

Hyperandrogenism in Women: Polycystic Ovary Syndrome

Yeon-Ah Sung

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Hyperandrogenism refers to classical androgen-dependent signs such as hirsutism, acne and androgenetic alopecia. Disorders that result in androgen excess include specific identifiable disorders (*i.e.* disorders of inclusion), but the great majority of women presenting with hirsutism and other symptoms or signs of hyperandrogenism suffer from polycystic ovary syndrome (PCOS). Hirsutism is the main hyperandrogenic symptom, defined as an excess of body hair in androgen-sensitive regions of skin in women. In this review, I attempt to focus on the pathogenesis of hirsutism, as well as clinical and biochemical features that are important in choosing therapeutic options. PCOS is the most common disorder of premenopausal women, affecting 4 to 8% of this population, and therefore, diagnostic issues of PCOS in Korean women will be addressed, specifically the reproductive and metabolic derangements and criteria for hyperandrogenism based on hirsutism and serum androgen concentrations.

Key Words: Hyperandrogenism; Hirsutism; Polycystic Ovary Syndrome

책임저자: 성 연 아

우 158-710, 서울시 양천구 안양천로
이화여대목동병원 의학관 A동 813호
Department of Internal Medicine, Ewha
Mokdong Hospital, A-dong 813-ho,
Uihakgwon, 1071 Anyangcheon-ro,
Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-5034
Fax: +82-2-2061-5235
E-mail: yasung@ewha.ac.kr

Received 18 August 2012

Revised 23 October 2012

Accepted 30 October 2012

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.

서 론

고안드로젠증(hyperandrogenism) 혹은 고안드로젠혈증(hyperandrogenemia)은 가임기 여성의 7%에서 발생하는 매우 흔한 내분비 질환이다[1]. 고안드로젠증은 전형적인 안드로겐에 의한 징후인 조모증(hirsutism), 여드름, 안드로겐형 대머리, 피지과다 등을 일컫는다[2]. 조모증은 고안드로젠증의 가장 흔하고 대표적인 증세로써 안드로겐 의존 신체 부위에 과다한 남성양상의 종말 털(*terminal hair*)이 있는 것으로 혈중 안드로겐 농도가 증가되거나 안드로겐에 대한 털피지샘단위(pilosebaceous unit, PSU)의 감수성 증가에 의해 생긴다[2]. 여드름과 안드로겐형 대머리는 비특이적인 증세이나 다른 안드로겐 의존 징후나 월경 이상이 동반되면 고안드로젠증을 반영하는 것이다. 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 조모증이나 고안드로젠증의 가장 흔한 원인

이며 PCOS 외 비전형 선천부신과증식(non-classic adrenal hyperplasia, NCAH), 고안드로겐 인슐린 저항성 흑색가시세포(hyperandrogenic insulin-resistant acanthosis nigricans, HAIRAN) 증후군, 안드로겐 분비 신생물(androgen-secreting neoplasm, ASNs) 등 고안드로젠증을 유발하는 질환의 유병률은 정확히 밝혀져 있지 않다[3]. 고안드로젠증이 가임기 여성에서 매우 흔한 상태이며 주요한 질병의 전조 징후일 수도 있으나 개개인에 따른 증세 발현은 매우 다양하고 안드로겐 과다의 징후가 있는 경우 반드시 특정 질병을 가지고 있음을 의미하지 않는다. 또한 안드로겐 과다 증세가 있으나 혈중 안드로겐 농도가 정상인 경우도 흔하다[4].

저자는 본문에서 고안드로젠증의 가장 흔한 증세인 조모증의 원인과 평가 및 치료와 가임기 여성의 가장 흔한 질환인 PCOS에 대해 한국여성의 자료를 중심으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 조모증

조모증은 여성에서 남성형의 모발 성장으로 정의한다. 전체 여성의 10%에서 관찰되며 정상의 범위로 보일 만큼 경할 수도 있으나 매우 중한 원인 질환의 전조이기도 하다[4].

