

## 무배란성 불임환자에 있어서 골반 초음파 추적조사에 의한 **Gonadotropin 치료\***

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

조치흠 · 김덕만 · 이두룡

=Abstract=

### **Gonadotropin Therapy for Anovulatory Infertility Patients by Ultrasound Monitoring**

**Chi Heum Cho, MD; Deok Man Kim, MD; Du Ryong Lee, MD**

*Department of Obstetrics and Gynecology Keimyung University,  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Ovarian follicular growth was monitored by ultrasound. Ovulation induction in 25 cycles of 13 anovulatory infertility patients were performed. These women were treated with clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin(hMG) and human chorionic gonadotropin(hCG) for anovulatory infertility.

The amount of gonadotropins administered were based exclusively on the results of the ultrasound examinations. Twelve pregnancies were obtained, with 12 singletons, resulting in accumulative pregnancy rate about 92.3%.

Ultrasound can be helpful in the determination of the best time for induction of ovulation and effectively to control gonadotropin therapy in the majority of cases.

**Key words :** Anovulatory infertility, Gonadotropin, Pregnancy, Ultrasound monitoring

#### 서 론

불임여성의 약 20% 정도가 무배란이나 배란불순에 의해 생긴다. 정상적 혹은 비정상적인 월경주기에 대해 정확히 이해한다면 효과적으로 무배란 환자에서 배란을 유도시킬 수 있다.

역사적으로 1927년에 Zondek 및 Aschheim<sup>1)</sup>과 Smith 및 Engel<sup>2)</sup>에 의해 뇌하수체에서 분비된 gonadotropin에 의해 난소작용이 결정된다고 처음으로 발표되었다. 이후 Gemzell 등<sup>3)</sup>이 1958년에 사람의

뇌하수체에서 추출한 gonadotropin을 사용해서 배란에 성공하였다. 1962년에 Lunenfeld 등<sup>4)</sup>이 hMG와 hCG를 사용하여 배란유도 및 임신에 성공하였다. 이후로 최근에는 hMG와 hCG를 사용해서 배란유도 및 임신에 성공하고, 이것이 무배란성 불임환자의 치료에 널리 쓰여지고 있다.

Gonadotropin을 사용해서 배란유도시 과거에는 난소의 반응을 측정하기 위해 질내분비물검사, 뇌중 estrogen치 측정, 혈중 17-estradiol(E<sub>2</sub>)치 측정등이 간접적인 방법으로 많이 사용되어져 왔다. 그러나 이러한 방법들은 검사비에 대한 부담이 많고, 시간과

\* 이 논문은 1990년도 계명대학교 윤종 연구비 및 동산의료원 조사연구비에 의하여 이루어졌음.

부정확성 및 특이성이 부족하고, 환자에게서 계속 채혈해야 하는 불편감이 있기 때문에, Hackeloer<sup>5)</sup>와 Renaud<sup>6)</sup>에 의해 초음파 관찰에 의한 직접적인 난포의 성질을 측정함으로써, 많은 이점을 보게 되었다. 이 결과를 이용해서 진단적 목적 및 치료목적으로도 사용할 수 있게 되었다. Gonadotropin으로 배란유도를 하는 중에 초음파를 이용해서 난포성숙의 정확한 정보와 난포수와 크기측정이 estrogen 단독으로 추적 검사하는 것보다 더 정확하다는 것이 받아들여지고 있다<sup>7,8,9)</sup>.

본 연구는 초음파를 이용해서 clomiphene citrate와 HMG로 난포성숙을 촉진해서, hCG에 의해 배란을 이를 수 있도록 정확한 시기를 정하고, HMG 단독 사용때보다, clomiphene citrate를 같이 사용했을 때 환자의 비용에 대한 부담을 줄일 수 있고, 초음파를 사용함으로써, 과배란의 위험성을 줄일 수 있다는데 근거를 두고 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1) 대상

계명대학교 동산의료원을 내원한 환자중에 1988년 5월부터 1990년 5월까지 과거 clomiphene citrate로써, 5일간 최고 150mg/D로 배란유도하였으나, 배란유도에 실패한 무배란성 불임환자를 대상으로 하였고, 연령군은 25세에서 41세까지이고, 평균연령은 30.15세였다.

