

조기폐경 환자에서의 호르몬 치료에 대한 순응도 분석

이희숙¹ · 옥지훈¹ · 김주명² · 조연진¹

¹동아대학교 의과대학 산부인과학교실, ²관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

A Clinical Analysis of Patients with Premature Ovarian Failure: Compliance with Hormonal Treatment

Hee Suk Lee, M.D.¹, Ji Hoon Ok, M.D.¹, Joo Myung Kim, M.D., Ph.D.², Yeon Jean Cho, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University Medical Center, Dong-A University, College of Medicine, Busan; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: To analyze the clinical features of premature ovarian failure (POF) and patients' compliance with hormonal treatment.

Methods: A retrospective analysis of 126 patients diagnosed with POF was selected between January 2004 and December 2007. The clinical, etiologic features and treatment compliance were evaluated.

Results: The mean age of diagnosis was 33.2 ± 5.2 years. The mean value of follicle stimulating hormone was 78.8 ± 28.8 IU/L. The most common symptom was amenorrhea or oligomenorrhea (54%). Eighty-eight patients were married and 22 of them visited our clinic due to infertility. The most common etiology was unknown (54.8%) and the second most common cause was iatrogenic (29.4%). Only 61 patients underwent hormonal treatment (48.4%). The remaining 11 patients did not undergo hormonal treatment due to other medical conditions such as breast cancer or liver disease; however, they were followed-up regularly (8.7%). Among the treatment group, only 37 patients were followed-up over a period of 12 months (60.7%).

Conclusion: About half of the women diagnosed with POF did not accept their own problems and therefore delayed essential treatment. Clinicians should educate the importance of early treatment for preventing degenerative changes. (J Korean Soc Menopause 2013;19:87-92)

Key Words: Compliance, Hormone replacement therapy, Premature ovarian failure, Primary ovarian insufficiency

조기폐경은 40세 이전에 폐경이 되는 것으로, 빈도는 약 1% 정도로 보고되고 있다.^{1,2} 일반적으로 폐경은 호르몬 감소와 관련된 많은 퇴행성 변화를 일으키며, 40세 이전의 여성에서 폐경을 겪는 경우, 이러한 노화 과정에 보다 더 취약할 수 있다. 이의 원인으로는 염색체 이상이나 방사선치료, 항암치료, 수술 등으로 인한 의인성 원인 및 감염, 자가 면역질환, 대사이상, 흡연 등이 알려져 있으나, 대부분은 원인 불명인 경우가 많다.³⁻⁵ 조기폐경의 경우 다양한 정도의

에스트로겐 결핍 증상을 보일 수 있으며, 영구적인 폐경과 달리 난소 기능이 일부 호전되는 경우도 있어, 5-10%에서는 자연 임신 가능성이 있을 수 있고, 일부에서는 난자 공여를 통해 임신을 하기도 한다.^{3,6-8} 이러한 조기폐경 여성에서는 심혈관계 질환, 신경학적인 질환, 정신과학적인 질환 및 골다공증뿐 아니라 기타 퇴행성 변화가 일어날 가능성이 높고, 전체적인 사망률도 증가할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 폐경이 되는 시점이 빠를수록 이러한 위험도는 증

Received: June 9, 2013 Revised: July 10, 2013 Accepted: July 23, 2013

Address for Correspondence: Yeon Jean Cho, Department of Obstetrics and Gynecology Dong-A University School of Medicine, Dongdaeshin-dong 3 ga-1, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-5090, Fax: +82-51-244-9553, E-mail: jeanjane@naver.com

Copyright © 2013 by The Korean Society of Menopause

© 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/>).

