

방향화효소억제제의 생식호르몬 분비와 배란유도에 대한 효과

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

김숙현 · 김정아 · 박준철 · 배진곤 · 신소진 · 권상훈 · 조치흠
윤성도 · 차순도 · 김종인 · 이정호*

Effects of Aromatase Inhibitor on Reproductive Hormone Profiles and Ovulation Induction

Sook Hyun Kim, Jeong Ah Kim, Joon Cheol Park, Jin Gon Bae, So Jin Shin, Sang Hoon Kwon,
Chi Heum Cho, Sung Do Yoon, Soon Do Cha, Jong In Kim, Jeong Ho Rhee*

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

Objective: To investigate the effects of aromatase inhibitor on reproductive hormone profiles and evaluate its ovulation inducing capability in anovulatory infertile women.

Methods: We quantified the blood levels of reproductive hormones from 30 healthy normal cycling women in natural cycle (control) and letrozole medicated cycle (study). LH, FSH, estradiol, testosterone, DHEA-S were quantified on third, 11th, 21th day in both cycles, and on 21th day, progesterone was added. Sixty anovulatory infertile women received either letrozole or clomiphene citrate for ovulation induction (n=30 in each groups). We compared the clinical parameters such as ovulation rate, pregnancy rate, the day of LH surge, number of follicles and endometrial thickness, cervical mucus amount, spinnbarkeit, mean diameter of follicles on the day of LH surge.

Results: Letrozole had no effect on the LH, FSH, estradiol, DHEA-S secretion but there were significant increase in testosterone level on day 11 and progesterone level on day 21 in letrozole medicated cycle compared than control cycle (0.40 ± 0.16 vs 0.28 ± 0.11 ng/ml, $p=0.002$, 18.18 ± 13.07 vs 8.38 ± 7.64 ng/ml, $p=0.001$, respectively). In comparison between letrozole and clomiphene groups, there were no significant difference in ovulation rate, pregnancy rate, number of mature follicle, mean diameter of follicles, but showed earlier LH surge, thicker endometrium, more cervical mucus, and higher spinnbarkeit in letrozole group (12.12 ± 2.46 vs 14.52 ± 3.18 days, $p=0.006$, 10.48 ± 1.23 vs 8.52 ± 0.93 mm, $p=0.000$, 2.04 ± 0.61 vs 1.57 ± 0.59 , $p=0.012$, 6.00 ± 1.12 vs 4.95 ± 1.61 cm, $p=0.003$, respectively).

Conclusion: Letrozole may augment folliculogenesis and improve the endometrial condition for implantation in normal cycling women. Ovulation efficacy of letrozole in anovulatory women was comparable to clomiphene citrate and letrozole may be more physiological in ovulation induction.

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(2): 143-153.]

Key Words: Aromatase inhibitor, Letrozole, Clomiphene citrate, Ovulation

배란유도와 난소자극은 단독으로 또는 보조생식

주관책임자: 이정호, 우) 700-712 대구광역시 중구 동산동 194번지,
계명대학교 동산의료원 산부인과학교실
Tel: (053) 250-7871, Fax: (053) 250-7599
e-mail: r1670416@dsmc.or.kr

*본 연구는 계명대학교 동산의료원 산부인과학교실 동문회 연구
기금으로 이루어졌음.

술의 다양한 기술과 복합적으로 사용되며 여성 불
임 치료에서 가장 중요한 분야를 차지하고 있다.

다낭성난소증후군과 같은 무배란 환자에서는 하
나의 성숙 난포 성장을 목표로 배란유도를 시행하
며 배란성 불임 환자에서는 다발성 난포 성숙을

유도하여 수정 가능한 많은 난자를 확보하고 인지되지 않은 미세 내분비 환경을 개선하여 임신율을 높힐 목적으로 난소자극을 시도한다.

크로미펜은 배란유도나 난소자극을 위해 가장 많이 사용되는 약제로 1960년대 임상에 도입된 이래 불임 치료에 널리 이용되고 있다. 초기에는 다낭성난소증후군 여성의 배란유도에 주로 사용되었으나 현재는 단독 또는 성선자극호르몬제제와 병용하여 무배란성 또는 원인 불명 불임 환자에서 배란유도, 자궁강내정자주입술 등과 같은 치료에 이용되고 있다.¹

크로미펜은 시상하부-뇌하수체에서 항에스트로겐으로 작용하여 성선자극호르몬 분비에 대한 에스트로겐의 음성피드백 기전을 약화시킨다. 그 결과로 성선자극호르몬 분비를 조장하여 난포의 성장을 유도할 것으로 추정된다. 크로미펜이 60~85%의 높은 배란율에도 불구하고 주기당 10~20% 정도의 상대적으로 낮은 임신율을 보이는 것은 부분적으로 항에스트로겐 효과와 긴 반감기(약 2주)에 의한 에스트로겐 수용체 고갈 현상에 기인할 것으로 보인다.^{2~4}

