

배란촉진제

요약

배란촉진제는 여성의 난소에서 난자가 배출되도록 하여 임신을 돕는 약이다. 배란이 일어나지 않는 무배란증을 치료하거나 체외수정 등의 보조생식술에서 과배란을 유도하여 수정의 기회를 높이기 위해 사용된다. 대표적인 약물은 경구약인 클로미펜과 성선자극호르몬 성분의 주사제 등이다.

외국어 표기

ovulation stimulant(영어)
排卵促進劑(한자)

동의어:

유의어·관련어: 배란유도제, drug for ovulation induction, 수정약, fertility drug, 불임 치료제, drug for infertility, 과배란주사, superovulation injection

정상 배란의 과정

배란은 가임 여성에서 월경주기 동안 난소에서 1개의 성숙한 난자가 배출되는 현상을 말한다. 무배란증*, 다낭성 난소 증후군†, 성선자극호르몬의 생산 부족 등 여러 가지 원인으로 배란이 일어나지 않으면 불임의 원인이 되므로 배란을 촉진하여 불임을 치료한다.

월경주기는 난소뿐만 아니라 뇌의 시상하부(hypothalamus)와 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)에서 분비되는 호르몬에 의해 조절된다. 시상하부에서 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)이 분비되면, 이 GnRH는 뇌하수체 전엽을 자극해 성선자극호르몬(gonadotropin, 생식샘자극호르몬)

을 분비한다. 난소를 성숙시키는 대표적인 성선자극호르몬은 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)이다. FSH는 여성의 난포(난소 주머니)를 자극해 난자를 성숙시키며, 남자에서 에스트로겐(estrogen)의 분비를 증가시킨다. 그러나 에스트로겐의 양이 증가하면 뇌하수체에 FSH의 생산을 중단하고 LH의 생산을 자극하도록 하는 신호를 보낸다. LH는 배란을 유도하는 호르몬으로 난자를 성숙시키고 방출하여 배란을 일으킨다. 난자를 방출하고 난 이후 난포는 황체로 변하여 프로게스테론(progesteron)을 분비하여 새로운 난포가 자라나는 것을 억제한다.

여성의 월경주기는 난포기, 배란기, 황체기로 나눌 수 있다. 난포기는 한 달에 1개의 난포가 성숙하는 기간이며 GnRH 분비에 의해 FSH가 분비되면서 난포가 성숙하게 된다. 난자는 상당한 양의 여성호르몬인 에스트로겐을 분비하여 불규칙한 출혈을 방지하고 자궁경부의 점액 분비를 증가시킨다. 배란기는 월경주기를 28일로 했을 때 14일 무렵이며, 이 기간에 난포가 파열되면서 난소가 배출된다. 난소를 배출하고 남은 난포는 노란색을 띠는 황체가 되므로 배란이 된 이후의 시기를 황체기라고 하며 약 2주 정도의 기간에 해당한다. 황체는 에스트로겐과 상당한 양의 프로게스테론을 분비한다. 프로게스테론은 자궁내막을 성숙시켜 배아가 자라기에 최적의 환경이 되게 한다. 수정란이 착상하지 않으면 에스트로겐과 프로게스테론이 감소되고 자궁내막이 떨어져 나오며 월경이 시작된다. 반대로 임신이 되면 인체 융모 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)이 분비되어 임신이 유지될 수 있도록 하며, 에스트로겐과 프로게스테론의 생산을 조절한다.

