

양측 서혜부 성선을 동반한 남성호르몬 불감 증후군(완전형) 1례

계명대학교 의과대학 산부인과학교실
이정호 · 은명희 · 김종인

-ABSTRACT-

A Case of Complete Androgen Insensitivity Syndrome with Bilateral Inguinal Gonads

Jeong Ho Rhee, M.D., Myoung Hee Eun, M.D., Jong In Kim, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University,
TaeGu, Korea

Androgen insensitivity syndrome is a genetic syndrome characterized by complete or partial resistance of end organ to the peripheral effect of androgen. Patient have a male karyotype(46,XY) and bilateral testes. Appearance of external genitalia depend on the degree of androgen insensitivity. In the complete form, external genitalia is normal female but in the incomplete form, external genitalia figure varies from that of a virilized female to that of an undervirilized male with a short penis and hypospadias. The gonads are able to be located along the descending course of the testis during development. The usual presenting symptom in complete type is primary amenorrhea or inguinal mass, but in incomplete type, the patient mainly present with ambiguous genitalia. Recently we experienced one case of this syndrome and removed the bilateral gonads, so we report it with brief review of literatures.

Key Words: Androgen Insensitivity Syndrome

남성호르몬 불감증후군은 X 염색체 열성 유전이나 남성에 국한된 상염색체 우성유전 또는 돌연변이에 의한 남성호르몬 수용체 결함에 의해 안드로겐 작용에 대한 말단 장기의 저항이 원인인 질환으로 염색체는 46,XY를 가지고 있으나 표현형은 저항의 정도에 따라 여성 또는 남성화된 여성으로 나타나게 된다. 즉 정상 여성의 외음부를 가진 완전형, 음핵비대를 동반한 여성형, 비교적 작은 고환이 있으나 2차 남성성징이 없는 Reifenstein's syndrome, 무정자증이나 회소정자증을 가진 남성형까지 그 범주는 매우 다양하다.¹ 성선의 위치는 정상 고환의 하강 궤적을 따라 어느 곳에도 위치할 수 있는데 잠복 고환으로 인한 종양 발생의 가능성이 높아 성선 절제술이 반드시 필요하며 완전형의 경우에는 사춘기 직후에 성선 절제술을 시행한다.

저자들은 최근 양측 서혜부 성선을 동반한 완전형 남성호르몬 불감 증후군 환자를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자 : 박0일, 22세

주소 : 일차성 무월경

현병력 : 학생, 미혼, 초경이 없어 내원함

가족력 : 1 남 1 녀중 장녀로 남동생은 정상적인 2차 성징을 보이고 있었으며 부친은 비교적 건강하였고 모친은 임신기간 중 특별한 질병이나 약물 복용은 없었으며 외가 쪽에도 무월경이나 불임 환자는 없었다.

월경력 : 초경이 없었다

출산력 : 0-0-0-0

과거력 : 특이한 질병, 외상, 수술력은 없었다.

진찰소견 : 신장은 168 cm, 체중은 55 kg, 혈압은 110/70 mmHg, 외견상 성숙한 여성이었으나 음모와 액와 모는 전혀 없었고, 유방의 발달은 미숙하였다(Tanner stage 2). 양측 서혜부에 도수 정복 되지않는 직경 3-4 cm

가량의 부드러운 종괴가 만져지는 것 외에는 이학적 검사상 특이한 소견은 없었다. 내진상 외음부는 음핵비대나 소음순, 대음순의 이상 소견없이 정상 여성 성기의 형태를 가졌으며 질은 길이 6 cm 정도의 맹관을 형성하고 있었다. 자궁의 경부와 체부는 촉지되지 않았으며 요관구는 정상 위치에 개구 되어 있었다

검사소견 : 혈액검사 소견은 혈색소 12.6 gm/dl, 백혈구 5,590/mm³ 이고 뇨검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 매독 반응 검사, 흉부 X선, 심전도 검사는 모두 정상이었다. 내분비 검사상 LH 14.4 mIU/ml(male 2.4-5.90, female 0.8-25.8), FSH 6.49 mIU/ml(male 1.6-17.8 female 1.1-20.9), Estradiol 45.01 pg/ml(male 0-44 female 10-375), Testosterone 8.38 ng/ml(male 2.7-10.7 female 0.06-0.86), Prolactin 11.15 ng/ml(25.0 이하), TSH 1.43 μ IU/ml(5.0 이하)로 LH의 상승 소견을 보였다. 염색체 검사 소견은 46,XY(Fig. 1)였으며 구조적 변이는 보이지 않았다. 자기 공명 영상에서 자궁 및 부속기는 보이지 않았으며 서혜부에 직경 3 cm 크기의 종물이 보였다(Fig. 2).

