

Clomiphene Citrate를 이용한 배란유도에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 윤병구 · 윤보현 · 김정구 · 이진용 · 장윤석

= Abstract =

Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate

S.Y. Moon, M.D., B.K. Yoon, M.D., B.H. Yoon, M.D., J.G., Kim, M.D., J.Y., Lee, M.D. and Y.S. Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University

Therapy for anovulation represents one of the more gratifying and successful type of infertility management. Despite the introduction of bromocriptine, human menopausal gonadotropin (HMG), and gonadotropin releasing hormone (GnRH), clomiphene citrate remains the mainstay of ovulation induction therapy.

There is wide variability in reported rates of ovulation induction (57-91%) and conception (25-43%) following clomiphene therapy. Factors contributing to this variability among different reports are the differences in dosage and duration of therapy, different criteria utilized in selecting patients for clomiphene therapy and different luteal phase parameters of presumptive ovulation.

A review of recent experience with clomiphene citrate in the Department of Obstetrics and Gynecology in Seoul National University from January, 1983 to May, 1985 yields the following conclusions:

1. Ovulation rate per total patients treated was, 69.0%
2. Pregnancy rate per total patients treated was 31.7%, and that per total patients ovulated was 45.9%.
3. Ovulation rate at the dosage level up to 150 mg/day (50.3-53.8%) was somewhat higher than that at 200 mg/day or more (33.3-34.6%), and pregnancy rate per total patients treated was comparable at each dosage level.
4. Ovulation rate per total patients ovulated at each dosage level, where ovulation and conception occurred, showed a decreasing tendency as the dosage increased, but pregnancy rate per total patients conceived was comparable except at 200 mg/day.
5. Cumulative pregnancy rate per total patients conceived in each ovulatory cycle was 68.9% in 3 cycles, 88.9% in 4 cycles, and 100% in 6 cycles.

I. 서 론

무배란환자의 배란유도는 불임증치료의 중요한 부분을 차지한다. 배란유도제로 dopamine agonist 인 bromocriptine, clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin (이하 HMG로 약함), human pituitary gonadotropin (이하 HPG로 약함) 그리고 최근 gonadotropin-releasing hormone (이하 GnRH로 약함) 등이 사용되고 있다.

Greenblatt (1961년)가 clomiphene citrate를 이용하여 배란을 유도하고 임신에 성공하였다고 보고한 이래, clomiphene citrate는 과소배란 (oligo-ovulation)이나 무배란성 (anovulatory) 불임 환자에서

가장 흔히 사용되는 배란유도제이나 배란율(57~91%)과 임신율(25~43%)은 보고자에 따라 차이가 심하다. 이것은 보고자에 따라 clomiphene citrate의 사용량과 사용기간에 차이가 있고, 환자 선택기준이 서로 다르며, 배란의 증거로 사용된 지표가 서로 다른 결과라고 사료된다.

저자들은 1983년 1월부터 1985년 5월까지 서울대학교병원 산부인과 불임증 클리닉을 방문한 환자 중 과소배란증 또는 무배란증이 불임의 원인으로 진단된 환자 142명을 대상으로 clomiphene citrate를 사용하여 배란을 유도하여 배란율 및 임신성공율을 비교·분석하고자 본 연구를 시도하였다.

II. 연구대상 및 방법

1983년 1월부터 1985년 5월까지 서울대학교 병원 산부인과 불임증 클리닉을 방문한 환자 1,600명 중, 기초체온표(BBT), 혈중 progesterone 치, 그리고 자궁내막검사등으로 과소배란 또는 무배란증이 불임증의 원인으로 진단된 142명을 대상으로 clomiphene citrate를 사용하여 배란을 유도하였다. 혈중 FSH (follicular stimulating hormone)치가 40m IU/ml 이상인 난소부전증과 갑상선기능감퇴증 그리고 선천성 부신비후증 환자는 제외하였다. 또한 정액검사와 자궁난관조영술상 다른 불임증의 원인을 합병한 환자는 제외하였다. 고 prolactin 혈증 환자의 경우는 우선 dopamine agonist인 bromocriptine 등으로 치료하여 혈중 prolactin치가 정상화된 후에도 무배란이거나 과소배란인 경우에 clomiphene citrate를 사용하여 배란을 유도하였다.

