

Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) +10

연세의대 산부인과
최영식

2001 Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)은 월경 주기의 패턴 및 난포자극호르몬 (Follicle Stimulating Hormone, FSH) 농도에 따른 난소의 노화에 대한 명명법 (nomenclature) 및 단계 설정 (staging system)을 제안하였다. 이 STRAW 는 폐경으로 가는 여성의 생식 노화 (reproductive aging)를 가장 잘 반영하고 있는 분류법으로 널리 알려져 있으며, 중년기 여성들에 대한 연구를 통하여 폐경이 되는 과정을 단계화 함으로써 여성의 건강을 이해하는데 상당한 기여를 하고 있다. 특히 여성들과 의료인들이 생식력, 피임의 필요 유무, 건강 유지를 위한 결정들을 평가하고 결정하는데 임상적으로 이 분류법이 사용 되어 왔다. 최근 10 여년 동안 폐경 전후 시상하부-뇌하수체-난소 기능의 주요한 변화에 대한 연구를 통하여 최신 지식이 쌓임에 따라 STRAW 기준에 대한 과학적 진보를 고찰하고 갱신하기 위한 워크샵이 개최되어 STRAW +10 이 발표되었으며 이 연제에서 STRAW+10 에 대하여 고찰하고자 한다.

I. What are the problems with 2001 STRAW?

2001 STRAW 에 제시가 되었던 지표들 중 FSH 만이 임상에서 지속적으로 사용이 되어왔다. 그러나 FSH 의 기준 농도를 정하고, FSH 농도의 변화를 정확히 예측하는 데에는 정보가 부족하였으며, Anti-müllerian hormone (AMH), inhibin B 와의 관계, antral follicle count (AFC), 난소 노화를 측정 하는데 제한점이 있었다. 뿐만 아니라, 증상들 또한 매우 주관적이었기 때문에 전 세계적으로 널리 사용되는데 어려움이 있었다. 기존의 STRAW 는 월경 주기에 따른 출혈 양상과 FSH 농도에 따라 단계를 설정하기에는 많은 제한점들을 가지고 있었으며, 흡연 여성, body mass index (BMI)가 30kg/m² 이상인 여성, 전자궁절제술을 받은 여성, 높은 강도의 유산소 운동을 하는 여성, 만성적으로 월경 불순을 겪는 여성, 자궁이나 난소가 기형인 여성, 암과 같은 만성 질병을 가진 여성과 같이 총 7 군의 여성들을 제외한 건강한 여성들만을 대상으로 단계 설정이 가능하도록 되어있는 단점이 있다. 또한 2001 STRAW 는 다민족 또는 여러 단계의 사회경제적인 인구 집단을 대상으로 만들어진 자료가 아니기 때문에 다양한 인구 집단에 적용하는데 어려움이 있다. 이 후 10 여년 동안 많은 연구자들은 최종월경 (Final Menstrual Period, FMP) 전후로 시상하부, 뇌하수체 그리고 난소의 기능 변화에 대한 연구를 통하여 많은 발전을 이루었다. 이러한 발전을 토대로 Staging Reproductive Aging 을 개선한 것이 “STRAW +10”이다. 이전의 내용을 토대로 분류를 다시 평가하였고, 각각 단계의 시작점을 정하는 항목 설정을 권유하였으며, 생리 주기와 함께 FSH, estradiol, AMH, inhibin B 와 같은 내분비학적인 변수들, 증상, 수태 능력, 그리고 AFC 를 포함하는 난소 이미지 측정 등 여러 잠재력이 있는 항목들을 평가하였다. Figure 1 은 Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN) cohort 를 통하여 확인된 FMP 전 후로 변하는 평균 FSH, estradiol 농도이다. 이와 같이 STRAW+10 는 기존의 STRAW 기준을 토대로 더 발전된 항목들을 평가하고 권고하고자 만들어졌다.

