

클로미펜, 이제는 바꿔야 한다



조 정 현

연세의대를 졸업하고 세브란스 병원에서 수련의 과정을 마쳤다. 연세의대 교수, 강남미즈메디병원 원장, 강남 차병원 교수를 거쳐 현재 사랑아이난임센터 원장으로 계신다.

편집자주: 2000년 초 서울 중구에 있는 제일병원의 강의실에는 삼성의 설립자이신 이병철 회장의 휘호가 액자로 걸려있었다. ‘오늘의 의학은 내일은 구식이다’ 이병철 회장은 제일병원 설립자이신 이동희 이사장님의 숙부가 된다. 그러니까 이동희 이사장님은 이병철 회장의 사촌형 이시다. 빠르게 변하는 의학에 대한 매우 인상적인 휘호였다. 의학을 실행하는 의사들에게 현실에 안주하지 말고 미래로 나가는 노력을 게을리 하지 말라는 의미도 되지만 이제 구식인 것은 버리거나 내려 놓을 수도 있어야 한다는 메시지가 들어있다고 생각한다. 아마도 먹는 배란유도제인 클로미펜 단독요법을 지속적으로 쓰는 것이 구식의 처방이 아닌가 싶다. 왜 그런지는 지금부터 살펴보기로 하자.

○ 다달이 월경이 있는 여성에게 매달 클로미펜을 처방하는 것은 좋지 않다

77년생인 서00 환자는 2016년 3월에 결혼하여 피임없이 지냈고 2016년 10월부터 집근처에 있는 여성의원에서 클로미펜 처방을 다달이 7~8회 받아서 복용을 하였고, 그사이에 폐미라도 2회 썼다고 하였다.

약을 복용할때부터 월경량이 많이 줄었고 약 복용을 끝

었는데도 2016년 10월 이전에 나오던 월경과는 사뭇 다르다고 하였다. 이 여성은 나이도 많고 수태력도 떨어지는 나이이고 월경의 양이 정상으로 돌아오기까지가 너무 길어 배란유도 주사제를 쓰기로 하고 난포가 자라 배란 시기가 되면 Timed coitus를 시행하기로 하였다. (본인이 인공수정이나 시험관을 아직 원하지 않았다) 이 경우는 클로미드 장기 복용에 의한 약의 잔류에 의해 수개월간 자궁내막이 얇아져 계속 월경량이 줄어든 것으로 사료된다.

○ 클로미펜을 매달 이어서 쓰지 말아야 한다

분만을 하는 산부이나 일반 산부인들이 아이를 갖기 위해 병원에 오는 정상 월경주기의 여성에게 먼저 클로미펜을 처방하는 경우를 종종 보게 된다. 클로미펜은 약도 싸고 먹는데 큰 부담이 없으며 부작용도 적어 난임 환자가 복용하는데 어려워하지 않는 잇점이 있다.

일단 이약을 복용하면 난포가 있는 여성에서 난포가 잘 자라 월경주기 11~12일 쯤에 초음파를 보면 양측 난소에서 성숙 난포가 1-2개 혹은 2-3개가 보이게 된다.

그러나 자궁내막이나 경부쪽으로 좀더 살펴보면 자궁 경부가 말라 점액이 많이 줄어있는 것을 볼 수 있고 자궁내막도 얇아 있어서 내막의 두께가 5mm밖에 안된다고 내막 두께 수치까지 얘기하는 여성도 있다.

자연 임신을 하려면 배란, 점액, 내막의 3박자가 맞아떨어질 수 있다. 그러나 클로미펜 복용시 난포 발달만 있고 나머지 두가지 점액, 내막은 월경 초기 상태로 남게 되어 임신 수태력은 매우 떨어진다.

클로미펜의 또하나의 문제점은 약이 오랫동안 잔류하면서 실질적인 임신에 negative effect를 준다는 점이다. 클로미펜의 체내 잔류시간은 반감기가 2주이고 2개월이 지나야 치료 농도 이하로 떨어진다고 하며 수개월이 지나야 완전히 배설이 되는 것으로 되어 있다.

