

저성선자극호르몬 성선저하증 (Hypogonadotropic Hypogonadism)으로 진단된 남성불임 환자에서 성선자극호르몬 (Gonadotropin) 치료가 정자형성 및 임신에 미치는 영향

관동대학교 의과대학 제일병원 비뇨기과

주영민 · 김태홍 · 서주태*

Outcome of Gonadotropin Therapy for Infertile Men with Hypogonadotropic Hypogonadism

Young Min Joo, Tae Hong Kim, Ju Tae Seo*

Department of Urology, Cheil General Hospital, Kwandong University College of Medicine

Objective: Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is an uncommon cause of male infertility. We investigated the outcome of gonadotropin therapy for restoring fertility and pregnancy outcomes in patients with HH.

Methods: Medical charts of 10 infertile male patients with HH treated with gonadotropin were reviewed. Initial testicular volume were estimated. Semen analysis parameters (semen volume, sperm counts, motility), serum leutenizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), total testosterone were determined before and after human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin (hCG/hMG) treatment. Differences were analyzed statistically.

Results: Of 10 patients, 7 (70%) succeed at pregnancy (nature pregnancy in 4). Semen analysis parameters, serum FSH, and testosterone were increased significantly after treatment. The population was stratified according to initial testicular volume into a small testis subset (testicular volume less than 10 cc in 4) and a large testis subset (testicular volume 10 cc or greater in 6). Semen analysis parameters and serum testosterone were increased significantly after treatment in large testis subset.

Conclusion: Infertile men with HH initiate and maintain spermatogenesis with gonadotropin (hCG/hMG alone or combined) therapy, thus gonadotropin therapy is good choice in infertile men with HH. [Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(3): 219-224.]

Key Words: Hypogonadotropic hypogonadism, Gonadotropin, Fertility, Pregnancy outcome

저성선자극호르몬 성선저하증 (Hypogonadotropic hypogonadism: HH)은 어떠한 원인에 의해서 혈중 난포자극호르몬 (Follicle-stimulating hormone: FSH) 과 황체형성호르몬 (Luteinizing hormone: LH)치가 떨어져 이차적으로 테스토스테론 (Testosterone)의 분비가 저하되고 이로 인해 이차성징의 발현장애

및 불임이 야기되는 흔치 않은 질환으로,¹ 남성불임의 0.8% 미만을 차지한다.² 이차성징 장애에 대해서 단순히 testosterone을 투여함으로써 남성화를 유도할 수는 있지만, 불임에 대한 근본적인 치료가 될 수는 없으며, 오히려 남성호르몬에 의한 음성피드백 기전 (Negative feedback)에 의해 성선자극호르몬 (Gonadotropin)의 생성이 저하되어 정자형성을 억제한다.³ 반면 외부에서 주입하는 성선자극호르몬 (Exogenous gonadotropin) 또는 맥박성 성선자극호

주관책임자: 서주태, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19, 관동대학교 의과대학 제일병원 비뇨기과
Tel: (02) 2000-7585, Fax: (02) 2000-7787
e-mail: jtandro@cgh.co.kr

르몬분비호르몬 (Pulsatile GnRH)은 시상하부-뇌하수체-고환축에 반응하여 정자형성에 기여하기 때문에 HH에 의한 남성불임 환자에게 그 의미는 매우 중요하여,^{4,5} 인간용모성선자극호르몬 (Human chorionic gonadotropin: hCG)과 인간폐경성선자극호르몬 (Human menopausal gonadotropin: hMG)을 병용하는 치료가 효과적으로 알려져 있다.³ 특히 hCG를 투여함으로써 정자형성을 유도할 수 있으며,⁶ 보다 효율적인 정자형성을 위해 hMG를 병용하는 것이 필요하다.⁷ 하지만 hCG/hMG 병합요법을 통한 저성선자극호르몬 성선저하증 환자의 불임치료에 대한 국내 연구는 전무한 실정이다. 이에 저자들은 남성불임을 주소로 내원하여 저성선자극호르몬 성선저하증으로 진단 받아 hCG/hMG 병합요법을 시행받은 환자들의 정액지표의 변화 및 임신 여부 등 치료 효과를 알아보았다.

