

Genetic Aspect of Azoospermia: Diagnosis and Counseling

박 남 철

부산대학교 의과대학 비뇨기과학교실

I. 서 론

세포질내정자주입술 (ICSI)과 같은 보조생식술의 발달로 인해 불과 20년 전에는 상상할 수 없었던 난치성 불임 남성 환자들도 이제 생물학적인 부모가 될 수 있게 되었다. 발전된 보조생식술이 난치성 불임이라는 현실적 문제를 극복하는데 큰 기여를 한 것은 사실이지만 생식능과 관련된 유전학적 문제를 근본적으로 해결한 것은 아니다. 불임과 유전학적 이상 소견과의 관계는 과거 불임의 원인을 밝히는 근거로서 많이 이용되어 왔지만, 보조생식술의 시대에서는 유전적 결함이 차세대로 전달되는 문제뿐만 아니라 보조생식술의 수행과정에 예기치 않은 돌연변이나 새로운 유전학적 결함 그리고 선천성 기형의 발생 가능성에 대하여 많은 관심이 모아지고 있다. 이들 유전학적 이상은 생식 연령기의 조정기능 저하 뿐만 아니라 태생기의 고환과 비뇨생식기의 발달 장애, 성인기의 사정능 장애 또는 생식능에 영향을 미치는 다양한 질환에 의해 불임을 유발할 수 있다.

최근 진보된 진단법과 인간 게놈 프로젝트에 의한 연구 결과로 많은 종류의 불임 관련 유전자가 발견되고 있다. 따라서 남성 불임에서 유전적 이상의 빈도는 최소 10% 이상의 높은 빈도를 차지할 것으로 추정되며, 보조생식술의 시대에서 임상적 중요성이 점증되고 있는 실정이다. 연자는 남성 불임과 관련된 유전학적 이상의 진단과 상담에 관한 최근의 동향을 보고하고자 한다.

II. Y염색체의 유전학적 구조 (Figure)

불임의 유전적 진단을 위해서는 먼저 성선이 고환으로 분화되는데 필요한 다양한 유전자들과 완전한 정자형성에 필요한 유전자를 적어도 한 개 이상 포함하고 있는 Y염색체의 유전학적 구조를 이해하는 것이 필요하다. 사람의 유전정보는 22개의 상염색체, 2개의 성염색체 및 미토콘드리아 DNA 내에 들어있다. 그 중 Y염색체는 가장 작은 염색체로서 약 6천만개의 염기쌍으로 구성되어 있다. Y염색체에 들어 있는 유전정보는 초기 성분화 뿐만 아니라 정상 정자형성에 필요하다. Y염색체는 중심체 (centromere)를 중심으로 단완 (Yp)과 장완 (Yq)으로 나누어진다. 초기 염색체 지도는 band의 형태에 따라 만들어졌지만 그 후 Vergnaud map에 의하면 단완의 4개 (1-4), 장완의 2개 (5,6) 총 7개의 interval로 나누어지며 오늘날 흔히 사용되는 지도는 이들 7개의 interval을 43개의 subinterval로 나눈 것으로 발전해 있다. Y염색체에서 Yp 전체, 중심체 그리고 Yq의 근위부를 포함하는 euchromatic region은 크기가 일정하여 반수인 3000만개의 염기쌍을 포함하고 있으며 실제로 대부분의 유전자는 270만 염기쌍으로 구성된 Yp의 원위부에 있는 pseudoautosomal region (PARs)에 있다. PARs에는 T세포 접착 당

단백과 관련된 MIC2 유전자나 colony-stimulating factor와 관련된 CSF2RA 유전자 등이 확인된 바 있으며, 인접한 위치에 SRY (testis-determining factor), ZFY (zinc finger gene) 및 RPS4Y (ribosomal protein gene)의 3개 유전자가 존재한다. 그리고 Yq의 euchromatic region에는 AZF나 H-Y 항원과 같이 남성에서의 가임능이나 고환분화와 관련된 유전자 외에도 키, 치관 (teeth crown)의 크기 및 우울증과 관련된 유전자들이 위치한다. 현재 인간 게놈 프로젝트와 발달된 분자 생물학적 기술에 의해 Y염색체의 유전자 지도는 보다 정확히 알려진 상태에 있다.

III. Y염색체의 검사실 검사

임상적으로 고환 용적과 혈중 FSH농도 이상이 Y염색체 결손을 반영할 수 없으므로 심한 정자형성 장애가 동반된 고환 손상의 부수적인 원인을 찾는 것 외에도 고환에서 Y염색체의 거대결손이나 미세결손을 확인하는 것은 매우 중요하다.

Y염색체의 거대결손은 정규 및 high-resolution banding법을 이용한 세포유전 검사로 밝혀낼 수 있다고 약 30년 전에 Tiepolo와 Zufferdi가 발표한 바 있다. 오늘날에는 Y염색체의 다양한 부위들을 증폭시키는 데 있어 PCR기법이 널리 사용되고 있으며 Y-linked sequence-tagged sites (STS), deletion breakpoints의 cloning, exon trapping, chromosome walking 및 optical mapping 등의 다양한 분석 기법을 사용하여 Y염색체 장완의 다양한 특이 결손이 밝혀지고 있다. 실험실에서 분석하는 방법들은 다양하겠지만 Y염색체의 DNA fragment는 SRY, DBY 및 UTY와 같은 단일복제 유전자, DAZ family와 같은 유전자 family 혹은 RBMY와 같은 복합복제 유전자를 target하여 증폭된다. 이러한 실험에서 정형화된 기준이 없기 때문에, 불임 유전자 분석을 위한 부위의 선택은 연구기관마다 다르다. 전기영동상 특정 band의 소실은 Y염색체의 특정 부위의 소실 혹은 결손을 의미하지만 유전자 복제와 다른 유전자 (pseudogene)에 의하여 잘못된 분석 결과가 나올 수도 있다. 이러한 문제점은 복합 PCR 분석 기법의 도입이나 양성 대조군으로 정상 남성, SRY 유전자 양성인 XX 남성 혹은 음성 대조군으로 여성을 이용함으로써 극복될 수 있다.

