

## GnRH의 맥동성 투여에 의한 남성 성선기능저하증의 치료

연세대학교 의과대학 산부인과학교실 · 비뇨기과학교실<sup>1</sup> · 내과학교실<sup>2</sup>

박기현 · 지용석 · 이병석 · 이보연 · 조동제 · 송찬호  
이무상<sup>1</sup> · 최형기<sup>1</sup> · 이현철<sup>2</sup> · 허갑범<sup>2</sup>

### Pulsatile GnRH Therapy in Male Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism

Ki Hyun Park, Yong Seok Jee, Byung Seok Lee, Bo Yun Lee, Dong Jae Cho,  
Chan Ho Song, Moo Sang Lee<sup>1</sup>, Hyung Ki Choi<sup>1</sup>, Hyun Chul Lee<sup>2</sup> and Kab Beom Heo<sup>2</sup>

*From the Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Urology<sup>1</sup>  
and Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

#### = Abstract =

The effects of pulsatile GnRH therapy have been studied for the treatment of different forms of hypogonadotropic hypogonadism, including idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and hypogonadism developed as a result of treatment with combination of surgery and irradiation for pituitary or hypothalamic tumor. GnRH was administered subcutaneously in a dose of 10  $\mu$ g every 2 hours with the pulsatile infusion pump. With GnRH therapy, all patients improved secretion of LH, FSH and testosterone. Testicular volumes increased. Spermatogenesis was induced in 8 patients. Pulsatile GnRH therapy is an effective treatment for idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and can have a role in hypogonadism previously treated with combination of surgery and irradiation for pituitary or hypothalamic tumor.

#### 서 론

성선기능저하증 중에서 성선자극호르몬 저하성인 경우는 시상하부나 뇌하수체의 질환에 기인하며, 고나도트로핀의 결핍으로 인해 남성 호르몬 분비가 감소되어 결국 정자형성에 장애를 초래하게 된다. 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증에서는 맥동성 주입펌프(pulsatile infusion pump)를 이용한 GnRH의 투여가 기존의 testosterone, hCG 및 hMG투여보다 더 효과적임이 여러 보고들에서 증명된 바 있다.

그러나 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술과 시상하부-뇌하수체 부위에 방사선 치료를 받은 후에 발생하는 성선기능저하증에서의 GnRH투여 효과에 대해서는 아직 확실치 않다. 따라서 저자들은 뇌하수체 혹은 시상하부 종

양으로 수술 및 방사선 조사를 받은 후에 발생한 성선기능저하증을 포함한 여러 원인의 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증에서 GnRH의 투여 효과를 알아보려고 하였다.

#### 대상 및 방법

연세의료원 비뇨기과에서 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증으로 진단된 환자중 GnRH의 맥동성 치료에 의한 치료를 받기로 동의한 9례의 환자를 대상으로 하였다. 4례는 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증이었고, 4례는 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술 및 방사선 조사를 받은 경우였다.

이중 1례는 뇌하수체 프로락틴종(prolactinoma)으로 부분적 종양절제후 4,320 CGy의 방사선 조사를 받은 경우였고, 1례는 안상 배세포종(suprasella germinoma) 및 요붕증(diabetes

insipidus)으로 입체공간적 생검 (stereotaxic biopsy)후 전 중추신경계에 2,250 CGy, 터어키안 상부에 4,410 CGy의 방사선 조사를 받은 경우였으며, 1례는 역시 안상 배세포종으로 입체공간적 생검후 전 중추신경계에 2,200 CGy, 터어키안상부에 4,400 CGy의 방사선 조사를 받은 경우였으며, 1례는 두개 인두종 (craniopharyngioma)으로 부분적 조양절제후 5,400 CGy의 방사선 조사를 받은 경우였다. 그리고 1례는 뇌하수체 위축 및 요붕증으로 진단된 경우였다 (표 1).

