

자궁내막증 환자에서 복강경수술 후 자연임신에 영향을 미치는 예측인자

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원¹, 세브란스병원² 산부인과

전영은¹·조시현¹·이경은²·양효인²
서석교¹·김혜연¹·최영식²·이병석¹

Prognostic factors for predicting spontaneous pregnancy after laparoscopic surgical treatment of endometriosis

Young Eun Jeon, M.D.¹, SiHyun Cho, M.D.¹, Kyung Eun Lee, M.D.²,
Hyo In Yang, M.D.², Seok Kyo Seo, M.D.¹, Hye Yeon Kim, M.D.¹,
Young Sik Choi, M.D.², Byung Seok Lee, M.D.¹

Department of Obstetrics and Gynecology, ¹Gangnam Severance Hospital, ²Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: To identify the prognostic factors for predicting spontaneous pregnancy after laparoscopic surgical treatment of endometriosis.

Methods: Retrospective analysis was performed in 82 patients who underwent elective laparoscopic surgery with subsequent pathological confirmation of the endometriosis at Gangnam Severance Hospital from January 2003 to March 2008. We investigated the spontaneous pregnancy rate during the 12 months following surgical treatment and administration of Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (GnRH agonist). Factors associated with clinical characteristics, blood tests and operative findings were compared with pregnant and non-pregnant women.

Results: The number of patients succeed to spontaneous pregnancy was 32 and failed to pregnancy was 50. Cumulative pregnancy rate was 39.02%. Mean pregnancy duration after surgical treatment was 5.96±3.43 months. r-AFS stage or grouping into two stages (mild/severe) ($P=0.018$), r-AFS score ($P=0.008$) and cul-de-sac obliteration ($P=0.038$) was significantly different between pregnant and non-pregnant group. Complete cul-de-sac obliteration was the independent factor of pregnancy failure in women with endometriosis after laparoscopic surgery.

Conclusion: Complete cul-de-sac obliteration may be the important factors for predicting spontaneous pregnancy outcome in women with endometriosis after laparoscopic surgical treatment.

Key Words: Endometriosis, Spontaneous pregnancy, Prognostic factor, Laparoscopic surgery

서 론

불임은 자궁내막증의 가장 흔한 합병증 중의 하나이다. 자궁내막증의 유병률은 명확히 알 수는 없지만 10% 정도로 추정되며,¹ 이러한 자궁내막증 환자 중 30%가 불임으로 고통 받고 있는 것으로 알려져 있다.² 가임여성에서의 자

접 수 일 : 2009. 6. 1.
채 택 일 : 2009. 9. 8.
교신저자 : 이병석
E-mail : dr222@yuhs.ac

궁내막증 발생률이 5~10%로 알려진 데 반해,³ 불임여성에서는 25~40%로 더 높게 보고되고 있으며,¹ 이러한 소견에 기초하여 자궁내막증과 불임의 음의 상관관계에 대한 추론이 이전부터 제시되어 왔다. 그러나 이에 대한 인간에서의 대규모 전향적 연구는 윤리적 문제 등을 이유로 시도되지 못하고 있으며 확실한 기전이나 인과관계에 대해 아직까지 뚜렷한 답은 없는 실정이다. 해부학적 손상을 동반하는 중증 (moderate to severe) 자궁내막증에서는 불임과의 관련성이 비교적 잘 알려져 있지만 그렇지 않은 경증 (minimal to mild) 자궁내막증에서의 경우 논란의 여지는 더욱 많다. 경증 자궁내막증을 진단 받은 불임 여성과 뚜렷한 원인이 없는 불임 여성에서 가임률 (fecundity rate) 을 비교했을 때 유의한 차이가 없었다거나 중증 자궁내막증인 경우에만 불임을 일으키는 중요한 역할을 한다는 결과가 있는가 하면,^{4,5} 경증 자궁내막증 여성에서 누적 임신율이 50% 이하이며, 원숭이 등을 이용한 연구에서 경증 자궁내막증이 있을 때 가임률이 감소된다는 연구 결과도 있다.⁶ 불임을 동반한 자궁내막증 환자에서 치료 후 임신의 예후에 영향을 미치는 인자에 관해서는 환자의 연령, 불임 기간 등이 밝혀진 바 있고,^{7,8} 난소와 난관의 유착, 골반 내 자궁내막증 점 침착 (spot deposit)이 수술 후 임신을 감소와 관련될 가능성이 있다는 결과도 발표된 바 있다.⁹ 현재 자궁내막증의 병기 설정에 가장 보편적으로 사용되는 개정된 미국 불임학회 분류 (American Society for Reproductive Medicine Revised Classification: ASRM 분류법)는 수술 후 가임 여부와 관련하여 예후 예측에 부적합하다는 의견이 주류를 이루고 있다.^{10,11} 따라서 본 연구의 목적은 자궁내막증 환자에서 수술적 치료 후의 자연임신율을 예측할 수 있는 인자로서의 ASRM 분류법에 대한 재평가를 시행하고, 신체질량지수, 월경 성향, 출산력, 재발여부 등의 임상적 상태와 수술장 소견 그리고 백혈구 감별수치 및 중성구-림프구 비율, CA-125와 같은 수술 전 혈액검사가 갖는 수술 후 자연임신율과의 연관성을 확인하여 상기 변수들이 갖는 예측인자로서의 가능성을 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

