

한국인 여성에서 자궁근종 발생에 관여하는 인자들에 대한 연구 - 후향적 연구 -

경북대학교 의과대학 산부인과학교실

홍대기 · 정민지 · 김보섭 · 이정미 · 조영래 · 이택후 · 전상식

Risk Factors Related to Uterine Leiomyoma in Korean Women
- A Retrospective Study -

D.G. Hong, M.J. Chung, B.S. Kim, J.M. Lee, Y.L. Cho, T.H. Lee, S.S. Chun

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyungpook National University, School of Medicine, Daegu, Korea

Objective: The purpose of this study is to find out risk factors related to uterine leiomyoma in Korean women and to compare with the results of previous western studies.

Methods: A retrospective analysis was carried out. All the cases of uterine leiomyoma (n=244) were diagnosed surgically or sonographically between January 1998 and December 2004. Total of 269 controls not having uterine leiomyoma were collected from patients who visited Kyungpook national university hospital for routine gynecologic check-up or treatment of their gynecologic or obstetric diseases other than uterine leiomyoma. Data were collected through review of medical records and interviews and analyzed with χ^2 and logistic regression model.

Results: In multivariate analysis, patient's age (OR 1.070; 95% CI 1.041~1.099), number of artificial abortion (OR 1.182; 95% CI 1.018~1.374) and alcohol drinking (OR 1.865; 95% CI 1.231~2.824) had significantly positive correlation with uterine leiomyoma. The duration of lactation was the only factor which had negative correlation (OR 0.985; 95% CI 0.972~0.998). BMI, parity, age at menarche, the duration and interval of menstruation, caffeine consumption and marital status did not show any correlations.

Conclusion: In this study, patient's age, number of artificial abortion, and alcohol drinking were the risk factors of uterine leiomyoma in Korean women and the result was similar to that of western studies. Though we couldn't find out the specific risk factors related to the development of uterine leiomyoma in this study, but it has a great meaning to be the first trial in Korean women. The role of information bias should be carefully evaluated and further multicentered, randomized, controlled prospective studies will be needed to know the possible risk factors among Korean women.

Key Words: Uterine leiomyoma, Risk factor, Korean women

자궁근종은 여성 생식기에서 발생하는 가장 흔한 양성종양으로 가임기 여성의 어느 연령층에서나 발생한다. 주로 40대에서 호발하며 가임연령의 30% 정도에서 자궁근종을 가지고 있는 것으로 추정된다.¹

현재까지 자궁근종의 발생 원인에 대해 많은 연구

가 이루어졌으나 주요 발병 원인은 아직 밝혀지지 않았으며, 여성호르몬 (estrogen)이 자궁근종의 발생과 성장에 많은 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.¹ 인종적, 환경적, 사회적, 생물학적 여러 요인들이 어떻게 자궁근종의 발생과 성장에 영향을 미치

능가에 대한 연구가 전 세계적으로 진행 중이다.

최근 우리나라에서도 자궁근종으로 인한 전자궁적출술, 자궁근종 제거술 및 기타 시술이 증가하는 추세이다. 2004년 1년 동안 경북대학교병원 산부인과 진료자 33,358명 중 자궁근종으로 진단 받은 진료자는 8,540명으로 25.6%에 달하며, 전체 619건의 전자궁적출술 중 자궁근종으로 인한 수술건수는 474건 (76%)으로 가장 흔한 원인이었다.

한국인 여성에 있어서의 자궁근종의 발생인자에 대한 연구의 필요성이 제기되면서 한국인 여성의 자궁근종에 대한 임상 및 병리적 보고는 있었지만, 아직 자궁근종의 발생인자에 관한 광범위한 연구가 이루어지지 않았다. 이에 지역적 소규모 연구이지만 구체적인 자궁근종 발생에 영향을 미치는 인자들을 알아보고, 기존의 여러 연구에서 보고된 관련인자와 이번 연구의 결과를 비교함으로써 한국인 여성에 있어서 자궁근종 발생의 특징적인 인자를 이해하고, 이를 바탕으로 자궁근종 발생의 예방 및 치료에 도움이 되고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1998년 1월에서 2004년 12월까지 경북대학교병원 산부인과 외래를 방문한 환자들 중에서 면담 및 의무기록조사를 실시했던 513명의 환자를 대상으로 하였다.

본 연구에서는 병리조직학적으로 자궁근종이 확진된 경우만 자궁근종군으로 분류하지 않고, 초음파검사로 자궁근종이 진단되었거나 수술 후 병리조직학적으로 자궁근종이 진단된 244명 모두를 자궁근종군에 포함하였다. 만약 수술 후 자궁근종이 진단된 경우만 자궁근종군에 포함시킨다면 근종의 크기가 크거나, 증상이 발현되는 자궁근종과 연관된 인자들로 연구 결과가 한정되게 되며, 초음파검사에 의한 자궁근종의 진단은 99%의 민감도와 91%의 특이도를 보일 정도로 정확하므로 초음파검사로 진단된 경우도 자궁근종군에 포함하였다.² 처음 방문 시 자궁근종이 의심되었으나 수술 후 다른 질환으로 진단된 경우는 제외하였다. 대조군 269명은 정기검진 및 자궁근종 이외의 다른 산부인과적인 문제로 경

북대학교 산부인과 외래를 방문한 경우로 초음파검사에서 자궁근종이 없음이 확인되고, 이후 부인과적 시술에서도 자궁근종이 진단되지 않은 경우이다.