크로미펜 치료에서 흔히 발생하는 부적절한 자궁내막 발육은 성선자극호르몬 병합 치료에서도 동일하게 나타나고 에스트로겐을 추가 투여하여도 호전되지 않는데 이는 크로미펜의 항에스트로겐 효과를 강하게 시사하고 있다.^{3,4} 실제로 크로미펜을 사용하는 환자의 15~50% 정도에서 얇은 자궁내막을 보이는데 6 mm 이하의 중기 자궁내막 두께에서는 임신이 불가능하고 6~8 mm에서는 화학적 유산 가능성이 높아진다는 연구 결과들이 보고되었다.⁵

배란유도나 난소자극 치료에서 크로미펜에 반응하지 않거나 부적절한 반응을 보이는 경우에는 다음 치료 선택으로 성선자극호르몬 사용을 고려해야 한다. 성선자극호르몬 사용에서는 고가의 비용 부담과 복잡한 난포 성장 추적이 필요하며 다태임신과 난소과자극증후군의 발생 위험성 등을 고려해야 한다. 그러므로 경구로 간단히 투여가 가능

하고 경제적 부담이 적으며 배란유도 효과가 우수한 새로운 배란유도제가 절실히 요구되고 있다.

방향화효소억제제는 안드로겐에서 에스트로겐으로의 전환을 차단하여 에스트로겐 생합성을 억제하고 그 결과 성선자극호르몬 분비를 조장하여 배란유도가 가능할 것이라는 이론적 근거 하에 많은 연구들이 이루어져 왔고 배란유도 및 난소자극에 관한 고무적인 결과들이 보고되고 있다.

실제로 최근 다양한 임상 적용 연구에서 방향화효소억제제는 크로미펜과는 다르게 에스트로겐 수용체 고갈 현상이 없고 난포 내 안드로겐 축적에 의해 성선자극호르몬에 대한 민감도가 향상될 수 있다는 것과 착상 적합한 자궁내막을 조성할 수 있으며 다낭성난소증후군에서 난소과자극을 예방할 수 있다는 배란유도에서의 많은 장점들이 보고되고 있다.

저자들은 기존의 연구 결과에 기초하여 방향화효소억제제가 정상 배란을 하는 여성의 생식호르몬 분비에 미치는 영향과 무배란성 불임 환자에서의 배란유도 효과를 확인하여 새로운 불임 치료제로서의 가능성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

방향화효소억제제가 정상 월경주기를 가진 여성의 생식내분비에 미치는 영향을 확인하기 위하여 자발적 피험자 30명을 모집하였다.

주요 선정 기준은 28~30일의 규칙적인 월경주기를 가진, 연령 22~30세의 임신을 원치 않는 미혼 여성으로 월경주기 3일 째 FSH<10 mIU/ml, TSH, Prolactin, LH, testosterone, DHEA-S가 정상 범위인 대상을 선정하였고 최근 3개월 내에 경구피임약, 성선자극호르몬유리호르몬효능제, 한약제, 기타 호르몬제제를 사용한 병력이 있는 여성은 제외하였다.

무배란성 불임 환자에서 방향화효소억제제의 배

란유도 효과를 확인하기 위하여 불임 검사를 통해 불임의 원인이 무배란으로 확인된 환자 60명을 연속적으로 등록하였다. 무배란성 불임은 남편의 정액 검사가 정상이고 자궁-난관조영술 및 복강경 검사에서 난관-복강 인자가 배제된 환자로 월경주기 60일 이상, 자궁내막 검사에서 증식기 자궁내막 소견을 보이는 환자로 정의 되었다.

2. 정상 월경주기를 가진 여성에서 호르몬 측정

정상 월경주기를 가진 자발적 피험자 30명을 대상으로 방향화효소억제제 letrozole을 투여하지 않은 주기 (첫 주기, 대조군)와 투여한 주기 (둘째 주기, 연구군)에서 생식호르몬 혈중치를 측정하여 호르몬 분비에 대한 letrozole의 효과를 평가하였다.

Letrozole (Femara®, Novartis Pharma Schweiz AG, Bern, Switzerland)은 월경주기 5~9일까지 하루 2.5 mg을 경구 투여하였으며 각 월경주기 3, 11, 21일에 LH, FSH, E₂, testosterone, DHEA-S의 혈중치를 측정하였고 각 주기 21일에는 progesterone 측정이 추가되었다.

호르몬 측정을 위한 혈액 시료는 혈청을 분리한 후 검사 시까지 -86℃ 냉동고에 보관하였다. LH는 LHsp-IRMA (BIOSOURCE, Belgium), FSH는 FSH-IRMA (BIOSOURCE, Belgium), progesterone은 RIA Progesterone (Immunotech, France)를 사용하여 면역방사계수측정법 (IRMA method)으로 정량되었으며 estradiol은 E₂-RIA-CT ((BIOSOURCE, Belgium), testosterone은 TESTO-CTK (Diasorin, USA), DHEA-S는 Coat-A-Count DHEA-S (SIEMENS, USA)를 이용하여 방사면역측정법 (RIA method)으로 정량되었다. 검사는 2회의 중복 측정을 하였으며 모든 측정치는 변이 계수 내의 결과를 보여 첫 번째 측정값을 결과치로 선택하였다. LH, FSH, progesterone, estradiol, testosterone, DHEA-S에 대한 검사 내, 검사 간 변이 계수 (intra and interassay coefficients of variance)는 각각 1.4%와 3.4%, 2.0%와 2.4%, 5.8%와 9.0%, 4.9%와 6.2%, 3.6%와 7.1%, 5.1%와 8.1%였다.

