

## ORIGINAL ARTICLE

한국 유방암 환자의 연령별 폐경 상태와 난포자극  
호르몬 수치

이온복 · 손병호 · 이종원 · 김희정 · 고범석 · 유종한 · 이유미 · 권수범 · 신은정 · 안세현

울산대학교 의과대학 외과학교실 유방내분비외과

Serum Level Change of Follicle Stimulating Hormone in Menopausal Women  
with Breast Cancer according to Age in KoreaOnvox Yi, Byung Ho Son, Jong Won Lee, Hee Jung Kim, Beom Seok Ko, Jong Han Yu, Yu Mi Lee, Soo Bum Kwon,  
En Jung Shin, Sei-Hyun AhnDivision of Breast and Endocrine Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul,  
Korea**Purpose:** The aim of this study is to evaluate the relationship of menopause and serum follicle stimulating hormone (FSH) level and estradiol (E2) in Korean women with breast cancer.**Methods:** We reviewed 1,404 women aged from 20- to 82-year-old (median 47 years) with breast cancer who had got surgery at Asan Medical Center in 2008. All patients were checked serum FSH before the operation. Three hundred fifty-three patients were in postmenopause state at the time of surgery. Their ages were from 40- to 60-year-old (median 50.3 years). **Results:** The proportion of postmenopausal status in each age-group were 5.1% (45- to 49-year-old), 41% (50- to 54-year-old), 86.1% (55- to 59-year-old), and

100% over the age of 60, respectively. And the proportion of the patients with FSH over 30 mIU/mL were 68.6% (45- to 49-year-old), 87.5% (55- to 59-year-old), 75.0% (55- to 59-year-old) and 30.0% (over the age of 60), respectively.

**Conclusion:** Our study shows that even though patients had been in amenorrhea over 1 year, not all patients have their FSH level over 30 mIU/mL. And this finding is more prominent in age group from 45- to 49-year-old.

Key Words: Breast neoplasms, Follicle stimulating hormone, Menopause

중심단어: 유방암, 난포자극호르몬, 폐경

## 서론

폐경의 진단 기준은 12개월 이상의 무월경으로 주로 후향적으로 최후 월경 시기(final menstrual period) 이후 12개월이 지난 후에 폐경으로 진단 내릴 수 있다.(1) 이러한 월경력 외에 안면홍조(hot flush), 불면증, 우울감 등의 폐경기 증상의 발생으로 폐경을 진단하기도 하지만 폐경기 증상의 발생은 개개인에 따라 편차가 커서 객관적인 기준으로는 적절하지 않다. 40세 미만에서

발생하는 조기 폐경이나 자궁 적출술을 시행한 경우는 월경력 측정이 불가능한 경우 폐경을 진단하기 위해서 혈중 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 농도가 폐경의 내분비적 진단 기준으로 이용되어 왔다. 하지만 측정값의 변화가 심한 FSH 농도의 특성상 이러한 내분비적 기준의 문제점이 있음이 계속적으로 논의되어 왔으나 현재까지는 FSH 농도 측정이 기본 방법으로 추천되고 있다.

여성 호르몬은 유방의 정상 발달에 필수적이며, 또한 유방암의 발생과 진행 과정에서도 매우 중요한 역할을 한다.(2-4) 이러한 유방암의 특성을 이용하여 유방암 호르몬 요법이 연구되었고 수술 후 호르몬 수용체를 갖는 유방암 환자는 전신 보조 요법으로 호르몬 치료가 표준 치료 방법이 되었다. 2000년대에 들어서면서 선

