

## Management of Myoma in Infertile Patients

연세의대 산부인과

이 병 석

### I. 서 론

자궁근종은 자궁평활근 세포에서 기원되는 종양으로 여성의 25%에서 발생하며 이로 인해 많은 여성에서 불임, 유산, 자궁출혈, 통증 등을 유발한다. 그러나 아직 자궁근종의 병태생리학적 기전은 확실치 않으며 특히 세포 및 분자생물학적 기전은 확실치 않으며 특히 세포 및 분자생물학적 측면에서의 연구는 아직 미진한 상태이다. 자궁근종의 생성이 어떻게 시작되는지 알 수 없으나 여성호르몬인 estrogen과 progesterone이 근종의 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 여성호르몬의 효과는 국소적으로 생성되는 성장인자들에 영향을 주어 그 효과가 발휘되는 것으로 인지되고 있다. 특히 epidermal growth factor (EGF)와 Insulin-like growth factor-I (IGF-I)이 자궁근종 성장에 많이 관여하는 것으로 알려져 있으며, 최근에 Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )도 관여할 것으로 제기되고 있다. 이와 같이 그 원인이 알려져 있지 않기 때문에 아직까지 수술이외의 특별한 치료방법이 나오지 않고 있다. 그러나 자궁근종이 불임을 일으키는 기전이 확실하지는 않으나 일반적으로 불임이나 자연유산과 관련되어 있어 자궁을 보존해야 하므로 가능한 외상을 주지 않는 방향으로 치료해야 할 것이다.

### II. 자궁근종이 유산과 불임을 일으키는 기전

자궁근종과 유산과의 관계는 아직 확실치 않다. Buttran 등은 자궁근종이 있는 경우 4%에서 자연유산과 관련이 있다고 보고한 바 있으며 그 후 자궁근종이 유산의 위험성을 증가시킨다고 알려져 있다. 유산을 일으키는 것으로 추정되는 기전은 첫째, uterine irritability와 contractility, 둘째, 근종의 빠른 성장과 변성 혹은 oxytocinase activity의 변화로 인해 정상임신의 유지를 어렵게 만드는 것이다. 근종의 compressive effect는 자궁내막에 mechanical하게 직접적으로 작용해 conceptus의 성장을 막는다. 또한 자궁내막에 혈관분포가 제대로 되지 않아 자라나는 태반과 태아에 혈액공급이 원활하지 않게 되므로 궁극적으로 유산을 초래하는 것으로 설명하고 있다.

자궁근종으로 인한 불임의 기전은 아직 확실하지 않으나 일반적으로 자궁근종은 수태능력을 감소시킨다. 그 이유는 다음과 같은 기전으로 설명되고 있다. 자궁근종의 mechanical action과 위치에 따라 자궁내강의 distortion을 유발하게 됨으로써 임신과 임신의 유지가 힘들게 된다. 자궁근종의 위치가 어디 있느냐에 따라 정상적인 reproduction의 기능이 달라지는데 자궁내막의 elongation과 distortion은 정자가 자궁을 통해 나팔관의 intramural portion까지 도달하기 힘들게 하거나 혹은 통과 자체까지 막는 경우로 불임이 발생할 수 있다. 점막하근종의 경우 자궁내막의 혈관공급이 심하

게 손상받을 수 있다. 즉 자궁내막의 영양분을 공급하는 straight anney와 radial artery의 disarray가 일어나게 되어 혈관공급이 제대로 이루어지지 않으며, 점막에 압력이 가해지므로 ulceration과 inflammation을 일으켜 자궁내 분비물의 성분의 변화를 일으키므로서 정상적인 endometrial function을 막게 된다. 이와 같이 자궁내 점액과 혈관공급의 변화로 sperm의 viability, transport, disposal과 free blastocyst support, 그리고 임신의 유지가 힘들어진다. 이외에도 degeneration 혹은 torsion에 의한 myometrial irritation과 hypercontractility도 불임을 유발하는 가능한 인자일 수 있다. 그러나 subserosal 형태의 근종은 자궁내막의 distortion을 일으키는 경우보다는 불임이나 유산을 일으키는 경우가 적다.

