

# 고려인삼의 여성 난임에 미치는 영향에 관한 최근 연구 동향 Review on the Current Research of Korean Ginseng for its Effect on Female Infertility

김탁 · 이상훈 · 박현태 · 배춘식<sup>1,\*</sup>

고려대학교 의과대학 산부인과학교실, <sup>1</sup>전남대학교 수의과대학

Tak Kim, Sang Hoon Lee, Hyun Tae Park, Chun Sik Bae<sup>1,\*</sup>

Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

## 1. 난임에 대한 현황

난임의 정의는 정상적인 성생활을 하면서 1년 내에 임신이 되지 않는 경우를 말한다. 임신을 원하는 정상적인 부부가 한 월경주기에 임신할 수 있는 가능성은 약 25%이고, 1년 내에 85%가 임신이 되는 것으로 알려져 있다. 난임은 가임 연령의 10-15%를 차지하고 있으며 우리나라 부부의 약 13.5%가 난임인 것으로 보고되고 있으며 난임으로 건강보험 진료를 받은 환자는 지속적으로 증가하고 있는 추세이다<sup>2)</sup>. 최근 여성의 적극적인 사회 활동으로 여성의 결혼 연령이 증가하고, 또 결혼 후에도 경제적, 사회적으로 안정될 때까지 늦게 임신을 시도하는 부부가 늘고 있다. 또한 성에 대한 사고방식의 변화, 피임방법의 발달과 보편화, 환경의 영향 등으로 난임 환자는 증가하고 있는 추세이다. 특별한 원인이 없더라도 여성의 나이는 자체만으로도 임신에 막대한 영향을 끼치는데, 이는 생식기관의 노화와 자연유산율의 증가 때문이다. 수태능력의 감소는 30대 초반에서 시작되어 30대 후반, 40대 초반에 현저

히 떨어지는데, 30대 중반에서 후반이면 1/3이, 40세 이상이면 1/2이 나이 만으로도 난임이 된다.

난임의 원인은 여성 측의 원인이 약 35%, 남성 측의 원인이 약 35%, 부부 함께 원인이 있는 경우가 약 20%, 원인불명은 10% 정도다. 남성 측 원인들로는 정계정맥류, 고환손상 및 수술, 염색체 이상, 잠복고환, 폐쇄성 무정자증 등이 있으며 여성 측 원인들로는 배란장애, 난관이상, 자궁이상, 자궁경관요인, 원인불명, 기타 복합요인 등이 있다. 난임 상담은 내과적 병력과 생리에 대한 이상 유무, 신체검사를 포함하여 부부 모두를 대상으로 문진과 신체검사를 시행한다.

난임 환자에서 치료에도 불구하고 임신이 되지 않을 경우는 새로운 치료로 빨리 이행할 경우 임신의 가능성은 더욱 높아질 수 있다. 예를 들면, 난관이 막힌 경우에는 바로 시험관 아기시술을 시행하거나 난관복원수술을 한 후 정상임신을 유도할 수 있다. 시험관아기시술을 시행하더라도 정상수정이 힘든 남성 난임의 경우 난자 내 정자직접주입술을 시행할 수 있고, 나이가 많아 난자의 질이 현저히 저하된 경우엔 젊은 여

Corresponding author : Bae, Chun Sik  
College of Veterinary Medicine, Chonnam National University  
Gwangju 500-757, Korea  
Tel: +82-62-530-2876  
Fax: +82-62-530-2809  
E-mail: csbae210@chonnam.ac.kr



성의 난자를 공여 받아 임신을 시도하실 수 있다.

하지만 이렇게 치료로 바로 시행하는 것은 비용이 많이 들고, 침습적이라 환자에게 치료효과는 확실하지만 부작용 또한 만만치 않은 단점이 있다. 그래서, 정확한 난임 검사를 하게 되면 불필요한 시술을 줄일 수 있고, 비용 면에서도 저렴하며, 환자의 고통 또한 경감할 수 있다.

난임의 치료로는 배란장애, 난관 막힘에 의한 난임, 복막인자에 의한 난임, 자궁근종, 자궁내막증, 원인불명의 난임 등에 대하여 적절하게 이루어 져야 하며, 절대적으로 임신할 수 없다는 진단을 받는 커플은 매우 드물고, 오랫동안 기다리면 자연히 임신되는 경우도 있다. 배란장애의 경우 44%가 치료를 하지 않아도 자연임신을 할 수 있으며, 자궁내막증의 61%, 자궁경관 점액에 의한 난임이나 원인불명의 난임인 경우에도 96%에서 자연 임신하였다는 보고도 있다<sup>1,3,20</sup>. 따라서, 난임 치료는 의사가 최소한 치료에 개입해서 가능한 한 빨리 임신을 유도하는 것이 좋으며 환자의 나이를 고려하여 기다리는 기간을 나이에 따라 탄력적으로 운용해야 한다.

