

Clomid[®](Clomiphene citrate)의 투여시기와 용량을 변수로 한 혈중 Estradiol-17 β 의 동태에 관한 연구

경희대학교 의과대학 산부인과학교실

장호준 · 서병희 · 이재현

=Abstract=

A Comparative Analysis of Blood Estradiol-17 β Levels According to Varying Regimens of Clomid[®](Clomiphene citrate) Administration in Induced Ovulated Menstrual Cycles

H.J. Chang, M.D., B.H. Suh, M.D. and J.H. Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kyung Hee University

Estradiol-17 β (E₂) levels in the blood were estimated according to varying the time and amount of the administration of Clomid[®]. Clomids[®] were administered on the 2nd, 3rd and 4th menstrual day corresponding to the recruitment period and on the 5th menstrual day corresponding to the selection period of the ovarian follicles, respectively. And Clomids[®] were administered 50 mg, 100 mg and 150 mg/day, respectively. The effects of the sequential HMG to E₂ levels in the blood were also estimated.

The results were as following :

1. Blood E₂ levels according to the day and amount of administration of Clomid[®] were the highest in the group 3(D 2~6, 150 mg/day, with HMG) and the lowest in the group 6(D 5~9, 50 mg/day, without HMG). E₂ levels showed increasing tendency to 0 day.
2. In the cases of the administration of Clomid[®] during the 2nd~6th menstrual day, E₂ levels according to the amount were similar among groups and showed increasing tendency daily.
3. In the cases of administration of Clomid[®] during the 2nd~6th menstrual day, E₂ levels according to the sequential HMG independent of the amount of Clomid[®] were higher in the with HMG group than without HMG groups.
4. In the case of the administration of Clomid[®] during the 5th~9th menstrual day, E₂ levels according to the amount were the highest in the 100 mg/day group and the lowest in the 50 mg/day group.
5. In the cases of administration of Clomid[®] independent of the amount during the 5th~9th menstrual day, E₂ levels according to the sequential HMG were higher in the with HMG group than without HMG group.
6. E₂ levels according to the amount independent of the day of the administration of Clomid[®] were the highest in the 100 mg/day group and 150 mg/day, 50 mg/day group in low sequence.
7. E₂ levels according to the sequential HMG independent of the day and amount of the administration of Clomid[®] were higher in the with HMG group than the without HMG group.

8. E₂ levels according to the day of the administration of Clomid[®] independent of the amount of Clomid[®] and sequential HMG were the highest in the group D 2~6 and the lowest in the group D 5~9.

According to the above results, there were higher E₂ levels in the group with sequential HMG than without HMG. Therefore, the hypothesis, postulated initially by the author, was not verified that sequential HMG would not affect the E₂ levels which were related to the process of the selection of the ovarian follicle in the connection with 'FSH window'. Because it may be the stimulation after the selection of later predominant follicle. And the highest level of E₂ was estimated in the Clomid[®] 150 mg/day group with sequential HMG on the 2nd~6th day, and the higher levels were estimated in the 2nd~6th day, 3rd~7th day and 4th~8th day groups than the 5th~9th day group. The lower levels were estimated in the Clomid[®] 50 mg/day group without HMG than 100 mg/day and 150 mg/day on the 5th~9th day. Therefore, further study will be needed that combines analyses of the E₂ levels in the blood according to the various administration of Clomid[®] with or without sequential HMG and determination of the numbers and size of the ovarian follicles by ultrasonogram.

서 론

성인 난소는 여포자극 호르몬과 황체화 호르몬에 의하여 C₂₁(Progestogenic), C₁₉(androgenic)와 C₁₈(estrogenic) 스테로이드 등을 합성한다(Johnson and Everitt, 1984). 생리의 주기적 변화로 난포성숙, 배란 및 황체 등의 순서로 난소가 운명되어짐에 따라 말초혈중 성 스테로이드치는 특이한 변화를 보인다(Landgren et al., 1980). 난소에서의 높은 주기적 estrogen 분비율은 다른 스테로이드 분비선인 부신 혹은 고환과 구별된다(Johnson and Everitt, 1984).

Estradiol-17β(이하 E₂로 약함)는 난포의 배란 전 주요 내분비 생성물로서 배란전 발육 후기에 도달함에 따라 최고의 양이 혈중으로 방출되어지며, 이 농도에서 뇌하수체 전엽으로부터 황체화 호르몬의 배란 유도분비에 강력한 작용을 한다. 배란후 estrogen 분비는 황체의 기능적 수명을 통하여 분비되는 황체 호르몬에 편들어 줄어든다(Goodman and Hodgen, 1983). 이와같이 생리주기에서 estrogen은 난포내의 과립막 세포층에 직접 난포 크기를 증가시켜 난포강의 형성과 성장발육에 도움을 주는 주도적인 역할을 한다(서병희, 이재현, 1985).

인간은 자연적인 각 난소주기에서 배란전 여러 개의 원시난포들 중 한개의 난포만을 발육시키는데, 생리주기 제 1~4일에 난포들의 새 모집(recruitment), 제 5~7일에 난포선택, 제 8~12일에 우위난포결정(dominance)과 제 13~15

일에 배란(ovulation)등의 과정을 갖는다(Hodgen, 1982).

체의수정과 병적 배란성 주기에서 정상 난할과 임신을 가능하게 하는 수정란을 얻기 위해서는, 가장 양질이며 난포액내에 내분비적 환경이 최적인 난자가 필요하다. 즉, 배란유도의 최적조건이 아마 임신의 성립에 영향을 주는 가장 중요한 요소일지 모른다. 왜냐하면, 이것이 난포세포의 질, 자궁내막의 완전성과 황체기능 등을 결정하기 때문이다(서병희, 1987).

난포 성장과 쇠퇴를 결정짓는데 중요한 것은 말초혈중 보다는 난포내 E₂치라 하며(McNatty et al., 1979), 동시에 난자성숙의 생화학적 및 생물학적 평가도 중요하다고 한다. 실제 임상적으로 가장 빈번히 이용될 수 있는 지표는 혈중 E₂치로써 이 지표는 human chorionic gonadotropin(이하 HCG로 약함)의 투여시기 결정과 배란유도제에 의한 난소과자극 증후군의 빈도를 낮추는데 도움을 줄 수 있다 (Tredway et al., 1974).

정확한 난자 채취시간의 예측과 과배란유도시 난포들간의 일치 안된 성숙도를 줄이기 위해서는 배란유도제의 선택, 용량, 투여시기 및 성장추적과정 등이 중요하다. 현재는 어떤 양식의 배란유도 방법이 가장 좋다는 절대적인 기준이 없는 실정이다. 또한, 배란 유도의 감시와 난포 성장에 관계되는 내분비적 현상도 일관성이 없고, 같은 환자에서도 주기에 따라 다른 모양을 보이고 있기 때문에 적절한 판단을 내리기가 어렵다.

