

GnRH-Agonist의 임상적 이용

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실
 유 한 기

= Abstract =

Clinical Indication of GnRH-Agonist

Han Ki Yu

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

서 론

여성의 생식과정은 시상하부-뇌하수체-난수축에 의하여 조절되며 성선자극 호르몬-유리호르몬(Gonadotropin-releasing hormone ; (GnRH))은 시상하부의 궁상핵(Arcuate nucleus)에서 생성되어 뇌

하수체 전엽의 성선자극세포(gonadotrophs)에 작용하여 LH 및 FSH를 분비시키는 cleapeptide이다 (Fig. 1).

GnRH는 1971년 Schally & Gieillemin¹⁾에 의하여 시상하부에서 처음 분리되어 구조가 밝혀진 이후 여러가지 강력한 작용 물질과 길항 물질이

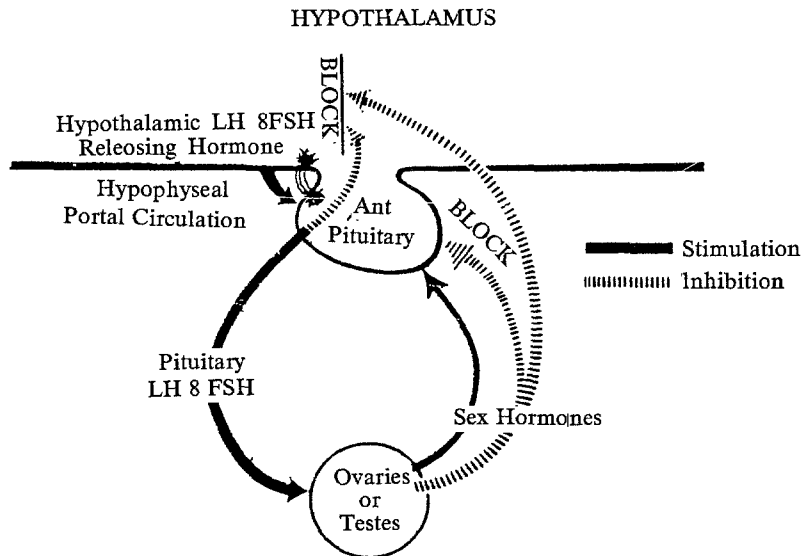


Fig. 1. Hypothalamo-pituitary-gonadal relationships. Solid arrows denote stimulatory effects ; interrupted arrows, inhibitory effects. There are their negative feedback circuits, discernible : (1) the long-established loop between target gland and anterior pituitary, (2) the "long" feedback loop between target gland and hypothalamus and (3) the "short" "internal" or "auto" feedback loop between the anterior pituitary and the hypothalamus.

합성되어 생식내분비 질환의 진단 및 치료에 급속한 진전을 보게 되었다.

시상하부의 GnRH의 파동성(Pulsatile) 분비가 뇌하수체-난소축의 주기적 활성화 및 내인성 GnRH결핍증 환자의 배란 유도를 이해하는데 생리적인 기초를 제공하게 되었다.

연속적인 GnRH 및 GnRH-agonist 투여가 Gonadotropin분비를 하향조절(down regulate) 시킨다는 것을 발견한 후 피임방법에 대한 새로운 치료방법 및 여러가지 성(性)-스테로이드 의존성 질환인 조숙사춘기(precocious puberty) 및 유방암 전립선암 등에서 가역적인 내과적 거세(medical castration)를 시킴으로서 새로운 치료방법을 제공하게 되었다.

최근에는 배란유도 및 체외수정 기술을 위한 과배란 유도등에 이용되고 있다(Table 1).

GnRH의 생리

GnRH는 시상하부의 궁상핵에서 생성되는 decapeptide로 뇌하수체 전엽의 성선자극물질내 수용체와 결합되어 LH 및 FSH 합성, 분비를 자극한다. 이러한 성선자극호르몬의 분비 활성화는 시상하부로부터 GnRH의 파동성 분비에 반응해서 간헐적으로 일어난다.

GnRH를 연속적으로 투여하면 GnRH 수용체의 지속적인 활성화로 생식선자극호르몬 합성 및 분비가 처음 증가후 다시 급격히 감소하게 되는데 이런 현상을 하향조정(down-regulation) 혹은 탈감작(desensitization)이라고 한다²⁾³⁾.

