

흰쥐에서 일측 고환염전과 염전복구 후의 환측 및 대측 고환과 부고환의 조직학적 변화

Histologic Alterations in the Ipsilateral and Contralateral Testes and Epididymides of Rats following Unilateral Torsion and Detorsion of the Testes

Minki Baek, Sung Hyun Paick, Seung June Oh¹, Seong Jin Jeong¹, Sung Kyu Hong¹, In Ae Park², Yoon Kyung Jeon², Hwang Choi¹

From the Department of Urology, Konkuk University College of Medicine, Departments of ¹Urology, ²Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This investigation was undertaken to determine the damage to the testes and epididymides following torsion and detorsion of the testes. **Materials and Methods:** The right testes of 8-week-old male rats (n=30) were subjected to torsion for 10 min. At 0, 1, 4, 8, and 24 hours, and 1 week after the repair of a torsion, the ipsilateral and contralateral testes and epididymides were harvested. The mean number of spermatids per tubule, the mean seminiferous tubular diameter (MSTD), and the germinal epithelial cell thickness (GECT) were used to evaluate changes to the testes. The histologic changes to the epididymal ductal epithelium were also evaluated.

Results: The mean number of spermatids per tubule, GECT, and MSTD were significantly decreased in the 24-hour ipsilateral detorsion group, but minimal changes to ipsilateral testes were observed in the 1-week detorsion group. There was no evidence of histologic changes to the testes in any of the contralateral detorsion groups. The interstitial fibroblast proliferation and hemorrhage of the ipsilateral epididymis were found in the 4-hour detorsion group and increased in the 8-hour detorsion group. Interstitial fibroblast proliferation was prominent in the ipsilateral epididymis of the 24-hour detorsion group, but was only occasionally observed in the contralateral epididymides. Shortening of the tubular epithelial cell height and tubule dilatation were observed in the ipsilateral and contralateral epididymis 1 week after detorsion.

Conclusions: Torsion/detorsion damage was found earlier and at a higher intensity in the epididymides than in the testes. This finding may be due to the protection afforded by the blood-testis barrier. (Korean J Urol 2008; 49:945-952)

Key Words: Testis, Epididymis, Testicular torsion

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 10 호 2008

건국대학교 의학전문대학원
비뇨기과학교실,
서울대학교 의과대학
¹비뇨기과학교실, ²병리학교실

백민기 · 백성현 · 오승준¹ · 정성진¹
홍성규¹ · 박인애² · 전윤경² · 최 황¹

접수일자 : 2008년 6월 26일
채택일자 : 2008년 7월 14일

교신저자: 최 황
서울대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울시 종로구 연건동 28번지
☎ 110-744
TEL: 02-2072-3644
FAX: 02-742-4665
E-mail: hchoi@snu.ac.kr

서 론

고환염전은 영아나 사춘기 소아에서 흔히 나타나는 응급 고환질환으로서 일측 고환염전만으로도 불임 등의 심각한

합병증이 유발될 수 있는 것으로 알려져 있다. 최근의 연구 결과에 의하면 일측 고환염전 시 대측 고환에도 손상이 유발되는 것으로 알려져 있으나,¹ 대측 고환손상의 정확한 기전에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다. 고환염전과 염전복구까지의 시간은 생식세포에 손상을 미치는 중요한 인

자로 생각되며 실제 임상에서 고환염전 후 염전복구 또는 고환적출의 선택에 육안적 변화는 중요한 소견으로 받아들여지는데, 지금까지의 동물을 이용한 대부분의 고환염전 실험에서는 염전복구까지의 시간 동안 비가역적인 육안적 변화가 관찰되었다.^{2,3}

한편 부고환은 고환의 후상연에 위치하는 기관으로 고환에서 생성된 정자는 부고환을 통과하는 기간 동안에 완전히 성숙되면서 수태능력을 획득하게 된다.^{4,5} 지금까지의 고환염전에 관한 연구들은 고환기능 손상에 주로 초점이 맞춰져 왔으나 생성된 정자의 성숙과 수태능력에 영향을 미치는 부고환 기능변화에 관한 연구는 드물었다. 실제 임상적으로 고환염전 환자의 수술 소견에서 고환의 괴사와 동반하여 부고환에도 흔히 괴사가 관찰된다.

이에 본 연구는 고환염전과 염전복구 시 육안적 변화가 일어나지 않은 상태에서 초기의 조직학적 변화를 관찰하려 하였고, 고환염전 및 염전복구 시 고환뿐만 아니라 환측 및 대측 부고환에서 나타나는 형태학적, 조직학적 변화를 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

생후 6주의 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐를 2주간 물과 고형 압착사료를 자유롭게 섭취하게 하고 dark-light cycle (12hrs.: 12hrs.) 조건 하에 사육하였다. 실험 시에 사용된 흰쥐는 생후 8주령이었고 체중은 250-300g이었으며 한 군당 5마리씩 총 6군으로 나누어 고환염전을 유발하였다.

고환염전의 방법은, 먼저 urethane을 흰쥐의 복강 내로 투여하여 흰쥐를 마취시킨 후 우측 음낭피부에 종결개를 가하였다. 절개부위를 통하여 우측 고환을 노출시킨 후 고환 정삭을 축으로 하여 시계방향으로 720도 염전시켰다.³ 10분 뒤 염전된 고환을 원위치로 복귀시킨 후 육안적으로 고환의 색깔이 정상으로 돌아오는 것을 확인하였고, 0시간, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간 및 1주일 후 양측 고환 및 부고환 조직을 적출하였다. 또한 가장수술군으로 이용한 5마리의 흰쥐에 대해서는 마취와 음낭절개만을 시행한 후 바로 양측 고환 및 부고환 조직을 채취하였다.

