

## 골반장기 탈출증 환자의 스테로이드 대사

연세대학교 의과대학 산부인과학 교실, \*한국과학기술연구원 생체대사센터  
배상욱 · 정병화\* · 윤보성 · 김의혁 · 정봉철\* · 박주현  
신중승 · 김세광 · 박기현

=ABSTRACT=

### Steroid Hormone Metabolism in Patients with Pelvic Organ Prolapse

Sang Wook Bai, M.D., Byung Hwa Jung, M.D.\*, Bo Sung Yoon, M.D.,  
Euy Hyak Kim, M.D., Bong Chul Chung, M.D.\*, Joo Hyun Park, M.D.,  
Jong Seung Shin, M.D., Sei Kwang Kim, M.D., Ki Hyun Park, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University  
and \*Bioanalysis and Biotransformation Research Center,  
Korea Institute of Science and Technology, Seoul, Korea*

**Objective :** To identify 1) whether the endogenous steroid hormone metabolism in patients with pelvic organ prolapse was different from that of normal women, 2) the relationship between endogenous steroid hormone metabolites and the stage of the pelvic organ prolapse.

**Methods :** Twenty postmenopausal women who were clinically diagnosed as having pelvic organ prolapse and 20 volunteer postmenopausal women not having pelvic organ prolapse were included in the study. We compared the urinary profiles of endogenous steroids between the two groups and investigated the relationship between urinary profiles of the endogenous steroids and the degree of pelvic organ prolapse. Urinary profiles of the endogenous steroids were assayed by gas chromatography-mass spectrometry.

**Results :** The ages of the patients and control group were  $64.6 \pm 6.5$  and  $63.5 \pm 3.9$  years, and the Body Mass Index (BMI) was  $23.96 \pm 3.14$  and  $24.11 \pm 2.73$   $\text{kg/m}^2$  in patients and in normal subjects, respectively. The number of patients in each stage were 4 in stage I, 4 in stage II, 6 in stage III and 6 in stage IV. 5-androstene-3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -triol (5-AT), 11 $\beta$ -hydroxy androstenedione (An) and 17 $\beta$ -estradiol were significantly increased in patients with pelvic organ prolapse over that of the control group ( $0.76 \pm 0.67$  vs  $0.06 \pm 0.03$   $\mu\text{mole/g}$  creatinine;  $p=0.002$ ,  $1.16 \pm 0.83$  vs  $0.65 \pm 0.23$   $\mu\text{mole/g}$  creatinine;  $p=0.04$ ,  $15.08 \pm 9.81$  vs  $8.53 \pm 6.19$   $\mu\text{mole/g}$  creatinine;  $p=0.04$ ). However, tetrahydrocortisone (THE) was significantly increased in the control group over that in patients having pelvic organ prolapse ( $9.80 \pm 6.21$  vs  $5.22 \pm 4.89$   $\mu\text{mole/g}$  creatinine;  $p=0.04$ ). The androgen metabolites, 5-AT and THE significantly correlated with the POP-Q stage ( $R=0.418$ ;  $p=0.027$ ,  $R=0.46$ ;  $p=0.016$ ). Among the estrogen metabolites, 17 $\beta$ -estradiol was correlated to the POP-Q stage but not mathematically significantly ( $R=0.38$ ;  $p=0.05$ ) and the 17 $\beta$ -estradiol/estrone ratio weakly correlated to pelvic organ prolapse stage ( $R=0.14$ ;  $p=0.49$ ), by showing a low correlation coefficient.

**Conclusion :** The urinary concentrations of 17 $\beta$ -estradiol, 5-AT and 11 $\beta$ -hydroxy An increased in patients with pelvic organ prolapse over that of the control group and 5-AT, THE and 17 $\beta$ -estradiol showed a relationship to the progression of pelvic organ prolapse in Korean women. The metabolites of endogenous steroid hormones could be contributing factors in the pathogenesis of pelvic organ prolapse.

**Key Words :** Urinary endogenous steroid metabolites, Pelvic organ prolapse, Stage

골반내 기관은 일차적으로 골반격막 (pelvic diaphragm),  
골반내 근막 (endopelvic fascia)과 질에 의해 지지된다.