1) 조모증의 평가

가장 간단하고 널리 사용되는 모발 성장의 평가법은 Ferriman과 Gallwey의 변형된 스케일로서 신체의 안드로겐 의존성 9부위를 부위별로 0점에서 4점까지 채점한 후 합산하는 방법으로 조모증은 Ferriman-Gallwey 점수 8점 이상이다(Fig. 1)[5]. 이러한 부위의 모발은 흑인이나 백인 가임기 여성의 5%가 7점보다 많다. 이점수가 많이 사용되기는 하나 점수화에 주관적일 수 있어 일관성을 갖기 힘들 수 있으며 sideburn과 같은 안드로겐 의존적인 모발 성자 부위가 배제된 단점이 있다. 조모증은 유전적 소인이나 약물 등에 의해 유발되는 전신적인 모발과다인 다모증(hypertrichosis)과 구분되어야 한다.

2) 조모증의 병인 및 원인

Sexual 모발의 성장은 안드로겐에 의존한다. 안드로겐은 안드로겐에 반응하는 모낭의 연모(vellus) 모발을 종말털로 변화시킨다. 조모증은 혈중 안드로겐과 안드로겐에 반응하는 모낭의 상호 작용에 의해 생긴다. 모낭의 안드로겐에 대한 민감도는 부분적인 안드로겐의 대사에 의존하는데 테스토스테론의 5알파 환원제에 의한 이수소화 테스토스테론 전환과 이수소화 테스토스테론의 안

드로겐 수용체 결합에 의해 결정된다[6]. 일부 여성에게 안드로겐이 증가하지 않고 조모증이 있는 경우를 특발성 조모증이라고 한다. 대부분의 여성에게 안드로겐 농도가 2배 이상 조모증이 있으며 모낭 피지선의 변화에 의해 여드름, 피지나 남성형 대머리가 생긴다.

과도한 안드로겐 생산의 가장 흔한 원인은 PCOS이며 희발월경이나 무월경이 있으면서 고안드로겐증이 있을 때 진단하게 되며 다낭난소나 중심비만 인슐린 저항성 등의 증세는 없는 경우도 있다. PCOS 외의 안드로겐 과다의 원인은 비교적 드문데, 비전형 선천성 부신과증식, 안드로겐분비 종양, 고프로락틴혈증, 쿠싱증후군, 말단비대증, 갑상샘기능 이상 등이 있다. 조모증을 유발하는 약물로는 다나졸과 같은 스테로이드 제제와 valproic acid가 있다(Table 1).

3) 조모증의 진단

미국내분비학회의 가이드라인에 의하면 경한 조모증의 여성에게 안드로겐 측정을 하는 것은 권고되지 않는다[5]. 조모증 여성에게 안드로겐 측정을 해야 할 경우는 중등도 혹은 심한 정도의 조모증이나 심한 정도와 무관하게 갑자기 시작되거나 심해지는 조모증 여성이 월경이상 혹은 불임, 중심비만, 흑색가시세포증, 급속한 진행, 음핵비대 증세 중 하나 이상과 관련이 있을 경우이다(Fig. 2). 혈중 테스토스테론은 반드시 월경이 규칙적일 경우 월경시작 4-10일 아침에 측정해야 한다. 테스토스테론 농도가 정상이었으나 치료 중에도 조모증이 악화되고 있다면 테스토스테론을 다시 검사하고 유리 테스토스테론을 측정하거나 계산해야 한다. 선천성 부신 과증식의 위험이 높은 환자라면 17수소화 프루로게스테론을 측정할 수 있다. Fig. 2에 도시된 바와 같은 알고리즘에 의해 특발성 조모증으로 확인되었던 환자의 소수는 다른 고안드로겐증 증세가 생기거나 불임과 동반되면서 PCOS로 진단되기도 한다.

4) 조모증의 치료

미용상의 문제와 상관없이 주요한 조모증의 원인이 있으면 약물 치료나 직접적인 모발제거를 한다. 치료의 선택은 환자의 선호도, 조모증의 정도 및 환자의 수용할 수 있는 가능성에 의존한다[5].

