

다낭성난소증후군 환자의 불임치료

부산대학교 의학전문대학원 산부인과학교실

구윤희·나용진

The infertility treatment related with polycystic ovary syndrome

Yun Hee Koo, M.D., Yong Jin Na, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

The treatment of infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) has not yet been established. Before any intervention is initiated, lifestyle modification with diet and exercise leading to weight loss should be emphasized in overweight women. The recommended first-line treatment for ovulation induction remains clomiphene citrate. If clomiphene citrate use fails to result in ovulation or pregnancy, the recommended second-line intervention is exogenous gonadotropins. The use of exogenous gonadotropins is related to an increased risk for multiple pregnancies, and, therefore, intense ovarian response monitoring is required. Laparoscopic ovarian surgery is an alternative to gonadotropin therapy because this surgery is as effective as gonadotropin in pregnancy rate or live birth rate. However, the surgery may require additional ovulation induction drug and should be performed by well-trained surgeon, its use solely to induce ovulation is unwarranted. Recommended third-line treatment is *in vitro* fertilization (IVF). IVF reduces the risk of multiple pregnancies by using single-embryo transfer in women with PCOS. The use of metformin alone as first-line infertility therapy or in combination with clomiphene is surrounded by controversies. Aromatase inhibitors appear to be as effective as clomiphene citrate for induction of ovulation, but the drug is currently not approved for treatment of infertility. Further studies should demonstrate the efficacy and long term safety.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Infertility treatment, Clomiphene

다낭성난소증후군은 가장 흔한 내분비질환 중 하나로 가임 여성의 약 5~10%에서 나타나며, 무배란성 불임의 가장 흔한 원인이다. 다낭성난소증후군은 1935년 Stein과 Leventhal¹에 의해 무월경, 다모증, 비만 및 특징적인 다낭성 난소의 소견을 보이는 질환으로 최초 보고되었다. 진단기준은 환자에 따른 다양한 임상 증상 및 검사 소견의 차이로 인해 많은 논란이 있어 오다가 2003년 American Society for Reproductive Medicine and European Soc-

iety of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE) Rotterdam consensus를 통해 'polycystic ovary syndrome (PCOS) diagnostic criteria'가 제시되었다.² 진단 기준은 1) 희발성 배란 또는 무배란, 2) 고안드로겐증의 임상적 그리고/또는 생화학적 증거, 3) 다낭성 난소의 3가지 중 2가지 이상을 만족해야 하며, 이와 동시에 선천성 부신증식증, 안드로겐 분비종양, 쿠싱 증후군 등과 같은 다른 원인들을 배제해야 한다(Table 1). 여기서 '다낭성 난소'란 초음파 검사에서 각 난소에 직경 2~9 mm의 난포가 12개 이상, 그리고/또는 난소의 용적이 증가(>10 mL)된 것을 뜻하며, 한쪽 난소만 기준을 만족하면 다낭성 난소로 정의하였고 간질의 에코 발생도와 용적은 기준에서 제외하였다. 또한 2003년 ASRM/ESHRE Rotterdam consensus

접 수 일 : 2010. 7. 15.
수 정 일 : 2010. 8. 28.
채 택 일 : 2010. 9. 20.
교신저자 : 나용진
E-mail : yjna@pusan.ac.kr

Table 1. Revised diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome

1990 Criteria (both 1 and 2)
1. Chronic anovulation and
2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism and exclusion of other etiologies
Revised 2003 criteria (2 out of 3)
1. Oligo-or anovulation
2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism
3. Polycystic ovaries
and exclusion of other etiologies (congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, Cushing's syndrome)
Note: Thorough documentation of applied diagnostic criteria should be done (and described in research papers) for future evaluation.

에서는 다낭성난소증후군의 진단과 치료를 위한 인슐린저항성 검사는 필요하지 않으나 신체질량지수(body mass index, BMI)가 27 kg/m^2 를 초과하는 비만 여성에서는 당부하검사를 포함한 대사증후군에 대한 검사를 실시할 것을 명시하였다. 그러나 다낭성난소증후군의 병인에 있어서 인슐린 저항성이 중요한 역할을 하며 실제로 다낭성난소증후군 여성을 장기간 추적 관찰한 결과 약 40%에서 당 불내성이나 제2형 당뇨병으로 진단되는 것으로 나타나 2008년 ASRM Practice Committee에서는 BMI와 관계없이 모든 다낭성난소증후군 여성에서 2시간 경구 당부하 검사를 시행할 것을 권고하였다.³

다낭성난소증후군의 진단 기준에 대해서는 이렇게 어느 정도의 의견의 일치를 이루었지만 이화된 불임 여성에 대한 적절한 치료방법은 아직 명확히 정립되어 있지 않다. 배란 유도를 위해 클로미펜(clomiphene citrate), 인슐린 반응 개선제(insulin sensitizer), 생식샘자극호르몬(gonadotropin)과 같은 배란유도제 또는 수술적인 방법을 사용할 수 있으며 배란 유도만으로 임신이 되지 않거나 다른 불임의 원인이 있는 경우에는 인공수정 시술이나 체외수정과 같은 보조생식술이 요구되기도 한다. 그러나 이러한 다양한 불임 치료의 방법에 대한 많은 논란이 존재하기 때문에 2003년 Rotterdam에 이어 두 번째 ESHRE/ASRM Workshop이 2007년 Greece의 Thessaloniki에서 열려 다낭성난소증후군의 불임치료에 대한 합의안을 도출하였다.⁴ 이에 본 종설에서는 2007년 Thessaloniki consensus 및 최근의 연구결과들을 중심으로 다낭성난소증후군 여성에서 기본적인 배란유도의 방법 및 수술적 치료, 그리고 보조생식술에 이르기까지의 다양한 불임치료의 방법에 대해 살펴보고자 한다.

