은 Carlsen 등¹⁾이 정의한 것과 동일하게 기입하였다. 19개의 문헌에서 가임력이 증명된 남성을 대상으로 연구하였으며 (fertility status 1=men with proved fertility), 20개는 비노생식 질환이 없는 건강한 남성을 대상으로 연구하였다 (fertility status 2=normal men of unknown fertility). 나머지 19개 문헌은 불임을 주소로 내원하였으나, 정상 정액소견을 보인 경우로 fertility status 3으로 기입하였다 (Table 1).

Table 1. Summaries of semen quality of the collected papers (reference 21~69)

No	Publication year	Collection year	No. of men	Volume (ml)	Sperm density ($\times 10^6/ml$)	Motility (%)	Morphology (%)	Mean age	Abstinence time (day)	Fertility status*	Counting method†
1	1961	1968	62	2.9	99.4	64.5	82	28.5	>5	2	1
2	1973	1972	10	2.15	59.6	.	23	.	.	2	1
3	1973	1972	30	1.98	69.15	.	35	.	.	1	1
4	1977	1976	30	2.73	120.2	65	95.6	38.4	3-5	1	1
5	1979	1979	20	2.8	110	65	95	32	>3	3	1
6	1979	1979	15	2.5	101	71	88	31	>3	2	1
7	1980	1966.5	151	2.4	92.5	64	88	35	>3	3	1
8	1981	1980	45	.	72.8	66.7	.	.	>4	2	1
9	1983	1983	16	3.2	95.7	65.4	81.9	30.5	.	2	1
10	1984	1980	52	2.4	92.3	64	88	32.5	>3	3	1
11	1984	1983	20	.	46	50	65	25	.	2	1
12	1984	1984	16	.	146	65	.	.	.	3	1
13	1985	1984	30	2.18	60.9	71.47	65	25	.	2	1
14	1986	1985	33	2	63.9	67.4	.	.	.	1	1
15	1987	1986	18	.	35.2	66.7	.	29	3	2	1
16	1987	1986	62	3	117.2	67	78.9	28.6	3-5	2	1
17	1988	1987	10	.	.	68.5	.	25	.	2	1
18	1988	1987	30	.	.	70	.	25	2-3	2	1
19	1988	1988	19	2.2	76.2	63.8	67.1	36.6	3	2	1
20	1988	1988	15	3.27	102.17	69.33	75.33	.	2-3	3	1
21	1988	1988	23	3.38	67.72	64.78	75.22	.	2-3	3	1
22	1989	1988	10	2.88	102.08	74.03	.	.	.	3	1
23	1990	1984.5	427	2.82	74.34	72.52	71.52	35.4	>2	1	1
24	1990	1988	15	.	74.47	71.87	74.73	.	2-3	1	1
25	1990	1988	62	.	58.18	58.98	68.38	.	2-3	3	1
26	1990	1988	17	.	75.1	60.5	.	.	.	3	1
27	1991	1990	67	.	96	65.5	.	.	3	1	1
28	1991	1990	4	.	105	81.3	.	31.4	>3	2	1
29	1992	1990	10	.	.	77.3	78.4	.	2-5	1	1
30	1992	1991	27	.	.	65	.	.	.	3	2
31	1992	1987	104	.	76.2	63.8	67.1	.	>3	3	1
32	1993	1992	3	.	.	70.1	.	.	2-4	2	2
33	1994	1993	45	3.3	49.84	71.78	76.96	.	2-3	1	1
34	1994	1994	55	.	89.3	62.9	64.9	.	.	2	1
35	1994	1993	39	.	65.8	53.8	.	32.5	.	3	1
36	1994	1992	40	.	89.3	58.9	.	30.5	2-5	1	1
37	1994	1992	35	.	80.4	55	.	.	.	1	1
38	1994	1992	35	.	77.4	55	.	.	.	2	2
39	1995	1994	23	2.6	114.6	64.8	.	.	.	1	1
40	1995	1995	15	.	70	2	1
41	1995	1994.5	227	.	83	60.8	.	32.9	.	3	1
42	1995	1994.5	48	.	77.3	49	.	33	.	3	1
43	1996	1994	52	3.15	85.73	50.09	.	.	3-4	3	2
44	1996	1994	22	2.84	95.47	46.25	.	.	3-4	3	2
45	1996	1995	20	.	48	54	.	25	>3	2	2
46	1996	1995	20	.	33	42	.	25	>3	2	2
47	1996	1995	45	.	.	71.33	.	.	2-3	1	1
48	1996	1995	47	3.2	66.6	63.6	.	.	>3	1	3
49	1996	1990.5	111	2.5	.	51.4	.	.	>3	3	3
50	1997	1995	20	2.4	91.4	66.3	.	32.3	>3	1	3
51	1997	1995	20	3.2	57.6	36.4	.	29.8	>3	3	3
52	1997	1995	15	2.85	112.2	56.5	.	28.7	2-7	1	1
53	1997	1996	96	.	95.13	65.31	.	.	3	1	2
54	1997	1995.5	15	2.4	92.9	66.3	.	34	>3	1	3
55	1997	1995.5	24	2.2	51.9	.	.	32.3	>3	3	3
56	1998	1996.5	121	2.7	86	59.2	.	34	.	3	1
57	1998	1996	30	3.3	108.2	73.9	56.2	35.9	2-3	2	1
58	1998	1996	25	2.6	114.6	64.8	.	.	.	1	1

