

조기 난소 부전의 임상 양상에 관한 연구

연세대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실², 이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실³, 성균관대학교 의과대학 산부인과학교실⁴, 울산대학교 의과대학 산부인과학교실⁵, 인제대학교 의과대학 산부인과학교실⁶, 중앙대학교 의과대학 산부인과학교실⁷, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실⁸

허지수¹ · 서석교¹ · 김미란² · 정혜원³ · 윤병구⁴ · 이병석¹ · 강병문⁵ · 최 훈⁶
박형무⁷ · 김정구⁸, 폐경연구소위원회

=Abstract=

Retrospective Multicenter Study on Clinical Aspects in Premature Ovarian Failure

Ji Su Huh, M.D.¹, Seok Kyo Seo, M.D.¹, Mee-Ran Kim, M.D.², Hye Won Chung, M.D.³,
Byung-Koo Yoon, M.D.⁴, Byung Seok Lee, M.D.¹, Byung Moon Kang, M.D.⁵, Hoon Choi, M.D.⁶,
Hyung Moo Park, M.D.⁷, Jung Gu Kim, M.D.⁸; The Study Group of Menopause

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University¹,
The Catholic University of Korea², Ewha Woman's University³, Sungkyunkwan University⁴, University of Ulsan⁵,
Inje University⁶, Chung-Ang University⁷, Seoul National University⁸, Seoul, Korea

Objectives: Premature ovarian failure (POF) is a syndrome defined as the cessation of ovarian function before the age of 40 years that is characterized by amenorrhoea associated with elevated gonadotropin levels. The aim of this study was to compare clinical manifestation of primary amenorrhea and secondary amenorrhea group.

Methods: This study was designed as a retrospective multicenter study of 262 women with premature ovarian failure. Sixty eight women with primary amenorrhea and 194 women with secondary amenorrhea were evaluated and hormonal level, lipid profile, bone mineral density, and pregnancy rates were compared.

Results: The estradiol level was markedly lower in primary amenorrhea than secondary amenorrhea. The pregnancy rate of 43.3% before the diagnosis in secondary amenorrhea was markedly higher than the rate of 0% in primary amenorrhea. The pregnancy rates after treatment was 5.9% in primary amenorrhea, but 1.0% after diagnosis and 2.8% after treatment in secondary amenorrhea. The pregnancy rate after hormonal treatment was 3.7% in total, 8.3% in primary amenorrhea, and 2.8% in secondary amenorrhea. In nine cases of pregnancy, seven cases were after estrogen-progestin (EP), one case was after clomiphene citrate and one case was after EP/human menopausal gonadotropin (hMG). And In nine cases of pregnancy, six cases resulted from oocyte donation. The prevalence of osteopenia/osteoporosis was markedly higher in primary amenorrhea than in secondary amenorrhea.

Conclusion: Premature ovarian failure has negative influences on the physical and psychological health of young patients. Effective management should include earlier diagnosis and intensive medical intervention to relieve symptoms of estrogen deficiency and to treat long-term disease such as osteoporosis and in assisted pregnancy by oocyte donation. (*J Korean Soc Menopause* 2011;17:160-165)

Key Words: Premature ovarian failure, Primary amenorrhea, Secondary amenorrhea

조기 난소 부전은 40세 이전에 난소 기능이 일시적으로 정지하는 것으로 정의하며, 무월경과 폐경 수준의 고성선 자극 호르몬을 보일 때 진단된다. 40세 이전에 1%에서 발생하는 비교

적 흔한 질환으로, 일차성 무월경의 10~28%, 이차성 무월경의 4~18%가 조기 난소 부전으로 인해 발생한다.^{1~4} 알려져 있는 원인으로는 유전자 이상, 염색체 이상, 방사선

접수일: 2011년 7월 27일, 심사일: 2011년 8월 16일, 게재확정일: 2011년 10월 10일

주관책임자: 이병석, 우) 135-720, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 산부인과학교실