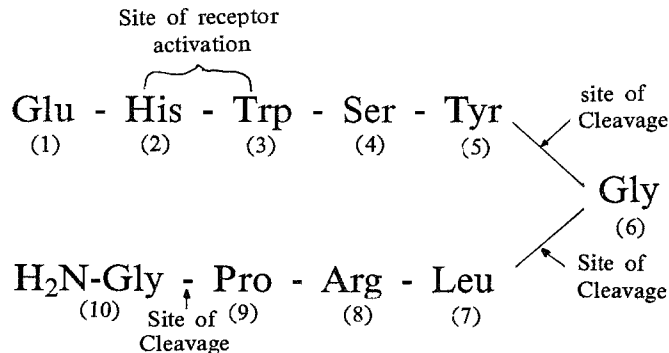


Fig. 2. Chemical structure of the hypothalamic decapeptide GnRH Amino acids 2 and 3 are important for receptor activation. Degradation of GnRH occurs by cleavage of the decapeptide between amino acids 5 and 6, 6 and 7, and 9 and 10.

Table 1. Clinical application of GnRH and its analogs

Activation of pituitary-gonadal function
Physiologic hypogonadotropinism of puerperium
Delayed puberty
Cryptorchidism
Induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea
Male hypogonadotropic hypogonadism
Pituitary-gonadal inhibition
Precocious puberty
Endometriosis
Hormone-dependent tumors
Breast cancer
Prostatic cancer
Suppression of ovarian androgen excess
Contraception
Female
Ovulation inhibition
Induction of luteolysis
Induction of short-luteal phase
Male contraception
The potential use of GnRH antagonist

자연발생하는 GnRH는 시상하부 및 뇌하수체내 peptidase에 의해 분해가 잘 일어난다⁴⁾⁵⁾. 또한 carboxamide peptidase에 의해 6, 7, 9번 아미노산 사이의 결합이 깨지므로 GnRH의 반감기는 2~8분으로 매우 짧다³⁾⁴⁾⁵⁾(Fig. 2).

많은 강력한 GnRH의 작용물질 유사체(agonistic analogues)가 D-aminoacid에서 합성되며 간혹 glycine amide에서 합성된다⁶⁾. GnRH 및 그의 작용

Table 2. Comparison of differences in dose, frequency, and routes of administration of GnRH. Ovulation and pregnancy rates from five centers

Center	Dose	Interval(min)	Route	No. cycles	No. ovulations	No. pregnancies
Levendecker et al	2.5-20µg	89	Intravenous	26	26	6
Shoemaker et al	10-20µg	90-120	Intravenous	24	21	6
Miller et al	1-5µg	96-120	Intravenous	23	20	7
Hurley et al	5-10µg	90	Subcutaneous	7	6	3
Weinstein et al	12-20µg	120	Subcutaneous	7	7	0

물질들은 뇌하수체-성선축에 대해 강력한 억제력을 가지고 있다²⁾. 만약 GnRH 자극에 대한 파동성 분비 양상이 GnRH의 연속적 투여로 대체된다면 GnRH 및 그의 수용체 사이의 상호작용에 대해 정상적으로 반응한 성선자극호르몬 방출기전이 일시적으로 차단되며 수용체의 수도 감소하게 된다²⁾.

뇌하수체-성선기능의 활성화

1. 배란유도(Induction of ovulation)

초기에는 GnRH를 장기간 투여하면 배란율이 저조했으나 GnRH의 혈중농도가 계속 증가하면 탈감작 또는 하향조절로 성선자극호르몬이 감소함을 알게 되었다. 1980년 Leyendecker⁷⁾이 GnRH의 파동성 투여로 배란유도에 성공한 이래 많은 시도를 하여 현재는 82% 이상의 배란율과 24% 이상의 임신율을 나타냈다. 치료 대상자는 뇌하수체-난소축이 정상이거나 시상하부의 GnRH의 분비기능이 저하 또는 결핍된 경우나 Kallman 증후군 및 신경성 무배란증 때 적용 되었다. 배란유도시 사용되는 GnRH의 protocol 사용은 저자들에 따라 다르다(Table 2).

Filcori와 Crowley⁸⁾에 의하면 정상 여성의 내인성 GnRH는 난포기 초기에는 90분마다, 그리고 배란시기가 가까와오면 60분마다 분비된다. 황체기가 되면 3~4시간마다 분비되나 분비의 강도는 증가하는 것으로 보고되었다. 이러한 분비양상이 임상적으로 이용이 되며 대체로 60~120분의 일정한 간격으로 투여함으로써 배란효과를 얻을 수 있다. 투여방법은 GnRH 정맥주사와 피하주사 및 비강을 통한 흡입방법등이 있다. 정맥 투여로 파동성 LH 및 FSH 분비가 내인성 GnRH분비 양상과