환자들은 혈청, LH, FSH, testosterone 및 prolactin치 측정과 GnRH자극검사로 성선자극 호르몬 저하성 성선기능저하증으로 진단하고, 휴대형 주입펌프 (Zyklomat, Ferring Corp., FRG)를 이용하여 GnRH 10 µg을 2시간마다

하복벽의 피하에 투여하였다. 치료효과 판정을 위해 1개월마다 치모, 액와모 및 유방관찰과 프라디고환계측기 (Prader orchidometer)를 이용한 교환용적 측정을 포함한 이학적 검사와 혈청, LH, FSH 및 testosterone치 측정을 시행하였고, 2개월마다 정액검사를 시행하였다.

## 결 과

GnRH를 2개월-2년간 투여받은 후 전례에서 혈청 LH, FSH 및 testosterone치가 증가되었고 (표 2), 교환용적과 치모 및 액와모의 증가가 관찰되었다 (표 3). 그리고 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증 4례와 시상하부-뇌하수체 부위에 방사선 조사를 받았던 4례에서 정액내 출현을 유도할 수 있었다 (표 4).

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Case No.	Age (yrs.)	Diagnosis	GnRH test	Duration of GnRH Tx (mo)	Other Tx
1	24	IHH*	Normal	7	None
2	35	IHH*	Normal	24	None
3	24	IHH*	Normal	9	None
4	27	IHH*	Normal	5	None
5**	34	Pituitary prolactinoma	Normal	5	Bromocriptine Synthyroid
6***	19	Suprasella germinoma Diabetes insipidus	Subnormal	24	Desmopressin
7***	22	Suprasella germinoma	Subnormal	18	None
8**	17	Craniopharyngioma	Normal	2	GH, Synthyroid
9	26	Pituitary atrophy	Normal	18	Chlorpropamide

\*IHH: Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. \*\*In case 5 & 8, subtotal tumor removal and postoperative radiotherapy were done. \*\*\*In case 6 & 7, stereotaxic biopsy and postoperative radiotherapy were done. cf) In case 2, spouse is currently ongoing pregnancy.

Table 2. Hormonal values before and after pulsatile GnRH therapy

Case No.	Testosterone (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	0.60	3.73	2.86	6.18	2.62	7.31
2	0.21	3.37	0.75	7.96	0.54	4.53
3	0.45	2.58	2.50	6.48	2.14	3.55
4	0.23	3.15	2.25	5.62	2.69	5.68
5	0.20	3.09	1.00	2.64	1.32	6.35
6	0.97	5.88	2.95	4.09	2.65	2.78
7	0.31	2.30	3.16	5.25	2.53	4.05
8	0.20	2.47	4.84	8.31	2.41	6.06
9	0.21	2.63	1.98	6.54	1.10	3.24

**Table 3.** Physical findings before and after pulsatile GnRH therapy

Case No.	Testicular volume (ml)		Pubic hair (Tanner stage)	
	Before	After	Before	After
1	8	15	1	4
2	4	12	2	3
3	4	10	2	3
4	6	12	2	4
5	10	15	3	4
6	8	15	2	3
7	8	15	3	4
8	6	10	3	3
9	8	12	1	4

**Table 4.** Seminal findings before and after pulsatile GnRH therapy

Case No.	Pre Tx	Concentration ( $\times 10^6$ /ml)	Post Tx					
			Normal morphology (%)	Motility				
				G0	G1	G2	G3	G4 (%)
1	Aspermia	60	60	50	20	10	10	10
2	1-2 immotile sperm/HPF	14	40	90	5	5	0	0
3	Aspermia	20	60	60	20	10	10	0
4	Aspermia	15	60	60	10	10	10	10
5	Aspermia	50	70	50	20	20	10	0
6	Not done	105	70	70	20	10	0	0
7	Aspermia	10	70	50	20	10	10	10
8	Not done	60	70	50	20	10	10	10
9	Aspermia	Azoospermia, occasional round cells/HPF						

이중 증례 3례에서는 IUI (intrauterine insemination)를 하여 부인이 임신 4개월인 상태이며, 증례 6에서는 10차례에 걸쳐 정자은행에 정액을 보관하였다. 증례 1은 현재 미혼으로 결혼후 정상적인 부부관계를 통하여 임신을 시도할 예정이며, 증례 2는 향후 정자은행에 정자를 보관할 예정이다.

