

다낭성난소증후군 환자들에서 Clomiphene Citrate에 대한 난소 반응의 예측 인자들에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실

김대진 · 채희동 · 손 철 · 김정훈 · 강병문 · 장윤석 · 목정은

Prognostic Factors of Ovarian Response to Clomiphene Citrate in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

Dae-Jin Kim, Hee-Dong Chae, Cheri Sohn, Chung-Hoon Kim,
Byung-Moon Kang, Yoon-Seok Chang and Jung-Eun Mok

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan,
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

= Abstract =

Objectives: To determine whether the body weight, body mass index (BMI), and basal serum level of LH, FSH, testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) are related to the ovarian response to clomiphene citrate (CC) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Materials and Method: From January 1996 to June 1997, total 57 patients with PCOS were enrolled in the present study. Women who had other infertility factors were excluded from our study. The ovulation induction using CC was used in all patients. The patients were grouped into 50 mg group, 100 mg group, and 150 mg group according to their daily CC dose. The patients were also grouped to ovulatory and non-ovulatory group. The body weight, BMI, and basal serum level of LH, FSH, T, DHEA-S were measured in all patients on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle. Results were analysed with Student's t-test and Fisher's exact test.

Results: The body weight and BMI of the nonovulating group were significantly higher than those of the ovulating group in all groups (50, 100, 150 mg of CC). However, there were no significant differences of the level of LH and FSH between ovulating and nonovulating groups in all CC groups (50, 100, 150 mg). The level of T of nonovulating group was significantly higher in 50 and 100 mg of CC groups, but not in 150 mg group. The level of DHEA-S of the non-ovulating group is significantly higher in 50 mg group, but not in 100 and 150 mg groups.

Conclusion: The body weight and BMI could be useful predictors of ovarian response to CC in patients with PCOS, and basal T and DHEA-S also might be useful in cases of low-dose CC treatment.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome (PCOS), Clomiphene citrate (CC), Ovarian response, Body weight, Body mass index (BMI), Testosterone (T), Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)

서론

다낭성난소증후군 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)은 시상하부-뇌하수체-난소축 (hypothalamus-pituitary-ovarian axis, HPO axis) 및 부신 (adrenal gland)에 기능적 이상이 초래되어 희발월경 (oligomenorrhea), 무월경 (amenorrhea) 등의 월경 장애 (menstrual disorder), 만성 무배란 (chronic anovulation)으로 인한 불임증 (infertility) 및 다모증 (hirsutism) 등 일련의 증상이 동반되어 나타나는 하나의 증후군으로 이해되고 있다. 내분비학적으로 고안드로겐혈증 (hyperandrogenism) 및 증가된 황체화호르몬 (luteinizing hormone, LH)과 정상 또는 감소된 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)에 의하여 LH/FSH 비가 2-3 이상으로 증가되어 있는 경우가 많고, 초음파에서 난소의 다낭성 (polycystic) 변화와 함께 난소 간질 (stroma)의 증가를 보인다 (Adams *et al.*, 1985; Conway *et al.*, 1989).

불임을 동반한 PCOS 환자의 치료는 배란유도 (ovulation induction)를 포함한 내과적 치료와 난소의 용적을 줄여 부적절한 호르몬 생산을 감소시키려는 목적의 외과적 치료, 그리고 체외수정 시술 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 등과 같은 보조생식술 (assisted reproductive technology, ART)을 들 수 있다. 이러한 목적에서 일차적 치료 방법의 선택은 배란유도가 되며, 이중 clomiphene citrate (CC)는 다른 배란 장애 환자에서 1960년대부터 유용하게 사용된, 경제적이면서 투여가 간편하고 특별한 내분비학적 감시가 필요없이 PCOS 환자에게 우선적으로 시도할 수 있는 방법이다. CC의 사용으로 75~80%의 PCOS 환자에서 배란을 일으킬 수 있으며 (Frank *et al.*, 1988), 6개월간의 누적 임신율 (cumulative pregnancy rate)은 40~50%로 보고되고 있다 (Mahesh & Mills, 1986). 그러나 PCOS 환자의 20%에서는 일일 CC 250 mg 이상의 용량을 투여하여도 반응이 없는 경우가 있고 (Buvat *et al.*, 1989), 이러한 경우 결국 외인성 성선자극호르몬 등을 사용하거나 궁극적으로는 체외수정 시술이 시행되기도 한다 (Bider *et al.*, 1993).

이러한 PCOS 환자의 배란유도제로 CC를 사용할 때, 난소 반응의 예측 인자로서 비만, 혈중 LH 또는 testosterone (T)의 농도 등과의 관계를

제시한 연구 보고가 있었으나 (Lobo *et al.*, 1982; Garcia-Flores & Vanquez-Mendez, 1984) 다소 논란이 있어 왔고, CC의 농도에 따른 상기 인자와의 난소 반응에 대한 연구는 비교적 드문 실정이다.