질을 지지하는 구조는 3단계로 나뉘어지며, I 단계인 질  
상방 1/3은 천골 (sacrum)과 측부 골반벽으로 이어지는

자궁천골-기인대 (uterosacral-cardinal ligament)에 의해 고정되고, II 단계인 질 중앙 1/3은 골반의 건궁근막 (arcus tendineus fascia)과 항문거근의 상부근막 (superior fascia of levator ani muscles)과 붙어있다. III 단계인 질하방 1/3은 질출구를 둘러싼 조직에 연결되어 있다.<sup>1</sup>

골반장기 탈출증은 이러한 구조물들의 손상에 의해 야기되며, 현재 알려진 원인 인자로는 분만, 콜라젠 이상, 노화와 복압의 만성적 증가가 있다.<sup>2</sup> 최근 많은 연구자들이 골반장기 탈출증의 병인론을 연구하였고, 특히 콜라젠 대사에 초점을 맞추어 왔다.<sup>2,4</sup> 골반장기 탈출은 증가된 콜라젠 분해 활동 (collagenolytic activity)으로 인한 골반장기 탈출증 조직내의 콜라젠 성분의 감소로 발생한다고 설명하였다.<sup>3</sup>

에스트로젠 (estrogen)과 프로제스테론 (progesterone) 수용체가 자궁천골-기인대에서 발견되었고,<sup>5</sup> 저에스트로젠 상태 또한 골반장기 탈출증의 원인중 하나라고 알려졌다.<sup>6</sup> 하지만, 폐경에 골반 지지 구조물에 미치는 호르몬 환경의 영향이 충분히 연구되지 못하였다. 내인성 스테로이드 호르몬의 대사와 골반장기 탈출증과의 연관성에 대한 전반적인 평가도 이루어지지 못하였다. 따라서, 본 연구에서는 1) 골반장기 탈출증 환자의 내인성 스테로이드 호르몬 대사물이 정상 여성의 스테로이드 호르몬 대사물과 다른 지와 2) 내인성 스테로이드 호르몬의 대사물과 골반장기 탈출증의 정도 사이에 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

2003년 3월부터 2003년 6월까지 연세대학교 부속병원 비뇨부인과를 방문한 20명의 골반장기 탈출증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 하였고, 대조군은 이전에 호르몬 대체요법을 받지 않았던 골반장기 탈출증이 없는 20명의 지원자를 대상으로 하였다. 환자군과 대조군의 나이는 각각 64.6±6.5세와 63.5±3.9세였고, 신체질량지수는 각각 23.96±3.14와 24.11±2.73 kg/m<sup>2</sup>였다 (Table 1). 환자 모두 폐경 후에 골반장기 탈출증이 발견되었고, 이전에 호르몬 대체 요법을 받지 않은 경우에 한하였다. 표준화된 (standardized) 비뇨 부인과 문진과 철저한 이학적 검사를 시행 받았으며, 골반장기 탈출증은 국제 요자제 학회 (International Continence Society)의 Pelvic Organ Prolapse Quantitation (POP-Q) system을 이용하여 등급화하였다.<sup>7</sup> 분만대에서 양아위 (supine position)와 45° 상체 직립자세 (upright position)로 골반내진을 시행하였고, valsalvar법을 이용한 내진도 시행하였다. 모든 환자는 다면적 방광내압측정 (multi-channel cystometry), 요도내압측정 (urethral pressure profilometry) 및 요류측정

(uroflowmetry)을 포함한 Dante-5000 (Menuet, Copenhagen, Denmark)을 이용한 요역동학 검사를 시행하였다. 요도내압측정은 12프렌치 요관 (12 Fr catheter, Mentor Co, Kedah, Malaysia)을 사용하였다.

Table 1. General Characteristics

	Patient (n=20)	Control (n=20)	p
Age (yr)	64.6±6.5	63.5±3.9	0.78
BMI* (Kg/m <sup>2</sup> )	23.96±3.14	24.11±2.73	0.88

\*BMI: Body Mass Index

환자 및 지원자는 Blood Urea Nitrogen/Creatinine (BUN/Cr)비를 이용하여 신기능을 평가하였고, 모두 정상이었다.

본 연구는 환자군 및 대조군의 내인성 스테로이드의 소변 검출물을 비교하여, 내인성 스테로이드의 소변 검출물과 골반장기 탈출의 정도의 연관성을 평가하였다. 내인성 스테로이드의 소변 검출물은 기체 크로마토그래피-질량 분광기 (gas chromatography-mass spectrometry)를 이용하여 분석하였다. 모든 용어는 국제 요자제 학회 (International Continence Society)에서 공인된 것을 사용하였다.<sup>8</sup>

### 1. 연구 방법 (assays)

안드로젠과 에스트로젠의 표준물질 (androgen and estrogen standards)은 Sigma (St.Louis, Mo, USA)에서 구입하였고, 에스트로젠 검출물 (estrogen profile)의 내부 표준물질 (internal standard)로 사용된 d<sub>2</sub>-17β-estradiol은 MSD Isotope (Montreal, Canada)에서 구입하였다. Serdolit AD-2 resin (particle size: 0.1-0.2 mm)은 Serva (Heidelberg, Germany)에서 구입하였으며, 모든 용매제는 분석학적 등급이 있었고, 추가적 정화없이 사용되었다.

