



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2023년 8월
석사학위논문

국내 3차 병원에 내원한
다낭성 난소 증후군 환자의
약물치료요법 관리 및 추적
관찰분석

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

유 지 혜

국내 3차 병원에 내원한
다낭성 난소 증후군 환자의
약물치료요법 관리 및 추적
관찰분석

Analysis of Medication Therapy Management and
Follow-up Monitoring
of Polycystic Ovary Syndrome(PCOS) Patients
Attending a Korean Tertiary Hospital

2023년 8월 25일

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

유 지 혜

국내 3차 병원에 내원한
다낭성 난소 증후군 환자의
약물치료요법 관리 및 추적 관찰분석

지도교수 양 영 모

이 논문을 약학 석사학위신청 논문으로 제출함

2023년 4월

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

유 지 혜

유지혜의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 지준필 (인)

위원 조선대학교 교수 이동성 (인)

위원 조선대학교 교수 양영모 (인)

2023년 5월

조선대학교 대학원

목 차

ABSTRACT

제 1장 서론	2
제 1절 연구배경 및 연구목적	2
제 2절 이론적 고찰	3
제 2장 연구 방법	11
1. 연구 대상	11
2. IRB 승인	11
3. 자료 수집	12
4. 연구 방법	12
5. 약어 정리	13
6. 통계 분석	14
제 3장 연구 결과	15
1. 연구 대상에 대한 기본 배경	15
2. PCOS 환자의 약물 처방 패턴	26
3. PCOS 환자의 약물 처방 유효성 및 안전성 평가	30
제 4장 고찰 및 결론	34
참고 문헌	38

표 목 차

<Table 1>	The spectrum of clinical manifestations of PCOS	4
<Table 2>	Diagnostic criteria for PCOS	6
<Table 3>	Laboratory tests before making a diagnosis of PCOS	8
<Table 4>	Medication management of PCOS	10
<Table 5>	Baseline characteristics of the study patients	17
<Table 6>	Laboratory results from the study patients	22
<Table 7>	Effect of BMI on LH/FSH ratio	23
<Table 8>	Medications used in the study patients	26
<Table 9>	Medications used in the study patients according to the clinical features	27
<Table 10>	Medications used in the adolescent patients according to the clinical features	28
<Table 11>	Medications used in the adult patients according to the clinical features	29
<Table 12>	Cases of medication change and discontinuation	30
<Table 13>	Change patterns of drug treatments	31
<Table 14>	List of adverse drug reactions	32
<Table 15>	Metabolic and endometrial diseases diagnosed after starting drug therapies	33

도 목 차

<Figure 1>	Flow chart of selecting the study patients	15
<Figure 2>	Frequency of comorbidities	19
<Figure 3>	Frequency of clinical symptoms	20
<Figure 4>	Correlation between BMI and LH/FSH	24
<Figure 5-1>	Correlation between BMI and LH/FSH in adolescent	25
<Figure 5-2>	Correlation between BMI and LH/FSH in adult	25

ABSTRACT

Analysis of Medication Therapy Management
and Follow-up Monitoring
of Polycystic Ovary Syndrome(PCOS) Patients
Attending a Korean Tertiary Hospital

Ji Hye Yu

Advisor : Young Mo Yang, Pharm.D. Ph.D

Department of Clinical Pharmacy,

The Graduate School of Clinical Pharmacy,

Chosun University

Abstract:

PCOS is disease caused by excessive androgen secretion activity in the ovary due to hypothalamic-pituitary-ovarian hormone abnormalities. It occurs in 6~8% of women of childbearing age, and PCOS patients It is a gradually increasing trend. In this study, based on domestic and foreign PCOS treatment guidelines, we retrospectively investigate the treatment status of patients who visited a domestic tertiary hospital to analyze/evaluate the use patterns and safety of drugs.

For patients diagnosed with PCOS between July 2014 and September 2022, patients younger than 13 years and patients not receiving medication were excluded. Patients aged 21 years or younger were divided into a youth group and patients aged 22 years or older were divided into an adult group and divided into two groups for statistical comparative analysis. The total number of patients was 212, including 105 adolescents (49.5%) and 107 adults (50.5%). Comorbidities were ovarian cyst 20 (9.4%), endometriosis 19 (9%), diabetes 14 (6.6%), thyroid dysfunction 12 (5.7%),

hypertension/dyslipidemia 10 each (4.7%), followed by androgenic alopecia in 6 patients (2.8%). A total of 98 patients (46.2%) showed polycystic ovarian findings on ultrasonography, and the clinical symptoms were oligomenorrhea in 91 (42.9%), amenorrhea in 72 (34%), hirsutism in 36 (17%), and acne 24 (11.3%), followed by 10 (4.7%) infertility.

During the study period, 114 patients (53.8%) were prescribed MPA, 66 patients (31.1%) were oral contraceptives, and 17 patients (8%) were concurrently prescribed MPA and oral contraceptives. Regarding PCOS, 45 patients (21.2%) changed prescriptions, 10 patients (22.2%) were changed due to side effects, and 8 patients (17.8%) were changed due to lack of effect. A total of 5 patients (2.4%) discontinued the drug only in adults. Fifty patients (23.6%) who visited the hospital during the study period and received a drug prescription and did not return to the hospital were not followed up.

Adverse drug reactions occurred in 15 patients (7.1%), 5 adolescents (4.8%) and 10 adults (9.3%). Abnormal bleeding, depression, nausea, weight gain, and breast tenderness were reported. Nausea was the most common in 8 patients (3.8%), followed by breast tenderness in 6 patients (2.8%).

In conclusion, this study was able to learn about the need for treatment of PCOS, which is considered a chronic disease, and the need for long-term drug management. The understanding of physiological changes related to reproduction in adolescents after menarche and the accurate diagnosis of PCOS and the appropriate drug use accordingly reduce complications of later infertility and ultimately reduce the prevalence of PCOS and accompanying metabolic diseases in adults is considered essential.

Keywords : Polycystic ovary syndrome, Adolescent, Adult, Medication Therapy Management, Adverse drug reaction, Metabolic and endometrial diseases

제1장 서론

제1절 연구배경 및 연구목적

PCOS는 1935년 Stein과 Leventhal에 의해 처음 문헌에 보고 되었으며, 시상하부-뇌하수체-난소의 호르몬 이상으로 난소에서 과도한 안드로겐 분비 활성이 나타나는 질환이다.^[1,2] 이는 가임기 여성의 6~8%에서 발생하는 흔한 내분비계 질환이며, PCOS 환자는 점차 증가하는 추세이다.^[3] 건강보험심사평가원 자료에 따르면, PCOS로 병원에 내원한 환자 수는 2014년 27,751명에서 2018년 48,207명으로 4년간 약 73%가 증가하였다.^[4]

PCOS의 정확한 발병 원인은 아직 밝혀지지 않았으나, 호르몬 불균형이나 식습관 등 같은 생활 습관과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^[5] PCOS 환자에게서는 혈중 남성 호르몬 수치 및 혈중 황체 호르몬(LH) 수치의 증가가 나타나며, 또한 초음파 소견상 난소는 정상보다 용적이 증가하고 직경 2~9mm의 난포가 12개 이상이 관찰된다.^[6,7] 이러한 PCOS의 특징은 배란 기능 장애(예: 희발월경, 무월경), 불임, 다모증, 여드름 및 비만, 인슐린 저항성 등을 유발하며, 지속적인 배란 장애는 자궁내막증식증이나 자궁내막암으로 발전할 가능성이 있다. 더욱이 PCOS 환자의 50~70%에서 인슐린 저항성을 보이는데, 이는 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨병을 포함한 다양한 합병증의 원인이 되기도 한다.^[8,9]

PCOS를 치료하기 위해서는 안드로겐 과분비 조절과 자궁내막 보호, 궁극적으로는 대사질환 발병의 예방이 이루어져야 한다. 불규칙한 월경 주기 교정 및 자궁내막 증식 억제를 위해 경구피임약이나 프로그스테론을 사용하고, 과도한 안드로겐의 조절은 spironolactone과 같은 항안드로겐제를 활용한다. 또한, 안드로겐 분비를 증가시키는 고인슐린혈증과 인슐린 저항성 완화를 위하여 metformin과 같은 인슐린 저항성 개선제를 사용하기도 한다.^[10,11] Metformin은 전반적으로 인슐린 저항성을 개선하고 고안드로겐혈증을 감소시켜 난소 기능과 월경 주기를 정상화하나, 이는 비만이나 혈중 인슐린 농도에 따라 개인 편차가 크다.^[12]

PCOS는 불임과 연관된 부인과 질환일 뿐만 아니라 당뇨병이나 심혈관계 질환의 위험이 높은 대사증후군의 한 형태로 생각되며, 완치가 아닌 지속적인 치료와 관리가 필요한 질환이다.^[13] PCOS의 약물치료 효과와 인슐린 저항성과 연관된 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 죽상동맥경화증의 높은 위험성에 관한 연구는 많이 이루어졌으나,^[14,15] 실제 병원에 내원한 환자들의 치료 현황을 조사하여 약물의 사용 양상 및 안전성, 또는 약물치료가 합병증 예방에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 국내외 PCOS 치료 지침을 기반으로 후향적으로 PCOS 환자에 대한 약물치료 요법의 유효성 및 안전성을 추적 관찰을 통하여 분석/평가하려고 한다.

제2절 이론적 고찰

1. 다낭성 난소 증후군의 정의 및 역학

가임기 여성의 6~8%에서 발생하는 흔한 내분비계 질환인 다낭성 난소 증후군은, 1935년 Stein과 Leventhal이 양쪽 난소가 다낭성 낭종에 의하여 자궁 크기 정도로 커져 있고, 불임, 다모증, 비만 및 무월경 등을 동반하는 특징을 가진 환자를 보고하여 스타인-레벤탈(Stein-Leventhal) 증후군이라고 불렀다. 이후 단일 질환이 아니라 여러 가지 원인에 의하여 발생하는 증후군임이 밝혀지며 다낭성 난소 증후군(Polycystic Ovary Syndrome; PCOS)으로 부르게 되었다.^[16]

PCOS는 배란 기능 이상에 의한 희발월경, 무월경에 여드름, 다모증의 임상 증상을 보이며, 비만을 동반하는 경우가 많다. 호르몬 소견으로는 혈중 LH의 증가로 인한 LH/FSH ratio가 커지며, 초음파상 다낭성 난소를 확인할 수 있으며, 만성 무배란과 고안드로겐혈증 두 가지의 임상 증상이 나타날 경우 LH/FSH의 증가와 다낭성 소견이 없더라도 PCOS로 진단하는 추세이다.