* 1 = Men with proved fertility, 2 = normal men of unknown fertility, 3 = normospermia in infertile patients.

† 1 = Counting of sperm performed by manual, 2 = counting of sperm performed with computer assisted system, 3 = both methods.

정액 분석방법 역시 정액질 결과에 영향을 줄 수 있는데, 대부분의 연구가 직접 눈과 손으로 분석하는 매뉴얼 방식을 사용하였다 (n=50). 그러나 이 방법에 의한 평균 운동성 (사람수로 가중치)은 컴퓨터 방식이나 두 방법을 혼용한 경우보다 통계적으로 높은 결과를 보여 ($p=0.0014$), 분석방법 역시 가변수 (매뉴

일 방식 문헌 대 기타 문헌)로 중회귀분석에 포함시켰다.

통계적 분석

수집된 자료를 이용하여 전체적인 변화추세를 살펴보기 위하여 그래프를 이용하여 살펴본 뒤, 기초통계량을 구하였다. 회귀모델을 적용할 때는 조사한 사람수가 많은 자료에 더 비중을 두기 위하여 사람수에 대해 가중치를 두었다. 종속변수로 부피, 밀도, 운동성, 정상형의 네 가지에 대하여 독립변수로는 발표년도와 조사년도를 구분하여 해당 연도에서 1950을 뺀 값을 사용하였다. 통계 분석은 모수적인 방법과 비모수적인 방법을 이용하였다. 모수적인 방법은 정액질 평가의 4가지 변수에 대한 연도와의 관계를 가장 잘 설명하는 모델을 선택하기 위하여 독립변수로 연도의 1차식만을 포함한 선형모델 (linear model)과 연도의 제곱항을 첨가한 2차모델 (quadratic model), 제곱항과 세제곱항을 첨가한 3차모델 (cubic model)로 나누어 각각 분석하였다. 모델의 적합도 (Goodness of fit)를 평가하기 위하여 모델의 보정된 결정계수 (adjusted coefficient of determinant, adjusted R^2 : 자유도로 보정함)로 평가하였다. 또한 위에서 언급하였듯이, 정액질 변수에 영향을 미치는 것으로 알려진 대상자의 평균연령과 금욕기간, 가임력, 정액 분석방법 등을 보정하여 각 모델에 대한 중회귀분석을 실시하였다. 가임력과 분석방법의 경우, 연도와 높은 상관관계를 보여 (Spearman 상관계수, 발표년도와 가임력 $=-0.287, p=0.0290$; 조사년도와 가임력 $=-0.222, p=0.0945$; 발표년도와 분석방법 $=0.538, p=0.0001$; 조사년도와 분석방법 $=0.496, p=0.0001$) 모든 중회귀 모델에 이들간의 교호효과 항 (interaction terms)을 포함시켰다.

다음으로 비모수적인 방법으로는 smoothing을 이용한 Generalized Additive Model (이하 GAM)을 사용하였다. 비모수적 smoothing은 설명변수와 종속변수 사이의 관계를 기존의 특정 함수형태가 아닌 실제 자료에 근거하여 요약된 그림(scatter plot)의 형태로 표현해 주는 것으로 가중이동평균(weighted moving average)의 일반화된 형태라고 볼 수 있다⁷¹⁾. 특히 설명변수와 종속변수 사이의 정확한 함수관계를 알 수 없고, 선형적 관계를 가정하기 힘든 경우에 둘 사이의 관계를 파악하는데 유용한 것으로 알려져 있다. Becker와 Berhane⁹⁾은 잘못된 기준점 (cutoff points)을 선택함으로써 인해 자료에 존재하는 중요한 경향을 놓치지 않기 위해 이 방법 (flexible nonlinear models: smoothing spline)을 사용하였다. 최종적인 가장 부가 모델 (weighted additive model)은 다음과 같다:

$$\text{Semen Quality (weighted for No. of men)} \\ = \beta_0 + S(\text{year}') + S(\text{age}) + D(\text{abstinence time}) + D(\text{fertility status}) + D(\text{counting method})$$

