

터너 증후군에서 FISH (Fluorescence in Situ Hybridization) 법을 이용한 숨겨진 Y 염색체의 존재 유무 및 표적 염색체의 기원 규명

*연세대학교 의과대학 산부인과학교실, †비뇨기과학교실, ‡산전유전클리닉,
§임상의학 연구센터 유전학실험실
신중승* · 양은석* · 한상원† · 권자영* · 양영호*·†,§

=ABSTRACT=

Hidden Y Chromosome and Marker Chromosome Identification by FISH (Fluorescence in Situ Hybridization) in Turner Syndrome

Jong Seung Shin, M.D.* , Eun Suk Yang, M.D.* , Sang Won Han, M.D.† ,
Ja Young Kwon, M.D.* , Young Ho Yang, M.D.*·†·§

*Department of Obstetrics and Gynecology, †Department of Urology,

‡Division of Prenatal Genetic Clinic, §The Genetic Laboratory of the Medical Research Center
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Objective : To assess the effectiveness of hidden Y chromosome and marker chromosome identification by FISH (Fluorescence in Situ Hybridization) in Turner syndrome.

Methods : Data was collected retrospectively from 25 patients with or without marker chromosome confirmed Turner syndrome by chromosomal study in Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University Medical Center. FISH was performed on all patients for hidden Y chromosome and marker chromosome identification.

Results : FISH showed the origin of marker chromosome in 9 patients whose karyotypes were 45,X/46,X+mar, 5 patients were positive for SRY gene. Of 16 patients whose karyotypes were 45,X or 45,X/46,XX, there was no hidden Y chromosome identification by FISH.

Conclusion : FISH for marker chromosome identification in Turner syndrome is a rapid and effective procedure. But to enable widespread use of hidden Y chromosome identification by FISH in Turner syndrome, further studies involving many cases are warranted.

Key Words : Turner syndrome, Marker chromosome, Hidden Y chromosome, FISH

터너 증후군은 임상적으로 저신장, 성선 이형성증 및 다양한 신체적 특징 (somatic stigmata) 보이는 유전적 질환으로 1938년 Turner가 성적 영아증 (infantilism), 익상경 (web neck) 및 외번주 (cubitus valgus) 등을 동반한 환자를 보고한 이후, 1959년 Ford 등이 처음으로 세포 유전학적 방법에 의해 Turner 환자의 핵형이 45,X임이 밝혀졌다.^{1,2} 터너 증후군은 대략 50%에서 45,X의 핵형을 가지고 전형적인 터너 증후군의 형태학적 특징을 나타내며, 나머지 50%에서 성염색체의 구조적 변형이나 모자이

시즘의 다양한 핵형과 전적인 혹은 부분적인 터너 증후군의 형태학적 특징을 보이는 것으로 알려져 있다.¹ 터너 증후군은 대략 6%에서 Y 성염색체 혹은 유도체 (derivative)를 가지고 있고 3%에서 성염색체 혹은 상염색체에서 유도된 표적 염색체 (marker chromosome)을 가지고 있다.³ 터너 증후군에서 Y 염색체의 존재는 발육 부전 난소에 성선아세포종 (gonadoblastoma)의 발생과 남성화의 위험성을 증가시키며 신장 기형과의 연관됨을 보고되고 있다.^{4,7} 따라서 터너 증후군에서 표적 염색체

의 기원을 밝히는 것은 임상적으로 매우 중요하나 통상적인 세포유전학적 검사 방법으로는 표적 염색체의 기원을 밝히는 것이 거의 불가능하여 분자 유전학적 검사 방법의 필요성이 대두되고 있다. 이에 저자는 터너 증후군 환자와 핵형 검사상 표적 염색체를 보인 터너 증후군 환자에서 분자 유전학적 검사 방법인 FISH (fluorescent in situ hybridization)을 이용하여 표적 염색체의 기원 및 숨겨진 Y 염색체의 존재 유무를 분석하여 이의 임상적 유용성을 보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

저신장과 성적 유치증으로 연세대학교 의과대학 부속 신촌 세브란스 병원을 방문하여 세포 유전학 검사로 핵형 분석 결과 터너 증후군과 기원을 알 수 없는 표적 염색체를 함유한 터너 증후군 25명을 대상으로 FISH법을 시행하였다.

1. 세포 유전학 검사

모든 환자로부터 말초혈액을 채취하고 입과귀를 분리한 뒤 배양하여 고해상 G-banding법을 시행후 핵형 분석하였다

2. FISH

1) 탐침자 (probe)

사용한 DNA 탐침자는 X 염색체 및 Y 염색체에 대한 DXZ1 및 SRY였다. DXZ1과 SRY는 nick translation labelled method를 이용하여 rhodamine-dUTP로 labelling 하였다. FISH를 시행한 후 CytoVision (automatic

chromosome and FISH analyzer machine, UK)을 이용하여 이를 분석하였다.

2) FISH검사 방법

(1) 표본제작

환자로부터 채취된 말초혈액을 10 mL의 배양액에 넣어 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 72시간 배양하였고 0.075 M KCL, Carnoy 고정액을 사용하여 정지시킨 후 최소한 4시간 4°C 냉장고에 넣어 보관한 다음 고정액에 넣어 농도를 맞추고 slide에 도포 후 Diamond pen으로 hybridization 영역을 marking하고 냉풍건조시킨다.

(2) 변성 (Denaturation)

각 slide는 73°C 변성용액 (70% formamide/2×SSC)에서 1-5분간 denaturation시킨 후 70%, 85%, 100% ethanol에 각각 1분간씩 담그어 탈수시킨다.

(3) Hybridization

45°C slide warmer 위에서 10 μl의 Probe mixture (probe 1 μl에 증류수 2 μl, hybridization buffer 7 μl)를 떨어뜨린 후 바로 cover glass를 얹고 rubber cement 등으로 봉입하여 습윤상자에 넣고 37°C incubator에서 4-24시간 hybridization 한다.

(4) Slide 세정 및 관찰

Hybridization이 끝나면 rubber cement를 제거하고 세정액 50%formamide/2×SSC, 2×SSC, 2×SSC/0.1%NP-40에서 차례대로 각각 10분씩 washing하여 어두운 곳에서 형광현미경으로 관찰한다.

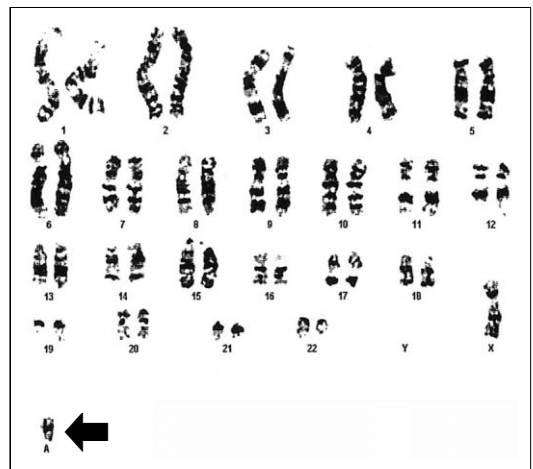
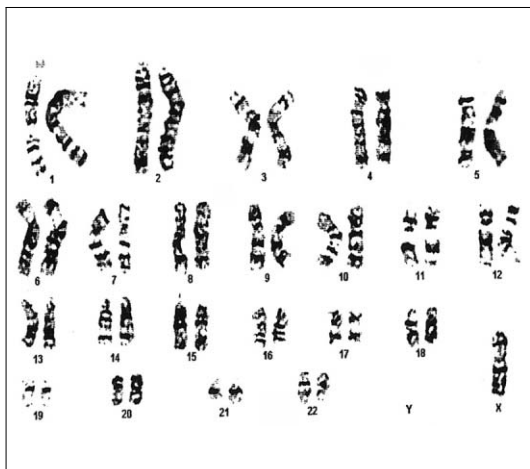


Fig. 1. cytogenetic study of Turner syndrome (45,X/46,X, +mar) ← indicates marker chromosome.

(5) Detection

형광현미경 (Zeiss Axioskop, German)에 spectrum Aqua,

Table 1. Cytogenetic and FISH findings of Turner syndrome

Case	Karyotype	FISH	
		DXZ1	SRY
1	45,X	+	-
2	45,X	+	-
3	45,X	+	-
4	45,X	+	-
5	45,X	+	-
6	45,X	+	-
7	45,X	+	-
8	45,X	+	-
9	45,X	+	-
10	45,X/46,XX	+	-
11	45,X/46,XX	+	-
12	45,X/46,XX	+	-
13	45,X/46,XX	+	-
14	45,X/46,XX	+	-
15	45,X/46,XX	+	-
16	45,X/46,XX	+	-
17	45,X/46,X,+mar	+	-
18	45,X/46,X,+mar	+	-
19	45,X/46,X,+mar	+	-
20	45,X/46,X,+mar	+	-
21	45,X/46,X,+mar	+	+
22	45,X/46,X,+mar	+	+
23	45,X/46,X,+mar	+	+
24	45,X/46,X,+mar	+	+
25	45,X/46,X,+mar	+	+

Blue, Gold, Green, Orange, Red bandpass Filter (Vysis inc.) 를 사용하였으며, automatic FISH analyser인 CytoVision을 이용하여 각 슬라이드당 100개의 세포에서 hybridization signal의 수를 측정하여 분석하였다.

위와 같이 FISH법을 시행하여 얻은 결과와 고전적 염색체 분석법의 의한 결과를 비교분석하였다.

결 과

1. 핵형 분석

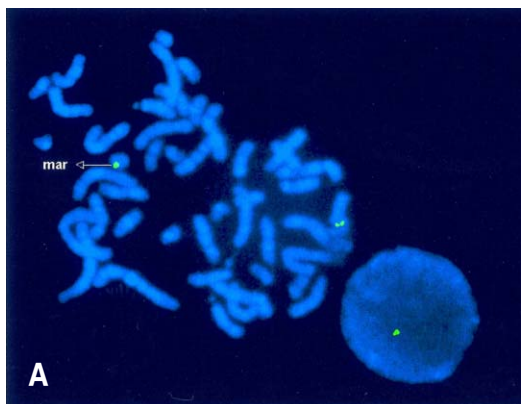
총 25명 중 9명은 45,X, 7명은 45,X/46,XX인 모자이시즘이었고 나머지 9명은 45,X/46,X,+mar인 모자이시즘이었다 (Table 1, Fig. 1).

2. FISH에 의한 표적 염색체의 확인

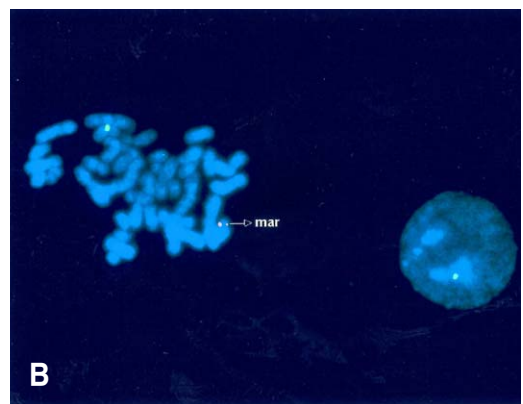
표적 염색체를 가진 9명에서 FISH를 이용하여 그 기원을 분석한 결과 9명 중 5명에서 SRY 유전자 양성으로 표적 염색체가 Y 염색체에서 유래되었고 나머지 4명은 DXZ1 유전자 양성으로 X 염색체에서 유래되었음을 알 수 있었다 (Table 1, Fig. 2).

3. FISH에 의한 숨겨진 Y 염색체의 존재 유무 판정

터너 증후군 환자에서 45,X인 9명과 45,X/46,XX인 7명에서 숨겨진 Y 염색체의 존재 유무를 확인하기 위해 DXZ1과 SRY 유전자 probe를 이용하여 FISH를 시행하였으며 그 결과 숨겨진 Y 염색체는 발견할 수 없었다.



ishXp11.1q11.1(DXZ1x1)/ishXp11.1q11.1(DXZ1x2)



ishXp11.1q11.1(DXZ1x1)/ishXp11.1q11.1(DXZ1x1),Yp11.3(SRYx1)

Fig. 2. FISH of SRY and DXZ1 probes to red blood cells in Turner syndrome (45,X/46,X+mar).

A. mar shows green color and indicates DXZ1gene. It's karyotype is 45,X/46,XX.

B. mar shows pink color and indicates SRY gene. It's karyotype is 45,X/46,XY.

고 찰

터너 증후군은 임상적으로 저신장, 성선 이형성증 및 다양한 신체적 특징 (somatic stigmata)을 보이고 매년 출생아의 1/2500-1/3500의 빈도로 발생하고 있는 가장 흔한 염색체 이상 질환이다.¹ 터너 증후군은 1938년 Turner 등이 저신장, 성적 유치증, 익상경, 외반주 등을 보인 환자를 보고한 이후, 1959년에 이르러 더욱 발전한 세포유전학 기법을 통해 이 질환이 성염색체의 수적, 구조적 결함에 의한 것임을 알게 되었다.² 터너 증후군은 대략 50%에서 고전적인 45,X의 핵형을 가지고 있고 나머지는 정상 혹은 비정상 염색체의 세포주로 구성된 구조적 변형이나 모자이시즘의 다양한 핵형을 보인다.⁸⁻¹¹ 단체성 monosomy) 45,X는 99%가 자연 유산 혹은 사산되고 오직 1% 만이 임신 말기까지 생존하는 데 반해 모자이시즘의 핵형을 가진 터너 증후군은 유산율이 단체성 45,X에 비해 매우 낮은 데^{12,13} 이는 성염색체에서 하나 혹은 그 이상이 있는 경우 태아 보호 효과가 있어, 터너 증후군의 생존을 위하여 2개의 성염색체를 갖는 제 2의 세포주 (cell line)가 있는 모자이시즘의 필요하다는 가설이 제기되는 계기가 되었다.¹⁴ 실제로 모자이시즘이 적은 비율로 구성되어 있을 경우 통상적인 핵형 분석으로는 많은 조직 세포를 분석할 수 없기 때문에 터너 증후군의 많은 모자이시즘 핵형이 단체성 45,X로 진단되고 있다. 1980년대 유전자 재조합 기술의 발달로 분자 유전학 분야는 괄목할만한 발전을 이루어 FISH (fluorescent in situ hybridization), 중합 효소 연쇄 반응 (Polymerase chain reaction, PCR) 같은 기법으로 낮은 빈도의 세포주 및 염색체의 구조적 변이를 발견하는 데 있어서 지속적인 발전이 이루어졌다. 터너증후군이 임상적으로 문제가 되는 것은 저신장과 성적 유치증 때문이며, 이중 성적 유치증과 연관되어서 발육부전의 난소에서 성선아세포종 (gonadoblastoma)이 발생하기도 한다. 터너 증후군에서 Y 염색체의 존재는 발육 부전 난소에서 성선아세포종 (gonadoblastoma)의 발생과 남성화의 위험성을 증가 시킨다.^{4,6} 일반적으로 Y 염색체를 가진 성선 형성 부전 환자의 15-20%에서 성선 아세포종 (gonadoblastoma)이 발생하는 데 이는 비록 진행이 빠르지 않은 종양이지만 이형성증 및 다른 악성 종양으로 발전할 수 있는 배세포와 sex cord elements를 포함하고 있고, 주로 악성 미분화배 세포종으로 발전하는 것으로 알려져 있고 또한 이는 양성종양이지만 50-60%에서 dysgerminoma나 악성 생식세포종양을 유발시키기 때문에 Y 염색체가 존재하면 예방적으로 dysgenetic gonad를 적출하는 것이 일반적으로 권장되어지고 있다.⁴ 따라서 Y 염색체를 지닌 터너증후군 환자는 발육 부전 난소에 성선아세포종 (gonadoblastoma)의 발생 및 악성 미분화배세포종으로 발전하므로 특별

한 주의가 요구된다.^{4,6} 또한 터너 증후군의 3%에서 표적 염색체 (marker chromosome)가 존재하는데 그 기원이 주로 Y 염색체에 의하며 대략 56-92%에 해당한다고 하여 터너 증후군에서 표적 염색체의 기원을 밝히는 것은 임상적으로 매우 중요하다.¹⁴⁻¹⁶ 표적 염색체의 기원 및 구조적 이상의 정확한 위치 파악은 통상적인 염색체 핵형 분석방법으로는 한계가 있었다. 따라서 많은 연구자들이 PCR 같은 분자 유전학적인 방법의 도입으로 Y 염색체 분석 결과, Y 염색체의 구조에 관한 정확한 정보를 주지 못하여 FISH를 이용하게 되어 표적 염색체의 기원 및 구조적 이상을 확실하게 밝힐 수 있게 되었다.^{16,21} 본 연구에서는 표적 염색체군 9명 중 5명에서 SRY 유전자가 양성으로 표적 염색체의 기원이 Y 염색체임을 확인할 수 있었으며, 이들 환자 모두 성선 절제술을 시행하였고 조직검사상 성선아세포종이나 악성소견은 없었다. 실제 터너 증후군을 PCR법으로 분석시 15-60%에서 Y 염색체 및 그의 유도체가 존재하여 성선아세포종의 발생 위험이 높으므로 Y 염색체의 존재의 확인은 매우 중요하다.^{7-11,16,22} 세포 유전학 검사의 한계로 인한 검출되지 않은 Y 염색체의 존재 유무를 밝히기 위해 본 연구에서 모두 16명의 터너 증후군 (45,X,45,X/46,XX) 환자를 FISH법을 시행하여 검사하였으며 그 결과 숨겨진 Y 염색체는 발견할 수 없었으나 염색체 핵형 검사의 한계를 감안하면 매우 의미있는 것으로 사료된다. 따라서 터너 증후군에 있어서 FISH법을 이용하여 숨겨진 Y 염색체와 표적 염색체의 기원을 규명하는 것은 환자에게 정확한 진료와 치료면에서도 성선제거술 등 적극적 치료를 가능케 하는 지침이 될 수 있어 빠르고 민감도가 높은 FISH법을 이용한 검사가 임상적으로 매우 유용하다고 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995; 95: 607-29.
2. Ford CE, Jones K, Polani P. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis(Turner synd). *Lancet* 1959; 1: 711.
3. Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, Belon C, Leheup B, Toublanc JE. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endo Metab* 1992; 75: 1289-92.
4. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer* 1970; 25: 1340-6.
5. Page DC. Y chromosome sequences in Turner's syndrome & risk of gonadoblastoma or virilization. *Lancet* 1994; 343: 240.
6. Tsuchiya K, Reijo R, Page CD, Distech MC. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region of the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1400-7.
7. Coto E, Toral FJ, Menendez JM, Hernando I, Plasencia A, Benavides A. PCR-based study of the presence of Y-chromosome sequences in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 57: 393-6.
8. Robinson A. Demography and prevalence of Turner syndrome. In:

- Rosenfeld R, Grumbach MM, eds. Turner syndrome. New York: Marcel Dekker 1990; 93-100.
- Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. Genet Couns 1990; 1: 227-33.
 - Uzielli M, Failli M, Biondi C. From chromosomes and genes to the discovery of Turner syndrome secrets. In: Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: Elsevier 1993; 27-32.
 - Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. Ann Hum Genet 1997; 61: 471-83.
 - Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. Hum Genet 1983; 64: 24-7.
 - Hassold T, Benham F, Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. Am J Hum Genet 1988; 42: 534-41.
 - Held KR, Kerber S, Kaminsky E. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? Hum Genet 1992; 88: 288-94.
 - Patsalis PC, Hadjimarkou MI, Velissariou V, Kitsiou-Tzeli S, Zera C, Syrrou M. Supernumerary marker chromosome (SMCs) in Turner syndrome are mostly derived from the Y chromosome. Clin Genet 1997; 51: 184-90.
 - Larsen T, Gravholt CH, Tillebeck A, Larsen H, Jensen MB, Nielsen J. Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for "hidden" Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. Clin Genet 1995; 48: 6-11.
 - Lpez M, Canto C, Aguinaga M. Frequency of Y chromosomal material in Mexican patients with Ullrich-Turner syndrome. Am J Med Genet 1998; 76: 120-4.
 - Gicquel C, Cabrol S, Schneid H, Girard F, Le Bouc Y. Molecular diagnosis of Turner syndrome. J Med Genet 1992; 29: 547-51.
 - Callen DF, Eyre H, Yip MY, Freemantle J, Haan EA. Molecular cytogenetic and clinical studies of 42 patients with marker chromosomes. Am J Med Genet 1992; 43: 709-15.
 - Velagaleti GVN, Tharapel SA, Martens PR, Tharapel AT. Rapid identification of marker chromosomes using primed in situ labeling (PRINS). Am J Med Genet 1997; 71: 130-3.
 - Schwartz S, Depinet TW, Leana-Cox J. Sex chromosome markers: characterization using fluorescence in situ hybridization and review of the literature. Am J Med Genet 1997; 71: 1-7.
 - Kocova M, Siegel SF, Wenger SL, Lee PA, Trucco M. Detection of Y chromosome sequences in Turner's syndrome by Southern blot analysis of amplified DNA. Lancet 1993; 342: 140-3.

=국문초록=

목적 : 본 연구에서는 핵형 검사상 터너 증후군과 표적 염색체를 보인 터너 증후군 환자에서 분자 유전학적 검사 방법인 FISH을 이용하여 표적 염색체의 기원 및 숨겨진 Y 염색체의 존재 여부를 밝힘으로써 이의 임상적 유용성을 검토하였다.

연구 방법 : 연구 대상은 저신장과 성적 유치증으로 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원을 방문하여 세포 유전학 검사로 핵형 분석 결과 터너 증후군과 기원을 알 수 없는 표적 염색체를 함유한 터너 증후군 25명을 대상으로 FISH법을 시행하였다.

결과 : 총 25명 중 9명은 45,X, 7명은 45,X/46,XX인 모자이시즘이었고 나머지 9명은 45,X/46,X,+mar인 모자이시즘이었다. 분자 유전학적 방법인 FISH 를 이용하여 9명 모두에서 표적 염색체의 기원을 알 수 있었고 Y 염색체에서 유래된 경우가 9명 중 5명으로 SRY 유전자를 발견할 수 있었다. 나머지 16명을 대상으로 FISH를 시행하였으나 숨겨진 Y 염색체는 발견하지 못했다.

결론 : 터너 증후군에서 표적 염색체의 기원을 밝히는 것은 환자에게 정확한 진료와 치료면에서도 성선 제거술 등 적극적 치료를 가능케 하는 지침이 될 수 있어 빠르고 민감도가 높은 FISH법을 이용한 검사가 임상적으로 매우 유용하다고 사료된다.

중심단어 : 터너 증후군, 표적 염색체, 숨겨진 Y 염색체, FISH

자궁내막종 적출술후 GnRH analogue의 통증 치료 효과에 관한 고찰

전남대학교 의과대학 산부인과학교실
오윤상 · 오성택

=ABSTRACT=

The Efficacy of GnRH Analogue on Pain Treatment after Laparoscopic Cystectomy of Endometrioma

Yoon-Sang Oh, M.D., Sung-Tack Oh, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Chonnam National University, Kwangju, Korea

Objective : To estimate the efficacy of GnRH analogue on pain treatment after laparoscopic cystectomy of endometrioma.

Methods : During a 12-month period from March 2000 to February 2001 in Chonnam National University Hospital, Sixty five patients with ovarian cysts were diagnosed as endometrioma by clinical examination, ultrasonogram and serum CA 125 level. The laparoscopic cystectomy was performed and 65 consecutive women were biopsy-proved endometrioma.

They were treated with GnRH analogue intramuscular injection every 4 weeks over a period of 6 months after operation. 10-point linear visual analogue scales for pelvic pain were completed pre- and post-treatment at 6 months and 12 months.

Results : A total of 96 endometriotic cysts (21 cysts were bilateral) were found in the 65 patients. 65 patients had a pain associated with endometriosis. 40 patients of them complained of a dysmenorrhea, 14 patients for dyspareunia, and 24 patients for non-menstrual pain. At preoperative, the mean pain score was 5.85 ± 2.28 (mean \pm SD) for dysmenorrhea; for dyspareunia, 5.29 ± 1.49 ; for non-menstrual pain, 5.33 ± 2.10 . At 6 months and 12 months, the mean pain score was 3.20 ± 1.68 and 2.42 ± 1.9 for dysmenorrhea; for dyspareunia, 3.71 ± 1.73 and 3.57 ± 1.79 ; for non-menstrual pain, 3.63 ± 2.26 and 3.29 ± 1.97 . The mean pain score for pelvic pain decreased after combined treatment.

Conclusion : The laparoscopic cystectomy of ovarian endometrioma is an effective treatment for pelvic pain and the combination therapy with GnRH analogue is more useful to relieving pelvic pain after operation.

Key Words : Endometrioma, Laparoscopic cystectomy, GnRH analogue

자궁내막종은 자궁내막조직이 자궁강내의 정상위치가 아닌 난소나 복막 등의 조직에서 발견되는 것으로서 가임 여성의 10-15%에서 발생하는 매우 일반적인 부인과 질환이다.¹ 초경전과 폐경후에는 발생이 드물지만 연구자에 따라 초경전이나 폐경후에도 발견되었다는 보고도 있다.²

자궁내막종의 발생 기전은 1921년 Simpson이 월경시 월경 혈액의 역류에 의한 착상설을 제기한 이래 꾸준히

연구 중이나 현재까지 명확히 밝혀져 있지 않는 상태이다.³

자궁내막종의 증상으로는 크게 생리통, 성교통, 그리고 만성 골반통 등의 통증과 불임으로 구분되는데, 특히 생리통은 자궁내막종과 연관된 가장 일반적인 통증으로 보통 생리 전에 유발되어 생리기간 동안 지속된다.

이러한 자궁내막종으로 인한 증상은 경증부터 매우 심한 골반통까지 다양하지만 아직까지 통증의 정도와

병변의 심한 정도 사이의 연관성을 밝혀내지는 못하고 있다. 즉 광범위한 자궁내막증 병변이 있는 환자에서 증상이 없기도 하며, 역으로 병변은 경중이지만 환자가 심한 통증을 호소하기도 한다.

자궁내막증의 치료로는 증상이 없거나 미약한 경우 기대요법이나 danazol, progesterone, GnRH analogue, gestrinone 등과 같은 약물 치료를 이용할 수 있으나 난소에 발생하는 자궁내막증의 경우 약물 요법으로 쉽게 치유가 되지 않기 때문에 수술적 요법을 필요로 한다.

과거에는 개복수술을 하여 자궁내막증을 제거하였으나 개복수술은 수술 후 통증이 심하고 감염이나 출혈 위험성이 높을 뿐만 아니라 회복 시기가 길어지고 수술 반흔이 커진다는 미용상의 단점이 있다.

이에 비해서 수술 골반경을 이용한 자궁내막증 적출술은 수술 부위가 육안적으로 적으며 통증 경감 및 회복이 빠르다고 알려져 있다.⁴

최근에는 잦은 재발을 일으키는 자궁내막증에 있어서 재발율을 낮추고 임신율을 높이기 위하여 수술적 치료, 특히 골반경을 이용한 자궁내막증 적출술을 시행한 후 약물 치료, 예를 들어 oral contraceptive나 GnRH analogue 등을 병행하는 요법에 대한 연구 결과가 많이 보고되고 있다.^{5,6}

하지만 병합 요법의 통증 감소 효과에 있어서는 여러 연구 결과가 있으나 대부분 포괄적인 효과에 대한 보고이며 각 통증의 양상에 대한 임상 보고는 거의 없다.

이에 본 연구는 전남대학교병원 산부인과에서 자궁내막증으로 진단받은 환자 중 통증을 주소로 하는 65명을 대상으로 수술 골반경을 이용한 낭종 적출술을 받은 후 GnRH analogue를 매일 1회, 6개월 동안 투여한 다음, 치료 시행 6개월 후와 12개월 후에 치료 전후의 통증 호전의 정도를 분석하여 통증 치료 효과에 기여한 정도를 평가하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 3월부터 2001년 2월까지 12개월 동안 전남대학교 산부인과학교실을 내원하여 임상 증상과 초음파 검사, 혈청 종양 표지자인 CA 125의 측정, 그리고 필요한 경우 골반 MRI 검사를 하여 자궁내막증으로 진단을 받은 환자 중 자궁내막증에 의한 통증을 호소하는 65명을 대상으로 하였다.

2. 수술 방법 및 수술 후 병합 치료 요법

수술은 환자를 전신마취 후 쇄석위를 취하게 하고 자궁의 조작을 쉽게 하기 위해 자궁 거상기를 삽입하였다.

수술에 이용한 이산화탄소 공급기 및 광원 등의 골반경 체제는 Video가 장착된 수술골반경 체제 (Wishap, Germany)를 사용하였으며, 내시경은 직경이 10 mm였고 (Wolf, Germany), 대물렌즈의 가시 각도는 모두 0°인 것을 사용하였으며, 복벽 trocar는 재대부 직하에 10 mm 한 개, 그리고 치모의 상한선 직상부에서 중앙과 양 외측에 5 mm의 trocar를 3개 삽입하였다.

50 cc 주사기를 연결한 복강경용 흡입침을 사용하여 자궁내막증 안의 내용물을 흡입한 후, 자궁내막증을 덮고 있는 난소 장막을 30-40 W 저전류 cutting current의 needle bovie를 이용하여 장막만을 절개하였다. 장간막에서 낭종벽을 분리하기 위하여 한 쪽 골반경용 grasping forcep으로 정상 난소조직을 잡고 다른 forcep을 이용하여 낭종벽을 잡은 후 둘을 반대방향으로 조심스럽게 잡아당겨서 둘 사이를 박리하였다. 낭종벽을 정상 난소로부터 완전히 박리한 후 출혈부위를 관찰하여 bipolar coagulator를 이용, 지혈을 시키고 난소를 4-0 polydioxone으로 봉합하였다.

박리한 낭종은 trocar 부위를 통해 몸밖으로 제거하였다. 복강내를 따뜻한 생리식염수를 사용하여 깨끗이 세척한 후, 유착 방지를 위해 reomacrodex hydrocortisone을 섞어 약 200 cc 정도를 복강내로 주입 후 수술을 마쳤다.

수술 후 GnRH analogue인 leuprorelin acetate (Leuplin[®]) 3.75 mg을 매일 1회, 총 6개월 동안 근육 주사를 한 후 치료 시행 6개월 후와 12개월 후에 외래에서 치료 전후의 통증의 변화를 비교 분석하였다.

자궁내막증으로 인한 통증은 생리통과 성교통, 그리고 생리 시기와 연관이 없이 6개월 이상 통증이 지속된 만성 골반통으로 분류하였다.

3. 통증 정도의 측정

통증 정도는 시각적 연속변화 척도 (Visual analogue scale)로 비교하였는데 증상이 매우 심한 경우를 10점, 증상이 없으면 0점으로 하여 환자에게 기록하게 하였다.

4. 통계 처리

모든 산출값은 평균±표준 오차로 표기하였고, 연구 결과에 대한 통계적 방법은 반복 측정 분산분석법 (Repeated measure ANOVA)을 이용하였다. 이때 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자의 특성

65명 환자들의 평균 연령은 31.2세였으며 이 중 최고

연령은 50세, 최저 연령은 17세였다.

수술 골반경 소견상 모두 96개의 자궁내막종을 발견하였으며 이 중 우측 난소에 56개, 좌측 난소에는 40개가 있었고 양측성이 21명에게서 발견되었다. 자궁내막종의 평균 크기는 4.8 cm이었으며 최대가 15 cm, 최소가 2 cm이었다 (Table 1).

Table 1. Patients demographics

No. of patients with endometriomas	65
Patients mean age (range) in years	31.2 (17-50)
No. of endometriomas (bilateral)	96 (21)
Mean cystic diameter (range) (cm)	4.8 (2-15)
No. of patients prescribed a GnRH analogue	65

65명의 환자에서 자궁내막종과 관련하여 생리통 및 성교통, 그리고 생리와 관련이 없이 6개월간 지속된 만성 골반통의 증상이 있었다. 그 중 생리통이 40명에서, 성교통은 14명, 만성 골반통이 24명에서 있었으며 생리통과 성교통을 호소하는 환자가 10명, 성교통과 만성 골반통을 호소하는 환자의 수는 3명이었다.

2. 병합 요법에 대한 증상의 호전

수술 골반경을 이용한 자궁내막종 절제술을 시행한 후 GnRH analogue인 leuprorelin acetate (Leuplin[®]) depot 3.75 mg을 매월 1회, 총 6개월 동안 근육 주사하는 병합 치료를 시행한 결과 생리통의 경우 치료 6개월 후 통증이 감소한 환자가 13명 (32.5%), 완치가 된 환자의 수가 18명 (45.0%)으로 증상의 호전이 모두 31명 (77.5%)에서 있었으며, 12개월 후에는 통증의 감소가 12명 (30.0%), 완치가 18명 (45.0%)으로 총 30명 (75.0%)에서 증상의 호전이 있었다.

성교통은 6개월 후 통증의 감소가 4명 (28.6%), 완치가 5명 (35.7%)으로 총 9명 (64.3%)에서 증상의 호전이 있었으며, 12개월 후에는 통증의 감소가 6명 (42.8%), 완치가 4명 (28.6%)으로 모두 10명 (71.4%)에서 치료에 대해 호전된 반응을 보였다.

만성 골반통에 대해서는 치료 6개월 후에 6명 (25.0%)에서 통증의 감소, 11명 (45.8%)에서 완치 반응을 보여 모두 17명 (70.8%)에서 통증이 호전된 양상이었으며, 12개월 후에는 통증의 감소가 7명 (29.2%), 완치가 9명 (37.5%)으로 총 16명 (66.7%)에서 증상의 호전을 보였다 (Table 2).

3. 병합 요법후 통증 점수의 변화

치료전과 병합 요법을 시행한 후 6개월, 12개월 후의 통증 점수를 비교한 결과 생리통은 수술전 5.85±2.28에서 치료 6개월 후 3.20±1.68, 12개월 후에는 2.42±1.90이었으며, 성교통은 수술전 5.29±1.49에서 치료 6개월 후에는 3.71±1.73, 12개월 후에는 3.57±1.79였고, 만성 골반통은 수술전 5.33±2.10에서 6개월 후에는 3.63±2.26, 12개월 후에는 3.29±1.97로 유의하게 감소된 결과를 나타냈으며, 병합 요법후 6개월과 12개월의 비교에서는 통증 점수의 유의한 차이가 없었다 (p value<0.05) (Table 3).

Table 3. Mean pain score for each time point after combination treatment (laparoscopic surgery and GnRH analogue)

	Before treatment	After treatment (at 6 month)	After treatment (at 12 month)
Dysmenorrhea	5.85±2.28	3.20±1.68*	2.42±1.90*
Dyspareunia	5.29±1.49	3.71±1.73*	3.57±1.79*
Chronic pelvic pain	5.33±2.10	3.63±2.26*	3.29±1.97*

* p value<0.05

고 찰

자궁내막증은 성장, 증식, 출혈 등의 기능이 있는 자궁내막조직, 즉 선과 간질이 자궁강내의 정상적인 위치가 아닌 난소나 복막 등에 이소성으로 발생하는 일반적인 부인과 질환으로, 점차 발생빈도가 증가하고 있는 것으로 알려지고 있다.

Table 2. Symptom improvement after combination treatment (laparoscopic surgery and GnRH analogue) in 65 patients

Symptom improvement	Dysmenorrhea (%) (n=40)		Dyspareunia (%) (n=14)		Chronic pelvic pain (%) (n=24)	
	6 month	12 month	6 month	12 month	6 month	12 month
No change	9 (22.5)	10 (25.0)	5 (35.7)	4 (28.6)	7 (29.2)	8 (33.3)
Decreased but remained	13 (32.5)	12 (30.0)	4 (28.6)	6 (42.8)	6 (25.0)	7 (29.2)
Complete disappeared	18 (45.0)	18 (45.0)	5 (35.7)	4 (28.6)	11 (45.8)	9 (37.5)

자궁내막증의 발생 기전과 병태 생리에 대하여는 아직도 명확히 밝혀져 있지 않는 상태이나 근래에 유전적인 소인 및 자가면역기능의 이상 등이 자궁내막증의 병인 및 발임을 유발하는 기전으로 제시되고 있다.⁷

자궁내막증은 무증상에서 심한 골반내 통증까지 다양한 증상을 유발하는데 그 중 일반적인 증상으로 생리통, 성교통, 골반통, 배변통 등이 있다. 이 중 생리통은 Douglas 소낭 부위의 유착이 심할 때 주로 발생하며 성교통은 자궁 천골 인대에 자궁내막증 병변이 광범위하게 있는 경우, 그리고 골반통은 유착된 골반조직의 긴장, 이완된 난소 또는 자궁골반인대의 압박에 의한 것으로 자궁내막증의 심한 정도와의 관계보다는 복강으로부터의 병변의 깊이와 관련이 있는 것으로 알려졌다.⁸

자궁내막증이 있는 환자에서 통증의 유발 기전은 국소적인 복막의 염증, 조직 손상을 동반한 심부 침습, 유착의 형성, 섬유화 비후, 그리고 자궁내막조직 착상부위로 생리혈의 축적 등이 이루어지면서 조직의 생리적인 이동과 함께 통증이 발생한다.

이러한 자궁내막증은 가임 연령대의 여성에게 육체적으로 그리고 정서적으로 많은 영향을 미치므로 정확한 진단을 내린 후 내과적 또는 수술적 치료를 함으로써 비정상적으로 있는 자궁내막조직을 치료해야 한다.

자궁내막증의 진단을 위해서는 증상과 내진 소견뿐만 아니라 초음파 및 종양 표지자의 측정 (CA 125), 그리고 골반 MRI 등을 진단에 보조적으로 이용할 수 있으며, 어려울 경우 진단적 복강경을 시행할 수도 있다.

자궁내막증의 치료는 1959년 Kistner가 처음 난포호르몬과 합성 황체 호르몬을 이용하여 가임상태를 만들어서 자궁내막증 치료를 할 수 있다고 보고하였으며 그 이후 다양한 치료방법이 연구되었다.⁹

현재 이용되고 있는 자궁내막증의 치료로는 analgesics, danazol, oral contraceptive agents, medroxyprogesterone acetate, GnRH analogue, gestrinone 등을 이용한 약물 요법과 응고, 소작, 증발 및 자궁내막중 적출술 등의 수술 요법, 또는 이를 병행하는 요법 등이 있으며, 증상이나 진행 정도가 미약한 경우에는 기대요법을 실시하기도 한다. 그러나 자궁내막증에 의한 난소 낭종, 즉 자궁내막종을 형성한 경우에는 danazol이나 GnRH analogue 등의 약물 치료에 반응이 그리 좋지 않기 때문에 흡입이나 drainage같은 수술적 요법을 시행하고 있다. 과거에는 개복수술을 하여 자궁내막종을 제거하였으나 감염이나 출혈, 수술 반흔 등의 문제점으로 인해 점차 줄어드는 추세이다. 이러한 개복수술의 단점을 보완하는 수술 방법으로 근래에 기구 및 술식이 발달하면서 수술 골반경이 개복수술을 대체하고 있는데, 일반적으로 수술 골반경을 이용한 부인과 수술이 개복수술보다 회복이 빠르고 입원기간도 짧으며, 다른 장기의 보다 적은 조작 및 장기

의 공기에 대한 노출의 감소, 세균 감염이나 출혈의 위험성이 더 낮다고 알려져 있다.

자궁내막증에 의한 통증의 치료에 있어서도 수술 골반경을 통한 치료가 좋은 효과를 보이고 있는데, Tokushige 등¹⁰은 증상이 있는 환자들을 복강경으로 치료한 결과 생리통이 84.7%에서, 성교통은 80.0%에서 호전이 있었다고 보고하였으며, Sutton 등¹¹은 2-18 cm 크기의 자궁내막종이 있었던 환자에서 레이저 복강경 수술 후 74%에서 통증이 호전되었다고 하였다.

본 연구에서도 생리통의 경우 증상의 호전, 즉 통증의 감소 또는 완치가 치료 6개월 후 31명 (77.5%), 12개월 후에는 30명 (75.0%)에서 있었으며, 성교통과 만성 골반통은 6개월 후 9명 (64.3%), 17명 (70.8%)에서 12개월 후에는 10명 (71.4%), 16명 (66.7%)으로 증상의 호전을 보였는데 특히 생리통에서 가장 좋은 치료 효과를 나타내었다.

그 외의 많은 연구자들도 레이저 복강경 수술에 의해 통증이 45-93%에서 완화되었다는 연구 결과를 보고하고 있다.¹²

특히 수술 골반경을 이용한 여러 방법 중 난소로부터 낭종을 박리한 후 제거하는 방법이 가장 효과적이라고 알려져 있는데 이는 열로 인한 정상 난소 조직의 손상이 적고 완전한 낭종의 제거를 확인할 수 있기 때문이며, Cannis 등¹³은 3 cm 이상의 큰 자궁내막종의 박리에 의한 치료율을 92.4%로 보고하고 있다.

최근에는 수술 골반경을 이용하여 낭종을 제거한 후 저용량의 GnRH analogue 약물 요법을 투여한 경우 치료 효과의 향상이 있었다는 연구 결과가 보고되고 있다. Morgante 등¹⁴은 중등도 이상의 병변이 있는 자궁내막증 환자에서 복강경 수술 후 danazol 100 mg을 6개월 동안 치료한 후 12개월이 지나서 투여하지 않은 군과 통증 점수를 비교한 결과 유의하게 점수가 낮았다고 하였으며, Jones 등¹⁵은 3-4기 자궁내막증 및 자궁내막종이 있는 73명의 환자에서 복강경을 이용한 낭종 절제술을 시행한 다음 GnRH analogue 또는 Combined oral contraceptive (COC)를 3개월 간 투여한 후 환자의 통증을 수술 전과 비교한 결과 통증이 유의하게 감소하였고 치료 방법에 대한 환자의 만족도도 매우 높았다는 연구 결과를 보고하였다.

본 연구에서도 수술 골반경을 이용한 낭종 절제술을 시행한 후 GnRH analogue인 leuprorelin acetate (Leuplin[®]) depot 3.75 mg을 매월 1회, 총 6개월 동안 근육 주사한 다음 병합 요법을 시행한 후 6개월과 12개월 후에 통증 감소 정도를 수술전과 비교하였는데, 생리통은 수술전 5.85 ± 2.28 에서 치료 6개월 후 3.20 ± 1.68 , 12개월 후에는 2.42 ± 1.90 으로 감소하였으며, 성교통은 수술전 5.29 ± 1.49 에서 치료 6개월 후에는 3.71 ± 1.73 , 12개월 후에는

3.57±1.79였고, 만성 골반통은 수술전 5.33±2.10에서 6개월 후에는 3.63±2.26, 12개월 후에는 3.29±1.97로 유의하게 감소된 결과를 나타내었다.

자궁내막증은 치료 후에도 재발율이 30%에 이를 정도로 재발이 잘되는 질환이다. 따라서 자궁내막증의 재발을 낮추기 위한 여러 방법이 연구되고 있는데, 수술적인 치료 후 약물 치료를 병행하는 요법이 통증의 재발에 미치는 효과에 대해서는 아직 많은 논란이 있다. Busacca 등¹⁶은 3-4기 자궁내막증이 있는 환자에서 복강경 수술 후 GnRH analogue (leuprolide acetate depot 3.75 mg)를 3개월 치료한 군과 단순히 수술적인 치료만 시행한 군을 비교하였는데 병합 요법이 통증의 재발을 예방하는 데 있어서 유의한 효과가 없다고 하였으며, Muzii 등¹⁷도 복강경 수술 후 저용량의 oral contraceptives를 6개월 치료한 군이 치료하지 않은 군에 비해서 유의한 재발 억제 효과를 보이지는 않았다고 하였다.

이에 반해 Matynov 등¹⁸은 복강경 수술을 시행한 환자들에서 danazol을 6-8개월간 치료하고 12개월 후에 경과를 관찰한 결과 재발율이 1.28%로 낮았다고 하였으며, Hemmings¹⁹도 수술 후 GnRH analogue 병합 요법이 통증의 재발을 예방하는데 효과적이었다는 연구 결과를 보고하였다.

본 연구에서는 수술 후 GnRH analogue를 사용하여 병합 치료 6개월과 12개월 후의 통증 점수를 비교함으로써 재발 억제 효과를 연구하였는데 생리통은 치료 6개월 후 3.20±1.68에서 12개월 후에는 2.42±1.90, 성교통은 치료 6개월 후 3.71±1.73에서 12개월 후에는 3.57±1.79였고, 만성 골반통은 6개월 후 3.63±2.26, 12개월 후에는 3.29±1.97로 유의한 차이가 나타나지 않았는데 (*p* value <0.05), 이 결과는 병합 요법이 12개월 이상 지속적인 통증 감소 효과를 나타낸 것으로 생각된다. 하지만 치료 후 경과를 관찰한 기간이 6개월과 12개월로 짧았기 때문에 앞으로 좀 더 오랜 기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 난소의 자궁내막중에 의해 유발된 여러 통증의 치료에 있어서 수술 골반경을 이용한 낭종 절제술을 시행한 후 GnRH analogue를 병합 치료하는 방법은 통증을 완화시킬 뿐만 아니라 통증의 재발 억제에도 효과적인 치료법이라고 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 343-52.
2. Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis: Clinical presentation and diagnosis. *Advances of Reproductive Endocrinology* 1990; 1: 1.
3. Simpson JL, Elias S, Malinak LR. Heritable aspects of endometriosis: Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 123: 73.
4. Daniell JF, Kurtz BR, Gurley LD. Laser laparoscopic management of large endometriomas. *Fertil Steril* 1991 Apr; 55(4): 692-5.
5. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 591-7.
6. Donnez J, Squifflet J, Pirard C, Jadoul P, Wyns C, Smets M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility and pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(suppl 1): 2-7.
7. Homm RJ, Garza DE, Mathur S, et al. Immunologic aspects of surgically induced experimental endometriosis: variation in response to therapy. *Fertil Steril* 1989; 52: 132.
8. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 719-26.
9. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones: a report of fifty-eight cases. *Fertil Steril* 1959; 10: 539.
10. Tokushige M, Suginami H, Taniguchi F, Kitaoka Y. Laparoscopic surgery for endometriosis: a long-term follow-up. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26(6): 409-16.
11. Sutton CJ, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw NL. Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4(3): 319-23.
12. Keye WR, Honsen LW, Austin M, Paulson AM. Argon laser therapy of endometriosis: Review of 92 consecutive patients. *Fertil Steril* 1987; 47: 208.
13. Cannis M, Charpron C, Mage G, et al. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 1992; 58: 617.
14. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999 Sep; 14(9): 2371-4.
15. Jones KD, Sutton C. Patient satisfaction and changes in pain scores after ablative laparoscopic surgery for stage III-IV endometriosis and endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1086-90.
16. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001 Nov; 16(11): 2399-402.
17. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep; 183(3): 588-92.
18. Matynov VV, Fedorovich OK. Laparoscopy for Ovarian Endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996 Aug; 3(4 Suppl): S29.
19. Hemmings R. Combined treatment of endometriosis: GnRH agonists and laparoscopic surgery. *J Reprod Med* 1998; 43(3 Suppl): 316-20.

=국문초록=

목적 : 보존적인 자궁내막종 통증 치료에 있어서 수술 골반경을 이용한 낭종 절제술후 GnRH analogues 병합 요법이 얼마나 기여하는가에 대해 알고자 하였다.

연구 방법 : 2000년 3월부터 2001년 2월까지 12개월 동안 전남대학교병원 산부인과 외래에서 자궁내막종으로 진단받고 수술 골반경을 이용한 낭종 절제술을 시행받은 환자 중 통증이 있는 65명의 환자를 대상으로 하였다. 이들은 수술 후 GnRH analogue를 매월 1회, 6개월 동안 근육 주사하였으며 병합 요법 시행 6개월 후와 12개월 후에 외래에서 치료 전후의 통증 정도를 비교 분석하였다.

결과 : 65명의 환자에서 총 96개의 자궁내막종 (21개는 양측성)이 발견되었다. 이 중 생리통은 40명, 성교통은 14명에서 있었고 생리와 관계없는 만성 골반통을 호소하는 환자가 24명이었다.

수술전과 병합 요법 시행 6개월, 12개월 후의 통증 점수를 비교한 결과 생리통은 수술전 5.85 ± 2.28 에서 병합 치료 6개월 후 3.20 ± 1.68 , 12개월 후 2.42 ± 1.90 였으며, 성교통은 수술전 5.29 ± 1.49 에서 병합 요법 후 6개월에는 3.71 ± 1.73 , 12개월 후에는 3.57 ± 1.79 이었고, 골반통은 수술전 5.33 ± 2.10 에서 치료 6개월 후 3.63 ± 2.26 , 12개월 후에는 3.29 ± 1.97 로 감소된 결과를 나타내었다.

결론 : 난소의 자궁내막종에 대한 치료로 수술골반경을 이용한 낭종 절제술을 시행한 다음 GnRH analogue 치료를 6개월 동안 병용한 후 통증의 정도가 수술전보다 감소되었다는 걸 확인할 수 있었다. 따라서 수술 후 GnRH analogue 병합요법이 자궁내막종 치료에 매우 도움이 되리라고 사료된다.

중심단어 : 자궁내막종, 낭종 절제술, 성선자극호르몬 분비호르몬 유사제 (GnRH analogue)

체외수정시술시 정상 난소 반응 예측 환자에서 Gonadotropin-releasing hormone antagonist와 agonist의 효용성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실
김선미 · 김석현

=ABSTRACT=

Efficacy of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist and Agonist in Controlled Ovarian Hyperstimulation in IVF-ET Patients with Expected Normal Ovarian Response

Sun Mie Kim, M.D., Seok Hyun Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology College of Medicine,
Seoul National University Seoul, Korea*

Objective : To assess the efficacy of GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation (COH) for IVF-ET compared with GnRH agonist in infertile patients who are expected to have normal ovarian response.

Methods : This study reviewed 105 cycles of 105 women who underwent IVF-ET for the first time in SNUH from January, 2001 to October, 2003. In the study group (n=51), a daily dose of 0.25 mg of GnRH antagonist (cetorelix or ganirelix) was administered beginning when leading follicles reached mean diameter of 13-14 mm and continued until the day of hCG injection. In the control group (n=54), patients were first desensitized with GnRH agonist (triptorelin) long protocol, which was continued during the gonadotropins treatment until the day of hCG injection. The outcome parameters of COH and IVF-ET were compared retrospectively between the two groups. Statistical analysis was performed using Student's t-test for the comparison of means, and the chi-square test where appropriate. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results : General characteristics of the patients in respect to age, parity, body mass index of the two groups were comparable. In the study group, there were significant reduction in the dosages of gonadotropins used (1818.1 ± 812.3 IU vs. 2420.2 ± 839.2 IU) and the duration of COH (8.9 ± 2.1 days vs. 10.9 ± 1.6 days). The mean serum level of estradiol and endometrial thickness on hCG day were significantly lower in the study group. Number of embryos transferred and CES (cumulative embryo score) were significantly lower in the study group compared to the control group. However there were no significant differences in the number of oocytes retrieved, the fertilization, implantation, and clinical pregnancy rates, and the incidence of OHSS between the two groups.

Conclusion : For patients who are expected to have normal ovarian response, a GnRH antagonist multiple dose protocol in flexible fashion can be used as a protocol of choice in COH for IVF-ET. This protocol showed comparable pregnancy rate as GnRH agonist long protocol. However, the mean number of gonadotropin ampules administered and the mean number of stimulation days were significantly less in the GnRH antagonist group optimizing the convenience for the patients.

Key Words : GnRH antagonist, GnRH agonist, IVF-ET, COH, Pregnancy rate

1978년 자연 주기에서 이루어진 세계 최초의 시험관 아기 탄생¹ 이후 배란 유도 (ovulation induction) 및 체외 수정 (in vitro fertilization)과 수정된 배아의 자궁강내 이식 (embryo transfer)에 의한 임신 시도는 20세기 후반에 이루어낸 불임 (infertility) 및 수태능저하 (subfertility)의 치료에 있어 가장 중요한 발전 중 한 가지이다. 이후 많은 연구에서 해당 주기의 성적을 좌우하는 것이 좋은 배아를 얼마나 많이 얻을 수 있느냐 하는 것이라는 사실이 알려졌고, 이를 위해 성선자극호르몬을 이용한 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation)가 도입되었다. 그러나 외부에서 성선자극호르몬만 단독으로 투여하는 경우 조기 황체화 호르몬 급증 (premature LH surge)에 의한 난포의 조기 황체화와 난자의 질 저하 및 이로 인한 해당 주기의 취소율이 30-50%까지 보고되면서 이를 차단하기 위해 1984년 처음으로 Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist와 성선자극호르몬 병합요법이 사용되었고² 이후의 많은 연구에서 이러한 방법으로 LH surge를 거의 완벽하게 예방할 수 있으며 따라서 주기 취소율을 감소시키고 채취된 난자수를 증가시키며 주기당 임신율을 증가시킬 수 있다는 사실이 알려지게 되면서^{3,4} 이후 약 20년간 널리 사용되어 오고 있다.

GnRH agonist의 작용은 초기에 일시적으로 뇌하수체에서의 성선자극호르몬 (LH, FSH)의 분비를 자극한 이후 (flare-up effect) 뇌하수체에 존재하는 GnRH 수용체의 수를 감소시켜 탈감작 (desensitization) 상태에 이르게 함으로써 뇌하수체 억제 (pituitary suppression)를 유발하는 것으로 이로써 저성선자극호르몬성 성호르몬 결핍상태 (hypogonadotropic hypogonadal state)에 이르게 하여 외부에서 투여하는 성선자극호르몬으로만 난소의 반응을 인위적으로 조절할 수 있도록 하는 것이다. 과배란유도를 위한 GnRH agonist의 사용에는 여러 가지 방법들이 있는데, 초단기 (ultrashort), 단기 (short), 장기 (long) 및 초장기 (ultralong) 투여법이 그것이다. 그 중 황체기 중기 장기 요법 (midluteal long protocol)이 임상적 효과가 가장 좋은 것으로 알려져 현재 대부분의 대형 불임센터에서 표준요법으로 채택되어 사용되고 있다.⁵ 그러나 GnRH agonist 투여에 의한 난소의 억제에 도달하기 위해서는 평균 2-3주 정도의 긴 시간이 필요하고 적절한 난포의 성장을 위해 많은 용량의 성선자극호르몬의 투여가 필요하여 환자의 불편과 비용의 증가를 초래한다는 단점이 있다.^{6,7} 또한 해당주기의 난소반응을 저해할 수 있는 난소 낭종이 형성되는 경우가 있고⁸ 내인성 성선자극호르몬의 분비 억제로 질출혈과 질건조감, 안면 홍조, 두통, 피로감과 현기증 등의 여성 호르몬 부족 현상이 나타날 수 있으며 뇌하수체의 탈감작이 회복되는 데에 많은 시간이 걸린다.⁹ 또 주기 직전 자연임신이 된 경우 임상적으로 임신을 진단할 수 없는 시기에 약물이 투여되

기 시작하므로 임신 초기 태아가 불필요한 약물에 노출될 가능성이 있다는 점도 단점으로 들 수 있다.

최근 임상적으로 도입되어 그 사용이 확대되고 있는 GnRH antagonist는 이러한 GnRH agonist에 의한 과배란유도에 있어서의 단점을 극복할 수 있는 돌파구로서의 가능성을 제시하고 있다. GnRH antagonist는 뇌하수체의 down regulation에 의해 작용하는 GnRH agonist와는 달리 뇌하수체에 존재하는 GnRH 수용체에 직접적, 특이적, 경쟁적으로 결합함으로써 내인성 GnRH의 뇌하수체에 대한 작용을 즉각적이고 효과적으로 차단한다.¹⁰ 따라서 GnRH antagonist를 투여함으로써 LH, FSH 분비를 신속히 억제하여 과배란유도에 필요한 시간이 단축되고, 투여되는 총 성선자극호르몬의 용량이 감소하며 따라서 이에 필요한 비용의 절감과 환자의 편의의 증가를 기대할 수 있다.¹¹⁻¹³ 이러한 장점에도 불구하고 현재까지의 대부분의 연구에서 GnRH antagonist를 사용하는 과배란유도법을 이용하는 경우 기존의 GnRH agonist를 이용하는 경우에 비해 임상적 임신율에 있어 저조한 성적을 보고하고 있어^{9,14-17} 현재의 표준요법을 GnRH antagonist 요법으로 대체하는 것이 정당화될 수 있는가에 대한 의문을 갖게 된다.

본 연구에서는 한국 여성을 대상으로 정상 난소반응이 기대되는 체외수정 시술 시행 환자에 있어 GnRH antagonist 다회투여법을 현재까지의 대부분의 연구와 달리 가변 요법 (flexible method)으로 적용한 군과 기존의 표준요법으로 사용되어 오고 있는 GnRH agonist 황체기 중기 장기요법을 적용한 군을 후향적으로 비교함으로써 임신율, 투여된 성선자극 호르몬의 용량과 투여기간, 회수된 난자의 개수 등과 같은 과배란유도의 결과와 난소과자극증후군의 발생빈도, 유산율 등의 체외수정시술의 결과를 비교분석 함으로써 GnRH antagonist 다회투여법의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 1월부터 2003년 10월까지 서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 체외수정시술을 처음으로 시행받은 23-39세의 정상 난소반응이 기대되는 불임환자 105명의 105주기를 대상으로 하였다. 남성인자, 난관인자, 원인불명인자의 불임환자를 주요 대상으로 하였고 중등도 이상의 자궁내막증, 다낭성 난소증후군, 자궁근종, 자궁선근증 등 자궁의 이상에 의한 불임환자는 대상군에서 제외하였다. GnRH antagonist 다회투여법이 적용된 환자군 (n=51)을 연구군으로, GnRH agonist 장기투여법이 적용되었던 환자군 (n=54)을 대조군으로 하여 시술

결과에 대해 후향적 비교 분석을 시행하였다.

2. 방법

1) 과배란유도

GnRH agonist를 이용한 과배란유도의 제반 과정은 본 교실에서 이미 발표한 바와 같다.^{18,21} 과배란유도 주기 전 월경주기 제 3일 오전 8시에 채혈하여 혈중 LH, FSH 및 E₂ 농도를 측정하고, 질식 초음파검사를 시행하여 골반내 이상 유무를 확인하였다. 월경주기가 일정한 환자에서는 월경주기 제 14일에 난포의 크기 및 배란 유무를 확인하여 월경주기 제 21일에 GnRH agonist의 피하주사를 시작하였다. GnRH agonist의 피하주사 후 월경이 있으면 월경주기 제 3일에 뇌하수체의 기능 억제 유무를 확인하기 위하여 혈중 LH, E₂, P₄ 농도를 측정하고, LH <5 mIU/mL, E₂<50 pg/mL, P₄<1 ng/mL인 경우 과배란유도를 시작하였다. 또한 질식 초음파검사를 시행하여 GnRH agonist에 의한 난소 낭종이 발생하였거나 난관 수종이 있는 경우를 확인하여 질식 초음파 유도하에 질식 천자를 실시하여 흡인 제거하였다. 이상의 환자들을 대상으로 월경주기 제 3일에 과배란유도를 시작하였다. 여성난포의 평균 직경이 18 mm 이상이거나 17 mm 이상인 난포가 3개 이상 관찰되면서 혈중 E₂ 농도가 계속 상승하고, 직경 10 mm 이상인 난포당 혈중 E₂ 농도가 300 pg/mL 이상이면 hCG 10,000 IU를 근육주사하여 난자의 성숙 및 배란을 유도하였다.

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도는 생리 제 2일째 혹은 제 3일째에 기저호르몬 검사와 초음파를 시행하여 이상유무를 관찰한 후 과배란유도를 시행하고 여성난포의 평균 직경이 13-14 mm에 도달하면 hCG 투여 기준에 도달할 때까지 GnRH antagonist 0.25 mg을 매일 피하주사하였다. 이후의 방법은 GnRH agonist를 이용한 과배란유도와 동일하다.

2) 난자채취

난자의 채취는 hCG 투여 36시간 후 질식 초음파 유도하에 질벽을 통하여 난포의 천자를 실시하였다. 난자를 포함하고 있는 난포액을 Dulbecco's phosphate buffered saline (D-PBS) 2 mL를 포함하고 있는 난포액 수집통에 흡인하고, 그 직후 다시 D-PBS 용액 2 mL를 관류시켜 난자 흡인침 안에 잔존 난자가 없도록 하였다. 난포액과 D-PBS 용액이 들어있는 혼합액을 즉시 배양실로 옮겨서 혼합액의 양과 색을 기록하고, 배양접시에 옮긴 후 해부현미경으로 난자의 존재 여부를 확인하였다. 난자의 존재가 확인되면 도립현미경으로 난자-난구세포 복합체 (oocyte-cumulus cell complex, OCCC)의 형태를 관찰하여 미성숙, 성숙, 과성숙, 변성퇴화 난자 등으로 분류하였다.

3) 난자의 체외수정 및 ICSI 시술

과배란유도 후 채취된 난자는 미리 처리된 정자로 수정시키고, 수정배양액인 *Medicult media*가 들어있는 배양접시로 옮겼다. 수정을 위하여 미성숙난자는 6-24시간, 성숙난자는 4-6시간 동안 37°C, 5% CO₂ 배양기내에서 배양한 후 수정을 실시하였다. 수정 직전 정자 부유액 내의 정자의 운동성과 수를 검사한 후 추가배양이 끝난 난자를 함유하고 있는 수정배양액 배양접시 내에 정자의 농도가 1-2x10⁵/mL 되도록 조정하여 수정하였다.

남성인자 불임환자의 경우에는 채취된 난자를 2 mL의 수정배양액이 들어있는 배양접시에 옮긴 후 1-2시간 동안 37°C, 5% CO₂ 배양기내에서 배양하였다. 이후 난구세포를 제거하기 위하여 배양된 난자-난구세포복합체를 0.1% hyaluronidase가 첨가된 D-PBS 용액에 옮겨서 30초간 Pasteur pipette을 이용하여 흡인과 방출을 반복한 후 수정배양액으로 옮겨 다시 Pasteur pipette의 직경을 달리하여 단계적으로 난구세포를 깨끗이 제거하고 3회 세척하였다. 난자는 도립현미경 하에서 성숙도를 판정하며 제1 극체 (first polar body)가 난자로부터 방출된 제2 감수분열 중기 (metaphase II) 난자만을 선택하여 2 mL의 수정배양액이 들어있는 배양접시에 넣어 난자 세포질내 정자주입술, 즉 ICSI (intracytoplasmic sperm injection) 시술 전까지 3-5시간 동안 37°C, 5% CO₂ 배양기내에서 배양하도록 하였다. ICSI 시술을 시행하기 직전에 난자의 성숙도를 재판정하여 제1 감수분열 중기 (metaphase I) 난자가 제1극체가 방출된 제2 감수분열 중기로 진행하였으면 ICSI 시술의 대상 난자로 사용하였다.

준비된 운동성 정자를 oil이 덮여 있는 배양접시 내의 수정배양액 소적 (microdroplet)에 넣고 주입피펫을 이용하여 운동성이 있는 정자만을 골라 10% polyvinylpyrrolidone (PVP) 용액 소적에 넣어 정자의 운동성을 감소시키고, 주입피펫을 이용하여 정자의 중편부 (midpiece)에 물리적인 힘을 가하여 비활동화 (immobilization)시킨 후 비활동화된 정자를 꼬리 부위부터 주입피펫내로 흡입하였다. 집게피펫을 이용하여 준비된 성숙난자의 방출된 제1 극체가 6시, 또는 12시 방향이 되도록 난자를 고정한 후 주입피펫을 난자의 정 중앙인 3시에서 9시 방향으로 찌르고 난자의 세포질내로 정자를 주입하였다. 정자 주입시 주입피펫으로 난자의 세포질을 흡입하여 난막 (olemma)이 정확히 관통되었음을 확인한 후 PVP 용액이 난자 세포질내로 들어가지 않도록 조심스럽게 정자와 흡입된 난자의 세포질을 다시 주입하였다. 정자의 주입이 완료된 후 oil이 피복된 수정배양액의 20 μl 소적마다 1개씩의 난자를 넣어 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 수정 실시 16-18시간 후 난자의 손상 여부 및 전핵의 형성 여부 등을 자세히 관찰하여 각각의 난자에서 2개의 극체와 세포질내에 핵소체

를 포함하고 있는 선명한 2개의 전핵 (pronucleus)이 관찰되면 정상적으로 수정이 성립된 배아로 간주하였다. 정상적으로 수정이 이루어진 난자만을 선별하여 성장배양액이 들어있는 배양접시로 옮긴 후 체외배양을 시행하였다.

4) 배아의 자궁내이식

정상적으로 수정된 배아에서 배아의 난할을 관찰하고, 할구의 균등성, 할구 과편의 포함 정도 등에 따라 배아의 질적 등급 (embryo grading)을 평가하였다. 이후 난자 채취 후 2일 내지 3일째에 Jones catheter를 이용하여 등급이 좋은 배아를 최고 4개까지 환자의 자궁강 내로 이식하였다. 배아의 자궁내이식 후에는 최소한 4시간 정도 안정을 취하도록 하였다. 난자채취 당일부턴 임신이 확인될 때까지 계속 progesterone in oil 50 mg을 근육주사하거나, 8% progesterone gel을 질내 투여하여 황체기 보강을 실시하였다.

5) 임신의 확인

임신의 확인은 배아이식 후 제 11일에 혈중 β -hCG 농도를 확인하여 3 mIU/mL 이상이고, 1주일 후 실시한 추적검사에서 혈중 β -hCG의 상승을 보이며, 임신 제 5-6주에 실시한 질식 초음파검사에서 태낭 및 태아의 심장 박동이 관찰되는 경우를 임상적 임신으로 판정하였으며, 생화학적 임신은 혈중 β -hCG 농도의 상승 후 감소를 보이는 경우로 정의하였다. 임상적 임신으로 진단된 환자는 임신 및 분만의 결과를 추적 관찰하여 확인하였다.

6) 통계학적 분석

연구 결과에 대한 통계학적 분석은 SPSS for Windows (version 11.5) 프로그램을 사용하여 실시하였다. Student's t-test, chi-square test 등을 이용하여 과배란유도 및 체외 수정기술 결과를 상호 비교 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

과배란유도 방법으로 GnRH antagonist 다회투여법을 시행한 연구군 (n=51)과 GnRH agonist 장기투여법을 시행한 대조군 (n=54) 두 그룹간에 있어서 환자와 배우자의 나이, 분만력, 불임의 기간, 체질량지수, 기저 FSH의 농도 및 불임의 원인을 상호 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

과배란유도에 대한 반응에 있어 두 군을 비교한 결과 연구군에서 성선자극호르몬의 총투여량과 투여기간이 대조군에 비해 유의하게 낮았다. hCG 투여일의 혈중 E_2 의 농도 및 자궁 내막 두께도 연구군에서 유의하게 낮은 수치를 보였고 11 mm 이상의 난포의 총 개수에 있어서는 연구군에서 대조군에 비해 적은 숫자를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

대상 환자 모두에서 hCG 투여 및 난자 채취가 이루어졌으나 연구군에서 2명의 환자에서 수정된 전핵세포의 세포분열단계에서의 정지 (arrest)로 배아이식을 시행하지 못하였고 대조군의 한명의 환자에서는 고환조직에서의 정자 획득 실패로, 다른 한 명의 환자에서는 수정 실패 (fertilization failure)로 배아이식을 시행하지 못하였다. 기타 채취된 난자의 수에 있어 연구군에서 8.1 ± 5.6 개로 대조군 (9.8 ± 4.9 개)보다 적은 경향을 보였으나 통계적

Table 1. Comparison of clinical characteristics between GnRH antagonist and agonist groups

No.	GnRH antagonist (n=51)	GnRH agonist (n=54)	p value
Age of patients (years)	31.1±3.3	32.4±3.5	NS
Age of husbands (years)	35.1±3.9	35.9±4.4	NS
Parity	0.20±0.57	0.17±0.47	NS
Infertility duration (months)	52.2±28.6	55.1±34.0	NS
BMI (kg/m ²)	21.0±2.3	24.2±16.7	NS
No. of ICSI cycles	26	23	NS
Basal serum FSH level (mIU/mL)	6.9±5.2	7.5±4.6	NS
Cause of infertility			NS
Male factor	18	21	
Tubal factor	16	14	
Male and tubal factor	4	4	
Unexplained	12	12	
Endometriosis stage I	1	3	

Mean ± S.D.

NS: not significant, BMI: body mass index, ICSI: intracytoplasmic sperm injection.

Table 2. Comparison of COH outcomes between GnRH antagonist and agonist groups

	GnRH antagonist (n=51)	GnRH agonist (n=54)	p value
Total dosage of gonadotropins administered (IU)	1818.1±812.3	2420.2±839.2	p<0.01
Duration of gonadotropin treatment (days)	8.9±2.1	10.9±1.6	p<0.01
No. of follicles on hCG day			
11-16 mm	6.9±3.8	7.6±4.0	NS
17 mm	3.7±1.8	4.1±2.2	NS
Total	10.6±4.9	11.7±4.8	NS
Endometrial thickness on hCG day (mm)	9.8±2.2	11.7±2.2	p<0.01
Serum E ₂ level on hCG day (pg/mL)	1149.6±588.2	1512.6±928.3	p<0.05

Mean ± S.D.

NS: not significant

COH: controlled ovarian hyperstimulation

Table 3. Comparison of IVF-ET outcomes between GnRH antagonist and agonist groups

No.	GnRH antagonist (n=51)	GnRH agonist (n=54)	p value
Cycles of oocyte retrieval	51	54	NS
ET cycles	49	52	NS
Oocytes retrieved	413	630	NS
Oocytes retrieved per patient	8.1±5.6	9.8±4.9	NS
Oocytes with 2PN	4.8±3.8	5.6±3.1	NS
Fertilization rate (%)	72.1±27.6	65.1±22.3	NS
Embryos transferred per patient	2.7±1.0	3.5±1.0	p<0.01
Embryos cryopreserved	5.5±2.5	4.6±0.7	NS
Cumulative embryo score (CES)	41.4±21.5	57.0±32.0	p<0.01
Implantation rate (%)	18/134 (13.4%)	24/188 (12.8%)	NS
Pregnancy rate per patient (%)	18/49 (36.7%)	20/52 (38.5%)	NS
Biochemical pregnancy (%)	4 (8.2%)	4 (7.7%)	NS
Abortion (%)	3 (6.1%)	4 (7.7%)	NS
Clinical pregnancy (%)	11 (22.4%)	12 (23.1%)	NS
Multiple pregnancy (%)	5 (35.7%)	4 (33.3%)	NS
Severe OHSS cases requiring admission	0	2	NS

Mean ± S.D.

NS: not significant

OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome

PN: pronuclei

유의성은 없었다. 배아이식에 사용된 배아의 개수 및 누적 배아지수 (CES; cumulative embryo score)도 연구군에서 유의하게 낮았으나 이는 배아 이식의 개수를 3개로 제한하였던 24명의 환자가 연구군에 포함되어 있었기 때문으로 판단된다. 배아이식을 시행한 환자군에 있어서 수정율, 착상율, 냉동보관된 배아의 개수, 임신율, 임상적 임신율, 다태임신율 및 유산율에 있어서는 두 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 난소 과자극증후군의 발생에 대해서도 두 군간에 유의한 차이는 없었으나 입원을 요했던 중등도 이상의 난소 과자극증후군은 연구군에서 한 건도 없었던 반면 대조군에서는 2명의 환자에서 발생하였다 (Table 3).

고 찰

체외수정시술을 위한 과배란유도에 있어 가장 주의해야 할 사항인 내인성 조기 황체화호르몬 급증 (premature LH surge)을 예방하기 위해 기존에 널리 사용되어 오고 있는 GnRH agonist의 부작용을 줄이고 치료의 편의성을 높이기 위해 1990년대 이후 GnRH antagonist의 임상적 사용에 관한 활발한 연구가 이루어져 왔다.

GnRH의 10개의 아미노산 배열 중 1, 2, 3, 6, 10번 위치에서 변형을 가하여 대사에 대한 안정성을 높이고 히스타민 분비에 의한 알리지 반응을 최소화한 3세대 GnRH antagonist가 현재 상품화되어 사용되고 있는데 이

에는 cetrorelix (Cetrotide, Serono international, Switzerland)와 ganirelix (Orgalutran, Organon, Netherland)가 있다. 각 약제에 대한 최적 용량을 결정하는 연구에서 조기 황체화호르몬 급증을 예방하고 임상적 임신율을 가장 높일 수 있는 용량이 두 약제 모두에서 0.25 mg/day임이 밝혀져 있고,^{11,24} cetrorelix의 경우 3 mg 단일요법으로 4일간 황체화 호르몬의 조기급증을 예방할 수 있음이 알려져 이 방법을 사용할 경우 더욱 환자의 편리를 도모하면서 과배란유도를 시행할 수 있다.^{17,26}

미국, 유럽, 동남아 등지에서 cetrorelix나 ganirelix 등의 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도와 GnRH agonist 중기 황체기 장기 투여법에 의한 과배란유도의 성적을 비교하는 전향적 비교 연구가 이루어져 왔는데,^{9,14-17} 모든 연구에서 GnRH antagonist 군에서 투여된 성선자극호르몬의 용량이 감소하고 치료기간이 유의하게 단축되었으며, hCG투여일의 혈중 E₂ 농도와 동원된 난포의 개수가 유의하게 감소되었으며 회수된 난자의 숫자도 유의하게 적었다. 그러나 임상적 임신율에 있어서는 다소 낮은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 경우는 없었다. 그러나 위의 연구를 통합하여 meta analysis를 시행한 Cochrane review에서는 임상적 임신에 대한 OR은 0.79 (95% CI; 0.63 0.99)로 GnRH antagonist 군에서 유의하게 감소함이 보고되었다.²²

본 연구에서도 과배란유도에 필요한 성선자극호르몬의 총용량 및 투여기간이 대조군에 비해 유의하게 적음이 관찰되었고 hCG투여일의 혈중 E₂의 농도도 유의하게 낮았다. 그러나 채취된 난자의 개수나 임상적 임신율에 있어서 다소 낮은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 기존의 연구와 유사한 결과를 보였다. hCG투여일의 자궁내막두께를 비교하였을 때 연구군에서 9.8±2.2 mm로 대조군 (11.7±2.2 mm)에 비해 유의하게 얇은 것을 알 수 있었는데 위에 언급되었던 전향적 비교 연구들에서는 자궁내막 두께에 대한 자료가 없어 비교할 수 없으나 이는 연구군에서 유의하게 낮은 혈중 E₂농도의 반영으로 생각된다. 어떤 배란 유도 프로그램에서도 자궁내막의 두께가 9-10 mm 이상일 때 임신의 가능성이 가장 높음이 알려져 있으므로²⁶ GnRH antagonist의 사용에 의해 자궁내막이 다소 얇아지는 경향을 보이는 하나 이것이 GnRH antagonist 주기에서의 임신율을 낮추는 요인이 되는 것으로 보기는 어려울 것으로 판단된다.

현재까지의 대부분의 연구에서 동원된 난포의 개수 및 채취된 난자의 개수에 있어 GnRH antagonist 군에서 유의하게 적으며 따라서 hCG 투여일의 혈중 E₂ 농도도 유의하게 낮은 것으로 보고하고 있다.^{9,14-17,22} 그러나 본 연구에서는 관찰된 난포의 개수나 획득된 난자의 개수에 있어 연구군에서 그 숫자가 적기는 하나 유의한 차이를

보이지 않는데 반해 hCG 투여일의 혈중 E₂ 농도는 유의하게 낮은 수치를 보여 동원되는 난포의 개수가 적은 것만으로는 이를 설명하기가 힘들다. Ganirelix 용량 결정 시험에서 각 용량 그룹간에 있어 혈중 E₂ 농도에 유의한 차이가 있음에도 불구하고 Graafian follicle의 개수, 획득된 난자의 개수 및 수정율과 양질의 배아 개수에 있어 차이가 없음이 보고된 바 있고²⁴ 성선자극호르몬 결핍 환자에서 recombinant FSH로 배란유도 시 E₂농도의 상승이 미미함에도 불구하고 성공적인 배란유도가 이루어졌다는 보고가 있으며,²⁷ 본 연구의 결과까지를 종합해 볼 때 GnRH antagonist 주기에서 관찰되는 E₂ 합성의 장애가 단독으로 정상적인 난포발달이나 난자의 성숙, 수정과정 등에 나쁜 영향을 미치지 않는 것으로 유추할 수 있다.

배란전의 난포나 자궁내막에는 GnRH 수용체가 존재하지 않는다고 알려져 왔으나^{28,29} GnRH antagonist 군에서 동원되는 난포나 채취되는 난자의 개수가 적고 혈중 E₂농도가 낮은 점에 대해 GnRH antagonist가 난포의 발달 (folliculogenesis)이나 배아의 할구 형성 (blastomere formation), 자궁내막의 발달에 관여하는 세포들에 있어서 세포분열 계획 (mitotic programming)에 관여할 것이라는 가설이 제기되기도 하였으나 아직까지 이러한 연구들은 체외 (in-vitro) 연구에 머물고 있는 실정이라서 GnRH antagonist의 난소나 자궁내막에 대한 영향에 대해서는 향후 추가 연구가 필요한 실정이다.³⁰

과배란유도에 수반될 수 있는 심각한 합병증 중 하나인 난소 과자극증후군에 대해서는 cetrorelix를 이용한 과배란유도가 GnRH agonist를 이용하는 경우에 비해 이의 발생율을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되고 있다.^{17,31} 이는 난소 과자극증후군 발생의 주요 위험요인 중 하나인 혈중 E₂농도가 현저하게 낮은 것과 관련이 있다. 그러나 위의 다섯 연구들의 결과를 종합하여 GnRH antagonist 전체에 대해 meta-analysis를 시행하였을 때는 그 감소효과는 유의한 차이를 보이지 않았다.^{22,23} 본 연구에서도 두 군간 난소 과자극증후군 발생 빈도에 있어서 유의한 차이가 없었다. 난소 과자극증후군 발생에 있어 그 위험도가 높다고 판단되는 환자에 있어 GnRH antagonist protocol의 장점 중 또 한 가지는 즉각적인 뇌하수체 억제상태의 회복성에 있는데 이를 이용하여 난소 과자극증후군 발생의 직접적인 위험요인으로 생각되는 hCG 대신 GnRH agonist나 recombinant LH를 투여하여 직접 내인성 LH surge를 유발함으로써 배란유도를 할 수 있다는 점이다.³²

GnRH antagonist를 이용한 과배란유도의 방법에 있어서도 투여 시점이나 투여 방법, 병용 성선자극호르몬 투여법의 변형에 의해 여러 가지 protocol들이 가능한데 우선 약제의 투여시작 시점을 결정하는 기준에 따라 두 가지 방법이 가능하다. 본 연구에서와 같이 난포의 성장을

감시하여 우성 난포가 12-14 mm에 다다르면 투여하기 시작하는 가변요법 (flexible regimen)과 난포의 성장과는 무관하게 과배란유도 6일째로 그 투여시기를 고정하는 방법 (fixed regimen)이 그것이다. 위에서 언급되었던 GnRH antagonist와 GnRH agonist에 대한 전향적 비교 연구들 중 cetrorelix 3 mg 일회투여법과 GnRH agonist Depot 3.75 mg 일회투여법을 비교한 Olivennes 등의 연구¹⁷를 제외하고는 모두 GnRH antagonist의 투여 날짜를 치료 6일째로 고정하는 방법 (fixed regimen)으로 이루어졌다.^{9,14-16} 이는 난포기 초기 고농도의 LH에의 노출이 임신율을 낮추므로 난포의 성장과 무관하게 GnRH antagonist의 투여일자를 고정시키는 것이 좋다는 Kolibianakis 등의 주장과 일치한다.³³ 그러나 최근 Shapiro의 review에 의하면 flexible regimen으로도 좋은 성적을 얻을 수 있으며 GnRH antagonist 투여 시작 이후 LH를 추가해 줄 필요가 없고, GnRH antagonist 투여 직후 일시적인 혈중 E₂ 농도의 plateau나 감소가 임신율에 나쁜 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.³⁴

최근 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도가 저반응 군에서나 다낭성 난소증후군 환자군에서도 좋은 선택이 될 수 있다는 보고들이 나오고 있고^{35,36} 자연 배란 주기를 이용한 체외수정술에 도입할 경우 주기 취소율을 유의하게 감소시킬 수 있는 유용한 방법으로 사용될 수 있는 것으로 보고되고 있어³⁷ 그 사용 영역의 확대가 기대되고 있다.

결론적으로 GnRH antagonist 다회투여법 가변요법을 이용한 과배란유도는 기존의 GnRH agonist를 이용한 과배란유도에 비해 유의하게 치료의 기간과 투여 약제의 용량을 감소시켜 환자의 편리를 도모할 수 있으면서 이에 필적할 만한 임신율을 기대할 수 있는 유용한 치료법으로 정상 난소 반응이 기대되는 체외수정 술 환자에 있어 1차적으로 선택될 수 있을 것으로 보인다. 그러나 본 연구는 후향적 비교 분석에 그치고 있으며 현재까지 cetrorelix와 ganirelix 두 가지 약제를 직접 비교하는 연구는 없었으나 각각의 약제를 구분하여 meta-analysis를 시행하였을 경우 임상적 임신율이나 난소 과자극증후군의 발생율에 있어 통계적 유의성에 차이가 있었다는 보고도 있음을 고려할 때²³ 두 약제간의 차이에 의한 영향을 배제할 수 없다는 한계점을 가지고 있어 향후 개별 약제 각각에 대한 무작위 배정에 의한 대규모의 전향적 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 과배란유도를 위해 GnRH antagonist 다회투여법을 선택하는 데에 있어 GnRH agonist 요법에 비해 다소 임신율이 낮을 수 있다는 점을 고려해야겠으며 향후 이러한 문제점을 개선하기 위해 난소반응과 GnRH antagonist의 작용 기전에 대한 이해에 바탕을 둔 다양한 protocol의 변형과 개발을 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 2: 366.
2. Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelein and gonadotropins. Lancet 1984; 2: 1284-5.
3. Fleming R, Coutts JR. Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. Fertil Steril 1986; 45: 226-30.
4. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 1992; 58: 888-96.
5. Daya S. Optimal protocol for gonadotropin releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. Abstract book 10th world congress on in vitro fertilization and assisted reproduction; 1997 May 24-28; Vancouver, Canada 1997. p.405-10.
6. Fauser BC, Devroey P, Yen SS, Gosden R, Crowley WF Jr, Baird DT, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. Hum Reprod 1999; 14: 2681-6.
7. Smits J, Ron-El R, Tarlatzis BC. The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: experience from three centres. Hum Reprod 1992; 7(Suppl 1): 49-66.
8. Keltz MD, Jones EE, Duleba AJ, Polcz T, Kennedy K, Olive DL. Baseline cyst formation after luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration is linked to poor in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1995; 64: 568-72.
9. European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001; 16: 644-51.
10. Frydman R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. Spontaneous luteinizing hormone surges can be reliably prevented by the timely administration of a gonadotrophin releasing hormone antagonist (Nal-Glu) during the late follicular phase. Hum Reprod 1992; 7: 930-3.
11. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. Hum Reprod 1994; 9: 788-91.
12. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril 1994; 62: 468-76.
13. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Selva J, Frydman R. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. Hum Reprod 1995; 10: 1382-6.
14. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelein. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod 2000; 15: 526-31.
15. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. Hum Reprod 2000; 15: 1490-8.
16. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2001; 75: 38-45.
17. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) antagonist(cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist(triptorelin). Fertil Steril 2000; 73: 314-20.
18. 김석현, 지병철, 정경남, 김희선, 류범용, 오선경 등. 체외수정술시

- 다태임신의 예방에 관한 연구: 배아 등급과 누적배아지수의 의의. 대한산부회지 1995; 38: 2333-46.
19. 김석현, 오수영, 지병철, 정병준, 김희선, 류범용 등. 고식적 체외수정 수술시 3일째 배아이식술의 효용성에 관한 연구. 대한산부회지 1999; 42: 457-63.
 20. 김석현, 심순섭, 지병철, 최성미, 김희선, 류범용 등. 난자 세포질내 정자 주입술을 이용한 체외수정수술시 누적 임신율에 관한 연구. 대한산부회지 2001; 44: 492-500.
 21. 김석현, 구승엽, 지병철, 김은경, 천은경, 김희선 등. 체외수정수술시 5일간의 체외배양을 이용한 포배기 배아 이식술에 관한 연구. 대한산부회지 2001; 44: 2000-9.
 22. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD001750.
 23. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175-82.
 24. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix(Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Pregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-31.
 25. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist(Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998; 13: 2411-4.
 26. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia(PA): Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 1113.
 27. Schoot DC, Harlin J, Shoham Z, Mannaerts BM, Lahlou N, Bouchard P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women. *Hum Reprod* 1994; 9: 1237-42.
 28. Ikeda M, Taga M, Kurogi K, Minaguchi H. Gene expression of gonadotropin-releasing hormone, but not its receptor, in human endometrium and decidua. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 135: 165-8.
 29. Minaretzis D, Alper MM, Oskowitz SP, Lobel SM, Mortola JF, Pavlou SN. Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist administration in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation: cycle performance and in vitro steroidogenesis of granulosa-lutein cells. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1518-25.
 30. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: 1211-6.
 31. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix(Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 29-32.
 32. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Frydman R. Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone(GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil Steril* 1996; 66: 151-3.
 33. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 79: 873-80.
 34. Shapiro DB. GnRH antagonists in normal-responder patients. *Fertil Steril* 2003; 80(suppl 1): 8-15.
 35. Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril* 2003; 80(suppl 1): 16-24.
 36. Cardone VS. GnRH antagonists for treatment of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80(suppl 1): 25-31.
 37. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 683-8.

=국문초록=

목적 : 체외수정시술을 위해 과배란유도를 시행받는 불임 여성 중 정상 난소 반응이 예상되는 환자를 대상으로 GnRH antagonist 요법을 적용하였을 때 현재 표준 치료법으로 사용되고 있는 GnRH agonist 요법과 비교하여 임상적 효용성에 차이가 있는지를 살펴보고자 한다.

연구 방법 : 2001년 1월부터 2003년 10월까지 서울대학교병원 불임클리닉에서 체외수정 시술을 처음으로 시행 받은 105명의 불임 환자를 대상으로 하였다. 과배란유도를 위하여 GnRH antagonist 다회투여요법이 적용된 연구군 (n=51)의 경우 여성 난포가 12-14 mm에 도달하는 날부터 hCG투여일까지 GnRH antagonist인 cetrorelix 또는 ganirelix를 매일 0.25 mg 피하주사 하였다. GnRH agonist 장기투여법으로 치료받은 대조군 (n=54)에서는 이전 주기의 황체기 중기부터 triptorelin 0.1 mg을 투여하여 먼저 뇌하수체 억제를 유도하였고 hCG투여일까지 지속하였다. 두 군간 과배란유도 및 체외수정시술의 결과에 대하여 후향적 비교분석을 시행하였다. 통계적 분석은 각 그룹의 평균치에 대하여 Student's t-test 및 chi-square test를 시행하고 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과 : 환자의 연령, 분만력, 체질량지수 등의 임상적 특성에 있어 두 그룹간 유의한 차이는 없었다. 연구군에서 투여된 성선자극호르몬의 총용량은 1818.1 ± 812.3 IU로 대조군의 2420.2 ± 839.2 IU에 비해 유의하게 낮았으며, 성선자극호르몬 투여 기간도 연구군에서 8.9 ± 2.1 일로 대조군에서의 10.9 ± 1.6 일에 비해 유의하게 짧았다. HCG 투여일의 혈중 E_2 농도와 자궁내막 두께는 연구군에서 유의하게 낮았고, 이식된 배아의 수와 누적배아지수 (cumulative embryo score, CES)도 연구군에서 유의하게 낮았다. 회수된 난자의 수, 수정율, 착상율, 임신율 등의 과배란유도 결과에 있어서는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 다태임신율이나 난소 과자극증후군의 발생빈도에 있어서는 두 군간에 유사한 양상을 보였다.

결론 : 체외수정시술시 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도는 정상 난소반응이 예측되는 환자의 체외수정 시술에 있어 기존의 GnRH agonist 요법과 비슷한 성적을 기대할 수 있음과 동시에 약물 투여의 기간과 용량을 유의하게 감소시킬 수 있어 환자의 편의를 도모할 수 있는 유용한 치료법으로 선택될 수 있을 것으로 생각된다.

중심단어 : GnRH antagonist, GnRH agonist, 체외수정시술, 과배란유도, 임신율

자궁경부 상피내암 환자의 처치로써 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁 내구 소파술

연세대학교 의과대학 산부인과학교실
정용욱 · 조정미 · 권자영 · 김성훈 · 박찬규

=ABSTRACT=

Colposcopy Directed Cone Biopsy and Endocervical Curettage as Management of Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix

Yong Wook Jung, M.D., Jung Mi Cho, M.D., Ja Young Kwon, M.D.,
Sung Hoon Kim, M.D., Tchan Kyu Park, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea*

Objective : The goal of this study was to evaluate the prognostic factors in relation with residual cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in hysterectomized specimen of the patients diagnosed as carcinoma in situ of the uterine cervix (CIS) and underwent cone knife biopsies first. Also we investigated if colposcopically directed wide cone knife biopsy with endocervical curettage followed by electrocauterization could substitute for traditional hysterectomy as a conservative management of CIS.

Methods : Data were collected retrospectively from 169 patients who were diagnosed as CIS after colposcopy directed conization in Yonsei University Hospital from Jan 1997 to Dec 2001. The patients were divided into two groups, those who underwent colposcopically directed cone biopsy only (Group A) and those who received colposcopically directed cone biopsy and extrafascial abdominal hysterectomy (Group B). Pap smear, pelvic examination and punch biopsy of the uterine cervix according to symptoms and physical findings of the patients were performed for follow-up. Patient characteristics, histologic results and follow-up outcomes were compared using student t-test, χ^2 test, and logistic regression analysis.

Results : Among 169 patients, 82 (study group) received no further treatment while 87 (control group) were hysterectomized. 58 of control group showed residual CIN in colposcopically directed cone biopsy and 12 from these patients, residual CIN were found in hysterectomized specimen. Positive endocervical margin on conization was found as a significant predictor for residual disease after conization. Abnormal Pap smear results were reported in 10 patients of study group only, of whom 2 cases of CIN I, 8 cases cervicitis.

Conclusion : The residual CIN in endocervical margin can predict whether hysterectomized specimen might contain residual CIN and no difference in life threatening prognosis existed between the patients received colposcopically directed cone biopsy only and hysterectomy, regardless of the residual CIN in cone biopsy margin. Based on these results, it is reasonable to choose expectant management over hysterectomy for treating CIS patients with marginal involvement.

Key Words : CIS, Conization, Hysterectomy, Conservative management

침윤성 자궁경부암은 세계 여성암 중 2번째로 호발하는 암이며 한국에서는 여성암 중 발생률 3위, 사망원인으로는 부인암 중 1위를 차지하고 있다. 따라서 이 병의 조기

진단 및 이에 따른 적절한 처치가 요구되는 실정이다. 다행히 침윤성 자궁경부암은 전암 병변 기간이 길고 자궁경부 세포진 검사로 선별이 가능하며 전암 병변 상

태에서 효과적인 처치가 가능하기 때문에 예방 가능함으로 생각되고 있다.¹ 자궁경부암은 경증 자궁경부 상피내종양에서 중등도, 중증 자궁경부 상피내종양 및 상피내암 등의 전암 병변을 거치며 침윤성 자궁경부암으로 진행되는 것으로 알려져 있으며 자궁경부 상피내암 상태에서는 20-30%가 5-10년 내에 침윤성 자궁경부암으로 진행되는 것으로 보고되고 있다.²

자궁경부 상피내암은 근막외자궁적출술로 약 92-97%에서 근치가 가능하다고 보고되어 왔으며^{3,5} 최근에는 제한적인 경우에 한해서 보다 보존적인 치료로 자궁경부 원추형 생검술만을 시행 후 추적 관찰하는 방법에 대한 보고들이 많이 이루어지고 있다.⁶⁻¹⁰ 자궁경부 원추형 생검술은 1815년 Lisfranc 등에 의해 처음 시행되었으며, 1938년 Marzloff 등이 자궁경부암 전암 병변의 존재를 알아보기 위해 이 시술을 사용한 이후 현재까지 자궁경부 상피내종양의 조기 진단 및 치료를 목적으로 널리 사용되고 있다.

자궁경부 원추형 생검술의 처치로 원추형 생검술만을 시행하고 추적 관찰하는 경우에, 이에 영향을 미치는 인자들로는 병변의 중증도와 퍼진 정도,¹¹ HPV 감염여부,^{12,13} 원추형 생검 절제연의 이형성 유무,¹⁴⁻²⁰ 또한 임신 여부를 원하는지 여부 등을 들 수 있다.

따라서 본 연구는 자궁경부 상피내암 환자에서 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁내구 소파술의 처치 결과에 영향을 미치는 인자 및 자궁경부 원추형 생검술의 효용성을 근막외 자궁적출술과 비교함으로써 자궁경부 상피내암의 처치에 도움을 주는데 그 목적이 있다.

연구 대상 및 방법

1997년 1월부터 2001년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원에 내원하여 자궁경부 상피내종양 의심 하에 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁내구 소파술을 시행받고 자궁경부 상피내암을 진단 받은 252명의 환자들 중 기타의 처치를 받은 환자와 추적 관찰이 이루어지지 않은 83명을 제외하고, 원추형 생검술 후 추가적인 치료 없이 추적 관찰만을 시행 받은 환자와 근막외자궁적출술을 시행 받고 추적 관찰 받는 169명의 환자를 대상으로 하여 입원기록 및 외래기록을 정리하여 소급적 분석을 시행하였다.

환자들을 원추형 생검술 후 그 적출물의 조직검사 결과로 자궁경부 상피내암을 확인하여 근막외자궁적출술을 시행 받은 군과 추가적인 치료 없이 정기적인 추적 관찰만을 받은 군으로 분류하였다. 근막외전자궁적출술

을 시행 받은 군은 6개월 간격으로 추적 관찰하였고 추가적인 치료 없이 추적 관찰만을 받은 군은 처음 1년간은 1개월 간격으로 다음 1년간은 3개월 간격으로 그 다음 1년간은 6개월 간격으로 외래에서 추적 관찰하였다. 추적 관찰 방법은 외래 방문 시 골반내진, 자궁경부 세포진검사, 문진 및 이학적 검사를 시행하였고 이상소견이 있을 경우에 질확대경 조준하 자궁경부 작공생검을 실시하였다.

질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁내구 소파술의 시행방법은 환자를 준비한 후 먼저 질경을 삽입하여 자궁경부 및 주위 질 침단을 노출시키고 acetic acid를 자궁경부에 도포한 후 질확대경으로 병변 부위를 확인하였다. 수술 시 출혈 예방을 위해 3시와 9시 방향에 1-0 chromic cat gut으로 자궁동맥의 자궁경부가지를 결찰하고 vasopressin 1 ample을 생리식염수 30 cc에 혼합해 자궁경부에 나누어 주입하였다. 다음으로 tenaculum으로 12시 방향의 자궁경부 조직을 잡고 traction하면서, 질확대경으로 확인한 병변의 각 연으로부터 5 mm까지 cold knife를 이용하여 12시 방향부터 시계방향으로 자궁경부를 절제하여 첫번째 검체를 얻었다. 다음으로 curette으로 자궁내구 소파술을 시행하여 또 하나의 검체를 얻었다. 이 두 검체를 각기 다른 포르말린 병에 고정하여 병리검사를 실시하였다. 자궁경부의 원추형 생검술 절제연에는 지혈 및 잔류 상피내종양 병변의 제거를 위해 전기 소작술을 시행하였다.

지속성 자궁경부 상피내종양은 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 시행 받고 추적 관찰 기간 12개월 내에 조직학적으로 자궁경부 상피내종양을 확진받은 경우이고 재발성 자궁경부 상피내종양은 12개월 이후에 조직학적으로 확진받은 경우로 정의하였다.

조사 결과는 SPSS for windows 10.0 프로그램을 사용하여 student t-test, χ^2 test 및 logistic regression analysis로 분석하였다. 통계검사에 사용된 p값은 0.05 미만을 의미 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1. 처치 방법에 따른 환자군의 특성

대상 환자의 연령별 분포를 보면, 총 169명 중 30대가 47.3%로 가장 높은 빈도를 보였으며 30-40대는 전체의 84%를 차지하고 있었다. 원추형 생검술 후 정기적인 추적 관찰만을 시행 받은 군은 82명으로 10대의 2명을 포함하여 40대까지가 85.4%, 근막외전자궁적출술을 시행 받은 환자는 30-40대가 전체의 93.1%를 차지하고 있었다 (Table 1).

Table 1. Age distribution according to the management

Age (years)	Periodic follow up (No. of patients)	EAH* (No. of patients)	Total (No. of patients)	%
10-19	2	0	2	1.2
20-29	7	2	9	5.3
30-39	37	43	8	47.3
40-49	24	38	62	36.7
50-59	9	4	13	7.7
60-69	2	0	2	1.2
70-79	1	0	1	0.6
Total	82	87	169	100

EAH*: Extrafascial abdominal hysterectomy.

치치 방법에 따른 환자군의 특성을 보면 환자의 평균 연령, 임신력, 출산력 및 인유두종 바이러스 16, 18에 대한 PCR 검사에서는 정기적인 추적 관찰만을 받은 군과 근막외자궁적출술을 받은 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 추적 관찰기간은 정기적인 추적 관찰만을 받은 군에서는 평균 24.2개월, 근막외자궁적출술을 시행 받은 군에서는 33.9개월로 두 군간에 유의한 차이가 있었다. 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보이는 경우는 자궁내구 절제연 및 자궁외구 절제연에서 모두 근막외자궁적출술을 받은 군에서 유의하게 높았다 (Table 2).

