

Medical Therapy in Patients with Idiopathic Oligo/asthenozoospermia

포천중분의대 비뇨기과

김 현 주

OAT (oligo-astheo-teratozoospermia) 치료를 어렵게 하는 점은 OAT 그 자체를 질병으로 혹은 불임의 원인으로 이해하는데서 비롯된다. 그러나 OAT는 고환의 정자생성능력이나 정로계통의 이상을 알려주는 지표에 불과하다. 따라서 OAT의 치료를 계획할 때에는 이러한 상태를 야기시키는 다양한 원인들을 규명하여야 하며, 각각의 생리적, 병리적 기전에 따른 치료들이 강구되어야 한다. 또한 알려진 원인들을 찾지 못하였을 때 붙여지는 'idiopathic'이라는 '질환군'에 대하여는 정자생성기전을 이해하려는 노력과 함께, 그 원인들을 찾고자 하는 지속적인 노력이 필요하다.

I. Idiopathic OAT?

OAT 환자에서 'idiopathic'이라는 명칭을 붙일 수 있기 위해서는 구체적으로 밝혀진 원인들을 규명하는 것이 필요하다. 이를 위해서는 과거력과 이학적 검사, 농정자증 등을 살펴보아야 한다. OAT를 야기하는 잠재위험인자로는 고환손상, 고환염, 부고환염의 병력이나, 정류고환, 탈장 등을 수술한 경우, 성선부속기 염증 등이며, 이학적 검사에서는 고환의 크기와 위치, 정계정맥류 등을 들 수 있다. 또한 정액검사에서는 농정자증은 없는지, 일시적 몸 상태에 따른 변화 요인은 없는지 확인해 보아야 한다. 최근 들어 과거에 탈장수술을 받은 경우, 한쪽 정관이 막혔거나 혹은 부고환 발육이 좋지 않아 정자 성상에 이상이 초래되었다는 보고들이 있다.^{1,2} 사정관이 부분적으로 폐색이 된 경우에도 OAT를 초래하게 된다.³ 따라서 OAT 환자에서 'idiopathic'이라는 명칭을 붙이기 전에 주의 깊은 병력 채취가 필요하며, 이학적 검사를 통해 양측 고환의 크기에 차이가 있거나 사정액 양이 1.5 ml 이하이거나 점차 주는 경우 등을 확인하여야 한다.

II. Managements of OAT with specific causes

1. Secondary hypogonadism

시상하부나 뇌하수체의 기능 이상으로 성선호르몬이 부족되어 나타나는 이차성 성선기능 저하증은 남성 불임 환자의 1~3% 정도를 차지한다. 뇌하수체 선종이 있는 경우에는 수술적 요법이 필요하지만, 미세선종에 의한 경우나 특발성 고프로락틴증에는 브로모크립틴을 투여한다. 시상하부나 뇌하수체의 기능이 저하된 경우, 성선자극호르몬 (HCG 1,000~2,500 IU, x2/wk ±HMG 150 IU, x3/wk)을 투여한다. HCG/HMG의 투여가 충분한 경우 테스토스테론 농도의 증가, 고환 크기의 성장이 나타나며, 1년 정도의 치료로 80~88%에서 정자생성이 회복된다.⁴

2. Retrograde ejaculation

역류사정은 후복막 교감신경의 손상이나 방광경부를 수술한 경우에 나타난다. α -adrenergic agonists (phenylpropanaline 25 mg, p.o., twice; oxedrine 15~60 mg i.v.), anticholinergics (bromheniramine maleate 8 mg, p.o., twice), imipramine (25~50 mg, p.o, q.d.) 등을 사용하며, 28~83%에서 antegrade ejaculation이 나타났다는 보고들이 있으나, randomized study가 필요하다.⁵

3. Varicocele

정계정맥류는 혈행의 저류로 인해, 저산소증, 고환에 미치는 압력의 증가, 정계정맥내 catecholamine의 증가, 고환 주위 온도의 상승 등이 고환과 부고환 기능에 영향을 미치는 것으로 이해하고 있다. 수십년간 많은 연구 보고들이 있었으나, 일부를 제외하고는 대부분 non-randomized uncontrolled study들이기 때문에, 치료효과를 검증하기가 어렵다. randomized study 중에서도 수술적 교정이 효과가 있다는 보고들과 그렇지 않다는 보고들이 함께 나타나고 있다. 게다가, WHO에서 시행한 multicenter trial에서는 수술적으로 교정한 후 의의있게 임신율의 증가를 보고한 바 있지만 (PR 60% vs. 10%; 34.8% vs. 16.7%),^{6,7} control group에 대하여 아무런 처치를 하지 않았다는 문제점이 있으며, 수술적 교정이 의미가 없다는 보고들에서도 여성측 요인이 검증되지 않은 문제점들이 나타나고 있다.^{8,9} 따라서 정계정맥류의 수술적 교정에 대한 치료효과를 판단하기 위해서는 보다 세밀하게 고안된 연구들이 필요하다.