책임저자: 안세현

138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 서울아산병원 외과

Tel: 02-3010-3490, Fax: 02-3010-6701

E-mail: ahnsh@amc.seoul.kr

접수일: 2010년 11월 8일 게재승인일: 2011년 1월 21일

택적 항에스트로겐 제제 외에 폐경 후 여성의 에스트로겐 공급원이 되는 아로마타제(aromatase)를 억제하는 아로마타제 억제제가 폐경 후 여성에서 기존의 타목시펜(tamoxifen)보다 더 좋은 효과를 보이는 반면 폐경 전 환자에서 사용할 경우 뇌하수체와 시상하부의 에스트로겐의 길항작용을 억제하여 난소를 자극하여 오히려 여성호르몬 분비를 증가시키는 것으로 밝혀지면서 유방암 환자에서의 전신 호르몬 치료제의 선택을 위해 폐경 진단이 중요해졌다.(5,6) 우리나라 환자에서의 유방암 발생분포는 Ahn 등 및 국내 여러 연구(7,8)에 따르면 40세에서 가장 많은 빈도를 보이고 그 다음으로 50대와 30대, 그리고 60대의 순으로 나타나 폐경 이행기의 환자가 많은 것을 알 수 있다.

본 연구의 목적은 한국 유방암 환자에서 폐경의 진단 기준인 1년 이상의 무월경과 혈중 FSH와 에스트라디올(estradiol) 수치를 연령별로 알아 보고자 하였다.

## 방 법

서울아산병원에서 2008년도에 유방암으로 진단 후 수술받은 1,495명 중 검사를 시행하지 않은 환자와 호르몬 요법을 시행받은 환자를 제외한 1,404명의 환자를 대상으로 수술 전에 시행한 혈중 FSH 농도를 이용했다. 대상군의 연령분포는 20세에서 82세로 중앙값은 47세였다. 이들 여성 중 무월경 기간이 검사 당시에 1년 이상이며 자궁 적출술, 난소 절제술 등의 수술력이 없는 환자는 353명이었다. 환자는 연령을 기준으로 40세 미만, 40-44세,

45-49세, 50-54세, 55-59세, 그리고 60세 이상의 그룹으로 각각 나누었다. 각 연령별 무월경 1년 이상인 환자의 수를 조사하여 연령별 폐경 분포를 조사하였다. 또한 각 연령별로 무월경 1년 이상인 환자에서 혈액 검사 결과가 혈중 FSH 농도가 30 mIU/mL 이상인 환자의 수와 혈중 에스트라디올 농도가 20 pg/mL 이하인 환자의 수를 조사하였다. 본 연구는 수술 예정 환자를 대상으로 한 관계로 반복 검사를 시행하지 못하고 한 차례 혈액 검사 결과를 이용하여 조사하였다.

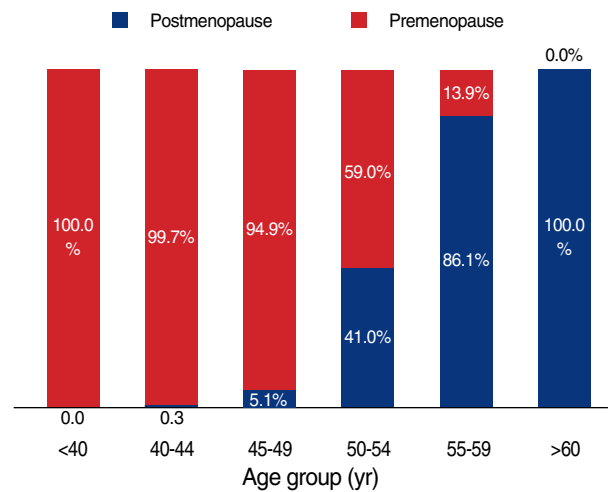


Figure 1. Proportion of menopausal status. The histograms is displayed proportion of menopausal status according to age groups.

