

Use of Aromatase Inhibitor in Ovulation Induction and COH

한상훈 · 지병철 · 서창석

서울의대 산부인과 분당서울대학교병원

1. 서 론

불임 치료를 위해 가장 널리 사용되고 있는 경구용 배란유도제로는 클로미펜 (clomiphene)이 있다. 클로미펜은 원칙적으로 WHO 제 II 군에 속하는 무배란 환자들에서 일차적으로 적용되나 원인불명 불임과 같이 다른 원인의 불임 환자들에서도 간편한 배란유도 목적으로 사용된다. 클로미펜은 타목시펜 (tamoxifene)과 마찬가지로 에스트로겐 작용제 (estrogen agonist)와 길항제 (antagonist)의 두 작용을 동시에 가지고 있으며, 에스트로겐 작용제로서의 작용은 매우 낮은 에스트로겐 농도 하에서만 발생하므로 대부분의 가임기 여성에서는 클로미펜 투여시 에스트로겐 길항제로 작용하게 된다. 즉 클로미펜은 에스트로겐 수용체와 강하게 결합하여 수용체를 소모시키므로 결국 에스트로겐 길항제로 작용하는 효과를 지니게 된다. 클로미펜이 배란유도에 효과가 있는 것은 시상하부에 대한 작용 때문으로 알려져 있다. 간단히 설명하면 클로미펜이 시상하부에 존재하는 에스트로겐 수용체에 결합하여 수용체를 감소시키므로 마치 혈중 에스트로겐 농도가 낮은 것으로 인식되어 음성피먹이기 기전의 작동이 감소하고 결국 성선자극호르몬 유리호르몬 (GnRH)에 이어서 내인성 성선자극호르몬 (gonadotropin)의 분비가 촉진된다.

클로미펜은 높은 배란율 (57~91%)에도 불구하고 낮은 임신율 (20~40%)이 단점으로 지적되고 있다. 상대적으로 낮은 임신율은 클로미펜의 자궁경부 점액과 자궁내막에 대한 항에스트로겐 작용에 기인한다고 생각되고 있다. 즉 정상적인 배란에도 불구하고 15~50% 환자에서는 얇은 자궁내막 두께와 (5 mm 이하) 적은 양의 자궁경부 점액으로 인하여 임신율이 낮아진다고 생각되고 있다. 자궁내막 두께를 늘이기 위해서는 보통 성선자극호르몬 주사제를 추가하거나 단독 투여하여 배란유도를 시도하지만 비용 및 그에 따르는 합병증 등의 문제점은 여전히 남아 있다. 또한 투여 6일 후 약 85%가 간을 통하여 배설되나 일부는 1달 이상 혈액에 잔존하는 긴 반감기로 인하여 초기 배아 발달에 나쁜 영향을 줄 수 있는 문제점 등이 지적되고 있다.

본 연제에서는 자궁내막 및 경부에 항에스트로겐 작용이 없는 경구 배란유도제로서 클로미펜의 대안으로 제시되고 있는 방향화효소 억제제 (aromatase inhibitor)를 이용한 배란유도 효과 및 클로미펜과의 비교 결과에 대하여 알아보려고 한다.

II. 방향화효소 억제제

방향화효소는 cytochrome P450 효소군의 일종으로 스테로이드 합성 경로 중 안드로스텐디온 (andro-

stendione, ADD)과 테스토스테론 (testosterone)을 각각 에스트론 (estrone, E1)과 에스트라디올 (estradiol, E2)로 전환시키는 역할을 한다. 따라서 방향화효소 억제제는 방향화를 통한 안드로겐의 에스트로겐 변화를 억제함으로써 혈중 에스트로겐 농도를 낮추는 역할을 한다. 방향화효소 억제제는 제 1형 (type I steroidal inhibitor)과 제 2형 (type II non-steroidal inhibitor)이 있다. 제 1형 억제제는 모든 ADD의 유도체 물질로서 안드로겐이 결합하는 부위에는 비가역적으로 부착하는 소위 가짜 물질 (false substrate)로 작용하므로, 자살 억제제 (suicide inhibitor)로 불리기도 한다. 제 2형 억제제는 비스테로이드성 억제제로서 cytochrome P450 효소의 heme moiety에 부착하여 가역적으로 작용한다.

