

클로미펜에 부적절한 반응을 보이는 다낭성 난소 증후군 환자에서 Aromatase Inhibitor의 유용성

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과 불임 및 생식내분비

김혜옥 · 양광문 · 허 결 · 박찬우 · 차선화 · 김해숙
김진영 · 송인옥 · 궁미경

Effect of Aromatase Inhibitor (AI) in Polycystic Ovary Syndrome Patients with an Inadequate Response to Clomiphene Citrate

Hye Ok Kim, Kwang Moon Yang, Kuol Hur, Chan Woo Park, Sun Hwa Cha,
Hae Suk Kim, Jin Yeong Kim, In Ok Song, Mi Kyung Koong

*Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Cheil Hospital &
Women's Healthcare Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea*

Objective: To evaluate the effectiveness of aromatase inhibitor (AI) for ovulation induction in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with thin endometrium, hyper-responsiveness after clomiphene citrate (CC) treatment.

Material and Methods: A prospective study was performed in 43 PCOS patients (50 cycles) with ovulatory dysfunction between March 2004 and September 2004. AI group (total 36 cycles) included the patients 1) with thin endometrium below 6 mm on hCG day after CC (n=17), 2) with more than 5 ovulatory follicles after 50mg of CC (n=4), 3) who do not want multiple pregnancy (n=14). Patients were treated with Letrozole 2.5mg for days 3 to 7 of the menstrual cycle. CC group (total 14 cycles) were treated with CC 50~100 mg.

Results: In PCOS patients, ovulation was occurred 97.2% after AI use. Between AI group and CC group, there was no significant difference in the mean age, duration of infertility, interval of menstruation, basal FSH, prior treatment cycles, and the day of hCG administration. But, the number of mature follicles (≥ 15 mm) was lower in the AI group (1.08 ± 0.45 vs. 1.64 ± 0.75) ($p=0.018$), and the thickness of endometrium (mm) was significantly thicker in the AI group (10.35 ± 1.74 vs. 9.23 ± 1.61) ($p=0.044$), and E_2 (pg/ml) concentration on hCG day was lower in the AI group (116.9 ± 75.8 vs. 479.5 ± 300.8) ($p=0.001$). Among the AI group, patients with prior thin endometrium (below 6 mm) during CC treatment showed 10.6 ± 1.6 mm in the endometrial thickness and 106.6 ± 66.8 pg/ml in E_2 concentration. Patients with more than 5 ovulatory follicles after CC showed decreased follicle number (1.25 ± 0.5) compared to prior CC cycle.

Conclusions: In PCOS patients, AI group showed significantly thicker endometrium, lesser number of mature follicles, and lower E_2 concentration on hCG day than CC group. AI might be useful alternative

treatment for ovulation induction in PCOS patients with thin endometrium and hyper-responsiveness after CC treatment.

Key Words: Aromatase inhibitor, PCOS, Ovulation induction

클로미펜은 배란 장애를 보이는 다낭성 난소 증후군 환자에서 배란 유도를 위해 일차적으로 선택하는 약제로 75%의 환자에서 반응하는 것으로 알려져 있다.¹ 하지만, 클로미펜은 반감기가 길어 난포기 후반에서도 조직내의 농도가 높고 자궁내막과 자궁경부 점액에 대한 antiestrogenic effect를 나타내어 임신에 나쁜 영향을 줄 수 있으면서, 여러 개의 난포를 성장시킬 수 있어 6~12%에서 다태 임신의 위험성을 동반한다.^{2,3}

Aromatase Inhibitor (AI)는 작용기전이 클로미펜과는 달라 난소와 말단 조직에서의 에스트로겐 생성을 감소시켜 에스트로겐 음성 되 먹이기 축에 의해 FSH의 분비를 촉진하여 배란 유도를 하게 된다. 하지만, central feedback이 정상적으로 유지되어 있으므로, 난포기 후반에서는 FSH의 분비를 억제하여 단일 배란 유도를 시키는 것으로 알려져 있다.² 또한 클로미펜과 비교하여 볼 때, 반감기가 48시간 정도로 짧아서 마지막 약제가 투여된 후 약 10일이 경과되면 몸에서 완전히 제거되며, 따라서 자궁내막과 자궁경부 점액에 대한 나쁜 영향은 없이 효과적으로 배란 유도에 이용될 수 있는 것으로 보고된 바 있다.^{2,4}