본 연구는 2003년 1월부터 2008년 3월까지 강남세브란

스병원 산부인과에서 자궁내막증으로 복강경수술을 시행한 환자 중 치료 후 6개월 이상 추적관찰이 이루어진 모든 환자를 대상으로 의무기록의 검토 및 전화에 의한 문진을 시행하여 진행하였다. 연구대상자는 가임기의 여성으로 주기적 금욕법을 포함한 모든 피임 방법을 시행하지 않고 성생활을 하는 기혼 및 미혼 여성을 모두 포함하였다. 자궁내막증은 복강경 소견과 조직학 소견에 의해 확진하였다. 이전에 자궁내막증으로 수술을 포함한 치료를 받은 경험이 있는 경우, 질 자궁내막증, 폐 자궁내막증 등 해부학적으로 골반 바깥쪽에 발생한 자궁내막증이 있는 경우, 골반염을 포함한 골반통을 일으킬 수 있는 다른 질환에 대한 병력이 있는 경우 및 복부 수술, 비뇨기계 수술, 정형외과 수술 등의 골반통을 일으킬만한 수술력이 있는 경우는 본 연구 대상에서 제외되었다. 악성종양 및 심각한 내과 질환으로 임신에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받은 환자 또한 제외되었다. 모든 환자에서 수술 당시의 나이, 생체질량지수, 월경 성향, 출산력, 재발여부 등의 임상적 소견과 ASRM 분류에 따른 Revised American Fertility Society (r-AFS) 병기 및 점수, 자궁내막증 병변의 해부학적 특징을 기술한 수술장 소견, 혈액 내 백혈구 감별수치 및 CA-125에 대한 자료를 수집하였다. 수술 후 12개월간 자연 배란주기에서 임신을 시도하여 자연임신율을 구하였다. 임신이 된 경우 임신군으로 분류하였으며, 12개월 이상 임신이 되지 않은 경우 비임신군으로 분류하였다. 임신은 초음파로 태아 심박동을 확인한 6주 이상의 자궁내임신이 확인된 경우로 하였다. 비임신군은 다음의 조건이 충족될 때로 정의하였다. 1) 1년 이상의 피임하지 않은 성관계에도 임신이 되지 않은 경우, 2) 가임 연령으로 20세 이상 39세 이하인 경우, 3) 불임검사상 자궁내막증 이외에 다른 여성측 불임이 없는 경우로 수술 중 시행한 조영제검사상 양측 난관의 개통이 확인된 경우, 4) 남성 불임 원인이 없는 경우로 정의하였다. 자궁강 내 정액 주입, 체외 수정 등의 보조생식술을 시행한 환자는 자연임신에 실패한 것으로 간주하여 비임신군으로 분류하였다. 수술 후 GnRH agonist를 투여 종료 시점으로부터 12개월간 임신 여부를 확인하였다.

골반통의 정도를 평가하기 위해 월경시의 통증을 Biberoglu와 Behrman이 1981년에 고안한 0에서 3점의 multidimensional categorical rating scale 을 사용하였는데 이는 다음과 같이 일 수행 능력의 소실 정도와 침상