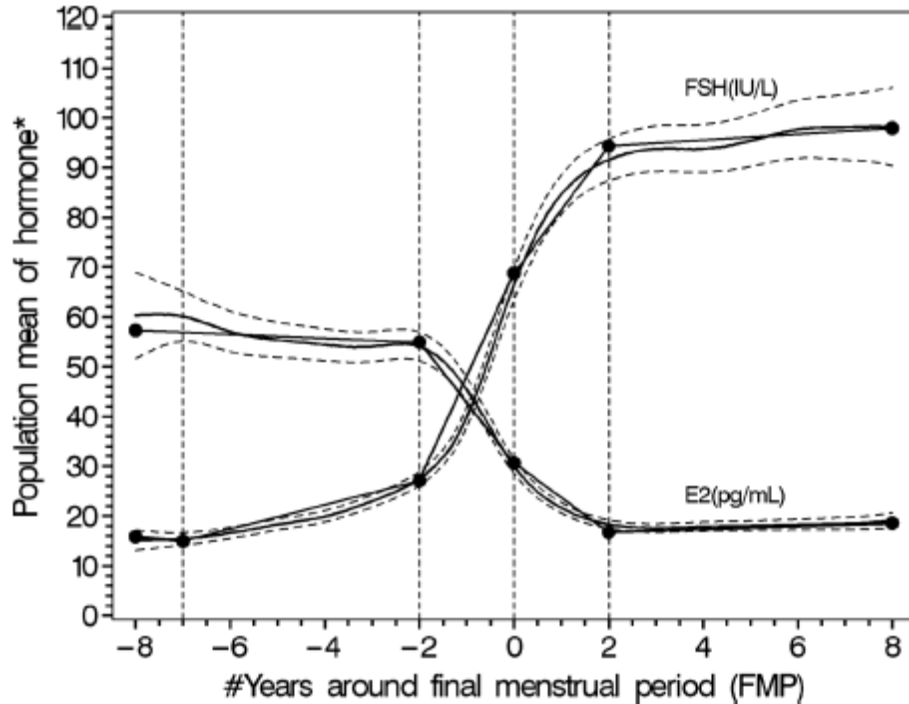


Figure 1. Adjusted population means (95% CI) for segmented mean profiles of follicle-stimulating hormone and estradiol across the final menstrual period in the Study of Women's Health Across the Nation (N=1,215). (*J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746-754.)

II. What are the purposes of STRAW+10?

1. 새로운 인구 집단의 FSH, AFC, AMH, inhibin B 를 토대로 late reproductive life 와 early menopausal transition 의 시작점을 재평가한다.
2. 새로운 인구 집단에서 FMP 이후의 FSH, estradiol 농도 변화를 토대로 postmenopause 시기를 단계별로 다시 나누고 이를 재평가한다.
3. 여성들의 다양한 신체조건, 생활방식, 건강 상태들을 적용시킬 수 있도록 재분석, 평가한다.
4. 과학적인 이론과 임상 연구 간의 격차를 확인한다.

III. The new stage & system: STRAW+10

STRAW 2001 과 수정된 STRAW+10 Staging System 를 간략하게 요약하자면 각각 Figure 2, 3 과 같다. STRAW+10 은 early, late menopausal transition stage (Stage -2, -1)에서의 생리 주기 기준을 더 정확하고 알기 쉽게 정리하였고, Stage -1 을 만족시키는 FSH 의 기준 수치를 정하였다. 또한 late reproductive stage (Stage -3)과 early postmenopause stage (Stage +1)를 세분화하였으며, late menopausal transition stage (Stage -1)와 early postmenopause stage (Stage +1)의 예측 기간에 대한 정보를 제시하였다. 또한 개정된 STRAW+10 Staging System 은 late reproductive stage 에 생식력을 시사하는데 있어 중요한 지표들인 AMH, AFC 와 같은 생체지표들을 포함시켰다.

Stages	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology	Reproductive			Menopausal Transition			Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
Duration of stage	Variable			Variable		(a) 1 yr	(b) 4 yrs	Until demise
Menstrual cycles	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (> 7 days) different from normal	≥ 2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥ 60 days)	Amen x 12 mos	None	
Endocrine	Normal FSH		Elevated FSH	Elevated FSH			Elevated FSH	

Figure 2. The Stages of Reproductive Aging Workshop staging system 2001 (Climacteric 2001;4:267-272)

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years		Remaining lifespan
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely			Increasing symptoms of urogenital atrophy

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Figure 3. The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 staging system for reproductive aging in women. *Menopause* 2012;19(4):1-9.

1. 새로운 staging 의 정의, 기준 및 수정된 사안들

1) Late reproductive stage (Stage -3)

이 시기는 수태능이 감소하기 시작하는 시기임과 동시에 여성이 자신의 생리 주기에 변화가 오는 것을 느끼게 되는 시기이다. 생리 주기의 변화가 나타나기 전에 내분비학적인 변화가 먼저 발생하므로 수태능을 평가하는데 있어서 이러한 내분비학적인 변화들을 평가하는 것이 중요하다.

