

조루증의 최신 개념

Recent Concepts of Premature Ejaculation

Won Sik Ham, Won Tae Kim, Hyung Ki Choi, Young Deuk Choi

From the Department of Urology and Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Premature ejaculation (PE) is the most prevalent male sexual complaint, yet it remains underdiagnosed and undertreated. The sympathetic, parasympathetic, and somatic spinal centers, under the influence of sensory genital and cerebral stimuli integrated and processed at the spinal cord level, act in synergy to command physiologic events occurring during ejaculation. Experimental evidence indicates that serotonin (5-HT), throughout brain descending pathways, exerts an inhibitory role on ejaculation and pharmacologic manipulation of the serotonergic system has been performed in rats, with the antidepressant selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) exhibiting the greatest efficacy in delaying ejaculation. Over the last decade, an increasing number of studies of drug treatment of PE have been published. A meta-analysis of those studies demonstrated similar efficacies for daily treatment with the serotonergic antidepressants paroxetine hemihydrate, clomipramine, sertraline and fluoxetine, with paroxetine (hydrochloride) hemihydrate exerting the strongest effect on ejaculation. On the basis of fundamental insights into serotonergic neurotransmission, it has been suggested that on-demand selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment will not lead to similarly impressive delays in ejaculation as has been observed with daily SSRI treatment. Apart from daily treatment with SSRIs, PE can be delayed by on-demand use of topical anaesthetics. Treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors may be used if PE is accompanied by erectile difficulties. (**Korean J Urol 2008;49:765-774**)

Key Words: Premature ejaculation, Neurophysiology, Treatment, Selective serotonin reuptake inhibitor

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 9 호 2008

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소

함원식 · 김원태 · 최형기 · 최영득

교신저자: 최영득
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 성산로 250
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2317
FAX: 02-312-2538
E-mail: youngd74@yuhs.ac

서 론

조루증은 사정장애에 속하는 질병으로 남성 성기능 장애를 호소하는 환자의 60-70%, 일반 성인 남성의 약 35-70%에서 증상을 호소하는 가장 흔한 남성 성기능장애로,^{1,2} 부부 사이에 심리적, 성행동적인 관계에 큰 영향을 미치게 되는 질병의 개념으로 최근 정립되었고 심한 경우는 불임이나 이차적인 발기부전까지도 초래할 수 있다. 그러나 실제 남성 성기능장애에 대한 연구는 주로 발기부전을 중심으로 이루어져 왔고, 조루증이 많은 남성들이 고통받는 흔한 질환임에도 불구하고, 지금까지 조루증을 하나의 질환으로 인식하고, 그 병인을 규명하고, 치료법을 개발하려는 노력

은 상대적으로 부족하였다. 오랜 기간동안 심리적 원인에 의한 것으로 여겨졌기 때문에 조루증의 치료영역은 외국의 경우, 정신과나 임상심리학자, 성치료사에 국한되어왔다. 조루증의 정의, 원인 및 치료에 대하여 아직까지 정설은 없으나 치료 분야에 있어서는 최근 들어 선택적 세로토닌 재흡수 차단제들 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) 을 중심으로 한 약물치료와 국소마취제 도포가 사정 지연 효과가 있음이 문헌에 많이 보고되고 있다.³⁻⁸ 이에 저자들은 사정의 신경생리학적 기전과 정신장애의 진단 및 통계 편람 (diagnostic manual of mental disorders; DSM, 5th edition) 과 International Classification of Diseases (ICD, 11th edition) 에서 최근 새로이 제시된 조루증의 정의에 대해 정리하였고,⁹ 최근의 약물치료에 대한 근거중심의 내용을 살펴보았다.

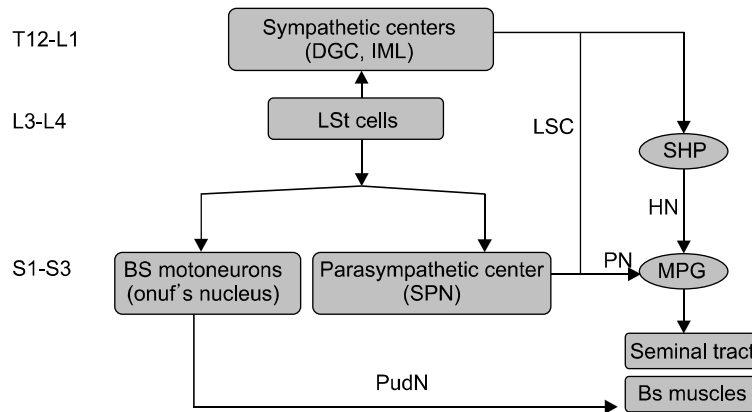


Fig. 1. Schematic representation of the control of the seminal tract and the bulbospongiosus (BS) muscle by the spinal ejaculation generator (LSt cells) in rats. The spinal ejaculation generator projects to the parasympathetic sacral parasympathetic nucleus (SPN) and sympathetic dorsal grey commissure (DGC) and intermediolateral cell column (IML) preganglionic neurons, and BS muscle motoneurons (Onuf's nucleus). The parasympathetic centre projects to the seminal tract via the pelvic nerve (PN) and the major pelvic ganglion (MPG). The sympathetic centre innervates the seminal tract by sending projections through the lumbar sympathetic chain (LSC) to the superior hypogastric plexus (SHP) and then via the hypogastric nerve (HN), which joins the MPG. The motoneurons of the BS muscle project to the muscle through the motor branch of the pudendal nerve (PudN).¹³

