

## 과배란 유도시 혈청 Estradiol 및 Prolactin치의 동태에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

신 영 관 · 이 진 용

=Abstract=

### Serum Estradiol and Prolactin Levels During Hyperstimulated Menstrual Cycles

Young Kwan Shin, M.D. and Jin Yong Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University*

It appears that a major determinant of the success of in vitro fertilization is the selection of the optimal follicle containing an oocyte capable of being fertilized and producing a normal pregnancy.

However, the hormonal basis of oocyte maturation is not well substantiated by the as yet available informations.

It has been suggested that prolactin(PRL) may stimulate the formation of an oocyte maturation inhibitor and thus inhibit the maturation of oocyte.

During the hyperstimulated menstrual cycles serum estradiol( $E_2$ ) levels are markedly elevated, and it seems justified to assume that serum prolactin levels may be elevated since estrogens are potent stimulators of prolactin secretion.

This study was carried out to ascertain the effect of the elevated serum estradiol levels on the serum prolactin levels in women undergoing ovarian hyperstimulation with either hMG and/or clomiphene citrate.

Serum estradiol and prolactin profiles were measured from third menstrual cycle day to ovulation or ovum aspiration day in 11 normal menstruating women and 30 women who underwent an in vitro fertilization procedure with ovarian hyperstimulation by hMG, clomiphene citrate/hMG, clomiphene citrate. Ovum aspiration was performed 36 hours after hCG administration. The day of ovum aspiration or ovulation was designated Day 0.

Serum estradiol levels increased progressively during the follicular phase and this rise peaked on Day-1 at a mean concentration of  $1,204 \pm 189.0$  pg/ml in Group II(hMG),  $1,194 \pm 167.9$  pg/ml in Group III(clomiphene citrate/hMG),  $1,035 \pm 195.1$  pg/ml in Group IV(clomiphene citrate) respectively and on Day -2 of  $336 \pm 34.5$  pg/ml in Group I (normal control). The elevated estradiol levels fell rapidly after ovulation or ovum aspiration. Serum estradiol values of hyperstimulated groups(Group II, III, IV) were significantly higher than that of control group(Group I) from Day -6 to Day +1, but there was no significant difference of estradiol values among the hyperstimulated groups.

Serum prolactin levels increased and peaked on Day +1 at a mean concentration of  $60.8 \pm 14.4$  ng/ml in Group II,  $34.2 \pm 7.0$  ng/ml in Group III,  $30.1 \pm 5.7$  ng/ml in Group IV respectively, but no significant elevation was observed in Group I. Levels of estradiol and prolactin can be positively and significantly correlated in the hyperstimulated groups. However, the increase of serum prolactin levels in hMG group was significantly higher than those in clomiphene citrate/hMG or clomiphene citrate group.

\* 본 연구는 1986년도 서울대학교병원 특진연구비의 보조로 이루어진 것임.

In conclusions, serum prolactin levels increased progressively in accordance with increasing serum estradiol levels during the follicular phase in hyperstimulated group, but no significant elevation was observed in normal control group. Among the hyperstimulated group, the increase of serum prolactin levels in hMG group was significantly higher than those in clomiphene citrate/hMG or clomiphene citrate group, suggesting that clomiphene citrate might have an inhibitory effect on the rise of prolactin in response to estradiol may exerting competitive inhibition to estradiol in pituitary lactotrope cells.

## 서 론

인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내 이식(in vitro fertilization and embryo transfer)시술에 의하여 임신이 성공된 이래(Edward et al., 1980) 이 분야에 대한 많은 발전이 이루어졌으나, 현재까지의 임신 성공률은 15~25%에 머무르고 있는 실정이다. 체외수정을 성공하기 위하여는 배란 직전에 성숙된 다수의 난자를 획득하는 것이 중요하다(Edward et al., 1984; Laufer et al., 1983). 배란직전의 시기에 성선자극호르몬의 분비가 급격히 상승하면서 난자의 성숙이 유발되는데 그 성숙과정에 관계되는 호르몬의 정확한 기전은 아직 충분히 밝혀지지 않고 있다.

Prolactin(PRL)의 분비가 증가된 여성에서 성기능부전(hypogonadism)이 발생함은 이미 잘 알려져 있으며(Quigly et al., 1979; Glass et al., 1975; Sepala et al., 1976), McNatty 등(1975)은 난포기에 난포액내의 PRL의 농도가 배란직전의 시기까지 점점 감소하다고 하였다. 또한 Baker 등(1978)은 PRL이 난자성숙억제인자(oocyte maturation inhibitor, OMI)의 생성을 자극하여 난자의 성숙을 방해한다고 하였다.

임신중에는 estrogen의 분비가 증가함에 따라 PRL의 분비가 증가하며(Jaffe et al., 1973; Tyson et al., 1972; Rigg et al., 1977; Yen et al., 1974), estrogen을 포함한 경구피임제를 복용하는 여성에서도 혈청 PRL치가 증가한다(Abu-Fadil et al., 1976)는 사실에 비추어 볼 때 estrogen은 PRL의 분비를 촉진하는 인자로 생각된다. 한편 성선자극호르몬으로 배란유도를 시행받은 무배란증 여성에서도 혈청 estrogen치의 증가와 비례하여 혈청 PRL치가 증가한다고 보고되었다(Kemmann et al., 1977; Healy et al., 1983). 그러나 정상배란성 월경주기에서는 배란직전에 혈청 estrogen치의 급격한 상승이 있으나, PRL의 분비는 증가하지 않으며(McNelly et al., 1974; Epstein et al., 1975), clomiphene citrate(CC)를 사용하여 배란유도를 시행받은 무배란증 여성에서도 배란전에 혈청 estrogen의

분비가 증가되나 PRL의 분비는 증가되지 않으며, 오히려 clomiphene citrate를 사용하기 전에 혈청 PRL치가 증가되었던 여성은 PRL의 분비가 감소되었다고 보고되었다(Dawood et al., 1978; Seki et al., 1976).

이에 저자는 체외수정술을 시술받기 위하여 human menopausal gonadotropin(이하 hMG로 약함), clomiphene citrate 등에 의하여 과배란(superovulation)유도를 시행받은 정상배란성 월경주기를 가진 여성에서 혈청 estrogen치의 급격한 상승에 따른 혈청 PRL치의 변화를 검토하기 위하여 본 연구를 시도하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

과배란 유도군은 1984년 2월부터 1985년 7월까지 서울대학교병원 산부인과 시험관 아기프로그램에 등록되어 시술을 받은 불임증환자중 임의로 추출된 30명을 대상으로 하였으며, 정상대조군은 서울대학교병원 산부인과 불임증클리닉에 등록된 환자중 모든 불임증검사를 마친후 남성인자로 인하여 임신이 되지않아 치료를 받고 있는 환자 11명을 대상으로 하였다.

