

남성 불임증 환자에 대한 Clomiphene의 효과

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 강 현 · 이 희 영

-Abstract-

Clomiphene Citrate on Male Infertility

Kang Hyun Lee and Hee Yong Lee

*Department of Urology, College of Medicine, Seoul National University
Seoul, Korea*

Clomiphene citrate, antiestrogen, was given to 39 infertile males whose spermatogenesis were disturbed and the efficacy of the drug was evaluated at the Department of Urology in 1980. (Table 1).

Patients were divided into 3 clinical observation groups such as group I composed of 19 cases of idiopathic azoospermia, group II consisted of 15 cases of oligospermia following the vasovasostomy, and group III comprised 5 cases of testicular azoospermia. (Table 2). Clinical characteristics of these patients were as follows: Age of the patients ranged from 26 to 43 years old with mean of 34, and that of their wives ranged from 24 to 41 years old with mean of 31. Duration of marital life ranged from 1 to 21 years with mean of 5 years. Sizes of testis ranged from 6 to 25 ml with mean of 16 ml. Coital frequency ranged from 0.5 to 6 per week with mean of 2.4 per week. Levels of plasma FSH ranged from 3.15 to 23.06 IU/l with mean of 8.15 IU/l, those of LH ranged from 2.98 to 19.89 IU/l with mean of 8.18 IU/l and those of testosterone ranged from 3.09 to 9.97 ng/ml with mean of 6.48 ng/ml. (Table 3).

Clomiphene citrate was given in dosage of 50 mg per day (in d.) orally to 31 patients for 3 to 9 months and in dosage of 100 mg per day (b.i.d.) orally to 8 patients for 3 to 9 months. (Table 8).

Semen samples were analysed monthly on each patient by routine analysis techniques. For the assessment of the efficacy of Clomiphene citrate on faulty spermatogenesis following empirical criteria were used: For semen quality: Improvement (I) represents that semen parameter increased more than 25% from basal level after the treatment, Unchange (U) expresses that semen parameter increased less than 25% of basal level or not changed after the treatment and Deterioration (D) means that semen parameter decreased from basal level after the treatment. For fertility unit (total counts x motility

x morphology $\div 10^6$): Improvement (I) represents that fertility unit increased more than 10 units after the treatment, Unchange (U) expresses that fertility unit increased less than 10 units or not changed after the treatment, and Deterioration (D) means that fertility unit decreased after the treatment. (Table 4).

Results obtained from the Clomiphene therapy were as follows: Changes of spermiogramme before and after the Clomiphene therapy shown in the Table 5. Sperm counts increased from 23 to 31 $\times 10^6$ /ml in group I, from 17 to 29 $\times 10^6$ /ml in group II. Other parameters of spermiogramme were not changed significantly after the treatment. Fertility units increased from 14 to 18 units after the treatment in group I, and from 16 to 18 units after the treatment in group II.

Effectiveness of Clomiphene citrate on spermatogenesis was summarised in the Tables 6 and 7. After the treatment, sperm count increased in 11 patients, motility increased in 6 patients, morphology increased in 4 patients and fertility units increased in 9 patients. No sperm could be produced by Clomiphene citrate in group III of testicular azoospermia. Dosage of 50 mg of Clomiphene citrate per day for 3 to 6 months was proved to be the most effective in the present series. (Table 8).

Pregnancy occurred in 2 patients after the treatment. No particular side effects were noted by the treatment. Pharmacologic compounds used for male infertility were shown in the Table 9. Reported results of Clomiphene citrate were shown in the Table 10.

서 론

남성불임증 환자는 매년 증가일로에 있으며 전체 기혼부부의 10~15%를 점하게 되는데 우리나라에는 50만~70만쌍의 불임부부가 있게 된다. 그중 남성측에게 그 원인이 있는 경우는 약 40%가 되는 것으로 그 수는 20~30만명에 이르러라고 추계 할 수 있다(李, 1980)¹⁾.

이들 남성불임증 환자의 원인을 살펴보면 정자형성장애가 22%, 정자 수송로 폐색이 35%, 정액 성분의 이상이 7%, 성교이상이 1%, 정자성숙부전이 3%, 내분비 이상이 2%, 원인불명의 특발성(idiopathic) 조정장애가 30%가 된다. 이와 같이 원인불명의 정자형성장애와 寡精子症(oligospermia)이 많아 전체 남성불임증의 반 이상이 된다(李, 1980)¹⁾.