2. 임상 증상^[17]

PCOS는 환자의 수명에 걸쳐 임상 증상이 매우 다양하고 광범위하게 나타날 수 있다. 불규칙한 월경, 무배란, 다모증, 불임 및 임신 합병증을 포함한 생식 기능 이상이 나타나는 전형적인 PCOS의 환자부터 초음파 검사상 특징적인 다낭성 난소 소견과 혈중 호르몬 이상의 검사 소견 외엔 다른 임상 증상은 없는 환자까지 다양하다. PCOS는 혈중 LH, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), androstenedione(ADD), testosterone 및 free testosterone의 증가 및 insulin과 prolactin의 증가 같은 호르몬 이상을 나타내는 혈액 검사 소견을 보이는 경우가 흔하며 이로 인한 다양한 임상 증상이 나타나게 된다. 특히 규칙적으로 월경을 하는 것이 정상적인 배란 기능을 나타내는 것은 아니며, 반복되는 무배란은 부정 자궁출혈이나 희발월경, 무월경과 같은 배란 장애 증상으로 나타나는데

이는 PCOS의 중요한 임상 증상 중 하나이다. 다모증, 여드름, 남성형 탈모와 같은 고안드로겐혈증으로 인한 피부 증상들이 나타나며, 가임기 여성에게서 자연 유산의 위험이 높은 난임 또는 불임을 보인다. 또한 PCOS 환자는 자궁내막증식증과 자궁내막암의 위험도 증가한다. 대사질환으로는 인슐린 저항성, 비만, 대사증후군, 제2형 당뇨병 및 이상지질혈증, 심혈관질환이 동반되어 나타날 수 있으며 현재는 우울증, 불안 등의 심리적 임상 증상도 주목받고 있다.

<Table 1> The spectrum of clinical manifestations of PCOS.^[18]

Symptoms
Hyperandrogenism (acne, hirsutism, alopecia)
Menstrual disturbance
Infertility
Obesity
Serum endocrinology
↑ Fasting insulin
↑ Androgens (androstenedione, testosterone)
↑ LH, usually normal FSH
↓ SHBG
↑ Estradiol, estrone
↑ Prolactin
Possible late complications
Diabetes mellitus
Dyslipidemia
Hypertension, cardiovascular disease
Endometriosis
Endometrial carcinoma

3. 병인

PCOS의 병인은 다양하고 아직 정확히 규명되지 않았으나 유전적 요인과 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발생한다고 보고 있다. PCOS는 다유전자의 이상에 의한 것으로 고안드로겐혈증이 발생하는데 시상하부-뇌하수체 기능 이상, 스테로이드 생성 조절 이상, 고인슐린혈증이 중요한 역할을 한다.^[19]

가. 시상하부-뇌하수체 기능 이상

PCOS의 혈액검사 상 LH의 비정상적인 증가를 보이는 경우가 많다. 성선자극호르몬 방출호르몬(Gonadotropin releasing hormone; GnRH)의 분비 증가로 인한 LH 분비 증가 때문이며,^[20] 지속적인 GnRH 증가로 비정상적인 난포 성숙과 FSH의 분비 감소가 나타난다. 건강한 여성의 경우 LH와 FSH가 비슷하게 분비되나 PCOS 환자의 경우 LH 분비 이상으로 LH가 FSH에 비해서 많이 분비되어 난소의 포막세포(theca cell)에서 안드로겐 생성이 증가하고 생성된 안드로겐은 말초 조직에서 testosterone으로 전환된다.

나. 스테로이드 생성 조절 이상

건강한 여성에서는 난소와 부신에서 동일하게 스테로이드가 분비되나, PCOS 환자에게서는 주로 난소에서 스테로이드가 분비된다. 난소 스테로이드 생산 및 스테로이드 매개 신호는 난포 성장, 난자 성숙 및 배란을 포함한 정상적인 난소 기능에 중요하다. 대조적으로 증가한 난소 스테로이드의 생성은 간에서 성호르몬 결합 단백질(SHBG)를 억제하고 free testosterone 농도를 증가시킨다.^[21]

다. 고인슐린혈증

인슐린은 정상 난소와 다낭성 난소 모두에서 스테로이드 생성을 자극하는 효과가 있어 고인슐린혈증은 PCOS에서 중요하다.^[22] PCOS 환자의 난소는 인슐린에 지속적으로 반응하는 데 비해 다른 조직들은 인슐린에 저항성을 나타낸다. 따라서 PCOS 환자는 과도한 혈중 인슐린에 의해 난소에서는 지속적인 스테로이드 생성이 이루어지고, 간에서는 SHBG를 감소시켜 free testosterone이 증가한다.^[23]

4. 진단

현재 PCOS는 크게 세 가지 진단 기준에 의존한다. 1990년 National Institutes of Health (NIH)의 진단 기준은 만성 무배란과 고안드로겐혈증 두 가지 모두 있으며, 선천성 부신증이나 쿠싱증후군 등 고안드로겐혈증을 유발하는 내분비계 질환을 배제한 경우로 정의한다.^[24] 2003년 제시된 European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM)은 만성 무배란이나 고안드로겐혈증, 다낭성 난소 중 2가지 이상을 만족하며 고안드로겐혈증을 유발하는 내분비계 질환을 배제한 경우로 정의한다.^[25] 이는 고안드로겐혈증이 없거나 정상 월경주기를 가진 경우도 다낭성 난소 증후군으로 진단될 수 있다. 그래서 이후 2006년 Androgen Excess Society (AES)의 PCOS 진단에는 반드시 임상적 고안드로겐혈증이 포함되며, 만성 무배란 또는 다낭성 난소를 동반한다.^[26]

<Table 2> Diagnostic criteria for PCOS.^[27]

Parameter	1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM	2006 AES
Criteria	HA OA	HA OD PCOM	HA OD and/or PCOM
Limitations	Two of two required.	Two of three required.	Two of two required.

HA,Hyperandrogenism;OA,Oligoanovulation;OD,Ovulatory dysfunction;PCOM,Polycystic ovarian morphol

국내 PCOS의 진단 가이드라인은 2016년 대한 산부인과 내분비학회 임상 지침을 참고하였고,^[28] 현재까지 나와 있는 다양한 진단 기준 중 2003년 Rotterdam consensus criteria(2003 ESHRE/ASRM)를 따른다. 따라서 희발월경 그리고/또는 무월경, 임상적 그리고/또는 생화학적 고안드로겐혈증의 지표, 다낭성 난소 중 2가지를 만족할 때 PCOS로 진단한다.

가. 진단 요소^[28]

1) 희발월경 또는 무월경의 경우 35일을 초과하는 월경주기를 보이는 경우 희발월경을 시사하며, 임신이 되지 않은 상태에서 6개월 이상 또는 3번의 정상 주기가 없는 경우 무월경으로 본다. 월경주기가 21일 미만으로 짧거나 35일을 초과하는 경우 무배란의 가능성이 있고, 21~35일 사이의 주기적인 월경주기를 가진 경우도 무배란성 출혈이 가능하다. 2) 고안드로겐혈증은 임상적 또는 생화학적 지표를 통해 진단할 수 있다. 임상적 지표는 다모증, 여드름, 남성형 탈모가 있다. 생화학적 지표로는 total 또는 free testosterone을 평가하며 참고치는 각 기관에서 정한 값으로 사용하며, free androgen index(total testosterone/sex hormone binding globulin)가 가장 유용한 지표일 가능성이 있다. 3) 다낭성 난소의 경우 직경 2~9mm의 난포가 적어도 한쪽 난소에서 12개 이상 또는 난소 부피가 증가한 경우(>10cm³)일 경우 진단한다.

나. 청소년기에서의 진단^[28]

초경 시작 후 첫 1년간 주기의 85%는 무배란성 주기일 정도로 청소년기에서는 희발월경이 흔하므로 청소년기에서 PCOS의 진단은 적어도 초경 2년이 지나서 할 것을 권고하며, 성인과 달리 지속적인 배란 장애와 고안드로겐혈증 모두를 보이는 경우에 진단한다. 초경 후 2년이 지나도 지속적인 희발월경 또는 무월경 시 PCOS에 대한 검사를 진행할 것이 권고된다.

다. 감별진단

PCOS의 진단에 앞서 감별되어야 할 진단은 갑상선기능저하증, 고프로락틴혈증, 선천성 부신 과형성, 임신, 시상하부 성 무월경, 일차성 난소 부전, 남성 호르몬 분비 증양, 그 외에 뇌하수체나 부신의 이상 등이 있다.

<Table 3> Laboratory tests before making a diagnosis of PCOS.^[28]

Disease	Test	Note
Thyroid disease	TSH	
Hyperprolactinemia	Prolactin	
Nonclassical congenital adrenal hyperplasia	Early morning (before 8AM) serum 17-OHP	<ul style="list-style-type: none"> • 200~400ng/dL depending on the assay (early follicular phase)
Pregnancy	Pregnancy test (blood or urine)	<ul style="list-style-type: none"> • If indicated
Hypothalamic amenorrhea	Serum LH/FSH/E2	<ul style="list-style-type: none"> • Serum LH and FSH: both low to low normal • Serum estradiol:low
Primary ovarian insufficiency	Serum FSH/E2	<ul style="list-style-type: none"> • Serum FSH:elevated • Serum estradiol:low
Androgen-secreting tumor	Serum T and DHEAS levels Ultrasound imaging of ovaries MRI or adrenal glands	<ul style="list-style-type: none"> • Serum T and DEHAS levels (markedly elevated) • Tumor stil should be suspected in women with rapidly progressive hirsutism or symptom and signs of virilization

5. 비약물치료 및 약물치료

치료의 목적은 크게 안드로겐 과분비 조절과 배란 기능의 회복 및 자궁 내막 보호이며 궁극적으로는 대사질환 발병의 예방이다. 따라서 약물 치료는 안드로겐의 과다 조절을 위해 1) 항안드로겐제의 사용이다. 다모증이나 여드름과 같은 안드로겐 과다 증상은 spironolactone을 하루 100~200mg의 고용량으로 처방한다. 항안드로겐제 사용은 이미 발생한 증상을 회복할 수는 없으며, 부작용 등을 고려할 때 흔히 사용되지는 않는다.^[11] 2) 인슐린 저항성 개선제로 가장 많이 사용되는 약제는 metformin이며, 그 외 다른 인슐린 저항성 개선제(예. inositol, pioglitazone, rosiglitazone)의 사용은 권고되지 않는다. Metformin의 복용은 인슐린 저항성 개선과 혈중 인슐린 농도를 감소시킴으로 안드로겐 농도의 감소와 월경주기 회복, 배란 유도가 기대된다. Metformin은 하루 1~2g을 사용하며 난소와 부신에서 안드로겐 분비를 감소시킨다. LH 분비는 감소되고 SHBG 생산을 증가시켜 안드로겐과의 결합을 증가시킨다.^[12] 인슐린 저항성 개선제의 사용은 인슐린 저항성 개선과 인슐린 농도 감소에 의한 효과뿐 아니라 난소에서의 스테로이드 합성을 감소시키는 효과가 있으며, 배란유도제인 clomiphene citrate에 대한 내성이 있는 경우 이를 개선하는 효과가 있다. 또한 내당능장애 또는 제2형 당뇨병을 동반한 PCOS 환자에서 생활 습관 개선이 실패한 경우에도 metformin 사용이 권고된다.