자궁근종 절제술은 임신을 원하는 여성에서 자궁근종이 유산, 조산, 불임 등의 원인이 되는 경우에 시행할 수 있다<sup>4,7</sup>. 자궁근종 절제술 후 임신 성공률은 보통 40-50%를 나타내지만, 보고에 따라 10-75%로 매우 다양한 연구결과를 보여주고 있다<sup>2,20</sup>. 또한 Li 등<sup>12</sup>은 자궁근종 절제술 후 다른 불임 요인이 동반된 경우는 임신 성공률이 38%, 설명할 수 없는 다른 불임 요인이 있는 경우에는 61%라고 하였으며, Rossetti 등<sup>18</sup>은 다른 불임 요인을 동반한 경우 임신 성공률은 33.3%, 다른 불임 요인을 동반하지 않은 경우는 70%라고 하였다.

난임은 매우 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으므로 젊은 여성의 경우 건전한 성생활로 여러 가지 원인이 될 수 있는 질환의 발병 가능성을 낮추는 것이 추후 난임의 발생을 줄일 수 있는 방법이 될 수 있다. 난임 부부는 정신적, 시간적, 경제적 인 관점에서 상당한 스트레스를 겪을 수 있지만 의학의 발전과 보조생식술의 향상으로 대부분의 난임은 극복이 가능하므로 의료진과의 상호 협조가 필요하며 부부간에 격려와 배려가 필요한 질환이다.

## 2. 다낭성난소증후군의 소개

다낭성난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 가임기 여성에서 가장 일반적으로 볼 수 있는 내분비 질환으로 희발월경이나 무월경과 같은 월경 장애와 다모증과 여드름 증상을 보이는 과안드로겐혈증, 그리고 비만과 인슐린 저항성 등의 증상들이 나타날 수 있다. 이 질환은 3.5~15%(평균: 4.6%) 정도의 발생률을 보이는데 무배란성 난임 환자의 73%가 이 질환을 가지고 있으며 다모증이 있는 경우 약 85%, 2차성 무월경 환자의 경우 75% 정도가 이 질환이 원인인 것으로 조사되어 있다<sup>5,10</sup>. PCOS의 정의는 1990년 미국의 베데스다에 있는 NIH (the National Institutes of Health)에서 처음으로 열린 국제회의에서 이루어졌으나 세계가 동의한 통일된 정의로 사용되지는 못하다가 2003년 5월 네덜란드의 로테르담에서 ASHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop (ASHRE: 유럽불임학회, ASRM: 미국불임학회)에서 유럽과 미국이 공동으로 동의한 PCOS에 대한 정의와 개정된 진단 criteria가 발표되어 이제는 통일된 정의를 사용할 수 있게 되었다 (표 1).

다낭성난소증후군은 1935년 Stein and Leventhal에 의하여 처음으로 보고된 질환이다. 1980년대에 이르러 다낭성난소증후군과 대사성 장애와의 연관성이 크게 대두되기 시작하였다. 하지만 무배란, 비만, 인슐린 저항성, 성장인자와의 관계, 과인슐린혈증, 과안드로겐혈증 등에 관한 많은 연구에도 불구하고 다낭성난소증후군의 발생 원인이 과안드로겐혈증이 먼저 발

표 1. 다낭성난소증후군의 진단 기준

1990 NIH Criteria (Both 1 and 2)
1. 만성 무배란 (Chronic anovulation) and 2. 임상적 and/or 생화학적 과안드로겐혈증 증상 (Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism) and exclusion of other etiologies
Revised 2003 criteria (2 out of 3)
1. 희발 또는 무배란 (Oligo or anovulation) 2. 임상적 and/or 생화학적 과안드로겐혈증 증상 (Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism) 3. 다낭성난소 (polycystic ovaries) And exclusion of other etiologies (congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, Cushing's syndrome)

생해서 나중에 인슐린 저항성이 발생하는 것인지 아니면 인슐린 저항성이 먼저 발생이 되고 이것이 원인이 되어서 과안드로겐혈증이 생기면서 다낭성난소증후군이 발생하는 것인지에 매하다. 또한 이 질환이 1차성 질환인지 혹은 2차성 질환인지 그리고 과연 난소자체의 질환인지 아니면 뇌의 시상하부나 뇌하수체의 질환인지 더 나아가서 이 질환이 선천적인지 아니면 후천적인지도 아직 그 원인과 병태 생리를 완벽히 이해하지는 못하였다. 최근까지의 연구결과로는 다낭성난소증후군의 병태 생리에 1차적인 원인이 인슐린 저항성 보다는 과안드로겐혈증이라는 것에 더 많은 무게를 실어주고 있다<sup>6)</sup>.

위에서 언급한 바와 같이 PCOS의 병태 생리 기전으로 시상하부-뇌하수체 축, 난소 기능, 인슐린분비 및 그 기능의 문제가 주 기전이라고 주장하는 학자들이 많지만 이 중 어느 것도 다양한 임상 표현형을 다 설명해 주지 못하고 있다. 연구자들은 LH, 안드로겐, 인슐린, 인슐린 양성성장인자(insulin-like growth factor)같은 특정 호르몬에 관심을 보였고 부신에서 안드로겐(cryptic 21-hydroxylase deficiency)을 과다 생성하는 유전적인 결함에 의해서 과안드로겐혈증을 나타내므로 안드로겐은 특히 관심의 대상이었다. PCOS 환자에게 GnRH agonist를 이용하여 LH 분비억제를 유도하면 안드로겐 과다 분비억제에 효과를 보이는데 이것은 난소의 호르몬합성 및 분비가 성선자극호르몬 분비이상과 관련이 있음을 보여주는 예라 하겠다. 과인슐린혈증은 인슐린 저항성이 그 원인으로 여러 가족 연구에서 PCOS와 인슐린유전자의 연관성을 제기하였다. 또한 과인슐린혈증은 직접적으로 안드로겐 생성을 증가시킬 뿐 아니라 생화학적으로 유용한 안드로겐의 순환량을 증가시키는 두 가지 방법으로 과안드로겐혈증에 영향을 주는데 인슐린은 호르몬합성유전자를 과발현시키는 gonadotropin의 역할을 하리라고 추정되어 이에 대한 유전 연구도 활발히 진행되고 있다.