사정의 신경생리학적 기전

정상 사정기능은 자율신경과 체신경계 모두가 연관되어 동시에 진행되는 것으로 성행위 중의 누정 (emission)과 사정의 기능은 밀접한 연관을 가지고 있으며, 현재 주로 두 가지의 기전이 관여하는 것으로 밝혀져 있다.¹⁰ 첫째는 음경의 피부에 자극이 가면 구심성 음부신경을 통해 천수를 경유하여 변연엽의 상부신경계로 전달된다. 일반적으로 감각 수용체는 자유신경종말 (free nerve ending)과 피낭으로 싸인 신경말단기관 (encapsulated ending organ)으로 나눌 수 있으며 전자는 피부표면, 피하조직 및 혈관에 분포하여 통증, 가벼운 접촉 및 온도 등을 감지하고 후자는 피부, 근육, 관절 및 인체기관에 분포되어 진동, 피부접촉 및 압력을 감지한다. 음경에는 이러한 두 수용체가 모두 존재하며 특히 피낭신경말단이 풍부하여 접촉과 진동 등을 예민하게 감지한다. 이렇게 음경에서 감지된 체성감각은 음경배부신경을 통하여 천수감각중추로 전달되고 유수신경섬유를 통해 후삭 (posterior column)을 따라 상행하여 내측모대 (medial lemniscus), 시상, 대뇌피질의 사정중추로 전달된다. 대뇌센터에서의 원심성 신호는 시상전핵 (anterior thalamic nuclei), 시신경교차전시상하부핵 (preoptic hypothalamic nuclei), 정중전뇌속 (median forbrain bundles)에 의해 중재되고 척수의 외측 회색질을 통해 흉요부의 척수 (T10-L2)에 있는 누정중추로 전달되며, 처음 전립선의 평활근 수축으로 전립선액이 분비되고 이어서 정관의 원위부와 정낭이 수축하게 된

다. 누정직후에 교감신경의 지배하에 방광경부가 달리기 시작하고, 실제 사정은 장골해면체근 (ischiocavernosus muscle), 구부해면체근 (bulbocavernosus muscle) 및 골반 근육의 율동적인 수축이 일어나고, 외부 요생식괄약근이 이완되어, 저장된 정액이 전립선부 요도로 방출되게 된다.

두 번째 기전으로는 정액의 유출은 요도를 자극하게 되고 이 자극은 천수의 사정중추 (S2-4)로 전달이 된다. 이어서 이러한 자극은 원심성 경로를 음부신경으로 하여 구면체근과 회음부 근육을 수축시켜 강한 정액의 사정이 유발되게 하는 것이다 (Fig. 1, 2).¹¹⁻¹³

조루증의 정의

사정시간의 변화와 이른 사정증상은 남성에 있어 흔하고, 정상적인 현상이나,^{9,14} 사정이 항상 반복적으로 성교초반에 초기에 이루어진다면 이러한 초기에 발생하는 사정은 신경생물적, 즉 의학적 또는 심리학적 병인에서 기인했을 수 있다. 지난 세기부터 현재까지 조루증은 여러 다양한 기전들로 설명되어 왔고, 여러 의학적, 심리학적 치료법들이 시도되어 왔으나, 대부분 근거중심 연구에 의해 지지받고 있지는 못하는 실정이다.^{10,15}

‘조루증’이라는 용어 자체에 대한 정의에 대해서도 현재까지 수많은 논란이 존재하였다. 현재까지 치료방법 간의 비교에 사용되는 가장 유용한 도구로 사정잠복기 (질 내 삽입에서 사정까지의 시간: intravaginal ejaculation latency time [IELT])가 사용되고 있으나,¹⁶ 이에 대한 조사가 실제 많이

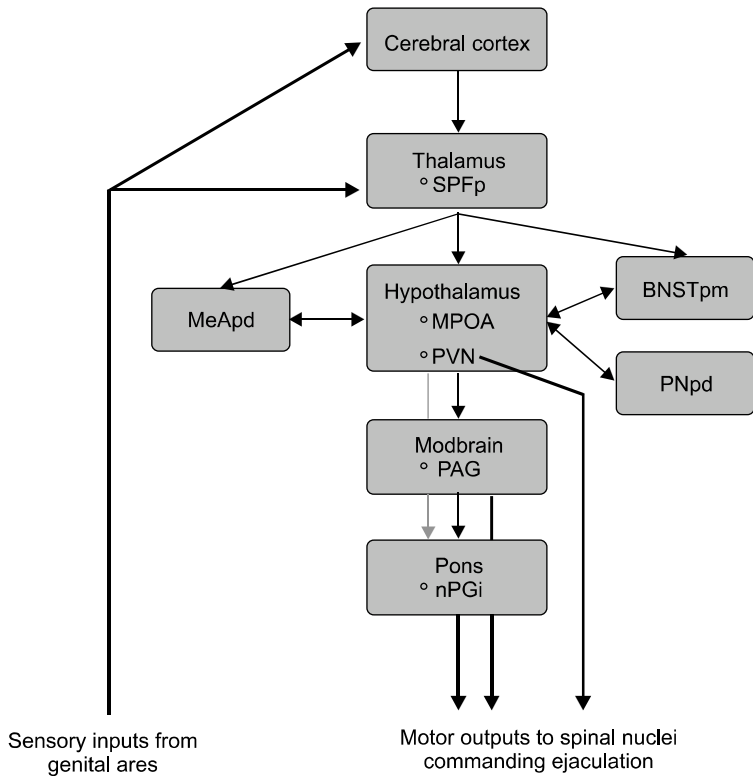


Fig. 2. Diagram of brain structures and putative central pathways involved in ejaculation. Structures containing serotonin auto/heteroreceptors are indicated in grey. BNSTpm: posteromedial bed nucleus of stria terminalis, MeApd: posterodorsal medial amygdaloid nucleus, MPOA: medial preoptic area, PAG: periaqueductal grey, nPGi: paragigantocellular nucleus, PNpd: posterodorsal preoptic nucleus, PVN: paraventricular thalamic nucleus, SPFp: parvicellular part of the subparafascicular thalamus.¹³