Clomiphene citrate의 투여방법은 개인에 따른 용량 증가법 (individualized graduated regimen)을 사용하였다. 월경주기가 있었던 경우에는 월경주기 제 5일부터, 무월경환자의 경우에는 progesterone 또는 estrogen과 progesterone 퇴거성 출혈 (withdrawal bleeding) 제 5일부터 clomiphene citrate를 50mg/일의 용량으로 5일간 투여하였다. 기초체온표상 전이의 유무, 또는 clomiphene citrate를 투여하고 2주일(퇴거성 출혈 제 25일) 전후에 측정된 혈중 progesterone치로 배란 유무를 판정하였다. 배란유도에 실패한 경우는 다음 주기에 50mg/일씩 증량하여 배란을 유도하였으나 1일투여량이 250mg (1.25Gm/cycle) 이상이 넘지 않도록 하였다. 배란유도에 성공한 경우는 그 주기에 사용한 clomiphene citrate의 용량을 다음 월경주기에 계속 투여하였다.

Table 1. Age distribution

Age	No. of pts.	%
21-25	22	15.5
26-30	95	66.9
31-35	21	14.8
≥36	4	2.8
Total	142	100.0

Table 4. Ovulation and pregnancy rate for each group with ovulatory disturbance

Group	No. of pts.	No. of treatment cycles	No. of ovulatory cycles	Percent ovulatory cycles	No. of pregnancies	Percent pregnancies per total pts.
I	3	12	2	16.7	0	0
II	132	459	228	49.7	45	34.1
V	2	9	9	100.0	0	0
VI	5	29	21	72.4	0	0

ne citrate의 용량을 다음 월경주기에 계속 투여하였다.

III. 결 과

1. 연령분포

평균연령은 26.7세이었고 21세에서 37세의 분포를 보였다. 각 연령당 환자분포는 표 1과 같다. 26세에서 30세 사이의 환자가 95명(66.9%)으로 가장 많았고 21세에서 25세가 22명(15.5%), 31세에서 35세가 21명(14.8%), 그리고 36세 이상이 4명(2.8%)이었다.

2. 산과력

원발성 불임증이 82례(57.7%)이었고 속발성 불임증은 60례(42.3%)이었다. 원발성 불임증 환자중 단삭임신이 12례, 조산이 5례 그리고 유산이 51례이었다(표 2).

Table 2. Obstetrical history

	No. of pts.	%
Primary infertility	82	57.7
Secondary infertility	60	42.3
Term pregnancy	12	
Preterm pregnancy	5	
Abortion	51	

Table 3. Etiological classification*

Group	No. of pts.	%
I	3	2.1
II	132	93.0
V	2	1.4
VI	5	3.5
Total	142	100.0

* WHO scientific group classification of infertile women with ovulatory disturbance

3. 원인별 환자 분류

WHO scientific group classification of infertile women with ovulatory disturbance 에 의한 162명의 원인별 분류는 다음과 같다(표 3). Group II가 132명(93%)으로 대부분을 차지하였고 Group I이 3명(2.1%), Group V가 2명(1.4%) 그리고 Group IV가 5명(3.5%)이었다.

4. 각 Group간의 배란율과 임신율

Group I의 경우, 3명의 환자에서 12주기를 배란 유도하여 배란은 2주기(16.7%)에서 확인되었으며 임신된 예는 없었다.

Group II의 경우, 132명의 환자에서 459주기를 배란 유도한 결과 배란은 228주기(49.7%)에서 확인되었으며 임신은 45례에서 확인되어 환자당 임신율은 34.1%이었다.

Group V의 경우, 2명의 환자에서 9주기를 배란 유도한 결과 9주기(100%)에서 모두 배란이 확인되었지만 임신된 예는 없었다.

Group VI의 경우, 5명의 환자에서 29주기를 배란 유도하여 배란은 21주기(72.4%)에서 확인되었으나 임신된 예는 없었다(표 4).

5. Clomiphene Citrate 배란 유도주기에 따른 배란율과 임신율

총 509주기를 배란 유도하여 260주기에서 배란이 확인되어 배란유도주기당 배란율은 51.1%이었다. 142명의 환자중 98명에서 배란유도중 1주기이상의 배란이 확인되어 환자당 배란율은 69.0%이었다.

임신은 45례에서 확인되어 환자당 임신율은 31.7%이었고, 배란이 확인된 98명의 환자에 대한 임신율은 45.9%이었다. 대부분의 임신(37례 : 71.1%)은 배란유도 4주기이내에 일어났다. 배란유도 주기가 증가함에 따라 배란율은 변화가 없었으나 임신율은 감소하는 경향을 보였다(표 5).