따라서 클로미펜을 월경주기 시작때마다 연이어 복용시키지 않아야 한다. 매달 배란이 일어나는 여성 (매달 월경이 규칙적인 여성)에서 클로미펜의 반복 사용은 피해야 한다(그림 1).

○ 클로미펜 대신에 Femara를 쓰는 것을 알아보자

Femara는 steroidgenesis의 마지막 단계에서 Androgen->Estradiol로 전환시키는 enzyme인 aromatase enzyme

	반감기	치료농도 이하로 감소	완전 제거
CC	2 주	2 개월	수 개월
Letrozole*	≈48 시간	6 to 8 일	약 10 일

* 배란 전에 급격한 혈중 약물 농도의 감소

1. 시상하부-뇌하수체 축의 되먹이기 회복 : 난포 수 감소
2. 자궁내막 증식 기간의 확보: 양호한 내막 두께
3. 배란기 이후 배아와 착상기 자궁내막에 대한 영향 없음
4. 지속적 체내 잔류 효과로 인한 기능성 난종 형성 방지

Sioufi et al. (1997)

그림 1. Letrozole의 CC와의 차이점

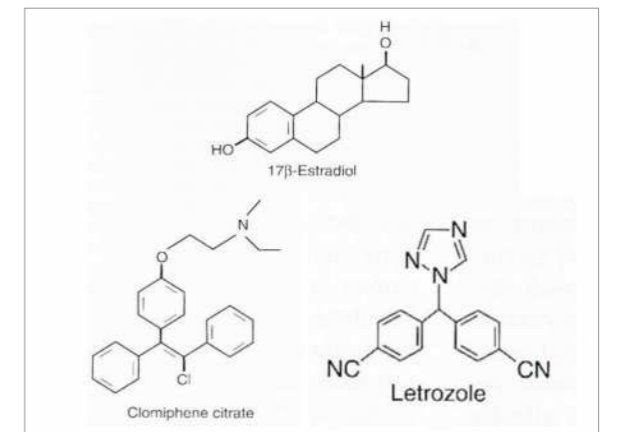


그림 2. Clomiphene과 Letrozole의 구조식

을 block하여 E2가 만들어지지 않게 한다. 따라서 E2의 감소는 뇌하수체의 negative feedback에 의해 FSH의 분비를 증가시키게 된다(그림 2).

Femara는 난포 숫자를 클로미펜 만큼 늘리지는 못한다. 약을 썼는데도 하나의 성숙 난포만 자라는 경우가 많은데 이럴 때 환자는 그냥 자연주기로 하지 Femara는 왜 쓰는지 모르겠다고 complain한다.

이런 문제로 오히려 클로미펜을 더 선호하는 의사 선생님들이 많다. Femara가 자궁내막 두께를 클로미펜 보다는 약간 두텁게 만들지만 이것도 정상 내막의 두께에는 미치지 못한다. 또한 클로미펜보다 체내 잔류시간이 짧아 반감기가 45-48시간 이고 10일 정도 후 완전 배설이 되어 클로미펜에 비하여 체내의 잔류기간은 상대적으로 짧다.

○ 배란유도시 주사제를 추가하거나 주사제만으로 배란 유도를 해야 한다.

먹는 배란 유도제를 쓰기로 결정하였다면 주사제를 같이 쓰는 방법을 고려하거나 먹는 배란유도제를 쓰지 않고 배란 유도 주사제만을 써서 배란을 시키는 방법을 고려해 봐야 한다.

먹는 약제나 주사약제나 그 기능의 목적은 혈중 FSH 분비를 올려 보려는 것이 목적이다. 먹는 배란유도제는 뇌하수체에서 FSH가 잘 나오도록 자극하는 방법이고 주사 배란유도제는 아예 FSH를 보충하여 혈중 농도의 직접적인 상승을 노린다고 볼 수 있다.

