다낭난소증후군의 진단과 치료

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

이혜진 · 성연아

Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

Hyejin Lee, Yeon-ah Sung

Departments of Internal Medicine, Ewha Womans University

서 론

고안드로겐혈증과 배란이상이 특징인 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 가임여성의 5~10%에서 발생하는 흔한 내분비 질환이며 여성 불임의 가장 흔한 원인 중 하나이다. PCOS의 병인은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으며 생식샘자극호르몬분비호르몬 분비체계 이상, 부신의 안드로겐 생산 이상, 난소자체의 안드로겐 합성의 이상, 인슐린저항성 등 여러 가지 가설이 제기되어 있으나[1~3] 이들 중 어느 한 가지 병인으로 PCOS의 다양한 특징을 설명할 수 없다. PCOS는 흔히 시상하부-뇌하수체-성선축이 성숙하는 청소년기 동안에 임상적으로 발현된다. 그러나 최근 보고에 의하면 태생기에 안드로겐을 투여한 어미에서 출생한 암컷 Rhesus monkey는 고안드로겐증, 배란장애, 다낭난소 등 PCOS의 임상 특징과 내장지방 증가나 당대사 이상 등의 대사 이상이 동반되는 것이 관찰되어 PCOS가 발달 초기, 출생 전 자궁 내 발달 단계에서 이미 시작될 가능성이 제기되고 있다[4,5]. 인간의 경우 자궁 내에서의 안드로겐 활성 증가의 원인은 명확하지 않으나, 유전자들과 환경 인자의 상호작용에 의한 것으로 생각되고 있다[6].

PCOS는 무배란이나 불임과 연관된 생식계 이상뿐 아니라 인슐린저항성과 동반한 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 등과 관련되어 죽상경화증 등의 심혈관계 질환의 위험이 높다. 따라서 단순한 산부인과적 질환이 아닌 대사증후군의 일부로 여겨야 하며, 내과 의사가 장기적으로 추적 관찰해야 할 질환으로 생각된다. 본문에서는 저자 등이 관찰한 한국인 PCOS 환자의 연구 결과에 근거하여 PCOS 환자의 진단적 접근과 치료에 대해 기술하고자 한다.

진 단

1. 진단 기준

PCOS는 병인에 대한 기전이 분명하지 않고, 표현형 또한 매우 다양하여 아직 그 진단기준에도 논란이 많은 실정이다. PCOS의 진단기준은 1990년 NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) conference의 기준과 2003년 Rotterdam ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)의 권고안이 있다[7,8] (Table 1).

ESHRE 기준에 의하면 고안드로겐혈증이 없거나 정상월경 주기를 가진 경우도 PCOS로 진단될 수 있는 문제가 있다. 2006년 Androgen Excess Society (AES)는 PCOS의 진

Table 1. 다낭난소증후군의 진단기준

1990 NICHD 기준	2003 ESHRE 기준
1과 2 충족	세 가지 기준 중 2개 충족
1. 만성 무배란 2. 임상적 고안드로겐증 혹은 고안드로겐혈증	1. 만성 무배란 2. 임상적 고안드로겐증 혹은 고안드로겐혈증 3. 다낭난소: 한 개의 난소에 2~9 mm 직경의 난포가 12개 이상 있고(있거나) 난소용적이 10 mL 이상
고안드로겐증의 다른 원인 배제 (선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등)	고안드로겐증의 다른 원인 배제 (선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등)

Table 2. 다낭난소증후군의 진단을 위한 검사

호르몬 검사	대사지표
1단계: 임신 배제를 위한 검사 및 프로게스테론 박탈출혈 검사	1. 혈청 지질검사 2. 75 g 경구 포도당부하검사
2단계: PCOS 진단검사 1. 총테스토스테론 (+SHBG) 2. DHEAS 3. 프로락틴 4. 오전 7~9시 17-OH progesterone 200~300 ng/dL : ACTH 자극검사 (기저와 ACTH 주사 1시간 후 17-OH progesterone) 5. 선택검사: LH, FSH, 인슐린	

SHBG, Sex hormone binding globulin.

