

정계정맥류와 남성불임

김 수 응* | 서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Varicocele and male infertility

Soo Woong Kim, MD*

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

*Corresponding author: Soo Woong Kim, E-mail: swkim@snu.ac.kr

Received October 8, 2011 · Accepted October 22, 2011

Varicoceles are the most frequent physical findings in infertile men. Although the varicocele is generally regarded to be the most common correctable cause of male infertility, whether varicocelectomy is an effective treatment for male factor infertility has been the focus of intense debate. A great deal of evidence indicates that varicocelectomy is clearly associated with a significant improvement in semen parameters (concentration, motility, and morphology). Varicocelectomy also appears to reduce seminal oxidative stress and sperm DNA damage. In contrast, the positive effect of varicocelectomy on improving natural pregnancy rates is less clear based on a few randomized controlled trials. Therefore, the need persists for well-designed, properly conducted randomized controlled trials to address this issue. Considering the beneficial effects of varicocelectomy on semen parameters, varicocelectomy should be considered in men with palpable lesions, at least one abnormal semen parameter and otherwise unexplained infertility. Microsurgical inguinal or subinguinal varicocelectomy techniques have been shown to result in fewer recurrences and postoperative complications than other techniques.

Keywords: Male infertility; Varicocele; Varicocelectomy

서론

정계정맥류(varicocele)는 고환으로부터 유입되는 정맥이 비정상적으로 확장된 상태를 이르며 대부분 좌측에서 발생한다. 정계정맥류는 10세 이전의 소아에서는 드물지만 성인에 이르르면 전체 남성인구 중 10-15%에서 발견되며, 불임을 주소로 내원하는 환자들 중 1차성 불임환자의

30-35%, 2차성 불임환자의 69-81%에서 발견되는 것으로 알려져 있다[1-3]. 소아와 청소년기에는 정계정맥류가 있는 쪽의 고환이 반대편의 고환에 비하여 크기가 작은 경우 고환의 정상적 성장을 목적으로 정계정맥류제거술(varicocelectomy)이 주로 시행된다[4,5]. 성인에서는 주로 남성불임의 치료 목적으로 정계정맥류제거술이 시행되지만 고환의 동통이나 불쾌감 조절을 목적으로 수술이 시행되기도 한다[6,7].

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1950년대부터 정계정맥류 환자에서 정액검사 지표들의 이상이 흔히 관찰되며, 정계정맥류제거술 후 정액지표들의 호전과 함께 임신율의 증가가 보고되었다[8,9]. 현재 정계정맥류는 고환기능 저하와 남성불임과 직접적으로 관련되어 있으며, 교정 가능한 남성불임의 가장 흔한 원인으로 인정되고 있다[10]. 그렇지만 정계정맥류가 남성불임의 직접적인 원인이 되는지와 정계정맥류제거술이 임신율을 향상시키는지에 대한 논란이 계속 이어져왔다. 필자는 이 논문을 통하여 지금까지 밝혀진 증거에 의거하여 정계정맥류와 남성불임의 관련성에 대하여 고찰하고자 한다.

임상지침

정계정맥류의 심한 정도는 신체검사의 결과에 따라 세 등급으로 분류된다[11]. 불임남성의 신체검사는 정계정맥류를 확인하기 위하여 상온에서 환자가 서서 긴장을 풀게 하여 고환거근(cremasteric muscle)이 수축되지 않은 상태에서 시행한다. Grade 3은 자연스러운 상태에서 정계정맥류가 육안으로 보이며 만져지는 경우이며, grade 2는 자연스러운 상태에서 정계정맥류가 만져지나 육안으로 보이지는 않는 경우이며, grade 1은 발살바조작(Valsalva maneuver) 중에만 정계정맥류가 만져지는 경우이다. 신체검사에서 정계정맥류를 확인할 수 없으나 초음파촬영술 등을 통하여 확인되는 경우를 준임상(subclinical) 정계정맥류라 칭한다. 불임남성에서 확인된 준임상 정계정맥류를 수술한 이후 정액검사 지표의 호전과 임신율 증가를 보고한 일부 연구가 있기는 하지만 일반적으로 준임상 정계정맥류는 남성불임의 원인으로 인정되지는 않는다[12].