이에 본 저자들은 만성 무배란을 동반한 PCOS 환자를 대상으로 CC를 투여함에 있어서 배란을 위한 CC의 용량과 환자의 체중, 비만지표 (body mass index, BMI), 기저 혈중 LH, FSH, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), testosterone (T) 농도와의 관계를 알아보고, 배란군내에서 임신군과 비임신군 사이의 상기 지표들을 다시 비교하여 이러한 인자들이 만성 무배란을 동반한 PCOS 환자에서 CC에 대한 난소 반응을 예측하는데 유용성이 있는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1996년 1월부터 1997년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과 불임클리닉을 방문한 환자들중 만성 무배란을 동반한 PCOS 환자 57명을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 대상 환자의 초음파 소견은 난소의 다낭성 변화와 함께 난소 간질의 증가를 보이는 PCO의 전형적인 특징을 보이고 있었고 (Adams *et al.*, 1985), PCOS로 인한 만성 무배란 이외에는 불임증과 관련된 어떠한 인자도 갖고 있지 않았으며, 연구 결과에 영향을 미칠만한 내외과적 질환의 병력 또한 없었다. 대상 환자들중 CC에 반응하여 배란이 성공적으로 유도되었다고 판단된 경우에는 임신을 위하여 자궁강내 인공수정 (intrauterine insemination, IUI)을 시행하였다.

2. 연구 방법

모든 불임 검사가 끝난 후 PCOS로 인한 만성 무배란 이외에는 다른 불임의 요소가 없다고 판단된 57명을 대상으로 연구를 시행하였다. 자연적인 월경이 없는 환자들에게는 progesterone in oil (Progest, Samil pharm., Korea) 200 mg을 근육 주사하여 소퇴성 출혈을 유발하였다. 월경 주기 제 2~3일에 환자들의 체중과 신장을 측정하고 이를 통해 BMI를 계산하였으며, 기저 혈중 LH, FSH, T, DHEA-S 등을 측정하고 질식 초음파 (Leopard, B & K, Denmark)를 시행하여 PCO에

부합되는 난소의 특징을 보이고 있는지를 관찰하였다. 혈중 LH와 FSH의 측정에는 SPAC-S LH and FSH immunoradiometric assay (IRMA)(Jeil, Japan)를 이용하였다. 이 측정에 있어 LH와 FSH 측정의 민감도는 0.5~200 mIU/ml이었으며 interassay variance는 각각 3.7%와 2.4%이었으며, intraassay variance는 각각 2.8%와 1.5%이었다. 혈중 T의 측정은 TESTOSTERONE MAIA radioimmunoassay (Biodata, Italy)를 이용하였고 민감도는 0.064 ng/ml이었으며, interassay variance는 2.41%, intraassay variance는 4.49%이었다. 혈중 DHEA-S의 측정은 Coat-A-Count DHEA-SO4 radioimmunoassay (DPC, U.S.A.)를 이용하였고 측정에 있어 민감도는 1.1 µg/dl이었으며 interassay variance는 4.6%, intraassay variance는 3.8%이었다.

월경 주기 제 5일부터 일일 50 mg의 CC (Sero-phene, Serono, Switzerland)를 5일간 복용시켜 배란을 유도하였다. CC 투여 종료 후 질식 초음파를 이용하여 난포의 성장을 감시하였고 최대 난포 (leading follicle)의 평균 직경이 18 mm에 도달하였거나 평균 직경이 17 mm 이상인 난포가 2개 이상 있는 경우에는 CC에 반응이 있는 것으로 간주하고 요중 LH를 측정하여 배란의 가능성을 확인하고 요중 LH가 양성인 경우에는 human chorionic gonadotropin (Pregnyl, Organon, Holland) 10,000 IU를 근육 주사하고 12~18시간 후, 음성인 경우에는 36~40시간 후 IUI를 시행하였다. IUI를 위한 정자의 처리는 percoll gradient 방법을 이용하였다. Percoll 원액 (Pharmacia Inc., Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)을 이용하여 90%, 70%, 50% percoll 용액을 만든 후 이를 15 ml polypropylene centrifuge tube에 1 ml씩 넣은 후 이곳에 액화된 정액을 넣고 600 g으로 15분간 원심분리하였다. 원심분리 후 상층액을 제거하여 원침 즉 정자괴를 얻었다. Tube의 끝부분을 IUI용 도관 (Markler cannula, Sefi Medical, Israel)에 옮겨 넣은 후 IUI를 시행하였다.

한편, 일일 CC 50 mg 투여로 배란이 일어나지 않은 환자들은 다음 주기에는 일일 CC 100 mg을 같은 방법으로 투여하였고, 이 용량에서도 반응하지 않은 환자들에게는 일일 CC 150 mg을 같은 방법으로 투여하여 배란 유무를 관찰하였다.

임신의 확인은 IUI후 제 11~12일에 혈중 β-hCG 농도를 측정하고, 이때 3 mIU/ml 이상이면 1주일 후부터 매주 질식 초음파를 시행하여 태

낭 (gestational sac) 및 태아가 확인되고 태아의 심장 박동이 관찰되거나 임상적으로 유산이 의심되어 실시한 인공소파술에 의하여 병리조직학적으로 태아 조직이 확인된 경우를 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하였다. 임상적 임신으로 진단된 환자는 임신 및 분만의 결과를 추적 관찰하여 확인하였다. 혈중 β-hCG의 측정은 hCG MAIACLONE kit (Serono Diagnostics, MA)를 이용한 IRMA가 사용되었으며, 측정에 있어 inter-assay variance와 intraassay variance는 각각 10%와 5%를 넘지 않았다.

