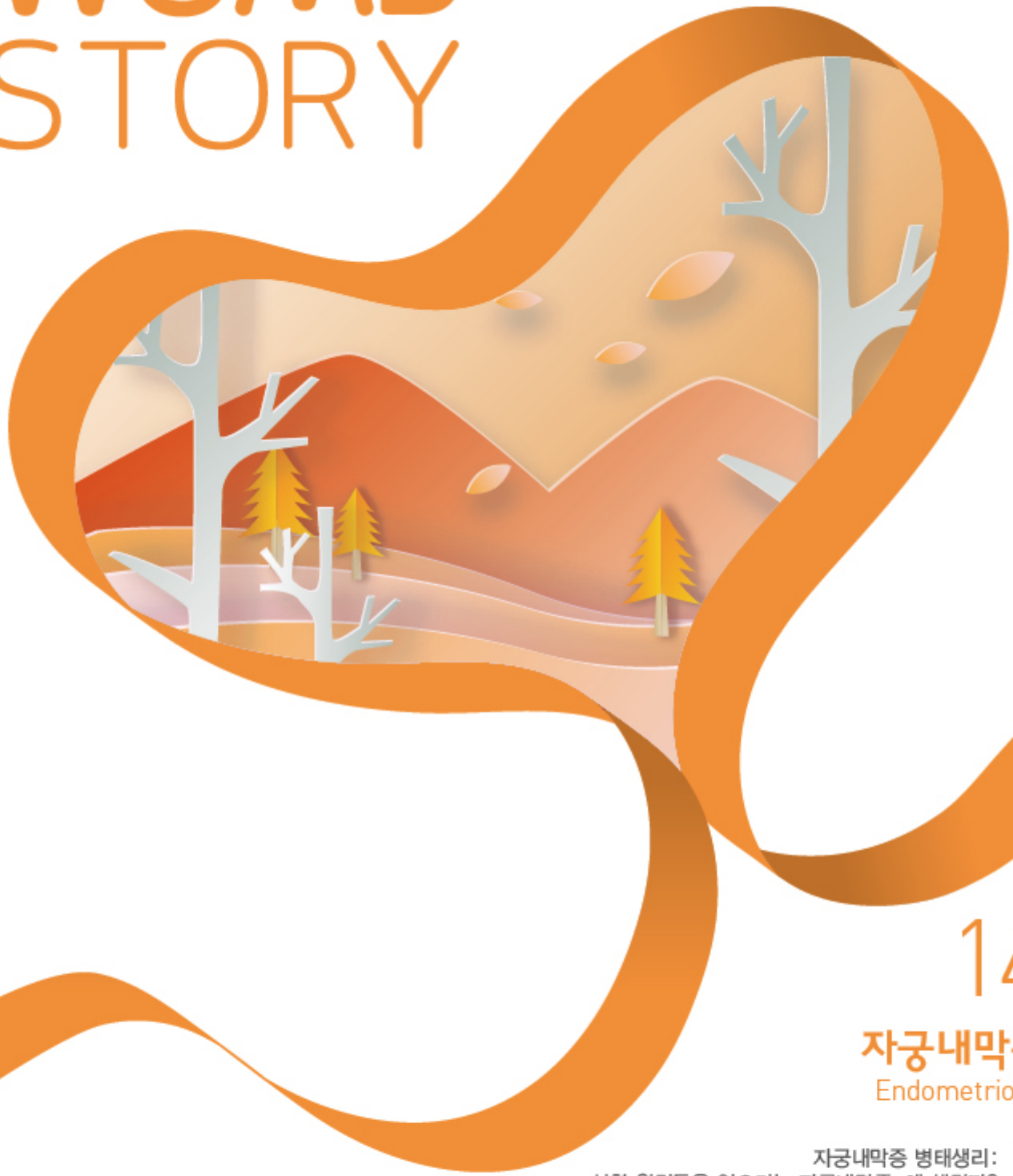


WOMB STORY

산부인과 최신정보지 움스토리

<http://magazine.e-umt.com/>



14

자궁내막증 Endometriosis

자궁내막증 병태생리: 06
심한 월경통을 일으키는 자궁내막증, 왜 생길까?

자궁내막증의 진단 09

자궁내막증의 비수술적 치료: 자궁내막증 치료약제, 디에노게스트에 대한 임상경험 13

자궁내막증의 수술 17

비정형 자궁내막증의 처치: 전암(precancerous) 병변으로서의 자궁내막증 22

재발성 자궁내막증의 처치 26

중례로 살펴보는 난소 자궁내막증의 임신 중 변화: 암과의 감별이 중요하다 29

산부인과 최신정보지 움스토리

WOMB STORY



Vol.4 No.3 July 2020

움트의 매거진을 통해
다학적 최신 지견을
만나 보세요!

UMT Medical Magazine 구독 신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해 주세요!

움트매거진



| 구독신청 |

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> eye& (안과) | <input type="checkbox"/> WombStory (산부인과) |
| <input type="checkbox"/> Bonejour (골다공증질환) | <input type="checkbox"/> LiverUpdate (간내과) |
| <input type="checkbox"/> UROworld (비뇨의학과) | <input type="checkbox"/> JoinOS (정형외과) |
| <input type="checkbox"/> Heart& (순환기내과) | <input type="checkbox"/> Mind Up (정신건강의학과) |

ISSN 2586-5870



03



9 772586 587008

ADVISORY BOARD

- | | |
|--------|--------------|
| 김승철 교수 | 이화의대 이대목동병원 |
| 남계현 교수 | 순천향의대 부천병원 |
| 김재원 교수 | 서울의대 서울대학교병원 |

EDITORIAL BOARD

- | | |
|--------|----------------|
| 허수영 교수 | 가톨릭의대 서울성모병원 |
| 이재관 교수 | 고려의대 고려대학교구로병원 |
| 성석주 교수 | 차의과학대 강남차병원 |
| 장석준 교수 | 아주의대 아주대학교병원 |
| 김성훈 교수 | 연세의대 세브란스병원 |
| 배재만 교수 | 한양의대 한양대학교병원 |
| 김태중 교수 | 성균관의대 삼성서울병원 |
| 이성종 교수 | 가톨릭의대 서울성모병원 |
| 민경진 교수 | 고려의대 고려대학교안산병원 |

통권 제14호 | 발행일 2020년 7월 30일 | 발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(UMT) www.e-umt.com | T. 070-4818-8515 | F. 02-6442-8528

구독 · 광고 및 제보 문의 민복기 bkmin@e-umt.com

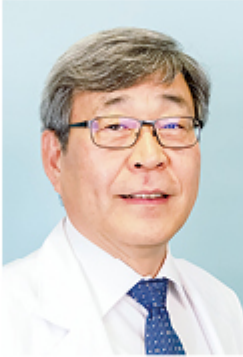
디자인 조원두, 서예지

편집 WOMB STORY 편집위원회 | 편집책임 김승철(이화의대) | 편집위원 남계현

(순천향의대), 김재원(서울의대), 허수영(가톨릭의대), 이재관(고려의대), 성석주(차의과
학대), 장석준(아주의대), 김성훈(연세의대), 배재만(한양의대), 김태중(성균관의대),

이성종(가톨릭의대), 민경진(고려의대)

WOMB STORY 인사말



안녕하십니까?

독자 여러분의 건강과 안녕을 빕니다.

이번 여름은 참 힘든 계절이었습니다. 긴 장마와 폭우로 아수라장이된 전국 곳곳의 모습을 보며 마음은 우울한데, 최근 정부의 의료정책과 의과대학 정원에 관한 이슈들은 의료인의 마음을 더욱 우울하게 만들고 있기에, 앞 날에 대한 걱정이 앞섭니다. 아무쪼록 대한민국의 의료계에 새로운 희망이 보이는 날이 하루 빨리 올 수 있기를 기원합니다. 이제 “이 또한 지나 가리니!” 하는 마음으로 가을을 기다려봅니다.

이번 **WOMB STORY** 제14호는 “자궁내막증”을 중심으로 편집을 하였습니다. 자궁내막증은 임상 현장에서 흔히 접하며, 환자들에게는 매우 힘든 증상을 유발할 수 있는 질환이기에 부인과 영역에서 매우 중요한 질환 중이 하나일 것입니다. 또한 치료의 전략도 간단하지 않을 뿐만 아니라, 고 난이도의 수술을 시행해야 하는 경우도 많이 접하게 되는 질환입니다.

이에 이번 호에서는 자궁내막증의 '병태생리', '진단', '비수술적 치료', '수술' 그리고 '비정형 또는 재발성 자궁내막증의 처치', '중례로 살펴보는 난소 자궁내막증의 임신 중 변화' 등을 집중적으로 살펴보고, 정리들 하였습니다. 선생님들께서 평소 궁금해 하실 내용을 중심으로 하였기에, 진료에 큰 도움이 되리라 생각합니다.

다시한번 여러분의 지속적인 성원에 감사드리며, **WOMB STORY**는 늘 좋은 내용으로 여러분을 다시 찾아 뵙도록 하겠습니다.

COVID-19 속에 기약 없는 우울한 긴 시간이지만, 모두 힘내시고 건강하시길 기원합니다.

감사합니다.

2020년 7월

WOMB STORY 편집위원
이화의대 이대목동병원

김승철

— 상상만 하십니까?

움트와 함께 하면 **비즈니스**가 됩니다.



CONTENTS

-
- 인사말** 03 **인사말**
김승철 이화여대 이대목동병원
-
- Columns**
- 06 **자궁내막증 병태생리: 심한 월경통을 일으키는
자궁내막증, 왜 생길까?**
김성우 서울의대 서울대학교병원
- 09 **자궁내막증의 진단**
송재연 가톨릭의대 서울성모병원
- 13 **자궁내막증의 비수술적 치료: 자궁내막증 치료약제,
디에노게스트에 대한 임상경험**
정경아 이화여대 이대목동병원
- 17 **자궁내막증의 수술**
김태중 성균관의대 삼성서울병원
- 22 **비정형 자궁내막증의 처치: 전암(precancerous)
병변으로서의 자궁내막증**
김용진 고려의대 고려대학교 구로병원
- 26 **재발성 자궁내막증의 처치**
조시현 연세의대 강남세브란스병원
- 29 **증례로 살펴보는 난소 자궁내막증의 임신 중 변화:
암과의 감별이 중요하다.**
성석주 차의과학대 강남차병원
-

자궁내막증 병태생리: 심한 월경통을 일으키는 자궁내막증, 왜 생길까?



김 성 우
서울의대 서울대학교병원

“ 자궁내막증 환자의 경우, 면역 기능의 변화로 인해 대식세포 및 자연살해세포가 역류한 자궁내막세포를 복막에서 제거하지 못하고 이렇게 잔존한 이소성 자궁내막 세포가 세포외기질에 부착하여 증식하게 된다. 또한 복강액 내에 존재하는 면역세포들이 분비하는 사이토카인과 성장인자가 이소성 자궁내막세포의 부착과 증식을 촉진한다.

”

1. 병인론

현재 자궁내막증의 명확히 밝혀져 있지 않지만, 다음과 같은 두 가지 가설이 가장 널리 받아들여진다.

1) 월경혈의 역류 및 착상

자궁내막세포를 포함한 월경혈이 난관을 통해 역류하여 난소 및 복강 내에 착상하여 자궁내막증을 일으킨다는 가설로, 자궁내막증의 병인론으로 가장 널리 받아들여지고 있다. 이를 뒷받침하는 근거로는 폐쇄성 자궁기형을 가진 여성에서 자궁내막증 발병률이 높다는 것과 복강 내 월경혈을 주입하고 자궁내막증 발병을 확인한 동물 실험 등이 있다. 그러나 실제 월경혈의 역류 빈도는 자궁내막증 유무에 상관없이 비슷하기 때문에, 다른 기전이 발병에 같이 작용하는 것으로 보인다.

2) 체강상피화생과 유도설

체강상피에서 기원한 세포가 화생을 거쳐 자궁내막증을 일으킬 수 있다는 가설로, 특히 흉강 내 발생하는 자궁내막증을 설명할 수 있다. 유도설은 이에 더해 월경혈의 노출 등 특정 자극에 의해 화생이 일어난다고 주장한다. 이 가설은 월경을 경험하지 않은 여성에서 발생하는 자궁내막증과 아주 드물게 고용량 에스트로겐 치료를 받은 남성

에서 발생하는 자궁내막증을 설명할 수 있다.

2. 병태생리

1) 유전적 요인

자궁내막증의 발생률은 가족력이 있는 경우에서 일반 인구에 비해 6~7배 정도 높은 것으로 알려져 있어 질병 발병에 유전적 소인이 작용하는 것으로 생각된다. 이에 자궁내막증과 관련이 있을 것으로 생각되는 유전자들의 발현 연구가 많이 진행되었으나 아직 개별 유전자의 역할은 완전히 밝혀지지 않았다. 자궁내막증은 분명히 유전적 요인과도 관련이 있는 것으로 보이지만 매우 복잡한 다유전자성 질병일 가능성이 높다.

2) 후성학적 요인

SF-1, ER-β Promotor의 저메틸화와 PR-B, HOXA10의 과메틸화 등이 자궁내막증의 발생과 관련이 있다고 연구된 바 있다. 이러한 변화들은 염증성 면역반응, 혈관 형성, 세포자멸사, 프로그스테론 반응을 일으켜 이소성 자궁내막의 생존, 부착, 증식을 촉진시킨다.

3) 면역학적 변화

만성적인 국소 조직 파괴 때문에 자궁내막증 환자에서 ANA (antinuclear antibody), transferrin, laminin-1 등의 자가항체가 높은 수준으로 관찰된다. 자궁내막증 환자의 복강액에는 면역세포의 수가 증가되어 있는데, 이는 복강으로 역류된 이소성 자궁내막조직이 복강 내 표면에 부착하고 침투한 뒤 혈액 공급을 받아 성장하는 것과 관련된 것으로 보인다. 특히 대식세포는 다양한 사이토카인(예: IL-1, IL-6, IL-8, TNF, RANTES, VEGF 등)을 분비하여 자궁내막세포를 증식시킨다.

또한, 자궁내막증이 있는 환자에서 자연살해세포의 활성도가 감소하여 세포독성 기능이 감소하게 되고 이것이 자궁내막증을 일으킨다는 가설도 존재한다.

3. 분자적 기전

정상적인 월경 주기에서는 자궁내막세포가 탈락하고 교체되며 적절한 세포자멸사가 일어난다. 그러나 자궁내막증 환자의 자궁내막세포는 저항성을 나타내어, 이 자궁내막세포가 복강으로 들어가 생존하면 거대세포에 의해 제거되지 않고 자궁내막증을 일으키는 것으로 생각된다.

또한 자궁내막증 환자의 자궁내막세포에서 세포 부착물질이 비정상적으로 발현된다는 보고도 있다. 기질금속단

백분해효소(matrix metalloproteinase, MMP)는 세포의 기질을 분해하여 정상적으로 월경 주기에 따른 자궁내막의 탈락에 관여하는 효소이다. MMP의 발현은 자궁내막의 분비기 동안 프로게스테론에 의해 억제되는데, 자궁내막증 환자에서는 프로게스테론에 의한 억제에 저항성을 보여 MMP가 계속 발현하게 되는 현상을 보이게 된다.

한편, 에스트로겐의 생성과 대사에 이상이 생겨 자궁내막증이 발생한다는 보고도 있다. 안드로젠을 에스트로젠으로 전환시키는 효소인 방향화효소(aromatase)가 정상 자궁내막세포에는 없는데 비해 자궁내막증 환자의 자궁내막세포에서는 높게 발현되는 점으로 미루어 볼 때, 자궁내막세포의 에스트로겐 생성 증가가 자궁내막증 발생에 관여한다고 볼 수 있다.

