

AGE-RELATED DISTRIBUTION OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE LEVELS IN 2,879 KOREAN WOMEN WITH REGULAR MENSTRUATION

Jee Eun Lee, MD¹, Dong Soo Park, MD¹, Mi-La Kim, MD, PhD¹, Bo Sung Yoon, MD, MS¹, Taejong Song, MD, MS¹, Mi Kyoung Kim, MD¹, Seok Ju Seong, MD, PhD¹, Young-Ju Kim, PhD²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Gangnam Medical Center, CHA University, Seoul; ²Department of Statistics, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Objective

To determine the age-related distribution of anti-Müllerian hormone (AMH) in Korean women with regular menstruation who visited fertility center.

Methods

Between May 2010 and April 2011, serum AMH levels on day 2-3 of a spontaneous menstrual cycle were evaluated in 2,879 women of reproductive age ranging from 25 to 45 years old, retrospectively.

Results

The mean age was 34.2 ± 4.3 years. The overall mean AMH value was 3.54 ± 2.66 ng/mL (median, 2.9 ng/mL). Serum AMH level showed an age-dependent distribution and correlated negatively with age. Among multiple regression models, the quadratic model was most appropriated to describe the relationship between AMH and age ($\log \text{AMH} = -1.442 + 0.225 \times \text{age} - 0.004 \times \text{age}^2$).

Conclusion

Our data showed reference values of serum AMH in Korean infertile women with regular menstruation. These values can be used as an important information of ovarian reserve for infertility patients and clinicians.

Keywords: Anti-Müllerian hormone; Regular menstruation; Reference values

Anti-Müllerian hormone (AMH)은 재태주수 36주 이후부터 pre-antral 및 antral follicle내의 granulosa cell에서 생성되는 호르몬으로, 배아기에 성 분화(sex differentiation)에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[1,2]. 최근에는 난소예비능에 대한 검사의 하나로 생리주기 2일 또는 3일의 기저 follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E_2), inhibin B 및 antral follicle count (AFC)에 더하여 그 효용성이 인정되고 있고, 검사 결과가 생리주기를 통해 비교적 일정하게 유지되기 때문에 다른 혈액검사에 비해 쉽게 사용이 될 수 있다는 보고가 있다[2-4]. 본원 불임센터에서도 불임검사 시 타 난소예비능검사와 함께 생리주기 2일 또는 3일에 시행을 하고 있다. AMH는 아직까지는 정상 참고치가 정해진 상태는 아니다. 해외 여러 기관에서 나이에 따른 분포를 보고하고 있으며, 국내에서는 Lee 등[5]이 16,972명의 불임환자를 대상으로 보고한 바가 있고, Yoo 등[6]은 1,298명의 규칙적인 생리를 하는 여성에서 보고한 바가 있으나, 아직까지는 나이에 따른 정상 참고치

가 정해져 있지는 않다[7-10]. 또한 대부분의 연구가 불임의 원인에 따

Received: 2012.5.8. Revised: 2012.9.27. Accepted: 2012.10.30.

Corresponding author: Mi-La Kim, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Gangnam Medical Center, CHA University, 566 Nonhyeon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-913, Korea

Tel: +82-2-3468-3673 Fax: +82-2-558-2638

E-mail: mila76@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

른 분류는 하고 있지 않아, 건강한 여성을 대상으로 한 자료는 제한되어 있는 실정이다[6,7]. 이에 저자들은 1년간 본원 불임치료 센터를 방문한 여성 중 규칙적인 생리주기를 가지며, 난소의 기능에 영향을 미칠 것으로 생각되는 수술이나 약물 사용의 과거력이 없는 비교적 건강한 여성으로 생각할 수 있는 2,879명의 한국 여성을 대상으로 나이에 따른 AMH 수치 분포를 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

2010년 5월 1일부터 2011년 4월 30일까지 본원 불임치료센터에 내원한 환자 중 25세에서 45세 사이의 한국인 여성 중 21일에서 35일 사이의 정상 생리주기를 갖는 여성을 대상으로 연구를 진행하였다.

AMH 검사는 생리주기 2일 또는 3일에 기저 혈중 FSH 및 E_2 와 함께 측정되었으며, 총 4,307명에서 시행되었다. 한 환자에서 여러 번 검사를 시행한 경우는 처음 시행한 검사를 기준으로 하였다. 환자 중 외국인 155명, 25세 미만 21명, 46세 이상인 여성 60명을 제외한 4,071명 중 정상 생리주기가 아니거나 무월경, 생리불순이 있는 여성 787명을 제외하였고, 여기에는 다낭성 난소증후군 및 조기 난소부전 환자가 포함되었다. 또한, 이들 중 난소수술력이 있는 환자 388명 및 항암제나 면역억제제 등 난소의 기능에 영향을 미칠 것으로 생각되는 약제를 사용한 병력이 있는 13명은 제외하였다. 정확한 생리주기를 확인할 수 없었던 환자 4명을 제외하고, 총 2,879명의 환자를 대상으로 하여 후향적으로 연구를 시행하였다.

