

Male Reproduction and Prostaglandins

慶熙大學校 醫科大學 泌尿器科學教室

蔡 洙 應

緒 論

Prostaglandins (PGs)는 炭素數가 20개로 구성된 cyclic fatty acid 로 그 存在는 1930年 New York 의 產婦人科醫師인 Kurzrok & Lieb¹⁾가 사람의 精液內에는 子宮筋을 收縮시키거나 弛緩시킬 수 있는 物質이 있다고 報告하여 처음 알려졌고 von Euler²⁾와 Goldblatt³⁾가 각각 처음으로 精液에서 抽出해내는데 성공하였으며, 1936年 von Euler⁴⁾가 prostaglandin 이라고 명명하였다. 현재까지 사람의 seminal plasma 中에서는 모두 13종의 prostaglandins 가 確認되었으며, 이들은 PGE, PGF, PGA 및 PGB의 4 group 으로 나뉜다. 이와 같이 PGs는 精液에서 처음으로 그 activity 가 發見되었고 또 生殖器官이나 그 分泌物에 高濃도로 存在하는 점으로 미루어 生殖器官의 生理機能과 상당히 밀접한 관계가 있으리라고 생각되어 많은 研究가 이루어졌으나 아직 男性生殖器官의 機能과 PGs 간의 관계에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다.

1. Origin of PGs in seminal plasma

PGs는 精液뿐 아니라 여러 reproductive tract 에서도 發見되는데 human reproductive tract 中에서 發見되는 중요한 PGs의 分布를 보면 Table I 과 같으며 이 중에서도 精液內에 가장 濃도가 높다. 사람의 動物로서는 羊, 兎, rat, mice, hamster 의 精液中에서는 PGs 가 발견되었으며,

소, 말, 개의 精液에서는 PGs의 activity 를 증명하지 못하였으며, rhesus monkey 의 精液에서는 PGs와는 성질이 다른 vesiglandin 이라는 vasodepressor substance 가 發見되었다. 사람의 精液에는 모두 13종의 PGs가 있으며, 그 濃도는 Table II 와 같다. 이 중에서도 주로 PGE compound 와 PGF compound 가 biologic activity 를 갖고 있다.

Seminal plasma 의 PGs가 어디서 合成 또는 分泌되는가에 대해 PGs 를 처음 抽出해낸 von Euler⁴⁾는 前立腺에서 分泌되는 것으로 생각하고 prostaglandin 이라 명명하였으나, 그 후 研究에서 前立腺液에는 거의 PGs activity 가 없는 것으로 밝혀졌다. Eliasson⁵⁾은 split ejaculate 方法으로 얻은 精液을 분석한바, PGs는 精液中 fructose 가 포함된 부분에서 activity 가 높은 것을 알아 내었고, 따라서 PGs는 精液의 fructose 가 分泌되는 精囊에서 分泌되리라고 하였다. 그러나 Bygdeman & Eliasson⁶⁾은 精液中的 PGs 量은 fructose 의 量과 서로 比例되지 않고 오히려 前立腺機能의 지표가 되는 acid phosphatase level 과 상관관계가 있다고 하였다. 한편 Brummer⁷⁾는 사람에서 vasectomy 후 精液의 PGE 와 PGA 의 level 이 手術前보다 增加되는 것을 관찰하였으며, 따라서 PGs는 睪丸에서 分泌되지 않을 것이라고 하였으며, vasectomy 후 PGs 量이 增加하는 이유에 대해서는 不明하다고 하였다. 이와 같이 사람의 精液中的 PGs가 어디서 合成 또는 分泌되는지 아직 不明하다.

Table 1. Distribution of the Six Primary Prostaglandins

Source	PGE ₁	PGE ₂	PGE ₃	PGF _{1α}	PGF _{2α}	PGF _{3α}
Seminal plasma	+	+	+	+	+	—
Menstrual fluid		+			+	—
Amniotic fluid	+	+		+	+	—
Endometrium		+			+	—
Umbilical cord	+	+		+	+	—
Placental vessels	+	+		+	+	—
Decidua	+	+		+	+	—

Table 1. Concentration of Prostaglandins in Human Seminal Fluid

Prostaglandin	Concentration μg/ml semen
PGE ₁	25
PGE ₂	23
PGE ₃	5.5
PGF _{1α}	3.6
PGF _{2α}	4.4
PGA ₁ , PGA ₂ , PGB ₁ , PGB ₂	200
19-OH A1; 19-OH A2	
19-OH B1; 19-OH B2	50