이와같은 과배란의 일차적 목표는 일정하지 않은 많은 난포들의 성장과 발육을 감소시킴으로서 완전한 발육능력이 있는 난자의 획득을 극대화 시키는데 있다. 다시 말해서 마지막 성숙시 일정하지 않은 정도를 가진 가능한 많은 수의 난포들을 성숙시키기 위한 것이다. 초기 여포기에는 여포자극 호르몬에 E_2 의 음성 되먹이기 기전이 작용하기 전 4~5일 동안의 기간이 있는데 이를 "follicular stimulating hormone (이하 FSH로 약함) window"라 하며 이후에 우위 난포를 제외한 다른 난포들은 폐쇄에 빠진다. 일정되지 않은 정도를 줄인 많은 난포들의 성숙을 가져오는 과배란은 "FSH window"를 넓히거나 혹은 확대할 수 있다. 그러나, 이것은 난포내 난자에 나쁜 내분비 상태를 야기하거나, 수정, 난할 및 착상의 문제와 비정상적인 황체 상태를 야기할 수도 있다. 어떤 과배란방법이더라도 이상적인 자극은 난자채취시 직경이 18 mm 이상인 난포를 적어도 3~4개 정도 발육을 조장시키는 것이다.

본 연구는 배란유도제인 Clomid®(clomiphene citrate)의 투여시기와 용량을 각각 달리하여 난포들의 새 모집기인 생리 제 2, 3, 4일째와 난포의 선택기인 제 5일째 처음 투여하였고, 또한 Clomid® 용량을 50 mg, 100 mg, 150 mg/day로 투여한 후에 혈중 E_2 치를 측정하여 내분비적 동태를 비교함으로써 이 시기에 "FSH window"를 어느 정도 넓혔는지에 대해 연구하였다. 또한 Clomid®를 투여한 후 human menopausal gonadotropin(이하 HMG로 약함)을 연속적으로 투여하였다. 이것은 시기적으로 "FSH window"의 영역과 관련되는 처음 난포선택 과정과

관련된 혈중 E_2 치에는 영향을 주지 못할 것으로 생각되나 이것 또한 상기 결과에 대한 변수로 작용되는지의 여부에 대하여 분석해 보고자 하였다. 그리고 Clomid® 배란유도시 인정된 "estradiol window"(Kerin et al., 1981)의 극복 여부도 조사하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

경희대학교 의과대학 부속병원 산부인과 불임 클리닉에 등록된 환자중 이학적 검사상 이상이 없고, 배란성 월경주기를 가진 20~40세의 여성 72예를 대상으로 하였다. 이중 51예는 체외수정과 난관임신아기시술을 위하여, 또, 21예는 기초 체온표상 조기 및 지연 여포기 결함 혹은 황체기 결함의 병적 배란성 생리주기(Kim and Chang, 1984)를 치료하기 위하여 Clomid®를 우선 투여하였다. 이 환자들은 경구피임약 혹은 기타의 약물을 복용한 기왕력이 없었던 여성들로서 치료시작전 생리주기는 23~28일의 범위였으며, 불임증에 관한 기본적인 검사들이 시행되었다.

2. 연구 방법

1) 배란 유도

체외수정과 난관임신아기시술을 위한 51예에서는 평균 생리주기 28일을 기준으로 하여 28일 이하는 무작위로 각각 생리주기의 제 2일째 혹은 3일째부터, 28일 이상은 역시 무작위로 제 4일째 혹은 5일째부터 5일간 50~150 mg/day의 Clomid®를 경구투여하였고, 경우에 따라서 그후 연속하여 HMG를 2 ampoules/day씩 근육주사

Table 1. The nine groups by treatment schedule for the induction of ovulation

Group	No.	Duration of Clomid® administration	Amount of Clomid®	Sequential HMG
1	4	D 2~6	150 mg/day	
2	9	D 2~6	50 mg/day	HMG 2 amps/day
3	6	D 2~6	150 mg/day	HMG 2 amps/day
4	9	D 3~7	50 mg/day	HMG 2 amps/day
5	10	D 5~8	50 mg/day	HMG 2 amps/day
6	7	D 5~9	50 mg/day	
7	10	D 5~9	150 mg/day	
8	10	D 5~9	50 mg/day	HMG 2 amps/day
9	7	D 5~9	100 mg/day	HMG 2 amps/day

No. : Number, D : Menstrual day, amps. : Ampoules.

Table 2. Blood estradiol levels according to the day and amount of administration of Clomid[®] with or without sequential HMG

Group	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
1	4	477 ± 229	587 ± 286	864 ± 329	1115 ± 317	1195 ± 394
2	9	422 ± 95	630 ± 170	1020 ± 223	1287 ± 261	1555 ± 237
3	6	511 ± 249	777 ± 335	1062 ± 410	1444 ± 596	1747 ± 626
4	9	418 ± 79	590 ± 125	857 ± 147	1198 ± 186	1431 ± 258
5	10	375 ± 169	644 ± 338	925 ± 377	1200 ± 300	1423 ± 260
6	7	262 ± 100	329 ± 114	493 ± 162	617 ± 250	807 ± 377
7	10	432 ± 137	668 ± 177	866 ± 192	1109 ± 194	1147 ± 172
8	10	375 ± 170	505 ± 184	706 ± 241	928 ± 274	1060 ± 273
9	7	493 ± 354	764 ± 423	1078 ± 386	1269 ± 289	1462 ± 298

* : Day relative to HCG injection or LH surge.

하였다. 21예의 기초체온표상 병적 배란성 생리 주기를 가진 경우에서도 상기의 기준을 이용하였는데, 생리주기 제 11일 이전에 배란이 된다고 판정된 조기 여포기결함에서는 생리 제 5일째에, 그리고 생리 제 16일 이후에 배란이 되었다고 판정되는 지연 여포기결함에서는 생리 제 2일째 혹은 3일째에 Clomid[®]를 처음 투여하였다. Clomid[®]의 투여시기와 용량 및 HMG의 투여에 따라서 72예의 대상을 Table 1과 같은 9군

으로 나누어 비교 분석하였다.

2) 혈중 E₂치 측정

배란임계시기를 포함하여 황체화 호르몬(이하 LH로 약함) surge가 일어나거나 혹은 HCG를 투여한 날을 기준일(0일)로 하여 여포기를 -1, -2, -3, -4일로 후향적으로 확인하였다. 혈중 E₂치 측정은 The RSL Estradiol-17β(E₂) Kit (Radioassay Systems Laboratories, Division of ICN Biomedicals, Inc., Carson California, USA)를 사용하였다.

요중 LH치 측정은 Anti-HCG 혈청에 민감한 적혈구의 혈구응집반응을 이용한 Hi-Gonavis Kit (Mochida Pharmaceuticals Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 사용하였다.

