

정계정맥류환자에서 내정계정맥의 Cortisol, Catecholamine은 정자형성장애와 관련이 있는가?

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

조명관 · 김현우 · 김세철

Cortisol and Catecholamine in Internal Spermatic Vein : Are They Toxic Materials Responsible for Impairment of the Spermatogenesis in Varicocele?

Myong Kwan Cho, M.D., Hyun Woo Kim, M.D. and Se Chul Kim, M.D.

Department of Urology, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

= Abstract =

Cortisol, epinephrine and norepinephrine concentration in the antecubital and internal spermatic vein were measured and compared each other in 22 varicocele patients to investigate a possible toxic role of these materials to cause impairment of the spermatogenesis. The results were as follow. 1) There were no significant differences of cortisol, epinephrine and norepinephrine concentrations between in the internal spermatic vein and in the peripheral vein, 2) Also in 6 patients who showed the abnormal findings on semen analysis and 7 patients who showed the impaired spermatogenesis on testicular biopsy, no significant differences of cortisol epinephrine and norepinephrine concentration were found between in the peripheral vein and in the internal spermatic vein.

Therefore, cortisol, epinephrine and norephrine are not regarded as toxic materials responsible for the impairment of spermatogenesis in varicocele.

서 론

정계정맥류는 청년층에서 발생률이 높은 질환으로 고환상부 정계정맥총이 혈액의 역류로 인해 비정상적으로 확장 굴곡된 상태를 말하며 고환통, 서혜부견인통, 음낭종물등의 제반증상이 수반될 수 있고 이 질환의 가장 중요한 문제점인 남성불임증이 야기될 수도 있다.

정계정맥류에서 불임의 원인이 되는 정자형성장애를 초래하는 기전으로는 정맥혈의 저류로 인한 음낭내의 온도 증가(Scott and Young, 1962; Zorngiotti and MacLeod, 1974), 정맥혈의 정체로 인한 고환조직의 산소 결핍(Charny, 1962), steroid와 catecholamine등의 독성 물질이 신장 또는 부신으로부터 내정계정맥류내로 역류해 들어와 고환에 일으키는 독성작용등을(Comphaire,

1974) 들 수 있으나 아직도 이질환과 불임증과의 정확한 연관성을 규명하지 못하고 있는 실정이다. 이에 저자들은 정계정맥류에서 불임의 원인이 되는 기전중의 하나인 독성물질의 역류설을 알아보기 위해 정계정맥류환자 22례에 대하여 말초정맥 및 내정계정맥내의 cortisol, epinephrine, norepinephrine치와 정액검사 및 고환생검을 실시하여 비교관찰하였다.

관찰대상 및 방법

1989년 1월부터 1991년 5월까지 본원 비뇨기과에서 정계정맥결찰술을 시행한 정계정맥류환자 22명을 대상으로 하였다. 연령별 분포는 11세에서 47세까지였으며 20대가 10례로 가장 많았고, 사춘기 이전 13세 이하가 3례였다. 정액채취가 불가능한 사춘기 이전의 3례를 제

Table 1. Concentrations of Cortisol, Epinephrine and Norepinephrine in peripheral vein (PV) and internal spermatic vein (SV) of 22 patients with varicocele

		Concentration (mean±S.D)	
		PV	SV
Cortisol	($\mu\text{g}/\text{dl}$)	15.6± 5.3	15.4± 4.7*
Epinephrine	(pg/ml)	54.9± 48.1	67.5± 69.6*
Norepinephrine	(pg/ml)	468.9±230.7	441.1±233.1*

*Not significantly different from the levels of peripheral vein.

Table 3. Concentrations of Cortisol, Epinephrine and Norepinephrine in peripheral vein (PV) and internal spermatic vein (SV) of 7 patients who showed impairment of spermatogenesis on testicular biopsy

		Concentration (mean±S.D)	
		PV	SV
Cortisol	($\mu\text{g}/\text{dl}$)	15.7± 5.6	12.8± 5.4*
Epinephrine	(pg/ml)	81.0± 80.6	62.6± 54.9*
Norepinephrine	(pg/ml)	414.2±184.3	516.3±242.0*

*Not significantly different from the levels of peripheral vein.

위한 19례에서 수술전 최소한 3일간의 금욕후 1회 정액검사를 시행하였다. 이환부위는 양측성 1례를 제외한 나머지 전례에서 좌측에 발생하였다. 혈액채취방법은 내정계정맥을 결찰하기전에 21 gauge Teflon angiocatheter로 노출된 정계정맥에 신정맥 방향으로 삽입하여 혈액을 10cc 채취하였고, 동시에 전박의 정액에서 동량의 혈액을 채취하여 cortisol치는 RIA(Radioimmunoassay), epinephrine, norepinephrine치는 HPLC(High Performance Liquid Chromatography) 방법으로 측정하였다. 정계정맥결찰후 고환생검을 시행하였으며 조직은 채취 즉시 Bowin solution에 보관하였다고 H-E염색하였다.

