Optimized Controlled Ovarian Hyperstimulation in Polycystic Ovary Syndrome

울산대학교 의과대학 산부인과

김 정 훈

I. 서 론

다낭성난소증후군 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 여성들은 불임증을 겪게 될 위험성이 매우 높은 것으로 잘 알려져 있다. 이들에서의 불임증 발생 빈도는 보고자에 따라 다소 차이를 보이기는 하나 약 40~80%에 달하는 것으로 생각된다. 또한 무배란성 불임증 환자들중 약 75~80%는 PCOS이다. 이렇듯 PCOS는 무배란성 불임증과 밀접한 관련이 있어 많은 수의 PCOS 환자들은 배란유도 (ovulation induction) 및 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)를 겪게 된다. PCOS 환자들에서의 배란유도 및 과배란유도는 매우 흔히 시행되고 있는 치료법이며, 또한 이미 30여년의 오랜 연구와 임상 경험에도 불구하고 아직까지도 쉽게 해결되지 않는 몇가지 문제들이 있다. 이중 가장 대표적인 문제점은 PCOS 환자의 경우 배란을 유도할 수 있는 배란유도제의 용량과 과다한 난소의 반응을 유발하게 하는 배란유도제 용량사이의 폭 즉 안전대 (safety margin)가 매우 좁아 각별히 주의를 기울이는 경우에도 쉽게 과다한 수의 난포의 성장, 발달이 유발될 수 있다는 것이다. 즉 배란유도시 난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)의 발생 위험이 매우 높다는 것이다. 이외에도 PCOS 환자들의 경우엔 정상 배란주기를 가진 여성들에 비하여 혈중 황체화호르몬 (luteinizing hormone, LH)의 농도가 지속적으로 다소 증가되어 있는 상태이고 또한 많은 수의 PCOS 여성들에서 테스토스테론 (testosterone, T)과 같은 남성호르몬의 농도가 증가되어 있는 상태임은 물론 임신의 유지에 매우 중요한 역할을 하는 혈중 glycodelin과 인슐린유사성장인자결합단백질 1 (insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP 1)의 농도가 저하되어 있음으로 이에 대한 특별한 조치를 하지 않는 경우에는 배란유도에 따른 임신율은 떨어질 수 있고 특히 자연유산율이 증가될 수 있다. 더욱이 이들이 임신을 하게된 경우라도 임신성 당뇨병이나 전자간증, 고혈압 등과 같은 합병증이 발생될 위험성이 높으므로 PCOS 환자들을 위한 배란유도시에는 이들만을 위한 특이적 조치가 취해져야 하고 신중히 관리를 해야함은 물론 환자의 상태에 따라서는 배란유도제를 사용하기 전부터 미리 적절한 조치를 취해야 할 필요도 있을 것이다.

따라서 이 장에서는 지금까지 연구되고 시행되어 온 PCOS 여성을 위한 과배란유도법에는 어떤 것들이 있으며 또한 각각의 과배란유도법들은 어떤 장단점들을 가지고 있는지 그리고 어떤 단계와 절차를 거쳐 그 방법들을 시행해 나가는 것이 바람직한 것인지 등에 대해 함께 생각해 보도록 하겠다.

II. PCOS 여성을 위한 과배란유도 방법들 및 보조적 치료법들

PCOS로 인한 불임 여성을 위해 지금까지 제시되어온 배란유도 방법 및 보조적 치료법들의 종류는

Table 1. PCOS 불임 여성을 위한 배란유도방법들

Weight control ··· diet, exercise, wt-reducing drugs
Insulin-sensitizing drugs: metformin, troglitazone ...
CC, CC + Insulin Sensitizer
Aromatase Inhibitor: Letrozole, Anastrozole ...
Gonadotropins only: hMG, pure FSH, r-FSH
- Step-down & Step-up regimen
GnRH agonist long protocol
GnRH antagonist / gonadotropins, concurrent
Gonadotropins + Octreotide
Gonadotropins + Insulin Sensitizer
Dual approach to ovarian suppression: OC → GnRH-a from MCD 21d in OC cycle
Adjunctives: DXM, mPd, Pd, Dopamine agonist
Surgery: diathermy of ovary

Table 1에서 보는 바와 같다. 그렇다면 이들 각각의 방법들에 대해 알아 보기로 하겠다.

1. 식이요법 및 체중 감량

PCOS 환자에서 난소과자극증후군과 같은 과배란유도에 따른 합병증 발생 위험이 높은 중요한 근본적인 원인은 비만과 인슐린 저항성 (insulin resistance)으로 볼 수 있다. 특히 체질량지수 (body mass index, BMI)가 30 이상인 비만의 경우엔 그 비만 자체만으로도 인슐린 저항성을 가진 것으로 판단할 수 있다고 1990년 Campbell 등이 보고한 바 있다. 더욱이 체중이 증가될수록 배란유도제에 대한 난소의 반응성은 떨어지고 불량해지는 것으로 잘 알려져 있다. 따라서 비만인 PCOS 환자에서는 물론 인슐린 저항성을 보이는 PCOS 환자들에서도 체중을 적어도 초기 체중의 5% 이상 감량하는 것이 인슐린 반응도를 개선시킬 수 있는 일차적으로 중요한 일이 될 수 있을 것이다. 그렇지만 지속적으로 체중을 줄이고 그와 같은 상태를 유지하는 것은 매우 어려워 체중을 감량했던 환자들중 90~95%에서는 다시 체중 증가를 경험했던 것으로 조사되고 있다. 또한 많은 PCOS 불임 환자들은 병원을 찾은 이후로는 임신을 보다 빨리 시도할 수 있게 되길 바라는 경향이 있어 이같은 근본적인 조절에 1~2개월의 시간을 보내는 것에 조차도 조바심을 느끼게 되는 일이 흔히 있다는 것이다. 그렇지만 언급했듯이 PCOS 환자들에서 인슐린 반응도를 개선시킬 수 있는 가장 일차적인 방법은 체중의 감량에 있고 이를 통해 정상 월경주기의 회복, T과 같은 혈중 남성호르몬 농도의 저하, 혈중 인슐린치의 저하 등과 같은 좋은 효과를 얻을 수 있으므로 이점이 도외시 되어서는 곤란할 것이다.

체중의 감량을 위해서는 일차적으로 식이요법과 운동 즉 식생활습관의 변화가 중요하다. 이것만으로 체중의 감량에 어려움을 겪을시에는 신경절에서 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하여 (SNRI) 포만항진제로 작용하는 sibutramine이나 위장관에서의 리파제 억제재로서 지방의 흡수를 감소시키는 orlistat와 같은 비만치료제를 이용하는 것도 하나의 방법이 될 수 있다. 지금까지의 대부분의

외국의 연구 결과와 저자의 연구 결과에서는 이들 비만치료제가 체중 감량과 인슐린 반응도를 개선시키는데에 효과가 있는 것으로 나타나고 있다. 더욱이 orlistat의 경우엔 인슐린 증감제 (insulin sensitizer)인 metformin과 함께 사용할 때 인슐린 반응성의 개선효과가 더욱 뚜렷이 나타나는 것으로 조사된 바 있다.