4. 통증의 기전

자궁내막증에서 통증의 기전은 아직 확실하지 않으나, 복강 내 자궁내막증 조직에서 염증을 일으키는 사이토카인이 분비되고 이로 인해 많은 수의 대식세포와 면역세포들이 활성화되면서 이 세포들이 골반 내 신경으로 직접 침투 또는 자극하여 발생한다고 알려져 있다. 신경 침투 기전으로 인한 통증의 강도는 침윤의 깊이, 신경으로의 직접적인 침투의 위치나 정도에 따라 다르다.

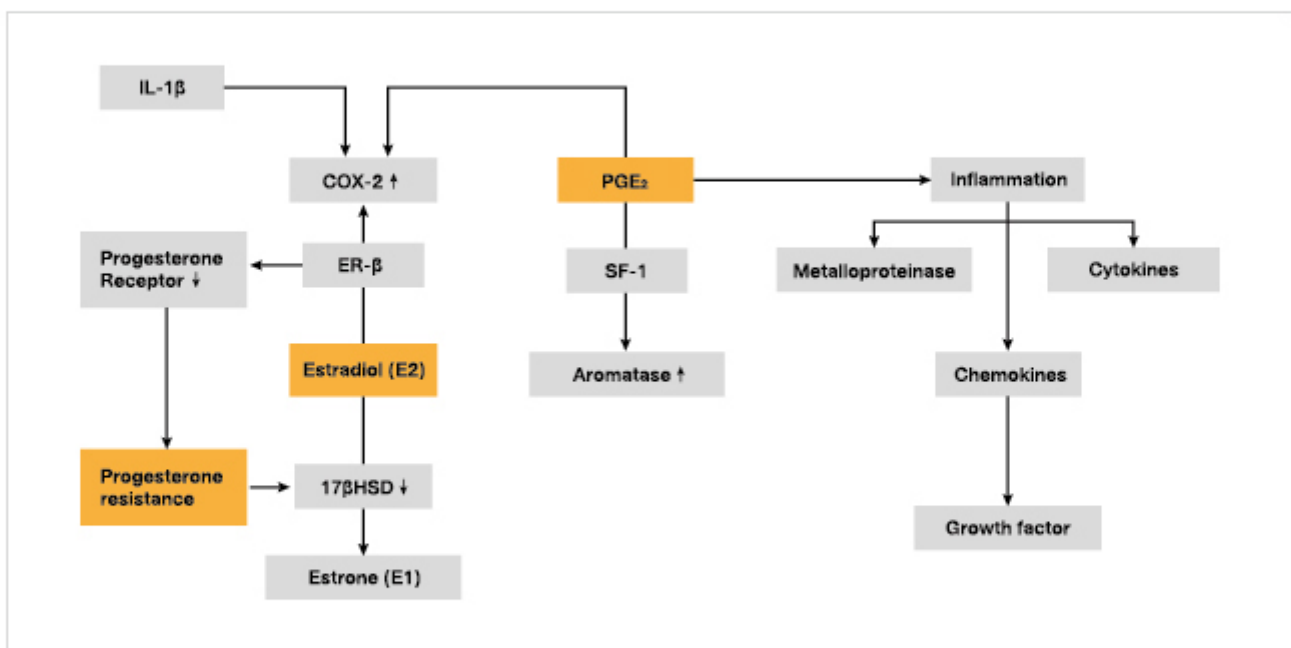


그림 1. 자궁내막증의 병태생리

자궁내막증과 관련된 통증은 가임 기간 동안 지속될 수 있는데 병기가 통증의 지속성과 직접적인 연관이 있고 깊이가 침윤된 자궁내막증은 골반통과 강한 관성이 있다는 보고가 있다.

5. 난임의 기전

자궁내막증은 난임을 일으키는 주요 원인 중 하나로 난임 여성의 50% 정도에서 자궁내막증이 발견되고 자궁내막증이 있는 여성의 30~50%가 난임을 겪는다. 그러나 이러한 수치는 자궁내막증과 난임이 연관성이 있다는 점을 지적하는 것이지 자궁내막증 자체가 반드시 난임을 유발한다는 의미는 아니다. 중등도 및 중증의 자궁내막증은 난소를 침범하고 자궁부속기의 유착을 일으킴으로써 난관의 운동성 및 난자 포획 장애를 가져와 기계적인 기전으로 임신을 방해할 수 있다. 그러나 경증의 자궁내막증과 난임과의 연관성은 아직 논란이 있는데 난자의 질 저하와 관련하여 배아 이상에 영향을 줄 수도 있다고 보고 있다. 경증의 자궁내막증이 난임을 일으키는 기전에 대해서 꽤 많은 연구들이 있었는데 자궁내막증 환자에서는 복강액 내 활성화된 대식세포의 농도가 높고 프로스타글란딘, IL-1, TNF가 고농도로 존재하여 정자의 기능을 방해하고 이러한 복강 내 환경의 변화가 생식세포, 배아, 난관의 기능을 저해할 수 있다는 기전을 보편적으로 받아들이고 있다.

전통적으로 자궁내막증은 수술적, 조직학적으로 진단되기 때문에, 흔한 질병임에도 불구하고 진단이 어렵다. 자궁내막증 증상이 발현되고 진단되기까지는 약 6.7년이 소요된다. 자궁내막증의 발생 기전과 병인을 이해함으로써 향후 신뢰할 수 있는 정확한 진단 기법과 효율적인 치료 방법이 개발되기를 기대해본다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Barrier BF. Immunology of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53:397-402.
2. Taylor HS, Pal L, Seli E, Fritz MA. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ninth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
3. Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ, et al. Medical Management of Endometriosis: Emerging Evidence Linking Inflammation to Disease Pathophysiology. *Minerva Ginecol.* 2013;65:199-213.
4. Kennedy S. Genetics of Endometriosis: A Review of the Positional Cloning Approaches. *Semin Reprod Med.* 2003;21:111-118.
5. Lebovic DJ, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1-10.
6. Wu MY, Yang JH, Chao KH, et al. Increase in the Expression of Killer Cell Inhibitory Receptors on Peritoneal Natural Killer Cells in Women With Endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74:1187-1191.
7. Olive DL, Weinberg JB, Haney AF. Peritoneal Macrophages and Infertility: The Association Between Cell Number and Pelvic Pathology. *Fertil Steril.* 1985;44:772-777.
8. Simpson JL, Bias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:327-331.
9. Scott RB, Te LR. External endometriosis—the scourge of the private patient. *Ann Surg.* 1950;131:697-720.
10. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927;3:93-110. 143.

자궁내막증의 진단



송재연
가톨릭의대 서울성모병원

“ 자궁내막증은 자궁 이외의 부위에 기능하는 자궁내막샘과 기질이 존재하는 질환을 말하며 진단 방법으로는 초음파, CT, MRI 등의 영상학적 검사와 복강경을 이용하여 육안으로 병변을 확인하고 조직학적 검사를 통하여 진단하는 방법 등이 있다. 초음파는 선별진단을 위해 주로 사용되고 MRI의 경우 특이성이 높아 진단에 유용하게 사용할 수 있다. ”

| 서론 |

자궁내막증은 자궁 이외의 부위에 기능을 하는 자궁내막샘과 기질이 존재하는 질환을 말한다. 자궁내막증을 진단하기 위해서는 비침습적 방법인 초음파, 전산화 단층촬영(CT), 자기공명영상촬영술(MRI) 등을 이용해 볼 수도 있고 혈중 cancer antigen 125 (CA 125)를 측정해 볼 수도 있으나 아직 선별검사로는 한계가 있다. 현재까지 자궁내막증 진단의 가장 표준적인 방법으로 여겨지는 것은 복강경을 통해 복강 내의 병변을 육안적으로 확인하고 필요시에는 조직학적 검사를 통해서 진단하는 방법이다.

| 본론 |

1. 임상 진단 방법

1) 문진

정상, 비정상 월경통에 대한 정확한 평가가 필요하며 미혼 여성에서 골반통과 직장통 또는 배변통이 있을 경우 자궁내막증을 고려해야 한다. 월경통, 만성 골반통, 월경중간에 나타나는 통증, 성교통, 배변통, 배뇨통, 요통 등 다양한 증상이 동반될 수 있다.

2) 신체검진

자궁내막증을 의심하는 경우 골반 내진을 시행해 볼 수 있다. 질을 통해 내진하는 것이 가장 바람직하며, 성 경험이 없거나 청소년인 경우 항문을 통해 시행할 수 있다. 골반 내진에서 직장과 질의 변연부에서 통증을 동반한 결절이 촉지되는 경우 심부 자궁내막증을, 자궁부속기에서 종괴가 촉지되는 경우 난소의 자궁내막증을 의심해 볼 수 있다. 그러나 골반 내진에서 이상이 없더라도 자궁내막증을 배제할 수 없다.

2. 영상 진단

자궁내막증을 진단하기 위해 임상에서 사용할 수 있는 방사선학적 검사는 초음파, CT, MRI를 기본적으로 선택해 볼 수 있으며, 그 외에도 의심되는 병변의 위치에 따라 정맥신우조영술(intravenous pyelography)이나 바륨 관장(barium enema) 등이 사용된다. 심부 골반 자궁내막증은 자궁내막증 조직이 복막뒤공간이나 골반장기 벽 아래로 5mm 이상 침범하여 결절이나 낭종 및 이차적인 흉터를 만드는 경우를 일컫는데, the Sonographic Association for Endometriosis (SAFE)에서 심부 골반 자궁내막증을 발견하기 위해 소개한 방법을 살펴보면, 각

각 자궁과 유동성, 난소와 유동성, 방광과 방광자궁오목(vesicouterine pouch), 직장자궁오목(더글라스와, cul-de-sac), 질과 직장질중격(rectovaginal septum), 장에 대해 각각 주의 깊게 살펴봐야 함을 강조하였다. 이 방법을 이용하여 진단의 정확성을 높이고, 수술 전에 증상과의 인과관계를 살펴, 미리 수술 범위를 예견하고 수술에 대한 설계 및 준비를 할 수 있게 해주며, 수술과 수술 이외의 다른 치료 방법도 고려하여 비교해볼 수 있게 된다.

1) 초음파

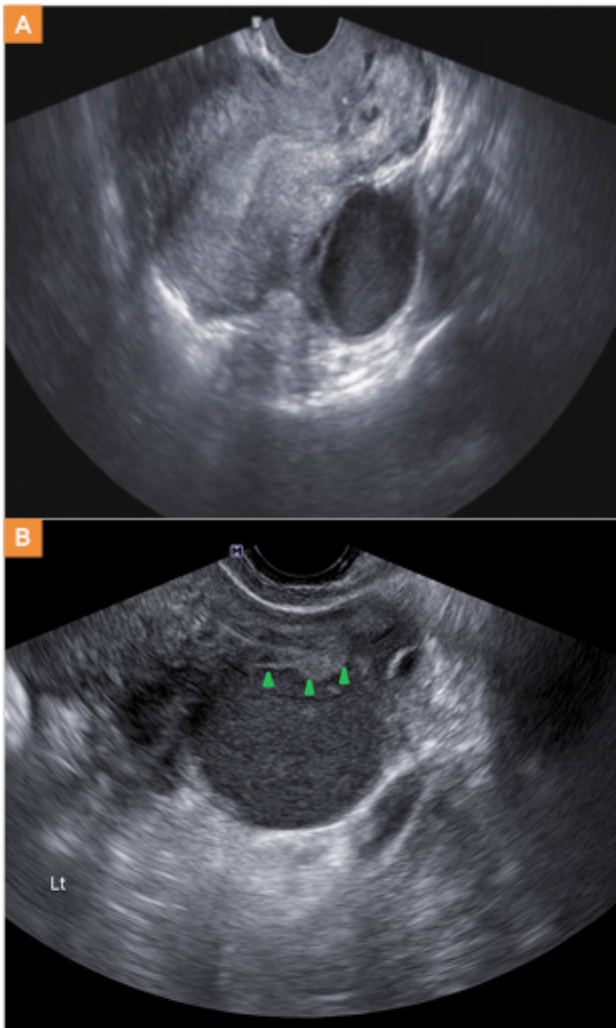


그림 1. 자궁내막증의 초음파
 (A) 앞방향경사, 후궁의 자궁 모양을 보이며, 후벽에 선근증 소견을 보이는 경우가 흔하다. 난소와 자궁의 경계도 불분명하여, 프로브를 밀었을 때 유동성 없이, 자궁이 난소와 붙어서 같이 움직인다. (B) 광범위하고 균일한, 젓빛유리혼탁 양상의, 저에코 음향증강으로 보이며, 색 도플러를 띄워보면 내부에 혈관분포를 보이지 않고 음향 흐름이 보이지 않는다. 중격을 보이는 경우도 있으며, 낭종의 벽이 두껍고 고음영의(hyperechoic) 벽 결절(녹색 화살촉)을 보이면 자궁내막증을 의심해볼 수 있다.

초음파는 선별, 진단을 위해 우선적으로 시행되는 검사로 난소의 자궁내막증을 발견하는 데 매우 유용하다. 전형적인 양상은 출혈성 조직파편으로 인해 나타나는 광범위하고 균일한, 젓빛유리혼탁(ground-glass) 양상의, 저에코로 음향증강된 초음파 소견이다. 낭종의 벽이 두껍고 그 사이에 벽 결절(mural nodule)을 보이기도 하며, 콜레스테롤 침전물로 추정되는 고음영의(hyperechoic) 벽 결절이면 다른 종류의 난소낭종보다 자궁내막증의 가능성이 높아진다. 색 도플러를 띄워보면 내부에 혈관분포를 보이지 않고, 악성종양과는 다르게 낭종 주위 혈관에서 높은 저항지수를 보인다. 내부 침전물이 점성을 띄기 때문에, 관찰하는 동안 내용물이 움직이는 음향 흐름(acoustic streaming)을 보이지 않는 경우가 많아 다른 양성종양과 구별되며, 시간이 지나도 사라지지 않는다.

초음파 프로브를 밀었을 때 병변이 자궁, 난소, 방광, 장, 질과 따로 떨어져서 유동적으로 움직이는지 확인해야 한다. 하지만 자궁내막증과 출혈성 난소낭종, 다른 난소 종괴와 감별이 어려우며, 작은 병변이나 표면에 국한된 병변, 골반 복막 내 착상조직, 유착을 진단하기 어렵다.

2) MRI

MRI는 특이성이 높아 자궁내막증 진단에 유용하며, 특히 착상 조직을 찾아내는데 높은 민감성과 특이성을 보여 수술 전 더 세밀한 계획을 세울 수 있다. 또한 약물치료 전후의 비교나 추가적인 수술의 필요 여부를 판별하고, 악성 변화 여부를 살펴보는 데 도움이 되어 사용이 증가되고 있다. T1 weighted image (T1 WI)에서 고신호강도(high signal intensity)를 보이며, fat suppressed T1 weighted image (FS T1 WI)에서 신호강도가 떨어지지 않고, T2 weighted image (T2 WI)에서 shading sign을 보인다. Shading sign은 난소 자궁내막증의 낭종 내에서 출혈이 만성적이고 반복적으로 일어나기 때문에 deoxyhaemoglobin, methaemoglobin 등 단백질과 철이 축적되어 보이는 징후이다. T2 WI에서 체위에 따라 층을 이루는 양상(layering)의 저신호강도를 보이며, 이는 자궁내막증의 특징적인 징후이다. 주로 다발성인 경우가 많다. 정리해보면 다음과 같다.

