

## 정계정맥류로 인한 불임증에 대한 췌장성 Kallikrein의 효능

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실 · 서울대학교 인구의학연구소

이희영 · 이상곤 · 김침수 · 이성원

= Abstract =

### Efficacy of Pancreatic Kallikrein on Semen Parameters of Men with Varicocele

Hee Yong Lee, M.D., Sang Kon Lee, M.D., Choung Soo Kim, M.D. and Seung Won Lee, M.D.

Department of Urology, College of Medicine, Institute of Reproductive Medicine and Population,  
Seoul National University, Seoul, Korea

It has been reported that oral kallikrein therapy exerts a favourable effect on sperm motility in asthenozoospermic patients.

In order to evaluate the efficacy of kallikrein on asthenozoospermia, a total of 20 subfertile male patients with varicocele, whose sperm counts were less than  $40 \times 10^6/\text{ml}$  and sperm motility was less than 30%, was subjected to this clinical study (Table 1). They were divided into 2 study groups: 1) Varicocelectomy group consisted of 10 patients with varicocele (grade II-III) who underwent varicocelectomy. 2) Kallikrein group was composed of 10 patients with varicocele (grade I) who were given kallikrein orally 600 KU (kallikrein unit) daily divided 3 times after meal for 3 to 9 months. Semen analyses were repeated twice before the study, once a month during the study and twice after the study. Effective results designate that sperm parameters improved more than 30% from the basal levels after varicocelectomy or kallikrein exposure.

Sperm counts increased from  $32.5 \times 10^6/\text{ml}$  to  $45.5 \times 10^6/\text{ml}$  after varicocelectomy in 3 patients and sperm motility increased from 25% to 38.5% after varicocelectomy in 3 patients. Pregnancy occurred in 2 patients of 3 responders and 1 patient of 7 non-responders 3 to 6 months after varicocelectomy in Varicocelectomy group.

Sperm motility increased from 28% to 40.2% after kallikrein treatment in 3 patients. Pregnancy occurred in 2 patients of the 3 responders in Kallikrein group (Tables 2-3). There were no significant changes in volume and morphology in Varicocelectomy group before after varicocelectomy and no significant changes in volume, counts, and morphology before and after kallikrein exposure. No remarkable side effects were noted with kallikrein treatment.

### 서론

남성불임증에서 원인별로 볼 때 정자형성장애가 제일 많고, 그 다음이 정자수증장애가 된다. 정자형 성장애에서는 정자운동성이 없거나 미약한 경우(無力精子症, 弱精子症, asthenozoospermia)가 적지 않다. 이런 정자 무력증은 정계정맥류에서 오는 경우

\*본 연구는 1986년도 서울대학교병원 임상연구비로 이루어졌음.

\*본 임상연구에서 사용된 Pancreatic kallikrein tablets는 주식회사 일화에서 제공한 Kallidinogenase인 Krein tablet (50 KU/tablet, 백색정제)이다.

가 많다. 이 약정자증에 대한 치료는 용이치 않아 지금까지 수 많은 약제가 시도되었으나 아직 이렇다할 확고한 효능을 발휘한 제제는 없었다. 이런 현실에서 정자의 활동성을 증강시키기 위해 pancreatic kallikrein이 개발되었다. 따라서 본 연구에서는 kallidinogenase제제인 kallikrein 정을 정계정맥류를 가진 무력정자증 환자에게 투여하여 그 효능을 고찰하는 동시에 정계정맥류결찰술을 시행한 군과 임신율을 비교하였다.

### 대상 및 방법

#### 대상자

연구대상자는 남성불임증진료를 찾는 자 중에서 다음 기준에 의해서 선정하였다. 즉 불임기간 2년 이상이고, 정계정맥류가 있는 이외의 다른 불임원인인이자가 확실치 않으며, 다른 기형이 없고, 혈청 호르몬 검사에서 이상이 없으며, 최근 3개월 이내에 불임증 치료를 받은 일이 없고, 부인의 생식능력에 이상이 없어야 한다. 사전의 2회 이상의 정액검사서 정자수가  $40 \times 10^6$  /ml 이하에, 정자의 운동성이 30% 이하인 약정자증 혹은 무력정자증환자 20례를 대상으로 하였다. 이들은 다시 2실험군으로 나누었다. 즉 정계정맥류검사서 grade가 II ~ III인자 10례는 정계정맥류절찰술을 하였고(Varicocelectomy group), 나머지 정계정맥류 grade가 I 이하인자 10례에게는 kallikrein을 투여하였다 (kallikrein group).