생활습관의 변화

다낭성난소증후군 환자에서 나타나는 여러 증상의 치료에서 가장 기본적인면서도 중요한 것은 건강한 생활습관을 갖는 것이다. 특히 무배란이나 배란유도에 대한 비정상적인 반응, 다양한 대사성 질환과 같은 합병증 증가 등의 근본적인 원인은 비만과 인슐린 저항성이므로 운동과 식이요법을 통해 정상 체중을 유지하는 것이 중요하다. 비만이 배란장애뿐만 아니라 유산 및 임신성 고혈압이나 당뇨와 같은 후기 임신 합병증과 관련되어 있다는 것은 잘 알려져 있다. 다낭성난소증후군에서는 약 50%의 환자가 비만 또는 과체중으로 인슐린 저항성이 증가되고 혈중 성호르몬결합단백질(sex hormone binding globulin)이 감소됨으로써 유리 테스토스테론이 증가되어 고안드로겐혈증을 더욱 악화시키게 된다. 또한 비만한 다낭성난소증후군 여성에서는 클로미펜, 생식샘자극호르몬(gonadotropin) 및 복강경하 난소천공술(laparoscopic ovarian drilling)과 같은 치료에 반응이 늦거나 없는 경우가 많다. 따라서 비만한 다낭성난소증후군 여성이 임신을 원할 경우 일차적이면서 가장 중요한 치료는 체중 감량이다. 다낭성난소증후군 여성에 대한 여러 관찰 연구들에서 체중 감량으로 자발적인 배란이 회복되었으며,⁵ 초기 체중에서 최소 5% 정도의 감량만으로도 임신이 되었다는 보고가 있다.⁶ 그러나 다낭성난소증후군의 유무에 상관없이 비만 여성의 임신 전 체중 감량이 생존자 출생률을 향상시키는가에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다.⁵ 비만의 치료는 식이조절, 운동과 같은 생활습관을 교정하는 방법부터 약물치료 및 수술에 이르기까지 매우 다양하지만 다낭성난소증후군 여성에서 불임을 치료하기 위해 체중 감량을 시도할 경우 어떤 방법이 최선

인지는 알려져 있지 않다. 일반적으로 칼로리의 제한, 신체활동의 증가와 함께 약물 치료를 병행하는 것이 체중 감량에 매우 효과적인 방법이지만 임신 주위기에 이와 같은 방법을 사용할 경우는 생존아 출생에 오히려 해로울 가능성이 있다.⁷ 따라서 체중 감량을 위한 치료는 반드시 임신 전에 이루어져야 하며 불임치료와 병행해서는 안 된다.

1. 식이요법

체중 감량을 위해서는 기본적으로 열량의 제한이 필요하다. 실제로 뚜렷한 체중의 감량이 없는 상태에서도 열량 제한 자체만으로 생식능력의 향상을 보일 수 있다. 다낭성난소증후군 여성의 체중 감량을 위해 가장 좋은 식이요법에 대해서는 알려져 있지 않으나, 두 개의 무작위 연구에 따르면 식이 요법의 방법이 체중 감량에 영향을 미치지 않는다고 하였다.^{5,8} 다낭성난소증후군은 아니지만 인슐린 저항성을 가진 여성에게 당부하를 감소시킨 식이가 고인슐린혈증을 완화하는 데 도움이 되었다는 연구⁹ 결과는 체중 감량이 필요한 다낭성난소증후군 여성에게도 적용될 수 있을 것이다. 2007년 Thessaloniki consensus에서는 비만한 다낭성난소증후군 여성은 당 부하를 줄인 저칼로리 식이(하루에 500 kcal 감소)를 통해 체중의 5%를 감량할 것을 권고하고 있다.⁴

2. 운동

다낭성난소증후군 여성들이 과체중/비만이 되기 쉬운 경향은 신체 활동의 부족으로 설명될 수 있으며, 실제로 대조군과 비교하여 기초 활동량이 더 낮았다는 보고도 있다.¹⁰ 비만한 다낭성난소증후군 여성에서는 체중 감량뿐만 아니라 감량된 체중을 장기간 유지하기 위해 규칙적인 운동이 필요하며, 신체활동을 증가시키는 것이 권고되지만 발생 가능한 정형외과 및 심혈관계 문제들을 고려하여 시행하여야 한다.

3. 약물치료

식이요법과 운동만으로 목표한 체중 감량을 성취하기 힘들다면 체중 감량제를 함께 사용할 수 있다. 체중 감량

제로는 장에서 지방의 흡수를 감소시키는 orlistat과 식욕 억제제인 sibutramin이 널리 사용되고 있는데, 두 가지 모두 체중 감량 효과와는 별개로 인슐린 저항성 개선에 효과가 있다고 한다.^{11,12}

Clomiphene citrate

클로미펜은 다낭성난소증후군이 있는 불임 여성의 배란 유도에서 일차적으로 선택되는 약제이다. 가격이 싸고, 경구용이라 투여가 쉬우며, 부작용이 적고, 난소의 반응을 자주 측정하지 않아도 되기 때문에 널리 사용된다. 클로미펜은 시상하부의 에스트로겐 수용체에 결합하여 정상적인 난소-시상하부의 음성 되먹임 기전을 방해함으로써 GnRH pulse amplitude를 증가시키며, 그 결과 follicle-stimulating hormone (FSH)의 분비를 증가시켜 난포의 성장이 이루어지도록 한다. 클로미펜의 반응을 예측할 수 있는 인자로는 비만, 고안드로겐혈증, 환자의 나이와 함께¹³ 난소의 용적 및 생리 상태를 들 수 있다.¹⁴

클로미펜은 월경주기 또는 프로게스테론 소퇴성 출혈제 2~5일부터 시작하여 5일간 투여하는데, 하루 투여 용량은 50 mg으로 시작하고 배란이 안 되는 경우는 그 다음 주기에 일일 투여량을 50 mg씩 증량한다. 일일 최대 용량은 150 mg으로 과거에는 보다 더 높은 용량까지 사용하였으나 현재 FDA에서 추천하는 최대 용량은 치료 주기 당 750 mg이다.⁴ 클로미펜 투여 후 배란의 확인은 초음파로 난포의 발달 감시, 소변으로 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) surge를 확인, LH surge 일주일 후 혈중 프로게스테론을 측정하는 방법 등을 사용할 수 있다. 그러나 초음파로 난포의 크기를 측정하는 것은 결과에 큰 영향을 미치지 않으며,¹⁵ human chorionic gonadotropin (hCG)를 투여하는 것 또한 임신율을 상승시킨다는 증거는 없다.¹⁶

클로미펜을 투여한 여성의 약 75~80%에서 배란이 일어나지만,¹⁷ 배란과 임신율은 차이가 있어 배란된 환자의 주기당 임신율은 22% 정도로 보고되고 있다.^{14,18} 대부분은 처음 6회의 배란주기에서 임신에 성공하며 12주기 이후에는 거의 임신에 성공하지 못하므로 클로미펜으로 배란을 유도하는 방법은 최대 6주기까지만 사용하도록 하고 이때까지 임신이 되지 않았다면 이후에는 생식샘자극호르몬이