혈청 AMH 검사는 효소면역검정법인 Anti-Müllerian hormone/Müllerian inhibiting substance Enzyme Immuno Assay (AMH/MIS

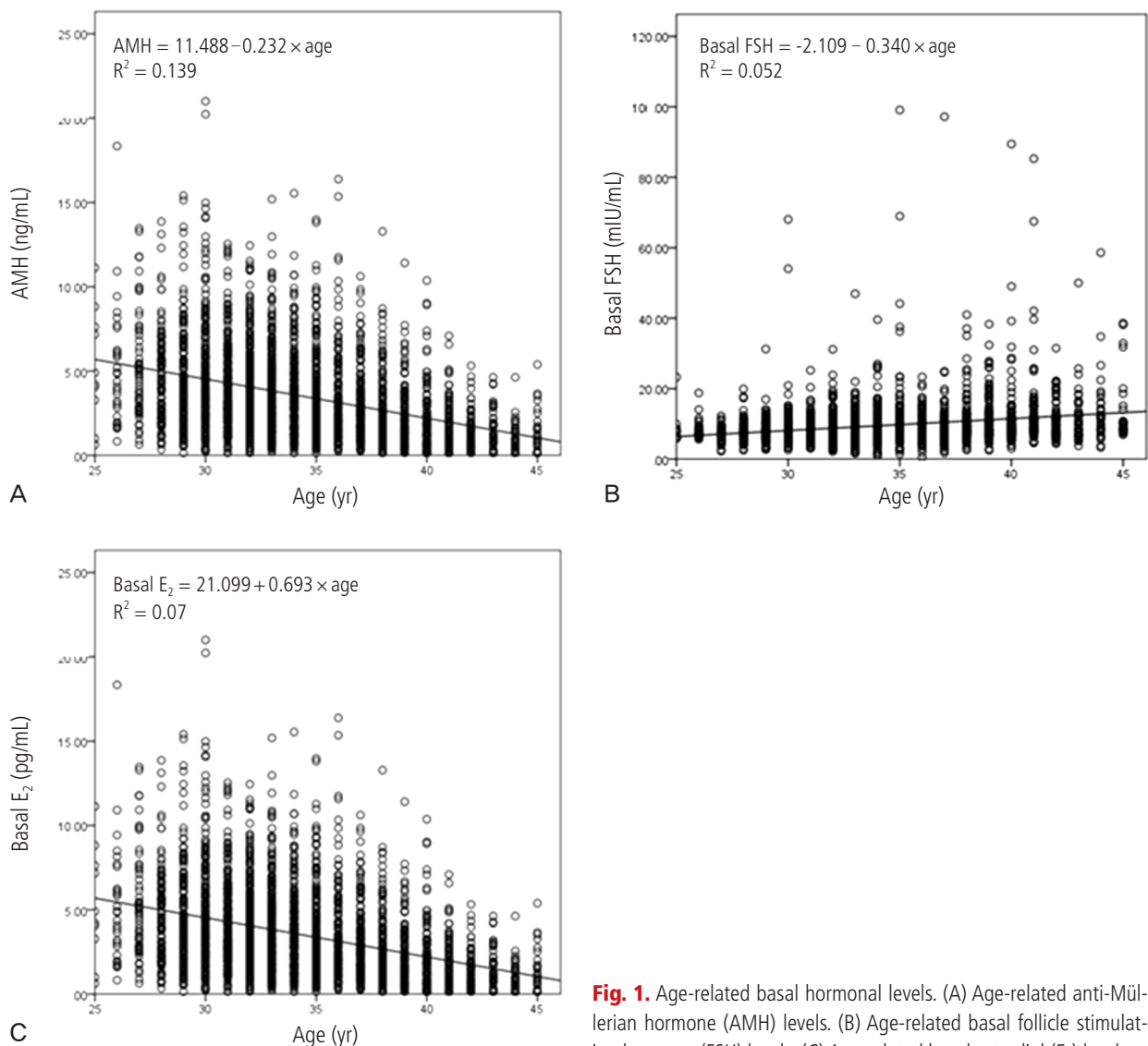


Fig. 1. Age-related basal hormonal levels. (A) Age-related anti-Müllerian hormone (AMH) levels. (B) Age-related basal follicle stimulating hormone (FSH) levels. (C) Age-related basal estradiol (E_2) levels.

EIA) kit (Immunotech version, Beckman Coulter, Marseille, France)를 사용하였다. 검사결과는 ng/mL 단위로 0.14 ng/mL에서 21 ng/mL까지의 범위로 확인할 수 있었다. 검사결과상 0.14 ng/mL 미만으로 나온 환자의 값은 0.14 ng/mL로 간주하여 분석하였으며, 21 ng/mL 이상의 값은 21 ng/mL로 간주하였다. Intraassay 및 interassay의 변동계수 (coefficients of variation)는 각각 12.3% 및 14.2%였다.

환자의 나이에 따른 생리주기 2일 또는 3일의 AMH 값의 분포는 기술통계를 사용하여 나이에 따른 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% 값 및 평균값을 계산하였다. 또한, AMH와 나이와의 관계에 대해 다양한 회귀모형을 분석하였다. 회귀모형에서는 대상환자군 2,879명을 난수표를 이용하여 두 dataset으로 무작위로 나누었다. 첫 번째 dataset은 training set으로 1,440명을 대상으로 하였으며, 두 번째 dataset은 validation set으로 1,439명을 대상으로 하였다. 두 set에서 다양한 회귀모형을 분석하여, AMH에 대해 가장 잘 설명할 수 있는 모형을 확인하였다. 통계학적 분석은 각각 IBM SPSS ver. 20 (IBM, Armonk, NY, USA) 및 R for Windows, ver. 2.11.1을 사용하였다.

결 과

환자의 평균 나이는 34.2 ± 4.3 세, AMH의 중위수는 2.9 ng/mL, 평균값은 3.54 ± 2.66 ng/mL였다. AMH 검사와 동시에 기저 FSH 및 E_2 를 검사한 환자 수는 각각 2,721명 및 2,794명으로, 이들의 평균값은 9.5 ± 6.3 mIU/mL 와 44.8 ± 35.9 pg/mL를 보였다.