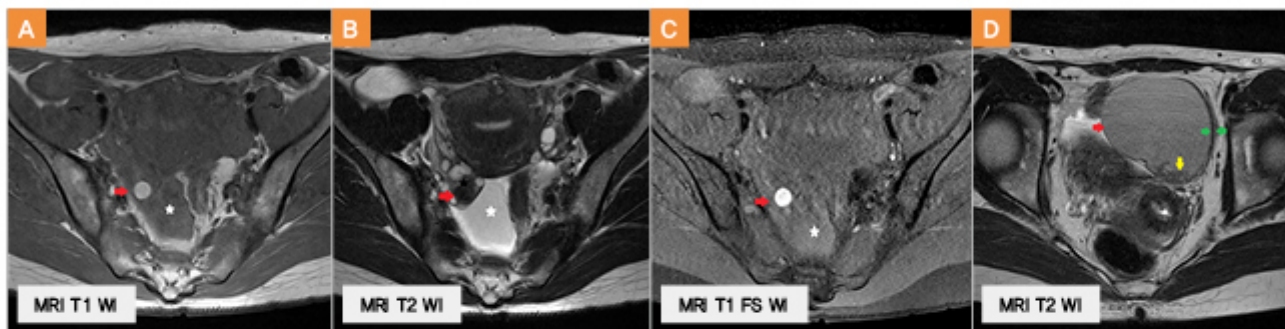


그림 2. 자궁내막증의 MRI

난소의 자궁내막증(빨간 화살표)은 T1 WI에서 고신호강도, T2 WI에서 shading sign(검은 별), dark spot sign(노란 화살표), T1 FS WI에서 신호강도가 떨어지지 않는다. T1, T2 WI에서 낭종벽의 저신호강도 테(녹색 화살표)를 보이며 두꺼운 낭종벽을 보이는 경우 자궁내막증을 의심해볼 수 있으며, 다낭성, 중격, 수난관증, 난관혈종, 직장자궁오목 폐색과 동반을 보이는 경우가 많다. 장기의 왜곡된 형태와 모호한 경계를 보이며, 체액의 국소적 저류(하얀 별)를 보이는 경우 유착이 의심된다.

- T1 WI : 고신호강도
- T2 WI : shading sign, dark spot sign
- T1 FS WI : 신호강도가 유지
- Diffusion WI : 제한확산으로 인한 고신호강도
- ADC (apparent diffusion coefficient) WI : 제한확산으로 저신호강도
- T1, T2 WI : 낭종벽의 저신호강도 테(다낭성, 중격, 두꺼운 낭종벽을 보이는 경우)
- 수난관증, 난관혈종, 월경혈 경로의 폐쇄, 직장자궁오목 폐색과 동반
- 유착(왜곡되고 모호한 경계의 장기 구조, 각을 형성한 장, 체액의 국소적 저류 등)이 동반된 경우

가장 흔한 난소의 병변 외에도, 방광자궁오목, 방광질중격, 방광, 자궁, 나팔관, 자궁인대, 요관, 직장자궁오목, 직장자궁경부주위, 직장자궁중격, 자궁천골인대, 질원개 후부, 위장관, 흉부, 피부의 자궁내막증을 판별하는데 MRI는 매우 유용하다. Fat suppression T1 weighted image(FS T1 WI)에서는 60%의 민감도를 보이며, 심부 골반 자궁내막증의 경우 90.3%의 민감도, 91%의 특이도, 90.8%의 정확도를 보여 진단에 매우 도움이 된다. 다만, 그 크기가 매우 작을 경우에는 발견하기가 쉽지 않다.

3. CT

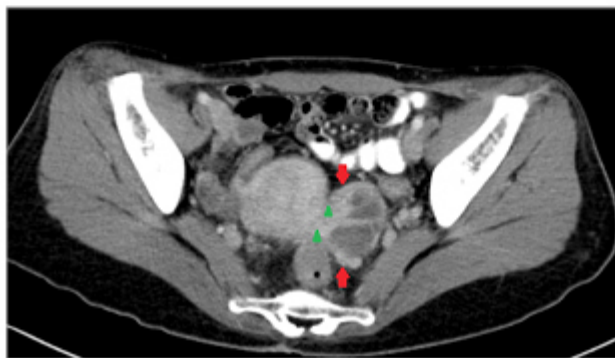


그림 1. 자궁내막증의 CT

좌측에 다낭성 복합성인 낭성 종괴가 보이며, 중격이 있고, 조영증상 시 다양한 두께의 낭종 벽(빨간 화살표)이 조영증강되며, 출혈 성분의 내용물 때문에 다소 고음영을 보인다. 또한 난소의 자궁내막증은 자궁과 유착 소견(녹색 화살표)을 보인다.

CT는 낮은 특이성과 높은 방사선량을 보이는 것이 단점이다. 난소 자궁내막증의 CT 소견은 다양하고 비특이적이다.

3. 생화학적 표지자

자궁내막증이 있는 경우 자궁내막조직, 생리혈, 자궁의 체액 내에 있는 생화학적 표지자들 또는 혈장, 혈액, 뇨의 면역학적 표지자들(예: CA-125)이 상승할 수 있다고 알려져 있으나, 대부분의 자궁내막증 가이드라인들은 생화학적 표지자만으로 자궁내막증을 진단하는 것을 권고하지 않는다.

4. 진단적 복강경

진단적 복강경은 자궁내막증 진단에 가장 중요한 방법

이다. 진단적 복강경을 통해 자궁내막증의 특징적인 소견들을 눈으로 확인하고, 조직학적 검사로 자궁내막증을 진단할 수 있다.

1) 자궁내막증의 복강경 양상

1. 복막 자궁내막증

전형적 병변 (typical lesion)
주름진 흑색 병변 (puckered black lesion)
미세한 병변 (subtle lesion)
백색 혼탁화 병변 (white opacification)
불꽃 모양 병변 (red flamelike lesion)
선형 돌출 병변 (granular excrescences)
난소하부 유착 병변 (subovarian adhesion)
황갈색 복막 반 (yellow-brown peritoneal patches)
윤상 복막 결손 (circular peritoneal defect)
복막 점상출혈 병변 (petechial peritoneum)
과혈관 병변 (hypervascularization areas)

2. 난소 자궁내막증

초기에는 난소 피질 본래의 진주빛 흰색으로 나타난다. 자궁내막 이식조직은 혈관망으로 연결되고 난소 피질 위에 산재한 붉고 혈관이 발달된 출혈성의 심처럼 보인다.

3. 결절성 자궁내막증

심부 자궁내막증은 결절성의 병변으로서 조직학적으로는 섬유조직과 평활근, 선과 기질로 구성되는 치밀한 구조가 특징이다. 결절성 자궁내막증의 주된 구성물은 자궁내막 조직이 아닌 드문드문 손가락처럼 뻗어나간 선과 기질 조직을 가진 섬유근조직이다. 특징적으로 자궁천골인대, 후경부근막, 직장질 격막과 난소인대와 같은 골반지지 조직에 위치한다. **WOMES STORY**

참고문헌

1. 대한자궁내막증학회. 자궁내막증. 군자출판사. P141-174
2. Heeyon Kim, MD and SiHyun Cho, MD. Diagnosis and treatment of endometriosis. *JKorean Med Assoc.* 2019;62:513-518. Korean.
3. Ascher SM, Agrawal R, Bis KG, et al. Endometriosis: Appearance and Detection With Conventional and Contrast-Enhanced Fat-Suppressed Spin-Echo Techniques. *J Magn Reson Imaging.* 1995;5:251-257.
4. Bazot M, Darai E, Hourani R, et al. Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease. *Radiology.* 2004;232:379-389.
5. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the Diagnosis of Endometriosis: A Survey of Women From the USA and the UK. *Hum Reprod.* 1996;11:878-880.
6. Hyejin Hwang, Youn-Jee Chung, Sa Ra Lee, et al. Clinical Evaluation and Management of Endometriosis: Guideline for Korean Patients From Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61:553-564.
7. Abrao MS, Podgaec S, Pinotti JA, de Oliveira RM. Tumor Markers in Endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;66:19-22
8. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of Endometriosis With Imaging: A Review. *Eur Radiol.* 2006;16:285-298.

자궁내막증의 비수술적 치료: 자궁내막증 치료약제, 디에노게스트에 대한 임상경험



정 경 아
이화여대 이대목동병원

“ 자궁내막 조직에 강력한 프로게스테론 작용을 하는 디에노게스트(dienogest 2 mg)를 매일 경구복용하는 약물 치료법은, 흔하고 점차 증가하며 수술 후에도 재발률이 높은 자궁내막증의 일차적 또는 수술 후 치료에 모두 사용 가능한 안전하고 효과적인 비수술적 치료법으로 자궁내막증 병변을 감소시키고 통증을 완화시킨다. ”

| 서론 |

26세에 자궁내막증 4기에 해당하는 양측 난소의 자궁내막종을 복강경 수술로 절제한 33세 미혼 여성이 최근 다시 생리통이 있다고 병원에 왔다. 골반 초음파 검사 결과, 우측 난소에 2.4x1.8 cm²의 자궁내막종 재발 소견이 의심된다. 디에노게스트 2 mg을 3개월 동안 매일 복용한 후 통증 완화 및 자궁내막종의 현저한 크기 감소가 확인되었다.

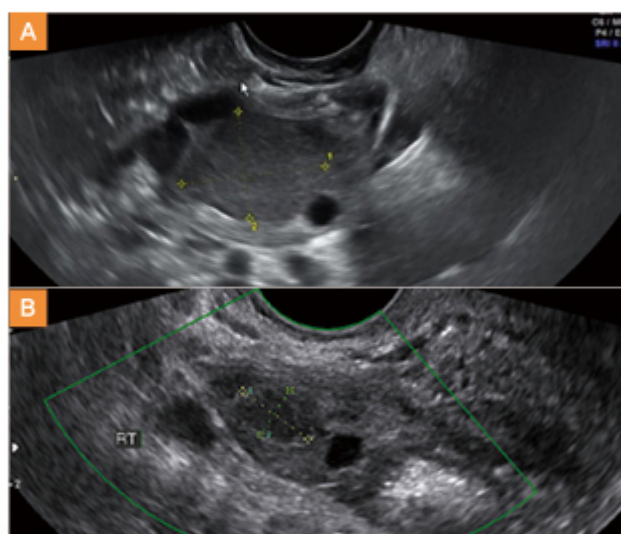


그림 1. 치료 전(A), 치료 후(B)

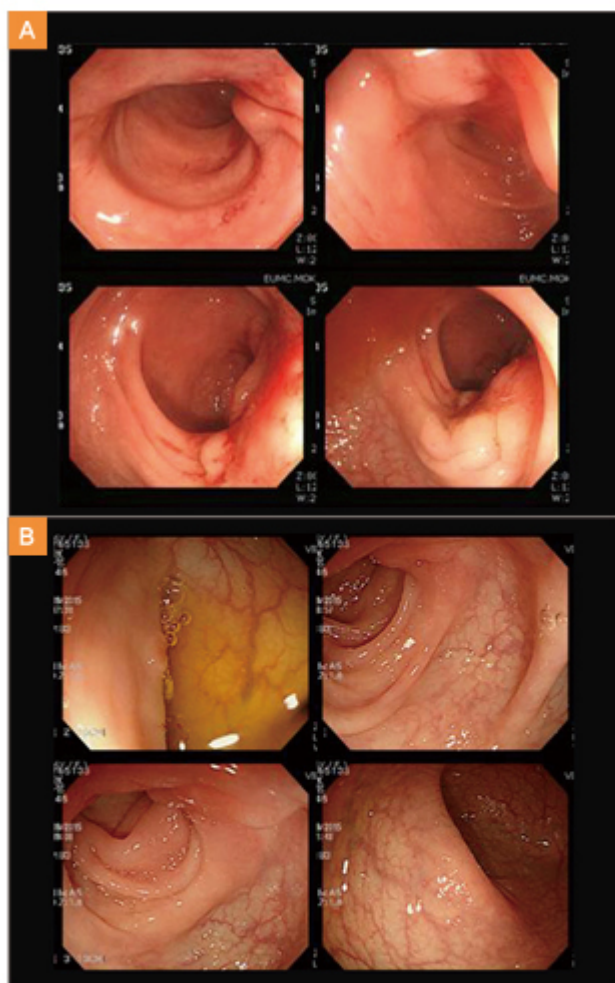


그림 2. 치료 전(A), 치료 후(B)

43세에 자궁근종으로 자궁절제술을 받은 44세 여성이 아랫배가 아프고 질 출혈이 있다고 병원에 왔다. 진찰 소견 및 골반 초음파 검사 결과, 특별한 이상이 없었고 환자가 호소하는 출혈이 배변과 연관성이 의심되어 대장내시경 검사를 시행한 결과, rectosigmoid junction의 자궁내막 증 소견이 발견되었고 조직 병리 검사로 확인되었다. 디에노게스트 2 mg을 3개월 동안 매일 복용한 후 출혈이 중지되었고 6개월 약물치료 후 시행한 대장내시경 검사에서 자궁내막증 병변이 보이지 않았다.

| 본 론 |

1. 자궁내막증 치료약제

자궁내막증 치료 방법으로 수술이 우선적인 경우가 많으나 환자의 상황에 따라 약물 치료가 효과적일 수 있다. 자궁내막증 치료의 목적은 통증 완화와 가임력을 향상시키는 데 있으며, 수술적 치료 후에도 높은 재발률을 보이므로 환자의 삶의 질 향상을 목표로 하는 장기적인 관리가 필요하다. 자궁내막증의 재발률은 수술 후 2년째에 약 21.5%, 5년째에 약 40~50%에 달하는 것으로 보고 될 정도로 높다.

임상에서 자궁내막증 치료에 사용할 수 있는 약물은 생식샘자극호르몬방출호르몬 유사체(GnRH 항진제), 경구용 피임제, 황체호르몬 제제, 비스테로이드성 소염진통제가 있으며 자궁내막 조직에 강력한 프로게스테론 작용을 하는 디에노게스트가 새로운 황체호르몬 제제로 2011년 7월에 품목허가를 받아 임상 연구를 거쳐서 2013년부터 국내 시판 후 현재까지 임상경험이 축적되고 있다. 2018년 12월부터 복강경 소견뿐 아니라 초음파 또는 자기공명영상으로 진단된 자궁내막증에도 급여 처방이 가능하도록 보험인정기준이 확대되면서 디에노게스트 치료는 임상에서 첫 번째 선택이 되었다.

유럽인간생식태생학회(European Society of Human Reproduction Embryology, ESHRE) 가이드라인에서는 자궁내막증 관련 통증 감소를 위해 프로게스토겐(권고수준A), 항프로게스토겐(권고수준A), 생식샘자극호르몬방출호르몬 유사체(GnRH 항진제)(권고수준A), 경구용 피임제(권고수준B) 중 한 가지의 호르몬 치료를 권

고하였다. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 가이드라인에서도 자궁내막증 관련 통증 감소를 위해서는 경구피임제나 프로게스토겐 호르몬 치료를 제안할 수 있다고 언급하였다. 새로운 프로게스틴인 디에노게스트는 자궁내막 조직에 강력한 프로게스테론 작용을 하여 통증을 완화시키고 자궁내막증 병변을 감소시킨다. 디에노게스트 2mg을 복용한 환자의 80% 이상에서 24주 차에 자궁내막증 병변이 없어지거나 stage I으로 호전되었다. 치료 첫 4주 동안 골반 통증이 약 40% 감소하였으며, 생식샘자극호르몬방출호르몬 유사체(GnRH 항진제), Leuprolide acetate와 유사한 통증 감소 효과를 보였다($p < 0.0001$ for non-inferiority).

