

다낭난소증후군의 임상상

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

안 유 배

Clinical Manifestation of Polycystic Ovary Syndrome

Yu-Bae, Ahn

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

다낭난소증후군은 다양한 형태의 임상양상을 동반하며 가임기 여성의 6~7%에서 가장 흔한 내분비질환으로 고안드로젠증과 배란이상을 특징으로 하며 대사증후군과도 밀접한 연관이 있음이 알려져 있다[1]. 1935년 Stein과 Leventhal이 무월경, 조모증, 비만 및 다낭난소과 같은 공통된 임상적 특징을 가진 환자들을 보고함으로써 다낭난소증후군에 대하여 최초로 기술한 이후 명확한 정의와 진단 방법을 찾고자 하는 노력이 시도되었다. 다낭난소증후군은 아직도 병인이 불분명하고 다양한 임상양상을 나타내며 다낭난소증후군과 유사한 임상증세를 보이는 다른 질환으로 인하여 여전히 진단에 어려움이 있는 것이 현실이다.

다낭난소증후군의 병인으로는 부신 혹은 난소에서 안드로겐의 과다 합성, 성선자극호르몬 분비 장애, 난포생성 및 인슐린작용 결함 등과 같이 여러 가지 가설이 제시되고 있으나 명확히 알려진 바 없다. 다낭난소증후군이 있는 환자의 60~80%에서 혈중 테스토스테론이 증가되어 있고 25%에서 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)가 상승되어 있는 점으로 미루어 스테로이드 합성과정의 이상이 주된 병인으로 작용하는 것으로 알려져 있다[2,3]. 다낭난소는 난포막이 비후되어 있고 이들 난포막 세포를 시험관 내에서 황체호르몬과 배양하면 안드로겐 분비가 증가하고 실제 다낭난소증후군 환자에서 스테로이드 합성에 관여하는 효소의 발현 및 활성이 증가됨으로써 세포 내 신호전달 체계에 이상이 있는 것으로 추정하고 있다[4]. 또한 인슐린 저항성에 동반되는 고인슐린혈증이 성호르몬결합글로불린(SHBG)을 감소시킴으로써 유리 테스토스테론의 농도를 상승시키고 부신과 난소에서 안드로겐의 생합성을 촉진하여 성선자극호르몬의 이상을 초래할 수 있다는 가설도 제시되었다[5]. 다낭난소증후군을 가진 여성은 시상하부-뇌하수체 축의 이상으로 성선자극호르몬의 맥동성분비에 변화가 발생하여 황체형성호르몬(LH)은 과다 분비되지만 난포자극호르몬(FSH)은 정상으로 분비되어 LH/FSH의 비가 상승하게 되고 난소의 안드로겐

분비를 증가시킨다.

다낭난소증후군의 임상적 특징은 고안드로젠증, 희발월경 및 다낭난소의 세 가지이며 정확한 진단을 위해서는 선천성 부신과증식, 쿠싱증후군, 안드로겐 분비종양이나 고프로락틴 혈증과 같이 다낭난소증후군과 유사한 임상 증상을 나타내는 다른 질환들을 감별하여야 한다. 다낭난소증후군의 진단은 희발월경, 여드름 및 조모증과 같은 임상적 양상과 생화학적 및 초음파 검사를 근거로 한다. 현재 다낭난소증후군의 진단 기준으로는 1990년 National Institute of Health (NIH)와 2003년 Rotterdam ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)에서 제시한 두 가지 기준이 있다[6]. 전자의 경우 무배란과 임상적 혹은 생화학적으로 모두 고안드로젠증이 있어야 하는 반면에 ESHRE 기준은 희발월경(oligomenorrhea, OM), 고안드로젠증(hyperandrogenism, HA)과 다낭난소(polycystic ovary morphology, PCO) 중에서 두 가지 요소만 있어도 다낭난소증후군으로 진단이 가능하다. 실제로 2003년 Rotterdam ESHRE를 기준으로 하는 경우 NIH 보다 다낭난소증후군의 유병률이 1.5배 정도 높은 것으로 나타났다[7]. 진단의 적정성에 대하여 논란의 여지가 많다. 실제로 고안드로젠증의 임상증세가 있으면서 생리 주기가 정상인 경우에도 초음파상으로 다낭난소의 소견을 보이는 경우에는 다낭난소증후군의 진단 기준에 합당하지만 정상 여성의 20%에서 다낭난소의 소견을 보일 수 있고 다른 질환에서도 이러한 현상이 관찰될 수 있기 때문이다. 따라서 다낭난소증후군이 단일 질환인지 혹은 유사한 임상양상을 보이는 여러 질환들의 집합체인지는 명확하지 않다.