Tel: (02) 2019-3435, Fax: (02) 2019-8209, e-mail: dr222@yuhs.ac

치료 또는 항암 화학 요법, 난소 절제술, 자가 면역 질환 등이 있으나 대부분의 경우 원인 불명이므로 치료 방침을 세우는 데에 어려움이 있다.⁵ 조기 난소 부전은 영구적인 폐경과는 달리 난소 기능의 정도는 원인에 따라 다양할 수 있고 예측이 불가하며, 5~10%에서 임신 가능성이 있는 것으로 알려져 있다.^{2~4} 에스트로겐 결핍 증상이 나타날 수 있지만 환자에 따라 다양하며 모든 환자에서 나타나는 것은 아니다.¹⁶ 또한 에스트로겐은 골 대사에 영향을 주는 중요한 인자로 사춘기 및 청년기의 에스트로겐 감소는 골의 형성에 지장을 초래하여 조기 난소 부전환자에서는 골밀도 감소가 관찰된다.

이에 본 저자들은 다기관 후향적 임상 연구를 통해 8개 병원 산부인과 외래를 방문한 환자 중 조기 난소 부전을 진단받은 환자를 대상으로 일차성 무월경과 이차성 무월경으로 구분하여 체질량 지수, 내분비학적 검사, 혈청 지질 검사, 진단 전과 후, 치료 후의 임신율, 배란 유도제에 따른 임신율, 내분비학적 소견에 따른 임신율, 두 군간의 골밀도와 T-score, Z-score의 차이를 비교, 분석해 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 가톨릭대학교병원, 연세대학교 강남세브란스병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 성균관대학교병원, 이화여자대학교의료원, 인제대학교 상계백병원, 중앙대학교 용산병원에서 시행된 다기관 후향적 임상 연구로서 외래에 내원한 환자 중 40세 이전에 무월경을 동반하면서 에스트로겐저하증과 성선 자극 호르몬의 증가를 보여 조기 난소 부전을 진단받은 262명을 68명의 일차성 무월경과 194명의 이차성 무월경으로 나누어 비교하였고 후향적으로 의무 기록을 검토한 연구로 IRB 승인 없이 진행되었으나, 자료 수집 시 개인정보를 알 수 있는 항목은 제외되어 개인 식별이 불가능한 자료를 사용하여 진행하였다.

2. 연구 방법

모든 환자에서 혈중 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), triiodothyronine (T3), free thyroxine (fT4), 총 콜레스테롤, 중성지방 (triglyceride, TG)을 측정하였다. LH와 FSH는 자동 화학 분석기인 Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, Inc., Miami, FL, USA)을 이용하여 화학 형광 면역 측정법 (chemiluminescence immunoassay method)을 시행하여 측정하였고 E2, T3, fT4는 Roche Modular Analytics E 170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 이용하여 전기 화학 형광 면역 측정법 (electrochemiluminescence immunoassay)으로 측정하였고 총 콜레스테롤과 TG는 Hitachi 7600~110 (Hitachi High Technologies Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 효소 비색법 (enzymatic colorimetric method)으로 측정하였다. 골밀도 검사는 이중 에너지 엑스레이 흡수계 측기를 이용하여 검사하여 각 부위의 골밀도를 평방 센티미터 당 그램 (g/cm³)으로 표시하였고, Hologic법과 Lunar법으로 측정된 골밀도는 Hologic법으로 환산하여 비교하였다 (lumbar spine: Hologic bone mineral density [BMD] = 0.918 × Lunar BMD- 0.038, femoral neck: Hologic BMD = 0.8638 × Lunar BMD- 0.039). 골밀도 검사에 이용된 이중 에너지 엑스레이 흡수계측기의 기종은 강남세브란스병원에서 Hologic QDR-4500 DOS series, 성균관대학교병원에서 Hologic Discovery, 가톨릭대학교병원, 이화여자대학교의료원, 서울아산병원, 인제대학교 상계백병원, 중앙대학교 용산병원, 서울대학교병원에서 Lunar Prodigy Advance를 사용하였다. 각 기계의 정밀도 차이는 5% 미만이다. T-score는 특정인의 측정된 골밀도와 이론적 최대골량의 평균치의 차이로 표준 편차로 표시되는 값이며 Z-score는 특정인의 결과와 성별, 나이를 보정하여 정상 평균치와의 차이를 정상치의 표준 편차로 나누어서 나타내는 숫자로 두 군간의 T-score와 Z-score로 하였다. 또한 진단 전과 후, 치료 후의 임신율, 배란 유도제에 따른 임신율, 내분비학적 소견에 따른 임신율을 두 군에서 조사, 비교하였다.

