

혈청테스토스테론치가 감소된 발기부전증환자 (저성선자극호르몬성 성선기능저하증 제외)에서 Testosterone cypionate의 치료효과

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

서경근 · 문영태 · 김세철

Effect of Testosterone Cypionate for Impotent Patients with Low or Low Normal Serum Testosterone Level

Kyeng Keun Seo, M.D., Young Tae Moon, M.D. and Sae Chul Kim, M.D.

From the Department of Urology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

= Abstract =

Clinical effects of intramuscular injection of 250mg testosterone cypionate every 2-3 weeks were investigated in 15 impotent patients with low or low normal serum testosterone level (Hypo-gonadotropic hypogonadism was excluded).

The results were obtained as follows.

1. Among 15 patients, 7(46.7%) showed markedly improved potency, 6(40%) partially improved potency and 2(13.7%) no improvement of potency. There was no correlation between effectiveness of testosterone replacement and age, testicular size, serum testosterone level or LH, FSH level.
2. Among 12 patients who had showed improved potency, 8(66.7%) complained of redeveloped decrease in potency during testosterone replacement.

In conclusion, testosterone cypionate for treatment of the impotent patients with low or low normal serum testosterone level was effective, but further studies are necessary to investigate cause of redeveloped decrease in potency during testosterone replacement.

서 론

최근 검사방법의 혁신적인 개발과 음경발기에 대한 신경생리학적, 혈류역학적, 약리학적이해가 많아짐에 따라 발기부전증의 기질적 원인을 약 50%에서 찾을 수 있게 되었다. 내분비장애성 발기부전증은 뇌하수체 및 시상하부의 이상, 성선자체의 이상 및 남성호르몬의 합성과 작용단계의 이상으로 대별되며(McClure, 1988) 기질성 발기부전증의 1.7~35%(Spark et al., 1980; Jacobs et al., 1982; Nickel et al., 1984; Maatman & Montague, 1986)를 차지하는 것으로 보고되어 있으며, 보통 10%로 추정

된다. 성선기능자체의 이상에 의한 발기부전증에서는 혈청테스토스테론치를 정상수치로 계속 유지시켜줌으로써 치료가 가능한 것으로 보고되고있다(Nielsen et al., 1988).

저자들은 뇌하수체 및 시상하부의 병변없이 혈청테스토스테론치가 매우 낮거나 정상치미만인 21명의 발기부전증환자중 15명에 대해 testosterone replacement를 시행하여 치료효과를 관찰하였다.

대상 및 방법

1987년 4월부터 1989년 12월까지 발기부전증을 주소로 본원 비뇨기과에 내원한 환자중

뇌하수체 및 시상하부의 병변없이 혈청테스토스테론치가 정상범위이지만 매우 낮거나 정상치미만인 21명을 대상으로 하였다. 연령분포는 22~62세로 평균 41.2세였으며, 20대 3명(14.3%), 30대 7명(33.3%), 40대 6명(28.6%), 50대 4명(19.0%), 60대 1명(4.9%)이었다.

일반질병의 과거력과 상용약물을 중심으로 자세히 문진하였으며, 수염, 체모, 안면등 일반적인 이학적검사와 Prader orchidometer로 고환크기를 측정하였다.

발기부전증에 대한 검사실검사로 먼저 기질성 및 심인성 발기부전증을 감별하기위해 모든 환자에게 Rigiscan®(미국 Dacomed사 제품)을 이용한 야간의 수면중 음경발기검사와 시정각 자극에 의한 심인성발기검사를 시행했으며, 또한 진동자극에 의한 반사성발기검사와 papaverine의 음경해면체내 주사에 의한 인위발기유발검사를 시행하였다. 이상에서 기질성 발기부전증으로 진단되면 다음 단계로 혈청의 테스토스테론치 측정, 음경상완동맥지수를 측정하

였으며 필요에 따라 구해면체로반사지연검사, 음경동맥의 2중 초음파검사(duplex sonography), 내음부동맥조영술 또는 역동학적 음경해면체조영술을 시행하였다.

이상에서 내분비장애성 발기부전증으로 진단되면 혈청중 황체형성호르몬(Luteinizing hormone; LH), 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone; FSH) 및 유즙분비호르몬(Prolactin)을 방사면역측정법에 의해 측정하였다. 이상호르몬의 정상치로 LH; 4~20mIU/l, FSH; 4~20mIU/l, testosterone; 3~10ng/ml, Prolactin 0~25ng/ml로 하였다.

