

## 원발성 무월경의 임상적 고찰

계명대학교 의과대학 산부인과학교실  
이정호

=ABSTRACT=

### Clinical Investigation of Primary Amenorrhea

Jeong Ho Rhee, M.D.

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

**Objective :** To assess the etiologic diagnosis of primary amenorrhea and review the clinical significance in management of primary amenorrhea

**Methods :** To make the accurate etiologic diagnosis of primary amenorrhea, karyotype, hormone study (TSH, Prolactin, LH, FSH, Estradiol, Testosterone, DHEA-S), various imaging techniques were performed in total 57 patients. And additional GnRH stimulation test and bone densitometry were also performed in group of hypogonadotropic amenorrhea with normal sella and brain imaging for discriminating the hypothalamic and pituitary cause and in patients with low estrogenic state for identifying the risk of osteoporosis, respectively, then reviewed as to clinical significance according to etiologic classification, karyotypical abnormalities, and risk of osteoporosis in low estrogenic group.

**Results :** The range of age at diagnosis was from 13 to 34 years, most commonly, 17-18 years, 26.3%. The most common causes of primary amenorrhea was 46,XX ovarian failure and hypothalamic failure, 19.3% and 19.3%, respectively. The next common causes were genetic disorder related with Turner syndrome (17.5%), Müllerian agenesis (12.3%), complete androgen insensitivity syndrome (10.5%), orderly. In cytogenetic study, 19 patients (34%) showed abnormal karyotype, of abnormal karyotypes, Turner genotype was most common (52%), and 46,XY was second most common (31.5%). Almost all patients with low estrogenic state showed osteopenia or osteoporosis.

**Conclusion :** The most common causes of primary amenorrhea were 46,XX gonadal failure, hypothalamic failure, Turner syndrome. These all patients were at high risk of osteoporosis or osteopenia.

**Key Words :** Primary amenorrhea, Etiologic diagnosis, Karyotype, Bone densitometry

원발성 무월경은 이차 성징의 발현이 없는 경우는 14세, 이차 성징의 발현이 있는 경우에는 16세에 이를 때까지 월경이 없을 때 진단이 이루어지나 연대 연령보다는 골연령이 성선 성숙과 밀접한 일치를 보임으로 골연령 13세 이상에서도 이차 성징이 없다면 병적 소견으로 정의하게 된다. 원발성 무월경의 원인은 체질적 지연, 성선이발생증, 여성 생식기의 해부학적인 기형 또는 형성부전, 가성반음양, 과도한 스트레스, 중추신경계질환, 내분비-만성 대사성 질환 등의 많은 원인으로부터 발생할 수 있다.

원발성 무월경의 환자들은 여성호르몬 결핍으로 인한

합병증인 골다공증, 심혈관 질환의 발생 가능성에 노출되어 있다는 위험성뿐만 아니라 동반된 내분비 질환의 가능성 (고프로락틴혈증, 갑상선 질환, 당뇨병, 부신질환), 뇌실질, 시상하부, 뇌하수체, 부신, 난소, 이발생성선을 침범하는 종양 또는 내분비 질환으로 인해 생명을 위협받을 수도 있는 기존 질환의 존재 가능성 등으로 철저한 단계적 검사를 통한 정확한 진단이 필수적이다.

저자는 57명의 원발성 무월경 환자에서 원인별 발생빈도를 분석하고 원인별 분류 및 염색체 이상에 따른 환자 관리에서의 임상적 중요성에 관한 고찰과 여성호르몬 결핍군 환자에서 골밀도 감소의 정도를 파악하기 위

하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1998년 1월부터 2001년 12월까지 원발성 무월경 진단 하에 계명대학교 의과대학 동산의료원으로 전원된 20세 이상의 환자 또는 20세 미만인 경우에는 골연령 13세 이상의 총 57명을 연구 대상으로 정했다. 모든 57명의 환자에서 정확한 원발성 무월경의 원인적 진단을 위하여 이학적 검사와 질식 초음파를 통하여 해부학적 정상성을 확인하였고 해부학적 평가가 불충분할 때는 골반 자기공명영상 촬영을 시행하였으며 염색체 검사와 호르몬 검사 (갑상선자극호르몬, 유즙분비호르몬, 황체화호르몬, 난포자극호르몬, 에스트라디올, 테스토스테론, 부신 남성호르몬) 등을 시행하였다.

