

Management of Myoma in Infertility

미즈메디병원 산부인과

이 윤 태

I. Myoma as infertility factor

1992년 The American Fertility Society Guideline for Practice에 의하면 불임환자의 5~10%가 자궁근종을 갖고 있으며, Buttram and Reiter (1981)는 불임환자중 단일불임요인이 자궁근종인 환자는 2~3%라고 보고하였다. 자궁근종과 불임의 직접관련성은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 현재까지의 여러 가설로는 impair gamete transport (Hunt and Wallach, 1974), distortion of the endometrial cavity (Farhi, 1995), endometrial atrophy, hyperplasia and inflammation (Deligdish L and Lowenthal M, 1970), dysfunctional uterine contractility (Iosif and Akerlund, 1983., Richards P. A et al, 1998), endometrial vascular alterations (Forssman, 1976) 등이 있다. 이런 여러 원인으로 인해 자궁근종이 있는 경우 임신초기 착상이 안되거나, 임신초기 유산이 유발될 수 있다는 것이다. 자궁근종과 불임의 관련성을 입증하는 간접적인 방법으로 자궁근종제거술후 임신률이 실제로 증가하는가를 알아보는 것이다. Vercellini P (1998) 등은 1982년부터 1996년까지 보고된 27편의 논문을 Meta-analysis한 후, 각 논문들이 연구대상이 적거나, 연구방법에 결함이 있거나, 추적관찰기간이 짧거나, 다른 불임요인에 대한 검사가 안되어 있는 등 여러 문제점으로 인해 수술적 근종제거술이 보존적 치료 expectant management보다 임신률을 향상시킨다는 결론을 낼 수는 없으며, 향후 객관적인 결론에 이르기 위해서는 보존적 치료군과의 control study가 필요하다고 하였다. 최근 ART기술을 연구방법에 도입한 의미 있는 보고들이 있었는데, Garcia and Tureck (1984)나 Farhi et al (1995) 등에 따르면 점막하 자궁근종의 경우 임신률을 저하시키며 임신초기 유산률도 높으므로, 임신을 시도하기 전에 반드시 제거하여야 한다고 하였다. 또한 Eldar-Geva (1998) 등은 장막하근종은 정상 군과 차이가 없었으나, 근층내근종과 점막하근종의 경우 착상률이 각각 6.4%, 4.3%로 장막하근종의 15.1%와 비교하여 현저히 낮다고 하였다.

II. Myomas in Pregnancy

임신중 자궁근종을 동반하는 빈도는 보고자에 따라 0.09~3.9%에 이른다. 임신중 자궁근종의 크기 변화는 Phelan JP (1995)의 보고에 의하면 58%는 변화가 없으며, 22%는 크기가 감소하고, 20%만이 크기가 증가한다. Lev-Toaff AS (1987) 등에 의하면 임신초반 3개월에는 크기 변화가 없거나 증가하며, 임신중반기에는 작은 근종 (6 cm 미만)은 변화가 없거나 커지나, 큰 근종 (6 cm 이상)은 변화가 없거나 크기가 줄어들며, 임신후반 3개월에는 estrogen receptors의 down-regulation에 의해 크기가 줄어드는 경우가 많다고 하였다 (Table 1).

근종의 임신중 합병증은 임신중, 분만중, 분만후 기간등 전기간에 걸쳐 나타날 수 있다. 크고

Table 1. Size changes in 162 fibroids during pregnancy

Trimester	Small fibroids (n=111)			Large fibroids (n=51)		
	No change	Increase	Decrease	No change	Increase	Decrease
First	7 (58)	5 (42)	0	1 (20)	4 (80)	0
Second	42 (55)	23 (30)	11 (15)	11 (38)	4 (14)	14 (48)
Third	14 (61)	1 (4)	8 (35)	5 (29)	2 (12)	10 (59)

