

자궁 내막증으로 치료 받은 여성들의 음성 변화

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 이비인후과학교실
서민철 · 주준범 · 남순열

= Abstract =

Voice Changes in Women Treated for Endometriosis

Min Cheol Seo, M.D., Joon Bum Joo, M.D., Soon Yuhl Nam, M.D.

Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
Seoul, Korea

Background and Objectives : Hormonal treatments which have an androgenic effect have the potential to cause vocal changes. The changes in vocal fold structure and voice quality are considered to be irreversible. To date, studies have documented subjective vocal changes or documented single cases without detailed, baseline voice assessments.

Materials and Methods : We have performed objective voice analyses of 20 women who were treated with androgenic hormones for endometriosis and compared the results with those of normal control women.

Results : The averages of fundamental frequency were 194.7 ± 28.2 in study group, 207.0 ± 14.1 in control group. The means of closed quotient which were measured with electroglottography were 45.13 ± 2.06 in study group, 45.17 ± 3.03 in control group. Results of acoustic analysis are as follows. The averages of jitter were 0.95 ± 0.46 in study group, 1.10 ± 0.65 in control group. The means of shimmer were 2.44 ± 0.60 in study group, 2.32 ± 1.09 in control group. The averages of noise to harmonic ratio were 0.13 ± 0.028 in study group, 0.15 ± 0.18 in control group.

Conclusion : Although there were no statistically meaningful differences between the two groups, we could detect the masculinizing tendency of the therapeutic hormones of endometriosis (lowering of fundamental frequency). Given the availability of objective voice assessments today and the continued use of these potent hormones, comprehensive voice assessment and vocal monitoring would appear vital for women commencing hormonal treatment.

KEY WORDS : Voice change · Endometriosis · Androgenic hormone · Masculinizing tendency.

논문접수일 : 2000년 5월 6일

심사완료일 : 2000년 5월 24일

책임저자 : 남순열, 138-040 서울 송파구 풍납동 388-1

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 이비인후과학교실

전화 : (02) 2224-3710 · 전송 : 489-2773 E-mail : synam@amc.seoul.kr

서 론

여성들에서 호르몬 치료는 자궁내막증이나 호르몬 장애, 생리장애, 섬유 낭종성 유방 질환(fibrocystic breast disease) 등에 적용되는데, 특히 자궁 내막증은 자궁 내막 조직이 자궁밖에서 증식하는 현상으로 가임여성의 40%에서까지 발현되는 흔한 질환이다. 이 병변은 점점 진행하며 불임 여성의 20~50%에서 발현된다.¹⁾ 자궁 내막증의 치료에 쓰이는 호르몬 제재들은 hypoeutrogenic state를 유발하여 자궁내막의 퇴화와 재흡수를 일으키며 부작용으로 남성화 현상을 유발시킬 수가 있고, 음성 변화도 일으킬 수 있다.²⁾ 가장 흔한 부작용 들로는 체중 증가, 다모증, 여드름, 탈모증, 성욕 증가, 음성의 남성화 등이 있다.^{2,3)} 음성 변화의 빈도는 2~10% 정도로 보고되고 있으며,⁴⁾ 목소리가 굵어지고 거칠어진다는데 국내에서는 이러한 부작용에 대한 연구가 발표된 바가 없다.

여러 외국 연구에서는 투여 기간이나 빈도가 다양하고 부작용에 대한 결과 분석도 설문 형태로 음성 변화를 물어 본 것이 대부분이고 객관적으로 전향적 연구로 음성 검사결과를 제시한 경우는 극히 드물며, 이 또한 한 두 례에 대한 증례보고에 머물고 있는 실정이다.