초기에 개발된 제제들은 대부분 제 1형이며 방향화효소에 대한 특이성은 낮고 약물 자체의 부작용이 많아 임상적 이용에 한계가 있었다. 1세대로 사용되었던 방향화효소 억제제로는 aminoglutethimide가 있으며, 이 약물은 앞에서 설명한 바와 같이 안드로겐이 결합하는 부위에 비가역적으로 부착하여 스테로이드 합성 단계의 여러 효소를 억제함으로써 내과적 부신적출술 (medical adrenalectomy)을 유도하므로써 에스트로겐 뿐 만 아니라 부신 피질호르몬 농도도 매우 낮은 수준으로 억제하였다. 따라서 폐경 후 유방암 여성에서 이 약물을 투여하면 에스트로겐 농도를 낮출 수 있으므로 매우 효과적인 치료제로 제시되었으나 동시에 다른 부신 피질 스테로이드 합성도 억제하므로 부신피질호르몬 대체 (corticosteroid replacement) 치료가 필요하였다. 또한 약물 복용시 발열, 구토, rash 등의 부작용 발현율이 8~15%로 보고 되어 현재는 사용되고 있지 않다.

최근 개발된 제3세대 계열에 속하는 비스테로이드성 억제제인 제 2형 약물로는 triazole 유도체 (antifungal)인 anastrozole (Arimidex[®], AZ, 1 mg/d), letrozole (Femara[®], Novartis, 2.5 mg/d) 등이 있다. 이러한 약물은 앞에서 설명한 바와 같이 가역적, 경쟁적 (competitive) 방향화효소 억제제로서 방향화효소에 대한 특이성을 높이면서 약물 부작용을 줄인 형태로 개발되어 폐경 후 유방암 여성의 2차 보조 치료제로 사용되고 있다. 방향화효소를 억제하는 정도는 anastrozole이 97.3%이고, letrozole이 99.1%이어서 letrozole이 더 많이 쓰이고 있다. 또한 letrozole과 anastrozole의 비교 연구에서 배란율 (84.5% vs 60.0%) 및 임신율 (18.8 vs 9.7%)의 차이로 인하여 letrozole이 더 선호되고 있다 (Al-Omari et al., 2004). 그러나 vorazole과 같은 새로운 제제의 개발로 인하여 각 약물 제제 (letrozole, anastrozole, vorazole)의 약리학적 특성의 차이점이 임상적으로 얼마나 영향을 미치는 가에 대해서는 아직 결론을 내릴 수 없으며, 추가 연구가 필요한 실정이다.

방향화효소 억제제의 효소 억제 능력은 이 약물을 투여하였을 때 현재 지구상에 존재하는 가장 예민한 검사 방법을 동원해도 혈중 에스트로겐 농도를 검출할 수 없을 정도로 낮게 측정되므로 매우 강력한 에스트로겐 억제 능력을 보유하고 있다고 볼 수 있다. 방향화효소 억제제는 폐경 후 여성에서는 에스트로겐 농도를 강력히 억제할 수 있으나, 폐경 전 여성에서는 시상하부-뇌하수체-난소 축이 건재하므로 되먹이기 기전이 작동하면 클로미펜과 비슷한 기전으로 GnRH 및 FSH의 분비를 촉진할 수 있다는 가설이 성립될 수 있다. 또한 클로미펜과는 달리 자궁내막에 대한 항에스트로겐 작용이 없고, 약물의 반감기도 45시간으로 비교적 짧아 초기 배아 발달에 대한 나쁜 작용 가능성이 적어 훌륭한 클로미펜 대체제로 제시되기에 이르렀다.