여기서 S는 비모수적으로 적합시킨 예측변수 (연도와 연령)의 smoothing 함수이고, D는 가변수 (dummy variable)를 의미한다. 대부분의 smoothers는 가중이동평균 (weighted moving averages)의 일반적인 형태이다. 본 연구에서는 비모수적인 smoother로서 Loess (Locally weighted regression scatter plot smoothing)을 사용하였는데, 이는 일반화된 두 변수간에 상호작용이 존재하는지를 확인하거나 또는 상호작용의 형태를 규정하기 어려울 때 GAM에서 사용할 수 있는 유일한 것이기 때문이다⁷²⁾. 비모수적 통계분석인 GAM에 적합시키는 것과 Loess에 의한 smoothing 그림을 그리는 데 S-Plus 통계 패키지를 사용하였다⁷³⁾.

결과

Table 2. Temporal variation in SEMINAL VOLUME by year of publication and year of collecting samples for various models

Model		Publication Year						Collection Year					
		Simple (n=31)			Multiple* (n=19)			Simple (n=31)			Multiple* (n=19)		
		Adjusted R ²	β	t-value	Adjusted R ²	β	t-value	Adjusted R ²	β	t-value	Adjusted R ²	β	t-value
I. Linear	Year	0.044	0.011	1.55	0.443	0.031	3.43*	0.074	0.011	1.84	0.604	0.027	4.36*
	Year ²		-0.035	-0.89		-0.016	-0.34		-0.016	-0.52		0.020	0.47
II. Quadratic	Year	0.028			0.418			0.057			0.561		
	Year ²		0.011	1.20		0.001	0.73		0.000	0.89		0.000	0.17
III. Cubic	Year		-0.359	-2.70*		-0.079	-0.25		-0.255	-2.28*		-0.160	-0.69
	Year ²	0.212	0.014	2.66*	0.357	0.018	0.27	0.181	0.010	2.30*	0.542	0.017	0.80
	Year ³		-0.000	-2.54*		-0.010	-0.21		-0.010	-2.21*		-0.010	-0.79

*Loess, locally weighted regression smoothing.
* Controlling for age, abstinence time, fertility status, counting method of sperm and interactions between year of study and fertility status and counting method.
*p<0.05

Table 3. Temporal variation in SPERM DENSITY by year of publication and year of collecting samples for various models

Model		Publication Year						Collection Year					
		Simple (n=51)			Multiple* (n=28)			Simple (n=51)			Multiple* (n=28)		
		Adjusted R ²	β	t-value	Adjusted R ²	β	t-value	Adjusted R ²	β	t-value	Adjusted R ²	β	t-value
I. Linear	Year	0.002	-0.338	-1.04	0.118	0.020	0.03	-0.002	-0.257	-0.95	0.059	0.365	0.79
	Year ²		-2.160	-1.19		-5.773	-1.47		-2.402	-1.70		-2.001	-0.69
II. Quadratic	Year	0.002			0.172			0.026			0.077		
	Year ²		0.027	1.02		0.079	1.49		0.035	1.54		0.037	0.82
III. Cubic	Year		7.814	1.03		14.54	0.93		1.543	0.26		22.64	1.64
	Year ²	0.030	-0.327	-1.25	0.206	-0.578	-1.17	0.015	-0.113	-0.53	0.182	-0.847	-1.73
	Year ³		0.004	1.36		0.077	1.34		0.012	0.70		0.010	1.82

*Loess, locally weighted regression smoothing.
* Controlling for age, abstinence time, fertility status, counting method of sperm and interactions between year of study and fertility status and counting method.

Table 4. Temporal variation in SPERM MOTILITY by year of publication and year of collecting samples for

various models

Model		Publication Year					Collection Year						
		Simple (n=64)			Multiple (n=27)		Simple (n=64)			Multiple (n=27)			
		Adjusted R ²	β	F-value	Adjusted R ²	β	F-value	Adjusted R ²	β	F-value	Adjusted R ²	β	F-value
I. Linear	Year	0.00	-0.297	-2.10*	0.555	-0.165	-0.56	0.05	-0.245	-2.14*	0.556	-0.130	-0.67
II. Quadratic	Year	0.147	1.454	2.03*	0.548	1.309	0.76	0.171	1.288	-2.29*	0.554	0.767	0.79
	Year ²		-0.026	-2.50*		-0.018	-0.86		-0.025	-2.79*		-0.014	-0.94
III. Cubic	Year	0.182	0.179	1.56	0.538	0.132	0.69	0.156	-0.015	-0.05	0.534	0.036	0.47
	Year ³		-0.012	-1.79		-0.012	-0.80		-0.010	-0.22		-0.011	-0.54

