

다낭성난소 증후군 환자의 Pure Follicle-Stimulating Hormone 간헐 피하주사법을 이용한 배란유도

을지병원 산부인과

김동석 · 신승준 · 김혜영 · 이해양 · 박준영 · 박영선

Induction of Ovulation by Intermittent Subcutaneous Injection of Pure Follicle-Stimulating Hormone in Polycystic Ovarian Syndrome

D.S. Kim, M.D., S.J. Shin, M.D., H.Y. Kim, M.D., H.Y. Lee, M.D.,
J.Y. Park, M.D. and Y.S. Park, M.D

Department of Obstetrics and Gynecology, Eul Ji General Hospital

= Abstract =

Polycystic ovarian syndrome(PCOS) patients have a characteristic of high leuteinizing hormone (LH) to follicle-stimulating hormone (FSH) ratio. Usually, human menopausal gonadotropin (hMG) is used to induce ovulation in clomiphene citrate-resistant PCOS patients. However, hMG contains two components, namely, LH and FSH, with 50%, respectively.

Therefore, FSH is theoretically recommended to stimulate follicular maturation. From the pituitary, LH is secreted by pulsatile pattern. So, we have been using intermittent subcutaneous injection of pure FSH for ovulation induction in 10 PCOS patients from March, 1990 to August, 1992.

We obtained good results by intermittent subcutaneous injection of pure FSH. Ovulation is 100% per patient, and 88.2% per cycle. Pregnancy rate is 80% per patient, and 23.5% per cycle. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is 50% per patient, 41.2% per all cycles, and 46.7% per all ovulated cycles. In comparison with hMG, pregnancy rate per cycle is relatively low. But, ovulation rate and pregnancy rate per person is higher than hMG. Because of the strict check of ovaries by the vaginal ultrasonography, OHSS rate is relatively high.

서 론

다낭성난소 증후군은 여성 내분비기관의 불균형에 의한 기능적 장애로 비정상적으로 높은 혈중 luteinizing hormone(이하 LH로 약함)과 정상범위의 follicle stimulating hormone(이하 FSH로 약함)의 분비상을 보이며 무배란성 월경이상과 불임증을 일으키고, 조직학적으로 황체화된 두꺼운 내난포막 세포층을 가진 난포 실질증식 초질화된 피막을 볼 수 있는 질환이다.

불임치료를 위한 배란유도의 약물치료 방법으로 clomiphene citrate, bromocriptine, corticosteroid, human menopausal gonadotropin(이하

hMG로 약함), Gonadotropin releasing hormone(이하 GnRH로 약함), human chorionic gonadotropin(이하 hCG로 약함) 등이 단독 혹은 복합으로 사용(Wang and Genzell 1980; Schwartz and Jewelewicz 1981; Seibel 1984; Seibel and Taymor 1983)되어 왔으나 성공율이 다양했으며, 배란유도시 발생할 수 있는 가장 심각한 합병증인 ovarian hyperstimulation syndrome(이하 OHSS로 약함)의 발병율이 높았다(Barnes and Rosenfield 1989).

거의 모든 PCOS 환자에 있어서 endogenous LH농도가 높고 FSH농도가 정상으로 FSH에 대한 LH의 비가 상승되어 있어 발달중인 난포가 고농도의 LH에 노출되면 난자의 성숙도 저

하와 조기 황체화가 유발될 수 있으므로 FSH와 LH가 동량 포함되어 있는 hMG 사용보다는 내분비학적 불균형을 교정하기 위하여 생리학적인 견지에서 pure FSH가 사용되어 왔다(Claman 등 1986; Kamrava 등 1982; Seibel 등 1984).