위 환자들의 불임기간은 2년에서 8년까지였고, 평균기간은 3.92년이었다(Table 1). 이 환자들은 일차적 혹은 이차적 불임환자였으며, 불임의 이유는 무배란성 혹은 배란장애를 가진 환자였다. 환자 선택에 있어서 전반적인 병력 청취와, 기초 체온의 변화를 살피고, 방사성 동위원소를 이용해서 혈중 Luteinizing Hormone(LH), Follicle Stimulating Hormone(FSH), Progesterone 등을 측정하여, 시상하부, 뇌하수체에서 유래된 무배란성 불임이라는 것을 진단하였다. 이밖에 혈중 prolactin, thyroxine 등을 방사성동위원소를 이용해서 측정하여 다른 원인에서의 불임의 원인을 배제하였다. 또 자궁난관 조형술 및 복강경을 통해 물리적 원인 즉 난관폐쇄, 난관유착, 자궁내막유착에 의한 원인이 아닌가도 조사하였다. 남편쪽의 불임원인도 정자의 분석 및 Sims-Huhner 검사를 통해 배제하였다.

Table 1.

Patient	Age	Infertility (yrs)	Infertility cause	Treatment cycles(No)	Pergonal (amples)	Follicle size(mm) when hCG injection	Results
1	35	2	pituitary dysfunction	1	8	24,19	abortion at 7wks
2	29	8	hypothalamic amenorrhea	1	6	28,7	singleton, term delivery
3	28	4	pituitary amenorrhea	1	6	21,24	ongoing pregnancy
4	29	4	unexplained infertility	1	10	12,29	singleton, term delivery
5	31	6	hypothalamic amenorrhea	3	20	22,17,17	singleton, term delivery
6	28	3	anovulation	2	14	24,10,2	no pregnancy
7	29	4	ovulation failure	2	20	21,17,17	singleton, term delivery
8	29	2	hypothalamic dysfunction	2	14	28,27,22	singleton, term delivery
9	30	4	ovulation failure with clomiphene citrate	3	18	20,10,8	ongoing pregnancy
10	30	2	ovulation failure with clomiphene citrate	1	14	23,20,19	ongoing pregnancy
11	31	3	ovulation failure with clomiphene citrate	1	8	23,20,19	ongoing pregnancy
12	41	2	ovulation failure with clomiphene citrate	1	10	21,20,19	abortion at 16wks due to IIOC
13	32	7	anovulation	3	14	24,6	ongoing pregnancy

Note; IIOC: Incompetent internal os of cervix.

## 2) 방법

초음파는 Acuson-128기종을 사용하였고, 탐침은 일반적으로 사용되어지는 3.5MHz를 사용하였다. 환자들에게는 초음파를 시행하기 전에 방광을 가득 채우게 하였고, 치료시작 전에 초음파를 시행하여, 자궁 및 난소, 난관의 상태를 파악하여, 치료시작 후에 초음파 추적조사에 도움을 주었다. 초음파상에 양쪽 난소에 세로, 가로로 주사하여, 각 난포 크기의 중간치를 산출하였다.

Clomiphene citrate와 HMG(ergonal)을 사용해서, 난포성숙을 유도하였고, clomiphene citrate은 100mg씩 5일간 사용하였고, HMG는 1 ample 혹은 2 ample씩 초음파로 추적 조사하면서 난포가 성숙될 때 까지 주입하였다. HMG(ergonal) 1 ample에는 75IU의 FSH와 75IU의 LH가 함유되어 있다. 초음파 추적조사에 의해 난포의 성숙과 수를 조사하였고, 이 난포의 평균 직경에 따라 ergonal의 양을 조절하고, 난포의 배란을 유도하는 hCG주입의 시간을 정하였다. 본 연구에서는 성숙한 난포의 직경이 약 20mm 정도가 되면 hCG 주입의 적합한 시기로 설정했다.

Clomiphene citrate와 ergonal 주입후 약 4~5일 후부터 초음파상으로, 하나 혹은 두개의 난포가 성장하는 것을 관찰할 수 있었다. 초음파 추적 조사에서 ergonal양의 조절은 난포의 직경이 6~8mm정도이고, 하나 혹은 두개인 경우에는 계속 같은 양으로 주입해서 난포의 직경이 약 20mm 도달할 때 까지 주입하였다. 과자극의 징후가 있으면 ergonal의 양을 줄이거나 중단하였다. 난포의 직경이 약 20mm에 도달하면 이때 hCG주입의 시간으로 잡고, HCG투여로 배란을 유도시키고 그날 혹은 그 다음날에 부부관계를 가지도록 유도하였다. 난포성숙 유도중에 약 4~5일 후에도 난포가 성장하지 않으면 ergonal의 양을 증가시켜 사용하였다. 이 후에도 계속적인 초음파 추적검사로 과배란 및 과자극의 위험성을 감소시키도록 하였다.