통계적인 분석에 있어 평균값의 비교에는 Student t-test를 이용하였고 분율의 비교에는 Fisher's exact test를 시행하였으며 배란 예측을 위한 각 지표들과 CC 용량간의 상관 관계는 regression analysis를 이용하였다. p<0.05인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1996년 1월부터 1997년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 불임클리닉을 방문한 만성 무배란을 동반한 PCOS 환자 총 57명을 대상으로 연구를 시행하였다. 배란을 위한 일일 CC의 용량을 기준으로 50 mg을 투여한 환자들을 제 1군으로 하고, 50 mg에 반응하지 않아 100 mg을 투여하였던 환자들을 제 2군으로 하였으며 100 mg에도 반응하지 않아 150 mg을 복용하였던 환자들을 제 3군으로 분류하여 각각 비교 분석하였다. 각 군에 포함된 환자들의 평균 연령, 배우자들의 평균 연령, 평균 불임 기간 등을 비롯한 임상적 특성의 비교에 있어서 양 군간에 유의한 차이는 없었다.

제 1군 (CC 50 mg)에서는 대상 환자 57명중 14명이 배란되어 24%의 배란율을 보였고 이중 3명이 임신되었다. 제 2군 (CC 100 mg)은 43명중 22명이 배란되었고 (51%), 4명이 임신되었으며 제 3군은 21명중 10명이 배란되었고 (47%) 이중 1명이 임신되었다 (Table 1).

각각의 CC 용량에 대하여 배란이 일어난 환자 (배란군)와 배란이 일어나지 않은 환자 (무배란군) 간의 체중, BMI, 기저 혈중 LH, FSH, T, 그리고 DHEA-S 등의 영향에 대하여 비교 분석하였다. 제 1군의 무배란군 43명의 평균 체중은 67.7 ± 9.0 kg으로 배란군 14명의 54.6 ± 5.2 kg에 비

Table 1. Clinical characteristics of patients

	Group I	Group II	Group III
No. of patients	57	43	21
Age of patients (yrs)	28.7 ± 5.5	29.2 ± 4.0	29.1 ± 3.8
Age of husbands (yrs)	31.8 ± 6.8	32.4 ± 5.7	33.2 ± 4.0
Duration of infertility (mos)	86.9 ± 68.0	64.9 ± 41.8	72.2 ± 43.0
No. of ovulating patients	14 (24%)	22 (51%)	10 (47%)
No. of pregnancy	3	4	1

Values are means ± SD.

Table 2. Comparison of clinical and endocrine parameters between ovulating and nonovulating groups in daily CC 50 mg group

	Ovulating	Nonovulating	p value
No. of patients	14	43	
Age of patients (yrs)	29.2 ± 2.6	28.3 ± 2.8	NS
Age of husband (yrs)	32.1 ± 3.5	32.4 ± 3.5	NS
Body weight (kg)	54.6 ± 5.2	67.7 ± 9.0	p<0.0001
Height (cm)	162.5 ± 3.9	162.8 ± 4.2	NS
BMI (kg/m ²)	35.3 ± 2.2	40.5 ± 3.1	p<0.0001
Basal hormone level			
LH (mIU/ml)	8.9 ± 1.6	9.1 ± 1.5	NS
FSH (mIU/ml)	5.2 ± 0.7	5.6 ± 1.0	NS
T (ng/ml)	0.7 ± 0.1	1.3 ± 0.5	p<0.0001
DHEA-S (ng/ml)	907.2 ± 248.2	1478.3 ± 560.1	p<0.0001

Values are means ± SD.

NS: not significant

BMI: body mass index, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone, T: testosterone, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate

하여 유의하게 증가되어 있었고 (p<0.0001) BMI의 비교에서도 35.3 ± 2.2 kg/m²와 40.5 ± 3.1 kg/m²로 무배란군에서 의미있게 높았다 (p<0.0001). 그러나 신장에 있어서는 양 군간에 유의한 차이가 발견되지 않았다. 또한 기저 혈중 T는 배란군과 무배란군에서 각각 0.7 ± 0.1 ng/ml와 1.3 ± 0.5 ng/ml로 무배란군에서 유의하게 높았으며 (p<0.001), DHEA-S 혈중 농도도 각각 907.2 ± 248.2 ng/ml와 1478.3 ± 560.1 ng/ml로 무배란군에서 의미있게 증가되어 있었으나 (p<0.0001), 배란군과 무배란군간의 기저 혈중 LH와 FSH농도에는 유의한 차이가 나타나지 않았다 (Table 2, Fig. 1, 2, 3).

제 2군의 경우 배란군의 평균 체중이 58.3 ± 6.6 kg이었고 무배란군의 평균 체중이 68.6 ±

10.1 kg으로 무배란군에서 평균 체중이 의미있게 증가되어 있었다 (p<0.0003). BMI 역시 평균 36.8 ± 2.4 kg/m²와 40.2 ± 3.4 kg/m²로 무배란군에서 통계적으로 의미있게 높았으나 (p<0.0001) 신장에 있어서는 양 군간에 유의한 차이가 발견되지 않았다. 혈중 T의 농도는 배란군과 무배란군에서 각각 1.0 ± 0.4 ng/ml와 1.5 ± 0.5 ng/ml로 무배란군에서 유의하게 높았으나 (p<0.0004), 제 1군과 달리 DHEA-S 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈중 LH와 FSH는 제 1군과 마찬가지로 양 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다 (Table 3, Fig. 1, 2, 3).