적출된 고환 조직은 즉시 Bouin 용액에 침강시키고 파라핀에 포매한 후 6µm의 두께로 절편을 만들고 hematoxylin&eosin (H&E) 염색을 하였다. 염색된 각각의 고환 조직을 두 명의 병리의가 각 조직 표본 200배의 시야에서 광학 현미경으로 관찰하여 소견을 얻었다. 고환 조직에서는 5개의 정세관에서 정자세포수를 측정 후 한 개의 정세관당 평균 정자세포수 (mean number of spermatid)를 산출하였고, 20개의 정세관에서 평균 정세관 직경 (mean seminiferous

tubular diameter; MSTD)과 생식상피세포 두께 (germinal epithelial cell thickness; GECT)를 측정하여 고환조직의 변화를 평가하였다. 평균 정세관 직경은 마이크로미터기를 이용하여 단면이 둥글게 잘려진 정세관의 직경을 측정하여 평균값을 산출하였고, 생식상피세포의 두께는 정세관의 단면에서 90, 180, 270, 360도 부위의 생식상피세포의 개수를 기저막에서 내강 방향으로 세어 평균을 구하였다.⁶

적출된 부고환 조직은 즉시 포르말린 용액에 고정하고 파라핀에 포매 후 6µm의 두께로 절편을 만들고 H&E 염색을 하였다. 부고환 조직은 각각 두부, 체부 및 미부로 나누어 관찰하였는데 부고환의 두부와 미부에서는 조직이 풍부하였으나, 체부에서는 염색 후 조직학적 변화를 관찰하기 위한 조직의 양이 적어서 제외시켰다. 염색된 각각의 부고환 조직을 두 명의 병리의가 각 조직 표본 200배의 시야에서 광학 현미경으로 관찰하여 소견을 얻었는데 부고환 조직의 두부와 미부에서 부고환관 상피조직의 구조 및 주변 간질조직의 변화를 대조군과 비교하였다.

통계처리는 윈도우용 SPSS 12.0 version (SPSS, Chicago, USA)을 이용하여 처리하였다. 실험결과는 중앙값으로 표시하였고 각 군 간의 비교는 Kruskal-Wallis test를 이용하였고 다중 분석은 Dunn procedure를 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 정의하였다.

결 과

고환염전 후 5분 내에 환측 고환과 부고환은 육안적 관찰 결과 전례에서 어두운 보라색으로 변하여 허혈이 발생하였음을 알 수 있었다. 10분 후 염전을 복구하였을 때 혈류가 재개된 환측 고환과 부고환은 전례에서 육안적 소견에서 대측과 비슷한 모습으로 회복되었다. 염전복구 후 0시간, 1시간, 4시간과 8시간군의 환측 및 대측 고환과 부고환의 전례에서 육안적으로 별다른 변화를 보이지 않았다. 염전복구 후 24시간군에서는 환측 고환과 부고환의 2례에서, 대측 고환과 부고환의 1례에서 육안적으로 다소 붉은 색깔을 보였으나 염전복구 후 1주일에서는 환측 및 대측 고환과 부고환의 전례에서 별다른 육안적 변화를 보이지 않았다. 염전복구 후 각 시기별 적출 시까지 사망한 흰쥐는 없었다.

염전복구 후 0시간, 1시간, 4시간군의 환측 고환에서는 가장수술을 시행한 대조군과 비교해 보았을 때 조직학적으로 별다른 이상소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 1A). 8시간군의 환측 고환에서는 대조군과 비교하였을 때 간질조직의 울혈소견이 가끔 관찰되었다 (Fig. 1C). 24시간군의 환측 고환에서는 정세관 내 생식상피세포의 두께가 감소하였고 정자세포의 수가 크게 줄어들었다 (Fig. 1E). 그러나 1주일의