따라서 이에 대한 치료대책에 여러가지 방법과 약제가 동원되고 있으나 아직까지 만족할만한 성과는 올리지 못하고 있는 실정이다.

최근 필자들은 Clomiphene citrate를 원인불명의 특발성 남성불임증 환자에게 투여한바 있어

그 치험 결과를 보고하는 동시에 최근의 관계 문헌을 고찰하여 보고자 한다(表1).

대상 및 방법

1. 대상자

임상적 관찰의 대상자는 다음과 같다(表2).

제1군에는 特發性 寡精子症(idiopathic oligospermia)환자 19예가 포함된다. 이들의 정자수의 평균은 23×10^6 /ml에 그 범위는 3×10^6 /ml~ 40×10^6 /ml이고, 운동성의 평균은 27%에 그 범위는

Table 1. Clomiphene Citrate

1-(p)diphenyl aminoethoxy)-phenyl)-1,2 diphenyl-2-chloroethylene
stimulate pituitary gonadotropin release by excluding estradiol from specific hypothalamic receptor sites
25-100mg/day
3-12 months

Table 2. Treatment Groups of Patients

Group I	: 19 cases. Idiopathic oligospermia
Group II	: 15 cases. Oligospermia following vasovasostomy
Group III	: 5 cases. Testicular azoospermia

0~65%; 정상형의 평균은 62%에 그 범위는 0~83%가 된다. 제II군에는 정관정관문합술후의 寡精子症환자 15예가 포함된다. 이들의 정자수의 평균은 $17 \times 10^6/ml$ 에 그 범위는 $2 \times 10^6/ml \sim 47 \times 10^6/ml$ 이고 운동성의 평균은 27%에 그 범위는 0~65%; 정상형의 평균은 70%에 그 범위는 50~83%가 된다. 제III군에는 辜丸性無精子症환자 5예가 포함된다.

이들 대상자의 임상적 특징을 요약하면 다음과 같다<表3>.

1) 연령

제 I 군인 과정자군에서는 연령평균이 33세(26~40세)이고, 제II군인 정관정관문합술군에서는

평균이 35세(28~43세)이며, 제III군인 무정자군에서는 평균이 33세(29~36세)이다.

이들 배우자의 연령은 제 I 군이 30세(25~35세) 제II군이 31세(24~41세), 제III군이 31세(28~34)이다.

2) 결혼기간

과정자군(제 I 군)에서는 결혼기간평균이 5년(3~10년)이고, 정관정관문합술군(제II군)에서는 평균이 6년(1~21년)이며 무정자군(제III군)에서는 평균이 4년(2~6년)이다.

3) 고환크기

과정자군(제 I 군)에서는 고환크기의 평균이 15ml(6~20ml)이고 정관정관문합술군(제II군)에서는 평균이 19ml(15~25ml)이며 무정자군(제III군)에서는 평균이 11ml(6~20ml)이다.

4) 성교회수

과정자군(제 I 군)에서는 주평균성교회수가 2.1회(1~5회)이고 정관정관문합술군(제II군)에서는 주평균 2.9회(1~6회)이며 무정자군(제III군)에서는 2.5회(0.5~5회)였다.

Table 3. Clinical Characteristics of Patients Treated (mean values)

Groups		Group I	Group II	Group III	Mean or totals
Total cases		19	15	5	39
Age (years)	Husband	33	35	33	34
	Wife	30	31	31	31
Marital life (years)		5	6	4	5
Testis size (ml)	Rt.	15	19	11	16
	Lt.	15	19	11	16
Coitus (per week)		2.1	2.9	2.5	2.4
Plasma hormones	FSH (IU/l)	7.68	6.96	13.48	8.15
	LH(IU/l)	9.38	5.45	11.86	8.18
	Testosterone (ng/ml)	6.79	6.23	6.08	6.48

5) 혈장 호르몬 농도

과정자군(제 I 군)에서는 혈장 FSH의 평균이 7.68Iu/L(3.15~15.8Iu/L)이며 LH치의 평균은 9.38Iu/L(5.46~15.47Iu/L)이며 Testosterone치의 평균은 6.79ng/ml(5.36~9.97ng/ml)였으며, 정관정관합술군(제 II 군)에서는 FHS치의 평균이 6.96Iu/L(3.8~16.8Iu/L)이고 LH치의 평균은 5.45Iu/L(2.98~13.5 Iu/L)이며 Testosterone치의 평균은 6.23ng/ml(4.91~8.89ng/ml)이었고, 무정자군(제 III 군)에서는 FSH치의 평균이 13.48Iu/L(8.5~23.06Iu/L)이고 LH치의 평균은 11.86Iu/L(9.6~19.89Iu/L)이며 Testosterone치의 평균은 6.08ng/ml(3.09~8.58ng/ml)이었다.