미국비뇨기과학회(American Urological Association)와 미국생식의학회(American Society for Reproductive Medicine)가 제정한 임상지침(clinical guidelines)은 불임이 확인된 부부의 남성에서 정계정맥류가 신체검사상에서 확인되며, 정액검사상에서 정액지표의 이상 소견을 보이며, 여성의 가임력에 문제가 없거나 교정 가능한 문제를 가지고 있는 경우에는 정계정맥류제거술의 시행을 권장한다[13,14]. 그러나 유럽비뇨기과학회(European Association of Urology)

의 남성불임에 대한 임상지침에서는 임신율 향상을 목적으로 시행되는 정계정맥류제거술의 임상적 효과에는 아직까지 논란이 있다고 기술하고 있다[15].

정계정맥류가 정자생산에 미치는 영향: 병태생리기전

1. 고열(Hyperthermia)

고환에서 정자생산기능이 제대로 이루어지려면 고환의 온도가 체내 심부 온도보다 3-4℃ 낮게 유지되어야 한다[16]. 고환을 둘러싸고 있는 음낭은 고환의 온도를 유지시키기 위해 표면에 주름이 많고 늘어남과 줄어들이 매우 원활한 피부로 이루어져 있다. 정계정맥류로 인하여 고환의 온도가 상승하면 정자생산기능에 장애가 초래된다는 것은 오래 전부터 거론되어 왔던 가설이다. 그러나 정계정맥류를 있는 쪽의 음낭 온도가 정상인에 비하여 상승되어 있다는 보고들도 있지만[17,18], 이에 반하는 연구결과들도 있다[19,20]. 정계정맥류제거술 후 음낭의 온도 변화에 있어서도 상반된 연구결과들이 있다[21,22]. 정계정맥류로 인한 고환의 온도 증가가 어떤 기전을 통하여 정자생산기능에 장애를 초래하는지는 확실하지 않다. 스테로이드 생합성 과정의 장애나 남성호르몬 생산 장애로 정자생산기능을 저하시킨다는 보고가 있다[18,23]. 생식세포(germ cell)의 세포자멸사(apoptosis)가 정자감소증(oligospermia)과 정자 DNA 손상을 유발한다는 증거들도 제시된 바 있다[24-26].

2. 정맥압(Venous pressure)

정계정맥류로 인하여 고환 내 모세혈관 내압이 증가하여 대사산물의 삼투압조절(osmotic regulation)에 문제가 발생하거나 혈류의 정체로 독소들이 축적되어 정자생산기능 저하가 나타난다는 가설이다[27,28]. 정계정맥류로 고환의 혈류가 감소하며 수술적 교정으로 고환 혈류가 회복된다는 동물실험의 결과도 있다[29].

3. 호르몬 불균형(Hormonal imbalance)

1992년 세계보건기구(World Health Organization)는

전 세계적으로 시행된 대규모 다기관 연구의 결과 정액검사 결과가 정상인 성인 남성의 11.7%에서 정계정맥류가 확인되는데 비하여 정액검사에서 이상을 보인 남성에서는 정계정맥류가 25.4%에서 발견된다고 하였다[1]. 또한 이 연구를 통하여 정계정맥류를 가진 30세 이상의 남성은 30세 미만의 남성에 비하여 혈청 테스토스테론의 수준이 유의하게 낮아 시간 경과에 따라 정계정맥류가 고환 내 라이디히세포(Leydig cell) 기능에 진행성 장애를 유발한다고 결론 내렸다[1]. 정자생산기능에 직접적 영향을 미치는 것은 혈청이 아니라 고환 내 테스토스테론의 수준이다. 쥐를 이용한 실험모델에서 정계정맥류가 혈청 테스토스테론의 수준에는 영향을 미치지 않고 고환 내 테스토스테론의 수준을 저하시켰다는 보고가 있다[23].

4. 반응산소종(Reactive oxygen species)

반응산소종(reactive oxygen species, ROS)은 수정능 획득(capacitation), 첨단체반응(acrosome reaction)과 같은 정상적인 정자의 기능에 필요한 물질이다[30]. 그러나 병적 상태로 인하여 ROS의 생산과 제거 사이의 균형이 깨어져 ROS가 축적되면 정자막의 지방을 과산화(peroxidation)하여 정자의 운동성과 모양에 장애를 유발할 수 있다[31]. 대부분의 연구결과들에서 정계정맥류를 가진 남성은 정상인에 비하여 정액의 ROS 수준이 높은 것으로 확인되었다[32,33]. 정계정맥류 환자에게 glutathione이나 carnitine과 같은 항산화제(antioxidant)를 투여하면 정액지표가 호전된다는 연구결과도 정계정맥류의 병태생리기전에서 ROS의 중요한 역할을 시사한다[34,35].