이에 저자들은 PCOS 환자에 있어서 clomiphene citrate 복용에 대한 반응이 없었거나 과거에 hMG를 사용하여 임신이 되지 않은 경우 pure FSH의 간헐 피하주사법을 사용하여, 임신 배란 난소과잉반응 증후군 발생율을 hMG 사용한 경우와 비교 분석하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1990년 3월부터 1992년 8월까지 다낭성난소 증후군으로 진단된 10예를 대상으로 하였다. 그 진단기준은 oligomenorrhea의 과거력이 있고, clomiphene citrate 복용에 대한 반응이 없었으며, 기초 혈중 LH 농도 절대치가 높으면서, LH·RH test에 대해 LH 반응이 정상이거나 과반응 경우, 기초 혈중 FSH 농도 절대치가 정상이면서 LH·RH test에 대해 FSH 반응이 정상인 경우, 혈중 prolactin 농도가 정상인 경우로 정하였다.

2. 연구 방법

고순도로 정제된 FSH (Metrodin, Serono)를 단독으로 사용하여 배란유도를 시행하였다. 월경주기 5일째 부터 NIPRO사 infusion pump SP-3I를 이용하여 자동으로 주입되는 방식을 사용하였으며, 주입간격은 90분, 일회 주입용량은 50 μ l, 하루 총 용량은 0.8ml saline과 섞어 150 IU에서 225 IU였으나 300 IU가 사용된 경우도 있었다. FSH 투여중지 시기는 질식초음파에 의한 난포 크기로 결정하였으며, hCG는 5,000 IU 또는 10,000 IU를 초음파상 난포 크기가 20mm 이상이 되었을 때 근육주사를 시작하였다.

편의상 injection site는 하복부 피하로 하였으며, 24시간 착용하는 것을 원칙으로 했으나 목욕시에는 제거해도 무방했다. 환자는 약의 재충전을 위해 이들에 한번씩 내원하였으며 내원시마다 초음파 검사를 시행하였다.

배란유도 시행 전 혈중 LH, FSH, prolactin, estradiol, testosterone을 측정하였고 100 μ g LH

·RH test를 시행했으며, pure FSH 간헐 피하주사법 시행 후 주기적으로 BBT, LH, FSH, estradiol, progesterone을 측정하였다. 질식초음파는 Toshiba Sonolayer-VSSA 100A 5 MHz transvaginal probe를 사용하였다.

연구 성적

1. 환자의 특성

환자 10명은 24세부터 31세 사이의 기혼여성으로 신장 149cm에서 163cm으로 평균 155cm이었고, 체중은 42kg에서 62kg으로 평균 50kg이었고, 불임기간은 1년에서 부터 6년까지였다.

자궁난관 조영술에서는 쌍각자궁을 가진 한명을 제외하고는 정상이었으며, 정액검사에서 athenozoospermia인 환자 한명을 제외하고는 정상이었으며, Sims-Huhner test는 전부 정상 소견을 보였다. 7명의 환자는 조모증을 가졌다.

2. 기초 혈중 hormone 농도와 LH/FSH 비

배란유도를 시행하기 전 10명 환자의 기초 혈중 LH 농도의 평균치는 49.1 \pm 6.1 mIU/ml로 비정상적으로 높고, 기초 혈중 FSH 농도의 평균치는 12.2 \pm 0.8 mIU/ml로 정상범위로 FSH에 대한 LH의 비는 유의하게 높았다. 혈중 prolactin 농도의 평균치는 9.6 \pm 1.2 ng/ml이고, estradiol 농도의 평균치는 61.2 \pm 7.6 pg/ml, total testosterone 농도의 평균치는 1.03 \pm 0.08 ng/ml로 모두 정상범위였다. LH·RH test에서는 대부분 환자에서 비정상적으로 높은 LH 반응을 보였으며 FSH 반응에서는 정상범위를 나타냈다(그림 1).

3. FSH와 hCG 투여량과 hCG 투여일

FSH는 하루 150 IU에서 부터 300 IU까지 투여하였고 FSH의 cycle당 총 투여량의 평균치는 2,102 IU였으며, hCG cycle당 총 투여량의 평균치는 21,191 IU였고 투여일은 월경주기 18.7일째였다.