2. 인슐린 증감제 (insulin-sensitizing drugs)

최근 PCOS 환자의 치료를 위한 약제로서 많은 연구가 이루어지고 있다. 앞서 언급했듯이 PCOS의 가장 근복적인 문제가 인슐린 저항성과 그로 인한 고인슐린혈증에 있으므로 인슐린의 반응성을 개선시키는 것은 매우 중요한 일이다. 특히 인슐린 저항성이 있는 것으로 판명된 PCOS 환자에서는 더욱 그럴 것이다. 그런데 아직까진 인슐린 저항성 여부를 판정하는 만족스러운 방법은 없는 것으로 1998년 미국당뇨학회에서 보고된 바 있기는 하지만 현재까지는 공복상태에서의 혈중 당/인슐린 비율 (glucose/insulin ratio)이 인슐린-당 clamp에 의해 결정된 인슐린 반응도와 일치하는 것으로 알려져 있어 이 값이 많이 이용되고 있으며 이외에도 공복시 혈중 인슐린 농도 또는 75 gm 당부하검사 소견도 인슐린 저항성 유무를 판단하는 중요한 검사로 많이 이용되고 있다.

현재까지 개발 사용되어온 인슐린 증감제들중 어느 것도 아직까지는 PCOS 환자를 위한 약제로서 미국 식약청의 승인을 얻은 것은 없는 실정이지만 최근 내분비학자들에 의해 이 약제들이 PCOS 환자를 위해 점차 많이 사용되고 있다. 지금까지 알려진 인슐린 증감제로는 metformin과 thiazolidinedione 계열의 troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone 등과 D-*chiro*-inositol, N-acetyl-cysteine (NAC) 등이 있다. 그렇지만 이들중 troglitazone은 심각한 간독성 (hepatotoxicity)을 유발할 수 있어 식약청으로부터 약제로서 승인이 취소되었다. 따라서 현재 실제로 사용 가능한 약제는 metformin과 rosiglitazone, pioglitazone 정도이나 그나마 rosiglitazone과 pioglitazone은 최근 개발된 thiazolidinedione계 약제로 PCOS 환자를 위해 사용된 임상 경험과 결과자료가 거의 축적된 것이 없는 실정이다. 더욱이 rosiglitazone과 pioglitazone은 임신중 사용 안전성이 category C로 동물 실험에선 임신중 사용시 태아 성숙의 지연을 유발할 수 있는 것으로 나타났는데 이런 현상은 이 약제들이 배아의 발달과정에 중요한 역할을 하는 핵수용체의 하나인 PPARγ (perosisome proliferator activated receptor γ)에 리간드로 작용하여 이를 활성화시키는 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 또한 이미 인체에 투여가 미 식약청에 의해 금지된 약물이긴 하나 troglitazone의 경우엔 이외에도 과립막세포에서 황체호르몬을 생성하는 것을 억제하여 황체기 결함을 유발할 수 있는 것으로 조사된 바 있다. 이에 반하여 biguanide계 혈당강하제인 metformin의 경우는 이미 약 40년간 세계적으로 널리 사용되어 왔으므로 이 약제의 부작용이나 독성유무에 대해선 충분히 조사된 바 있는데 이는 임신중 사용 안전성이 category B로서 비교적 안전한 약제로 잘 알려져 있다. Metformin은 하루 1,000~2,000 mg 정도 투여하게 되는데 이의 주된 부작용은 오심과 설사와 같은 위장관계 이상 (gastrointestinal distress)으로 이 약제를 복용하는 환자들중 약 10~25%에서 경험하는 것으로 알려져 있다. 그렇지만 대부분 일과성으로 나타나고 식사와 함께 복용을 유도하고 하루 500 mg의 저용량부터 점차 용량을 증가시키는 방식으로 투여하게 된다면 대부분 큰 문제는 없는 것으로 생각된다. 따라서 metformin이 일차적인 인슐린 증감제로 흔히 사용되고 있지만 이 약제를 사용하기 전에는 반드시 간 및 신기능을 검사하여 이상이 없음을 확인하여야 하고 만일 간기능에 심각한 이상이 있다든지 특히 혈중 creatinine치가 1.4 mg/dL 이상인 경우엔 사용하지 않도록 해야 할 것이다.

Metformin이나 rosiglitazone 등과 같은 인슐린 증감제들은 모두 PCOS 환자들에서 인슐린의 반응성을 개선시켜 난소의 기능 및 혈중 호르몬 상태 등을 향상시킬 수 있는 것으로 생각된다. Metformin의 경우 이 약제만을 사용하는 경우라도 약 34~50%의 PCOS 환자들에선 자연적인 배란이 유발되어 정상 월경주기가 회복될 수 있는 것으로 알려져 있다. 그리고 정상 배란이 회복되지는 못한 경우라 할지라도 많은 수의 PCOS 환자에서 clomiphene citrate (CC)와 같은 배란유도제에 대한 반응이 개선되는 것으로 알려져 있다. 이같은 metformin의 효과는 비록 마른 PCOS 여성이라 할지라도 인슐린 저항성이 있다면 이들에서도 충분히 효과적인 것으로 생각된다. 반면 1997년 Ehrmann 등은 BMI가 40이 넘어가는 심각한 비만 환자들에서는 metformin으로 좋은 효과를 기대하기 어려울 수 있다고 보고한 바 있다. 따라서 비만의 정도가 심한 PCOS 환자들에선 체중 감소를 위한 식이요법, 운동 및 비만치료제를 metformin과 병행하여 사용하도록 하는 것도 좋은 방법이 될 수 있으며 저자의 경우엔 BMI가 30 이상인 PCOS 환자들에선 일차적으로 이같은 치료를 시행하고 있으며 지금까진 비교적 좋은 결과를 얻어왔다.

이같이 metformin과 같은 인슐린 증감제가 PCOS 환자의 난소의 기능을 회복시키거나 배란유도제에 대한 반응도를 개선시키는 효과가 있는 것으로 인정이 되고 있으며 따라서 CC를 PCOS 불임 환자들을 위한 일차적인 치료제로 사용하고 이 때 CC에 대해 난소가 반응을 보이지 않는다면 그 경우 metformin과 같은 인슐린 증감제를 사용하도록 하는 치료 방식에 대해선 별다른 이견이 없는 것 같다. 하지만 metformin과 같은 약제를 PCOS 불임 환자들을 위한 일차적 치료제로 사용하는 것이 바람직한지에 대해선 아직은 견해의 차이가 있는 실정이나 저자의 경우엔 BMI가 30 이상의 비만 PCOS 환자 또는 공복시 혈중 당/인슐린 비율이 4.5 미만이거나 공복시 혈중 인슐린치가 21 이상이거나 75 gm 당부하검사시 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상으로 인슐린 저항성 소견을 보이는 PCOS 환자들에서는 CC 사용이전에 metformin과 같은 인슐린 증감제를 일차적으로 6~12주간 사용하고 있으며 외국의 경우에도 PCOS 환자를 위한 인슐린 증감제 사용이 보다 확산되고 있으며 일차적 치료제로 사용되는 경우가 점차 늘어나는 추세인 것만은 틀림없다. 이같은 경우라도 인슐린 증감제를 적절한 환자들을 대상으로 확실한 치료 계획하에서 철저한 추적 조사를 해가며 사용하여야 할 것이다.

