

# 황 체 기 결 함

노 성 일 · 이 승 재

제 일 병 원 산 부 인 과

## Luteal Phase Defect

Sung Il Roh, M.D. Seung Jae Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital, Seoul, Korea.

### 황 체 기 결 함

황체기 결함(Luteal phase defect, 또는 Luteal inadequacy 이하 L.P.D.로 약함)은 1949년 Georgiana Seegar Jones가 처음으로 명명한 질환이다<sup>1</sup>.

그 후 오랫동안 사람들의 관심을 얻지 못하였으나 최근 시험관 아기(In Vitro Fertilization)가 활발해 짐에 따라 L.P.D.에 관한 관심도 높아졌다. 그 이유는 수정란이 자궁내막에 잘 착상되고 또 이것이 순조롭게 유지되기 위해서는 황체 기능의 역할이 매우 중요하다는 것을 알게 되었기 때문이다<sup>2~5</sup>.

최근 문헌에 의하면 불임환자의 3.5~12.7%가 L.P.D.에 기인된다고 한다<sup>6~10</sup>. 그 뿐만 아니라 습관성 유산에서도 그 원인의 23~35%가 L.P.D.라고 보고되고 있다<sup>11,12</sup>.

최근 L.P.D.에 대한 관심이 고조됨에 따라 그 발견 빈도도 증가 추세에 있고, 불임 및 습

관성 유산 환자의 검사와 치료에 중요하다고 생각되어서 다음과 같이 L.P.D.에 관한 문헌을 고찰 정리하였다.

### 발 병 기 전

아직까지 황체기 결함을 일으키는 정확한 발병기전은 확실치 않다.

과거 많은 저자들이 L.P.D. 환자에서

- 1) 황체기에서의 Progesterone 분비 결핍<sup>13-15</sup>.
- 2) 자궁내막의 Progesterone 수용체 부족(P. receptor defect)<sup>16</sup>.
- 3) 황체기에서의 Tonic LH 분비 결핍<sup>17,18</sup>.
- 4) 불충분한 LH Surge<sup>19</sup>.
- 5) 난포기에서의 FSH 분비 부족<sup>19,20</sup>. 등이 있음을 이미 관찰 보고한바 있다.

최근에는 Stouffer<sup>21</sup> 등과 diZerega<sup>22</sup> 등은 원숭이에서 난포기 초기(Early follicular phase)에 FSH를 억제함으로써 인위적으로 L.P.D.를 일으켰다(도 1).

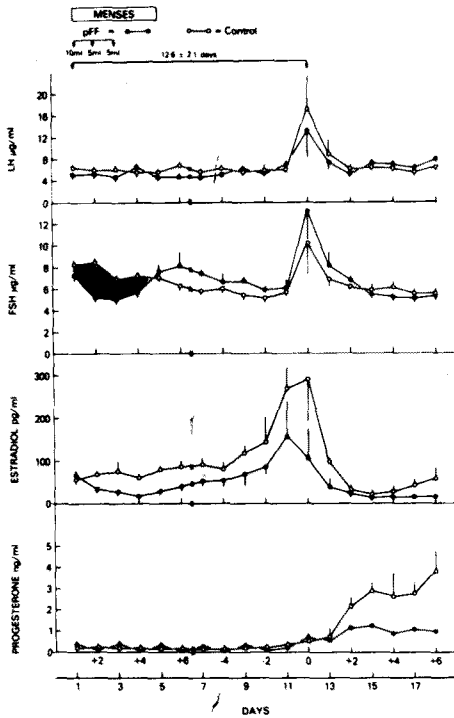


FIG. 1. Composite patterns of peripheral serum LH, FSH, estradiol, and progesterone from cycling monkeys treated with porcine follicular fluid (pFF,  $n = 5$ ) or not (control). Note transient decrease in FSH levels during early follicular phase pFF treatment (shaded area) and subsequent luteal phase dysfunction (from reference 21)

또한 Sheehan<sup>23</sup> 등은 사람에서도 LHRH agonist를 난포기에 투여하여 FSH 분비를 낮춤으로써 실험적으로 L.P.D.를 만들 수 있었다.

그러나 Balmaceda<sup>24</sup> 등은 LHRH agonist를 황체에 투여하여 FSH와 LH를 억제하여도 황체의 혈중 Estrogen, Progesterone치가 낮아지지 않았고 황체기 길이 (Luteal length)도 변화가 없었다.

따라서 요사이 많은 학자들은 L.P.D.는 황체기의 결함이기 보다는 난포기부터 성선자극 호르몬 (Gonadotropin)의 분비 이상때문에 나타나는 난포기 결함 (follicular phase defect)으로 생각하게 되었다<sup>9, 25 ~ 28</sup>.

다시 말하면 L.P.D.는 말초적인 황체만의 병변이 아니고, 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능 부전때문에 성선자극호르몬 특히 FSH의

분비 이상이 그 원인이라고 간주하게 되었다.

도2는 diZerega<sup>27</sup>가 FSH와 LH의 분비 양이 감소함에 따라 여성의 정상 수태 상태에서 L.P.D., 무배란 (Anovulation), 무월경 (Amenorrhea)으로 점차 진행해 가는 과정을 단계적으로 표시한 도표이다.

도2에서 보는 바와 같이 L.P.D.는 FSH와 LH의 분비 감소가 가장 경한 (mild)형이다. 이러한 Folliculogenesis의 장애로 인한 L.P.D. 외에도, 시상하부나 뇌하수체의 병변으로 초래된 Hyperprolactinemia도 황체에서의 Progesterone 합성을 억제하여 L.P.D.를 일으킨다<sup>29 ~ 32</sup>.

Hyperprolactinemia로 인한 L.P.D.는 FSH 분비 부족과는 무관하고 진단 및 치료 방법도 다르므로 임상적으로는 따로 취급함이 타당할것 같다<sup>20, 32, 33</sup>.

결론적으로 L.P.D.는 독립된 질환 (Disease entity)이라기 보다는 우리 몸의 여러 종류의 호르몬의 부조화 (Imbalance)가 Target organ인 자궁 내막에 병변을 일으키는 임상적 현상 (Clinical manifestation)이며 정상수태와 무배란, 무월경 사이의 중간형으로 이해된다.