대상환자의 연령은 모두 37세 이하이었으며 혈청 PRL치, 갑상선 기능검사가 정상이었으며, 자궁내막검사 및 혈청 progesterone치의 측정등에 의하여 정상배란성 월경주기가 확인된 환자들이었다.

제 1군(n=11)은 정상대조군으로 특별한 약제를 사용하지 않았다. 과배란유도를 시행할 때에 제 2군(n=11)은 hMG를 사용하였으며, 제 3군(n=11)은 clomiphene citrate와 hMG를 병용하였고, 제 4군(n=8)은 clomiphene citrate를 사용하였다(Table 1 참조).

### 2. 연구방법

#### 1) 배란유도

제 2군(n=11)은 Jones 등(1982)이 사용한 방법으로서 약간 변형시킨 방법으로, 환자의 월경주기 제 3일째부터 hMG 300IU를 매일 근육주사하였다. 환자

Table 1. Clinical characteristics of study populations

	Hyperstimulation method	No. of cases	Age	Day of ovulation or ovum aspiration
Group I	Control	11	28.8±1.1	14.9±0.7*
Group II	hMG/hCG	11	28.7±1.2	13.7±0.4
Group III	Clomid/hMG/hCG	11	30.9±0.8	15.3±0.3
Group IV	Clomid/hCG	8	30.4±1.0	14.1±0.2

Values are mean ± SEM, \*Ovulation day

의 혈청 estradiol(이하 E<sub>2</sub>로 약함)치가 400pg/ml 이하이더라도 자궁경부점액의 변화가 3일 이상 지속되면 hMG 주사를 중단하였으며, 환자의 혈청 E<sub>2</sub>치가 400~800pg/ml에 도달하고 자궁경부점액의 변화가 있으면 hMG 주사를 중단하였다. 그러나 혈청 E<sub>2</sub>치가 400pg/ml 이상이나 자궁경부점액의 변화가 없는 경우에는 hMG를 150IU로 감량하여 계속 근육주사하였다. 혈청 E<sub>2</sub>치가 800pg/ml 이상이면 자궁경부점액의 변화에 관계없이 hMG 주사를 중단하였다.

hMG를 사용하여 배란을 유도한 모든 환자는 마지막 hMG를 주사하고 50시간 후에 human chorionic gonadotropin(이하 hCG로 약함) 10,000IU를 근육주사하였다.

제 3군(n=11)과 제 4군(n=8)은 월경주기 제 5일부터 제 9일까지 clomiphene citrate 100mg을 매일 투여하였다. 그중 제 3군은 월경주기 제 9일째에 측정된 혈청 E<sub>2</sub>치가 100pg/ml 이하이면 초음파 난초촬영상 난소난포의 가장 큰 난포직경이 14mm 이하인 환자로서 월경주기 제 9일부터 매일 hMG 300IU를 근육주사하였다. 매일 측정된 혈청 E<sub>2</sub>농도의 양상이 plateau를 이루거나 가장 큰 난소난포의 직경이 18mm에 도달하면 hMG를 중단하고 hCG 10,000IU를 근육주사하였다.

제 4군(n=8)은 clomiphene citrate만을 투여한 후에 매일 측정된 혈청 E<sub>2</sub>농도의 양상이 plateau를 이루거나 가장 큰 난소난포의 직경이 20mm에 도달한 경우에 hCG 10,000IU를 근육주사하였다. 모든 환자는 hCG를 근육주사하고 36시간후에 난포액을 흡인하여 난자의 채취를 시행하였다.

제 1군(n=11)은 특별한 약제를 사용하지 않은 정상대조군으로 난소난포의 초음파단층촬영에 의한 검사에 의하여 자연배란을 확인하였다.

### 2) 초음파단층촬영법

초음파단층촬영은 오전 8시부터 9시 사이에 실시하였으며, 검사 1시간전에 약 1,000cc의 음로수를 마시게 하여 방광이 충만된 상태에서 실시하였다. 초음파 단층촬영기기는 3.5MHz Realtime Sec-

tor Scanner(SSD-710, ALOKA)를 이용하여 환자의 치골결합으로부터 1cm 간격으로 횡단면의 초음파단층촬영상을 관찰하여 난소난포의 직경을 측정하고, 복부 정중상부위에서 좌측 혹은 우측으로 transducer를 기울여서 관찰되는 종단면의 난소난포 직경을 측정하여 이들 사이의 차이가 1mm 미만인 경우를 택하여 평균치를 산출하였다.

초음파단층촬영은 월경주기 제 3일에 처음 실시하여 골반강내 기관에 대한 평가를 실시한 후에 제 2군은 월경주기 제 6일부터, 제 3군, 4군, 1군은 월경주기 제 9일부터 매일 실시하여 난자흡인 전일까지 실시하였다.

### 3) 혈청 호르몬치의 측정

월경주기 제 3일에 기본 E<sub>2</sub>치를 측정한 후에 제 2군(hMG 투여군)은 월경주기 제 6일부터, 제 3군(clomiphene citrate/hMG 투여군)과 제 4군(clomiphene citrate 투여군) 및 제 1군(정상대조군)은 월경주기 제 9일부터 매일 혈청 E<sub>2</sub>치를 측정하였다.

Estradiol-17β치의 측정은 매일 오전 8시부터 9시 사이에 말초혈액 10ml를 채혈하여 혈청을 원심분리한 후에 Estradiolter Kit(Serono Diagnostic, Switzerland and International)를 사용한 방사면역 측정법에 의하였다. 이 측정의 민감도는 20~2,000 pg/ml이고 estrone과의 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%이었다. E<sub>2</sub>방사면역측정법의 interassay variance는 4.2%이고, intraassay variance는 5.5%이었다.

E<sub>2</sub>의 농도를 측정하고 남은 혈청은 즉시 -20℃에서 냉동보관한 후에 일시에 모든 검체의 PRL 농도를 측정하였다. 혈청 PRL치의 측정은 Prolactin RIABEAD Kit(Abbot Laboratories, Diagnostic Division)를 사용한 방사면역측정법에 의하였다. 이 측정의 민감도는 0~300ng/ml이었으며, interassay variance는 3.7%, intraassay variance는 5.2%이었다.

연구성적

연구결과 얻어진 혈청 호르몬치는 난자흡인을 시행하였거나, 초음파 검사에 의하여 배란이 확인된 날을 기준점 제 0 일로 하여 난포기는 -1, -2, -3, ...일로, 황체기는 +1, +2, +3, ...일로 하여 결과를 처리하였다.