가한다.^{9~16} 일부 합병증은 폐경 후 에스트로겐을 포함하는 호르몬 치료를 시작함으로써 예방이 가능한 것으로 알려져 있다.⁸

따라서, 이러한 여성에게 호르몬 요법은 퇴행성 변화의 예방을 위해 중요하다. 폐경 후 여성에서 호르몬 치료는 환자 개개인의 상황에 따라 선택적으로 시행되나, 조기폐경 환자에서는 필수적인 치료로 받아들여지고 있다. 그러나, 이러한 호르몬 치료에 대한 순응도에 대한 보고는 알려지지 않은 상황이다. 이에 저자들은 본원에서 진단된 조기폐경 환자를 대상으로 하여 조기 폐경과 관련된 임상적 특징을 분석하고, 호르몬 치료에의 순응도를 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

2004년 1월부터 2007년 12월까지 제일병원에서 무월경 또는 희발월경, 안면홍조와 같은 갱년기 증상을 보이고, 적어도 1개월 이상의 간격을 두고 시행한 혈액검사상 난포자극 호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH) 수치가 40 IU/L 이상으로 증가되어 있으면서 저에스트로겐 혈증을 보이는 환자 중 40세 이하의 여성은 총 126명이었다. 그 중 일차성 무월경을 보이는 여성은 3명, 이차성 무월경은 123명으로, 전체 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록을 검토하였다. 본 연구는 의학연구윤리심의위원회 (institutional review board, IRB) 승인 없이 진행되었으나, 자료 수집 시 개인정보를 알 수 있는 항목은 제외되고 진행하였으며, 헬싱키 선언에 준해 시행되었다.

타원에서 조기폐경 가능성을 듣고 내원한 환자에서는 처음 혈액검사 시점에서 적어도 1개월 이상의 간격을 두고 FSH 및 에스트로겐에 대해 재검사를 시행하였으며, 30세 이전에서 조기폐경이 확인되었거나 일차성 무월경인 환자에서는 염색체 검사를 권유하였다. 환자들에게서 자가면역 질환 유무 및 기존 난소 수술력, 또는 각종 암을 진단받고 항암제 또는 방사선 치료를 시행한 적이 있는지에 대한 과거력을 확인하였으며, 자가면역질환에 대한 혈액검사를 추가적으로 권유하였다. 조기 폐경이 진단된 환자에서 호르몬 요법에 대해 환자에게 설명 후 금기가 되는 여성이 아닌 경우 치료를 시작하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 변수의 정상 분포에 대해서는 Shapiro-Wilk test를 이용하여 평가하였다. 본 연구는 기술 통계를 사용하여 주로 평균과 표준편차 또는 중앙값 및 범위를 확인하였으며, 각각의 빈도에 대해 분석을 시행하였다.

결 과

조기폐경 환자의 평균 나이는 33.2 ± 5.2 세, FSH의 평균 값은 78.8 ± 28.8 IU/L였다. 환자가 호소하는 증상 중 가장 흔한 것은 무월경 또는 희발월경으로 68명 (54%)의 환자가 호소하였으며, 생리불순으로 인해 내원한 경우도 35명 (27.8%)에 달한다. 실제 임신을 원하는 여성에서 불임으로 인해 검사를 시행하다가 발견된 경우도 24명 (19.0%)에 해당되었고, 상당수의 환자는 동시에 다양한 증상을 동반하였다 (Table 1).

Table 2는 조기폐경의 원인에 따른 분류를 보여준다. 염색체 이상이 7명 (5.5%)에서 발견되었으며, X 염색체의 소실이 동반된 경우가 주로 나타났다. 그 이외에도 갑상선 질환이나 전신성 홍반성 낭창, 류마티스 관절염과 같은 자가면역질환이 확인된 환자가 12명으로 9.5%에 해당되었다. 의인성 원인에 의한 조기폐경이 37명 (29.4%)으로 원인을 알 수 없는 경우를 제외하면 가장 흔하게 보였다. 항암제를 사용한 환자는 총 7명으로, 유방암으로 항암치료를 받은 환자 2명, 백혈병으로 골수이식을 받은 환자가 2명이 있었으며, 난소의 과립막 세포종, 용모막암, 자궁경부암에서 항암

Table 1. Patients' characteristics (n = 126)