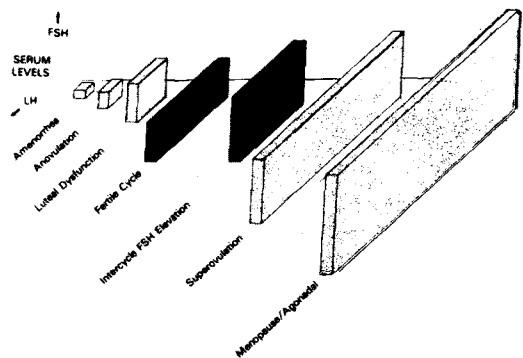


FIG. 2 Conceptual illustration of physiologic and pathophysiologic states related to gonadotropin-dependent ovarian function, emphasizing a relative differential threshold and subsequent biologic responses to increasing LH/FSH secretion and their synergistic actions. (from reference 27)

## 원 인

L.P.D. 와 동반되는 부인파적 질환은 매우 다양하다. 그러나 Jones<sup>1</sup>와 Wentz<sup>34</sup> 는 L. P.D. 를 편의상 임상적으로 Progesterone 분비가 정상인 type 과 부족한 type 으로 나누어 고찰하고 있다.

1. Progesterone 분비가 정상인 경우는 Septate uterus, Ashermans Syndrome, Danazol 복용을 중지했을 때, Progesterone receptor 결핍, 그밖에 결핵성 자궁내막염, 급성 자궁 내막염과 점막하근종 (Submucosal myoma) 등을 들 수 있다.

2. Progesterone 분비가 부족한 L.P.D. 는 다음과 같은 경우에 볼 수 있다. 즉 습관성 유산(23 ~ 35%), Clomiphene 사용, Hyperprolactinemia, 여성불임증(3 ~ 12.5%), 자궁내막증(25 ~ 45%), 과격한 육체운동, 과도한 체중 감소등이다.

그밖에도 유산이나 분만후, 초경 또는 폐경기 전후, 경구 피임제 사용을 중지하였을 때와 같이 월경이 다시 시작될 경우에도 나타날 수 있다.

## 증 상

L.P.D. 는 아무런 증상이 없다고 하여도 과연이 아니다. 다시 말하면 무증상이 특징이라고 할 수 있다<sup>34</sup>.

일반적으로 L.P.D. 에서는 월경전 자궁출혈 (Premenstrual spotting)이 있거나 월경주기가 짧을 것으로 막연히 추측하는 경향도 있으나, Wentz<sup>35</sup> 의 연구에 의하면 이러한 월경전 자궁출혈은 오히려 자궁내막증 (Endometriosis)에서 많이 볼 수 있다고 한다. 또한 irregular shedding 등에서 보는 기능부전성 자궁 출혈 (Dysfunctional uterine bleeding)도 거의 없다.

특히 강조하고 싶은 것은 L.P.D. 의 약 80% 이상에서 월경주기가 정상 범위라는 사실이다.

Folliculogenesis 의 이상으로 난포기가 길

어지면 이에 따라 황체가 짧아질 수 있으므로 전체 월경 주기는 정상 범위인 경우가 대부분이다<sup>36,37</sup>.

## 진 단

L.P.D. 를 정확히 진단하기 위해서는 월경 2일전에 자궁내막 생검 (Timed Endometrial biopsy)을 2회 반복 실시해야 한다<sup>38</sup>.

과거에 많은 사람들이 자궁내막 생검과 같은 Invasive technique를 피하기 위하여 기초체온측정 (B.B.T.), 혈중 Progesterone 측정등으로 대체하려 하였으나 결국 실패하였다<sup>13,14,15,33,39 ~ 41</sup>. 그래서 오늘날 이러한 진단방법은 보조적인 수단에 불과하다.

그러나 Hyperprolactinemia로 생긴 L.P.D. 는 자궁내막 생검만으로는 구별할 수 없으므로 L.P.D. 가 의심되는 환자, 특히 Short luteal defect 환자에서는 혈중 Prolactin과 유즙분비 (Galactorrhea) 유무를 확인해야 한다<sup>30,32</sup>. L.P.D. 의 진단법을 세분하여 각각의 의의를 고찰하면 다음과 같다.

### 1. 기초체온법 (B.B.T.)

기초체온상으로 정상인의 경우 황체기는 12 ~ 14일이다. 과거에 L.P.D. 는 B.B.T.상에서 황체기가 짧거나, 체온 상승이 배란후 서서히 증가하거나, 혹은 황체기 전반에 걸쳐서 체온 증가가 정상보다 낮을 것으로 추정하여 B.B.T. 만으로 L.P.D. 를 진단하려는 노력이 있었다<sup>43</sup>.

그러나 70 ~ 80%의 L.P.D. 환자에서도 황체기가 정상이다. 반면에 Strott<sup>42</sup> 등은 황체기가 8일 이하인 경우를 Short luteal defect로 정의하였으나, B.B.T. 상에서 황체기 길이 (Luteal length)로 정상군과 구별되는 10일 이하인 경우는 L.P.D. 의 약 20 ~ 30%를 차지하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 Rosenfeld<sup>39</sup> 등과 Downs<sup>37</sup> 등은 B.B.T.상의 황체기 길이만으로는 L.P.D. 와 정상군을 구별할 수 없다고 하였다.

또한 L.P.D. 군과 정상군에서 모두 황체기

의 체온 상승은  $0.3 \sim 0.8^{\circ}\text{F}$ 로 다양하게 중복되어 있어서 양 균간에 차이점은 없었다<sup>37</sup>. Moghissi<sup>44</sup> 는 정상인에서 B.B.T 상으로는 70%에서만 배란을 확인할 수 있으며 20%에서는 monophasic pattern임에도 불구하고 배란이 있었다고 보고하였다. Ross<sup>45</sup> 등과 Abraham<sup>46</sup> 등은 혈중 Progesterone 치가  $3 \text{ ng/ml}$  까지 낮아도 B.B.T. 상에서 Biphasic pattern이 나타난다고 하였다.

이상의 사실로 미루어 B.B.T만으로는 short luteal defect 진단에는 약간 도움이 되나 조직학적으로 확인된 대부분의 L.P.D. 를 진단할 수 없다<sup>34,39,47</sup>.

그러므로 B.B.T. 측정은 L.P.D. 를 진단하는데 목적이 있는 것이 아니고, 자궁내막 검사를 실시할 날짜 산출에 유용하며, Progesterone 투여를 시작하는 일자를 결정하는데도 참고로 이용된다.

또한 B.B.T.는 황체기 중기의 혈중 Progesterone 치 ( $3 \text{ ng/ml}$  이상)와 함께 이용하면 배란 유무를 90% 이상 확인할 수 있다.

## 2. 호르몬 측정

과거 많은 논문에서 L.P.D. 환자는 황체기 동안 정상인에 비해 혈중 Progesterone 치가 전반적으로 약간 낮음을 보고한 바 있다<sup>2,7,13,</sup>

<sup>32</sup>. 그런데 몇몇 저자들은 황체기 중기에 혈중 Progesterone 을 한번만 측정하여도 L.P.D. 를 진단할 수 있다고 하였다<sup>15,48,49</sup>.