2. 연구 방법

여성의 나이, 초경연령 및 월경력, 결혼력, 임신력 및 분만력, 유산 횟수, 체질량지수 (body mass index, BMI), 수유기간, 음주, 카페인 (caffeine) 섭취력, 환자의 거주지, 골반내 감염병력, 경구피임약 복용력, 당뇨병력 등을 자궁근종의 발생과 관련된 인자들로 가정하였다. 자궁근종이 있는 군과 대조군의 비교분석을 위하여 환자의 의무기록조사, 직접 면담 또는 전화 면담으로 조사하여 후향적 연구를 시행하였다.

3. 통계분석

검사수치는 교차비 (odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간 (confidence intervals, CI)로 표시하였으며 SPSS 통계프로그램을 사용하였다. 비교항목을 단변량분석 (univariate analysis, χ^2 검정)과 다변량분석 (multivariate analysis, logistic regression model)으로 하였다

결 과

대상환자의 연령은 자궁근종군에서 평균 44.6±6.6 (Mean ± SD)세, 대조군에서 평균 41.5±12 (Mean ± SD)세였다.

자궁근종이군 244명 중 223명 (95.5%)이 부인과적 수술을 시행하였으며, 이들 중 188명 (84.3%)은 전자궁적출술, 33명 (14.8%)은 자궁근종 제거술, 2명 (0.9%)은 아전자궁적출술을 시행하였다

1. 나 이

단변량분석에서 35세 이하 여성들과 비교하여 나이가 35~40세, 41~45세, 46~50세 군의 교차비가 3.7 (95% CI 1.8~7.4), 10.5 (95% CI 5.6~19.0), 12.6 (95% CI 6.5~24.0)으로 35~50세의 여성에서 자궁근종 발생률이 통계학적으로 의미 있는 증가를 보였다. 다변량분석에서도 나이의 증가에 따른 자궁근종 발생률이 통계학적으로 의미 있게 증가하였다 (Table 1).

2. 결혼력 (성생활의 규칙성)

규칙적인 성생활을 하는 군은 성행위 및 성생활에 의해서 이차적으로 임신 등의 결과가 초래되어 호르몬의 변화가 생길 것으로 가정하여 자궁근종 발생의 관련인자로서 비교하였다. 기혼 및 동거중인 여성을 규칙적인 성생활을 하고 있는 군으로 가정하고 미혼, 이혼, 사별, 별거중인 여성을 규칙적인 성생활

문의 변화가 생길 것으로 가정하여 자궁근종 발생의 관련인자로서 비교하였다. 기혼 및 동거중인 여성을 규칙적인 성생활을 하고 있는 군으로 가정하고 미혼, 이혼, 사별, 별거중인 여성을 규칙적인 성생활

Table 1. Odds ratios for the development of uterine leiomyoma according to age, marital status, age at menarche, and characters of menstruation (Univariate analysis)

Factors	Myoma group n=244	Control group n=269	OR	95% CI	
Age					
≤35	18	95	1		
35< ≤40	29	41	3.7	1.8	7.4
40< ≤45	90	45	10.5	5.6	19.0
45< ≤50	72	30	12.6	6.5	24.0
50<	35	58	3.1	1.0	6.1
mean age	44.6	41.5			
Marital status					
a cohabitation	3	2			
b married	216	221	1		
c divorced	6	4			
d widow	10	8			
e separated	1	1			
f single	8	19	0.6	0.3	1.0
	a+b=219	a+b=227			
	c+d+e+f=25	c+d+e+f=42			
Age at menarche					
≤13	42	69	1		
13< ≤14	73	60	1.2	1.1	3.3
14< ≤15	58	58	1.6	0.9	2.7
15<	71	82	1.4	0.8	2.3
Menstruation interval					
≤27	34	28	1		
27< ≤30	174	211	0.6	0.3	1.1
30<	20	13	1.2	0.5	12.9
irregular	16	17	0.7	0.3	1.8
Menstruation duration					
≤4	65	76	1		
4< ≤6	81	114	0.8	0.5	1.2
6<	98	79	1.4	0.9	2.2

한국인 여성에서 자궁근종 발생에 관여하는 인자들에 대한 연구

을 하지 않는 군에 포함하여 비교한 결과 교차비가 0.6 (95% CI 0.3~1.0)으로 자궁근종의 발생에 있어 두 군 간에 통계학적 의의가 없었다 (Table 1).