III. 배란유도시 방향화효소 억제제의 이용

방향화효소 억제제가 배란유도제로서 작용하는 기전에 대한 가설은 크게 두 가지로 설명된다. 첫째,

초기 난포기에 투여하면 에스트로겐을 억제하고 에스트로겐 음성되먹이기 기전에 의하여 GnRH 및 성선자극호르몬의 생산을 자극하여 배란을 유도할 수 있다는 가설과 둘째, 난소에서 국소적으로 FSH의 자극에 대한 감수성이 증가하도록 유도한다는 것이다. 즉 방향화효소 억제제가 FSH 자극에 대한 감수성 증가를 유도하는 기전은 영양류 실험을 통해 제시되었으며, 난소내 안드로겐의 농도 증가를 통하여 난포내 FSH 수용체 발현을 증가시키고 이를 통해 초기 난포 성장을 자극하기 때문으로 생각되고 있다. 또한 난포내 안드로겐은 IGF-1 및 다른 측분비 인자 (paracrine factor)를 자극하여 FSH가 난포생성 (folliculogenesis)을 유도하는데 필요한 보조 인자로도 작용하는 것으로 생각되고 있다.

위와 같은 방향화효소 억제제로 배란유도를 위해 임상적으로 가장 먼저 적용한 질병군은 다낭성난포증후군 (PCOS) 환자이다. 즉 PCOS 환자는 난포내 방향화효소가 결핍되어 있고, 난포내 안드로겐 증가로 인하여 FSH 수용체가 증가되어 있는 상태이며, 이때 외부에서 성선자극호르몬을 투여하면 증가된 FSH 수용체를 통하여 과도하게 많은 난포를 만들고, 이로 인한 과자극유도증후군 (OHSS)과 같은 부작용이 발생하기 쉽다. 따라서 외부에서 성선자극호르몬을 과도하게 투여하는 대신 방향화효소 억제제를 투여할 경우에는 앞에서 설명한 바와 같이 내인성 성선자극호르몬이 증가하여 한개의 난포 또는 OHSS를 일으키지 않을 정도로 적은 수의 난포만 생산될 수 있기 때문이다.

방향화효소 억제제의 투여 시기는 클로미펜과 마찬가지로 월경 제 5~9일에 투여하는 경우와 월경 제 3~7일에 투여하는 방법이 있으며 어느 방법이 우월한지에 대한 연구는 불충분하다. 초기 보고자들은 방향화효소 억제제 단독 투여시 월경 제 5~9일 투여를 선호하였다 (Mitwally et al., 2002). 다만 성선자극호르몬 주사제와 병용 투여시에는 월경 제 3~7일에 복용하고, 클로미펜/성선자극호르몬 투여 방법과 마찬가지로 월경 제 8일부터 이어서 주사제를 사용하거나 주사제를 월경 제 5, 7일에 격일로 경구 복용과 겹쳐서 투여하는 등 다양하게 응용할 수 있다. 용량은 letrozole의 경우 2.5 mg (1T)에서 7.5 mg (5T)까지 투여가 가능하다고 보고되나, 용량이 올라갈수록 자궁내막에 대한 나쁜 영향의 가능성이 있으므로 보통 2.5~5.0 mg 용량이 선호된다. 5 mg를 투여한 경우 자궁내막에는 나쁜 영향을 미치지 않으면서 난포의 성장이 2.5 mg 투여 보다 좋다고 보고되므로 (Healey et al., 2003), 최대 5 mg를 투여한 후에도 만족할 만한 배란유도 결과를 얻지 못했을 경우에는 다른 방법을 모색하도록 권장된다. 참고로 최근에는 월경 제 3일에 letrozole 20 mg (8T)을 일회 경구 투여하는 방법이 제시되기도 한다 (Mitwally et al., 2005). 고용량을 월경 제 3일에 일회 투여할 경우 letrozole 1알의 반감기가 45시간이므로 이를 기준으로 약물역동학적으로 계산하면 약물의 효과 지속 시간은 5일, 약물의 체외 배출 시기 (complete clearance of all drug from the body)는 월경 제 13일 정도로 추정되므로 안정성에 문제가 없다고 주장하고 있다.

