啓明醫大論文集 第12卷 第4號
The Keimyung Univ Med J
Vol 12, No. 4, December, 1993

Clomiphene Citrate와 Human Menopausal Gonadotropin에 의한 배란 유도후의 임신율*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

남동호 · 이두룡

서 론

Human Menopausal Gonadotropin(HMG)는 폐경후 여성의 요에서 추출된 것으로서 뇌하수체기능저하증(hypopituitarism)이 있는 경우 효과가 있다. 그 적응증은 일반적으로 클로미펜의 경우와 같다. 그러나 HMG는 클로미펜치료에 실패한 경우에만 투여하여야 한다. 이는 HMG 치료가 고가이며, 매일 주사를 하여야 하고, 세심한 임상적 관찰을 요하며, 심한 부작용의 가능성을 갖고 있기 때문이다. 그러므로 환자선택에 있어 신중하여야 한다. 다른 배란유도법과 마찬가지로 다른 불임인자에 대한 철저한 조사가 선행되어야 한다.

저자들은 1987년 3월부터 1993년 4월까지, 6년 1개월 동안 무월경 및 불임을 주소로 본 교실 불임클리닉을 내원한 환자들 가운데, 모든 불임에 관한 검사를 마친 결과, 첫째, Clomiphene citrate(cc)로서 배란유도를 하였으나 배란유도에 실패한 경우, 둘째, 무월경, 셋째, 원인불명의 불임증 환자등, 64명을 대상으로 97주기에 걸쳐서 클로미펜 및 HMG로서 배란유도를 시행한후의 임신율에 관하여 보고하고저 한다.

재료 및 방법

무월경인 경우에는 먼저 황체 호르몬 100mg을 근육주사후 소퇴성 출혈(withdrawal bleeding)을 보이며, 유즙분비 호르몬(prolactin, PRL), thyroid stimulating hormone(TSH), Triiodothyronine(T 3), Thyroxine(T 4) 등이 정상인 경우, 소퇴성 출혈 시작 3-5일째 부터, 규칙적인 월경인 경우엔, 월경 시작 3-5일째 부터, 1회 cc 50mg씩 오전 10시, 오후 5시에 복용하여 5일간 하였고, 동시에, 소퇴성 출혈 혹은 월경시작 5일째 부터 1일 HMG(Pergonal, Follicle Stimulating Hormone 75 IU, Luteinizing Hormone 75 IU) 2 앰플씩을 환자 개개인의 반응을 보아 가면서 격일 혹은 매일 근육주사 하였다. Clomiphene citrate(cc) 복용 및 HMG 근육주사동안 질식초음파로서 매일 혹은 격일로 난포의 크기를 측정하였고, 동시에 기초 체온표로써 매일 체온을 측정하면서, 난포의 크기가 18mm-20mm에 도달하면서 경관점액이 물과같이 맑으면서 양이 많아지면서 견사성(spinbarkeit)이 8cm 이상인 경우, HMG 투여 24시간 후, Human Chorionic Gonadotropin (hCG) 10,000IU를 근육주사하여 배란을 유발시켰다. 배란을 유발시킨 후 밤 9-10시, 아침에 부부관계를 3-4일 갖도록 권유하였다. 배란을 유발시킨후에도 1-2일 간격으로 복부 초음파로서 배란여부를 확인하였는데, 지금까지 보이든 난포가 보이지 않으면 이미 배란이 일어났음을 알 수 있었고, 난포의 모양이 불규칙 하면서 부어보이면(edematous)(Figure 1), 현재 배란이 일어나고 있는중임을 알 수 있었고, 난포가 소실되지 않고 그대로 있으면 배란이 일어나지 않았음을 알 수 있었다. 배란이 일어나지 않았을 경우에는 반복하여 hCG 10,000IU를 근육 주사하였다. 기초체온표에서 고온기로의 변동 및, 맑은 점액의 소실 등도 배란여부 판정에 이용하였다. 배란이 일어난 후에도 격일로 hCG 10,000IU씩 4-6회 근육 주사하여 황체기 결함(corpus luteal defect)에 대한 치료를 시행하였다.