Intramural myoma인 경우는 자궁크기의 증가로서 자궁내막의 elongation이 일어나 정자가 난관까지 도달하는데 힘들게 된다. 또한 uterotubular junction을 조절하는 neuro muscular기전의 손상으로 인해 cornual portion의 폐쇄를 유발할 수 있다. Intramural myoma의 경우 크기가 7cm 이하인 경우 자궁내강의 장식이 없는 한 임신과 분만에 영향이 적으나 크기가 7cm 이상일 때 불임과 모든 임신과 관련된 합병증이 나타날 위험성이 크다. Intraligamentary myoma는 보통 나팔관의 정상적인 통로를 변화시키기도 하며 나팔관의 distal portion과 난소사이의 해부학적 관련성에 변화를 일으켜서 난자가 나팔관으로 들어오지 못하게 된다. 또한 나팔관의 intramural portion이 intraligamentous myoma에 의해 막혀지게 된다. Submucosal myoma의 경우 근종 표면이나 반대면 자궁내막에 glandular atrophy의 소견을 보인다. 자궁내막의 atrophy의 경우 blastocyst의 nidation이 영향을 받게 되며 따라서 implantation failure나 유산을 초래한다. 따라서 이와 같이 자궁근종의 위치에 따라 불임이 유발되는 기전도 달라지게 되는 것으로 설명되고 있다.

### III. 치 료

가임기 여성의 25% 가량의 여성이 자궁근종을 갖고 있으며 약 불임의 5~10% 정도가 불임과 관련될 것으로 보고되고 있으나 아직 정확한 기전을 알지 못하고 있어 얼마나 불임을 유발하는지는 확실치 않다. 한 보고에 의하면 임신이 되지 않는 환자 234명 중 myomectomy 후 50% 이상에서 임신이 되는 것을 보고함으로써 비록 자궁근종이 불임을 일으키는데 많은 부분을 차지 않을 수도 있으나 실제적으로는 자궁과 관련된 불임은 초래된다는 것을 확신시키는 것을 보여주고 있다.

자궁근종으로 인한 불임 환자의 치료는 환자의 나이, 이학적 소견, 불임을 유발하는 요인들에 따라 달라질 수 있다. 치료의 option은 expectant management, hysteroscopic 또는 laparoscopic myomectomy, abdominal myomectomy가 있다. 또한 GnRH나 RU486과 같이 약물치료방법이 있으나 약물적인 치료는 아직 근본적인 치료가 되지 못하고 보조적인 치료방법으로 사용되고 있다. 특히 불임 환자의 경우는 GnRH를 사용하여 근종의 크기를 줄이고 혈관공급을 줄임으로써 수술이 용이하다고 할 수 있으며 사용시 가장 좋은 효과를 나타낼 수 있다. 특히 최근에는 복강경 기구의 발달로 많이 사용하고 있으나 특히 pedunculate myoma의 제거에 효과적이다. 그러나 myoma의 제거 후에는 자궁근종의 원인을 아직 확실치 임신시 rupture되는 경우가 보고되고 있다.

### 1. 복강경을 이용한 자궁근종 제거술

자궁의 장막쪽으로 발달한 근육층내형 (intramural type)이나 장막하형 (subserosal type) 또는 유경근종 (pedunculated myoma)이 적응이 된다. 먼저 출혈량을 줄이기 위하여 희석된 pitressin을 근종 주위에 주사하고, 전기 소작술이나 endocoagulator 또는 CO<sub>2</sub> Laser로 썰기 모양의 절개를 근종의 표면까지 하여 수술면이 나오게 한 뒤 claw forceps로 근종을 단단히 잡고 주위 자궁근으로부터 박리하면서 서서히 돌리면 근종이 제거된다. 지혈을 한 뒤 근종이 위치하였던 결손부위가 크지 않으면 그대로 두어도 되나 결손이 큰 경우나 깊은 경우에는 2~3개의 endosuture를 해준다. 절제된 근종은 morcellator로 조금씩 절단하여 몸밖으로 제거하는데, 실제 근종절제외 봉합의 조직 보다는 절제된 근종을 절단하여 제거하는 시간이 훨씬 길다. 특히 복강경을 이용한 치료시 근육층내형의 경우에는 복강경에 대한 수술자의 skill이 매우 요구되며 GnRH analogue를 수술전 3~6개월 동안 사용함으로써 근종의 크기를 줄이고 자궁 출혈양도 줄여 수술을 보다 용이하게 하는 것이 좋다. 또한 근종의 위치가 자궁내막과 가까운 경우에는 자궁강내 조영제를 투여하여 자궁내막에 손상의 유무를 알아볼 수 있다.