연구 성적

1. Clomid[®] 투여시기와 용량 및 HMG의 연속 투여를 변수로 한 혈중 E₂치

-4일에 혈중 E₂치가 6군에서 262 ± 100 pg/ml, 3군에서 511 ± 249 pg/ml, 그외 군들에서 375 ± 169 pg/ml ~ 493 ± 354 pg/ml였고, -3일에 6군에서 329 ± 114 pg/ml, 3군에서 777 ± 335 pg/ml, 그외 군들에서 505 ± 184 pg/ml ~ 764 ± 423 pg/ml였다. -2일에 6군에서 493 ± 162 pg/ml, 9군에서 1078 ± 386 pg/ml, 그외 군들에서 706 ± 241 pg/ml ~ 1062 ± 410 pg/ml였고, -1일에 6군에서 617 ± 250 pg/ml, 3군에서 1444 ± 596 pg/ml, 그외 군들에서 928 ± 274 pg/ml ~ 1287 ± 261 pg/ml으로 9개 군중 6군에서 E₂치가 가장 낮았고 3군에서 가장 높았으며, 0일에서도 역시 6군에서 807 ± 377 pg/

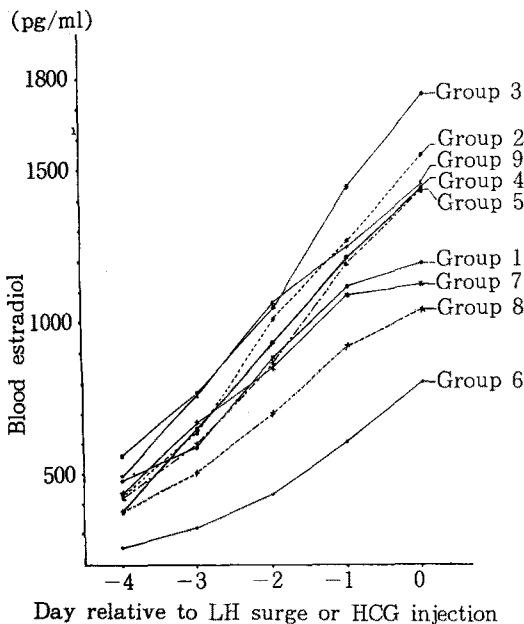


Fig. 1. Comparison of blood estradiol levels according to the day and amount of administration of Clomid[®] with or without sequential HMG.

Table 3. Blood estradiol levels according to the amount of Clomid[®] during menstrual day 2~6

	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Clomid [®] 50 mg/day (Group 2)	(A) 6	422±95 ^(B)	630±170 ^(B)	1020±223 ^(B)	1287±261 ^(B)	1555±237 ^(B)
Clomid [®] 150 mg/day (Group 1+3)	(B) 10	498±228	701±288	990±372	1312±509	1526±592

* : Day relative to HCG injection of LH surge, Group 2, 3 : with sequential HMG therapy, (A, B) : for statistics, ^z : nonsignificant.

Table 4. Blood estradiol levels according to the sequential HMG independent of the amount of Clomid[®] during menstrual day 2~6

	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Without HMG (Group 1)	(A) 4	477±229 ^(B)	587±286 ^(B)	884±329 ^(B)	1115±317 ^(B)	1195±394 ^(B)
With HMG (Group 2+3)	(B) 15	457±166	689±249	1036±298	1350±415	1633±426

* : Day relative to HCG injection or LH surge, (A, B) : for statistics, ^z : nonsignificant.

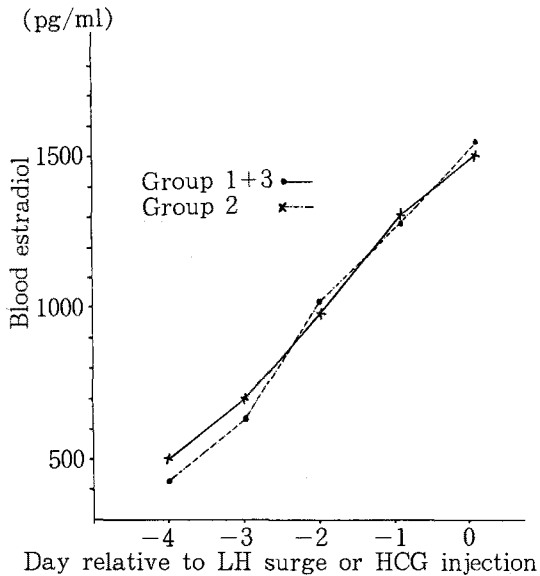


Fig. 2. Comparison of blood estradiol levels according to the amount of Clomid[®] during menstrual day 2~6.

ml으로 가장 낮은치를, 3군에서 1747±626 pg/ml로 가장 높은치를 보였으며 그의 군들은 1060±273 pg/ml~1555±237 pg/ml였다 (Table 2, Fig. 1).

2. Clomid[®]가 생리 제 2~6일에 투여된 경우

1) 용량에 따른 혈중 E₂치

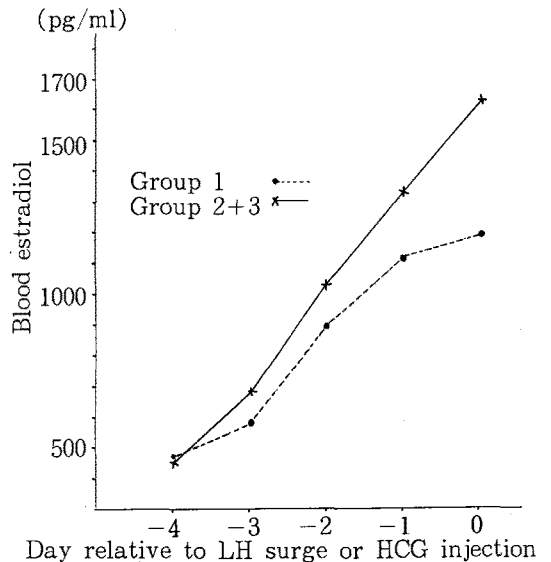


Fig. 3. Comparison of blood estradiol levels according to the sequential HMG independent of the amount of Clomid[®] during menstrual day 2~6.

Clomid[®] 50 mg/day군과 150 mg/day 군에서 -4일에 각각 422±95 pg/ml, 498±228 pg/ml, -3일에 각각 630±170 pg/ml, 701±288 pg/ml였고, -2일에 각각 1020±223 pg/ml, 990±372 pg/ml, -1일에 각각 1287±261 pg/ml, 1312±509 pg/ml였다. 0일에는 Clomid[®] 50 mg/day군에서

Table 5. Blood estradiol levels according to the amount of Clomid® during menstrual day 5~9

	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Clomid® 50 mg/day (Group 6+8)	(A) 17	(B) 328±153 ^z	(B) 432±179 ^x	(B) 596±241 ^y	(B) 800±301 ^z	(B) 956±334 ^y
Clomid® 100 mg/day (Group 9)	(B) 7	(C) 493±354 ^z	(C) 764±423 ^z	(C) 1078±386 ^z	(C) 1269±289 ^z	(C) 1462±298 ^y
Clomid® 150 mg/day (Group 7)	(C) 10	(A) 432±137 ^z	(A) 668±177 ^y	(A) 866±192 ^y	(A) 1109±194 ^y	(A) 1147±172 ^y

* : Day relative to HCG injection or LH surge, Group 8, 9 : with sequential HMG therapy, (A, B, C) : for statistics, * : P<0.05, ^y : P<0.01, ^z : nonsignificant.