### 검 사

이들에게 병력청취, 이학적 검사, 고환크기 측정 등 상계검사를 하는 동시에 아래 검사를 실시하였다. 즉 ① C.B.C., ② Urine examination, ③ Prostate secretion examination, ④ Renal function tests, ⑤ Thyroid function tests, ⑥ Liver function tests, ⑦ Diabetes examination, ⑧ Varicocele examination by scrotal thermography and Doppler technique, ⑨ Plasma follicle stimulating hormone (FSH), lateinizing hormone (LH), testosterone and prolactin measurements by RIA technique, ⑩ Semen analysis more than twice after over 3 days of abstinence period before the drug exposure,

monthly during the treatment, and after the treatment, Parameters : volume, pH, liquefaction, density, motility, viability grade, morphology, WBC, antisperm antibodies.

이들의 임상적 특징을 Table 1에 요약하였다.

모든 환자는 내과적 질환의 과거력이 없었고, 이학적 소견에서 정상 크기의 고환이었으며, 부고환에 이상 소견이 없었다. 정계정맥류의 크기(혹은 정도)는 입위에서 Valsalva maneuver를 시켜서 나타나는 것을 제 I도(Grade I, Valsalva positive), 촉진으로 알 수 있는 것을 제 II도(Grade II, palpable), 시진으로 알 수 있는 것을 제 III도(Grade III, visible)로 구분하였다. 그외에도 Doppler ultrasound stethoscope와 contact scrotal thermography 법등이 구사되었다. 전예에서 요검사를 시행하였던 바 요로감염 같은 것은 없었다. 혈장호르몬 검사(FS-LH, testosterone, prolactin)에서 내분비이상 없음을 확인하였다. 환자들의 배우자는 부인과적 검사를 통하여 배우자측의 생식기능에 이상이 없음을 확인하였다.

### 투약법

Kallikrein을 1일 600 KU(kallikrein unit) (40KU/tablet)를 1회에 4정식 3회 복용하여 3개월 계속하는 것을 1 치료단위로 하였다. 그리하여 1~3 치료단위까지 계속하였다.

### 효과관정기준

치료전 3회, 치료 기간중에 매월, 치료후 2회

Table 1. Clinical characteristics of the subjects with varicocele

Parameters	Group Varicocelectomy (n : 10)	Kallikrein (n : 10)
Age of patients	30 (27~43)*	29 (26~42)
Age of wives	27 (25~36)	26 (25~37)
Marital life (years)	3 (2~15)	3 (2~14)
Coitus per week	2.6 (1~7)	2.5 (1~7)
Size of testis (ml)	20 (15~25)	20 (15~25)
Size of varicocele		
Grade I	0	10
Grade II	6	0
Grade III	4	0
FSH (IU/L)	9.5 (6.0~14.5)	9.0 (5.6~14.0)
LH (IU/L)	9.2 (5.0~15.0)	8.8 (4.0~13.5)
Testosterone (ng/ml)	5.3 (4.2~7.8)	5.8 (3.6~9.0)
Prolactin (ng/ml)	11.0 (5.0~15.0)	12.0 (7.5~25.0)

\* ( ) = ranges

**Table 2.** Changes of sperm parameters before and after varicocelectomy and kallikrein exposure

Group	No. pts	Volume (ml)		Counts( $10^6$ /ml)		Motility:(%)		Morphology(%)		Pregnancy
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
<b>Varicocelectomy</b>										
Total	10	2.9	3.0	33.7	37.0	25.6	33.0	76.0	78.2	3
Responders	3	2.8	3.0	32.5	45.5	25.0	38.5	75.6	76.5	2
Non-responders	7	2.9	3.0	34.2	33.4	25.9	26.4	76.2	78.9	1
<b>Kallikrein</b>										
Total	10	2.3	2.6	38.5	35.8	23.3	29.7	73.6	76.0	2
Responders	3	2.4	2.5	35.6	36.3	28.0	40.2	74.0	75.6	2
Non-responders	7	2.3	2.6	39.7	35.6	21.3	25.2	73.4	76.1	0