15명에 대해 testosterone cypionate 250mg을 2~3주마다 1.5~16개월(평균 5.1개월)동안 근육주사하였다. 치료중 부작용 및 증상호전여부에 관해 내원때마다 자세히 문진하였으며, 치료효과와 연령, 고환크기, 혈청테스토스테론치, LH, FSH치와의 상관관계를 조사하였다.

결 과

Table 1. Serum testosterone level according to testicle size

Serum testosterone ng/ml	No.	Testicle size(ml)			
		<5	5-<10	10-<15	15-<20
<1	2	2			
1-<2	6	3		2	1
2-<3	8			2	6
3-<4	5		1		4
Total	21	5	1	4	11

Table 2. Response to the esterified testosterone according to age

Response	Age(yrs)				Total No. (%)
	20-29	30-39	40-49	50-59	
Good	1	2	2	2	7(46.7)
Partial		2	3	1	6(40.0)
None	1	1			2(13.7)

Table 3. Response to the esterified testosterone according to testicle size

Response	Testicle size(ml)				Total No. (%)
	<5	5-<10	10-<15	15-<20	
Good	1			6	7(46.7)
Partial	1		2	3	6(40.0)
None	1		1		2(13.7)

21명의 환자중 혈청테스토스테론치가 3ng/ml미만으로 감소된 경우는 16명, 정상치이나 4ng/ml이하로 매우 낮은 수치를 보인 경우가 5명이었다. 고환크기는 10ml미만이 6명이었으며, 고환크기가 작을수록 혈청테스토스테론치도 감소되어 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.01$)(표 1).

Testosterone replacement를 시행받은 15명중 13명(86.7%)에서 발기력향상을 보였으며, 증례가 적어 확실하지는 않지만 치료효과와 연령, 고

Table 4. Response to the esterified testosterone according to testosterone level

Response	Testosterone(ng/ml)				Total No. (%)
	<1	1-<2	2-<3	3-<4	
Good		2	3	2	7(46.7)
Partial		1	4	1	6(40.0)
None	1		1		2(13.7)

Table 5. Response to the esterified testosterone according to FSH & LH level

Response	FSH		LH	
	Elevated	Normal	Elevated	Normal
Good				1
Partial	1	2	1	3
None	1		1	1

환크기, 혈청테스토스테론치, LH 및 FSH치와는 상관관계가 없었다(표 2~5).

완전발기력향상을 보인 7명과 부분적인 발기력향상을 보인 6명에 대해 추적관찰이 가능했던 12명중 8명(66.7%)에서 평균치료 5.6개월 후 발기력감퇴를 호소하였다.

발기력향상을 보였다가 발기력감퇴를 호소한 8명, testosterone replacement에 효과가 없었던 1명 및 부분적인 발기력향상을 보였던 2명에 대해서는 음경보형물삽입술을 6명, 음경해면체내 papaverine 및 phentolamine 자가주사치료법을 2명에서 시행하였고, 1명은 계속 testosterone replacement중이며 2명은 치료중단후 추적관찰중이다.

고 찰

혈청테스토스테론은 생식축 즉, 뇌하수체에 대한 시상하부의 자극, 뇌하수체의 성선자극호르몬분비, 고환의 성선자극호르몬에 대한 반응으로 Leydig세포에서 대부분 생성되며, 혈청테스토스테론이 증가되면 feedback기전에 의해 시상하부에서 Luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH)분비가 감소됨으로써 LH분비가 감소되어 혈청테스토스테론치가 정상으로 유지된다.

혈청테스토스테론의 대부분은 albumin 및 성호르몬-결합글로부린(sex hormone-binding globulin; SHBG)과 결합되며 유리(free)테스토스테론은 2~3%에 불과하다(Chan & O'Malley, 1976). 이 유리테스토스테론이 target 세포에서 5- α -reductase에 의해 dihydrotestosterone(DHT)으로 환원되고 cytosol receptor와 결합하여 핵내로 들어가 mRNA를 생성하여 결과적으로 단백질합성을 일으키게한다(Partridge, 1981). 이러한 혈청테스토스테론은 남성생식기 및 2차성징의 발달에 관여하며 단백동화작용을 일으켜 근육 및 골의 발육에 관여한다. 그러나, 정상적인 발기생리 및 성행위(sexual behavior)에 대한 역할이나 여치에 대해서는 아직 명확히 규명되지 않았다. Kwan(1983)등은 성선기능저하증 환자에게 testosterone replacement를 시행하였는데, 남성호르몬의존성 자연발기 및 성욕은 효과가 높으나 색정적인 화면과 공상에 의한 발기상태는 크게 효과가 없으며 혈청테스토스테론 중단후에도 감소하지않았다고 보고하였다. Davidson(1979)등도 성욕은 남성호르몬