클로미펜이나 페마라를 사용하면서 FSH를 추가적으로 사용하려면 먹는 배란유도제를 5일간 먹고 이어서 FSH 75IU를 주사제를 추가하는 것을 권장한다(그림 3).

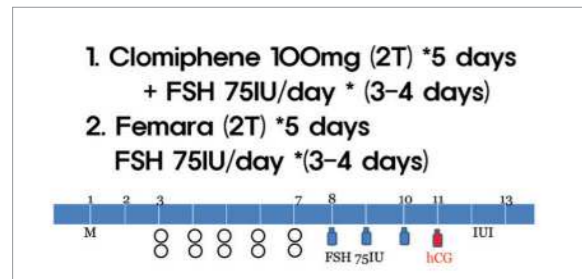


그림 3. Simple ovulation induction

주사제의 사용은 아주 소용량(75IU)으로 약 1주일 주는 방법을 사용하고 만약 난포가 자라지 않는다면 150IU까지 올려서 주사한다. 만약 너무나 많은 동난포(antral follicle)가 있어서 작은 용량에도 너무 많이 자란다면(양측 합해서 15개 이상) 중도에 cancel을 하거나 배란을 일으키는 마지막 주사인 hCG를 주지 않으면 OHSS(과배란 자극 증후군)는 생기지 않는다.

○ 배란유도 주사제의 꽃 FSH

난포속의 미성숙 난자를 성숙시키기 위한 필요한 물

질이 FSH이다(그림 4). FSH에는 크게 urinary FSH와 recombinant FSH로 나누어 볼 수 있다. urinary 제제는 폐경 여성의 소변에서 나오는 FSH, LH를 정제하여 만들어지는데 urinary 제품은 FSH-LH 혼합형에서 많이 정제된 FSH로 발전하게 되었다(그림 5).

그래서 Highly purified FSH 라는 제품이 나와 있다 (IVF-MHP, Merional). 오래전부터 지금까지 생명과학 실험실에서 사용하고 있는 PMSG는 임신한 암말의 혈청에서 뽑은 호르몬인데 많은 불순물이 들어있지만 값이 싸고 호르몬의 효과를 보기 위한 동물 실험에만 사용하고 있으며 인체에는 사용하지 않는다(그림 6).

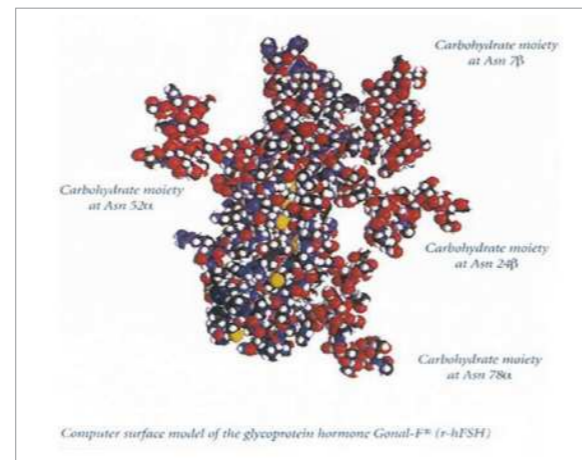


그림 4. Structure of follicular stimulating hormone

Early	Natural cycle, Clomiphene	Clomid	S-10
'80 - Present	Urinary Gonadotropin	HMG, FSH..	IVF-M, Follimon
'90 - Present	Recombinant Gonadotropin	rhFSH, rhLH, rhCG, GnRH agonist, GnRH antagonist	Gonal-F, Puregon, Follitrope, Luveris, Pregnyl, Ovdrelle, Cetrotide, Orgalutran, 가니레버

그림 5. 배란약제의 발전

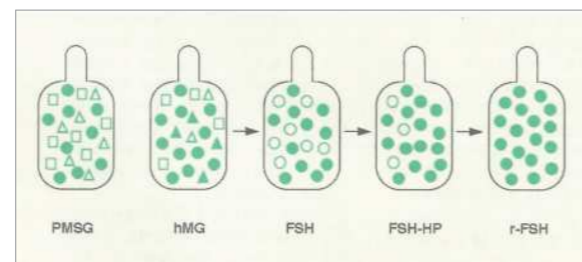


그림 6. Purifying FSH

또다른 제조 방법인 유전공학적으로 FSH가 만들어지기 시작하였다. 즉 동물의 생식세포에 FSH DNA를 넣어 FSH를 합성하는데 여러 제약회사에서 recombinant FSH가 만들어졌다.