small myoma = 2.0~5.9 cm, large myoma = 6.0~11.9 cm, Lev-Toaff AS et al, 1987

작은 합병증의 발생 빈도는 10~40%에 이른다. 임신기간중 가장 흔한 합병증은 통증 (Carneous or red degeneration)으로 근종을 동반한 임신의 5~8%에서 나타난다. 이것은 근종내 동맥파열 (primary rupture of arteries)과 근종주변의 정맥폐쇄 (venous obstruction)에 따른 이차적인 necrosis 와 infarction이 원인으로 추정된다. 주요 증세로는 심한 통증과 압통, 조기진통, 미열, 백혈구증가 등이 있다. 초음파 소견으로는 특징적인 근종내의 cystic spaces가 나타나는데 통증이 있는 경우 70%, 통증이 동반되지 않는 경우 12%에서 확인된다. 특히 'Syndrome of painful myomas with cystic spaces'라는 진단은 근종부피가 200 cm³ 이상이며 통증이 동반된 환자의 82%에서 나타나는데 cystic, necrotic areas가 anaerobic infection의 배지로 작용하여 분만후 폐혈증 (3.5%)의 원인이 된다. 내과적 치료로는 analgetics (indomethacin), fluids, bed rest, antibiotics 등을 사용하고, 효과가 없는 경우 수술적 치료를 고려한다. 한편 Lev-Toaff (1987) 등의 보고에 의하면 lower uterine segment의 근종은 분만시 제왕절개와 retained placenta의 빈도를 높이며, 자궁체부의 근종은 임신초기 유산률이 높았다. 또한 다발성근종의 경우 malpresentation과 조기진통유발의 빈도가 높았다. 또한 Exacoustos C, Rosati P (1993)에 의하면 근종부피가 200 cm³ 이상이거나, 접막하자궁근종, 태반이 근종부위에 있는 경우 태반조기박리의 빈도가 높았다고 보고하였다. 임신중 근종을 수술해야 하는 경우로는 임상증세로는 약물치료에 반응하지 않는 심한 통증이 있는 경우와 임신 중에 현저히 크기가 커지는 경우, pedicle이 5cm 이하인 subserous or pedunculated myoma인 경우 적응증이 되며 수술시기는 임신 26주 이내에 할 것을 권하고 있다 (Exacoustos et al, 1993).

III. Management of myoma in infertility

불임환자에서 궁극적인 치료목표는 take-home baby를 높이는 것이다. 초기단계의 착상과 유산의 위험뿐 아니라 40주간의 임신기간의 문제점도 사전에 예측하고 예방해 주어야 한다. 임상적으로 근종을 동반한 임신을 원하는 여성에서 약물치료나 수술적 치료나의 선택 (Medical vs Surgical management)보다는 그냥 둘 것이냐 아니면 수술적 근종제거술을 할 것이냐 (Expectant vs Surgical management)의 선택이 더 중요하다고 생각된다.

Medical therapy for leiomyoma

GnRH agonist자궁근종의 약물치료로는 GnRH agonist가 가장 많이 사용된다. 그러나 GnRH agonist 중단 3~4개월후 치료이전의 크기로 회복되므로 불임환자에서 치료방법으로 추천되

지는 않는다 (Speroff L et al, 1999). 대신 수술전 조치로 흔히 사용되는데 사용후 잇점은 근종 크기가 줄어 수술중 출혈량감소와 수술을 용이하게 하며, GnRH agonist 투여기간중 무월경으로 빈혈교정이 가능하고 자궁내막위축이 유발되어 향후 자궁경치료시 시술이 용이해진다는 장점이 있다. GnRH agonist 투여후 근종부위의 병리적 변화는 antiestrogenic effect로 근종의 크기 감소와 cleavage planes이 불확실해진다 (obliterated)(Deligdisch L et al, 1997). 이로 인해 수술시 capsule 분리시간이 많이 소요되어, 수술전에 GnRH agonist를 사용한 경우 수술시간이 의외로 증가한다는 보고도 있다 (Campo S et al, 1999).