Table 6. Blood estradiol levels according to the sequential HMG independent of the amount of Clomid® during menstrual day 5~9

	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Without HMG (Group 6+7)	(A) 17	(B) 362±148 ^z	(B) 528±228 ^z	(B) 690±279 ^z	(B) 906±327 ^z	(B) 1007±315 ^z
With HMG (Group 8+9)	(B) 17	424±259	612±243	859±348	1068±317	1225±342

* : Day relative to HCG injection or LH surge, (A, B) : for statistics, ^z : nonsignificant.

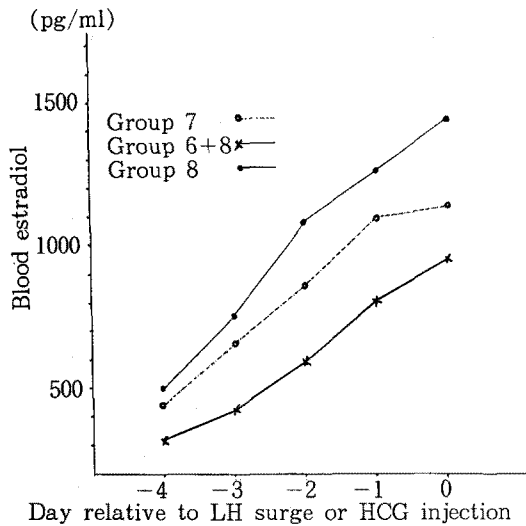


Fig. 4. Comparison of blood estradiol levels according to the amount of Clomid® during menstrual day 5~9.

1555±237 pg/ml, 150 mg/day군에서 1526±592 pg/ml로 비슷한 결과를 나타내었다 (Table 3, Fig. 2).

2) 용량과 무관하게 HMG의 연속투여에 따른 혈중 E₂치

HMG 비투여군과 HMG투여군은 혈중 E₂치가

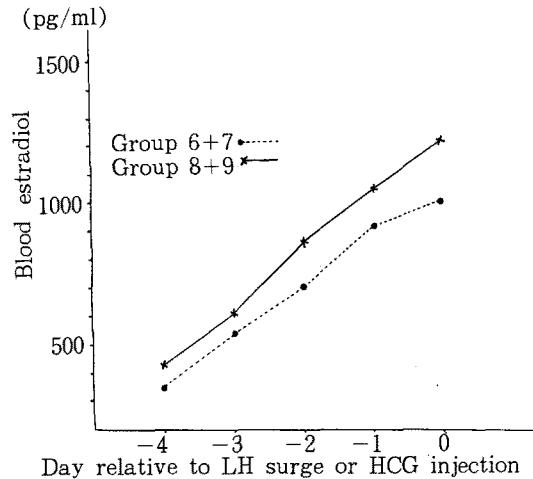


Fig. 5. Comparison of blood estradiol levels according to the sequential HMG independent of the amount of Clomid® during menstrual day 5~9.

-4일에 각각 477±229 pg/ml, 457±166 pg/ml, -3일에 각각 587±286 pg/ml, 689±249 pg/ml였고, -2일에 각각 884±329 pg/ml, 1036±298 pg/ml, -1일에 각각 1115±317 pg/ml, 1350±415 pg/ml였다. 0일에서도 HMG투여군은 1633±426 pg/ml로 HMG비투여군의 1195±394 pg/ml보다 높은치를 보였다(Table 4, Fig. 3).

Table 7. Blood estradiol levels according to the amount independent of the day of administration of Clomid[®]

	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Clomid [®] 50 mg/day (Group 2+4+5+6+8)	(A) 45	375±137 ^z	550±231 ^z	804±305 ^x	1066±339 ^x	1275±377 ^z
Clomid [®] 100 mg/day (Group 9)	(B) 7	493±354 ^z	764±423 ^z	1078±386 ^z	1269±289 ^z	1462±298 ^z
Clomid [®] 150 mg/day (Group 1+3+7)	(C) 20	465±186 ^x	684±249 ^x	928±295 ^z	1210±389 ^z	1337±467 ^z

* : Day relative to HCG injection or LH surge, Group 2, 3, 4, 5, 8, 9 : with sequential HMG therapy, (A, B, C) : for statistics, * : P<0.05, ^z : nonsignificant.

Table 8. Blood estradiol levels according to the sequential HMG independent of the day and amount of administration of Clomid[®]

	No.	Blood estradiol level(pg/ml)				
		-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Without HMG (Group 1+6+7)	(A) 21	384±166 ^z	539±233 ^z	729±291 ^y	946±328 ^y	1043±330 ^y
With HMG (Group 2+3+4 +5+8+9)	(B) 54	423±191	637±274	924±314	1200±340	1401±371

* : Day to reative HCG injection or LH surge, (A, B, C) : for statistics, ^y : P<0.01, ^z : nonsignificant.

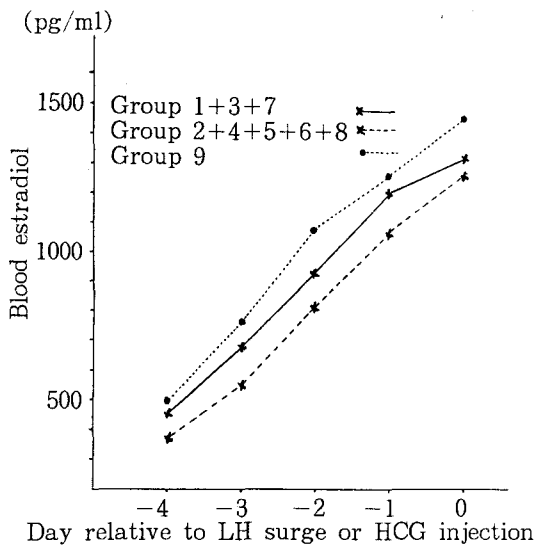


Fig. 6. Comparison of blood estradiol levels according to the amount independent of the day of administration of Clomid[®].