그림 1. 배란에 관여하는 호르몬의 종류

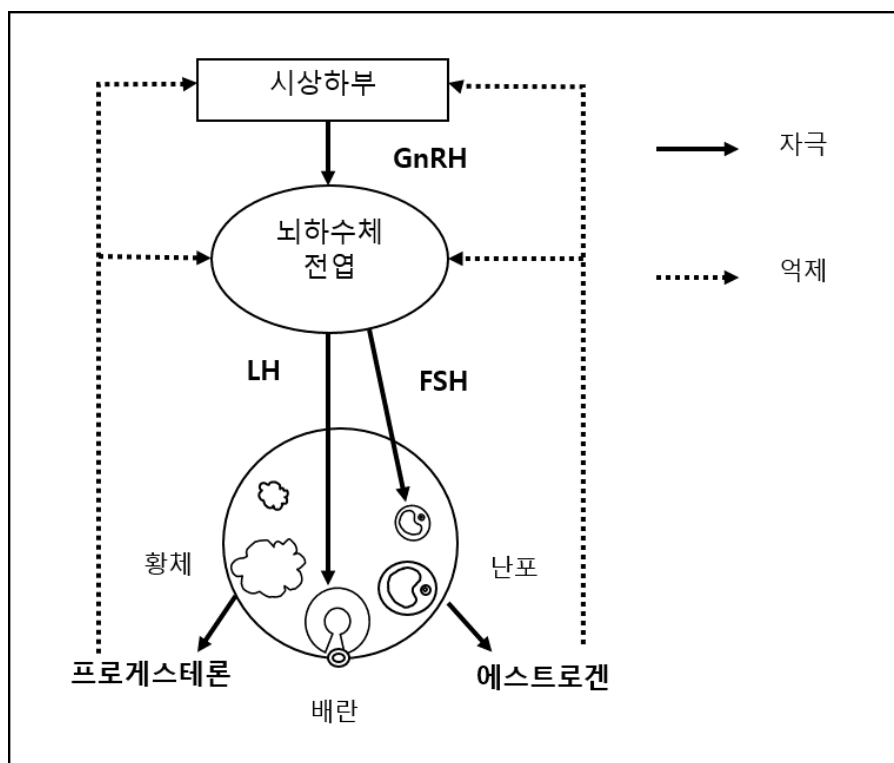
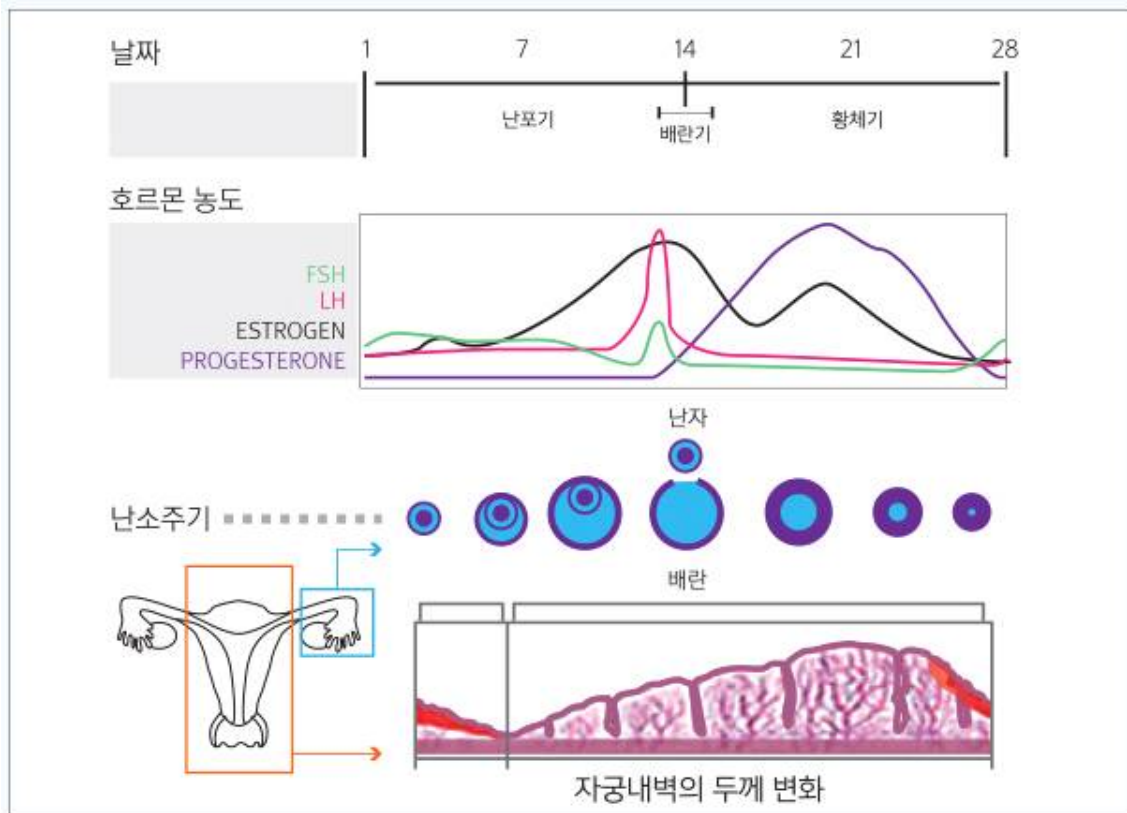


그림 2. 월경주기와 호르몬의 변화



* 무배란증: 난소에서 배란이 일어나지 않는 상태를 말한다. 다낭성 난소 증후군, 성선자극호르몬의 불균형, 뇌하수체나 시상하부의 장애 등으로 유발될 수 있으며 불임의 원인이 된다.