이에 다낭성 난소 증후군이 동반된 불임환자에서, 배란 유도로 사용된 클로미펜으로 자궁내막이 얇거나 과도한 난소반응을 보이는 경우와 다태 임신을 원하지 않는 환자에서 배란 유도제로서 AI의 유용성을 알아 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 3월부터 9월까지 삼성제일병원 불임 클리닉을 방문하여 생리불순과 경질초음파상 한쪽 난소 이상에서 10개 이상의 난포가 보이거나 검사실 또는 임상적으로 고안드로겐혈증 또는 남성화 경향이 동반되어 다낭성 난소 증후군으로 진단 받은 불임 환자 중 43명 (50 cycles)을 대상으로 전향적 임상

연구를 하였다. 대상군은 자궁난관조영술 (hysterosalpingography)에서 적어도 한쪽 나팔관의 개통이 확인 되었으며, 남성 정액검사 소견상 정상 또는 경도의 운동성 저하로 TC (timed coitus) 또는 IUI (intrauterine insemination)를 계획하고 있는 환자였다.

AI group은 총 36 cycles로, 이전에 50~100 mg의 클로미펜으로 배란 유도를 할 때 1) 자궁내막이 6 mm 이하로 얇은 경우 (n=17), 2) 클로미펜 (50 mg) 투여 시 5개 이상의 성숙 난포가 관찰되었던 경우 (n=4), 3) 다태 임신을 원하지 않는 경우 (n=14)를 포함하였다. CC group은 총 14 cycles로, 이전에 클로미펜 투여 시 상기 부작용을 경험하지 않았던 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

AI group은 생리주기 3일부터 Aromatase inhibitor Letrozole 2.5mg (Femara; Novatis, East Hanover, NJ)을 5일간 복용한 후 생리주기 12일 또는 13일에 방문하여, 경질초음파 상 15 mm 이상의 성숙 난포가 관찰될 때 hCG를 투여하였고, 이 때 성숙 난포수와 자궁내막의 두께를 측정하고, 혈청 내 E₂, LH의 농도를 측정하였다. TC는 hCG 투여일로부터 24 hr과 72 hr에 시행하도록 하였고, IUI는 hCG 투여 후 24 hr 후에 시행하였으며 황체기 보충으로 Utrogestan 300 mg을 질정도로 14일간 매일 투여하였다.

CC group은 생리주기 3일부터 클로미펜 50~100 mg을 5일간 투여하였고, 이하 과정은 AI group과 같다.

3. 통계분석

통계는 SPSS 10.0을 이용하여 두 그룹간의 차이는 student's t-test로 검정하였고, p<0.05인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

다낭성 난소 증후군 환자에서 Aromatase inhibitor

Table 1. Characteristics of patients with PCOS between Aromatase Inhibitor (AI) and Clomiphene Citrate (CC) group

	AI group	CC group	p-value
Age (years)	30.1±3.1	28.6±3.3	NS
Duration of Infertility (months)	22.0±17.8	22.6±16.3	NS
Interval of Menstruation (days)	54.9±35.2	50.9±29.9	NS
Basal FSH (mIU/ml)	7.22±1.97	7.01±1.5	NS
Prior treatment cycles	3.3±1.7	2.5±1.7	NS

Values: mean ± SD, NS: not significant

Table 2. Characteristics of Aromatase Inhibitor (AI) and Clomiphene Citrate (CC) treatment cycles in patients with PCOS

	AI group	CC group	p-value
Day of hCG administration (day)	13.4±1.3	14.2±1.6	NS
Number of follicles >15mm	1.08±0.45	1.64±0.75	0.018
EM thickness on hCG day (mm)	10.35±1.74	9.23±1.61	0.044
E ₂ on hCG day (pg/ml)	116.9±75.8	479.5±300.8	0.001
LH on hCG day (mIU/ml)	16.07±17.96	10.26±10.29	NS

Values: mean ± SD, NS: not significant

(AI)에 의한 배란율은 97.2%였고, 반응이 없던 경우는 2.8% (1 cycle)였다.

