

무정자증 환자 고환 생검 조직의 병리조직학적 검색

Histopathological Studies on the Testicular Biopsy Specimens in Azoospermia

서울大學校 醫科大學 病理學教室

李 賢 淳 · 李 尙 國

서 론

불임증은 보통 부부의 10% 이상을 점하는 비교적 흔한 것으로서 해당자에게는 말할 수 없는 번민을 준다는 것은 주지하는 바와 같으며 이들의 약 반은 남성배우자쪽에 그 원인이 있다(Anderson, 1977).

최근에는 고환의 기능을 검사하는 방법이 많이 진보되어 남성의 성선기능저하증을 비교적 간단히 진단하게 되었는데 이들 검사법에는 정액분석법, 호르몬측정법, 구강점막도말법, 고환생검등이 있다.

특히 이들 중에서도 고환생검은 남성불임증의 원인을 규명하는 가장 좋은 방법으로 이해되고 있는 바(Girgis, 1969; Federman, 1971) 즉 이들 생검조직에 대해 정확한 병리조직학적 해석을 내리므로써 불임증의 치료가 가능한지 또는 불가능한지를 가늠할 수 있는 중요한 자료를 제공할 수 있기 때문이다.

실제로 이들 생검조직의 병리조직학적 분류에 관해서는 여러 학자들에 의해 제각기 다른 분류가 이루어졌으나(Sniffen, 1950; Nelson, 1953; Sniffen 1951; Sniffen, 1954; Girgis, 1969; Wong, 1973; Wong 1974; Agarwal, 1974; Vallete, 1976) 지금까지도 통일된 분류법이 없어서 많은 혼란을 초래하고 있다. 이에 저자들은 한국인 무정자증 환자 고환의 병리조직학적 관찰을 기초로 하여 그의 검사조건 및 치료경과와 관련될 수 있는 분류법을 도입하므로써 한국인에 있어서 본 질환의 특성을 이해하는 데 도움이 되고자 하였다.

연구재료 및 방법

본 검색에 사용된 재료는 1975년 1월부터 1977년 12월말까지 3년간 서울대학교 병원 비뇨기과에서 남성불임증이란 임상진단하에 고환 침생검을 행한 환자들

총 141례로써 이들은 생검전의 정액검사에서 무정자증으로 진단된 예들이었다.

이 기간중 정충감소증이란 정액검사 결과를 가지고 고환생검을 시행한 경우는 총 6례에 불과하였기 때문에 이들에 관한 병리조직학적 관찰은 추후에 하기로 하고 급번 검색은 무정자증 환자에게만 국한시키기로 하였다.

이들은 생검 즉시 bouin용액에 고정되었는데 이것은 고환 조직의 구조를 손상시키지 않으면서 빠르고 완전하게 이들을 고정시키는 장점이 있다(Nelson, 1953; Wong, 1973). 고정 후엔 통상의 탈수, 포매, 절편 과정을 거쳐 Hematoxylin-eosin 중부염색을 시행하였으며 결합조직의 존재를 확실히 밝히기 위해서 소수에서는 Masson-trichrome 염색을 시행하였다.

관찰 결과

I. 무정자증 환자의 연령분포

무정자증 환자의 연령분포는 잠복고환증등의 소수 예를 제외하고는 18세에서 42세까지의 연령분포를 보였는데 특히 30세와 34세에 걸쳐 가장 많았다(제 1 표).

II. 무정자증의 병리조직학적 분류

남성불임증에 있어서 고환의 병리조직학적 분류는 이것을 유발시키는 다양한 원인(Sniffen, 1950; Wong, 1973; Fairley, 1972)으로 말미암아 여러 학자들에 의해 제각기 다른 분류가 행해졌다.

이들 중 비교적 여러사람들의 공감을 얻고 있는 Nelson(1953) 및 Wong(1973)의 분류가 한국인 남성불임증의 분류에도 합당하다고 생각되어 저자들은 그들의 분류를 주로 참조 재정리하였던 바 이를 요약하면 제 2 표와 같다.

1) 정상 : 29례로서 전체의 20.6%를 점했으며 이들은 병리조직학적으로 거의 정상에 가까운 예들이다. 즉 세정관의 크기가 비교적 균일하고 성숙한 정자가 모든 절편에서 관찰되었으며 때로 정자의 두부는 Sertoli

본 연구논문은 1978년도 서울대학교 병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임

Table 1. Distribution of Azoospermia by Age Group

Classification	Age(Year)						Mean Age
	20 ↓	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	
Normal		1	7	17	4		31.7
Hypoplasia				3	1		32.5
Complete fibrosis		1	2	4	4	1	32.5
Incomplete fibrosis	1	1	4	22	9	1	32.3
Germ cell aplasia	1	1	4	15	10	2	32.9
Germ cell arrest		1	2	1	4		31.6
Cryptorchidism	7	7	2				17.1
Klinefelter syndrome	1						18.0

Table 2. Histological Classification of Testicular Biopsy in Azoospermia.