3. 무배란성 불임 환자의 배란유도

무배란성 불임 환자로 등록된 60명 중 연구군 30명에게는 letrozole (Femara®, Novartis Pharma Schweiz AG, Bern, Switzerland)을 자연 또는 유도된 월경주기 5~9일까지 하루 2.5 mg을 경구 투여하였으며 대조군 30명에게는 크로미펜 (영풍제약, Korea) 50 mg을 letrozole과 동일한 방법으로 투여하였다. 약제 투여 후 월경주기 10일부터 매일 질식초음파 (Aloka α-10 premium) 추적 검사를 시행하였으며 LH kit (Home Clinic LH test, JRP, Korea)를 이용하여 양성 반응을 처음 보인 날 성숙 난포 수 (직경 18 mm 이상), 자궁내막 두께, 배란 전 난포의 직경을 측정하였다. 자궁내막의 두께는 질식초음파 탐촉자를 조정하여 자궁경관과 자궁내막의 영상이 동시에 나타나는 종축, 시상정중면 (longitudinal, sagittal median plane)을 확인한 후 자궁 저부에서 시상정중면과 수직으로 가장 넓은 직경을 측정하였고 난포의 직경은 수직, 수평 주사에서 얻은 측정치의 평균값으로 정했다. 자궁경관 점액의 양은 질경을 통해 자궁경관을 관찰하였을 때 자궁경관 외구에서 점액을 관찰할 수 없는 경우와 외구에서 점액이 관찰되는 경우, 외구 밖으로 점액 유출이 있는 경우로 분류하여 각각 1, 2, 3점의 점수를 부과하였고 자궁경관 점액의 견사성은 핀셋으로 점액을 채취하여 겹쳐서 벌렸을 때 끊어지지 않고 늘어나는 길이를 cm로 측정하였다. 모든 질식초음파 검사와 자궁경관 점액의 평가는 검사자간의 변이를 최소화하기 위하여 한 명의 검사자에 의해서 시행되었다.

4. 주요 결과 산출 및 통계 처리

Letrozole이 정상 월경주기를 가진 여성의 생식 호르몬 분비에 미치는 영향을 확인하기 위하여 피험자들의 자연 주기 (대조군)와 letrozole 투여 주기 (연구군)에서 각각 측정한 LH, FSH, estradiol, testosterone, DHEA-S, progesterone의 혈중치를 비교, 분석하였다.

무배란성 불임 환자에서 letrozole의 배란유도 효과를 확인하기 위하여 letrozole 치료 군과 크로미펜 치료 군에서의 배란율, 임신율, LH 분비폭발 시점, LH 분비폭발 시점의 성숙 난포 수, 자궁내막 두께, 난포의 직경과 자궁경관 점액의 양과 견사성 등의 임상 양상을 비교하였다.

통계학적 유의성 검증은 Chi square, independent samples t-test (SPSS/WIN version 15.0)를 이용하였고

$p<0.05$ 를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

방향화효소억제제 letrozole은 정상 월경주기를 가진 여성의 LH, FSH, estradiol, DHEA-S 분비에는 유의한 영향을 주지 않았으나 letrozole을 투여한

Table 1. Effects of letrozole on reproductive endocrine profile in normal cycling women

Hormones	Natural Cycle	Letrozole Medicated Cycle	P value
TSH (μ IU/ml)	1.79 $\pm$ 0.95	2.19 $\pm$ 1.48	0.217
Prolactin (ng/ml)	9.58 $\pm$ 5.51	9.63 $\pm$ 4.99	0.907
LH (mIU/ml)			
day 3	3.63 $\pm$ 2.39	3.69 $\pm$ 2.84	0.939
day 11	6.54 $\pm$ 3.43	7.16 $\pm$ 4.13	0.538
day 21	7.26 $\pm$ 7.93	7.59 $\pm$ 12.42	0.905
FSH (mIU/ml)			
day 3	5.05 $\pm$ 1.58	5.37 $\pm$ 1.46	0.422
day 11	5.41 $\pm$ 1.54	6.07 $\pm$ 2.76	0.264
day 21	3.78 $\pm$ 1.94	4.30 $\pm$ 2.42	0.372
E ₂ (pg/ml)			
day 3	36.09 $\pm$ 11.57	45.34 $\pm$ 18.81	0.028
day 11	82.25 $\pm$ 70.51	89.02 $\pm$ 60.37	0.696
day 21	82.55 $\pm$ 133.44	72.44 $\pm$ 106.38	0.328
Testosterone (ng/ml)			
day 3	0.24 $\pm$ 0.11	0.22 $\pm$ 0.09	0.509
day 11	0.28 $\pm$ 0.11	0.40 $\pm$ 0.16	0.002
day 21	0.31 $\pm$ 0.16	0.35 $\pm$ 0.18	0.459
DHEA-S (μ g/dl)			
day 3	190.16 $\pm$ 79.66	201.59 $\pm$ 103.50	0.640
day 11	206.32 $\pm$ 112.51	220.22 $\pm$ 125.19	0.658
day 21	208.59 $\pm$ 100.85	216.39 $\pm$ 130.81	0.800
Progesterone 21 (ng/ml)	8.38 $\pm$ 7.64	18.18 $\pm$ 13.07	0.001