동물연구에서 알려진 수백 종류의 상염색체 유전자들 역시 생식기내에서 정상 정자의 형성, 수송, 성숙과 초기 배아의 발달을 위하여 요구되어진다. 비록 사람에서 남성 불임과 관련하여 이러한 유전자들의 기능이 확인되어지는 않았지만 일부의 불임 환자에서 이들 유전자와의 관련성을 제공할 수 있을 것으로 추정된다. 따라서 Y염색체의 미세결손 검사만으로 불임 환자에서 유전적 결함이 없음을 보장하는 것이 아니다.

IV. 염색체의 결손

불임과 관련된 유전적 결함은 다양한 형태로 나타날 수 있는데 크게 염색체 전체의 결손이나 중복 (whole chromosomal defects 혹은 duplication), 염색체 전위나 역전 (chromosomal translocation 혹은 inversion), 염색체 일부의 결손 (partial chromosomal defects) 그리고 단일 유전자 결손 (single gene defects)의 4종류로 나눌 수 있다.

1. 염색체 전체의 결손 혹은 중복

염색체 전체의 결손은 염색체의 수적 이상을 의미하며 성염색체나 상염색체의 monosomy, trisomy 및 aneuploidy 등으로 나타난다. 불임과 관련된 유전적 원인으로 한 개 이상의 염색체 이상이 동반된 질환으로 Klinefelter 증후군이나 XYY 증후군이 있다. 이들 환자들은 식별 가능한 특징적인 신체적 외양을 나타내며, karyotyping으로 확진이 가능하다.

1) Klinefelter 증후군

불임과 관련된 가장 흔한 염색체 이상으로 500명의 출생 남아 당 1명의 빈도로 나타나며, 모든 무정자증 환자의 7~13%, 부산대학교병원 남성 불임클리닉을 방문한 전체 남성 불임 환자의 약 9%를 차지한다. 이 질환의 원인인 meiotic nondisjunction은 60%는 모계에서 40%는 부계에서 일어난다. 핵형의 90%는 XXY이며, 나머지 10%에는 약 30종류의 mosaic 변형이 있는데 그 중 가장 흔한 것은 46,XY/XXY이며 가장 비정상적인 것은 49,XX/XXY이다. 47,XXY 환자의 약 1/2은 비교적 잘 남성화된 외양을 나타내며, 특징적인 3가지 증상으로 작고 단단한 고환, 여성형 유방 그리고 무정자증이 있으며, 증상의 정도는 핵형의 이상 소견과 비례하다. 이들 환자는 평균 이상의 큰 신장, 당뇨, 비만, 만성 기관지염, 하지 정맥류, 정도의 정신지체와 함께 유방암의 발생 위험 또한 정상 남성보다 20% 정도 높다. XXY 남성의 93%는 무정자증이지만, mosaic 변형의 약 반수는 고환 크기가 정상이거나 어느 정도의 정자형성기능을 나타내기도 한다.

2) XYY 증후군

신생아의 1/4,000~1/1,000에서 발생하며, 키가 크고 표현형은 정상이지만 FSH-정자형성 축의 기능 장애가 동반된다. 흔히 공격적이고 반사회적인 행동을 나타낸다. 대부분은 가임능을 가지고 있지만, 일부에서 무정자증이나 심한 감정자증을 나타낸다. 불임 남성에서 XXY 증후군의 빈도는 0.1% 미만으로 이들의 고환조직검사 소견은 Sertoli cell only부터 부분 성숙 정자까지 다양하게 나타난다.

3) 혼합 성선 이형성증 (mixed gonadal dysgenesis)

편측은 고환, 대측은 삭상 (streak) 성선을 가지며, 핵형은 2/3는 45,X/46,XY, 나머지 1/3은 46XY이다. 후자의 mosaic형은 초기 유사분열시 한쪽 세포에서 Y염색체가 소실되어 생긴다. 표현형은 남성 혹은 여성으로 나타나며 외성기는 모호하며 남성화 정도에 따라 성이 결정된다. 사춘기 이후 Leydig 세포는 정상으로 분포하지만 정세관 내에는 Sertoli 세포만 관찰된다.

2. 염색체의 전위 (translocation) 및 역전 (omversion)

염색체의 전위 (Table 1)나 역전은 유전 물질의 소실이 없이 염색체의 어떤 부분이 위치만 바뀐 것이다. 이러한 전위나 역전은 1차 감수분열시 주로 일어나며, 서로 다른 염색체간에 혹은 한 개의 염색체 내에서 일어난다. 남성 불임과 관련된 다양한 종류의 염색체 전위가 관찰되고 있으며, 정자형성장애가 동반되는 상염색체내 전위도 불임 환자의 7%에서 관찰된다. 상염색체 전위, 염색체 1, 3, 5, 6, 9

Table 1. Chromosomal translocation in male infertility

t(1;9)(p32.1;q34.3) ¹¹³	t(11;15)
t(1;16)(q22;p12) ¹¹³	(q25-qter;pter),-11,15 ⁶⁵
t(1;16)(p23;p13) ¹¹³	t(13;14) ¹⁶⁷
	t(13q15q)/46,XY ¹¹³
t(1;18)(p31.2;q23) ¹¹³	t(14;21) ¹⁶⁷
t(1;19)(p13;q13),1qh+ ¹¹³	t(14;21)(q13;p13) ¹⁶⁷
t(2;4;8)(q23;q27;p21) ¹⁰⁶	t(14;22)(p11;q11.1) ⁶⁶
t(3;4)(p25;q21.3) ¹¹³	t(17;21)(p13;q11) ¹⁶⁷
t(3;5)(q29;q14) ⁶⁵	t(19;22)
t(3;5)(q12;q34) ⁶⁵	(13.1;q11.1) ¹⁶⁷
t(3;14)(q27;q11) ¹¹³	t(Y;1)(q12;p34.3) ¹¹⁰
t(3;20)(q11;p13) ¹¹³	t(Y;3)(q12;p21) ¹¹³
t(4;6)(q26;q27) ¹⁶⁷	t(Y;11)(q11.2;q24)
	t(X;Y) ¹⁹⁰
t(4;13)(q11;q12.3) ¹⁶⁷	t(X;Y)(p22.3;q11) ⁵³
t(9;12;13)(q22;22;q32) ¹⁶⁷	
t(9;15)(p22;q15) ¹⁶⁷	
t(9;17)(q11.3) ⁴⁰	
t(9;17)(p11;q11) ⁴⁰	
t(9;20)(q34;q11) ¹⁶	

