

대한생식의학회지: 제 36 권 제 2 호 2009

클로미펜에 얇은 자궁내막을 보이는 환자에서 성선자극호르몬 병합 과배란유도시 클로미펜과 레트로졸의 임상적 효용성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

이은주 · 박현종 · 양효인 · 이경은 · 서석교 · 김혜연 · 조시현
최영식* · 이병석 · 박기현 · 조동제

Clinical Efficacy of Clomiphene Citrate and Letrozole Combined with Gonadotropins for Superovulation in Patients with Clomiphene-Induced Thin Endometrium

Eun Joo Lee, Hyun Jong Park, Hyo In Yang, Kyung Eun Lee, Seok Kyo Seo, Hye Yeon Kim,
Sihyun Cho, Young Sik Choi*, Byung Seok Lee, Ki Hyun Park, Dong Jae Cho*Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: The aim of this study was to compare the clinical efficacy of clomiphene citrate (CC) and letrozole combined with gonadotropins for controlled ovarian stimulation (COS) in patients with CC-induced thin endometrium

Methods: Fifty-one intrauterine insemination cycles performed in patients who previously had a thin endometrium (<8 mm) to ovulation induction using CC were included in this study. A CC 100 mg/day (CC+gonadotropin group, n=26) or letrozole 2.5 or 5 mg/day (letrozole+gonadotropin group, n=25) was administered on day 3~7 of the menstrual cycle, combined with gonadotropins at dose 75~150 IU every other day starting on day 5~7. We compared total dose of gonadotropin used, endometrial thickness, endometrial pattern, number of follicles ≥ 14 mm on hCG day, pregnancy rate and multiple pregnancy rate between the two groups, which were statistically analyzed using Mann-Whitney U test or Fisher's exact test, where appropriate.

Results: There were no significant differences in clinical characteristics such as age, duration of infertility, number of previous IUI cycles, basal serum hormone levels and cause of infertility between the two groups. In both groups, the endometrium was significantly thicker than that of previous ovulation induction cycles using CC. No significant differences were found in the total dose of gonadotropin used, day of hCG administration, the rate of triple endometrium and pregnancy rate. The number of follicles ≥ 14 mm was significantly lower (3.7 ± 1.7 vs. 2.8 ± 1.7 , $p=0.03$) and the endometrium on hCG day was significantly thicker (7.7 ± 1.5 vs. 9.1 ± 1.7 , $p=0.001$) in letrozole+gonadotropin group compared to CC+gonadotropin group.

Conclusion: The clomiphene citrate and letrozole combined with gonadotropins appear to avoid the undesirable effects on the endometrium frequently seen with CC for ovulation induction. However, in terms of adequate endometrial development or optimal follicular growth, letrozole may be more beneficial than CC for gonadotropin-combined COS in patients with CC-induced thin endometrium. Further prospective randomized controlled studies in a larger scale will be necessary to confirm our findings.

[Korean. J. Reprod. Med. 2009; 36(2): 111-119.]

Key Words: Endometrium, Clomiphene citrate, Aromatase inhibitor letrozole, Controlled ovarian stimulation (COS), Intrauterine insemination (IUI)

클로미펜 (Clomiphene citrate, CC)은 1967년 미국 식약청의 승인을 받은 이후 저렴한 비용, 손쉬운 투여 방법, 안정성, 우수한 효과로 배란 장애 환자에서 배란유도를 위한 일차치료제로 널리 사용되어 왔다.¹ 또한 원인 불명의 불임 환자, 특히 인공수정 (intrauterine insemination, IUI) 시술시 과배란유도의 경험적 치료로서 효과적임이 알려져 있다.²⁻⁴ 클로미펜은 60~85% 정도의 높은 배란율에도 불구하고 항 에스트로겐 효과로 인하여 주기당 10~20%의 낮은 임신 성공률을 보이는데⁵⁻⁹ 이는 약 2주 정도의 긴 반감기로 인하여 에스트로겐 수용체의 고갈이 발생하여 자궁내막의 발달 및 자궁경부 점액에 부정적인 영향을 미치는 것에 기인하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁻¹² 클로미펜을 사용하는 환자의 15~50% 정도에서 얇은 자궁내막 두께를 보이는데 배란 전 자궁내막의 두께가 6 mm 이하인 경우 임신이 불가능하고 8 mm 미만에서는 전임상적 유산 (preclinical miscarriage)의 가능성이 높아지며 초음파에서 자궁내막의 형태가 임신 성립 여부와 관련이 있다고 보고된 바 있다.¹³ 또한, 클로미펜은 여러 개의 난포를 성장시킬 수 있어 6~11%에서 다태 임신의 위험성을 동반한다.¹