3. 초경연령 및 월경력

초경연령과 자궁근종 발생의 연관성에 대한 조사에서 13세 이전에 초경을 경험했던 군과 비교하여 13~14세에 초경을 경험했던 군이 교차비가 1.2 (95% CI 1.1~1.3)의 결과를 보이며 자궁근종 발생이 의미 있게 증가하였다. 하지만 초경연령이 14~15세

인 군과 초경연령이 >15세인 군과의 비교에서는 자궁근종 발생이 증가하는 양상을 보이기에는 하나 통계학적 의미는 없었다 (OR 1.6, 1.4; 95% CI 0.9~2.7, 0.8~2.3).

자궁근종군과 대조군의 월경주기나 월경기간을 비교한 결과에서 이들 인자들은 자궁근종의 생성과 관련성이 없는 것으로 나타났다 (Table 1).

4. 임신력과 분만력

임신 경험이 있는 여성과 임신 경험이 없는 여성

Table 2. Odds ratios for the development of uterine leiomyoma according to parity, age at first pregnancy, and number of abortion (Univariate analysis)

Factor	Myoma group n=244	Control group n=269	OR	95% CI	
Pregnancy					
gravida	229	247	1		
nulligravida	15	22	0.7	0.3	1.4
Parity					
0	29	48	1		
1	34	60	0.9	0.5	1.7
2	140	106	2.1	1.2	3.6
3≤	41	55	1.2	0.6	2.2
Age at first* pregnancy					
≤21	29	34	1		
21< ≤24	70	57	1.4	0.7	2.6
24< ≤26	64	55	1.3	0.7	2.5
26<	66	101	0.7	0.4	1.3
Spontaneous abortion					
0	205	228	1	1	
1	30	32	1.4	0.6	1.7
2≤	9	9	1.1	0.4	2.8
Artificial abortion					
0	72	125	1		
1	67	61	1.9	1.2	2.9
2≤	105	83	2.1	1.4	3.3

*: Myoma group n=229

의 자궁근종 발생 비교에서 교차비가 0.7 (95% CI 0.3~1.4)로 통계학적 의의가 없었다.

임신 경험이 있는 여성의 경우 분만 횟수에 따라 세분하여 단변량분석을 통해 임신 경험이 없는 여성과 비교해 본 결과 2회의 분만력을 가진 환자에서 교차비가 2.1로 자궁근종의 발생이 다소 증가하는 양상이나 (95% CI 1.2~3.6) 다변량분석에서는 통계학적 의의가 없었다.

첫 임신연령과 자궁근종 발생률과의 관계에 대한 조사에서는 21세 이전에서 첫 임신을 한 군과 첫 임신이 21~24세인 군, 24~25세인 군을 단변량 및 다변량분석으로 비교한 결과 통계학적 의의가 없었다.

(OR 1.4, 1.3; 95% CI 0.7~2.6, 0.7~2.5).

자연유산은 자궁근종 발생률과 연관성이 없었으나, 인공유산의 경우는 횟수가 증가할수록 자궁근종의 발생이 증가하는 결과를 보였으며 단변량분석과 다변량분석에서 통계학적으로 의의가 있었다 (Table 2).

5. 체질량지수 (body mass index, BMI)

단변량분석으로 BMI가 20 미만인 군과 20 이상 25 미만인 군에서 자궁근종의 발생을 비교해본 결과 교차비가 2.3 (95% CI 1.3~3.5)으로서 통계학적으로 의미 있게 BMI의 증가에 따라 발생률도 증가

Table 3. Odds ratios for the development of uterine leiomyoma according to BMI, lactation, alcohol consumption, and caffeine consumption (Univariate analysis)

Factor	Myoma group n=244	Control group n=269	OR	95% CI	
BMI (Kg/m²)					
<20	24	52	1	1	
20 ≤ <25	149	138	2.3	1.3	3.5
25 ≤	71	79	1.9	1.0	3.4
Lactation(month)					
≤1	92	110	1	1	
1 < ≤11	43	45	1.1	0.6	1.8
11 < ≤23	35	43	0.9	0.5	1.6
23 <	73	71	1.2	0.8	1.8
Alcohol					
intake (-)	158	200	1		
intake (+)	86	69	1.5	1.0	2.3
Coffee					
Intake (-)	160	167	1		
Intake (+)	84	102	1.0	0.7	1.5
Caffeine score					
0	160	180	1		
1 ≤ <20	25	44	0.6	0.3	1.0
0 ≤ <40	35	28	1.4	0.8	2.4
40 ≤	24	17	1.5	0.8	3.0

하는 것으로 나타났다. 그러나 BMI가 25 이상인 군에서는 연관성을 찾을 수 없었으며, 다변량분석에서도 통계학적 의미가 없었다 (Table 3).

