

生殖抑制物質의 生物學的 機作

On the biological mechanism of fertility control substances

서울대학교 自然科學大學

趙 完 圭

序 論

近來 人口增加의 추세는 社會秩序, 經濟構造에 큰 위협으로 받아들여지고 있다. 많은 學者는 人口抑制을 위한 方法을 案出해 내고져 心血을 기울이고 있다. 그 研究結果의 一部는 이미 臨床의으로 利用되고 있으며 많은 效果를 보고 있다. 또 혹은 얼마 안가서 실제로 應用될 단계에 있는 것도 있다. 이 모든 方法은 胎兒의 發生動機를 消滅시키거나, 發生을 中止시키며, 또는 人爲的인 流産이 일어나게 하는등 結果的으로 出産抑制을 가져오게하는 것이다. 出産을 억제할 수 있는 可能한 方法을 요약하면 다음과 같다.

- | | |
|--------------|--------------------|
| 1. 排卵抑制 | 6. 卵割의 妨害 |
| 2. 精子形成의 抑制 | 7. 子宮組織의 變調 |
| 3. 卵子 成熟의 抑制 | 8. 人工流産 |
| 4. 受精抑制 | 9. 精管 혹은 輸卵管의 切斷 등 |
| 5. 着床抑制 | |

出産抑制을 위한 위의 手段중 몇가지는 현재 실지로 이용되고 있고 그들의 效率이 이미 잘 알려져 있지만 生物學的 機作에 대해서 밝혀지지 않은 것들이 꽤 많다. 合理的이고 效率的인 出産抑制의 結果를 얻자면 그 方法들이 내포하고 있는 生物學的인 機作을 파악해야만 하는 것이다. 이곳에 몇가지 방법중 그들의 機作을 약술하여 出産調節의 原因을 알아보고져 한다.

1. 排卵抑制

排卵現象은 腦下垂體에서 분비하는 FSH와 LH 그리고 卵巢에서 생성하는 Estrogen과 Progesterone의 4가지 ฮอร์โมน들의 調和있는 分비의 結果로 나타나게 된다. 즉 未成熟濾胞는 FSH의 分泌에 의해 生長을 하며 排卵直前까지의 크기에 도달하며 濾胞의 生長에 맞추어 濾胞壁의 細胞로부터 Estrogen이 分泌되고 FSH의 分泌는 減少한다. Estrogen이 일정 양 血中에 포함되면 視床을 자극하여 LH-RH를 生成케 하고 이는

곧 腦下垂體에 이르러 LH를 만들게 한다. LH가 血中에 peak를 보이면 곧 이어서 成熟한 濾胞는 터지고 그 속의 卵子가 卵巢밖으로 放出된다. 이를 排卵이라고 한다. 排卵된 濾胞는 그 속의 濾胞細胞들이 黃體化하여 Progesterone을 生成한다. 同時에 LH의 分泌는 줄게 된다. Progesterone이 分泌되는 동안은 FSH의 生成은 억제된다. Progesterone의 血中量이 어느 정도 低下되면 이 신호가 視床에 도달하게 되어 FSH-RH를 生成케하고 이는 곧 腦下垂體에 이르러 FSH의 分泌를 촉진시킨다. 結局 다음 번의 排卵을 위하여 앞에서 본 것과 같이 차례 차례 濾胞가 分泌되는 것이다. 위와같이 정상적으로 일어나는 排卵週期를 變調시키면 排卵이 일어나지 않는 것이다. 즉 血中에 Estrogen을 일정량 유지시키면 FSH의 分비가 제대로 일어나지 않으며 따라서 濾胞의 生長도 볼 수 없다. 또한 Progesterone을 給與하면 LH peak가 일어나지 않아서 결과적으로 排卵現象을 볼 수 없다. 위의 두 濾胞를 각각 단독으로 사용하더라도 排卵抑制의 效果는 충분히 얻을 수 있다. 그러나 Estrogen은 服用하는 동안 出血을 가져오게하며 Progesterone만을 給與하면 子宮組織이 黃體濾胞의 영향아래 계속 있게 한다. 이들 濾胞의 單獨 사용때에 생기는 부작용을 없애기 위하여 Progestin-estrogen의 複合劑를 非甾體藥으로 개발하였다. 특히 排卵抑制의 效果를 높이기 위하여 合成 Progestagen과 Estrogen을 이용하게 되었으며 Progestin 및 Estrogen의 종류 및 含量을 달리하는 여러가지 製造品이 出現하고 있다.

