

불임 환자와 반복자연유산 환자에서 황체형성호르몬에 대한 연구

포천중문 의과대학 산부인과학교실, 임상의학연구소*

남윤성 · 조용선 · 이우식 · 김남근* · 김세현* · 차광렬

A Study of Luteinizing Hormone in Patients with Infertility and Recurrent Spontaneous Abortion

Yoon Sung Nam, Yong Seon Cho, Woo Sik Lee, Nam Keun Kim*,
Se Hyun Kim*, Kwang Yul Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Clinical Research,
College of Medicine, Pocheon CHA University, Pocheon, Korea*

Objective: To evaluate luteinizing hormone (LH) in patients with infertility and recurrent spontaneous abortion.

Material and Method: LH was tested by solid phase immunoradiometric assay based on monoclonal and polyclonal anti-LH antibodies.

Results: Of 100 infertile patients, the number of less than 5 mIU/ml, 5~10 mIU/ml, greater than 10 mIU/ml in LH level was 67 (67%), 22 (22%), 11 (11%), respectively. Of 100 patients with recurrent spontaneous abortion, the number of less than 5 mIU/ml, 5~10 mIU/ml, greater than 10 mIU/ml in LH level was 79 (79%), 18 (18%), 3 (3%), respectively. There was a significant difference between patients with infertility and recurrent spontaneous abortion only in the group with LH level greater than 10 mIU/ml ($p=0.0325$).

Conclusions: High LH in the follicular phase is known to decrease pregnancy rate and increase abortion rate. But in this study the incidence of high LH in patients with recurrent spontaneous abortion was low. On the contrary, there was a significant increase of LH in infertile patients. So recurrent spontaneous abortion does not seem to be related to high LH level.

Key Words: LH, Infertility, Recurrent spontaneous abortion

반복자연유산은 환자와 의사 모두에게 부담을 주는 문제이다. 수정된 난자의 3/4, 임상적인 임신의 15% 가량이 유산되는 것으로 알려져 있다. 전체 여성 중 반복자연유산의 빈도는 1% 정도다. 아직까지 반복자연유산의 원인은 소수에서만 발견되었다. 최근 여러 가지 연구의 결과로 반복자연유산의 병태

생리가 많이 알려져서 여기에 대한 치료가 가능하게 되었다. 현재까지 반복자연유산의 원인 중 확실한 것은 유전적인 이상과 해부학적인 이상으로 인한 것이다. 증명되지는 않았지만 다른 원인들로는 감염, 갑상선 이상, 황체기부전 등이 있다. 나머지 원인불명의 반복자연유산은 대부분 면역학적인 것

으로 추정되고 있다. 반복자연유산을 치료하지 않은 경우 유산의 위험성은 40%에 달한다. 그렇지만 원인에 따른 치료를 하면 성공률을 90%까지 올릴 수 있다.

배아의 착상과 발달, 그리고 임신이 지속되기 위해서는 난소와 자궁에 대한 호르몬의 복합적인 상호작용이 필요하다. 어떤 여성이 두 번 이상의 초기 자연유산을 경험하였다면 내분비 장애에 대한 검사가 필요하다. 반복자연유산의 주요한 원인으로 특별한 호르몬 이상이 있다는 것을 증명하는 것은 아직 확실한 인과관계가 밝혀지지 않았기 때문에 어려운 일이다.

부신이나 난소에서 남성호르몬이 과다하게 분비 되면 회발월경, 무월경, 황체기부전 등을 일으킬 수 있다. 배란장애나 황체기부전이 있는 여성에서 다모증이나 여드름 같은 증상이 있으면 남성호르몬 과다증이 있다는 것을 시사한다. 그렇지만 이제까지 반복자연유산과 황체기부전에 대한 대부분의 연구에서는 남성호르몬 과다증을 체계적으로 조사하지 않았다.

난포기에 황체형성호르몬이 높아지면 임신율이 떨어지고 유산율이 높아진다는 것은 잘 알려진 사실이다. 그렇지만 이것을 반박하는 연구도 소수에 불과하였다. 저자들은 불임 환자와 반복자연유산을 호소하는 환자들에서 황체형성호르몬을 조사하여 이것이 불임과 유산에 어떠한 영향을 미치는가를 조사하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1998년 1월 1일부터 2001년 12월 31일까지 차병원 불임클리닉을 방문한 불임 환자 100명과 반복자연유산 환자 100명을 대상으로 연구를 하였다.