및 10의 역전, Robertson 역전, Y염색체내 heterochromatin의 증가 소견을 가진 남성에서 유산률이 높으며, 특히 상염색체 전위는 불임 남성에서 정상 보다 10배 이상 높은 빈도로 나타난다. 전위는 직접 정자형성 관련 유전자를 변형시키거나, 성선분화, 안드로겐 합성 및 작용, 정자의 구조 나아가 정자형성 중에 염색체의 감수분열 및 pairing을 방해함으로써 불임을 유발한다.

3. 염색체 부분 결손

염색체 부분 결손은 염색체의 일부분이 소실되거나 손상되어 생긴다. 부분 염색체 전위는 염색체의 한 부분이나 조각이 한 염색체에서 다른 염색체로 전달되어 생기며, 이러한 결손은 XX 남성이나 용량의존성의 성전환 (dosage-sensitive sex-reversal, DSS)과 같은 흥미로운 결과로 나타난다.

1) Noonan 증후군 (46,XY)

1/2,500~1/1,000의 드문 빈도로 나타나며, 남성에서 생긴 Turner 증후군으로 생각하면 된다. 환자는 작은 키, 짧은 목, 낮게 위치한 귀, 외번주 (cubitus valgus), 안검하수, 심폐이상 그리고 70%에서 정류

고환이 동반되며, 이러한 임상 소견만으로도 일차 진단이 가능하다. 호르몬 검사상 성선자극호르몬치가 증가되어 있으며 테스토스테론 투여가 남성화에는 도움이 되지만 불임 치료에는 효과가 없다.

2) XX 남성

1/20,000의 드문 빈도로 나타나며, 실제 불임 남성에서도 매우 드물게 보인다. 표현형은 남성이며, 작고 단단한 고환을 가진다. 핵형은 46,XX이며, SRY 유전자는 있지만 AZF는 없다.

3) 거대 및 미세결손

남성 불임과 관련된 염색체의 부분 결손을 진단하기 위해서는 Y염색체와 함께 조정기능에 관여하는 유전자가 조사되어야 한다. 실제 불임 환자의 표현형만으로 AZF 구역과 같은 미세결손이 동반되었을 것으로 예측하기는 힘들다. 현재까지 Y염색체내에 불임에 연관되는 영역으로 소위 고환결정인자 (testis determining factor: TDF)로 알려진 SRY (sex-determining region Y)와 AZF (azoospermia factor) 구역이 있으며 이들 유전자들은 Y염색체의 반대쪽 끝에 위치하는데 SRY는 Yp의 말단에 있으며 DAZ는 Yq 영역내의 원위부에 있다

(1) SRY

성선의 발달은 태생 5~7주에 걸쳐 일어나며, 피질과 수질로 구성된 초기 성선이 고환결정 유전자인 SRY에 의해 수질이 분화되어 고환이 되고 이차적으로 남성의 표현형이 완성된다. 이는 성선이 남성으로 분화되는 것을 자극하는 전사인자가 SRY내에 입력되어 있기 때문이다. XY 여성 10명 중 7명에서 SRY를 가지고 있지만, SRY가 X염색체나 다른 상염색체로 전위되는 소견이 관찰되며, 임상적으로는 불임이 동반된다. SRY 전위를 가진 남성의 고환내에는 Leydig 세포, Sertoli 세포, 정세관 및 근육양세포는 관찰되지만 정세포는 없다. 이는 정자형성과 관련된 Y염색체 구역 (AZF)이 Yq의 원위부에 있기 때문이며, 전위된 부분내에는 없기 때문이다. 또한 이들 환자의 호르몬 검사 소견은 Klinefelter 증후군 환자에서와 유사한 이상 소견을 나타내며, 불임의 치료는 불가능하다. 실험적으로 SRY를 XX 쥐의 태아에 주입하면 표현형은 정상이지만 불임이 동반되며, 반대로 XY 자성 쥐는 돌연변이된 SRY 유전자를 가지며, 돌연변이가 심하게 진행되면 마지막에는 가임능을 가지는 경우도 있다.

(2) AZF 구역 결손 (Figure)

Ismail 등 (1993)은 100명의 무정자증 혹은 심한 감정자증이 동반된 남성 불임 환자의 18% (10% big Y, small Y, double Y)에서 Y염색체의 구조적 이상을 발견하였다. 이에 앞서 Tiepolo와 Zuffardi (1976)는 1,170명이 남성 불임 환자들의 핵형을 분석하여 6명 약 0.5%의 무정자증 남성에서 Yq 원위부의 거대 결손을 처음 관찰하고 이들의 부계에서는 모두 정상 Y염색체를 가지고 있는 것으로 보고함으로써 정자형성을 지배하는 유전자가 Y염색체에 있을 것으로 추정하였다. Foresta 등 (1992)도 약 5000명의 불임 남성에서 Y염색체 미세결손이 약 8%에서 나타나는 것으로 보고하였다. 그 후 많은 연구자들에 의해 정자형성은 Y염색체 또는 Y염색체 내에 존재하는 유전자 혹은 유전자군에 의해 조절됨이 밝혀졌으며 미세결손의 빈도는 연구자에 따라 약 1~35%로 보고되고 있다. 이러한 차이는 환자 선택 과정에서의 bias에 기인하는 것으로 생각되며 보다 엄격한 기준에 의해 환자를 선택할 경우 결손의 동반 빈도는 보다 높을 것으로 추정된다.