6) 기타

대상자들의 다른 검사에서는 이상소견이 없었고 직업이나 기타에서 과정자증과 관련성이 있는 것은 발견되지 않았다.

그외에도 기호품 습관 약물 등에서도 특기할만한 것이 없었다.

2. 방법

1) 약물

전에에서 Clomiphene citrate를 단독으로 경구투여했다.

2) 용량

Clomiphene citrate를 매일 50mg내지 100mg씩 2회 분복 투여 하였다.

3) 치료기간

치료기간은 3개월간 계속함을 1치료 단위로 하고, 1단위에서 3단위까지 계속했다. 치료중은 매일 1회씩 정액검사를 계속 실시 하였다.

4) 정액검사법

3일 이상의 금욕후 정액을 用手法으로 大型廣口硝子試驗管에 받아 실온에서 30분후 120분이내에 검사하였다. 검사항목은 pH, 정액형, 정자수, 운동성, 정상형 등을 포함하는 常例法에 따랐다. 정액검사치의 생리적 대폭변동 때문에 각 개인에서 1주일 이상의 간격을 두고 2회 이상 검사하여서 그 평균치를 사용하였다.

5) 치료판정기준(表4)

정액검사치에서 정자수 운동성 및 정상형등의 항목이 치료전 기준치에 비해서 25% 이상의 증가를 보인예를 증가 혹은 유효(Improvement, I)로 하고 25%미만의 향상을 보이거나 전혀 변화 없는 경우를 불변 혹은 무효(Unchange, U)로 하고 조금이라도 감소된 경우를 감소 혹은 악화(Deterioration, D)로 임의로 판정 하였다. 그리고 이 약물치료에서 얻어지는 전체적 치료효과는 다음과 같은 可妊指數(fertility index) 즉 전체의 정자수(10^6)×운동성(%)×정상형(%)÷ 10^6 을 내어서 치료전후를 비교하여 10단위(unit)이상 증가된 경우를 유효(Improvement, I)로 하고, 10단위미만의 증가를 보이거나 전혀 변함없는 경우를 무효(Unchange, U)로 하고 조금이라도 감소된

Table 4. Criteria of Evaluation

Spermiogramme	:	
Improvement (I)	:	increased more than 25% from basal level
Unchange (U)	:	increased less than 25% of basal level or no change
Deterioration (D)	:	decreased from basal level
Fertility unit (= total sperm count x motility x morphology ÷ 10^6):		
Improvement (I)	:	increased more than 10 units
Unchange (U)	:	increased less than 10 units or no change
Deterioration (D)	:	decreased from basal level

경우를 악화(Deterioration, D)로 임의로 정하고 판정 하였다.

성 적

Clomiphene citrate 치료전의 정액검사 결과와 치료후의 정액검사 결과를 비교관찰하면 다음과 같다(表5).

1) 정액량의 변화

제 I 군에서는 치료전 평균치 3.0ml(2~5ml)가 치료후는 2.8ml(2~5ml)로 줄었고, 제 II 군에서는 치료전 3.1ml(2~6ml)가 치료후는 2.9ml(2~5ml)로 줄었으며, 제 III 군에서는 치료전 평균치 2.0ml(1~2.7ml)가 치료후는 1.8ml(1~2.5ml)로 약간 줄었다.

2) 정자수의 변화

제 I 군에서는 유효(I)가 6예(32%), 무효(U)가 8예(42%), 악화(D)가 5예(26%)였다. 이들의 치료전 평균 정자수 $23 \times 10^6/\text{ml}$ ($3 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$)가 치료후는 $31 \times 10^6/\text{ml}$ ($1 \sim 73 \times 10^6/\text{ml}$)로 증가했다. 제 II 군에서는 유효(I)가 5예(33%)에 무효(U)가 6예(40%)이고 악화(D)가 4예(27%)였다. 이들의 치료전 평균치인 $17 \times 10^6/\text{ml}$ ($2 \sim 47 \times 10^6/\text{ml}$)가 치료후는 $29 \times 10^6/\text{ml}$ ($1 \sim 10^5 \times 10^6/\text{ml}$)로 증가 되었다.