통계분석은 SAS version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였고 두 군간의 비교는 student's t-test, Chi-square 분석 및 Fisher's exact 분석법을 이용하였다.

결 과

1. 체질량 지수와 내분비학적 소견의 비교

전체 조기 난소 부전 환자 262명 중 242명 (92.3%)이 치료를 받았다. 두 그룹의 체질량 지수, 내분비학적 소견을 비교해보면 조기 난소 부전 환자의 평균 체질량 지수는 21.50, FSH치는 70.96 mIU/mL, E2치는 36.28 pg/mL, LH치는 34.65 mIU/mL이었으며 혈청 LH/FSH의 비가 1 이상인 환자의 비율은 8.12%, Serum E2가 50이상인 비율은 6.02%로 E2치는 일차성 무월경에서 유의하게 이차성 무월경보다 낮았으며 그 외에는 일차성, 이차성 무월경 그룹간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

2. 혈청 지질 검사와 갑상선 호르몬 수치의 비교

폐경과 동반하여 이상지질혈증을 포함한 대사 증후군의 유병률이 증가하며 갑상선 호르몬의 변화가 동반될 수 있으므로 총 콜레스테롤과 TG, 갑상선 호르몬을 측정, 비교하였다. 총 콜레스테롤은 일차성 무월경 군에서 174.8 mg/dL, 이차성 무

Table 1. Comparison of age, body weight and hormone level between primary and secondary amenorrhea

	Primary amenorrhea (n = 68)	Secondary amenorrhea (n = 194)	Total (n = 262)	P value
BMI	21.67 ± 3.63	21.45 ± 2.61	21.50 ± 2.91	0.68
FSH (mIU/mL)	67.45 ± 45.74	72.25 ± 46.20	70.96 ± 46.03	0.95
E2 (pg/mL)	22.73 ± 42.65	41.02 ± 75.84	36.28 ± 69.17	0.03
LH (mIU/mL)	31.70 ± 53.76	35.81 ± 30.42	34.65 ± 3 8.32	0.60
LH/FSH > 1	7 (12.28%)	9 (6.43%)	16 (8.12%)	0.25
Serum E2 > 50 pg/mL	0 (0%)	5 (8.77%)	5 (6.02%)	0.32

Calculated by student's t-test, BMI: body mass index, FSH: follicle stimulating hormone, E2: estradiol, LH: luteinizing hormone

Table 2. Comparison of lipid profile and thyroid hormone level between primary and secondary amenorrhea

	Primary amenorrhea (n = 68)	Secondary amenorrhea (n = 194)	Total (n = 262)	P value
Cholesterol (mg/dL)	174.8 ± 25.58	191.3 ± 36.48	188.65 ± 35.40	0.04
Triglyceride (mg/dL)	96.63 ± 39.37	105.2 ± 63.39	104.01 ± 60.50	0.43
T3 (ng/mL)	109.0 ± 62.07	95.62 ± 45.08	99.41 ± 50.28	0.36
fT4 (ng/dL)	1.39 ± 0.50	3.24 ± 11.88	2.77 ± 10.28	0.22

Calculated by student's t-test. T3: triiodothyronine, fT4: free thyroxine

Table 3. Reproductive performance in primary and secondary amenorrhea

	Primary amenorrhea (n = 68)	Secondary amenorrhea (n = 194)
Pregnancy before diagnosis	0 (0%)	84 (43.3%)
Pregnancy after diagnosis	0 (0%)	2/194 (1.0%)
Pregnancy after treatment	4/63 (8.3%)	5/179 (2.8%)

월경에서는 191.3 mg/dL으로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나, TG는 일차성 무월경 군에서 96.63 mg/dL, 이차성 무월경 군에서 105.2 mg/dL로 유의한 차이는 보이지 않았다. T3는 일차성 무월경 군에서 109.0 ng/mL, 이차성 무월경 군에서 95.62 ng/mL, fT4는 일차성 무월경 군에서 1.39 ng/dL, 이차성 무월경 군에서 3.24 ng/dL으로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 2).

