

정상 배란주기의 불임 여성에서 Clomiphene Citrate 단독 사용과 GnRH Antagonist 병합 요법의 임상적 효용성에 관한 연구

중앙대학교 부속병원 산부인과학교실

이우석 · 상재홍 · 김재준 · 김광준 · 김동호 · 이상훈

The Clinical Efficiency of Clomiphene Citrate vs Clomiphene Citrate/GnRH Antagonist
on Infertile Women with Normal Ovulatory Cycles

Woo Seok Lee, Jae Hong Sang, Jae Joon Kim, Gwang June Kim, Dong Ho Kim, Sang Hun Lee

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Objective: This study was to investigate the clinical efficiency of clomiphene citrate/GnRH antagonist protocol comparing with the clomiphene citrate only protocol in infertile women with normal ovulatory cycles.

Method: Among 116 patients, 43 were received assisted reproductive technologies using natural ovulatory cycle, 38 and 35 were received clomiphene citrate only protocol and clomiphene citrate/GnRH antagonist combined protocol, respectively, and the clinical results were compared and analyzed.

Results: In each group, basal levels of LH, FSH, E₂ and FSH, E₂ on hCG day injected were not different, but LH level and endometrial thickness on hCG injected day were decreased significantly and the pregnancy rate was increased significantly in clomiphene citrate/GnRH antagonist group.

Conclusion: The pregnancy rate was increased significantly in clomiphene citrate/GnRH antagonist group compared with natural ovulatory cycle and clomiphene citrate only group.

Key Words: Clomiphene citrate, GnRH antagonist

불임의 원인에 대한 많은 연구를 통해 남성 인자, 난소 기능의 감소, 비기능성 배란, 난관의 이상, 복강 인자, 자궁 경부 혹은 면역학적 요인, 자궁의 이상, 전신 질환 등 다양한 요인들이 밝혀지고 있으나¹ 아직 10~15%는 불임의 원인을 알 수 없다.² 이중 자연 배란이 되면서 불임이 되는 경우가 60~70%에 달하므로 이런 불임 환자에서 인공수정술을 시행하기 위해서는 정상 배란주기에서 과배란을 유도하는 경우가 흔하다.

과배란을 유도하는데 사용되는 clomiphene citrate는 비스테로이드성 선택적 에스트로젠 수용체 조절

제 (nosteroidal selective estrogen receptor modulator)로서³ 사용법이 간단하고 주사제가 아닌 내복약으로서 비침습적이기 때문에 20여 년간 난포 자극 호르몬과 함께 인공 수태 시술에서 배란 유도제로 널리 쓰이고 있다.⁴⁻⁶

Clomiphene citrate의 작용은 에스트로겐의 촉진제와 길항제의 작용을 부분적으로 나타냄으로서 시상하부 에스트로젠 수용체에 작용한다.^{7,8} 시상하부는 clomiphene citrate의 신호에 의해 체내 에스트로겐을 저농도로 간주하여 시상하부에서 성선 호르몬 분비 자극 호르몬의 박동성 분비를 증가시키고 이에 따

라 뇌하수체에서 황체 호르몬과 난포 자극 호르몬의 농도가 증가하게 되어 난소의 과자극 상태를 유도한다.⁹ 또한 황체 호르몬의 고농도 상태는 황체에 황체를 보존하는 역할을 하므로 불임의 원인중 하나인 황체기 결함 (luteal phase defect)을 교정할 수도 있다.¹⁰⁻¹²

한편으로 인공 수태 시술에서 clomiphene citrate를 사용하는 경우에 배란율은 높으나 임신율이 낮게 나타나는데,¹³⁻¹⁵ 이는 clomiphene citrate가 에스트로겐 의존성 조직인 자궁 내막과 자궁 경부에서 항에스트로겐 효과를 가지기 때문으로 생각되며 난소에서는 난포의 성숙을 방해하여 황체의 파열을 저해하기 때문으로 여겨진다.¹⁶ 또한 clomiphene citrate에 의해 야기된 황체 호르몬의 고농도 상태로 인하여 인공 수태 시술시 수정률이 낮아지고¹⁷⁻¹⁸ 초기 태아 손실이 야기될 수도 있다.¹⁹