이러한 유전공학 제품으로는 LG화학의 Follitropes, Merk Serono의 Gonal F, MSD의 Puregon, Ferring의 Menopure 동아제약의 Gonadopin이 있다.

○ 시험관아기의 배란유도 과정에서 쓰이는 약제들

이참에 IVF-ET(시험관아기) 시술 중 배란유도시 사용되는 주사약제들을 알아보기로 하자. 현재 가장 많이 적용하는 COS(controlled ovarian stimulation) protocol인 단기길항요법에서 사용되는 약제들은 FSH, LH GnRH-antagonist, hCG 등이 있다(그림 7).

배란유도는 월경 3일째에 시작을 하여 약 1주일간 FSH 주사를 매일 맞으며 배란유도 중반기부터 GnRH-antagonist를 사용하게 된다. 만약 난자가 좋지 않거나

나이 많은 환자이거나 수정란이 좋지 않을 경우 배란유도 중간에 LH 주사제를 추가 사용하기도 한다. 이렇게 주사를 맞아 난포가 성숙이 되면 마지막 hCG주사를 맞고 36시간 후 난자 채취를 하게 된다.

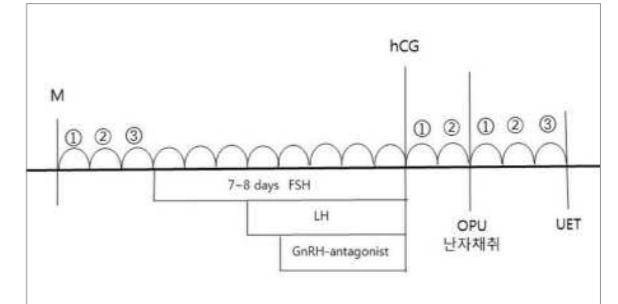


그림 7. 단기길항요법의 Protocol

○ 배란유도 주사제의 가격 비교

urinary gonadotropin과 recombinant gonadotropin의 모든 수가가 하향 결정되었다. 용량은 IU(international unit)로 결정하게 되는데 제품의 용량을 크게 만들수록 가격을 약간씩 저렴하게 해놓았다. 따라서 약제들은 선생님들이 약제의 성공률을 보고 약제를 선택하는 것이 좋을

(2018. 1. 1 기준)												
회사	제품	규격 (IU)	보험가	제품	규격 (IU)	보험가	제품	규격 (IU)	보험가	제품	규격 (mg)	보험가
LG화학	폴리트롭	75	18,500	IVF-M	75	9,229	IVF-C	1000	2,446	가니레버	0.25	27,493
		150	33,500		150	12,905						
		225	50,500		IVF-MHP	75		8,543				
		300	67,000		IVF-MHP Mu.	600		68,345	5000			
머크	고날에프	75	32,734	퍼고베리스	FSH150 LH75	88,089	오비드렐		비급여	세트로타이드	0.25	27,493
		300	87,726					50,917				
		450	122,054									
		900	222,342									
MSD	퓨레곤	100	45,034				프레그닐	5000	4,952	오가루트란	0.25	27,493
		300	100,039									
		600	175,713									
		900	222,115									
동아ST	고나도핀	75	19,000									
		150	37,500									
		225	55,000									
		300	67,000									

그림 8. 각 제약회사의 배란유도제의 가격표

것 같다. 시험관 시술시 지금도 urinary FSH 제제를 쓰고 있는데 IVF-M, IVF-MHP, Merional이 여기에 속한다.