이루어지지 않는 조루증에 대한 정의를 내리는데 객관적인 분류가 어려운 상태이다. Masters와 Johnson¹⁷은 질 내 삽입을 통해 성생활의 50% 이상에서 배우자를 만족시키지 못할 정도로 사정조절이 되지 않을 경우로 정하였지만, 여성 절정감장애에 대해 조루증보다도 잘 알려지지 않은 상태에서 여성의 절정감에 기준하여 정의하는 것에 무리가 있어 받아들이기 힘든 문제가 있다.¹⁸ Fisher와 Osofsky¹⁹에 의하면 1분 미만의 성행위로 절정감에 도달할 수 있는 여성은 27%에 불과한 반면, 12분 이상의 성행위에서는 66%가 절정감을 느끼는 것으로 나타나 전체적으로 평균 8분 정도에 여성들이 절정감을 느낀다고 조사되었다. ‘성행위의 50% 이상에서 정상대자의 만족’이라는 기준은 상대자의 만족시간과 관계되기 때문에 그 편차가 매우 클 수밖에 없다.

조루증의 새로운 정의에 신경생물학적, 심리학적 접근을 통합하기 위해 최근 Waldinger¹⁵에 의해 ‘complaint’로서의 조루와 ‘syndrome’으로서의 조루를 구분하고자 하는 노력이 강조되었다. Complaint로서의 조루는 남성들의 일부에서는 사정행위의 정상적 변화에 해당될 수도 있고, 의학적 또는 심리학적 요인에 의한 병적인 사정행위의 발현일 수도 있다. 성기능장애를 분류하는 기준으로 그동안 전통적으로 행동치료를 중점을 두어왔기 때문에 흔히 인용되는 정의는 미국 정신의학회의 기준에 따른 DSM-IV-TR을 많이 사용하였다.²⁰ 최근까지 조루증에 대해 많이 사용된 두가지 정의의

하나인 DSM-IV-TR에 따르면 조루증은 지속적, 반복적으로 최소한의 성적 자극에 의해 삽입직전, 직후 원하기 전에 사정되는 경우로 정의하였고, 개인적, 상대적 심리상태, 약물, 대인 상태 등을 고려하여 조루증을 진단하였다.²¹ 이러한 정의에 의하면 조루증은 이러한 장애가 유의한 고민이나 성적 파트너와의 관계에 어려움을 유발할 때만 진단될 수 있다. 또 다른 정의인 ICD-10에 따르면 조루증의 정의는 성교를 즐길 수 있을 만큼 사정을 충분히 연기할 수 없는 경우로, 성교 전 또는 성교시작 직후에 발생하는 사정이나(성교시작 전 또는 성교시작 15초 이내), 성교가 가능할 정도의 충분한 발기가 되기 전에 발생하는 사정으로 정의되었다.²² 흥미롭게도 ICD-10에서의 15초의 시간 개념이나, DSM-IV-TR에서의 유의한 고민이나 성적 파트너와의 관계에 어려움을 유발해야 한다는 개념 모두 근거중심의 연구에 바탕을 둔 것이 아닌 것이다. 최근 DSM-IV-TR에서의 조루증의 정의를 진단법으로 사용하였을 때 낮은 양성예측도를 나타내는 것으로 보고되었는데, 이는 IELT에 대한 양적인 절단치가 없기 때문인 것으로 설명된다.²³ 정상적이거나 충분히 긴 IELT에도 불구하고, 조루증을 호소하는 경우도, 조루증으로 진단될 수 있는 DSM-IV-TR에 의한 정의의 한계로 인해 이러한 개념에 의한 조루증의 정의는 실제 임상에서의 적용 및 역학, 약물치료 연구에 장애로 작용할 수 있다.

Complaint로서의 조루증의 개념을 강조하는 DSM-IV-TR

Table 1. The four premature ejaculation (PE) syndromes as proposed for a new definition of PE

Variable	Lifelong PE	Acquired PE	Natural variable PE	Premature-like ejaculatory dysfunction
IELT	Very short (< 1-1.5min.)	(very) short (< 1.5-2min.)	Normal (3-8min.)	Normal or long (3-30min.)
Frequency	Consistent	(in) dconsistent	Inconsistent	(in) consistent
Etiology	Neurobiological and genetic	Medical and/or psychological	Normal variation of ejaculatory performance	Psychological
Treatment	Medication, with or without counselling	Medication and/or psychotherapy	Psycho-education	Psychotherapy
Prevalence	Low (?)	Low (?)	High (?)	High (?)

IELT: intravaginal ejaculation latency time, ? indicates that prevalence provided in this table is assumed but not known exactly because of the lack of epidemiological research

에서의 정의의 한계를 극복하기 위해 최근 DSM (5th edition)과 ICD (11th edition)에서의 새로운 정의가 보고되었다.^{9,24} 새로운 정의에서 조루증은 잘 설계된 임상연구와 역학연구들의 결과를 통합한, syndrome으로서의 조루증으로 인식되어 Table 1와 같이 4가지 증후군으로 분류되었다.²⁴ 이러한 4가지 세부 증후군의 진단은 간단한 의학적 검사와 최초의 성관계 이후 사정까지의 시간과 과정에 관심을 둔 성적인 과거력에 대한 자세한 청취를 통해 파악할 수 있어 실제 임상에서 4가지 세부 증후군의 진단은 어렵지 않고, 설문지, stopwatch의 사용 등은 대개 필요치 않다고 하였다.

