

배란장애를 동반한 다낭성 난소인 여성에서 혈중 Inhibin 농도의 증가

충북대학교 의과대학 산부인과학교실*, 한양대학교 의과대학 산부인과학교실
노재숙* · 유중배 · 문 형 · 황윤영

Increased Serum Level of Inhibin in Oligo-amenorrheic Women with Polycystic Ovaries

Jae-Sook Roh*, Jung-Bae Yoo, Hyung Moon
and Yoon-Yeong Hwang

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chungbuk National
University, Cheongju, Korea*, Department of Obstetrics and Gynecology,
College of Medicine, Hanyang University, Seoul Korea*

= Abstract =

Normal and abnormal follicular growth and steroidogenesis depend on gonadotropins as well as intraovarian peptides, which may mediate or potentiate gonadotropin action. Inhibin also affect follicular development and steroidogenesis and may play a role in dominant follicle selection and follicular atresia. Therefore, we studied the differences of serum inhibin, gonadotropin and androgen levels in the women with only the ultrasound findings and no disorder, and polycystic ovary (PCO) with ovulatory disturbance.

We prospectively analysed forty-three women with PCO. The diagnosis of PCO was based on typical appearance of the ovaries on TVS. Twelve women with regular menstrual cycle and normal ovarian morphology were selected as control. Basal levels of inhibin, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂), testosterone (T), androstenedione (ADD), dehydroepiandrosterone-sulfate (DS), prolactin and TSH in serum were determined.

There were significant differences in basal LH levels and LH/FSH ratio between the control and the women with PCO. The basal levels of inhibin and E₂ in the oligo-amenorrheic PCO (N=34) were significantly higher than those in the control. There was higher negative correlation between the inhibin and T levels in the oligo-amenorrheic PCO, but, not in the regular cycling PCO. Also, there was higher positive correlation between the LH and T levels in the oligo-amenorrheic PCO, but not in the regular cycling PCO.

These data presume that the initial event of PCO is elevated pituitary LH secretion. Elevated levels of LH may down-regulate LH receptors on granulosa cells and also cause hypertrophy of the thecal layer. High level of androgen secreted by the hypertrophied thecal layer may stimulate inhibin secretion from granulosa cells and can be converted to estrogen by extraovarian tissues and could serve to augment pituitary sensitivity to GnRH with a resultant secretion of more LH than FSH. Inhibin may inhibit FSH action on granulosa cell in the PCO follicle, impairing

*이 연구는 1996년도 충북대학교 학술연구재단지원에 의한 결과임.

follicular development and dominant follicle selection resulted in ovulatory disturbance.

Key Words: Polycystic ovary, Oligo-amenorrhea, Inhibin

서 론

Inhibin이 과립막세포에 미치는 영향은 명확치 않으나, luteinizing hormone (이하, LH)의 포막세포에 대한 작용을 도와 안드로겐 합성을 증가시킴으로서 에스트로겐을 합성하는데 필요한 전구물질의 공급을 원활하게 하는 역할이 있는 것으로 보고되었다 (Yen, 1996). 또한, 시상하부-뇌하수체축을 통한 follicle stimulating hormone (이하, FSH)분비 조절자로서의 작용을 통해 난포성장에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Tanabe 등 (1990)은 다낭성 난소증후군 (polycystic ovarian syndrome)인 여성이 난소 내에 많은 소낭포를 가지고 있기 때문에 정상 여성과 비교하여 더욱 많은 양의 inhibin을 분비하게 되고 이로 인해 FSH가 선택적으로 억제되어 LH와 FSH의 분비 불균형을 초래하는 원인이 된다고 보고하였다. 다낭성 난소증후군인 여성의 상당수가 LH와 LH/FSH비의 증가를 보이는 것으로 알려져 있기 때문에 (Yen, 1991; Franks, 1995; Soulez *et al.*, 1996), 다낭성 난소증후군인 여성에서 inhibin에 대한 관심이 커지게 되었다.

초음파상 다낭성 난소는 정상 월경주기를 보이는 여성뿐 아니라, 혈중 안드로겐이 정상인 여성에서도 발견이 되기 때문에 (Polson *et al.*, 1988; Abdel *et al.*, 1992; Clayton *et al.*, 1992), 다낭성 난소증후군의 진단 기준은 명확치 않다. Carmina 등 (1997)은 초음파 소견외에 내분비학적 이상을 반영하는 임상적 소견인 배란장애가 동반되는 경우를 다낭성 난소증후군으로 정의하였으나, 임상증상이 없이 초음파소견에서 다낭성 난소를 보이는 여성은 사실상 다낭성 난소증후군으로 진행되는 초기 단계로 이해될 수 있으며, 그러한 여성들의 내분비학적 특성에 대해서는 알려진 바가 거의 없기 때문에 임상증상 동반 여부에 따른 차이를 알아봄으로써 난소의 다낭성 변화를 유발하는 원인과 임상증상을 발현시키는 원인을 밝혀내는 일은 매우 중요하다.

