

## 자궁근종의 성선자극호르몬분비호르몬 효능제 치료에 있어 생리의 영향

한수경\* · 이명구 · 한송이 · 박미숙\* · 임성실#

충북대학교 약학대학, \*충남대학병원 약제부

(Received August 3, 2007; Revised October 26, 2007)

### The Effect of Menstruation on GnRH Agonist Treatment for the Uterine Myoma

Soo Kyung Han\*, Myung Koo Lee, Song Yi Han, Mi Sook Park\* and Sung Cil Lim#

College of Pharmacy, Chungbuk National University, 410 Sungbong-ro, Heungduk-gu, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

\*Department of Pharmacy, Chungnam National University Hospital, Taejon 301-721, Korea

**Abstract** — The aim of this study was to evaluate the effect of menstruation among the influencing factors for the GnRH agonist (as G: depot goserelin 3.6 mg) therapy prior to the planned myomectomy for women who wanted to preserve their fertility. We reviewed total 48 patients. with the G therapy prior to the planned myomectomy from August 1st, 2005 to August 31st, 2006. The patients were classified by the G group (n=28) and the immediate surgery (as S) group (n=20). The G group (n=19) underwent the G therapy for 3 month courses, and then the efficacy was evaluated by menstruation and the myoma volumes. In the G group (n=19), therapy was effective, and the mean age was 32.4±6.5 years. After the completion of G therapy, the mean volume of the myoma by ultrasonography was reduced to 85.2±71.2 cm<sup>3</sup> comparing of 430.6±248.8 cm<sup>3</sup> at first visit. The 11 patients had menstruation and the rest 8 patients with amenorrhea had less reduced volume of the myoma (124.05±79.85 cm<sup>3</sup> v.s. 329.41±234.0 cm<sup>3</sup> p<0.05). In the immediate S group, the myoma volumes by sonography was also checked for accuracy ( $\alpha=1.0$ ). As the result, the initial myoma volume had the positive correlations to the effectiveness with G therapy. However, the occurrence and frequency of the menstruation during the G therapy had a negative correlation. In conclusion, the use of G prior to the planned myomectomy was effective in reducing myoma volume and the menstruation.

**Keywords** □ goserelin, GnRH agonist, myomectomy

자궁근종(uterine myoma)은 양성종양으로서 자궁의 평활근세포에서 발생한다고 알려져 있다. 유색인종이 백인보다 많고, 모든 연령에서 발병이 가능하나, 주로 30~35세에 호발한다. 임상적 증상은 크게 부정자궁출혈, 골반압박감과 골반통, 불임 등 세 가지로 분류할 수 있다.<sup>1)</sup> 발생원인은 아직 확실하지 않으나 자궁근 내의 단일근 세포로부터 발생한다는 일부 연구 보고와 함께, 또한 임신 중에 자궁근종이 빠르게 성장을 하고 폐경 후에는 소멸되거나 위축된다는 점 등으로 인해 난포 호르몬이 관여 되는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 현재 자궁근종의 치료법으로는 전자궁적출술, 자궁근종적출술, 비스테로이드성-에스트로겐억제제 또는 성선자극호르몬분비호르몬효능제(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH agonist) 등에 의한 약물치료법 등이

있다. 이 중에서 전자궁적출술은 임신을 원하는 폐경 전 여성들에게 있어서는 적절치 못하며, 자궁근종적출술은 재발 위험성을 감수해야 하고,<sup>1,2)</sup> 비스테로이드성-에스트로겐억제제 치료는 폐경 전의 양성부인과질환의 치료에는 적합하지 않는 것으로 알려졌다.<sup>3-6)</sup> 그러나 임상에서 Buserelin, Goserelin, Nafarelin, Leuprolide, Triptorelin, Histrelin 등으로 구성된 GnRH agonist들에 의한 치료는 환자의 다양한 치료 반응성에도 불구하고, 자궁근종을 위축시킬 수 있는 것으로 보고되어 현재 많이 사용되고 있는데, 작용기전은 뇌하수체-난소 성선 축의 하향조절을 통해 난소의 스테로이드 생성을 억제하므로 에스트로겐 수치를 폐경 후나 난소적출술 상태까지로 낮추고 이런 저에스트로겐 상태의 유발은 내과적 난소적출상태나 역전성 가생경년기상태로 되어, 에스트로겐 의존적인 자궁근종내의 혈관이 동맥경화성 변화에 의해 축소가 되어 근종의 크기를 줄일 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>7-10)</sup> 또한 자궁내막증이나 불임 시 배란유도, 조발사춘기, 기능부전성 자궁출혈 등의 치료에도 효과가 있는 것으로 알려져,<sup>1)</sup> 현재 자