안정에 대한 필요성을 고려하여 점수를 측정한다. : 통증이 없는 경우 0점 (none), 일 수행 능력의 부분적 저하 시 정도 (mild)로 1점, 하루 정도의 침상 안정 및 일 수행 능력의 잦은 저하 시 중등도 (moderate)로 2점, 하루 이상의 침상 안정과 일 수행 능력의 상실시 중증도 (severe) 3점으로 분류하였다.¹² 월경량은 적음 (light), 보통 (normal), 많음 (heavy)으로 구분하였다.¹³ 수술적 치료는 복강경수술만을 대상으로 하였으며 낭종 적출술, 골반 유착 시의 박리를 시행하였으며 생리식염수로 세척하는 과정까지가 수술에 포함되었다. 복막의 자궁내막증 점 침착은 절제되거나 저에너지의 전기소작술로 제거하였다.¹ 수술 기록을 검토하여 자궁내막종의 크기, 복강 내 전이 여부, 난소 및 난관의 유착 유무, 더글라스와의 폐쇄 유무를 검토하였다. 유착은 난소와 난관 유착이 1/3 이상 있는 경우로 판단하였고 더글라스와의 폐쇄는 완전히 폐쇄된 경우와 부분적으로 폐쇄된 경우로 나누어 판단하였다. 자궁내막증의 병기는 1997년에 개정된 ASRM 분류법을 통해 결정하였다.¹⁴ 혈액검사는 수술 전 1주일 이내에 시행된 결과를 수집하였으며 혈액 내 백혈구 감별수치를 이용하여 중성구-림프구 비율을 계산하였다. 수술 후에 모든 환자들은 추적검사를 시행하였으며 수술 후 1주일, 6개월 간격으로 1년 이상 진행되었다. 6개월 간격의 외래 방문 시 골반 내진 및 골반 초음파검사를 시행하였다. 재발의 진단은 이전 연구를 참고하여 자궁내막종이 의심되는 초음파 소견이 보일 경우에 진단하였는데, 원형의 3 cm 이상의 균일한 저에코의 경계가 뚜렷하고 유두상 돌기가 관찰되지 않는 낭종으로 보이는 경우 또는 재수술을 통해 조직학적으로 확진된 경우로 진단하였다.^{15,16}

자료는 관찰 수, 평균, 표준편차, 평균에 대한 95% 신뢰구간을 이용했으며, 임신군과 비임신군에서 각 변수들의 차이를 평가하고 이러한 변수들이 임신에 미치는 영향을 평가하기 위해 연속형 변수의 경우 Independent *t*-test, 범주형 변수의 경우 χ^2 test, Fisher's exact test 를 통해 그룹간의 비교를 시행하였다. 그룹 간 유의한 차이가 있는 변수는 Logistic regression analysis를 통해 임신 여부에 독립적으로 영향을 미치는 가를 판단하였다. 통계 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 시행하였으며, 통계적 유의성은 *P*값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

총 221건의 차트 리뷰가 이루어 졌으며 이 중 연구 조건을 충족시키는 82명의 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. 연령대는 23세에서 37세까지, 평균 나이는 28.48±3.13세였다. 전체 추적관찰 기간은 21.03±16.77개월이었다. 전체 82명 중 12개월 이내에 임신에 성공한 경우는 32명으로 39.0%에 해당하였고 그렇지 않은 경우는 50명으로 61.0%였다. 이 중 병기 I, II기에서는 13명 중 10명이 임신하였고, III, IV기의 경우는 69명 중 22명이 임신에 성공하여 경증과 중증 자궁내막증 간의 임신율은 각각 76.9%와 31.9%로 확인되었으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 (*P*=0.002). 치료 후부터 임신까지의 평균 기간은 5.96±3.43개월이었다.

임신군과 비임신군 간에 나이, 초경당시의 나이, 월경량, 월경 간격, 월경기간, 생리통 정도는 유의한 차이가 없었으며 수술 방법은 임신군에서 전기소작술이 31.3%, 낭종절제술이 68.8%, 비임신군에서 전기소작술이 10.0%, 낭종절제술이 90.0%로 임신군에 비해 비임신군에서 낭종절제술 비율이 유의하게 높았다 (Table 1). 수술 전 시행한 혈액검사상 백혈구 감별수치 및 중성구-림프구 비율, CA-125 또한 유의한 차이가 없었다. 중성구의 증가, 림프구의 감소, 단핵구 증가, 중성구-림프구 비율의 증가 소견이 비임신군에서 관찰되었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2). 수술장 소견은 Table 3와 같았으며 유의한 차이를 보인 것은 ASRM 분류법에 따른 점수, 병기 및 더글라스와 폐쇄 유무였다. 낭종의 크기 및 양측성, 유착 정도에 있어서는 두 그룹 간 유의한 차이가 없었다. r-AFS점수의 경우 비임신군에서 52.68, 임신군에서 34.88로 비임신군에서 증가된 소견을 보였으며 (*P*=0.015), 병기의 경우 I, II, III, IV기의 네 단계로 분류 시 및 경증 (I, II 기)과 중증 (III, IV기)의 두 단계로 분류한 경우 모두 임신군과 비임신군 간 유의한 차이가 있었다. 네 단계 분류 시 임신군에서는 III, IV기가 각각 34.4%로 가장 많은 비율을 차지하였고 다음으로 I기 28.1%, II기 3.1%의 순이었다. 비임신군에서는 IV기가 전체 비임신군의 50.0%를 차지하였으며 다음으로 III기가 44.0%, I기 4.0%, II기 2.0%로 IV기와 III기의 비율이 임신군에 비해 유의하게 높게 나타났다 (*P*=0.018). 두 단계 분류 시 임신군에서 경증은