결 과

클로미펜 및 HMG로서 97주기에서 배란유도를 시행한 결과, 평균 연령은 31.1세이었고, 74주기

* 이 논문은 1993년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

에서 배란이 일어나서 배란율은 76.3%를 보였다. 배란이 일어난 74주기 가운데 26주기에서 임신이 되어 임신율은 35.1%를 보였다. 임신된 26주기 가운데 23주기는 이미 만삭분만 하였으며, 2례는 임신초기에 약물복용 및 방사선 조사 등의 이유로, 인공유산 시켰고, 자연유산은 임신된 26주기 가운데 1례에서 볼 수 있었고, 다태임신은 1례도 없었다. 난소과자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS)이 HMG요법시 가장 주의해야될 합병증인데, 배란유도를 시행한 97주기가운데 10주기에서 경증(mild) 및 중증(moderate)의 난소과자극증후군을 볼 수 있었지만, 대부분 안정을 취함으로서 증상이 소실되었다. 적응증은 표 1과 같다(Table 1).

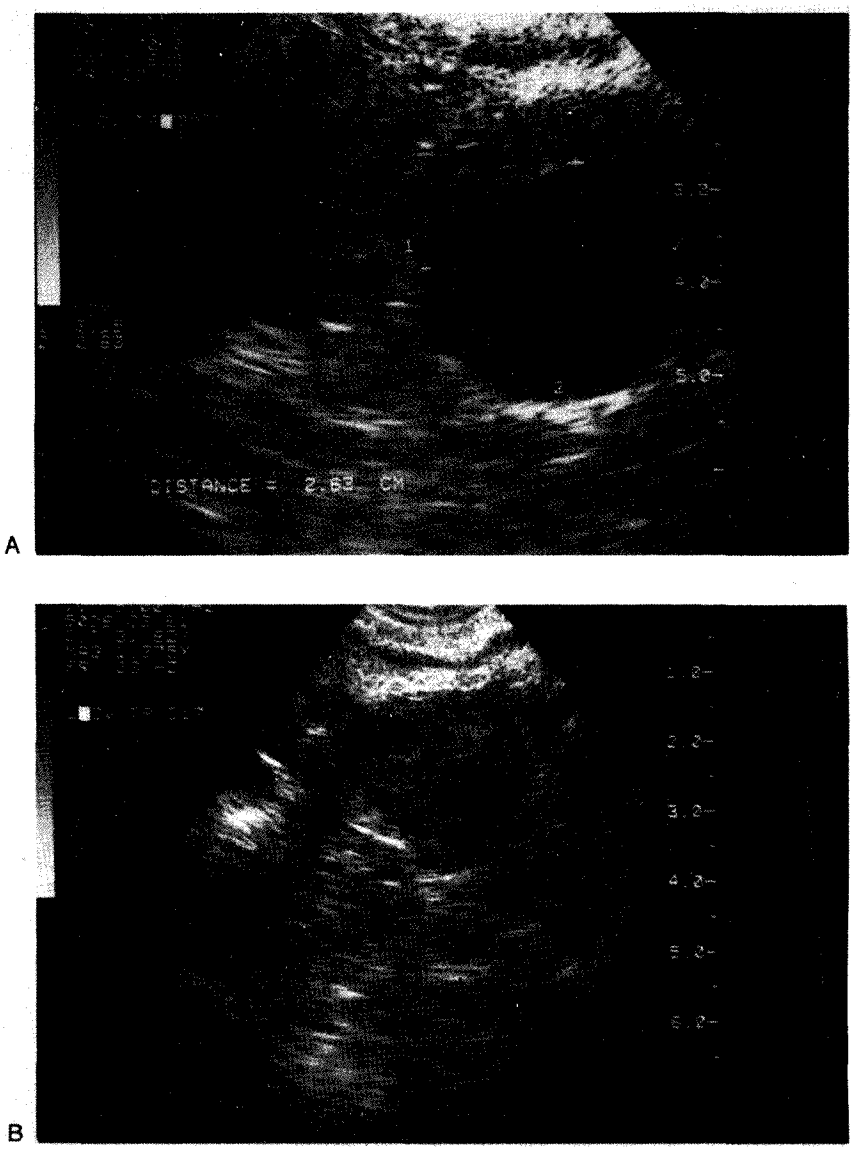

Fig. 1. (A) T-pelvic image of the left ovary showing a 3.2 by 2.6cm follicle in the left ovary on day 16 of cycle after clomiphene citrate stimulation. (B) T-pelvic image of the left ovary on day 17 after ovulation.