이에, 저자들은 자궁 내막증으로 호르몬 치료를 받은 환자 20명에게 객관적인 음성 검사를 실시하여 대조군 20명과 비교하여 보았다. 이들의 검사 결과들을 분석해 보고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1998년 7월부터 1999년 6월 사이에 본원 산부인과에서 자궁내막증으로 치료받은 환자 중 연구 취지의 설명을 듣고 조사에 자발적으로 응한 20명을 대상으로 하였으며 나이는 16에서 43세 사이로 평균 31.8 ± 7.13 세이었다. 대조군으로는 같은 기간 동안 산부인과에서 다른 상병으로 치료 받은 환자 7명, 건강한 여성 13명을 포함한 20명을 선정하였으며 나이는 26세에서 46세 사이로 평균 34.4 ± 6.64 세이었고 양군간에 유의한 나이 차이는 없었다.

이들에 대하여 청각심리검사(perceptual analysis), 음향분석(acoustic analysis) 등을 시행하였다. 청각

심리검사는 음성병리사에 의해 일본 음성언어학회에서 정한 일본 음성언어학회에서 정한 GRBAS scale에 따라 시행되었다. 거친성분(rough), 기식성분(breathy), 조조성분(asthenic), 노력성분(strained)의 각 성분을 정상, 경도, 중등도, 중증의 4단계로 등급화하였다. 음향분석에서는 CSL(Computerize speech lab. Model 4300B, KAY Elementric Corps., Lincoln Park, NJ) 중 MDVP(multidimensional voice program)를 이용하여 피검자에게 마이크에서 10cm 떨어진 거리에서 기본 단모음 /a/아를 5초이상 발성케 하여, Jitter가 가장 낮은 수치를 보이는 가장 안정되고 편안하게 발성된 연속된 500msec 구간의 소리를 선택한 후 기저주파수(fundamental frequency, Fo), jitter, shimmer, noise to harmonic ratio(NHR)를 측정하였는데 각각의 값은 3회의 반복된 검사를 통하여 평균값을 구하여 채택하였다.

본원 산부인과의 자궁 내막증 치료는 LH-RH analogue인 Goserelin acetate 또는 Leuprorelin acetate를 1개월 마다 투여하여 총 6회를 근주하는 방법을 사용하고 있다. 사용된 약물과 투여 횟수는 그림과 같다(Fig. 1).

치료군과 대조군 사이의 음성 분석치의 차이의 통계적 유의성을 검증하기 위해 통계패키지인 SPSS for windows version 5.0 for IBM PC를 이용하여 paired t-test를 시행하였으며 유의 수준은 0.05를 기준으로 삼았다.

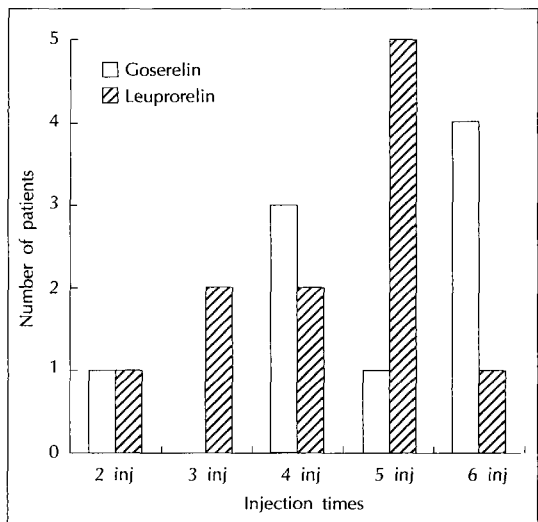


Fig. 1. GRaph demonstrates the kind of drugs and total injection times(horizontal axis), number of corresponding patients vertical axis.