Loess, locally weighted regression smoothing

* Controlling for age, abstinence time, fertility status, counting method of sperm and interaction between year of study and fertility status and counting method

*p<0.05

Table 5. Temporal variation in SPERM MORPHOLOGY by year of publication and year of collecting samples for various models

Model		Publication Year					Collection Year						
		Simple (n=22)			Multiple (n=12)		Simple (n=22)			Multiple (n=12)			
		Adjusted R ²	β	F-value	Adjusted R ²	β	F-value	Adjusted R ²	β	F-value	Adjusted R ²	β	F-value
I. Linear	Year	0.418	-0.782	-3.89**	0.656	-1.928	-2.52	0.467	-0.680	-4.40**	0.237	-0.934	-0.58
II. Quadratic	Year	0.605	1.936	2.35*	0.851	2.694	1.54	0.519	0.566	0.73	0.825	5.034	3.66*
	Year ²		-0.046	-3.36*		-0.059	-2.75		-0.024	-1.65		-0.100	-4.22*
III. Cubic	Year		8.730	2.27*		-0.124	-0.01		5.270	2.02		0.638	0.04
	Year ³	0.647	-0.203	-2.11*	0.804	0.034	0.07	0.567	-0.210	-2.10	0.774	0.029	0.13
	Year ³		0.073	1.80		-0.001	-0.19		0.012	1.88		-0.012	-0.31

Loess, locally weighted regression smoothing

* Controlling for age, abstinence time, fertility status and interaction between year of study and fertility status.

*p<0.05, **p<0.01

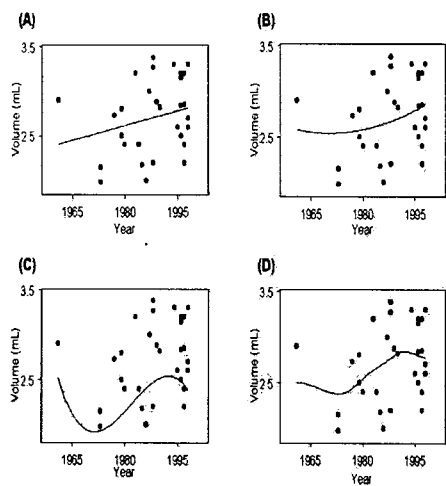


Figure 1. Four models describing SEMINAL VOLUME data published between 1961 and 1998 in Korea. (A) linear, (B) quadratic, (C) cubic, (D) nonparametric smooth (Loess).

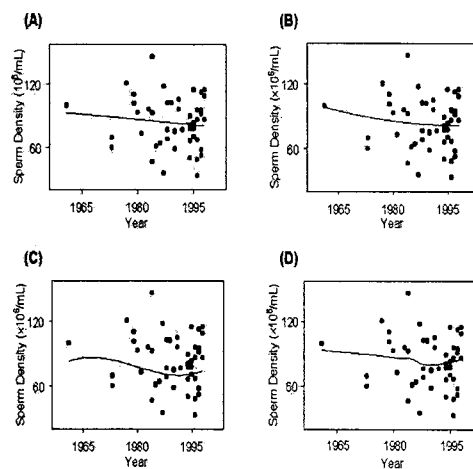


Figure 2. Four models describing SPERM DENSITY data published between 1961 and 1998 in Korea. (A) linear, (B) quadratic, (C) cubic, (D) nonparametric smooth (Loess).

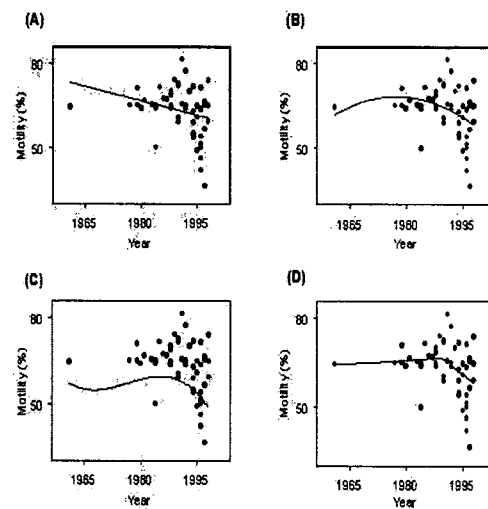


Figure 3. Four models describing SPERM MOTILITY data published between 1961 and 1998 in Korea. (A) linear, (B) quadratic, (C) cubic, (D) nonparametric smooth (Loess).