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로

(전화) 043-261-3590 (팩스) 043-268-2732

(E-mail) slim@chungbuk.ac.kr

자궁근종의 치료에 가장 많이 사용되고 있다. 그러나 여러 연구들에서의 치료결과가 자궁근종의 위축의 경우 6개월 약물사용 시 평균 51%에서 61%의 범위에 이르나,<sup>11,12)</sup> 실제로 약물치료에 대한 근종 위축정도의 반응이 환자에 따라 0~100%의 범위 등 매우 다양하고,<sup>13)</sup> 아직도 이에 대한 영향인자들에 대해서 결론이 나지 않은 실정이다. 그럼에도 불구하고 현재 가임기 여성에서 거대근종의 자궁근종적출술 시 GnRH agonist 전처치는 임상에서 널리 사용되고 있으므로, 이에 연구팀은 이번 연구를 통해 현재 충남지역의 1개 대학종합병원에서 시행하고 있는 자궁근종적출술 전 GnRH agonist의 사용에 대해 분석해 봄으로서 자궁근종의 효과적인 치료에 영향을 미칠 수 있는 여러 가능성 인자들 중에서, 특히 생리가 미치는 영향에 대해 고찰해 보고자 하였다. 이유는 GnRH agonist를 투약 받는 환자들 중에서 GnRH agonist에 의해 유발되는 내과적 폐경상태에도 불구하고 투약기간 중에 설명을 하기가 어려운 상황 즉, 생리를 하는 환자들이 있으므로, 이들 환자에 대한 GnRH agonist의 자궁근종의 치료 시 치료효과에 대해 생리가 미치는 효과를 규명하고자 하였다. 따라서 본 연구를 통해서 자궁근종적출술 전에 GnRH agonist인 Goserelin의 사용을 한 대상 환자들을 선정한 후, Goserelin 사용 시 자궁근종의 위축에 대한 치료반응결과와 이때 치료결과에 미치는 생리의 영향에 대해 각 환자별로 자궁근종 크기 감소를 비교 분석하였다. 참고로 GnRH agonist의 부작용들 중에는 골밀도 감소가 가장 심각한 부작용으로, 지속적인 사용은 골다공증의 증가, 질출혈 및 월경과다에 의한 빈혈 등이 있으나,<sup>9,11)</sup> 1996년 Frank. J *et al.*에 의해 개발된 Two step GnRH agonist 치료법과 철분공급에 의해 예방될 수 있다.

## 실험 방법

### 연구대상의 선정

본 연구는 2005년 8월부터 2006년 8월 사이에 충남지역의 1개 대학종합병원의 산부인과에 방문하여 자궁근종적출술을 시행 받은 66명을 대상으로 의무기록지를 검토하여 후향적으로 분석하였다. 연구기간 전 1년 이내에 피임약복용이나 에스트로겐치료, GnRH agonist 치료를 시행 받은 기왕력이 있는 경우, 혹은 3개 이상의 다발성 자궁근종이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 또한 환자들은 모두 한사람의 의사에 의해 추적관찰을 받았으며, 수술의사에 의한 차이를 없애기 위해 대상 환자를 동일한 외과의사의 환자로 제한하였다. 선택된 연구대상 환자들은 GnRH agonist인 Goserelin 사용 여부에 따라 사용 군과 사용하지 않은 군의 두 군으로 분류 조사하였다. Goserelin 처치 후 수술을 시행 받은 환자들은 28명이었으며, 전처치 없이 수술을 시행 받은 환자들은 20명이었다. 수술 전처치 없이 수술을 시행 받은 환자군에 대해서 수술 후 자궁근종에 대한 초음파 검사의 신뢰도 분석을 시행하였다.

### Goserelin GnRH agonist 치료방법

현재 가장 널리 수용되고 있는 방법인 자궁근종적출술을 시행하기 전 Goserelin(Zoladex<sup>®</sup>) 3.6 mg을 피하주사(subcutaneous injection, SC)로 한 달 간격으로 투여하되, 자궁근종의 위치 및 크기, 환자의 순응도에 따라 투여 횟수는 3회 이하를 원칙으로 하여 시행하였다. 처음 내원 시에 해당하는 월경주기의 황체기(월경주기 21일)에 Goserelin을 투여 받았으며, 첫 투여 1달 후와 2달 후에 다음 용량을 투여 받았고, 마지막 3회째 Goserelin 투여 14일 이후로 28일 이내에 수술을 시행 받았으나, 단, 최종적으로 자궁근종적출술을 목적으로 한 전처치이기에 자궁근종이 수술에 적합한 상태로 감소하였거나 환자가 출혈과 같은 증상을 참을 수 없어 수술을 원하는 경우에는 3회 이하로 투여되었다. 본 연구에서 대상 환자들 중 Goserelin 전처치군 환자는 총 28명으로 이 가운데 총 3회 투여 받은 환자는 19명, 총 2회 투여 받은 환자는 7명, 총 1회 투여 받은 환자는 2명이었다.

