

남성호르몬이 토끼 음경해면체 평활근 이완에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실 및 의과학 연구소,
연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실*

김종기 · 최영득* · 정우식 · 홍재엽 · 박영요 · 최형기*

=Abstract=

Effect of Testosterone on the Relaxation of Rabbit Corpus Cavernosum

Jong Ki Kim, Young Deuk Choi*, Woo Sik Chung, Jae Yup Hong,
Yong Yo Park and Hyung Ki Choi*

From the Department of Urology and Medical Research Center, Ewha Womans University College of Medicine, and the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine*, Seoul, Korea

Androgen was thought to be linked to sexual activity in man but it did not identify the peripheral action and its mechanism of androgen. The present study was designed to determine the role of testosterone in the relaxation of the corpus cavernosum. Effect of testosterone on the relaxation of rabbit corpus cavernosum was investigated from three groups of rabbit; two groups were castrated and the third underwent a sham operation (control). After castration, one group received subcutaneous injection of testosterone (testosterone propionate 10 mg/day). Strips of rabbit corpus cavernosum were isolated and mounted in 10 ml organ chambers. Isometric tension measurement of acetylcholine (Ach: 10^{-5} M) and papaverine (10^{-5} M) in the precontracted cavernosal muscle strips with phenylephrine (5×10^{-6} M) were performed in all groups; control, castration group (four sub-groups: 1, 2, 4 and 8 weeks after castration) and testosterone replacement group (four sub-groups: testosterone was given from 1, 2, 4 and 8 weeks after castration for 14 days respectively). The relaxation response of corpus cavernosal muscle to acetylcholine and papaverine was significantly decreased in castrated group and restored up to the level of control after testosterone replacement. The maximum inhibitory effect of castration on the relaxation of corpus cavernosal muscle began to be shown at 4 weeks after castration.

Based on these results, we conclude that testosterone regulates the tone of cavernosal smooth muscle through the pathway including cholinergic endothelium mediated relaxation.

Key Words: Testosterone, Castration, Cavernosal smooth muscle, Relaxation, Rabbit

서론

남성호르몬은 생식기의 성장, 발달 및 2차 성징의 발현에 관여한다. 이러한 남성호르몬이 정상적인 성기능의 유지 및 음경발기에 필요한 물질임에는 틀림이 없고 중추 작용기전으로 대뇌에

작용하여 성기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나^{1,2}, 음경발기를 담당하는 신경계 및 해면체 조직 등의 말초 작용에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근에 남성호르몬이 음경해면체내에서 평활근 및 탄성섬유의 변화를 초래하며, nitric oxide (NO)의 활성화나 다양한 성장인자에 영향을 미침이 보고되고 있어 남성호르몬이 음경발기의 관건

*본 연구는 이화여자대학교 의과학연구소 연구비(과제번호 95-90)의 보조로 이루어졌음.
접수일자: 1997년 8월 1일

인 해면체 평활근이완에 관여한다는 증거가 제시되고 있으나³⁻⁹, 실제로 이의 결핍으로 인하여 추측되어지는 평활근의 이완장애를 시험관내에서 직접 평가한 결과는 보고된 바 없다.

저자들은 남성호르몬이 음경발기에 있어 핵심 역할인 음경해면체 평활근의 이완에 미치는 영향을 관찰하고자 토끼를 대상으로 고환적출술을 통한 남성호르몬 결핍을 유도한 후, 해면체 조직을 추출하여 기전이 알려진 약물에 의한 해면체 조직 평활근의 이완을 관찰하였다.