4. Infection

정액에 나타나는 백혈구의 원인과 임상적 의의와 이에 대한 항생제 치료에 대한 의미는 분명치 않다.^{10,11} 1개월 정도 관찰해보면 자연적으로 소실되는 경우가 많으나, 농정자증의 소실이 계속되는 경우는 사정을 자주하면서 항생제를 사용한 그룹에서 더 높은 것으로 나타나고 있다.^{12,13} 2~3회 정도 정액검사를 시행하여 계속적으로 pyospermia 소견이 나타나는지를 확인한 후, 사정을 자주하면서 항생제 (doxycycline)를 투여한다. 정액 배양으로 원인균이 검출되는 경우에는 치료 효과가 분명하나, 원인균이 불분명한 경우 치료효과는 아직 불명확하다.

5. Immunologic Infertility

과거에는 스테로이드 제제를 투여하여 항체 생성을 떨어뜨린 후 정자세척을 병행한 인공수정이 시도되었으나, 경우에 따라 심각한 부작용 (대퇴골 무혈성괴사, 잠재 당뇨병의 발현 등)의 가능성이 있어, 현재에는 ICSI가 우선적 치료법이다. 다만 항체의 binding site가 주로 꼬리인 경우 정자세척을 병행한 인공수정을 2~3회 시도해 볼 수도 있다.

6. 고 찰

OAT 치료의 한계점은 OAT를 야기한 원인을 규명하여 그에 따른 적절한 치료를 한다고 하더라도, 치료 결과를 임신율로 평가하는 한, 그 치료가 의의있다고 말할 만한 것이 거의 없다는 점이다. 이는 임신은 정자만의 문제가 아니라 아직 해결되지 않은 수많은 여성측 문제들과 맞물려 있기 때문이다. 또한 정자의 수정능력은 단지 수, 운동성, 모양만의 문제가 아니라, 정자막의 성

상, 핵의 상태 등 단백질과 염색체, 유전자 수준의 상태가 관여되기 때문이다.

이러한 점에서 OAT 상태를 보이는 환자에게서 어떤 원인인자가 발견된다고 해서 과연 그 원인이 정자의 성상을 OAT로 만드는 유일한 원인이라고 단정짓기 어려우며, 또한 어떤 치료방법을 시도해 볼 수 있다고 해서 그 치료효과가 불분명한 상태임을 고려하면 그 환자를 'idiopathic'이 아니라고 확실히 구분하기가 어려운 실정이다.

따라서 OAT를 이해하기 위해서는 다양한 원인들이 복합적으로 작용할 가능성을 염두에 두어야 하며, 어떤 한 치료효과를 측정하기 위해서는 정자 성상 자체를 기준으로 삼아야 한다는 것을 시사해주고 있다. 다만, 정자의 수정능력은 더 세밀한 검사가 필요하며, 최종적인 목표인 임신율은 여성측 요인이 완벽히 제어되지 않는 한, ART를 포함한 모든 치료는 '경험적' 치료수준에 머물 수밖에 없음도 이해하고 있어야 한다.

III. Managements of idiopathic OAT

1. Empirical Treatment

현재까지 감/약정자증을 보이는 남성 불임 환자의 치료 제제인 Anti-estrogen 제제 (clomiphene citrate, tamoxifen), Gonadotropin 제제 (hCG/HMG), Androgen 제제 (Testosterone undecanoate), 기타 약물들 (Kallikrein, L-arginine 등)은 모두 randomized, controlled study에서 분명한 효과가 있음이 검증되지 못하고 있다. 이들 약물들은 정자생성의 생리적 단계를 고려하여 개발되었지만, 그 효과가 일정치 않아 아직까지는 경험적 (empirical) 단계의 치료 약물로 인식되어 있다. 그러나 뚜렷한 치료효과를 보이는 약물이 없는 가운데, 이들 약물에 반응하는 일부 환자군이 있어 계속 사용되어지고 있다.

