

황체기 결함 치료후의 임신성공 3례

계명대학교 의과대학 신부인과학교실

이민용 · 김종인 · 이두룡

서 론

황체기결함(Luteal phase defect, 또는 Luteal inadequacy, 이하 L. P. D. 로 약함)은 1949년 Georgiana Seegar Jones 가 처음으로 제창한 질환이다. 그후 오래동안 사람들의 관심을 얻지 못하였으나, 최근 시험관아기(In vitro fertilization)가 활발해짐에 따라 L. P. D. 에 관한 관심이 높아졌다. 그 이유는 수정란이 자궁내막에 잘 착상되고, 또 착상이 순조롭게 유지되기 위해서는 황체의 역할이 매우 중요하다는 것을 알게 되었기 때문이다.

최근 문헌에 의하면 불임환자의 3-12.5%가 L. P. D. 라고 보고 되고 있다. 지사들은 불임을 주로 부분 교실 불임크리닉을 방문한 환자 가운데 L. P. D. 로 진단된 7례를 치료하여 임신에 성공한 3례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례(1)

환 자 이 O O, 여, 31세.

출산력 O-0-1-0

월경력 초경 이후 28-31일 간격, 규칙적 월경주기 가족력 특이사항 없음

현병력 1984년 5월 결혼후, 동년 9월에 임신 12주 인공유산후 불임상태이며, 이학적 검사상 특이소견은 없었고, 불임의 원인을 찾기위한 기본검사중, 자궁난관조영술(hysterosalpingography HSG), 복강경 검사, Sim's Huhner test, radioimmunoassay에 의한 T 3(Truodothyronine), T 4(Thyroxine), TSH, prolactin, DHEA-S(Dehydroepiandrosterone sulphate), testosterone치는 모두 정상이었고, 기초체온표(Basal Body Temperature BBT)상 고온기가 10일 이하의 비정상 소견을 보여서 황체기결함(LPD)이 불임의 원인으로 지목되었다.

치료 및 경과 1988년 3월부터 월경 시작 5일째부터 1일 1회 clomiphene 50 mg씩 5일간, 동년 4월부터 매월 배회 clomiphene 50mg씩 1일 2회 5일간, 5개월간 복용하였다. Clomiphene 복용중, 기존체온 중심 배란이 일어났으나, 임신은 되지않았다. Clomiphene을 복용하지 않으면, 월경이 불규칙적이 되고, 기초체온표상에서 고온기가 길어어 10일 정도로 짧아졌다.

1989년 4월부터 배회 clomiphene 50mg씩 1일 2회 5일간, 3개월간 복용하였고, 동년 7월부터 배회 clomiphene 50mg씩 1일 3회 5일간, 3개월간 복용하였고, 동년 11월, clomiphene 50mg씩 1일 2회 5일간 복용하였고, human chorionic gonadotropin(HCG, Profassi ②) 10,000 IU를 근육주사 하였으나 임신이 되지않았다. 1991년 6월 24일 clomiphene 과 human menopausal gonadotropin(HMG, Pergonal)로써 치료하기전, 양측 난소를 초음파검사한 결과, 좌측 난소에서 86mm 크기의 난포를 확인하였다. 동년 6월 5일부터, 오전 10시에 clomiphene 50mg, 오후 5시에 clomiphene 50mg을 5일간 복용하면서, 하루 Pergonal 2 앰플씩 거일로 근육주사하였고, 동년 7월 5일, 함께 8앰플 근육주사후, 질식 초음파 검사결과, 좌측난소에서 19.7mm, 18.3mm, 15.7mm, 우측난소에서 21.6mm, 17.5mm 크기의 난포를 확인하였고, 자궁경부는 3mm 정도 열렸고, 자궁경부침액은 불과 같았고 견사성은 5cm이어서 충분히 난포가 성숙하였다고 보고, Profassi 10,000IU를 근육 주사한후 다음날 아침부터 성교를 갖도록 하였다. 동년 7월 9일 질 초음파검사 결과 좌측 난소에서 난포의 모양이 불규칙하였고, 부종이 함께 동반하였고 체온도 섭씨 37도로 올라가서 배란을 확인하였다. 배란후에도 황체기결함을 치료하기 위하여 Profassi 10,000IU를 격일간격으로 임신을 확인할때 까지 근육주사하였다.