방향화효소 억제제를 배란유도제로 사용한 최초의 보고는 클로미펜에 반응하지 않는 (난포가 자라지 않았거나 n=4, 자궁내막의 두께가 5 mm 이하인 경우 n=6) WHO 제 2형 무배란 PCOS 10명의 환자를 대상으로 하였다 (Mitwally et al., 2000). 이 연구에서는 월경 제 3~7일 사이에 매일 letrozol 2.5 mg을 투여하였을 때 70%에서 배란이 되었으며, 평균 2.6개의 난포 (range: 1~4), 적당한 자궁내막 두께 (range 7~9 mm), 20%의 임상적 임신율과 10%의 화학적 임신율 결과를 보여 클로미펜 대체제로서의 가능성을 제시하였다. 이후 다시 클로미펜 무반응군에서 PCOS (n=12) 및 정상 배란군 (n=10)에서 letrozole을 투여하였을 때 PCOS의 경우 각각 75%, 25%의 배란율과 임신율을 보였으며, 정상 배란군의 경우 10%의 임신율을 보여 지속적으로 letrozole의 배란유도 효과를 보고하였다 (Mitwally et al., 2001). 위의 초기 임상연구 결과는 적은 수의 대상군, 비무작위 (non-randomized), 후향적 연구로 인하

여 그 가치를 쉽게 인정받지 못하였다. 이후 정상인을 대상으로 letrozole 2.5 mg (n=9)과 clomiphene 50 mg (n=10)을 월경 제 5~9일 사이에 투여 비교한 무작위, 이중 맹검 연구 결과는 난포의 수 (1.7 vs 2.2)와 자궁내막 두께의 차이가 없으면서 혈중 에스트로겐 농도는 각각 399 pmol/L, 2,047 pmol/L로 letrozole이 통계적으로 유의하게 낮게 측정되어 letrozole을 이용한 배란유도가 보다 더 자연주기에 가까운 생리적 수준의 호르몬 농도를 유지하는 것으로 보고 되었다 (Fisher et al., 2002). 이후의 무작위 또는 이중맹검 연구 결과도 초기 보고와 같이 무배란군, 클로미펜에 반응하지 않는 무배란군 모두에서 70% 이상의 배란유도 결과를 제시하고 있다 (Al-Fozan et al., 2004; Al-Omari et al., 2004).

방향화효소 억제제는 성선자극호르몬과 병합 투여하여 과배란유도 보조제로도 사용될 수 있다. 클로미펜/FSH 병합 요법과 마찬가지로 letrozole/FSH 병합 투여시 FSH 단독 투여한 군 보다 주사제의 용량을 45~55% 정도로 현저히 줄이면서 비슷한 임신율을 얻을 수 있다고 보고 되고 있다 (Mitwally and Casper, 2003; Healy et al., 2003; Mitwally and Casper, 2004). Letrozole/FSH 병합 투여를 이용한 과배란 유도는 주로 인공수정을 위한 방법으로 사용되며, 체외수정시술시 letrozole/FSH 프로토콜은 흔히 사용되지 않으므로 체외수정시술에서 이 방법을 이용한 과배란유도의 효용성에 대해서는 연구 중이다. 다만 letrozole/FSH 병합 투여시 FSH 단독 투여군 보다 혈중 에스트로겐 농도도 현저히 감소하므로 (1243 vs 1951 pmol) 이론적으로 OHSS의 가능성이 많은 PCOS 환자에서는 한번 시도할 만한 가치가 있다 (Mitwally and Casper, 2004). 과배란유도 저반응군 (n=12)에서 시도한 letrozole/FSH 병합 투여군과 FSH 단독군에서는 FSH의 총 투여 용량은 적으면서 (616 IU vs 1590 IU) 보다 많은 난포의 수 (3.3 vs 1.9)를 얻을 수 있었다고 보고하였다 (Farouk et al., 2002). 그러나 이 자료는 인공수정을 시도한 군에서 시행하여 난자채취를 시도할 수 없었던 관계로 관찰된 난포의 수가 실제 난포인지 아니면 단순한 낭종인지 구별할 수 없는 문제점이 있다. 참고로 이후 다른 연구자들에 의해 과배란유도 저반응군에서 letrozole/FSH와 FSH 단독 투여하였을 때 letrozole/FSH 투여시 난포의 숫자가 증가하였다고 보고 된 추가 연구는 없다.