호르몬 검사에서 저성선자극호르몬성 저성선증의 결과를 보이는 군에서는 두개내 자기공명영상 촬영을 하여 병변이 없는 환자에서는 성선자극호르몬유리호르몬 자극 검사를 실시하여 시상하부와 뇌하수체 기능부전증을 구분하였는데 성선자극호르몬유리호르몬 자극 검사는 야간 공복을 유지한 후 오전 8시에 기저 황체화호르몬과 난포자극호르몬 측정을 위한 채혈을 한 후 성선자극호르몬유리호르몬 (LH-RH, 렐레팩트®, Hoechst) 0.1 mg을 정맥 주사 한 후 30분, 60분, 90분, 120분에 황체화호르몬과 난포자극호르몬 측정을 위한 채혈을 하여 검사실에 의뢰하였다. 자극 검사에서의 결과의 판정은 성선자극호르몬유리호르몬 투여 30분 후에 측정된 황체화호르몬의 혈중 농도가 기저치에 비해 4-6배의 증가가 있으면 뇌하수체의 황체화호르몬 분비 능력은 정상으로 판정했으며 120분 후에 측정된 난포자극호르몬이 기저치에 비해 2배 이상의 증가가 있으면 뇌하수체의 난포자극호르몬 분비 능력은 정상이라고 판정하였다. 성선자극호르몬유리호르몬 자극 검사에서 뇌하수체가 황체화호르몬과 난포자극호르몬의 분비 반응을 보이지 않는 경우에는 7일간 성선자극호르몬유리호르몬 효능제 (Suprefact®, Hoechst, buserelin acetate)를 투여한 후 (0.3 mg/day, 피하주사), 8일째 동일한 방법으로 자극 검사를 실시하여 동일한 판정 기준에서 황체화호르몬이나 난포자극호르몬의 혈중치 상승이 없으면 성선자극호르몬 결핍증으로 진단하였다.

저성선증 환자 중 검사가 가능했던 28명에서는 골밀도의 평가와 골결핍, 골다공증의 존재 여부를 판단하기 위하여 요추 (L1-L4), 대퇴골 (neck, wards triangle, trochanter)에서 DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) 방법으로 PRODIDY (GE medical system, LUNAR)기종을 이용하여 골밀도를 측정하였다. 요추 또는 대퇴골에서 측정된 골밀도의 최소 T 점수가 -1에서 -2.5에 해당하는

경우를 골결핍으로 -2.5 미만인 경우를 골다공증으로 정의하였고 고성선자극호르몬성과 저성선자극호르몬성 무월경 두군에서 척추와 대퇴골에 대한 골밀도 (BMD), 평균 Z 점수 (%), 평균 Z 점수, 에스트라디올의 혈중 농도, 골다공증의 빈도 등을 Chi-square test와 t-test를 통해 비교하였으며 P<0.05를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

위의 임상 연구를 통해 얻은 자료를 토대로 원발성 무월경의 원인적 분류, 염색체 이상에 따른 임상적 중요성에 관한 문헌 고찰과 저에스트로겐군 무월경 여성에서의 골밀도와 골다공증 위험성에 관한 분석을 실시하였다.

결 과

원발성 무월경의 진단시 나이의 분포는 13-34세였으며 진단시 가장 흔한 나이는 17-18세로 전체 환자의 26.3%를 차지하였다. 원발성 무월경의 원인적 진단에서 가장 흔한 빈도를 보이는 것은 46,XX 성선기능부전증과 시상하부기능부전증이었으며 다음의 빈도 순으로는 터너증후군과 관련된 세포-유전학적 이상, 물리관 형성부전, 완전형 남성호르몬불감증후군 등이었다 (Table 1).

Table 1. Etiologic diagnosis in patients with primary amenorrhea

Etiologic diagnosis	No. of patients	Percent
<b>Hypergonadotropic amenorrhea</b>		
46,XX Pure Gonadal Dysgenesis (Primary Gonadal Failure)	11	19.3
Turner syndrome	10	17.5
45,X	(2)	(3.5)
Mosaic with or without structural abnormality	(5)	(8.8)
Structural abnormality	(3)	(5.3)
Complete AIS	6	10.5
Mixed Gonadal Dysgenesis	2	3.5
17 α-hydroxylase deficiency	1	1.8
<b>Hypogonadotropic amenorrhea</b>		
Hypothalamic failure	11	19.3
Isolated gonadotropin deficiency	3	5.3
Panhypopituitarism	1	1.8
Intracranial tumor	1	1.8
<b>Normogonadotropic amenorrhea</b>		
M-R-K-H syndrome	7	12.3
PCOS	2	3.5
Hypothyroidism with hyperprolactinemia	1	1.8
True hermaphroditism	1	1.8
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

AIS: Androgen Insensitivity Syndrome  
 M-R-K-H: Mayer-Rokitansky-Küstner-Hauser Syndrome  
 PCOS: Polycystic Ovary Syndrome

세포-유전학적 검사의 결과는 연구 대상군 중 38명 (66.6%)에서는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 19명의 비정상 핵형을 보이는 군에서는 터너증후군과 관련된 염색체 이상과 46,XY 핵형이 가장 높은 빈도로 발견되었으며 각각 52%와 31.5%를 차지하였다 (Table 2).