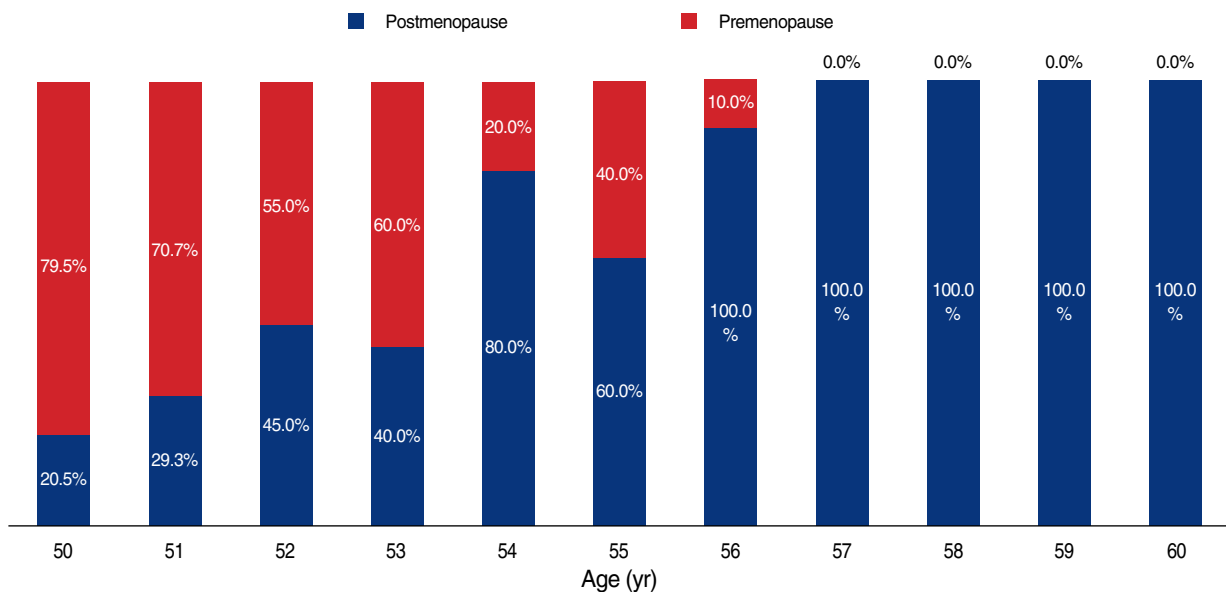


Figure 2. Proportion of menopausal status according to age of 50-60. The histograms is subdivided 50th age group in Figure 1, and displayed proportion of menopausal status according to age.

## 결 과

마지막 월경 시기를 기준으로 조사한 1,404명의 유방암 환자의 폐경 연령 분포는 40세에서 60세였고, 평균값은 50.3세, 중앙값은 50.0세였다.

월경 기간을 알 수 없는 자궁 적출술이나 난소 절제술 등의 수술력이 있는 환자를 제외한 무월경 1년 이상인 환자를 폐경으로 정의하여 폐경 환자의 분포를 연령별로 조사한 결과 40세 미만에서는 폐경이 된 환자가 없었고, 40-44세군에서는 0.3%, 45-49세군에서는 5.1%, 50-54세군에서는 41.0%로 나타났다(Figure 1).

50세에서 60세까지의 환자군을 각 연령마다 세분하여 폐경의 분포를 살펴 보면, 비율의 차이는 있었지만 연령이 증가할수록 폐경 환자의 비율이 증가하는 것으로 나타났다(Figure 2).

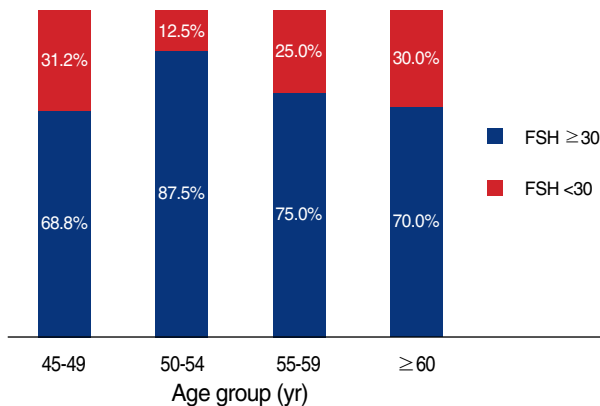


Figure 3. Proportions of FSH  $\geq 30$  according to age group in postmenopausal patients. It is displayed proportion of FSH over 30 mIU/mL in patients who had been amenorrhea over 1 yr. FSH=follicle stimulating hormone.