본 연구에서는 임상증상 동반여부에 관계없이 초음파상 다낭성 난소를 보이는 여성을 편의상, polycystic ovaries (이하, PCO)로 명명하고 배란장애

가 동반된 여성과 정상 배란주기를 가지는 여성으로 분류하였다. 이들 PCO여성군의 혈중 inhibin 및 LH, FSH와 androgen (ADD, T, DS)의 농도를 각각 정상 대조군과 비교하여 증상이 없는 PCO여성의 내분비학적 특성을 규명하고 정상대조군 여성과의 비교를 통해 난소의 다낭성변화와 관련된 인자를 알아보고, 또한 배란장애가 동반된 PCO여성과의 비교를 통해, PCO여성에서 배란장애를 유발하는데 관련된 인자는 무엇인지를 규명하고자 한다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

1996년 3월부터 1997년 8월까지 여러가지 부인과적 문제 (불임, 월경불순, 부정성자궁출혈 등)로 방문했던 환자 가운데 진단적 초음파 검사상 일측 혹은 양측 난소에 8mm 이하의 소낭포가 10개 이상 보였던 경우 PCO로 정의하고 이 가운데 다른 내분비학적 원인 질환 (갑상선 기능항진이나 저하증, 고프로락틴혈증 등)이 없는 43예를 대상군으로 정하였고 월경주기가 규칙적이고 정상난소를 가진 여성 12예를 대조군으로 선정하였다.

2) 호르몬 검사

환자의 월경주기가 25일~35일로 규칙적인 경우는 난포기 (월경주기 3일째)에, 희발월경이나 무월경인 경우는 내원당일 채혈, 원심분리하여 얻어진 혈청을 검사에 들어가기 전까지 -20℃ 냉동고에 보관하였다. 혈중 LH, FSH, estradiol (이하, E₂), prolactin, TSH, T, ADD, DS와 inhibin의 농도를 측정하였고 대조군의 경우도 동일한 방법으로 혈액을 채취하여 상기 호르몬 검사를 시행하였으며, 각 호르몬 검사는 모두 duplicate하여 평균값을 취하였다.

LH, FSH, TSH와 prolactin은 commercial kits (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA)를 이용하여 immunoradiometric assay로 측정하였다. 이들 각 호르몬의 sensitivity 및 intra-assay coefficients of variation (이하 CV)과 inter-assay CV는 LH가 0.15 IU/L, 1.2%와 3.3%이었고 FSH는 0.06

IU/L, 2.2%, 4.6%, TSH의 경우 0.03 μ IU/mL, 3.0%, 6.0%, prolactin은 0.05 ng/mL, 4.3%, 6.5%이었다.

T과 E₂의 농도는 commercial kits (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA)를 사용하여 radioimmunoassay로 측정하였으며 이들의 sensitivity, intra-assay CV와 inter-assay CV는 T의 경우, 0.04 ng/mL, 6.4%와 10%이었고 E₂의 경우 8 pg/mL, 5.8%, 7.4%이었다.

ADD, DS와 inhibin의 농도도 commercial kits (ADD; Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas / DS; ICN Biomedicals, Inc. Costa Mesa, CA / inhibin; Peninsula Laboratories, Inc. Belmont, CA)를 사용하여 radioimmunoassay로 측정하였으며 sensitivity, intra-assay CV와 inter-assay CV는 ADD가 0.03 ng/mL, 4.3%와 7.6%이었고, DS는 3.8 ng/mL, 9.0%와 9.5%이었다.

3) 통계분석

초음파상 PCO인 여성에서 월경주기가 규칙적인 여성과 희발월경 혹은 무월경인 여성군으로 분류하여 정상대조군의 혈중 호르몬 농도와 비교하였고 각 호르몬의 농도는 평균값과 표준오차로 표시하였다. 통계처리는 SPSS package를 이용하였으며, 호르몬 농도간의 연관성은 spearman correlation으로, 집단간의 평균은 Unpaired student's t-test와 Wilcoxon rank sum test로 p<0.05인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

전체 연구대상군 55예중 초음파상 PCO인 여성이 43예이었고 정상 대조군이 12예이었다. 정상

대조군의 연령분포는 22세~38세로 평균 29.2세 이었고 PCO군은 평균 27.7세 (연령분포: 18세~37세)로 양 군간에 차이가 없었으며, 초경연령이나 분만력 등도 차이가 없었다. body mass index ((kg/meter²), 이하 BMI)는 대조군이 18~23이었고 PCO군의 경우 17~33으로 25를 초과하는 비만 여성이 4예 있었으나 양 군간에 유의한 차이는 없었다. PCO군 43예중 월경주기가 25일~35일사이로 규칙적인 여성이 9예 (21%)이었고 불규칙한 여성이 34예로 PCO군의 79%를 차지했다. 월경주기가 불규칙한 여성 34예중 희발월경 (월경주기 35일~90일)인 여성이 26예이었고 최근 6개월 이상 무월경이었던 여성이 8예이었다. 월경주기가 정상인 PCO군의 평균연령이 28세, 월경이상을 동반한 PCO군이 27.7세로 차이가 없었으며 초경연령, BMI 및 분만횟수등도 양 군간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