AI group과 CC group의 평균 연령은 각각 30.1세와 28.6세, 불임기간은 22.0개월과 22.6개월이었으며, 생리주기는 54.9일과 50.9일, basal FSH는 7.22 mIU/mL과 7.01 mIU/mL, 이전 치료횟수는 3.3주기와 2.5주기였으며, 두 군간의 통계적인 차이는 없었다 (Table 1).

AI group과 CC group에서 hCG 투여일은 13.4일과 14.2일로 차이가 없었으며, 15 mm 이상의 성숙 난포수는 각각 1.08개와 1.64개로 CC group에서 통계적으로 유의하게 많았다 (p=0.018). hCG 투여일의 자궁내막의 두께는 AI group에서 10.35 mm로 CC group의 9.23 mm보다 의미 있게 두꺼운 소견을 보였다 (p=0.044), hCG 투여일의 E₂ 농도는 AI group에서 116.9 pg/ml로 CC group의 479.5 pg/ml보다 낮은 수치를 보였다 (p=0.001) (Table 2).

AI group에서 이전 클로미펜 사용시 자궁내막이 6 mm 이하로 얇았던 환자군 (17 cycles)에서 자궁내막 두께는 10.6±1.6 mm로 향상되었으며, E₂는 106.6±66.8 pg/ml였고, 클로미펜 투여 시 5개 이상의 성

숙 난포가 관찰된 환자군 (4 cycles)에서 성숙 난포수는 1.25±0.5개로 유의하게 감소되었다.

임신은 AI group의 배란이 확인된 35주기 중 2주기 (5.7%)에서 단태 임신을 확인하였고, CC group에서는 14주기 중 1주기 (7.1%)에서 단태 임신을 확인하였다.

고 찰

클로미펜은 경제적이고, 경구투여가 가능하며 비교적 안전하기 때문에 배란 유도를 위해 일차적으로 선택하는 약제로 알려져 있다.¹ 다낭성 난소 증후군이 동반된 배란 장애 환자에서 클로미펜의 배란 유도 기전은 시상하부와 뇌하수체에서 여성호르몬 수용체를 차단하여 에스트로겐 음성 피드백 (estrogen negative feedback)을 방해함으로써 뇌하수체에서 FSH의 분비를 촉진하여 배란을 유도하게 된다. 그리고 반감기가 길기 때문에 지속적인 FSH의 분비가 있어 여러 개의 난포가 성장하게 됨으로 약 4~8%에서 다태 임신의 가능성을 동반한다. 또한, 난포기 후반에도 클로미펜은 조직 내에 고농도

로 남아 있어 자궁내막과 자궁경부 점액에 대한 antiestrogenic effect를 나타내어 배란반응에 비해서 임신율이 높지 않다는 보고가 있다.⁵