단일약제로 가장 많이 선호되는 약제는 경구피임약이다. 기형 발

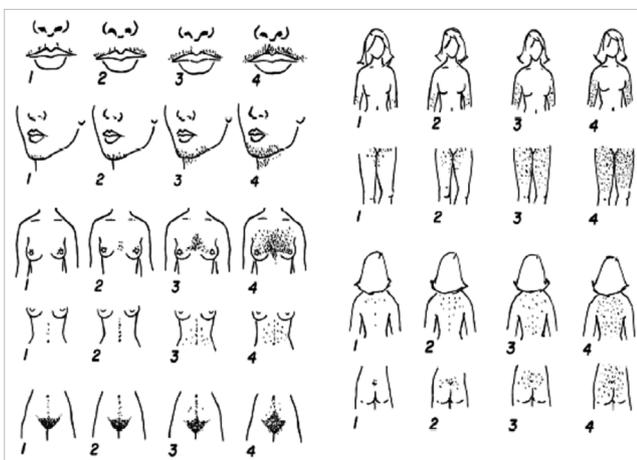


Fig. 1. Ferriman-Gallwey hirsutism scoring system. Each of the nine body areas most sensitive to androgen is assigned a score from 0 (no hair) to 4 (frankly virile), and these separate scores are summed to provide a hormonal hirsutism score. Ref. 5 with permission from Endocrine Society.

Table 1. Etiology of Hirsutism

Polycystic ovary syndrome (PCOS)
Non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): < 5% of hyperandrogenic women
Androgen-secreting tumors: 0.2% of hyperandrogenic women (>50%: malignant)
Hyperprolactinemia
Cushing's syndrome
Acromegaly
Thyroid dysfunction
Androgens or androgenic medication: anabolic steroids or danazol, or valproic acid

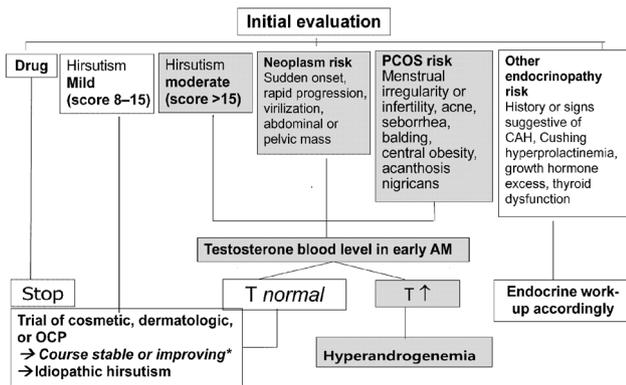


Fig. 2. Suggested algorithm for the initial evaluation of hirsute women for hyperandrogenism. T, testosterone; PCOS, polycystic ovary syndrome; OCP, oral contraceptive pill; AM, before noon. Ref. 5 with permission from Endocrine Society.

생 가능성 때문에 적절한 피임법이 되고 있지 않다면 항안드로젠 치료는 권고되지 않으며 임신을 원하지 않거나 임신이 불가능한 여성에게 경구피임약제나 항안드로젠 치료 약물의 선택은 효과, 부작용 비용에 대한 환자의 선호도에 의존한다. 대개 flutamide나 항안드로젠 외용약 및 인슐린 농도 감소제는 권고되지 않는다. 21-hydroxylase 결핍증(CYP21A2) 환자 중 경구피임약에 대한 치료 반응이 부족하거나 경구피임약의 순응도가 불량하거나 배란의 유도가 필요한 환자는 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 처방할 수 있다. 경구피임약이나 항안드로젠 치료의 반응이 부적절한 ovarian hyperthecosis 환자에게 성선자극호르몬분비호르몬 작용제를 사용할 수 있다. 조모증에 대한 모든 약물치료는 치료 방법을 변화하기 전 최소 6개월을 사용하도록 한다. 경구 피임약 단일약물요법 6개월 후에도 조모증의 호전이 없으면 항안드로젠을 첨가하도록 한다. 제모 치료를 선택한 환자에게 레이저 혹은 광제모술을 할 수 있다. 빠른 효과를 위해 광제모술을 선택한 여성은 광제모술 처치 중 eflornithine 크림을 사용한다. 고안드로겐혈증이 있는 여성이 제모술을 하는 경우에는 모발 성장의 억제를 위해 약물치료를 병행한다.