Tiepolo와 Zuffardi는 인간의 정자형성 조절인자가 Yq11의 euchromatin 분절에 위치하는 것으로 가정하고 이 부위를 azoospermia factor region (AZF)으로 명명하였다. AZF의 정확한 위치는 interval 6의

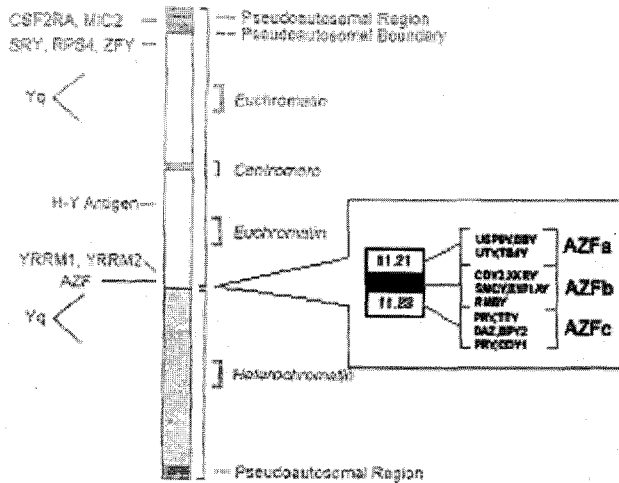


Figure. Map of Y chromosome and Azoospermia region

Yq11.22~23이며 크기는 500만 nucleotide인 것으로 알려져 있다. 약 20년 뒤 이 부위에서 정자형성을 지배하는 유전자가 처음으로 확인된 바 있다.

AZF 구역내에는 영역에 따라 다양한 유전자 혹은 유전자 family들이 발견되고 있는데, Ma 등 (1993)은 Y-chromosome RNA binding motif (RBM1)을 동정하여 염기서열을 밝혔으며 Reijo 등 (1995)은 366개의 아미노산 단백질로 code된 DAZ (Deleted in AZoospermia) 유전자를 발견하여 정자형성을 지배하는 보다 적은 크기의 유전자가 알려지게 되었다. 현재 남성 불임 환자에 대한 PCR법을 이용한 선별 검사로써 통해 무정자증의 13%에서 DAZ 유전자를 포함한 Y염색체의 부분 결손이나 10×10^6 이하의 심한 감정자증 환자의 일부분에서 DAZ 유전자의 결손이 관찰되고 있다. 국내에서도 백 등 (1998)이 한국인 남성 불임 환자에서 행한 AZF 부위 미세결실 연구에서도 무정자증 환자의 22.2%에서 Yq의 미세결실과 14.3%에서 DAZ 유전자 결실을 관찰하여 구미의 연구자들과 유사한 성적을 보고한 바 있다. DAZ 유전자 결손 환자의 조직검사 소견은 Sertoli cell-only 증후군으로부터 때로는 정자세포를 포함한 정자형성 정지 등 다양하게 나타난다.

Vogt 등 (1996)은 심한 남성 불임 환자에서 정자형성 장애와 관련하여 4개의 뚜렷한 중복되지 않는 interval이 존재하는 데 원위부로부터 AZF 구역이 AZFa, AZFb 및 AZFc로 나누어지는 각각 다른 부분이 결손되어 있음을 발견하고, 각각의 결손 부위에 따라 정자형성의 장애 정도가 다르다고 하였다. AZFa가 결손된 환자에서는 Sertoli cell-only 소견이, AZFb가 결손된 환자에서는 사정액이나 고환 조직내 정자추출술 (TESE)에서 정자의 출현률이 뚜렷하게 저하되는 소견이, AZFc만 결손된 환자는 정자형성이 완전히 중지된 무정자증에서부터 감정자증 정도까지의 정자형성이 다양하게 표현형으로 관찰된다. 하지만 AZFa와 b의 부분 결손시에는 고환내 정자형성 소견이 관찰되며 정액 검사상 감정자 소견까지도 나타내기도 한다. 최근에는 AZFb와 AZFc사이에 위치하는 또 다른 AZFd 결손이 관찰되었지만 정자형성에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다. 이러한 AZF의 아형 유전자의 결손을 확인하는 것은 불임 남성에서 생식능과 관련된 예후를 추정할 수 있다는 임상적 의의를 내포하고 있다. 그 후에도 무정자증 환자에서 AZF 구역 내에 보다 적은 크기의 DYS57C와 DYS1 유전자의 미

세결손이 관찰되거나, DAZ와는 다른 YRRM (Y chromosome RNA recognition motif) 유전자의 존재가 보고되기도 하였지만 Yp에서도 동일한 유전자가 관찰되는 등 정자형성에 대한 특이성이 부족한 성향을 나타내고 있다. DAZ가 현재로서는 AZF를 가장 잘 반영하는 유전자로 알려져 있지만, DAZ 유전자에 의해 생성된 단백질 교환이나 정세관의 어떤 세포에서 나타나는 지, 태생기 중 어떤 시점에 나타나는지, 유사한 조직화학적 이상을 가진 환자에서 DAZ 유전자내 작은 결손이 존재하는 지는 앞으로 좀 더 연구되어야 할 것으로 생각된다.

그 외에도 Y염색체 미세결실과 관련된 임상 연구에서 최근 서 등 (2004)은 Klinefelter 증후군 환자 82례에서 Y염색체 미세결실을 관찰되지 않아 이 질환에 의한 불임은 X염색체 이상 혹은 다른 원인에 의한 것으로 추정하였다. 또한 Y염색체 미세결실 유무가 불임 환자에서 고환의 크기, 호르몬치 및 고환조직내 정자채취율과도 큰 차이가 없었다고 하여 이러한 미세결실이 정자형성 과정에만 국한하여 영향을 미치는 것으로 생각된다.