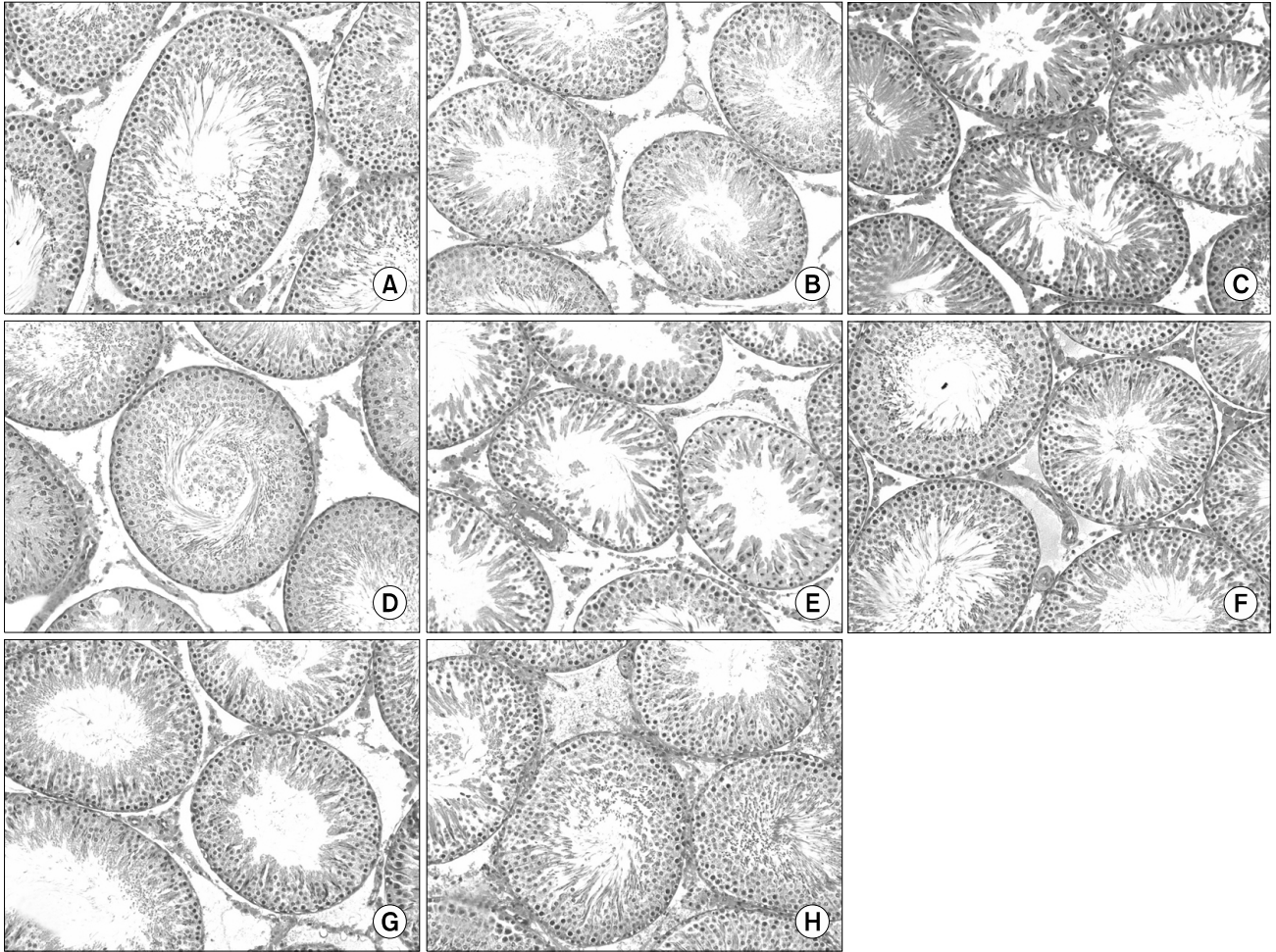


Fig. 1. Photomicrograph of unilateral and contralateral testes after testicular torsion and repair of the torsion. (A) Ipsilateral rat testis 0 hours after detorsion, demonstrating a normal seminiferous tubular contour. (B) Contralateral rat testis 0 hours after detorsion, demonstrating a normal seminiferous tubular contour. (C) Ipsilateral rat testis 8 hours after detorsion, demonstrating some interstitial congestion and slight shortening of the germinal epithelial cell layer. (D) Contralateral rat testis 8 hours after detorsion, demonstrating a normal seminiferous tubular contour. (E) Ipsilateral rat testis 24 hours after detorsion, demonstrating more increased shortening of the germinal epithelial cell layer and a decreased number of spermatids in the seminiferous tubule. (F) Contralateral rat testis 24 hours after detorsion, demonstrating a normal seminiferous tubular contour. (G) Ipsilateral rat testis 1 week after detorsion, demonstrating a normal seminiferous tubular contour. (H) Contralateral rat testis 1 week after detorsion, demonstrating a normal seminiferous tubular contour (H&E, x200).

환측 고환에서는 별다른 조직학적 이상소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 1G). 대측 고환에서는 0시간, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간과 1주간 모두에서 별다른 조직학적 이상소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 1B, D, F, H). 고환염전과 염전복구 후 환측 및 대측 고환에서 정자발생 장애 여부를 알아보기 위하여 5개의 정세관을 선택하여 온전한 정자세포수를 측정 한 후 각 군에서 평균값을 산출한 후 그 중앙값을 비교하였다. 염전복구 후 0시간, 1시간, 4시간군의 환측 고환에서의 정자세포수는 대조군 환측 고환 정자세포수에 비하여 차이가 관찰되지 않았으나, 8시간군 환측 고환에서 정자세포수가 감소하였고 24시간군의 환측 고환의 정자세포수는

통계적으로 유의하게 감소하였다. 그러나 1주군의 환측 고환의 정자세포수는 대조군과 비교하였을 때 별다른 차이가 없었다. 대측 고환에서는 0시간, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간과 1주간 모두에서 정자세포수가 대조군 대측 고환 정자세포수와 비교하여 차이가 없었다 (Table 1). 고환염전과 염전복구 후 환측 및 대측 고환의 시간에 따른 정세관의 변화를 관찰하기 위하여 평균 정세관 직경과 생식상피세포 두께를 측정 한 결과 (Table 2), 환측 고환의 0시간, 1시간, 4시간, 8시간군에서 평균 정세관 직경은 대조군 ($254.2 \pm 32.3 \mu\text{m}$)과 비교하였을 때 차이가 관찰되지 않았으나 24시간군 ($168.9 \pm 27.3 \mu\text{m}$)에서는 통계적으로 유의하게 감소하여 고

Table 1. The mean number of spermatids per tubule and histologic findings of ipsilateral and contralateral testes after testicular torsion and repair of the torsion