Classification	No. of Patients	%
Normal	29	20.6
Hypoplasia	4	2.8
Complete fibrosis	12	8.6
Incomplete fibrosis	38	26.9
Germ cell aplasia	33	23.4
Germ cell arrest	8	5.7
Cryptorchidism	16	11.3
Klinefelter syndrome	1	0.7
Total	141	100

세포의 세포질이나 정모세포등에 파묻혀 있기도 했다.

세정관 강은 소수의 정자, 떨어져 나온 정자세포 및 정모세포가 불규칙한 비율로 채우고 있었다.

정자세포 및 정모세포들은 그 형태가 잘 유지된 것도 있고 파괴된 것도 있었다.

세정관 기저막을 싸고 있는 결막 고유층의 섬유소는 소수에서 약간씩 증가되었으나 대개는 비후소견이 없었다. 간질조직내의 Leydig세포는 그 수가 극히 소수인 것에서부터 체법 눈에 띄는 것 까지 다양하였다.

Nelson(1953) 등의 정충감소증 환자의 고환생검분류시 사용했던 소위 "sloughing & disorganization"(瘢皮형성 및 해체)란 정의에 합당할 만한 병리조직학적 소견을 켜 예도 여기에 포함시켰는데 그것은 앞서 기술한 바와 같이 정상 성인 고환에서도 그러한 소견은 많이 관찰되기 때문이다(Sniffen, 1950).

이렇게 본질적으로는 정상인 정자생산을 하는 환자가 무정자증이 된 것은 대개가 정자의 통로가 양측성으로 폐쇄된 경우를 암시하여 선천성으로 유출관이 없는 경

우 및 유출관 계통의 염증성 폐쇄가 있는 경우를 그 원인으로 추측할 수 있겠다(Girgis, 1969; Sniffen, 1950; Nelson, 1953).

2) 저정자세포증 : 총 4례로써 전체의 2.8%를 점한다. 세정관은 그 크기가 거의 정상 비율로 나타나나 단지 그 수만이 현저히 감소된 것으로 Sniffen(1950) 등은 이들의 정도가 거의 정상이라 할 정도로 미약한 수적 감소를 보이는 것부터 겨우 한두개의 정자만이 Sertoli세포의 원형질에 박혀 있는 극심한 변화를 보이는 것까지를 보고한 바 본 검색례는 4례가 전부 다 아주 극심한 수적감소를 나타내고 있었다. 또한 이 때는 세정관 주위의 섬유화는 거의 없었다.

3) 완전 섬유화 : 총 12례로써 전체의 8.6%를 점하며 그 명칭도 완전섬유화(Nelson, 1953)란 용어외에 tubular hyalinization(Girgis, 1969)이란 말이 쓰여졌으며 그 원인으로서는 특발성(idiopathic)이 가장 많고 소수에서 불거리성 고환염이나 염증에 의한 음낭용기등이 꼽히고 있다. 이때는 세정관 주변의 섬유화가 너무 심하고 광범위하여 거의 모든 세정관이 완전히 폐쇄되거나 손상을 받아 정자 생성과정이 완전히 없었으며 간질조직에는 다량의 교원물질 및 섬유아세포가 증가되어 있었다. 그러나 소수나마 Leydig세포는 관찰이 가능하였다.

5례에서는 Sertoli세포만이 남아 있는 세정관이 다수 관찰되었으나 주변조직의 섬유화가 너무 심하여 역시 완전 섬유화의 범주에 넣었다.

이들은 전부가 희망이 없는 것으로 간주되며 따라서 이에 대한 어떤 종류의 치료도 모두 불필요하다 하겠다.

4) 불완전 섬유화 : 총 38례로써 전체의 26.9%를 점했던 바 이런 명칭은 단지 Nelson(1953)만이 정충감소증환자의 생검분류시에 사용하였으나 본 검색의 무정자증 환자에서도 다수 이러한 소견이 관찰되었기 때문에 이러한 명칭을 새로이 분류에 도입시키게 된 것이

다. 이때는 완전 섬유화때보다도 세정관 주위의 섬유화가 훨씬 덜 심하고 이러한 섬유화는 대개 국소화하는 경향을 띄어서 부분적으로 세정관이 완전히 섬유화된다.

