

총 설

다낭성 난소증후군의 내과적 진단과 치료

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 내분비-대사내과

성 연 아

다낭성 난소증후군 (polycystic ovary syndrome, PCOS)은 만성 무배란과 고안드로겐증을 특징으로 하는 가임기 여성에서 가장 흔한 질환이며 여성 불임의 가장 흔한 원인이다^{1, 2)}. PCOS의 병인은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으며 생식샘자극호르몬분비호르몬(gonadotropin releasing hormone: GnRH) 분비체계 이상 부신의 안드로겐 생산 이상, 난소자체의 안드로겐 합성의 이상, 인슐린저항성 등 여러 가지 가설이 제기되어 있고, 이들 중 어느 한 가지 병인으로 PCOS의 다양한 특징을 완전히 설명할 수 없다³⁾. PCOS의 임상증세는 희박월경, 다모증과 여드름 등의 안드로겐 과다 증세뿐 아니라, 비만, 고지혈증, 내당능 장애, 고혈압 등의 대사 이상이 동반되는 등 매우 다양하다. 현재까지 PCOS는 병인이 확실하지 않고 임상양상이 매우 다양하여 한 가지 통일된 진단기준이 없다⁴⁾.

최근에는 PCOS가 불임과 연관된 부인과 질환일 뿐 아니라 당뇨병이나 심혈관계 질환의 위험이 높은 대사 증후군의 한 형태로 생각되어 내과의사에게도 관심 질환이 되고 있다. PCOS는 불임과 월경 이상이라는 문제만으로 접근할 질환이 아니라 이에 동반되는 대사 이상에 주목하여 가임기 여성에서 그 어느 질환보다 흔한 질환임을 생각하고 내과의사가 장기적으로 추적하고 관리해야 하는 대사질환의 한 유형으로 생각해야 할 것이다⁵⁾.

PCOS는 여성에서 매우 흔하고 장기적인 건강 문제

를 유발할 수 있는 질환이며 인종에 따라 질환의 표현 양상이 다를 것으로 추측됨에도 불구하고 현재까지 한국 여성에서 PCOS의 장기적인 추적관찰과 역학적, 임상적 표현형 규명에 관한 연구는 부족하고 진단기준에 대한 연구나 제언, 권고안도 없는 실정이다.

본문에서는 필자 등이 관찰한 한국인 PCOS 환자의 임상 특징에 근거하여 진단적 접근과 치료에 대해 제안해 보고자 한다.

진 단

이차성 무월경이 있는 젊은 여성이라면 반드시 PCOS의 가능성을 고려해야 한다. 이차성 무월경의 원인은 표 1에 있는 바와 같이 다양하며 PCOS의 진단에는 비만을 동반한 이차성 무월경의 다른 원인인 쿠싱증후군, 선천성부신과증식, 안드로겐 분비 종양 등을 반드시 배제해야 한다.

PCOS의 진단에는 일치된 기준이 없었으나 1990년 NICHD conference는 1) 희박월경이나 무월경 2) 고안드로겐증(임상적 고안드로겐증이나 고안드로겐혈증)이 있고, 선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등 고안드로겐증의 다른 원인을 배제 했을 경우 PCOS로 진단할 수 있다고 하였다. 2003년 Rotterdam ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)에 서는 보다 범위를 확대한 진단기준을 제시하여 1)희박월

Table 1. Causes of secondary amenorrhea

Hypothalamic (35%): exercise, stress, anorexia nervosa, psychiatric diseases
Polycystic ovary syndrome (30%): androgen excess
Pituitary disease (19%): hyperprolactinemia
Ovarian disease (10%): except polycystic ovary syndrome: premature menopause
Uterine diseases (5%)
Others(1%): thyroid and adrenal (e.g. Cushing's syndrome)

Table 2. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome

1990 NICHD	2003 ESHRE
both 1 and 2	2 out of 3
1. clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism	1. clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism
2. oligo-ovulation	2. oligo- or anovulation
	3. polycystic ovaries: 12 or more follicles in each ovary measuring 2-9 mm in diameter, and/or increased ovarian volume (10 mL)
and	and
exclusion of known disorders, such as Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, and congenital adrenal hyperplasia	exclusion of known disorders, such as Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, and congenital adrenal hyperplasia

Table 3. Diagnostic steps for polycystic ovary syndrome

Hormones	Metabolic
Step 1: urine HCG and progesterone withdrawal	• Blood lipids
Step 2: diagnostic studies for PCOS	• 75 g oral glucose tolerance test
• Total & biologically available testosterone (+SHBG)	
• DHEAS	
• Prolactin	
• 0700-0900 h 17-hydroxyprogesterone (17-OHP)	
17-OHP >200-300 ng/dL	
1hour ACTH stimulation test: 0, 1 hour 17-OHP	
• Optional	
LH, FSH, Insulin	

경이나 무월경 2) 고안드로젠증 (임상적 고안드로젠증이나 고안드로젠혈증 3)다낭성 난소의 기준 중 두 가지를 만족하면서 선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등 고안드로젠증의 다른 원인을 배제하면 PCOS로 진단할 것을 권고하고 있다(표 2)⁴⁾.

