

Effect of Aging on Spermatogenesis

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 비뇨기과

서 주 태

❖ 학습목표 ❖

1. 노화에 따른 고환의 생리적 변화에 대해 알아야 한다.
2. 인간에 있어서 노화에 따른 정자의 질 변화에는 어떤 것이 있는지 숙지해야 한다.
3. 임신과 관련하여 남성의 노령화가 어떤 관련이 있는지 알아야 한다.
4. 남자의 나이 증가에 따른 정자의 염색체 이상과 기형아 출생과의 상관관계를 알아야 한다.

I. 서 론

1950년에는 출생 시 평균 수명 (life expectancy)은 세계 인구를 대상으로 하여 여자의 경우 47.8세, 남자의 경우는 45.1세였다. 그러나 의학의 발달 및 보다 나은 건강관리의 덕택으로 2050년에는 평균 수명을, 여자는 79.8세, 남자는 74.4세로 예상하고 있다. 사람 평균 수명의 증가에 따라, 노화에 따른 인간의 여러 장기의 변화는 점점 더 중요한 의미를 지니게 됐다.

갱년기 남성에서 임신 가능한 충분한 정자의 생성은 나이가 들어서 아이를 원하는 부부에 중요한 의미를 갖는다. 노화에 의한 내분비 기능 및 생식능력과 직접적으로 관련이 있는 장기는 고환이다. 남성갱년기에서의 대표적인 이상인 전립선비대증과 성기능 장애와 더불어 노화에 따른 고환의 기능을 아는 것이 무엇보다 중요하겠다. 그러나 여성과는 달리 남성에서 노화에 따르는 고환과 호르몬의 변화는 서서히 일어나며 개인에 따라 차이가 크다.

본 란에서는 노화에 따른 남성의 생식능력의 변화에 중점을 두고 알아보겠다.

II. 나이에 따른 고환의 조직, 형태학적 변화

1. 고환의 용적과 경도

나이에 따른 고환의 용적과 무게는 꼭 일치하지는 않는다. 고환은 11세 경부터 크기 시작하여 20에서 30세 이 후에는 변화가 없고 50대 까지 큰 변화가 없다. 실제 외국의 연구 결과에서도 고환의 경도는 나이의 증가에 따라 약화되나 무게의 변화는 거의 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 정세관 상피 세포의 감소에 의해 고환실질이 감소되었다 하더라도 그 만큼 고환 백막이 비후되어 전체 고환 무게의 변화는 일어나지 않을 수도 있음을 간과해서는 안 되겠다.

2. Leydig 세포

고환 실질 당 Leydig 세포의 수와 용적이 감소된다. 따라서 나이가 들에 따라 남성호르몬이 서서히 감소하게 된다.

3. Sertoli 세포

Sertoli 세포의 수가 감소되며 sertoli 세포의 소실은 정세포나 정세관 길이의 감소로 이어져 정자형성을 감소시키며 나아가 blood-testis barrier를 파괴하여 항정자항체가 생길 수도 있다 (Table 1).

4. 정자생성기능 (spermatogenesis)

노령에 따른 정세관의 퇴행성 변화에 의해 정자 생산이 감소된다. 이는 원형정자에서 성숙정자로의 퇴행성 변화라기 보다는 정모, 정조세포의 절대적 감소에 기인한다.

III. 나이에 따른 생식기능의 변화

1. 나이와 정자의 질

나이와 연관되어 정자의 질이 떨어지는 것이 노화에 따른 고환의 변화에 기인하는 것일지라도 이것을 임상적으로 정확하게 증명하기는 쉽지 않다. 초창기 연구에 의하면 사정액에서 정자 수는 70대에

Table 1. Comparison of Sertoli Cells and Germs in Younger and Older Men (Johnson *et al.* 1984a)

Testis Parameter	Age	Range
	20~48 yrs	50~85 yrs
Average testis weight	19.1 gm.	16.2 gm.
No. Sertoli cells/testis	503 million	312 million
No. round spermatids	55.4 mill./gm. testis	41.1 mill./gm. testis
No. spermatids/Sertoli cell	4.0	4.3