Conservative surgical management

자궁근종에 대한 보존적 수술방법으로는 Abdominal myomectomy, Laparoscopic myomectomy, Hysteroscopic myomectomy, Laparoscopic myolysis, Uterine artery embolization (UAE) 등이 있다. 근종제거술의 적응증은 Table 2와 같다.

Laparoscopic Myomectomy

1980년대 중반 이후 많이 시행되어온 내시경을 이용한 근종제거술의 적응증과 상대적 금기증은 다음과 같다.

Indication for laparoscopic myomectomy

1. hysterectomy not desired
2. preservation of fertility in women with either hypermenorrhea leading to anemia or a large lower abdominal mass
3. secondary infertility with a past history of second trimester loss

Contraindications of laparoscopic myomectomy

1. multiple myomas: 4 or more myomas of greater than 3 cm in diameter
2. large myoma: greater than 8-10cm in mean diameter
3. deep intramural myoma

수술전 검사로는 ultrasonography, 필요한 경우 HSG or sonohysterogram, complete blood count 등이며, 수술전 조치로 크기가 5~6 cm 이상이거나, 빈혈이 심한 경우 교정기간중에 GnRH agonist를 사용한다. 실제 수술과정중 고려해야할 사항을 알아보면 첫째, incision의 위치이다. 이것은 이후 모든 과정을 결정하므로 잘 생각하여 시행한다. 보통 근종 바로 위 부분을

Table 2. Indication for myomectomy

Parameters of myoma	Abdominal myomectomy	Laparoscopic myomectomy	Hysteroscopic myomectomy
Location	subserosal, intramural, submucosal	subserosal intramural	submucosal intramural
Size	All types	< 8~10 cm	< 5~6 cm
Number	All types	< 4 (> 4 cm in diameter)	< 4

절개하며, 자궁후면에 절개를 하는 경우 수술후 난소-난관부위와 유착이 생길 가능성이 많으므로 fundus부위를 이용할 것을 권하기도 한다 (Tulandi et al., 1993). 두 번째 고려사항은 Incision의 방향인데 통상적으로 vertical incision (standard option)을 많이 했는데, 최근에는 transverse incision의 장점을 보고하는 경우도 있다. 그 이유로는 myometrium내의 동맥혈관의 주행방향이 가로방향이므로 출혈을 줄일 수 있기 때문이다. 세 번째로는 Uterine suture를 잘 시행해야 한다는 것이다. 방법으로는 continuous suture또는 individual stitches를 많이 시행하는데 시술자의 경험과 술기에 의존하게 된다. 네 번째로는 제거한 근종을 체외로 빼내는 방법으로 Intraabdominal morcellation with mechanical morcellator, Mini-laparotomy, Extraction through posterior colpotomy 등이 있다.

laparotomy와 비교한 장점으로서는 수술후 통증이 적고, 입원기간이 짧으며, 정상생활로의 복귀가 빠르고, 수술상처가 적으며, 유착발생이 적다는 것이고, 단점으로는 시술자의 기술을 요하며, 수술시간이 길다는 것등이다. 특히 불임환자에서 중시해야 할 것으로 수술후 유착의 예방인데 아래 방법이 흔히 시행된다.

Table 3. Measures to minimize postlaparoscopy adhesion formation

Good surgical technique	gentle tissue handling, meticulous hemostasis magnification, fine instruments
Liberal irrigation of the abdominal cavity	Ringer's lactate or saline, prevent tissue drying
Instillation of crystalloid solution	500~1000 ml of Ringer's lactate or saline
Use of an adhesion barrier	Oxidized regenerated cellulose (Interceed) Expanded poly tetrafluoroethylene (Preclude)
Second-look laparoscopy	Removal of adhesions at the 2nd look laparoscopy optimal time : within 6 weeks after surgery early SLL (within 2 weeks): increase pregnancy rate late SLL (one year later): ineffective

Tulandi T, Curr Opin in Ob Gyn 9: 239, 1997

또한 향후 임신시 자궁파열의 가능성 역시 고려해야 할 사항이다. 현재까지 문헌상 내시경을 이용한 자궁근종제거술후 자궁파열의 보고는 5예가 있었다 (Harris, 1992., Dubuisson et al, 1995., Mecke et al, 1995., Friedman et al, 1996., Pelosi and Pelosi, 1997). 위험요인로는 수술시 자궁내강이 노출되는 경우 (Roopnarinesingh and Ramsewak,1985)와 절개부위와 출혈부위에 monopolar electro-surgery를 과도하게 사용하는 것 등을 들 수 있다.

