

Environmental Impact & Life Modification on Male Fertility

박 현 준

부산대학교 의과대학 비뇨기과

서 론

최근 산업화에 의한 환경오염과 식생활습관의 서구화로 우리나라에서도 허혈성 심질환으로 인한 사망률이 1990년 인구 십만 명당 10.4명에서 2000년 21.5명으로 2배 이상 증가하였다. 관상동맥질환의 위험요인으로는 나이, 흡연, 고혈압, 고LDL콜레스테롤혈증, 저HDL콜레스테롤혈증, 고혈당, 비만, 운동부족, 혈액응고이상 등이 이미 밝혀져 있다. 이러한 관상동맥질환의 주요한 위험요인들은 서로 상관관계를 가지고 동시에 발병하는 경우가 많아 1998년 WHO에서는 이를 대사증후군으로 명명하였으며 이후 세부적 기준에는 약간의 차이가 있으나 당뇨병, 비만, 이상지질증 및 고혈압으로 구성되는 진단기준이 제시되어 있다. 이와 같은 대표적인 생활습관 질환들이 남성의 가임능에 미치는 영향에 대해 연구된 결과는 많지는 않지만 남녀 모두에서 건강대조군에 비해 불임의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 이러한 배경에서 저자는 현대인의 생활습관에 의한 대표적인 질환들과 음주, 흡연 및 작업환경을 중심으로 남성의 가임능에 미치는 영향을 문헌고찰을 통해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 비만과 불임

남성에서 비만은 정자의 질을 저하시키고 호르몬 분비 장애와 발기부전의 발생 가능성을 높여 가임능을 저하시키는 것으로 알려져 있다. Jensen 등⁴은 1,558명 이상의 젊은 남성을 대상으로 한 연구에서 과체중군에서 정상 체중군에 비해 정자 수 및 정자농도가 유의하게 감소되었다고 하였다. Sallem 등⁵은 미국에서 수행된 Agricultural Health Study에서 과체중과 비만을 가진 남성에서 체중이 10 kg 증가될수록 가임능은 약 10% 감소된다고 하여 가임능에 대한 과체중의 부작용을 보고하였다. 그 외에도 체질량지수의 증가와 혈중 테스토스테론 및 성호르몬결합글로브린 저하와 황체호르몬 변화와의 관련성이 확인된 바 있다.^{6,7} 비만 남성에서는 체질량지수가 증가함에 따라 총 테스토스테론의 감소와 에스트로겐의 증가를 나타낸다. 총 테스토스테론이 감소하는 주된 이유는 주로 SHBG (sex hormone binding globulin)가 감소하기 때문이다. 일반적으로 과체중상태나 비만 시에는 상대적으로 유리 테스토스테론은 덜 감소하거나 변화가 없기 때문에 비만 남성에서의 유리형 대 총 테스토스테론의 비는 증가된다. 그러나 고도 비만 남성에서는 총 테스토스테론뿐만 아니라 유리형 테스토스테론도 모두 감소하게 된다.⁸ 비만 환자 중 특히, 복부 비만이 있는 남성에서는 테스토스테론이 감소하여 부신 C19 스테로이드도 정상 체중인 사람보다 감소되는 것으로 나타났다. 따라서 복부 비만은 고환에서 생성되는 호르몬 뿐만 아니라 부신에서 합성되는 C19 스테로이드 감소와도 관련성이 있다. 비만 남성에서는 에스트론과 에스트라디올이 정상인 보다 높다. 이는 말초조직에서 aromatase에 의한 안드로젠 전구체가 에스트로겐으로 전환되기 때문이다. Aromatase의 활성은 인간의 태반, 난소, 고환, 대뇌, 피부 결합조직형성세포 (fibroblast), 지방세포, 유방세포