† 다낭성 난소 증후군: 가임기 여성의 난소의 초음파에서 여러 개의 난포가 발견되고, 남성호르몬인 안드로겐의 농도가 높고, 배란이 일어나지 않거나 드물게 일어나는 질환을 의미한다.

약리작용

배란촉진제는 여성의 난소에서 난자가 배출되도록 하여 임신을 돕는 약이다. 배란을 조절하기 위한 목적으로 항에스트로겐 제제인 클로미펜(clomifene)이 가장 우선적으로 사용된다. 클로미펜에 반응하지 않는 경우 난포를 성숙시키기 위해 성선자극호르몬인 난포자극호르몬(FSH)을 투여하며, 경우에 따라 황체형성호르몬(LH)을 함께 투여하기도 한다. 인체 폐경 성선자극호르몬(human menopausal gonadotropin, hMG)을 주사하기도 하는데 이는 강력한 배란촉진제이다. 성숙한 난포에서 난자를 배출시키기 위해서 인체 융모 성선자극호르몬(hCG)을 투여한다. 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 유도제인 GnRH 유사체와 길항제(억제제)도 배란을 조절하기 위해 사용된다. 배란장애의 원인으로 유즙분비 호르몬인 프로락틴(prolactin)*이 높은 경우에는

프로락틴 억제제인 브로모크립틴(bromocriptine)이 사용된다. 각 종류별 약리작용은 다음과 같다.

* 프로락틴(prolactin): 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로서 임신과 관련 없는 유즙분비, 무배란을 일으킨다. 혈중에 프로락틴이 증가하면 배란이 일어나지 않아 불임의 원인이 된다.

항에스트로겐 제제(antiestrogen)

클로미펜은 가장 널리 사용되는 경구용 배란촉진제로서 시상하부에서 에스트로겐 수용체를 차단한다. 에스트로겐 분비가 억제되면 뇌하수체에 신호를 보내 다량의 FSH와 LH를 분비하도록 한다. 이로 인해 난포가 성장하게 되고 배란이 일어난다.

난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)

폴리트로핀(follitropin)이라고도 하며 시상하부나 뇌하수체를 거치지 않고 직접 난소에 작용하여 난포의 성숙을 자극한다. 클로미펜으로 배란에 성공하지 못한 경우에 시도해 볼 수 있다. FSH나 LH가 부족한 무월경증인 여성에게도 사용되며, 보조생식술에서 과배란을 일으켜 여러 개의 난자를 생산할 목적으로 사용되기도 한다. 대부분 피하에 주사하는 주사제이다.

황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)

루트로핀(lutropin)이라고도 하며 단독으로 사용되기보다는 FSH 제제와 함께 사용되는 주사제이며, LH와 FSH가 부족한 여성에서 난포를 발달시키는 목적으로 투여된다. 환자는 대부분 무월경이고 내인성 에스트로겐 분비가 적으므로, 치료는 어느 때나 시작할 수 있다.

인체 폐경 성선자극호르몬(human menopausal gonadotropin, hMG)

메노트로핀(menotropin)이라고도 하며 폐경된 여성의 소변에서 추출한 강력한 배란촉진제로서 보조생식술에서 과배란을 유도하기 위해 사용된다. FSH와 LH를 함유하고 있다.

인체 융모 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)

태반 성선자극호르몬이라고도 불리며 임신 시 태반에서 분비된다. LH와 화학구조와 작용이 비슷하기 때문에 불임 치료 시 성숙된 난포가 난자를 배출하도록 하는 목적으로 사용된다. 환자에게 FSH나 hMG를 주사하여 난자가 성숙하게 되면, 의사는 초음파와 혈중 에스트로겐 농도로서 난자의 성숙을 정도를 판단하여 hCG를 주입할 시기를 결정한다. hCG는 임신 시에 태반에서 분비되는 호르몬으로서 임신검사에 사용되므로, 투여 후 10일 이내에 임신검사를 할 경우 양성으로 나올 수 있다.

