

## The Inhibition and the Stimulation of Human Spermatogenesis

慶熙醫大 泌尿器科學教室

蔡 洙 應

睪丸은 細精管과 間質組織으로 구성되어 있으며 前者는 精子形成機能을, 後者는 testosterone 形成機能을 갖고 있다. 細精管의 組織像은 年齡과 性的成長에 따라 변하는데 사춘기 이전에는 管腔이 없으며 미숙한 Sertoli cell과 gonocyte로 구성되어 있다. 사춘기가 되면서 gonadotropins의 자극으로 Sertoli cell은 성숙하고 gonocyte는 분열을 시작하여 精祖細胞(spermatogonium)가 된다. 精祖細胞는 여러단계의 mitosis와 meiosis의 과정을 거쳐 성숙한 精子가 되는데 이 과정은 고도로 조절된 기능으로 精祖細胞로부터 精娘細胞(spermatid)가 되는데  $70 \pm 4$ 일이 걸리며 이 성숙속도는 hormone의 자극 또는 억제, 放射線, 溫度와 같은 有害한 因子의 영향을 거의 받지 않은 것으로 알려져 있다(Heller and Clermont<sup>1</sup>).

生後 2년부터 21歲까지 男子의 血中 luteinizing hormone(LH), follicular stimulating hormone(FSH), testosterone 및 睪丸 크기의 변화를 보면 6~8歲경부터 LH와 FSH의 농도가 서서히 증가되는데 FSH의 증가가 조금 먼저 나타난다. 이들의 증가에 비해 testosterone의 농도는 10~12歲에 증가가 시작되면서 아주 급격히 상승함을 보여주는데(Fig. 1) 이는 精子形成에 LH, FSH 및 testosterone의 作用이 필수적임을 나타낸다.

精子形成 과정은 사춘기에서 정상으로 일어나는 始發(initiation)과 그후의 지속(maintenance)으로 구분할 수 있는데 정상인에서 精子形成始作의 精確한 機轉은 아직 잘 모르는데

이에 대한 研究는 주로 動物實驗이나 hypogonadotropic hypogonadism환자에서 이루어 졌다. 뇌하수체를 제거하면 睪丸의 위축이 일어나는데 쥐에서는 spermatid의 성숙이 중단되고 meiotic phase에 심한 손상이 나타나고 type A spermatogonia의 量的形成에 장애가 생긴다(Steinberger<sup>2</sup>). 사람의 뇌하수체를 제거하면 Leydig cell의 위축, 細精管의 硝子化, 性細胞의 감소가 나타난다(Mancini, et al.<sup>3</sup>).

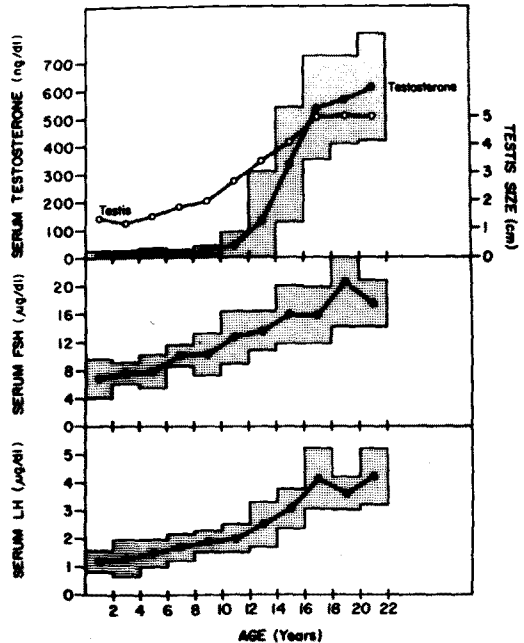


Fig. 1. Changes in testis size and serum LH, FSH, and testosterone during sexual maturation in boys. (From Swerdloff, R.S. and Odell, W.D.: Postgrad. Med. J., 51:200, 1975.)