4. 단일 유전자 결손

단일 유전자 결손은 다른 유전자 결손과는 다르게 그 크기가 너무 작기 때문에 karyotyping으로써 진단하기 어려운 경우가 많다. 단일 유전자의 존재와 형태를 알고 있다 하더라도 이들 유전자의 존재 유무를 확인하기 위해서는 PCR이 시행되어야 한다.

남성의 생식능에 영향을 미칠 수 있는 단일 유전자 결손 질환은 작용기전에 따라 다음 4가지로 분류될 수 있다. 첫째, 시상하부-뇌하수체-성선, 부신 축에 영향을 미치는 질환으로 Kallman 증후군, Prader-Willi 증후군 소뇌성 운동 실조 (cerebellar ataxia), 불활성 LH 혹은 FSH, LH와 FSH 수용체 이상, 저성선증-백내장 증후군 등이 있으며, 둘째, 안드로겐 합성과 작용에 영향을 미치는 질환으로는 원발성 안드로겐 합성 장애, 안드로겐불감증후군, Kennedy병, 5 α -reductase 결핍증, 셋째, 정로 (seminal tract)에 영향을 주는 질환으로는 밀려관 지속 증후군, 선천성무정관증/남성섬유화증, Prune-Belly 증후군, 방광외변증, 요도상열, 근긴장성 이영양증, 넷째, 정자의 기능에 영향을 미칠 수 있는 유전질환으로 Bardet-Biedl 증후군 외에도 골수이형성증, 겸상적혈구빈혈이나 β -thalassemia 등의 혈액질환이 있다. 또한 이들 질환들은 작용 부위에 따라 고환 전, 고환 그리고 고환 후 원인으로 분류될 수 있다 (Table 2). 이들 질환의 정확한 유전적인 원인이나 기전은 완전히 밝혀져 있지 않지만, 불임에 관여하는 많은 유전자들의 존재가 밝혀지고 있다. 이들 중 현재까지 생식능에 관여하는 것으로 밝혀진 단일 유전자로는 AR, WT-1, DAX-1, CREM 등이 있다.

1) 안드로겐 수용체 (androgen receptor, AR)

AR 유전자는 신경계와 생식계에서 광범위하게 분포한다. 3개의 염기 배열 C-A-G 즉 polyglutamine 이 AR 유전자의 기시부에서 반복됨으로써 다양한 질환이 동반된다. Kennedy병은 40개 이상의 C-A-G가 반복될 때 일어나며 척수와 연수근 위축, 여성형 유방, 고환 위축, 생식능 저하 소견이 나타나며, 보다 적은 수의 C-A-G가 반복되면 전립선암의 빈도가 높아진다. 반대로 안드로겐 저항성은 수용체 결함이나 점 돌연변이에 의해 일어나며, 신경계는 정상이지만 남성으로의 외성기 분화가 부분 혹은 완전 장애된다. 완전안드로겐불감증후군 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS) 환자들은 AR 유전자의 부분 혹은 완전 소실로 나타나며, X염색체 열성으로 유전되고 정상 여성의 표현형을 가진

Table 2. Male infertility with an underlying genetic abnormality

Disorder	Incidence in General Population	Incidence in Infertile Male Population	Clinical Features	Genetic Mechanism	Diagnosis
Phenylketonuria					
Maple syrup urine disease	Approximately 1/10,000-1/50,000	Rare	Absence, decreased spermatocytes, small epididymus, delayed puberty, small testes	Moderate to severe deficiency of branched-chain amino acid oxidase, defect in BCKD1 gene on 12p23.3 (chromosome 12)	Clinical
Prader-Willi syndrome	Approximately 1/10,000-1/25,000	Rare	Oligospermia, azoospermia, hypogonadism, small hands and feet	Deletion due to cytogenetic deletion of chromosome 15, 12 are paternally inherited chromosome	Clinical
Bardet-Biedl syndrome	Unknown	Rare	Obesity, mental retardation, retinitis pigmentosa, polydactyly	Autosomal recessive inheritance, gene mapped to chromosome 16, 21	Clinical
Cerebellar ataxia with hypogonadotropic hypogonadism	Rare	Rare	Disturbances in speech and gait, lack of necessary sexual characteristics, eunuchoidism, decreased libido, small firm testes	High incidence of paternal consanguinity, autosomal recessive inheritance	Clinical
Sickle cell anemia	Approximately 1/500 black subjects, rare in nonblack population	Rare	Azoozoa, sickling of erythrocytes at low oxygen tension	Autosomal recessive inheritance, defect in gene for β globin chain of hemoglobin	Sickle cell test, hemoglobin electrophoresis
β -Thalassemia	Approximately 1/5,000 persons of Mediterranean and African origin	Unknown	Azoozoa, low oxygen tension	Autosomal dominant inheritance, defect in gene for β globin chain of hemoglobin	Hemoglobin electrophoresis
Testes					
Myotonic dystrophy	Approximately 1/8,000	Rare	Myotonic muscle wasting, cataract, digital clubbing, electrocardiographic changes, testicular atrophy	Autosomal dominant inheritance with variable penetrance, expanded number of CTG sequence repeats in gene mapped to 19q13.3	DNA analysis clinically available
Post-testes					
Cystic fibrosis	Approximately 1/2,500	Unknown	Chronic respiratory infections, pancreatic insufficiency, elevated sweat chloride, infertility due to obstructive azoospermia or absent	Autosomal recessive inheritance, defect in CFTR gene located on chromosome 7q31.1	DNA mutation analysis of CFTR gene clinically available
Congenital bilateral absence of vas deferens	Approximately 1/5,000	Approximately 1/2,000, approximately 1/100 obstructive azoospermic male population	Infertility due to obstructive azoospermia or absent vas deferens	Autosomal recessive inheritance, defect in CFTR gene in 90% of cases (autosomal dominant azoospermia)	DNA mutation analysis of CFTR gene clinically available
Idiopathic epididymal obstruction	?	Approximately 7-4,000, approximately 2/10 obstructive azoospermic male population	Obstructed epididymus, epididymal pathology	Defect in CFTR gene implicated	DNA mutation analysis of CFTR gene clinically available
Yong's syndrome	?	Approximately 3/2,100	Chronic oligospermia infections, obstructed epididymis	Autosomal recessive inheritance, defect in CFTR gene implicated	DNA mutation analysis of CFTR gene clinically available
Autosomal dominant polycystic kidney disease	Approximately 1/400-1/1,000	Rare	Multiple cysts in kidney, liver, spleen, pancreas, long ovary, amenorrhea, uterine anomalies, cerebral aneurysms, renal valve prolapse, cardiac dysrhythmias	Autosomal dominant inheritance, 2 gene loci on 16q13.1 and 19p13.2 (on 19q chromosome)	DNA analysis available
Immunologic infertile syndrome	Approximately 1/20,000-1/50,000	?	Chronic rhinitis and sinusitis, nasal polyps, bronchiectasis, allergic rhinitis	Autosomal recessive inheritance, genetic heterogeneity	Usually clinical, examination of infertile or sperm test without routine by electron microscopy available
5 α -Reductase deficiency	Rare	Rare	Perineovisceral hyperplasia, vaginal protruded groove, blind vaginal pouch, female habitus without breast development	Autosomal recessive inheritance, protein encoding 5 α -reductase isoenzymes 1 and 2 identified	Clinical, 5 α -reductase enzyme assay available
Androgen insensitivity syndrome	Approximately 1/20,000	?	Complete/incomplete testicular feminization, Klinefelter's syndrome, infertile male syndrome	46,XY, X-linked recessive inheritance, defect in androgen receptor gene located on Xq11-12 chromosome	Clinical, DNA analysis available