Clinical parameters	Mean \pm SD or median (range), number (%)
Age (yr)	33.2 \pm 5.2
BMI (kg/m ²)	21.1 \pm 3.2
Gravidity	1 (0-7)
Parity	0 (0-3)
Menarche (years)* (n=123)	14.2 \pm 1.7
Initial FSH level (IU/L)	78.8 \pm 28.8
Follow-up duration (mo)	11.2 \pm 14.7
Initial chief complaint (multiple choice)	
Amenorrhea or oligomenorrhea	68 (54.0%)
Irregular menstruation	35 (27.8%)
Infertility (primary/secondary)	24 (19.0%)
Climacteric symptoms (hot flush, sweating, etc.)	23 (18.3%)
Vaginal spotting	2 (1.6%)

*Three patients had primary amenorrhea.

BMI: body mass index, FSH: follicle stimulating hormone

Table 2. Etiology of premature ovarian failure

Etiology	No (%)
Chromosomal abnormality	7 (5.5%)
46,X,r(X)[70]/45,X[32]	
46,X,del(X)(q21.3?3)[88]/45,X[12]	
46,X,del(X)(q27)	
mos 46,X,+mar[54]/45,X[46], Turner synd	
46,X,der(X)t(X;11)(q27?7;q2?2)	
46,X,?del(Xq)	
46,X,add(X)(q2?8)	
Autoimmune disease	12 (9.5%)
Thyroid disease	
Systemic lupus erythematosus,	
Rheumatoid arthritis	
Iatrogenic (surgery, chemotherapy)	37 (29.4%)
Chemotherapy	
Open heart surgery	
Ovarian surgery	
Environmental factor (viral infection, toxin)	1 (0.8%)
Unknown	69 (54.8%)

치료를 시행한 예가 있었고, 심장기형으로 개흉술을 받은 환자에서 수술 후 생리불순이 나타난 환자가 한 명 있었다. 나머지 29명은 모두 난소와 관련된 수술을 시행 받은 환자들로 그 중 18명은 난소의 자궁내막증으로 인한 수술이었다. 한 환자는 13세경 약 4개월간 발열증상 후 생리불순이 나타났으며, 원인을 모르는 감염에 의한 것으로 생각되어 environmental factor로 분류하였다.

실제 외래로 내원한 환자 중 23명은 타원에서 조기폐경 또는 의증으로 진단 받고 혈액검사 결과지를 가지고 내원한 환자들이었다. 환자에게 혈액검사 결과에 대해 설명 후 원인 확인을 위한 검사 (자가면역질환에 대한 확인 및 30세 이전의 여성인 경우 염색체 검사 등) 및 추가로 적어도 1개월 이상의 간격을 두고 호르몬 검사를 시행한다고 하였을 때, 48명의 환자가 첫 3개월 이후 추적관찰을 받지 않았다. 126명의 환자 중 총 54명은 실제 아무런 치료를 받지 않고 진단 후 추적소실 또는 호르몬 치료를 개인적인 이유로 거부한 상태이며, 호르몬 치료를 시작한 환자는 절반 이하인 61명에 불과하였다. 유방암이나 간기능 이상, 임신을 위한 배란 유도제 사용 등으로 11명의 환자에서는 호르몬 치료를 시행하지 않았다 (Table 3).

환자의 나이를 각각 30세 이하와 31-35세, 36세 이상으로 분류하였을 때, 35세 이하에서는 약 50%가 진단 후 치료를

Table 3. Patients' compliance with hormonal treatment

Categories of patients	Follow-up duration			Total
	< 4 Mo	4-12 Mo	> 12 Mo	
Diagnosis only, no hormonal treatment (no follow up or refuse to hormonal treatment)	48	4	2	54
Hormonal treatment	9	15	37	61
No hormonal treatment due to other medical conditions (ex. Breast cancer, liver disease, ovulation induction or IVF)	5	2	4	11
Total	62	21	43	126