3. 조기 난소 부전 진단 전과 후, 치료 후의 임신율의 비교

일차성과 이차성 무월경 군에서 진단 전과 후 및 치료 후의 임신율을 비교해 보면 (Table 3), 이차성 무월경 군에서 진단 전 임신율은 43.3%로 일차성 무월경의 0%보다 의미있게 높았다 ($P < 0.05$). 일차성 무월경 환자 중 치료 후 임신이 된 경우

는 4명 (8.3%)으로 모두 난자 공여를 통한 보조생식술을 시행 받았다. 그리고 이차성 무월경 환자중 진단 후, 치료 후 임신이 된 경우는 모두 5명 (2.8%)으로 일차성 무월경 군과 유의한 차이는 없었고 그 중 2명이 난자 공여를 받았다.

4. 배란 유도제에 따른 임신율의 비교

배란 유도제에 따른 일차성과 이차성 무월경 환자의 임신율을 비교해 보면 (Table 4), 치료에 응했던 전체 조기 난소 부전 환자 262명 중 9예에서 임신되어 전체적인 임신율은 3.4%였다. 임신된 9예 중 7예는 estrogen-progesterone (EP) 치료 후 임신 된 경우로 임신율은 3.0% (7/231)였고 clomiphene citrate (CC) 치료를 받은 2명 중 1명이 임신이 되어 CC 치료 후 임신율은 50%이었다. Human menopausal gonadotropin (hMG) 단독 투여로 임신된 경우는 없었으나 EP와 hMG를 병용 치료한 5명 중 1명이 임신하였다 (20%). 임신된 9명 중 일차성 무월경 환자인 4명은 모두 난자 공여를 받았으며 이차성 무월경 환자 5명 중에서는 2명이 난자 공여를 받았다.

5. 내분비학적 소견에 따른 임신율의 비교

조기 난소 부전의 내분비학적인 소견에 따른 임신율을 비교해 보면, 혈중 LH/FSH의 비가 1 이상인 군에서의 임신율은 12.5%로 1이하인 군의 3.9% 보다 높았으나 통계학적인 의의는 없었다. 또 혈중 E2치가 50 pg/mL 이상인 군에서의 임신율은 20.0%로 50 pg/mL 이하인 군의 7.8%보다 높았으나 통계학

Table 4. Pregnancy rates by ovulation induction in primary and secondary amenorrhea

Agents	Primary amenorrhea (n = 68)	Secondary amenorrhea (n = 194)	Total (n = 262)
① Estrogen-Progestin	4/61 (6.6%)	3/170 (1.7%)	7/231 (3.0%)
② Clomiphene citrate	-	1/2 (50%)	1/2 (50%)
③ hMG	-	-	-
① + ②	0/1	0/1	0/2
① + ③	-	1/5 (20%)	1/5 (20%)
① + ② + ③	0/1	0/1	0/2
Untreated	5	15	20
Total	68	194	9/262 (3.4%)

hMG: human menopausal gonadotropin

Table 5. Predictability of pregnancy by endocrinologic findings in premature ovarian failure patients

	Patient	Pregnancies	P value
Serum LH/FSH			
> 1	16	2 (12.5%)	0.16
< 1	180	7 (3.9%)	
Serum E2 (pg/mL)			
> 50	5	1 (20.0%)	0.37
< 50	77	6 (7.8%)	

Calculated by Chi-square (Fisher's exact test). LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone, E2: estradiol

적인 의의는 없었다 (Table 5).

6. 골밀도와 Z-score의 비교

요추 2~4번 골밀도는 일차성 무월경에서 0.89 g/cm², 이차성 무월경에서 0.99 g/cm²로 일차성 무월경에서 유의하게 낮게 관찰되었고 대퇴골 경부에서도 일차성 무월경에서 0.73 g/cm², 이차성 무월경에서 0.79 g/cm²로 일차성 무월경에서 유의하게 낮게 관찰되었다 (Table 6). T-score는 통계학적으로는 유의하지 않으나 요추 2~4번과 대퇴골 경부에서 두 부위에서 모두 일차성 무월경에서 -1.30 ± 1.27, -1.09 ± 0.96으로 이차성 무월경보다 낮게 관찰되었다. Z-score 역시 일차성 무월경에서 이차성 무월경보다 낮게 관찰되었고 요추 2~4번 Z-score는 일차성 무월경에서 -2.02 ± 1.22, 이차성 무월경에서 -0.96 ± 1.16으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