### 1. 혈청 estradiol 의 농도

혈청 E<sub>2</sub>치는 월경이 시작하면서부터 지속적인 증가를 하여 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군은 제-1일에 각각 1,204±189.0pg/ml, 1,194±167.9pg/ml, 1,035±195.1pg/ml에 이르렀으며, 정상대조군인 제 1군은 제-2일에 336±54.5pg/ml로 최고치에 도달한 후 급격한 감소를 나타내었다(Table 2, Fig. 1 참조).

각 군간의 혈청 E<sub>2</sub>치는 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군이 정상대조군인 제 1군에 비하여 제-6일부터 제+1일까지 유의하게 증가된 농도를 보였으나(P<0.01), 제 2군, 3군, 4군간에는 유의한

농도차이가 없었다(Table 2 참조).

### 2. 혈청 prolactin 의 농도

혈청 PRL치는 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군에서는 난포기 초부터 파동성으로 증가하는 양상을 보여 제+1일에 각각 61±14.4ng/ml, 34±7.0ng/ml, 30±5.7ng/ml로 최고치에 도달하였으나 정상대조군인 제 1군은 일관된 변화양상을 관찰할 수 없었다(Table 3, Fig. 2 참조).

### 3. 과배란 유도방법에 따른 혈청 estradiol 및 prolactin 치의 동태

혈청 E<sub>2</sub>치의 증가에 따른 혈청 PRL치의 증가여부를 확인하기 위하여 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군이 정상대조군인 제 1군에 비하여 유의하게 혈청 E<sub>2</sub>치가 높았던 제-6일부터 제+1일 까지의 혈청 PRL치와 월경주기사이의 상관관계를 검토하였다. 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4

Table 2. Serum estradiol levels (pg/ml)

	Day relative to ovulation (or ovum aspiration)							
	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6
Group I (Control)	38 ±10.0 (n=2)				31 (n=1)	54 (n=2)	69 (n=5)	70 ±14.8 (n=4)
Group II (hMG/hCG)		31 ±3.0 (n=2)	38 ±18.1 (n=3)	29 ±8.5 (n=4)	71 ±18.4 (n=3)	63 ±10.4 (n=3)	123 ±22.3 (n=8)	230 <sup>a</sup> ±24.3 (n=10)
Group III (Clomid/hMG /hCG)	24 ±17.3 (n=3)	46 (n=1)	48 (n=1)	51 (n=1)		122 ±49.7 (n=3)	142 ±63.3 (n=4)	285 <sup>a</sup> ±50.8 (n=9)
Group IV (Clomid/hCG)			23 ±13.3 (n=3)	53 ±6.6 (n=3)	10 (n=1)			301 <sup>a</sup> (n=1)

	Day relative to ovulation (or ovum aspiration)							
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Group I (Control)	101 ±16.9 (n=7)	136 ±17.8 (n=10)	247 ±44.3 (n=7)	336 ±54.5 (n=8)	237 ±22.0 (n=11)	86 ±8.3 (n=8)	12.5 ±2.5 (n=2)	10 (n=1)
Group II (hMG/hCG)	363 <sup>a</sup> ±42.2 (n=11)	656 <sup>a</sup> ±83.8 (n=11)	724 <sup>a</sup> ±89.4 (n=11)	1036 <sup>a</sup> ±81.6 (n=11)	1204 <sup>a</sup> ±189.0 (n=11)	516 <sup>a</sup> ±86.0 (n=10)	101 <sup>a</sup> ±20.3 (n=6)	30 (n=1)
Group III (Clomid/hMG /hCG)	393 <sup>a</sup> ±68.2 (n=10)	598 <sup>a</sup> ±116.3 (n=11)	824 <sup>a</sup> ±135.9 (n=11)	1064 <sup>a</sup> ±147.4 (n=11)	1194 <sup>a</sup> ±167.9 (n=11)	561 <sup>a</sup> ±149.5 (n=10)	98 <sup>a</sup> ±33.5 (n=9)	25 (n=1)
Group IV (Clomid/hCG)	396 <sup>a</sup> ±58.1 (n=6)	535 <sup>a</sup> ±42.8 (n=8)	770 <sup>a</sup> ±83.1 (n=8)	884 <sup>a</sup> ±92.3 (n=8)	1035 <sup>a</sup> ±195.1 (n=7)	616 <sup>a</sup> ±319.9 (n=7)	62 <sup>a</sup> ±27.9 (n=7)	

Values are mean ± SEM, <sup>a</sup>P<0.01 versus Group I

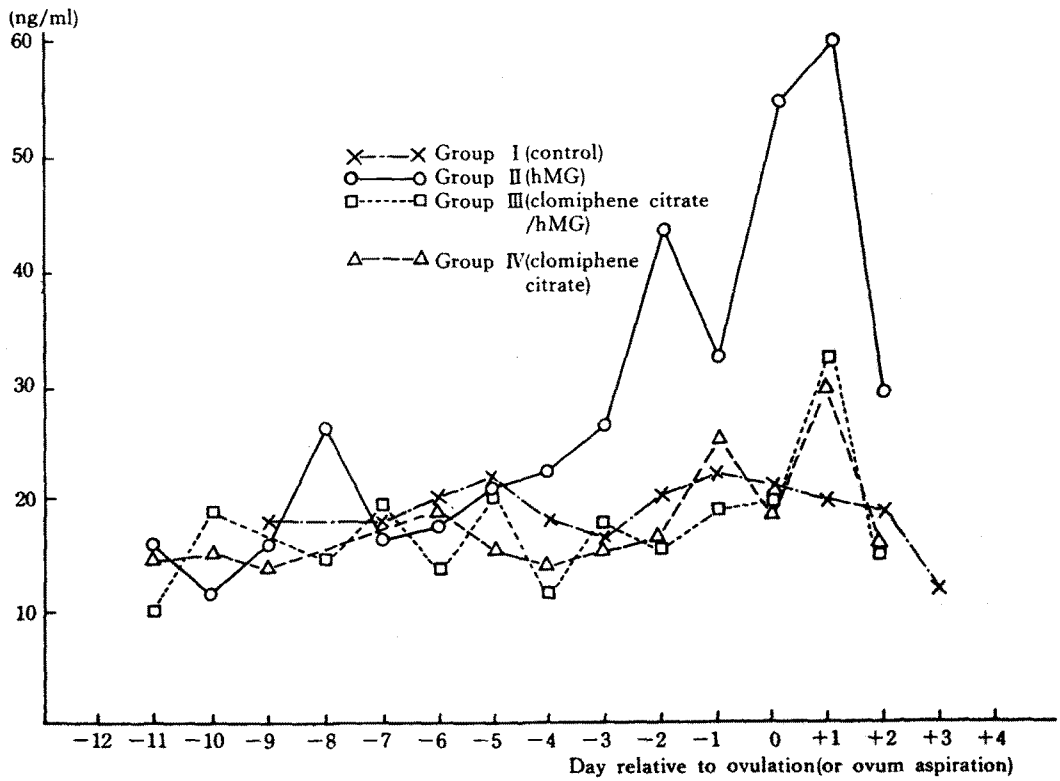


Fig. 1. Mean serum estradiol levels in each group.