GnRH agonist는 clomiphene citrate의 사용으로 야기되는 조기 황체 호르몬의 급증 (premature LH surge)과 미성숙 난자의 배란 등을 막기 위해 사용되었다. GnRH agonist 장기 요법은 조기 황체화 현상을 효과적으로 예방할 수는 있으나 뇌하수체의 탈감작을 유도하기 위해 미리 GnRH agonist를 투여하여야 하는데, 투여 초기에 불필요한 성선 자극 호르몬 상승을 유도하게 되며 약 2주간의 긴 투약 기간으로 인해 환자의 신체적, 정신적, 경제적 부담이 문제가 되었다.²⁰ 또한 과배란 증후군과 다태 임신 등의 다른 부작용도 무시할 수 없다.²¹ 이러한 부작용이 대두됨에 따라 최근에는 난소를 과다하게 자극시키던 기존의 방법대신, 자연 배란주기에 외인성 인간 폐경 성선 자극 호르몬 (hMG) 또는 난포 자극 호르몬을 투여하여 일부 난포들의 성장을 발달시키는 한편 내인성 난포 자극 호르몬은 억제되지 않도록 하여 외인성 성선 자극 호르몬의 필요량을 줄이고, 약물 투여 기간을 단축시킬 수 있는 최소 자극 방법 (minimal stimulation protocol)이 소개되었다.²²

이에 남성 불임 원인을 제외한 정상 배란주기의 불임 환자에서 임신율을 향상시키기 위해 clomiphene citrate를 단독 투여하는 방법과 clomiphene citrate와 GnRH antagonist를 병합하는 용법을 시행하여 임신의 효율성을 비교 검토하여 유용성을 보

고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 2002년 2월부터 2005년 7월까지 중앙대학교 부속병원 산부인과 불임 클리닉을 방문하여 불임 시술을 받은 환자들 중 남성 불임의 원인이 아닌 정상 배란주기를 가진 116명 (154주기)의 불임 환자를 대상으로 시행하였다.

43명 (53주기)에서는 clomiphene citrate를 쓰지 않고 자연 주기에 의한 임신을 시도하였고, 38명 (58주기)에서는 clomiphene citrate를 사용하여 임신을 시도하였으며, 35명 (43주기)에서는 clomiphene citrate와 GnRH antagonist를 병합하여 임신을 시도하여 이들을 대상으로 임상적 결과를 비교 분석하였다.

2. 연구 방법

1) 자연 배란주기법군 (natural ovulatory cycle group)

대상 환자들은 월경 제 2~3일에 혈중 E₂, LH, FSH 농도를 측정하였다. 배란이 되는 날을 예측하기 위해 질식 초음파를 통해 난포의 발달과 자궁 내막의 두께를 측정하였고, 우성 난포 (dominant follicle)의 지름이 16~18 mm일 때 배란을 유도하기 위해 hCG 5,000 IU를 근주하였다. 2~3일 후 IUI (intrauterine insemination)를 시행하였다.

2) Clomiphene citrate 단독 요법군 (Clomiphene citrate only group)

자연 주기법과 마찬가지로 대상 환자들은 월경 제 2~3일에 혈중 E₂, LH, FSH 농도를 측정하였고 월경주기 제 5일부터 제 9일까지 clomiphene citrate (파마구연산클로미펜정, 한국파마, 50 mg/tablet) 100 mg을 매일 경구 투여하였다. 역시 배란이 되는 날을 예측하기 위해 질식 초음파를 통해 난포의 발달과 자궁 내막의 두께를 측정하였고, 우성 난포가 16~18 mm일 때 배란을 유도하기 위해 hCG 10,000 IU를 근주하였으며 2~3일 후 IUI를 시행하였다.

3) Clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군 (Clomiphene citrate/GnRH antagonist group)

다른 군의 환자와 마찬가지로 대상 환자들은 월경 제 2~3일에 혈중 E₂, LH, FSH 농도를 측정하였고 월경주기 제 5일부터 제 9일까지 clomiphene citrate 100 mg을 매일 경구 투여하였다. 역시 배란이 되는 날을 예측하기 위해 질식 초음파를 통해 난포의 발달과 자궁 내막의 두께를 측정하였고, 여성 난포가 16 mm일 때 LH surge를 예방하기 위해 GnRH antagonist인 cetrorelix (Cetrotide®, Serono International, Germany) 0.25 mg을 일 회 피하 주사하였다. 이후 여성 난포가 18 mm일 때 배란을 유도하기 위해 hCG 10,000 IU를 근주하였으며 2~3일 후 IUI를 시행하였다.

3. 통계적 분석

각 군에서 여성 난포가 16 mm 이상이 되어 hCG를 투여하는 날의 E₂, LH, FSH와 자궁 내막의 두께를 측정하였고, 각 군의 임신율과 유산율을 조사하였다. 통계처리는 SAS (version 6.04, SAS-KOREA, Seoul, 1995) 통계 프로그램을 이용하였다. 모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고, 자료의 평균치는 Student-t로 비교 검정하였으며, 유의수준은 p ≤ 0.05인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 각 군의 특성 및 호르몬 수치

대상 환자의 불임 원인은 자궁내막증, 난관 인자, 불명확한 원인으로 분류되었으며 각 군 간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 각각의 군에서 시술의 시

행주기는 자연 배란주기법군에서 53주기, clomiphene citrate 단독 요법군에서 58주기, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 43주기였고 평균 나이는 자연 배란주기법군에서 32.4±3.6세, clomiphene citrate 단독 요법군에서 30.7±4.5세, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 32.4±5.8세로 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

불임의 기간은 각각 자연 배란주기법군에서 3.7±2.6년, clomiphene citrate 단독 요법군에서 3.6±3.4년, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 3.7±2.9년으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

각 군에서 월경 2~3일째 측정된 혈청 E₂, LH 및 FSH 수치는 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

2. 임상 결과

여성 난포의 크기가 16~18 mm로 발달되어 배란을 위해 hCG를 투여하는 날짜는 자연주기법군과 clomiphene citrate 단독 요법군과 clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서 각각 생리주기의 12.4±8.7일, 11.6±8.3일, 12.6±6.9일이었고 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

hCG를 투여하는 날의 혈청 E₂ 수치는 자연 배란주기법군에서 186.6±34.6 pg/ml, clomiphene citrate 단독 요법군에서 284.6±57.8 pg/ml, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 275.5±45.3 pg/ml로 유의할 만한 차이가 나타나지 않았으나 혈청 LH 수치는 자연 배란주기법군에서 17.5±3.9 U/L, clomiphene citrate 단독 요법군에서 16.5±11.5 U/L, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 14.9±10.4 U/L로 clomiphene citrate/GnRH anta-

Table 1. Causes of infertility

Cause	Natural cycle	CC only	CC/GnRH antagonist	p value
Endometriosis	8	6	4	NS
Tubal factor	10	7	5	NS
Unexplained	25	25	13	NS

NS: Not significant, CC: Clomiphene citrate

Table 2. Patients characteristics

	Natural cycle	CC only	CC/GnRH antagonist	p value
No. of patients	43	38	35	
No. of cycles	53	58	43	
Age (years)	32.4±3.6	30.7±4.5	32.4±5.8	NS
Duration of infertility (years)	3.7±2.6	3.6±3.4	3.7±2.9	NS
Basal serum E ₂ (pg/ml)	19.5±9.4	21.6±8.7	18.7±7.5	NS
Basal serum LH (U/L)	4±4.5	8.7±4.7	9.5±8.4	NS
Basal serum FSH (U/L)	6.7±5.4	7.4±3.7	7.5±4.8	NS

NS: Not significant, CC: Clomiphene citrate, E₂: Estradiol,
LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicular stimulating hormone