Aromatase는 난소, 지방, 근육, 간, 유방 등에서 발견되는 cytochrome P-450 enzyme complex로서 안드로겐에서 에스트로겐을 생성하는 단계에 작용하는 호르몬이다. Letrozole은 강력한 Aromatase Inhibitor (AI)로, 난소와 말단 조직에서 aromatization을 방해하여, 에스트로겐 생성을 감소시키며 현재 폐경기 여성의 전이성 유방암에서 사용되는 치료약물이다. Letrozole은 경구투여 시 생체 이용율이 100%이며, 클로미펜과 비교하여 볼 때, 반감기가 45~48시간 정도로 짧아서 마지막 약제가 투여된 후 약 10일이 경과되면 몸에서 완전히 제거된다. 배란 유도 기전은 Aromatase Inhibitor가 에스트로겐의 생성을 감소시킴으로써 에스트로겐 음성 피드백이 촉진되도록 되고 이에 따라 FSH의 분비를 촉진하지만, 반감기가 짧고 central feedback이 정상적으로 유지되므로 곧 FSH의 분비를 억제하게 된다. 따라서 생리주기 7일쯤에는 여러 개의 성장하는 난포가 관찰되지만 생리주기 10일 전후로는 FSH의 감소로 작은 난포들은 곧 atresia에 빠져 배란기쯤에는 한 개의 난포 (mono-ovulation)가 배란된다.²

본 연구에서 다낭성 난소 증후군으로 배란 장애를 가지고 있는 환자에서 letrozole은 97.2%의 배란율을 보였고, 반응이 없었던 1cycle은 이전의 클로미펜 150 mg (3T)에도 배란 유도가 되지 않았던 환자로 작용기전이 다른 두 경구투여 약제에 반응을 보이지 않았다. 대상 환자수는 적지만, letrozole은 클로미펜과 유사하게 경구투여가 가능한 배란 유도제로 고려해 볼 수 있다.^{2,4,6}

정상적인 생리주기에서 자궁내막은 생리 시 얇아졌다가 난소에서 분비되는 에스트로겐의 영향으로 배란기 때 가장 두꺼워진 소견을 보인다. 또한, 배란을 위한 LH surge는 에스트로겐 농도가 200 pg/mL 이상으로 50시간 이상 지속되어야 positive feedback에 의해 유발되며,⁷ 이 때는 dominant follicle이 15 mm 정도에 도달하여야 한다.⁶ Letrozole은 동물 실험에서 에스트로겐의 농도를 50% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있다.⁸ 본 연구에서 hCG 투여일의 에스트로겐 농도는 AI group은 116.9 pg/ml로 CC

group의 479.5 pg/ml 보다 유의하게 ($p=0.001$) 낮은 농도를 보였으나, 평균 자궁내막 두께는 10.35 mm로 CC group의 9.3 mm 보다 두꺼웠다 ($p=0.44$). 클로미펜은 높은 에스트로겐의 농도에도 불구하고 자궁내막에 대한 antiestrogenic effect를 나타내기 때문에 좀 더 얇은 자궁내막을 보이는 경향이 있고, Letrozole은 상대적으로 낮은 에스트로겐 농도에도 불구하고 자궁내막은 좀더 두꺼운 경향을 보여 클로미펜의 부작용이 있는 환자에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한, hCG 투여일에 E_2 농도와 자궁내막의 관련성을 살펴보면 E_2 농도가 50 pg/ml 이하인 경우에서 자궁내막의 두께는 11.3 ± 2.85 mm였고, E_2 농도가 100 pg/ml 이하인 경우 자궁내막의 두께는 10.5 ± 2.01 mm로 오히려 얇은 수치를 보여, letrozole의 사용시 에스트로겐의 농도가 낮아도 자궁내막의 두께와는 관련이 없을 것으로 생각된다. 이는 다른 연구와도 유사하여, Fisher 등⁶은 letrozole로 배란 유도를 시행 받은 여성에서 낮은 E_2 농도에도 자궁내막의 두께는 의미 있게 증가된 소견을 보고 하였고, Mitwally 등⁹은 letrozole이 E receptor의 감소를 초래하지 않아 자궁내막 두께에는 영향이 없는 것으로 보고 하였으며, Cortinez 등¹⁰은 조직학적 연구를 통해 letrozole 투여 시 정상적인 자궁내막 (endometrial histology)과 pinopodes의 발달을 보고 하였다. 하지만, Healey 등¹¹은 letrozole을 성선자극호르몬과 사용할 때 성선자극호르몬만을 사용했던 군보다 자궁내막의 두께가 얇았고, 이는 낮은 E_2 와 estrone 생성에 기인될 것이라고 하였다. 하지만 임신율에는 차이가 없음을 보고 하여 아직 논란의 여지가 있으므로 추후 좀 더 많은 대상 환자를 통한 전향적, 무작위 연구가 필요하겠다.