2. 연구 방법

DPC사 (USA)의 Coat-A-Count LH IRMA를 이용하였다. 이 방법은 monoclonal anti-LH antibodies와 polyclonal anti-LH antibodies에 의거한 solid-phase immunoradiometric assay이다. Liquid phase에는 ¹²⁵I-labeled polyclonal anti-LH antibodies를 이용하고 polystyrene

Table 1. LH levels in patients with infertility and recurrent spontaneous abortion

LH	Infertility	RSA	p value
5 mIU/ml ↓	67 (67%)	79 (79%)	.3206
5~10 mIU/ml	22 (22%)	18 (18%)	.5271
10 mIU/ml ↑	11 (11%)	3 (3%)	.0325
Total	100	100	

LH: luteinizing hormone

RSA: recurrent spontaneous abortion

tube의 wall에는 monoclonal anti-LH antibodies가 부착되어 있다. 검사내 정확도 (intraassay precision)는 1.0~1.6%이고 검사간 정확도 (interassay precision)는 2.2~7.1%이다. 민감도 (sensitivity)는 0.15 mIU/ml이고 특이도 (specificity)는 LH에 상당히 특이하며 F-SH, hCG, TSH와는 교차반응의 정도가 낮다.

3. 통계 분석

각각의 LH 수치에서 불임 환자와 반복자연유산 환자 사이의 유의성 검정은 카이제곱 검정 방법을 이용하였다. 모든 통계 분석은 the SAS System for Windows release 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하였다.

결 과

100명의 불임 환자 중 황체형성호르몬이 5 mIU/ml 미만인 경우는 67명 (67%), 5~10 mIU/ml인 경우는 22명 (22%), 10 mIU/ml 이상인 경우는 11명 (11%)이었다. 100명의 반복자연유산 환자 중 황체형성호르몬이 5 mIU/ml 미만인 경우는 79명 (79%), 5~10 mIU/ml인 경우는 18명 (18%), 10 mIU/ml 이상인 경우는 3명 (3%)이었다.

통계 분석상 p-value 값이 황체형성호르몬이 5 mIU/ml 미만인 경우는 .3206, 5~10 mIU/ml인 경우는 .5271, 10 mIU/ml 이상인 경우는 .0325로 황체형성호르몬이 10 mIU/ml 이상인 경우에만 두 집단간에 유의한 차이를 보였다 (Table 1).

고 찰

Clomiphene citrate에 반응하지 않는 다낭성난소

증후군 환자 48명을 대상으로 파동성 (pulsatile)의 성선자극호르몬 분비호르몬 (gonadotropin releasing hormone: GnRH)으로 배란유도를 시도하였다.¹² 배란주기당 26%의 높은 임신율을 보였지만 23명 중 10명은 유산되었다. 특히 그 중 8명에서는 배란 4주 이내에 유산이 일어났다. 이 연구에서 43%가 임신 초기에 유산이 되었는데 이 수치는 다낭성난소 증후군을 동반하지 않은 배란장애를 가진 여성들의 유산율이 13%에 불과하다는 사실에 비추어 볼 때 상당히 높다고 할 수 있다.

파동성의 성선자극호르몬 분비호르몬으로 치료한 다낭성난소 증후군 환자에서 유산율이 높은 원인을 규명하기 위하여 황체형성호르몬 (luteinizing hormone: LH)이 상승하면 임신에 어떤 영향을 미치는가에 대하여 조사하였다.³ 임신한 27명의 여성 중 배란 4주 이내에 유산된 경우는 9명으로 33%였다. 배란이 되었더라도 임신에 실패한 경우에는 평균적인 황체형성호르몬 수치가 유의하게 높았다. 임신에 성공한 경우라 할지라도 평균적인 황체형성호르몬이 높으면 배란 4주 이내에 유산될 가능성이 유의하게 높았다. 그러므로 파동성의 성선자극호르몬 분비호르몬으로 배란유도를 하는 다낭성난소 증후군 환자에서 황체형성호르몬이 높으면 임신율이 떨어지고 유산율이 높다는 것을 알 수 있다.

배란이 규칙적인 여성을 대상으로 난포기에 황체형성호르몬이 높으면 임신에 어떠한 영향을 주는지에 대한 연구도 발표되었다.⁴ 임신을 계획하는 193명 중 황체형성호르몬이 10 IU/L 이상인 경우가 46명에서 발견되었다. 이중 31명이 임신되었는데 20명 (65%)에서 자연유산이 일어났다. 반면 난포기에 황체형성호르몬이 정상인 경우에 자연유산이 된 경우는 12%에 불과했다. 결론적으로 황체형성호르몬이 높은 경우에는 57%에서 자연유산이 일어났다. 난포기의 황체형성호르몬이 임신에 미치는 나쁜 영향은 분만력이나 임신의 기왕력과는 관계가 없는 것으로 나타났다.