Table 2. Karyotypes in patients with primary amenorrhea

Chromosome	No. of Patients	Percent
Normal Components		
46,XX	38	66.6
46,XY	6	10.5
Numeric Abnormality		
45,X	2	3.5
Structural abnormality		
46,XX,i(Xq)	2	3.5
46,XX, inv 9(p12q21.1)	1	1.8
46,XX,del(X)(p11.23)	1	1.8
Mosaic		
45,X/46,X,r(X)	2	3.5
45,X/46,X,+mar(Y specific probe PCR+)	1	1.8
45,X/46,XY	1	1.8
45,X,t(4:13)(p13;q13)/46,X,i(X),t(4:13)(p13;q13)	1	1.8
45,X/46,XXq-	1	1.8
45,X/46,X,idic(X)(pter→qter::qter→pter)	1	1.8
Total	57	100

저에스트로겐증 환자에서 시행한 골밀도 검사에서는 저성선자극호르몬성 저성선증 환자군에서는 13명 중 6명 (46.3%)에서 골다공증, 5명 (38.4%)에서 골결핍증, 2명 (15.3%)에서는 정상 소견을 보였으며 고성선자극호르몬성 저성선증 환자군에서는 15명 중 11명 (73.3%)에서 골다공증, 3명 (20%)에서 골결핍증, 1명 (6.7%)에서는 정상 소견을 보였다. 골밀도 (BMD), 평균 Z 점수 (%), 평균 Z 점수, 에스트라디올의 혈중 농도, 골다공증의 빈도에 관한 두 군의 비교에서 통계적 유의성이 있는 차이를 발견할 수는 없었으나 고성선자극호르몬성 저성선증 환자군에서 골다공증의 호발 경향을 보여주었다 (Table 3).

## 고찰

원발성 무월경은 중추신경, 시상하부-뇌하수체-난소에 이르는 생식 내분비 축에서의 해부학적, 기능적 이상의 존재 뿐만 아니라 생식 기관의 해부학적 결손, 유전적 질환, 내분비-대사 질환과도 연관될 수 있으며 기저에 생명을 위협할 수도 있는 종양성, 내분비학적 질환이 원인이 되거나 동반될 가능성이 있으므로 충분한 단계적 검사를 통한 정확한 진단이 필수적인 질환이다. 원발성 무월경은 치료에 있어서도 그 원인에 따른 특징적인 치

료 과정을 따르게 됨으로 원인별 빈도를 이해하는 것이 매우 중요하리라 생각된다. 원발성 무월경의 원인은 성선이발생증, 물리관 형성부전증, 남성호르몬 불감증후군 등이 가장 높은 빈도로 보고되는 경향이 있으나 연구자들에 따라 상당한 빈도의 차이를 보이고 있다.

Table 3. Comparison of bone densitometry and serum estradiol between hypo and hypergonadotropic amenorrhea

	Hypogonadotropic	Hypergonadotropic	P value
No. of patients	13	15	
Age (years)	23.2	23.2	
Estradiol (pg/ml)	15.28±7.44	13.34±7.41	0.496
Average BMD (g/cm <sup>2</sup> )			
Lumbar	0.89±0.14	0.82±0.15	0.237
Femur	0.60±0.13	0.66±0.09	0.925
Average Z Score (%)			
Lumbar	80.79±12.62	73.03±11.97	0.109
Femur	78.18±15.66	77.47±10.38	0.890
Average Z Score			
Lumbar	-1.78±1.18	-2.40±1.07	0.155
Femur	-1.53±1.11	-1.57±0.74	0.915
Osteoporosis (No. and %)	6(46.3)	11(73.3)	>0.05
Osteopenia (No. and %)	5(38.4)	3(20)	>0.05

P<0.05: Statistically significant

본 연구에서는 성선이발생증이 전체 환자의 36.8%로 가장 높은 빈도를 보였으며 시상하부 기능부전증과 물리관 형성부전증, 완전형 남성호르몬불감증후군 등의 호발 빈도순을 보이고 있으나 최 등의 연구에서는 물리관 무형성이 40%로 가장 높은 발생 빈도를 보였으며 원발성 난소부전증과 시상하부-뇌하수체 기능부전, 남성호르몬불감증과 XY 성선이발생증 등의 빈도순을 보고하였고, 박 등의 연구에서는 터너증후군이 36.7%로 가장 높은 원인적 발생 빈도를 보였고 난소기능부전증, 물리관 무형성증, 시상하부-뇌하수체 기능부전증, 순수 성선이발생증, 혼합 성선이발생증 등의 빈도순을 보고하였다.<sup>12</sup>

그 외의 국내와 외국의 연구에서는 터너증후군을 포함한 성선이발생증이 가장 높은 발생 빈도를 보였고 물리관 무형성증이 다음으로 높은 발생 빈도를 보였으며 터너증후군이 28.3-44%, 물리관 무형성증이 14.3-25%, 남성호르몬 불감증후군이 7.5%, 46,XY의 핵형을 갖는 남성 가성 반응양이 6.7-9.2%의 발생 빈도로 보고되었다.<sup>3-11</sup>

세포유전학적 측면에서 본 연구에서는 전체 환자의 66%에서 정상 핵형을 보였으며 비정상 핵형을 보이는 34%의 환자 중에는 터너 유전형이 10명으로 전체 환자 중 17.5%로 가장 높은 빈도를 보였고 46,XY가 10.5%, 45,X/46,XY가 3.5%의 빈도를 보였으며 터너 유전형 중에는 모자이크, 구조 이상, 숫자 이상의 호발 순위를 보

여 주었다. 원발성 무월경에서 염색체 이상 빈도에 관한 다른 연구에서 최 등은 38%의 염색체 이상 빈도를 보고 하였는데 터너 유전형이 30%로 가장 많았으며 8%에서는 46,XY의 핵형을 보고하였으며, Kallio 등은 20%, 채 등은 41.1%, 박 등은 46.9%의 염색체 이상율을 보고하였다.<sup>1,2,12,13</sup>