한편, 제 3군에서 배란군의 평균 체중이 64.5 ± 7.1 kg이었고 무배란군의 평균 체중이 75.7 ± 7.5 kg으로 무배란군의 체중이 의미있게 높았

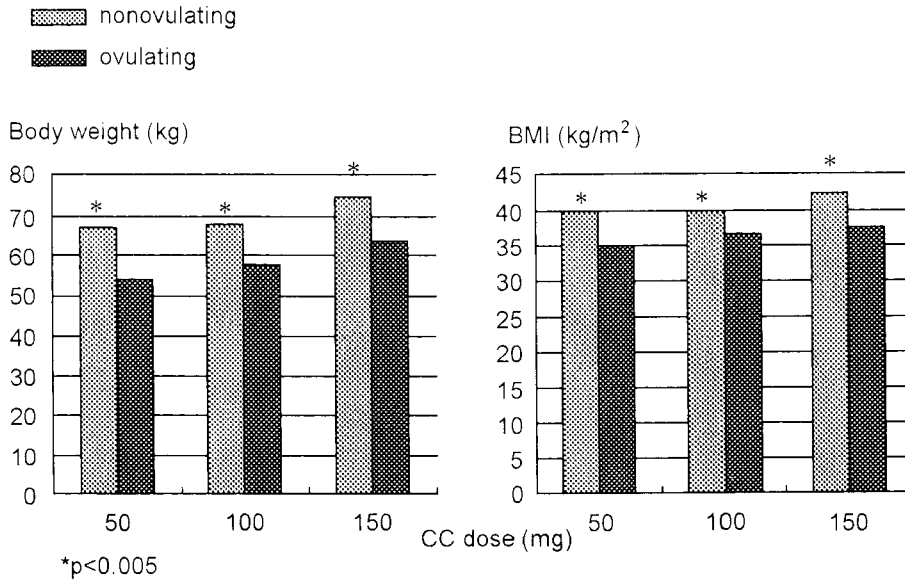


Fig. 1. Comparison of the body weight and BMI between ovulating and nonovulating groups in three groups according to the CC doses.

Table 3. Comparison of clinical and endocrine parameters between ovulating and nonovulating groups in daily CC 100 mg group

	Ovulating	Nonovulating	p value
No. of patients	22	21	
Age of patients (yrs)	28.2 ± 2.3	28.4 ± 3.2	NS
Age of husband (yrs)	30.1 ± 2.3	32.5 ± 3.9	NS
Body weight (kg)	58.3 ± 6.6	68.6 ± 10.1	p<0.0003
Height (cm)	161.6 ± 4.1	162.3 ± 4.4	NS
BMI (kg/m ²)	36.8 ± 2.4	40.2 ± 3.4	p<0.0005
Basal hormone level			
LH (mIU/ml)	9.0 ± 1.4	9.1 ± 1.5	NS
FSH (mIU/ml)	5.6 ± 1.3	5.3 ± 1.0	NS
T (ng/ml)	1.0 ± 0.4	1.5 ± 0.5	p<0.0004
DHEA-S (ng/ml)	1332.8 ± 444.1	1411.7 ± 626.3	NS

Values are means ± SD.

NS: not significant

BMI: body mass index, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone,

T: testosterone, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate

며 ($p < 0.001$), BMI도 $38.5 \pm 2.2 \text{ kg/m}^2$ 와 $42.5 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$ 로 무배란군의 값이 유의하게 상승되어 있었으나 ($p < 0.001$), 신장에 있어서는 양 군간에 유의한 차이가 나타나지 않았다. 뿐만 아니라 혈중 T, DHEA-S, LH, 그리고 FSH 등의 비교에서는 양 군간에 모두 유의한 차이를 보이지 않았다

(Table 4, Fig. 1, 2, 3).

또한 환자의 체중과 배란을 위한 CC의 용량간에는 유의한 양성 상관 관계가 있었으며 ($r = 0.91$; $p < 0.05$), BMI와 배란을 위한 CC 용량간에도 유의한 양성 상관 관계가 발견되었다 ($r = 0.93$; $p < 0.05$).

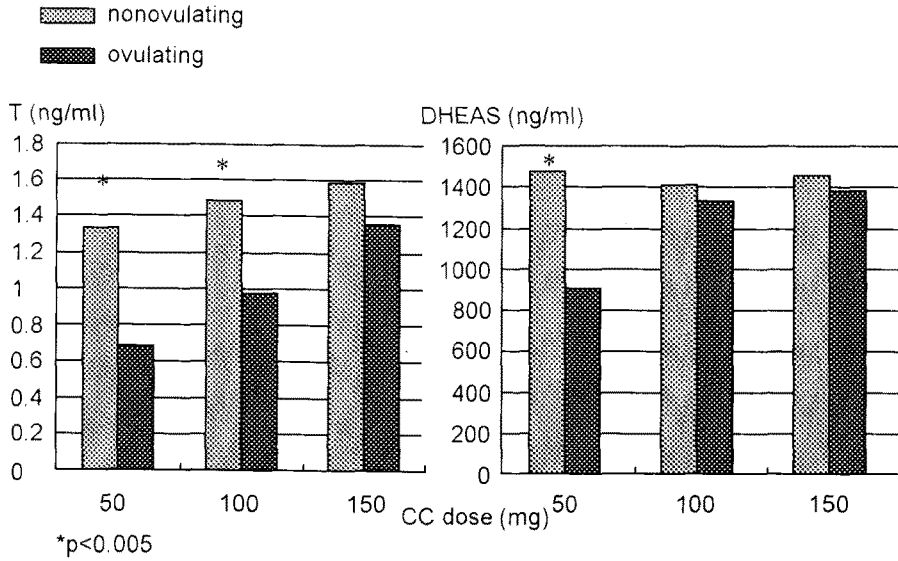


Fig. 2. Comparison of the level of T and DHEA-S between ovulating and nonovulating groups in three groups according to the CC doses.