Table 3. Comparison of clinical responses

	Natural cycle	CC only	CC/GnRH antagonist	p value
hCG day (menstrual day)	12.4±8.7	11.6±8.3	12.6±6.9	NS
E ₂ on hCG day (pg/ml)	186.6±34.6	284.6±57.8	275.5±45.3	NS
LH on hCG day (U/L)	17.5±3.9	16.5±11.5	14.9±10.4	<0.01
FSH on hCG day (U/L)	12.6±8.7	11.6±8.3	12.9±6.9	NS
Endometrial thickness on hCG day (mm)	13.5±7.9	10.4±8.6	9.5±5.8	<0.05
Pregnancy cycle (%)	2/53 (3.77%)	3/58 (5.17%)	4/43 (9.30%)	<0.01
No. of abortion	0	1	0	
No. of multiple pregnancy	0	0	1 (twin)	

NS: not significant, CC: Clomiphene citrate, hCG: human chorionic gonadotropin,
LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicular stimulating hormone

gonist 병합 요법군에서 의미 있게 저하되었다.

반면 FSH는 자연 배란주기법군에서 12.6±8.7 U/L, clomiphene citrate 단독 요법군에서 11.6±8.3 U/L, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 12.9±6.9 U/L로 유의한 차이를 보이지 않았다. 자궁 내막의 두께는 자연주기법군에서 13.5±7.9 mm, clomiphene citrate 단독 요법군에서 10.4±8.6 mm, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 9.5±5.8 mm으로 clomiphene citrate를 사용한 두 군에서 의미 있게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.

각 군에서 주기 당 임신율은 자연주기법군에서 53주기 중 2명으로 3.77%, clomiphene citrate 단독 요법군에서 58주기 중 3명으로 5.1%, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 43주기 중 4명으로 9.30%를 보여 clomiphene citrate/GnRH

antagonist 병합 요법군에서 통계적으로 유의하게 높은 임신율을 보였다.

유산이 된 경우는 clomiphene citrate 단독 요법군에서 1례, 쌍태임신이 clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서 1례가 관찰되었다. 난소과자 극증후군 등의 합병증은 어떤 군에서도 나타나지 않았다 (Table 3).

고 찰

불규칙적인 생리주기를 가진 불임 여성에게 clomiphene citrate는 생리주기를 규칙적으로 유도하여 배란 일자를 예측하기 쉽게 만들 수 있어 유용하며 비용이 저렴하고 사용하기 쉬운 뿐만 아니라 주요 전신 부작용이 없기 때문에 무배란성, 희소월경성

불임에 있어서 우선적인 치료제이다.¹² 최근에는 정상적인 배란주기를 가진 불임 여성에게도 다수의 배란을 유도하여 임신의 가능성을 높이기 위해 clomiphene citrate가 사용된다.¹⁹

그러나 저성선 자극성 성선기능저하증 (hypogonadotropic hypogonadism) 시에는 효과적이지 못하며 당뇨병, 갑상선 이상, 고프로락틴증, 선천성 부신증식증 등의 내분비적 질환을 먼저 감별해야 하며 질환이 있다면 선행 질환을 우선적으로 치료하고 이러한 치료로도 무배란이 호전되지 않을 때 clomiphene citrate를 사용해야 한다. 또한 황체기 결함이 관찰되는 경우 clomiphene citrate를 투여하여 프로게스테론의 수치를 상승시킬 수 있으며 이로 인하여 배란 전 난포와 황체의 발달을 촉진시킬 수 있다.

Clomiphene citrate를 투여했을 경우 전반적인 생리주기에 황체 호르몬의 상승이 일어난다. 이런 황체 호르몬의 상승은 성선 호르몬 분비 자극 호르몬 유사체를 투여하여도 나타난다. Clomiphene citrate는 우선적으로 시상하부의 에스트로겐 수용체에 작용하며 수 시간 동안 작용하는 에스트로겐에 비하여 clomiphene citrate는 수 주 동안 효과를 나타낸다.²¹ 이러한 장기간의 작용 효과로 체내의 황체 호르몬은 높은 농도로 증가하여 황체를 유지하는데 중요한 역할을 하게 되며 또한 난포 자극 호르몬 분비의 파동과 빈도가 증가하고 이에 따라 에스트로겐과 프로게스테론이 증가하게 된다.