박 등의 연구에서 염색체 이상을 가진 환자 중 87%가 터너 유전형이었으며 터너 유전형 중에는 45,X의 숫자 이상이 가장 흔하고 등완 염색체, 모자이크, 구조 이상의 호발 순위로 본 연구와는 상이한 결과를 보고하였다.<sup>2</sup>

원발성 무월경의 주된 원인이 되는 성선이발생증 중 가장 흔한 발생 빈도를 보이는 것은 일반적으로 터너증후군으로 알려져 있으며 터너증후군의 50%는 45,X의 핵형을 가지고 25% 정도는 구조적 이상이 없는 모자이크 형태를 보이며 모자이크 중에는 45,X/46,XX가 가장 흔한 형태로 보고되고 있으나 본 연구에서는 구조 이상을 동반한 모자이크 형태, 구조 이상, 숫자 이상의 빈도순을 보여 일반적인 보고와는 다른 결과를 얻었다.

45,X의 염색체 핵형을 갖는 터너증후군은 태아가 3개월 때까지는 정상 성선의 분화가 이루어지나 그 후 난자 퇴화의 가속으로 인한 기질 섬유화의 발생으로 삭상성선이 형성되고 난소기능 부전에 이르게 된다. 그러나 일부 환자에서는 이차성징의 자발적 발현을 보이는 경우도 있는데 터너증후군에서의 자발적 이차성징 발현율은 5-20% 정도로 보고되고 그 발현율은 염색체 핵형에 따라 차이를 보이는데 X 단일 염색체에서는 14%, 두 개의 X 염색체가 존재하는 세포선을 갖는 경우에는 32%의 이차성징 발현율을 보이는 것으로 미루어 두 번째 X 염색체의 존재 여부가 자발적 사춘기 발육에 중요한 영향을 미치는 것으로 생각되며 터너증후군의 3.8%에서는 자발적 임신이 보고되기도 한다.<sup>14</sup>

터너증후군의 세포-유전학적 측면에서 전체 터너증후군의 2-6%에서 Y 염색체 또는 Y 염색체에서 유래된 Y 구조물의 양성 소견을 보이며 표지 염색체가 존재하는 경우에 3%에서는 표지 염색체가 Y 염색체이든지 Y 염색체에서 유래된 양상을 보인다. Y 염색체 또는 Y 염색체에서 유래된 구조물이 존재한다는 것은 성선 악성 종양의 발생 가능성과 관련하여 중요한 의미를 갖는다. 그러므로 일반적인 세포 유전학적 검사에서 발견하기 어려운 Y 염색체 구조물을 확인하는 것은 최근 분자 생물학적 기법을 이용한 DNA 분석으로 이루어지는데 Medlej 등은 40명의 터너증후군 환자의 선별을 통해 한 명의 환자에서 SRY 양성의 결과를 보고하였다.<sup>15</sup> 이와같이 Y 구조물의 존재는 성선의 분화를 유도하여 성선모세포종의 발생을 유발할 수 있으므로 빈도는 낮으나 임상적 중요성으로 인해 Y 구조물에 대한 추가적인 확인 검사가 요구된다.

본 연구에서 원발성 무월경의 원인으로 가장 흔한 빈도를 보인 46,XX 순수 성선이발생증(원발성 성선 기능부전증)은 8,300 여아 출생당 1명의 발생 빈도를 보이며 그 원인은 분명하지 않고 이질성을 보이며 대부분은 돌발성이나 가족적 발생 예와 근친 결혼과의 관계로 미루어 상염색체 열성 유전 양식이 존재할 것으로 생각된다.<sup>16</sup> 46,XX 순수 성선이발생증과 임상적으로 구분하기 어려운 조기 난소기능부전증에서도 원발성 무월경의 형태를 보일 수 있으므로 조기 난소기능부전증과 관련되어 흔히 발견되는 질환인 갑상선 기능저하증, 당뇨병, 부신 기능저하증, 악성빈혈, 부갑상선 기능저하증 중 조기 난소기능부전증 환자의 27%에서 갑상선 기능저하증의 소견을 보이고 2.5%에서 당뇨병 소견을 보이므로 갑상선 기능 및 당뇨병 존재 유무에 대한 선별 검사는 임상적 의의가 있을 것으로 보이며 다른 자가면역성 질환에 대한 검사는 임상적 적응이 될 때 고려하는 것이 바람직 하겠다.<sup>17</sup> 정상 염색체 핵형을 갖는 고성선자극호르몬성 무월경의 다른 한 형태인 저항성 난소증후군은 난소에서 정상적인 난포의 원시 구조가 발견되는 경우로써 가능한 기전은 성선자극호르몬 수용체의 결합, 비정상적인 난포자극호르몬의 분자 구조, 난포자극호르몬 수용체에 대한 혈중 항체의 존재 등을 들 수 있다. 외부에서 투여된 성선자극호르몬에 대해 난소의 반응이 없는 것이나 환자의 혈청이 실험적으로 준비된 난포자극호르몬 수용체에 대한 난포자극호르몬 결합이나 과립막 세포의 황체호르몬 합성 과정에 영향을 주지 않는 것으로 보아 성선자극호르몬 수용체에 대한 혈중 항체의 존재 가능성은 희박할 것으로 보이며 성선자극호르몬 수용체 자체 또는 수용체 결합 후 기능 장애가 그 원인일 것으로 추정된다. 그러므로 저항성 난소증후군이나 순수 성선이발생증에서 고려할 수 있는 원인으로 2번 염색체 단완에 위치한 난포자극호르몬이나 황체화호르몬 수용체 유전자에서의 단일 염기 서열 변화에 의한 돌연변이로 인한 성선자극호르몬의 생물학적인 활성의 소실로 난소에 자극 효과를 주지 못하는 기전의 가능성을 추정할 수 있다.<sup>18,19</sup>