3. Clomiphene citrate (CC)

CC는 치료효과뿐 아니라 경제적인 측면 및 투여방법에서도 유리하다는 장점을 갖고 있어, PCOS 환자들과 같은 WHO group 2 무배란 환자들을 위한 일차적 약제로 1967년 식약청의 승인 이후 꾸준히 널리 사용되고 있다.

CC는 triphenylethylene 유도체로서 ethylene (C=C) 중심축과 3개의 phenyl ring, 1개의 chloride anion으로 구성되어 있다. 현재 사용되고 있는 CC는 두개의 stereochemical isomers의 라세미 혼합물 (racemic mixture) 형태를 띄고 있다. Stereochemical isomers는 *trans*-isomer와 *cis*-isomer를 지칭하는 것으로 최근에는 이들 *trans*-isomer와 *cis*-isomer를 enclomiphene citrate, zuclomiphene citrate라 명명한다. 배란유도를 위하여 투여되는 이 라세미 혼합물은 일반적으로 38%의 zuclomiphene citrate와 62%의 enclomiphene citrate로 구성된다.

CC의 작용기전은 아직 확실히 알려져 있지 않으나, 다음과 같이 추정되고 있다. CC가 작용하는 일차적인 위치는 시상하부일 것으로 추정되나, 뇌하수체와 난소에서도 작용하는 것으로 알려져 있다. CC는 시상하부 및 뇌하수체에서 estrogen이 수용체와 결합하는 것을 방해하고, estrogen 수용체의 재생성을

억제할 뿐 아니라, 시상하부의 estrogen 수용체로부터 내인성 estrogen을 밀어 내는 역할도 수행하는 것으로 생각된다. 이같은 CC의 작용은 결국 estrogen에 의한 음성 되먹이기 효과를 완화킴으로써 시상하부로부터의 GnRH 분비를 촉진시켜 (pulse frequency의 증가) 혈중 성선자극호르몬의 농도를 증가시키고, 이때 증가된 혈중 FSH는 난소에서 난포의 recruitment, selection, dominance의 과정을 밟게 하여 궁극적으로 배란을 유발하게 한다.

CC의 투여는 월경주기 제 2~5일에 시작하여 대체로 5일간 투여하게 되며, 하루 투여용량은 대개 50 mg부터 시작하게 된다. CC를 언제부터 투여하기 시작할 것인지는 치료 목적에 따라 달라질 수 있다. CC의 투여가 난포의 성장 및 발달을 유발했음에도 불구하고 배란이 되지 않은 경우 즉 난포기에 혈중 estradiol의 상승 소견은 보이나 midcyclic gonadotropin surge를 보이지 않으며 따라서 황체기에 혈중 progesterone의 증가 소견도 보이지 않는 "partial lack of response"를 예방하고 또한 황체기 기능장애를 예방하기 위한 목적으로 최대난포의 평균직경이 19~20 mm에 도달했을 때 hCG를 투여하는 것이 도움이 된다.

CC의 antiestrogen 효과에 의하여 15~50%의 환자에서 자궁경관점액이상 (dysmucorrhea)이 발생할 수 있으므로 이를 확인하기 위하여 CC를 사용한 첫번째-세번째 배란유도주기에서는 성교후검사 (postcoital test, PCT)를 시행하는 것이 바람직하다. 또한 배란유도기간 동안에는 질식초음파를 통하여 난포의 성장과 함께 자궁내막의 두께, 성상을 검사해야 한다. 성교후검사의 결과가 좋지 않은 경우에는 난포기에 estrogen을 투여하거나 자궁강내 인공수정 (intrauterine insemination, IUI)을 시행하게 된다. Estrogen의 투여는 월경주기 제 2일째부터 또는 CC 투여시점부터 시작될 수 있다. Conjugated estrogen (Premarin)을 하루 0.625~1.25 mg씩 10~15일간 투여하거나, ethinyl estradiol을 하루 75~150 μg씩 10~15일간 투여하는 방법들이 보고된 바 있으나, 이의 효과에 대해서는 논란이 많다. CC는 이같이 자궁내막과 자궁경관점액에 대해 항여성호르몬으로 작용하여 임신에 좋지 않은 영향을 주므로 PCOS 환자에서 CC 사용시 배란성공률은 50~70%에 달함에도 누적 임신율은 35~40% 정도에 머물게 된다는 문제점을 안고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위한 방안으로 최근 letrozole과 같은 방향족화 억제재 (aromatase inhibitor)를 CC와 같은 방식으로 경구투여하는 배란유도법이 소개되고 있으며, 이외에도 반감기가 비교적 짧은 en-isomer 만으로 구성된 CC의 개발을 위한 노력도 경주되고 있다.

배란이외의 다른 불임인자가 없는 한 CC치료의 처음 10~12주기 동안에는 일정한 시술주기당 임신율을 보이는 것으로 알려져 있다. 그렇지만 난소암과의 관련성 문제가 제기되면서 (CC를 투여받은 경우 난소암의 발생 빈도가 약 2.8배 증가된다는 보고도 있으나 아직 이의 관련성이 확실히 규명된 것은 아님) 영국의 의약안전국에서는 CC를 6주기까지만 사용할 것을 권하고 있으며 저자도 역시 CC를 최대 6주기까지만 사용하고 있다.

4. CC에 대한 반응도를 높이기 위한 보조제 (Adjuvants to CC)

1) CC 투여기간의 연장:

일반적으로 5일간 투여하는 CC의 투여기간을 2~4일간 연장하는 것이 배란유도를 다소 향상시킬 수 있는 것으로 생각되나, 이의 기전에 대해서는 확실히 알려져 있지 않다. 그렇지만 이와 같은 방법은 심한 antiestrogen 효과를 유발하여 임신을 방해할 수 있으며, 비정상적인 난포의 발달을 유발할 수도 있다.

2) Corticosteroids의 추가:

CC 투여시 prednisone (5~10 mg/day)이나 methyl-rednisolone (4~8 mg/day) 또는 dexamethasone (0.25~1.0 mg/day) 등을 함께 투여하는 방법이다. Dexamethasone을 투여하는 경우, 자기전에 0.5~2알 (0.25~1.0 mg)을 투여하게 된다. CC 단독투여에 비하여 배란율 및 임신율을 증가시키는 것으로 보고되고 있으며, 특히 혈중 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) 치가 2000 ng/mL 이상인 경우에 효과가 기대된다. 따라서 특히 PCOS 즉 고남성호르몬혈증 무배란 환자에서 유용하게 사용될 수 있다. Dexamethasone의 투여는 대개 월경시작 (또는 progesterone withdrawal bleeding) 약 2주일전부터 시작된다. 기초체온표상에서 체온의 상승이 보이면 즉시 dexamethasone의 투여를 중단하여야 하며, 초음파로 난포의 성장을 감시하며 hCG를 투여하게 되는 경우에는 hCG 투여시점에서 중단하여야 한다. 또한 점차적인 용량의 감소가 필요한 경우에는 hydrocortisone으로 교체하여야 한다.