정계정맥류의 치료법

1. 경피색전술(Percutaneous embolization)

경피색전술은 내정삭정맥(internal spermatic vein)에 경화제, 풍선, 코일 등을 주입하여 정계정맥류를 제거하는 방법이다. 덜 침습적이기는 하나 6-15% 정도의 재발률을 가지며, 주입된 풍선이나 코일의 이탈에 따른 신장손실, 폐색전 등이 발생할 수 있다[36]. 따라서 수술적 치료가 실패

하였을 때 시도하는 방법으로 인식되고 있다[37].

2. 절개정계정맥류제거술(Open varicocelectomy)

절개수술법 중 초기에 시도되었던 음낭접근법은 고환동맥의 손상 위험성이 높고 처리해야 할 정맥의 수가 너무 많으며 수술 성공률이 낮아 현재는 시행되고 있지 않다. 후복막접근법(retroperitoneal approach)을 이용한 고위결찰술(high ligation)은 내서혜륜(internal inguinal ring) 상부에서 정삭을 박리하여 내정삭정맥을 처리하는 술식이다. 결찰해야 할 정맥이 비교적 크고 숫자가 적기 때문에 수술이 쉽고 간편한 장점이 있으나 수술 후 정계정맥류가 소실되지 않거나 재발할 확률이 11-15%로 보고된다[38,39]. 서혜(inguinal) 혹은 서혜하(subinguinal)접근법이 일반적으로 이용되는 술식이다. 서혜하접근법은 외서혜륜 직하부에서 절개를 가하여 외복사근건막(external oblique aponeurosis)을 열지 않고 정삭으로 접근하므로 술 후 통증을 줄여줄 수 있다. 두 접근법 모두 절개창을 통하여 정삭을 꺼내어 정삭의 여러 구조물을 세밀하게 관찰하며 수술을 진행할 수 있으며, 정삭을 우회함으로써 재발의 원인이 될 수 있는 외정삭정맥과 고환도대정맥(gubernacular vein)을 처리해 줄 수 있다는 장점이 있다. 육안으로 수술을 시행하는 경우 과거에 시행되던 후복막접근법에 비하여 재발률을 줄일 수 있으나 고환동맥 손상이나 술 후 음낭수종(hydrocele) 발생과 같은 합병증의 발생빈도를 줄일 수는 없었다.

3. 미세수술정계정맥류제거술(Microsurgical varicocelectomy)

서혜 혹은 서혜하접근법은 절개수술법과 동일하지만 수술현미경을 이용하여 정관정맥(vasal vein)을 제외한 모든 정맥을 처리하고 고환동맥과 림프관을 보존함으로써 수술 성공률을 획기적으로 향상시키고 재발률을 최소화시킨 술식이다[40,41]. 미세수술정계정맥류제거술은 육안으로 수술을 시행하는 경우에 비하여 재발률이 매우 낮아 1-2% 정도로 보고된다[40-42]. 음낭수종은 정계정맥류제거술의 가장 흔한 합병증으로 평균 발생률은 7% (3-33%) 정도이며 림프관의 폐쇄로 발생한다[43]. 미세수술을 이용하면 완벽

한 림프관의 보존이 가능하여 음낭수종은 거의 발생하지 않는다[40-42]. 앞서 언급한 바와 같이 서혜하접근법은 서혜접근법에 비하여 술 후 통증을 경감시킬 수 있으나 동맥이 분지되는 경우가 흔하고 처리해야 할 정맥의 수가 많아 술기적으로 어려우므로 수술현미경 수술에 익숙한 술자가 시행해야 한다[44].

4. 복강경정계정맥류제거술(Laparoscopic varicocelectomy)

복강경정계정맥류제거술은 복강경을 이용하므로 고환동맥과 림프관의 보존이 어느 정도 가능하다. 수술의 원리는 기존의 후복막접근법과 동일하므로 재발률을 낮출 수는 없으며 미세수술법과 비교하여 술 후 통증이나 절개창의 크기에서 큰 이점은 없다[45].