	No. of spermatid				Abnormal findings	
	Ipsilateral		Contralateral		Ipsilateral	Contralateral
	Median	Range	Median	Range		
Sham	51.8	40.4-68.2	60.2	35.7-74.9	Absent	Absent
0 hour	49.0	32.1-80.4	55.3	38.2-70.1	Absent	Absent
1 hour	43.4	33.0-62.0	50.6	40.4-57.3	Absent	Absent
4 hours	47.1	32.8-60.1	56.8	37.8-72.9	Absent	Absent
8 hours	34.3	25.2-52.2	50.5	41.5-57.1	Congestion in interstitial area	Absent
24 hours	13.3*	4.5-15.7	45.3	34.4-70.5	Atrophied seminiferous tubule	Absent
1 week	48.0	20.5-68.1	53.8	36.9-76.0	Absent	Absent

Asterisk indicated $p < 0.05$, multiple comparison (Dunn procedure) with Kruskal-Wallis test.

Table 2. The mean seminiferous tubular diameter and germinal epithelial thickness of the ipsilateral and contralateral testes after testicular torsion and repair of the torsion

	MSTD (μm)				GECT			
	Ipsilateral		Contralateral		Ipsilateral		Contralateral	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Sham	252.6	219.5-306.6	238.0	214.5-260.8	8.6	8.0-9.5	8.7	8.1-9.3
0 hour	230.1	212.8-255.5	250.0	244.0-304.5	7.9	7.6-8.7	8.9	8.6-9.7
1 hour	234.4	218.8-296.2	220.1	216.4-245.5	8.1	8.0-8.7	8.6	7.7-9.3
4 hours	224.8	213.4-255.5	247.5	221.3-259.5	7.6	7.2-8.5	8.9	8.6-9.3
8 hours	228.1	183.8-243.9	239.0	196.4-254.9	7.1	7.0-7.5	8.0	7.3-9.5
24 hours	166.7*	135.8-210.7	218.8	190.2-223.6	5.3*	5.0-6.9	7.9	7.2-8.4
1 week	225.3	192.6-260.6	223.7	179.4-262.0	7.5	7.3-8.2	8.0	7.6-9.2

MSTD: mean seminiferous tubular diameter, GECT: germinal epithelial cell thickness, Asterisk indicated $p < 0.05$, multiple comparison (Dunn procedure) with Kruskal-Wallis test

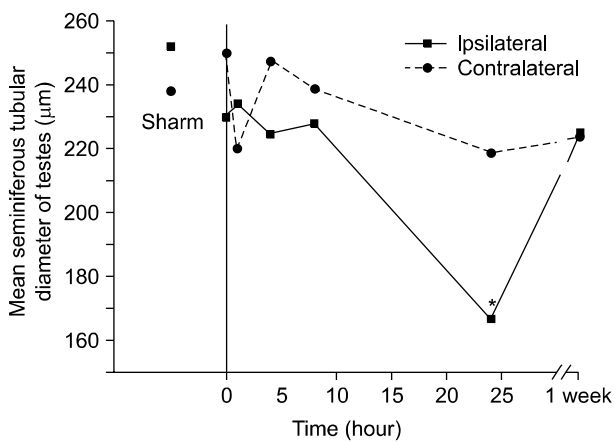


Fig. 2. The mean seminiferous tubular diameter of the ipsilateral testes taken 24 hours after repair of the torsion was significantly decreased. Asterisk indicated $p < 0.05$, multiple comparison (Dunn procedure) with Kruskal-Wallis test.

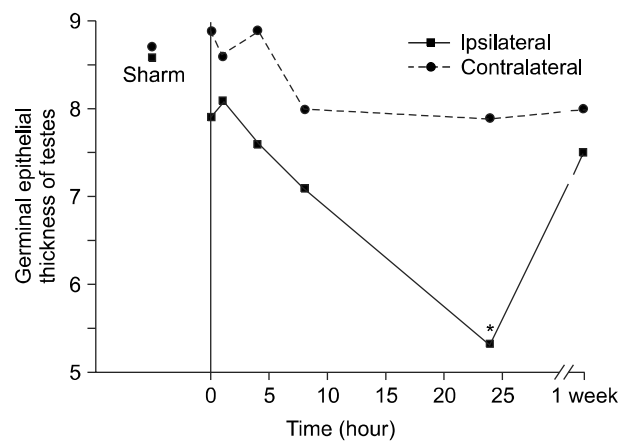


Fig. 3. The germinal epithelial cell thickness of the ipsilateral testes taken 24 hours after repair of the torsion was significantly decreased. Asterisk indicated $p < 0.05$, multiple comparison (Dunn procedure) with Kruskal-Wallis test.

환 정세관의 위축이 발생하였음을 시사하였다. 그러나 1주군의 환측 고환의 평균 정세관 직경은 대조군과 비교하였을 때 별다른 차이가 관찰되지 않았다. 대측 고환에서는 0시간, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간과 1주군 모두에서 고환의 평균 정세관 직경이 대조군 ($238.3 \pm 16.8 \mu\text{m}$)과 비교하여 차이가 관찰되지 않았다 (Fig. 2). 또한 환측 고환의 0시간, 1시간, 4시간, 8시간군에서의 생식상피세포 두께는 대조군 (8.6 ± 0.6)과 비교하였을 때 차이가 없었으나, 24시간군 (5.5 ± 0.9)에서는 통계적으로 유의하게 감소하였다. 1주군에서 환측 고환의 생식상피세포의 두께는 대조군과 비교하였을 때

별다른 차이가 관찰되지 않았다. 대측 고환에서는 0시간, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간과 1주군 모두에서 고환의 생식상피세포 두께가 대조군의 대측 고환 (8.7 ± 0.5)과 비교하여 차이가 관찰되지 않았다 (Fig. 3).

