

원인불명 및 무배란성 불임환자에 있어서 배란유도에 의해 발생하는 난소과자극 증후군에 관한 연구*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

이 두 룡 · 조 치 흠 · 박 윤 정

=Abstract=

Study on Ovarian Hyperstimulation Syndrome(OHSS) in Ovulation Induction for Unexplained and Anovulatory Infertility Patients

Du Ryong Lee, MD; Chi Heum Cho, MD; Yoon Jung Park, MD

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

During the 3 years and 7 months from 1987 March to 1990 September, 88 infertile patients were treated with clomiphene citrate(C.C), human menopausal gonadotropin(hMG), human chorionic gonadotropin(hCG) for unexplained infertility and anovulatory infertile patients.

Eleven patients were ovarian hyperstimulation syndrome and the incidence of ovarian hyperstimulation was 12.5%, 4 in milde hyperstimulation, 4 in moderate hyperstimulation, 3 in severe hyperstimulation.

Clinical symptoms usually appear within 7 days after the hCG injection.

Hyperstimulation did not develop when hCG was withheld and occurred when the size of ovary by ultrasonography over 10cm in diameter.

This syndrome infrequently appeared as a complication of ovulation induction with clomiphene citrate, human menopausal and chorionic gonadotropin but the risk of moderate or severe OHSS is high if the symptoms is neglected.

Key Word: Infertility, OHSS, Ovulation induction

서 론

불임환자의 약 20%에서 무배란이나 배란장애에 의해서 임신이 되지 않는다. 이 배란장애에 대한 치료는 지난 20년동안 많은 발전을 보여왔다. 배란장애를 극복하기 위해 많은 약제들에 의해 배란유도가 시행되어져 왔다.

1958년 Gemzell¹⁾ 등에 의해 죽은 사람의 뇌하수체로부터 follicle-stimulating hormone(FSH)을 추출해

서 배란유도에 성공했고, 1961년 Greenblatt와 Barfield²⁾에 의해 clomiphene citrate로 배란유도에 성공했으며, Lunenfeld³⁾는 human menopausal urine으로부터 gonadotropin을 사용해 배란을 성공시켰다. 이런 약제들을 사용하고 부터 여러논문에서 난소과자극 증후군(OHSS)에 관한 보고가 발표 되었다.

난소과자극증후군은 배란유도에 의해 생기는 부작용 중에서 심각한 것중의 하나이다.

임상증상으로는 난소의 크기증가와 다수의 낭포, 혈액농축, 복수, 흉막 및 심장주위의 삼출액 형성,

* 이 논문은 1990년도 계명대학교 율종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

심하게 되면 신장기능 부전 및 감뇨증, 혈액량 감퇴증, 혈전증, adult respiratory distress syndrom(ARDS) 이나, 죽음까지 초래할 수 있다^{4,6)}.

배란을 유도시키기 위해서는 난소에 배란을 유발시킬 수 있는 자극을 주어야 한다. 그러나, 배란을 시킬 수 있는 치료적 한계가 아주 좁기 때문에 완전히 과자극증후군의 발생을 예방하지는 못하고 있다.

이 난소과자극증후군의 예방에 초음파추적조사나 혈중 estradiol치 측정등으로 해서 이론적으로 빈도를 줄일 수 있다고 한다^{7,8)}.

본 논문에서는 clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin(hMG), hCG를 이용해 배란유도시킨 예 중에서 난소과자극증후군이 있는 경우 난소의 크기가 어느정도 크질때 hCG 투여시기가 과자극증후군 발생에 관여하는 지에 관해 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1987년 3월 부터 1990년 9월까지 계명대학교 동산의료원 산부인과에서 원인 불명의 불임증, 무배란성 혹은 배란장애에 의한 불임이라고 진단을 받은 88명의 환자를 대상으로 배란유도를 시행하였다.

환자의 연령분포는 21세에서 41세까지 였다.