정계정맥류제거술이 정액지표에 미치는 영향

최근 정계정맥류와 남성불임을 주제로 Embase (1974년부터 2010년 5월까지)와 Medline (1949년부터 2010년 5월까지)의 문헌고찰을 근거로 한 새로운 메타분석의 결과가 발표되었다[46].

1. 정자밀도(Sperm concentration)

정계정맥류제거술 전후로 정자밀도의 변화를 전향적으로 조사한 21개의 연구들 중 15개의 연구에서 술 후 정자밀도의 의미 있는 향상을 확인할 수 있었다[42,47-66]. 연구들 간의 이질성을 고려하여 랜덤효과모형을 적용한 경우 정자밀도는 술 후 평균 $12.32 \times 10^6/\text{mL}$ (95% 신뢰구간, 9.45-15.19; $P < 0.0001$) 증가하였다[46].

2. 정자운동성(Sperm motility)

16개의 전향적 연구들 중 12개의 연구에서 정계정맥류제거술 후 유의한 정자운동성의 향상이 확인되었다[42,48-53,56-59,61,63-65,67]. 랜덤효과모형을 적용한 경우 전체 정자 중 운동성을 지닌 정자의 비율은 술 후 평균 10.86%

(95% 신뢰구간, 7.07-14.65; $P < 0.0001$) 증가하였다[46]. 진행운동성(progressive motility)을 지닌 정자의 비율은 술 후 평균 9.69% (95% 신뢰구간, 4.86-14.52; $P = 0.003$) 증가하였다[46,47,54,55,60,62].

3. 정자모양(Sperm morphology)

새로이 발표된 메타분석[46]에서는 정계정맥류제거술 후 정자모양의 변화에 대한 분석은 없었다. 2007년도에 발표된 메타분석에서는 17개의 무작위대조시험(randomized controlled trial) 혹은 관찰연구(observational study)의 결과를 분석하여 미세수술정계정맥류제거술이나 고위결찰술 모두 술 후 정자밀도와 운동성을 유의하게 증가시켰음을 보고하였다[12]. 정자의 형태학적 특성 변화에 대한 결과는 7개의 연구에서만 보고되었는데, 이전에 사용되던 일반 형태학적 기준에 의하여 술 후 정상 형태의 정자는 3.16% (95% 신뢰구간, 0.72-5.60; $P = 0.01$) 증가하였다[12].

4. 기타 지표

정계정맥류제거술이 정자에 가해지는 산화스트레스를 감소시키고, 정액 내 항산화물질(coenzyme Q10)을 증가시킨다는 보고가 있었다[54,68]. 또한, 전향적 연구를 통하여 정계정맥류제거술이 정자의 DNA 손상 감소와 함께 DNA 통합성을 증가시키고, 정자의 초미세형태(ultramorphology)를 향상시키며, 이는 임신율의 증가와 직접적으로 관련됨이 입증되었다[55-57].

정계정맥류제거술이 자연임신율에 미치는 영향

1. 기존 메타분석의 결과

2001년도에 발표된 Cochrane review는 정계정맥류제거술이나 색전술이 자연임신율을 향상시킨다는 증거가 충분하지 않다고 하였으나 이 메타분석에는 치료 전 정액지표가 정상이거나 준임상 정계정맥류 환자가 포함된 것이 문제점으로 지적되었다[69]. 이후 Italian Varicocele Study Group은 이전 Cochrane review에 포함되었던 8개의 무작

Table 1. Odds ratio and 95% confidence interval (CI) for pregnancy outcome in the four randomized controlled trials on varicocele repair or observation in men with abnormal semen parameters and clinical varicocele

| Study | Treatment n/N | Control n/N | Odds ratio (95% CI) |
|--------------------------------|---------------|-------------|---------------------|
| Abdel-Meguid et al (2011) [47] | 24/73 | 10/72 | 3.04 (1.33, 6.95) |
| Madgar et al (1995) [72] | 15/25 | 2/20 | 13.50 (2.55, 71.40) |
| Nieschlag et al (1998) [73] | 18/62 | 16/63 | 1.20 (0.55, 2.65) |
| Krause et al (2002) [74] | 5/32 | 6/33 | 0.83 (0.23, 3.06) |