제 III 군의 무정자군에서는 치료후에도 정자의 출현을 볼수 없었다.

3) 운동성의 변화

제 I 군에서는 유효(I)가 3예(16%), 무효(U)가

11예(59%), 그리고 악화(D)가 5예(26%)였으며 치료전 평균치 27%(0~65%)는 치료후는 27%(5~60%)로 별 변화가 없었다. 제 II 군에서는 치료후 유효(I)가 3예(20%), 무효(U)가 8예(53%) 그리고 악화(D)가 4예(27%)였으며 치료전 평균치 27%(0~65%)가 치료후는 29%(0~65%)로 조금 증가되었다. 제 III 군에서는 치료후에도 정자의 출현이 없었다.

4) 형태의 변화

제 I 군에서는 유효(I)가 2예(11%), 무효(U)가 11예(58.8%), 그리고 악화(D)가 6예(32%)였으며 치료전 평균치 62%(0~83%)가 치료후는 64%(5~85%)로 별 변화가 없었다. 제 II 군에서는 치료전 평균치 70%(50~83%)가 치료후는 69%(0~90%)로 별 변화가 없었다. 제 III 군에서는 치료후에도 정자의 출현이 없었다.

5) 가임지수의 변화

제 I 군에서는 유효(I)가 5예(26%), 무효(U)가 9예(47%) 그리고 악화(D)가 5예(26%)였으며, 치료전 가임지수 14단위(0~62단위)가 치료후는 18단위(0~108단위)로 증가했다. 제 II 군에서는 유효(I)가 4예(27%), 무효(U)가 7예(47%), 그리고 악화(D)가 4예(27%)였으며 치료전 평균가임지수 16단위(0~56단위)가 치료후는 18단위(0~67단위)로 약간 증가했다. 제 III 군에서는 치료전 후 모두 가임지수는 0단위로 변화가 없었다. 전 예에서 가임지수가 10단위 이상증가된 예가 9예(23%), 무효(U)가 21예(54%), 그리고 악화(D)가 9예(23%)있었다. 그리고 치료전 평균가임지

Table 5. Changes of Spermigramme before and after Clomiphene Therapy

Parameters	Group I		Group II		Group III		Totals	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Volume (ml)	3.0	2.8	3.1	2.9	2.0	1.8	2.9	2.7
Count ($10^6/\text{ml}$)	23	31	17	29	0	0	18	29
Motility (%)	27	27	27	29	0	0	23	24
Morphology (%)	62	64	70	69	0	0	57	57
Fertility unit	14	18	16	18	0	0	13	16

Table 6. Effectiveness of Clomiphene Citrate on Spermatogenesis

Groups	Group I			Group II			Group III			Totals		
	cases (%)			cases (%)			cases (%)			cases (%)		
Parameters	I	U	D	I	U	D	I	U	D	I	U	D
Count	6 (32)	8 (42)	5 (26)	5 (33)	6 (40)	4 (27)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	11 (28)	19 (49)	9 (23)
Motility	3 (16)	11 (58)	5 (26)	3 (20)	8 (53)	4 (27)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	6 (15)	24 (62)	9 (23)
Morphology	2 (11)	11 (58)	6 (32)	2 (13)	6 (40)	7 (47)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	4 (10)	22 (56)	13 (33)
Fertility unit	5 (26)	9 (47)	5 (26)	4 (27)	7 (47)	4 (27)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	9 (23)	21 (54)	9 (23)

Table 7. Summary of Clomiphene Therapy on Oligospermia

Groups	Group I			Group II			Totals		
	cases (%)			cases (%)			cases (%)		
Parameters	I	U	D	I	U	D	I	U	D
Count	6 (32)	8 (42)	5 (26)	5 (33)	6 (40)	4 (27)	11 (32)	14 (41)	9 (26)
Motility	3 (16)	11 (58)	5 (26)	3 (20)	8 (53)	4 (27)	6 (18)	19 (56)	9 (26)
Morphology	2 (11)	11 (58)	6 (32)	2 (13)	6 (40)	7 (47)	4 (12)	17 (50)	13 (38)
Fertility unit	5 (26)	9 (47)	5 (26)	4 (27)	7 (47)	4 (27)	9 (26)	16 (47)	9 (26)

수 13단위(0~53단위)가 치료후는 16단위(0~108단위)로 약간 증가 하였다. 고환성 부정자증군인 제III군의 5예를 제외한 과정자군에서의 가임지수의 변화는 유효(I)가 9예(26%), 무효(U)가 16예(47%), 그리고 약화(D)가 9예(26%)이었다. 치료 경과중 임신된 예는 제 I 군에서 1예 및 제 II 군

에서 1예 있었다(表 6, 7).