Helix Pomatia의 β-glucuronidase/arylsulfatase는 Boeinger Mannheim (Germany)에서 구입하였다. β-glucuronidase 활성도는 5.5 U/mL (39°C)였고, aryl sulfatase 활성도는 2.6 U/mL (38°C)였다. Silylating 시약인 MSHFB (N-methyl-N-trimethylsilyheptafluorobutyramide)는 Machery-Nagel (Duren, Germany)에서, MSFTA (N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide), TMCS (trimethylsilylchloride)와 TMSIm (N-methylsilylimidazole)은 Sigma (St.Louis, MO, USA)에서 구입하였다. Ethyl acetate와 ether는 고분자 유기물 분석용 용매제 등급 (high purity "HPLC solvent" grade)이었고, ether는 사용 전에 증류시켰다.

### 2. 검체 채취 (sample collection)

소변 검체는 24시간 동안 모았고, 첫 검체 채취는 10시부터 시작하였다. 채취된 소변 검체는 사용되기 전까지 -20℃에서 보관하였다. 크레아티닌 (creatinine)수치는 Jaffe방법으로 측정하였다.

3. 기체 크로마토그래피-질량 분광기 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)

Hewlett-Packard GC-MS system은 기체 크로마토그래피 (HP 5972)와 질량 분광기 (HP 5989B mass engine)로 되어있다. 안드로젠 및 코르티코이드 (corticoid) 분석을 위한 기체 크로마토그래피 칼럼 (column)은 methyl siloxane으로 코팅된 fused silica capillary (길이: 17 m; 내부길이: 0.2 mm; 필름두께: 0.11 μm)인 반면, 에스트로젠 분석에 사용된 칼럼은 cross-linked 5% phenylmethylsiloxane으로 코팅된 fused-silica capillary (길이: 25 m; 내부길이: 0.2 mm; 필름두께: 0.33 μm)였다. 헬륨이 운반가스 (carrier gas, flow rate: 0.85 mL/min)로 사용되었고, split ratio는 1:10이었다. 기체 크로마토그래피 (GC) 온도 프로그램은 다음과 같았다. 에스트로젠의 경우는 초기온도 180℃에서 20℃/mm의 속도로 260℃까지 올려 6분 동안 지속하다가 다시 15℃/mm의 속도로 300℃까지 올린 다음 10분 동안 지속했다. 안드로젠의 경우는 초기온도 180℃에서 4℃/mm의 속도로 300℃까지 올렸고, 약 2분간 지속시켰다. 주입기 (injector)와 전달선 (transfer line) 온도는 300℃였고, 이온원 (ion source)의 온도는 200℃였다. 질량분광기는 전자 충격법 (electron-impact mode, EI)에서 70 eV로 조작되었다. 선택된 이온감지기법 (ion monitoring mode)은 20가지의 에스트로젠과 21가지의 안드로젠을 정량화하는데 사용하였다. 각각 이온들의 체류시간 (dwell time)은 50초로 세팅되었다.

4. 에스트로젠과 안드로젠의 추출 (Extraction of estrogen and androgen)

Serdolit AD-2 resin은 Pasteur pipette (내부길이: 0.5-3 cm)을 이용하여 조작하였다. 소변 샘플 (3 mL)과 내부표준물질 (d2-17β-estradiol, 1.5 μg for estrogens and methyl testosterone, 5 μg for androgens)을 칼럼에 넣었고, 칼럼을 3 mL의 물로 세척한 후, 자유 및 포합형 (free and conjugated) 내인성 스테로이드를 1 mL의 methanol로 3배 희석시켰다. 모아진 희석액 (pooled eluents)은 회전식 증발기 (rotary evaporator)로 증발시켰다. 아세테이트 완충액 (0.2 N, pH 5.0)과 β-glucuronidase/arylsulfatase (from Helix Pomatia)를 이용하여 55℃에서 3시간 동안 효소 가수분해 (enzyme hydrolysis)를 시켰으며, Catechol estrogen의 산화를 방지하기 위해 에스트로젠 가수분해시에 아스코르빅산 (ascorbic acid, 1 mL)을 첨가하였다. 가수분해 후에 potassium carbonate를 첨가하였고, pH는 9.0이었