3) Dopamine agonist:

CC 치료의 적응증이 되는 환자들중 많은 비율을 차지하고 있는 PCOS 환자들의 경우 19~50%에서는 혈중 prolactin의 증가 소견을 보이는 것으로 보고된다. 이같은 hyperprolactinemia가 있는 PCOS 환자들에 있어 bromocriptine 치료만으로도 혈중 LH 및 testosterone치를 저하시킬 수 있으며, 배란을 회복시킬 수도 있다. PCOS는 dopaminergic tone의 저하와 관련이 있을 수 있으므로, dopamine agonist인 bromocriptine이 도움이 될 수 있는 것으로 보고되기도 한다. Bromocriptine의 경우 nausea, vomiting, orthostatic hypotension 등과 같은 부작용이 비교적 심하고 약 10~30%의 환자에서 발생하므로, 대개 투약 시작 시점에는 자기전에 가벼운 snack과 함께 반알 (1.25 mg)씩 복용하도록 권한다. 최근에는 이같은 부작용을 개선하고자 새로운 dopamine agonist인 pergolide, quinagolide (CV 205-502), cabergoline 등이 개발되었으나, 아직 국내에서는 활발히 사용되고 있지 않다.

4) 인슐린 증감제:

Metformin이 대표적인 약제이자 가장 많은 자료가 축적된 약제이다. Metformin을 CC와 병합해 사용하게 되는 경우 Nestler 등은 PCOS 불임 여성에서의 자연배란율 및 CC 유도하 배란율을 8~11배까지도 증가시킬 수 있는 것으로 보고한 바 있다. 이외의 최근의 다른 여러 보고들에서도 배란율이 얼마나 많이 향상되었는지에 대해선 다소간에 차이를 보이긴 하나 전반적으로 배란율을 향상시킨다는 사실에는 이견을 보이지 않는 것 같다. 1999년 Mitwally 등은 CC에 대해 저항성을 보였던 PCOS 환자들을 대상으로 인슐린 증감제로 troglitazone을 단독으로 또는 CC와 병합하여 사용하였을 때 대상 환자들의 83%에서 배란을 성공적으로 유도했다고 보고한 바 있다. 저자의 현재까지의 연구에서도 PCOS 불임 환자들을 대상으로 CC 단독으로 배란유도를 시행한 경우에 비해 인슐린 증감제로 metformin이나 rosiglitazone을 CC와 병합해 사용했던 경우가 유의하게 배란유도율, 임신율이 높았으며 자연유산율은 낮은 것으로 나타났다. CC와 인슐린 증감제를 병합해 사용하는 경우 CC 투여이전에 인슐린 증감제만을 미리 5~12주일간 투여한 이후 CC를 병합투여하게 된다.

5. 외인성 성선자극호르몬; hMG, pure FSH, recombinant FSH

CC failure (ovulation failure, conception failure)인 PCOS 환자들에서 다음 단계의 치료로 외인성 성선자극호르몬을 사용한 치료가 고려된다. 외인성 성선자극호르몬으로는 hMG, pure FSH, recombinant FSH 등이 있으나, 현재까지는 주로 hMG와 pure FSH가 사용되어 왔다. PCOS 환자의 경우는 내인성 LH가 상승되어 있으므로 배란유도시 가능한 LH의 투여를 최소화하는 것이 유리할 것이라는 이론적 바탕하에 초기에는 배란유도제로 hMG보다는 pure FSH가 상당한 관심을 끌었다. 이같은 pure FSH의 이론적 우위에도 불구하고 이후 두가지 약제를 비교분석한 많은 연구보고들은 hMG와 pure FSH간에 배란유도율, 임신율, OHSS 발생 빈도 등에 있어 실제로는 차이가 없는 것으로 보고하고 있다. 또한 배란유도제로 hMG나 pure FSH를 사용한 모든 경우에서 공히 약제투여 후 4~5일 후에는 증가되어 있던 기초혈중 LH치가 정상화되는 소견을 보이며, 난포액내의 milieu 역시 약제에 따른 차이를 보이지 않는 것으로 알려져 있다. 따라서 배란유도제는 hMG나 pure FSH중 어느 것을 사용하여도 치료효과에 있어서는 차이가 없는 것으로 생각되나, 단 가격적인 측면에서 pure FSH보다는 hMG가 유리하다. Recombinant FSH 경우는 hMG나 pure FSH에 비하여 소변내 단백질 불순물이 섞여 있지 않으며, 각 batch간의 역가 차이도 없고, 높은 specific activity를 보이므로 특히 PCOS 환자에서의 배란유도에 좋은 효과가 있을 것으로 기대되었다. 실제로 PCOS 환자에서의 이들 약제간의 비교연구에 대한 보고자료는 충분하지 않은 실정이나 현재까지 recombinant FSH와 urinary FSH를 비교한 연구에서는 두 약제간에 치료효과나 부작용 발생에 있어 차이를 보이지 않았던 것으로 보고하고 있다. 그렇지만 recombinant FSH는 PCOS 환자에서의 배란유도를 위하여 개발될 여지를 많이 갖고 있어 미래의 대표적인 성선자극호르몬으로 자리잡게 될 가능성이 많다. 유전자 재조합기법을 사용하면 recombinant FSH의 반감기를 얼마든지 길게 또는 짧게 조절할 수 있는데, 즉 FSH coding sequence의 3' end에 hCG subunit의 carboxy terminus를 연결하여 확장시키게 되면 반감기를 더욱 길게 만들 수 있으며, 반대로 site-directed mutagenesis에 의하여 FSH의 α subunit에 부착된 oligosaccharide chain을 잘라내게 되면 반감기를 극도로 짧게한 FSH를 생산할 수 있다. PCOS 환자에서는 반감기가 조절된 recombinant FSH를 사용하게 될 경우 치료효과를 향상시킴은 물론 OHSS와 같은 부작용도 줄일 수 있으며 배란유도시 투여용량의 조절 또한 용이할 것으로 사료된다.

외인성 성선자극호르몬의 구체적인 투여방법은 다음과 같다. PCOS 환자의 경우 배란유도제에 대한 난소의 저항성이 크고, 일단 배란유도제에 대하여 반응을 시작한 이후에는 약제에 과민하게 반응하는 특성이 있어 배란유도에 많은 어려움이 있다. 따라서 정상 월경주기를 갖고 있는 환자들에서의 과배란유도시와는 달리 각별한 주의가 요구된다. 현재까지 PCOS 환자를 위한 여러종류의 배란유도법이 보고된 바 있는데, 이를 크게 분류하면 hMG나 pure FSH를 적은 용량에서부터 시작하여 난소의 반응도에 따라 용량을 점차 증가시키는 "step-up regimen"과 배란유도제의 용량을 점차 감소시키는 "step-down regimen"으로 구별할 수 있다.

