

## 유행성 이하선염성 고환염 환자의 불임에 대한 Interferon $\alpha$ -2B의 예방 효과

순천향대학교 의과대학 비뇨기과학교실

구자현 · 임용순 · 이창호 · 김영호 · 송운섭 · 전윤수 · 김민의 · 이남규 · 박영호

### The Preventive Effect of Systemic Treatment with Interferon- $\alpha$ 2B for Infertility of Mumps Orchitis

Ja Hyeon Ku, Yong Soon Yim, Chang Ho Lee, Young Ho Kim, Yun Seob Song,  
Youn Soo Jeon, Min Eui Kim, Nam Kyu Lee and Young Ho Park

*From the Department of Urology, School of Medicine,  
Soonchunhyang University, Chonan, Korea*

#### = Abstract =

Postpubertal mumps may result in orchitis and permanent testicular atrophy may develop following infection. This present study was initiated to evaluate the preventive effect of interferon- $\alpha$ 2B on infertility after mumps orchitis.

There were 21 patients with mumps orchitis between May 1990 and June 1997. Patients were randomly distributed into 2 groups: group 1 patients (n=13) maintained therapy with interferon- $\alpha$ 2B ( $3 \times 10^6$  IU per day) and group 2 were managed by conservatively. All of the patients were evaluated with testis size measurement, mumps virus titer, hormone level, and if possible semen analysis.

For group 1 patients symptoms disappeared within 2 to 3 days and the volume of testis returned to normal within 11 days and testis atrophy was not observed in all patients in follow up. But asthenospermia was continued in 4 patients (unilateral 2, bilateral 2). For group 2 patients symptoms disappeared within 5 to 6 days and the volume of testis returned to normal within 10 days and testis atrophy was observed in 3 patients (unilateral 2, bilateral 1) in follow up. Asthenospermia was continued in 4 patients (unilateral 2, bilateral 2). Sperm count and morphology were recovered all the recover in group 1, 4 patients had persistent reduced sperm count and morphology in group 2, respectively.

These observations suggest that systemic interferon- $\alpha$ 2B treatment is highly effective in preventing infertility as well as testicular atrophy after mumps orchitis.

**Key Words:** Mumps, Orchitis, Interferon- $\alpha$ 2B

#### 서 론

유행성 이하선염은 일반적으로 특별한 처치없이 자연소실되는 질환이지만, 사춘기 이후에 발생

교신저자: 이남규: 순천향대학병원 비뇨기과, 충남 천안시 봉명동 23-20, 330-100, Tel: 0417-570-2275, Fax: 0417-574-6248

하였을 경우 합병증으로 고환염과 이후의 고환위축의 후유증을 남겨 영구 불임의 원인이 될 수 있다. 유행성 이하선염성 고환염은 아직까지 고환위축과 불임을 예방할 수 있는 치료법이 없어, 일반적으로 세균성 고환염의 일반적 치료인 침상안정,

Table 1. Changes of testicular volume

Group <sup>#</sup>	Patients no.	Age (year)	Testicular volume (ml.)			
			During orchitis		After orchitis	
			Right	Left	Right	Left
1	1	17	20	25*	19	18
	2	18	17	23*	17	18
	3	13	15*	8	8	9
	4	15	19*	12	13	13
	5	16	15	21*	15	15
	6	14	25*	19	20	18
	7	16	20*	15	19	15
	8	14	7	13*	7	8
	9	28	17	24*	16	15
	10	18	30*	27*	19	20
	11	17	25*	26*	19	21
	12	15	19*	18*	13	14
	13	15	20*	25*	13	13
2	1	24	24*	18	19	18
	2	14	10	15*	9	2**
	3	15	18*	12	4**	13
	4	18	25*	20	20	19
	5	13	13*	6	5	5
	6	16	16	20*	15	15
	7	15	20*	24*	3**	14
	8	14	14*	12*	7	8

<sup>#</sup>Group 1: Treatment group, Group 2: Control group, \*site of mumps orchitis, \*\*atropic testis after mumps orchitis, P<0.05 by Fisher's exact test