다. 혼합물로부터 5 mL의 ethyl acetate로 에스트로젠을, 5 mL의 ether로 안드로젠을 추출하였다. 유기층은 다른 튜브로 옮겨 진공 증발기 (vacuum evaporator)를 이용하여 건조시켰다. 모든 습기를 완전히 제거하기 위해 추출된 나머지는 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/KOH를 이용한 진공 건조기 (vacuum desiccator)로 건조시켰다. 그리고 그 나머지들은 기체 크로마토그래피-질량 분광기 (GC-MSD)에서 다음과 같은 검출시료 (derivating reagent)를 이용하여 검출하였다. 검출시료로는, 에스트로젠을 위해서 60℃에서 30분 동안 MSTFA/TMCS (100:1, volume ratio)을 이용하였고, 안드로젠을 위해서는 60℃에서 10분 동안 MSHFB/ TMCS/TSSIm의 혼합물을 이용하였다. 냉각 (cooling) 후 2 μl 정도를 취해 기체 크로마토그래피 칼럼 (GC column)에 주입하였다.

5. 분석 (assay)

20가지 에스트로젠은 estrone [E<sub>1</sub>], 17β-estradiol [E<sub>2</sub>], 2-hydroxyestrone [2-OH E<sub>1</sub>], 2-hydroxyestradiol, 2-methoxyestrone [2-Meo E<sub>1</sub>], 17β-estradiol, 6-dehydroestrone, 6α-hydroxyestradiol, 4-methoxyestradiol, estriol [E<sub>3</sub>], 16α-epiestriol [16-Epi E<sub>3</sub>], 16, 17-epiestriol, 16-hydroxyestrone [16-OH E<sub>1</sub>], 17-epiestriol, 6-ketoestriol, 2-methoxyestriol, 6-hydroxyestriol, and 16-ketoestradiol [16-Keto E<sub>2</sub>]이고, 21가지 안드로젠은 androgen [An], etiocholanolone [Et], dehydroepiandrosterone [DHEA], 4-androstenedione [Δ<sup>4</sup>-dione], testosterone [Te], 5-androstenediol [Δ<sup>5</sup>-diol], 11β-hydroxy An [11β-OH An], 11β-hydroxy Et [11β-OH Et], 16α-hydroxy DHEA [16α-OH DHEA], 5-androstene-3α, 16β, 17β-triol [Δ<sup>5</sup>-AT], tetrahydro-11-deoxycortisol [5α-THS], tetrahydrocortisone [THE], 5α-tetrahydrocortisol [5α-THF], 5β-tetrahydrocortisol [THF], α-cortolone, β-cortolone, cholesterol, α-cortol, β-cortol, 5α-tetrahydrocorticosterone [5α-THB], 5β-tetrahydrocorticosterone [THB]이다. 모든 수치는 소변의 크레아티닌 수치로 교정되었다.

6. 통계분석

분석에는 SPSS를 이용하였고, ANOVA test와 Pearson 상관계수를 이용하였다. p value는 0.05 이하가 의미있는 것으로 하였다.

결 과

각 등급의 환자수는 I이 4명, II가 4명, III이 6명 그리고 IV가 6명이었다.

Table 2. Concentrations ( $\mu\text{mole/g creatinine}$ ) of urinary steroids in patients with pelvic organ prolapse and control group

Compound	Patients	Control	<i>p</i>
Pregnan diol	0.50±0.80	0.25±0.24	0.28
Pregnantriol	0.86±0.72	0.72±0.36	0.54
Androsterone	0.82±0.73	0.83±0.51	0.96
Etiocholanolone	0.79±0.62	0.83±0.40	0.84
5-Androstene-3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -triol (5-AT)	0.76±0.67	0.06±0.03	0.002
11-Keto Et	0.53±0.78	0.34±0.16	0.39
11 $\beta$ -hydroxy An	1.16±0.83	0.65±0.23	0.04
11 $\beta$ -hydroxy Et	0.51±0.37	0.31±0.10	0.06
Tetrahydro-11-deoxycortisol (THS)	0.64±0.92	0.28±0.09	0.16
Tetrahydro-11-dehydrocorticosterone (THA)	0.88±0.088	0.41±0.013	0.07
Tetrahydrocortisone (THE)	5.22±4.89	9.80±6.21	0.04
$\beta$ -Tetrahydrocortisol/ $\alpha$ -Tetrahydrocortisol ( $\beta$ -THF/ $\alpha$ -THF)	2.14±1.83	1.11±0.41	0.06
$\beta$ -Cortol	0.26±0.6	0.11±0.08	0.37
$\alpha$ -Cortol	0.68±0.94	0.46±0.30	0.40
Estrone (E <sub>1</sub> )	12.94±8.69	10.01±15.88	0.55
17 $\beta$ -estradiol (E <sub>2</sub> )	15.08±9.81	8.53±6.19	0.04
E <sub>2</sub> / E <sub>1</sub>	1.21±0.47	1.21±1.20	0.98