연구대상 및 방법

2001년 11월부터 2007년 3월까지 남성불임을 주소로 내원하여 저성선자극호르몬 성선저하증 (HH)으로 진단 받고 치료를 받은 환자 10명의 진료 기록을 후향적으로 분석하였다. 모든 환자들은 병력 조사, 신체검사 및 프라더고환계측기를 이용하여 고환크기를 측정하였고, 정액검사 및 염색체 검사를 시행하였으며, 오전에 total testosterone, FSH, LH 등을 포함한 호르몬 검사를 시행하였고, 뇌하수체와 시상하부의 병변 유무를 알아보기 위해 뇌컴퓨터 단층촬영을 시행하였다.

대상군은 첫 방문시 무정자증 (Azoospermia)인 군과 감정자무력증 (Oligoasthenospermia)인 군으로 나누어 치료 전후에 정자의 출현 여부 및 임신 여부 등 치료 효과를 알아보았다. 또한 첫 방문시의 고환 용적에 따라 두 군으로 나누어 치료 전후의 임신 여부, 정액검사지표 (Semen analysis parameter) 등을 비교하였다. 치료는 hCG (Pregnyl[®], Organon Pharmaceuticals, West Orange, NJ) 2,000 IU을 일주일에 3회 피하주사하였으며, 3개월마다 정액검사를 시행

하였고, 이후 3개월 내지 6개월에 hMG (Pergonal[®], Serono Laboratories, Randolph, MA) 1 ample (75 IU FSH and 75 IU LH/amp)을 일주일에 3회 근주하는 병합요법을 시행하였다. 정액검사지표는 CASA (Computer-assisted semen analysis) 정액분석기를 이용하여 분석하였다. 통계학적 분석은 치료 전후의 데이터를 평가하기 위하여 SPSS 12.0 K의 Mann-Whitney U test를 이용하였으며, 두 집단간의 평균 비교를 위하여 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 데이터는 평균 ± 표준편차로 기술하고, p-value 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

전체 10명의 환자의 진단 당시 나이는 32.6 ± 2.4 세 (Range 30 to 37), 부인은 30.1 ± 3.7 세 (Range 24 to 38)로 결혼 후 피임기간을 제외한 불임기간은 21.6 ± 9.3 개월이었다. 치료기간은 최소 12주에서 최대 52주로 평균 36.8 ± 14.7 주였다. 첫 방문시 무정자증 (Azoospermia)이 7명이었으며, 나머지 3명은 중증 감정자무력증 (Oligoasthenospermia)이었다. 그 중 한 명은 정자수 900만/mL에 운동성 15.6%를 보였으며, 나머지 두 명은 원심분리 후에 각각 6마리 (Motile 5, non-motile 1), 7마리 (Motile 4, non-motile 3)의 정자가 발견되었다. 약물치료 후 7명의 무정자증 환자 중 4명 (57%)의 환자에서 정자가 출현하였으며, 처음으로 정자가 출현한 시점은 평균 20.8주 (Range 7 to 37)였다. 치료 후 10명의 환자 중 7명 (70.0%)에서 임신에 성공하였으며, 자연임신이 4명, 보조생식술 특히 ICSI (Intracytoplasmic sperm insemination)로 임신한 경우가 3명이었다. 특히 무정자증 환자로 치료 후 정자가 나온 4명의 환자들은 모두 임신에 성공하였고 이들 중 한 명은 자연임신이었다. 자연임신에 성공한 환자들은 치료 시작 후 평균 17.3주 (Range 9 to 28)에 임신에 성공하였으며, 첫 방문시 감정자무력증을 보이던 환자는 모두 자연임신에

Table 1. Baseline characteristics of the 10 patients with HH and stratification according to initial testicular volume