그러나 저자의 경험으로는 환자를 진료하는데 실제적인 PCOS의 진단은 무월경 환자에서 표 3의 호르몬 검사와 같이 진행함이 무난할 것으로 생각한다. 질이나 직장을 통한 초음파검사로 다낭난소를 확인하기란 쉽지 않고 이를 통하여 PCOS가 진단된다면 대사적 지표의 검사를 하는 것이 환자의 장기적인 건강관리의 측면에서 이로울 것이다.

고안드로젠혈증의 확인은 equilibrium dialysis방법이나 암모니아 침전법으로 직접 유리 테스토스테론 농도를 측정하거나 총테스토스테론 농도와 SHBG를 이용해

여 유리 테스토스테론지수(free androgen index) 혹은 유리 테스토스테론농도를 계산하여 확인한다. 그러나 고안드로젠혈증의 판정에는 정상 가입여성의 테스토스테론 농도의 정상 수치와 비교해야 하는 어려움이 있다. 고안드로젠혈증은 월경주기가 정상이고, 다모증이 없으면서 총 테스토스테론이나 유리 테스토스테론의 90백분율 이상 일 때 고안드로젠혈증으로 판별할 수 있을 것으로 생각한다. 본 교실의 조사에 의하면 월경주기가 정상이고 다모증이 없는 20대 여성 190명의 90백분율에 해당하는 총 테스토스테론 농도는 52 ng/dL, 유리 테스토스테론 농도는 0.86 ng/dL이었다. 유리 테스토스테론의 계산은 총 테스토스테론과 성선 호르몬 결합 글로불린, 알부민 농도를 이용하여 Kaufman의 공식으로 계산할 수 있고 웹 사이트인 <http://www.issam.ch/freetesto.htm>에서 총 테스토스테론과 성선 호르몬 결합 글로불린, 알부민

농도를 입력하면 간단히 구할 수 있다.

PCOS의 유병률과 임상특징

한국 여성에서 PCOS의 유병률을 조사하기 위해 이화여자대학교 의과대학 학생을 대상으로 2003년 3월부터 2004년 8월까지 설문조사를 시행하였고, 검사에 동의한 응답자에서 난포기 초기에 혈액검사와 신체계측을 하였다. PCOS의 진단은 1990년 NICHID conference의 기준에 의하여 선천성 부신증식증 및 쿠싱 증후군 등 고안드로겐증을 유발할 수 있는 내분비질환이 동반되지 않고 년 9회 이하의 희소월경과 고안드로겐혈증이 있는 경우로 하였다.

고안드로겐혈증의 정의는 월경주기가 정상이고 Ferriman-Gallwey 방법으로 산정한 조모증이 없는 정상군의 유리 테스토스테론 농도 90백분율 이상으로 하였다. 정상 월경을 하는 여성의 90백분율에 해당하는 테스토스테론의 값은 총 테스토스테론 52 ng/dL, 계산한 유리 테스토스테론 0.86 ng/dL이었다. 총 492명 중 386명이 설문에 응답하였으며 252명이 혈액검사에 참여하였다. 정상 141명 (56.0%), 희박월경 43명(17.1%), PCOS 24명(9.5%)이었다. PCOS 환자 중 2명(8.3%)에서 비만과 다모증이 발견되었으며 평균 BMI는 21.8±3.3 kg/m²이었다. PCOS 환자의 직계가족 중 당뇨병 환자의 비율이 정상군에 비해 유의하게 높았다. 서울지역 여자대학생에서 PCOS 유병률은 9.5%이며, 다모증이나 비만의 빈도가 다른 인종에 비해 낮았다⁶⁾. 이 연구를 통하여 한국인 여성에서 PCOS는 흔한 질환임을 확인하였고 진단에 기준으로 사용할 수 있는 고안드로젠 혈증의 기준을 제시할 수 있었다.