2. 子宮內裝置(IUD)

우리나라에서 出産抑制 수단으로 널리 이용되고 있는 방법이다. 子宮內 挿入物이 出産을 저지한다는 사실은 이미 Grafenberg에 의해 1930년 초에 알려졌으나 人口抑制을 위해 避妊의 수단으로 大대적으로 쓰여 지기는 1960년에 들어와 서이다.

子宮內에 프라스틱코일로 된 물건을 삽입하고 있는

동안은 90% 이상의 出産抑制效果를 얻을 수 있다. 이 理由에 대해서는 아직도 잘 알려져 있지 않다. 만일 그 抑制理由를 가상하자면 다음과 같이 추정할 수 있다.

1) 子宮內 筋肉組織의 機能에 變調가 생겨 受精을 방해한다.

2) 受精된 卵子가 輸卵管을 따라 子宮에 도달하기까지 4~5일 걸리게 되며 그 동안 胚囊으로 卵割하는 것이 正常이지만 IUD를 장치하면 受精卵의 移送속도가 빨라져서 胚囊期 以前에 子宮에 도달하며 결국 子宮밖으로 빠져 나가 버린다.

3) 子宮內 上皮組織의 生化學的인 變化로 인하여 脫落膜形成이 되지 않으며 따라서 胚囊의 着床이 일어나지 않는다.

4) 胚囊의 자극에 대한 子宮內 上皮的 感受性에 異常을 가져 오게 함으로서 胚囊의 着床이 일어나지 않는다.

5) 子宮組織의 각종 홀몬에 대한 感受性이 낮아져서 胚囊의 着床이 방해된다.

6) IUD가 장치되면 子宮內에 過量의 白血球가 존재하며 이 白血球가 분비하는 蛋白質溶解酵素에 의하여 胚囊細胞들이 溶解를 일으킨다.

대충 위와 같은 理由들을 들고 있으며 그 중 몇 가지는 그럴사한 根據가 있는 것으로 믿어지고 있다. 특히 그중 Mastroianni등(1965)은 IUD를 장치한 원숭이의 受精卵이 短時日 내에 輸卵管을 통과하는 것을 보고는 卵子輸送을 촉진시켜서 着床機會를 얻지 못하게 함으로서 잉태가 되지 않는 것이라 주장하여 그럴듯이 받아들여 왔으나 近來의 細密한 實驗結果는 그들의 주장을 뒷받침해 주기 어렵게 되었다. IUD가 장치된 子宮內의 組織의 生化學的인 變化에 對한 研究도 많이 그리고 꽤 길게 진행되어 왔으나 정상인 子宮組織의 그것과 별 차이를 찾지 못하고 있다. 다만 위에 는 6가지 가정 가운데서 여섯번 째 것이 가장 합당한 것으로 믿어지고 있다. 쥐는 雙角子宮을 가지고 있는 동물이며 IUD를 장치한 쪽의 子宮에는 白血球數가 급격히 늘며 着床이 일어나지 않으나 다른 한쪽은 白血球數도 줄어 있을뿐 아니라 正常的으로 着床하고 새끼를 가질 수 있다. 즉 쥐의 IUD의 효과는 IUD를 장치한 子宮에서만 나타나는 것이다. 한편 생쥐의 경우는 한 쪽에만 IUD를 삽입하더라도 白血球가 좌우 子宮角으로 이동하게 되어 결과적으로 IUD가 없는 子宮에서도 着床이 일어나지 않는 것이다. 토끼는 IUD의 효과가 그다지 크지 않는데 이는 子宮內에 白血球의 수가 늘지 않

때문이라 여기고 있다. 이처럼 IUD 장치의 효과는 子宮內에 白血球數를 증가시키고 이로 인하여 胚囊細胞가 溶解되고 結果的으로 出産抑制의 효과를 볼 수 있다는 것이다. 結局 IUD의 효과는 直接的인 것이 아니라 副次的인 것이라고 주장하는 學者들 (Segal, Chaudhury)이 있다.