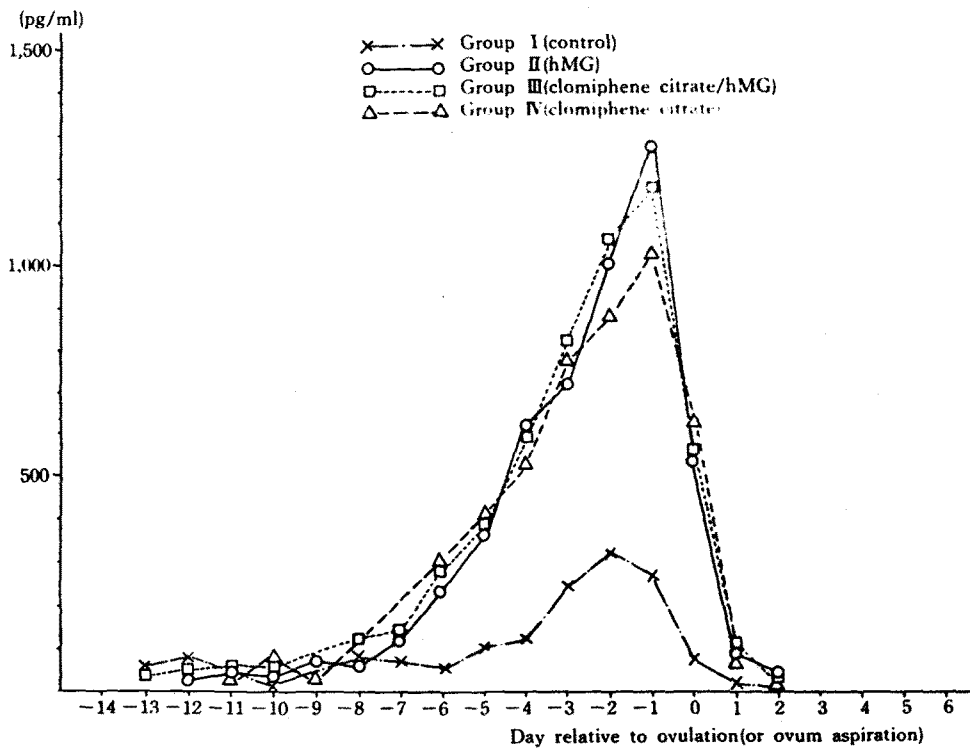


Fig. 2. Mean serum prolactin levels in each group.

**Table 3.** Serum prolactin levels(ng/ml)

	Day relative to ovulation(or ovum aspiration)							
	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4
Group I (Control)			18 ±0.1 (n=2)		18 ±3.7 (n=2)	20 ±4.5 (n=3)	21 ±2.0 (n=6)	18 ±1.1 (n=8)
Group II (hMG/hCG)	15 ±1.9 (n=3)	12 ±5.3 (n=4)	16 ±4.1 (n=2)	26 ±2.0 (n=3)	16 ±1.6 (n=7)	17 ±2.1 (n=8)	21 <sup>c</sup> ±3.7 (n=10)	22 <sup>a,b,c</sup> ±1.8 (n=11)
Group III (Clomid/hMG /hCG)	10 (n=1)	18 ±1.2 (n=2)		14 ±5.0 (n=2)	19 ±2.6 (n=4)	13 ±1.8 (n=8)	12 <sup>a</sup> ±2.7 (n=9)	11 <sup>a</sup> ±1.4 (n=10)
Group IV (Clomid/hCG)	16 (n=1)	16 ±2.1 (n=3)	14 (n=1)			19 (n=1)	16 ±2.9 (n=5)	14 <sup>a</sup> ±1.0 (n=8)

	Day relative to ovulation(or ovum aspiration)							
	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	
Group I (Control)	17 ±1.5 (n=7)	21 ±2.4 (n=8)	23 ±2.4 (n=9)	19 ±2.4 (n=9)	18 ±2.8 (n=2)	17 ±6.6 (n=2)	12 (n=1)	
Group II (hMG/hCG)	27 <sup>a,c</sup> ±3.1 (n=10)	43 <sup>a,c</sup> ±11.6 (n=10)	32 <sup>a,c</sup> ±3.1 (n=10)	55 <sup>a,b,c</sup> ±10.2 (n=8)	61 <sup>a</sup> ±14.4 (n=5)	30 (n=1)		
Group III (Clomid/hMG /hCG)	18 ±3.8 (n=11)	15 ±2.3 (n=10)	19 ±2.8 (n=8)	20 ±3.5 (n=10)	34 <sup>a</sup> ±7.0 (n=10)	15 (n=1)		
Group IV (Clomid/hCG)	15 ±2.9 (n=7)	16 ±1.3 (n=8)	25 <sup>c</sup> ±1.9 (n=8)	19 ±2.8 (n=7)	30 <sup>a</sup> ±5.7 (n=7)		17 (n=1)	

Values are mean ± SEM, \*P < 0.05 versus Group I, <sup>a</sup>P < 0.05 versus Group IV, <sup>c</sup>P < 0.05 versus Group III

군 모두 제 -6일부터 제 +1일까지의 PRL농도가 월경주기에 따라 증가하였다. (제 2 군:  $\gamma=0.538$ ,  $P < 0.005$ , 제 3 군:  $\gamma=0.442$ ,  $P < 0.005$ , 제 4 군:  $\gamma=0.477$ ,  $P < 0.005$ ) (Fig. 4, 5, 6 참조) 정상대조군인 제 1 군은 제 -6일부터 제 +1일까지 월경주기에 따른 월경 PRL치의 증가를 확인할 수 없었다( $\gamma=0.086$ ,  $P > 0.1$ ) (Fig. 3 참조).