여성의 나이가 많고 채취된 난자나 수정된 수정란의 질이 떨어지는 경우 배란유도 중간에 LH를 추가해주는 데 이때 쓰이는 약이 피고바리스(FSH+LH)나 루베리스(LH)를 추가하게 된다. hCG 제제에는 IVFC, 프레그닐(urinary), 오비드렐(recombinant)이 있다. 조기 배란을 억제하는 GnRH-antagonist 제제에는 가니레버 오가루트란 세트로 타이드 등이 있다(그림 8).

○ 경부점액의 양 측정하기

1970년대 Dr. Insler는 배란시기에 자궁경부를 보면서 주사기로 경부점액을 흡입하여 그 양을 측정하였다. 경부의 opening이 크고 흡입 점액량이 0.3cc가 넘으면 양호하다고 평가였다(그림 9).

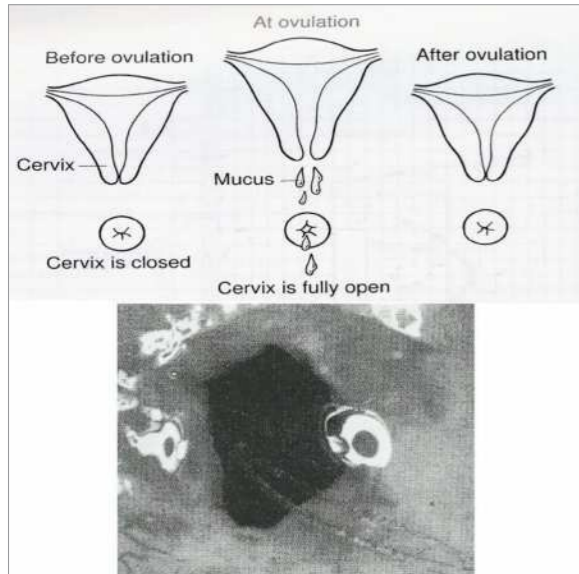


그림 9. 배란 직전의 자궁경부의 점액양

그러나 지금은 배란시기에 경부점액을 흡입하는 것은 정자가 자궁내로 진입하는데 지장을 초래할 수 있다. 또한 Dr. Insler의 점액 점수제는 자궁문에 보이는 점액만 채

크하게 되는데 이것은 자궁 경관 전체에 있는 점액의 양을 대변하지는 못한다. 또한 그때는 초음파로 외래에서 실용적인 때가 아니어서 초음파로 점액의 양을 측정할 수 있는 시도가 불가능 하였다.

그러나 지금 현재 초음파의 발달로 자궁경관이 점액에 의해 늘어난 부분을 체크하여 점액 총량을 측정할 수 있게 되었다. 그림에서 보듯이 자궁경관은 비스듬한 L자형 원통 기둥이나 원뿔 기둥의 일부 형태를 보이고 있다. 따라서 이 원통 부피를 계산하면 비교적 정확한 점액의 양을 측정할 수 있다(그림 10, 11).



그림 10. 자궁 경관내의 총 점액양

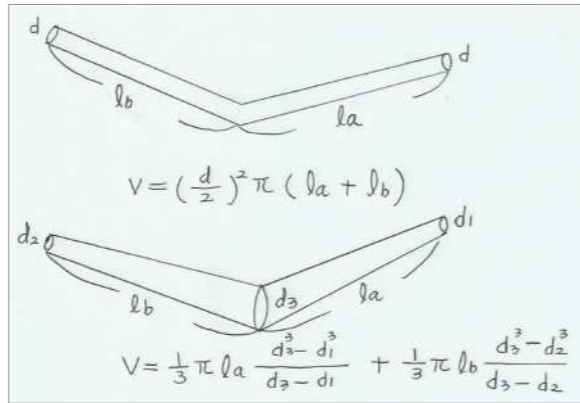


그림 11. Amount of Cervical mucus

경부 점액의 양, PCT(성교후 검사), Fern pattern Spinnbarkeit 등의 검사가 수가로 책정이 된다면 자연임신의 성공률은 올라갈 것이다.