혈청내 AMH 값은 나이와 관련된 분포를 보였으며, 나이의 증가에

따라 음의 상관관계를 가졌다($AMH=11.488-0.232 \times age$, $R^2=0.139$, $P<0.001$) (Fig. 1A). 생리주기 2일 또는 3일의 기저 FSH값 및 E_2 또한 나이와 관련된 분포를 보였으며, 나이가 증가함에 따라 양의 상관관계를 보였다($Basal\ FSH=-2.109+0.340 \times age$, $R^2=0.052$, $P<0.001$, $basal\ E_2=21.099+0.693 \times age$, $R^2=0.007$, $P<0.001$) (Fig. 1B, 1C). 각각의 결정계수를 비교해 보면 나이와 관련된 변화를 가장 잘 반영하는 검사는 AMH 값이었다.

환자의 나이에 따른 생리주기 2일 또는 3일의 AMH 값의 분포는 정규분포가 아닌 비정규분포로 양의 왜도 분포곡선(positively skewed distribution)을 보여주고 있으며, AMH 값의 빈도 역시 76.1%가 5.0 ng/mL 이하로 쏠림 현상을 보였다(Fig. 2A). AMH 값의 분포가 정규분포가 아닌 것을 고려하여, AMH 값을 $\log(AMH)$ 로 변환하여 분포를 확인하였다. 역시 비정규분포로 음의 왜도 분포곡선을 보여주고 있으나, AMH에 비해 정규분포에 가까운 양상을 보여(Fig. 2B), 나이와 AMH와의 상관관계 분석에는 $\log(AMH)$ 를 사용하는 것이 더 적합할 것으로 판단하였다. 나이에 따른 AMH 값의 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%값 및 평균, 표준편차는 Table 1에서, 나이에 따른 $\log(AMH)$ 의 분포는 Fig. 3에서 보여준다.

따라서, AMH와 나이와의 관계에 대해 적합한 회귀모형 확인은 $\log(AMH)$ 로 분석하였다. 전체 자료를 무작위로 두 개의 자료로 나눈 후 각각 training set ($n=1,440$)과 validation set ($n=1,439$)에서 나이와 $\log(AMH)$ 의 변수 분포를 비교하였으며, Wilcoxon-Mann-Whitney test 상 각각의 변수에는 차이가 없었다(age , P -value=0.9954; $\log(AMH)$ P -value=0.6679).

Table 2는 다양한 회귀모형의 적합결과를 보여준다. 나이와

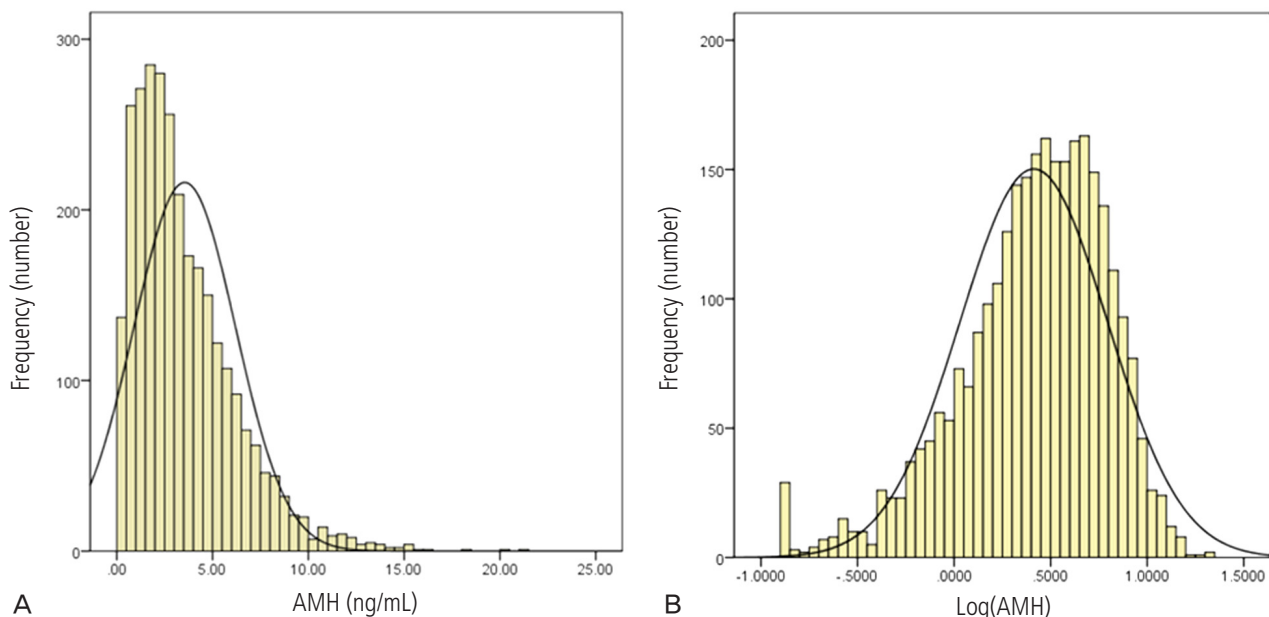


Fig. 2. Distribution of AMH and $\log(AMH)$ levels in women with regular menstruation. (A) AMH levels in women with regular menstruation. (B) $\log(AMH)$ levels in women with regular menstruation. AMH, anti-Müllerian hormone.

