

## 무월경의 진단적 접근

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

이 정 호

### Diagnostic approach of amenorrhea

Jeong-Ho Rhee, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

A complete interaction in the hypothalamic-pituitary-ovary-uterus (H-P-O-U) axis must take place in order for normal menstruation occurs. If any of the components in the H-P-O-U axis are nonfunctional, amenorrhea could occur. The prevalence of amenorrhea not due to pregnancy or lactation is approximately 3% to 4% in reproductive women. Because there are many causes of amenorrhea, the clinicians should be concerned with array of potential diseases and disorders involving unfamiliar organ systems, some carrying morbid and even lethal consequences for the patients. To explore the causes of amenorrhea, thorough evaluation of H-P-O-U axis and endocrinologic profiles are needed. The etiologic diagnosis is almost always possible with proceeding step by step approaches.

**Key Words:** Amenorrhea, Hypothalamic-pituitary-ovary-uterus axis, Causes of amenorrhea, Diagnosis

무월경은 월경이 없거나 비정상적으로 중단되는 상태로 초경 유무에 따라 원발성과 속발성으로 분류되지만 각각의 원인은 거의 동일하다.

최근 들어 초경이 일찍 시작되는 경향을 보임에 따라 원발성 무월경을 진단하는 연령도 낮아져서 이차 성징이 없는 경우는 13세, 이차 성징이 발현된 경우는 15세까지 월경이 없으면 원발성 무월경으로 정의되고 과거 월경 경험이 있었던 여성에서 그 여성의 3회 월경 주기 또는 6개월 이상 월경이 없는 경우를 속발성 무월경으로 정의한다.<sup>1,2</sup>

정상 월경은 시상하부-뇌하수체-난소-자궁내막으로 연결된 생식 내분비 기관의 해부학적 완전성과 복잡하고 정교한 내분비학적 상호작용에 의해서 이루어지므로 생식 내분비 축 어느 위치에서라도 기능의 장애가 생기면 월경의

이상 현상이 발생하게 된다.

그러므로 무월경은 생식-내분비 기능 장애로 나타나는 가장 중요한 임상적 징후이며 때로는 생명을 위협할 수도 있는 질환을 동반하는 경우가 있으므로 정확한 진단과 그에 적절한 치료 선택이 적시에 이루어져야 한다.

무월경을 일으키는 원인은 매우 다양하므로 그 원인을 찾아 치료하기 위해서는 생식 내분비 전반에 걸친 포괄적인 이해와 지식이 필요하다.

여기서는 실제 임상진료에서 무월경 진단을 위한 병력 청취, 이학적 또는 실험실 검사 등을 통한 진단적 접근에 관해 요약해 보고자 한다.

### 정상 월경의 생리

신경-내분비 자극으로 시상하부에서 성선자극호르몬분비호르몬의 파동성 분비가 일어나고 성선자극호르몬분비호르몬 자극에 의해 뇌하수체에서 난포자극호르몬 (follicle

접 수 일 : 2010. 5. 3.  
채 택 일 : 2010. 6. 22.  
교신저자 : 이정호  
E-mail : r1670416@dsmc.or.kr

stimulating hormone, FSH)과 황체형성호르몬 (luteinizing hormone, LH)이 분비된다. 이 두 가지 성선자극호르몬에 의해 난소에서 난포가 성숙되면서 에스트로겐이 분비되고 이 에스트로겐에 의해 자궁내막의 증식이 일어난다.

난포가 최고조로 성숙하여 에스트로겐이 임계 농도치 이상 상승하여 임계 시간 이상 지속되면 황체형성호르몬 분비폭발 (LH surge)이 일어나고 그 결과 성숙 난포가 파열되어 배란이 일어난다.

배란 후 황체형성호르몬에 의해 난포세포의 황체화가 일어나고 황체호르몬 (progesterone)이 분비됨으로써 이미 증식되어 있던 자궁내막은 분비기로 바뀌어 착상을 준비한다. 그 주기에서 임신이 되면 사람용모성선자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG)의 영향으로 황체 퇴화가 억제된 채로 유지되어 에스트로겐과 황체호르몬이 지속적으로 분비되므로 자궁내막이 유지되어 월경이 없게 되나 임신이 되지 않으면 12~16일 (황체의 life span) 후 황체의 퇴화가 일어나고 따라서 에스트로겐과 황체호르몬의 분비가 감소함과 동시에 자궁내막에서 프로스타글란딘이 증가하여 강력한 혈관 수축이 일어나므로 자궁내막의 허혈성 변화가 초래되고 조직 내 단백질 분해 효소들이 분비되어 자궁내막이 탈락되는 것이 정상 월경 현상이다.

이러한 정상 월경 기전에서 기능 장애가 발생하면 그 정도에 따라 가장 심한 경우에는 무월경, 정도의 장애가 동반된 경우에는 희발월경이나 황체기부전증 등의 임상 증상 또는 징후가 발생한다.

## 무월경의 원인

### I. 시상하부-뇌하수체 이상

시상하부 또는 상위 신경중추의 기능적 이상은 만성 무배란의 가장 흔한 원인이다.

정신적 스트레스, 체중 변화, 영양결핍, 과도한 운동 등이 기능적 시상하부성 무월경과 관련된다. 식욕부진성 무월경은 단순한 체중감소에 의한 경우보다 빈도는 드물지만 임상적 심각성이 고려되어야 한다.<sup>3,4</sup> 시상하부에서 성선자극호르몬분비호르몬이 적절히 분비되지 못하거나 뇌하수체 성선자극호르몬 분비 이상에 의해 무월경을 유발하는 질환들은 다음과 같다.

### 1. 성선자극호르몬분비호르몬 분비 이상

성선자극호르몬분비호르몬 파동성 분비는 중추 신경전달 물질과 말초 성선스테로이드와의 상호 작용에 의해 조절되는데 catecholamine, acetylcholine, vasoactive intestinal polypeptide (VIP)에 의해 조장되고 내재적 opioid, corticotropin-releasing hormone (CRH), melatonin,  $\gamma$ -amino butyric acid (GABA)에 의해 억제된다. 또한 지방 세포에서 분비되어 에너지 대사에 관여하는 호르몬인 leptin이 감소하면 시상하부성 무월경이 발생하고 leptin을 투여했을 때 시상하부성 무월경이 교정되는 것으로 보아 leptin도 성선자극호르몬분비호르몬 분비에 관여할 것으로 보인다.<sup>5</sup>

성선자극호르몬분비호르몬 분비 이상은 전체 무월경의 약 1/3을 차지하며 영양 결핍, 흡수장애, 체중 감소, 거식증, 과도한 운동, 만성 질환 (당뇨, 말기 신장 질환), 종양, 대마초 흡연 등에 의해 발생할 수 있다. 갑상선 기능저하증, 다낭성난소증후군, 쿠싱증후군, 고프로락틴혈증, 말단비대증, 중추 신경계 침윤성 질환 등도 성선자극호르몬분비호르몬 분비 이상을 초래하여 드물게 무월경을 일으킬 수 있으므로 진단 시에 고려되어야 한다.

#### 1) 생리적 (체질적) 지연

생리적 지연은 저성선자극호르몬성 저성선증 원발성 무월경의 흔한 원인으로 연령에 적절하지 못하게 성선자극호르몬분비호르몬 파동성 분비가 지연되는 경우로 단순관찰을 하며 정상월경 시작을 기다려 본다.<sup>6</sup>

#### 2) Kallmann 증후군

Kallmann 증후군은 저성선자극호르몬성 저성선증 형태의 원발성 무월경을 유발하는 시상하부 이상 중 두 번째로 흔한 질환으로 후각 장애를 동반한 성선자극호르몬분비호르몬 분비 장애를 특징으로 한다.<sup>7</sup>

발생 기전은 X염색체 단완에 위치하여 신경세포 이동을 관장하는 단백질 (anosmin)유전자 (Kal-1) 결함에 의해 시상하부와 후각망울 (olfactory bulb)에 신경세포가 존재하지 않게 되어 저성선자극호르몬성 저성선증과 무후각증이 발생한다.<sup>8</sup>

#### 3) 체중감소와 다이어트

체중감량은 속발성 무월경을 유발하는 흔한 원인으로

연간 10%의 체질량 (body mass) 감소가 일어나면 무월경이 발생하는 것으로 보고되어 있다. 이러한 환자의 전부는 아니지만 일부에서는 식이 장애를 가지는 경우가 있고 체중감소가 없는 다이어트나 식이 변화에 의해서도 무월경이 발생할 수 있다. 체중감소와 관련된 무월경 환자에서는 대부분 체중 회복으로 월경이 복원되는 양성 예후를 보인다.<sup>9</sup>

#### 4) 거식증

거식증 (Anorexia nervosa)은 사춘기 소녀 5~10%에서 발생하는 식이 장애의 한 형태로 사망률이 9%에 이르는 중대한 질환이다.