약물의 부작용은 첫째, 투여와 관련한 직접적인 부작용으로서 여성에서 발생하는 부작용과 둘째, 난자의 발달 및 착상에 미치는 영향, 셋째, 임신 후 출생한 태아에서 관찰되는 기형과 같은 장기적인 부작용이 관심 대상이다. 약물 투여로 인한 직접적인 부작용으로는 얼굴 화끈거림 (hot flushes), 구역질 및 구토와 같은 소화기계 이상, 하지 통증 (leg cramp)이 있을 수 발생할 수 있다. 그러나 이러한 증상은 주로 유방암 환자에서 매일 약물을 여러달 동안 복용한 경우에 관찰되며, 건강한 여성에서 배란 유도를 위해 단기간 저용량을 복용하는 경우에는 거의 관찰되지 않는다. 난포내 에스트로겐 농도가 낮거나 매우 적으면 난자의 meiotic 성숙 및 수정에 나쁜 영향을 미치고 결국 배아 발달에 장애를 초래한다는 사실을 이미 17 α -hydroxylase/17-20 lyase, 3 β -HSD, P450 aromatase 결핍증 환자를 통해서 알고 있었다 (Palter et al., 2001). 따라서 방향화효소 억제제를 투여하였을 때 낮은 난포기 혈중 에스트로겐 농도는 난포내 난자의 발달에 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제시될 수 있으나 실제로는 높은 배란율과 임신율을 보이는데 이것은 아마도 첫째, 방향화효소 억제제를 난포기 초기에 사용하고, 둘째, 약물의 반감기가 짧아서 빠른 속도로 체내에서 배설되며, 셋째, 내인성 FSH 분비를 높여서 혈중 에스트로겐 농도를 생리적 수치 이하로 내려가지 않도록 하기 때문인 것으로 해석하고 있다. 그러므로 아직까지 방향화효소 억제제는 난포의 생성, 배아의 발달, 착상, 임신에 큰 영향이 없는 것으로 생각되고 있다. 태아의 선천성 기형 (major malformation) 발생률에 대한 보고는 아직 없으며, 다만 초기 임신시 유산율은 다른 배란유도제와 비교할 때 큰 차이가 없다고 보고 되고 있다 (Mitwally et al., 2005).

Table 1. Patients characteristics and infertility factors

	Letrozole (n=74)	Clomiphene (n=36)	P
Age of female	31.1±2.5 (25~36)	31.3±2.8 (27~37)	0.7325
Duration of infertility (years)	3.6±1.7 (1~9)	3.7±1.9 (1~9)	0.8977
Infertility factors			NS
unexplained (n=47)	30	17	
ovulatory (n=13)	11	2	
tubal (n=12)	7	5	
male (n=5)	5		
uterine (n=6)	4	2	
endometriosis (n=5)	4	1	
combined (n=6)	5	1	
nonobstructive azoospermia (n=16)	8	8	