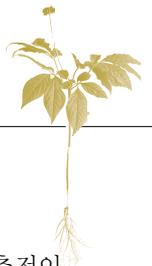
### 1) 인슐린 저항성 및 과인슐린혈증

최근까지도 일부의 학자들은 인슐린 저항성과 과인슐린혈증이 다낭성난소증후군의 병태 생리를 설명하는 가장 설득력 있는 원인으로 주장하고 있는데 다낭성난소증후군을 가지고 있는 여성 모두가 인슐린 저항성을 보이고 있지는 않고 주로 비만하거나 생리가 불규칙한 여성에서 나타나기 때문에 약간의 한계는 있다. 기전은 인슐린 저항성으로 인하여 상대적으

로 과인슐린혈증이 나타나고 이로 인하여 IGF-BP1의 혈중 농도가 저하하게 되어 결국 IGF- I의 기능이 강화되어 난소의 theca cell에서 androgen의 생성이 증가된다. 과인슐린혈증은 간접적으로 LH에 의한 androgen 생성을 증가시킬 뿐 아니라 그 자체가 직접적으로 theca cell에서 cytochromeP450c17 $\alpha$ 를 자극해서 androstenedione의 생산을 증가시켜서 17 $\beta$ -reductase의 작용으로 testosterone의 생산을 증가시킨다. 또한 증가된 인슐린이 난포의 성장을 조기에 정지시켜서 무배란을 야기시키기 때문에 이 증후군이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>6)</sup>. 이 증후군의 원인으로써 인슐린이 난소 및 지방조직에서의 역할에 대해서는 잘 나와 있다. 과안드로겐혈증이 먼저 발생이 되어서 과인슐린혈증을 일으키는 것이 아니라 인슐린 저항성에 의하여 2차적으로 발생된 과인슐린혈증이 먼저 발생되어 과안드로겐혈증을 일으킨다는 증거로써 제시된 것들을 살펴보면 다음과 같다.

- a. 다낭성난소를 가지고 있는 여성에게 인슐린을 투여할 경우 혈중 안드로겐 수치가 증가한다.
- b. 과안드로겐혈증을 가지고 있는 여성에게 glucose를 투여 시 혈중 인슐린 수치와 안드로겐 수치가 모두 증가한다.
- c. 체중 감소는 IGFBP-1을 증가시키고 혈중 인슐린 수치와 안드로겐 수치를 감소시킨다.
- d. In vitro에서, 인슐린은 theca cell 안드로겐 생산을 자극한다.
- e. 다낭성난소를 가지고 있는 여성에서 인슐린 수치를 낮출 경우 정상 여성에서는 관찰될 수 없는 안드로겐 수치가 감소된다.
- f. GnRH agonist를 투여하여 안드로겐 수치를 정상화시킨 후에도 다낭성난소를 가지고 있는 여성에서 당부하검사를 비정상적으로 인슐린이 과다하게 분비된다.

하지만 안드로겐이 과인슐린혈증을 일으킬 수 있다는 연구결과도 보고되어 있고 anti-androgen 치료나 지속적으로 안드로겐을 억제시키면 인슐린 저항성이 약화된다는 연구결과도 보고된 바 있어서 PCOS의 병인을 100% 만족하게 설명하지는 못하고 있지만 일부는 설명이 가능하다.



## 2) 비만

비만 여성과 현재 체중이 늘기 시작하는 여성들이 이 질환에 이환될 가능성이 정상 체중인 여성에 비해 현저히 높고, 이환된 후에 나타나는 임상증상도 비만 여성에서 정상 체중을 갖고 있는 여성에 비해서 훨씬 심하게 나타나는 것으로 알려져 있다. 이는 비만 자체가 성호르몬 결합단백(SHBG)을 감소시키고 인슐린 저항성을 초래하기 때문에 이로 인하여 증가된 testosterone에 의한 것으로 알려져 있다. 서양에서 BMI가 25kg/m<sup>2</sup> 미만이면 정상이고 25~29.9kg/m<sup>2</sup>까지는 과체중, 그리고 30kg/m<sup>2</sup> 이상이면 비만으로 정의하는데 인슐린 저항성이나 과인슐린혈증이 비만에 의해서 생기기도 하고 비만에 의해서 그 정도가 더 심해지는 경향이 있어서 Nestler 등은 PCOS의 병태생리에 비만이 중심적인 역할을 담당하고 있다고 하였다. 이 가설은 많은 PCOS 여성이 증상들이 나타나기 바로 직전에 체중의 증가가 있다는 관찰 연구결과가 힘을 실어주고 있다. 또한 PCOS를 가지고 있는 마른 여성에 비해서 PCOS를 가지고 있는 비만 여성에서 인슐린 저항성이 더 심하다는 사실과 PCOS 여성에서 체중을 줄이면 인슐린 수치가 감소한다는 사실 그리고 과안드로겐증을 가지고 있는 무배란성 비만 여성에서 체중 감소가 안드로겐 수치와 SHBG 수치를 정상화시키고 인슐린의 민감도도 정상화시켰다는 연구결과들이 발표된 바 있다. 비만이 인슐린 저항성을 어떻게 일으키는지 그 기전이 확실하게 밝혀져 있지는 않지만 FFAs(free fatty acids)와 TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )가 주 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 신체의 upper part에 있는 지방(android, visceral, abdominal, central obesity, male-type)이 말초에 있는 지방(gynecoid, female type, or peripheral obesity)보다 당노나, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증 그리고 인슐린 저항성과 더 연관이 있는 것으로 알려져 있다<sup>19)</sup>.