2. 원추형 생검술 적출물 절제연과 근막외자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양 간의 관계

근막외자궁적출술을 시행 받은 환자들 87명 중 58명 (66.7%)이 자궁경부 원추형 생검술 적출물의 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보인 환자였으며, 이 중 12명 (20.7%)에서 근막외자궁적출술 적출물에서도 잔류 상피내종양 소견을 보였다. 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보이지 않았으나, 근막외자궁적출술 적출물에서 조직검사 결과 잔류 상피내종양 소견을 보인 경우는 1예가 있었는데 그 환자의 조직검사 결과 국소적인 경증 자궁경부 상피내종양 (focal CIN I) 이었다.

Table 2. Patient characteristics

	Periodic follow up (n=82)	EAH* (n=87)	Statistical significance
Age (years, mean ± SD, range)	39.2 ± 9.2 (18-70)	39.3 ± 5.5 (24-55)	NS
Gravidity (mean)	4.1	3.7	NS
Parity (mean)	1.8	2.1	NS
Follow up period (months, mean ± SD, range)	24.2 ± 15.1 (6-66)	33.9 ± 14.8 (8-62)	p<0.05
HPV 16/18 infection (%)	20.5	22.2	NS
Endocervix resection margin positive of cone (%)	14.6	49.4	p<0.05
Exocervix resection margin positive of cone (%)	2.4	31.0	p<0.05

*: Extrafascial abdominal hysterectomy

Table 3. Relationship of resection margin of conization specimen and the presence of residual CIN post-cone EAH[‡] specimen

Resection margin of colposcopically directed cone biopsy	Residual CIN on EAH [‡]		Total
	Negative*	Positive [†]	
Presence	1	12	13
Absence	28	46	74
Total	29	58	87

Negative*: No residual CIN on resection margin of colposcopically directed cone biopsy

Positive[†]: Residual CIN on resection margin of colposcopically directed cone biopsy

EAH[‡]: Extrafascial abdominal hysterectomy

3. 근막외자궁적출술 적출물에서 잔류 상피내종양 소견을 보인 환자들에 대한 분석

근막외자궁적출술을 시행받고 그 적출물에 잔류 상피내종양 소견을 보인 경우는 13예로 이 13예의 평균 연령은 40.4세였다. 이 13예 중 12예는 자궁경부 원추형 생검술 적출물의 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보인 경우였으며 모두 자궁내구 절제연에서 자궁경부 상피내종양 소견을 보였던 경우였다 (Table 4).

근막외자궁적출술을 시행받은 환자들을 그 적출물의 조직검사 결과에 따라 잔류 상피내종양 소견을 보이는 군과 잔류 상피내종양 소견을 보이지 않는 군으로 나누어 두 군 사이의 특성을 비교 분석해 보면, 두 군 간에 환자의 나이, 임신력, 출산력, HPV 16, 18 감염여부, glandular involvement, 추적 관찰기간에는 차이가 없었다. 또한 원추형 생검술 적출물의 자궁외구 절제연에 잔류 상피내종양의 유무도 두 군간에는 유의한 차이가 없었

다. 그러나 자궁내구 절제연에 잔류 상피내종양의 유무는 근막외자궁적출술 적출물에 잔류 상피내종양의 유무와 유의한 차이가 있었다 (Table 5).

4. 추적 관찰기간 동안 비정상 세포진 소견을 보인 환자들의 추적 관찰 결과

근막외자궁적출술을 시행받은 군과 정기적인 추적 관찰만을 받은 군 가운데 추적 관찰기간 동안 비정상 세포진 소견을 보인 환자는 근막외자궁적출술을 시행받은 군에서는 없었으며 정기적인 추적 관찰만을 시행받은 군에서는 10예에서 추적관찰 기간 동안 비정상 세포진 소견을 보였으며, 이들에 대해 질확대경 조준하 자궁경부 착공생검을 시행한 결과 8예는 만성자궁경부염증이었으며 2예는 경증 자궁경부 상피내종양 이었다 (Table 6). 경증 자궁경부 상피내종양을 진단 받은 2명의 환자는 cold coagulation으로 처치하였다. 1예에서는 추적

Table 4. Analysis of patients with residual CIN on post cone EAH* specimen

Patient No.	EAH* pathology	Age	Gravidity	Parity	Resection margin of cone specimen	Glandular involvement	HPV PCR on 16, 18
1	CIS	35	4	2	Endocervix, Exocervix	+	Not taken
2	CIS	44	8	5	Endocervix	+	Not taken
3	CIS	44	3	3	Endocervix	+	-
4	CIS	36	4	2	Endocervix	+	-
5	CIS	38	4	2	Endocervix	+	-
6	CIS	44	3	2	Endocervix	+	-
7	CIN III	35	5	3	Endocervix, Exocervix	+	-
8	CIN II	44	3	2	Endocervix	+	-
9	CIN II	43	4	2	Endocervix	+	16
10	CIN I	44	3	2	Endocervix	+	-
11	CIN I	31	7	2	Endocervix	+	-
12	CIN I	43	6	2	Endocervix	+	16
13	Focal CIN I	44	4	2	Free	+	16

EAH*: Extrafascial abdominal hysterectomy

Table 5. Factors that influence the residual CIN on post-cone EAH* specimen

	Residual CIN	No residual CIN	Statistical significance †	Statistical significance ‡	95% Confidence interval
Age (year, mean ±SD)	40.38 ± 4.68	39.09 ± 5.67	NS	NS	0.853-1.127
Gravidity (mean ±SD)	4.46 ± 1.61	3.97 ± 1.95	NS	NS	0.723-1.783
Parity (mean ±SD)	2.38 ± 0.87	2.01 ± 0.61	NS	NS	0.105-1.630
Glandular involvement	100% (13/13)	90.5% (67/74)	NS	NS	0.00-9.076
HPV 16, 18 PCR positive	30% (3/10)	20.8% (11/53)	NS	NS	0.135-2.757
Follow up period (months, mean ±SD)	28.38 ± 13.41	34.85 ± 14.89	NS	NS	0.979-1.082
Endocervix margin positive of conization	84.6% (11/13)	43.2% (32/74)	p<0.05	p<0.05	0.025-0.701
Exocervix margin positive of conization	46.2% (6/13)	28.4% (21/74)	NS	NS	0.126-2.493

EAH*: Extrafascial abdominal hysterectomy

†: with student t-test, ‡: with logistic regression analysis

Table 6. Results of the patients with abnormal cytology

Patient No.	Age	Resection margin	Follow up duration	Follow up PAP	Confirmed pathology
1	38	Free	15/5	ASCUS	CNI*
2	30	Free	15/12	ASCUS	CNI
3	36	Free	31/4	ASCUS	CNI
4	51	Free	24/9	ASCUS	CIN I
5	35	Free	37/29	ASCUS	CIN I
6	41	Free	8/7	LGSIL	CNI
7	50	Free	17/4	LGSIL	CNI
8	36	Free	12/2	HGSIL	CNI
9	51	Endocervix	18/12	LGSIL	CNI
10	46	Endocervix	18/9	HGSIL	CNI
11	64	Free	48/43	WNL	VIN III

CNI*: Chronic nonspecific inflammation

관찰기간 동안 자궁경부 세포진 검사는 정상 소견이었으나 질 부위에 육안적인 비정상 소견이 보여 조직검사 및 절제술을 시행 받고 종종 외음부 상피내종양으로 진단 받았다.

고 찰

자궁경부암의 조기진단을 위해 세포진 검사 및 질 확대경 검사 등 다양한 선별 검사 방법의 도입과 생활 수준의 향상으로 인해 자궁경부암의 빈도는 감소하는 반면 이의 전암 병변인 자궁경부 상피내암의 빈도는 증가하고 있다. 또한 자궁경부 상피내암의 호발 연령이 30-40대의 비교적 젊은 연령이고, 최근의 만혼, 사회 고령화 등의 상황에 비추어 자궁경부 상피내암의 처치에 대한 중요성이 높아지고 있다. 이와 함께 자궁경부 상피내암의 처치로 원추형 생검술 후에 추적 관찰하는 방법을 통한 보존적 처치에 대한 연구도 활발하게 이루어지고 있다.

본 연구 결과에서 자궁경부 상피내암의 연령별 분포는 30-40대가 전체의 93.1%를 차지하였으며 이전의 보고^{21,22}에 비해 30-40대의 비율이 높게 나타났으나 이는 본 연구에 자궁경부 상피내암으로 진단받았으나 기타의 치료를 시행 받은 53명과 추적 관찰이 이루어지지 않은 31명을 제외한 결과로 이들을 포함하면 연령 분포는 30-40대가 전체의 약 70%를 차지하였다.

Phelps 등은 원추형 생검술 적출물의 절제연에 양성 소견을 보인 경우, 47%에서 근막외자궁적출술 적출물에서도 잔류 상피내종양 소견을 보였으며 원추형 생검술 적출물의 절제연에 음성 소견을 보인 경우는 23%에서만 근막외자궁적출술 적출물에 잔류 상피내종양 소견을 보여, 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양이 원추형 생검술 후 근막외자궁적출술에서 잔류 상피내종

양과 관련이 있다고 보고하였고,¹⁸ Schermerhorn 등도 자궁경부 원추형 생검술 적출물 절제연의 잔류 상피내종양 유무가 원추형 생검술 후 자궁적출술의 잔류 상피내종양과 관련이 있으며 환자의 연령도 약간의 상관관계가 있다고 하였다.¹⁶ 반면에 Moore 등은 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양 유무나 glandular involvement는 원추형 생검술 후 자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양과 관련이 없고 환자의 연령이 자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양과 관계 있다고 보고하였다.¹⁵

본 연구에서는 근막외자궁적출술을 시행받은 87예 중 58예에서 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보였으나 근막외자궁적출술 적출물에서 잔류 상피내종양 소견을 보인 경우는 12예 (20.7%)에 불과하였다. 다른 저자들의 연구 결과에서도 그 빈도는 6-40%로, 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양이 존재하더라도 자궁적출술 적출물에서 잔류 상피내종양 소견을 보이는 경우는 일부에 불과하였다.^{11,15,24-27} 이는 첫째, 자궁경부 원추형 생검술 시 그 절제연에 지혈과 잔류 상피내종양의 제거를 목적으로 전기소작술을 시행하기 때문이며, 둘째는 상처 치유와 관련된 염증반응에서 이형성 세포들이 정상세포에 의해 대체되기 때문으로 생각된다. Olaf 등,²⁰ Kang 등,⁷ Costa 등¹⁹도 이와 같은 주장을 하였다.

근막외자궁적출술 적출물에서 잔류상피내종양 소견을 보인 환자는 총 13예였으며 이 중 원추형 생검술 적출물 절제연에 음성 소견을 보인 경우는 1예로 3.4%에 불과하였다. 이 1예도 자궁적출술 적출물 상에 focal CIN I 소견을 보인 경우로 원추형 생검술 적출물의 표본을 만드는 과정 중에 발생한 오류일 가능성이 높다.

또한 근막외 자궁 적출술 적출물의 잔류 상피내종양 유무에 따라 두 군으로 나누어 분석한 결과에서도 알 수 있듯이 원추형 생검술 후 근막외자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양과 유의하게 관련 있는 인자는 원추형

생검술 적출물의 자궁내구 절제연에 잔류 상피내종양 유무였다. 그 외 자궁외구 절제연의 잔류 상피내종양 유무나 glandular involvement, 환자의 연령, 임신력, 출산력이나 HPV 16, 18의 감염 등은 관련이 없었다. 따라서 원추형 생검술 후 근막외자궁적출술의 잔류 상피내종양을 예측 하는 데에 가장 중요한 인자는 원추형 생검술 적출물의 자궁내구 절제연에 잔류 상피내종양 유무이다.

Margariti 등은 자궁경부 상피내종양에 대해 원추형 생검술 후 추적 관찰하여 3년간 7.2%의 재발율을 보고하였으며 자궁경부 상피내종양의 처치로 원추형 생검술 후에 정기적인 추적 관찰로 침윤성 자궁경부암의 위험을 줄일 수 있다고 보고하였고,⁸ Mohamed 등도 원추형 생검술을 시행하여 그 적출물의 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보이지 않을 경우에 원추형 생검술 만으로도 치료가 가능하며 원추형 생검술 적출물 절제연에 잔류 상피내종양이 존재하더라도 자궁내구 절제연이 음성이라면 정기적인 자궁경부세포진 검사 및 질확대경 검사가 자궁적출술의 대안이 될 수 있다고 보고하였다.¹⁴ 본 연구에서는 원추형 생검술 후 정기적인 추적 관찰만을 시행 받은 환자 82명 가운데 추적 관찰기간 동안 비정상 세포진 소견을 보인 환자는 10명이었고 이들 중 2명이 경증 자궁경부 상피내종양 이었으며 8명이 만성 자궁경부염으로 침윤성 자궁경부암으로 재발하거나 중증 자궁경부 상피내종양 이상의 소견을 보인 환자들은 없었다. 또한 경증 자궁경부 상피내종양을 보인 2명의 환자는 자궁경부 원추형 생검술 후 그 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보이지 않았던 환자들로 한 명은 발병기간에 따라 지속성 자궁경부 상피내종양 (원추형 생검술 후 9개월 뒤 진단)으로 다른 한 명은 재발성 자궁경부 상피내종양 (원추형 생검술 후 29개월 뒤 진단)으로 진단되어 모두 cold coagulation을 시행 받았다. 따라서 자궁경부 상피내암 환자에서 원추형 생검술 후 그 적출물의 절제연에 잔류 상피내종양 소견이 없더라도 정기적인 추적 관찰은 필요하였다. 특히 추적 관찰하던 환자 가운데 한명은 외음부에서 중증도 외음부 상피내종양 소견을 보였다. 이는 field carcinogenesis의 개념에 따라 자궁경부만이 아니라 질, 외음부 및 항문 등이 모두 같은 암대로 이 부위에 대한 분자 생물학적 변화가 같이 동반될 수 있으며 추적 관찰하면서 항상 이 부위에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다는 것을 보여준다.

자궁경부 상피내암 환자에서 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁내구 소파술을 시행 받은 환자에서 자궁내구 절제연에 잔류 상피내종양은 근막외자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양의 예측 인자였으며 환자의 연령이나 glandular involvement, HPV 16, 18 PCR의 결과나 임신력, 출산력 등은 근막외자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양과는 관련이 없었다.

질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁내구 소파술은 원추형 생검술 적출물 절제연의 잔류 상피내종양 유무와 관계없이 근막외자궁적출술의 대안으로 사료될 수 있다. 또한 자궁내구 절제연에 잔류 상피내종양의 소견을 보이지 않더라도 재발성 자궁경부 상피내종양이나 지속성 자궁경부 상피내종양을 조기에 진단하기 위한 정기적인 추적 관찰이 반드시 필요하며 추적 관찰 시 질, 외음부 및 항문 등에 대한 주의 깊은 관찰도 요구된다.

- 참고문헌 -

1. Krivak TC, McBroom JW, Elkas JC. Cervical and Vaginal cancer: Jonathan SB, editor, Novak's Gynecology, 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p1199-232.
2. Chang AR. Carcinoma in situ of the cervix and its malignant potential. A lesson from New Zealand. *Cytopathology* 1990; 1(6): 321-8.
3. Ahlgren M, Ingemarsson L, Lindberg LG, Nordqvist RB. Conization as treatment of carcinoma in situ of uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1975; 46(2): 135.
4. Brundell M, Cox BS, Taylor CW. The management of dysplasia, carcinoma in situ and microcarcinoma of the cervix. *J Obstet Gynecol Brit Comm* 1973; 80(8).
5. Boyes DA, Worth AJ, and Fidler HK. The result of treatment of 4389 cases of preclinical cervical squamous carcinoma. *J Obstet Gynecol Brit Comm* 1970; 77(9).
6. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 428-30.
7. Kang SB, Roh JW, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP. A comparison of the therapeutic efficacies of large loop excision of the transformation zone and hysterectomy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia III. *Int J Gynecol cancer* 2001; 11: 387-91.
8. Margariti PA, Balsamo G, Gullotta G, Rabbitti C, Valle D, Mancuso S. Management of cervical intraepithelial neoplasia of the uterine cervix: 110 cases treated by cold-knife conization. *Eur J Gynaec Oncol* 1998; 3: 253-6.
9. Milojkovic M. Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76: 49-53.
10. Burrowse JT, Sengupta BS, Persaud V. Carcinoma in situ of the cervix treated with colposcopy guided epithelial conization: report of a 4-7 year follow up study. *Int J Gynecol Obstet* 1976; 14(3): 273-9.
11. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaec Oncol* 1997; 18(2): 113-6.
12. Nuovo G, Moritz J, Kowalik A, Chalas E, Kaplan B, Mann W. Human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions that recur after cold-knife conization. *Gynecol Oncol* 1992; 46(3): 304-8.
13. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papilloma virus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79(2): 294-9.
14. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997; 67(1): 34-8.
15. Moore BC, Higgins RV, Laurent SL, Marroum MC, Bellitt P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 1079-80.
16. Schermerhorn TJ, Hodge J, Saltzman AK, Hackett TE, Sprance HE, Harrison TA. Clinicopathologic variables predictive of residual dysplasia after cervical conization. *J Reprod Med* 1997; 42(4): 189-92.

17. Monk A, Pushkin SF, Nelson AL, Gunning JE. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6): 1695-9.
18. Phelps JY 3rd, Ward JA, Szigeti J 2nd, Bowland CH, Mayer AR. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 128-30.
19. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, Rambelli V, Santini D, Cristiani P, Bucci L. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1): 119-24.
20. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long term follow up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2): 193-6.
21. Lim HK, Kim WK, Park TK, Kwak HM. Management of carcinoma in situ of the cervix. *대한산부회지* 1979; 22(6): 589-95.
22. Kim DH, Kwon OS, Kim SP, Song SK. Premalignant lesion and intraepithelial carcinoma of the cervix uteri. *대한산부회지* 1974; 17(4): 249-56.
23. Lu CH, Liu FS, Tseng JJ, Ho ESC. Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 284-8.
24. Kolstad P, Klem V. Long term follow up of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 125-9.
25. Anderson ES, Pedersen B, Nielsen K. Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 201-4.
26. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Tuner M. Persistent intraepithelial neoplasia after excision of cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419-22.
27. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone(LLETZ) merits careful follow up, not treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 990-3.

=국문초록=

목적 : 본 연구는 자궁경부 상피내암 환자에서 원추형 생검술 후 자궁적출술 시 잔류 상피내종양과 관련된 예측인자와 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술 및 자궁내구 소파술로 종래에 시행되었던 근막외자궁적출술을 대체할 수 있는지를 조사하였다.

연구 방법 : 1997년 1월부터 2001년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원에 내원하여 질확대경 조준하 자궁경부 원추형 생검술을 시행받고 자궁경부 상피내암을 진단 받은 환자들 중 추적 관찰이 가능한 169명을 대상으로 하여 근막외자궁적출술을 시행받은 환자군과 추적 관찰만을 받은 환자군으로 나누어 환자 특징, 조직 검사 결과 및 추적 관찰 결과를 조사, 비교하였다. 추적 관찰을 위해 경부 세포진 검사, 골반내진, 환자의 증상 및 이학적 소견에 따른 자궁경부 작공생검을 시행하였다. 통계 분석은 student t-test, χ^2 test, logistic regression analysis 등을 사용하였다.

결과 : 총 169예 중 근막외자궁적출술을 시행받은 군 (87명)과 추적 관찰만을 받은 군 (82명) 간의 특성에서는 추적 관찰기간과 원추형 생검술 적출물 절제연의 잔류 상피내종양 유무만이 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 근막외자궁적출술을 시행 받은 환자 중 자궁경부 원추형 생검술 절제연에 잔류 상피내종양 소견을 보인 환자는 58예였고 이들 중 근막외자궁적출술 적출물에서 잔류 상피내종양 소견을 보인 경우는 총 12예 (20.7%)였다. 근막외자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양 유무에 따라 두 군으로 나누어 비교한 결과 원추형 생검술 자궁내구 절제연의 잔류 상피내종양 유무에 차이가 있었다. 추적 관찰기간 동안 비정상 세포진 소견을 보인 경우는 추적 관찰만을 시행한 군에서만 10예가 있었으나 이는 자궁경부 작공 생검 결과 2예의 경증 자궁경부 상피내종양과 8예의 만성 자궁경부염이었다. 또한 추적 관찰하던 군 중 1예는 외음부 중증 상피내종양을 진단받았다.

결론 : 자궁경부 상피내암에서 원추형 생검술 내구절제연의 잔류 상피내종양 유무가 근막외자궁적출술 적출물의 잔류 상피내종양의 예측 인자가 되며, 자궁을 보존해야 하는 환자에서 자궁경부 원추형 생검술 절제연의 잔류 상피내종양 유무와 관계없이 추적 관찰한 군과 근막외자궁적출술을 시행받은 군 간에는 예후에 차이가 없었다.

중심어 : 자궁경부 상피내암, 자궁경부 원추형 생검술, 보존적 치료, 자궁적출술

자궁벽내임신에 대한 임상적 분석

강원대학교 의과대학 산부인과학교실
이동현 · 조준식

=ABSTRACT=

Clinical Analysis of Intramural Pregnancy

Dong Heon Lee, M.D., Jun Sik Cho, M.D.
Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine,
Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Objective : The goal of this article is to analyze the clinical characteristics of intramural pregnancy through the review of currently available 36 case reports.

Methods : A comprehensive computer literature search was performed in MEDLINE and EMBASE database from 1966 to 2003. And domestic literature search was performed in KSOG database. After data collection, we reviewed and analyzed meaningful clinical variables of each case report.

Results : 36 articles were included. The age at diagnosis ranged from 20 to 41 years old, and the mean age was 31.2 years (S.D.:5.6). The gestational period at diagnosis ranged from 6th to 30th weeks, more than half of the cases occurred from 6th to 10th week (58.3%). Significant risk factors were history of dilatation and curettage (47.2%) and history of cesarean section (25.0%). Common clinical symptoms and signs were vague abdominal pain (58.3%) and vaginal bleeding (54.2%) in unruptured case, and sudden onset of severe abdominal pain (100%) and muscle guarding (75.0%) in ruptured case. The preoperative diagnostic accuracy was 0% before introduction of ultrasonography into the clinical practice, 48.2% after ultrasonography was available. Of 36 patients, 27 patients (75.0%) were treated with laparotomy, and 5 patients (13.8%) were treated with methotrexate. Survival outcome of fetus was very poor. Only in 1 case, the pregnancy persisted beyond the 30th week, and the fetus survived after cesarean hysterectomy.

Conclusion : With the advanced diagnostic tools and close monitoring of patients, we can improve the diagnostic accuracy and clinical outcome of intramural pregnancy.

Key Words : Clinical characteristics, Intramural pregnancy, Case reports

자궁벽내임신은 자궁외임신의 매우 드문 일종으로 임신 산물의 착상이 자궁근층에 일어나는 질환을 말하며 정확한 진단을 위해서는 임신 산물이 육안적, 조직학적으로 자궁내막강 및 나팔관과는 완전히 분리되어 연결 통로가 없어야 한다. 1924년 Perli¹의 첫 보고 후 현재까지 세계적으로 40여 내외가 보고되고 있으며 국내에서는 1974년 최 등²의 첫 보고 후 10여 내외가 보고된 정도이다.^{3,7} 자궁벽내임신 발생은 자궁의 기계적 손상과 밀접한 연관성이 있을 것으로 판단되기 때문에 근래에 들어 자궁소파수술이나 제왕절개수술이 일반화되고 점차 증가하는 경향을 감안할 때 과거 매우 드물었지만 앞으로는 과거보다 흔히 임상에서 발견될 것으로 판단된다.

자궁벽내임신은 조기 진단이 어려워 혈복강, 자궁과열 등의 위험한 합병증을 유발하는 예가 많고 합병증의 발생으로 응급수술을 하는 경우 자궁적출술을 시행할 가능성이 높다는 것이 정설이지만 최근 들어 영상기술의 급속한 발달로 자궁벽내임신의 진단이 조기에 가능해졌고 보존적인 치료도 시도되고 있다. 그러나 자궁벽내임신의 발병빈도 자체가 워낙 낮아 이 질환에 대한 증례 보고만 있을 뿐 현재까지 원인, 위험 인자, 증상, 진단 및 치료에 관한 전반적인 고찰은 찾아보기 어려운 실정이다.

이에 저자는 인터넷 및 대한산부인과학회 검색 엔진을 통하여 자궁벽내임신에 대한 증례 보고를 검색하고

접수일 : 2003. 11. 5.
주관책임자 : 이동현

각 논문에서 진단 당시의 환자 연령, 산과력, 진단 주수, 위험 인자, 증상 및 징후, 초음파 소견, 수술 전 임상진단, 진단 방법, 치료 방법 등 여러 요소를 파악하여 이 질환의 임상적 특성을 분석하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

MEDLINE과 EMBASE 데이터베이스를 이용하여 일차적으로 인터넷을 통한 문헌 검색을 시행하였다. 1966년부터 2003년 사이에 인간을 대상 (human subject)으로 한 논문으로서 영어와 독일어로 된 논문에 대하여 검색을 하였는데 ‘intramural pregnancy/ectopic pregnancy’를 검색 주제어 (medical subject heading, MeSH)로 사용하였으며 별도의 부가 검색어 (text words)는 사용하지 않았다. 검색된 논문중 인터넷으로 전문을 얻을 수 없는 외국 논문에 대해서는 외국 도서관에 FAX로 전문을 요청하였다. 국내 논문은 대한산부인과학회에서 제공하는 논문 검색 엔진을 이용하여 ‘자궁벽내임신’을 검색어로 논문 검색을 시행하였다. 영어 논문 17예, 독일어 논문 12예, 국내 논문 11예 등 총 40예의 증례 보고를 검색하였으며 이중 임상 정보가 부족한 4예는 연구 대상에서 제외하고 36예를 대상으로 분석을 시도하였다. 각 논문에 대해 자궁벽내임신 진단 당시의 환자 연령, 산과력, 진단 주수, 위험 인자, 증상 및 징후, 초음파 소견, 수술 전 임상진단, 진단 방법, 치료 방법 등 여러 요소를 파악 비교 분석하였다.

통계학적 분석은 산부인과 영역에 초음파가 도입되기 전후 두 군간의 진단 주수를 비교하기 위하여 Student's t-test를 사용하였으며 진단 주수와 환자의 연령, 출산력, 증례 보고 발행연도와와의 상관관계를 파악하기 위하여 Pearson's correlation test를 사용하였다. 통계 처리는 PC package software SPSS version 10.0을 사용하였으며 p value 0.05 미만일 때 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 발생 연령 분포 및 출산력

문헌 고찰을 시행한 자궁벽내임신 36예의 발생 평균 연령은 31.2세 (S.D.:5.6)이었으며 20-41세까지 분포하였다. 30-34세가 13예로 36.1%를 차지해 가장 많은 분포를 보였고 35세 이상 10예 (27.8%), 25-29세 8예 (22.2%), 20-24세 5예 (13.9%) 순으로 나타났다. 이들의 출산력은 평균 1.5회 (S.D.:1.4)로 0-7회까지 분포하였으며 2회의 출산력을 가진 군이 13예로 36.1%를 차지해 가장 높게 나타났고 미산부 10예 (27.8%), 출산력 1회 7예 (19.4%),

4회 2예 (5.6%), 7회 1예 (2.8%) 순으로 나타났다. 36예 중 3예에서는 출산력에 대한 언급이 없었다 (Table 1).

Table 1. Distribution of maternal age and parity (N=36)

	Number (%)
Age (yr)	
20-24	5 (13.9%)
25-29	8 (22.2%)
30-34	13 (36.1%)
≥35	10 (27.8%)
Parity	
0	10 (27.8%)
1	7 (19.4%)
2	13 (36.1%)
4	2 (5.6%)
7	1 (2.8%)
NC ^a	3 (8.3%)

^a; not commented

2. 진단 주수

평균 진단 주수는 10.8주 (S.D.:5.5)이었으며 6주부터 30주까지 분포하였다. 6-10주가 21예로 58.3%를 차지해 가장 높은 분포를 보였고 16-20주 5예 (13.9%), 11-15주 4예 (11.1%), 21주 이상 2예 (5.6%) 순이었다. 4예의 경우 임신 기간이 불명확하였는데 자궁소파술을 시행하고 간헐적 질출혈 후에 진단된 경우, 생리의 양이나 기간이 불규칙한 경우 등이 이에 해당하였다. 임신 기간이 불명확한 4예를 제외한 32예 중 산부인과 영역에 본격적으로 초음파가 도입되기 전인 1970년대 중반 이전에 발표된 8예의 평균 진단 주수는 10.4주, 그 이후에 보고된 24예의 평균 진단 주수는 10.9주로 두 군간의 유의한 차이는 없었다 ($p>0.05$). 진단 주수는 증례의 보고 연도 ($r=-0.150$, $p=0.429$)나 출산력 ($r=-0.273$, $p=0.145$)과는 유의한 상관관계가 없었지만 산모의 연령과는 반비례 ($r=-0.499$, $p<0.01$)하는 것으로 나타났다 (Fig. 1).

3. 위험 인자

36예 중 17예 (47.2%)에서 환자가 자궁소파술의 기왕력이 있어 가장 중요한 위험인자로 나타났으며 그 외 위험인자는 제왕절개술 기왕력 7예 (19.4%), 자궁선근증 4예 (11.1%), 자궁외임신 3예 (8.3%), 자궁근종 3예 (8.3%), 불임시술력 (IVF-ET) 3예 (8.3%), 태반 이상유착 2예 (5.6%) 순으로 나타났다. 태반 이상유착의 경우 1예는 placenta accreta였으며, 1예는 placenta increta였다. 36예 중 29예에서 적어도 하나 이상의 위험인자가 있었으며 (평균:1.3) 7예 (19.4%)에서는 일반적으로 알려진 위험인자가 없었다 (Table 2).

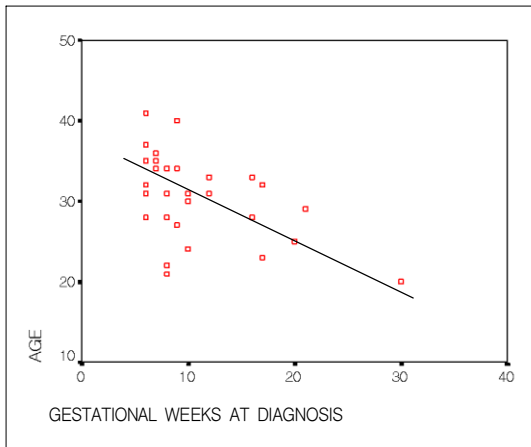


Fig. 1. Correlation between gestational weeks at diagnosis and age. There is significant reverse relationship between two variables ($r=-0.499$, $p<0.01$).

Table 2. Probable risk factors^a (N=36)

Risk factor	Number (%)
Dilatation and curettage	17 (47.2%)
Cesarean section	7 (19.4%)
Adenomyosis	4 (11.1%)
Ectopic pregnancy	3 (8.3%)
Leiomyoma	3 (8.3%)
IVF-ET	3 (8.3%)
Abnormal placentation ^b	2 (5.6%)
No known risk factor	7 (19.4%)

^a; multiple risk factors per case

^b; placenta accreta 1case, placenta increta 1case

4. 증상 및 징후

자궁벽내임신 진단 전 자궁과열이 없었던 24예 중 58.3%인 14예에서 복부 통증을 호소해 증상중 가장 높은 빈도를 보였고 그 외 무증상 9예 (37.5%), 오심 및 구토 1예 (4.2%) 순으로 나타났다. 징후로는 질출혈이 54.2%인 13예에서 나타나 가장 높은 빈도를 보였으며 그 외 비특이적 증상 9예 (37.5%), 촉지 가능한 자궁부속기 종양 5예 (20.8%) 순으로 나타났다. 진단 당시 자궁과열이 있었던 경우가 12예였는데 이들 전 예에서 갑자기 발생한 심한 복통을 호소하였으며 그 외 어지럼증 4예 (33.3%), 오심 및 구토 1예 (8.3%), 발한 1예 (8.3%) 순으로 증상이 나타났다. 징후로는 12예 중 9예 (75.0%)에서 복벽 강직이 나타나 가장 높은 빈도를 보였고 그 외 질출혈 5예 (41.7%), 복부 팽만 4예 (33.3%), 속크 상태 3예 (25.0%)의 순으로 나타났다 (Table 3).

Table 3. Clinical symptoms and signs

	Number (%) ^a
Rupture (-) (N=24)	
Symptoms	
Abdominal pain	14 (58.3%)
No symptom	9 (37.5%)
Nausea and vomiting	1 (4.2%)
Signs	
Vaginal bleeding	13 (54.2%)
Non specific finding	9 (37.5%)
Palpable adnexal mass	5 (20.8%)
Rupture (+) (N=12)	
Symptoms	
Sudden abdominal pain	12 (100%)
Dizziness	4 (33.3%)
Nausea and vomiting	1 (8.3%)
Sweating	1 (8.3%)
Signs	
Muscle guarding	9 (75.0%)
Vaginal bleeding	5 (41.7%)
Abdominal distension	4 (33.3%)
Shock state	3 (25.0%)

^a; Rupture(-) case는 N=24, Rupture(+) case는 N=12를 분모로 백분율 계산

5. 초음파 소견

초음파 소견 확인이 가능한 27예 중 자궁벽내임신과 부합하는 소견을 보인 경우가 6예로 22.2%의 진단적 정확성을 보였다. 그 외 정상 자궁내임신으로 진단된 경우가 6예 (22.2%), 초음파 소견으로 특정 진단을 내리기 어려웠던 경우가 5예 (18.6%), 난관임신으로 진단된 경우가 2예 (7.4%), 유산으로 진단된 경우가 2예 (7.4%) 있었으며 기타 자궁벽내낭종, 자궁근종 등으로 진단된 경우도 있었다 (Table 4).

Table 4. Ultrasonographic findings (in available case, N=27)

Ultrasonographic findings	Number (%)
Intramural pregnancy	6 (22.2%)
Intrauterine pregnancy	6 (22.2%)
Inconclusive	5 (18.6%)
Tubal pregnancy	2 (7.4%)
Abortion	2 (7.4%)
Others	6 (22.2%)
Total	27 (100%)

6. 수술전 임상진단 및 최종 진단

초음파가 산부인과 영역의 진단에 사용되기 전인 1970년대 중반 이전에 발표된 9예 중 수술 전 자궁벽내

임신이 정확하게 진단된 경우는 1예도 없었다. 난관파열로 진단된 경우가 6예로 66.6%를 차지해 가장 높은 빈도를 보였으며 그 외 난관임신, 자궁각임신, 자궁근종 등의 수술전 임상 진단으로 개복술을 시행하였다. 진단에 초음파가 사용된 이후에 발표된 27예 중 13예 (48.2%)는 수술전 자궁벽내임신으로 정확하게 진단되었는데 이중 초음파 소견만으로 진단이 가능했던 경우가 6예, 진단적 복강경을 한 경우가 3예, 자기공명영상 (MRI)을 이용한 경우가 2예, 초음파 도움하에 자궁내막 조직 검사를 통해 진단된 경우가 2예 있었다. 그 외 난관임신으로 오진된 경우가 4예 (14.8%), 진단이 불명확했던 경우가 3예 (11.1%), 기타 7예 (25.9%)가 있었다. 최종 진단은 전체 36예 중 75.0%인 27예에서 개복술을 통해 자궁벽내임신을 확인하였다. 그 외 4예 (11.1%)는 초음파 소견으로만 최종진단을 하였고 복강경 수술로 최종진단을 시행한 경우가 3예 (8.3%), 자기공명영상으로 최종진단으로 한 경우가 2예 (5.6%) 있었다.

7. 치료 및 예후

전체 36예 중 75.0%인 27예에서 개복술을 시행하였는데 그 중 자궁적출술이 12예 (33.3%)로 가장 많았고 자궁근층절개술 (myotomy)이 11예 (30.5%) 시행되었다. Methotrexate를 이용한 화학요법을 시도하였으나 실패하고 자궁근층절개술을 시행한 경우도 2예 (5.6%) 있었다. 그 외 자궁각절제술 (cornual resection)과 제왕절개 자궁적출술 (Cesarean hysterectomy)이 각각 1예씩 있었다. 5예 (13.8%)에서 methotrexate를 이용한 화학요법으로 치료에 성공하였는데 이 중 1회 투여로 치료에 성공한 경우가 3예 (8.2%), 2회 투여로 치료에 성공한 경우가 1예

(2.8%), 4회 투여로 치료에 성공한 경우가 1예 (2.8%) 있었다. 그 외 복강경 수술을 시행한 경우가 2예 (5.6%), 자궁경부를 통하여 KCL을 투여 (transcervical KCL injection)한 경우가 1예 (2.8%), 특별한 조치 없이 경과관찰을 한 경우가 1예 (2.8%) 있었다 (Table 5). 자궁벽내임신 36예 중 합병증으로 산모가 사망한 경우는 없었다. 임신 30주까지 자궁벽내임신이 유지되었던 1예에서만 제왕절개 자궁적출술을 시행, 태아가 생존하였으며 그 외 태아가 생존한 예는 없었다.

고 찰

자궁외임신은 임신 초기에 볼 수 있는 급성 출혈성 질환의 하나로 1970년대에는 1000건의 임신 당 4.5건의 발생 빈도를 보였으나 최근 보고에 의하면 임신 1000건 당 16건 가량 발생하는 것으로 나타나고 있어 증가 추세에 있음을 알 수 있다. 일반적으로 산모의 연령이 증가함에 따라 자궁외임신의 발생 빈도도 증가하는데 난관임신의 경우 35세에서 44세에 가장 높은 발생율을 보여 이 시기에는 임신 1000건 당 27.2건이 발생하고 있다.⁸ 자궁외임신은 95% 이상이 난관에서 발생하고 그 중에서도 팽대부에서 가장 흔히 발생한다. 그 밖의 발생 장소로는 자궁각, 자궁경부, 난소, 복강, 자궁인대 및 자궁벽 등이 있다.⁹ 이 중 자궁벽내임신은 여러 가지 형태의 자궁외임신중 가장 드문 예의 일종으로 1924년 Perli¹의 첫 보고가 있는 후 현재까지 세계적으로 40예 내외가 보고되고 있으며 국내에서는 1974년 최 등²의 첫 보고 후 현재까지 10예 내외가 보고되었다.³⁻⁷ 본 연구 결과를 보면 자궁벽내임신의 호발 연령은 30-34세 사이로 전체 36예 중 36.1%인 13예가 이 연령군에서 발생하였으며 35세 이상 연령층에서의 발생도 10예로 전체의 27.8%를 차지하는 것으로 나타났다.

자궁외임신의 원인은 골반내 염증질환, 난관 결찰술, 자궁내 피임장치, 난관수술, 선행 자궁외임신의 보존적 수술, 인공 유산, 경구 피임약 등을 들 수 있으며, 그 외에 배란 유도나 자궁내막증 등도 자궁외임신의 발생과 연관이 있을 것으로 판단된다.⁹ 자궁벽내임신의 원인은 정확히 알려져 있지 않지만 여러 가설이 제시되고 있다. 우선 수정란이 자궁내막선 (endometrial gland)을 따라 자궁벽내에 착상될 수 있다는 가설이 있다. 1924년 Perli¹는 자궁벽내임신의 첫 증례 보고에서 자궁선근종과 같이 자궁내막선이 자궁근층 깊숙이 확장될 수 있는 여건에서 자궁벽내임신이 발생 가능성이 높다는 주장을 하였으며 실제로 그 이후 자궁선근종과 동반된 자궁벽내임신의 증례 보고가 여러 건 있었다.¹⁰⁻¹² Ginsburg 등¹² 역시 1989년 자궁선근증 환자에서 발생한 자궁벽내임신의 예

Table 5. Treatment modality (N=36)

Treatment	Number (%)
Laparotomy	27 (75.0%)
Hysterectomy	12 (33.3%)
Myotomy	11 (30.5%)
MTX ^a -myotomy	2 (5.6%)
Cornual resection	1 (2.8%)
Cesarean hysterectomy	1 (2.8%)
MTX ^a	5 (13.8%)
1 cycle	3 (8.2%)
2 cycle	1 (2.8%)
4 cycle	1 (2.8%)
Laparoscopic operation	2 (5.6%)
Transcervical KCL injection	1 (2.8%)
Observation	1 (2.8%)
Total	36 (100%)

^a; methotrexate

를 보고하면서 자궁내막선 조직이 자궁근층을 관통하여 생긴 연결 통로를 통해 자궁벽내임신이 발생했을 가능성을 제시하였다. 1952년 Achmatowicz¹³는 증례 보고를 통해 자궁과열을 일으킨 자궁벽내임신에서 영양배세포의 활동이 증가되는 것과 더불어 파열 부위에 탈락막이 없는 것에 착안하여 탈락막 결손을 원인중 하나로 제시하였으며 1955년 Buttenberg¹⁴는 영양배세포의 침투작용으로 자궁근층에 비정상적인 누공을 형성하거나 자궁내막 혈관을 관통하여 자궁근층 깊숙이 수정란이 착상된다는 가설을 제시하였다. 그 외에도 1957년 Bazin, Compton 등¹⁵이 수정란이 자궁 장막을 통해 자궁근층 내로 들어가서 착상한다는 가설을 제시하였으나 이들 가설을 뒷받침 할만한 임상적 증거는 충분하지 않은 실정이다.

1965년에 McGowan¹⁶은 자궁소파술시 생긴 자궁관통이 지속된 두 명의 환자에서 자궁벽내임신이 발생하였다는 보고를 하였으며 이를 근거로 자궁소파술시에 생긴 자궁근층까지의 관통부위가 미세통로로 유지되어 있다가 속발 임신시 자궁벽내 착상의 통로 및 부위를 제공한다는 가설을 제시하였는데, 현재 여러 가설중 가장 설득력 있게 받아들여지고 있다. 실제로 본 연구에서도 총 36예 중 47.2%인 17예에서 환자들이 자궁소파술을 받은 과거력이 있는 것으로 나타나 McGowan의 가설에 신빙성을 더하고 있다. 또 한가지 본 연구의 특이한 소견은 자궁벽내임신 환자중 제왕절개술 등으로 자궁근층에 상처를 받은 병력이 있는 예가 많다는 점인데 전체 36예 중 7예의 환자가 제왕절개술 기왕력이 있는 것으로 나타났다. 일반적으로 다수의 자궁벽내임신이 자궁체부 상단에 위치하여 자궁각임신이나 난관임신과 감별이 쉽지 않은 것과는 달리 제왕절개수술의 기왕력이 있는 자궁벽내임신의 경우 7예 중 5예에서 자궁절개부위, 즉 자궁하절(lower uterine segment)에 생기는 특징이 있었다. 이런 소견 역시 기계적 상처로 생긴 자궁근층까지의 미세통로가 향후 자궁벽내임신의 위험성을 증가시킬 수 있다는 McGowan의 주장과 부합되는 소견이라고 할 수 있을 것이다. 이와 같이 자궁벽내임신은 자궁의 물리적 손상과 밀접한 연관성이 있을 것으로 판단되기 때문에 근래에 들어 자궁소파술이나 제왕절개술이 일반화되고 점차 증가하는 경향을 감안할 때 과거 매우 드물었던 자궁벽내임신이 과거보다는 흔히 임상에서 발견될 것으로 추정된다.

일반적으로 자궁벽내임신은 초기에 특별한 증상이 없으므로 통상의 복벽 촉진, 내진만으로는 조기진단이 어려우며 대부분 난관임신의 일반적 진단 주수보다 늦은 임신 11주에서 22주 사이에 발견되어 자궁과열과 그에 따른 급성 복통, 대량출혈로 응급 수술을 요하는 경우가 상당수이고 자궁적출술을 시행해야 하는 경우도 많다는

것이 정설로 되어 있다.⁹ 기존의 견해와 마찬가지로 본 연구에서도 자궁벽내임신을 의심할 수 있는 특이한 증상 및 징후를 발견하기는 어려웠다. 총 36예 중 66.6%인 24예는 자궁과열 후 진단되었으며 나머지 12예는 자궁과열 전 진단되었는데 일반적으로 예측할 수 있듯이 자궁과열 전후에 나타나는 증상이 전혀 달랐다. 자궁과열 전에는 비특이적인 복통이 나타나거나 증상이 없는 경우도 있었던 반면 자궁과열 후에는 심한 복통과 어지럼증 등 혈복강에 부합하는 소견이 나타나는 경우가 많았다. 징후도 자궁과열 전에는 질출혈이 있거나 특이한 소견이 없었던 반면 자궁과열 후에는 복부 강직, 질출혈, 복부 팽만 등의 징후가 다수에서 나타났다.

자궁벽내임신의 진단을 위해서는 임신 산물이 육안적, 조직학적으로 자궁내강 및 난관과는 완전히 분리되어 연결 통로가 없어야 하며, 조직학적으로 임신 산물이 탈락막과 함께 자궁근층에 둘러싸여 있어야 한다.¹ 즉 고전적 의미의 진단을 위해서는 조직검사가 필요하며 자궁낭, 자궁계실 혹은 선천성 자궁기형에서의 임신과 감별이 필요하다.^{17,18} 자궁낭은 자궁근층의 국소적 결핍으로 자궁 일부에서 일시적 낭형 구조물이 생긴 경우로 낭벽이 자궁 전층으로 구성되어 있고 자궁내강과의 연결이 있으며, 자궁계실은 일종의 해부학적 기형으로 발생한 영구적 낭상 돌출부로 역시 자궁 전층으로 구성되어 있고 자궁내강과의 연결이 있다는 점에서 감별이 된다. 태생기 Mullerian duct의 융합이상으로 생긴 흔적 자궁각임신은 인접한 난관의 부착부위, 원인대 위치 등으로 자궁벽내임신과 감별이 가능하다. 이와 같이 고전적 의미의 자궁벽내임신 진단을 위해서는 조직학적 검사가 필요하지만 근래에는 초음파 검사, 자기공명영상, 진단적 복강경 검사 등 여러 임상적 방법에 의한 진단이 증가하는 경향이다. 최근에는 초음파나 자기공명영상 등 영상기술의 발전으로 이러한 기기를 이용한 비침습적인 방법으로도 정확한 진단이 가능해졌다. 대부분의 자궁벽내임신이 임신 11주에서 22주 사이에 발견된다는 기존의 견해와 달리 본 연구 결과 총 36예 중 58.3%인 21예가 임신 6주에서 10주 사이에 진단되어 가장 높은 분포를 보였으며 11주에서 20주 사이가 9예로 25.0%를 차지하였고 21주 이후에 발견된 예는 5.6%인 2예에 불과하였다. 최근 초음파 및 자기공명영상 등 뛰어난 해상력을 가진 진단적 도구들이 자궁외임신의 진단을 위해 사용되고 있고 자궁소파술이나 제왕절개술의 기왕력 등 자궁벽내임신의 위험 인자들이 어느 정도 파악됨에 따라 이런 위험 인자를 가진 환자들을 집중 관찰함으로써 진단의 정확도나 진단 시기가 빨라진 것이 아닌가 생각된다. 실제로 산부인과 영역에 초음파가 도입되기 전인 1970년대 중반 이전에 보고된 9예 중 수술전에 자궁벽내임신을 정확히 진단한 경우는 한 예도 없었고 66.6%에

해당하는 6예에서 난관과열 진단하에 수술을 시행하였음을 알 수 있었다. 이에 반해 초음파가 진단에 도입된 1970년대 중반 이후에 보고된 27예 중 48.3%인 13예에서 수술 전 정확하게 자궁벽내임신을 진단하였다. 그러나 수술 전 진단된 13예 전부가 초음파로 진단된 것은 아니고 6예만이 초음파로 진단되었으며 나머지 7예는 자기공명영상이나 복강경 등 다른 방법에 의해 진단되어 전반적인 진단 기구의 성능 개선이 자궁벽내임신의 진단 정확도에 영향을 미쳤음을 알 수 있었다.

앞서 언급한 바와 마찬가지로 자궁벽내임신은 조기 진단이 어려워 혈복강, 자궁과열 등의 위험한 합병증을 유발하는 예가 많고 합병증의 발생으로 응급수술을 하는 경우 자궁적출술을 포함, 이완율이 높은 수술을 시행할 가능성이 많은 것으로 알려져 있다. 1999년 Kinue 등¹⁹의 논문에서도 고찰을 시행한 자궁벽내임신 23예 중 Tucker²⁰와 Khalifa 등²¹의 2예를 제외한 21예에서 치료를 위해서 자궁적출술을 시행한 것으로 보고하였다. 그러나 본 연구 결과는 이와 다르다. 본 연구에 따르면 전체 36예 중 치료를 위해 개복술을 시행을 시행한 경우는 27예로 75.0%를 차지하였다. 그러나 이 중 자궁적출술을 시행한 예는 제왕절개 자궁적출술 1예를 포함하여 전부 13예로 전체의 36.1%에 불과하였으며 나머지 예에서는 자궁을 보존해 임신력을 유지하는 수술을 시행한 것으로 나타났다. 뿐만 아니라 개복술을 시행하지 않은 9예는 복강경이나 기타 다른 영상 도구를 이용하여 진단을 하고 내과적 치료를 시행한 것으로 나타나 치료에 관한 기존의 견해와 다른 양상을 보이고 있다. 즉 자궁과열 후에는 다수의 예에서 외과적 치료가 필요하지만, 자궁과열 전 초기에 진단되는 경우에는 경과 관찰, 임신낭내 KCL의 주입, 국소적 또는 전신적 methotrexate 주입, 국소적 임신낭 절제 등 보다 다양한 보존적인 치료법들을 시도하는 것이 현 추세라고 할 수 있다.^{22,23}

자궁벽내임신의 치료로 methotrexate와 folinic acid를 사용하는 경우 난관임신의 치료 regimen을 차용하는 것이 일반적인 경향이다. Methotrexate는 전신적 또는 국소적으로 사용되는데 전신요법으로는 kg당 0.5-1.0 mg의 methotrexate를 2일 간격으로 4회 근주 또는 정주, methotrexate와 leucovorin을 4회 교대로 주사하는 방법과 1회 전신 요법으로 methotrexate를 신체 표면적 m²당 50 mg을 주사하는 방법 등이 주로 사용되고 있으며, 국소요법으로는 질 초음파를 보면서 methotrexate 50 mg을 임신낭에 직접 주사하는 방법이 이용되고 있다. 국내에서는 1993년 권 등⁴이 임신 6주에 자궁벽내임신으로 진단된 환자를 대상으로 methotrexate와 leucovorin을 3회 교대로 주사하는 방법을 시도하였으나 실패하고 개복 수술을 시행한 바가 있으며 1999년 김 등²⁴이 임신 9주에 국소 화학요법으로 최초의 성공 예를 보고한 후 3예의

성공 사례가 추가로 보고되었다. 국외에서는 1999년에 Kinue 등¹⁹이 복강경을 이용하여 임신낭내 국소적 methotrexate 투여로 최초로 성공적으로 치료하였다고 보고한 바 있다. 종합해 보면 전체 36예 중 13.8%인 5예에서 methotrexate를 이용한 화학요법으로 보존적 치료에 성공하였으며 2예에서는 methotrexate를 이용한 화학요법을 시도하였으나 실패하여 개복술로 전환하였다. 기타 복강경을 이용한 수술, 자궁경부를 통한 KCL의 주입, 경과 관찰 등이 개복술 이외의 보존적 치료법으로 사용되었다. 이와 같이 자궁벽내임신에 대한 치료가 최근에 보다 보존적인 경향을 보이는 것은 진단적 기구의 발달에 힘입은 바 크다. 근래에 들어 질식 초음파의 발달로 자궁내 임신낭의 위치를 초기에 정확하게 파악할 수 있게 되었으며 자기공명영상의 이미지도 향상되어 임신낭의 자궁내막 인접여부를 정확히 파악할 수 있게 됨에 따라 초기에 자궁벽내임신을 진단하여 보존적인 치료를 시도하는 경향이 늘어나고 있는 것이다.

본 연구 결과에서도 알 수 있듯이 자궁벽내임신은 드문 질환이기는 하지만 과거에 비해 그 발생 빈도가 증가하고 있음이 분명하다. 진단이 늦어지는 경우 대부분 수술적 치료가 불가피하지만 사전에 위험 인자를 충분히 숙지하고 자궁벽내임신의 가능성이 있는 환자에 대해 최근의 발달된 영상 진단 기기를 이용하여 면밀히 추적 관찰을 시행하면 상당수에서 조기 진단과 보존적 치료가 가능하여 임신력을 보존할 수 있을 것으로 판단되기 때문에 이 질환에 대한 연구는 임상적 중요성이 적지 않다고 사료된다. 본 연구는 현재까지 검색 가능한 자궁벽내임신 36예를 분석하여 이 질환의 원인, 위험 인자, 증상, 진단 및 치료에 대해 분석을 시도하였다. 자궁벽내임신에 대해 보존적 치료를 시행한 환자의 임신력 변화, 자궁과열의 위험성 증가 여부 등 향후 임신에 미칠 영향, 예후 등 여러 문제에 대해서 아직 알려진 바가 없으므로 앞으로도 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Perli H. Cited from McGowan L. Intramural pregnancy. JAMA 1965; 192: 141-3.
2. 최광영, 이재현, 김상호, 박태수. 자궁벽내임신 1예. 대한산부회지 1974; 17(12): 761-5.
3. 안희성, 박동수, 이규완, 구병삼, 김인선. 자궁벽내임신 1예. 대한산부회지 1989; 32(12): 1742-8.
4. 권혁영, 이가영, 유준희, 이기옥, 박양희, 안병언 등. 자궁벽내임신 2예. 대한산부회지 1993; 36(12): 3946-52.
5. 정영내, 김인현, 이용원, 최안나, 장성운, 조진호. 제왕절개 반흔부위에 착상한 자궁벽내임신 1예. 대한산부회지 1998; 41(4): 1198-021.
6. 김진철, 조성대, 황지영, 김찬주, 권용일, 박태철 등. MRI를 이용하여 진단된 자궁벽내임신 1예. 대한산부회지 1998; 41(10): 2652-5.
7. 손성권, 신혜수, 양영민, 신원식. 자궁벽내임신 1예. 대한산부회지 2000; 43(7): 1294-7.
8. Thomas GS, Marian LM. Early pregnancy loss and ectopic pregnancy. In:

Jonathan SB, Eli YA, Paula AH, editors. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Press, 1996. p.490.

9. 홍진화, 정유아, 황중하, 김재원, 이경주, 김철환 등. 제왕절개수술 반환 부위에 착상한 자궁벽내임신의 Methotrexate 치료 1예. 대한산부회지 2002; 45(9): 1645-8.
10. Bemaschek G, Spemol R, Schaller A. Intramural gravidity case report and account of literature(author's translation). Zentralbl Gynakol 1960; 102: 1294-7.
11. Chalupa J, Jurkovic J, Chavala J. Intramural pregnancy. Bratislavske Lekarske Listy 1972; 57(3): 353-8.
12. Ginsburg KA, Quereshi F, Thomas M. Intramural ectopic pregnancy implanting in adenomyosis. Fertil Steril 1989; 51: 354-7.
13. Achmatowicz L. Pregnancy inside uterine wall in fibromatous uterus. Lancet 1952; 2: 63-6.
14. Buttenberg D. Uber intramurale graviditat. Zentralbl Gynakol 1955; 77: 1018-22.
15. Cava EF, Russell WM. Intramural pregnancy with uterine rupture; case report. Am J Obstet Gynecol 1978; 131(2): 214-6.
16. McGowan L. Intramural pregnancy. JAMA 1965; 192: 637-9.
17. Fait G, Goyert G, Sunderson A. Intramural pregnancy with fetal survival: case history and discussion of etiologic factors. Obstet Gynecol 1987; 70: 472-4.
18. Field C, Pildes RB. Sacculation of uterus. Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 507-11.
19. Kinue K, Katsuo I, Hirokazu M, Naomi O, Masami N, Kaoru S. A case of successful conservative chemotherapy for intramural pregnancy. Fertil Steril 1999; 72: 744-6.
20. Tucker SW. Laparoscopic management of an intramural pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1995; 2: 467-70.
21. Khalifa Y, Redgment CJ, Yazdani N, Taranissi M, Craft IL. Intramural pregnancy following difficult embryo transfer. Hum Repro 1994; 9: 2427-8.
22. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, Yeh LS, Hsu TY, Yang TC. Intramural pregnancy with negative β -hCG. J Reprod Med 1998; 43: 468-70.
23. Neiger R, Weldon K, Means N. Intramural pregnancy in a cesarean section scar. J Reprod Med 1998; 43: 999-1001.
24. 김지혜, 이상희, 차선희. 기왕 제왕절개 반환에 발생한 자궁외임신의 methotrexate 국소주입에 의한 치료 1예. 대한산부회지 1999; 42(8): 1820-2.

=국문초록=

목적 : 자궁벽내임신은 조기 진단이 어려우며 치료가 지연되는 경우 자궁적출술을 시행해야 하는 등 합병증이 큰 질환이나 현재까지 이 질환에 관한 전반적인 고찰은 찾아보기 어려운 실정이다. 이에 문헌 고찰을 통하여 이 질환의 임상적 특성을 분석하고자 하였다.

연구 방법 : 인터넷을 이용하여 MEDLINE과 EMBASE 데이터베이스 및 대한산부인과학회에서 제공하는 논문 검색 엔진으로 문헌 검색을 시행하였다. 총 40예의 증례 보고를 검색하였으며 이 중 임상 자료가 부족한 4예는 연구 대상에서 제외하고 36예를 대상으로 분석을 시도하였다.

결과 : 자궁벽내임신 36예의 발생 평균 연령은 31.2세였으며 평균 진단 주수는 10.8주였다. 36예 중 17예의 환자가 자궁소파술 기왕력이 있어 가장 중요한 위험인자로 나타났다. 36예 중 27예를 개복술을 통해 자궁벽내임신을 확진하였으며 치료 방법은 자궁적출술이 가장 많이 시행되었다.

결론 : 자궁벽내임신은 위험 인자를 숙지하고 최근 발달된 영상 진단 기기를 적절히 이용하면 상당수에서 조기 진단과 내과적 치료가 가능하여 임신력을 보전할 수 있을 것으로 판단된다.

중심단어 : 자궁벽내임신, 임상적 특성, 증례 보고

In Situ Coverslip 배양을 이용한 임신중기 양수 천자 785예의 세포유전학적 고찰

동아대학교 의과대학 산부인과학교실, *진단검사의학교실
김지현 · 변재천 · 신지현 · 송근아 · 제구화 · 한진영*

=ABSTRACT=

Cytogenetic Analysis in 785 Cases of Midtrimester Amniocentesis Using In Situ Coverslip Culture

Ji Hyun Kim, M.D., Jae Chun Byun, M.D., Ji Hyun Shin, M.D.,
Geun A Song, M.D., Goo Hwa Je, M.D., Jin Yeong Han, M.D.*

*Department of Obstetrics and Gynecology, *Department of Laboratory Medicine
Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea*

Objective : Amniocentesis is the most commonly used invasive method for prenatal diagnosis of genetic disorders. We performed this study to analyze the indications, distributions of maternal age and cytogenetic results of midtrimester amniocentesis.

Methods : We retrospectively analyzed 785 cases of midtrimester prenatal genetic amniocentesis which were performed in the cytogenetics laboratory using in situ coverslip culture at Dong-A University Hospital from January 1995 to March 2003.

Results : Amniocentesis was practiced mostly from 15 weeks to 20 weeks of gestational ages. Requested indications of amniocentesis were abnormal maternal serum screening (421, 53.7%), advanced maternal age (233, 29.7%) and abnormal ultrasonographic finding (61, 7.8%) in the order of decrease.

The overall incidence of chromosome abnormalities was 5.1% (40 cases), and it contains 27 cases (3.4%) of numerical abnormalities and 13 cases (1.7%) of structural abnormalities. Among autosomal abnormalities Down syndrome was most common (13 cases) and followed by Edward syndrome (2 cases). Of the sex chromosomal abnormalities, three cases of Turner syndrome and three cases of Klinefelter syndrome were found. Chromosomal abnormalities were most frequently noted in the maternal age of 30 to 34 years old (14 cases, 35.0%), 25 to 29 years old (12 cases, 30.0%), followed by 35 to 39 years old (7 cases, 17.5%). The frequency of pseudomosaicism were 5 cases (0.6%).

Conclusion : Maternal serum screening, advanced maternal age and antenatal ultrasonographic finding must be important screening methods for amniocentesis which is considered to the most effective diagnostic procedure for prenatal cytogenetic studies. I conclude that the karyotyping analysis of midtrimester amniocentesis is efficacious method for detection of chromosomal aberration and genetic counselling for parents.

Key Words : Amniocentesis, Chromosome analysis, Midtrimester, In situ coverslip culture

산전 태아의 염색체 및 대사 이상을 진단하기 위해서는 여러 가지 방법이 이용되고 있는데, 1970년대 이후 염색체 이상의 산전 진단은 임신 약 16주경에 행해지는

양수천자로 얻은 양수를 배양하여 통상적으로 실시되고 있다. 현재는 임신 16주 경의 양수 검사 외에도 임신 초기와 중기 동안에 시행할 수 있는 많은 진단법들이 소개

되고 있으며, 체외 수정 후의 착상 전 유전 진단, 융모막 융모생검, 임신 14주 전에 행하는 조기 양수검사, 태반 생검 및 제대천자를 통한 태아혈액 채취 등을 실시할 수 있다. 또 이와 같은 침습적인 방법들뿐만 아니라 최근에는 산모의 말초혈액내에 존재하는 태아 세포의 여러 항원에 대한 단일세포군 항체를 써서 태아 세포만을 선택적으로 분리한 후 염색체 분석이나 DNA 검사를 실시하는 방법도 응용되고 있다.

최근 고령산모 및 선천성 기형을 포함한 유전질환의 발생빈도가 증가하고 모체혈청 삼중표지자 선별검사와 초음파 검사 등의 산전 검사가 보편화되면서, 산전 세포유전학 검사의 중요성이 증가하고 있다. 이러한 태아 핵형 검사로 침습적 방법이지만, 비교적 안전하고 정확한 양수천자가 흔히 사용되고 있다. 양수천자는 1882년 Schatz¹가 양수과다증 치료에 처음 시술한 이후 1960년대에는 양수 내 탈락세포의 배양을 통한 태아염색체의 분석과 염색체 이상 및 다운 증후군의 진단에 사용되었고,² 최근 초음파 및 세포 배양 기술의 발달로 산과 영역에서 진단 및 치료의 수단으로 보편화되고 있다.

이에 본 저자는 1995년 1월부터 2003년 3월까지 동아시아의료원 산부인과에서 산전관리를 위해 내원한 임신부 중 세포유전학 검사의 적응증에 해당되어 양수천자를 시행한 785예를 대상으로 양수천자의 적응증과 대상환자의 연령, 그리고 각 적응증과 연령에 따른 염색체 이상의 결과와 염색체 이상의 발생빈도 및 종류를 분석하여 임신중기 양수천자의 유용성을 알아보려고 하였다. 특히 양수의 배양에는 in situ coverslip 배양법을 응용하였다.

연구 방법 및 대상

1. 연구 대상

1995년 1월부터 2003년 3월까지 동아시아의료원 산부인과에 산전관리를 위하여 내원한 임부 중에서 산전 유전진단의 적응증에 해당되어 양수천자를 시행한 785예를 대상으로 하였다. 본원에서 실시하는 산전유전질환의 진단의 적응증으로는 모체혈청 삼중표지자 선별검사의 이상, 분만 예정일에 만 35세 이상이 되는 고령산모, 초음파 검사에서 염색체 이상이 의심되는 경우, 선천성 이상의 분만이나 자궁내 태아 사망 분만의 과거력, 염색체 이상의 가계력 및 분만력, 반복 자연유산의 과거력 등으로 하였다.

2. 방법

1) 양수 천자

술기 시행 전에 양수 천자술에 대한 시술방법 및 합병

증에 관한 설명 후 동의서를 받았으며, 임부를 완전 배뇨시킨 후 초음파검사를 통해 태아의 주수를 확인하고 태반의 위치와 양수 양을 측정하여, 가급적 태반과 제대 태아의 두부를 피하여 태아가 없는 부분 또는 상하지나 둔부 쪽을 천자부위로 선정하였다.

천자부위 복부를 포비돈 용액과 제파논 스폰지로 멸균하였으며, 초음파 유도 하에 21 gauge의 척수 바늘을 이용하여 천자하였다. 천자된 양수의 처음 2 mL 정도는 모체혈액이나 자궁에서 유래된 모체세포의 오염을 방지하기 위해 버린 후 약 20 mL의 양수를 채취하였다. 채취 후 천자부위는 포비돈 소독 후 일회용 반창고를 붙였다. 임부는 약 1시간 안정 후 수축검사로 자궁수축이 없음을 확인한 후 귀가시켰다.

2) 염색체 핵형 검사

양수 천자에 의해 무균적으로 얻어진 양수는 원심분리용 시험관에 넣은 후 즉시 실험실로 운반하였다. 배양을 시작하기 전에 채취된 양수의 양, 색조, 혈액오염의 유무 등을 육안으로 관찰하고 기록하였다. 양수의 배양 및 중기 세포 수확은 통상적인 in situ coverslip 배양법을 이용하였는데³ 1000 rpm에서 10분간 원심한 후 상층을 버리고 Chang 혹은 Amnio Max 배지를 넣고 잘 섞은 뒤, 각 coverslip에 50 ul씩 세포부유액을 엮어서 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 1-2일째에 Chang이나 Amnio Max 배지를 1.5-2.0 mL씩 coverslip이 들어있는 배양접시에 더하여 다시 배양하고, 4일째 경에는 배지를 새로 교체해 주었다.

약 1주일 후 각 coverslip 당 세 개 혹은 그 이상의 중기 세포 집락이 관찰되면 배양을 종료할 시기가 된 것이므로, 10 µg/mL colcemid를 26 gauge 주사기로 한 방울씩 떨어뜨리고 37°C에서 23분간 배양하였다. 배지를 모두 제거하고 미리 가운 해 두었던 0.8% sodium citrate를 2 mL 씩 넣고 37°C, 20분간 반응시켰다. 20분 후 신선한 Carnoy 고정액 (methanol : acetic acid=3 : 1) 1 mL를 더해 실온에 2분간 두었다. 배지와 고정액을 모두 제거하고 새 고정액 2 mL를 더해 실온에 20분간 두며, 이 과정을 2회 반복하였다. 고정액을 버리고 coverslip을 들어 올려서 세포가 붙어 있는 쪽이 아래로 향하게 하여 alcohol lamp 위에서 말렸다.

Trypsin 용액이 든 Coplin jar에 coverslip을 한 장씩 넣어서 약 2분 30초-3분간 trypsinization을 실시한 후, 70% ethyl alcohol로 탈수하고 Giemsa 염색을 하였다. 말린 다음 현미경으로 최소 15-20개의 잘 퍼진 중기세포를 관찰하고, ISCN (1995)⁴ 지침에 따라 핵형분석을 하였다. Mosaicism을 보이는 경우에는, 동일한 염색체 이상 소견을 나타내는 두 개 혹은 그 이상의 중기세포나 집락이 최소 두 개 혹은 그 이상의 coverslip에서 관찰될 때를

true mosaicism, 즉 level III mosaicism으로 간주하여 이상 염색체의 결과보고에 포함시키고, 그 외에 염색체 이상이 하나의 증기 세포나 또는 한 개의 coverslip에만 국한되어 관찰될 때는 pseudomosaicism, 즉 level I 및 level II mosaicism으로 생각하여 이상 염색체의 결과보고에서 제외시키고 정상핵형으로 보고하였다.⁵

3) 연구 결과 분석

양수 천자의 적응증에 따라 시행한 양수천자 총 785예를 대상으로 임부의 연령별 분포와 적응증별 빈도 그리고 각 적응증과 연령에 따른 염색체 이상과 pseudomosaicism의 결과와 발생빈도 및 종류를 분석하여 국내외보고와 비교하였다.

결 과

1) 연령 분포

검사대상 임부의 연령별 분포로는 25세 미만의 임부가 36명 (4.5%), 25-29세가 224명 (28.6%), 30-34세 264명 (33.7%)으로서 가장 많았으며, 35-39세가 225명 (28.6%), 40세 이상의 임부가 36명 (4.6%)이었다 (Table 1).

Table 1. Distributions of maternal age

Maternal age (year)	No.	%
<25	36	4.5
25-29	224	28.6
30-34	264	33.7
35-39	225	28.6
>39	36	4.6
Total	785	100.0

2) 양수 천자 적응증

양수천자의 적응증으로는 최근 보편화된 모체 혈청 삼중 표지자 선별 검사의 이상이 421예 (53.7%)로 가장 많았으며, 분만시 연령이 35세 이상인 고령산모가 233예 (29.7%), 초음파상 염색체 이상이 의심되는 비정상 소견을 보여 양수천자를 시행한 경우가 61예 (7.8%), 태아 기형 또는 자궁내 태아 사망의 기왕력이 있는 경우가 30예 (3.8%)가 있었으며, 그 외 염색체 이상의 분만력 및 가족력의 경우가 29예 (3.7%), 혹은 자연 유산의 과거력 등이 있었다 (Table 2).

Table 2. Indications for prenatal genetic amniocentesis

Indications	No.	%
Positive screening in maternal serum markers	421	53.7
Advanced maternal age	233	29.7
Abnormal findings of ultrasonography	61	7.8
Previous congenital anomalies and still births	30	3.8
Previous and family histories of aneuploidy	29	3.7
Previous recurrent spontaneous abortion histories	8	1.0
Others	3	0.3
Total	785	100.0

3) 염색체 이상의 빈도와 종류

염색체 이상의 핵형 분석 결과 연구 대상 785예 중 717예 (91.3%)에서 완전히 정상핵형을 보였으며, 비정상 핵형이 40예 (5.1%)로 수적 이상이 27예 (3.4%), 구조적 이상이 13예 (1.7%)이었다. 상염색체 수적 이상 중에는 다운 증후군 (trisomy 21)이 13예로 가장 많았으며, 다음으로는 에드워드 증후군 (trisomy 18) 2예이었다. 성염색체 이상 중에는 터너 증후군이 3예, 그리고 크라인펠터 증후군이 3예 등이었다. 구조적 이상에는 염색체 역위 4예에서 관찰되었고, 염색체 전좌도 3예에서 나타났으며, 기타 그 기원을 정확히 찾을 수 없는 비균형 전좌에 기인한 염색체 이상과 염색체 중복 등도 6예에서 발견되었다. 또 9번 염색체의 역위 22예 (2.8%)와 선단 동원체 (acrocentric) 염색체와 1번 염색체상의 이질염색질 (heterochromatin)의 다형성으로 인해 단완과 장완의 길이가 서로 길어진 6예 (0.8%)도 관찰되었는데, 이들 28예 (3.6%)는 모두 정상 변이형으로 간주하였다 (Table 3).

4) 염색체 이상의 연령별 분포

염색체 이상을 보인 산모의 연령별 분포를 보면 25세 미만인 군에 속하는 36예 중에 염색체 이상이 2예 (5.6%)였으며, 25-29세 군에서 224예 중 12예 (5.4%), 30-34세 군에서 264예 중 14예 (5.3%), 35-39세 군에서 225예 중 7예 (3.1%), 39세 이상이 36예 중에서 5예 (13.9%)로 나타나 연령별 양수천자의 시행건수에 따라서 본 염색체 이상의 빈도는 39세 이상인 고령군에서 가장 높았다. 그리고 염색체 이상 총 40예 중 30-34세 군에서 가장 많은 14예로 35.0%의 비율을 보였다 (Table 4).

Table 3. Types of Chromosomal abnormalities

Normal structural variant	28
46,XY,1qh+ or 46,XX,1qh+	2
46,XX,15s+	2
46,XX,15p+	1
46,XY,22s+	1
46,XX,inv(9)(p11q13) or 46,XY,inv(9)(p11q13)	22
Abnormal karyotypes	40
Numerical aberrations	27
1) Autosomal	15
47,XX,+21 or 47,XY,+21	13
47,XX,+18	2
2) Sex chromosomal	9
45,XO	3
47,XXY	3
47,XYY	2
47,XXX	1
3) Mosaicism	3
46,XX/47,XX,+7	1
46,XX/45,XX,-22	1
46,XX/47,XX,+mar	1
Structural abnormalities	13
1) Inversion	4
46,XY,inv(3)(p11q13)	1
46,XY,inv(6)(p12q14)	1
46,XY,inv(6)(p12q16)pat	1
46,XX,inv(18)(p11q12)mat	1
2) Translocation	3
46,XY,t(2;6)(q13;q25)	1
46,XY,der(13;21)(q10;q10),+21	1
46,XY,t(16;17)(p11.2;p13)pat	1
3) Others	6
46,XY,der(Y)	1
46,XX,der(4)	1
46,XY,dup(7)(p15p22)	1
46,XX,der(11q+)	1
46,XX,der(15p+)	1
46,XY,der(15)	1

Table 4. Distributions of abnormal karyotypes according to maternal age

Maternal age (year)	Amniocentesis No.	Chromosome abnormalities (%)	Proportion (%) [*]
<25	36	2 (5.6)	5.0
25-29	224	12 (5.4)	30.0
30-34	264	14 (5.3)	35.0
35-39	225	7 (3.1)	17.5
>39	36	5 (13.9)	12.5
Total	785	40 (5.1)	100.0

* proportion: to total number of abnormal karyotypes.

5) 염색체 이상의 적응증별 분포

염색체 이상을 보인 산모의 적응증별 분포를 보면 모체 혈청 삼중 표지자 선별 검사의 이상인 421예에서 15예 (3.6%), 분만시 연령이 35세 이상인 고령산모인 233예에서 12예 (5.2%), 초음파상 염색체 이상이 의심되는 비정상 소견을 보여 양수천자를 시행한 경우인 61예에서 8예 (13.1%), 태아기형 또는 자궁내 태아 사망의 기왕력이 있는 경우인 30예에서 2예 (6.7%), 그 외 염색체 이상의 분만력 및 가족력의 경우 29예에서 2예 (6.9%), 자연 유산의 과거력이 있는 경우 8예에서 1예 (12.5%)의 빈도로 나타났다. 전체적으로 가장 많은 적응증이 되었던 모체 혈청 삼중표지자 선별검사의 이상 중에서 15예 (37.5%)로서 비율이 제일 높았다 (Table 5).

고 찰

임신 중기 양수검사는 태아의 염색체 이상, 신경관 결손 질환 및 대사성 또는 감염성 질환을 진단하기 위해 시행하는 산전검사의 하나이다. 1966년 Steele과 Bregs²에 의해 양수천자를 이용한 염색체 분석으로 산전진단이 가능하게 된 이후, 1967년 Jacobson과 Barter⁶가 태아세포의 염색체 분석에 의한 염색체 이상의 산전진단을 최초로 보고하였으며, 1968년 Valenti 등⁷이 양수천자를 통해 다운증후군을 진단하게 되었다. 1968년 Nadler⁸가 양수천자가 비교적 안전한 산전 유전학적 진단 방법으로 보고한 이후 산과영역에서 진단 및 치료의 수단으로 보편화되었다. 대개 15주에서 20주 사이의 임신 중기에 시행하며, 양수 세포의 배양율은 99.7%로 거의 만족할 만한 결과를 얻는다고 보고 있으며, 최근 초음파의 발달로 인하여 양수천자에 의한 합병증은 감소하는 추세이다.^{9,10}

양수천자의 일반적인 적응증은 분만시 연령이 35세 이상의 고령산모, 비정상 모체혈청 삼중표지자 선별검사 결과, 초음파 이상 소견 및 염색체 이상의 가계력과 염색체 이상아의 분만력 등이다. 본 연구에서 양수천자술을 시행한 임부의 연령을 보면 35세 미만의 임부가 524명으로 66.6%이며 35세 이상의 고령산모가 261명으로 33.1%로 과거 양수천자의 적응증의 대부분이 고령 산모인 것과는 많은 차이를 보인다.^{11,12} 이는 최근 들어 다양한 적응증으로 양수 천자를 시행한다는 것을 의미한다. 1990년대 이후로 보편화된 모체 혈청 삼중표지자 선별검사가 산전 유전검사의 적응증에 점점 많은 비율을 차지하고 있다. 국내 보고에서도 양수 검사의 적응증으로 모체혈청 삼중표지자 선별검사가 차지하는 비율을 보면 1999년 박 등¹³에 의하면 57.7%, 2002년 이 등¹⁴에 의하면 46.2%로 나타난다. 본원의 연구에서도 양수 검사의 적응증으로 모체혈청 삼중표지자 선별검사가 차지하는 비율

Table 5. Incidences of abnormal karyotypes by indication

Indications	Amniocentesis No.	Chromosome abnormalities (%)	Proportion (%*)
Positive screening in maternal serum markers	421	15 (3.6)	37.5
Advanced maternal age	233	12 (5.2)	30.0
Abnormal findings of ultrasonography	61	8 (13.1)	20.0
Previous congenital anomalies & still births	30	2 (6.7)	5.0
Previous and family histories of aneuploidy	29	2 (6.9)	5.0
Previous recurrent spontaneous abortion histories	8	1 (12.5)	2.5
Others	3	0 (0.0)	0.0
Total	785	40 (5.1)	100.0

* proportion: to total number of abnormal karyotypes.

이 785예 중 421예 53.7%로 다른 보고와 비슷한 수준으로 나타났다. 그리고 최근 산전 관리에서 필수적인 초음파 검사도 산전 유전검사의 중요한 적응증이다. 본원의 경우 785예 중 61예 7.8%를 보였으며 그 중 염색체 이상이 8예 13.1%로 높은 염색체 이상의 경향이 있었다. 이와 같이 초음파에서 진단되는 태아의 구조적 기형이 염색체 이상과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁵

산모의 연령이 증가할수록 염색체 이상의 빈도가 증가하여 35세 이상의 산모에서 양수 검사를 실시한다. 그러나 다운증후군 신생아의 80%가 35세 미만의 임신부에서 출생하며,¹⁶ 본원의 결과에서도 염색체 이상을 보인 총 40예 중에서 35세 이상에서 12예가 있었으며, 다운증후군 13예 중 35세 이상에서 단 3예만이 관찰되었다. 따라서 35세 미만의 연령군에서도 산전 염색체 이상에 대한 진단적 검사가 시행되어야 하며, 이를 위한 산전 모체혈청 삼중표지자 선별검사나 초음파 검사 등의 선별검사가 매우 중요함을 보여준다.¹⁷⁻¹⁹

전반적인 염색체 이상의 빈도는 미국의 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)에서 4.3%로 보고한 이래,²⁰ 각 연구기관에 따라 Dacus 등¹²의 1%에서, Simpson 등²¹의 6.3%였으며, 국내 보고에서는 박 등¹³의 5.2%, 이 등¹⁴의 3.6%, 박 등²²의 7.5%까지 다양한 결과를 보였으며, 본원의 연구에서는 785예 중 40예 (5.1%)로 나타났다. 그러나 이러한 염색체 이상 빈도의 차이는 연구 대상자의 적응증, 각기 다른 세포유전학 검사실간의 분석기법의 차이 등에 의한 것으로 생각된다.

염색체 이상이 있는 40예 중 가장 많은 비율을 차지한 적응증은 모체혈청 삼중표지자 선별검사 양성인 경우가 15예 (37.5%)이며, 그 다음으로는 고령임신 12예 (30.0%), 그리고 초음파 이상 소견을 보인 경우가 8예 (20.0%)를

보였다. 이와 같은 결과는 과거 임신 중기 양수검사의 적응증으로 고령임신이 가장 많았으나 최근에는 산전 모체혈청 삼중표지자를 이용한 선별검사가 보편화되면서 가장 흔한 적응증이 되고 있는 것 같다. 또한 산전 초음파 검사 및 염색체 이상의 과거력 등을 바탕으로 하는 유전적 양수검사의 중요성을 알 수 있었다.

양수천자로 염색체 이상을 진단하는 경우 몇 가지 문제들이 있다. 모체세포로부터의 오염이나 mosaicism 등에 의한 오진을 예로 들 수 있는데, 염색체 분석시 pseudomosaicism으로 간주되는 hypermodal cell을 경험할 수 있으며, 이러한 hypermodal cell의 출현양식으로는 정상 염색체 이외에 염색체가 하나 더 발견되거나 출처 불명의 fragment가 하나 더 발견되거나 염색체 하나가 2개의 절편으로 나뉘어져 47개의 염색체를 보이거나 인접세포에서 유래한 염색체가 더 추가되는 경우로 볼 수 있다. Hsu 등²³의 보고에 의하면, 양수천자에서 pseudomosaicism 중 염색체의 수적 이상을 나타낸 경우에 가장 흔한 trisomic cell을 보이는 것은 2번 염색체이고 그 외 X, 7, 9, 17, 20번 염색체가 pseudomosaicism에 잘 포함된다고 하였다. pseudomosaicism은 체외배양시 나타나는 세포의 in vitro aberration을 의미하는 것으로 세포의 체외 배양시 우연히 이상세포분열이 일어나 세포 변형이 온 것으로 원래의 정상태아 세포를 반영한다고 볼 수 없다.²⁴

Simpson 등²¹은 양수천자에서 pseudomosaicism과 mosaicism의 감별진단법을 기술하였는데, in situ technique인 경우 2개 이상의 growth center에서 같은 유형의 이상 염색체가 일부 발견될 때를 mosaicism, flask culture technique인 경우 각기 다른 2개 이상의 배양 flask에서 같은 유형의 이상 염색체가 일부에서 각각 나타날 때를 mosaicism으로 정의하고, 이러한 진단기준에 해당

되지 않을 경우를 pseudomosaicism이라 하였다. 본원에서는 in situ coverslip에 의한 방법을 사용하였으며, 동일한 염색체 이상 소견을 나타내는 두 개 혹은 그 이상의 증기 세포나 집락이 최소 두 개 혹은 그 이상의 coverslip에서 관찰 될 때 true mosaicism으로 보고하였으며, 염색체 이상이 하나의 증기 세포나 또는 한 개의 coverslip에 국한되어 관찰 될 때 pseudomosaicism으로 보고하였다. 총 대상 785에 중 pseudomosaicism으로 진단된 경우는 다섯 경우로 46,XX/46,XY,t(4;6;7;13)는 총 30세포를 분석하여 28세포에서는 정상 남아의 핵형이 그리고 나머지 2세포에서 이상세포가 발견된 것으로 7개의 growth center 중 하나에서 발견된 경우로 level II mosaicism으로 간주하였고, 46,XX/46,XX,del(1)(p32)/47,XX,+2,t(2;6)는 20세포를 분석하여 18세포에서는 정상 여아의 핵형이 그리고 나머지 두 세포가 각기 다른 growth center에서 각기 다른 이상세포가 발견된 경우이며, 46,XX/46,XX,del(1)(q12)는 7개의 growth center에서 40세포를 분석하여 38세포에서는 정상여아의 핵형이 각기 다른 growth center의 2세포에서 이상 세포가 발견된 것으로 level III mosaicism이나 이상세포의 빈도가 매우 낮아서 true mosaicism을 배제하기 위해 부모의 염색체 검사를 시행해 모두 정상핵형 결과가 나와 임신을 유지하고 만삭여아를 출산한 경우이다. 46,XY/46,XX는 총 50세포를 분석하여 47세포에서 정상남아의 핵형이 그리고 나머지 3세포에서 정상여아의 핵형이 나온 것으로 level III mosaicism이나 모체로부터의 오염으로 간주한 경우이며, 46,XY/47,XY,+17는 20세포를 분석하여 17세포는 정상여아의 핵형이었고 나머지 3세포에서 이상세포를 보였으나 동일 growth center에서 관찰되어 level II mosaicism으로 특히 pseudomosaic trisomy 17은 자주 나타나는 세포로 pseudomosaicism으로 진단한 경우였다. 5예 모두에서 만삭으로 분만하여 신생아에서 외형적인 이상이나 특별한 문제를 보이지 않아 pseudomosaicism으로 간주되었지만, 그 5예에서 태아 핵형 검사가 이루어지지 않아서 mosaicism의 진위여부를 확인할 수는 없었다. Mosaicism과 pseudomosaicism을 감별하는데 있어 in situ coverslip 방법이 flask culture 방법에 비해 더욱 나은 것으로 알려져 있으며 Hsu 등²³은 5% 수준의 mosaicism을 진단하기 위해서는 60개의 colony를 분석하여야 한다고 하였다. 1984년 미국의 세포유전학 연구실의 종합 보고에 의하면 pseudomosaicism의 빈도는 3.2%로 여러 개의 세포 혹은 clone에서 이상 염색체가 나타난 pseudomosaicism이 0.7%, 하나의 세포 혹은 clone에서 이상염색체가 나타난 pseudomosaicism은 2.5%이었다.^{25,26} 본원에서는 총 대상 785에 중에 5예 (0.6%)에서 pseudomosaicism이 발견되었는데, 이는 미국의 통계인 3.2%와 국내의 오 등²⁶의 보고에서 보인 1.4%에 비해서 낮은 수치이다.

결론적으로 산전 유전 상담 및 임신 중기의 양수천자는 최근 고령산모가 증가하고 모체혈청 삼중표지자 선별검사가 보편화되면서 계속 증가하고 있으며, 유전질환에 대한 높은 관심과 발생빈도를 고려하면 매우 유용하고 중요한 진단 방법이다. 그러나 태아 소실을 초래할 수 있는 침습적인 진단 방법임을 고려해 볼 때 염색체 이상을 예측하고 양수 검사의 적응증을 최소화하는 작업이 필요하며, 이러한 양수천자를 통한 세포유전학적 연구 결과는 산전 진찰 및 유전학적 상담의 중요한 자료로 활용될 수 있을 것이다. 그리고 치명적인 태아기형을 나타내는 주요 염색체 이상이나 태아의 상태와는 무관한 pseudomosaicism을 가려내고, 이후 제대천자나 연속적인 초음파 검사 등을 통해 더욱 신중한 유전적 상담이 이루어져야 할 것이며, 이에 대한 지속적인 연구와 보고가 더욱 필요하리라 사료된다.

- 참고문헌 -

- Schatz F. Eine besondere Art von ein seitiger polyhydramnie mit anderseitiger oligohydramnie bei Zwillingen. Arch Gynaekol 1982; 19: 329.
- Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. Lancet 1966; 1: 383-5.
- Priest JH, Rao KW. Prenatal chromosome diagnosis. In: Barch MJ, Knutsen T, Spurbeck JL(ed). The AGT Cytogenetic Nomenclature. S. Karger, Basel, 1995.
- ISCN: An international system for cytogenetic nomenclature. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. S. Karger, Basel, 1995.
- Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 2nd ed. Oxford university Press, New York, 1996, pp325-71.
- Jacobson CB, Barter RH. Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. Am J Obstet Gynecol 1967; 99(6): 796-807.
- Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome Lancet 1968; 27: 220.
- Nadler HL. Antenatal detection of hereditary disorders. Pediatrics 1968; 42: 912-8.
- Sundberg K, Lundsteen C, Philip J. Comparison of cell cultures, chromosome quality and karyotypes obtained after chorionic villus sampling and early amniocentesis with filter technique. Prenat Diagn 1999; 19: 12-6.
- Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1130-2.
- Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. N Engl J Med 1979; 300: 157-63.
- Dacus JV, Wilroy RS, Summitt RL, Garbaciak JA, Abdella TN, Spinnato JA, et al. Genetic amniocentesis: A twelve year's experience. Am J Med Genet 1985; 20: 443-52.
- 박현희, 양성천, 김행수, 양정인, 오준환, 강현용 등. 임신중기 유전적 양수천자 1,068예의 임상적 고찰. 대한산부회지 1999; 42: 2306-14.
- 이상호, 박영순, 장제혁, 문종수, 서수형, 박양서 등. 임신중기 양수천자의 임상적 고찰. 대한산부회지 2002; 45: 1133-40.
- Yagel S, Anteby EY, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Neriah ZB. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: A retrospective study. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 40-4.

16. Youngs S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenat Diagn* 1991; 11: 419-25.
17. Huderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: A compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 49-55.
18. Rosen DJO, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H, et al. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. *Prenat Diagn* 2002; 22: 59-63.
19. Ginsberg N, Cadkin A, Strom CM. Abnormal triple-test result plus normal ultrasonographic results equal amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1): 1081-2.
20. NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: Safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236: 1471-6.
21. Simpson JL, Martin AO, Verp MS, Elias S, Patel VA. Hypermodal cells in amniotic fluid cultures: Frequency, interpretation, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 250-8.
22. 박재성, 전현옥, 강성수, 정현우, 문용호, 정기성. 임신 중기 양수천자 200예의 분석. *대한산부회지* 1998; 41: 3044-8.
23. Hus LYF, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1984; 4: 97-130.
24. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Tuerlings JHAM, Van Heyst AFJ, Nijhuis JG, Niehof J, Smeets DFCM. Misinterpretation of trisomy 18 as a pseudomosaicism at third-trimester amniocentesis of a child with a mosaic 46,XY/47,XY,+3/48,XXY,+18 karyotype. *Prenat Diagn* 1997; 17: 375-9.
25. Moertel CA, Stupca PJ, Dewald GW. Pseudomosaicism, true mosaicism, and maternal cell contamination in amniotic fluid processed with in situ culture and robotic harvesting. *Prenat Diagn* 1992; 12: 671-83.
26. 오보훈. 양수천자 4,376예에서 Chromosome Mosaicism 및 Pseudomosaicism에 관한 연구. *대한산부회지* 1991; 34: 1201-8.

=국문초록=

목적 : 산전 세포유전학 검사를 위해 임신중기에 시행하는 양수 천자의 적응증과 염색체 핵형 결과를 평가하고, 적응증에 따르는 염색체 이상의 발생빈도를 분석하여 양수 천자의 효용성을 알아보고자하였다.

연구 방법 : 1995년 1월부터 2003년 3월까지 동양의료원 산부인과에서 산전 유전질환 진단을 위한 세포 유전학 검사의 적응증에 해당되어 in situ coverslip 배양을 시행한 양수천자 785예를 대상으로 염색체 이상의 빈도와 종류를 분석하고, 적응증에 따른 염색체 이상의 결과에 대해 살펴보았다.

결과 : 본원에서 양수 천자를 시행한 785예에서, 양수 천자의 적응증으로는 비정상 모체혈청 삼중표지자 선별검사가 421예 (53.7%)로 가장 많았으며, 다음으로는 고령임신이 233예 (29.7%), 비정상 초음파 소견이 61예 (7.7%) 등이었다. 양수 천자를 받은 임부의 나이는 30세에서 34세 사이가 264명 (33.7%)이었으며, 35세 이상의 고령산모는 261명 (33.2%)을 차지하였다. 염색체 핵형 검사를 시행한 785예 중에 정상 변이형이 28예, 이상 핵형이 40예, 염색체 이상에서는 수적 이상 27예, 구조적 이상 13예, 상염색체 이상 중에는 다운 증후군이 13예로 가장 많았으며, 다음으로는 에드워드 증후군 2예였다. 성염색체 이상 중에는 터너 증후군이 3예, 크라인펠터 증후군이 3예 등이었다. 연령별로는 30-34세에서 14예 (35.0%)로 염색체 이상이 가장 많이 발견되었으며, 25-29세와 35-39세가 각각 12예 (30.0%), 7예 (17.5%)였다. 적응증에 따라 분류해 보면 비정상 모체혈청 삼중표지자 선별검사 15예 (37.5%) 및 고령 임신에서 12예 (30.0%), 비정상적인 초음파 소견에서 8예 (20.0%) 등의 순이었다. pseudomosaicism도 5예 (0.7%)에서 관찰되었다.

결론 : 고령산모나 모체혈청 삼중표지자 선별검사 그리고 초음파 검사 등을 통하여 유전 질환의 위험성이 높은 임부를 선별하고, 이들 임부를 대상으로 임신 중기 양수천자를 통한 태아의 세포유전학적 검사는 산전 유전 질환을 확진하는 진단법으로 매우 유용한 검사이다. 또 이러한 세포유전학적 연구 결과는 산전 진찰 및 유전학적 상담의 중요한 자료로 활용될 수 있을 것이며, 이에 대한 지속적인 연구와 보고가 필요할 것이다.

중심단어 : 양수천자, 염색체 분석, 임신 중기, In situ coverslip 배양

부인암 (자궁경부암, 난소암) 세포주에서 플라스미드를 이용한 *LacZ* 유전자 이입율의 변화

가톨릭대학교 의과학연구원 암 연구소, *가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실,
†가톨릭대학교 의과대학 통계학교실, †서울대학교 약대학
김병훈 · 배수미 · 한유진 · 이현승* · 조윤성* · 이근호* · 허수영* · 김재훈*
김용욱* · 노덕영* · 이준모* · 남궁성은* · 김동재† · 김종국† · 안웅식*

=ABSTRACT=

Changes of Transfection Efficiencies of Plasmid *LacZ* Genes in Human Gynecologic Cancer Cell Lines

Byung Hoon Kim, M.S., Su Mi Bae, M.S., You Jin Han, M.S.,
Hyeon Seung Lee, M.D.*, Yoon Sung Jo, M.D.*, Keun Ho Lee, M.D.*,
Soo Young Hur, M.D.*, Jae Hoon Kim, M.D.*, Young Wook Kim, M.D.*,
Duck Yong Ro, M.D.*, Joon Mo Lee, M.D.*, Sung Eun Namkoong, M.D.*,
Dong Jae Kim, Ph.D.†, Chong Kook Kim Ph.D.†, Woong Shick Ahn, M.D.*
*Catholic Research Institutes of Medical Science, *Department of Obstetrics and Gynecology,
College of Medicine, The Catholic University of Korea,
†Department of Statistics, College of Medicine, †The Catholic University of Korea
College of Pharmacy, Seoul National University*

Objective : The transfection efficiencies of gynecologic cancer cell lines were investigated by different mediated transfection methods using recombinant *LacZ* plasmid (pRcCMV*LacZ* and pAAVCMV*LacZ*).

Methods : In this study, the gynecologic cancer cell lines were used CaSki, SiHa (cervical, HPV16⁺, wild type *p53* gene), HeLa, HeLa S3 (cervical, HPV18⁺, wild type *p53* gene), C33A, HT3 (cervical, HPV, *p53* mutant), HckE6/E7 (cervical, HPV16 immortalized keratocyte), PA-1 (ovary, wild type *p53*), SKOV-3, A2774 (ovary, *p53*^{del}) and OVCAR-3 (ovary, *p53* mutant). The pRcCMV*LacZ* and pAAVCMV*LacZ* plasmid transfection were performed by using liposome system such as Ca²⁺-phosphate, Fugen6TM, LipofectinTM, LipogenTM and N-stearyl lactobionamide (N-SLBA) with X-gal staining. The *LacZ* gene was used the reporter gene for the transfection efficiencies evaluation.

Results : Each of cell lines were showed different transfection efficiencies by Ca²⁺-phosphate, Fugen6TM, LipofectinTM, LipogenTM and N-SLBA. Each of cell were revealed that HeLa S3, HT3 and A2774 were high transfection efficiency using the pRcCMV*LacZ* by the LipogenTM, SiHa, HeLa, QGU, OVCAR-3 and PA-1 were high efficiency using the pAAVCMV*LacZ* by LipofectinTM, CaSki was high efficiency using the pRcCMV*LacZ* by the LipogenTM, A2774 and Cx16.2 were high efficiency using the pRcCMV*LacZ* by the LipofectinTM, SKOV-3 and HckE6/E7 were high efficiency using pAAVCMV*LacZ* by the LipogenTM.

Conclusion : As a result, We proved that each of cell lines differed transfection efficiencies according to mediated transfection and recombinant *LacZ* plasmid style. Above all, LipofectinTM mediated transfection was showed high efficiency at the most of cell lines.

Key Words : pRcCMV*LacZ*, pAAVCMV*LacZ*, Gynecology cancer, Gene transfection, X-gal staining

접수일 : 2004. 2. 6.
주관책임자 : 안웅식

* 이 연구는 보건복지부 과제 HMP-97-B-3-0031에 의해 이루어진 것임.