본 연구를 통한 1예에서 17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증이 발견되었는데 P450C17 hydroxylase는 형질내세망에 존재하는 효소로써 유전자는 10번 염색체 단완에 위치하며 13 kb, 8 exon으로 구성된다. 효소의 기능은 pregnenolone과 progesterone의 17-hydroxylation과 17-hydroxypregnenolone과 17-hydroxyprogesterone의 측쇄를 끊어 DHEA와 ADD로 전환을 시키는데, 효소의 결핍시에는 성스테로이드의 합성이 이루어지지 않아 성적 유지증과 무월경이 발생하고 음성 되먹이기 장애로 인한 ACTH의 상승은 광질콜티코이드의 상승을 초래하여 고혈압을 유발하는 질환이다. P450C17 hydroxylase 결핍은 3가지 형태

즉, 17 $\alpha$ -hydroxylase, 17,20-desmolase 복합 결핍, 17 $\alpha$ -hydroxylase 단일 결핍, 17,20-desmolase 단일 결핍 등이 있으며 복합 결핍이 가장 흔하다. 17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍 증은 1966년 Biglieri 등이 처음 발표한 이례 소수 환자의 보고가 있어 왔으며 여성에서는 저레닌성 고혈압과 성적 유지증, 원발성 무월경의 형태로, 남성에서는 가성 반음양의 형태를 보이는 질환으로 고미네탈로콜티코이드증, 고혈압, 저칼륨증 등이 동반되며 나트륨 증가에 의한 레닌-안지오텐신 체계의 역제는 알도스테론 합성의 저하를 가져온다.<sup>20,21</sup> 유전양식은 상염색체 열성 유전양식을 취하며 발생 빈도는 1/50,000 정도로 보고되고 있고 17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증 환자에서 고혈압의 발생은 ACTH 자극에 의한 미네랄로콜티코이드의 분비에 의해 야기됨으로 콜티졸 투여로 혈압의 조절이 용이하며 콜티졸 생합성의 심한 장애가 있어도 당질콜티코이드의 결핍 현상을 보이지 않는 것은 콜티코스테론의 증가 때문으로 알려져 있다.

본 연구의 대상 환자 중 Y 염색체 또는 Y 염색체 구조물을 가진 환자는 모두 8명으로 전체 환자의 14%를 차지하였으며 이중 6명은 완전형 남성호르몬불감증후군이었고 한 명은 45,X/46,XY, 한 명은 45,X/46,X,+mar로 Y 특이 유전물질 이용 중합효소연쇄반응에서 SRY 양성 소견을 보였다. Y 염색체 또는 Y 염색체 구조물을 가진 것으로 확인된 모든 환자에서 성선절제술을 시행하였으며 45,X/46,X,+mar의 핵형을 가졌던 한 명의 환자에서 편측에 성선모세포종이 발견되었다. 남성호르몬불감증후군은 46,XY 핵형과 양측 고환을 가진 환자에서 안드로겐의 말초 작용에 대해 말초 기관 수용체 결함에 의해 완전 또는 불완전 저항성을 나타내는 질환으로 외음부의 형태는 안드로겐 저항성의 정도에 따라 완전형에서는 정상 여성의 외성기를 불완전형에서는 남성화된 여성 외부 성기에서부터 짧은 음경과 요도하열을 갖는 남성화가 부족한 남성 외부 생식기의 형태를 갖는다. 이런 환자에서는 Y 염색체 SRY에 의해서 고환이 발육하고 고환에서는 물리관 억제 인자가 분비되어 자궁은 퇴화되어 존재하지 않고 요-생식동에서 유래한 질만 존재하여 맹관을 이룬다. 고환에서의 안드로겐 분비는 정상적으로 일어나도 안드로겐 저항성에 의해 남성 내, 외부 생식기가 발육되지 않는 기전을 가진다. 이러한 남성호르몬 불감증의 빈도는 1:10,000-1:62,400 정도로 발생하며 원발성 무월경의 10%를 차지하는 것으로 보고되는데 본 연구에서도 유사한 발생 빈도를 보여주고 있다.<sup>22,23</sup>

이차 성징의 발현에 있어서 유방의 발육은 안드로겐의 방향화에 의해서 생성된 에스트로겐에 의해 정상적 발육을 보이나 음모와 액와모는 안드로겐 의존성이므로 발육을 보이지 않는다. 고환의 위치는 정상 고환 하강 궤적을 따라 어디라도 존재 할 수 있어서 이러한 환자들

은 원발성 무월경이나 서혜부의 종물을 주스로 병원을 찾게 된다.