Clomiphene citrate을 사용하는 경우 배란의 성공률은 대략 57~91%로 추정되나 임신율은 27~40%, 유산율은 대략 25%에 이른다.²³ 본 연구에서 clomiphene citrate 단독 요법군과 자연주기법군의 임신율에는 유의할 만한 차이가 관찰되지 않았다.

FSH/hMG을 이용하는 자궁내 정자 주입술 이전에 clomiphene citrate를 이용한 자궁내 정자 주입술을 시행한 횟수가 4회 이상을 넘으면 임신율이 저하되고 고위험-다태 임신의 빈도가 줄어든다는 보고가 있다.²⁴

이러한 결과에 대한 해석으로서 첫째, clomiphene citrate는 자궁 경부 점액의 질적, 양적 감소를 야기한다.^{22,24} 둘째, clomiphene citrate에 의해 estradiol 수치가 증가해도 자궁 내막의 두께는 얇아지고 내막의 성장 속도가 느려진다.^{25,26} 본 연구에서도 자연

주기 군에 비하여 clomiphene citrate를 사용하는 단독 요법군과 GnRH 병합 요법군에서 모두 자궁 내막의 두께가 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었는데 이는 clomiphene citrate가 가지는 항에스트로겐 작용에 의한 것으로 여겨진다. 자궁 내막의 적절한 두께는 착상에 필수적인 요소로서 자궁 내막의 두께가 9~10 mm 이상인 경우 착상율은 증가되고 6~8 mm 이하시는 착상이 거의 불가능하다고 알려져 있다.^{27,28} 자궁 내막 두께 감소를 방지하기 위해서는 tamoxifen이나 letrozole로 대체하여 사용할 수 있다.²⁰ 셋째, 난포가 파열이 되지 않거나 늦어질 수 있다. 한 연구에서 clomiphene citrate 150 mg을 복용한 그룹에서는 높은 빈도의 난포 비파열이 보고되었으며¹⁵ 난포기의 기간이 길어져 배란일이 늦어지는 현상이 나타났다.^{8,29}

그 외에도 이전까지의 연구에서 염색체 이상이나 임상적인 증상이 보이지 않는 초기 유산율의 증가가 높은 빈도로 나타난다고 보고된 바 있다.^{30,31} 본 연구에서도 초기 유산이 clomiphene citrate 단독 요법군에서 1례 관찰되었다.

Clomiphene citrate의 항에스트로겐 효과를 상쇄하기 위해 함께 에스트로겐을 투여하였을 경우 clomiphene citrate를 단독 투여한 것과 비교하여 체내 에스트로겐의 농도, 난포의 크기와 수, 자궁의 용적 등은 변화하지 않는 것으로 보고된다.²³ 이는 clomiphene citrate가 에스트로겐 수용체에 결합하여 에스트로겐에 경쟁적으로 작용하기 때문이다. 그러나 에스트로겐을 투여하였을 경우 자궁 내막 두께의 증가를 보이며 이로 인해 유산율의 감소를 가져올 수 있다고 보인다.³² 이는 소위 'differential cell stimulation'으로 clomiphene citrate 자체가 자궁 내막에서는 자궁 상피 세포의 증식을 유도하나 자궁의 근층에서는 별다른 효과를 야기하지 않기 때문이다.³³ Clomiphene citrate의 이러한 항에스트로겐 효과는 자궁 내경부, 자궁 내막, 난소와 같은 장기의 발달부위에 영향을 미칠 수 있다.