정상 배란주기를 가진 PCO군과 배란장애가 동반된 PCO군의 기저 호르몬 농도가 정상 대조군의 기저 호르몬 농도와 차이가 있는지 알아보기 위해 각각의 호르몬 농도를 비교하였다. 정상 대조군과 정상 배란주기를 가진 PCO군간에 FSH, T 및 ADD의 농도는 유의한 차이가 없었으나, LH의 농도는 PCO군에서 4.5 \pm 0.9 IU/L로 대조군 (2.2 \pm 0.5 IU/L)에 비해 유의하게 증가되어 있었으며 (p=0.02), inhibin의 농도도 유의한 차이는 아니었지만 PCO군에서 3.3 \pm 0.6 pg/tube로 대조군 (2.1 \pm 0.3 pg/tube)에 비해 증가 경향을 보였다. 배란장애가 동반된 PCO군의 경우 정상 대조군에 비해 LH와 inhibin 농도가 유의하게 증가되어 있었으며 (p=0.001, 0.005) FSH, T 및 ADD의 농도는 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 또한, 배

Table 1. Clinical Profile of the Study groups (N=55)

	Control (N=12)	PCO		p-value*
		Eumenorrheic (N=9)	Oligo-amenorrheic (N=34)	
Age (yrs)	29.2 \pm 2.0	28.0 \pm 1.8	27.7 \pm 0.8	NS
Menarche (yrs)	14.2 \pm 0.3	15.0 \pm 0.7	14.7 \pm 0.2	NS
BMI	19.8 \pm 0.4	20.2 \pm 0.8	21.2 \pm 0.6	NS
Parity	0.7 \pm 0.2	0.3 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	NS
Infertility (No.)	0	4	6	NS**

Mean \pm SE

NS, no significance, *, Wilcoxon-rank sum test, **, Chi-square test

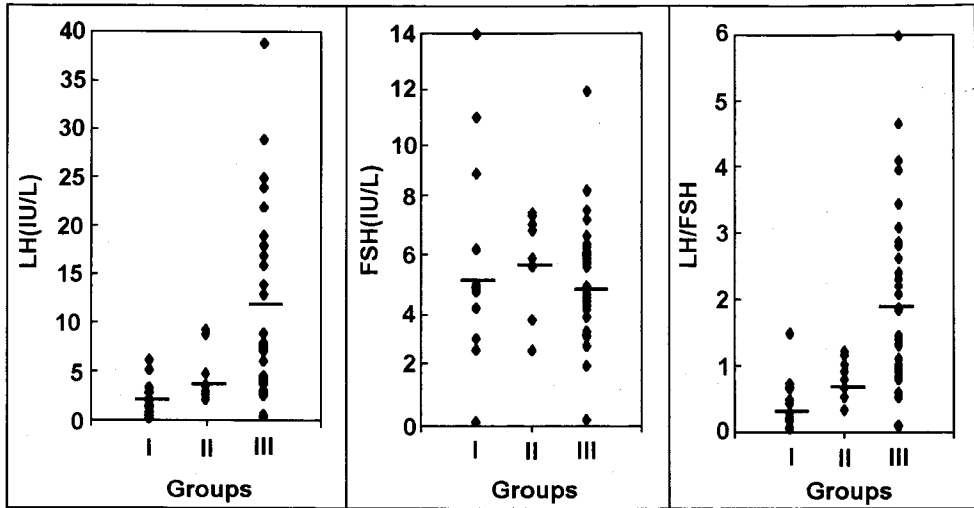


Figure 1. Comparison of the serum levels of gonadotropin in the three groups (N=55). Control (group I), Eu-menorrhic PCO (group II), Oligo-amenorrhic PCO (group III).

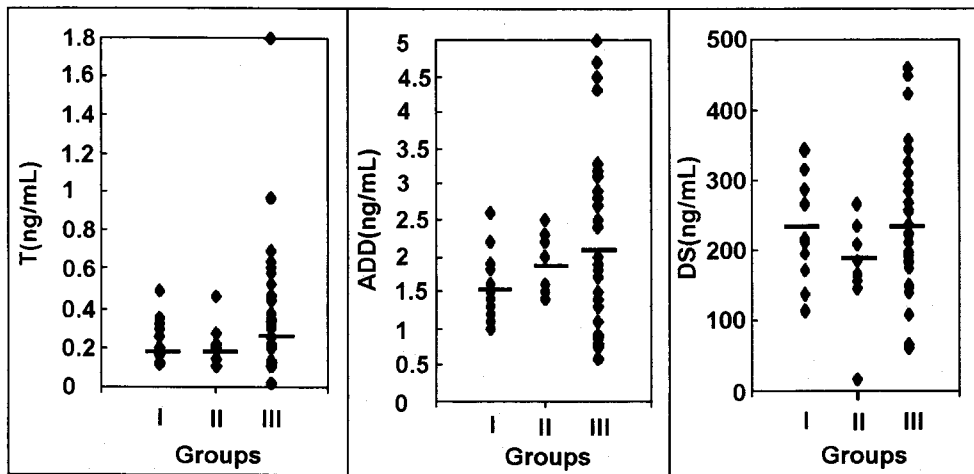


Figure 2. Comparison of the serum levels of androgen (T, ADD, DS) in the three groups (N=55). Control (group I), Eu-menorrhic PCO (group II), Oligo-amenorrhic PCO (group III).

란장애가 동반된 PCO군은 정상 배란주기를 가진 PCO군과 비교하여 FSH, T, ADD와 inhibin의 농도는 거의 차이가 없었으나, 기저 LH가 11.1 ± 1.5 IU/L로 유의한 증가를 보였다 ($p=0.006$) (Figure 1, 2, 3).