2. 디에노게스트 국내 임상 결과

디에노게스트에 대한 임상으로, 국내 73개 병원에서 3,356명이 참여한 전향적 코호트 연구를 시행하여 최소 6개월 이상 디에노게스트 복용을 지속한 결과, 환자 평균 연령 34.96세, 평균 약물치료 기간 285.44일 동안, 약물 부작용은 13.27%에서 나타났으며 가장 흔한 부작용은 비정상 자궁출혈로 4.14%에서 발생하였다. 체중 증가(2.57%), 두통(1.22%) 순으로 부작용을 호소하였다. 출혈 부작용은 약물치료 기간이 증가할수록 감소하여, 디에노게스트 복용 후 3개월, 6개월, 12개월, 12개월 이상 지난 후에 무월경이 되는 빈도가 각각 29.63%, 41.25%, 46.26%, 53.20%로 점차 증가하였다. 약물치료 전후의 통증평가에서 평균 VAS (visual analogue scale) 변화가 -28.19 ± 28.39 mm (P value < 0.0001)로 유의한 효과가 있었다. 이 대규모 연구는 국내 임상에서 디에노게스트를 안전하고 효과적인 자궁내막증 치료제로 처방할 수 있는 근거를 마련하였다.

난소의 자궁내막종(평균 직경: 5.6 ± 3.0 cm²)으로 수술한 203명을 대상으로 디에노게스트 2 mg을 평균 12.0 \pm 7.1개월 동안 복용 후에 30.2 \pm 20.9 개월까지 추적 관찰한 후향적 연구에서 평균연령 34.1 \pm 7.2세 여성에서 재발률이 1.5%에 불과했으며 재발성 자궁내막종이 발견된 후에도 디에노게스트 재복용으로 크기가 감소되어 반복 수술을 피할 수 있었다. 부작용으로 디에노게스트를 평균 2.4 \pm 1.0만에 중단한 10.3%가 호소한 가장 흔한 부작용은 출혈로 15.8%에서 나타났다. 출혈 부

작용은 수술 후 생식샘자극호르몬방출호르몬 유사제 (GnRH 항진제) 투여 여부와는 무관했고, 그 외 소화불량, 변비, 여드름, 두통, 우울감, 열성 홍조, 체중증가, 부종 등의 부작용이 있었으나 경미하여 89.7%의 환자에서는 안전하고 효과적으로 비교적 장기간의 디에노게스트 복용이 가능했다.

3. 비수술적 치료지침

자궁내막증은 불임의 흔한 원인이 되며 수술 후에도 재발이 많아 반복 수술을 받게 되기 쉬우며 자궁내막증 환자가 특히 반복해서 수술적 치료를 받게 되면 난소기능은 현저하게 감소할 위험이 크므로 삶의 질에 치명적인 영향을 주게 된다.

따라서 유럽인간생식태생학회에서는 자궁내막증 수술 후 호르몬 치료를 6개월 이내와 6개월 이상으로 구분하여 재발 방지를 위해서는 6개월 이상의 장기간 약물치료를 권장하며 자궁내막증으로 인한 월경통 방지를 위한 레보노게스트렐 분비 자궁 내 장치 또는 경구피임제 복용을 최소 18~24개월 지속하라고 하였다. 미국생식의학협회(American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 지침도 자궁내막증의 수술적 치료 후에 증상 완화를 지속하기 위한 장기적 약물치료를 권고한다. 대한자궁내막증학회에서도 수술 후 단기 호르몬 치료(6개월 미만)과 장기적 치료(6개월 이상)로 구분할 수 있는데, 후자는 재발 방지를 목표로 하며(권고수준D), 수술 후 자궁내막증과 관련된 통증이 있는 여성에서 통증을 조절하기 위한 목적으로 단기 호르몬요법은 권고되지 않는다고 하였다. 이는, 단기 호르몬치료가 수술 후 통증과 관련된 결과에 추가적인 이점을 주지 않기 때문이다(권고수준A).

재발한 자궁내막증에 대한 이차 보존적 수술이 가임력에 미치는 부정적 영향을 우려하여 임신을 원하는 여성에서 일차 수술 후 재발한 자궁내막증의 경우 이차 보존적 수술은 가급적 피해야 한다(근거수준B). 재발한 자궁내막증 환자에서 체외수정 시술 후 임신율은 이차 보존적 수술 후 임신율과 비교하여 열등하지 않았으나 일차 수술 후와 비교하였을 때 재발한 자궁내막증에 대해 이차 보존적 수술 후 임신 가능성은 감소하였다. 일차 수술에 비

해 재발한 자궁내막증에 대한 이차 수술은 더 많은 난소 조직이 소실되고 난소예비력이 더욱 감소되므로 임신을 원하는 여성에서 일차 수술 후 재발한 자궁내막증의 경우 경험적인 약물 치료를 시도해 볼 수 있다. 자궁내막증 수술 후 재발한 통증에 대해서도 수술보다 약물치료를 먼저 시작해 볼 수 있다(근거수준D).

재발한 난소 자궁내막증 환자에서 비수술적 치료로 자궁내막증의 반복적인 경질 흡인술을 고려해 볼 수 있다(근거수준C). 난소 자궁내막증이 재발한 129명의 불임 여성을 대상으로 매달 반복적으로 자궁내막증의 경질 흡인을 시행한 후 24개월간 추적 관찰한 결과, 흡인 횟수가 증가함에 따라 난소낭종의 재발률은 1차 흡인 후 91.5%에서, 6차 흡인 후 5.4%로 점차적인 감소가 있었으며, 24개월 추적관찰 기간 이후 최종적으로 27.9%에서 난소낭종이 재발되었다.

4. 디에노게스트의 임상 적용

복강경이 자궁내막증의 진단에 중요한 방법이나 자궁내막증이 의심되는 경우 진단만을 위한 복강경은 더 이상 추천되지 않으므로, 임상적 진찰과 골반초음파나 자기공명영상 검사로 자궁내막증이 의심되는 경우, 경험적인 치료(empirical treatment)로 약물치료를 시작해 볼 수 있으며 디에노게스트를 처방할 수 있다.

서론의 증례와 같이 장, 방광, 폐 등 기타 다양한 부위에 발생할 수 있는 자궁내막증 치료에도 효과적으로 임상 적용이 확대되고 있다. 방광에 발생한 자궁내막증이 디에노게스트 복용 후에 혈뇨가 없어지고 방광경 검사에서 병변 소실이 확인되거나, 월경 시마다 반복되는 기흉(catamenial pneumothorax), 폐 자궁내막증으로 인한 객혈 등 수술적 치료가 어려운 기타 부위의 자궁내막증 약물치료를 사용해 볼 수 있다.

경험적 약물치료, 수술 후 약물치료, 재발 시 약물치료에 이르기까지 자궁내막증 환자의 장기적인 관리에 디에노게스트를 적용하게 되고 장기적 사용에 대한 효과와 안전성이 보고되면서 급여 처방의 기간적 제한도 완화될 전망이다. 디에노게스트의 혈중 반감기는 9~11시간으로 비교적 짧으나 지속적 복용 중에는 혈중 에스트라디

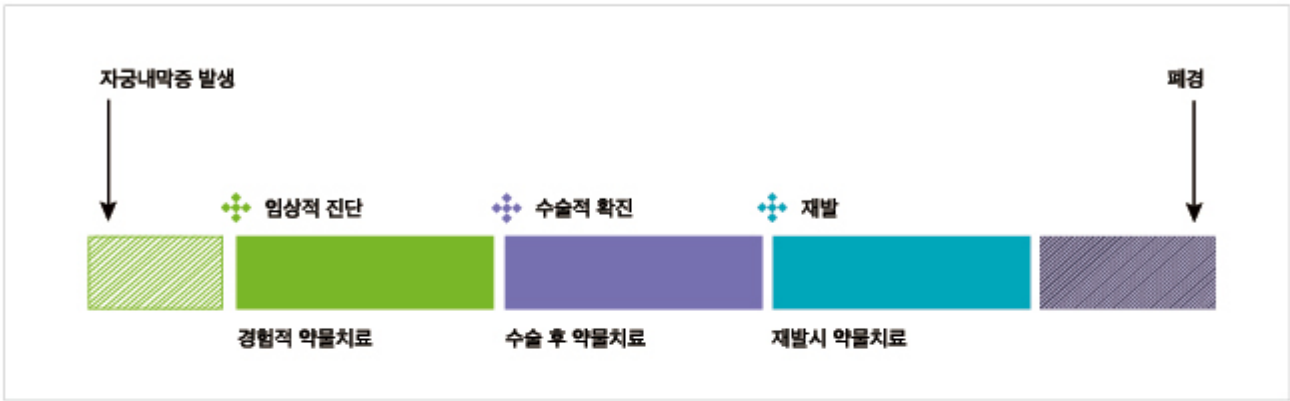


그림 3. 자궁내막증 환자의 장기적 관리

올 농도가 평균 39 pg/mL로 나타났으므로 장기간 처방 시에는 골밀도 감소 여부를 확인해 볼 수 있다.

| 결론 |

자궁내막 조직에 강력한 프로게스테론 작용을 하는 디에노게스트(dienogest 2 mg)를 매일 경구복용하는 약물 치료법은, 흔하고 점차 증가하며 수술 후에도 재발률이 높은 자궁내막증 치료에 안전하고 효과적인 비수술적 치료법으로 자궁내막증 병변을 감소시키고 통증을 완화시키며 환자 만족도가 높아 경험적 약물치료, 수술 후 약물치료, 재발 시 약물치료에 이르기까지 자궁내막증 환자의 장기적인 관리에 임상적으로 적용이 가능하다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Cho B, Roh JW, Park J, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci.* 2020;27:905-915.
2. Chandra A, Rho AM, Jeong K, et al. Clinical Experience of Long-Term Use of Dienogest After Surgery for Ovarian Endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61:111-117.
3. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting Effects of Dienogest in a Randomized, Dose-Controlled Pharmacodynamic Trial of Healthy Women. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1704-1713.

4. Koga K, Takamura M, Fujii T, et al. Prevention of the Recurrence of Symptom and Lesions After Conservative Surgery for Endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104:793-801.
5. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction.* 2014;29:400-412.
6. Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline, Published: 6 September 2017
7. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, et al. Effectiveness of Dienogest in Improving Quality of Life in Asian Women With Endometriosis (ENVISIOeN): Interim Results From a Prospective Cohort Study Under Real-Life Clinical Practice. *BMC Women's Health.* 2019;19:68.
8. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest Is as Effective as Leuprolide Acetate in Treating the Painful Symptoms of Endometriosis: A 24-week, Randomized, Multicentre, Open-Label Trial. *Human Reproduction.* 2010;25:633-641.
9. 2017 자궁내막증 진료지침 대한자궁내막증학회.

자궁내막증의 수술



김 태 중
성균관대 삼성서울병원

“ 자궁내막증 수술은 복강 내 모든 자궁내막증 병변의 제거와 자궁내막증으로 인해 변형된 골반 내 해부학적 구조의 복원이다. 이를 위하여 환자의 증상과 수술의 목적, 질환의 중증도에 따라 개별화된 수술 치료 전략이 필요하다. ”

자궁내막증(endometriosis)은 가임기 여성의 약 10%에서 발생하는 매우 흔한 질환으로, 난임을 겪고 있는 여성의 약 30~50%, 만성골반통으로 고통받는 여성의 약 60~80%에서 존재하는 것으로 알려져 있다. 자궁내막증에는 다양한 치료 방법이 있는데, 크게 통증의 치료와 난임에 대한 치료로 나누어 볼 수 있다. 환자의 상당수가 가임기 여성임을 고려할 때, 자궁내막증의 치료에 있어 가임력 보존과 자궁내막증으로 인한 증상의 교정 사이에 균형이 필요하다. 따라서, 자궁내막증은 환자에게 맞는 개별화된 치료 전략이 요구되며, 여기에서는 자궁내막증의 수술적 치료의 역할에 대해 설명하고자 한다.

1. 자궁내막증의 수술적 치료 적응증

자궁내막증은 수술 이후에도 재발이 잘 되기 때문에, 병변의 수술적 제거 이후에도 약물 유지 요법이 필요한 질환으로 알려져 있다. 난소의 잔존 기능을 고려하여, 수술 횟수 및 범위를 최소화하려는 견해가 있다. 이에 반하여, 여러 장기를 침범하는 질환의 특성을 고려하여 광범위하게 적극적으로 수술하려는 시도도 있다.

대표적인 수술적 치료의 적응증은 다음과 같다.

1) 자궁내막증의 진단을 위해 필요한 경우

조직학적 확진이 필요한 경우, 진단적 복강경 수술을 하게 된다.

2) 약물치료에 효과가 없거나, 약물치료에 부작용 또는 금기증이 있는 경우

약물치료는 자궁내막증의 치료로 효과적인 방법이지만, 항상 효과를 기대할 수 있는 것은 아니다. 피임약, Progestin, GnRH-agonist 등과 같은 호르몬 제제는 부정출혈, 두통, 감정변화, 불완전한 치료 효과 등의 부작용으로 인해 환자의 순응도를 떨어뜨리게 한다. 따라서, 환자가 약물의 장기복용을 원하지 않거나, 수술을 원하는 경우, 약물치료에 부작용이 심할 경우, 또는 약물 복용의 금기증이 있는 경우 수술적 치료를 고려하게 된다.

3) 심부자궁내막증(deep infiltrating endometriosis, DIE)과 심한 골반 통증

자궁내막증이 골반 복막, 방광, 요관, 골반 신경, 질 상부, 직장 근육층 등에 5 mm 이상 깊이 침범하는 경우를 심부자궁내막증이라 한다(그림 1). 이러한 심부자궁내막증의 가장 흔한 침범 부위는 자궁천골인대(약 70%)로 알려져 있으며, 약 12% 정도에서 위장관계(주로 S결장과

직장), 약 5~10% 정도에서 비뇨기계(주로 방광과 요관)를 침범하는 것으로 보고되고 있다. 심부자궁내막증은 주변 조직과의 유착 및 조직의 섬유화를 일으켜 골반의 해부학적 구조를 변형시키고 심한 골반 통증을 유발한다. 또한, 침범 부위에 따라서 배변통, 혈변, 성교통, 혈뇨, 요관폐색에 의한 수신증 등의 증상을 유발할 수 있다(그림 2). 이러한 심부자궁내막증은 약물적 치료가 어려우며, 광범위 수술적 절제가 필요하다.