6) 용량 및 투여기간별 변화

1일 용량 50mg씩 복용한 31예에서는 가임지수의 변화가 유효(I)가 7예(23%) 무효(U)가 18예(58%) 그리고 약화가 6예(19%)였다. 1일용량 100mg씩 복용한 8예에서는 유효(I)가 2예(25%),

Table 8. Effectiveness of Clomiphene by Dosage and Duration

Groups		Group I			Group II			Group III			Totals		
Drug		cases			cases			cases			cases		
Dosage (mg)	Duration (month)	I	U	D	I	U	D	I	U	D	I	U	D
50	3	1	5	1	3	4	1	1			4	10	2
	6	2	1		1	2	3	2			3	5	3
	9		1	1				2			3		1
100	3		2	3								2	3
	6	1				1					1		1
	9	1									1		
Totals		5	9	5	4	7	4	5			9	21	9

무효(U)가 3예(38%) 그리고 악화(D)가 3예(38%)였다(表 8).

고 안

남성불임증에서 정자형성작용(形成作用)을 향상시키기위한 약제는 대단히 많다(表9).

抗女性호르몬(antiestrogen)제재인 Clomiphene citrate는 성선자극 호르몬(gonadotropin)의 분비를 촉진시키기 때문에 여성불임환자의 배란유도에 큰 효과를 나타내는 약제이다. 그런데 최근 Clomiphene citrate를 남성불임 환자에게 사용하는 방법이 나타나 사계의 관심을 끌게 되었다. 특히 特發性 寡精子症(idiopathic oligospermia)에 있어서 Clomiphene citrate가 정자수를 증가시키는데 효과가 있다는 보고들이 나왔다. 여기

서 본 저자들은 이런 效能을 追試키 위해 39예의 남성불임증 환자에게 본제재(Clomiphene citrate)를 써보았다.

Clomiphene citrate(1-Cp(diethyl aminoe -thoxy)-phenyl)-1, 2diphenyl-2-chloroethylene)는 非steroid성 estrogene chlortrianisene의 유사합성체이다. 이는 estradiol이 시상하부에서의 특이 결합부위와의 결합을 막음으로써 성선자극 호르몬(gonadotropin)의 분비를 촉진한다(Paulson, 1976)³

Clomiphene citrate는 이들 기관의 steroid 결합부위와 미리 결합하여 전부시상하부와 뇌하수체 사이의 정상적 饋還(feed back)기전을 파괴시킴으로써 FSH releasing hormone(FSHRH)과 LH releasing hormone을 증가시켜 성선자극 호르몬의 분비를 촉진한다. Clomiphene citrate에

Table 9. Pharmacologic Compounds for Male Infertility

Antiestrogens : Clomiphene citrate, Tamoxifen
Gonadotropin-releasing hormones : GnRH
Human gonadotropins : HCG, HMG, combined HMG and HCG
Androgens : Testosterone, Testosterone rebound
Tissue hormone-releasing proteinases : Kinins, Kallikrein
Amino acids : l-Arginine, AICAMIN

의한 남성불임증의 치료의 적응에 대해서 Schellen(1972)⁴⁾은 feed back기전의 이상에 의해서 뇌하수체의 성선자극 기능이 최상의 상태가 아닌 경우에만 적용된다고 하며, 만약 뇌하수체의 병변으로 인해 성선자극 호르몬이 낮거나 기본FSH치가 크게 증가된 경우에는 Clomiphene이 효과를 나타내지 못한다. 즉 고환조직검사에서 精細胞缺如(germinal cell aplasia) 혹은 全支柱細胞症候群(Sertoli cell only syndrome)에서는 치료가 불가능하다(李, 1980)²⁾ 精細胞生成阻止(germinal cell arrest)와 심한 造精不全症(hypospermatogenesis)에서도 Clomiphene citrate의 치료효과는 기대할바 못된다(李, 1980)²⁾