2. 다낭난소증후군

고안드로겐증과 배란 이상이 특징인 PCOS는 가임 여성의 4-8%에서 발생하는 흔한 내분비 질환이며 여성 불임의 가장 흔한 원인 중 하나이다[7]. 이 질환은 현재까지도 병인이 확실하지 않고 증세가 다양하여 통일된 진단기준이 확립되지 않았으며 이는 질환이 다양한 병인에 의해 발생함을 의미한다. PCOS는 무배란이나 불임과 연관된 생식계 이상으로 인해 문제가 될 뿐 아니라 이 질환의 50% 이상의 환자에게 동반되는 인슐린 저항성 및 비만으로 인해 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 등으로 인해 심혈관계 질환의 위험이 높다[8,9]. 따라서 단순한 산부인과적 질환이 아닌 대사 질환이며, 조기에 진단하여 치료를 시작하는 것이 필요하나 환자의 대부분이

Table 2. Various Diagnostic Criteria of Polycystic Ovary Syndrome

NICHD (1990)	ESHRE (2003)	AES (2006)
(both 1 and 2)	(2 out of 3)	(both 1 and 2)
1. Chronic anovulation	1. Oligo or Anovulation	1. Hyperandrogenism:
2. Clinical and/or biochemical hyperandrogenism	2. Clinical and/or biochemical hyperandrogenism	hirsutism and/or hyperandrogenemia
	3. Polycystic ovary	2. Ovarian dysfunction: oligo-anovulation and/or PCO
Exclusion of other disorders (congenital adrenal hyperplasia or Cushing syndrome, etc.)		

NICHD, national institute of children's health and disease; ESHRE, european society of human reproduction and embryology; AES, androgen excess society; PCO, polycystic ovary.

이 병이 있다는 것을 자각하지 못하고 있다[10,11].

PCOS의 유병률이나 임상적 표현형은 인종에 따른 차이가 있을 것으로 생각되고 한국인 PCOS는 비만과 임상적 안드로겐 과다 등의 특징이 다른 인종과는 다를 것으로 추측된다. 이러한 임상특징의 상이성으로 인해 한국여성에 맞는 진단기준을 정립해야 할 필요성이 있으며 임상특징의 차이를 규명하는 것은 질환의 치료 방법 고안과 연결되는 것이다.

1) 진단기준

PCOS는 병인이 분명하지 않고, 표현형 또한 매우 다양하여[12-15] 아직 그 진단기준에도 논란이 많은 실정이며 National institute of children's health and disease (NICHD)와 European society of human reproduction and embryology (ESHRE) 및 Androgen excess society (AES)는 다음과 같이 PCOS의 진단기준을 제시한 바 있다(Table 2)[16,17].

NICHD는 희발월경과 안드로겐 과다가 있는 경우, ESHRE는 희발월경, 안드로겐 과다, 다낭난소 중 2가지 이상이 있는 경우, AES는 안드로겐 과다와 난소기능 이상이 있는 경우 PCOS의 진단기준으로 제시하였다. ESHRE 기준에서는 희발월경이 없거나 안드로겐 과다가 없는 환자가 PCOS로 진단이 되며 AES기준은 희발월경이 없는 경우를 포함하므로 시상하부성 무월경 등도 PCOS로 진단이 될 수 있는 문제가 있다. 진단기준에 따라 다양한 표현형이 존재하며 과거 PCOS에 대한 임상특징들에 관한 보고들이 매우 다양한 결과를 보이는 이유도 다른 진단기준의 사용에 기인한다. 또한 진단을 위한 주요 요소인 안드로겐 과다는 인종마다 차이를 보이며, 한국인 고유의 기준이 없어 이의 개발이 필요하고, 특히 조모증의 빈도가 낮은 한국에서 임상적 고안드로겐증의 기준을 정립할 필요성이 있다[18]. 한국인 PCOS에게 어떤 진단기준을 적용하는 것이 적절할 것이며 또한 고안드로겐증의 기준은 어떻게 설정하고 적용할 것인지 결정하는 것은 PCOS 환자의 처치에 매우 중요한 것이다.