6. Clomiphene citrate의 각 용량별 배란율과 임신율

배란유도주기당 배란율은 50mg을 투여한 경우

Table 5. Ovulation and pregnancy rate correlated with number of clomiphene citrate treatment cycles

No. of treatment cycles	No. of pts.	No. of ovulatory cycles	Percent ovulatory cycles	No. of pregnancies
1	18	11	61.1	6
2	35	31	44.3	13
3	29	31	35.6	7
4	22	41	46.6	6
5	16	46	57.5	5
6	7	31	73.8	3
7	6	20	47.6	3
8	3	11	45.8	1
9	3	11	40.7	1
10	2	16	80.0	0
11	1	11	100.0	0
509	142	260	51.1	45

Table 6. Ovulation and pregnancy rate for each dosage level of clomiphene citrate

Dosage (mg)	No. of pts.	No. of treatment cycles	No. of ovulatory cycles	Percent ovulatory cycles	No. of Pregnancies	Percent Pregnancies per total pts.
50	113	193	97	50.3	15	13.3
100	105	168	89	53.0	15	14.3
150	64	119	64	53.8	13	20.0
200	11	26	9	34.6	2	18.2
250	3	3	1	33.3	0	0

Table 7. Dose of clomiphene citrate at which ovulation and conception occurred

Dosage (mg)	No. of pts.	No. of pts. Ovulated	Percent of total pts. Ovulated	No. of pts. conceiving	Percent of total pts. conceiving
50	113	49	50.0	15	33.3
100	87	34	34.7	15	33.3
150	42	13	13.3	13	28.9
200	8	2	2.0	2	4.5

Table 8. Pregnancy rate for each ovulatory cycle in 45 pts. conceiving

Ovulatory cycle	No. of pts. conceiving	Percent of total No. conceiving	Cumulative percent of total No. conceiving
1	14	31.1	31.1
2	14	31.1	62.2
3	3	6.7	68.9
4	9	20.0	88.9
5	1	2.2	91.1
6	4	8.9	100.0

50.3%, 100 mg의 경우 53.0%, 그리고 150 mg의 경우 53.8%로 별 차이가 없었다. 200mg을 투여한 경우 34.6%, 250 mg의 경우 33.3%로 200 mg이상 투여할 경우에 배란율이 감소하는 경향을 보였다.

배란유도환자당 임신율은 50 mg을 투여한 경우 13.3%, 100 mg의 경우 14.3%, 150 mg의 경우 20.0%이었고 200 mg의 경우 18.2%이었다. 250 mg을 투여한 경우 임신된 수는 없었다(표 6).

7. 배란과 임신이 확인된 주기의 Clomiphene citrate의 용량

배란이 확인된 98명의 환자에서 각 용량에 따른 배란이 확인된 환자의 비율은 50 mg의 경우 50% (49명), 100 mg의 경우 34.7% (34명), 150 mg의 경우 13.3% (13명), 200 mg의 경우 2.0% (2명)이었으며 250 mg 투여의 경우 0%이었다.

임신이 확인된 45명의 환자에서 각 용량에 따른 임신이 확인된 환자의 비율은 500mg의 경우 33.3% (15례), 100 mg의 경우 33.3% (15례), 150 mg의 경우 28.9% (13례), 200 mg의 경우 4.5% (2례)이었다. 대부분의 임신(43례 : 95.5%)은 150mg 이하의 용량으로 성취되었다(표 7).

100 mg까지 투여하여 배란에 실패한 42명의 환자를 대상으로 150 mg 이상의 고량을 투여한 결과 배란유도환자당 배란율은 35.7% (15명)이었고 임신은 전임신의 33.3%인 15례에서 확인되었다.

Table 9. Follow-up data on 45 pregnancies following clomiphene citrate treatment

	No.
Live birth	14
Still birth	2*
Abortion	8
On-going pregnancy	14
Incomplete follow-up	17

* FDIU (G.A.: 6 month)

Placenta previa (G.A.: 7 month)

8. 45례의 임신에 대한 각 배란주기당 임신율

배란이 확인된 주기당 임신율은 1 배란 주기에서 31.1% (14례), 2 배란주기에서 31.1% (14례), 3 배란주기에서 6.7% (3례), 4 배란주기에서 20.0% (9례), 5 배란주기에서 2.2% (1례)이었으며 6 배란주기에서 8.9% (4례)이었다.

대부분의 임신(40례 : 88.9%)은 4 배란주기 이내에 성취되었고 모든 임신은 6 배란주기 이내에 성취되었다. 4 배란주기이상 투여하여 임신된 경우는 14례 (31.1%)이었다(표 8).

9. Clomiphene citrate에 의한 배란유도 후 임신이 확인된 45례에 대한 추적조사

정상출산이 14례, 사산이 2례, 유산이 8례, 임신진행중인 경우가 14례이었으며 추적조사가 불가

능한 경우는 17례이었다(표 9). 사산된 2례중 1례는 임신 6개월에 자궁내태아는 사망하였고 1례는 임신 7개월에 전치태반에 의하여 사산이 되었다.