파배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군간의 월경 PRL치가 월경주기에 따라 증가하는 정도의 차이 여부를 확인하기 위하여 각 군의 월경주기 제 -6일부터 제 +1일까지의 월경주기와 월경 PRL치 사이에서 얻은 회귀방정식의 기울기 검정을 시행한 결과 제 2군(hMG 투여군)은 제 3군(clomiphene citrate/hMG 투여군) 및 제 4군(clomiphene citrate 투여군)과 각각 유의한 차이가 있었으나(제 2군과 제 3군:  $T=2,802$ ,  $P < 0.01$ , 제 2군과 제 4군:  $T=2,937$ ,  $P > 0.005$ ), 제 3군과 제 4군 사이에는 유의한 차이를 발견할 수 없었다( $T=0.694$ ,  $P > 0.1$ ).

## 고 안

PRL은 1970년 생물학적 측정법에 의하여 성장호르몬과는 서로 상이한 물질임이 밝혀졌으며(Frantz et al., 1970), 1971년 Hwang 등에 의하여 인체에서 분리추출되었고, 방사면역 측정법에 의하여 그 농도가 측정된 이후, PRL 분비의 조절기전 및 인간 생식생리와외 관계에 대한 광범위한 연구가 시행되고 있다.

PRL은 주로 뇌하수체 전엽의 lactotrope 세포에서 합성되고 분비되며, 뇌의 시상하부에서 분비되는 PRL 억제인자(prolactin inhibiting factor, PIF) 등에 의하여 그 분비가 억제되어지며, 최근에는 여러 가지의 PRL 촉진인자(prolactin releasing factor, PRF) 등도 PRL 분비의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다(Neill et al., 1981; Clemens et al., 1978). 또한 각종의 생리상태 및 약제, 호르몬 등에 의해서도 PRL의 분비가 증가 또는 억제될

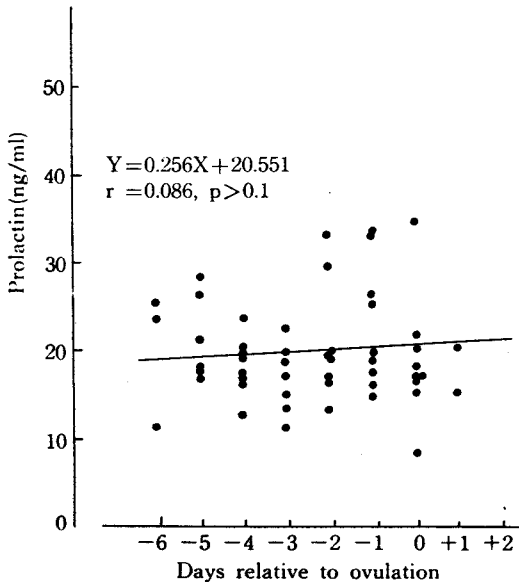


Fig. 3. Scattergram of serum prolactin levels in group I (control) by days relative to ovulation (day 0 is the day of ovulation).

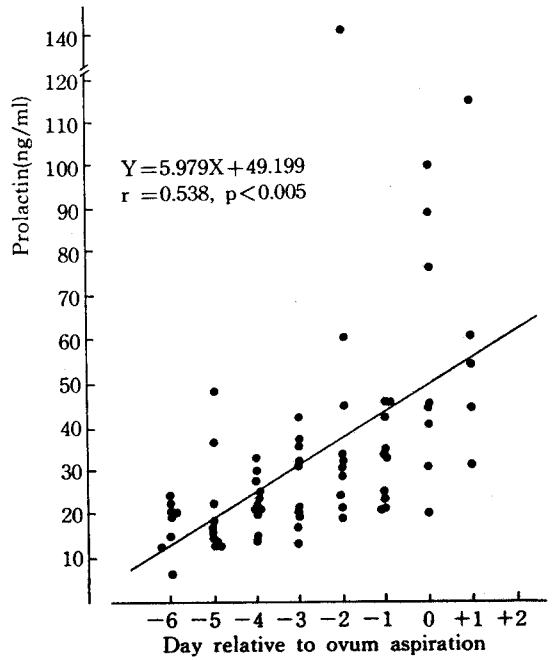


Fig. 4. Scattergram of serum prolactin levels in group II (hMG) by days relative to ovum aspiration (day 0 is the day of ovum aspiration).

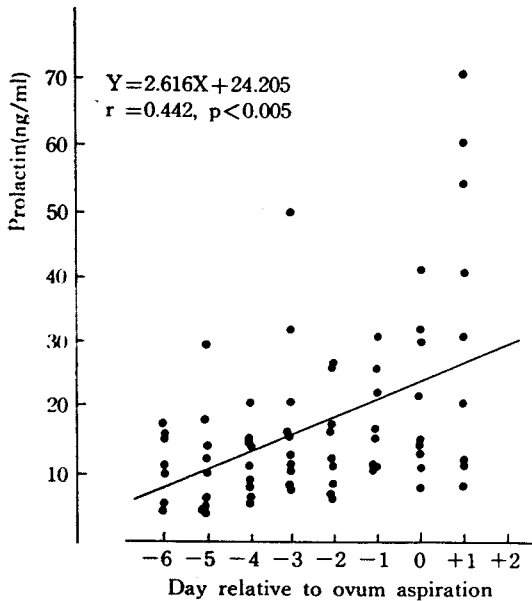


Fig. 5. Scattergram of serum prolactin levels in group III (clomiphene citrate/hMG) by days relative to ovum aspiration (day 0 is the day of ovum aspiration).

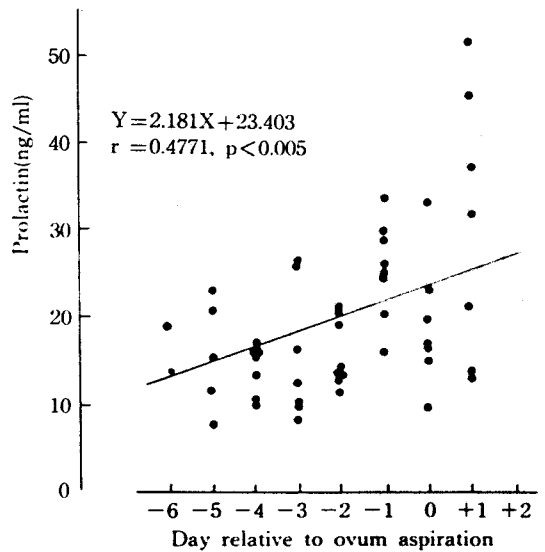


Fig. 6. Scattergram of serum prolactin levels in group IV (clomiphene citrate) by days relative to ovum aspiration (day 0 is the day of ovum aspiration).

수 있다.