실험 재료 및 방법

1. 실험 동물

생후 4~6개월된 2.5~3.0 kg의 음성 New Zealand White rabbit를 사용하였으며, 대조군, 고환절제술을 시행한 남성호르몬 결핍군, 고환절제술로 일정기간 남성호르몬 결핍 후 남성호르몬을 보충한 군으로 나누었다. 고환절제술은 이각정맥을 통해 sodium pentobarbital (30~50 mg/kg)로 마취시키고, 양측 음낭절개를 통하여 고환적출 후 재봉합하였다. 남성호르몬 결핍군은 결핍기간에 따라 다시 4군으로 나누어 양측 고환적출 후 1, 2, 4, 8주 지난 후에 실험에 이용하였고, 보충군 역시 결핍기간에 따라 4군으로 나누어 양측 고환적출 후 1, 2, 4, 8주 경과되었을 때, 각각 testosterone propionate를 10 mg/day로 14일간 피하로 투여하였다. 대조군은 가장수술로서 음낭벽에 절개만을 가한 후 재봉합하였고 각군은 기간별로 5마리씩으로 하였다.

2. 실험 방법

1) 음경해면체의 절편준비

이각정맥을 통해 sodium pentobarbital (30~50 mg/kg)로 마취시키고, 음경 전체를 절제한 후 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합기체가 공급되는 저온의 Tyrode용액이 든 용기내에서 백막으로부터 해면체 평활근을 분리하여 2×2×6 mm 크기의 절편을 만들어 10 ml organ bath에 고정하였다. 모든 과정에서 내피세포가 파괴되지 않도록 주의하였으며, 해면체 평활근의 운동상태는 force displacement transducer (TSD 105, Biopac systems, Santa Barbara, CA, U.S.A)에 연결하여 polygraph (Biopac Systems, Santa Barbara, CA, U.S.A)에 기록하였다. Organ bath내의 Tyrode용액은 bath

의 이중벽 사이로 보온된 물을 계속 순환시켜 37°C로 유지하였고, 산소혼합기체를 계속 공급하여 pH 7.4로 유지하였다.

2) 등장력 수축을 위한 이상적 장력 결정

초기장력을 2 gm 정도로 유지시키고 안정상태에서 phenylephrine (이하 PHE; 5×10^{-6} M)을 투여하여 수축정도를 관찰하였다. 이후 Tyrode용액으로 평활근 절편을 3회 이상 씻어내어 안정상태로 회복시키고 장력을 0.5 gm씩 올리거나 내려 안정상태에서 다시 같은 농도의 PHE에 의한 수축정도를 관찰하였다. 이와 같은 조작을 반복하여 최대수축을 유도하고 수축정도의 차이가 2회 연속으로 이전 수축의 10% 이내일 때를 이상적 장력으로 정하고 이러한 이상적 장력 조건의 안정상태에서 약물 반응 실험을 시행하였다.

3) 혈관작용 약제에 대한 반응 검사

각군의 음경해면체 조직을 이상적 장력 하에 organ bath내에 안정시킨 후 PHE에 노출시켜 수축을 유발한 후 일정농도의 acetylcholine (이하 Ach; 10^{-5} M)과 papaverine (10^{-5} M)을 투여하여 이완정도를 각 군별로 비교 관찰하였다.

3. 사용 약물과 용액

Phenylephrine hydrochloride, acetylcholine chloride, papaverine은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, U.S.A.)의 제품을 사용하였다. 실험에 사용된 정상 Tyrode액의 조성은 Na^+ (153.6), K^+ (5.3), Ca^{++} (3.0), Mg^{++} (1.2), Cl^- (157.2), H_2PO_4^- (0.6), SO_4^{--} (1.2), HCO_3^- (7.1), glucose (11.4)이었다 (단위; mEq/L).

4. 자료분석

결과는 data analysis program (Acqknowledge 3.2 program, Biopac system, U.S.A)을 이용하여 분석 기록하였으며, 개인용 컴퓨터의 SPSS 프로그램에서 평균과 표준오차를 구하였고, 측정군간의 유의 판정은 대조군과 실험군간에 student's t test를 이용하여 $p < 0.05$ 일 때 유의있는 것으로 판정하였다.