국제성의학학회 (International Society for Sexual Medicine; ISSM)의 최근 정의에 따르면 조루증의 정의에는 삽입부터 사정까지의 시간, 사정지연의 불가능성, 그리고 그로 인한 부정적 자존심이 포함되어야 한다고 하였다.²⁵ 이 정의에 의하면 평생 지속하는 (lifelong) 조루증은 거의 항상 질 내 삽입 후 1분 이내 사정하고, 거의 모든 질 내 삽입 시에 사정을 지연시킬 수 없고, 이러한 증상으로 인해 고민하고, 괴롭힘을 당하고, 좌절하고, 결국 성적 관계를 기피하는 것 같은 부정적인 자존심으로 정의되었다. 이러한 정의는 질 내 삽입을 하는 평생 지속하는 조루증의 정의에 한정되고, 획득된 (acquired) 조루증에 대한 증거를 바탕으로 한 정의설정을 위해 발표된 객관적인 자료들은 충분치 않다고 하였다.

조루증의 행동 치료

모든 성기능 장애는 원발성 (평생 성공적 기능이 없는 경우)과 속발성 (정상적으로 기능하다가 장애가 생긴 경우)으로 나뉜다. 처음 문진 시에 과거와 현재를 비교한 기능의 변화 및 상태를 파악하는 것이 무엇보다 중요하다. 자세한 문진을 통해 상황에 따른 선택적 기능장애나 실제 성상대와의 경우와 자위행위의 경우에 차이가 있는지의 여부를 조사해야 하며 사정기능에 영향을 미치는 약물의 복용여부

도 반드시 확인되어야 한다.

조루증의 전통적 치료법은 Semans²⁶에 의해 개발되고 Johnson과 Masters^{27,28}에 의해 발전된 방법에 기초를 두고 있다. 전통적인 행동치료적 관점에서 보면 조루증의 병인은 초기 성적 경험을 통해 이루어진 조건형성 때문에 조절을 할 수 없게 되는 것으로 설명된다. 성상대와의 관계 악화, 성생리의 지식부족, 정신내면의 요인 등도 장애의 요소가 된다고 본다. 따라서 이들 방법은 감각집중 (sensitive focus) 훈련에 근거하고 연속적인 훈련을 습득하여 궁극적으로는 좀 더 강한 성적 자극을 받아들이게 하는데 그 목적이 있다. Johnson과 Masters²⁷가 처음 치료성적을 90%로 보고하였지만 그 이후 다른 임상 결과의 성공률은 그리 높지 못하여 증상이 지속되는 경우가 많은 것으로 보고된다. 조루증이 행동치료에 잘 반응한다 해도 이런 형태의 치료는 성상대자와 함께 강한 치료동기가 전제되어야 하기 때문에 이로 인해 치료에 장애를 받는 경우가 많다. 특히 우리 나라와 같이 전통적으로 성적인 문제를 감추고 아직까지는 여성의 적극적인 성생활 관여가 억제되고 있는 문화환경을 고려하면 행동치료의 국내 성공률은 매우 낮을 것으로 추정된다. 그러나 아직까지도 널리 시행되는 치료법으로 어느 정도의 성공률을 기대할 수 있으므로 조루증 환자들을 치료하는 비뇨기과 의사로서 행동치료의 방법을 숙지하고 있어야 할 것이다. 행동치료의 성공률을 극대화시키기 위해서는 파트너의 사려 깊은 도움이 필요하며 이러한 치료의 과정을 통하여 남성이 혼자 겪는 심리적 불안감을 제거할 수 있다는 것이 행동치료의 장점이 될 수 있다.

조루증의 약물 치료

1. SSRIs 약제들 (clomipramine 포함)의 매일 복용법

최근 들어 일부 성의학자들의 이견에도 불구하고 SSRIs 약제들을 이용한 약물치료가 조루증의 효과적인 치료법으

로 인정받고 있다. Waldinger 등²⁹은 1943년부터 지금까지 조루증의 약물치료와 관련되어 발표된 모든 문헌보고를 조사한 meta-analysis 결과, 총 79개의 논문 중 43개가 clomipramine과 SSRIs 관련 논문이었다고 하였다. 보고된 연구들의 디자인 (개방 대 이중맹검), 진단 방법 (stopwatch 대 주관적 평가 또는 설문지), 조사방법 (전향적 대 후향적) 등의 척도로 이들 연구들이 ‘evidence-based medicine’의 범주에 속하는지를 분석한 결과, 오직 8개의 논문만이 이에 해당된다고 하였다.^{3-5,30-34} 즉 무작위 배정, 이중맹검, 전향적 연구 (randomized, double blind, prospective study)의 형태를 취하면서도 약물치료의 효과를 stopwatch로 측정된 IELT로 객관적, 정량적으로 판정한 연구는 매우 소수에 불과하다는 것이다. 지금까지의 임상연구 결과에 따르면 paroxetine, clomipramine, sertraline, fluoxetine이 모두 유의한 치료 효과를 보였으나 매일 복용법에 한해서는 paroxetine이 가장 효과 있는 약제로 여겨진다 (Table 2). 이들 약제 중 clomipramine은 약리 기전상 SSRIs 약제가 아니라 삼환계 항우울제의 일

종으로 조루증의 치료효과는 serotonin 뿐 아니라 교감신경 차단 효과가 추정된다.