Values are Mean $\pm$ SD

주기 11일 쯤의 testosterone과 21일 쯤의 progesterone 혈중치는 대조군에 비해 유의한 상승을 보였다 (0.40 ± 0.16 vs 0.28 ± 0.11 ng/ml, $p=0.002$, 18.18 ± 13.07 vs 8.38 ± 7.64 ng/ml, $p=0.001$, respectively) (Table 1).

배란유도 효과에 대한 letrozole 치료 군과 크로미펜 대조군 간의 비교에서 연령, 체중, 체질량지

수, 기저 LH, FSH, estradiol 수치에는 차이가 없었다 (Table 2).

Letrozole 투여 군의 배란율, 임신율은 각각 83.30%, 26.67%로 크로미펜 투여 군에서의 70.0%, 30.0%와 비교할 때 유의한 차이가 없었다. 성숙 난포 수나 배란 전 난포 직경에서도 letrozole 군과 크로미펜 군 간에 유의한 차이는 없었으나 크로

Table 2. Demographic characteristics in patients with anovulatory infertility, letrozole and clomiphene groups

Variables	Groups		P values
	Letrozole	Clomiphene	
N	30	30	
Age (years)	31.40 ± 3.43	31.40 ± 3.60	1.00
Body Weight (Kg)	56.03 ± 6.24	54.07 ± 3.77	0.146
Height (m)	1.63 ± 0.03	1.64 ± 0.12	0.335
BMI (weight/height ²)	21.15 ± 2.08	20.3 ± 4.06	0.186
Baseline Profiles			
LH (mIU/ml)	6.57 ± 3.98	8.40 ± 5.89	0.264
FSH mIU/ml)	4.12 ± 1.01	4.48 ± 1.23	0.223
E ₂ (pg/ml)	56.48 ± 26.99	64.04 ± 33.79	0.342
Testosterone (ng/ml)	0.49 ± 0.20	0.47 ± 0.25	0.671

Values are Mean $\pm$ SD

Table 3. Characteristics of clinical variables between letrozole and clomiphene groups

Variables	Groups		P values
	Letrozole	Clomiphene	
No. of follicle	1.12 ± 0.33	1.19 ± 0.51	0.577
Endometrial Thickness (mm) on LH surge	10.48 ± 1.23	8.52 ± 0.93	0.000
Cervical Mucus			
Amount (1~3)	2.04 ± 0.61	1.57 ± 0.59	0.012
Spinnbarkeit (cm)	6.00 ± 1.12	4.95 ± 1.61	0.003
Days of LH surge	12.12 ± 2.46	14.52 ± 3.18	0.006
Diameter of follicle on LH surge (mm)	22.48 ± 2.42	21.28 ± 3.18	0.155
Ovulation Rate (%)	83.30	70.0	0.222
Pregnancy Rate (%)	26.67	30.0	0.774

Values are Mean $\pm$ SD

미펜 군과 비교할 때 letrozole 군에서 조기에 LH 분비폭발이 발생했고 (12.12 ± 2.46 일 vs 14.52 ± 3.18 , $p=0.006$), LH 분비폭발 시점에서의 자궁내막 두께가 두꺼웠으며 (10.48 ± 1.23 vs 8.52 ± 0.93 mm, $p=0.000$), 자궁경관 점액의 양이 많았고 전사성이 높았다 (2.04 ± 0.61 vs 1.57 ± 0.59 , $p=0.012$, 6.00 ± 1.12 vs 4.95 ± 1.61 cm, $p=0.003$, respectively) (Table 3).

고 찰

방향화효소는 cytochrome p450 혈액단백 함유 효소 복합체의 일원으로 androstenedione과 testosterone이 hydroxylation을 통해 estrone과 estradiol로 전환되는 에스트로겐 합성의 속도제한 (rate limiting) 마지막 단계를 촉매하며 난소, 지방세포, 태반, 뇌, 근육, 섬유아세포, 골아세포, 간, 유방 조직 등에 분포한다.