무배란성 불임을 보이는 PCOS 환자에게 먼저 사용되는 약제는 clomiphene citrate(CC)가 있으며, retrozole도 고려할 수 있다. CC는 항에스트로겐제로 시상하부의 에스트로겐 수용체에 결합하여 정상적인 난소-시상하부의 음성 피드백 기전을 방해함으로써 FSH와 LH의 분비를 증가시켜 난포의 성장이 이루어지고 배란이 유도된다. 한 달에 5일간 50mg을 사용하며 배란이 안 되는 경우 그다음 주기에는 투여량을 50mg씩 증량한다.^[29]

월경 유도과 자궁내막 보호를 위해 경구피임약 또는 주기적인 프로게스테론 소퇴성 출혈(progesterone withdrawal bleeding) 유도를 시행할 수 있다. 1) 경구피임약은 에스트로겐-프로게스테론 복합제로 LH의 억제를 유도하고 자궁내막을 보호하고, 매달 21일간 투여 후 7~10일간 휴약한다. 장기간의 무월경은 LH의

자극 과다로 인해 자궁내막의 증식이 초래되는데 매달 주기적으로 12~14일간 2) 프로게스테론 투여 시 배란 후 생성되는 호르몬과 유사한 작용을 해 자궁내막 증식을 억제하고 규칙적인 월경을 유도할 수 있다. Medroxyprogesterone(MPA)이 가장 많이 사용된다.^[30]

따라서 경구피임약은 PCOS 환자에서 월경 이상, 특히 다모증/여드름을 동반한 월경 이상에 대해 1차 치료제이며, 대부분의 경구피임약 사용의 유용성은 위험성을 상회한다. 다만 경구피임약을 투여할 때 효과 및 부작용 측면에서 어떤 제형이 보다 우선적으로 고려되는지에 대해서는 아직 정해진 바가 없다.

PCOS는 장기적인 관리와 치료가 필요한 질환으로 환자의 임상 증상이나 나이, 치료 목적에 따라 개별화되어야 한다. 건강한 식단, 금연, 규칙적인 운동 및 수면에 의한 생활 습관 개선과 명확하게 정해진 바는 없으나 적어도 5~10% 이상의 체중 감량은 인슐린 저항성과 고인슐린혈증, 고안드로겐혈증, 배란 이상을 개선할 수 있어 과체중 또는 비만한 환자뿐만 아니라 PCOS를 진단받은 환자에게 우선시되는 치료 방법이다.

<Table 4> Medication management of PCOS.^[31]

Control of irregular menses
Oral contraceptives
Periodic progesterone withdrawal
Metformin
Treatment of hirsutism
Oral contraceptives
Metformin
Management of infertility
Metformin
Insulin sensitizers
Clomiphene citrate
Gonadotropins
GnRH analogues
Aromatase inhibitors

제2장 연구방법

1. 연구 대상

본 연구는 국내 지방에 위치하며 1,100여 병상을 보유한 3차 병원에서 2014년 7월부터 2022년 9월까지 PCOS 진단을 받은 환자를 대상으로 하였다. 이 기간은 연구 기관 내에 전자 의무기록지(EMR)-중심 통합 의료정보 시스템(CUBIS)이 2013년 구축되어 안정화된 2014년부터 연구를 계획한 2022년 9월을 기준으로 8년간의 기록으로 연구가 진행되었다. 한국인의 평균 초경 연령은 12.8세로,^[32] 연구 대상자 중 13세 미만의 환자와 약물을 처방받지 않은 환자는 제외하였다.^[33-35]

2. 생명의학연구윤리심의 위원회 (Institutional Review Board, IRB) 승인

본 연구를 하는 데 있어 헬싱키선언 및 국내외 관련 규정의 근본정신을 준수하여 윤리적이고 과학적인 고려 아래 연구를 진행하였다. 본 연구를 수행한 저자는 연구를 시작하기 전 연구책임자를 위한 연구 윤리 교육을 수료하였으며 본 연구는 생명 의학 연구 윤리 심의위원회의 승인 및 심의를 통과하였다 (승인번호 : CUH 2022-11-005-001).

본 연구에서 획득한 모든 결과는 연구 기관의 순수 학문 연구 목적으로만 사용된다. 모든 자료는 엄격하게 환자의 비밀이 유지되며 보호받게 된다. 또한 연구 대상자의 정보를 보호하기 위해 이름 대신 코드 번호로 구분하였으며 취득한 개인 정보와 연구 관련 자료는 연구 책임자와 공동 연구자만 접근하도록 제한하였다.

3. 자료 수집

본 연구는 국내 3차 병원의 전자의무기록(EMR)을 사용하여 대상 환자의 기본 정보, 투약 정보, 임상 결과 등을 후향적으로 수집하였다.

가. 수집 항목

환자 관련 정보로 나이, 키, 몸무게, BMI, 혈압, 음주 및 흡연 여부, 혼인 상태, 동반 질환, 난소 초음파 소견, 임상 증상 등을 조사하였다. 임상 검사 결과 중에서는 total cholesterol, triglyceride, serum glucose 검사 결과를 조사하였고, 내분비 검사 중 혈청 LH, FSH, LH/FSH ratio, total testosterone, free testosterone, SHBG, insulin, DHEAS, progesterone, prolactin, ACTH, TSH, FT4의 농도를 측정하였다. PCOS 관련 약물 처방 패턴을 분석하기 위하여 처방 약물과 약물 변경 여부를 확인했으며 약물 변경 시 변경 사유와 변경한 약물을 조사하였고, 약물로 인한 부작용도 조사하였다. 또한 연구 기간 동안 PCOS 치료 시작 시에는 동반되지 않은 대사질환 및 자궁내막 질환에 대한 진단 여부를 확인하였다.

4. 연구 방법

PCOS 환자의 약물 처방 여부와 연령에 따라 구분하여 연구를 진행하였다. 연구 기간 내에 약물을 처방받지 않은 환자들을 제외하였고, 13세 미만은 제외한 환자 중 21세 이하의 환자는 청소년 군으로, 22세 이상의 환자는 성인 군으로 구분하여 통계학적으로 비교 분석을 진행하였다.^[36] 조사한 약물은 병원 내 의약품집에 기록된 모든 약물 중 PCOS에 대해 처방된 약물을 대상으로 하였으며, 경과 관찰 중 약물 변경이 발생한 경우는 변경 사유와 변경된 약물에 대해 조사하였다.

5. 약어 정리

Abbreviation	Full Name
PCOS	Polycystic ovary syndrome
LH	Luteinizing hormone
FSH	Follicle stimulating hormone
TT	Total testosterone
FT	Free testosterone
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate
SHBG	Sex hormone-binding globulin
PROG	Progesterone
PRL	Prolactin
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
TSH	Thyroid stimulating hormone
FT4	Free thyroxine
TG	Triglyceride
MET	Metformin
CC	Clomiphene citrate
MPA	Medroxyprogesterone
OCs	Oral contraceptives
EE	Ethinyl estradiol
EV	Estradiol valerate
EH	Estradiol hemihydrate
AM	Amenorrhea
OM	Oligomenorrhea
H	Hirsutism
A	Acne
I	Infertility
ADR	Adverse drug reaction

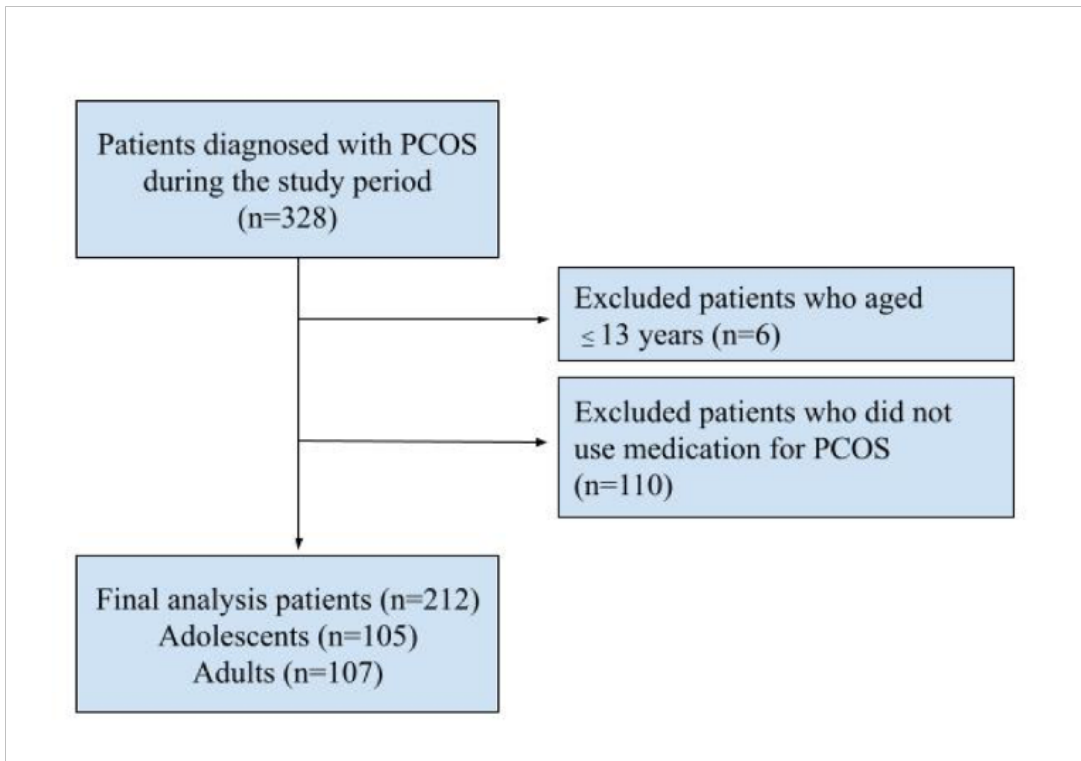
6. 통계 분석

수집된 자료는 SAS 9.4를 이용하여 분석하였다. 모든 변수가 정규성 분포를 따른다고 가정하고, 연구 대상의 기본 특성(나이, 성별, 키, 몸무게, BMI, 혈압, 음주 및 흡연 여부, 진단 나이, 혼인 상태, 동반 질환, 초음파 소견, 임상 수치 등) 중 불연속 변수(범주형 변수)에 대한 비교 분석은 chi-square test를 이용하여 빈도(n)와 비율(%)로 표현하였고, 연속형 변수의 평균 비교를 위해 t-test를 이용해 분석하였으며, 평균 \pm 표준편차로 표현하였다. 모든 통계 분석에 대한 유의수준은 $p < 0.05$ 일 때, 통계적으로 유의하다고 판단하였다. BMI와 LH/FSH ration 간의 상관관계는 상관분석을 통해 산점도와 추세선, 상관계수(r)로 표현하였다.