DSM-IV 진단 기준에 따르면 무월경이 있으면서 정상 체중 85% 이상으로의 체중 유지를 거부하고 비만에 대한 강한 공포를 갖고 있으며 체형 개념 인지에 이상이 있는 경우 진단이 이루어진다.

이러한 환자에서는 음식을 거부하거나 의도적 구토, 과도한 운동, 설사약 남용을 통해 저체중을 유지하려는 경향을 보인다.

환자의 내분비학적 특징은 LH, FSH 분비가 학동기 아이들 같이 저하되어 있거나 초기 사춘기의 특징인 수면 시 LH 파동성 분비가 상승된 소견을 보이며 CRH에 대한 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 반응이 둔화되어 있어 정상 ACTH 수준임에도 불구하고 hypercortisolism을 나타내며 혈중 T3의 감소, reverse T3의 증가 소견을 보인다.<sup>10</sup>

임상증상으로는 추위나 더위에 잘 못 견디고 lanugo hair를 보이며 저혈압, 서맥, 요붕증의 증세를 보일 수 있다. 또한 비타민 A 대사 장애로 carotene 혈중치가 상승하여 피부색이 노란 빛을 띠기도 한다. 폭식과 거식의 양태를 복합적으로 보이며 폭식의 결과로 충치, 침샘 비대증, 저칼륨혈증과 산혈증이 발생하기도 한다.<sup>11</sup>

#### 5) 운동

과도한 운동은 성선자극호르몬분비호르몬 분비 주기를 감소시켜 저에스트로겐성 무월경을 유발할 수 있다. LH 파동성 분비의 감소는 내재적 opioid, ACTH, 프로락틴, 부신 안드로젠, cortisol, melatonin 상승에 의해 유발될 것으로 보인다.<sup>12</sup>

운동이 무월경을 유발하는 기전은 체지방량의 감소와

칼로리 섭취 부족, 영양 결핍, 경쟁에 대한 과도한 스트레스, 관련된 식이 장애 등이 관련될 것으로 보인다.<sup>13</sup>

#### 6) 스트레스

스트레스와 관련된 무월경은 운동이나 거식증과 유사하게 시상하부에서 성선자극호르몬분비호르몬을 분비하는 신경 조절 이상에 의해 발생할 것으로 보이며 CRH와 내재적 opioid 상승이 관련될 것으로 추정된다.

#### 7) 비만

비만 여성은 정상 체중 여성에 비해 현저히 높은 빈도의 월경 이상을 보이는데 비만 여성은 지방 세포가 많고 성호르몬결합단백질 (sex hormone binding globulin, SHBG)이 낮아 말초에서 안드로젠이 에스트로젠으로 전환되는 양이 많아지게 된다. 이러한 호르몬 대사 이상에 의해 유발된 endorphin, cortisol, insulin, 성장 호르몬, IGF-1 분비 변화가 비정상적 에스트로젠, 안드로젠 feedback 기전과 상호 작용하여 월경 이상을 초래할 것으로 보인다.<sup>14</sup>

#### 8) 다른 내분비학적 이상

갑상선호르몬, 당질콜티코이드, 성장호르몬, 프로락틴, 안드로젠, 에스트로젠 등의 분비 과다나 부족은 성선자극호르몬분비호르몬 분비 이상을 초래하여 월경 이상을 유발할 수 있다.

## 2. 시상하부-뇌하수체 병변

중추 신경계에 발생한 종양은 성선자극호르몬분비호르몬의 합성과 분비 또는 뇌하수체 성선자극호르몬의 생물학적 자극을 방해하여 무월경을 야기할 수 있다.

무월경을 일으킬 수 있는 가장 흔한 종양은 craniopharyngioma로 주로 sella 상부에 발생하며 흔히 두통과 시야 장애를 나타내고 그 외 germinoma, 결핵성 또는 살코이드 육아종, 유상피종 등도 드물게 발견된다. 이러한 환자는 성선자극호르몬뿐만 아니라 다른 뇌하수체 호르몬 합성, 분비에도 이상을 동반하는 경우가 많다.

뇌하수체에서 발생하는 종양 중에는 growth hormone (GH), thyroid stimulating hormone (TSH), ACTH, 프로락틴 등을 과도하게 분비함으로써 월경 이상을 초래하기

도 하는데 프로락틴 과분비가 무월경의 흔한 원인이 되며 이것은 주로 프로락틴의 성선자극호르몬분비호르몬 파동성 분비에 대한 억제 효과에 의해 발생하게 된다.

프로락틴을 분비하는 뇌하수체 선종은 사춘기에는 드물지만 이차 성징이 이루어진 이후 더 흔하게 발생하는 뇌하수체의 가장 흔한 호르몬 분비 종양이다.

뇌하수체 기능부전증은 흔하지는 않지만 중앙, 경색, 침윤성 질환 (임파구성 뇌하수체염, 육아종성 병변), 수술이나 방사선 치료에 의해 발생할 수 있다.

Sheehan 증후군은 분만과 관련된 저혈압의 결과로 발생한 뇌하수체 괴사로 심한 경우 후안구 두통, 시야, 시각 장애를 일으킬 수 있고 경증의 경우는 수유 장애, 음모, 액와모 소실, 무월경 등의 징후를 나타내게 된다.

뇌하수체 기능저하증은 ACTH, TSH, 성선자극호르몬 분비 장애를 동시에 동반할 수 있으므로 갑상선과 부신 기능 검사도 반드시 이루어져야 한다 (Table 1).

### 3. 성선자극호르몬분비호르몬 수용체 돌연변이

성선자극호르몬분비호르몬 수용체 돌연변이는 성선자극호르몬분비호르몬의 수용체 결합을 감소시키거나 신호 전달 체계의 장애를 일으킴으로 인해 성선자극호르몬 분비를 자극하지 못하여 정상 생식-내분비 현상이 일어나지 않게 된다.

**Table 1.** Pituitary and hypothalamic lesions

Pituitary and hypothalamic
Craniopharyngioma
Germinoma
Tubercular granuloma
Sarcoid granuloma
Dermoid cyst
Pituitary
Nonfunctioning adenomas
Hormone-secreting adenomas
Prolactinoma
Cushing's disease
Acromegaly
Primary hyperthyroidism
Infarction
Lymphocytic hypophysitis
Surgical or radiologic ablations
Sheehan's syndrome
Diabetic vasculitis

성선자극호르몬분비호르몬 수용체 돌연변이는 정상 후각 능력을 가진 원인 불명의 저성선자극호르몬성 저성선증 환자의 17% 정도에서 발견되는 것으로 보고되고 있다.<sup>15,16</sup>

### 4. 난포자극호르몬 결핍증

난포자극호르몬 결핍증은 다른 형태의 저성선증과는 달리 난포자극호르몬 혈중치 감소, 황체형성호르몬 혈중치 상승을 특징으로 한다.

난포자극호르몬에 의한 난포 발육은 난포막세포에서 황체형성호르몬의 자극으로 안드로겐이 생성되기 위한 전제 조건이 된다.

이러한 환자에서는 난포자극이 일어나지 않아 난포막세포에서 안드로겐이 생산되지 않으므로 안드로겐, 에스트로겐의 혈중치가 낮아지고 무월경이 발생하게 된다.

어떤 환자에서는 난포자극호르몬  $\beta$ -subunit에서의 돌연변이로  $\alpha$ -subunit와 결합이 되지 않아 수용체에 결합하지 못함으로 인해 생물학적인 효과를 나타내지 못하는 경우도 있다.<sup>17</sup>

## II. 성선 이상

성선 이상은 성선성호르몬 분비 장애를 동반함으로 인해 negative feedback 기전이 작동하지 못하여 혈중 성선자극호르몬이 상승되는 특징을 가진다.