정상 배란주기를 가진 PCO군과 배란장애가 동반된 PCO군에서 혈중 inhibin 농도 변화에 따른 성선자극호르몬 및 T 농도 변화를 알아보기 위해 양 군 각각에서 상관관계를 분석하였다 (Spearman correlation coefficient). 도표에는 나와 있

지 않으나, inhibin농도와 혈중 FSH 및 LH농도는 양군 모두에서 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었고, 혈중 inhibin과 T의 경우, 정상 배란주기를 가진 PCO군에서는 연관성이 없었으나, 배란장애가 동반된 PCO군에서는 negative correlation이 관찰되었다 (Figure 4).

정상 배란주기를 가진 PCO군과 배란장애가 동반된 PCO군에서 혈중 LH농도 변화에 따른 T의 농도 변화를 알아보기 위해 양 군 각각에서 상관관계를 분석한 결과, (Spearman correlation

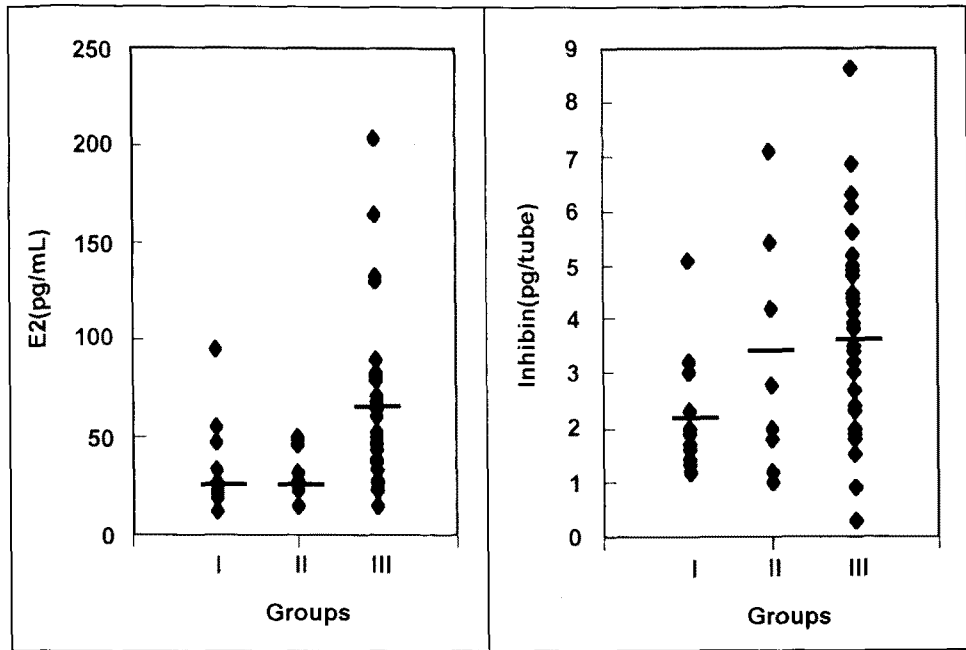


Figure 3. Comparison of the serum levels of inhibin & E₂ in the three groups (N=55). Control (group I), Eumenorrheic PCO (group II), Oligo-amenorrheic PC (group III).

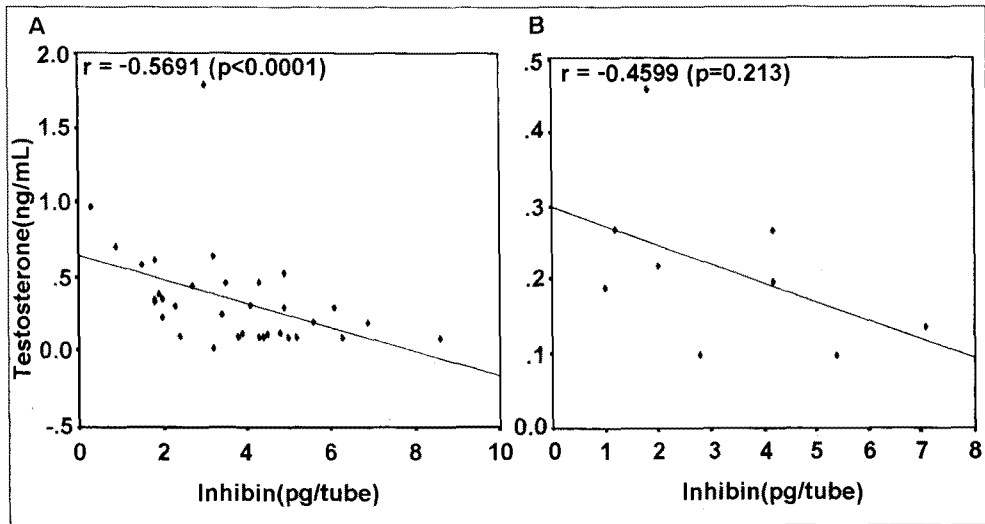


Figure 4. Correlation of serum inhibin and testosterone concentrations in oligo-amenorrheic (N=34) (A) and eumenorrheic (N=9) (B) PCO.

coefficient) 정상 배란주기를 가진 PCO군에서는 연관성을 찾을 수 없었으나 배란장애가 동반된 PCO군에서는 혈중 LH와 T 농도 사이에 유의한 positive correlation이 관찰되었다 (Figure 5).