46,XY 환자가 된다. 그 외에도 AR 유전자의 많은 부분에서 돌연변이가 생겨 여러 종류의 표현형을 가진 부분 안드로젠불감증후군 (partial AIS, PAIS)이 나타난다. 부분 안드로젠불감증후군 유아에서 고환은 서혜관이나 복강내에 위치하며 모호한 외성기를 가진다. 고환에서는 밀려난 억제인자가 분비되기 때문에 남성형 내성기와 함께 질은 맹낭으로 남게 된다. 고환은 시춘기 이후에도 잔존하여, 분비된 testosterone은 estradiol로 방향화 됨으로써 여성의 이차 성징 발달을 유발한다. 서혜부 탈장을 가진 여성 유아의 1~2%는 서혜부 고환을 가진 안드로젠불감증후군 환자이다.

2) WT-1

11번 염색체에 위치하는 WT-1 유전자가 소실되면 Wilms 종양, 무취증, 정신지체나 비뇨기계 기형 등이 복합적으로 나타난다. Wilms 종양과 관련하여 연관하여 WT-1은 종양 억제 유전자로 작용하며, 비뇨생식기의 발달에 관여한다. WT-1의 인간 heterozygous은 요도하열과 정류고환으로 나타나며, 짐 돌연변이시 Denys-Drash 증후군으로 나타난다.

3) DAX-1

X염색체에 위치하는 DAX-1 유전자가 중복되면 고환형성을 방해하는 용량의존성의 성전환 부위가 생기게 된다. DSS 부위는 X염색체의 선천성 부신 발육부전과 저성선증의 위치근처에서 발견되며, DSS내에 있는 유전자는 난소나 고환의 발달에 관여한다. 유전자 중복으로 인해 단백 생산이 정상

배로 늘려짐으로써 정상적인 표현형을 변형시킨다. 여성형 혹은 모호한 외성기를 가진 XY 환자에서 Xp에 여분의 DAX-1 유전자가 관찰된다. 태생기에 DAX-1은 시상하부, 부신 그리고 성선용기 (genital ridge)의 체세포에서 발현되며, 고환과 난소에서는 시간에 따라 감소하며 고환보다는 난소에서 며칠 더 발현된다. 성인에서 고환조직내 DAX-1 발현은 Leydig 세포에 국한되며 난소에서는 체세포에서만 발현된다.

4) CREM

전사 활성 유전자인 CREM (cyclic AMP-responsive element modulator)은 정자형성과 관련된 유전자를 활성화시키는 기능을 가진다. DAZ와 같이 CREM은 정자형성에만 영향을 미친다. 웅성 CREM 유전자의 결손 혹은 불활성 쥐에서 표현형과 FSH와 testosterone 등의 호르몬치는 정상이지만 고환 용적은 정상보다 20% 적으며 조직학적으로 정자세포 (spermatid) 단계에서 성숙이 정지되어 완전 성숙된 정자는 없고 in situ hybridization시 고사체가 10배 이상 증가되는 소견이 관찰된다.

V. 보조생식술을 앞둔 남성 불임 환자에서의 유전학적 진단

유전적 위험성의 진단을 위한 선별 검사로서 먼저 부부 모두에 대한 karyotyping을 시행하여야 하며, 유전자 분석은 환자의 병력, 가족력, 신체 검사 및 생식능 등을 평가하여 특별한 적응증이 있는 경우에 시행된다 (Table 3, 4). 특히 비폐색성 무정자증, 정자의 농도가 10×10^6 ml 이하인 심한 감정정증 또는 무정관증이나 특발성 부고환 폐색이 의심이 되는 경우 반드시 karyotyping이나 Y염색체의 결손을 확인하기 위한 DNA분석이 시행되어야 한다. DNA분석을 위해서는 임파구를 이용한 PCR법이 가장 흔히 시행되며 FISH (fluorescent in situ hybridization) 및 면역조직화학염색법 등에 의해서도 가능하다. 그 외에도 생검조직에 대한 in situ hybridization이나 면역조직화학염색법으로 특이한 유전자나 유