나 복강경하 난소천공술을 고려해야 한다.⁴ 클로미펜을 6 주기까지 사용하였을 때 누적 생존아 출생률은 50~60%로 알려져 있다.¹⁸

클로미펜 투여 중 나타날 수 있는 부작용으로는 안면홍조, 두통, 시력장애 등이 있지만 대부분은 잘 조절되어 문제가 되지 않는다. 클로미펜 투여로 다수의 난포가 발달하는 경우도 있지만 다태임신율은 10% 미만이며, 난소과자극증후군의 발생빈도는 매우 낮다.¹⁴ 클로미펜의 자궁내막 및 경관 점액에 대한 항에스트로겐 효과로 배란율과 임신율에 차이가 있을 것으로 생각되어 왔지만 실제 배란주기에서 자궁내막의 두께가 임신율에 영향을 미친다는 명확한 증거는 없다.¹⁹

‘Clomiphene citrate-resistant’의 정의는 논란이 많은 부분인데 대부분의 연구에서는 하루 100~150 mg의 투여를 효과적인 용량으로 보고하고 있으며, 실제 이 용량 내에서 75% 이상의 배란이 이루어지기 때문에 하루 150 mg을 투여하여도 배란이 이루어지지 않는 경우를 클로미펜 저항성이라 할 수 있다.²⁰ 클로미펜에 대한 반응을 개선시키기 위해 여러 방법들이 제시되었으며, 가장 흔히 사용되는 것 중 하나는 일반적으로 5일간 투여하는 기간을 2~4일 더 연장하는 것이다. 그러나 이와 같은 방법은 심한 항에스트로겐 효과를 유발하여 임신을 오히려 방해할 수 있으며 비정상적인 난포의 발달을 유발할 수도 있다. 클로미펜과 dexamethasone을 병합 투여하는 것도 과거에 많이 사용하던 방법이었지만 현재로서는 이점이 없는 것으로 보고되었고,²¹ 이후에 언급될 인슐린반응 개선제에서 자세한 내용을 살펴보겠지만 클로미펜에 metformin을 병용 투여하는 방법도 아직까지 논란이 많은 부분이다. 2007년 Thessaloniki consensus에서는 클로미펜에 반응이 없거나 임신에 실패한 경우 외인성 생식샘자극호르몬 또는 복강경하 난소천공술을 우선적으로 고려할 것을 권고하였다.⁴

방향화효소 억제제

방향화효소는 cytochrome P450 효소군으로 androstenedione을 estrone으로, 테스토스테론을 에스트라디올로 변환시키는 과정을 hydroxylation을 통하여 촉매하는 효소이다. 지난 30여 년 동안 다양한 방향화효소 억제제

(aromatase inhibitor)들이 개발되어 왔고 현재 3세대 방향화효소 억제제들이 주로 폐경 여성의 유방암 치료를 위하여 사용되고 있는데 그 중에서 letrozole과 anastrozole은 최근 배란유도제로도 사용되고 있다.

방향화효소 억제제는 말초에서 안드로겐이 에스트로겐으로 전환되는 것을 억제하여 시상하부-뇌하수체에 대한 음성 피드백을 감소시킴으로써 FSH 분비를 증가시켜 난포 성장과 성숙을 유도하는 효과를 갖는다.

Mitwally와 Casper²²는 letrozole 2.5 mg을 생리주기 제 3일째부터 5일간 투여하여 클로미펜에 비해 더 높은 배란율(75 vs 44%)과 hCG 투여일에 더 두꺼운 자궁내막을 얻었음을 처음으로 보고하였다. Letrozole의 장점은 경구로 투여가 간편하며, 성숙난포의 수가 적어 다태임신의 위험성이 낮고, 항에스트로겐 효과가 없어 자궁내막의 두께에 영향을 미치지 않는다는 것이다. Letrozole은 경구투여 후 평균 반감기가 약 50시간(30~60시간)으로 주로 간에서 배설되며 부작용으로는 오심, 구토, 안면홍조, 두통, 요통, 하지 통증 등을 들 수 있으나, 건강한 여성에서 배란유도를 목적으로 단기간 저용량을 투여할 때는 거의 관찰되지 않는다. Letrozole 사용과 관련하여 가능한 기형발생 효과에 대한 보고가 2005년 미국생식의학회(ASRM) 구연 발표에서 제기된 바 있으나,²³ 이후의 여러 연구 결과들은 배란유도를 위한 letrozole 사용이 태아기형의 가능성을 높이지는 않는 것으로 보고하고 있다.^{24,25} 하지만 방향화효소 억제제는 아직까지 배란 유도 목적으로 사용하는 것이 승인되지 않았으며, 효과 및 안정성에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인슐린반응 개선제

다낭성난소증후군의 원인을 단 한가지로만 규정할 수는 없으나 가장 근본적인 문제 중 하나는 인슐린저항성과 그에 따른 고인슐린혈증이다. 따라서 다낭성난소증후군, 특히 인슐린 저항성이 있는 환자들에서는 인슐린반응 개선제의 사용을 고려해 볼 수 있다. 인슐린반응 개선제로 가장 많이 사용되는 약제로는 biguanide 계열의 metformin이 있으며, 그 외에 thiazolidinediones 계열인 pioglitazone과 rosiglitazone이 있다.

1. Metformin

Metformin은 제2형 당뇨병의 치료제로 가장 주된 작용은 간에서의 당 신생합성을 억제하고 말초에서의 당 흡수를 증가시키는 것이며, 인슐린 수용체 다음 단계(postreceptor level)에서 인슐린의 반응성을 증가시키고 인슐린 매개 당 소비를 촉진시킨다. Metformin은 비교적 안전하게 사용할 수 있으며 설사, 오심, 구토, 복부 팽만감 및 식욕 감소 등의 위장관계 증상이 주된 부작용이다. 치료 용량은 일일 1,500~2,000 mg인데 이러한 부작용 때문에 천천히 증량하는 것이 좋다. 흔치 않은 부작용으로 유산 산증(lactic acidosis)이 나타날 수 있는데 신기능 부전, 패혈증 및 심부전증 등의 내과적 질환을 갖고 있었던 경우에 발생하였기 때문에 약제를 사용하기 전에 반드시 간 및 신기능을 검사하여 이상이 없음을 확인하여야 한다.