그러나 Rosenfeld<sup>39</sup> 등은 혈중 Progesterone 치와 자궁내막 생검이 L.P.D. 진단에 일치하지 않으며, 혈중 Progesterone 치가  $15 \text{ ng/ml}$  이상임에도 21%에서 자궁내막 생검상 L.P.D. 가 있다고 하였다. Abraham<sup>46</sup> 등은 황체기 중기에 2일 간격으로 혈중 Progesterone 을 3회 측정하여 그 합이  $15 \text{ ng/ml}$  이상이면 황체 기능이 정상이라고 하였다. 이러한 3회 측정은 1회 측정보다 정확하고 타당하지만 3회 측정이 자궁내막 생검보다 비싸고, 여러번 병원을 방문해야 하며, 정확도도 떨어

지므로 임상적으로 이용키에는 부적당하다.

최근 Zorn<sup>50</sup> 등은 타액에서의 Progesterone 의 농도와 혈중 Progesterone 농도가 매우 밀접한 연관이 있으므로 타액의 Progesterone (Salivary progesterone : SP)을 집에서 황체기 중기에 3회 채취하여 내막검사에 병원에 가져오므로서 Abraham의 단점을 보완하고 L.P.D. 진단에 유용하다고 보고하였다.

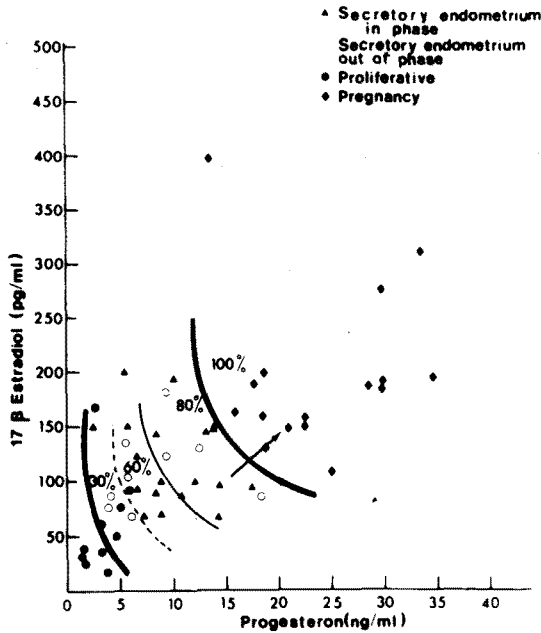
또한 Goldstein<sup>51</sup> 등은 황체기 중기에 Estrogen과 Progesterone 을 동시에 측정하였는데, Progesterone 이 낮은 경우는 물론이거니와 Progesterone 은 정상이나 Estrogen 이 낮으면 L.P.D. 가 나타남을 발견하였다. 이것은 Estrogen이 낮아서 Progesterone receptor 를 유도하지 못하므로 Progesterone 이 정상이상으로 충분함에도 불구하고 receptor 부족으로 L.P.D. 를 일으키는 것으로 설명하고 있다. 따라서 이 경우는 Progesterone 을 투여해도 효과가 없는 것은 당연하다. 더욱이 황체기에 혈중 Progesterone 치가 충분함에도 불구하고 B.B.T. 상에서 monophasic pattern 을 보인 경우가 많이 보고되었다<sup>15,39,44,52</sup>. 이러한 원인도 시상하부의 체온조절 중추 (Thermoregulation center)의 Progesterone receptor 결핍으로 설명할 수 있다.

도3은 Goldstein<sup>51</sup> 등이 혈중 Estrogen과 Progesterone 이 함께 높아짐에 따라 수태율 (conception rate)이 증가함을 보인 도표이다.

이상의 사실을 종합하면, 지금까지 통상 황체기 중기에 Progesterone 만을 측정한 것은 배란유무 판정에는 도움이 되나<sup>53</sup> L.P.D. 는 진단할 수 없다<sup>8,13~15,33,39~41,54</sup>. 그러므로 황체기 중기에 Estradiol과 Progesterone 을 함께 측정함이 타당할 것으로 생각된다<sup>75</sup>.

## 3. 자궁내막 생검

L.P.D. 의 진단적 Criteria는 월경 2일전에 생검을 2주기에 걸쳐서 반복 시행하여, 계속해서 Endometrial dating이 생검일과 2일



**Figure 3**  
The probability of conception based on midluteal estradiol progesterone levels and endometrial biopsy. The arrow indicates the values leading to an improved conception rate (from reference 51)

이상 차이가 있는 경우이다<sup>10</sup>. Endometrial dating의 판정기준은 1950년 Noyes<sup>55</sup>의 논문을 추시없이 지금까지 사용한다(도 4).

Wentz<sup>34</sup>는 월경전 자궁내막 생검이 호르몬 측정보다 정확하고 또한 급만성 자궁내막염, Endometrial polyp, Endometrial septum 등의 해부학적 병변도 진단할 수 있으므로 L.P.D. 진단에 가장 좋다고 하였다.

그러나 이제까지 통상적으로 불임환자에서 자궁내막 생검을 월경 시작후 8시간 이내에 많이 시행하여 왔다. 이와같이 월경이 시작한 후에 자궁내막 검사를 시행해온 것은 혹시 임신된 태아를 모르고 소파하는 것을 피하려는 의도였다. 그러나 월경일에 채취된 조직표본은 퇴행성 변화가 심해서 배란 유무만 알 수 있을 뿐 Endometrial dating은 전혀 불가능하다. 따라서 L.P.D.를 진단할 수 없다.

혹자는 생검시기를 수정란이 자궁내막에 착상

되기전인 황체기 중기(배란후 6~7일)로 할 것을 주장하지만, 이 시기는 Estrogen과 Progesterone 등의 호르몬 효과가 자궁내막에 충분히 반영되지 못했고 또한 dating도 정확히 하기 어려우므로 적합치 못하다.

그러므로 이상적으로는 월경 예정일 2일 전이나 B.B.T.를 측정해서 배란후 12일째에 자궁내막 생검을 시행해야 한다<sup>10</sup>.

임신된 사실을 모르고 자궁내막 생검을 하는 경우는 문헌상 0.15~6.2%에 불과하며 이때에도 태아에게 손상을 준 경우는 거의 없었다고 한다<sup>56~60</sup>. 흥미로운 사실은 오히려 자궁내막 생검 자체가 내막층에 Hyperemia와 Decidual reaction을 유발하여 착상을 용이케 하며 유산율이 정상임신에 비해 낮다는 점이다<sup>58,59</sup>. Sulewski<sup>60</sup> 등은 임신된 자궁에서 생검한 조직의 Endometrial dating이 day 25이후인 경우에는 오히려 그 임신은 유산이 되었다고 하며 임신 이후 판정에도 도움이 됨을 보고하였다.