	Total (n=10)	Small testis subset (<10 cc) (n=4)	Large testis subset (≥10 cc) (n=6)	p-value
Testicular volume (mL)	12.2±7.0	6.0±2.9	16.3±5.7	0.011
Semen analysis parameters				
Seminal vol (mL)	2.5±1.7	2.0±1.8	2.9±1.6	0.398
Sperm count (×10 ⁶ /mL)	0.9±2.8	0	1.5±3.8	0.447
Sperm mortality (%)	1.6±4.9	0	2.6±6.7	0.447
Hormonal profiles				
FSH (mIU/mL)	1.10±1.07	1.53±0.42	1.06±0.53	0.332
LH (mIU/mL)	0.55±0.14	0.48±0.21	0.73±0.35	0.220
T (ng/mL)	1.39±1.15	0.63±0.92	2.40±0.10	0.023

Values are given as mean ± standard deviation (SD)

Young Min Joo. Outcome of Gonadotropin Therapy for Infertile Men with Hypogonadotropic Hypogonadism. Korean J Reprod Med 2009.

성공하였다.

치료 전 감정자증을 보였던 3명을 포함한 10명의 정액지표를 살펴보면 정액량은 2.5±1.7 mL, 정자수는 0.9±2.8×10⁶개/mL, 운동성은 1.6±4.9%였으며, 치료 후에는 정액량 3.5±1.8 mL, 정자수 21.5±29.8×10⁶개/mL, 운동성 27.2±26.9% 등으로 모두 유의하게 증가하였다 (p=0.021, p=0.028, p=0.028). 10명의 HH 환자의 치료 전 FSH는 1.10±1.07 mIU/mL, LH는 0.55±0.14 mIU/mL, Testosterone은 1.39±1.15 ng/mL 등으로 정상치에 비해 떨어져 있었으며, 치료 후 각각 2.20±1.78 mIU/mL, 1.60±1.42 mIU/mL, 2.40±1.22 ng/mL로 FSH와 testosterone 수치가 의미 있는 상승을 보였다 (p=0.028, p=0.027).

고환 용적에 따라 나눈 두 군의 치료 전 정액검사지표 및 호르몬 수치는 Table 1과 같다. 10 mL 미만인 군 4명 (평균용적 6.0±2.9 mL) 중 2명 (50%)에서 임신에 성공하였으며, 10 mL 이상인 군 6명 (평균 용적 16.3±5.7 mL) 중 5명 (83.3%)에서 임신에 성공하였다. 두 군 간의 치료 전 비교에서 테스트스테론 치 (0.63±0.92 ng/mL vs 2.40±0.10 ng/mL, p=0.023)가 유의한 차이를 보였으며, FSH (1.53±1.49 mIU/mL vs 0.82±0.68 mIU/mL, p=0.332), LH

(0.63±0.23 mIU/mL vs 0.40±0.10 mIU/mL, p=0.087)는 차이가 없었다. 치료 전후 비교에서 고환의 용적이 컸던 군에서 정액량 (치료 전 2.9±1.6 mL, 치료 후 4.2±2.1 mL, p=0.043), 정자수 (치료 전 1.5±3.8×10⁶개/mL, 치료 후 32.5±34.4×10⁶개/mL, p=0.043), 운동성 (치료 전 2.6±6.7%, 치료 후 41.8±24.4%, p=0.043) 모두 유의하게 증가하였다. 특히 자연임신에 성공한 4명은 모두 고환크기가 큰 군이었다 (Table 2).

고 찰

시상하부에서 성선자극호르몬분비호르몬 (GnRH)이 주기적으로 분비되는 것은 정상적인 생식력을 시작하고 유지하는데 매우 중요하다. 이러한 시상하부-뇌하수체-고환축의 활성화는 testosterone의 증가로 시작되는데 이는 태생기 혹은 신생아기에 고환의 하강을 완성시키게 된다. 또한 후기 태생기 혹은 출생직후와 사춘기 초기에 두 차례 지주세포 (Sertoli cell) 혹은 생식세포 (Germ cell)의 증식이 이루어지며, 사춘기 직후 지주세포 (Sertoli cell)의 증식에 바로 이어 레이디히세포 (Leydig cell)에서

Table 2. Success rate of pregnancy and change of semen analysis parameter after treatment according to testicular volume