수액공급, 항생제투여, 그리고 고환의 거상 등 고식적 방법으로 치료하고 있다. 그러나 최근 Interferon이 항암작용만이 아니라 항바이러스효과도 있는 것으로 밝혀지면서, 유행성 이하선염성 고환염의 치료에 사용되어 고환위축과 불임 예방에 효과적이었다는 결과가 보고된 바 있다 (Erpenbach., 1991). 저자들은 유행성 이하선염성 고환염에서 Interferon이 고환위축과 불임의 발생에 예방효과가 있는지 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1990년 3월부터 1997년 6월까지 내원한 환자 중

유행성 이하선염을 앓은 후 고환염이 발생한 환자의 기록지를 검색하여, 급성기에 시행한 보체응집검사에 의한 혈청 Mumps virus titer (Mumps IgG, Mumps IgM)에서 양성이 확인되었고 치료 후 추적 검사에서 고환크기측정, 혈청 호르몬검사, 정액검사를 시행하였던 21명 (단측성 15명, 양측성 6명)을 대상으로 하였다. 대상 환자 중 Interferon- $\alpha$ 2B (INTRON A, Essex Pharma, Munich)를 하루에  $3 \times 10^6$  IU를 3회로 나누어 7일간 피하주사 받았던 13명 (단측성 9명, 양측성 4명)을 1군, 대증적 치료를 받았던 8명 (단측성 6명, 양측성 2명)을 2군으로 나누어 임상경과를 관찰하였다. 1군 환자는 고환염으로 이행된지 0~7일 (평균 2.7일) 후 Interferon- $\alpha$ 2B를 투여 받았으며, 2군 환자의 고식적 요법은 세균

**Table 2.** Changes of hormonal levels

Group	Patients no.	Hormonal levels					
		During orchitis			After orchitis		
		T (ng/ml)	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	T (ng/ml)	LH (IU/l)	FSH (IU/l)
1	1	0.78*	3.2	2.1	4.72	6.9	7.2
	2	4.47	8.2	10.2*	5.21	8.5	7.4
	3	1.02*	12.4	15.1*	2.97	6.7	9.1
	4	2.27*	3.8	8.6	7.18	14.2	8.5
	5	5.34	2.7	3.1	4.63	4.8	3.5
	6	7.81	3.0	2.6	6.55	4.7	2.7
	7	1.36*	7.2	6.5	6.47	11.9	6.5
	8	3.24	4.8	5.8	3.61	10.4	5.0
	9	6.22	10.6	8.0	7.43	8.3	2.9
	10	8.75	8.8	4.6	8.21	3.8	4.2
	11	0.34*	5.3	19.7*	5.80	5.5	5.8
	12	3.49	6.4	4.3	4.51	6.3	5.0
	13	0.73*	11.6	6.4	3.89	10.2	6.9
2	1	5.68	7.9	9.2	5.20	8.6	8.5
	2	0.34*	4.7	4.7	2.98	5.9	4.1
	3	0.50*	13.2	8.4	4.51	12.4	9.2
	4	0.52*	4.9	5.3	3.57	3.3	5.2
	5	2.29*	2.8	2.4	4.97	3.1	2.5
	6	8.92	5.8	2.5	7.32	4.6	4.2
	7	1.17*	7.3	3.7	9.55	7.9	3.6
	8	8.51	2.3	4.7	8.10	3.5	4.2

\*abnormal value

성 고환염의 일반적 치료인 침상안정, 수액공급, 항생제투여, 그리고 고환의 거상 등이었으며 고환염으로 이행된지 0~4일 (평균 2.2일) 후 치료받았다. 1군의 연령은 13~28세 (평균 16.6세)였고, 2군의 연령은 13~24세 (평균 16.1세)였으며, 21명의 유행성 이하선염 발병 후 고환염으로의 이행 기간은 2~11일 (평균 5.9일)이었다.