비슷하지만 피하투여는 LH, FSH의 파동성분비가 확실하지 않다. 그러나 정맥투여는 10일 이상 투여해야하므로 감염의 위험성이 있다. 투여용량은 1µg/pulse에서 100µg/pulse까지 다양하지만 대부분 GnRH는 1~20µg/pulse로 사용하고 90~120분 주기로 투여한다. 통상 투여용량은 1~20µg/pulse이지만 Crowley 및 McArchur⁹⁾는 Kallman 증후군 환자에게 1.5µg/pulse를 120분 간격으로 피하투여하여 배란에 성공하였다. Leyendecker⁷⁾은 시상하부 무월경증때 2.5~20µg/pulse용량으로 89분 간격으로 정맥투여후 배란유도에 성공하였다. Schoemaker등은 100µg/pulse를 120분 간격으로 정맥투여후 배란에 성공하였지만 과자극호르몬의 증상을 보였다. Miller³⁾등은 보다 적은 용량인 1~5 µg/pulse 정맥투여로 배란 및 임신에 성공하였다.

이러한 현상은 투여량과 투여시간 간격이 배란 및 임신결과에 영향을 미치지 않음을 의미한다. 1980년 Leyendecker⁷⁾은 GnRH의 파동성 투여의 배란 및 임신 성공율을 각기 82%와 24.4%로 보고하였다(Table 3).

GnRH-agonist 및 FSH/HMG의 복합투여: 최근 GnRH-agonist를 체외수정시술의 성공을 위하여 과배란유도때 많이 사용하고 있다. HMG와 더불어 GnRH-agonist를 복합투여하면 상대적으로 조절이 용이한 과배란 유도가 가능하며 임신의 성공율을 향상시킨다. 즉 성선자극호르몬으로 과배란 유도를 시행하기 전주기에 미리 반감기가 길고(80~480분¹⁰⁾) 강력한 작용력을 가진 GnRH-agonist를 투여하면 뇌하수체의 LH, FSH의 분비 능력이 소실된 가역적인 저성선증상태가 된다. 이때 HMG나 PureFSH를 투여함으로써 뇌하수체의 내분비를 강력히 억제하여 조기 LH surge 및 난포의 황체화 현상을 예방한다. 또한 난포의 성장정도 혈중 E₂

Table 3. Clinical data from 45 GnRH treatment cycles⁷⁾

Diagnosis	Dose	Interval (min)	Route	No. cycles	No. ovulations	Ovulatory rate/cycle	No. pregnancies	Pregnancy rate/cycle
Isolated gonadotropin deficiency	5 μ g	96-120	IV	12	11	(91.6%)	4	(33.3%)
Hypothalamic amenorrhea	1-5 μ g	96-120	IV	10	8	(80%)	3	(30%)
Chronic anovulation	5mg	96	IV	4	4	(100%)	1	(25)%
Luteal phase defect	1-10 μ g	60-180	IV	9	9	(100%)	1	(11.1%)
Polycystic ovary syndrome	1-5 μ	96-180	IV	5	0		0	
Pituitary stalk transection with high PRL	5 μ g	96-120	IV	5	5	(100%)	2	(40%)
Total				45	37	(82%)	11	(24.4%)

IV intravenous.

치를 고려하여 HCG 투여시기를 임의로 조정하고 난자의 성숙도를 양호하게 해줌으로써 좋은 난자를 다수 획득케 하여 임신성공율을 높일 수 있다.

2. 사춘기 지연(Delayed puberty)

최근 원인불명의 사춘기 지연 환자에서 뇌하수체-성선계통을 활성화하기 위해서 GnRH-agonist의 사용을 시도해왔다.

즉, GnRH-agonist 10 μ g을 2일 마다 간헐적으로 투여하여 뇌하수체를 자극함으로써 점차 성선자극호르몬 분비능력을 증가시켜 매일 LH 방출을 유도한다.

Jakacki등¹¹⁾은 LH가 정상적으로 사춘기가 시작되기 오래전에 과동성 양상으로 분비되는 것을 증명하였고, 미성숙 원숭이에서 GnRH를 과동성으로 투여하므로써 더욱 적절한 난소의 주기성을 가져오는 뇌하수체 성선자극호르몬 분비의 활성화를 성취할 수 있다고 보고하였다¹²⁾. 따라서 사춘기 지연 환자의 치료로 GnRH-agonist의 과동성 투여에 의한 치료가 시도되었다.

Marshall과 Kelch¹³⁾는 사춘기 전 상태의 모델로서 신경성 식욕감퇴증 환자를 대상으로 소량의 GnRH를 과동성으로 투여하여 E₂치의 증가와 LH·FSH 과동성 분비의 활성화를 성공시켰다.

그러나 성적인 성숙을 발달시키는데 필요한 치료기간을 고려할 때 GnRH-agonist의 과동성 투여를 위한 자동펌프의 사용이 아직 실용적이지 아니며 보다 더 기계적인 투여계통의 개발이 필요하다.