량에 따라 효과가 달라진다고 하였다.

내분비장애성 발기부전증의 원인은 크게 세 가지 즉, 시상하부-뇌하수체의 병변에 의한 성선기능저하증(저성선자극호르몬성 성선기능저하증; 이차성 성선기능저하증), 고환자체의 이상(고성선자극호르몬성 성선기능저하증; 본태성 성선기능저하증) 및 남성호르몬의 합성과 작용단계의 이상으로 대별된다(McClure, 1988). 저성선자극호르몬성 성선기능저하증은 선천적 또는 후천적으로 뇌하수체, 시상하부에 병변이 발생하였을 때 나타나며 LH 및 FSH의 분비가 감소되어 2차적으로 혈청테스토스테론을 감소시켜 발기부전증이 오게된다. 고성선자극호르몬성 성선기능저하증은 고환자체의 병변으로 나타나며 혈청테스토스테론치가 낮고 LH 및 FSH치가 높아져있다. 여기에는 Klinefelter증후군, Noonan 증후군등의 염색체이상, 양측성 무고환증, 고환독소(화학요법제, 방사선, 알콜등), 약물, 고환외상, 전신질환등이 포함된다. 불행하게도 이들은 매우 심하고 비가역적인 고환부전증이 생기며 계속적인 androgen replacement가 필요하게된다. 저자들의 경우 testosterone replacement를 시행한 15명중 5명은 Klinefelter 증후군환자였으나 나머지 환자에서는 연령을 제외하곤 특별한 원인을 발견할 수 없었다. 유전적으로 혈청테스토스테론 합성단계에서의 효소결핍으로 출생시 부적절한 남성화와 모호한 성기를 보일 수도있다. 또한, 남성호르몬 작용단계에서의 이상 즉, 5- α -reductase나 androgen receptor의 이상으로 androgen resistance syndrome이 생길 수도있다(Graffin & Wilson, 1980).

성선기능저하증의 임상양상은 발병시기와 정도에 따라 다양하다. 예를들어, 태생 2~3개월에 남성호르몬 결핍이 생기면 남자가성반응양이되고, 사춘기이전에 Leydig세포기능부전이 오면 사춘기의 정상적인 변화가 일어나지않는다. 그러나 이미 성숙된 환자는 남성호르몬의 결핍증세가 아주 경미하여 찾아내기 힘들다. 따라서 가장 중요한 이학적검사는 고환크기의 감소유무를 측정하는 것이다. Odell(1976)은 성인에서 고환크기가 10ml이하인 경우를 비정상이라했다. 저자들의 경우 10ml이하가 21명중 6명이었다.

중년이후에는 연령이 증가함에 따라 혈청테스토스테론 및 자유테스토스테론이 점진적으로 감소한다(Hollander & Hollander, 1958; Baker

et al., 1976). 이는 1차적으로 고환자체의 이상 즉, Leydig세포의 수가 감소되어 테스토스테론 분비가 감소되기 때문이라 생각된다(Tillenger, 1957; Frick, 1969; Neaves et al., 1984). Herber(1986) 등은 자유테스토스테론과 결합단백질인 TeBG가 증가하여 자유에스트라디올과 테스토스테론의 비율이 변화되어 테스토스테론 생성 및 LH, FSH분비에 영향을 미친다고 하였다. 저자들의 경험에서도 testosterone replacement를 시행받은 환자 15명중 7명이 45세 이상이었으며 혈청테스토스테론치가 이들 모두 3ng/ml미만이었다.

내분비장애성 발기부전증환자에 대한 testosterone replacement의 목적은 혈청테스토스테론치를 생리적범위로 유지시켜 발기력을 회복시켜주는 것이다. 따라서 정자형성을 촉진시켜주는 hCG 및 Human menopausal gonadotropin (HMG)은 적절한 치료제가 되지못한다.