따라서, STRAW+10 은 late reproductive stage 를 두 개의 그룹으로 다시 나누었다 (-3b, -3a). Stage -3b 는 규칙적인 생리 주기와 함께 난포기 초기 (생리 시작 2-5 일 짜)의 FSH 수치는 변화가 없으나, AMH, AFC, 그리고 대부분의 연구에서 inhibin-B 가 낮은 수치를 보이는 특징을 갖고 있다. Stage -3a 에서는 생리 주기가 짧아지며 난포기 초기에 FSH 가 증가를 하거나 다양한 수치의 변화를 보이고, 난소의 나이를 반영하는 세가지 지표들은 낮게 측정이 된다. AMH 에 대한 표준화된 검정이 많이 이루어지지 않았기 때문에 이 수치에 대한 기준 범위는 제시되지 않았다.

2) Early menopausal transition (Stage -2)

이 시기는 생리 주기 길이의 변화가 연속적으로 7 일 또는 그 이상으로 차이가 나는 것이 특징적이다. Persistence 는 다양한 길이의 생리 주기 이후 10 주기 이내에 같은 현상이 반복되는 경우를 가리키며, 이 시기에는 난포기 초기의 FSH 가 다양하게 측정이 되고, AMH 와 AFC 는 낮게 측정이 된다.

3) Late menopausal transition (Stage -1)

이 시기는 60 일 또는 그 이상으로 무월경이 발생하는 경우로 특징 지어진다. 생리 주기의 변화 및 호르몬 수치는 굉장히 다양하게 나타나고 무배란 주기도 증가한다. FSH 는 폐경수준까지 증가되기도 하며 간혹 높은 estradiol 수치와 함께 early reproductive year 의 특징을 보이기도 한다. Late transition 에서 국제 표준 수치와 실질적인 인구 집단을 토대로 한 연구 결과에 따르면 FSH 를 무작위 혈액검사로 측정한 값이 25IU/L 이상인 경우에 의미 있는 것으로 본다. 생리 주기와 FSH, estradiol 의 변화를 바탕으로 이 시기는 평균 1-3 년 지속되는 것으로 예측할 수 있으며, 특히 혈관 운동 증상과 같은 증상들이 이 시기에 발현이 된다.

4) Early postmenopause (Stage +1a, +1b, +1c)

FMP 로부터 약 2 년간 FSH 는 지속적으로 증가하며 estradiol 은 감소하고, 그 이후로는 각각의 호르몬들이 안정된 양상을 보인다. 그렇기 때문에 STRAW+10 은 early postmenopause 를 3 개의 소그룹으로 나누는 것을 권장하였으며 (+1a, +1b, +1c), 그 중 Stage +1a, +1b 는 각각 1 년씩으로써 이들은 FSH 와 estradiol 수치가 안정화 됨과 동시에 종료된다. Stage +1a 는 무월경이 된지, 즉 FMP 후 12 개월째까지를 의미하며, 이는 Stage -2 부터 FMP 후 12 개월까지를 가리키는 menopause 근처의 시간을 의미하는 용어, 즉, “perimenopause”의 종결 시점과 일치한다. Stage +1b 는 평균 FSH 와 estradiol 이 빠른 변화를 보이는 기간 중 +1a 이후의 남은 시기를 일컫는다. 호르몬 변화에 대한 연구들을 바탕으로 보자면, Stage +1a 와 +1b 는 총 평균 약 2 년으로 측정이 되며, 특히, 혈관 운동 증상과 같은 증상들은 대개 이 시기에 발현이 될 가능성이 가장 높다. Stage +1c 는 3-6 년으로 추정되며 높은 FSH 와 낮은 estradiol 수치가 안정화되는 시기라고 볼 수 있다. 그렇기 때문에 총 early postmenopause stage 는 약 5-8 년 정도이다.

5) Late postmenopause (Stage +2)

이 시기는 생식 내분비학적인 기능이 더 소실되며, 신체적인 노화 과정이 그 무엇보다 중요하게 여겨지는 단계이다. 이 시기에는 질 건조증과 비뇨 생식기의 위축 빈도가 증가한다. 하지만 폐경이 된지 수년 후, 고령의 여성들에서는 FSH 수치가 감소하는 것을 관찰 할 수 있다.