등에서 나타난다. Aromatase는 C19 스테로이드인 androstenedione, testosterone, 그리고 16- α -hydroxyandrostenedione을 estrogen, estradiol-17 β 와 estriol로 변환시키는 효소이다. 따라서 aromatase 활성이 증가되거나 혹은 testosterone 등의 기질이 증가된 상태에서는 aromatase의 작용에 의해 혈중 에스트로젠 농도가 증가될 수 있다. 이렇게 증가된 에스트로젠은 뇌하수체의 LH 분비를 억제할 수 있다. 심한 비만 남성에서는 뇌하수체의 LH 분비가 감소된 소견이 관찰되었다. 이러한 내분비 기능 변화 외에도 음낭온도의 상승이 비만에서의 불임유발기전으로 제시되기도 하였다.⁹

2. 당뇨병과 불임

당뇨병은 자녀를 가지기를 원하는 연령대의 남성에서 증가하는 추세를 보이고 있어 당뇨병이 남성 불임에 미치는 영향에 대한 관심이 높아지고 있다. 하지만 불임남성에서 당뇨병의 유병률은 명확히 알려져 있지 않다. Ali 등¹⁰은 IDDM 100명, NIDDM 314명을 대상으로 한 연구에서 정자의 운동성과 정액량이 감소하지만 정자 형태와 농도에는 영향이 없는 것으로 발표하였다. 한편 2007년 Delfino 등¹¹은 25~51세의 510명의 불임부부의 남성 파트너를 대상으로 수행한 연구에서 당뇨병이 정자의 수에는 영향을 주지 않으나 정자의 운동성 저하 및 형태 변화를 일으키며 역행성 사정 등의 사정장애를 초래한다고 하였다. Agbaje 등¹²은 당뇨병환자와 건강대조군과의 비교에서 당뇨병환자에서 사정량의 감소는 관찰되나 정자수, 운동성 및 형태는 차이가 없었으며 Long-PCR법으로 검사결과 핵 및 미토콘드리아 DNA의 deletion이 많이 관찰하여 당뇨병에 의한 정자 핵 및 미토콘드리아 DNA 손상을 불임유발의 기전으로 보았다. 동물실험으로는 Shrilatha 등¹³이 streptozotocin으로 유발한 당뇨 쥐의 고환 및 부고환내 정자에서 ROS 생성증가와 lipid peroxidation의 증가를 관찰하여 당뇨병에 의한 산화성손상을 불임 유발기전으로 추정하였다. Balldester 등¹⁴은 역시 streptozotocin 유발 당뇨 쥐에서 Leydig 세포기능저하와 테스토스테론 감소, insulin 분비감소에 의한 FSH 감소에 의한 정자생성 장애를 관찰하였다. 한편 Glenn 등¹⁵은 당뇨병에 의한 불임의 유발기전 중 하나로 당뇨에 의한 발기부전의 경구용 약물치료제로 널리 사용되고 있는 phosphodiesterase (PDE) inhibitor가 정자의 quality와 초기 embryo development에 장애를 초래한다고 주장하였으나 이에 대해서는 아직 이견이 있다.

3. 이상지혈증과 불임

Shalaby 등¹⁶은 고콜레스테롤식으로 유도된 고지혈증 쥐에서 고환 무게, 정자수 및 정자운동성, 생존능의 감소와 고환조직검사에서 정세관의 위축과 퇴행이 일어나며 이는 alpha-tocopherol 및 simvastatin의 투여로 회복됨을 관찰하였다. 106명의 불임남성을 대상으로 한 Ramirez-Torres 등¹⁷의 연구에서는 40세 이하의 80% 환자에서 이상지혈증을 가지고 있는 것으로 나타나 상대적으로 높은 유병률을 보였다. 또한 Padron 등¹⁸은 91명의 이상지혈증 및 대조군환자를 대상으로 한 연구에서 중성지방치의 증가가 정액지표의 저하와 혈중 고 FSH치와 관련이 있다고 하였다.