다낭성난소증후군 여성에서 metformin은 공복 시 인슐린 수치를 감소시키지만 BMI나 waist-to-hip ratio에 유의한 변화를 초래하지는 않는 것으로 보인다.²⁶ 일부 여성에서는 희발월경이 호전되기도 하지만 많은 경우에서 무배란이 지속되어 월경과다나 자궁내막증식증을 야기하기도 한다. 실제로 metformin에 의해 배란의 빈도가 향상되는 정도는 생활습관의 변화를 통해 체중을 감량하여 얻게 된 정도와 차이가 없으며 또한 위약과의 차이도 없는 것으로 나타났다.²⁷

Metformin은 단독으로 또는 클로미펜과 병용하여 배란 유도 목적으로 많이 사용되어 왔지만 최근 발표된 연구들의 결과 때문에 이러한 사용법에 변화가 오게 되었다. 두 개의 대규모 무작위 대조 연구에 따르면 정상 체중의 다낭성난소증후군 여성뿐만 아니라 비만한 경우에서도

metformin이 클로미펜에 비해 생존아 출생률을 상승시키지 못하는 것으로 나타났다.^{15,28} Legro 등¹⁵은 metformin 사용군에 비해 클로미펜 사용군에서 배란율과 임신율뿐만 아니라 생존아 출생률이 유의하게 높았으나 클로미펜과 metformin의 병용에 따른 추가적인 이득은 없었다고 하였다(Table 2). Metformin이 FDA의 category B에 속하고 임신 중 투여하여도 안전하다는 보고가 있지만 과거의 연구와는 달리 초기 유산의 위험을 감소시키지도 않았으며 실제로는 metformin 투여군에서 오히려 높은 것으로 나타났다.¹⁵

위와 같은 연구들의 결과로 2007년 Thessaloniki consensus에서는 다낭성난소증후군에서 metformin의 투여를 내당능장애가 있는 여성에게 국한시킬 것을 권고하였고, 인슐린 저항성으로 metformin을 사용 중이라고 하여도 임신이 확인되었다면 metformin의 중단을 고려해야 한다고 권고하였다.⁴ 그러나 metformin의 투여를 내당능장애가 있는 다낭성난소증후군 여성으로 한정시키는 데 대해서는 반대하는 의견이 많은데, 2008년 Nestler²⁹는 metformin의 작용이 점진적으로 일어나고 효과를 나타내기까지 6개월까지도 소요될 수 있는 점을 들어 임신을 서두르는 여성이 아니라면 식이조절 및 운동과 함께 metformin을 초기 치료제로 사용할 것을 제안하였다.

가장 최근에 발표된 대규모 메타분석에서 metformin은 배란율 및 임신율을 향상시키는 이점이 있지만 단독 혹은 클로미펜과의 병합 투여 시에도 생존아 출생률은 증가시키지 못하는 것으로 나타나³⁰ 배란유도를 위한 일차 치료제로서의 역할이나 클로미펜과 병합 치료 시의 역할에 대해서는 여전히 논란이 있다. 그러나 향후 다낭성난소증후군 여성에서 metformin의 역할에 대한 추가적인 연구들이 이루어지고 특히 metformin으로 추가적인 이점을 얻을 수 있는 subgroup을 밝히는 연구들이 시행된다면 metformin은 다낭성난소증후군에서 불임 치료의 또 다른 중요한 선택이 될 수 있을 것으로 보인다.

2. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione 중 제일 처음 개발된 triglitazone은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 강하제로서 1997년 미국에서 처음으로 승인을 받았지만 간에 대한 부작용으로 인해 현재

Table 2. Randomized trial from the National Institutes of Health Reproductive Medicine Network

	CC	Metformin	Combination
N	209	208	209
Ovulation	49*	29	60 [†]
Conception	20*	12	38*
Pregnancy	24*	9	31*
Live birth	23*	7	27*
Multiple	6	0	3

*P<0.001.

[†]P<0.001 (combination vs clomiphene citrate [CC]).

는 더 이상 생산되지 않고 있으며 그 뒤를 이어 rosiglitazone과 pioglitazone이 개발되어 사용되고 있다. Rosiglitazone과 pioglitazone도 metformin과 마찬가지로 배란율이 증가하는 효과가 있지만 FDA의 category C로 분류되어 있고 rosiglitazone의 경우 최근에 심근경색증이 증가할 수 있다는 보고가 있어 다낭성난소증후군 여성에서 불임의 치료 목적으로 사용하기에는 적절하지 않다.³⁰

생식샘자극호르몬(Gonadotropin)

클로미펜에 반응을 보이지 않았거나, 6주까지 사용하여도 임신에 실패한 경우는 다음 단계로 외인성 gonadotropin의 투여가 우선적으로 고려되어야 한다.

1. Regimens

전통적으로 무배란에서 배란유도의 목적으로 생식샘자극호르몬을 투여할 때 시작 용량은 하루 150 IU였으나 다낭성난소증후군 환자에서는 약제에 과민하게 반응하는 경우 너무 많은 난포의 성장으로 난소과자극증후군 및 다태임신의 위험성이 증가하므로 이러한 “conventional protocol”은 더 이상 추천되지 않는다. 따라서 부작용을 감소시키기 위해서는 단일 난포의 발달을 목표로 가능한 한 낮은 용량으로 생식샘자극호르몬을 투여해야 하는데, 용량과 투여 방법에 따라 크게 2가지로 나뉜다.

Step-up regimens: 난포 발달에 적합한 FSH의 threshold를 정하기 위해 투여하는 FSH의 양을 점차적으로 증가하는 방법으로 1주 동안 투여 후 초음파 검사에서 난포의 발달이 이루어지지 않으면 증량하도록 하고, 일단 난포의 발달이 시작됐다면 같은 용량으로 유지한다. FSH의 시작 용량은 37.5~75 IU로 가능한 한 낮은 용량으로 투여하고 난포의 발달이 없어 증량하는 경우에는 시작 용량의 50% 정도만 증량하도록 한다.⁴ 난소의 과반응 위험을 최소화하기 위해 시작 용량의 투여기간을 2주까지 연장하는 ‘chronic low-dose regimen’을 사용할 수도 있다.