10. Clomiphene citrate 치료에 따른 합병증과 부작용

중증의 난소과잉자극증후군 (OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome)은 없었으며, 일측성 또는 양측성 난소비대가 8명의 환자에서 초음파검사로 확인되었다. 동통이나 난소과열로 입원한 환자는 없었으나 다음 주기의 치료가 연기되거나 clomiphene citrate의 용량에 영향을 준 경우가 있었다. 다태임신의 합병증은 없었다.

혈관운동 증상, 소화장애 그리고 유방동통 등의 부작용이 간헐적으로 동반되었으나 clomiphene citrate의 용량에 영향을 줄 정도로 문제가 되는 경우는 없었다.

그외 clomiphene citrate를 복용한 후 배란기능이 확원되어 clomiphene citrate를 사용하지 않고 자연히 임신된 경우가 6례이었다.

IV. 고 찰

Clomiphene citrate는 triphenylethylene compound로서 chlorotrianisene(TACE), diethylstilbestrol 등과 화학적으로 유사한 구조를 가진 nonsteroidal estrogen 제재이며 수용성이 있어서 위장관에서 흡수가 잘된다. 1961년 Kistner와 Smith가 clomiphene citrate와 유사한 구조를 가진 MER-25를 사용하여 처음으로 배란유도를 시도하였고 같은 해에 Greenblatt(1961년)가 clomiphene citrate를 사용하여 배란을 유도하여 임신에 성공하였다고 보고한 이래, clomiphene citrate는 가장 흔히 사용되는 배란 유도제이다. Clomiphene citrate는 17β -estradiol과 estrogen의 수용기(receptor) 부위에서 경쟁을 하여서 시상하부에서 GnRH의 분비를 자극하고, 뇌하수체는 GnRH에 반응하여 적절량의 gonadotropin을 분비하여 난소 난포의 성장을 증진시키는 기전에 의해서 배란을 유도한다. 그러므로 시상하부에서 GnRH를 생산할 수 있고, 뇌하수체는 GnRH에 반응하여 Gonadotropin을 생산할 수 있으며 난소에 여러 성장단계의 난포가 존재하는 hypothalamic-pituitary dysfunction (WHO scientific group classification of infertile women with ovulatory disturbance의 Group II)환자가 가장 이상적인 적응증이다.

Rust등(1974년)은 91.4%의 배란율과 38.1%의 임신율을 보고하였으며, Gysler등(1982년)은 85.3%의 배란율과 42.8%의 임신율을, Garcia등(1977년)은 82.3%의 배란율과 48.0%의 임신율을, Hammond등은 86%의 배란율과 49%의 임신율을 각각 보고한 반면에 Kase등(1967년)은 60.5%의 배란율과 25.9%의 낮은 임신율을, Kistner등(1965년)은 96.0%의 배란율과 26.0%의 낮은 임신율을 각각 보고하였다. 보고자에 따라 배란율과 임신율이 크게 차이를 나타내는 원인은 환자 선택에 있어 서로 다른 기준을 사용했기 때문이라 사료된다. 본 연구에서는 정액검사와 자궁난관조영술상 정상이며, 난소부전증, 갑상선기능감퇴증 그리고 선천성 부신비후증 환자를 연구대상에서 제외하였고, clomiphene citrate의 전체 배란유도환자에 대한 배란율은 69.0%로 비교적 낮았으나, 전체 배란유도환자에 대한 임신율은 31.7%, 배란유도가 된 환자에 대한 임신율은 45.9%(표 5)로 비교적 높았다. 이는 본 연구대상환자의 대부분(93%)이 clomiphene citrate에 가장 잘 반응하는 Group II이었기 때문으로 사료된다(표 3). 각 Group간의 치료성적을 분석 비교할 수는 없었으나 Group I의 경우는 16.7%의 배란율을 보여 Group II의 49.7%보다 현저히 낮은 경향을 보였다.

성적차이의 다른 원인으로 clomiphene citrate의 용량과 투여기간의 차이를 들 수 있다.

본 연구 결과 50mg과 100mg을 사용한 경우 치료주기당 배란율은 50.3%와 53.0%이었다(표 6). 또한 용량별 배란이 확인된 환자의 비율은 50.0%, 34.7%로 전체배란환자의 84.7%를 차지하였으며 용량별 임신환자의 비율은 각각 33.3%로 전체임신환자의 66.6%를 차지하였다(표 7).