결 과

고환절제 후 Ach (10^{-5} M)에 대한 해면체 평활근의 이완정도는 대조군에 비해 통계학적으로 유의있게 감소하였으며 ($p < 0.05$), 이러한 감소 효

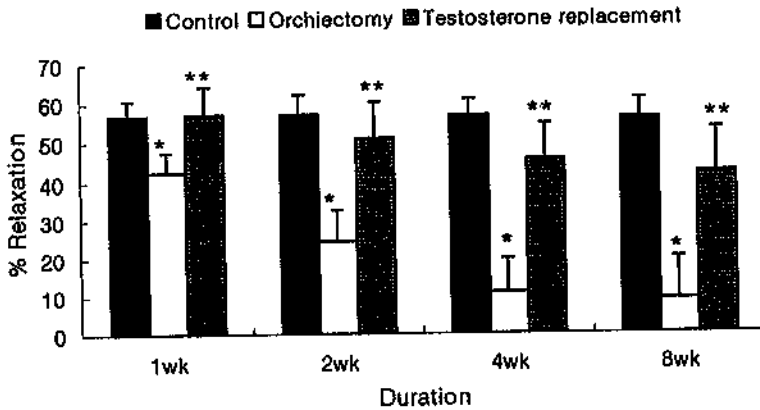


Fig. 1. Effects of castration and testosterone replacement on relaxation of the isolated rabbit cavernosal muscle by acetylcholine (10^{-5} M). Relaxation effects of acetylcholine (10^{-5} M) were significantly decreased after castration. However, these prevention of relaxation effect by castration were restored to the level of control with testosterone replacement. Each bar represents mean \pm standard error of mean from 5 rabbits. * $p < 0.05$, ** $p > 0.05$ compared to control.

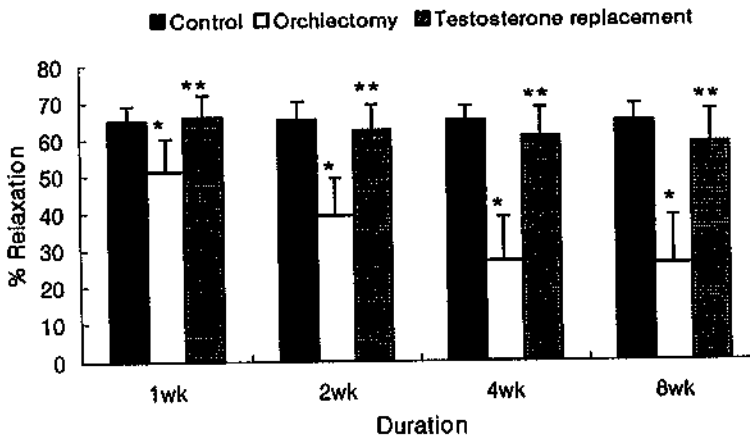


Fig. 2. Effects of castration and testosterone replacement on relaxation of the isolated rabbit cavernosal muscle by papaverine (10^{-5} M). Relaxation effects of papaverine (10^{-5} M) were significantly decreased after castration. However, these prevention of relaxation effect by castration were restored to the level of control with testosterone replacement. Each bar represents mean \pm standard error of mean from 5 rabbits. * $p < 0.05$, ** $p > 0.05$ compared to control.

과는 고환절제 후 시간이 경과함에 따라 증가하여, 4주 이후에 최대 이완억제효과가 나타났다 (Ach (10^{-5} M)의 이완정도; 대조군 $56.7 \pm 6.2\%$, 1주 $42.5 \pm 5.6\%$, 2주 $24.7 \pm 8.8\%$, 4주 $10.9 \pm 9.6\%$, 8주 $9.1 \pm 11.8\%$) (Fig. 1). 남성호르몬 결핍상태에서 남성호르몬을 보충한 결과 Ach에 의한 이완정도는 회복되어 대조군에 비해 유의적인 차이는 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 1).

