

## Clomiphene citrate에 의한 배란유도 후의 임신율에 관한 연구\*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

임춘근 · 남동호 · 권경익 · 양숙경 · 이민용 · 박세출 · 이두룡

### 서 론

문헌마다 약간의 차이는 있으나, 불임환자의 약 15-25%에서 배란장애가 불임의 원인으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>.

배란장애성 불임환자에서 임신율을 극대화 시키고 합병증을 극소화 시키기 위하여 정확한 진단과 이에 따른 적절한 치료방법의 선택이 중요하다. 반드시 배란유도전에 기타 불임요인의 존재여부에 대하여 조사가 이루어져야 하며, 배란유도체제의 투여전에 비용, 모체 및 태아에 미치는 영향, 다태임신의 가능성, 부작용 및 합병증에 대한 설명이 이루어져야 하며, 임신 성공율과 유산의 가능성에 대하여도 설명하여야 한다.

무배란의 효과적인 치료는 무배란의 원인에 달려있다. 즉 어떤 특이한 원인이 진단되면 그에 상응한 치료를 할 수 있다. 예를 들어 식이요법이나 갑상선 제제, 부신피질 호르몬, 고 프로락틴혈증인 경우 Bromocriptine(Parodel) 등의 사용이다. 불충분한 뇌하수체자극을 유발하는 뇌하수체부전이나 혹은 신경성장장애는 뇌하수체 호르몬으로 만족할만하게 치료된다.

중추신경계 기인의 비특이 무배란성 불임을 치료하는데 가장 유용한 약제는 항난포호르몬제제인 클로미펜(Clomiphene citrate)이며 이 약제는 정상 뇌하수체와 난소를 가진 환자에서 되먹이기 기전(Feedback mechanism)의 부전을 교정할 수 있다. 중추신경계 원인의 비특이 무배란이 불임의 원인일 경우, 배란 유도시 높은 배란율(70-90%)과 60-65%의 축적된 임신율을 보인다. 그러나 좋은 치료결과를 얻으려면 우선 무배란이나 불규칙적인 배란의 원인에 대한 정확한 진단을 하여야 하고, 이어 다른

모든 불임 요인들을 조사하여야 한다.

저자들은 계명대학교 의과대학 산부인과학교실 불임클리닉에서 1990년 3월부터 1993년 2월까지, 3년동안 무월경, 희발월경 및 불임을 주소로 방문한 환자가운데, 무배란이 불임의 원인으로 진단된 68례를 대상으로 원인, 치료경과, 임신율에 관하여 논하고저 한다.

### 재료 및 방법

1990년 3월부터 1993년 2월까지, 3년동안 무월경, 희발월경 및 불임을 주소로 본 교실 불임클리닉을 내원한 환자들 가운데, 의무기록이 잘되어 있고, 규정된 검사 및 치료를 완전히 마친 68례를 그 대상으로 하였다. 본 연구의 클로미펜의 적응증은 첫째, 무월경 및 희발월경을 주소로 내원하였을때, 먼저 황체 호르몬 100mg을 근육주사후 소퇴성 출혈(withdrawal bleeding)을 보이며, 유즙 분비 호르몬(prolactin, PRL), thyroid stimulating hormone(TSH), Triiodothyronine(T3), Thyroxine(T4) 등이 정상인 경우, 시상하부-뇌하수체 기능장애(hypothalamic-pituitary dysfunction) 및 되먹이기 실패(feedback failure)로 보고, 적응증으로 하였고, 둘째, 황체 호르몬 근육주사후 소퇴성 출혈이 없으면서, 정상 수치인 PRL, TSH, T3, T4인 경우에는, 난포 호르몬 부하 검사를 하여 출혈이 있으면, 다시 Follicle Stimulation Hormone(FSH), Luteinizing Hormone(LH)을 측정하여 정상인 경우, sella turcica의 컴퓨터 주사(scan)에서 정상인 경우, 시상하부-뇌하수체 부전(Hypothalamic-pituitary failure)으로 보고, 적응증으로 하였으며, 셋째, 다른 불임인자에 대한 철저한 검사, 즉 자궁난관조영술, 정액검사, 호르몬 검사, Sims-Huhner test, 면역검사, 진단적 복강경 검사,

\* 이 연구는 1993년도 계명대학교 율종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음

경관점액검사에서 모두 정상이나, 자궁내막 검사 및 기초체온표에서 무배란으로 나온 경우 적응증으로 하였다.