정자를 생산할 능력은 섬유화의 정도에 비례하는 듯하였고 이러한 섬유화는 시간이 감에 따라 더 심해지는 듯하였다.

5) 배무형성(胚無形成): 배무형성은 33례로써 전체의 23.4%를 점했으며 그 명칭도 germinal cell aplasia (胚無形成)(Nelson, 1953), Sertoli-cell-only syndrome (Girgis, 1969; Wong, 1973), absence of germ cells (Sniffen, 1951) 등으로 다양하다.

세정관 크기는 정상이거나 약간 작고 세정관 기저막의 비후는 절대 없으나 반 수 이상에서는 점막고유층이 교원섬유의 침착으로 약간 두꺼워진다(Sniffen, 1951). 이때엔 배세포는 완전히 없었고 따라서 Sertoli 세포만이 보였다.

이들은 선천성 결손일 수도 있고 또는 배세포의 이차적 상실을 나타내기도 하나(Girgis, 1969; Nelson, 1953) 어느 경우에도 예후는 아주 불량하여, 불필요한 수술이나 호르몬치료를 시도하지 말아야 한다.

6) 성숙정지: 성숙정지는 총 8례로써 전체의 5.7%를 점했으며 그 명칭도 성숙정지(Wong, 1973) 외에 germinal cell arrest (Nelson, 1953), spermatogenic arrest (Girgis, 1969; Sniffen, 1950) 등이 있다.

이들은 많은 세정관들에서 정자 형성과정이 시작은 되나 미숙한 상태에서 더 이상 성숙치 못한 채, 즉 제 1차 정모세포단계 및 제 2차 정모세포단계 또는 정자세포상태 등에서 정지되는 것으로(Sniffen, 1950) 본 검색에선 대개가 제 1차 정모세포단계에서 성숙이 멈추어지 있었다. 세정관 주변의 섬유화가 거의 전부에서 미약하게 관찰되었고 간질세포에는 정상상의 Leydig세포가 관찰되었다.

7) 잠복고환증: 총 16례로써 전체의 11.3%를 점했다. 이들의 원인은 다양한 바(Charney, 1960) 그 대표적인 예로는 서해관의 건막의 기형이나 불충분한 성선자극호르몬의 자극 및 그의 뇌하수체 기능부전과는 무관한 고환자체의 선천성 결함 등이 있었다. 병리조직학적으로 이들 잠복고환은 작고 미숙한 세정관으로 구성된 바 이 안에는 성숙한 정자는 거의 없고 대개가 세포만으로 되어 있어서 일견 배무형성의 병리조직학적 소견과 흡사하였다. 고환이 잠복상태로 얼마동안 있었느냐에 따라서 정세포의 많고 적음이 결정된다. 그러나 본 검색에 있어선 정세포가 거의 관찰되지 않았음은 특기할만 하다 하겠다. 병력이 20년이 넘은 2례에선 세정관은 완전히 경화되어 Sertoli세포의

관찰도 힘들었다.

Leydig세포는 온도변화에 영향을 안받기 때문에 수적 감소는 없었으며 오히려 상대적으로 더 뚜렷하게 관찰되었다.

8) Klinefelter씨 증후군: 겨우 1례로써 그 수가 가장 적었던 바 이때 세정관은 완전히 경화되어 있었으나 부분적으로 Sertoli세포 및 정세포가 관찰되었으며 이때에 Leydig세포의 감소는 없었다.

고 안

남성 불임증환자의 고환 생검 소견을 고찰기 위해 Wong(1973)^{9,10} 등은 이를 크게 전고환성 원인, 고환성 원인, 후고환성 원인 등으로 3대별하여 그 각각에 대해 보고한 바도 있으나, 아직까지도 우리나라에선 호르몬측정법이 비교적 용이치 않고 비싸다는 점과 간편한 조작에 의한 신속한 진단을 요구하는 현실정에서 절개술에 의한 생검물보다는 흡인식 침생검에 의한 가검물이 본 검색의 대부분을 차지하여, 따라서 그에 맞춘 분류를 시도하려고 애썼다.

저자들이 적용한 무정자증 환자의 분류와 그 빈도를 발표 연대에 따라서 타문헌과 비교하면 제 3 표와 같다.