이때 精子形成能을 회복하기 위해 필요한 hormone의 종류는 胚芽上皮細胞가 退行하기전 즉 精子形成能의 維持나, 또는 退行이 일어난 후 精子形成을 다시 시작하려는나에 따라 다르며, 또 사용되는 量도 spermatid 形成에 그치는 質的인 회복과 spermatid數의 정상화까지 이루는 量的인 회복을 이루느냐에 따라 다르다. Mancini, et al.<sup>4)</sup>은 뇌하수체를 절제한 患者에게 FSH단독 투여시는 Sertoli cell의 형태적인 회복이 이루어지고 LH만 투여했을 때는 Leydig cell과 精祖細胞의 증식이 일어나 pachytene stage의 一次精母細胞 (primary spermatocyte)까지 나타나고, LH와 FSH를 함께 투여하면 精子形成이 완전히 이루어지는 데 이때 LH의 양이 더 많아야 된다고 하였다.

Bergada and Mancini<sup>5)</sup>는 일측성 잠복고환을 갖고 있는 6~8세 소년에서 HCG와 HMG가 精子形成能에 미치는 영향을 연구하였는데 그 결과 HCG 단독 투여시 細精管이 커지고 精祖細胞의 增殖 Sertoli cell이 성숙이 있었고 pachytene stage까지의 一次精母細胞가 형성되었다고 하며, HCG와 HMG를 같이 투여하면 spermatid가 형성되고 Sertoli cell과 Leydig cell의 완전한 성숙이 나타났다고 하였다. 한편 Steinberger<sup>2)</sup>는 뇌하수체를 제거한 동물에서 LH를 투여하였을 때는 spermatid의 일부만이 형성되는 質的인 회복이 있었으나 FSH는 initiation의 주도적 역할을 하며 spermatid의 數도 완전히 회복하는 量的인 효과가 있다고 주장하였다. 또한 Odell, et al.<sup>6)</sup>은 FSH는 LH에 대한 睪丸組織의 感應度を 증가시킨다고 하였으며 Tindall, et al.<sup>7)</sup>은 FSH가 精子形成過程의 initiation에 관여할 뿐만 아니라 Sertoli cell을 자극하여 androgen binding protein(ABP)을 형성하는데 이 ABP는 細精管内 生殖細胞가 성숙하는데 필요한 androgen농도를 유지, 조절하는 작용이 있다고 하였다.

Albert<sup>8)</sup>는 testosterone만으로는 精子形成能이 지속될 수 없다고 하였으나 Steinberger, et al.<sup>9)</sup>은 Leydig cell tumor가 있는 6歳の 소년에서 正常睪丸에서는 전혀 精子形成이 없었으나 종양이 있는 睪丸内에는 精子形成이 왕성한

것으로 보아 精子形成에는 局所的인 높은 testosterone농도가 필요한 것으로 생각된다고 하였다. 실제로 정상 睪丸組織内 testosterone농도는 말초혈중 농도의 100배 정도이다.

精子形成이 시작된 후 成人에서 精子形成의 조절에 관여하는 hormone의 작용을 보면 FSH는 細精管内 androgen농도를 높게 유지하여 精母細胞의 形成 성숙에 관여하는 量的인 作用이 있고 LH는 Leydig cell에 작용 steroid 生成을 자극하여 testosterone 분비를 촉진시킬 뿐이고 testosterone이 細精管内에 들어가 cytoplasmic receptor protein과 상호 작용하여 生殖細胞의 대사와 성숙과정에 작용한다. Prolactin은 그 역할이 불분명하나 최근 불임남성의 11~14%에서 hyperprolactinemia가 있다는 보고<sup>10)</sup>가 있는 것으로 미루어 精子形成能과 관계가 있을 것으로 생각된다. 현재까지 알려진 prolactin의 작용은 Leydig cell에 대한 LH의 자극시 상승작용을 준다고 하였으며<sup>11)</sup> Hansson, et al.<sup>12)</sup>은 prolactin은 FSH와 함께 LH에 대한 Leydig cell의 반응력을 증가시켜준다고 한다.