저자는 PCOS 유전체 분석을 위해 모집된 2,950명의 가임기 여성을 대상으로 PCOS의 진단을 위한 설문조사와 modified Ferri-

man-Gallewey (mFG) 점수로 조모증 검사를 포함한 신체검진을 하였고, 초기 난포기에 호르몬 검사 및 난소초음파 검사와 대사이상에 관한 검사를 시행하였다.

정상 대조군의 조모증 점수 95백분위수 이상을 조모증의 기준으로 삼을 때, 서구인에서 이에 해당하는 mFG 점수는 6-8점이었으며, 안드로겐 과다를 특징으로 하는 PCOS 환자에서 조모증의 빈도는 50-80%이었고, 평균 mFG 점수는 핀란드 8점, 독일 9.4점, 터키 12점, 영국 17점으로 보고된 바 있다[19-21]. 다른 아시아 인종에서도 조모증의 기준은 확립되어 있지 않으며, PCOS 환자에서 조모증의 빈도는 9.4-34.8%로 보고되었으나, 연구 별로 조모증의 기준이 차이가 있어 표준화되지 못한 점수이다. 필자가 모집한 전체 여성들 중 58.3%가 0점, 30.7%가 1-4점, 6.3%가 5-7점, 8점 이상은 4.7%였으며 95백분위수에 해당하는 점수는 7점이었다. 정상월경 주기 여성의 4.5%, 희발월경 여성 중 5.4%, 희발월경 여성 중 NICHD 기준으로 진단된 PCOS 환자의 7.1%에서 mFG 점수 8점 이상의 조모증이 있었다. 한국 여성의 조모증 점수 분포와 PCOS 환자에서 매우 낮은 조모증의 유병률을 감안해 본다면 한국인 PCOS 진단에 조모증을 적용하는 것은 진단 예민도 등에 문제가 있으며 향후 적절한 기준점수의 설정이 필요할 것으로 생각된다. 이와 같이 임상적 고안드로젠증의 지표인 조모증의 진단적 가치가 매우 낮은 것을 감안해 볼 때 PCOS의 진단을 위해 생화학적 고안드로젠혈증 기준 설정은 한국여성에서 더욱 중요하다고 할 수 있다. 고안드로젠혈증의 기준 정립의 중요한 관건은 적절한 정상 범위의 설정이며, 이는 대규모의 여성을 대상으로 혈중 테스토스테론을 측정함으로써 가능하다. 본 연구에서는 정상 월경주기를 가지고 다낭난소의 소견이 없는 여성 1,177명에서 총 테스토스테론 농도를 분석한 결과 95백분위수에 해당하는 농도는 71.9 ng/dL이었으며 성호르몬결합글로불린을 측정하고 계산한 유리 테스토스테론 농도는 0.83 ng/dL였다. 기존 연구 역시 대부분 정상월경 대조군의 90-95백분위수 이상 또는 평균값의 2SD 이상을 고안드로젠혈증의 기준으로 삼고 있으며, 연구에 따라 테스토스테론 60-88 ng/dL, 계산한 유리 테스토스테론 0.66-1.4 ng/dL을 그 기준으로 하고 있다[22]. 한국 여성에서 조모증 점수가 다른 인종에 비해 낮은 것에 비해 고안드로젠혈증은 인종적 차이가 크지 않음을 알 수 있다. 이렇게 설정된 고안드로젠증의 기준을 PCOS의 진단에 적용하였을 때 총 2,950명 중 NICHD 기준 PCOS는 494명, ESHRE 기준 1,062명, AES 기준 648명이었고, 정상 962명, 희발월경 374명, 조모증 48명, 다낭난소 270명이었다. ESHRE 진단기준에 의한 PCOS 환자 중 46.5%만이 NICHD 기준에 부합하였고, 61.0%가 AES 기준에 부합하여 ESHRE 기준에 의하면 PCOS의 유병률과 환자수가 가장 많음을 알 수 있다. 비만과 과체중의 빈도는 NICHD 기준 PCOS 32.6%, 15.8%, ESHRE 18.6%, 13.7%, AES 27%, 13.7%, 대조군 7.0%, 11.2%이었다. PCOS로 진단된 환자 중 진단기준에 따른 당뇨병과 내당능