3. 정류고환(Cryptorchism)

정류고환이 있는 사춘기 전 소년에서 GnRH를 매일 200 μ g씩 6일간 비강내 흡입하여 내인성 성선자극호르몬-고환간의 상호작용을 활성화 시킨 결과 일측 혹은 양측 정류고환이 있는 48명의 소년 중에서 치료 4주후 38%가 완전하강을 보였고 28%가 부분하강을 보였다¹⁴⁾.

GnRH-agonist 투여시 혈중 FSH치는 초기에는 증가했다가 다시 감소하였으며 혈중 LH치는 점차 증가를 보였다. 이것은 사춘기 전과 사춘기의 성선자극 호르몬의 분비양상과 비슷하였다.

고환의 하강은 FSH치의 증가 초기와 GnRH 투여후 반응을 보인 소년에서 더 많이 일어나는데 이것은 FSH치가 출생 전 장애 때 중요한 요인이 된다는 것을 암시한다.

4. 남성 저성선자극호르몬 성기능부전증(Male Hypogonadotropic Hypogonadism)

GnRH-agonist 투여후 원인불명의 저성선자극

홀몬 성기능부전증 남성에서 뇌하수체 성선자극 홀몬 분비를 유발함으로써 치료가 가능하게 되었다. 그러나 이런 환자에게서 고환기능이 회복되기 위해서는 GnRH-agonist의 장기간 투여가 필요하다.

GnRH을 매2시간마다 0.025µg/kg씩 5일간 과동성 투여후 뇌하수체의 성선자극홀몬 및 테스토스테론 분비가 활성화 되었다.

지속적인 정상 고환기능 및 정자생산을 유발하기 위해 장기간의 GnRH 과동성 피하투여(30~60주)후 임신을 성공시킬 수 있었다¹⁵⁾.

따라서 GnRH의 지속적인 투여가 성선기능이 저하된 남성의 정자생산 활성화에 보다 더 진전된 치료방법으로 생각된다.

뇌하수체-성선억제 (Pituitary-Gonadal Inhibition)

GnRH-agonist는 뇌하수체-성선축을 부작용없이 가역적으로 억제할 수 있기 때문에 성선 스테로이드에 의해 발생하는 질환들을 치료하는데 이러한 합성 Peptides의 임상적 이용이 새로운 치료방법이 되었다.

1. 성조숙증(Precocious Puberty)

성조숙증이 있는 소녀와 소년에서 시상하부-뇌하수체축의 활성화에 대한 신경내분비학적 변화의

양상은 정상 사춘기때와 기능적으로 비슷한 것으로 알려졌다.

성조숙증이 있는 소녀에서 24시간 수면-각성 연구 결과 E₂의 증가가 정상인 보다 조기연령에서 수면이 지속된 뇌하수체내 LH 및 FSH의 분비의 결과로 일어나서 조기 성적 발달을 유발하는 것으로 나타났다¹⁶⁾.

이와 같이 수면이 지속된 성선자극홀몬의 분비로 난소기능의 활성화는 시상하부 GnRH의 조기 성숙분비에 기인되는 것으로 생각된다.

1980년 Crowley등¹⁷⁾은 성조숙증이 있는 2세 소년에게 GnRH-agonist를 매일 체중 1kg당 4µg씩 8주간 피하투여 후 성선자극홀몬의 야간분비를 억제했다고 처음 보고하였다.

Comite등¹⁸⁾은 2~8세된 원인불명의 성조숙 소녀 5명을 GnRH-Agonist를 매일 체중 1kg당 4µg로 8주간 매일 피하주사하여 치료한 결과 Tanner III-IV의 사춘기 발달상태를 보였다. 모두 치료에 반응하여 뇌하수체-난소의 활성화가 현저히 감소되는 반응을 보였다.

성조숙증에 대한 GnRH-agonist의 치료는 부작용없이 성공적인 것으로 보고있다.

2. 자궁근종(Uterine Leiomyoma)

자궁근종은 여성에서 가장 흔히 볼 수 있는 양성 종양으로 가임 여성의 20%~25%에서 발견된다. 치료방법으로는 자궁적출술 및 자궁근종 절제술

Table 4. GnRH agonist therapy and reduction in leiomyomatous uterine volume

Author(s)	Agonist ^a	Number of patients	Length of treatment (months)	Mean reduction in uterine volume(%)
Healy et al(1986)	Buserelin(SC)	5	5	61
Van Leusden(1986)	D-Trp ^b (D)	6	4	55
Coddington et al(1986)	D-His ^b -Pro ⁹ (SC)	6	6	57
Friedman et al(1987)	Leuprolide(SC)	7	6	53
West et al(1987)	Goserelin(D)	12	6	55
Lumsden et al(1987)	Goserelin(SC)	14	3	40
Friedman et al(1988)	Leuprolide(SC)	7	6	51
Andrevko et al(1988)	Nafarelin(IN)	10	6	57
Friedman et al(1989)	Leuprolide(D)	18	6	40
Matta et al(1989)	Buserelin(IN)	10	6	44
Friedman et al(1989)	Leuprolide(D)	9	3	34

^aDelivery method is given in parentheses: SC=subcutaneous, IN=intranasal, D=depot.