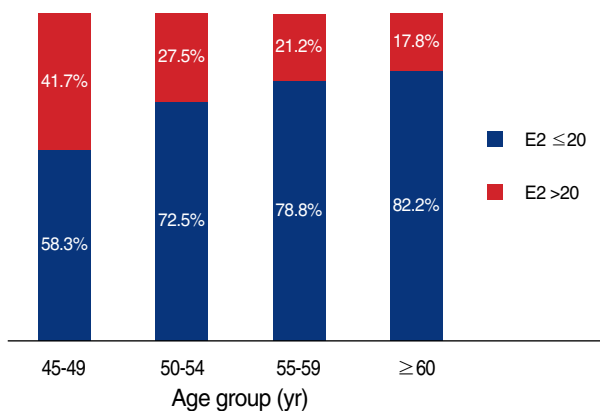


Figure 4. Proportions of E2  $\leq 20$  according to age group in postmenopausal patients. It is displayed proportion of E2 less than 20 mIU/mL in patients who had been amenorrhea over 1 yr. E2=estradiol.

연령별 무월경 기간과 혈중 FSH를 살펴보면, 40-44세군에서는 1명이 폐경이었으나 이 환자는 혈중 농도 30 mIU/mL 이상에 해당되지 않았다. 45-49세군에서는 68.6%, 50-54세군에서는 87.5%, 55-59세군에서는 75.0%, 60세 이상군에서는 70%의 환자만이 혈중 농도 30 mIU/mL 이상이였다(Figure 3).

무월경 1년 이상인 환자에서 혈중 에스트라디올을 살펴보면 혈중 농도가 20 pg/mL, 이하의 분포는 45-49세군에서는 58.3%, 50-54세군에서는 72.5%, 55-59세군에서는 78.8%, 60세 이상군에서는 82.2%의 환자만이 혈중 농도가 20 pg/mL 이하에 해당되었다(Figure 4).

무월경 1년 이상인 환자에서 혈중 FSH와 에스트라디올 수치를 함께 살펴보면 40-44세군에서는 없었고, 45-49세군에서는 58.6%, 50-54세군에서는 67.5%, 55-59세군에서는 59.3%, 60세 이상의 군에서는 57.0%의 환자만이 혈중 FSH 농도가 30 mIU/mL 이상이고 혈중 에스트라디올 농도가 20 pg/mL 이하에 해당되었다(Figure 5).

## 고 찰

2005년 제3기 국민건강영양조사 결과, 한국 여성의 평균 폐경 연령은 약 50세( $49.4 \pm 5.1$ 세)로 조사되었다.(9) 본 연구에서도 유방암을 진단받은 환자에서 1년 이상의 무월경을 기준으로 조사한 환자의 폐경 연령의 평균값과 중앙값은 50.0세, 50.3세(범위, 40-60세)로 일반 여성과 차이는 없었다. 또한 50세 이전의 환자

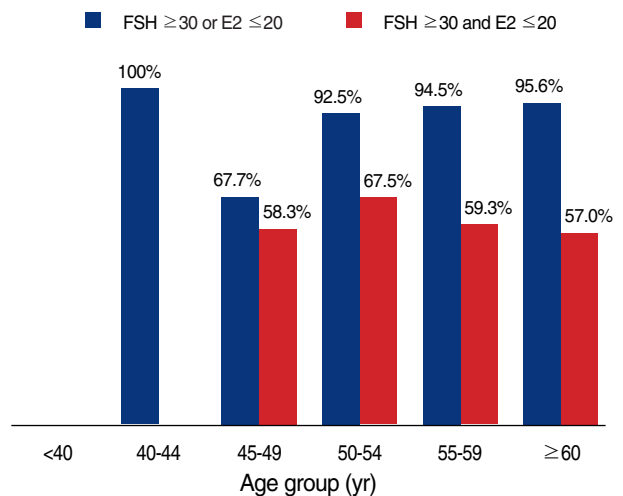


Figure 5. Proportion of FSH  $\geq 30$  and E2  $\leq 20$  according to age group in postmenopausal patients. It is displayed proportion of FSH more 30 mIU/mL and E2 less than 20 mIU/mL patients who had been amenorrhea over 1 yr. FSH=follicle stimulating hormone; E2=estradiol.

군에서는 폐경이 된 환자는 적었고, 55세 이후의 환자군에서는 대부분의 환자에서 폐경이 된 것으로 나타났다.