제3장 연구결과

1. 연구 대상에 대한 기본 배경

연구 기간 동안 PCOS를 진단받은 후 약물 처방을 받지 않은 110명과 13세 미만 환자를 제외한 환자는 212명이었다<Figure 1>. 212명의 환자 중 21세를 기준으로 청소년(14~21세)과 성인(22세 이상)을 나누었을 때 청소년은 105명(49.5%), 성인은 107명(50.5%) 이었다.



<Figure 1> Flow chart of selecting the study patients.

연구 대상자들의 인구학적 정보는 <Table 5>에 기술하였다. 전체 환자의 평균 나이는 22.9 ± 5.7 세였으며 청소년은 105명(49.5%) 평균 나이 18.3 ± 2.1 세, 성인은 106명(50.5%)으로 평균 나이 27.5 ± 4.3 세이었다. 평균 BMI는 $26.5 \pm 6.6\text{kg/m}^2$ 이며, $\text{BMI} \geq 25$ 이상의 과체중 또는 비만한 환자는 청소년이 39명(47.6%) 성인이 29명(40.3%) 이었다. 음주력이 있는 환자는 60명(28.3%)으로 청소년은 21명(20%), 성인은 39(36.4%) 이었다. 흡연력이 있는 환자는 21명(9.9%)으로 청소년은 8명(7.6%), 성인은 13명(12.1%) 이었다. 전체 환자의 PCOS 진단 시 연령은 평균 21.7 ± 5.2 세이었다. 연구 대상자 중 PCOS에 대한 치료 기왕력이 있는 환자는 전체 55명(25.9%)이었고 청소년은 19명(18.1%), 성인은 36명(33.6%) 이었다. 기혼 환자는 성인 군에서만 26명이었으며, 이는 전체 환자의 12.3%이었다. 동반 질환은 난소낭종이 20명(9.4%)으로 가장 높은 빈도로 조사되었고 이어 자궁내막증이 19명(9%) 이었다. 그 외 당뇨 14명(6.6%), 갑상선 기능 이상 12명(5.7%), 고혈압/이상지질혈증이 각 10명(4.7%), 남성형 탈모 6명(2.8%) 순의 빈도를 보였다<Figure 2>. 이는 성인에게 있어 청소년보다 동반 질환의 빈도가 높았으며 고혈압, 자궁내막증, 갑상선 기능 이상에 대해서는 청소년과 성인에 있어 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 총 98명(46.2%)의 환자가 초음파 검사상 다낭성 난소 소견을 보였으며, 임상 증상은 희발월경이 91명(42.9%)으로 가장 높은 빈도로 조사되었다. 무월경은 72명(34%)이었으며, 다모증 36명(17%), 여드름 24명(11.3%), 난임 10(4.7%) 순의 빈도를 보였다<Figure 3>. 임상 증상은 성인과 청소년에 있어 통계학적 유의성은 없었다.

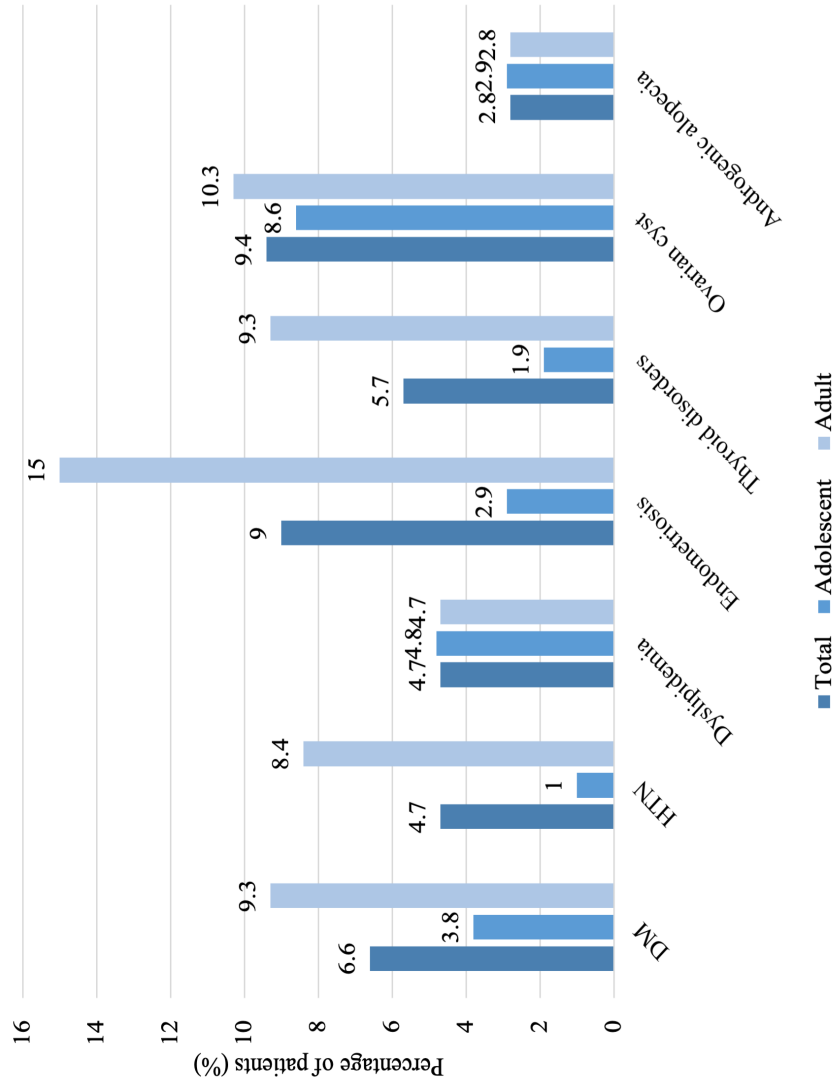
<Table 5> Baseline characteristics of the study patients.

Characteristic	Total (n = 212)	Adolescent (n = 105)	Adult (n = 107)	p-value
Age (years), mean (SD)	22.9(5.7)	18.3(2.1)	27.5(4.3)	<.0001
Weight (kg), mean (SD)	68.1(18.2)	65.4(16.9)	70.8(19.1)	0.0406
Height (cm), mean (SD)	161.8(6.2)	161.5(6.5)	162.1(5.9)	0.5282
BMI (kg/m ²), mean (SD)	26.5(6.6)	25.2(6.0)	27.9(7.0)	0.0128
< 25, n (%)	72(46.8)	43(52.4)	29(40.3)	0.1313
≥ 25, n (%)	82(53.2)	39(47.6)	43(59.7)	
BP (mmHg), mean (SD)				
Systolic	122.6(20.2)	119.2(22.1)	125.8(17.7)	0.0468
Diastolic	73.3(12.4)	70.9(12.4)	75.6(12.0)	0.0238
Drinking, n (%)				
Yes	60(28.3)	21(20.0)	39(36.4)	0.0032
No	103(48.6)	63(60.0)	40(37.4)	
Unknown	49(23.1)	21(20.0)	28(26.2)	
Smoking, n (%)				
Current	21(9.9)	8(7.6)	13(12.1)	0.2335
None	144(67.9)	77(73.3)	67(62.6)	
Unknown	47(22.2)	20(19.0)	27(25.2)	
Diagnostic age (years), mean (SD)	21.7(5.2)	17.9(2.0)	25.5(4.6)	<.0001
Previous treatment for PCOS, n (%)				
Yes	55(25.9)	19(18.1)	36(33.6)	0.0016
No	152(71.7)	86(81.9)	66(61.7)	
Unknown	5(2.4)	0(0.0)	5(4.7)	
Marital status, n (%)				
Married	26(12.3)	0(0.0)	26(24.3)	<.0001
Unmarried	184(86.8)	105(100.0)	79(73.8)	
Unknown	2(0.9)	0(0.0)	2(1.9)	

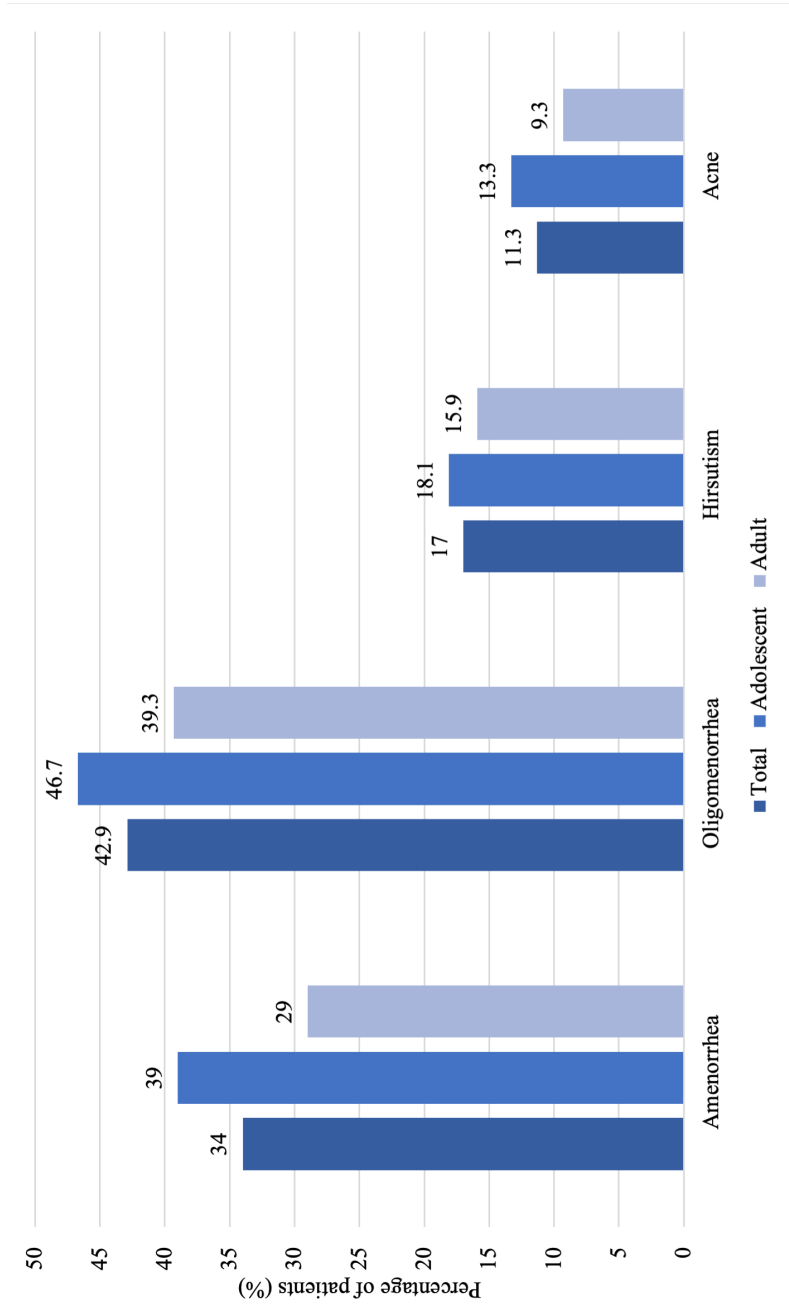
Characteristic	Total (n = 212)	Adolescent (n = 105)	Adult (n = 107)	p-value
Comorbidities, n (%)				
DM	14(6.6)	4(3.8)	10(9.3)	0.1046
HTN	10(4.7)	1(1.0)	9(8.4)	0.0104
Dyslipidemia	10(4.7)	5(4.8)	5(4.7)	0.9756
Endometriosis	19(9.0)	3(2.9)	16(15.0)	0.0021
Thyroid disorders	12(5.7)	2(1.9)	10(9.3)	0.0191
Ovarian cyst	20(9.4)	9(8.6)	11(10.3)	0.6704
Androgenic alopecia	6(2.8)	3(2.9)	3(2.8)	0.9813
Multifollicular ovaries, n (%)	98(46.2)	48(45.7)	50(46.7)	0.8822
Menstrual dysfunction, n (%)				
Amenorrhea	72(34.0)	41(39.0)	31(29.0)	0.1214
Oligomenorrhea	91(42.9)	49(46.7)	42(39.3)	0.2755
Hyperandrogenic skin symptoms, n (%)				
Hirsutism	36(17.0)	19(18.1)	17(15.9)	0.6687
Acne	24(11.3)	14(13.3)	10(9.3)	0.3596
Infertility, n (%)	10(4.7)	1(1.0)	9(8.4)	0.0104