자궁내막 생검을 실시할 때의 유의할 점은 자궁저부(Fundal Portion)의 전벽 혹은 후벽에서 자궁내막 전층(full thickness)을 길이가 2cm되게 충분히 채취해야 한다는 것이다. 자궁협부(Lower Segment)는 호르몬의 효과가 자궁내막에 충분히 반영되지 않아서 Endometrial dating이 부정확해지므로 피해야 한다<sup>61,62</sup>.

## 치 료

L.P.D.를 적절히 치료하려면 Progesterone 분비가 정상인 경우와 부족한 경우로 대별해야 한다.

Progesterone 분비가 정상인 경우에는 Septate uterus를 제외하고는 Progesterone을 투여해도 효과가 없다. Jones<sup>63</sup> 등은 Septate uterus의 60%에서 Progesterone을 투여하면 임신할 수 있었는데 반해 double uterus에서는 거의 임신이 안되었다고 한다. Wentz<sup>34</sup> 모든 L.P.D.환자에서 Progesterone으로 치료하기 전에 우선 Doxycyclin을 10~30일간

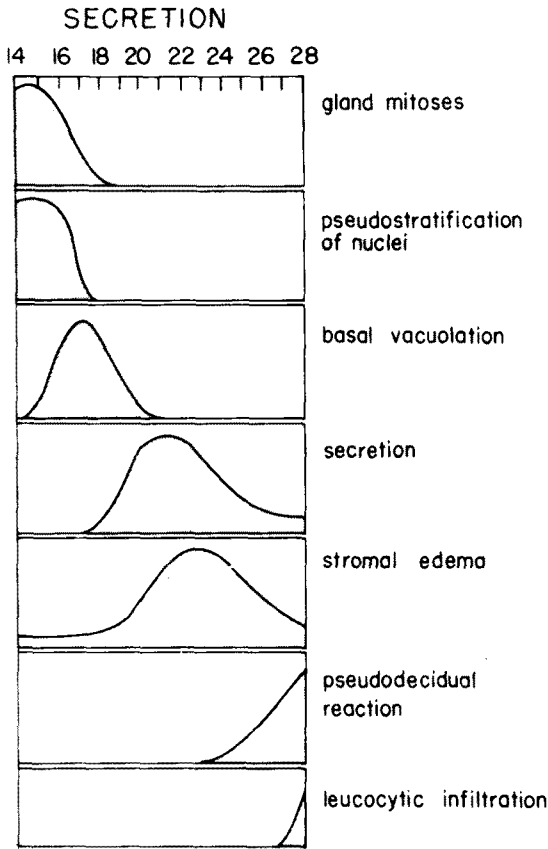


Fig 4. Diagrammatic description of secretory phase for Endometrial dating (from reference 55)

투여하는데 그 이유는 Chlamydia나 Mycoplasma 같은 감염증에 의한 L.P.D.를 먼저 치료하려는 의도로 볼 수 있다<sup>64</sup>.

Progesterone 분비가 부족한 경우에는 일반적으로 Progesterone을 투여한다. 그러나 과격한 운동이나 체중 감소로 L.P.D.가 생긴 경우에는 Progesterone 투여보다도 오히려 그 원인을 먼저 제거하면 치료될 수 있다. 최근 Tho<sup>11</sup>와 Wentz<sup>64</sup> 등은 월경주기가 너무 짧거나 긴 경우에는 Progesterone보다 Clomid 치료가 더 낫다고 한다.

따라서 모든 L.P.D. 환자를 Progesterone만으로 치료하려 하지 말고 먼저 그 원인을 규명해야 하며, 그 원인에 따른 치료를 하도록 노

력해야 한다.

L.P.D.의 치료방법을 좀 더 상세히 소개하면 다음과 같다.

### 1. Progesterone 요법

가장 많이 사용하는 치료제는 Natural Progesterone 질정 (25 mg/Tab)으로 1일 2회씩 12시간 간격으로 투여한다. 주사제로서는 Natural Progesterone in oil을 12.5 mg씩 매일 1회 근육주사한다<sup>34,73</sup>. Synthetic Progesterone제제는 기형아를 유발할 수 있을 뿐만 아니라, 황체에 대한 Luteolytic action이 있어서 자궁내막의 Glandular - stromal disparity를 일으키므로 L.P.D.치료에는 부적당하다.<sup>65,66,67,68</sup>.

그러나 Natural Progesterone과 17-hydroxy progesterone(Delalutin<sup>®</sup>)은 Luteolytic action이 없으며 기형아를 유발하지 않는 것으로 보고된다<sup>69~72</sup>.

Progesterone의 투여 시작일은 B.B.T.에서 배란이 확인된 후, 즉 기초체온이 증가한 후 3일째부터 월경이 시작될 때까지 계속 투여한다. 만약 임신이 되어도 태반에서 충분한 Progesterone이 나오는 임신 12주까지 계속 투여하는 것을 원칙으로 한다. 왜냐하면 임신시에 황체로부터 태반에서의 Progesterone 합성으로 대체되는 시기가 개개인에 따라 차이가 심하기 때문이다(임신 5주~12주)<sup>2,13</sup>. 또한 임신 중에는 Delalutin으로 대체해도 무방하다.

최근 Tho<sup>11</sup>와 Wentz<sup>34</sup> 등은 L.P.D가 있는 습관성 유산 환자 90%에서 Progesterone 질정을 투여하여 임신이 성공되었다고 보고하였다. 그 뿐만 아니라 불임환자에서도 40~50%에서 임신이 되었다고 한다<sup>47,74</sup>.

### 2. Clomiphene citrate 요법

앞에서 언급한 바와 같이 L.P.D.의 발병기전은 난포기부터 성선자극호르몬의 분비 이상으로 생긴다. 그러나 Wu<sup>74</sup>는 Short luteal defect는 난포기의 Folliculogenesis의 이상

때문에 생긴 것이나, Luteal inadequacy는 난포기의 이상이기 보다는 단지 황체기의 Progesterone 결핍때문인 것으로 구분하기도 한다.

이러한 발병기전에 근거해서 Clomid료법은 간접적으로 난포기부터 FSH의 분비를 촉진시켜서 L.P.D.를 치료하고자 한 의도이다.

모든 L.P.D. 환자를 Clomid 만으로 치료했을 때 임신 성공율은 25~40%로서 Progesterone을 투여했을 때와 비슷하거나 약간 낮은 성적임을 여러 보고에서 볼 수 있었다<sup>9,75</sup>. 그러나 Quagliarello<sup>25</sup> 등은 B.B.T 만으로 L.P.D.를 진단한 환자에서 Clomid 치료로 88%가 임신되었다고 보고하였다. 또한 Downs<sup>9</sup> 등에 의하면 Endometrial dating이 5일 이상으로 차이(out of phase)가 심한 L.P.D.에서는 clomid 치료로 78%가 임신된 반면, 5일 미만의 경한 L.P.D.에서는 임신 성공률이 놀랍게도 8%밖에 되지 않았음을 보고하였다(도 5). Wentz<sup>64</sup>에 의하면 월경주기가 40일 이상되는 L.P.D 환자는 Progesterone보다 Clomid 치료를 원칙으로 한다고 하였다.