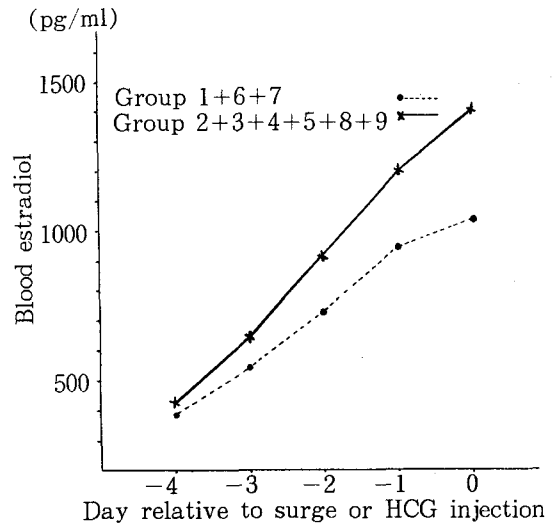


Fig. 7. Comparison of blood estradiol levels according to the sequential HMG independent of the day and amount of administration of Clomid[®].

3. Clomid[®]가 생리 제 5~9일에 투여된 경우

1) 용량에 따른 혈중 E₂치

-4일에 Clomid[®] 50 mg/day군, 100 mg/day군 및 150 mg/day군에서 혈중 E₂치가 각각 328±153 pg/ml, 493±354 pg/ml 및 432±137 pg/ml,

Table 9. Blood estradiol levels according to the day of administration of Clomid® independent of the amount of Clomid® and sequential HMG

	Blood estradiol level(pg/ml)				
	-4*	-3*	-2*	-1*	0*
Clomid® D 2~6 (Group 1+2+3)	(D)(B) 462 ± 174 ^z	(D)(B) 667 ± 252 ^z	(D)(B) 1004 ± 302 ^{y, x}	(D)(B) 1300 ± 444 ^{y, z}	(D)(B) 1541 ± 448 ^{y, z}
Clomid® D 3~7	(D)(C) 418 ± 79 ^z	(D)(C) 590 ± 125 ^z	(D)(C) 857 ± 147 ^{x, z}	(D)(C) 1198 ± 186 ^{y, z}	(D)(C) 1431 ± 258 ^{y, z}
Clomid® D 4~8	(A) 375 ± 169 ^z	(A) 644 ± 338 ^z	(A) 925 ± 377 ^z	(A) 1200 ± 300 ^z	(A) 1423 ± 260 ^z
Clomid® D 5~9 (Group 6+7+8+9)	(C) 393 ± 209 ^z	(C) 570 ± 278 ^z	(C) 696 ± 335 ^z	(C) 987 ± 330 ^x	(C) 1116 ± 342 ^y

* : Day relative to HCG injection or LH surge, Group 2, 3, 4, 5, 8, 9 : with sequential HMG therapy, D : menstrual day, (A, B, C, D) : for statistics, x : P<0.05, y : P<0.01, z : nonsignificant.

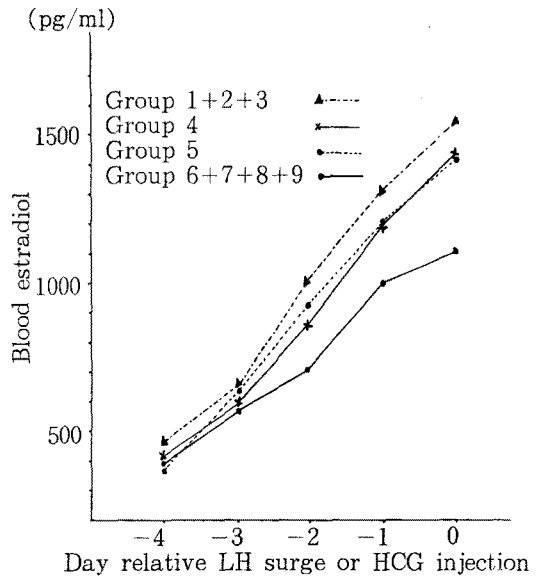


Fig. 8. Comparison of blood estradiol levels according to the day of administration of Clomid® independent of the amount of Clomid® and sequential HMG.

-3일에 각각 432 ± 179 pg/ml, 764 ± 423 pg/ml 및 668 ± 177 pg/ml였고, -2일에 각각 596 ± 241 pg/ml, 1078 ± 386 pg/ml 및 866 ± 192 pg/ml, -1일에 각각 800 ± 301 pg/ml, 1269 ± 289 pg/ml 및 1109 ± 194 pg/ml였다. 0일에서도 Clomid® 50 mg/day군에서 956 ± 334 pg/ml로 가장 낮은치를, Clomid® 100 mg/day군에서 1462 ± 298 pg/ml로 가장 높은치를 보였다(Table 5, Fig. 4).

2) 용량과 무관하게 HMG의 연속투여에 따른 혈중 E₂치

HMG 비투여군과 HMG투여군에서 혈중 E₂치가 -4일에 각각 362 ± 148 pg/ml, 424 ± 259 pg/ml, -3일에 각각 528 ± 228 pg/ml, 612 ± 243 pg/ml였고, -2일에 각각 690 ± 279 pg/ml, 859 ± 348 pg/ml, -1일에 각각 906 ± 327 pg/ml, 1068 ± 317 pg/ml였다. 0일에서도 HMG투여군은 1225 ± 342 pg/ml로 HMG비투여군의 1007 ± 315 pg/ml보다 높은치를 보였다(Table 6, Fig. 5).

4. Clomid®의 투여시기와는 무관하게 용량을 변수로 한 혈중 E₂치

Clomid® 50 mg/day군, 100 mg/day군과 150 mg/day군에서 혈중 E₂치가 -4일에 각각 375 ± 137 pg/ml, 493 ± 354 pg/ml 및 465 ± 186 pg/ml,

-3일에 각각 550 ± 231 pg/ml, 764 ± 423 pg/ml 및 684 ± 249 pg/ml였고, -2일에 804 ± 305 pg/ml, 1078 ± 386 pg/ml 및 928 ± 295 pg/ml, -1일에 1066 ± 339 pg/ml, 1269 ± 289 pg/ml 및 1210 ± 389 pg/ml였다. 0일에서도 Clomid[®] 100 mg/day군이 1462 ± 298 pg/ml, 150 mg/day군이 1337 ± 467 pg/ml와 50 mg/day군이 1275 ± 377 pg/ml의 순서로 혈중 E₂치를 보였다(Table 7, Fig. 6).

5. Clomid[®]의 투여시기와 용량과는 무관하게 HMG 연속투여에 따른 혈중 E₂치

HMG 비투여군과 HMG투여군은 혈중 E₂치가 -4일에 각각 384 ± 166 pg/ml, 423 ± 191 pg/ml, -3일에 각각 539 ± 233 pg/ml, 637 ± 274 pg/ml였고, -2일에 각각 729 ± 291 pg/ml, 924 ± 314 pg/ml, -1일에 946 ± 328 pg/ml, 1200 ± 340 pg/ml였다. 0일에서도 HMG투여군이 1401 ± 371 pg/ml로 HMG 비투여군의 1043 ± 330 pg/ml보다 더 높은 혈중 E₂치를 보였다(Table 8, Fig. 7).