이상의 유병률은 각각 NICHD 기준 4%, 11.5%, ESHRE 기준 2%, 7.2%, AES 기준 3.1%, 9.7%, 대조군 0%, 4.3%이었고, 대사증후군은 NICHD 기준 19.3%, ESHRE 10.2%, AES 15.3%, 대조군 2.4%이었다. 진단기준과 무관하게 PCOS 환자는 정상 대조군에 비하여 당부하 2시간 혈당, 공복/당부하 2시간 인슐린, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), 총 콜레스테롤, 중성지방이 유의하게 높았다. NICHD 기준으로 진단된 PCOS 환자에서 비만, 당뇨병, 내당능 이상, 대사증후군의 빈도가 높았다. 진단기준에 따라 생식호르몬 이상과 비만 및 대사이상의 상대적 빈도에 대한 중요성이 다르다는 것을 추측할 수 있었고, 다양한 진단기준에 의해 진단된 PCOS 여성들이 향후 어떤 질병 경과와 합병증을 보이는지 전향적인 관찰이 필요할 것이며, 이를 통하여 가장 적합한 PCOS 진단기준의 확립이 가능할 것이다.

2) 유병률

PCOS는 사춘기에 임상적으로 발현되기 시작되며, 조기에 대사 이상을 유발하므로 조기 진단이 필요하나, 이를 위한 체계적인 방안은 마련되어 있지 않다. 저자는 약 5-10분이 소요되는 초경, 월경 주기, 월경이상, 과거병력, 약물 복용력, 조모증 등의 항목을 포함한 간단한 선별 설문지를 가임기 여성 8,080명을 대상으로 시행하고, 이들 중 질병이 있으리라고 추정되는 예에서 PCOS의 진단을 위하여 조모증 검사, 생식호르몬 측정 및 난소 초음파를 시행하였다. 희발월경은 846명(10.5%)이었고 이중 검사를 시행한 281명 중 125명(44.5%)이 NICHD 기준에 의하여 PCOS로 진단되었다. PCOS의 추정 유병률을 월경횟수 범주에 따른 총 설문응답자×확진율로 산출하였을 때 NICHD 기준 유병률 5.8%, ESHRE 기준 9.9%였다. 이들을 연간 월경횟수로 분류하면 6회 미만, 6-7회의 대상자 중 확진 검사에 의해 65.0%, 43.3%가 PCOS로 진단되었다. 연 월경횟수를 10회 미만으로 하면 100.0%의 민감도와 78.5%의 특이도, positive predictive value 57.8%, negative predictive value 100.0%로서 간단한 선별 설문으로 조기 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. PCOS의 유병률은 4-8%로 보고되어 있으며 본 연구자들이 과거 국내 한 의과대학 여학생에서 조사한 유병률도 4.9%였으며 [23] 타 인종과 큰 차이를 보이지 않았다[24-28]. 향후에는 한국여성에서 PCOS가 임상적으로 발현되는 사춘기부터 폐경 전까지 연령별 유병률을 파악하고 그 임상 표현형의 결정이 필요하다.