결 과

Cortisol치는 말초정맥혈에서 $15.6 \pm 5.3(\mu\text{g}/\text{dl})$, 내정계정맥혈에서 15.4 ± 4.7 였고, epinephrine치는 말초정맥혈에서 $54.9 \pm 48.1(\text{pg}/\text{ml})$, 내정계정맥혈에서는 67.5 ± 69.6 였으며 norepinephrine치는 말초정맥혈에서 $468.9 \pm 230.7(\text{pg}/\text{ml})$, 내정계정맥혈에서 441.5 ± 233.1 으로 말초

Table 2. Concentrations of Cortisol, Epinephrine and Norepinephrine in peripheral vein (PV) and internal spermatic vein (SV) of 6 patients who showed abnormal findings on semen analysis

		Concentration (mean±S.D)	
		PV	SV
Cortisol	($\mu\text{g}/\text{dl}$)	11.5± 6.7	13.8± 3.9*
Epinephrine	(pg/ml)	42.2± 4.4	40.6± 1.8*
Norepinephrine	(pg/ml)	411.0±175.7	445.4±232.8*

*Not significantly different from the levels of peripheral vein.

정맥혈과 내정계정맥혈에서 cortisol, epinephrine 및 norepinephrine치는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(표 1). 정액검사의 정상치를 정자수 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 이상, 운동성 정자수 50%이상으로 하였을때 정액검사가 가능했던 19례중 6례에서 이상소견을 보였으며 이들 6례의 말초정맥혈 cortisol, epinephrine, norepinephrine의 평균치는 각각 11.5 ± 6.7 , 42.2 ± 4.4 , 411 ± 175.7 였고, 내정계정맥혈내에서는 각각 13.8 ± 3.9 , 40.6 ± 1.8 , 445.4 ± 232.8 로 말초정맥혈과 내정계정맥혈에서 유의한 차이가 없었다(표 2). 고환생검을 시행했던 20례중 7례에서 정자형성장애를 나타냈으며 이들 7례에서의 혈중 cortisol, epinephrine, norepinephrine치는 말초정맥혈에서 각각 15.7 ± 5.6 , 81.0 ± 80.6 , 414.2 ± 184.3 , 내정계정맥혈에서 12.8 ± 5.4 , 62.6 ± 54.9 , 516.3 ± 242.0 로 말초정맥혈치와 내정계정맥혈치는 유의한 차이가 없었다(표 3).

고 안

정계정맥류환자의 정액검사상 이상소견으로 MacLeod(1969)는 감정자증, 운동성감소, 이상형의 정자 즉 미성숙내지 부정형의 정자가 관찰됨을 보고하였으며 이후 이것이 정계정맥류의 특이한 정액검사소견인 것처럼 여겨져왔으나 이후 이러한 소견은 여타의 불임증에서도 관찰되는 고환손상의 일반적 소견으로 보고되었다(Turner, 1983; Sherines and Howards, 1986). 저자들의 경우에는 19례중 6례에서 부정자증, 감정자증, 운동성감소 및 이상형의 정자등이 관찰되었다.

정계정맥류에서 불임증이 오는 원인에 대해서는 아직도 논란의 여지가 많으나 정계정맥내

혈액의 정제로 인한 음낭내 체온의 증가로 조정작용장애가 일어나거나 신장 또는 부신에서 생성되는 steroid나 catecholamine같은 독성대사물질이 불완전한 정맥관에 의하여 음낭내로 역류하여 고환에 독성작용을 일으키거나(MacLeod, 1965; Greenberg et al., 1978) 좌신에서 분비된 renin이 angiotensin 2를 생성케하여 이것이 hypothalamus이나 midbrain에서 serotonin 분비를 촉진하여 정관을 수축하고 미숙정자의 배출 및 androgen대사에 이상을 유발하거나(Caldamone et al., 1980). 음낭내 혈류의 감소로 인한 저산소증에 의해 조정작용이 저하하거나, 부고환 또는 Leydig세포의 기능장애도(Charny, 1962) 불임증의 원인이 될 수 있다고 한다. 좌측 내정계정맥총내로 역류된 신장 및 부신의 독성대사산물을 포함하는 정맥혈이 양측고환 모두에 기능장애를 유발할 수 있는 것은 좌우측 내정계정맥총사이에 문합이 존재하기(Clarke, 1966; Harris et al., 1980) 때문일 것으로 설명된다.