부인암 (자궁경부암, 난소암)은 한국에서의 여성암 중에서 위암, 유방암에 이어 3위, 8위의 위치를 차지하고 있는 질병으로, 매년 약 7,000여명의 새로운 환자가 발생하고 있는 실정이다.¹ 국내의 자궁경부암 발생률이 전세계 국가 중에서 상위권이고, 매년 10만 명의 여성 중 25명 정도의 새로운 자궁암 환자가 발생된다고 추정되고 있으며, 난소암의 경우는 조기진단이 어려워 생존율이 낮은 실정이다. 부인암으로 인한 사망률을 감소시키기 위하여 과거 20여년 동안 암의 조기 진단과 함께 수술, 방사선, 항암 화학, 면역요법 등의 새로운 치료방법을 동원하여 왔으나, 치료 후 생존율에 뚜렷한 향상을 보이지 못하고 있다.² 암 발생의 근본적인 원인에 관한 연구의 결과로 유전자의 변이로 인한 암의 발생이 밝혀졌고, 정상세포가 암세포로 변화되는 과정에는 많은 발암 유전자가 관여한다고 알려져 있으며,^{3,4} 암의 조기 진단과 근본적인 치료법으로 암세포 변이 과정에 발현하는 유전자를 억제시키는 유전자를 이용한 치료법이 제시되고 있다.⁵ 암의 새로운 치료법인 유전자 치료법은 정상세포에서 전이된 종양세포에 항암 유전자 이입으로 유전자 산물로 인해 종양 세포의 성장을 억제시키거나 제거하고, 세포로부터 생체에 필요한 성분을 생산하여 이를 이용하여 함으로써 암 치료 효과를 극대화시키는 치료법이다. 유전자 치료방법으로는 정상세포에 변이를 일으키는 유전자를 교정 (correction)하는 방법과 치환 (replacement)하는 방법이 있으며, 이 중 유전자 교정법이 이상적이라 할 수 있으나, 실현 가능성이 희박하여 유전자 첨가 (addition)만이 현실적으로 가능할 뿐이다.⁶

부인암 관련 세포주 중 CaSki, SiHa, HeLa, HeLa S3 그리고 OVCAR-3 등의 세포주는 각각 인유두종 바이러스 아형 16 (HPV 16)과 18 (HPV 18)에 감염되어 있고, PA-1 세포주는 야생형 *p53* 유전자를 가지고 있다. HPV의 감염 시에는 *E6*와 *E7* 단백질이 항상 발현되며, *E6*는 *p53*과, *E7*은 *pRB*와 복합체를 형성하여 *p53*과 *pRB* 단백질의 정상적인 기능을 저해한다고 보고되고 있다.^{7,8} 이러한 이유로 발현은 되지만 발현 후 쉽게 분해되는 세포자체에 인위적인 유전자 이입에 의해 *p53* 단백질의 과다발현을 유발하여 (gene addition) 암 세포주의 apoptosis를 유도함으로써 부인암 유전자 치료를 수행하는 연구가 시도되고 있고, 종양억제 유전자인 *p53*, *Rb* (retino-blastoma susceptibility gene), *p16/INK4A*, *p21/WAF1*과 유전물질을 특정한 세포에 투여하는 유전자 치료법은 치료 효과를 높이기 위해 유전자의 세포 내 유입이 절대적으로 필요한 실정이다.⁹

유전자 치료법은 치료수단으로써 인정받고 있으나, 아직 개발단계에 있는 의료과학 분야이며 단점과 한계점을 안고 있다. 즉, 고효율의 유전자 전달 및 발현, 유전

자 전달과 발현의 특이성 확보, 체액 내에서의 유전자 전달체의 안정성 확보 등이 그것이다.¹⁰ 그 중에서 고효율의 유전자 전달 및 발현을 위한 개발에 있어서 고려해야 할 사항으로는 해당 종양세포에 대해 성장 억제력을 가지고 있는 유전자의 선정과 특정 유전자를 암세포에 안전하게 이입시켜 효율을 높이는 방법이다. 현재까지 특정 유전자를 세포 내에 이입시키는 방법으로 직접 유전자를 이입하는 경우는 바이러스¹¹⁻¹³ (레트로 바이러스 벡터, 아데노 바이러스 벡터)를 이용하는 방법과 플라스미드 DNA¹⁴ (poly, polysine conjugate, 리포솜, virosomes, cationic 리포솜 biolistic gun, naked DNA)를 이용하는 방법이 있다.

유전자 치료에 있어서 교정하고자 하는 유전자를 세포내로 이입하는 것은 매우 중요하다. 이입율이 높을수록 유전자 발현에 관한 효능이 좌우되기 때문이다. 그러나 실제로 유전자의 운반체에 의해서, 즉 다시 말해 유전자 전달 물질, 수용체에 따라 이입율의 많은 차이가 있는 것이 사실이다. 아데노바이러스를 이용한 유전자 전달 시스템, lipofectin을 이용한 것 등 여러 가지가 있으며 그 장단점이 있다.^{15,16}

본 실험에서는 부인암 (자궁경부암, 난소암) 세포주에서 pRcCMV*LacZ*와 pAAVCMV*LacZ*의 이입율을 여러 가지 이입방법 (Ca²⁺-phosphate, FugeneTM (Roche Germany), LipofectinTM (GibcoBRL, USA), LipogenTM (InvivoGen, USA) 그리고 N-stearyl lactobionamide (N-SLBA))을 통하여 확인하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 세포주 및 세포배양

본 연구에 사용한 세포주는 자궁경부암 세포주 중 변이형 *p53* 유전자를 가지고 HPV가 음성인 C33A, HT3, 야생형 *p53* 유전자를 가지고 HPV 16 양성인 CaSki, SiHa와 Cx16-2, HPV 16 양성인 QGU, 야생형 *p53* 유전자를 가지고 HPV 18 양성인 HeLa와 HeLa S3, 그리고 케라트노사이트, HPV 16에 의해 암화된 HkcE6/E7를 사용하였고, 난소암 세포주로는 야생형 *p53* 유전자를 가지고 있는 PA-1, *p53* 유전자가 결실된 SKOV-3, A2774 그리고 변이형 *p53* 유전자를 가지고 있는 OVCAR-3를 선정하였다. 이들은 각기 서울대학교 암연구센터의 세포주 은행에서 분양 받았고, 이들 세포주들은 10% fetal bovine serum (GibcoBRL, USA), 1% antibiotic antimycotic (GibcoBRL, USA), 0.37% sodium bicarbonate (Sigma, USA), sodium pyruvate (GibcoBRL, USA) 그리고 streptomycin/penicillin (GibcoBRL, USA)가 첨가된

Dublecco's modified Eagle's medium (DMEM) (GibcoBRL, USA)에 37°C, CO₂ 항온조에서 배양하였다.

2. 재조합 유전자 제조

1) *pRcCMVLacZ* 유전자

1.7 kb의 인간 야생형 *p53* 유전자는 한국생명공학 연구원에서 제공받았으며, *pRcCMV* (Invitro-gene Co., Carlsbad, CA, USA) 벡터에 제한효소인 *XbaI*으로 절단 후 클로닝하여 *pRcCMVp53*을 준비하였다. 표지유전자 *LacZ* 유전자는 3.2 kb로 *CMV* promotor와 *BGH* (bovine growth hormone)로서 가톨릭의대 생화학교실에서 기증받았다.

2) *pAAVCMVLacZ* 유전자

재조합 *AAVp53*과 *LacZ* 플라스미드 클로닝에 앞서 *pRcCMVp53*과 *pASPA-AAV-CMV-polyA* 각각이 올바른 플라스미드인지 확인하기 위해서 *BamHI*, *EcoRI*, *EcoRV*, *KpnI*, *NcoI*, *NruI*, *SmaI*, *XbaI* 등의 제한효소로 절단하였다. 이들 두 DNA에 T4 DNA polymerase (Promega, USA) 20 u와 Promega의 제한효소 완충용액 1X, dNTP mix 0.1 mM, BSA 1X 등을 혼합하여 37°C에서 10분 동안 반응시켜 *pRcCMV*의 *ApaI* 부위와 *pASPA-AAV-CMV-polyA*의 *BamHI* 부위를 blunt-form으로 만들었다. 이후 phenol/chloroform/isoamyl-alcohol로 extraction 하고, 동량의 100% 에탄올과 3 M sodium acetate 0.1배수로 DNA를 침전시켰다. 두 DNA를 *HindIII* (Amersham, UK) 10 u로 완전 절단 후, 0.8% TAE 가아로즈 젤에서 전기 영동한 후, USBclean (USB, USA) kit를 이용하여 용출하였다. 용출한 두 fragment 중 *p53* 150 ng과 *AAV* back-bone 50 ng을 T4 DNA ligase (USB, USA) 1 u를 이용해 반응용량 10 µl로 하여 15°C에서 반응시켰다. 이 ligate를 0.1 M CaCl₂를 이용한 heat-shock method를 사용하여 competent DH5를 형질 전환시켰다. Alkaline-lysis method를 이용하여 플라스미드 DNA를 추출하고, *BamHI*, *HindIII*, *Sall*, *AclI* 등의 제한효소로 *AAVLacZ* 플라스미드 여부를 확인하였다.

3. 유전자 이입

1) Ca²⁺-phosphate mediated transfection

세포주를 12-well plate에서 50-80% 성장하게 배양시킨 후 사용하기 3시간 전에 PBS로 한번 세척하고 1 mL의 10% FBS가 함유된 DMEM을 넣고 37°C, 5% CO₂ 항온조에서 배양시켰다. 50 µl의 2X HEPES (1.64 g의 NaCl, 1.19 g의 HEPES, 0.04 g의 Na₂HPO₄를 증류수에 녹여 최종 부피가 100 mL이 되도록 하였다) 1 µl/µl 농도의 DNA 2 µl, 41 µl의 증류수를 넣고 희석시킨 후 2.5 M의

CaCl₂ 용액을 6 µl를 혼합하여 15분간 실온에서 방치하였다. Well에 혼합물을 첨가하고 분산시킨 후 5시간 동안 37°C, 5% CO₂ 항온조에서 배양시키고 1 mL의 10% FBS가 함유된 DMEM로 교체하여 24시간 동안 37°C, 5% CO₂ 항온조에서 배양하였다.

2) Fugen6TM mediated transfection

세포주를 12-well plate에서 50-80% 성장 배양시킨 후 3 µl의 Fugen6TM (Roche, German)을 10% FBS가 함유된 DMEM에 희석시켜 최종 부피가 100 µl가 되게 하고 5분 동안 실온에서 방치하였다. 1 µl/µl 농도의 DNA를 1 µl를 희석된 Fugen6TM-DNA 혼합물을 첨가하고 혼합물이 고루 분산 되도록 하고 37°C, 5% CO₂ 항온조에서 배양 사용하였다.

3) Lipofectin mediated transfection

LipofectinTM (GibcoBRL, USA)은 cationic liposome으로서 DOTMA와 DOPE가 1:1 (w/w)의 비율로 혼합되어 형성된 것으로서 음전하를 띠고 있는 DNA와 실온에서 자발적으로 상호작용하여 lipid-DNA 복합물을 형성한다. 먼저 각각의 세포주를 12-well plate에 10⁵ cell/well로 접종한 후에 세포단층을 60-70% 성장하게 배양시켰다. Serum과 antibiotics가 없는 DMEM에 lipofectin 6 µl와 DNA 6 µl를 각각의 튜브에서 총 부피 250 µl가 되도록 희석하여 상온에서 30분 동안 방치한 후 두 용액을 섞어서 lipid-DNA 복합물이 형성되도록 15분 동안 상온에서 방치하였다. Well에 있는 배지를 제거하고 DPBS 1 µl로 2번 세척한 후 lipid-DNA solution을 각각의 well에 500 µl씩 분주하고 세포주를 6시간 동안 37°C, 5% CO₂ 항온조에서 배양시킨 후 다시 PBS로 세척하고 10% FBS가 함유된 DMEM 1 mL을 첨가하여 24시간 동안 37°C, 5% CO₂ 항온조에서 배양 사용하였다.

4) Lipogen mediated transfection

LipogenTM (InvivoGen, USA)을 이용하여 LipofectinTM과 동일한 방법으로 이용하였다.

5) N-stearyl lactobionamide (N-SLBA) mediated transfection

동일 몰수의 lactobiono-1, 5-lactone과 stearylamine을 무수 methanol에 가온하여 용해시키고 상온에서 12시간 교반하면서 반응시켰다. 반응완료 후 생성된 N-stearyl lactobionamide 침전을 여과하고 재결정하여 불순물을 제거하였다. N-SLBA의 수분을 완전히 제거한 후 KBr법을 이용하여 IR spectrum을 얻었다. NMR측정시에는 N-SLBA를 DMSO-d₆에 가온 용해시킨 후 내부 표준 물

질로서 tetramethylsilane을 이용하여 chemical shift를 측정하였다. NMR은 N-SLBA amide중의 수소 peak의 확인이 용이하도록 400 MHz를 이용하였다.

4. *LacZ* 유전자의 β -galactosidase histochemistry 염색법

이입된 *LacZ* 유전자의 발현 확인 및 이입 효율을 측정하기 위하여 pRcCMV*LacZ*와 pAAVCMV*LacZ*를 각각의 세포주에 주입하였다. 이후 0.5% glutaraldehyde로 30분간 고정시킨 다음 PBS로 세척하였다. X-gal (Promega) staining 용액은 0.05% sodium deoxycholate (Sigma), 0.1% NP-40 (Sigma), 10 mM MgCl₂ (Sigma)가 들어있는 5X buffer 2 mL과 0.1 mL 100X K₃Fe(CN)₆ (Sigma), 그리고 7.7 mL의 DPBS (GibcoBRL)를 잘 혼합하여 제조하고 각각의 세포주에 넣은 후 30°C 배양기에서 1시간 동안 방치한 후, 염색된 세포를 200배, 400배 현미경하에서 관찰하여 촬영하였다.

5. 통계

One-way ANOVA test를 실시하였으며, 각 그룹간의 상호비교는 multiple comparison Tukey method를 사용하였다. 통계학적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 세포주에 이입된 pRcCMV*LacZ*와 pAAVCMV*LacZ*의 X-gal 염색

각각의 세포주에 이입된 pRcCMV*LacZ*와 pAAVCMV*LacZ*를 확인하기 위해 X-gal 염색을 하였다. 푸른색으로 염색된 부분이 세포 내에 이입된 *LacZ* 유전자이고, 이를 현미경으로 저배율 (200배)과 고배율 (400배)로 관찰하였다 (Fig. 1, Fig. 2).

2. pRcCMV*LacZ* 유전자 이입효율

CaSki 세포에서 pRcCMV*LacZ*를 Ca²⁺-phosphate, FugenTM, LipofectinTM, LipogenTM 그리고 N-SLBA 등의 방법을 이용하여 이입한 후, 200배에서 관찰한 결과 6.8, 9.5, 15.3, 21.0, 6.6%, SiHa에서 8.3, 7.9, 14.4, 20.6, 15.0%, HeLa에서 8.6, 33.8, 11.9, 20.0, 4.1%, HeLa S3에서 7.1, 31.0, 11.2, 16.2, 16.9%, C33A에서 8.5, 16.2, 8.9, 11.8, 10.5%, HT3에서 6.4, 30.3, 11.0, 19.4, 8.7%, HkcE6/E7에서 10.2, 11.7, 8.4, 8.7, 5.2%, QGU에서 5.1, 16.8, 12.8, 8.1, 4.2%, Cx16.2에서 5.1, 8.0, 10.0, 13.2, 6.6%, OVCAR-3에

서 3.8, 17.1, 15.4, 5.3, 2.8%, SKOV-3에서 4.5, 9.3, 9.2, 4.4, 6.0%, PA-1에서 2.7, 14.5, 19.8, 7.9, 7.0% 그리고 A2774에서 6.1, 15.9, 17.9, 11.1, 7.6%의 이입효율을 보였다. pRcCMV*LacZ*를 Ca²⁺-phosphate, FugenTM, Lipofectin, Lipogen 그리고 N-SLBA 등의 방법을 이용하여 이입한 후, 400배에서 관찰한 결과 CaSki에서 20.4, 17.7, 26.2, 42.4, 11.4%, SiHa에서 15.0, 17.8, 15.7, 16.2, 13.9%, HeLa에서 25.5, 39.1, 23.4, 32.0, 17.4%, HeLa S3에서 10.3, 41.8, 13.2, 23.7, 15.0%, C33A에서 6.5, 17.7, 14.9, 14.9, 14.5%, HT3에서 14.4, 35.1, 13.3, 16.7, 17.6%, HkcE6/E7에서 18.5, 20.4, 23.4, 10.4, 9.2%, QGU에서 12.3, 18.6, 15.3, 10.9, 11.5%, Cx16.2에서 11.5, 12.5, 21.5, 19.7, 12.2%, OVCAR-3에서 11.9, 24.1, 31.7, 18.3, 9.9%, SKOV-3에서 8.6, 30.9, 28.9, 14.4, 21.1%, PA-1에서 10.7, 21.7, 30.0, 15.0, 12.5% 그리고 A2774에서는 16.4, 33.1, 39.4, 20.5, 13.6%의 이입효율을 보였다 (Fig. 3).

3. pAAVCMV*LacZ* 유전자 이입효율

CaSki 세포주에서 pAAVCMV*LacZ*를 Ca²⁺-phosphate, FugenTM, LipofectinTM, LipogenTM 그리고 N-SLBA 등의 방법을 이용하여 이입한 후, 200배에서 관찰한 결과, 5.9, 5.9, 8.7, 21.4, 7.5%, SiHa에서 12.5, 12.5, 26.4, 19.0, 13.9%, HeLa에서 11.5, 10.1, 26.9, 16.6, 3.0%, HeLa S3에서 7.8, 7.6, 25.8, 19.1, 7.9%, C33A에서 4.2, 5.4, 14.6, 13.8, 6.8%, HT3에서 8.6, 15.2, 24.4, 19.8, 10.7%, HkcE6/E7에서 9.9, 12.4, 10.9, 7.9, 5.3%, QGU에서 10.4, 8.6, 11.4, 8.0, 3.0%, Cx16.2에서 5.0, 7.2, 8.0, 12.4, 5.7%, OVCAR-3에서 5.2, 13.4, 13.8, 7.6, 5.0%, SKOV-3에서 6.7, 14.8, 11.8, 4.7, 5.7%, PA-1에서 4.1, 13.7, 20.4, 7.5, 4.3% 그리고 A2774에서 6.5, 13.3, 11.5, 8.1, 7.5%의 이입효율을 나타내었다. pRcCMV*LacZ*를 Ca²⁺-phosphate, FugenTM, LipofectinTM, LipogenTM 그리고 N-SLBA 등의 방법을 이용하여 이입한 후, 400배에서 관찰한 결과 CaSki에서 9.1, 11.6, 15.3, 35.1, 22.3%, SiHa에서 21.5, 23.6, 31.0, 16.0, 10.0%, HeLa에서 24.1, 22.5, 44.0, 28.7, 11.1%, HeLa S3에서 13.3, 19.9, 30.8, 25.7, 11.9%, C33A에서 13.6, 16.9, 20.3, 20.3, 11.5%, C33A에서 13.6, 16.9, 20.3, 20.3, 11.5%, HT3에서 16.2, 19.7, 34.8, 17.6, 19.0%, HkcE6/E7에서 19.0, 21.9, 22.0, 19.7, 9.8%, QGU에서 18.6, 11.1, 22.9, 10.8, 8.0%, Cx16.2에서 10.0, 12.8, 17.8, 17.3, 12.9%, OVCAR-3에서 11.6, 22.5, 39.2, 19.4, 10.4%, SKOV-3에서 14.0, 20.5, 28.7, 11.0, 12.8%, PA-1에서 10.9, 14.7, 39.4, 21.6, 9.5% 그리고 A2774에서 11.9, 30.8, 31.8, 23.6, 17.0%의 이입효율을 나타내었다 (Fig. 3).

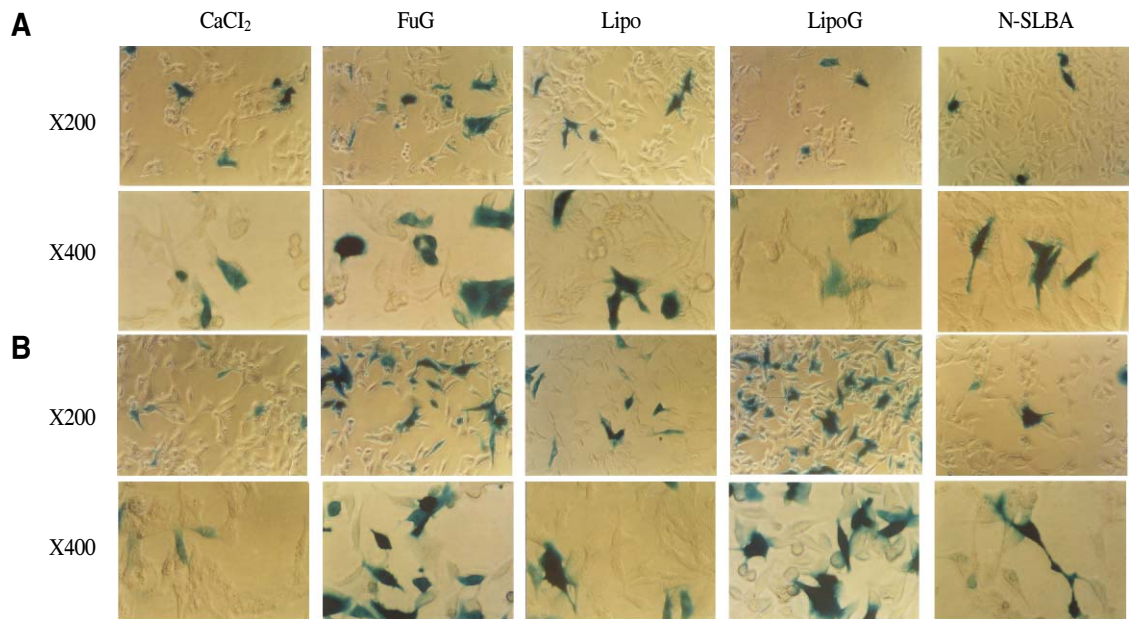


Fig. 1. Comparison of transfection efficiencies of pRcCMVLacZ gene by different transfection methods in gynecology cancer cell lines using X-gal staining for pRcCMVLacZ infection. The blue color was stained by X-gal solution. CaSki (A) and HeLa S3 (B) transfection efficiencies were compared to magnification X200 and X400 by microscope. CaCl₂: Ca²⁺-phosphate, FuG: Fugen6TM, Lipo: LipofectinTM, LipoG: LipogenTM and N-SLBA: N-stearyl lactobionamide mediated transfection.

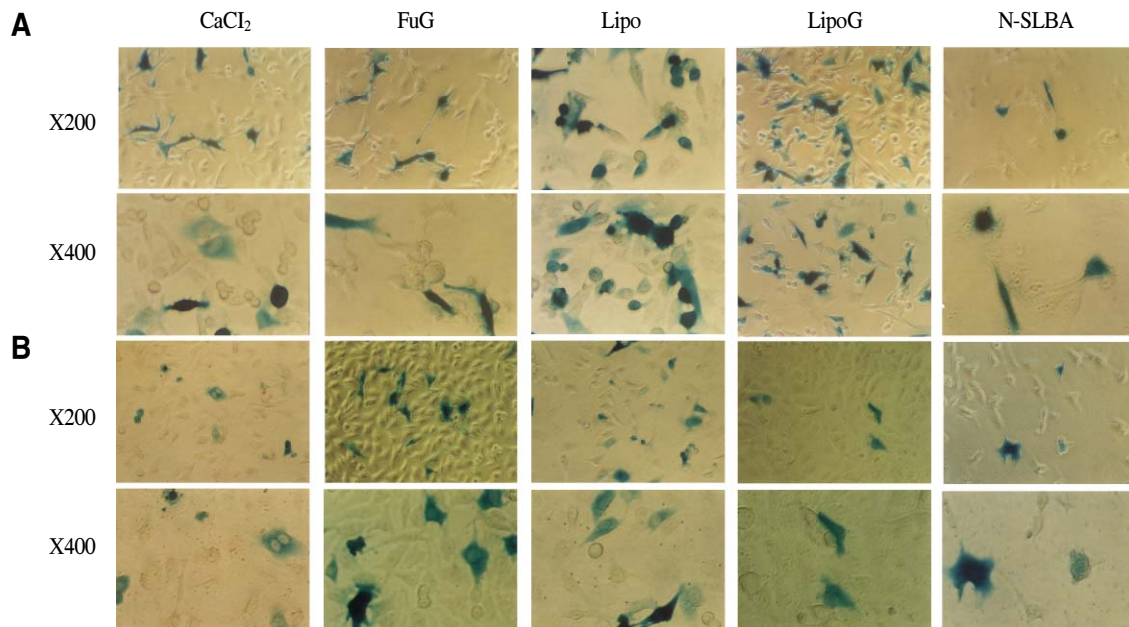
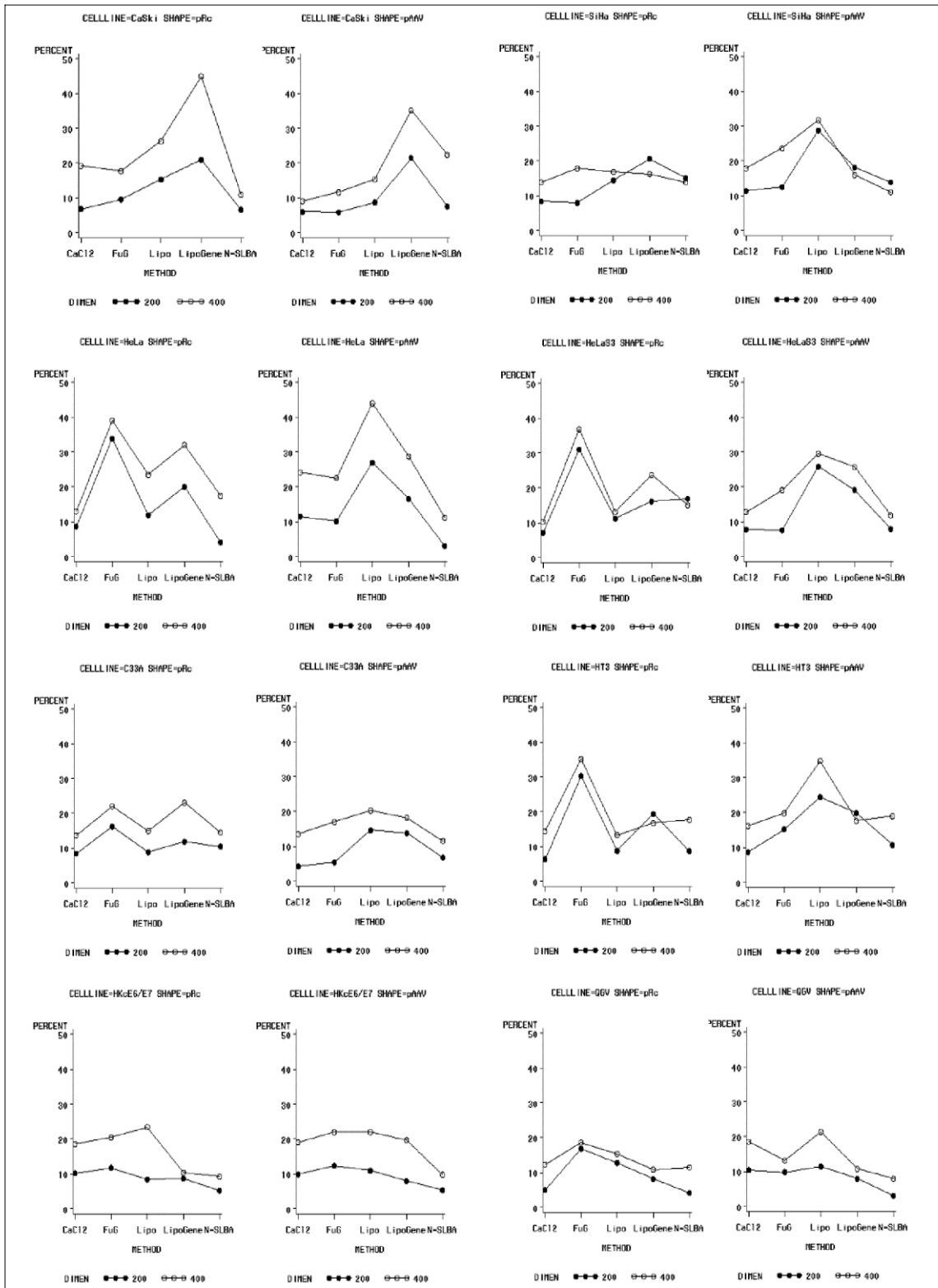


Fig. 2. Comparison of transfection efficiencies of pAAVCMVLacZ gene by different transfection methods in gynecology cancer cell lines using X-gal staining for pAAVCMVLacZ infection. The blue color was stained by X-gal solution. HeLa (A) and OVCAR-3 (B) transfection efficiencies were compared to magnification X200 and X400 by microscope. CaCl₂: Ca²⁺-phosphate, LipoG: LipogenTM and N-SLBA, N-stearyl lactobionamide mediated FuG: Fugen6TM, Lipo: LipofectinTM transfectin.

- Changes of Transfection Efficiencies of Plasmid *LacZ* Genes in Human Gynecologic Cancer Cell Lines -



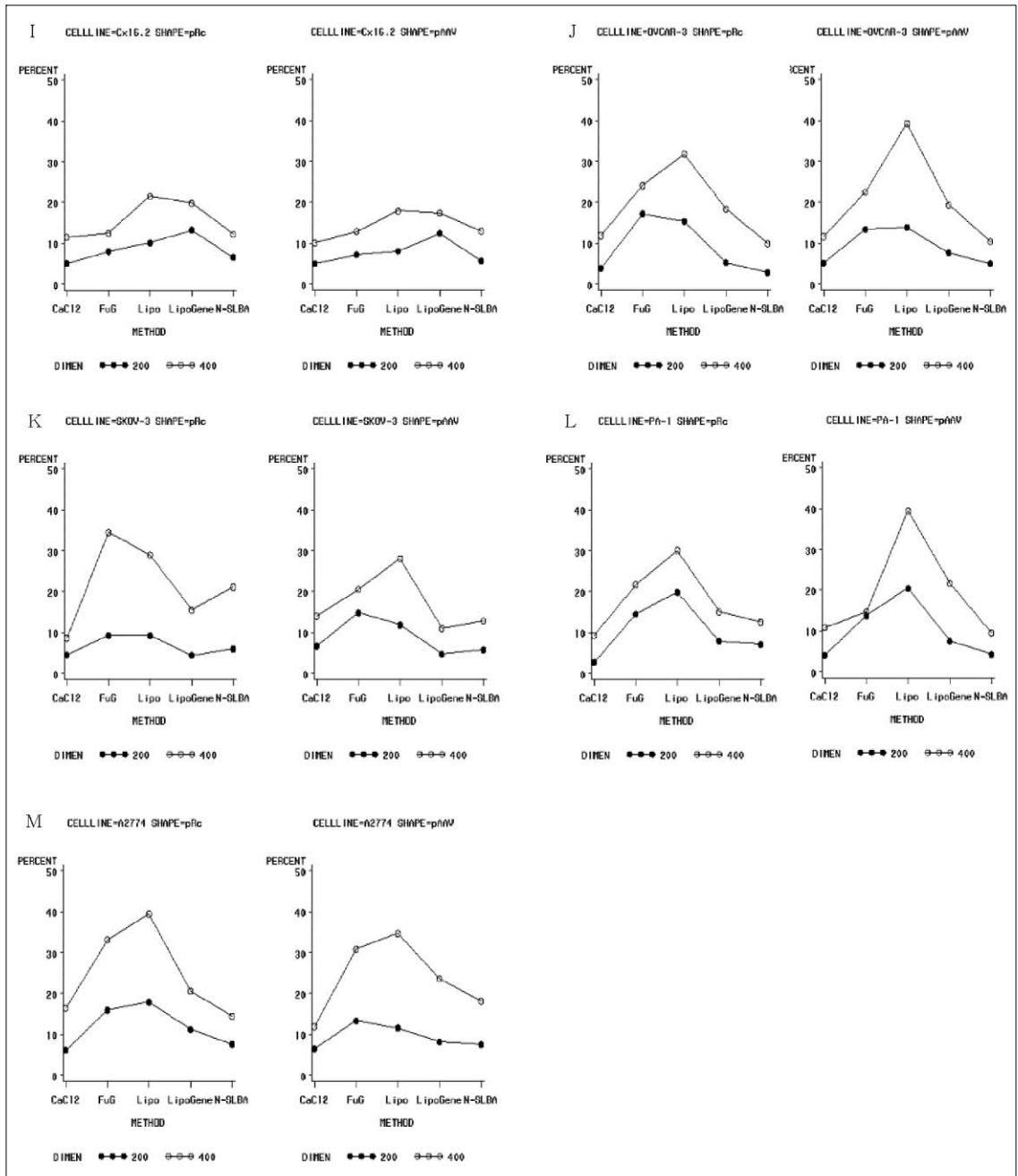


Fig. 3. Comparison to transfection efficiencies of the DNA *LacZ* gene gynecology cancer cell line using transfection methods. CaCl₂; Ca²⁺-phosphate, FuG; Fugen6TM, Lipo; LipofectinTM, LipoGen; LipogenTM and N-SLBA; N-stearyl lactobionamide.

고 찰

부인암 (자궁경부암, 난소암)의 조기 진단과 다양한 치료법에도 불구하고 생존율의 뚜렷한 향상을 나타내지 못하는 이유는 치료 후의 재발이 항상 문제가 되기 때문이다 (Kataoka et al, 1992).¹⁷ 이와 같이 국소성 재발을 방지하는 것이 부인암 치료에 있어 가장 큰 과제로 남아있다. 암세포의 파괴를 주목표로 하고 있는 오늘날의 암 치료법에는 한계가 있다고 볼 수 있다. 향후 이용될 유전자 치료법은 첫째, 암세포에 대해 체내 면역 반응을 유도할 수 있는 특이적 항원 유전자를 체내에 이입, 둘째, cytokine 유전자를 이용하여 면역 세포를 활성화 시켜 항암효과를 유도, 셋째, 헤르페스 심플렉스 바이러스 (HSV)의 thymidine kinase (tk) 유전자와 같은 suicide 유전자를 암세포에 발현시킨 후 ganciclovir (GCV) 같은 약물을 처리하여 암세포를 제거, 넷째, 발암 유전자의 발현을 antisense RNA를 이용하여 성장억제, 다섯째, multidrug resistance 유전자를 stem cell에 도입하여 항암화학요법의 부작용을 감소시키는 보조 수단으로 이용, 여섯째, 암세

포의 저항성을 유도하는 세포 내 인자 (IGF-I)의 발현을 억제하는 antisense RNA를 이용, 일곱째, 세포를 죽일 수 있는 toxin 유전자를 암세포에 특이적으로 발현시켜 암세포를 사멸하는 방법 등이 있다. 이와 같이 단백질이나 화학 물질을 이용하지 않고 특이적 유전자를 체내에 이입시켜 암세포의 성장을 억제하거나 제거하는 방법을 우리는 유전자 치료요법이라고 부를 수 있다.¹⁸

자궁경부암과 난소암 세포주 13종을 이용한 본 실험에서 Ca²⁺-phosphate, Fugen6TM, LipofectinTM, LipogenTM 그리고 N-SLBA 등의 리포솜을 이용하여 pRcCMV*LacZ*와 pAAVCMV*LacZ* 이입효율을 immunohistochemistry법에 의한 X-gal 염색법으로 알아본 결과, 최고 44% 정도의 이입효율을 나타냈다. 자궁경부암 세포주 중 가장 높은 이입효율을 나타낸 HeLa 세포주의 경우, pAAVCMV*LacZ* 유전자 이입시, LipofectinTM을 사용하였을 때 44.0%로 다른 이입법을 사용할 때 보다 월등히 높은 이입효율을 확인할 수 있었다. 각각의 세포주를 이용하여 동일한 방법으로 이입효율을 확인해 본 결과, HT-3와 HeLa S3 세포주에 Fugen6TM를 사용할 때 다른 방법에 비해 높은

Table 1. Transfection Efficiencies of the *LacZ* gene in Gynecologic Cancer Cell Lines. () ; standard deviation

(단위%)

Cell	Method	Ca ²⁺ -phosphate		Fugen6 TM		Lipofectin TM		Lipogen TM		N-SLBA	
		pRcCMV <i>LacZ</i>	pAAVCMV <i>LacZ</i>	pRcCMV <i>LacZ</i>	pAAVCMV <i>LacZ</i>	pRcCMV <i>LacZ</i>	pAAVCMV <i>LacZ</i>	pRcCMV <i>LacZ</i>	pAAVCMV <i>LacZ</i>	pRcCMV <i>LacZ</i>	pAAVCMV <i>LacZ</i>
CaSki	X200	6.8 (±0.5)	5.9 (±0.3)	9.5 (±1.2)	5.9 (±0.8)	15.3 (±0.8)	8.7 (±0.8)	21.0 (±2.0)	21.4 (±0.7)	6.6 (±0.7)	7.5 (±1.2)
	X400	20.4 (±0.6)	9.1 (±0.9)	17.7 (±0.8)	11.6 (±0.9)	26.2 (±0.6)	15.3 (±0.7)	42.4 (±2.5)	35.1 (±0.9)	11.4 (±0.1)	22.3 (±1.0)
SiHa	X200	8.3 (±0.3)	12.5 (±1.4)	7.9 (±1.1)	12.5 (±0.5)	14.4 (±0.6)	26.4 (±0.8)	20.6 (±0.2)	19.0 (±0.8)	15.0 (±0.8)	13.9 (±0.7)
	X400	15.0 (±0.1)	21.5 (±0.1)	17.8 (±1.4)	23.6 (±1.0)	15.7 (±1.6)	31.0 (±3.3)	16.2 (±0.4)	16.0 (±0.9)	13.9 (±1.3)	10.0 (±0.5)
HeLa	X200	8.6 (±0.1)	11.5 (±0)	33.8 (±0.5)	10.1 (±0.3)	11.9 (±0.7)	26.9 (±1.3)	20.0 (±0.6)	16.6 (±0.3)	4.1 (±0.3)	3.0 (±0.2)
	X400	25.5 (±0.4)	24.1 (±1.6)	39.1 (±1.4)	22.5 (±0.5)	23.4 (±1.5)	44.0 (±0.1)	32.0 (±2.3)	28.7 (±0.5)	17.4 (±0.1)	11.1 (±0.2)
HeLa S3	X200	7.1 (±3.6)	7.8 (±0.1)	31.0 (±0.1)	7.6 (±0.1)	11.2 (±0.1)	25.8 (±0.1)	16.2 (±0.3)	19.1 (±0.1)	16.9 (±0.1)	7.9 (±1.7)
	X400	10.3 (±0.4)	13.3 (±0.1)	41.8 (±1.8)	19.9 (±0.6)	13.2 (±)	30.8 (±2.6)	23.7 (±0.2)	25.7 (±0.9)	15.0 (±0.9)	11.9 (±0.8)
C33A	X200	8.5 (±0.3)	4.2 (±0.3)	16.2 (±2.2)	5.4 (±0.2)	8.9 (3.2)	14.6 (±0.3)	11.8 (±1.5)	13.8 (±0.7)	10.5 (±0.9)	6.8 (±0.3)
	X400	6.8 (±0.7)	13.6 (±1.0)	17.7 (±0.3)	16.9 (±1.7)	14.9 (0.7)	20.3 (±1.7)	14.9 (±0.1)	20.3 (±0.6)	14.5 (±0.2)	11.5 (±1.1)
HT3	X200	6.4 (±0.3)	8.6 (±1.3)	30.3 (±0.3)	15.2 (±1.5)	11.0 (0.3)	24.4 (±0.7)	19.4 (±1.9)	19.8 (±1.0)	8.7 (±1.0)	10.7 (±0.3)
	X400	14.4 (±1.0)	16.2 (±1.0)	35.1 (±0.6)	19.7 (±2.1)	13.3 (0.5)	34.8 (±0.4)	16.7 (±0.5)	17.6 (±1.3)	17.6 (±0.1)	19.0 (±0.4)
HkcE6/E7	X200	10.2 (±0.3)	9.9 (±0.7)	11.7 (±0.1)	12.4 (±0.2)	8.4 (0.1)	10.9 (±0.8)	8.7 (±0.8)	7.9 (±0.4)	5.2 (±0.6)	5.3 (±0.1)
	X400	18.5 (±0.7)	19.0 (±1.0)	20.4 (±0.3)	21.9 (±1.7)	23.4 (0.7)	22.0 (±1.7)	10.4 (±0.1)	19.7 (±0.6)	9.2 (±0.2)	9.8 (±1.2)
QGU	X200	5.1 (±0.3)	10.4 (±1.2)	16.8 (±0.6)	8.6 (±0.4)	12.8 (0.8)	11.4 (±0.2)	8.1 (±0.6)	8.0 (±0.5)	4.2 (±0.1)	3.0 (±0.1)
	X400	12.3 (±1.8)	18.6 (±1.4)	18.6 (±0.2)	11.1 (±0.5)	15.3 (0.8)	22.9 (±0.5)	10.9 (±0.4)	10.8 (±0.2)	11.5 (±0.2)	8.0 (±0.3)
Cx16.2	X200	5.1 (±0.1)	5.0 (±0.6)	8.0 (±0.4)	7.2 (±0.2)	10.0 (0.3)	8.0 (±0.1)	13.2 (±0.1)	12.4 (±0.6)	6.6 (±0.2)	5.7 (±0.1)
	X400	11.5 (±1.0)	10.0 (±0.5)	12.5 (±0.5)	12.8 (±0.1)	21.5 (0.1)	17.8 (±0.5)	19.7 (±0.2)	17.3 (±0.2)	12.2 (±0.5)	12.9 (±0.5)
OVCAR-3	X200	3.8 (±0.1)	5.2 (±0.1)	17.1 (±0.7)	13.4 (±0.6)	15.4 (0.5)	13.8 (±0.3)	5.3 (±0.2)	7.6 (±0.2)	2.8 (±0.1)	5.0 (±0.5)
	X400	11.9 (±0.5)	11.6 (±0.6)	24.1 (±2.0)	22.5 (±2.0)	31.7 (1.0)	39.2 (±1.3)	18.3 (±0.6)	19.4 (±1.2)	9.9 (±0.3)	10.4 (±0.2)
SKOV-3	X200	4.5 (±0.3)	6.7 (±0.3)	9.3 (±0.1)	14.8 (±0.6)	9.24 (0.3)	11.8 (±0.5)	4.4 (±0.1)	4.7 (±0.4)	6.0 (±0.4)	5.7 (±0.1)
	X400	8.6 (±0.5)	14.0 (±0.4)	30.9 (±0.6)	20.5 (±0.5)	28.9 (0.6)	28.7 (±1.1)	14.4 (±0.2)	11.0 (±1.4)	21.1 (±1.4)	12.8 (±0.6)
PA-1	X200	2.7 (±0.1)	4.1 (±0.3)	14.5 (±0.7)	13.7 (±0.4)	19.8 (0.7)	20.4 (±1.0)	7.9 (±0.1)	7.5 (±0.2)	7.0 (±0.5)	4.3 (±0.3)
	X400	10.7 (±1.0)	10.9 (±1.5)	21.7 (±1.5)	14.7 (±0.1)	30.0 (1.8)	39.4 (±1.0)	15.0 (±0.3)	21.6 (±0.9)	12.5 (±0.4)	9.5 (±0.7)
A2774	X200	6.1 (±0.1)	6.5 (±0.1)	15.9 (±0.1)	13.3 (±0.4)	17.9 (0.6)	11.5 (±0.1)	11.1 (±0.5)	8.1 (±0.1)	7.6 (±0.3)	7.5 (±0.3)
	X400	16.4 (±1.2)	11.9 (±1.3)	33.1 (±0.7)	30.8 (±1.1)	39.4 (2.3)	31.8 (±1.5)	20.5 (±0.8)	23.6 (±1.2)	13.6 (±0.1)	17.0 (±0.2)

이입효율을 보였고, OVCAR-3 세포에 Lipofectin™을 사용할 때 다른 이입법에 비해 이입효율이 월등히 높은 것을 확인하였다. 특히, 4종의 난소암 세포주 중 SKOV-3 세포주는 LacZ 플라스미드를 이입시 200배보다 400배로 관찰했을 때 이입효율의 차가 비교되는 것을 알 수 있었다. 그리고 대체로 Lipofectin™으로 이입했을 때 다른 이입법보다 높은 이입효율을 나타내었으며, 13종의 세포주 중 SiHa, Cx16.2, HkcE6/E7, QGU와 C33A 세포주는 각각의 이입법을 사용하였을 때 이입효율의 큰 차이는 없었으나, 나머지 9종의 세포주에서는 LacZ 플라스미드 제조법에 따라 이입율의 차이가 있음을 확인할 수 있었다 (Table 1).

종양세포에 리포트 유전자인 LacZ 플라스미드는 X-gal 염색에 의해 청색으로 세포질과 핵내에 선명히 염색된 것으로 나타났다. X-gal 염색을 하기 위한 고정액에서 포르말린 고정된 표본에서는 염색이 안되었는데, 차후에 신선한 세포에 X-gal 염색을 위한 고정액 주입 후에는 염색이 되었다. 이와 같은 결과는 이입된 유전자에 의해 DNA에 변형을 가져와, 단백질을 생산하는 과정에서 최초 노출시간과 단백질 생성 시간이 세포주기에 따라 다르기 때문으로 생각되며, 유전자를 투여하는 양과 노출되는 시간에 따라 높은 효과를 기대할 수 있으리라 생각된다.¹⁹ 각각의 다른 유전자 이입법에서 X-gal 용액 반응은 유전에 의해 DNA에 변형을 가져와 단백질 생산 시간이 세포주기에 따라 다르기 때문에 세포에 유전자의 이입이 차이가 있는 것으로 생각되어, 유전자가 세포주에 따라 이입율이 조금씩 차이가 나는 것을 알 수 있었다. 그것은 세포주의 환경과 특징에 따른 차이로 볼 수 있으며, 다른 또 하나는 해당 세포주의 성장이나 cell-cycle에도 많은 영향을 미칠 것으로 예상된다. 그리고 위와 같은 이입방법에 따라 유전자가 세포주에 이입이 영향을 받는 것으로 생각된다.²⁰

본 실험에서는 자궁암과 난소암 세포주에 Ca²⁺-phosphate, Fugen6™, Lipofectin™, Lipogen™ 그리고 N-SLBA 등과 같은 방법을 통하여 유전자의 이입효율을 조사한 결과, Fugen6™를 이용하여 pRcCMVLacZ를 이입했을 때 HeLa S3에서 41.8%로 가장 높은 이입 효율을 나타냈으며, pAAVCMVLacZ의 경우는 HeLa 세포주에 Lipofectin™을 이용했을 때 44.0%로 가장 높은 이입 효율을 나타내었다.

이와 같은 결과로 볼 때, 향후 실험에서는 세포에 따라 이입방법을 달리 사용해야 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. 보건복지부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서. 2002.
2. Godfroid E, Heinderyckx M, Mansy F, Fayt I, Noel JC, Thiry L, et al. Detection and identification of human papilloma viral DNA, types 16, 18 and 33, by a combination of polymerase chain reaction and a colorimetric solid phase capture hybridization assay. J Virol Methods 1998; 75: 69-81.
3. Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell 1997; 88: 323.
4. Aas T, Borresen A-L, Geisler S, Smith-Sorensen B, Johnsen H, Vargaug JE, Akslen LA, and Lonning PE. (1996). Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. Nature Med 2, 811-4.
5. Lutzker S, and Levine AJ (1996). A functionally inactive p53 protein in embryonal carcinoma cells is activated by DNA damage or cellular differentiation. Nature Med 2, 804-10.
6. 조성대, 황성진, 박현라, 한유진, 김상태, 이준모 등. 자궁경부암 치료에서 p53 종양억제유전자의 플라스미드와 아데노바이러스를 이용한 유전자 치료법의 개발. 대한산부회지 1999; 42: 2019-27.
7. Heck DV, Yee CL, Howley PM, Munger K. Efficiency of binding of the retinoblastoma protein correlates with the transforming capacity of the E7 oncoproteins of the human papillomavirus. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 4442-6.
8. Kessis TD, S lebos RJ, Nelson WG, Kastan MB, Plunkett BS, Han SM, et al. Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 3988-92.
9. Hamada K, Sakaue M, Alemany R, Zhang WW, Horio Y, Roth JA, et al. Adenovirus-mediated transfer of HPV 16 E6/E7 antisense RNA to human cervical cancer cells. Gynecol Oncol 1996; 63: 219-27.
10. Hodgson CP, The vector void in gene therapy. Biotechnology 1995; 13: 222-5.
11. Ferry N, Duplessis O, Houssin D, Danos O, Heard JM. Retroviral-mediated gene transfer into hepatocytes in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 8377-81.
12. Graham FL, Prevec L. Manipulation of adenovirus vectors: Methods in Molecular Biology 1991; 7: 109.
13. 안용식, 한유진, 조성대, 김진우, 이준모, 남궁성은 등. 자궁경부암 유전자 치료를 위한 재조합 p53 아데노바이러스(Ad5CMVp53)의 제조. 대한산부회지 1998; 41: 1378-86.
14. Felgner JH, Kumar R, Sridhar CN, Wheeler CJ, Tsai YJ, Border R, Ramsey P, Martin M, Felgner PL, Enhanced gene delivery and mechanism studies with a novel series of cationic lipid formulations. J Bio Chem 1994; 269: 2550-61.
15. Koji Yoshida, Morito Monden, Yusuke Nakamura, Hirofumi arakawa, A adenovirus-mediated p53 AIP1 gene transfer as a new strategy for treatment of p53-resistant. Cancer Sci 2004; 95: 91-7.
16. Oda K, Arakawa H, Tanaka T, Matsuda K, Tanikawa C, Mori T, et al. p53 AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. Cell 2000; 102: 849-62.
17. Kataoka M, Kawamura M, Nishiyama Y, Hamada K, Hamamoto K and Matsuura S. Patterns of failure and survival in locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated with high dose-rate intracavitary irradiation system. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22: 31-5.
18. El-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, Velculescu VE, Canman CE, Jackman J, et al. WAF1/CIP1 is in p53-mediated G arrest and apoptosis. Cancer Res 1994; 53: 1169-74.
19. Aoki K, Yoshida T, Sugimura T, Terada M. Liposome mediated in vitro gene transfer of antisense K-ras construct inhibits pancreatic tumor dissemination in the murine peritoneal cavity. Cancer Res 1995; 55: 3810-6.
20. Jun Naniwa, Junzo Kigawa, Ryoji Akeshima, Yasunobu Kanamori, Hiroaki Itamochi, Tetsuro Oishi, et al. Leptomycin enhance CDDP-sensitivity via nuclear accumulation of p53 protein in HPV-positive cells. Cancer Sci 2003; 94: 1099-103.

=국문초록=

배경 : 부인암의 치료에서 근간을 이루고 있는 치료방법은 수술요법, 방사선요법, 화학요법 등으로, 그 치료율이 향상에도 불구하고 현재의 치료법은 그 한계에 도달하고 있는 실정이다. 최근 종양 치료의 방향은 암세포의 생물학적 특성을 이해하고 응용하여 인체 내 악성종양에 대한 면역력을 향상시키고, 암세포의 성장을 억제하기 위해 특정 유전자를 이입시키는 유전자 치료법이 연구되고 있다.

목적 : 부인암의 유전자 치료를 위해 부인암과 관련된 종양세포주들에 특정 리포솜의 이입율을 각기 다른 이입방법을 이용하여 알아보았다.

연구 방법 : 본 연구에 사용된 암세포로는 변이형 *p53* 유전자를 가지고 HPV가 음성인 C33A, HT3, 야생형 *p53* 유전자를 가지고 HPV 16 양성인 CaSki, SiHa와 Cx16-2, HPV 16 양성인 QGU, 야생형 *p53* 유전자를 가지고 HPV 18 양성인 HeLa와 HeLa S3, 그리고 케라트노사이트 HPV 16에 의해 암화된 HkcE6/E7를 사용하였고, 난소암 세포주는 야생형 *p53* 유전자를 가지고 있는 PA-1, *p53* 유전자가 결실된 SKOV-3, A2774 그리고 변이형 *p53* 유전자를 가지고 있는 OVCAR-3를 선택하였다. pRcCMVLacZ와 pAAVCMVLacZ 유전자를 Ca²⁺-phosphate, Fugen6TM (Roche, Germany), LipofectinTM (GibcoBRL, USA), LipogenTM (InvivoGen, USA) 그리고 N-stearyl lactobionamide (N-SLBA) 등의 이입방법을 이용하여 각각의 세포주에 이입하였으며, X-gal 염색법으로 이입된 유전자를 확인하였다.

결과 : CaSki 세포주에서 pRcCMVLacZ를 Ca²⁺-phosphate, Fugen6TM, LipofectinTM, LipogenTM 그리고 N-SLBA 등의 방법을 이용하여 이입한 후, 200배에서 관찰한 결과 6.8, 9.5, 15.3, 21.0, 6.6%, HeLa에서 8.6, 33.8, 11.9, 20.0, 4.1%, HeLa S3에서 7.1, 31.0, 11.2, 16.2, 16.9%의 이입효율을 보였고 400배에서 20.4, 17.7, 26.2, 42.4, 11.4%, HeLa에서 25.5, 39.1, 23.4, 32.0, 17.4%, HeLa S3에서 10.3, 41.8, 13.2, 23.7, 15.0%의 이입효율을 보였다. pAAVCMVLacZ 유전자 이입시에는 HeLa에서 11.5, 10.1, 26.9, 16.6, 3.0%, HeLa S3에서 7.8, 7.6, 25.8, 19.1, 7.9%, OVCAR-3에서 5.2, 13.4, 13.8, 7.6, 5.0%, SKOV-3에서 14.0, 20.5, 28.7, 11.0, 12.8%의 이입율을 보였다.

결론 : 이와 같은 결과로 볼 때, HeLa와 HeLa S3 세포주에 pRcCMVLacZ를 이입시킬 때, Fugen6TM 방법이 다른 방법보다 높은 이입효율을 보였으며, OVCAR-3와 PA-1 세포주에 pAAVCMVLacZ를 이입시킬 때, LipofectinTM 방법이 다른 방법보다 높은 이입효율을 보였다. 각각의 세포주는 유전자의 특성과 이입법에 따라 이입효율의 차이를 보였다.

중심단어 : pRcCMATMLacZ, pAAVCMVLacZ, 부인암, 유전자 이입, X-gal staining

체외수정술 예후 인자로서의 난포 혈류 및 난포액내 VEGF와 NO 농도

대구여성차병원 산부인과, *부산대학교 의과대학 산부인과학교실,
†문화병원 불임의학 연구소
오대식 · 신병섭* · 김기형* · 주보선† · 이규섭*

=ABSTRACT=

Follicular Blood Flow and Follicular Fluid Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide as Prognostic Factors of IVF Outcome

Dae Sik Oh, M.D., Byoung Sub Shin, M.D. *, Ki Hyung Kim, M.D. *,
Boo Sun Joo, Ph.D. †, Kyu Sup Lee, M.D. *

Department of Obstetrics and Gynecology, Daegu Women Cha Hospital, Daegu, Korea
**Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Pusan National University*
and †Center for Reproductive Medicine, Moonhwa Hospital, Busan, Korea

Objective : The aim of this study was to investigate the relationship between follicular blood flow and the follicular fluid vascular endothelial growth factor (VEGF), and nitric oxide (NO) concentrations, and to determine which factor might be a better predictor of the outcome of IVF-ET.

Methods : In our prospective study, forty-seven cycles who underwent in vitro fertilization with tubal factor (25 cycles) and male factor (22 cycles) at the infertility clinic of Pusan National University Hospital from Feb. 2002 to June 2002 were assessed. Follicular blood flow was estimated on the day of hCG administration. Each follicular fluid was collected at the oocyte retrieval and follicular fluid VEGF and NO concentrations were assessed. According to the age of patients, the cause of infertility, and pregnancy rate, follicular blood flow and follicular fluid VEGF and NO concentrations were measured.

Results : Of 47 cycles, 18 cycles were pregnant (38.3%). Follicular blood flow was significant higher in the pregnant group compared to the nonpregnant group ($p < .05$), but there was no statistical significantly difference in the age and infertility cause. Follicular fluid concentrations of VEGF and NO were not statistically different in age, infertility cause, and pregnancy outcome. As follicle size increases, the follicular blood flow and follicular fluid VEGF concentrations increased significantly, but follicular fluid NO concentrations decreased. There was no correlation between VEGF and NO concentrations in follicular fluid by linear regression analysis.

Conclusion : Our present study showed that follicular blood flow was positively associated with outcome of pregnancy as well as size of follicles, follicular fluid VEGF, but NO had no correlation with patient's age and pregnancy outcome. These results suggest that follicular blood flow might be a more effective prognostic marker of the pregnancy outcome of in vitro fertilization rather than follicular fluid VEGF and NO concentrations.

Key Words : Follicular blood flow, VEGF, NO, Pregnancy outcome

난자 및 배아의 질과 자궁의 착상력은 체외수정술의
임신 성공을 좌우하는 중요한 요인이다. 또한 난소에서

의 혈관생성과정 (angiogenesis)은 여성 생식 생리에 있어
서 중요한 역할을 담당하고 있다.^{1,2} 예를 들어 난포의 성

장과 우성난포의 선택 뿐 아니라 황체형성, 자궁내막의 성장 및 태반형성 과정에서 활발한 신생혈관생성과정(neovascularization)이 반드시 수반된다. 그러므로 충분하고 활발한 혈류 공급은 난포 성장을 통한 양질의 난자 유도는 물론이고 착상을 위해 필수적이다. 실제로 난소의 혈관생성과정의 손상은 다낭성난소증후군에 동반된 무배란,^{3,4} 유산,^{5,6} 과배란자극증후군^{7,8} 등의 원인으로 제시되고 있다.

지난 10여년 간에 걸쳐 질식 쪼려 또는 파형 (pulse) 도플러 초음파 기술의 발달은 생리적 자연주기 또는 과배란유도주기 동안 난소와 자궁의 혈류 변화과정을 측정할 수 있게 함으로써 난자의 질을 비침습적으로 평가할 수 있게 되었으며,^{9,10} 나아가 난자 및 배아의 상태를 개선시킬 수 있는 새로운 방향을 제시하고 있다.¹¹⁻¹³ 문헌들의 보고에 의하면 배란 시 각 난포 혈류의 변화는 해당 난자의 질과 발생능력을 평가할 수 있는 간접적 지표가 될 수 있으며, 난자채취시의 난포의 맥관형성능(vascularization)과 임신율 사이에 유의한 상관관계가 있다고 하였다.¹⁴⁻¹⁶

Vascular endothelial growth factor (VEGF)와 nitric oxide (NO)는 강력한 혈관생성 및 혈관투과성인자 (vascular permeability factor; VPF)로 알려져 있으며, 난소의 혈관생성과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{17,18} 난포액내 VEGF 농도는 맥관형성능이 높은 난포에서 증가되어 있으며, 증가된 난포액내 VEGF 농도는 체외수정술 후 임신율 감소와 관련 있다고 알려져 있다.^{14,19} 한편 난포액내 NO농도가 높을수록 난자의 수정능력 및 배아의 정상적인 배발생 능력이 감소한다고 알려져 있다.²⁰ 이러한 사실은 과립막세포에서의 VEGF 및 NO의 생성은 난포의 혈관생성을 촉진시켜 난포의 성장과 난자의 성숙에 관여하고 나아가 임신의 결과와도 관련성이 있음을 시사하고 있다. 그러나 이러한 결과들에 대한 해석에 아직 일치된 의견은 없으며, Manau 등²¹은 난포액내 VEGF 농도는 환자의 연령과 상관관계가 있으며 난소반응의 지표로 활용될 수 있으나, 난포액내 NO 농도는 난소반응의 유용한 예측인자가 될 수 없음을 주장하였다. 또한 Benifla 등²²은 난포액내 VEGF 농도로는 보조생식술의 임신 결과를 예측할 수 없다고 하였다.

본 연구는 난포 혈류, 난포액내 VEGF 및 NO 농도와 체외수정술의 임신 결과와의 상관관계를 조사함으로써, 이들 중 어느 인자가 체외수정술 후의 임신 가능성을 예측하는데 더 유용하게 활용될 수 있을지를 조사하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 부산대학교병원 불임클리닉에서 2002년 2월부터 2002년 6월까지 난관요인 (25주기)과 남성요인 (22주기)으로 체외수정술을 받은 47주기 (47명)의 환자를 대상으로 하여 본 연구에 대한 동의서를 모두에게서 받은 후 수행하였다.

2. 방법

1) 과배란유도 및 체외수정

모든 환자의 과배란유도는 GnRH agonist (buserelin acetate; Frankfrut, Germany)를 이용한 장기투여법 (long protocol)으로 하였다. 뇌하수체의 탈감작을 위해 buserelin acetate를 이전 월경주기의 중황체기 (midluteal phase) 부터 0.3 mL 피하주사 하였으며, 생리 제 2일째 혈중 E₂ 농도가 50 pg/mL (conversion factor to SI unit, 3.671) 미만일 때 뇌하수체의 탈감작이 충분히 된 것으로 간주하고 과배란유도를 시작하였다.

과배란유도는 75 IU 고순도 FSH (HP-FSH; Serono, Switzerland)와 75 IU hMG (Pergonal; Serono, Switzerland)를 각각 1-2 앰플을 매일 난포 발달 상태에 따라 hCG (Profasi; Serono, Switzerland) 투여 때까지 근주하였다. 난포 발달 상태는 혈중 E₂ 농도와 경질초음파에 의해 측정하였으며, 혈중 E₂ 농도가 최대이고 동시에 적어도 2개의 우성 난포의 직경이 18 mm 이상일 때 hCG 10,000 IU를 근주하였다.

hCG 주사후 34-35시간째 질식 초음파를 이용하여 난자 채취를 하였으며, 채취한 난포 흡입액을 60 mm 조직 배양접시 (Falcon 3002; Becton Dickinson, USA)에 옮겨 해부 현미경 (SZH; Olympus, Japan)하에서 난자-난구세포 복합체를 회수하였다. 각 난자-난구 복합체의 성숙도와 상태는 도립 위상차 현미경 (Olympus IX 70, Japan)하에서 판정하였으며, 제 1극체가 출현해있고 난구세포가 팽창되어 있는 난자를 성숙난자로 간주하였다.

일반적인 체외수정을 위해서는 회수된 난자-난구 복합체는 0.9 mL의 IVF-M (Medicult, Denmark) 배양액이 있는 배양접시에 옮겨 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양한 다음, 난자 채취 4-12시간 후에 3층의 percoll 경사 (100-90-50%, 각 1.5 mL) 방법으로 회수한 고향력 정자와 수정시켰다. 반면 정자 직접 주입에 의한 미세수정술을 위해서는 회수된 난자-난구복합체를 0.1% hyaluronidase 용액에서 내경 150-200 μm의 미세피펫으로 난구세포를 제거한 다음 mini-percoll 방법 (80-40%, 각 0.5 mL)으로 회수한 정자와 난자 채취 4-12시간 후에 미세조작기 (NT-88, Narishige, Japan) 하에서 수정시켰다. 무정자증 남성 불임의 경우 고환조직을 생검하여 주사침으로 세정관에서 정충을 회수한 다음, HEPES-완충용액이 첨가된 human tubal fluid (HTF) 배양액으로 3회 세정한 후 미세

수정술에 이용하였다.

수정 실시 16-20시간 후 2개의 전핵이 관찰되면 정상적으로 수정된 배아로 간주하였다. 정상적인 수정란은 신선한 IVF-M 배양액 1 mL이 들어 있는 다른 배양접시로 옮겨 2일 동안 더 배양한 다음 난자 채취 후 3일째 Wallace 도관 (Simcare Ltd, Peter Road lancing, WS, UK) 을 이용하여 자궁강 속으로 이식하였다.

2) 난포액의 회수

난포액은 난포의 크기별 (≥ 18 mm, 16-17 mm, ≤ 15 mm)로 난포를 흡입하여 난자-난구 복합체를 확인한 다음 각각 800 μ g에서 20분간 원심분리하여 얻었으며, 사용 시까지 -70°C 에 보관하였다. 전체 난포액은 각 난포 크기로부터 얻은 난포액의 일정량을 혼합하여 얻었으며, 관주용액이나 혈액으로 오염된 난포액은 제외하였다.

3) 도플러 초음파

난포 내의 혈류는 5-MHz B-mode transducer가 장착된 질식 도플러 초음파 (SSD-1700, Aloka, Japan)를 이용하여 hCG 투여 당일에 측정하였다. 좌우 양측난소의 난포를 ≥ 18 mm, 16-17 mm, ≤ 15 mm 세 군으로 나누어 각각 2개씩 측정하였다. 모든 초음파 검사는 동일인에 의하여 시행되었으며, 보조자에 의해 기록되었다. Transducer는 초음파 beam이 횡단면이 될 수 있도록 배열하고, B-mode와 도플러 이미지에 대한 spatial peak temporal average intensity를 $80 < \text{mW/cm}^2$ 로 하여, 검사할 난포를 다혈관분포 (vascularity)를 표시하는 컬러 신호의 존재하에서 조사하였다. 각 난포 혈류의 최대 및 평균 속도를 측정하기 위해 도플러 입구 (gate)를 동맥의 파형이 발견될 때까지 최대의 컬러 부위 위에 위치시킴으로써 파형 도플러를 수행하였다. 각 난포에 대한 혈류

지수 (index)는 각 난포 혈관과 난소 동맥의 박동지수 (pulsatility index; PI)로 나타내었으며, PI 값이 낮을수록 혈류가 증가함을 의미한다. 각각의 난포 및 난소에 대한 초음파 영상은 Fig. 1과 같다.

4) 난포액내 VEGF 및 NO 농도 측정

VEGF 농도는 human VEGF 정량 키트 (Quantikine Human VEGF immunoassay; R&D systems, Inc., USA)를 이용한 효소 면역정량법으로 측정하였다. 난포액의 농도는 모든 시료를 두 번 반복하여 정량하여 나온 결과의 평균으로 하였으며, 정량 방법은 제조회사에 제공한 설명서에 명시된 방법에 따라 시행하였다. 각 정량의 민감도는 30 pg/mL였으며, 정량내 (intraassay) 또는 정량간 (interassay) 상관계수의 차이는 모두 8% 미만이었다.

NO 농도는 Lee 등²³이 기술한 방법에 따라 측정하였다. Nitrate (NO_3^-)를 5 mM β -nicotineamide adenine dinucleotide phosphate (환원형 NADPH; Sigma, USA) 존재하의 37°C 에서 1시간 동안 0.05 U/mL nitrate reductase (Sigma, USA)와 함께 반응시킴으로써 nitrite (NO_2^-)로 환원시킨 후 Griess 반응에 의해 측정하였다.

3. 통계 분석

통계학적 분석은 SPSS (version 8.0) 프로그램을 이용하였으며, 자료는 student t-test, one-way ANOVA로 분석하였다. 모든 결과는 평균±표준편차로 기술되었으며, 통계의 유의성은 $p < 0.05$ 일 때로 간주하였다.

결 과

대상 여성의 평균 연령은 34.4 (26-42)세였으며, hCG

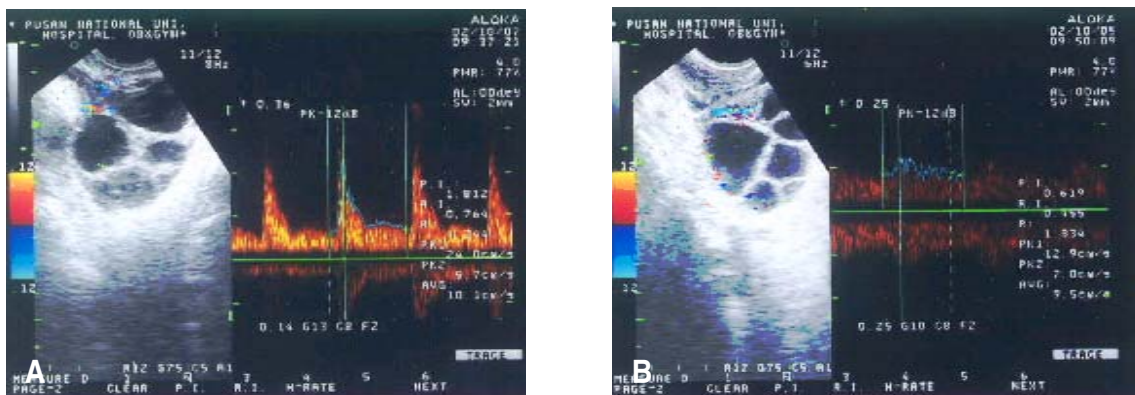


Fig. 1. Ultrasound images of follicular development on the day of hCG administration: the colored areas show vessels with a relatively high blood flow for 18 mm follicle (A) or ovary (B).

투여 당일 혈중 E₂ 농도는 3,620±1,904 pg/mL이었고, 채취된 난자수는 7.3±4.6이었다. 수정률은 89.6±14.7%였으며, 평균 4.3개의 배아를 이식한 결과 47명 가운데 18명에서 임신되어 38.3%의 임신율을 보였다. 그 중 2명은 쌍태임신, 1명은 태아 심박동 확인 후 자연 유산되었으며, 1명에서 난소과자극증후군이 발생하였다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of patients and outcomes of IVF-ET

No. of cycles	47
Age (years)	34.4±4.3
E ₂ on hCG day (pg/mL)	3,620±1,904
No. of oocytes retrieved	7.3±4.6
Fertilization rate (%)	89.6±14.7
No. of embryos transferred	4.3±1.7
Implantation rate (%)	12.8
Clinical pregnancy rate (%)	38.3

Values are mean ± SD.

대상자의 연령, 불임의 원인 및 임신결과와 난포 혈류, 난포액내 VEGF 및 NO 농도의 상관관계에서 난포 혈류지수 (PI)가 비임신군에서 임신군에 비해 유의하게 증가되어 임신군에서 혈류가 유의하게 증가함을 보였다 ($p<0.05$). 또한 난포액내 VEGF 및 NO 농도는 대상자의

연령이나, 불임의 원인, 임신결과와 무관하게 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

난포의 크기와 난포액내 VEGF 농도 및 NO 농도, 난포 혈류사이의 상관관계는 난포의 크기가 커질수록 난포 혈류 및 난포액내 VEGF 농도가 유의하게 증가하였지만, 난포액내 NO 농도는 점차 감소하여 난포의 크기가 15 mm 이하일 때 가장 높게 나타났다 (Table 3).

난포액내 VEGF 농도와 NO 농도간의 상관관계를 알아보기 위하여 선형회귀분석을 한 결과 양성적 상관관계의 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었다 (Fig. 2).

Table 3. Relationship between follicular blood flow, follicular fluid levels of VEGF and NO, and follicular size

	Follicular size			p-value
	≥18 mm	16-17 mm	≤15 mm	
Follicular blood flow (PI)	0.77±0.25 ^a	0.89±0.29	1.01±0.41 ^b	<0.05
FF VEGF level (μg/mL)	3.33±1.25 ^a	3.60±2.82	2.18±0.95 ^b	<0.05
FF NO level (μM)	6.51±2.11 ^a	7.07±4.43	10.05±1.50 ^b	<0.05

Values are mean ± SD

FF; follicular fluid

PI; Pulsatile index

^{ab}, $p<0.05$

ANOVA one-way

Table 2. Relationship between follicular blood flow, follicular fluid concentrations and assisted reproductive outcomes

	Pulsatile Index of follicular blood vessel			Follicular fluid concentration of	
	≤15 mm	16-17 mm	≥18 mm	VEGF (μg/mL)	NO (μM)
Age (years)					
<37 (n=36)	1.0±0.4	0.9±0.3	0.8±0.2	4.7±3.5	3.4±2.2
≥38 (n=11)	1.1±0.5	0.9±0.3	0.8±0.3	3.8±1.4	3.2±0.7
Infertility cause					
Tubal factor (n=25)	1.0±0.5	1.0±0.4	0.9±0.3	3.6±2.5	4.9±4.3
Male factor (n=22)	0.9±0.3	0.8±0.1	0.7±0.1	3.8±1.4	3.2±0.7
Pregnancy outcome					
Pregnant (n=18)	0.9±0.3 ^a	0.7±0.1 ^a	0.6±0.1 ^a	5.1±4.6	3.3±0.8
Nonpregnant (n=29)	1.3±0.4 ^b	0.9±0.3 ^b	0.8±0.2 ^b	4.1±2.7	3.7±1.4

Values are mean ± SD, ^{a,b}, $p<0.05$, Student t-test.

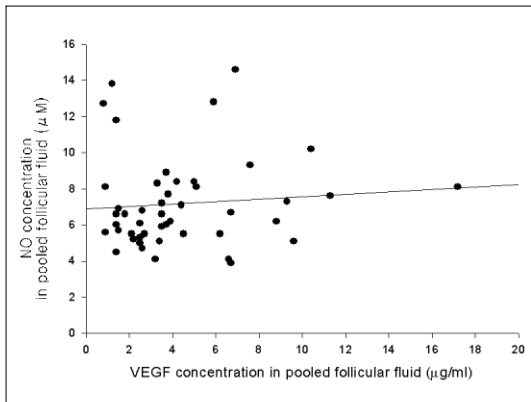


Fig. 2. Relationship between follicular fluid concentrations of VEGF and NO.

고찰

최근 체외수정술을 받은 환자를 대상으로 난포액내 VEGF 농도와 NO 농도에 대한 몇몇 연구가 진행되면서, VEGF와 NO가 인간의 난소에서 생성되고 난포생성과정에 관여하고 있음이 밝혀졌다.^{1,20,24,25} 본 연구에서도 VEGF와 NO가 인간의 난소에서 생성되며, 난포생성과정에 기여하고 있음을 확인할 수 있었다.

Lee 등²⁶은 자궁내 수정란 이식 후 11-14 일째 혈중 VEGF 농도가 임신군에서 비임신군에 비해 유의하게 높으며, 혈중 VEGF 농도가 높을수록 난포액내 VEGF 농도가 높다고 보고하였다. 이와 대조적으로 Friedman 등²⁷은 난포액내 VEGF 농도 증가가 체외수정술 후의 낮은 임신성공률과 밀접한 관계가 있다고 주장하면서 낮은 임신율, 고령, 성성자극호르몬을 과다투여한 여성에서 난포액내 VEGF 농도가 높게 나타나는 것은 상대적으로 난포의 저산소증에 기인한다고 가정하였다.¹⁹ 또한, Benifla 등²²은 난포액내 VEGF 농도가, 특히 40 세 이하의 여성에서 보조생식술의 결과를 예측하는 지표로는 부적절함을 시사하였다. Van Blerkom 등¹⁵은 난포액내 VEGF 농도는 건강한 난포라는 것을 의미하지만 체외수정술 후 임신의 결과를 예측하는 임상지표로서는 부적합하다고 하였다.²⁸ 본 연구에서도 그러한 결과와 마찬가지로 임신군과 비임신군 사이에 난포액내 VEGF 농도의 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

본 연구에서 흥미로운 사실은 난포 혈류가 난포의 크기뿐만 아니라 임신 가능성과도 양성적인 상관관계가 있었다는 것이다. 이러한 결과는 난포 혈류와 체외수정술 후의 임신율 사이에 유의한 상관관계가 있었다는 Chui 등¹⁴의 결과와 일치하며, 혈류속도가 빠른 난포일 수록 해당 난자의 회수 가능성과 양질의 배아를 얻을 가능성

이 높았다는 Nargund 등²⁹의 결과를 뒷받침하고 있다. 이러한 관점에서 본 연구는 난포 혈류가 난포액내 VEGF 농도보다 체외수정술 후 임신의 결과를 예측하는 지표로서 더 유용하리라는 것을 시사한다. 실제로 Engmann 등¹²은 난소에서 혈류속도는 체외수정술시 난자의 반응과 임신의 결과를 예측하는 유용한 인자가 될 수 있다고 밝히고 있다.

VEGF는 혈관 내피세포로부터 또 다른 혈관생성 및 염증반응의 조절인자인 NO의 생성을 촉진시키며, NO는 VEGF에 의한 혈관투과성을 조절하는 것으로 생각되어지고 있다.²⁴ 그러나 본 연구에서 난포액내 VEGF와 NO 농도 사이에는 상관관계가 없었으며, 난포액내 VEGF 농도는 난포의 크기가 커질수록 증가하였지만, NO 농도는 난포의 크기와 반비례하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 결과에 대한 가능한 설명은 NO가 확산성이 매우 높은 가스성 물질로서 반감기가 수초 이내로 매우 짧고, 구조적으로 매우 불안정하기 때문에 농도 측정이 용이하지 않기 때문일 것이다. 비록 일부 연구에서 난포액내 NO 농도가 배아 형태와 음성적 상관관계를 가지는 것으로 보고되고 있으나,²⁰ 난소 기능이나 체외수정술 후 임신의 예측인자로서 유용하지 않다는 보고도 있다.²¹

이상과 같은 연구 결과로 난포 혈류는 난포의 크기뿐만 아니라 임신의 결과와 밀접한 관련이 있었으며, 난포액내 VEGF 및 NO 농도는 환자의 연령, 체외수정술 후 임신의 결과와 관련이 없었다. 결론적으로 초음파를 이용한 난포 혈류 측정이 난포액내 VEGF 농도나 NO 농도 측정보다 체외수정술의 임신결과를 예측하는 지표로서 더 유용할 수 있을 것으로 기대된다.

- 참고문헌 -

- Gordon JD, Shifren JL, Foulk RA, Taylor RN, Jaffe RB. Angiogenesis in the human female reproductive tract. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 688-97.
- Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74: 429-38.
- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375-9.
- Agarwal R, Sladkevicius P, Engmann L, Conway GS, Payne NN, Bekir J, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1998; 13: 651-5.
- Shifren JL, Doldi N, Ferrara N, Mesiano S, Jaffe RB. In the human fetus, vascular endothelial growth factor is expressed in epithelial cells and myocytes, but not vascular endothelium: implications for mode of action. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 316-22.
- Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996; 380: 439-42.
- Brisden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 767-72.

8. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A, et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Invest* 1998; 102: 1978-85.
9. Collins W, Jurkovic D, Bourne T, Kurjak A, Campbell S. Ovarian morphology, endocrine function and follicular blood flow during the periovulatory period. *Hum Reprod* 1991; 6: 319-24.
10. Campbell S, Bourne TH, Waterstone J, Reynolds KM, Crayford TJ, Jurkovic D, et al. Transvaginal color flow imaging of the periovulatory follicle. *Fertil Steril* 1993; 60: 433-8.
11. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 199-208.
12. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71: 22-9.
13. Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 625-31.
14. Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R. The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. *Hum Reprod* 1997; 12: 1047-55.
15. Van Blerkom J. Epigenetic influences on oocyte developmental competence: perifollicular vascularity and intrafollicular oxygen. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 226-34.
16. Chui DKC, Pugh ND, Walker SM, Gregory L, Shaw RW. Follicular vascularity - the predictive value of transvaginal power Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme: a preliminary study. *Hum Reprod* 1997; 12: 191-6.
17. Koos RD. Increased expression of vascular endothelial growth/permeability factor in the rat ovary following an ovulatory gonadotropin stimulus: potential roles in follicular rupture. *Biol Reprod* 1995; 52: 1426-35.
18. Powers RW, Chen L, Russel PT, Larse WJ. Gonadotropin-stimulated regulation of blood-follicle barrier is mediated by nitric oxide. *Am J Physiol* 1995; 269: E290-8.
19. Friedman CI, Seifer DB, Kennard EA, Arbogast L, Alak B, Danforth DR. Elevated level of follicular fluid vascular endothelial growth factor is a marker of diminished pregnancy potential. *Fertil Steril* 1998; 70: 836-9.
20. Barroso G, Barrionuevo M, Rao P, Graham L, Danforth D, Huey S, et al. Vascular endothelial growth factor, nitric oxide, and leptin follicular fluid levels correlate negatively with embryo quality in IVF patients. *Fertil Steril* 1999; 72: 1024-6.
21. Manau D, Balasch J, Wladimiro J, Fabregues F, Civico S, Casamitjana R, et al. Follicular fluid concentrations of adrenomedullin, vascular endothelial growth factor and nitric oxide in IVF cycles: relationship to ovarian response. *Hum Reprod* 2000; 15: 1295-9.
22. Benifla JL, Bringuier AF, Sifer C, Porcher R, Madelenat P, Feldmann G. Vascular endothelial growth factor, platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the follicular fluid of patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2001; 16: 1376-81.
23. Lee KS, Joo BS, Na YJ, Yoon MS, Choi OH, Kim WH. Relationship between concentrations of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in follicular fluid and oocyte quality. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 222-8.
24. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation* 1998; 97: 99-107.
25. Rosselli M, Keller PJ, Dubej RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology, and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 3-24.
26. Lee A, Burry KA, Christenson LK, Patton PE, Stouffer RL. Vascular endothelial growth factor levels in serum and follicular fluid of patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 68: 305-11.
27. Friedman CI, Arbogast L, Danforth DR, Alak BM, Herbosa-Encarnacion C, Seifer DB. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. *Fertil Steril* 1997; 68: 607-12.
28. Van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF)/vascular permeability factor(VPF) augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997; 5: 1030-7.
29. Nargund G, Bourne T, Doyle P, Parsons J, Cheng W, Campbell S, et al. Associations between ultrasound indices of follicular blood flow, oocyte recovery and preimplantation embryo quality. *Hum Reprod* 1996; 11: 109-13.

=국문초록=

목적 : 본 연구는 난포 혈류, 난포액내 VEGF 및 NO 농도와 체외수정술의 임신 결과와의 상관관계를 조사함으로써, 이들 인자들이 체외수정술 후의 임신 가능성을 예측하는 인자로 활용할 수 있을지를 조사하고자 하였다.

연구 방법 : 부산대학교병원 불임클리닉에서 2002년 2월부터 6월까지 난관요인 (25주기)과 남성요인 (22주기)으로 체외수정술을 받은 47주기 (47명)의 환자를 대상으로 하였다. hCG 투여당일에 질식도플러 초음파를 이용하여 각각의 난포 혈류를 측정하였으며, 난자 채취시 각각의 난포액내 VEGF 및 NO 농도를 측정하였다.

결과 : 47주기 중 18주기에서 임신되어 38.3%의 임신율을 보였다. 난포 혈류는 비임신군보다 임신군에서 유의하게 증가함을 보였으나 ($p<0.05$), 대상자의 연령이나 불임의 원인에 대하여는 유의한 차이가 없었다. 난포액내 VEGF 및 NO 농도는 대상자의 연령이나, 불임의 원인, 임신결과와 무관하게 유의한 차이가 없었다. 난포의 크기가 커질수록 난포 혈류와 난포액내 VEGF의 농도는 증가하였으나, 난포액내 NO의 농도는 점차 감소하였다. 난포액내 VEGF 농도와 NO 농도간의 선형회귀분석 결과 유의한 상관관계는 없었다.

결론 : 본 연구에서는 난포 혈류는 난포의 크기뿐만 아니라 임신성공률과 깊은 상관관계가 있으며, 난포액내 VEGF 및 NO 농도는 환자의 연령이나 임신율과는 관련이 없다는 것을 알 수 있었으며, 이러한 결과는 체외수정술 후 임신율을 예측하는 인자로서 난포 혈류가 난포액내 VEGF 및 NO 농도보다 더 유용 할 것이라는 것을 시사한다.

중심단어 : 난포 혈류, VEGF, NO, 임신율

한국인 폐경여성에서 골량과 Osteoprotegerin 유전자 다형성 연구

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실 성빈센트병원
이석우 · 권동진 · 유영옥 · 김대훈 · 이희중 · 김재훈 · 김은중 · 김진홍

=ABSTRACT=

Association of Osteoprotegerin Gene Polymorphisms with bone Mass in Postmenopausal Korean Women

Sug Woo Lee, M.D., Dong Jin Kwon, M.D., Young Oak You, M.D.,
Dai Hoon Kim, M.D., Hee Joong Lee, M.D., Jae Hoon Kim, M.D.,
Eun Jung Kim, M.D., Jin Hong Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, St. Vincent's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Objective : To examine the relationship between Osteoprotegerin gene polymorphisms, and bone mineral density (BMD).

Methods : Restriction fragment length polymorphisms at the Osteoprotegerin A¹⁶³G, T⁹⁵⁰C, G¹¹⁸¹C gene site, and BMD at the lumbar spine and proximal femur were analyzed in 229 postmenopausal Korean women (81 normal, 111 osteopenic and 37 osteoporotic patients). BMDs were measured by DEXA. The subjects were divided in normal, osteopenic and osteoporotic on the basis of the T-score values according to the classification of the World Health Organization (WHO).

Results : The genotype distribution of A¹⁶³G, T⁹⁵⁰C and G¹¹⁸¹C polymorphisms in all postmenopausal women was as follows: AA 54.6%, AG 37.1%, GG 8.3%, T/T 17.5%, T/C 44.1%, C/C 38.4%; GG 52.4%, GC 38.0%, CC 9.6%, respectively. Significant differences in the distribution of A/A and A/G genotype among osteoporotic group were observed. No significant differences in the distribution of T⁹⁵⁰C and G¹¹⁸¹C genotypes among three groups were observed. After adjusting for potential confounding factors such as age, BMI, and menopause duration, A¹⁶³G polymorphism was significantly associated with BMD at the lumbar spine in normal and osteoporotic patients and BMD at the femur neck and wards triangle in normal patients, and G¹¹⁸¹C polymorphism BMD at the trochanter in all groups and BMD at the femur neck in osteopenic and osteoporotic patients, and BMD at the wards triangle and trochanter in osteoporotic patients. But There was no relationship between T⁹⁵⁰C gene polymorphism, and BMD.

Conclusion : These findings suggest that osteoprotegerin gene polymorphisms may be an important contributor to the variation of BMD among postmenopausal Korean women.

Key Words : Osteoprotegerin, Polymorphism, BMD

골다공증은 전신적인 질환으로서 골량의 감소, 골조직의 미세구조 파괴를 특징으로 하며 골절의 위험도를 증가시킨다.¹ 골다공증의 발생에는 여러 가지 환경적인 영향과 유전적 요인들이 복합적으로 작용하는 것으로 알

려져 있으며, 골밀도 변이의 40-75%가 유전적인 요인에 의해 좌우된다고 보고하고 있어 유전적 요인이 골밀도를 결정하는 인자중 가장 중요한 인자로서 알려지고 있다.² 최근에 골다공증의 발생에 관여하리라고 생각되는

여러 유전자들이 - transforming growth factor (TGF)- β 1, collagen Ia1, vitamin D receptor, interleukin (IL)-6, IL-1 receptor antagonist, calcitonin receptor - 연구되고 있다.³

폐경기 후에 에스트로겐 결핍에 의해 5-10년간 매년 약 2%에서 25-30%까지 골소실이 있다. 이러한 골소실은 골모세포에 의한 골형성과 파골세포에 의한 골흡수의 불균형에 의한 것으로서 폐경기 후에 에스트로겐의 결핍으로 인해 파골세포의 세포사망이 감소하여 파골세포의 수명이 연장되고 숫적으로 약 3배 증가하며 또한 골모세포는 약 10배 정도 세포사망이 증가하여 숫적으로 감소한다. 이러한 파골세포와 골모세포의 불균형은 폐경기 후의 골다공증 발생과 직접적인 연관이 있다.⁴

최근 파골세포의 분화와 사멸에 있어서 osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK system이 관여하는 것으로 보고되고 있다. RANKL은 세포막 수용체인 RANK와 결합하여 파골세포의 분화 유도, 활동성 증가와 세포사멸을 억제하는 반면 OPG는 RANKL과 경쟁적으로 RANK에 결합하여 반대로 파골세포의 분화 및 활동성 억제와 세포사멸을 촉진시킨다.⁵ 시험관 및 동물 실험 보고에서 골형성과 연관된 물질중에서 TGF- β 와 에스트로겐은 OPG의 생성을 증가시키고 프로스타글란딘 E₂와 glucocorticoids는 감소시켰으며 또한 OPG 유전자가 없는 쥐는 중증의 골다공증이 발생하였다.^{6,7} 그러므로 OPG는 골다공증 발생에 중요한 유전자로 사료된다.

따라서 저자들은 한국 폐경기 여성에서 이제까지 연구된 적이 없는 OPG 유전자의 다형성을 관찰하고 이러한 다형성이 골밀도와 어떤 연관성이 있는가를 알아봄으로서 OPG 유전자의 다형성이 골다공증 발생에 있어서 중요한 역할을 하는지 알아보려고 본 실험을 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 산부인과 폐경기 클리닉을 방문한 폐경 여성중 본 연구의 목적을 충분히 이해하고 동의한 환자중 폐경기 여성 229명을 대상으로 하였다. 연구 대상 폐경기 여성들은 과거력상 양측 난소절제술의 과거력이 없고 마지막 생리가 끝난 지 적어도 1년이 경과된 여성을 대상으로 하였다.

연구 대상자들은 병력상 당뇨병, 간질환, 신장 질환 등 급성, 만성 질환이 없었으며 호르몬제 등 골대사에 영향을 주는 약제를 복용한 과거력이 없었다 (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the 229 postmenopausal women

Age (years)	51.2 ± 4.7
Years since menopause	3.7 ± 3.8
Weight (kg)	58.3 ± 8.1
Height (cm)	155.4 ± 4.9
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 3.0
FSH (mIU/mL)	51.9 ± 14.6
E ₂ (pg/mL)	12.6 ± 3.9
BMD (g/cm ²)	
Lumbar spine	1.028 ± 0.144
Femoral neck	0.844 ± 0.144
Ward's triangle	0.691 ± 0.164
Trochanter	0.738 ± 0.434
Biochemical markers	
Serum osteocalcin (ng/mL)	3.8 ± 2.1
Urine deoxypyridinoline (pmol/ μ mol Cr)	5.7 ± 2.3

Values represent means ± S.D.

2. 혈액 채취 및 체질량지표 측정

모든 연구 대상자들로부터 혈액을 heparin 튜브에 채취하고 연막 (buffy coat)을 제조후 냉장 보관하였다가 DNA 추출에 사용하였다. 키와 체중을 측정하여 체질량지표 (body mass index, BMI: kg/m²)를 계산하였다.

3. 골밀도 측정

연구 대상자에서 요추 (lumbar spine, L2-4), 대퇴골경부 (femur neck), Ward 삼각주 (triangle), 대퇴돌기 (trochanter)의 골밀도 측정에 DEXA 방법 (Lunar PPX-L, Medison, Wisconsin, USA)을 이용하였다. 이 측정 방법의 요추 골밀도 측정에서의 인체내 변이계수 (in vivo coefficient of variation)는 1.3%, 대퇴골경부 1.9%, Ward 삼각주 2.0%, 대퇴돌기 1.2%이었다.

대상 폐경 여성들의 골감소증과 골다공증의 정의는 WHO의 정의에 따라 젊은 여성의 평균치와 비교하여 1-2.5 미만 표준편차의 감소가 있는 경우 골감소증군, 평균치보다 2.5 표준편차 이상의 감소가 있는 경우 골다공증군이라고 하였다.

4. 혈액에서 genomic DNA 추출

냉장 보관하였던 연막에 적혈구 용해 완충용액 (lysis buffer; 1 M Tris pH 7.6 10 mL, MgCl₂ 5 mL, 1 M NaCl 10 mL, 3차 증류수 975 mL로 제조)를 혼합하여 1500 rpm으로 5분 원심분리후 상층액을 제거하였다.

다시 상기 과정을 반복한 후 QIAamp 혈액 키트 (QIAGEN Inc., Santa Clarita, CA, USA)를 사용하여 DNA를 추출하였다.

DNA 추출 과정은 상층액을 제거한후 남은 200 μ l 용액에 25 μ l proteinase 용액, 210 μ l 완충용액을 추가하고 15초간 혼합한 후 70 $^{\circ}$ C 수온저 (water bath)에서 10분간 반응시킨 다음 ethanol 210 μ l을 혼합하여 수집 튜브 (collecting tube)에 들어있는 QIAamp 원주 (column)에 상기 혼합물을 옮기고 8000 rpm으로 1분간 원심분리하였다. 다시 완충용액 AW 500 μ l를 넣고 8000 rpm으로 2회의 원심분리 (1분, 3분)를 시행하였다. 미세튜브에 원주를 옮긴 다음 70 $^{\circ}$ C까지 가열된 완충용액 AE 200 μ l를 혼합한 다음 실온에서 2분간 방치한 후 8000 rpm으로 2분간 원심분리하여 DNA를 추출하였다. 260 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

5. 유전자 다형성 측정

OPG 유전자의 polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP)과 전기영동 (Fig. 1.)

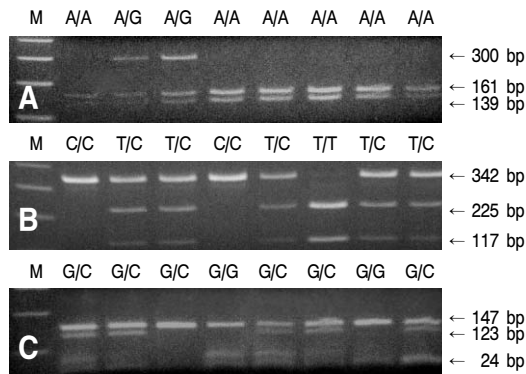


Fig. 1. Genotype analysis of the A¹⁶³G AseI polymorphism within promoter of the osteoprotegerin gene (A), the T950C HpaII polymorphism of promoter of the OPG gene (B), the G¹¹⁸¹C SmlI polymorphism within exon 1 of osteoprotegerin gene (C)

OPG 유전자 A¹⁶³G, T⁹⁵⁰C, G¹¹⁸¹C의 primers를 아래와 같이 만들어 사용하였다.

A¹⁶³G; 5'-CTGGAGATATAACTTGAACA, 5'-CCATCA TCAAAGGGCTATTGGT

T⁹⁵⁰C; 5'-GTTCTCAGCCCGGTGGCTTTT, 5'-TGTTG GTCCCGGAAACTCAGG

G¹¹⁸¹C; 5'-ACTTCTGTTGCCGGGACGCTA, 5'-TACC ACGAGCGCGCAGCACCTCA

각각의 다형성을 관찰하기 위한 과정은 DNA 주형 (template) 100 ng을 가진 0.2 mL 튜브에 PCR 완충용액, 2.5 mM MgCl₂, 0.2 mM의 dNTP, 20 pM의 primer들과 Taq DNA polymerase 0.04 단위를 추가한 반응 혼합용액 10 μ l를 만들어 PCR을 시행하였다. PCR은 Perkin Elmer 9600 thermocycler를 사용하였고, 반응 조건은 먼저 94 $^{\circ}$ C 5분간 변성시킨 후, 94 $^{\circ}$ C 60초간 denaturation, 64 $^{\circ}$ C 60초간 annealing, 72 $^{\circ}$ C 60초간 elongation을 35주기를 하였고 마지막 주기는 72 $^{\circ}$ C 10분간 incubation하였다. PCR로 증폭된 DNA를 A¹⁶³G는 Ase I (New England Biolab, MA, USA), T⁹⁵⁰C는 Hpa I (New England Biolab, MA, USA), G¹¹⁸¹C는 Sml I (New England Biolab, MA, USA) 절단효소로 각각 37 $^{\circ}$ C, 55 $^{\circ}$ C에서 12시간, 7시간 처리한 후 0.5 μ l/mL ethidium bromide를 함유한 2.0% agarose gel에 전기영동하여 확인하였다.

6. 통계분석

측정값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 정상군, 골감소증과 골다공증군 사이의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다. 상대위험도 (relative risk; RR)는 Woolf법과 Haldane's modification법을 이용하여 계산하였다.^{8,9}

각 유전자형에 따른 골밀도의 비교는 one-way analysis of variance (ANOVA)와 analysis of co-variance (ANCOVA) 검사를 이용하여 분석하였으며 골밀도 값은 나이, 폐경후 기간과 BMI (body mass index)로 보정하였다. 모든 통계학적 분석에서 p<0.05인 경우만 유의하게 판정하였다.

결 과

1. OPG 유전자의 유전자형과 유전자 빈도의 분포 (Table 2)

OPG 유전자의 유전자형 빈도는 A¹⁶³G의 경우 정상군과 골감소증에 비해 골다공증군에서 A/G 다형성이 유의하게 높았으며 (48.6% vs 38.7%, 29.6%; p<0.05), A/A는 유의하게 낮은 빈도를 보였다 (40.5% vs 61.7%, 54.1%; p<0.05). 그러나 유전자 빈도는 유전자 G의 빈도가 골다공증군에서 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다. T⁹⁵⁰C의 경우 정상군과 골감소증에 비해 골다공증군에서 T/C 다형성이 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다. G¹¹⁸¹C의 경우 세 군간에 유의한 차이가 없었다. 그리고 모든 다형성 부위에서 유전자 빈도는 세 군간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

Table 2. Osteoprotegerin genotype and gene frequencies in normal, osteopenic and osteoporotic postmenopausal women

	Subjects		
	Normal (n=81) No. (%)	Osteopenic (n=111) No. (%)	Osteoporotic (n=37) No. (%)
A¹⁶³G			
Genotype frequencies			
A/A	50 (61.7)	60 (54.1)	15 (40.5)*
A/G	24 (29.6)	43 (38.7)	18 (48.6)*
G/G	7 (8.7)	8 (7.2)	4 (10.9)
Gene frequencies			
A	124 (76.5)	163 (73.4)	48 (64.9)
G	38 (23.5)	59 (26.6)	26 (36.1)
T⁹⁵⁰C			
Genotype frequencies			
T/T	13 (16.0)	21 (18.9)	6 (16.2)
T/C	39 (48.1)	42 (37.8)	20 (54.1)
C/C	29 (35.9)	48 (43.3)	11 (29.7)
Gene frequencies			
T	65 (40.1)	84 (37.8)	32 (43.2)
C	96 (59.9)	138 (62.2)	42 (56.8)
G¹¹⁸¹C			
Genotype frequencies			
G/G	41 (50.6)	61 (54.9)	18 (48.6)
G/C	34 (41.9)	38 (34.2)	15 (40.5)
C/C	6 (7.5)	12 (10.9)	4 (10.9)
Gene frequencies			
G	116 (71.6)	160 (72.1)	51 (68.9)
C	46 (28.4)	62 (27.9)	23 (31.1)

*: *p*<0.05 versus normal

BMD values adjusted for age, years since menopause, and BMI.