고 찰

PCO는 가임기 연령층에서 불임증이나 배란장애를 유발하는 흔한 원인질환의 하나이지만,

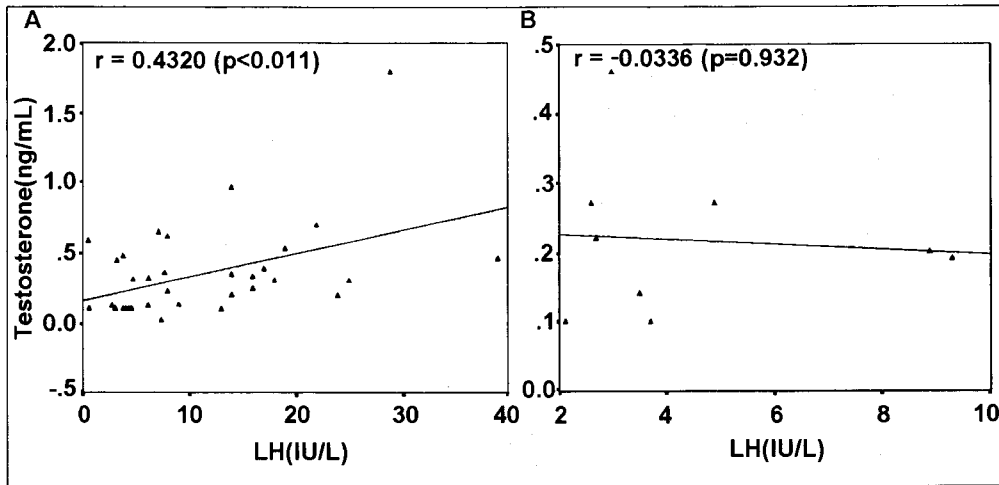


Figure 5. Correlation of serum LH and testosterone concentrations in oligo-amenorrheic (N=34) (A) and eumenorrheic (N=9) (B) PCO.

PCO인 여성이 나타내는 임상적, 내분비학적 증상이 다양하고 초음파상 다낭성 난소를 가진 여성이라도 그들이 모두 PCO의 임상증상이나 내분비소견을 나타내는 것은 아니기 때문에 확실적인 진단 기준을 설정하기 어렵다. 본 저자의 경우에서 초음파상 PCO인 여성 43예중 9예 (20.3%)가 정상 월경주기를 보인 것처럼 PCO인 여성의 7~28%는 정상적인 월경주기를 보이며 (Goldzieher & Axelrod, 1963), 또한 정상 여성의 16~25%는 초음파상 PCO인 것으로 보고되고 있다 (Polson *et al.*, 1988; Clayton *et al.*, 1992). 그러나, PCO여성에서 초음파상 보이는 난소의 부피나 소낭포의 수에 따라 내분비 성장에 차이가 있으며 (유 등, 1997), 배란유도시 난소 반응에도 차이를 보인다 (Ficicioglu *et al.*, 1996). 즉, 다낭성 난소가 갑자기 생기는 것은 아니며, 난소의 다낭성 변화는 PCO의 진행을 알리는 하나의 신호가 될 수 있는 것이다. 이와같이 상당수의 PCO여성은 배란장애를 동반하지만, 일부는 배란장애를 보이지 않으며, 이러한 임상적 차이를 가져오는 내분비학적인 원인에 대해서 알려진 바는 거의 없다. 따라서, 초음파상 PCO인 여성에서 배란장애 동반여부에 따른 내분비학적 차이를 알아보는 것은 PCO의 병인을 이해하는데 큰 도움이 될 것으로 기대된다.

PCO여성에서 증가된 inhibin이 뇌하수체에 작용하여 FSH의 분비를 선택적으로 억제하므로써 난소의 다낭성 변화를 가져올 수 있음이 보고되

면서 (Tanabe *et al.*, 1990; Mizunuma *et al.*, 1994; Pigny *et al.*, 1997), inhibin에 대한 관심이 커지게 되었다. 그러나, PCO여성이 정상여성과 비교하여 inhibin농도에 차이가 없다는 보고들도 있다 (Falcone *et al.*, 1991; Yamoto *et al.*, 1993). 이러한 차이는 연구자마다 PCO 선정기준이 다르고, 또한 inhibin 측정방법도 inhibin dimer를 측정하는 경우, inhibin α -subunit를 측정하는 경우 및 Pro α -C를 측정하는 경우 등으로 차이가 있어 보고자간의 결과를 일률적으로 비교하기는 어려울 것으로 생각된다.

본 연구에서는, inhibin α -subunit가 FSH에 대한 억제작용이 없는 것으로 알려져 있기 때문에 (Robertson *et al.*, 1995), Lambert-Messerlian 등 (1994)과 마찬가지로 생물학적 활성도가 있는 inhibin dimer를 측정하였다. 본 연구에서, inhibin 농도는 정상 배란주기를 가진 PCO여성은 정상 대조군과 비교하여 증가경향을 보였고, 배란장애가 동반된 PCO여성은 정상대조군에 비해 유의하게 높게 나타났다. PCO여성에서 inhibin농도의 증가는 소낭포의 과립막세포가 기능적인 활성을 가지고 있음을 의미하는 소견 (Erickson *et al.*, 1992; Pigny *et al.*, 1997)이며, 이는 또한 배란장애가 동반된 PCO여성의 소낭포가 inhibin합성이 증가되는 난포발달 시기에 발달이 정지되었을 가능성 (Richards, 1994)을 시사하는 소견이기도 하다. 그러나, 본 연구에서 배란장애가 동반된 PCO여성이 정상 배란주기를 가진 PCO여성