Table 1. Clinical characteristics according to pregnant and non-pregnant group

Patient characteristics	Pregnant (n=32)	Non-pregnant (n=50)	P-value
Age (year)	27.78±3.60	28.98±2.71	0.091
BMI (kg/m ²)	19.97±2.07	20.08±3.98	0.883
Follow up duration (month)	21.34±17.56	20.84±16.42	0.895
Menarche (yr)	13.78±1.39	13.72±1.39	0.846
Menstruation interval (day)	30.03±3.42	29.34±3.22	0.358
Menstruation duration (day)	5.34±1.21	5.42±1.50	0.810
Menstruation regularity			0.317
Regular	30 (93.8%)	49 (98.0%)	
Irregular	2 (6.3%)	1 (2.0%)	
Menstruation amount			0.799
Scanty	5 (15.6%)	7 (14.0%)	
Moderate	23 (71.9%)	34 (68.0%)	
Profuse	4 (12.5%)	9 (18.0%)	
Dysmenorrhea			0.226
None	3 (9.4%)	8 (16.0%)	
Mild	13 (40.6%)	11 (22.0%)	
Moderate	3 (9.4%)	10 (20.0%)	
Severe	13 (40.6%)	21 (42.0%)	
Parity			0.477
Nullipara	27 (84.4%)	39 (78.0%)	
Multipara	5 (15.6%)	11 (22.0%)	
Op type			0.015
Cauterization	10 (31.3%)	5 (10.0%)	
Ovarian cystectomy	22 (68.8%)	45 (90.0%)	
Recurrence			0.477
Yes	5 (15.6%)	11 (22.0%)	
No	27 (84.4%)	39 (78.0%)	

Data are presented as mean±standard deviation.

BMI: body mass index.

31.3%, 중증 68.8%, 비임신군에서는 경증 6.0%, 중증 94.0%으로 비임신군에서 중증 자궁내막증이 유의하게 높은 소견을 보였다 ($P=0.002$). 더글라스와 폐쇄의 경우 임신군에서 부분 폐쇄 10명 (31.3%), 완전 폐쇄 5명 (15.6%)이었으며 비임신군에서는 부분 폐쇄 8명 (16.0%), 완전 폐쇄 18명 (36.0%)으로 비임신군에서 완전 폐쇄 비율이 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 낮았다 ($P=0.080$). 더글라스와의 부분 폐쇄와 완전 폐쇄를 통합하여 단순히 폐쇄 유무 여부를 비교하였을 때는 두 그룹간의 유의한 차이가 없

었고 ($P=0.624$), 완전 폐쇄가 있는 경우와 그렇지 않은 경우 (폐쇄가 없거나 부분 폐쇄가 있는 경우)로 분류하여 비교하였을 때 비임신군에서 더글라스와 완전 폐쇄 비율이 유의하게 높았다 ($P=0.045$). 비임신군에서 임신군보다 유착 빈도가 높은 것으로 확인 되었으나 통계학적인 의미는 없었다. 비임신군에서 유의하게 높은 변수인 r-AFS 점수 및 병기, 더글라스와 폐쇄 유무를 이용해 Logistic regression 분석법을 시행 했을 때 임신 실패에 유의하게 영향을 미치는 변수는 더글라스와의 완전 폐쇄 경우로 ($P=0.037$),

전영은 외 7인. 자궁내막증 환자에서 복강경수술 후 자연임신에 영향을 미치는 인자

Table 2. Blood tests according to pregnant and non-pregnant group

Blood tests	Pregnant (n=32)	Non-pregnant (n=50)	P-value
Neutrophil	3,862.50±2,122.67	3,913.20±1,549.48	0.901
Lymphocyte	1928.44±507.29	1773.80±482.19	0.169
Monocyte	259.06±98.25	274.40±79.36	0.439
Eosinophil	126.25±110.53	123.20±82.86	0.887
Basophil	39.06±16.92	36.40±17.70	0.501
NLR	2.33±2.44	2.48±1.62	0.738
CA125	89.46±197.02	52.18±39.55	0.217

Data are presented as mean±standard deviation.

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte ratio.