## 2. 방법

유행성 이하선염의 과거력을 정취한 후 혈청 Mumps virus titer를 측정하였으며, Prader 고환계측기를 이용한 고환크기측정, 혈청 호르몬검사를 시행하였고, 정액검사는 사정이 가능한 환자에서만 시행하였으며, 치료 후 9개월~58개월 (평균

9.5개월)의 추적기간 동안 21명 모두에서 Mumps virus titer, 고환크기측정, 혈청 호르몬검사, 정액검사를 시행하여 양 군의 결과를 비교하였다.

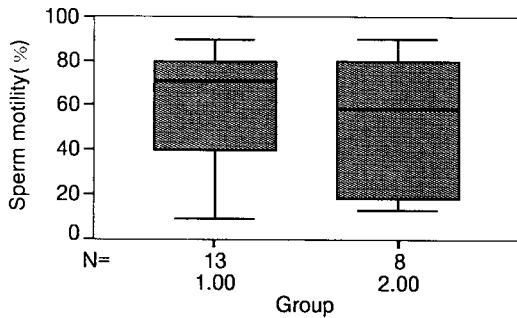
## 3. 통계처리

양 군의 비교는 Mann-Whitney U-test와 Fisher's exact test를 사용하였고, p값이 <0.05를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

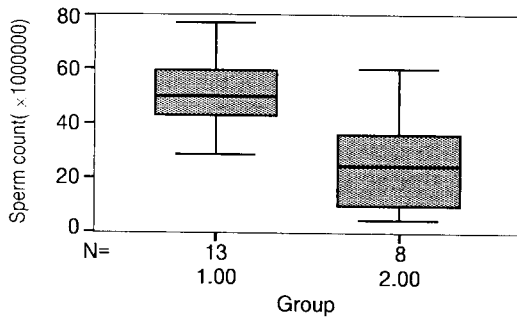
## 결 과

### 1. 대상군의 비교

1군의 연령은 평균 16.6±3.8세, 2군의 연령은 평균 16.1±3.5세로 대조군에서 적었으나, 통계학



**Fig. 1.** Sperm motility (%) after mumps orchitis  $p>0.05$  by Mann-Whitney U-test.



**Fig. 2.** Sperm counts ( $\times 10^6$ ) after mumps orchitis  $p<0.05$  by Mann-Whitney U-test.

적으로 유의성은 없었다. 고환염으로 이행 후 치료까지의 기간은 1군은 평균  $2.7 \pm 2.6$ 일, 2군은  $2.2 \pm 0.4$ 일로 1군에서 길었으나 통계학적으로 유의성은 없었다.

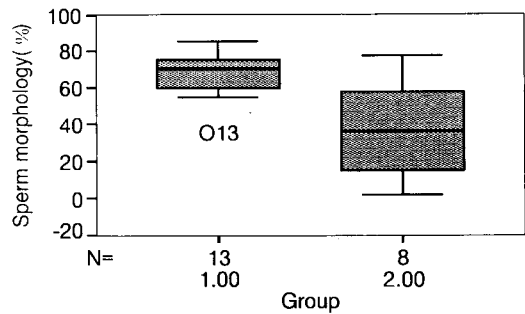
## 2. 임상경과의 비교

발열, 음낭 동통 등 증상발현 후 소실까지의 기간은 1군에서 평균  $2.5 \pm 0.5$ 일, 2군에서 평균  $3.9 \pm 1.5$ 일로 1군에서 짧았고 ( $p<0.05$ ), 고환부종의 소실로 고환의 크기가 정상화되기까지 기간은 1군에서 평균  $5.9 \pm 2.9$ 일, 2군에서 평균  $5.6 \pm 2.7$ 일로 2군에서 더 짧았으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 혈청 Mumps virus titer는 21명 모두에서 양성으로 판정되었고, 추적검사에서 모두 음성을 확인하였다. 1군에서 치료기간 중 Interferon의 전신 부작용은 없었다.