원발성 무월경을 나타내는 여성의 약 30% 정도에서 유전적 결함을 동반하고 있다.<sup>18,19</sup>

성선 이형성증, Turner 증후군과 그 변종들이 가장 흔한 성선 이상증으로 발견되며 그 외 X염색체 구조 이상, 모자이시즘, 성스테로이드 호르몬 합성에 관여하는 효소 결핍증 (17, 20-desmolase, 17- $\alpha$  hydroxylase), 갈락토스혈증, 성선 독성 (화학 약물 치료, 방사선 치료), 성선자극호르몬 수용체 불활성 돌연변이 등이 여기에 해당된다.

이러한 환자들은 대부분 에스트로겐 합성이 불가능하므로 이차 성징이 나타나지 않지만 X염색체 결손, 모자이시즘, 46,XX형 성선 이형성증의 경우에는 드물게 초기 사춘기에 에스트로겐이 합성, 분비되어 유방의 발육, 자궁출혈을 보이는 경우도 있고 때로는 배란과 임신이 일어나기도 한다.

## 1. Turner 증후군

Turner 증후군은 성선 기능부전과 원발성 무월경을 일으키는 가장 흔한 염색체 이상 질환으로 단신, 이상경, 방패가슴, 외반주, 낮은 두발선, 색소 반점, 짧은 넷째 중수골 혹은 중족골의 신체적 특성을 가진다.

또한 환자의 30%에서 대동맥축착증을 동반하고 신장 기형 (특히 마제신), 자가면역 질환의 동반 가능성이 있으므로 일단 Turner 증후군으로 진단되면 동반될 수 있는 질환인 심장, 비뇨기계에 대한 기형 여부 평가와 갑상선 기능, 당대사 기능에 관한 선별검사가 이루어져야 한다.

Turner 증후군에서 난소는 발생 초기에는 정상 발육이 이루어지나 재태기간 18주 이후 급속한 난포 퇴화로 난소 기능부전증이 발생하고 난소는 섬유화하여 삭상성선(streak gonad)으로 남게 된다.<sup>20</sup>

## 2. 비정상 X염색체

X염색체 부분적 결손은 유전물질 손실 부위와 양에 따라 다양한 표현형을 보이는데 X염색체 장완 결손 (Xq 13-26)은 삭상성선과 성적 유치증을 보이거나 신장은 정상이며 Turner 증후군의 비정상 신체 특징을 보이지는 않는다. 그러나 X염색체 단완 결손은 Turner 증후군과 유사한 외형을 나타낸다.<sup>21-23</sup>

환 X염색체 (ring X chromosome)를 가진 경우는 난소 기능부전 등 Turner 증후군과 유사한 표현형을 보이며 정신 지체와 합지증을 동반하는 경우가 흔하다.

장완에 대한 등완 염색체 (X isochromosome)는 Turner 증후군과 유사한 임상 양상을 보이고 자가면역 질환 발생 가능성이 높은 것으로 보고되어 있다.

X염색체와 상염색체 사이에 균형전좌 (balanced translocation)가 있는 경우는 환자의 절반에서 성선 기능부전을 보인다.

모자이시즘으로는 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XX/47,XXX 등이 있는데 45,X/46,XX가 가장 흔하며 성선 내에 존재하는 난포 수에 따라 다양한 에스트로젠이나 성선자극호르몬 혈중치를 보인다.

45,X/46,XX는 전형적 Turner 증후군과 비교할 때 신장이 크고 약 20% 환자에서는 자발적 월경이 일어나는 것

으로 알려져 있다.<sup>24</sup>

## 3. 성선 이발생증

### 1) 순수 성선 이발생증

순수 성선 이발생증은 여성 표현형으로 정상 염색체, 정상 신장을 나타내며 삭상성선, 원발성 무월경, 성적 유치증을 특징으로 하지만 약간의 이차 성장을 보이기도 하고 자궁출혈이 일어나는 경우도 있다.

#### ① XY 순수 성선 이발생증 (Swyer 증후군)

Swyer 증후군은 Y염색체 (Yp11)에 위치한 sex determining region of the Y chromosome (SRY) 돌연변이에 의해 발생하는 질환으로 46,XY염색체를 가진 여성의 15~20%를 차지한다.<sup>14</sup> SRY 돌연변이에 의해 성선이 정상 고환으로 분화되지 못하고 삭상성선으로 남는다. 그 결과 고환 Sertoli 세포에서 분비되는 antimüllerian hormone (AMH)이 분비되지 못하므로 Müllerian 구조물이 퇴화되지 않고 남는 동시에 성스테로이드 분비가 일어나지 않으므로 여성 표현형의 성적 유치증, 원발성 무월경을 유발하게 된다.

#### ② XX 순수 성선 이발생증

XX 순수 성선 이발생증은 유전체 중에 존재하는 작은 Y 염색체 파편 또는 사춘기 전에 난소 기능부전증을 일으켜 삭상성선을 초래하는 유전자에 의해 발생할 것으로 추정하고 있다.<sup>14</sup>

### 2) 혼합 성선 이발생증

대부분 환자에서 46,XY염색체를 가지며 한쪽은 삭상성선, 반대편은 비정상적으로 발육된 고환을 보유하여 애매 모호한 외부 생식기 모양을 보이는데 일부 환자에서는 SRY 유전자에서 돌연변이를 보이는 경우도 있다.<sup>25,26</sup>

## 4. 조기 난소기능부전증

조기 난소기능부전증은 40세 이전에 난소기능부전이 발생하는 질환으로 여성의 1~5%에서 발생하며 원천적으로 보유 난포의 수가 비정상적으로 적은 경우나 난포의 퇴축

이 비정상적으로 빠른 경우에 발생하게 되며 원인 불명이 가장 흔하고 염색체 이상, 방사선 치료나 화학약물 치료, 감염, 자가면역 현상, 갈락토스혈증, 성선자극호르몬 불감증, 흡연 등이 원인으로 작용하게 된다.

조기 난소기능부전증이 사춘기 이전에 발병하면 정상 난소로의 발육이 일어나지 않아 이차 성징이 발현되지 않으나 사춘기 후기에 발병하면 이차 성징 발현 후 월발성 또는 속발성 무월경의 형태를 보인다.

조기 난소기능부전증으로 진단된 환자의 소수에서 자발적으로 난소기능 회복이 일어나는 경우가 있지만 일단 진단이 된 후 임신율은 0.09%에서 8.2%로 예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있다.

조기 난소기능부전증의 유전적 요인으로는 X염색체의 결손이나 모자이시즘이 관련되며 Xq21-28 결손이 매우 중요한 원인으로 작용함이 알려져 있다.<sup>27</sup>

조기 난소기능부전증과 관련된 유전자로는 Xq21에 위치한 POF1B유전자, Xq21 말단에 위치한 DIAPH2유전자, Xq25에 위치한 XPNPEP2유전자, Xp11.2에 위치한 BMP15 유전자 등이 알려져 있고 FOXL2, ATM 등의 상염색체 유전자 돌연변이도 조기 난소기능부전과 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.<sup>14</sup>

Fragile X 증후군은 유전성 정신 지체의 가장 흔한 원인으로 Xq27.3에 위치한 FMR1 유전자 염기서열에서 CGG 반복 횟수가 200회 이상 확장됨으로써 FMR1 유전자 불활성화에 의해 발생하는 질환이다. 정상군에서는 CGG 반복 횟수가 30회 정도이고 이 질환의 여성 보인자인 경우에는 CGG 반복 횟수가 60~200회 (전돌연변이)로 현재 정신지체는 없지만 불안정하여 다음 세대에서 확장이 일어나서 남아에게 Fragile X 증후군을 전달할 가능성을 갖고 있는 군이다. 이러한 보인 여성의 15~25% 정도에서 조기 난소기능부전증이 발병하며 조기 난소기능부전증 여성이 Fragile X 증후군 보인 상태일 가능성은 4~5%로 보고되고 있다. 이러한 보인자 여성에서 생산되는 비정상 FMR1 mRNA가 난소 기능의 이상을 초래할 것으로 보인다.<sup>28,29</sup>

흡연은 흡연 양에 비례해서 폐경 연령이 빨라지는 경향을 보이는데 이러한 연구 결과에 기초하여 과도한 흡연은 생식세포와 호르몬 생성에 영향을 주어 난소기능부전증을 조장할 가능성이 있는 것으로 알려져 있다.

조기 난소기능부전증을 일으키는 인위적 원인으로는

alkylating agent를 포함한 화학약물 치료, 혈류 장애를 유발할 수 있는 수술, 방사선 치료 등이 있다.