5-Androstene-3 $\beta$ , 6 $\beta$ , 17 $\beta$ -triol (5-AT), 11 $\beta$ -hydroxy An와 17 $\beta$ -estradiol은 골반장기 탈출증 환자에서 대조군보다 의미있게 높게 나타났다 (0.76±0.67 vs 0.06±0.03  $\mu\text{mole/g creatinine}$ ; *p*=0.002, 1.16±0.83 vs 0.65±0.23  $\mu\text{mole/g creatinine}$ ; *p*=0.04, 15.08±9.81 vs 8.53±6.19  $\mu\text{mole/g creatinine}$ ; *p*=0.04).

Tetrahydrocortisone (THE)은 대조군에서 골반장기 탈출증 환자보다 의미있게 높게 나타났다 (9.80±6.21 vs 5.22±4.89  $\mu\text{mole/g creatinine}$ ; *p*=0.04; Table 2).

안드로젠 대사물질인 5-AT와 THE는 골반장기 탈출증의 등급과 의미있게 연관성이 있었다 (*R*=0.418; *p*=0.027, *R*=0.46; *p*=0.016). 에스트로젠 대사물질인 17 $\beta$ -estradiol은 골반장기 탈출 등급과 연관성이 있으나 의미있게 나타나지는 않았고 (*R*=0.38; *p*=0.05), 17 $\beta$ -estradiol/estrone비는 골반장기 탈출증의 등급과 연관성이 적었으며 (*R*=0.14; *p*=0.49), 상관계수도 낮았다 (Table 3).

## 고 찰

Table 3. Correlation between concentrations ( $\mu\text{mole/g creatinine}$ ) of urinary steroids and pelvic organ prolapse stage

Compound	<i>R</i>	<i>p</i>
Pregnan diol	0.05	0.812
Pregnantriol	0.09	0.637
Androsterone	0.17	0.393
Etiocholanolone	0.25	0.209
5-AT	0.418	0.027
11-Keto Et	0.074	0.706
11 $\beta$ -hydroxy An	0.193	0.326
11 $\beta$ -hydroxy Et	0.169	0.389
THS	0.17	0.387
THA	0.304	0.131
THE	0.46	0.016
$\beta$ -THF/ $\alpha$ -THF	0.192	0.329
$\beta$ -Cortol	0.44	0.068
$\alpha$ -Cortol	0.297	0.159
Estrone (E <sub>1</sub> )	0.15	0.462
17 $\beta$ -estradiol (E <sub>2</sub> )	0.38	0.05
E <sub>2</sub> /E <sub>1</sub>	0.14	0.49

분만에 의한 골반저의 이완, 폐질환 혹은 무거운 물건 들기로 인한 만성적인 복압의 증가, 장운동 동안 발생하는 만성적 과부하 (straining), 신경학적 손상 및 에스트로젠 결핍은 골반장기 탈출의 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 위험인자는 주로 골반장기 탈출의 유전적 소인 및 체질적 소인이 있는 여성에서 더욱 중요한 역할을 하고 있다.<sup>9</sup>

즉, 결체조직의 장력에는 개인적 및 종족적 차이가 있으며, 이는 자연 분만시 열상의 비율 및 골반장기 탈출이 흑인 여성에서 상대적으로 적은 점으로 알 수 있다. Geldenhuys는 반투사람 (Bantu)의 연구를 통해, 골반장기 탈출의 발생에 영향을 미치는 것은 환경적 요인이 아니라, 골반의 크기와 모양, 결체조직과 골반지지의 질, 그리고 섬유화의 정도와 같은 종족의 선천적인 요인이라고 하였다.<sup>10</sup>

에스트로젠 (estrogen)과 프로제스테론 (progesterone) 수용체는 자궁친골 인대 (uterosacral ligament)의 평활근 세포핵에서 발견되었고, 이는 이 부위가 에스트로젠과