최근 배란유도제로 주목을 받고 있는 방향화효소 억제제 (aromatase inhibitor)인 레트로졸 (letrozole)은 중심 및 말초 표적 조직에서 에스트로겐 수용체를 감소시키지 않으므로 자궁내막이나 자궁경관 점액에 영향을 주지 않으며 대개 단일 배란을 유발하고^{14,15} 반감기가 약 45시간으로 클로미펜에 비해 짧아 체내에서 빠르게 제거된다.¹⁶ Mitwally 등은 레트로졸을 이용한 배란유도가 클로미펜에 비해 임신율이 높고 다태 임신율이 낮다고 보고하였으며¹⁷ 클로미펜 치료에 실패했던 다낭성난소증후군 환자에서 레트로졸을 이용한 배란유도시 이전 치료주기에 비해 유의하게 자궁내막이 두꺼웠다고 보고한 바 있다.¹⁸ 국내에서도 클로미펜 치료 후에 얇은 자궁내막을 보이거나 과반응을 보였거나 다태 임신을 원하지 않는 다낭성난소증후군 환자에서 클로미펜과 레트로졸을 사용한 배란유도의

결과가 보고된 바 있는데, 레트로졸을 사용한 경우 유의하게 자궁내막이 두꺼웠고 성숙난포의 수는 적었으며 hCG 투여일의 혈중 E₂ 농도가 낮아 클로미펜을 사용한 배란유도시 부적절한 반응을 보이는 다낭성난소증후군 환자들에서 레트로졸이 유용할 것이라고 주장하였으나¹⁹ 레트로졸을 사용한 대상 환자들 중 47.2% (17/36)만이 클로미펜에 얇은 자궁내막을 보였던 환자들이었다는 제한점이 있었다.

성선자극호르몬은 클로미펜을 사용하여 배란 또는 임신에 실패한 경우, 성숙난포의 수를 증가시켜 임신율을 향상시키기 위하여 사용되어 왔다.^{20,21} 클로미펜에 성선자극호르몬을 병합하는 과배란유도 방법은 성선자극호르몬의 사용량을 줄일 수 있어 비용-효과적임이 보고되어 현재 널리 사용되고 있으나 클로미펜의 항 에스트로겐 효과로 인하여 임신율이 감소할 수 있다.²² 인공수정을 위한 과배란유도시 레트로졸과 성선자극호르몬을 병합하여 사용할 경우 성선자극호르몬을 단독으로 사용하는 경우에 비하여 비용-효과적인 면에서 효율적임이 알려져 있다.²³ Mitwally 등은 전향적 예비 (pilot) 연구에서 인공수정을 위한 과배란유도시 레트로졸과 성선자극호르몬을 병합하여 사용한 경우 (n=36) 성선자극호르몬을 단독으로 사용한 경우 (n=56)와 유사한 임신율을 보였으며 성선자극호르몬 사용량은 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 또한, 클로미펜과 성선자극호르몬을 병합하여 과배란유도를 한 경우 (n=18)에 비하여 임신율이 유의하게 높았고 이는 자궁내막에 대한 영향 및 혈중 E₂ 농도와 관련이 있을 것이라고 주장하였다.²² 반면 다른 연구에서는 과배란유도시 성선자극호르몬에 클로미펜을 병합하는 경우와 비교하여 레트로졸을 병합하는 경우 혈중 E₂ 농도가 낮았고 프로게스테론 농도가 상승하는 비율이 낮았다고 보고하였으나 임신율의 차이는 없었다고 보고하였다.²⁴