Table 3. Important questions concerning genetic history

-
- Repeated miscarriage in the patients or among relatives
 - Previous stillbirth (especially when malformatins were present, or the cause of fetal death is unclear)
 - History of malformations or other congenital disorders in the patients or their relatives (indication of kryotyping remains to be assessed on an individual basis)
 - Other couples in the family suffering from infertility
 - Planned microsaisted fertilization
-

Table 4. Indications for chromosome analysis

-
- Repeated moscarriage in the patients or among relatives
 - Stillbirths in the patient or among ralatives, especially those caused by malformations
 - Are there persons with congenital anomalies or malformations in the family?
 - Ate there other couples in the family suffering from infertility?
 - Consanguinity of the patients or their parents?
-

전정보에 의해 생산된 단백질을 확인하는 방법으로도 유전자 이상을 진단할 수 있다. 그 외에도 임상적 적응이 되는 경우 여성 배우자에게 임신 후 산전 유전학적 검사나 특정 효소의 활성도를 측정하여 효소 결핍증 등과 같은 유전질환을 진단하기 위한 생화학적 미세분석 검사가 시행될 필요성이 있다. 산전 유전학적 검사에는 용모막 생검과 양수천자와 같은 침습적 검사나 고해상도 초음파 검사와 α -fetoprotein, hCG 및 estradiol 같은 소위 triple marker 검사 등이 있다. 국내의 보조생식술은 질과 양적인 면 모두에서 세계적 수준에까지 발전해 왔음에도 불구하고 이러한 유전자 결손을 진단하기 위한 DNA 분석은 연구실 수준에 머물러 있으며 임상 검사실에서의 선별 검사로서의 적용은 극히 제한적으로 시행되고 있는 실정이다. 따라서 불임과 관련된 유전자 미세결손의 진단이 karyotyping을 시행하는 현재의 검사실에서 보편적으로 시행될 수 있도록 장비나 인력을 갖추는 노력이 배가되어야 할 것이다.

VI. 보조생식술을 앞둔 남성 불임 환자에서 유전 상담

보조생식술의 급격한 발전은 고환조직에서의 정세포 추출술 (TESE)에 의해 미성숙 정세포를 이용한 수정까지 가능하게 되었지만, 이러한 기술의 시행과정에서 유전적 이상이나 기형의 동반 위험성이 상재하고 있다. 새로운 염색체 이상의 발생률은 통상 신생아에서 0.2%인 반면 세포질내정자주입술에 의한 신생아에서는 1% 정도로 높으며, 중증의 심혈관 기형, 요로생식기 기형 (요도하열 및 신기형), 소화기 기형 (횡격막 탈장 및 구개열) 등의 빈도도 높은 것으로 보고되고 있다. 그 외에 태어난 아이의 신체적, 정신적 발달에 관하여 장기적으로 관찰된 보고는 현재로서는 없는 실정에서 보조생식술을 앞둔 불임 부부에서 유전적 위험성의 분석과 상담의 필요성은 아무리 강조하여도 부족하지 않다.

유전학적 평가에 이상이 없더라도 보조생식술을 앞둔 불임부부에게는 1) 세포질내정자주입술은 정상 임신에서 질병의 전파를 자연적으로 막아주는 장벽을 인위적으로 통과하게 하므로 자연적인 조건 하에서는 난자에 들어갈 수 없는 정자 즉 유전자 이상을 가진 정자가 수정될 빈도가 높은 것이 아닌가? 2) 비정상적인 정자를 생산하도록 유전적으로 계획된 남성이 또 다시 생식능에 문제를 가진 아이를 낳아 기를 것인가? 3) 아이가 자라면서 낮은 생식능을 유발하는 유전자에 의해 다른 전신적인 문제를 야기할 가능성이 있는가? 4) 이러한 불임을 유발하는 유전자가 전신질환을 유발하는 유전자와는 어떠한 연관이 있는가? 에 대한 문제가 충분히 설명되어야 하며 보조생식술에 앞서 이러한 문제에 대한 불임부부 스스로의 이해와 판단이 선행되어야 한다.

Mulhall 등 (1997)은 AZF/DAZ 결손을 지닌 무정자증 남성 6명 중 반수에서 TESE법으로 고환내 정자를 채취하여 36%에서 수정 되었다고 하였다. 대부분의 IVF clinic은 현재 TESE-ICSI를 시행하고 있으며 수정률도 사정을 통한 경우나 미세수술적인 방법으로 부고환에서 뽑아낸 경우와 비슷한 수준에 도달하고 있다. 따라서 TESE-ICSI를 이용한 IVF를 시행할 때 태어난 아이들에 대하여 보다 세심한 유전적 평가와 함께 장기적 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

VII. 결 론

정상적인 정자형성과정은 다양한 인자들이 관여하는 복잡한 과정으로서 인체 내 유전정보는 정상적인 호르몬 환경을 형성할 뿐만 아니라, 고환과 정관의 형성, 나아가 고환내 정자형성에 필요하다.