따라서 L.P.D.가 심한 경우에는 Clomid 치료가 Progesterone 료법보다 치료 성적이 나음을 알 수 있다.

### 3. Human Chorionic Gonadotropin (HCG)

Jones<sup>13</sup>는 황체기 동안 HCG 2500~5000 IU를 2일 간격으로 4회 투여하여 3예에서 임신이 되었다고 보고하였다.

이러한 HCG 투여 방법은 여러가지로 다양하지만, HCG로 황체를 자극하여 간접적으로 Progesterone 분비를 증가시키려는 목적은 동일하다.

최근 Wentz<sup>64</sup>에 의하면 HCG 1000 IU를 황체기 동안 매일 주사해야 한다고 한다. 그러나 Howard<sup>77</sup>는 HCG를 정맥주사로 줄 경우 혈중 최고치(peak level)에 15분만에 도달하

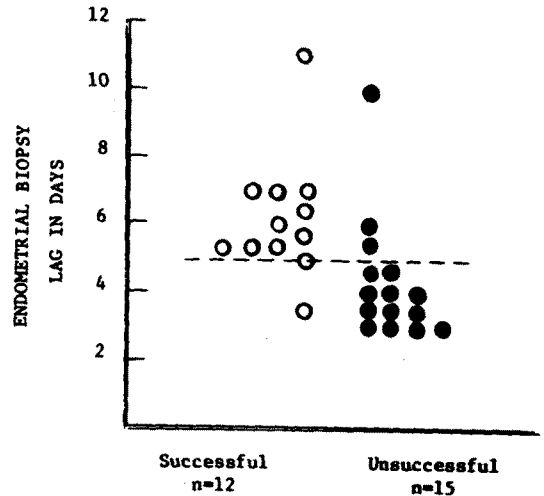


Figure 5 Relationship of success of clomiphene citrate therapy to endometrial lag of  $\geq 5$  days versus  $< 5$  days. Twenty-five patients underwent 27 courses of therapy ( $P < 0.001$ ). (from reference 9)

며 24시간 후에는 최고치의 불과 15%정도만 유지되지만, HCG를 근육주사할 경우 24시간 후에야 혈중 최고치에 도달하며 72시간 후에도 혈중 최고치의 30%가 유지된다고 보고하였다.

따라서 HCG의 투여량 및 투여시기에 대한 앞으로의 연구가 요망된다고 생각한다. 또한 HCG 치료는 Granulosa cell에 LH receptor가 불충분한 경우에는 효과를 기대하기 어려우므로 사용에 신중을 기해야 한다.

### 4. Bromocriptine

Hyperprolactinemia로 인한 L.P.D.는 대부분이 Short luteal defect이다<sup>30,32,78</sup>.

Prolactin은 시상하부와 뇌하수체에서 성선 자극 호르몬에 영향을 미칠뿐만 아니라, 난소에서 황체 기능에도 직접적으로 영향을 미쳐서 Progesterone 분비를 억제한다<sup>29~32,79</sup>. 그러나 Hyperprolactinemia 때문에 생긴 L.P.D.는 Progesterone보다 Bromocriptine (Parlodel<sup>®</sup>)으로 치료 가능하다. 보통 1일

5 mg 부터 시작하여 혈중 Prolactin 치가 정상 이 될 때까지 치료를 계속한다.

유의할 사항은 혈중 Prolactin 치가 5 ng/ml 이하로 과도하게 낮추면 안된다는 점이다<sup>32</sup>. 이 유는 Prolactin 도 황체 기능에 중요한 역할을 하므로 Prolactin 치가 과도하게 떨어지면 역 시 Progesterone 분비가 감소하기 때문이다.

또한 갑상선 기능 저하로 인한 Hyperprolac- tinemia 환자에서는 갑상선에 대한 치료가 우 선하여야 한다.

## 5. 기타

앞서 언급한 치료법들 외에 HMG+HCG<sup>80</sup>, pure FSH<sup>28</sup>, LHRH IV pulsatile infusi- on 등으로도 L.P.D. 를 치료할 수 있다. 특 히 최근에는 Clomid 로 시상하부와 뇌하수체의 Estrogen receptor 를 낮추어서 뇌하수체를 자극하여 간접적으로 성선자극 호르몬을 증가시 키는 치료법 대신에 직접 pure FSH 를 난포 기 초기에 투여하여 L.P.D. 를 치료하였다<sup>28</sup>. 그러나 pure FSH 로는 Progesterone 투여나 Clomid 보다 임신율이 높지 않았다.

또한 아직 문헌상 보고된 바는 없으나 Yen<sup>81</sup> 등은 L.P.D. 2명중 1명에서 LHRH IV pulsatile infusion 으로 임신되었다 한다. LHRH IV pulsatile infusion 은 HMG+ HCG 보다 ovarian hyperstimulation syn- drome 이나 다산 (multiple gestation) 의 위 험성이 적고 가격도 HMG 료법보다 싸고 안전 하므로 요사이 임상에 이용되기 시작한 치료법 이다<sup>82~86</sup>.

따라서 위에 언급한 치료법은 아직 정설이 확 립되지는 않았으나 Progesterone 이나 Clo- mid 로 교정되지 않는 L.P.D. 에는 시도할만 하며 앞으로의 연구가 요망된다.

## 치 료 효 과 판 정

L.P.D. 환자를 Progesterone 으로 치료하 여도 약 15%에서는 자궁 내막 생검을 하였을 때 정상 (In phase) 으로 교정되지 않는다<sup>64</sup>.

또한 무배란 환자에서 clomid 로 배란을 촉진 시키면 20~50%에서 L.P.D. 가 발생한다<sup>30,74</sup>.

그러므로 Progesterone 이나 clomid 치료 중에 L.P.D. 가 교정되었는지 확인키 위해 자 궁내막 생검 (Follow up biopsy) 이 필요하다. 만약 clomid 치료중에 L.P.D. 가 발생된 것 이 확인되면 Clomid + Progesterone, 혹은 Clomid + HCG 등의 병용료법을 시도함이 타 당할 것 같다.

## 토 론

김선우 교수 (경희대 내과)

난소는 부신과 달라서 11-hydroxylase 와 21-hydroxylase 가 없기 때문에 Glucocor- ticoid 나 Mineralocorticoid 는 생성하지 않는다.