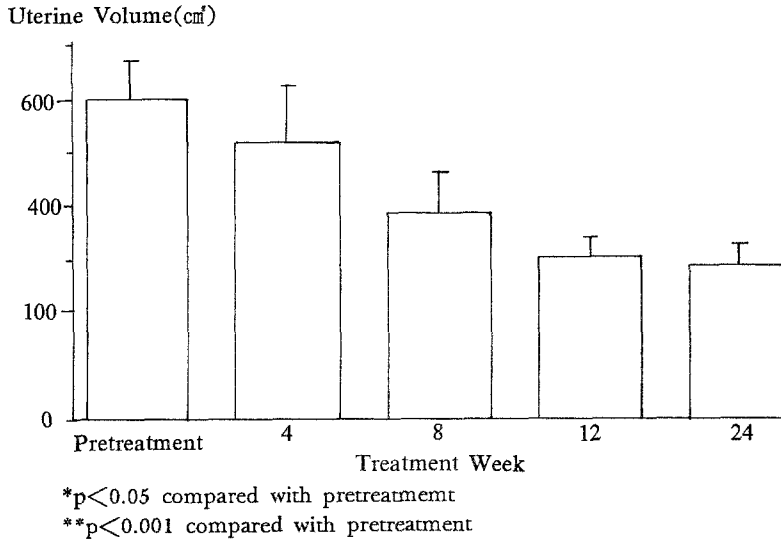


Fig. 3. GnRH agonist therapy and leiomyomata uteri. GnRH agonist therapy will achieve maximal reduction in uterine volume by three months. From Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, et al : A randomized, double-blind trial of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri Fertil Steril 1988 : 49,404.

등이 있다. 최근에는 약물요법으로 GnRH-Agonist를 자궁근종의 치료에 이용하는 경향이 있다.

자궁근종 발생 기전은 estrogen이 가장 밀접한 인자로 생각되는데 그 이유는 estrogen 과잉 상태 (즉 임신배란유도)에서는 자궁근종이 급속히 성장하지만 estrogen 쇠퇴기후(폐경)에는 그 크기가 감퇴된다.

1983년 Filicori 등¹⁹⁾은 자궁근종 치료에 GnRH-Agonist를 처음 사용하여 25세된 자궁근종 환자에서 3개월 치료후 77%가 그 크기가 감퇴되었다고 보고하였다.

대체적으로 자궁근종을 GnRH-Agonist로 3~6개월 치료하면 자궁의 크기가 34%~61% 감소한다(Table 4).

자궁크기와 용적과 증상의 변화는 치료 6~8주 후 볼 수 있으며 최고 감퇴는 치료 12주에 일어나며 치료 3~6개월 이후 자궁용적의 감소가 더 이상 일어나지 않는다(Fig. 3).

이와같이 GnRH-agonist가 치료효과를 나타내는데 3~6개월 소요되며 저에스트로젠혈증으로 인한 부작용을 최소화 할 수 있다.

자궁근종에 대한 GnRH-agonist의 치료효과는

일시적이며 치료를 중단하면 난소의 스테로이드 생성이 다시 시작되어 자궁근종의 크기가 3~4개월 지나면 치료전 상태로 되돌아간다. Lunisden 등²⁰⁾은 13명의 자궁근종 환자에게 goserelin depot 3.6μg을 28일 간격으로 3개월간 투여한 결과 자궁용적이 40% 감소되었다고 보고하였다.

3. 자궁내막증(Endometriosis)

자궁내막증은 자궁의 부위에서 자궁의 내막선 및 간질과 유사한 조직이 존재하는 것을 말하는데, 가입 여성의 약 5%에서 볼 수 있다. 자궁내막증의 치료원칙은 동통 완화 및 불임증을 치료하는데 있으며 그 치료 방법은 수술적 치료법과 호르몬 치료법이 있다. 호르몬 치료법에는 estrogen-progesterone 혼합요법, progesterone 유도체 단독 요법 testosterone 유도체인 danazole 및 GnRH-Agonist의 사용법 등이 있다.

자궁내막증의 기본적인 치료 방법은 난소의 비주기성 및 저estrogen혈증(bilateral oophorectomy)을 유지시킴으로서, 저혈중 estrogen치는 자궁 내막을 위축시켜 무월경증을 초래하고, 착상의 재발생을 예방하게 된다.