이러한 유전적 기능을 나타내는 데 Y염색체는 핵심적인 역할을 담당하며, 원인불명의 불임 남성에서 불임의 원인이 정자형성에 관여하는 Y염색체 이상에 의한 것이 밝혀져 있다. 정자형성에 영향을 미치는 유전적 질환이나 염색체 이상은 생식능 이외의 신체의 기능이나 발달 장애가 동반되는 상염색체 혹은 성염색체 이상 뿐만 아니라 무정자증에서부터 중증의 감정자증을 동반되는 Y염색체 미세결손까지 다양하게 나타난다. 세포질내정자주입술과 같은 보조생식술의 발달은 이러한 숨겨진 유전적 이상의 원인과 정도에 관계없이 조정기능 장애가 있는 남성에서도 아기를 가질 수 있게 되었다. 이미 수만의 건강한 자녀가 세포질내정자주입술을 통해 출생하였지만 이러한 유전적 이상이나 결손은 세포질내정자주입술을 통해 다음 세대에 전달된다. 비정상 정자를 가진 남성에서 세포질내정자주입술 후 탄생한 아이의 수정능 뿐만 아니라 성장과정 혹은 성인이 된 뒤 생길 문제나 수명 등을 장기적으로 추적 관찰한 자료는 아직 없다. 이와 같이 이미 알고 있거나 예기치 못한 유전적 이상의 동반 가능성에도 불구하고 현재로서는 난치성 불임부부의 대부분은 불임의 최종 치료법으로서 세포질내정자주입술을 선택하게 된다. 따라서 세포질내정자주입술을 앞두고 있는 불임부부의 상담 시 가능한 유전적 문제에 대해 이해하도록 하고 의학적으로는 염색체 혹은 유전자 이상을 선별하기 위한 최대한의 노력을 하여야 할 것이다. 최근의 세포유전학의 발달에도 불구하고 아직까지는 성선 발달과 생식능과 관련된 유전학에 대한 제한적 정보만을 가지고 있을 뿐이다. 따라서 불임과 관련된 유전적 문제를 극복하기 위해서는 유전적 결함을 예견하기 위한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 이혁준, 박남철. 남성 불임 등에서 염색체 이상의 분석. 대한비뇨회지 1998; 39: 397-402.
2. 백재승, 김기종, 김수용. 원인불명 무정자증 환자에서 T염색체 장완내 Azoospermia Factor부위의 미세결실. 대한비뇨회지 1998; 39: 903-10.
3. 김원태, 서주태. Y염색체 미세결실이 미세수술적 다중적 교환조직 정자채취술의 결과에 미치는 영향. 대한비뇨회지 2005; 46: 819-22.
4. 김종우, 서주태. 클라인펠터 증후군에서의 Y염색체 미세결실 조사. 대한비뇨회지 2004; 45: 783-7.
5. Andersson M, Page DC, Pettay D, Subrt I, Turleau C, de Grouchy J, et al. Y; autosome translocations and mosaicism in the aetiology of 45,X maleness: assignment of fertility factor to distal Yq11. Hum Genet 1988; 79: 2-7.
6. Bruening W, Bardeesy N, Silverman BL, Cohn RA, Machin GA, Aronson AJ, et al. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumour gene (WT1) affecting urogenital development. Nat Genet 1992; 1: 144-8.
7. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow PN, Migeon CJ, et al. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 690-5.
8. Goldstein M. Cited by: Associated Press. Missing gene blocks mice sperm. AP Online March 13, 1996.
9. Gordon DL, Krmpotic E, Thomas W, et al. Pathologic testicular finding in Klinefelter's syndrome: 47,XXY vs 46,XY-47,XXY. Arch Intern Med 1972; 130: 726-9.
10. Ismail SR, el-Beheiry AH, Hashishe MM, el-Bahaei ME. Cytogenetic study in idiopathic infertile males. J Egypt Public Health Assoc 1993; 68: 179-204.

11. Jaffe T, Oates RD. Genetic abnormalities and reproductive failure. *Urol Clin North Am* 1994; 3: 389-408.
12. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991; 351: 117-21.
13. Kovacs G, Emanuel A, Neumann HP, Kung HF. Cytogenetics of renal cell carcinomas associated with von Hippel-Lindau disease. *Genes Chromosomes Cancer* 1991; 3: 256-62.
14. Lamb DJ. Genes involved in testicular development and function. *World J Urol* 1995; 13: 277-84.
15. Lamb DJ, Teague JL. Androgen receptors in growth and development. *Problems in Urology* 1994; 8: 495-506.
16. Mak V, Jarvi K. The genetics of male infertility. *J Urol* 1996; 156: 1246-57.
17. Ma K, Inglis JD, Sharkey A, Bickmore WA, Hill RE, Prosser EJ, et al. A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993; 75: 1287-95.
18. Ma K, Sharkey A, Kirsch S, Vogt P, Keil R, Hargreave TB, et al. Towards the molecular localization of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 29-32.
19. Maclean HE, Warne GL, Zajac JD. Defects of androgen receptor function: from sex reversal to motor neuron disease. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 112: 133-41.
20. McElreavey K, Barbaux S, Ion A, Fellous M. The genetic basis of murine and human sex determination: a review. *Heredity* 1995; 75: 599-611.
21. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 503-8.
22. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994; 372: 672-6.
23. Nagafuchi S, Namiki M, Nakahori Y, Kondoh N, Okuyama A, Nakagome Y. A minute deletion of the Y chromosome in men with azoospermia. *J Urol* 1993; 150: 1155-7.
24. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, et al. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. *Nature* 1996; 380: 159-62.
25. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, et al. Germline mutation in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991; 67: 437-47.
26. Rao MM, Rao DM. Cytogenetic studies in primary infertility. *Fertil Steril* 1977; 28: 209-10.
27. Reijo R, Alagappan RK, Patrizio, et al. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azzospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996; 347: 1290-3.
28. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10: 383-93.

29. Sigman M, Howards SS. Male Infertility. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. Campbell's Urology. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1992; 1: 661-705.
30. Simoni M, Carani C, Gromoll J, et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ gene in azoospermia and severe oligospermia. *Fertil Steril* 1997; 67: 542-7.
31. Swain A, Zanaria E, Hacker A, et al. Mouse Dax1 expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. *Nat Genet* 1996; 12: 404-9.
32. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119-24.
33. Vereb MJ, Lipshultz LI, Lamb DJ, et al. Relationship between the DAZ gene and spermatogenic defects. *J Urol* 1996; 155(5): 442A. Abstract 524.
34. Vogt P, Chandley AC, Hargreave TB, et al. Microdeletions in interval 6 of the Y chromosome of males with idiopathic sterility point to disruption of AZF, a human spermatogenesis gene. *Hum Genet* 1992; 89: 491-6.
35. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kieseewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933-43.