그러나 이러한 부신 피질 호르몬은 태아의 성장에 중요하기 때문에 전구물질인 황체호르몬 이 임신부의 황체에서 생성되지 않거나 부족하 면 태아 생존에 영향을 줄 수 있다.

Estrogen 은 Negative 와 Positive feed back 의 상반된 두가지 기능이 있다. 난포기 말기에 증가된 Estrogen 이 Positive feed back 으로 LH Surge 를 일으키는 기전은 다 음과 같다.

Estrogen 이 난포기 말기에 증가하면 시상 하부의 arcuate nucleus 에서 catecholest- rogen 으로 증가하게 된다. 증가된 Catechol - estrogen 은 Dopamine 의 구조와 매우 유 사한 점이 있어서, Dopamine 과 함께 tyro- sin hydroxylase 를 competitive inhibition 을 하여 Dopamine 을 감소시킨다. 또한 Cate- cholamine 을 inactivation 시키는 enzyme 인 Catechol - O - methyl transferase (COMT) 에도 Competitive inhibition 을 하 여서 Norepinephrin 을 증가시킨다.

따라서 LHRH 의 억제 역할이 있는 Dopami- ne 의 감소와 LHRH 를 증가시키는 Norepineph- rine 의 증가가 함께 작용하여 LHRH 를 증가 시키고 이에 따라 LH surge 가 일어난다.



송찬호 교수 (연세대 산부인과)

임상가에 있어서 L.P.D.의 이해는 크게 두 가지로 나누어서 Progesterone 분비가 부족한 경우와, 다른 하나는 Progesterone 이 정상적으로 분비되는데도 불구하고 자궁 내막에 L.P.D.가 생기는 경우로 나누어 생각하는 것이 중요하다.

즉 Septate uterus, Submucosal myoma, 자궁내막염 등은 후자에 해당된다. 따라서 L.P.D.는 내분비적인 이유 이외에도 해부학적, 염증성 자궁내막등의 이상도 소홀히 하면 안되겠다.

Hyperprolactinemia에 의한 L.P.D.는 Wentz 의 주장이 매우 타당하다고 생각되는데, 가급적 소량의 Bromocriptine 치료가 좋으며 가장 이상적인 치료효과는 혈중 Prolactin 농도가 6~12 ng/ml 정도로 유지하는 것이 바람직하다.

5 ng/ml 이하로 oversuppression 되면 Corpus luteum에서 Progesterone 생성에 장애를 초래하므로 피하는 것이 좋다.

유한기 교수 (이화여대 산부인과)

Hyperprolactinemia에 의한 L.P.D.를 경험한 바 있으며 황체기도 10일 이하였다.

Bromocriptine 을 1일 5 mg 부터 시작하여 증량 치료하였으며, 두번째 cycle에서 Estrogen 과 Progesterone 이 정상화 됨을 확인하였고 6개월째에 임신이 성공되었다.

L.P.D.는 시상하부-뇌하수체-난소 축에 관여하는 모든 호르몬이 정상화되어야 치료가능하다고 하겠다.

이중달 교수 (한양대 병리학과)

자궁저부의 전벽 혹은 후벽에서 2 cm 이상의 내막 조직을 full thickness 로 채취해야 하고, 자궁내막의 surface epithelium이 intact 해야 dating 을 정확히 할 수 있다.

병리 조직학적 소견으로는 Stromal edema, Mitosis, Pseudo decidual reaction, Le-

ucocytic infiltration 등으로 dating 을 하게 되며, 아무리 훌륭한 병리 의사라도 불충분한 조직 표본으로는 정확한 dating 을 할 수 없다.

자궁내막이 Estrogen 에 의해서 전처리가 우선되지 않으면 아무리 Progesterone 이 높더라도 Pseudodecidual reaction이나 Leucocytic infiltration 이 일어나지 않는다. 따라서 작상에 적합한 자궁내막을 만들기 위해서는 Estrogen 과 Progesterone 이 모두 필요하다. 는 사실을 잊어서는 안되겠다.

이진용 교수 (서울대 산부인과)

최근 미국의 Norfolk에서 IVF와 ET에 관한 세미나가 있어 다녀 왔는데 거기에서도 L.P.D.에 관한 문제가 깊이있게 논의되었다.

L.P.D.는 aluteal → Short luteal defect → Luteal inadequacy → Normal fertility로 이어지는 하나의 spectrum 이라고 생각한다.

Dr. Hodgen은 L.P.D.의 치료를 위하여 FSH의 사용가능성을 시사한 바 있다. Dr. Yen은 subcutaneous LHRH pulsatile infusion은 Polycystic ovarian syndrome 비슷한 양상을 일으키므로 LHRH pulsatile infusion은 정맥내로 투여함이 낫다고 보고하였다.

L.P.D.치료에 있어서 이론적으로는 난포기에 FSH를 투여하는 것이 좋을 것으로 생각되나 아직까지는 Progesterone 치료가 우선 시도되어야 하며, 이 이외에도 HCG나 Clomid 치료등을 할 수 있겠다.

IVF-ET의 경우에는 난자를 흡입 채취 (ovum retrieval)할 때에 Luteinized granulosa cell들이 불가피하게 흡입될 것이라는 우려에서 일반적으로 황체기에 Progesterone 을 보충해 주고 있다.

이진우 교수 (카톨릭의대 산부인과)

황체가 정상적인 기능을 발휘하기 위해서는

난포기 중기에서의 FSH peak 와 배란 직전에 LH surge 와 함께 나타나는 Midcycle FSH peak 가 모두 중요하다. 다시 말해서 황체의 기능은 Luteinized granulosa cell mass 의 증가, LH receptor 의 증가, Estrogen 에 의한 Progesterone receptor 의 증가가 다 필요하다.

이러한 것들은 난포기에서 FSH가 지배하므로 치료에 있어서 난포기 초기의 FSH 자극이 더 생리적이라고 할 수 있다. 그러므로 장차 FSH 치료법에 더 많은 연구가 기대된다.

최영길 교수 (경희대 내과)

L.P.D.의 발병기전을 이해하려면 Estrogen, Progesterone, 또는 성선자극호르몬 (Gonadotropin) 등에만 너무 국한해서 생각하기 보다는 차원을 높여서 시상하부의 LHRH, 그 이상 부위에서의 Dopamine,  $\beta$ -Endorphine 등의 신경전달물질 (Neurotransmitter) 등에 시야를 돌려야 한다.

최근 내분비학의 발전은 수용체 (Receptor) 에 대한 개념으로 주도되고 있으며, 정상 혹은 정상보다 높은 호르몬 분비에도 불구하고 Target cell에서의 수용체 부족으로 질병을 일으키는 경우가 많다.

따라서 L.P.D.에서도 Progesterone 농도가 정상보다 높아도 자궁내막에서 착상에 부적합한 상태가 되는 것은 이러한 수용체 질환으로 이해하는 것이 바람직하다.