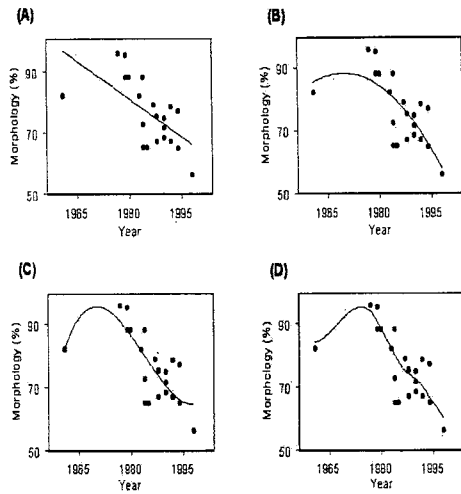


Figure 4. Four models describing SPERM MORPHOLOGY data published between 1961 and 1998 in Korea. (A) linear, (B) quadratic, (C) cubic, (D) nonparametric smooth (Loess).

고찰

서론에서 언급하였듯이, 본 메타분석은 내분비교란물질로 대표되는 환경오염물질에 의하여 남성의 생식력이 감소하였다는 가설에 대하여, 국내에서 보고된 정상 한국인의 정액질 매개변수들의 경시적 추세를 분석한 것이다. 그러나 남성의 정액질 감소의 원인으로 환경적 요인이 제기된 것은 최근의 일은 아니다. Nelson과 Bunge⁷⁴⁾는 1951년 MacLeod와 Gold⁷⁵⁾가 1000명의 가임 남성을 대상으로 정액질의 기준을 보고한 값 (평균 정액부피 3.33mL, 정액밀도 107×10^6 /mL, 비정상형 21%)과 비교한 결과 1970~1973년 사이의 남성 정액질이 매우 낮아졌음을 보고하였다 (평균부피 2.83mL, 정액밀도 48×10^6 /mL, 비정상형 26%). 저자는 정액검사 방법을 자세히 분석하여 혈구계산판 (counting chamber)을 표준화하고, 분석기술이 정확하였음을 확인하여, 연구의 내부적 오류를 감안하더라도 위와 같은 결과를 설명할 수 없어서 지난 20년간의 남성 정액질이 매우 낮아졌음을 결론짓고 이의 원인으로 환경적 요인일 가능성을 제시하였다. Murature 등⁷⁶⁾은 1929년부터 1981년 사이에 발표된 45개 논문의 정자밀도를 분석하여 1949년부터 1981년 동안 정자밀도가 감소하였음을 발견하였으며, 정액속의 프탈레이트 (phtalate) 농도와 정자 생산 사이에 역상관 관계가 있음을 보고하였다. 또한 매우 약한 에스트로젠성¹³⁾이나 항안드로젠성¹⁴⁾을 가진 합성 화학물질에 의한 전지구적 오염이 원인일 수 있음이 지적되어, 환경오

염에 의한 남성 생식력의 감소는 인류 존속의 문제와 관련되어 해결해야 할 과제로 인식되고 있다. 최근 연구에서 Silvestroni와 Palleschi⁷⁷⁾는 여성의 생식기관에서 검출되는 낮은 정도의 유기염소계 농약인 Lindane 농도로도 프로제스테론 (progesterone)에 대한 정자 세포 반응성이 저해된다고 보고하였다. 그들은 부부의 생식 건강과는 별개로, 현재까지 알려진 내분비교란물질을 제외한 제 3의 원소가 출현하고 있으며, 또한 해를 일으키지 않을 정도의 낮은 양으로도 생식력을 저하시킬 수 있음을 경고하였다.