SD, standard deviation; BMI, body mass index; BP, blood pressure; PCOS, polycystic ovarian syndrome; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension.

<Figure 2> Frequency of clinical symptoms.



<Figure 3> Frequency of clinical symptoms.



혈액 검사상 평균치는 <Table 6>에 표시하였다.^[37] 혈중 FSH는 1.1~14.8 mIU/ml, LH는 0.6~33.5mIU/ml의 분포를 보였으며, FSH 혈중 치는 6.6 ± 2.3 mIU/ml로 통계적으로 청소년과 성인에 있어 유의한 차이가 나타났고 ($p=0.035$), LH 혈중 치는 13.1 ± 7.6 mIU/ml로 청소년과 성인에 있어 차이가 없었다. LH/FSH ratio는 0.21~7.28의 분포를 보였으며 청소년은 30명(42.3%), 성인은 25명(42.4%)에서 LH/FSH ratio가 2 이상으로 나타났다.

혈중 total testosterone은 0.6 ± 0.3 ng/ml, free testosterone은 2.1 ± 0.9 pg/ml, DHEAS는 240.2 ± 115.2 μg/dl, SHBG는 42.2 ± 40.5 nmol/L, PROG은 1.1 ± 2.5 ng/ml, PRL은 13.8 ± 17.1 ng/ml, cortisol은 15.5 ± 6.5 μg/dl, ACTH는 43.4 ± 26.2 pg/ml, TSH은 2.2 ± 1.4 mIU/ml, FT4는 32.7 ± 156.1 pmol/L의 값을 보였다. SHBG의 경우 청소년과 성인에 있어 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 할 수 있었으나($p<0.001$), 그 외는 유의한 차이가 없었다.

혈중 insulin ≥ 15 μIU/ml 환자는 40명(18.9%)으로 4.55~108.9μIU/ml의 분포를 보이며 평균 23.2 ± 21.0 μIU/ml의 값이었고, 청소년과 성인에 있어 차이가 없었다. 공복 혈당은 102.3 ± 35.4 mg/dl, triglyceride는 122.6 ± 76.0 mg/dl, cholesterol은 174.8 ± 30.9 mg/dl의 값이었다.

<Table 6> Laboratory results from the study patients.

	Total, mean (SD) (n = 212)	Adolescent, mean (SD) (n = 105)	Adult, mean (SD) (n = 107)	p-value
FSH (mIU/ml)	6.6(2.3)	7.1(2.1)	6(2.3)	0.0035
LH (mIU/ml)	13.1(7.6)	14.2(7.6)	11.9(7.4)	0.0861
LH/FSH (ratio)	2(1.1)	2(1.1)	2.1(1.1)	0.7701
< 2, n (%)	75(57.7)	41(57.7)	34(57.6)	0.9891
≥ 2, n (%)	55(42.3)	30(42.3)	25(42.4)	
TT (ng/ml)	0.6(0.3)	0.6(0.2)	0.6(0.4)	0.6635
FT (pg/ml)	2.1(0.9)	2.1(0.8)	2.1(1.1)	0.9162
DHEAS (μg/dl)	240.2(115.2)	252.7(99.1)	223.9(132.6)	0.2151
SHBG (nmol/L)	42.2(40.5)	29.4(18.8)	58.9(53.6)	0.0007
PROG (ng/ml)	1.1(2.5)	0.8(1.9)	1.5(3.0)	0.1401
PRL (ng/ml)	13.8(17.1)	13.4(17.9)	14.3(16.3)	0.7776
Cortisol (μg/dl)	15.5(6.5)	16.5(6.9)	13.8(5.7)	0.1839
ACTH (pg/ml)	43.4(26.2)	47(23.4)	38.2(29.9)	0.2660
TSH (mIU/ml)	2.2(1.4)	2.1(1.3)	2.3(1.5)	0.3360
FT4 (pmol/L)	32.7(156.1)	43.8(203.3)	16.6(3.7)	0.4060
Insulin (μIU/ml)	23.2(21.0)	24.7(22.0)	21.2(19.6)	0.4855
Fasting glucose (mg/dl)	102.3(35.4)	99.8(30.2)	104.9(40.8)	0.6059
TG (mg/dl)	122.6(76.0)	123.7(86.4)	120.9(57.8)	0.8770
Cholesterol (mg/dl)	174.8(30.9)	172.4(30.2)	178.3(32.0)	0.4272

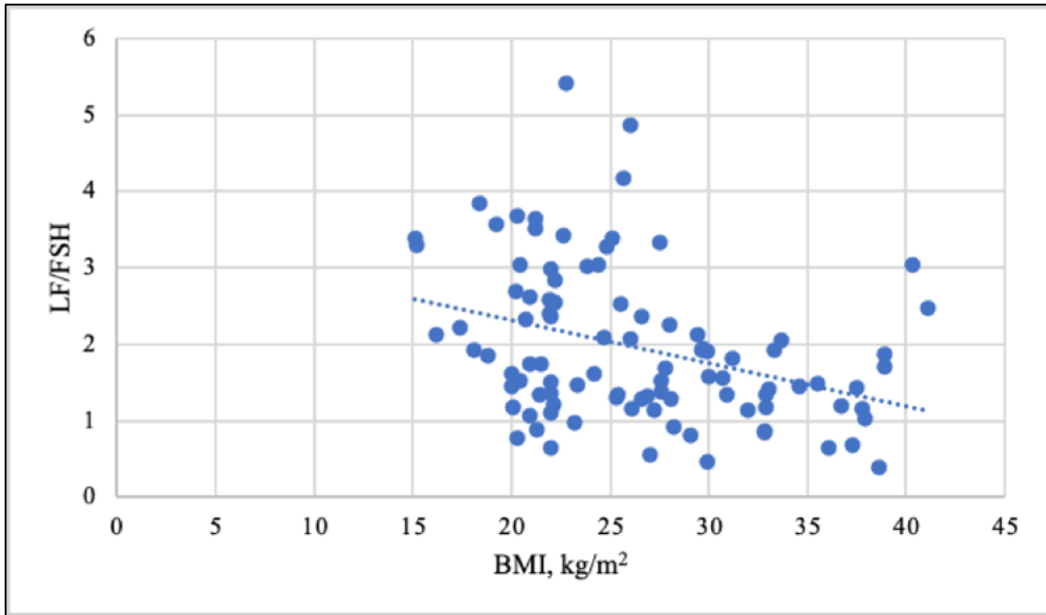
SD, standard deviation; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TT, total testosterone; FT, free testosterone; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; SHBG, sex hormone binding globulin; PROG, progesterone; PRL, prolactin; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; TG, Triglyceride.

체질량지수(BMI)와 혈중 호르몬 수치 LH/FSH ratio와의 관계에 있어서는 <Table 7>에 기술하였다. BMI < 25kg/m² 환자는 45명(49.5%), BMI에 대하여 LH/FSH ratio는 청소년과 성인에 있어 유의한 차이가 나타나지 않았다. BMI와 LH/FSH ratio 사이에는 음의 상관관계가 존재하였으며 <Figure 5>에 표시하였다 (r=-0.3544).

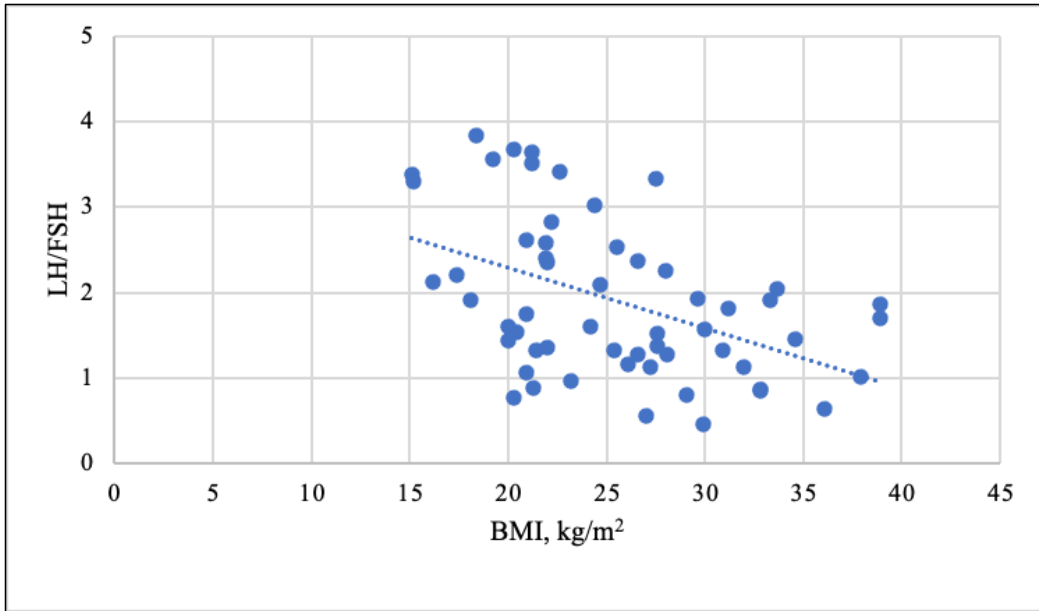
<Table 7> Effect of BMI on LH/FSH ratio.^[38]