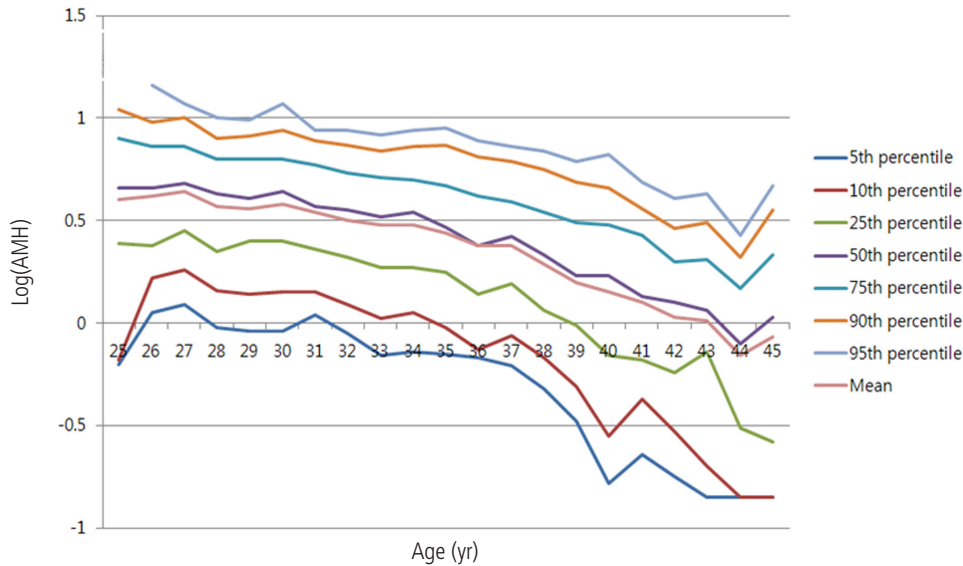


Fig. 3. Log(AMH) level distribution in women with regular menstruation. AMH, anti-Müllerian hormone.

Table 1. Serum anti-Müllerian hormone (AMH) level (day 2 to 3) distribution (ng/mL) in women presenting to fertility center

Age (yr)	Serum AMH level (ng/mL)							Mean \pm standard deviation (95% confidence interval)	No.
	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
25	0.63	0.67	2.71	4.56	7.92	10.90		5.28 \pm 3.37 (2.87-7.70)	10
26	1.18	1.66	2.44	4.62	7.23	9.58	15.00	5.24 \pm 3.68 (3.81-6.67)	28
27	1.24	1.83	2.82	4.81	7.20	10.08	11.86	5.26 \pm 3.14 (4.43-6.08)	58
28	0.97	1.46	2.29	4.25	6.26	7.90	10.05	4.56 \pm 2.76 (4.05-5.08)	112
29	0.92	1.38	2.52	4.06	6.26	8.18	9.78	4.56 \pm 2.92 (4.11-5.01)	165
30	0.92	1.40	2.54	4.41	6.33	8.76	11.81	4.92 \pm 3.37 (4.46-5.39)	210
31	1.11	1.40	2.30	3.70	5.85	7.82	8.79	4.21 \pm 2.50 (3.90-4.51)	257
32	0.90	1.23	2.09	3.58	5.41	7.40	8.70	3.99 \pm 2.47 (3.70-4.28)	279
33	0.70	1.06	1.87	3.28	5.18	6.87	8.37	3.79 \pm 2.47 (3.51-4.08)	292
34	0.73	1.12	1.86	3.45	5.04	7.31	8.65	3.82 \pm 2.45 (3.50-4.14)	224
35	0.71	0.96	1.77	2.99	4.64	7.38	9.00	3.59 \pm 2.55 (3.25-3.93)	214
36	0.67	0.75	1.39	2.40	4.20	6.43	7.79	3.18 \pm 2.58 (2.81-3.55)	191
37	0.61	0.87	1.55	2.62	3.91	6.20	7.21	3.07 \pm 2.08 (2.76-3.39)	170
38	0.48	0.68	1.15	2.13	3.44	5.69	6.90	2.62 \pm 2.06 (2.29-2.94)	154
39	0.33	0.49	0.98	1.68	3.12	4.91	6.14	2.22 \pm 1.84 (1.90-2.54)	130
40	0.17	0.29	0.70	1.71	3.01	4.62	6.65	2.17 \pm 2.00 (1.79-2.55)	110
41	0.24	0.43	0.67	1.34	2.66	3.59	4.90	1.78 \pm 1.44 (1.49-2.08)	92
42	0.18	0.29	0.57	1.26	2.00	2.87	4.04	1.48 \pm 1.12 (1.22-1.74)	75
43	0.14	0.21	0.72	1.15	2.06	3.12	4.25	1.50 \pm 1.17 (1.15-1.85)	45
44	0.14	0.14	0.32	0.80	1.48	2.11	2.77	1.01 \pm 0.91 (0.71-1.31)	37
45	0.14	0.14	0.27	1.09	2.15	3.57	4.78	1.45 \pm 1.35 (0.90-2.00)	26

log(AMH)의 관계에서 수정된 결정계수(R^2_{adj})를 비교하면, training dataset에서는 biphasic과 cubic model에서, validation dataset에서는

quadratic과 power model에서 높은 적합도를 보이고 있다. 모형에서 설명변수의 명확성과 두 datasets에서 적절하게 높은 적합도를 보이는