### 치료효과 평가방법

자궁근종 크기는 경질 초음파(Prosound SSD-5500SV, Aloka Co., Tokyo, Japan)를 통해 가로(D1), 세로(D2), 높이(D3)를 측정하여 부피(D1×D2×D3×0.5233 cm<sup>3</sup>)로 환산하였다. 2개의 근종이 있는 경우에는 각각의 부피를 구하여 합산하였다. 근종의 개수는 수술 소견을 통해 확인하였다. 초음파 검사는 처음 내원 시와 Goserelin 투여 후 다음 외래 방문 시에 총 4회 이하에 걸쳐 시행되었으며, Goserelin 미사용 군에서 처음 내원 시와 수술 전 외래 방문 시 시행되었다. 자궁근종의 최종적인 감소량에 대해서는 이전 연구들을 참조하여 Goserelin 전처치군인 전체 28명의 환자에서 자궁근종의 부피가 50% 감소한 경우를 치료의 성공으로 설정하였으며,<sup>45)</sup> 이때 치료반응성에 영향을 미치는 인자인 생리유무에 대해 분석해 보았다. 즉, 각 투여 마다 근종의 감소량이 생리에 영향을 받는가를 3회 투여를 받은 19명의 환자군에서 분석 비교하였다.

### 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS 12.0을 이용한 신뢰도 분석, t-test와 상관관계 분석을 사용하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

## 실험 결과 및 고찰

### 연구대상 구성 및 특성들

동일한 의사에 의해 자궁근종적출술을 시행한 총 66명의 환자들 중 연구 설정기간 1년 이내에 Goserelin 치료를 시행 받은 기왕력이 있는 환자 7명과 2개 이상의 다발성 자궁근종 수술을 받은 10명은 연구대상에서 제외하였다. 연구대상으로 선정된 총 49

Table I - Demographic characters of Goserelin group and immediate surgery group patients

Patients	Goserelin GnRH agonist group (n=28) Mean (SD, range)	Immediate surgery group (n=20) Mean (SD, range)	t-test
Age (years)	32.43 (6.00, 24-45)	33.95 (5.42, 23-45)	0.29
Parity	0.41 (0.87, 0-3)	0.9 (0.85, 0-5)	0.06
Gravida	0.82 (1.7, 0-8)	1.8 (1.54, 0-5)	0.04
BMI* (kg m <sup>-2</sup> )	21.46 (3.39, 16.0-29.9)	21.25 (3.33, 15.2-30.8)	0.71
Hemoglobin (g/ml)	12.70 (1.52, 8.2-15.5)	12.79 (0.91, 10.7-14.4)	0.87
Volume of myoma (cm <sup>3</sup> )	248.49 (201.60, 65.6-800.6)	81.53 (64.37, 8.1-248.3)	0.01
Duration from LMP <sup>†</sup> to operation (day)	102.89 (177.79, 7-998)	20.11 (13.12, 4-51)	0.52

\*BMI, Body mass index.

†LMP, last menstrual period.

명의 환자들은 Goserelin 사용 여부에 따라 두 군으로 분류되었다. 수술 전처치 없이 수술을 시행 받은 20명의 환자에 대해서 결과 평가를 위해 초음파 검사의 신뢰도 분석을 시행하였으며, 전처치로 Goserelin 을 투여 받은 29명의 환자 중 Goserelin 투여 3개월 후에 수술을 연기하여 총 5회 투여를 받은 환자 1명은 연구 대상에서 제외하였다. 최종 Goserelin 투여 군은 적합한 28명이었으며, 전처치 없이 바로 수술을 시행한 군은 20명이었다. 치료기간 중 Goserelin을 치료받은 전체 환자에서 Goserelin에 의한 골다공증과 같은 합병증은 발생하지 않았다. 또한 각 환자의 연령, 출산력(parity), 임신력(Gravida)과 같은 인구통계학적 특징을 연구조사 한 결과, 각 환자의 인구 통계학적 특징은 두 그룹 모두 통계학적 유의성이 없는 것으로 나타났으므로 후에 생리에 대한 치료효과 판별에 영향을 미치지 않는 것으로 판명되었다( $p>0.05$ , Table I). 최종 Goserelin 투여 군(28명)과 전처치 없이 바로 수술을 시행한 군(20명)의 두 군은 모두 Volume of myoma에 있어 치료가 필요한 즉, 유의성이 있었다( $p>0.01$ , Table I). 참고로 처음 내원 시 환자의 임상증상들은 과다월경 21건(43.7%), 생리통 15건(35.4%), 질내 출혈 3건(6.2%), 불임 2건(4.2%), 복부종괴 3건(6.2%), 복통 및 복부 불편감 8건(16.7%), 빈뇨 1건(2%)이었으며, 전체 환자에서 한 가지 이상의 증상을 호소하는 경우가 대부분이었고, 무증상은 13명(27%)이었다.