무배란성 혹은 배란장애에 의한 불임의 진단은 모든 기초적 검사에 의해 유기적 원인을 배제시키고, hormone 검사 즉, LH, FSH, E₂, Dehydroepiandrosterone sulfate(DHEA-S), T₃, T₄, TSH, progesterone, prolactin치 등을 측정해서 시상하부 혹은 뇌하수체에서 유래된 무배란성 불임, 원인불명의 불임증 환자에서 시행하였다.

약제의 투여는 clomiphene citrate, hMG, hCG를 병합으로 투여하였다.

배란유도전에 환자의 방광을 채운 후 복부 초음파 검사로 난소의 상태를 측정하였고, hCG 투여전 난포의 발달 상태를 알아보기 위해 초음파 검사를 통해 난포의 크기를 측정하였다.

난소과자극증후군은 임상증상 및 난소의 크기에 따라 분류하였다⁹⁾.

1) 경증도 : 약간의 하복부 불편감, 난소의 크기는 5cm 이하이고, 체중증가가 없으며, 치료를 요하지 않는다.

2) 중증도 : 난소의 크기가 10cm 이하이고, 약간의 복수가 있으며, 체중증가가 10 pounds까지이다.

3) 심증도 : 난소의 크기가 10cm 이상이고, 쉽게 하복부에 촉진될 수 있는 복수가 있으며, 흉막삼출액, 뇨결핍, 혈액농축, 저혈압, 전해질불균형을 초래하고, 체중증가가 10 pounds 이상이고 치료를 요하는 경우이다.

위와 같이 과자극증후군을 분류하였고, hCG주입시의 난소크기를 초음파로 측정함으로써 상관관계를 살펴보았다.

결 과

1987년 3월 부터 1990년 9월까지 계명대학교 동산의료원 산부인과에서 원인 불명의 불임증, 무배란성 혹은 배란장애에 의한 불임환자 88명에 대한 배란유도를 시킨 결과 11명(12.5%)에서 난소과자극증후군이 나타났다(Table 1).

Table 1. The infertility cause and degree of OHSS

Patient	Age	Infertility cause	Hyperstimulation
1	25	pituitary dysfunction	severe
2	31	hypothalamic amenorrhea	mild
3	29	unexplained	moderate
3' *	29	unexplained	moderate
4	31	hypothalamic amenorrhea	moderate
5	28	ovulation failure	moderate
6	30	unexplained	mild
7	32	ovulation failure	mild
8	28	unexplained	mild
9	33	ovulation failure	severe
10	33	ovulation failure	severe

#3 및 3'는 동일인임

여기에서 1명에서는 2 cycle동안 2번의 과자극증후군이 나타났으므로 중증되었다.

난소과자극증후군이 나타난 경우 hCG 주입시의 난소크기 측정에서 대부분이 난소의 크기가 10cm 이상인 경우에서 잘 유발되는 것을 볼 수 있었다(Table 2), (Fig 1).

난소과자극 증상이 나타나기 시작한 것은 hCG 주입 후 약 1주일 이내에서 유발되었고, hCG주입 전에는 난소과자극 증상이 나타나지 않았다(Table 3).

난소과자극증후군이 유발된 환자중에는 3명에서 임신이 되었고, 이 중 1명은 방사선조사를 받아 본인이 원해 유산을 시켰으며, 1명은 자연분만을 하였