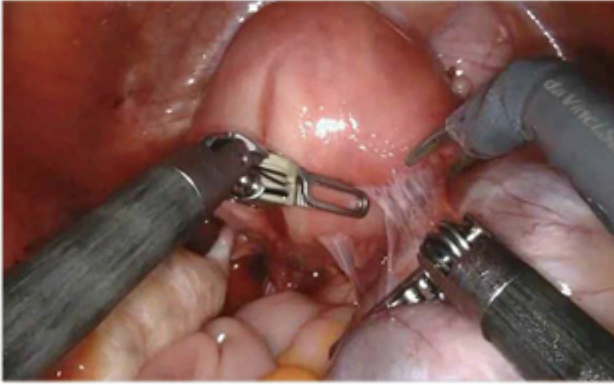


그림 1. 심부자궁내막증에 의한 더글라스와의 폐쇄 (PCDS Obliteration)

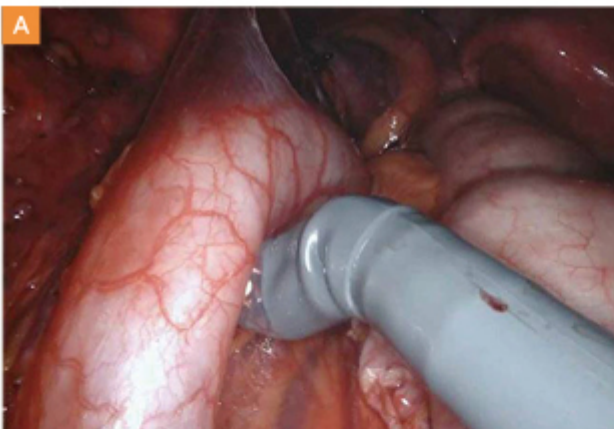


그림 2. 자궁내막증에 의한 요관폐색에 의해 유발된 (A)수요관증(Hydroureter) 및 (B)수신증(Hydronephrosis)

4) 자궁내막종(endometrioma) 및 임신을 원하는 경우
 난소에 생기는 자궁내막종은 자궁내막종 환자의 30~40% 정도에서 나타나며, 다른 양성 난소 종양에 비하여 난소 기능을 현저히 저하시킨다. 또한, 이러한 자궁내막종은 인접한 나팔관, 골반 복막과 심한 유착을 일으켜 난관 수종을 일으키는 등 가임 능력에 심각한 악영향을 끼칠 수 있다. 난임 환자나 향후 임신 계획이 있는 여성에게 자궁내막종의 제거 및 골반 유착 박리는 수술적 치료의 대상이 된다. 그리고, 대부분의 약물치료 제제들은 임신을 방해하기 때문에 임신을 시도하고 있는 환자에 있어서 수술적 치료는 피할 수 없는 선택이 된다. 하지만, 수술로 인한 생식기관의 구조적 손상 가능성, 수술 과정에서 불가피하게 발생하는 물리적 손상(mechanical damage)과 열 손상(thermal damage)으로 인한 난소기능 저하 문제로 인해, 임신을 계획하고 있는 환자 및 의사의 다각도적인 논의를 통하여 수술 여부를 결정하여야 한다. 또한, 수술 이후에도 약물 유지 요법이 필요한 질환의 특성을 고려했을 때, 수술 시점 또한 중요하다.

2. 자궁내막증 수술의 방법

자궁내막증 수술의 목표는 복강 내 모든 자궁내막증 병변의 제거와 자궁내막증으로 인해 변형된 골반 내 해부학적 구조의 복원에 있다. 이러한 수술 목표를 달성하기 위해서 다양한 수술법이 존재하며, 환자의 증상과 수술의 이유, 병변의 위치, 자궁내막종의 심한 정도에 따라 적합한 수술법을 선택해야 한다.

1) 복막 자궁내막증(peritoneal endometriosis)의 수술

복막의 자궁내막증 병변은 자궁내막종 환자에서 매우 흔하게 나타나며 단순 절제(simple excision) 방법과 두극용고기(bipolar coagulator) 또는 레이저 도구(CO2 레이저, 아르곤 레이저)를 이용한 기화(vaporization) 방법 등이 이용된다.

2) 자궁내막종의 수술

통증의 개선을 위한 자궁내막종의 수술적 치료는 논란의 여지가 있다. 자궁내막종의 수술적 치료법은 낭종절제술과 난소배액폐쇄술(drainage and ablation)등이 있다. 낭종절제술은 자궁내막종 내의 낭성액(cystic fluid)을 흡인하고 낭종의 캡슐을 제거하는 방법이다. 난소배

액페쇄술은 낭성액을 배액하고 낭종 표면을 지혈하는 방법이다. 과거 연구에 따르면, 자궁내막종의 치료에 있어서 난소낭종절제술이 난소배액페쇄술을 시행하는 것보다 자궁내막종의 재발과 통증 감소에 효과적이라는 연구 결과가 있었고, ESHRE(European Society of Human Reproduction and Embryology) 진료지침에 따르면 난소배액페쇄술 보다는 낭종절제술을 권고하고 있다.

가임기 여성에서 난소 수술 시에 난소 잔존기능 보존은 중요한 문제이다. 내막종 제거 후 지혈을 위해서는 단순 봉합이나 지혈제를 사용하는 것이, 전기 지혈보다 난소기능 보존 측면에서 유리하다. 따라서, 수술 과정에서 정상 난소 조직과 자궁내막종 캡슐의 분리면을 정확히 찾아 정상 난소조직에 물리적인 손상을 최소화하면서 자궁내막종을 제거하고, 지혈 과정에서 가능한 전기 지혈(electric coagulation)을 피하는 것이 수술 후 난소기능 보존에 중요하다(그림 3).

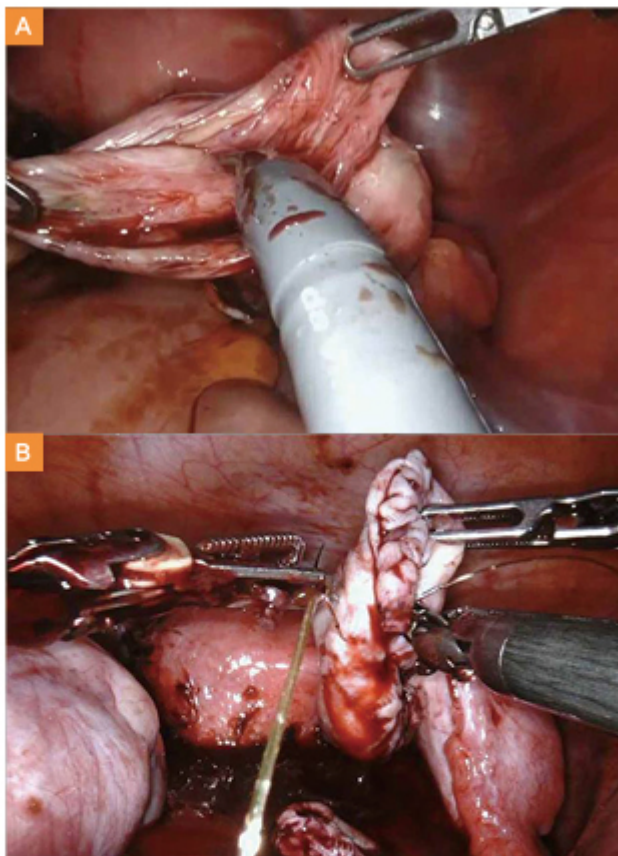


그림 3. 자궁내막종의 수술
(A) 난소 낭종 절제술, (B) 난소 봉합

3) 심부자궁내막종의 수술

심부자궁내막종은 특히 더글라스와(posterior Cul-de Sac), 자궁천골인대, 직장, 요관, 방광 등을 침범하여 골반강 내에 심한 유착을 형성하며, 해부학적 구조를 변형시키고 정상 장기의 기능을 저하시킨다. 이러한 심부자궁내막종은 수술적 치료가 필요하고, 단순한 유착 박리수술에서부터 장 절제, 방광 절제, 요관 절제 등 합병증 발생 빈도가 높은 고위험 수술이 필요한 경우도 있다. 최근에는 신경보존-자궁내막종수술 개념이 도입되어, 골반 깊숙이 위치한 심부자궁내막종을 안전하고 확실하게 제거하기 위하여, 후복막 접근을 하여, 방광 및 직장으로 향하는 신경을 보존하고 있다. 경우에 따라서는 외과 및 비뇨기과 수술의와의 협동 수술이 필요하다(그림 4, 5).

3. 자궁내막종 수술의 접근방법

1) 개복 수술

개복수술은 자궁내막종에 과거부터 사용되어온 수술 방법이지만, 복강경 수술의 발전으로 그 역할이 감소되고 있다. 하지만, 유착이 심한 경우, 거대한 자궁내막종, 심부자궁내막종의 다발성 장기침범으로 광범위 절제 수술이 필요한 경우 개복수술을 고려할 수 있다.

2) 복강경 수술

현재 복강경 수술은 자궁내막종의 진단과 치료에 있어서 표준 치료로 되어있다. 복강경 수술은 개복 수술에 비하여 환자의 회복이 빠르다는 점, 수술 후 상처가 작다는 점, 수술 후 통증이 적다는 점 등 다양한 장점들로 인해 대부분의 수술이 복강경 수술로 이루어지고 있다. 또한, 최소침습수술의 발전으로 인하여, 단일공 복강경 수술도 자궁내막종의 수술에 널리 이용되고 있지만, 심부자궁내막종 수술에는 제한점이 있다고 생각된다.

3) 로봇 수술

자궁내막종의 수술에 있어서 로봇 수술은 복강경 수술에 비하여 여러 장점을 가지고 있다. 예를 들자면, 로봇 팔(robotic arm)을 이용하여 수술함으로써 흔들림 없이 미세하고 정교한 유착 박리가 가능하고, 꺾이는 로봇 팔의 넓은 관절 가동범위(range of motion)는 기존의 복강경 수술로 접근이 어려웠던 더글라스와(PCDS)나 직장에 대한 접근을 용이하게 한다. 또한, 로봇 시스템 복강경 카

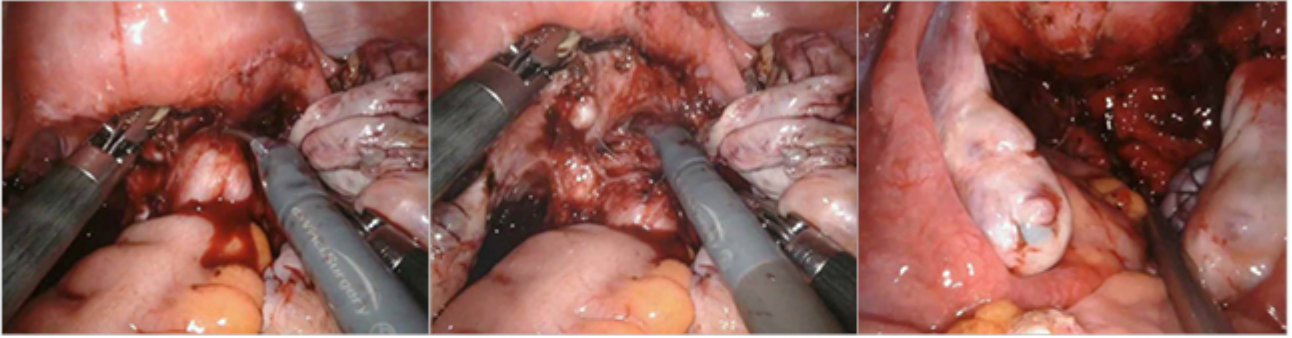


그림 4. 심부자궁내막증에 의해 생긴 더글라스와의 유착박리

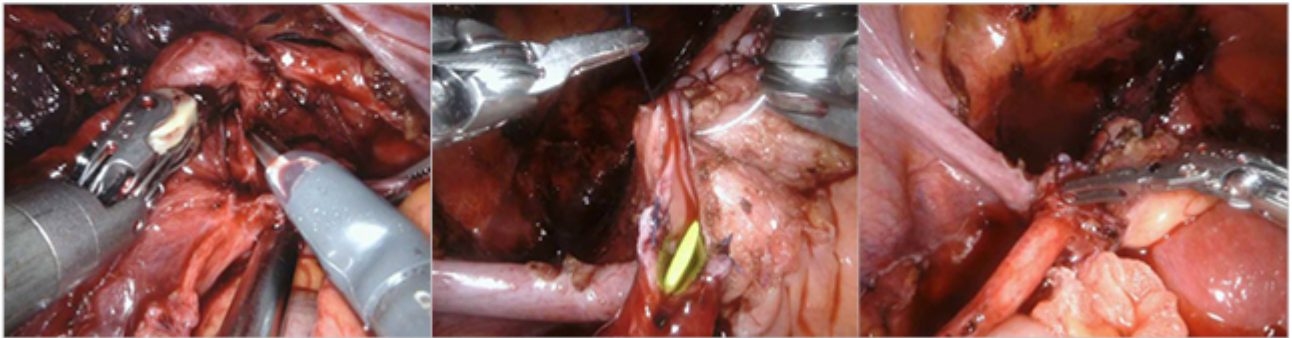


그림 5. 요관 심부내막증에 의한 요관 절제 및 요관방광이음술(Ureteroneocystostomy)

메라는 기존의 복강경 카메라와 비교하여 확대된 이미지를 제공하고, Fire-fly 기술 등을 제공하여 육안으로는 쉽게 관찰할 수 없었던 미세 자궁내막증 병변의 발견을 높인다. 자궁내막증 수술이 단순히 조직을 제거하는 수술이 아니라, 잔존 기능을 생각해야 하는 기능적 수술이라면, 이러한 로봇의 장점이 심분 발휘되는 질환이 바로 자궁내막증이다. 실제로 기존의 복강경 수술과 로봇 수술의 수술 성적을 비교한 연구에서 초기 자궁내막증의 치료에 있어서는 로봇 수술의 우월성이 입증되지는 않았다. 하지만, 진행성 자궁내막증이나 심부자궁내막증으로 인해 광범위 절제가 필요한 경우에는 그 유용성이 확인되고 있다.

하지만, 로봇 수술은 짧은 역사로 인하여 그 유용성에 대한 더 많은 연구가 필요한 상태이고, 복강경 수술과 달리 수술자가 촉각(tactile sense)을 느낄 수 없어 자궁내막증에 의해 변질된 딱딱한 조직을 알기 어렵다는 점, 수술 시간이 상대적으로 오래 걸린다는 점 및 고비용은 로봇 수술이 극복해야 할 과제로 남아있다.

| 결론 |

자궁내막증은 다양한 치료 방법이 존재하는 질환이다. 환자의 상당수가 젊은 가임기 여성임을 고려할 때, 자궁내막증의 치료에 있어서 가임력의 보존과 자궁내막증으로 인한 증상의 교정 사이의 균형이 필요하고, 질환의 중증도에 따라서 산부인과뿐만 아니라 외과, 비뇨기과 등 다양한 영역의 전문가들의 다학제적 접근이 요구되는 복잡한 질환이다. 약물치료만으로도 효과적일 수 있지만, 수술적 치료는 약물치료에 실패한 환자나 심부자궁내막증으로 인한 만성골반통으로 고통받는 환자들에게는 통증의 감소와 재발을 낮출 수 있는 유일한 방법이다. 기술의 발전으로 인해 로봇수술이 특히나 정교한 수술 기술이 요구되는 자궁내막증의 치료에 점점 더 이용되고 있으며, 앞으로 많은 연구가 이루어질 것으로 기대된다.

WOMB
STORY

참고문헌

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1244-1256.
2. Song T, Kim WY, Kim KH, et al. Effect on Ovarian Reserve of Hemostasis by Bipolar Coagulation Versus Suture During Laparoendoscopic Single-Site Cystectomy for Ovarian Endometriomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:415-420.
3. Di Maida F, Mari A, Morselli S, et al. Robotic Treatment for Urinary Tract Endometriosis: Preliminary Results and Surgical Details in a High-Volume single-Institutional Cohort Study. *Surg Endosc*. 2020;34:3236-3242.
4. Berlanda N, Frattaruolo MP, Aimi G, et al. 'Money for Nothing'. The Role of Robotic-Assisted Laparoscopy for the Treatment of Endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2017;35: 435-444.
5. Singh SS, Suen MW. Surgery for Endometriosis: Beyond Medical Therapies. *Fertil Steril*. 2017;107:549-554.
6. Hart RJ, Hickey M, Buckett W, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD004992.
7. R Sinha, M Sanjay, S Kumari, et al. Robotic assisted surgery for endometriosis-"Is the way forward?". *Journal of Obstetrics and Gynecology*; 2016;06;93-102.
8. Berek & Novak's Gynecology. 16 th edition.