1) "Step-down regimen"

난포의 집단 (cohort)을 recruitment하기 위한 priming dose를 초기에 투여한 후 난소의 반응도에 따라 점차 용량을 감소시켜나가는 방법이다. 정상 월경주기를 가진 환자에서의 과배란유도시에는 최근 가장

널리 사용되고 있는 방법이나, PCOS 환자에서는 이 방법을 적용함에 있어 많은 어려움이 있다. 초기투여용량을 hMG나 pure FSH에 상관없이 대개 하루 150~225 IU (2~3 앰플) 범위에서 결정하게 되나, PCOS 환자들은 난소반응도의 개인차가 심하고 약제의 batch간의 역가차이가 있어 초기투여용량 즉 hMG나 pure FSH의 threshold dose를 결정하기가 어렵다. 그렇지만 일반적으로 비만한 환자들 특히 BMI (kg/m^2)가 30 이상인 환자나, 공복상태에서의 혈중 insulin치가 21 μU/ml 이상이거나 공복시 혈중 당/인슐린 비율이 4.5 미만인 PCOS 환자들의 경우에는 배란유도에 필요한 hMG나 pure FSH의 요구량이 많아 초기투여용량을 225 IU 때로는 300 IU 정도로 높게 설정할 필요가 있다.

PCOS 환자의 경우 성공적인 배란유도를 위한 치료용량과 OHSS를 유발할 수 있는 용량사이의 폭 즉 safty margin이 매우 좁으며, 배란유도제에 대한 개인간의 반응도 매우 다양하고 그리고 hMG나 pure FSH의 반감기가 길기 때문에 배란유도제 투여과정에서 투여용량을 조절하는 데에도 많은 어려움이 있다. 대개는 배란유도 제 5일째부터 질식초음파 및 혈중 estradiol 측정을 통한 난포성장 감시를 시작하게 된다. 이 시점 이후 난포의 성장이 활성화된 징후가 보이면 용량을 줄여나간다. 어느 시기에 얼마나 줄여야 하는지에 대해서는 정설은 없다. 용량을 줄일 시점을 놓칠 경우에는 OHSS의 위험도를 증가시키게 되고 너무 빨리 용량을 줄이게 되면 난포의 성장이 중도에 정지되어 atresia에 빠져버릴 위험성이 있으므로 용량조절에는 항상 신중을 기해야 한다. 대개 초음파상 최대난포의 평균직경이 11~13 mm인 경우에는 사용용량을 그대로 유지하고, 13 mm 이상인 경우에는 0.5~1 앰플을 줄인다. 그렇지만 BMI가 30 이상인 비만한 환자나 공복상태에서의 혈중 insulin치가 21 μU/ml 이상이거나 공복시 혈중 당/인슐린 비율이 4.5 미만인 환자들에 있어서는 용량 감소시점을 최대난포의 평균직경이 14 mm 이상일 때로 조금 늦추는 것이 좋을 듯하다.

배란유도제의 초기용량결정이나 용량조절은 성선자극호르몬 단독투여법의 경우나 GnRH-a 장기요법의 경우에 모두 동일한 요령으로 적용된다.

2) "Step-up regimen"BV

성선자극호르몬을 적은 용량으로 투여를 시작한 후 난소의 반응도에 따라 점차 용량을 증가해 나가는 방법이다. 정상 월경주기를 갖고 있는 환자에서의 과배란유도시에는 이 방법이 "step-down regimen"에 비하여 난포성장의 불일치가 심하여 널리 사용되고 있지는 않으나, PCOS 환자에서는 비교적 많이 사용되고 있다. 초기투여용량을 2~3앰플부터 시작하는 통상적인 "step-up regimen"은 OHSS의 발생 빈도가 높고, 임신율은 낮으며, 자연유산율은 높다는 큰 단점이 있다. 더욱이 이같은 문제점은 GnRH-a 장기투여법을 사용한다하여도 크게 개선되지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 성선자극호르몬 단독투여법을 사용하는 경우는 조기 LH surge가 흔히 유발되어 약 20% 환자에서는 해당 시술주기가 취소된다. 따라서 이같은 통상적인 방법은 최근에는 거의 사용되지 않으며 초기투여용량을 최소화하여 0.5~1앰플부터 시작하는 "low-dose regimen"이 널리 사용되고 있으며 이의 구체적인 방법은 다음과 같다.

(1) 1989년 Seibel이 보고한 FSH-PCO protocol:

월경주기 4~6일째부터 pure FSH를 하루 1앰플 (75 IU)씩 6일간 근육주사한다. 배란유도 제 7일째에 혈중 estradiol을 측정하고 골반 초음파검사를 시행하여, 혈중 estradiol치가 200 pg/ml 이하이거나 또는 난포직경이 10 mm 이하인 경우에는 pure FSH를 하루 1앰플 증량하여 3일간 더 투여한다. 이때 혈중 estradiol치가 200 pg/ml를 넘고 난포직경이 10 mm를 넘는다면 초기용량을 그대로 유지한다. 동일 용량 또는 1앰플 증가된 용량으로 3일간 더 투여한 후 즉 배란유도 제 10일째에 다시 혈중 estradiol을 측

정하고 골반 초음파검사를 시행한다. 이때 혈중 estradiol치가 300 pg/ml 미만이거나 또는 최대난포의 직경이 13 mm 미만인 경우에는 pure FSH를 1앰플 더 증량하여 하루 3앰플씩 투여한다. 이같은 방식으로 최대난포의 직경이 17 mm 이상으로 성장될 때까지 pure FSH를 지속적으로 투여한다. 그렇지만 최대난포의 직경이 15 mm 이상이나 17 mm에는 도달하지 못한 시점에서의 혈중 estradiol치가 이미 1,200 pg/ml를 넘는다면 일단 pure FSH의 투여를 중단하고 24시간 후에 hCG 5,000 또는 10,000 IU를 투여한다. 가장 이상적인 hCG 투여시기는 최대난포의 직경이 17 mm를 넘고 혈중 estradiol치는 400~1,800 pg/ml인 시점이라고 보고하였다. 만일 난포직경이 17 mm 이상인 난포가 3개 이상 존재하거나 estradiol치가 1,800 pg/ml를 넘는다면 하루 동안 pure FSH의 투여를 중단하고 그 다음날 hCG를 투여한다. 이 protocol을 사용하였을 때 배란전난포 (preovulatory follicle)로 성장을 유도하지 못했다면 다음번 배란유도시에는 초기용량을 하루 2앰플로 증가시켜 사용할 것을 권한다.