○ Time of hCG injection (그림 12)

난소의 난포가 성숙이 되어 E2가 올라가게 되면 positive feedback에 의해 LH surge가 일어나면서 36시간 후 배

Clomiphene	20mm
Femara	
Natural cycle	19mm
FSH, hMG induction +	18mm
Depth of endometrium Cervical mucus amount Menstrual cycle	

그림 12. Time of hCG injection

란이 일어난다. 생리주기가 28일인 여성은 월경 13, 14일 쯤에 배란이 일어나는 것이 일반적인 현상이나 이때 난포의 크기는 19mm 정도의 난포를 초음파로 볼 수 있는데 clomiphene이나 femara를 쓰는 경우는 난포의 크기가 20mm이고 FSH, hMG와 같은 배란 유도 주사에 의한 난포의 크기는 18mm 정도가 되었을 때 hCG injection을 하는 것이 좋다.

물론 경부 점액의 양, 내막의 두께, 소변 LH 검사 등을 고려하여 hCG 주사 시간을 결정한다. LH surge가 일어났을때도 hCG augmentation을 하여 배란을 확실하게 해 줄 수도 있다.

○ 배란 (Ovulation)

배란은 LH surge 후 36시간 후에 일어난다(그림 13). 초음파로 보면 그동안 2cm 전후로 큰 성숙 난포가 쭉그러든 모양을 볼 수 있고 복강내에 난포액이 고인 것을 볼 수 있고, 경관 점액 끈이 넓어져 있고 경부 끝이 점액에 의해 벌어져 있게 된다. 내막의 두께는 충분히 두터워져 있으며 환자는 아랫배 좌측이나 우측이 약간 불편했다는 얘기를 한다(mittelschmerz). 이후 progesterone의 생성으로 기초체온표를 측정하면 고온기가 나타나게 된다.

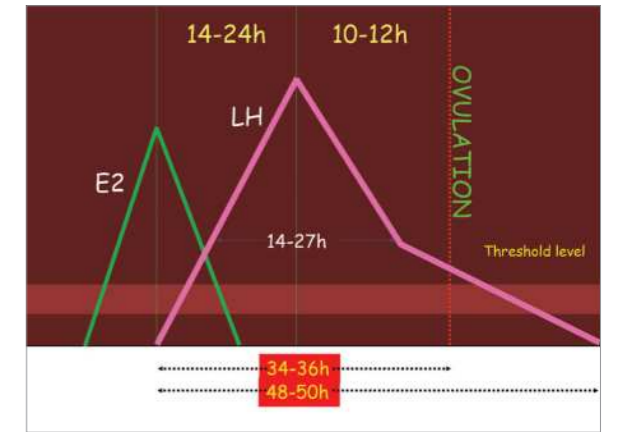


그림 13. LH Surge의 Time Table

○ 결론

1. 클로미펜 처방시 다시한번 생각해봐야 한다. 계속 써야 할 경우 Femara로 바꿔서 사용해 보는 것도 한가지 방법이다.
2. 클로미펜은 배란이 규칙적인 여성에서는 반복적으로 사용하는 것이 좋지는 않다.
3. 배란장애, 다낭성 난소 증후군인 여성에서는 클로미펜을 써볼 수 있으나 연이어 지속적으로 클로미펜을 복용시키는 것은 바람직하지 않다.
4. 클로미펜이나 페마라를 쓰는 경우 FSH 75IU를 3일 정도 추가해보는 것도 좋은 방법이다.
5. 저용량 FSH로 배란유도를 할 수 있다. (FSH 75IU x 7days)
6. 배란 시기 가까이 hCG 주기 전 2~3일 FSH를 줘서 난포를 더 키워서 배란 유도를 할 수도 있다.
7. 이런 모든 방법에 결과가 좋지 않을 경우 IUI나 IVF를 권유하게 된다.