Danazole요법이 자궁내막증 치료에 가장 효과

적이지만 부작용이 많다. GnRH-agonist 투여시는 danazole 보다 부작용이 적게 나타난다.

GnRH-agonist의 투여후 처음 1주간은 LH, FSH 및 E₂가 증가하지만 계속 투여하면 혈중 LH 및 FSH가 현저히 감소하여 난소 내의 E₂행산이 감소된다. GnRH-agonist 투여는 황체기 중·후반이나 난포기 초기에 시작할 수 있다. 황체기 중반에 GnRH-agonist치료 시작은 그 작용시기의 기간을 최소화 한다. 이러한 효과는 E₂, progesterone에 의해 강력한 negative feed back 영향으로 LH 및 FSH의 과분비를 예방하게 된다.

최근 Leuprolide acetate 3.75mg을 매주마다 근주하면 최로 환자의 90% 이상에서 저에스트로젠혈증 및 무월경이 유발되며 0.5mg을 1일 피하주사하면 90% 이상에서 저에스트로젠혈증 및 무월경이 되어 자궁내막증의 치료 효과를 볼 수 있다.

Meldrum등²¹⁾은 5%의 골반 자궁내막증 환자에게 GnRH-agonist를 매일 100μg 4주간 투여하여 난소의 estrogen 및 androgen이 난소의 거세범위로 감소되어 자궁 내막증 치료에 가장 효과를 볼 수 있다고 하였다.

4. 호르몬 의존성 암(Hormone dependent cancer)

1) 유방암(Breast cancer)

지속적인 GnRH-agonist 투여에 의한 거세 효과는 폐경전 여성에게 전이된 유방암 치료에 사용할 수 있다. 4명의 폐경전 유방암 환자에서 유방절제술후 전이된 유방암을 치료하기 위하여 합성 GnRH-agonist 인 Buserelin을 1일 3mg씩 7일간 정맥주사와 20μg을 1일3회 7주간 비강흡입 결과 난소 기능이 저하되고 치료 2주후 E₂가 폐경후 범위로 감소되었다²²⁾. 2명에서 현저한 치료 효과를 보였지만 다른 2명은 특별한 변화를 보이지 않았다.

2) 전립선암(Prostatic cancer)

강력한 GnRH-agonist는 전립선 위축과 testosterone치의 감소를 일으킨다. 이러한 작용은 androgen의존성 전립선 암과 전립선 증식증 치료에 효과적이다.

Faure등²³⁾은 GnRH-agonist를 1~8개월간 비강

내 또는 피하 투여후 호르몬 변화를 관찰한 결과, 1일 500μg을 비강내 2번 투여로 혈중 testosterone치가 거세한 정도까지 현저히 감소하였고, GnRH-agonist를 1일 50μg씩 피하 주사한 환자에서 testosterone치가 1주일 내에 보다 신속한 감소를 보였다. 17-hydroxyprogesterone, dihydrotestosterone은 현저히 감소되었지만, pregnenolone치는 GnRH-agonist 치료로 별 변화가 없었다. 이것은 GnRH-agonist에 의한 androgen 생합성의 감소가 고환에 대한 직접적인 작용 특히 17-hydroxyprogesterone 및 17,20-desmolase 활성도의 차단에 의한 것임을 설명하고 있다.

전립선암 환자에 GnRH-agonist를 강력한 치료제로 생각하고 있는 이유는 부작용이 적고, 성선 스테로이드-의존성 종양의 성장을 억제할 수 있으며, 약물적 거세 효과와 임상적 치료 효과 등이 있기 때문이다.

5. 난소의 androgen 과분비의 억제(Suppression of ovarian androgen hypersecretion)

난소의 androgen 과분비는 다낭성 난소 증후군 때 일어나지만, 혈중 androgen의 부신기여는 아직 확실하지 않다²⁴⁾.

Chang등²⁵⁾은 다낭성 난소 증후군 환자에게 GnRH-agonist를 투여하여 내과적 약물 거세후 부신 및 난소간의 기여도 차이를 식별할 수 있다고 말하였다.

즉, 혈중 androstenedione, testosterone E₂ 및 estrone치가 GnRH-agonist 1일 100μg씩 28일간 투여후 난소의 거세 범위로 감소하였음을 발견하였다.

Dehydroepiandrosterone 및 dehydroepiandrosterone sulfate는 영향을 미치지 않았다.

6. 안드로겐 분비과다증(Hyperandrogenism)

Androgen 과잉증은 가임 여성의 5%에서 볼 수 있으며 다모증, 남성화, 월경이상, 불임증 및 자궁내막 증식증, 자궁내막암 등을 유발할 수 있다. GnRH-agonist는 LH 의존성 androgen과잉증치료에 가장 효과적으로 사용할 수 있다.

