

## 다낭난소증후군의 최신 치료지침

이혜진

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

### Recent Treatment Strategies for Polycystic Ovary Syndrome

Hyejin Lee

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

#### Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in reproductive-aged women. This syndrome is characterized by its heterogeneous presentation including oligoovulation, hyperandrogenism and polycystic ovary morphology. Moreover, women with PCOS exhibit metabolic dysfunction and have an increased risk of type 2 diabetes mellitus. The treatment approach is dependent on the presenting phenotype. Hormonal contraceptives are the first-line management for menstrual abnormalities and androgen excess symptoms, whereas clomiphene is the first-line therapy for infertility. Metformin is beneficial for metabolic abnormalities and menstrual irregularities.

**Keywords:** Androgen, Management, Polycystic ovary syndrome

#### 서론

다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 여성에서 가장 흔한 내분비질환이다. PCOS의 전형적인 임상상은 배란 이상에 따른 희발월경과 불임, 안드로겐 과다에 따른 조모증(hirsutism, 남성형털과다증), 여드름, 남성

형 대머리 등이 있다. 또한 PCOS 환자는 제2형 당뇨병과 심혈관계 질환의 위험이 증가되어 있다. PCOS는 표현형에 따라 다양한 치료 방법이 있으며, 생활습관 교정, 호르몬 피임약, 인슐린 저항성 개선제, 배란 촉진제 등이 그 주를 이룬다. 본 글에서는 PCOS의 표현형에 따른 치료법을 정리하였다.

Corresponding author: Hyejin Lee

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea,

E-mail: [hyejinlee@ewha.ac.kr](mailto:hyejinlee@ewha.ac.kr)

Received: Jul. 24, 2015; Accepted: Aug. 19, 2015

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.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

## 희발월경, 불임

희발월경은 PCOS의 주된 증상으로 배란 이상을 시사한다. 비만한 환자의 경우, 체중 감량은 월경 이상을 호전시키며 배란을 회복하게 할 수 있다[1]. 희발월경의 치료로 첫 번째로 권고되는 약제는 호르몬 피임약이다. 피임약 내의 프로게스틴 성분은 PCOS 여성에서 황체형성호르몬(luteinizing hormone)을 감소시켜 난소의 안드로겐 생산을 억제할 수 있으며, 일부 프로게스틴은 항안드로겐 효과를 가지고 있다. 또한 에스트로겐은 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin, SHBG)을 증가시켜 안드로겐의 활성도를 감소시키는 역할을 한다. 호르몬 피임약이 탄수화물 대사에 미치는 영향은 아직 논란의 여지가 있다. 대부분의 단면 연구에서 피임약은 인슐린 감수성을 저해하고 비만한 PCOS 환자에서 내당능 이상을 초래할 가능성이 있으나, 장기간의 효과를 본 연구는 아직 없다. 피임약이 지질 대사에 미치는 영향은 약제의 조성에 따라 차이가 있다. 에스트로겐 함량이 높은 경우 HDL 콜레스테롤을 증가시키고, LDL 콜레스테롤을 낮추나, 안드로겐 함량이 높은 경우 반대의 효과를 보인다. 내당능 이상 또는 제2형 당뇨병을 가지고 있는 PCOS 환자나, 피임약 복용이 어려운 경우에는 메트포민이 권고된다. 메트포민은 체중 감소 효과가 있으며, 월경주기를 정상화시키는 데 도움을 줄 수 있다. 메트포민은 간의 포도당 합성 및 인슐린 저항성을 감소시킴으로써 인슐린에 매개되는 난소 이상을 호전시킬 수 있다. In vitro 연구에서 메트포민은 난소 난포세포의 인슐린 매개 안드로겐 분비를 유의하게 감소시켰으나[2], 메타 분석 결과, 경구 피임약에 비하여 안드로겐의 감소효과는 낮았다[3].

PCOS의 40% 정도에서 나타나는 불임의 가장 큰 원인은 배란 이상이다. PCOS의 무배란은 상대적으로 낮은 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 농도에 기인한다. 따라서 배란을 유도하는 주된 목표는 혈중 FSH 농도를 높여 정상 월경주기의 초기 난포기 수준에 맞춰 주는 것이다. 비만은 배란에 나쁜 영향을 주므로, 생활 습관 교정은 비만한 환자에서 우선되어야 한다. 불임 치료로 권고

되는 첫 번째 약물은 clomiphene citrate이며, 체외수정을 시행하는 PCOS 환자에서 난소 과다자극 증후군(ovarian hyperstimulation syndrome)을 예방하기 위하여 메트포민 병합치료가 가능하다. Clomiphene은 에스트로겐 수용체 길항제로 에스트라디올의 음성되먹임을 억제하여 FSH 분비를 촉진시키고 난소의 난포 성숙을 촉진시키는 역할을 한다[4]. Clomiphene은 월경 첫날부터 5일간 투여하며, 75~80%에서 성공적으로 배란을 유도할 수 있다. 메트포민 또한 PCOS 여성에서 배란율을 증가시킨다. 메타 분석에서 메트포민 치료군의 46%에서 배란이 일어났고, 이는 대조군의 24%에 비해 유의하게 좋은 수치이다[5]. 그러나 clomiphene과 비교할 때, 임신율과(21.7% vs. 39.5%) 생존출생률이(7.2% vs. 22.5%) 낮은 것으로 보고되었다[6]. Aromatase inhibitor는 혈중 에스트로겐 농도를 감소시켜 뇌하수체의 FSH 분비를 증가시키는 역할을 한다. 메타분석에서 aromatase inhibitor인 anastrozole이나 letrozole은 clomiphene과 비교하여 높은 임신율을 보였으나[7], 다른 연구에서는 상반된 결과를 보였다[8]. 또한 태아기형의 문제 역시 고려하여야 한다.