방사선 치료는 치료 용량이 800 cGy를 넘으면 대부분 환자에서 난소기능부전증이 발생하지만 난소기능 부전을 유발할 수 있는 방사선 치료 용량은 개인에 따라 매우 다양하며 40세 이상의 여성에서는 150 cGy 정도의 적은 용량에서도 난소기능부전증이 발생할 수 있다.<sup>14</sup>

볼거리, 난소-난관 농양과 같은 감염성 질환은 난소기능부전증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있고, cytomegalovirus (CMV) 감염은 난소염을 유발할 수는 있으나 난소기능부전증과의 관계는 분명하지 않다.

난소기능부전증은 자가면역 질환의 한 형태로 고려되기도 하는데, 난소기능부전증 환자에서 자가면역 항체 발견율은 많은 경우 92%까지 보고되는 경우도 있지만 약 20% 정도에서 면역학적 이상 징후를 보이는 것으로 알려져 있다. 이러한 환자에서 가장 흔히 동반되는 질환은 갑상선 질환이며 부신기능부전증이 발견되는 경우도 있다. 또한 드물게는 myasthenia gravis, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), 류마치스 관절염, vitiligo, 자가면역성 용혈성빈혈, 당뇨병을 동반하는 경우도 있다.<sup>30</sup>

갈락토스혈증은 galactose-1-phosphate uridyltransferase 결핍에 의해 축적된 갈락토스 대사물이 난포에 독성 효과를 유발하여 난소기능부전증을 일으킬 것으로 보인다.

Savage 증후군은 난포자극호르몬 수용체 기능 이상에 의한 성선자극호르몬 저항성으로 저항성 정도에 따라 원발성 또는 속발성 무월경을 나타낸다.<sup>31</sup>

## 5. 효소 결핍

### 1) 선천성 지질성 부신증식증

Cholesterol에서 pregnenolone으로의 전환은 스테로이드 생합성 과정의 첫 번째 단계이다. 이 대사 단계에 관여하는 효소인 P450scc유전자에서의 돌연변이는 없으나 선천성 지질성 부신증식증은 mitochondria 외막에서 내막으로 cholesterol 수송을 촉진하며 호르몬 생합성의 rate limiting step이 되는 steroidogenic acute regulatory protein, StAR에서의 돌연변이에 의해 발생하는 상염색체 열성 유전 질환이다.

성스테로이드호르몬이 생성되지 않으므로 염색체와 상관없이 여성 표현형과 성적 유치증을 나타내고 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 산혈증 등의 대사 장애를 동반한다.

대부분의 환자는 46,XY염색체를 가지며 자궁이 존재하지 않는다. 46,XX 환자에서는 사춘기에 이차 성징이 나타나는 경우도 있으나 난소 내 cholesterol 침착에 의해 초기에 난소기능부전증이 발생한다.<sup>32</sup>

### 2) 17 $\alpha$ -hydroxylase와 17,20-desmolase 결핍증

CYP 17 유전자에서의 돌연변이는 부신과 성선에서 스테로이드 대사에 관여하는 17 $\alpha$ -hydroxylase 또는 17,20-desmolase 결핍을 야기하는데 이러한 환자는 염색체에 관계없이 여성 표현형과 성적 유치증, 원발성 무월경, 고혈압, 저칼륨혈증을 나타낸다.<sup>33</sup>

환자는 46,XX 또는 46,XY염색체를 가지며 XX염색체 환자는 자궁이 존재하는 반면, XY염색체는 자궁이 없으므로 자궁의 존재 유무가 감별 진단의 단서가 될 수 있다.

17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍이 있는 경우에는 cortisol 합성이 감소하고 negative feedback 부전에 의해 ACTH가 상승한다. 그 결과 과도한 mineralocorticoid가 합성, 분비되어 염분 저류, 칼륨 손실, 고혈압 등이 발생하게 된다.

### 3) 방향화효소결핍증

방향화효소결핍증 (Aromatase deficiency)은 드문 상염색체 열성 유전 질환으로 안드로겐에서 에스트로겐으로의 방향화가 일어나지 않는 결함을 가진다. 방향화효소결핍증에서는 태아기에 태아가 생성하는 안드로겐을 태반에서 에스트로겐으로 전환하지 못하므로 안드로겐이 상승하고 모체 혈중으로 확산되어 모체에서 남성화가 일어나 임신 중에도 질환의 예상이 가능하다.

출생 시 음핵비대와 labioscrotal fusion 등 애매모호한 성기 모양을 보이며 사춘기가 되면서 남성화가 더 심해지고 유방 발육이 없는 원발성 무월경을 나타낸다.

이러한 환자에서는 상승된 FSH, LH, testosterone, DHEA-S와 아주 낮은 estradiol의 호르몬 검사 소견을 보인다. 에스트로겐 투여 치료로 난소나 골격계의 이상을 호전시킬 수 있는데 학동기에는 최소한의 용량을 투여하다 사춘기에 이르면 투여 용량을 올리는 적절한 용량 조절이 이루어져야 한다.<sup>34,35</sup>

## 6. 성선자극호르몬 수용체 돌연변이

### 1) 황체형성호르몬 수용체 (LH receptor) 돌연변이

황체형성호르몬 수용체 돌연변이는 2번 염색체에 위치한 황체형성호르몬 수용체 유전자에서의 homogeneous premature stop codon, 결손, missense 돌연변이 등에 의해 발생하며 성적유치증, 원발성 무월경을 동반한 XY 반응양 환자에서 보고되었다.

이러한 환자에서 고환의 Leydig 세포는 황체형성호르몬에 반응하지 못하므로 hypoplasia가 일어나고 초기에 고환기능부전이 발생하여 남성화에 실패하게 된다. 동일한 돌연변이를 가진 XX염색체 환자에서는 정상 이차성징을 보이나 무월경 상태로 상승된 황체형성호르몬, 정상 난포자극호르몬 혈중치를 보인다.<sup>36,37</sup>

### 2) 난포자극호르몬 수용체 (FSH receptor) 돌연변이

상염색체 열성 유전질환으로 난포자극호르몬 수용체의 extracellular domain에서의 단일 아미노산 치환에 의해 발생하며 난포자극호르몬과 수용체의 결합이 이루어지지 않아 호르몬 기능이 나타나지 않으므로 원발성 또는 조기속발성 무월경이 발생한다. 이차 성징의 정도는 다양하고 상승된 난포자극호르몬과 황체형성호르몬 혈중치를 나타낸다.<sup>38</sup>

## III. 자궁 및 배출관 이상

자궁이나 자궁 경부의 형성부전, 무궁 처녀막이나 질 횡중격 등과 같이 해부학적 이상이 있는 경우도 무월경의 원인이 될 수 있다.

### 1. 뿔러관 결여증

뿔러관 결여증 (Mayer-Rokitansky-Küster-Hausser syndrome)은 염색체는 46,XX이고 내분비학적으로는 모두 정상이지만 Müllerian duct 기원의 기관이 발육되지 않아 자궁이 존재하지 않고 원발성 무월경이 발생한다. 이러한 환자는 15% 정도에서 신장이 없거나 기형 신장을 가지며 40% 정도에서 요관 이상, 5~12%에서 골격계 기형을 동반하므로 신우조영술을 시행하여 요로계 기형 동반 유무

를 확인하여야 한다.<sup>39,40</sup>

## 2. 남성호르몬 불감증후군

과거에는 고환여성화증후군 (testicular feminization syndrome)으로 불리던 완전형 남성호르몬불감증후군 (androgen insensitivity syndrome)은 46,XY염색체를 가지나 표현형은 여성으로 이차 성징은 있으나 원발성 무월경을 나타내고 음모의 발육이 일어나지 않는 남성 가성반음양증 (male pseudohermaphroditism) 중의 하나이다.

남성호르몬불감증후군은 안드로겐 수용체 결함에 의해 발생하는 질환으로 XY염색체에 의해 성선은 정상 고환으로 발육이 일어나고 고환의 Sertoli 세포에서 AMH가 정상 분비됨으로 자궁 등 뿔리관을 퇴화가 일어나서 존재하지 않는다. Leydig 세포에서는 정상적으로 testosterone이 분비되나 안드로겐 수용체 결함에 의해 testosterone의 생물학적 기능이 발휘되지 못하여 Wolffian duct 발육과 외부 생식기 남성화가 이루어지지 않으므로 여성 외부생식기 구조를 가지게 된다.