황체형성호르몬이 높으면 임신을 유지하는데 나쁜 영향을 미친다는 보고도 있다. Clomiphene citrate로 배란유도를 하는 여성들을 대상으로 난포기의 황체형성호르몬에 관한 연구가 발표되었다.⁵ 시험관아기 시술을 하는 환자들에서 배란전 황체형성호르

몬이 높으면 수정률이 떨어진다.^{6,7} 또 시험관아기 시술에서는 황체형성호르몬이 올라가면 임신율이 낮아지고 유산율이 높아지는 것으로 알려졌다.⁸ 다낭성난소 증후군 환자에서 clomiphene citrate로 배란유도를 하는 경우에도 유사한 결과가 나올 수 있다. 그렇지만 이것을 반박하는 논문도 발표되었다.⁹

황체형성호르몬이 상승하면 난자성장을 조기에 활성화시키기 때문에 난포발달에 나쁜 영향을 줄 수 있다. 황체형성호르몬에 의하여 난소성장억제제 (oocyte maturation inhibitor)가 억제되어 임신시 부적절하게 노화된 난자가 배란된다.¹⁰ 성공적인 수정과 임신을 지속시키기 위해서는 생식자 (gamete)에 적절한 시간이 필요하다는 사실은 수정 시기와 임신 결과와의 상관관계에서 알 수 있다.^{11,12}

난포기의 성선자극호르몬 이상이 조기유산을 일으키는 난소성장 이상을 초래한다는 가설에 대해서는 심도 있는 연구가 필요하다. 이 이론은 다낭성난소 증후군 환자에서 유래되었다는 사실을 명심해야 한다. 규칙적인 배란을 하더라도 반복자연유산을 호소하는 여성들은 정상 생식력을 보이는 여성보다 초음파검사상 다낭성난소를 보일 확률이 높다.¹³ 이런 현상은 황체형성호르몬 수치와는 연관성이 없지만 황체형성호르몬이 높은 경우 이러한 초음파 결과가 나타날 가능성이 있다. 이 사실은 난포기 황체형성호르몬의 영향과는 별개로 다낭성난소 증후군에서 난포생성 (folliculogenesis)이 잘못되어 유산이 일어날 수 있다는 가능성을 제시한다.

유산 환자에서 황체형성호르몬이 높아지면 황체기부전 (luteal phase defect)을 초래한다는 사실도 아직 확실히 증명되지 않았다. 다낭성난소 증후군에서 박동성의 성선자극호르몬 분비호르몬으로 배란유도를 했을 때 황체기에서 estradiol이 높아지고 progesterone이 감소한다고 보고되었지만 이것이 임신 결과와는 연관성을 보이지 않았다.¹⁴

이러한 결과로 인하여 황체형성호르몬이 높은 경우 먼저 이것을 하향조절 (downregulation)시키고 성선자극호르몬으로 배란유도를 하는 것이 좋다고 주장한 학자도 있다.¹⁵ 다낭성난소 증후군 환자에서 buserelin으로 전치치를 한 후 난포자극호르몬으로 배란유도를 하였더니 clomiphene citrate의 경우보다 유산율이 감소했다는 보고도 있다.¹⁶ 이와 반대로

buserclin을 사용해도 유산율에는 변화가 없다는 연구도 발표되었다.¹⁴ 그러므로 난포기에 황체형성호르몬이 높은 경우 배란유도 전에 성선자극호르몬을 하향조절하는 것이 임신 결과에 좋은 영향을 미친다는 가설에 대해서는 검증이 필요하므로 이것을 임상에 적용하는 것은 아직 이른다.

황체형성호르몬은 과립막세포 (granulosa cell)와 난자 사이에 있는 세포를 연결하는 과정을 방해한다. 그리하여 난자내의 cAMP 수치가 감소하고 난자성장억제제를 감소시켜 감수분열을 재개하게 한다. 더구나 쥐에서 수정을 지연시키면 비정상 임신이 증가한다. 이러한 사실들은 배란과 수정간에는 종 (species)에 특이한 시간이 있으며 이것을 초과하면 생리적으로 노화된 난자가 생성되어 유산이 일어날 가능성이 높다는 것을 의미한다. 인간에서도 난포기에 황체형성호르몬이 과다하게 분비되면 조기에 난자가 성숙되어 노화된 난자가 배란된다.