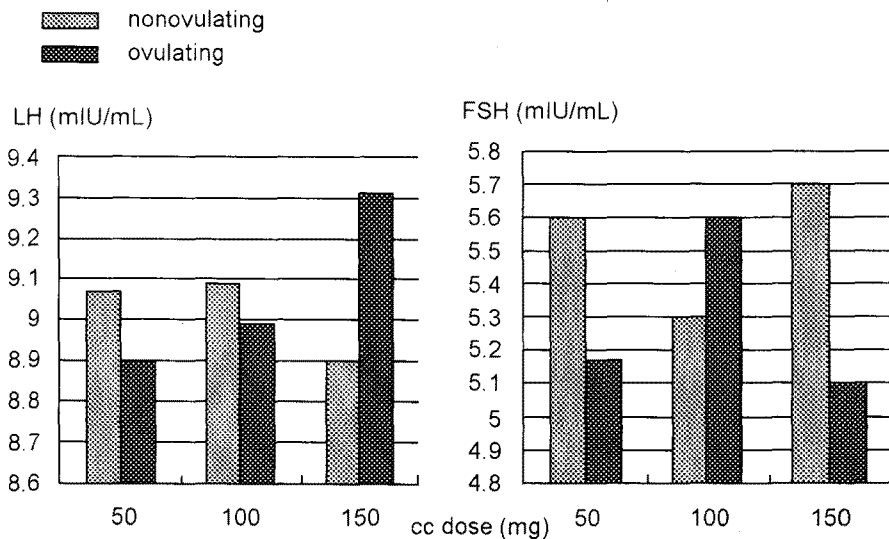


Fig. 3. Comparison of the level of LH and FSH between ovulating and nonovulating groups in three groups according to the CC doses.

고찰

PCOS는 혈중 LH 농도가 지속적으로 상승되어 있음으로써 난소 기질 및 난포막 세포 (theca cell)에서의 androstenedione 및 T 생성이 증가되고 부신 또한 LH에 의하여 자극되어 DHEA-S를 다량

생산, 분비하게 됨으로써 이에 따라 고안드로젠혈증을 유발하게 된다. 비만이 있는 경우나 인슐린 수용체 결함 (insulin receptor disorder)이 있는 경우에는 말초에서의 인슐린 저항성 (peripheral insulin resistance)이 증가되고, 이러한 현상을 보상하기 위해 고인슐린혈증 (hyperinsulinemia) 상태가 되며, 이러한 상태가 초래되면 인슐린은 그

Table 4. Comparison of clinical and endocrine parameters between ovulating and nonovulating groups in daily CC 150 mg group

	Ovulating	Nonovulating	p value
No. of patients	10	11	
Age of patients (yrs)	29.4 ± 3.6	29.6 ± 2.5	NS
Age of husband (yrs)	32.6 ± 3.9	32.1 ± 3.4	NS
Body weight (kg)	64.5 ± 7.1	75.7 ± 7.5	p<0.0013
Height (cm)	163.3 ± 3.6	163.1 ± 5.7	NS
BMI (kg/m ²)	38.5 ± 2.2	42.5 ± 2.3	p<0.0008
Basal hormone level			
LH (mIU/ml)	9.3 ± 1.3	8.9 ± 1.3	NS
FSH (mIU/ml)	5.1 ± 0.7	5.7 ± 1.0	NS
T (ng/ml)	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.3	NS
DHEA-S (mg/ml)	1379.2 ± 428.1	1453.7 ± 657.3	NS

Values are means ± SD.

NS: not significant

BMI: body mass index, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone, T: testosterone, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate

수용체의 구조가 비슷한 insulin-like growth factor-I (IGF-I)의 수용체와 결합하게 되어 난포막 세포의 안드로젠 생성은 더욱 더 증가되게 된다 (Bergh *et al.*, 1993). 여기에 인슐린의 증가는 간에서 insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) 생성을 억제하여 유리형의 IGF-I의 농도를 증가시킴으로써 활성도를 높일 뿐만 아니라 (Conover *et al.*, 1992), sex hormone binding globulin (SHBG)의 생성을 감소시켜 유리형의 안드로젠의 혈중 농도는 더욱 증가되는 것으로 보고되고 있다 (Tiitinen *et al.*, 1993). 이와 같은 PCOS의 일련의 내분비학적 변화는 난소 내의 안드로젠 우세 환경을 유지함으로써 만성 무배란을 야기하는 것으로 생각되고 있다. 따라서 PCOS 환자의 치료 목적은 이와 같은 내분비학적인 변화로 발생하는 여러 합병증들을 교정하는 데에 있으며, 이를 위해 불임 동반 환자의 치료에는 일차적인 배란 유도제로 CC가 선택된다.