본 저자들의 치험에 있어서도 고환생검결과 Sertoli cell only syndrome으로 나온 3예에서는 Clomiphene citrate로 전혀 정액검사소견의 개선을 보이지 않았다. 이런 결과들을 종합해 보면 Clomiphene citrate는 시상하부—뇌하수체—성선 연쇄축이 정상 기능을 유지하고 있는 가임능력이 약한 저가임(hypofertile)환자에서만 그 효과를 기대할 수 있다. 본 Clomiphene의 용량 및 용법을 보면 Heller(1969)⁷⁾의 치험에서는 Clomiphene citrate를 1일에 50mg에서부터 400mg까지를 2개월내지 12개월에 걸쳐 투여했으며 그 결과는 매일 50mg씩 투여한 군에서는 정자수가 계속 증가 되었으나 매일 100~200mg씩 투여한 군에서는 다양한 반응을 보였고, 매일 400mg씩 투여한 군에서는 정자수의 감소를 보였다고 한다. 이 Clomiphene citrate는 異性體(isomers)의 혼합체로 구성되어 있으며 항여성호르몬(antiestrogenic)효과와 여성호르몬(estrogenic)효과를 함께 나타내는 약제이다. 그러므로 고단위(200mg/일(日)~400mg/일(日))에서는 여성화(estrogenic)작용에 의해서 精囊細胞(spermatid)를 파괴시킴으로써 정자형성을 감퇴시킨다. 반면에 저단위(25mg/일~50mg/일)에서는 호르몬 생성을 증가시켜 정자생성을 자극하기 때문에 정액의 질에 좋은 효과를 줄 수 있다(Heller, 1969)⁷⁾

Palti(1970)⁸⁾는 매일 12.5mg, 25mg, 50mg 및 100mg의 Clomiphene citrate를 低妊症환자에게 복용시켰던 바 1일 50mg을 60일 복용시킨 군에

서 가장 좋은 효과를 나타냈다고 한다.

Allag(1979)⁹⁾은 697예를 종합하여, 매일 50mg을 1개월 내지 12개월간 투여시켰을 때 寡精子症환자의 25% 내지 60%에서 정자수의 증가를 가져왔다고 하였다. 매일 25mg을 25일간 복용후 5일간 쉬는 방법으로 6개월내지 12개월간 치료했을 때 低妊症환자에서 정액이 60% 내지 85%에서 개선되었다고 하고 (Paulson, 1975)¹⁰⁾ 또 90%에서 임신에 성공한 보고도 있다(Check, 1970)¹¹⁾ Jones(1980)¹²⁾은 Clomiphene을 매일 25mg씩 3주간 복용시키다가 1주간 중지 시키는 방법을 6회 계속반복함으로써 75%에서 정액양상이 좋아졌으며, 40%에서 임신되었다고 한다. Epstein(1977)¹³⁾은 1일 100mg을 1주에 3일간 복용함으로써 치료후 2개월내지 5개월후에 63%에서 정자수의 증가를 보였다고 한다. 또 정자수가 증가된 환자들의 50%에서는 치료후 2개월내지 8개월에서 임신이 된다. Ross(1980)¹⁴⁾는 위와 같은 방법으로 66%에서 정액질의 향상을 가져왔으며 26%에서 임신에 성공하였다고 한다. 그러나 Chomy(1979)¹⁵⁾는 1일 50mg을 1주에 2번 투여하거나 매일 25mg을 복용시킨 결과 겨우 7.5%에서 정액의 질이 향상되었다고 한다. 그는 향상의 기준을 정자수가 20×10^6 /ml 이상, 정상형이 60% 이상, 운동성이 50% 이상으로 엄격하게 잡았었다.

저자들의 치험에에서도 특발성 과정자균에서 26%에서, 정관정관문합술군에서 27%에서 유효하였을 뿐이다. 이와같은 결과를 보인것은 비교적 엄격한 평가기준을 세운것도 한 유인이 될 것 같다.

精系靜脈瘤환자에 있어서의 치료효과에 대해서도 여러가지 보고들이 나와있다. 즉 精系靜脈瘤結紮術시행후에도 여전히 정자수가 낮은 예에 이 Clomiphene을 쓸 수 있다. Check(1980)¹⁶⁾는 Clomiphene을 투여하여 71%에서 호전을 36%에서 임신을 시켰다고 한다. 그는 또 精系靜脈瘤結紮術시행후에도 정자수가 10만이하로 개선되지 않는 환자에 있어서는 Clomiphene을 써 볼 필요가 있다고 했다. 저자들의 치험에에서는 精系靜脈瘤結紮術후에도 과정자증이 6개월 이상 지