IVF: in vitro fertilization

Table 4. Age group and hormonal treatment

Categories of patients	Age group			Total
	≤ 30	31-35	≥ 36	
Diagnosis only, no hormonal treatment	20	14	20	54
Hormonal treatment	16	15	30	61
No hormonal treatment due to other medical conditions	3	1	7	11
Total	39	30	57	126

Table 5. Etiology and hormonal treatment

Categories of patients	Etiology					Total
	Chromosomal	Autoimmune	Iatrogenic	Environmental	Un-known	
Diagnosis only, no hormonal treatment	5	6	10	0	33	54
Hormonal treatment	2	4	24	1	30	61
No hormonal treatment due to other medical conditions	0	1	4	0	6	11
Total	7	11	38	1	69	126

시작하지 않는 것을 확인하였다 (Table 4). 조기폐경의 원인에 따라 분류하였을 때, 의인성 원인에 의한 조기폐경 환자들의 순응도가 다른 원인에 비해 좋은 것을 보인다 (Table 5).

연구기간 동안 두 명의 환자는 자연임신을 경험하였다. 호르몬 치료 중 개인적으로 약 복용을 중단한 환자에서 자연임신 되어 만삭에 분만하였으며, 한 환자는 진단 후 호르몬 치료를 시행 없이 다시 정상적인 생리를 시작하여 자연임신이 되었으나, 자연유산을 경험하였다. 난자 공여를 통해 두 명의 환자는 쌍태아를 임신해 분만하였고, 임신을 원하는 여성 중 4명에서 클로미펜을 이용한 배란 유도, 두명은 공여난자로 시험관아기 시술이 진행되었고, 두 명의 환자에게는 공여난자를 권유하였으나, 추적소실 되었다.

고 찰

조기폐경은 비가역적인 폐경과는 달리, 일부에서 난소의 기능이 돌아올 수 있으며, 이후의 난소 기능의 예측이 어렵기 때문에 진단과 치료가 늦어지기도 한다.^{6~8} 최근 소아 청소년기에서 40세 이전에 이르기까지 각종 암에 걸리는 경우, 항암치료 및 방사선 치료의 효과가 향상되고 있어 환자의 생존률은 증가되고 있으나, 이로 인한 의인성 조기폐경이 늘어날 수 있다.^{17,18} 또한 본 연구에서 의인성 난소 수술과 관련하여 가장 중요한 부분을 차지하는 자궁내막증의 증가 및 이의 재발로 인한 재 수술 역시 조기폐경의 빈도를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

조기폐경의 치료는 호르몬 치료가 주된 치료법으로, 일반적으로 자연 폐경이 되는 나이까지 치료를 지속하는 것을 권유한다. 그러나, 본 연구에서 확인된 것처럼 40% 이상의 여성은 이러한 조기폐경의 진단을 쉽게 받아들이지 못하고 진단 후 추적소실이 되거나 호르몬 치료를 거부하는 것을 보여준다. 아마도 이러한 과정은 조기폐경이라는 젊은 여

성의 삶에 있어 큰 영향을 미칠 수 있는 진단에 대해 단순히 진단 및 이후의 치료에만 집중하고, 환자의 불안감과 우울감에 대한 충분한 정서적인 지지를 하지 못했기 때문에 나타날 수 있는 현상으로 판단된다. 물론 이러한 환자들의 상당수는 다시 3차 병원의 진료를 통해 호르몬 치료를 시작하는 경우가 대부분일 것이다. 그러나, 이러한 과정은 환자들에게 있어 적절한 치료 시점이 늦춰지게 될 뿐 아니라, 불필요한 의료비 상승을 야기시킬 수 있을 것으로 생각된다.

앞서 말한 바와 같이 조기폐경 여성의 일부에서는 난소의 기능이 돌아올 수도 있고, 약 5-10%의 여성은 자연임신도 가능하다. 본 연구에서도 연구기간 동안 두 명의 환자에서 자연임신이 되었으며, 그 중 한 명은 만삭에 분만을 하였다. 또한 두 명의 환자는 공여난자를 통해 임신하여 분만을 하였다. 따라서, 만약 임신을 원하는 여성에게 있어서는 정서적인 지지와 함께 필요시 공여난자를 포함하는 적극적인 보조생식술을 시행하는 것이 도움이 될 것이다.