CC의 작용 기전은 시상하부에서 작용하여 성선자극호르몬분비호르몬 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 분비 및 이로 인한 뇌하수체 성선자극호르몬 (gonadotropin; LH, FSH)의 분비를 증가시키는 것이다. 이와 같은 작용은 시상하부 및 뇌하수체에 존재하고 있는 에스트로젠 수용체에 에스트로젠이 결합하는 것을 방해함으로써

에스트로젠의 음성 되먹임 (negative feedback)을 차단하는 효과에 의한 것으로 설명된다. 결국 CC는 FSH 및 LH의 분비를 증가시킴으로써 난포 성장 및 발달을 유도하는 것이 주된 작용으로 일차적인 작용 부위는 시상하부가 된다. 그러나 CC 치료에 대한 시상하부의 반응 양상은 원인에 따라 다르게 보고되고 있다. 정상 월경 주기를 갖는 여성에서 CC를 투여하면 GnRH 분비 주기의 빈도 (pulse frequency)가 증가하는 것으로 미루어, GnRH 분비의 빈도가 증가하는 것을 알 수 있으나 (Kerin *et al.*, 1985), PCO를 보이는 무배란 환자에서는 주기의 빈도에 영향을 미치는 것이 아니라, 분비 주기의 진폭 (pulse amplitude)을 증가시키는 것으로 알려져 있다 (Kettel *et al.*, 1993).

이러한 CC의 투여는 1960년대부터 널리 임상에 이용되어 왔으며 불임 환자들에게 일일 100~200 mg을 월경 주기 제 5일부터 5일간 사용하여 그 배란율이 약 75~80% 정도로, 비교적 경제적이며 성공률이 높은 일차적인 배란유도제로 보고되고 있다 (Rust *et al.*, 1974; Frank *et al.*, 1988). 그러나 20%의 PCOS 환자에서는 일일 CC 250 mg 이상을 투여하여도 반응이 없어 (Buvat *et al.*, 1989), 외인성 성선자극호르몬 등을 사용하거나 궁극적으로는 체외수정술이 시행되기도 한다 (Bider *et al.*, 1993). 따라서 많은 연구들에서 PCOS

환자의 배란 유도제로 CC를 사용할 때, 배란에 대한 예측 인자로서 환자의 비만 여부, 혈중 호르몬들의 농도 등과의 관계를 제시하려 하였으나 (Lobo *et al.*, 1982; Garcia-Flores & Vanquez-Mendez, 1984) 다소 논란이 있는 실정이다.

비만은 전체 PCOS 환자의 약 35% 내지 80%에서 동반되는 것으로 알려져 있는데, 이때 비만은 대개 BMI 27 이상으로 정의한다. 국내의 보고에 따르면 비만을 BMI 25 이상으로 정의했을 때 PCOS 환자의 31%가 비만으로 분류되어, 외국의 보고와 비교하여 약간 낮게 나타나고 있다 (이미화 등, 1994). 이러한 비만은 PCOS 환자의 병태생리에 여러 가지 기전으로 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. 즉 androstenedione에서 에스트로젠으로의 extraglandular aromatization을 증가시켜 시상하부-뇌하수체 축에 대해 비순환성 에스트로젠 되먹임 (acyclic estrogen feedback)을 야기시켜 LH 분비를 비정상적으로 증가시키고 (Chang *et al.*, 1982), 인슐린 저항과 고인슐린혈증과 연관되어 (Barbieri *et al.*, 1986) 난소에서 LH에 의하여 매개되는 안드로젠 생성을 더욱 증강시키는 것으로 보고되고 있다. 여기에 감소된 IGFBP-1에 의하여 유리형의 IGF-I이 상승되므로 난소에서 안드로젠 생성은 더욱 자극 받게 되는 것으로 알려져 있다 (Tiitinen *et al.*, 1993). 체중 증가에 따른 비순환성 에스트로젠의 증가는 시상하부의 에스트로젠 수용체에 내인성 에스트로젠과 경쟁적으로 결합하는 CC 요구량의 증가를 가져올 것이라 생각되며, 비만은 인슐린 저항 및 고인슐린혈증과 연관되어 (Barbieri *et al.*, 1986) 난소의 안드로젠 생성을 증가시키는 것으로 보고되고 있으므로 이러한 인슐린 저항성이나 고인슐린혈증의 정도라도 CC 배란유도의 성공을 예측할 수 있다는 보고도 있다 (Tiitinen *et al.*, 1993; Armstrong, 1996). 따라서 혈중 인슐린, IGF-I, 그리고 IGFBP-1 및 SHBG의 농도 또한 CC에 대한 난소 반응을 예측할 수 있는 예후 인자로서의 가능성이 제시되고 있다. 실제로 비만을 동반한 PCOS 환자의 경우 식이 요법, 운동, 생활 양식의 변화 등으로 체중을 줄이면 LH, FSH 분비가 정상화되고 과다한 안드로젠 생성도 교정되며 이에 따라 자연적으로 배란이 재개되는 것이 보고된 바 있다 (Harlass *et al.*, 1984; Pasquali *et al.*, 1986; Guzick *et al.*, 1994). 평균 BMI 34.6인 58명의 만성 무배란에 의한 불임 환자들을 상대로 한