자궁 절제 수술력 등으로 월경력을 알 수 없는 환자에서 1년 이상의 무월경 대신에 폐경의 진단 기준으로 이용되는 내분비 기준은 혈중 농도 30–40 mIU/mL 이상이다. 본 연구에서는 자궁 절제 수술력이나 호르몬 치료 경험 없이 유방암 환자에서 수술 전에 시행한 혈중 FSH와 E2 농도가 실제 무월경 1년 이상인 환자에서 어떻게 나타나는지를 살펴보았다. 45–49세의 환자군에서는 68.8%, 50–54세의 환자군에서는 87.5%가 FSH  $\geq$  30 mIU/mL의 기준에 해당되었다. 즉, 폐경의 정의에 해당하는 무월경 1년 이상인 환자에서도 폐경의 내분비적 기준인 FSH 혈중 농도 30 mIU/mL 이상에 적합하지 않은 환자군이 존재하였다. 뿐만 아니라 55–59세의 환자군에서는 25%, 60세 이상의 환자군에서는 30%가 FSH 혈중 농도 30 mIU/mL 이상에 부합하지 않았다.

스웨덴에서 시행한 438명의 45세에서 55세 여성을 대상으로 한 cross sectional study에 따르면, (10) 월경주기의 변화에 따라 환자군을 4군으로 나누어 이 환자 그룹 간의 FSH 농도를 비교하면 후기 폐경 이행기에 해당하는 군에서도 폐경기의 기준 혈중 FSH 농도의 하한치인 22 mIU/mL 이상 값을 갖는 환자는 76%에 지나지 않았다. 이는 본 연구의 결과와 유사하다. 본 연구에서는 최후 월경 시기가 1년 이상인 폐경의 여성에서 혈중 FSH를 측정하였을 때 폐경의 기준인 FSH 혈중 농도 30 mIU/mL 이상에 해당하는 백분율은 연령군에 따라 68.5%에서 87.5%의 분포를 보였다.

이러한 FSH 수치와 무월경 기간과의 불일치는 여러 연구들에서 이미 제기되었다. (11–14) 혈중 FSH 농도는 폐경 이행기에 도달하면서 점차 증가하나 어떤 경우에는 약간 증가한 정도만 측정되기도 하는데 이는 “overshoot” 현상 때문이다. “Overshoot” 현상은 증가된 FSH에 의하여 일시적인 고에스트로겐혈증(hyperestrogenemia)이 유발되어 이에 대한 음성 되먹이기 기전(negative feedback)에 의하여 FSH가 억제되는 현상을 말한다. 즉, 실제 무월경이 1년 이상인 환자에서도 FSH가 억제되어 30 mIU/mL 이상으로 측정되지 않을 수 있다는 것이다. 또한 에스트라디올은 폐경의 진단이나 난소 노화의 예측을 위해 측정치를 비교한 과거의 연구에서 대상자에 따른 변화가 너무 심한 것으로 보고되어 진단적 가치가 적은 것으로 알려져 있다. (1, 14) 본 연구에서도 무월경 1년 이상인 환자에서 측정한 결과 폐경으로 생각되는 혈중 에스트라디올 농도 20 pg/mL 이하인 환자의 분포가 혈중 FSH 농도에 비교하여 일치율이 더 낮은 것으로 나타났다.

본 연구에서 60세 이상의 무월경 1년 이상인 환자에서 FSH 혈중 농도 30 mIU/mL 이상에 해당하는 환자는 전체 119명 중 83명(70.0%)에 불과했다. 즉, 연령이 증가함에 따라 혈중 FSH 농