이전의 클로미펜에 대한 반응양상이 향후 과배란유도/인공수정시 과배란유도 방법을 결정하는데 있어 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되지만 클로

미펜 또는 레트로졸과 성선자극호르몬을 병합한 과배란유도에 관한 지금까지의 연구들은 개개인의 클로미펜에 대한 반응성을 고려하지 않고 환자군을 선정한 연구들이 대부분이었다. 이에 본 연구에서는 이전에 클로미펜을 사용한 배란유도시 얇은 자궁내막을 보였던 환자들에서 인공수정시 성선자극호르몬에 클로미펜 또는 레트로졸을 병합 투여하는 과배란유도 방법의 임상적 효용성을 비교 분석하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2007년 6월부터 2009년 4월까지 세브란스 병원 불임 클리닉을 방문하여 원인 불명의 불임 또는 배란요인으로 클로미펜 또는 레트로졸과 성선자극호르몬을 병합 투여하여 과배란유도 및 인공수정을 시행받은 51주기를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 연구에 포함된 환자들은 나이가 42세 미만이었으며 불임기간은 1년 이상이었고 이전에 클로미펜을 사용한 배란유도시 자궁내막의 두께가 8 mm 미만이었다. 기저 혈중 난포자극호르몬 농도가 15 mIU/mL 이상이거나 이전에 세 번 이상 인공수정을 시행 받았거나 중증의 자궁내막증이나 자궁요인, 중증의 남성요인, 난관요인이 있는 환자들은 연구대상에서 제외하였다. 성선자극호르몬에 병합하여 클로미펜을 투여하였던 군은 26주기(CC+Gn군)이었고 레트로졸을 투여하였던 군은 25주기(letrozole+Gn군)이었다.

2. 연구방법

1) 배란유도 및 임신의 확인

CC+Gn군은 클로미펜 (구연산 클로미펜®, 영풍 제약)을 월경주기 제3일째부터 5일 동안 하루 100 mg을 경구 투여하였고 letrozole+Gn군은 레트로졸 (Femara®, Norvatis, Quebec, Canada)을 월경주기일 제3일째부터 5일 동안 하루 2.5 mg 또는 5 mg을 경구 투여하였다. 양 군에서 성선자극호르몬은 75

~150 IU를 월경주기일 제5일째 또는 7일째부터 이틀에 한 번씩 투여하였으며 성선자극호르몬은 follicle stimulating hormone (FSH) 또는 human menopausal gonadotropin (hMG)을 사용하였다. 질 초음파에서 우성난포의 직경이 18 mm 이상에 도달하였을 때 소변 황체형성호르몬 (luteinizing hormone, LH) 검사가 음성이면 human chorionic gonadotropin (IVF-C, LG, Korea) 10,000 IU를 근육주사하고 36~40시간 후 인공수정을 시행하였으며 소변 LH 검사가 양성이면 다음날 인공수정을 시행하였다. 인공수정 당일부터 2주 동안 매일 유트로제스탄 400~600 mg 또는 크리논 젤 (Crione, Serono, Geneva, Switzerland) 90 mg을 질내 투여하여 황체기 보강을 실시하였다. 임신의 확인은 인공수정 2주 후 혈중 beta-hCG의 상승을 보이며 임신 5~6주에 실시한 질 초음파 검사에서 태낭 및 태아의 심장 박동이 관찰되는 경우를 임상적 임신으로 판정하였다.