정자수의 경시적 변화 원인에 대한 또 다른 가설은 지구 온난화이다. Bahadur 등⁸⁾은 기후 변화에 관한 범정부 회의 (Intergovernmental Panel on Climate Change)의 결과를 인용하면서 이러한 가설의 가능성을 지적하였다. 그러나 아직까지 지구 온난화와 생식력 감소사이에는 뚜렷한 증거는 밝혀지지 않았다. 흡연 역시 정액질 감소의 원인으로 제기되었다. Vine 등은 1981년부터 1992년까지 발표된 논문을 대상으로 메타분석을 한 결과 흡연자가 비흡연자보다 평균 13~17% 낮은 정액밀도를 보였으며⁷⁸⁾, 88명의 남성을 대상으로 소변과 혈액, 정액의 코티닌과 정액질(밀도, 총 정자수, 운동성)을 분석한 결과, 코티닌 수준과 정액질 사이에 역상관 관계가 있음을 발견하였다⁷⁹⁾. 본 연구는 주로 비뇨기관 관련 논문에서 대조군으로 조사된 정상 남성의 정액질 값을 분석 자료로 사용하여 흡연 유무를 확인할 수는 없었지만, 내분비교란물질에 의한 정액질 감소 경향을 확인할 때 흡연을 혼란변수로 반드시 고려해야 할 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 연구의 자료는 한국 남성의 정액질이 감소하였다는 뚜렷한 증거는 발견할 수 없었다. 그럼에도 불구하고 본 연구가 갖는 의미는, 만약 환경적 요인이 남성의 정액질 감소의 원인이라면, 정액질의 경시적 변이뿐 아니라 전세계 지역적 변이 역시 관찰될 것이고²⁰⁾, 이에 한국 남성의 정액질 추세를 살펴보았다는데 있다. 따라서 이러한 결과를 토대로 보다 신뢰성 있는 한국 남성의 정액질 변화를 평가하기 위한 후속 연구들이 진행되어야 할 것이다. 종합병원의 정자은행 등에서 수십년간 모아온 개별 정상 남성의 정액을 분석하여 연도별 대표값에 대한 신뢰성을 확보하여 분석하거나, 잘 계획된 전향적 코호트 연구(prospective cohort study) 등을 통하여 향후 한국 남성의 정액을 평가할 수 있는 대상 집단 (cohort)을 구축하는 등의 노력이 필요할 것이다. 결국 향후 수년 내지 수십년간 더욱 많은 연구 결과들이 축적되어야 이러한 가설의 과학적 진위 여부가 판가름 나게 될 것인데, 그 동안 우리는 '주의의 원칙 (Precautionary Principle)⁸⁰⁾을 개인 행동과 사회

정책의 지침으로 삼아야 할 것이다. 즉, 안정성이 확인되지 않은 인공화학물의 남용과 환경오염을 개인, 가정, 기업, 그리고 국가의 차원에서 최소화하려는 노력을 하여야 할 것이다.

참고문헌

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992;305: 609-613.
2. Bromwich P, Cohen J, Stewart I, Walker A. Decline in sperm counts: an artefact of changed reference range of "normal"? *Br Med J* 1994;309:19-22.
3. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995;332:281-285.
4. Olsen GW, Bodnet KM, Ramlow JM. Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil Steril* 1995;63:887-893.
5. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Br Med J* 1996;312:467-471.
6. Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieusset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *Br Med J* 1996;312: 471-472.
7. Fisch H, Feldshuh J, Goluboff ET, Broder SJ, Olson JG, Barad DH. Semen analysis in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 1996;65:1009-1014.
8. Bahadur G, Ling KLE, Katz M. Statistical modelling reveals demography and time are the main contributing factors in global sperm count changes between 1938 and 1996. *Hum Reprod* 1996;11:2635-2639.
9. Becker S, Berhane K. A meta-analysis of 61 sperm count studies revisited. *Fertil Steril* 1997;67:1103-1108.
10. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have Sperm Densities Declined? A Reanalysis of Global Trend Data. *Environ Health Perspect* 1997;105:1228-1232.
11. Giwercman A, Carlsen E, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the testis: a review. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 2):65-71.
12. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101:378-384.
13. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-1395.
14. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemptainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite *p, p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375:581-585.
15. Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB. A role for oestrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997;390:509-512.
16. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL et al. Environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 1):11-56.
17. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 4):741-803.
18. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998;70:613-622.
19. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996;335:503-511.
20. Swan SH, Elkin EP. Declining semen quality: can the past inform the present?. *BioEssays* 1999;21:614-621.
21. 이회영. Studies on semen (I. Normal Semen in Korean Males). *대한비뇨기과학회잡지* 1961;2:35-40.
22. 이회영. 정관절제술의 원위정로의 잔여정자에 관한 연구. *대한비뇨기과학회잡지* 1973;14:137-144.
23. 박규홍, 이회영. 정상한국인의 정액과당. *대한비뇨기과학회잡지* 1977;18:489-501.
24. 이회영, 박규홍, 채범석. 남성불임증에서의 내분비물과 정액과당의 상호관련. *서울의대학술지*