6. Clomid[®] 용량과 HMG의 연속투여와 무관하게, 투여시기에 따른 혈중 E₂치

Clomid[®] D 2~6군, D 3~7군, D 4~8군 및 D 5~9군에서 혈중 E₂치가 -4일에 각각 462 ± 174 pg/ml, 418 ± 79 pg/ml, 375 ± 169 pg/ml 및 393 ± 209 pg/ml, -3일에 각각 667 ± 252 pg/ml, 590 ± 125 pg/ml, 644 ± 338 pg/ml 및 570 ± 278 pg/ml였고, -2일에 각각 1004 ± 302 pg/ml, 857 ± 147 pg/ml, 925 ± 377 pg/ml 및 696 ± 335 pg/ml, -1일에 1300 ± 444 pg/ml, 1198 ± 186 pg/ml, 1200 ± 300 pg/ml 및 987 ± 330 pg/ml로 -4일을 제외하고는 D 5~9군에서 가장 낮은치를 보였고, 0일에 Clomid[®] D 5~9군에서 1116 ± 342 pg/ml로 가장 낮은치를, Clomid[®] D 2~6군, D 3~7군 및 D 4~8군은 각각 1541 ± 448 pg/ml, 1431 ± 258 pg/ml 및 1423 ± 260 pg/ml으로 서로 비슷한 혈중 E₂치를 보였다(Table 9, Fig. 8).

고 찰

난소 스테로이드들은 생합성 대사과정의 중간산물과 최종산물이며, 또한 배란전 난포에서 분화되는 과립막세포기능의 시작에 영향을 주는 국소 생물학적 조절인자로 작용한다는 보고가 있다(Brodie, 1983; Gower and Cooke, 1983).

각 난소주기에서 여러 개의 배란전 난포 중

하나만을 발육시키는 동물군의 실험에 따르면 여포후기의 성숙난포를 수술적 방법으로 제거시킬 때 말초혈액의 E₂치가 급격히 떨어지며, 한편 황체제거 후에는 황체 호르몬치가 떨어진다고(Goodman and Hodgen, 1983). 이것은 배란전 난포 및 황체가 배란주기중에 분비되는 대부분의 E₂와 progesterone의 난소내 근원이라는 직접적인 근거이다(Baird, 1977). 스테로이드 합성의 고유 Δ^5 와 Δ^4 경로를 통한 estrogen 생합성에서 C₂₁과 C₁₉의 모든 중간 산물들은 난포액내에 E₂와 estrone과 함께 축적된다(Fowler et al., 1977). 단일 선택된 난포는 여포후기동안 분비되는 estrogen(주로 E₂)의 90% 이상을 생성한다(Baird, 1983). 이들 구조에 있어서 estrogen 절대치는 양쪽 난소의 어떤 난포에서 보더라도 10~1000배 정도 더 높고(McNatty et al., 1983), 또한 가장 많은 수의 과립막세포와 가장 큰 내난포막세포를 갖게 된다. 또한 이들은 가장 높은 농도의 성선자극 호르몬 수용체들을 가지며, 다른 난포들에 있는 세포들 보다 더 큰 스테로이드 합성능력을 갖는다(Ireland and Roche, 1983). 배란전 난포는 가장 잘 발달된 국소혈류공급계를 갖고 있기 때문에 순환되는 성선자극 호르몬치의 변화에 완벽하게 반응이 되게끔 준비되어 있다(Zeleznik and Hillier, 1984).

황체 호르몬 단독보다 황체 호르몬과 E₂의 시상하부-뇌하수체축에 대한 병합된 되먹이기 기전이 훨씬 강력하기 때문에, 인간의 황체기동안에는 여포자극 호르몬과 황체화 호르몬치가 배란전기에 비해 난포발육을 일으킬 수 없을 정도로 떨어진다. 황체기의 말기에 이 되먹이기 기전이 소실되고 성선자극 호르몬치(주로 여포자극 호르몬)가 다시 증가하기 시작할 때 대부분 진행된 건강한 난포들은 아직 미성숙상태이며(직경이 5 mm이하) (McNatty et al., 1983), 배란되기 전까지 보통 12~14일 동안 계속적인 자극을 필요로 한다(Baird et al., 1984).

성선자극 호르몬이 작용하지 않는 상태에서 estrogen은 난포발육을 자극하여 난포폐쇄를 감소시킨다(Hiller et al., 1978). Estrogen은 직접 과립막세포 증식과 난포크기를 증가시키며, 성선자극 호르몬의 난포내 모든 여포자극 호르몬 수용체 양과 과립막세포 감수성의 증가를 유도한다(Ireland and Roche, 1983). 그래서 적절한 estrogen/여포자극 호르몬 치료는 여포자극 호르몬 단독치료 보다 난포강의 성장과 형성의 발

달에 더욱 도움을 주나 아주 정제된 여포자극 호르몬 단독으로는 오직 약간의 난소 estrogen을 증가시킨다(Richards and Rolfes, 1980).

영장류 난소 생리주기의 선택난포에 대한 혼합개념은 여러 개의 원시난포들 중 생리주기 제 1~4일에는 난포들의 새 모집(recruitment), 제 5~7일에는 난포선택(selection), 제 8~12일에는 우위난포결정(dominance)과 제 13~15일에는 배란의 과정을 갖게 된다는 것이다(Hodgen, 1982). 난포성숙의 배란전기는 여포자극 호르몬과 황체화 호르몬에 의한 난소의 적절한 자극에 따라 좌우되며(Zeleznik, 1984), 인간에 있어서는 황체기말에 1~45 mm의 직경을 가진 난포에서 시작된다(Baird et al., 1984).

이와같이 생리주기초에 난포가 선택되어지는 시기에 배란유도제의 용량과 시기를 택하여 투여하였을 때 우위난포들의 집단에 기능적인 성숙과 크기사이에 일정하지는 않겠지만 간접적인 지표로서 어떤 시점에서 말초혈중으로 방출된 E₂치에 다른 영향을 끼칠 수 있을 것으로 추측할 수 있다.

본 연구에서는 원시난포들이 선택되는 생리주기 제 2, 3, 4, 5일째에 배란유도제인 Clomid[®]의 용량을 각각 50 mg, 100 mg과 150 mg/day로 다르게 투여하였으며 HMG의 연속적 투여 여부를 변수로 하여 1~9군으로 나누어 각각에서 혈중 E₂치를 비교 분석하였다.

이때 HMG를 투여한 까닭은 처음 투여된 시기가 원시난포들의 선택시기에서 벗어난 시점으로 생각하여 "FSH window"에는 직접적인 영향을 끼치지 못할 것이라는 판단하에 변수로서 역할을 할 것인지 같이 알아보고자 하였기 때문이었다.