단에 안드로겐 과다가 반드시 필요하다고 하였다. 이들은 PCOS의 최종 합병증인 인슐린저항성과 연관된 대사이상 및 심혈관계질환을 고려하여 진단기준을 설정한다면 고안드로겐증이나 안드로겐혈증이 있을 때 인슐린저항성이 동반되는 경우가 많으므로 안드로겐 과다가 PCOS의 필수적인 진단기준이라고 하였다. 따라서 AES의 진단기준에는 임상적 고안드로겐증 혹은 고안드로겐혈증을 반드시 포함되며, 여기에 희소월경 혹은 다낭난소를 동반하는 것이다[9]. 저자의 경험과 의견으로는 경질 혹은 경직장 난소초음파가 쉽지 않고 AES의 보고를 고려하여 본다면 NICHD의 기준으로 PCOS를 진단함이 무리가 없을 것으로 생각된다.

2. 진단 방법

PCOS는 전체 가임여성에서 5~10%의 유병률을 가진 흔한 질병으로 이차성 무월경이 있는 젊은 여성은 반드시 PCOS의 가능성을 고려해야 한다. 저자 등이 386명의 의과대학 여학생에서 NICHD 기준으로 조사한 한국인 여성 PCOS의 유병률은 9.5%였다[10]. 따라서 한국인 여성에서도 PCOS의 유병률이 서구의 보고와 다르지 않아 주의 깊은 진단적 접근이 필요할 것이며 Table 2의 선별 검사에 의해 NICHD진단기준으로 진단할 수 있다.

1) 희소월경

PCOS 환자는 원발성 무월경이 있을 수 있으나, 대부분은 초경 이후 희소월경의 병력을 가진다. 정상 월경주기는 21일에서 35일로 정확한 생리에 대한 병력 청취가 필요하며, 무월경에 대한 평가 시, 임신과 고프로락틴혈증은 반드시 확인해야 할 사항이다. LH/FSH 비의 증가는 PCOS 진단기준은 아니지만, 정상체중을 가진 PCOS 환자에서 LH가 증가되어 있어, 뇌하수체성 무월경의 배제에 도움이 될 수도 있다.

2) 고안드로겐증

PCOS 환자의 조모증, 여드름, 남성형 대머리 등 임상적 고안드로겐증의 빈도는 종족 간의 차이가 현저하다. 조모증은 백인, 흑인, 히스패닉 환자에서는 50~85%까지 관찰되나, 한국의 경우 저자 등이 진료한 156명 환자의 6.4%만이 있었다[11]. 아시아인의 경우 조모증의 판별은 혈청 안드로겐 농도를 연관하여 Ferriamn-Gallwey 점수의 하향 조절도 고려해봐야 할 것이며 PCOS의 진단에는 임상적 고안드로겐증 보다는 고안드로겐혈증이 더 적합할 것이다. 고안드로겐혈증의 기준은 월경주기가 정상이고 다모증이 없는 여성의 총 테스토스테론이나 유리 테스토스테론의 90~95 백분율 이상이다. 저자 등의 연구에 의하면 월경주기가 정상이고 다모증이 없는 20대 한국 여성 190명의 90 백분율에 해당하는 총 테스토스테론 농도는 52 ng/dL, 유리 테스토스테론 농도는 0.86 ng/dL 이었다[11]. 유리 테스토스테론은 통상적인 방사면역 측정방법은 정확하지 않아 정확한 측정을 위해서는 equilibrium dialysis 등을 사용해야 하는 측정상의 번거로움으로 인해 총 테스토스테론, 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin; SHBG), 알부민 농도를 이용하여 계산할 것을 권장하고 있으며 웹사이트 http://www.issam.ch/freetesto.htm 에서 간단히 계산할 수 있다.

3) 다낭난소

난소 초음파는 2003년 ESHRE 진단기준을 사용할 때 필요하다. 특히 정상 월경주기와 고안드로겐증을 가진 환자와 고안드로겐증이 없이 희소월경을 가진 환자에서 뇌하수체성 무월경과 PCOS를 감별하는데 도움을 줄 수 있다.

4) 인슐린저항성/대사적 특징

저자 등이 조사한 바에 의하면 200명의 PCOS 환자에서 내당능장애의 빈도는 17.3%, 제2형 당뇨병은 2%로 동일 연령대의 도시지역 여성에 비해 각각 8.2배, 2배 높았고, 비만하지 않은(체질량지수 < 23 kg/m^2) PCOS 환자에서도 내당능장애가 5.7%로 약 2.7배 높은 결과를 보였다. PCOS 환자에서 인슐린 저항성지표인 IMGU (insulin mediated glucose

uptake)는 연령, 체질량지수, 허리둘레, 고안드로겐혈증을 보정한 후에도 내당능이상의 가장 강력한 예측인자였다.