精子形成에 있어 hormone의 작용을 요약하면 LH는 testosterone분비만을 자극하며 FS

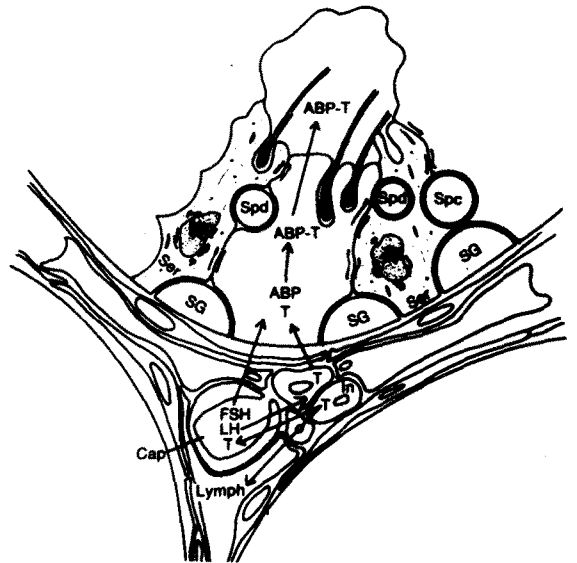


Fig. 2. Outline of gonadotropin control of spermatogenesis.

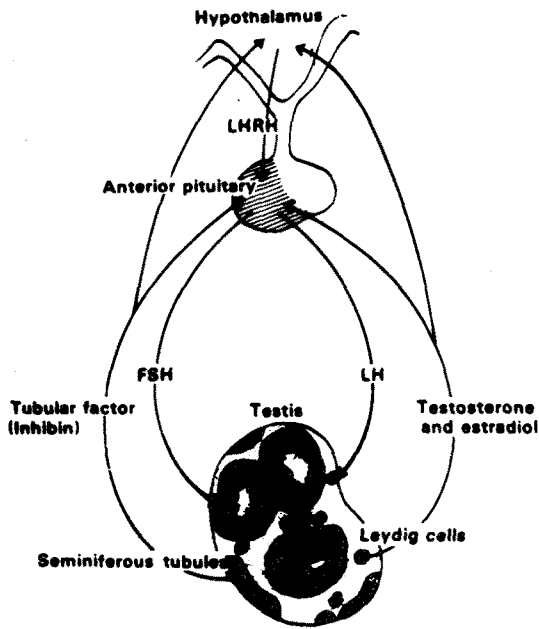


Fig. 3. Hypothalamic-pituitary-testicular interrelationship.

H는 Sertoli cell의 기능을 유지하는데 필요하나 단독으로 精子形成을 자극하지 못하고 testosterone은 Sertoli cell의 기능이 정상일 때에 精子形成의 始作 및 維持에 주도적 역할을 한다고 생각된다(Hansson, et al.<sup>13</sup>). (Fig. 2)

정상남자의 生殖内分泌軸은 Fig. 3 과 같다. 視床下部에서 視床下部外 中樞神經의 자극으로 LHRH가 분비되며, LHRH는 뇌하수체 전엽을

자극하여 LH와 FSH를 분비하는데 LH는 Leydig cell에서 testosterone을, FSH는 Sertoli cell에서 ABP를 각각 형성하고 LH는 testosterone과 estradiol에 의해, FSH는 inhibin에 의해 feedback된다.

남자에서는 여자와 달리 精子形成과정이 명확한 주기를 보이지 않기 때문에 이의 억제 및 자극기전에 대한 연구는 남성불임증, 남성피임법 등의 형태로 이루어지고 있다. 精子形成의 자극에 대한 연구는 주로 hypogonadism, 특발성 남성불임증에서 시도되었는데, 병의 원인에 따라 testosterone, mesterolone, HCG, clomiphene 및 LHRH 등이 이용된다. Testosterone<sup>14,15</sup>은 대량투여시 정자형성이 억제되는데 대개 testosterone propionate를 50mg씩 1주 3회 총 12~20주간 투여하면 無精子症이 되며 이때 투약을 중지하여 2~3개월 후에 나타나는 rebound phenomenon을 기대하는 방법이다. Mesterolone<sup>16,17</sup>은 경구용 testosterone으로 1일 20~60mg씩 12주간 투여하는데 그 효과는 아직 미지수이다. Gonadotropin은 HCG와 HMG가 주로 사용되는데 최근의 결과를 보면 Schirren<sup>18</sup>은 26例에서 전혀 효과가 없다고 하였으며, Lunenfeld, et al.<sup>19</sup>은 275例에서 사용하여 50%에서 精子數의 증가와 7.3%에서 임신을 하였다고 보고하였는데 gonadotropin투여로 좋은 효과를 얻기 위해서는 환자 선택이

Table 1. Agents stimulating spermatogenesis.