대사 이상 : 다양한 표현형

PCOS의 대사적인 이상 중 특징적인 것은 인슐린 저항성과 고인슐린혈증이며 그 기전이 아직 확실하지는 않지만 췌장 베타세포의 인슐린분비도 이상이 있는 것이 관찰되어 당뇨병이나 내당능 장애의 유병률이 높을 것으로 예상된다. PCOS 환자에서 내당능장애의 유병률은 25~40%, 제2형 당뇨병의 유병률은 10%로 대조군에 비해 높게 보고되고 있으나 실제로 PCOS 환자들에서 제2형 당뇨병 발병의 위험을 장기 추적한 연구결과는 많지 않다. 최근 비교적 규모가 큰 PCOS 중년여성 코호트에서 당뇨병의 비교위험도는 대조군에 비해 3배가 높다고 하였으며 향후 PCOS에서 제2형 당뇨병 발병과 관련

하여 장기적 추적 연구가 필요할 것이다⁷⁾.

1. PCOS 환자의 인슐린 감수성

본 교실의 연구에 의하면 138명의 PCOS 환자 중 62.2%가 정상체중(체질량지수<23 kg/m²), 11.8%가 과체중(23 kg/m²≤체질량지수<25 kg/m²), 26%가 비만(체질량지수≥25 kg/m²)이었다⁸⁾. PCOS 환자 모두 인슐린저항성일 있는 것은 아니므로 PCOS 환자의 인슐린저항성 정도에 따른 생식적, 대사적 특징을 비교하여 인슐린저항성의 병인으로서의 역할을 알아보려고 하였다. PCOS 환자와 정상 월경주기를 가진 대조군에서 정상혈당 고인슐린 클램프검사를 시행하였고, 대조군의 인슐린감수성 지표인 M값 10 백분율 값인 4.5 mg/kg·min보다 M값이 감소되어 있을 때 인슐린 저항성이 있다고 정하였다. 이러한 기준을 적용하면 PCOS 환자 중 42.5%가 인슐린 저항성이 있었고, 비만한 환자는 87.9%, 비만하지 않은 환자는 26.6%가 인슐린 저항성군으로 분류되었다. 인슐린 저항성이 있는 환자는 인슐린 저항성이 없는 환자에 비해 체질량지수, 허리둘레, 내장지방면적, 유리테스토스테론, 혈청 지질 농도, 경구 당부하 후 혈당, 혈압이 높았고, LH 농도는 낮았다. 이 중 LH 농도는 체질량지수와 허리둘레 보정 후에도 의미가 있었다. 따라서 PCOS에서 인슐린저항성은 대사이상과 관련되면서 성호르몬 조절에 관여하여 안드로젠 과다에도 기여하는 병인일 가능성이 있음을 알 수 있었으며 인슐린 저항성 외에도 다양한 병인이 PCOS의 발현에 영향을 미칠 것으로 보인다. 이상과 같이 PCOS 환자는 인슐린저항성의 유무에 따라 임상적인 표현형이 다를 것이고 여러 가지 원인으로 이 질환이 발생한다는 것을 짐작할 수 있다.

2. PCOS 환자에서 내당능 이상

PCOS 환자 138명 중 당뇨병 2.4%, 공복혈당 장애 4.8% 내당능 장애 16.8%였으며 서울 목동지역의 40세 미만 여성의 내당능 장애와 당뇨병의 유병률 1.5%에 비하면 내당능 이상의 빈도는 매우 높았다.

3. 대사증후군의 유병률과 심혈관 질환의 위험요인

저자 등이 관찰한 바에 의하면 PCOS 환자에서 허리둘레 80cm로 기준을 변경한 국제당뇨병학회 진단기준에 의한 대사증후군의 유병률은 14.7%였고, 10~20대 환자에서 9.4%, 30대의 환자에서 27.3%였다. 대사증후군

Table 4. Treatment of polycystic ovary syndrome

Control of Hyperandrogenism	Protection of the Endometrium
1. Weight reduction	1. Intermittent progestin :5mg medroxy progesterone 10-14 day every month
2. Suppressive therapy: ethnyl estradiol 35 µg	2. Oral contraceptive
3. Anti-androgens: spironolactone 75-200 mg qd	
4. Insulin-sensitizing agents: metformin, thiazolidinedione	

의 구성 요인별 유병률은 복부비만 24.0%, 고혈압 20.2%, 공복혈당 장애 4.8 %, 고중성지방 혈증 13.3%, HDL 감소 45%였다. 과거 본 교실이 목동 지역에서 조사한 40세 미만 여성의 대사증후군 유병률이 4.3%임을 감안하면 이들의 유병률은 매우 높았다. 대사증후군이 있는 PCOS는 대사증후군이 없는 PCOS에 비해 체질량 지수, 유리 테스토스테론, 공복 및 포도당 부하 후 인슐린 농도가 높았고, SHBG와 M값이 감소되어 있었다. 이중 체질량 지수 보정 후에는 M값만 유의한 차이를 보여 결국 인슐린 저항성이 PCOS에서 대사증후군의 발생에 기여한다고 추측할 수 있었다.