클로미펜의 사용량은 여러가지 방법이 있으나, 본 연구에서는 첫 주기에서는 월경주기 제 5일부터 5일간 1일 50mg 투여하였고, 둘째 주기부터 여섯째 주기까지는 1일 오전 10시, 50mg, 오후 5시, 50mg을 월경주기 제 5일부터 5일간 투여하였다. 여섯째 주기까지 클로미펜을 투여하여도 기초체온표상에서 배란이 일어나지 않으면 일단 실패로 간주하고, 더 이상 투여하지 않았다.

### 결 과

무월경 및 무배란 환자의 평균연령은 28.60세 이었다. 과거의 인공유산, 분만등의 경험이 없는 일차성 불임증과, 경험이 있는 이차성 불임증의 분포는 31 : 37로써 이차성 불임에서 많음을 보여주었다. 무월경 혹은 무배란 환자 68례 가운데, 49례에서 배란이 되어 배란율은 72%였으며, 6개월에 걸쳐서 clomiphene citrate로써 완전히 배란유도를 마친 32례 가운데 23례에서 임신이 되어 임신율은 71.8%였으며, 임신의 결과는 만삭 분만이 19례, 계류유산등의 자연유산이 3례, 현재 임신이 진행중인 경우가 1례이다.

### 고 찰

클로미펜은 경구로 흡수되는 비스테로이드성 약물이며, 구조적으로 diethylstilbesterol(DES)과 연관되어 있다(Figure 1).

클로미펜의 작용기전을 이해하는 데는 클로미펜이 난포호르몬제제와 구조적으로 유사하다는 점이 도움이 된다. 클로미펜은 생물학적으로 단지 아주 약한 난포호르몬 효과를 나타내지만 구조적으로 유사하기 때문에 난포호르몬수용체에 충분히 결합될 수 있다. 이러한 난포호르몬 수용체에 대한 난포호르몬과의 경쟁적 관계와 세포내 난포호르몬 수용체 보충(receptor replenishment)의 억제에 의하여 그 작용을 나타내는 것으로 생각된다. 이에 의하여 시상하부-뇌하수체축이 순환중인 체내 생산된 난포호르몬의 높이를 감지하거나 반응하지 못하게 되어 순환중인 난포호르몬의 농도가 낮게 느껴지게 되므로 신경내분비기전이 활성화된다. 그러므로 클로미펜 투여기간 동안에 말초혈액의 난포자극호르몬과 황체형성호르몬이 상승한다. 그후 난포가 성장하면서 형성된 호르몬과 난포의 형태적 변화의 결과로 배란이 된다. 즉 클로미펜은 정상주기에 일어나는 생리적 현상들을 보조하는 것이지 직접 배란을 자극하는 것은 아니다. 클로미펜의 효과는 적절한 난포 자극호르몬 분비를 야기할 수 있는가에 달려있다.

클로미펜의 주된 적응증은 무배란 또는 희발배란으로서 시상하부성 저성선증(hypothalamic hypo-

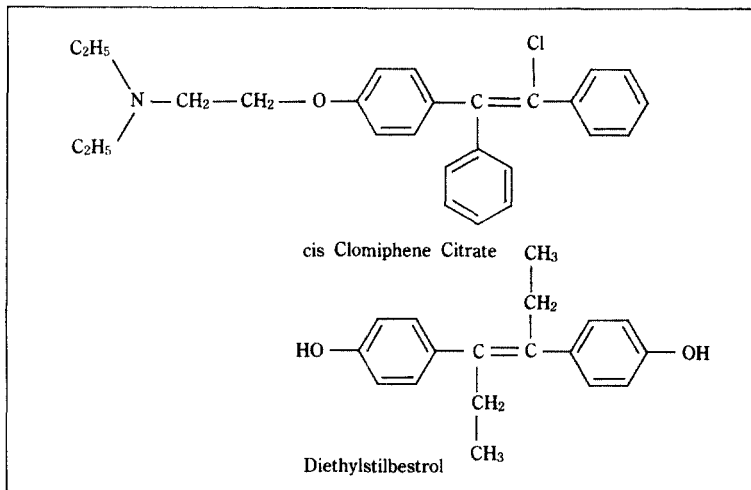


Fig 1. Structure of Clomiphene and DES.

gonadism)에 의한 불임증인 경우가 전통적인 적응증이다.