Table 10. Effect of Clomiphene Treatment in Subfertile Men

Authors	No. of patients	No. of patients whose sperm count improved	No. of patients who impregnated their wives
Jungck et al., 1964	29	17	n.m.
Mellinger and Thompson, 1966	13	10	0
Palti, 1970	40	15	3
Halim et al., 1973	25	11	n.m.
Kern and Schirren, 1973	43	21	n.m.
Da Rugna et al., 1974	33	5	0
Schllen and Beek, 1974	101	61	19
Check and Rakoff, 1977	10	5	9
Epstein, 1977	16	10	5
Paulson, 1977	57	45	20
Lee and Lee, 1981	34	9	2
	401	209 (= 52.1%)	58 (= 19.1%)

Dosage: 25-100mg/day

n.m. = not mentioned

속된 환자에게 Clomiphene citrate를 투여했던 바 3예중 1예에서 유효(33%)했다. 여기에 참고로 Clomiphene citrate를 써서 얻은 치료효과에 대한 여러 보고를 종합하면 다음표와 같다 <Table 10>.

Clomiphene citrate 투여로 오는 부작용을 보면 다음과 같다. 남성불임증 환자에게 Clomiphene citrate를 썼을 때 부작용이 없거나, 부작용이 있더라도 대수롭지 않다. 즉 약간의 체중증가와 가끔 나타나는 일시적 시력장애가 있는것이 고작이다(Check, 1978)¹⁷⁾. Schill(1970)¹⁸⁾에 의하면 Clomiphene 치료에 있어서 치료환자의 5% 내지 6%에서 현훈, 오심, 체중 증가, 시력장애 등의 부작용이 나타났다고 한다. 만일 시력장애가 나타나면 Clomiphene치료를 곧 중지하여야 한다. 그외에 Check(1978)¹⁷⁾ 등이 Clomiphene citrate를 8개월간 쓴 환자에서 생긴 여성형 유방증(gynecomastia)을 보고하고 있다. Allag(1979)⁹⁾에 의하면 부작용은 고농도로 장기간 치료한 환자에서 더 자주 일어났으며 시력장애는 치료환자의 1.5%에서 나타났다고 한다. 총 복용량이 증

가 될수록 발병율이 높았으며, 복용 중지후 수일 내지 수주이내에 이들 부작용은 사라진다.

그러나 저자들의 본 치험에에서는 특별한 부작용을 호소하거나 나타난 환자는 없었다.

결 론

39예의 남성 불임증 환자에 대하여 Clomiphene citrate를 써 본 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대상자의 평균 나이는 34세(26~34세), 배우자의 평균 나이는 31세(24~41세)이며 평균 결혼 기간은 5.4년(1~21년), 고환의 크기는 16 ml, 주평균성교회수는 2.4회(0.5~5회)였다. 혈장 호르몬 농도는 혈장 FSH치의 평균이 8.15Iu/L(3.15~23.06Iu/L), 혈장LH의 평균이 8.18Iu/L(2.98~19.89Iu/L)이며 혈장 testosterone은 평균 6.48ng/ml(3.09~9.97ng/ml)였다.

2. 대상자 39예를 특발성 과정자증 환자 19예를 제 I 군으로, 정관정관문합술후 1년이 지나도록 과정자증이 지속된 15예를 제 II군으로, 고환성

무정자증 5예를 제Ⅲ군으로 구성하였다.

3. 치료효과를 평가하기 위해 가임지수(Total count×Motility×Morphology÷10⁶)를 이용하였다. 치료전의 가임지수가 13단위에서 치료후의 16단위로 3단위 증가했다. 이들을 각 군별로 보면 제Ⅰ군에서 14단위에서 18단위로 4단위 증가했으며 제Ⅱ군에서는 16단위에서 18단위로 2단위 증가했으며, 제Ⅲ군에서는 전혀 변화없이 0단위였다. 이것을 전체적으로 판단하면 가임지수가 10단위 이상 증가된 경우를 有効로 했을때 有効는 39예중 9예(23%)뿐이다. 이들을 군별로 보면 제Ⅰ군에서 5예(26.3%), 제Ⅱ군에서 4예(26.7%)가 有効했으며 제Ⅲ군에서는 반응한예가 없었다.