## 3. 합병증 발생의 비교

### 1) 고환크기 변화

추적기간 동안 치료군에서 고환크기의 감소는



**Fig. 3.** Sperm morphology (%) after mumps orchitis  $p<0.05$  by Mann-Whitney U-test.

관찰되지 않았으나, 대조군에서는 3명 (단축성 2명, 양축성 1명) (37%)에서 크기의 감소가 관찰되었다 ( $p<0.05$ ) (Table 1).

### 2) 혈청 호르몬의 변화

#### ① Testosterone

급성기때 시행한 혈청 호르몬 검사상 Testosterone은 본원 검사실 기준으로  $2.7 \sim 10.7$  ng/ml를 정상으로 하였을 때 1군에서 6명 (46%), 2군에서 5명 (62%)이 감소하였으나, 추적검사시 시행한 Testosterone은 21명 모두 정상으로 회복되었다 (Table 2).

#### ② LH and FSH

LH와 FSH는 본원 검사실 기준으로  $0 \sim 15$  IU/l,  $0 \sim 10$  IU/l를 정상으로 하였을 때 1군에서 3명 (23%)이 FSH가 증가하였고, 2군에서는 모두 정상이었으며, LH는 두 군 모두 정상이었다. 추적검사시 시행한 FSH와 LH는 21명 모두 정상으로 측정되었다 (Table 2).

### 3) 정액의 변화

#### ① 정자운동성

정액검사에서 정자운동성은 전방 운동성이 50% 이상 (혹은 빠른 운동성 25% 이상)을 정상으로 하였을 때, 추적검사에서 1군 4명 (단축성 2명, 양축성 2명) (30%), 2군 4명 (단축성 2명, 양축성 2명) (50%)에서 정자운동성 감소의 소견을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다 (Fig. 1).

#### ② 정자수

정자수는  $20 \times 10^6$ /ml 이상을 정상으로 하였을 때, 1군은 13명 모두 정상이었으나, 2군은 4명에서 이상소견을 보여 유의성이 있었다 ( $p<0.05$ ) (Fig. 2).

#### ③ 정자형태

정자형태는 정상 정자모양이 30% 이상을 정상으로 하였을 때, 1군은 모두 정상이었으나 2군은 4명 (50%)에서 이상소견을 보였으며 통계적으로

유의성이 있었다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

## 고 찰

유행성 이하선염은 자연소실되는 양성경과를 보이는 질환이나, 사춘기 이후 20~30%에서 후유증으로 고환염이 발생하고 이중 6명 중 1명은 양측성으로 발생한다 (Reed *et al.*, 1967). 유행성 이하선염성 고환염 후 정세관은 정상 소견을 보이는 경우도 있으나 손상을 받는 경우도 있고, 손상의 정도가 심하거나 양측성일 경우 무정자증의 소견을 보일 수 있다 (Steinberger., 1978). Mumps 바이러스의 고환 손상의 기전은 Mumps 바이러스가 고환조직을 침범하여 염증성 부종, 정세관 울혈, 간질조직내 림프구 침윤을 유발하여 정세관에 압박성 괴사를 일으키는 것이다 (Andrada *et al.*, 1977).

과거 유행성 이하선염성 고환염의 치료로 시행되었던 초막과 백막의 절제, 증상완화를 목적으로 한 Oxyphenbutazone과 스테로이드의 투여 등으로는 유행성 이하선염성 고환염의 후유증인 고환위축과 불임을 예방할 수 없었으나 (Nixon & Lewis, 1946; Lapidus *et al.*, 1967), 최근 항바이러스효과가 있는 Interferon을 유행성 이하선염성 고환염의 치료로 사용하면 고환위축 및 불임을 예방할 수 있다고 보고되었다 (Erpenbach., 1991; Rüther *et al.*, 1995). Interferon은 특이세포표면수용체에 결합하여 전사효소에 영향을 주어 단백질 합성을 억제하여 전사시키는 데, 단백질 합성은 바이러스를 탐식하여 감염에 대한 첫 번째 방어기전을 유도한다. 단백질 합성은 Cytokine을 분비하여 세포독성 T 세포와 보조자 T 세포를 활성화시키고 항바이러스 작용을 강화한다 (Rüther *et al.*, 1995).