6. 수유 (lactation)

자궁근종군과 대조군 여성을 수유를 시행한 기간을 기준으로 분류하여 수유기간에 따른 자궁근종의 발생률을 비교하였다. 단변량분석시 수유를 1개월 이하로 시행한 군보다 1개월 넘게 11개월 이하로 시행한 군과 23개월 보다 오래 수유를 시행한 군에서 교차비가 각각 1.1과 1.2 (95% CI 0.6~1.8, 0.8~1.8)로 수유기간의 증가에 따라 자궁근종의 발생이 미미하게 증가하는 것으로 나타났다지만 통계학적인 의미는 없었다. 다변량분석에서는 수유기간 증가에 따라 발생률이 통계적으로 의미 있게 감소하였다 (OR 0.985; 95% CI 0.972~0.998) (Table 3).

7. 음주 (alcohol drinking)

음주를 전혀 하지 않는 군과 비교하여 음주를 하는 군에서의 단변량분석 결과 자궁근종 발생률의 미미한 증가는 있으나 통계적 의미는 없었다 (OR

1.5; 95% CI 1.0~2.3).

다변량분석에서는 음주를 하는 군에서 교차비가 1.865 (95% CI 1.231~2.824)로 자궁근종이 증가하는 것으로 나타났다 (Table 3).

8. 커피

커피를 전혀 마시지 않는 군과 커피를 마시는 군의 자궁근종 발생에 대한 단변량분석 결과 통계학적 의미는 없었다 (OR 1.0; 95% CI 0.7~1.5).

대상 여성의 커피 섭취량을 점수 (caffeine score = cup/day × years)로 환산하여 단변량 및 다변량분석을 통하여 결과를 도출하여 보았으나 점수의 증가, 즉 커피 섭취량과 자궁근종 발생 사이에는 역시 연관성이 없었다 (Table 3).

9. 주거

주거지역의 차이에 따른 식생활 및 생활 방식의 차이에 따라 자궁근종의 발생률에 차이가 있을 것으로 가정하여 주거환경에 따른 자궁근종의 발생빈도에 대해 조사하였다. 대도시 (광역시 이상)와 그 이하의 도시 및 농촌에 거주하는 군을 비교한 결과 두

Table 4. Odds ratios for the development of uterine leiomyoma according to residential area, history of PID, oral pill medication, and diabetes mellitus (Univariate analysis)

Factor	Myoma group n=244	Control group n=269	OR	95% CI	
Residential area					
rural, city	76	83	1		
metropolitan	168	186	0.9	0.6	1.4
PID					
(-)	242	267	-		
(+)	2	2	-		
Oral pill					
(-)	234	258	-		
(+)	10	11	-		
Diabetes mellitus					
(-)	239	258	-		
(+)	5	11	-		

군간의 자궁근종 발생률에는 차이가 없었다 (OR 0.9; 95% CI 0.6~1.4) (Table 4).

10. 기 타

전술한 인자들 이외에도 골반내 감염, 경구피임약 복용, 당뇨병력 등의 인자와 자궁근종 발생과의 연관성에 대한 조사를 시행하였다. 그러나 이들 인자들은 의무기록조사 및 면담 등을 통해 충분한 정보를 얻지 못한 경우가 많았으며, 결과적으로도 통계학적인 의미는 없었다.

골반내 감염 및 경구피임약 복용 여부는 대상 여성들에게서 정확한 정보를 수집할 수 없었다. 특히 경구피임약 복용에 대한 조사에서 대상 여성들이 복용 사실만 기억하고 있을 뿐 약의 성분 및 기간을 정확히 기억하지 못해 기존의 경구피임약 연구와 비교 분석할 수 없었다. 단지 복용력 만을 기준으로 한 다변량분석시 통계학적 의미는 없었다 (OR 0.771; 95% CI 0.297~2.003).

당뇨병 환자에서 자궁근종 발생과의 연관성에 대해 조사하였으나 당뇨병력이 있는 여성이 12명에 불과하여 연관성을 찾기 어려웠다.

고 찰

자궁근종은 여성 생식기에 발생하는 가장 흔한 양성종양으로 가임기 여성의 20~30%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 자궁근종의 발생과 연관하여 연령, 유전성, 호르몬 및 인종 등 여러 가지 가설과 가능한 인자들이 보고되고 있다.

Miller와 Ludovici는 유전적 인자가 자궁근종의 발생에 관여한다고 하였고,³ Torpin 등은 유색인종이 백인종보다 3배의 발생빈도를 보인다고 자궁근종 발생의 인종적 차이를 보고하였다.⁴ 난소호르몬에 많이 노출되는 연령에서 자궁근종이 잘 자라며, 초경 이전이나 폐경기 이후에는 발생이 드물고, 이미 존재하던 근종도 그 크기가 감소하는 것으로 보아 난소호르몬이 자궁근종의 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 현재까지 발생 원인이나 기전이 명확히 밝혀지지 못하고 있는 실정이다.