Ratio	< 25 kg/m ²				≥ 25 kg/m ²			
	Total, n (%) (n =45)	Adolescent, n (%) (n =29)	Adult, n (%) (n =16)	p-value	Total, n (%) (n =51)	Adolescent, n (%) (n =28)	Adult, n (%) (n =23)	p-value
LH/FSH								
< 2	20 (33.9)	12 (60.0)	8 (40.0)	0.9395	39 (66.1)	23 (59.0)	16 (41.0)	0.1267
≥2	25 (67.6)	17 (68.0)	8 (32.0)		12 (32.4)	5 (41.7)	7 (58.3)	

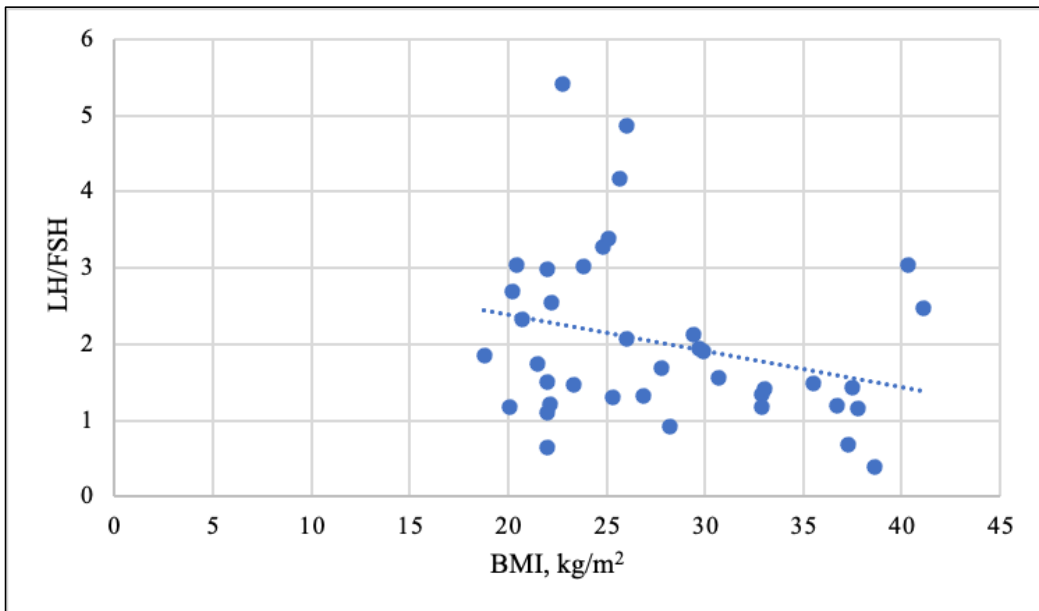
BMI, body mass index; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.



<Figure 4> Correlation between BMI and LH/FSH.($r=-0.3544$)



<Figure 5-1> Correlation between BMI and LH/FSH in adolescent. ($r=-0.462$)



<Figure 5-2> Correlation between BMI and LH/FSH in adult. ($r=-0.274$)

2. PCOS 환자의 약물 처방 패턴

연구 기간 동안 PCOS에 대해 사용된 약제는 <Table 8>에 기술하였다. 연구 기간 내 MPA를 처방받은 환자는 114명(53.8%)으로 가장 높은 빈도로 처방되었으며, 이어 경구피임약(EE 0.02mg + Drospirenone, EE 0.03mg + Drospirenone, EV + Dienogest, EH + Drospirenone)을 처방받은 환자는 66명(31.1%), MPA와 경구 피임약을 동시 처방받은 환자 17명(8%) 순의 빈도를 보였다. 경구피임약 중에서는 EE 0.02mg + Drospirenone 제제를 처방받은 환자가 39명(18.4%)으로 처방 빈도가 가장 높았다.

<Table 8> Medications used in the study patients.

Medication	Total, n (%) (n = 212)	Adolescent, n (%) (n = 105)	Adult, n (%) (n = 107)	p-value
MET	3(1.4)	2(1.9)	1(0.9)	0.7704
CC	4(1.9)	0(0.0)	4(3.7)	0.0007
MPA	114(53.8)	61(58.1)	53(49.5)	<.0001
EE 0.02mg + Drospirenone	39(18.4)	20(19.0)	19(17.8)	0.0007
EE 0.03mg + Drospirenone	13(6.1)	6(5.7)	7(6.5)	0.0198
EV + Dienogest	13(6.1)	5(4.8)	8(7.5)	0.0030
EH + Drospirenone	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)	0.0910
Dienogest	1(0.5)	1(1.0)	0(0.0)	0.5532
Megestrol	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)	0.0910
CC + OCs	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)	0.0910
MPA + OCs	17(8.0)	9(8.6)	8(7.5)	0.0428
MET + MPA	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)	0.0910
EV + OCs	1(0.5)	1(1.0)	0(0.0)	0.5532
EV + MPA	3(1.4)	0(0.0)	3(2.8)	0.0033

MET, metformin; CC, clomiphene citrate; MPA, medroxyprogesterone acetate; EE, ethinyl estradiol; EV, estradiol valerate; EH, estradiol hemihydrate, OCs; oral contraceptives.

연구 대상자들의 임상적 증상에 따른 약물 처방은 <Table 9>에 기술하였다. MPA는 무월경(42명, 58.3%), 희발월경(52명, 57.1%), 다모증(19명, 52.8%), 여드름(11명, 45.8%), 난임(3명, 30%)의 모든 임상 증상에서 가장 높은 빈도로 처방되었다. 다음으로는 경구피임약 중 EE 0.02mg + Drospirenone 제제가 높은 빈도로 처방되었다. 다만 난임 환자에 있어서는 clomiphene(2명, 20%), MPA + 경구피임약(2명, 20%)의 처방이 EE 0.02mg + Drospirenone 제제보다 처방 빈도가 높았다.

<Table 9> Medications used in the study patients according to the clinical features.

Medication	AM, n (%) (n = 72)	OM, n (%) (n = 91)	H, n (%) (n = 36)	A, n (%) (n = 24)	I, n (%) (n = 10)
MET	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)	1(4.2)	1(10.0)
CC	2(2.8)	2(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(20.0)
MPA	42(58.3)	52(57.1)	19(52.8)	11(45.8)	3(30.0)
EE 0.02mg + Drospirenone	11(15.3)	19(20.9)	11(30.6)	9(37.5)	1(10.0)
EE 0.03mg + Drospirenone	6(8.3)	3(3.3)	1(2.8)	1(4.2)	1(10.0)
EV + Dienogest	4(5.6)	5(5.5)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
EH + Drospirenone	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dienogest	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CC + OCs	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
MPA + OCs	5(6.9)	6(6.6)	3(8.3)	2(8.3)	2(20.0)
MET + MPA	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
EV + MPA	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

AM, amenorrhea; OM, oligomenorrhea; H, hirsutism; A, acne; I, infertility; MET, metformin; CC, clomiphene citrate; MPA, medroxyprogesterone acetate; EE, ethinyl estradiol; EV, estradiol valerate; EH, estradiol hemihydrate, OCs; oral contraceptives.

청소년의 임상 증상에 따른 약물 처방은 <Table 10>에 성인의 임상 증상에 따른 약물 처방은 <Table 11>에 기술하였다. 청소년은 모든 임상 증상에 있어서 MPA가 높은 빈도로 처방되었다. 무월경에 27명(65.9%), 희발월경에 30명(61.2%), 다모증에 2명(63.2%), 여드름에 6명(42.9%)의 환자가 MPA를 처방받았고, 다음으로는 경구피임약의 처방 빈도가 높았다. 경구피임약 중에서는 EE 0.02mg + Drospirenone 제제가 선호되었다. 성인의 경우에도 MPA와 경구피임약의 처방 빈도가 높고 큰 차이가 없었으며, 임신 목적으로 무월경(2명, 6.5%)이나 희발월경(3명, 7.1%), 난임(2명, 22.2%)에 대해 배란유도제인 clomiphene citrate의 사용을 보였다.

<Table 10> Medications used in the adolescent patients according to the clinical features.

Medication	AM, n (%) (n = 41)	OM, n (%) (n = 49)	H, n (%) (n = 19)	A, n (%) (n = 14)	I, n (%) (n = 1)
MET	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)
MPA	27(65.9)	30(61.2)	12(63.2)	6(42.9)	0(0.0)
EE 0.02mg + Drospirenone	6(14.6)	10(20.4)	5(26.3)	6(42.9)	0(0.0)
EE 0.03mg + Drospirenone	4(9.8)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
EV + Dienogest	1(2.4)	2(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dienogest	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
MPA + OCs	3(7.3)	4(8.2)	2(10.5)	1(7.1)	1(100.0)
EV + OCs	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

AM, amenorrhea; OM, oligomenorrhea; H, hirsutism; A, acne; I, infertility; MET, metformin; CC, clomiphene citrate; MPA, medroxyprogesterone acetate; EE, ethinyl estradiol; EV, estradiol valerate; EH, estradiol hemihydrate, OCs; oral contraceptives..

<Table 11> Medications used in the adult patients according to the clinical features.

Medication	AM, n (%) (n = 31)	OM, n (%) (n = 42)	H, n (%) (n = 17)	A, n (%) (n = 10)	I, n (%) (n = 9)
MET	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)
CC	2(6.5)	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)
MPA	15(48.4)	22(52.4)	7(41.2)	5(50.0)	3(33.3)
EE 0.02mg + Drospirenone	5(16.1)	9(21.4)	6(35.3)	3(30.0)	1(11.1)
EE 0.03mg + Drospirenone	2(6.5)	2(4.8)	1(5.9)	1(10.0)	1(11.1)
EV + Dienogest	3(9.7)	3(7.1)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
EH + Drospirenone	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CC + OCs	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
MPA + OCs	2(6.5)	2(4.8)	1(5.9)	1(10.0)	1(11.1)
MET + MPA	0(0.0)	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
EV + MPA	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

AM, amenorrhea; OM, oligomenorrhea; H, hirsutism; A, acne; I, infertility; MET, metformin; CC, clomiphene citrate; MPA, medroxyprogesterone acetate; EE, ethinyl estradiol; EV, estradiol valerate; EH, estradiol hemihydrate, OCs; oral contraceptives.

3. PCOS 환자의 약물 처방 유효성 및 안전성 평가

연구 기간 동안 PCOS에 대해 처방된 약제들의 처방 변경 및 중단 사례는 <Table 12>에 기술하였다. 연구 기간 내 처방이 변경된 사례는 45명(21.2%)이었으며, 약물 부작용에 의한 변경은 10명(22.2%), 효과 부족으로 인한 변경은 8명(17.8%)이었다. 약물을 중단한 사례는 성인에 있어서만 총 5명(2.4%)으로 3명은 두통, 유방 압통, 우울증 및 체중 증가 등의 부작용으로 휴약을 원한 경우이었다. 1명은 약물 복용에도 불구하고 지속적인 무월경으로 약물을 중단하였고, 1명은 임신으로 인한 약물 중단이었다. 청소년과 성인에 있어 약물 변경 사유에 차이가 없었으며, 연구 기간 내에 내원하여 1회 약물 처방받은 후 재원 하지 않은 50명(23.6%)은 추적 관찰하지 못하였다.