4. 고혈압과 불임

고혈압 자체에 의한 기전보다는 고혈압조절의 목적으로 복용하는 칼슘길항제에 의한 효과에 대해 많은 연구가 이루어져 있다. 칼슘길항제는 lipophilic calcium ion antagonist를 정자의 세포막에 침투시켜 수정능을 감퇴시키는 것으로 알려져 있다.¹⁹ Almeida 등²⁰은 Amlodipine을 복용시킨 쥐에서 혈중 FSH와 테스토스테론의 감소와 정자농도, 성숙정자세포, Sertoli cell의 감소를 관찰하였다. 또한 Breigeiron 등²¹은 신혈관성고혈압 쥐모델에서

신성고혈압이 성적활동을 저하시키고, 혈중 프로락틴의 증가와 테스토스테론 및 FSH의 감소를 유발하여 정자 형성을 저하시킨다고 하였다. 또한 고환내 국소적으로 작용하는 renin-angiotensin계 장애가 동반될 수 있으며 이로 인한 혈압, 전해질 및 체액의 항상성 유지 실패는 고환내 정자형성장애로 이어질 수 있다.²²

5. 생활습관 및 환경요인과 불임

1) 음 주

적당량의 음주는 항산화효과로 정자형성에 긍정적인 효과를 보고한 일부 연구도 있지만²³ 대체로 과도한 음주는 혈중 테스토스테론을 감소시키며 고환내 Sertoli cell의 기능을 저하시켜 정자형성에 장애를 초래하며 뇌하수체에서 LH 및 FSH의 분비를 저하시키는 것으로 알려져 있다.²⁴ Tsujimura 등²⁵이 271명의 불임남성군과 251명의 대조군을 대상으로 수행한 연구를 살펴보면 불임남성 중 음주 자는 92%로 대조군의 80%에 비해 유의하게 높았다고 하였다. 또한 Stutz 등²⁶은 건강한 의대학생 34명을 대상으로 한 연구에서 음주와 흡연이 정액지표의 저하를 나타낸다고 하였다. 이는 동물실험에서도 밝혀져 있는데 Dare 등²⁷은 알코올 (에탄올 25%, 15 ml/kg)을 섭취시킨 쥐에서 정자농도와 운동성이 저하되며 정상적인 교미에도 임신이 이루어지지 않음을 관찰하였다.

2) 흡 연

스웨덴에서 350명을 대상으로 한 Osser 등²⁸의 연구에서 흡연 단독으로는 정자의 수, 운동성, 형태 등에는 영향을 주는 요소가 아니라고 하였다. 또한 Rodriguez-Rigau 등²⁹도 흡연의 유무, 흡연 량에 따른 정액지표의 차이가 없다고 하였다. 반면 스위스에서 655명의 흡연자와 1,131명의 비흡연자를 대상으로 한 Kunzle 등³⁰의 연구에서는 흡연이 정자농도, 총정자수 및 운동성의 감소를 유발한다고 하였으며 Chia 등³¹은 흡연, 음주습관, 직업 등 남성불임에 미치는 영향에 대한 다변량분석에서 흡연이 유의한 인자라고 밝혔다.

3) 직업 및 작업환경

드라이클리닝을 주로 하는 세탁소에 근무할 경우 Perchloroethylene (PCE), 인쇄소의 toluene, 그 외 여러 작업 환경에서 노출될 수 있는 ethylene oxide, mixed solvents, radiant heat, 중금속 등도 남성의 가임능을 저하시키는 요소로 알려져 있다.³²

결 론

현대사회의 경제적, 물질적 풍족함이 식생활을 변화시키고 신체활동량이 감소되어 비만환자가 증가하고 있는 추세이며 이는 여러 가지 성인병, 특히 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 심혈관계 질환을 동반하게 된다. 이러한 질환뿐만 아니라 음주, 흡연 등의 생활습관과 작업환경에 의한 독성물질의 노출은 남성불임의 직, 간접적인 원인이 된다. 따라서 남성불임환자를 진단하고 치료할 때 이러한 생활습관과 환경적 요인 등의 교정 가능한 요소가 있는지를 살펴보고 개선하는 노력이 동반되어야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Kwon SB, Choi KM, Park SY, Yoo HJ, Ryu OH, Park SS. Correlation of C-reactive protein with components of metabolic syndrome in elderly Korean women with normal or impaired glucose tolerance. *KJDA* 2004; 28: 432-40.