Table 1. Indication of ovulation induction by cc & HMG

Indication	No. of ovulation induction cycles
Ovulation failure with cc	45
Unexplained infertility	27
Ameorrhea & induction failure with cc	20
Immunologic infertility*	4
Azoospermia & irregular menstruation**	1

* ovulation induction & intrauterine insemination with washed husband semen.
** ovulation induction & artificial insemination with donor semen.

고 찰

뇌하수체성선자극호르몬(pituitary gonadotropin, HMG)을 이용한 배란유도는 1958년 Gemzell에 의해 처음 시도되어 임신을 성공시킨 이후로 매우 광범위하게 유용하게 쓰여져 왔다.

HMG를 이용한 배란유도의 적응증을 보면, 첫째, Hypothalamic amenorrhea 둘째, Hypogonadotropic hypogonadism 세째, Anovulation(clomiphene citrate failure) 네째, Luteal phase defects 다섯째, Cervical factor 여섯째, Follicular development during IVF(In Vitro Fertilization)등이며[1], 이 중에서 가장 이상적인 적응증은 난소조직은 있으나, 성선자극호르몬이 부족하여 무배란에 빠진 경우이다. 자연월경주기에서와는 달리 HMG cycle에서는 난포기 후반기까지 FSH의 증가를 보여 과배란이 일어나기 쉽다. 다른 배란유도법과 마찬가지로 다른 불임인자에 대한 철저한 조사가 선행된 후 배란유도를 하여야 한다. Hypogonadotropic hypogonadism 환자에서 GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) test를 이용한 검사에서 뇌하수체가 반응하면 pulstile GnRH therapy로 배란유도를 시행할 수도 있다.

원인불명 불임에서 HMG/hCG치료시 GIFT (Gamate Intrafallopian Transfer)에서와 비슷한 성공율을 보이고 있다[2]. 본 연구에서도 원인불명의 불임증환자를 27주기에서 HMG/hCG로서 배란유도한 결과, 4주기에서 임신되어 임신율 14.8%를 보여서 GIFT에 의한 임신율 30%보다는 낮았다. HMG자체가 LPD(Luteal Phase Defect)를 야기시키기도 하나, LPD 치료목적으로도 사용할 수 있다. HMG를 이용한 배란유도의 목적은 성숙난포를 얻는데 목적이 있다.

HMG 투여용량 스캐줄을 보면[3], 첫째, 같은량을 계속 투여 둘째, 점차적으로 증량, 셋째, 간헐적인 투여, 넷째, 처음은 증량, 나중은 감량 다섯째, 연속적인 estrogen−HMG−hCG 여섯째, 반응에 따른 개별적 투여, 일곱째, 연속적인 clomiphene-HMG-hCG, 여덟째, 연속적인 GnRH agonist−HMG−hCG투여 등이 있다. 본 논문에서는, 환자 개개인의 반응에 따른 개별적으로 HMG를 투여하였다.

투여시기는 월경시작 혹은 무월경인 경우 황체호르몬을 투여하여 소퇴성 출혈을 일으킨후 3−5일 부터 HMG투여를 시작한다. 1일 1−2앰플씩 근육주사하며, 기초체온표를 기록하게 하고, 골반내진, 혈중 estradiol(E_2)치 측정을 최소한 2일에 한번씩 시행하여 환자의 골반을 주의깊게 살핀다. 서서히 증가된 FSH가 threshhold를 서서히 초과할때 난포는 자라기 시작한다. 4−5일후 측정한 E_2가 증가되지 않았거나, 매우 완만히 증가된 경우에는 (<100 pg/ml), 용량을 하루 1−2앰플을 증가하여 투여한 후 E_2를 측정한다. E_2의 증가양상은 직선적으로 상승양상을 보인다. 반응이 있는 경우, 자궁경관 점액이 맑고, 양이 많아지게 되며 혈중 E_2가 상승하게 된다.