Table 3. Summary of Literatures

Classification	Nelson (1953)	Girgis (1969)	Wong (1973)	Authors (1978)
Normal	25%	55.3%	14.3%	20.6%
Hypospermatogenesis			22.9%	2.8%
Complete fibrosis	18%	6.6%		8.6%
Incomplete fibrosis				26.9%
Germ cell aplasia	35%	17.3%	7.9%	23.4%
Germ cell arrest	22%	11.7%	32.1%	5.7%
Cryptorchidism and/or eunuchoidism		1.1%	3.6%	11.3%
Klinefelter syndrome		5.1%	5.0%	0.7%
Others		2.9%	14.2%	

본 검색의 빈도를 살펴보면 앞서도 살핀 바와 같이 타 문헌에서는 그 분류에 넣지도 않았던 불완전 섬유화가 38례 26.9%로 가장 많았고 그 다음은 배무형성 33례 23.4% 다음은 정상이 29례 20.6%의 순이었으며 타 문헌에서는 비교적 높은 빈도를 차지하는 성숙정지형과 Klinefelter 증후군의 빈도가 아주 낮은 것이 특색이라 하겠다. 이는 우리의 검색기간중에 정자감소증 환자가 무정자증 환자에 비하여 월등히 적었다는 사실과 더불어 우리 병원의 정액 검사과정에 대한 보다 철

저한 정도관리를 요구하는 한 이유가 될 수도 있겠지
만, 또 한편으로는 이러한 불완전 섬유화의 원인이 정
액 유출관의 장기간에 걸친 폐쇄 및 인간의 여러 가지
환경에 의한 고환 자체에 대한 손상 때문이라는 가능
성을 배제할 수는 없다 하겠으며 따라서 이런 현상은
한국에만 특이한 지역적 특성이 아닐까 생각된다.

우리나라에서도 광(1975) 등에 의해 남성불임증 환
자에 대한 병리조직학적 연구가 시도되었으나 그 표본
예가 너무 작아서인지 본 검색의 결과와는 아주 현격
한 차이를 보였다.

또한 Girgis(1969) 등은 무정자증의 약 55%는 정액
유출관의 폐쇄성 질환에 의하며 이들의 반 이상에선
부고환 정관 문합술(epididymovasostomy)을 하므로써
임신을 할 수 있기 때문에 이들 환자에서 고환 생검은
아주 필요한 것이라고 주장한 바 본 검색에서도 폐쇄
성 질환에 의하리라고 생각되어지는 정상적인 정자형
성을 하고 있는 예가 20.6%로써 Girgis의 그것보다는
훨씬 적으나 Nelson(1953) 및 Wong(1973)의 빈도와
비교하면 그 중간치를 차지함을 알 수 있다. 하겠다. 그
러나 본 검색에서는 불완전 섬유화의 빈도가 아주 높
았던 점을 감안한다면 실제로 정액유출관 폐쇄에 의한
무정자증의 빈도는 더 높지 않을까 생각된다. 그리고
저정자생산증(hypospermatogenesis)이란 진단은 Sniffen
(1950)이 지적한 바와 같이 정상 고환 조직도 최대의
활동과 정자수를 보일 때가 있고 아울러 최소의 활동
치를 보일때도 있어 그 환경이 매우 주관적이라 할 수
있겠으나 본 검색에서는 정자 형성세포의 전체적인 수
적 감소가 워낙 뚜렷하게 관찰된 것이 4례나 되었기 때
문에 별 주저없이 본 분류에 이용하였다.

또한 전술한 바와 같이 "sloughing & disorganization"
(痂皮형성 및 해체)의 양상을 띄우는 세경관은 정상
의 범주에 포함시켰다.

전체적으로 완전 섬유화(8.6%), 배무형성(23.4%),
잠복고환증(11.3%)등의 치료가 거의 불가능한 경우
약 50%를 제외한 나머지는 모두 그 병리학적인 병변
진행도에 따라 치료를 시도해볼만한 가치가 있다 하겠
으며 그런 점에서 고환의 생검조직검사의 의의는 크다
할 수 있겠다.

결 론

1975년 1월부터 1977년 12월말까지 만 3년간 서울대
학교병원에서 무정자증으로 진단되고 생검된 총 141례
의 고환조직을 병리조직학적으로 검색분류하였던 바 다

음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연령별 분포는 잠복고환증 등의 소수 예를 제외
하고는 18세에서 42세까지의 연령 분포를 보였는 바 특
히 30세와 34세에 걸쳐 가장 많았다.

2. 총 141례의 관찰 빈도별 순위는 불완전 섬유화
(38례), 배무형성(33례), 정상(26례), 잠복고환증(16
례), 완전섬유화(12례), 성숙정지형(8례), 저정자 생
산증(4례), Klinefelter 징후군(1례)의 순이었다.