비정형 자궁내막증의 처치: 전암 (precancerous) 병변으로서의 자궁내막증



김 용 진
고려의대 고려대학교 구로병원

“ 45세 이후나 폐경 이후에 발생한 자궁내막증, 미분만 여성, 9 cm 이상의 낭종, 높은 에스트로겐 호르몬 상태, 낭종내 고형성분 등의 임상소견이 있는 경우 비정형 자궁내막증이나 전암병변의 가능성을 확인해야한다. ”

| 서론 |

자궁내막증은 가임기 여성에서 비교적 흔히 관찰되는 양성(benign) 질환이다. 병태생리는 아직 완전히 규명되지는 않았으나 월경혈의 역류와 함께 복강 내로 진입한 자궁내막 조직의 이소성 착상이 가장 널리 알려져 왔다. 주요 증상은 월경통, 골반통과 불임이다. 이소성으로 착상된 자궁내막조직이 난소에서 배란과 월경주기와 관련된 호르몬 분비에 반응하여 증식과 쇠퇴출혈, 염증 반응의 반복 과정과 그로 인한 만성적인 변성과 관련된다.

자궁내막증은 양성 질환으로 분류되지만, 몇몇 특징, 조직의 침습성과 손상, 신생혈관 생성, 타 장기로의 침범과 전파 등 악성종양의 행태를 보이기도 한다. 자궁내막증을 가진 여성은 자궁내막양(endometrioid type)이나 투명세포(clear cell) 난소암의 위험성이 2~3배 증가한다고 알려져 있다. 이러한 전암병변으로서의 자궁내막증 형태로 비정형 자궁내막증이 분류될 수 있다. 비정형 자궁내막증은 전형적인 자궁내막증의 특징을 보이지 않는 자궁내막증을 일컫는 용어로 주로 수술적 절제 후 병리적 진단으로 판단된다.

1. 난소암과의 관계

정상자궁 내에 존재하는 자궁내막 조직과 같이 이소성 자궁내막 조직인 자궁내막증 병변에서도 과증식(hyperplasia)이나 세포학적인 이형성(cytological atypia)이 발견될 수 있으며, 이러한 병리적 소견이 자궁내막증 조직에서 관찰될 때 비정형 자궁내막증으로 진단된다. 병리학자들 간에도 이견이 존재하지만 이러한 비정형 자궁내막증은 양성(benign) 자궁내막증의 악성종양(carcinoma)으로의 이행(transition)으로 이해된다. 이전에 발표된 비정형자궁내막증에 대한 임상연구들을 살펴보면 clear cell carcinoma나 endometrioid carcinoma 등의 난소암과 동반된 증례들과 처음에 비정형 자궁내막증으로 진단되었으나 추후에 난소암으로 진행된 증례들이 보고되어있다.

난소암 유병률을 조사한 연구는 자궁내막증 병력이 있는 여성에서 난소암의 발생 가능성이 높아지는 것은 물론이거니와 비정형 자궁내막증 병력이 있는 여성에서 단순한 자궁내막증 병력의 여성에 비해 유의하게 더 높은 위험성을 보여주고 있다. 또한, 자궁내막증식증에서와 같이 복합 자궁내막증식증(complex hyperplasia)이나 세포학적 비정형(cytological atypia)이 동반된 병리 소견이 있는 경우 단순 자궁내막증식증(simple hyperplasia)만

관찰되는 경우보다 난소암이 같이 동반될 위험성이 높다.

2. 병리소견

병리학적으로 비정형 자궁내막증이 진단되기 위해서는 자궁내막증 병변의 세포학적 비정형, 과증식이 관찰되어야 하고 전암성 병변으로의 이행이 관찰되어야 한다. 조직학적인 소견에 의해 두 가지 아형으로 나눌 수 있는데 세포학적 비정형(cytologic 혹은 cellular atypia, 그림 1)과 구조적 비정형(architectural atypia, 그림 2)이다.

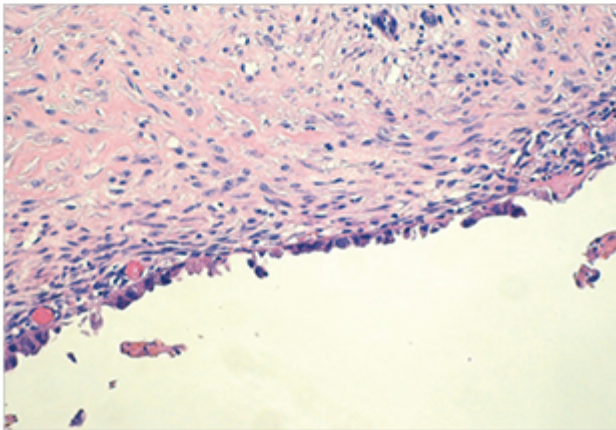


그림 1. 세포학적 비정형 자궁내막증 병리 소견 (H-E 염색, ×100) (출처: J Gynecol Oncol. 2019;30(4):e63)

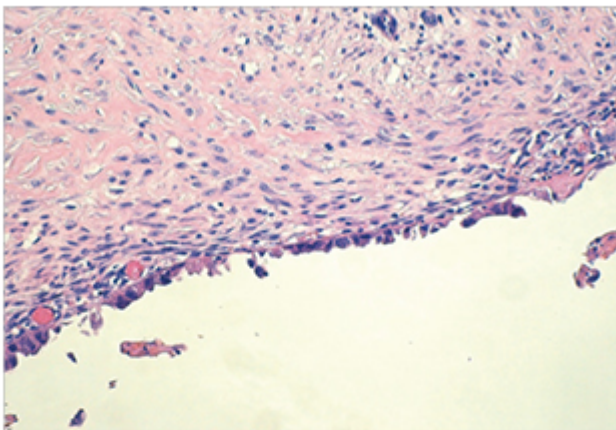


그림 2. 구조적 비정형 자궁내막증 병리 소견 (H-E 염색, ×40) (출처: J Gynecol Oncol. 2019;30(4):e63)

세포학적 비정형 자궁내막증은 상피세포층의 비정형으로 nuclear stratification, hyperchromatism, pleomorphism 등의 특징적 소견이 관찰되고, 구조적 비정형 자궁내막증은 자궁내막조직의 과증식 발현이 특징이다. 물론, 이 두 가지 특징이 같이 공존하는 경우도 있다. 비정형 자궁내막증은 세포 이형성과 과도한 증식

을 특징으로 한다. 그러나 형태학적 평가를 통해 비정형 자궁내막증을 진단하는 것은 병리과 전문의의 충분한 경험과 정확한 판단을 필요로 한다. 자궁내막증 병변에 대한 병리 관찰에서 이러한 비정형 변형은 보고에 의하면 0.7~2.5%에서 발생한다고 알려져 있다.

3. 임상 양상

임상 소견을 통해 전형적인 자궁내막증과 비정형 자궁내막증을 구별하기는 불가능하다. 보고에 따르면 염증반응이 심한 경우 전암성 병변을 시사하는 병리 결과가 유의하게 높게 발견된다고 하며, 자궁내막증 조직 실질의 증대된 혈관발달이나 출혈이 증가한다고 한다. 그러나 난소에 낭종을 형성하지 않고 복벽에 비정형 자궁내막증 병변을 형성하여 전암병변으로 진행한 증례도 보고되는 등 임상 양상은 다양할 수 있어 수술적 절제 후 병리 검사 이전에 진단하기는 어렵다.

여성 연령 45세 이후 혹은 폐경 이후에 발생한 자궁내막증 소견이나 미분만 여성, 9 cm 이상의 낭종, 내인성의 높은 에스트로겐의 호르몬 상태, 낭종 내에 고형성분이 관찰되는 경우 비정형 자궁내막증이나 전암병변의 가능성이 높다.

4. 치료

비정형 자궁내막증의 치료에 있어서 가장 문제점은 진단 과정부터 시작된다. 우선, 신뢰할 수 있는 비침습적인 자궁내막증의 진단 방법이 없다. 알려진 것처럼 자궁내막증 환자의 추적관찰에서 사용하는 CA-125는 자궁내막증의 진단 및 예후 판단에 한계가 있다. 자궁내막증, 혹은 비정형 자궁내막증의 확진을 위해서는 수술적 방법을 통한 조직검사가 필수적이다. 그러나, 영상학적인 판단을 통해 수술적 치료 결정을 내리기 위해서는 호소하는 증상의 양상, 크기, 환자의 연령, 향후 임신 계획 등을 임상적으로 고려해야 한다. 따라서, 대부분 경험적인 호르몬 치료를 통한 경과 관찰이 선행되는 경우가 많고 경우에 따라 진단이 늦어질 가능성을 배제할 수 없다.

수술적 제거는 가장 중요한 치료 방법이다. 병변의 절제와 수술 중 동결절편(frozen section), 혹은 수술 후 병리적 확진은 전형적인 자궁내막증과 비정형 자궁내막증

진단 및 치료의 'gold standard'라고 할 수 있다. 약물치료를 반응하지 않거나 증상의 호전이 없는 경우, 빠른 임신 계획을 가지고 있어 약물치료가 불가능한 경우가 수술적 치료 대상이라고 할 수 있다.

가장 흔한 합병증이 난소 기능의 저하이니만큼 정상 난소조직의 손상을 최소화하는 집도의의 노력이 필요하다. 이를 고려하여 초음파를 통한 자궁내막중 흡입(ultrasound-guided-aspiration)이나 경화술(sclerotherapy), 배액(drainage) 및 전기응고술(electric coagulation) 등의 효용성을 주장하는 연구들이 있으나, 비정형 자궁내막중의 재발과 전암성 변이의 가능성을 고려해야 한다.

약물요법에는 GnRH agonist 투여와 Ulipristal acetate와 같은 선택적 프로게스테론 수용체 조절제(selective progesterone receptor modulator, SPRM) 등이 사용될 수 있고, 면역 조절제, 방향화효소 억제제 등의 사용이 효과가 있다는 연구가 있다. 이러한 약물요법은 수술

후 재발 위험성을 낮추기 위한 장기적 치료계획으로 고려될 수 있다.

장기적인 경구피임제 사용은 자궁내막중 진행 위험성을 감소시킨다. 그 효과는 배란 억제와 이소성 자궁내막 세포의 증식 억제와 관련 있다. 따라서 경구피임제나 프로게스토겐의 장기적인 사용은 자궁내막중의 병력이 있는 여성에서 자궁내막중 관련 난소암(endometrioid ovarian carcinomas (ENOC), clear cell ovarian carcinomas (CCOC))의 유병률을 낮출 수 있다고 보고되고 있다.

이전에 발표된 한 연구에 의하면 자궁내막중 병력이 있는 여성이 10년 이상 경구피임제를 복용한 경우, 복용하지 않은 여성에 비해 난소암 발생 위험성이 약 5분의 1로 감소된다고 하였다.

자궁내막중 관련 난소암의 위험인자와 잠재적 중재술은 다음 표에 정리되어있다(표 1).

표 1. 자궁내막중 관련 난소암 예방(Clin Obstet Gynecol. 2017;60(4):711-727)

Potential Risk Factors			Potential Interventions (?)
Baseline	Index Surgery	Testing of Surgical Specimen	
Medical-demographic factors Age (+) Nulliparity(+) Infertility (+) Hormonal contraception (-) Family history of ovarian cancer (+) Surgical factors Previous tubal ligation or Salpingectomy (unilateral or bilateral) (-) Previous hysterectomy (-) Previous oophorectomy (unilateral or bilateral) (-) Biological factors Genetic risk quintile (based on inherited polymorphisms) (+) Current ovarian endometrioma on ultrasound, including sonographic features such as size (+)	Surgically confirmed ovarian endometrioma (+) Complete excision of all visualized endometriosis lesions (-?) Concurrent hysterectomy, salpingectomy, and/or oophorectomy (-)	Histologically atypical endometriosis within surgical specimen (+?) Biomarkers of abnormality in endometriosis microenvironment within surgical specimen (+?) Presence of cancer-driver somatic mutation in endometriosis cells within surgical specimen (+?)	Hormonal contraception Repeat surgery for definitive procedure (hysterectomy and/or bilateral salpingo-oophorectomy) Serial ultrasound Surveillance

(+) indicates increased risk; (-), decreased risk; (+? Or -?), likely direction, but further research needed to establish relationship.

6. 결어

비정형 자궁내막증의 치료에 있어서 가장 중요한 요소는 비정형 자궁내막증이 가진 전암병변으로서의 특징일 것이다. 따라서 전형적인 자궁내막증과 구별할 수 있는 정확한 선별검사 방법의 필요성은 일반적인 난소암 선별검사의 필요성 이상으로 중요한 과제라고 할 수 있다. 그러나, 현재까지 효과가 입증된 난소암 선별검사 방법은 없으며, 비정형 자궁내막증을 수술적 치료 전에 판단할 수 있는 선별검사도 없는 실정이다. 최근 비약적으로 발전하고 있는 분자진단기술을 통해 조기 암 진단과 예후 예측이 가능한 시대가 빨리 도래하길 기대한다. 그때까지 자궁내막증을 치료하는 임상으로서 전암병변으로서의 비정형 자궁내막증에 대한 관심은 매우 중요한 관점일 수 있다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated Ovarian Cancers. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60:711-727.
2. Niguez Sevilla I, Machado Linde F, Marin Sanchez MDP, et al. Prognostic Importance of Atypical Endometriosis With Architectural Hyperplasia Versus Cytologic Atypia in Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *J Gynecol Oncol.* 2019;30:e63.
3. Mikhaleva LM, Davydov AI, Patsap OI, et al. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37:2580-2603.
4. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, et al. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:186-192.
5. Krawczyk N, Barys-Paluchowski M, Schmidt D, et al. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76:176-181.
6. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, et al. Endometriosis-associated Ovarian Cancer: A Review of Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14:5367-5379.
7. Vercellini P, Vigano P, Buggio L, et al. Perimenopausal Management of Ovarian Endometriosis and Associated Cancer Risk: When Is Medical or Surgical Treatment Indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:151-168.
8. Tanase Y, Kawaguchi R, Uchiyama T, et al. Long-Term Follow-Up after Surgical Management for Atypical Endometriosis: A Series of Nine Cases. *Case Rep Oncol.* 2019;12:76-83.
9. Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H, et al. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. *Case Rep Oncol.* 2013;6(3):480-484.
10. Munksgaard PS, Blaakaer J. The Association Between Endometriosis and Ovarian Cancer: A Review of Histological, Genetic and Molecular Alterations. *Gynecol Oncol.* 2012;124:164-169.

재발성 자궁내막증의 처치



조 시 현
연세의대 강남세브란스병원

“ 자궁내막증 치료의 목표는 통증 완화, 난임 치료, 악성 배제, 재발 방지에 있다. 그러나 약물 치료, 수술적 치료에도 불구하고 5년의 추적관찰 기간 내에 15~56%의 환자들에서 재발하며, 35세 이하의 가임기 여성에서 재발률이 유의하게 높아 치료에 어려움을 겪게 된다. ”

1. 자궁내막증 재발 기전

자궁내막증 발생은 생리혈의 역류에 의하여 발생한다는 가설이 제일 유력하지만, 그 외 여러 다른 기전들이 상호 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, 자궁내막증의 재발은 치료 후 새로운(de novo) 병변 혹은 잔여 병변의 제자리(in situ) 성장에 의한 것으로 여겨진다. 대부분의 자궁내막증의 재발은 수술 후 30개월 경 발생하는데 이는 이소성 자궁내막 세포가 재 착상 되고 새로이 자라는데 걸리는 시간이며, 대략 초경 이후 난소에 자궁내막종(endometrioma)이 발생하는 기간과 비슷하다.