2. OPG 유전자의 유전자형에 따른 골밀도 (Table 3)

OPG 유전자의 A¹⁶³G 유전자형에서 A/G와 G/G 유전자형이 A/A 유전자형과 비교하여 요추 부위의 골밀도가 유의하게 낮았으며, 대퇴골경부, Ward 삼각주와 대퇴돌기에서는 골밀도가 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. T⁹⁵⁰C 유전자형에서 각 유전자형들을 비교하였을 때 모든 부위에서 골밀도는 유의한 차이가 없었다. G¹¹⁸¹C 유전자형에서 C/C 유전자형이 G/G와 G/C 유전자형과 비교하여 대퇴돌기에서 유의하게 낮은 골밀도를 보였으며 요추, 대퇴골경부, Ward 삼각주에서는 골밀도가 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

3. 정상군, 골감소군, 골다공증군에서의 OPG 유전자형에 따른 골밀도 (Table 4)

정상군, 골감소군, 골다공증군에서의 OPG 유전자형에 따른 골밀도를 보면 A¹⁶³G 유전자형의 경우 정상군은 요추 부위, 대퇴골경부와 Ward 삼각주에서 A/G, G/G 유전자

Table 3. Bone mineral density (BMD: g/cm²) according to osteoprotegerin genotypes in total postmenopausal women

A ¹⁶³ G	A/A (n=125)	A/G (n=85)	G/G (n=19)
Lumbar spine	1.073±0.251*	0.975±0.165*	0.972±0.197*
Femur neck	0.889±0.158	0.857±0.128	0.849±0.107
Ward's triangle	0.707±0.182	0.678±0.129	0.639±0.124
Trochanter	0.714±0.137	0.708±0.124	0.695±0.097
T⁹⁵⁰C			
	T/T (n=40)	T/C (n=101)	C/C (n=88)
Lumbar spine	1.015±0.194	1.043±0.242	1.019±0.216
Femur neck	0.875±0.145	0.875±0.168	0.872±0.113
Ward's triangle	0.677±0.166	0.701±0.188	0.686±0.120
Trochanter	0.709±0.137	0.714±0.137	0.707±0.101
G¹¹⁸¹C			
	G/G (n=120)	G/C (n=87)	C/C (n=22)
Lumbar spine	1.034±0.233	1.028±0.217	1.000±0.206
Femur neck	0.886±0.137	0.873±0.153	0.813±0.140
Ward's triangle	0.699±0.150	0.698±0.173	0.616±0.154
Trochanter	0.719±0.124*	0.715±0.121*	0.647±0.124*

*: *p*<0.05,

BMD values adjusted for age, years since menopause, and BMI.

자형이 A/A 유전자형과 비교하여 유의하게 낮았으며, 골다공증군은 요추 부위에서만 A/A 유전자형이 A/G 유전자형과 비교하여 유의하게 낮은 골밀도를 보였으나, 골감소증군에서는 각 유전자형간에 유의한 차이가 없었다. T⁹⁵⁰C 유전자형의 경우 정상군은 대퇴골경부와 Ward 삼각주에서 T/C 유전자형이 C/C 유전자형에 비해 유의하게 골밀도가 높았다. 골감소증군은 대퇴골경부에서 T/T 유전자형이 T/C 유전자형에 비해 유의하게 골밀도

가 높았다. 골다공증군은 세 유전자형간에 유의한 차이가 없었다. G¹¹⁸¹C 유전자형 정상군은 대퇴돌기에서 G/C, C/C 유전자형이 G/G 유전자형과 비교하여 유의하게 골밀도가 낮았으며, 골감소증군은 대퇴골경부에서 G/C 유전자형이 G/G 유전자형과 비교하여 유의하게 골밀도가 낮았고, 골다공증군은 대퇴골경부, Ward 삼각주와 대퇴돌기에서 C/C 유전자형이 다른 유전자형과 비교하여 유의하게 낮은 골밀도를 보였다.

Table 4. Bone mineral density (BMD: g/cm²) according to osteoprotegerin genotypes in normal, osteopenic and osteoporotic postmenopausal women

	Lumbar spine	Femur neck	Ward's triangle	Trochanter
A¹⁶³G				
Normal (n=81)				
A/A (n=50)	1.336±0.141*	1.025±0.118*	0.869±0.139*	0.827±0.103
A/G (n=24)	1.189±0.061*	0.978±0.071*	0.806±0.066	0.798±0.074
G/G (n=7)	1.184±0.078*	0.869±0.039*	0.710±0.071*	0.759±0.072
Osteopenic (n=111)				
A/A (n=60)	0.943±0.057	0.818±0.098	0.623±0.098	0.664±0.084
A/G (n=43)	0.951±0.073	0.837±0.073	0.654±0.096	0.697±0.089
G/G (n=7)	0.923±0.070	0.899±0.098	0.669±0.076	0.689±0.069
Osteoporotic (n=37)				
A/A (n=15)	0.697±0.055*	0.709±0.094	0.489±0.094	0.533±0.083
A/G (n=18)	0.759±0.049	0.750±0.123	0.573±0.131	0.616±0.108
G/G (n=4)	0.700±0.013	0.715±0.104	0.456±0.098	0.593±0.103
T⁹⁵⁰C				
Normal (n=81)				
T/T (n=13)	1.238±0.095	0.995±0.103	0.828±0.133	0.815±0.123
T/C (n=39)	1.314±0.120	1.028±0.127*	0.876±0.149*	0.831±0.099
C/C (n=29)	1.258±0.167	0.959±0.074*	0.792±0.066*	0.788±0.065
Osteopenic (n=111)				
T/T (n=21)	0.961±0.081	0.864±0.098*	0.651±0.095	0.683±0.095
T/C (n=42)	0.933±0.054	0.800±0.111*	0.623±0.107	0.665±0.097
C/C (n=48)	0.948±0.065	0.844±0.086	0.646±0.088	0.689±0.070
Osteoporotic (n=37)				
T/T (n=6)	0.721±0.036	0.653±0.063	0.439±0.079	0.577±0.140
T/C (n=20)	0.746±0.057	0.731±0.081	0.523±0.092	0.587±0.091
C/C (n=11)	0.698±0.061	0.768±0.152	0.579±0.159	0.569±0.111
G¹¹⁸¹C				
Normal (n=81)				
G/G (n=41)	1.307±0.162	1.014±0.094	0.857±0.099	0.834±0.089*
G/C (n=34)	1.260±0.112	0.992±0.131	0.834±0.154	0.809±0.089*
C/C (n=6)	1.239±0.079	0.932±0.059	0.747±0.101	0.711±0.089*
Osteopenic (n=111)				
G/G (n=61)	0.944±0.063	0.856±0.087*	0.650±0.086	0.691±0.073
G/C (n=38)	0.941±0.053	0.795±0.111*	0.625±0.113	0.661±0.100
C/C (n=12)	0.962±0.098	0.818±0.103	0.619±0.094	0.674±0.097
Osteoporotic (n=37)				
G/G (n=18)	0.736±0.068	0.700±0.063*	0.519±0.087	0.558±0.085*
G/C (n=15)	0.724±0.043	0.801±0.115*	0.574±0.135*	0.639±0.098*
C/C (n=4)	0.702±0.061	0.593±0.033*	0.374±0.054*	0.456±0.038*

*: p<0.05

BMD values adjusted for age, years since menopause, and BMI.

고 찰

사람의 골격은 성장기에서부터 지속적으로 성장하고 골밀도도 계속 증가하여 35세경 최대 골량이 이루어진다. 이후 연령이 증가하면서 파골세포의 골흡수와 골모세포의 골형성에 의한 재형성 과정의 불균형으로 골의 재형성보다 재흡수가 증가하여 골소실이 발생하며 폐경기에 이르면 에스트로겐의 결핍으로 골소실이 더욱 촉진되어 골다공증이 발생한다.¹⁰

폐경기 후에 발생하는 골다공증은 폐경기 여성에서 골흡수를 촉진하는 파골 세포의 수와 활동성이 증가와 골 형성을 촉진하는 골모세포가 감소하는 것이 원인인데, 이러한 폐경기 후의 에스트로겐의 결핍에 의한 급격한 골소실에 OPG/RANKL/RANK system이 중요한 것으로 알려져 있다.⁴ 골모세포에서 생성된 RANKL은 파골 세포의 세포막에 존재하는 수용체인 RANK와 결합하여 파골세포의 분화 유도과 활동성을 증가시키며 세포사멸을 억제하는 반면, 골모세포에서 생성된 OPG는 RANKL과 경쟁적으로 RANK와 결합하여 파골세포의 기능을 억제한다.⁵ OPG와 RANKL의 생성과 작용에 여러 호르몬과 사이토카인들이 관여하는데 부갑상선 호르몬, 비타민 D와 스테로이드 호르몬등과 IL-1, 프로스타글란딘 E₂와 TNF는 OPG의 생성을 억제하고 RANKL의 생성을 자극하며, TGF- β 와 에스트로겐은 OPG의 생성을 증가시킴으로서 골흡수를 억제한다.^{11,12} Yano (1999)들은 연령이 증가함에 따라 혈청 OPG 값이 증가하며 특히 정상 여성과 비교하여 골다공증이 있는 폐경기 여성에서 더 높으며 이는 폐경기 후의 골흡수 증가에 OPG가 중요하다고 보고하였다.¹³ 그리고 Mizuno (1998)들, Kong (1999)들, Li (2000)들과 Horowitz (2001)들은 동물 실험에서 OPG, RANK 혹은 RANKL이 결여된 쥐는 중증의 골다공증이 발생하였으며 난소 절제를 한 쥐에게 OPG를 투여하면 골량이 증가하고 파골세포가 감소한다고 보고하였다.^{7,14-16} 그러므로 OPG는 골흡수 조절과 골대사에 중요하며 골다공증의 발생에 중요한 유전자로 생각된다.

저자들은 한국인 폐경기 여성을 대상으로 다섯 개의 엑손으로 구성된 OPG 유전자의 A¹⁶³G, T⁹⁵⁰C와 G¹¹⁸¹C의 유전자형에 관한 연구에서 전체 폐경기 여성에서 A¹⁶³G의 경우 A/A 54.6%, A/G 37.1%, G/G 8.3%, T⁹⁵⁰C의 경우 T/T 17.5%, T/C 44.1%, C/C 38.4%, G¹¹⁸¹C의 경우 G/G 52.4%, G/C 38.0%, C/C 9.6%의 분포 양상을 보였다. A¹⁶³G의 경우 세 군중 골다공증군에서 다른 군과 비교하여 A/A 유전자형이 유의하게 낮았으며 A/G 유전자형은 유의하게 높았는데 이 결과는 Langdahl (2002)들의 보고와는 차이를 보였다.¹⁷ 그러나 AG/GG 유전자형 빈도가 저자들의 경우 골다공증군이 정상군과 비교하여 높았는데 (59.5% vs 38.3%) 이러한 결과는 Langdahl (2002)들의

보고와 같았다 (33.5% vs 25.5%).¹⁷ 위의 결과를 볼 때 특히 한국 폐경기 여성에서 백인과 비교하여 골다공증 발생에 있어서 G 유전자 빈도가 중요한 것으로 사료된다. T⁹⁵⁰C의 경우와 G¹¹⁸¹C의 경우 세 군간에 있어서 각 유전자형과 유전자 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 저자들의 경우 C/C 유전자형 빈도가 다른 유전자형과 비교하여 적었고 Langdahl (2002)들은 G/G 유전자형이 적었는데 이러한 차이는 인종간에 유전적인 차이가 있기 때문으로 사료된다.¹⁷

전체 폐경기 여성에서의 OPG 유전자형에 따른 골밀도 양상을 보면 A¹⁶³G 유전자형에서 A/G와 G/G 유전자형이 A/A 유전자형과 비교하여 요추 부위의 골밀도가 유의하게 낮았으며, 대퇴골경부, Ward 삼각주와 대퇴돌기에서는 골밀도가 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었는데, 반면에 Langdahl (2002)들의 보고는 모든 부위에서 골밀도가 A/A 유전자형에서 낮은 경향을 보였다.¹⁷ T⁹⁵⁰C 유전자형에서는 T/T, T/C, C/C 유전자형들이 모든 부위에서 골밀도가 차이가 없었으며 이러한 결과는 Brandstrom (2002)들, Arko (2002)들과 Wyne (2002)들의 보고와 같았다.¹⁸⁻²⁰ G¹¹⁸¹C 유전자형에서 C/C 유전자형이 G/G와 G/C 유전자형과 비교하여 대퇴돌기에서 유의하게 낮은 골밀도를 보였으며 요추, 대퇴골경부, Ward 삼각주에서는 골밀도가 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었는데 이러한 결과는 Wynne (2002)들의 보고와 같았으나, Langdahl (2002)들은 C/C 유전자형이 다른 유전자형과 비교하여 요추 부위의 골밀도가 유의하게 높다고 보고하였다.^{17,20} 이러한 차이는 각 다형성이 인종간에 각 부위에 다른 영향을 줄 수 있는 것으로 사료된다.

정상군, 골감소군과 골다공증군에서의 OPG 유전자형에 따른 골밀도 양상을 보면 A¹⁶³G 유전자형의 경우 정상군은 요추 부위, 대퇴골경부와 Ward 삼각주에서 A/G, G/G 유전자형이 A/A 유전자형과 비교하여 유의하게 낮았으며, 골다공증군은 요추 부위에서만 A/A 유전자형이 A/G 유전자형과 비교하여 유의하게 낮은 골밀도를 보였는데 이러한 결과는 Langdahl (2002)들의 보고와 같았다.¹⁷ 그러므로 A/A 유전자형은 특히 요추 부위의 골다공증 발생과 깊은 연관성이 있는 것으로 사료된다. G¹¹⁸¹C 유전자형 정상군은 대퇴돌기에서 G/C, C/C 유전자형이 G/G 유전자형과 비교하여 유의하게 낮았으며, 골감소증군은 대퇴골경부에서 G/C 유전자형이 G/G 유전자형과 비교하여 유의하게 낮았고, 골다공증군은 대퇴골경부, Ward 삼각주와 대퇴돌기에서 C/C 유전자형이 다른 유전자형과 비교하여 유의하게 낮은 골밀도를 보였다. 이러한 결과는 정상군과 골다공증군의 모든 부위에서 차이가 없다는 Langdahl (2002)들의 보고와는 차이를 보였다.¹⁷ 그러나 C/C 유전자형이 낮은 골밀도와 깊은 연관성이 있는 것으로 사료된다.

이상의 성적으로 한국 폐경 여성에서 A¹⁶³G의 AG/GG 유전자형과 G¹¹⁸¹C의 C/C 유전자형이 골감소증과 골다공증군에서 빈도가 높았으며, A¹⁶³G의 A/A 유전자형과 G¹¹⁸¹C의 C/C 유전자형에서 골밀도가 낮은 결과를 관찰할 수 있었다. 결론적으로 A¹⁶³G는 요추골의 골량과 T⁹⁵⁰C, G¹¹⁸¹C는 대퇴골의 골량에 중요한 것으로 사료된다. 저자들은 폐경기 이전의 여성들에서 상기 유전자의 다형성에 관한 검사를 시행하여 골밀도 손실에 대한 위험군을 선별하여 적극적인 운동요법, 일상 생활 습관, 식사 조절과 예방적 약물 투여 등으로 폐경기 골다공증을 예방할 수 있을 것으로 사료되었다. 그러나 골소실 발생에는 더 많은 유전적인 요인과 환경적인 요인 등이 복합적으로 관여하므로 향후 골밀도 변화에 대한 유전자-유전자, 유전자-환경적 인자들간의 복합적인 상호 작용에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Peck WA, Burckhardt P, Christian C, Fleisch HA, Genant HK, Genari C, et al. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50
2. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-10
3. Emma EH, Stuart HR. Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 1-9.
4. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med* 2000; 108: 153-64.
5. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; 106: 1203-4.
6. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
7. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 610-5.
8. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Am J Hum Genet* 1955; 45: 541-6.
9. Haldane JBS. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 1955; 20: 309-11.
10. Lindsay R, Tohme J. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 290-6.
11. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-51.
12. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
13. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 518-27.
14. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-23.
15. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566-71.
16. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev* Volume 12 2001. 9-18
17. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1245-55.
18. Brandstrom H, Gerdhem P, Stiger F, Obrant K, Ljunggren O, Kindmar k A. Polymorphisms in the genes for vitamin D receptor and osteoprotegerin, relation to bone mineral density in Swedish women aged 75. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S262.
19. Arko B, Komel R, Kocjancic A, Hudler P, Marc J. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4080-4.
20. Wynne F, Drummond F, O'Sullivan K, Daly M, Shanahan F, Molloy MG, et al. Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (Fok1), and COL1A1 Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 26-35.

=국문초록=

골밀도가 감소하는 질환인 골다공증의 발생에는 여러 가지 다양한 요인들이 관여하는 것으로 지금까지 알려져 왔다. 특히 폐경기 여성에서 골다공증의 발생에는 파골세포에 의한 골흡수가 증가하여 발생하는데 Osteoprotegerin (OPG) 유전자가 중요한 역할을 한다.

이에 저자들은 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 산부인과 폐경기 클리닉을 방문한 229명의 자연 폐경여성을 대상으로 요추, 대퇴골경부, Ward 삼각주, 대퇴돌기의 골밀도를 측정하여 정상군, 골감소증군과 골다공증군으로 분류하고 골다공증 발생에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 OPG 유전자의 A¹⁶³G, T⁹⁵⁰C, G¹¹⁸¹C 다형성을 PCR-RFLP 방법을 이용하여 관찰하고, 이러한 유전자형의 다형성이 골밀도와 어떤 연관성이 있는가를 알아보려고 본 연구를 시도하였다.

저자들의 연구결과에서 대상 폐경기 여성의 A¹⁶³G, T⁹⁵⁰C, G¹¹⁸¹C 유전자형 분포 양상은 AA 54.6%, AG 37.1%, GG 8.3%; TT 17.5%, TC 44.1%, CC 38.4%; GG 52.4%, GC 38.0%, CC 9.6%를 보였고, 전체 폐경여성에서 A¹⁶³G은 요추 부위, G¹¹⁸¹C는 대퇴돌기에서 골밀도와 유의한 상관 관계를 보였다. A¹⁶³G 유전자형의 다형성은 요추 부위에서는 정상군과 골다공증군, 대퇴골경부와 Ward 삼각주에서는 정상군에서 골밀도와 유의한 상관 관계를 보였다. T⁹⁵⁰C 유전자형의 대퇴골경부 부위에서 정상군과 골감소증군, Ward 삼각주 부위에서 정상군에서 골밀도와 유의한 상관 관계를 보였다. G¹¹⁸¹C 유전자형의 다형성은 대퇴골경부에서는 골감소증군과 골다공증군, Ward 삼각주와 대퇴돌기에서 골다공증군에서 골밀도와 유의한 상관 관계를 보였다.

이상의 결과로 한국인 폐경여성에서 OPG 유전자의 다형성은 골밀도 변화에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다.

중심단어 : Osteoprotegerin, 다형성, 골밀도

태아 복부 고형 종양 (solid tumor)의 영상 진단

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, *진단방사선과학교실
김의혁 · 안은희 · 임종철 · 노진래 · 조재성 · 박용원 · 김명준*

=ABSTRACT=

Imaging Diagnosis of Fetal Abdominal Solid Tumor

Euy Hyuk Kim, M.D., Eun Hee Ahn, M.D., Jong Chul Lim, M.D.,
Jin Lae Roh, M.D., Jae Sung Cho, M.D., Yong Won Park, M.D.,
Myung Joon Kim, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, *Department of Diagnostic Radiology
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : Ultrasonography is screening modality of choice and plays an important role in prenatal diagnosis of various diseases and neoplasm of fetus. Recently, Magnetic Resonance Imaging was used as a diagnosis tool to fetal disease. We would like to evaluate efficacy of ultrasonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of fetal abdominal solid tumor.

Methods : Among 2,055 cases of abnormal ultrasonography findings detected by prenatal ultrasonography from January 1996 and June 2002, a comparison between the diagnosis made by prenatal ultrasonography, fetal magnetic resonance imaging (MRI), postnatal radiological studies and histopathologic studies was made in four cases with fetal abdominal solid tumor.

Results : The first case was diagnosed as adrenal tumor or hepatic tumor by US, hemangioendothelioma of liver by fetal MRI, and confirmed as hemangioendothelioma postnatally. The second case showed concordance with mesoblastic nephroma among the diagnosis made by US, fetal MRI, and postnatal histopathologic studies. The third case was diagnosed as extrathoracic pulmonary sequestration by US and MRI, and the same diagnosis was made by postnatal histopathologic studies. The fourth case was suspected as kidney tumor by US and was diagnosed as adrenal as adrenal neuroblastoma postoperatively.

Conclusion : Fetal solid tumor is not a common disorder, but the location, size and origin of tumor plays important role in the prognosis of neonatal period; additional workup by fetal MRI would improve the diagnosis of such tumors.

Key Words : Fetal abdominal solid tumor, Magnetic resonance imaging, Ultrasonography

태아 질환의 산전 진찰에 있어 초음파 검사는 중요한 역할을 해 왔으며, 또한 태아 종양의 진단에 있어서도 초음파 검사가 핵심적이라고 할 수 있다. 그러나 태아의 기형이나 질환에 대해 초음파만으로는 확진이 어렵거나 혹은 추가적인 정보가 필요할 때 컴퓨터 단층 촬영이나 자기 공명 영상 진단이 추가적으로 유용하게 이용 될 수 있다.¹ 여기서 컴퓨터 단층 촬영은 태아의 방사선 조사 효과에 대한 위험성 때문에 산전 진단에 이용하는데 제한이 있을 수밖에 없으나 자기 공명 영상 진단은 현재까지 태어나 산모에게나 태아에게 영향을 미친다는 보고가 없다.^{1,2} 그

리고 자기 공명 영상 진단은 초음파 검사 보다 선명한 연부 조직의 관찰이 용이하며 여러 각도에서의 병변의 종합적 관찰이 가능하고 넓은 시야 확보로 인해 큰 병변의 보다 정확한 관찰이 가능하여 거대 병변 이거나 태아의 선천성 기형이 한가지가 아닌 복합적인 경우 유리하며 해부학적으로 산모의 골반 내 태아의 두께가 낮은 위치에 있을 때 두 개강 내 병변을 관찰에 유리한 장점이 있다.^{2,4}

본 논문에서는 최근 자기 공명 영상 진단이 태아 질환의 진단에 응용되는 바, 태아 복부 고형 종양 진단에 있어 초음파 검사와 비교하여 자기 공명 영상의 유용성을

평가 하고자 한다.

증 례 1

연구 대상 및 방법

1996년 1월부터 2002년 6월까지 연세의대 세브란스병원 산부인과에 내원하여 산전 초음파를 시행한 산모 중 초음파를 시행한 산모 중 초음파 검사에서 태아의 이상 소견이 발견되었던 2,055예에서 태아 복부 양성 종양 41예를 제외한, 복부의 고형 종양이 관찰되었던 총 4예에서 산전 초음파 검사, 자기 공명 영상, 출생 후 신생아의 영상 진단 및 조직 검사의 결과를 비교하였다.

본 29세 2-1-0-1 자궁 내 임신 34주의 산모는 정상 질식 분만력 있고 비수축 검사에서 3분 간격의 자궁 수축 소견 보여 입원하였다. 산모는 개인병원에서 산전 진찰 받던 중 초음파 검사에서 태아 복부 종괴 발견되어 본원으로 전원되었고 임신 32주에 본원에서 시행한 초음파 검사에서 우측 신장과 간 사이에 $7.7 \times 5.0 \times 7.1$ cm 크기의 복합 에코 종괴의 소견 보여 부신 종양, 간 종양이 의심되었다 (Fig. 1).

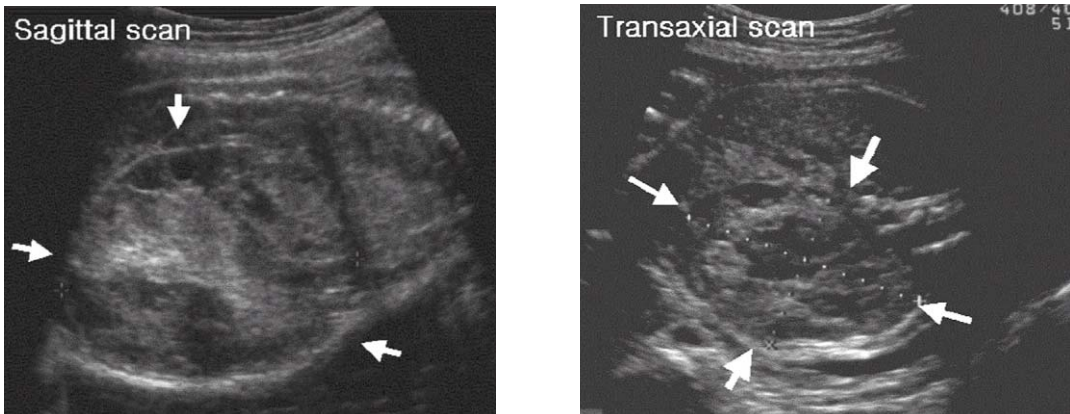
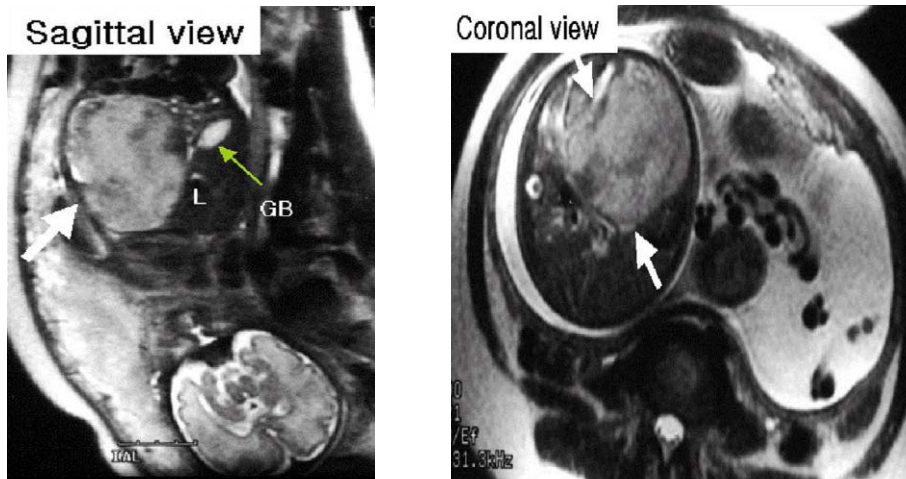


Fig. 1. Ultrasonography shows complex echogenic mass between fetal right kidney and liver.



(L; liver, GB; gall bladder)

Fig. 2. MRI shows large solid mass lesion in left side abdominal cavity originating from left lobe of liver, mostly like hemangioma.

임신 33주 시행한 자기 공명 영상에서는 간의 좌측엽에서 기원하는 8.2×7.1×6.3 cm 크기의 종괴의 소견 보여 태아 간 혈관 내피종, 태아 간아세포종이 의심되었다 (Fig. 2).

산모는 제왕 절개술로 남아 2540 gm을 분만하였고 생후 2일째 간의 좌측 측부 분절절제술 시행하였으며 수술 후 병리학적 소견은 간의 혈관 내피종 (hemangioendothelioma)이었다.

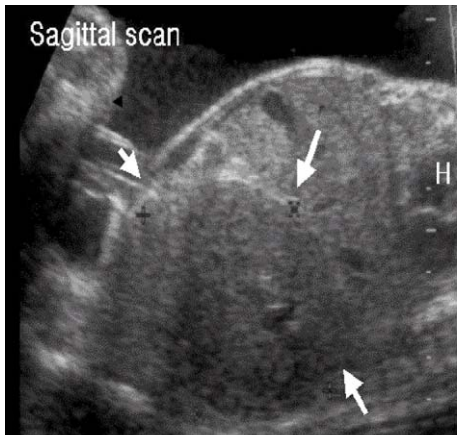
증 례 2

본 28세 1-0-0-0 산모는 개인 병원에서 산전 진찰 받아 오다 임신 29주에 시행한 초음파 검사상 태아 복부 종양 소견 보여 본원으로 전원되었다. 본원에서의 임신 30주

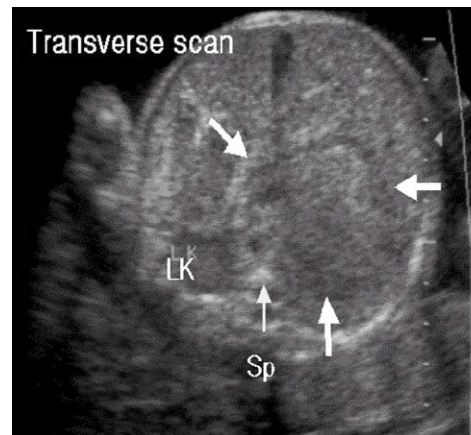
의 초음파 검사에서 6.6×5.1 cm 크기의 경계가 명확한 복합 에코 종괴 소견으로 우측 신 종양 의심되었고 (Fig. 3) 그 후 임신 30주에서의 자기 공명 영상에서는 장경 7 cm 크기의 우측 신장에서 기원된 종괴 소견 보였으며 이는 월름씨 종양과, 선천성 중배엽성 신종양이 의심되었다 (Fig. 4).

산모는 제왕 절개술로 1880 gm 여아를 분만하였으며 생후 2일째 촬영한 단순 복부 사진에서 오른쪽 복부에서 발견되는 연부 조직 종괴로 인해 장이 좌측으로 편향되어 있었고 이로 인한 기계적 소장의 팽창이 의심되었다.

신생아는 생후 10일째 우측 완전 신장 절제술 시행하였으며 수술 후 병리학적 소견은 중배엽성 신종양 (mesoblastic nephroma)이었다.

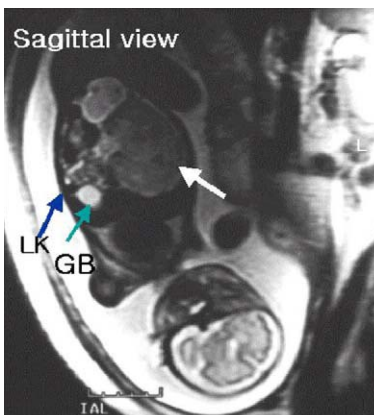


(H; heart)



(LK; left kidney, Sp; spine)

Fig. 3. Ultrasonography shows 6.6×5.1 cm sized well- defined complex echogenic mass, most likely the right nephroma of fetus.



(GB; Gall bladder, LK; left kidney)

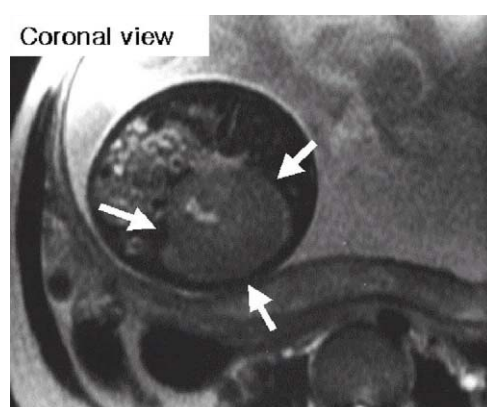


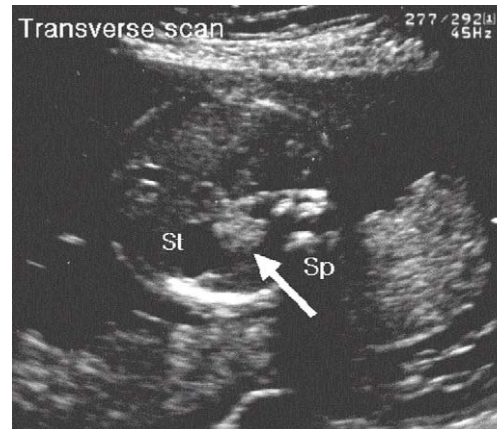
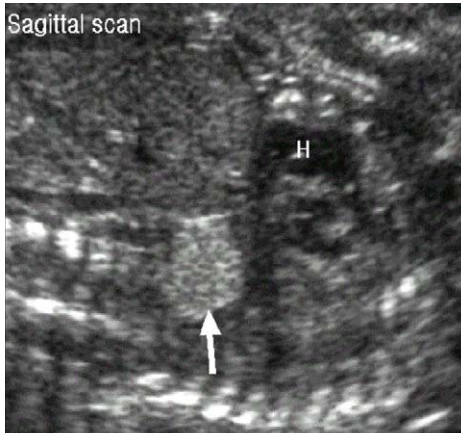
Fig. 4. 7 cm sized mass originating from right kidney, most likely Wilms' tumor, mesoblastic nephroma.

증 례 3

본 28세 1-0-0-0 산모는 개인 병원에서 산전 진찰 받아 오다 우연히 태아 복강 내 종괴 발견되어 본원으로 전원 되었으며 본원에서 임신 24주에 시행한 초음파에서 복강 내 폐분리가 의심되어 (Fig. 5) 임신 25주에 시행한 자기 공명 영상에서는 복강내 폐분리증, 태아 신경 아세

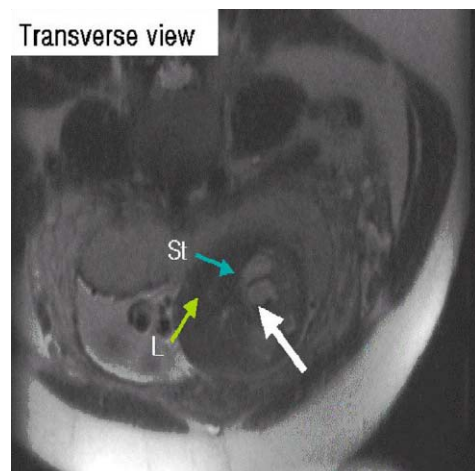
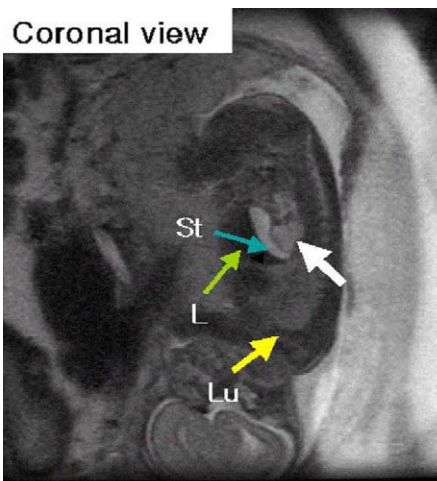
포종 의심되었다 (Fig. 6).

산모는 정상 질식 분만으로 여아 3260 gm 출산하였으며 생후 2일째 시행한 신생아의 컴퓨터 단층 촬영에서 횡격막내 폐분리증 진단 받았고 1개월 후 본원 소아 외과에서 복강내 종괴 절제술 받았다. 수술 후 병리학 적 소견은 복강내 폐분리증 (intraabdominal pulmonary sequestration)이었다.



(H; heart, St; stomach, Sp; spine)

Fig. 5. Ultrasonography shows that this echogenic mass lesion was suspected fetal lung sequestration.



(St; stomach, L; liver, Lu; lung)

Fig. 6. MRI shows 1.5×0.9 cm sized irregular shape mass above right kidney, most likely intraabdominal pulmonary sequestration.

증 례 4

본 26세 1-0-0-0 자궁 내 임신 40주의 산모는 금번 임신 이후 개인 병원에서 산전 진찰에서 태아 복강 내 종괴 발견되어 본원으로 전원 된 후 임신 35주에 시행한 초음파 검사에서 신장 종괴 소견 보였다. 본 산모는 자기 공명 영상은 하지 않았다.

산모는 정상 질식 분만으로 남아 3340 gm 출산하였으며 출생 후 시행한 신생아 컴퓨터 단층 촬영에서 우측 신경 아세포종 의심되었다 (Fig. 7). 출생 후 3일째 시행한 복부 종괴 생검의 병리학적 소견은 신경 아세포종 (neuroblastoma)이었다.



Fig. 7. MRI shows 3.5×3.5 cm sized solid mass compatible with neuroblastoma in right paravertebral space without vascular invasion.

고 찰

태아의 종양은 그 자체가 매우 드문 질환이고 태아 종양의 가장 흔한 형태인 유피 낭종 (dermoid cyst) 역시 매우 드문 질환이다.¹ 그러나 종양의 위치, 크기 그리고 그 기원에 따라 예후는 매우 달라 질 수 있다. 태아 종양 중 목이나 종격동에 생기는 종양은 진단은 어렵지 않으나

나쁜 예후를 가지고 있고 이에 반해 복부의 고형 종양은 진단은 쉽지 않으나 좋은 예후를 가지고 있다.⁵

신생아 복부 종괴의 2/3는 신장 기원이며 중배엽성 신종양, 율름씨 종양, 신경 아세포종 등이 있다. 중배엽성 신종양은 태아 신장 종괴 중 가장 흔하며^{6,7} 신기원성 악성 종양인 율름씨 종양은 비록 유아기에 가장 흔한 복부 악성 종양이지만 아직까지 태아에서 보고된 예가 없기 때문에 모든 태아의 신장 기원의 종양은 중배엽성 신종양이라 간주해도 무방하다.^{1,12} 그리고 신경 기원 종양이지만 위치상 부신에서 많이 발견되어 흔히 신기원성 악성 종양이라 분류되는 신경 아세포종은 신생아 악성 종양 중 가장 흔한 형태로 발병률은 7000-10000명 출생 당 1명이며 전체 신생아 악성 종양 중 20%를 차지하고 있다.^{1,8,9} 간 기원성 태아 복부 종양으로 간 혈관 내피 종양, 간 아세포종, 간 혈관종 등이 있는데 간 기원성 복부 종양의 2/3는 악성이다.⁸

그 외의 태아 복부 고형 종양으로는, 복강내 폐분리증 (abdominal pulmonary sequestration), 횡문 근육종 (rhabdomyosarcoma) 등이 있다.^{8,10}

이런 태아 복부 고형 종양은 초음파 검사로 조기 발견과 임신 중 추적 관찰이 가능하며 자기 공명 영상으로 추가적으로 태아 복부 종양의 기원과 종류를 알아내는데 도움을 받을 수 있다. 초음파 검사는 저렴한 가격과 시술과 동시에 진단이 가능하고 현재까지 태어나 산모에게 알려진 위험이 없기 때문에 산전 산모와 태아 상태를 평가하는 1차적인 영상 진단 방법으로 이용되어 왔다.^{1,3,11} 특히 초음파는 태아의 선천적 심장병 (congenital heart disease), 기관지 폐분리증 (bronchopulmonary sequestration)을 진단하는데 자기 공명 영상보다 유리하다. 또한 작은 뇌류 (small encephalocele)나 신경관 낭결손 (sac of neural tube defect) 혹은 크기가 작은 거미막 낭종 (small arachnoid cyst)과 같이 체액이 얇은 조직속에 있는 경우에도 자기 공명 영상 보다 관찰이 용이하다. 더구나 초음파는 칼라 도플러를 이용하여 병변의 혈류의 흐름을 한 눈에 볼 수 있다는 장점이 있다.^{1,12} 그러나 초음파는 비만 산모의 경우 지방 세포 조직에 의한 광선의 감쇄 현상으로 이미지의 질 저하가 일어날 수 있고 임신 말기에 태아가 산모의 골반 내 깊숙히 위치했을 경우 두개강의 관찰이 쉽지 않다는 단점이 있다. 또 양수 감소증이 있을 경우에 선명한 영상을 얻기 어렵고 임신 33주 이후에는 태아 골의 석회화로 인해 관찰이 제한될 수밖에 없는 한계를 지닌다.

이렇게 초음파 검사로 1차적인 선별 검사 후 초음파 검사만으로는 얻기 힘든 추가 적인 정보나 다른 질환과의 감별 진단이 필요한 경우 자기 공명 영상이나 컴퓨터 단층 촬영이 유용하게 이용될 수 있다. 그러나 컴퓨터 단층 촬영은 조영제가 필요하며 혈관의 흐름이 자기 공

명 영상 보다 잘 보이지 않으며 무엇보다도 태아에게 방사선 조사 효과가 있어 이용에 제한이 있다.⁸ 하지만 자기 공명 영상은 컴퓨터 단층 촬영의 이러한 단점을 극복하는 것 이외에도 초음파와 비교하여 태아의 신경계의 선천성 기형이나 출산 후 응급으로 수술이 필요한 선천성 횡격막 탈장 (congenital diaphragmatic hernia), 선천성 낭성선 기형 (congenital cystic adenomatoid malformation), 천미부 유피낭종 (sacroccocygeal teratoma), 상기도 폐쇄, 쌍태아간 수혈 증후군 (twin-twin transfusion syndrome), 신경계와 폐 성숙 등의 관찰에 용이하며^{13,14} 태아 복부 고형 종양의 경우에 있어서는 넓은 관찰면으로 인해 종양과 주위 조직과의 관계는 물론 전이의 정도는 물론 또 종양에 공급되는 혈관의 관찰까지도 할 수 있다.⁸ 또한 자기 공명 영상은 신경계의 종양이나 태아 폐성숙을 평가하는데 유용하고 다양하고 넓은 면의 영상 진단이 가능하므로 초음파 검사에서는 불가능하였던 여러 거대 종양이나 복합 선천성 기형의 진단에도 유리할 수 있다.^{2,3,15}

과거 spin-echo sequences를 이용한 자기 공명 영상 기법에서는 태아의 움직임으로 인해 진단의 어려움이 있어 산모와 태아의 진정 작용이 필요하거나 혹은 만삭에 가깝거나 양수 과소증이 있는 경우처럼 진정 작용 없이도 태아의 움직임이 적은 상황에서만 이용되었다.^{14,16,17} 하지만 최근에는 HASTE (Half-Fourier Acquisition Single slow Turbo spin Echo)나 EPI (Echo planar imaging)와 같은 fast-acquisition sequencing이 개발되어 촬영 시간을 1초 이하로 단축되었고 따라서 태아의 움직임으로 인한 영상 이미지의 질 저하에 대한 문제점을 극복할 수 있게 되었다.^{2,3,11,18,19} 앞에서 예시한 4번째 증례의 경우에도 만일 자기 공명 영상을 미리 시행했다면 산전에 정확한 진단을 얻었을 가능성이 더 높았으리라 사료된다.

결론적으로 산전 자기 공명 영상은 초음파 검사의 1차적 진단을 확인하고 감별 진단을 가능하게 함으로 정확한 진단에 도움이 될 수 있으며, 이를 통해 임상의로 하여금 동반 기형이나 염색체의 이상 평가, 임신의 유지 여부 임신 종료 시기 및 분만 방법을 검토가 가능하게 하고, 생명을 위협하는 선천성 기형에 있어서는 출생 직후 태아의 응급수술이나 빠른 처치를 가능하게 하여 궁극적으로 주산기 이환율과 사망률을 향상시키는데 도움이 될 수 있다고 사료된다.^{3,4,13,20,21}

- Callen PW, Filly RO, Feldstein VA, Levine D, Leung JWT, Hricak H, et al. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 4th edition, W.B. Saunders Company 2000; 517-50, 725-46, 935-72.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, et al. Williams Obstetrics In: General consideration and Maternal evaluation 21st edition. McGraw-Hill 2001; 1143-58.
- Levine D, Edelman RR. Fast MRI and its application in obstetrics. *Abdom Imaging* 1997; 22(6): 589-96.
- Levine D. Magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis. *Curr Opin Pediatr* 2001 Dec; 13(6): 572-8.
- Sbragia L, Paek BW, Feldstein VA, Farrell JA, Harrison MR, Albanese CT, et al. Outcome of Prenatally Diagnosed Solid Fetal Tumors. *Journal of Pediatric Surgery*. *J Pediatr Surg* 2001; 36(8): 1244-7.
- Pinto E, Guignard JP. Renal masses in the Neonate. *Biol Neonate* 1995; 68: 175-184.
- Irsutti M, Puget C, Baunin C, Duga I, Sarramon MF, Guitard J. Mesoblastic nephroma: Prenatal ultrasonographic and MRI features. *Pediatr Radiol* 2000; 30(3): 147-50.
- Pearl RH, Irish MS, Caty MG, Glick PL. The Approach to Common Abdominal Diagnoses in Infants and Children: Part II. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(6): 1287-326.
- Granata C, Fagnani AM, Gambini C, Boglino C, Bagnulo S, Cecchetto G, et al. Features and Outcome of Neuroblastoma Detected Before Birth. *J Pediatr Surg* 2000; 35(1): 88-91.
- Guzetta PC, Anderson KD, Altman RP, Newman KD, Schnitzer JJ. *Pediatric Surgery In: Schwarz SI, Spencer S, Galloway DF. Principles of Surgery. 17th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division 1998; 1715-832.*
- Coakley FV, Hricak H, Filly RA, Barkovich AJ, Harrison MR. Complex Fetal Disorders: Effect of MR Imaging on Management Preliminary Clinical Experience. *Radiology* 1999; 213(3): 691-6.
- D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 1993; 328(2): 114-20.
- Timothy M. D'Alton CM, Cendron M, Alman B, Goldberg MD, Klauber GT, et al. Prenatal Diagnosis and the Pediatric Surgeon: The Impact of Prenatal Consultation on Pediatric management. *J Pediatr Surgery* 1996; 31(1): 156-63.
- Powell MC, Worthington BS, Buckley JM, Symonds EM. Magnetic resonance imaging (MRI) in obstetrics II. Fetal anatomy. *Br J Obstet and Gynaecol* 1988; 95: 38-46.
- Fenton BW, Lin C-S, Ascher S, Macedonia C. Magnetic resonance spectroscopy to detect lecithin in amniotic fluid and fetal lung. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3): 457-60.
- Stark DD, McCarthy SM, Filly RA, Parer JT, Hricak H, Callen PW. Pelvimetry by magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* 1985; 144(5): 947-50.
- Johnson IR, Symonds EM, Kean DM, Worthington BS, Broughton Pipkin F, Hawkes RC, et al. Imaging the pregnant human uterus with nuclear magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(8): 1136-9.
- Weinreb JC, Lowe TW, Santos-Ramos R, Cunningham FG, Parkey R. Magnetic resonance imaging in obstetric diagnosis. *Radiology* 1985; 154: 157-61.
- Stazzone MM, Hubbard AM, Bilaniuk LT, Harty MP, Meyer JS, Zimmerman RA, et al. Ultrafast MR imaging of the normal posterior fossa in fetuses. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 835-9.
- Lee SH, Cho JY, Song MJ, Min JY, Han BH, Lee YH, et al. Prematal Ultrasound Finding Neoplasms. *Korean J Radiol* 2002; 3(1): 64-73.
- Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal Magnetic Resonance Imaging Enhances Fetal Diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998; 33(4): 553-8.

=국문초록=

목적 : 태아 질환의 산전 진찰에 있어 초음파검사가 중요한 역할을 해 왔으며, 또한 태아 종양 진단에 있어서도 초음파 검사가 핵심적이라고 할 수 있다. 최근 자기 공명 영상 진단 (MRI)이 태아 질환의 진단에 응용되는 바, 태아 복부 고형 종양 진단에 있어 초음파 검사와 자기 공명 영상 진단의 유용성을 평가하고자 한다.

연구 방법 : 1996년 1월부터 2002년 6월까지 산전 진찰을 위해 연세의대 세브란스병원 산부인과에 내원하여 산전 초음파 검사를 시행한 산모 중 초음파 검사에서 태아 이상 소견이 발견되었던 2,055예 중 태아의 복부에 고형 종양이 있었던 총 4예에서 산전 초음파 검사, 태아 자기 공명 영상 진단, 출생 후 신생아의 영상 진단 및 조직 검사의 결과와 비교하였다.

결과 : 첫번째 예에서는 초음파 검사상 부신 종양 혹은 간 종양, 자기 공명 영상 진단상 간의 혈관 내피 종양으로 진단 받고 출생 후 혈관 내피 종양으로 확진되었다. 두 번째 예에서는 초음파 검사 태아 자기 공명 영상 진단 및 출생 후 조직 검사 모두에서 증배엽성 신종양으로 일치하였다. 세 번째 예에서는 초음파 검사 및 자기 공명 영상 진단상 흉곽 외 폐 분리증으로 진단되었으며 출생 후 검사 소견도 동일하였다. 네 번째 예에서는 초음파 검사에서 신장 종양을 의심하였으나, 수술 후 부신의 신경아세포종으로 진단되었다.

결론 : 태아 종양은 매우 드문 질환이지만, 종양의 위치와 크기 그리고 기원에 따라 신생아 시기 예후에 중요하므로 태아 자기 공명 영상 진단 법을 추가로 시행하는 것이 진단의 향상을 기대할 수 있는 것으로 사료된다.

중심단어 : 태아 복부 고형 종양, 자기 공명 영상 진단, 초음파

자궁경부암에서의 COX-2와 VEGF 발현에 관한 연구

경희대학교 의과대학 산부인과학교실, *해부병리과학교실
박성재 · 이선경 · 이주희* · 김승보

=ABSTRACT=

Correlation of the Expression of COX-2 and VEGF in Cervical Squamous Cell Carcinomas

Seong Jae Park, M.D., Seon Kyung Lee, M.D., Joo Hee Lee, M.D.*,
Seung Bo Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Department of Obstetrics and Gynecology, Pathology College of Medicine,
Kyung-Hee University, Seoul, Korea*

Objective : The purpose of this study was to know the potential of growth, invasion and metastasis of uterine cervical cancer associated with neovascularization and to investigate whether the enhanced COX-2 (Cyclooxygenase-2) and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) expression is showed through CIS to invasive cervical cancer and to examine that COX-2 and VEGF expressions are associated with prognostically worse pathological variables and had a direct correlation with tumor MVD (microvessel density).

Methods : From January 1999 to December 2001, 45 paraffin-embedded cervical specimens were obtained by surgical resection in the Kyung Hee University Medical Center. The study group included 25 cases in invasive squamous carcinomas, 7 cases in microinvasive carcinoma, 9 cases in carcinoma in situ, 4 cases in the benign uterine diseases. All tissues were subjected to immunohistochemical staining for COX-2, VEGF and microvessel density (MVD), and immunostaining was scored using a four-point scale with (0) indicating no expression, (1) light staining, (2) moderate staining, (3) heavy staining.

Results : As the cervical tumorigenesis progressed, there was a significant increase of MVC (microvessel count) and COX-2 expression. There is a significant correlation between COX-2 and VEGF expression ($r_s=0.686$, $p<0.01$) in cervical neoplasms. There was no correlation between COX-2, VEGF expression and clinicopathologic factors in cervical cancer.

Conclusion : These findings provide evidence that the expression of COX-2 and VEGF is involved in the promotion of angiogenesis in cervical neoplasms and plays an important role in early invasion.

Key Words : COX-2, VEGF, Cervical cancer, MVD, Prostaglandin

혈관 생성 (angiogenesis)은 염증반응, 창상치유, 면역반응에서 관찰되어지며¹ 종양에서의 새로운 혈관의 성장은 종양의 성장과 전이를 위해 필수적이다.² 종양은 새로운 모세혈관의 성장없이 2-3 mm 이상 자라지 않는다는 것으로 알려져 있다.³ 이러한 혈관 신생과정은 종양에서 분화된 혈관 생성인자에 의해 활성화되어 종양 세포에서 분비되는 단백효소 (protease)에 의한 기저막의 분해와 혈관내피세포의 이동과 증식에 의한다.⁴

혈관 신생과정을 유발하는 혈관 생성인자는 섬유아세

포 성장인자 (basic fibroblastic growth factor), 태반 생성인자 (placenta growth factor), 표피 성장인자 (epidermal growth factor), 혈소판 유도 성장인자 (platelet-derived growth factor), 혈관내피 성장인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 등 20여종이 알려져 있다.^{5,6} VEGF는 혈관을 구성하는 상피세포의 분열을 촉진하여 혈관 투과성을 증가시켜 혈관생성에 관여한다.⁷ VEGF는 일차 종양에 의해 생산되어 혈관 내피세포에만 작용하며, 내피세포에 대한 가장 특이적인 유사분열물질로 종양 혈

관생성에 중요한 역할을 한다.⁸ 두 개의 VEGF 수용체인 fms-like tyrosine kinase (이하 Flt-1)와 kinase domain region (이하 KDR)은 인간의 내피세포에 거의 특이적으로 발견되며 새로운 혈관생성에 관련된 내피세포의 단백분해 과정, 이동, 증식을 중재한다.⁹ 따라서 VEGF와 그 수용체 모두의 발현은 종양의 혈관생성을 위해 필수적인 것으로 생각된다.

한편 암세포 발생에 있어서 염증반응이 다양한 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데,¹⁰ 염증반응에 의해 생산되는 cytokine, 앞서 언급한 growth factor들과 prostaglandin (PG)들이 종양 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지고 있으며, 특히 prostaglandin이 정상세포들보다 종양세포들에서 더 많이 형성되어지고, prostaglandin이 과발현되면 종양의 침습력 (invasiveness)이 증가됨이 보고되고 있다.¹¹ Prostaglandin을 합성하는 효소인 cyclooxygenase (COX)에는 COX-1, COX-2의 두 가지 isoform이 있다. 종양의 발생을 촉진하고 종양침윤을 증가시킨다고 생각되는 것은 COX-2인데,^{12,13} chromosome 1에 위치하는 위기상환 대기 유전자 (immediate-early gene)에 의하여 상승조절된 mRNA를 통하여 조절되는 유도가능 효소 (inducible enzyme)로서 주로 세포의 핵막 (nuclear envelope)에 존재한다. COX-2는 성장인자 (growth factor), cytokine, 종양촉진인자 (tumor promotor) 등에 의하여 유도되어 염증반응 및 병적상태에서 작용하는 prostaglandin을 합성하여 세포고사 (apoptosis)가 일어나지 않도록 억제하여 종양발생을 촉진시키고, 세포의 기질을 분해하는 효소인 MMP-2 (matrix metalloproteinase-2)를 활성화하여 종양침윤을 증가시킨다.¹⁴

이에 본 연구는 자궁경부 상피내종양과 침윤성 자궁경부암에서 VEGF, COX-2, 미세혈관수 (MVD, microvessel density) 등의 혈관생성인자들의 발현을 관찰하여 자궁경부 전암단계와 자궁경부암 진행에서 이러한 인자들이 중요한 역할을 하는지 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 1월부터 2001년 12월까지 경희대학교 산부인과에 내원하여 자궁경부암으로 진단받아 근치적 자궁절제술 또는 전자궁절제술을 시행한 환자 41명과 양성 질환으로 자궁적출술을 시행한 정상자궁경부 조직 4예를 대상으로 자궁경부조직절편을 채취하여 -70℃의 액체 질소에 냉동 보관하였다. 자궁경부암으로 수술을 시행한 연구군의 나이는 29세부터 76세까지 분포되어 있었으며 임상적 병기는 침윤암 I기 17예, II기 8예, 미세침윤

암 7예, 상피내암종 9예였으며, 조직소견상 편평상피 세포암이 23예, 선암 1예, 편평상피선암 1예였다.

2. 면역조직화학적 연구

1) COX-2 면역조직화학적 연구

자궁경부조직절편을 10% 중성포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 조직을 사용하여 통상적인 면역조직화학적 검색인 streptavidin-biotin peroxidase 검색법 (LSAB kit, Dako, Glostrup, Denmark)을 시행하였다. 면역염색의 극대화를 위하여 tyramide signal amplification (Dupont NEN Products, boston, MA)을 같이 사용하였고 일차항체는 COX-2 단클론성 항체 (BD Biosciences)을 1:100으로 희석하여 사용하였다. 간략하면 5 μm 두께로 파라핀 포매조직을 박절하고 59℃ 보온기에 30분간 처리 후 자일렌 (xylene)으로 5분간 탈파라핀 시킨 후 100%, 95%, 75% 알코올을 순차적으로 3분간 처리 후 증류수로 수세하였다. 10 mM citrate buffer에 조직절편을 담그고 극초단파를 이용하여 10분간 2회 끓인 후 내인성 과산화효소 (peroxidase)의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 PBS로 수세하고, 비특이적 결합을 억제하기 위하여 희석된 정상 염소혈청으로 처리하였다. 일차항체를 -4℃에서 밤새 반응시키고 PBS로 수세 후 biotin이 부착된 이차항체에서 20분간 반응시키고 수세 후 streptavidin peroxidase로 20분간 처리하였다. 이후에 tyramide를 10분간 처리 후에 다시 streptavidin peroxidase로 20분간 처리하였다. DAB (diaminobenzidine)를 5-10분간 도포하여 발색하고 10% Meyer's hematoxylin으로 대조염색후 광학현미경으로 관찰하였다. 면역조직화학적 염색결과는 면역반응의 염색강도와 염색된 세포의 수에 따라 음성 (0), 약양성 (light staining, 1), 중간양성 (moderate staining, 2), 강양성 (heavy staining, 3)으로 반정량적 판독을 하였다.

COX-2 단클론성 항체와 Rabbit anti-human VEGF 항체를 이용하여 면역조직 화학 염색을 시행하였다. 또한 factor VIII 항체를 이용하여 미세혈관밀도를 측정하였다. 면역조직화학적 염색결과는 면역반응의 염색강도와 염색된 세포의 수에 따라 음성 (0), 약양성 (light staining, 1), 중등도양성 (moderate staining, 2), 강양성 (heavy staining, 3)으로 반정량적 판독을 하였다.

2) VEGF 면역조직화학적 연구

대상환자로부터 수술 직후 획득한 자궁경부조직을 10% 중성포르말린 (formalin)으로 고정하고 파라핀 (paraffin)을 포매시킨 후 4 μm 두께의 절편을 만들어 슬라이드에 부착시킨 후 56도씨의 보온기에서 30분간 처리하고, Xylene으로 2회, ethanol로 4회 반복하여 탈파라핀화 한 후 내인성 peroxidase활성을 막기 위해 3%

hydrogen peroxidase로 15분간 항온반응 (incubation)시켰다. 조직절편에서 항원 표출을 위해 citrate buffer에 넣어 microwave oven에서 15분간 가온처리 하였다. 실온에서 20분간 식힌 후에 Tris 완충용액 (tris buffered saline, 이하 TBS, 50 mM, pH 7.4)으로 세척하였다. 조직내 비특이 항원을 차단하기 위해 normal horse serum에 5분간 반응시켰다. Rabbit anti-human VEGF antigen을 1차 항체로 사용하여 부착한 후 1시간 동안 반응시킨 후 TBS로 세척하였다. DAKO사의 Labelled Streptavidin biotin (LSAB) kit를 사용하여 10분간 반응시킨 후 TBS로 세척하고 Diaminobenzidine tetrahydrochloride로 10분간 발색하였다. 물로 세척한 후 Harris hematoxylin으로 대조 염색한 다음 봉합하여 슬라이드 제작 후 현미경으로 관찰하였다. 염색결과와 판독은 광학 현미경하에서 세포질이 진한갈색으로 염색된 세포를 양성으로 하였으며, 각 예마다 염색이 가장 강하게 반응한 부위와 염색이 가장 약한 부위를 고려하여 광학 현미경의 400배율의 시야에서 10×10 격자를 사용해 500개의 종양세포 중 양성으로 염색된 세포를 산출하였다. 면역조직화학적 염색결과는 면역반응의 염색 강도와 염색된 세포의 수에 따라 음성 (0), 약양성 (light staining, 1), 중등도양성 (moderate staining, 2), 강양성 (heavy staining, 3)으로 반정량적 판독을 하였다.

3) 미세혈관밀도의 측정

미세혈관 수의 측정은 세정맥 및 모세혈관만을 포함시켰으며 factor VIII에 양성인면서 인접 세포군과 명백하게 분리되는 한 개의 내피세포 혹은 내피세포군을 하나의 혈관으로 하였다. 40배율 시야에서 탐색한 후 단위 면적당 미세혈관 수가 가장 많은 3개의 시야를 선택하여 200배율에서 혈관의 수를 셈하고 그 평균치를 산출하여 대표치로 사용하였다 (Fig. 1).

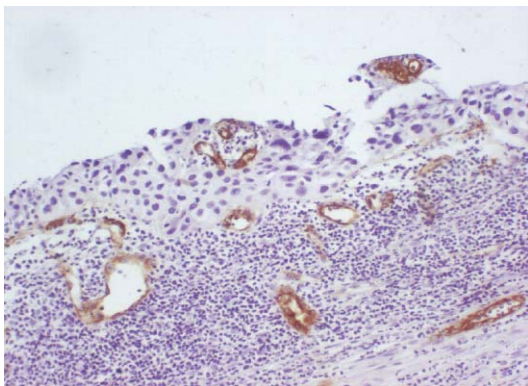


Fig. 1. Immunohistochemical staining for factor VIII.

결 과

1. 자궁경부병변에서의 COX-2 발현

종양내의 COX-2의 면역반응을 살펴본 결과, 종양세포와 주변세포에 산재하여 면역반응이 관찰되었는데 특히 기질 침윤부위에서 강양성반응이 관찰되었다 (Fig. 2). 전체 45예 중, 강양성 반응이 11예, 중등도양성 14예, 약양성 13예, 음성 7예를 보였다. 조직소견의 암화과정이 진행함에 따라 면역반응의 강양성 반응의 빈도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다 (Table 1).

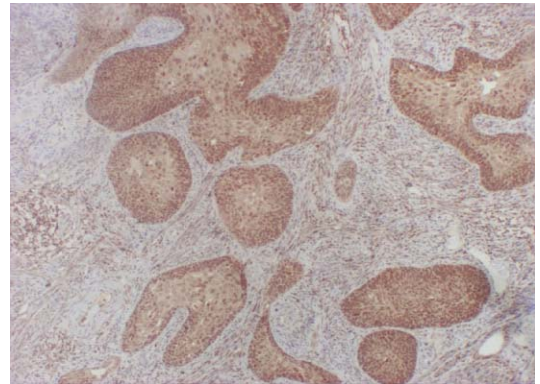


Fig. 2. Immunohistochemical staining for COX-2. This shows focal heavy staining. Positive staining seen dominantly in the cytoplasm and cell membrane (×40).

2. 자궁경부병변에서의 VEGF 발현

종양내의 VEGF 면역반응을 살펴본 결과, 종양세포의 세포핵이나 종양주변의 간질세포보다는 종양세포의 세포질과 세포막에서 주로 양성반응이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 전체 45예 중, 강양성 반응이 2

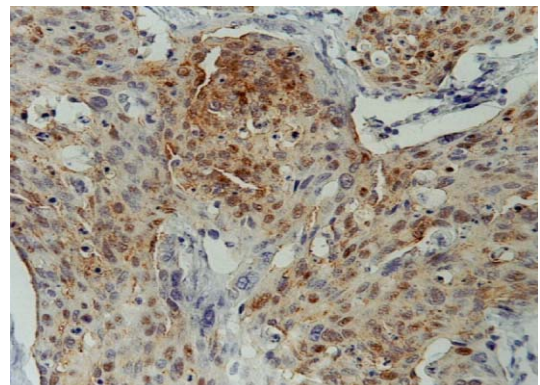


Fig. 3. Immunohistochemical staining for VEGF in uterine cervical squamous cell carcinoma. Positive staining is seen dominantly in the cytoplasm and cell membrane (×100).

예, 중등도양성 10예, 약양성 26예, 음성 7예를 보였다. 역시 조직소견의 암화과정이 진행함에 따라 면역반응의 반응정도가 강해지는 것을 볼 수 있었으나 COX-2에 비해서 통계학적 의의는 미약했다 (Table 1).

Table 1. Association of the Expression of COX-2, VEGF and MVC in Cervical Neoplasm

	Normal (n=4)	CIS (n=9)	MIC (n=7)	SCC (n=25)	p-value
MVC					
Low (<40)	4	9	5	4	
High (≥40)	0	0	2	21	<0.001
COX-2					
Low (<2)	4	7	2	7	
High (≥2)	0	2	5	18	0.006
VEGF					
Low (<2)	4	9	4	16	
High (≥2)	0	0	3	9	0.079

CIS: carcinoma in situ, MIC: microinvasive carcinoma, SCC: invasive squamous cell carcinoma, MVC: microvessel count.

3. 자궁경부병변에서의 미세혈관밀도와 COX-2, VEGF 발현과의 관계

미세혈관밀도는 자궁병변의 정도가 진행함에 따라 의미있게 증가하는 경향을 보였고 (Table 1), 스피어맨 상관계수로 분석하였을 때 COX-2의 발현과 미세혈관밀도 사이에 의미있는 상관관계를 확인할 수 있었으며 ($p=0.001$,

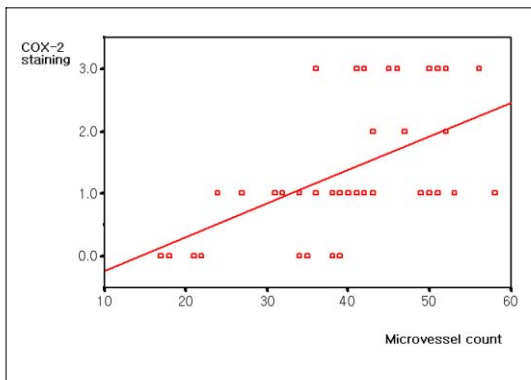


Fig. 4. Significant positive correlation between COX-2 expression and MVD was found in cervical neoplasm ($p=0.001$, $r_s=0.584$).

$r_s=0.584$, Fig. 4), VEGF의 발현과의 사이에서도 의미있는 상관관계를 관찰할 수 있었다 ($p=0.001$, $r_s=0.509$).

4. 자궁경부암에서의 COX-2 및 VEGF 발현의 임상조직학적 요인과의 관계

자궁경부암 25예에서 환자의 나이, 종양조직의 유형 및 분화도, 림프 혈관강 침윤, 림프절 전이 유무, 종양의 크기 및 침윤 정도에 따른 COX-2 및 VEGF 발현의 정도는 통계학적으로 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 2).

고 찰

현재까지 알려진 자궁경부암의 주요한 원인은 인유두종 바이러스 (Human papilloma virus, HPV)으로 밝혀졌지만,^{15,16} HPV 만으로는 자궁경부의 암화과정을 모두 설명하기 어렵다. 따라서 자궁경부상피내암의 암화과정에 관련되리라 생각되는 다양한 암유전자, 종양억제유전자, 염색체변이, 호르몬, cytokine, 성장인자 등이 계속 연구되고 있다.

혈관 생성 (angiogenesis)은 기존의 혈관에서 새롭게 발생하는 혈관들의 형성을 의미하며, 이러한 신생혈관 생성은 태생시기부터 기관의 형성 및 분화에 필수적인 과정으로서 성인의 상치 치유과정이나 생식기능에도 필수적이다.¹⁷ 자궁내막이나 난소에서 혈관의 내피세포의 전환은 난소의 배란주기에 맞춰서 급속하게 이루어진다. 따라서 악성변성의 전환도 아주 빠르게 이루어지는데 이러한 것이 종양 성장의 급속한 가속에 기여한다.¹⁸ 종양세포의 증식을 조절하는 유전자와 종양의 성장 및 전이에 영향을 주는 종양의 생물학적 특성에 대한 연구가 최근에 활발하게 이루어지고 있는 가운데 새로운 혈관의 형성 없이는 1-3 mm 이상의 크기로 종양의 성장이 될 수 없다는 보고가 있는 후 신생혈관 생성은 악성 종양세포의 증식 및 침윤과정, 혈행성 전이 등에 필수적인 요소로 인정되고 있다.¹⁹

COX (Cyclooxygenase) 효소는 NSAID의 주된 작용 효소로서 중요성이 제기되고 있다. 역학적 연구들에 의하면 NSAID를 복용하는 사람들에서 대장암의 발생이 낮다는 보고들^{20,21} 이후, 대장의 가족성 용종증 (familial adenomatous polyposis, FAP)에서 NSAID가 용종의 숫자와 크기를 줄인다는 것과 동물실험에서 NSAID가 대장암 발생을 억제한다는 사실이 확인되고 있다.^{22,23} COX와 NSAID의 관계에 대한 근거는 FAP의 종양억제유전자인 APC 만이 변이된 쥐에 비하여 APC, COX-2 유전자 모두가 변이된 쥐의 경우에 용종의 발생이 85% 감소되었고,²⁴ 대장암,²⁵ 위암,²⁶ 식도암,²⁷ 췌장암,²⁸ 유방암²⁹ 등 여러 종양에서 COX-2의 과발현이 보고되고 있다.

Table 2. Correlation of the Expression of COX-2 and VEGF with Clinicopathological factors of the cervical cancer

	COX-2 Expression			VEGF Expression		
	Low (<2)	High (≥2)	p-value	Low (<2)	High (≥2)	p-value
FIGO stage						
I	5	12		10	7	
II	2	6	NS	6	2	NS
Differentiation						
Well	1	9		4	6	
Moderate	5	8		10	3	
Poor	1	1	NS	2	0	NS
Tumor size						
<4 cm	4	14		10	8	
≥4 cm	3	4	NS	6	1	NS
Depth of invasion						
≤1/3	1	2		2	1	
≤2/3	3	11		8	6	
≤3/3	3	5	NS	6	2	NS
LN involvement						
(-)	5	16		13	8	
(+)	2	2	NS	3	1	NS
LVS involvement						
(-)	3	9		6	6	
(+)	4	9	NS	10	3	NS

LN: lymph node, LVS: lymphovascular

자궁경부암에서의 COX-2 과발현에 관한 발표들도 계속되고 있는데 Gaffney 등은 자궁경부 편평세포암 또는 선세포암 환자에서 83%에서 COX-2 양성반응을 71%에서 강양성의 COX-2 면역반응을 보고하였고, COX-2 양성반응의 정도에 따라 5년 생존율과도 유의한 관계가 있다고 보고하였다.³⁰ Kulkarni 등도 13명의 자궁경부암 환자 중 12명에서 COX-2 양성반응을 보고하였다. 국내에서는 민 등이 21예의 자궁경부암 환자 전부에서 COX-2 양성반응을 관찰하였고, 52.4%에서 강양성 발현을 보고하였다.³² 본 연구에서는 자궁경부암 및 미세침윤암 34예에서 모두 양성 반응을 보였으며 67%에서 중증도 이상의 면역반응을 보였으며 자궁경부상피내암 9예 중 6예에서 COX-2 양성 반응을 보였으며 중증도 이상의 반응은 22%, 정상조직에서는 4예 모두가 음성반응을 보여 빈도 상 뚜렷한 차이를 보였다 ($p<0.01$).

이러한 COX-2와 혈관신생 (angiogenesis)의 관련성에 대한 논문이 보고되고 있으며,^{33,34} 기질세포에서 생성되는 COX-2가 혈관신생과 관련된다는 연구가 있다.³⁵ 혈관신생과 관련하여 COX-2의 작용기전은 이 COX-2가 혈관신생인자인 VEGF의 발현을 일으키는 중요한 유발요소이며, COX-2가 thromboxane A₂, PGE₂, PGI₂의 생성을 유발하면 이들 물질이 혈관내피세포의 이동과 증식에 관여하고, 또 Bcl-2나 Akt 유전자를 활성화시켜 혈관내피세포의 apoptosis를 억제한다는 이론 등이 제시되고 있다.³⁶

혈관투과성 인자 (vascular permeability factor)라고도 불리는 VEGF (vascular endothelial growth factor)는 동맥, 정맥, 그리고 림프선에서 분화되어 혈관 내피세포에서 선택적으로 세포분열을 촉진시키며 혈관의 분화 및 생성에 중요한 역할을 하며, 미세혈관 투과율을 높이고 조직

응고 인자의 활성을 유도하여 혈관의 투과성을 증가시킨다.³⁷ 이러한 VEGF 유전자의 발현 조절인자 중 혈중 산소농도가 중요한 역할을 하는데, 낮은 혈중 산소 농도에 노출시 VEGF mRNA의 발현이 급속히 유도되는데 다형성 교모세포종 (glioblastoma multiforme)와 같이 심각한 괴사부위를 갖는 종양에서 발현이 특히 증가한다.³⁸ VEGF mRNA는 폐, 갑상선, 유방, 내장관계, 신장 및 방광, 그리고 난소와 자궁경부 등 대부분의 종양에서 현저한 혈관생성 조절작용을 하는 것으로 알려져 있다.³⁹ VEGF mRNA의 과발현이 종양의 혈관생성 및 악성화, 괴사등과 밀접한 연관을 갖는데 종양세포 내에서 특이적으로 발현하게 된다. 하지만 VEGF 면역화학염색을 하게 되면 종양세포뿐 아니라 주변혈관에서도 염색이 되는데 이는 종양에서 분비된 VEGF가 표적세포내로 축적되기 때문이다. Toi 등은 유방암에서 VEGF 발현과 미세혈관밀도가 밀접한 관계를 보이며 종양의 초기발생과 재발에 영향을 끼치는 것으로 보고하였다.⁴⁰ 또한 Gaffney 등의 최근의 보고에 의하면 VEGF 발현이 자궁경부암 예후에 독립적인 변수로서 작용한다고 보고하였다.⁴¹ 하지만 이등에 의하면 임상병리학적 예후인자들과 밀접한 상관관계를 보이지 않는다고 보고하였다.⁴² 김 등도 VEGF발현이 임상병리학적 예후인자들과 긴밀한 관계를 보이지 않는다고 발표하였다.⁴³ 이번 연구 역시 VEGF 발현이 COX-2 발현과 미세혈관밀도와 상관관계를 보여주긴 하였지만 임상병리학적 예후인자들과의 관련성을 보여주지 못했다.

이번 연구를 통해서 자궁경부암 및 전암병변에서 COX-2의 발현과 VEGF 발현, 그리고 미세혈관밀도사이의 상관관계를 확인할 수 있음에 따라 침윤성 자궁경부암 병변의 진행에 있어서 혈관신생이 병변의 진행에 있어 중요한 역할을 하며 이러한 혈관신생에 관여하는 것에 COX-2와 VEGF가 밀접히 관련되어 있음을 확인할 수 있었다. 향후 COX-2 발현의 정량적인 연구가 추가로 이루어져야 하겠고, 또한 COX-2와 VEGF 사이의 상호기전에 대한 분자생물학적 연구결과가 기대된다. 또 나아가서 자궁경부암에서 암화방지를 위한 화학적 예방 및 자궁경부암 치료 연구에서 COX-2와 VEGF가 중요한 대상이 될 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Weidner N. The relationship of tumor angiogenesis and metastasis with emphasis on invasive breast cancer. In: *Advances in pathology*, Chicago: Mosby-Year Book 1992; 5: 101-22.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985; 43: 175-203.
3. Connolly DT. Vascular permeability factor. a unique regulator of blood vessel function. *J Cell biochem* 1991; 47: 219-23.
4. Folkman J. Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. *Nature* 1980; 288: 551-6.
5. Ishikawa F, Miyazono K, Hellman U, drexler H, Wernstedt C, Hagiwara K, et al. Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet derived endothelial cell growth factor. *Nature* 1989; 288: 557-62.
6. Tischer E, gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, et al. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res commun* 1989; 165: 1198-206.
7. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Angiogenesis and metastasis-Correlation in invasive breast carcinoma, *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8.
8. Zhang HT, Crafe P, Scott PA, Ziche M, Weich HA, Harris AL, et al. Enhancement of tumor growth and vascular density by transfection of vascular endothelial cell growth factor into MCF-7 human breast carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 213-9.
9. Marme, D. Tumor angiogenesis: the pivotal role of vascular endothelial growth factor. *World J Urol* 1996; 14: 166-74.
10. Ness RB, Cottréau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1459-67.
11. Aitokallio-Tallberg AM, Viimikka LU, Ylikorkala RO. Increased synthesis of prostacyclin and thromboxane in human ovarian malignancy. *Cancer Res* 1988; 48: 2396-8.
12. Subbaramaiah K, Zakim D, Weksler BB, Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase: an novel approach to cancer prevention. *Proceedings Society Experi Biol Medic* 1997; 216: 201-10.
13. Arslan A, Zingg HH. Regulation of COX-2 gene expression in rat uterus in vivo and in vitro. *Prostaglandins* 1996; 52: 463-81.
14. Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and downregulates bcl-2 expression in LNCaP cells. *Cancer Research* 1998; 10: 4245-9.
15. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, G Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of HPV in cervical cancer: a world-wide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
16. errington CS. HPV and cervical neoplasia. II. Interaction of HPV with other factors. *J Clin Pathol* 1995; 48: 1-6.
17. Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factor. *Science* 1987; 235: 442-7.
18. Denekamp J. Vascular as a target for tumor therapy. *Prog Appl Microcirc* 1984; 4: 28-38.
19. Folkman J, Hochberg M. Self-regulation of growth in three demensions. *J Exp Med* 1973; 138: 745-53.
20. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr, Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group, *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 912-6.
21. iovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-14.
22. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part II). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1609-20.
23. Boolbol SK, Dannenberg AJ, Chadburn A, Martucci C, Guo XJ, Ramonetti JT, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression and tumor formation are blocked by sulindac in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1996; 56: 2556-60.
24. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase-2(COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-9.
25. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-8.
26. istimäki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 1276-80.
27. immermann KC, Sarbia M, Weber A, Borchard F, Gabbert HE, Schörör K. cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 198-204.
28. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, et al. Cyclooxygenase-2 expression in up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 987-90.
29. Hwang D, Scollard D, byrne J, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1

- and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 455-60.
30. Gaffney DK, Holden J, Zempolich K, Murphy KJ, Dicker AP, Dodson M. Elevated COX-2 expression in cervical carcinoma: reduced cause-specific survival and pelvic control. Am J Clin Oncol. 2001 Oct; 24(5): 443-6.
 31. Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, Liapis H, Koki AT, Masferrer JL, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. Clin Cancer Res. 2001 Feb; 7(2): 429-34. Related Articles, Links
 32. 민봉식, 손우석, 장기택, 이성원, 김홍배, 이용우 등 자궁경부암에서 Cyclooxygenase-2의 발현과 혈관신생. 대한산부회지 2002; 45: 399-403.
 33. Tsuji M, Kawano S, Tsuji S, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. Cell 1998; 93: 705-16.
 34. Sawaoka H, Tsuji S, Tsuji M, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S, et al Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduced tumor growth in vivo. Lab Invest 1999; 79:1469-77.
 35. Williams CS, Tsuji M, Reese J, Dey SK, DuBios RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. J Clin Invest 2000; 105: 1589-94.
 36. Gately S. The contribution of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. Cancer Metast Rev 2000; 19: 19-27.
 37. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perricci CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor which promotes ascites fluid accumulation. Science 1983; 219: 983-5.
 38. Minchenko A, Bauer T, Salceda S, Caro J. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and vivo. Lab Invest 1994; 71: 374-9.
 39. Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries. Cancer Res 1994; 54: 276-80.
 40. Toi M, Hoshina S, Takayanagi T, Tominaga T. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer. Jpn J Cancer Res 1994 Oct; 85(10): 1045-9.
 41. Gaffney DK, Haslam D, Tsoodikov A, Hammond E, Seaman J, Holden J, et al. Epidermal growth factor receptor(EGFR) and vascular endothelial growth factor(VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Jul 15; 56(4): 922-8.
 42. 염윤석, 이선경, 지성길, 이주희, 김승보. 자궁경부암에서 혈관 내피 성장인자(VEGF) 및 VEGF mRNA의 발현에 대한 연구. 대한산부회지 2002; 45: 89-96.
 43. Kim MH, Seo SS, Song YS, Kang DH, Park IA, Kang SB, Lee HP. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 associated with expression of VEGF in primary cervical cancer and at metastatic lymph nodes. Gynecol Oncol 2003 Jul; 90(1): 83-90. Related Articles, Links

=국문초록=

목적 : 자궁 경부암을 포함하여 여러 악성 종양에서 cyclooxygenase-2 (COX-2)의 과발현이 종양형성의 단계에 관련 있다고 보고되고 있다. COX는 prostaglandin형성에 관여하는 효소인데 두 가지 이성체가 알려져 있다. 평소에는 정상조직에서는 거의 발현되지 않는 혈관신생과 관련하여 종양형성에 관여하는 COX-2의 과발현의 유발은 조직의 저산소증에 의해 조절되는 것으로 알려져 있으며, 이런 저산소증은 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 발현을 유발한다고 한다. 이에 저자들은 자궁경부암중 침윤성암 25예, 미세침윤성암 7예, 그리고 상피내암종 9예의 조직에서 COX-2 및 VEGF의 과발현과 미세혈관밀도의 상관관계를 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 1999년 1월부터 2001년 12월까지 경희대학교 산부인과에서 자궁경부암으로 진단받은 41예와 정상자궁경부 조직 4예를 대상으로 COX-2 단클론성 항체와 Rabbit anti-human VEGF 항체를 이용하여 면역조직 화학 염색을 시행하였다. 또한 factor VIII 항체를 이용하여 미세혈관밀도를 측정하였다. COX-2와 VEGF의 면역조직화학적 염색결과는 면역반응의 염색 강도와 염색된 세포의 수에 따라 음성 (0), 약양성 (light staining, 1), 중간양성 (moderate staining, 2), 강양성 (heavy staining, 3)으로 반정량적 판독을 하였다.

결과 : COX-2 면역반응은 상피세포 기저막과 암 침윤부위가 특히 강하게 발현되는 것을 볼 수 있었다. 그리고 상피내암종, 미세침윤성 자궁경부암, 침윤성 자궁경부암으로 갈수록 강양성의 반응도가 증가하는 것을 관찰할 수 있었고 ($p=0.006$), VEGF 면역반응 역시 암이 진행할수록 양성의 빈도가 증가하는 경향을 확인하였다 ($p=0.079$). 이들 COX-2 면역반응과 VEGF 면역반응은 상관관계가 있는 것으로 확인되었다 ($r_s=0.686$, $p<0.01$). 또한 이들의 면역반응은 미세혈관 밀도와 상관관계를 보이는 것으로 관찰되었다.

결론 : COX-2와 VEGF의 발현이 자궁경부 종양의 발생초기 단계에 중요한 상호역할을 하는 것으로 사료된다.

중심단어 : COX-2, VEGF, Cervical cancer, MVD, Prostaglandin

국소적으로 진행된 자궁경부암에서 동시 항암화학방사선 치료의 독성 비교

아주대학교 의과대학 산부인과학교실, *치료방사선과학교실
장혜진 · 유희석 · 전미선* · 장기홍 · 이정필

=ABSTRACT=

Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy Regimen Toxicities in the Treatment of Loco-Regionally Advanced Cervical Cancer

Hye Jin Chang, M.D., Hee-Sug Ryu, M.D., Mi Sun Chun, M.D.*,
Ki-Hong Chang, M.D., Jung Pil Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, *Department of Radiation Oncology
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Objective : Concurrent chemoradiotherapy is the idea where the chemotherapeutic agent acts as a radiosensitizer thus producing a synergistic effect between radiotherapy and chemotherapy. We evaluated the efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in loco-regionally advanced cervical cancer patients.

Methods : The medical records were retrospectively reviewed for 24 patients who underwent CCRT (cisplatin 70 mg/m² on day 1, 29; 5-FU: 1000 mg/m² on day 2-5 and 30-33×4 cycles), 26 patients who underwent weekly CCRT (cisplatin: 40 mg/m²×6 weeks) and 62 patients who had underwent radiation therapy alone for loco-regionally advanced cervical cancer at Ajou University Hospital. Toxicity was assessed according to the Gynecologic Oncology Group toxicity criteria. Statistical analysis was performed with chi-square test.

Results : 2 year overall survival rate of patients only treated with RT was 75.0% (39/52). When this was compared to CCRT, 83.3% (20/24) with monthly CCRT and 88.5% (23/26) with weekly CCRT of 2 year overall survival rates were attained. Recurrence rates were measured 2 years after each therapy done, they were 30.8% (16/52) with RT, 25.0% (6/24) with weekly CCRT, and 23.1% (6/26) monthly CCRT. During CCRT, grade 3 and 4 acute complication rates of nausea/vomiting (20.8% vs. 3.8%) and leukocytopenia (29.1% vs. 15.4%) was significantly higher in monthly group compared to weekly group ($p<0.05$). Weekly group had more patients who completed planned therapy compared to monthly group (70.9% vs. 84.6%).

Conclusion : CCRT improved overall survival rates and disease-free survival rate, but in some cases increased acute toxicity, and it is suggested that CCRT may be advantageous compared to radiation therapy for loco-regionally advanced cervical cancer. Weekly CCRT does not seem to afford distinct advantages in terms of acute toxicities over monthly CCRT, except for possible better patient compliance. Due to small size sample and short duration of follow up, further study of a large group of patients and the long survival rate is necessary.

Key Words : Loco-regionally cervical cancer, Concurrent chemoradiotherapy, Weekly, Toxicity

자궁경부암은 2001년 보건복지부 통계상 점차 감소하는 추세이지만 아직도 우리나라 여성에서는 서구에 비해 유방암, 위암, 대장암에 이어 네 번째로 흔한

암 (10.1%)으로 보고되고 있다.¹ 1943년 George N. Papanicolaou에 의하여 제시된 자궁경부 세포진 검사라는 선별검사가 시행되고 자궁경부암에 대한 인식의 향상으

접수일 : 2003. 12. 18.
주관책임자 : 유희석

연구 대상 및 방법

로 지난 50년간 자궁경부암의 이환률 및 사망률은 전 세계적으로 급격한 감소를 보였다.^{2,3} 하지만 최근 들어 자궁경부암의 감소 양상이 차츰 둔화되고 있을 뿐만 아니라 아직도 개발도상국가와 아프리카에서는 여성의 가장 흔한 암 중의 하나이다.^{2,4} 이러한 자궁경부암의 치료는 초기 병기에서는 크게 수술 혹은 방사선 치료가 주된 것이나 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료는 방사선 치료뿐만 아니라 항암화학치료가 개발되면서 이들의 조합으로 생존률을 향상시키는 노력이 시도되고 있다. 그러나 기존 치료법들의 효과에 대한 명확한 비교연구가 없어 표준요법의 선택에 있어서 혼란이 많고, 각 기관마다 나름대로의 적응증으로 치료를 하고 있는 실정이다.

1999년 Gynecologic Oncology Group (GOG)이 주관한 여러 임상 연구 결과가 알려지면서 동시 항암화학방사선치료가 국소적으로 진행된 자궁경부암 치료에 있어서 방사선 단독 치료보다 국소 재발률을 감소시키고, 생존율을 향상시킨다는 사실을 확인하였다.⁹⁻¹³ 이에 1999년 National Cancer Institute에서는 국소적으로 진행된 병기 IIb-IVa에서 방사선 단독 치료보다 동시 항암화학방사선 치료를 일차 표준 치료로 권장하였고, 병기 I에서도 수술 후 재발 고위험 군에서는 보조적 치료로 사용함으로써 생존율의 향상을 얻을 수 있음을 발표하였다.

동시 항암화학방사선치료에서는 방사선 치료의 효과를 높이고자 방사선 감각제로서 항암제가 투여되는데, 자궁경부암에서는 Platinum계열의 cisplatin이나 hydroxyurea, 5-fluorouracil 등이 주로 쓰인다. 방사선 감각제의 역할을 하므로 부작용을 최소화하면서 방사선에 대한 암세포의 반응을 높이는 적절한 항암제의 용량 및 투여기간이 필요하다. 이론적으로는 방사선 치료를 시행하는 동안 치료를 보류하지 않을 정도의 부작용이 발생하는 정도에서 일정한 혈중 농도를 유지하는 것이 가장 바람직하나, 임상적으로 유용한 투여방법으로는 매주, 매 3주마다, 혹은 매 3주마다 5일씩 매일 투여하는 방법 등이 있다. Rose 등은 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 cisplatin 매주 치료군과 매 3주 치료군 간의 생존율 차이는 없다고 보고하였다.¹⁰

모든 치료에 있어서 우리가 얻고자 하는 효과가 있는 반면, 원치 않는 결과를 얻을 수도 있다. 항암치료에 있어서 그 약제의 부작용이라 할 수 있다. 이러한 부작용은 단순히 환자에게 불편함을 주는 것에 그치지 않고 치료의 순응도 및 부작용으로 인한 치료 보류 등으로 치료 효과에까지 영향을 줄 수 있다.

이에 본 연구에서는 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자들에 대한 치료로써 동시 항암화학방사선치료의 방법에 따른 (weekly vs. monthly) 효용성 및 부작용을 비교하여 환자들의 순응도가 높은 적절한 방법을 찾아보고 그 임상적 유용성을 알아보고자 한다.

1. 연구 대상

1998년 1월부터 2001년 9월까지 아주대학교병원 산부인과에서 조직검사를 통해 자궁경부암으로 확진받고 방사선 치료를 시행 받은 182명의 환자들 중에서 임상적 병기 (FIGO) IIb에서 III의 진행된 자궁경부암으로 진단된 환자와, 병기 Ib나 IIa로 진단된 환자 중 병소의 직경이 5 cm 이상인 거대 종괴 환자나 전신 상태가 수술이 불가능하거나 환자가 수술을 거부하여 수술을 시행하지 않고 방사선 치료나 동시 항암화학방사선치료를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 자기공명영상 촬영상 부대동맥 림프절 전이가 추정되는 환자들은 제외하였다. 연구 대상에 적합한 환자는 102명이었고, 이들 중 방사선 치료만을 받은 환자는 52명, 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자는 50명이었었다. 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자는 두 군으로 나뉘었는데 24명이 매 3주마다 항암화학치료 (monthly)를 받았고, 26명이 매주 항암화학치료 (weekly)를 받았다.

2. 연구 방법

1) 방사선치료

방사선 치료는 15 MV 선형가속기 (CLINAC 2000C/D, Varian)를 사용하여 골반 4분 조사하고, 전후 방사선 조사범위는 상부 경계를 요추 4번과 5번 사이, 하부 경계를 좌골결절, 좌우 경계를 골반 강에서 바깥쪽으로 1.5 cm 떨어진 곳으로 하였다. 측면 조사범위는 앞쪽 경계를 치골의 외연, 뒤쪽 경계를 천추 3번과 4번 사이로 하였다. 추가 조사로 총 5,800 cGy까지 매일 1-2회씩 분할하여 6주 동안 조사하였다. 통상적으로 하루에 1.8 Gy씩 주당 5회를 골반부위에 45 Gy를 조사하였으며, 종양의 반응 정도에 따라 골반 중심차폐를 30.6-39.6 Gy에 시행하였다. 모든 환자에서 고선량을 근접 방사선치료를 시행하였고, A점에 4 Gy 또는 5 Gy씩 6 내지 7회씩 7-8주 이내의 치료 기간에 매주 2회씩 시행하였다. 병기 및 골반 림프절 전이 여부에 따라 자궁방 조직 등에 추가로 49-60 Gy (중앙값 53 Gy)까지 조사하였다.

2) 항암화학치료

항암화학치료는 두 가지 군으로 나누어 실시하였는데, 전자는 monthly 치료군으로 매 3주 간격으로 총 4회 시행하였다. 제 1일에 cisplatin 70 mg/m², 제 2일에서 5일까지 5-FU 1000 mg/m²를 정맥 점적 주사하였다. 2-3주기에 걸쳐 6주간의 방사선 치료가 병행되었다. 후자는 weekly 치료군으로 6주간의 방사선 치료가 시행되는 동안 매 주마다 40 mg/m²의 cisplatin을 투여하였다.

3) 부작용

치료 기간에 나타나는 부작용은 환자들의 증상과 검사 소견들을 의무기록을 통해 후향적으로 검토하였다. 치료 시작 60일을 기준으로 급성과 만성 부작용을 비교하였다. 부작용을 분류 및 평가할 때 1999년도에 발표한 GOG 기준을 이용하였다. 소화기계 부작용 등급으로 오심 (0: 없음, 1: 적당량을 먹을 수는 있음, 2: 섭취량이 심각하게 감소되었으나 먹을 수는 있음, 3: 섭취량이 없음), 구토 (0: 안 함, 1: 24시간에 1회, 2: 24시간에 2-5회, 3: 24시간에 6-10회, 4: 24시간에 10회 이상 또는 비경구 요법 필요)와 설사 (0: 안 함, 1: 치료 없이 24시간에 2-3회 배변, 2: 24시간에 4-6회 배변 또는 중등도의 복통, 3: 24시간에 7-9회의 배변 또는 변비 또는 심한 복통, 4: 24시간에 10 이상 배변 또는 육안적으로 확인되는 혈변 설사 또는 비경구 요법이 필요한 경우), 그리고 간 기능 검사상 빌리루빈 수치 (0: 정상, 1: <1.6배, 2: 1.6-3.0배, 3: 3.1-6.0배, 4: > 6.0배), transaminase (GOT/GTP)의 증감 (0: 정상, 1: 2.5배, 2: 2.6-5.0배, 3: 5.1-20.0배, 4: 20.0배)으로 평가하였다. 혈색소 (0: 정상, 1: 10.0 g/dL-정상, 2: 8.0-10.0 g/dL, 3: 6.5-7.9 g/dL, 4: 6.5 g/dL)와 백혈구 수는 granulocyte/bands의 비율이 (0: 2.0, 1: 1.5-1.9, 2: 1.0-1.4, 3: 0.5-0.9, 4: 0.5), 임파구의 수 (0: 2.0, 1: 1.5-1.9, 2: 1.0-1.4, 3: 0.5-0.9, 4: 0.5) 및 혈소판 수 (0: 정상, 1: 75,000-정상, 2: 50,000-74,900, 3: 25,000-49,900, 4: 25,000)를 골수부작용 평가의 항목으로 사용하였다. 현기증이나 말초 감각

장애와 같은 증상으로 감각신경계 부작용 (0: 없거나 변화 없음, 1: 경미한 이상감각, 심부 건 반사 상실, 2: 경미하거나 중등도의 객관적인 감각 상실, 중등도의 이상감각, 3: 심한 객관적 감각 상실 또는 기능에 지장을 주는 정도의 이상감각)과 운동신경계 부작용 (0: 정상 또는 무변화, 1: 주관적 허약감; 객관적 소견은 없음, 2: 심각한 장애를 동반하지 않은 경미한 객관적 허약 소견, 3: 장애를 동반한 객관적 허약, 4: 마비)을 평가하였다. 이명이나 청각장애를 보이는 경우 이계 부작용 (ototoxicity)으로, 혈액 검사상 크레아틴 수치(0: 정상, 1: 1.5배, 2: 1.5-3.0배, 3: 3.1-6.0배, 4: 6.0배)와 단백뇨 (0: 정상, 1: 1+ 혹은 0.3 g/dL, 2: 2-3+ 혹은 0.3-1.0 g/dL, 3: 4+ 또는 1.0 g/dL), 그리고 혈뇨 (0: 음성, 1: 현미경적 혈뇨, 2: 혈피가 없는 육안적 혈뇨, 3: 혈피를 동반한 육안적 혈뇨, 4: 수혈이 필요한 경우)를 검사하여 신장 독성을 평가하였다.

4) 추적검사

치료를 받는 동안 치료 효과의 판정과 추적검사는 양수내진을 포함한 이학적 검사, 암 종괴의 크기 변화 측정, 혈중 암 표지자 (squamous cell carcinoma antigen; SCC)의 수치 변화, 자궁경부 세포진을 첫 1년 동안 3개월마다, 그 후 1년은 6개월마다, 2년째부터는 1년에 한번씩 시행하여 평가하였다. 재발이 의심되는 경우는 조직검사로 확인하였다. 동시 항암화학방사선치료를 받았던 환자들은 6개월 이상 추적관찰이 가능하여 부작용을 평

Table 1. Clinical characteristics of patients

	RT (%)	CCRT (%)	WCCRT (%)	p value
No.	52	24	26	
Age (years)	54.2±11.0	49.6±10.7	50.8±12.1	NS
Cell type				NS
SCC	45 (86.5)	18 (75.0)	13 (50.0)	
Adenoca	4 (7.7)	1 (4.2)	5 (19.2)	
AS *	2 (3.9)	5 (20.8)	8 (30.8)	
Other✓	1 (1.9)			
Tumor size	4.24±1.7	5.25±1.5	4.54±2.1	NS
Diameter				NS
1-5 cm	27 (51.9)	10 (42.8)	14 (58.3)	
>5 cm	25 (48.1)	14 (57.2)	10 (41.7)	
Parametrium				NS
(+)	34 (65.4)	19 (78.6)	16 (61.5)	
(-)	18 (34.6)	5 (21.4)	10 (38.5)	
Pelvic LN				p<0.05
(+)	36 (69.2)	21 (87.5)	23 (88.5)	
(-)	16 (30.8)	3 (12.5)	3 (11.5)	
Stage				NS
Ib	13 (25.0)	3 (12.5)	3 (11.5)	
II	36 (69.2)	18 (75.0)	20 (76.9)	
III	3 (5.8)	3 (12.5)	3 (11.5)	
Tumor marker (SCC [†])	3.42±4.25	4.21±3.02	3.74±3.72	NS

mean±SD, No.; number, CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RT: radiation therapy, WCCRT: weekly CCRT

* AS: Adenosquamous, †SCC: Squamous cell carcinoma antigen

✓Other: small cell carcinoma

NS: not significant, Mann-Whitney test, Independent t-test

가할 수 있었다. 평균 추적 관찰기간은 35개월 (24-49개월) 이었다.

5) 통계방법

자료의 분석은 SPSS (version 11.0)을 이용하였으며 두군의 환자 분포의 차이와 각 변수의 차이는 chi-square test, Mann-Whitney test와 Independent t-test를 이용하여 분석하였다. 모든 분석에서 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 환자의 일반적 특징

1) 방사선치료군

단독 방사선 치료를 받은 환자 52명의 FIGO 병기별 분포는 병기 Ib기는 13예, II기는 36예, III기는 3예로 II기가 가장 많았다. 평균 연령은 54세였고, 자기공명영상 촬영상 종괴의 평균 직경은 4.24 cm였고, 5 cm 이상 크기의 종괴를 가진 환자는 25명으로 48.1%였다. 자궁방의 침윤이 의심되는 환자는 34명 (65.4%) 이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 36명 (69.1%) 이었다. 조직학적 분포는 편평상피세포암 45예 (86.5%), 선상피세포암 4예 (7.7%), 선편평상피세포암으로 2예 (3.9%), 소세포암 1예 (1.9%)가 진단되었다 (Table 1).