### 2. 자궁경을 이용한 점막하근종 제거술

점막하근종을 자궁경을 이용한 치료율은 Brooks 등은 93%의 치료율을 보고하였고 Valle는 hysteroscopic scissors를 이용하여 100%에서, Corson과 Brooks는 81%, Derman 등은 77.7%의 치료 효과를 보인다고 보고하였다. Hallez 등은 점막하근종으로 인한 불임 환자에서는 resectoscopy치료 후 11명 중 7명 (67%)에서 임신하여 5명에서 만삭임신을 보고하였고 Brooks 등은 15명 중 5명 (33%)에서 임신하여 모두에서 만삭임신을, Loffer 등은 12명 중 7명 (58%)에서 임신하여 모두에서 만삭임신을 보고했으며, Corson과 Brooks는 13명 중 10명 (77%)에서 임신하여 8명에서 만삭임신을 보였다. 수술 후 문제점으로 자궁내 유착증을 유발할 수 있는데 그 원인은 동시에 많은 근종을 너무 많이 제거하는 경우나 너무 굵은 resectoscope를 사용할 때 혹은 자궁경부 협부에 손상을 주는 경우로서 이러한 유착을 방지하기 위해 수술 후 2차 자궁경 검사를 하여 만일 자궁내 유착이 발견되면 이를 박리하거나, 직경이 적은 resectoscope를 사용하며, 수술 후 자궁내 유착을 방지하기 위해 자궁내 삽입장치를 넣거나 수술 부위의 상피화와 자궁내막의 성장을 촉진하기 위해 premarin을 1~2개월간 사용하나 이에 대한 효과는 아직 논란의 여지가 있다.

### 3. Uterine artery embolization (자궁동맥 전색술)은 임신을 원할 때 사용하여도 되는가?

자궁동맥 전색술은 그동안 분만 후 급박한 출혈시, 부인과 수술 후 출혈시, 골반외상으로 인한 출혈시, 또한 자궁동정맥 기형의 치료시 사용해 왔으나 1995년 Ravina 등이 자궁근종의 치료에 처음 시도하였고 최근에는 자궁근종에 대한 수술적 처치에 대한 대치방법으로 시도되고 있다. 그러나 만일 자궁동맥 전색술이 자궁근종이 있는 환자에서 수태능력을 보존할 수 있다면 그야말로 근종으로 인한 불임 환자에게는 좋은 방법이 될 수 있다. 그러나 자궁동맥 색전술후 수태능력은 자궁근종의 위치나 크기에 따라 시술 후 자궁내막과 자궁평활근의 perfusion과 난소기능에 의해 영향을 받는다.

자궁동맥 전색술이 과연 자궁내막의 성숙이나, endometrial 그리고 placental perfusion에 어떠한

영향을 주는지는 아직 모른다. 또한 자궁동맥색전술 후 난소의 기능이 손상을 받을 수 있다 1998년 Bradely 등이 발표한 바에 의하면 자궁동맥 전색술 후 1~2%에서 조기폐경이 왔다는 보고가 있었고 색전술 후 시행한 난소혈관에서 embolization particle이 발견됨으로써 uteroovarian vessel을 통해 난소혈관의 색전이 초래될 수 있다는 것을 보여줌으로써 수태능력이 저하될 수 있다는 것을 시사해 주고 있다. 그러나 한 보고에 따르면 분만 후 출혈로 인한 환자 12명에서 자궁동맥 전색술 후 11명에서 정상적인 월경이 돌아왔고 임신을 원하는 여성 3명에서 모두 임신이 되어 정상적인 아이들을 분만하였다는 보고가 있다. 그러나 자궁근종의 경우 시행하는 경우에는 다를 수가 있다. 즉 자궁근종으로 인해 이미 치료 전부터 자궁내막의 혈관순환상태가 손상 받고 있을지 모른다. 그러나 아직 이에 대한 충분한 data가 없어 아직 어떻게 결론을 내릴 수는 없다. 최근 자궁근종 환자에서 색전술 후 임신에 대한 보고가 나온 것이 있어 이를 요약하면 Table 1과 같다.