또한 클로미펜 50 mg 투여 시 5개 이상의 성숙 난포가 관찰된 환자군 (4 cycles)에서 letrozole은 성숙 난포수를 1.25 ± 0.5 개로 감소시켜 클로미펜에 대한 과반응을 줄일 수 있어, 다태 임신을 원하지 않는 불임환자에서 배란 유도제로 고려될 수 있겠다.

본 연구에서 임신율은 낮게 나타났으나, 이는 대상 환자수가 적고 환자군이 TC와 IUI 등이 균일하지 않으며 향후 더 많은 수에서의 연구가 필요하겠다. Mitwally 등¹²은 letrozole을 이용한 배란 유도가 더 좋은 임신율과 low multiple gestational rate를 보

인다고 하였다.

배란 유도를 목적으로 letrozole을 투여시 2.5 mg을 생리주기 3일에서 5일 동안 사용하는 방법이 일반적으로 letrozole 5 mg이 2.5 mg과 비교하여 볼 때 자궁내막에 나쁜 영향이 없이 follicular recruitment를 향상 시킨다고 보고된 바도 있으며,¹³ COH (controlled ovarian hyperstimulation) 주기에서 gonadotropin의 총 사용량을 감소시킬 수 있고,^{11,14} poor responder에서도 FSH에 대한 난소반응을 향상시킨다고 보고 되기도 하나,⁹ 아직은 letrozole의 treatment protocol이나 정확한 indication이 정립되지 않은 상태이다.¹⁵ 한편 aromatase inhibitor (letrozole)은 E₂를 낮게 유지하므로 자궁내막증 또는 자궁근종을 동반한 불임환자에서 배란 유도제로서 시도해 볼 수 있으며,^{16,17} gonadotropin과 함께 사용하는 것도 고려해 볼 수 있다.¹⁴

결론적으로 letrozole은 클로미펜 사용으로 자궁내막이 얇아진 경우와 과도한 난소반응 또는 다태임신을 원하지 않는 다낭성 난소 증후군 환자에서 alternative한 배란 유도제로 고려해 볼 수 있으며, 추후 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Shoham Z, Weissman A. Polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance. In: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Youger JB, eds. Fertility and reproductive medicine. Amsterdam, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo: Elsevier, 1998: 263-72.
2. Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? Fertil Steril 2003 Dec; 80(6): 1335-7.
3. Adashi EY, McClamrock HD. ACOG technical bulletin. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994, Number 197.
4. 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(2): 305-9.
5. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996; 2: 483-506.
6. 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.
7. Young JR, Jaffe RB. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 432.
8. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar AS, Moudgal RN. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. J Steroid Biochem Molec Biol 1997; 61(3-6): 157-66.
9. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulation hormone in poor responders. Fertil Steril 2002; 77: 776-80.
10. Cortínez A, Carvalho LD, Vantman D, Gabler F, Iñiguez G, Vega M. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. Fertil Steril 2005; 83(1):110-15.
11. 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.
12. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. Am J Ob Gy 2005; 192: 381-6.
13. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozole (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rates in patients undergoing super-ovulation [abstract O-143]. Fertil Steril 2002; 78: S55.
14. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled

- ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18(8): 1588-97.
15. Healey S, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. Letrozole and gonadotropins: What is the ideal patient protocol? *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1339.
16. Bulun SE. Ovulation induction in women with infertility: a new indication for aromatase inhibitors. *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1338.
17. Fang Z, Yang S, Gurantes B, Tamura M, Simpson E, Evans D, Bulun SE. Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue *J Clin Endo Metab* 2002; 87(7): 3460-6.
-