#### Goserelin GnRH agonist 투여군에서 생리가 미치는 치료효과도 분석

자궁내근종의 종류는 모두 근층내근종 이었으며, 초음파 검사

소견 상 근종의 개수는 수술 소견 상 일치하였다. Goserelin 비 사용 군에서 처음 내원 시와 수술 전 시행한 자궁근종의 부피를 비교한 결과 초음파 검사의 신뢰성을 통계적으로 유의함을 확인할 수 있었다( $\alpha=1.0$ ). Goserelin 사용 군 28명에 대해 Goserelin 치료로 인한 자궁근종의 최종 감소율(%)을 조사해 보았을 시 최종 감소량은  $54(\pm 24.1, 6.52\sim 90.0\%)$ 였다. 이 중 50% 이상 부피가 감소한 환자는 19명(67.9%)이었으며, 50% 미만의 부피감소를 보인 환자는 9명(32.1%)이었다. Goserelin 사용 군 28명 중 치료기간 중 생리를 한 환자는 총 16명(57.1%)이었으며, 치료 횟수 별로 살펴보면 총 3회 투여를 받은 경우 11명(57.9%), 총 2회 투여 받은 경우 4명(44.4%), 총 1회 투여 받은 경우 1명(50.0%)이었다. 또한 생리를 3차례에 걸쳐 모두 한 환자는 2명이었으며, 2차례는 3회 투여 시와 2회 투여 시에 각 1명씩 있었고 이 때 생리는 첫 투여 시에 있었으며 두 번째 투여 시에도 연속적으로 나타났다. 또한 이들을 생리여부에 따라 초기 근종의 부피(cm<sup>3</sup>)와 최종 감소율(%)을 비교하여 보았다. 생리 유무에 따라 각 시기별 자궁근종의 부피 감소가 차이가 있는가를 확인하기 위해 t-test를 실시한 결과(Table II), 약물 투여 중 생리가 있을 시에는 무월경인 환자에 비해 둘째 달 감소량이 적게 나타났으며, 또한 최종 감소율에서도 유의하게 낮은 결과를 나타내었다( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ , Fig. 1). Goserelin을 투여 받은 28명에 대해 생리유무 및 각 시기별 생리 여부와 치료 효과의 상관관계를 비교해 본 결과(Table III), 초기 부피는 첫째, 둘째, 셋째 달, 최종 자궁근종 감소량과 강한 양의 상관관계( $R=0.67, 0.77, 0.89, 0.93$ ,  $p=0.01$ )에 있다. 생리를 한 경우 첫 Goserelin 투여 후 생

Table II - Responses of myoma to Goserelin treatments

	1 month reduction (cm <sup>3</sup> )	2 month reduction (cm <sup>3</sup> )*	3 month reduction (cm <sup>3</sup> )	final reduction (cm <sup>3</sup> )	final reduction ratio (%) <sup>†</sup>
Amenorrhea (n=12)	72.6	62.30	80.90	243.5	64.3
Mean (SD)	(84.2)	(51.7)	(69.7)	(226.2)	(17.8)
Menstruation (n=16)	50.0	19.1	27.8	113.6	46.3
Mean (SD)	(51.2)	(25.2)	(24.8)	(89.2)	(25.8)

\* $p<0.01$ .† $p<0.05$ .

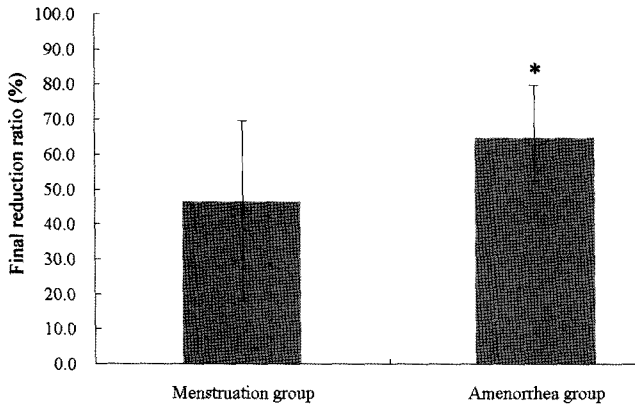


Fig. 1 - The comparison of menstruation group with amenorrhea group in the final reduction ratio of uterine myoma (p<0.05).