Table 2. Multiple regression models for log(AMH) in relation to age

Model	Algebraic form	Parameter	Estimates (95% confidence interval)
Linear	$\log(\text{AMH}) = a + b \times \text{age}$	a	4.011 (3.675, 4.346)
		b	-0.089 (-0.096, -0.081)
Biphasic	Age \leq 38, $\log(\text{AMH}) = a + b_1 \times (\text{age} - 38)$	a	0.754 (0.671, 0.836)
		b ₁	-0.064 (-0.077, -0.050)
	Age $>$ 38, $\log(\text{AMH}) = a + b_2 \times (\text{age} - 38)$	b ₂	-0.168 (-0.201, -0.134)
Quadratic	$\log(\text{AMH}) = a + b \times \text{age} + c \times \text{age}^2$	a	-1.442 (-3.788, 0.904)
		b	0.225 (0.091, 0.358)
		c	-0.004 (-0.005, -0.002)
Cubic	$\log(\text{AMH}) = a + b \times \text{age} + c \times \text{age}^2 + d \times \text{age}^3$	a	8.482 (-6.586, 23.550)
		b	-0.641 (-1.946, 0.664)
		c	0.020 (-0.017, 0.057)
		d	-0.0002 (-0.000396, -0.000004)
Power	$\log(\text{AMH}) = a \times \text{age}^b + c$	a	-0.00000002 (-0.0000001, 0.0000001)
		b	4.779 (3.175, 6.382)
		c	1.570 (1.330, 1.809)

This study population aged 25-45 years (n=2,879) was randomly divided into two datasets (training set, n=1,440; validation set, n=1,439) by generating random number. Parameter estimates shown are those derived from the training dataset.

AMH, anti-Müllerian hormone.

모형은 quadratic 모형이 가장 잘 설명한다고 할 수 있다(Table 3). 또한 부분 F-검정결과, linear 모형은 quadratic, cubic, biphasic과 모두 유의한 차이가 있으나, quadratic과 cubic 모형 사이에는 유의한 차이가 없었다(P-value=0.1915) (Table 4). 각각의 회귀모형으로 확인한 잔차 그림에서도 quadratic 모형의 잔차 추정곡선이 거의 0에 가깝게 나타나므로, 적합도가 가장 좋다고 할 수 있다. 그 외 모형에서는 모두 나이가 낮은 쪽에서 과대추정이 나타나고, cubic, biphasic, power 모형에서는 나이가 많은 쪽에서 과소추정이 발생했다(Fig. 4).

고 찰

난소예비능 평가 방법으로 현재까지 가장 많이 사용된 것은 생리주기 2일 또는 3일에 시행한 기저 혈중 FSH이다. 기저 혈중 FSH값과 시험관 시술 시의 결과와의 연관성에 대해 다양한 연구가 시행되었으며, FSH값이 증가할수록 최고 혈중 E₂값 및 채취된 난자의 개수, 임신율과 출생률이 낮아진다는 결과가 보고되어 왔다[11-13]. 그러나, FSH검사는 동일 인에서도 검사 시기에 따라 다른 값이 나올 수 있으며, 기저 혈중 FSH값이 높은 사람일수록 결과의 변이가 더 심한 것으로 알려져 있다[14]. 보통 기저 혈중 FSH 값이 10-15 mIU/mL 이상인 경우, 난소 기능의 저하를 고려해야 하며, 그 값이 20 mIU/mL 이상인 경우, 임신율이 급격히 감소되는 것으로 보고되어 있다[15]. 본 연구에서도 기저 혈중 FSH 값은 나이에 비례하여 증가되는 것을 보여주고 있으나, 결정계수는 0.052로 FSH 값의 변화는 나이의 변화에 의해 5.2%에서만 설명할 수 있는 것

로 나타났다. 실제 임상적으로 젊은 여성이라도 기저 혈중 FSH 값이 높은 경우 과배란 유도 시 난소 반응의 저하를 예측할 수 있다.

기저 혈중 E₂ 농도 역시 난소예비능의 하나로 사용이 된다. 특히 생리 주기 2일 또는 3일에 측정된 값이 50-80 pg/mL 이상인 경우 초기 난포기에 난포가 조기 동원(early recruitment)되었다는 것을 의미하여, 난소예비능의 저하를 보여주는 것으로 알려져 있다[16,17]. 본 연구에서도 나이의 증가에 따라 기저 E₂ 값은 양의 상관관계를 보여주고 있다(Basal E₂²=21.099+0.693×age, R²=0.007, P<0.001). 그러나, 기저 혈중 E₂ 값이 증가하면, 난소에서 생성 분비되는 inhibin이 증가되어 FSH 분비를 억제하므로 기저 FSH 값이 정상인 경우라도 E₂ 값이 증가되어 있는 경우 과배란 유도 시 난소의 반응이 저하될 수 있다는 점을 고려한다면[17,18], 기저 FSH 값과 E₂ 값은 종합적으로 판정이 되어야 할 것으로 생각된다.

이들 두 검사에 비해 높은 유의확률을 보여준 검사방법인 AMH는 최근 난소예비능검사에서 유용한 지표로 떠오르고 있다. 다른 난소예비능검사 방법에 비해, AMH는 나이가 들면서 가장 먼저 변화하기 때문에, 가장 빨리 난소기능의 변화를 예측할 수 있으며, 생리주기 사이나 생리주기내에서 수치의 변이가 가장 적기 때문에 생리주기 중 어느 시기든 측정이 가능하다는 장점을 가지고 있다[2]. AMH 값은 인종, 체질량 지수, 다낭성 난소증후군의 존재 유무에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다[19-21]. 그러나, 최근 불임치료 시 난소예비능에 대한 검사를 위해 AMH가 많이 사용됨에도 불구하고 아직까지는 정상 참고치가 없는 상태이다.