그러나 아직까지는 자궁근종에서 자궁동맥색전술 후 수태 및 임신과 관련된 합병증은 아직 연구가 제대로 되어 있지 않으므로 임신을 원하는 경우에는 자궁동맥색전술을 시행하지 않는 것이 좋을 것 같다.

#### 4. Others

그밖에도 myolysis시키는 방법이 있으나 주로 임신을 원하지 않는 여성에서 쓰는 것이 좋은 것으로 되어 있고, 약물치료방법으로 Pirfenidone이나 Interferon- $\alpha$  등이 in vitro study에서 효과가 있으나 현재 아직 임상적 결과가 나오지 않고 있다. 그러나 앞으로 근종과 관련된 유전자가 밝혀진다면 유전자 치료방법이나 약물치료가 가능해질 것이다.

Table 1. Pregnancy outcome after uterine artery embolization (UAE)

Investigator, date (reference)	No. of UAE subjects	No. of Pregnancies	No. of deliveries	Comments <sup>a</sup>
Ravina, 2000 (40)	184	12	7	9 women 5 first-trimester losses 7 births: 3 preterm, 4 term
Forman, 1999 (39)	1,000	14	?	Survey of multiple centers
Nicholson, 1999 (42)	24	1	1	Regrowth of fibroid during pregnancy, term cesarean section
Pron, 1999 (43)	77	1	?	Regrowth of fibroid during pregnancy
Hutchins, 1999 (15)	305	2	1	1 term delivery: 1 case of IVF twins, ongoing first trimester
Bradley, 1998 (14)	8	1	?	First-trimester viability confirmed
Ravina, 1997 (13)	80	3	1	1 abortion at 6 months in AIDS patient 1 35-week operative delivery of twins 18-week abortion
Rabina, 1995 (4)	16	1	1	Premature delivery, AIDS patient
Total	1,730	32	9	

#### IV. 결 론

자궁근종의 원인은 아직 확실치 않으며 그리고 불임하는 기전도 확실하지 않다. 한 연구논문 에 의하면 자궁근종에 의한 불임 원인은 2~3% 정도 관련된 것으로 보고하였듯이 과연 불임의 치료로 myomectomy의 가치를 평가하는 것이 아직은 힘들지 모른다. 그러나 최근의 한 보고에 의하면 특별한 다른 원인을 찾지 못한 불임 환자에서 myomectomy 후 50% 이상의 높은 임신율을 보고한 바 있다. 따라서 다른 불임의 원인을 찾지 못한 경우 myomectomy는 불임의 치료에 가치가 있다고 할 수 있다. 따라서 복강경이나 개복수술에 의한 myomectomy는 그러한 환자에서 고려해야 하며 수술적 방법은 환자의 morbidity나 수술자의 surgical technique 등에 따라 정해져야 할 것이며, 불임의 원인으로 생각되는 자궁근종일 경우 myomectomy는 환자의 경우에 따라 조심스럽게 행해져야 할 것이다.

#### 참 고 문 헌

- Deligdish L, Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol* 1970; 23: 676-80.
- Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 687-91.
- Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 743-51.
- Forssman L. Distribution of blood flow in myomatous uteri as measured by locally injected 133 xenon. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55: 101-4.
- Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility-an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 17: 44-64.
- Jacobson FJ, Enzer N. Uterine myomas and the endometrium: study of the mechanism of bleeding. *Obstet Gynecol* 1956; 7: 206-10.
- Parks J, Barter RH. The myomatous uterus complicated by pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 260-71.
- Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998; 13: 198-202.
- Rubin IC. Uterine fibromyomas and sterility. *Clin Obstet Gynecol* 1958; 1: 501-18.
- Seghal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am Surg* 1960; 26: 21-3.
- Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhi BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998; 13: 192-7.