연령과 자궁근종 발생에 대한 최근까지의 여러 연

구에 따르면 자궁근종은 40대 이후 진단이 증가한다고 보고되고 있으며, 이는 20~30년간 가임기간 동안 축적된 estrogen, progesterone의 영향 때문이라고 추측할 수 있다.¹ Wise 등에 의한 흑인 여성을 대상으로 한 연구에서 초음파 소견과 수술 후 조직학적 진단을 기준으로 자궁근종의 발생률은 전 가임연령을 통해 증가하는 양상을 보였으며 40~45세 연령군에서 가장 높은 발생률을 보인다고 하였다.⁵ 본 연구에서는 35~50세 여성에서 35세 이하의 여성에 비하여 통계학적으로 의미 있는 자궁근종 발생의 증가를 관찰하였고 다변량분석에서도 통계학적으로 의미 있게 증가하였다.

성행위 시에 여성호르몬의 변화에 대한 정확한 보고는 없으나, estrogen은 성적각성을 유발시키는데 작용하고, estradiol은 성교통을 감소시켜 준다든 주장 등 여성호르몬과 성적활동의 연관성을 보여주는 보고들이 있다.^{6,7} 여성호르몬은 자궁근종 발생에 있어 중요한 역할을 한다는 것이 상당부분 인정되고 있으므로, 규칙적인 성생활을 하는 여성에서는 성행위 자체에 의해서 일차적으로, 성생활에 수반되는 임신 등에 의해서 이차적으로 체내 호르몬 변화에 노출될 가능성이 많을 것이라는 가정 하에 이번 연구에서 성행위를 자궁근종 발생인자 중의 하나로 조사하였다. 하지만 결과적으로 규칙적인 성생활을 하는 군과 그렇지 않은 군 간에 자궁근종의 발생에 있어 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 이러한 결과에는 면담 및 의무기록조사에 있어 성생활에 대한 언급을 꺼리는 한국여성의 보수적인 성향으로 두 군의 분류가 미흡했던 점도 작용했으리라 생각할 수 있다.

초경연령에 따른 자궁근종 발생에 있어 일찍 초경을 경험한 여성들이 상대적으로 자궁근종의 발생이 증가한다는 연구보고가 있다.^{8,9} 초경이 빠른 여성은 규칙적인 배란이 빨리 확립되어 전 가임연령을 통해 보다 높은 estrogen에 장기간 노출되어 자궁근종의 성장을 촉진한다는 설명이 있으며, 또 자궁근육이 일찍 월경에 관여하게 되면서 자궁근육층의 증식에 관여하는 유전자의 변이가 발생할 수 있는 가능성이 증가한다는 가설도 제시되었다.¹⁰⁻¹² 그러나 빠른 초경과 자궁근종 발생률의 증가에 통계학적 의미를 부여할 수 없다는 보고도 있다.¹³ 이번 연

구에서는 13세 이전에 초경을 경험했던 군과 비교하여 13~14세에 초경을 경험했던 군에서 1.2배 정도 자궁근종 발생이 증가하였으나, 14~15세의 초경 군과 >15세에 초경을 한 군은 자궁근종 발생이 증가하는 양상을 보이는 하나 통계학적 의미를 가지지는 못하였다.

현재까지의 여러 연구에서 분만력은 자궁근종의 발생과 반비례 관계에 있다고 알려져 있다. 이러한 반비례 관계는 자궁근종이 불임의 한 원인으로 작용하기 때문일 수도 있으나, 분만에 따른 여러 가지 체내 환경의 변화가 자궁근종 발생에 대한 보호 효과를 가져 온다는 보고도 많다. 먼저 만삭까지 이르는 임신 시 이는 장기간의 난소호르몬과 성장인자 농도의 변화를 가져온다. 혈장 및 소변의 estradiol 수치가 감소하고, 성호르몬결합글로불린 (sex hormone binding globulin)의 농도는 증가한다.^{11,14} 둘째, 만삭 임신은 자궁근육층의 여성호르몬 수용체 (estrogen receptor)를 감소시켜 호르몬 자극에 대한 자궁근종의 반응성을 감소시킨다.¹⁵ 또한 임신과 분만 과정을 거치면서 광범위한 자궁조직의 변성과 재구성이 일어나며, collagenase 및 다른 조직분해효소 등이 세포자멸사 (apoptosis)를 유도하여 종양세포 (neoplastic cell) 및 그 전구세포 (preneoplastic cell)의 성장을 방해한다는 보고도 있다.¹⁶ 이번 연구에서 임신 유무 자체는 자궁근종의 발생과 연관성이 없었으며 기존의 연구와 달리, 단변량분석에서는 2회 분만력을 가진 환자에서 자궁근종의 발생이 2.1배 정도 증가하는 양상이었으나, 다변량분석에서는 통계학적 의의가 없었다. 초산연령이 빠를수록 자궁근종 발생이 증가한다는 연구보고가 있으나,¹⁷ 본 연구에서는 단변량 및 다변량분석에서 통계학적 의의가 없었다. 자궁근종이 태아의 착상과 임신지속에 불리하게 작용하여 자연유산과 조기분만을 유발한다는 연구보고가 있으나,¹⁸ 인공유산과 자궁근종 발생과의 관계에 대한 연구보고는 찾기 힘들었다. 이번 연구에서 자연유산은 자궁근종 발생률과 연관성이 없었으며 인공유산의 증가와 자궁근종의 증가는 다변량분석에서 통계학적 의의가 있었다.