Tatum and Zipper (1968) 그리고 Zipper (1969)는 Cu-IUD가 出産억제에 프라스틱 IUD보다 더 효율적임을 밝혔다 Brinster (1972)는 생쥐의 초기배아를 배양하면서 그곳에 Cu-ion을 증가시킬 때 배아들이 死滅하는 것을 관찰한 일이 있다. 또한 Cu-IUD를 장치한 子宮의 內 上皮細胞에 다량의 Cu가 축적(정상: 10 μ g/g dry, Cu-IUD: 40 μ g/g dry)되는 것을 알게 되었다. Cu는 精子에게도 毒性으로 작용하며 또한 배아의 생존능력도 저해함을 보게되었다. Cu-IUD가 장치된 子宮의 內 上皮細胞는 DNA 합성율이 급격히 줄며 子宮壁의 수축운동에도 영향을 주고 있다. 결국 IUD에 첨가된 Cu는 아미노산과 단백질에 붙어 生化學的인 變化를 가져오게 하는 것이라 추측되고 있다. 결국 Cu-IUD는 일반 IUD의 효과에 Cu-ion의 작용이 더 加重된 二重效果를 보여주는 것이라고 할 수 있다.

3. Prostaglandins

近來에 갑자기 出産抑制가 가능한 化合物로 등장한 것이 Prostaglandin(PG)이다. 이는 精液 속에 다량으로 함유되어 있으며 lipid물질에 든다. 化學構造上 類似物質이 많아서 PGE₁, E₂, 혹은 PGF_{2 α} 등으로 나눌 수 있다. 최근에는 細胞 내 生理的機能에 홀몬이나, cAMP와 같이 중요한 역할을 담당하는 것으로 밝혀지고 있다. 암컷 動物에 PG를 주사하거나 子宮內에 접촉시키면 子宮의 筋肉組織이 갑자기 그의 수축력을 증진시킨다. 出産 直前 羊膜의 羊水 내에 다량으로 PG가 포함되어 있는 것을 알아 냈는데 이는 필시 解産에 子宮수축을 촉진시켜주는 역할을 할 것이라고 믿고 있다. 이와같이 PG는 子宮筋肉의 收縮을 誘發하는 性質이 있기 때문에 임신 기간중 PG를 子宮內에 注入하면 流産을 유도하는 결과를 얻게 되는 것이다.

PG는 쥐나 원숭이에서는 흡사 LH와 비슷한 작용을 나타내어 排卵을 유도하기도 한다. 이는 PG의 黃體退化現象을 가져오는 性質에 의하는 것이라 추정된다. 즉 PG는 黃體를 退化시키고 이로인하여 Progesterone의 分泌는 낮아지고 따라서 濾胞는 生長을 시작하며 Estrogen의 분비가 늘고 結果的으로 排卵을 이끈다는 것이다. 물론 成熟한 濾胞의 濾胞液에는 다량의

PG를 함유하고 있다. PG와 Progesterone 사이에는 흥미있는 관계가 있다. 黃體에서 만들어지는 Progesterone은 子宮上皮細胞를 자극하여 PG를 生成케 하고 이 PG는 子宮靜脈에 密着해서 형성된 卵巢에 이르는 微細動脈에 실리어 卵巢에 이르러 黃體를 溶解시키며 이로 인하여 Progesterone의 生成은 감소된다.

PG가 解産때 出産을 돕는 일을 나타내기도 하지만 임신초기 즉 交尾 후 4~5일 내에 PG를 주사하면 胚兒가 着床을 하지 못하며 避妊 効果를 나타낼 수 있는데 이것은 바로 위에 설명한대로 黃體의 退化를 誘發하는 결과에 따른 것이라 볼 수 있다. 이와같은 PG와 黃體와의 관계는 사람에게 있어서는 꼭 맞다고 할 수 없다. 대개 사람을 제외한 다른 實驗에서 얻어진 結果인 것이다. 사람에게 있어서는 PG를 주사하더라도 血中の Progesterone의 量이 감소하지 않는다. 이는 PG가 肝에 이르러 급속히 不活性化하기 때문이라 보고 있다.

아직도 PG의 避妊 効果 및 그의 生理的 機能에 대하여 광범위하고 깊은 연구가 진행중이긴 하지만 앞으로 임신 억제의 목적으로 臨牀的으로 널리 이용될 날이 오리라 믿는다.

4. 男性用避妊劑

앞에 여러가지 出産抑制의 方法을 약속했지만 이들은 모두 女性을 대상으로 한 것이다. 근래에 男性을 상대로 한 避妊劑의 개발에 많은 연구가 진행 중이다. 대개가 精巢機能의 저해와 精子形成 및 成熟의 억제에 대한 方法을 강구하고 있다.