3) 한국 여성 PCOS의 임상특징

과거에 보고된 바와 유사하게 본 기관에서 모집한 PCOS 환자는 진단기준과 무관하게 정상 월경주기의 여성에 비해 mFG 점수가 높았고 체질량지수, 허리둘레, 허리와 엉덩이 둘레 비, 공복혈당, 당부하 120분 후 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 농도가 유의하게 증가되어 있었다. 또한 생식호르몬의 특징은 PCOS

의 진단기준에 따라 크게 다르지 않음을 알 수 있었다. 배란 이상이나 무배란이라는 공통적인 특징을 가지고 생식호르몬이나 난소초음파의 난소의 형태 등의 차이는 없으나 과연 이들이 장기 생식계 주요 합병증의 하나인 자궁내막암의 위험 등의 차이가 생기지 않는지 전향적으로 관찰해 봐야 할 것이다.

그러나 비만과 과체중의 유병률은 NICHD 기준 PCOS 32.6%, 15.8%, ESHRE 18.6%, 13.7%, AES 27%, 13.7%, 대조군 7.0%, 11.2%이었다. 당뇨병과 내당능 이상은 NICHD 기준 PCOS 4%, 11.5%, ESHRE 2%, 7.2%, AES 3.1%, 9.7%, 대조군 0%, 4.3%이었고, 대사증후군은 NICHD 기준 PCOS 19.3%, ESHRE 10.2%, AES 15.3%, 대조군 2.4%이었다. ESHRE 진단기준을 적용하면 비만의 빈도나 당대사 이상이 다른 진단기준에 비해 낮았으나 정상여성에 비해서 높았으며 이는 과거 다른 인종의 결과와 비교하여 큰 차이가 없었다 [29-32]. PCOS 환자들을 진단기준에 의해 몇 가지의 표현형(phenotype)으로 분류할 수 있다. NICHD, ESHRE, AES의 기준에 의해 모두 진단될 수 있는 희발월경/고안드로겐증 혹은 희발월경/고안드로겐증/다낭난소, ESHRE 기준에 의해서만 진단이 가능한 희발월경/다낭난소, AES와 ESHRE 기준에 의해 진단할 수 있는 고안드로겐증/다낭난소로 분류하여 보면 대사 특징은 많은 차이가 있었다. 희발월경/다낭난소 환자 및 고안드로겐증/다낭난소 환자는 NICHD 기준을 충족하는 희발월경/고안드로겐증(다낭난소) 환자에 비해 체질량지수, 공복 및 당부하 후 혈당과 인슐린 농도, HOMA-IR, 콜레스테롤, 트리글리세리드, LDL 콜레스테롤이 낮을 뿐 아니라 정상여성과의 차이가 없었다. 따라서 이들을 생식-대사 이상 질환으로 여겨지고 있는 PCOS로 분류해야 할지 여부와 향후 어떤 질병 경과를 취하는지 관찰해야 할 것이다.

4) 유전 요인 및 전망

PCOS의 진단기준과 임상 특징의 인종적 다양성은 인종적인 병인의 상이성을 반영하므로 한국인에 적합한 질병 예방과 치료 방법 개발을 위해서 환경적 요인을 포함한 병인 규명을 해야 할 것이다. 실제로 PCOS의 병인은 성선자극호르몬분비호르몬 분비체계 이상, 부신의 안드로겐 생산 이상, 난소 자체의 안드로겐 합성의 이상, 인슐린 저항성 등 여러 가지 가설이 제기되어 있으나 명확히 규명되지 않았다. PCOS의 생식계 및 대사 특징은 가족 내 집단 표현되는 것과 높은 쌍생아 일치율은 이 질환이 유전 질환임을 나타내고 있다. 그러나 과거 유전적 연구의 결과는 진단기준과 인종, 대조군 선정에 따라 차이를 보이고 있다. 과거 PCOS의 유전인자 규명 연구는 다낭난소 및 무배란, 고안드로겐증, 인슐린 작용과 관련하여 환자-대조군에서 후보 유전자 연구였으나 최근에는 다인성 유전 질환임을 인지하여 PCOS 가계를 대상으로 한 transmission disequilibrium test (TDT)나 많은 수의 환자-대조군을 대상으로 한 genome wide association study (GWAS)를 통하여 유전 인자 규명