유행성 이하선염성 고환염의 경우 Leydig 세포와 정조세포가 손상을 받아 Testosterone치는 감소하고 FSH치는 증가한다는 보고 (Adamopoulos *et al.*, 1978)가 있는 반면에, 증상이 있는 기간 측정된 호르몬치는 모두 정상이어서 Leydig 세포와 정조세포는 정상기능을 유지한다는 보고 (Erpenbach., 1991)도 있어, 유행성 이하선염성 고환염에서 호르몬의 변화는 다소간 논란이 있다. 본 연구에서는 증상이 있는 기간에 측정된 호르몬치는 21명 중 11명에서 Testosterone치가 감소하였고, FSH는 3명에서 증가되었으나, Interferon 치료 여부에 관계 없이 호르몬치는 21명 모두 정상으로 회복되었다.

Barták (1973)는 유행성 이하선염성 고환염이 발생하면 정자수, 정자형태, 정자운동성이 모두 영향을 받고 증상이 소실되면 정자운동성이 가장 빨리 회복되며, 정자수와 형태는 더 늦게 회복되고, 특히 정자형태는 상대적으로 회복되는데 오랜 시간이 걸린다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 추적기간 동안 시행한 정액검사서 8명이 정자운동성이 감소되었고, 통계학적으로 유의성은 없었지만 1군은 13명 중 9명이 정자운동성이 정상으로 2군에서 8명 중 4명에서 정상이었던 것에 비해 정자운동성의 회복률은 높았다. 정자운동성 감소의 원인으로 정자의 미세구조 이상, 장기간의 금욕기간, 생식계 감염, 정액 정맥류, 항정자 항체, 부분적인 부고환 폐쇄, 원인불명 등이 있다 (Sigman., 1993).

본 연구에서 시행되지는 않았지만 정자운동성 감소의 원인으로 항정자 항체를 생각할 수 있으나, 항정자 항체의 발생 빈도가 유행성 이하선염성 고환염에서는 낮아 가능성은 희박하다 (Shulman *et al.*, 1992). 부고환의 기능은 남성호르몬에 영향을 받지만 (Brooks., 1983), 정자운동성 감소가 있었던 환자에서도 Testosterone치는 정상으로 회복되었으므로 호르몬 이상이 정자운동성 감소의 원인은 아니며, 감염소실 후 2군에서 고환크기의 감소가 있었던 3명은 정자운동성 감소를 보였으나, 1군의 4명과 2군의 1명은 고환크기가 정상이었음에도 정자운동성의 감소를 보여 고환크기의 감소가 정자운동성 감소의 원인으로 생각하기는 어렵다. 또한 유행성 이하선염성 고환염 시 부고환염이 동반되어 부분적 폐쇄가 후유증으로 남았을 수도 있으나, 부고환의 폐쇄가 있었다면 1군에서 정자수가 감소된 환자가 있어야 하는데 (Silber & Rodriguez-Rigau, 1981) 모두 정상이었으므로 가능성은 희박하다. 저자들은 2군 중 4명이 정자운동성이 감소된 것은 유행성 이하선염성 고환염의 합병증으로 생각하였으며, 1군 중 4명에서 정자운동성이 감소된 것은 Interferon의 영향이었을 것으로 생각하였으며 (Paradisi *et al.*, 1996), Interferon 치료시 적절한 용량 결정을 위한 연구가 필요하다고 판단되었다. 가입 남성은 불임 남성보다 더 좋은 정자운동성을 보이나, 정자운동성 이상 단독은 가입률 및 임신율과 상관관계가 없으며 (Zaini *et al.*, 1985; Liu *et al.*, 1988), 본 연구에서 1군에서는 정자수와 형태는 모두 정상으로 회복되어 가입률 및 임신율의 가능성은 2군

에 비해 더 높을 것으로 예상되었다.