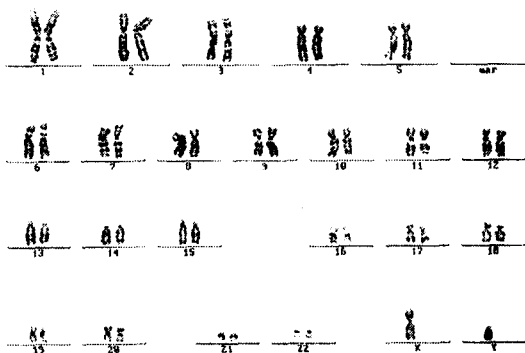


Fig. 1. Karyotype of 46,XY

수술 소견 : 완전형 남성호르몬 불감증후군의 진단하에 먼저 복강경 검사를 시행하였다. 복강경 검사상 자궁 및 자궁 부속기는 볼 수 없었으며 질부는 맹관으로 더글라스와에서 끝나고 방광은 정상 위치에 있었다. 복강내 고환으로 생각 되는 구조물은 없었으며 양측 서혜부에 존재하는 고환 및 부고환의 절제술을 시행하였다(Fig. 3).

Fig. 3. Both inguinal mass consist of testis with attached tunica vaginalis

병리 조직학적 소견 : 육안 소견상 우측은 6.6x3.6x2.0 cm, 좌측은 5.4x4.3x1.6 cm의 고환이 초막(tunica vaginalis) 부착되어 있었고 절단면은 다엽성 남성 부분이 있는 갈색의 점액성 조직과 회백색의 섬유화 조직이 섞여 있었다. 절제된 양측 성선 조직은 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매 박절한후 광학 현미경으로 관찰하였으며 현미경 소견상 양측 고환은 미성숙한 세정관(seminiferous tubule)과 Leydig 세포가 포함되어 있었다. 세정관은 Sertoli 세포와 소수의 생식세포를 가지고 있었으며 섬유화된 조직의 단면은 비정상적으로 비대화된 고환도대(gubernaculum testis)의 평활근으로 증식되어 있었고 남성 부분의 단면은 추벽(plica)을 중심으로 섬모성 입방형 상피가 둘러싼 여러개의 남성 구조로 되어 있었다(Fig. 4).

수술후 경과 : 환자는 수술후 양호한 경과를 보여 수술 3일 후 퇴원 하였으며 현재 외래 통원하며 호르몬 대체 요법을 받고 있다.

고 찰

1953년 Morris는 양측 고환이 있으면서 외부 생식기가 여성인 환자들을 고환성 여성화 증후군이라 명명하고 처음으로 보고하였는데 이 질환은 정상적인 남성 염색체 46,XY와 고환을 가지고 있으면서도 남성 호르몬 수

Fig. 2. MRI shows both inguinal mass without uterus and adnexa.(T2)

외부 생식기가 정상적으로 발육하지 못하고 여성화 된다. 완전형의 임상적 특징은 유방의 발육은 있으나 일차성 무월경을 나타내고 액와모와 치모는 없으며 질은 맹관을 형성하고 자궁 경부 및 체부는 존재하지 않는다. 고환의 위치는 정상 고환의 하강 궤적을 따라 어디라도 존재할 수 있으며 서혜부의 잠복 고환이 30%에서 나타난다. 그러나 불완전형의 임상적 특징은 음핵 비대, 부분적 음순 융합, 체모 소실에서부터 불임 남성에 이르기까지 다양하며 무정자증이나 회소 정자증을 가진 불임 남성의 40% 이상이 남성 호르몬 불감 증후군에 의한 것으로 보고 되고 있다.³