동년 7월 29일 임신을 확인하기 위하여 beta-hCG를 측정된 결과, 261.88mIU/ml로서 임신을 확인하

있다. 임신확인 2일후인 동년 7월 31일 부터 질출혈을 보이기 시작하였고, 동년 8월 1일 자연유산되었다.

증 례(2)

환 자 박 O O, 여자 23세

출산력 0-0-0-0

월경력 17세 이후 매월 월경이 당김(월경주기 13일-15일)

가족력 특이사항 없음

현병력 1991년 3월부터 불거하였고, 1992년 1월 26일 결혼후 한번도 임신 해본적이 없는 일차성 불임환자로서, 불임의 원인을 알아내는 검사로서 자궁난관조영술(hysterosalpingography)에서 정상 소견을 보였고, 정액검사에서는 양(volume): 1ml, 운동성: 40%, 수(count): $20 \times 10^6 / \text{ml}$, 액화 120분 이상으로 운동성 및 액화에서 약간의 이상소견을 보였다. 기초체온표상에서 고온기를 보임으로 배란을 확인할수 있었으나, 고온기가 10일이하로 짧았다.

치료 및 경과 1993년 1월, 월경 5일째 부터, 1일 1회 clomiphene 50mg 5일간 복용하면서 기초체온표상 고온기 시작 3일째 부터 1일 1회 progesterone 12.5mg 근육주사를 월경이 있을때 까지 하였고, 성액소견이 약했으므로 성관계는 배란기때만 하도록 하였다. 동년 3월부터는 clomiphene을 1일 2회 매회 50mg을 5일씩 복용하면서 progesterone은 선과같이 주사하였다. 이와같이 4개월간 치료후 월경주기가 30-34일로 길어져서, 월경이 1993년 4월 16일에서 5일간 있었고, 마지막 월경이 5월 20일에서 6일간 있고 난후 없어 임신이 되었으나, 1993년 11월 26일 임신 27주에 nuchal cord로 사산하였다. 사산후 1994년 1월 31일 본원에 다시 내원하여 현재 다시 위의 clomiphene 및 progesterone 치료를 받고있다.

증 례(3)

환 자 박 O O, 여자 32세.

출산력 0-0-0-0

월경력 초경부터 월경주기가 23-24일로써, 1주일씩 당김

가족력 특이사항 없음

현병력 1988년 결혼 2년이 지나도록 임신을 한번도 경험한적이 없는 일차성 불임을 주소로 1990년 6월 본원 불임클리닉을 방문하였다. 불임에 관한 검

사로서 자궁난관조영술에서는 정상이었고, 정액검사는 정상이었고, 기초체온표에서는 고온기가 10일이하로 짧았다. 1991년 11월 내진결과 자궁이 정상보다 약간 크져있고 자궁뒷쪽으로 약간 단단하면서 불규칙한 형태의 $6 \times 7 \times 7 \text{cm}$ 크기의 종괴가 촉진되어, 초음파에서 자궁에 4cm 크기의 종괴가 보였고, 자궁우측 및 맹낭(cul de sac)에 $8.7 \text{cm} \times 4.0 \text{cm}$ 크기의 종괴가 있어, 자궁근종, 자궁내막종의 진단하에 1991년 12월 11일 본원에서 진신마취하에서 개복하여, $6 \times 6 \times 6 \text{cm}$ 크기의 우측난소의 자궁내막종을 절제하였고, $5 \times 5 \times 5 \text{cm}$ 크기의 좌측난소의 부분자궁내막종을 부분 절제하였고 남아있는 정상 좌측 난소조직은 $4 \times 3 \times 3 \text{cm}$ 로 거의 정상크기였다. 자궁근종($5 \times 5 \times 5 \text{cm}$ intramural, $3 \times 3 \times 3 \text{cm}$ subserous, $1 \times 1 \times 1 \text{cm}$ subserous) 절제술, 충수돌기 절제술을 하였고, methylene blue로서 양측난관소통 검사(chromopertubation) 결과 양측 난관체에서 methylene blue가 아주 만족스럽게 spillage되었다.

수술 4개월후 1992년 4월 2일부터 위와같이 clomiphene 및 progesterone으로 치료후, 임신이 되었는데 마지막 월경이 1993년 6월 2일에서 5일간 있은후, 동년 9월 20일 본원 외래에서 진찰결과 임신 15주 5일로 진단받고, 소량의 질출혈이 있어 절박유산의 진단하에 이에대한 치료를 받고 완치된후, 지난 1994년 2월 22일 임신 37주 6일에 제왕절개술로 여아 2660g을 분만하였다.