精巢는 卵巢와 달리 平生 精子形成이 일어나고 있다. 한개의 精原細胞가 減數分裂을 거쳐 4개의 精細胞를 만들며 이는 分化過程을 거쳐 運動能力이 있는 精子로 된다. 精巢내의 精子는 精細管을 빠져나와 副睪丸에 이르게 되며 이곳서 射精되기를 기다리는 것이다. 副睪丸에 이르기까지 精子는 形態 및 機能의 完全히 成熟을 하게 된다. 萬一 우리가 男性을 대상으로 한 避妊劑를 만들자면 精巢내의 精子形成을 억제하여 形成되는 精子의 數를 줄이게 하거나 副睪丸내의 精子의 成熟을 억제하는데 필요한 물질들(만들어내면 된다. 최근에 抗體를 이용하는 방법, Steroid ฮอร์โมน을 이용하는 방법, 그리고 ฮอร์โมน이 아닌 다른 化合物을 이용하는 방법 등이 고안되고 있다.

오래전부터 실험동물을 이용하여 精巢組織(抗原)에 의해 生成된 抗血清을 솟것에 주사하면 精巢組織이 파괴되며 精子形成의 기능이 상실된다는 것이 밝혀졌다. 精子만을 가지고 만들어낸 抗體도 곧 精子의 運動能을

저하시킨다는 것도 알게 되었다. 다만 문제는 사람에게 이용할 때에 여러가지 고려해야 할 점이 있다는 것이다. 抗原으로 사용될 精巢組織에는 白血球 赤血球 등 그 밖의 여러가지 종류의 細胞가 混合되어 있기 때문에 이를 써서 만드는 抗體에는 이들 細胞의 特異抗體가 섞여 있을 가능성이 많으며 때문에 다른 組織에도 장애를 가져오는 副作用이 생길 수 있다는 것이다. 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

다음에는 化合物을 들 수 있다. Methanesulphonic acid는 精原細胞, 精母細胞, 精細胞, 그리고 副睪丸에 들어있는 精子까지 영향을 주는 것으로 알려지고 있다. 단지 그의 生化學的인 그리고 藥理學的인 문제는 그대로 잘 알려지지 않고 있다. Sulfur가 포함된 그 밖의 몇가지 化合物도 精巢 내의 精子를 공격하는 물질로 알려지고 있다. 精液속에서 발견되는 inhibin은 FSH의 생성을 저하시키고 LH분비도 억제함으로써 精子형성 억제물질로 이용될 가능성이 있다.

근래에 잘 알려진 것으로 Cyproterone acetate라는 물질을 들 수 있다. 이를 silastic capsule에 넣어 皮下에 移植해 두면 Testosterone의 생성이 억제되며 精巢 내에서의 精子의 形成은 正常的으로 일어난다 하더라도 副睪丸 내의 精子成熟을 억제함으로써 受精할 能力을 갖지 못한다. 요사이도 여러 곳에서 Cyproterone의 이용가능성에 대해 연구가 진행 중에 있다.

이 밖에 Progesterone과 같은 ฮอร์โมน을 주사하여 精子形成을 억제하여 보고저 하는 시도가 진행 중에 있다.

結 論

이제까지 出産抑制의 方法으로 이용되거나 이용가능성이 깊은 몇가지 方法의 機作 혹은 影響을 알아보았다. 어느 方法이든 滿足하다고 단정할 수 있는 것은 아직까지 出現하지 않았다. 우리가 理想的이라고 할수 있는 出産抑制方法이란, 첫째 副作用이 없어야하고, 둘째 사용하기 간편하며, 셋째 100% 完全해야하며, 넷째 可逆性이어야 한다. 다시 낳고 싶다고 할 때는 곧 낳을 수 있다는 보장이 있어야 하겠다.

동물을 이용한 실험결과가 곧 사람에게 합당하다고만 할 수 없다 하더라도 사람에게 이용될 수 있기까지는 각종 동물을 대상으로하여 끊임없이 反復實驗을 해야 하며 그 效率만이 문제가 아니라 副作用, 毒性등을 綿密하게 분석해야만 한다. 또한 보다 확실한 生殖生理學에 대한 지식이 있으므로서 비로써 避妊의 方法을 發明할 수 있는 것이다.