2) 동시 항암화학방사선치료군

동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 50명 중 monthly 치료를 받은 환자가 24명, weekly 치료를 받은 환자가 26명이었다. Monthly 치료군은 병기 Ib기가 3예, II기는 18예, III기는 3예로, II기가 가장 많았다. 평균 연령은 49세였고, 자기공명영상 촬영상 종괴의 평균 직경은 5.25 cm였고, 5 cm 이상 크기의 종괴를 가진 환자는 14명으로 전체의 57.2%였다. 자궁방의 침윤이 의심되는 환자는 19명 (78.6%) 이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 21명 (87.5%) 이었다. 방사선 치료군에 비해 동시 항암화학방사선 치료군에서 골반 림프절 전이 양성 소견이 통계적으로 유의하게 높았다. 이는 자기공명영상촬영상 림프절 전이가 의심되는 소견으로 조직학적으로 확진된 것이 아니고, 또한 영상학적으로 추정되는 림프절 전이가 동시 항암화학방사선 치료군에서 방사선 치료군보다 더 많은데도 생존율이나 재발률에 있어서 유사한 결과를 보여 그만큼 재발 위험요소가 높아도 동시 항암화학방사선 치료를 함으로써 생존율의 향상을 얻을 수 있었다고 생각된다. 조직학적 분포는 편평상피세포암 18예 (75.0%), 선상피세포암 1예 (4.2%),

선편평상피세포암으로 5예 (20.8%)가 진단되었고, 이러한 세포 조직학적 분포는 방사선 치료군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Weekly 치료군은 병기 Ib기가 3예, II기는 20예, III기는 3예로 분포되어 있었고, 평균 연령은 50세, 자기공명영상 촬영상 종괴의 평균 직경은 4.54 cm였고, 5 cm 이상 크기의 종괴를 가진 환자는 10명으로 전체의 41.7%였다. 자궁방의 침윤이 의심되는 환자는 16명 (61.5%) 이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 23명 (88.5%) 이었다. 조직학적 분포는 편평상피세포암 13예 (50.0%), 선상피세포암 5예 (19.2%), 선편평상피세포암 8예 (30.8%)로 나타났다. Weekly 치료군과 monthly 치료군 간의 일반적인 사항에서는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

2. 치료의 효과

1) 방사선치료군

Ib기 환자 중 3명 (23.1%), II기 환자 중 10명 (27.8%), III기 환자 중 3명 (100%)이 재발하였으며 사망한 환자는 Ib기 3명 (23.1%), II기 7명 (19.4%), III기는 추적 관찰 중 생존자가 없었다. I기부터 III기까지 환자들의 전체 생존율은 75.0%였다 (Table 2, 3). 재발한 환자들은 골반 내 재발이 10명 (62.5%)으로 가장 많은 비율을 차지하였고, 3명이 부대동맥 및 쇄골림프절 재발, 3명이 원격 전이 (폐, 간 전이)로 나타났다. 방사선 치료를 받은 환자군의 재발한 기간은 6개월에서 37개월이었고, 2년 무병생존율은 69.2%였다.

2) 동시 항암화학방사선치료군

동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 군에서 항암화학치료는 방사선 치료를 시작하는 첫 주와 제 4주째에 시행되었다. Monthly 치료군에서 골수기능 저하, 심한 오심과 구토, 전신상태 불량, 경제적 사정, 본인 거부 등의 이유로 1차레만 시행 받은 환자가 2명 (8.3%), 2차레 시행 받은 환자가 2명 (8.3%), 3차레 시행 받은 환자가 3명 (12.5%) 이었다. 계획된 4차레를 모두 시행 받은 환자는 17명 (70.9%) 였다. 병기별로 본 재발은 Ib기 환자 중 1명 (33.3%), II기 환자 중 4명 (22.2%), III기 환자 중 1명 (33.3%)이 있었고, 국소 재발이 4예였고, 원격 전이는 2예에서 관찰되었다. 사망한 환자는 Ib기에서는 없었고, II기 2명 (11.1%), III기는 2명 (66.7%)으로 동시 항암화학방사선 치료를 3주 간격으로 받은 monthly 치료군의 전체 생존율은 83.3%로 단독 방사선 치료군보다 통계적으로 유의하게 높았다 (Table 2, 3). 재발한 기간은 2개월에서 30개월이었고, 재발한 이후 4예에서 사망하였고, 무병생존율은 75.0%였다.

Table 2. Two year overall survival rate

Stage	N	RT (%)	CCRT (%)	WCCRT (%)	p value
Ib	19	10/13 (76.9)	3/ 3 (100)	3/ 3 (100)	p<0.05
II	74	29/36 (80.6)	16/18 (88.9)	18/20 (90.0)	NS
III	9	0/ 3 (0.0)	1/ 3 (33.3)	2/ 3 (66.7)	p<0.05
Total	102	39/52 (75.0)	20/24 (83.3)	23/26 (88.5)	p<0.05

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RT: radiation therapy, WCCRT: weekly CCRT
Kaplan and Meier tests

Table 3. Two year recurrence rate

Stage	N	RT (%)	CCRT (%)	WCCRT (%)
Ib	19	3/13 (23.1)	1/3 (33.3)	0/ 3 (0.0)
II	74	10/36 (27.8)	4/18 (22.2)	4/20 (20.0)
III	9	3/ 3 (100)	1/3 (33.3)	2/ 3 (66.7)
Total	102	16/52(30.8)	6/24(25.0)	6/26 (23.1)

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RT: radiation therapy, WCCRT: weekly CCRT

Weekly 치료군에서는 총 6차례 방사선이 시행되는 매주마다 항암화학치료가 시행되었는데, 이들 중 22명 (84.6%)이 계획된 6차례의 항암화학치료를 받았다. 2명은 누적된 항암제의 골수 억제에 의해 백혈구 감소가 나타나 1차례의 항암화학치료를 보류하였다. 2명의 환자에서는 경제적 사정 및 보호자의 치료 거부로 각각 2차례, 4차례의 항암화학치료만을 받았고, 이들의 방사선 치료는 시간 간격을 두고 계획대로 시행되었다. II기 환자 중 4명 (20.0%), III기 환자 중 2명 (66.7%)에서 재발이 있었고, 국소 재발이 4예였고, 원격 전이는 2예 관찰되었다. 사망한 환자는 Ib기에서는 없었고, II기 2명 (10.0%), III기는 1명 (33.3%)으로 매주 항암화학치료를 받은 weekly 치료군의 2년 생존율은 88.5%로 단독 방사선 치료군보다 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 monthly 치료군과는 생존율의 유의한 차이는 보이지 않았다. Weekly 치료군의 2년 무병생존율은 76.9% 였다.

3) 급성 및 만성 부작용

단독 방사선치료를 받은 환자들의 급성 독성은 grade 1의 장염이 가장 많은 비율을 차지하는 34명 (65.4%) 이었고, grade 2는 6명 (11.5%), grade 3는 7명 (13.5%) 였다. 다음으로 많은 증상은 방광염 증상으로 13명의 환자 (25.0%)가 호소하였고, 방사선 조사 부위의 피부 변색이 grade 1은 11명 (21.2%), grade 2가 4명 (7.7%), grade 3은 1명 (1.9%)이 있었다. Grade 1의 질염이 2명 (3.8%), grade 2의 질염은 1명 (1.9%)로 나타났다. 골수억제에 의한 백

혈구 감소는 grade 2가 2명 (3.8%)으로 나타났다. Grade 1의 구강염은 2명의 환자 (3.8%)에서 관찰할 수 있었고, grade 2는 1명 (1.9%) 이었다.

동시 항암화학방사선치료의 monthly 치료군의 치료 기간 중에 나타난 독성은 소화기계 부작용 중 오심 및 구토는 grade 1은 8명 (33.3%), grade 2는 10명 (41.7%), grade 3은 3명 (12.5%) 그리고 grade 4는 2명 (8.3%) 이었다. 장염은 grade 1이 8명 (33.3%), grade 2는 2명 (8.3%), grade 3은 3명 (12.5%) 이었다. 골수억제는 백혈구 감소가 grade 1이 6명 (25.0%), grade 2는 11명 (45.8%), grade 3은 4명 (16.7%), grade 4는 3명 (12.5%)로 나타났다. 빈혈은 grade 1이 5명 (20.8%), grade 2가 11명 (45.8), grade 3는 1명 (4.2%), grade 4는 2명 (8.3%) 였다. 신경계 독성을 보인 환자는 신경 감각기능저하로 grade 1이 3명 (12.5%) 있었다. 신장독성으로 인해 크레아틴 수치의 상승을 보인 환자는 grade 1이 1명 (4.2%) 있었다 (Table 4). 동시 항암화학방사선치료의 weekly 치료군의 치료 기간 중에 나타난 독성은 소화기계 부작용 중 오심 및 구토는 grade 1은 12명 (46.2%), grade 2는 6명 (23.1%), grade 3은 1명 (3.8%) 이었다. 장염은 grade 1이 7명 (26.9%), grade 2는 4명 (15.4%), grade 3은 2명 (7.7%) 이었다. 골수억제는 백혈구 감소가 grade 1이 6명 (23.1%), grade 2는 9명 (34.6%), grade 3은 2명 (7.7%), grade 4는 2명 (7.7%) 이었다. 빈혈은 grade 1이 5명 (19.2%) 이었다. 신경계 독성을 보인 환자는 신경 감각기능저하로 grade 1이 2명 (7.7%) 있었다. 신장독성으로 인해 크레아틴 수치의 상승을 보인 환자는 없었다 (Table 4). 이런 대부분의 부작용들은 동시 항암화학방사선치료 도중에 생긴 일시적인 현상으로 보존적 치료에 모두 회복 가능하여 치료를 중단할 정도의 심한 부작용은 극히 일부에 지나지 않았다. 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 50명 중 치료 방법에 따라 monthly 치료군과 weekly 치료군으로 나누어 grade 3-4 이상의 부작용을 경험했던 환자를 비교해 보면, 오심 및 구토는 monthly 치료군에서 5명 (20.8%)인데 반해 weekly 치료군에서는 1명 (3.8%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 골수 억제를 보는 백혈구 감소도 weekly

Table 4. Acute toxicity of monthly CCRT/ weekly CCRT

Toxicity/Grade	G1		G2		G3		G4	
	M	W	M	W	M	W	M	W
Nausea/Vomiting	8 (33.3)	12 (46.2)	10 (41.7)	6 (23.1)	3 (12.5)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)
Enteritis	8 (33.3)	7 (26.9)	2 (8.3)	4 (15.4)	3 (12.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukopenia	6 (25.0)	6 (23.1)	11 (45.8)	9 (34.6)	4 (16.7)	2 (7.7)	3 (12.5)	2 (7.7)
Anemia	5 (20.8)	5 (19.2)	11 (45.8)	13 (50.0)	1 (4.2)	2 (7.7)	2 (8.3)	0 (0.0)
Neurotoxicity	3 (12.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrotoxicity	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%) G: grade, CCRT: concurrent chemoradiotherapy
M: monthly CCRT, W: weekly CCRT

Table 5. Patients having at least one episode of Grade 3/4 toxicity during CCRT

	CCRT (%)	WCCRT (%)	p-value
Nausea/Vomiting	5 (20.8)	1 (3.8)	p<0.05
Enteritis	3 (12.5)	2 (7.7)	NS
Leukopenia	7 (29.1)	4 (15.4)	p<0.05
Anemia	3 (12.5)	2 (7.7)	NS
Neurosensory	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Nephrotoxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	NS

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, WCCRT: weekly CCRT
n (%), G: grade, chi-square test. NS: not significant

치료군에 비해 monthly 치료군에서 7명 (29.1%)으로 유의하게 grade 3-4의 백혈구 감소증이 많이 나타남을 알 수 있다. 그 이외의 grade 3-4 이상의 부작용에 있어서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 (Table 5).

동시 항암화학방사선치료의 만성 부작용은 소장 폐쇄가 2명 (4.0%) 였고, 결장염증은 1명 (2.0%), 방광염은 2명 (4.0%), 직장-질 누공 1명 (2.0%), 방광-질 누공 2명 (4.0%)에서 나타났다. 경도의 신경감각 장애를 보이는 환자가 1명 (2.0%) 있었고, 하지부종을 보이는 환자도 3명 (6.0%)이나 있었다. 단독 방사선 치료의 만성 독성은 결장염이 14명 (26.9%)로 가장 많았고, 장폐색으로 장 문합 수술을 받은 환자는 3명 (5.8%), 직장 출혈을 보인 환자는 4명 (7.7%), 림프성부종이 3명 (5.8%), 방광-질 누공은 2명 (3.8%), 직장-질 누공을 보인 환자는 1명 (1.9%)이었다.

고 찰

지금까지 수술이 불가능한 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료로는 방사선 치료가 기본으로 사용되어 왔다. 이렇게 자궁경부암에서 다른 장기의 상피 종양에 비

하여 상대적으로 방사선 치료의 치료 성적이 좋은 이유는 진단 당시 원격 전이가 적고, 림프절의 전이과정이 자궁방에서 시작하여 골반 림프절, 공통 장골 (common iliac) 림프절을 거쳐서 부대동맥 림프절로 전이되는 비교적 순차적인 전이 양상을 보인다. 그리고 해부학적인 구조상 방사선에 내성이 강한 조직인 자궁과 질이 자궁경부 병변 주위에 존재하여 병소에 비교적 높은 선량의 방사선을 조사 할 수 있기 때문에 방사선 치료만으로도 멸암이 가능하여 치료에 있어서 중요한 위치를 차지한다.¹⁴ 그러나 방사선 치료 후에 자궁경부암의 국소적 재발로 인한 치료 실패가 보고되면서 이러한 문제를 해결하기 위해 많은 노력이 있었다. Hypoxic cell sensitizer, hyperbaric oxygen treatment, neutron therapy, interstitial implants treatment, fractionated high-dose-rate brachytherapy 등의 다양한 실험적 시도를 하였으나,¹⁵ 1990년도에 들어 오면서부터 항암제가 발달하고 방사선 치료의 국소 재발을 줄이기 위해 암세포의 전신적인 조절을 위한 항암화학치료를 방사선 치료에 추가하는 방법이 제시되고, 그 결과 통계학적으로 유의하게 무병 생존율과 전체 생존율의 향상을 보였다.¹⁶ 본 연구에서도 단독 방사선 치료군에서 골반 내 국소 재발한 예가 62.5%였고 동시 항암화학방사선치료를 함으로써 생존율을 약 10% 정도 높일 수 있었다.

이론적으로 방사선 치료를 받은 자궁경부 암세포에서는 resistant clone이 발생하고, 방사선 치료 후 암세포의 재분화 (repopulation)가 일어나며, 방사선에 노출된 부위의 혈류 감소 등의 이유로 항암치료는 효과적이지 않아 그 사용이 제한되어 왔고, 전이성 혹은 재발된 경부암에서의 salvage 치료로 사용했다. 그러나 대부분의 단일 약제 (5-fluoruracil, bleomycin, mitomycin C)는 10% 내외의 저조한 반응을 보이는 반면 cisplatin은 약 30%에서 완전 관해 혹은 부분 관해를 보여 방사선 치료의 효과를 항암화학치료가 높일 수 있음이 보고되었다.¹⁷ 동시 항암화학 방사선치료의 치료 성적을 처음 보고한 것은 1974년

Piver 등¹⁸이 시도한 것으로 hydroxyurea를 사용하여 자궁경부암의 크기를 감소시켰으나 생존율 향상에는 효과가 없었다고 보고하였다. 그 후 대상환자 선택의 논란을 배제하기 위해 수술적으로 부대동맥 림프절을 절제하여 골반 외의 질병이 없음을 확인한 IIB기 환자를 대상으로 hydroxyurea군과 위약군을 비교한 결과 5년 생존율이 94%, 53%로 차이를 보였다.

항암화학방사선치료는 항암제와 방사선이 함께 사용되어 방사선에 의한 손상의 복구를 억제하고, 방사선에 예민한 주기로서의 세포동일화 (synchronization), 세포독성, 암세포의 재집단화 감소, 비증식기 중에 있는 세포들을 세포주기로 진입하도록 유도하고, 산소 결핍 분획 (hypoxic fraction)의 감소를 통해서 그 상승 효과를 얻는 것으로 알려져 있다.¹⁹

화학치료와 방사선 병합 치료에서의 방법은 연속법, 교대법, 동시법 등 3가지 방법이 있다. 이 중 동시치료는 결정적인 방사선 치료의 시작이 지체되지 않고 전체적인 치료 기간이 늘어나지 않고 각각의 치료 중에 생길 수 있는 교차저항 (cross-resistance)의 발생을 최소화하며 각 치료효과로 부가적 상승효과를 낼 수 있고, 각각 다른 세포 독성으로 치료적인 효과를 거둘 수 있다. 그러나 급성 및 만성 독성의 증가 등의 단점도 있다.²⁰ 이러한 개념은 자궁경부암 뿐 아니라 두경부, 폐, 식도, 방광 그리고 항문을 포함한 다양한 종류의 암에서 효과가 있음이 보고되고 있다.^{21,22}

자궁경부암의 동시 항암화학방사선치료에 주로 사용되는 항암약물은 방사선 감작제인 5-fluoracil (5-FU)과 cisplatin이다. 5-FU는 방사선에 의하여 손상된 DNA의 자기 수복 (repair)을 억제하여 상승효과를 나타낸다. 위장관계 암에서 장기간의 지속 투여에서 효과가 증명된 후 자궁경부암에 도입되어 매 3-4주마다 1주 또는 4일간 지속 투여한다. 5-FU의 독성으로는 설사, 골수억제 등이 있다.²³ 본 연구에서는 5-FU 1,000 mg/m²/day를 방사선 치료 제 2일부터 5일까지와 제 30일부터 33일까지 4일 동안 정주하였다.

Cisplatin은 방사선에 민감한 세포 주기인 M-phase에 방사선에 의하여 치사량 이하의 방사선 손상 (sublethal radiation damage)된 암세포가 S-phase에 들어갔을 때 추가로 해롭게 작용하여 DNA 복구의 방해 및 저산소 세포의 방사선감작화 (hypoxic cell sensitization)를 통해 상승효과를 나타낸다고 알려져 있다.²⁴ Cisplatin의 부작용은 신독성, 상부위장관 독성 그리고 골수억제 등이다. 임상에서 cisplatin schedule은 3-4주에 1회 투여, 매주 투여, 매일 투여 그리고 지속 투여 (continuous infusion) 방법이 시도되고 있다. Kallman 등은 방사선과 cisplatin의 동시 항암화학방사선치료는 1주에 1회 투여하는 방법과 매일 방사선과 동시에 투여하는 방법 모두 유사한 상승효과

가 있음을 확인하였다.²⁵ Muderspach 등은 cisplatin보다 신장 독성, 신경 독성이 적은 carboplatin을 이용하여 진행된 자궁경부암에서 동시 항암화학방사선치료를 시행하여 생존율의 향상을 보고하였다.²⁶ 본 연구에서는 3주에 1회 투여하는 스케줄로 cisplatin 70 mg/m²를 방사선치료의 제 1일과 제 29일에 사용하였다.

이상의 사실에 기초하여 GOG (Gynecologic Oncology Group)에서 주관하는 최초의 연구가 시행되었는데, 이는 동시 항암화학방사선치료에서의 방사선 감작제로서 cisplatin과 5-FU를 hydroxyurea와 비교한 Whitney 등의 임상 연구이다. 이들은 부대동맥 림프절 암세포 음성인 환자를 대상으로 hydroxyurea만을 사용한 군보다 cisplatin과 5-FU를 사용한 군에서 질병의 진행이나 사망의 위험은 21% 감소시켰고, 생존율도 더 우월하여 통계적으로 유의한 치료 성적의 향상을 보고하였다.⁹ Rose 등은 국소 진행된 자궁경부암 환자에서 방사선치료와 동시에 3종류의 항암제 (cisplatin 단독, cisplatin + 5-FU + hydroxyurea, hydroxyurea 단독)를 사용해서 platinum-based 치료군이 무병생존율에 있어서 우월하다는 결론을 얻었고, 이 때 cisplatin 사용 방법에 있어서 3주 간격으로 50 mg/m²를 투여한 군과, 체외 방사선 조사 기간 동안 매주 40 mg/m²를 투여한 군 (cisplatin 단독 투여군) 모두 비슷한 생존율의 향상을 보였다.¹⁰ Key 등¹²은 초기 자궁경부암 환자에서 근막 외 자궁절제술 후 시행한 방사선 치료와 동시 항암화학방사선 치료를 비교하는 연구에서 cisplatin은 6주 동안 매주 40 mg/m²를 투여하였고, 이들은 단독 방사선 치료를 받은 군보다 질병 진행이나 사망의 위험이 49% 감소하여 생존율이 우월한 결과를 보였다. 이러한 연구의 결과들로 인해 1999년 이후 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료에 있어서 동시 항암화학방사선치료가 일차 치료법으로 자리를 잡아가고 있다.²⁷ 본 연구의 결과에서도 단독 방사선치료를 받은 62명과 동시 항암화학방사선치료를 받은 50명을 평균 추적 검사기간 35개월 동안 전체 생존율을 비교해 보면 75%와 86%로 동시 항암화학방사선치료를 받은 군에서 유의하게 생존율의 향상이 있음을 알 수 있다 ($p < 0.05$). 동시 항암화학방사선치료에서의 항암제 사용에 따른 monthly 치료군과 weekly 치료군의 2년 생존율은 88.5%와 83.3%로 큰 차이를 보이지는 않았다.

모든 약물은 그 치료 효과가 있는 이면으로 부작용을 가지게 된다. 동시 항암화학방사선 치료에서도 단독 방사선 치료에 비해 항암 약물에 의한 급성 부작용이 증가할 것이라는 것은 충분히 예측이 가능한 일이다. 단독 방사선치료에서는 약 5-15%의 부작용을 보고하는 반면,²⁸ 동시 항암화학방사선치료에서는 Mancuso 등에 의하면 전체적으로 약 19.2%의 부작용을 보고하고 있고, 11.5%의 장독성과 23.1%의 골수억제 부작용이 나타난다

고 한다.²⁹ 본 연구에서는 grade 3 이상의 위장관계 부작용은 monthly 치료군에 비해 weekly 치료군에서 20.8%, 3.8%로 통계적으로 유의하게 monthly 치료군에서 더 많이 관찰되었다. Grade 3 이상의 골수억제로 인한 백혈구 감소증은 29.1%와 15.4%로 monthly 치료군에서 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다.

결론적으로 국소적 진행된 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선치료는 단독 방사선 치료에 비해 2년 생존율을 통계적으로 유의하게 향상시킴을 알 수 있고, 그 치료 방법에 있어서 cisplatin을 monthly 치료군과 weekly 치료군으로 나누어 볼 때에도 두 기간의 치료 효과는 비슷하게 나타났고, 단독 방사선 치료에 비해 모두 유의하게 생존율이 향상됨을 알 수 있었다. 급성 부작용에 있어서는 단독 방사선치료군보다 동시 항암화학방사선 치료군에서 부작용이 더 많이 관찰되었고, 이를 치료 방법에 따라 비교해 보았을 때 monthly 치료군이 weekly 치료군보다 오심 및 구토와 골수 억제로 인한 백혈구 감소증이 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다. 만성 부작용은 2년 이상의 추적 관찰 동안 단독 방사선치료에 비해 동시 항암화학방사선치료에서 증가하지 않았다. 즉 급성 부작용만 단독 방사선치료에 비해 증가하였으나 치명적이지는 않았으며, 대증적인 치료로 회복되었다. 치료 순응도를 전체 계획된 주기의 치료를 모두 받은 환자로 보았을 때 weekly 치료군이 monthly 치료군에 비해 치료 순응도가 더 높음을 알 수 있었고, 이러한 순응도의 차이는 환자의 insight 및 경제적 여건, 가족들의 환자 치료에 대한 태도도 고려해야겠지만 무엇보다도 치료의 부작용의 정도가 이러한 결과를 가져오는데 가장 중요하게 작용할 것으로 생각된다. 따라서 cisplatin을 포함한 동시 항암화학방사선치료는 위험인자를 가진 Ib기부터 IIIb기에 이르는 자궁경부암 환자의 일차적 치료로써 적합하고, 동시 항암화학방사선치료에서 방사선 감작제으로써의 역할을 하는 항암제의 투여 방법은 monthly 치료 방법보다 weekly 치료법이 치료효과는 비슷하면서 부작용은 덜 나타나 환자들의 치료 순응도를 높일 수 있음을 본 연구를 통해 알 수 있었다. 이상과 같은 연구 결과로 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선치료 중 weekly 치료군과 monthly 치료군의 치료 효과에서는 큰 차이를 보이지 않았고, 부작용에 있어서는 monthly 치료군에서 weekly 치료군 보다 오심 및 구토와 골수 억제로 인한 백혈구 감소증이 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다. 전체 계획된 주기의 치료를 모두 받았는지로 치료 순응도를 정의하였을 때 weekly 치료군이 monthly 치료군에 비해 치료 순응도가 더 높았고, 이러한 순응도의 차이에는 치료의 부작용의 정도가 가장 중요하게 영향을 미칠 것으로 생각이 된다. 따라서 동시 항암화학방사선치료에서 방사선 감작제 역할을 하

는 항암제의 투여 방법은 monthly 치료 방법보다 weekly 치료 방법이 치료 효과는 비슷하면서 부작용은 덜 나타나 환자들의 치료 순응도를 높일 수 있음을 알 수 있었고, 향후 Weekly 치료방법의 폭넓은 임상적 적용을 위해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

- 참고문헌 -

1. 한국 중앙 암 등록 본부, 보건복지부: 한국 중앙 암 등록 사업 연례보고서 (2001.1-2001.12), 2002.
2. Pretorius R, Semrad N, Watring W, Fotheringham N. Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 48-53.
3. Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of Increasing Papanicolaou Test Sensitivity and Compliance: A Modeled Cost and Outcomes Analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5): 781-8.
4. Boffetta P, Parkin DM. Cancer in developing countries. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 81-90.
5. 목정은, 이동현, 김종혁, 김용만, 김영탁, 남주현. 자궁경부암 환자 1058예의 임상적 분석. *대한산부회지* 2001; 44: 101-13.
6. Gay JD, Donaldson LD and Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985; 29: 1043-6.
7. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, Fanning CV, Staerckel GA, Caraway NP, et al. Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 138-44.
8. Vooijs GP, Elias A, Van der Graaf Y, Poelen-Van de Berg M. The influence of sample takers on cellular composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1985; 30: 251-7.
9. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hamigan EB, Fowler WC Jr, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IIA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
10. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. A concurrent cisplatin based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
12. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LJ, Chafe WE, Suggs CL III, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
13. Peter III WA, Liu PY, Barrett R, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
14. Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecology Oncology* 6th ed. St. Louis, Mosby 2000; 68-72.
15. Eifel PJ. Chemoradiation for carcinoma of the cervix: Advances and opportunities. *Radiat Res* 2000; 154: 229-36.
16. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastasis: an analysis of 891 cases. *Cancer* 1999; 85: 1537-46.
17. Alberts DS, Garcia D, Mason-Liddil N. Cisplatin in advanced cancer of the cervix. An update. *Semin Oncol* 1991; 18: 11-24.
18. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Webster J. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 407-12.

19. Fu KK. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985; 55: 2123-30.
20. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: The role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994; 21: 47-53.
21. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, Marcial V, Rotman M, Hornback N, et al. Radiotherapy with or without misonidazole for patients with stage IIIB or IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix; preliminary report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 541-9.
22. Comella G, Frasci G, Scoppa G, Guida C, Gravina A, Fiore F, et al. Weekly paclitaxel/cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I study. *Semin Oncol* 1997; 24 (4 Suppl 12): 113-6.
23. Grem JL. Mechanisms of action and modulation of fluorouracil. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7: 249-59.
24. Carde P, Laval F. Effect of cis-dichlorodiammine platinum II and X rays on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 929-33.
25. Kallman RF, Rapacchietta D and Zaghoul MS. Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation plus c-DDP and 5-FU or plus c-DDP and cyclophosphamide in C3H/Km mouse model systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 227-32.
26. Muderspach LI, Curtin JP, Roman LD, Gebhardt JA, Klement V, Qian D, et al. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 336-42.
27. 유희석. 자궁경부암의 동시 항암화학방사선치료. 제 86차 대한산부인과학회 춘계학술대회지 2001; 32-6.
28. Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM, Fletcher GH. Analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 367-71.
29. Mancuso S, Smaniotto D, Benedetti Panici P, Favale B, Greggi S, Manfredi R, et al. Phase I-II trial of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 324-8.

=국문초록=

목적 : 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료로써 동시항암화학방사선 치료 방법에 따른 부작용을 비교하여 가장 적절한 protocol을 찾고자 한다.

연구 방법 : 1998년 1월부터 2001년 9월까지 아주대학교병원 산부인과를 방문하여 국소적으로 진행된 자궁경부암 (stage Ib-III)으로 진단 받은 후, 수술하지 않고 동시항암화학방사선치료를 시행한 환자를 두 가지 종류의 protocol에 따라 Cisplatin+5-FU로 3주 간격으로 치료받은 군 (monthly protocol)과 Cisplatin을 방사선 치료가 시행되는 6주간 매주 사용한 군 (weekly protocol)과 방사선 치료만을 받은 환자에서의 부작용을 후향적으로 분석한다. 자료 분석은 chi-square test, t-test를 이용하였다.

결과 : 본 연구에서 단독 방사선 치료를 받은 환자의 2년 생존율은 75.0% (39/52명)였고, 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 중에서 monthly 치료군의 2년 생존율은 83.3% (20/24명), weekly 치료군은 88.5% (23/26명) 이었다. 치료 종료 2년 후의 단독 방사선 치료군에서의 재발률은 30.8% (16/52명), 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 중 monthly 치료군은 25.0% (6/24명), weekly 치료군은 23.1% (6/26명) 였다. 동시 항암화학방사선 치료군에서 치료 기간 중 나타난 3/4 등급 이상의 급성 부작용은 오심 및 구토 (20.8% vs. 3.8%)와 백혈구 감소증 (29.1% vs. 15.4%)이 monthly 치료군에서 weekly 치료군 보다 통계적으로 유의하게 많았고 ($p < 0.05$), 계획된 치료를 모두 시행 받은 환자가 weekly 치료군에서 더 많았다 (70.9% vs. 84.6%).

결론 : 본 연구에서 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선치료가 단독 방사선 치료와 생존율을 향상시키는 결과를 보였고, 부작용 비교에서 monthly 치료군 보다 weekly 치료군에서 위장관계 부작용이 적어 결과적으로 치료의 순응도가 높게 나타났다. 그 이외의 부작용에서는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

중심단어 : 자궁경부암, 동시 항암화학방사선치료, 치료방법, 부작용

고위험 자궁경부암의 수술 후 보조요법으로서 Paclitaxel과 Carboplatin 동시 항암화학방사선요법의 효능과 안전성

*서울대학교 의과대학 산부인과학교실, †서울대학교 암연구소
조현일* · 김재원*[†] · 박노현*[†] · 송용상*[†] · 강순범*[†] · 이효표*[†]

=ABSTRACT=

Efficacy and Safety of Concurrent Chemoradiotherapy of Paclitaxel and Carboplatin as Adjuvant Therapy after Primary Surgery in High-risk Cervical Cancer

Hyun-il Cho*, Jae Weon Kim*[†], Noh-hyun Park*[†],
Yong-sang Song*[†], Soon-beom Kang*[†], Hyo-pyo Lee*[†]

*Department of Obstetrics and Gynecology,

[†]Cancer Research Institute, College of Medicine, Seoul National University

Objective : To evaluate the efficacy and safety of concurrent chemotherapy of paclitaxel and carboplatin with standard pelvic radiotherapy as adjuvant therapy after primary surgery in high-risk cervical cancer.

Methods : Twenty-eight patients with FIGO stage IB1-IIB cervical cancer who received adjuvant concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and carboplatin from February 2000 to November 2001 were analyzed retrospectively in this study. Adjuvant chemoradiotherapy was done if there were lymph node involvement or at least 2 positive findings among following risk factors; lymphovascular space invasion, full-thickness involvement of cervix and tumor size larger than 4 cm in diameter. Two cycles of paclitaxel 135 mg/m², followed by carboplatin with AUC of 4.5 were administered intravenously with an interval of at least 4 weeks. The radiotherapy was initiated concurrently at the first day of chemotherapy. The therapeutic results were evaluated by pelvic examination, Pap smear, SCCA (Squamous cell carcinoma antigen) and computed tomography (CT). The toxicities of the treatment were evaluated and graded by NCI-CTC version 2.0.

Results : Total 56 cycles of paclitaxel/carboplatin chemotherapy with concomitant pelvic radiotherapy was delivered. None of the patients had a progressive or recurrent disease during the follow-up period ranging from 6 to 33 months (median: 12.5 months). Neutropenia was the most common and concerned toxicity. Fifteen cases of grade 3 and 4 neutropenia (26.8%) were observed. Non-hematologic toxicities were mild and mainly related to neurologic or gastrointestinal symptoms. Eight cases of grade 1 and 2 neurotoxicity were observed (14.3%).

Conclusion : The adjuvant chemoradiotherapy with paclitaxel and carboplatin seems to be effective and well-tolerated for the treatment of high risk group cervical cancer after primary surgical therapy. But a large randomized study with longer duration of follow-up is needed to justify this conclusion.

Key Words : Concurrent chemoradiotherapy, Paclitaxel, Carboplatin, Cervical cancer, High-risk

자궁경부암은 전세계적으로 여성에게 발생하는 암 중 두 번째이고,¹ 국내에서 발생하는 여성암중 5위의 빈도를 보인다.² 2003년 부인암 등록사업 조사 보고서에 의하면 우리나라에서 연간 4,000명의 자궁경부암 신환이

보고되고 있다.³

자궁경부암은 수술 및 방사선치료의 발달에도 불구하고 최근 수 십년 동안 병기별 예후는 크게 향상되지 못하였다. 일차적 치료로 수술을 받은 초기 자궁경부암 환

자의 약 10-25%가 재발하는데, 자궁경부암의 재발은 원격전이보다는 주로 주변 장기를 침범하고 국소 림프절로 전이하는 국소 재발의 양상을 보이며, 75%의 환자가 대부분 치료 후 2년 내에 재발하게 된다.⁴ 따라서 초기 자궁경부암의 수술적 치료 후 재발의 고위험 인자가 있는 환자에게는 술 후 보조 요법이 필요하며 자궁경부암은 전통적으로 항암화학요법에 잘 반응하지 않는 것으로 알려진 바 1990년대 후반까지도 자궁경부암의 수술 후 보조 요법으로서 주로 방사선치료가 사용되었다. 그러나 수술 후 방사선치료가 자궁경부암의 국소 재발을 감소시켰음에도 불구하고 평균 생존율에 미치는 효과는 미미하거나 거의 없다는 연구 결과들⁵⁻⁷이 나오면서 국소 치료 방법인 수술이나 방사선치료 외에 복합다중요법의 필요성이 대두되었다.

최근까지도 초기 자궁경부암 또는 진행된 자궁경부암 환자의 생존율을 향상시키기 위하여 보조 선행항암화학요법, 수술이나 방사선치료 후 보조 항암화학요법, 동시 항암화학방사선요법 등 여러 가지 다중요법에 대한 많은 임상시험이 있었다. 1999년에 5개의 다기관 무작위 관리화 임상시험으로부터 방사선치료와 항암화학요법을 병행했을 때 자궁경부암 환자의 생존율이 유의하게 향상됐다는 결과가 보고되었다.⁸⁻¹² 이런 연구 결과들을 배경으로 미국의 국립 암연구소 (National Cancer Institute, NCI)에서는 “자궁경부암 환자에서 방사선치료가 필요한 경우 cisplatin”을 기본으로 한 항암화학요법의 병행이 고려되어야 한다고 공표하였다.¹³

그러나 상기한 임상시험은 paclitaxel과 carboplatin이 자궁경부암 치료에 도입되기 전의 임상시험 결과에 기반한 화학요법 제제를 적용한 것이었다. 지난 10년 동안 자궁경부암에 효능을 보이는 새로운 항암제들에 관한 임상시험이 활발히 이루어졌으며 수술 후 보조요법으로 동시 항암화학방사선요법을 적용할 때 사용될 최적의 항암화학요법 제제에 대한 다양한 연구도 진행 중이다. 이 중 paclitaxel, irinotecan, topotecan, vinorelbine 등이 임상시험에서 자궁경부암에 효능이 있는 것으로 나타났고 그 방사선 감작 작용으로 인해 관심의 대상이 되었다.¹⁴ paclitaxel과 platinum 제제 병합요법의 배경은 paclitaxel과 platinum 제제가 서로 다른 작용기전과 부작용을 가지고 있고 상호 교차 저항을 보이지 않기 때문에 상호적 항암작용을 기대할 수 있다는 점이다.¹⁵ 부인과 종양에서 paclitaxel과 platinum 병합요법은 처음 난소암에 적용되어 부작용과 치료효과 면에서 그 효용성이 증명됐으며 이후 자궁경부암에 적용되어서도 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{16,17} carboplatin은 현재까지 시행된 임상시험에서 cisplatin에 비해 신독성이나 신경독성, 구역, 구토 등의 부작용이 적으면서 자궁경부암이나 난소암의 치료 효과에서 차이가 없는 것으로 나타났다.¹⁸

본 연구에서는 고위험 자궁경부암 환자에서 일차적 치료로 수술을 시행한 후 보조요법으로서 paclitaxel과 carboplatin을 사용한 항암화학요법과 방사선치료를 병행했을 때 자궁경부암의 국소 재발을 억제하는 효과를 평가하고 그 부작용을 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

연구에 포함된 환자는 모두 28명으로, 2000년 2월부터 2001년 11월 사이에 서울대학교병원 산부인과에서 조직학적으로 확진된 자궁경부암 환자이며 이들의 조직학적 진단은 편평상피세포암, 선암, 선상편평상피세포암이었다. 대상 환자들은 모두 일차적으로 근치적 자궁절제술이나 변형 근치적 자궁절제술과 골반 림프절 제거술을 시행 받은 후였다. 최종 병리 소견상 림프절 전이가 있거나 또는 림프혈관 전이, 자궁경부 전층 침범, 종양 직경 4 cm 이상의 위험인자 중 2가지 이상에 해당하는 환자를 동시 항암화학방사선요법의 대상으로 하였다.

다른 선정 조건으로 치료 전 일반혈액 검사와 혈액화학 검사상 호중구수>1500/mm³, 혈소판수>100,000/mm³, 혈중 creatinine<1.5 mg/dL, AST<80 IU/L, ALT<80 IU/L, bilirubin<1.5 mg/dL인 환자만이 본 연구에 포함될 수 있도록 하였다. 치료 전 환자들의 활동도는 ECOG performance status상 0-1에 해당되었다.

그 외에 동시 항암화학방사선요법 당시 감염의 증거가 있었거나, 다른 악성 질환이나 동반된 내과적 질환의 기왕력이 있는 환자, 말초신경병증이 있는 환자는 이 본 연구에서 제외하도록 하였다.

2. 연구 방법

1) 치료 전 환자 평가

본 연구에 포함된 모든 환자들은 수술 전 부인과적 진찰, 골반 전산화 단층촬영, 일반혈액 검사, 흉부 X-선, 심전도, 혈액화학 검사, 요 검사, 종양표지자 검사를 기본적으로 받았으며 부인과적 진찰, 골반부 전산화 단층촬영 소견에 따라 FIGO 임상병기가 결정되었다. 환자들은 항암화학요법을 위하여 입원하기 전 외래에서 일반혈액 검사, 흉부 X-선, 심전도, 혈액화학 검사, 요 검사, 종양표지자 검사를 받았으며 입원하여서는 환자 활동도와 독성 평가를 위하여 담당 주치의에 의해 문진과 이학적 검사가 행해졌다. 항암화학요법을 마치고 퇴원 전 급성 독성 평가를 위하여 다시 일반혈액 검사, 혈액화학 검사, 요 검사를 시행하였다.

2) 치료

동시 항암화학방사선요법은 수술 후 4주 이내에 시작되었다. 항암화학요법은 4주 간격으로 2주기씩 시행하였으며 첫번째 항암화학요법은 방사선치료 제 1일에 맞춰 시작하였다. 항암화학요법은 환자들이 입원을 한 상태에서 행해졌다. paclitaxel 용량은 135 mg/m²으로 하였고 5% 포도당 수액 500 cc에 혼합하여 3시간 동안 지속 정맥주사하였다. paclitaxel 투여 3시간 후 carboplatin을 AUC 4.5 mg/mL×min의 용량으로 5% 포도당 수액 500 cc에 혼합하여 30분에 걸쳐 정맥 투여하였다. 전처치로 paclitaxel 투여 전 dexamethasone 5 mg과 항히스타민제를 투여하였고 5% 포도 생리식염수 1 L로 수분 보충을 하였다.

방사선 치료는 10 MV 이상의 선형가속기로 외부방사선 조사하는 방법을 사용하였다. 총 선량 5040 cGy를 28회로 분할하여 하루에 180 cGy씩 6주 동안 조사하였다. 수술 후 조직병리 검사에서 부대동맥 림프절 전이가 확인된 환자는 대동맥 주위를 포함하는 광범위 방사선 조사를 하였다.

3) 치료 효과와 부작용의 평가

환자들은 계획된 동시 항암화학방사선요법이 끝난 후 첫 1년 동안은 3개월마다, 그 후 1년은 4개월마다, 3년째부터는 6개월마다 정기적으로 병원을 방문하여 추적검사를 받았다. 매 방문 시마다 부인과적 진찰, 자궁경부 세포진 검사, 중앙표지자 검사 (Squamous cell carcinoma antigen; SCCA)가 행해졌고 6개월마다 흉부 X-선 촬영, 치료 종료 6개월 후 골반 전산화 단층촬영이 시행되었다. 이상의 결과에 따른 재발과 원격전이의 여부로 치료 효과에 대한 평가가 행해졌다.

치료에 따른 부작용에 대한 평가를 위해 후향적 의 무기록 검토를 통해 얻은 환자들의 증상과 검사소견을 NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) version 2.0의 기준¹⁹에 따라 분류하였다.

결 과

2000년 2월부터 2001년 11월 사이에 본원에서 자궁경부암으로 진단 받고 수술을 받은 환자 중 재발의 고위험 인자를 가진 28명이 연구 대상으로 포함됐으며 결과 분석은 2002년 12월에 행해졌다. 연구에 포함된 환자들의 주요 특성은 Table 1과 같다. 환자들의 병기는 FIGO 임상병기로 IB1 18명, IB2 2명, IIA 4명, IIB 4명이었으며 병리 조직학적으로는 편평상피세포암이 21명, 선암이 5명, 선상편평상피세포암이 2명이었다. 고위험 인자로는 림프절 전이, 림프혈관 전이, 자궁경부 전층 침범, 중앙직경 4 cm 이상이 각각 12, 28, 13, 6명에서 있었다. 림프절 전이가 있었던 12명의 환자 중 5명에서 3개 이상의 림프절

전이가 있었고 4명에서 부대동맥 림프절 전이가 있었다. 림프절 전이가 없었던 16명의 환자는 모두 림프혈관전이를 포함하여 2가지 이상의 고위험 인자를 가지고 있었다.

1. 치료 효과

본 연구에 포함된 28명의 환자들에게 총 56주기의 paclitaxel/carboplatin 화학요법이 행해졌다. 28명의 환자 모두 예정된 2주기의 항암화학요법을 마쳤으며 방사선 치료도 선량의 감소 없이 시행되었다. 환자들의 추적 기간은 6-33개월로 평균 12.5개월이었으며 추적 관찰기간 동안 탈락된 환자는 없었다. 추적 관찰의 종료 시점에서 모든 환자들은 자궁경부 세포진 검사, 부인과적 진찰이나 골반 전산화 단층촬영상 국소 재발의 증거가 없었다. 원격 전이를 의심할만한 증상이나 이학적 소견도 없었고 흉부 X-선, 중앙 표지자 검사는 추적 관찰 기간동안 모두 정상이었다.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No of patients
No of patients registered	28
Age	
Median	52
Range	37-47
Histology type	
Squamous cell carcinoma	21
Adenocarcinoma	5
Adenosquamous carcinoma	2
FIGO stage	
IB1	18
IB2	2
IIA	4
IIB	4
High risk factor	
Lymph node involvement	12
Lymphovascular space invasion	28
Full thickness involvement	13
Tumor size ≥4 cm	6

2. 부작용

동시 항암화학방사선요법에 의한 독성 중 가장 중요한 것은 혈액학적 독성으로 전체 56주기 중 22주기 (39.3%)에서 호중구 감소증이 발생했으며 이 중 grade 3 (호중구 수치: 500-1000/mm³), grade 4 (호중구 수치<500/mm³)의 호중구 감소증이 각각 10주기 (17.9%)와 5주기 (8.9%)에서 있었다 (Table 2). 그러나 이 15예의 호중구 감소증에서 발열을 동반한 경우는 없었으며 grade 4의 호중구 감소증이 있었던 5예 중 3예에서 과립구집락자극인자 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 5 μg/kg이 백

Table 2. Toxicity according to NCI-CTC (version 2.0)

Adverse Effect	Grade 0*	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	34 (60.7)	4 (7.1)	3 (5.4)	10 (17.9)	5 (8.9)
Thrombocytopenia	55 (98.2)	1 (1.8)	0	0	0
Neuropathy	48 (85.7)	6 (10.7)	2 (3.6)	0	0
Gastrointestinal	44 (78.6)	9 (16.1)	3 (5.3)	0	0
Genitourinary	56	0	0	0	0
Laboratory	56	0	0	0	0
Others	56	0	0	0	0

* Number of cycles (%)

혈구 수치가 10,000/mm³ 이상될 때까지 피하 주사로 투여 되었다. 혈소판 감소증은 grade 1의 1예만이 관찰되었고 grade 3, 4의 예는 발생하지 않았다.

호중구 감소증으로 인한 화학요법의 지연은 G-CSF 제제가 사용된 주기를 포함해 모두 6예 있었다. 그러나 지연된 항암화학요법은 모두 1주일 내에 다시 시작되었고 항암제 용량의 감소 없이 행해졌다. 호중구 감소증으로 인한 방사선치료의 일시적 중단은 역시 G-CSF 제제가 사용된 주기를 포함해 6예가 있었고 비혈액학적 독성으로 인한 방사선치료의 중단은 없었다. 중단된 방사선 치료는 모두 1주일 내에 재개되었고 계획된 방사선 조사량의 감량은 없었다.

비혈액학적 독성은 대부분 경미하였고 주로 말초 신경경과 위장관 관련 증상들이었다 (Table 2). 56주기의 항암화학요법 중 8예 (14.3%)의 말초신경 독성이 관찰되었으나 모두 grade 1, 2의 경한 정도로 신경과적 검사나 증상적 치료를 요하지 않았으며 치료 경과에 영향을 미치지 않았다. 그 외 grade 1, 2의 구역, 구토 증상이 모두 12예 (21.4%) 관찰되었다. 혈중 creatinine을 포함한 혈액 화학 검사에서 치료 전과 비교해 큰 변화를 보인 환자는 없었다.

고 찰

1999년 미국 NCI에서 동시 항암화학방사선요법의 유효성에 대한 공표¹³를 한 이후로 많은 임상 기관에서 cisplatin을 기본으로 하는 동시 항암화학방사선요법이 자궁경부암의 일차적 또는 보조적 치료의 표준으로 시행되고 있다. 미국 NCI 발표의 바탕이 되었던 5개의 다기관 무작위 시험 중 특히 2000년 Peter 등¹²의 연구는 본 연구에서와 같이 수술 후 보조요법으로서 동시 항암화학방사선요법의 효용성에 대한 것으로, 수술 후 동시 항암화학방사선요법을 받은 환자군이 방사선치료만을 받은 군에 비해 3년 후 생존율에서 더 우수하였음을 보고

하였다 (87% vs. 77%). 이후 cisplatin을 기본으로 하는 동시 항암화학방사선요법이 고위험 자궁경부암 환자에서 수술 후 표준적인 보조적 요법으로 시도되고 있다.

동시 항암화학방사선요법의 이론적 배경은 항암화학요법이 방사선 치료에 의해 유발된 암세포의 DNA 손상 회복을 억제시키고, 암세포들을 방사선치료에 좀 더 민감한 세포 주기로 동기화 (synchronization)하며, 방사선치료에 잘 반응하지 않는 저 산소 상태의 암세포들을 줄이는 기전을 통하여 방사선 감작제 (radio sensitizer)의 역할을 한다는 것이다. 또한 항암화학요법은 동시 항암화학방사선요법에서 방사선 감작제로서의 역할뿐만 아니라 방사선 조사 범위를 벗어난 원격 미세전이를 억제하는 전신 치료의 역할도 하는 것으로 생각된다.

동시 항암화학요법에 적합한 항암제로서는 전이되거나 재발된 자궁경부암에서 확인된 효용성을 근거로 cisplatin이 우선적으로 고려되었다. 동시 항암화학방사선요법에서 쓰일 경우 cisplatin은 골수에 미치는 독성이 제한적이어서 방사선 치료와 병행하는데 이점이 있고, 방사선치료에 의한 준치사 손상 (sublethal damage)으로부터의 회복을 저해하며, 저산소 상태의 세포를 방사선에 감작시키는 작용을 하는 것으로 밝혀졌다.²⁰ 본 연구에 사용된 carboplatin도 cisplatin과 마찬가지로 방사선 감작제의 특징이 있는 것으로 알려져 있다.²¹

Platinum 제제 이후에 자궁경부암에 효능을 보이는 새로운 항암제들이 등장하면서¹⁴ 동시 항암화학방사선요법에서 이들의 역할에 대한 임상연구들도 진행중이다. 근래에 자궁경부암에 효능이 있는 것으로 밝혀진 항암제 중에는 paclitaxel이 그 방사선 감작 작용으로 인하여 자궁경부암과 자궁내막암의 동시 항암화학방사선요법에 새롭게 쓰이고 있다. paclitaxel은 종양세포들을 방사선에 더 민감한 세포 분열 주기인 G2/M phase에 진입시키는 작용을 하고²² 자유 산소기 (oxygen free radical)에 의한 세포 손상으로부터의 회복에 관여하는 sulfhydryl group을 감소시켜 방사선치료에 대한 감수성을 증가시킨다.²³ paclitaxel과 carboplatin²⁴ 또는 cisplatin²⁵을 이용한 동시

항암화학방사선요법은 이미 두경부종양과²⁴ 폐암²⁵에서 시도되어 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다.

자궁경부암에서 paclitaxel을 3주 간격으로 사용할 경우 일반적으로 175 mg/m²의 용량으로 3시간 혹은 135-175 mg/m²의 용량으로 24시간 동안 투여하는데,^{26,27} 동시 항암화학방사선요법에서는 paclitaxel의 적정 용량이나 투여 간격에 관해서 아직 일치된 의견을 보지 못 하고 있다. 본 연구에서와 같이 4주 간격으로 3시간 동안 paclitaxel을 투여하는 동시 항암화학방사선요법을 폐암에 적용한 임상시험에서는 paclitaxel의 용량제한독성으로 135 mg/m²이 보고된 바 있다.^{28,29} 본 연구에서도 방사선치료와 병행하여 paclitaxel을 사용하였고, paclitaxel 투여에 의한 혈액학적 독성이 일정 농도 (0.05-0.10 μmol) 이상의 혈중 약물농도가 지속되는 기간과 비례하는 반면 기존의 임상시험에서 3시간 투여법과 24시간 투여법이 항암효과면에서 차이가 없었기 때문에³⁰ paclitaxel 135 mg/m²/3 hr을 투여하였다.

본 연구에서는 carboplatin의 용량을 Calvert 공식³¹을 이용하여 산정하였으며 표적 area under curve (AUC)는 4.5로 하였다. AUC를 사용한 Calvert 공식은 carboplatin에 반응하는 암에서 독성과 항암작용을 고려한 carboplatin의 최적 용량을 산정할 수 있게 하는 이점이 있다. 표적 AUC는 병용되는 항암제의 수와 항암화학요법의 과거력에 따라 달라지는데 항암화학요법의 기왕력이 없는 환자에서 다른 항암제와 병용될 때는 일반적으로 4.5-6을 적용한다.^{31,32}

방사선치료와 항암화학요법을 병행할 때 가장 우려가 되는 점은 두 치료의 병용에 의해 부작용이 증가하는 문제일 것이다. 2001년 Green 등³³은 메타분석 (meta-analysis)을 통해 자궁경부암의 동시 항암화학방사선요법에서 방사선치료에 비해 혈액학적 독성과 위장관독성이 증가한다고 하였고, 특히 방사선치료에서 grade 3, 4에 해당하는 혈액학적 독성이 평균 8%인 반면 동시 항암화학방사선요법에서는 16%였음을 보고한 바 있다. carboplatin은 cisplatin에 비해 부작용면에서 신독성, 신경독성이 적고 구역, 구토를 덜 유발하는 이점이 있는 반면 cisplatin에 비해 혈액학적 독성을 잘 유발한다. 따라서 혈액 독성이 강한 paclitaxel과 carboplatin을 함께 투여 시에 가장 우려되는 합병증은 호중구 감소증과 혈소판 감소증이였다 실제로 본 연구에서는 전체 56주기의 화학요법 중 26.8%에 해당하는 15주기에서 grade 3, 4의 호중구 감소증이 있었다. 1999년 Keys 등⁷은 cisplatin을 이용한 동시 항암화학방사선요법에서 183명의 환자 중 grade 3, 4의 혈액학적 독성이 21%에서 있었다고 보고하였고 2000년 Pignata 등³⁴은 paclitaxel/cisplatin을 사용한 동시 항암화학방사선요법을 받은 18명의 자궁경부암 환자 중 4명 (22%)에서 grade 3, 4의 호중구 감소증을 보고하였다. 비

록 연구에 포함된 환자 수가 적긴 하지만 우리의 연구 결과는 paclitaxel과 carboplatin을 이용한 동시 항암화학방사선요법에서 cisplatin을 기본으로 한 동시 항암화학방사선요법에 비해 혈액학적 독성이 크게 증가하지 않음을 보여주고 있다. 또한 grade 3, 4의 호중구 감소증이 있었던 경우도 대부분 치료 없이 저절로 회복되어 예정된 용량의 항암화학요법과 방사선 치료를 받았고 치료가 1주 이상 중단된 예는 없었다.

우리의 연구에서는 grade 3 이상의 호중구 감소증이 발생한 15예 중 3예에서 G-CSF 제제가 사용되었다. 일반적으로 동시 항암화학방사선요법 중에는 G-CSF 제제를 사용하지 않으나 이 3 경우에서는 지속되는 호중구 감소증으로부터의 회복과 방사선치료의 조속한 재개를 위하여 일반혈액 검사로 호중구수와 혈소판수를 관찰하며 G-CSF 제제를 투여하였다. G-CSF를 사용했던 3예에서 G-CSF 사용 후 오히려 호중구 감소증이나 혈소판 감소증이 악화된 경우는 없었다.

말초 신경증은 항암화학요법을 받는 환자의 삶의 질에 중요한 영향을 미치는 증상으로, paclitaxel과 cisplatin 모두 신경 독성을 주요 부작용으로 가지고 있어 두 제제를 병용할 경우 신경병증이 증가될 수 있다. 실제로 부인과 종양에 paclitaxel과 cisplatin을 사용한 항암화학요법에서 grade 3 이상의 신경독성은 8-16%로 보고되었다.^{35,36} 본 연구에서는 모두 8주기에서 (14.3%) grade 1, 2의 말초신경독성이 있었지만 치료를 요하지 않았으며 일상적인 생활에 지장을 줄 만한 grade 3 이상의 신경독성은 보이지 않았다. 일반적으로 paclitaxel에 의한 심한 신경독성은 3시간 투여법에서 24시간 투여법에 비해 흔하긴 하지만 3주 간격 투여 시에 200 mg/m² 이하의 용량에서는 드물게 발생하며, 항암화학요법의 회수가 늘어날수록 신경독성의 정도도 증가한다.³⁰ 본 연구의 경우 항암화학요법이 2주기였고 paclitaxel 용량이 135 mg/m²였으며, cisplatin보다 신경독성이 약한 carboplatin을 사용했기 때문에 신경독성이 적었을 것으로 본다. 따라서 paclitaxel (135 mg/m²/3 hr)과 carboplatin (AUC 4.5) 2주기와 방사선 치료를 병행하는 동시 항암화학방사선요법에서 신경 독성이 용량제한독성이 되지는 않으리라 생각된다.

이 번 연구에서는 림프혈관 전이가 확인된 자궁경부암 환자도 재발의 고위험군으로 포함하여 동시 항암화학방사선요법을 시행하였다. 자궁경부암의 수술 후 예후 인자로서 림프혈관 전이의 임상적 의미에 대해서는 이견이 있으나 독립적 예후인자로서 림프혈관 전이의 중요성과 수술 후 보조요법의 필요성을 주장하는 연구들^{37,38}이 발표된 바 있다. 본 병원에서도 조직병리 소견상 림프혈관전이와 함께 다른 위험인자를 가지고 있는 경우 재발의 고위험군으로 분류하고 있으며, 수술 후 보조

요법의 대상으로 삼고 있다.

우리의 예비적 연구에서 paclitaxel/carboplatin 동시 항암화학방사선요법을 받은 고위험 자궁경부암 환자 중 추적관찰 기간동안 재발의 예는 없었다. 결론적으로 paclitaxel과 carboplatin 동시 항암화학방사선요법이 고위험 자궁경부암 환자의 수술 후 보조요법으로 유용한 선택이라 생각할 수 있었다. 물론 본 연구는 환자군이 작고 추적관찰 기간이 짧으며 적절한 대조군이 없다는 한계가 있어 수술 후 paclitaxel/carboplatin을 이용한 동시 항암화학방사선요법이 장기적으로도 고위험 자궁경부암의 재발률을 낮출 수 있으며 장기 무병 생존율의 연장으로 이어질 수 있는지에 대해서는 좀 더 대규모의 전향적 무작위 임상시험이 필요하리라고 생각한다. 하지만 자궁경부암이 대부분 치료 후 2년 내에 국소 재발하고⁴ 특히 일차적으로 수술을 받은 환자에서 여러 예후 인자 중 림프절 전이가 있는 경우 재발률이 높은 특성³⁹을 고려할 때 paclitaxel과 carboplatin을 이용한 동시 항암화학방사선요법이 재발의 위험인자를 가진 자궁경부암의 수술 후 보조요법으로서 일차적으로 사용할 만한 방법이라고 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
2. 한국중앙암등록본부, 보건복지부. 한국 중앙 암 등록 사업 연례 보고서 (2002.1-2002.12) 보건복지부, 2003.
3. 대한산부인과학회 중앙분과위원회: 한국 부인암 등록사업 조사 보고서 (1997.1.1-2001.12.31) 대한산부회지 2003; 46: 1849-87.
4. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
5. Morrow CP. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 1983; 10: 105-10.
6. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic lymph node metastasis: a matched control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 258-62.
7. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 390-5.
8. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
9. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
10. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.

11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Logsdon MD, Morris M, Wharton JT. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. A randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
12. Peters WA, III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 443.
13. US Dept. of Health and Human Services. NCI Clinical Announcement. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD, February, 1999.
14. Rein TR, Kurbacher CM. The role of chemotherapy in invasive cancer of the cervix uteri: current standards and future prospects. *Anti-Cancer Drugs* 2001; 12: 787-95.
15. Thigpen T, Vance RB, Kansur T. The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinoma of the endometrium and the uterine cervix. *Semin Oncol* 1995; 22 (S12): 67-72.
16. Rose PG, Blessing JA, Greshenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 761-6.
17. Papadimitriou CA, Sarris K, Mouloupoulos LA, Fountzilias G, Anagnostopoulos A, Voulgaris Z, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17: 761-6.
18. R.S. Go, A.A. Adjei, Review of comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-22.
19. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria, Version 2.0; March 23, 1998. Available at: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf
20. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 367-74.
21. Muderspach LI, Curtin JP, Roman LD, Gebhardt JA, Klement V, Qian D. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 336-42.
22. Mote PA, Davey MW, Davey RA, Oliver L. Paclitaxel sensitizes multidrug resistant cells to radiation. *Anti Cancer Drugs* 1996; 7: 182-8.
23. Gupta N, Hu LJ, Deen DF. Cytotoxic and cell-cycle effects of paclitaxel when used as single agent and in combination with ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1997; 37: 885-95.
24. Conley B, Jacobs M, Suntharalingman M, Zacharski D, Ord RA, Gray W, et al. A pilot trial of paclitaxel, carboplatin and concurrent radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 2): 78-80.
25. Frasci G, Comella P, Scoppa G, Guida C, Gravina A, Fiore F, et al. Weekly paclitaxel and cisplatin with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: A phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1409-17.
26. Rose PG, Blessing JA, Gershenson D. Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 463.
27. Piver MS, Ghamande SA, Eltabbakh GH, O'Neill-Coppola C. First-line chemotherapy with paclitaxel and platinum for advanced and recurrent cancer of the cervix-a phase II study. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 334-7.
28. Levitan N, Dowlati A, Shina D, Craffey M, Mackay W, DeVore R, et al. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1202-9.
29. Robert F, Spencer SA, Childs HA 3rd, Zhang R, Meredith RF, Wheeler RH, et al. Concurrent chemoradiation therapy with cisplatin and paclitaxel for locally advanced non-small cell lung cancer: long-term follow-up of a phase I trial. *Lung Cancer* 2002; 37: 189-99.
30. Johnson SW, Stevenson JP, O'Dwyer PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol 1. 6th ed. Philadelphia: Lippincott 1998: 376-87.
31. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall

- FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-56.
32. Lacy CF, Armstrong LA, Goldman MP, Lance LL, editors. *Drug Information Handbook*. New York: Hudson: Lexi-comp, 2001.
33. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-6.
34. Pignata S, Frezza P, Tramontana S, Perrone F, Tambaro R, Casella G, et al. Phase I study with weekly cisplatin-paclitaxel and concurrent radiotherapy in patients with carcinoma of the cervix uteri. *Anal Oncol* 2000; 11: 455-9.
35. Papadimitriou CA, Sarris K, Mouloupoulos LA, Fountzilias G, Anagnostopoulos A, Voulgaris Z, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 1999; 17: 761-6.
36. du Bois A, Richter B, Warm M, Costa S, Bauknecht T, Luck HJ, et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel as first-line treatment in ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 316a.
37. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83.
38. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1144-51.
39. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadjji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma: A multivariate analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438-46.

=국문초록=

목적 : 일차적 치료로 수술을 받은 고위험 자궁경부암 환자에서 paclitaxel과 carboplatin 동시 항암화학방사선요법의 임상적 효과와 부작용을 평가하고자 하였다.

연구 방법 : 서울대학교병원 산부인과에서 진단받은 FIGO 병기 IB1-IIB 환자 중 2002년 2월부터 2002년 11월 사이의 기간동안 수술 후 보조요법으로 paclitaxel/carboplatin 동시 항암화학방사선요법을 받은 28명의 환자들이 후향적으로 조사되었다. 병리 소견상 림프절 전이가 있거나 또는 림프혈관 전이, 자궁경부 전층 침범, 중앙 직경 4 cm 이상의 위험인자 중 2가지 이상에 해당하는 환자를 동시 항암화학방사선요법의 대상으로 하였다. 항암화학요법은 4주 간격으로 2주기가 시행되었으며 paclitaxel 135 mg/m²을 정주 후 carboplatin을 AUC 4.5의 용량으로 정주하였다. 방사선 치료는 항암화학요법 제 1일에 맞춰 시작되었다. 치료 효과는 부인과적 진찰, 자궁경부 세포진 검사, 골반 전산화 단층촬영, 종양표지자 검사 (SCCA)를 통해 재발의 유무로 판정되었다. 치료에 의한 부작용은 NCI-CTC version 2.0에 따라 분류되었다.

결과 : 연구에 포함된 28명의 환자들에게 총 56주기의 paclitaxel/carboplatin 항암화학요법이 방사선치료와 함께 시행되었다. 치료를 받은 환자 중 6-33개월의 (평균 12.5개월) 추적관찰 기간 중 자궁경부암의 진행이나 재발의 예는 없었다. 가장 중요하고 흔한 부작용은 혈액학적 독성이었으며 grade 3, 4의 호중구 감소증이 15예 (26.8%) 관찰되었다. 비혈액학적 독성은 대부분 경미하였고 주로 말초 신경증과 위장관 관련 증상들이었다. Grade 1, 2의 말초 신경 독성이 8예 (14.3%) 관찰되었다.

결론 : 고위험 자궁경부암환자에서 수술 후 보조요법으로 paclitaxel/carboplatin 동시 항암화학요법은 국소 재발 억제에 효과가 있으며 혈액학적 부작용이 문제가 되지만 수용 가능한 정도라고 사료된다. 그러나 장기 무병 생존율에 관한 좀 더 대규모의 전향적 무작위 임상연구가 필요하리라고 생각된다.

중심단어 : 동시 항암화학방사선요법, Paclitaxel, Carboplatin, 자궁경부암, 고위험

조기 진통 임부의 질내 과산화수소생성 유산균

전남대학교 의과대학 산부인과학교실, *미생물학교실,
†진단검사의학교실
나재호 · 김윤하 · 오종석* · 신종희[†] · 양정선 · 김철홍
조문경 · 송태복

=ABSTRACT=

Hydrogen Peroxide-producing *Lactobacillus* in Vaginal Flora of Pregnant Women with Preterm Labor and Intact Membranes

Jae Ho Na, M.D., Yoon Ha Kim, M.D., Jong Suk Oh, M.D.*,
Jong Hee Shin, M.D.[†], Jung Sun Yang, M.D., Cheol Hong Kim, M.D.,
Moon Kyoung Cho, M.D., Tae-Bok Song, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, *Microbiology
[†]Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Objective : To investigate the possible role of vaginal infection in preterm delivery, we studied characteristics of vaginal discharge related to hydrogen peroxide producing *Lactobacillus*.

Methods : Vaginal specimens were obtained from 66 women with normal pregnancy and 30 women with preterm labor and intact membranes. Vaginal pH, leukocyte counts on wet smear, and scores by Nugent criteria on Gram stain were measured. *Lactobacillus* were tested for production of hydrogen peroxide using a qualitative assay on a tetramethylbenzidine agar plate after incubated for 30 minutes and 1 hour. One hundred eighty-seven hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* colonies isolated from vaginal fluid of normal pregnant women, and 77 hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* colonies isolated from it of women with preterm labor and intact membrane.

Results : 1. There were no significant differences in vaginal pH between normal pregnant women and women with preterm labor and intact membranes (4.06 ± 0.31 vs. 4.04 ± 0.57 , $p < NS$).

2. Leukocyte levels in vaginal wet smear of women with preterm labor and intact membranes were significantly higher than that of normal pregnant women (4.46 ± 0.47 vs. 2.39 ± 0.37 , $p < 0.01$).

3. Nugent score of Gram stained vaginal smear of women with preterm labor and intact membranes were significantly higher than that of normal pregnant women (2.34 ± 0.51 vs. 1.21 ± 0.30 , $p < 0.05$).

4. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* levels in vaginal flora of women with preterm labor and intact membranes were significantly lower than that of normal pregnant women incubated after 30 minutes (strongly positive 2.6%, weakly positive 2.6%, negative 83.1% vs 17.1%, 31.6%, 41.7%, $p < 0.01$) and 1 hour (strongly positive 6.5%, weakly positive 7.8%, negative 59.7% vs 36.9%, 31.6%, 19.8%, $p < 0.01$).

Conclusion : Distribution of vaginal hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* in vaginal flora as defense factors for vaginal infection may have a important role in the pathophysiology of preterm labor.

Key Words : Hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus*, Preterm labor

조산이란 일반적으로 임신 제 37주 이전에 분만되는 경우로 정의되며 주산기 사망률 및 이환율이 높다는 것

이 가장 큰 문제점이다. 최근 신생아 의학의 발달로 조산아의 사망률은 크게 감소하여 임신 30주 이후에 태어

접수일 : 2004. 3. 8.
주관책임자 : 김윤하

* 이 논문의 요지는 2003년도 제 50차 부인학연구학회 (Society for Gynecologic Investigation)에서 발표되었음.

나는 신생아의 경우 80% 이상의 생존율을 보고하고 있으나, 생존한 미숙아의 증가로 인하여 뇌성마비, 맹아, 농아 등 불구아의 양산을 초래하여 새로운 사회 문제로 부각되고 있다.^{1,3}

조산의 원인은 흔히 조기 분만진통, 조기 양막파열, 모체 혹은 태아의 합병증에 의한 것 등의 세 가지로 나뉘고, 그 각각이 1/3씩 차지하고 있다.⁴ 자궁내 감염은 조기 분만진통과 조기 양막파열의 주요한 원인으로 자궁내 감염이 동반된 임신은 자궁수축 억제제의 실패, 조기분만, 임상적 용모양막염, 주산기 사망 및 신생아 이환의 위험도가 더욱 높다고 알려지고 있다.^{5,6} 최근 이와 같은 조기진통의 원인으로서는 임상증상이 없는 자궁내 감염이 중요한 역할을 할 것이라는 가설이 제시되어 왔다.^{7,9}

만삭 분만기전에는 prostaglandin (PG)의 합성과 분비가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었고,¹⁰ 이는 PG의 전구물질인 arachidonic acid가 태아 용모양막과 모체의 탈락막, 자궁근육층과 자궁경부 조직에서 검출됨으로써 증명되었다. 그러나 조기진통의 경우는 만삭진통의 경우와는 그 기전이 다른 것으로 생각되며 아마도 세균 혹은 세균산물에 의해 유발되는 세포 매개 면역의 활성화에 의한 것이라는 보고가 있다.^{11,12} 특히 자궁내 임신조직의 감염에 의해 시작되는 세포매개면역은 다양한 종류의 cytokine (IL-1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor)들과 PG의 합성과 분비를 야기한다. 결국 새로 합성된 PG에 의해 조기진통이 일어나게 된다. 그러므로 감염은 조기 분만진통의 주요한 원인이며 자궁내 감염이 동반된 임신은 자궁수축 억제제의 실패, 조기분만, 임상적 용모양막염, 주산기 사망 및 신생아 이환의 위험도가 더욱 높다고 알려지고 있다.^{13,14} 이와 같은 조기진통의 원인으로서는 임상증상이 없는 자궁내 감염이 중요한 역할을 할 것이라는 가설이 제시되어 왔다.^{7,9} 감염 경로로는 자궁경관을 통한 감염 및 혈액성 감염의 두 가지를 생각할 수 있으나 용모양막의 균배양 양성율이 높게 관찰되는 것으로 보아서 자궁경관을 통한 질내 균의 상행 감염이 보다 중요한 부분을 차지할 것으로 생각된다.¹⁵

질내 유산균은 생식기 병원균에 대항하여 염증을 보호하는 균으로 널리 알려져 왔다.¹⁶ Döderlein이 처음으로 acid 생성 질내 유산균이 질 산도를 떨어뜨려 병원균의 군락 생성을 억제한다고 하였다.¹⁷ 유산생성과 더불어 유산균은 acidolin, lactacin B 및 과산화수소와 같은 항세균성 복합체를 만든다.^{16,19} 질내 유산균에서 생성되어 항균작용을 하는 과산화수소와 다른 인자들에 대한 연구는 아직까지 활발하지 않다. 정상 임부 질내 과산화수소 생성 유산균의 분포는 59-96%이고 조기진통과 연관이 있는 세균성질염이 있을 때 이 균은 6-23%라고 보고된 바 있다.^{16,18,19} 과산화수소는 직접적 또는 hydrogen-peroxidase-halide antibacterial system을 통하여 다른 균주

의 생성을 억제한다.¹⁶ 그러므로 질내 숙주방어작용을 유지하기 위하여 이의 역할은 매우 중요하다 할 것이다.

본 연구는 정상 임부와 양막파열이 없는 조기분만진통 임부의 질 분비물 도말 검사, 그람염색 Nugent 점수²⁰를 측정 후 질내 염증상태를 비교하고, 과산화수소생성 유산균의 분포를 분석하여 조기분만 진통과의 상호연관성을 알아보려고 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2001년 7월부터 2002년 2월까지 전남대학교병원에 내원한 임신 27주부터 37주 사이의 산모에서 양막파열을 동반하지 않은 조기 분만 진통환자 30명과 정상 임부 66명을 대상으로 질내 분비물을 채취하였다. 조기 분만 진통은 자궁 경부의 개대와 숙화를 동반한 규칙적인 자궁 수축이 10분마다 2회 이상 있는 경우로 정의하였으며, 임신 37주 이전에 분만되는 경우를 조산으로 정의하였다. 실험 대상 산모들의 항생제 사용여부를 확실하게 기록하여 항생제를 투여하지 않는 산모로 하였으며 질내 분비물 채취시 다른 감염이 생기지 않게 주의하여 채취한 질내 분비물을 1시간 이내에 분리 배지에 접종하였다.

2. 질 분비물 도말 검사와 pH

질 분비물을 채취하여 식염수로 슬라이드에 도말한 뒤 400배의 현미경으로 백혈구 숫자를 세었다. pH측정은 color strip (Universalindicator-Merck[®])로 1.0-14.0까지 측정하였다.

3. Gram stain

시료를 도말하여 건조시킨 후 고정된 상태에서 crystal violet에 1분 동안 뿌린 후 증류수로 씻어주었다. 그런 다음 매염제인 iodine으로 1분 동안 염색한 후 씻는다. 95% alcohol을 25초 동안 뿌려서 탈색시킨 후 다시 증류수로 씻어주었다. 마지막으로 Safranin O로 대조 염색을 1분 동안 하였다. 염색 결과로 양성과 음성의 숫자를 세었다. 1000배의 현미경 소견상 *Lactobacillus* morphotypes, *Gardnerella* & *Bacteroides* species morphotypes, 및 curved gram-variable rods의 분포에 따라 Nugent 점수²⁰를 주었다.

4. *Lactobacillus* species 분리

Lactobacillus 분리용 배지인 Rogosa 한천배지 (Difco[®], Detroit, MI, USA)를 사용하였다. 시료는 potassium phosphate buffer (pH 7.4)를 이용하여 10배 희석하여 Rogosa 한천지에 접종하고 37°C에서 48시간 혐기 배양

후 형태가 각각 다른 집락을 취하였다. 이것을 다시 MRS 액체배지 (Difco®, Detroit, MI, USA)에 접종·배양하여 분리하였다.

5. 과산화수소 생성

과산화수소의 생성능력이 있는 균주를 분리하기 위하여 0.25 mg/mL TMB (3,3',5,5'-tetramethyl-benzidine, Sigma®, St. Louis, Mo) 0.01 mg/mL Peroxidase (Sigma®, St. Louis, Mo)가 첨가된 MRS 한천배지에 상기에서 분리한 균주를 3 µl씩 접종하여 37°C에서 혐기 배양한 후 꺼내어 호기상태에서 30분, 1시간 후에 집락의 색깔을 관찰하여 집락의 색깔이 청색을 띠면 과산화수소 생성(+)으로 판단하였고 색깔에 따라 감청색은 strongly positive, 청색은 positive, 약청색은 weakly positive, 색깔의 변화가 없으면 negative로 정하였다 (Fig. 1).



Fig. 1. Blue colored groups show hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* colonies.

6. 통계

통계처리는 윈도우용 Statistical Package for the Social Science (SPSS)® 프로그램으로 전산화하여 χ^2 검정, Fisher test 등으로 처리하였으며 p값이 0.05 미만 시 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 질 분비물 도말 검사와 pH

질 분비물 도말 검사 백혈구 수는 양막파열이 없는 조기분만진통 임부에서 4.46±0.47로 정상 임부 2.39±0.37보다 유의하게 많았다 (p<0.01). 질내 분비물 pH치는 정상 임부 4.06±0.31, 양막파열이 없는 조기분만진통 임부 4.04±0.57로 서로간의 유의한 차가 없었다 (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of normal pregnant women, and women with preterm labor and intact membrane

	Normal pregnancy (n=66)	Preterm labor (n=30)
Age (y)	30.7±0.47	28.5±0.82
Gestational age (wks)	32.6±0.51	30.8±1.06
pH	4.06±0.31	4.04±0.57
WBC	4.46±0.47	2.39±0.37*

Values: mean±SE, * p<0.01

2. 질 분비물 그람염색과 Nugent score

질 분비물 그람염색에서 *Lactobacillus*는 양막파열이 없는 조기분만진통군에서 0.91±0.25, 정상임부에서 0.37±0.12로 유의하게 많았으며 *Gardnerella*와 *Bacteroides*는 각각 1.50±0.33, 0.78±0.19로 유의하게 많았다 (p<0.05). *Mobiluncus*는 각각 0.63±0.06, 0.62±0.04로 서로간에 유의한 차가 없었다. Nugent 점수는 양막파열이 없는 조기분만진통 임부에서 2.34±0.51로 정상 임부 1.21±0.30보다 유의하게 높았다 (p<0.05, Table 2).

Table 2. Gram stain results from vaginal fluid of normal pregnant women, and women with preterm labor and intact membrane

	Normal pregnancy (n=66)	Preterm labor and intact membrane (n=30)
Nugent score	1.21±0.30	2.34±0.51*
<i>Lactobacillus</i>	0.37±0.12	0.91±0.25*
<i>Gardnerella</i> & <i>Bacteroides</i>	0.78±0.19	1.50±0.33*
<i>Mobiluncus</i>	0.62±0.04	0.63±0.06

Values: mean±SE, * p<0.05

3. *Lactobacillus* 분리와 과산화수소 생성

66명의 정상 임부에서 질내 *Lactobacillus* 187개 균락, 30명의 양막파열이 없는 조기분만진통 임부에서 77개 균락을 배양 분리하였다. 양막파열이 없는 조기분만진통 임부에서 과산화수소생성 유산균은 30분 후 strongly positive 2.6%, weakly positive 2.6%, negative 83.1%로 정상 임부에서 각각 17.1%, 31.6%, 41.7% 보다 유의하게 감소하였다 (p<0.01, Fig. 2). 1시간 후에는 양막파열이 없는 조기분만진통 임부에서는 strongly positive 6.5%, weakly positive 7.8%, negative 59.7%로 정상 임부에서 각각 36.9%, 31.6%, 19.8% 보다 유의하게 감소하였다 (p<0.01, Fig. 3, Table 3).

고찰

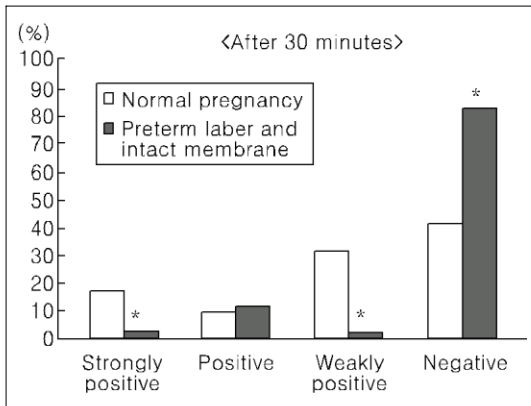


Fig. 2. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* isolated from vaginal discharge of normal pregnant women, and women with preterm labor and intact membrane after 30 minutes-incubation. * $p < 0.01$

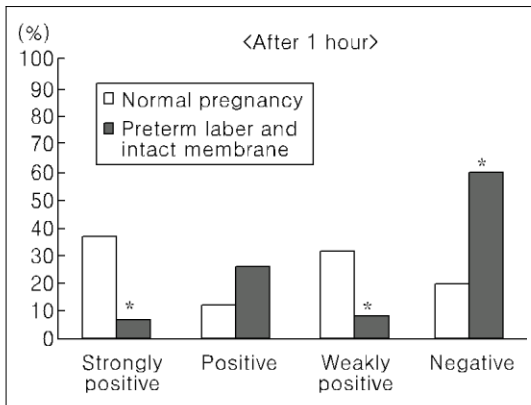


Fig. 3. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* isolated from vaginal discharge of normal pregnant women, and women with preterm labor and intact membrane after 1 hour-incubation. * $p < 0.01$

조산의 원인은 흔히 조기분만진통, 조기 양막파열, 모체 혹은 태아의 합병증에 의한 것 등의 세 가지로 나뉘고, 그 각각이 1/3씩 차지하고 있다.⁴ 이 중 모체 및 태아 합병증에 의한 조기 분만은 쌍태 임신, 임신성 고혈압, 태아기형, 출혈 등으로 인해 어쩔 수 없이 조기분만을 시켜야만 하는 경우이다.

조기 양막파열에는 여러 원인이 존재하는데 조기분만진통, 흡연, 출혈 등이 있으며, 모체의 alpha-1 antitrypsin 결핍증, 적아구 빈혈증, Ehlers-Danlos syndrome 등도 고위험 인자이며, 자궁경부 무력증, 세균성 질염, 다산부, 양수과다증에 의한 거대 자궁도 각각 위험인자에 속한다.

한편, 조기분만진통은 대부분 그 원인을 알 수 없으나 가장 가능성 있는 이론이 자궁내 감염인데 많은 연구자들이 질과 자궁경관을 통한 상행감염을 증명하였으며 조기분만진통의 약 1/3 이상이 자궁 내 감염과 관련이 있고^{7,8} 최근 들어 조기 양막파열과 원인불명의 조기분만진통의 상당수가 자궁 내 감염과 연관되어 있다는 많은 증거들이 제시되고 있다.^{7,9}

감염원으로서 중요한 세균성 질염은 *Gardnerella vaginalis* 외에 Gram (-) anaerobes 그리고 *Mycoplasma*가 혼합 감염되는 형태로 부인들에서 가장 흔한 질염의 하나이다.¹²¹ 조기진통과 관련하여 자주 발견되어지는 다른 균주들은 *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma species*, *Chlamydia trachomatis*, group B *Streptococcus*, *Escherichia coli* 등이 있으며 이른 주수의 조기 진통일수록 감염과의 관련이 높다.²²⁻²⁵

이러한 자궁내 감염은 질내 숙주 미생물과 밀접한 관련이 있는데 숙주 미생물은 두 가지 패턴이 있으며 하나는 주로 유산균으로 구성된 정상균이고 다른 하나는 주로 혐기성, 호기성 미생물이 혼합되어 있는 질염균이다.

Table 3. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* isolated from vaginal fluid of normal pregnant women, and women with preterm labor and intact membrane after 30 minutes- and 1 hour-incubation

	Normal pregnancy (n=66)		Preterm labor and intact membrane (n=30)	
	30 min (%)	1 hour (%)	30 min (%)	1 hour (%)
Strongly positive	32 (17.1)	69 (36.9)	2 (2.6)*	5 (6.5)*
Positive	18 (9.6)	22 (11.7)	9 (11.7)	20 (26.0)
Weakly positive	59 (31.6)	59 (31.6)	2 (2.6)*	6 (7.8)*
Negative	78 (41.7)	37 (19.8)	64 (83.1)*	46 (59.7)*
Total	187 (100)	187 (100)	77 (100)	77 (100)

* $p < 0.01$

여성에서 55-65%는 정상균에 속하고 15-40%는 세균성 질염균에 속한다.^{1,26} 주로 유산균으로 이루어진 정상 숙주 미생물은 성병감염 등 여러 가지 질내감염을 억제하지만, 자궁경부-질내의 병원균, 특히 세균성 질염의 경우 수술 후 창상감염, 골반염, 그리고 조기진통, 조산, 양막염, 제왕절개술 후 자궁내막염, 조직학적 용모양막염, 유산 후 골반염 등의 나쁜 임신 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{21,27,28}

이러한 자궁내 감염, 질내 감염은 질내균총 (vaginal flora)의 영향을 받는데 질내균총에 영향을 주는 인자로는 ① 성행위의 종류, 빈도, 파트너의 수 ② 호르몬 상태, 즉 임신, 호르몬제 피임, 생리기간의 차이 ③ 생리, 불규칙 출혈, 오로 등의 질내 혈액 ④ 자궁경관 봉축술, diaphragm, tampon, 자궁내 피임장치의 실 등 질내 이물질 ⑤ 항생제, douching agent, 진균제, 살정제 등의 약물의 사용 ⑥ 그 외 생식기 기형, 조절되지 않는 당뇨, 후천성면역결핍증 같은 면역 저하에 의하여 변동된다.^{29,30} 본 실험에서는 질내균총에 영향을 미치는 항생제 사용 여부를 조사하여 실험군에서 제외하였다.

유산균은 질 분비물 내에 10^7 - 10^8 CFU/g의 농도로 존재하는데 유산의 생성으로 질내 산성도를 낮추어 질내감염의 일차적 방어작용을 하며 그 외에 hydrogen peroxide, lactocidin, acidolin, lactacin B, bacteriocin, candicidin 등을 생산함으로써 질내 다른 미생물의 성장을 억제한다.^{23,33,34}

특히 *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii* 등의 생성을 억제한다. 유산균에 의해서 생성되는 이런 물질들은 질내 산성도에 영향을 받는데 bacteriocin은 pH가 증가하면 급격히 감소하고 과산화수소는 pH가 증가하면 급격히 분해되어 *Lactobacillus*는 *G. vaginalis* 등의 다른 균의 발생을 억제하지 못하게 된다. 여러 가지 병원균의 질내 성장을 억제하는 방어기전으로 작용하는 정상 질내 정상산성도 (pH)는 질 상피의 글라이코젠 (glycogen) 양에 의하여 영향을 받으며 글라이코젠은 질상피세포와 bacteria에 의해 glucose로 분해되며 유산균에 의해 유산을 형성하여 낮은 pH (3.5-4.5)를 유지한다. 글라이코젠 양은 에스트로겐의 영향을 받는데 난소기능이 활발하지 못한 사춘기 이전, 폐경기 혹은 저 에스트로겐증으로 인하여 글라이코젠이 적은 경우 질내 산성도가 저하되며 사춘기 이후 성숙기와 에스트로겐 양이 많은 경우 산성도가 높고 특히 임신기에 산성도가 가장 높다고 하였다. 임신부의 경우 세균성 질염이 없더라도 과산화수소 생성 유산균이 없으면 임신후기에 세균성 질염의 발생 위험인자이며¹⁹ 요로 감염 또한 증가하게 된다. 이는 질 입구의 유산균의 감소가 요로 감염의 위험인자임을 암시한다. 그러나 본 연구에서는 정상임부와 조기분만진통 임부간의

의 pH는 유의한 차이가 없었다.

이러한 산성을 띠는 질내 환경은 산성에 약한 균 (nonacidophilic organism)을 억제하고 유산균 같은 산성에 강한 균 (acidophilic organism)의 성장을 촉진하며 유산균에 의해 생성되는 과산화수소가 질내 다른 균의 발생을 억제하는 또 다른 기전으로 작용한다. 과산화수소 생성 유산균이 정상 여성에서는 59-96%, 세균성 질염이 있는 여성의 질내에서는 6-23% 동정되었으며 반대로 혐기성 유산균의 경우 각각 4%, 67% 동정되었다는 보고가 있다.³¹ 그러나 다른 연구에서는 과산화수소를 생성하지 않는 유산균의 경우 정상균과 질염군에서 비슷한 빈도 (57-65%)를 보여 과산화수소를 생성하지 않는 유산균은 질내균총 조절에 중요한 역할을 하지 않음을 의미한다. 정상균과 세균성 질염이 있는 환자에서 과산화수소 생성 유산균의 존재유무는 *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Mycoplasma hominis* 등의 동정보다 더 큰 의의가 있다.³²

세균성 질염과는 관계가 있으나 과산화수소 생성 유산균과 관계없는 미생물로는 양막과열이 없는 양수감염에서 보이는 *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium nucleum* 균이 있으며³⁵ 다른 하나는 산후 자궁내막염에서 동정되는 *Prevotella prevotii*이다. 이들 균은 세균성 질염에서 흔히 보이며 많은 양이 관찰되지만 과산화수소 생성 유산균에 의해 억제되지는 않는다.

유산균은 heme이 없고 cytochrome system을 이용하지 않으므로 산소를 물로 환원시키지 못하고 대신 flavoprotein을 이용하여 산소를 과산화수소로 바꾸게 된다. 유산균에 의해 생성된 과산화수소는 직접 또는 peroxidase-halide 효소를 증가시켜 catalase peroxidase같은 과산화수소 분해효소를 가지고 있지 않는 균의 발생을 억제한다. 과산화수소의 항균작용은 halide ion이 있는 경우 enzyme peroxidase에 의해 증강되는데 이러한 enzyme은 우유와 타액 (lactoperoxidase), 증성구과 단핵구 (myeloperoxidase), 호산구 (eosinophil peroxidase), 질 분비물 (rat uterine fluid, 자궁경관 점액, 자궁내막, 자궁경관내 상피세포) 등에 존재한다.³⁶⁻³⁸ 자궁경관내 peroxidase는 생리주기와 관계가 있는데 생리주기 중기에 감소하며 생성되는 곳은 정확하게 알려져 있지 않다. 혐기성 유산균은 일반적으로 과산화수소를 생성하지 않으며 생성하더라도 flavoprotein peroxidase, pseudocatalase, catalase 등에 의해 빠른 속도로 분해된다. 그러나 기전에 관계없이 과산화수소 생성 유산균의 감소는 catalase 음성 균의 발생을 억제하지 못하게 되며 그러한 균주들은 주로 세균성 질염을 일으키게 된다. 또 임신부의 질내에 과산화수소 생성 유산균이 있는 경우 과산화수소를 생성하지 않는 유산균이 있는 경우보다 세균성질염, 질 칸디다증, 질 트리코모나스증 등의 감염이 적게 일어나는 것으로

알려져 있다.^{13,17,18}

세균성 질염은 임신부에 있어서 가장 흔한 감염 중 하나로 12-22%에서 전 임신기간동안 1회 이상 감염된다. 세균성 질염의 치료군이 비치료군에 비하여 조기분만율이 더 감소된 것은 아니지만 이전에 조기분만의 과거력이 있는 경우 적절한 치료로 조산의 비율을 낮추는데 도움이 되는 것으로 보인다. 또 yogurt, acidophilus milk, Lactobacillus powders, tablets와 과산화수소를 생산하는 lyophilized *Lactobacillus acidophilus*를 이용하여 유산균의 생성을 촉진하고 과산화 수소를 생성하여 *Bacteroides* 균의 수를 줄여 세균성 질염의 발생을 억제하고 치료했다는 보고도 있다.³⁹

본 연구에서는 질 분비물 도말 검사, pH 측정, Gram stain 등을 시행하였고 유산균을 분리하여 과산화수소 생성 균주를 분리하였다. 질 분비물 도말 검사상 염증을 나타내는 백혈구 수는 양막파열이 없는 조기분만진통 입부에서 4.46 ± 0.47 로 정상입부 2.39 ± 0.37 보다 증가되어 있었다. pH는 정상입부와 유의한 차이를 보이지 않았으며 그람염색 Nugent 점수는 조기분만 진통 입부에서 2.34 ± 0.51 로 정상입부 1.21 ± 0.30 보다 유의하게 높았다. 과산화수소 생성 유산균은 30분 후 조기진통 입부에서 58.3%, 정상입부에서 20.3%를 보였으며 한시간 후에는 각각 80.2%, 40.0%를 보였다. 이는 정상여성과 세균성 질염에서 과산화수소 생성 유산균을 비교한 61-96%, 5-6%에는¹⁷⁻¹⁹ 미치지 못하지만 조기진통입부에서 정상속주 작용을 하는 과산화수소 생성 유산균이 유의하게 감소하였음을 알 수 있다. 과산화수소 생성 유산균이 보고된 연구결과에 비해 낮게 검출된 것은 임신에 의한 질내 균총의 변화가 있음을 의미하고 또 다른 요인이 질내 균총을 변화시켰음을 의미한다. 조기진통을 유발하는 여러 가지 미생물 검사를 시행하는 것은 시간을 많이 소비하고 비용도 증가하게 된다. 본 연구에서는 질내 숙주방어 작용을 하는 과산화수소생성 유산균을 측정하였으며 이의 분포가 조기분만진통군에서 유의하게 감소됨을 관찰할 수 있었다. 이들의 분포가 조기분만 진통 발생에 중요한 역할을 할 것으로 사료되었으며 이 균주들을 동정하여 분석하면 향후 조기분만 진통의 예방, 진단 및 치료에 유용하게 쓰일 것이며 호르몬 상태, 성생활 패턴, 면역상태 등과 같은 다른 요인과의 관계도 더 연구할 가치가 있을 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Hill GB. Preterm birth: Association with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998; 3: 222-32.
2. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;

- 166: 1515-28.
3. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric - gynecologic infection. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl. 4): S282-7.
4. Meis PJ, Michielutte R, Peter TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 597-602.
5. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 34-43.
6. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Bulck BV, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 872-8.
7. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-51.
8. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: A sensitivity test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of the preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 960-70.
9. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA, Bhude SA, Romney M, McKenzie P, et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 1048-53.
10. MacDonald PC, Casey ML. Preterm Birth. *Sci Am* 1996; 3: 42-52.
11. El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: A review. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1056-64.
12. Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, Krohn MA, Reisner DP, Eschenbach DA. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 211-9.
13. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M, et al. Vaginal Lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002; 30: 458-66.
14. Krohn MA, Hillier SL, Lee ML, Rabe LK, Eschenbach DA. Vaginal *Bacteroides* species are associated with an increased rate of preterm delivery among women in preterm labor. *J Infect Dis* 1991; 164: 88-93.
15. Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Eschenbach DA. The genital flora of women with intraamniotic infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 1475-80.
16. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, et al. Defense factors of vaginal Lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 375-9.
17. Thomas S. Doderlein's bacillus: *Lactobacillus acidophilus*. *J Infect Dis* 1928; 43: 218-27.
18. McGroarty JA, Tomezek L, Pond DG, Reid P, Bruce AW. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus* species correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxonyl-9. *J Inf Dis* 1992; 165: 1142-4.
19. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251-6.
20. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
21. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infection and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-42.
22. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 89-95.
23. Hughes VL, Hillier SL. Microbiologic characteristics of *Lactobacillus* products used for colonization of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 244-8.
24. Goffeng AR, Holst E, Milsom I, Lindstedt G, Lundberg P, Andersch B. Factors influencing vaginal fetal fibronectin concentrations during

pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 83-8.

25. Nugent RP, Hillier SL. Mucopurulent cervicitis as a predictor of chlamydial infection and adverse pregnancy outcome. The investigators of the Johns Hopkins Study of cervicitis and adverse pregnancy outcome. *Sex Trans Dis* 1992; 19: 198-202.
26. Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP, Gibbs RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by gram stain among pregnant women. Vaginal infections and prematurity study group. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 938-44.
27. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, MacKay HT, St Louis ME. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:23-41.
28. McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Petterson E, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: result of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1048-59.
29. Newton ER, Piper JM, Shain RN, Perdue ST, Peairs W. Predictors of the vaginal microflora. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 845-55.
30. Mardh P. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1163-8.
31. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H2O2-producing Lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993; 15(suppl 4): S273-81.
32. Spigel CA, Amsel RA, Eschenbach D, Schoenknecht F, Holmes KK. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N Engl J Biochem* 1980; 303: 601-7.
33. Hillier SL, Krohn MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide-producing Lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 369-73.
34. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, et al. Hydrogen peroxide-producing Lactobacilli and Acquisition of Vaginal Infections. *J Inf Disease* 1996; 174: 1058-63.
35. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 351-7.
36. Dahiya RS, Speck ML. Hydrogen peroxide formation by Lactobacillus and its effect on Staphylococcus aureus. *J Dairy Sci* 1968; 51: 1568-72.
37. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-mediated antimicrobial systems and their role in leukocyte function. *J Schultz* 1970; 89-110.
38. Wheeler DM, Hirsch A, Mattick AT. Possible identity of 'lactobacillin' with hydrogen peroxide produced by Lactobacillus. *Nature(London)* 1952; 170: 623-24.
39. Hallen A, Jarstrand C, Pahlson C. Treatment of bacterial vaginosis with Lactobacillus. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 146-8.

=국문초록=

목적 : 정상 임부와 양막과열이 없는 조기분만진통 임부의 질내 과산화수소생성 유산균 양태를 비교하여 조기분만진통과의 상호연관성을 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 2001년 7월부터 2002년 2월까지 전남대학교 병원에 내원한 임신 37주 미만의 정상 임부 66명과 양막과열을 동반하지 않은 조기분만진통 임부 30명을 대상으로 하였다. 질내 분비물을 채취 후 질 분비물 도말 검사, pH 및 그람염색 Nugent 점수를 측정하였다. 채취한 질내 분비물을 1시간 이내에 Rogosa 한천배지에 접종하여 *Lactobacillus*를 정상임부 66명에서 187개 균락, 조기진통임부 30명에서 77개 균락을 분리하였고 0.25 mg/mL 3,3',5,5'-tetramethyl-benzidine와 0.01 mg/mL peroxidase가 첨가된 MRS 한천배지에 상기에서 분리한 균주를 3 µl씩 접종하여 37°C에서 혐기 배양한 후 꺼내어 호기상태에서 30분, 1시간 후에 집락의 과산화수소 생성을 검사하였다.

결과 : 1. 질내 분비물 pH치는 정상 임부 4.06±0.31, 양막과열이 없는 조기분만진통 임부 4.04±0.57로 서로간의 유의한 차가 없었다.

2. 질 분비물 도말 검사상 백혈구 수는 양막과열이 없는 조기분만진통 임부에서 4.46±0.47으로 정상 임부 2.39±0.37보다 유의하게 많았다 ($p<0.01$).

3. 질 분비물 그람염색 Nugent 점수는 양막과열이 없는 조기분만진통 임부에서 2.34±0.51로 정상 임부 1.21±0.30보다 유의하게 높았다 ($p<0.05$).