Step-down regimens: FSH의 threshold를 정하기 위해 초기에 loading dose를 주고 초음파에서 난포의 성장이 확인되면 점차 용량을 낮추는 방법이다. 초기 연구에서는 step-up, step-down 두 방법 모두 단일 난포 발달률이

비슷하다고 보고하였지만 최근에는 step-up regimen이 단일 난포 발달 면에서 더 안전한 것으로 알려져 있다.³¹

2. 생식샘자극호르몬분비호르몬작용제(GnRH analogue)의 병합투여

다낭성난소증후군 환자에서 증가되어 있는 LH는 임신율의 저하뿐 아니라 초기 유산의 증가와도 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.³² 따라서 GnRH agonist를 함께 투여하여 기초 혈중 LH 농도를 감소시키고 조기 황체화 현상을 방지한다면 난자의 수정률 및 임신율을 향상시킬 뿐만 아니라 초기 자연 유산율도 감소시킬 수 있는 것으로 생각되었다. 그러나 실제로는 배란유도의 목적으로 생식샘자극호르몬과 GnRH agonist를 병용할 경우 뚜렷한 임신율의 증가를 가져온다는 증거는 없으며,³³ 오히려 난소과자극증후군 및 다태임신의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 다낭성난소증후군 여성에서 배란유도의 목적으로 생식샘자극호르몬을 투여할 때 GnRH agonist를 함께 투여하는 것은 더 이상 권장되지 않는 방법이다.⁴ 생식샘자극호르몬을 사용하는 배란유도에서 LH 분비를 억제할 목적으로 생식샘자극호르몬분비호르몬길항제(GnRH antagonist)의 투여도 고려될 수 있겠지만 이에 대한 무작위 대조연구는 아직 발표된 것이 없다.

3. 난포성장의 감시

각 배란유도의 주기를 시작하기 전에는 반드시 초음파 검사로 난소의 상태를 확인해야 하며, 직경 10 mm 이상의 모든 난포가 다태임신의 위험성과 관련이 있으므로 초음파적 감시는 철저하게 이루어져야 한다. 또한 다태임신과 난소과자극증후군의 발생 위험을 줄이기 위해서는 치료주기의 취소 기준을 엄격히 정해야 한다. 이전의 연구들에서는 대체적으로 16 mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되거나,^{33,34} 14 mm 이상의 난포가 4개 이상 관찰될 경우³⁵ 주기를 취소할 것을 권고하였다. 좀 더 엄격한 기준을 적용하였을 때는 14 mm 이상 난포가 3개 이상 자라는 경우에도 취소를 고려해 볼 수 있다. 혈중 에스트라디올 농도가 주기의 취소 기준이 되기도 하는데, 2006년 ASRM Practice Committee에서는 혈중 에스트라디올 농도가 급격히

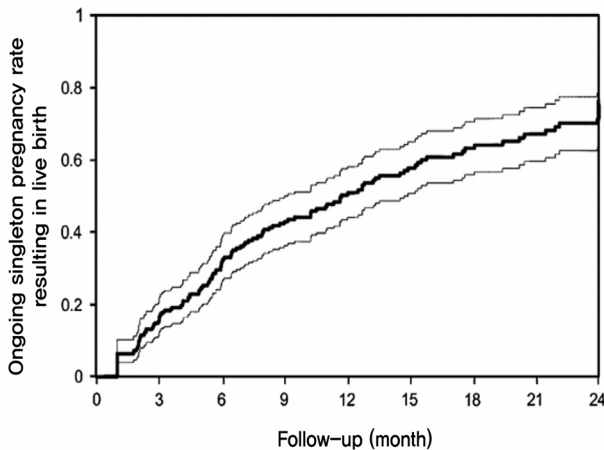


Fig. 1. Cumulative pregnancy rate resulting in singleton live birth of a consecutive series of 240 normogonadotrophic anovulatory infertile women undergoing classic ovulation induction (clomiphene citrate as first-line, followed by follicle-stimulating hormone as second-line therapy).

상승하거나 2,500 pg/mL 이상일 경우는 주기를 취소할 것을 제안하였다.³⁶ 또한 2007년 Thessaloniki consensus에서는 다낭성난소증후군 환자 중 다른 불임의 원인이 없는 38세 이하의 여성에서는 다태임신의 위험을 최소화하기 위해 16 mm 이상 난포가 2개 이상 있거나, 16 mm 이상 난포가 하나 있으면서 14 mm 이상 난포가 2개 이상 있는 경우에는 hCG 투여를 하지 않는 것이 좋을 것이라고 하였다.⁴

4. 효용성

저용량 요법을 사용한 경우 전체적인 단일 난포 배란율은 약 70%, 임신율은 20%이며 다태임신율은 5.7%,³⁴ 난소과자극증후군은 1% 미만으로 나타났다.³⁷ 이러한 결과는 conventional dose protocol에서의 다태임신 36%, 중증 난소과자극증후군 4.6%와 비교하면 부작용을 최소화한 매우 우수한 성적이라 할 수 있다.³⁸ Eijkemans 등¹⁴은 배란유도를 위한 첫 번째 치료로 클로미펜을 사용하고, 클로미펜에 반응이 없거나 6주기 치료 후 임신이 되지 않은 경우 두 번째 치료로 생식샘자극호르몬을 사용한 240명의 무배란 여성들을 대상으로 분석한 전향적 연구에서 단태아 누적 출생률이 72%에 이르는 만족할 만한 결과를 보고하였다(Fig. 1).

복강경하 난소 수술

다낭성난소증후군 환자에서 난소의 췌기절제술(wedge resection)을 시행한 후 혈중 안드로겐의 감소와 월경주기의 회복이 보고된 이래 복강경을 이용하여 diathermy 혹은 laser로 난소 표면을 drilling하는 일명 복강경하 난소 천공술이 클로미펜에 저항성을 보이는 다낭성난소증후군 환자의 배란유도 방법으로 이용되고 있다. 배란이 회복되는 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 안드로겐을 생성하는 난소 조직의 용적을 감소시켜 뇌하수체-난소의 되먹임 기전을 교정함으로써 효과를 나타낼 것으로 생각되고 있다.³⁹ 복강경하 난소 수술(laparoscopic ovarian surgery, LOS)의 주된 적응증은 무배란성 다낭성난소증후군 여성 중 클로미펜에 저항성을 보이는 경우이다. 또한 수술이 LH의 분비를 감소시킬 수 있으므로 지속적으로 LH 분비가 상승되어 있는 환자나 초음파 검사를 자주 시행할 수 없어 생식샘자극호르몬 투여에 따른 intensive monitoring이 어려운 환자에게도 고려할 수 있겠다.