Table 3. Laparoscopic findings according pregnant and non-pregnant group

Patient characteristics	Pregnant (n=32)	Non-pregnant (n=50)	P-value
r-AFS score	34.88±27.49	52.68±37.27	0.015
r-AFS stage			0.018
I	9 (28.1%)	2 (4.0%)	
II	1 (3.1%)	1 (2.0%)	
III	11 (34.4%)	22 (44.0%)	
IV	11 (34.4%)	25 (50.0%)	
r-AFS stage			0.002
I/II	10 (31.3%)	3 (6.0%)	
III/IV	22 (68.8%)	47 (94.0%)	
Cyst Size (cm)	3.86±2.50	4.63±3.27	0.262
Cul-de-sac obliteration			0.080
None	17 (53.1%)	24 (48.0%)	
Partial	10 (31.3%)	8 (16.0%)	
Complete	5 (15.6%)	18 (36.0%)	
Cul-de-sac obliteration			0.045
Non-complete (none+partial)	27 (84.4%)	32 (64.0%)	
Complete	5 (15.6%)	18 (36.0%)	
Adhesion			0.127
No	8 (25.0%)	6 (12.0%)	
Yes	24 (75.0%)	44 (88.0%)	
Bilaterality			0.191
None	7 (21.9%)	4 (8.0%)	
Unilateral	16 (50.0%)	31 (62.0%)	
Bilateral	9 (28.1%)	15 (30.0%)	

Data are presented as mean±standard deviation.

r-AFS: revised American Fertility Society.

Odds ratio는 13,366 로 나타났다 (Table 4). 치료 후 누 적임신율은 39.0%였다 (Fig. 1).

Table 4. Logistic regression analysis to assess the independent influence of infertility on detection of women with endometriosis after laparoscopic surgery

	Odds ratio	95% CI	P-value
r-AFS score	1.008	0.971-1.046	0.668
r-AFS stage	1.132	0.246-5.222	0.873
r-AFS stage(I+II/III+IV)	6.484	0.276-152.195	0.246
Cul-de-sac obliteration	0.220	0.052-0.929	0.039
Cul-de-sac obliteration (complete/non-complete)	13.366	1.163-153.593	0.037

CI: Confidential interval, r-AFS: revised American Fertility Society.

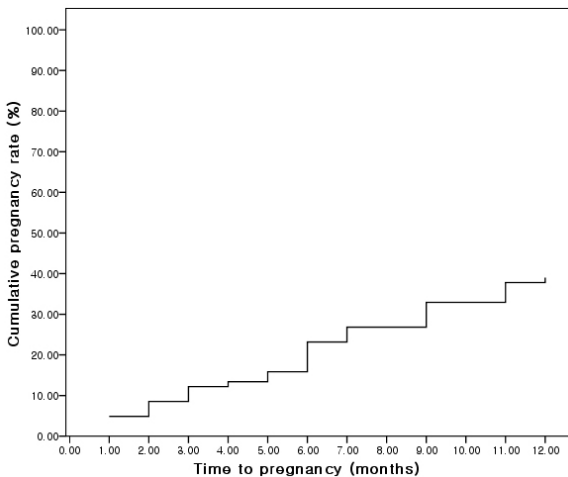


Fig. 1. Cumulative interauterine pregnancy rate in the 12 months after treatment.

고 찰

불임은 자궁내막증 환자에서 가장 흔한 합병증 중 하나로, 가임기여성에서 자궁내막증이 발견되었다면 불임 발생을 최소화하기 위한 효과적인 치료가 필수적이겠으며 이와 더불어 불임의 위험 정도를 조기에 예측하여 적극적인 보조생식술을 통해 임신을 시도하는 것이 성공적인 임신과 보다 나은 삶의 질을 영위하는데 도움을 준다 할 수 있겠다.

자궁내막증 환자에서 불임을 일으키는 기전에 대해서는 오래전부터 많은 연구가 있어왔다. 골반 내 해부학적 구조의 와해가 가장 보편적이고 이론적으로 받아들여지고 있지만 이것만으로는 해부학적 구조에 문제를 일으키지 않은 경증 자궁내막증에 대해서는 설명이 힘들다.¹ 또 다른 가설들로는 자궁내막증으로 인한 난자와 배아에의 악영향, 내분비 기능의 장애로 인한 황체기의 장애로 자궁내막의 기능감소나 정상 내막에서 발견되는 adhesion molecule인