Papaverine (10^{-5} M)에 대한 해면체 평활근의 이

완정도도 고환절제 후 대조군에 비해 통계학적으로 유의있게 감소하였으며 ($p < 0.05$), 이러한 감소 효과도 고환절제 후 시간이 경과함에 따라 증가하여, 4주 이후에 최대 이완억제효과가 나타났다 (Papaverine (10^{-5} M)의 이완정도; 대조군 $65.0 \pm 7.3\%$, 1주 $51.2 \pm 9.5\%$, 2주 $39.3 \pm 10.1\%$, 4주 $26.9 \pm 12.3\%$, 8주 $26.1 \pm 13.1\%$) (Fig. 1). 남성호르몬 결핍상태에서 남성호르몬을 보충한 결과 papaverine에 의한 이완정도도 회복되어 대조군과

의의있는 차이 관찰되지 않았다 ($p>0.05$) (Fig. 2).

고 안

음경해면체 평활근의 이완은 음경발기를 일으키는 주된 현상으로서 성적 자극을 받으면 해면체내의 소공을 이루는 음경해면체 평활근이 이완되면서 아울러 소공에 혈액을 공급하는 소동맥이 확장되므로 소공은 충혈이 되어 음경발기를 초래하게 되며, 이어서 상대적으로 딱딱한 백막과 확장되는 소공사이의 존재하는 정맥이 늘리면서 혈류유출이 막혀 음경내의 압력은 더욱 상승하게 된다. 이러한 일련의 혈류역동학적 발기과정은 내분비, 혈관, 신경기전 등이 종합적으로 작용하는 복잡한 생리반응이다. 따라서 이들 중 어느 하나라도 이상이 생기면 발기부전을 초래하게 된다. 이중 혈관계나 신경계의 역할에 관하여는 많은 연구가 이루어 졌으나 내분비계의 역할에 대하여는 밝혀지지 않은 부분이 많다.

남성호르몬은 생식기의 성장, 발달 및 2차 성징의 발현과 유지에 필요하며, 정상적인 성기능의 유지 및 음경발기에 필요한 물질임에는 틀림이 없으나 그 작용기전에 대해서는 확실히 정립되어 있지 못한 실정이다. 성선을 제거한 웅성 백서의 경우 교미를 위한 발기유발 반응도가 감소하고, 남성호르몬을 투여하면 부분적으로 발기반응이 회복됨이 보고되고 있다¹⁰⁻¹². 또한 백서에서 남성호르몬 길항제를 투여하면 음경발기의 유지가 이루어지지 않음이 보고되고¹³, 사람의 혈중 남성호르몬치와 발기력과의 관계를 밝힌 몇 가지 보고에서도 남성호르몬의 보충이 발기력의 회복에 도움을 준다고 하였다¹⁴⁻¹⁷. 전립선 암환자에서 치료로 흔히 사용되는 고환절제술을 받았거나, 항남성호르몬제제의 약물을 투여받은 경우 상당수에서 음경발기가 약해지며, 성선기능저하증의 남성환자에서 야간음경발기의 쇠퇴와 자발적인 주간음경발기의 횟수가 감소됨이 보고되고 있다^{17,18}.

남성호르몬은 중추신경계에서 대뇌의 시상하부의 시신경교차전 지역에 작용하여 성기에 영향을 미치며¹⁹, 척수반사작용에도 영향을 미치는 것으로도 보고되고 있다. 그러나 남성호르몬이 말초신경 및 해면체조직에 미치는 영향에 대한 연구는 비교적 최근에 이르러 보고되고 있는 바, 백서나 개에서 고환을 제거한 후 해면체신경

의 전기자극으로 인한 발기유발의 정도가 대조군에 비해 현저히 떨어지며, 남성호르몬을 보충함으로써 음경해면체 평활근의 이완이 증가된다는 실험 결과가 보고²⁰⁻²³되고 있어, 남성호르몬이 발기조직의 말초신경생리에도 직접적인 영향을 미칠 수 있음을 시사하고 있다.