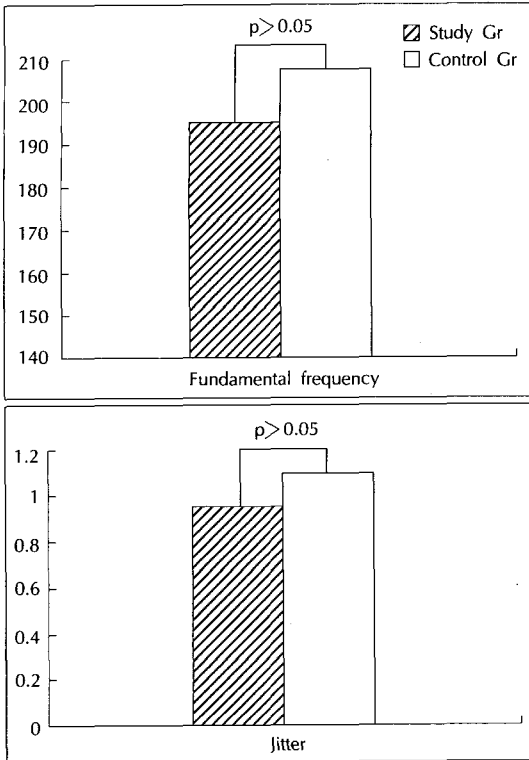


Fig. 2. Comparison of means of fundamental frequencies and jitter between study group and control group.

결 과

음성 인지 평가(perceptual evaluation)의 경우, 여러 검사자의 주관적인 판정을 표준화하는데 있어 어려움이 있어 통계적인 분석을 시행하지는 않았다. 환자 자신이 심각한 음성 변화를 느낀다고 호소하는 환자는 한 명도 없었다. 참고로 각각의 검사 지표에서 양성으로 나온 여성의 수는 다음과 같다. 쉼 목소리(grade)는 실험군에서 3명, 대조군에서 4명에 나타났으며, 조조성(rough)은 각 군에서 3명씩, 기식성(breathy)은 실험군에서 2명, 대조군에서 1명으로 나타났다. 무력성(asthenic)은 실험군에서 1명, 대조군에서 0명에 나타났으며, 노력성은 각 군에서 1명씩 나타났다.

기본 주파수(fundamental frequency)의 경우 실험군에서는 194.7 ± 28.3 Hz로, 대조군에서는 207.0 ± 14.1 Hz로 나와서 전반적으로 실험군이 대조군보다 저음역을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

주파수 변이도(jitter)는 실험군에서 0.95 ± 0.46 , 대

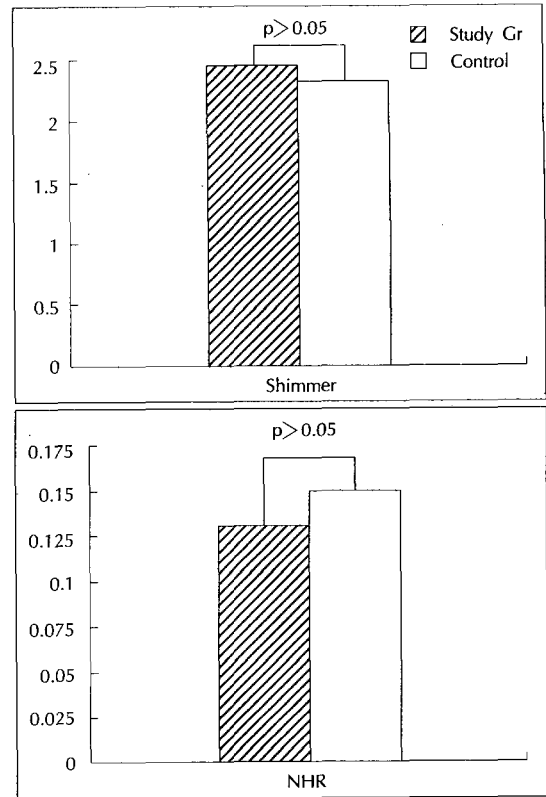


Fig. 3. Differences in the means of the shimmers and NHR between the study group and the control group.

조군에서는 1.10 ± 0.65 으로 나왔으며 역시 양군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Fig. 2).

Shimmer의 경우, 실험군에서는 2.44 ± 0.60 , 대조군에서는 2.32 ± 1.09 로서 실험군에서 다소 perturbation이 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(Fig. 3).

Noise to harmonic ratio에 있어서도 실험군에서는 0.13 ± 0.028 , 대조군에서는 0.15 ± 0.18 로 나타나 역시 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다(Fig 3).