황체형성호르몬은 난자성숙에 직접적으로 나쁜 영향을 주기보다는 난소에서 분비되는 남성호르몬을 과다하게 분비하여 과립막세포의 기능을 억제하고 난포폐쇄 (follicular atresia)를 유발한다. 다낭성난소 증후군 환자에서 남성호르몬이 상승하면 불임보다는 다모증이나 여드름 같은 남성호르몬 과다증 증상이 나타나는데 이것은 황체형성호르몬 과다분비와 연관되어 있다.¹⁷ 다낭성난소 증후군에서는 prostaglandin 생성에 이상이 초래되어 자궁내막이 비정상적이기 때문에 유산이 일어난다는 가설이 제시되었다.¹⁸ 그렇지만 자연주기에서 냉동배아를 이식한 결과 황체형성호르몬 수치와 유산과는 아무런 관련성이 없는 것으로 나타났다.¹⁹ 이 연구에서는 뇌하수체를 탈감작 (desensitization)하여 황체형성호르몬을 억제한 주기를 이용하였다.

비만은 다낭성난소 증후군 환자에서 흔하며 체질량지수 (body mass index: BMI)가 상승하면 황체형성호르몬 수치와 관계없이 유산이 증가한다.²⁰ 비만이 임신을 유지하는데는 중요한 요소이지만 황체형성호르몬이 높은 경우 수정률이 떨어지는 현상을 설명하지는 못한다. 그러므로 결론적으로 난포기에 황체형성호르몬이 과다하게 분비되는 경우 유산을 일으키는 주요한 요인은 비정상적인 난자성숙이라고 할 수 있다.

난소의 peptide 호르몬은 뇌하수체에서 성선자극호르몬의 분비에 중요한 역할을 한다. Inhibin과 관련된 peptide는 주로 난포자극호르몬 분비에 작용한다. 다낭성난소 증후군에서 inhibin 분비에 문제가 있는 것은 아니다.²¹ 난소를 과자극할 때 정상적인 월경주기에서 황체형성호르몬이 감소하는 현상은 성선자극호르몬 분비호르몬으로 인하여 분비되는 황체형성호르몬을 억제하는 인자가 난포에 존재한다는 것을 의미한다. 이 물질은 아직 밝혀지지 않았지만 inhibin과는 다른 peptide라고 추측되며 성선자극호르몬 급등 약화인자 (gonadotropin surge attenuating factor: GnSAF) 혹은 성선자극호르몬 급등 억제인자 (gonadotropin surge inhibiting factor: GnSIF)라고 불린다.^{22,23} 성선자극호르몬 급등 약화인자는 뇌하수체에 작용하는 것으로 추측된다. 성선자극호르몬 급등 약화인자 혹은 난소의 다른 황체형성호르몬 억제인자가 부족하면 황체형성호르몬 과다증이 생기는 것으로 추측된다.²⁴

배란을 유발하면 성선자극호르몬 급등 약화인자 때문에 난포발달과 함께 혈중 황체형성호르몬이 감소할 수도 있다. 그렇지만 어떤 경우에 황체형성호르몬이 과다하게 분비되는가를 예측하기 어렵기 때문에 배란유도시에 여러 가지 방법들이 개발되었다.

내인성 (endogenous) 성선자극호르몬을 억제하기 위하여 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제를 사용하는 것에 대해서는 그 효과가 뚜렷하지 않다.²⁵ 시험관야기 기술을 하는 다낭성난소 증후군 환자에서 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제로 내인성의 황체형성호르몬을 억제하는 것은 특별한 장점이 있다.^{26,27} 이렇게 하면 다낭성난소 증후군의 경우 난포가 높은 황체형성호르몬에 노출되는 것을 피할 수 있다. 이러한 난소들은 뇌하수체를 탈감작하지 않은 경우에 비하여 수정률이 높다.^{28,29} 이 사실은 다낭성난소 증후군을 동반한 여성에서 문제가 되는 것은 다낭성난소 자체가 아니라 호르몬 이상이라는 것을 의미한다.

요사이 시험관야기 기술에서 황체형성호르몬이 상승하는 것을 예방하기 위하여 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제가 많이 사용되고 있다. 그렇지만 성선자극호르몬 분비호르몬 효능제는 과배란 주기를 단순화하는 장점이 있지만 이것이 과연 수정률

과 임신율을 높이는가에 대해서는 논란이 많다.³⁰ 뇌하수체 탈감작은 과배란 주기에서 중요한 역할을 하지만 황체형성호르몬이 과다분비되는 다낭성 난소 증후군에서 유산율을 감소시키는 것을 제외하고 다른 장점에 대해서는 그 효과가 확실하게 증명되지 않았다.