Clomid[®] 사용의 이점은 첫째, 활성화된 내인성 성선자극 호르몬을 얻을 수 있고, 둘째, 2~3개의 배란전 난포를 가질 수 있으며, 그리고 셋째, 난포의 크기 및 수와 혈중 E₂치 간의 연관성이 비교적 분명하다는 것이다(서병희, 1987). 한편, 단점은 첫째, 용량과 투약시기의 결정이 어려우며, 둘째, 과숙된 낭종이 생길 수 있고, 셋째, LH surge의 억제 여부가 확인되지 않아서 HCG의 투여시기 결정이 어려우며 또한 자연적인 LH surge도 예상외로 자주 일어날 수 있고, 넷째, Clomid[®]의 항 estrogen 작용으로 자궁내막의 cytosol estrogen수용체 농도를 감소시켜 배아의 착상이 잘 되지 않게 하며(Kokko et al., 1981),

다섯째, Clomid[®]가 생리의 미수정란과 수정란의 성숙 및 발육을 억제한다고 하며(Laufer et al., 1983), 그리고, 여섯째, 특히 LH surge전에 미리 황체화가 되는 경우인데, 이때 난포들은 E₂생산이 고평부를 이루며, 황체 호르몬 생산을 위한 Δ^4 ketone과정을 통해 진행되는 효소와 스테로이드들을 갖고 있는 것이다(Kerin et al., 1984).

Clomid[®]만이 투여된 1, 6, 7군의 비교에서, 투여용량이 150 mg/day인 7군이 50 mg/day인 6군보다 더 높은 혈중 E₂치를 보였으며 0일에서 7군이 1147±172 pg/ml, 807±377 pg/ml 이었다. 또한 같은 150 mg/day가 투여된 1군과 7군은 투여시기가 생리 제 2일째와 5일째로 달랐지만 0일에서 1군과 7군은 각각 1195±394 pg/ml와 1147±172 pg/ml로 비슷한 양상을 보였다. 이것은 난포들의 선택기간중 투여시작시기는 혈중 E₂치와 무관하나 투여용량은 혈중 E₂치에 영향을 줄 수 있을지도 모른다는 간접적인 지표로 생각할 수도 있다. 이 세 군 전부에서 Clomid[®] 배란유도제의 "estradiol window"로 인정받고 있는 600~900 pg/ml에 상당한 결과를 보였다. 또한, 이 결과는 생리 제 5~9일에 Clomid[®]를 100 mg/day씩 투여한 장 등(1986)의 1053.8±36.9 pg/ml과는 비슷한 결과를, 생리 제 2~5일째에 투여한 심 등(1987)의 812±722 pg/ml는 6군에서 비슷한 결과를, 1군과 7군에서는 높은 혈중 E₂치를 보였다.

Clomid[®]가 생리 제 5~9일에 용량과 무관하게 투여된 경우 0일에서 HMG 연속 투여군과 HMG 비투여군의 혈중 E₂치는 각각 1225±342 pg/ml, 1007±315 pg/ml를 나타냈으며, 또 생리 제 2~6일에 용량과는 무관하게 투여된 경우의 0일에서 HMG 연속 투여군과 HMG 비투여군의 혈중 E₂치는 각각 1633±426 pg/ml, 1195±394 pg/ml 그리고 Clomid[®]의 투여시기와 용량 모두와 무관한 경우 0일에서 HMG 연속 투여군과 HMG 비투여군의 혈중 E₂치는 각각 1401±371 pg/ml, 1043±330 pg/ml으로 모두 전자에서 더 높은 혈중 E₂치를 보였다. 이것은 HMG의 투여시기가 "FSH window"와 관련된 난포선택 과정에 영향을 주지 않을 것이라는 저자의 가설을, 간접적인 지표인 말초혈중 E₂치의 비교로 확인할 수 없었다. 즉, HMG 연속 투여군과 HMG 비투여군에서 비슷한 결과를 보였다면 저자의 상기 가설에 합당할 수 있었을 것이다.

그래서 1, 6, 7군들을 제외하고 Clomid® 투여 시작시기와 용량이 초기 난포선택과정에 영향을 미칠 수 있는지에 관한 간접적 비교지표로 혈중 E₂치는 의미가 없을 것이다. 왜냐하면 HMG 투여는 이미 난포선택이 끝난 후 우위난포들의 뒤늦은 자극일지도 모르기 때문이다. 그리고 HMG 투여군에서도 Clomid® 150 mg/day, D 2~6군에서 가장 높은 혈중 E₂치를 보였으며, Clomid® D 2~6, D 3~7 및 D 4~8군에서 D 5~9군보다 더 높은 혈중 E₂치를 보였다.

그러나 모든 예에서 Clomid® 배란 유도시의 "estradiol window" 이상의 E₂치를 보였다. 따라서, 단일 선택된 난포는 주기의 여포후기 동안 분비되는 E₂의 90% 이상을 생성하고 적어도 그 직경이 15mm 이상이 되어야 난포액 자체에 E₂를 충분히 가지면서 임신의 성립에 영향을 줄 수 있으므로 초음파를 이용한 난포의 수와 크기의 비교와 한 개의 성숙 난포당 혈중 E₂의 비교가 같이 된 연구의 필요성이 고려된다. 또한 Clomid®만이 사용된 경우와 HMG의 투여가 다른 Clomid® 사용군을 각각 달리하여 이 변수들에 따른 혈중 E₂의 비교와, Clomid® 투여후 그 혈중 운명은 불분명하나 계산된 반감기는 5일 정도로 이것이 생리중기를 지나 한정된 잔여치 상승 작용을 암시해 줄 수 있다고 한다 (Pildes, 1965). 따라서 이 시기의 평가도 고려되어야 할 것이다.

결 론

배란유도제인 Clomid®(Clomiphene citrate)의 투여시기와 용량을 달리하여 난포들의 새 모집기인 생리 제 2, 3, 4일째 및 난포의 선택기인 제 5일째를 각각 첫 투여시기의 기준으로 하고, 그 용량을 50 mg, 100 mg 및 150 mg/day으로 투여하여 얻은 혈중 E₂치를 비교하였다. 또한 HMG의 연속 사용여부가 혈중 E₂치에 영향을 미치는지에 대하여 분석한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Clomid® 투여시기와 용량과 HMG 연속투여를 변수로 한 혈중 E₂는 3군 (D 2~6군, 150 mg/day, with HMG)에서 -4, -3, -2, -1, 0일에 각각 511±249 pg/ml, 777±335 pg/ml, 1062±410 pg/ml, 1444±596 pg/ml, 1747±626 pg/ml로 가장 높은 치를 보였고, 6군(D 5~9, 50 ml/day, without HMG)에서 제일 낮았다. 또한, E₂

치는 0일을 향해 모두 증가하는 경향이 있다.