Table 6. Comparison of bone mineral density between in primary and secondary amenorrhea

	Primary amenorrhea (n = 68)	Secondary amenorrhea (n = 194)	P value
Bone density (g/cm ²)			
L2-4	0.89 ± 0.14	0.99 ± 0.18	0.01
Femur neck	0.73 ± 0.15	0.79 ± 0.15	0.03
T-score			
L2-4	-1.30 ± 1.27	-0.62 ± 1.83	0.51
Femur neck	-1.09 ± 0.96	-0.25 ± 0.17	0.49
Z-score			
L2-4	-2.02 ± 1.22	-0.96 ± 1.16	<0.01
Femur neck	-1.31 ± 1.42	-0.93 ± 1.25	0.21

Calculated by student's t-test

고 찰

조기 난소 부전은 대략 1%에서 발생하는 것으로 추정되나 대부분의 환자에서 발생 기전과 원인을 규명하기 어려운 것으로 알려져 있다.^{1~3,5,7} 비가역적인 폐경과는 달리 조기 난소 부전은 난소의 기능이 돌아올 수 있으며 향후 난소의 기능을 예측하기 어렵기 때문에 진단과 치료가 늦어지거나 부적절한 치료가 이루어지고 있다. 더욱이 과거에 비해 젊은 여성과 소아에서 악성 종양에 관한 항암 치료와 방사선 치료의 치료 성적이 향상됨에 따라 더욱 많은 조기 난소 부전 환자가 발생하고 있어 정확하고 빠른 진단과 일관된 치료 지침이 필요하다.⁸

조기 난소 부전의 가장 흔한 증상은 이차성 무월경과 희발월경이며 여기에 혈관운동증상, 질 건조감, 성욕의 감소, 관절통과 같은 증상이 동반될 수 있다. 환자가 처음 무월경을 주소로 내원하게 되면 환자의 전신 상태를 저하시킬 만한 다른 질환의 유무, 과도한 운동, 부적절한 영양 섭취, 스트레스, 과거 방사선 치료 혹은 항암 치료의 유무, 유즙 분비, 안드로겐 과다 징후는 없는지 자세히 물어 보아야 한다. 우선 무월경 혹은 희발월경을 일으킬 만한 내분비 검사를 시행하여야 하고 갑상선 기능 저하증, 부신 피질 기능 저하증, 당뇨병, 염색체 이상과 같이 동반될 수 있는 질환에 대해서도 검사하여야 한다. 모든 무월경과 희발월경을 주소로 하는 환자에서 기저 FSH 농도를 측정하여 하며 FSH가 증가되어 있다면 두 번 이상의 검사를 통해 FSH와 E2 농도를 검사하여야 한다. FSH 수치가 30 mIU/mL 이상이라면 난소 부전을 의미하며, 50 pg/mL 이하의 E2 수치는 기능성 난포가 없음을 의미한다. 또한 조기 난소 부전 여성에서는 골감소증 발생 빈도가 증가 하므로 골밀도를

측정하여야 한다. 골반 초음파와 난소 조직 생검, 항 난소 항체에 관한 검사는 임상적으로 도움이 되지 않으며, 난소 조직 생검에서 난포가 관찰되지 않더라도 이것이 임신의 예후와 직접적인 관련이 없는 것으로 알려져 있다.³ 조기 난소 부전을 진단 받은 뒤 25%에서 난소 배란이 발생할 수 있음이 알려져 있으며 5%에서 자연 임신이 가능한 것으로 알려져 있으므로 이러한 병의 특성을 환자에게 알려주는 것이 필요하다.¹⁶

혈중 LH치가 FSH치보다 높게 나온 경우에는 기능성 난포가 남아있을 가능성이 높다고 알려져 있다.^{6,9,10} 본 연구에서는 일차성 무월경군과 이차성 무월경군 사이에서 LH/FSH 비율이 1 이상 나타나는 것은 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, LH/FSH 비율에 따른 임신율에서는 LH/FSH 비율이 1 이상인 경우 임신율이 높았으나 유의한 차이는 없었다. 내분비학적인 소견만으로 기능성 난포의 존재 유무, 향후 임신 가능성에 대해 예측하기 어려우므로 임신을 원하는 환자가 내원할 경우 배란 유도를 위한 호르몬 치료와 더불어 난자 공여와 같은 적극적인 보조 생식술을 고려하는 것이 필요하다.¹⁰