**Table 3.** Changes of sperm motility before and after varicocelectomy and kallikrein exposure

Groups	No. pts	Motility (%)		Pregnancy
		Before	After	
<b>Varicocelectomy</b>				
Total	10	26	33	3
Responders	3	25	39	2
Non-responders	7	26	26	1
<b>Kallikrein</b>				
Total	10	23	30	2
Responders	3	25	39	2
Non-responders	7	21	25	0

실시하는 정액검사로 그 효능을 평가하였다. 그 기준은 정자수에 있어서의 유효(+)는 정자수가 치료 전보다 30% 이상 증가한 경우, 운동성에 있어서의 유효(+)는 운동성 정자가 치료전 보다 30% 이상 증가한 경우로 하였다.

## 결 과

### Varicocelectomy 군

이들 10례에 대하여는 정기정맥류결찰술을 시행하였다. 즉 4례에서는 internal inguinal ring의 높이에서 내정정맥을 결찰하는 Ivanishevich법을 변형한 Amelar법에 의하였고, 나머지 6례에서는 Palomo법에 의한 고위내정정맥결찰술을 시행하였다. 그리하여 술후 1개월부터 매월 정액검사를 실시하였다. 전반적으로 볼때 정액의 용량은 치료전 평균 2.9ml에서 치료후 3.0ml로 대차가 없다. 정자수는 치료전 평균  $33.7 \times 10^6$  ml에서 치료후  $37.0 \times 10^6$  /ml로 대차가 없었다. 운동성은 치료전 평균 25.6%에서 치료후 33%로 약간 증가하였다. 정상형은 치료전 평균 76.0%에서 치료후 78.2%로 별 차이가 없었다. 치료를 종료할 당시의 정자수가 치료전

의 30% 이상으로 증가하여 유효로 판정된 예는 10례중 3례였다. 운동성이 30% 이상 증가하여 유효로 판정된 예는 3례로 시술전의 25%에서 시술후의 38.5%로 향상되었다. 효과(반응)가 없었던 7례에서는 수술전후로 정액의 양, 정자수, 운동성, 정상형태등에 별 차이가 없었다(Table 2). 이 군의 임신성공예는 3례(30%)가 된다. 즉 유효 하다고 판정한 3례중 2례에서 각각 치료후 3개월 및 9개월만에 임신하였다. 또 유효하지 않았던 1례에서도 6개월 치료후에 임신하였으며, 이 환자의 치료전후의 정자수의 변화는  $25 \times 10^6$  /ml에서  $30 \times 10^6$  /ml로 증가되었다(Table 3).

### Kallikrein 군

이들 10례에 대한 kallikrein의 투여 기간은 3~9개월간이었으며 평균 5.2개월이었다. 전반적으로 볼 때 정액의 용량은 치료전 평균 2.3ml에서 치료후 2.6ml로 약간 증가하였다. 정자수는 치료전 평균  $38.5 \times 10^6$  /ml에서 치료후  $35.8 \times 10^6$  /ml로 약간 감소하였다. 운동성은 치료전 평균 23.3%에서 치료후 29.7%로 약간 증가하였다. 정상형은 치료전 평균 73.6%에서 치료후 76.0%로 별 차이가 없었다.

치료를 종료할 당시의 운동성이 치료전 보다 30% 이상으로 증가하여 유효하다고 판정된 예는 10례중 3례였다. 유효했던 3례에서는 치료 전후로 정액의 용량, 정자수, 정상형태의 차이는 없었으나 운동성은 치료전 평균 28.0%에서 치료후 40.2%로 증가하였다. 효과가 없었던 7례에서는 치료 전후로 정액의 용량, 정자수, 운동성 및 정상 형태등에는 별 변화가 없었다(Table 2). 이 군의 임신성공예는 2례(20%)가 된다. 즉 유효하다고 판정한 3례중 2례에서 각각 치료후 4개월 및 6개월만에 임신하였다. 유효하지 않았던 환자들에서는 임신에 없었다(Table 3).