위대조시험 중 문제점으로 지적된 5개의 연구를 제외한 3개의 연구로만 분석을 시행한 결과 치료군에서의 자연임신율이 대조군에 비하여 유의하게 높으나(36.4% vs. 20%, $P=0.009$) 연구들 간의 이질성, 높은 연구 탈락률 등으로 인하여 수준 높은 메타분석이 이루어진 것은 아니라고 하였다[70]. 2007년도에 Marmar 등[71]은 새로운 메타분석의 결과를 발표하였다. 1985년부터 2006년 사이의 관련 논문 101편 중 최종 분석에 포함된 연구는 다섯 개에 불과하였다(2개의 무작위대조시험, 3개의 관찰연구). 이 메타분석에 포함된 대상군의 선정기준은 신체검사에서 정계정맥류가 확인되며 술 전 정액검사서 하나 이상의 정액지표에 이상 소견을 보였고 정계정맥류제거술 전후로 정액검사의 비교가 가능하였던 불임 남성이었다. 즉, 중임상 정계정맥류 환자와 색진술과 같은 비수술적 치료법이 시행된 경우는 대상군에서 제외하였다. 랜덤효과모형을 적용한 경우 정계정맥류제거술의 자연임신에 대한 긍정적 영향의 교차비(odds ratio)는 2.87 (95% 신뢰구간, 1.33-6.20; $P=0.007$) 이었다[73].

2. 최근 메타분석의 결과

최근에 발표된 메타분석[46]에는 네 개의 무작위대조시험이 분석에 포함되어 380쌍(192쌍은 치료군, 188쌍은 비치료 대조군으로 무작위배정)에서 임신 성적이 조사되었다[47,72-74]. 대조군에 대한 정계정맥류제거술 시행군의 자연임신율 교차비는 0.83에서 13.5로 큰 차이를 보였다

(Table 1). 고정효과모델(fixed-effect model)을 적용한 경우 정계정맥류제거술의 교차비는 2.10 (95% 신뢰구간, 1.31-3.38)으로 정계정맥류제거술이 치료치 않고 관찰한 것에 비하여 자연임신율을 유의하게($P=0.002$) 향상시켰다. 그러나 연구들 간의 이질성을 고려하여 랜덤효과모형을 적용한 경우 교차비는 2.23 (95% 신뢰구간, 0.86-5.78)이었으나 통계학적으로 의미 있는 차이를 보여주지는 못하였다($P=0.091$). 증거중심의학(evidence-based medicine)에 근거하여 네 개의 무작위대조시험만이 분석에 포함되었지만 대상군의 특성에서 연구들 간에 이질성이 크며 무엇보다도 높은 탈락률이 문제점으로 지적된다[72-74]. 최근에 발표된 Abdel-Meguid 등[47]의 연구는 완벽하지는 않지만 지금까지 발표된 연구들 중 가장 이상적인 무작위대조시험이라 평가할 수 있다. 정액지표에 이상을 보이고 신체검사서 정계정맥류가 확인된 20-39세의 불임 남성 150명을 정계정맥류제거술 혹은 관찰 두 군으로 각각 75명씩 무작위로 배정하여 1년 후 자연임신율을 조사하였다. 총 145명(치료군 73명, 관찰군 72명)이 분석에 포함되어 지금까지 보고된 연구들 중 탈락률이 가장 낮았다. 자연임신율은 치료군에서 32.9%, 관찰군에서 13.9%로 유의한 차이를 보여주었으며, 정액지표도 치료군에서만 유의하게 향상되었다[47]. 지금까지 보고된 연구결과들을 보면 정계정맥류제거술 후 1년째 자연임신율은 25-35% 수준이다[46]. 정계정맥류제거술이 자연임신율에 미치는 영향을 객관적으로 평가하기 위한 무작위대조시험은 윤리적인 문제와 높은 탈락률 등으로 인하여 제한적으로 시행될 수밖에 없다. 현재로서는 분석에 포함될 만한 연구 자료가 극소수에 불과하며 그나마 연구들 간의 이질성이 크다. 그러므로 이 주제에 대한 결론을 얻기 위해서는 좀 더 잘 고안되고 제대로 진행된 무작위대조시험의 결과가 필요하다.

3. 무정자증 환자에서의 결과

비폐쇄성(nonobstructive) 무정자증(azoospermia)을 나타낸 정계정맥류 환자의 21-55%에서 정계정맥류제거술 후 사정액에서 정자가 출현했다는 보고들이 있으나 대부분의 경우 자연임신에는 성공하지 못하였다[75-79].