2. SSRIs 약제들 (clomipramine 포함)의 필요 시 복용법

경구용 발기부전 치료제의 필요 시 (on-demand) 복용법에 착안하여 조루증 치료에 있어서도 필요 시 복용법을 적용하려는 시도들이 있어왔다 (Table 3).³⁵⁻⁴² 대상군의 숫자가 그리 많지 않고 각 연구의 design에도 다소간의 문제점들을 내포하고 있어 결론을 내릴 수는 없으나 매일 복용법에 비하여 약물의 부작용과 비용을 감소시킬 수 있어 향후 추가적인 대단위 연구를 통하여 새로운 표준 치료법으로 자리 잡을 가능성도 있다고 본다. SSRIs 약제들이나 clomipramine 복용과 관련하여 오심이나 진신 피로감 등의 약물 부작용이 나타날 수 있으나 시간이 지나면서 부작용이 경감 되는 것으로 알려져 있다. 그러므로 조루증 환자의 치료에 있어서 이들 약제들을 처음부터 필요 시 복용법으로 시도 해 볼 수 있으나 약물 복용에 대한 순응도를 높이기 위하여

Table 2. Different classes of drugs for the daily treatment of premature ejaculation

Daily treatment	Drug	Efficacy	Major adverse effects	Evidence for efficacy
SSRIs	Paroxetine	Very strong	Fatigue, yawning, loose stools	+++
	Sertraline	Strong	Fatigue, yawning, loose stools	+++
	Fluoxetine	Strong	Fatigue, yawning, loose stools	+++
	Citalopram	Moderate strong	Fatigue, yawning, loose stools	+++
	Escitalopram	Moderate strong	Fatigue, yawning, loose stools	+++
TCA	Clomipramine	Moderate strong	Nausea, dry mouth	+++

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, TCA: tricyclic antidepressant, +++ indicates very strong

Table 3. Different classes of drugs for the on-demand treatment of premature ejaculation

Daily treatment	Drug	Efficacy	Major adverse effects	Evidence for efficacy
SSRIs	Paroxetine	Weak	Nausea	++
	Sertraline	Weak	Nausea	++
	Fluoxetine	Weak	Nausea	++
	Citalopram	Weak	Nausea	++
	Escitalopram	Weak	Nausea	++
SSRIs short Tmax	Dapoxetine	Weak	Nausea	++
TCA	Clomipramine	Moderate strong	Nausea	+++
Anaesthetics	Lidocaine	Weak-moderate (?)	Numb, penis	++
	Prilocaine	Weak-moderate (?)	Numb, penis	++
PDE-5 inhibitors	Sildenafil	None	Flushes, headache	+

PDE-5: phosphodiesterase type 5, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, TCA: tricyclic antidepressant, Tmax: time to maximum concentration, + indicates weak, ++ indicates moderate, +++ indicates strong, ? indicates may have moderate effect, but not very clear due to lack of controlled studies

적어도 2주간의 매일 복용법을 시행하는 것이 더 나은 접근법일 수 있다. 즉 단기간의 매일 복용법에 효과가 뚜렷한 환자군에서 필요 시 복용법으로의 전환을 고려해 볼 수 있을 것이다. 필요 시 복용법에 있어서 적절한 약물 투여 시간에 대해서는 아직까지 정설이 없으나 성행위 3-6시간 전 복용이 일반적이다. Kim과 Paick³⁸은 성행위 3-6시간 전에 복용하는 것이 환자들에게 매우 불편하다는 점을 감안하여 성행위가 예정되는 날 오후 5시로 약물 복용 시각을 고정시키고 가능한 밤에 성행위를 가지도록 하였다.

특히 dapoxetine의 경우, 빠른 작용의 시작 및 성관계 후 빨리 체내에서 제거되는 것으로 확인되어 조루증에 대한 필요 시 복용법의 효과적인 약제로 보고되고 있다.^{43,44}

3. SSRIs 약제들의 조루증 치료 작용 기전

발기부전과 마찬가지로 조루증의 원인은 심인성과 기질성으로 대별될 수 있으며 기질성 원인의 대표적인 가설은 음경 귀두부의 과민성과 사정조절을 담당하는 중추신경계의 문제라고 할 수 있다. 후자의 경우는 중추신경계에 존재하는 사정담당 중추에 유입된 성적 자극에 대한 일종의 역치(threshold)가 존재하며 일차성 조루증 환자의 경우 이 역치가 낮아 쉽게 사정에 이르게 된다는 이론이다. Waldinger 등⁴⁵은 동물실험 결과를 바탕으로 여러 세로토닌 수용체 아형들 중 조루증은 5-HT_{1A} 수용체의 hypersensitivity와 5-HT_{2C} 수용체의 hyposensitivity 또는 이들 두 수용체 간의 기능적 균형의 파괴에 의하여 유발된다는 가설을 제시하였다. 즉 사정담당 중추에 존재하는 세로토닌 수용체 아형의 기능적 불균형으로 사정반사에 대한 threshold가 낮아져 조루증이 유발되며 조루증 치료에 효과를 보이는 여러 SSRIs 약제들은 세로토닌 수용체의 기능적 균형을 회복시켜 사정반사에 대한 threshold를 높여 줌으로써 치료효과를 나타낸다는 것이다.

항우울제로 널리 이용되는 SSRIs 약제들을 이용한 조루증 치료에 대한 임상 경험을 보면 몇 가지 흥미로운 사실을 확인할 수 있다. 첫째, 항우울제의 사정지연 효과는 투여 초기(대개 1주 이내)에 나타난다. 그러나 이는 항우울제의 항우울 효과가 복용 1-2주 내에 나타났다는 보고가 없다는 사실과 상이한 것으로, 실제 대부분 SSRIs 약제들의 항우울 효과는 복용 4-6주 후에 나타난다. 항우울제의 사정지연 효과가 이렇듯 초기에 나타나는 이유는 중추신경계의 serotonin 재흡수를 직접적으로 차단하는 약물의 급성 효과에 기인할 가능성이 높다. 반면에 이 약제들의 항우울 효과는 central serotonergic reuptake inhibition에 따른 monoamine dynamics의 변화가 시냅스 전 및 후 receptor의 기능변화를 일으키고 그 결과 항우울 효과가 나타나는 것으로 추측된

다. 그러므로 항우울제에 의한 사정지연 효과가 필요 시 투여로도 효과가 나타나리라 여겨진다. 그러나 현재까지 항우울제의 항우울 효과가 필요 시 복용으로 나타났다는 보고는 없으며, 이와 같은 급성 효과는 항우울제의 사정지연 효과가 항우울 효과를 나타내는 수용체와는 전혀 다른 5-HT 수용체를 통하기 때문일 수 있다.