2) 통계 분석

연구결과에 대한 통계학적 분석은 SPSS for Windows version 12.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) 프로그램을 이용하여 실시하였다. Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test, Wilcoxon signed ranks test를 이용하였으며 $p < 0.05$ 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

CC+Gn군은 19명 (26주기), letrozole+Gn군은 18명 (25주기)의 환자에서 인공수정을 시행하였다. 환자들의 임상적 특성으로 평균 연령 (34.1 ± 3.7 세 vs. 32.9 ± 4.0 세), 원발성 불임의 비율 (42.3% vs. 56.0%), 불임기간 (2.0 ± 0.9 년 vs. 2.1 ± 1.2 년) 및 이전의 인공수정 횟수 (0.5 ± 0.8 vs. 1.0 ± 0.9), 기저 혈중 LH, FSH, E_2 농도 (4.5 ± 1.1 mIU/mL vs. 4.8 ± 2.4 mIU/mL; 5.1 ± 1.7 mIU/mL vs. 5.3 ± 1.8 mIU/mL; 31.4 ± 19.5 pg/mL vs. 51.6 ± 39.0 pg/mL, respectively), 이전에 클로미펜을 이용한 배란유도시 자궁내막 두께 (6.6 ± 0.7 mm vs. 6.8 ± 0.6 mm)는 양 군간에 통계적으로 유의

Table 1. Clinical characteristics of study subjects

	CC+gonadotropin (n=26)	letrozole+gonadotropin (n=25)	P value
Age (years)	34.1±3.7	32.9±4.0	0.31
Infertility duration (years)	2.0±0.9	2.1±1.2	0.91
No. of previous IUI cycles	0.5±0.8	1.0±0.9	0.09
Basal serum LH (mIU/mL)	4.5±1.1	4.8±2.4	0.61
Basal serum FSH (mIU/mL)	5.1±1.7	5.3±1.8	0.41
Basal serum E ₂ (pg/mL)	31.4±19.5	51.6±39.0	0.19
Primary Infertility	11/26	14/25	0.41
Cause of infertility			0.73
Ovulatory (%)	4 (15.4)	5 (20.0)	
Unexplained (%)	22 (84.6)	20 (80.0)	
Endometrial thickness in previous CC cycle (mm)	6.6±0.7	6.8±0.6	0.56

Values are mean ± S.D.

CC, clomiphene citrate; IUI, intrauterine insemination; LH, lutenizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; E₂, estradiol

Eun Joo Lee. Clomiphene Citrate and Letrozole Combined with Gonadotropins. Korean J Reprod Med 2009.

한 차이가 없었다. 불임의 원인도 양 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 양 군 모두 이전의 클로미펜을 사용한 배란유도 주기와 비교하였을 때 성선자극호르몬 병합 과배란유도시 배란전 자궁내막의 두께가 통계적으로 유의하게 증가하였다 (6.6±0.7 vs. 7.7±1.5; 6.8±0.6 vs. 9.1±1.7 mm, respectively).

과배란유도 및 인공수정의 결과는 Table 2와 같다. 양 군에서 성선자극호르몬의 총 사용량 (409.6±118.5 IU vs. 371.0±173.0 IU), 월경주기일로서 hCG 투여일 (12.2±1.5 vs. 12.9±2.4), hCG 투여일의 최대 난포 크기 (20.4±2.0 vs. 20.3±3.1), 임신율 (15.4% vs. 20.0%) 및 다태 임신율 (0% vs. 20%)은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 양 군의 모든 환자들은 hCG 투여일의 자궁내막에서 삼중선이 관찰되었다. hCG 투여일에 14 mm 이상 난포의 개수는 CC+Gn군에서 3.7±1.7개, letrozole+Gn군에서 2.8±1.7개로 CC+Gn군에 비하여 letrozole+Gn군에서 통계적으로 유의하게 적었고 (p=0.03) hCG 투

여일의 자궁내막 두께는 CC+Gn군에서 7.7±1.5 mm, letrozole+Gn군에서 9.1±1.7 mm로 letrozole+Gn군에서 통계적으로 유의하게 두꺼웠다 (p=0.001).

고 찰

본 연구는 이전의 클로미펜을 사용한 배란유도시 얇은 자궁내막을 보였던 불임 환자에서 성선자극호르몬과 클로미펜 또는 레트로졸을 병합한 과배란유도/인공수정의 결과를 비교하였고 클로미펜 또는 레트로졸과 성선자극호르몬을 병합하는 경우 이전의 클로미펜을 사용한 배란유도 주기의 자궁내막과 비교하여 유의하게 자궁내막의 두께가 증가하였다. 임신율 및 다태 임신율은 차이가 없었을 지라도 클로미펜을 병합한 군과 비교하여 레트로졸을 병합한 군에서 자궁내막의 두께가 유의하게 증가하였고 성숙난포의 수가 유의하게 적었다.