리와 강한 상관관계에 있었으며(R=1.00, p=0.01), 둘째, 셋째 달, 최종 자궁근종 감소량과 음의 상관관계(R=-0.50, p=0.01, R=-0.50, -0.38, p=0.05)에 있다. 자궁근종의 최종 감소량은 첫째, 둘째, 셋째 달 자궁근종 감소량과 강한 양의 상관관계(R=0.75, 0.84, 0.90, p=0.01)에 있었으며, 최종 감소율과는 양의 상관관계(R=0.50, p=0.01), 첫 Goserelin 투여 후 생리와 생리유무와는 음의 상관관계(R=-0.38, -0.38, p=0.05)가 있었다. 특히 첫 Goserelin 투여 후 생리를 한 경우는 둘째 달과 셋째 달의 감소량, 최종 감소량, 최종 감소율과 유의하게 음의 상관관계를 보였다

다(R=-0.50, p=0.01, R=-0.50, -0.38, -0.38, p=0.05).

**Goserelin GnRH agonist 3개월 투여군에서 생리가 미치는 치료효과도 분석**

Goserelin 3개월 투여군 19명의 연령, 출산력, 임신력과 같은 인구통계학적 특성과 초기 근종의 부피, 최종 근종의 부피, 최종 근종의 부피감소율 등을 분석 비교해 보았다. 이중 인구 통계학적 특성과 생리유무, 치료효과와는 관계가 없었다(p>0.05). 분석 결과 근종의 초기 부피는 295.7(±211.0, 83.7 800.6)cm<sup>3</sup>이었으며, 생리군은 197.6(±108.0, 83.7 401.2)cm<sup>3</sup>, 무월경군은 430.6(±248.8, 87.1~800.6)cm<sup>3</sup> 이었다(p<0.05). Goserelin 3개월 사용군에 있어 최종 부피는 85.2(±71.2, 14.1~236.9)cm<sup>3</sup>이었으며, 최종 감소율은 59.5(±21.9, 7.56~90)% 이었다. 생리 유무에 따라 각 시기별 자궁근종의 부피 감소의 차이가 있는가를 확인하기 위해 t-test를 실시한 결과(Table III), 약물 투여 중 생리가 있을 시에는 무월경인 환자에 비해 둘째 달 감소량이 적었으며 최종 감소량에서도 유의하게 낮은 결과를 나타내었다(p<0.01, p<0.05). Goserelin 을 총 3회 투여 받은 19명에 대해 생리유무 및 각 시기별 생리 여부와 치료 효과의 상관관계를 비교해 본 결과(Table IV), 초기 부피는 첫째, 둘째, 셋째 달, 최종 자궁근종 감소량과 강한 양의 상관관계(R=0.64, 0.80, 0.89, 0.94, p=0.01)에 있었으며 생리유무, 첫 Goserelin 투여 후 생리와의 음의 상관관계(R=-0.56, -0.56, p=0.01)가 있었다. 생리를 한 경우 첫 Goserelin 투여 후 생리와 강한 상관관계에 있었으며(R=

Table III - Menstrual relationship versus Goserelin treatments

Pearson correlation	1st Mens <sup>†</sup>	2nd Mens <sup>†</sup>	3rd Mens <sup>†</sup>	Existence of Mens <sup>†</sup>	1 month red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	2 month red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	3 month red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	final red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	final red <sup>‡</sup> ratio (%)	Initial volume (cm <sup>3</sup> )
1st Mens <sup>†</sup>	1.000	.365	.293	1.000**	-.170	-.500**	-.495*	-.381*	-.377*	-.307
2nd Mens <sup>†</sup>	.365	1.000	.792**	.365	-.125	-.433*	-.131	-.183	-.621**	-.009
3rd Mens <sup>†</sup>	.293	.792**	1.000	.293	-.151	-.454	-.261	-.296	-.778**	-.149
Existence of Mens <sup>†</sup>	1.000**	.365	.293	1.000	-.170	-.500**	-.495*	-.381*	-.377*	-.307
1 month red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	-.170	-.125	-.151	-.170	1.000	.432*	.436	.752**	.291	.674**
2 month red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	-.500**	-.433*	-.454	-.500**	.432*	1.000	.831**	.838**	.514**	.765**
3 month red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	-.495*	-.131	-.261	-.495*	.436	.831**	1.000	.898**	.480*	.888**
final red <sup>‡</sup> (cm <sup>3</sup> )	-.381*	-.183	-.296	-.381*	.752**	.838**	.898**	1.000	.505**	.934**
final red <sup>‡</sup> ratio (%)	-.377*	-.621**	-.778**	-.377*	.291	.514**	.480*	.505**	1.000	.259
Initial volume (cm <sup>3</sup> )	-.307	-.009	-.149	-.307	.674**	.765**	.888**	.934**	.259	1.000

\*p<0.05 (1-tailed), \*\*p<0.01 (2-tailed), †menstruation, ‡reduction.