본 연구는 조기폐경 여성을 대상으로 단일 기관에서 시행한 비교적 큰 규모의 연구이며, 조기폐경 여성에서 호르몬 치료가 반드시 필요한 만큼 호르몬 치료의 순응도를 단일 기관에서 분석했다는 데 그 의의가 있다고 하겠다.

요약하면, 이와 같이 다양한 퇴행성 변화와 관련된 질환인 조기폐경에 있어 환자들에게 조기 치료의 중요성에 대한 적절한 교육이 필수적이다. 충분한 정서적인 지지와 향후 임신 여부에 대한 상담 및 조기폐경 이후의 퇴행성 변화에 대한 교육을 통해 조기 치료의 중요성을 인지시키고 순응도를 높이는 것이 필요하다.

감사의 글

This work is supported by the Dong-A University research fund.

References

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6.
2. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003; 18: 199-206.
3. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 129-40.
4. North American Menopause Society. *Menopause Practice: a clinician's guide*. 3rd ed. Cleveland, OH: North American Menopause Society; 2007.
5. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 606-14.
6. van Kasteren YN, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 483-92.
7. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 273-9.
8. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161-6.
9. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
10. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303-7.
11. der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 339-45.
12. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008; 15: 23-31.
13. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007; 14: 567-71.
14. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 108-97.
15. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 923-9.
16. Kim TH, Lee HH, Chung SH, Yang YJ. Non-vertebral fractures due to recurrent falls after premature menopause. *J Korean Soc Menopause* 2010; 16: 52-4.
17. Lee JY, Chung HW. Premature ovarian failure. *J Korean Soc Menopause* 2009; 15: 79-86.
18. Huh JS, Seo SK, Kim MR, Chung HW, Yoon BK, Lee BS, et al. Retrospective multicenter study on clinical aspects in premature ovarian failure. *J Korean Soc Menopause* 2011; 17: 160-5.

국문초록

연구목적: 조기폐경 환자를 대상으로 하여 조기 폐경과 관련된 임상적 특징을 분석하고, 호르몬 치료에의 순응도를 확인하고자 하였다.

연구재료 및 방법: 2004년 1월부터 2007년 12월까지 갱년기 증상을 보이고, 적어도 1개월 이상의 간격을 두고 시행한 혈액검사상 난포자극 호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH) 수치가 40 IU/L 이상으로 증가되어 있으면서 저에스트로겐 혈증을 보이는 환자 중 40세 이하의 여성 총 126명의 환자를 대상으로 하여 임상적 특성 및 치료 순응도를 분석하였다.

결과: 조기폐경 환자의 평균 나이는 33.2 ± 5.2 세, FSH의 평균값은 78.8 ± 28.8 IU/L였다. 환자가 호소하는 증상 중 가장 흔한 것은 무월경 또는 희발월경이었다. 조기폐경 환자 중 88명은 결혼한 상태였으며 이들 중 22명은 불임으로 내원하였다. 조기폐경의 대부분은 원인미상이었고 (54.8%), 의인성 원인에 의한 조기폐경이 30.2%로 나타났다. 호르몬 치료를 시작한 환자는 절반 이하인 61명에 불과하였으며, 유방암이나 간기능 이상, 임신을 위한 배란유도제 사용 등으로 11명의 환자에서는 호르몬 치료를 시작하지 않았다. 호르몬 치료를 받은 환자 중 단지 37명 (60.5%) 만이 치료 시작 1년 후 추적관찰 되었다.

결론: 조기폐경 환자들에게 충분한 정서적인 지지와 향후 임신 여부에 대한 상담 및 조기폐경 이후의 퇴행성 변화에 대한 교육을 통해 조기 치료의 중요성을 인지시키고 순응도를 높이는 것이 필요하다.

중심단어: 치료 순응도, 호르몬 치료, 조기폐경, 원발성 난소 부전