150mg을 투여한 경우 치료주기당 배란율은 53.8%로 큰 변화가 없었으나, 200mg과 250mg을 투여한 경우 34.6%와 33.3%로 저하되는 경향을 보였다(표 6). 100mg까지 투여하여 배란유도에 실패한 42명의 환자중 15명(35.7%)에서 고용량을 사용하여 배란이 유도되었으며 전체임신의 33.3%인 15례의 임신이 성취되었다. 이중 대부분의 배란(13명)과 임신(13례)은 150mg을 투여한 경우에 일어난다(표 7).

각 배란주기에 따른 임신율은 3배란주기 결과 68.9%이었고, 4배란주기 결과 88.9%이었고 6배란주기에 모든 임신이 성취되었다(표 8).

Rust등(1974년)은 42명의 환자를 대상으로 clomiphene citrate를 150mg/일 이상의 고용량으로 투여한 결과 부작용의 빈도는 증가하지 않았다고 보

고하였다. 따라서 저용량으로 배란유도에 실패한 환자의 경우, 아마도 용량-반응관계의 변화로, 저용량으로 치료된 환자와 같은 반응을 얻기 위해서는 고용량의 투여가 필요하다고 주장하였다.

따라서 clomiphene citrate 100mg/일 이상을 투여하여 배란유도에 실패한 경우는 고용량을 투여하여야 하며, 이 경우 배란율과 임신율은 큰 변화가 없고 부작용의 빈도도 증가되지 않는다. 또한 불임증의 다른 원인이 없는 경우, 3배란주기까지 사용하여 임신이 성취되지 못한 경우에도 4배란주기가 상 지속적으로 사용함으로써 좋은 성적을 얻을 수 있다. March 등(1978년)은 29배란주기를 치료하여 임신된 예를 보고하였다. 그러나 Marut와 Hodgen(1982년)은 비대한 환자를 제외하고(Lobo 등, 1982년; Shepard 등, 1982년) 250mg/일 이상 사용할 경우 clomiphene citrate의 항 estrogen 작용으로 비정상적인 난포형성을 유발시킬 수 있다고 주장하였다.

배란율과 임신율의 차이가 흔히 언급되어지는 데(Poliak 등, 1973년) 이것은 다음의 여러 관점에서 이해될 수 있다. 첫째, 주관적인 증상과 규칙적 월경만으로 배란유도에 성공하였다고 잘못 인식될 수 있다. 따라서 기초체온표와 황체기 중기의 혈중 progesterone치로 객관적인 감시를 하여야 한다. 둘째, clomiphene citrate에 의한 배란은 clomiphene citrate 투여 후 7~10일에 일어난다. 즉 월경 제 16~19일이 가임기간이라는 사실을 주지시켜 적기에 성교하도록 환자를 교육시켜야 한다. 셋째, clomiphene citrate를 투여하여 배란이 유도된 월경주기는 정상 이상의 생식력을 갖게 할 수는 없다. 따라서 정상 부부의 경우(Tietze 등, 1950년; Guttmacher 등, 1956년; Goldfarb 등, 1982년)와 같이 임신까지의 평균지연시간은 5~6주기이다. 따라서 최소한 6~12배란주기를 사용하여야 한다 Keller 등, (1984년), Hammond 등(1983년), Gorlitsky 등(1978년) 그리고 Lamb 등(1972년)에 의하면 생명표방법으로 임신율을 평가할 경우, 배란유도에 성공한 환자의 월당 임신율은 타가인공수정이나 정상부부에서 피임을 중단하였을 경우와 비슷하다고 보고하였다. Lamb 등(1972년)은 3개월 누적임신율은 생명표분석에 의하면 약 40%이며 이것은 자궁내장치를 제거한 경산부의 임신율과 피임을 하지 않은 정상부부의 임신율의 사이라고 보고하였다. 넷째, clomiphene citrate의 항 estrogen 작용으로 자궁경부 점액의 점성이 증가되어 정충투과가 어렵게 될 수 있다. Gysler 등(1982년)은 clomiphene citrate를 사용한 환자의 15%에서, Graff(1971년)는 16%에서

자궁경부 점액의 이상이 발생하였다고 보고하였다. 따라서 배란직전에 성교후 점액검사를 시행하여 자궁경부 점액의 이상 여부를 확인하여야 한다. 성교후 점액검사가 불량한 경우 저용량의 estrogen을 월경 제 10~17일에 투여하여 자궁경부 점액을 호전시킬 수 있다. Hammond(1985년)는 clomiphene citrate 치료에 합병된 불량 점액 환자 12명을 대상으로 conjugated estrogen 1.25~2.5mg/일을 월경 제 6~14일에 투여하여 5명의 환자에서 자궁경부 점액이 호전되었다고 보고하였다. 다섯째, 불충분한 용량의 clomiphene citrate를 투여하였을 경우 황체기결손증(luteal phase defect)이 유발될 수 있다.