최근 일부에서 남성호르몬이 음경발기에 관련된 신경전달인자에 관여함이 보고되고 있다^{4,6,8,24}. 특히 남성호르몬은 음경해면체의 NO의 작용과정에 영향을 미침이 보고되고 있다^{4,5,8}. Chamness 등⁵은 백서에서 거세 1주일 후 음경해면체에서 nitric oxide synthase가 감소함을 보고하고, Zavara 등⁶은 NO관련 음경발기는 남성호르몬의 영향에 따름을 보고하고 있다. 또한 남성호르몬은 음경해면체의 α -1 아드레날린성 반응이나 남성호르몬 수용체, TGF- β 등에도 영향을 미침이 보고되고 있어^{4,8,9}, 남성호르몬은 음경해면체에 작용하여 정상적인 음경 기능에 필요한 조절인자로 작용하리라 여겨진다. 실제 남성호르몬 결핍으로 인하여 음경해면체 평활근이 감소한다는 보고⁷와 교원질이 증가한다는 보고³들이 나타나고 있다.

본 연구에서는 남성호르몬이 음경발기에 관련된 음경해면체 평활근에 미치는 직접적인 영향을 관찰하였다. 실험결과 고환절제군에서 Ach에 대한 음경해면체의 이완정도가 감소되었고, 남성호르몬을 보충함으로써 Ach에 대한 음경해면체의 이완정도가 회복됨을 보아 남성호르몬은 음경해면체의 Ach에 대한 이완에 관여함을 알 수 있었다. Ach에 대한 음경해면체내의 반응에 대해서는 확실치 않으나 Takahashi 등³은 개에서 남성호르몬 결핍 유도 후 음경해면체내에 Ach을 투여하여 반응을 관찰한 결과, Ach에 대한 반응이 감소됨을 보고한 바 있다. 음경해면체에서의 Ach에 대한 이완은 내피세포에서의 NO 분비에 주로 관여한다. 이러한 Ach의 작용은 대부분 신경의 무스카린성 수용체를 활성화시켜 EDRF를 분비하며, 일부 해면체 평활근의 내피세포에 직접 작용하기도 한다. 따라서 남성호르몬은 해면체 평활근에서 신경의 무스카린성 수용체를 통한 EDRF의 이완반응이나 직접적인 내피세포에서의 EDRF의 이완에 관여함을 알 수 있다. 또한 비특이성 혈관확장제인 papaverine을 사용한 결과 papaverine의 이완효과도 남성호르몬에 영향을 받았다.

결론적으로 남성호르몬은 Ach을 통한 내피세

포증계이완반응에 영향을 미치며, 직접적인 평활근 이완제에 대한 반응에도 관여하여 음경해면체 평활근의 이완에 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 남성호르몬 결핍은 중추신경계 뿐만 아니라, 음경해면체 평활근의 이완장애를 야기시켜 발기부전을 일으킬 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 남성호르몬부족에 의한 발기부전의 경우 남성호르몬을 보충함으로써 Ach을 통한 내피세포증계이완반응이나, 직접적인 평활근 이완제에 대한 반응의 향상을 도모할 수 있을 것으로 여겨진다. 본 연구 결과 남성호르몬이 해면체 평활근에 영향을 미침이 일부 확인되었으나, 다양한 생체내 실험과 전기자극 실험이 요구되며, 조직학적, 분자생물학적 연관성이 요구된다.