1974년 Comphaire등은 정계정맥류환자에서 cortisol 및 catecholamine치를 측정하여 말초정맥혈에 비해 내정계정맥혈에서 catecholamine치는 유의하게 높았으나 cortisol치는 낮아 신장 및 부신으로부터 catecholamine의 역류에 의해 남성불임증을 일으킨다고 보고하였다. 또한 이들은 내정계정맥혈의 cortisol치가 말초정맥보다 낮은 이유를 부신정맥과 신정맥의 혈류량 차이로 설명하였는데 부신정맥과 내정계정맥이 신정맥내로 반대방향으로 유입되고 부신정맥내의 혈액이 신정맥과 충분히 혼합되기 전에 신정맥혈이 내정계정맥내로 유입되기 때문이라고 추정하였고 이후 Cohen등도 같은 결과를 보고하였다. 그러나 저자들의 경우는 Comphaire등의 결과와는 달리 말초정맥과 내정계정맥내의 catecholamine치 사이에는 유의한 차이가 없었다. cortisol의 경우 Comphaire의 보고이후 Kay등(1979), Ito등(1982)도 같은 결과를 보고했으나 저자들은 cortisol치에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 또한 저자들은 고환조직생검과 정액검사상 이상소견을 보였던 군을 분리하여 비교해 본 결과에서도 역시 말초정맥혈과 정계정맥혈의 cortisol 및 catecholamine치의 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

결 론

내정계정맥에서 독성물질이 정자형성에 미치는 영향을 관찰하기 위해서 정계정맥류환자 22명을 대상으로 하여 정액검사 및 고환조직생검소견과 내정계정맥과 전박의 정맥에서 채취한 혈액의 cortisol, epinephrine, norepinephrine치를 비교한 결과 정계정맥류환자의 내정계정맥과 전박의 정맥혈사이에는 이들 물질의 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 정액검사상 이상소견으로 보였던 6례와 조직검사상에서 이상소견을 보였던 7례 역시 정계정맥과 전박의 정맥혈사이에서 이들 물질의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 이상의 결과로 정계정맥류에서 불임의 원인으로 부신에서 cortisol, epinephrine, norepinephrine이 역류하여 정자형장애를 일으킨다는 설은 타당성이 적을 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

- Belker AM: The varicocele and male infertility. U.C.N.A., 1981, 8, 41.
- Brown J, Dubin L, Hotchkiss RS: The varicocele as related to infertility. *Fertil Steril* 1967, 18, 46.
- Caldamone AA, Al-Juburi A, Cockett ATK: The varicocele: Elevated serotonin and infertility. *J Urol* 1980, 123, 683.
- Cohen MS, Plaine L, Brown JS: The role of intenal spermatic vein plasma catecholamine determinations in subfertile men with varicoceles. *Fertil Steril* 1975, 26, 1243:1249.
- Comphaire F, Vermeulen A: Varicocele sterility: Cortisol and catecholamines. *Fertil Steril* 1974, 25, 88.
- Charny CW: Effect of varicocele on fertility. *Fertil Steril* 1962, 13, 47.
- Charny CW, Baum S: Varicocele and infertility. *JAMA* 1968, 204, 1165.
- Clarke BG: Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages. *JAMA* 1966, 198, 1121.
- Dubin L, Hotchkiss RS: Testis biopsy in subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1969, 20, 50.
- Greenberg SH, Lipshultz LE, Morganroth J, Wein AJ: The use of the doppler stethoscope in the evaluation of varicoceles. *J Urol*

- 1977, 117, 296.
- Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ: Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol* 1978, 119, 505.
- Harris JD, McConnell BJ, Lipshultz LI, McConnell RW, Conoley PH: Radioisotope Angiography and diagnosis of varicocele. *Urology* 1980, 16, 69:72.
- Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J: Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril* 1982, 37, 218-222.
- Kay R, Alexander NJ, Baugham WL: Induced varicoceles in rhesus monkeys. *Fertil Steril* 1979, 31, 195-199.
- Kohler FP: On the etiology of varicocele. *J Urol* 1967, 97, 741.
- Lewis EL: The Ivanissevich operation. *J Urol* 1950, 63, 165.
- Lipshultz LI, Corriere JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patients. *J Urol.*, 117-175, 1977.
- MacLeod J: Further observation on the role of varicocele in human male infertility. *Fertil Steril* 1969, 20:545.
- MacLeod J: Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril* 16:735, 1965.
- Oster J: Varicocele in children and adolescent. *Scand J Urol Nephrol* 1971, 5, 27-32.
- Palomo A: Radical cure of varicocele by a new technique: Preliminary report. *J Urol* 1049, 61, 604.
- Scott LS, Young D: Varicocele. *Fertil Steril* 1962, 13, 325.
- Sherins RJ, Howards SS: Male infertility. In: Campbell's Urology. WB. Saunders, Philadelphia 1986, 640, 699.
- Stecker JF, Jr: Varicocele. AUA Update Series. Vol 4, Lesson 1985, 32.
- Stephenson JD, O'shughnessy EJ: Hypospermia and its relationship to varicocele and intrascrotal temperature. *Fertil Steril* 1968, 19, 110-117.
- Sypol JL, Howards SS: Varicocele. *Urol Clin N Avem* 1987, 14, 499-513.
- Swedloff RS, Walsh PC: Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil Steril* 1975, 26, 1006.
- Turner TT: Varicocele: still an enigma. *J Urol* 1983, 129, 695.
- Zorgniotti AW, MacLeod J: Studies in temperature, Human semen quality and varicocele. *Fertil Steril* 1974, 24, 854.