(2) 1989년 Buvat 등, 1991년 Shoham 등이 보고한 방법:

Figure 1에서 보는 바와 같다. Pure FSH를 하루 0.5앰플로 투여 시작한다. 이 투여용량을 7~10일마다 하루 0.5앰플씩 늘려간다. 최대난포의 직경이 18 mm에 도달하면 hCG를 투여한다. 이같이 pure FSH의 투여용량을 서서히 증가시켜가는 방법을 사용하는 경우도 OHSS의 발생을 완전히 예방할 수는 없다. 이는 아마도 pure FSH 투여종료 후에도 2~3일간은 혈중 FSH치가 난포를 rescue하기 위한 threshold치를 상회하기 때문인 것으로 생각된다.

(3) 1993년 Scheele 등이 보고한 방법:

Figure 2에서 보는 바와 같다. (2)와 동일한 방법으로 배란유도를 시작한다. 그렇지만 이들이 제안한 방법의 특징은 최대난포의 직경이 13 mm에 도달하게 되면 pure FSH의 투여를 중단한다는 것이다. Pure FSH의 투여를 중단한 후에도 2~3일간은 혈중 FSH는 어느 정도의 농도를 유지하여 직경이 13 mm에 도달되었던 난포는 지속적으로 성장을 하는 반면 직경이 13 mm 미만인 난포는 atresia에 빠지게 된다는 것이다. 따라서 이 방법은 하나의 난포성장, 배란 (monofollicular ovulation)을 유도하는데에 유용하다고 보고되었다.

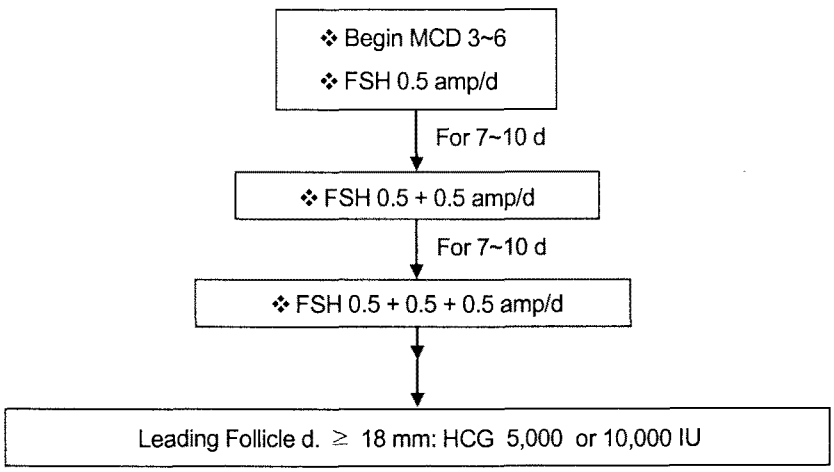

Figure 1. Buvat's and Shoham's ovulation induction protocol for PCOS patients

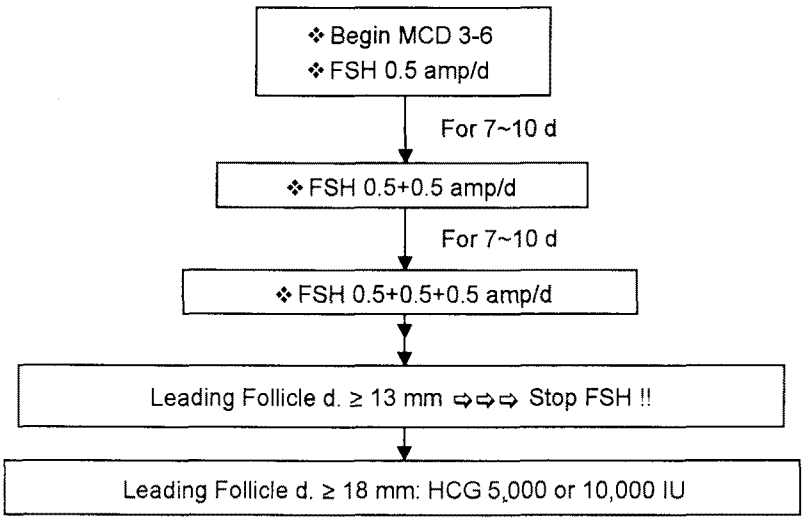

Figure 2. Scheele's ovulation induction protocol for PCOS patients

(4) Kim's protocol:

Figure 3에서 보는 바와 같다. 처음 7~8일간은 hMG 또는 pure FSH를 하루 0.5앰플씩 매일 근육주사한다. Highly purified FSH (HP-FSH)를 사용하는 경우에는 피하주사로도 투여가능하다. 이후 질식초음파검사를 시행하여 난포성장의 징후가 없다면 즉 최대난포의 직경이 11 mm에 도달한 것이 보이지 않는다면 하루 1앰플로 증량하여 다시 5일간 투여한다. 이같은 방식으로 배란유도제를 지속적으로 투여한 후 최대난포의 직경이 18 mm에 도달하면 hCG 5,000 IU를 근육주사한다. 그렇지만 배란유도시 최대난포의 직경이 15 mm에 도달한 시점에 질식초음파상에서 이와 유사한 크기의 난포가 10개 이상 관찰된다면 성선자극호르몬의 투여를 중단하고 매일 초음파검사를 시행한다. 이러한 경우는 hCG 투여시기를 최대난포의 직경이 17 mm에 도달한 시점으로 당겨 잡는다. 대상 환자가 성선자극호르몬의 요구량이 많을 것으로 예상되는 경우 즉 BMI가 30 이상 또는 공복시의 혈중 insulin치가 21 μU/ml 이상, 공복시 혈중 당/인슐린 비율이 4.5 미만인 경우에는 용량조절시점을 다소 빨리 하는 것이 도움이 될 것으로 사료된다. 또한 이런 대상 환자들에서는 초기투여용량을 1앰플로 시작할 수도 있다. 이같은 투여 방식은 GnRH-a 장기투여법을 사용하는 경우나 성선자극호르몬 단독투여법을 사용하는 경우에 모두 동일하게 적용된다.

6. GnRH agonist (GnRH-a) 병합투여법

PCOS 환자에서는 GnRH-a를 먼저 투여하여 pituitary desensitization을 유발한 후 성선자극호르몬을 투여하는 GnRH-a 장기요법이 적용된다. 이 방법이 성선자극호르몬 단독투여법에 비하여 우수한 효과가 있는지에 대하여는 논란이 있다. 그렇지만 현재까지의 연구 보고들을 종합해 보면 GnRH-a 장기요법은 PCOS 환자에서 상승되어 있는 기초 혈중 LH 농도를 감소시키고, 조기 황체화현상을 방지함으로써 결국 난포성장의 일치성 및 배란시 난자의 성숙도를 향상시켜 난자의 수정율 및 임신율을 향상