이때부터 내진으로 난소크기에 대한 평가를 하고, 난포의 성장을 관찰하기 위하여 초음파 검사를 시행한다.

자궁경관 점액이 풍부하고, 물과같이 맑으며 혈중 E_2치가 1,000−2,000pg/ml에 이르고, 초음파 검사상 난포의 성장이 적절하며(leading follicle>18mm), E_2 농도도 plateau를 보이면, 마지막 HMG 투여 24−48시간후 hCG 10,000IU를 투여하여 배란을 유도시킨다[4]. 배란의 판정은 기초체온표의 변동(shift), 초음파 촬영에 의한 난포의 소실, 맑은 점액의 소실, 복통등으로서 알아낼 수 있다. hCG를 투여

하지 않으면 대부분에서 배란이 않되나, 약 10%의 경우에서는 hCG투여 없이도 배란이 일어난다. hCG 투여 당일 부부관계를 하게하고, 그후 배란이 일어날 때까지 계속하도록 권한다. 이때는 IUI(Intrauterine Insemination)를 시행해도 된다.

난소과자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS)이 HMG요법시 가장 주의 해야될 합병증이다[5]. HMG요법시 담당의사는 이러한 합병증에 대하여 철저한 지식을 갖고 있어야 하며, 또한 환자에게 이러한 합병증의 가능성을 미리 알려야 한다. 난소과자극증후군은 HMG투여 중지후 일어나게 되며, 배란후 약 7-10일경 최고에 이르게 된다. 그러므로 hCG투여후 최소 2간은 난소과자극군의 발생여부에 대하여 세심한 관찰을 하여야 한다. 혈중 E_2치가 약 2,000pg/ml 이상이거나, 난소크기의 상당한 증가 및 복통이 있으면 hCG를 투여하지 않음으로서 난소과자극증후군을 예방한다. 주의깊은 반응관찰(monitoring)에도 불구하고, 종종 난소과자극증후군이 일어나게 된다. 경한경우 난소크기의 증대, 복부팽만, 복통이 발생하는데, 대부분 안정을 취함으로서 소실된다. 심한경우 난소가 매우 커져서 복강을 차지하게 되고, 압통이 있고, 복수, 흉강 삼출액(pleural effusion)이 발생한다. 이러한 혈관내로부터 외부로의 체액의 이동은 혈액 농축성 고포타슘혈증 및 순환장애를 일으킨다[4].

심한 난소과자극중후군의 경우 입원치료를 하여야 하며, 절대안정과 세심한 관찰을 요한다. 경증 및 중등증일 경우, 절대안정으로 증상 및 증세가 소실되기를 기다려야 하며, 필요시 전해질 불균형 교정, abdominal tapping, prostagrandin inhibitor인 Indomethacin복용, infusion of Dextran[6]의 보조요법을 시행한다.

본 논문의 경우에도, 전체 97주기 가운데 10주기에서(10.3%), 경증 및 중등도의 난소과자극중후군이었는데, 대부분 안정을 취함으로 증상의 점진적인 호전 및 소실을 보였고, 이 가운데 2례는 복수 천자(abdominal tapping)을 시행후 증상이 없어진 후 퇴원하였다. Luteal support는 hCG주사후, 제 5일째 hCG 5,000IU를 투여할수도 있고, 매 3일 간격으로 1,500IU씩 여러번 투여할수도 있다. 또는 3,000IU씩 4, 8일째 투여할 수도 있다. progesterone투여는 질정으로 또는 근육주사할 수 있다[7]. 본 연구의 경우는 배란을 질초음파로서 확인후 hCG 10,000IU씩 격일로 6회 정도 근육주사하였다.

HMG 투여결과를 보면 보고자에 따라 매우 다양한 결과를 보여주나, 일반적으로 배란 > 99%, 임신 60%, 다태임신 10%, 유산 25%, 난소증대 5%, 난소과자극증후군 < 0.1%, 기형은 일반임신과 같음을 보고하고 있다[7]. 본 연구의 결과는 배란율 76.3%, 임신율 35.1%, 다태임신 0%, 유산율 7.7%, 난소과자극증후군 빈도율 10.3%, 기형은 1례도 없었다.