Mean semen analysis parameter ± SD	Total (n=10)		Small testis subset (<10 cc) (n=4)		Large testis subset (≥ 10 cc) (n=6)	
	Before	After	Before	After	Before	After
Seminal volume (ml)	2.5±1.7	3.5±1.8	2.0±1.8	2.6±0.7	2.9±1.6	4.2±2.1*
Sperm counts (×10 ⁶)	0.9±2.8	21.5±29.8	0	5.0±10.0	1.5±3.8	32.5±34.4*
Motility (%)	1.6±4.9	27.2±26.9	0	5.5±10.9	2.6±6.7	41.8±24.4*
No. of patients						
Pregnancy (%)	7 (70)		2 (50)		5 (83.3)	
Natural pregnancy (%)	4 (57.1)		0 (0)		4 (80%)	
ICSI (%)	3 (42.9)		2 (100)		1 (20%)	

Values are given as mean ± standard deviation (SD). ICSI: Intracytoplasmic sperm insemination, *: p<0.05

Young Min Joo. Outcome of Gonadotropin Therapy for Infertile Men with Hypogonadotropic Hypogonadism. *Korean J Reprod Med* 2009.

testosterone이 분비되면서 사춘기가 발생되며, 궁극적으로 성 성숙이 이루어진다.^{8,9} 이러한 단계 중 어떠한 원인에서든 문제가 생기면 저성선자극호르몬 성선저하증에 이르게 된다.

많은 저성선자극호르몬 성선저하증 환자는 이차성징의 지연을 주소로 병원을 찾는 경우가 대부분으로 후각이상을 동반한 칼만 증후군이 가장 흔하지만¹⁰ 국내에서는 아주 드물다. 본 연구의 대상 환자들은 모두 불임을 주소로 내원하여 진단되었으며, 임상적으로 이차성징의 지연이 의심되거나 유환관증 소견이 관찰되는 환자는 없었고 모두 임신을 목표로 치료받았다.

hCG는 레이디히세포의 LH 수용체에 결합하여 testosterone의 생성을 촉진하며, hMG는 FSH와 같은 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 사춘기 이전에 저성선자극호르몬 성선저하증이 발현된 경우 대부분 고환의 크기가 5 cc 미만으로 hCG/hMG을 병용하는 것이 정자형성을 유도하는데 유리하며, 부분적인 성선자극호르몬 결핍 (Partial gonadotropin deficiency)이나 사춘기 이후 발현된 경우에는 hCG 단독요법만으로 정자형성을 유도하고 유지할 수도 있다.¹¹ 특히 치료 초기 고환의 용적이 큰 경우에

hCG 단독으로도 좋은 효과를 볼 수 있다.¹¹ 6개월 혹은 1년간의 치료 동안 매달 정액검사를 통해 정자의 출현을 확인하며, 정자생성이 확인되지 않는다면 hMG를 추가하여 6개월간 사용 후 정자수가 적거나 없을 경우 hMG의 용량을 150 IU로 올려 볼 수 있다.¹ 일반적으로 성선자극호르몬치료는 먼저 hCG 1,000~2,000 IU를 일주일에 3회 근주하며, 6~12개월 치료 후에 정자형성이 일어나지 않으면 hMG 75~150 IU를 일주일에 3회 추가 근주한다.¹¹ 본 연구에서 치료 시작 전 7명의 무정자증 환자 중 4명 (57%)의 환자에서 정자가 출현하였으며, 처음으로 정자가 출현한 시점은 치료 시작 후 약 20주였다. 하지만 환자의 병원방문이 매달 이루어지지 않는 못한 점에 미루어 실제 정자의 출현 시점은 보다 이전일 것으로 생각된다. 또한 치료 전 중증 감정자무력증 (Oligoasthenospermia)를 보였던 3명의 환자는 치료 후 정자의 수와 운동성이 정상치에 도달할 정도로 성공적이었으며, 3명 모두 자연임신에 성공하였다.