변형되지않은 결정형의 테스토스테론을주사 또는 경구투여하면 신속히 흡수되고 파괴되어 만족할 정도로 혈액수치를 유지시켜주지 못하므로 테스토스테론구조물의 화학적 변형이 필요하다. 주로 쓰이는 제제는 17-베타 하이드록실군(17-β-hydroxyl group)을 에스테르화한 것과 17-알파군(17-α-position)을 알킬화한 것으로, 후자는 경구투여할 수 있다는 장점이 있으나 흡수가 잘되지않고 간독성(Wilson & Griffin, 1982)의 위험이 있으며 methyltestosterone (andriol, metandren, oreton)과 fluoxymesterone(halotestin)이 여기에 속한다. 전자는 지방에 용해가 잘되며 비경구용으로 testosterone propionate, testosterone enanthate, testosterone cypionate가 있으며 testosterone propionate는 지속시간이 짧아 1주에 2~3회씩 투여해야하므로 testosterone enanthate 와 testosterone cypionate가 남성 성선기능저하증치료에 가장 많이 사용된다. 경구용으로는 장의 임파선에서 흡수가 가능한 methenolone acetate 와 testosterone undecanoate가 있다(Skakkebaek et al; 1981). 이외에 ring구조물을 변형시킨 methandrostenolone이 있는데 간독성의 위험이 높다. 최근에는 음낭피부를 통해 흡수가 되어 혈청테스토스테론치의 큰 변동없이 생리적범위로 유지시켜주는 직사각형의 patch가 개발되었다. Carey(1988)등과 Bals-Pratsch(1988)등은 이러한 테스토스테론의 transdermal therapeutic system은 기존의 주사용 테스토스테론제제와는

달리 혈청테스토스테론치의 변동이 크지않아 부작용이 적어 안전하고 간편하며 효과적인 치료법이라 했다.

Snyder(1980)등은 남성 성선기능저하증의 치료를 위한 testosterone cypionate의 최적용량을 알아보기위해 100mg을 1주간격, 200mg; 2주, 300mg; 3주, 400mg; 4주간격으로 3~4개월 동안 투여하여, 200mg을 2주마다 투여하거나 300mg을 3주마다 투여하는 것이 가장 효과적이라고 결론지었다. Solkol(1982)등은 testosterone enanthate 200mg을 10~14일마다 투여하는 것이 바람직하다고 했다. 따라서, 저자들도에 근거하여 testosterone cypionate 250mg을 2~3주마다 근육주사하였다.

Nielsen(1988)등은 30명의 Klinefelter증후군 환자에게 testosterone propionate 와 testosterone enanthate를 투여하여 77%에서 효과가 매우 높았고, 16%에서 중등도의 효과가 있었으며 17%에서 효과가 없었고, 어떤 환자에서는 치료중단후 1~2년동안 치료효과가 계속 있었다고 보고하였다. 저자들의 경우 46.7%에서 효과가 매우 높았고, 40%에서 중등도의 효과가 있었으며, 13.7%에서 효과가 없었다. 그러나 놀랍게도 66.7%에서 치료중 발기력감퇴소견이 보였으며, 이에대한 정확한 원인규명이 필요하리라 생각된다.

Esterfied testosterone치료의 부작용은 드물지만 다혈구혈증 (polycythemia), 여성형유방 (Gynecomastia), 유방압통, 체중증가, 고환크기의 감소등이 보고되었으나(Palacios et al., 1981; Palacio et al., 1983) 저자들의 경우 부작용을 호소하는 환자는 1명도 없었다.

결 론

저자들은 뇌하수체 및 시상하부의 병변없이 혈청테스토스테론치가 정상범위이지만 매우 낮거나 정상치미만인 21명의 발기부전증 환자중 15명에 대해 testosterone cypionate 250mg을 2~3주마다 1.5~16개월동안 근육주사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 21명의 환자중 혈청테스토스테론이 3ng/ml미만으로 비정상적으로 감소된 경우는 16명, 정상치이나 4ng/ml이하로 낮은 수치를 보인 경우가 5명이었다. 고환크기는 10ml미만이 6명이었으며, 고환크기가 작을수록 혈청테스토스테론치도 감소되어 통계학적으로 유의한 차이

가 있었다($P < 0.01$).