다양한 논문에서 나이의 증가에 따라 AMH 값이 감소된다는 것을 보고하고 있다[5-10]. 최근까지 발표된 자료 중 가장 많은 환자를 대상으

Table 3. Summaries of the goodness-of-fit for regression model of log(AMH) and age in the training and the validation datasets

Model	Training set (n=1,440)		Validation set (n=1,439)	
	R ²	R ² _{adj}	R ²	R ² _{adj}
Linear	0.1857	0.1851	0.1911	0.1900
Biphasic	0.1984	0.1973	0.2026	0.2009
Quadratic	0.1975	0.1964	0.2074	0.2058
Cubic	0.1984	0.1968	0.2044	0.2021
Power	0.1981	0.1964	0.2061	0.2045

AMH, anti-Müllerian hormone; R², coefficient of determination; R²_{adj}, adjusted R².

Table 4. The partial *F*-test for comparing the regression model

	Res. DF	RSS	DF	SSR	<i>F</i> -value	<i>P</i> -value for <i>F</i> -test
Linear vs. quadratic	1438	945.50			21.169	0.000004
	1437	931.77	1	13.727		
Linear vs. biphasic	1438	945.50			22.803	0.000001
	1436	930.73	1	14.77		
Linear vs. cubic	1438	945.50			11.444	0.00001
	1436	930.67	2	14.833		
Quadratic vs. cubic	1437	931.77			1.7075	0.1915
	1436	930.67	1	1.1066		

Res. DF, residual degrees of freedom; RSS, residual sum of square; DF, degree of freedom; SSR, sum of squared residuals.

로 한 연구는, Lee 등[5]이 여러 불임센터를 방문한 여성 21,226명을 대상으로 하여 보고한 논문이다. 이 연구의 대상 환자는 한국인 여성을 대상으로 하였으며, 특별한 제외 기준은 포함하지 않고 있다. 특히 25세에서 45세까지의 여성 16,972명에서의 나이의 평균은 34.2세, AMH의 평균은 4.3 ng/mL, 중앙값은 3.38 ng/mL를 보여주었고, 나이가 증가함에 따라 AMH가 감소되는 것을 log(AMH)와 나이와의 관계 도표로 보여주었다. Seifer 등[10]은 미국의 37개 주의 불임센터에서 24세에서 50세까지의 여성 17,120명을 대상으로 하여 AMH의 나이별 분포를 보고하였다. 연구의 대상 환자는 불임센터를 방문한 여성으로 역시 특별한 제외 기준은 포함하지 않고 있다. 이 연구에서도 나이 증가에 따라 AMH 값은 점차 감소되는 양상을 보여주며, 나이가 증가할수록 더 낮은 AMH 값으로 분포도에서 양의 왜도 분포곡선을 보여준다고 보고하였다. 대략 25세 여성에서는 3.2, 30세에서는 2.4, 35세에서는 1.3, 40세에서는 0.7 ng/mL의 중위수를 보여준다. Nelson 등[9]이 발표한 영국의 불임환자 9,601명을 대상으로 한 연구에서는 AMH 값은 pmol/L 단위로 발표되었으며, 이를 ng/mL 단위로 환산하면, 대략 25세에서는 3.2 ng/mL, 30세에서는 2.4 ng/mL, 35세에서는 1.4 ng/mL, 40세에서는 0.7 ng/mL의 중위수를 보여준다. 이 세 연구는 대규모로 여러 연구기관에서 시행된 결과를 분석하였으나, 환자의 특징을 고려하지 않고 나이만을 변수로 하여 AMH와의 관계를 확인한 것으로, 실제 다낭성 난소증후군이나 조기폐경과 같은 환자를 제외하지 않고 포함시켰다는 단점을 가진다. 또한, 서양에서 시행된 두 연구에서 발표된 나이별 AMH 분포는 유사한 값을 보여주지만, Lee 등[5]의 연구에서는 비교적 더 높은 AMH 값을 보여주어 AMH 값은 인종 간의 차이를 고려해야 한

다는 것을 확인할 수 있었다.

이에 비해 적은 수의 환자를 대상으로 하였으나, 비교적 정상 환자군으로 생각할 수 있는 여성에 대한 보고로, 국내에서 Yoo 등[6]이 20세에서 50세 사이의 규칙적인 생리를 가지면서 과거 난소 수술력이 없고, 다낭성 난소증후군 및 비만, 기타 내분비 질환이 없는 여성 1,298명에 대한 연구가 있다. 환자의 평균 나이는 34.4세, 평균 AMH 값은 3.6 ng/mL로, 본 연구에서와 유사한 AMH 값의 중위수 및 평균값 분포를 보여준다. 또한 Shebl 등[7]의 연구에서도 남성 요인의 불임 환자 1,105명의 나이에 따른 AMH 값을 보여주고 있으며, 대규모로 시행된 서양의 두 연구에 비해 더 높은 AMH 값을 보여주는 것이, 비교적 정상적인 난소 기능을 가진 여성이 대상이었기 때문으로 생각된다고 하였다. 본 연구에서의 AMH 값의 분포 역시 Yoo 및 Shebl의 연구와 유사한 분포를 보인다. 따라서, AMH 값의 분포는 동일한 인종내에서, 가능한 정상 여성에서의 참고치를 사용하여 불임치료에 적용하는 것이 옳을 것으로 생각된다. 또한, AMH 분포가 정규분포가 아닌 양의 왜도 분포곡선을 보이기 때문에 기준이 되는 AMH 값은 평균값이 아닌 중위수가 사용되는 것이 바람직할 것이며, 이를 보완하기 위해 log(AMH) 값을 기준으로 하여 분포를 확인하는 것도 도움이 될 것이다.