최근 한국에서도 수용체 검사가 가능하므로 관심을 갖고 검사하면 상당수의 Progesterone receptor 결핍에 의한 L.P.D.가 발견될 것으로 생각한다.

(가나다 순)

註

이 글을 쓰기까지 가르침을 주신 여러 교수님들께 진심으로 감사 드립니다. 또한 본 원고를 쓰도록 격려해 주시고 지도를 아끼지 않으신 제일병원의 이동희 박사님과 이승호 박사님께 감사드립니다.

## REFERENCES

1. Jones GS: *Some newer aspects of the management of infertility. JAMA 141: 1123, 1949.*
2. Horta JLH, Fernandez JG, Desoto LB, Cortes-Gallegos V.: *Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. Obstet Gynecol 49: 705, 1977.*
3. diZerega GS, Hodgen GD: *The changing functional status of the monkey corpus luteum. Biol Reprod 23: 253, 1980.*
4. Thau RB, Sundaram K.: *The mechanism of action of an antifertility vaccine in the rhesus monkey.: reversal of the effect of antisera to the B-subunit of ovine luteinizing hormone by medroxyprogesterone acetate. Fertil steril 33: 317, 1980.*
5. Thau RB, Sundaram K, Thornton YS, Seidman LS: *Effects of immunization with B-subunit of ovine luteinizing hormone on corpus luteum function in the rhesus monkey. Fertil steril 31: 200, 1979.*
6. Wentz AC: *Physiologic and Clinical consideration in luteal phase defects. Clin Obstet Gynecol 22: 169, 1979.*
7. Jones GS: *The luteal phase defect. Fertil steril 27: 351, 1976.*
8. Rosenberg SM, Luciano AA, Riddick DH.: *The luteal phase defect: The relative frequency of, and encouraging response to, treatment with vaginal progesterone. Fertil steril 34: 17, 1980.*

9. Downs KA, Gibson M.: *Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. Fertil steril 39: 34, 1983.*
10. Wentz AC: *Endometrial biopsy in the evaluation of infertility. Fertil steril 33: 121, 1980.*
11. Tho PT, Reindollar RH, McDonough PG: *Recurrent abortion. Obstet Gynecol Annual 12: 259, 1983.*
12. Jones GS, Delfs E: *Endocrine patterns in term pregnancies following abortions. JAMA 146: 1212, 1951.*
13. Jones GS, Askel S, Wentz AC: *Serum progesterone values in the luteal phase defects. Obstet Gynecol 44: 26, 1974.*
14. Rosenfeld DL, Garcia LR: *Comparison of endometrial histology with simultaneous plasma progesterone determinations in infertile women. Fertil steril 27: 1256, 1976.*
15. Shepard MK, Senturia YD: *Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. Fertil steril 28: 541, 1977.*
16. Keller W, Wiest WG, Askin FB et al: *Pseudocorpus luteum insufficiency: a local defect of progesterone action on endometrial stroma. J Clin Endocrinol Metab 48: 127, 1979.*
17. VandeWiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, Ferin M, Jewelcicz R, Warren M, Rizkallah J, Mikhail G: *Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. Recent Prog Horm Res 26: 63, 1970.*
18. Veldhuis JD, Klase PA, Sandow BA, Kolp LA: *Progesterone secretion by highly differentiated human granulosa cells isolated from preovulatory graafian follicles induced by exogenous gonadotropins and human chorionic Gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 57: 87, 1983.*
19. Strott CA, Cargille CM, Ross GT et al: *The short luteal phase. J Clin Endocrinol Metab 30: 246, 1970.*
20. Cook CL, Rao CV, Yussman MA: *Plasma gonadotropin and sex steroid hormone levels during early, midfollicular and midluteal phases of women with luteal phase defect. Fertil steril 40: 45, 1983.*
21. Stouffer RL, Hodgen HD: *Induction of luteal phase defects in rhesus monkeys by follicular fluid administration at the onset of the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 51:669, 1980.*
22. diZerega GS, Turner CK, Stouffer RL et al: *Suppression of FSH dependent folliculogenesis during the primate ovarian cycle. J Clin Endocrinol Metab 52:451 1981.*
23. Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC: *Luteal phase defects induced by an agonist of luteinizing hormone-releasing factor: a model for fertility control. Science 215: 170, 1982.*
24. Balmaceda JP, Borghi MR, Coy DH, Schally AV, Asch RH: *Suppression of postovulatory gonadotropin levels does not affect corpus luteum function in rhesus monkeys. J Clin Endocrinol Metab 57:866, 1983.*
25. Quagliarello J, Weiss G: *Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. Fertil steril 31:373, 1979.*
26. diZerega GS, Hodgen GD: *Follicular phase treatment of luteal phase dysfunction. Fertil steril 35:428, 1981.*
27. diZerega GS, Hodgen GD: *Luteal phase dysfunction infertility: A sequel to aberrant folliculogenesis. Fertil steril*

- 35:489, 1981.
28. Huang KE, Muechler EK, Bonfiglio TA: *Follicular phase treatment of luteal phase defect with follicle-stimulating hormone in infertile women. Obstet Gynecol 64:32, 1984.*
  29. McNatty KP, Sawyers RS, McNeilly AS: *A possible role for prolactin in control of steroid secretion by human graffian follicles. Nature 250:653, 1974.*
  30. Seppälä M, Hirvonen E, Ranta T: *Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. Lancet i:229, 1976.*
  31. Pepperel RJ, McBain JC, Winstone SM et al: *Corpus luteum function in early pregnancy following ovulation induction with bromocriptine. British J Obstet Gynecol 84:898, 1977.*
  32. del Pozo E, Wyss H, Tolis G et al: *Prolactin and deficient luteal function. Obstet Gynecol 53:282, 1979.*
  33. Annos T, Thompson IE, Taymor ML: *Luteal phase deficiency and infertility: difficulties encountered in diagnosis and treatment. Obstet Gynecol 55:705, 1980.*
  34. Wentz AC: *Progesterone therapy of inadequate luteal phase. Current Prob. in Obstet Gynecol Vol. 6, No. 4, 1982.*
  35. Wentz AC: *Premenstrual spotting: its association with endometriosis but not luteal phase inadequacy. Fertil steril 33:605, 1980.*
  36. Aksel S: *Hormone characteristics of long cycles in fertile women. Fertil steril 36:521, 1981.*
  37. Downs KA, Gibson M: *Basal body temperature graph and the luteal phase defect. Fertil steril 40:466, 1983.*
  38. Wentz AC: *Diagnosing luteal phase inadequacy. Fertil steril 37:334, 1982.*
  39. Rosenfeld DL, Chudow S, Bronson RA: *Diagnosis of luteal phase inadequacy. Obstet Gynecol 56:193, 1980.*
  40. Rosenberg SM: *Inappropriateness of single midluteal progesterone for diagnosis of corpus luteum defect. Obstet Gynecol 56:267, 1980.*
  41. Shangold M, Berkeley A, Gray J: *Both midluteal serum progesterone levels and late luteal endometrial histology should be assessed in all infertile women. Fertil steril 40:627, 1983.*
  42. Strot CA, Cargille CM, Ross GT et al: *The short luteal phase. J Clin Endocrinol Metab 30:246, 1970.*
  43. Andrew WC: *Luteal phase defects. Fertil steril 32:501, 1979.*
  44. Moghissi KS: *Accuracy of basal body temperature for ovulation detection. Fertil steril 27:1415, 1976.*
  45. Ross GT, Cargille CM, Lipsett MG et al: *Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. Recent Prog Horm Res 26:1, 1970.*
  46. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR: *Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. Obstet Gynecol 44:522, 1974.*
  47. Soules MR, Wiebe RH, Aksel S et al: *The diagnosis and therapy of luteal phase deficiency. Fertil steril 28:1033, 1977.*
  48. Radwanska E, McGarrigle HHG, Swyer GIM: *Plasma progesterone and estradiol estimations in the diagnosis and treatment of luteal insufficiency in menstruating infertile women. Acta Eur Fertil 7:39, 1976.*