비만과 자궁근종 발생률의 관련성에 대한 많은 보고가 있다. 대부분의 연구에서 비만도가 증가하면 체중보다는 BMI 증가 시 자궁근종 발생률이 높아

지며, 이는 말초 지방조직이 증가하면서 남성호르몬 (androgen)이 여성호르몬 (estrogen)으로의 전환이 많아지고, 이 전환된 여성호르몬은 간에서 성호르몬결합단백 생산의 감소와 2-hydroxylation 경로에 의한 여성호르몬의 대사 감소로 인해 초래되는 고에스트로겐혈증에 기인한 것으로 추측된다.^{8,19,20} 반면 자궁근종과의 연관성이 없다고 보고한 연구도 있다.²¹ 본 연구의 단변량분석에서는 BMI가 20 이상 25 미만인 군에서 20 미만인 군보다 2.3배 통계학적으로 의미 있는 발생률의 증가를 관찰할 수 있었다. 그러나 BMI가 25 이상인 군에서는 1.9배의 증가가 있었으나 통계학적인 의의는 없었다. 다변량분석에서는 통계학적 의의는 없었다.

수유기간은 자궁근종의 발생과 연관성이 없다는 연구도 있으나,¹⁷ 스트레스 상황 하에서 프로락틴의 증가는 자궁근종의 발생을 증가시킨다는 주장도 있다.²² Mora 등과 Andersen 등은 estrogen, IGF (insulin-like growth factor)와 함께 고농도의 prolactin이 자궁근종의 성장을 촉진한다고 하였다.^{23,24} 본 연구의 단변량분석에서 수유기간의 증가에 따른 자궁근종 발생률의 증가는 통계학적 의미는 없었으나, 다변량분석에서는 수유기간 증가에 따라 통계학적으로 의미 있게 발생률이 감소하였다.

알콜 섭취와 관련하여 혈청 혹은 소변의 estradiol, estrone, 및 IGF-1 등의 수치가 증가된다는 연구가 있다.^{25~27} 여성호르몬이 자궁근종의 발생 및 성장에 큰 영향을 미치는 점을 고려할 때 알콜 섭취가 자궁근종 발생의 위험인자로서 작용할 것이라는 가설이 가능하다. Wise 등은 음주 특히 맥주를 마시는 경우, 현재 음주를 지속하고 있는 여성에서 자궁근종이 발생이 증가한다고 보고하였다.²⁸ Rong 등은 맥주에 다량 함유되어 있는 phytoestrogen과 8-prenylnarigenin이 유방조직에서 MCF-7/6을 자극하여 유방암을 발생시킨다는 보고와 같이 자궁근종에도 비슷한 작용을 할 것으로 생각하였다.²⁹ 이와는 달리 음주와 자궁근종 발생은 관련이 없다는 보고도 있다.³⁰ 본 연구에서는 음주를 전혀 하지 않는 군과 비교하여 음주를 하는 군에서 단변량분석에서 미미한 증가는 있으나 통계학적 의미는 없었으나, 다변량분석에서는 자궁근종 발생의 증가는 통계학적 의의를 가졌다.

Chiaffarino 등은 카페인과 자궁근종의 연관성을

발견할 수 없다고 하였다.³¹ 그러나 커피를 마시는 경우 카페인의 섭취로 인하여 초기 난포기의 estradiol 수치가 증가한다는 연구가 이루어진 바 있으며,³² Leonard 등은 카페인은 phosphodiesterase의 기능을 억제하여 cAMP의 여과를 감소시키고 스테로이드 생산을 증가시킨다고 하였다.³³ 이번 연구에서 커피를 전혀 마시지 않는 군과 커피를 마시는 군의 자궁근종 발생에 대한 다변량분석상 큰 의미는 없었다. 대상 여성의 커피 섭취량을 객관화하기 위하여 점수 (caffeine score = cup/day × years)로 환산하여 단변량 및 다변량분석을 통하여 결과를 도출하여 보았으나 점수의 증가와 자궁근종의 발생 사이에는 역시 연관성이 없었다.