이나 정상대조군과 비교하여 LH나 LH/FSH비가 유의하게 증가되어 있는 것으로 보아, 과도한 LH의 자극이 포막세포의 비후를 초래, 포막세포를 과자극하여 inhibin이 증가되었을 가능성도 고려해야 할 것이다. 정상여성에서 난포기동안 inhibin은 과립막세포에서 합성이 되는 것으로 알려져 있으나 (Yamamoto *et al.*, 1993), 이와달리 PCO 여성에서는 비후된 기질세포와 포막세포에서 inhibin이 합성, 분비되며 (Guidice *et al.*, 1993; Yamamoto *et al.*, 1993), Roberts 등 (1994)은 inhibin 관련 단백질의 합성이 정상여성의 과립막세포보다 PCO여성의 포막세포에서 더욱 활발하다고 하였다. 그러므로, 본 연구결과 배란장애가 동반된 PCO여성은 정상 배란주기를 가지는 PCO여성에 비해 더욱 비후된 포막세포를 가지고 있을 가능성이 있거나, 혹은 포막세포가 LH의 자극에 대해 민감하게 반응할 가능성도 생각해 볼 수 있다. LH외에 FSH나 IGF-I 등도 inhibin 합성을 증가시키는 자극인자로 (Findlay, 1993), inhibin 분비증가가 전적으로 LH의 자극때문이라고 단정하기 어렵기 때문에, 본 연구에서 inhibin 과 LH 농도와의 직접적인 연관관계를 찾을 수 없었던 이유로 생각된다.

inhibin은 LH의 작용을 도와 포막세포를 자극하여 안드로젠합성을 증가시키는 것으로 보고되었다 (Hillier, 1991). 그러므로, 본 저자의 결과에서 보듯이 PCO여성에서 증가된 LH는 포막세포와 과립막세포를 자극하여 inhibin합성을 증가시키고 증가된 inhibin은 LH의 작용을 도와 포막세포의 안드로젠 합성을 증가시키는데 관여하게 될 것이다. 그러나, LH의 과도한 증가를 보였던 배란장애가 동반된 PCO여성에서 T, ADD나 DS 등의 안드로젠 농도는 정상 배란주기를 가진 PCO여성이나 정상대조군과 비교하여 유의한 차이를 발견할 수 없었으며, 정상 배란주기를 가진 PCO여성과 정상대조군간에도 차이가 없었다. Carmina 등 (1997)은 정상대조군과 정상 배란주기를 가진 PCO여성에서는 본 저자와 마찬가지로 안드로젠 농도에 차이가 없었으나, 배란장애가 동반된 PCO는 정상대조군이나 정상 배란주기를 가진 PCO여성과 비교하여 안드로젠 농도가 유의하게 높았다고 하였으며, Ficicioglu 등 (1996)도 44예의 무배란 PCO환자를 대상으로 정상대조군과 비교하여 T, DS, ADD가 모두 유의하게 증가되어 있었다고 하였다. 본 연구결과와

다른 보고자들간의 가장 큰 차이는 대상 환자군의 차이가 가장 클 것으로 생각된다. 본 연구의 경우 43예중 4예만이 비만여성이었고 고안드로젠혈증의 임상증상 (다모증, 여드름 등)을 보이는 환자가 없었던 반면, Carmina 등 (1997)은 15예의 PCO중 4예의 다모증 환자를 포함하고 있으며, Ficicioglu 등(1996)도 44예중 8예의 비만여성과 8예의 다모증 환자를 포함하고 있음을 고려해야 할 것이다.

Pigny 등 (1997)은 72예의 PCO여성에서 ADD의 농도가 LH 및 inhibin의 α -subunit와 positive correlation이 있으며, ADD의 분비에 대해 inhibin과 LH는 서로 독립적인 자극인자로 작용한다고 하였다. 본 연구에서 ADD는 LH나 inhibin과 어떠한 상관관계도 발견되지 않았고, T의 경우 배란장애가 동반된 PCO여성에서는 LH와 positive correlation이, inhibin과는 negative correlation이 관찰되었다. Pigny 등 (1997)은 고안드로젠혈증이 있는 PCO환자만을 대상으로 하였기 때문에 이들의 결과를 본 연구결과와 비교하여 말하기가 어려울 것이다. 본 연구에서 LH와 T과의 positive correlation은 배란장애가 동반된 PCO여성에서 과도하게 증가된 LH가 포막세포를 직접적으로 자극하여 T의 분비를 증가시킬 수 있음을 반영하는 소견이며, 정상 배란주기를 가진 PCO여성에서 이러한 상관관계의 결여는 뇌하수체에서 분비된 LH 활성도의 차이이거나, 혹은 포막세포에 존재하는 LH수용체 활성의 차이로, 이러한 차이가 배란장애를 일으키게 되는 PCO의 단계적인 진행과정의 하나일 것으로 추측된다. 이를 확인하기 위해서는 배란장애가 동반된 PCO여성과 정상 배란주기를 가진 PCO여성의 난소조직에 대한 검사가 이루어져야 할 것이다. 정상적으로 inhibin은 LH의 작용을 도와 포막세포층의 안드로젠합성을 증가시키고 (Hillier, 1991) 증가된 안드로젠은 과립막세포의 FSH에 대한 민감도를 증가시켜 inhibin분비를 증가시키게 되는 과정을 통해 정상적인 난포발달이 이루어지게 된다. 본 연구에서 배란장애가 동반된 PCO여성에서 inhibin과 T과의 negative correlation은 증가된 LH가 과립막세포 및 포막세포를 자극하여 inhibin과 T의 분비를 증가시키는 기전이 서로 다른 경로를 통하여 이루어질 가능성을 시사하는 소견이며, 이러한 조절기전의 변이가 PCO여성에서 배란장애를 일으키게 되는 원인일 것으로 추측된다.