한국인 PCOS환자에서 복부비만기준을 80 cm로 조정한 NCEP ATP III기준에 의한 대사증후군의 유병률은 11.9%로 동일 연령대의 도시지역 거주 여성(4.3%)에 비해 2.8배 증가되어 있었다. 비만한 PCOS 환자에서 대사증후군의 유병률은 40.7%, 과체중 환자에서 10%, 정상 체중환자에서는 대사증후군이 없었으며 인슐린저항성군에서 26.1%, 인슐린감수성군에서는 대사증후군이 없었다[14]. PCOS 환자에서 비만과 인슐린저항성은 대사증후군 유병에 중요한 원인일 것으로 보인다.

따라서 인슐린저항성이 PCOS의 진단기준은 아니지만 인슐린저항성에 의해 각종 대사질환과 심혈관계 질환이 동일 연령대의 여성에 비해 빈번함을 고려하여 본다면 모든 PCOS 환자에서 경구 포도당부하검사와 혈청 지질농도를 측정하는 것이 필요하다[12,13].

치 료

PCOS는 만성질환으로 치료 방향의 결정은 환자의 나이, 임신의 필요성 및 대사이상에 따라 개별화해야 한다. 치료목적은 크게 안드로겐 과다의 조절과 자궁내막의 보호 및 배란 기능의 회복이며 궁극적으로 대사질환의 예방이다. 안드로겐 과다의 조절은 체중감량, 항안드로겐제를 사용하며, 자궁내막 증식의 억제 목적으로 경구피임약과 프로게스테론을, 배란 기능의 회복에는 clomiphene citrate, aromatase 억제제 및 인슐린감수성 개선제 등을 사용한다[15]. PCOS 환자의 치료에서 각 약제의 사용과 특징은 다음과 같다.

1. 안드로겐 과다 조절 방법

1) 생활습관 교정과 체중감소

운동과 식이요법에 의한 생활습관교정과 체중감소는 인슐린저항성과 고인슐린혈증, 안드로겐 과다, 배란이상을 개선한다. 체중감소는 인슐린감수성의 개선을 통하여 인슐린 유도 생식샘자극호르몬 (gonadotropin) 유리의 감소, 인슐린 농도의 감소에 따른 난소의 안드로겐 생산의 감소, SHBG의 증가, IGFBP-1 농도의 정상화가 그 기전으로 생각된다. 운동은 체중 감소가 없더라도 인슐린감수성의 개선과 체지방 분포의 변화를 통하여 효과가 있을 것으로 보인다.

2) 항안드로겐

조모증이나 여드름과 같은 전형적인 안드로겐 과다 증상은 경구피임약에는 효과가 적으며 항안드로겐의 사용이 필요하다. 항안드로겐은 경구피임약과 함께 사용했을 때 단독사용 시 생길 수 있는 불규칙한 생리의 위험성을 줄일 수 있다. 가장 흔히 사용되는 약제는 스피로노락톤으로 하루 100~200 mg의 고용량을 처방한다. 그 외 cyproterone acetate, flutamide 등의 약제가 있으나, 항안드로겐은 기형유발의 위험이 있어 가임기 여성에서는 반드시 경구피임제와 함께 사용해야 하며, 임신기간에는 사용해서는 안 된다. 항안드로겐 치료로도 이미 발생한 조모증 등을 회복할 수는 없으며 부작용 등을 고려할 때 흔히 사용되지는 않는다.

3) Metformin과 Thiazolidinedione

Metformin이나 thiazolidinedione 등의 인슐린감수성 개선제는 인슐린감수성의 개선과 함께 혈 중 인슐린 농도를 감소시킴으로써 안드로겐 농도의 감소와 월경 회복, 배란 유도를 기대할 수 있다. Metformin이나 thiazolidinedion은 고식적인 배란유도제인 clomiphene citrate에 대한 내성이 있는 경우 이를 개선시키는 효과가 있으며, FSH 사용으로 인한 다중 난포 자극을 최소화하는 효과도 있다. 인슐린감수성 개선제 단독이나 clomiphen 단독으로 원하는 배란유도가 잘 되지 않을 때 복합요법을 할 수 있다. Metformin은 1994년 처음 PCOS의 치료제로 사용되었으며 과거에 보고된 약제의 효과를 종합해 분석해 보면 위약에 비해 배란 유도는 약 3.9배 증가되었다.