둘째, 작용기전이 유사한 SSRIs 약제들이라도 사정지연 효과가 상이한 것으로 알려져 있다. 단지 serotonin의 재흡수 차단이 사정지연 효과를 나타낸다면 모든 SSRIs 약제들은 동일한 또는 유사한 사정지연 효과를 나타내야 한다. 그러나 Waldinger 등³¹의 연구에서 알 수 있듯이 fluvoxamine은 SSRIs약제이지만 사정지연 효과를 나타내지 않는다. 이는 SSRIs의 serotonin 재흡수 차단은 시냅스에서의 5-HT 수준을 상승시키므로, 각각의 SSRIs는 시냅스 후 여러 5-HT 수용체에 미치는 영향이 상이할 가능성을 시사한다. 즉 다양한 SSRIs가 중추신경계의 serotonin 재흡수를 차단하는 동일한 기전을 지니고 있으나 자극하는 주요 5-HT 수용체 아형의 차이로 상이한 사정지연 효과를 나타낸다고 할 수 있다.

4. 국소 도포 치료제

국소마취제의 도포는 성적 자극을 상위 중추로 전달해 주는 primary erogenous area에 해당되는 음경 귀두부의 감각이 지나치게 예민하여 조루증이 유발된다는 가설에 그 이론적 근거를 두고 있다. 배부신경(dorsal nerve) 또는 음부신경(pudendal nerve)에 대한 체성각각유발전위(somatosensory evoked potential) 검사나 진동각측정기(vibrometer, biothesiometry)를 이용한 음경과 귀두부의 진동각 측정 결과 조루증 환자에서 음경 특히, 귀두의 감각 과민이나 과흥분을 입증한 보고들이 이 가설에 대한 객관적인 증거라 할 수 있다.⁴⁶⁻⁴⁸ 그러나 이에 반하는 연구결과들도 있어 아직까지는 정설로 입증되어 있지는 않다.⁴⁹⁻⁵² 흔히 사용되는 진동각측정기에서 진동각은 실제 음경이나 귀두부의 감각을 정확하게 대변하지 못한다는 연구결과^{50,51}와 발기 시의 음경 진동각을 측정된 결과 조루증 환자에서의 측정치가 대조군에서의 측정치와 유의한 차이가 나지 않았다는 결과⁵²는 주목할 만하다.

그러나 국소마취제의 도포가 오래 전부터 사용되어 온 조루증의 치료법 중의 하나임을 고려할 때 조루증의 병인론에서 음경 귀두부의 과민성이 차지하는 부분을 완전히 배제할 수는 없다. 이 치료법에 대해서는 객관적 연구결과가 부족한 편인데 최근 lidocaine과 prilocaine의 복합물(EMLATM)이 조루증 환자의 치료에 효과적이었다는 몇몇 보고들이 있다.^{8,53,54} 중국의 전통적인 조루증 치료법에 근거하여 인삼, 당귀, 육종용, 사상자, 산초, 계피, 세신, 정향, 섬

수 등 9가지 생약제를 선택하여 각각의 유효성분을 추출하여 국내에서 개발 제조된 SS 크림도 넓은 의미에서 보편이 부류에 해당되는 치료법으로서 조루증 치료에 있어 그 유효성이 입증되어 있다.^{7,55,56} 용량별 안전성 및 유효성 평가를 통하여 임상적정 용량을 판정하기 위해 50명 조루증 환자를 대상으로 위약을 포함한 용량별 이중맹검시험을 시행한 제2상 임상연구 결과 SS 크림은 0.005mg에서부터 용량 의존적인 임상효과가 관찰되어 ED₅₀은 0.1mg으로 판정되었고 80% 유효수준에서 판정된 임상적정용량은 0.2mg이었고 이 용량에서 IELT에 따른 유효성은 84%로 나타났다. 환자와 배우자를 통한 만족도는 90%의 유효성을 보였다. 실험실 검사를 통해 나타난 각 성분별 약리작용분석을 통해 보면, SS 크림의 작용은 국소 부위의 탈감각 효과로 음경으로부터의 감각과민성 및 과흥분성을 낮추는 동시에 음경발기를 증진시키는 효과로 여겨진다.

크림제제가 아닌 lidocaine과 prilocaine의 metered-dose aerosol spray제제인 topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE)은 일정한 용량으로 사용하기 쉬운 장점이 있어 국소 도포가 용이하고, 여러 초기 임상연구들에서 환자의 주관적 증상뿐만 아니라 IELT도 효과적으로 향상되는 것으로 보고되었다.⁵⁷⁻⁵⁹

드물게 음경의 피부 감각마비로 인하여 발기 유지에 어려운 경우가 보고되고 있으며 SS 크림의 경우는 국소 작열감이나 경한 통증 등이 발생 가능한 부작용으로 알려져 있다. 사용이 매우 간편하고 부작용 빈도가 낮은 비교적 안전한 방법이기 때문에, 조루증의 일차적 치료법으로 부담 없이 적용해 볼 수 있을 것이다.