안드로겐 수용체 유전자는 X 염색체 위에 존재하며 수용체 돌연변이는 250 종류 이상으로 매우 다양하나 아미노산 치환형이 가장 흔한 형태로 보고되고 있다. 수용체 결함의 정도도 다양하여 그 정도에 따라 임상적 특성이 다를 수 있다.

환자의 내분비학적 검사 소견에서 testosterone은 남성의 정상 혈중치를 보이고 황체형성호르몬은 증가되어 있으며 난포자극호르몬은 중등도의 증가를 보인다. 에스트로겐은 정상 여성의 낮은 수준의 정상치를 보이는데 이것은 주로 사춘기 이후 분비된 testosterone의 말초 전환에 의해 생성되며 이렇게 생성된 낮은 수준의 에스트로겐의 의해서 유방의 발육이 정상적으로 일어나는 것은 유방 발육에 있어서 강력한 길항 효과를 나타내는 남성 호르몬이 작용하지 못하기 때문이다.

이러한 환자의 이학적 소견은 일반적으로 키가 크고 액와모나 음모는 전혀 없거나 미미하며 유방의 발육은 정상적으로 이루어져 있다. 골반 검사에서 질은 맹관을 이루고 있고 자궁은 존재하지 않으며 고환은 주로 복강 내 정상 난소가 위치하는 곳이나 서혜부에 존재하지만 신장 하극에서부터 대음순까지 정상 고환의 하강궤적 어디에라도 위치할 수 있다.<sup>41,42</sup>

## 3. 5 $\alpha$ -reductase 결핍증

46,XY 개체에서 정상 남성 성분화는 testosterone과 dihydrotestosterone에 의해 결정된다. 정상 XY염색체 정보에 의해 정상 발육된 고환의 Sertoli 세포에서 AMH를 분비하여 뿔리관을 퇴화시키고 난 후 Leydig 세포에서 분비되는 testosterone에 의해 Wolffian duct가 형성되고 5 $\alpha$ -reductase에 의해 testosterone으로부터 전환된 dihydrotestosterone에 의해 남성의 요-생식동과 외부 생식기가 형성된다.

5 $\alpha$ -reductase 결핍증 환자에서는 정상 고환을 가지고 정상 AMH를 분비하므로 뿔리관은 퇴화되어 존재하지 않고 testosterone에 의해 Wolffian duct 유래 남성 내부 생식기는 정상 발육이 일어나며 음모 분포나 근육 형성, 목소리는 정상 남성의 양태이나 dihydrotestosterone이 생산되지 못함으로 요-생식동과 외부 생식기의 남성 분화가 일어나지 않아 여성형을 보이게 된다.

이러한 환자에서는 사춘기 때 testosterone의 기능적 존재로 유방 발육이 일어나지 않고 성선자극호르몬에 대한 정상적 음성 되먹이기 기전에 의해 낮은 성선자극호르몬 혈중치를 나타낸다.<sup>43</sup>

## 4. 배출관 폐쇄증

질 횡중격이나 무공 처녀막은 자궁이 존재하고 내분비학적으로 정상이므로 내부에서는 정상 월경 현상이 있으나 형성된 월경혈이 외부로 배출되지 못하는 질환이다. 사춘기에 특징적으로 주기적 복통과 혈질증, 혈자궁증, 혈복강증 등의 증상 또는 징후를 나타내며 흔히 자궁내막증이 속발된다.

## 5. 선천성 자궁내막결여증

무월경의 매우 드문 원인으로 이학적 검사가 정상이며 에스트로겐과 황체호르몬 복합 투여 후 소퇴성 출혈이 없을 때 의심해 볼 수 있다.

## 6. 자궁강내 유착증

자궁강내 유착증 (Asherman's syndrome)은 이차성 무

월경이나 월경양이 적어지는 증상의 주된 원인으로 자궁이나 자궁 경부 수술 (자궁근종 절제술, 소파수술, 자궁경부 원추절제술) 후에 흔히 발생하는데, 특히 분만 후 소파수술을 시행한 경우에는 39% 정도에서 자궁강내 유착증이 발생하는 것으로 보고되고 있다. 그 외 자궁 내 피임 장치와 관련된 감염, 심한 골반 내 염증성 질환, 결핵, schistosomiasis 등도 원인이 될 수 있다.

### 무월경의 원인별 발생 빈도

무월경은 생식 내분비 축 즉, 시상하부-뇌하수체-난소-자궁 및 배출구로 연결된 기관들의 기능 또는 해부학적 이상에 의해 발생함으로 전술한 바와 같이 많은 원인이 있으며 원인별 발생 빈도는 원발성과 속발성에서 차이를 보인다.

**Table 2.** Etiologic diagnosis in patients with primary amenorrhea<sup>19,40</sup>

Etiologic diagnosis	No. of patients <sup>19</sup>	% <sup>19</sup> (%) <sup>40</sup>
Hypergonadotropic amenorrhea		
46,XX Pure gonadal dysgenesis (Primary gonadal failure)	11	19.3 (15)
Turner syndrome and variants	10	17.5 (20)
45,X	(2)	(3.5)
Mosaic with or without structural abnormality	(5)	(8.8)
Structural abnormality	(3)	(5.3)
Complete AIS	6	10.5 (9)
46,XY	-	- (5)
Mixed gonadal dysgenesis	2	3.5
17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency	1	1.8
Hypogonadotropic amenorrhea		
Hypothalamic failure	11	19.3 (15)
Isolated gonadotropin deficiency	3	5.3
Panhypopituitarism	1	1.8
Intracranial tumor (Prolactinoma) <sup>40</sup>	1	1.8 (5)
Normogonadotropic amenorrhea		
M-R-K-H syndrome	7	12.3 (10)
Constitutional delay	-	- (8)
PCOS	2	3.5 (3)
Outflow tract obstruction	-	- (3)
Hypothyroidism with hyperprolactinemia	1	1.8
True hermaphroditism	1	1.8
Total	57	100

AIS: androgen insensitivity syndrome, M-R-K-H: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, PCOS: polycystic ovary syndrome.

저자의 연구 결과에 의하면 원발성 무월경의 가장 흔한 원인은 46,XX 순수 성선 이발생증과 시상하부성 무월경 (각각 19.3%)이었고 다음으로는 Turner 증후군 (17.5%), 뮐러관 결여증 (M-R-K-H, 12.3%), 남성호르몬불감증후군 (10.5%) 순의 발생 빈도를 보였다 (Table 2).<sup>19</sup>

Bachmann과 Kemmann<sup>44</sup>의 연구와 Reindollar 등<sup>45,46</sup>의 연구에서 원발성 무월경의 발생 원인은 염색체 이상에 의한 고성선자극호르몬성 저성선증 (20%), 46,XX 순수 성선 이발생증 (15%), 뮐러관 결여증과 체질적 지연 (각각 10%), 남성호르몬불감증후군 (9%) 순의 발생 빈도를 보여 저자의 연구 결과와 유사하였다.

속발성 무월경의 원인으로는 체중감소와 관련된 저성선자극호르몬성 저성선증, 다낭성난소증후군을 포함한 만성 무배란이 가장 흔하며 고프로락틴혈증, 난소기능부전증, 자궁강내유착증 등의 발생 빈도 순을 보인다 (Table 3).<sup>40</sup>

### 무월경의 진단적 접근

무월경은 전술한 바와 같이 많은 원인이 있고 원인별로

**Table 3.** Common causes of secondary amenorrhea (From Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2008; 90: S219-25, with permission from Elsevier).<sup>40</sup>

Category	Approximate frequency (%)
Low or normal FSH	66
Weight loss/anorexia	
Non-specific hypothalamic	
Chronic anovulation including PCOS	
Hypothyroidism	
Cushing's syndrome	
Pituitary tumor, empty sella, Sheehan syndrome	
Gonadal failure: high FSH	12
46,XX	
Abnormal karyotype	
High prolactin	13
Anatomic	7
Asherman syndrome	
Hyperandrogenic states	2
Ovarian tumor	
Non-classic CAH	
Undiagnosed	

FSH: follicle stimulating hormone, PCOS: polycystic ovary syndrome, CAH: congenital adrenal hyperplasia.