integrin의 발현 감소, 황체화된 난포의 배란 실패 (luteinized unruptured follicle), 자가 면역으로 자궁내막에 대한 항체 생성 및 이로 인한 blastocyst의 착상 방해, oxidative stress와 관련하여 복막액 내 대식세포 및 염증반응의 증가로 인한 정자 기능 감소와 배아 독성, prostaglandin, thromboxane, leukotriene 등의 cytokine을 포함하는 eicosanoid의 복막액 내 증가가 배란, 난관 운동을 방해하고 luteolysis나 자궁수축을 증가시켜 불임을 유발할 것이라는 결과들이 있지만 명확한 답은 없다.¹⁷⁻²⁵ 현재까지 자궁내막증으로 인한 불임의 가장 효과적인 치료법은 복강경수술로서 자궁내막증으로 인해 비틀어진 골반의 해부학적 구조를 회복시키는 것으로 자궁내막증 점 침착 및 낭종의 제거와 유착박리를 통해 이루어진다.¹ 본 연구에서는 모든 환자를 대상으로 복강경수술을 시행하였으며 점 침착의 전기소작술과 낭종절제술 및 유착박리를 통해 완전한 병변의 제거를 실현하고자 하였다. 임신군과 비임신군 간에 유의한 수술 방법에 차이가 있었던 것은 두 그룹간 r-AFS 병기 차이에 부차적으로 따르는 결과로 이러한 차이가 임신율의 차이에 직접적인 영향을 미치지 않았을 것으로 사료된다.

자궁내막증 환자에서 치료 후 임신의 예후에 영향을 미치는 인자에 관해서는 환자의 연령, 불임기간,^{7,8} 난소와 난관의 유착, 골반 내 자궁내막증 점 침착 (spot deposit)⁹ 등이 제안된 바 있지만 수술 후의 자연임신에 영향을 미치는 요인에 관해서는 명확히 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 현재까지 자궁내막증의 효과적인 치료법으로 알려진 복강경을 통한 수술적 치료 후에, 환자의 임상적 특징들과 수술장 소견 중 임신의 예후를 예측하는데 도움을 주는 변수를 찾고자 하였다. 자궁내막증의 환자에서 빠른 초경연령, 짧은 월경주기, 월경과다, 낮은 체질량 지수,

임신과 분만 횟수가 적은 경우 등의 역학적 특성과,^{1,26} 중성구-림프구 비율의 증가 및 혈중 CA-125의 증가와 같은 혈액학적 특성을 보인다는 연구 결과를 참고하여²⁷ 이러한 항목들과 불임 사이의 인과관계를 확인하고자 변수에 포함하였으며 수술장 소견으로 확인할 수 있는 r-AFS 점수와 병기, 유착여부와 더글라스와 폐쇄 유무 등을 변수로 사용하기로 하였다.

본 연구에서는 ASRM 분류법의 r-AFS 병기와 r-AFS 점수 그리고 더글라스와의 완전 폐쇄 유무가 임신군과 비임신군 간에 유의한 차이를 보였으며 이 중 복강경을 통한 자궁내막증 수술 후 불임에 영향을 주는 변수는 더글라스와 완전 폐쇄였다.

ASRM 분류법은 골반 자궁내막증의 심각도를 평가하는데 가장 널리 사용되어지는 방법으로 점수 체계의 임의성, 관찰자 오류의 위험성, 같은 환자에서의 재현성의 제한, 병변의 형태학적 고려가 없다는 점 등이 문제점으로 알려져 개정의 필요성이 제기되고 있다.^{31,32} American Fertility Society (AFS)에서 제정한 이 분류법은 1978년에 처음 고안되어 1979년에 발표되었으며 처음 고안될 당시는 mild, moderate, severe, extensive로 범주를 분류하였고 이차원 개념의 자궁내막증 침범 정도, 복막, 난소, 난관의 유착 유무, 유착의 조밀성 (얇음-빽빽함) 등을 고려하여 점수를 매기는 방식이었으며 이후로 1985년 개정 시에는 mild 범주에서 minimal을 다시 분리하고 삼차원 개념을 도입했으며, 유착에 대해 더 주목하게 되는데 유착을 정량화하고 특히 난관체의 폐쇄나 더글라스와의 완전 폐쇄의 경우 각각 중기, 말기로 자동적으로 병기 설정이 되도록 점수를 할당하였다.³³ 이와 같은 노력으로 임상적으로 더 유용해지기는 하였으나 아직도 많은 문제점이 제기되고 있어 완전한 분류법으로 완성되기까지는 아직 진행 상태라 할 수 있겠다. 본 분류법에서 지속적으로 제기되고 있는 문제점으로는 임신율을 예측하기에는 아직도 점수의 배정이나 병기 분류 기준점이 임의적이고 부적절하다는 점이 있었으며, 비전형적인 미세병변에 대한 자각,^{34,35} 발생 깊이에 대한 보다 정확한 진단에 대한 필요성이 요구되고 있으며,³³ 몇몇 연구자들은 낭종의 조직학적 평가와 낭종벽 내의 자궁내막증 조직의 존재여부를 분류법에 포함시켜야 한다고 주장하기도 한다.^{36,37} Guzick 등은 AFS 분류법에서 병기 분류 기준점을 재설정하여 임신예측률이 개선되