프로게스테론의 작용 부위가 되며, 골반 지지에 있어 스테로이드 호르몬의 역할이 중요하다는 것을 말해준다.<sup>5</sup> 골반장기 탈출증의 발생률은 폐경 후에 더 증가하며, 이는 저에스트로젠 상태가 골반장기 탈출에 있어 중요한 원인인자임을 나타내 준다.<sup>6</sup> 하지만, 본 연구에서는 소변의 5-AT, 11 $\beta$ -hydroxy An과 17 $\beta$ -estradiol의 농도가 골반장기 탈출증 환자에서 대조군에 비해 높게 나타났는데, 이 결과는 저에스트로젠 상태가 골반장기 탈출증의 중요한 원인이라는 개념과 상반된다. 그러나, Lin 등이 토끼의 앞십자인대 (anterior cruciate ligament)의 섬유아세포 (fibroblast)를 이용하여 세포 증식과 콜라겐 합성에 17 $\beta$ -estradiol이 미치는 영향을 연구하였고, 국소적으로 estradiol농도가 증가함에 따라 콜라겐 합성이 의미있게 감소하는 것을 발견하였다. 콜라겐 합성의 감소는 17 $\beta$ -estradiol의 농도가 0.025 ug/mL일 때 처음 나타났고, 생리 중 발생하는 혈장 에스트로젠 농도의 증감도 앞십자인대 (anterior cruciate ligament)의 콜라겐 대사, 양 및 유형에 변화를 일으킨다고 하였다.<sup>11</sup> Yu 등은 사람의 앞십자인대 (anterior cruciate ligament)의 섬유아세포 (fibroblast)에서 콜라겐 합성의 지표자료로써 17 $\beta$ -estradiol이 세포 증식과 프로콜라겐 (procollagen) 수치가 미치는 영향을 연구하였다. 17 $\beta$ -estradiol의 농도와 연관한 섬유아세포 증식 및 프로콜라겐합성은 <sup>3</sup>H-thymidine 합체 (incorporation)와, 1형 및 3형 프로콜라겐의 특이적 평형 방사선 면역 측정법 (equilibrium radioimmunoassay)을 이용하여 측정하였다. 1, 3일에 estradiol 농도가 증가함에 따라 용량에 의존하여 앞십자인대의 섬유아세포 (anterior cruciate fibroblast) 증식이 감소하였고, 또한 용량에 의존하여 프로콜라겐합성도 감소하였다.<sup>12</sup>

물론 Lin 등과 Yu 등의 연구<sup>11,12</sup>가 실험실 연구이면서 토끼와 여성의 앞십자인대를 사용한 것이지만, 본 연구는 Lin 등 및 Yu 등의 연구 결과<sup>11,12</sup>와 유사하였고, 그들 연구<sup>11,12</sup>에 의해서 충분히 설명될 수 있다.

최근 골반장기 탈출증에서 콜라겐 대사의 주요변화는 지지조직의 콜라겐 손실을 야기하는 콜라겐 분해능 (collagenolytic activity)의 증가이며,<sup>2</sup> 골반장기 탈출증 환자에서 스테로이드 호르몬이 단백질 분해효소의 유전자 발현 (proteinase gene expression)을 조절한다고 많이 보고 되었다.<sup>13</sup> 다른 연구에서도<sup>2,11-13</sup> 17 $\beta$ -estradiol의 증가와 안드로젠 대사물 (5-AT, 11 $\beta$ -hydroxy An)의 증가가 콜라겐 분해능 증가와 연관 있고, 이는 골반지지 조직의 섬유아세포 증식을 막을 수 있다고 하였다. 폐경 후 관찰되는 피부 콜라겐 감소도 에스트로젠 감소로 인한 것이며, 에스트로젠 투여를 통해 콜라겐 감소를 막을 수 있다.<sup>14</sup> 아직 에스트로젠이 골반 지지 조직에 미치는 직접적 영향을 밝힌 자료는 없다. 또한 본 연구의 결과를 도출한 기전도 명확하게 설명할 수는 없다. 하지만, 본

연구에서는 5-AT, THE와 17 $\beta$ -estradiol이 골반장기 탈출의 등급과 연관이 있으며, 골반장기 탈출의 진행과 연관성이 있음을 말해주었다.