가장수술을 시행한 대조군의 부고환과 염전복구 직후인 0시간, 1시간군의 환측 및 대측 부고환의 두부와 미부에서는 조직학적으로 별다른 이상소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 4A, B). 염전복구 후 4시간군의 환측 부고환에서는 부분적인 울혈소견과 함께 간질조직의 섬유화가 관찰되었고 (Fig. 4C), 8시간군의 환측 부고환에서는 4시간군에 비해 간질조

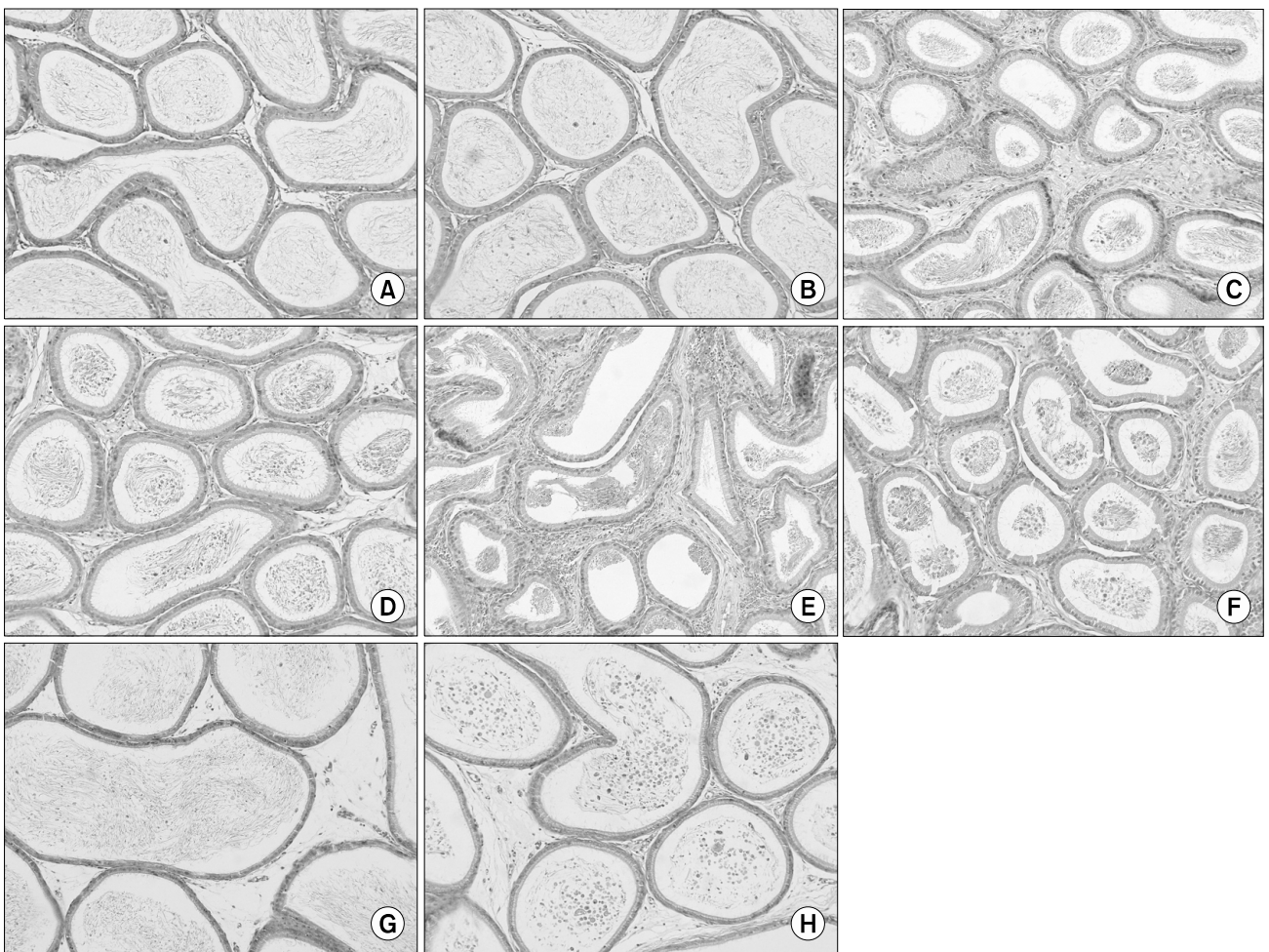


Fig. 4. Photomicrograph of unilateral and contralateral epididymides after testicular torsion and repair of the torsion. (A, B) Head of the ipsilateral and contralateral rat epididymides 0 hours after detorsion, demonstrating a normal ductal contour. (C) Head of the ipsilateral rat epididymis 4 hours after detorsion, demonstrating interstitial fibroblastic proliferation and hemorrhage. (D) Head of the contralateral rat epididymis 4 hours after detorsion, demonstrating a normal ductal contour compared with the ipsilateral epididymis. (E) Head of the ipsilateral rat epididymis 24 hours after detorsion, demonstrating more increased interstitial fibroblastic proliferation compared with the ipsilateral epididymis 8 hours after detorsion. (F) Head of the contralateral rat epididymis 24 hours after detorsion, demonstrating interstitial fibroblastic proliferation and hemorrhage, but less prominently than the ipsilateral epididymis after the same time. (G) Head of the ipsilateral rat epididymis 1 week after detorsion, demonstrating shortening of the tubular epithelial cell height and tubule dilatation. (H) Head of the contralateral rat epididymis 1 week after detorsion, demonstrating similar histologic findings shown in the ipsilateral epididymis at the same time (H&E, x200).