Clomiphene citrate의 전신적인 부작용은 경미한 편이고 열감, 우울증, 눈부심이나 반점, 복시 등의 시야 이상 등이 드물게 나타날 수 있으며 심한 경우 시신경병증을 야기하기도 한다. 또한 다태 임신이 증가되는 경향이 있으나 선천성 기형, 자연 유산,

난소 과자극 증후군과의 연관성은 보고되지 않았다.²⁰ 또한 조기 황체 호르몬 증가와 12주기 이상 사용하는 경우 난소암 발생의 증가가 보고된 연구도 있었다.³⁴

현재까지의 연구 결과 clomiphene citrate는 인공 수정 시술에서 배란 유도를 위해 널리 쓰이고 있으나 그것이 지닌 항에스트로겐 효과로 인하여 정상적인 배란주기를 가진 여성에서는 그 사용의 유용성은 미미한 것으로 여겨진다. 즉 정상적인 배란주기를 가진 불임 여성이 clomiphene citrate를 복용할 경우 전체적인 임신율, 각 배란주기에 따른 임신율, 각 환자의 임신율 등이 clomiphene citrate를 사용하지 않은 여성보다 감소하거나 차이를 보이지 않는다.¹²

Clomiphene citrate의 사용에 따르는 임신율의 저하와 부작용으로 인해 도입된 것이 GnRH agonist이다. GnRH agonist를 사용하여 뇌하수체의 하향 조절(down regulation) 유도를 통한 조기 LH 급증 및 미성숙 난자의 배란 현상을 예방할 수 있게 되었으며 다수의 성숙 난자 획득이 가능해 졌다. 그러나 GnRH agonist의 이용에는 장기간 투여에 따르는 환자의 경제적, 신체적, 심리적 부담을 유발하였을 뿐만 아니라 난소 과자극 증후군의 빈도가 증가되었고, 과배란 이후 발생하는 정신적 스트레스, 복부 불편감 및 다태 임신과 관련된 산모와 태아의 합병증 등에 따른 문제가 제기되었다.²²

이러한 부작용으로 인하여 이전의 자연 생리주기 또는 clomiphene citrate 혹은 성선 자극 호르몬을 이용한 'minimal stimulation protocol (최소 자극 방법)'의 개념이 도입되었는데, 이는 자연 생리주기에 호르몬을 이용하는 경우보다는 덜 침습적이고 비용이 적게 든다는 장점이 있는 반면, 주기 취소율이 높고, 황체 형성 호르몬 급증 시간을 예측할 수 없다는 단점이 있다.

그러나 최근 개발된 제 3세대 GnRH antagonist를 후기 난포기에 사용하는 경우, 난포기에서 난포 형성의 억제가 발생하지 않으며, 조기 황체 형성 호르몬 급증을 예방하고 주기 취소율을 감소시킬 수 있었다.³⁵

GnRH antagonist는 GnRH agonist와는 달리 뇌하수체의 성선 자극 호르몬 수용체에 직접 작용하여,

성선 자극 호르몬의 일시적인 증가 없이 초기부터 분비를 억제하고, 수용체의 탈감작이 일어나지 않기 때문에 GnRH antagonist의 작용이 끝난 후에 즉시 정상적인 기능을 회복하게 된다. 또한 GnRH antagonist를 이용함으로써 외인성 성선 자극 호르몬의 용량 및 치료 기간을 줄여 난소 과자극 증후군의 발달위험도 감소시킬 수 있으며 기존의 장기 요법시 관찰되는 안면홍조, 수면장애, 두통 등과 같은 저에스트로겐으로 인한 부작용도 피할 수 있을 것으로 생각된다.²⁰ 또한 저반응군에서 경제적 부담을 줄이고 기존의 성선 자극 호르몬 유도제 병합 용법과 유사한 임신율을 보여 저반응군 환자들에게 새로운 치료법으로 이용되고 있다.³⁶ GnRH antagonist를 이용할 경우, 전처치 즉 suppression phase가 필요하지 않고 다양한 과배란 유도 방법이 가능하다.