성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 유도제(유사체, 길항제)

GnRH의 유사체와 길항제 모두 불임 치료에 사용될 수 있다. GnRH 유사체는 GnRH와 구조가 비슷하므로 뇌하수체를 자극한다. 그러나 초기엔 난소의 성숙을 유발하는 FSH와 LH를 분비하지만 지속적으로 자극하면 FSH와 LH의 분비가 멈추게 된다. 따라서 난소 호르몬의 분비도 억제되고 배란은 일어나지 못하게 된다. 배란에 필요한 호르몬의 분비를 억제하므로, 배란 주기가 불규칙하여 hMG에 반응하지 않을 때 사용된다. 또한, 뇌하수체가 조기에 LH를 급상승시켜 미숙한 난자를 배란하지 못하도록 하기 위해서도 사용한다. GnRH 길항제는 FSH와 LH를 즉각적으로 억제시키며, GnRH 유사체와 같은 목적으로 사용된다.

프로락틴 차단제(prolactin antagonist)

프로락틴은 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로 뇌하수체에 작용해서 FSH와 LH의 생성을 억제한다. 혈중에 프로락틴이 증가하면 유즙이 분비되고, 배란이 일어나지 않게 된다. 프로락틴 차단제인 브로모크립틴은 뇌하수체에서 FSH와 LH 분비를 증가시켜 배란이 되게 한다. 오심, 구토 등이 유발될 수 있으므로 취침 전이나 식사 직후에 복용하는 것이 좋다.

효능·효과

배란 장애에 의한 불임증인 경우에 배란을 유도하여 불임을 치료하기 위한 목적으로 사용된다. 배란이 일어나지 않는 무배란증인 여성에게서 배란을 유도하기 위해 사용하기도 하고, 자궁내 정자 삽입(intrauterine insemination, IUI, 인공수정)*이나, 체외수정(in vitro fertilization, IVF, 시험관아기)†과 같은 보조 생식술(assisted reproductive technology, ART)‡에서 과배란(controlled ovarian hyperstimulation, COH)§을 유도하여 배출되는 난자의 수를 증가시킴으로써 수정의 기회를 높이기 위해 사용된다.

* 자궁내 정자 삽입(intrauterine insemination, IUI): 나팔관이 정상적으로 개통되어 있는 여성의 자궁 내에 정자를 세척, 농축한 후 좋은 정자만을 골라 주입하여 수정 및 임신율을 향상시키는 방법이다.

† 체외수정(in vitro fertilization, IVF): 불임의 치료 방법 중 하나로 난자와 정자를 체외에서 수정시켜 자궁에 착상시켜 임신에 이르게 하는 시술 방법이다.

‡ 보조 생식술(assisted reproductive technology, ART): 넓은 의미로는 신체의 밖에서 난자와 정자 등 생식세포를 다루는 불임 치료와 관련된 기술들을 의미하고, 좁은 의미로 체외수정에 의한 배아 생성과 이식 과정인, 시험관아기를 일컫는다.

§ 과배란(controlled ovarian hyperstimulation, COH): 시험관아기와 배아이식 시술을 위해 난자를 채취하는 과정에서 다수의 배란을 유도하는 과정을 말한다.

용법

배란촉진제의 종류에 따른 투여방법과 투여 기간은 다음과 같다. 제품별 상세한 용량과 사용방법은 제품설명서 또는 제품별 허가사항을 참조한다.

Table 1. 배란촉진제의 종류별 투여방법과 기간

구분	대표제품 예	투여방법과 기간
항에스트로겐제	클로미펜®	월경 5일째부터 5일간 1일 50~100 mg 투여 (1주일 후 배란이 일어남)
난포자극호르몬(FSH)	고날에프® 퓨레곤® 고나도핀® 폴리트롭®	<ul style="list-style-type: none"> 월경주기 초반에 투여를 시작하여 매일 주사 용량과 기간은 환자 개인별로 다르며 난포가 성숙될 때까지 에스트로겐 농도와 난포의 크기를 관찰하며 투여
황체형성호르몬(LH)	루베리스®	FSH와 함께 매일 투여
황체형성호르몬(LH) + 난포자극호르몬(FSH)	퍼고베리스®	매일 1바이알 투여
인체폐경성선자극호르몬(hMG)	메노푸어®	월경주기 2~3일째부터 투여를 시작하여 7~12일간 매일 주사
인체용모성선자극호르몬(hCG)	오비드렐® 프레그닐®	FSH 또는 hMG 제제를 마지막으로 투여한 후, 24~48시간 후에 피하주사, 36~72시간 후 배란
성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 유사체	렐레팍트®	0.025~0.1 mg 정맥 또는 피하주사
성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 길항제	세트로타이드® 오가루트란®	<ul style="list-style-type: none"> 0.25 mg을 1일 1회 24시간 간격으로 투여 성선자극호르몬 투여한지 5~6일째에 투여 시작하여 성선자극호르몬 투여기간 동안 계속 투여
프로락틴 차단제	팔로텔®	1회 2.5 mg, 1일 2회 투여 (1일 1.25 mg에서 시작, 점차적으로 증량함)