1) Anti-Estrogens

Anti-Estrogen 제제는 H-P-G 축에 대한 음성피먹이기 기전을 억제하여 성선자극호르몬의 분비를 증가시켜, Testosterone의 분비 증가에 의한 정자생성의 자극을 기대하여 사용한다. O'Donovan (1993)이 8개의 randomized controlled 연구를 종합한 결과 임신율이 odd ratio 2.47, 95% CI 1.53-3.87 (n=556)의 결과를 보여, 일부의 비판에도 불구하고 "보다 광범위한 randomized controlled study를 할만한 흥미있는 치료법"으로 결론짓고 있다.¹⁴ 그러나 최근에 190명을 대상으로 한 randomized double-blind multicenter study에서는 임신율에 있어서 뚜렷한 효과가 없음을 보고하고 있다.¹⁵

2) Androgens

663명을 대상으로 한 5개의 randomized controlled study에서 치료군과 대조군의 차이가 없으며,¹⁴ 고용량의 testosterone undecanoate를 사용한 double-blind study에서도 유의한 차이가 없다고 보고되고 있다.¹⁶

3) Inhibitors of angiotensin-converting enzyme

Kallikrein system은 정자의 운동성과 대사에 관여하고 있다고 보여진다.¹⁷ Kallikrein으로 6개월 이상 치료하였을 경우, 정자의 운동성과 모양에 분명한 호전이 있다는 임상보고들이 여러 발표된 바 있다.^{18,19} 이들 randomized study들을 종합해 보면, 임신율에 상당한 호전을 기대할 수 있음이 나타나고 있다 (n=344, OR>2, 95% CI>1).¹⁴ 그러나 최근의 double-blind placebo-controlled study들에서는 정자 성상이나 임신율에 차이가 없다는 보고들이 있어,²⁰ 보다 광범위한 연구가 진행될

필요가 있다.

4) HCG

HCG는 uncontrolled study이기만 하지만 OAT 환자들에게서 효과가 있음이 여러 연구자들에게서 보고되었었다.^{21,22} 그러나 placebo-controlled double-blind study에서는 효과가 없다는 결과들에 따라 보다 광범위한 연구 결과들이 필요하다.²³

2. Promising trial

Idiopathic OAT에 대한 치료 가능성을 열기 위해서는 정자생성과정에 대한 이해에서 출발하여야 한다. OAT 결과가 초래될 수 있는 원인들은 정자생성에 필요한 호르몬 이상과 유전자 이상, 정세포의 지주세포인 Sertoli cell의 기능과 Germ cell-Sertoli cell interaction의 이상, paracrine 역할을 하는 cytokine의 이상, Spermiogenesis 과정의 이상, 정자 운동에 필요한 에너지 대사이상 등으로 여러 단계의 정자생성과정 이상에서 OAT가 초래될 수 있다. 한편, 지금까지의 치료방법들이 치료효과를 측정하는 기준을 정자 성상 자체의 변화보다는 임신율로 정함으로써, 치료효과 판정을 모호하게 한 점을 고려할 필요가 있다. 정자의 치료 평가를 임신율로 정한다는 것은 여성측 요인이 100% 조절되었다는 것을 전제하기 때문에 성립되기 어려운 기준이 되어버린다. 따라서 이러한 점과 OAT를 보이는 원인들이 다양하다는 점을 고려한다면, 지금까지의 치료방법들 중 의의 있게 효과가 있었다는 보고들을 중시할 필요가 있으며, 보다 세밀하게 OAT를 분류하여 치료효과를 판정해보는 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