4. 배란율, 임신율, 난소과잉반응 증후군 발생률

환자의 100%에서 이 방식에 의한 주사법 1회나 2회째 배란이 되었으며 cycle의 88.2%에서 배란이 되었다. 임신율은 환자의 50%와 cycle의 23.5%였고 난소과잉반응 증후군은 환

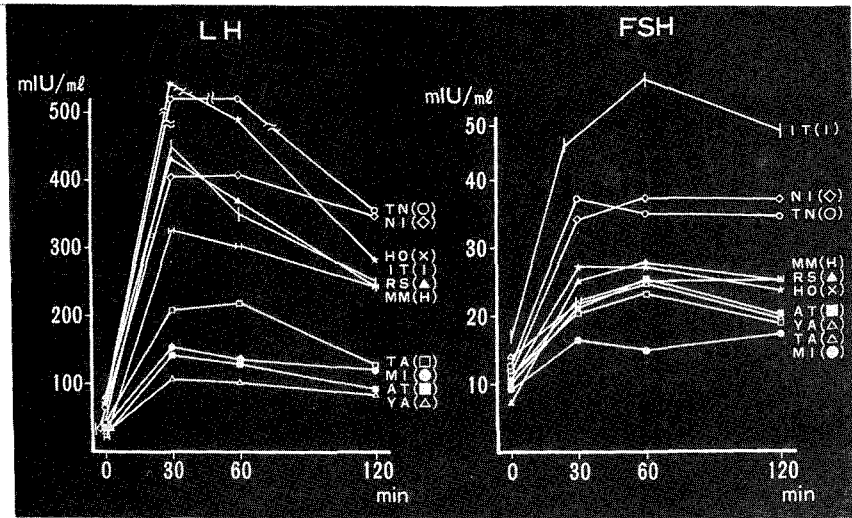


Fig. 1. Response to the LH-RH test.

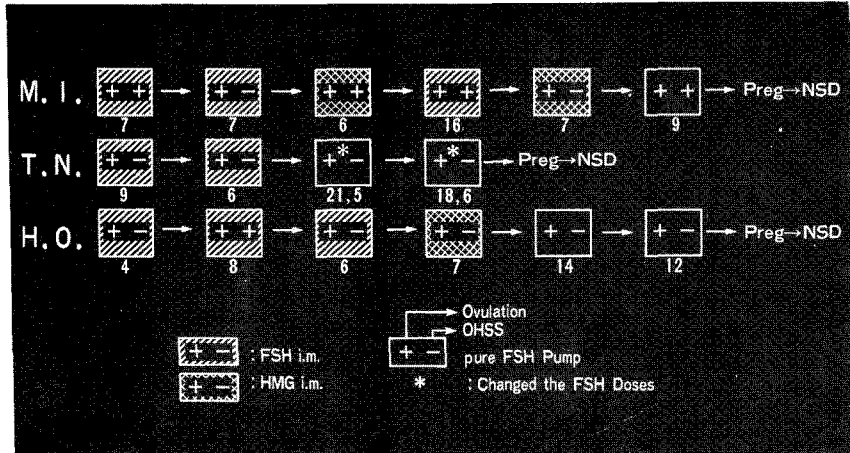


Fig. 2. Sequences of the pure FSH and HMG injection.

Table 1. Ovulation, pregnancy and OHSS rate

	Per patient	Per cycle
Ovulation rate	10/10(100%)	30/34(88.2%)
Pregnancy rate	8/10(80%)	8/34(23.5%)
OHSS rate	5/10(50%)	* 14/34(41.2%) # 14/30(46.7%)

* ; per all cycles, # ; per ovulated cycles

자의 50%, cycle의 41.2%와 ovulated cycle의 46.7%에서 있었다(표 1).

5. hMG와 FSH의 근육주사와의 비교

hMG의 투여시보다 cycle당 임신율은 비교적 낮았으나 환자당 배란율과 임신율은 더 높았

다. 임신되지 않은 pure FSH나 hMG를 근육주사한 3명의 환자에서 pure FSH의 간헐 피하주사법으로 1회나 2회째 임신되어 정상분만 하였다(그림 2). 초음파에 의한 난소검사 결과 난소과잉반응 증후군의 발생율은 비교적 높았다(표 1).