5. 유형 V phosphodiesterase 억제제

최근에는 sildenafil citrate와 같은 유형 V phosphodiesterase 억제제 (PDE5 inhibitors)가 조루증의 치료에 효과적이라는 보고들이 발표되었다. Sildenafil citrate의 단독 투여는 일차성 또는 이차성 조루증에 유의한 치료효과를 보였고,^{40,60} paroxetine이나 sertraline 등의 SSRIs 약제들과의 병합투여에서도 SSRI 약제 단독투여에 비하여 좋은 치료효과를 나타내었다.^{42,61} 향후 추가적 연구가 필요하겠지만 PDE5 억제제들은 이차성 조루증에 단독요법으로 이용될 수 있으며 일차성 조루증에 있어서는 단독요법보다는 SSRIs 약제들과의 병합투여가 좀 더 합리적인 접근법이라 판단된다. Chen 등⁶¹은 IELT가 3분 미만인 일차성 조루증 환자 138명을 대상으로 처음에는 성행위 20분 전 lidocaine 연고를 국소 도포하여 38명의 환자가 이 치료에 만족하였고 나머지 100명의 환자에서는 4주간의 paroxetine 20mg 매일 복용법 이후 필요 시 복용법을 적용한 결과 42명의 환자들이 치료에 만족하

였고 남은 58명의 환자들에서 paroxetine과 sildenafil의 필요 시 복용을 시행하도록 한 결과 56명의 환자가 치료 결과에 만족하였음을 보고하였다. 적은 수의 환자군을 대상으로 한 연구이지만 소량의 혈관확장제를 이용한 해면체내 자가 주사법의 효과를 주장한 보고도 있다.⁶²

6. 기타 약제: tramadol HCL

조루증의 경구용 약제로 현재 흔히 사용되고 있는 SSRI의 경우, 장기간의 사용 시 드물지만 심각한 부작용을 유발할 수 있고, 특히 SSRI 복용을 시작한 젊은 남성에서 자살 발생률이 증가한다는 위험에 대한 최근의 보고는 조루증에 대한 SSRI의 효능에 대해 부정적으로 작용한다. 이에 반해 항염증성 약제로 안정성이 입증된 tramadol의 경우 SSRI와 연관된 부작용에 대한 염려없이 기존의 SSRI만큼의 효능을 나타내는 것으로 보고되고 있다.^{63,64}

7. 병용요법

앞서 언급한대로 sildenafil citrate와 같은 유형 V phosphodiesterase 억제제와 SSRI의 병용요법은 SSRI 단독요법보다 좋은 치료효과를 나타내는 것으로 보고되었고,^{65,66} SSRI와 국소도포제제를 함께 사용하는 병용요법도 적은 부작용과 좋은 치료효과를 나타내 필요 시 복용법의 일차적 치료로 고려할 수 있다고 보고되었다.⁶⁷

8. 조루증 약제에 대한 향후 전망

조루증의 약물치료에 대한 관심은 최근 급격히 증가하여, 최근 수년간 이 분야와 관련된 발표가 많이 이루어지고 있다. 그러나 조루증에 대한 임상연구는 다른 인종과 문화로 인한 복잡성, 다양성 및 조루증의 주관적인 특징으로 인해 많은 어려움을 겪고 있고, 특히 약제 개발과정에 있어 투명성이 유지되어야 하는 상황이다. 신뢰성 있게 적절하게 환자가 분배되고 평가된 연구들은 일반적으로 드문 상태로 향후 새로운 약제에 대한 연구개발은 이러한 점을 갖추어야 할 것이다.^{6,64}

조루증의 수술적 치료: 배부신경 절제술, 귀두확대술

현재 개원가를 중심으로 이루어지고 있는 음경의 배부신경 절제술은 조루증 환자에서 음경귀두의 감각과민증이 뚜렷이 있는 경우, 이론적으로는 감각의 전달을 떨어뜨려 사정을 지연시킬 수 있다는 점에서 그 효과만 입증된다면 단 한 번의 수술로써 영구적인 치료효과를 가져올 수 있으므로 간편하고 효과적인 치료방법일 수 있다. 그러나, 아직까지 학술적으로 그 효과와 안전성이 입증되지 않은 시술로,

심포지엄의 형식이 아닌 peer review를 거쳐 학술지에 게재 된 논문은 You⁶⁸에 의해 국내에서 한 편이 보고되었다. 이 보고에 의하면 음경 진동각측정술 등을 이용해 귀두부의 과민성이 그 원인으로 추정되어 배부신경 부분 절제술을 시행 받고 추적이 가능하였던 (평균 추적기간: 19개월) 일차 성 조루증 환자 143례 중 81.8%가 이 술식에 만족하였다고 하였다. 음경 귀두부의 과흥분성으로 조루증이 유발된 경우 좋은 효과를 기대할 수는 있으나 앞에서 기술한 바와 같이 아직까지 학문적으로 완전히 입증되지 않은 가설에 입각하여 반영구적인 감각신경의 손상을 가한다는 점에서 조심스러운 접근이 필요하며, 국소마취제의 도포만으로도 심한 감각마비가 동반될 수 있어 이론적으로는 이 수술 이후 감각저하에 따른 이차적인 발기부진과 성적쾌감 감소가 초래될 수 있으므로 중년 이상의 환자에서는 더욱 주의 를 요한다. 국소마취제 도포에 대한 반응이 매우 우수하여 환자가 매우 만족하는 경우에 제한적으로 시술을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

Hyaluronic acid겔을 이용한 귀두확대술이 귀두의 감각을 줄이는 데 안전하고 효과적이라는 보고도 있으나, 이러한 예비결과들은 아직까지 표준치료법으로 인정되지는 못하는 상황이다.⁶⁹

결 론

기존의 조루증의 정의는 evidence-based data라기 보다는 authority-based consensus로, 최근 임상 및 역학연구를 근거로 도입된 4가지 세부 조루증후군의 분류는 조루증은 한가지의 기술적인 정의만으로는 정의될 수 없다는 것을 보여 준다. 조루증에 대한 이상적인 약제는 기능장애를 완치하는 약물이지만 SSRIs 같이 현재 이용 가능한 약제들은 사용 중지 후 며칠 이내에 조루증이 재발하는 한계가 있다. 조루증의 핵심적인 신경생물학적 기전이 밝혀지지 않은 상태에서는 적은 부작용으로 사정을 연기시킬 수 있는 고식적인 약물을 개발하고자 하는 노력이 차선의 방법일 것이다.