1) pure FSH

영장류를 대상으로 한 정원세포 (spermatogonia) 증식에 관한 연구들에서 밝혀진 바로는 정자생성의 시작은 A-pale spermatogonia에서 시작된다. 이들은 매주기에 한번씩 증식을 하며, 그 중 50%는 새로운 A-pale spermatogonia로 남고, 나머지 50%는 분화를 계속하여 B spermatogonia로, 이어서 정모세포 (spermatocyte)로 분화해 나간다. pure FSH는 A-pale spermatogonia의 증식능력과 수를 조절함으로써 정자생성에 관여하는 것으로 밝혀져 있다^{24,25}. 사람에서의 효과는 uncontrolled study에서는 severe OAT 환자에게 pure FSH (150 IU x 3/week for 3 months)로 치료한 결과 정자 성상에는 변화가 없었으나 IVF 시도에서 수정률이 유의하게 증가하였고,²⁶ 정자수가 증가하였으며,²⁷ teratozoospermia 환자에게 한달 동안 매일 FSH 75 IU를 투여한 결과 head defect와 정자의 미세 구조 기형의 호전이 관찰되었다²⁸는 보고들이 있으며, randomized, controlled study에서는 sperm DNA condensation의 증가가 보고되고 있지만,²⁹ 정자 성상의 변화나 임신율에 있어 차이가 없다는 보고에 따라,³⁰ pure FSH가 고가임을 고려하여 보다 광범위하고 세밀한 연구가 필요한 실정이다.

2) Anti-Oxidant: Vitamine C, Vitamine E

Vit. C,³¹ Vit. E,^{32,33} Gluthathione³⁴ 등을 사용하여 정자 성상이 호전되었다는 보고들이 있다. 그러나 Vit. E를 투여하였을 때에 임신율의 증가가 유의하였다는 보고와,³³ 그렇지 않았다는 상반된 결과가 보고되고 있어,³² 보다 광범위한 연구 결과가 필요하다.

3) L-carnitine

L-carnitine은 정자의 에너지 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁵ L-carnitine을 하루 3 g 씩 3~4개월 투여하였을 경우 정자의 수와 운동성이 호전되었다는 보고들이 있어,³⁶ 정자의 구조적 문제가 있는 경우를 제외한 asthenozoospermia에서 효과를 기대해 볼 수 있다.

IV. 결 론

Idiopathic OAT 환자를 치료하고자 계획을 세우는데 어려운 점은 현재까지 여러 가지 약제들이 정자생성의 생리적 단계를 고려하여 개발되었다고 하더라도, idiopathic OAT에 대하여 뚜렷한 효과를 보이는 치료 약제는 없다는 점이다. 이러한 결과는 모든 환자들이 한가지 원인으로 인해 OAT 상태가 되었다는 가정하에 한가지 약제가 idiopathic OAT 환자들의 가임능력을 호전시킬 것이라고 가정한데서 비롯된 것일 수도 있다. 또한 치료에 의하여 정자 성상이 호전되었다고 하더라도 임신율의 증가와 맞아떨어지지 않는다는 점과, 반면에 남성생식 능력이 저하된 것으로 평가되어도 충분한 시간을 기다릴 경우 상당한 부분에서 자연임신에 도달한다는 점이다. 게다가 OAT에 대한 뚜렷한 치료가 없다는 전제하에 OAT 환자에 대한 정확한 진단 절차와 원인적 치료 과정을 무시한 채 곧 바로 '대증적' 치료로 들어가는 일반적 경향을 들 수 있다. 반면 'idiopathic'이라는 명명을 붙일 수 있으려면, 현재까지의 진단방법으로는 DAZ gene 검사와 고환조직검사까지 해서 알려진 원인들을 규명하여야 할 것이다.

그러나 비록 meta-analysis study에서는 효과가 없다는 쪽으로 결론이 유도되어도, 다양한 원인에 의해서 OAT가 야기될 수 있고 현재까지 이들에 대한 분명한 분류가 가능하지 않다는 점을 고려한다면, 오히려 약물효과가 있었던 군에 대한 특성을 규명하는데 세심한 주의가 주어져야 한다. 경우에 따라서는 OAT 환자의 정자 성상에 대한 세심한 평가를 거친다면 기존 약물로도 좋은 효과를 기대할 수 있기 때문이다.

참 고 문 헌

1. Matsuda T, Horii Y, Yoshida O. Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. *Fertil Steril* 1992; 58: 609-13.
2. Hendry WF, Parslow JM, Karkinson MC, et al. Unilateral testicular obstruction: orchidectomy or reconstruction? *Hum Reprod* 1994; 9: 463-70.
3. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile men. *Fertil Steril* 1993; 59: 393-7.
4. Burgues S, Calderon MD; the Spanish Collaborative Group on male hypo-gonadotropic hypogonadism. Subcutaneous self-administration of highly purified follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 1997; 12: 980-6.
5. Goldwasser B, Madgar I, Jonas P, et al. Imipramine for the treatment of sterility in patients following retroperitoneal lymph node dissection. *Andrologia* 1983; 15: 588-91.
6. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, et al. Controlled trial of high spermatic vein ligation of varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995; 63: 120-4.
7. Hagraeve TB. Varicocele: Overview and commentary on the results of the World Health Organisation varicocele trial. In: Waites GMH, Frick J, Baker GWH. *Current Advances in Andrology*, Monduzzi

Editore, Bologna, Italy, 1997. pp. 31-44.

8. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male infertility. *Arch Androl* 1993; 30: 157-60.
9. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al. Effects of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996; 155: 1636-8.
10. Wolf H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995; 63:1143-7.
11. Eggert-Kruse W, Rohr G, Demirakca T, et al. Chlamydial serology in 1303 asymptomatic subfertile couples. *Hum Reprod* 1997; 12: 1464-75.
12. Yanushpolsky ET, Polithch JA, Hill JA, et al. Antibiotic therapy and leukocytospermia: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 1995; 63: 142-7.
13. Branigan EF, Muller CH. Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. *Fertil Steril* 1994; 62: 560-2.
14. O'Donovan PA, Vandekerckhove P, Lipford RJ, et al. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. *Hum Reprod* 1993; 8: 1209-22.
15. WHO: A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992; 15: 299-307.
16. Comhaire F. Treatment of idiopathic testicular failure with high-dose testosterone undecanoate: a double-blind pilot study. *Fertil Steril* 1990; 54: 689-93.
17. Schill WB, Braun-Falco O, Haberland GL. The possible role of kinins in sperm motility. *Int J Fertil* 1974; 19: 163-7.
18. Glezerman M, Lunenfeld E, Potashnik G, et al. Efficacy of kallikrein in the treatment of oligozoospermia and asthenozoospermia: a double-blind trial. *Fertil Steril* 1993; 60: 1052-6.
19. Micic S. Kallikrein and antibiotics in the treatment of infertile men with genital tract infections. *Andrologia* 1988; 20: 55-9.
20. Schill WB, Parsch EM, Miska W. Inhibition of angiotensin-converting enzyme - a new concept of medical treatment of male infertility? *Fertil Steril* 1994; 61: 1123-8.
21. Margalioth EJ, Laufer N, Persistz E, et al. Treatment of oligoasthenospermia with human chorionic gonadotropin: hormonal profiles and results. *Fertil Steril* 1983; 39: 841-4.
22. Pusch HH, Parstner P, Haas J. Treatment of asthenozoospermia with HCG. *Andrologia* 1986; 18: 201-7.
23. Knuth UA, Honigl W, Bals-Pratsch M, et al. Treatment of severe oligozoospermia with HCG/HMG. A placebo-controlled double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1081-7.
24. Weinbauer GF, Behre HM, Fingscheidt U, et al. Human follicle-stimulating hormone exerts a stimulatory effect on spermatogenesis, testis size, and serum inhibin levels in the gonadotrophin-releasing hormone antagonist-treated nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *Endocrinology* 1991; 129: 1831-9.
25. Marshall GR, Zorub DS, Plant TM. Follicle-stimulating hormone amplifies the population of differentiated spermatogonia in the testosterone-replaced adult rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology*

- 1995; 136: 3504-11.
26. Acosta AA, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's experience. *Human Reprod* 1992; 7: 1067-72.
 27. Sigg C, Baciu M. Improvement of sperm concentration and bovine mucus penetration in idiopathic oligozoospermia by administration of pure FSH. *Human Reprod* 1994; 9 (suppl 4): 47-61.
 28. Bartoov B, Elter F, Lunenfeld E, et al. Sperm quality of subfertile males before and after treatment with follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1994; 61: 727-34.
 29. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, et al. Recombinant human FSH for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 1998; 13: 596-603.
 30. Matorras R, Perez C, Corcostegui B, et al. Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod* 1997; 12: 24-8.
 31. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, et al. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smoker. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034-9.
 32. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, et al. A double blind randomized placebo controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825-31.
 33. Suleiman SA, ElaminAli M, Zaki ZMA, et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996; 17: 530-7.
 34. Lenzi A, Culasso F, Dandini L, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993; 8: 1657-62.
 35. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, et al. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail-function. *Arch Ital Urol Nefro Androl* 1992; 4: 187-96.
 36. Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia* 1994; 26: 155-9.