방향화효소억제제는 스테로이드 형과 비스테로이드 형으로 분류되며 1 세대 방향화효소억제제인 aminoglutethimide는 비특이적 스테로이드 형으로 내과적 부신절제에 이용되었으나 부작용과 비특이성으로 인해 임상 적용에 많은 문제가 있었다. 2 세대의 formestane은 더욱 선택적이고 부작용이 감소되었으나 근육 주사로 투여되어야 하는 불편함으로 이 또한 사용에 제한점이 많았다. 3 세대 방향화효소억제제로는 비스테로이드 형인 anastrozole과 letrozole, 스테로이드 형인 exemestane이 있다.⁶

Letrozole (4, 4'-[1H-1, 2, 4-triazol-1-ylmethylene]-bis-benzonitrile)은 선택적, 가역적으로 작용하며 그 효과는 aminoglutethimide의 1,000배 정도로 1~5 mg 용량에서 에스트로겐을 97~99%까지 감소시킨다. 또한 letrozole은 경구 투여로 완전히 흡수되며 평균 반감기는 45시간 (30~60시간) 정도이다.^{6,7}

Letrozole의 작용 기전은 중추성과 말초성으로 작용할 것으로 보이는데 중추성 기전으로는 방향화효소억제에 의해 감소된 에스트로겐이 시상하부, 뇌하수체와의 음성피드백 기전을 약화시켜 성선 자극호르몬 분비를 조장함으로 난포의 성장과 발

육을 유도할 것으로 추정된다. 이것은 항에스트로젠인 크로미펜과 유사한 작용 기전을 가지나 크로미펜에서 흔히 발생하는 에스트로겐 수용체 고갈 현상을 보이지 않는다는 점에서 장점을 가진다.

말초적으로는 안드로겐에서 에스트로겐으로의 전환 차단에 의해 난소 내에 일시적으로 안드로겐이 축적되는데 이것이 FSH 수용체 유전자 발현을 조장하여 FSH에 대한 난포의 반응 민감도를 증가시킬 것으로 보이며 실제로 영장류에 대한 연구에서 안드로겐이 초기 난포 성숙에 자극 효과를 나타낸다는 것이 입증되었다.⁸ 또한 난포 내에 축적된 안드로겐은 IGF-1이나 다른 내분비 또는 측분비 인자 (paracrine factor)를 자극하여 FSH와 상승작용을 유도함으로 난포 성장을 촉진할 것이라는 가설도 보고되었다.^{9~11}

본 연구에서는 정상 월경주기를 가진 여성에게 letrozole을 투여하였을 때 LH, FSH나 estradiol, DHEA-S 분비에는 영향이 없었으나 월경주기 11일 쯤의 testosterone과 21일 쯤의 progesterone 혈중치가 유의하게 상승하는 것을 확인하였다. Testosterone의 상승은 방향화효소억제에 의한 에스트로젠으로의 전환 차단의 결과로 추정되며 같은 시기에 estradiol의 혈중치가 감소하지 않는 것은 황체기의 progesterone이 유의하게 상승하는 것으로 보아 다발성 난포 형성에 기인할 것으로 보인다. Letrozole 투여 주기에서 황체기에 progesterone 혈중치가 상승하는 것은 다발성 난포 성장에 의해 발생할 수 있는 자궁내막에 대한 과도한 에스트로겐 효과를 차단하고 estrogen/progesterone 비를 적정화시켜 착상 적합성이 높은 자궁내막 발육을 유도할 수 있는 내분비 양상이 될 수 있을 것으로 보인다.

Cortinez 등은 배란성 불임 환자에게 월경주기 3일에서 7일까지 letrozole 5 mg을 투여하였을 때 자연 주기에 비해 더 많은 난포가 성장하고 월경주기 7일 쯤 LH와 안드로겐이 상승하며 estradiol이 감소하지만 배란 직전과 황체기 중기의 estradiol 혈중치는 자연 주기와 차이가 없으며 황체기 중기

의 progesterone 혈중치가 유의하게 증가한다는 연구 결과를 발표하였는데 이는 다발성 난포 성장이 이루어져도 에스트로겐으로의 전환 억제에 의해 estradiol 혈중치 상승은 일어나지 않는 반면 방향화효소억제제의 영향을 받지 않는 progesterone 혈중치는 상승하는 기전을 가질 것으로 추정된다. 또한 letrozole 투여 군에서 자궁내막 검사 결과 적절한 자궁내막 조직상을 보이는 빈도가 높은 것으로 보아 letrozole 투여는 estrogen/progesterone 비를 조절하여 착상 적합성이 높은 자궁내막으로 발육시킬 가능성이 높음을 보고하였다. 이 연구의 결과는 letrozole이 배란성 불임 환자에서 중등도의 난소자극을 일으키고 정상적 에스트로겐 혈중치를 유지하여 적절한 자궁내막 발육을 유도한다는 것을 보여 주는데 이는 배란성 불임 환자의 난소자극을 위한 치료제로서 letrozole의 적절성을 시사하고 있다.¹²

정상 배란이 이루어지는 여성에서 letrozole과 크로미펜이 난포 역동에 미치는 효과를 평가하기 위한 Fisher 등의 연구에서는 두 치료 군 간의 성숙 난포의 수, 자궁내막 두께, LH, FSH 혈중치에서는 차이가 없었으나 LH 분비폭발 시 estradiol의 혈중치는 letrozole 치료 군에서 유의하게 낮았다. 이 연구의 결과는 배란성 불임 환자에서 letrozole 사용은 자궁내막의 두께나 형태에 나쁜 영향 없이 크로미펜과 유사한 난포 성장을 유도할 수 있음을 보여준다.¹³

Letrozole이 정상 월경주기를 가진 여성의 생식호르몬 분비에 미치는 영향을 조사한 본 연구의 결과는 Cortínez나 Fisher 등의 연구 결과와 유사하였지만 본 연구에서는 7일째 LH와 안드로겐이 상승하며 estradiol이 감소한다는 Cortínez 등의 결과와 letrozole 치료 군에서 LH 분비폭발 시 estradiol 혈중치가 유의하게 낮다는 Fisher 등의 연구 결과를 확인할 수 없었는데 이것은 호르몬 측정 빈도와 측정 시기 차이에 기인할 것으로 사료된다.