## 고 안

남성불임증에서 정자형성작용을 향상시키는데 유효하다는 약제는 대단히 많다. 그 중에서 kallikrein은 최근에 남성불임증의 치료로 각광을 받고 있다. Kallikrein-kinin계는 1925년 Frey<sup>1)</sup>가 처음으로 소변에서 dialysis-resistant한 저혈압성 물질을 발견하고 kallikrein이라고 명명한 이래 여기에 대한 연구가 활발하게 이루어졌다. Kallikrein(kinigenase)은 kinin을 생성하는 단백분해효소(kinigenating proteinase)로서 혈장(plasma kallikrein), 각종 조직(organ kallikrein), 특히 췌장과 악하선등의 분비선과 콩팥에 존재하며, kininase에 의해 빨리 분해되므로 작용기간(life span)이 아주 짧다. Kallikrein에 의해 kininogen에서 kinins(bradykinin, kallidin, methionylkallidin)을 생성하여 kallikrein-kinin계를 형성하게 된다. 이 kinin은 여러가지 물리적인 단계에 관여하여, 혈압을 낮추며, 평활근을 수축시키고, 혈관의 투과성을 증가시키며, 동통을 유발시키는 성질이 있다. 또 응고계, complement(補體)계, prostaglandin계, angiotensin-renin계하고도 관계가 있으며, 여러조직의 세포를 증식시키는 작용도 있다.

Stüttgen<sup>2)</sup>은 1973년 kallikrein이 정자형성기능에 영향을 미칠 것이라고 주장한 이래 여러 연구자에 의해서 kallikrein-kinin계와 성생식기능 사이의 관계가 활발히 연구되었다. 특히 임상연구에서는 돼지의 pancreatic kallikrein을 남성불임증환자에게 근육주사 또는 경구투여하여 본 결과, 효과가 있음이 밝혀져 유효한 약제로 등장했다. Kallikrein이 정자형성기능에 유효한 영향을 미치는 데에 대한기전은 (1) 남성의 성생식기인 고환과 부성기에 혈액공급을 증가시키고, (2) 혈관투과성을 증가시켜서 영양을 공급하며, (3) 혈액고환장벽의 투과성을 높이

고, (4) 고환간질세포와 부고환의 기능을 항진시키며, (5) 각 조직의 세포의 증식을 활성화시킨다. 그 외에 LH, testosterone 치를 올림으로서, 주로정자의 운동성을 증가시키고, 속도를 빠르게 하며, 자궁점액의 투과성을 높여준다. Schill(1979, 1982)<sup>3, 4)</sup>은 20례의 특발성 감정자증(oligozoospermia) 환자에서 kallikrein을 12주 이상 투여했을 때, 정자의 운동성이 뜻있게 증가하였고, 정자수도 증가하였다고 하며, 또 51례의 특발성 무력정자증 환자에서는 kallikrein을 7주이상 투여했을 때, 65%에서 질적 및 양적인 정자운동의 증가를 보였다고 한다. 또한 그는 90례의 특발성 무력정자증환자를 대상으로 kallikrein 또는 placebo(의약)를 투여하여 double-blind study(二重盲檢法)를 하였다. 그 결과, Kallikrein은 (1) 질적, 양적으로 정자운동성을 증진시키고, (2) 정자수를 증가시키나, (3) 정액의 용량, 정상형, 정장과당치에는 별 변화가 없었다고 한다. 그는 임신율은 kallikrein을 투여했을 때는 38%, placebo를 투여했을 때는 16%였다고 하며 kallikrein의 유효성을 주장했다. Kamidono 등(1980)<sup>5)</sup>은 26례의 무력정자증에서 kallikrein을 투여하여 정자운동성의 항진과 정자의 정상형의 증가를 가져왔으나 정자수와 정액의 용량, 혈청 LH, FSH, testosterone치에는 별 변화가 없었으며 임신율은 30.8%라고 보고했다. 그러나 Homonnai 등(1978)<sup>6)</sup>은 30례의 무력정자증환자에게 kallikrein을 투여했을 때 66%에서 정자운동성의 증진을 보였지만 대부분의 환자에서는 정자는 오히려 감소했다고 한다. 그리고 효과가 있는 66%의 환자중에서 20%만이 임신했다. 그래서 그는 정자수가 정상인 무력정자증환자에서만 유용하다고 했다. 그의 Hori(堀) 등(1983)<sup>7)</sup>도 Kallikrein은 정자수와 정자운동성에 대해 59.5%와 67.6%의 유효율이 있었다고 했다. 특히 Schill(1981)<sup>8)</sup>은 kallikrein으로 정계정맥류환자 33례중 14례의 무력정자증에서는 6례에서(43%), 19례의 감정자증에서는 12례에서(63%) 각각 향상효과를 나타냈다고 한다.