Electroglottography를 통해 측정된 closed quotient는 실험군에서 45.13 ± 2.06 , 대조군에서는 45.17 ± 3.03 으로 나왔으며 역시 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 발견하지 못했다.

고 찰

통계적으로 의미 있는 음성 변화를 증명하지 못 한데에는 표본의 크기가 작은 것도 한 원인이 될 수 있을 것

이다. 그러나 Fundamental frequency가 낮아지는 경향을 통해 자궁 내막증의 치료 호르몬 들이 목소리를 남성화시킬 수 있음을 확인할 수 있었다. Fex 등은 호르몬 치료를 받은 22명의 환자를 대상으로 치료시작전에 Fundamental frequency를 측정하였으며 6개월 후에 다시 그 값을 측정하여 그 평균치를 비교하였다.⁵⁾ 그 결과 Fundamental frequency의 치료전 평균치가 212였던 것이 치료후 202로 낮아졌으나 주관적으로 심한 음성 변화를 호소한 여성은 없었다.

현재까지의 음성 변화에 대한 보고는 주로 Danazol로 치료한 경우에 대해서 이루어져 왔다. Shaw 등은 Danazol과 Goserelin의 치료 성적을 비교한 연구에서 Danazol로 치료한 103명의 환자들 중에서 3명이 음성 변화를 호소하였고 Goserelin으로 치료한 204명의 환자들 중에서 1명이 음성 변화를 보였다고 보고하였다.⁶⁾

음성 변화의 병태 생리는 아직 완전히 밝혀 지지는 않았다. 남성화 호르몬에 의해 유발되는 호르몬 상태가 폐경기의 상태와 비슷하며 폐경시의 변화된 estrogen과 androgen의 비율이 음성 변화를 일으킬 것으로 생각되고 있다. 그러나 더욱 심한 음성 변화에 대한 보고들이 있으므로 이것만이 유일한 기전인지에는 논란이 있다.²⁾ Baker는 남성 호르몬 치료를 받은 후에 현저한 음성 변화를 일으킨 4명의 여성들의 치료 경험을 발표하면서 세 가지 심각한 변화를 보고하였다.³⁾ 첫 번째는 근육 조직의 변화였으며 두 번째는 근육 운동 조절의 장애였고, 세 번째는 고유수용의 장애(proprioceptive dysfunction)이었다. 후두경 검사에서는 정상 소견을 보이거나 후두 부종의 소견을 보일 수 있다.⁷⁾ Damste는 mucoid ground substance에 대한 수분의 결합이 증가하여 성대에 근육이나 점막 변화보다 결합 조직(connective tissue)의 미세한 변화를 유발하여 두 길항근(antagonistic muscles)인 갑상 피열근(thyroarytenoid)과 운상 갑상근(cricothyroid)의 균형 변화를 초래한다고 주장하였다.⁸⁾ 지속되는 남성 호르몬 치료에 의해 후두의 결합 조직(connective tissue)의 섬유화 등의 구조적인 변화가 일어나 영구적인 음성 변화를 일으킨다.⁹⁾ 최근 쥐의 암컷을 대상으로 한 동물 실험에서는 남성 호르몬 투여시 근육과 상피세포가 영향을 많이 받는데, 특히 갑상 피열근(thyroarytenoid)의 안쪽 부분이 두꺼워짐을 볼 수 있었다.¹⁰⁾

이러한 변화들을 조기에 발견하기 위해서 일련의 객관적이고 컴퓨터 장비를 이용한 음성 분석을 통해서 음성 변화의 발현 시간, 정도, 장기적인 예후 등에 관한 더욱 체계적인 연구를 할 수 있을 것이다. 음향 분석(Acoustic analysis)을 통해서 주파수, 강도, 소음, perturbation 등의 변수를 측정할 수 있으며 성대의 진동 양상을 간접적으로 측정할 수 있다. 또한 Electroglottography를 통해 closed quotients를 알아보는 것도 도움이 될 수 있다.¹¹⁾ 본 연구에서는 시행되지 않았지만 공기 역학적 검사(Aerodynamic study)를 행함으로써 기류, 기도 저항, vocal efficiency, 성문하 압력 등의 변수를 측정하여 후두의 거시적인 기능을 간접적으로 알 수 있다. Stroboscopy를 시행하여 진동의 대칭성과 주기성, 성문 폐쇄의 정도, 진폭의 크기, 점막 파동의 크기와 non-vibrating portions 등을 기록해 볼 수도 있을 것이다.¹²⁾ 또한 일상 대화에서의 음성이나 노래하는 음성을 장시간 분석하면 의미있는 변화를 발견할 수 있을 것이다.³⁾