연구에서 BMI가 31.6으로 감소된 후 환자들의 80%가 정상 월경을 보였고, 29%가 임신되었으며 혈중 인슐린과 androstenedione의 농도가 감소된 것으로 나타났다 (Hollmann *et al.*, 1996). 본 연구에서는 인슐린과 IGFBP-1의 측정은 시행되지 않았으나, 연구 결과 환자의 체중과 배란을 위한 CC의 용량간에는 유의한 양성 상관 관계가 있었으며 ($r = 0.91$; $p < 0.05$), BMI와 배란을 위한 CC 용량간에도 유의한 양성 상관 관계가 발견되었을 뿐만 아니라 ($r = 0.93$; $p < 0.05$), 50, 100, 150 mg군 모두에서 배란군에 비하여 무배란군에서 유의하게 체중이 증가되어 있어 ($p < 0.05$), PCOS 환자를 CC로 배란을 유도함에 있어 체중이 좋은 지표가 되리라는 이전의 연구들과 일치하는 결과를 나타내었다. 한편, 체중이나 BMI가 증가되어 있을수록 배란을 일으키는데 필요한 CC의 용량이 증가되나, 환자의 신장과는 관계가 없는 것으로 미루어 환자들의 체중 자체보다는 체중증에서 차지하는 지방의 비율에 더 밀접한 관계가 있으리라는 추측을 가능하게 한다.

한편, Poretsky와 Kalin (1988)는 무배란을 동반한 비만 여성을 대상으로 CC 100 mg를 복용시켜 배란 유무를 비교한 결과 배란이 일어나지 않은군의 유리형 및 전체 혈중 T의 농도가 더 증가되어 있었으나, androstenedione과 DHEA-S의 농도는 차이가 없었다고 보고하였고, Tiitinen 등 (1993)은 PCOS 환자 25명을 대상으로 CC 100 mg을 투여하여 배란 여부를 예측할 수 있는 인자들을 연구한 결과 CC에 반응하여 배란이 된 환자와 배란이 일어나지 않은 환자군 사이의 혈중 LH, FSH, 안드로젠 농도 등은 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서는 기저 혈중 T 농도의 경우 제 1군 (50 mg군)과 제 2군 (100 mg군)에서는 배란군에 비하여 무배란군에서 유의하게 높았으나 ($p < 0.05$; $p < 0.05$), 제 3군 (150 mg군)에서는 통계학적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다. 뿐만 아니라 기저 혈중 DHEA-S 농도는 제 1군 (50 mg군)에서만 배란군에 비하여 무배란군에서 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$), 제 2, 3군 (100, 150 mg군)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 비만 여성은 인슐린 저항성이 유발되고 혈중 인슐린과 IGF-I가 증가되며 IGFBP-1의 농도는 감소되어 (Barbieri *et al.*, 1986) 난소의 안드로젠 생성을 증가시키고 안드로젠은 말초 전환 (peripheral conversion)에 의하여 에스트로젠으로 전환되고

여기에 감소된 SHBG에 의하여 상대적인 고에스트로젠혈증이 야기된다. 이는 LH를 증가시키고 FSH를 감소시켜 부적절한 난포성장 및 만성 무배란을 더욱 더 유발하게 되므로 이러한 악순환 내에 포함된 안드로젠, LH, 그리고 FSH의 혈중 농도 역시 배란을 예측할 수 있으리라 생각되나 이에 연구자마다 일치된 견해를 보이지 못하고 있다. 따라서 본 연구에서와 같이 T와 DHEA-S의 혈중 농도가 어느 정도 배란 성공을 예측할 수 있었으나 다른 연구에서는 다른 결과를 보이고 있는 것은 무배란을 야기할 수 있는 T와 DHEA-S의 혈중 농도의 차이는 실제로 미세하여 통계학적으로 증명할 수 있는 수준이 아닐 수 있다는 추측을 가능하게 한다. 특히 T의 경우 임상적인 영향을 미치는 형태는 유리형의 T로 일반적으로 혈중에서 측정된 T중 극히 소량(1~2%)만이 이러한 유리형으로 존재하므로 혈중 총 T를 측정하게 되는 경우는 임상적 반응을 예측함에 있어 변별력이 떨어질 수 있게 된다. 따라서 혈중 T가 CC에 대한 난소 반응에 영향을 미친다 하더라도 혈중 총 T를 측정하여 통계적인 차이를 알아보고자 하는데에는 어려움이 있으리라고 사료된다. 여기에 아마도 각 연구자들 간의 대상군 수의 차이도 미세한 호르몬의 변화의 차이를 대변하지 못한 결과로 나타날 수 있었으리라고 생각되며, 또한 난소의 미세 환경을 조절하는 호르몬 및 여러 성장 인자들을 포함한 많은 인자들의 상호 작용도 영향을 주었으리라고 추측해 볼 수 있다. 따라서 더 많은 수의 대상군으로 유리형 및 전체 혈중 농도 등에 대한 보완 연구로 결론에 근접할 수 있는 노력이 필요하리라 생각된다.