Metformin이 고안드로겐혈증을 호전시키는 기전은 난소와 부신에서 안드로겐 분비를 직접적으로 감소시키고, LH 분비를 낮추고 SHBG 생산을 증가시켜 안드로겐과의 결합을 증가시키는 간접적인 기전이 있다. 임신기간 중의 사용은 임신성 당뇨병의 위험성을 낮추며, 유산의 위험도를 감소시킨다는 연구 결과들이 있으며, 이는 IGFBP-1과 glycodelin 생산을 촉진시키고, PAI-1 농도를 감소시키는 기전에 의한 것으로 보인다.

Metformin은 주로 하루 1~2 g 사용하며 임신 후에도 유지할 수 있어서 임신을 원하는 여성에서 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 적어도 12주 복용 후 효과를 판정하고 타약제와 병용 혹은 교체를 결정해야 한다.

Thiazolidinedione은 인슐린감수성 개선과 인슐린 농도 감소에 의한 효과뿐 아니라 난소 스테로이드 합성에 필요한 효소인 3-hydroxysteroid dehydrognase 활성을 감소시키는 효과가 있다. Thiazolidinedione계 약물인 rosiglitazone 4~8 mg/일과 pioglitazone 15~30 mg/일은 배란 회복률이 평균 50%이고 고안드로겐혈증을 개선시키나 임신 후에는 금기이므로 임신을 원하는 여성에서는 약물 사용 후 배란 회복과 임신여부에 세심한 주의를 기울여야 한다.

2. 자궁내막의 보호

1) 경구피임약

경구피임제 투여에 의한 에스트로겐-프로게스테론 복합요법은 LH의 억제를 유도하고 자궁내막의 보호를 기대할 수 있다. 경구피임제는 안드로겐 효과가 거의 없는 프로게스

테론인 norgestimate나 desogestrel을 함유한 제제 예를 들면 mercilon (desgestrel-ethinylestradiol)과 같은 약을 선택하여 매달 21일간 투여하고 7~10일간 휴약하도록 한다.

경구피임약 사용 후 대부분 조모증과 여드름이 완화되며, 불규칙한 생리가 정상화되고 남성형 대머리가 호전된다. 과거 경구피임제는 임신을 원하지 않는 PCOS 여성에서 1차 치료제로 사용되어 왔으나 이들이 인슐린저항성 및 지질대사, 혈관이나 응고능 등에 미치는 영향을 고려하여 처방에는 신중을 기해야 한다.

2) 프로게스테론

오랜 기간 동안의 무월경은 LH의 과다 자극에 의해 자궁내막의 증식을 초래하므로 이 경우 한달에 5일간 경구 프로게스테론 10 mg을 투여하여 자궁내막의 증식을 억제해야 하며 medroxyprogesterone이나 dydrogesterone을 사용한다.

3. 배란유도

1) Clomiphene citrate

배란유도에 우선적으로 사용되는 약물은 항에스트로겐 제제인 clomiphene citrate (CC)가 있다. CC는 에스트로겐 수용체 조정자로 에스트로겐의 시상하부 및 뇌하수체에 대한 음성 되먹이기 기전을 억제하여 FSH와 LH 분비를 증가시킴으로써 난소의 난포 성장을 통하여 배란을 유도한다. CC는 PCOS환자에서 70~80%의 배란율, 30~70%의 임신율을 보이며, 임신의 성공에는 체중과 유리 안드로겐 농도가 유의한 예후 인자이다. 합병증은 난소 과다자극 증후군(ovarian hyperstimulation syndrome)에 의한 다태아 출산이다. 한 달에 5일간 50 mg을 처방하며 metformin과 병용하기도 한다.

2) Aromatase 억제제

PCOS 환자의 배란유도제로 가장 많이 사용되고 있는 clomiphene은 에스트로겐 수용체 고갈과 음성 되먹이기의 억제로 인한 다태 임신의 문제가 있다. Clomiphene에 반응이 없는 경우 생식샘자극호르몬을 투여할 수 있으나 이 약제도 난소 과다자극 증후군과 다태 임신이 문제가 된다. 유방암 치료제로 개발된 비스테로이드계 aromatase 억제제인 anastrozole, letrozole은 에스트로겐 수용체를 고갈시키지 않고 clomiphene과 유사한 작용을 하므로 뇌하수체나 시상하부의 에스트로겐 수용체를 고갈시키지 않으며 정상적인 음성 되먹이기 기전을 유지함으로써 단일-배란을 유도할 수 있다. 최근에는 clomiphene 사용군과의 대조 시험에서 유산, 선천성 기형 등의 임신 성적을 비교했을 때 유사한 안전성을 보였다[16].

