

## 조기난소부전증

김 정 구

서울대학교 의과대학

조기난소부전증은 40세이전에 고성선자극호르몬성 성선기능감퇴(hypergonadotropic hypogonadism)를 동반한 무월경을 나타내는 중후군으로 정의된다. 조기난소부전증은 희귀한 질환이 아니어서 40세 이전에 발병할 위험성이 1%정도로 추산되고 있고, 일차성 무월경 환자의 약 10-28%, 이차성 무월경 환자의 약 4-18%가 조기난소부전증으로 알려져 있다.

지금까지 추정되고 있는 조기난소부전증의 병태생리로는 생식세포(germ cell) 수의 감소, 위축(atresia)의 증가, 출생후 파괴의 증가 등에 따른 난포 저장의 고갈과 성선자극호르몬의 결함, 난소의 성선자극호르몬 수용체의 결함, 수용체 이후 단계에서의 호르몬 매개체의 결함, 성선자극호르몬의 수용체 결함을 방해하는 물질의 존재 등에 의한 난소의 반응성 감소 등을 들 수 있다. 원인적 인자로서 유전자 및 염색체 이상, 효소결함, 선천성 흉선 무형성증, 방사선치료, 항암제요법 등이 보고되고 있으나 아직도 많은 수의 환자에서 병인을 알지 못하는 경우가 있다. 최근 면역학적 검사방법의 발달로 조기난소부전증의 면역학적 병인을 시사하는 증거들이 점차 증가되고 있는 추세이다. 즉 자가면역성 질환과의 연관성, 세포증개성 면역반응의 변화, 체액성 면역계의 이상, 특히 여러가지 순환항체의 존재, 면역억제제의 사용후 난소기능의 회복 등이 보고되었다. 조기난소부전증 환자에서 다른 자가면역성 질환과 병발하는 빈도는 27.5%정도로 보고되고 있다. 많은 학자들이 조기난소부전증 환자의 말초 혈액내에서 자가항체를 보고하였는데 자가항체는 난소, 갑상선, 부신피질, 위점막, 췌장, 고환, 피부 등 기관에 특이한 항체와 항핵항체, 류머티스양인자, 항평활근항체(anti-smooth muscle antibody) 등의 기관에 비특이한 항체로 분류할 수 있다. 난소내 어떤 구조물이 항원이 되는가에 대해서는 아직 확실하지는 않지만 성숙중의 난포, 난자, 황체, 난포막세포, 과립막세포, 항FSH(follicle stimulating hormone) 수용체 등이 보고되고 있다. 본 저자는 간단하고 안전하며 정량적 분석이 가능한 효소면역법(enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA)으로 27.6%의 환자에서 항난소항체가 양성임을 관찰하였다. 또한 돼지의 난소과립막세포 항원을 토끼에 수동면역하여 ELISA로 확인된 항난소항체의 역가는 혈청 FSH 농도 변화와 유의한 상관관계가 있음을 관찰하였다. Hill 등은 바이러스 감염이나 유전적 및 환경적 요인에 의해 난소조직의 T림파구가 활성화되어 interferon(IFN)- $\gamma$ 가 생성되며 이 IFN- $\gamma$ 는 난소의 과립막세포에서 제 2형 major histocompatibility class(MHC) antigen의 발현을 유도하여 난소의 항원을 면역계에 노출시켜 세포성 및 체액성 면역반응을 일으키며 난소 과립막세포는 세포독성 T림파구에 의한 세포파괴 이전에 더 민감하게 되어 자가면역성 난소염이 발생한다고 하였다.

조기난소부전증 환자의 진단에서는 먼저 다른 내과적 질환의 가능성을 염두에 두며 기능성 난포의 유무를 결정하는 것이 무엇보다 중요하다. 다른 자가면역성 질환과의 병발 여부를 감별하기 위하여 갑상선, 부갑상선, 부신 기능에 대한 검사와 당뇨병에 대한 검사를 시행할 수도 있으며 특히 부신기능부전에 선행하여 난소기능부전이 올 수 있으므로 ACTH 자극검사를 시행할 수도 있

으며 1년에 한 번씩 호르몬 상태를 측정하며 지속적인 추적 관찰을 하는 것이 바람직하다. 조기 난소부전증은 소위 실무현상(all-or-nothing phenomenon)이 아니며 자연적으로 난소기능이 회복될 수도 있는 중후군이어서 이차성 조기난소부전증 환자의 11.1%에서 자연적으로 배란이 되었으며 4.8%에서 임신 되었다는 보고도 있다. 조기폐경으로 인한 골다공증이나 관상동맥질환을 예방하기 위하여 호르몬대체요법을 진단후 바로 시행하는 것이 원칙이며 임신을 원하는 환자중, 난소의 질식초음파검사상 난포가 발견되거나 면역학적검사상 자가면역의 증가가 있는 경우 clomiphene citrate, humanmenopausal gonadotropin(HMG), GnRH agonist/HMG 등의 배란유도방법을 사용해 보며 자가면역성 조기난소부전증일 경우에는 부신피질호르몬, 혈장 반출법(plasmapheresis)의 적용환자가 될 수 있다. 그러나 난자공여자가 있는경우 난자공여술이 24-59%의 환자에서 임신 성공을 초래한다.