을 위한 노력을 하고 있다. TDT를 통하여 PCOS 감수성 유전자로 밝혀진 fibrillin-3 (FBN3), follistatin 및 transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) 부위가 PCOS의 생식 및 대사 표현형을 보인다고 보고되었다[33]. 최근 중국 한족의 PCOS에서 최초로 GWAS를 시행하였고 2p16.3, 2p21, 9q33.3 부위를 PCOS의 질병감수성 유전자로 보고하였다[34]. 최근 저자 등도 한국인 PCOS 유전인자 분석을 위해 유전체 시료를 수집하여 GWAS를 하였으며 기존에 보고된 바 없는 single nucleotide polymorphism (SNP)인 rs4745427 부위가 질병관련 유전자로 확인되었으며 현재 replication을 위한 시료를 준비하고 있다. 상대적으로 단일민족인 우리 국민의 독특한 유전체 구조(유전체 형질)를 분석하여 PCOS의 발병과 임상경과에 어떤 영향을 미치는지를 연구하는 것이 중요할 것이다. 이를 통하여 유전체 정보에 근거를 둔 첨단의료기술의 적용이 실용화될 수 있을 것이다.

결론

여성의 고안드로겐증은 상대적으로 간과하기 쉬우나 중요한 질환의 전조일 수 있으며 가임기 여성에게 가장 흔한 질환이고 대사 질환의 위험요인인 PCOS의 증세일 수 있다. 따라서 정확한 고안드로겐증의 증세를 주지하고 정확한 평가를 해야 한다. PCOS는 불임을 유발하는 것은 물론 대사 및 심혈관 질환의 위험요인이므로 질병의 진단기준을 알아서 적절하게 진단해야 한다. 또한 한국 여성에게 적합한 진단기준, 질병예방과 치료전략이 마련되어야 하고, 향후 환경과 유전 요인을 포함한 병인 규명을 함으로써 여성의 일생에 영향을 미칠 수 있는 질환인 만큼 장기 추적을 할 수 있는 진료체계의 구축이 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-62.
2. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009;1:81-6.
3. 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* 2006;91:2-6.
4. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
5. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105-20.
6. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimir F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* 2012;42:86-94.
7. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary

- syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:219-31.
8. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595-600.
 9. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
 10. Legro RS, Urbanek M, Kunselman AR, Leiby BE, Dunaif A. Self-selected women with polycystic ovary syndrome are reproductively and metabolically abnormal and undertreated. *Fertil Steril* 2002;78:51-7.
 11. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
 12. Park HR, Oh JY, Hong YS, Sung YA, Lee H, Cheong HW. The clinical characteristics of Korean women with polycystic ovary syndrome. *Korean J Med* 2007;73:169-75.
 13. Pyun GW, Choi YJ, Lee H, Oh JY, Hong YS, Sung YA, et al. Phenotypic Variation of Polycystic Ovary Syndrome. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:326-31.
 14. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
 15. 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* 2005; 90:2545-9.
 16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4237-45.
 17. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:786-9.
 18. Sung YA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Korean Diabetes J* 2008;32:1-6.
 19. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-12.
 20. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 1345-50.
 21. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril* 2009;92:643-7.
 22. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:644-9.
 23. Byun EK, Kim HJ, Oh JY, Hong YS, Sung YA. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in College Students from Seoul. *J Korean Soc Endocrinol* 2005;20:120-6.
 24. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
 25. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35.
 26. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
 27. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
 28. Kumarapeli V, Seneviratne Rde A, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dodampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol* 2008;168:321-8.
 29. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-9.
 30. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
 31. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
 32. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16:556-60.
 33. Ewens KG, Stewart DR, Urbanek M, Ankener W, McAllister JM, Chen C, et al. Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2306-15.
 34. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 2011;43:55-9.