4. 양막과열이 없는 조기분만진통 임부에서 과산화수소생성 유산균은 30분 후 strongly positive 2.6%, weakly positive 2.6%, negative 83.1%로 정상 임부에서 각각 17.1%, 31.6%, 41.7% 보다 유의하게 감소하였다 ($p<0.01$). 1시간 후에는 양막과열이 없는 조기분만진통 임부에서는 strongly positive 6.5%, weakly positive 7.8%, negative 59.7%로 정상 임부에서 각각 36.9%, 31.6%, 19.8% 보다 유의하게 감소하였다 ($p<0.01$).

결론 : 질내 숙주방어작용을 하는 과산화수소생성 유산균들의 분포양상이 조기분만진통의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

중심단어 : 과산화수소생성 유산균, 조기분만진통

조산아 주산기 예후에 관한 추적연구

조선대학교 의과대학 산부인과학교실
강민창 · 조혜진 · 최상준 · 한세준 · 송창훈

=ABSTRACT=

Epidemiologic Study of Preterm Birth in Chosun University Hospital

Min-Chang Kang, M.D., Hye-Jin Cho, M.D., Sang-Jun Choi, M.D.,
Sei-Jun Han, M.D., Chang-Hun Song, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Chosun University, Gwang-Ju Korea

Objective : To investigate the change of prognosis of the preterm infants delivered in Chosun University Hospital.

Methods : A study was conducted for 236 newborns who were born at Chosun University hospital from January 1, 2000 to December 31, 2002. The data were collected by review of the hospital record.

Results : 1) The survival rate of the preterm infants who weigh below 999 gm was 2% and 68.4% in 1,000-1,499 gm of infants 90.9% in 1,500-1,999 gm of infants and 92.7% in 2,000-2,499 gm of infants respectively.

2) The survival rate of the preterm infants who born 25% at 25-26 weeks, 50% at 27-28 weeks, 80% at 29-30 weeks, 88.2% at 31-32 weeks, 94.4% at 33-34 weeks and 95% after 35 wks respectively.

3) The cause of preterm delivery were premature rupture of membranes (41.7%), preterm labor (23.7%), pregnancy induced hypertension (10.9%), multiple pregnancy (8.3%) etc.

4) The perinatal complications of the preterm infants were hyperbilirubinemia (27.5%), respiratory distress syndrome (24.2%), sepsis (11.4%) etc.

Conclusion : To increase the survival rates of preterm infants, the preterm labor should be controlled by 27 week's gestation and the birth weight of 1,000 gm minimally.

Key Words : Preterm labor, Preterm infants

조산의 문제가 주산기 영역에서 중요한 과제로 부각된 이래 많은 연구자들과 임상사의 노력이 조산의 효과적인 예방과 치료에 모아졌었다. 그럼에도 불구하고 조산의 원인이 되는 조기진통의 근원적인 치료와 예방이 아직 명확히 제시되지 못했으며 조산은 여전히 주산기 사망의 주된 요인이 되고 있다. 조산의 원인적 접근과 함께 조산아의 예후를 개선시키고자 하는 많은 노력의 결과 조산아의 생존율은 놀라게 향상되었으며, 조산아의 주된 사망 원인인 신생아호흡곤란증후군의 치료가 계면활성제 (surfactant)의 개발로 말미암아 가능하게 되었다. 또한, 최근 생활수준의 향상과 영양상태의 개선, 산전 관

리의 보급 및 신생아 집중치료의 발달 등으로 저출생체중아의 출생 빈도 및 이환율, 사망률 등이 현저하게 줄어들고 있으며, 신생아 학의 전반적인 발달은 영아사망률을 낮추는데 크게 기여하였다. 그러나 우리나라 주산기 사망률에 관한 연구는 대한 소아과학회를 중심으로 보고 된 최근의 연구보고들이 있으며 점차 보건정책분야의 관심이 높아가고 있으나 아직도 외국에 비해 많은 한계를 보이고 있다.

이에 조산아의 주산기 예후를 결정하는 위험 요인을 분석하고, 각 요인별 예후를 비교분석함으로써 조산아 관리의 산과적 지표를 산출하고자 하였다. 본 연구는 광

접수일 : 2003. 5. 28.
주관책임자 : 송창훈

* 이 논문은 2001년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음 (KPR-2001-002-F00077).

주, 전남 지역 조산아의 역학적 연구로서 조산아 관리의 지역적 특이성에 대한 추적연구이다.

본 연구에서는 조선대학교병원 신생아실을 대상으로 2000년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지 3년간의 임신 37주 미만의 조산아 236명의 사망률 및 합병증의 분포를 조사하였다.

연구 대상 및 방법

본 연구는 2000년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지 조선대학교병원에서 분만 후 신생아 집중치료실 (NICU)에 입원한 37주 미만의 조산아와 신생아 집중 치료실에 전원되어 입원치료한 조산아 236명과 조선대학교병원 산부인과에서 입원 분만한 산모와 조산아를 짝짓기 한 156명을 대상으로 하여 조산아의 사망률 및 합병증의 분포를 조사하였다.

조산에 대한 산과적 요인으로 조기진통 산모의 연령, 산과력과 조산의 임신주수별 분포 조산에 동반된 모체측의 합병증 혹은 조산의 원인이 되는 모체측 요인 등을 분석하였다.

조산아 예후 측면의 연구로서, 조산아의 주수별, 체중별 사망률 및 생존율을 조사하고 조산아 이환율 및 질병에 따른 예후 등을 분석하였다.

이 조사는 병원 기록의 고찰을 통해 이루어졌으며, 추가적인 사항은 전화를 통한 분만 산모와의 면담을 통해 조사되었다.

조사를 통해 얻은 자료는 통계학적인 분석을 통해 취합되었으며, 비교, 분석되었다.

자료의 분석에 사용된 통계학적인 방법은 Table 1-6의 경우 x제곱 검정을 사용하였으며 Table 2의 경우 상관분석을 사용하였다.

Table 2. The birth weights according to the gestational age of the preterm infants

Gestational age (weeks)	Birth weight (gm)*
<23	540 ± 40
23-24	1120 ± 640
25-26	1140 ± 190
27-28	1210 ± 200
29-30	1450 ± 280
31-32	1850 ± 350
33-34	2120 ± 370
35	2400 ± 460

r=0.650
p<0.001

*Date are presented as mean ± standard deviation

결 과

전체 조산아의 생존율은 89.4%를 보였다. 출생체중 및 제태연령에 따른 생존율의 경우 (Table 3, 4) 출생체중 및 제태연령이 증가할수록 생존율은 통계적으로 유의하게 증가하였다 (Mantel-Haenszel 카이제곱검정을 이용하였으며 Pliner trend<0.0001을 유의하게 해석하였다). 제태연령에 따른 생존율의 경우 25-26주의 경우 25%, 27-28주는 50%, 29-30주는 80%, 31-32주는 88.2%의 생존율을 보였다 (Table 3).

Table 1. The characteristics of the mothers who bore the preterm infants

Variable	No.	%
Age*		
-19	2	0.8
20-24	25	10.6
25-29	95	40.3
30-34	76	32.2
35-39	34	14.4
40	4	1.7
Parity		
Primipara	104	44.1
Multipara	132	55.9
2	101	42.8
3	24	10.2
4	6	2.5
≥5	1	0.4
Total	236	100.0

Table 3. The survival rates according to the gestational age

Gestational age (weeks)	Total No. (%)	Survival rate	
		No.	%
<25	2 (0.8)	0	0.0
25-26	4 (1.7)	1	25
27-28	6 (2.5)	3	50
29-30	20 (8.5)	16	80
31-32	34 (14.4)	30	88.2
33-34	71 (30.1)	67	94.4
≥35	99 (41.9)	94	95
Total	236 (100.0)	211	89.4

* plinear trend<0.001

조산아의 출생 시 체중분포 2,000-2,499 gm이 34.7%로 가장 많았고, 1,500-1,999 gm이 28%, 2,500-2,999 gm이 27.1% 등의 순이었다. 조산아 중 2,500 gm 미만인 저출생 체중아의 빈도는 72.9%였고, 1,500 gm 미만인 극소

저출생 체중아는 10.2%였다 (Table 4). 출생시 체중에 따른 생존율을 보면 1,000 gm 미만의 경우 각각 20%의 생존율을 보였으며, 1,000-1,499 gm은 68.4%, 2,000-2,499 gm 92.7% 2,500 gm 이상은 95.3%로 체중이 증가할수록 생존율이 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였다 (Table 4).

Table 4. The survival rates according to the birth weight

Birth weight (gm)	Total No. (%)	Survival rate	
		No.	%
<500	2 (0.8)	0	0.0
500-999	3 (1.3)	1	33.3
1000-1499	19 (8.1)	13	68.4
1500-1999	66 (28.0)	60	90.9
2000-2499	82 (34.7)	76	92.7
≥2500	64 (27.1)	61	95.3
Total	236 (100.0)	320	89.4

* plinear trend<0.001

조산의 주산기 합병증을 보면 신생아 호흡장애군 (24.2%)과 고빌리루빈혈증 (27.5%)이 많은 부분을 차지하였으며 신생아 사망의 원인 질환으로도 호흡장애군 (21.1%)과 고빌리루빈혈증 (10.8%)이 높은 비중을 차지하고 있다 (Table 5).

Table 5. Clinical cause of neonatal death

Cause of death	Total No. (%)	No. of death	
		No.	%
*RDS	57 (24.2)	12	21.1
Hyperbilirubinemia	65 (27.5)	7	10.8
Sepsis	27 (11.4)	2	7.4
Pneumonia	16 (6.8)	2	12.5
†IVH	7 (3.0)	1	14.3
Others	54 (22.9)	1	1.9
Total	236 (100.0)	25	10.6

*RDS: respiratory distress syndrome

†IVH: intraventricular hemorrhage

조산아와 관련된 주산기 산모의 모체측 위험인자로는 조기양막파수 (41.7%)와 조기진통 (23.7%), 임신성 고혈압 (10.9%)이 가장 많은 부분을 차지했고 자궁경부무력증 산모에 있어 태어난 신생아가 가장 낮은 생존율 (50%)을 보였다 (Table 6).

Table 6. Survival of liveborn infants according to cause of preterm delivery

Cause of death	Total No. (%)	Survival rate	
		No.	%
*PIH	17	15	88.2
†PROM	65	57	87.7
Preterm labor	37	34	91.9
Multiple pregnancy	13	11	84.6
Other medical disease	9	7	77.8
Other surgical disease	7	5	71.4
‡IIOC	8	4	50.0

*PIH: pregnancy induced hypertension

†PROM: premature rupture of membrane

‡IIOC: incompetence of internal OS of cervix

고 찰

최근 세계보건기구 (WHO)에서는 37주 이전에 분만한 경우를 조산으로 정의하고 있으며, 출생체중이 2,500 gm 미만의 경우를 저출생 체중아로 규정하고 있다. 반면에 조산을 제태연령 20주 이상 37주 미만과 체중 500 gm 이상, 2,500 gm 미만으로 명확히 규정한 학자도 있으며, 이를 세분화하여 출생체중이 2,500 gm 이하인 경우를 저출생 체중아 (low birth weight infant), 1,500 gm 미만인 경우를 극소체중아 (very low birth weight infant), 1,000 gm 미만을 초극소체중아 (very low birth weight infant)라 정의하기도 한다.¹² 1990년 세계보건기구 (WHO)가 발표한 저출생 체중아 발생빈도에 의하면 개발도상국은 19%, 선진국은 7%, 지역별로는 아시아가 22%, 오세아니아가 20%, 아프리카 15%, 유럽 6%, 일본은 5%로 보고한 바 있다.⁸

저체중 출생아는 전체 출생아의 10% 미만이지만 생후 첫 주에 발생하는 조기 신생아 사망의 50% 이상을 차지하고 있으며 신생아 사망원인의 대부분을 차지하고 있다. 또한 생존한다 하여도 신체적, 정신신경학적 장애를 남기는 경우가 많고 호흡기, 순환기, 위장관 및 비뇨기계 에 많은 문제를 일으킨다.¹ 특히 불완전한 폐성숙, 뇌손상 및 저산소증 등으로 인한 여러 가지 합병증이 초래될 수 있다.² 지금까지 밝혀진 저출생 체중아의 이환질환으로는 고빌리루빈혈증이 가장 많았고, 패혈증, 호흡곤란 증후군, 미숙아 빈혈, 선천성 심질환, 폐렴, 신생아 가사, 무호흡발작 순이었다.³ 이처럼 조산은 신생아 사망과 이환의 가장 중요한 요인으로 작용하고 있으며, 근래에 주산기 의학의 발달로 신생아에 대한 사망률이 상당히 감

소하는 추세이나 아직도 임신 34주 이전에 태어난 조산아의 사망률은 뚜렷한 감소를 보이고 있지 않다.

국내 조산율은 1961년 14.7%에서 그 이후로 감소하여서 1970-1980년에는 7-8%였으나, 1986년 10% 내외로 증가를 보였고,⁶ 다른 조사에서도 1985년 7.2%에서 1992년 14.4%로 최근 증가하는 경향을 보이며,⁷ 외국의 경우도 미국 생정통계자료에서 조산율이 1981년 9.4%에서 1994년 11.0%로 최근 증가하는 경향을 볼 수 있었다.⁸

1992년에 19개 종합병원 출생아를 대상으로 한 이 등¹⁰의 보고에 의하면 저출생 체중아의 발생빈도는 6.2%였고, 3차 의료기관이 8.7%, 2차 의료기관이 5.3%로서 3차 의료기관이 높았다. 또한 1993년 한국보건사회연구원의 조사에 의한 저출생 체중아의 발생빈도를 보면 3차 의료기관이 16.8%, 2차가 7.3%, 1차인 의원이 0.9%로서 전체 평균은 7.7%였다.⁴ 그리고 배 등³은 1996년 전국 64개 종합병원을 대상으로 한 전국적인 빈도로서 9.8%를 보고하였다.

저체중 출생아의 약 2/3는 제태기간 37주 미만의 미숙아이고, 1/3은 산모, 태반 및 태아에서 여러 가지 원인으로 제태기간에 비해 출생 체중이 작은 부당 경량아이다. 출생시 체중에 따른 조산아의 분포는 본 연구에서 1,500 gm 미만이 10.2%, 1,000 gm 미만은 2.1%였으며, 배 등³의 연구에서는 1,500 gm 미만이 차지하는 비율이 17%, 1,000 gm 미만이 5% 결과를 보였다.

1,000 gm 미만의 초극소체중아의 발생빈도에 대한 연구로서 최 등¹¹의 보고에 의하면 총 생존 출생아의 0.56%였으며 배 등³은 0.5%로 보고하였다.

최 등¹¹의 보고에 의하면 1987년부터 1991년 사이에 극소체중아의 발생빈도가 감소하였으며, 김 등¹²도 감소하였다고 보고하였다.

극소체중아의 발생빈도로서 Nelson 등¹³은 1.1-1.2%, Lancet¹⁴은 0.9%, 최 등¹¹은 1.21%로 보고하였다.

출생시 체중은 신생아 사망률에 영향을 주는 여러 가지 요인들 중에서 가장 중요한 요인일 뿐만 아니라 신생아와 영아 사망률 및 유아기의 질병 이환율과도 유의한 관련성을 보이고 있다.^{11,12} 또한 주산기 사망률 및 여아 사망률의 70% 이상이 저체중 출생아와 관계있다는 보고도 있다.¹⁵

Resnick 등¹⁸은 출생 체중당 생존률을 600 gm에서 20%, 750 gm에서 40%, 900 gm에서 60%, 1,200 gm에서 80%로 보고하였고, Copper 등¹⁹은 1982년부터 1986년 사이에 출생한 20주 이상 37주 미만의 조산아 3,386명을 대상으로 출생체중에 따른 생존률을 조사한 결과 550 gm에서 12.1%, 650 gm에서 15.4%, 750 gm에서 43.9%, 850 gm에서 72.5%, 950 gm에서 77.6%, 1,050 gm에서 82%, 1,150 gm에서 85.7%, 1,250 gm에서 88.7%, 1,350 gm에서 91.2%, 1,450 gm에서 93.1%를 보고하였다. 또한

Hack 등²⁰도 초극소체중아의 생존률이 인공폐활성제와 출생후 Dexamethasone 치료를 본격적으로 시작하였던 1990년부터 1992년까지와 1982년부터 1998년까지의 비교에서 23%에서 43%로 증가하였음을 보고하였다.

Finnstrom 등²²은 1990년부터 1991년까지 시행한 스웨덴의 초극소체중아에 대한 전국적인 전향적 연구에서 2년 동안의 평균생존률이 63%였다고 보고하였다.

Parkland Hospital에서는 1999년 한해동안 14,733명의 분만아를 대상으로 생존률을 분석한 연구에서 1,500 gm 미만의 극저체중아는 192명으로 전체 분만의 1.3%를 차지하였고 500-750 gm은 41%, 751-1,000 gm은 85%, 1,001-1,250 gm은 89%, 1,251-1,500 gm은 94%의 생존률을 보인다고 하였다.²³ 이들의 보고에 의하면 출생체중 500-750 gm에서도 사실상 생존이 가능하지만 대부분의 경우 발육지연을 동반한 경우로서 체중에 비해 보다 성숙되어 있는 예로서 Ginsberg 등은 380 gm의 생존 미숙아의 경우 실제 채태연령은 25.5주였다고 보고하였다. 따라서 조산아 생존률은 단순히 체중에 의존하기보다는 채태연령과 성숙도에 더 많은 영향을 받는다고 하였다.²³

반면에 국내의 조산아 생존률에 대한 연구보고는 외국과의 비교에서 현저한 차이를 보이고 있으며 이는 선진 외국에 비해 의료의 질적 수준뿐만 아니라 조산관리의 전반적인 면에 있어서 아직 미흡한 단계임을 의미한다.

배 등³에 의하여 조사된 1996년도 전국 64개 종합병원에서의 신생아관련 통계에서는 499 gm 미만에서는 0%, 500-724 gm에서는 25%, 725-999 gm에서는 45.2%, 1,000-1,249 gm에서는 66.7%, 1,250-1,499 gm에서는 70.6%, 1,500-1,749 gm에서는 87.5%, 1,750-1,999 gm에서는 93.5%의 생존률을 보고하였으며, 이 등은 대구지역 5개 종합병원을 대상으로 1991-1994년의 연구에서 500-999 gm에서는 34.4%, 1,000-1,499 gm은 57.1%, 1,500-1,999 gm은 85.3%, 2,000-2,499 gm은 95.2%를 보고하였고, 이 등⁴은 1994년 1개 광주지역 종합병원의 조사에서 999 gm 미만에서 0%, 1,000-1,499 gm은 30%, 1,500-1,999 gm은 67.5%, 2,000-2,499 gm은 98.9%로 보고하였다.

본 연구에서는 500-999 gm의 초극소체중아 19명 중 3명만이 생존하여 16.7%의 생존률을 보임으로서 선진국은 물론이거니와 국내의 보고에도 크게 미치지 못하고 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서는 999 gm 미만에서 16.7%, 1,000-1,499 gm에서 59.5%, 1,500-1,999 gm에서 84.3%, 2,000-2,499 gm에서 89.4%의 생존률을 보였다.

이러한 연구결과는 외국과 국내의 생존률간의 격차뿐만 아니라 국내의 지역적 격차가 있는 것으로서 향후 이러한 격차를 좁히기 위한 의료의 질적향상과 정책적 관심이 높아져야 할 것으로 생각된다.

채태 연령에 따른 조산아의 생존률의 경우 Copper 등¹⁹은 1982-1986년에 분만한 20-37주의 조산아 3,386명을

대상으로 22주에 0%, 23주에는 1.8%, 24주에는 9.9%, 25주에 15.5%, 26주에 54.7%, 27주에 67%, 28주에 77.4%, 29주에 85.2%, 30주에 90.6%, 31주에 94.2%, 32주에 96.5%, 33주에 97.9%, 34주에 98.7%, 95주에 99.2%, 36주엔 99.5%의 생존률을 보고하였다. 따라서 26주 미만의 주수에서 사망률은 75% 이상이었음을 보고하였다.

반면에 국내에서는 이 등²⁴은 1989-1991년에 부산지역의 조사에서 28주 미만은 25%, 29-30주에 41.2%, 31-32주에 56%, 33-34주에 86.8%, 35-36주에 95%를 보고하였고, 최 등¹¹은 26주 미만은 9%, 27-28주에 51.8%, 29-30주에 63%, 31-32주에 75%, 33-34주에 75%, 35-36주에 100%로 보고하였다.

1990년대에 들어서 생존률이 증가가 눈에 띄는데 김 등은 1992-1993년의 조사에서 26주에 8.11%, 27주에 37.5%, 28주에 47.62%, 29주에 68%, 30주에 66%, 31주에 74%, 32주에 89%의 생존률을 제시하였고, 이들은 1991-1994년의 대구지역 5대 종합병원을 대상으로 27주 미만은 32.9%, 28-31주는 68.8%, 32-36주는 92.8%를 보고하였다.

배 등³은 1996년도 전국 64개 종합병원에서의 신생아 관련 통계를 통해 24주 이하는 21.3%, 25주는 26.8%, 26주는 40%, 27주는 57.6%, 28주는 61%, 29주는 74%, 30주는 85.7%, 31주는 91%, 32주는 93.3%, 33주는 95.8%, 34주는 97.3%, 35주는 99.1%의 생존률을 보인다고 함으로서 국내 조산아 생존률은 최근 경향을 제시하였다.

본 연구에서는 25-26주에 25%, 27-28주에 50%, 29-30주에 80%, 31-32주에 88.2%, 33-34주에 94.4%, 35주 이상에서는 95%를 보였다.

조산아의 생존률에 있어서 이러한 차이는 다양한 요인들에 기인한 것으로 분석되지만, 첫째는 의료기관의 신생아집중치료의 질적 내용과 시설 등의 문제를 들 수 있으며, 조산아관리의 효율적인 체계의 미비와 조산아에 대한 전반적인 인식의 문제 등을 들 수 있다. 또한 연구 방법 면에서도 연구 대상을 신생아 집중치료를 받은 환자군을 대상으로 한 점에서 전체적인 조산아 생존률이 다소 낮게 평가되었다고도 할 수 있을 것이다. 이러한 조산아 생존률의 격차를 줄이기 위한 대책으로서 신생아집중치료의 질적 향상과 함께 조산관리의 전반적인 관심과 노력이 요구된다.

신생 집중치료실의 시설 및 요원의 확보, 조산아 이송 체계의 확립, 지역화 개념에 의한 조산아의 관리, 조산에 대한 교육과 사회적 관심의 유도 등이 필요하다.

이와 같이 신생아 및 영아의 건강과 사망에 중요한 원인인 저체중 출생아의 관련된 요인으로는 산모자신, 태아 및 태반의 문제 등으로 대별할 수 있다. 이중 산모측 요인에 대한 연구에서는 산모자신의 신체적 조건, 생활 습관, 병력 유무 및 임신 조건 등이 그리고 태아측 요인

에 대해서는 태아 곤란, 다태아, 선천성 기형이나 감염 등이 주관심이 되고 있다.^{26,27}

극소체중아와 연관된 모체측 위험인자로서는 이 등²⁸은 조기양막파수 (28.3%), 둔위분만 (16.3%), 태아곤란증 (15.8%), 임신자간증 (13.8%), 다태임신 (13.8%), 제왕절개 (5.9%), 태반조기박리 (4.6%), 전치태만 (3.9%), 자궁경부무력증 (2.6%)라고 하였고, 최 등¹¹은 조기진통 (26.5%), 임신중독증 (17.3%), 다태임신 (15.5%), 조기양막파수 (12.3%), 태반조기박리 (10.1%), 자궁경부무력증 (10%) 순으로 보고하였다. 또한 이 등²⁴은 다태임신 (29.1%), 조기양막파수 (19.2%), 임신중독증 (18.1%)을 조산의 주된 원인으로 보고하였다.

본 연구에서도 조산아의 모체측 위험요인으로서 조기양막파수 (41.7%)와 조기진통 (23.7%), 임신성 고혈압 (10.9%)이 가장 많은 부분을 차지했고, 이는 김 등²⁵이 보고한 바와 큰 차이가 없었다.

조산의 원인에 따른 생존률은 임신성고혈압 (88.2%)이 가장 높은 반면 자궁경부무력증 (50%)이 가장 낮은 생존률을 보임으로서 원인질환에 따른 생존률의 차이가 있으며, 자궁경부무력증의 경우 진단이 되면 대개 조산으로 귀결되므로 조산예방을 위한 조기진단과 치료가 필요하다.

Behrman 등¹³은 신생아 사망원인을 미숙아, 호흡곤란 증후군, 저산소증, 분만손상, 선천성 기형순으로 보고하였으며, 강 등⁹은 미숙아, 호흡기질환, 선천성기형, 분만손상 등의 순으로 보고하였고, 박 등은 미숙아, 신생아 감염, 신생아 가사, 선천성 기형의 순으로 보고하였다.

이 등²⁴은 저출생체중아의 사망원인을 호흡곤란증후군 (32.6%), 신생아 기사 (20.9%), 무호흡 (18.6%), 혈액응고 장애 (9.3%), 폐혈증 (7.0%), 폐렴 (4.7%), 기흉 (2.3%), 뇌실내출혈 (2.3%), 울혈성심질환 (2.3%) 순으로 보고하였다.

최 등¹¹은 극소체중아의 이환질환을 빈도순으로 고빌리루빈혈증 (60.1%), 폐혈증 (45.5%), 호흡곤란증후군 (44.7%), 빈혈 (31.4%), 선천성심질환 (28.6%), 폐렴 (24.4%), 주산기가사 (23%), 무호흡 (21.6%), 그리고 뇌실내출혈 (79.3%) 등을 보고하였다.

본 연구에서는 조산아의 주산기 합병증이 신생아 호흡장애군 (24.2%)과 고빌리루빈혈증 (27.5%)이 많은 부분을 차지하였으며 신생아 사망의 원인 질환으로도 호흡장애군 (21.1%)과 고빌리루빈혈증 (10.8%)이 높은 비중을 차지하고 있다.

임신성 고혈압증은 고혈압과 그 합병증으로 의인성 조산이 일어나는 경우도 있지만, 그 자체로 인한 조기진통의 위험도 상당수 있어 높은 조산율을 보인다고 하였고, 중증 자간전증은 태반의 발달이 잘 이루어지지 않아 저체중아의 빈도가 증가하고 신생아 유병을 뿐만 아

나라 사산율 등을 증가시키는 것으로 알려져 있고, 따라서 자간전증 신생아에서 평균 체중이 작고 신생아 합병증의 빈번하여 신생아 집중 치료의 기간도 더 길다고 하였다.³¹

조산에 관한 국내의 연구는 대부분 종합병원의 통계 자료를 이용하여 왔으나 종합병원의 경우 1.2차 의료 기관에 비하여 고위험 산모가 상대적으로 많아 조산의 위험 인자에 관한 연구에 있어서 지역사회 인구를 대상으로 한 연구가 꼭 필요한 실정이다. 앞으로 지역사회 인구를 대상으로 연구의 범위를 확대하여 지속적으로 좀 더 기간을 두고 조산원인에 대한 비교와 파악이 이루어져 이를 통해 신생아 사망률과 이환율 감소에 기초 자료로 활용될 수 있기를 기대한다.

- 참고문헌 -

1. 윤현숙, 신종우 등. 출생체중 1500 gm 미만의 저체중아의 추적조사. 소아과 1984; 27(7): 10-9.
2. Konte JM, Holbrook RH, Laros RK Jr, Creasy RK, short term neonatal morbidity associated with preterm birth and effect of a preterm birth prevented program on expected incidence of morbidity. Am J Perinatal 1986; 3: 283-8.
3. 배종우, 김민희, 전정식, 이철, 문수지, 유병훈 등. 1996년도 전국 64개 종합병원에서의 신생아 관련 통계. 신생아출생률, 신생아 사망률 및 자의 퇴원률. 대한신생아학회지 1997; 4: 153-69.
4. 이정애, 남해성, 최영률, 이영숙, 정영혜. 광주지역 저출생 체중아의 발생 빈도와 사망에 관한 연구. 한국모자보건학회지 1998; 2(1): 29-38.
5. 이주영, 박정환, 천병렬. 대구지역 주산기 사망률 및 관련요인. 한국모자보건학회지 1998; 2(1): 65-82.
6. 서경. 조산아의 예방. 대한산부회지 심포지엄 1987; 3: 1511-23.
7. 심의섭, 김태형, 김병진, 김용봉, 박성관. 조기분만의 위험 요소에 관한 임상적 연구. 대한산부회지 1993; 4: 504-11.
8. Ventura SJ, Martin JA, Mathews TJ. Advance report of final natality statistics, 1994. Monthly vital Statistics Report. National center for Health Statistics 1996; 44(11): 1-23.
9. 강홍자, 주남혁, 변순옥, 오지섭. 신생아에 대한 통계적 고찰. 소아과 1990; 33: 1037-47.
10. 이철. 우리나라 저체중아 출생현황 및 문제점. 한국모자보건학회지. 1997; 1(2): 223-7.

11. 최사영, 장대영, 이오경, 김완설. 극소체중아의 임상적 고찰. 소아과 1994; 37(5): 628-35.
12. 김지홍, 김정년, 박민수, 박국인, 남궁란, 이철 등. 저출생 체중아의 집중치료 결과. 대한신생아학회지 1996; 3: 9-20.
13. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. Nelson Textbook of Pediatrics, 14th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1992; 439-51.
14. John RAK, Cummins M, Davies PA. Infants of very low birth weight. Lancet I 1979; 1332-5.
15. Parazzini Fm Pirota N, La Vecchia C, Fedele L. Determinants of perinatal and infant mortality in Italy 1980-1983. Ann Obstet Gynecol Med Perinat 1990; 111: 139-46.
16. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, Wright E, Wright L. Very low birth weight outcomes of the National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Network. Pediatrics 1991; 98: 589-97.
17. Bregman J, Kimberlin LV. Developmental outcome in extremely premature infants. Impact of surfactant. Pediatric Clin North Am 1993; 40: 937.
18. Resnick MB, Carter RL, Ariet M. Effect of birth weight, race, and sex on survival of low birth weight infants in neonatal intensive care. Am J Obstet Gynecol 1989; 100: 184-7.
19. Copper RL, Goldenberg RL, Cresay RK. Am J obstet Gynecol 1993; 168(1): 78-84.
20. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcome of extremely Low birth weight infants. Pediatrics 1996; 98: 931.
21. Walter WH, Holand, Detels R, Knox G. Oxford testbook of public health. Oxford New Work toronto, Oxford University press, 1996.
22. Finnstorm O, Olausson PO, Sedin G, et al. The swedish national prospective study on extremely low birth weight infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. Acta Pediatr 1997; 86: 503.
23. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, et al. Williams obstetrics, 21th ed, New York: McGraw-Hill, 2001. p689-722.
24. 이혜진, 권순완, 변순옥, 오지섭. 저출생체중아에 관한 임상통계학적 고찰. 소아과 1993; 36(7): 928-34.
25. 김은우, 김재완, 양종필, 유태환, 조용균, 김복린 등. 조산아의 원인과 예후에 관한 연구. 대한산부회지 1995; 38: 1374-9.
26. 박정환, 신봉선. 출생시 체중 변화 양상과 산모의 연령 및 출산분위와의 관계. 예방의학회지 1987; 20: 322-30.
27. 박형철, 박종, 이윤지, 문강. 저출생 체중아의 출생과 산모의 체요인과의 연관성. 예방의학회지 1991; 24: 365-62.
28. 이종수, 여미영, 임병학, 이상길. 극소체중아의 임상적 고찰. 소아과 1992; 35: 44-50.
29. 박동일, 김철기, 황진복, 한창호, 정혜리, 권영대. 신생아에 대한 통계적 고찰. 소아과 1993; 36(8): 342-50.
30. 박상화, 임경실, 구승엽, 김석현. 출생신고자료를 이용한 다태아 출산에 관한 연구. 대한산부회지 2000; 43: 1253-7.
31. Beke A, Rigo J Jr, Paulin F. effect of preeclampsia on neonatal morbidity. Orv Hetil 1995; 136: 1999

=국문초록=

목적 : 조산아의 주산기 예후를 결정하는 위험요인을 분석하고, 각 요인별 예후를 비교분석함으로써 조산아 관리의 산과적 지표를 산출하고자 하였다.

연구 방법 : 2000년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지 조선대학교병원에서 분만후 신생아 집중치료실 (NICU)에 입원한 37주 미만의 조산아와 신생아 집중치료실 (NICU)에 전원되어 입원치료한 조산아 236예를 대상으로 하였다. 조산아의 생존률, 이환율, 합병증, 장·단기 예후 등을 후향적으로 조사하였다.

결과 : 출생시 체중 및 제태연령은 주산기 예후를 결정하는 주요한 산과적 요인이다. 조산의 주산기 합병증을 보면 발리루빈혈증이 27.5%로 가장 많았고, 호흡 곤란 증후군이 24.2%, 폐혈증이 11.4% 등의 순이었다. 조산의 원인에 따른 생존률은 임신성고혈압 (88.2%)이 가장 높은 반면 자궁경부무력증 (50.0%)이 가장 낮은 생존률을 보임으로서 원인질환에 따른 생존률의 차이가 있으며, 자궁경부무력증의 경우 진단이 되면 대개 조산으로 귀결되므로 조산예방을 위한 조기진단과 치료가 필요하다.

결론 : 조산아의 생존률을 증가시키기 위해서 조기진통은 최소 제태연령 27주, 출생체중 1000 gm까지는 조절되어야 한다.

중심단어 : 조산아, 조기진통

자궁내막증 환자에서 alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG)의 유전자 다형성과 AHSG에 대한 항체에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실
김 훈 · 김정구

=ABSTRACT=

The Genetic Polymorphism of Alpha 2-Heremans Schmidt Glycoprotein (AHSG), and Antibody to AHSG in Patients with Endometriosis

Hoon Kim, M.D., Jung Gu Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

Objective : To investigate the relationship among alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG) polymorphism, anti-AHSG antibody and endometriosis in Korean women.

Methods : AHSG polymorphism was analyzed by restriction fragment length polymorphism and DNA sequencing in 79 women with endometriosis, and 105 women with normal pelviscopic finding. Anti-AHSG antibody was measured using enzyme linked immuosorbent assay.

Results : The allele frequencies of AHSG 1 and AHSG 2 were 0.69 and 0.31 respectively. The proportion of noncarrier of AHSG 2 allele was significantly higher ($p<0.05$) in women with endometriosis than in women without endometriosis (55.7% versus 39.0%). Women not carrying AHSG 2 allele have 2 times higher risk of endometriosis than women carrying at least one this allele. Positive rate of anti-AHSG antibody was significantly higher in women with endometriosis (20.0%) than women without endometriosis (2.7%). There were no significant differences in the distribution of AHSG allele or AHSG genotypes and in positivity of anti-AHSG antibody between early stage endometriosis and late stage endometriosis. No significant difference in positivity of anti-AHSG antibody was noted among AHSG genotypes.

Conclusion : AHSG polymorphism and anti-AHSG antibody is associated with endometriosis, but the positivity of anti-AHSG antibody does not depend on AHSG genotypes.

Key Words : AHSG, Endometriosis, Genetic polymorphism, Antibody

자궁내막증은 자궁 이외의 장소에 자궁내막 조직이 존재하는 특징을 가지는 흔한 부인과적 질환으로 만성 골반통, 진행성 월경근란증 및 불임과 관련이 있으며 진행성이고 환자를 황폐화시키는 질환이다. 자궁내막증의 발생빈도는 생식연령층 여성의 10-15%로 보고되고 있다.¹ 자궁내막증을 일으키는 원인인자에 대하여 정확히 알려져 있지 않으나 다수의 유전적 인자, 면역인자, 환경인자의 복잡한 상호작용에 의하여 발생될 수 있다는 연구가

발표되고 있다.^{2,5}

유전적 인자가 자궁내막증의 발생에 관여할 가능성에 대해서는 Simpson 등⁵은 직계 가족이 자궁내막증에 이환되었을 경우 상대위험도가 7배 증가한다고 보고하였고 Treloar 등⁶은 이란성 쌍생아보다 일란성 쌍생아에서 일치율이 높았다고 보고하였다. 또한 우리나라에서도 김 등⁷이 자궁내막증 환자의 가족에서 자궁내막증의 발생빈도가 10.8%로 대조환자군의 가족에서의 발생빈도

접수일 : 2004. 2. 13.
주관책임자 : 김정구

* 본 연구는 한국학술진흥재단 기초과학연구비 (#KRF-2002-015-EP0090) 지원으로 수행되었음.

4.9%에 비하여 높았다고 보고하였으며 김 등⁸은 한국 자궁내막증 환자에서 HLA-A24, B61 및 DR15 유형이 대조군에 비해 유의하게 높은 차이를 보였다고 하였다. 그러나 아직 자궁내막증 유전자는 규명되어 있지 않고 자궁내막증에서 체액성 면역반응을 유발하는 인자에 대하여 확실히 알려진 바가 없다.

한편 alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG)은 간과 골세포에서 합성되는 49 kDa의 당단백으로 음성 급성기 단백질 (negative acute phase reactant)계의 일원이다.⁹ 또한 AHSG는 체외에서 인간세포의 성장에 관여할 가능성이 있다.¹⁰ 최근 자궁내막 세포에서 AHSG 전령리보핵산 (messenger ribonucleic acid; mRNA)이 발현되며 자궁내막증 여성에서 정상 여성보다 혈액 및 복강액내 AHSG 농도 및 이에 대한 항체의 발현 빈도가 높아 자궁내막증에서의 자가면역학적 이상과 연관성이 시사되고 있다.¹¹⁻¹³

AHSG 유전자 다형성양상, 즉 AHSG 1 대립인자와 AHSG 2 대립인자의 양상이 등전점 초점법 (isoelectric focusing)에 의하여 기술된 이래¹⁴ AHSG 유전자가 제 3번 염색체의 장완 27-29에 위치하며¹⁵ 6개의 인트론 (intron)과 7개의 엑손 (exon)을 가진다는 것이 발견되었다.¹⁶ 또한 AHSG 유전자 구조가 최근 규명되었는 바 AHSG 1 대립유전자는 엑손 6내 230번째 염기서열이 cytosine (ACG; 아미노산은 threonine), 엑손 7내 238번째 염기서열이 cytosine (ACC; 아미노산은 threonine)인 반면 AHSG 2 대립유전자는 엑손 6내 230번째 염기서열이 thymine (ATG; 아미노산은 methionine), 엑손 7내 238번째 염기서열이 guanine (AGC; 아미노산은 serine)인 것이 밝혀졌다.¹⁷

본 연구에서는 유전학적으로 동종인 한국 여성에서 AHSG 유전자다형성 양상과 항 AHSG 항체 및 자궁내막증과의 연관성을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

골반통, 난소종양, 불임 등의 원인으로 골반경 또는 수술을 시행하여 조직학적 검사 및 임상적으로 자궁내막증으로 진단된 여성 79명과 자궁내막증이 없는 정상 대조여성 105명을 대상으로 하였다. 자궁내막증 여성은 자궁내막증과 관련된 어떠한 약제도 사용한 적이 없고 과거력상 수술적 치료를 받지 않았던 여성만을 대상으로 하였다. 자궁내막증의 경중도는 미국불임학회 분류¹⁸에 의하여 분류하였는데 제 1 및 2기가 46예, 제 3기 이상이 33예이었다. 자궁내막증 여성과 정상대조여성 모두 20-40세 이었다. 또한 항 AHSG항체 측정에서 검사대조

군으로 정상건강남성 30명이 포함되었다.

2. 혈액의 채취

모든 연구대상자들로부터 혈액을 heparin이 들어 있는 튜브에 채취하고 연막 (buffy coat)를 제조후 냉장 보관하였다가 DNA추출에 사용하였다. 일부 혈액은 plain tube에 채취하여 원심분리한 다음 혈청을 모아서 -70℃에 보관하였다가 항 AHSG 항체 측정에 사용하였다.

3. 항 AHSG 항체 측정

0.1 M carbonate완충용액을 사용하여 2 µg/mL 농도로 조절된 AHSG를 면역판구멍 (immunoplate well)에 넣어 4℃에서 18시간 반응시킨 후 부유액을 버린 다음 phosphate buffer saline (PBS)용액으로 3회 면역판을 세척하고 1% 우혈청 알부민 (bovine serum albumin; BSA)이 함유된 PBS용액을 넣어 1시간 37℃에서 반응시켜 AHSG가 부착된 면역판을 준비하였다. 이렇게 준비된 면역판 구멍에 2% BSA가 함유된 PBS로 희석한 연구대상자들의 혈청을 넣어 37℃에서 2시간 반응시킨 후 1% BSA, 0.1% Tween-20, 0.02% sodium azide가 함유된 PBS 용액 (세척용액)을 사용하여 3회 세척하였다. 그 후 2% BSA가 함유된 PBS로 희석한 goat antihuman IgG-horse radish peroxidase 결합체 (conjugate) 용액을 넣어 37℃에서 1시간 반응시킨 후 4회 세척용액으로 세척하였다. 그런 다음 기질용액, 즉 0.03% 2,2'-azino-bis-3-ethyl benzthiazoline-6-sulfonic acid, 0.003% H₂O₂을 함유한 0.05 M citrate buffer를 넣어 30분간 실온에서 반응시킨 후 면역판판독기 (immunoplate reader)를 사용하여 파장 414 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 혈청내 면역글로불린 G의 AHSG에 대한 특이적 결합력은 AHSG항원 존재시 흡광도 즉, 전체결합력에서 AHSG가 없는 경우 (동일한 농도의 BSA가 들어 있는 경우)의 흡광도인 비특이적 결합력을 감하여 얻었다. 항 AHSG 농도는 일차항체로 sheep antihuman AHSG 항체, 이차항체로 rabbit antisheep IgG-peroxidase conjugate를 이용한 표준곡선에서 구하였고 정상건강남성에서의 평균농도+2 (표준편차) 이상인 경우를 항 AHSG 항체 양성으로 판독하였다.

4. 혈액에서 디옥시리보핵산 (deoxyribonucleic acid; DNA) 추출

냉장 보관하였던 연막 400 µl에 적혈구 용해 완충용액 (1 M Tris pH 7.6 10 mL, 1 M MgCl₂ 5 mL, 1M NaCl 10 mL, 3차 증류수 975 mL) 600 µl을 혼합하고 1500 rpm으로 5분간 원심분리한 다음 상층액을 제거하였다. 다시 적혈구 용해 완충용액 600 µl을 넣어 원심분리한 후 200 µl만 남겨놓고 상층액을 제거한 다음 QIAamp 혈액 키트 (Qiagen GmbH, Hilden, Germany)를 사용하였다. 즉 25 µl

proteinase 용액, 200 μ l 완충 용액을 추가하고 15초 동안 혼합하고 70°C 수온저 (water bath)에서 10분간 반응시킨 다음 여기에 210 μ l의 ethanol을 넣고 다시 혼합하였다. 수집 튜브 (collecting tube)에 들어 있는 QIAamp 원주 (column)에 상기 혼합물을 옮기고 8000 rpm, 1분간 원심 분리하였다. 완충용액 AW 500 μ l를 넣고 8000 rpm 1분, 3분 2회 원심분리하였다. 미세튜브에 원주를 옮기고 미리 70°C까지 가열된 완충용액 AE 200 μ l를 넣고 실온에서 2분간 방치한 다음 8000 rpm, 2분간 원심분리하여 DNA를 유출하였다. 유출된 DNA를 260 nm와 280 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

5. AHSG 유전자다형성 분석

1) 제한효소 절편길이 다형성 (Restriction fragment length polymorphism; RFLP)

AHSG 유전자다형성을 측정하기 위하여 Osawa 등¹⁷⁾이 기술한 바와 같이 RFLP 방법을 이용하였다. Table 1과 같이 엑손 (exon) 6과 엑손 7내 변이 부위를 함유할 수 있는 시발체 (primer)들을 제조하였다. 엑손 6 부위내 변이를 측정하기 위하여 DNA 주형 (template) 100 ng을 가진 0.5 mL 튜브에 중합효소반응 (polymerase chain reaction; PCR) 완충용액 (50 mM KCl, 10 mM Tris pH 8.3), 1.5 mM MgCl₂, 각 0.2 mM의 dNTP, 10 pM의 상부 시발체 (upper primer), 하부시발체 (lower primer)와 0.5 단위의 Taq DNA polymerase 0.5 단위를 추가한 반응 혼합용액 25 μ l를 만들어 증폭하였다. PCR은 Perkin Elmer thermocycler (Perkin-Elmer, ABI, Foster city, USA)를 사용하고 반응조건은 먼저 95°C에서 5분간 변성시킨 후, 94°C에서 1분간 다시 변성, 60°C에서 1분간 서냉복원 (annealing), 그리고 72°C에서 1분간 신장 (extension) 과정으로 30주기를 시행하였다. 그 후 *NlaIII* 제한효소로 37°C, 1시간 처리하고 4 μ l를 취하여 6 x 염색액 (loading

dye) 2 μ l와 혼합하여 3% 한천 (agarose) 겔에서 전기영동 후 ethidium bromide로 염색하였다. 엑손 7 부위내 변이를 측정시에도 엑손 6과 같은 조건으로 PCR을 시행하고 *SacI* 제한효소로 처리하여 1% 한천 (agarose) 겔에서 전기영동 후 ethidium bromide로 염색하였다. *NlaIII* 제한효소와 *SacI* 제한효소에 의한 절단부위가 없는 경우를 AHSG 1 대립인자, 절단부위가 있는 경우를 AHSG 2 대립인자로 하였다.

2) DNA 염기서열분석 (DNA sequencing)

DNA 염기서열분석을 위하여 ABI PRISM™ Ready Dye Terminator Cycle Sequencing 키트 (Perkin-Elmer, ABI, Foster city, USA)를 이용하였다. 즉, GeneAmp PCR system 9600 (Perkin-Elmer, ABI, Foster city, USA)을 사용하여 한천 겔에서 분리 정제된 PCR 산물 100 ng을 미리 96°C로 예열하였다가 10초 동안 온도를 유지한 후 96°C에서 30초, 50°C에서 15초, 그리고 60°C에서 4분씩 총 25회 반응시켰다. 반응이 끝난 후 미반응된 뉴클레오티드 (nucleotide)는 Centri-Sep™ 원심분리 원주 (Princeton, NJ, USA)를 사용하여 제거하며 speed vac (Savant, NY, USA)에서 30분간 건조시켰다. 그리고 4 μ l의 deionized formamide: 50 mM EDTA (5:1)에 녹인 후 ABI 373A DNA sequencer를 이용하여 변성된 4.75% polyacrylamide 겔에서 30 W, 14시간 전기영동시킨 후 ABI sequence software 1.2.1. (Applied Biosystems, XCA, USA)로 결과를 분석하였다.

5. 통계분석

자궁내막증과 정상 대조군 사이, 자궁내막증의 경중도 등에 따른 AHSG 유전자 다형성의 분포양상과 항 AHSG 항체 양성율의 비교 및 AHSG 유전자 다형성양상에 따른 항 AHSG 항체 양성율의 비교에는 χ^2 test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계학적 분석에서 $p < 0.05$ 인 경우만 유의하게 판정하였다.

Table 1. Primers for analysis of the AHSG 1 and AHSG 2 alleles

	'Sequence	Size
Exon 6		
F1: Upper primer	5'-GTAAGGCAACACTCAGTGA-3'	298 bp
R1: Lower primer	5'-ACACAGTAAGATGGTCTTC-3'	
Exon 7		
F2: Upper primer	F1과 동일	1080 bp
R2: Lower primer	5'-TCATCTCTGCCATGTCTAG-3'	

결 과

1. AHSG 유전자다형성의 전기영동 및 염기서열분석

AHSG 1 대립인자와 AHSG 2 대립인자의 빈도는 자궁내막증 여성과 정상대조군사이에 차이가 없었고 전체 한국여성에서 각각 0.69, 0.31로 Hardy-Weinberg 비에 일치하였다 (Table 2). 또한 염기서열 분석결과 AHSG 1 대립유전자는 엑손 6내 230번째와, 엑손 7내의 238번째 염기서열이 cytosine이고 AHSG 2 대립유전자는 엑손 6내 230번째 염기서열이 thymine, 엑손 7내 238번째 염기서

열이 guanine인 것이 확인되었다 (Fig. 1). 이러한 대립인자는 각각 3가지 유전자형, 즉 AHSG 1*1, AHSG 1*2, AHSG 2*2를 초래하였다.

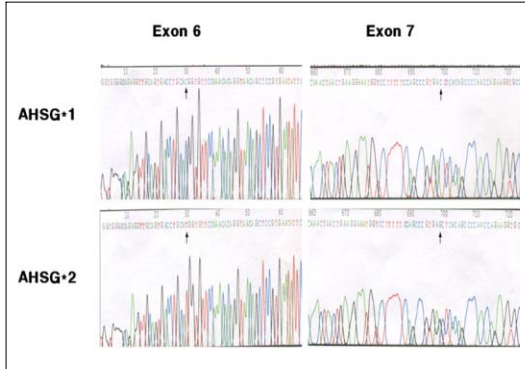


Fig. 1. DNA sequencing of exon 6 and exon 7 of AHSG 1 and AHSG 2 allele.

Fig. 2는 이러한 유전자형의 전형적인 전기영동양상을 보여주고 있다. *SacI* 제한효소로 처리한 경우 AHSG 1*2는 1080 염기쌍 (base pair; bp)와 725, 355 bp의 띠가 모두 나타났고 AHSG 1*1은 1080 bp의 띠만 나타났으며 AHSG 2*2는 725, 355 bp의 띠가 나타났다. *NlaIII* 제한효소로 처리한 경우 AHSG 1*2는 298 bp와 242, 56 bp의 띠가 모두 나타났고 AHSG 1*1은 298 bp의 띠만 나타났으며 AHSG 2*2는 242, 56 bp의 띠가 나타났다.

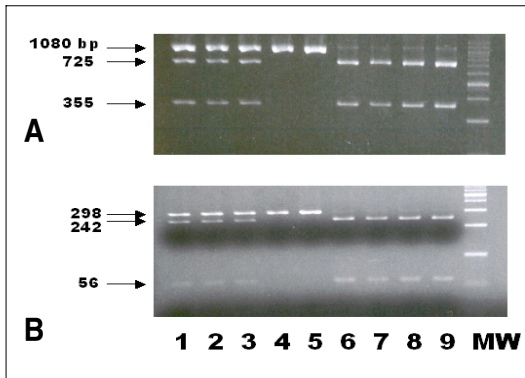


Fig. 2. Genotyping of AHSG. A. *SacI* RFLP. B. *NlaIII* RFLP Lane 1-3: AHSG 1*2, Lane 4-5: AHSG 1*1, Lane 6-9: AHSG 2*2 MW: DNA ladder.

2. 자궁내막증여성에서의 AHSG 유전자 다형성 양상

한국여성중 AHSG 1*1 유전자형을 가진 여성은 46.2% (85/184), AHSG 1*2는 46.2% (85/184), AHSG 2*2는 7.6% (14/184)이었다. 자궁내막증 환자 중에는 AHSG 1*1 유전자형을 가진 여성이 55.7% (44/79), AHSG 1*2는 36.7% (29/79), AHSG 2*2는 7.6% (6/79)로 정상 대조군의 양상과 차이가 없었다 ($p=0.06$, Table 2). 그러나 AHSG 1*2, AHSG 2*2를 포함한 경우 즉 적어도 1개 이상의 AHSG 2 대립인자를 가진 여성과 이런 대립인자를 가지지 않은 여성에서의 분포양상을 비교시에는 유의한 차이가 있었다. AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성, 즉 AHSG 1*1 유전자형이 자궁내막증 환자의 55.7% (44/79)에서 관찰되어, 정상 대조군의 39.0% (41/105)에 비해 유의하게 높았다 ($p<0.05$). AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성에서 후에 자궁내막증이 발생할 위험도는 적어도 1개 이상의 AHSG 2 대립인자를 가진 여성보다 약 2배 높았다 (Table 2).

Table 3에 표시한 바와 같이 초기 자궁내막증과 후기 자궁내막증 사이에 AHSG 유전자형 및 AHSG 대립인자의 분포양상의 차이가 없었다. 또한 AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성의 분포차이도 자궁내막증의 임상병기에 따른 차이가 없었다.

3. 자궁내막증여성에서의 항 AHSG 항체 양성률

자궁내막증여성에서 항 AHSG 항체 양성율은 20.0% (14/70)로서 정상대조여성의 2.7% (3/112)보다 유의하게 높았다 ($p<0.0005$). 초기 자궁내막증에서의 양성율은 17.5% (7/40)로 후기 자궁내막증의 23.3% (7/30)와 차이가 없었다 (Fig. 3).

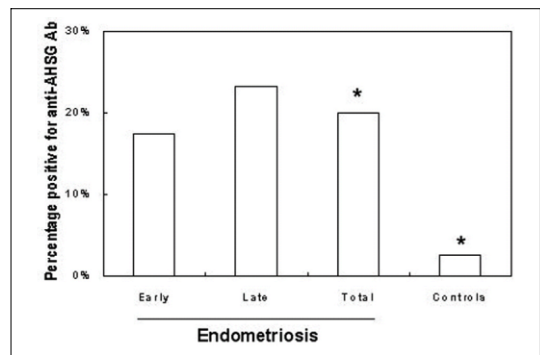


Fig. 3. Percentage positive for anti-AHSG antibody in endometriosis and controls (*: $p<0.0005$).

Table 2. Genotype and allele frequencies for AHSG polymorphism in women with and without endometriosis

	Women with endometriosis (n=79)	Women without endometriosis (n=105)	Odds ratio (95% CI)	p
Genotype				
AHSG 1*1	44 (55.7%)	41 (39.0%)		
AHSG 1*2	29 (36.7%)	56 (53.3%)		
AHSG 2*2	6 (7.6%)	8 (7.6%)		
AHSG 1*2 & 2*2	35 (44.3%)	64 (61.0%)	1.96 (1.08-3.55)*	0.03
Allele				
AHSG 1	117 (74.1%)	138 (65.7%)		
AHSG 2	41 (25.9%)	72 (34.3%)	1.49 (0.94-2.35)	0.09

*: AHSG 1*2 and AHSG 2*2 versus AHSG 1*1

Table 3. Genotype and allele frequencies for AHSG polymorphism according to stage of endometriosis

	American Fertility Society Stage		Odds ratio (95% CI)	p
	I/II (n=46)	III/V (n=33)		
Genotype				
AHSG 1*1	26 (56.5%)	18 (54.5%)		
AHSG 1*2	18 (39.1%)	11 (33.3%)		
AHSG 2*2	2 (4.3%)	4 (12.1%)		
AHSG 1*2 & 2*2	20 (43.5%)	15 (45.5%)	1.8 (0.441-2.66)*	0.86
Allele				
AHSG 1	70 (76.1%)	48 (72.7%)		
AHSG 2	22 (23.9%)	18 (27.3%)	1.19 (0.58-2.46)	0.63

*: AHSG 1*2 and AHSG 2*2 versus AHSG 1*1

AHSG 유전자형에 따른 항 AHSG 항체 양성율을 비교하면 AHSG 1*1 유전자형에서 28.1% (9/32), AHSG 1*2 유전자형 7.4% (2/27), AHSG 2*2 유전자형 33.3% (2/6)로 AHSG 유전자형에 따른 차이가 없었고 적어도 1개 이상의 AHSG 2 대립인자를 가진 여성의 12.5% (4/33)에서 항 AHSG 항체가 관찰되었다 (Fig. 4).

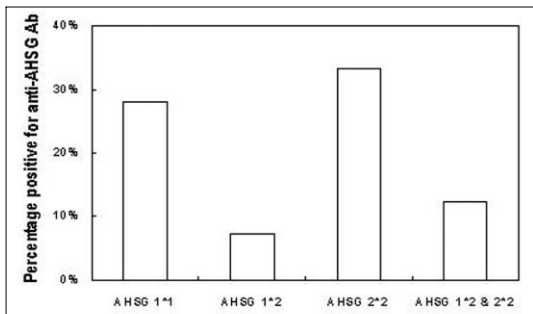


Fig. 4. Percentage positive for anti-AHSG antibody according to AHSG genotypes.

고 찰

자궁내막증은 다수의 유전적인자, 면역인자, 환경인자 사이의 상호작용에 의하여 발생할 수 있는 병적 질환으로 생각되고 있고 적어도 10개 이상의 유전자부위가 자궁내막증의 민감성에 관여할 수 있다고 추측되고 있다.²⁻⁵ 다수의 후보유전자, 예를 들면 해독 효소 및 호르몬 등의 유전자내 다형성과 자궁내막증과의 연관성에 대한 연구가 진행되고 있으나 인종, 민족에 따라 차이가 보고되고 있는 실정이며^{3,5} 여러 가지 세포성 면역계 및 체액성면역계에 이상이 발표되고 있으나² 아직 자궁내막증 유전자 및 이러한 면역계와 연관되는 인자에 규명되어 있지 않다. 본 연구에서는 유전학적으로 동종인 한국 여성에서 AHSG 유전자 다형성 양상을 분석하고 이런 양상과 항 AHSG 항체 및 자궁내막증과의 연관성을 알아 보고자 하였다.

본 연구에서 한국 여성에서의 AHSG 2 대립인자의 빈도는 코카시안에서의 빈도와 유사하였다.^{14,19,20} AHSG 1*1 유전자형은 46.2%, AHSG 1*2 유전자형 46.2%,

AHSG 2*2 유전자형 7.6%로서 등전점 초점법 (isoelectric focusing)을 이용한 Eichner 등²⁰의 연구 결과와 유사하였으나 Liu 등²¹은 상해거주 중국인을 대상으로 하여 SacI 다형성만을 분석하여 AHSG 1*1 56.0%, AHSG 1*2 35.7%이라고 발표하여 동양인사이에도 민족에 따른 차이가 시사된다. 또한 Cox 등¹⁴은 코카시안에서 AHSG 1*1은 40.4%, AHSG 1*2는 46.9%, AHSG 2*2는 11.6%의 빈도를 보이며, 흑인에서는 50.7%, 29.5%, 11.2%의 빈도를 보인다고 하여 인종에 따른 AHSG 유전자다형성의 차이가 있음을 시사하였다.

본 연구에서 AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성, 즉 AHSG 1*1 유전자형이 자궁내막증 여성에서 정상 대조여성보다 유의하게 많이 관찰되었고 AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성이 후에 자궁내막증을 앓을 위험도는 적어도 1개 이상의 AHSG 2 대립인자를 가진 여성보다 약 2배 높은 결과를 얻었는데 이러한 결과는 AHSG 유전자다형성 양상이 자궁내막증에 영향을 주는 여러 유전자 중의 한가지라는 것을 세계 최초로 보고하는 것이다.

AHSG 다형성 양상이 순환계내 AHSG 농도에 영향을 줄 수 있다. AHSG 유전자 표현형에 따라서 AHSG 농도의 차이를 보이는데 AHSG 1*1 표현형 (본 연구에서의 AHSG 1*1 유전자형에 해당)에서 AHSG 1*2와 AHSG 2*2 표현형 (본 연구에서의 AHSG 1*2, AHSG 2*2 유전자형에 해당)에 비해 높은 혈청 AHSG 농도를 보인다고 발표되었다.¹⁴ Pillai 등¹¹은 항자궁내막항체를 유발하는 항원을 규명하려는 연구에서 자궁내막항원을 분석한 결과 AHSG가 자궁내막항체를 유발하는 항원이며 이런 항원 단백질이 자궁내막조직에서 발견된다고 하였고 자궁내막증 여성에서 대조군보다 혈청 및 복강액 내에서 AHSG 농도와 항 AHSG 항체의 발현 빈도가 높다고 보고하였다.^{12,13} 이러한 보고들을 종합하여 볼 때 AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성에서 혈중 AHSG가 증가함에 따라 AHSG에 대한 자가 항체가 생성되어 AHSG 다형성이 자궁내막증에서의 자가면역반응과 연관될 수 있다고 가정될 수 있다. 그러나 본 연구에서 AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성에서의 항 AHSG 항체 양성율이 적어도 1개 이상의 AHSG 2 대립인자를 가진 여성의 것보다 높았으나 유의한 차이가 없었는데 이러한 소견이 상술한 가정을 부인할 수는 없다. 일반적으로 항원-항체 반응은 항원의 양적 증가에만 의존하는 것이 아니기 때문이다.

항 AHSG 항체가 자궁내막증의 병태생리에서 직접적인 역할을 하는지에 대하여 정확히 알려져 있지 않으나 자궁내막증에서 관찰되는 면역계 이상과 연관될 수 있다. AHSG가 음성 급성기 단백질에 속하는 단백질이라는 것⁹을 고려할 때 AHSG를 인식하는 자가항체의 생산

은 AHSG를 더욱 제거하여 자궁내막증에서 관찰되는 cytokine의 상향조절 (upregulation)²²같은 염증진단계 환경 (proinflammatory environment)을 조성한다. 또한 AHSG는 transforming growth factor beta 수용체 유사체로 그 길항제로 작용할 수 있고²³ 이런 성장인자가 matrix metalloproteinase (MMP) 발현에 관여한다는 것이 알려져 있다.²⁴ MMP-2와 MMP-9 기능의 향진이 이소성 자궁내막의 발전에 필수적이다.²⁵ 항 AHSG 항체는 MMP의 정상적인 조절을 파괴하여 일부 MMP기능을 증가시켜 자궁내막증의 발생에 기여할 수도 있다. 그 이외에 항 AHSG 항체는 정자의 운동성에 해로운 영향을 미쳐서²⁶ 자궁내막증과 연관된 불임에 관여할 수도 있다. 또한 AHSG가 난포액내에 존재하여 난자의 투명대 단백질 (zona pellucida protein) ZP3의 ZP3f로의 전환을 억제하여 이에 의한 다정자증 (polyspermy)를 조장할 수 있는 기능도 보고되었으나²⁷ 아직 AHSG 기능에 대하여 더욱 많은 것이 규명되어야 한다.

개복술보다 간단하게 자궁내막증을 진단할 수 있는 복강경수술도 자궁내막증을 정확히 진단 할 수 없으며²⁸ 자궁내막증의 진단에 있어 주사전자현미경을 사용하였을 경우 현재 사용하고 있는 광학현미경으로 관찰할 수 없었던 자궁내막증의 존재를 보고하고 있어²⁹ 정상대조군으로 분류된 대상 중에서도 자궁내막증 여성이 있을 가능성이 있는데 본 연구에서 정상대조군으로 분류하였던 여성의 극히 일부에서 항 AHSG 항체 양성반응을 보였다.

요약하면 자궁내막증은 AHSG 다형성과 연관되는데 AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성은 적어도 1개 이상 AHSG 2 대립인자를 가진 여성보다 자궁내막증을 발생할 위험도가 2배이다. 이러한 소견은 AHSG다형성 분석이 자궁내막증의 발생 예측에서의 유전 검사에 이용될 가능성을 시사하나, 한 개 이상의 민족에서 재확인 연구와 단일 유전자보다 복합 유전인자의 작용, 이러한 복합 유전인자와 환경요소와의 작용에 대한 연구가 필요하다고 사료된다. 또한 AHSG 유전자형이 AHSG와 항 AHSG 항체의 발현에 직접적으로 영향을 주는지에 대하여서도 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. J Reprod Med 1989; 34: 41-6.
2. Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. Am J Reprod Immunol 2000; 44: 89-95.
3. Kennedy S, Bennett S, Weeks DE. Affected sib-pair analysis in endometriosis. Hum Reprod Update 2001; 7: 411-8.
4. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13: 309-14.

5. Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, Buster JE, Carson SA. Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 21-40.
6. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999; 71: 701-10.
7. 김동호, 지정석, 김정구, 김대원. 자궁내막증 발생에 있어서 환경적 인자에 관한 연구. *대한산부회지* 1998; 41: 746-56.
8. 김동호, 김태철, 허민, 이미경, 박애자, 김정구 등. 자궁내막증 발생에 있어서 유전적요인: 자궁내막증의 발생과 HLA항원과의 관계. *대한산부회지* 1999; 42: 842-8.
9. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentrations of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64: 1118-29.
10. Ochieng J, Green B. The interactions of alpha 2 HS glycoprotein with metalloproteinases. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 40: 13-20.
11. Pillai S, Zhou GX, Arnaud P, Jiang H, Butler WJ, Zhang H. Antibodies to endometrial transferrin and alpha 2-Heremans Schmidt (HS) glycoprotein in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 483-94.
12. Mathur SP, Holt VL, Lee JH, Jiang H, Rust PF. Levels of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 69-73.
13. Mathur SP, Lee JH, Jiang H, Arnaud P, Rust PF. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity* 1999; 29: 121-7.
14. Cox DW, Andrews BJ, Wills DE. Genetic polymorphism of α 2 HS glycoprotein. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 699-706.
15. Magnuson VL, McCombs JL, Lee CC, Yang F, Bowman BH, McGill JR. Human alpha 2-HS-glycoprotein localized to 3q27-q29 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 47: 72-4.
16. Osawa M, Umetsu K, Sato M, Ohki T, Yukawa N, Suzuki T, et al. Structure of the gene encoding human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG). *Gene* 1997; 196: 121-5.
17. Osawa M, Umetsu K, Ohki T, Nagasawa T, Suzuki T, Takeichi S. Molecular evidence for human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG) polymorphism. *Hum Genet* 1997; 99: 18-21.
18. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2.
19. Zmuda JM, Eichner JE, Ferrell RE, Bauer DC, Kuller LH, Cauley JA. Genetic variation in alpha 2HS-glycoprotein is related to calcaneal broadband ultrasound attenuation in older women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 5-8.
20. Eichner JE, Friedrich CA, Cauley JA, Kamboh MI, Gutai JP, Kuller LH, et al. Alpha 2-HS glycoprotein phenotypes and quantitative hormone and bone measures in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 345-9.
21. Liu XH, Liu YJ, Jiang DK, Li YM, Li MX, Qin YJ, Jian WX, et al. No evidence for linkage and/or association of human alpha2-HS glycoprotein gene with bone mineral density variation in Chinese nuclear families. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 244-50.
22. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 381-5.
23. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist *J Biol Chem* 1996; 271: 12755-61.
24. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids* 1999; 64: 648-53.
25. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2851-7.
26. Pillai S, Rust PF, Howard L. Effects of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein on in vitro sperm motion: implications in infertility associated with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 235-42.
27. Kalab P, Schultz RM, Kopf GS. Modifications of the mouse zona pellucida during oocyte maturation: inhibitory effects of follicular fluid, fetuin, and alpha 2 HS-glycoprotein. *Biol Reprod* 1993; 49: 561-7.
28. Jansen RPS, Russel P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1154-9.
29. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986; 46: 522-4.

=국문초록=

목적 : 한국 여성에서 alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG) 유전자다형성과 자궁내막증 및 항 AHSG 항체사이의 연관성을 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 자궁내막증 여성 79명과 자궁내막증이 없는 대조여성 105명에서 항 AHSG 항체를 효소면역법으로, AHSG 유전자다형성 양상을 제한효소 절편길이 다형성 (restriction fragment length polymorphism; RFLP) 과 염기서열 분석으로 측정하였다.

결과 : AHSG 1과 AHSG 2 대립인자의 빈도는 각각 0.69, 0.31 이었다. AHSG 2 대립 인자를 가지지 않은 경우가 대조여성 (39.0%)보다 자궁내막증여성 (55.7%)에서 유의하게 많았다. AHSG 2 대립인자를 가지지 않은 여성이 후에 자궁내막증을 발생할 위험도는 적어도 1개 이상의 AHSG 2 대립인자를 가진 여성보다 약 2배 높았다. 자궁내막증에서 항 AHSG 항체 양성율은 20.0%로서 정상대조군의 2.7%보다 유의하게 높았다. 초기 자궁내막증과 후기 자궁내막증사이에 AHSG 유전자형, AHSG 대립인자의 분포양상 및 항 AHSG 항체 양성율의 차이가 없었다. AHSG 유전자형에 따른 항 AHSG 항체 양성율의 차이가 없었다.

결론 : AHSG 유전자형과 항 AHSG 항체는 자궁내막증과 관련이 있으나 AHSG 유전자형에 따른 항 AHSG 항체 양성율의 차이가 없다.

중심단어 : AHSG, 자궁내막증, 유전자다형성, 항체

골반장기 탈출증 환자의 스테로이드 대사

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, *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 ± 6.5 and 63.5 ± 3.9 years, and the Body Mass Index (BMI) was 23.96 ± 3.14 and 24.11 ± 2.73 kg/m² 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 β , 16 β , 17 β -triol (5-AT), 11 β -hydroxy androstenedione (An) and 17 β -estradiol were significantly increased in patients with pelvic organ prolapse over that of the control group (0.76 ± 0.67 vs 0.06 ± 0.03 μ mole/g creatinine; $p=0.002$, 1.16 ± 0.83 vs 0.65 ± 0.23 μ mole/g creatinine; $p=0.04$, 15.08 ± 9.81 vs 8.53 ± 6.19 μ 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 ± 6.21 vs 5.22 ± 4.89 μ 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 β -estradiol was correlated to the POP-Q stage but not mathematically significantly ($R=0.38$; $p=0.05$) and the 17 β -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 β -estradiol, 5-AT and 11 β -hydroxy An increased in patients with pelvic organ prolapse over that of the control group and 5-AT, THE and 17 β -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 질상방 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 tendineous fascia)과 항문거근의 상부근막 (superior fascia of levator ani muscles)과 붙어있다. III 단계인 질하방 1/3은 질출구를 둘러싼 조직에 연결되어 있다.¹

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

에스트로젠 (estrogen)과 프로제스테론 (progesterone) 수용체가 자궁천골-기인대에서 발견되었고,⁵ 저에스트로젠 상태 또한 골반장기 탈출증의 원인중 하나라고 알려졌다.⁶ 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 ± 6.5 세와 63.5 ± 3.9 세였고, 신체질량지수는 각각 23.96 ± 3.14 와 $24.11 \pm 2.73 \text{ kg/m}^2$ 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.⁷ 분만대에서 양아위 (supine position)와 45° 상체 직립자세 (upright position)로 골반내진을 시행하였고, valsalva법을 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 ²)	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.⁸

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 d₂-17β-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°C 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: $0.11\ \mu\text{m}$)인 반면, 에스트로젠 분석에 사용된 칼럼은 cross-linked 5% phenylmethylsiloxane으로 코팅된 fused-silica capillary (길이: 25 m; 내부길이: 0.2 mm; 필름두께: $0.33\ \mu\text{m}$)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°C 에서 $20^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ 의 속도로 260°C 까지 올려 6분 동안 지속하다가 다시 $15^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ 의 속도로 300°C 까지 올린 다음 10분 동안 지속했다. 안드로젠의 경우는 초기온도 180°C 에서 $4^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ 의 속도로 300°C 까지 올렸고, 약 2분간 지속시켰다. 주입기 (injector)와 전달선 (transfer line) 온도는 300°C 였고, 이온원 (ion source)의 온도는 200°C 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, $1.5\ \mu\text{g}$ for estrogens and methyl testosterone, $5\ \mu\text{g}$ 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°C 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 $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$ 를 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°C 에서 30분 동안 MSTFA/TMCS (100:1, volume ratio)을 이용하였고, 안드로젠을 위해서는 60°C 에서 10분 동안 MSHFB/ TMCS/TSSIm의 혼합물을 이용하였다. 냉각 (cooling) 후 $2\ \mu\text{l}$ 정도를 취해 기체 크로마토그래피 칼럼 (GC column)에 주입하였다.

5. 분석 (assay)

20가지 에스트로젠은 estrone [E_1], 17β -estradiol [E_2], 2-hydroxyestrone [2-OH E_1], 2-hydroxyestradiol, 2-methoxyestrone [2-Meo E_1], 17β -estradiol, 6-dehydroestrone, 6α -hydroxyestradiol, 4-methoxyestradiol, estriol [E_3], 16α -epiestriol [16-Epi E_3], 16, 17-epiestriol, 16-hydroxyestrone [16-OH E_1], 17-epiestriol, 6-ketoestriol, 2-methoxyestriol, 6-hydroxyestriol, and 16-ketoestradiol [16-Keto E_2]이고, 21가지 안드로젠은 androgen [An], etiocholanolone [Et], dehydroepiandrosterone [DHEA], 4-androstenedione [Δ^4 -dione], testosterone [Te], 5-androstenediol [Δ^5 -diol], 11β -hydroxy An [11 β -OH An], 11β -hydroxy Et [11 β -OH Et], 16α -hydroxy DHEA [16 α -OH DHEA], 5-androstene-3 α , 16β , 17β -triol [Δ^5 -AT], tetrahydro-11-deoxycortisol [5 α -THS], tetrahydrocortisone [THE], 5 α -tetrahydrocortisol [5 α -THF], 5β -tetrahydrocortisol [THF], α -cortolone, β -cortolone, cholesterol, α -cortol, β -cortol, 5 α -tetrahydrocorticosterone [5 α -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 β , 16 β , 17 β -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 β -hydroxy An	1.16±0.83	0.65±0.23	0.04
11 β -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
β -Tetrahydrocortisol/ α -Tetrahydrocortisol (β -THF/ α -THF)	2.14±1.83	1.11±0.41	0.06
β -Cortol	0.26±0.6	0.11±0.08	0.37
α -Cortol	0.68±0.94	0.46±0.30	0.40
Estrone (E ₁)	12.94±8.69	10.01±15.88	0.55
17 β -estradiol (E ₂)	15.08±9.81	8.53±6.19	0.04
E ₂ / E ₁	1.21±0.47	1.21±1.20	0.98

5-Androstene-3 β , 6 β , 17 β -triol (5-AT), 11 β -hydroxy An와 17 β -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 β -estradiol은 골반장기 탈출 등급과 연관성이 있으나 의미있게 나타나지는 않았고 (*R*=0.38; *p*=0.05), 17 β -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 β -hydroxy An	0.193	0.326
11 β -hydroxy Et	0.169	0.389
THS	0.17	0.387
THA	0.304	0.131
THE	0.46	0.016
β -THF/ α -THF	0.192	0.329
β -Cortol	0.44	0.068
α -Cortol	0.297	0.159
Estrone (E ₁)	0.15	0.462
17 β -estradiol (E ₂)	0.38	0.05
E ₂ /E ₁	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.⁹

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.¹⁰

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.⁵ 골반장기 탈출증의 발생률은 폐경 후에 더 증가하며, 이는 저에스트로젠 상태가 골반장기 탈출에 있어 중요한 원인인자임을 나타내 준다.⁶ 하지만, 본 연구에서는 소변의 5-AT, 11 β -hydroxy An과 17 β -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 β -estradiol이 미치는 영향을 연구하였고, 국소적으로 estradiol농도가 증가함에 따라 콜라겐 합성이 의미있게 감소하는 것을 발견하였다. 콜라겐 합성의 감소는 17 β -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.¹¹ Yu 등은 사람의 앞십자인대 (anterior cruciate ligament)의 섬유아세포 (fibroblast)에서 콜라겐 합성의 지표자료로써 17 β -estradiol이 세포 증식과 프로콜라겐 (procollagen) 수치가 미치는 영향을 연구하였다. 17 β -estradiol의 농도와 연관한 섬유아세포 증식 및 프로콜라겐합성은 ³H-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.¹²

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

최근 골반장기 탈출증에서 콜라겐 대사의 주요변화는 지지조직의 콜라겐 손실을 야기하는 콜라겐 분해능 (collagenolytic activity)의 증가이며,² 골반장기 탈출증 환자에서 스테로이드 호르몬이 단백질 분해효소의 유전자 발현 (proteinase gene expression)을 조절한다고 많이 보고 되었다.¹³ 다른 연구에서도^{2,11-13} 17 β -estradiol의 증가와 안드로젠 대사물 (5-AT, 11 β -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.¹⁴ 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 β -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.^{15,16} 소변의 스테로이드 검출물은 병의 생화학적 지표로서 유용하게 이용되어져 왔다.^{17,19}

에스트로젠 대사의 두 가지 중요한 경로는 2-hydroxylation과 16 β -hydroxylation 경로이며,²⁰ 2-hydroxylated estrogen은 에스트로젠 신생능 (estrogenic activity)이 거의 없고, 심지어는 길항제 (antagonist)로 작용하기도 한다.¹⁸ 본 연구에서는 2-hydroxylated estrogen과 16 β -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.²¹ 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.²²

결론적으로, 17 β -estradiol, 5-AT와 11 β -hydroxy An의 소변 농도는 골반장기 탈출증 환자에서 대조군보다 높았고, 한국 여성에서 5-AT, THE와 17 β -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, Dwyer 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 β 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 α -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 ± 6.5 세와 63.5 ± 3.9 세였다. 신체질량지수는 각각 23.96 ± 3.14 및 24.11 ± 2.73 kg/m^2 였다. 각 등급별 환자수는 등급 I이 4명, II가 4명, III이 6명, 그리고 IV가 6명이었다. 골반장기 탈출증 환자군에서 정상 대조군에 비해 5-Androstene-3 β , 16 β , 17 β -triol (5-AT), 11 β -hydroxy An과 17 β -estradiol이 유의하게 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 $\mu\text{mole/g creatinine}$; $p=0.04$). 하지만, Tetrahydrocortisone (THE)는 정상 대조군이 환자군보다 유의하게 높게 나타났다 (9.80 ± 6.21 vs 5.22 ± 4.89 $\mu\text{mole/g creatinine}$; $p=0.04$). 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 β -estradiol은 골반장기 탈출증의 등급과 연관성이 있었으나 유의하게 의미있지는 않았고 ($R=0.38$; $p=0.05$), 17 β -Estradiol/Estrone 비와 골반장기 탈출증의 등급은 낮은 상관계수를 보이며, 연관성이 적은 것으로 나타났다 ($R=0.14$; $p=0.49$).

결론 : 17 β -Estradiol, 5-AT 및 11 β -hydroxy An의 소변 농도는 정상 대조군보다 골반장기 탈출증 환자에서 증가하였고, 5-AT, THE 및 17 β -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

소파술시 자궁경부주위 차단마취 주사후 시술까지의 지연시간이 통증에 미치는 영향

경희대학교 의과대학 산부인과학교실, *마취과학교실, †동수원병원 산부인과
임명철 · 이석희 · 장미경[†] · 이보연 · 김건식* · 이선경 · 허주엽 · 김승보

=ABSTRACT=

The Effect on Pain of Waiting between Paracervical Block and Procedure in Dilatation & Curettage

Myong Cheol Lim, M.D., Suk Hee Lee, M.D., Mi Kyung Chang, M.D.[†],
Bo Yeon Lee, M.D., Keon Sik Kim, M.D.*, Sun Kyung Lee, M.D.,
Huh Joo Yeop, M.D., Seung Bo Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, *Anesthesiology, College of Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea,*

[†]*Department of Obstetrics and Gynecology, Dongsuwon General Hospital, Swon, Korea*

Objective : In Korea, approximately 600 thousand artificial abortions are done officially during the course of a year, and dilatation & curettage is commonly used as a method for selective abortion. In addition, because of the increasing use of hormone replacement therapy for treating postmenopausal syndrome and for the diagnostic purposes for postmenopausal bleeding, the importance of dilatation & curettage is emphasized more and more. Our objective was to verify the effects of delayed time between paracervical block and the procedure of dilatation & curettage on pain and patient satisfaction.

Methods : 92 women who underwent dilatation and curettage were picked and divided into 2 groups randomly. In group A there was no transit delay time between paracervical block and the procedure, and in group B, there was 5 minutes delay time. We used the VAS (Visual Analogue Scale) to measure numerical value of pain and patient satisfaction during uterine cervical dilatation, the actual procedure of curettage, and 30-45 minutes after the procedure.

Results : There was no statistically meaningful difference on the pain value and patient satisfaction between group A and group B measured during uterine cervix dilatation, curettage, and 30-45 minutes after the procedure.

Conclusion : The transit delay time between paracervical anesthesia and dilatation & curettage had no specific effects on the pain or patient satisfaction of the procedure. Therefore, the main role of paracervical anesthesia is not to block the peripheral nerve, but instead to dilate the tissue mechanically.

Key Words : Paracervical block, Pain score

우리나라에서는 공식적으로 연간 약 60만 건의 인공유산이 행하여지고 있는데,¹ 이런 선택적 유산의 방법으로 소파술이 널리 시행된다. 또한, 폐경후 출혈있고, 자궁내막이 5 mm 이상인 여성에 있어서 60%가 조직학적으로 병적인 자궁내막을 보이기 때문에 진단목적으로의 소파술의 중요성이 점점 더 강조되고 있다.² 이런 소파수술

시 통증은 환자의 나이, 재태연령, 수술에 대한 두려움, 그리고 질식분만의 기왕력과 관련이 있다고 알려져 왔는데,³ 소파수술을 시행함에 있어 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 소파수술을 시작하는 데까지 걸리는 시간이 통증에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 논란의 여지가 있다. 그러나 그러한 시간 차이가 통

증을 최소화하고 수술시간을 단축시키는 데 영향을 줄 것이라고 여겨져, 이에 저자들은 2003년 1월부터 8월까지 경희대학교 부속병원과 동수원병원 산부인과 외래 및 입원환자 중 선택적 인공유산과 비기능성 자궁출혈 등의 진단 및 치료적 소파술을 시행한 92예를 대상으로 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 소파수술을 시작하는 데까지 걸리는 지연시간의 여부가 환자의 통증과 만족도에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 조사, 분석하여 효과적인 통증 조절 및 국소마취제의 부작용을 최소화하는데 도움을 주고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 1월부터 8월까지 경희대학교 부속병원과 동수원병원 산부인과 외래 및 입원 환자 중 소파수술을 시행한 92예를 대상으로 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 소파수술을 시작하기 전까지 지연 시간에 차이를 두어 환자의 통증과 만족도를 무작위 방법으로 측정하였으며, 시술은 같은 년차의 전공의들에 의해 시행되었다.

2. 방법

1) 자궁경부주위 차단마취 (Paracervical block)

자궁경부 12시 방향에 5% lidocaine을 약 1-2 mL 점막하 주입 후, 4시, 8시 방향에 각각 5 mL를 주입하였다.

2) 통증수치 (Pain score)

A군은 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 즉시 소파수술을 시행하였고, B군은 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 5분 후에 소파수술을 시행하였으며, 모든 Group에서 자궁경관개대시, 소파술시, 그리고 소파수술 후 30-45분에 각각의 pain score를 10 cm VAS (visual analog scale)를 이용하여 측정하였고 시술 후 전반적인 통증의 정도에 대한 만족도를 알아보았다. 또한 시술 전 항불안제로 diazepam 10 mg을 정주하였고 통증 완화를 위해 Demerol 50 mg을 정주하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SSPS for windows release 10.0 프로그램으로 t-test를 이용하였고, $p < 0.05$ 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

3. 결과

2003년 1월부터 8월까지 경희대학교 부속병원과 동수원병원 산부인과 외래 및 입원 환자 중 소파수술을 시행

한 92예를 대상으로 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 즉시 시술을 시행한 환자 53명을 A군, 5분 후 시술을 시행한 환자 39명을 B군으로 나누어 환자의 통증은 10 cm VAS (visual analog scale)를 이용하여 수치를 측정하였으며, 만족도는 매우 만족한다.를 1, 조금 만족한다.를 2, 보통이다.를 3, 조금 불만족스럽다.를 4, 그리고 매우 불만족스럽다.를 5로 정한 후 수치를 매겨 측정하였다. 환자 102명 중 환자의 연령분포는 21세에서 78세로 다양하였으며, 평균 유산력은 1.6회 였다.

먼저, 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block) 후 즉시 시술을 시행한 A군 (53명)과 5분 후 시술을 시행한 B군 (39명)간의 통증수치는 자궁경부 개대시, 소파술시, 시술 후 30-45분 후에서 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 평균통증수치 (mean pain score)에 있어서도 각각 6.47, 7.47로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.338$, Table 1). 시술후 환자의 시술에 대한 만족도는 A군과 B군 모두에서 조금 만족한다고 대답한 환자가 각각 58.3%, 58.8%으로 가장 많았으며 (Table 2), 또한 A군과 B군의 시술에 대한 만족도는 각각 2.30, 2.06으로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.375$, Table 3).

이 결과 자궁경부주위 차단마취후 지연시간이 환자의 통증과 만족도에 크게 영향을 미치지 못하는 것을 보여 주었다.

Table 1. Mean pain scores by group

	Group A: No wait (n=53)	Group B: Wait (n=39)	p-value
Dilatation	1.75 (0.42-3.08)	2.00 (0.54-3.46)	.572
Curettage	3.17 (1.86-4.48)	3.59 (1.47-5.71)	.436
post D&CB	1.50 (0.28-2.72)	2.06 (0.81-3.31)	.160
Total	6.42 (3.39-9.45)	7.47 (3.55-11.39)	.338

95% CI shown in parentheses

Table 2. Satisfaction ratings by number of participants and percentages

	Group A: No wait (n=53)	Group B: Wait (n=39)	Total (n=92)
Very satisfied (1)	4 (7.5%)	4 (10.3%)	8 (8.7%)
Somewhat satisfied (2)	32 (60.4%)	24 (61.5%)	56 (60.9%)
Neutral (3)	14 (26.4%)	8 (20.5%)	22 (23.9%)
Somewhat dissatisfied (4)	1 (1.9%)	2 (5.1%)	3 (3.3%)
Very dissatisfied (5)	2 (4.2%)	1 (2.6%)	3 (3.3%)

Table 3. Satisfaction by group

	Group A No wait (n=53)	Group B Wait (n=39)	p value
Satisfaction	2.30 (1.48-3.12)	2.06 (1.16-2.96)	.375

95% CI shown in parentheses

(Very satisfied: 1, Somewhat satisfied: 2, Neutral: 3, Somewhat dissatisfied: 4, Very dissatisfied: 5)

고 찰

소파수술은 임신 제1기의 치료적 유산으로, 또한 비기능성 자궁출혈 시 자궁내막검사 및 치료목적으로 흔히 사용되는 시술이다. 소파수술에 있어서 통증은 자궁경관의 개대 그리고, 소파술시에 대부분 일어나며⁴ 이러한 통증의 자각은 여러 요인 즉, 환자의 나이, 치료적 유산 시 재태연령, 자궁경관 개대의 정도, 시술에 대한 두려움, 진정제 사용여부등에 따라 크게 영향을 받는다고 믿어져 왔는데,⁵ 이런 시술에 있어서 국소마취제를 이용한 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)이 1925년부터 부인과의 소수술을 위해 널리 이용되어 왔다.⁶

전신마취는 진통, 기억상실, 그리고 수면효과를 가질 지라도 적절한 국소마취보다 높은 사망률을 가진다.⁷ 이와 비교하여 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)는 편리하며, 안전하고, 시술이 간단하다. 따라서 소파술에 있어서 마취기술로 매우 유효하다. 또한, 전신마취에 있어서는 통증의 신호가 뇌로 전달되므로 마취에서 회복시 환자는 통증에 대한 기억 때문에 수술 후 통증을 크게 느낄 수 있는데 반하여, 국소마취나 경막의 마취에 있어서는 이런 통증의 신호가 뇌로 가는 것을 일부분 또는 전체적으로 차단하므로 통증 조절에 있어서 전신마취보다 유리하다. 따라서, 최근 전신마취에 있어서도 경막의 마취나 국소마취를 병합하여 사용하는 경우가 늘어나고 있다.

신경자극의 전도는 신경세포를 가로지르는 전기적 차이의 변화에 의해 일어나는데 이는 특히 나트륨과 칼륨 등의 이온의 세포막을 통한 이동 또는 전도에 의한다. 비탈분극화된 곳과 탈분극화된 곳의 전위차로 인해 무수신경의 한 분절의 탈분극은 인접 분절로 전달된다. 이와 같은 방법으로 신경의 한쪽 끝에 가해진 자극에 의해 생긴 활동전위는 신경섬유 전체를 따라 전달된다. 탈분극동안 신경세포막의 전위는 세포막에 있는 특수한 나트륨 통로를 통해 세포외에서 세포내로 나트륨이온의 이동에 의해 일어나며 칼륨 이온이 신경내에서 외부로 이동되는데 국소마취제는 이런 나트륨이온의 이동을 차

단함으로써 신경세포막의 탈분극을 억제하는 것이다.⁸ 이런 국소마취제의 나트륨 통로에서 작용 기전은 크게 2가지로 국소마취제가 세포막내의 친지성 지역에 확산되어 물리적으로 나트륨 이온의 투과성을 저하시킨다는 세포막 확장설과 세포막에 있는 특수 수용체에 국소마취제가 결합되면 나트륨 통로가 봉쇄되어 나트륨의 투과력이 저하된다는 특수 수용체설이 바로 그것이다.⁹ 다시 말하면, 국소마취제의 마취효과는 조직의 기계적 확장 (mechanical distension)과 말초 신경의 차단이다.

자궁의 신경분포를 보면, 기저부와 체부는 T10-L1으로부터의 아랫배 신경열기 (hypogastric plexus)의 지배를 받으며, 자궁경부는 S2-S4로 부터의 자궁천골 신경열기 (uteroscral plexus)의 지배를 받는다. 통각은 이런 감각로와 교감신경로를 통하여 자궁경부의 후방측면으로부터 척수시상으로 (spinothalamic tracts)로 전달된다. 자궁경부주위 차단마취 (Paracervical block)에 있어서 국소마취제의 역할은 교감 및 부교감 신경섬유를 통하여 신경섬유가 자궁경부의 자궁경부 내구 (internal os)로 들어가기 전에 통증의 전달을 차단하는데 있다.

아민계통의 국소마취제인 Lidocaine은 빠른 반응을 가지며, 값이 싼 이점을 가지고 있는데, 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)에 있어서 lidocaine은 이런 유효성과 빠른 작용 때문에 널리 이용된다. 그러나, lidocaine이 안전한 국소마취제임에도 불구하고 입주위의 저린감 (numbness)과 현기증과 같은 경한 부작용부터 과용량 사용시 경련과 호흡정지 등 심한 부작용을 보일 수 있는데,¹⁰ Grimes와 Cates 등은 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)시 lidocaine의 사용으로 5명이 사망한 경우를 보고하였다.¹¹

본 연구에서는 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)후 시술시작 까지 지연시간의 차이가 통증의 감소에 크게 영향을 끼치지 못한다는 것을 보여주고 있다. 또한 시술후 환자의 호응도에 있어서도 큰 차이를 보여주지 못하였다. Lidocaine의 국소마취 효과에 있어서 조직의 기계적 확장 (mechanical distension) 작용은 주사 후 즉시 일어나는데 반하여 말초신경 차단효과는 1분에서 5분 정도가 소요되는 것으로 알려져 왔는데, Miller 등¹²은 자궁경부 국소마취에 있어서 생리식염수를 사용한 환자와 lidocaine을 사용한 환자에 있어서 통증의 차이가 없다고 하였고, Wiebe 등¹³은 치료적 유산시 0.5% lidocaine과 1.0% lidocaine의 사용이 통증 수치에 대해 서로 유의한 차이가 없음을 밝혀 lidocaine의 부작용을 감소시키기 위해 0.5% lidocaine의 사용을 권장한 바 있다. 한편 Chanrachakul 등¹⁴은 이전 연구 결과와는 달리 생리식염수를 사용한 환자보다 lidocaine을 사용한 환자에 있어서 통증수치가 감소한다고 밝힌 바 있으나, 본 연구의 결과를 비추어볼 때 lidocaine의 국소마취에 대한 주역

할은 조직의 기계적 확장이라 사료된다.

Smith 등⁵은 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)에 있어서 치료적 유산에 있어서 환자의 나이가 많을수록, 임신주수와 자궁개대의 정도가 적을수록 통증이 커지고 diazepam 5 mg을 경구복용 하였을 때 통증이 감소한다고 하였으며, Edelman 등⁴은 임신 제1기의 치료적 유산시 진공의와 교수에 의해 행해진 소파술에 있어서 통증의 비교를 통해 유의한 차이가 없음을 기술하였으며, Rawling 등^{15,16}은 치료적 유산에 있어서 fentanyl이 통증을 감소시키는데 유효함을 밝힌 바 있다.

소파수술전 진통제로서 fentanyl에 대한 많은 연구들이 행하여져 왔다. Rawling 등¹⁷은 fentanyl을 투여한 환자에 있어서 그렇지 않은 환자들과 비교해 볼 때 pain score가 1.3 정도 감소한다고 보고된 바 있다. 그러나, 본 연구에서는 모든 환자에 있어서 수술전 진통제로서 demerol을 사용하였다. 따라서 향후 소파수술전 사용되는 약제에 따라 자궁경부주위 차단마취 (paracervical block)후 지연시간이 통증에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 비교연구가 필요할 것이라고 생각된다. 더불어 여러 요인들 즉, 자궁의 크기, 자궁경관 개대의 정도, 소파수술의 기왕력, 그리고, 환자의 분만력, 시술전 투여된 진통제 용량의 차이가 통증에 어떠한 영향을 미치는 가에 대한 연구도 함께 이루어져야 할 것이다.

- 참고문헌 -

1. 허준용. 인공유산의 의학적 윤리-한국에서의 인공유산 현황과 문제점. 대한산부회지 1994; 37: 615.
2. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails

- to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 1131-6.
3. Borgatta L, Nickinovich D. Pain during early abortion. J Reprod Med 1997; 42: 287-93.
4. Edelman A, Nicholas MD, Jensen J. Comparison of pain and time of procedure with two first-trimester abortion techniques performed by residents and faculty. Am J Obstet Gynecol 2001; 84: 1564-7.
5. Smith GM, Stubbefield PG, Chirchirello L, McCarthy MJ. Pain of first-trimester abortion: its quantification and relations with other variables. Am J Obstet Gynecol 1979; 133: 489-98.
6. Aimakhu VE, Ogunbode O. Paracervical block anesthesia for minor gynecologic surgery. Int J Gynecol Obstet 1972; 10: 66-71.
7. Peterson HB, Grimes DA, Cates W, Rubin GL. Comparative risk of death from induced abortion at less than or equal to 12 weeks' gestation performed with local versus general anesthesia. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 763-8.
8. 대한마취과학회. 마취과학 제1판 2002; 1374-76.
9. Grekin RC, Auletta MJ. Local anesthesia in dermatologic surgery. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 599-614.
10. Covino BG. Local anesthesia. N Engl J Med 1972; 286: 975-83.
11. Grimes DA, Cates W Jr. Deaths from paracervical anesthesia used for first-trimester abortion, 1972-1975. N Engl J Med 1976; 295: 1397-9.
12. Miller L, Jensen M, Stenchever M. A double-blind randomized comparison of lidocaine and saline for cervical anesthesia. Obstet Gynecol 1996; 87: 600-4.
13. Wiebe ER, Rawling MJ, Janssen P. Comparison of 0.5% and 1.0% lidocaine for abortions. Int J Gynecol Obstet 1996; 55: 71-2.
14. Chanrachakul B, Likittanasombut P, O-Prasertsawat P, Herabutya Y. Lidocaine versus plain saline for pain relief in fractional curettage: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2001; 98: 592-5.
15. Rawling MJ, Wiebe ER. A randomized controlled trial of fentanyl for abortion pain. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 103-7.
16. Phair N, Jensen JT, Nichols MD. Paracervical block and elective abortion: The effect on pain of waiting between injection and procedure. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1034-7.
17. Rawling MJ, Wiebe ER. Pain control in abortion clinics. Int J Gynecol Obstet 1998; 60: 293-5.
18. Cetin A, Cetin M. Effect of deep injections of local anesthetics and basal dilatation of cervix in management of pain during labor. Contraception 1997; 56: 85-7.
19. Nasser J. Commentary on pain management during abortion from a Latin American physician's perspective. Suppl Int J Gynecol Obstet 1989; 3: 141-3.

=국문초록=

목적 : 우리나라에서는 공식적으로 연간 약 60만 건의 인공유산이 행하여지고 있는데, 이런 선택적 유산의 방법으로 소파술이 널리 시행된다. 또한, 폐경후 호르몬 대체요법 사용의 증가와 더불어 폐경후 출혈의 진단 목적으로 소파술의 중요성이 점점 강조되고 있다. 이런 소파술시 자궁경부주위 차단마취후 소파수술시까지의 지연시간이 통증과 환자의 만족도에 미치는 효과를 검증하고자 수행하였다.

연구 방법 : 소파술을 시행한 92명을 대상으로 무작위 방법으로 조사하였으며, 자궁경부주위 차단마취후 수술시까지 지연시간이 없는 집단을 A군, 지연시간이 5분인 집단을 B군으로 정한 후에 자궁경관 개대시, 소파술시, 수술 후 30-45분 후 세 차례에 걸쳐 VAS (visual analog scale)을 이용하여 통증수치와 시술에 대한 만족도를 측정하였다.

결과 : A군 (n=53)과 B군 (n=39)에 있어서 자궁경관 개대시, 소파술시, 시술 후 30-45분 후 모두에서의 통증수치와 시술에 대한 만족도는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론 : 소파술을 시행하는데 있어서 자궁경부주위 차단마취후 시술 시까지의 지연시간이 통증과 환자의 만족도에 영향을 미치지 못한다. 따라서 자궁경부주위 차단마취에서 국소마취제의 주된 역할은 말초신경의 차단 보다 오히려 조직의 기계적 확장이라고 생각된다.