4. 치료법에 따른 성적 차이

1980년도부터 2008년 4월까지 정계정맥류 치료 후 임신율에 대한 조사가 이루어졌던 36개의 연구들을 대상으로 한 메타분석이 시행되었다[80]. 치료 후 전체 임신율은 39%였는데, 미세수술정계정맥류제거술 후 41.97%, 고위결찰술 후 37.69%, 육안적 서혜접근 정계정맥류제거술 후 36%, 색전술 후 33.2%, 복강경정계정맥류제거술 후 30.7%로 치료법에 따른 임신율에서 의미있는 차이가 확인되었다. 재발률은 미세수술정계정맥류제거술 후 1.05%, 육안적 서혜 혹은 서혜하접근 정계정맥류제거술 후 2.63%, 복강경정계정맥류제거술 후 4.3%, 색전술 후 12.7%, 고위결찰술 후 14.97%로 치료법에 따라 의미 있는 차이를 보였다. 음낭수종 발생 빈도는 미세수술정계정맥류제거술 후 0.44%, 복강경정계정맥류제거술 후 2.84%, 육안적 서혜 혹은 서혜하접근 정계정맥류제거술 후 7.3%, 고위결찰술 후 8.24%로 역시 치료법에 따라 의미 있는 차이를 보였다.

298명의 불임 남성(446 정계정맥류)을 대상으로 육안적 서혜접근 정계정맥류제거술, 복강경정계정맥류제거술, 서혜하접근 미세수술정계정맥류제거술의 수술성적을 조사한 전향적 무작위연구에서 미세수술정계정맥류제거술이 다른 술식에 비하여 재발률(2.6%)과 음낭수종 발생률(0%)이 유의하게 낮았다[49]. 미세수술정계정맥류제거술은 다른 술식과 비교하여 정액지표의 향상에서도 더 나은 결과를 보였으나, 임신율에 있어 술식 간의 차이는 확인되지 않았다[49].

결 론

정계정맥류는 교정 가능한 남성불임의 가장 흔한 원인으로 받아들여지고 있으나 정계정맥류제거술이 정상 가임력 회복에 효과적인 치료법인지에 대해서는 논란이 있어 왔다. 증거의존의학에 근거하여 시행된 여러 메타분석의 결과 불임 남성에서 정계정맥류제거술 후 정자의 밀도와 운동성과 같은 정액지표는 유의하게 개선된다. 또한 정계정맥류제거술은 정자의 산화스트레스와 DNA 손상을 감소시키는 것으로 나타났다. 이에 비하여 불임 남성에서 시행되는 정계정맥류제거술의 궁극적인 목적인 자연임신율 향상 효과에 대

해서는 메타분석의 결과에서 차이를 보인다. 그러나 메타분석에 포함된 무작위대조연구는 극소수에 불과하며 그나마 연구들 간의 이질성이 크다는 문제점을 지니고 있다. 정계정맥류제거술의 불임 치료 효과를 입증할 만한 근거는 아직까지 충분하지는 않지만 정액지표 향상에 대한 긍정적 효과를 고려할 때 신체검사에서 정계정맥류가 확인되고 정액검사에서 이상을 보이는 불임 남성에서는 정계정맥류제거술을 적극적으로 고려해야 한다고 생각한다. 다양한 술식 중 미세정계정맥류제거술이 다른 술식들에 비하여 재발률과 합병증이 가장 낮은 것으로 인정된다.

핵심용어: 남성불임; 정계정맥류; 정계정맥류제거술

REFERENCES

1. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992;57:1289-1293.
2. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59:613-616.
3. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993;42:541-543.
4. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 1997;158(3 Pt 2):1128-1132.
5. Zampieri N, Mantovani A, Ottolenghi A, Camoglio FS. Testicular catch-up growth after varicocelectomy: does surgical technique make a difference? *Urology* 2009;73:289-292.
6. Yaman O, Ozdiler E, Anafarta K, Gogus O. Effect of microsurgical subinguinal varicocele ligation to treat pain. *Urology* 2000;55:107-108.
7. Karademir K, Senkul T, Baykal K, Aşte F, İşeri C, Erden D. Evaluation of the role of varicocelectomy including external spermatic vein ligation in patients with scrotal pain. *Int J Urol* 2005;12:484-488.
8. Tulloch WS. Varicocele in subfertility: results of treatment. *Br Med J* 1955;2:356-358.
9. MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril* 1965;16:735-757.
10. Lipshultz LI, Thomas AJ Jr, Khara M. Surgical management of male infertility. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 654-717.