AMH와 나이와의 관계에 대한 적합한 회귀모형에 대해서는 Nelson 등[9]이 처음 보고하였으며, Lee 등[5]도 추가로 발표하였다. Nelson 등[9]은 영국의 불임 환자 9,601명을 대상으로 하여, 다양한 회귀모형 중 $\log(\text{AMH}) = 1.932 - 0.138 \times \text{age} - 0.003 \times \text{age}^2$ (pmol/L=ng/mL $\times 7.143$)이라는 이차방정식(quadratic regression model)으로 AMH 값이 가장 잘 설명된다고 하였다. Lee 등은 25세에서 45세의 한국인

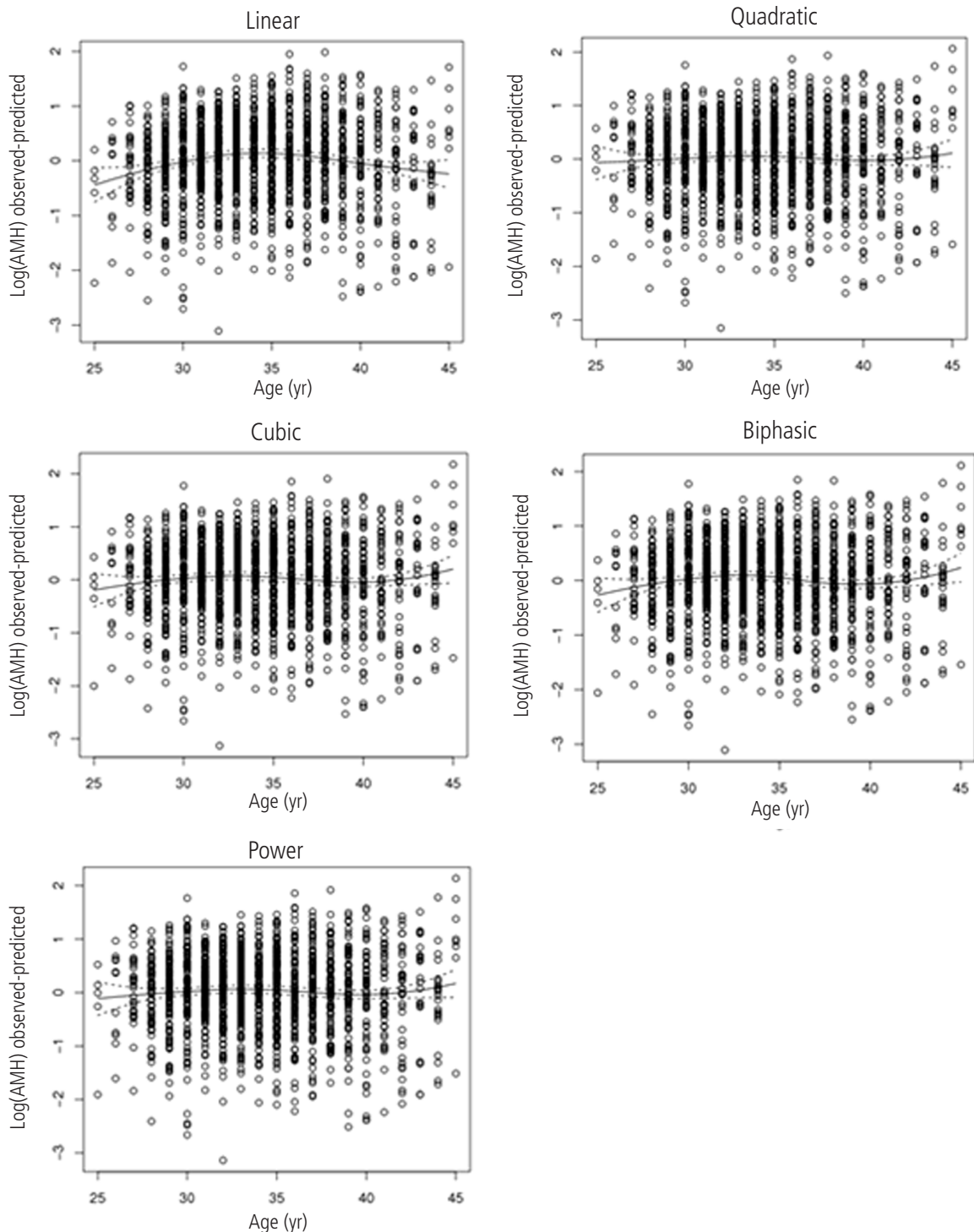


Fig. 4. Residuals from five regression models applied to validation dataset, plotted against age, with nonparametric smoothed estimates and 95% confidence intervals. AMH, anti-Müllerian hormone.

여성, 총 16,972명에서 AMH와 나이와의 관계에 대한 통계학적 모형을 분석하여 가장 적합한 모형으로 $\log \text{AMH} = -0.047 + 0.205 \times \text{age} - 0.005 \times \text{age}^2$ 이라는 이차방정식을 제시하였다. 두 연구에서 모두 이

차방정식이 가장 적합한 모형이라고 설명하였으며, 본 연구에서도 규칙적인 생리주기를 갖는 여성을 대상으로 다양한 회귀모형 분석 결과 이차방정식이 가장 적합한 모형으로 확인되었다($\log \text{AMH} = -1.442$

$+0.225 \times \text{age} - 0.004 \times \text{age}^2$). 실제 Table 2에서 training set에서는 biphasic과 cubic 모형이, validation set에서는 quadratic, power 모형이 높은 적합도를 보였고, Table 3에서는 quadratic과 cubic 모형 사이에 유의한 차이가 없었다는 점을 고려한다면, 두 dataset에서 적절하게 높은 적합도를 보이는 모형은 quadratic 모형이었다. 또한 power 모형의 경우 R 소프트웨어의 최적화 알고리즘(optimization algorithm)의 수렴성이 초기값의 설정에 따라 큰 차이를 보이고 있어, 실제 자료의 적용 시에는 적절치 않으며, 모형의 복잡성에 비해 성능이 quadratic 모형과 유사하다. Biphasic 모형의 경우 Nelson 등이 언급한 바와 같이 기준값에서의 반응변수의 계단식 증감을 가정해야 하는 어려움이 있다.