Hysteroscopic Myoma Resection

불임요인으로 Submucosal myoma는 착상을 방해하고, 임신초기 유산률을 높이는 것으로 알려져 있다. 수술적응증은 pedunculated submucous myoma, sessile submucous myoma (> 50% of the tumor protrudes into the endometrial cavity, < 6 cm in diameter) 등이다. 점막하 근종의 증세로는 abnormal uterine bleeding, infertility, pregnancy wastage 등을 들 수 있다. 수술전 검사로는 ultrasonography, sonohysterography, HSG, diagnostic hysteroscopy이 있다. 수술전 약물치료로는

GnRH analog (1-3cycles), Danazol (400~600 mg/day for 4~6 weeks)이 사용된다. 수술방법으로는 생리후 내막증식기에 시행하며 resectoscopic wire loop, roller ball, pointed tip(cutting current 100-120 watts, coagulation current 50-70 watts) 등이 사용된다.

자궁경을 이용한 근막하 자궁근종의 치료는 안전하며, 치료효과가 좋다. 불임환자의 경우 시술후 34~77%까지 임신률이 향상되는 것으로 보고되고 있다 (Donnez J et al, 1995).

Table 4. Fertility after hysteroscopic myoma resection

Source	Technique	Number of patient	% achieving pregnancy
Hallez	EC	11	64
Brooks	EC	15	33
Loffer	EC	12	67
Donnez	Nd:YAG laser	24	67
Corson	EC	13	77
Hucke	EC	8	50

EC: electrocautery with resectoscope

Donnez et al, 1995

Laparoscopic Myoma Coagulation (Myolysis)

1980년대 유럽에서 시행되기 시작한 Myolysis는 Nd:YAG laser나 bipolar needles을 이용하여 myometrial stroma (a core of coagulation)부위를 coagulation시켜, 근종부위의 단백질을 변성시키고 혈액순환을 막아 결국 근종크기를 감소시키고 재발을 예방한다. 그러나 fertility를 현저히 감소시키는 것으로 보고되었다. 현재 적응증으로는 hysterectomy not desired, subserosal or intramural symptomatic leiomyomas < 10 cm, Limited to postreproductive and perimenopausal women (Goldfarb HA, 1994). 수술방법으로는 two, 5-cm steel needles (70~120 W bipolar generator)을 이용하여 자궁근종부위에 90도로 needle을 꽂은 후 coagulation을 시키며 이 동작을 반복하는 것이다. 치료후 결과는 근종크기는 50% 이상 감소하였고 1년 추적관찰결과 다시 근종이 커지는 경우는 없었다고 보고되었다. 장점으로는 자궁, 난소를 모두 남기므로 호르몬기능과 생기능이 보존되는 것을 들 수 있고, 단점으로는 유착발생, 조직검사결과를 확인하지 못하므로 leiomyosarcoma를 놓칠 수 있고, 향후 임신시 uterine rupture의 위험성이 있다는 것이다.

Uterine Artery Embolization (UAE)

UAE는 1995년 프랑스의 Ravina JH 등이 처음 보고하였고, 적응증으로는 bleeding myoma, compression syndrome, pelvic pain 등의 증세가 있으나 thromboembolic accidents, severe obesity, DM, AIDS 등으로 수술하기 어려운 경우 시행되기 시작하였다.