고 찰

황체기결함은 황체호르몬생산에 결함이 있는 황체를 밀하며, 원인으로 단일원인에 의해 야기되지 않고 여러원인으로 야기되며 원발성 난소결함, 시상하부-뇌하수체축의 원발성 중추결함, 원발성 대사장애, 황체세포 steroid 합성의 결함등을 그 원인으로 들수있다. LPD는 말초적인 황체만의 병변이 아니고 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능부전때문이다.

황체기결함 즉 자궁내막의 부적절함의 가장 흔한 원인은 황체호르몬생산의 부족 혹은 황체호르몬의 연속적인 낮은 혈중 농도로 인해 나타난다. 진단으로 자궁내막검사, 기초체온, 혈중 황체호르몬측정 등으로 한다. 자궁내막검사는 보통 Novak curette으로 하는데 자궁체부의 높은 부위에서 전층으로 소파를 하며 이때 한조각의 자궁내막이면 충분하다. 자궁내막검사는 월경시작 2-3일전에 하며, 이러한 조직검사는

황체에서 황체홀몬생산을 나타내는 생물학적 검사로 간주할수있다¹¹. 2회 이상의 월경주기에서 자궁내막의 조직학상 날자맞춤이 실지의 월경날자보다 2일 이상 지연되면 황체기결함의 진단을 할수있다. 실제로 월경시작일이 28일이면 2일전에 시행한 자궁내막검사는 분비기(secretory) 26일의 조직소견을 나타내어야 한다. 만일 조직소견이 분비기 24일보다 더 진행되지 않으면 그 조직검사는 2일이 지연되었다고 한다. 만일 자궁내막검사 결과가 2일 이상 지연되면 다음 월경주기에 다시 한번 자궁내막검사를 하여 확인하여야 한다.

Davis는²⁾ LPD의 진단을 내릴려면 적어도 2회의 월경주기에서 2일 이상의 조직학적 지연이 있어야 된다고 하였다. 혈중의 황체홀몬의 측정은 2회 이상의 월경주기의 황체기 즉 월경시작 2일전과 7일전에 채취한다¹¹. 가능한한 채혈은 아침 일찍 시행한다. 혈청중의 황체홀몬의 측정은 LPD를 진단하는데 가장 받아들일만한 방법이며, 진단기준은 혈청중의 황체홀몬치의 감소이다⁴⁾. 매일 혈청중의 황체홀몬치의 측정이 LPD진단에 "gold standard"이며¹¹, short luteal phase를 가진 여성들에서 매일 혈청중의 황체홀몬치를 측정해 보면 평균 황체홀몬치의 감소를 볼수 있다고 하였다^{5, 6)} LPD의 10%-20%에서 경한 hyperprolactinemia를 볼수있는데¹¹, TRH(thyrotropin-releasing hormone)을 주입하여 PRL치가 정상여성에서 상승할때, 혈청중의 황체홀몬생산의 감소를 초래한다. 또 dopamine antagonist를 투여하여 경한 hyperprolactinemia를 유도 시키면 배란전의 난포크기의 감소와 LPD를 초래한다. 기초체온표에서 황체기의 기간을 측정하는것은 황체기능을 평가하는데 가장 간단한 방법이나⁴⁾, 여러가지 정보를 얻을 수 있다. 그러나 기초체온표는 persistent short luteal phase가 있을때 유용한 진단법이라고 주장한다⁹⁾. 초음파는 LPD를 진단하는데 아주 중요하다⁴⁾. 왜냐하면 난포 발달을 감시할수있고, 배란과 황체를 확인할수 있기 때문이다. LPD의 여성에서 난포기의 FSH(Follicle Stimulating Hormone)/LH(Luteinizing Hormone)의 감소가 LPD의 또 하나의 중요한 진단 소견이다^{7, 8)}

그러나 정상 여성과 LPD를 FSH/LH 로서 감별할수는 없다. 임상적으로는 임신초기에 반복유산, 원발성 불임, 불현성 잠복유산 등을 나타낸다.