REFERENCES

- McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935-8
- Kuhr CS, Heiman J, Cardenas D, Bradley W, Berger RE. Premature emission after spinal cord injury. *J Urol* 1995;153:429-31
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:467-70
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:556-60
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:293-7
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med* 2008;5:966-97
- Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000;55:257-61
- Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360-1
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II-proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 2006;3:693-705
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2359-77
- Bloom KK, Goldberg G. Tibial nerve somatosensory evoked potentials in spinal cord hemisection. *Am J Phys Med Rehabil* 1989;68:59-65
- Colpi GM, Fanciullacci F, Beretta G, Negri L, Zanollo A. Evoked sacral potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1986;18:583-6
- Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006;50:454-66
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I-validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med* 2006;3:682-92
- Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. *BJU Int* 2004;93:201-7
- Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJ. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl* 2008;10:102-9
- Masters WH, Johnson VE. Human sexual inadequacy. 1st ed. Boston: Little Brown; 1970;467
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44
- Fisher S, Osofsky H. Sexual responsiveness in women: physiological correlates. *Psychol Rep* 1968;22:215-26
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text revision DSM-IV-TR. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000

21. St Lawrence JS, Madakasira S. Evaluation and treatment of premature ejaculation: a critical review. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:77-97
22. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva (IL): World Health Organization; 1993
23. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-9
24. Waldinger MD. The need for a revival of psychoanalytic investigations into premature ejaculation. *J Mens Health Gender* 2006;3:390-6
25. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *BJU Int* 2008;102:338-50
26. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956;49:353-8
27. Johnson VE, Masters WH. A team approach to the rapid diagnosis and treatment of sexual incompatibility. *Pac Med Surg* 1964;72:371-5
28. Clarke M, Parry L. Premature ejaculation treated by the dual sex team method of Masters and Johnson. *Aust N Z J Psychiatry* 1973;7:200-5
29. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004;16:369-81
30. Althof SE, Levine SB, Corty EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995;56:402-7
31. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274-81
32. Kara H, Aydin S, Yücel M, Agargün MY, Odabaş O, Yılmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 1996;156:1631-2
33. Novaretti JP, Pompeo AC, Arap S. Selective serotonin uptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Braz J Urol* 2002;28:116-22
34. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2002;14:502-5
35. Segraves RT, Saran A, Segraves K, Maguire E. Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1993;19:198-200
36. Haensel SM, Rowland DL, Kallan KT. Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls. *J Urol* 1996;156:1310-5
37. Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1999;25:89-101
38. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999;54:544-7
39. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999;161:1826-30
40. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001;13:41-5
41. Chia S. Management of premature ejaculation-a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *Int J Androl* 2002;25:301-5
42. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2486-9
43. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-37
44. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2006;97:311-5
45. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111-8
46. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997;158:451-5
47. Fanciullacci F, Colpi GM, Beretta G, Zanollo A. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1988;20:326-30
48. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996;156:979-81
49. Perretti A, Catalano A, Mirone V, Imbimbo C, Balbi P, Palmieri A, et al. Neurophysiologic evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation. *Urology* 2003;61:623-8
50. Rowland DL, Haensel SM, Blom JH, Slob AK. Penile sensitivity in men with premature ejaculation and erectile dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1993;19:189-97

51. Bemelmans BL, Hendrikx LB, Koldewijn EL, Lemmens WA, Debruyne FM, Meuleman EJ. Comparison of biothesiometry and neuro-uropsychological investigations for the clinical evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 1995; 153:1483-6
52. Paick JS, Jeong H, Park MS. Penile sensitivity in men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 1998;10:247-50
53. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34: 356-9
54. Henry R, Morales A. Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: a proof of concept study. *Int J Impot Res* 2003;15:277-81
55. Choi HK, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Mah SY, Kim DK. Safety and efficacy study with various doses of SS-cream in patients with premature ejaculation in a double-blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Impot Res* 1999;11:261-4
56. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with primary premature ejaculation. *Korean J Urol* 1999;40:506-11
57. Henry R, Morales A, Wyllie MG. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv* 2008;5:251-61
58. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007;99:369-75
59. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007;100:493-501
60. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007;52:1331-9
61. Chen J, Mabweesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61:197-200
62. Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology* 1990;35:301-3
63. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5:188-93
64. Sadeghi-Nejad H, Watson R. Premature ejaculation: current medical treatment and new directions (CME). *J Sex Med* 2008;5:1037-50
65. Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol Int* 2008;80:162-5
66. Hosseini MM, Yarmohammadi H. Effect of fluoxetine alone and in combination with sildenafil in patients with premature ejaculation. *Urol Int* 2007;79:28-32
67. Metin A, Kayigil O, Ahmed SI. Does lidocaine ointment addition increase fluoxetine efficacy in the same group of patients with premature ejaculation? *Urol Int* 2005;75:231-4
68. You HS. The partial neurectomy of the dorsal nerve of the penis for patients with premature ejaculation. *Korean J Androl* 2000;18:143-8
69. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2004;16:547-51