• 성선자극호르몬(FSH, LH, hMG)으로 난소를 자극한 후 치료의 경과를 환자 개개인에 따라 난포 크기(직경 ≤ 18 mm)를 초음파로 측정하고, 에스트로겐 농도(에스트라디올로 300~800 pg/mL)를 측정하여 판단한다. 용량과 치료기간은 난포가 성숙되는 정도에 따라 조절되어야 한다.

• 성선자극호르몬을 투여한 후 난소가 정상적으로 성숙되면 마지막으로 투여하고, 24~48시간 후에 hCG 제제를 5,000~10,000 IU의 투여하면 난포가 터지면서 배란이 이루어진다. 그러므로 수정을 위해서는 hCG

를 주사한 당일과 그다음 날에 성교하거나, 자궁내 인공수정을 실시하거나 인공보조 생식술을 위해 난자를 채취한다.

부작용

배란촉진제의 대표적인 부작용은 다음과 같다.

- 과배란을 유도하거나 보조생식술의 성공률을 높이기 위해 다수의 수정란을 이식하는 경우 다태임신의 확률이 높아진다. 다태임신의 경우 유산이나 조산, 저체중아의 위험이 증가한다.
- 난소과자극 증후군(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS): 에스트로겐 수치가 너무 높아져서 생기는 합병증으로 초기 증후는 하복부통증이며, 오심, 구토, 체중증가, 난소 증대, 난포낭종 등이 생길 수 있다. 난소과자극 증상이 발생한 경우, 성선자극호르몬의 투여를 중단하고, 용모막성 성선자극호르몬의 투여는 보류해야 한다.
- 주사부의 통증이나 발적, 요량증가, 안면홍조, 기분의 변화, 불면증, 우울증, 유방압통, 홍조, 복부 팽만감, 복부의 통증, 두통, 현기증, 질 건조, 골반의 불편감 등이 일어날 수 있다.

그 외에 부작용에 관한 상세한 정보는 제품설명서 또는 제품별 허가정보에서 확인할 수 있다. 부작용이 발생하면 의사, 약사 등 전문가에게 알려 적절한 조치를 취할 수 있도록 한다.

배란 촉진에 사용되는 다른 약물

다음 약물은 배란 장애 또는 불임증 치료로 식품의약품안전처로부터 허가를 받지는 않았지만, 임상에서 특정 환자에게 배란을 유도하기 위한 목적으로 사용되기도 한다.

방향화효소 억제제(aromatase inhibitor)

방향화효소는 남성호르몬인 안드로스텐디온(androstenedione)과 테스토스테론(testosterone)을 여성호르몬인 에스트로겐으로 전환시키는 효소이다. 이 효소를 억제하는 방향화효소 억제제는 주로 폐경 여성의 유방암 치

료에 사용된다. 에스트로겐 농도를 감소시키기 때문에, 시상하부와 뇌하수체에 FSH를 증가시키도록 신호를 보내어 난포의 성숙을 유도하므로 배란 유도의 목적으로도 사용되고 있다. 대표적인 약물로는 레트로졸(letrozole)과 아나스트로졸(anastrozole) 등이 있으며, 모두 경구약이다.

인슐린반응 개선제

불임의 원인 중 하나인 다낭성 난소 증후군의 원인은 여러 가지인데 그 중 인슐린에 대한 저항성과 그에 따른 고인슐린혈증이 있다. 고인슐린혈증은 인슐린이 작용하는 조직이 인슐린에 제대로 반응하지 못해서 인슐린이 과다하게 분비되어 혈액 중에 인슐린의 농도가 높은 상태이다. 과도한 인슐린은 난소와 부신에서 안드로겐을 생성을 촉진시키고 배란을 방해하는 원인이 된다. 메트포르민(metformin)과 같은 경구용 당뇨약이 인슐린의 반응성을 증가시키고, 포도당의 소비를 증가시켜 다낭성 난소증후군이 있는 여성의 배란 유도 목적으로도 사용된다. 클로미펜이나 FSH 제제와 함께 처방되기도 한다.