Drugs	No. Pts.	Improved semen	Pregnancy	Reference
Testosterone	168	34	16	Getzoff, 1955
	145	48	39	Lamensdorf, 1975
Mesterolone	80	25	9	Schellen, 1972
	20	—	3	Keough, 1976
HMG	26	0	0	Schirren, 1970
	275	74	20	Lunenfeld, 1977
Clomiphene	79	20	0	Jungck, 1964
	114	±	19	Foss, 1973
LHRH	10	3	0	Zarate, 1973

Table 2. Agents inhibiting spermatogenesis.

<b>A. Hypothalamic-pituitary suppression</b>	
1. Testosterone	4. Danazol
2. Estrogens	5. Analogues of LHRH
3. Progestins	6. Inhibin
<b>B. Direct testicular suppression</b>	
1. Cyproterone acetate	4. Colchicine
2. Antineoplastic drugs	5. bis- (dichloroacetyl) - diamines
3. Nitrofurans	6. 5-thio-D-glucose

중요하다고 강조하였다. 최근 antiestrogen 인 clomiphene citrate가 남자불임증 환자에 사용되고 있는데 초기에는 성공률이 낮은 것으로 보고되었으나 Foss, et al.<sup>21)</sup>에 의하면 장기간 사용할 경우 임신하는 예가 많다고 하였다. 그러나 아직 clomiphene의 효과는 미지수이다. 최근 gonadotropin 분비를 증가시키기 위해서 LHRH가 사용되고 있으나 그 효과는 gonadotropin을 직접 투여한 경우와 큰 차이가 없는 것 같다<sup>22)</sup>(Table 1).

방사선조사, cytotoxic agent 사용으로 정자형성이 억제될 수 있으며 가역성 남성 피임방법으로 일시적으로 정자형성을 억제할 수 있다. 방사선 조사시 60rads에서 乏精液症이, 78rads에서 無精子症이 나타난다고 하며 대체로 spermatid는 방사선에 손상 받지 않으나 精母細胞는 손상을 잘 받는다. Sandeman<sup>23)</sup>은 300rads 조사로는 고환 조직의 영구적 손상이 발생하지 않는다고 하였다. 여러가지 cytotoxic agent가 정자형성을 억제하지만 특히 alkylating agent인 cyclophosphamide와 chlorambucil이 대표적인 예이다. Chlorambucil은 총량 400mg<sup>24)</sup>, cyclophosphamide는 11,000mg<sup>25)</sup> 사용시 정자형성이 억제된다고 한다.

최근 남성 피임의 방법으로 가역성 피임제의 개발에 많은 연구가 진행되고 있으나 그 효과나 부작용이 여성 피임제에 비해 상당히 뒤지고 있다. 현재까지 알려진 남성 피임제로는<sup>26)</sup> LH와 FHS분비를 억제하는 약으로 testosterone, estrogen, progestin, danazol, LHRH

analogue inhibin 등이 있으며 고환에 직접적인 억제작용이 있는 약제로 cyproterone acetate, nitrofurantoin, thiopene, bis- (dichloroacetyl) - diamine 5 -thio-D-glucose 등이 있다. 그러나 아직 대부분의 약제가 완전한 無精子症의 상태를 이루지 못하고 또 impotence, gynecomastia 등의 심한 부작용이 있어 실제 임상에서는 널리 쓰이지 못하고 있다(Table 2).

## References

- 1) Heller, C.G. and Clermont, Y.: *Kinetics of the germinal epithelium in man. Recent Prog. Horm. Res.*, 20:545, 1964.
- 2) Steinberger, E.: *Hormonal control of mammalian spermatogenesis. Physiol. Rev.*, 51:1, 1971.
- 3) Mancini, R.E., Seiguer, A.C. and Lloret, A.P.: *Effect of gonadotropins on the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients. J. Clin. Endocrinol.*, 29:467, 1969.
- 4) Mancini, R.E., Vilar, O., Donini, P. and Lloret, A.P.: *Effects of human urinary FSH and LH on the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 888, 1971.
- 5) Bergada, C. and Mancini, R.E.: *Effect of gonadotropins in the induction of*