- 1979;20:124-131.
25. 안수영, 이희영. 정액의 세균 및 백혈구에 관한 임상적 고찰. 서울의대학술지 1979;20:313-322.
 26. 김하영, 이희영. 남자불임증 (9. 남자불임증의 임상적 고찰). 대한비뇨기과학회지 1980;21:221-229.
 27. 박양서, 서병화, 유훈. 동결정자에 의한 인공수정에 관한 연구 (특히 정자은행 설치를 위한 기초 연구 : 예보). 순천향대학논문집 1981;4:223-229.
 28. 박규홍, 이희영. 정액의 단백질함량과 효소활성도에 관한 연구. 서울의대학술지 1983;24:311-323.
 29. 김재성, 이지복. 불임을 호소하는 남편의 임상소견 (I). 대한비뇨기과학회지 1984;25:85-88.
 30. 구병삼. 동결보존정자의 체외수정에 관한 연구. 대한불임학회잡지 1984;11:59-67.
 31. 최병기, 이희영. 정관절제술과 남성불임증에서의 항정자항체의 검출. 대한비뇨기과학회지 1984;25:511-517.
 32. 김재성, 이지복. 불임을 호소하는 남편의 임상소견(I). 대한비뇨기과학회지 1984;25:85-89.
 33. 구병삼, 김선행, 홍성봉. 냉동보존정자의 인공수정에 의한 임신 및 분만에 관한 연구. 대한산부인과학회지 1986;29:972-988.
 34. 한형장, 박기현, 박병하, 박경득, 박찬규. 정자배양시 모체혈청이 정자 운동성에 미치는 영향. 대한산부회지 1987;30:1566-1572.
 35. 김영선, 이희영. 정자의 운동성에 영향을 미치는 정장 화학성분과 효소활성의 연구. 대한비뇨기과학회잡지. 1987;28:613-629.
 36. 장수기, 이무상. 인간정자의 동결보존방법에 따른 정자의 운동성변화에 관한 연구. 대한비뇨기과학회지 1988;29:227-237.
 37. 김광진, 이무상. 냉동보존된 인간정자의 소생력에 관한 실험적 연구. 대한비뇨기과학회지 1988;29:961-969.
 38. 김선행, 구병삼. Standardized Glass-wool Column을 이용한 운동성 정자의 선택적 분리 및 이의 체외수정에의 이용. 대한불임학회잡지 1988;15:149-155.
 39. 김진홍, 이현영. 남성불임증 평가에 있어 정액매개 변수와 정자침투능검사. 가톨릭대학 의학부 논문집 1988;41:1305-1318.
 40. 황동훈, 이윤호. 체외수정의 예후지료로서 정자의 Zona-free hamster ovum penetration 분석에 관한 연구. 대한불임학회잡지 1989;16:173-177.
 41. 최낙규. 정액검사의 월별변화. 대한남성과학회지 1990;8:7-9.
 42. 김진홍, 나중구, 이현영. 소의 경관점액과 계란흰자를 이용한 사람 정자 침투능과 정액 매개 변수와의 관계. 대한산부인과학회지 1990;33:1269-1279.
 43. 이재승, 박정순, 이상복, 이승재, 최균완, 홍재엽. 운동성정자 분리를 위한 Swim-up 방법과 Percoll gradient 방법의 비교연구. 대한산부회지 1990;33:685-689.
 44. 김석현, 방명결, 신창재, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석. 한국인 남성을 대상으로 한 햄스터 난자 침투 분석법의 정상 가임역 설정. 대한불임학회잡지 1991;18:63-71.
 45. 김석중, 장경환, 조동제, 이윤호, 이국, 송찬호. 자궁내강과 난관 세척액이 정자의 운동성과 생존율에 미치는 영향. 대한산부회지 1991;34:472-479.
 46. 방명결, 김기철, 신창재, 문신용, 이진용, 장윤석. TEST-Yolk Buffer에 의한 인간 정자의 수정능 증진효과에 관한 연구. 대한불임학회잡지 1992;19:57-64.
 47. 이유식, 이호준, 홍재엽. 무력정자증을 가진 불임 환자에서 Pentoxifylline의 효과. 대한남성과학회지 1992;10:105-108.
 48. 김선행, 김영태, 구병삼. 체외수정을 위한 세가지 정자준비방법의 비교에 관한 연구. 대한산부회지 1992;35:393-398.
 49. 김영수, 서준규, 박동춘, Levin RM. 시간, 온도 및 약물이 정자의 운동성에 미치는 영향. 대한비뇨기과학회지 1993;34:365-370.
 50. 심도진, 이진우. 정자의 여러가지 형태학적 특징에 따른 정자 침투능의 평가. 가톨릭대학 의학부 논문집 1994;47:373-383.
 51. 김정훈, 조윤경, 목정은. 정액검사상 정상으로 판명된 남성에서의 정자형태의 정밀분석에 의한 재평가. 대한산부회지 1994;37:2386-2394.
 52. 최균완, 김수경, 양현원, 차영범, 이승재, 박종민. 투명대하 미세수정(SUZI)시 정자의 상태 및 처리방법에 따른 수정률과 임신률. 대한불임학회잡지 1994;21:21-29.
 53. 김정훈, 문신용, 장윤석. 체외수정시의 예후인자로서 정자형태의 정밀분석과 햄스터 난자침투분석법의 비교연구. 대한산부회지 1994;37:1772-1791.
 54. 김충현, 정경순, 박소현, 황도영, 김기철, 민웅기. 처치 전후 정자에서 정자자동분석기를 이용한 운동성 양상에 관한 연구. 대한산부회지 1994;37:1608-1613.
 55. 문신용, 류범용, 오선경, 서창석, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 장윤석, 이진용. 인간 정자의 생식력 평가에 있어 침체반응율과 햄스터 난자침투