## 3) 과안드로겐혈증

최근에 많은 학자들은 비만이나 인슐린 저항성과 과인슐린혈증보다도 과도하게 분비된 안드로겐이 PCOS의 병태생리에 가장 밀접한 관계가 있다는데 동의를 하고 있다. 과안드로겐혈증은 인슐린 과다분비도 부분적으로는 원인이 될 수 있지만 대부분은 난소와 부신에서 안드로겐 생성의 비정상적인 조절에 의해서 발생되는 것으로 여기고 있다. 과거에는 인슐린

저항성이나 과인슐린혈증이 PCOS의 병태생리에 중추적인 역할을 하고 있다고 주장하는 학자들 및 연구결과들이 많았으나 최근에는 다음의 세가지 이유들로 인해서 난소와 부신에서 비롯된 과안드로겐혈증이 PCOS의 병태생리에 1차적인 원인으로 인식되고 있다. PCOS가 안드로겐 합성의 1차적인 장애로 인하여 발생된다고 하는 첫 번째 증거는 PCOS 여성에서 난소와 부신에서 기원된 안드로겐 C19 steroid 전구체가 모두 증가되어 있고 텍사메타존을 가지고 부신의 기능을 억제시키거나 GnRH agonist를 사용해서 시상하부-뇌하수체-난소 축을 억제시켜도 과안드로겐이 교정되지 않는다는 사실과 정상적인 ACTH levels에서도 C19 steroids가 증가되어 있다는 사실이 부신과 난소의 steroidogenesis에 1차적인 원인이 있다는 사실을 암시해 준다. 두 번째 증거로는 PCOS 여성에서 과안드로겐혈증이 유전적 원인으로 인해서 발생된다는 사실이다. 많은 Family clustering 연구들이 PCOS는 증가된 DHEAS levels의 남성형 표현형과 연관된 autosomal dominant inheritance 양상을 보여주고 있다는 사실이다. 또한 PCOS 여성의 theca cell을 배양한 연구에서 비정상적인 steroidogenesis가 androgenic 17 $\beta$  HSD 활성도의 dysregulation에 의한 것이 아니고 안드로겐의 전구체의 증가에 의해서 야기되는 것으로 비정상적인 steroidogenesis에 의한 과안드로겐혈증이 PCOS의 병태생리에 primary disorder라는 사실을 입증하고 있다. 세 번째 증거로는 선천성부신증식을 가지고 있는 여성 태아가 자궁 내에서 과도한 안드로겐에 노출될 경우 출생 후 PCOS에서 보여지는 여러 특징적인 소견들을 보이고 있고 오랜 기간 동안 안드로겐을 투여 받는 female to male transsexuals에서도 같은 변화를 관찰할 수 있다는 것이다. 또한 fetal rhesus monkeys에게 exogenous 안드로겐을 투여한 경우에도 출생 후 PCOS에서 보여지는 여러 특징적인 소견들을 보여서 과안드로겐혈증은 PCOS의 병태생리에 primary disorder라고 제시되어 있다. 다낭성난소의 발생은 과안드로겐혈증이 난소의 과립막세포에서 FSH 수용체의 수를 증가시키기 때문에 과립막세포와 FSH의 증가된 결합이 난포의 수 및 크기를 증가시켜서 만드는 것으로 이해되고 있으며 과안드로겐혈증이 LH pulse frequency의 증가에도 작용하는 것으로 알려져 있다. PCOS 여성에서 안드로겐의 과다 분비는 정상여성의 난소 theca cell보다 PCOS를 가지고 있는 여

성의 theca cell이 LH자극에 좀 더 민감한 반응을 보이기 때문인 것으로 밝혀져 있어서 primary defect가 난소의 theca cell이라는 것을 입증한다.