고 찰

다낭성난소 증후군은 무배란성 월경이상 조모증 비만증 등의 임상소견과 내분비학적 이상, 난소의 병리학적 변화를 특징(Yen 1980)으로 하며 1935년 Stein과 Leventhal이 월경불순 비만 조모증의 증상과 대칭적인 양측 난소 비대를 가진 증후군으로 처음 발표된(Stein

and Leventhal 1935)이래, 임상적 생화학적 검사와 초음파검사 등으로 진단하였다(Smith 등 1965; Evans and Riley 1960; Goldzieher 1981). 다낭성난소 증후군의 임상소견은 여성불임증, 희발월경, 비만증, 조모증 순으로 나타난다(Swanson 등 1981).

다낭성난소 증후군의 특징적인 생화학적 검사소견은 LH의 상승 FSH에 대한 LH비의 상승, androgen의 증가가 있다(Jackson and Dockerty 1957; Betson and Alford 1961; Evron 등 1983). LH 상승은 LH pulse의 진폭과 빈도의 증가 때문이며 FSH의 방출은 pulsatile 하지 않고 day to day variation이 없어 정상이거나 낮게 나타난다. 그러므로 다낭성난소 질환때 FSH에 대해 높은 LH level을 볼 수 있다(Maurice 등 1984). 또한 난포주위의 난소기질은 지속적으로 상승된 LH의 영향을 난소의 androgen의 생성이 증가되고, estradiol은 정상 월경주기의 난포기와 유사하나 말초조직에서 androstenedion이 estrone으로 전환되어 estrone치 상승이 나타난다(Betson and Alford 1961). 저자들의 경우 다낭성난소 증후군의 환자만을 대상으로 하여 혈중 LH 농도의 평균치 상승이 있고 혈중 FSH 농도 평균치는 정상범위로 FSH에 대한 LH의 비는 매우 높았으나 혈중 prolactin, estradiol, testosterone 평균치는 정상범위였다.

현미경적 난소소견은 무배란자와 같이 황체화된 두꺼운 내난포막 세포층을 가진 난포 실질증식, 초질화된 피막 등을 볼 수 있으나 사춘기 이전의 정상여성(Benedict 1962) 부신증식증(Betson and Alford 1961; Merrill 1963) 등에서도 볼 수 있으므로 병리학적 소견에 의한 확진은 불가능하다. 또한 다낭성난소 증후군은 자궁 내막증식증이 흔히 동반되는데 자궁내막암의 전구질환이라는 보고(Jackson and Dockerty 1957; Betson and Alford 1961)도 있다. 초음파 검사상 대칭적인 양측 난소비대와 미세낭포를 가진다고 하였으나(Parisi 등 1982; Geisthovel 등 1983) 관찰되지 않는 경우가 많다는 보고(Evans and Riley 1960; Berger 등 1975)도 있다.

배란유도를 위해 인간의 뇌하수체에서 추출한 FSH와 hCG를 병용투여(Gemzell 1958)하여 임신에 성공한 이래 1961년 Greenblatt와 Barfield(Greenblatt and Barfield 1961)는 배란유도제로 clomiphene citrate를 사용하였고, hMG 또는 GnRH agonist등의 여러 약제가 단독 혹은 복합되어 사용되었다. 특히 최근에 FSH가

인간의 요에서 고감도로 정제되어 실용화된 후 기존의 hMG와 복합되어 사용되고 있다(Balmaceda 등 1984; Venturoli 등 1986; Muasher 등 1985; Bernardus 등 1985).