본 연구는 규칙적인 생리주기를 가지는 한국 여성을 대상으로 한 것으로는 가장 큰 규모의 연구이다. 연구대상군은 조기 난소부전이나 다낭성 난소증후군 환자와 같이 불규칙적인 생리주기를 갖는 여성 및 난소의 기능에 영향을 미칠 것으로 생각되는 수술 및 약제를 사용한 여성을 제외하였기 때문에, 비록 불임치료 센터를 방문한 여성이지만 비교적 정상적인 난소의 기능을 가질 것으로 생각된다.

최근의 난소예비능 검사는 난소의 과배란 시 반응을 예측하기 위해 고안된 것으로, 실제 난자 자체의 질을 반영하는 것은 아니다[22]. 물론 이러한 난소예비능검사 결과는 보조생식술의 결과 및 임신율과 관련이 있을 수는 있으나, 채취된 난자의 질을 반영하는 것이 아니기 때문에, 단순히 이 결과만을 가지고 보조생식술에 대해 결과를 선불리 예측하는 것에는 문제가 있다. 비록 난소예비능검사상 저하가 확인된 여성의 경우라도, 실제 자연임신 또는 불임치료를 통한 임신의 가능성은 여전히 남아있다. 단, 그 가능성이 비슷한 나이에서 예비능검사가 정상인 여성에 비해서는 더 낮을 수 있다는 의미라는 것에 대해서는 인지가 필요하며, 따라서 본 연구에서 확인한 나이에 따른 분포는 불임 환자와의 상담에 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 확인된 불임센터를 방문한 한국 여성에서의 나이에 따른 AMH의 분포가 임상적으로 적용되기 위해서는 더 많은 수의 여성을 대상으로 하여, 실제 AMH 값과 과배란 유도 시의 반응 정도 및 임신율과 분만율과 같은 임상적 결과와의 비교가 필요할 것이다. 향후 이에 대한 추가적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 정상 가임 여성을 분류하여 시행된 연구가 아니므로, 실제 정상 가임 여성과 불임 여성의 AMH 값에는 차이가 있을 수 있다. 향후 두 군 간의 AMH 값의 분포에 대해 비교를 한다면, 불임 여성에 있어 AMH 값과 향후 보조생식술을 시행하였을 때 가임력을 예측하는 데 있어 도움이 될 것으로 생각된다.

References

- Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.
- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113-30.
- Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum Müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468-71.
- Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323-7.
- Lee JY, Jee BC, Lee JR, Kim CH, Park T, Yeon BR, et al. Age-related distributions of anti-Müllerian hormone level and anti-Müllerian hormone models. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:970-5.
- Yoo JH, Kim HO, Cha SW, Park CW, Yang KM, Song IO, et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation. *Clin Exp Reprod Med* 2011;38:93-7.
- Shebl O, Ebner T, Sir A, Schreier-Lechner E, Mayer RB, Tews G, et al. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril* 2011;95:832-4.
- Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, et al. Age-related normograms of serum antiMüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011;95:2359-63.e1.
- Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConachie A. Nomogram for the decline in serum antiMüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* 2011;95:736-41.e1-3.
- Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011;95:747-50.
- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.
- Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001;76:666-9.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784-91.

14. Scott RT Jr, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:297-302.
15. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1996;65:1238-40.
16. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991-4.
17. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40.
18. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010-4.
19. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum Müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril* 2009;92:1674-8.
20. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. Association of anti-Müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101-6.
21. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E238-43.
22. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010;93:855-64.

규칙적인 생리주기를 갖는 2,879명의 한국 여성에서의 나이에 따른 anti-Müllerian hormone 수치 분포에 관한 연구

¹차의과학대학교 산부인과학교실, ²강원대학교 자연과학대학 정보통계학과
이지은¹, 박동수¹, 김미라¹, 윤보성¹, 송태종¹, 김미경¹, 성석주¹, 김영주²

목적

불임치료센터를 방문한 규칙적인 생리주기를 갖는 한국 여성에서 나이에 따른 anti-Müllerian hormone (AMH) 수치 분포를 알아보고자 하였다.

연구방법

2010년 5월부터 2011년 4월까지, 생리주기 2일 또는 3일에 혈청내 AMH 검사를 시행받은 25세에서 45세 사이의 여성 2,879명을 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다.

결과

환자의 평균 나이는 34.2 ± 4.3 세, 평균 AMH 값은 3.54 ± 2.66 ng/mL, 중위수는 2.9 ng/mL이었다. 혈청내 AMH 값은 나이와 관련된 분포를 보였으며, 나이의 증가에 따라 음의 상관관계를 가졌다. 다양한 회귀모형 중, 2차 모형이 AMH와 나이의 관계를 기술하는 데 가장 적합한 모형이었다($\log \text{AMH} = -1.442 + 0.225 \times \text{age} - 0.004 \times \text{age}^2$).

결론

본 연구의 데이터는 규칙적인 생리주기를 갖는 한국의 불임 여성의 혈청내 AMH 값의 참고치를 보여준다. 이는 난소예비능에 대한 중요한 정보로써 불임환자 및 임상 의사에게 사용될 수 있을 것이다.

중심단어: 항뮐러리안호르몬, 정상 생리주기, 참고치