HMG는 무배란의 종류에 따라, 첫째, clomiphene pretreatment 둘째, estrogen pretreatment 셋째, Dexamethasone + hCG 넷째, Pulstile HMG 다섯째, Pulstile GnRH and hMG + hCG 여섯째, GnRH agonist down-regulation followed by hMG + hCG 등으로 보강하여 사용한다[8].

HMG투여후 초래되는 내분비학적 변화를 보면, 첫째, Abnormal FSH/LH ratio 둘째, Block of LH surge 세째, Hyperprolactinemia 네째, Premature luteinization 다섯째, Short luteal phase 여섯째, Follicular atresia/dyssychrony 일곱째, Heterogeneity of esradiol response를 들 수 있다[9].

HMG + hCG 치료후의 유산은, Blankstein등[10]은, 첫 임신때 28%, 두번째 임신때 12%로, 첫번째 임신때에 보다 많은 유산을 보고하였다.

요 약

1987년 3월부터 1993년 4월까지 6년 1개월동안 무월경 및 불임을 주소로 본교실 불임크리닉을 찾아온 환자중, 모든 불임에 관한 검사를 마친결과 첫째, 무배란의 진단하에 클로미펜으로 배란유도를 하였으나 배란유도에 실패한 경우, 둘째, 무월경, 셋째, 원인불명의 불임증 환자등 64명에 대하여, 97주기에서 클로미펜 및 HMG로서 배란유도를 시행한 결과 배란율 76.3%, 임신율 35.1%, 유산율 7.7% 난소과자극증후군 10.3%, 다태임신 및 기형 0%의 결과를 얻었다.

참 고 문 헌

1. Robert L. Collins: *Ovulation Induction,* ed 2. New York, Springer Verlag, 1991, p 72.
2. Dodson WC, Whitesides DB, Hyghes CL, et al: Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternate to gamate intrafallofian transfer and in vitro fertilization, *Fert Steril*

1970: 48: 441-445.
3. Diamond MP, Wentz AC: Ovulation induction with human menopausal gonadotropins. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 480-490.
4. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회: 부인과학, ed 2. 서울, 도서출판 칼빈서적, 1991, p 425.
5. Robert L. Collins: *Ovulation Induction*, ed 2. New York, Springer-Verlag, 1991, p 73.
6. Richard Borenstein, Uri Elhalah, Bruno Lunenfeld, Zeev Shoham Schwarz: Severe Ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. *Fertil Steril* 1989; 51: 791-795.
7. 연세대학교 의과대학 산부인과학교실 : 불임처치의 최신동향. 서울, 연세대학교 출판부, 1992, p 94.
8. Robert L. Collins: *Ovulation Induction*, ed 2. New York, Springer Verlag, 1991, p 85.
9. Robert L. Collins: *Ovulation Induction*, ed 2. New York, Springer Verlag, 1991, p 78.
10. Blankstein J, Mashiach, Lunenfeld B: Induction of ovulation with gonadotropins, in *Ovulation Induction and in Vitro Fertilization*. Chicago, Chicago Year Book, 1986, pp 131-154.

=Abstract=

Pregnancy Rate after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate(CC) and Human Menopausal Gonadotropin(HMG)

Dong Ho Nam, MD; Du Ryong Lee, MD

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

From March 1987 to April 1993, we treated 64(97 cycles)infertile patients.

These patients have history of failed ovulation induction by clomiphene citrate, amenorrhea and unexplained infertility. We treated these cases with clomiphene citrate, Human Menopausal Gonadotropin and human Chorionic Gonadotropin.

The results are that ovulation rate is 76.3%, pregnancy rate is 35.1%, abortion rate is 7.7%, ovarian hyperstimulation syndrome rate is 10.3%, not one case of multiple pregnancies and congenital malformation.

Of these 26 pregnancies, 23 cases were full term delivered, 2 cases were aborted and 1 premature(pregnancy 26 weeks)delivered.

Key Words: Clomiphene citrate, Human menopausal gonadotropin, Ovulation, Pregnancy rate