## 결 과

배란유도에 대한 결과는 Table 1에서 서술한 바와 같다. 13명의 환자중에 합계 22주기의 배란유도를 시행하였고, 이중에 12명의 환자에서 임신을 확인할 수 있었다. 임신한 환자중 5명이 만삭분만을 하였고, 모두 한 명의 얘기를 분만하였다. 두명이 유산되었고, 이 중 한명은 과자극으로 인해 복수등의 부작용이

있었고, 방사선 노출이 되어 본인이 원해서 유산을 하였으며, 그리고 나머지 한 명은 임신 16주에 자궁 경관무력증에 의해 자연유산되었다.

배란유도를 시행한 환자중에 2명에서 경증도 혹은 중증도의 과자극 증상을 보였다.

상기한 임신예들 중에서 다태아의 임신은 없었다.

## 고 칠

본 연구에서는 초음파추적조사를 통해 배란유도된 난포의 크기나 수를 정확히 파악함으로써, 다른 간접적인 방법을 사용하지 않고 난포의 성숙 및 배란 시기를 결정할 수 있었다. Hackelör<sup>10)</sup>과 Hackelör 및 Hansmann<sup>11)</sup>이 최초로 초음파를 이용해서 hMG에 대한 반응 및 다태아 임신율을 추적하는데 사용한 이후로 널리 이용되어져 왔다.

본 연구에서는 난포의 직경이 약 20mm정도 되었을 때 hCG주입의 시기로 잡았으나, Pekka<sup>12)</sup>등은 hCG의 주입시기를 난포의 직경이 약 15~16mm정도일 때 시행하였다. Brown<sup>13)</sup>등과 Shaaban 및 Klopper<sup>14)</sup>등은 노중 estrogen치와 혈중 estradiol치를 측정해서 배란유도에서 과자극을 막는 기준치를 사용했으나, 이것은 측정하는데 시간이 많이 들고, 특수검사실이 있어야 하며, 검사를 체취와 치료 시간사이에 6시간 정도가 소요되며, 간접적인 방법이라는 단점들이 노출되었다. 그러나 초음파를 이용해서는 직접적으로 난포의 성숙을 볼 수 있고, 배란을 유도시키는 적절한 시기를 선택할 수 있었다.

배란유도 과정에 있어서 과자극을 일으킬 수 있는데 Schenker 및 Weinstein<sup>15)</sup>은 경증도의 부작용이 8.4~23% 정도이고, 중증도가 6~7%, 심한 경우가 0.8~2%에서 나타난다고 보고하였다. 이번 연구에서는 두 경우에서 경증도에서 중증도의 과자극이 있었다(15.38%).

Gonadotropin에 의한 배란유도는 적절한 유도와 과자극사이에 안정성의 한계가 아주 낮기 때문에 초음파하에서 배란유도시에는 임상적 증상 및 난포의 수 등을 기준으로 하여 조심스럽게 유도하여야 한다. 초음파 추적에 의한 배란유도시에는 다태아 임신의 위험도를 줄일 수 있다고 알려져 있다<sup>16)</sup>.

본 연구에서는 clomiphene citrate로 이전에 치료를 받은 기왕력이 있으며, clomiphene citrate단독으로 배란유도에 실패한 경우가 있는 환자에서 clomiphene citrate, HMG 및 hCG를 사용해서 배란유도에 성공

하였다. Clomiphene citrate와 함께 배란을 유도시킬 때는 pergonal의 양을 줄일 수 있었다. Kistner 등<sup>17)</sup>은 clomiphene citrate와 pergonal을 동시에 사용할 때 pergonal의 양을 44% 정도 줄일 수 있고, 부작용은 pergonal 단독으로 사용한 때와 같다고 보고하였다.