황체홀몬의 부적절한 생산은 초경후 1년동안, 분만 혹은 유산후 첫 배란주기동안, 35세 이상의 여성

에서, 클로미펜으로 유도한 배란주기에서, 고프로락틴혈증을 나타낸 여성에서 흔히 나타난다. 황체기결함의 빈도는 일반적으로 단지 3%에 지나지 않지만 클로미펜으로 유도한 배란에서 35-52%에서, 반복유산을 시던 환자에선 35-60%에서 나타난다¹¹. 황체기결함에 대한 치료는 원인에 따라 다르지만 정확한 원인을 밝히는 것이 언제나 가능한 것은 아니다 영양결핍, 갑상선기능 저하증, 고프로락틴혈증 등은 쉽게 진단되고 치료되지만 특이한 원인이 발견되지 않으면 황체홀몬 치환요법이 타당하고 효과적이다. 시상하부등 중추결함시엔 뇌하수체 성선자극홀몬 분비를 증가시키기위해 클로미펜을 투여할 수도 있지만 이때에도 여러 연구에선 황체홀몬요법이 더 적합하고 효과적이라고 보고하고있다. 배란후 3-4일 부터 프로세스테론 질정 25mg을 매일 2회씩 투여하기 시작하여 다음월경 시작까지 계속해서 투여하는 것으로 이로써 정상적인 황체기에서 나타나는 혈중 황체홀몬치를 유지하게 하는 방법이다 또 다른 방법으로는 프로세스테론 12.5mg을 매일 근육주사하여 월경을 지연시키지 않고 황체홀몬 결손을 치료하는 방법이다

용모성 성선자극홀몬(human chorionic gonadotropin: hCG)은 강한 황체사극홀몬이다 hCG 2,500 IU를 2일 간격으로 투여하면 정상적인 난소황체를 자극하여 황체홀몬 함성을 증가시킨다.

Garcia J 등의 황체기결함의 치료성적을 보면 프로세스테론질성으로 14명을 치료하여 6명에서 임신되었고, hCG로서 12명을 치료하여 2명에서 임신되었고, hCG 및 프로세스-테론 질성으로 1명을 치료하여 1명이 임신되었고, 클로미펜으로 18명 치료하여 5명이 임신되었다고 보고하였다⁹⁾

본 교실 불임클리닉에서는 지금까지 LPD로 진단받고 치료를 마친 7례 가운데 3례에서 임신이 되었다.

요 약

저자들은 불임을 주소로 본교실 불임클리닉을 방문한 환자중, LPD로 진단받은 11례가운데 치료를 마친 7례중 3례에서 임신이 되어 1례는 자연유산되었고, 1례는 조산, 1례는 제왕절개술에 의해 만삭분만하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는바이다.

참 고 문 헌

1. 대한신부인과학회 교과서편찬위원회 부인과학,

- 개정판, 서울, 도서출판 캄빈서적, 1991, p 402.
2. Davis. Luteal phase defect. *Fertil Steril* 1990; 53(1). 189-201.
 3. Thomas A. Luteal phase deficiency and infertility. Difficulties encountered in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol* 1980. 55(6): 706-710.
 4. Marguerite J, Michael R. The diagnosis of luteal phase deficiency a critical review. *Fertil Steril* 1988. 50(1). 4-10.
 5. Smith SK, Lenton EA, Cooke ID. Plasma gonadotropin and ovarian steroid concentrations in women with menstrual cycles with a short luteal phase. *J Reprod Fertil* 1985. 75-363.
 6. Aksel S. Sporadic and recurrent luteal phase defects in cyclic women. comparison with normal cycles. *Fertil Steril* 1980. 33. 372-377.
 7. Kauppila. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982. 54. 955-960.
 8. Stouffer RL, Hodgen GD. Induction of luteal phase defects in the rhesus monkeys by follicular fluid administration at the onset of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51-669-671.
 9. Garcia J, Jones GS, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1977; 28-707.

= Abstract =

Three Cases of Pregnancies after Treatment of Luteal Phase Defect

Min Yong Lee, MD; Jong In Kim, MD; Du Ryong Lee, MD

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

We treated 7 cases of LPD with clomiphene citrate, hCG(human chorionic gonadotropin), HMG(human menopausal gonadotropin) and Progesterone(IM). Three of 7 cases were pregnant: 1 case was aborted spontaneously, 1 case was prematurely delivered, and 1 case was full term delivered by Cesarean section.

Key Words Luteal Phase Defect(LPD), Pregnancies