표적 세포에서 남성 호르몬 반응성에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 남성 호르몬의 세포내 농도, 남성 호르몬에 대한 수용체의 친화력 및 용량, 동화 및 이화 작용에 관련된 효소의 세포내 농도, 수용체의 유전자 물질 결합부의 적절성 등이 있다. Griffin 등은 남성 호르몬 불감 증후군의 주요한 생물학적 병인은 태아 고환 조직에서 생성된 남성 호르몬에 대한 표적기관의 불응 때문이라고 하였고, Lyon 등은 dihydrotestosterone과 테스토스테론에 대한 남성 호르몬 수용체의 결핍이 1차적 결함이라 하였다.^{4,5} De Groot 등은 세포질내 남성 호르몬 수용체는 정상이나 수용체 이후 부분의 이상(postreceptor defect)에 의해서도 발생할 수 있다고 하였다.⁶

남성 호르몬 불감 증후군의 유전 양식은 X 염색체 열성 유전이 대부분이지만 남성에 국한된 상 염색체 우성 양식을 취하기도하고 30%는 가족력 없이 돌연 변이에 의해서 발생 하기도 한다.⁴ 남성 호르몬 수용체를 전사하는 유전자는 X 염색체 장완의 11-12 위치에 있으며 유전자의 완전 결손, 남성 호르몬 결합 영역이나 유전자 물질 결합 영역에 대한 exon의 결함, 또는 단일 염기 돌연 변이에 의해 완전형 또는 불완전형 남성 호르몬 불감 증후군이 나타난다.^{7,9}

남성 호르몬 불감 증후군은 남성 가성 반응양 중 가장 많은 질환으로 15-20%를 차지하며 빈도는 보고에 따라 차이는 있으나 남아 출산에 대해 1:20,000-1:64,000 정도이고 일차성 무월경의 세 번째로 흔한 원인으로 10%를 차지 하며 완전형과 불완전형의 비는 1:10 정도로 보고 되고 있다.^{7,10,11} 1982년 부터 1995년 까지의 국내 보고에 의하면 17례 중 13례가 완전형이었고 4례는 불완전형이었으며 보고된 17례 중 10례는 가족력이 있었으나 정확한 유전 양식은 규명되지 않았고 7례는 가족력이 없는 돌연 변이에 의한 것으로 추정 되었다.¹²

불완전 남성 호르몬 불감 증후군과 구별 해야할 질환으로는 부신-성기 증후군(adreno-genital syndrome)과 5α-환원효소 결핍증이 있는데 후자는 상 염색체 우성으로 유전되며 내부 생식기는 정상 남성화 되고 dihydrotestosterone에 의존하는 구조 즉 외부 생식기는 여성화되나

Fig. 4. Section of both testes show numerous clusters of immature seminiferous tubules and aggregates of Leydig cells.(X200, X400)

용체 결합에 의해 남성 호르몬에 대한 표적 세포의 불응성에 의한 것이다.² 고환의 분화는 발생 6~7주 경에 시작되는데 이는 Y 염색체 단완에 위치한 SRY(sex determining region of Y)의 정보에 의해 성선이 고환으로 분화를 하며 발생 8주에는 Sertoli 세포에서 생성된 물러씨 기관 억제인자(Anti Müllerian Hormone)에 의해 물러관의 퇴화가 일어나고, Leydig 세포에서 분비된 테스토스테론에 의해 증신관(Wolffian duct)이 발육 됨으로써 내부 생식기가 형성되며 외부 생식기는 5-α 환원효소에 의해 테스토스테론에서 전환된 dihydrotestosterone에 의해 남성 외부 생식기가 형성 되는데 인간의 성 발생에서 Y 염색체와 남성 호르몬의 일련의 작용 과정이 정상적으로 이루어지지 않으면 표현형은 여성화 된다. 남성 호르몬 불감 증후군에서는 성선이 고환으로 분화 하는 것이나 고환에서 남성 생식기 분화를 위해 분비 되어야할 화학 물질(testosterone, Müllerian Inhibitory factor)은 정상적으로 분비되어 물러씨 기관은 모두 퇴화되어 자궁 경부 및 체부, 난관은 존재하지 않게 되며 테스토스테론에 의해 발육 되어야할 내부 생식기(부고환,정관)나 dihydrotestosterone에 의해 남성형으로 발육 되어야할 요-생식동 기관이나

정상 남성의 2차 성징이 나타난다.