정상 여성의 자연 배란주기에서 난포기에는 혈중 LH 농도가 낮는데 난포의 성장과 발달이 일어나는 이러한 난포기 동안의 LH의 생리학적 기능은 아직 명확히 규명되어 있지 못하다(Lavy 등 1988). 그리고 발달중인 난포가 고농도의 LH에 노출되면 난포의 조기 황체화가 유발되며 난자의 성숙도와 질도 저하될 수 있다. 그러므로 endogenous LH 농도가 높고 FSH 농도가 정상이면 FSH와 LH가 동량으로 포함되어 있는 hMG 사용보다는 pure FSH가 더욱 생리적인 배란유도제로 생각되었다(Lavy 등 1988; Russel 등 1986). 즉 pure FSH를 일률적으로 모든 환자에게 사용할 필요는 없지만 혈중 LH 농도가 상대적으로 상승되어 있는 다낭성난소 증후군 환자에게 Seibel(Seible 등 1985)과 Garcea(Garcea 등 1985) 등이 pure FSH를 사용하여 좋은 배란유도 성적을 보고하였다.

OHSS는 배란유도시 발생할 수 있는 가장 심각한 합병증이다. 그 발생기전은 아직 정확히 알려져 있지 않고, 주된 소견은 난소크기의 증대, 체액의 변동, 복수, 흉수, 신장기능의 약화, 혈액응고기전의 변동 등을 들 수 있다. 배란유도를 clomiphene으로 실시했을 경우는 중증 OHSS는 거의 발생하지 않았으나(Schenker 1975) FSH와 LH가 동량 포함되어 있는 hMG를 사용한 경우에는 0.008%에서 부터 10%까지 보고하고 있다(Vande Wiele and Turksoy 1965). Pure FSH를 사용한 경우는 OHSS의 발생빈도가 낮은 것으로 보고했으나 FSH/LH 비율이 OHSS 발생과는 무관하다는 보고도 있다.

본 연구결과, FSH에 대한 LH의 비가 높은 PCOS 환자에서의 배란유도시 생리학적 견지에서 pure FSH의 간헐 피하주사법이 효과적이며 과거에 hMG를 사용하여 임신이 되지 않은 경우에도 FSH 단독사용이 유용할 것으로 사료된다.

결 론

1990년 3월부터 1992년 8월까지 을지병원 산부인과에서 PCOS로 진단할 수 있는 10명의 환자에 대한 배란유도의 한 방법으로 pure FSH 간헐 피하주사법을 사용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 초음파검사와 내분비학적 검사로 PCOS로 진단된 환자의 FSH에 대한 LH의 비는 평균 4.02로 유의하게 높았으며 LH:RH test에 대해 비정상적으로 높은 LH 반응을 보였다.

2. FSH의 cycle당 투여량의 평균치는 2,102 IU였으며 hCG 투여일은 월경 18.7일째였다.

3. 배란율은 환자의 100%, cycle의 88.2%였고, 임신율은 환자의 80%, cycle의 23.5%였으며, 난소과잉반응 증후군의 발생율은 환자의 50%, 모든 cycle의 41.2%, 모든 ovulated cycle의 46.7%에서 보였다.

4. 배란율은 간헐 피하주사법이나 근육주사법이 유의한 차이가 없었으나 임신율은 FSH 단독 사용시 유의하게 높았다.