11. Dubin L, Amelar RD. Varicocelectomy: 986 cases in a twelve-year study. *Urology* 1977;10:446-449.
12. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007;70:532-538.
13. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 1:S142-S145.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S247-S249.
15. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W; EAU Working Group on Male Infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005;48:703-711.
16. Dahl EV, Herrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet* 1959;108:697-705.
17. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989;142:743-745.
18. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol* 2010;28:359-364.
19. Lund L, Nielsen KT. Varicocele testis and testicular temperature. *Br J Urol* 1996;78:113-115.
20. Mieuisset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril* 1987;48:1006-1011.
21. Lerchl A, Keck C, Spiteri-Grech J, Nieschlag E. Diurnal variations in scrotal temperature of normal men and patients with varicocele before and after treatment. *Int J Androl* 1993;16:195-200.
22. Wright EJ, Young GP, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 1997;50:257-259.
23. Rajfer J, Turner TT, Rivera F, Howards SS, Sikka SC. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod* 1987;36:933-937.
24. Ku JH, Shim HB, Kim SW, Paick JS. The role of apoptosis in the pathogenesis of varicocele. *BJU Int* 2005;96:1092-1096.
25. Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue YH, Tong JS, Qian LX, Sha JH, Zhou ZM, Hull L, Leung A, Swerdloff RS. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3292-3304.
26. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005;95:503-507.
27. Sweeney TE, Rozum JS, Desjardins C, Gore RW. Microvascular pressure distribution in the hamster testis. *Am J Physiol* 1991;260(5 Pt 2):H1581-H1589.
28. Mali WP, Arndt JW, Coolsaet BL, Kremer J, Oei HY. Haemodynamic aspects of left-sided varicocele and its association with so-called right-sided varicocele. *Int J Androl* 1984;7:297-308.
29. Green KF, Turner TT, Howards SS. Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. *J Urol* 1984;131:1208-1211.
30. De Lamirande E, Lamothe G. Reactive oxygen-induced reactive oxygen formation during human sperm capacitation. *Free Radic Biol Med* 2009;46:502-510.
31. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *J Androl* 1987;8:338-348.
32. Mazzilli F, Rossi T, Marchesini M, Ronconi C, Dondero F. Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects. *Fertil Steril* 1994;62:862-868.
33. Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Pagani R, Sikka SC, Lucon AM, Srougi M, Hallak J. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study. *Fertil Steril* 2008;90:1103-1108.
34. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993;8:1657-1662.
35. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* 2004;25:761-770.
36. Turek PJ, Lipshultz LI. The varicocele controversies II. Diagnosis and treatment. In: *AUA update series*. Houston: American Urological Association; 1995. p. 112-119.
37. Sze DY, Kao JS, Frisoli JK, McCallum SW, Kennedy WA 2nd, Razavi MK. Persistent and recurrent postsurgical varicoceles: venographic anatomy and treatment with N-butyl cyanoacrylate embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:539-545.
38. Homonnai ZT, Fainman N, Engelhard Y, Rudberg Z, David MP, Paz G. Varicocelectomy and male fertility: comparison of semen quality and recurrence of varicocele following varicoce-