난소 androgen과생산의 가장 중요한 임상적 증후군은 다낭성 난소증후군 및 간질성 과난포막증(hyperthecosis)를 볼 수 있다. 다낭성 난소증후군

은 무배란으로 인한 월경이상, 다모증 및 비만증을 호소한다.

내분비학적 검사에서 LH 증가와 FSH의 정상 혹은 감소 및 androgen 증가를 볼 수 있다. Insulin 증가로 작은 난포의 포막(theca), 간질을 자극해서 혈중 androstenedione 및 testosterone이 증가한다²³⁾.

GnRH-agonist의 투여는 LH 및 FSH를 현저히 감소시킴으로써, 난소의 androgen생성을 감소시킨다. 한편 내인성 성선자극 호르몬을 억제하는 동안 배란 유도를 위한 자극을 시행할 수 있다.

Chang등²⁵⁾은 다낭성난포증후군 환자를 대상으로 D-tryp으로 4주간 치료후 혈중 testosterone 및 androstenedione치가 폐경범위로 배란 유발에 성공하였다.

Rittmaster²⁶⁾는 다낭성난소증후군 치료에 leuprolide acetate 5 μ g/kg/1일, 10 μ g/kg/1일, 15 μ g/kg/1일, 20 μ g/kg/1일을 피하 주입후 임상치료 효과를 보고하였다.

GnRH-agonist 투여후 부작용은 에스트로젠 분비 과소증 유발로 인한 혈관 운동성 증상 및 골다공증 변화를 볼 수 있다. 그러나, leuprolide acetate 7.5mg 매일 근육 주사 및, Conjugate equine estrogen 0.625mg을 매일 그리고 주기적인 progestin을 투여하면 이러한 부작용을 예방할 수 있다.

다낭성난소증후군은 내인성 LH의 증가로 배란 장애를 유발할 수 있다. 이러한 경우에는 배란 유도전 GnRH-agonist 투여후 내인성 LH 분비를 시작함으로써 임신율을 증가시켜 불임증 치료에 크게 기여할 수 있다.

다낭성난포증후군의 치료에는 다음과 같은 두 가지의 기본적인 원칙이 있다.

① leuprolide acetate 0.5mg을 1일 2회 4~8주간 피하주사후 hMG를 투여함으로써 hMG자극에 치료반응이 더 양호할 수 있다.

② GnRH-agonist를 계속 투여하면서 hMG를 자극하면 내인성 LH 분비를 예방할 수 있다. 그러나, 배란을 유발시키기 위해서는 보다 더 많은

hMG투여량을 필요로 한다.

피임제로서의 GnRH-Agonist의 이용

1. 배란억제(Inhibition of ovulation)

GnRH-agonist의 매일 주입은 정상월경주기 여성에서 배란을 억제시킬 수 있다. GnRH-agonist 200~400 μ g을 3~6개월간 매일 비강흡입 후 배란이 억제되었지만 자궁출혈이 27명중 21명에서 발생하였다²⁷⁾.

2. 황체용해(Luteolysis)

GnRH-agonist는 뇌하수체의 LH 분비의 하향 조절에 기초하여 황체용해를 유발한다. GnRH-agonist 50~100 μ g을 정상월경 여성의 황체기 중반에 2~3일간 연속 피하투여한 결과 뇌하수체 탈감각이 유발되어 황체용해가 발생하였다²⁸⁾.

황체기 중반에 Buserelin 비강흡입 후 Progesterone 분비가 억제되어 황체기가 단축된다.

강력한 피임제로서 황체용해의 문제점은 LH 최고치후 5~8일 사이에 일어나는 가장 적절한 민감도의 시간을 맞추기가 어려운 것이다. GnRH-agonist 투여후 황체용해의 영향은 내인성·외인성 HCG에 의해서 극복될 수 있다.

3. 황체기 결함의 유도(Induction of luteal phase defect)

월경 첫 3일에 GnRH-agonist를 투여하면 황체기가 단축된다. 난포기가 연장되고 혈중 FSH가 감소되며 배란 직전 E₂가 감소되어 LH surge의 강도가 감소된다²⁸⁾²⁹⁾.

4. 남성 피임(Male contraception)

정상 남성에게 매일 GnRH-agonist를 투여하면 뇌하수체의 LH 및 FSH 분비와 testosterone 분비가 감소되며, 혈중 testosterone치 감소는 정자의 활동성 감소와 남성 발기부전을 유발한다³⁰⁾. 발기부전을 극복하기 위하여 androgen을 투여함으로써, GnRH-agonist를 이용한 남성 피임법에 대한 관심이 감소되고 있다.