#### 4) PCOS의 유전요인

정상 난소가 다낭성난소로 변하게 되는데 영향을 주는 요소에는 유전적인 요소, 환경적인 요소, 그리고 내분비계의 변화 등이 있다. 이들이 각각 별개로 작용하는지 아니면 같이 동시에 작용하는지 알 수가 없어서 genotypic 연구는 한계가 있으나 기존에 발표된 PCOS 환자의 family 연구들에 의하면 PCOS의 phenotypes이 동족의 혈족간에도 매우 다양하게 나타나기는 하나 자매나 first-degree relatives, 그리고 남성에게서도 대조군에 비해서 유의하게 특징적으로 나타나는 것으로 봐서 PCOS는 1~2 대립 형질(유전자)의 돌연변이의 결과로 발생하는 단순한 genetic disease라고 일부에서는 주장하고 있다. Genotypic abnormality를 찾기 위한 후보 유전자에 대한 연구도 활발히 진행 중에 있다. Calpain 유전자나, 인슐린 수용체 유전자와 같은 후보 유전자들이 다낭성난소증후군의 병태생리에 관련이 있을 것으로 생각되고 있다

#### 5) PCOS의 치료

##### A. 약물치료

###### a) 경구피임제

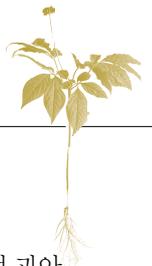
가장 흔히 사용되는 치료는 복합경구피임제(이하 피임제)이다. 피임제는 뇌하수체의 성선자극 호르몬을 억제하여 안드로겐의 생성을 감소시키고 성호르몬 결합단백을 증가시켜 실제로 작용하는 유리안드로겐(free androgen)을 감소시킨다. 따라서 과안드로겐혈증에 효과적으로 사용될 수 있다. 임상적으로 어떠한 피임제가 더욱 효과적일지가 중요하지만 아직까지 확실히 다른 제제에 비하여 우월하다고 검증된 피임제는 없다. 이론적으로 피임제에 포함되어 있는 프로게스틴의 종류가 중요할 수 있다. 프로게스틴은 종류에 따라 안드로겐 효과를 나타내는 제제들이 있기 때문이다. 그러나 피임제에 사용되는 용량에서는 norgestimate, desogestrel 등은 안드로겐 효과가 거의 없다. Drospirenone은 항 안드로겐 효과를 보이므로 이러한 제제가 섞여 있는 피임제가 과안드로겐혈증에 효과적일

수 있다. Drospirenone을 spironolactone과 같이 사용할 때는 고칼륨혈증에 대하여 주의하여야 한다. 만성적인 무배란은 자궁내막증식증 및 자궁내막 암의 위험성을 증가시킨다. 피임제는 자궁내막 암의 위험을 감소시키는 것으로 알려져 있으나 PCOS에서 자궁내막 암이나 자궁내막증식증의 예방에 어느 정도의 효과를 보일지는 불분명하다.

피임제는 과안드로겐혈증이나 무월경 및 희소월경의 치료에는 분명한 이득이 있으나 인슐린 저항성 및 심혈관계 위험인자에 미치는 영향에 대하여는 논란의 여지가 있다. PCOS는 비만 및 대사증후군과의 연관성이 높는데 피임제가 이러한 대사성 요소를 악화시킬 수 있다는 주장이 제기되어 왔다. PCOS 환자에서 피임제가 지질에 미치는 영향에 관한 연구들에서 총콜레스테롤(TC), 고밀도 콜레스테롤(HDL), 중성지방(TG)이 증가하는 경향을 보인다. 그러나 이렇게 변화된 지단백 및 중성지방이 실제 PCOS 환자의 심혈관 질환에 어떠한 정도로 영향을 미치는지는 밝혀진 바가 없다. 연구마다 이용된 대상, 사용한 피임제의 종류, 치료기간, 생활습관 변화와의 병용여부 등이 다르다는 점을 유념하여야 할 것이다. 탄수화물 대사 및 인슐린 저항성에 미치는 효과 또한 상반되는 연구결과들이 존재한다<sup>[9,13,14,17,21]</sup>. 결혼연령의 증가로 인하여 PCOS 진단부터 임신을 원하는 기간이 길어지고 있는 우리의 현실에 비추어 볼 때, 장기간의 피임제 사용이 PCOS 환자의 심혈관 질환에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 연구는 반드시 필요하다.

###### b) Metformin

Metformin은 혈당강하제의 일종인 biguanide로 제2형 당뇨병의 치료에 사용되는 제제이다. 문헌상으로 1994년 Velazquez 등이 비만한 PCOS 환자를 대상으로 사용하여 체중감소, 혈중 안드로겐 감소, 규칙적인 월경유도 등의 효과를 보고하였다. 그 후 피임제와의 비교나 배란장애 및 난임 환자에서의 유용성에 관한 많은 연구가 시행되어왔다. 월경주기의 조절에서는 피임제에 비하여 효과가 떨어진다. 그러나 피임제를 사용할 수 없는 경우 대안이 될 수 있다. 또한 다모증 같은 과안드로겐혈증에도 피임제에 비하여 효과가 떨어진다. 인슐린 감수성 및 지질대사에는 피임제에 비하여 장점을 보인다. 그러나 심혈관 질환을 실질적으로 감소시킬지는 더 많은 연구가 필요하다. Metformin의 부작용으로는 약 10~25%의 환자에



서 구역 및 설사와 같은 위장관 불편감을 초래할 수 있다. 이러한 부작용을 최소화하기 위해서는 우선 식사와 함께 하루 500mg의 적은 용량부터 시작하여 증량하는 방법을 사용할 수 있다. 드물지만 유산산증(lactic acidosis) 및 비타민 B12 흡수 불량을 초래하기도 한다<sup>10)</sup>.