직의 섬유화가 증가되었다. 그러나 4시간군과 8시간군의 대측 부고환에서는 간질조직의 섬유화가 관찰되지 않았다 (Fig. 4D). 24시간군의 환측 부고환에서는 간질조직의 섬유화가 뚜렷하였으나 대측 부고환에서는 간혹 관찰되는 정도였다 (Fig. 4E, F). 염전복구 후 1주군에서는 환측과 대측 부고환관 상피세포의 위축이 분명하게 관찰되었다 (Fig. 4G, H).

고 찰

고환염전은 정삭이 갑자기 꼬여 고환으로의 혈류공급이 차단되는 외과적 응급질환이다. 일측 고환염전이 양측 고환손상을 초래할 수 있다는 사실은 오래 전부터 알려져 왔는데,¹ 고환염전 환자의 36-39%에서 정자 수의 감소가 관찰되었다고 보고되며,^{7,8} 특히 즉각적인 염전복구에도 29-50%에서 불임이 나타난다고 보고되고 있다.⁹ 이러한 고환염전과 염전복구 시 생식세포 이상이나 불임은 아직까지 알 수 없는 기전에 의해 환측 고환뿐만 아니라 대측 고환에도 손상이 함께 일어나서 발생한다고 생각한다. 고환염전과 염전복구까지의 시간은 생식세포에 손상을 미치는 중요한 인자로 생각되며, 고환염전 후 경과시간이 4시간 이상이면 어느 정도의 고환위축은 필연적으로 발생한다. 만일 10시간 이상인 경우에는 자연적인 염전복구가 일어나거나 염전의 정도가 경미한 경우를 제외하고는 심각한 고환위축이 일어난다.⁷

한편 고환에서 생성된 정자는 부고환을 수송 통과하는 기간 동안에 완전히 성숙되면서 수태능력을 획득하게 되므로,^{4,5} 고환염전 후 초래되는 불임의 원인을 규명하기 위해서는 고환뿐만 아니라 부고환의 기능변화에도 관심의 환기가 있어야 할 것이다. 본 실험에서 염전 후 염전복구까지의 시간을 10분으로 설정한 것은 예비실험을 통하여 일측 고환염전과 염전복구 후 고환 및 부고환의 육안적 변화가 일어나지 않은 시점을 택한 것이었다. 고환염전 후 염전복구의 시간을 4시간으로 설정한 Oh 등³의 실험에서는 환측 고환에 비가역적인 육안적 변화가 일어났다. 고환염전 후 일어나는 육안적 변화는 실제 임상에서 고환염전 후 염전복구 또는 고환적출의 선택을 하는데 중요한 소견으로 받아들여진다. 본 실험에서는 염전복구 후 육안적 변화가 일어나지 않은 상태에서 고환과 부고환의 조직학적 변화를 검증함으로써, 고환염전 및 염전복구 시 일어나는 초기의 변화를 관찰하려 하였으며 임상에서 실제로 시행되는 적절한 시간 내의 염전복구 후 조직 변화를 유추해보려 하였다.

본 실험에서의 고환염전과 염전복구 후 환측과 대측 고환의 조직학적 변화는 이전의 실험들과 다소 차이를 보인다. 고환염전 30분 후 염전복구를 시행한 Park 등²의 실험에

서는 염전복구 후 4시간군에서 대측 고환 정세관의 국소적 괴사가 관찰되었고 12시간군에서 대측 고환 정세관의 위축이 관찰되었으나, 이에 비하여 본 실험에서는 염전복구 후 대측 고환의 조직학적 변화가 거의 관찰되지 않았는데 이것은 염전 후 염전복구까지의 시간의 차이에 기인한 것으로 생각한다. 염전복구 후 고환의 조직학적 변화는 환측과 대측에서 차이를 보였는데, 환측 고환에서는 염전복구 후 8시간군에서 처음으로 조직학적 변화가 관찰되었으나 대측 고환의 조직학적 변화는 미미하였다. 또한 환측 고환의 24시간군에서는 정세관의 위축, 생식상피세포 두께의 감소와 함께 정세관 내에서 정자세포의 수가 의미있게 감소하였으나 대측 고환에서는 여전히 별다른 변화가 관찰되지 않았다. 환측 고환의 1주군에서는 정세관과 생식상피세포의 손상이 호전되는 양상이었고 정세관 내의 정자세포수도 대조군과 차이를 보이지 않아 24시간군에서의 손상이 가역적이었음을 시사하였다.

부고환에서의 조직학적 변화도 환측과 대측에서 다소 차이를 보였다. 환측 부고환에서는 4시간군에서 처음으로 간질조직의 증가 등의 조직학적 변화가 관찰되었지만 대측 부고환에서는 24시간군에서 처음으로 관찰되었다. 하지만 1주군에서는 환측과 대측 부고환 모두에서 부고환관 상피세포의 위축이 관찰되었다.