Gonadotropin치료의 또 다른 부작용은 다태아 임신과 유산율이 높다는 점이다. 본 연구에서는 유산율이 15.38% (13예중에서 2예) 정도였고, 지금까지 보고된 많은 연구에서는 배란유도 과정에서 약 17~31% 정도의 유산율을 보고하였다<sup>18~21)</sup>. 이것은 정상 임신에서의 유산율인 10~15% 보다 높은 것으로 알려져 있다<sup>22,23)</sup>. 그러므로 유산을 감소시키기 위해서는 정상 배란과 유사하게 배란유도를 하여야 한다.

## 요 약

본 연구 결과에서는 gonadotropin을 사용하여 초음파 추적조사하에서 배란을 유도시킨 13명의 환자 중에서 22주기의 clomiphene citrate, HMG 및 hCG로 12명의 환자에서 임신을 얻을 수 있었다.

따라서 본 연구의 결과로 보아 초음파 단독 추적 검사에 의한 배란유도는 적당한 양의 HMG의 양과 hCG투입의 적절한 시기를 제공해 줄 수 있다는 것을 알 수 있었고, 과자극, 다태아 임신 및 유산율에 관한 제반 문제점들은 추후 계속 연구해 볼만한 과제라 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Zondek B, Aschheim S: Des hormone des hypophysenvorderlappens. *Klin Wochenschr* 1927;6: 248-251.
- Smith PE, Engle ET: Experimental evidence regarding the role of anterior pituitary in the development and regulation of the genital system. *Am J Anat* 1927;40:159-163.
- Gemzell CA, Diczfalussy E, Tillinger KG: Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:231-235.
- Lunenfeld P, Puzuoli D, Montezeniola R: Purification of gonadotropins from human menopause urine. *Acta Endocrinol(Kbh)* 1964;45:321-235.
- Hackeloer BJ, Fleming R, Robinson HP, et al: Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:122-125.
- Renaud RL, Macler J, Dervain J, et al: Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1980;33:3-8.
- Ylostalo P, Ronnberg L, Jouppila P: Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. *Fertil Steril* 1979;31:651-654.
- Haning RV Jr, Austin CW, Kuzma CL, et al: Ultrasound evaluation of estrogen monitoring of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1982;37:627-630.
- Lunenfeld B: Medikamentös gesteigerte Fertilität. Teil II: Ultraschall terminiert die ovulationsauslosung. *Sexualmedizin* 1985;14:200-204.
- Hackeloer BJ: Ultrasonic demonstration of follicular and corpus luteum development. *Appl Radiol* 1979;8:169-176.
- Hackeloer BJ, Hannsman M: Ultraschalldiagnostic in der Frühschwangerschaft. *Gynäkologie* 1976;9: 108-120.
- Pekka Y, Lars R, Pentti J: Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. *Fertil Steril* 1979;31:651-655.
- Brown JB, Macleod SC, MacNaughton MC, et al: A rapid method for estrogens in urine using a semi-automatic extraction. *J Endocrinol* 1968; 42:5-15.
- Shaaban MM, Klopper A: A study on monitoring of gonadotropin therapy by the assay of plasma estradiol and progesterone. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1973;80:783-793.
- Schenker JG, Weinstein D: Ovarian hyperstimulation syndrome, current survey. *Fertil Steril* 1978;30:255-260.
- Shearman RP: Progress in the investigation and treatment of anovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:444-463.
- Kistner RW: Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 1976;27:72-80.
- Spadoni LR, Cox DW, Smith DC: Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:988-1002.
- Hack MB, Brish M, Serr DM, et al: Outcome of pregnancy after induced ovulation. *JAMA* 1970;211:791-800.
- Schwartz H, Jewelewicz R, Dyrenfurth I, et al: The use of human menopausal and chorionic gonadotropin for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:988-1002.

*Gynecol* 1980;138:801-812.

21. Ben-Rafael Z, Mashiach S, Oelsner G, et al: Spontaneous pregnancy and its outcome after human menopausal gonadotropin/ human chorionic gonadotropin-induced pregnancy. *Fertil Steril* 1980; 36:560-566.
22. Tietze C: Introduction to the statics of abortion, Engle ET(ed).: *in Pregnancy Wastage*, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1953, pp 135-145.
23. Boue A, Boue JG: Chromosomal anomalies associated with fetal malformation, in Scrimgeour JB(ed): *Toward Prevention of Fetal Malformations*. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1978, pp 76-83.