방향화효소 억제제는 클로미펜을 이용한 배란유

Table 2. Outcomes of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination

	CC+gonadotropin (n=26)	letrozole+gonadotropin (n=25)	P value
Total dose of gonadotropin used (IU)	409.6±118.5	371.0±173.0	0.20
Day of hCG administration (MCD #)	12.2±1.5	12.9±2.4	0.39
Positive urine LH (%)	5/26 (19.2)	3/25 (12.0)	0.70
No. of follicles ≥ 14 mm on hCG day	3.7±1.7	2.8±1.7	0.03
Maximum follicle diameter	20.4±2.0	20.3±3.1	0.50
Endometrial thickness on hCG day	7.7±1.5	9.1±1.7	0.001
Triple endometrial pattern	26/26	26/26	1.00
Day of IUI (MCD #)	13.6±1.0	13.8±1.5	0.71
Clinical pregnancy rate (%)	4/26 (15.4)	5/25 (20.0)	0.73
Multiple pregnancy rate (%)	0/4 (0)	1/5 (20)	1.00

Values are mean ± S.D.

CC, clomiphene citrate; hCG, human chorionic gonadotropin; MCD, menstrual cycle day; LH, luteinizing hormone; IUI, intrauterine insemination

Eun Joo Lee. Clomiphene Citrate and Letrozole Combined with Gonadotropins. Korean J Reprod Med 2009.

도시 항 에스트로겐 작용에 의한 자궁내막 및 자궁경부 점액에 부정적인 효과를 피할 수 있는 새로운 배란유도제로 최근 주목을 받고 있다. 또한 에스트로겐에 의한 음성 되먹이기 기전에 영향을 주지 않으므로 투여 후 난포자극호르몬의 반응이 제한적이므로 다수의 난포성장 및 이에 따른 난소과자극 증후군의 위험성을 줄일 수 있고 난소 내에 안드로겐의 축적 및 에스트로겐 수용체의 상향조절 (up-regulation)은 난포의 민감도를 증진시키며 자궁내막의 성장을 촉진시킬 수 있다.²⁵ 이러한 많은 장점들에도 불구하고 이전의 연구들은 적은 표본수, 환자군의 이질성 등으로 인하여 배란유도제로서 임상적 효용성에 대하여 아직 결론을 내리기는 어려운 실정이다.²⁶

본 연구에서 hCG 투여일의 자궁내막이 CC+Gn 군에 비하여 letrozole+Gn군에서 유의하게 두꺼웠는데 다른 연구들에서 유사한 결과가 보고된 바 있다. Mitwally 등은 원인 불명의 불임 환자에서 인공수정을 위한 과배란유도시 월경주기 제3일째부

터 5일 동안 일일 레트로졸 2.5 mg을 투여하고 제 7일째부터 난포자극호르몬을 일일 50~150 IU 병합 투여한 군 (n=36), 월경주기 제5일째부터 일일 클로미펜 100 mg을 투여하고 제5일째부터 난포자극호르몬을 일일 50~150 IU 병합 투여한 군 (n=18), 월경주기일 제3일째부터 난포자극호르몬만 일일 50~225 IU 투여한 군 (n=56)의 결과를 비교하였는데 18 mm 이상 난포수의 차이는 없으면서 사용된 난포자극호르몬의 양은 레트로졸 또는 클로미펜을 병합한 군에서 유의하게 적었고 다른 두 군에 비하여 자궁내막의 두께 및 임신율 (19.1% vs. 10.5% vs. 18.7%)이 클로미펜을 병합한 군에서 유의하게 낮았다고 보고하였다.²² 반면, Jee 등은 다양한 원인을 가진 불임 환자의 인공수정시술을 위한 과배란유도시 월경주기일 제3일째부터 5일 동안 일일 레트로졸 2.5 mg 투여하거나 (n=66) 일일 클로미펜 100 mg을 투여하고 (n=27) 월경주기 제5일째부터 인간 폐경 성선자극호르몬 150 IU를 이틀마다 투여한 결과를 보고하였는데 hCG 투여일의 자궁내막 두