PCO여성의 상당수는 LH와 LH/FSH비의 증가를 보이는 것으로 알려져 있으며 (Yen, 1991; Franks, 1995; Soulez *et al.*, 1996), 본 연구에서도 정상배란여부에 관계없이 PCO여성은 정상대조군에 비해 LH와 LH/FSH비의 유의한 증가를 보였고 이러한 LH/FSH비는 배란장애가 동반된 PCO여성에서 더욱 증가를 보여 정상 배란주기를 가진 PCO여성에 비해 거의 2배 이상의 증가가 관찰되었다. Carmina 등 (1997)도 초음파상 PCO인 정상 배란주기의 여성 15명과 만성 배란장애가 동반된 PCO여성 25예를 비교하였을 때 만성 배란장애가 동반된 PCO여성에서 LH의 의미있는 증가가 관찰되었다고 보고하였다. 이러한 변화는 GnRH에 대한 뇌하수체 민감도의 증가로 LH 분비와 LH/FSH비가 증가되는 것으로 알려져 있으나 (Yen, 1991), 뇌하수체의 민감도가 왜 증가하게 되는지는 명확치 않다. 다만, PCO여성에서 혈중 안드로젠이 말초에서 에스트로젠으로 전환되거나, 혹은 PCO여성의 난소에 존재하는 다수의 소낭포가 미성숙한 과립막세포라 하더라도 FSH의 자극으로 E₂를 분비할 수 있기 때문에 (Hillier *et al.*, 1991), 본 연구결과에서 보듯이 배란장애가 동반된 PCO여성에서 E₂ 농도가 높았던 이유로 추측되며, 증가된 E₂이 뇌하수체에 작용하여 과도한 LH의 증가를 가져온 것 (Lobo *et al.*, 1981)으로 추측된다. 그러나, 정상 배란주기를 가진 PCO여성에서 E₂의 농도는 정상대조군과 차이가 없으면서도 LH 농도와 LH/FSH비가 정상대조군보다 유의하게 증가되어 있는 점을 고려할 때 PCO여성에서 뇌하수체 민감도의 증가가 단지 E₂ 증가에 의한 것이 아니라, 일차적으로 시상하부-뇌하수체축의 내인성 결함이 존재 (Rebar *et al.*, 1976)하는 상태에서 증가된 E₂이 이를 더욱 악화시키는 요인으로 작용하는 것이라 추측된다.

본 연구결과, PCO여성에서 난소의 다낭성 변화는 일차적으로 뇌하수체에서의 LH 분비 증가 (Tanabe *et al.*, 1997)때문인 것으로 생각되며, 증가된 LH는 과립막세포의 LH수용체를 감소 (Rajaniemi, 1980)시키고 포막세포층을 비후시켜 비후된 포막세포층에서 분비된 안드로젠이 과립막세포의 inhibin분비를 자극 (Franchimont, 1981)하고 inhibin은 뇌하수체의 FSH분비를 억제하여 LH/FSH비의 증가를 악화시킴으로써 배란장애를 초래하게 되는 것이라 생각된다. 즉, PCO여성에

서 배란장애는 LH증가 자체에 의한 것이 아니라, 소낭포 증가 및 포막세포의 비후로 인해 증가된 E₂과 inhibin이 FSH의 생물학적 활성을 저하시키거나, 분비를 저하시킴으로써 뇌하수체의 LH, FSH분비 불균형을 악화시킨 결과로 생각된다.

결 론

1996년 3월부터 1997년 8월까지 여러가지 부인과적 문제 (불임, 월경불순, 부정성자궁출혈 등)로 본원을 방문했던 환자 가운데 진단적 초음파 검사상 일측 혹은 양측 난소에 8mm 이하의 소낭포가 10개 이상 보이고 다른 내분비학적 원인 질환 (갑상선 기능항진이나 저하증, 고프로락틴혈증 등)이 없는 43예를 대조군으로 정하고 월경주기가 규칙적이고 정상난소를 가진 여성 12예를 대조군으로 정하여 혈중 inhibin 및 LH, FSH와 androgen (ADD, T, DS)의 농도를 측정, 비교한 결과 다음과 같다.