많은 부부들이 불임으로 인해 고통 받고 있으며 인공 수정 시술 등의 치료를 받고 있으나 실제로 인공 수정 시술이 성공하는 경우는 15~20%에 지나지 않는다.¹¹ 현재 불임 치료에 가장 널리 쓰이는 약제인 clomiphene citrate는 배란 이상과 관련된 불임을 가진 여성에게 초기 치료에 일차선택 약제이며 자궁 내 정자 주입술과 병행할 때 수정력을 더욱 증가시킬 수 있다. 그러나 만약 clomiphene citrate의 사용을 6주기 이상 시행해도 임신이 되지 않는다면 치료를 중단하고 불임의 원인에 대한 보다 심도 있는 조사를 해야 할 것이다. 또한 clomiphene citrate와 metformin, 스테로이드, 외인성 성선 자극 호르몬을 사용하는 것이 효과적일 수도 있다. Clomiphene citrate로 치료 받는 여성은 기초체온, 혈청내 프로게스테론의 농도, 소변의 프로게스테론 배출 정도를 감시하여 그 효과를 관찰할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 자연 배란주기를 이용하는 방법, clomiphene citrate를 단독 사용하는 방법, 그리고 clomiphene citrate와 GnRH antagonist를 일회 병합하여 사용하는 방법에 대한 임신율을 조사하여 각각의 임신율을 비교 분석하였다. 그 결과 clomiphene citrate 단독 사용법은 자연 배란주기법과 의미 있는 차이를 관찰할 수 없었으나 clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서는 통계적으로 유의하게 높은 임신율을 보였다. 따라서, clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법이 정상 배란주기를 가진

불임 환자에서 임신율을 향상시킬 수 있을 것이라는 결과를 얻었다. 한편, GnRH antagonist를 반복해서 사용하는 경우의 임상적 결과에 대한 연구와 GnRH antagonist 자체가 난포의 성장이나 자궁 내막에 미치는 부작용에 대한 것은 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Jonathan SB, Rebecca DR, Paula J, Eli Y. 13th ed. Novak's gynecology. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 974-1018.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. 6th ed. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Blatimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1013-35.
- Robert B, John K, Daniel RM, Richard JP. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. Fertil Steril 2001; 75: 1024-6.
- Shaun CW, William EG, Suhell JM, Sergio O. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin releasing hormone antagonist. Fertil Steril 2002; 78: 1068-72.
- Diamond MP, Hill GA, Webster BW, Herbert CM, Rogers BJ, Osteen KG, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin, clomiphene citrate and combined human menopausal gonadotropin-clomiphene citrate stimulation protocols for in vitro fertilization. Fertil Steril 1986; 46: 1108-12.
- Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action - a hypothesis revisited. Fertil Steril 1984; 42: 331-44.
- Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 265-8.
- Haritha S, Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycle. Int J Gyneco Obst 2003; 81: 287-92.
- Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Effect of clomiphene citrate on follicular and luteal phase luteinizing hormone concentrations in in-vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone antagonist. Fertil Steril 2002; 77: 733-7.
- Casper RF, Yen SS. Induction of luteolysis in the human with a long-acting analog of luteinizing hormone-releasing factor. Science 1979; 205: 408-10.
- McLachlan RI, Cohen NL, Vale WW, Rivier JE, Burer HG, Brenner WJ, et al. The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1078-85.
- Fujii S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sato S, Saito Y, et al. The effects of clomiphene citrate on normally ovulatory women. Fertil Steril 1997; 68: 997-9.
- Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J. Intrauterine insemination does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factor: a prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril 1990; 53: 847-53.
- Sakae G, Kenji T, Keiko N, Takako Y, Yoichi N. Efficacy of clomiphene citrate and cyclofenil for infertile women with normal ovulatory cycles 2001; 76: 409-411.
- Randall JM, Templeton A. The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. Hum Reprod 1991; 6: 256-60.
- Stanger JD, Yovich JL. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. Br J Obstet Gynecol 1985; 92: 385-93.
- Howeles CM, Macnamee MC, Edward RG, Goswamy R, Speptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinizing hormone on outcome of in-vitro fertilization. Lancet 1986; 2: 521-2.
- Shoham Z, Borenstein R, Lunefeld B, Parente C. Hormonal profiles following clomiphene citrate