성선에 발생하는 종양은 미분화세포종과 성선모세포종이 가장 흔하며 미분화세포종은 정상 난소의 생식 세포에서도 흔히 발생을 하지만 성선모세포종은 거의 대부분 이발생성선에서 발생하는 것으로 보고되고 있다. 성선이발생증에서 연령에 따른 성선 종양의 발생은 10세에 2%, 14세에 5%, 20세에 16%, 30세에 27.5%의 빈도를 보이며 비대칭 성선 분화에서는 20세에 10%, 30세에 19%, 남성화된 남성 가성 반음양의 경우에는 20세에 3%, 40세에 46%, 남성호르몬 불감증후군에서는 25세에 3.6%, 50세에 33%의 빈도를 보인다.<sup>24</sup> 이러한 연령에 따른 발생 빈도를 고려하면 Y 염색체를 소유한 반음양증에서 성선이발생증, 비대칭 성선 분화, 남성 반음양증의 경우는 성선 종양의 발생이 사춘기 이후 급격한 증가를 보이므로 사춘기 전에 성선 절제술을 시행하는 것이 타당하며 여성화 남성반음양증의 경우는 사춘기 전 종양 발생의 보고가 거의 없으므로 원활한 이차 성징의 발현이 이루어진 후 성선 절제술을 시행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. Y 염색체가 존재하지 않는 반음양에서도 Y 염색체 절편이 전위를 일으킨 경우 등은 일반적인 염색체 핵형 검사로는 Y 세포선이 발견되지 않을 수도 있으므로 Y 염색체 구조물 또는 절편의 존재 여부 확인을 위한 부가적인 검사를 시행하는 것이 필요하리라고 생각된다.

본 연구에서 원발성 무월경 원인의 19.3%를 차지하는 시상하부 기능부전증은 일반적으로 체중 감소, 심한 운동, 과도한 스트레스, 식이 장애와 관련되어 중추 신경계 내에서 증가된 Opioid에 의해 Norepinephrine에 의한 성선자극호르몬유리호르몬 분비 자극이 억제되는 기전이나, 증가된 Catecholestrogen이 Catechol-O-methyltransferase에 경쟁적으로 작용함으로써 상승된 Dopamine에 의해 성선자극호르몬유리호르몬의 정상 분비가 이루어지지 않는 과정을 통해 그 기전을 설명할 수 있다. 두개강내 영상 진단에서 특이한 병적 현상을 발견하지 못하거나 관련된 전구 인자가 존재하지 않는 원인 불명의 저성선자극호르몬성 저성선증 환자에서 성선자극호르몬유리호르몬을 투여하였을 때 뇌하수체의 반응이 다양한 것으로 보아 성선자극호르몬유리호르몬 수용체의 결함이나 성선자극호르몬유리호르몬, 황체화호르몬  $\beta$ -고리, 난포자극호르몬  $\beta$ -고리 등의 유전자 이상이 원인 불명의 저성선자극호르몬성 저성선증의 원인으로 이론적 추정이 가능하나 Layman 등의 연구에서 성선자극호르몬유리호르몬 수용체 유전자나 호르몬 유전자에서의 돌연변이를 발견하지 못함으로 성선자극호르몬유리호르몬 수용체 결함이나 호르몬 유전자 변이에 의한 구조의 이상이 원인 불명의 저성선자극호르몬성 저성선증의 원인이

될 수 있다는 가설이 배제되었다.<sup>25,26</sup> 안정적 체중을 유지하면서 과도한 운동과 관련이 없는 기능적 시상하부 부전증에 의한 무월경 환자군에서는 불현성의 아원 몸매 지향적 성격과 경증의 우울을 기초로 비발현성 식이 장애를 동반하여 지방 섭취가 줄고 탄수화물과 섬유질 섭취의 증가로 인해 야기된 말초 인슐린 민감도의 증가로 인한 저대사성 상태가 원인이 될 수 있을 것으로 추정된다. 즉 영양 결핍에 대한 보상적 내분비-대사 적응에 의해 콜티졸이 증가하고 인슐린/인슐린유사성장인자-1의 활성 감소가 성선자극호르몬유리호르몬/황체화호르몬 파동 빈도의 감소를 가져오고 이것이 생식 내분비 주기성의 파괴를 야기시켜 무월경을 일으키는 것으로 설명할 수 있는데 이러한 연관성으로 볼 때 원인 불명의 저성선자극호르몬성 저성선증 환자의 평가에서는 영양 섭취 상태의 정확한 평가를 통해 불균형이 있다면 적절한 교정이 치료에서 중요한 자리를 차지할 것으로 사료된다.<sup>27,28</sup>