## 고 안

GnRH는 시상하부에서 분비되어 뇌하수체에서의 고나도트로핀 생성을 자극하는 호르몬으로, 1971년에 그 구조가 밝혀졌으며, 생합성에도 성공하였다. 그 후 다른 내분비 기능은 정상 이면서 GnRH분비에만 결함이 있는 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증의 치료에 이용되기 시작하였다. 그러나 GnRH투여의 초기 시도들은 별로 성공을 거두지 못하였는데, 그 이유는 다량의 GnRH를 사용하였고 또한 자

주 투여하지 않았기 때문이었다. 그 후 GnRH가 시상하부로부터 2시간에 한번씩 분비되는 것이 발견되었고, 소량의 GnRH를 맥동성으로 투여하면서부터 이들 환자에서 좋은 효과를 거두게 되었다(Whitcomb et al., 1990; Aulitzky et al., 1988; Santoro et al., 1986; Spratt et al., 1986; Shargil, 1987).

GnRH의 투여가 정상 성인에서의 GnRH분비와 유사한 양상을 나타내기 위해서는 25 ng/kg body weight를 2시간마다 정맥내 투여하여야 한다. 그러나 정맥내 투여는 거둘 수 있는 경우에는 효과적이지만, 남성의 경우에는 장기적으로 투여하여야 하므로 부적합하다. 따라서 남성의 경우에는 피하내 투여를 하게 되며, 이 경우 피하로부터 약물이 흡수되는데 개인차가 있으므로 25-600 ng/kg body weight를 투여하게 된다.

피하내 투여는 하복벽 혹은 상박에 시행할 수 있다. Blunt 등은 여성의 시상하부성 무월경

에서 GnRH를 상박에 투여한 경우가 하복벽에 투여한 경우보다 효과가 더 우수하였다고 보고한 반면, Torre등은 4명의 남성과 1명의 여성 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능 저하증에서 GnRH를 상박과 하복벽에 투여하여 본 결과 효과면에서는 양자에 차이가 없으면서 환자가 하복벽 투여에 좀 더 잘 견뎠음을 보고하면서, 장기적인 사용을 위해서는 하복벽에 투여하는 것이 좋겠다고 하였다. GnRH의 피하내 투여는 대부분의 보고들에서 하복벽을 이용하였으며, 저자들의 경우에도 하복벽을 이용하여 GnRH 10 µg을 2시간마다 투여하였다.

특발성 성선자극호르몬 저하성 성선자극 저하증에서는 GnRH의 투여가 효과적임이 여러 보고들에서 증명된 바 있으나, 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술 및 방사선 조사를 받은 후에 발생한 성선기능저하증에서의 GnRH 투여 효과에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않았다. 그러나 최근에 Morris등은 뇌하수체 프로락틴종으로 수술 및 방사선 조사를 받았던 환자에서 GnRH를 투여하여 정자형성 유도과 부인의 임신을 보고한 바 있다. 또한 박등은 뇌하수체 종양으로 수술 및 방사선 조사를 받았던 15례의 여성환자에서 GnRH를 투여하여 12례에서 배란을 유도하였고, 5례에서 임신하였음을 보고한 바 있다. 저자들의 경우에서도 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술시 방사선 조사를 받았던 3례에서 GnRH투여로 정액내 정자의 출현을 유도할 수 있었다.