- therapy in conception and nonconception cycles. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 271-8.
19. Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RF, et al. Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989; 51: 828-33.
 20. 이방현, 김정훈, 오영미, 김성훈, 채희동, 강병문. 체외수정 기술을 위한 과배란 유도에 있어 GnRH Antagonist 다회투여법과 GnRH Agonist 장기 요법의 비교 연구. *대한산부회지* 2003; 46(6): 1202-8.
 21. Frydman R, Belaisch-Allart J, Parneix I, Forman R, Hazout A, Testart J. Comparison between flare-up and down regulatio effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1998; 50: 471-5.
 22. 정진호, 김동호, 이상훈. 보조생식 기술의 과배란 유도에서 GnRH antagonist를 사용한 minimal stimulation protocol의 임상적 효용성에 관한 연구. *대한산부회지* 2004; 47(1): 38-44.
 23. Leung, P.C.K. GnRH receptor and potential action in human ovary. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 10.
 24. Tummon IS, Daniel SAJ, Kaplan BR, Nisker JA, Yuzpe AA. Randomized prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus Clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 563-8.
 25. Erb K, Klipping C, Duijkers K, Pechsterin B, Schulerler A, Hermann R. Pharmacodynamic effects and plasma pharmacokinetics of single doses of cetrorelix acetate in healthy premenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 75: 316-23.
 26. Dickey RP, Lotkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 483-506.
 27. Yagel S, Ben-Chetrit A, Anteby E, Zacut D, Hochner-Celnikier D, Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1992; 57(1): 33-6.
 28. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Pyrzak R. Clomiphene citrate intrauterine insemination before gonadotropin IUI affects the pregnancy rate and the rate of high-order multiple pregnancy. *Fertil Steril* 2004; 81(3): 545-9.
 29. Gelty TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1993; 60: 471-6.
 30. Massai MR, Ziegler DD, LEsobre V, Cergeron C, Frydman R, Bouchard P. Clomiphene citrate affects cervical mucus and endometrial morphology independently of the changes in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment. *Fertil Steril* 1993; 59: 1179-86.
 31. Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril* 1993; 59: 125-9.
 32. Cohen BM, Berry L, Roethemeyer V, Smith D. Sonographic assessment of late proliferative phase endometrium during ovulation induction. *J Reprod Med* 1992; 37: 685-90.
 33. Yagel S, Ben-chetrit A, Anteby E, ZAcut D, Hochmer-Celnikier D, Ron B. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1992; 57: 33-6.
 34. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993; 59: 756-60.
 35. 이은실, 김동호, 배도환, 이상훈. 저반응군 환자에서 GnRH Antagonist를 이용한 과배란 유도의 효용성에 관한 연구. *대한산부회지* 2003; 46(10): 1999-2004.
 36. River JE, Perter J, Rivier CL. New effective GnRH antagonists with minimal potency for histamine release in vitro. *J Med Chem* 1986; 29: 1846-51.

= 국문초록 =

목 적: 본 연구는 인공 수정 시술에 있어서 정상 배란주기의 여성에서 clomiphene citrate와 GnRH antagonist를 병합하여 임신을 시도한 방법을 기존의 clomiphene citrate 단독으로 사용한 방법과 비교하여 그 임상적 유용성을 알아보려고 하였다.

연구방법: 116명의 환자들 중 43명에게는 자연 배란주기를 이용하여 인공 수정 시술을 시행하였고, 38명과 35명에게 각각 clomiphene citrate 단독 요법과 clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법으로 인공 수정 시술을 시행하여 그 임상 결과를 비교 분석하였다.

결 과: 각각의 군에서 기저 LH, FSH, E₂와 배란 유도를 위해 hCG를 투여하는 날의 FSH, E₂는 차이를 보이지 않았으나 clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법군에서 hCG를 투여한 날의 LH와 자궁 내막 두께는 의미 있게 감소하였으며 유의한 임신율의 증가가 관찰되었다.

결 론: 자연 배란주기법군, clomiphene citrate 단독 요법 사용군에 비해 clomiphene citrate/GnRH antagonist 병합 요법 사용군에서 유의하게 임신율의 향상을 나타냈다.

중심단어: Clomiphene citrate, GnRH antagonist