계 및 임신율에서 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.²⁴ Ensieh 등은 원인 불명의 불임 환자에서 시행한 무작위 전향적 연구에서 인공수정을 위한 과배란유도시 월경주기 제3일째부터 5일 동안 일일 레트로졸 5 mg만 투여한 군 (n=70)과 동일한 시기에 일일 클로미펜 100 mg을 투여하고 월경주기 제6일째부터 매일 성선자극호르몬 75 IU를 병합 투여한 군 (n=70)을 비교하였는데 레트로졸 군에서 자궁내막의 두께가 두꺼웠으며 임상적 임신율이 유의하게 높았다고 보고하였으며 원인 불명의 불임 환자의 인공수정을 위한 과배란유도시 레트로졸 단독 사용이 클로미펜-성선자극호르몬 병합 요법에 대한 좋은 대체 방법이 될 수 있다고 주장하였다.²⁷ 이전의 연구들에서 보이는 상반된 결과들은 레트로졸의 용량, 성선자극호르몬의 시작 시점, 투여 방법, 투여 용량의 차이를 비롯한 난소 및 자궁내막의 반응과 관련된 다양한 요인에서 비롯된 것일 수 있을 것으로 사료된다. 이전의 연구들은 환자군 선정에 있어 이전의 클로미펜에 대한 반응성을 고려하지 않았으나 본 연구는 이전에 클로미펜 투여 후 얇은 자궁내막을 보였던 환자들만을 대상으로 하였다는 고유성이 있다.

임신의 예측 인자로서 자궁내막의 두께에 대해서는 논란이 있는 실정이다. 배란 전 자궁내막의 두께가 6 mm 이하인 경우 임신이 불가능하고 8 mm 미만에서는 전임상적 유산 (preclinical miscarriage)의 가능성이 높아지며 초음파에서 자궁내막의 형태가 임신 성립 여부와 관련이 있었다고 보고된 바 있다.¹³ 반면에 Kolibianakis 등은 클로미펜을 이용한 인공수정시 자궁내막의 두께를 통하여 지속 (ongoing) 임신율을 예측할 수 없다고 하였고 Warrington 등도 클로미펜으로 치료한 불임여성에서 자궁내막의 두께는 임신 성공율과 양의 상관관계가 있지만 자궁내막 두께만으로 임신의 성공 여부를 예측할 수는 없다고 하였다.²⁹ 본 연구에서 CC+Gn군과 비교하여 letrozole+Gn군에서 자궁내막의 두께가 유의하게 증가하였으나 임신율은 유사하였는데 본 연구는 후향적 연구이며 표본수가 적

어 2형 오류로 인하여 임신율에서 유의한 차이를 보이지 않았을 가능성을 배제할 수 없으므로 임신율과 관련된 결과를 확인하기 위해서는 향후 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 성공적인 임신을 위해서는 자궁내막의 수용성 (receptivity) 뿐 아니라 양질의 난자 및 배아가 필요하지만 본 연구는 인공수정 주기를 대상으로 한 연구이므로 난자 또는 배아에 질에 대한 평가가 결여되어 있어 이에 따른 임신율에 대한 영향을 배제할 수 없으며 자궁내막의 두께만으로 자궁내막의 수용성이 결정되는 것이 아니므로 미세구조적 변화 등의 영향을 배제할 수 없다. 따라서 향후 체외수정기술 주기에서의 비교 연구 또는 자궁내막의 수용성을 반영하는 여러 인자들에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 hCG 투여일의 14 mm 이상의 난포 개수가 CC+Gn군에 비하여 letrozole+Gn군에서 유의하게 적었는데 다른 연구에서 유사한 결과가 보고된 바 있다.²⁴ Jee 등은 17 mm 이상의 난포수가 레트로졸 (2.5 mg/d)을 병합 투여에서 클로미펜 (100 mg/d)을 병합 투여한 군보다 유의하게 적었고 혈중 E₂ 농도도 유의하게 낮았으나 다태 임신율은 차이가 없었다고 보고하였다.²⁴ 반면, Mitwally 등은 성선자극호르몬에 병합하여 레트로졸 (2.5 mg/d)을 투여한 군과 클로미펜 (100 mg/d)을 투여한 군을 비교한 연구에서 18 mm 이상의 난포수가 양 군간에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.^{22,30} 이러한 연구결과의 차이는 성선자극호르몬의 시작 시점 및 투여 방법, 환자 선정기준의 차이 등에 기인할 수 있다. 본 연구에서 CC+Gn군보다 Letrozole+Gn군에서 유의하게 적은 수의 우성난포가 성장하였으나 다태 임신율에서 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 본 연구를 포함하여 이전의 연구들이 표본수가 적었으므로 레트로졸-성선자극호르몬 병합 요법시 우성난포의 감소가 다태 임신율을 감소시킬 것인지에 대해서는 향후 추가적인 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 이전에 클로미펜을 사용한 배란유도