골대사에 영향을 미치는 여러 가지 요인 중 에스트로겐은 가장 중요한 인자이다.^{11,12} 골량은 30세 이전에 획득한 최대 골량 (peak bone mass)과 이후의 골소실률에 의해 결정되며, 골소실에는 나이와 난소의 기능이 중요한 역할을 한다.^{8,11} 조기 난소 부전뿐만 아니라 에스트로겐저하증을 일으키는 모든 질환들은 골밀도를 감소시키고 골다공증의 발생률을 증가시키며 70세 이전의 골절의 발생 위험률이 증가하는 것으로 알려져 있다.^{11~14} 본 연구에서는 일차성 무월경과 이차성 무월경 환자 모두 요추와 대퇴골 경부의 Z-score가 감소된 소견을 보였는데, 이것은 최대 골량을 형성하여야 하는 시기인 25~30세에 골형성에 필수적인 에스트로겐이 부족하여 나타난 현상으로 생각할 수 있다.^{11,12} 골은 피질골과 소주골로 나눌 수가 있는데, 에스트로겐저하증은 주로 소주골에 영향을 미치기 때문에 요추가 영향을 많이 받으며,^{12~15} 본 연구에서도 대퇴골 경부의 Z-score는 일차성 무월경 환자와 이차성 무월경 환자 사이에 차이가 없었으나 요추의 Z-score는 일차성 무월경 환자에서 통계학적으로 유의하게 감소한 소견을 보였다. 따라서 최대 골량을 형성하는 이른 나이에 발생하는 조기 난소 부전 환자에서는 에스트로겐의 보충이 필요하며 1,200~1,500 mg의 칼슘과 비타민 D의 보충, 적절한 체중 유지, 체중 부하 운동, 금연 같은 생활 습관 변화 등 또한 필요함을 환자에게 설명하여야 하며 지속적인 관리와 추적 관찰이 필요하다.^{4,11,13,14}

골다공증 이외에도 조기 난소 부전으로 인한 에스트로겐저하증은 심혈관질환, 치매, 인지기능장애, 파킨슨병 등의 발생률을 높이며 사망률 또한 증가시킨다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.^{4,7,16} Rivera 등¹⁷은 4,748명의 여성을 대상으로 시행한 코호트 연구에서 폐경 이전에 난소 제거수술을 시행 받은

군과 대조군의 심혈관계 질환의 발생률을 비교하여 보고하였는데, 45세 이전에 양측 난소 제거술을 시행 받은 경우 심혈관계 질환의 발생률과 심인성 사망률이 증가하였으며 에스트로겐 치료를 할 경우 발생 위험이 감소하는 것으로 나타났다. Rocca 등¹⁸이 4,695명의 여성을 대상으로 시행한 코호트 연구에서는 45세 이전에 양측 난소 제거 수술을 시행할 경우 악성 종양, 심혈관계 질환, 신경계 질환의 발생률이 증가하는 것으로 나타났고 에스트로겐 치료를 받을 경우 그 위험도는 감소하는 것으로 보고하였다. 이는 조기 난소 부전과 같이 젊은 나이에 에스트로겐 결핍이 지속되는 경우에는 에스트로겐 보충이 합병증의 발생률과 사망률을 낮추기 위하여 필요하다는 것을 시사한다.

조기 난소 부전의 치료는 호르몬 치료가 주된 치료법이다. 에스트로겐 부족으로 나타나는 안면 홍조, 야간 발한, 성교통과 같은 증상을 완화시키고 골다공증을 예방한다. 일반적으로 자연 폐경이 되는 나이까지 치료를 지속하며, 에스트로겐과 프로게스테론 병합 제제가 젊은 여성에서 선호된다. 조기 난소 부전을 가진 여성에서는 안드로젠 역시 부족한 것으로 밝혀져 있지만 안드로젠 보충 요법의 효과는 아직 명확히 밝혀지지 않았다.