향후의 연구 과제로서, 더 많은 환자 수를 대상으로 aerodynamic study와 stroboscopy까지 추가하여 더욱 다양한 객관적 음성 지표들을 측정하며 동일 환자들을 치료 전과 치료 후의 추적 검사를 통해 비교해 본다면 남성화 호르몬에 의한 음성의 변화에 대하여 한 걸음 더 나아가간 이해가 가능해 질 것이다.

결 론

자궁 내막증의 치료에 사용되는 호르몬 제제들의 부작용 중의 하나인 음성 변화를 객관적인 음성 검사를 통해 확인하고자 하였다. 20명의 치료군과 20명의 대조군에 대하여 음성 인지 평가(perceptual evaluation)와 음향 분석으로 기본 주파수(fundamental frequency), jitter, shimmer, noise to harmonic ratio 등을 측정하였고 마지막으로, electroglottography를 측정하여 비교하였다. 검사 결과치는 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 증명하지는 못했으나 기본 주파수가 낮아지는 경향을 통해 자궁 내막증의 치료 호르몬들이 목소리를 남성화시킬 수 있음을 확인할 수 있었다. 특히 음성이 직업적으로 중요한 여성들에 이러한 호르몬을 투여하는 경우에는 치료 과정 중에 음성에 대한 주의 깊은 경과 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 음성변화 · 자궁내막증 · 남성호르몬 · 호르몬치료.

References

- 1) Thomas EJ, Prentice A. *The aetiology and pathogenesis of endometriosis. Reprod Med Rev.* 1992 ; 1 : 21-36
- 2) Boothroyd CV, Lepre F. *Permanent voice change resulting from danazol therapy. Aust NZ J Obstet Gynecol.* 1990 ; 30(3) : 275-276
- 3) Baker J. *A report on alterations to the speaking and singing voices of four women following hormonal therapy with virilizing agents. J Voice* 1999 ; 13(4) : 496-507.
- 4) Pattie MA, Murdoch BE, Theodoros D, Forbes K. *Voice changes in women treated for endometriosis and related conditions : The need for comprehensive vocal assessment. J Voice.* 1998 ; 12(3) : 366-371
- 5) Nordenskjold F, Fex S. *Vocal effects of danazol therapy. Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984 ; Supple 123 : 131-132
- 6) Shaw RW, Zoladex Endometriosis Study Team. *An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Fertil Steril.* 1992 ; 58 : 265-272
- 7) Verkauf BS. *Effects of danazol treatment. Collected letters of the international correspondence society of obstetricians and gynaecologists.* 1978 ; 19 : 120-122
- 8) Damste PH. *Virilization of the voice due to anabolic steroids. Folia Phoniatr(Basel).* 1964 ; 16 : 10-18
- 9) Damste PH. *Voice change in adult women caused by virilizing agents. J Speech Hearing Disorder.* 1967 ; 32 : 126-132
- 10) Talaat M, Angelo A, Talaat AM, Elwany S, Kela-da I, Thabet H. *Histological and histochemical study of effects of anabolic steroids on the female larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987 ; 96 : 468-471
- 11) Winstanley S, Wright H. *Vocal fold contact area patterns in normal speakers : An investigation using the electro-laryngograph interface system. Brit J Disord Commun.* 1991 ; 26 : 25-39
- 12) Colton RH, Casper JK. *Understanding voice problems a physiological perspective for diagnosis and treatment. Baltimore : Williams & Wilkins,* 1990 : 165-210