Table IV - Responses of myoma to a GnRH agonist 3 month courses

	1 month reduction (cm <sup>3</sup> )	2 month reduction (cm <sup>3</sup> )*	3 month reduction (cm <sup>3</sup> )	final reduction (cm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	final reduction ratio (%)
Amenorrhea (n=8)	92.6	76.2	80.9	329.4	68.4
Mean (SD)	(98.4)	(52.9)	(69.7)	(234.2)	(15.3)
Menstruation (n=11)	44.9	20.1	27.8	124.1	53.1
Mean (SD)	(29.2)	(28.5)	(24.8)	(80.0)	(24.3)

\*p<0.01.

†p<0.05.

1.00,  $p=0.01$ ) 둘째 달과 셋째 달 감소량과 음의 상관관계가 있었다( $R=-0.59$ ,  $p=0.01$ ,  $R=-0.50$ ,  $p=0.05$ ). 또한 자궁근종의 최종 감소량은 첫째, 둘째, 셋째 달 자궁근종 감소량과 강한 양의 상관관계( $R=0.76$ ,  $0.84$ ,  $0.90$ ,  $p=0.01$ )에 있었으며, 최종 감소율과는 양의 상관관계( $R=0.56$ ,  $p=0.01$ ), 생리유무와는 음의 상관관계( $R=-0.55$ ,  $p=0.01$ )가 있었다. 특히 첫 Goserelin 투여 후 생리를 한 경우는 초기 부피와 음의 상관관계에 있었으며( $R=-0.56$ ,  $p=0.05$ ), 둘째 달과 셋째 달의 감소량, 최종 감소량과 유의하게 음의 상관관계를 보였다( $R=-0.59$ ,  $p=0.01$ ,  $R=-0.50$ ,  $-0.55$ ,  $p=0.05$ ).

## 결론 및 고찰

본 연구에서는 현재 충남지역의 1개의 대학종합병원의 신부인과에서 자궁근종적출술 시 GnRH agonist에 의한 전처치로 사용하고 있는 Goserelin(Zoladex<sup>®</sup>, 3.6 mg, S.C)의 사용에 대해 본 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다. 첫째, 자궁근종 적출술 시 Goserelin에 의한 전처치는 효과적인 치료로 50% 이상의 감소로 보았을 시 효과적으로 자궁근종의 부피를 감소시켰다. 둘째, 환자의 연령과 출산력, 분만력, 혈색소치, 최종 월경일로부터 자궁근종 적출술 시행 시까지의 경과 기간은 Goserelin의 치료 효과와 관계가 없었다. 셋째, 자궁근종의 초기 부피가 클수록 Goserelin의 투여로 인한 부피 감소량이 많았으며 치료 기간 중 무월경 상태와 관계가 있었다. 넷째, 자궁근종의 Goserelin 치료 효과는 초기 근종의 부피가 클수록, Goserelin 투여 후 무월경 상태를 보일수록 치료의 효과가 높았다. 끝으로, Goserelin 투여 기간 중 생리를 한 경우 무월경 상태에 비해 자궁근종의 부피 감소량이 적었으며, 이는 첫 투여 후 생리를 하였을 시 이후 치료에서 자궁근종의 적은 감소량과 상관관계가 있었다. 특히 자궁근종(uterine myoma)은 여성에서 발생하는 종양 가운데 가장 흔한 종양으로, 가임기 여성의 약 25~30%에서 발생하는 것으로 보고되고 있으며,<sup>9,14</sup> 자궁근종의 발생 원인과 기전은 아직도 명확하게 규명되지 않았고 지금까지 밝혀진 발생 원인으로는 연령, 인종 및 호르몬 등이 주로 보고되고 있다. 본 조사에 있어서 자궁근종 환자의 평균연령은 32세였고 40대에서 높은 발생을 보이는 국내 다른 보고자들의 결과와 차이가 있었으나,<sup>15-22</sup> 외국의 통계자료들에,<sup>9,14,23-25</sup> 비슷한 연령 분포로서 자궁근종 적출술을 시행 받을 예정인 환자들을 대상으로 시행한 연구이기에 차이가 있을 것이라 사료된다. GnRH agonist를 수개월 장기간 사용하면 저 에스트로겐 상태에 의한 폐경기 증상 등의 부작용들이 나타나게 되는데 안면홍조, 발한증, 두통, 감정불안, 질건조감, 그리고 골밀도 감소 현상 등이 초래될 수 있으나 일반적으로 치료를 중단하면 이와 같은 증상은 정상적으로 개선되는데,<sup>26</sup> 본 연구에서도 Goserelin GnRH agonist 사용 시 심각한 폐경증상이