4. 정액검사치에서 정자수, 운동성 및 정상형 등의 항목이 치료전 기준치에 비해서 25% 이상의 증가를 보인예를 有効로 하고, 25%미만의 향상을 보이거나 전혀 변화가 없는 경우는 不變 혹은 無効로 하고 조금이라도 감소된 경우를 악화시켰을때 Clomiphene치료후 정자수는 제Ⅰ군에서 32%, 제Ⅱ군에서 33%, 제Ⅲ군에서 0% 有効하였다. 운동성은 제Ⅰ군에서 16% 제Ⅱ군에서 20%에서 有効했으며 제Ⅲ군에서는 전혀 효과가 없었다.

5. 최근까지의 Clomiphene citrate를 이용한 특별성 과정자증 환자의 치료성적의 보고는 매우 다양하다. 이러한 차이는 평가기준이 일정하지않고 용량과 투여기간의 차등이 많기 때문에 생긴 것이다.

본 저자들의 치험예에서는 1일에 Clomiphene citrate를 50mg과 100mg씩 투여했으며 그 기간은 최소 3개월, 최고 9개월간 지속했다. 50mg투여군과 100mg투여군에서 성적의 의미 있는 차이는 없었다.

6. 정계정맥류 수술 6개월후에도 과정자증이 지속된 3예의 환자에게 Clomiphene을 투여한바 그중 1예에서 가임지수가 10단위 이상 증가 되었다.

7. 남성불임증 환자에서 Clomiphene 치료의 금기대상은 비정상적 시상하부—뇌하수체—생식

선 연관기능을 가졌거나 성선기능부전인 경우및 FSH치가 높은 환자들이다. 본저자들의 치험예에서도 Sertoli cell only syndrome (全支柱細胞症候群)환자 3예에서는 전예에서 효과가 없었다.

8. Clomiphene 투여로 체중증가, 오심, 현훈, 시력장애등의 부작용이 올 수도 있다고 하나, 저자들의 치험예에서는 특별한 부작용을 나타낸예가 없었다.

REFERENCES

1. 이희영, 김하영 : 남자불임증.Ⅳ. 남자불임증의 임상적고찰. 대한비뇨회지 21(3) : 221, 1980.
2. 이희영, 김하영 : 남자불임증.Ⅹ. 특별성불임 남성에 대한 약물요법. 대한비뇨회지 21(3) : 230, 1980.
- Paulson, D.F. and Wacksman, J.: *Clomiphene citrate in the management of the male infertility. J. Urol.*, 115:13, 1976.
- Schellen, T.M.C.M., et al: *The use of clomiphene treatment for male sterility. Fertil. Steril.* 23:712-714, 1972.
- Paulson, D.F.: *Clomiphene citrate in the management of male hypofertility. Fertil. Steril.* 28, 1977.
- Hashimoto, J., et al.: *Comparison of short and long term treatment with synthetic LH-releasing Hormone and clomiphene citrate in male hypothalamic hypogonadism. J. clin. Endocrinol. Metab.* 41:905, 1975.
- Heller, G.C.: *Clomiphene citrate: A correlation of its effects on sperm concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH, estrogen and testosterone excretion and testicular cytology in normal men. J. clin. Endocrinol. Metab.* 29:638, 1969.
- Palti, et al.: *Clomiphene therapy in defective spermatogenesis. Fertil. Steril.* 21:838, 1970.
- Allag, I. S., et al.: *Clomiphene citrate therapy for male infertility. Steril. Fertil.* 115 (5), 1979.
- Paulson, D.F. and Wacksman, J.: *Hypofertility*

- and clomiphene therapy, ibid.* 26:982, 1975.
- Check J.H. and Rakoff, A.E.: *Improved fertility in oligospermic males treated with clomiphene citrate. Fertil. Steril.* 28(7), 1977.
- Jones, T.M. et al.: *Parameters of responses to clomiphene citrate in oligospermic men. J. Urol.*, 124(1), 1980.
- Epstein, J.A.: *Clomiphene treatment in oligospermic infertile males. Fertil. Steril.* 28(7), 1977.
- Ross, L.S., et al.: *Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male, high dose, alternative day therapy. Fertil. Steril.*, 33(6), 1980.
- Charny, C.W.: *Clomiphene therapy in male infertility*, 32(5), 1979.
- Check, J.H.: *Improved semen quality in subfertile male with varicocele-associated oligospermia following treatment with clomiphene citrate. Steril.*, 133(4), 1980.
- Check, J.H.: Murdock M.G. Caro J.F. and Hermal MB: *Cystic gynecomastia in a male treated with clomiphene citrate. Fertil. Steril.* 30: 713, 1978.
- Schill, W.B.: *Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility, Andrologia.* 11 (2):77, 1970.