이들 환자들에서 GnRH에 좋은 반응을 나타낸 이유는 아마도 뇌하수체가 시상하부에 비해 방사선 조사에 대한 저항성이 더 높기 때문이며, 결국 성선기능저하증의 원인은 뇌하수체보다는 시상하부의 기능부전 때문인 것으로 생각된다. 따라서 향후 더 많은 연구와 증례의 축적이 필요하겠으나 맥동성 주입펌프를 이용한 GnRH의 투여는 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증에서는 물론, 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술 및 방사선 치료를 받은 후에 나타나는 성선기능저하증에서도 좋은 효과를 거둘 수 있는 치료방법으로 인정된다.

## 결 론

여러 원인의 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증에서 GnRH의 투여효과를 알아보고자 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하

증, 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술 및 방사선 조사를 받은 4례, 그리고 뇌하수체 위축 및 요붕증으로 진단된 1례에서 GnRH의 맥동성 투여를 시행한 결과 전례에서 혈청 LHM FSH 및 testosterone치와 고환용적이 증가되었으며, 8례에서 정액내 정자의 출현을 유도할 수 있었다.

따라서 GnRH의 맥동성 투여는 특발성 성선자극호르몬 저하성 성선기능저하증에서 뿐만 아니라 뇌하수체 혹은 시상하부 종양으로 수술 및 방사선 조사를 받은 후에 나타나는 성선기능저하증에서도 좋은 효과를 거둘 수 있는 치료방법으로 사료된다.

## 인 용 문 헌

- Aulitzky W, Frick J, Galvan G : Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 1988, 50, 480-486.
- Blunt SM, Clayton RN, Butt WR : Effect of injection site on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered luteneizing hormone releasing hormone. *Clin Endocrinol*, 1986, 25, 589-596.
- Happ J, Neubauer M, Nair RMG, Schally AV : Synthesis of the porcine LH-and FSH-releasing hormone by the solid-phase method. *Biochem Biophys Res Commun*, 1971, 45, 822-827.
- Maatsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A, Schally AV : Structure of the porcine LH-and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun*, 1971, 43, 1443-1339.
- McClure RD : Endocrine investigation and therapy. *Urol Clin North Am*, 1987, 14, 471-488.
- Morris DV, Stanhope R, Brook C, Jacobs HS : Fertility or puberty : pulsatile LHRH therapy in males. In : Pulsatile LHRH therapy of the male. Edited by Wagner, TOF Hameln : TM-Verlag, pp. 1985, 89-95.
- Park KH, Park TK, Hur KB : Pulsatile gonadotropine-releasing hormone (GnRH) therapy in patients with organic pituitary disease, its effect after surgery and irradiation. 44th Annual Meeting of the American Fertil-

- ity Society, Abstract, 1988, S65.
- Rabin D, McNeil LW: Long term therapy with luteinizing hormone-releasing hormone in isolated gonadotropin deficiency: Failure of therapeutic response. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, 52, 557-561.
- Santoro N, Filicori M, Crowley WF: Hypogonadotropic disorders in men and women: Diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocrine Rev*, 1986, 7, 11-23.
- Shargil AA: Treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with luteinizing hormone-releasing hormone: a comparison of treatment with daily injections and with the pulsatile infusion pump. *Fert Steril*, 1987, 57, 492-501.
- Spratt DI, Finkelstein JS, O'Dea LL, Badger TM, Rao PN, Cambell JD, Crowley WF: Long-term administration of gonadotropine-releasing hormone in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med*, 1986, 105, 848-855.
- Torre R, Traverso L, Cavagnaro P, Giusti M, Giorano G: Infection sites and pharmacokinetics of luteinizing hormone releasing hormone: Comparison of two different subcutaneous administration routes. *J Endocrinol Invest*, 1989, 12, 601-603.
- Whitcomb RW, Crowley WF: Clinical review 4: Diagnosis and treatment of isolated gonadotropine-releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol*, 1990, 70, 3-7.
-