소변 추출물의 에스트로젠 대사물 변화는 분비 변화보다는 대사적 변화를 반영하기 때문에 소변 평가는 임상 실험에서 가치가 있다.<sup>15,16</sup> 소변의 스테로이드 검출물은 병의 생화학적 지표로서 유용하게 이용되어져 왔다.<sup>17,19</sup>

에스트로젠 대사의 두 가지 중요한 경로는 2-hydroxylation과 16 $\beta$ -hydroxylation 경로이며,<sup>20</sup> 2-hydroxylated estrogen은 에스트로젠 신생능 (estrogenic activity)이 거의 없고, 심지어는 길항제 (antagonist)로 작용하기도 한다.<sup>18</sup> 본 연구에서는 2-hydroxylated estrogen과 16 $\beta$ -hydroxylated estrogen을 검출하지는 못했다. 이는 아마도 호르몬의 수치가 검출 한계 (detection limit)보다 낮기 때문인지 모른다.

내인성 스테로이드 호르몬 수치의 차이가 골반장기 지지 조직에 직접적인 영향을 미치는지의 여부는 알 수 없다. 단지, 에스트로젠 대사에 유전적 인자가 강하게 작용할 것이며, 효소능에 영향을 미치는 유전적 인자는 외인성 및 내인성 호르몬뿐만 아니라 약의 효과와 독성 및 분포 결정에 중요한 인자일 것이다.<sup>21</sup> 즉, Cytochrome P450 enzyme의 유전자 다형태성 (gene polymorphism)에 근거한 종족적 유형이 폐경 전 동양인 (Oriental)과 서양인 (Caucasian) 사이에서 관찰되는 에스트로젠 대사 차이의 원인으로 알려진 것으로 알 수 있다.<sup>22</sup>

결론적으로, 17 $\beta$ -estradiol, 5-AT와 11 $\beta$ -hydroxy An의 소변 농도는 골반장기 탈출증 환자에서 대조군보다 높았고, 한국 여성에서 5-AT, THE와 17 $\beta$ -estradiol은 골반장기 탈출증의 진행과 연관이 있다. 이와 같이 내인성 스테로이드 호르몬 대사가 골반장기 탈출증의 병인론에 중요한 역할을 한다고 하겠다.

- 참고문헌 -

1. DeLancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1717-28.
2. Norton PA. Pelvic floor disorders: The role of fascia and ligaments. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 926-38.
3. Jackson SR, Avery NC, Tarton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. Lancet 1996; 347: 1658-61.
4. Norton PA, Boyd C, Deak S. Abnormal collagen ratios in women with genitourinary prolapse. NeuroUrol Urodyn 1992; 11: 2-4.
5. Mokrzycki ML, Mital KH, Smilen SW, Blechman AN, Porges RF, Demopolous RI. Estrogen and progesterone receptors in the uterosacral ligament. Obstet Gynecol 1997; 90: 402-4.
6. Smith P, Heimer G, Porgren A, Ulmsten U. Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50: 83-5.
7. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P.

- The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10-7.
8. Abrahams P, Blaivas JG, Stanton SL. The standardization of terminology of lower urinary tract dysfunction recommended by the International Continence Society. *Int Urogynecol J* 1990; 1: 45-58.
  9. Wall IL. The muscle of the pelvic floor. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 279-82.
  10. Geldenhuys FG. Genital prolapse by die Bantoe. *S Afr Med J* 1950; 24: 749-51.
  11. Liu SH, Al-Shaikh RA, Panossian V, Finerman GM, Lane JM. Estrogen affects the cellular metabolism of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med* 1997; 25: 704-9.
  12. Yu WD, Liu SH, Hatch JD, Panossian V, Finerman GA. Effects of estrogen on cellular metabolism of the human anterior cruciate ligament. *Clin Orthop* 1999; 366: 229-38.
  13. Martrisian LM, Gaire M, Rodgers WH, Osteen KG. Metalloproteinase expression and hormonal regulation during tissue remodelling in the cycling human endometrium. In: Koide H, Hayashi T, eds. The extracellular matrix in the kidney. *Contrib Nephrol*. Basel: Kager 1994; 107: 94-100.
  14. Bincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, Trafford JD, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 123-7.
  15. Adlercreutz H, Gorbach SL, Goldin BR, Woods MN, Dweyer JT, Hamalainen E. Estrogen metabolism and excretion in Oriental and Caucasian women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1076-82.
  16. Brown JB, Burlbrook RD, Greenwood FC. An evaluation of a chemical method for the estimation of estradiol, estrone and estradiol-17 $\beta$  in human urine. *J Endocrinol* 1957; 16: 41-8.
  17. Hodge J, Roodman Weiss J, Lyss C, Wagner D, Klug T, Civiteli R. Increased inactive estrogen metabolites in urine of early postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 1995; 10(suppl): S444.
  18. Vandewalle B, Lefebvre J. Opposite effects of estrogen and catecholesterogen on hormone sensitive breast cancer cell growth and differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 61: 239-46.
  19. Wang DY, Key TJ, Pike MC, Boreham J, Chen J. Serum hormone levels in British and rural Chinese females. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: S41-5.
  20. Fishman J, Schneider J, Hershcopf RJ, Bradlow HL. Increased estrogen-16 $\alpha$ -hydroxylase activity in women with breast and endometrial cancer. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 1077-81.
  21. May DG. Genetic differences in drug disposition. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 881-97.
  22. Lou YC. Differences in drug metabolism and polymorphism between Orientals and Caucasians. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 451-75.