2. Physiological roles of PGs

A. Testosterone 과의 關係

Eik-Nes⁸⁾는 PGE₁을 개에 注射하면 睪丸에서 testosterone의 分泌가 增加한다고 하였으나 Free & Tillson⁹⁾은 rat에 PGE₂를 靜注時 睪丸에서의 testosterone 分泌가 減少됨을, Ericsson¹⁰⁾은 PGE₁, PGE₂를 Saksena, et al.^{11, 12)}은 PGE₂, PGF_{2α} 및 PGA₁, PGA₂를 rat에 투여한바 혈청내 testosterone level이 減少됨을 觀察한바 있다. 이렇게 PGs 투여로 testosterone의 分泌나 혈청내 level이 減少되는 이유로 Bartke et al.¹³⁾는 PGF_{2α} 투여로 睪丸에서의 steroidogenesis가 감소되기 때문이라고 하였고 Saksena et al.¹¹⁾은 PGE₂, PGF_{2α}가 plasma LH를 감소시키기 때문이라고 한 반면 Memon¹⁴⁾은 PGs가 testicular hemodynamics의 變化를 일으키기 때문이라고 하였다. 한편 Sturde¹⁵⁾는 不妊症인 男子에게

testosterone을 투여하면 精子數나 精液內의 PGs level이 증가하는데 seminal plasma의 PGs level 測定은 infertile man에 대한 androgen therapy의 성공 여부를 판단하는데 큰 도움이 되리라고 하였다.

Bartke & Koerner¹⁶⁾는 rat와 mice에서 去勢를 하면 精管內의 PGF 농도가 줄고 이때 testosterone을 투여하게 되면 줄었던 PGF의 농도가 증가함을 관찰하였는데 이는 reproductive system에서의 PGs 合成은 androgen의 영향을 받는 것임을 의미한다고 주장하였다. 그러나 Sutherland, et al.¹⁷⁾은 반대로 rat의 睪丸切除時 精囊이나 前立腺內의 PGF level이 증가하였고, 이때 다시 testosterone을 투여하면 PGF level이 감소함을 관찰하고 androgen과 副性腺內의 PGF量 사이에는 서로 inverse relationship임을 주장하였다. 그러나 androgen의 副性器의 glandular activity를 자극시키는 biological activity를 고려할 때 이러한 PGs level의 變化는 단지 副性腺組織에서의 PGs 分泌機能에 영향을 주기 때문인 것으로 생각된다.

B. 男性生殖器官과의 關係

Memon¹⁴⁾은 PGF_{2α} 또는 PGE₂를, Ericsson¹⁰⁾은 PGE₁, PGE₂를, Saksena, et al.¹²⁾은 PGA₁과 PGA₂를 rat에 투여하여 睪丸을 비롯하여 精囊과 前立腺등 reproductive organ의 무게가 감소되는 것을 관찰하였는데 이들은 reproductive organ의 위축이 오는 원인을 testicular hemodynamics의 變化로 인한 睪丸의 위축이 발생하기 때문이라고 설명하고 있다.

C. 精子代謝와의 關係

PGs와 cyclic AMP system은 밀접한 관계가 있음은 이미 잘 알려져 있으며, 精子中에는 adenylyl cyclase가 풍부하게 존재하므로 PGs가 이 enzyme을 통해 精子代謝에 어떤 영향을 주리라고 생각되나 Eliasson, et al.¹⁸⁾은 PGE₁과 精子의 代謝와의 關係에 대한 研究에서 PGs는 精子의 運動性이나 life span에 아무런 영향을 주지 않는다고 하였다.

D. 勃起 및 射精과의 關係

PGs의 pharmacological properties중 제일 먼저 알려진 것으로 smooth muscle contraction과 vasodilation이 있는데 이런 작용으로 미루어 von Euler⁴⁾는 性機能과 밀접한 관계에 있으리라고 생각하였고 특히 精液중에 고농도로 존재하는 점으로 보아 射精에 관계하리라고 추측하였다. 한편 Goldblatt³⁾은 PGs의 vasodilating property는 男性副性腺의 分泌機能과 관련이 있으리라고 시사하였으며, 더 나아가 射精에 필요한 生殖器의 peristalsis 유지에 관여하리라고 하였다. 이와 같이 PGs가 勃起 및 射精機轉에 관여하리라고 생각되어 왔으나 아직 이런 分野에 대한 研究은 거의 없다.

한편 in vitro study에서는 PGE₁, E₂, F_{2α}가 睪丸, 精管, 精囊의 收縮機能에 영향을 주는 것이 알려졌다. 즉 Johnson, et al.¹⁹⁾, Stahl²⁰⁾등의 의하면 PGs가 射精에 관여하는 男性生殖器官의 smooth muscle의 sequential activity에 영향을 준다고 한다.