고환염전 및 염전복구 후의 대측 고환의 손상을 설명하는 이론들은 다양하게 보고되고 있다. 면역학적 가설은 고환염전에 의한 혈류의 차단으로 혈관-고환 장막이 파괴되고 손상된 고환조직이 항원으로 작용하는 면역학적 반응을 일으켜 대측 고환에 손상을 유발한다는 설명으로서, Nagler와 White¹⁰는 동물실험에서 일측 고환염전 24시간 후에 염전복구를 하였을 때 대측 고환의 손상이 있었지만 항림프구 글로불린 (antilymphocyte globulin)을 투여하거나 비장절제를 한 실험군에서는 대측 고환의 손상이 없었다고 보고하며 면역학적 기전을 설명하였다. 최근에는 혈류역동학적 변화에 따른 허혈-재관류에 의한 대측 고환의 손상기전을 증명하려는 연구가 많이 이루어지고 있는데, Kizilcan 등¹¹과 Salman 등¹²은 일측 고환염전 시 대측 고환으로의 혈류가 감소되고, 염전복구 시 대측 고환의 혈류가 증가된다고 하였다. 허혈-재관류에 의한 대측고환 손상의 가설은 혈류감소 시 조직에 저산소증이 유발되고 젖산이나 pyrrho-xanthin, lipid peroxidase 등이 증가하게 되며, 이러한 상태에서 재관류가 시작되면 발생기 산소 등에 의하여 손상이 야기된다는 설명이다. 또한 일측 고환염전과 염전복구 시 대측 고환의 손상은 대측 고환에 세포고사가 유도되어 생기는 것이라는 주장이 대두되고 있다.¹³ Hadziselimovic 등¹⁴은 고환염전으로 혈관-고환 장막이 파괴되어 세포고사를 촉진

시키는 인자가 분비되고 이로 인하여 대측 고환에 세포고사가 유발된다고 하였다. 따라서 지금까지 설명되고 있는 일측 고환염전과 염전복구 후 대측 고환의 손상의 기전으로 고환염전에 따른 대측 혈류의 감소에 의한 혈관-고환 장막의 손상이 일어나는 것을 전제로 하고 있는데, 염전복구 후 대측 고환에 별다른 변화가 없었다는 본 실험의 결과에서 10분간의 염전이 아직 대측의 혈관-고환 장막 손상을 유발시킬 정도의 혈류 감소를 일으키지 않았다고 추측할 수 있다. 또한 고환과 부고환 조직에서 환측에 조직학적 변화가 더 심하게 나타났는데, 이것은 10분 동안의 고환염전에 의한 혈류의 차단에 환측 고환과 부고환이 직접적으로 영향을 받았다고 추측된다.

실험 결과 중 한 가지 주목할 만한 것은 고환염전과 염전복구 후 고환조직에 비하여 부고환조직의 손상이 더 심하였다는 사실이다. 환측 고환에서는 8시간군에서 조직학적 변화가 나타나기 시작하여 24시간군에서는 정세관의 위축과 정자세포의 감소가 관찰되었으나 1주군에서는 손상이 호전되는 소견을 보인 반면에, 환측 부고환에서는 4시간군에서 간질세포의 증가 등 조직학적 변화가 처음으로 나타났고 8시간군과 24시간군에서 손상의 정도가 증가하였으며 1주군에서는 부고환관 상피세포의 위축이 관찰되었다.

대측 고환에서는 모든 시간대군에서 별다른 변화가 관찰되지 않았으나 대측 부고환에서는 24시간군에서 조직학적 변화가 나타났고 1주군에서는 환측과 마찬가지로 부고환관 상피세포의 위축이 관찰되었다. 이와 같이 고환염전과 염전복구 후 고환과 부고환조직의 손상의 정도가 차이는 혈관-고환 장막과 혈관-부고환 장막의 차이에 의한 것으로 생각한다. 혈관-고환 장막은 고환 정세관 내 Sertoli 세포의 기저부와 침부의 극성에 의한 단단한 결합에 의해 형성되는 것으로 세포 간의 물질교환 등을 제한함으로써 고환을 여러 독성물질로부터 보호하는 역할을 한다.¹⁵ 부고환에도 부고환관 상피세포에 의해 이러한 장막이 형성되는데 이것을 혈관-부고환 장막이라고 한다. 혈관-고환 장막은 혈관-부고환 장막에 비하여 염증세포 등의 여러 독성물질에 더 안전하는데, Itoh 등¹⁶은 흰쥐의 이용한 다양한 실험을 통해 혈관-부고환 장막을 통해서는 호중구 및 여러 림프구가 자유롭게 통과하여 염증 반응이 일어나기 쉽지만 혈관-고환 장막을 통해서는 염증반응이 쉽게 일어나지 않는다는 것을 관찰하였다. 또한 고환의 Leydig 세포에서 분비하는 남성호르몬 및 Leydig 세포, Sertoli 세포 자체가 림프구 등의 염증세포의 증식을 방해하여^{17,18} 고환에서의 염증세포반응을 억제하는 이차 방어선의 역할을 수행한다고 하였다. 따라서 저자들의 실험에서 고환염전과 염전복구 후 고환에서보다 부고환의 조직손상이 더 강하게 발현된 이유