### c) 항안드로겐제제

Spirolactone, cyproterone acetate, flutamide, finasteride 등이 있으며 PCOS의 과안드로겐혈증의 치료에 비슷한 효과를 보인다. 기형유발 및 임신 중 태아의 여성화를 초래할 가능성이 있어 임신방지를 위해 피임제와 같이 사용하는 경우가 많다.

### d) 임신을 원하는 경우

PCOS는 무배란성 난임의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 일반적으로 가장 많이 사용되는 제제는 clomiphene citrate(CC)로 시상하부 뇌하수체의 되먹이기 기전을 방해함으로써 성선자극호르몬을 증가시켜 난포성장을 돕는 역할을 한다. 배란성 공률은 60~85% 정도이고 이 중에 30~50%에서 임신에 성공한다고 알려져 있다. CC와 metformin의 병합요법에 관한 연구에서 CC단독 사용에 비하여 배란 및 임신율의 증가를 보고한 연구들이 있다. 그러나 CC 사용에도 불구하고 배란이 안 된 군(CC-resistant)에서는 CC+metformin의 병합사용에 대한 이득이 있는 것으로 생각되지만 처음 시작하는 경우 병합사용이 단독 사용에 비하여 장점이 있다는 증거는 부족하다. 최근 metformin 사용을 CC와 비교한 전향적 연구들을 메타 분석한 결과 병합사용에 대한 근거는 부족하며 단독사용 시 제제간에 임신율의 차이가 없었다. CC는 metformin에 비하여 좀더 빠른 효과를 볼 수 있다는 장점이 있는 반면 다태 임신방지를 위해서는 metformin이 유리할 것으로 생각된다. 그러나 각각의 연구마다 사용된 방법에 차이가 많아 배란 유도를 위한 첫 치료 시 어떠한 제제를 사용할 지에 대하여는 좀더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 성선자극호르몬과의 병합사용 시 mono-ovulation을 증가시키며, 주기 취소율을 감소시키고, 사용되는 성선자극호르몬의 양을 감소시키며, 난소과자극증후군의 빈도를 감소시키는 경향을 보고하고 있다.

PCOS 환자 관리에 있어서 피임제의 사용이 주류를 이루어

왔다. 이는 월경을 회복시키는 가장 효과적인 방법이며 과안드로겐혈증에도 효과가 있다. 단기간의 사용에서도 저용량 피임제는 심혈관계 위험인자에 큰 변화를 초래하지 않는다. 그러나 과연 장기간의 피임제 사용이 PCOS 환자의 관리에 있어서 명백한 이득을 주는지에 대하여는 아직 연구가 부족하다. 또한 여러 종류의 피임제 중 어떠한 제제가 이상적인지에 대한 연구도 부족하다. PCOS는 진단기준의 변화에 의해 다양한 표현형들이 섞여 있고 비만, 과체중, 정상체중의 다양한 형태를 보인다. 이러한 각각의 집단에 맞는 치료 및 연구가 필요할 것이다. 인슐린 저항성의 관점에서 metformin이 중요한 치료방법으로 대두되고 있으나 모든 환자가 치료에 반응하는 것은 아니다. 최근 피임제와 metformin의 복합치료가 효과적이었는 보고도 있으나 좀더 연구가 필요하다. 두 제제의 장점을 모두 지닌 약제가 있다면 이상적일 것으로 생각된다. 무배란으로 인한 난임증의 치료에 있어서 CC가 주류를 이루어 왔고 아직까지 metformin, letrozole 등이 CC 보다 우월하다는 증거는 없다. 그러나 일부 환자에서는 metformin의 추가가 이득을 주는 경우가 있고 과배란 유도 시 난소과자극증후군을 감소시키는 이점 등이 보고되고 있다.

## B. 수술치료

수술적 치료는 개복술이나 복강경을 사용하여 난소의 기질의 일부를 파괴 또는 제거함으로써 난소 내 안드로겐 생성을 감소시키고 성호르몬결합글로블린(SHBG)의 혈중 농도를 감소시켜서 배란에 불리한 안드로겐 우세 난포 내 환경을 에스트로겐 우세의 환경으로 바꿔줌으로써 시상하부-뇌하수체-난소축의 되먹임(feedback) 기전 이상을 정상으로 만들어 성선자극호르몬의 적절한 분비를 유도하여 배란을 회복시키는 방법이다.

## 3. 인삼의 다량성난소의 효과에 대한 문헌 고찰

PCOS의 병태생리를 일으키는 원인으로 비만이나, 인슐린 저항성, 과인슐린혈증, 과안드로겐혈증 그리고 유전적 원인에 대하여 많은 연구가 이루어졌음에도 불구하고 부분적으로는 설명이 가능하나 아직까지도 명확히 밝혀져서 완전히 정립된 이론으로 받아들여질 만한 이론은 없어 보인다. 단지 가장 최

근에 2004년 8월에 나온 미국 내분비학회 소식지에 의하면 PCOS의 병태생리의 1차적인 원인으로 비만이나, 인슐린 저항성과 과인슐린혈증보다는 과안드로젠혈증이라는 데에 더 많은 학자들이 동의하고 있다고 전하고 있다. 더불어서 PCOS 환자에서 가족력이 있다는 사실로 미루어 유전 방식 및 중요한 유전자 부분이 존재할 것이라고 생각되고 있다. 그러나 PCOS는 유전적 원인뿐만 아니라 환경 요인이 같이 작용하여 매우 다양한 임상적, 생화학적 표현형을 보여주기 때문에 유전학 연구가 쉽지 않다.