<Table 12> Cases of medication change and discontinuation.

Variable	Total, n (%) (n = 212)	Adolescent, n (%) (n = 105)	Adult, n (%) (n = 107)
Patients who continued	112(52.8)	63(56.3)	49(43.7)
Patients who changed to other drugs	45(21.2)	18(40.0)	27(60.0)
Patients who discontinued drugs	5(2.4)	0(0.0)	5(100.0)
Loss to follow-up	50(23.6)	24(48.0)	26(52.0)

앞서 기술한 처방 변경 사례 중 변경된 약물의 패턴을 조사하여 <Table 11>에 기술하였다. 높은 빈도로 처방된 MPA에서 경구피임약으로의 약물 변경 사례가 15명(7.1%)으로 가장 많았고, 경구피임약에서 MPA로의 변경 사례가 7명(3.3%), 경구피임약에서 다른 경구피임약으로 변경 사례가 5명(2.1%) 순으로 나타났다.

<Table 13> Change patterns of drug treatments.

Pattern	Total, n (%) (n = 121)	Adolescent, n (%) (n = 105)	Adult, n (%) (n = 107)
OCs → MPA	7(3.3)	3(2.9)	4(3.7)
OCS → MPA + EV	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
OCs → MPA + OCs	2(0.9)	1(1.0)	1(0.9)
OCs → OCs	5(2.4)	2(1.9)	3(2.8)
CC → CC + MPA	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
CC → MPA	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
CC + OCs → CC + MPA + EV	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
MPA → Megestrol	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
MPA + OCs → MPA	2(0.9)	1(1.0)	1(0.9)
MPA → OCs	15(7.1)	8(7.6)	7(6.5)
MPA → OCs + MET	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
MPA → MPA + OCs	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
MPA + OCs → OCs	4(1.9)	2(1.9)	2(1.9)
PROG → OCs	1(0.5)	1(1.0)	0(0.0)
Megestrol → MPA	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
MET → CC + MET + MPA	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)

MET, metformin; CC, clomiphene citrate; MPA, medroxyprogesterone acetate; EE, ethinyl estradiol; EV, estradiol valerate; EH, estradiol hemihydrate, OCs; oral contraceptives.

약물 복용 후 발생한 이상 반응에 대해서는 <Table 14>에 기술하였다. 약물 이상 반응이 발생한 경우는 총 15명(7.1%)으로, 청소년은 5명(4.8%), 성인은 10명(9.3%)이었고, 약물 이상 반응은 부종, 하복부 불편감, 두통, 안면홍조, 부정출혈, 우울, 오심, 체중 증가, 유방 압통 등이 나타났다. 오심은 8명(3.8%)으로 가장 높은 빈도를 보였고, 다음은 유방 압통이 6명(2.8%) 이었다.

<Table 14> List of adverse drug reactions.

Variable	Total, n (%) (n = 212)	Adolescent, n (%) (n = 105)	Adult, n (%) (n = 107)
Number of ADRs	15(7.1)	5(4.8)	10(9.3)
Edema	1(0.5)	1(1.0)	0(0.0)
Lower abdominal discomfort	3(1.4)	1(1.0)	2(1.9)
Headache	2(0.9)	1(1.0)	1(0.9)
Facial flushing	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
Irregular bleeding	2(0.9)	1(1.0)	1(0.9)
Depression	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)
Nausea	8(3.8)	2(1.9)	6(5.6)
Weight gain	4(1.9)	1(1.0)	3(2.8)
Breast pain	6(2.8)	2(1.9)	4(3.7)
Others	3(1.4)	2(1.9)	1(0.9)

ADR, adverse drug reaction

PCOS에 대해 약물 치료를 시작한 환자에 있어 연구 기간 동안 치료 시작 시에는 동반되지 않았던 대사질환 또는 자궁내막 질환을 진단받은 사례에 대해 조사하여 <Table 15>에 기술하였다. 총 24명(11.3%)의 환자가 PCOS 진단 당시에는 동반되지 않았던 질환을 연구 기간 동안 진단받았으며, 짧게는 치료 시작 후 몇 개월 내에 진단받았다. 당뇨가 11명(5.2%)으로 가장 높은 빈도를 보였다. 그 외 이상지질혈증 7명(3.3%), 고혈압 4명(1.9%) 순의 빈도를 보였고 죽상동맥경화증과 자궁내막증도 각각 1명씩(0.5%) 있었다. 이는 진단 당시 동반되었으나 진단 받지 못한 경우도 포함하고 있다.

<Table 15> Metabolic and endometrial diseases diagnosed after starting drug therapies.

Variable	Total, n (%) (n = 212)	Adolescent, n(%) (n = 105)	Adult, n (%) (n = 107)
DM	11(5.2)	7(6.7)	4(3.7)
HTN	4(1.9)	3(2.9)	1(0.9)
Dyslipidemia	7(3.3)	3(2.9)	4(3.7)
Atherosclerosis	1(0.5)	1(1.0)	0(0.0)
Endometriosis	1(0.5)	0(0.0)	1(0.9)

DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension.

제 4장 고찰 및 결론

PCOS는 시상하부-뇌하수체-난소의 호르몬 이상으로 난소에서 과도한 안드로겐 분비 활성이 나타나는 질환이다.^[1,2] PCOS의 환자는 증가하는 추세이며, 단순 부인과 질환이 아니라 당뇨병이나 심혈관계 질환의 위험이 큰 대사증후군의 한 형태로 생각되면서 완치가 아닌 지속적인 치료와 관리가 필요하다.^[13] 그러므로 PCOS의 조기 진단과 환자 개개인의 임상 증상에 따른 약물치료는 중요하며, 장기적인 관리가 필요한 질환이기에 본 연구는 2014년 7월부터 2022년 9월까지 8년간 3차 병원에서 PCOS를 진단받은 환자의 임상적 특징, 검사 소견 및 약물치료를 조사하여 약물치료에 대한 유효성 및 안전성을 분석하였다.

환자는 총 212명으로 두 군은 21세를 기준으로 21세 이상부터 성인 군으로 분류하였으며,^[36] 청소년 105명(49.5%), 성인 107명(50.5%) 이었다. 배란 장애, 부정 출혈 또는 여드름, 다모증 등을 동반한 증상으로 내원하였으며, 때론 어떤 임상 증상도 없이 건강 검진에서 초음파 검사 또는 혈액 검사 소견 이상으로 PCOS를 진단받았다. 임상 증상은 희발월경이 91명(42.9%)으로 가장 높은 빈도로 조사되었고, 무월경은 72명(34%)이었으며, 다모증 36명(17%), 여드름 24명(11.3%), 난임 10(4.7%) 순의 빈도를 보였다. 그 외에 부정 출혈이나 남성형 탈모, 체중 증가 등의 임상 증상들도 나타났다.

동반 질환은 난소낭종이 가장 높은 빈도로 조사되었고 이어 자궁내막증, 당뇨, 갑상선 기능 이상, 고혈압/이상지질혈증, 남성형 탈모 순의 빈도를 보였다. 이는 성인에게 있어 청소년보다 동반 질환의 빈도가 높았으며, 당뇨 및 고혈압/이상지질혈증, 자궁내막증은 PCOS 환자의 합병증과 거의 일치한다. 최근 국내외 연구에서 PCOS 환자의 대사질환의 유병률은 11.9~47%로 다양하며, 대부분 연구에서 동일 연령대에 비해서는 높은 대사질환의 유병률을 나타낸다.^[37-39] 본 연구에서도 동일 연령대와 비교되지는 않았으나 PCOS와 대사질환이 동반되어 나타나는 것을 볼 수 있다.

연구 대상자 중 BMI 25kg/m² 이상의 과체중 또는 비만한 환자는 51명(50.5%) 이었다. 2015년 Korean national health and nutrition survey에서 보고된 BMI

25kg/m² 이상의 한국인 여성 비만율은 28.8%이며,^[40] 앞서 PCOS 환자의 특성에 대한 BMI 영향을 조사한 국내 연구에서 PCOS 환자의 비만율이 32.8%로 본 연구에 포함된 PCOS 환자의 비만율은 한국인 전체 여성 비만율과 국내 타 연구보다는 좀 더 높다는 것을 확인할 수 있다.^[41]

전체 PCOS 환자의 30~75%에서 비만이 동반되는 것으로 보고되고 있으며,^[42] 비만은 PCOS 환자의 배란 장애 및 고안드로겐혈증을 더 악화시키고 당뇨, 심혈관 질환의 합병증 발생에 크게 기여하므로 과체중 및 비만한 PCOS 환자에서 체중 감량은 1차 치료법으로 권고되고 있다.^[15,28] 그러나 앞선 Saadia Z의 연구와 Alnakash A.H의 연구에서는 BMI와 증가한 LH/FSH ratio 간의 유의미한 통계적 상관관계가 없음을 시사하고 있으며, 이는 환자가 과체중 또는 비만할수록 LH가 상승하며 임상 증상이 좋지 않다는 전통적인 개념을 반증하는 연구 결과이다.^[43,44] 본 연구에서 혈액 검사상 LH 혈중치는 13.1 ± 7.6 mIU/ml, LH/FSH ratio는 0.21~7.28의 분포를 보였다. BMI 따른 LH/FSH ratio가 청소년과 성인에 있어 유의한 차이가 나타나지 않았고, BMI와 LH/FSH ratio는 음의 상관관계가 존재하였다($r=-0.3544$). 이는 정상적인 BMI의 PCOS 환자 또한 이미 호르몬 불균형이 있으며, LH/FSH ratio는 BMI가 높은 환자와 비슷하거나 오히려 높았다는 것을 의미한다. Malini N.A의 연구에서 LH/FSH ratio를 기준으로 하위그룹을 분류하여 대조군과 비교한 결과 LH와 LH/FSH ratio가 증가함에 따라 insulin, testosterone이 증가하고 그에 따라 SHBG의 감소가 나타났다.^[45] PCOS 환자에 있어 insulin과 testosterone의 증가는 임상 증상에 영향을 주며 진단의 기준이 된다. 따라서 BMI 증가에 따라 LH/FSH ratio 증가 간의 연관성을 입증할 수 없으며 LH/FSH의 불균형은 PCOS 환자에 있어 중요한 지표이기 때문에, PCOS 치료 시 환자의 체중과 관계없이 LH/FSH ratio를 정상화하는 방법에 대해 재고해야 함을 의미한다.