조기 난소 부전은 젊은 여성에 있어서 신체적, 정신적으로 삶의 방식에 큰 영향을 미칠 수 있는 중요한 질환으로 부족한 여성 호르몬을 보충하는 것뿐만 아니라 환자의 불안과 우울증에 대한 정서적 지지와 그 외의 유발 요인과 동반 질환에 대한 다각도적인 접근이 필요하다. 또한 5~10%에서 자연 임신이 가능함을 환자에게 주지시키고 임신을 강력히 원할 경우 적극적인 치료를 고려하여야 하며 장기간 환자의 건강에 영향을 미칠 수 있는 질환이므로 골건강과 심혈관계 질환을 최적화할 수 있도록 생활 습관을 바꾸는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 606-14.
2. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 129-40.
3. Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 2007; 10: 11-22.
4. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 273-9.
5. Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996; 23: 1-8.
6. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 393-402.

7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1355-63.
8. Lee JY, Chung HW. Premature ovarian failure. *J Korean Soc Menopause* 2009; 15: 79-86.
9. Kim JG, Park MC, Kim SH, Choi YM, Shin CJ, Moon SY, et al. A study on response to treatment and predictability of pregnancy in premature ovarian failure. *Korean J Obstet Gynecol* 1993; 36: 2208-13.
10. Frankfurter D. A new paradigm for studying and treating primary ovarian insufficiency: the community of practice. *Fertil Steril* 2011; 95: 1899-900.
11. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 652-7.
12. Han MS, Hwang TY. Comparison of bone mineral density in premature ovarian failure patients and spontaneous menopausal women. *Korean J Obstet Gynecol* 2000; 43: 1979-82.
13. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007; 14: 567-71.
14. Amarante F, Vilodre LC, Maturana MA, Spritzer PM. Women with primary ovarian insufficiency have lower bone mineral density. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44: 78-83.
15. Metka M, Holzer G, Heytmanek G, Huber J. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization III) and osteoporosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 37-41.
16. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161-6.
17. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23.
18. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5: 39-48.

= 국문초록 =

연구목적: 조기 난소 부전은 40세 이전에 무월경, 고성선 자극 호르몬증이 동반되는 질환이다. 본 연구에서는 조기 난소 부전의 임상적인 양상을 고찰하기 위하여 일차성 무월경과 이차성 무월경으로 나누어 임상 양상을 비교해 보고자 하였다.

연구재료 및 방법: 8개 대학병원에서 시행한 후향성 다기관 연구로 262명의 조기 난소 부전 환자를 68명의 일차성 무월경과 194명의 이차성 무월경으로 나누어 내분비학적 소견과 혈청 검사 소견, 임신율과 배란 유도제에 따른 임신율, 내분비학적 소견에 따른 임신율, 골밀도를 비교하였다.

결 과: Estradiol 2치는 일차성 무월경에서 유의하게 이차성 무월경보다 낮았으며 진단 전 임신율은 이차성 무월경에서 43.3%로 일차성 무월경의 0% 보다 의미 있게 높았다. 치료후의 임신율은 일차성 무월경에서 5.9%, 이차성 무월경에서 1.5%였다. 호르몬 치료후의 임신율은 일차성 무월경에서 8.3%, 이차성 무월경에서 2.8%였으며 임신이 성공한 9 케이스에서 7 케이스는 estrogen-progestin (EP), 1 케이스는 clomiphene citrate (CC), 1 케이스는 EP/human menopausal gonadotropin (EP/hMG)로 치료받았다. 또한 9 케이스의 임신 성공 중 6 케이스에서 난자 공여로 성공하였으며 다른 내분비학적 소견에 따라 임신율의 차이는 없었다. 골밀도는 일차성 무월경에서 현저히 낮게 나타났다.

결 론: 조기 난소 부전은 젊은 여성의 신체적, 정신적으로 영향을 미치는 중요한 질환으로 효과적인 치료를 위하여 빠른 진단과 증상을 완화시키기 위한 호르몬 보충 요법과 골다공증과 같은 장기간 영향을 미치는 질환에 대비한 적절한 약물 요법이 필요하며 난자 공여와 같은 생식 보조술도 고려하여야 한다.

중심단어: 조기 난소 부전, 일차성 무월경, 이차성 무월경