3. Male fertility 과 PGs

Asplund²¹⁾은 精液內의 PGs를 분석한바 不妊 男性의 精液中的 PGs 농도가 正常人에 비해 낮은 것을 발견하고 精液의 PGs 량과 受胎能사이에는 서로 相關關係에 있으리라고 암시하였으며, 그후 여러 학자들이 精液의 PGs 량과 受胎能力間의 關係에 대한 많은 연구가 있었다. Bygdeman & Samuelsson²²⁾은 受胎能이 낮은 사람의 精液中

PGs 량은 正常人에서보다 낮으나 PGs level과 精子의 運動性, 數, 形態사이에는 아무런 相關關係가 없다고 하였으며, Hawkins²³⁾은 精液의 PGs 량은 正常人에서 보다 oligospermia patient에서 낮고 또 PGs 량과 受胎能과의 關係를 보면 oligospermia patient에서는 有關하나 正常人에서는 無關하다고 하였다.

PGs 중에서도 PGE group이 受胎能과 關係가 있는 것으로 알려져 있는데 Gordon²⁴⁾은 functional infertility 患者의 精液中 PGE 量은 15 μg/ml로 正常人의 55.2 μg/ml보다 낮다고 하였으며, Bygdeman, et al.²⁵⁾은 精液內 PGs 量은 functional infertility 患者에서 전체적으로 낮을 뿐 아니라 특히 PGE 量이 낮았으며, PGE 量이 11 μg/ml 이하인 경우에는 infertile하다고 하였다(Table III). 따라서 不妊患者의 약 20%에서는 臨床에서 不妊의 原因을 찾기 힘들데 이들 原因不明의 不妊患者의 약 40%는 PGE의 결핍에 의한 것으로 생각되므로 소위 functional infertility 例의 不妊原因糾明時 필히 精液中的 PGE 量을 측정하여야 할 것이다.

動物實驗에서는 Ericsson¹⁰⁾은 rat에 PGE₁, PGE₂를 투여한바 「造精機能」이 감소되었다고 하였으며, Setty & Kar²⁶⁾ 및 Hunt & Nicholson²⁷⁾ 등은 rat와 rabbit에 각각 PGE₁, E₂ 및 F_{2α}를 투여하여도 受胎能이나 精子의 數, 運動性 및 形

Table III. Analysis of Prostaglandin in Human Seminal Fluid

Prostaglandin	Group A (μg/ml)	Group B (μg/ml)	Group C (μg/ml)
PGE	54.4	36.4	18.1
PGA	7.2	8.0	6.7
PGB	2.1	4.1	2.9
19-OH PGA	24.9	25.5	26.5
19-OH PGB	15.5	25.8	20.0

Group A: Consisted of semen samples from 29 males with normal fertility.

Group B: Consisted of semen samples from 100 men in noninvestigated infertile marriages.

Group C: Consisted of semen samples from 17 men in functionally infertile marriages.

態에 아무런 변화가 없었다고 하였다.

Aspirin, Indomethacin 같은 비 steroid 성 소염제는 PGs 합성을 저하시키는데 Horton et al.²⁸⁾ 이 사람에게 aspirin 을 투여한바 精液內의 fructose 量에는 변화가 없었으나 PGs 量 특히 PGE level 은 감소되었다고 하였으며, Jubiz & Frailey²⁹⁾ 는 aspirin 투여로 精液 및 血清의 PGE 및 PGF 의 量이 감소되었는데 아마도 이러한 PGs level 의 감소는 男性不妊症을 유발할 수 있으리라고 하였다.