이 외에도 골반내 감염, 당뇨병, 고혈압, 및 경구피임약 복용 등이 자궁근종 발생의 관련인자로 제기되고 있다. 골반내 감염으로 인한 국소적인 자극 (local irritation)이 자궁근종과 같은 종양의 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 바이러스에 의한 자궁근육 평활근세포 (smooth muscle cell)의 변

화 (transformation)가 그 원인으로 생각되어지고 있다.³⁴ 또한 골반내 감염의 중요 병원체인 chlamydia 등은 죽종 (atheroma) 형성에도 관여한다는 보고도 있다.³⁵ 죽상동맥경화증 (atherosclerosis)에서 보이는 죽종 형성의 중요한 단계가 평활근세포의 증식 과정이라 할 수 있어 자궁근종의 발생기전에 유사성을 찾을 수 있다. 따라서 죽종 형성을 유발하는 고혈압, 당뇨병 등의 질병이 자궁근종의 발생에도 관여한다고 볼 수 있다.³⁶ 또한 당뇨병 환자에서는 인슐린 저항성에 의한 고인슐린혈증이 직접적으로 자궁근육층 평활근세포를 증식시키고, 간접적으로 혈중 난소호르몬의 농도를 높여 자궁근종의 발생을 증가시킨다고 한다.^{37,38}

경구피임약 복용에 따른 자궁근종의 발생에 관한 Chiaffarino 등의 연구에서는 현재 복합 경구피임약을 복용 중인 여성에서 경구피임약을 복용한 적이 없는 여성보다 자궁근종의 발생이 감소하였으며, 복용기간에 따라 위험도가 감소하는 것으로 보고하면서, 자궁근육층의 estrogen에 대한 노출을 감소시킴

Table 5. Odds ratios for the development of uterine leiomyoma according to variable factors (Multivariate analysis)

Factor	S P	Exp (B)	95% CI	
			Lower limit	Upper limit
Age*	.000	1.070	1.041	1.099
Marriage	.162	1.486	.853	2.590
Age at menarch	.400	.951	.847	1.069
Gravidity	.376	.925	.777	1.100
Parity	.280	1.207	.858	1.698
Artificial abortion*	.029	1.182	1.018	1.374
BMI	.172	.967	.921	1.015
Lactation†	.023	.985	.972	.998
Alcohol*	.003	1.865	1.231	2.824
Caffeine score (cup/day × years)	.582	1.003	.993	1.012
Residential area	.991	1.002	.657	1.529
PID	.811	.775	.096	6.262
Oral pill	.593	.771	.297	2.003
Diabetes mellitus	.056	.319	.099	1.032

*: positive correlation with statistically significance
 SP: significance probability
 BMI: body mass index

†: negative correlation with statistically significance
 CI: confidence intervals
 PID: pelvic inflammatory disease

으로써 보호 작용을 한다고 주장하였다.³⁹ 그러나 상충되는 결과를 보이는 연구들도 있다.⁴⁰

본 연구에서도 골반내 감염, 당뇨병력, 경구피임약 복용 등과 자궁근종 발생과의 관계에 대한 조사를 시행하였다. 그러나 이들 인자들은 의무기록조사 및 면담 등을 통해 충분한 정보를 얻지 못한 경우가 많았으며, 대상군의 수가 작아 통계학적인 의미는 없었다.

이상과 같이 한국인 여성에 있어 자궁근종의 발생과 관련한 다변량분석에서 나이, 인공유산 횟수, 음주 등의 인자들을 비교한 경우 통계학적으로 의미 있게 자궁근종이 증가하는 양상을 보였고, 수유기간에 따라서는 자궁근종이 감소하는 양상을 나타내었다. 그 외 인자들은 다변량분석상 통계학적으로 의미가 없었다 (Table 5).

이번 연구는 지역적 소규모이고 후향적인 연구이지만 한국인 여성의 자궁근종 발생에 관련된 인자에 대한 첫 연구로서 큰 의의를 가진다. 또한 이번 연구에서 한국인 여성에서의 구체적인 발생인자를 많이 찾지는 못하였으나 향후 대규모의 장기간에 걸친 전향적인 연구와 세분화된 조사가 필요하며, 분자 생물학적인 연구와도 병행해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Flake GP, Darlene Dixon JA. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(8): 1037-54.
2. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olsen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 409-15.
3. Miller NF, Ludovici. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 720-40.
4. Torpin R, Pund E, Peepies WJ. The etiologic and pathologic factors in a series of 1741 fibromyomas of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44: 569.
5. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-Specific Incidence Rates for Self-Reported Uterine Leiomyomata in the Black Women's Health Study 2005; 105: 563-8.
6. Lorraine D, Philippen L, Henry B, Janet G. Sexuality. *Am J Med* 2005; 118(12B): 595-635.
7. Rosemary B, Sandra L, Lori B, Leonard D, Jean F, Kerstin F, et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1(1): 40-8.
8. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopai-boon M, Vudhikamraksa N, Werawatukul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(9): 909-14.
9. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70(3): 432-9.
10. Apter D, Vinhko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 82-6.
11. Windham GC, Elkin E, Fenster L, Waller K, Anderson M, Mitchell PR, et al. Ovarian hormones in premenopausal women: variation by demographic, reproductive and menopausal cycle characteristics. *Epidemiology* 2002; 13(6): 675-84.
12. Marshall LM, Spiegelman D, Mannson JE. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998; 9(5): 511-7.
13. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1998; 72(6): 853-7.
14. Bernstein L, Pike MC, Ross PK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74(4): 741-5.
15. Kawaguchi K, Fujii S, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, Konishi I, et al. Immunohistochemical analysis of

- oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419: 309-15.
16. Walker CL, Cesen-Cumming K, Houle C. Protective effect of pregnancy for development of uterine leiomyoma. *Carcinogenesis* 2001; 22: 2049-52.
 17. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epid* 2004; 159(2): 113-23.
 18. Benson RC, Pernoll MM. Benson and Pernoll's handbook of obstetrics and gynecology. 9th ed. New York, NY: McGraw Hill Book Company, 1994.
 19. Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, Forse RA, Black-burn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991; 7(4): 251-5.
 20. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* 1998; 8(3): 176-80.
 21. Samdi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996; 86(6): 858-62.
 22. Reichlin S. Prolactin and growth hormone secretion in stress. *Adv Exp Med Biol* 1988; 245: 353-76.
 23. Mora S, Diehl T, Stewart EA. Prolactin in an auto-crine growth regulator for human myometrial and leiomyoma women. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 396.
 24. Anderson J. Growth factor and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14: 269-82.
 25. Reichman ME, Judd JT, Longgeope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(9): 692-3.
 26. Soyka M, Gorig E, Naber D. Serum prolactin increase induced by ethanol- a dose dependent effect not related to stress. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16(5): 441-6.
 27. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286(17): 2143-51.
 28. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the black women's health study. *Human Reproduction* 2004; 19(8): 1746-54.
 29. Rong H, Boterberg T, Maubach J, Stove C, Depypere H, Serreyn R, et al. 8-Prenylharingenin in hops and beer, upregulates the function of the E-cadherin/catenin complex in human mammary carcinoma cells. *Eur J Cell Biol* 2001; 80(9): 580-5.
 30. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1120-31.
 31. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 395-8.
 32. Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, Sluss P, Cramer DW. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use. *Fertil Steril* 2001; 76(4): 723-9.
 33. Leonard TK, Watson RP, Mohs ME. The effects of caffeine on various systems: a review. *J Am Diet Assoc* 1987; 87: 1048-53.
 34. Eduardo F, Moyses S, Neil B. Risk factors for leiomyoma: a practice-based case-control study. II Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epid* 2001; 153(1): 11-9.
 35. Graystone JT, Kuo CC, Campell LA, Benditt EP. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; 14: 66-71.
 36. Ross R. Factors influencing atherogenesis. In: Hurst JW, Schlant RC, Sonnenblick EH, et al. *The heart, arteries, and veins*. 7th ed. New York, NY: McGraw

- Hill Book Compan, 1990; 877-92.
37. Yam D. Insulin-cancer relationships: possible dietary implication. *Med Hypotheses* 1992; 38:111-7.
38. Eduardo F, Moyses S, Neil B. Risk factors for leiomyoma: a practice-based case-control study. II Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epid* 2001; 153(1): 11-9.
39. Chiaffarino F, Parazzini F, Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *J Obstet Gynecol* 1999; 106(8): 857-60.
40. Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective Study of the Side Effect of Oral Contraceptives. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1981.

= 국문초록 =

목 적: 본 연구의 목적은 한국인 여성에서 자궁근종 발생과 관련된 인자를 찾고 기존 연구 결과와 비교 하는데 있다.

연구방법: 1998년 1월부터 2004년 12월 사이에 경북대학교병원을 정기 검사 및 산부인과 질환을 가진 환자로 치료를 위해 방문한 환자 중 외과적 또는 초음파검사상 자궁근종이 진단된 244명과 자궁근종이 없는 269명을 대조군으로 후향적인 연구를 시행하였다. 자료는 의료기록 조사로 이루어졌으며 통계분석은 χ^2 검정과 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결 과: 다변량분석상 나이, 인공유산 횟수, 음주는 자궁근종 발생과 양의 상관관계를 나타내었으며, 수유기간에 따라서는 그와 반대의 관계를 나타내었다. BMI, 분만력, 초경 나이, 월경기간 및 간격, 카페인 섭취, 결혼 상태는 연관성을 나타내지 않았다.

결 론: 이번 연구는 한국인 여성에서 자궁근종 발생에 관련된 인자에 대한 첫 후향적인 연구로서 의의를 가지지만, 한국인 여성에서의 구체적인 발생인자에 대한 결론을 내리기에는 부족하였다. 따라서 한국인 여성에서의 자궁근종의 발생인자에 대한 향후 장기간에 걸친 대규모의 전향적인 연구가 필요하리라 여겨진다.

중심단어: 자궁근종, 위험 인자, 한국인 여성