LOS에서는 monopolar electrocautery (diathermy) 또는 laser를 사용하는데 수술 결과는 두 방법 간의 차이가 없으며, 복강경 대신에 질을 경유하는 방법을 사용할 수도 있으나 이에 대한 무작위 대조 연구는 없는 상태이다. 정확한 수술적 방법은 정립되지 않았지만 최소 4개 정도의 난소 천공으로도 효과가 있다고 한다. 대부분의 연구들에서는 4~10개 정도의 난소 천공을 시행하였는데, 더 많은 천공을 시행할 경우에는 조기난소부전의 가능성이 있다고 한다.^{40,41}

LOS로 치료받은 여성의 약 50%에서는 추가적인 치료가 필요한데 배란이 회복되지 않으면 수술 후 12주 이후에는 클로미펜의 사용을, 수술 후 6개월 이후에는 생식샘자극호르몬의 사용을 고려해야 한다.⁴ 클로미펜에 저항성을 보이는 다낭성난소증후군 여성에서 LOS와 생식샘자극호르몬의 효과를 비교한 다섯 개의 무작위 대조연구를 메타 분석한 결과 임신율과 생존아 출생률은 차이가 없었으나, 다태임신율은 생식샘자극호르몬 치료군에서 유의하게 높았다(Fig. 2).⁴² 한편, 유산율은 양 군간의 차이가 없었으며, LOS 치료군에서는 난소과자극증후군이 관찰되지 않았다.⁴²

LOS의 초기 부작용은 매우 드물지만 장기적으로 추적

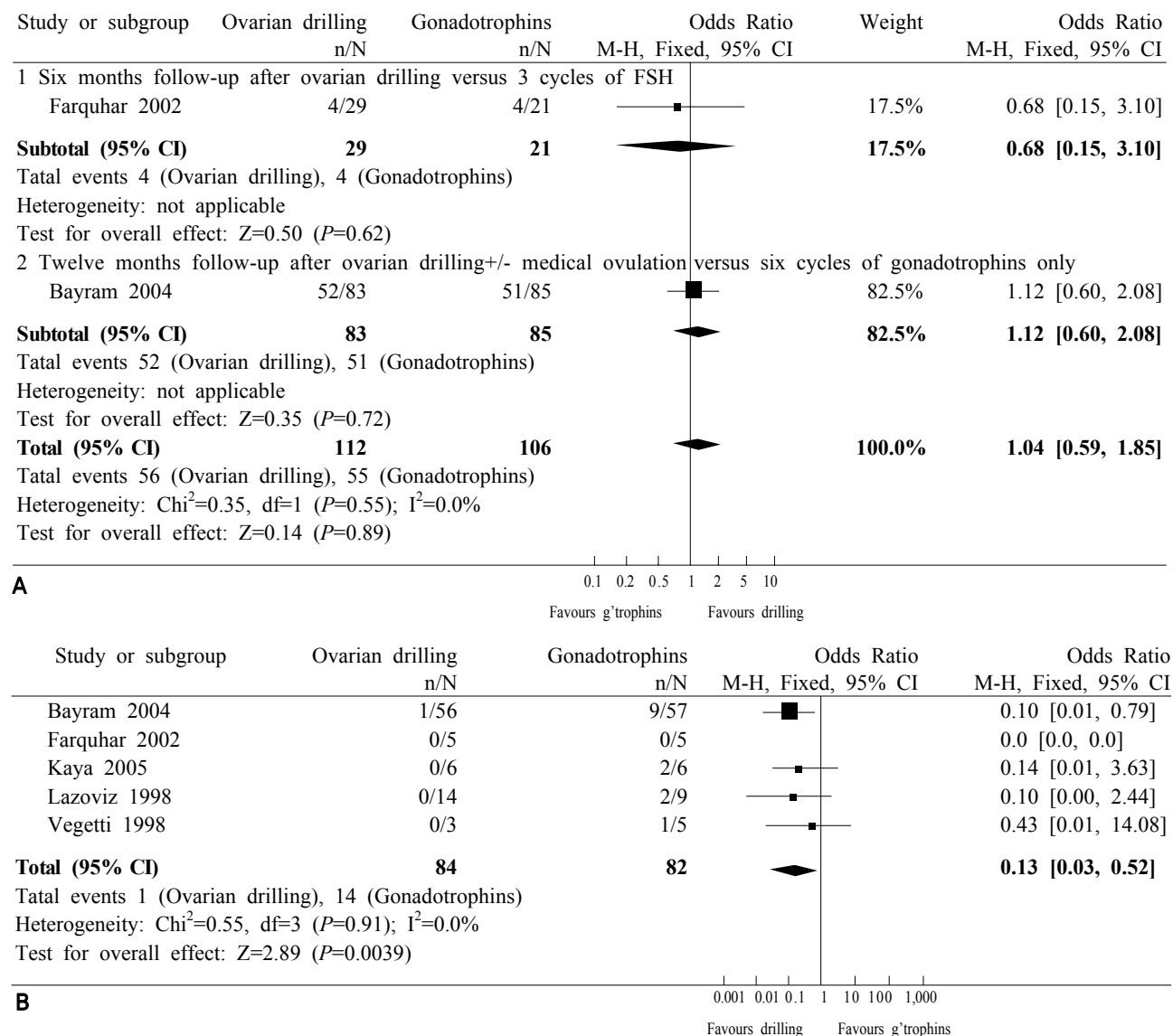


Fig. 2. Results from the meta-analysis of the randomized, controlled trials of laparoscopic ovarian surgery versus gonadotrophins for (A) live-birth rate and (B) multiple pregnancy rate. Notes: Test for heterogeneity: $\text{chi-square}=0.35$, $\text{df}=1$ ($P=0.55$), $I^2=0\%$. Test for overall effect: $Z=0.14$ ($P=0.89$). CI: confidence interval.

관찰하였을 때 복강내 유착과 조기난소부전이 올 수 있다. LOS 이후 복강내 유착을 확인하기 위한 second-look laparoscopy가 시행된 두 가지 연구들 중 한 연구에서는 17명의 환자 중 2명에서 심한 유착이 형성되어 있었고,⁴³ 다른 한 연구에서는 유착 방지제를 사용하였음에도 불구하고 수술을 받은 모든 여성에서 난소 주위의 유착이 관찰되었다.⁴⁴ 조기난소부전은 앞에서 설명한 것과 같이 천공의 수가 증가하는 것과 관련이 있으나, LOS 시행 후 장기적으로 추적 관찰한 연구에 따르면 큰 문제가 되지는 않는

것으로 보인다.⁴⁵

결론적으로, LOS는 다낭성난소증후군 여성에서 클로미펜에 저항성을 보이는 경우 생식샘자극호르몬에 의한 배란 유도만큼의 치료효과를 보이면서 다태임신을 감소시키는 효과를 가지므로 생식샘자극호르몬 투여를 대체할 수 있을 것으로 보인다. 2007년 Thessaloniki consensus에서는 클로미펜에 저항성을 보이거나 임신에 실패한 경우 두 번째 치료방법으로 외인성 생식샘자극호르몬의 투여나 LOS를 시행할 것을 권고하였다. 그러나 수술 후 발생하는 복

강내 유착과 드물지만 조기난소부전의 위험이 존재하여 숙련된 술자에 의해 시행되어야 하기 때문에 아직까지는 보편적인 치료 방법이 되기에는 제한점이 있을 것으로 생각된다.