IV. Letrozole 제제를 이용한 배란유도시 본 연구자의 경험

본 연구는 letrozole/성선자극호르몬 또는 클로미펜/성선자극호르몬을 병합하여 과배란유도 후 인공수정을 시행한 결과를 비교한 것인데, 2개의 대학병원과 2개의 불임센터 (Seoul National University College of Medicine ART Study Group: SMART Study Group)에서 2004년 1월부터 8월까지 비무작위 (non-randomized), 전향적 (prospective), controlled 연구를 시행하였다. 불임검사시행 후 인공수정의 대상이 되는 110명의 불임 환자들을 대상으로 연구를 시행하였다. 37세 이상의 여성과 심한 자궁내막증 (stage IV), 기저혈중 FSH 농도가 15 mIU/mL 이상인 경우는 대상에서 제외하였다. 불임의 원인으로는 각각 원인불명 (n=47), 배란장애 (n=13), 난관요인 (n=12), 남성요인 (n=5), 자궁내막요인 (n=6), 자궁내막증 (n=5), 기타 복합성 (n=6), 비폐쇄성 부정자궁 (n=16)이었다 (Table 1). 나이, 불임기간, 불임인자들은 두 그룹 간에 차이가 없었다.

사용한 프로토콜은 letrozole (Femara[®], Novatis, USA) 2.5 mg/d (n=74) or 클로미펜 (마이팜, Korea) 100 mg/d (n=36)을 3일부터 7일까지 투여하였다. Human menopausal gonadotropin (hMG, Pergonal[®], Serono, Switzerland)은 75에서 150 IU까지 3일 혹은 5일째 시작하면서 hCG 투여시까지 2일에 한번씩 투여하였다. 최대 성숙 난자의 크기가 19 mm가 되고 소변 LH 검사에서 음성이면 urinary hCG (Profasi[®], Serono, Switzerland)를 5,000에서 10,000 IU 투여하고 36~40시간 후에 인공수정을 시행하였고, 소변 LH 검사가 양성이면 인공수정을 24시간 이내에 시행하였다. 황체기 보강은 경구 황체호르몬 (microgenized progesterone, Utrogestan[®], Laboratories Besins International, France) 또는 황체호르몬 근육주사 (Progest[®], Samil Pharma, Korea)를 사용하였다.

17 mm 이상인 난포의 숫자, 혈중 에스트로겐 농도, hCG 투여한 날의 자궁내막 두께를 측정하였으며, 임신은 초음파상으로 태낭 (G-sac) 및 심장박동이 확인된 경우로 정하였다.

연구 결과 투여한 총 성선자극호르몬의 용량, 배란유도 기간, 자궁내막 두께, 임신율은 두군 간에

차이가 없었다 (Table 2). 그러나 성숙난포의 숫자는 letrozole 군에서 높았으며 혈중 에스트로겐 농도는 letrozole 군에서 현저히 낮았다. 난소과자극증후군은 두 그룹 모두 발생하지 않았으나, 상태임신은 각 군에서 1예씩 발생하였고, 자궁외임신은 letrozole 군에서 1예가 발생하였다. 특히 hCG 투여일에 측정된 혈중 황체호르몬 농도가 1 ng/ml 이상으로 조기 LH surge가 의심되는 경우는 클로미펜 군에서 현저하게 높았다.

Table 2. Comparison of results in letrozole vs clomiphene in ovulation induction with gonadotropin

	Letrozole (n=74)	Clomiphene (n=36)	P
Dose of HMG (ampoules)	8.1±2.8 (5~20)	7.8±2.2 (6~15)	0.5166
Day of hCG administration	11.5±1.2 (11~18)	11.6±1.0 (11~15)	0.8116
Mature follicles at hCG day	3.1±1.7 (1~9)	5.5±2.4 (2~10)	<0.0001
Serum estradiol at hCG day (pg/mL)	232.8±179.9 (25~1,146)	1,256.0±703.8 (70~3,063)	<0.0001
Endometrial thickness at hCG day (mm)	9.3±1.7 (5.0~15.0)	9.0±1.6 (6.0~13.1)	0.3409
No. of patients with serum progesterone > 1.0 ng/mL at hCG day	3 (4.1%)	7 (19.4%)	0.0233
No. of clinical pregnancy	15 (20.3%)	8 (22.2%)	0.9895
Twin gestation	1	1	
Ectopic pregnancy	1	0	