2. Kwon HS, Park YM, Lee HJ, Lee JH, Choi YH, Ko SH, et al. The prevalence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in middle-aged Korean adults. *Korean J Int Med* 2005; 68: 359-68.
3. Kim YJ, Hwang SB, Kim SY, Hwang IH. The association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *J Korean Acad Fam Med* 2003; 24: 456-60.
4. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82: 863-70.
5. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006; 17: 520-3.
6. Fejes I, Koloszar S, Závaczki Z, Daru J, Szöllösi J, Pál A. Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. *Arch Androl* 2006; 52: 97-102.
7. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1140-6.
8. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36: 68-70.
9. Koskelo R, Zaproudina N, Vuorikari K. High scrotal temperatures and chairs in the pathophysiology of poor semen quality. *Pathophysiology* 2005; 11: 221-4.
10. Koskelo R, Zaproudina N, Vuorikari K. High scrotal temperatures and chairs in the pathophysiology of poor semen quality. *Pathophysiology* 2005; 11: 221-4.
11. Delfino M, Imbrogno N, Elia J, Capogreco F, Mazzilli F. Prevalence of diabetes mellitus in male partners of infertile couples. *Minerva Urol Nefrol* 2007; 59: 131-5.
12. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, et al. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 2007; 22: 1871-7.
13. Shrilatha B, Muralidhara. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 578-87.
14. Ballester J, Munoz MC, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl* 2004; 25: 706-19.
15. Glenn DR, McClure N, Lewis SE. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility. *Hum Fertil* 2003; 6: 174-9.
16. Shalaby MA, el-Zorba HY, Kamel GM. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacol Res* 2004; 50: 137-42.
17. Ramirez-Torres MA, Carrera A, Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 224-9.
18. Padron RS, Mas J, Zamora R, Riverol F, Licea M, Mallea L, et al. Lipids and testicular function. *Int Urol Nephrol* 1989; 21: 515-9.
19. Benoff S, Cooper GW, Hurley I, Mandel FS, Rosenfeld DL, Scholl GM, et al. The effect of calcium ion channel blockers on sperm fertilization potential. *Fertil Steril* 1994; 62: 606-17.
20. Almeida SA, Teofilo JM, Anselmo Franci JA, Brentegani LG, Lamano-Carvalho TL. Antireproductive effect of the calcium channel blocker amlodipine in male rats. *Exp Toxicol Pathol* 2000; 52: 353-6.
21. Breigeiron MK, Lucion AB, Sanvitto GL. Effects of renovascular hypertension on reproductive function in male rats. *Life Sci* 2007; 80: 1627-34.

22. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
23. Marinelli D, Gaspari L, Pedotti P, Taioli E. Mini-review of studies on the effect of smoking and drinking habits on semen parameters. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 185-92.
24. Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World* 1998; 22: 195-201.
25. Tsujimura A, Matsumiya K, Takahashi T, Yamanaka M, Koga M, Miura H, et al. Effect of lifestyle factors on infertility in men. *Arch Androl* 2004; 50: 15-7.
26. Stutz G, Zamudio J, Santillan ME, Vincenti L, de Cuneo MF, Ruiz RD. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Arch Environ Health* 2004; 59: 548-52.
27. Dare WN, Noronha CC, Kusemiju OT, Okanlawon OA. The effect of ethanol on spermatogenesis and fertility in male Sprague-Dawley rats pretreated with acetylsalicylic acid. *Niger Postgrad Med J* 2002; 9: 194-8.
28. Osser S, Beckman-Ramirez A, Liedholm P. Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 215-8.
29. Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 1982; 38: 115-6.
30. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003; 79: 287-91.
31. Chia SE, Lim ST, Tay SK, Lim ST. Factors associated with male infertility: a case-control study of 218 infertile and 240 fertile men. *BJOG* 2000; 107: 55-61.
32. Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril* 2002; 78: 1187-94.