본 연구에서 정자수는 1군에서는 모두 정상이었으나, 2군에서는 4명에서 이상소견을 보여 이하선염성 고환염에서 Interferon의 투여가 정자생성 및 염증으로 인한 정조세포의 일시적 손상 후 회복에 유효한 것으로 생각되었고, 정자형태도 1군에서는 모두 정상으로 회복되었으나, 2군에서는 4명에서 감염소실 후 이상소견을 보여 Interferon이 정자형태 회복에 유효한 것으로 생각되었으며, 이하선염성 고환염에 대한 Interferon의 정자수 및 형태 회복에 대한 효과는 Interferon의 유용함을 시사한다 할 수 있다.

## 결 론

사춘기 이후 발생하는 유행성 이하선염성 고환염은 후유증으로 영구적인 고환위축 및 불임을 남길 수 있지만 아직 이를 예방할 수 있는 효과적인 치료법은 없는 실정이다. 본 연구에서 유행성 이하선염성 고환염의 치료에 Interferon- $\alpha$ 2B는 대증적 요법보다 고환위축의 예방에 효과적이었고 정액검사에서도 대증요법에 비해 유효하였으나, 적절한 용량 결정을 위한 연구는 필요한 것으로 판단되었다. 유행성 이하선염성 고환염에서 Interferon- $\alpha$ 2B는 고환위축 및 불임의 예방에 효과적인 치료법으로 생각된다.

## 인 용 문 헌

Adamopoulos DA, Lawrence DM, Vassilopoulos P, Contoyiannis PA, Swyer GIM: Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Br Med J* 1978, 1, 1177-1180.

Andrada JA, von der Walde F, Hoschoian JC, Comini E, Manchini E: Immunological studies in patients with mumps orchitis. *Andrologia* 1977, 9, 207-215.

Barták V: Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *J Reprod Fert* 1973, 32, 491-494.

Brooks DE: Epididymal functions and their hormonal regulation. *Aust J Biol Sci* 1983, 36, 205-221.

Erpenbach KH: Systemic treatment with interferon- $\alpha$ 2b: an effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol* 1991, 146, 528-530.

Lapides J, Herwig KR, Anderson EC, Lovegrove RH, Correa RJ, Sloane JB: Oxyphenbutazone therapy for mumps orchitis, acute epididymitis and osteitis pubis. *J Urol* 1967, 98, 528-530.

Liu DY, Du Plessis YP, Nayudu PL, Johnston WI, Baker HW: The Use of in vitro fertilization to evaluate putative tests of sperm function. *Fertil Steril* 1988, 49, 272-277.

Nixon N, Lewis DB: Mumps orchitis: surgical treatment. *J Urol* 1946, 56, 554-560.

Paradisi R, Capelli M, Mandini M, Bellavia E, Flaminio C: Increased levels of interferon-gamma in seminal plasma of infertile men. *Andrologia* 1996, 28: 157-161.

Reed D, Brown G, Merrick R: A mumps epidemic on St George Island, Alaska. *JAMA* 1967, 199, 113-117.

Rüther U, Stilz S, R hl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dörr U, Jipp P: Successful interferon- $\alpha$ 2b therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995, 27, 174-176.

Shulman A, Yavetz H, Shohat B, Hommonai ZT, Gillis D, Paz G: Mumps orchitis among soldiers: frequency, effect on sperm quality, and sperm antibodies. *Fertil Steril* 1992, 57, 1344-1346.

Sigman M: Laboratory testing in the evaluation of male infertility. *World J Urol* 1993, 11, 96-101.

Silber SJ, Rodriguez-Rigau LJ: Quantitative analysis of testis biopsy: determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertil Steril* 1981, 36, 480-485.

Steinberger E: The etiology and pathophysiology of testicular dysfunction in man. *Fertil Steril* 1978, 29, 481-491.

Zaini A, Jennings MG, Baker HWG: Are conventional sperm morphology and motility assessments of predictive value in subfertile men? *Int J Androl* 1985, 8, 427-435.