2. 자궁내막증의 재발률과 위험 인자

자궁내막증의 재발은 통증의 재발, 자궁내막증 병변의 임상적 발견, 영상장치(질식 초음파나 자기공명영상 등)에 의한 발견, 혈청 CA-125의 상승, 혹은 재수술에서의 자궁내막증 병변 발견 등으로 다양하게 정의한다. 따라서 재발률 역시 2년의 추적관찰 기간 동안 0~89.6%, 5년의 추적관찰 기간 동안 15~56%로 범위가 매우 넓다.

난소의 자궁내막증의 경우 2~5년에 12~30%의 재발률,

복막에 발생한 자궁내막증은 1년에 4.1%, 2년에 6.7%의 재발률을 보이는 것으로 보고되었다. 자궁내막증의 크기가 클수록, 자궁내막증의 단계가 중증일수록, 유착이 심할수록 재발률이 높았으나, 자궁내막증의 개수나 위치(한쪽 혹은 양쪽 난소)에 대한 영향은 연구자마다 결과가 상이하다. 수술이 근치적일수록(more radical), 즉 의심스러운 병변을 모두 제거할수록 재발률이 낮았다는 보고가 있으며, 따라서 35세 이하의 젊은 여성에서 수술 시 가임력 보존을 위해 최대한 보수적으로 수술을 할 경우 재발률이 높은 경향을 보인다. 또한 가족력이 있는 경우, 혈청 CA-125 수치가 높았던 경우, 재발률이 더 높은 결과를 보이고 있다.

3. 자궁내막증 재발의 진단

자궁내막증에서 나타나는 통증은 생리통, 성교통, 골반통 등이 있다. 생리통이 가장 흔하며, 심부자궁내막증(deep infiltration endometriosis)은 성교통, 골반통과 연관이 깊다. 이러한 통증의 재발이 자궁내막증의 재발을 시사할 수 있으나 통증 자체를 객관적으로 평가할 수 없고 환자에 의한 주관적인 기준으로 평가를 해야 한다는 점에 있어 재발 진단이 모호할 수 있다. 검사자가 환자를 진찰하면서 골반의 섬유증 구역이나 만져지는 결절

이 있을 때 재발을 의심해 볼 수 있다. 그러나 이 또한 약물치료로 인한 변화일 수 있고, 검사자의 주관적인 평가일 수 있다는 문제가 있다.

질식 초음파에 나타나는 영상 소견으로 재발 여부를 의심할 수 있다. 내부에 얇은 잔기둥을 형성하고, 내부 격막이 있거나 없고, 껍질에 혈관 형성이 없거나 적으면서, 둥글고, 균질한, 저음영의 낭종이 적어도 2 cm 크기로, 적어도 2번의 생리 주기 이상 존재할 때 자궁내막종의 재발을 의심하게 된다. CA125 수치가 정상 수치의 2배 이상 상승의 경우도 재발을 의심할 수 있는 소견이다. 그러나 CA125는 암, 만성질환 등에서 모두 상승할 수 있어 민감도가 떨어진다.

어쨌든 이들 각각으로만 자궁내막종의 재발을 판단하기에는 부족하며, 여러 요인이 함께 고려되어야 한다. 재수술에서 자궁내막종 병변을 발견하여 조직학적으로 확인을 하지 않는 한, 통증과 동반되어 질식 초음파에 자궁내막종을 의심할 소견이 나타난다면 재발을 강력하게 의심할 수 있다.

4. 자궁내막종의 재발 방지 및 치료

자궁내막종 병변은 에스트로겐에 의한 자극으로 발생하고 성장하는 것으로 알려져 있다. 수태를 위한 정상 에스트로겐 농도는 혈중 40~400 pg/mL인데, 이는 자궁내막종 발생 및 재발 조건이 된다. 따라서 최소한으로 폐경 수준의 농도까지 낮추지 않으면서, 자궁내막종 재발을 막기 위한 저에스트로겐 상태인 50~70pg/mL로 유지하는 것이 치료에 있어 원칙이다. 사용할 수 있는 약제는 황체호르몬 제제, 경구피임약, 생식샘자극호르몬방출호르몬 작용제(GnRH agonist; Gonadotropin-releasing hormone agonist), 아로마타제 억제제 등이 있다.

황체호르몬 제제는 임신과 유사한 상태를 만들어 자궁내막종 재발을 억제하는 효과를 갖고 있으며, 경구 프로게스틴제제, 자궁 내 삽입 장치, 주사제 형태로 출시되어 있다. 경구 제제는 디에노게스트(매일 2 mg 복용), norethindrone acetate(매일 5 mg 복용) 등이 있다. 디에노게스트의 경우 매일 2 mg 을 24주 이상 복용하였을 때, 재발된 자궁내막종 크기, 통증, CA125가 유의하게

감소했다는 연구가 있다. 자궁 내 삽입 장치는 레보노게스트렐(levonorgestrel) 52 mg이 포함되어 매일 10~20 µg의 레보노게스트렐을 방출하며 5년간 유지할 수 있는 형태로 개발된 미래나가 대표적이다. 주사제는 데포 프로베라(depo provera, 104 mg을 3개월마다 피하주사), medroxyprogesterone acetate(30 mg을 6개월 동안 매일 복용한 후, 2개월 동안 2주 간격으로 100 mg을 근육 주사, 이후 4개월 동안 1개월 간격으로 200 mg을 근육 주사)가 있다.

자궁내막종 수술 후 추가적인 치료를 하지 않는 군, 경구 프로게스틴(디에노게스트)을 복용한 군, 레보노게스트렐 자궁 내 장치를 삽입한 군으로 나누어 24개월간 추적 관찰한 연구에서 재발률을 비교한 결과 추가 치료를 하지 않은 군에서 32.5%, 경구 프로게스틴 복용한 군에서 3.8%, 레보노게스트렐 자궁 내 장치 삽입 군에서 9.7%를 보였다. 단 각각 제제의 효과를 동등한 조건(나이, 유지기간)에서 비교한 연구가 없어 우월성은 판단이 어렵다.

황체호르몬 제제를 사용하는 약 30%의 환자에서는 부정 출혈이 발생할 수 있으므로 지속적인 추적관찰이 요구된다. 또한 9%의 환자에서는 황체호르몬 제제가 반응하지 않는데, 이는 황체호르몬수용체 동형 단백질 B가 하향조정되었기 때문이다.

경구피임약도 자궁내막종 재발 예방에 사용될 수 있다. 배란을 억제하고, 자궁내막종 병변의 위축과 탈락을 유도하는 원리로, 단상성 에스트로겐-프로게스틴 제제가 주로 사용된다. 주기적 혹은 지속적으로 복용할 수 있는데, 지속적으로 복용하는 것이 효과적이며, 1년 이상 복용하는 것이 효과적으로 알려져 있다.

생식샘자극호르몬 작용제, 아로마타제 억제제는 폐경과 유사한 상태를 만들어 자궁내막종 재발을 억제한다. 생식샘자극호르몬 사용 시 음성피드백에 의해 난소에서 생식샘자극호르몬 수용체가 억제되고, 여포자극호르몬(FSH; follicular stimulation hormone)과 황체형성호르몬(LH; luteinizing hormone)을 감소시켜 저에스트로겐 상태를 만들게 된다. 생식샘자극호르몬 작용제는 leuprolide depot(3.75 mg을 1개월 간격으로 피하주사,

11.25 mg을 3개월 간격으로 피하주사), goserelin(3.6 mg을 1개월 간격으로 피하주사, 10.8 mg을 3개월 간격으로 피하주사), nafarelin(200 µg을 매일 두 번 비강내 주입) 등이 있다.

생식샘자극호르몬 길항제 역시 자궁내막증 치료에 사용할 수 있다. 저에스트로겐 상태를 만드는 원리는 작용제와 같으나, 작용제 투여 초기에 여포자극호르몬, 황체형성호르몬의 형성을 억제하지 못하는 점을 보완한다. Elagolix 150 mg을 매일 복용하는 용법으로 최근 소개되었으나 아직까지 널리 사용되지는 않고 있다.

다른 치료에 반응하지 않는 경우 아로마타제 억제제를 사용해볼 수 있다. 아로마타제 억제제는 난소, 말초조직에서 안드로겐이 에스트로겐으로 변환되는 과정을 억제해 일시적 폐경 상태를 유도한다. 레트로졸(2.5 mg을 매일 복용), 아나스트로졸(1 mg을 매일 복용) 등이 시판되어 있다.

생식샘자극호르몬 작용제/길항제, 아로마타제 억제제 모두 일시적인 폐경 상태가 유도되어 6개월 이상 사용시 골밀도 저하 등의 문제가 발생할 수 있어, 저용량의 에스트로겐 보충이 필요하다.

자궁내막증의 수술적 치료는 가임력, 통증 여부 등을 고려하여 결정하여야 한다. 임신을 원하지 않는 경우, 근치적 수술을 시행할 수 있다. 근치적 수술은 자궁전절제 및 양측 난소 난관 절제술, 자궁내막증 병변 부위 제거를 포함한다. 수술의 범위가 클수록 통증의 재발은 감소하나, 약 20%의 환자에서는 통증이 경감되지 않거나 악화되는 경향도 보고되고 있다. **WOMES STORY**

참고문헌

1. 대한자궁내막증연구회, 자궁내막증, 세종출판사, 2016;287-292
2. 대한자궁내막증학회, 자궁내막증, 군자출판사, 2017;239-244.
3. Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, et al. Recurrent Endometriosis: A Battle Against an Unknown Enemy. *The european journal of contraception & reproductive health care.* 2019;24:464-474.
4. Lee JH, Song JY, Yi KW, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reproductive science.* 2018;25:1515-1522.
5. Lee KH, Jung YW, Song SY, et al. Comparison of the Efficacy of Dienogest and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System After Laparoscopic Surgery for Endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research.* 2018;44:1779-1786
6. Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstetrics&Gynecology.* 2018;131:557-571.
7. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009;15:441-461.
8. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, et al. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24:376-379.
9. Liu X, Yuan L, Shen F, et al. Patterns of and Risk Factors for Recurrence in Women With Ovarian Endometriomas. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1411-1420.

증례로 살펴보는 난소 자궁내막종의 임신 중 변화: 암과의 감별이 중요하다.



성 석 주
차의과대학 강남차병원

“ 임신 중에 난소의 내막종의 크기가 커지고 모양이 악성 변화가 의심되어 수술했던 증례이다. ”

36세 여자 환자가 생리통이 있어서 병원에 내원했고 초음파에서 우측 난소의 자궁내막종이 3.5 cm 크기로 있었다(그림 1).

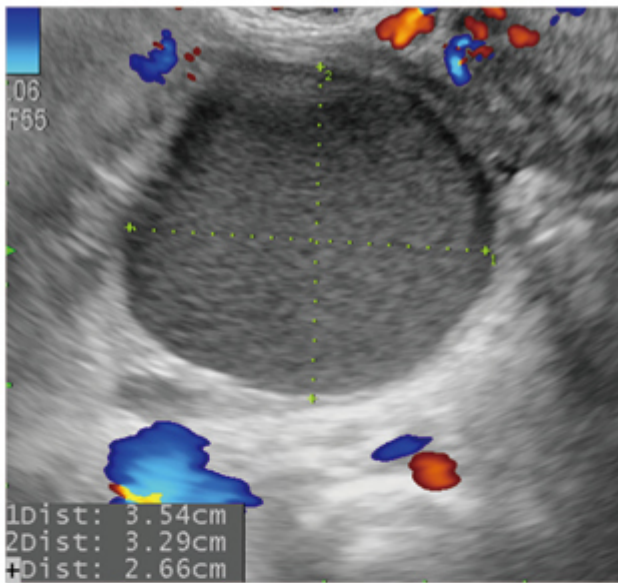


그림 1. 초음파 : 우측 난소에 3.5 cm 크기의 자궁내막종이 보인다.

결혼은 했고 자녀는 없는 상태였다. 내막종의 크기가 큰 편이 아니고 증상이 별로 심하지 않아서 바로 수술하거나 치료하지 않고, 추적 검사하며 자연임신 시도를 하기로 하였다. 1년 이상의 임신 시도에도 잘 안되어, 시험관 시술을 해서 임신에 성공했다.

임신 초기에는 별 변화 없이 잘 유지되었으나 임신 2사분기에 이르러서 내막종의 크기가 급격히 커져서 본원 부인과로 전원되었다.

내원 당시 임신 17주였고, CA-125 수치는 45 U/mL로 약간 증가되어 있었고, 조영제 없이 촬영한 MRI에서는 우측 난소에 10.8 cm 크기의 T1, T2 high SI masses with lobulated peripheral mural nodules가 보였다(그림 2).

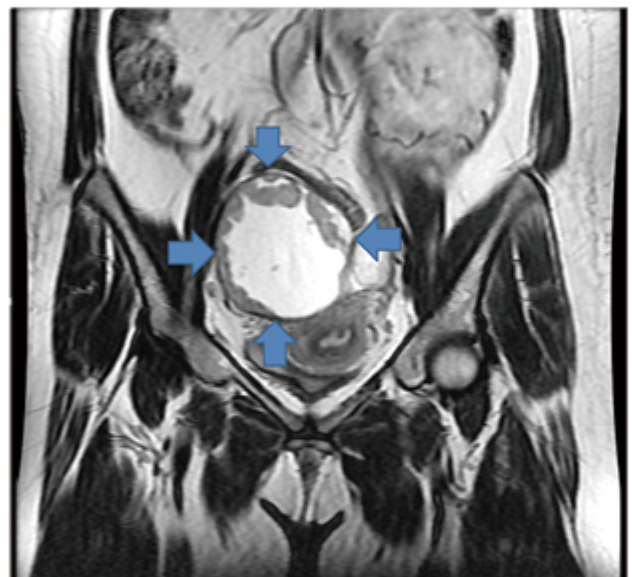


그림 2. MRI : masses with lobulated peripheral mural nodules

임신 중이라 조영제를 사용하지 않았기 때문에 mural nodules의 패턴을 정확히 판단하기는 어려웠지만, 자궁 내막종의 가능성이 높지만 악성 변화도 고려해야 하는 상황이었다.

정중앙 절개로 개복 수술을 시행하였고, 우측 난소 종양 절제술을 시행하였다. 수술 중 시행한 응급 동결절편 검사에서 양성 종양으로 나와서 수술을 종료하였다. 수술 후 경과에 특이 소견 없었고, 최종 조직검사 결과 우측 난소의 자궁내막종으로 판정되었다. 일상적으로 산전 관리를 받고 임신 41주에 자연분만하였다.

임신 중 발견되는 부속기 종양은 일반적으로 양성이기 때문에 일반적으로 주의 깊은 영상 평가 후 보존적으로 관리한다. 악성부속기 종양의 비율은 1% 미만이다. 그러나 양성종양이라도 증상을 유발하고 산과적 합병증을 일으킬 수 있다. 임신 중 보존적 관찰을 할 것인지 또는 수술을 할 것인지는 환자에 대한 임상적 평가에 크게 좌우된다. 종양이 악성일 가능성, 발견 당시의 임신 주수, 산모나 태아에 미칠 위험성 등의 요소들을 고려해야 한다. 임신 중 난소암이 의심되는 경우 소아과, 부인과, 산과, 영상의학과, 마취과 등의 광범위한 다학제 협력이 필요하다. 다행히 대부분의 임신 중 난소암은 초기에 발견되기 때문에 산모나 태아 양쪽에 비교적 좋은 예후를 보인다.