도는 감소할 수 있다는 것이다. 폐경이 된 이후의 호르몬 변화에 대한 연구들에 따르면 FSH 생성이 일어나는 뇌하수체도 연령이 증가하면서 기능이 감소하게 되는 것으로 나타났다. (15–18) 60명의 폐경이 된 환자를 대상으로 폐경이 된 이후 기간에 따라 6개의 군으로 나누어 FSH를 비교한 연구에서는 8.4개월(1년 미만)의 군에서 FSH 평균값은 48.2 mIU/mL (범위, 15.4–81.2 mIU/mL)였으나, 31.4년(범위, 27년–34년)이 지난 군에서는 24.2 mIU/mL (범위, 0.7–40.7 mIU/mL)였다. (16) 또한 양측 난소 절제술을 시행한 환자군 100명과 자연 폐경이 된 환자군 60명을 비교한 연구에서는 수술적 폐경이 된 환자군은 수술 후 20년이 지난 후에도 FSH가 62.4 mIU/mL이었지만, (15) 이와 달리 자연 폐경이 된 환자군의 FSH는 20년 후에 27.3 mIU/mL (범위, 0.7–60.0 mIU/mL)로 나타났다. 이것은 FSH의 감소가 연령의 증가에 따른 뇌하수체의 노화 현상에 따른 것임을 보여주는 것으로 생각된다. 또한 연령 증가에 따른 FSH에 대한 에스트로겐의 음성 되먹이기 기전 효과의 변화를 살펴본 두 연구(17, 18)에 따르면, 외부에서 에스트로겐 투여 시 FSH가 감소되는 소견이 폐경 전 여성과 폐경 후 여성 모두에서 나타났다. 즉, 연령 증가에 따른 FSH 감소는 음성 되먹이기 기전 효과의 변화가 아니라 연령에 따른 FSH 생산 감소에 의한 노화 작용으로 생각할 수 있다.

폐경 전 난소 내에서는 아로마타제가 상대적으로 높게 활성화되어 있고 뇌하수체와 시상하부의 보상적인 음성 되먹이기 기전에 의해 아로마타제 억제제는 성선자극호르몬(gonadotrophin) 농도를 상승시키게 되고 성선자극호르몬 때문에 아로마타제와 안드로겐 대사물(androgen substrate)이 증가된다. 이렇게 증가된 안드로겐 대사물은 아로마타제에 의해 에스트로겐으로 전환되어 에스트로겐 농도를 더 상승시킨다. 따라서 유방암 환자에서 폐경의 진단은 중요하며, 폐경 전 환자에서는 아로마타제 억제제를 단독으로 사용하지 않는다. (6) 특히 한국의 경우 여성 유방암 환자의 두 번째로 많은 수가 폐경 이행기인 것으로 알려져 있어 유방암 환자에서 폐경의 진단은 매우 중요하다. (7, 8) 월경력이 측정 불가능한 자궁이나 난소의 수술력을 갖는 환자나 항암치료나 원인을 알 수 없는 난소 기능 부전에 의한 조기 폐경의 진단을 위해 폐경에 대한 객관적 기준을 찾기 위한 연구들이 진행 중이다. 최근에 알려진 인히빈(inhibin)은 난포에 존재하는 FSH 억제 호르몬이다. 난소의 기능이 저하되면 인히빈이 감소하여 FSH를 억제하지 못한다. 이러한 인히빈의 감소가 FSH 증가보다 폐경기와 관계가 더 밀접한 것으로 밝혀졌으나 아직 진단 기준의 인히빈 측정값에 대한 연구가 진행 중이다. FSH나 인히빈의 측정값이 월경 주기에 따라 값의 변화가 나타나는 것과 달리 월경주기 내에 측정값의 변동이 없는 항물리관 호르몬(anti-Mullerian hormone)은 가임기 stage에 따른 측정값에 대한 연구가 진행 중으로 폐경 진단

기준으로서 그 가치에 대해서는 아직은 알 수 없는 상태이다. 또한 초음파를 이용한 난포수 측정 등도 폐경의 객관적 기준으로 이용을 위해 연구 중이다. 따라서 현재까지는 여러 가지 문제점에도 불구하고 폐경의 내분비적 진단 기준으로 혈중 FSH 농도가 이용되고 있다. (1, 11)

한국 건강보험심사평가원 공고 2009-3호에 따르면, 현재 건강보험의 폐경 진단 기준은 50세 이상의 여성의 경우는 무월경 1년 이상으로 정해져 있고, 50세 미만의 여성의 경우 무월경 기간이 1년이거나 무월경 기간이 1년 미만의 경우에는 혈중 FSH 농도가 30-40 mIU/mL 이상인 조건을 만족해야 한다. (19) 본 연구 결과에서 1년 이상 무월경인 환자에서도 혈액 검사를 시행한 결과 FSH 혈중 농도 30 mIU/mL 이상의 기준에 적합하지 않는 환자군이 존재한다. 무월경 기간에 의한 폐경 기준과 혈액 검사에 의한 폐경 기준 두 가지를 함께 만족시키는 환자는 50세 미만의 환자군에서는 68.8%였다.