그의 적응증으로는 Luteal phase insufficiency (LPI)를 들 수 있다<sup>2)</sup>. 클로미펜으로 치료하기 전 갖추어야 할 조건으로는 첫째, 뇌하수체-난소의 활동이 어느 정도 있어야 한다. 즉 뇌하수체 난포자극호르몬, 황체형성호르몬의 기능이 비교적 완전하고 난포호르몬의 활동이 있어야 한다. 다시 말해서 자연적 생리나, 황체호르몬 소퇴성 출혈이 있으면 충분하다. 둘째, 유루증이나 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia)이 없어야 하며, 있는 경우에는 먼저 Bromocriptine(Parlodel)으로 치료하여야 한다. 셋째, 갑상선과 부신의 기능이 정상이어야 하며 영양상태도 이상이 없어야 한다. 갑상선 기능저하증, 선천성 부신증식증(congenital adrenal hyperlasia) 때는 먼저 호르몬요법을 시행하여 기능을 정상화시켜야 한다. 넷째, 시야검사나 sella turcica의 방사선 검사등으로 뇌하수체등 두개골내종양의 증거가 없어야 한다.

클로미펜의 투여방법은 여러가지 있으나 보통 50-250mg을 월경주기 제 5일부터 5일간 투여한다. 클로미펜의 첫 투여시에는 자연적 월경이나 황체호르몬 소퇴성 출혈후 월경주기 제 5일부터 제 9일까지 5일간 50mg씩을 경구 복용시킨다. Glen등<sup>3)</sup>은 클로미펜으로 lower dose regimen으로 치료받아서 임신에 실패한 여성에게서, high dose(50-100mg) regimen으로 하여 효과적인 결과를 얻었다고 보고하였다.

클로미펜복용후 배란일은 대개 월경주기 제 14-19일이므로 이시기에 점액검사 및 성교검사를 시행할 수 있으며 적일로 성교를 하도록 권한다. 무배란인 경우 다음 주기에 클로미펜 용량을 증가시키거나 HCG를 투여한다. 클로미펜의 용량은 50mg씩 증가시키며 일반적으로 최대용량은 200-250mg이다. HCG 투여는 자궁경관 점액이 양호한 시기에 5,000-10,000IU를 투여하며 그후 추가로 투여하는 경우도 있다. 배란이 되었으면 같은 양을 다음 생리후 다시 투여하여 배란과 황체기능을 감시한다.

정액검사 및 성교후 검사에 있어 크로미펜의 항난포호르몬 성질때문에 일부에서 비정상적으로 나오는 경우가 있다. 이때는 난포호르몬 보조요법을 사용할 수 있다. 기초체온상승후 5-9일경 혈중 황체호르몬치를 측정하여 배란여부를 재확인하고, 황체기결함이 없는가를 본다. 기초체온의 상승 일수가 적어도

11일 이상이어야 한다. 모든 것이 정상인 경우 적어도 6주기이상 배란유도를 해보아야 한다. 클로미펜의 최대용량과 HCG 검용방법으로 3-4주기 배란유도를 하여도 배란이 되지 않으면 크로미펜 치료의 실패로 간주하고 Human Menopausal Gonadotropin(HMG) with Human Chorionic Gonadotropin(HCG)등의 다른 배란유도방법을 고려하여야 한다.

클로미펜의 합병증은 다발성 난소낭종, 혈관운동성 안면홍조(yasomotor hot flush), 복부팽만 및 동통, 유발불쾌감, 오심 및 구토, 시야의 흐려짐(visual blurring) 등이 있으나 심각한 것은 드물고 치료를 중단하면 대개 원상 회복된다.

본 연구 대상 68례에서도 심각한 합병증은 단 1례도 없었다. 클로미펜은 담관을 통하여 배설되므로 간에 질병이 의심되는 경우는 미리 간기능 검사를 해보아야 한다.