다양한 기전에 의해 발생하므로 정확한 진단을 위해서는 자세한 문진과 철저한 이학적 진찰뿐만 아니라 영상 진단, 염색체 검사, 호르몬 검사, 골 연령 등의 복잡한 검사를 필요로 하는 경우가 많다.

실제 진료는 문진과 이학적 검사, 영상 진단, 검사실 검사의 순으로 이루어지는데 정확한 이학적 검사, 부가적 영상 진단, 호르몬 검사, 염색체 검사, 골 연령 검사는 무월경을 진단하는 데 있어서 필요하고도 충분한 검사들로 판단되며 진단적 접근 실제에 관해 요약하면 다음과 같다.

정의에 의해 무월경으로 진단되면 현재의 무월경이 병적인 것인지 체질적 지연인지에 대한 평가가 우선적으로 이루어져야 한다. 문진이나 이학적 검사상 특별한 병리 소견이 없다면 골 연령을 측정하는 것이 바람직하다. 성선의 발육은 연수 연령보다 골 연령과 일치하는 경향을 보이고 골 연령 13세는 성선의 발육이 일어나야 하는 시기이므로 문진이나 이학적 검사에서 병리 소견이 없고 체질적 지연의 가족력 등이 있으며 골 연령이 13세 미만이면 6개월 후 추적진료를 권고하는 것이 타당하며 골 연령 13세 이상이면 일단 병적 현상으로 판단하여 정밀 검사를 시행한다.

### I. 문진 및 이학적 검사

사춘기 지연의 가족력은 체질적 지연을 판단하는 데 도움이 될 수 있으므로 가족력을 확인하고 두통, 시야 장애, 요붕증, 사지 마비 등 중추 신경계 이상을 의심할 수 있는 증세들을 확인한다.

신장이나 외모는 Turner 증후군을 진단하는 데 중요한 단서가 될 수 있으므로 상세히 관찰하고 유즙 분비 병력을 확인하여 고프로락틴혈증의 존재 가능성을 판단 한다.

무월경을 진단하는 데 있어서 실질적으로 가장 중요한 첫 단계는 골반 검사와 이차 성징 유무를 판단하는 것이다.

이차 성징 발육 여부의 판단을 위해서는 유방과 음모의 발육 정도를 확인하여야 하며 골반 검사에서 자궁의 존재와 난소 유무, 배출구의 정상여부를 확인하는 것은 진단의 결정적 단서가 되므로 철저한 검사가 이루어져야 한다.

최근에는 질식 초음파의 영상이 탁월하므로 대부분의 경우에는 질 또는 항문을 통한 초음파 검사에서 자궁 존재 여부가 판가름나지만 확실하지 않은 경우는 자기공명영상 촬영하든지 환자의 동의를 받아 질경 검사를 시행하

고 적응에 따라서는 복강경을 시행하여 자궁 존재 여부를 확실히 확인하여야 한다.

주기적 하복통이 있으면서 초음파 검사에서 난소가 확인되고 혈질증, 혈자궁증 등이 발견되면 진찰 소견과 종합하여 무궁치녀막이나 질 횡중격 등으로 바로 진단이 가능하다.

이학적 검사에서 자궁이 없다고 판단된 경우는 우선 뿔리관 형성부전증, 완전형 남성호르몬 불감증후군, 17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증, 5 $\alpha$ -reductase 결핍증 등을 의심할 수 있으며 추가로 시행되는 염색체 검사와 호르몬 검사의 결과를 참고하여 최종 진단을 한다.

뿔리관 형성부전증은 46,XX 정상 염색체를 가지고 정상 난소가 존재하나 Müllerian duct 유래의 기관만 존재하지 않는 질환으로 질은 요-생식동 근원의 맹관으로 형성되거나 존재하지 않는다. 정상 난소에 의해 정상 내분비 기능을 가지고 있으므로 정상 여성 외모와 정상 이차 성징, 정상 내분비 검사 결과를 나타낸다.

완전형 남성호르몬불감증후군은 46,XY염색체를 가지며 유방의 발육은 정상이나 음모나 액와모가 전혀 없거나 발육이 미미하고 내분비 검사상 testosterone은 남성의 정상치, estradiol은 정상 여성의 하한치, 상승된 LH, 정상이나 약간 상승된 FSH 혈중치를 보이면 진단이 된다.

5 $\alpha$ -reductase 결핍증은 완전형 남성호르몬불감증후군과 감별 진단해야 할 질환으로 46, XY염색체를 가지고 음모와 액와모의 발육이 있으나 유방의 발육은 없다. 검사실 소견은 정상 남성의 testosterone 혈중치를 보이나 LH 상승이 없는 것이 특징이며 hCG 투여 후 dihydrotestosterone 상승 유무를 통해 완전형 남성호르몬불감증후군과의 감별진단을 확정한다. 즉, hCG 투여 후 완전형 남성호르몬불감증후군에서는 dihydrotestosterone의 상승을 보이는 데 반해 5 $\alpha$ -reductase 결핍증에서는 dihydrotestosterone의 상승이 없는 것이 특징이다.

17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증은 46,XY염색체를 가지며 낮은 에스트로겐, testosterone 혈중치를 보이며 LH, FSH가 상승되어 있고 과도한 mineralocorticoid 생산으로 고혈압을 동반하는 특징을 갖는다. 혈중 황체호르몬과 deoxycorticosterone은 상승되어 있는 반면, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone은 저하되어 있고 ACTH 자극 검사에서 ACTH 투여 후 혈중 황체호르몬은 급격한 상승을 보이는

만면 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone 혈중 농도는 변화가 없을 때 최종 진단을 내릴 수 있다.

## II. 호르몬 검사와 염색체 검사

무월경의 원인을 찾기 위한 호르몬 검사로서는 LH, FSH, estradiol, TSH, 프로락틴, testosterone, DHEA-S 를 시행하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

LH, FSH, estradiol은 생식 내분비 축의 기능을 평가하는 검사로 무월경 환자들은 hypergonadotropic hypogonadism (high LH/FSH, low estradiol), hypogonadotropic hypogonadism (low LH/FSH/estradiol), normogonadotropic normogonadism으로 분류된다.

TSH 이상이 있을 때에는 갑상선 질환을 프로락틴 상승이 있을 때는 고프로락틴혈증으로 진단되며 정밀 검사를 시행한다.

Hypergonadotropic hypogonadism은 주병변 부위가 성선(난소)이며 기능부전으로 인하여 성호르몬 분비가 이루어지지 않아 성선자극호르몬이 상승하게 된다.

여기에 해당하는 질환은 Turner 증후군, X염색체 결손, 환 X염색체, 등완 염색체, 모자이시즘, Swyer 증후군, XX 순수 성선 이발생증, 혼합 성선 이발생증, 조기 난소기능부전증 등이 있으며 염색체 검사 결과를 참고하여 진단이 이루어진다.

저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 산혈증 등이 동반되면 선천성 지질성 부신증식증으로 진단되고 testosterone과 DHEA-S가 상승되어 있고 애매모호한 성기와 남성화가 있으면 방향화효소 결핍증을 의심해야 한다.

난소 초음파 검사에서 미성숙 난포가 확인되면 성선자극호르몬 수용체 돌연 변이를 생각해야 한다.

Hypogonadotropic hypogonadism은 주 병변이 시상하부나 뇌하수체로 성선자극호르몬분비호르몬이나 성선자극호르몬 분비 장애가 주요 원인이므로 중대한 질환인 종양성 병변을 확인하기 위하여 두부 영상 진단을 실시한다.

영상 진단에서 종양성 병변이 없음이 확인되면 성선자극호르몬분비호르몬 자극 검사를 시행하여 주요 병변이 시상하부인지 뇌하수체인지를 구분할 수 있다.

무월경 원인은 병력에 따라 체질적 지연, Kallmann 증후군, 성선자극호르몬 수용체 돌연변이, 체중 감소나 다이

아트, 거식증, 운동, 스트레스 등으로 진단되는데 FSH는 낮으나 LH가 상승되어 있는 경우에는 난포자극호르몬결핍증으로 진단한다.

Normogonadotropic normogonadism은 성선자극호르몬분비호르몬 분비 장애를 야기하는 전술한 원인들 중 그 정도가 경한 경우나 비만, 다낭성난소증후군 등이 있을 때 주로 발견되는 내분비학적 소견으로 원발성 무월경보다는 속발성 무월경이 여기에 속하는 경우가 많다.