치 료

PCOS의 치료 목적은 크게 안드로겐의 과다의 조절과 자궁내막의 보호이다. 안드로겐 과다의 조절은 체중 감량, spironolactone과 같은 항안드로겐 제의 사용, 안드로겐생산을 증가시키는 고인슐린혈증과 인슐린 저항성 완화를 위해 metformin과 같은 인슐린저항성개선제의 사용 등이 있으며 자궁내막의 증식을 억제하기 위해서는 경구피임약이나 프로그스테론을 복용한다(표 4)^{5,9)}.

환자를 초진을 한 의사로서 가임기 여성에서 무월경, 1년에 9회 이하의 희박월경이 있다면 상기한 진단 과정을 거쳐 PCOS 진단 후 인슐린 저항성 개선제 등을 초기 약물로 투여해 볼 수 있겠다.

본 교실에서는 한국인 PCOS에서 인슐린감수성개선제를 투여 후 대사, 호르몬 이상의 개선 여부와 인슐린 감수성 개선제 효과의 예측인자를 조사한 바 있다.

PCOS 환자 62명에게 메트포민 1.5 g/day 혹은 로지글리타존 4 mg/day를 투여한 후 8~12주 후에 치료반응을 판별하였다. 36명이 월경이 회복되었고, 5명이 임신이 되어 약물반응도는 66.7%였다. 약물 반응군과 무반응군 사이의 유의한 대사적 지표나 성호르몬의 차이는 없었다. PCOS 여성에서 약물치료 후 인슐린감수지표인 M값은 유의하게 개선되었고, 유리 테스테스테론 농도는

유의하게 감소되었으나 체중의 변화는 없었다. 한국인 PCOS 여성에서 적어도 12주 이상 인슐린감수성개선제를 사용하는 것은 월경의 회복 및 고안드로겐혈증의 개선에 효과적이었지만 약물 반응을 예측할 수 있는 대사 지표나 성호르몬의 특징은 관찰할 수 없었다¹⁰⁾.

결론적으로 저자의 경험과 연구에 의하면 한국 여성에서 PCOS는 흔한 질환이고 부인과적, 신체계측학적 특징은 타인종과는 다르며 인슐린 저항성과 대사이상은 명백히 존재 할 것으로 보인다. 따라서 내과 의사로서도 무월경 혹은 희박월경이 있는 환자라면 PCOS의 가능성을 염두에 두고 상기에 기술한 PCOS 진단을 위한 선별 검사를 해야 할 것이며 환자에게 이 질환이 평생 관리해야 하는 대사질환일 수 있음을 교육하고 인슐린 감수성 개선제 등의 치료제를 시도해 봐야 할 것이다. 향후에는 다양한 연령층을 포함한 여성에서 역학조사를 실시하여 고안드로겐증의 기준 등 실제적인 한국인 PCOS의 진단 기준을 확립하고 PCOS의 병인과 표현형은 다양한 만큼 개별화한 치료방법 개발이 되어야 할 것이다.

Key Words : Polycystic ovary syndrome, Oligomenorrhea, Metabolic abnormalities

색인 단어 : 다낭성 난소증후군, 희박월경, 대사이상

REFERENCES

- 1) Knochenhauser ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, waggoner W, Boots LR, Azziz R. *Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 83:3078-3082, 1998*
- 2) Sam S, Dunaif A. *Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? Trends Endocrinol Metab 14:365-370, 2003*
- 3) Abbott DH, Dumesic DA, and Franks S. *Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a*

- hypothesis. J Endocrinol 174:1-5, 2002*
- 4) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group: *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 19:41-47, 2004*
 - 5) Ehrmann D. *polycystic ovary syndrome. N Eng J Med 352:1223-1236, 2005*
 - 6) 변은경, 오지영, 홍영선, 성연아. 서울지역 여자대학생에서 다낭성난소증후군의 유병률. 대한 내분비학회지 20:120-126, 2005
 - 7) Legro RS. *Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease: A Premature Association? Endocr Rev 24: 302-312, 2003*
 - 8) 박휘라, 최영주, 김효정, 오지영, 홍영선, 성연아. 처음 진단받은 다낭성난소증후군 환자의 임상적 특징. 대한 내분비학회지 20:147, 2005
 - 9) Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. *Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet 361:1894-1901, 2003*
 - 10) 오지영, 변은경, 박휘라, 최영주, 김효정, 이혜진, 홍영선, 성연아, 정혜원. 한국인 다낭성난소증후군 여성에서 월경주기 회복에 대한 Metformin과 Rosiglitazone의 치료효과. 대한내분비학회지 20:467-475, 2005