2. testosterone replacement를 시행받은 15명 중 13명(86.7%)에서 발기력향상을 보였으며, 증례가 적어 확실하지않지만 치료효과 연령, 고환크기, 혈청테스토스테론치, LH 및 FSH치와는 상관관계가 없었다.

3. 완전발기력향상을 보인 7명과 부분적인 발기력향상을 보인 6명에 대해 추적관찰이 가능했던 12명중 8명(66.7%)이 평균치료 5.6개월후 발기력감퇴를 호소하였다.

이상으로, 혈청테스토스테론이 감소되어 있는 발기부전증환자에 대한 testosterone replacement는 효과적인 치료법이라 생각되나, 치료를 계속하는 과정에서 발기력이 다시 감퇴하는 원인에 대해서는 앞으로 규명되어야할 과제라고 생각된다.

인 용 문 헌

- Baker HWG, Burger HG deKrester DM: Endocrinology of aging: pituitary testicular axis. Proceedings 5th Intl Congress of Endocrinology 1976.
- Bals-Pratsch M, Langer K, Place VA Nieschlag E: Substitution therapy of hypogonadal men with transdermal testosterone over one year. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1988, 118, 7-13.
- Carey PO, Howards SS Vance ML: Transdermal testosterone treatment of hypogonadal men. *J Urol* 1988, 140, 76-79.
- Chan L O'Malley BW: Mechanism of action of the sex steroid hormones. *N Engl J Med* 1976, 294, 1322-1328.
- Davidson JM, Camargo CA Smith ER: Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 48, 955-958.
- Frick J: Darstellung des testosteronspiegels im plasma und studie ber den testosteron metabolismus beim mann uber 60 jahre. *Urol Int* 1969, 481-500.
- Griffin JE Wilson JD: The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 1980, 302, 198-209.
- Herber D: Aging: In: Rajfer J: Urologic endocrinology. Philadelphia: WB Saunders 1986, 346-356.
- Hollander N Hollander VP: The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1958, 18, 966.
- Jacobs JA, Fishkin R, Cohen S, Goldman A Mulholland SG: A multidisciplinary approach to the evaluation and management of male sexual dysfunction. *J Urol* 1983, 129, 35-38.
- Kwan M, Greenleaf WJ Mann J, Crapo L Davidson JM: The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 57, 557-562.
- Maatman TJ Montague DK: Routine endocrine screening in impotence. *Urology* 1986, 27, 499-502.
- McClure RD: Endocrine evaluation and therapy of erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1988, 15, 53-64.
- Neaves WB, Johnson L Porter JC: Leydig cell number, daily sperm production and serum gonadotropin levels in aging males. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 59, 756-763.
- Nickel JC, Morales A, Condra M, Fenemore J Surrigde DH: Endocrine dysfunction in impotence: incidence, significance and cost-effective screening. *J Urol* 1984, 132, 40-43.
- Nielsen J, Pelsen B Sorensen K: Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Gene* 1988, 33, 262-269.
- Odell WD Swerdloff RS: Male hypogonadism. *West J Med* 1976, 124, 446-475.
- Palacios A, Campfield CA, McClure RD, Steimer B Swerdloff RS: Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal man. *Fertil Steril* 1983, 40, 100-104.
- Palacios A, McClure RD, Campfield A Swerdloff RS: Effect of testosterone enanthate on testis size. *J Urol* 1981, 126, 46-48.
- Partridge WM: Transport of preprotein-bound hormones into tissues in vivo. *Endocrine Rev* 1981, 2, 103-123.
- Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW Warner P: Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal

- men: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol* 1981, 14, 49-61.
- Snyder PJ Lawrence DA: Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51, 1335-1339.
- Sokol RZ, Palacios A, Campfield LA, Saul C Swerdloff RS: Comparison of the kinetics of injectable testosterone in eugonadal and hypogonadal men. *Fertil Steril* 1982, 37, 425-430.
- Spark RF, White RA Connolly PB: Impotence is not always psychogenic. *JAMA* 1980, 243, 750-755.
- Tillenger KG: Testicular morphology. *Acta Endocrinol(Suppl)* 1957, 30, 7.
- Wilson JD Griffin JE: The use and misuse of androgens. *Metabolism* 1982, 29, 1278-1295.
-