임신 중 자궁내막의 decidual change는 높은 프로게스테론 농도 때문에 발생한다. 난소의 자궁내막종은 임신 중에 흔히 볼 수 있지만, 난소 내막종의 decidualization은 드물다. 임신 중 높은 프로게스테론의 농도는 보통 자궁 내막종의 퇴화에 좋은 영향을 줄 것으로 생각되지만 간혹 이 경우처럼 거꾸로 진행하거나 파열을 유발할 수도 있다.

초음파는 사용하기 쉽고 안전성이 뛰어나서 임신 중 부속기 종양을 평가하는 1차적인 방법이지만 종종 결과가 비특이적이어서 정확한 진단을 위해 MRI 등의 추가적인 검사가 필요하다. 임신 중 MRI 촬영은 태아에 대한 기형 유발 가능성 때문에 보통 조영제 사용 없이 시행한다. 내인성 및 외인성 에스트로겐이 과다한 경우 난소의 내

막종은 환자의 0.7~1%에서 악성으로 변형될 수 있다. 내막종 내에 고형성 결절의 형성은 임신 여부와 상관 없이 악성을 의심할 수 있는 소견이다. 게다가 이 경우 처럼 초음파나 MRI 모두 난소 내막종의 decidualized change가 난소암과 유사하게 보일 수 있어 진단상의 어려움이 있다.

하지만 몇몇 보고에서 악성 변화로부터 decidualization을 구분할 수 있는 영상 기준이 제안되었다. 초음파에서 decidualization은 내막종 내에 혈류량이 증가되어 있는 smooth and lobulated solid nodules가 보이지만 시간 간격을 두고 촬영했을 때 자라지 않는 특징이 있다. 반대로 난소암에서 보이는 고형 부분은 종종 불규칙한 모양을 보인다.

MRI에서는 high signal intensity와 전체적인 모양에서 decidualized endometrioma와 임신 자궁의 decidualized endometrium은 거의 비슷한 모습을 보인다. 이와는 달리 난소암의 경우 T2 weighted imaging에서 벽의 결절이 약간 high to intermediate intensity를 보인다.

임신 중에는 CA-125 수준이 높아지는데, 이것은 자연적인 현상이다. 따라서 CA-125가 일반적으로 악성 종양의 감별에 유용할지 몰라도 임신 중에는 효용성이 떨어진다. 하지만 일정 기간을 두고 연속적 측정했을 때 별 변화가 없다면 양성 종양임을 예측하는 데 도움이 될 수 있다.

결론적으로 임신 중 난소의 자궁내막종은 decidualized change를 보이는 경우 난소암과 유사한 모양을 보일 수 있다. 하지만 이런 변화에 대한 지식을 가지고 있고 초음파와 MRI 소견을 잘 조합하면 진단이 가능하고 적절한 관리가 가능하다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med.* 1997;16:447-452. quiz 453-454.
2. Miyakoshi K, Tanaka M, Gabionza D, et al. Decidualized ovarian endometriosis mimicking malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1625-1626.
3. Telschak NA, Yeh BM, Joe BN, et al. MRI of adnexal masses in pregnancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:364-370.
4. Poder L, Coakley FV, Rabban JT, et al. Decidualized Endometrioma During Pregnancy: Recognizing an Imaging Mimic of Ovarian Malignancy. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:555-558.
5. Machado F, Vegas C, Leon J, et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol.* 2007;105:446-450.
6. The Royal College of Radiologists. Gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. London: The Royal College of Radiologists; 2007.
7. Leiserowitz GS, Gumbs JL, Oi R, et al. Endometriosis-related malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:466-471.
8. Aslam N, Ong C, Woelfer B, et al. Serum CA125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG.* 2000;107:689-690.



UMT 매거진 독자후기 EVENT

Survey EVENT!

네이버 등 검색창에서
QR 코드 검색 후 스캔합니다



움트 매거진이 보다 나은 정보지로 거듭나기 위해
독자선생님들의 소중한 의견을 듣고자 합니다!

참여 방법 | '핸드폰 QR 코드' 접속

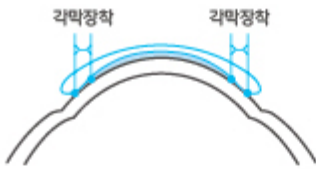
참여하시는 분들 중 매주 추첨하여
'스타벅스 아메리카노' 기프티콘을 발송해 드립니다.
언제나 선생님들의 소중한 의견을 기다리고 있습니다.



Onefit[®]

SCLERAL LENS

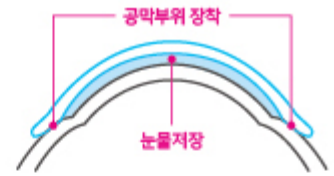
THE CRISP, CLEAR VISUAL ACUITY OF A GP LENS MEETS
THE HYDRATING COMFORT OF A SOFT LENS



+



→



하드렌즈

- 시력교정 효과
- 높은 산소 투과성
- 착용감 불편 해소

소프트렌즈

- 난치 교정 미약
- 산소투과율 낮아 눈건강 우려

공막렌즈

- 하드렌즈와 소프트렌즈의 장점을 결합
- 풍부한 눈물층으로 렌즈가 각막에 닿지 않아 건조증 및 각막이상 환자에게 적합



공막렌즈 특징

- 01 소프트렌즈만큼 편안한 착용감
- 02 바람과 먼지, 각종 위험으로부터 눈을 안전하게 보호
- 03 높은 산소 투과성으로 안구 건조감 개선
- 04 눈물층을 통한 불규칙 난시 교정 효과



어떤 환자들에게 필요한가?

- 01 각막천공창, 혼탁과 동반된 불규칙난시
- 02 원추각막, 각막이식 후
- 03 라식, 라섹 후 근시진행
- 04 Stevens Johnson Syndrome
- 05 심한 안구건조증
- 06 고도근(원)시, 고도난시
- 07 소프트렌즈, 컬러렌즈 부작용
- 08 다초점안경 부적응 노인

WEBSITE GRAND OPEN

Medical Magazine 웹사이트 오픈

움트 매거진 웹사이트가 새롭게 인사드립니다



'구슬이 서 말이라도 꿰어야 보배'라는 옛말을 되뇌며,
어렵게 모아온 구슬을 다듬어 더욱 쓸모 있고 귀하게 만들고자
그 동안의 의학정보와 지견을 총망라하는
의료정보 교류의 대표 웹사이트를 구축하였습니다.



1
한눈에 보이는
8종 매거진

2
쉽고 편리한
정보 검색

3
키워드
검색 강화

QR코드 접속 ▲
매거진 웹사이트 바로가기

- 앞으로 더욱 향상된 서비스를 제공하고자 지속적으로 업데이트를 할 예정이니, 많은 관심과 이용 부탁드립니다 -

G L U 1 0 0

간을 세탁하자!

약/물/해/독 OK

간/장/보/호 OK

Glutathione을 주성분으로 질병에 쉽게 노출되어 있는 현대인을 위해 개발한 제품
생리물질로 인체에 부작용이 없으며 항산화작용,¹⁾ 각종 질환예방을 위한 약물해독작용,²⁾ 간장보호³⁾ 등 효능·효과

제품이 필요한 환자가 있습니까? **글루100정**
항산화작용으로 부작용 없이!

*원료약품 및 분량: 1정 중 글루타티온(원분원형) 100mg *대상: 흔해의 만성 질환과 각종 *효능 효과: 약물중독 *항산화작용: 성인: 글루타티온으로
서 1회 50~100mg, 1일 1~3회복용한다. 연령, 증상제 따라 적절히증감한다. *사용상의 주의사항: 다음과 같은 경우 약의 복용을 즉시 중지하고 의
사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상급시간동안 한 이 정부분서를복용하지말 것. 1)과민증 -드물게알레르기가 나타날수 있다. 2)소화기계: 드물게 식욕부진,
구역, 구토, 위통 등이 나타날 수 있다. *재정량의주의사항: 1)어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다. 2)의약품용 병의 용기에서 꺼내어 다른 용기에
보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 품질저하의 원인이 될수 있으므로 병의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다. *재정량법: 기밀용기 실온
(1~30도)보관 *사용기간: 재포일로부터 36개월 *제조단위: 300정/병 *유통사: ㈜ 바이오피제약 경기도 화성시 장안읍제약로 2길 18

[Reference] 1) 강력한 항산화제. Alternative Medicine Review 1997;2(3):155-176. 2) 간의해독과정에 중요한 역할. Alternative Medicine
Review 1998;3(3):187-198. 3) 글루타티온은 아세타미노펜-변에 의한 간독성에 영향을줍니다. GUT1988;29(1):153-157.





SOLUTION

연구자 임상시험

움트 가 해결 해드립니다



Protocol, CRF, ICF 작성



행정적 불편함



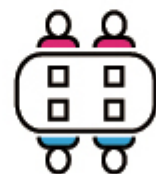
DM



통계



고비용의 e-CRF



Audit

소중한 의견을 서치메드솔루션이 담겠습니다

Scan to discover!



[http://v1.estimatesheet.kr/
searchmedsolution1.asp](http://v1.estimatesheet.kr/searchmedsolution1.asp)



설문에 참여하세요!



**SEARCHMED
SOLUTION**
Research Base Mentoring

서치메드솔루션(SearchMed solution)은 움트 매거진 독자 7만 여 전문의를 대상으로
매 분기마다 리서치를 통해 자료를 수집, 분석하고 공유하는 리서치솔루션입니다.

스타트업의 기회를 발견하는 광고 기발한 광고의 주인공이 되세요

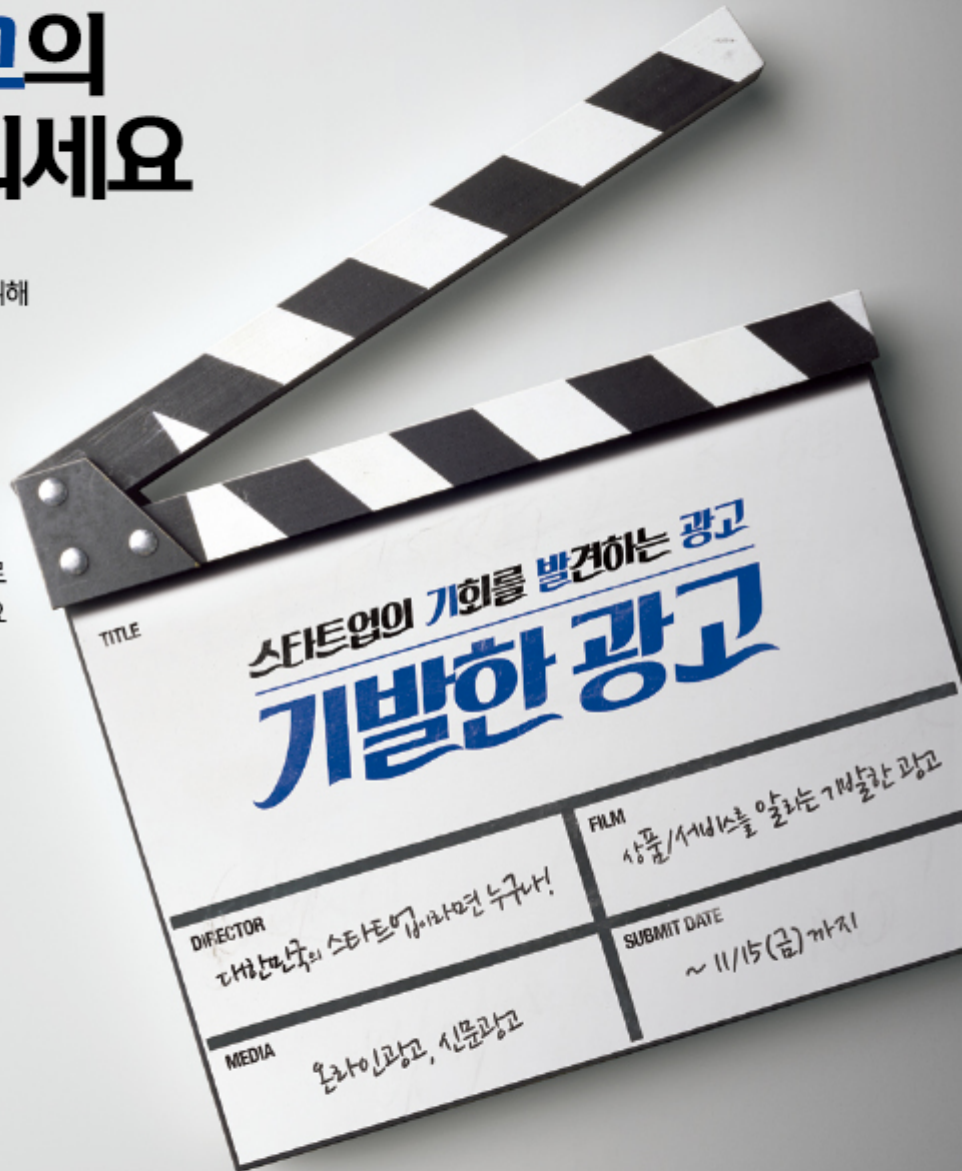
대한민국의 내일을 이끌 스타트업들을 위해
신한이 광고시간을 빌려드립니다

신문 광고에서, 온라인 광고에서
스타트업의 기술과 잠재력을
널리널리 알릴 수 있도록

스타트업 여러분의 가능성을 담은 광고로
기회를 발견하는 광고의 주인공이 되세요

Hope.
Together.

- 모집 내용 : www.shinhan-ad.co.kr 참고
- 모집 기간 : ~11/15(금) 까지
- 창업 관련 다양한 정보는
혁신기업 지원 플랫폼 이노톡에서 확인하세요
www.innotalk.co.kr



대한민국의 혁신성장과 희망을 응원합니다

대한민국 스타트업의 혁신 창업을 위한 디지털 플랫폼 **이노톡**
청년 창업의 꿈을 현실로 만들어가는 공간 **두드림 스페이스**
청년들을 위한 해외 취업 지원 프로그램 **글로벌 영 헬퍼**

산부인과 의 가장 확실한 선택!

산부인과 전문 수탁검사기관 / 자궁경부확대촬영검사 : 텔레씨비코® / 자궁경부확장기 : 딜라팬S

산부인과 전문 수탁검사기관

- 텔레씨비코®
- HPV, STD 검사
- 세포, 조직 검사
- 진단의학과 검사



신제품 : Dr. Cervicam C20

- 1,300만 화소 장착으로 실제 자궁경부의 색감과 질감 표현
- 5Ghz WiFi 시스템의 빠르고 안정적인 영상 전송
- 이미지 백업 업데이트를 통한 정보보호 강화
- 사용에 편리한 심플 인터페이스 적용
- 터치 스크린 방식으로 편리한 사용환경 제공
- 인체 공학적 디자인으로 사용자 편의성 확대



자궁경부확장기 : 딜라팬S

- 신의료기술 통과 (고시 제2019-105호)
- VBAC 산모의 자연분만 성공률 향상
- 어지러움, 메스꺼움, 두통 등의 환자 컴플레인 최소화
- 균일하며 예측가능한 확장성 제공
- 미국, 유럽, 일본 등 다양한 국가에서 안전성 검토 완료

그외) 계류유산/ 인공중절 / 자궁내시경 / IUD 삽입& 제거 전