중심단어 : 자궁경부주위 차단마취, 통증수치

근층내 자궁근종이 체외수정시술의 결과에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 산부인과학교실, *경북대학교병원 불임클리닉,
†제주대학교 의과대학 산부인과학교실
이애현 · 김병윤 · 정근오 · 박기상* · 김성엽† · 이택후 · 전상식

=ABSTRACT=

The Effect on IVF-ET Outcomes of Intramural Myomas

Ae Hyun Lee, M.D., Byeong Yun Kim, M.D., Gun Oh Chong, M.D.,
Kee Sang Park, Ph.D.*, Sung Yob Kim, M.D.†, Taek Hoo Lee, M.D.,
Sang Sik Chun, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Kyungpook National University,

**Division of Infertility Clinic, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea*

†Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,

Cheju National University, Cheju, Korea

Objective : The aim of this study was to assess the effect of intramural uterine myoma in patients with a normal endometrial cavity on IVF-ET cycle outcome. This study was also investigated to find out whether medical suppression or myomectomy needs to precede to IVF-ET.

Methods : The subjects were 300 infertile patients who got IVF-ET from January 1999 to December 2002 at the Department of Obstetrics and Gynecology in Kyungpook National University Hospital, and they were divided into myoma group of 97 patients and non-myoma group of 203 ones. This study group did not include patients found to have large myoma (≥ 7 cm), or myoma distorting the uterine cavity.

Results : Compared with the results of IVF-ET according to the presence of intramural uterine myoma, pregnancy rate and implantation rate between two groups had no statistically significant differences ($p>0.05$). Further comparisons within the myoma group showed no difference in pregnancy rate by number of myomas or site of myomas ($p>0.05$).

Conclusion : Intramural uterine myoma not distorting the uterine cavity is considered to have no effect on the outcome of IVF-ET and no difference in the pregnancy rate according to the number of myomas or site of myomas. Therefore, these findings suggest that medical treatments or myomectomy before IVF-ET is not necessary to those infertile patients with intramural uterine myomas not distorting the uterine cavity.

Key Words : Intramural myoma, Infertility, IVF-ET

자궁근종은 가임기 여성의 가장 흔한 골반 종양으로 대부분에서는 특별한 증상이 없고, 자궁근종을 가진 경우에도 임신을 하거나 만삭까지 유지하는데 큰 어려움이 없는 경우가 많으나 일부에서는 자궁근종이 불임이나 습관성 유산을 일으키기도 한다. 그러나 자궁근종과 불임의 관계는 논란의 대상으로 근종 자체가 가임기 여성에서 흔하게 나타나므로 양자 간의 상관관계는 결론을 내리기가 애매한 점이 많고, 따라서 자궁근종과 불임을 동반하는 환자에서 불임의 치료로서 근종절제술이나

체외수정시술을 시행할 때에도 많은 논란의 여지가 있다. 특히 근종이 장막하 또는 근층내에 위치하고 있을 때는 불임과의 인과관계가 확실하지 않으며 수술시 이환될 수 있는 여러 합병증 및 유착 형성 등을 고려할 때 이러한 환자들에게 근종절제술을 시행해야 하는지는 논쟁의 여지로 남아 있다. 그러므로 근종절제술은 불임 여성에서 아직 확실한 효과가 확립되지 않은 술기라 할 수 있으며, 근종절제술을 시행할 때는 이점이 위험보다 크지를 고려하여 결정을 내려야 한다.

최근에는 근중과 불임을 동반하는 경우, 체외수정시술을 시행하는 데 있어서 자궁근종의 영향을 평가한 연구가 발표되고 있다. 자궁근종이 있는 환자에서 체외수정과 배아이식을 시행하기 전에 근중절제술을 시행하여야 하는지는 의사가 직면하는 문제중의 하나이다. 특히 작은 근층내 근종이 있을 경우 체외수정시술의 결과에 미치는 영향에 대해서는 여러 상반되는 의견이 보고되고 있다.

자궁근종이 자궁내강의 변형을 동반하는 경우는 임신율과 착상율이 감소하는 결과를 보이는 연구가 많으나, 자궁내강의 변형이 없는 경우는 이들 결과에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있고, 이와 상반된 결과를 보이는 보고들도 많아 보조 생식술 시행 전 근중 치료가 필요한가에 대해서는 여전히 논란이 되고 있다.

자궁내강의 변형을 동반하지 않는 작은 근종을 가진 불임 여성의 경우 체외수정시술의 성공률을 높이기 위해 보존적 치료 또는 근중절제술이 선행되어야 하는가를 결정하기 위해서는 이런 종류의 근종이 체외수정시술의 결과에 어떻게 영향을 미치는지를 먼저 정립하는 것이 필요하다.

본 연구는 불임으로 체외수정시술을 받은 환자들 중에서 근층내 자궁근종을 가진 환자들을 대상으로 자궁근종이 없는 대조군과 비교하여, 근층내 자궁근종이 체외수정시술에 미치는 영향을 알고자 하였다. 또한 이들 결과를 통하여 체외수정시술 전 내과적 보존적 치료나 근중절제술이 선행되어야 하는지를 파악하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

경북대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 1999년 1월부터 2002년 12월까지 체외수정시술을 받은 불임환자 300명을 대상으로 근층내 자궁근종이 있는 군과 근종이 없는 군으로 나누어 후향적으로 연구하였다.

자궁근종의 진단에는 기본적으로 질식 초음파를 이용하였으며 필요에 따라 자궁난관 조영술, sonohystero-graphy, 자궁경 등을 이용하여 근층내 자궁근종의 유무, 크기, 개수 및 해부학적 위치를 결정하였다.

근층내 근종을 가진 경우를 대상으로 설정하였으며, 장막하 근종 및 점막하 근종과 복합된 경우들은 대상에서 제외시켰다. 근종의 직경 50% 이상이 자궁의 외곽선 바깥으로 나온 경우는 장막하 근종으로 분류하였으며, 근층내에 근종이 있더라도 이것이 자궁내강의 변형을 동반하는 경우는 대상에서 제외시켰다.

즉 본 연구는 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근중

내 근종만을 대상으로 하였다. 부가적으로 환자의 선정에 있어 이전에 근중절제술 및 다른 자궁수술을 받은 적이 있는 경우, 자궁내강의 기형을 동반한 경우, 7 cm 이상의 거대 근종을 가진 경우는 제외시켰다.

총 319명의 환자 중에서 공여난자이용, 냉동수정란이식 등을 시행한 19명은 제외시키고 나머지 300명을 연구 대상으로 하였다. 자궁내강의 변형이 없는 근층내 근종이 확인된 97명을 대상군으로, 자궁근종이 없는 203명을 대조군으로 설정하여 비교 분석하였다.

2. 방법

모든 환자들은 월경주기 제 2-4일에 질식 초음파(B&K, Denmark) 검사를 시행하여 자궁 및 난소의 상태를 확인하였으며, 과배란 유도는 일반적인 장기 투여법(long protocol)을 이용하였다. 즉 황체기 중기에 gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a)를 이용하여 뇌하수체의 기능을 충분히 억제시킨 후 hMG (human menopausal gonadotropin)을 사용하여 과배란을 유도하였다. 질식초음파로 난포성장을 관찰하여 성장률에 따라 hMG 용량을 가감하였으며, 과배란 유도 중 우성난포의 직경이 17 mm 이상이고 직경 16 mm 이상인 난포가 2-3개 이상 존재할 때 hCG (human chorionic gonadotropin) 10,000 IU를 근주하였다. hCG 근주 34시간 후 질식 초음파를 이용하여 난자를 흡입 채취하였다.

수정된 배아는 난자 채취 2-3일 혹은 5-6일 후에 자궁강내로 이식하였다. 난자 채취한 날 이후부터 프로세스테론 50-100 mg 씹을 매일 근육 주사하였다. 배아 이식 후 제 10-12일경에 혈중 β -hCG 농도를 측정하여 10 mlU/mL 이상인 경우를 임신으로 정의하였다. β -hCG가 양성으로 나타나고 있으나 태낭 (gestational sac)이 보이지 않을 때를 화학적 임신으로 정의하였으며, 임신 6주 경 초음파 검사에서 태낭과 심박동이 확인된 경우를 임상적 임신으로 분류하였다.

결과에 대한 통계적 분석은 Chi-Square test를 이용하였으며, 통계학적 유의성은 p -value (<0.05)를 의미있는 값으로 처리하였다.

결 과

대상 환자의 연령은 근층내 자궁근종이 있는 대상군에서 평균 33.3 ± 5.7 (Mean \pm SD)세, 대조군에서는 평균 32.2 ± 4.8 세로서 두 군간에 통계학적 유의한 차이가 없었으며 불임기간 또한 대상군이 5.8 ± 4.6 년, 대조군이 5.9 ± 4.2 년으로서 두 군간에 통계학적 유의한 차이가 없었다. 대상군과 대조군의 연령 분포의 비교에 있어서도 두 군간의 차이가 없었다 (Table 1).

Table 1. Patients distribution among age group

	Age (years)				
	20-25	26-30	31-35	36-40	>40
Myoma group (n=97) No. of patients (%)	6 (6.2%)	28 (28.8%)	34 (35.1%)	18 (18.6%)	11 (11.3%)
Control group (n=203) No. of patients (%)	5 (2.5%)	77 (37.9%)	73 (36.0%)	34 (16.7%)	14 (6.9%)

대상 환자를 원발성과 속발성 불임증으로 나누었을 때 대상군에서는 원발성 불임증이 60% (58명), 속발성 불임증이 40% (39명)이고, 대조군에서는 원발성 불임증이 73% (148명), 속발성 불임증이 27% (55명)로 나타났다. 불임의 원인별 비교에서 대상군에서는 자궁내막증 인자의 비율이 높게 나타났으며, 대조군에서는 난관인자, 남성인자의 비율이 높게 나타났으나 각각의 인자에 있어 통계학적 유의성은 없었다 (Table 2). 대조군에는 자궁내막암 환자 1명이 포함되었다.

기저 FSH농도, 난포수, 난자수, 수정율, 배아 이식수, 사용된 hMG량 등 체외수정 시술시 발생하는 각종 변수는 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

대상군 97명의 여성에 있어서 환자별 근종의 개수는 1-5개로 평균 1.4개였으며 대부분의 환자들 (68%)은 오직 한 개의 근종을 가지고 있었다. 근종의 크기는 1-6 cm으로 평균 크기는 2.87 ± 0.8 cm 이었다. 근종의 자궁내 해부학적 위치에 따른 분류를 보면 기저부 (fundus)에

Table 2. Infertility category

	Myoma group (n=97)	Control group (n=203)	p-value
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
Tubal	35 (36.7%)	59 (29.1%)	NS
Male	18 (18.1%)	59 (29.1%)	NS
Ovulatory	0	2 (0.9%)	NS
Endometriosis	15 (15.1%)	17 (8.3%)	NS
Unexplained	8 (8.4%)	19 (9.3%)	NS
Multiple	21 (21.7%)	46 (22.6%)	NS

NS: not significant

Table 3. Stimulation cycle profiles

	Myoma group	Control group	p-value
	(n=97, Mean \pm SD)	(n=203, Mean \pm SD)	
Baseline FSH (mIU/mL)	7.1 \pm 3.3	7.0 \pm 2.8	NS
No. of HMG amples	25 \pm 9.8	26.4 \pm 9.4	NS
No. of follicles	6.8 \pm 2.9	7.1 \pm 2.8	NS
No. of oocytes	11.8 \pm 8.7	12 \pm 7.7	NS
No. of embryo transferred	3.5 \pm 1.5	3.6 \pm 1.8	NS
Days of stimulation	12.6 \pm 3.8	12.3 \pm 2.3	NS
Fertilization rate per received oocytes (%)	72.5 \pm 26.7	63.8 \pm 28.7	NS

NS: not significant

위치한 경우가 60.8%, 하부 (lower segment)에 위치한 경우가 39.2%였다.

근층내 근종의 유무에 따른 대상군과 대조군의 체외수정시술 결과의 비교는 다음과 같다 (Table 4). 임신율은 대상군에서 45.4%, 대조군에서 38.4%, 착상율은 대상군과 대조군에서 각각 16%, 13.3%로서 오히려 대상군에서 높은 수치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 유산율은 대상군에서 7.2%, 대조군에서 8.4%로 유의한 차이가 없었으며, 임신이 진행중이거나 분만된 경우는 대상군에서 28.9%, 대조군에서 23.1%로서 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 자궁의 임신은 대상군과 대조군에서 각각 1명씩 발생했다.

두 군간에 체외수정 시술의 결과인 임신율과 착상율의 비교에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 대상군에서 임신율과 착상율이 높은 수치로 나타났다. 이는 연령 및 불임인자 등을 고려하여 잘 부합되는 대조군을 설정하지 못한 것이 원인이 될 수 있다고 생각된다. 대상군에 비하여 자궁근종이 없는 대조군에서 남성인자

의 비율이 높았음을 감안하여 남성인자를 제외한 나머지 환자들만을 대상으로 두 군간에 임신율과 착상율을 비교해 보면 다음과 같다 (Table 5). 임신율은 대상군에서 45.1%, 대조군에서 46.7%, 착상율은 대상군에서 16.8%, 대조군에서 17.1%로 각각 나타났다. 전체 환자를 대상으로 비교한 결과와는 반대로 대조군에서 임신율과 착상율이 조금씩 높게 나타났으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.

대상군 내에서 근종의 개수 또는 해부학적 위치에 따른 임신율을 비교해 보면 다음과 같다 (Table 6). 근종이 1개인 경우 임신율이 44.4%, 2개인 경우 42.8%, 3개인 경우 50%, 4개 이상인 경우 50%로 근종의 개수에 따른 임신율의 차이가 없었다. 또한 해부학적 위치에 따른 임신율의 비교에 있어서도 기저부 (fundus)에 위치한 경우 임신율이 41%, 하부 (lower segment)에 위치한 경우 임신율이 52%로, 근종의 위치에 따른 임신율 또한 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Table 4. Comparison of IVF outcomes (1)

	Myoma group (n=97)	Control group (n=203)	p-value
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
No. of pregnancy	44 (45.4%)	78 (38.4%)	NS
— Chemical pregnancy	8 (8.2%)	13 (6.4%)	NS
— 1st trimester abortion	7 (7.2%)	17 (8.4%)	NS
— Ectopic pregnancy	1 (1.0%)	1 (0.5%)	NS
— Ongoing or delivered	28 (28.9%)	47 (23.1%)	NS
Implantation rate	16%	13.3%	NS

NS: not significant

Table 5. Comparison of IVF outcomes (2) - except male factor

	Myoma group (n=79)	Control group (n=144)	p-value
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
No. of pregnancy	36 (45.5%)	67 (46.5%)	NS
— Chemical pregnancy	8 (10.1%)	13 (9.0%)	NS
— 1st trimester abortion	5 (6.3%)	12 (8.3%)	NS
— Ectopic pregnancy	1 (1.2%)	1 (0.7%)	NS
— Ongoing or delivered	22 (27.8%)	41 (28.5%)	NS
Implantation rate	16.8%	17.1%	NS

NS: not significant

Table 6. Description of the study group with intramural uterine myomas

No. of myomas	No. of patients (%)	Pregnancy rate*
1	74 (75.3%)	44.5%
2	9 (11.3%)	44.4%
3	10 (10.3%)	40.0%
≥4	4 (3.1%)	50.0%
Location of myomas		
Fundus	59 (60.8%)	41.1%
Lower segment	38 (39.2%)	52.6%

*: Not significant for all variables ($p>0.05$)

고 찰

자궁근종은 가임기 여성의 20-50%에서 나타나는 가장 흔한 골반 종양이다.¹ 자궁근종은 대부분에서는 특별한 증상이 없고, 자궁근종을 가진 경우에도 임신을 하거나 만삭까지 유지하는데 큰 어려움이 없는 경우가 많다. 그러나 일부에서는 자궁근종이 불임이나 습관성 유산을 일으키기도 한다.² 아직까지도 자궁근종과 불임과의 관계는 확실하지가 않다. 자궁근종을 가진 불임여성의 5-10%는 불임의 원인이 자궁근종이라고 보고되고 있으며,³ 또한 명백한 원인이 없는 불임여성의 약 1-2.4%에서 자궁근종이 발견된다는 보고가 있다.^{1,2}

Lanouette 등⁴은 자궁근종을 가진 여성에서 자연유산, 조기진통, 태아 발육 지연, 비정상 태아의 빈도가 높아진다고 보고하였으며, Excoustos 등⁵은 산후 출혈 및 산후 패혈증의 빈도 또한 증가한다고 보고하였다. 그러나 이런 합병증의 대부분은 자궁근종이 크거나 여러 개 있을 경우, 특히 점막하 근종일 경우 발생한다. Mosher 등⁶은 근종과 불임이 연관되어 나타나는 이유로 근종의 발생이 대개 가임 연령대 후반으로 갈수록 증가하는데 최근 사회적으로 늦게 결혼하거나 임신을 미루려는 추세와 함께 출산 연령이 증가함에 따라 정자 임신을 원하게 되는 여성에서 자궁근종의 빈도가 증가하여 이에 따라 자궁근종과 연관되어 나타나는 불임의 빈도가 높아진다고 설명하였다.

자궁근종이 불임이나 유산을 일으키는 기전은 확실하지는 않으나, 여러 가지 가설이 제시되고 있다. Hunt 등⁷은 자궁의 변형과 해부학적 용적의 증가로 인해 정자수송이 방해되고 자궁경부 내구 폐쇄 및 난관 폐쇄 등에 의해 정자나 난자의 이동이 방해된다고 주장하였다. Farrer 등⁸은 근종이 정상적인 자궁 수축력을 방해하여 정자의 수송을 원활하지 못하게 하며 자궁근종의 혈관

계 압박에 의한 자궁내막 정맥의 확장 및 울혈로 인해 자궁내막이 위축되거나 과증식되어 초래된 혈관의 변조가 착상을 방해한다고 제안하였다. Stevenson 등⁹은 자궁근종이 자궁수축을 증가시키며 자궁근종 위의 자궁내막이 매우 얇아져 있고, 혈액 공급이 부족하여 수정란의 착상을 방해할 수 있다고 하였다. Coutinho 등¹⁰은 성교시 정액내 프로스타글란딘이 규칙적인 자궁수축을 유발하여 정자의 이동을 용이하게 하는데, 자궁근종이 있을 경우 이러한 생리적인 자궁수축에 장애가 온다고 하였다.

Buttram 등²은 18편의 기존 논문을 고찰한 결과 근종절제술을 시행 받은 1,698예 중 다른 특정한 불임의 원인이 없었던 경우는 2.4%로 자궁근종이 그 자체로서 불임을 야기하는 것은 매우 드물다고 보고한 바 있다. 원인이 확실치 않은 불임여성에 있어 자궁근종이 있다고 하여 불임의 원인을 자궁근종이라고 단정할 수는 없으나 역으로 다른 불임 원인이 발견되지 않고 자궁근종만 있는 경우 자궁근종이 불임의 원인일 가능성을 배제할 수도 없다. 한편 불임환자 중에서 근종절제술을 시행받은 환자에서 임신율이 유의하게 향상되었다는 결과들을 바탕으로 자궁근종과 불임의 상관관계를 추측할 수 있다. 즉 불임환자에서 자궁근종의 영향은 근종절제술을 시행한 후에 임신능력의 변화 정도로 간접적으로 평가할 수 있는 것이다.

근종절제술은 임신을 원하는 여성에서 자궁근종이 불임이나 유산, 조산 등의 원인이 된다고 생각되는 경우 일차적인 치료로 받아들여지고 있으며, 이와 관련된 보고들이 많이 발표되고 있다. 그러나 근종절제술은 불임여성에서 아직 효과가 확립되지 않은 술기로서 근종절제술 시행 후 임신 성공률은 연구자마다 상이한 결과를 보이고 있다. 또한 수술에 따른 출혈이나 감염 등의 빈도가 높고, 근종의 재발률이 15%로 보고되는 등 여러 가지 단점도 존재한다.¹¹ 특히 불임환자에서 근종절제술 후 유착 형성으로 인해 오히려 가임력의 저하를 가져올 수 있는 점이 우려되고 있다.^{12,13} Berkeley 등¹⁴은 점막하 근종이나 자궁내강의 변형을 동반한 근층내 근종을 가진 일차성 불임여성을 대상으로 근종절제술을 시행한 경우 일부 환자에서 수술 전에는 예상치 못하였던 난관이상, 골반유착, 자궁내막증 등 불임을 야기할 수 있는 다른 요인들을 발견할 수 있었다고 보고했다.

점막하 근종의 경우 수술 후 임신율이 유의하게 향상됨이 확실하다고 받아들여지고 있다. 따라서 점막하 근종을 가진 불임 여성의 경우는 수술하는 것을 원칙으로 여긴다. 그러나 장막하 근종이나 근층내 근종의 경우는 수술 후 임신율 향상의 관계가 확실하지 않고 수술에 동반되는 합병증이나 근종절제술 후 유착의 형성 등 부작용이 나타날 수 있기 때문에 근종절제술을 해야 하는가

에 대해서는 논쟁의 여지로 남아 있다. 전술한대로 Buttram 등²은 근종절제술을 시행 받은 1,698예 중 다른 특정한 불임의 원인이 없었던 경우는 2.4%로 자궁근종이 그 자체로서 불임을 야기하는 것은 매우 드물다고 하였다.

Dubuisson 등¹⁵은 자궁근종을 가진 원인 불명의 불임환자를 대상으로 한 7편의 논문을 고찰한 결과 개복에 의한 근종절제술 후 평균 임신율이 53.9%인데 비하여, 다른 논문에서는 복강경하 근종절제술을 시행한 경우 임신율이 44.4%로서, 숙련된 의사에 의해 행해질 경우 복강경 수술이 개복술에 비해 합병증 빈도가 적고 더 안전한 술기임을 제안한 바 있다. Vercellini 등¹⁶은 최근 수년간 보고된 27편의 논문을 분석한 결과 특별한 원인이 밝혀지지 않은 불임 환자의 근종절제술 후 임신율은 57%라고 보고하였다. 또한 Goldenberg 등¹⁷은 자궁경을 이용하여 점막하 근종을 제거한 후 임신율이 유의하게 향상되었음을 보고하였다. 일반적으로 점막하 근종의 경우에는 불임과의 인과관계가 확실하고 자궁경으로 쉽게 제거할 수 있기 때문에 수술을 원칙으로 여기고 있다.

전술한 결과에서도 보듯이 치료 성적은 근종의 종류에 따라, 보고자에 따라 많은 차이를 보이나 일반적으로 근종절제술 후 임신율은 40-50%로 보고되고 있다.¹⁸ 그러나 그 범위는 10-89%까지 매우 다양하다.¹⁹ 자궁근종 이외에 다른 불임인자가 같이 있는 경우 근종절제술 후 임신율이 20%에 불과한 반면, 근종 이외에 다른 불임인자가 없는 경우는 근종절제술 후 임신율이 60%이었다는 보고를 고려할 때 자궁근종의 존재가 가임력을 낮추는 효과가 있다고 여겨진다.¹⁶ 그러나 아직까지 근종절제술이 가임력을 증진시키는데 대한 확실한 결론은 없는 실정이다.

최근에는 보조생식술의 발달로 자궁근종이 있는 불임 환자에서 보조생식술을 시행하여 근종이 임신, 착상과 유산 등에 끼치는 영향이 평가, 연구되고 있다. 근종이 보조생식술에 미치는 영향에 대한 첫번째 연구는 Farhi 등에 의한 것으로 다양한 형태의 근종이 체외수정 시술의 결과에 미치는 영향을 조사하였다. 자궁근종이 없는 대조군과 자궁근종은 있으나 정상의 자궁내강을 가진 근종군에 비하여 자궁내강의 변형을 동반한 근종군에서 임신율과 착상율이 모두 낮았고, 특히 자궁내강의 변형을 동반하는 경우 착상이 잘 안 된다고 보고하였다. 반대로 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 작은 자궁근종은 착상율에 영향을 주지 않는다고 결론지었다.²⁰ 그러나 이들 논문에 대해 서로 다른 연구 결과가 발표되면서 아직도 논란의 여지가 남아 있다. Ramzy 등²¹은 자궁근종을 가진 불임환자에서 자궁근종을 제거하지 않고 보조생식술을 시행하여 자궁근종이 없는 군과 비교시 수정율 및 임신율이 뚜렷한 차이가 없음을 보고하였다. 이들

은 7 cm 이하의 근층내 근종은 자궁내강에 인접해 있지 않으면 착상과정이나 유산 등에 별 다른 영향을 끼치지 않는다고 주장하여 Farhi 등의 연구를 지지하였다. 그러나 Ramzy 등은 근종의 크기가 7 cm 이상이거나 자궁내강의 변형을 동반한 경우는 연구대상에서 제외시켰으며 이 경우는 보조생식술 시행 전에 근종절제술을 시행하도록 권유하였다. 이는 크기가 큰 자궁근종의 경우 불임과 보조생식술 결과 사이에서 상관관계를 완전히 배제할 수 없음을 시사한다.

반면 Eldar-Geva 등²²은 장막하 근종의 경우는 보조생식술 결과에 영향을 주지 않으나, 점막하 근종 및 근층내 근종의 경우 자궁내강의 변형이 없는 경우라도 임신율과 착상율에 나쁜 결과를 초래한다고 보고하였다. 이들은 이러한 경우 보조생식술 시행 전에 내과적 치료 (medical suppression)나 자궁근종절제술 (precycle myomectomy)이 고려되어야 한다고 발표하였다. Stovall 등²³은 연구에서 점막하 자궁근종 이외의 다른 형태의 근종이 있을 경우에도 보조생식술 치료의 효과가 감소함을 보고하였는데, 이는 근종이 있는 환자들의 이식 횟수당 임상적인 임신율이 대조군에 비해 상당히 낮음을 뜻한다. Check 등²⁴은 전향적 연구를 통해 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 5 cm 미만의 작은 근층내 자궁근종을 가진 경우 체외수정시술에 부정적인 영향을 끼친다고 보고하였다.

Jun 등²⁵은 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 7 cm 미만의 자궁근종이 있는 경우 임신율과 착상율에 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. Surrey 등²⁶도 자궁경 검사상 정상적인 자궁내강을 가진 근층내 근종을 가진 경우 임신율에 영향을 주지 않는다고 보고하였다.

2002년 Donnez 등²⁷은 이전의 보고 가운데 7편 (Farhi et al., 1995; Eldar-Geva et al., 1998; Ramzy et al., 1998; Stovall et al., 1998; Healy, 2000; Jun et al., 2001; Surrey et al., 2001)의 논문을 선택하여 분석한 결과를 발표하였다. 이 보고에서 메타분석 결과 자궁내강의 변형을 동반한 근종군은 임신율이 9%로 현저히 감소하였으며, 정상 자궁내강을 가진 근종군은 임신율이 33.5%, 대조군은 임신율이 40%로 각각 나타났다고 보고하였다.

이상에서 고찰한 바와 같이 여러 논문마다 상이한 결과를 보임을 알 수 있는데 이러한 차이는 선택된 대조군의 특성 때문에 임신율의 차이를 보일 수 있으며, 대부분의 연구가 소규모, 후향적으로 수행되었으므로 그 차이가 통계적으로 의미가 없을 수도 있다. 또한 근종의 타입이나 해부학적 위치가 각각의 연구자마다 명확히 정의되지 않아 오차가 발생할 수도 있다. 그럼에도 불구하고 점막하 근종이나 자궁내강의 변형을 동반하는 근층내 근종이 체외수정 시술시 임신율과 착상율에 의미 있는 감소를 야기 시킨다는 결론은 무리가 없는 것으로

생각된다.

이렇게 자궁내강의 변형을 동반하는 근종군과 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근종군 사이에서 체외수정시술의 결과에 차이가 나는 것이 일반적으로 받아들여 지므로, 시술전에 내막의 병변이나 자궁내강의 변형을 파악하는 것이 상당히 중요함을 알 수 있다. Surrey 등²⁸은 체외수정시술을 하기 전에 자궁경 검사를 시행할 것을 제안하고 있다. 왜냐하면 자궁내강의 변형을 확인하는데 있어 자궁난관 조영술 및 질식 초음파 시행의 결과가 자궁경 검사소견과 일치하지 않을 수도 있기 때문이다. Wang 등²⁹에 의하면 자궁내강의 기형을 확인하는데 있어 자궁난관 조영술은 민감도와 특이도가 각각 80.3%, 70.1% 정도를 보인다고 보고하였다. 질식 초음파 역시 자궁내강의 병변을 명확히 발견하지 못할 수 있으며, 점막하 용종과 근종의 감별 또한 어려운 경우가 있다고 보고하였다. Shamma 등³⁰도 정상 자궁난관 조영술 소견을 보인 환자의 43%에서 비정상 자궁경 소견을 보였다고 보고하였으며, 반면에 sono-hysterography는 자궁경의 소견과 비교적 잘 일치한다고 보고하였다.

이미 알려진 대로 환자의 나이가 불임의 중요한 요인으로 작용하는데, Ramzy 등²²은 35세 이상의 자궁근종을 갖는 환자의 경우 다른 불임 요인과 복합되어 임신율이 감소할 수 있다고 보고하였으며, Fauconnier 등³¹도 나이가 증가함에 따라 난관인자, 배란인자 및 남성인자 등이 증가하여 임신율이 감소한다고 보고하였다. 그러나 Gatti 등,³² Gehlbach 등³³은 근종절제술을 시행한 후 나이와 가임능력 사이에 아무런 상관관계를 찾을 수 없었다는 보고를 발표하기도 하였다.

근층내 근종의 개수, 크기 및 해부학적 위치도 임신율에 영향을 미칠지도 모르는 인자들이며 이들 결과 또한 연구자마다 서로 다른 차이를 보인다. Sudik 등,³⁴ Dessolle 등³⁵은 근종의 개수가 많을수록 임신율이 감소한다고 보고하였으며, 반면 Vercellini 등,¹⁷ Fauconnier 등,³¹ Rossetti 등³⁶은 근종의 개수와 임신율 사이에 상관관계가 없으며, 크기 또한 임신율과 상관관계가 없다고 보고하였다. 또한 Ancien 등³⁷은 근종의 위치가 임신율에 영향을 주지 않는다고 보고하였으며, Fauconnier 등³¹은 자궁의 후방에 위치한 근종이 있을 경우 임신율이 감소한다고 보고하였다. 본 연구에서 근종의 개수 및 해부학적 위치에 따른 임신율을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았다.

전술한대로 저자는 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근층내 근종이 체외수정시술의 결과 즉 임신율과 착상율 등에 어떠한 영향을 주는지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다. 이들 결과를 확인함으로써 정상 자궁내강을 가진 근층내 근종을 가진 환자에 있어 체외수정시술 전에 내과적 혹은 외과적 처치의 효율성 및 필요성

여부를 평가하고자 하였다. 본 연구에서는 평균 지름 7 cm 이상의 거대 근종이나 자궁내강의 변형을 동반하는 근종을 가진 환자와 이미 근종절제술을 시행 받은 환자는 연구 대상에 포함시키지 않았다. 자궁근종의 진단에는 질식 초음파를 기본으로 사용하였으며, 보조적으로 내강의 변형 유무를 명확히 하기 위해 자궁난관 조영술, sonohysterography, 자궁경 검사 등을 이용하였다. 나이에 따른 대조군을 설정하지는 않았으나, 두 군간에 연령분포를 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이 없이 비슷한 분포를 이루었다.

체외수정시술의 결과인 임신율과 착상율의 비교에 있어 두 군에서 유의한 차이는 없었으나 근종이 있는 대상군에서 오히려 임신율과 착상율이 높게 나타난 것은 각종 변수가 비슷한 수준을 보이는 적절한 대조군을 선택하지 못한 것이라 추측할 수 있다. 또한 환자의 연령 및 불임인자, 근종의 타입이나 해부학적 위치에 따라 임신율과 착상율이 다양하게 나타남을 고려하여 볼 때, 본 연구는 후향적 연구이어서 임신율에 영향을 미치는 각종 인자를 분석하는데 한계가 있을 수 있다. 따라서 대상군의 환자 특성에 잘 부합하는 대조군을 선택하여 전향적 연구를 할 경우에 더 타당한 결론을 이끌어 낼 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구 결과에 의하면 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근층내 근종을 가진 대상군과 근종이 없는 대조군 두 군의 비교에서 임신율과 착상율에 유의한 차이를 보이지 않았다. 즉 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근층내 근종은 체외수정시술의 결과에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 따라서 정상 자궁내강을 동반한 근층내 근종이 있는 불임환자의 경우 체외수정시술 전에 근종절제술이나 GnRH-a 등을 이용한 내과적 치료가 필요하지 않다는 결론에 도달할 수 있었다. 그러나 본 연구는 크기가 7 cm 이상이거나 자궁내강의 변형을 동반하는 자궁근종은 대상에서 제외하였으므로, 이러한 경우가 체외수정시술의 결과에 미치는 영향을 알아보기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 경북대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 1999년 1월부터 2002년 12월까지 체외수정시술을 받은 불임환자 300명을 대상으로 근층내 자궁근종이 있는 군(97명)과 근종이 없는 군(203명)으로 나누어 근층내 자궁근종이 체외수정시술의 결과에 미치는 영향을 알아보 고자 하였다. 또한 이들 결과를 통하여 체외수정시술 전 내과적 보존적 치료나 근종절제술이 선행되어야 하는지를 파악하고자 하였다. 대상군의 설정에 있어 7 cm 이상의 거대 근종이나 근층내에 근종이 있더라도 자궁내강의 변형을 동반하는 경우는 대상에서 제외시켰다.

근층내 자궁근종의 유무에 따른 체외수정시술의 결과를 비교할 때 임신율과 착상율은 두 군 사이에서 통계학

적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 근층내 자궁 근종이 있는 군에서 근종의 개수 및 해부학적 위치에 따른 임신율 비교에 있어 통계적 유의성은 없었다.

결론적으로 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근층내 자궁근종은 체외수정 시술의 결과에 영향을 주지 않는 것으로 생각되며, 근종의 개수나 해부학적 위치에 따른 차이도 임신율에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다. 그러므로 정상 자궁내강을 가진 근층내 자궁근종이 있는 불임환자의 경우 체외수정시술 전에 내과적 치료나 근종절제술이 필요하지 않다는 결론에 도달할 수 있다.

- 참고문헌 -

1. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58: 1-15.
2. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-45.
3. American Fertility Society Guideline for Practice. Myomas and Reproductive Dysfunction. The American Fertility Society, Alabama: 1992
4. Lanouette JM, Diamond MP. Pregnancy in women with uterine myoma. *Infertil Reprod Med North Am* 1996; 7: 19-32.
5. Excoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82(1): 97-101.
6. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56(2): 192-3.
7. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility: an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974 Dec; 17(4): 44-64.
8. Farrer-Brown G, Berlib JO, Rarbit MH. Venous changes in the endometrium of the myomatous uterus. *Obstet Gynecol* 1971; 38(5): 743-51.
9. Stevenson CS. Myomectomy for improvement of fertility. *Fertil Steril* 1964; 15: 367-70.
10. Coutinho EM, Maia HA. The contractile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandins in vivo. *Fertil Steril* 1971; 22(9): 539-43.
11. Marut EL. Etiology and pathophysiology of fibroid tumor disease: diagnosis and current medical and surgical treatment alternatives. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 308-10.
12. Starks GC. CO₂ laser myomectomy in an infertile population. *J Reprod Med* 1988; 33(2): 184-6.
13. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993; 82(2): 213-5.
14. Berkeley AS, De Cherney AH, Polan ML. Abdominal myomectomy and subsequent fertility. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156(3): 319-22.
15. Dubuisson JB, Chapron C, Chavet X, Gregorakis SS. Fertility after laparoscopic myomectomy of large intramural myomas: preliminary results. *Hum Reprod* 1996; 11(3): 518-22.
16. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimi G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum*

- Reprod 1998; 13: 873-9.
17. Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, Bider D, Rabinovici J, Seidman DS. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility. *Fertil Steril* 1995; 64(4): 714-6.
18. Babaknia A, Rock JA, Jones HW Jr. Pregnancy success following abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1978; 30: 644-7.
19. Garcia CR, Tureck RW. Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril* 1984 Jul; 42: 16-9.
20. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995 Oct; 10(10): 2576-8.
21. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998; 13: 198-202.
22. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy D, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 687-91.
23. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998 Jan; 13(1): 192-7.
24. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1244-8.
25. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 139-43.
26. Surrey ES. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Jun; 15(3): 239-42.
27. Domez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility: A need for a debate. *Hum Reprod* 2002; 17(6): 1424-30.
28. Surrey ES, Liez AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001; 75: 405-10.
29. Wang CW, Lee CL, Lai YM, Tsai CC, Chang MY, Soong YK. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 581-4.
30. Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G. The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 1237-9.
31. Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 6: 595-602.
32. Gatti D, Falsetti L, Viani A, Gastaldi A. Uterine fibromyoma and sterility: role of myomectomy. *Acta Eur Fertil* 1989; 20: 11-3.
33. Gehlbach DL, Sousa RC, Carpenter SE, Rock JA. Abdominal myomectomy in the treatment of infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 40: 45-50.
34. Sudik R, Husch K, Steller J, Daume E. Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 209-14.
35. Dessolle L, Soriano D, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P, Darai E. Determinants of pregnancy rate and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 2001; 76: 370-4.
36. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Mancuso S, Lanzzone A. Fertility outcome: long-term results after laparoscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 129-34.
37. Ancien P, Querada F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996; 65: 41-51.

=국문초록=

목적 : 본 연구는 정상자궁내강을 가진 근층내 근종이 체외수정시술의 결과에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 또한 이들 결과를 통하여 체외수정시술 전 내과적 보존적 치료나 근종절제술이 선행되어야 하는지를 파악하고자 하였다.

연구 방법 : 경북대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 1999년 1월부터 2002년 12월까지 체외수정시술을 받은 불임환자 300명을 대상으로 근층내 자궁근종이 있는 군 (97명)과 근종이 없는 군 (203명)으로 나누어 연구하였다. 대상군의 설정에 있어 7 cm 이상의 거대 근종이나 근층내에 근종이 있더라도 자궁내강의 변형을 동반하는 경우는 대상에서 제외시켰다.

결과 : 근층내 자궁근종의 유무에 따른 체외수정시술의 결과를 비교할 때 임신율과 착상율은 두 군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$). 또한 근층내 자궁근종이 있는 군에서 근종의 개수 및 해부학적 위치에 따른 임신율 비교에 있어 통계학적 유의성은 없었다 ($p>0.05$).

결론 : 자궁내강의 변형을 동반하지 않는 근층내 자궁근종은 체외수정시술의 결과에 영향을 주지 않는 것으로 생각되며, 근종의 개수나 해부학적 위치에 따른 차이도 임신율에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다. 그러므로 정상 자궁내강을 가진 근층내 자궁근종이 있는 불임환자의 경우 체외수정시술 전에 내과적 치료나 근종절제술이 필요하지 않다는 결론에 도달할 수 있다.

중심단어 : 근층내 자궁근종, 불임, 체외수정시술

쌍태아에서 제 2태아의 지연분만

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과학교실
이수호 · 이지수 · 최수란 · 서용수 · 양순하 · 김종화

=ABSTRACT=

A Case of Delayed Delivery of Second Twin

Su Ho Lee, M.D., Ji Soo Lee, M.D., Su Ran Choi, M.D.,
Yong Soo Seo, M.D. Soon Ha Yang, M.D., Jong Hwa Kim, M.D.
*Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University, College of Medicine, Seoul, Korea*

With the introduction of assisted reproductive technologies, the incidence of multifetal pregnancies has significantly increased. In vaginal delivery for multifetal pregnancy, the delivery of the second fetus usually follows the first in few minutes. However in rare circumstances, the delivery is delayed for days due to disappearance of uterine contraction after delivery of the first fetus. Successful prolongation of the interdelivery time may improve the neonatal outcomes of the remaining fetus (es), particularly in the cases of extremely premature gestation. We present a case of a delayed delivery of second twin with an interval of 48 days.

Key Words : Multifetal pregnancy, Delayed delivery

다태임신에서 질식 분만을 시행하는 경우 대부분 제 1태아 분만 후 수 분이 지나면 자연적으로 그 다음 태아의 분만 과정이 진행되게 된다. 하지만 매우 희귀하게 제 1태아 분만 후 자궁수축이 사라져 나머지 태아의 분만까지 수 일이 지연되는 경우가 있다. 이러한 지연분만의 사례는 1880년 Carson에 의해 처음 보고된 이래 현재까지 전 세계적으로 약 40여건의 보고가 발표되었다.¹ 이에 저자들은 쌍태임신에서 제 1태아의 분만 후 제 2태아의 분만이 48일간 지연된 사례가 있어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 맹○영

나 이 : 28세

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 생리주기는 불규칙하였고, 지속기간은 7일이었으며, 생리량은 중증도였고 월경통은 미약하였으며 최종 월경일은 잘 기억하지 못하였다.

기왕력 : 특이 사항은 없었으며 임신 중 흡연, 음주, 약물복용의 기왕력도 없었다.

가족력 : 기형아, 다태임신, 사산 등의 가족력은 없었다.

현병력 : 불규칙한 생리와 1년간의 불임으로 2002년 8월 clomiphene citrate 50 mg을 5일간 복용 후 무월경 6주에 쌍태임신으로 진단 받았다. 그 후 정기적인 산전관리를 받았으며 특이소견은 없었다. 내원 4일 전부터 질 분비물이 중증도로 증가되었으며 가끔씩 불규칙한 자궁수축은 있었다. 가정에서 관찰도중 질 분비물이 호전되지 않아 임신 23주에 본원 응급실을 방문하였다.

입원 시 진찰 소견 : 내원 시 체중은 48 kg, 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 96회/분, 호흡은 20회/분, 체온은 36.1℃로 전신상태는 양호하였다. 산과적 진찰 소견상 외음부, 질은 정상하였고, 자궁경부는 2 cm 개대되었고 50% 소실이 있었다. 개대되어 있는 자궁경부를 통해서 양막이 주머니처럼 만출되어 있었다. 질 분비물은 양이 증가되어 있었고 악취는 나지 않았다. Nitrazine pH 검사상 음성소견을 보였다.

입원 시 초음파 소견 : 복부 초음파상 쌍태아였으며

접수일 : 2003. 10. 28.
주관책임자 : 양순하

제 1태아는 자궁의 우측에 위치하고 있었으며 둔위였다. 아두대횡경 직경은 5.4 cm (22주 3일 크기), 복부둘레는 8.3 cm (23주 1일 크기), 장골 길이는 3.8 cm (22주 2일 크기)이었으며 예상 태아 체중은 552 g (22주 4일 크기)이었다. 태반은 뒤쪽 자궁벽에 위치하고 있었다. 양수지수는 14.1이었으며 제 1태아의 양막이 자궁경부를 통해서 만출되어 있는 것이 관찰되었다 (Fig. 1). 제 2태아는 자궁의 왼쪽에 위치하고 있었으며 두정두위였다. 아두대횡경 직경은 5.8 cm (23주 4일 크기), 복부둘레는 19.5 cm (24주 1일 크기), 장골 길이는 3.8 cm (22주 1일 크기)였고 예상 태아 체중은 608 g (23주 2일 크기)였다. 태반은 앞쪽 자궁벽에 있었고 양수지수는 15.7이었다. 육안적인 기형소견은 보이지 않았다.



Fig 1a. Trans-abdominal ultrasonography showing amniotic sac bulging through cervix.

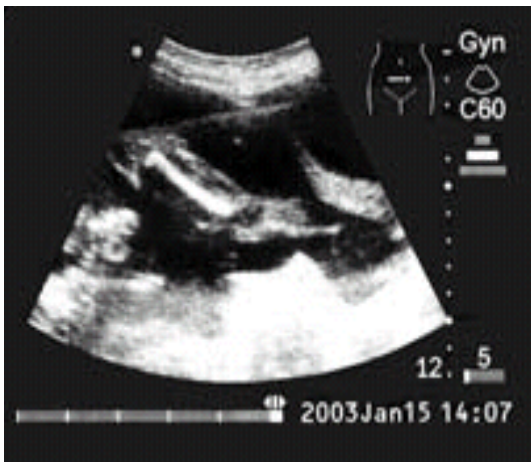


Fig 1b. Trans-abdominal ultrasonography showing the first fetus' lower leg within the bulging amniotic sac.

검사 소견 : 혈액검사상 백혈구 수치는 7,430/ μ l, 혈색소 수치는 9.1 g/dL, 혈소판 수치는 245,000/ μ l이었고, 혈청내 C-반응 단백수치는 1.27 mg/dL이었다. 혈청 면역검사상 간염항원, 매독혈청검사는 음성이었다, HIV에 대한 항체도 음성이었다며 뇨검사상 정상소견을 보였다.

입원 경과 : 입원 후 자궁수축 검사에서 20-50 mmHg 강도와, 5-11분 간격의 불규칙한 자궁수축이 있었다. 자궁수축 억제제의 목적으로 indomethacin 50 mg을 부하 후 25 mg을 4시간 간격으로 경구 투여하였고 자궁 내 감염의 예방을 위하여 정맥 내로 cefazolin 1 g과 erythromycin 250 mg을 6시간마다 투여하였다. 12시간 관찰 후 응급자궁경부봉축술 (emergency cervical cerclage)을 시행하기로 결정하였으나, 다음날 자연 조기양막파수가 되었다. 보조적인 치료를 하기로 결정하였으며 지속적인 태아 심음 및 자궁수축 감시를 시행하였고 예방목적으로 ritodrine hydrochloride와 항생제를 지속적으로 정맥 투여하였다.

입원 3일째 갑자기 제 1태아의 지속적 심음 감시 장치 (continuous fetal heart rate monitoring)상 분당 90회까지 감소하는 다양성 태아 심박수 감소 (variable deceleration)가 지속적으로 관찰되었고 질경 검사상 자궁경부를 통한 제대탈출이 관찰되었다. 그 후 태아 심박수 감소가 더욱 심해져 환자 및 보호자와 상의 후 탈출된 제대를 자궁경관 근처에서 흡수 봉합사인 1-0 vicryl로 결찰한 후 절단하였으며 결찰 직후 태아심박동이 멈춘 것이 확인되었다. 그 후 지속적으로 정맥 내 항생제와 자궁수축 억제제를 투여하였다. 입원 8일째, 규칙적인 자궁수축이 발생하면서 사산된 제 1태아 (여아, 440 g)가 분만되었다. 분만 후 자궁수축이 감소하였고 자궁경부는 퇴축되어 2 cm 개대와 50% 소실을 보였고 양막만출은 관찰되지 않았다. 입원 16일째에 규칙적인 자궁수축없이 질경 검사상 자궁경부개대가 3 cm로 진행되면서 양막만출이 다시 관찰되어 McDonald식 자궁경부봉축술을 시행하였다. 수술 후 발열, 자궁압통 등 자궁 내 감염을 시사할만한 임상적 증거는 없었으나 C-반응 단백수치가 지속적으로 6.06 mg/dL까지 상승하여 자궁 내 감염 유무를 알아보기 위해 입원 30일째 양수천자를 시행하였다. 양수 내 백혈구 수치는 9/ μ l, 포도당 수치는 26 mg/dL였으며, 균 배양검사상 음성소견을 보여 자궁 내 감염의 가능성이 희박하다고 사료되어 임신을 유지하였다. 산모는 경과 관찰 중 자궁수축이 소실되어 입원 36일째에 퇴원하였다.

임신 30주 1일째 규칙적인 자궁수축이 있어 조기진통의심하에 입원하였고 정맥 내 ritodrine hydrochloride를 투여하면서 관찰하였다. 임신 30주 6일째 되는 날 (제 1태아 분만 후 48일째) 조기양막파수가 되어 자궁경부의 매듭을 제거하였고 이 후 규칙적인 자궁수축이 지속되어 여아 1550 g를 자연분만하였다. 신생아의 Apgar score

는 1분에 6점, 5분에 8점이었으며 기관 삼관을 하지 않은 상태로 신생아 중환자실로 옮겨졌다. 분만 후 시행된 태반 조직 검사상 이음모 이양막성 태반이었으며 다형 핵백혈구의 침윤이 관찰되어 급성 용모양막염의 소견을 보였다 (Fig. 2).

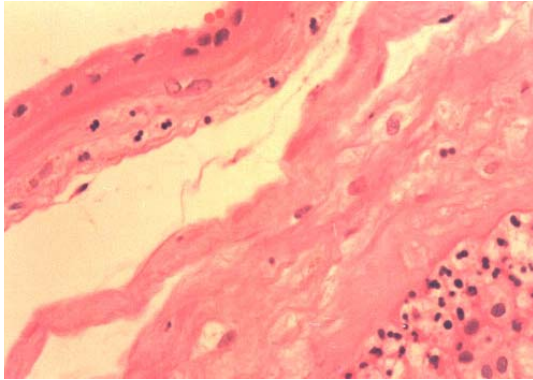


Fig. 2. Neutrophilic infiltration in chorionic, amnionic membrane.

분만 후 경과 : 산모는 분만 2일째 합병증 없이 퇴원하였으며, 신생아는 고빌리루빈혈증으로 광선치료를 받은 외에는 호흡곤란증후군을 비롯한 조산아 합병증은 동반되지 않았다. 분만 35일째 신생아는 건강한 상태로 퇴원하였고 생후 6개월과 12개월 외래 추적 관찰시 이상 소견은 보이지 않았다.

고 찰

최근 배란유도약제와 보조 생식 기술의 도입으로 인해 다태임신의 빈도가 꾸준히 증가하고 있다. 쌍태임신의 경우 그 발생율이 자연임신인 경우 1.2%임에 비해 보조 생식술에 의한 경우는 5.9%까지 빈도가 높아지고 삼태임신의 발생율도 0.5%까지 (자연임신의 경우는 0.002%) 보고되고 있다.² 이러한 다태임신에서는 조기진통, 조기양막파수 등의 산과적 합병증이 많이 동반됨으로써 조산으로 인한 신생아 이환과 사망이 증가한다는 점이 주요한 문제로 대두되고 있다.

다태임신의 분만에서 제 1태아의 질식 분만 후 드물게 자궁수축이 사라지는 경우가 있는데 이 경우 조산 분만일 경우는 남아있는 태아의 성숙을 위해 지연분만을 고려할 수 있다. 다태임신에서의 지연분만은 1880년 Carson이 44일 후 지연분만된 쌍태임신을 보고한 이래 현재까지 약 40여건의 문헌들이 발표되어 왔다.¹ 여러 가지 요건 중 성공적인 지연분만을 위해서 분만 시 임신 주수가 중요한데, 생존 가능한 제 2태아 분만을 위해서

는 제 1태아 분만시 임신주수를 최하 20-22주 이상으로 제안하고 있다.^{5,7,9} Porreco 등은 지연분만을 시도하기 전에 먼저 단일 용모막, 심한 임신중독증, 태반조기박리, 용모양막염과 같이 태아들의 분만이 모두 필요한 상황이거나, 살 수 있는 제 1태아가 둔위여서 수술이 필요한 경우와 같은 상황은 제외시켜야 한다고 발표하였다.⁶ Kalchbrenner 등도 태반조기박리, 태아곤란증, 용모양막염이 없고 이양막성이어야 하며 임신주수가 18-28주 이어야 한다는 비슷한 조건을 제시하였다.⁷

제 1태아의 분만 후 태반과 제대는 자궁 내에 잔류되거나 만출되기도 하는데, 잔류되는 경우 만출을 유도하지는 않으며 제대는 자궁경관 근위부에서 결찰 후 절단한다. 현재까지 발표된 보고들에 따르면 제 1태아 분만 후 5-143일 후에 제 2태아가 분만되었으며 생존율은 78%였고 평균 29.7±4.5주 때 분만하였다.^{3,4}

현재까지 보고된 증례가 많지 않고 임신을 지속시킬 수 있는 확실한 방법이 없어 다태임신의 지연분만에 있어 표준화된 치료원칙은 아직 정립되지 않은 실정이다. 하지만 제 1태아의 분만 후 사용 가능한 방법으로 제대 결찰, 자궁수축억제제 및 예방적 항생제의 사용, 자궁경부봉축술, 산전 스테로이드의 투여 등이 있다.^{10,13}

발표된 증례 중 일부에서는 제 1태아 분만 후 자궁경부가 수축되지 않거나 지속적으로 길이가 감소하는 경우, 혹은 본 증례와 같이 자궁경부무력증이 의심될 때 제 1태아 분만 후 질식 자궁경부봉축술을 시행하였다. 그 결과 양막의 외부 노출을 줄여주고 산모의 활동을 가능케 하였으며, 봉축술 그 자체가 용모양막염의 위험성을 높이지는 않았다.³ Wittmann 등은 자궁경부봉축술이 지연분만의 기간을 53.9일에서 68.3일로, Trivedi와 Gillett는 34일에서 52일로 연장시켜 준다고 보고하고 있다.^{3,4} 하지만 자궁경부봉축술로 인한 분만지연 효과가 통계학적으로 유의하지는 않으며, 자궁경부봉축술의 적응증에 대한 정의가 부족할 뿐 아니라 제 2태아의 생존율에도 영향을 미치지 않은 것으로 보고되고 있다.⁴

자궁수축억제제 사용의 분만지연 효과에 대해서도 논란이 많은데, Trivedi 등은 자궁수축억제제의 사용이 지연분만의 기간을 37일에서 45.9일로 연장하지만 통계학적으로 유의하지는 않다고 보고하였다.⁴ 일부 보고에 따르면 제 1태아 분만 직후에는 자궁수축이 없었지만 수일 후 다시 자궁수축이 발생하였을 때 출혈이나 감염의 증거가 없을 경우 자궁수축억제제를 사용하였다.¹¹ 본 증례에서도 정맥 내로 자궁수축억제제를 지속적으로 투여하였고 규칙적인 자궁수축이 발생하였을 때 간헐적으로 경구 indomethacin을 투여하였다.

지연분만기간 중 가장 중요한 합병증이며 지연분만 실패의 주원인으로 작용하는 것이 양막 내 감염이다.⁸ 양막 내 상승감염을 예방하기 위해 제 1태아 분만 후 제

대를 자궁경부 근처에서 결찰한 후 절단하고 내진은 음모양막염의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 자제하며 본 증례에서와 같이 질경을 통해 자궁경부를 눈으로 확인하거나 초음파를 통해 자궁경부의 길이, 개대 정도를 파악하는 것이 도움이 된다.³ 자궁 내 감염유무의 명확한 판단을 위해 임상적으로 의심될 경우 양수검사도 유용할 수 있다.^{5,6,9} 예방적 항생제의 사용은 논란이 되고 있으며 일부 저자들은 항생제의 사용이 분만간 시간을 유의하게 연장시키지 않으며 감염성 합병증의 예방에도 효과가 없다고 보고하였으나 대부분의 증례에서 예방적 항생제를 사용하였다.⁵ 좀 더 감수성 있는 항생제의 사용을 위해 자궁경부 배양검사를 통해 선택적 항생제를 사용한 경우도 있고 경험적으로 광범위 항생제를 사용한 경우도 있었다.¹² 본 증례에서는 예방적으로 경험적 항생제를 사용하였으며 입원 당시 임상소견상 음모양막염의 증거는 없었으나 분만 후 태반조직검사상 급성음모양막염 소견을 나타내었다. 이는 예방적 항생제의 사용이 자궁 내 감염의 임상적 발현은 억제할 수 있었을지 모르나 양막 내 감염을 근본적으로 치료할 수 없었고 이것이 결국에는 조기진통을 유발한 것으로 사료된다.

본 증례는 다태임신에서 제 1태아의 자연분만 후 자궁수축이 소실되는 경우 절대안정, 적절한 고식적 치료 등을 통한 지연분만이 잔존한 자궁 내 태아의 생존을 및 이환율을 향상시킬 수 있음을 보여주었다. 그러므로 다태임신에서 임신 중기의 조기진통, 조기양막파수 등으로 제 1태아를 분만한 경우 자궁 내 잔존한 태아의 성숙을 위해 적극적 개입을 통한 지연분만도 고려해 봐야 할 것이다.

=국문초록=

최근 불임율의 증가와 이에 따른 보조 생식술의 도입으로 다태임신이 증가하고 있다. 이러한 다태임신으로 인해 조기진통, 조기양막파수 등의 산과적 합병증 또한 증가하고 그 결과 미성숙 조산아의 출생이 문제시되고 있다.

다태임신에서 질식 분만을 시행하는 경우 대부분 분만이 진행되어 자궁 내 태아 모두를 분만하게 된다. 하지만 1880년 Carson이 쌍태임신에서의 지연분만을 발표한 이후로 제 1태아의 자연분만 후 수일 후 나머지 태아를 분만하는 증례가 수십 건 보고되고 있다. 이에 저자들은 제 1태아의 질식 분만 후 제 2태아의 분만이 48일간 지연된 사례가 있어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

중심단어 : 다태임신, 지연분만

1. Carson JL. Twins born with an interval of forty-four days. Br Med J 1880; 1: 242.
2. Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. Obstet Gynecol 2002; 100: 414-9.
3. Wittmann BK, Farquharson D, Wong GP, Baldwin V, Wadsworth LD, Elit L. Delayed delivery of second twin. Report of four cases and review of the literature. Obstet Gynecol 1992; 79: 260-3.
4. Trivedi AN, Gillett WR. The retained twin/triplet following a preterm delivery an analysis of the literature. Aust N Z J Obstet Gynecol 1998; 38: 461-5.
5. Benden D, Miller M, Hatoun N. 39-day delay in delivery of twin, A case report. J Reprod Med 2001; 46: 1071-7.
6. Porreco RP, Sabin ED, Heyborne KD, Lindsay LG. Delayed-interval delivery in multiple pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 20-3.
7. Kalchbrenner MA, Weisenborn EJ, Chyn JK, Kaufman HK, Losure TA. Delayed delivery of multiple gestations: Maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1145-9.
8. Abboud D, Gallais A, Janky E. Intentional delayed delivery in twin pregnancy two additional cases and literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 75: 139-43.
9. Jenkins CB, Ghidini A, Eglinton GS. Delayed delivery of the second twin: Watchful waiting or rescue cerclage? Contemp Obstet Gynecol 1997; 134-48.
10. Poeschmann PP, Van Oppen CA, Bruinse HW. Delayed interval delivery in multiple pregnancies: Report of three cases and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1992; 47: 139-47.
11. De Jong MW, Pinas IM, Van Eijck J. Delayed interval delivery after intrauterine infection and immature birth of twin 1-a case report and literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 63: 91-4.
12. Clerici G, Cutuli A, Renzo GC. Delayed interval delivery of a second twin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 96: 121-2.
13. Sakala EP, Branson BC. Prolonged delivery-abortion interval in twin and triplet pregnancies. A report of two cases. J Reprod Med 1987; 32: 79-81.

비호발 부위에 발생한 수활액낭종 (cystic hygroma)의 산전 초음파 검사

연세대학교 의과대학 산부인과학교실
조정미 · 안은희 · 임종철 · 조재성 · 박용원

=ABSTRACT=

Prenatal Ultrasonography of Cystic Hygroma in Unusual Site

Jung Mi Cho, M.D., Eun Hee Ahn, M.D., Jong Chul Lim, M.D.,
Jae Sung Cho, M.D., Yong Won Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Among 2,055 cases of abnormal findings detected by prenatal ultrasonography at Yonsei University College of Medicine from January 1996 to June 2002, the incidence and the site of cystic hygroma were evaluated. The clinical courses and postnatal prognosis were studied in four cases with cystic hygroma developed in unusual sites.

Among 2,055 cases of abnormal ultrasonographic findings, 76 cases (3.70%) were diagnosed as cystic hygroma. Among 76 cases of cystic hygroma, 4 cases (5.3%) were detected in unusual sites; 1 case in mediastinum, 1 right axillary area, and 2 in anterolateral portion of neck.

In cystic hygroma, prenatal accurate ultrasonographic findings including size and site of mass are important. Cystic hygroma developed in unusual sites are associated with perinatal complications including airway obstruction and compression of the surrounding organs. In giant cystic hygroma, cesarean section should be considered to avoid trauma and birth injury. After delivery, close observation and proper management are required.

Key Words : Cystic hygroma, Prenatal ultrasonography

수활액낭종 (cystic hygroma)은 림프관이나 정맥관이 폐쇄되어 발생하는 선천성 기형의 하나이다. 발병기전은 두경부 림프계 (lymphatic system)의 폐쇄로 인해 경정맥 (jugular vein)으로 배액되는 두경부의 림프액이 저류되어 경정맥 림프낭 (lymphatic sac)을 형성하게 되고 결국 경부에서 수활액낭종을 형성한다. 이러한 기전으로 수활액낭종은 주로 태아의 경부 (70%)에 발병하나 액와부 (20%), 후종격동과 내장기관 (2%), 사지, 뼈, 장관 (2%), 경부 종격동 (1%) 등에도 발생할 수 있다.¹⁻³

수활액낭종은 염색체 이상이나 다양한 기형을 지닌 태아에서 동반되는 경우가 많은데, 특히 21번 삼배성 염색체 (trisomy 21), 18번 삼배성 염색체 (trisomy 18), 13번 삼배성 염색체 (trisomy 13), 터너 증후군 (Turner

syndrome), Roberts SC syndrome 등의 염색체 이상 태아에서 그 발병율이 높다.² 따라서 임신 초기에 수활액낭종이 존재하면 태아의 염색체 이상 여부를 확인하기 위해 양수 검사 등 침습적 진단의 적응증이 된다.^{4,5}

그러나 수활액낭종의 약 50%는 태아의 출생 시 발견되며 수활액낭종의 크기가 큰 경우나 다른 기형과 동반된 경우 등이 많기 때문에 주산기 합병증이나 출생 시 손상을 피하기 위해 산전에 이를 발견하여 염색체 검사 및 동반 기형에 대한 평가가 이루어 져야 하며 이를 위해 태아 초음파를 통한 산전 진단이 중요하다고 하겠다.^{6,8}

본 연구는 저자들이 경험한 비호발 부위에 발생한 4예의 수활액낭종 태아에서 이들의 산전 초음파 소견 및 임

접수일 : 2004. 2. 13.
주관책임자 : 박용원

상 경과, 출생 후 예후를 분석하여 비호발 부위에 발생한 수혈액낭종의 산전 진단의 중요성을 알고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1996년 1월부터 2002년 5월까지 연세대학교 의과대학 산부인과에 내원하여 시행한 초음파 검사에서 태아의 이상소견을 보였던 2055예의 산모 중 76예 (3.7%)가 수혈액낭종의 소견을 보였다. 이 중 목 뒤쪽 이외의 부위에 생긴 4예 (5.3%)의 경우에 신생아의 출생 시 상태 및 출생 후 예후를 후향적으로 조사하였다.

1예는 후종격동에, 1예는 전종격동과 우측 목에, 1예는 우측 앞목에 생겼으며 1예는 우측 액와부에 발생했다.

증례 1

임신력이 G3P1L1D0A1이고 가족력 및 내외과적 병력상 특이 사항은 없었으며, 임신 42주에 전자간증으로 4200 gm 여아를 제왕절개 분만한 병력이 있는 32세 산모가 급번 임신 시 개인병원에서 산전 진찰 중 임신 27주에 초음파 검사상 심낭 삼출액 소견 보여 본원으로 전원되었다. 내원 당일 시행한 초음파상 태아의 생체계수 (fetal biometry)는 임신 27주에 합당하였고 양수량은 적당했으며 태반의 위치와 모양은 정상하였고 종격동에 낭성 종괴가 보였다. 임신 36주에 시행한 초음파상 태아의 성장은 과체중아 의심되었고 종격동에 다격막의 낭성 종괴 보여 수혈액낭종이 의심되었다. 임신 37주에 입원하여 응급 제왕절개술로 2990 gm의 여아를 분만하였고, 1분, 5분 APGAR 점수는 8점, 9점이었다.



Fig. 1. 증례 1: 출생 후 흉부 CT: 흉부종격동의 cystic area.

신생아는 출생 당시 상태는 양호하였으나 이후 자가 호흡 약해지고 산소 포화도가 유지되지 않아 기관 삽관 후 인공 호흡기 치료를 받았다. 출생 후 흉부 초음파 및 CT 상 후종격동 양측을 차지하는 다격막의 낭성 소견이 보여 수혈액낭종이 의심되었다. 이후 호흡 상태 좋아져서 인공호흡기를 치료 끝내고 환아의 상태가 양호해져서 퇴원하였고 현재 외래로 추적 관찰 중이다 (Fig. 1, 2).



Fig. 2. 증례 1 : 임신 27주에 시행한 초음파상 심장 뒤쪽의 cystic area (4 chamber view).

증례 2

임신력이 G2P0L0D0A1이고 과거력 및 가족력상 특이 사항은 없는 27세 산모가 급번 임신 시 개인병원에서 산전 진찰 중 임신 19주에 초음파상 흉부에 낭성 종괴가 발견되어 본원으로 전원되었다. 내원 당일 시행한 초음파 검사에서 생체계수는 임신 20주에 합당하였고 양수량은 적당하였다. 태반의 위치와 모양은 정상이었으며 우측 목과 종격동의 낭성 종괴 소견이 관찰되었다. 임신 24주에 시행한 초음파상 우측 목과 종격동에 $1.9 \times 1.5 \text{ cm}^2$ 크기의 종괴가 보였으며 이후 임신 33주, 38주에 초음파로 추적 관찰하였으며 종괴의 진행 및 크기 변화는 보이지 않았다. 임신 38주에 3280 gm의 남아를 질식 분만하였으며 1분, 5분 APGAR 점수는 8점, 9점이었다. 출생 시 우측 흉벽에 $5.0 \times 5.0 \text{ cm}^2$ 크기의 부드러운 종괴가 촉진되었고 우측 목옆의 $5.0 \times 6.0 \text{ cm}^2$ 크기의 부드러운 고정된 종괴 관찰되었다. 출생 후 인큐베이터 치료를 받았으며 초음파 검사와 MRI상 전종격동과 양측 목으로 이어진 다격막의 낭성 종괴 소견 보여서 수혈액낭종이

의심되었고 이 종괴가 상부 정맥동을 압박하는 소견을 보였다. 퇴원하였다가 재입원하여 우측 목과 종격동에 있는 낭종 절제술을 2회에 걸쳐 시행 받았고 조직 검사상 림프관종으로 확진받았다. 현재 외래 추적 관찰중이다.

증례 3

임신력이 G2P1L1D0A0이고 과거력 및 가족력 상 특이 사항은 없었으며 이전에 임신 40주에 3000 gm의 여아를 질식 분만한 경력이 있는 28세 산모가 본원에서 산전 진찰을 받던 중 시행한 초음파상 목 앞옆쪽의 0.7×1.5 cm² 크기의 낭성 종괴가 관찰되었다. 임신 26주에 시행한 초음파상 우측 앞옆쪽의 2.6×2.0 cm² 크기의 수혈액낭종이 의심되는 소견 보였고 염색체 이상 여부를 알기 위해 제대동맥천자를 시행하여 정상 염색체임을 확인하였다. 낭종의 크기는 임신 34주에는 초음파상 2.5×2.0×3.0 cm³였다. 임신 36주에 조기 양막 파수되어 3030 gm의 남아를 질식 분만하였고 1분, 5분 APGAR 점수는 7점, 8점이었다. 출생 시 우측 목에 3.0×3.0 cm² 크기의 낭성 종괴가 관찰되었다. 신생아는 출생후 산소 흡입치료를 받았으며 폐렴이 의심되어 치료를 받았고 출생 후 시행한 CT와 초음파상 혈관 림프관종으로 의심되는 병변이 이하선을 침범하는 소견을 보였다. 이후 상태가 호전되어 퇴원하여 경과 관찰하였고 종괴의 크기는 감소하는 양상이었다. 생후 5개월에 상기도 감염으로 입원하여 lymphangiomatosis로 호흡부전이 발생하여 생후 9개월에 사망하였다 (Fig. 3-5).



Fig. 3. 증례 3: 임신 22주 neck coronal scan.

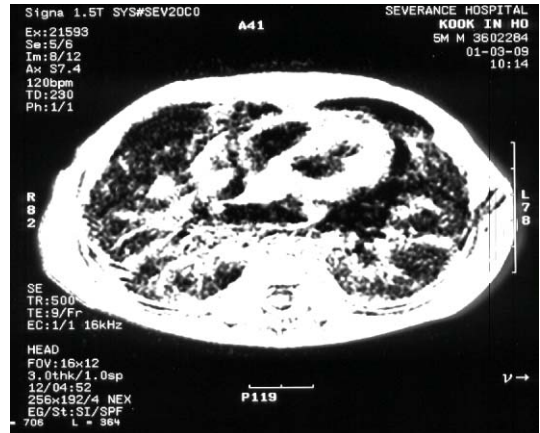


Fig. 4. 증례 3: 출생 후 흉부 CT 검사.



Fig. 5. 증례 3: 출생 후 경부 초음파 검사 : multicystic mass.

증례 4

임신력이 G2P1L1D0A0이고 과거력 및 가족력 상 특이 사항은 없었으며 이전에 임신 40주에 3840 gm의 남아를 질식 분만한 경력이 있는 28세 산모가 금번 임신 시 개인의원에서 산전 진찰 받던 중 삼중 검사상 다운증후군 양성 소견을 보여 양수검사를 시행하여 태아가 정상염색체임을 확인하였다. 임신 30주에 수혈액낭종 의심되어 본원으로 전원되어 시행한 초음파상 8.0×6.1 cm² 크기의 다격막의 낭성 종괴가 우측 흉벽 측면에서 관찰되었다. 임신 31주, 35주, 37주에 초음파로 추적 관찰하였고 종괴크기는 각각 8.6×6.7 cm², 9.2×2.5 cm², 7.2×3.0

cm²로 종괴의 진행 및 크기 변화는 없었으며 태아의 성장은 적절하였고 양수량은 정상 범위였다. 임신 38주에 아두골반 불균형 진단 하에 제왕절개술로 3890 gm의 여아를 분만하였고 1분, 5분 APGAR 점수는 7점, 8점이었다. 출생 시 우측 액와부 11.0×8.0 cm² 크기의 낭종이 관찰되었다. 신생아는 인큐베이터에서 치료를 받았고 생후 2일째 광범위 낭종절제술을 시행 받았으며 조직검사 결과 림프관종으로 확진되었다 (Fig. 6).

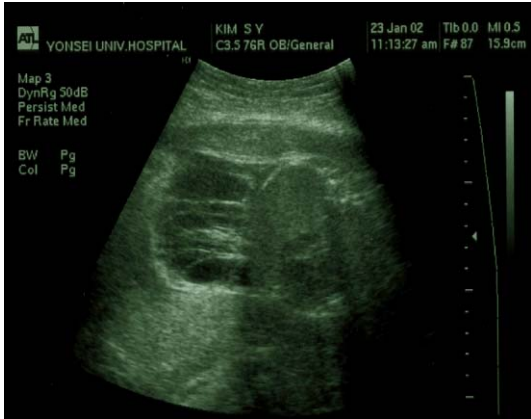


Fig. 6. 증례 4: 임신 30주에 시행한 초음파: 우측 흉벽 측면의 cystic mass.

고 찰

수혈액낭종은 림프관이나 정맥관이 폐쇄되어 낭포를 형성하는 질환으로 주로 목 뒤쪽에 호발하는 것으로 알려져 있으나 흉부, 복부 등 기타부위에도 생길 수 있다.^{1,2,8-10}

정상적으로 림프의 흐름은 좌측 심부 경부 림프관이 두경부로 배액되고, 쇄골하 림프관이 상지로 배액되고, 흉부 림프관은 내장기관 및 하지로 배액되어 정맥계를 거쳐 좌측 쇄골하 정맥으로 들어간다. 심부경부림프관, 우측 림프관은 우측 쇄골하 정맥으로 들어간다. 따라서 정맥 림프계 소통의 장애가 생기면 경부 수혈액낭종에서부터 광범위한 림프관 확장증까지 다양한 병변으로 나타날 수 있다.^{6,11} 또, 지속적으로 림프부종 (lymphedema)이 생기면 흉막과 심낭, 복부 등의 공간에 삼출액 (effusion)이 생기게 된다. 태아 수종이 동반되기도 하는데 이는 낭종내 고단백 농도가 태아 저단백증을 일으키고, 또 정맥 환류 (venous return)을 방해하는 종괴 효과로 인하여 전신 부종이 생겨서 발생한다. 임신 중에 양수 과소증이 동반되는 경우가 있는데 이는 태아의 혈장량 감소와 관류량 감소에 의해 이차적으로 태아의 신장의 관류량과 배출량이 감소하기 때문에 발생하는 것으로 생각된다.⁶

따라서 태아가 수혈액낭종이 발견되면 태아 수종, 흉막 삼출, 복수가 동반되어 있는지, 또 발생부위가 어디인지, 염색체 이상이 있는지 확인해야 하고 다른 동반 기형을 동반하는 경우가 많기 때문에 태아 심기형, 신장기형 등의 동반 유무도 확인하는 것이 필요하다.

본 질환의 임상경과는 예측하기 어려우나 진단된 제태 연령, 염색체 이상이나 구조 이상의 동반유무, 수혈액낭종의 발생 장소, 태아 수종의 동반 유무 등의 여러 인자와 관련이 있다.⁹ 태아 수종을 동반한 경우에는 진단 후 수주 내에 사망할 수도 있다. 임신 제 1삼분기에 발견된 경우 약 50%에서 염색체 이상과 관련되며 이중 가장 많은 것이 상염색체 삼체성 이상 (autosomal trisomy)이다. 임신 제 2삼분기에 진단된 경우에는 예후가 불량하며, 2/3에서 염색체 이상이 존재하며 그 중 가장 흔한 것이 터너 증후군이다. 30주 이상에 진단된 경우 염색체 이상과의 연관성이 적으며 목뒤쪽 이외에 발생하는 경우가 많고 예후도 비교적 양호하다.^{6,7,12-14} 또 수혈액낭종이 발생한 후 상기도 감염, 외상, 출혈이 생긴 경우에는 갑자기 크기가 커질 수 있는 것으로 알려져 있다.^{8,15} 자연 감염이 7-30% 정도에서 발생할 수 있어서 조기에 절제하는 것이 좋다.^{6,7}

치료로는 과거에는 sclerosing agent (bleomycin, OK-432)나 방사선치료 (radiotherapy), 반복 흡입 등의 방법이 사용되기도 했으나 최근에는 잘 사용되지 않으며 조기 외과적 절제가 치료 원칙이다.⁹ 이환율은 크기가 증가할수록 커지며 사망률은 2-6%로 알려져 있다.¹⁶ 낭종의 크기가 저절로 크기가 줄어드는 경우가 있는데 이는 다른 림프관 배액구가 생겨서 확장된 lymphatic sac이 줄어들 수 있고 이러한 경우 예후가 양호한 것으로 알려져 있다.^{1,6,17,18} 격막이 없는 낭종은 불완전한 림프관의 폐쇄에

의해 생긴 일시적으로 림프액이 모인 경우가 흔하므로 이 경우에는 저절로 소실되는 경우가 더 많을 것이라고 생각할 수 있다.⁶

거대 수혈액 낭종은 태아가 만삭까지 살아 남을 경우 낭종이 주위 조직에 침습하여 종격동, 후두, 인두, 혀 등에 퍼진 경우에 기도 폐쇄, 저산소증, 태아 가사 등의 주산기적 합병증이 생길 가능성이 있다.^{6,19,20} 거대 수혈액낭종의 경우는 난산 (dystocia)를 줄이기 위해 제왕절개술이 필요하기도 하며 자궁 내에서 낭종을 감압 (decompression) 한 후 자연 분만한 사례도 보고되고 있다.^{6,21}

저자들이 관찰한 증례들에서 후종격동에 발생한 3.5×2.0 cm², 2.0×2.0 cm²의 수혈액낭종의 경우 (증례 1) 출생 후 호흡곤란을 일으켰으며 전종격동과 우측 목에 발생한 경우 (증례 2)는 상부 정맥동을 압박하는 소견을 보였다. 우측 앞목에 발생한 경우 (증례 3)는 생후 5개월에 상기도 감염에 의한 lymphangiomatosis로 사망하였으며 우측 액와부에 발생한 거대 낭종 (증례 4)은 이로 인해 자연 분만으로 인한 출생시 손상을 줄이기 위해 제왕절개로 분만을 하였다.

결론적으로 산전 초음파를 통해 수혈액낭종의 발생 위치 및 크기에 대한 세밀한 평가를 하는 것이 필요하다. 즉 목 뒤쪽이 아닌 비호발 부위에 생긴 경우 기도 폐쇄 등의 주산기적 합병증이나 주위 장기 압박 등의 증상이 있을 수 있으며 크기가 큰 경우 외상, 출생시 손상을 피하기 위해 제왕절개술도 고려되어야 한다. 이런 신생아들은 출생 후에도 정확한 평가 및 관찰을 하여야 하며 이에 따른 적절한 치료가 이루어져야 한다.

- 참고문헌 -

1. Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, Breg WR, Hobbins JC, Berkowitz RL, et al. Fetal cystic hygroma, Cause and Natural History. *N Engl J Med* 1983; 6: 822-5.
2. Descamps P, Jourdain O, Paillet C, Toutain A, Guichet A, Pourcelot D, et al. Etiology, prognosis and management of Nuchal cystic hygroma: 25

- new cases and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 3-10.
3. Suma V, Marini A, Gamba P. Cystic hygroma, axillary, cervicome-diastinal. *The fetus* 1992; 2: 2281.
4. Pijpers L, Reuss A, Stewart PA, Wladimiroff JW, Sachs ES. Fetal Cystic Hygroma: Prenatal Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol* 1988; 72(2): 223-4.
5. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Lee CC, Town DD, Lan CC. Cytogenic evaluation of cystic hygroma associated with hydrops fetalis, oligohydramnios or intrauterine fetal death: the roles of amniocentesis, postmortem chorionic villus sampling and cystic hygroma paracentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(5): 454-8.
6. Gallagher PG, Mahoney MJ, Gosche JR. Cystic Hygroma in the Fetus and Newborn. *Semin Perinatol* 1999; 23(4): 341-56.
7. Trauffer PM, Anderson CE, Johnson A, Heeger S, Morgan P, Wapner RJ. The natural history of euploid pregnancies with first-trimester cystic hygromas. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5 pt 1): 1279-84.
8. Anonymous. Cystic hygroma. *The Lancet* 1990; 335(3): 511-2.
9. Kennedy TL. Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope* 1989; 99(suppl 49): 1-10.
10. Broomhead IW. Cystic hygroma of the neck. *Br J Plast Surg* 1964; 17: 225-44.
11. Anderson NG, Kennedy JC. Prognosis in Fetal Cystic Hygroma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32(1): 36-9.
12. Cohen MM, Schwartz S, Schwartz MF, Blitzer MG, Raffel LJ, Mullins-Keene CL, et al. Antenatal Detection of Cystic Hygroma. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44(6): 481-90.
13. Zanotti SD, LaRusso S, Coulson C. Prenatal Sonographic Diagnosis of Axillary Cystic Lymphangiomas. *J Clin Ultrasound* 2001; 29(2): 112-5.
14. Paoloni-Giacobino A, Extermann D, Extermann P, Dahoun SY. Pregnancy outcome of 30 fetuses with cystic hygroma diagnosed during the first 15 weeks of gestation. *Genet Couns* 2003; 14(4): 413-8.
15. Faul JL, Berry GJ, Colby tv, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, Raffin TA. Thoracic Lymphangiomas, Lymphangiectasis, Lymphangiomatosis and Lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 pt 1): 1037-46.
16. Ogita K, Suita S, Taguchi T, Yamanouchi T, Masumoto K, Tsukimori K, et al. Outcome of Fetal Cystic Hygroma and Experience of Intrauterine Treatment. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(2): 105-10.
17. Nuzzo G, Lemmo G, Marrocco-Trischitta MM, Boldrini G, Giovannini I. Retroperitoneal Cystic Lymphangioma. *J Surg Oncol* 1996; 61: 234-7.
18. Emery PJ, Bailey CM, Evans JN. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases. *J Laryngol Otol* 1984; 98(6): 613-9.
19. Seashore JH, Gardiner LJ, Ariyan S. Management of Giant Cystic Hygroma in Infants. *Am J Surg* 1985; 149(4): 459-65.
20. Nakazato Y, Ohno Y, Nakata Y, Yamaguchi H, Hazato N, Nagasawa S, et al. Cystic lymphangioma of the mediastinum. *Am Heart J* 1995; 129(2): 406-9.
21. McCoy MC, Kuller JA, Chescheir NC, Coulson CC, Katz VL, Nakayama DK. Prenatal diagnosis and management of massive bilateral axillary cystic lymphangioma. *Obstet Gynecol* 1995; 85(5 Pt 2): 853-6.
22. Byrne J, Blanc WA, Warburton D, Wigger J. The Significance of Cystic Hygroma in Fetuses. *Hum Pathol* 1984; 15(1): 61-7.

=국문초록=

1996년 1월부터 2002년 5월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 산부인과에 내원하여 산전 초음파 검사를 시행한 산모 중 태아의 비정상 초음파 소견을 보였던 2055예를 대상으로 하여, 수활액낭종의 빈도와 호발 부위에 대해 조사하였고, 이 중 비호발 부위에 발생시 태아의 예후에 대해 조사하였다.

태아의 비정상 초음파 소견을 보이는 2055예 중 76예 (3.70%)가 수활액낭종의 소견을 보였으며 이중 4예 (5.3%)에서 비호발 부위에 발생하였다. 이중 1예는 종격동에, 1예는 우측 액와부에, 2예는 목 앞에 발생하였다.

호발 부위인 목 뒤쪽이 아닌 부위에 생긴 경우 기도 폐쇄 등의 주산기 합병증이나 주위 장기 압박 등의 증상이 있을 수 있으며 크기가 큰 경우 외상, 출생시 손상에 의한 감염 등 합병증을 피하기 위해 제왕절개술도 고려되어야 한다. 출생 후에도 신생아의 정확한 평가 및 관찰을 하여야 하며 적절한 치료가 이루어져야 한다. 따라서 산전 초음파를 통해 수활액낭종의 발생 위치 및 크기에 대한 세밀한 평가가 필요하다.

중심단어 : 수활액낭종, 산전초음파

난소의 비임신성 용모 상피암 1예

가천대학교 의과대학 길병원 산부인과, *병리과
안옥주 · 전승욱 · 문 영 · 이종민 · 박찬용 · 정동해* · 이의돈

=ABSTRACT=

Primary Ovarian Non-gestational Choriocarcinoma in a Young Women A Case Report

Ock Ju Ahn, M.D., Seung Ook Jeon, M.D., Young Moon, M.D.,
Chan Young Park, M.D., Jong Min Lee, M.D., Dong Hae Jung, M.D.*,
Eui Don Lee, M.D.,

*Department of Obstetrics and *Gynecology and Pathology,
Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea*

Primary ovarian choriocarcinoma is very rare disease. Especially, non-gestational choriocarcinoma of ovary has worse prognosis than gestational tumor. Here, we report a non-gestational pure ovarian choriocarcinoma in 11 years old woman with the review of literature

Key Words : Non-gestational choriocarcinoma, Ovary

난소에서 발생하는 원발성 용모 상피암은 매우 드문 질환으로 임신성과 비임신성으로 구분하며 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있다.

1904년 Pick¹가 9세 여아의 난소에서 용모 상피암을 포함하는 혼합 생식세포종양 (mixed germ cell tumor)을 처음으로 보고하였으며 그 후 드물게나마 순수한 난소 용모 상피암들이 보고되고 있다. 특히 비임신성 용모 상피암은 그 발생 빈도가 훨씬 적으며 임신성 용모 상피암에 비하여 화학요법에도 잘 반응하지 않아 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 따라서 정확한 진단과 적극적인 치료가 요구된다.

저자들은 11세 여아에서 비임신성 순수 난소 용모 상피암을 발견하여 수술 및 복합화학요법 (BEP: bleomycin, etoposide, cisplatin)으로 치료 후 현재까지 무병 생존하고 있는 1예를 경험했기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○실, 만 11세, 미혼

접수일 : 2004. 1. 14.
주관책임자 : 이의돈

산과력 : 성경험 없음.

월경력 : 초경 만 9세, 월경주기 규칙적 (28일), 지속기간 5일, 양은 보통이었고, 월경통은 없었으며 최종 월경일은 2003년 3월 19일이었다.

기왕력 : 특이 사항 없었다.

과거력 : 특이 사항 없었다.

가족력 : 아버지가 당뇨병으로 치료중이다.

현병력 : 내원 4일 전부터 심한 하복부 통증이 있어 개인 의원을 방문, 초음파 및 복부 골반부 컴퓨터 촬영한 결과 우측 난소 종양이 발견되어 2003년 3월 20일 본원으로 전원되었다.

초진 소견 : 발육상태는 양호하였으며 우측 하복부에 성인 주먹 크기의 종양을 촉진할 수 있었고 복부-골반 컴퓨터상 9×8 cm의 종괴를 확인할 수 있었다.

그 밖에 음모나 외음부 및 유방의 발육은 양호하였고 처녀막은 건재하였다.

혈중 종양 표지 물질 (β -hCG, AFP, CA-125) 검사를 의뢰하고 난소 종양의 염전 의심하에 응급 수술을 위하여 입원을 권유하였다.

검사 소견 : 키 159 cm, 체중 52 kg이었고 혈압 110/70 mmHg, 맥박 96회/min, 체온 37.2°C, 혈액 검사상 혈액소

11.1 mg%, 백혈구 11,690/mL, 혈소판 188,000/ul이었으며 그 외 소변 검사, 간기능 검사, 혈액 응고 검사, 흉부 방사선 검사 및 심전도 검사는 모두 정상 소견이었다. 혈청 β -hCG은 104,000 mIU/mL으로 매우 높았다. 그 외 AFP, CA-125 등 종양표지 물질은 정상이었다.

입원당시에 시행한 염색체 검사상 46XX, inversion 9 (p12, q13)의 소견을 보였다.

수술 소견 : 난소 종양의 염전 (torsion) 혹은 파열을 의심하여 입원 당일인 2003 년 3월 20일 전신 마취하에 응급 수술을 시행하였다. 하복부를 정중절개술로 개복한 결과 우측난소가 성인 주먹 정도로 커져 있고 진한 회갈색 구형으로 표면에는 많은 출혈성 소견을 보였으나 좌측 난소와 자궁의 크기와 모양은 정상이었다.

복강 내에는 300 cc 정도의 피가 고여 있었을 뿐 육안적으로 복강 내 장기의 전이 결절이나 임파선 비대는 보이지 않았다. 수술 병기 결정을 위해 우측 부속기, 충수 돌기, 대장 장막과 부분 대망 절제술 시행하였다.

병리학적 소견

육안적 소견 : 육안적으로 우측 난소는 9.0×8.0×6.0 cm 크기이며 무게는 250 gm로 회갈색 색조를 띠고 있었으며 표면이 부분적으로 파열되어 있었다.

제거된 난소를 절단해 보았을 때 전반적으로 심한 출혈을 동반한 고형성 종괴로 구성되어 있었다 (Fig. 1). 그 밖에 수술 병기를 위해 절제했던 조직에서는 특이한 병적 소견은 발견할 수 없었다.

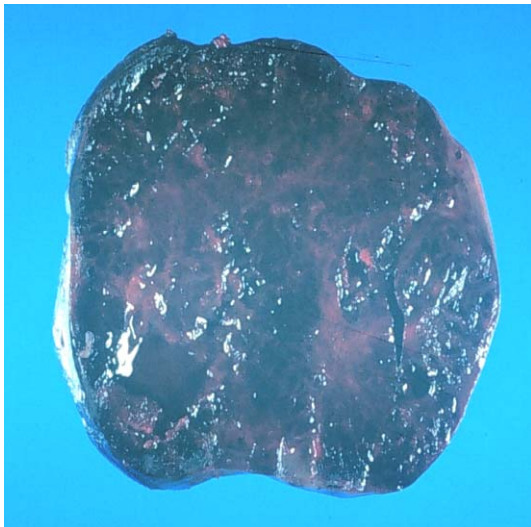


Fig. 1. Gross photography. The entire ovary contains of markedly hemorrhagic solid mass.

현미경적 소견 : 종양은 광범위한 괴사를 보였다. 종양 조직은 영양막세포 (cytotrophoblast)와 영양합세포 (syncytiotrophoblast)로 구성되어 있었고 영양합세포 (syncytiotrophoblast)들이 영양막세포 (cytotrophoblast)들을 둘러싸는 양상을 보이며 판상 혹은 육주상으로 증식하였다 (Fig. 2). 빈번한 혈관 침습이 관찰되었고 심한 핵의 다형성과 다빈도의 유사 분열을 보여 용모상피암으로 진단되었으며 수술 병기는 Stage Ia로 평가되었다.

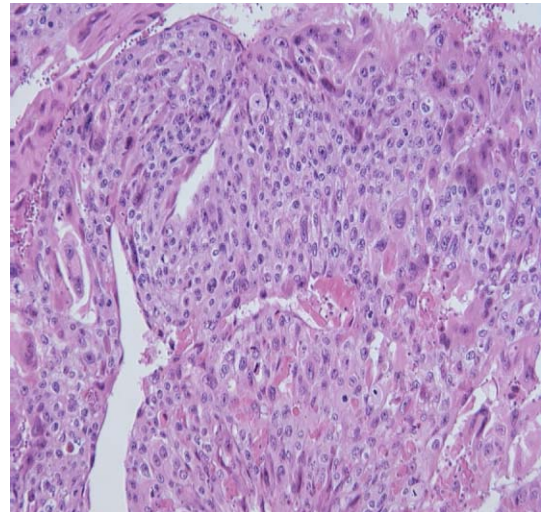


Fig. 2. The tumor consists of sheets & trabeculae of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts (H&E X100).

수술 후 경과 : 양호하였으며 수술 11일째부터 (Table 1) 1차 BEP 병합 화학요법후 β -hCG가 음성값을 보였다.

Table 1. The serum β -hCG values according to course of treatment

Course	β -hCG
Admission (03.3.20)	104,000
Postoperative value (03.3.27)	1,135
Post-chemotherapy value	
1 st BEP (03.3.31-4.4)	5.38
2 nd BEP (03.4.21-4.25)	0.76
3 rd BEP (03.5.12-5.16)	0.34
4 th BEP (03.6.2-6.6)	0.44
5 th BEP (03.6.30-7.4)	0.13
03.7.18	0.41
03.8.21	0.28
03.11.26	0.15

3차 BEP 병합 화학 요법 도중 마른기침이 있어 왔으며 5차 BEP 병합 화학 요법시는 소화 장애, 식욕 부진, 구토, 마른기침 등의 약제에 대한 합병증이 악화되어 이

후 추가 BEP 병합 화학 요법을 종결하고 외래를 통한 β -hCG 수치와 흉부 방사선 검사를 추적 검사 중으로 현재까지 1년간 재발의 소견이 없다.

고 찰

난소 용모 상피암은 1) 난소 임신으로부터 원발성 발생 2) 자궁내 또는 자궁외 임신으로부터 발생한 용모상피암의 전이 3) 환자 자신의 생식 세포로부터 분화에 따른 발생²을 생각해 볼 수 있다. 이중 임신성이 대부분으로 그 빈도는 1/369,000,000 정도로 추측되어지며 비임신성은 더욱 드물다.³

난소의 용모 상피암을 임신성 또는 비임신성 세포에서 발생했는지를 구별하는 것은 치료와 예후를 결정하는 데 중요하다.⁴ 비임신성 용모 상피암은 초경전이나 성경험이 없는 미혼 여성에서 발생하여 조직학적으로 용모 상피 세포 외에 다른 생식 세포가 보일 수 있고 반면 임신성 용모 상피암은 태반의 용모나 황체가 있을 수 있고 자궁 내막의 탈락막 반응이 있다. 또한 임신성 용모 상피암은 비임신성보다 β -hCG가 높고⁵ 만약 Tumor DNA analysis를 통해 배우자의 HLA 항원을 증명할 수 있다면 이를 확진할 수 있겠다.⁶ 1985년 Vance 등은 비임신 용모 상피암의 초미세 구조(Ultrastructural) 혹은 면역조직화학적(Immunohistochemical) 소견상 비임신성과 임신성 용모 상피암의 차이점을 발견하지 못하고 세포 유전학(cytogenetics)적인 요인이 영향을 주는 것으로 생각하였지만 이에 대한 연구는 아직까지 해결되지 않았다.⁷

증상은 대개 비특이적이긴 하나 하복부 통증과 불규칙한 출혈 간혹 중앙 파열로 인한 복강내 출혈을 일으킬 수 있으며 사춘기 이전 아동에서 높은 β -hCG로 인해 종종 조발성 사춘기 증후가 나타날 수 있다. 수술전 진단이 어려우며 일반적으로 급격히 성장하고 견고하며 불규칙한 고정된 골반 종괴와 높은 β -hCG 수치를 보일 때 의심할 수 있다.

육안적으로 불규칙한 표면의 적갈색 출혈성 조직으로 가득 차 있으며 내부는 무른 성질의 조직으로 이루어져 있고 때때로 출혈성 괴사를 이루기도 한다.⁸ 조직학적으로 영양합세포(Syncytiotrophoblast)와 영양막 세포(Cytotrophoblast)가 이형성(biphasic pattern)으로 나타나며 만약 다른 성분의 생식 세포 종양이 혼합되어 나타날 경우 이는 비임신성 종양의 진단에 도움이 된다.^{9,10}

본 예의 경우 염색체 검사상 46XX, inversion 9 (p12, q13)의 소견을 보였으며 이러한 염색체의 변화는 선천성 기형, 암, 습관성 유산과 연관성 있다는 주장과 정상 변이형이라는 주장이 있다.

용모 상피암은 생식 세포 종양으로서 생식세포 종양

의 치료 원칙은 전자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술 후 적극적인 화학 요법을 기본으로 한다. 하지만 향후 임신을 원한다면 종양이 한쪽 난소에 국한되어 있는 경우에 한하여 보존적인 수술을 할 수 있다. 골반내 광범위하게 퍼진 경우는 자궁 절제술을 포함한 중앙 감쇄술을 시행해야 하지만 자궁 절제가 생존률을 증가시킨다는 확실한 증거는 없다.

임신성 용모상피암 중 예후가 양호한 경우 수술 후 MTX나 ACT-D을 이용한 단일 화학 요법을 시행 하지만 만일 1) 간 혹은 뇌전이 2) 치료전 β -hCG 40,000 mUI 이상 3) 이전 임신으로부터 4개월 이후 경과 등의 위험 인자가 있을 경우 MAC (Methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide)나 VAC (vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide) 같은 복합화학요법을 사용한다.¹¹

비임신성 용모상피암은 극히 드문 질환으로서 확실히 확립된 화학 치료 요법은 없다.

이 질환은 1980년 초 이후 VAC (Vincristine, Actinomycin-D, Cyclophosphamide), VBP (Vinblastine, Bleomycin, Cisplatin)이 사용됐으며 현재는 BEP (Bleomycin, Ectoposide, Cisplatin)이 적극 추천되고 있다.

용모 상피암의 완쾌 판정 기준은 β -hCG 수치가 연속 3회 이상 음성(1.5-5 mUI/mL)이며 완쾌 판정 후에도 재발의 위험성과 불완전한 치료를 보완하기 위해서 반드시 추적 검사가 필요하다. 만약 추적 검사이 이 수치가 떨어지지 않거나 치료후 다시 증가할 때는 약물 종류를 바꿔야 하고 치료 후 1년 동안의 피임이 요구된다. 일반적으로 치료 중에는 매주, 치료 종료후에는 1년간 매달 측정한다. 임신성 용모 상피암의 경우 β -hCG 음성이 된 이후에도 2차례 화학 요법이 추가되는 것과 마찬가지로 비임신성 용모상피암도 β -hCG 음성이 된 이후에도 추가적인 화학 요법이 필요하다.

국내의 증례보고에 의하면 비임신성 용모 상피암에 대한 적극적 치료에 의한 성공사례가 보고되고 있으나 희귀성이나 장기간 추적 검사 제한으로 아직까지 연구해야 할 과제이다.

저자들은 비임신성 용모 상피암을 진단하여 수술 및 BEP 복합화학요법을 시행하여 1년간 외래 추적 중이며 현재까지 재발 없이 지내는 환자를 경험하였기에 간단한 문헌과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Pick L, Das epithelioma chorioectodermale. Beri Klin Wchn-sklin 1904; 41: 158.
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 5th ED. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc 1997; 359-60.
3. Douglas WM, Gladding TC. Choriocarcinoma of the ovary. Obstet

- Gynecol 1976; 48: 579-89.
4. Hammond CB, Borcsett LG, Tyreg L, Creasman WT, Parker RT. Treatments of metastatic trophoblastic disease: Good and bad prognosis. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 451-7.
 5. Goldstein DP. Case records of the Massachusetts General Hospital case 15-1977 N Engl J MED 1977; 296: 926-33.
 6. Fisher RA, Newlands ES, Jeffreys AJ, Boxer GM, Begent RHJ, Rustin GJS, et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. Cancer 1992; 69: 839-44.
 7. Vance RP, Greisinger KR. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary. Cancer 1985; 56: 2321-5.
 8. Axe SR, Klein VR, Woodruff JD. Choriocarcinoma of the ovary Obstet and Gynecol 1985; 66:111-4.
 9. Paffon GW, Goldstein DP. Gestational choriocarcinoma of the tube and ovary. Surg Gynecol Obstet 1973; 137: 608-12.
 10. Wider JA, Marshall JR, Bardin CW, Lipssett MB, Ross GT. Sustained remission after chemotherapy for primary ovarian carcinoma containing choriocarcinoma. N Eng J Med 1969; 280: 1439-42.
 11. Pattillo R, Surti U, Katayoma P, Sasaki S, Mattingly R, O'Brien S, et al. Predictability of trophoblast tumor based on chromosome constitution. Gynecol Oncol 1980; 10: 357-8.
 12. Jacobs AJ, Newland JR, Green RK. Pure choriocarcinoma of the ovary. Obstet Gynecolo Surv 1982; 37: 603-9.
 13. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vincristin, and bleomycin in advanced and recurrent ovaian germ cell tumors: A Trail of the Gynecologic Oncology Group. Ann in Med 1989; 111: 22-7.
 14. Deepti Goswami. Case report of nongestational pure ovarian choriocarcinoma with Contralateral Teratoma. Gynecologic Oncologic 2001; 80: 262-5.
 15. 김필수, 김승철, 김종혁, 최영민, 이효표. 난소의 순수용모 상피암. 대한산부회지 1990; 33: 1607-11.
 16. 변태섭, 변철, 정대영, 박태철, 안웅식, 이진우, 남궁정은, 김수평, 원발성 난소의 용모 상피암의 1예. 대한산부회지 1995; 38: 1713-7.
 17. 신양수, 유호인, 임옥룡, 박세영, 김영태, 이규완, 난소의 원발성 용모 상피암 1예. 대한산부회지 1994; 37: 592-6.
 18. 유재득, 이철호, 김혜경, 정일균, 정기성. 원발성 난소용모상피암 1예. 대한산부회지 1991; 34: 1188-94.