1년 이상 무월경을 보여 폐경으로 생각되는 환자에서도 FSH 혈중 농도 30 mIU/mL을 폐경의 기준으로 했을 때 이에 부합하지 않는 환자군이 존재한다. 특히 이러한 결과는 50세 이상의 환자군에 비하여 45-49세의 환자에서 더 많았다. 즉, 폐경 이행기의 유방암 환자에서 혈중 FSH 농도를 1회 측정한 것만으로 폐경을 진단하는 것은 정확도가 낮다는 의미로 해석할 수 있다. 이러한 폐경 이행기 환자는 유방암 발생이 두 번째로 높은 연령군이다. 항호르몬치료를 위해 정확한 폐경 여부를 진단하고 이에 따라 신중하게 치료제를 선택하는 것이 매우 중요하다. 따라서 향후 폐경 여부의 진단을 위한 전향적인 대규모 연구가 필요하다고 생각된다.

## 참고문헌

1. Suh CS. Review: endocrinology of perimenopause. J Korean Soc Menopause 2003;9:299-304.
2. Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. Nature 1986;320:134-9.
3. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. Science 1986;231:1150-4.
4. Kim HJ, Nam-Gung JM, Koh JM, Lee JS, Hong SJ, Kwak BS, et al. Relationship of bone mineral density and the risk of breast cancer in Korean postmenopausal women. J Breast Cancer 2006;9:330-6.
5. Harris JR. Diseases of the Breast. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.616-7.
6. Miller WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:1-32.
7. Ahn SH, Kim MK, Kim SI. Relation between body size and body mass index and breast cancer by menopausal status in Korea. J Korean Cancer Assoc 1999;31:72-81.
8. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. J Breast Cancer 2006;9:151-61.
9. Surveillance report: public health weekly report 35. Korea Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/home/common/brd/COMMBRD1200Detail.jsp?boardid=1545&boardseq=33&menuid=&appid=null&contentid=null&pageNum=null&tabinx=null&pageNo=6&q\\_value=&q\\_name=&sub=null](http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/home/common/brd/COMMBRD1200Detail.jsp?boardid=1545&boardseq=33&menuid=&appid=null&contentid=null&pageNum=null&tabinx=null&pageNo=6&q_value=&q_name=&sub=null). Accessed January 24th, 2010.
10. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. Recent Prog Horm Res 2002; 57:257-75.
11. Hale GE, Burger HG. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:7-23.
12. Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S, et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. Menopause 2005;12:128-35.
13. Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2297-302.
14. Kim YK, Lee JY, Oh ST, Park YS, Kang SW. The efficacy of measuring intercycle variability of FSH, LH, FSH and LH ratios and E2 predicting ovarian reserve in normal women age 40-45 years. J Korean Soc Menopause 1998;4:219-27.
15. Studd JW, Chakravarti S, Collins WP. Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. Postgrad Med J 1978; 54 Suppl 2:25-30.
16. Coble YD, Kohler PO, Cargille CM, Ross GT. Production rates and metabolic clearance rates of human follicle-stimulating hormone in premenopausal and postmenopausal women. J Clin Invest 1969;48: 359-63.
17. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormonal profiles after the menopause. Br Med J 1976;2:784-7.
18. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Lamberts SW. Serum gonadotropins and alpha-

subunit decline in aging normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:944-50.

19. Prescription drugs are administered to cancer patients, information

about the revised announcement 2009-3. Health Insurance Review & Assessment Service. <http://www.hira.or.kr/common/dummy.jsp?pgmid=HIRAA030103000000>. Accessed November 8th, 2010.