PCOS의 병태생리적 이해와 치료의 발전은 어느 정도는 실험동물 모델의 성과이다. 적절한 실험동물 모델의 필수 조건으로는 인간의 상황과 유사한 내분비학적 및 형태학적 소견이다. PCOS는 다양한 원인에 의해 기인되므로 모든 조건에 부합하는 동물 모델을 만드는 것은 거의 불가능하다. 그러나, Estradiol Valerate (EV) 주입, 신생아에게 안드로젠 투여, 저갑상선 기능 동물들에게 hCG 투여, 지속적인 빛 조사를 포함한 여러 시도가 이루어져왔다.

인삼의 난임 효과에 대한 연구 결과를 보기위해 미국 국립의학 도서관 산하의 National Center for Biotechnology Information에서 제공하는 PubMed에서 “ginseng”과 “PCO”를 키워드로 병행 색인하면 총 2편의 논문이, “ginseng”과 “female infertility”를 키워드로 병행 색인하면 총 6편의 논문이 검색되었다. PCO로 검색한 논문들은 본 연구팀이 발표한 연구결과이며, female infertility로 검색한 논문들은 안면홍조 등 폐경과 관련된 논문이 2편, 인삼 재배시에 사용되는 농약과 관련된 논문이 1편, 시험관시술을 앞둔 환자들의 생약제재의 복용 상황과 관련된 논문이 1편, 다년생의 기생충 제거 식물종의 화학 성분 분석과 관련된 논문이 1편, 그리고 본 연구팀이 발표한 PCO 랫드 모델에서 인삼사포닌의 다낭성난소 예방효과에 관한 논문 1편이다.

인삼은 예부터 강장제로 널리 이용되었으며, 홍삼사포닌 (Korean red ginseng total saponin, GTS)이 생물학적 유효 성분으로 알려져 있다. 그 동안 많은 연구를 통하여 홍삼사포닌은 스테로이드와 유사한 Dammarane 계통의 물질로 지금은 약 30여종이 분리 확인되었다.

본 연구팀이 다낭성난소를 유발하기 위하여 rat에 EV를 근육주사한 후 60일간 홍삼사포닌을 투여한 결과, EV를 투여한

대조군의 난소는 전형적인 PCOS의 형태를 보이는 낭성 난포들이 관찰되었는데, 다수의 난포낭, 퇴축난포, 풍부한 피질 간질, 잘 발달된 내협막이 관찰되었다. 그리고 국소적인 간질세포 과낭포막화가 관찰되었다 (그림 1A). 그러나 홍삼사포닌 투여군은 낭성 난포가 현저히 감소하는 반면 황체와 백체는 현저히 그 수가 증가하였고 성장 중인 이차난포의 수가 증가된 소견이 관찰되어 다낭성난소의 현저한 치료 효과를 보였다 (그림 1B).

또한 신경성장인자의 발현 양상을 관찰한 결과 EV 대조군의 난소의 경우 많은 황체세포, 난포막세포 및 간질세포가 강한 양성소견을 나타내었고(그림 2A), 홍삼사포닌 투여군의 경우 난포 및 간질에 존재하는 협막세포의 신경성장인자 발현이 감소하는 소견을 보였으나(그림 2B), 뇌하수체 및 해마체에서는 뚜렷한 차이가 없는 것으로 관찰되었다. 이상의 결과로 홍삼사포닌은 다낭성난소 증후군의 예방 및 치료에 효과가 있을 것으로 사료된다<sup>11)</sup>.

또 다른 본 연구팀의 논문에서 홍삼농축액의 투여는 동물에서 난소의 nerve growth factor (NGF) protein과 NGF mRNA의 농도를 유의하게 감소시켰고, 이는 이전의 본 연구팀의 EV

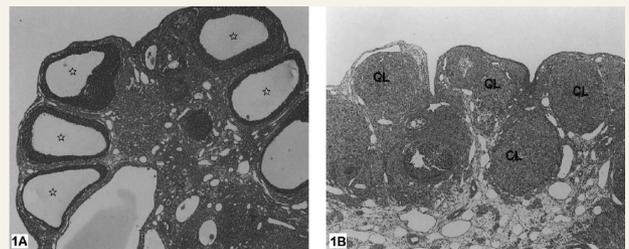


그림 1. 난소의 형태. A: EV 투여군. B: 홍삼사포닌 투여군 (☆:낭성 난포, CL: 황체)

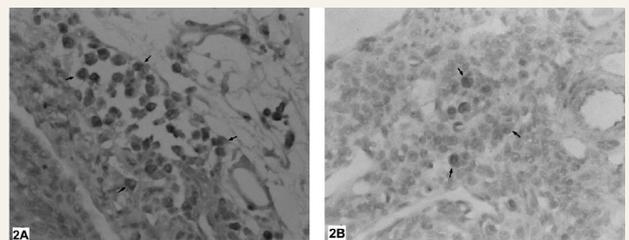


그림 2. 난소 신경성장인자의 발현. A: EV 투여군. B: 홍삼사포닌 투여군 (→: 신경성장인자)