무배란성 불임 환자에서 letrozole의 배란유도 효과를 평가한 본 연구의 결과 배란율, 임신율, 성숙

난포 수, 성숙 난포의 직경에서는 크로미펜 치료 주기와 차이가 없었다. 그러나 letrozole 치료 군에서는 자궁내막 두께가 유의하게 두껍고, 자궁경관 점액량이 유의하게 많았으며 견사성이 높은 것으로 보아 letrozole은 무배란성 불임 여성에서 크로미펜에 필적하는 배란유도 효과가 있으며 자궁경관 점액이나 자궁내막에 항에스트로겐 효과를 나타내지 않음을 시사하고 있다. Letrozole 치료에서 크로미펜의 결점인 항에스트로겐 효과가 나타나지 않음에도 불구하고 기대와는 다르게 임신율에서의 차이는 없었는데 향후 임신율 평가를 위해 더 많은 환자를 대상으로 한 무작위 전향적 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

Mitwally 등은 크로미펜 치료에 실패한 다낭성난소증후군 환자 12명과 배란성 불임 환자 10명을 대상으로 letrozole의 배란유도 효과를 평가하였는데 월경주기 3일에서 7일까지 하루 letrozole 2.5 mg을 투여하였을 때 배란율은 75%, 임신율은 25%였으며 크로미펜 치료 주기에 비해 letrozole 치료 주기에서 자궁내막이 유의하게 두꺼워진다는 것을 보고하였다. 이러한 결과는 letrozole은 무배란성 불임 환자의 배란유도나 배란성 불임 환자에서 배란강화 효과가 있으며 크로미펜 사용에서 흔히 관찰되는 항에스트로겐 효과를 피할 수 있음을 시사하고 있다.¹⁴

다낭성난소증후군 환자에서 letrozole과 크로미펜의 배란유도 효과를 평가한 Bayer 등의 연구에서는 배란율과 임신율은 letrozole 군과 크로미펜 군에서 각각 65.7% vs 74.7%, 9.1% vs 7.4%로 유의한 차이가 없었고 자궁내막 두께에서도 유의한 차이는 없었지만 letrozole 치료 군에서 난포의 수가 적고 estradiol 혈중치가 낮았다. 다낭성난소증후군은 상대적 방향화효소 결핍 상태로 난소 내의 높은 안드로겐이 성선자극호르몬에 대한 난포의 반응 감수성을 증가시켜 배란유도에 과도한 반응을 일으키므로 난소과자극 발생 우려가 있다. 방향화효소억제제는 크로미펜에 비해 반감기가 짧고 에스트로겐 수용체 고갈 현상을 유발하지 않으므로 에

스트로겐에 의한 음성되먹이기 기전의 약화가 크로미펜 보다 적어 과도한 FSH 분비가 일어나지 않고 inhibin에 의한 음성되먹이기 기전은 방향화효소 억제제에 의해 영향을 받지 않으므로 정도의 난소 자극을 유도하는 경향이 있다. 이러한 기전이 다낭성난소증후군 환자의 배란유도에서 난소과자극증후군을 예방하는 측면으로 작용할 수 있으므로 다낭성난소증후군 환자에서는 letrozole이 더 적당한 배란유도 약제가 될 수 있을 것으로 보인다.¹⁵

크로미펜에 불량한 반응을 보인 35명의 불임 환자에 대한 letrozole의 치료 효과를 분석한 Begum 등의 연구에서 letrozole 투여 후 90%의 환자에서 성숙 난포 성장이 관찰되었고 6주기 치료 후의 누적 임신율은 25.9%였다. 자궁내막의 두께는 크로미펜 치료 주기에서의 5.78 ± 0.62 mm에 비해 letrozole 치료 주기에서는 9.40 ± 1.25 mm로 유의하게 두꺼웠다. 이러한 결과는 letrozole이 크로미펜에 실패한 불임 환자의 배란유도에 효과적일 수 있다는 것을 보여주고 있다.¹⁶

Garcia-Velasco 등은 체외수정 시술에서 성선자극호르몬에 불량한 반응을 보여 주기를 취소했던 환자군에게 letrozole을 투여하였을 때의 임상 효과를 분석하였는데 성선자극호르몬을 이용한 과배란유도에서 letrozole을 추가 투여한 군에서 획득 난자수가 많아지고 (4.3 vs 6.1) 착상율이 높아짐을 보고하였다 (9.4% vs 25%). 동일한 연구에서 letrozole을 추가 투여한 치료 군에서 난포액 내의 안드로겐 농도가 유의하게 상승함을 확인하였는데 난소 내에 축적된 안드로겐이 FSH에 대한 난포 반응 민감도를 증가시켜 불량한 난소 반응을 보였던 환자에서 치료 결과 호전이 유발되었을 것으로 추정하였다.¹⁷