Kallikrein의 부작용을 보면, 만성요로감염이 있을 때 이 약제를 쓰면 염증변화를 악화시켜서 급성전립선염이나 부고환염을 일으킨다고 한다. 따라서 요로감염이 있을 때는 kallikrein의 투여가 금기로 되어 있다. 그 외 투약을 중단할 정도의 심한 부작용은 아직 보고된 것이 없다. 드물게는 현훈, 설사, 알레르기성 발진등이 올 수 있다고 한다.

정계정맥류가 정자형성기능에 장애를 주고 있는 것은 일반적으로 알려진 사실이다. 1952년 Tulloch<sup>9)</sup>가 정계정맥류를 수술하고 불임증을 교정하고 난 후, 본증과 남성불임증과의 상관 관계에 관

해 언급한 후 많은 학자들이 그 기전을 연구해 왔다. 남성불임증환자 중 정계정맥류를 가진 환자에서 수술을 시행하였던 바, Dubin and Amelar (1975) 등은 504례에서 71%의 정액소견의 호전을 55%에서 수태 성공을 발표했고, Greenberg (1977)<sup>9)</sup>는 68례에서 65%의 정액소견의 호전을 발표했다. 그러나 Rodriguez-Rigau 등(1978)<sup>10)</sup>은 정계정맥류를 가진 불임증환자 108례에서 24례에게 정계정맥류절찰술을 시행하였던 바, 45%의 수태 성공을 나타냈으나 수술을 시행하지 않은 환자들에게서는 51%의 수태 성공을 보고하고 있다. 또 Nillson 등 (1979)<sup>11)</sup>은 96례의 정계정맥류를 가진 불임증환자 중에서 51례를 수술하여, 수태 성공을 비교한 결과, 수술하지 않은 환자의 수태 성공률이 훨씬 높았다고 보고하고 있다. De Castro (1984)<sup>14)</sup>는 정관절제술을 받기 전의 남성들에게서 임신율을 정계정맥류의 유무에 따라 조사한 바 차이가 없었다고 하였다. 또한 정계정맥류절찰술을 시행한 후에도 정액소견의 개선이 오지 않는 환자들이 있으며, 술후의 정액소견의 향상이 없는 데도 임신되는 예가 있는 것으로 보아 아직까지도 본증이 남성불임증에 미치는 영향에 대해서는 석연치 않은 점이 많다(심홍방·이희영, 1981)<sup>15)</sup>.

정계정맥류가 정자형성기능의 장애를 초래하는 원인으로서는 ① 고환온도의 상승, ② 정자형성에 해로운 물질이 위 또는 부신정맥으로부터 고환내로의 역류, ③ 고환간질세포의 기능장애, ④ 고환혈류의 감소로 인한 무산소증 등의 학설이 있다. 그 중에서도 고환온도의 상승이 정계정맥류를 가진 불임증환자에서 정자형성기능에 장애를 일으키는 원인으로 가장 널리 인정되고 있다.