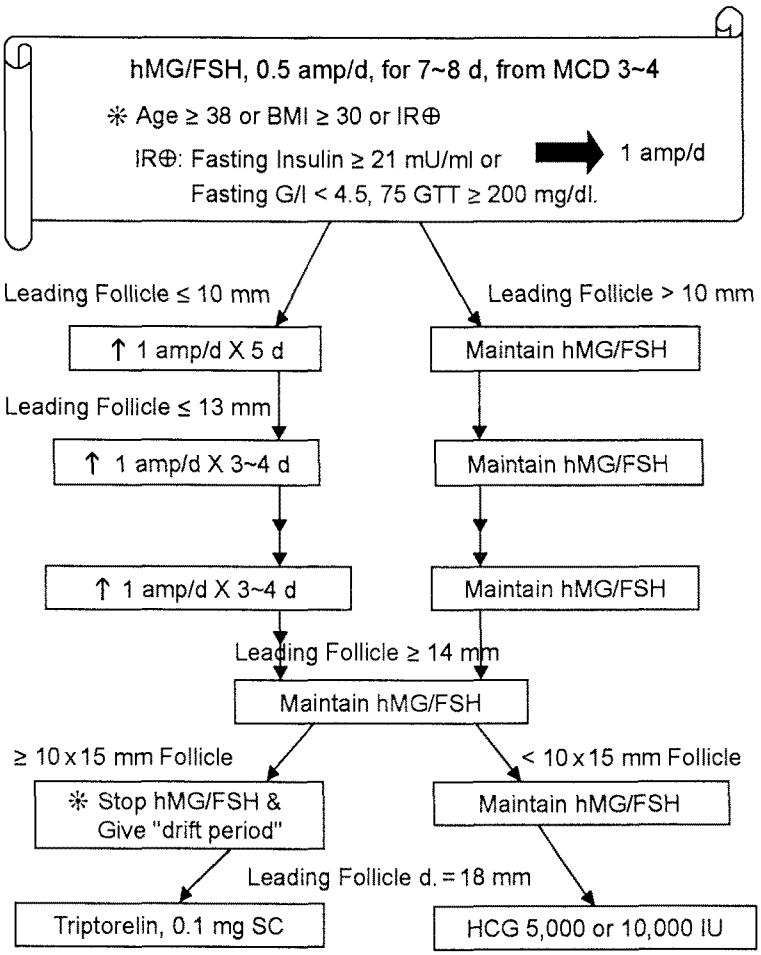

Figure 3. Kim's ovulation induction protocol for PCOS patients

시킬 가능성은 있는 것으로 생각된다. 특히 GnRH-a 장기요법은 성선자극호르몬 단독투여법에 비하여 자연유산율을 유의하게 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

PCOS 환자에서 적용되는 GnRH-a 장기요법은 일반적으로 과배란유도에 적용되는 경우와 동일하나 pituitary desensitization 즉 down regulation을 유도하기까지 다소 긴 시간이 요구되어 2주일 이상 필요한 경우가 있으나, 현재까지의 연구 보고를 종합해 보면 평균 15일 정도 소요되는 것으로 알려져 있다. 만일 GnRH-a를 15일 이상 투여하여도 pituitary desensitization에 도달하지 않았다면 PCOS 환자에서는 특히 난소낭종의 발생유무와 임신유무를 반드시 확인하여야 한다. PCOS 환자에서 GnRH-a를 투여하게 되는 경우 투여 초기 GnRH-a의 "flare-up" 효과에 의하여 배란이 유도되고, 이로 인하여 임신이 되거나 또는 배란된 난포들이 follicular cyst로 발전되는 경우를 종종 관찰할 수 있기 때문이다.

GnRH-a 장기요법의 경우 GnRH-a 투여개시 후 성선자극호르몬을 투여하기 전까지의 GnRH-a 투여기간을 길게 하는 것이 좋은지 또는 통상적인 방법만으로도 충분한지에 대하여는 다소의 견해차이가

있다. 그렇지만 현재까지의 일반적인 견해는 pituitary desensitization이 충분히 유도되었다면 성선자극호르몬 투여전까지의 GnRH-a 투여기간이 평균 15일 정도되는 통상적인 방법과 GnRH-a 투여기간을 30일 이상 길게 하는 방법간에는 배란유도성적, 임신율, 자연유산율, OHSS 발생율 등에 있어 차이가 없는 것으로 본다. 단 GnRH-a 전처치기간을 30일 이상 길게 하는 경우 혈중 androgen 특히 androstenedione의 농도를 저하시키는 데에는 효과가 있다.

7. Dual approach to ovarian suppression

경구피임제와 GnRH-a를 함께 사용하여 pituitary desensitization를 유도하는 방법으로 첫달 월경주기 제 2~3일째부터 경구피임제를 1주기 동안 복용하도록 하고 제 21일째부터 GnRH-a를 함께 투여하여 pituitary desensitization을 유도한 후 성선자극호르몬을 투여하여 배란유도를 시행하는 것이다. 이 방법은 PCOS와 같은 high responder에서 좋은 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다. 특히 GnRH-a 장기요법의 경우 GnRH-a 투여 초기 GnRH-a의 "flare-up" 효과에 의하여 배란이 유도되고, 이로 인하여 예기치 못했던 임신이 되거나 또는 배란된 난포들이 follicular cyst로 발전되는 것을 유의하게 감소시킬 수 있을 뿐 아니라 치료 성적도 향상시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

8. 외인성 성선자극호르몬과 somatostatin analog (octreotide)의 병합투여

Somatostatin analog는 hyperinsulinemia를 suppression하고 증가된 혈중 LH, androgen을 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 배란유도 시작시점부터 이를 성선자극호르몬과 병합투여하여 과다한 난포성장이 일어나지 않도록 조절하는 방법이다. 배란유도제 투여방법이나 GnRH-a 전처치 유무에 관계없이 사용될 수 있다. 성선자극호르몬 투여시점부터 함께 투여하게 되는데, 100 μg을 하루 2회 매일 피하주사하여 hCG 투여일까지 지속적으로 투여하는 방법이 보고된 바 있다. 이 방법은 OHSS의 발생 빈도를 줄일 수 있을 뿐 아니라 hCG 투여시점에 혈중 LH, estradiol, androstenedione 그리고 insulin 농도를 모두 감소시켜 hormone 상황을 유리한 방향으로 유도할 수 있는 것으로 보고된다. Somatostatin analog 병합투여시 매일 octreotide 100 μg을 하루 2회 피하주사하는 방법을 고수할 필요는 전혀 없다. 환자마다의 배란유도제에 대한 난소반응도에 따라 융통성을 갖고 조절하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 즉 민감한 반응을 보이는 경우에는 매일 투여용량을 다소 증가시켜 투여할 수도 있고, 반대로 난소의 반응도가 떨어져 성장하는 난포의 수가 극히 적은 경우에는 투여용량을 줄이거나 투여를 일시적으로 중단할 수도 있다. 심지어 저자의 경우엔 somatostatin analog로 성선자극호르몬 투여전에 일주일간 전처치를 한 후 배란유도를 하는 경우에도 OHSS 발생 빈도를 줄일 수 있었다.