초기 고환의 용적에 따라 4 cc 미만일 경우 완전 성선자극호르몬 결핍 (Complete gonadotropin deficiency)으로, 4 cc 이상인 경우 부분적인 성선자

극호르몬 결핍 (Partial gonadotropin deficiency)로 구분하여 치료하기도 한다.¹² 본 연구에서는 초기에 무정자증이면서 고환의 크기가 10 cc 미만으로 적을 경우 hCG/hMG 병용요법을 시행하거나, 무정자증이지만 고환의 크기가 10 cc 이상으로 큰 경우 hCG 단독요법을 시행하여 정자형성을 유도하였다. 또한 초기에 심한 감정자무력증을 보이던 환자의 경우 부분적으로 정자의 형성이 가능하므로 hMG만으로 성공적인 치료를 하였다.

이상과 같은 연구결과로 불임을 주소로 온 환자에게 혼치는 않지만 면밀한 검사를 통해 저성선자극호르몬 성선저하증으로 진단하여 hCG/hMG 병합요법으로 치료시 자연임신 뿐만 아니라 최근의 보조생식술과 연계하여 충분히 성공적인 치료에 도달할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endocrine practice* 2002; 8: 439-56.
2. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997; 50: 659-64.
3. Sigman M, Jarow JP. Male Infertility. In Walsh PC, Retik AB, Vanghan ED Jr, Wein A. Jc, editors. *Campbell's Urology* 9th ed, Philadelphia: Saunders, 2007; 609-53.
4. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 2005; 173: 2072-5.
5. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 298-303.
6. D'Agta R, Vicari E, Allifi A, Mauqeri G, Monqioi A, Gulizia S. Testicular responsiveness to chronic human chorionic gonadotropin administration in hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 76-80.
7. Vicari E, Mongioi A, D'Agta R. Gonadotropin replacement therapy in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 438: 454-8.
8. Rey RA, Campo SM, Bedecarras P, Nagle CA, Chemes HE. Is infancy a quiescent period of testicular development? Histological, morphometric, and functional study of the seminiferous tubules of the cebus monkey from birth to the end of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1325-31.
9. Russell LD, Bartke A, Goh JC. Postnatal development of the Sertoli cell barrier, tubular lumen, and cytoskeleton of Sertoli and myoid cells in the rat, and their relationship to tubular fluid secretion and flow. *Am J Anat* 1989; 184: 179-89.
10. Bardin CW. Male Hypogonadism. In: Yen SSC, Jaffe RB, editors. *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1986; 614-30.
11. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 857-75.
12. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1144-51.

= 국문초록 =

목 적: 저성선자극호르몬 성선저하증은 남성불임의 흔치 않은 원인이다. 저자들은 성선자극호르몬 특히 인간용 모성선자극호르몬 (Human chorionic gonadotropin: hCG)/인간폐경성선자극호르몬 (Human menopausal gonadotropin: hMG) 치료가 정자형성 및 임신에 미치는 영향에 대해 알아보았다.

연구방법: 2001년 11월부터 2007년 3월까지 불임을 주소로 내원하여 저성선자극호르몬 성선저하증으로 진단되어 성선자극호르몬 (hCG/hMG) 치료를 받은 10명의 진료 기록을 후향적으로 분석하였다. 치료 후 임신 여부를 알아보았으며, 치료 전 고환의 용적에 따라 10 cc 미만인 군 (n=4)과 10 cc 이상인 군 (n=6)으로 나누어 치료 전후의 정액지표와 혈중 FSH, LH 및 testosterone 등의 호르몬 검사를 시행하여 비교하였다.

결 과: 10명의 환자 중 7명 (70%)에서 임신에 성공하였으며 치료 후 혈중 FSH, testosterone 수치가 의미있게 증가하였다. 고환 용적이 큰 군에서 치료 후 정액량, 정자수, 운동성 및 testosterone이 유의하게 증가하였다.

결 론: 불임을 주소로 온 환자에게 흔치는 않지만 면밀한 검사를 통해 저성선자극호르몬 성선저하증을 진단할 수 있어야 하며, hCG/hMG 병합요법은 자연임신 뿐만 아니라 최근의 보조생식술과 연계하여 충분히 성공적인 치료에 도달할 수 있다.

중심단어: 저성선자극호르몬 성선저하증, 성선자극호르몬, 가임, 임신 성공