결 론

남성호르몬은 해면체 평활근 이완기전에 있어 Ach을 통한 내피세포증계이완반응 (endothelium mediated relaxation)과 비특이성 평활근 이완기전에 관여하여, 중추 및 말초 신경계 뿐 아니라 음경 해면체 평활근의 이완에도 직접 영향을 미쳐 음경발기를 조절하는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Lin SN, Yu PC, Huang JK, Yang MC, Chang LS, Chai CY, et al. Castration may not affect the penile erection ability in terms of peripheral neurocavernous mechanism in dogs. *J Urol* 1990; 143: 172-4.
- 이성원, 백재승. Apomorphine-유발 음경발기 백서 모델에서 남성 호르몬 환경 변화가 발기 및 대뇌 dopamine 수용체에 미치는 영향. *대한비뇨학회지* 1994; 35: 458-64.
- Takahashi Y, Hirata Y, Yokoyama S, Ishii N, Nures L, Lue TF, et al. Loss of penile erectile response to intracavernous injection of acetylcholine in castrated dog. *Tohoku J Exp Med* 1991; 163: 85-91.
- 문우철, 박성호, 김영선, 김세철. 백서에서 testosterone이 음경해면체의 constitutive nitric oxide synthase (cNOS) 발현에 미치는 영향 (I). *대한비뇨기과학회 47차 추계학술대회초록집*, 1996; 140.
- Chamness SL, Ricker DD, Cronc JK, Dembeck CL, Maguire MP, Burnett AL, et al. The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. *Fertil Steril* 1995; 63: 1101-7.
- Zavara P, Sioufi R, Schipper HM, Begin LR, Brock GB. Nitric oxide mediated erectile activity is a testosterone dependent event: a rat erection model. *Int J Impot Res* 1996; 8: 209-19.
- 김종일, 박남철. 발기부전 백서에서 해면체 평활근 및 백막 탄성섬유의 형태계측학적 분석. *대한비뇨학회지* 1997; 38: 136-45.
- Paick JS, Kim KD, Kim CM, Seo SI. Effects of castration and exogenous testosterone supplementation in the penile smooth muscle. *J Urol* 1997; 157: D46.
- Mills TM, Stopper VS, Reilly CM. Androgens modulate the α adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the rat corpus cavernosum. *J Urol* 1997; 157: D44.
- Hart BJ. Testosterone regulation of sexual reflexes in the male rats. *Science* 1967; 155: 1283-4.
- Hart BJ, Wallach SJ, Melese-d'Hospital PY. Differences in responsiveness to testosterone of penile reflexes and copulatory behavior of male rats. *Horm Behav* 1983; 17: 274-83.
- Clark JM, Gabriel SM, Simkins JW, Kalra SP, Kalra PS. Chronic morphine and testosterone treatment. Effect on sexual behavior and dopamine metabolism in male rats. *Neuroendocrinology* 1988; 18: 97-104.
- Gtav GD, Smith FR, Davidson JM. Hormonal regulation of penile erection in castrated male rats. *Physiol Behav* 1980; 24: 103-8.
- Davidson JM, Camargo CA, Smith ER. Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 955-8.
- Bancroft J, Wu FCW. Changes in erectile responsiveness during androgen therapy. *Arch Sex Behav* 1983; 12: 59-66.
- O'Carroll R, Shapiro C, Bancroft J. Androgens, behavior and nocturnal erection in hypogonadal men: the effects of varying replacement doses. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 527-8.

17. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, Karakan I. Testosterone replacement therapy and sleep related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 792-7.
 18. Prout GR, Keating MA, Griffinn PO, Schiff SF. Long-term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 34: 37-45.
 19. Davidson JM. Hormone and sexual behavior in the male. *Hosp Pract* 1975; 10: 26-9.
 20. Muller SC, Hsieh JT, Lue TF, Tanagho EA. Castration and erection. An animal study. *Eur Urol* 1988; 15: 118-24.
 21. Mills TM, Stopper VS, Wiedmeier VT. Effects of castration and androgen replacement on the hemodynamics of penile erection in the rat. *Biol Reprod* 1994; 51: 234-8.
 22. Lugg JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 1495-501.
 23. Mills TM, Wiedmeier VT, Stopper VS. Androgen maintenance of erectile function in the rat penis. *Biol Reprod* 1992; 46: 342-8.
 24. Baba K, Yajima M, Carrier S, Nagaraju P, Morgan DM, Akkus E, et al. Effect of testosterone on the number of NADPHd-staining nerve fibers in the corpus cavernosum and dorsal nerve. *J Urol* 1997; 157: 506A.
-