나타난 여성은 없었다. 참고로 GnRH agonist는 leuprolide (Leuplin<sup>®</sup>, Lucrin<sup>®</sup>), buserelin(Suprefact<sup>®</sup>), goserelin(Zoladex<sup>®</sup>), histrelin(Supprelin<sup>®</sup>), nafarelin(Synarel<sup>®</sup>), triptorelin(Decapectyl<sup>®</sup>) 등이 사용되고 있으며,<sup>27</sup> 본 연구에서는 goserelin(Zoladex<sup>®</sup>)를 사용하였으며, 약물을 선택한 기준은 기타 약제에 비교하여 동등한 혹은 그 이상의 약효와 1달에 한번 투여하는 시술의 편의성 때문이었다. 결론적으로 본 연구결과를 근거로 자궁근종 적출술 시 Goserelin 전처치에 있어 치료 전 근종의 크기가 크다면 치료로 인한 근종의 감소량이 크리라 예상이 되므로, 근종의 크기가 클 경우 Goserelin 투여는 매우 효과적이라 보인다. 또한 약물 투여 기간 중 생리가 발생한다면, 특히 첫 투여 후 생리는 치료 효과를 감소시키는 것으로 예상되므로 Goserelin 치료의 지속 여부는 GnRH agonist의 투여 시 생리여부와 같은 환자 개인의 특성에 따라 치료 효과와 비용 및 시간의 측면에서 신중하게 결정되어야 할 것이다.

## 감사의 말씀

"이 논문(도서, 작품)은 2007년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음: This work was supported by the research granted of the Chungbuk National University in 2007".

## 참고문헌

- 1) Stewart, E. A. : Uterine fibroids. *Lancet*. **357**, 293 (2001).
- 2) Donnez, J. and Jadoul, P. : What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum. Reprod.* **17**, 101 (2002).
- 3) Lumsden, M. A. : The effects of steroid hormones on the growth of uterine leiomyomata. In: Motta, M. and Serio, M. eds. Sex hormones and antihormones in endocrine dependent pathology. Basic and clinical aspects. Excerpta Medica (1994).
- 4) Burroughs, K. D., Fuchs-Young, R., Davis, B. and Walker, C. L. : Altered hormonal responsiveness of proliferation and apoptosis during myometrial maturation and the development of uterine leiomyomas in the rat. *Biol. Reprod.* **63**, 1322 (2000).
- 5) Englund, K., Blanck, A., Gustavsson, I., Lundkvist, U., Sjoblom, P., Norgren, A. and Lindblom, B. : Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotrophin-releasing hormone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 4092 (1998).
- 6) Sadan, O., Ginath, S., Sofer, D., Rotmensch, S., Debby, A., Glezerman, M. and Zakut, H. : The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata-a pilot study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **96**, 183 (2001).
- 7) Perry, C. M. and Brogden, R. N. : Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and