Table 2. Semen Quality and Age

Study	Semen Volume (mL)		Sperm Density (Millions/mL)		Sperm Motility (%)	
	Younger	Older	Younger	Older	Younger	Older
Schwartz 1982	3.2	3.1	77	81	70*	65
Nieschlag 1982			78*	120	68*	50

30% 감소하고 80대에 20% 더 감소한다고 한다. 실제로 젊은 층에 비해 52세에서 68세 군에서 사정된 정자 수가 30% 감소한다는 보고도 있다. 그러나 Neischlag 등은 오히려 노령군 (60~88세)이 청, 장년군 (24~37세)에 비하여 정자 수가 높다고 보고 하였다 (1억 2000만/ml vs 7800만/ml) (Table 2).

그러나 정자의 운동성은 청, 장년군이 노령군보다 좋으나 (68% vs 50%) 재미있게도 투명대를 통과하는 것 (zona free hamster egg penetration assay)으로 본 정자의 수정력은 2군에서 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 즉 다른 조사에서도 노령군에서 정자의 운동성을 제외한 숫자 등은 잘 보존되는 것으로 보고하고 있다. 그러나 이러한 조사는 2가지 큰 오류를 범하고 있다. 그 하나는 이러한 연구가 longitudinal한 것이 아니라 cross-sectional한 조사이고 또한 노령이란 연령대가 상당히 모호하고 범위가 넓다는 것이다.

2. 세정관의 노화 및 생식능력의 감소

남성은 여성과 달리 고령에도 불구하고 지속적으로 생식능력이 보존되어 있다. 우리가 잘 알고 있는 사람들인 찰리 채플린, 파블로 피카소, 그리고 안소니 퀸 등이 고령에 자식을 낳은 대표적인 사람들이며, 성경에서도 "아담이 자신을 꼭 닮은 아기를 낳았을 때가 130세였다"라는 구절로 미루어 보아 남성에서는 늦게까지 생식능력이 보존되어 있음을 알 수 있다. 이러한 현상은 특별한 체질을 가진 사람들의 이야기가 아니라 인구 통계에서 보면 50세 이상의 남성이 자식을 가지는 것이 잘 나타나 있다.

그러나 남성에서 노화 현상으로 생식능력이 떨어지는 현상은 엄연한 사실이며, 흔히 볼 수 있다. 노인의 정액에서는 정자의 숫자는 별 변화가 없지만 정자의 운동성이 떨어지며 정자 모양의 기형이 증가하는 등의 질적 저하를 보인다. 노화에 따른 세정관의 변화를 살펴보면 기저막의 비후, 간질의 섬유화, 세정관 직경의 경화성 감소 혹은 폐쇄, 부분적인 생식세포의 성숙 장애와 정모세포의 미성숙 혹은 퇴화 그리고 sertoli 세포의 기능 감소의 소견을 보인다.