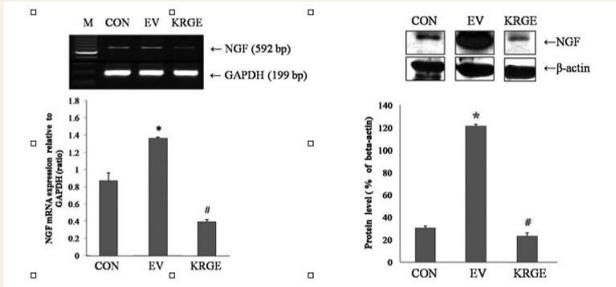


그림 3. 난소의 NGF mRNA와 NGF protein의 수치 변화. EV 투여에 의해서 증가된 NGF는 홍삼농축액(KRGE)의 투여에 의해서 현저하게 감소되었음

가 rat 에서 PCO를 유도할 수 있고, 난소에서 교감신경계의 활동성을 modulate 할 수 있다는 연구를 지지해 주는 결과였다 (그림 3). PCO의 유도에 대한 messenger는 난소에서 NGF의 expression에 의한 교감신경계의 과 활동성이었고 홍삼농축액은 부분적으로 스테로이드로 유도된 PCO rat model에서 NGF expression을 조절한다는 결론을 얻을 수 있었다<sup>16)</sup>.

다른 본 연구팀의 논문에서는 EV induced PCOS rat model을 사용하여 홍삼농축액이 난소의 NGF 생성과 cyst 형성을 감소시킨다는 결론을 얻을 수 있었으며, 심지어 다낭성난소가 완전히 생성된 후에도 이러한 효과를 얻을 수 있었다<sup>8)</sup>. 이러한 결과는 난소에서의 NGF가 다낭성난소의 pathophysiology에 기여한다고 할 수 있으며, 이미 형성된 다낭성난소는 홍삼농축액 투여로 인해 reverse 될 수 있음을 시사한다. 이러한 효과는 pituitary나 hippocampus와 같은 brain 영역에서 일어나는 것이 아니라 periphery에서 일어나는 것으로 사료된다<sup>15)</sup>. 따라서, PCOS의 병태생리학적 원인을 감소시키고 이미 형성된 다낭성난소의 치료에 본 연구팀의 여러 연구에서 보여지는 바와 같이 인삼은 매우 효과적인 것으로 기대된다.

references

참고문헌

1. American Fertility Society Guideline for Practice (1992). Myomas and Reproductive Dysfunction. The American Fertility Society, Alabama:1992.
2. Babaknia A, Rock JA, Jones HW Jr. Pregnancy success following abdominal myomectomy for infertility. Fertil Steril 30:644-647, 1978.
3. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: aetiology,

- symptomatology, and management. Fertil Steril 36:433-435, 1981.
4. Coutinho EM, Maia HA. The contractile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandines in vivo. Fertil Steril 22:539-543, 1971.
5. De Leo V, laMarca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 24(5):633-672, 2003.
6. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 18:280-285, 2007.
7. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factor in infertility: an overview. Clin Gynecol 17:44-64, 1974.
8. Jung JH, Park HT, Kim T, Jeong MJ, Lim SC, Nah SY, Cho IH, Park SH, Kang SS, Moon CJ, Kim JC, Kim SH, Bae CS. Therapeutic effect of Korean red ginseng extract on infertility caused by polycystic ovaries. J Ginseng Res. 35:250-255, 2011.
9. Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: a comprehensive review. Clin Obstet Gynecol 50:868-877, 2007.
10. Lam PM, Cheung LP, Haines C. Revisit of metformin treatment in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 19(1):33-93, 2004.
11. Lee J, Lim SC, Lyu AR, Bae JG, Kang SS, Kim JC, Kim SH, Kim JW, Choi BC, Bae CS. Effects of Red Ginseng Total Saponin on the Polycystic Ovaries in Rats. Korean J Biotechnol Bioeng 19(6):433-436, 2004.
12. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a reproductive study to examine reproductive performance before and after surgery. Hum Reprod 14:1735-1740, 1999.
13. Mastorakis G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. Fertil Steril 77:919-927, 2002.
14. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. Hum Reprod 22:317-322, 2007.
15. Pak SC, Lim SC, Nah SY, Lee J, Hill JA, Bae CS. Role of Korean red ginseng total saponins in rat infertility induced by polycystic ovaries. Fertil Steril 84:1139-1143, 2005.
16. Pak SC, Kim SE, Oh DM, Shim KM, Jeong MJ, Lim SC, Nah SY, Park SH, Kang SS, Moon CJ, Kim JC, Kim SH, Bae CS. Effect of Korean red ginseng extract in a steroid-induced polycystic ovary murine model. Arch Pharm Res 32:347-352, 2009.
17. Prelevic GM, Wrzburger MI, Trpkovic D, Balint-Peric L. Effects of a low-dose estrogen-anti-androgen combination (Diane-35) on lipid and carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 4:157-168, 1990.
18. Rossetti A, Sissi O, Soranna L, Mamcusso S, Lanzone A. Fertility

- outcome; long-term results after laparoscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol* 15:129-134, 2001.
19. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The Effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3373-3380, 2008.
20. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 58:1-15, 1992.
21. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 11:277-291, 2005.
22. 한국보건사회연구원. 우리나라 난임 및 난임 관련 의료이용실태와 문제해결을 위한 연구 2003.