본 연구에서도 정계정맥류절찰술로 정자수가 증가한 것이 3례(30%), 정자운동성이 증가한 것이 3례(30%)가 된다. 임신례를 보면 정자운동성이 향상된 3례 중에서 2례가, 정자운동성이 변화하지 않은 7례 중에서 1례가 잉태되었다. Aafjes 등 (1985)<sup>16)</sup>은 정계정맥류를 가진 자에서 정계정맥류절찰술후의 임신율은 36%이나 정계정맥류를 가진 자에서 methyltestosterone을 투여한 뒤의 임신율은 16%였다고 한다.

## 결 론

정계정맥류로 인한 약정자증인 불임증환자 20례를 대상으로 하여 그 중 10례에게는 정계정맥류절찰술을 하였고, 나머지 10례에게는 kallikrein을 1일 600KU 3개월 단위로 경구 투여하여서 비교,

고찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

정계정맥류절술군에서는 술후 운동성이 30%이상 증가한 예가 3례(30%)가 되며 임신에도 역시 3례가 된다.

Kallikrein 투여군에서는 치료후 운동성이 30%이상 증가한 예가 3례(30%)가 되며, 임신에는 2례가 된다.

Kallikrein 투여로 인한 특이할만한 부작용은 없었다.

이상의 결과로 Kallikrein은 남성불임증환자에 있어서 특히 정자운동성을 증진시키는 데 유효한 치료제라고 할 수 있다. 따라서 지금까지 난치성 고질로 되어 있는 무력정자증의 치료에 쓸만한 한 약제라고 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Stuttgen, G.: *Clinical substantiation of the effects of kallikrein. In: Kininogenases-kallikrein. 1st symposium on physiological properties and pharmacological rationale. W.B. Stuttgart, New York, 1973, pp. 189-193.*
- 2) Schill, W.B.: *Medical treatment of idiopathic normogonadotropic oligozoospermia. Int. J. Androl., 5:135-153, 1982*
- 3) Schill, W.B.: *Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein. Results of a double-blind study. Arch. Androl., 2:163-170, 1979.*
- 4) Kamidono, S., Házama, M., Matsumoto, O., Takada, K.I., Tomioka, O. and Ishigami, J.: *Kallikrein and male subfertility. Usefulness of high-unit kallikrein tablets. Andrologia, 13:108-120, 1980.*
- 5) Homonnai, Z.T., Shilon, M. and Paz, G.: *Evaluation of semen quality following kallikrein treatment. Gynecol. Obstet. Invest., 9:132-138, 1978.*
- 6) 掘夏樹等: 男子不妊の臨床統計的觀察. 日本不妊學會誌, 27:161-179, 1982.
- 7) Dubin, L. and Amelar, R.D.: *Farcicoectomy as therapy in male infertility: A study of 504 cases. J. Urol., 113:640-646, 1975.*
- 8) Tulloch, W.S.: *Consideration of sterility. Edinburgh Med. J., 59:29-32, 1952.*
- 9) Greenberg, S.H.: *Varicocele and male infertility. Fert. Steril., 28:699-706, 1977.*
- 10) Rodriguez-Rigau, L.J., Smith, K.D. and Steinberger, E.: *Relationship of varicocele to sperm output and fertility of male partners in fertile couples. J. Urol., 120:691-694, 1978.*

- 11) Nilsson, S., Edvinsson, A. and Nilsson, B.: *Improvement of sperm and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein. Fact or fiction. Brit. J. Urol.*, 51:591-596, 1979.
  - 12) Schill, W.B.: *The effect of pancreatic kallikrein on semen parameters of men with varicocele. Personal communication*, 1981.
  - 13) 심홍방 · 이회영 : 정계 정맥류의 임상적 고찰. 대한비뇨회지, 22:312-321, 1981.
  - 14) De Castro, M.P. and Mastrococco, D.A.M.: *Reproductive history and semen analysis in prevasectomy fertile men with and without varicocele. J. Androl.*, 5:17-20, 1984.
  - 15) Aafjes, J.H. and van der Vijver, J.C.M.: *Fertility of men with and without varicocele. Fertil. Steril.*, 43:901-904, 1985.
-