본 연구에서 무월경의 원인으로 가장 높은 빈도를 보이고 있는 성선이발생증이나 시상하부 기능부전증 등은 모두 저에스트로겐 상태를 나타냄으로 환자의 관리에 있어서 저에스트로겐증의 합병증인 골다공증, 심혈관 질환의 발생 예방에 각별한 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다. 여성에서의 골양의 획득은 11-14세에 급격한 증가를 보이기 시작하는데 이것은 성스테로이드 호르몬이 중요한 역할을 할 것으로 추정되며 16세 이후에는 골양의 축적이 제한적으로 이루어지고 10대 후반에 최대 골양에 이른 후 점진적인 감소를 보이게 된다. 이러한 결정적 시기에 획득된 골양은 폐경 후 또는 노화성 골다공증 발생 여부에 가장 중요한 인자로 작용함으로 이 결정적 시기에 골양 획득에 실패하는 경우는 골다공증 발생 가능성의 위험 인자로 남게된다. 특히 에스트로겐 부족 현상을 동반한 원발성 무월경의 경우는 이러한 결정적 시기에 골양 획득의 실패로 인해 심각한 골다공증의 위험성을 안게 됨으로 치료에서 적절한 에스트로겐 대체 요법과 칼슘 등의 약제 투여를 통하여 골양 획득을 위한 노력을 기울여야 할 것이다.<sup>29</sup> 최대 골양의 획득은 유전적 인자, 물리학적 인자, 영양, 호르몬 인자에 의해서 결정되는데 터너증후군은 근원적으로 염색체 이상과 만성적 에스트로겐 결핍으로 인해 골밀도의 감소를 보이게 되며 모자이크 형태보다 45,X 형에서 더 심한 골밀도의 감소를 보이는 경향이 있으나 호르몬 대체 요법의 치료 기간이 골양 유지에 더 중요한 결정 인자로 작용하며 호르몬 대체 요법의 치료 기간이 20년을 넘는 경우에는 염색체 핵형에 따른 골밀도의 차이는 보이지 않는다. 그러므로 호르몬 대체 요법의 치료 기간은 염색체 핵형이나 비만 지표보다 골밀도에 더 중요한 영향을 줌으로 터너증후군에서는 골밀도 감소 및 골절의 예방, 심혈관 질환

의 예방을 위해서는 20년 이상의 장기적인 호르몬 대체 요법이 필요하다. 이러한 성선이발생증에서 골밀도 감소가 폐경 후 여성에서와 유사한 기전에 의한 것인지 염색체 이상과 관련된 특별한 것인지, 단신으로 인해 골밀도가 과소 평가 되는 것인지는 분명하지 않으나 본 연구의 결과로는 여성호르몬 결핍에 의한 것으로 생각된다. 에스트로겐은 골흡수와 골소실을 억제하고 골밀도를 증가시키는 역할을 함으로 에스트로겐의 결핍은 골밀도 감소의 다른 위험 인자, 즉 흡연, 칼슘과 Vitamin D 섭취 부족, 활동 부족, 알코올 등보다 더 중요한 인자로 작용하게 된다.<sup>30</sup>

결론적으로 본 연구를 통해서 확인된 원발성 무월경의 가장 흔한 원인들로는 성선이발생증과 시상하부 기능부전증, 물리관 발육부전, 완전형 남성호르몬불감증후군 등이었다. 또한 70%의 환자에서 저에스트로겐증을 보이고 14%의 환자에서 Y 염색체나 Y 염색체 구조물을 가짐으로 원발성 무월경 환자의 관리에서 저에스트로겐 상태에 노출된 환자군에서는 골밀도 감소 및 골다공증, 심혈관 질환의 예방을 위해 즉각적이고도 적절한 호르몬 대체 요법이 필요하며 정확한 세포-유전학적 검사를 통해 Y 염색체 존재시 적절한 시기에 성선 절제술을 결정하는 것이 매우 중요할 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. 최영민, 구승엽, 채호진, 정현경, 김기동, 김훈 등. 원발성 무월경의 원인별 빈도. 대한산부회지 2001; 44: 1834-7.
2. 박윤석, 강길진. 원발성 무월경에 관한 세포유전학적 연구. 대한산부회지 1999; 42: 814-20.
3. Yen SSC, Jaffe RB. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Reproductive endocrinology. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders Co.; 1991. p.578.
4. Wilson JD, Foster DW. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Carr BR, editor. Williams textbook of endocrinology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1992. p.775.
5. Warren MP. Clinical review 77: evaluation of secondary amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 437.
6. 광생로, 주갑순, 이재현. 원발성 무월경 환자의 세포유전학적 검사. 대한산부회지 1980; 23: 421-5.
7. 이선경, 허주엽, 김승보, 목정은. 원발성 무월경 환자 60명에 대한 세포유전학적 및 임상적 고찰. 대한산부회지 1985; 28: 1703-12.
8. 김승국, 이여일. 원발성 무월경 환자에 대한 세포유전학적 연구. 대한산부회지 1993; 36: 483-9.
9. 최현경, 정성희, 김정숙, 이수미, 김현주. 무월경 환자에서 원인에 대한 임상적 고찰. 대한산부회지 1993; 36: 1571-6.
10. 허의중. 무월경의 원인 분석과 클로미펜자극검사에 의한 기능적 분류의 효능성 평가. 대한산부회지 1996; 39: 1704-9.
11. 최육환, 이규섭, 윤만수, 김원희. 원발성 무월경에 대한 임상적 및 세포유전학적 고찰. 대한산부회지 1998; 41: 2730-8.
12. Kallio H. Cytogenetic and clinical study on 100 cases of primary amenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand Supp 1973; 24: 1-78.
13. 채희동, 강은희, 주형식, 김정훈, 감명문, 장윤석. 무월경 여성에서의 원인적 분류에 따른 임상적 고찰. 대한산부회지 1999; 42: 975-80.
14. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1810-3.

15. Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, Belon C, Leheup B, Toublanc JE et al. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1289-92.
16. Aittomäki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 844-51.
17. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 777-9.
18. Talbert LM, Raj MHG, Hammond MG, Greer T. Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 42: 741-4.
19. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PLM, Hayashida CY et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3850-4.
20. 박근용, 박기락, 이정호. 17  $\alpha$ -Hydroxylase 결핍증후군 1예. *대한내분비학회지* 1996; 11: 121-6.
21. Biglieri EG, Herron MA, Burst N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1996; 45: 1946-54.
22. 이정호, 은명희, 김종인. 양측 서혜부 성선을 동반한 남성호르몬 불감증후군(완전형) 1예. *대한산부회지* 1999; 42: 632-6.
23. 김판조, 이은우, 조남규, 이정호. 골반경으로 성선제거술을 시행한 남성호르몬 불감증후군(완전형) 1예. *대한산부회지* 1996; 39: 1487-92.
24. Manuel M, Katayama KP, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 293-300.
25. Layman LC, Sohn SH, Peak DB, Reindollar RH, Xie J, Gray MR. Mutation analysis of the gonadotropin-releasing hormone receptor gene in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1997; 68: 1079-85.
26. Layman LC, Lanclos KD, Wilson JT, Plouffe L Jr, Huey LO, McDonough PG. Gonadotropin-releasing hormone, follicle-stimulating hormone beta, luteinizing hormone beta gene structure in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1992; 57: 42-9.
27. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SSC. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 25-32.
28. Berga SL, Mortola JF, Gitton L, Suh B, Laughlin G, Pham P et al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 301-8.
29. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1060-5.
30. Sylvé L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 47-52.

=국문초록=

**목적** : 원발성 무월경의 원인적 진단의 호발 빈도를 평가하고 원인에 따른 임상적 중요성을 고찰해 보고  
 지 한다

**연구 방법** : 1998년 1월부터 2001년 12월까지 원발성 무월경의 진단으로 계명대학교 의과대학 동산의료  
 원에 진원된 57명의 환자를 연구 대상으로 하여 원인적 진단을 위해 골연령, 염색체 검사, 호르몬 검사(갑상선  
 자극호르몬, 유즙분비호르몬, 황체화호르몬, 난포자극호르몬, 에스트라디올, 테스토스테론, 부신 남성호르몬),  
 영상 진단 등을 시행하였으며 저성선자극호르몬성 무월경에서는 시상하부와 뇌하수체 원인을 구분하기 위하  
 여 성선자극호르몬유리호르몬 자극 검사를 추가하였다. 저에스트로겐성 무월경 환자 28명에서는 골다공증의  
 위험성을 평가하기 위하여 골밀도 검사를 실시하였다. 위의 임상 연구를 통해 얻은 결과 자료를 토대로 원발성  
 무월경의 원인적 분류와 염색체 이상에 따른 임상적 중요성, 골다공증의 발생 위험성에 관한 임상적 고찰을 실  
 시하였다.

**결과** : 원발성 무월경의 진단시의 나이는 13-34세였으며 진단시 가장 흔한 나이는 17-18세로 전체 환자의  
 26.3%였다. 원발성 무월경의 가장 흔한 원인은 46,XX 성선기능부전증과 시상하부기능부전으로 각각 19.3%였으  
 며 다음의 발생 빈도 순으로는 터너증후군과 관련된 세포-유전학적인 이상 (17.5%), 물리관 형성부전 (12.3%),  
 완전형 남성호르몬불감증후군 (10.5%) 등이었다. 세포-유전학적인 연구에서 38명의 환자 (66.6%)는 정상 46,XX  
 핵형을 보였으며 비정상 핵형을 보이는 환자 중에는 터너증후군과 관련된 염색체 이상과 46,XY 핵형이 각각  
 52%, 31.5%로 가장 높은 발생 빈도를 보여주었다. 저에스트로겐증 환자군에서 시행한 골밀도 검사에서는 거의  
 모든 환자에서 골밀도 감소의 소견을 보였다.

**결론** : 본 연구에서 보여주는 원발성 무월경의 가장 흔한 원인은 46,XX 성선기능부전증과 시상하부기능  
 부전증, 터너증후군과 관련된 염색체 이상 등으로 이런 환자들은 골결핍증과 골다공증에 심각하게 노출되어  
 있으므로 즉각적인 호르몬 대체요법과 적절한 지지 치료가 필요할 것이다.

**중심어** : 원발성 무월경, 원인적 진단, 핵형, 골밀도