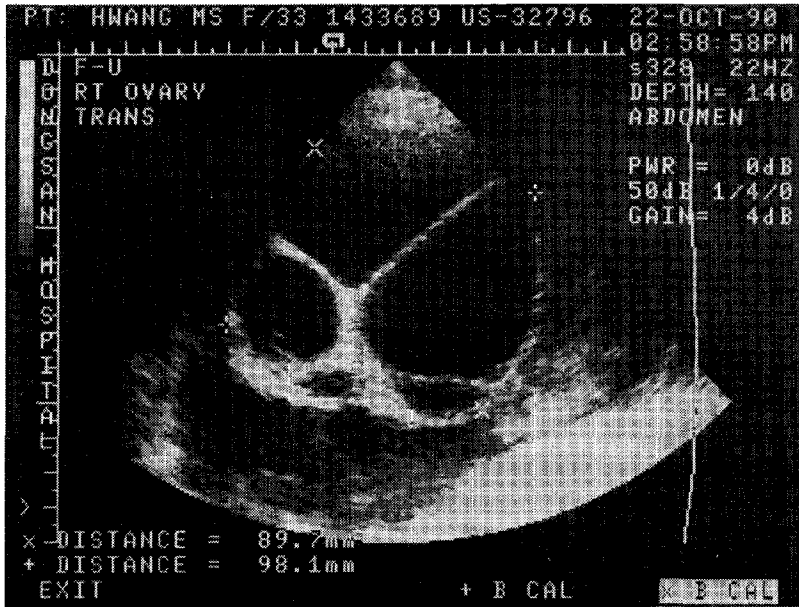


Fig 1. Hyperstimulated right ovary reveals 89.7×98.1mm in distance and ascites collected in cul de sac by ultrasonography.

고, 나머지 1명은 현재 임신지속 중이다.

Table 2. The size of ovary at profassi injection

patient	ovary size (cm) at profassi injection	
	Rt.	Lt.
1	8	14
2	7	2
3	6	4
3' #	10	14
4	10	8
5	10	13
6	10	10
7	10	10
8	10	13 (severe)
9	10	8 (severe)
10	14	12 (severe)

#3 및 3'는 동일인 임

고 찰

난소과자극증후군은 배란유도시 생기는 심각한 합병증 중의 하나이다. 과자극증후군은 hCG의 주입이 없으면 생기지 않고, hCG 주입 후 약 5-8일 후에 발생한다고 발표하고 있다¹⁰⁾.

Table 3. The time onset of OHSS after profassi injection

patient	Time onset of OHSS
	after profassi injection(days)
1	3
2	3
3	2
3' #	4
4	3
5	4
6	2
7	4
8	6
9	6
10	7

#3 및 3'는 동일인 임

본 논문에서는 hCG 주입후 약 7일 이내에 과자극증후군의 임상증상이 나타났다.

난소과자극증후군의 유발율은 Schenker 및 Weinstein⁴⁾에 의하면 경증도가 8-23%, 중증도가 6-7%, 심한 경우가 0.8-2% 정도에서 나타난다고 보고하고 있다.

본 논문에서는 경증도가 약 4.5%, 중증도가 약 4.5%

%, 심한 경우가 약 3.4%에서 나타났다.

난소과자극증후군의 병리생리학적인 정확한 이유는 잘 모르고 있으나, 혈중 renin-like activity의 증가와 혈관내 삼투압의 증가가 이유로 생각되고 있다¹³⁾.

난소과자극증후군을 방지하기 위해서 혈중 estradiol(E_2)치를 측정하여 hCG 주입의 시기를 조절하는 보고도 있다¹²⁻¹⁴⁾. 즉 혈중 E_2 치가 150 μ g/day가 넘지 않을 경우에는 hCG를 주입하더라도 과자극증후군이 발생하지 않고, 반대로 혈중 E_2 치가 이 수치를 넘을 경우에 hCG를 주입하면 과자극증후군이 발생한다고 한다. 본 논문에서는 estrogen치를 전체 환자에서 측정하지 않았으므로 비교할 수 없었다.

난소과자극증후군이 나타난 경우에 임신이 되지 않으면 월경이후 약 3-7일 이내에 증상이 호전되었고, 임신이 된 경우에는 과자극 증상이 오래 지속되고, 약 6-8주에 걸쳐 서서히 증상이 호전된다고 한다⁴⁾.

본 연구에서는 3명에서 임신이 되었고, 과자극 증상이 임신되지 않은 경우보다 오래 지속되는 것을 볼 수 있었다.

McArdle등⁷⁾은 초음파 추적조사에 의한 배란유도시 발생하는 과자극증후군을 추적하였는데 약 44%의 발생율이 나타난다고 보고하는데 이것은 일반적인 과자극증후군의 발생빈도보다는 높게 나타나고 있다.