Lamb 등(1972년)은 14배란유도주기중 1주기에서 황체기결손증을 보고하였다. 예정월경 5~9일전에 측정된 혈중 progesterone치가 clomiphene citrate의 단독 투여시 15ng/ml 이하, clomiphene citrate와 human chorionic gonadotropin(이하 HCG로 약함)을 병용한 경우 20ng/ml 이하이거나 예정월경 1~3일전에 시행한 자궁내막검사상 3일 이상의 차이가 있을 경우에 황체기결손증을 진단할 수 있다. 황체기결손증의 치료로는 clomiphene citrate의 증량(Downs 등, 1983년), HCG의 첨가 또는 progesterone 질정의 황체기 사용 등이 있다(Wu 등, 1984년). 여섯째, 황체화 비파열난포증후군(luteinized unruptured follicle syndrome: LUF syndrome)을 들 수 있다. LUF syndrome의 진단은 기초체온표 전이후 2~5일에 진단복강경을 시행하여 배란유무를 확인하거나(Lesorgen 등 1984년) 복강액의 progesterone과 estradiol치를 측정하여(Koninchx 등, 1980년) 내릴 수 있다. Coulam 등(1982년)은 초음파검사를 이용하여 진단에 도움을 받을 수 있다고 보고하였다. LUF syndrome이 의심될 경우 clomiphene citrate를 증량하여 투여하거나 HCG를 첨가할 수 있으며 HMG치료를 고려할 수 있다. 마지막으로, 내분비학적 요인으로 hyperandrogenism을 고려하여야 한다. Garcia 등(1977년)은 다낭성 난소 질환의 경우 clomiphene citrate에 대한 반응이 불량하다고 주장하였다. 즉 35명의 다낭성 난소질환 환자에 대한 clomiphene citrate의 치료 결과, 배란율은 74%, 임신율은 40%이었으며 정상 출산은 단지 23%라고 보고하였다. Lawrence 등(1975년)은 배란주기당 임신율은 다낭성 난소질환의 경우 21% 무월경 환자의 경우 75%로 유의한 차이가 있다고 보고하였다. Steinberger 등(1983년)은 hyperandrogenism 환자를 대상으로 prednisone 치료를 시행하여 testosterone치를 20% 이상 억제한 경우 임신율은 50%라고 보고하였다. Radwanski와 Sloan(1979

년)은 clomiphene citrate 치료로 6 주기 이상 배란 유도는 되었으나 임신이 안된 경우, 정상 여성이나 타가인공수정 또는 clomiphene citrate로 임신된 불임여성보다 testosterone 치가 상승되어 있다고 주장하였다. 이들중 6명의 환자에서 prednisone 치료로 testosterone 치가 50%로 감소하였고 4례의 임신이 성취되었다고 보고하였다. 최근 Daly 등(1984년)은 혈중 dehydroepiandrosterone sulfate 치가 2,000ng/ml 이상인 경우 clomiphene citrate 와 dexamethasone 을 병용하여 좋은 성적을 보고하였다. 즉 150 mg/일까지 clomiphene citrate 를 투여할 경우 배란율은 64%이었으나 dexamethasone 을 병용한 결과 배란율은 100%라고 보고하였다.

Jansen (1982년)은 clomiphene citrate 에 의한 임신의 경우 자연유산의 빈도가 증가한다고 보고하였다. 유산아의 염색체 이상의 빈도가 높아지며(Boue 등, 1973년) clomiphene citrate 의 치료로 내분비 이상이 초래되어 유산율이 증가한다고 주장하였다. 그러나 최근 보고에 의하면 유산율은 정상 임신의 경우와 비슷한 것으로 알려져 있다 (Goldfarb 등, 1968년; Ahlgren 등, 1976년; Correy 등, 1982년).

Clomiphene citrate 치료에 따른 여러 부작용이 보고되어 있다 (Kistner 등, 1975년). 다행히 대부분은 경한 증상을 나타내며 빈도가 높지 않다. 복부팽만 오심, 구토, 유행동통, 시각장애, 두통, 이상자궁 출혈, 현기증, 불면증, 피로감, 우울증, 빈뇨, 피부반점, 두발손실, 변비증, 설사, 질점막의 건조등이 있다. Vasomotor flush 는 5~10%의 환자에서 나타나며 clomiphene citrate 의 항 estrogen 작용에 기인된다고 사료된다.

Clomiphene citrate 치료의 주합병증은 다태임신과 난소비대이다.