Table 3. Comparison of SMART Study Group and Casper Group Result

	SMART Study Group, 2004	Mitwally & Casper, 2003
대상	IUI의 실행에 적합군	원인불명 혹은 남성불임
그룹선정	의사의 선호	환자의 선택
이전 IUI cycle 여부	기술없음	기술됨
성선자극호르몬 용량	NS	NS
혈중 에스트로겐 농도	letrozole 사용군이 낮음	letrozole 사용군이 낮음
Mature follicles	letrozole 사용군이 낮음	NS
자궁내막 두께	NS	letrozole 사용군이 낮음
임신율	NS	letrozole 사용군이 낮음
조기 LH surge 여부의 측정	혈청 progesterone	측정 안됨
결과	letrozole 사용군에서 낮음	letrozole 사용군에서 혈청수치 높음
해석	낮은 E2와 연관?	?

SMART Study Group의 연구 결과는 Casper Group의 대표적 연구 결과 (Hum Reprod, 18:8, 1588-97, 2003)와 약간의 차이를 보이는데 이러한 차이는 다음과 같다 (Table 3). Casper Group의 연구는 letrozole 또는 클로미펜을 사용하여서 성선자극호르몬의 투여량을 줄이는 것에 관점을 두었고, 사용한 과배란 유도 방법 역시 letrozole (sequential)과 클로미펜 (overlapping)이 다르지만, 본 SMART group의 연구에서 사용한 방법은 클로미펜과 letrozol 모두 같은 overlapping 방법을 사용하여 직접적으로 클로미펜과 letrozole의 임상적 효과를 비교하였다. 각각의 결과를 비교하면 투여한 성선자극호르몬 양 및 혈중 에스트로겐 농도는 두군 모두 차이가 없었다. 성숙 난포의 숫자의 경우 Casper Group에서는 차이가 없었으나 SMART Study Group 연구에서는 letrozole 군에서 의미있게 적게 나타났다. 자궁내막의 두께의 경우 SMART Study Group 연구에서는 차이가 없었으나, Casper Group에서는 letrozole 군이 더 두껍게 나타났다. 임상적 임신율도 SMART Study Group의 연구에서는 차이가 없었으나 Casper Group에서는 letrozole 군에서 더 높게 나타났다. 조기 LH surge의 경우 SMART Study Group 연구에서는 letrozol 군에서 낮게 나왔고, Casper Group의 경우 letrozole 군에서 더 높게 나왔다.

V. 결론

향후 장기적인 안정성만 확립된다면 배란유도제로서 클로미펜의 대체제로서 또는 과배란유도 보조제로서 방향화효소 억제제의 역할이 기대된다.

참고 문헌

1. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82 (6): 1561-3.
2. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Obstet Gynecol* 2004; 85: 289-91.
3. Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1335-7.
4. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper R. 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.
5. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 80: 1325-9.
6. Mitwally MF, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2001; 76(suppl 1): S94-S95.
7. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-9.
8. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002; 14: 255-63.
9. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18(8): 1588-97.

10. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Seminars in Reprod Med* 2004; 22(1): 61-78.
11. Mitwally MF, Casper RF. Single dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005; 83(1): 229-31.
12. Palter SF, Tavares AB, Hourvitz A, Veldhuis JD, Adashi EY. Are estrogens of import to primate/human ovarian folliculogenesis? *Endocr Rev* 2001; 22: 389-424.