시 얇은 내막을 보였던 환자들에서 인공수정을 위한 과배란유도시 성선자극호르몬에 클로미펜을 병합하거나 레트로졸을 병합한 과배란유도 방법 모두 클로미펜 단독 사용시 발생하는 항 에스트로겐 효과에 의하여 자궁내막의 증식이 억제되는 부정적인 효과를 피할 수 있을 것으로 사료된다. 특히, 성선자극호르몬에 레트로졸을 병합하는 과배란유도 방법은 클로미펜을 병합하는 방법에 비하여 자궁내막의 두께를 더 증가시키고 성숙난포의 수를 감소시킬 수 있으므로 적절한 자궁내막의 발달 및 다태 임신과 난소과자극 증후군의 위험성을 감소시키는 적절한 난포의 성장 측면에서 보다 유용할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 본 연구는 후향적 연구이고 표본수가 적어서 그 결과를 확인하기 위해서는 향후 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Adashi EY. Ovulation induction: clomiphene citrate. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Reproductive endocrinology, surgery and technology. Lippencott-Raven, Philadelphia, PA 1996; 1: 1181-206.
- Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril 1990; 54: 1083-8.
- Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NG, et al. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. Gynecol Endocrinol 1990; 4: 75-83.
- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998; 70: 207-13.
- Dickey RP, Taylor SN, Curolle DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. Hum Reprod 1996; 11: 2623-8.
- Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. Obstet Gynecol 1978; 51: 265-9.
- Garcia J, Jones GS, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. Fertil Steril 1977; 28: 707-17.
- Hammond MG. Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction. Fertil Steril 1984; 42: 499-509.
- Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decades experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effects on the postcoital test. Fertil Steril 1982; 37: 161-7.
- Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. Hum Reprod 1990; 5: 670-4.
- Eden JA, Place J, Carter GD, Jones J, Alagband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. Obstet Gynecol 1989; 73: 187-90.
- Opsahl MS, Robins ED, O'Connor DM, Scott RT, Fritz MA. Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment. Fertil Steril 1996; 66: 533-9.
- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curolle DN, Harrigill K. Relationship of biochemical pregnancy to pre-ovulatory endometrial thickness and pattern in patients undergoing ovulation induction. Hum Reprod 1993; 8: 327-30.
- Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? Fertil Steril 2003; 80: 1335-7.
- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. Semin Reprod Med 2004; 22: 61-78.
- Iverson T, Smith I, Ahern J, Smithers D, Trunel P, Dowse M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor COS 20267 in post menopausal patients with advanced breast cancer. Cancer Res 1993; 53: 266-70.
- Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 381-6.
- 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.
- 김혜옥, 양광문, 허 걸, 박찬우, 차선화, 김해숙 등. 클로미펜에 부적절한 반응을 보이는 다낭성난소증후군 환자에서 Aromatase Inhibitor의 유용성. 대한불임학회지