Kistner (1965년)은 다태임신의 빈도를 8%라고 보고하였다. 다행히 쌍태임신이 대부분을 차지한다. 다낭성 난소질환 환자의 경우 다른 무배란증 환자보다 다태임신의 빈도가 증가된다 (Goldfarb 등, 1969년). 이것은 다낭성 난소질환 환자에서 clomiphene citrate 에 대한 민감도가 증대되었기 때문이다. Rust 등(1974년)은 clomiphene citrate 의 투여량을 개별화함으로써 다태임신의 빈도를 4.2%로 저하시킬 수 있다고 보고하였다.

Clomiphene citrate 의 가장 심각한 합병증은 난소비대이다. 난소비대의 빈도는 clomiphene citrate 의 투여기간과 밀접한 관계가 있다. Kistner (1965년)은 clomiphene citrate 를 3일 이하로 투여할 경우 난소비대의 빈도는 2.7%이나 4~7일 투여할 경우 5.4%로 배가되며, 7일 이하로 반복투여할 경우

7.8%라고 보고하였다. 기존의 난소낭종이나 낭종성 난소의 병력이 있을 경우 난소비대의 빈도는 증가한다. 따라서 각 치료주기전에 내진을 실시하여야 한다. Clomiphene citrate 로 기인된 난소비대는 대부분 1~4주 이내에 자연치유된다. 따라서 대증요법을 시행하면서 다른 합병증의 발생여부를 자세히 관찰한다. 중증의 OHSS 는 드물다.

그의 clomiphene citrate 의 투여에 의한 태아의 기형유발 가능성은 정상임신의 경우와 큰 차이가 없으며 (Harlap, 1976년) clomiphene citrate 치료후 드물게 포상기태와 자궁외임신등의 보고가 있다 (Ahlgren 등, 1976년).

V. 결 론

1983년 1월부터 1985년 5월까지 서울대학교 병원 불임증 클리닉을 방문한 환자중 과소배란증 또는 무배란증이 불임의 원인으로 진단된 142명을 대상으로 clomiphene citrate 를 사용하여 배란율 유도를 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Clomiphene citrate 의 전체 환자에 대한 배란율은 69.0%이었다.

2) Clomiphene citrate 의 전체 환자에 대한 임신율은 31.7%이었으며, 배란이 확인된 환자에 대한 임신율은 45.9%이었다.

3) Clomiphene citrate 의 각 용량별 배란율은 150 mg/일까지의 경우(50.3%~53.8%)가 200mg/일 이상의 경우(33.3%~34.6%)보다 높았으며, 임신율은 각 용량별 큰 차이는 없었다.

4) 배란과 임신이 일어난 각 용량별 전체 환자에 대한 배란율은 clomiphene citrate 의 용량이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였으며 임신율은 200mg/일의 경우를 제외하고는 큰 차이는 없었다.

5) 각 배란주기에서 전체 환자에 대한 누적임신율은 3 배란주기에 68.9%, 4 배란주기에 88.9%, 그리고 6 배란주기에 100%이었다.

REFERENCES

- Ahlgren, M., Kallen, B. and Rannevik, G.: *Outcome of pregnancy after clomid therapy. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 53:371, 1976.*
- Boue, J.G. and Boue, A.: *Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation. Lancet, 1:679, 1973.*
- Correy, J.F., Marsden, D.E. and Schokman, F.C.M.: *The outcome of pregnancy resulting from clomiphene induc-*