참 고 문 헌

- Homburg R, Eshel A, Armar NA. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinizing hormone releasing hormone to induce ovulation. *Br Med J* 1989; 298: 809-12.
- Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J* 1988; 297: 1024-6.
- Homburg R, Jacobs HS. Etiology of miscarriage in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1989; 51: 196-7.
- Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 1141-4.
- Shoham Z, Borenstein R, Lunenfeld B, Pariente C. Hormonal profiles following clomiphene citrate therapy in conception and non-conception cycles. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 271-8.
- Howles CM, Macamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC. Effect of high tonic luteinizing hormone on outcome of in-vitro fertilization. *Lancet* 1986; 2: 521-2.
- Punnonen R, Heinonen PK, Ashorn R, Kujansuu E, Vilja P, Tuohimaa P. Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in-vitro fertilized embryos. *Fertil Steril* 1998; 49: 479-82.
- Stanger JD, Yovich JL. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal LH levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 385-93.
- Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on a postcoital test. *Fertil Steril* 1982; 37: 161-7.
- Tsafiri A, Pomerantz SH. Oocyte maturation inhibitor. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 157-70.
- Guerrero R, Rojas OI. Spontaneous abortion and aging of human ova and spermatozoa. *N Engl J Med* 1975; 293: 573-5.
- Hunter RHF, Cook B, Baker TG. Dissociation of response to injected gonadotropin between the graafian follicle and oocyte in pigs. *Nature (London)* 1976; 260: 156-8.
- Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988; 297: 1027-8.
- Filicori M, Flamigni C, Meriggiola MC, Ferrari L, Michelacci L, Campaniello E, et al. Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile gonadotropin-releasing hormone ovulation induction in different ovulatory disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 965-72.
- Homburg R, Eshel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS. Combined luteinizing hormone analogue and exogenous gonadotropins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990; 5: 32-5.
- Johnson P, Pearce JM. Recurrent spontaneous abortion and polycystic ovarian disease: comparison of two regimens to induce ovulation. *Br Med J* 1990; 300: 154-6.
- Balen AH, Conway GS, Kaltas G. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107-11.
- Bonney RC, Frank S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1990; 4: 207-31.
- Polson DW, Chanda M, Bedi S, Troup S, Lieberman B. The effect of serum luteinizing hormone concentrations on success rates of frozen embryo replacement into natural cycles. *Br Congr Obstet*

- Gynecol 1992 abstr 152.
20. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotropin. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 128-31.
 21. Buckler HM, McLachlan RI, MacLachlan VB, Healy DL, Burger HG. Serum inhibin levels in polycystic ovary syndrome: basal levels and response to luteinising hormone-releasing hormone agonist and exogenous gonadotrophin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 798-803.
 22. Sopolak VM, Hodgen GD. Blockade of the estrogen-induced luteinising hormone surge in monkeys: a nonsteroidal, antigenic factor in porcine follicular fluid. *Fertil Steril* 1984; 41: 108-13.
 23. Messinis IE, Templeton A, Baird DT. Endogenous luteinising hormone surge during superovulation induction with sequential use of clomiphene citrate and pulsatile human menopausal gonadotrophin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1076-80.
 24. Balen AH, Jacobs HS. Gonadotrophin surge attenuating factor: a missing link in the control of LH secretion? *Clin Endocrinol* 1991; 35: 399-402.
 25. Homburg R, Eshel A, Kilborn J, Jacobs HS. Combined luteinising hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990; 5: 32-5.
 26. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 113-31.
 27. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busarelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959-64.
 28. Fleming R, Jamieson ME, Hamilton MP, Black WP, Macnaughton MC, Coutts JR. The use of GnRH analogues in combination with exogenous gonadotropins in infertile women. *Acta Endocrinol (Suppl)* 1988; 288: 77-84.
 29. Abdalla HI, Ahuja KK, Leonard T, Morris NN, Honour JW, Jacobs HS. Comparative trial of luteinising hormone releasing hormone analogue / HMG and clomiphene citrate / HMG in an assisted conception programme. *Fertil Steril* 1990; 53: 473-8.
 30. Tan SL, Waterstone J, Waren M, Parsons J. A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotropin administration after pituitary desensitization in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 1992; 57: 1259-64.
-