ESHRE 기준에 의하면 각 구성요소의 수와 조합에 따라 HA + OM + PCO, HA + OM, HA + PCO, OM + PCO의 네 가지 경우로 다낭난소증후군을 진단할 수 있으며 외국에서도 각 군에 따른 표현형의 차이에 대한 연구는 흔하지 않다[8~10]. 2006년 Androgen Excess Society (AES)에

서는 다낭난소증후군은 일차적으로 안드로겐 합성 혹은 대사 장애에 의한 질환이므로 임상적 혹은 검사실 소견으로 체내 안드로겐의 상승이 필수적인 요소임을 제시하였다. 고안드로겐증은 임상 양상 및 생물학적 검사로 진단할 수 있으나 이를 나타내는 지표가 인종, 체중 및 연령에 따라 차이가 있어 실제 임상에서 고안드로겐증을 진단하는 것이 간단한 일은 아니다. 일반적으로 조모증이 가장 흔하며 60%의 환자에서 관찰 되지만 동양인에게는 드물며 여드름이나 탈모증의 증상도 단독으로 존재하는 경우에는 고안드로겐증의 임상 징후로 간주되지 않는다. 검사실 소견으로 총 테스토스테론, SHBG나 DHEAS를 측정하지만 임상에서 진단적 가치는 정립된 바 없으며 다낭난소증후군 환자의 20~40%는 혈청학적 검사로 고안드로겐혈증을 증명할 수 없다. 실제로 조모증이 있는 환자에서 총 테스토스테론과 DHEAS가 증가되어 있는 경우는 각각 40%, 30~70% 정도에 불과하다. 희발월경은 고안드로겐증에 비하여 상대적으로 진단이 용이한 부분이다. 다만 생리 주기가 정상인 경우에도 무배란이 있을 수 있으며 시상하부나 뇌하수체 질환에 의한 희발월경을 배제하여야 한다. 마지막으로 초음파를 이용한 다낭난소의 진단은 난포기에 직경 2~9 mm의 난포가 12개 이상 있거나 난소 부피가 10 mL 이상인 경우로 정의한다.

서구의 연구결과 다낭난소증후군의 구성요소 중에서 임상적 또는 검사 소견으로 고안드로겐증 환자의 경우에 체질량지수가 높고 허리/엉덩이둘레비가 높은 것으로 나타났으며 OM/HA 환자의 경우 HA/PCO 군에 비하여 인슐린 저항성이 높았다. 다낭난소증후군에서 인슐린 저항성은 진단 기준에 포함되지 않으나 정상인에 비하여 높은 것으로 되어 있다. 다만 측정방법이 표준화 되지 않았고 기저 인슐린 수치도 인종이나 체중에 따라 차이가 있어 이에 대한 정리가 필요할 것으로 여겨진다. 일부에서는 고인슐린혈증이 안드로겐의 합성과는 무관하게 희발월경이 있는 환자에게 관찰되고 OM/HA 환자에서 체중과 관련하여 대사증후군의 유병률이 높은 점으로 미루어 희발월경이 고안드로겐증을 악화시키는 것으로 추정하기도 한다. Rotterdam 진단 기준이 채택된 후 OM/PCO 및 HA/PCO 군을 다낭난소증후군의 범주에 포함시킬 수 있는지에 대해서는 논란이 있다. 고안드로겐증을 진단에 필수 요소로 간주하여 OM/PCO의 경우는 다낭난소증후군에서 제외하거나 임상적 또는 대사적인 특징이 뚜렷하지 않아 경증(mild form)으로 분류되어야 하며 HA/PCO는 특별한 조모증과 유사한 것으로 한다는 의견도 제시되고 있다[11]. 서구의 연구결과 HA/OM/PCO를 모두 가진 환자의 경우 체질량 지수나 허리둘레가 다른 군에 비하여 높고 인슐린 저항성에서도 차이를 보인다[8,9,12]. 황체형성 호르몬과 인슐린은 다낭난소증후군 환자에서 안드로겐의 생성을 촉진하며 무월경 및 체중 증가와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 황체형성호르몬이 테스토스테론과 상

관관계를 보이는 사실은 OM/HA로 진단된 다낭난소증후군 환자에서 황체형성호르몬이 난소에서 안드로겐 생성을 촉진하는 주된 원인임을 시사한다.