는 결과를 보고한 바 있으며,³⁸ IV기의 경우 점수 분포가 41-144로 매우 다양한 점에 대하여 Canis 등은 이를 70점 기준으로 재분류할 경우, 70점 이상에서 양측성 난관 질환이 차지하는 비율이 더 높아져 수술이 힘든 불임을 잘 예측할 수 있다는 결과를 발표하기도 하였다.³⁹ 본 연구에서 자연임신은 경증인 I, II기에서는 76.9%, 중증인 III, IV기에서는 31.9%로 나타났으며 경증과 중증 간 유의한 임신율 차이를 보였다 ($P=0.002$). 중증의 자궁내막증의 경우 수술 후 임신성공률이 35% 정도로 알려져 있으며,²⁸ 경증의 경우 수술 후 임신율의 개선여부에 대해 논란이 많은 상태이다. 그러나 최근에 주목할 만한 결과로서 캐나다와 이탈리아에서 두 건의 전향적 무작위 연구 결과가 보고되었는데, 이에 따르면 이탈리아 연구에서는 경증 환자에서 수술을 시행하지 않은 경우 20%, 수술을 시행한 경우 22%로 임신율 증가를 보였으며 캐나다의 연구에서도 경증의 자궁내막증 환자를 대상으로 보존적 복강경수술을 시행 후 비수술군의 17.7%에 비해 30.7%로 증가된 임신율을 보였고 Monthly Fecundity Rate (MFR)은 4.7%로 2.4%의 비수술군에 비해 유의하게 증가된 결과를 나타내었다.^{29,30}

난관 등을 포함한 장기에 발생한 유착은 오래전부터 불임의 원인으로 생각되어 왔는데, 난관의 유착 및 폐쇄 정도를 구체적으로 포함한 병기를 설정하여 분류를 시행한 경우 임신율의 감소와 유의한 상관관계를 갖는다는 후향적 연구결과가 발표 되었으며,⁴⁰ 자궁전골인대를 침범한 심부 자궁내막증에서 광범위한 요관, 직장와, 더글라스와 박리를 통해 수술 후 1년 이내의 임신율이 48.5%에서 70%까지 보고된 경우가 있었고 불임인 자궁내막증 환자에서 복강경 수술 후 임신율 감소 경향이 양측성 자궁내막증이나 더글라스와의 완전 폐쇄 소견을 보이는 경우에 나타난다는 결과도 있었다.⁴¹ 본 연구에서는 더글라스와 완전 폐쇄의 경우가 없는 경우에 비해 임신 실패의 위험이 13.366배로 매우 높게 증가하는 것으로 나타났으며 P 값은 0.037로 통계학적 유의성을 가졌다. 이러한 연구 결과를 미루어 볼 때 가임기의 자궁내막증 환자에서 더글라스와의 완전 폐쇄 여부는 자연임신 실패의 주요 요인이 될 수 있으므로 수술장에서 이러한 소견이 발견될 경우 보다 적극적으로 광범위한 박리가 요구될 것으로 보이며, 수술 후 기대요법보다는 신속한 보조생식술을 시행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