2. STRAW+10 분류에 포함이 되지 않는 여성들

생식력 노화의 과정은 인구 통계학적인 요인에 영향을 받기는 하지만, 역학조사와 임상적인 연구들을 토대로 생활 패턴과 BMI 는 예측 가능한 패턴을 그린다는데 밝혀졌다. 비록 흡연과 BMI 는 호르몬 수치에 영향을 주고, 다음 단계로의 이행 시기에도 영향을 미치긴 하지만 이러한 요인들이 출혈의 패턴이나 생식력 노화와 관련 있는 호르몬 수치에는 큰 변화를 일으키지 않는다고 보고 있다. 그렇기 때문에 STRAW+10 staging system 은 여성의 나이, 인구학적인 요인, BMI, 생활습관의 특징들에 상관 없이 모든 여성들에게 적용될 수 있다. 하지만 다음과 같은 특별한 경우에 대한 추가적인 연구는 필요하겠다.

1) Premature ovarian insufficiency (POI)/Premature ovarian failure (POF)

STRAW+10 이 reproductive staging 에서 나이를 기준으로 사용하지는 않지만, POI 나 POF 로 진단을 받은 여성들은 정상 생식 능력을 가진 여성들보다 더 다양한 생식 노화 과정을 겪게 되므로, 이 STRAW+10 모델에 적용되기에는 적합하지 않다. 그렇기 때문에 POI 의 원인이 난소 노화 과정에 영향을 미치는지 등에 대한 추가적인 조사 및 연구가 필요하다.

2) Hysterectomy and endometrial ablation

자궁절제술이나 자궁내막 소작술을 받은 여성들에게 있어서는 생리 출혈 양상에 따라 reproductive stage 를 정할 수 없다. 이러한 경우에는 난소 노화에 따른 내분비학적인 지표들과 같은 supportive criteria 를 이용하여 평가하면 된다. 수술 직 후 일시적인 FSH 증가가 있을 가능성이 높다는 최근 연구가 있기 때문에 내분비학적인 상황을 평가하기 위해서는 수술 후 적어도 3 개월은 기다렸다가 검사를 시행해야 한다. 또한 한 번의 측정만으로는 애매하거나 잘못된 결과를 낳을 수도 있기 때문에 적어도 두 번의 반복적인 검사를 통한 호르몬 수치의 측정이 필요하겠다.

3) Polycystic ovary syndrome (PCOS)

다낭성난소증후군 환자들은 난소 노화에 무관하게 희발월경을 보인다. 그렇기 때문에 이러한 환자들을 생리 주기에 따라 reproductive aging 을 분류하기는 적절하지 않다. 이러한 그룹의 여성들의 폐경 전 변화에 대해서는 아직 밝혀진 바가 많지 않다. 몇몇의 연구에서는 이러한 여성들이 더 늦은 나이에 폐경이 된다는 보고가 있으며, reproductive aging 때 더 규칙적인 생리 주기를 갖는다는 보고도 있다. 하지만 이러한 여성들의 생식력 노화에 대해서는 밝혀진 바가 거의 없다. 이와 유사하게 시상하부성 무월경인 여성에게도 생리주기 항목이 적용되어지기 어려우므로 이러한 그룹의 여성들에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

4) 만성질환에 따른 치료를 받는 여성들

약제 사용에 따라 체지방이 빠지게 되면 무월경이 야기될 수 있기 때문에 폐경 이행기의 staging 이 어렵게 된다. 치료 받을 당시의 나이와 치료 방법에 따라, 특히 alkylating agent 를 투여 받는 경우, FSH 의 일시적인 증가와 함께 AMH, AFC 의 감소가 확인될 것이며 12 개월 이상의 무월경 후에야 출혈과 함께 생리가 돌아올 수 있다. 하지만 월경을 다시 시작한다고 해서 정상 월경 기능이 돌아왔다고 생각하면 안 된다. Tamoxifen 을 복용하는 경우에는 FSH 와 estradiol 수치가 변하게 되므로 staging 에 착오가 있을 수 있고 비정상적인 출혈이 발생할 수도 있다. 또한 HIV-AIDS 와 같은 만성 질병을 앓고 있는 여성의 경우 출혈 양상과 호르몬 수치가 믿을 만 하지 못하기 때문에 reproductive aging 에 대한 staging 을 정하는데 문제가 있을 수 밖에 없다. 이러한 여성들을 staging 하기 위해서는 난소기능의 특징을 보기 위하여 생리주기 criteria, 생체표지자와

같은 supportive criteria 와 함께 나이를 평가해야 하며, 이러한 환자 군에 대한 추가적인 연구가 이루어 져야 할 것이다.