- spermatogenesis in human prepubertal testis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37:935, 1973.
- 6) Odell, W.D., Swerdloff, R.S., Jacobs, M.S. and Hescox, M.A.: *FSH induction of sensitivity to LH: One cause of sexual maturation in the male rat. Endocrinology*, 90:160, 1973.
  - 7) Tindall, D.J., Schrader, W.T. and Means, A.R.: *The production of androgen binding proteins by Sertoli cells. Hormone binding and target cell activation. In Dufall, M.L. and Means, A.R. (Eds.): The Testis. New York: Plenum press, 1974.*
  - 8) Albert, A.: *The mammalian testis. In Young, W.C. (Ed.): Sex and Internal Secretions. vol. 1, p. 305. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1961.*
  - 9) Steinberger, E., Root, A., Fischer, M. and Smith, K.O.: *The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in man. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77:746, 1973.
  - 10) Segal, S., Polishuk, W.Z. and Ben David, M.: *Hyperprolactinemic male infertility. Fertil. Steril.*, 27:1425, 1986.
  - 11) Hafiex, A.A., Lloyd, C.W., and Bartke, A.: *The role of prolactin in the regulation of testis function: The effects of prolactin and luteinizing hormone on the plasma level of testosterone and androstenedione in hypophysectomized rats. J. Endocrinol.*, 52:327, 1972.
  - 12) Hansson, V., Calandra, R., Purvis, K., Ritzen, M. and French, F.S.: *Hormonal regulation of spermatogenesis. Vitamins & Hormones*, 34:187, 1976.
  - 13) Hansson, V., Ritzen, M., French, F.S. and Nayfeh, S.N.: *Androgen transport and receptor mechanism in testis and epididymis. In Greep, R.O. and Astwood, E.B. (Eds.): Handbook of physiology, Section 7. Endocrinology. p. 173. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1975.*
  - 14) Getzoff, P.L. *Clinical evaluation of testicular biopsy and rebound phenomenon. Fertil. Steril.*, 6:465, 1955.
  - 15) Lamensdorf, H., Compere, D. and Begley, G.: *Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility. Fertil. Steril.*, 26:469, 1975.
  - 16) Schellen, T.M.C.M. and Beek, J.M.: *The influence of high doses of mesterolone on the spermogram. Fertil. Steril.*, 23:712, 1972.
  - 17) Keogh, E.J., Burger, H.G., de Krester, D.M. and Hudson, B.: *Nonsurgical management of male infertility. In Hafez, E.S.E. (Ed.): Human Semen and Fertility Regulation in Man. pp. 452-463, St. Louis: C.V. Mosby Co., 1976.*
  - 18) Schirren, C. and Toyoshi, J.D.: *Assessment of gonadotropin therapy in male infertility. In Rosemberg, E. and Paulsen, C.A. (Eds.): The Human Testis. p. 605, New York: Plenum press, 1970.*
  - 19) Lunenfeld, B., Mon, A. and Mani, M.: *Treatment of male infertility: Human gonadotropin. Fertil. Steril.*, 18:581, 1967.
  - 20) Jungck, E.C., Roy, S., Greenblatt, R.B. and Mahesh, V.B.: *Effect of clomiphene citrate in spermatogenesis in the human. Fertil. Steril.*, 15:40, 1964.
  - 21) Foss, G.L., Tindall, V.R. and Birkett, J.P.: *The treatment of subfertile men with clomiphene citrate. J. Reprod. Fertil.*, 32:167, 1973.
  - 22) Zarate, A., Valdes-Vallina, F., Gonzales, A., et al.: *Therapeutic effect of synthetic LHRH in male infertility due to idiopathic azoospermia and oligospermia. Fertil. Steril.*, 24:485, 1973.
  - 23) Sandeman, T.F.: *The effects of x-irradiation on the male human fertility. Br. J. Radiol.*, 39:901, 1966.
  - 24) Richter, P., Calamere, J.C., et al.: *Effect of*

- chlorambucil on spermatogenesis in human with malignant lymphoma. Cancer, 25: 1026, 1970.*
- 25) Qureshi, M.S.A., Goldsmith, H.J., et al.: *Cyclophosphamide therapy and sterility. Lancet, 2:1290, 1972.*
- 26) Bremner, W.J. and de Krester, D.M.: *The prospects for new, reversible male contraceptives. New Engl. J. Med., 295: 1111, 1976.*