세정관과 sertoli 세포의 기능부전으로 sertoli 세포의 퇴색임 기전에 이상이 생기며 이로 인하여 혈중

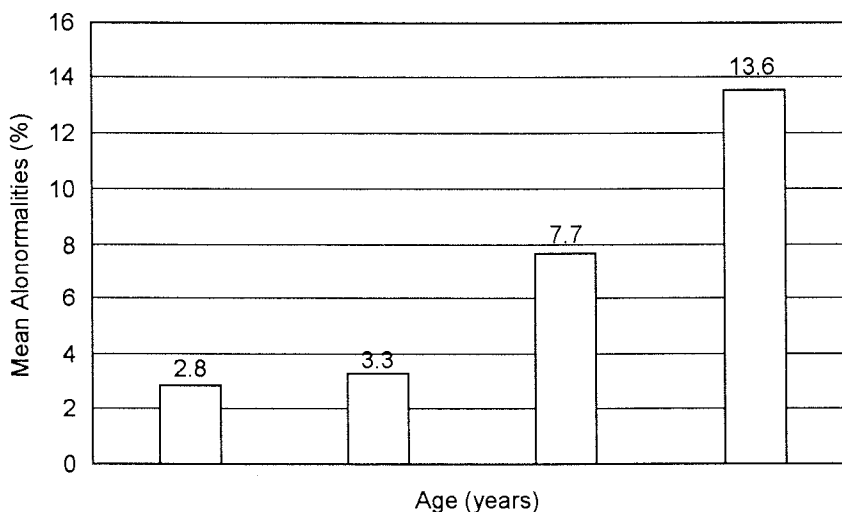


Figure 1. Chromosomal Structural Anomalies By Age Group

Table 3. Selected Genetic Disorders Associated with Advanced Parental Age

Achondroplasia	Aniridia
Apert syndrome	Bilateral Retinoblastoma
Crouzon syndrome	Fibrodysplasia Ossificans
Hemophilia A	Lesch Nyhan syndrome
Marfan syndrome	Neurofibromatosis
Oculodentodigital syndrome	Polycystic kidney disease
Polyposis coli	Progeria
Treacher-Collins syndrome	Tuberous sclerosis
Wardenburg syndrome	

의 난포자극호르몬 (FSH)의 증가를 보인다. 이런 경우에는 이와 관련이 되는 인히빈 (Inhibin)의 분비가 감소되어 혈중의 인히빈의 농도도 떨어져 있다. 그리하여 세정관의 기능 감소로 인하여 시상하부-뇌하수체-성선 축의 이차적인 영향을 미칠 수 있으며 혈중의 남성호르몬과 관련된 호르몬의 불균형이 올 수 있다. 이러한 연유로 중·노년기에 고환의 기능이 떨어지면 테스토스테론이 낮지 않더라도 뇌하수체에서 분비되는 혈중의 황체호르몬과 난포자극호르몬이 올라가는 경우가 종종 있다. 즉, 이는 고환의 기능부전을 간접적으로 시사한다고 할 수 있다.

IV. 나이에 따른 유전학적 문제

1. 정자의 염색체 이상

남자나이 증가에 따라 FISH로 검사했을 때 염색체의 aneuploidy는 증가하나 (Figure 1) 이와 연관되어 출산아의 aneuploidy는 증가하는 것 같지 않다. 그러나 남자의 나이 증가와 염색체의 구조적 이상은 상관관계가 있는 것 같지만 다행스럽게도 자손식에게 단지 몇 가지만 나타난다 (inherited reciprocal translocations).

2. 기형아 출산

선천성 기형의 출생빈도는 남자의 나이가 증가할수록 증가한다 (Table 3). 이러한 선천성 기형은 체염색체 우성질환 (autosomal dominant)인 경우가 대부분이다. 그러나 여성의 나이 증가에 따른 다운 증후군의 출생빈도가 증가하는 것처럼 남자나이 증가에 따른 다운 증후군의 출생빈도 증가는 없다.

참 고 문 헌

1. Bordson BL, Leonardo VS. The appropriate upper age limit for semen donors: a review of the genetic effects of paternal age. *Fertil Steril* 1991; 56: 397-401.

2. Friedman JM. Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 745-9.
3. Gurenewald DA, Matsumoto AM. Aging and endocrinology. In: Becker KL, ed. *Principle and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1995: 1664-79.
4. Hafez ESE. Reproductive senescence. In: Hafez ESE ed. *Aging and Reproductive Physiology*. Michigan: Ann Arbor Science; 1976; 1-19.
5. Homonnai ZT, Fainman N, David MP, Paz GF. Semen quality and sex hormone pattern of 29 middle aged men. *Andrologia* 1982; 14: 164-70.
6. Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers and age-related decline. *Biol Reprod* 1984a; 31: 785-95.
7. Johnson L, Petty CS, Porter JC, Neaves WB. Germ cell degeneration during postprophase of meiosis and serum concentrations of gonadotropins in young adult and older adult men. *Biol Reprod* 1984b; 31: 779-84.
8. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Age-related variations in seminiferous tubules in men. A stereologic evaluation. *J Androl* 1986; 7: 316-22.
9. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Petty S. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 756-63.
10. Nieschlag E. Fertility and the aging male. *The Aging Male* 1998; 1(suppl 1): 2.
11. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 676-81.
12. Schwartz D, Mayaux MJ, Spira A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F, et al. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril* 1983; 39: 530-5.