2. Clomid®를 생리 제 2~6일에 투여한 경우에서 용량에 따른 혈중 E₂치는 차이가 없었으나 매일 증가하는 경향이였다.

3. Clomid®를 생리 제 2~6일에 용량과 무관하게 투여한 경우에서 HMG 연속투여에 따른 혈중 E₂치는 HMG 투여군에서 비투여군보다 높았다.

4. Clomid®를 생리 제 5~9일에 투여한 경우에서 용량에 따른 혈중 E₂치는 100 mg/day군에서 가장 높았고, 50 mg/day군에서 가장 낮았다.

5. Clomid®를 생리 제 5~9일에 용량과 무관하게 투여한 경우에서 HMG 연속투여에 따른 혈중 E₂치는 HMG 투여군에서 비투여군보다 높았다.

6. Clomid®의 투여시기와는 무관하게 용량을 변수로 한 혈중 E₂치는 100 mg/day군에서 가장 높고 150 mg/day군, 50 mg/day군의 순서로 낮아졌다.

7. Clomid®의 투여시기와 용량과는 무관하게 HMG의 연속투여에 따른 혈중 E₂치는 HMG 투여군에서 비투여군보다 높았다.

8. Clomid®의 용량과 HMG 연속투여와 무관하게 투여 시기에 따른 혈중 E₂치는 D 2~6군에서 가장 높았고, D 5~9군에서 가장 낮았다.

이상과 같은 결과들에서 HMG 연속투여군이 HMG 비투여군 보다 더 높은 혈중 E₂치를 보여 HMG 투여는 시기적으로 "FSH window"에 영향을 주는 난포선택과정과 관련된 혈중 E₂치와 무관할 것이라는 저자의 가설을 확인할 수 없었다. 왜냐하면 이것이 뒤늦은 우위난포들의 선택 후 자극일지도 모르기 때문이다. 그리고 HMG의 투여없이 Clomid® 사용군을 각각 달리하여 이 변수들에 따른 혈중 E₂의 분석과 덧붙여서 초음파를 이용한 난포의 수와 크기의 비교가 같이 된 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 서병희·이재현 : 난소에서 난포기 발육과 관련된 성스테로이드 대사의 역할. 대한불임학회지, 12 : 1, 1985.
- 서병희 : 체외수정 및 배아의 자궁이식내 프로그램. 의학연구교육교재, pp. 137-75, 1987.
- 심현남·서병희·이재현 : 배란 유도주기에서 배란예측지표로서 자궁경관점액의 관찰화 현

- 상의 의의. 대한불임학회지, 14 : 19, 1987.
- 장윤석 등 : 정상월경주기 및 클로미펜을 이용한 배란유도월경주기에서의 난포성장에 관한 연구. 대한불임학회지, 13 : 67, 1986.
- Baird, D.T. : *Synthesis and secretion of steroid hormones by the ovary in vivo. In the ovary. Vol. III. Academic Press, London, pp. 305-357, 1977a.*
- Baird, D.T. : *Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human. J. Reprod. Fertil., 69 : 343, 1983.*
- Baird, D.T. et al. : *Effect of enucleation of the corpus luteum at different stages of the luteal phase of the human menstrual cycle on subsequent follicular development. J. Reprod. Fertil., 70 : 615, 1984.*
- Brodie, A.M.H. : *Biosynthesis, metabolism and secretion of ovarian steroid hormones. In the ovary. Raven Press, New York, pp. 19-43, 1983.*
- Fowler, R.E. et al. : *Steroidogenesis in human follicles approaching ovulation as judged from assays of follicular fluid. J. Endocr., 72 : 259, 1977.*
- Goodman, A.L. and Hodgen, G.D. : *The ovarian triad of the primate menstrual cycle., Rec. Prog. Horm. Res., 39 : 73, 1983.*
- Gower, D.B. and Cooke, G.M. : *Regulation of steroid transforming enzymes by endogenous steroids. J. Steroid. Biochem., 19 : 1527, 1983.*
- Hillier, S.G. et al. : *Independence of steroidogenic capacity and LH receptor induction in developing granulosa cell. Endocrinology, 102 : 937, 1978.*
- Hodgen, G.D. : *The dominant ovarian follicle. Fertil. Steril., 38 : 281, 1982.*
- Ireland, J.J. and Roche, J.F. : *Development of nonovulatory antral follicles in heifers : Changes in steroids in follicular fluid and receptors for gonadotropins. Endocrinology, 112 : 150, 1983.*
- Johnson, M.H. and Everitt, B.J. : *Ovarian function, Testicular function Essential reproduction. 2 nd. ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, pp. 55-74, 1984.*
- Kerin, J.R. et al. : *Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. Br. J. Obstet. Gynecol., 88 : 81, 1981.*
- Kerin, J.F. et al. : *Endocrinology of ovarian stimulation regimens for IVF.(peripheral as well as ovarian). International conference on human IVF. pp. 19-28, 1984.*
- Kim, M.H. and Chang, F.E. : *Chronic anovulation. Clinical obstetrics and gynecology. 27 : 941, Harper and Row Publishers Inc., 1984.*
- Kokko, E. et al. : *Cyclic clomiphene citrate treatment lowers cytosol estrogen and progesterin receptor concentration in the endometrium of postmenopausal women on estrogen replacement therapy. J. Clin. Endocrinol. Meta., 52 : 345, 1981.*
- Landgren, B.M., Unden, A.L. and Diczfalusy, E. : *Hormone profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta. Endocr. Copenh., 94 : 89, 1980.*
- Laufer, N. et al. : *The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate in ovulation, fertilization and development of cultured mouse embryos. Am. J. Obstet. Gynecol., 147 : 633, 1983.*
- McNatty, K.P. et al. : *The microenvironment of the human antral follicle : Interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte in vivo and vitro. J. Clin. Endocrinol. Meta. 49 : 851, 1979.*
- McNatty, K.P. et al. : *Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. J. Clin. Endocr. Meta. 56 : 1022, 1983.*
- Pepperell, P.G. : *A rational approach to ovulation induction. Modern trends in infertility and conception control. Vol. 3, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago,*

U.S.A. pp. 221-271, 1985.

Pildes, R.B. : *Induction of ovulation with clomiphene. Am. J. Obstet. Gynecol., 91 : 466, 1965.*

Richards, J.S. and Rolfes, A.I. : *Hormonal regulation of cyclic AMP binding to specific receptor proteins in rat ovarian follicles. J. Biol. Chem., 255 : 5481, 1980.*

Tredway, D.R. et al. : *Monitoring induction*

of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radioimmunoassay. Am. J. Obstet. Gynecol., 120 : 1035, 1974.

Zeleznik, A.S. and Hillier, S.G. : *The role of gonadotropins in the selection of the dominant follicle. Clin. Obstet. Gynecol., 27 : 927, 1984.*