49. Radwanska E, Berger GS, Hammond J: *Luteal deficiency among women with normal menstrual cycles requesting reversal of tubal sterilization. Obstet Gynecol* 54:189, 1979.
50. Zorn JR, McDonough PG, Nessman C et al: *Salivary progesterone as an index of luteal function. Fertil steril* 41:248, 1984.
51. Goldstein D, Zuckerman H, Harpaz S et al: *Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. Fertil steril* 37:348, 1982.
52. Dodson KS, McNaughton MC, Coutts, JRT: *Infertility in women with apparently ovulatory cycles. Br J Obstet Gynecol* 82:615, 1975.
53. Israel R, Mishell DR, Stone SC et al: *Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. Am J Obstet Gynecol* 112:1043, 1972.
54. McRae MA, Blasco L, Lyttle CR: *Serum hormones and their receptors in women with normal and inadequate corpus luteum function: Fertil steril* 42:58, 1984.
55. Noyes RW, Hertig AT, Rock J: *Dating the endometrial biopsy. Fertil steril* 1:3, 1950.
56. Jackson MH: *Timing of endometrial biopsy. J Obstet Gynecol Br Commonw* 54:86, 1947.
57. Buxton CL, Olson LE: *Endometrial biopsy inadvertently taken during conception cycle. Am J Obstet Gynecol* 105:702, 1969.
58. Karow WG, Gentry WC, Skeels RF et al: *Endometrial biopsy in the luteal phase of the cycle of conception. Fertil steril* 22:482, 1971.
59. Rosenfeld DL, Garcia CR: *Endometrial biopsy in the cycle of conception. Fertile steril* 26:1088, 1975.
60. Sulewski JM, Ward SP, McGaffic W: *Endometrial biopsy during a cycle of conception. Fertile steril* 34:584, 1980.
61. Noyes RW, Haman JO: *Accuracy of endometrial dating. Fertil steril* 4:504, 1953.
62. Noyes RW: *Uniformity of secretary endometrium. Obstet Gynecol* 7:221, 1956.
63. Jones HW, Wheelless CR: *Salvage of the reproductive potential of women with anomalous development of the müllerian ducts: Am J Obstet Gynecol* 104:348, 1969.
64. Wentz AC: *Treatment of luteal phase inadequacy. Audio-digest Vol 31, No. 23, 1984.*
65. Johansson EDB: *Depression of the progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation. Acta Endocrinol* 68:779, 1971.
66. Maruffo CA, Casavilla F, Nynatte V et al: *Modifications of the human endometrial fine structure induced by low dose progesterone therapy. Fertile steril* 25:778, 1974.
67. Heinonen OT, Slone D, Monson RR et al: *Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. N Engl J Med* 296:67, 1977.
68. Aarskog D: *Material progestins as a possible cause of hypospadias. N Engl J Med* 300:75, 1979.
69. Keith L, Berger GS: *The relationship between congenital defects and the use of exogenous progestational "contraceptive" hormones during pregnancy: A 20 year review. Int J Gynecol Obstet* 15:115, 1977.

70. Schardein JL: *Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: A clinical review. Teratology* 22:251, 1980.
71. Wilson JG, Brent RL: *Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol* 141:567, 1981.
72. Aksel S, Jones GS: *Effect of progesterone and 17 hydroxy progesterone caproate on normal corpus luteum function. Am J Obstet Gynecol* 118:466, 1974.
73. Nillius SJ, Johansson EB: *Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. Am J Obstet Gynecol* 110:470, 1971.
74. Garcia J, Jones GS, Wentz AC: *The use of clomiphene citrate. Fertile steril* 28:707, 1977.
75. Wu CH: *A rationale and practical approach to clomiphene therapy. Clin Obstet Gynecol* 27:953, 1984.
76. Cook CL, Schroeder JA, Yussman MA, Sanfilippo JS: *Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. Am J Obstet Gynecol* 149:613, 1984.
77. Howard WF: *IV-HCG: A More precise artificial LH Surge? Fertil steril* 41:52S, 1984.
78. Fredricsson B, Bjork G, Carlstrom K: *Short luteal phase and prolactin. Lancet* 1:1210, 1977.
79. Polan ML, Laufer N, Dlugi AM et al: *Human chorionic gonadotropin and prolactin modulation of early luteal function and luteinizing hormone receptor binding activity in cultured human granulosa-luteal cells. J Clin Endocrinol Metab* 59:773, 1984.
80. Shapiro AG: *New treatment for the inadequate luteal phase. Obstet Gynecol* 40:826, 1972.
81. Liu JH, Yen SSC: *The use of gonadotropin releasing hormone for the induction of ovulation. Clin Obstet Gynecol* 27:975, 1984.
82. Miller DS, Reid RR, Cetel NS, Rebar RW, Yen SSC: *Pulsatile administration of low dose Gonadotropin-releasing hormone. JAMA* 250:2937, 1983.
83. Reid RL, Leopold GR, Yen SSC: *Induction of ovulation and pregnancy with pulsatile luteinizing hormone releasing factor: Dosage and mode of delivery. Fertil steril* 36:553, 1981.
84. Ory SJ: *Clinical uses of luteinizing hormone - releasing hormone. Fertile steril* 39:577, 1983.
85. Pepperell RJ: *A rational approach to ovulation induction. Fertil steril* 40:1, 1983.
86. Loucopoulos A, Ferin M, VandeWiele L et al: *Pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation. Am J Obstet Gynecol* 148:895, 1984.