본 연구에서 과자극증후군의 발생율은 약 12.5%에서 나타나고 있고, 위의 발생율 보다는 낮은 것으로 나타나고 있다.

hCG 주입시간에 초음파로서 추적조사를 하여 난소의 크기를 측정된 결과, 과자극증후군에 있어서는 난소의 크기가 약 10cm 이상이 될 때 더 많이 발생하는 것으로 보여진다.

난소의 크기가 10cm 이상인 경우에서 과자극증후군의 증상이 더 심한 정도로 나타나고 있다.

hCG 주입후 과자극증후군의 증상이 나타난 것은 대체로 7일 이내에 나타난다. 난소과자극증후군의 증상이 나타나면, 경중도 내지 중중도의 경우는 입원하지 않고 외래를 통해 계속 관찰했고, 심한 경우에는 입원하여 복수천자, 전해질 불균형을 교정하여 주고, 필요에 따라 dextran을 정맥 주입하여 혈관내 혈장량과 삼투압을 증가시켰으며, 혈색소를 측정하여 혈액농축의 정도를 추적관찰 하였다. 이와같은 치료로서 위의 11명 환자전원에서 특별한 부작용없이 C.C. +hMG+hCG에 의한 난소과자극 증상이 없어졌다.

요 약

본 연구에서는 원인불명이나, 무배란 또는 배란장애의 불임환자에서 clomiphene citrate, hMG, hCG로 배란유도를 시행하여 합병증인 난소과자극증후군이 약 12.5%에서 나타났다.

난소과자극증후군은 배란유도시 난소의 크기가 약 10cm 이상인 경우에 hCG를 주입하였을 때 잘 나타나고, hCG 주입 후 약 7일 이내에 임상증상이 나타난다.

그러므로 배란유도시 과자극증후군의 빈도를 줄이기 위해서는 hCG주입시 난소의 크기가 10cm 이상일 때는 hCG 주입을 중단하여야 하고, 초음파 추적조사나 혈중 estradiol(E_2) 측정을 통해서 관찰하여야 할 것이다.

앞으로 배란유도시 과자극증후군의 빈도를 줄이기 위하여, 초음파 추적조사 및 혈중 estradiol(E_2) 측정을 병합하여 시도해 볼 만한 가치가 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger G: Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone(FSH). *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1333-1339.
2. Greenblatt RB, Barfield WE: Induction of ovulation with MRL 141. *JAMA* 1961; 178: 101-110.
3. Lunenfeld B: Treatment of anovulation by human gonadotropins. *J Int Fed Gynecol Obstet* 1963; 1: 153-161.
4. Schenker JG, Weinstein D: Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 255-268.
5. Blankstein J, Shaler J, Saadon T, et al: Ovarian hyperstimulation syndrome: Prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1978; 47: 597-610.
6. Zosmer A, Katz Z, Lancet M, et al: Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 47: 524-531.
7. McArdle C, Seibel M, Hann LE, et al: The diagnosis of ovarian hyperstimulation(OHS): The impact of ultrasound. *Fertil Steril* 1983; 39: 464-

- 467.
8. Haning RV Jr, Strawn EY, Nolten WE: Pathophysiology of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Obster Gynecol* 1985; 66: 220-224.
 9. Jewelewicz R, Dyrenfurth I, Warren MP: Ovarian hyperstimulation syndrome, in Rosenberg E(ed): *Gonadotropin Therapy in Female Infertility*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973; pp 235-250.
 10. Schwartz M, Jewelewicz R: The use of gonadotropins for induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35: 3-12.
 11. Nabot D, Margalioth EJ, Laufer N, et al: Direct correlation between plasma renin activity and sensitivity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 48: 57-68.
 12. Engel T, Jewelewicz R, Dyrenfurth I: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet* 1972; 15: 1052-1060.
 13. Butler JK: Time-course of urinary estrogen excretion after various schemes of therapy with human follicle-stimulating hormone. *Proc R Soc Lond [Biol]* 1969; 62: 34-41.
 14. Hancock KW, Stitch SR, Oakey RE, et al: Ovarian stimulation: Problems of prediction of response to gonadotropins. *Lancet* 1970; 2: 482-491.