체외수정

엄밀한 의미에서 무배란은 체외수정(*in vitro fertilization*, IVF)의 적응증은 아니다. 다낭성난소증후군 여성에서 적절한 불임치료 방법은 당연히 클로미펜을 투여하여 배란유도를 하는 것이고, 여기에서 임신에 실패했다면 다음 단계는 외인성 생식샘자극호르몬의 투여이다. 그러나 생식샘자극호르몬을 사용할 경우 다태임신율이 약 10%에 달한다. 따라서 체중 감량, 클로미펜 투여, 또는 LOS 후에도 배란유도에 실패하였다면 생식샘자극호르몬의 투여를 생각하고 과배란 유도 후 IVF를 시행하자는 의견도 있는데,⁴⁶ 한 개의 배아만 이식을 하면 다태아 임신을 막을 수 있기 때문이다. 물론 다낭성난소증후군 여성에서 나팔관 폐쇄 또는 중증 자궁내막증이 동반되었거나 착상 전 유전 진단(*preimplantation genetic diagnosis*)이 필요한 경우, 그리고 남성 불임이 있다면 IVF의 적응이 된다.

다낭성난소증후군 환자에서 IVF를 시행하는 경우 과배란 유도를 위해서는 주로 GnRH agonist protocol과 GnRH antagonist protocol이 사용되고 있지만 둘 중 어떤 protocol이 더 적절한지에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다. 일반적인 IVF에서 GnRH antagonist를 사용하면 과배란 유도 기간이 짧고, 생식샘자극호르몬의 투여 용량이 줄어들며, 무엇보다 난소과자극증후군의 발생 위험이 낮아지는 장점이 있지만 GnRH agonist protocol보다 임신율이 낮기 때문에⁴⁷ 아직까지는 GnRH agonist를 사용한 long protocol이 표준 방법으로 받아들여지고 있다. 그러나 다낭성난소증후군 환자는 IVF를 위한 과배란 유도에서 중증 난소과자극증후군의 발생 위험이 매우 높기 때문에 GnRH antagonist를 사용하는 방법이 선호되기도 한다. 최근에는 metformin을 IVF 시작 전 또는 IVF 시 함께 투여하는 것에 대한 연구가 많이 보고되었는데 metformin을 병용할 경우 임신율 및 생존아 출생률에는 영향이 없었지만 난소과자극증후군의 발생은 의미 있게 줄어드는 것으로 나타났다.⁴⁸

다낭성난소증후군 유무와 관계없이 IVF 성공률이 비슷한 점으로 보아 다낭성난소증후군 자체가 착상에 영향을 주지는 않는다고 할 수 있다. 다만 다낭성난소증후군 환자에서 주기 취소율이 의미 있게 증가하였으며(12.8% versus 4.1%; odds ratio [OR], 0.5; 95% confidence interval [CI], 0.2~1.0), 일일 FSH 용량이 다낭성난소증후군이 없는 환자군과 비슷함에도 불구하고 유도 기간은 의미 있게 긴 것으로 나타났다(1.2 days; 95% CI, 0.9~1.5).⁴⁹

인공수정

다낭성난소증후군 여성에서 배란유도 후 인공수정을 시행하였을 때와 timed intercourse를 시행하였을 때의 임신율을 비교한 무작위 대조연구는 아직까지 없다. 다낭성난소증후군 여성에서 불임은 주로 무배란에 의한 것이므로 배란유도가 주된 치료이다. 남성 불임처럼 인공수정의 적응증이 있는 부부나 성공적인 배란유도에도 불구하고 반복적으로 임신에 실패한 경우는 배란유도와 함께 인공수정을 고려할 수 있다.

다낭성난소증후군 여성에서 인공수정을 위한 배란유도 방법이 별도로 정해져 있지는 않아 앞에서 언급된 클로미펜의 단독 투여, 클로미펜과 생식샘자극호르몬의 병용투여, 생식샘자극호르몬의 단독투여, 그리고 생식샘자극호르몬과 GnRH agonist 또는 antagonist의 병용투여 등이 모두 가능하다. 주의해야 할 점은 난소과자극증후군과 다태임신을 예방하기 위해 초음파 검사로 난포 성장의 감시를 철저히 해야 한다는 것이다. 과거에는 배란유도에서 난포의 개수가 증가할수록 임신율도 증가한다고 하였지만 최근 시행된 메타 분석 결과는 자라는 난포의 개수가 3~4개 이상이 되면 추가적인 임신율의 상승 없이 다태임신이 증가하는 것으로 나타났다.⁵⁰ 따라서 인공수정을 위한 과배란유도에서 여러 개의 난포가 자랄 경우 주기를 취소하거나, 인공수정 전에 여분의 난포를 흡입하거나,⁵¹ IVF로의 전환을 고려해야 한다.⁵²

결론

다낭성난소증후군 여성의 불임 치료에서 가장 기본적인면서도 중요한 것은 수태 전 상담을 통해 다른 건강상의

문제점을 찾고, 비만한 여성은 치료를 시작하기 전에 운동 및 식이요법을 통해 체중을 감량해야 한다는 점이다.

배란 유도를 위해 첫 번째로 선택되어야 할 약제는 클로미펜이다. 클로미펜에 반응이 없거나 임신에 실패한 경우 생식샘자극호르몬 투여를 고려해야 하는데 난소과자극증후군 및 다태임신의 위험이 있으므로 가능한 한 단일난포 성장을 위한 저용량 step-up protocol을 사용하도록 하고 난소의 반응을 초음파 검사로 철저히 관찰하도록 한다. 다낭성난소증후군 환자에서 첫 번째 치료로 클로미펜을 사용하고 두 번째 치료로 생식샘자극호르몬을 사용하여 배란유도를 하였을 때 단태아 누적임신율은 70% 이상으로 매우 효과적이라 할 수 있겠다. LOS의 경우 생식샘자극호르몬 투여군과 비교하였을 때 임신율 및 생존아 출생률에 있어서 차이를 보이지 않아 이차적 치료로 추천되지만 수술 후 발생할 수 있는 복강내 유착 및 조기난소 부전과 같은 합병증이 발생할 수 있으므로 숙련된 술자에 의해 시행되어야 하는 만큼 배란유도를 유일한 목적으로 적용하기는 쉽지 않을 것으로 생각된다.