- lectomy by two techniques. *Int J Androl* 1980;3:447-458.
39. Niedzielski J, Paduch DA. Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: implications of intraoperative venography. *J Urol* 2001;165:937-940.
 40. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148:1808-1811.
 41. Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994;152:1127-1132.
 42. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000;55:750-754.
 43. Szabo R, Kessler R. Hydrocele following internal spermatic vein ligation: a retrospective study and review of the literature. *J Urol* 1984;132:924-925.
 44. Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2366-2370.
 45. Donovan JF, Winfield HN. Laparoscopic varix ligation. *J Urol* 1992;147:77-81.
 46. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60:796-808.
 47. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011;59:455-461.
 48. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:756-762.
 49. Al-Said S, Al-Naimi A, Al-Ansari A, Younis N, Shamsodini A, A-sadiq K, Shokeir AA. Varicocelectomy for male infertility: a comparative study of open, laparoscopic and microsurgical approaches. *J Urol* 2008;180:266-270.
 50. Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. *J Urol* 1999;162:85-88.
 51. Elbendary MA, Elbadry AM. Right subclinical varicocele: how to manage in infertile patients with clinical left varicocele? *Fertil Steril* 2009;92:2050-2053.
 52. Zheng YQ, Gao X, Li ZJ, Yu YL, Zhang ZG, Li W. Efficacy of bilateral and left varicocelectomy in infertile men with left clinical and right subclinical varicoceles: a comparative study. *Urology* 2009;73:1236-1240.
 53. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008;179:639-642.
 54. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2010;183:270-274.
 55. Zini A, Azhar R, Baazeem A, Gabriel MS. Effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int J Androl* 2011;34:14-19.
 56. Reichart M, Eltes F, Soffer Y, Zigenreich E, Yogev L, Bartoov B. Sperm ultramorphology as a pathophysiological indicator of spermatogenesis in males suffering from varicocele. *Andrologia* 2000;32:139-145.
 57. Ichioka K, Nagahama K, Okubo K, Soda T, Ogawa O, Nishiyama H. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase T1 affect the surgical outcome of varicocelectomies in infertile patients. *Asian J Androl* 2009;11:333-341.
 58. Nasr-Esfahani MH, Abasi H, Razavi S, Ashrafi S, Tavalaei M. Varicocelectomy: semen parameters and protamine deficiency. *Int J Androl* 2009;32:115-122.
 59. Balci A, Karazincir S, Gorur S, Sumbas H, Egilmez E, Inandi T. Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index. *J Clin Ultrasound* 2008;36:148-152.
 60. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:441-443.
 61. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial. *Urology* 2007;69:417-420.
 62. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Fioretti F, Bini V, Porena M. Varicocele and fertility: relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment. *J Androl* 2006;27:548-551.
 63. Pasqualotto FF, Lucon AM, de Góes PM, Hallak J, Sobreiro B, Pasqualotto EB, Arap S. Testicular growth, sperm concentration, percent motility, and pregnancy outcome after varicocelectomy based on testicular histology. *Fertil Steril* 2005;83:362-366.
 64. Barbalias GA, Liatsikos EN, Nikiforidis G, Siablis D. Treatment of varicocele for male infertility: a comparative study evaluating currently used approaches. *Eur Urol* 1998;34:393-398.
 65. Matsuda T, Horii Y, Yoshida O. Should the testicular artery be

- preserved at varicocelectomy? *J Urol* 1993;149(5 Pt 2):1357-1360.
66. Sayfan J, Soffer Y, Orda R. Varicocele treatment: prospective randomized trial of 3 methods. *J Urol* 1992;148:1447-1449.
 67. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study. *Nagoya J Med Sci* 1995;58:127-132.
 68. Mancini A, Milardi D, Conte G, Festa R, De Marinis L, Littarru GP. Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of coenzyme Q10 in varicocele patients. *Horm Metab Res* 2005;37:428-432.
 69. Evers JL, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000479.
 70. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane Review-a contrary opinion. *Eur Urol* 2006;49:258-263.
 71. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88:639-648.
 72. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995;63:120-124.
 73. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998;13:2147-2150.
 74. Krause W, Müller HH, Schafer H, Weidner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia* 2002;34:164-171.
 75. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):737-740.
 76. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70:71-75.
 77. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 2001;57:328-333.
 78. Pasqualotto FF, Sobreiro BF, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. *Fertil Steril* 2006;85:635-639.
 79. Youssef T, Abd-Elaal E, Gaballah G, Elhanbly S, Eldosoky E. Varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia: is it beneficial? *Int J Surg* 2009;7:356-360.
 80. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009;30:33-40.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 성인남성의 약 10-15%에서 발생하는 정계정맥류의 남성불임과의 관련성을 알아보고자 병태생리기전, 정계정맥류의 치료법, 정계정맥류제거술이 정액지표 및 자연임신율에 미치는 영향 등에 대하여 증거의존의학에 근거하여 시행된 여러 메타분석 자료를 바탕으로 최신지견을 기술하고 있다. 정계정맥류의 치료법 중 미세수술정계정맥류제거술이 다른 술식에 비하여 재발률과 합병증 발생률이 유의하게 낮았고, 불임남성에서 정계정맥류제거술은 정액지표를 유의하게 개선하는 효과를 나타냈다. 그러나 정계정맥류제거술에 의한 자연임신율 향상효과에 대해서는 메타분석의 결과에서 연구들 간에 차이를 보여 향후 잘 고안된 무작위 대조연구가 필요하다고 판단된다.

[정리:편집위원회]