4. 치료약제의 임상적용

저자 등은 한국인 PCOS 여성 62명에게 인슐린감수성 개선제(metformin 1.5 g/일 또는 rosiglitazone 4 mg/일)를 8~12주 투여한 결과, 36명에서 월경이 회복되고 5명이 임신이 되어 약물반응도가 66.7%임을 보고한 바 있다[17]. 약물치료 후 인슐린감수성의 개선, 유리 테스토스테론 농도의 감소를 보여 12주 이상 인슐린감수성 개선제로 월경의 회복 및 고안드로겐혈증의 개선에 효과적임을 확인하였으나 약물반응을 예측할 수 있는 지표는 발견할 수 없었다[17].

2007년 발표된 Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome trial (PPCOS)에서 626명의 불임 PCOS 여성을 clomiphene 사용군, metformin 사용군, 병합 요법군으로 분류하여 6개월간 추적관찰 한 결과, 병합 사용군에서 metformin 혹은 clomiphene 단독 사용군에 비해 배란율이 유의하게 높았다. 생존아 출생률과 수태율은 metformin 사용군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 낮았다. clomiphene 단독 사용군에서는 다태율이 6%, 병합요법에서는 3%, metformin 단독 사용군에서는 0%로 유의한 차이를 보였다[18].

저자의 견해로는 PCOS는 내과적 질환이며 PPCOS 등의 연구에 근거하면, 빠른 임신을 원하는 환자에게는 clomiphene과 metformin의 병합용법을, 임신이 절박하지 않은 환자에는 metformin 단독요법을 적어도 12주 이상 유지한 후 그 반응(배란 및 월경주기 회복여부)에 따라 향후 치료 방침을 결정하는 것이 PCOS 치료적 접근에 무리가 없을 것으로 생각한다.

결 론

한국 여성에게서 PCOS는 흔한 질환이고, 서구인에 비해 임상적 고안드로겐증의 빈도는 낮지만 인슐린저항성과 대사이상은 명백히 존재하는 것으로 보인다. 따라서 희소월경이 있는 가임기 여성에서는 PCOS의 가능성을 항상 염두에 두고, 난포기 초기 혹은 장기간의 무월경 환자에서는 임의의 시기에 총 테스토스테론, SHBG, 프로락틴, 혈중 LH, FSH, 17-히드록시프로게스테론 농도를 포함한 검사로 PCOS를 진단해야 한다. 위에 기술한 ESHRE 및 NICHD의 기준에 의해 PCOS를 진단한 후에는 연령, 임신의 절박성 및 대사이상을 고려하여 약물치료를 시작해야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Sam S, Dunaif A: Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? Trends Endocrinol Metab 14:365-370, 2003
2. Ehrmann D: polycystic ovary syndrome. N Eng J Med 352:1223-1236, 2005
3. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S: Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. J Endocrinol. 174:1-5, 2002

4. Xita N, Tsatsoulis A: Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. J Clin Endocrinol Metab 91: 1660-1666, 2006
5. Rosenfield RL: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 92:787-796, 2007
6. de Zegher F, Ibáñez L: Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 86 Suppl 1:S4-S5, 2006
7. The 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
8. Goodarzi MO, Azziz R: Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 20:193-205, 2006
9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF: Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 91:4237-4245, 2006
10. Byun EK, Kim HJ, Oh J-Y, Hong YS, Sung Y-A: The prevalence of polycystic ovary syndrome in college students from Seoul. J Kor Soc Endocrinol 20:120-126, 2005
11. Byun GW, Choi YJ, Lee HJ, Oh J-Y, Hong YS, Sung Y-A, Chung HW. Phenotypic variation of polycystic ovary syndrome. J Kor Endocrine Soc (in press)
12. Legro RS: Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev 24:302-312, 2003
13. Vignesh JP, Mohan V: Polycystic ovary syndrome: A component of metabolic syndrome? J Postgrad Med 53:128-134, 2007
14. Lee HJ, Oh J-Y, Hong YS, Sung Y-A, Chung HW: Prevalence of metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome. J Kor Diabetes Assoc 30:285-291, 2006
15. Krysiak R, Okopień B, Gdula-Dymek A, Herman ZS: Update on the management of polycystic ovary syndrome. Pharmacol Rep 58:614-625, 2006
16. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S: Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril 86:1447-1451, 2006
17. Oh J-Y, Byun EK, Park HR, Choi YJ, Kim HJ, Lee HJ, Hong YS, Sung Y-A, Chung HW: Therapeutic Effects of Metformin and Rosiglitazone in Korean Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Kor Soc Endocrinol 20:467-475, 2005
18. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al: Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 356:551-566, 2007