최근 다낭난소증후군의 표현형에 대한 연구는 활발히 이루어지고 있으며 일부 연구결과에서는 다낭난소증후군의 표현형에 따라 신체계측과 호르몬 수치에 차이를 보여 주었는데 이는 각각의 표현형이 다낭난소증후군의 변형이거나 또는 유사한 임상 양상을 나타내는 독립된 질환일 가능성을 제시하고 있다[12]. 다낭난소증후군은 원인은 명확히 알려지지 않으나 임상적 또는 생화학적 검사가 다양하게 나타나는 사실로 미루어 특정 유전자와 환경적 요인과의 상호작용에 의하여 나타나는 안드로겐의 과다생성이 특징인 난소 질환이거나 또는 태생기의 발생과정에서 모체의 안드로겐이 특정한 형태의 표현형으로 발현하는 관여하는 것으로 추측된다[13]. 실제로 일부 젊은 여성에서는 다낭난소는 사춘기가 시작하기 오래 전부터 나타나며 이는 태생기에 이미 난소 형태학적 특성이 예정(programming)되어 있어 다낭난소증후군의 발생과 밀접한 관계가 있음을 시사한다[14].

이번 호에 게재된 변 등[15]의 논문 “다낭난소증후군의 다양한 임상적 표현형”은 다낭난소증후군의 진단기준에 따른 표현형의 차이를 알아보고자 한 연구로써, 단면적 연구이고 단일 기관에서 한정된 환자를 대상으로 하였기에 한국인 전체를 대상으로 일반화하기에는 한계가 있으나 ESHRE 진단기준에 따라 대상 환자들의 임상 양상과 대사적 특징을 규명하기 위하여 국내에서 처음으로 시도되었다는 점에서 임상적 의의를 가질 수 있다. 저자들의 연구는 다낭난소증후군의 진단 기준에 따른 표현형의 차이를 보고자 한 것으로 정상 대조군이 있고 신체 계측 및 대사 지표에 차이가 있었다면 ESHRE의 기준이 한국인 다낭난소증후군의 진단에 유용한지를 알 수 있었을 것으로 생각된다. 서구의 일부 연구 결과와는 달리 각 군에서 신체계측이나 대사지표에 유의한 차이는 관찰되지 않았는데, 이는 저자들이 지정한 바와 같이 대상 환자의 대부분이 산부인과를 통하여 선정되었기 때문일 수도 있으나 본 연구에서는 고안드로겐증의 진단기준이 혈액 검사에 의한 테스토스테론의 측정에 근거하였고 다낭난소증후군 환자의 20~40%는 혈청검사로 진단할 수 없는 점을 감안하면 임상적 특징에 의한 고안드로겐증 진단이 간과되었을 가능성을 배제할 수 없다. 본 연구에서도 ESHRE 기준으로 진단된 대상 환자 중에서 73%만이 NIH 기준에 합당한 소견을 보여, 서구의 연구결과와 마찬가지로 고안드로겐증을 동반하지 않는 OM/PCO 환자들을 다낭난소증후군에 포함시킬 것 인지에 대해서는 논란의 여지를 남기고 있다. 저자들은 OM/PCO군이 신체계측에서 타 군과 차이가 없었고 총 콜레스테롤 농도가 낮아 다낭난소증후군이 약하게 발현되었다고 하였으나 고밀도 콜레스테롤의 경우 HA/OM군 보다는 높으나 다른 군과는 통계적으로 유의하지

않아 결론을 내리기 어려울 것으로 생각된다. 또 대상 환자를 NIH 기준(HA/OM/PCO, HA/OM)과 ESHRE 진단기준에 따라 추가된 표현형(HA/PCO, OM/PCO)으로 나누어 분석하였다면 임상적 특징과 대사 지표에 따른 차이가 나타날 가능성도 배제할 수 없다. 향후 저자들의 연구가 국내 다낭난소증후군 환자의 임상적 특징을 규명하고 진단 방법과 기준에 관하여 보다 명료한 해답을 가져올 수 있기를 기대한다.

참 고 문 헌

1. Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352:1223-1236, 2005
2. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE: Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 37:438-444, 2005
3. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R: Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol* 62:44-49, 2005
4. Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF 3rd: The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *J Reprod Immunol* 63:51-60, 2004
5. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S: Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81:302-309, 1996
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41-47, 2004
7. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H: Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 84:766-769, 2005
8. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA: Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2545-2549, 2005
9. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA: Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2-6, 2006
10. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ: Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 10:2258-2261, 1995
11. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P: Oligo-anovulation with polycystic ovaries (PCO) but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3922-3927, 2006
12. Pehlivanov B, Orbetzova M: Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecol Endocrinol* 23:604-609, 2007
13. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateil T, Bergiele A: Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 138:269-274, 1998
14. Franks S, McCarthy MI, Hardy K: Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 29:278-285, 2006
15. GW Pyun, YJ Choi, HJ Lee, JY Oh, YS Hong, YA Sung, HW Chung: Phenotypic variation of polycystic ovary syndrome. *J Kor Endocrine Soc* 22:326-331, 2007