REFERENCES

- 1) Kurzrok, R. and Lieb, C.C.: *Biochemical studies of human semen II. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 26:268, 1930.
- 2) von Euler, U.S.: *Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten maenlicher accessorischer Geschlechtsdruesen. Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.*, 175:78, 1934.
- 3) Goldblatt, M.W.: *Depressor substance in seminal fluid. J. Soc. Chem. Ind.*, 52:1056, 1933.
- 4) von Euler, U.S.: *On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). J. Physiol.*, 88:213-234, 1936.
- 5) Eliasson, R.: *Studies on prostaglandin. Occurrence, formation and biological actions. Acta physiol. Scand.*, 46: (Suppl. 158) 1-68, 1959.
- 6) Bygdeman, M. and Eliasson, R.: *Distribution of prostaglandins, fructose and acid phosphatase in human seminal plasma. Andrologie*, 1:5-10, 1969.
- 7) Brummer, H.C.: *Vasectomy and seminal prostaglandins. Fertil. Steril.*, 24:131-133, 1973.
- 8) Eik-Nes, K.B.: *Gen. Comp. Endocrinol., Suppl.* 2:87, 1969.
- 9) Free, M.J. and Tillson, S.A.: *Secretion rate of testicular steroids in the conscious and Halothane-anesthetized rat. Endocrinology*, 93:874-879, 1973.
- 10) Ericsson, R.J.: *Prostaglandins (E₁ and E₂) and reproduction in male rat. Adv. Biosci.*, 9:737-742, 1973.
- 11) Saksena, S.K., El Salfoury, S. and Bartke, A.: *Prostaglandins E₂ and F_{2α} decrease plasma testosterone levels in male rats. Prostaglandins*, 4:235-242, 1973.
- 12) Saksena, S.K., Lau, I.F. and Bartke, A.: *Prostaglandins A₁ and A₂ decrease testosterone levels in mice and rats. Endocrinology*, 95: 311-314, 1974.
- 13) Bartke, A., Musto, N. Caldwell, B.V. and Behrman, H.R.: *Effects of a cholesterol esterase inhibitor and of prostaglandin F_{2α} on testis cholesterol and on plasma testosterone in mice. Prostaglandins*, 3:97-104, 1973.
- 14) Memon, G.N.: *Effects of intratesticular injections of prostaglandins on the testis and accessory sex glands of rats. Contraception*, 8:361-370, 1973.
- 15) Sturde, H.C.: *Das verhalten der Sperma-prostaglandine under androgen-therapie. Arzneimittel-Forschung*, 21:1302-1307, 1971.
- 16) Bartke, A. and Koerner, S.: *Androgenic regulation of the concentration of prostaglandin F in the male reproductive system of rats and mice. Endocrinology*, 95:1739-1743, 1974.
- 17) Sutherland, D.J. B., Telli, A.H. and Singhal, R.L.: *The influence of testosterone on the endogenous levels of prostaglandin F in the accessory reproductive glands of the adult male rat. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 52: 364-367, 1974.
- 18) Eliasson, R., Murdoch, R.N. and White, I.G.: *The metabolism of human spermatozoa in the presence of PG-E₁. Acta Physiol. Scand.*, 73: 379-382, 1968.
- 19) Johnson, J.M., Hargrove, J.L. and Ellis, L.C.: *PG F_{1α} induced stimulation of rabbit testicular contractions in vitro. Proc. Soc. Exper.*

- Biol. Med.*, 138:378-381, 1971.
- 20) Stahl, P.: *Comparative responses of hamster vas deferens and seminal vesicles to the effect of PGs E₁ and E₂ on stimulation by epinephrine. Prostaglandins*, 2:491-500, 1972.
- 21) Asplund, J.: *A quantitative determination of the content of contractive substances in human sperm and their significance for the motility and vitality of the spermatozoa. Acta Physiol. Scand.*, 13:103-109, 1947.
- 22) Bygdeman, M. and Samuelsson, B.: *Analyses of prostaglandins in human semen. Clin. Chim. Acta*, 13:465, 1966.
- 23) Hawkins, D.F.: *Relevance of prostaglandin to problem of human subfertility*, in Ramwell, P.W. and Shaw, J.E., editors: *Prostaglandin symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology*, New York, 1968, Interscience Publishers.
- 24) Gordon, E.S.: *The prostaglandins. Physiologic actions and clinical potential. Postgraduate Medicine*, 1972, p. 75-79.
- 25) Bygdeman, M., Fredricsson, B., Svanborg, K. and Samuelsson, B.: *The relation between fertility and prostaglandin content of seminal fluid in man. Fertil. Steril.*, 21:622-629, 1970.
- 26) Setty, B.S. and Kar, A.B.: *Prostaglandins and "functional" sterility in male rats. Current Science*, 41:64-65, 1972.
- 27) Hunt, W.L. and Nicholson, N.: *Studies on semen from rabbits injected with H³-thymidine and treated with prostaglandins E₁ and F_{2a}. Fertil. Steril.*, 23:763-768, 1972.
- 28) Horton, E.W., Jones, R.L. and Marr, C.G.: *Effects of aspirin on prostaglandin and fructose levels on human semen. J. Reprod. Fertil.*, 33:385-392, 1972.
- 29) Jubiz, W. and Frailey, J.: *Seminal fluid and plasma prostaglandin responses to aspirin in normal subjects. Fertil. Steril.*, 24:977-978, 1973.
-