남성 호르몬 불감 증후군의 진단은 가족력이 있는 경우 태생기에 양수 검사를 하여 남성 호르몬 수용체를 측정하거나 염색체 검사와 함께 태아 생식기의 반복적 초음파 소견을 통하여 진단을 할 수도 있고 사춘기 이전에는 서혜부 탈장을 가진 여아, 사춘기 이후에는 일차성 무월경과 자궁이 없는 환자와 체모가 없는 등의 임상 증상으로 의심이 되는 경우에는 염색체 검사, 호르몬 검사, 내부 생식기 확인을 위한 초음파, 자기 공명 영상을 통해 진단이 가능하나 확진을 위해서는 생식기 부분의 피부를 생검하여 배양한 섬유아 세포내 남성 호르몬 결합 단백질의 결합 능력의 이상 소견, HCG 자극 검사에서 혈장내 테스토스테론과 dihydrotestosterone의 정상 증가 소견이 필요한데 테스토스테론과 dihydrotestosterone의 증가가 없으면 남성 호르몬 불감 증후군 보다는 테스토스테론의 합성 장애 또는 5- α 환원 효소의 결핍을 의미한다.¹³⁻¹⁵ 이 질환에서 테스토스테론은 성인 남자의 정상치이거나 약간 증가되어 있고 황체화 호르몬은 증가, 난포 자극 호르몬은 정상이거나 약간 증가된 소견을 보인다.¹⁶ 증가된 테스토스테론은 말초 전환을 통해 estradiol이 되어 보통 성인 남자에 비해 증가된 estradiol치를 나타낸다.¹⁷

남성 호르몬 불감 증후군의 치료는 고환 절제술, 질 형성술, 호르몬 대체 요법으로 구성 되는데 가장 중요한 합병증은 잠복 고환으로 인한 종양의 발생이다. 잠복 고환에서 발생 하는 악성 종양은 25세 이전에는 드물고 발병율은 5% 이하이다 그러므로 성선 절제술은 모든 환자에서 공히 시행 되어야 하지만 수술의 시기는 완전형과 불완전형에 따라 다르다. 완전형의 경우에는 사춘기 이전의 종양 발생이 거의 없으므로 원할한 2차 성징이 일어난 사춘기 이후에 성선 절제술을 시행한다.^{7,18} 그러나 불완전형의 경우에는 사춘기에 나타나는 남성화를 차단하기 위해 사춘기 이전에 수술을 시행 한다. 악성 종양의 위험은 나이, 고환의 위치, 고환의 분화 정도에 따라 다르며 25세에 3.6%, 50세에 33% 정도에서 악성 종양이 발생 하고 종양의 종류는 정상피종(seminoma)이 가장 흔하지만 sertoli 세포 선종도 25%에서 발생하며 물러씨 기관 흔적 낭종, 부성선 낭종도 발생 할 수 있다.¹⁹ 에스트로겐의 투여는 완전형에서는 수술후 바로 투여하고 불완전형에서는 수술후 사춘기때 시행 한다. 남성 호르몬 불감 증후군에서 신생아 시기의 적절한 성 결정은 매우 중요하다. 적절한 남성의 기능을 가지는 경우가 거의 없으므로 대부분의 경우 여성으로의 성 결정이 이루어진다. 이러한 환자들은 월경 현상이나 가임력은 없으나 여성으로서의 성 생활은 가능 하므로 질 형성술이 필요한 경우가 있는데 질 형성술은 수술후 질 협착의 가능성을 줄이기 위하여 성 생활이 왕성한 시기에 하도록 한다. 만약

남성으로 성 결정을 하여 양육하게 되면 부족한 남성화와 사춘기때의 여성형 유방의 발육으로 심각한 정신적 문제를 야기 시킬 수 있다. 본 증례의 경우는 양측 서혜부에 위치한 고환 절제술은 시행 하였으나 질은 6 cm로 길이가 충분하여 질 형성술은 필요하지 않았다.