무월경 진단에서 모든 가임 여성은 임신의 배제가 필수적인데 속발성 무월경에서 임신 여부의 확인이 더욱 중요하다.

속발성 무월경 환자에서 임신 여부가 배제되면 호르몬 검사를 통해 내분비학적 이상을 확인하고 병력상 자궁강내 유착증의 가능성이 있으면 자궁-난관 조영술을 촬영하여 자궁강내 유착 여부를 확인한다.

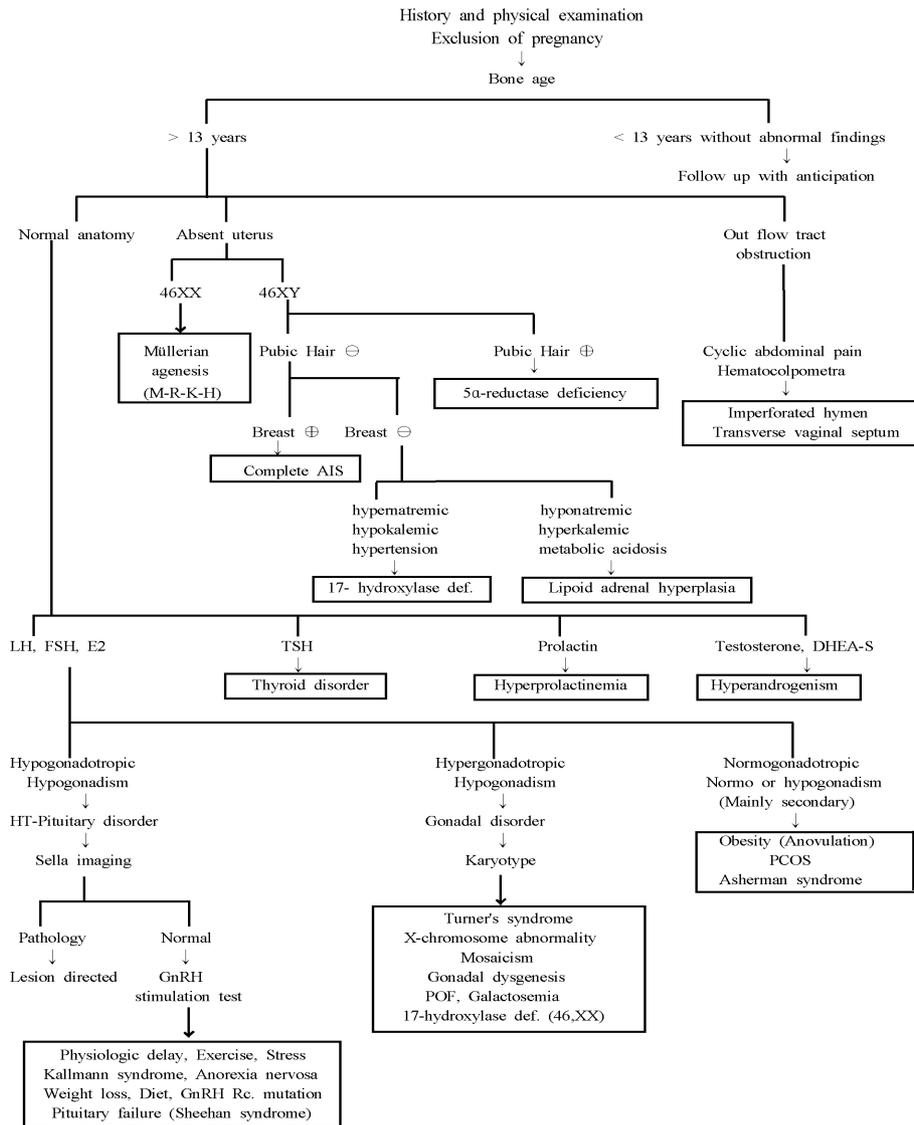
호르몬 검사 결과 조기 난소기능부전증이 의심되면 염색체 검사와 자가 면역 질환에 대한 선별검사를 시행하는 것이 바람직하다. 염색체 이상을 동반한 조기 난소기능부전증은 30세 이전에 대부분 발생하므로 환자의 나이가 30세 이전인 경우는 염색체 검사를 우선 시행하고 30세 이상인 환자에서는 자가 면역 질환 선별 검사를 시행하는 것이 더욱 적절할 것으로 보인다.

조기 난소기능부전증과 동반되는 자가 면역 질환 선별 검사로서 갑상선 기능과 항갑상선 항체 검사, 부신 기능 검사를 시행하는 것은 충분한 타당성이 있을 것으로 보인다. Antinuclear antibody, rheumatoid factor, lupus anticoagulant 존재 평가를 위한 partial thromboplastin time (PTT), 부갑상선 기능 평가를 위한 전해질이나 혈중 calcium, phosphorus 검사를 시행할 수 있으며 환자의 병력이나 증상에 따라 myasthenia gravis, ITP, 류마티스 관절염, 용혈성빈혈, 당뇨병에 대한 선별 검사가 이루어져야 한다.

선천성 자궁내막결여증은 무월경의 매우 드문 원인으로 이학적 검사와 호르몬 검사가 모두 정상일 때 의심할 수 있으며 에스트로겐과 황체호르몬을 복합 투여하여 소퇴성 출혈이 없을 때 진단이 이루어진다 (Fig. 1).

## 무월경의 치료

무궁저녀막이나 질횡중격 환자, 필리관 형성부전증 환



**Fig. 1.** Diagnostic approach in patient with amenorrhea. M-R-K-H: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, AIS: androgen insensitivity syndrome, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone, TSH: thyroid stimulating hormone, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate, POF: premature ovarian failure, PCOS: polycystic ovary syndrome.

자에서는 동반 기형 유무를 확인하기 위하여 IVP와 X-ray 검사를 시행하고 무궁치녀막 환자는 십자 절개, 질횡중격 환자에서는 중격절제술을 시행한다.

뮐러관 형성부전증 환자의 치료는 정상적 성생활이 가능하도록 기능적 질형성술을 시행하는 것이다. 요-생식동 근원의 잔존 질 길이에 따라 질 길이가 5 cm 이상인 경우는 더 이상의 치료는 필요 없고 5 cm 미만인 경우는 환자에 따라 물리적 확장을 시도하든지 McIndoe 수술을 시행한다.

자궁경부 형성부전이나 무형성 환자는 자궁 전적출술을

고려하여야 한다.

무월경 환자의 염색체 검사에서 Y염색체 보유가 확인되면 모든 환자에서 성선 악성 종양 발생을 예방하기 위하여 발견 즉시 성선절제술을 시행하는데, 완전형 남성호르몬불감증후군에서는 성선 종양 발생이 사춘기 이전에 발생한 보고가 없고 원활한 이차 성징의 발현을 위하여 사춘기 이후에 성선절제술을 시행하고 자궁이 없으므로 에스트로겐 단독 투여를 하여 여성형을 유지한다.

5α-reductase 결핍증 환자에서도 성선절제술을 시행하

고 에스트로겐을 단독 투여하여 여성 이차 성장을 유도한다.

자궁이 없는 46,XY형의 17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증 환자에서도 성선절제술을 시행하고 corticosteroid와 단독 에스트로겐을 투여하며 46,XX형에서는 자궁이 존재함으로 corticosteroid와 에스트로겐과 황체호르몬을 복합 투여하여 이차 성장을 유도한다.

Hypergonadotropic hypogonadism으로 진단된 환자 중 Turner 증후군 환자는 30% 정도에서 대동맥축착증을 동반하고 갑상선 기능 이상이나 비뇨기계 이상을 동반할 가능성이 높으므로 비뇨기계와 심장 초음파 검사를 시행하여 이상 유무를 확인하고 갑상선 기능 검사를 시행한 후 심초음파는 3~5년마다 갑상선 기능 검사는 매년 추적 시행하는 것이 바람직하다. Turner 증후군 일부에서는 Y염색체 파편을 보유하고 있는 경우가 있으므로 Y염색체 특이 탐측자 PCR을 시행하여 Y염색체 보유가 확인되면 성선절제술을 시행한다.

난소기능부전증과 관련된 모든 hypergonadotropic hypogonadism 환자는 이차 성장의 유도, 성숙, 유지와 골다공증 예방을 위하여 주기적인 에스트로겐과 황체호르몬 투여를 시작한다.