2016년 대한 산부인과 내분비학회 임상 지침에 따르면 희발 또는 무월경 증상에 여성의 월경 유도를 위해 경구피임약과 주기적인 프로게스테론 소퇴성 출혈 유도를 시행하며, 자궁내막 보호를 위해 주기적인 MPA 투여, 특히 다모증/여드름을 동반한 월경이상에 경구피임약은 1차 치료제로 권고된다.^[28] 본 연구에서 가장 높은 빈도로 처방된 약물은 MPA였고, 114명(53.8%)의 환자가 처방받았다.

이어 경구피임약을 처방받은 환자는 66명(31.1%), MPA와 경구피임약을 동시 처방받은 환자 17명(8%) 순의 빈도를 보였다. 경구피임약 중에서는 EE 0.02mg + Drospirenone 제제를 처방받은 환자가 39명(18.4%)으로 처방 빈도가 가장 높았으나 PCOS 환자에서 경구피임약을 투여할 때 효과 및 부작용 측면에서 어떤 제제가 더 우월한지에 대해서는 아직 정해진 바가 없다. 따라서 향후 환자 개인의 임상 증상이나 부작용에 따른 약물 선택에 있어 선호됨을 고려해 PCOS 환자들에게서 처방되는 경구피임약의 종류를 비교/분석하는 연구가 필요하다고 사료된다.

임상 증상에 따른 약물 처방 평가는 환자가 배란 장애 또는 고안드로겐혈증의 피부 증상 외에도 부정 출혈이나 체중 증가 등 다양한 임상 증상에 대해서, 그리고 한 가지 임상 증상이 아니라 다양한 임상 증상이 동반되기에 환자 개인의 차이가 크다는 점을 고려하여 재평가가 필요하다고 여겨진다. 자궁내막 보호와 월경 주기 회복의 기능을 갖는 MPA에서 규칙적인 월경 주기 유지와 안드로겐 감소 효과도 있어 다모증, 탈모, 여드름 개선에도 효과가 있는 경구피임약으로 처방 변경된 사례가 가장 많았고(15명, 7.1%), 경구피임약에서 MPA로의 변경 사례가 7명(3.3%), 경구피임약에서 다른 경구피임약으로 변경 사례가 5명(2.1%) 순으로 나타났다. 이는 환자의 임상 증상과 약물 복용 후 배란 장애 및 월경주기의 회복에 따른 약제 선택, 부작용에 따른 약물 변경을 포함하고 있다.

약물 사용으로 인한 부작용은 총 15명으로 전체 환자의 7.1%이었고, 약물 이상 반응은 부종, 하복부 불편감, 두통, 안면홍조, 부정 출혈, 우울, 오심, 체중 증가, 유방 압통 등이 나타났다. 오심은 8명(3.8%)로 가장 높은 빈도를 보였고, 다음은 유방 압통이 6명(2.8%) 이었다. 가장 높은 빈도로 처방된 MPA와 경구피임약의 부작용으로 대표적인 증상이 위장관 장애라는 점을 고려했을 때 예상할 수 있는 부작용이며, 약물 부작용으로 인한 약물 변경은 10명으로 약물 변경 사례의 22.2%이었고, 약물을 중단할 정도의 부작용의 사례는 3명으로 두통, 유방 압통, 우울 등의 증상으로 휴약하였다.

본 연구는 1,100여 병상을 보유한 국내 지방의 3차 병원에서 8년간(2014년 7월~23년 9월)의 PCOS 환자를 대상으로 이루어졌다. 3차 병원의 특성상 내원한 환자가 약물 처방받은 후 장기간 재내원하는 경우가 드물며, 환자들의 대부분은

정밀한 초음파 검사와 혈액 검사를 통해 PCOS을 진단받은 후 약물 관리는 1차 병원을 통해 진행되는 경우가 많았다. 따라서 8년간 PCOS의 약물치료와 부작용에 대한 자료 조사에도 유의한 값을 얻기 어려웠다. 또한 본 연구는 청소년과 성인을 분류하여 평가하였지만, PCOS는 지속적인 치료와 관리가 필요한 질환으로 향후 장기간의 연구를 통해 환자 일생에 걸쳐 청소년기, 가임기, 폐경 이행기 및 폐경 이후 각 시기에 따른 PCOS의 약물치료와 대사질환 및 자궁질환 같은 합병증의 유병률 평가가 이루어져야 하겠다.

한국의 평균 초경 연령은 12.8세이다.^[32] 초경이 시작되고 청소년 시기에는 정상 월경주기의 범위가 넓고 초경 이후 무배란이 흔하다. 따라서 이미 청소년기부터 증상이 시작되어도 사춘기에 나타날 수 있는 생리적 변화로 간과될 수 있어 PCOS로 진단받고 적절한 치료를 시작하는 데 어려움이 있다. 본 연구에서 청소년과 성인이 PCOS를 진단받기까지 임상 증상이나 혈액검사 소견상 호르몬 검사 결과가 유의한 차이를 보이지 않았으며 약물 사용 후 대부분의 환자가 규칙적인 월경 주기를 갖고 고안드로겐혈증의 증상들이 완화되었으며, 부작용 발생의 사례도 청소년과 성인에 있어 유의한 차이가 없었다. 치료 시작 시 성인에 있어 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증 및 자궁내막증의 동반 빈도가 더 높았고, 추후 위와 같은 대사질환과 자궁내막 질환을 진단받은 환자도 총 24명으로 전체 환자의 11.3%이었다. 국내 젊은 한국인 PCOS 환자에서 대사증후군의 유병률을 조사한 연구 결과가 11.9%로 본 연구 결과와 유사하고, 이는 동일 연령대의 여성에 비해 2.8배 높은 값이다.^[40]

결론적으로 본 연구는 실제 임상에서 PCOS를 진단하기까지의 과정과 치료 시작 후 적절한 약물 사용에 대해 후향적으로 모니터링함으로써 만성적 질환으로 여겨지는 PCOS의 치료 필요성과 장기적인 약물 관리에 대한 필요성에 대해 알 수 있었고, 초경 이후 청소년의 생식 관련 생리적 변화에 대한 이해와 정확한 PCOS 진단으로 그에 따른 적절한 약물 사용이 이루어짐으로 추후 난임과 같은 합병증을 줄이며 궁극적으로는 증가한 성인의 PCOS 유병률 및 그와 동반된 대사질환의 유병률을 낮추는 데 필수적이라 생각된다.

참고 문헌

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1935;29(2):181-91.
3. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*. 2011;7(4):219-31.
4. Health Insurance Review & Assessment Service [Internet]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr>.
5. Sung Y-A. Polycystic ovary syndrome in Korean women: Clinical characteristics and diagnostic criteria. *Endocrinology and Metabolism*. 2011;26(3):203-7.
6. Richard S, Ricardo A. Androgen excess disorders. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 2003.
7. Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update*. 2003;9(6):505-14.
8. Farquhar C. Introduction and history of polycystic ovary syndrome. *Polycystic ovary syndrome*. 2007;2:4-24.
9. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40:1-8.
10. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2010;82(2):139-46.

11. Sabbadin C, Andrisani A, Zermiani M, et al. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39:1015-21.
12. Fica S, Albu A, Constantin M, et al. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *Journal of medicine and life*. 2008;1(4):415.
13. Popovic V, Korbonits M, Ghigo E, et al. Metabolic syndrome consequent to endocrine disorders: Karger Basel, Switzerland; 2018.
14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018;33(9):1602-18.
15. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. 2012;33(6):981-1030.
16. Kim IJ. Polycystic Ovary Syndrome and Women Health. *Journal of Korean Endocrine Society*. 2001;16(4-5):413-21.
17. Alsadi B. Clinical features of PCOS. *Polycystic Ovarian Syndrome*: IntechOpen; 2019.
18. Balen AH, Conway G, Homburg R, et al. Polycystic ovary syndrome: a guide to clinical management: CRC Press; 2005.
19. 황일태. 청소년기의 다낭성 난소증후군. *대한소아내분비학회지* 제. 2008;18(1).
20. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(3):397-402.
21. Jamnongjit M, Hammes SR. Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them. *Cell cycle*. 2006;5(11):1178-83.
22. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, et al. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinology and metabolism clinics of North*

America. 1999;28(2):361-78.

23. Wallach EE, Barbieri RL, Smith S, et al. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and sterility*. 1988;50(2):197-212.

24. Zawadzki J. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (a rational approach). *Polycystic ovary syndrome*. 1992:377-84.

25. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.

26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4237-45.

27. Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.

28. 전성욱. PCOS 가이드라인 업데이트. 대한산부인과학회 연수강좌. 2019;61:29-49.

29. 구윤희, 나용진. 다낭성난소증후군 환자의 불임치료. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;53(10).

30. 이혜진, 성연아. 다낭난소증후군의 진단과 치료. *대한내분비학회지*. 2007;22(4):252-6.

31. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clinical Medicine & Research*. 2004;2(1):13-27.

32. HONG C-H, RHO H-O, SONG S-H. The sexual maturity rating of adolescent boys and girls in Korea. *Journal of the Korean Pediatric Society*. 1994:193-8.

33. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents: excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatric Clinics of North America*.

1999;46(3):519-43.

34. Gülekli B, Turhan N, Senöz S, et al. Endocrinological, ultrasonographic and clinical findings in adolescent and adult polycystic ovary patients: a comparative study. *Gynecological Endocrinology*. 1993;7(4):273-7.

35. Zore T, Lizneva D, BraktaS, et al. Minimal difference in phenotype between adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2019;111(2):389-96.

36. 배진영, 김미연, 성수경, et al. 대구· 경북 지역 한국인 다낭성 난소 증후군 환자의 임상 양상. *대한생식의학회지*: 제. 2009;36(1).

37. 이해진, 오지영, 홍영선, et al. 젊은 한국인 다낭성난소증후군 환자에서 대사증후군의 유병률. *당뇨병*. 2006;30(4):285-91.

38. Essah P, Nestler J. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;29:270-80.

39. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2013;78(4):586-92.

40. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2015: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-3)[Internet]. Sejong: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2017 May 10] Available from: <https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/main.do>.

41. 양효인, 이경은, 서석교, et al. 다낭성난소증후군 환자의 임상적 및 대사적 특성에 대한 체질량지수의 영향. 2009.

42. Sterling E. Hormone levels and PCOS. OBGYN Net: The Universe of Women's Health,[Online] Available from www.obgyn.net/pcos/pcos.asp. 2010.

43. Saadia Z. Follicle stimulating hormone (LH: FSH) ratio in polycystic ovary syndrome (PCOS)-obese vs. Non-obese women. *Medical Archives*. 2020;74(4):289.

44. Alnakash AH, Al-Tae e NK. Polycystic ovarian syndrome: the correlation between the LH/FSH ratio and disease manifestations. *Middle East Fertility Society Journal*. 2007;12(1):35.
45. Malini N, George KR. Evaluation of different ranges of LH: FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS)-Clinical based case control study. *General and comparative endocrinology*. 2018;260:51-7.