본 연구는 소규모의 후향적 연구라는 점에서 제한점을 가지며 이와 같은 단점을 보완한 대규모의 무작위 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127: 92-100.
- Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1120-4.
- D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21: 243-54.
- Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034-41.
- Vercellini P, Crosignani PG. Minimal and mild endometriosis. Is there anything new under the sun? *J Reprod Med* 1993; 38: 49-52.
- D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, Riday AM, Suleman MA, Koninckx PR. The cycle pregnancy rate is normal in baboons with stage I endometriosis but decreased in primates with stage II and stage III-IV disease. *Fertil Steril* 1996; 66: 809-13.
- Meldrum DR, Chang RT, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL. "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist-a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1081-3.
- Chacho KJ, Chacho MS, Andrsen PJ, Scomegnna A. Peritoneal fluid in patients with and without endometriosis: prostanoids and macrophages and their effect on the spermatozoa penetration assay. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1290-9.
- 유현중, 고영복, 박찬준, 김도영, 양정보, 이기환 등. 불임을 동반한 중증 자궁내막증 환자에서 수술 후 임신에 미치는 요인에 관한 연구. *대한산부회지* 2005; 48: 2198-204.
- Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2.
- Guzick DS, Siliman NP, Adamson GD, Buttram VC Jr, Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 822-9.
- Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 645-54.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Human Reprod* 2007; 22: 635-43.
- American Society for Reproductive Medicine: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
- Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (3 Pt 1): 519-23.
- Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1411-20.
- Nardo LG, Moustafa M, Beynon DW. Reproductive outcome after laparoscopic treatment of minimal and mild endometriosis using Helica Thermal Coagulator. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 264-7.
- Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Creasas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 75-81.
- Dokras A, Olive DL. Endometriosis and assisted reproductive technologies. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 687-98.
- Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Human Reprod* 1994; 9: 725-9.
- Burns WN, Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 586-610.
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643-9.
- Mio Y, Toda T, Harada T, Terakawa N. Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 271-3.
- Hatayama H, Imai K, Kanzaki H, Higuchi T, Fujimoto M, Mori T. Detection of antiendometrial antibodies in patients with endometriosis by cell ELISA. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 118-22.
- Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 265-70.
- 김동호, 김태철, 허민, 이미경, 박애자, 김정구 등. 자궁내막증 발생에 있어서 유전적 요인: 자궁내막증의 발생과 HLA 항원과의 관계. *대한산부회지* 1999; 42: 842-8.
- Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90: 2073-9.
- Schenken RS. Endometriosis classification for infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159: 41-4.
- Roberts CP, Rock JA. The current staging system for endometriosis: does it help? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 115-32.
- Hoeger KM, Guzick DS. An update on the classification of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 611-9.
- Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Zwaag RV, Poston WM. Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 49: 427-31.
- Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 63-7.
- Brosens I, Donnez J, Benagiano G. Improving the classification of endometriosis. *Human Reprod* 1993; 8: 1792-5.
- Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C, Seidman DS. Classification of endometriosis. Improving the classification of endometriotic ovarian cysts. *Human Reprod* 1994; 9: 2212-3.
- Guzick DS, Bross DS, Rock JA. Assessing the efficacy of The American Fertility Society's classification of endometriosis: application of a dose-response methodology. *Fertil Steril* 1982; 38: 171-6.
- Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Mage G, Bruhat MA. Incidence of bilateral adnexal disease in severe endometriosis (revised American Fertility Society [AFS], stage IV): should a stage V be included in the AFS classification? *Fertil Steril* 1992; 57: 691-2.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1759-69.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.

39. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Human Reprod 1999; 14: 1332-4.
40. Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. Gynecol Obstet Invest 2002; 53 Suppl 1: 40-5.
41. 최영민, 서영석, 구승엽, 서창석, 김석현, 김정구, 등. 불임인 자궁내막증 환자의 수술적 복강경수술 후 임신율. 대한산부회지 1999; 42: 2492-6.

= 국문초록 =

목적: 자궁내막증 환자에서 복강경수술 후 자연임신에 영향을 미치는 예측인자로서의 임상소견 및 수술 소견에 대해 평가하고자 한다.

연구 방법: 2003년 1월부터 2008년 3월까지 강남세브란스 병원 산부인과에서 복강경수술 후 자궁내막증으로 확진된 환자 82명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 모든 환자에서 수술적 치료 후 12개월간 자연임신을 시도하여 임신된 환자군의 비율을 구하고, 임신군과 비임신군 사이에서 다양한 임상 소견, 수술장 소견과 미국 불임학회 분류 (American Society for Reproductive Medicine Revised classification)를 통한 점수 및 병기를 비교하여 이 중 차이가 있는 변수를 이용하여 불임에 영향을 미치는지를 알아보았다.

결과: 총 82명 중 32명이 임신되어 39.0%의 임신율을 보였다. 치료 후부터 임신까지의 평균 기간은 5.96±3.43개월이었다. I, II기는 76.9%, III, IV기는 31.9%의 임신율을 보였다. 임신군과 비임신군 간에 의미 있게 차이를 보인 변수는 revised American Fertility Society (r-AFS) 점수 ($P=0.015$)와 병기 ($P=0.018$), 더글라스와 완전 폐쇄 여부였으며 ($P=0.045$), 이 중 더글라스와의 완전 폐쇄가 Odds ratio 13.366로 불임에 의미 있게 영향을 미치는 인자로 나타났다 ($P=0.037$).

결론: 가임기의 자궁내막증 환자에서 더글라스와의 완전 폐쇄 여부는 자연임신에 영향을 미치는 인자로 생각되므로 수술장에서 이러한 소견이 발견될 경우 보다 적극적이고 광범위한 박리가 요구될 것으로 보이며 수술 후 신속한 보조생식술을 시행하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

중심단어: 자궁내막증, 임신, 자연임신, 예측인자, 복강경수술