- therapeutic use in benign gynaecological disorders. *Drugs*. **51**, 319 (1996).
- 8) Donnez, J., Schrurs, B., Gillerot, S., Sandow, J. and Clerckx, F. : Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotrophin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy. *Fertil Steril*. **51**, 947 (1989).
  - 9) Jonathan, S. B., Eli, Y. A. and Paula, A. H. : Novak's gynecology 12th. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 374 (1996).
  - 10) Buttram, V. C. Jr. and Reiter, R. C. : Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. **36**, 433 (1981).
  - 11) Lethaby, A., Vollenhoven, B. and Sowter, M. : Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* **2**, CD000547 (2001).
  - 12) Kiiholma, P., Tuimala, R., Kivinen, S., Korhonen, M. and Hagman, E. : Comparison of the gonadotrophin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progesterone add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. **64**, 903 (1995).
  - 13) Kiesel, L. A., Rody, A., Greb, R. R. and Szilagyi, A. : Clinical use of GnRH analogues. *Clin. Endocrinol*. **56**, 677 (2002).
  - 14) West, C. P., Lumsden, M. A., Lawson, S., Williamson, J. and Baird, D. T. : Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin (Zoladex): a luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. *Fertil Steril*. **48**, 45 (1987).
  - 15) Cramer, S. F. and Patel, A. : The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol*. **94**, 435 (1990).
  - 16) Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., Willett, W. C. and Hunter, D. J. : Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet. Gynecol*. **90**, 967 (1997).
  - 17) Garcia, C. R. and Tureck, R. W. : Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril*. **42**, 16 (1984).
  - 18) Rice, J. P., Kay, H. H. and Mahony, B. S. : The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. **160**, 1212 (1989).
  - 19) Ross, R. K., Pike, M. C., Vessey, M. P., Bull, D., Yeates, D. and Casagrande, J. T. : Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives [published erratum in *BMJ* 1986; 293: 1027]. *BMJ* **293**, 359 (1986).
  - 20) Paraziini, F., La Vecchia, C., Negri, E., Cecchetti, G. and Fedele, L. : Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case control study. *Obstet. Gynecol*. **72**, 853 (1988).
  - 21) Marshall, L. M., Spiegelman, D., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., Barbieri, R. L., Stampfer, M. J. and Hunter, D. J. : A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. **70**, 432 (1998).
  - 22) Kjerulff, K. H., Langenberg, P., Seidman, J. D., Stolley, P. D. and Guzinski, G. M. : Uterine leiomyomas: racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J. Reprod. Med*. **41**, 483 (1996).
  - 23) 김동호, 김홍관, 선진규, 박병삼, 임현정 : 자궁근종에 대한 임상 및 병리학적 연구. *대한산부회지* **37**, 1205 (1994).
  - 24) 백원민, 정승우, 조성식, 임광호 : 자궁근종의 임상적 고찰. *대한산부회지* **20**, 1047 (1983).
  - 25) Filicori, M., Hall, D. A., Loughlin, J. S., Rivier, J., Vale, W. and Crowley, W. F. Jr. : A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am. J. Obstet. Gynecol*. **147**, 726 (1983).
  - 26) 정진국, 고만석, 정병욱, 이호형, 최호준, 신승권 : 자궁근종에 관한 임상통계학적 고찰. *대한산부회지* **41**, 210 (1998).
  - 27) 서호성, 남철, 김창수, 장병곤, 양희동, 박세준 : 자궁근종에 대한 임상통계학적 연구. *대한산부회지* **39**, 1047 (1996).
  - 28) 유한기 : 자궁근종의 임상병리학적 연구. *대한산부회지* **30**, 1287 (1987).
  - 29) 육순광, 정기성, 이숙환, 김성도, 안재영 : 자궁근종의 임상병리학적 고찰. *대한산부회지* **27**, 184 (1984).
  - 30) 이관옥, 박경일, 김종철, 박무실, 김철, 지정희 : 자궁근종에 대한 임상통계학적 관찰. *대한산부회지* **30**, 213 (1987).
  - 31) 이종학 : 자궁근종에 대한 임상적 및 병리학적 연구. *대한산부회지* **30**, 213 (1987).
  - 32) Cramer, S. F. and Patel, A. : The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol*. **94**, 435 (1990).
  - 33) Donnez, J., Nisolle, M., Grandjean, P., Gillerot, S. and Clerckx, F. : The role of GnRH agonists in the endoscopic treatment of endometriosis and fibromyomas. *Contracept. Fertil Sex*. **21**, 59 (1993).
  - 34) Early breast cancer trialists' collaborative group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet*. **348**, 1189 (1996).
  - 35) Pickersgill, A., Kingsland, C. R., Garden, A. S. and Farquharson, R. G. : Multiple gestation following gonadotrophin releasing hormone therapy for the treatment of minimal endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. **101**, 260 (1994).
  - 36) Stovall, T. G., Muneyyirci-Delale, O., Summit, R. L. Jr. and Scialli, A. R. : GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol*. **86**, 64 (1995).
  - 37) Shaw, R. W. : New approaches to the management of fibroids. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. **3**, 859 (1991).
  - 38) Carr, B. R., Marshburn, P. B., Weatherall, P. T., Bradshaw, K. D., Breslau, N. A., Byrd, W., Roark, M. and Steinkampf,

- M. P. : An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **76**, 1217 (1993).
- 39) Friedman, A. J., Barbieri, R. L., Doubilet, P. M., Fine, C. and Schiff, I. : A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* **49**, 404 (1988).
- 40) Friedman, A. J., Daly, M., Juneau-Norcross, M., Gleason, R., Rein, M. S. and LeBoff, M. : Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum. Reprod.* **9**, 1618 (1994).