결론적으로 PCOS 환자에서 CC로 배란유도시 체중과 BMI는 CC에 대한 난소 반응을 예측하는 가장 유용한 인자로 사용될 수 있으리라고 사료되며, 기저 혈중 T 및 DHEA-S 농도도 저용량의 CC를 사용하여 배란유도를 시행할 때에는 난소 반응의 예측 인자로서 유용성이 있을 가능성이 있다고 생각된다.

결 론

1996년 1월부터 1997년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과 불임클리닉을 방문한 환자들중 만성 무배란을 동반한 PCOS 환자 57명을 대상으로 환자의 체중, BMI, 기저

혈중 LH, FSH, T, DHEA-S 등의 인자들이 CC로 배란유도시 난소 반응을 예측하는데에 유용성이 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. CC를 일일 50 mg, 5일간 투여한 경우 (제 1군) 총 대상 환자 57명중 14명 (24%)에서 배란이 유도되었으며, 43명 (76%)은 반응을 보이지 않았다. CC를 일일 100 mg, 5일간 투여하였던 43명중 (제 2군) 22명 (51%)에서 반응을 보이지 않았으며, CC를 일일 150 mg, 5일간 투여한 21명중 (제 3군) 10명 (47%)에서 반응을 보이지 않았다.

2. 환자의 체중과 배란을 위한 CC의 용량간에는 유의한 양성 상관 관계가 있었으며 ($r = 0.91$; $p < 0.05$), BMI와 배란을 위한 CC 용량간에도 유의한 양성 상관 관계가 발견되었다 ($r = 0.93$; $p < 0.05$).

3. 세 용량의 각 군 모두에서 환자의 체중은 배란군에 비하여 무배란군에서 유의하게 많았다 ($p < 0.05$; $p < 0.05$; $p < 0.05$).

4. 기저 혈중 T 농도의 경우 제 1군 (50 mg군)과 제 2군 (100 mg군)에서는 배란군에 비하여 무배란군에서 유의하게 높았으나 ($p < 0.05$; $p < 0.05$), 제 3군 (150 mg군)에서는 통계학적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다.

5. 기저 혈중 DHEA-S 농도는 제 1군 (50 mg군)에서만 배란군에 비하여 무배란군에서 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$), 제 2, 3군 (100, 150 mg군)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

6. 기저 혈중 LH, FSH 농도는 모든 군에서 배란군과 무배란군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과들로 미루어, PCOS 환자에서 CC로 배란유도시 체중과 BMI가 CC에 대한 난소 반응을 예측하는 가장 유용한 인자이며, 기저 혈중 T 및 DHEA-S 농도 또한 저용량의 CC에 대한 난소 반응의 예측 인자로서 유용성이 있을 가능성이 있다고 사료된다.

인 용 문 헌

- Adams J, Poloson DW, Abdulwahid N, Morris DV, Franks S, Mason HD, Tucker M, Price J: Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985, 2, 1375-1378.

- Armstrong AB, Hoeldtke N, Wiess TE, Tuttle RM, Jones RE: Metabolic parameters that predict response to clomiphene citrate in obese oligo-ovulatory women. *Military Medicine* 1996, 161(12), 732-734.
- Barbieri RL, Markris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ: Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62, 904-910.
- Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjo T: Regulation of androgen production in cultured human theca cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993, 59, 323-331.
- Bider D, Levan D, Mashiach S, Shlomo IB, Dor J: Review: polycystic ovarian disease-pregnancy rate and outcome in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1993, 10, 11-14.
- Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Dehaene JL, Verbecq P, Renouard O: Purified follicle-stimulating hormones in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. *Fertil Steril* 1989, 52, 553-559.
- Chang RJ, Mandel FP, Lu JKH, Judd HL: Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54, 490-494.
- Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD: Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and non-obese human. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74, 1355-1360.
- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS: Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound feature in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989, 30, 459-470.
- Frank S, Mason HD, Polson DW, Winston RML, Margara R, Reed MJ: The mechanism and management of ovulatory failure in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1988, 3, 531-534.
- Garcia-Flores RF, Vazques-Mendez J: Progressive dosages of clomiphene in hypothalamic anovulation. *Fertil Steril* 1984, 42, 543-547.
- Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ: Endocrine consequence of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994, 61, 598-604.
- Harlass FE, Plymate SR, Fariss BL, Belts RP: Weight loss is associated with correction of gonadotropin and sex steroid abnormalities in the obese anovulatory female. *Fertil Steril* 1984, 42, 649-652.
- Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I: Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996, 11(9), 1884-1891.
- Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SSC: Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61, 265-268.
- Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SSC: Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993, 59, 532-538.
- 이미화, 박기현, 송지홍, 조동제, 황동훈, 송찬호: 한국여성에서 다낭성 난소증후군의 임상적 특징. *대한불임학회지* 1994, 3(21), 227-232.
- Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DL: Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril* 1982, 37, 168-174.
- Mahesh VB, Mills TM: Pathogenesis of the polycystic ovary: use of an animal model for study. *Semin Reprod Endocrinol* 1986, 4, 115-122.
- Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, Paradisi R, Antenucci D, Melchionda N: Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154, 139-144.
- Poresky L, Kalin MF: The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1988, 8, 132-141.
- Rust LA, Mishell DR, Israel R: An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1974, 120, 785-790.

Tiitinen AE, Laatikainen TJ, Seppala MT: Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-1 and ovulatory responses to clomiphene ci-

trate in women with polycystic ovarian diseases. *Fertil Steril* 1993, 60(1), 58-62.