- ed ovulation. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol.*, 22:18, 1982.
- Coulam, C.B., Hill, L.M. and Beckle, R.: *Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. Fertil. Steril.*, 37:524, 1982.
- Daly, D.C., Walters, C.A., Soto-Albors, C.E., Tohan, N. and Riddick, D.H.: *A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil. Steril.*, 41:844, 1984.
- Downs, K.A. and Gibson, M.: *Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. Fertil. Steril.*, 39:34, 1983.
- Garcia, J., Jones, G.S. and Wentz, A.C.: *The use of clomiphene. Fertil. Steril.*, 28:707, 1977.
- Goldfarb, A.F., Schlaff, S. and Mansi, M.L.: *A life-table analysis of pregnancy yield in fixed low-dose menotropin therapy for patients in whom clomiphene citrate failed to induce ovulation. Fertil. Steril.*, 37:639, 1982.
- Goldfarb, A.F., Morales, A., Rakoff, A.E. and Protos, P.: *Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies. Obstet. Gynecol.*, 31:342, 1968.
- Goldfarb, A.F. and Crawford, R.: *Polycystic ovarian disease, clomiphene and multiple pregnancies. Obstet. Gynecol.*, 34:307, 1969.
- Gorlitsky, G.A., Kase, N.G. and Speroff, L.: *Ovulation and pregnancy rate with clomiphene citrate. Obstet. Gynecol.*, 51:265, 1978.
- Graff, G.: *Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. Fertil. Steril.*, 22:209, 1971.
- Greenblatt, R.B., Barfield, W.E. and Jungck, E.C., et al.: *Induction of ovulation with MRL/41, preliminary report. JAMA*, 178:101, 1961.
- Guttmacher, A.F.: *Factors affecting normal expectancy of conception. JAMA*, 161:855, 1956.
- Gysler, M., March, C.M., Mishell, D.R., Jr. and Bailey, E.J.: *A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil. Steril.*, 37:161, 1982.
- Hammond, M.G., Halme, J.K. and Talbert, L.M.: *Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Obstet. Gynecol.*, 62:196, 1983.
- Hammond, M.G.: *Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction; in Wallach, E.E. and Kempers, R.D. (Eds.): Modern trends in infertility and conception control. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1985, p. 221.*
- Harlap, S.: *Ovulation induction and congenital malformations. Lancet.*, 2:961, 1976.
- Jansen, R.P.S.: *Spontaneous abortion incidences in the treatment of infertility. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 143:451, 1982.
- Kase, N., Mroueh, A. and Olson, L.E.: *Clomid therapy for anovulatory infertility. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 98:1037, 1967.
- Keller, D.W., Strickler, R.C. and Warren, J.C.: *Clinical Infertility. Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1984, p. 57.*
- Kistner, R.W.: *Induction of ovulation with clomiphene citrate. In Progress in Infertility. Second Edition, Edited by Behrman, S.J. and Kistner, R.W., Boston, Little, Brown and Co., 1975, p. 509.*
- Kistner, R.W.: *Induction of ovulation with clomiphene citrate (clomid). Obstet. Gynecol. Survey.*, 20:873, 1965.
- Kistner R.W. and Smith, O.W.: *Observations on the use of nonsteroidal estrogen antagonist, MER-25: effects in endometrial hyperplasia and Stein-Leventhal syndrome. Fertil. Steril.*, 12:121, 1961.
- Koninckx, P.R., De Moor, P. and Brosens, I.A.: *Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assay on peritoneal fluid. Br. J. Obstet. Gynecol.* 87:929, 1980.
- Lamb, E.J., Colliflower, W.W. and Williams, J.W.: *Endometrial histology and conception rates after clomiphene. Obstet. Gynecol.*, 39:389, 1972.
- Lawrence, D.M., McGarrigle, H.H.G., Radwanska, E. and Swyer, G.I.M.: *Plasma testosterone and androstenedione levels during ovulation induction with "simple" amenorrhea and polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf)* 5:609, 1976.
- Lesorgen, P.R., Wu, C.H., Green, P.J., Gocial, B. and Lerner, L.J.: *Peritoneal fluid and serum steroids in infertility patients. Fertil. Steril.*, 42:237, 1984.
- Lobo, R.A., Gysler, M., March, C.M., Goebelsmann, U. and Mishell, D.R. Jr.: *Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. Fertil. Steril.*, 37:168, 1982.
- March, C.M., Israel, R. and M. Shell, D.R.: *Pregnancy following 29 cycles of clomiphene citrate therapy: a case report. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124:209, 1976.
- Marut, E.L. and Hodgen, G.D.: *Anti-estrogenic action of high-dose clomiphene in primates: pituitary augmentation but with ovarian attenuation. Fertil. Steril.*, 38:100, 1982.
- Poliak, A., Smith, J.J. and Rommey, S.L.: *Clinical evaluation of clomiphene: clomiphene and human chorionic*

- gonadotropin; and clomiphene, human chorionic gonadotropin, and estrogen in anovulatory cycles. Fertil. Steril., 24:921, 1973.*
- Radwanska, E. and Sloan, C.: *Serum testosterone levels in infertile women. Int. J. Fertil., 24:176, 1979.*
- Rust, L.A., Israel, R. and Mishell, D.R.: *An individualize graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. Am. J. Obstet. Gynecol., 120:785, 1974.*
- Shepard, M.K., Balmaceda, J.P. and Leija, C.G.: *Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate. Fertil. Steril., 37:168, 1982.*
- Steinberger, E. and Rodriguez-Rigau, L.J.: *The infertile couple. Andrology, 4:111, 1983.*
- Tietze, C., Guttmacher, A.F. and Rubin, S.: *Time required for conception in 1927 planned pregnancies. Fertil. Steril., 1:338, 1950.*
- Wu, C.H.: *A rational and practical approach to clomiphene therapy. Clin. Obstet. Gynecol., 27:953, 1984.*
-