호르몬 치료는 conjugated estrogen 0.625 mg이나 estradiol 1 mg으로 시작하며 MPA 2.5~10 mg이나 oral micronized progesterone 100~200 mg, progesterone 좌약 50~100 mg을 1~2개월 마다 12~14일간 투여한다.

Hypogonadotropic hypogonadism 환자에서 중추 신경계 종양이 있는 경우는 수술이나 방사선 치료를 시행하고 전술한 방법과 동일하게 주기적 에스트로겐과 황체호르몬 복합 투여를 시행한다. 체중 감소, 거식증, 영양 결핍, 흡수 장애, 운동, 만성 질환과 관련된 경우에는 원인 특이적 치료를 시행한다.

호르몬 검사에서 갑상선 기능 이상이 발견되면 진단에 적절한 치료를 선택하고 고프로락틴혈증은 보통 도파민 효

능제인 bromocriptine으로 치료하는데, 프로락틴을 분비하는 뇌하수체 선종이 발견된 경우 종양이 커서 신경학적 징후를 나타내든지 약물 치료에 반응하지 않는 경우에는 수술을 고려한다.

자궁강내 유착증의 치료는 자궁경하 유착 박리술, 재유착을 방지하기 위한 소아 폴리 도관 삽입, 고용량 에스트로겐 및 항생제 투여로 구성된다.

다낭성난소증후군이 무월경의 원인으로 확인된 경우는 자궁내막 검사를 시행하여 자궁내막 증식 상태를 확인하는 것이 바람직하며 환자의 상황에 따라 치료가 결정되어야 한다.

임신을 원치 않을 때는 경구용 피임약이나 주기적 황체호르몬을 투여하고 임신을 원하는 경우에는 clomiphene, insulin sensitizer, 성선자극호르몬 등을 사용하여 순차적으로 배란유도를 시행한다.

## 맺음말

무월경은 시상하부-뇌하수체-난소-자궁-배출관으로 연결된 생식 내분비 축의 기능 또는 해부학적 이상에 의해 발생하므로 그 원인이 매우 다양하고 복잡하다. 무월경을 정확하게 진단하고 치료하기 위해서는 생식 내분비 현상의 포괄적 이해와 지식의 축적이 선행되어야 한다.

무월경 환자에서는 드물지만 생명을 위협할 수 있는 심각한 질환을 동반할 수 있으므로 진료 시 이러한 질환에 대한 경계심을 가져야 하며 결코 정밀 진단의 시기를 늦추지 말아야 한다.

무월경 환자의 치료는 원인에 따라 매우 다양한 치료가 결정되므로 원인을 정확하게 찾는 것이 가장 중요하며 무월경 원인 진단을 위해서는 철저한 이학적 검사와 보조적 영상 진단, 골 연령 검사, 호르몬 검사, 염색체 검사를 시행할 것을 권고하며 이러한 검사는 진단에 있어서 필요하고도 충분한 진단 도구가 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Speroff L, Fritz MA. Amenorrhea. In: Speroff L, Fritz MA, editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 402-63.
2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics 1997; 99: 505-12.
3. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. Science 1974; 185: 949-51.
4. Lucas AR, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The ups and downs of anorexia nervosa. Int J Eat Disord 1999; 26: 397-405.

5. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987-97.
6. Rosenfield RL. Clinical review 6: diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 559-62.
7. Hall JE. Physiologic and genetic insights into the pathophysiology and management of hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60: 93-101.
8. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1532-8.
9. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2001; 16: 2198-205.
10. Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders. *N Engl J Med* 1985; 313: 295-303.
11. Mehler PS. Clinical practice. Bulimia nervosa. *N Engl J Med* 2003; 349: 875-81.
12. Olson BR. Exercise-induced amenorrhea. *Am Fam Physician* 1989; 39: 213-21.
13. Highet R. Athletic amenorrhoea. An update on aetiology, complications and management. *Sports Med* 1989; 7: 82-108.
14. Berek JS. Amenorrhea. In: Berek JS, editors. *Berek and Novak's Gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1035-67.
15. Layman LC, McDonough PG, Cohen DP, Maddox M, Tho SP, Reindollar RH. Familial gonadotropin-releasing hormone resistance and hypogonadotropic hypogonadism in a family with multiple affected individuals. *Fertil Steril* 2001; 75: 1148-55.
16. Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1580-8.
17. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL, et al. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 1997; 337: 607-11.
18. Rosen GF, Kaplan B, Lobo RA. Menstrual function and hirsutism in patients with gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 677-80.
19. Rhee JH. Clinical investigation of primary amenorrhea. *Korean J Obstet Gynecol* 2002; 45: 1045-51.
20. Turner's syndrome. *West J Med* 1982; 137: 32-44.
21. Baughman FA Jr, Vander Kolk KJ, Mann JD, Valdmans A. Two cases of primary amenorrhea with deletion of the long arm of the X chromosome (46, XXq-). *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 1065-9.
22. Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet* 1990; 85: 175-83.
23. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1757-66.
24. Ferguson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2: 142-55.
25. Cotinot C, Pailhoux E, Jaubert F, Fellous M. Molecular genetics of sex determination. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 157-68.
26. Park J, Kim J, Rhee J. A case of gonadoblastoma in patient with mixed gonadal dysgenesis. *Korean J Obstet Gynecol* 2002; 45: 1204-8.
27. Kim MJ, Kim HJ, Ryu SJ, Kim JI, Rhee JH. Two cases of recovery of ovarian function and spontaneous pregnancy in women who were diagnosed as premature ovarian failure. *Korean J Obstet Gynecol* 2000; 43: 145-9.
28. Murray A. Premature ovarian failure and the FMR1 gene. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 59-66.
29. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hijji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-5.
30. Park JC, Kim JI, Rhee JH. Association with autoimmune disease in patients with premature ovarian failure. *Korean J Fertil Steril* 2004; 31: 149-54.
31. Kim MH. "Gonadotropin-resistant ovaries" syndrome in association with secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 257-63.
32. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1870-8.
33. Park KY, Park KL, Rhee JH. A case of 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in 17-year-old girl. *J Kor Soc Endocrinol* 1996; 11: 102-7.
34. Bulun SE. Clinical review 78: Aromatase deficiency in women and men: would you have predicted the phenotypes? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 867-71.
35. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, Lippuner K, Jaeger P, Harada H. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1739-45.
36. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W, et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 334: 507-12.
37. Latronico AC. Naturally occurring mutations of the luteinizing hormone receptor gene affecting reproduction. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 17-20.
38. Tapanainen JS, Vaskivuo T, Aittomaki K, Huhtaniemi IT. Inactivating FSH receptor mutations and gonadal dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 129-35.
39. Park JC, Shin SJ, Kim JI, Rhee JH, Kim TH. A successful uterine surrogate pregnancy via oocyte retrieval through the neovagina in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 681-4.
40. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl): S219-25.
41. Kim JI, Rhee JH, Eun MH. A case of complete androgen insensitivity syndrome with bilateralinguinal gonads. *Korean J Obstet Gynecol* 1999; 42: 632-6.
42. Kim PJ, Lee EW, Zo NG, Rhee JH. A case of complete androgen insensitivity syndrome which gonadectomy had been performed by pelviscope. *Korean J Obstet Gynecol* 1996; 39: 1568-75.
43. Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Sturla E. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *Am J Med* 1977; 62: 170-91.
44. Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 98-102.
45. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 531-43.
46. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 371-80.

**= 국문초록 =**

정상 월경은 시상하부-뇌하수체-난소-자궁 축의 완전한 기능적 상호작용에 의해 일어난다. 시상하부-뇌하수체-난소-자궁 축의 어느 위치에서라도 기능적 장애가 발생하면 무월경이 유발되며 가임여성에서 임신 또는 수유를 제외한 무월경의 유병률은 약 3~4% 정도이다. 무월경의 원인은 매우 다양하므로 진단을 위해서는 무월경을 유발할 수 있는 관련 질환들에 대한 광범위한 이해가 필요하며 원인들 중에는 생명을 위협할 수도 있는 치명적인 질환이 잠복해 있을 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다. 무월경의 진단을 위해서는 철저한 병력 청취와 해부학적 평가, 염색체 확인, 생식내분비 양상의 평가가 필수적이며 거의 모든 무월경의 원인적 진단은 이러한 진단 수단을 이용한 단계적 접근에 의해 정확히 이루어질 수 있다.

**중심단어:** 무월경, 시상하부-뇌하수체-난소-자궁 축, 무월경의 원인, 진단

---