References

- 1) Schally AV, Arimexra A, Baba Y, et al : *Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone. Biochem Biophys Res Commun* 1971 : 43 : 393
- 2) Clayton RN, Catt KJ : *Gonadotropin-releasing hormone receptors : Characterization, Physiological regulation, and relationship to reproductive function. Endocrin Rev* 1981 : 2 : 186
- 3) Rabin D, McNeil LN : *Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. J Clin Endocrinol Metab* 1980 : 51 : 873
- 4) Hersh LB, McKelvy JF : *Enzymes involved in the degradation of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in bovine brain. Brain Res* 1979 : 168 : 553
- 5) Hazum E, Fridkin M, Baram T, Koch Y : *Degradation of gonadotropin-releasing hormone by anterior pituitary enzymes. FEBS Lett* 1981 : 127 : 273
- 6) Coy DH, Vilchez-Martinez JA, Coy EJ, Schally AV : *Analogs of luteinizing hormone-releasing hormone with increased biological activity produced by D-amino acid substitution in position 6. J Med Chem* 1976 : 19 : 423
- 7) Leyendecker G, Wildt L, Hansoann M : *Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH by means of a portable pump (Zyklomax) : A new approach in the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Method* 1980 : 51 : 1214
- 8) Filicori M, Crowley WF : *Hypothalamic regulation of gonadotropin secretion women. In deceroendocrine aspects of reproduction. edited by R Norman Academic Press New York, 1983 : p285*
- 9) Crowley WF, McArthur JW : *Stimulation of the normal menstrual cycle in Kallmann's syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) J Clin Endocrinol Metab* 1980 : 51 : 173
- 10) Barbieri RL, Friedman AJ : *Gonadotropin releasing hormone analogs, Application in Gynecology. Elsevier science publishing Co Inc 1991 : p8*
- 11) Jakacki RI, Kelch RP, Sauder SE, Lloyd JS, Hopwood NJ, Marshall JC : *Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. J Clin Endocrinol Method* 1982 : 55 : 453
- 12) Wildt L, Marshall GO, Knobil E : *Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. Science* 1980 : 207 : 1373
- 13) Marshall JC, Kelch RP : *Low dose pulsatile gonadotropin releasing hormone in anorexia nervosa : a model of human pubertal development. J Clin Endocrinol Method* 1979 : 49 : 712
- 14) Hopp J, Kollmann F, Krawehl C, et al : *treatment of cryptorchidism with pervasal gonadotropin releasing hormone therapy. Fertile steril* 1978 : 29 : 546
- 15) Hoffman AR, Crowley WF, Jr : *Induction of Puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. N Engl J Med* 1982 : 307 : 1237
- 16) Boyar RM, Finklestein JW, David R, et al : *Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity N Engl J Med* 1973 : 289 : 282
- 17) Crowley WF, Comite F, Vale W, et al : *Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LH-RH agonist : a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Method* 1980 : 52 : 370
- 18) Comite F, Cutler GB, Rivier J, et al : *Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. N Engl J Med* 1981 : 305 : 1546
- 19) Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, et al : *A conservative approach to the management of uterine leiomyoma : Pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. An J Obstet Gynecol* 1983 : 147 : 726
- 20) Lumisden MA, West CP, Baird DT : *Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. Lancet* 1987 : 1 : 36
- 21) Meldrum DR, Chang RJ, LU J, Vale W, Rivier J, Judd HL : *"Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist a possible new approach to the treatment of endometriosis, J Clin Endocrinol Method* 1982 : 54 : 1081
- 22) Klijn JGM, DeJong FH : *Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue (Busere-*

- lin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982 : 1 : 1213
- 23) Faure N, Labrie F, Lemay A, Belanger A, et al : Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone(LH-RH) agonist in adult men. *Fertil Steril* 1982 : 37 : 416
- 24) Barbieri RL, Smith S, Rayan KJ : The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988 : 50 : 197, 1988
- 25) Chang FJ, Laufer LR, Meldrumj DR, et al : Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 : 56 : 897
- 26) Rittmaster RS : Differential Suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 : 67 : 651
- 27) Bergquist C, Nillius SJ, Wide L : Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist as a contraceptive agent. *Lancet* 1979 : 2 : 215
- 28) Casper RF, Yen SSC : Induction of luteolysis in the human with a long-acting analog luteinizing hormone-releasing factor. *Science* 1979 : 205 : 408
- 29) Sheehan KL, Casper RF, Yen SSC : Luteal phase defects induced by an agonist of luteinizing hormone-releasing factor : a model for fertility control. *Science* 1982 : 215 : 170
- 30) Bergquist C, Nillius SJ, Bergh T, Skarin GO, Nide L : Inhibitory effects on gonadotropin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1979 : 91 : 601