- 분석법의 비교연구. 대한불임학회잡지 1995;22:131-141.
56. 송윤섭, 이무상. 냉동보관정자로부터의 Glutamic-Oxalacetic Transaminase 유리특정을 통한 정자손상 예측. 대한남성과학회지 1995;13:77-80.
57. 권윤정, 강희규, 김수경, 양현원, 최규완, 차영범, 이승재, 박종민. 정자의 형태가 IVF와 ICSI의 결과에 미치는 영향. 대한불임학회잡지 1995;22:293-299.
58. 김선행, 김영호, 김탁, 허준용, 박용균, 구병삼. 남성에서 Mycoplasma 감염이 정액검사소견에 미치는 영향에 관한 연구. 대한불임학회잡지 1996;23:311-317.
59. 정희종, 박광성, 박양일. 인간정자의 냉동전후에 Percoll gradient 방법이 정자운동성에 미치는 영향. 대한남성과학회지 1996;14:9-14.
60. 김진홍, 김은충, 손우석, 권동진, 임용택, 이진우, 김창이, 김수평. 정자의 수정능력평가에 있어 일 반 정액매개변수, 정자운동성 지수, 정자 침투거 리측정법의 비교. 대한산부회지 1996;39:1300-1309.
61. 박영수, 박남철. Acrobeads test를 이용한 정자 수정능의 평가. 대한불임학회잡지 1996;23:81-86.
62. 박남철, 박영수, 황국형, 정문기, 윤종병. 남성불 임: 최근 10년간의 임상통계학적 분석. 대한비뇨 기과학회지 1996;37:939-946.
63. 박남철, 김민수, 윤종병. 정장액내의 금속성분이 정액지표 및 가임능에 미치는 영향. 대한불임학 회잡지 1997;24:67-81.
64. 이해원, 김청미, 김수용, 백재승. 가임력이 인정 된 한국 남성 정자의 Strict Criteria에 의한 형태 분석. 대한남성과학회지 1997;15:51-57.
65. 방명걸, 문신용. 항정자항체가 정액성상 및 수정 능력에 미치는 영향. 인구의학연구논집 1997;10:16-25.
66. 서호경, 박남철. 남성불임환자에서 정장 뇌하수 체 및 성 호르몬의 의의. 대한남성과학회지 1997;15:39-49.
67. 권윤정, 김지수, 강희규, 손인표, 최규완, 이승재, 박종민. Leukocytospermia 환자에서의 IVF와 ICSI의 결과 비교. 대한불임학회잡지 1998;25:245-249.
68. 김정훈, 채희동, 강은희, 추형식, 전용필, 강병문, 장윤석, 목정은. 체외수정시술시 예후 인자로서 정자 침체반응 유발검사의 유용성. 대한불임학회 잡지 1998;25:251-260.
69. 문신용, 김석현, 권재희, 지병철, 정병준, 김희선, 류범용, 방명걸, 오선경, 서창석, 최영민, 김정구, 이진용, 이상훈. 인간 정자의 정밀 형태 분석에 관한 연구. 대한산부회지 1998;41:2923-2931.
70. Farrow S. Falling sperm quality: fact or fiction? Br Med J 1994;309:1-2.
71. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. New York: Chapman and Hall, 1994.
72. Cleveland WS. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. J Am Stat Assoc 1979;74:829-836.
73. MathSoft, Inc. S-plus 4, Guide to statistics. Seattle: MathSoft, Inc., 1997.
74. Nelson MK, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. Fertil Steril 1974;25:503-507.
75. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. J Urol 1951;66:436-449.
76. Murature DA, Tang SY, Steingardt G, Dougherty RC. Phthalate esters and semen quality parameters. Biomed Environ Mass Spectrom 1987;14:473-477.
77. Silvestroni L, Palleschi S. Effects of organochlorine xenobiotics on human spermatozoa. Chemosphere 1999;39:1249-1252.
78. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. Fertil Steril 1994;61:35-43.
79. Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY. Cigarette smoking and semen quality. Fertil Steril 1996;65:835-842.
80. Horton R. The new new public health of risk and radical engagement [editorial]. Lancet 1998;352:251-252.