는 혈류감소와 재관류 후 일어나는 발생기 산소 및 세포고사 촉진인자 등에 의한 염증반응이 혈관-고환 장막보다 혈관-부고환 장막을 통해서 더 쉽게 발생할 수 있었기 때문으로 생각한다. Oh 등¹⁹은 흰쥐를 이용한 일측 고환염전과 염전복구의 실험에서 terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick-end labeling (TUNEL) 염색을 이용하여 대측 부고환에서의 세포고사를 관찰하였고, 대측 부고환의 손상이 고환에서와 비슷한 기전에 의해 일어날 것이라고 하였는데, 본 실험에서도 대측 부고환의 손상이 혈류감소에 의한 대측 혈관-부고환 장막의 손상에 이은 세포고사 인자 등에 의해 나타났을 가능성을 추측할 수 있다. 본 실험에서 고환염전과 염전복구 후 고환보다 부고환에서의 조직학적 변화가 더 일찍, 더 강하게 나타났는데 이러한 부고환의 변화가 고환염전과 염전복구 후에 유발되는 불임의 원인의 일부로 작용할 것이라고 생각한다. 하지만 더 자세한 기전의 증명을 위해서는 더 많은 수의 실험동물을 이용한 더욱 심도 있는 연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

실험 결과, 10분간의 일측 고환염전과 염전복구 후 환측 고환에서는 조직학적 변화를 관찰할 수 있었으나 대측 고환에서는 조직학적 변화를 관찰할 수 없었다. 이것은 염전 초기에 아직 대측의 혈관-고환 장막의 손상을 유발시킬 정도의 혈류 감소를 일으키지 않은 시점의 초기 손상을 반영하고, 이 시기에 염전의 복구가 이루어진다면 대측 고환의 손상을 줄일 수 있다고 생각하며, 이 시기의 변화가 고환염전과 염전복구 후에 발생하는 대측 손상의 이해에 도움을 줄 수 있을 것이라고 생각한다. 또한 고환에서보다 부고환에서의 손상이 환측과 대측 모두에서 더 심하게 나타났는데, 이것은 혈관-고환 장막과 혈관-부고환 장막의 차이에 기인한다고 생각한다. 이러한 부고환의 변화가 고환염전과 염전복구 후에 유발되는 불임의 원인의 일부로 작용할 것이라고 생각한다.

REFERENCES

1. Anderson JB, Williamson RC. The fate of the human testes following unilateral torsion of the spermatic cord. *Br J Urol* 1986;58:698-704
2. Park EC, Kwak C, Son H, Oh SJ, Lee SE, Choi H. The role of clusterin in apoptosis induced by testicular torsion. *Korean J Urol* 2004;45:380-9
3. Oh SJ, Park CS, Lee KH, Kim DJ, Lim D, Jie JR, et al. Alteration of nitric oxide synthase subtype expression in

- contralateral testis of the rat in response to unilateral testicular torsion followed by detorsion. *Korean J Urol* 2000;41:650-8
4. Bedford JM. The status and the state of the human epididymis. *Hum Reprod* 1994;9:2187-99
 5. Hinton BT, Palladino MA. Epididymal epithelium: its contribution to the formation of a luminal fluid microenvironment. *Microsc Res Tech* 1995;30:67-81
 6. Tunckiran A, Cayan S, Bozlu M, Yilmaz N, Acar D, Akbay E. Protective effect of vascular endothelial growth factor on histologic changes in testicular ischemia-reperfusion injury. *Fertil Steril* 2005;84:468-73
 7. Thomas WE, Cooper MJ, Crane GA, Lee G, Williamson RC. Testicular exocrine malfunction after torsion. *Lancet* 1984;2:1357-60
 8. Krarup T. The testis after torsion. *Br J Urol* 1978;50:43-6
 9. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J Urol* 1980;124:375-8
 10. Nagler HM, White RD. The effect of testicular torsion on the contralateral testis. *J Urol* 1982;128:1343-8
 11. Kizilcan F, Bernay I, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Bekdik C, Hicsonmez A. Ipsilateral and contralateral testicular blood flows during unilateral testicular torsion by ¹³³Xe clearance technique. *Int Urol Nephrol* 1992;24:515-20
 12. Salman AB, Mutlu S, Iskit AB, Guc MO, Mutlu M, Tanyel FC. Hemodynamic monitoring of the contralateral testis during unilateral testicular torsion describes the mechanism of damage. *Eur Urol* 1998;33:576-80
 13. Vega M, Urrutia L, Iniguez G, Gabler F, Devoto L, Johnson MC. Nitric oxide induces apoptosis in the human corpus luteum in vitro. *Mol Hum Reprod* 2000;6:681-7
 14. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J Urol* 1998;160:1158-60
 15. Meng J, Holdcraft RW, Shima JE, Griswold MD, Braun RE. Androgens regulate the permeability of the blood-testis barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:16696-700
 16. Itoh M, Miyamoto K, Ohga T, Takeuchi Y. Spontaneous occurrence of vasculitis-like lesions in male reproductive tissues in mice: a histological study. *Arch Androl* 1999;42:151-9
 17. Head JR, Billingham RE. Immune privilege in the testis. II. Evaluation of potential local factors. *Transplantation* 1985;40:269-75
 18. Born W, Wekerle H. Leydig cells nonspecifically suppress lymphoproliferation in vitro: implications for the testis as an immunologically privileged site. *Am J Reprod Immunol* 1982;2:291-5
 19. Oh SJ, Kwak C, Baek M, Kim CS, Kim KS, Choi H. Histologic and molecular changes in the ipsilateral and contralateral epididymides of the rat in response to unilateral testicular torsion followed by detorsion. *Fertil Steril* 2004;81(Suppl 1):882-7