정상 대조군과 정상 배란주기를 가진 PCO군 (N=9)간에 FSH, T 및 ADD의 농도는 유의한 차이가 없었으나, LH의 농도는 PCO군에서 4.5±0.9 IU/L로 대조군 (2.2±0.5 IU/L)에 비해 유의하게 증가되어 있었으며, inhibin의 농도도 유의한 차이는 아니었지만 PCO군에서 3.3±0.6 pg/tube로 대조군 (2.1±0.3 pg/tube)에 비해 증가 경향을 보였다. 배란장애가 동반된 PCO군 (N=34)의 경우 정상 대조군에 비해 LH와 inhibin 농도가 유의하게 증가되어 있었으며 FSH, T 및 ADD의 농도는 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 또한, 배란장애가 동반된 PCO군은 정상 배란주기를 가진 PCO군과 비교하여 FSH, T, ADD와 inhibin의 농도는 거의 차이가 없었으나, 기저 LH는 11.1±1.5 IU/L로 유의한 증가를 보였다 (p=0.016). inhibin 농도와 혈중 FSH 및 LH농도는 양군 모두에서 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었고, 배란장애가 동반된 PCO군에서는 혈중 inhibin과 T 사이에 negative correlation, 혈중 LH와 T 농도사이에 positive correlation이 관찰되었다.

결론적으로, PCO여성에서 난소의 다낭성 변화는 일차적으로 뇌하수체에서의 LH 분비 증가와 관련이 있고, 배란장애는 LH증가 자체에 의한 것이 아니라, 소낭포 증가 및 포막세포의 비후로 인해 증가된 E₂과 inhibin이 FSH의 생물학적 활성을 저하시키거나, 분비를 저하시킴으로

써 뇌하수체의 LH, FSH분비 불균형을 악화시킨 결과라 생각된다.

REFERENCES

- 유중배, 노재숙, 나도수, 황정혜, 조수현, 문형, 황윤영: 다낭성 난소인 여성의 질식초음파상 소견과 내분비 성상의 비교. 대한산부회지 1997, 40, 2195-2203.
- Abdel GA, Khatim MS, Mowafi RA, et al: Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. Correlations with basal hormone profiles. *Hum Reprod* 1992, 7, 453-457.
- Carmina E, Wong L, Chang L, et al: Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997, 12, 905-909.
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al: How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1992, 37, 127-134.
- Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, et al: Granulosa cells of polycystic ovaries; are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 1992, 7, 293-299.
- Falcone T, Billiar R, Morris D: Serum inhibin levels in PCOS: effect of insulin resistance and insulin secretion. *Obstet Gynecol* 1991, 78, 171-175.
- Ficiocioglu C, Api M, Ozden S: The number of follicles and ovarian volume in the assessment of response to clomiphene citrate treatment in polycystic ovarian syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996, 75, 917-921.
- Findlay JK: An update on the roles of inhibin, activin and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Bio Reprod* 1993, 48, 15-23.
- Franchimont P: Inhibin: mechanism of action and secretion. In: Franchimont, Channing, eds. *Intra-ovarian regulation of reproduction*. London: Academic press, 1981, 167-191.
- Franks S: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333, 853-861.
- Goldzieher JW & Axelrod LR: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963, 14, 631-653.
- Guidice LC, Chandrasekher YA, Cataldo NA: The potential roles of intraovarian peptides in normal and abnormal mechanisms of reproductive physiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993, 5, 350-359.
- Hillier SG: Regulatory functions for inhibin and activin in human ovaries. *J Endocrinol* 1991, 131, 171-175.
- Hillier SG, Wickings EJ, Illingworth PI, et al: Control of immunoreactive inhibin production by human granulosa cells. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 35, 71-78.
- Lambert-Messerlian GM, Hall JE, Sluss RM, et al: Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and women with polycystic ovarian syndrome using a specific two-site enzyme-linked immunosorbent assay. *JCEM* 1994, 79, 45-50.
- Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, et al: Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *JCEM* 1981, 52, 156-158.
- Mizunuma H, Andoh K, Obara M, et al: Serum immunoreactive inhibin levels in polycystic ovarian disease and hypogonadotropic amenorrhea. *Endocri J* 1994, 41, 409-414.
- Pigny P, Desaillyou R, Cortet-Rudelli C, et al: Serum α -inhibin levels in polycystic ovary syndrome: Relationship to the serum androstenedione level. *JCEM* 1997, 82, 1939-1943.
- Polson DW, Wadsworth J, Adams J, et al: Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988, I, 870-872.
- Rajaniemi HJ: Luteinizing hormone receptors in ovarian follicles of patients with polycystic ovarian disease. *JCEM* 1980, 51, 1054-1057.
- Rebar R, Judd HL, Yen SCC, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976, 57, 1320-1329.
- Richards JS: Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocri Rev* 1994, 15, 725-751.
- Roberts VJ, Barth S, El-Roeiy A, et al: Expression of inhibin/activin system mRNAs and proteins

- in ovarian follicles from women with PCOS. *JCEM* 1994, 79, 1434-1439.
- Robertson DM, Sullivan J, Watson M, et al: Inhibin forms in human plasma. *J Endocrinol* 1995, 144, 261-269.
- Soulez B, Dewailly D, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome: a multidisciplinary challenge. *Endocrinol* 1996, 6, 1-11.
- Tanabe K, Saijo A, Park JY, et al: The role of inhibin in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Horm Res* 1990, 33(suppl 2), 10-17.
- Yamoto M, Minami S, Nakano R: Immunohistochemical localization of inhibin subunits in polycystic ovary. *JCEM* 1993, 77, 859-862.
- Yen SSC: Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Yen SSC, Jaffe RE, eds. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1991, 579 -630.
- Yen SSC: A contemporary overview. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Raven Press, 1996, I, 1119-1121.
-