발생 빈도에서 보이는 타 문헌과의 차이점은 분류 기
준에서의 상이점 내지 지역적 차로 이해되며 상술한 소
견은 앞으로의 한국인 무정자증의 특성을 이해하는데
있어서 통계 자료로써만 도움이 될 뿐 아니라 치료 경
과 관점에도 중요한 자료를 제공한다고 사료된다.

—ABSTRACT—

Histopathological Studies on the Testicular Biopsy Specimens in Azoospermia

Hyun Soon Lee, M.D., Sang Kook Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul
National University, Seoul, Korea

A light microscopic study of testicular biopsies speci-
mens from 141 cases of azoospermia, during a period
of 1975 to 1977 at Seoul National University Hospital
was performed.

These were classified into normal or essentially nor-
mal (29 cases), hypospermatogenesis (4 cases), com-
plete fibrosis (12 cases), incomplete fibrosis(38 cases),
germ cell aplasia (33 cases), maturation arrest (8-
cases), cryptorchidism (16 cases) and Klinefelter syn-
drome (1 case).

The frequency distribution of the three main histo-
logical groups was incomplete fibrosis 26.9%, germ
cell aplasia 23.4%, and normal or essentially normal
20.6%.

The much higher incidence of incomplete fibrosis
was assumed to reflect the use of stricter criteria for
azoospermia or geographical difference.

REFERENCES

- 곽원숙, 이대일, 백승룡, 남성불임증의 고환조직 소견
에 관한 연구, 최신의학 18(7):955-958, 1975.
- Agarwal, VP, et al.: *Testicular Biopsy in Azoospermia*,

- a *Morphological Appraisal*. *Indian J. Med. Science*, 28(7):285-289, 1974.
- Anderson, W.A.D. & Kissane, J.M.: *Pathology*. 7th edition, p. 1014, C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1977.
- Charney, C.W.: *The Spermatogenic Potential of the Undescended Testis before and after Treatment*. *J. Urol.*, 83:697, 1960.
- Fairley, K.F., Barrie, J.U. and Johnson, W.: *Sterility and Testicular Atrophy Related to Cyclophosphamide Therapy*. *Lancet*, 1:568-569, 1972.
- Federman, D.D.: *The Assessment of Organ Function-The Testis*. *Medical Intelligence*, 285(16):901-903, 1971.
- Girgis, S.M., Etriby A., Ibrahim, A.A., and Kahil, S.A.: *Testicular Biopsy In Azoospermia—A Review of the Last Ten Years' Experience of over 800 Cases*. *Fertility and Sterility*, 20(3):467-477, 1969.
- Nelson, W.O.: *Interpretation of Testicular Biopsy*, *J.A.M.A.*, 151(6):449-454, 1953.
- Sniffen, R.C., Howard, R.P., and Simmons, P.A.: *The Testis. II. Abnormalities of Spermatogenesis: Atresia of the Excretory Ducts*, *Arch. Path.*, 50(3): 285-295, 1950.
- Sniffen, R.C., Howard, R.P. and Simmons, F.A.: *The Testis III. Absence of Germ Cells; Sclerosing Tubular Degeneration; "Male Climacteric"*. *Arch. Path.*, 51: 293-311, 1951.
- Sniffen, R.C., Howard, R.P. and Simmons, F.A.: *The Testis IV. Idiopathic Eunuchoidism with Low FSH: Testicular Changes Secondary to Lesions in or Near the Pituitary and Secondary to Estrogen Therapy*. *Arch. Path.*, 51:464-480, 1954.
- Sniffen, R.C.: *The Testis I. The Normal Testis*, *Arch. Path.*, 50(3):259-284, 1950.
- Wong, T.W., Straus II, F.H. and Warner, N.E.: *Testicular Biopsy in the Study of Male Infertility: I. Testicular Causes of Infertility*. *Arch. Path.*, 95: 151-159, 1973.
- Wong, T.W., Straus II, F.H. and Warner, N.E.: *Testicular Biopsy in the Study of Male Infertility; II. Post-testicular Causes of Infertility*. *Arch. Path.*, 95:160-164, 1973.
- Wong, T.W., Straus II, F.H. and Warner, N.E.: *Testicular Biopsy in the Study of Male Infertility; III. Pretesticular Causes of Infertility*. *Arch. Path.*, 98: 1-8, 1974.
- Vallete, J. et al.: *Attempt at a Standardized Interpretation of Testicular Histopathology in Male Sterility*. *J. Gyn. Obst. Biol. Reprod.*, (Paris), 5(4):496-512, 1976.