- 2005; 32: 27-32.
20. Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JDF, Fauser BC. Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2). *Hum Reprod* 2005; 20: 2830-7.
 21. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramon O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified FSH. *Hum Reprod* 2002; 17: 2107-11.
 22. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1588-97.
 23. Bedaiwy MA, Forman R, Mousa RA, Hesham G, Inany AI, Casper RF. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2006; 21: 2838-44.
 24. Jee BC, Ku SY, Suh CS, Kim KC, Lee WD, Kim SH. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85: 1774-7.
 25. Casper RF, Mitwally MFM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 760-71.
 26. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 571-82.
 27. Ensieh Sh, Tehrani N, Zhila A, Batoool H, Rashidi, Elham Azimi. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate gonadotropins in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, simply randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 187-90.
 28. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, et al. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 115-8.
 29. Warrington C, Faraj R, Willett M. Endometrial thickness and outcome in sub-fertile women treated with clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 626-8.
 30. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responder. *Fertil Steril* 2002; 7: 776-80.

= 국문초록 =

목적: 클로미펜을 사용한 배란유도시 얇은 자궁내막을 보였던 환자들에서 성선자극호르몬에 클로미펜 또는 레트로졸을 병합 투여하는 과배란유도 방법의 임상적 효용성을 비교 분석하고자 하였다.

연구방법: 이전의 클로미펜을 사용한 배란유도 주기에서 8 mm 미만의 얇은 자궁내막을 보였던 불임 환자들에서 시행된 성선자극호르몬 병합 과배란유도/인공수정 51주기가 연구에 포함되었다. 월경주기 제3일째부터 5일 동안 클로미펜+성선자극호르몬 군은 일일 클로미펜 100 mg을 투여하였고 (n=26) 레트로졸+성선자극호르몬 군은 일일 레트로졸 2.5 mg 또는 5 mg을 투여하였다 (n=25). 양 군에서 월경주기 제5~7일째부터 우성난포의 크기가 18 mm 이상에 도달할 때까지 이들에 한 번씩 성선자극호르몬은 75~150 IU를 투여하였다. 양 군에서 성선자극호르몬 총 사용량, 자궁내막의 두께, 자궁내막의 형태, hCG 투여일의 14 mm 이상 난포의 수, hCG 투여일, 임신율, 다태 임신율을 비교하였으며 통계 분석은 Mann-Whitney U test or Fisher's exact test 등을 이용하였다.

결과: 연령, 불임기간, 이전 인공수정 횟수, 기저 혈중 LH, FSH, E₂ 농도, 불임의 원인 등의 임상적 특성은 양 군 간 차이가 없었다. 성선자극호르몬 병합 과배란유도시 배란전 자궁내막의 두께는 이전의 클로미펜을 사용한 주기와 비교하여 유의하게 증가되었다. 성선자극호르몬 총 사용량, hCG 투여일, 자궁내막의 삼중선 비율, 임신율 및 다태 임신율은 유의한 차이가 없었다. 클로미펜+성선자극호르몬 군에 비하여 레트로졸+성선자극호르몬 군에서 14 mm 이상 난포의 개수는 유의하게 적었고 (3.7±1.7 vs. 2.8±1.7, p=0.03). 배란 전 자궁내막 두께는 유의하게 두꺼웠다 (7.7±1.5 mm vs. 9.1±1.7 mm, p<0.05).

결론: 배란유도를 위하여 클로미펜 사용시 얇은 자궁내막을 보였던 환자들에서 인공수정을 위한 과배란유도시 클로미펜 또는 레트로졸을 성선자극호르몬과 병합하여 사용하는 방법은 클로미펜의 자궁내막에 대한 부정적인 효과를 피할 수 있는 것으로 사료된다. 적절한 자궁내막의 발달 및 적절한 난포의 성장 측면에서 성선자극호르몬에 레트로졸을 병합하는 과배란유도 방법이 클로미펜을 병합하는 방법에 비하여 더 유용할 수 있으나 추가적인 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어: 자궁내막, 클로미펜, 레트로졸, 과배란유도, 인공수정