IV. Conclusion

STRAW+10 은 reproductive life 의 특정단계들을 정의하는 데에 추가적인 항목을 포함시켜 STRAW 를 개정하고 연장시킨 버전이다. 개정된 staging system 은 조금 더 종합적인 기반을 토대로 late reproductive stage 부터 postmenopause stage 까지의 분류와 평가가 이루어졌다. 이 분류는 여성들의 reproductive stage 에 대한 명료한 기준을 제공함으로써 중년 여성들의 난소 기능을 이해하고 분류하며 평가하는데 발전을 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

비록 지난 10 년간 난소 노화에 대한 과학적인 이해는 발전하였지만, 임상 연구를 비교, 분석 하였을 때 부족한 점들이 발견되어 다음과 같은 보완이 필요할 것이다.

1. AMH 는 수태능력과 관련이 있으며, 생리 주기 내내 비교적 안정적인 양상을 보이기 때문에 AMH 에 대한 국제 표준기준 설립이 필요하다.
2. 여러 집단을 대상으로 경험적 분석을 하여 Stage -3b 와 -3a 에 대한 정확한 생리 주기 기준의 설정이 필요하다.
3. Stage +1 부터 +2 까지의 호르몬 변화 특징에 대한 자료가 부족하므로 이에 대한 연구가 더 이루어 져야 할 것이다.
4. STRAW staging system 을 만들기 전에 중년 여성들을 대상으로 큰 코호트 연구가 진행이 되어졌었기 때문에, STRAW+10 staging criteria 를 위하여 menopausal transition 때 발생하는 중요한 임상적인 변화들을 재분석해야 할 것이다.
5. 국가마다, 특히 저개발국가의 여성들을 대상으로 reproductive 생체지표들의 변화 특징들, 시기, 수치에 대한 자료를 제공하고 평가하여야 한다.
6. PCOS 와 POI 를 가지거나 편측 난소 절제술/ 자궁절제술을 시행 받은 여성들에게 있어서 그들의 생식력 노화 과정과 적절한 단계 설정 방법에 대한 연구가 필요하다.
7. HIV infection 과 같은 만성 질병이나 암 치료를 받고 있던 여성들을 대상으로 단계 설정 방법에 대한 연구가 필요하다.

Suggested readings

1. Sioban H, Margery G, Janet H, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19(4):1-9.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-272.
3. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:843-848.
4. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause* 2001;8:402-407.
5. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-358.
6. Bastian LA, Smith CM, Nanda K. Is this woman perimenopausal? *JAMA* 2003;289:895-902.
7. Santoro N, Brockwell S, Johnston J, et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2007;14:415-424.
8. Utian WH. Menopause-related definitions. *Int Congress Series* 2004;1266:133-138.
9. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF III. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101-106.

10. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555-1561.
11. Sammel MD, Freeman EW, Liu Z, Lin H, Guo W. Factors that influence entry into stages of the menopausal transition. *Menopause* 2009;16:1218-1227.
12. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause* 2004;11:607-614.
13. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465-193.
14. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008;15:603-612.
15. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007;13:559-565.
16. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3060-3067.
17. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril* 2003;80:577-583.
18. Klein NA, Houmard BS, Hansen KR, et al. Age-related analysis of inhibin A, inhibin B, and activin a relative to the intercycle monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2977-2981.
19. Sowers MR, eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3478-3483.
20. Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow S, Randolph JF Jr. Follicle stimulating hormone and its rate of change in defining menopause transition stages. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3958-3964.
21. Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow SD, Randolph JF Jr. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3847-3852.
22. 44. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS, Hughes CL, Burger HG. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. *Menopause* 2008;15:1139-1144.
23. 45. Johannes CB, Crawford SL, Longcope C, McKinlay SM. Bleeding patterns and changes in the perimenopause: a longitudinal characterization of menstrual cycles. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1996;8:9-20.
24. 47. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstet Gynecol* 2008;112:101-108.