치료성적을 보면 황체호르몬 소퇴성출혈을 보인 환자에서 클로미펜으로 배란유도를 한 경우 70-90%에서 배란이 되고 40-60%에서 임신이 된다고 보고하고 있다<sup>1)</sup>. Nathan Kase등<sup>4)</sup>의 보고에 의하면 임신을 원하는 81명의 불임여성을 climiphene으로 치료한 결과 전체 환자의 65%에서 배란이 일어났고, 25.9%에서 임신되었다고 하였다. 본 연구에서는 무월경, 희발월경, 무배란 환자를 대상으로 클로미펜으로 치료한 결과 배란율이 72%, 6주기의 치료를 완전히 마친 32례 가운데 23례에서 임신이 되어 임신율 71.8%의 좋은 결과를 보여 주었다. 그리고 처음 세 주기 이내에, 전체 임신된 려의 67%가 임신이 되었다고 Alvin등이 보고하고 있는데<sup>5)</sup>, 본 연구에서도 임신된 23례 가운데 14례(60.86%)가 클로미펜을 복용하고 3주기 이내에 임신이 되었다. 다태임신의 확률은 약 50%로 높은 편이며 대부분 쌍태아이다<sup>1)</sup>. 본 연구에서는 단 1례의 다태임신도 없었다. 유산율은 Lyman등<sup>5)</sup>의 보고에 의하면 클로미펜으로 배란 유도되어 임신된 여성의 16.7%에서 유산이 되었다고 하였는데, 본 연구에서는 임신된 23례 가운데 3례에서 유산이 되어 유산율 13.03%이었다. 클로미펜으로 선천성 기형을 증가시키지 않는다고 Lyman등<sup>5)</sup>은 보고하였다.

## 요 약

1990년 3월부터 1993년 2월까지 3년간 무월경, 희발월경, 불임을 주소로 본원 불임클리닉을 찾아온

환자중, 클로미펜의 적응증이 되는 68례를 치료한 결과, 68례 가운데 49례(72%)에서 배란이 되었고, 6주기의 치료를 완전히 마친 32례 가운데 23례(71.8%)에서 임신이 되었고, 임신된 23례 가운데 19례는 이미 만삭 분만하였고, 1례는 현재 임신중에 있고, 3례(13.03%)에서 유산이 되었고, 쌍태아등의 다태임신 및 선천성 기형은 단 1례도 없었다.

### 참 고 문 헌

1. 대한산부인과학회 : 부인과학, 개성판. 서울, 도서출판 갈빈서적, 1991, pp 421-425.
2. EV Van Hall, JL Mastroom: Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene. *Am J Obstet*

*Gynecol* 1969; 103: 165-107.

3. Glen A Gorkitsky, Nathan G Kase, Leon Speroff: Ovulation and pregnancy with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 265-266.
4. Alvin F Goldfarb, Antonio Morales, Abraham E Rakoff, Peter Protos: Critical review of 160 clomiphene related pregnancies. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 342-343.
5. Lyman A Rust, Robert Israel, Daniel R Mishel Jr: An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 785-787.
6. Nathan Kase, Adman Mroueh, Lowell Olson: Clomid therapy for anovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 1039-1040.

= Abstract =

## The study on Pregnancy Rate after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate

Chun Kun Lim, MD; Dong Ho Nam, MD; Kyung Ik Kwon, MD; Sook Kyung Yang, MD;  
Min Yong Lee, MD; Sae Chul Park, MD; Du Ryong Lee, MD

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

From March 1990 to February 1993, we evaluated completely follow-uped 68 cases of amenorrhea, oligomenorrhea, infertility(anovulation). The ratio of primary to secondary is 31: 37. Ovulation rate and pregnancy rate of 68 cases which were completely treated with clomiphene citrate is 72%, 71.8% respectively.

Among these 23 pregnant cases, 19 cases were full term delivered, 1 case is ongoing pregnant, and 3 cases were spontaneously aborted. No one case of multiple pregnancy and congenital abnormality was noted.

Key Words: Clomiphene citrate, Ovulation rate, Pregnancy rate