인 용 문 헌

- Barnes R, Rosenfield RL : The polycystic ovary syndrome : Pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989, 110, 386.
- Betson JR, Alford CD : Endometrial carcinoma in women under the age of forty. *J Int Coll Surg* 1961, 36, 43.
- Benedict PH, Cohen RB, Cope O, Scully RE : Ovarian and adrenal morphology in cases or hirsutism of virilism on Stein-Leventhal syndrome *Fertil Steril* 1962, 13, 380.
- Berger MJ, Taymor ML, Patton WC : Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1975, 26, 619.
- Balmaceda JP, Pool TB, Arana JB, Heitman TS, Asch RH : Successful in vitro fertilization and embryo transfer in cynomolgus monkey. *Fertil Steril* 1984, 42, 791.
- Bernardus RE, Jones GS, Acosta AA, Garcia JE, Liu HC, Jones DL, Rosinwaks Z : The significance of the ratio of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the induction of multiple follicular growth. *Fertil Steril* 1985, 43, 373.
- Claman P, Seibel MM, McArdle C, Berger MJ, Taymor ML : Comparison of intermediate-dose purified urinary follicle-stimulating hormone with and without human chorionic gonadotropin for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1986, 46, 518.
- Evans TN, Riley GM : Polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1960, 80, 873.
- Evron S, Novot D, Laufer N : Induction of ovulation with combined human gonadotropins and dexametasone in woman with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1983, 40, 183.
- Goldzieher JW : Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1981, 35, 371.
- Geisthovel F, Skusch U, Zable G, Schilliger H, Breckwoldt M : Ultrasonographic and hormonal studies in physiologic and insufficient menstrual cycles. *Fertil Steril* 1983, 39, 277.
- Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger G : Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol Metab* 1958, 18, 1333.
- Greenblatt RB, Barfield WE : Introduction of ovulation with MRL/41 *JAMA*. 1961, 178, 101.
- Garcea N, Campo S, Panetta V, Venneri M, Siccardi P, Dargenio R, DeTomasi F : Induction of ovulation with purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 151, 635.
- Jackson RL, Dockerty MD : The Stein-Leventhal syndrome : analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1957, 73, 35.
- Kamrava MM, Seibel MM, Berger MJ, Thompson I, Taymor ML : Reversal of persistent anovulation in polycystic ovarian disease by administration of chronic low-dose follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1982, 37, 520.
- Lavy G, Pellica A, Diamond MP, DeCherney AH : Ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer, human menopausal gonadotropin versus pure human follicle stimulating hormone : a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1988, 50, 74.
- Maurice Katz, F.C.P.(S.A.), M.R.C.P., Brian M : Cohen, M.B.CH.B., M.D. Polycystic

- ovarian disease. Current problems in Obstet and Gynecology. 1984, 12, 4.
- Merill JA : Morphology of the perpubertal ovary : relationship to polycystic ovarian syndrome. *Southern Med J* 1963, 56, 225.
- Muasher SJ, Garcia JE, Rosenwaks Z : The combination of follicle-stimulating hormone and human gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985, 44, 62.
- Parisi L, Tramonti M, Casciano S : The role of ultrasound in the study of polycystic ovarian disease. *J Clin Ultrasound* 1982, 10, 167.
- Russel JB, Polan ML, DeCherney AH : The use of pure follicle-stimulating hormone for ovulation induction in normal ovulatory women in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1986, 45, 829.
- Seibel MM, McArdle C, Smith KD, Taymor ML : Ovulation induction in polycystic ovary syndrome with urinary follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1985, 43, 703.
- Schwartz M, Jewelewicz R : The use of gonadotropins for induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981, 35, 3.
- Seibel MM : Toward understanding the pathophysiology and treatment of polycystic ovarian disease. *Semin Reprod Endocrinol* 1984, 2, 297.
- Seibel MM, Taymor ML : Polycystic ovarian syndrome : new insights into pathophysiology and treatment. In progress in Gynecol, Vol VII. New York : Grune & Stratton Inc 1983, 101.
- Seibel MM, Kamrava MM, McArdle C, Taymor ML : Treatment of polycystic ovary disease with chronic low-dose follicle-stimulating hormone : biochemical changes and ultrasound correlation. *Int J Fertil* 1984, 29, 39.
- Stein IF, Leventhal ML : Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935, 29, 181.
- Smith KD, Steinberger E, Perloff WH : Polycystic ovarian disease : a report of 301 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 93, 994.
- Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL : Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981, 8, 219.
- Schenker JG, Polishuk WZ : Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* 1975, 46, 23.
- Thompson CR, Hansen LM : Pergonal : A summary of clinical experience in induction of ovulation and pregnancy. *Fertil Steril* 1970, 21, 844.
- Venturoli S, Orsini LF, Paradisi R, Fabbri R, Porcu E, Magrini O, Flamigni C : Human urinary follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin in induction of multiple follicle growth and ovulation. *Fertil Steril* 1986, 45, 30.
- Vande Wiele RL, Turksoy RN : Treatment of amenorrhea and anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1965, 25, 369.
- Wang CF, Gemzell C : The use of human gonadotropins for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1980, 33, 479.
- Yen SSC : The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980, 12, 177.