방향화효소 억제제는 클로미펜만큼의 배란유도 효과가 있지만 현재까지는 배란 유도 목적으로 승인이 되지 않은 상태이다. 향후 대규모 전향적 연구를 통해 효과 및 장기적 안정성이 입증된다면 클로미펜에 저항성을 보이는 경우 유용하게 사용할 수 있을 것이다. 다낭성난소증후군 여성에서 metformin과 같은 인슐린반응 개선제를 사용할 경우 배란의 빈도 및 임신율이 증가한다는 사실은 입증되었으나 단독 혹은 클로미펜과의 병합 투여 시에도 생존아 출생률은 증가시키지 못하는 것으로 나타나, metformin을 불임치료의 목적으로 사용하는 데에는 한계가 있는 것으로 보인다.

마지막 단계로 IVF를 시행할 수 있는데 단 한 개의 배아만 이식을 하는 방법으로 다태아 임신의 위험을 줄일 수 있어 다낭성난소증후군 여성에서 불임치료를 위한 효과적인 방법이 될 수 있다. 이상의 모든 치료는 환자 개개인에 맞춰 적용해야 하며, 다낭성난소증후군 환자가 단태아 임신에 성공하더라도 산모와 태아에게는 관련된 합병증의 위험이 있으므로 불임치료 시작 전 충분한 설명이 필요하다.

참고문헌

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl): S69-73.
- The Thessaloniki ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505-22.
- Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-9.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105-11.
- Tsagareli V, Noakes M, Norman RJ. Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 2006; 86: 227-9.
- Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 630-7.
- Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
- Wright CE, Zborowski JV, Talbott EO, McHugh-Pemu K, Youk A. Dietary intake, physical activity, and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1026-32.
- Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 729-33.
- Sabuncu T, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1199-204.
- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 91-7.
- Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18: 2357-62.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
- Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 87: 607-12.
- Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2688-97.
- Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 359-65.

19. 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.
20. Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 465-73.
21. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41: 844-8.
22. 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.
23. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84(Suppl 1): S95.
24. Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril* 2008; 89: 1595-602.
25. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761-5.
26. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21: 80-9.
27. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894-901.
28. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485.
29. Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertil Steril* 2008; 90: 14-6.
30. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003053.
31. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626-31.
32. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1082-9.
33. Calaf Alsina J, Ruiz Balda JA, Romeu Sarrio A, Caballero Fernandez V, Cano Trigo I, Gomez Parga JL, et al. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *BJOG* 2003; 110: 1072-7.
34. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-9.
35. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Howles CM, Amram M, Angelini A, Balen A, et al. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21: 2817-22.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(5 Suppl 1): S178-83.
37. Balasch J, Tur R, Alvarez P, Bajo JM, Bosch E, Bruna I, et al. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women: evidence from a large multicenter study in Spain. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 551-6.
38. Hamilton-Fairley D, Franks S. Common problems in induction of ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 609-25.
39. Hendriks ML, Ket JC, Hompes PG, Homburg R, Lambalk CB. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 249-64.
40. Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod* 2003; 18: 1693-8.
41. Malkawi HY, Qublan HS, Hamaideh AH. Medical vs. surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 289-93.
42. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vande-kerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001122.
43. Gurgan T, Urman B, Aksu T, Yerali H, Develioglu O, Kisinici HA. The effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rates following Nd-YAG laser photocoagulation of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 45-7.
44. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril* 1993; 60: 766-70.
45. Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod* 2002; 17: 2851-7.
46. Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, Fauser BC. Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2). *Hum Reprod* 2005; 20: 2830-7.
47. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001750.
48. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006105.
49. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 13-21.
50. van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 563-70.
51. Albano C, Platteau P, Nogueira D, Cortvrindt R, Smits J, Devroey P. Avoidance of multiple pregnancies after ovulation induction by supernumerary preovulatory follicular reduction. *Fertil Steril* 2001; 76: 820-2.
52. Haydardedeoglu B, Bagis T, Simsek E, Cok T, Hacivelioglu SO, Erkanli S. The impact of rescue in vitro fertilization converted from high-response gonadotropin intrauterine insemination cycles in terms of implantation and pregnancy rates as compared with matched controls. *Fertil Steril* 2009; 92: 137-42.

= 국문초록 =

다낭성난소증후군 환자에서 불임에 대한 적절한 치료방법은 아직까지 명확히 정립되어 있지 않다. 가장 중요하게 고려할 사항은 치료를 시작하기 전 충분한 상담을 통해 다른 건강상의 문제점을 찾고, 비만한 여성은 운동 및 식이요법을 통해 체중을 감량해야 한다는 점이다. 다낭성난소증후군 환자에서 배란 유도를 위한 일차 치료제는 클로미펜이며 클로미펜에 반응이 없거나 임신에 실패한 경우 생식샘자극호르몬 투여를 고려할 수 있다. 생식샘자극호르몬을 투여할 경우 다태임신의 위험이 있으므로 난소의 반응을 초음파 검사를 통해 철저히 관찰하도록 하여야 한다. 복강경하 난소수술은 임신율 및 생존아 출생율에 있어서 생식샘자극호르몬과 비슷한 효과를 보이므로 이차적 치료로 고려할 수 있으나 수술적 위험 및 추가적인 배란유도제 사용의 필요성 때문에 배란유도의 목적만으로 시행하기에는 적절하지 않다. 체외수정은 불임 치료의 마지막 단계로 고려되며 단 한 개의 배아만 이식을 하는 방법으로 다태아 임신의 위험을 줄일 수 있다는 점에서 다낭성난소증후군 여성에서 효과적인 치료방법이 될 수 있다. Metformin과 같은 인슐린반응 개선제는 배란유도를 위한 일차 치료제 또는 클로미펜과 병합치료 시 역할에 있어 논란의 여지가 있다. 방향화효소 억제제는 배란 유도에 있어 클로미펜만큼 효과적이거나 아직까지 불임치료제로서 승인이 되지 않은 상태로 향후 연구를 통해 효과 및 장기적 안정성이 입증되어야 할 것이다.

중심단어: 다낭성난소증후군, 불임치료, 클로미펜