임신중에는 estrogen 분비가 증가함에 따라 PRL의 분비가 증가하며 (Jaffe et al., 1973; Tyson et al., 1972; Rigg et al., 1977; Yen et al., 1974), estrogen을 포함한 경구피임제를 복용하는 여성과 estrogen을 투여받은 폐경기여성에서 PRL의 분비가 증가

된다는 보고등 (Abu-Fadil et al., 1976; Robyn et al., 1976)을 미루어 볼 때 내인성 및 외인성 estrogen이 PRL의 분비를 촉진하는 중요한 인자로 생각된다. 또한 Vician 등 (1976)은 PRL을 합성하고 분비하는 뇌하수체의 lactotrope 세포에서 estrogen에 대

한 수용체(receptor)가 있음을 증명하였다.

정상배란성 월경주기에서 배란전전과 황체에 혈중 estrogen의 농도가 상승하므로 이에 따라 PRL의 분비가 증가할 것으로 예상된다. 그러나 Robyn 등(1977)의 일부 연구논문에서는 배란기에 PRL 분비가 최고에 이르며, 황체기에도 난포기보다 증가된다고 하였으나 대부분의 연구에서는(Kemmann et al., 1977; Healy et al., 1983; 김홍규, 1984; Ehara et al., 1973; Midgley et al., 1973; Yeun et al., 1973) 정상배란성 월경주기에서는 혈청 PRL치의 유의한 변동양상을 관찰할 수 없다고 하였다.

반면에 성선자극호르몬을 사용하여 배란유도가 시행된 무배란증 여성에서는 혈청 estrogen의 분비가 증가함에 따라서 PRL의 분비가 증가하는 것이 보고되었다(McNeilly et al., 1974; Epstein et al., 1975).

본 연구에서는 특별한 약제를 사용하지 않은 정상배란성 월경주기를 가진 제 1군(정상대조군)에서 난포기에 혈청  $E_2$ 의 농도가 월경주기에 따라 증가하여 배란전전인 제-2일에  $336 \pm 54.5 \text{ pg/ml}$ 로 최고치를 나타내었으나 이 시기에 PRL 분비가 증가하는 양상은 관찰할 수 없었다(Table 2, 3, Fig. 6 참조). 그러나 hMG를 투여하여 과배란유도를 시행한 제 2군은 난포기에 혈청  $E_2$ 치가 증가함에 따라서 PRL의 분비도 계속 증가하여 제+1일에 PRL치가  $60.8 \pm 14.4 \text{ ng/ml}$ 로 최고치를 나타내었다(Table 3, Fig. 2, 3 참조). 이것은 제 2군(hMG 투여군)의 최고  $E_2$ 치가  $1,204 \pm 189.0 \text{ pg/ml}$ 로 제 1군(정상대조군)의 최고  $E_2$ 치인  $336 \pm 54.5 \text{ pg/ml}$ 에 비하여 현저히 높았으며, 제 2군의 제-6일부터 제+1일까지의  $E_2$ 치가 제 1군의  $E_2$ 치에 비해 유의하게 높아서 강력하게 PRL의 분비를 촉진시킨 것으로 생각되었다.

이러한 결과로 미루어 볼 때 PRL의 분비증가는 증가된 내인성 estrogen의 양과 기간에 의하여 결정되는 것으로 사료되었다. Yen 등(1974)도 성기능 부전 여성에서 외인성으로 투여한 estrogen의 용량과 기간에 의하여 혈중 PRL분비의 증가하는 양상이 결정된다고 하였다.

PRL을 분비하는 뇌하수체의 lactotrope 세포에 hMG가 직접적으로 작용하여 PRL의 분비를 증가시킬 수 있다고 가정할 수도 있으나 본 연구결과에 의하면 PRL의 분비증가가 뚜렷하여진 시기는 hMG를 투여하기 시작하여 4일~7일이 경과된 제-5일부터이었으며(Table 3 참조) 성선자극호르몬의 분비가 증가된 폐경기 여성의 혈청 PRL치가 높지 않다는 보고(Shinha et al., 1973) 등을 고려하면 제

2군(hMG 투여군)의 혈청 PRL치의 상승은 혈청  $E_2$ 치의 증가에 의한 것으로 생각되었다. 무배란증 여성에서 clomiphene citrate를 사용하여 배란유도를 시행한 Dawood 등(1978)은 배란전기에 혈청  $E_2$ 치가  $600 \sim 800 \text{ pg/ml}$ 까지 상승하였으나, PRL의 분비증가는 관찰할 수 없었다고 하였으며, Seki 등(1976)은 clomiphene citrate에 반응을 하여 배란이 유도된 여성에서 PRL 분비양상은 특별한 변화가 없었으며, 배란이 되지 않은 여성은 오히려 PRL의 혈청농도가 감소하였다고 보고하였다.

저자의 연구에서는 clomiphene citrate를 사용하여 과배란유도를 시행한 제 4군은 난포기에서 혈청  $E_2$ 치가 증가함에 따라서 혈청 PRL의 분비도 증가하는 것이 확인되었다(Table 2, Fig. 6 참조). Dawood 등은 Clomiphene citrate를 사용하여 배란유도를 시행한 결과 배란전기의 2~3일 동안 혈청  $E_2$ 치가  $200 \text{ pg/ml}$  이상으로 증가했다고 보고하였는데 본 연구대상(제 4군)에서는 제-6일부터 제+1일까지 8일 동안 정상대조군(제 1군)에 비해서 혈청  $E_2$ 치가 유의하게 증가하였으며, 최고 혈청  $E_2$ 치 또한 제-1일에  $1,035 \pm 195.1 \text{ pg/ml}$ 로 Dawood 등(1978)의 최고 혈청농도인  $600 \sim 800 \text{ pg/ml}$ 보다 높은 농도를 나타내어 clomiphene citrate는 강력하게 estrogen의 분비를 촉진하여 PRL의 분비를 증가시키는 것으로 사료되었다.

Clomiphene citrate와 hMG를 병용한 제 3군도 혈청  $E_2$ 치가 상승함에 따라서 PRL 분비가 증가하는 것이 확인되었으나, clomiphene citrate만을 사용한 제 4군에서는 혈청  $E_2$ 치는 제 2군, 3군과 유의한 차이가 없었고, 월경주기에 따른 PRL치도 산점도에서 구한 회귀방정식의 기울기 검정에 의하여 검토한 결과 혈청 PRL치가 증가하는 정도에 있어서 제 3군과 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 결과는 hMG가 lactotrope 세포에 직접 작용하여 PRL의 분비를 촉진할 수 있다는 가정을 부인할 수 있는 또 다른 증거로 생각되었다.