성선자극호르몬을 이용한 난소과자극에서 letrozole이나 크로미펜 병합 투여는 FSH 단독 투여에 비해 난소자극을 위해 필요한 성선자극호르몬 요구량을 감소시키는 효과가 있다. 크로미펜은 높은 estradiol 혈중치에도 불구하고 자궁내막이 얇아지는 경향을 보이는데 이는 크로미펜의 항에스트로

겐 효과에 기인할 것으로 보인다. 그러나 letrozole은 estradiol의 혈중치는 낮아도 자궁내막의 두께가 FSH 단독 투여와 동일하고 임신율에 있어서도 크로미펜 추가 투여 군과 비교할 때 유의하게 높은 것으로 보아 letrozole은 성선자극호르몬과 병용시 자궁내막이나 임신율에 영향을 주지 않고 성선자극호르몬 사용량을 줄일 수 있는 적절한 보조 치료제가 될 것으로 보인다.¹⁸⁻²⁰

Bedaiwy 등은 난소과자극 과정에서 FSH 단독 투여와 letrozole 병합 투여의 비용 효율성을 분석하였는데 FSH 단독 투여 군에서 hCG 투여 날 난포 수는 더 많고 자궁내막이 더 두꺼웠으나 임신율은 letrozole 병용 군과 유사하였다. Letrozole 병용 치료 군에서 과배란유도를 위한 FSH 요구량이 유의하게 감소했는데 이는 letrozole 추가 투여가 동일한 임신율을 얻기 위해 필요한 성선자극호르몬 용량을 줄일 수 있다는 것을 시사하며 성선자극호르몬의 고비용을 고려하면 치료와 관련된 경비 효율이 높다는 것을 의미한다. 실제로 연구자들은 letrozole 병용 치료는 전체 경비를 절반 정도 줄일 수 있음을 보고하였다.²¹

배란유도나 난소자극에 letrozole을 사용할 때는 치료를 통해 임신이 이루어질 경우 태아에 대한 안정성을 고려해야 한다. 일반적으로 letrozole은 월경주기 초기에 5일 간 투여되고 있는데 태아가 약물 노출될 가능성을 더욱 줄이기 위하여 Mitwally 등은 월경주기 3일에 20 mg 단일 투여 방법을 시도하여 통상적인 5일 투여와 비교하였을 때 동일한 임상 효과를 얻을 수 있다는 것을 보고하였다.²² Letrozole은 경구 투여로 신속히 흡수되고 약리학적 반감기는 45시간 정도로 알려져 있다. 짧은 반감기와 대사 과정을 고려하면 배란기나 초기 태아 기관 형성기에 약물에 노출될 가능성은 거의 없을 것으로 보인다. 최근 태아에 대한 letrozole의 안정성에 대한 우려가 제기되었는데 (2005, ASRM 초록, Biljan et al),²³ letrozole 치료 후 출생한 150명의 아이를 36,000명 이상의 대조군과 비교하였을 때 150명의 아이에서 2예의 대동맥 협착과 3예의 뼈 기

형이 있었으며 기형 발생율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높다고 보고하였다. 그러나 크로미펜과 letrozole 치료에 의해 출생한 아이들에서의 선천성 기형을 조사한 Tulandi²⁴ 등의 연구 결과에서는 선천성 기형과 염색체 이상은 letrozole 군에서 2.4%였고 크로미펜 군에서 4.8%였다. 중요 기형 발생율도 letrozole 치료 군에서 1.2%, 크로미펜 치료 군에서 3.0%였고 심장 기형의 측면에서도 크로미펜 군에서 1.8%, letrozole 군에서 0.2%로 오히려 크로미펜 군에서 더 높았다. 이 연구에서는 전체 기형 발생율은 크로미펜이나 letrozole 군에서 차이가 없음을 보고하고 있다.

저자들의 연구는 배란성 불임 환자에서 경도의 난소자극과 무배란성 불임 여성의 배란유도에 있어서 방향화효소억제제의 임상 적용 가능성을 동시에 평가하였으며 배란유도와 관련되어 임신율에 영향을 줄 수 있는 다양한 변수들에 대한 방향화효소억제제의 효과를 분석하였다는 특징을 가진다.

본 연구와 다른 연구들의 결과를 고려할 때 방향화효소억제제 letrozole은 불임 치료의 새로운 약제로 경구 투여가 가능하고 사용하기 쉬우며 경제적이고 부작용이 적다는 장점을 가진다. Letrozole은 단일 배란유도 약제로서 최소한 크로미펜과 동일한 효과가 있으며 크로미펜의 항에스트로겐 효과를 나타내지 않으므로 더욱 생리적인 배란유도가 가능할 것으로 보인다. 또한 letrozole은 크로미펜이나 성선자극호르몬 치료에 불량한 반응을 보인 환자에서도 양호한 치료 결과들이 보고되고 있고 정상 배란이 이루어지고 있는 불임 환자에서 경도의 과배란유도와 보조생식술에서의 보조 치료제로써의 효과도 입증되고 있다.