결론적으로 저자들은 본원 부인과 내분비 클리닉에 내원하여 진단된 양측 서혜부 성선을 동반한 완전형 남성 호르몬 불감 증후군 1례와 고환 절제술을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

-참고문헌-

1. Stunbury JB. The metabolic basis of inherited disease. 3rd ed. Mc Graw Hill 1983; 1001-1026.
2. Morris JM, Mahesh BV. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. Am J Obstet Gynecol 1953; 65: 1192-1211.
3. Grino PB, Griffin JE, Cushard WG Jr, Wilson JD. A mutation of the androgen receptor associated with partial androgen resistance, familial gynecomastia, and fertility. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 754-761.
4. Griffin JE, Wilson JD. Medical progress: The syndrome of androgen resistance. N Engl J Med 1980; 302: 198-209.
5. Lyon, M.F., Hawkes, S.G. X-linked gene for testicular feminization in the mouse. Nature 1970; 227: 1217-1219.
6. De Groot, L.J. Endocrinology. Vol 3. Grune and Stratton. New York 1979:1335.
7. Mauel M, Katayama KP, Joens HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 293-300.
8. Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, French FW, Migeon CJ, Cordon JL. Deletion of the steroid binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further heterogeneity in this syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 8151-8155.
9. Zoppi S, Marcelli M, Deslypere J-P, Deslypere JE, Graffin JD, Wilson et al. Aminoacid substitutions in the DNA-binding domain of the human androgen receptor are a frequent cause of receptor binding positive androgen resistance. Mol Endocrinol 1992; 6: 409-415.
10. Morris J McL, Mahesh VB. Further observation on the syndrome, "Testicular feminization" Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 731-748.
11. Jagiello G, Atwell JD. Prevalence of testicular feminization. Lancet 1962;1:329.
12. 김관조, 이은우, 조남규, 이정호. 골반경으로 성선제거술을 시행한 남성호르몬 불감증후군(완전형) 1례. 대한산부회지 1996; 39: 1487-1492.
13. Shikes RH. Genetically determined sexual maldevelopment syndrome. In: Gompell C, Silverberg SG. Pathology in Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: JB Lippincott Company 1985; 10: 518.
14. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2: Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. N Engl J Med 1974; 291: 944-949.
15. Savage M, Grant D. The incomplete male. Arch Dis child 1978; 53: 701-703.
16. Schmitt S, Knorr D, Schwartz HP. Gonadotropin regulation during puberty in complete androgen insensitivity syndrome with testicle in situ. Hormone Research 1994; 42(6): 253-256.
17. Conte FA, Grambach MM. Pathogenesis, classification, diagnosis and treatment of abnormalities of sex. Endocrinology 1979.
18. Simpson JL. Genetics of sexual differentiation, in Rock JA, Carpenter SE, editors, Pediatric and Adolescent gynecology, Raven Press, New York, 1992; 1-37.
19. Bangsboll S, Qvist I, Lebech P. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumor in Denmark. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 63.

■국문초록■

남성호르몬 불감증후군은 남성호르몬의 작용에 대한 말초 조직의 완전 또는 불완전 저항성에 의해 야기 되는 질환이다. 환자들은 정상 남성 핵형 46,XY와 양측성 고환조직을 가지고 외부 생식기의 형태는 남성호르몬에 대한 저항의 정도에 따라 달라지며 완전형에서는 정상 여성의 형태를 나타내나 불완전형에서는 남성화된 여성의 형태에서 미약한 남성화를 보이는 남성의 형태 즉 왜소음경 및 요도하열 등의 다양한 외부 생식기 소견을 보인다. 성선의 위치는 고환의 하강 궤적을 따라 어디에도 존재할 수 있으며 일반적으로 자각 증상은 완전형에서는 일차성 무월경과 서혜부 종물 불완전형에서는 주로 모호한 외부 성기의 형태로 나타난다. 최근 저자들은 양측 서혜부 성선을 동반한 남성호르몬 불감증후군(완전형)으로 진단된 일차성 무월경 환자 1례를 경험하여 양측 성선 절제술을 시행하고 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

중심단어: 남성호르몬 불감증후군