한편, 제 2군(hMG 투여군)이 제 3군(clomiphene citrate/hMG 투여군) 및 제 4군(clomiphene citrate 투여군)에 비해서 혈청  $E_2$ 치는 유의한 차이를 발견할 수 없었으나, PRL 분비가 증가하는 정도는 월경주기에 따른 PRL농도에 대한 산점도에서 구한 회귀방정식의 기울기 검정에 의하여 검토한 결과 제 2군이 제 3군, 4군보다 유의하게 높았다. 제 2군(hMG 투여군)은 정상대조군에 비해서 월경주기 제-4일, -3일, -1일, 0일, +1일에 각각 혈청 PRL치가 유의하게 증가하였으나, 제 3군(clomiphene citrate/hMG 투여군)은 월경주기 제-5일, -4



일에, 제 4군(clomiphene citrate 투여군)은 제-4일에 각각 제 1군(정상대조군)에 비해서 혈청 PRL치가 유의한 차이로 감소되어 있었다(Table 3참조). 이상의 결과로 미루어 볼 때 clomiphene citrate는 hMG에 비하여 PRL의 분비를 어느정도 억제하는 작용을 가진 것으로 생각되었다.

PRL의 분비에 대한 clomiphene citrate의 작용 기전은 아직 알려져 있지 않고 있다. Clomiphene citrate는 triphenylethylene compound로 estradiol-17 $\beta$ 와 estrogen 수용체(receptor)부위에서 결합을 하는 기전에 의하여 항 estrogen의 작용을 한다. 한편, PRL을 합성하여 분비하는 뇌하수체의 lactotrope 세포에도 estrogen의 수용체가 있음이 이미 증명되었으므로(Vician et al. 1979), 이곳에서 clomiphene citrate가 PRL분비를 강력하게 촉진시키는 E<sub>2</sub>와 결합을 하는 기전에 의하여 PRL의 분비를 감소시킬 것으로 추측된다.

Baker등(1978)은 PRL이 난자성숙억제인자(oocyte maturation inhibitor, OMI)의 생성을 자극하여 난자의 성숙을 방해한다고 하였다. 또한 PRL의 분비가 증가된 여성에서 성기능부전증(hypogonadism)이 발생함은 잘 알려져 있으며, Dorrington등(1981)은 PRL이 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)의 방향화(aromatization) 작용을 억제하여 난소에서 E<sub>2</sub>의 분비를 감소시킨다고 하였다. 그러므로 혈청 PRL의 분비가 많이 증가하는 hMG에 비하여 PRL의 분비를 어느정도 억제하는 clomiphene citrate를 사용하되 배란유도를 시행한 경우에 더 높은 임신성공률이 기대되는 실험에는 hMG에 의하여 배란유도가 시행된 경우에 임신성공률이 더 높은 것으로 알려져 있다. 이것은 clomiphene citrate의 항 estrogen 작용에 의하여 자궁경부점액의 점성이 증가되어 성상투과가 어려워 임신률이 낮아진다고 설명되어지고 있다(Graff, 1971; Gysler et al., 1982).

그러나 체외수정을 시행하는 경우에는 물론 여러 인자들에 의하여 임신성공률이 결정되지만, 자궁경부점액의 점성변화가 체외수정에 미치는 영향이 없을 것으로 생각되므로 PRL의 분비를 어느정도 저하시키는 clomiphene citrate를 사용하여 과배란유도를 시행하는 것이 hMG에 비하여 난자의 성숙을 억제하고 난소에서 E<sub>2</sub>분비를 저하시키는 것으로 알려진 PRL의 분비를 억제하는 측면으로는 더 유리할 수 있을 것으로 사료되었다. 그러나 최근 Laufer등(1984)은 PRL의 농도가 높은 난포액에서 채취된 난자의 체외수정 및 임신성공률이 더 높아 PRL이 난자의 성숙을 증진시키는 역할을 한다는 상

반된 보고를 하였다.

따라서 혈청 및 난포액의 PRL농도가 난자의 성숙, 체외수정 및 체외수정에 의한 임신성공률에 미치는 영향에 대해서는 재검토가 필요하며, hMG와 clomiphene citrate중에서 어느 것이 수정률과 착상률을 향상시킬 수 있는지 앞으로 더 연구 검토를 해야할 것으로 사료되었다.

## 결 론

정상배란성 월경주기를 가진 여성에게 과배란유도를 시행하여 혈청 estradiol 및 prolactin치의 동태를 연구 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 연구결과 얻어진 혈청 호르몬치는 난자흡인을 시행하였거나 초음파검사에 의하여 배란이 확인된 날을 기준점 제 0일로 하여 난포기는 -1, -2, -3...일로, 황체기는 +1, +2, +3...일로 하여 결과를 처리하였다.

1. 혈청 E<sub>2</sub>치는 난포기에 지속적으로 증가하여 과배란유도를 시행한 제 2군(hMG 투여군), 제 3군(clomiphene citrate/hMG 투여군), 제 4군(clomiphene citrate 투여군)은 제-1일에서 각각 1,204 $\pm$ 189.0pg/ml, 1,194 $\pm$ 167.9pg/ml, 1,035 $\pm$ 195.1pg/ml로 혈청 최고치에 이르렀으며, 정상대조군인 제 1군은 제-2일에서 336 $\pm$ 54.5pg/ml로 최대 혈중농도에 도달한 후 황체기에는 그 농도가 급격히 감소하였다.

2. 각 군간의 혈청 E<sub>2</sub>치는 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군이 정상대조군인 제 1군에 비하여 난포기인 제-6일부터 제+1일까지 유의하게 높은 농도를 보였으나 제 2군, 3군, 4군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

3. 혈청 PRL치는 과배란유도를 시행한 제 2군, 3군, 4군에서는 난포기초에서부터 파동성으로 증가하는 양상을 보여 제+1일에 각각 61 $\pm$ 14.4ng/ml, 34 $\pm$ 7.0ng/ml, 30 $\pm$ 5.7ng/ml로 혈중 최고치에 도달하였으나, 정상대조군인 제 1군은 일관된 변화양상을 관찰할 수 없었다.

4. 월경주기에 따라 혈청 PRL치가 증가하는 정도에 있어서 제 2군(hMG 투여군)은 제 3군(clomiphene citrate/hMG 투여군) 및 제 4군(clomiphene citrate 투여군)에 비하여 유의하게 높은 정도로 증가하였으나, 제 3군과 제 4군간에는 유의한 차이를 인정할 수 없었다.

이상의 결과를 요약하면 clomiphene citrate가 뇌하수체의 lactotrope 세포에서 estrogen과 결합을 하는 기전(competitive inhibition)에 의하여 PRL분비

를 억제할 것으로 사료되었다.