## 고안드로겐증

조모증은 안드로겐 의존 모낭에서 거칠고 진한 종말털이 나타나는 것으로, 경증인 경우에는 면도, 제모 등으로 치료하지만, 중등도 이상의 다모증은 약물 치료나 영구적인 레이저 치료 등이 사용된다[9]. 약물 치료는 안드로겐 생산을 감소시키고 모낭의 안드로겐 감수성을 낮추는 것을 목표로 한다. 저용량의 경구 피임약은 음성되먹임에 의해 내인성 성선자극호르몬 분비를 감소시키고[10], 난소 내 안드로겐 합성을 직접 억제하며[11], SHBG 농도를 증가시켜 유리 안드로겐 농도를 감소시킬 수 있다. 또한 디하이드로테스토스테론의 안드로겐 수용체로의 결합을 억제한다.

경구 피임약을 6개월 이상 사용 후에도 효과가 없을 경우, 항안드로겐 치료를 추가할 수 있다[12]. Cyproterone acetate는 항안드로겐 성격을 가진 프로게스틴으로 가장 흔

하게 사용되는 약제이다. 이 약제는 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론의 수용체로의 결합을 경쟁적으로 억제하며, 피부에서 5 $\alpha$ -reductase의 발현을 억제시키는 효과가 있다. 또한 성선자극호르몬 생산을 억제하여 난소의 안드로겐 합성을 저해하는 효과 또한 있다. 에스트로겐 결핍을 피하기 위하여 ethinyl estradiol과 동시에 투여하게 되는데, 이때는 혈전의 위험이 높아질 수 있음을 주의하여야 한다[13].

Spirolactone 또한 조모증을 감소시키는 효과가 있다. Spirolactone은 미네랄로코티코이드 수용체의 길항체이나, 테스토스테론과 유사한 구조로 안드로겐 수용체에 결합하여 항안드로겐 역할을 한다. 또한 말초조직에서 안드로겐에 대한 감수성을 감소시킨다[14]. Spirolactone을 단독으로 사용할 경우 질출혈을 야기할 수 있으므로 경구 피임약을 함께 사용하는 것이 좋다.

## 대사 이상

PCOS 환자에서 비만은 제2형 당뇨병, 심혈관계 질환, 불임과 관련되어 있어, 생활습관 개선을 통한 체중 감소가 필요하다. PCOS 환자에서 당뇨병 및 임신성 당뇨병의 유병률은 대조군에 비해 2~3배 이상 높다[15,16]. 또한 심혈관계 질환으로 인한 사망률 증가에 대한 대규모 연구는 현재까지는 없으나, 많은 연구에서 심혈관계 질환의 다양한 표지자가 PCOS 환자에서 증가되어 있다.

생활습관 교정 및 메트포민 치료는 당뇨병의 위험을 유의하게 감소시킬 수 있다[5]. 메트포민은 내피세포 기능이 있는 환자에서 flow-mediated dilatation을 향상시키고, 혈중 endothelin-1을 증가시키는 효과가 있다[17]. Thiazolidinediones은 brachial artery flow-mediated dilatation을 향상시키고, 인슐린저항성과 고안드로겐증을 호전시킨다[18]. 많은 PCOS 환자에서 이상지질혈증이 발생하며, 스타틴 치료는 콜레스테롤 합성을 억제시키는 동시에 안드로겐 합성을 감소시킬 수 있다[19]. 그러나 아직 PCOS 환자에서 스타틴 사용에 대한 전향적 연구는 부족한 상태이다.

## 결론

PCOS는 가임기 여성에서 흔한 내분비 질환이며, 단순히 월경이상과 고안드로겐증뿐 아니라 대사질환에 대한 예방적 치료를 포함한 포괄적인 치료가 고려되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009;92:1966-82.
2. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79:956-62.
3. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139-46.
4. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action--a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984;42:331-44.
5. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
6. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.

7. Polyzos NP, Tsappi M, Mauri D, Atay V, Cortinovis I, Casazza G. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era? *Fertil Steril* 2008;89:278-80.
8. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: a prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci* 2012;5:262-5.
9. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006;19:210-23.
10. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Fish SA. Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:727-35.
11. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JR. Adrenal function in hirsutism. II. Effect of an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:676-81.
12. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-92.
13. Neumann F, Berswordt-Wallrabe R VO, Elger W, Steinbeck H, Hahn JD, Kramer M. Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. *Recent Prog Horm Res* 1970;26:337-410.
14. Shapiro G, Evron S. A novel use of spironolactone: treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:429-32.
15. 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.
16. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
17. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, Lekakis J, Mavrikakis M. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152:749-56.
18. Naka KK, Kalantaridou SN, Kravariti M, Bechlioulis A, Kazakos N, Calis KA, Makrigiannakis A, Katsouras CS, Chrousos GP, Tsatsoulis A, Michalis LK. Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2011;95:203-9.
19. Gao L, Zhao FL, Li SC. Statin is a reasonable treatment option for patients with Polycystic Ovary Syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:367-75.