수술방법은 국소마취후 Right femoral artery catheterization을 통해 right and left uterine arteries 부위까지 근접한 후 inert particles of Ivalon (or Poly-vinyl alcohol)으로 혈관을 봉쇄하는 것이다. 시술후 출혈은 감소하고 결국 근종의 크기도 줄어든다. 시술후 합병증으로는 가장 흔한 것이, 수술후 통증인데 정도의 차이는 있으나 대부분에서 나타나며 6~12시간 지속되며 심한 경우

수일간 지속되는 경우도 있다. 기타 합병증으로는 감염 (1~3%), 무월경 등이 있다. 1999년 미국 내시경학회의 Panel discussion에서 Hutchins FL와 Grandley LD 등은 미국에서 시행된 1,552예의 UAE사례를 보고하였다. 현재 적응증으로는 poor surgical candidate-obesity, AIDS, leukemia, desire alternative to hysterectomy, failed medical therapy를 들었다. 시술후 평가에서 환자의 75%는 만족하였고, 21%는 불만족한다고 하였다. 시술후 생리변화를 보면 80%는 3개월 이내에 정상 생리주기를 보였고, 11%는 3개월 후까지 무월경을, 9%는 6개월 후까지 무월경을 나타내었다. 총 1,552례중 시술후 17례 (1.1%)만이 시술후 임신을 하였다. 두 례의 mortality가 있었는데 각각 septicemias와 pulmonary embolism이 원인이었다. 결국 이 방법의 단점으로 수술후 통증, fertility의 현저한 감소, 난소암의 위험성 등이 제기 되었다. 역시 같은 Panel discussion에서 Vogelzang R은 시술후 통증이나 출혈은 90% 조절되었으며, 50% 정도 근정크기가 감소하였다고 보고하였다. 향후 연구과제로 재발률, 향후 임신에의 영향, 조기폐경과의 관련성 등이 밝혀져야 한다고 하였다.

REFERENCES

- Buttram VC Jr and Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-45.
- Cunningham FG, Macdonald PC, et al. *Williams Obstetrics*, 20th ed. Appleton & Lange. 1997; 647-51.
- Donnez J, Polet R, et al. Hysteroscopic myomectomy. *Curr. Opin. of Ob. Gyn.* 1995; 7: 311-6.
- Dubuisson JB, Chavet X, Chapron C, Morice P. Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy. *Human Reprod* 1995; 10: 1475-7.
- Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 687-91.
- Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 97.
- Farhi J, Ashkenazi J, Feldenberg D, et al. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Human Reprod* 1995; 10: 2576-8.
- Friedmann W, Maier RF, Luttkus A, et al. Uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 683-4.
- Garcia CR, Tureck RW. Submucous leiomyomas and infertility. *Fertil Steril* 1984; 42: 16-9.
- Harris WJ. Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 545-6.
- Lev-Toaff AS, Coleman BG, et al. Leiomyomas in pregnancy: Sonographic Study. *Radiology* 1987; 164: 375-80.
- Mecke H, Wallas F, Brocker A, Gertz HP. Pelviskopsische Myomenukleation: Technik, Grenzen, Komplikationen. *Geburtsh. u. Frauenheik.* 1995; 55: 374-9.
- Pelosi MA III, Pelosi MA. Spontaneous uterine rupture at thirty-three weeks subsequent to previous superficial laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1547-9.
- Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Ob. Gyn. Clin. of North Amer.* 1995; 22: p 801-805.

- Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet* 1995; 346: 671-2.
- Richards PA, Richards PDG and Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reprod Update* 1998; 4: 520-5.
- Piero Seiner, Riccardo Arisio, Andrej Decko, Claudio Farina and Francesco Crana. Laparoscopic myomectomy: Indications, surgical technique and complications. *Human Reprod* 1997; 12: 1927-30.
- Roopnarinesingh S, Ramsewak S. Rupture of the uterus in patients with previous myomectomy. *J Obstet Gynecol* 1995; 6: 32-4.
- Sebastiano Campo and Nicola Garcea. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using GnRH analogues. *Human Reprod* 1998; 14: 44-8.
- Speroff L, et al. In *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 6th ed. p151, 1999.
- Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 213-5.
- Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimo G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility for infertility: a comprehensive review. *Human Reprod* 1998; 13: 873-9.
- Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58: 1-15.
-