## REFERENCES

- 김홍규: 정상월경주기동안의 혈청 Prolactin치의동태에 관한 연구, 대한산부회지, 27:1177, 1984.
- Abu-Fadil, S., Devane, G., and Siler, T.M., et al.: *Effects of oral contraceptive steroids on pituitary prolactin secretion. Contraception. 13: 79, 1976.*
- Baker, T.G. and Hunter, R.H.F.: *Interrelationships between oocyte and somatic cells within the Graafian follicle of mammals. Ann. Biol. Biochem. Biophys. 18:419, 1978.*
- Clemens, J.A., Roush, M.E. and Fuller, R.W.: *Evidence that serotonin neurons stimulate secretion of prolactin-releasing factor. Life Sci. 22: 2209, 1978.*
- Dawood, M.Y. and Saxena, B.B.: *Circulating pituitary gonadal hormones in clomiphene-induced cycles. Obstet. Gynecol. 52:445, 1978.*
- Dorrington, J. and Gore-Langton, R.E.: *Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. Nature, 290:600, 1981.*
- Edwards, R.G., Fishel, S.B., Cohen, J., Fehilly, C. B., Purdy, J.M., Slater, J.M., Steptoe, P.C. and Webster, J.M.: *Factors influencing the success of in vitro fertilization of alleviating human infertility. J. In Vitro Fertil. Embryo Trans. 1:3, 1984.*
- Edwards, R.G., Steptoe, P.C. and Purdy, J.M.: *Establishing full term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br. J. Obstet. Gynecol. 87:737, 1980.*
- Ehara, Y., Siler, T., VandenBerg, G., Sinha, Y.N. and Yen, S.S.C.: *Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation. Am. J. Obstet. Gynecol. 117:962, 1973.*
- Epstein, M.T., McNeilly, A.S., Murray, M.A.F. and Hockaday, D.R.: *Plasma testosterone and prolactin in the menstrual cycle. Clin. Endocrinol. 4:531, 1975.*
- Frantz, A.G. and Kleinberg, D.L.: *Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. Science. 170:175, 1970.*
- Glass, M.R., Shaw, R.W. and Butt, W.R. et al.: *An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea. Br. Med. J. 3: 274, 1975.*
- Graff, G.: *Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. Fertil. Steril. 22:209, 1971.*
- Gysler, M., March, C.M., Mishell, D.R., Jr. and Bailey, E.J.: *A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil. Steril. 37:161, 1982.*
- Healy, D.L. and Burger, H.G.: *Serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and prolactin during the induction of ovulation with exogenous gonadotropin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 56:474, 1983.*
- Hwang, P., Guyda, H. and Friesen, H.: *A radioimmunoassay for human prolactin. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 68:1902, 1971.*
- Jaffe, R.B., Yuen, B.H., Keye, W.R. Jr. and Midgley, A.R. Jr.: *Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. Am. J. Obstet. Gynecol. 117:757, 1973.*
- Jones, H.W., Jr., Jones, G.S., Andrews, M.C., Acosta, A., Bundren, C., Garcia, J., Sandow, B., Veeck, L., Wilkes, C., Witmyer, J., Wortham, J.E. and Wright, G.L.: *The program for in vitro fertilization at Norfolk Fertil. Steril. 38: 14, 1982.*
- Kemmann, E., Gemzell, C.A., Beinert, W.C., Belling, C.B. and Jones, J.R.: *Plasma prolactin changes during the administration of human menopausal gonadotropins in nonovulatory women. Am. J. Obstet. Gynecol. 129:145, 1977.*
- Laufer, N., Botero-Ruiz, W., DeCherney, A. H., Haseltin, F., Polan, N.L. and Behrman, H. R.: *Gonadotropin and prolactin levels in follicular fluid of human ova successfully fertilized in vitro. J. Clin. Endocrinol. Metab. 58: 430, 1984.*
- Laufer, N., DeCherney, A.H., Haseltine, E.P., Polan, M.L., Mezer, H.C., Dlugi, A.M., Sweeney, D., Nero, F. and Naftolin, F.: *The use of high-dose human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization Program. Fertil. Steril. 40:734, 1983.*
- McNeilly, A.S. and Chard, T.: *Circulating levels*

- of prolactin during the menstrual cycle. *Clin. Endocrinol.* 3:105, 1974.
- McNatty, K.P., Hunter, W.M., McNeilly, A.S. and Sawers, R.S.: *Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human graafian follicles throughout the menstrual cycle.* *J. Endocrinol.* 64:555, 1975.
- Midgley, A.R. and Jaffe, R.B.: *Circulating human prolactin: A radioimmunoassay analysis.* In Scow, O.(ed.) *Endocrinology, Int. Congr. Ser. No. 273, Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.* p. 629.
- Neill, J.D., Frawley, S., Plotsky, P.M. and Tindall, G.T.: *Dopamine in hypophyseal stalk blood of the rhesus monkey and its role in regulating prolactin secretion.* *Endocrinology*, 108:489, 1981.
- Quigley, M.E., Judd, S.J. and Gilliland, G.B., et al.: *Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:718, 1979.
- Rigg, L.A. and Yen, S.S.C.: *The pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 129:454, 1977.
- Robyn, C. and Vekemans, M.: *Influence of low dose estrogen on circulating prolactin, LH and FSH levels in postmenopausal women.* *Acta Endocrinol. (Kbh)* 83:9, 1976.
- Robyn, C. and L'Hermite, M.: *Prolactin levels during the menstrual cycle.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44:989, 1977.
- Seki, K., Seki, M., Okumura, T. and Huany, K.: *Effect of clomiphene citrate on serum prolactin in infertile women with ovarian dysfunction.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124:125, 1976.
- Seppala, M., Hirvonen, E. and Ranta, T.: *Hyperprolactinemia and luteal insufficiency.* *Lancet.* 1:229, 1976.
- Sinha, Y.N., Selby, F.W., Lewis, U.J. and Vanderloan, W.P.: *A homologous radioimmunoassay for human prolactin.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:509, 1973.
- Tyson, J.E., Hwang, P., Guyda, H. and Friesen, H.G.: *Studies of prolactin secretion in human pregnancy.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113:14, 1972.
- Vician, L., Shupnik, M.A. and Gorski, J.: *Effects of estrogen on primary ovine pituitary cell cultures: Stimulation of prolactin secretion, synthesis, and preprolactin messenger ribonucleic acid activity.* *Endocrinology*, 104:736, 1979.
- Yen, S.S.C., Ehara, Y. and Siler, T.M.: *Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women.* *J. Clin. Invest.* 53:652, 1974.
- Yeun, B.H., Keye, W.R. and Jaffe, R.B.: *Human prolactin secretion, regulation and pathophysiology.* *Obstet. Gynecol. Surg.*, 28:527, 1973.