현재까지의 연구 결과로 볼 때 방향화효소억제제는 배란유도와 과배란유도의 새로운 약제로서의 위치를 차지할 것으로 보이며 현재까지 가장 광범위하게 사용되어 온 크로미펜 후속으로 배란유도의 새로운 장을 열 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Greenblatt RB, Barfield WE, Jugck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41: preliminary report. JAMA 1961; 178: 101-4.
2. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996; 2: 408-506.
3. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. Hum Reprod 1990; 5: 670-4.
4. Opsahl MS, Robins ED, O'Connor DM, Scott RT, Fritz MA. Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment. Fertil Steril 1996; 66: 633-9.
5. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Harrigill K. Relationship of biochemical pregnancy to preovulatory endometrial thickness and pattern in ovulation induction patients. Hum Reprod 1993; 8: 327-30.
6. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. Fertil Steril 2006; 85: 277-84.
7. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Fertil Steril 2002; 77: 776-80.
8. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2479-89.
9. Adashi E. Intraovarian regulation: the proposed role of insulin-like growth factors. Ann NY Acad Sci 1993; 687: 10-2.
10. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. Endocr Rev 1992; 13: 641-69.
11. Yen SSC, Laughlin GA, Morales AJ. Interface between extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome (PCOS). Ann NY Acad Sci 1993; 687: 98-111.
12. Cortínez A, De Carvalho I, vanman D, Gabler F, Iñiguez G, Vega M. Hormone profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. Fertil Steril 2005; 83: 110-5.
13. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate

- and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 280-5.
14. Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-9.
 15. Bayar Ü, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 86: 1447-51.
 16. Begum MR, Quadir E, Begum A, Begum RA, Begum M. Role of aromatase inhibitor in ovulation induction in patients with poor response to clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 502-6.
 17. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in lower responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 82-7.
 18. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588-97.
 19. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002; 77: 776-80.
 20. Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 86: 1428-31.
 21. Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, Al Inany HG, Casper RF. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2006; 21: 2838-44.
 22. Mitwally MFM, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005; 83: 229-31.
 23. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84(Suppl), S95.
 24. Tulandi T, Al-Fadhli R, Kabli N, Martin J, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper R. Congenital malformations among 911 newborns conceived following letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761-5.

 = 국문초록 =

목 적: 방향화효소억제제가 생식호르몬 분비 양상에 미치는 영향과 무배란 여성에서의 배란유도 효과를 평가하기 위함.

연구방법: 정상 월경주기를 가진 여성 30명을 대상으로 letrozole을 투여하지 않은 주기 (대조군)와 투여한 주기 (연구군)에서 생식호르몬 혈중치를 측정하였다. 각 월경주기 3, 11, 21일에 LH, FSH, E₂, testosterone, DHEA-S의 혈중치를 측정하였고 각 주기 21일에는 progesterone 측정이 추가되었다. 불임의 원인이 무배란으로 진단된 환자 60명에게 크로미펜과 letrozole을 투여한 후 (각 치료 군, 30명) 배란율, 임신율, LH 분비폭발 시점, 성장 난포 수, 자궁내막 두께, 자궁경관 점액의 양과 견사성, LH 분비폭발 시점의 난포 직경 등을 측정하여 두 군 간의 임상 효과를 비교하였다.

결 과: Letrozole은 LH, FSH, E₂, DHEA-S 분비에는 영향을 미치지 않았으나 letrozole 투여 주기 11일째의 testosterone과 21일째의 progesterone 혈중치는 대조군에 비해 유의한 상승을 보였다 (0.40 ± 0.16 vs 0.28 ± 0.11 ng/ml, $p=0.002$, 18.18 ± 13.07 vs 8.38 ± 7.64 ng/ml, $p=0.001$). Letrozole과 크로미펜 군 간의 배란유도 효과에 대한 비교에서 배란율, 임신율, 성장 난포 수, 배란 전 난포 직경에서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 크로미펜 군과 비교할 때 letrozole 군에서 조기에 LH 분비폭발이 발생했고 (12.12 ± 2.46 일 vs 14.52 ± 3.18 , $p=0.006$), LH 분비폭발 시점에서의 자궁내막 두께가 두꺼웠으며 (10.48 ± 1.23 vs 8.52 ± 0.93 mm, $p=0.000$), 자궁경관 점액 양이 많았고 견사성이 높았다 (2.04 ± 0.61 vs 1.57 ± 0.59 , $p=0.012$, 6.00 ± 1.12 vs 4.95 ± 1.61 cm, $p=0.003$).

결 론: Letrozole은 정상 월경주기를 가진 여성에서 난포 성장을 촉진하고 자궁내막을 호전시키며 무배란 여성에서는 크로미펜에 필적하는 배란유도 효과가 있으며 더욱 생리적인 배란유도가 이루어질 것으로 사료된다.

중심단어: 방향화효소억제제, 레트로졸, 크로미펜, 배란