=국문초록=

**목적 :** 본 연구는 1) 골반장기 탈출증 환자의 내인성 스테로이드 호르몬 대사기 정상인의 것과 다른지 2) 내인성 스테로이드 호르몬 대사물과 골반장기 탈출증 (pelvic organ prolapse)의 등급과 서로 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

**연구 방법 :** 골반장기 탈출증으로 진단받은 20명의 폐경후 환자와 골반장기 탈출증을 진단받지 않은 20명의 폐경후 환자를 대상으로 하였다. 두 군간의 내인성 스테로이드의 소변 검출물 (urinary profile)을 비교하였고, 내인성 스테로이드의 소변 검출물과 골반장기 탈출증 정도와의 연관성을 조사하였다. 내인성 스테로이드 호르몬의 소변 검출물은 기체 크로마토그래피-질량 분광기 (gas chromatography-mass spectrometry)로 분석하였다.

**결과 :** 환자군과 대조군의 나이는 각각 64.6 $\pm$ 6.5세와 63.5 $\pm$ 3.9세였다. 신체질량지수는 각각 23.96 $\pm$ 3.14 및 24.11 $\pm$ 2.73 kg/m<sup>2</sup>였다. 각 등급별 환자수는 등급 I이 4명, II가 4명, III이 6명, 그리고 IV가 6명이었다. 골반장기 탈출증 환자군에서 정상 대조군에 비해 5-Androstene-3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -triol (5-AT), 11 $\beta$ -hydroxy An과 17 $\beta$ -estradiol이 유의하게 높게 나타났다 (0.76 $\pm$ 0.67 vs 0.06 $\pm$ 0.03  $\mu$ mole/g creatinine;  $p=0.002$ , 1.16 $\pm$ 0.83 vs 0.65 $\pm$ 0.23  $\mu$ mole/g creatinine;  $p=0.04$ , 15.08 $\pm$ 9.81 vs 8.53 $\pm$ 6.19  $\mu$ mole/g creatinine;  $p=0.04$ ). 하지만, Tetrahydrocortisone (THE)는 정상 대조군이 환자군보다 유의하게 높게 나타났다 (9.80 $\pm$ 6.21 vs 5.22 $\pm$ 4.89  $\mu$ mole/g creatinine;  $p=0.04$ ). 안드로젠 대사물인 5-AT, THE는 골반장기 탈출증의 등급과 의미있게 연관성이 있는 걸로 나타났다 (R=0.418;  $p=0.027$ , R=0.46;  $p=0.016$ ). 에스트로젠 대사물 중에서 17 $\beta$ -estradiol은 골반장기 탈출증의 등급과 연관성이 있었으나 유의하게 의미있지는 않았고 (R=0.38;  $p=0.05$ ), 17 $\beta$ -Estradiol/Estrone 비와 골반장기 탈출증의 등급은 낮은 상관계수를 보이며, 연관성이 적은 것으로 나타났다 (R=0.14;  $p=0.49$ ).

**결론 :** 17 $\beta$ -Estradiol, 5-AT 및 11 $\beta$ -hydroxy An의 소변 농도는 정상 대조군보다 골반장기 탈출증 환자에서 증가하였고, 5-AT, THE 및 17 $\beta$ -estradiol은 한국 여성의 골반장기 탈출증의 진행과 관련이 있었다. 따라서, 내인성 스테로이드 호르몬 대사물은 골반장기 탈출증의 병인론에 중요한 인자라 할 수 있겠다.

**중심단어 :** 소변의 내인성 스테로이드 대사물, 골반장기 탈출증, 등급