9. GnRH antagonist 병합투여법

일반적으로 알려진 GnRH anatgonist 병합투여법인 single or dual injection protocol이나 multiple injection protocol을 사용할 수도 있을 것이다. 물론 이 경우에도 성선자극호르몬의 투여방법은 앞에서 언급한 것과 동일한 방법을 취하면 될 것이다. 그런데 PCOS 불임 여성을 위한 특별한 방법으로 제안된 것이 "concurrent GnRH antagonist and rFSH therapy"인데 이는 월경주기 2일째 아침부터 hCG 투여일까지 매

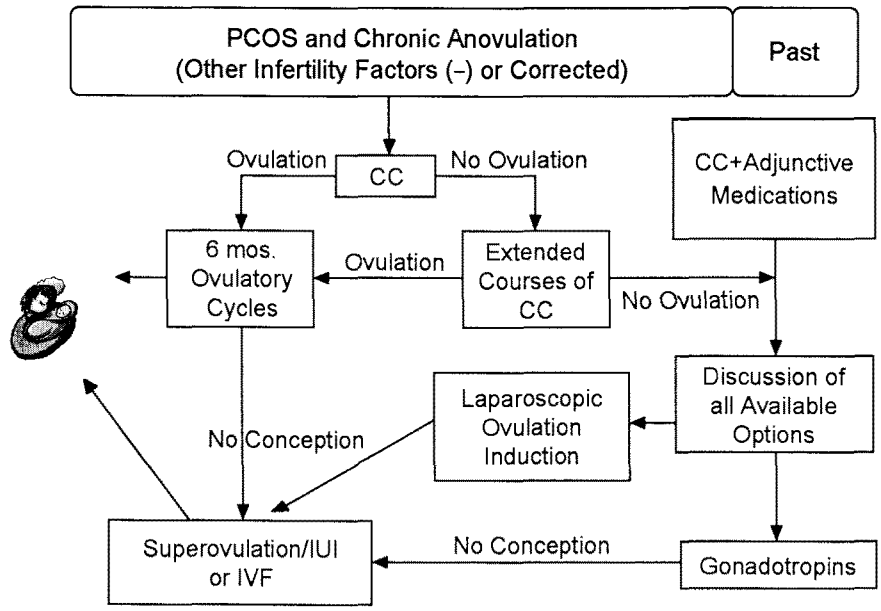

Figure 4. Proposed algorithm for optimized COH in women with PCOS (old proposal)

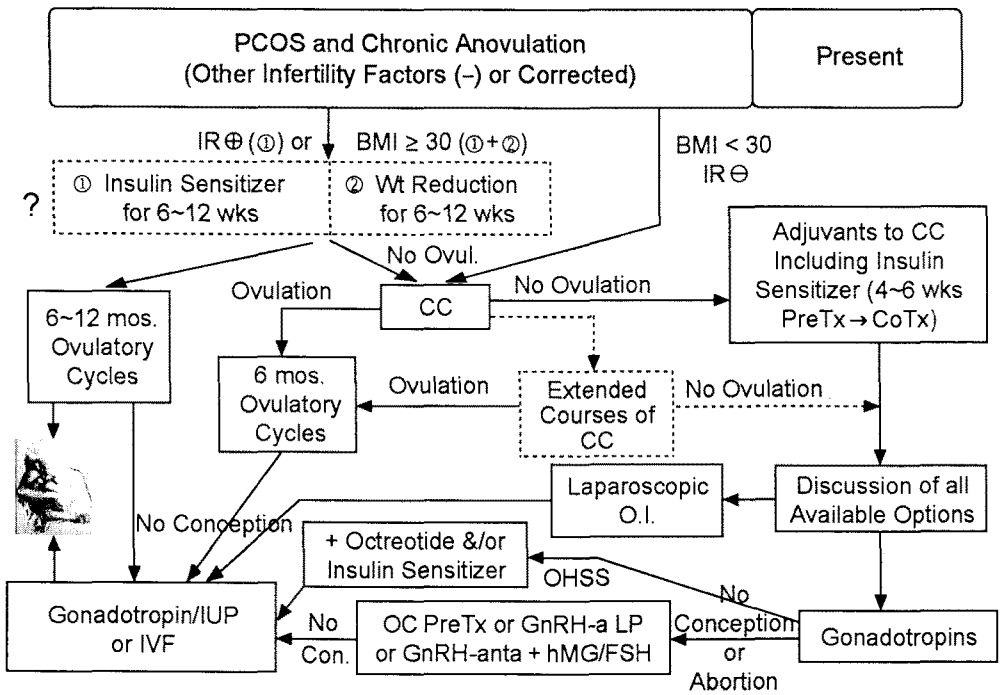

Figure 5. Proposed algorithm for optimized COH in women with PCOS (new proposal)

일 GnRH antagonist를 0.25 mg씩 피하주사하고 월경주기 3일째부터 매일 저녁 rFSH를 투여하도록 하는 방법이다. 이 방법이 PCOS 여성을 위한 효과적인 방법이었다는 한 보고가 있었으나 이 점에 대해선 보다 많은 연구와 자료 분석이 필요할 것으로 본다.

III. 결 론

PCOS 불임 여성들을 위한 단계적인 적절한 배란유도방법들에 대한 과거 전형적 제시는 Figure 4에서 보는 바와 같으며 현재까지의 여러 연구 결과 및 자료들을 근거로 정리된 현시점에서의 제시는 Figure 5에 나타난 바와 같다.

참 고 문 헌

1. 김정훈, 채희동, 강은희, 추형식, 강병문, 장윤석. 다낭성난소증후군 환자들에서 배란유도시 성장억제 호르몬 유사체가 난소반응에 미치는 영향. 대한산부인과학회잡지 1999; 42(3): 496-503.
2. 이종표, 김홍권, 신혜진, 강은희, 채희동, 김정훈, 강병문, 장윤석. 다난성 난소증후군 환자들에서 배란유도시 성장억제호르몬 유사체의 전처치가 난소 반응에 미치는 영향. 대한산부인과학회잡지 2000; 43(3): 423- 30.
3. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1114-8.
4. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. November 5-6, 1997. American Diabetes Association. Diabetic Care 1998; 21: 310-4.
5. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, et al. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril 1984; 41: 844-8.
6. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 524-30.
7. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. Fertil Steril 2002; 78(2): 280-5.
8. Gjonnaess H. The course and outcome of pregnancy after ovarian electrocautery in wimen with polycystic ovarian syndrome: the influence of body-weight. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 714-9.
9. Homburg R, Levy T, Berkovitz D. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1993; 59: 527-31.
10. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. J Clin

Endocrinol Metab 1999; 84: 1470-4.

11. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1126-33.
12. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992; 36: 105-11.
13. Lobo RA, Granger LR, Davajan V, et al. An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy. Fertil Steril 1982; 37: 762-5.
14. Lobo RA, Paul W, March CM, et al. Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. Obstet Gynecol 1982; 60: 497-51.
15. Mitwally MF, Kuscu NK, Yalcinkaya TM. High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1999; 14: 2700-3.
16. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998: 1876-80.
17. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertil Steril 2002; 77(6): 1095-105.
18. Seibel MM. Polycystic ovary disease. Seibel MM. Infertility. East Norwalk, Connecticut: Appleto & Lange. 1989: 61.