=국문초록=

비임신성 용모 상피암은 매우 드문 질환으로 임신성 용모 상피암에 비하여 화학요법에도 잘 반응하지 않아 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 따라서 정확한 진단과 적극적인 치료가 요구된다.

저자들은 11세 여아에서 비임신성 순수 난소 용모 상피암을 발견하여 수술 및 복합화학요법 (BEP: bleomycin, etoposide, cisplatin)으로 치료 후 현재까지 무병 생존하고 있는 1예를 경험했기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 난소의 비임신성 용모상피암

산전 진단된 무심쌍태아 1예

전북대학교 의과대학 산부인과학교실
허윤수 · 양환주 · 정영주 · 조성남 · 김종덕

=ABSTRACT=

A Case of Acardiac Twin Diagnosed by Ultrasound Prenatally

Yun Su Her, M.D., Hwan Ju Yang, M.D., Young Ju Jeong, M.D.,
Sung Nam Cho, M.D., Jong Duk Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonbuk National University,
Medical School, Chonju, Korea

The acardiac twin, or twin reversal of arterial perfusion (TRAP) sequence is encountered in approximately 1% of monozygotic twins with an incidence of one in 35,000 births. The problem results from vascular anastomoses between the arterial and venous circulation of normal "pump" twin and that of recipient "perfused" acardiac twin.

The recipient twin may display severe and lethal anomalies, including acardia and acephalus. The pump twin is structurally normal. Mortality of about 50-75% in cases without treatment is due to heart failure, prematurity or cord entanglement.

We report a case of acardiac twin diagnosed by ultrasound prenatally.

Key Words : Acardiac twin, Twin reversal of arterial perfusion (TRAP)

무심쌍태아 (acardiac twin)는 일란성 쌍태아의 드문 형태로써 일란성 쌍태아의 1%, 총 출생아 35,000명 중의 한 명의 빈도로 발생한다.^{1,2} 이 기형은 1533년 Benedetti에 의해 처음 보고되었고, 국내에서도 1964년 이원기 등의 보고 이후 20예 가까이 보고 되었다. 무심쌍태아는 관류쌍태아 (perfused twin)와 공혈쌍태아 (pump twin)의 형태로 구분되어지고, 관류쌍태아는 공혈쌍태아로부터 혈류를 공급받아 생존하다가 결국 모두 사망하게 된다. 공혈쌍태아는 구조적 및 외형적으로 기형 없이 정상이나 심부전, 양수과다증, 조기분만에 따른 미숙아, 탯줄 얽힘 등으로 치사율이 50-70%에 이른다. 최근 공혈쌍태아의 생존률을 높이기 위해 관류쌍태아로 가는 혈류를 차단시키는 적극적인 치료 방법들이 시도되고 있다.

저자 등은 전북대학병원 산부인과에서 진단된 무심쌍태아를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 고○○, 26세, 주부

초진일 : 2002년 5월 28일 (임신 16주 4일)

주 소 : 개인병원 산과 초음파상 태아 흉부에 종괴 소견

월경력 : 초경은 15세 때 있었고 월경주기는 30일로 규칙적이었으며 월경양은 보통이었으며 특이한 월경장애는 없었다. 최종월경 시작 일은 잘 모르는 상태였고 임신초기에 초음파상 예정일이 2002년 11월 9일 이었다.

산과력 : 1-0-0-1 (24세 때 개인 산부인과에서 2.4 kg 정상남아 분만)

기왕력 : 당뇨, 결핵, 고혈압 기왕력은 없었으며 임신 중 약물복용, 방사선 노출, 음주, 그리고 흡연의 기왕력도 없었다.

가족력 : 산모, 남편 및 그 가족 중에 기형아를 출산한 과거력이나 유전질환의 특이 사항은 없었다.

현병력 : 임신초기 개인병원에서 쌍태아인지 구분이 어렵다고 하였고, 그 후 다른 개인병원에서 태아의 어깨 또는 흉부에 종괴 소견 보여 정밀검사 및 치료 위해 2002년 5월 28일 본원 외래에 처음 내원하였다.

접수일 : 2003. 12. 4.
주관책임자 : 정영주

임신 경과 : 2002년 5월 28일 (16주 4일: 초음파로 예측한 주수) 외래에서 처음 시행한 태아의 초음파검사상 쌍태아 A는 아두대횡경 (biparietal diameter)이 임신 16⁺주 크기였고 태아 심장박동이나 태아운동이 활발하고 특이소견은 보이지 않았다. 흉부 종괴로 의심되던 쌍태아 B는 심장 박동이 없었으며 38×33 mm 크기의 종괴 형태로 보였다. 2002년 6월 4일 추적검사상 쌍태아 A는 주수에 맞게 성장하는 소견을 보였고 특별한 심부전 소견이나 부종, 심장기형, 양수과다증의 소견은 보이지 않았다. 쌍태아 B는 심장박동이 관찰되지 않고 42.2×39.2 mm로 크기가 증가하는 소견을 보였다. 염색체이상을 진단하기 위해 시행한 양수천자상 염색체 소견은 정상이었다. 환자와 보호자에게 공혈쌍태아의 합병증 및 사망률 등의 예후를 설명하고 임신 유지를 권고하였으나, 임신중절을 강력히 원하여 2002년 7월 9일 본원에 입원하였다. 입원당시 초음파소견에서도 공혈쌍태아는 주수에 맞는 정상 소견을 보였고 관류쌍태아는 심장박동없이 크기가 증가하는 소견만 보였다 (Fig. 1-2).



Fig. 1. Transabdominal ultrasound (22⁺ weeks of gestational age). The arrow indicates acardiac twin.

입원시 이학적 소견 : 환자의 체격 및 전신상태는 양호하였으며 임신 23주로 신장은 153 cm, 체중은 46 kg, 혈압은 110/70 mmHg이었다.

입원시 검사 소견 : 혈액검사상 혈색소 10.4 gm/dL, 백혈구 8,900/mm³, 혈소판 224,000/mm³ 이었고 그 외 신기능검사, 간기능검사, 혈액응고 검사는 정상소견이었다.

분만 경과 : Laminaria 삽입 후, cytotec 400 µg을 질후궁 (posterior fornix)에 넣어 분만 진행하였으며 분만 직전까지 공혈쌍태아의 심장 박동은 있었고, 분만 후 움직임이나 심박동 및 호흡은 없었으며, 외형적으로 정상



Fig. 2. Transverse scan of an acardiac twin (22⁺ weeks of gestational age).

소견을 보이면서 450 gm의 남아였다. 관류쌍태아는 외형적으로 한 덩어리로 형태를 잘 구분할 수 없었으며 사지로 보이는 구조가 2개 돌출되어 있었고 무게는 150 gm였다. 태반은 단일양막 단일 융모막 (monoamniotic & monochorionic)으로 350 gm 이었다.

부검 결과 : 공혈쌍태아는 외형상 정상 소견을 보여 부검하지 않았으며, 관류쌍태아는 외형을 구분하기 어려울 정도로 한 덩어리여서 약간 냉동시킨 후 부검을 하였다. 머리와 몸통이 구분이 안되고 한 덩어리였으며 겉으로 귀로 보이는 구조물이 있었고 구순열이 보였다. 오른쪽 사지로 보이는 구조물이 두 개 있었다 (Fig. 3). 절단면상 골성 구조물과 뇌 조직으로 보이는 쉽게 부서지는 조직이 내부에 있었고, 기타 구분할 수 있는 내부 장기는 없었다.

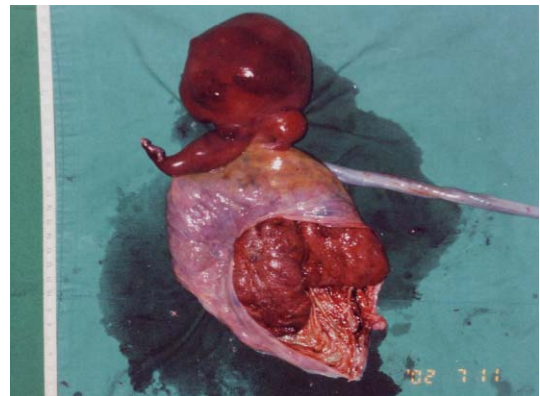


Fig. 3. Gross appearance of acardiac twin.

분만 후 경과 : 분만 2일 후 산모는 정상 분만경과를 보였고 퇴원 6주 후 외래 진찰상 정상소견을 보였다.

고 찰

무심쌍태아는 일란성 쌍태아의 드문 형태로 일란성 쌍태아의 1%, 35,000분만 중 1예의 빈도로 발생한다.^{1,2}

무심쌍태아의 원인은 명확하지 않으나 병인론에 대한 두 가지 학설이 있는데, 첫째는 한쪽태아에서 기본적인 형성 장애나 결손으로 심장발생의 결함과 이상 태아가 발생하고, 무심기형아가 자궁내에서 생존하기 위해서 두 제대 혈관간의 문합이 생긴다는 주장이다.³ 둘째는 다태임신에서 쌍태아 사이에 동맥간문합 (artery to artery anastomosis) 또는 드물게 정맥간문합 (vein to vein anastomosis)이 임신 제 일 삼분기초기에 생겨 두 태아간의 동맥압의 차이에 의해 관류쌍태아로 혈류가 역류되고, 이것이 관류쌍태아의 심장과 여러 장기의 정상적인 발달을 방해하고 다양한 기형을 만들게 된다는 설이다.² 이 기전은 정상 공혈쌍태아로부터 관류쌍태아로 관류하는 혈액내에 산소와 영양분의 결핍에 의하여 관류쌍태아의 위축이 일어나며, 정상적인 발육을 할 수 없고 특히 장골 혈관을 통해 주로 하지에 혈액공급이 이루어져 하체의 발육은 어느 정도 이루어지더라도 머리, 몸통, 상지의 발육은 거의 할 수 없다. 공혈쌍태아의 심장은 비대하여지고 관류쌍태아의 심장은 무위위축 (disuse atrophy)에 빠진다는 설이다.^{4,5} 현재는 후자의 설이 받아들여지고 있으며 염색체이상이나 주된 원인은 아닐 것으로 추정되어지고 있다.

다태임신의 산전 초음파검사서 관류쌍태아가 다태임신에서 나타나는 단순한 자궁내 사망인 경우로 진단되기 쉬운데, 무심쌍태아가 존재하는 경우 다른 공혈쌍태아도 사망률이 높으므로 다태임신의 초음파에서 심장박동이 없는 태아가 관찰될 때 반드시 무심쌍태아를 의심해 보아야 하고 주의 깊게 관찰해야 한다.

심장박동이 없어 자궁내 태아 사망으로 여겨졌던 태아의 추적 검사상 태아의 성장과 사지의 반사작용을 관찰하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다. 또한 진단에 도움이 되는 초음파소견으로는 심장박동이 없으며, 머리 윤곽의 소실, 체간과 사지가 잘 구분되지 않고 광범위한 피하부종, 과도한 연부조직, 기이한 골격구조, 거대한 낭종 등이 있을 때 무심쌍태아를 의심할 수 있다.

관류쌍태아의 사망률은 100%이며, 기관형성과 발육이 제대로 되지 않아 무심, 무뇌, 사지기형 등의 다양한 형태로 나타날 수 있다.

무심쌍태아는 형태학적으로 Napolitani와 Schreiber의 하여 4가지로 분류되었다.¹

(1) *Acardius anceps*: 가장 분화가 잘된 형태로 몸과 사지는 비교적 잘 분화되어 있고, 머리와 뇌조직 그리고 얼굴도 부분적으로 분화되어 있다.

(2) *Acardius acephalus*: 머리와 가슴이 없고, 상지는 있을 수도 없을 수도 있다.

(3) *Acardius acornus*: 가장 드문 경우로 단지 머리만 발달되어 있고 체부는 없다.

(4) *Acardius amorphus*: 외형을 알아 볼 수가 없으며 골격, 근육, 결체조직이 피부에 의해 덮여있는 형태이다.

본 증례는 외형을 알아 볼 수 없고 골격, 근육 결체조직이 피부에 의해 덮여있는 덩어리로 *Acardius amorphus*에 비교적 가까운 것으로 보이며 두개의 사지 발달이 있었다 (Fig. 3).

공혈쌍태아의 사망률은 50-75% 정도로 높는데, 이는 관류쌍태아에게 혈액공급을 해야하므로 공혈쌍태아의 심혈관계에 과다한 부하가 걸리고, 과다한 심박출량으로 인한 혈류량의 증가로 양수과다증이 초래되고 이로 인하여 조기 분만진통이 유발되게 되며, 공혈쌍태아는 심부전에 빠지게 된다. 즉 공혈쌍태아의 주산기 사망원인은 조기분만에 의한 미숙아 출생 또는 울혈성 심부전이다.

Moore 등⁶은 무심쌍태아를 동반한 쌍태임신 49예에서 관류쌍태아의 무게가 공혈쌍태아의 70% 이상인 경우 예후가 나쁘다고 하였다. Healey는⁷ *acardius anceps*처럼 관류쌍태아의 팔다리 내부장기 등이 있을 때 공혈쌍태아의 예후가 좋지 않고, *acardius amorphus*처럼 팔다리, 두뇌, 내부장기 등이 없을 때 예후가 좋다고 하였다.

본 예에서 관류쌍태아의 무게가 공혈쌍태아의 33.3%로 낮은 편이었고, *Acardius amorphus* 형태에 가까워 임신을 유지하였다면 공혈쌍태아의 예후는 좋았을 것으로 판단되어, 환자 관리상 윤리적인 문제가 제기될 수 있을 것으로 생각된다.

무심쌍태아의 치료 목표는 조기분만을 예방하며, 공혈쌍태아의 심부전 발생을 예방하고 치료함으로써 공혈쌍태아의 사망률과 이환율을 줄이는데 있다. 1999년 박학열 등⁸은 무심쌍태아를 보존적 치료를 하며 임신을 유지하였으나 임신 23주경 중증 양수과다증이 발생하였고 여러 차례 양수천자와 조기진통 억제제를 투여하였음에도 결국 임신 30주에 조기 진통이 지속되어 응급 제왕절개술을 시행하였다. 관류쌍태아는 4,000 gm 남아이었고, 공혈쌍태아는 1,210 gm 남아로 심부전과 특발성 호흡부전 (IRDS)으로 약 24시간 후 사망하였다고 하였다. 2001년 최성권 등⁹은 보존적 치료로 임신을 유지하던 도중 양수과다증이 보여 양수 천자를 시행하였고, 임신 34주에 조기진통이 발생하여 응급 제왕절개술을 통해 관류쌍태아 2,880 gm 여아와 공혈쌍태아 1,950 gm 여아를 분만하였는데 공혈쌍태아에서 심부전 소견은 없었다고 보고하였다.

보다 적극적 치료로 1983년 Platt 등¹⁰은 관류쌍태아측의 제대동맥을 자궁내에서 결찰함으로써 공혈쌍태아의 심부전을 예방할 수 있음을 이론적으로 제시한 이후 다양한 방법들이 시도되었다. Helical metal coil을 관류쌍태아의 제대동맥에 넣어 혈류를 차단하거나,¹¹ absolute alcohol을 제대동맥에 주입하여 관류쌍태아로 가는 혈류를 차단하는 방법,^{12,13} 태아경을 이용하여 관류쌍태아의 제대를 결찰하는 방법,¹⁴ 그리고 내시경하 레이저 응고요법¹⁵이 보고되었다. Arias 등¹⁶은 관류쌍태아의 제대 동맥 내 알콜이나 나선형코일 삽입, 태아경 하 제대결찰이나 레이저 응고법 등을 통하여, 치료하지 않을 경우 50-75%이었던 공혈쌍태아의 사망률을 13.6%로 낮출 수 있다고 보고하였다.

무심쌍태아를 가진 산모에 있어서 무심쌍태아의 정확한 산진진단과 임신경과 중 합병증의 조기 발견, 그리고 보존적 치료 혹은 적극적인 수술을 통하여 공혈쌍태아의 생존률을 높일 수 있을 것으로 사료되었다.

- 참고문헌 -

1. Napolitani FD, Schreiber I. The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of two cases. Am J Obstet Gynecol 1960; 80: 582-9.
2. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: A study of 14 twin pregnancies with acardius. Semin Perinatol 1983; 7: 285-93.
3. Severn CB, Holyoke EA. Human acardiac anomalies. Am J Obstet Gynecol 1973; 116: 358-65.
4. Benson CB, Bieber FR, Genest DR, Doubilet PM. Doppler demonstration of reversed umbilical blood flow in an acardiac twin. J Clin Ultrasound 1989; 17: 291-5.
5. Shih JC, Shyu MK, Hunag SF, Jou HJ, Su YN, Hsieh FJ. Doppler waveform analysis of the intertwin blood flow in acardiac pregnancy: implications for pathogenesis. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14: 375-9.
6. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 907-12.
7. Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. Teratology 1994; 50: 205-13.
8. 박학열, 서준영, 송준백, 김태상, 김익수. 무심쌍태아 1예. 대한산부회지 1999; 42: 2371-6.
9. 최성권, 박동춘, 최윤경, 이지은, 이수선, 박윤희 등. 무심장기형을 동반한 쌍태임신 1예. 대한산부회지 2001; 44: 2329-32.
10. Platt LD, DeVore GR, Bieniarz A, Benner P, Rao R. Antenatal diagnosis of aphalus acardia: a proposed management scheme. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 857-9.
11. Porreco RP, Barton SM, Haverkamp AD. Occlusion of umbilical artery in acardiac, acephalic twin. Lancet 1991; 337: 326-7.
12. Holzgreve W, Tercanli S, Krings W, Schuierer G. A simpler technique for umbilical cord blockage of an acardiac twin. N Eng J Med 1994; 331: 56-7.
13. Sepulveda W, Bower S, Hassan J, Fisk NM. Ablation of acardiac twin by alcohol injection into the intra-abdominal umbilical artery. Obstet Gynecol 1995; 86: 680-1.
14. McCurdy CM, Childers JM, Seeds JW. Ligation of the umbilical cord of an acardiac-acephalus twin with an endoscopic intrauterine technique. Obstet Gynecol 1993; 82: 708-11.
15. Ville Y, Hyett JA, Vandenbussche FP, Nicolaidis KH. Endoscopic laser coagulation of umbilical cord vessels in twin reversed arterial perfusion sequence. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 396-8.
16. Arias F, Sunderji S, Gimpelson R, Colton E. Treatment of acardiac twinning. Obstet Gynecol 1998; 91: 818-21.

=국문초록=

무심성 쌍태아는 일란성 쌍태아의 드문 형태로써 일란성 쌍태아의 1%에서, 35,000분만 중 1예의 빈도로 발생한다. 그 원인은 공혈 쌍태아와 관류쌍태아 사이의 비정상적인 동맥-동맥 문합 드물게 정맥-정맥 문합에 의하여 나타나는 것으로 알려져 있다. 관류쌍태아는 무심, 무뇌 등의 심각하고 치명적인 기형이 발생하고, 공혈 쌍태아는 구조적으로 정상이나 양수과다증, 심부전, 조기진통, 미숙, 태출 어렵 등으로 인하여 사망률이 50-75%에 이른다.

본 저자들은 초음파로 진단된 무심쌍태아를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 무심쌍태아

자궁경관내막에서 발생한 청색 모반 2예

단국대학교 의과대학 산부인과학교실, *병리과학교실,
†피부과학교실
윤문희 · 강윤단 · 광민정 · 고재향* · 명나혜* · 김유찬† · 박충학

=ABSTRACT=

Two Cases of Blue Nevus in the Endocervix of the Uterus

Moon-Hee Youn, M.D., Youn-Dan Kang, M.D., Min-Jung Kwak, M.D.,
Jai-Hyang Go, M.D. *, Na-Hye Myong, M.D. *, You-Chan Kim, M.D. †,
Choong-Hak Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, *Pathology, †Dermatology,
College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Blue nevus of the endocervix is an uncommon lesion. Blue nevus commonly occurs on the skin of hands and feet, occasionally it has been observed in the mucosa of the oral cavity, and rarely observed in the uterine cervix, vagina, prostate, lymph nodes, and even breast. Most of them have been discovered incidentally. Our two cases (in 41 years and 45 years) were also incidentally found in the endocervix of the uterus, which were obtained by total abdominal hysterectomy under the diagnosis of leiomyoma. The expressions of S-100 protein in the blue nevus were noted. We report them with review of literatures.

Key Words : Blue nevus, Endocervix, Uterus

청색 모반은 1906년 Teiche에 의해 처음 기술된 수지상 또는 방추형의 진피의 멜라닌세포 (melanocyte)로 구성된 청색 병소로 선천적 혹은 후천적으로 발생한다.^{1,2} 청색 모반은 주로 피부에서 관찰되나 드물게 구강 점막, 자궁 경부, 질, 전립선, 림프절, 유방 등에서도 보고되고 있다.^{1,3,5} 모반세포의 기원은 신경초에서 기원 (schwannian origin)하는 것과 멜라닌세포에서 기원 (melanocytic origin)하는 것이 복합적으로 작용한다고 생각되고 있다.⁴

자궁경관내막에서 청색 모반의 발견은 1959년 Cid가 정상 여성의 3.5%에서 자궁 경부에 멜라닌을 함유한 세포가 있다고 보고한 것을 시작으로 절제된 자궁 경부에서 우연히 발견되는 경우가 대부분으로 그 빈도는 매우 드물어 유병율을 알아내기 어렵다.^{1,2,6}

저자 등은 자궁근종 진단 하에 복식 전자궁적출술을 시행한 41세와 45세의 여성에서 병리조직검사 상 자궁경관내막의 청색 모반 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자 : 신○염, 41세

초진일 : 2002년 7월 4일

주 소 : 하복통과 배뇨 장애

월경력 : 초경은 14세이고, 월경주기는 23-24일로 대체로 규칙적이었고, 지속 기간은 7일이었으며, 월경양은 중등도였고, 월경통은 없었다. 최종 월경시작일은 2002년 7월 8일이었다.

산과력 : 2-0-0-2

기왕력 : 특이 사항은 없었다.

현병력 : 내원 1달 전부터 하복부 불편감과 배뇨 장애가 발생하여 개인의원을 방문하였으며, 그 곳에서 시행한 초음파 검사 상 자궁근종의 진단을 받고 수술을 권유받아 정밀검사 및 수술을 위해 본원 산부인과 외래를 경유하여 입원하였다.

이학적 소견 : 환자의 체격 및 전신 상태는 양호하였

고, 신장 166 cm, 체중 77 kg, 혈압 130/90 mmHg, 맥박 82/min, 호흡 수 20/min이고 체온은 36.5℃였다. 복부 이학적 검사 상 정상 소견의 장음이 청진되고, 하복부에 압통이 있으며 운동성이 제한된 큰 종괴가 촉진되었다. 수지직장검사 상 자궁은 태아의 머리만한 크기였고, 종괴의 표면은 비교적 매끄러웠으며 전반적인 압통이 있었다. 외음부와 질은 정상 소견이었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 요 검사, 간기능 검사, 심전도검사, 흉부 X선 촬영, 혈액응고검사는 정상이었다고, 혈액검사 상 혈색소는 10.1 g/dL이었다.

초음파 소견 : 자궁의 크기는 13×10×7 cm로 증가되어 있었고, 약 10×9 cm 크기의 자궁근종이 자궁 후벽에서 관찰되었으며 양측 자궁부속기는 정상 소견을 보였다.

수술 소견 : 2002년 7월 15일 전신마취 하에 복부정중 절개로 복식 전자궁적출술 및 양측 난관절제술을 시행하였다. 자궁은 태아의 머리만한 크기였고, 단단한 형태의 경도를 보이는 여러 개의 복막하근종들이 주로 자궁 후벽에 있었으며, 양측 난소는 정상 소견을 보였다.

병리조직학적 소견 : 육안 소견에서 자궁 체부의 크기는 13×12×9 cm이고, 무게는 747 gm이었으며, 자궁 후벽에 다수의 단단한 종괴들이 있었는데 가장 큰 종괴의 크기는 8.5×8×8 cm이었다. 종괴의 단면은 옅은 노란색을 띄었으며 단단한 고형의 성상이었고, 근종이 침범되지 않은 자궁근육층의 두께는 2.4 cm로 여러 개의 작은 근종 결절들이 있었으며, 자궁내막층은 두께가 0.3 cm였다. 자궁 경부와 절개된 질 상부에서 특이 소견은 없었다. 현미경적 소견 상 자궁 체부에서는 자궁근종이 관찰되는 한편, 자궁경관내막의 기질 내에서 방추상 또는 수지 모양을 한 갈색 색소를 가진 세포들이 내경부 상피

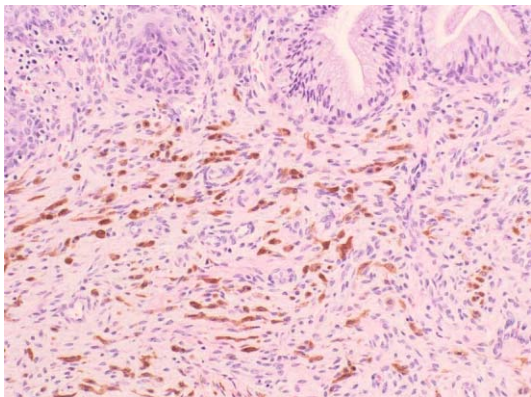


Fig. 1. Case 1 showed the histologic findings that were characterized by diffusely scattered melanin dark pigment-containing nevus cells in the endocervical stroma (H&E, x100).

와 평행하게 흩어져 있는 것이 관찰되었다 (Fig. 1). 이 세포들은 면역조직화학 검사에서 S-100 단백질에 양성을 보여 적색으로 표현된 후 점차 소실된 바 멜라닌세포 기원임을 확인하였다.

수술 후 경과 : 수술 후 제 5일에 중등도의 창상 감염의 소견을 보이는 이외에는 다른 특별한 합병증 없이 양호한 경과를 보였으며, 수술 후 제 12일째 창상 감염이 호전되어 퇴원하였다.

증 례 2

환 자 : 서○자, 45세

초진일 : 2002년 7월 18일

주 소 : 골반통

월경력 : 초경은 14세이고, 월경주기는 30일, 지속 기간은 4-5일이었으며, 월경양은 중등도이고, 월경통은 없었다. 최종 월경시작일은 2002년 7월 10일이었다.

산과력 : 2-0-2-2

기왕력 : 특이 사항은 없었다.

현병력 : 2002년 4월경부터 골반의 통증이 발생하여 개인의원을 방문하였으며, 그 곳에서 시행한 초음파 검사 상 자궁근종의 진단을 받고 특별한 치료 없이 지냈다. 그러나 이후에 추적검사 상 증상이 전혀 호전되지 않았고 자궁근종의 크기가 점점 증가하는 양상을 보여 수술을 권유받고 본원 산부인과 외래를 경유하여 입원하였다.

이학적 소견 : 환자의 체격 및 전신 상태는 양호하였고, 신장 155 cm, 체중 55 kg, 혈압 120/70 mmHg, 맥박 78회/min, 호흡 수 20회/min이고, 체온은 36.5℃였다. 복부 이학적 검사 상 정상 소견의 장음이 청진되고, 하복부에 압통성의 커다란 종괴가 촉진되었다. 수지직장검사 상 자궁은 성인의 주먹만한 크기였고, 종괴의 표면은 비교적 매끄러웠으며 전반적인 압통이 있었다. 외음부와 질은 정상 소견이었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 혈액검사, 요 검사, 간기능 검사, 심전도검사, 흉부 X선 촬영, 혈액응고검사는 정상이었다. 혈액형이 A, Rh(-)였으며 그 외 검사 상 비정상소견은 없었다.

초음파 소견 : 자궁의 크기는 9×7×7 cm 크기였고, 6×4, 4×4 cm 크기의 두 개의 자궁근종이 관찰되었으며, 양측 자궁부속기는 정상 소견을 보였다.

수술 소견 : 2002년 7월 24일 전신마취 하에 복부정중 절개로 복식 전자궁적출술 및 좌측 난소난관절제술을 시행하였다. 자궁은 성인의 주먹만한 크기였고, 단단한 형태의 경도를 보이는 두 개의 계란만한 복막하근종이 자궁의 전후 벽에 있었으며 자궁 경부가 약 6 cm 정도

로 신장되어 있었다. 좌측 난소는 탁구공만한 크기였고, 양성 변화를 보였으며 약간의 배란성 출혈이 있었다.

병리조직학적 소견 : 육안 소견에서 자궁 체부의 크기는 10×6.5×6 cm이고, 무게는 236 gm이었다. 자궁 전후벽에 0.8-3.5 cm 크기의 여러 개의 자궁근종들이 있었고, 종괴의 단면은 회색빛을 띤 노란색의 단단한 고형이었으며 자궁근육층은 두께가 약 3 cm 정도로 비후되어 있었다. 좌측 난소는 3.5×2×1 m 크기이고 0.7-2 cm의 낭종이 포함되어 있었다. 절개된 자궁 경부는 길이 6 cm로 절개된 자궁 경부와 질 상부에서는 특이 소견이 없었다. 현미경적 소견 상 자궁 체부에 초자성 변성을 동반한 자궁근종과 자궁선근증이 있었고, 자궁내막은 증식기 상태였다. 자궁 경부에서는 기질 내에 다수의 갈색 색소를 가진 길고 물결치는 수지상 세포들이 집단으로 관찰되었는데 (Fig. 2), 이 세포들은 청색 모반의 소견에 합당하였으며 면역조직화학 검사에서 증례 1에서와 마찬가지로 S-100 단백에 양성을 보였다.

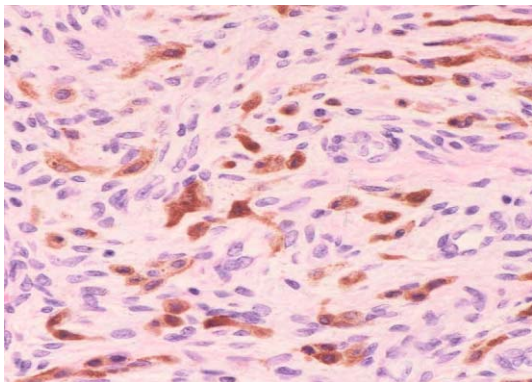


Fig. 2. Histologic section of case 2 revealed that dendritic melanocytes and round to ovoid melanophages were densely distributed in the endocervical stroma (H&E, x400).

수술 후 경과 : 수술 후 별다른 특이 사항 없이 양호한 경과를 보였으며, 수술 후 제 8일째 퇴원하였다.

고 찰

청색 모반은 수지상 또는 방추형의 진피의 멜라닌세포로 구성된 청색 병소로 1906년 Teiche에 의해 처음 기술되었고,^{1,2,4,5,7} 선천적 혹은 후천적으로 발생하며, 보통 청색 모반 (common blue nevus), 세포성 청색 모반 (cellular blue nevus), 그리고 복합 청색 모반 (combined blue nevus-nevomelanocytic nevus)으로 구분된다.^{4,5,8} 청색 모반은 주로 피부에서 관찰되나 드물게 구강 점막, 자궁

경부, 질, 전립선, 림프절, 유방 등에서도 보고되고 있다.^{1,3,4,7}

보통 청색 모반은 회청색 혹은 흑청색의 작고 경계가 분명하며 돔 모양을 하는 결절로 나타난다. 결절은 서서히 커지나 직경이 1 cm를 넘는 경우는 드물다.^{4,8} 주로 손등이나 발등에 발생하고 등이나 항문 주위에 생기기도 한다. 악성 변화는 없으나 평생 지속되는 질환이다. 병리조직학적으로 진피 멜라닌세포, 섬유세포와 멜라닌 침착세포가 증가되어 있고 모반세포가 진피 깊숙이 자리한다.⁴ 세포성 청색 모반은 보통 청색 모반보다 커서 직경이 1-3 cm 혹은 그 이상이 된다.^{4,8} 병변은 청색 혹은 흑청색의 딱딱한 결절로 엉덩이와 천미골 부위에 호발하며 때로는 출생 시부터 존재한다. 때때로 악성화 하여 흑색종이 발생되기도 한다. 병리조직학적으로 짙게 색소 침착된 수지상 돌기를 갖는 멜라닌세포들과 난형 핵과 색소가 거의 없고 풍부한 세포질을 갖는 큰 방추형의 세포들을 볼 수 있다.^{1,4,7} 복합 청색 모반은 청색 모반과 모반세포의 모반이 복합되어 나타나는 것으로 갈청색 혹은 흑청색을 보이며 크기는 다양하다. 임상적으로 흑색종이나 비전형적 모반을 의심하게 하는 경우가 많다.^{3,4,8,9}

청색 모반은 멜라닌 생성 세포가 신경능선 (neural crest)에서 피부로 이동하는 중에 진피층에 과침착되어 생성되는 이상 병변으로 양성 종양으로 여겨지고 있다.^{4,10} 멜라닌세포는 태생기에 신경능선에서 유래하여 표피, 진피, 연수막, 망막, 점막상피, 내이, 와우, 전정계로 이동하여 분포하는데 멜라닌세포에서 유래한 모반세포의 전 단계 세포는 표피, 진피 및 피하지방에 들어가 군집을 이룬다.^{4,8} 표피 멜라닌세포성 병변 (Epidermal melanocytic lesions)은 기존의 멜라닌세포에서 멜라닌 분비가 증가하거나 활성화된 멜라닌세포의 수가 증가하여 생기며 임상적으로 갈색의 과색소 침착으로 나타난다.

모반세포의 기원은 현재는 일반적으로 신경초에서 기원하는 것과 멜라닌세포에서 기원하는 것이 복합적으로 작용한다고 생각되어지고 있다.¹⁴ 경계성 모반 (junctional nevus)에서의 모반세포는 표피의 멜라닌세포에서 발달된다. 진피내모반 (intradermal nevus)과 복합모반에서의 모반세포는 일부는 표피의 멜라닌세포에서 일부는 진피성 신경에서 신경초세포가 신생성 증식 (neoplastic proliferation)을 한 결과라고 생각되어지고 있다.^{4,9}

자궁 경부의 청색 모반은 Cid 등이 1959년 자궁근종으로 수술한 환자에서 처음으로 발견하였다.^{12,6,11,12} 매우 드물게 발생하여 육안으로 검사할 때 쉽게 간과하는 병변이기 때문에 유병율을 알아내기 어렵다. 자궁 경부를 육안적으로 검사할 때 색소를 가진 병소가 자궁 내경부 점막에서 보이면 청색 모반일 가능성이 있다. 질과 자궁 경부의 청색 모반은 악성 흑색종 (malignant melanoma)

과 육안 감별이 어려우며 드물지만 청색 모반이 악성 종양으로 변화할 수 있다고 추측되어 악성 흑색종의 전구체로 작용할 수도 있다.^{8,11,12} 그러므로 자궁 경부와 질에서 갈색의 과색소침착의 병변이 보이면 여러 색소성 병소들을 구별해야 하는데 자궁 경부의 내막증, 혈관중, nabothian cyst 내의 출혈, 산과적 손상에 의한 혈철소의 침착부위, ephelis와 악성 흑색종 등을 감별 진단해야 한다.^{1,4,6,13} 이들 간의 육안적 감별은 어려울 수 있지만 병리조직학적 소견으로 쉽게 감별된다.

S-100 단백 염색이 대개의 청색 모반 세포에 강하게 양성 반응을 보이며 HMB-45 염색도 세포성 청색 모반에 양성 반응을 보인다. S-100 단백질은 신경세포들 (교세포, 신경초세포)과 멜라닌세포와 이에 해당하는 종양에 양성으로 반응한다.^{1,4,8,12} 본 증례에서도 S-100 단백질에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 자궁경관내막의 기질 내에 흩어져 있는 색소를 가진 세포들을 관찰할 수 있었다.

저자 등은 배뇨 장애가 주소인 41세 환자와 골반통이 주소인 45세 환자에서 자궁근종 진단 하에 복식 전자궁적출술을 시행한 두 예 모두에서 육안 검사 상으로는 청색 모반의 병소가 확인되지 않았지만 현미경 검사에서 자궁경관내막의 기질 내에 다수의 방추형 또는 수지상 세포들이 멜라닌색소를 가지고서 흩어져 있는 특징적인 소견을 찾아내어 청색 모반을 진단하였다. 청색 모반은 양성 세포성 병변으로, 매우 드물고 자궁 내경부의 후벽에 주로 발생하므로 육안적으로 검사할 때 간과하기가 쉽고 악성흑색종과의 감별진단이 불가능하므로, 병리과 의사가 병리조직검사 상 항상 악성흑색종을 염두에 두

고 자세히 진단함이 중요하다. 저자 등은 자궁근종 진단 하에 복식 전자궁적출술을 시행한 41세와 45세의 여성에서 병리조직검사 상 자궁경관내막의 청색 모반 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하였다.

- 참고문헌 -

1. 박문향, 홍은경. 자궁내경부의 청색모반. 대한병리학회 1991; 25: 471-5.
2. Cid JM. La pigmentation melanique de L'endocervixl. Un argument visceral neurogenique. Ann Pathol 1959; 4: 617.
3. Majmudar B, Ross RJ, Gorelkin L. Benign blue nevus of the uterine cervix. Am J Obstet 2. Gynecol 1979; 134: 600-1.
4. Elder D, Elenitsas R. Benign Pigmented Lesions and Malignant Melanoma. In: Lever's Histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1997. p.626-30.
5. 김수남, 문기찬. 멜라닌에서 유래한 모반 및 신생물. In: 대한피부과학회. 피부과학. 제4판. 서울: 여문각, 2001. p.533-47.
6. Goldman RL, Friedman NB. Blue nevus of the uterine cervix. Cancer 1967; 20: 210-4.
7. Rodriguez HA, Ackerman LV. Cellular blue nevus. Cancer 1968; 21: 393-405.
8. 김효민, 함의근, 이효표. 자궁 경부의 청색 모반. 대한병리학회 1988; 22: 88-91.
9. Walter A. Blue nevus of the endocervix. Brit J Obstet Gynecol 1982; 89: 1059-61.
10. Tobin H, Murphy AI. Benign blue nevus of the vagina. Cancer 1977; 40: 3174-6.
11. 윤정신, 정의중, 김성희, 황진석, 김선영. 자궁 경부의 청색 모반 1예. 대한산부회지 2003; 46: 1453-5.
12. Martin PC, Pulitzer DR, Reed RJ. Pigmented myomatous neurocristoma of the uterus. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 1291-5.
13. Dundore W, Lamas C. Benign nevus of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 881-2.

=국문초록=

자궁경관내막에서의 청색 모반은 매우 드문 병변이다. 청색 모반은 주로 손과 발의 피부에서 관찰되고, 간혹 구강 점막에서 보이며, 자궁 경부, 질, 전립선, 림프절, 유방 등에서는 매우 드물게 관찰되고 있다. 자궁경관내막에서의 청색 모반은 절제된 자궁 경부에서 병리조직검사 시 우연히 발견되는 경우가 대부분이다.

저자 등은 자궁근종 진단 하에 복식 전자궁적출술을 시행한 41세와 45세의 여성에서 병리조직검사 상 자궁경관내막에서 발생한 청색 모반을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 청색 모반, 자궁경관내막

맥락열기 물혹 단독 이상 소견을 동반한 에드워드 증후군 1예

그레이스 여성병원
이현정 · 황경진 · 최호진 · 장호선 · 김용범 · 조필제

=ABSTRACT=

A Case of Edward Syndrome with Choroid Plexus Cyst

Hyun Jung Lee, M.D., Kyung Jin Hwang, M.D., Ho Jin Choi, M.D.,
Ho Sun Chang, M.D., Yong Buem Kim, M.D., Pil Je Cho, M.D.
Grace Women's Hospital

Trisomy 18 is the second most common chromosomal anomaly which reach to live birth next to Down syndrome. Several methods were proposed to screen patients on the risk of Edward syndrome like maternal serum levels of total human chorionic gonadotropin (hCG), alpha-fetoprotein (AFP) and unconjugated estriol or free beta hCG with AFP, but the serum screening has only 67% detection rate with a 7.2% of false positive rate. Therefore, in order to overcome the limitations which the serum markers have, detailed ultrasound examination is also necessary and sensitivity of 80% was reported.

We report a case of Trisomy 18 fetus in which choroid plexus cyst was the only abnormal sonographic finding.

Key Words : Edward syndrome, Choroid plexus cyst

에드워드 증후군의 고위험군을 선별하기 위한 검사로는 현재 산모의 혈청을 이용한 임신 중기 삼중검사를 이용하고 있으나 검사의 위양성율이 7.2%, 민감도는 약 67%로 보고되고 있기 때문에 검사상 저위험군으로 분류되었다 할지라도 정밀한 초음파 검사를 시행하여 태아의 기형유무를 확인하여야 한다.¹

에드워드 증후군의 경우 다양한 초음파 소견을 동반하므로 초음파를 이용한 진단 방법이 상당히 중요한 것으로 알려져 있다. 주로 임신 1삼분 기에서는 태아 목덜미 투명대 (nuchal translucency)의 증가가 동반되는 경우가 많으며, 2삼분 기에서는 맥락열기 물혹과 사지기형, 그리고 제 3삼분 기에서는 흔히 양수과다증, 자궁내 성장 지연, 사지 기형이 주로 관찰된다.² 그러나 Feuchtbau 등에 의하면 약 35%의 경우 초음파로 이상 소견이 없다고 하여 초음파에 의한 에드워드 증후군의 진단률을 65%로 보고하였다.³ 그러므로 산모의 혈청 검사상 에드워드 증후군이 강력히 의심될 경우에는 초음

파 소견이 정상이라도 양수천자를 하여 염색체를 확인하는 것이 필요하다.

맥락열기 물혹은 정상 태아의 1-3%에서 발견되며,^{4,5} 대개는 일시적으로 존재하여 24주경에 저절로 없어지므로 다른 기형이 동반되지 않을 경우에 맥락열기 물혹 단독 소견만으로는 양수검사가 권장되지 않는다.⁶ 그러나 에드워드 증후군의 70%에서 맥락열기 물혹이 발견되므로 Gupta 등은 산모의 나이가 32세 이상인 경우에는 맥락열기 물혹의 단독 소견으로도 양수검사를 시행하여야 한다고 주장하였다.⁷

본 저자들은 임신 15주에 시행한 초음파 검사 상 맥락열기 물혹 외의 다른 이상 소견은 없었으나, 임신 17주에 시행한 삼중 검사상 에드워드 증후군의 고위험군으로 진단된 태아에서 염색체 검사 결과 18번 삼배성 염색체 소견으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

접수일 : 2004. 2. 2.
주관책임자 : 이현정

증 례

환 자 : 박○숙, 나이 31세

주 소 : 임신 21⁴⁰주, 임신 15주에 진단된 맥락열기 물혹과 임신 18주에 진단된 18번 삼배성 염색체.

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 초경 15세, 주기 28일, 규칙적, 지속기간 5-7일, 생리량은 중등도, 생리통은 미약하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 최종 월경 개시일은 2003년 5월 9일이고 분만 예정일은 2004년 2월 23일이었으며 임신 11주부터 본원에서 정기적 산전 진찰을 받은 산모로, 임신 15주 1일에 시행한 초음파 검사 상 맥락열기 물혹의 소견을 보였고, 임신 17주 1일에 시행한 삼중 검사상 다운 증후군 위험도 1:1258, 에드워드 증후군 위험도 1:13으로 에드워드 증후군의 고위험군으로 진단되어 임신 18⁴⁰주에 양수 검사에 의한 태아 염색체 검사를 시행하였으며 염색체 검사상 47,XY,+18의 trisomy 18 소견을 보였다.

입원시 진찰 소견 : 체중 61.2 kg, 혈압 101/63 mmHg, 맥박 80회/분, 체온은 36.5°C 이었다. 전신상태는 양호하였고, 청진상 심장과 폐에는 이상 소견을 보이지 않았다. 산과적 소견상 자궁 저고는 21 cm 이었으며 외음부와 질은 정상이었고 내진상 자궁경부는 닫혀 있었으며 양막 파열의 증거는 없었다. 태아는 둔위였으며, 심음은 우측 하복부에서 130/분으로 들렸다.

검사 소견 : 혈액 검사 소견 상 백혈구 9,900/mm³, 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 수 173,000/mm³, 뇨검사, 간 및 신장 기능검사, 혈청 전해질 검사상 정상 소견을 보였으며, 심전도와 흉부 X-선 검사상 정상 소견이 관찰되었다.



Fig. 1. Sonographic view of the fetal head at 21 gestational week showing unilateral choroid plexus cyst.

초음파 소견 : 복부 초음파 소견 상 태아의 양두정골 직경은 51.5 mm (20⁴⁴주), 장골길이는 34.4 mm (20⁴⁰주), 복부둘레는 152.5 mm (20⁴³주)로 임신 주수에 합당한 성장 소견을 보였으며, 20.2×9.9 mm의 맥락열기 물혹이 좌측 뇌실에서 측정되었다. 양수 양이나 태반의 위치에 이상은 관찰되지 않았고, 심초음파 소견상 특이 사항 없었다 (Fig. 1).

임상 경과 : 임신 21⁴¹주에 유도 분만으로 310 gm의 사산 남아를 둔위 분만하였으며 외견상 기형의 소견은 보이지 않았다. 분만 후 산모 및 배우자의 염색체 검사를 시행하였고 그 결과 각각 46,XX 그리고 46,XY로 정상이었다 (Fig. 2).



Fig. 2. Photograph of postmortem appearance showing no gross abnormality.

고 찰

에드워드 증후군은 신생아에서 다운 증후군 다음으로 흔히 발생하는 삼배성 염색체 질환으로 그 빈도는 임신 2분기에 약 2400명 중 하나이나 임신 삼분기의 사산율이 약 70%까지 높으므로 출생 당시의 빈도는 신생아 7000-8000명 당 1명이다.⁸ 출생한 후에도 대부분 생후 10일 이내에 약 반수 이상이 사망하며, 90% 이상이 100일 이내에 사망하는 것으로 알려져 있다.⁹ 다른 삼배성 염색체 질환과 마찬가지로 18번 염색체의 삼배성 질환도 산모의 나이가 증가할수록 발생 빈도가 증가하며, 그 위험도는 다운 증후군의 약 1/10배 정도로 보고되고 있다.⁹

에드워드 증후군의 선별은 임신 2삼분기에 주로 시행되는 다운 증후군의 선별 검사 항목인 free β hCG나 AFP의 수치를 평가하거나, 산모의 연령과 함께 총 융모성선자극호르몬 (hCG), AFP, 비포함 에스트리올 (unconjugated estriol) 등을 측정하는 삼중 검사가 널리 사용되고 있다.¹⁰ 대부분의 경우 이 세 가지 단백질의 농도

가 모두 평균보다 낮은 농도를 보일 때 에드워드 증후군을 의심할 수 있는데, 이 중 융모성선자극호르몬 농도의 저하된 수치는 에드워드 증후군에서 흔히 동반되는 태아 성장 장애에 따른 태반의 작은 크기로 설명하는 저자들이 있으나,¹¹ 그 이유는 확실히 밝혀져 있지 않으며, Barkai 등은 hCG 농도가 0.05 MOM과 0.15 MOM 등으로 극도로 낮은 임신에서 에드워드 증후군의 동반율이 높다고 보고하기도 하였다.¹²

Spencer 등은 AFP이 0.75 MOM 이하, 융모성선자극호르몬이 0.6 MOM 이하, 그리고 unconjugated estriol을 0.55 MOM 이하로 cut-off를 사용할 때 에드워드 증후군의 발견율은 위양성률 0.5%에 약 30부터 60%까지 다양하다고 보고하고 있다.¹⁰ 그러나 고정된 수치만을 가지고 위험도를 계산하는 방식에 산모의 나이나 초음파 소견 등을 조합한 개별적 위험도를 산출하는 risk-based 방법이 낮은 위양성률을 유지하면서 발견율을 향상시킬 수 있다는 보고가 있어 왔으며,⁹ 이 방법을 이용하면 같은 위양성률 범위 내에서 진단율을 기존 방식보다 약 2배가량 높일 수 있는 것으로 알려져,⁹ 개인별 위험도에 대한 평가가 고위험군을 선별하는데 매우 중요한 것으로 사료된다. Spencer 등은 임신 2 삼분기까지 기다리지 않고 임신 10-14주에 초음파를 통한 태아 목덜미 투명대의 증가와 모체 혈청의 free β hCG와 PAPP-A 그리고 산모의 연령을 조합한 선별 검사로 에드워드 증후군의 위양성률을 1%로 유지하면서 발견율을 약 89%까지 보고하였다.¹⁰

Shields 등은 에드워드 증후군의 약 86%에서 적어도 1개 이상의 초음파 이상 소견이 발견된다고 하여 이 질환의 진단에 있어 초음파의 유용성이 모체 혈청 단백질 분석보다 월등하다고 주장하였다.¹³ 하지만 이는 검사자나 초음파 기기에 따라 변동이 심한 것으로 알려져 있는데, 초음파에 의한 에드워드 증후군의 발견율을 Grandjean 등은 79%,¹⁴ Benacerraf 등은 85%,¹⁵ Nyberg 등은 72%로 보고하여,² 숙련된 검사자에 의한 초음파적 검사는 혈청 단백질보다 월등한 약 80%까지의 진단율을 제시하고 있다. 에드워드 증후군에서 동반되는 것으로 보고된 기형의 종류는 약 130 가지이나,¹⁶ 가장 흔히 동반되는 초음파적 소견으로는 성장 지연, 양수량의 변동과 두부의 이상으로 증가된 대조 (cisterna magna), 요골 무형성증, 주먹권 손 (clenched hand), 수두증, 림프 물주머니 (cystic hygroma), 맥락열기 물혹 등이 있으며, 그 외에도 선천성 심질환, 제류, 기형 하지, 단일 제대 동맥, 구순열과 구개열, 이분 척추, 횡격막 탈장, 기관식도루, 생식기 요로 기형 등이 있다.²

맥락열기 물혹의 임상적인 중요성이 없다고 지적하는 저자도 있기는 하지만,¹⁷ 맥락열기 물혹 발견 시 염색체 이상의 위험이 높고 특히 에드워드 증후군의 경우 약

70%에서 발견된다고 알려져 있어 그 임상적 중요성을 간과할 수는 없다.⁷ 맥락열기 물혹이 다른 기형과 동반될 경우 에드워드 증후군의 위험도는 약 48% 증가하므로 반드시 태아의 염색체 검사가 필요하다고 권하는 저자들도 있으나,¹⁸ 다른 기형 없이 단독으로 임신 중반기에 발견되는 경우에는 반드시 염색체 검사가 필요한지에 대해서는 논란이 있다. Gupta 등은 산모의 나이가 32세 이상인 경우에는 맥락열기 물혹의 단독 소견으로도 양수검사를 시행하여야 한다고 주장하였고,⁷ Ghinidi 등에 의하면 맥락열기 물혹 단독으로 발견되는 경우에도 에드워드 증후군의 위험도는 약 7배 증가한다고 보고하였다.¹⁹ 그러므로 중요한 점은 맥락열기 물혹이 발견되면 심장 초음파를 비롯하여 태아의 모든 다른 장기에 대해서도 기형 유무 판단을 위한 정밀한 초음파 검사가 시행되어야 한다는 것이다. 에드워드 증후군의 35% 정도에서 초음파상 특이 소견이 발견되지 않을 수도 있다는 점을 고려할 때,³ 맥락열기 물혹 단독 이상 소견은 그 자체만으로도 중요한 단서가 될 수 있다.

에드워드 증후군의 약 70%가 유산되며, 그 중 85%는 임신 10주 이후에 발생하며, 출생 후 1년 생존률은 10% 이하이다. 뿐만 아니라 에드워드 증후군은 심한 정신지체를 동반하므로 산모나 그 가정에 경제적, 정신적으로 고통을 가져다 줄 수 있으므로 산전 진단이 임신의 종결을 결정하거나, 기형을 가지고 태어나는 아이의 분만을 가족들이 준비할 수 있는 기회를 제공할 수 있다는 점에서 매우 중요하다. 또한 빠른 진단은 morbidity를 감소시키며, 에드워드 증후군을 가지고 있는 태아의 대부분이 성장 지연을 보이므로 진단이 되지 않은 경우엔 제왕절개술의 빈도가 50% 이상으로 증가하게 된다.⁹

따라서 조기 진단과 적절한 치료 계획을 세우는 일이 중요하며 모체 AFP, unconjugated estriol, 융모성선자극호르몬의 수치가 모두 낮게 측정되는 경우는 반드시 태아 염색체에 대한 검사가 시행되어야 하며, 모체 혈청 단백질의 수치가 정상 범위에 있더라도 임신 2 삼분기 이후에 맥락열기 물혹 단독 이상 소견이 보인다면 다른 동반 기형 유무를 확인하기 위해 정밀 초음파를 시행하여야 하고, 다른 기형과 동반되어 있는 경우에 염색체 분석은 필수적이라고 할 수 있겠다.

- 참고문헌 -

1. Wald NJ, Cuckle HS, Densm JW, Nancalchal K, Royston R, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrom in early pregnancy. Br med J 1988; 297: 883-7.
2. Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al. Prenatal sonographic findings of trisomy 18. J ultrasound Med 1993; 12: 103-13.
3. Feuchtbau LB, Currier R, Lorey F, Cunningham GC. Prenatal ultrasound findings in affected and unaffected pregnancies that are

- screen-positive for trisomy 18: The California experience. *Prenat Diagnosis* 2000; 20: 293-9.
4. Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto F. Should amniocentesis be done for second trimester choroid plexus cysts? Abstract 1602. Official proceedings of the 34th Annual Convention, American Institute of Ultrasound in Medicine, New Orleans, March 1990a.
 5. Chinn D, Worthy L, Towers C, Miller E: Fetal choroid plexus cysts: incidence and prediction of trisomy 18. Abstract 1621. Official proceedings of the 34th annual Convention of the American Institute of Ultrasound in Medicine, New Orleans, March 1990.
 6. Leonardi MR, Wolfe HM, Greb A, Johnson MP, Lanouette JM, Landwehr JB, Evans MI. Choroid plexus cyst a risk of aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 432-7.
 7. Gupta JK, Khan KS, Thornton JG, Lilford RJ. Management of fetal choroid plexus cysts. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 879-84.
 8. Hook EB, Topol BB, Crodd PK. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively: new data and estimates of the excess and relative risk of the later fetal death associated with 47,+21 and some other abnormal karyotype. *Am J Hum genet.* 1989; 45: 855-61.
 9. Palomaki GE, Haddow J, Knight G, Wald N, Kennard A, Canik J, et al. Risk-based prenatal screening for Trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated estradiol and human chorionic gonadotropin. *Prenat. Diagnosis* 1995; 15: 713-23.
 10. Spencer K, Crossley A, Green K, Worthington DJ, brownbill K, Aitken DA. Second trimester levels of pregnancy associated plasma protein-A in cases of trisomy 18. *prenay. Diagnosis* 1999; 19: 1127-34.
 11. Canick JA, Palomaki GE, osthonondh R. Prenatal screening for Trisomy 18 in the Second Trimester 1990; 10: 546-8.
 12. Barkai G, Chaki R, Sochat M, Goldman B. Human chorionic gonadotropin and trisomy 18. *Am J Med Genet* 1991; 41: 52-3.
 13. Schields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: Is it practical in early second trimester? *J Ultrasound Med* 1998; 17: 327-31.
 14. Grandjean H, Iarroque D, levi S. Detection of chromosomal abnormalities, an outcome of ultrasound screening. The Eurofetus Team. *Ann NY Acad Sci* 1998; 847: 136-40.
 15. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-40.
 16. Jones KL. Smith's recognizable pattern of human malformation. Philadelphia: WB Saunders 1998: 16-9.
 17. Neblett CR, Robertson JW. Symptomatic cysts of the telencephalic choroid plexus. *J Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 324-30.
 18. Walkinshaw S, Pilling D, Spriggs A. Isolated choroid plexus cyst-the need for routine offer of karyotyping. *Prenat Diagn* 1994; 14: 660-7.
 19. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Picolli G, Vergani P. Isolated fetal choroid plexus cyst: Role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 972-7.

=국문초록=

18번 염색체 삼배성 질환은 출생아에서 다운 증후군에 이어 두 번째로 흔한 염색체 이상 질환이다. 에드워드 증후군의 위험도를 가지고 있는 환자를 선별하기 위해 몇 가지 방법들이 제안되었는데 이러한 방법에는 총 용모성선자극호르몬, 알파태아단백, 비포합에스트리올의 모체 혈청치를 비교하여 위험도를 평가하는 삼중 검사법이 있다. 그러나 이러한 검사의 발견률은 67%에 불과하며 위양성률은 7.2%이다. 따라서 이러한 선별 검사의 한계를 보완하기 위해 정밀 초음파 검사가 필요하며 이것의 민감도는 80%로 보고되고 있다.

저자는 초음파상 맥락열기 물혹 단독 이상 소견을 보였던 에드워드 증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

중심단어 : 에드워드 증후군, 맥락열기 물혹

임신과 동반된 재생 불량성 빈혈 1예

한림대학교 의과대학 산부인과학교실, *진단검사의학과
박영화 · 박지영 · 임수영 · 이동욱 · 조 용 · 노의선 · 신동훈*

=ABSTRACT=

A Case of Aplastic Anemia in Pregnancy

Young Hwa Park, M.D., Ji Young Park, M.D., Su Young Lim, M.D.,
Dong Ook Lee, M.D., Yong Cho, M.D., Eu Sun Ro, M.D.,
Dong Hoon Shin, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, *Department of Laboratory Medicine,
College of Medicine, Hallym University, Chunchon, Korea

Pregnancy complicated by aplastic anemia is uncommon condition with the significant morbidity and mortality rates. the main complication to mother is hemorrhage due to thrombocytopenia and sepsis due to leukopenia and mortality rate in pregnancy complicated by aplastic anemia is more than 20%. But it remain controversy whether pregnancy play a pathogenic role in the development of the disease.

We experienced a patient with severe aplastic anemia in pregnancy who was treated with supportive transfusion of red blood cells and platelets and so we present it here with brief review of literature.

Key Words : Aplastic anemia, Pregnancy, Thrombocytopenia, Leukopenia

임신과 동반된 재생 불량성 빈혈은 Ehrlich에 의해 처음 보고된 이후 간헐적으로 문헌상 발표가 되고 있는 매우 드물고 치명적인 질환으로 혈소판 감소증에 의한 출혈과 백혈구 감소증에 따른 패혈증으로 치사률이 20% 이상이지만 아직까지는 그 원인이 확실하지 않다. 재생 불량성 빈혈은 임신 중 악화되며 치료에도 잘 반응하지 않지만 일부에서는 분만 후 혈액학적 소견이 저절로 호전을 보인다. 그러나 임신이 재생 불량성 빈혈의 원인이 되는지에 대해서는 이견이 있다.

이에 최근 저자들은 본 병원에서 임신 39주에 재생 불량성 빈혈로 진단 받고 지지요법만으로 질식분만을 시행한 임신과 동반된 재생 불량성 빈혈을 경험하였기에 문헌적 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 윤○숙, 27세

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 초경은 15세였고, 주기는 28일로 규칙적이며 4일간 지속되었고 월경양은 중등도였으며 생리통은 없었다. 최종 월경일은 2002년 6월 1일이었고, 분만 예정일은 2003년 3월 8일이었다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항은 없었다.

현병력 : 환자는 임신 38주 6일된 산모로 개인 산부인과에서 산전 진찰을 했던 분이며 임신 17주 시행한 혈액 검사에서 특이 소견은 없었으나 2002년 2월 26일 분만 전 시행한 혈액검사서 혈색소 7.0 g/dL, 헤마토크리트 19.5%, 평균 적혈구 용적 (MCV) 115 fl, 평균 적혈구 혈색소 농도 (MCH) 42.4 pg, 혈소판 14000/mm³, 백혈구 3000/mm³으로 범혈구 감소증 (pancytopenia)으로 2002년 2월 28일 본원 산부인과로 전원되어 입원하였다.

입원시 이학적 소견 : 신장 160 cm, 체중 74.55 kg, 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 80회/min, 체온 36.5℃였으며 전신 및 결막은 창백하였고, 공막황달은 없었으며 경부 및 액와부의 임파선 비대는 없었다. 흉부 청진 소견상 특이 사항은 없었으며 복부는 구형으로 팽대되어 있었고 자궁고는 36 cm, 태아심음은 우하복부에서 150회/min

이었고 자궁수축은 10분 간격으로 있었다. 내진 소견상 자궁경부는 2 cm 개대되었고 자궁경관 소실은 80% 정도였다. 태아 선진부는 두위였으며 -3 정도로 진입되었고 양막은 파수되지 않았다.

초음파 소견 : 태아는 두정위였으며 두경은 92 mm로 38주 크기였고 복위는 319 mm, 36주 크기로 예상 체중은 2,942 g이었다. 태반은 자궁 후벽에 위치하였고 성숙도는 Grade III였다. 양수지수 (Amniotic Fluid Index)는 10.6 cm이었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 일반혈액 검사상 혈색소 7.1 g/dL, 헤마토크리트 21.1%, 평균 적혈구 용적 (MCV) 116.1 fl, 평균 적혈구 혈색소 농도 (MCH) 39.1 pg, 혈소판 9000/mm³, 백혈구 2900/mm³으로 범혈구 감소증을 보였다. 간기능, 신장기능, 전해질 및 소변 검사상 이상 소견은 보이지 않았다. 혈액 응고 검사는 모두 정상이었으며, 매독반응 검사와 간염 항원, 항체 검사결과는 모두 음성이었다. 비타민 B₁₂와 엽산치는 정상범위였고 Direct Coombs test와 항혈소판 항체 검사결과는 음성이었으며 흉부 X선, 심전도 소견은 정상이었다.

말초혈액 및 골수검사 소견 : 말초혈액 도말 검사상 적혈구는 부동증 (anisocytosis), 정색소성 (normochromic), 정적혈구증 (normocytosis) 범혈구 감소증 (pancytopenia)를 보였다. 골수 전자 소견은 저세포 충실도를 보였고 거대핵세포 (megakaryocyte)는 감소되어 있었으며 특징적인 조혈세포의 소실과 골수 지방화 (fatty replacement of marrow)가 보였다 (Fig. 1).

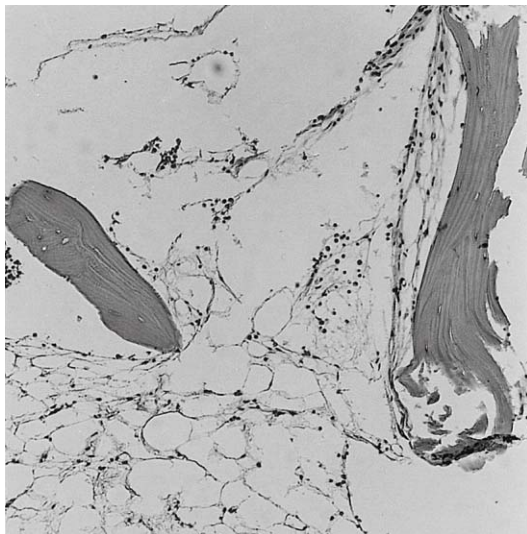


Fig. 1. Bone marrow biopsy reveals hypocellular marrow (less than 10%) and fatty replacement of marrow (H&E stain, x100).

분만 소견 : 분만실 입원시 환자는 혈색소 7.1 g/dL, 헤마토크리트 21.1%, 백혈구 2900/mm³, 혈소판 9000/mm³이었다. 분만 직전 농축혈소판 22 pint를 immune-guard filter를 이용하여 수혈하기 시작하였으며 입원한지 8시간 30분 만에 자궁경부가 완전히 개대되어 5분 후 분만대로 옮겨 우측 회음절개를 시행한 후 1분 아프가 점수 9점, 5분 아프가 점수 10점인 2.92 kg의 여아를 질식분만하였다. 5분 후에 600 g의 태반이 자연만출 되었다. 회음부 절개부위의 혈종은 없었고 자궁수축은 양호하였으며 출혈량은 약 300 cc 정도였다.

분만 후 경과 : 분만직후 농축적혈구 2 pints를 filter를 통해 수혈하였고 수혈한 후 시행한 혈액 검사상 혈색소 6.9 g/dL, 헤마토크리트 19.7%, 백혈구 3000/mm³, 혈소판 88000/mm³이었다. 분만 후 1일째 농축적혈구 2pints를 더 수혈한 후 분만 2일째 혈색소 9.2 g/dL, 헤마토크리트 26.7%, 백혈구 3600/mm³, 혈소판 27000/mm³로 출혈성 경향 및 감염 등의 합병증 없이 퇴원하였다. 퇴원 후 철분제제만을 복용하였으며 분만 두 달 후인 2003년 5월 13일 시행한 혈액 검사에서 혈색소 10.7 g/dL, 헤마토크리트 32.9%, 백혈구 3400/mm³, 혈소판 43000/mm³ 소견을 보였으며, 현재 혈액학적 소견이 호전되고 있어 혈액종양내과에서 추적검사 중이다.

고 찰

재생 불량성 빈혈은 기존의 질환이 없는 상태에서 골수내 조혈세포가 전혀 없거나 현저히 감소하여 말초혈액내 범혈구 감소증을 초래하는 치명적인 혈액학적 질환이다.¹ 임신과 동반된 재생 불량성 빈혈은 1888년 Ehrlich가 심한 빈혈과 호중구 감소증 (neutropenia)으로 사망한 21세 산모의 부검을 통해 최초로 보고한 이후 드물게 문헌상 발표가 되고 있는 아주 드물고 치명적인 질환으로^{2,3} 발생빈도는 100만명 당 5-10명이며 호발 연령은 15-30세이거나 60세 이상이고¹ 남녀에서 같은 비율로 발생하며⁴ 임신과 동반된 경우는 주로 20대에서 발생한다.⁵

재생 불량성 빈혈의 원인은 아직도 확실치 않아 50-65%에서는 찾을 수 없으며 대부분 약물이나 화학물질 (chemical), 염증, 방사선 노출, 면역학적인 질환에 의해서 유발되고 상염색체 열성으로 유전될 수도 있다.¹⁶ 과거에는 임신 자체도 가능한 원인으로 생각되었으나 최근에는 임신 자체는 재생 불량성 빈혈의 원인과 예후에 영향을 미치는 인자로 생각되지는 않는다.⁷

증상은 대개 서서히 진행되며, 초기증상으로는 점진적인 피곤감과 창백함을 보이고, 코, 잇몸에서의 출혈과 피부, 점막, 결막 등에 점상, 반상 출혈을 보이며 열이 날

수 있으나 호중구 감소증에 의한 감염은 거의 나타나지 않으며 임파선증 (lymphadenopathy)이나 간비장비대는 대개 축지되지 않는다.

1991년 Snyder 등은 임신과 관련된 양상에 따라 재생 불량성 빈혈을 4가지로 분류하였다.

첫째, 심한 범혈구 감소증 (pancytopenia)과 무형성 골수 (aplastic marrow)를 나타내는 경우로 첫 임신동안 나타날 수도 나타나지 않을 수도 있다. 이 경우 예후는 매우 불량하다 (사망률 33%). 둘째, 적혈구 무형성 (red cell aplasia)만 보이는 경우로 결손이 erythroid series에만 국한되는 것으로, 이 경우 분만 후 자연적으로 회복된다. 셋째, 임신동안만 범혈구 감소증이 나타나고 회복되었다가 다음 임신에 다시 재발하는 경우로 경한 임상경과를 보이며 산모, 태아 모두 좋은 예후를 보인다. 넷째, 범혈구 감소증과 함께 골수내 조혈세포가 hypo-, normal-, hypercellularity 등의 일정하지 않은 양상을 보이는 경우이다.⁸

임신과 동반된 재생 불량성 빈혈의 진단기준은 1991년 Synder 등에 의해 제시되었는데, 첫째 임신 후에 질병이 동정되어야 하며, 둘째 재생 불량성 빈혈을 일으키는 질병이나 약품 등에 노출된 병력이 없어야 하고, 셋째, 말초혈액 검사에서 모든 요소의 감소가 있어야 한다.(혈색소<10.5 g, 적혈구<300만/mm³, 백혈구<5,000/mm³, 혈소판<10만/mm³), 넷째, 골수흡인 검사상에 저형성 골수세포를 보아야 하고, 다섯째, 위의 증상들이 임신시에 악화되고 분만 후에 호전되어야 한다는 것이다.⁸

치료는 먼저 가능한 원인인자에 대한 재 노출을 피해야 하며, 지지요법이 주가 되어야 한다. 부신피질 호르몬인 남성호르몬이 약간의 효과가 있는 것으로 보고되고는 있으나 아직 불확실한 실정이다.^{9,12} 특히 남성호르몬은 정상 골수의 erythropoietin을 증가시키며 소아 재생 불량성 빈혈에 효과가 있으나 태아가 여아일 경우 사용을 신중히 고려해야 한다.⁹ 45세 미만의 비 임신 환자에게는 동종간의 (allogeneic) 골수이식이 중증의 재생 불량성 빈혈의 치료에 일차적 선택이지만, 이식 전에 사용하는 면역억제제가 태아에 해롭기 때문에 임신시 금기이며 임신 종결 후 동종의 골수 공여자가 없는 경우에는 면역억제제가 다른 치료방법이 될 수 있다.¹³ 조혈촉진인자는 면역억제제 요법에 반응이 없을 때 사용할 수 있으나 현재 연구가 진행 중이다.

1989년 Aitchison 등은 임신 첫 삼 개월에 중증의 재생 불량성 빈혈인 경우 초기에 임신을 종결시키고, 만약 자연히 회복되지 않으면 골수 이식을 시행하면 되지만, 산모가 임신유지를 원하거나, 경중인 경우, 임신 말기에 재생 불량성 빈혈이 진단된 경우는 분만시까지 지지요법을 시행하며 분만까지 적어도 2-3개월의 시간이 소요될 때는 antilymphocyte globulin (ALG)를 투여하는 방법을

보고하였다.¹⁴

임신과 동반된 재생 불량성 빈혈의 합병증은 크게 두 가지로 혈소판 감소에 따른 출혈과 백혈구 감소에 따른 패혈증이며 그 외 산과적 합병증으로는 저체중아, 기형, 사산, 유산, 조산, 자간전증, 자간증, 태반조기박리, 태아 혈소판 감소증 등이 보고되고 있다.^{2,3,8,16,17} 예방적인 항생제 사용은 내성균의 성장을 막기 위해 피해야 하나 감염증의 증후가 보이면 즉각적이고 적절한 항생제 투여가 필요하다.¹⁵ 수혈 후 적혈구 및 혈소판이 비장에서 파괴되는 경우에는 비장적출술이 고려되며, 골수이식이 예정된 경우는 minor histocompatibility antigen (HCA)의 감작을 피하기 위해 가족구성원의 혈액으로 수혈하는 것을 피하고 가능하면 cytomegalovirus (CMV) 음성인 혈액 제제를 사용한다.³ 농축적혈구를 사용하는 경우는 혈소판과 백혈구를 제거하기 위하여 filter를 사용하거나 방사선 처리된 것을 사용해야 하며 혈소판은 20,000/mm³ 이하일 때나 심한 출혈이 있는 경우 예방적 수혈이 가능하고 10,000/mm³ 이하일 때는 수혈을 시행해야 한다. 이때 단일 공여자의 혈액색소를 사용하여 저항성을 피해야 한다. 분만은 가능한 질식분만을 시도하고 분만 후 광범위한 열상이 없고 자궁수축이 양호하면 심한 혈소판 감소가 있더라도 치명적인 출혈은 없으나 출혈량이 적더라도 분만 후 출혈을 예상하여 충분한 수혈을 권하고 있다.¹⁸ 그러나 태아의 혈소판 감소증으로 인한 뇌출혈 방지와 질식분만시 일어날 수 있는 산모의 뇌출혈과 예상치 못한 출혈을 예방할 수 있다는 이유로 제왕절개술을 시행하기도 한다.¹⁷

Suda 등은 예후인자로 임신 전반기의 혈액소치가 가장 중요하다고 보았으며, 임신 중 진단된 예보다 임신 전에 진단된 경우 예후가 훨씬 좋으며 임신 말기로 가면서 심한 백혈구 감소증과 출혈성 경향이 있는 경우 불량한 예후를 보였다고 하였다.¹⁹ Bourantas 등은 재생불량성 빈혈이 발현될 때는 임신주수와 증상의 심한 정도가 임신의 결과를 결정한다고 했다.²⁰

저자들은 임신 초기에 말초혈액 검사상 정상이었다가 임신 39주에 빈혈과 혈소판 감소증, 백혈구 감소증을 동반한 범혈구 감소증 소견을 보이며, 골수검사상 조혈세포의 소실과 10% 이하의 현저한 저세포 충실도 및 골수의 지방화를 보여 재생 불량성 빈혈로 진단된 후 수혈 등의 지지요법만으로 성공적으로 질식분만하고 별다른 합병증 없이 퇴원하여 현재 재생 불량성 빈혈이 호전된 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Fauci AS, Brauwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper

- DL, et al. Aplastic anemia and myelodysplastic syndrom. Principles of internal medicine 14th ed. New York: McGraw-Hill press. 1998; p672-5.
2. 한상원, 한혁동, 차동소. 임신과 동반된 재생 불량성 빈혈 1예. 대한산부회지 1986; 29(5): 732-5.
 3. 서주홍, 허경선, 신성식, 박성욱, 최규홍. 임신과 동반된 재생 불량성 빈혈 1예. 대한산부회지 1995; 38: 1981-4.
 4. Yong NS, Alter BP. editors. Aplastic anemia, Acquired and Inherited. Philadelphia: Saunders 1994; 12-31.
 5. Hurwitt ES, Field L. Aplastic anemia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1942; 43: 42-51.
 6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Westrom KD. Williams Obstetrics. In: Hematological Disorders. 21th ed. New York: McGraw-Hill Press 2001. p1315.
 7. Oostekamp HM, Brand A, Kluin-Nelemans JC, Vandenbrouke JP, Br J Hematol 1998; 103.
 8. Syner TE, Lee LP, Lynch S. pregnancy-associated hypoplastic anemia. Obstet Gynecol Surv 1991; 46(5): 264-9.
 9. Prichard JA, McDonald PC. Williams Obstetrics. 16th edition, 1980. Appleton Century Crofts, Co., p720.
 10. Wintroe M. Clinical Hematology 1981, Lea & Febiger, Philadelphia, Pa. p698.
 11. Williams J.W. Hemmatology 1983, McGraw Hill Book Co., New York, p720.
 12. Shahidi N.T. and Diamond L.K. Testosterone induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital type. New Engl J Med 1961; 264: 953.
 13. Jin JY, Kim DW, Han CW, Min WS, Park CW, et al. Immune suppression therapy in aplastic anemia: Influencing factors on response and survival. Korea J Intern Med 1995; 10(1) 25-31.
 14. Aitchison RGM, Marsh JCW, Hows JM, Russel NH, Gordon S. Pregnancy-associated aplastic anemia: A report of five cases and review of current management. Br J Haematol 1989; 73: 541-5.
 15. Fleming AF, Hypoplastic anaemia in pregnancy. Clin Haematol 1973; 2: 477-96.
 16. Knispel Jw, Lynch VA, Viele BD. Aplastic anemia in pregnancy: a case report, review of the literature, and a reevaluation of management. Obstet Gynecol 1976; 31: 523-8.
 17. Pajor A, Kelemen E, Szakacs Z, Lehoczky D. Pregnancy following aplastic anemia(report of 10 patients). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 45: 19-25.
 18. Leong KW, teh A, Bosco JJ, Lim J. Successful pregnancy following aplastic anemia. Postgrad Med J 1995; 71(840): 625-7.
 19. Suda T, Omine M, Tsuchiya J, Maekawa T. Prognosis aspects of aplastic anemia in pregnancy: Experience on 6 cases and review of the literature. Blut 1978; 35: 285-98.
 20. Bourantas K, Macrydimas G, Georgiou I, Repousis P, Lolis D, Aplastic anemia: Report of a case with recurrent episodes in consecutive pregnancies. J Reprod Med 1997; 42(10): 672-4.

=국문초록=

임신과 동반된 재생 불량성 빈혈은 골수내 조혈세포의 부족과 지방질 침착 및 말초혈액의 범혈구 감소증을 특징으로 하는 매우 드물고 치명적인 질환으로 산모에게 혈소판 감소증에 의한 출혈과 백혈구 감소증에 의한 패혈증으로 20%가 넘는 치사율을 보인다. 하지만 아직 그 원인이 확실하지 않으며 임신이 재생 불량성 빈혈에 원인이 되는지에 대해서도 아직까지 이견이 있다. 저자들은 임신 39주에 재생 불량성 빈혈로 진단 받고 지지요법만으로 질식분만을 시행한 후 증상이 저절로 호전된 임신과 동반된 재생 불량성 빈혈을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 재생 불량성 빈혈, 임신, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 범혈구 감소증

산전 초음파로 진단된 척추이분증 1예

연세대학교 의과대학 부속 영동세브란스병원 산부인과,
*안동종합병원 산부인과
이상희 · 김종석* · 김청미 · 김보옥 · 황주연 · 조희영
김두표* · 이윤호*

=ABSTRACT=

A Case of Spina Bifida Diagnosed by Prenatal Ultrasonography

Sang Hee Lee, M.D., Jong Seok Kim, M.D.*, Chung Mee Kim, M.D.,
Bo Wook Kim, M.D., Ju Youn Hwang, M.D., Hee Young Cho, M.D.,
Doo Pyo Kim, M.D.*, Yoon Ho Lee, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

*Department of Obstetrics and Gynecology, Andong General Hospital, Andong, Korea

In prenatal diagnosis of neural tube defects, maternal serum α -fetoprotein (MSAFP) level in second trimester is used as a screening test. However, it shows low sensitivity with high false positive rate. Also, α -fetoprotein and acetylcholinesterase in amniotic fluid through amniocentesis is used, but it is an invasive technique with low sensitivity. Recently, due to improved prenatal sonography, typical sonographic findings of spina bifida are reported and contributed to early diagnosis and detection of possible co-existing abnormalities.

We report a case of spina bifida detected at 21 weeks of pregnancy by prenatal sonograph at our institution with a brief review of literature.

Key Words : Spina bifida, Prenatal sonography, MSAFP

척추이분증은 척추의 불완전 융합으로 인한 기형으로, 골손 부분으로 척수 또는 수막의 돌출 여부에 따라 잠재성 이분척추 (spina bifida occulta)와 수막류 (meningocele), 수막척수류 (meningo-myelocoele), 수막뇌류 (meningoencephalocoele)과 같은 개방성 이분척추 (open spina bifida)로 분류된다.¹

임신 중기 모체혈청 알파태아단백 검사가 선별검사로 이용되어지고 있으며, 특징적인 초음파 소견을 관찰함으로써 산전 진단이 가능하다. 즉, 척추의 후골핵의 벌어짐 (splaying of the posterior ossification centers), 전두함요 (lemon sign), 소뇌구조이상 (banana sign), 작은 양두정골의 지름 (small biparietal diameter), 뇌실 확장 (ventriculomegaly) 등이 있다.

본원에서 초음파를 통해 임신 21주에 척추이분증을 산전 진단하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○교, 38세.

임신력 : G₂P₁L₁D₀A₀

1987년 체외수정 시술 및 배아이식술 (IVF-ET)로 임신 하여 남아 2400 gm을 질식분만 하였음.

월경력 : 초경은 14세, 월경주기는 불규칙적이었고 지속기간은 5일, 양은 적당하였으며, 중등도의 월경통이 있음.

최종 월경일 : 2002년 6월 7일

분만 예정일 : 2003년 4월 14일 (초음파로 교정됨)

과거력 : 1998년 10월 7일 대장 용종 및 장중첩증으로 본원 내과에서 내시경하 용종 절제술 시행 받았고, 2002년 6월에는 골반염으로 치료받았음.

가족력 : 환자와 배우자 측의 근친 중 선천성 기형의 출산력이나, 유전 질환 등의 특이 사항 없음.

접수일 : 2004. 2. 6.
주관책임자 : 김종석

현병력 : 2002년 8월 4일 점상 질출혈을 주소로 본원에 내원하여 시행한 소변 임신 반응 검사상 양성이었으나 자궁내 임신낭이 보이지 않았으며, 추적 관찰 상 9월 14일에 시행한 초음파 상 정둔장 (CRL) 3.2 mm (10주 4일), 10월 5일 정둔장 6.4 mm (12주 5일)의 크기로 최종 월경일 기준으로 제태기간보다 4주 정도 작아 분만 예정일을 교정하였다. 이후 제태기간 16주 4일에 검사한 모체 혈청 알파태아단백치가 4.14 MoM이고, 개방성 신경관결손 위험도 1:17로 양성 소견 보여 양수천자를 통한 알파태아단백 및 아세틸콜린에스터레이스 측정을 권유하였으나 이를 거부하였다. 이후 제태 기간 21주 1일에 내원하여 시행한 초음파상 척추이분증 진단되어 임신종결 위해 입원하였다.

이학적 소견 및 검사 소견 : 산모의 전신상태는 양호하였으며, 신장 150 cm, 체중 46 kg, 이학적 소견상 특이 소견은 없었다. 혈액학적 검사에서 혈액형은 A+로 혈색소 10.5 g/dL, 적혈구용적 30.5%, 백혈구 8,700/mm³, 혈소판 125,000/mm³이었고 간기능검사와 신기능검사, 뇨검사는 정상 소견이었다. 매독반응 검사, 인간면역저해 바이러스, B형 간염, 풍진 바이러스 검사 모두 정상하였고, 흉부 X선 사진과 심전도 소견도 정상이었다.

초음파 소견 : 제태기간 21주 1일에 시행한 복부초음파검사에서 태위는 둔위로, 아두대횡경치 46.5 mm으로 제태기간 20주 5일에 해당하였으며, 태아뇌의 횡단면 (transverse axial view)상 전두함요 (lemon sign), 경도의 뇌실 확장 (횡뇌실 지름/뇌반구 지름: 10.2/19.4 mm)이 관찰되었다. 또한 태아 척추의 관측면 (coronal axial view)상 척추의 후골핵의 벌어짐이 관찰되었다 (Fig. 1). 양수는 적당하였으며, 심장 및 다른 장기는 정상 소견을 보였다.

분만 경과 및 태아 소견 : 제태기간 21주 1일에 입원하여 미소프로스톨 (misoprostol) 질정 800 µg을 삼입하고 6시간 후 생리 식염수 500 mL에 Nalador 2 amples을 혼합하여 점적 주사한 후 사산아 개방성 이분척추증이 있는 여아 440 gm을 임신 종결하였으며, 태아는 외견상 요골 부위에 2.5×2.0 cm² 크기의 수막뇌류가 관찰되었고 (Fig. 2), 태아의 부검은 보호자의 거부에 의해 이뤄지지 못했다.

고 찰

척추이분증은 무뇌아 다음으로 많은 신경관 결손증으로 척추궁의 융합부전으로 인한 기형이다. 발생빈도는 지역, 인종간에 차이가 있으나, 1,000명 출생아 당 0.6-3.5명의 빈도로 나타난다.^{1,2}

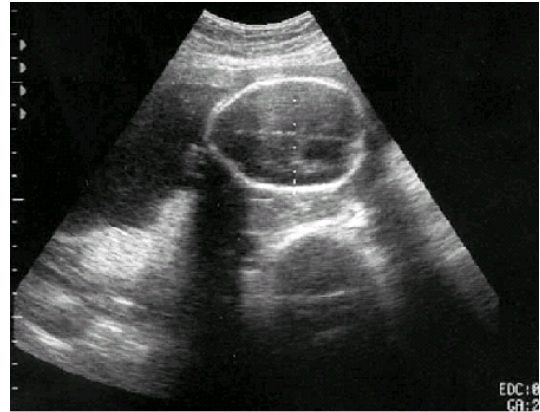


Fig. 1. Ultrasonographic findings of 21⁺¹ weeks fetus with spina bifida. (a) "Lemon" sign.



Fig. 1. (b) mild ventriculomegaly. Transverse ventricular diameter is 1.02 cm.



Fig. 1. (c) Longitudinal sonogram of the spine demonstrates a splaying of the posterior ossification centers at the lumbosacral area.



Fig. 2. Gross finding of 21⁺ weeks fetus with meningo-myelocele at the lumbosacral region.

척추이분증 발생 원인은 아직 확실치 밝혀지지 않았으나 유전적 요인과 약물, 감염과 같은 환경요인의 상호 작용 등이 복합적인 다인자성으로 생각되어지고 있다. 임신전 및 임신 중의 비타민, 엽산, 아연의 결핍시 발생 빈도가 증가하고, 임신부의 당뇨병, 기질적 심장질환, 폐질환이 통계학적으로 연관되어 있으며, 이노제, 항히스타민제 설펜아마이드 (sulfonamide), 탈리도마이드 (thalidomide), 발프로 산 (valproic acid), 아미노프테린 (aminopterin), 카르바마제핀 (carbamazepin), 알콜 (alcohol) 과다복용 등의 약물이 신경관 결손증 발생과 연관되어 있는 것으로 보인다. 또한 임신부 및 남편의 연령이 높을수록 그 발생빈도가 증가한다는 보고가 있었다.

척추이분증은 결손 부분으로 척수 또는 수막의 돌출 여부에 따라 잠재성 이분척추와 수막류, 수막척수류, 수막뇌류와 같은 개방성 이분척추로 분류되며, 해부학적 발생부위는 요천골 부위 (lumbo-sacral)가 가장 많고, 천골부위, 흉요골 부위 경흉요골부의 순으로 호발한다. Van den Hof 등은 척추이분증 태아 130명 중에서 요천골부위 75명, 천골부위 30명, 흉요골부위 9명, 요골부위 8명 순으로 보고하였다.³

척추이분증의 산전 진단방법에는 모체 혈청 및 양수의 알파태아단백검사, 양수내의 아세틸콜린 에스터레이스 측정 및 초음파 검사가 있다. 과거 Brock와 Sutcliffe 등 (1972)이 척추 이분을 동반한 태아에서 양수내의 알파 태아 단백질이 증가함을 증명한 이후 양수검사를 통한 알파 태아 단백질검사가 가장 좋은 진단법 (choice of method)으로 생각되어져 왔다. 또한 양수내 신경계조직이 노출된 경우 양수 내 아세틸콜린에스터레이스 증가함으로 이를 측정하여 척추 이분증 진단의 민감도를 높일 수 있게 되었다. 특히 모체 혈청 알파 태아 단백질 증가의 선별검사 (screening test)로서의 효용성은 이미 여러

보고에서 확인되었고 경제적인 면에서 그 가치가 충분하다고 알려졌다.⁴ 그러나, 높은 위양성률과 낮은 민감도라는 한계점과 양수검사가 침습적인 방법이라는 단점이 있다. Schnittger 등은 이러한 검사로 임신종결을 했을 때 민감도와 위양성률이 각각 26%, 95%였다고 보고하였다.⁵ 또한 Sebire 등은 임신 1분기인 10주에서 14주 사이에 신경관 결손증 태아에서 모체 혈청 알파 태아단백이 역시 증가되어 있음을 확인하였으나 위양성을 5%에 민감도는 30%에 불과했다고 보고한 바 있다.⁶

신경관결손증의 초음파 진단은 Sunden이 1964년 임신 31주의 무뇌아 (anencephaly)를 보고한 것을 최초로 하여, 1975년 Campbell 등이 초음파에 의해 진단된 척추이분증 3예를 보고한 바 있다.^{7,8} 이후 Nicolaides (1986) 등이 임신 2분기 (second trimester)에 척추이분증을 가진 태아 두뇌의 특징적 초음파 징후로서 전두함요 (Lemon sign)과 소뇌구조이상 (Banana sign)을 기술한 이래,⁹ 척추이분증 진단에 초음파가 매우 결정적인 진단방법이 되고 있으며, 초음파의 기술적, 질적 향상에 따라 최근에는 척추 이분증의 임신 1분기 (first trimester)의 초음파적 조기 진단이 보고되고 있다.¹⁰⁻¹³

태아 척추는 제태기간 16주 전후 충분한 골화가 되어 초음파를 통한 관찰이 용이해짐으로 이때 척추의 후골핵의 벌어짐을 관찰하는 것이 척추이분증의 진단에 직접적인 단서가 된다. 또는 태아 등 쪽에서 분열된 척추를 통해 돌출된 수막 또는 척수의 낭종성 종괴를 관찰할 수도 있으나, 이는 태아의 자궁내 자세가 양외위를 취하고 있거나 등 쪽이 태반에 인접한 경우, 또는 낭이 파열된 경우 관찰이 어려울 수 있다. 이러한 직접적인 징후보다 이차적으로 나타나는 태아 두개골과 뇌의 간접적 징후가 보다 조기에 관찰이 용이 할 수 있다. 즉, 척추 이분을 가진 태아는 전두골의 외형적 함요 (scalloping of the frontal bones: 레몬 징후, Lemon sign), 척수의 하방견인으로 인해 소뇌 (cerebellum) 반구가 전방으로 휘어져 나타나는 구조이상 (바나나 징후, Banana sign), 뇌실 확장, 소두증, 임신주수에 비하여 작은 양두정골 지름과 머리둘레 (head circumference)가 특징적이다.

Van den Hof 등은 척추이분증의 진단에 있어 이러한 태아의 두개골 및 뇌의 초음파 특징적 징후의 정확성을 조사하였는데, 1,561명의 신경관 결손증의 고위험 환자에서 130명의 진단된 태아 중 제태기간 16주에서 24주에 98%에서 레몬징후를 관찰할 수 있었으나, 24주 이후에는 13%만이 관찰되었으며, 소뇌의 이상 여부 관찰시 제태기간에 관계없이 96%에서 바나나 징후가 관찰되었음을 보고하였다. 또한 제태기간 24주 이전에는 소뇌의 바나나 징후가 72%로 우세하였던 반면 24주 이후에는 소뇌의 소실 (cerebellar absence)이 81%로 우세하였으며, 태아 성장 지연 (growth restriction)과 뇌실 확장은 주수에

따라 진행하였다고 보고하였다.³ 이와 같이 척추이분증 태아의 두개골과 소뇌의 임신 2분기 초음파 징후의 발현은 제태기간에 따라 다르게 나타난다.

최근 초음파의 기술적, 질적 향상이 이루어짐에 따라 초음파를 통한 태아 기형 진단의 관심이 임신 1분기로 모아지고 있다. 따라서, 척추이분증 역시 임신 2분기에 나타나는 직접 또는 간접 징후를 임신 1분기, 즉 14주 이전에 초음파를 통해 관찰함으로써 조기진단이 가능해졌다. Blumenfeld 등 (1993)은 제태기간 10주에 천요골의 피부결손과 불규칙함 (sacral irregularity)을, 12주에 전방으로 휘어진 소뇌를, 15주에는 레몬 징후, 바나나 징후와 뇌실 확장을 각각 관찰하여 임신 1분기 척추이분증의 초음파 소견을 제시하였고,¹⁴ 이후 Bernard 등도 역시 제태기간 10주에 천골의 낭종성 종괴를 보였던 태아에서 12주에 간접적 징후인 소두증 (microcephaly), 장두증 (dolicocephaly), 관상봉합 (coronal suture) 위치에서의 전두골의 뾰족함 (sharpening)과 도토리 모양 (acorn)의 두개골을 특징적으로 관찰할 수 있었다고 보고하였다.¹¹ 또한 염색체 이상 및 태아 기형의 선별검사로 태아 목덜미 두께 (nuchal translucency) 및 비골을 측정하는 같은 시기인 10-14주에 이러한 두개골의 징후를 관찰하는 것이 척추이분증의 선별검사로 이용될 수 있음을 제시하였다.¹⁵ 하지만, Sebire 등은 제태기간 10-14주에 태아 목덜미 두께를 측정했던 61,972 태아의 임신 1분기 초음파소견을 후향적으로 분석했을 때 척추이분증이 진단된 29명의 태아 모두 그 당시에는 진단이 이루어지지 못했다고 보고하기도 하였다.¹⁰

또 다른 진단 방법으로 임신 1분기에 배아태아 내시경술 (embryo-fetoscopy)을 통해 직접 척추 결손을 관찰함으로써 확진할 수 있으나, 침습적인 시술이라는 점에서 환자에게 권하는데 제한을 갖는다. 즉 시술로 인한 태아 손실의 위험이 9-10주에 12%, 11주 이후 10% 미만으로 보고되어있다.¹⁵ 그러나, 동반된 기형이 없을 시 진단과 동시에 태아경 유도 하에 척추 결함 부위에 피부이식을 함으로써 양수에 노출된 신경 손상을 줄이는 자궁 내 태아 수술을 시도 할 수 있다는 장점이 있는데, 여러 동물 실험에서 이러한 신경 손상의 진행을 예방하기 위해 결함부위에 피부를 이식하는 자궁내 수술의 보고가 있었으나 인간 태아에서의 효용성은 아직 불명확하다.¹⁶

척추이분증과 동반되는 기형으로는 뇌수종 (hydrocephalus), 위벽 파열, 구개열, 구개순 내반족 (club foot), Arnold chiari 기형 등이 있으며, 삼염색체 (trisomy) 13, 18과 같은 염색체 이상과 동반될 수도 있다. 또한 척추이분증 태아는 자궁 내 태아 사망, 태아 발육부진, 이상 태위, 양수 과다증, 조기 양막 파수, 조기진통 등이 합병될 수 있다.^{17,18}

산전 진단된 척추이분증 태아의 예후는 동반된 기형

의 유무, 비정상적 핵형의 유무, 척추 이분증의 발생부위, 그 결함의 정도와 중등도, 수두증의 유무와 정도에 의하여 결정된다. 불필요한 임신 중절을 막기 위해서는 태어난 후의 신경학적 예후를 반영할 수 있는 정확한 산전 진단이 필요한데, Peralta 등은 동반 기형이 없는 개방성 척추이분증 생존아 30명을 신경학적 결함 유무에 따라 두 그룹으로 나누어 척추 결함 위치, 뇌실확장의 유무와 정도, 반족 (talipes)의 유무의 산전 초음파 소견을 비교했을 때 뇌실 확장의 정도 (lateral ventricle/hemisphere ratio)가 지능 저하 (intellectual deterioration)와 가장 연관되어 있다고 하였다.¹⁹ 척추이분증 태아의 약 25%에서 자궁내 사망하며, 치료하지 않은 신생아는 대부분 수개월 내 사망하게 되고, 생존아의 경우 50%는 전신마비, 25%는 강력한 재활이 요구되고 나머지는 경증의 하지 마비를 갖는다. 심각한 수두증은 지적장애를 가지게 되므로 뇌척수액 단락술 (shunt)을 시행함으로써 뇌고혈압 발생을 줄여 정상 지능상태를 보이기도 한다. Oakeshott 등은 117명의 개방성 척추이분증 생존아의 30년간의 장기 예후를 조사하였을 때, 61명에서 사망하였고, 생존한 57명의 환자 중 84%는 뇌척수액 단락술을 시행받았으며, 70%는 IQ 80 이상으로 39%에서 운전이 가능하고, 26%에서는 직업을 갖는 등 37%에서는 지역사회에서 독립적으로 생활 가능하였지만, 3분의 1의 환자에서는 여전히 일상생활 유지에 다른 사람의 간호가 필요하였다고 보고하였다.²⁰

Czeize와 Dudas 등은 저위험 환자에서 엽산 (folic acid)을 복용할 경우 신경관 결손증의 발생위험율을 50%가량 감소시킬 수 있다고 하였으며, Honein 등은 매일 엽산 0.4 mg을 복용하여 신경관 결손증 19%를 방지하였다고 보고하였다. 미국 보건원에서는 가임 연령 여성에서 엽산 0.4 mg을 매일 임신 3개월 전부터 시작하여 복용하도록 권장하고 있다. 최근 신경관 결손증은 엽산 특히 호모시스테인 (homocysteine) 대사에 중요한 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR)의 유전인자 변이로 발생하며, 신경관 결손증 태아를 임신한 임신부에서 대조군에 비해 비정상 유전인자가 높게 나타나므로 엽산 공급이 신경관 결손증의 재발율을 감소시킬 수 있다고 하였다.

결론적으로 신경관 결손증의 산전 진단을 위해서는 임신 중기 모체 혈청 삼중검사 중 하나인 알파태아단백 선별검사를 시행하여야 하며, 임신 1기, 2기 초음파를 통한 여러 징후의 관찰이 보다 높은 민감도와 조기진단을 가능하게 하므로, 고위험 산모에서 정밀 초음파를 시행해야 할 것으로 사료된다. 저자들은 초음파로 산전 진단되어 임신중절된 척추이분증을 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Alverman E(1978). Epidemiology of neural tube defects. In Jordan JA and Symonds EM(eds). The Diagnosis and Management of Neural Tube Defects. p.1.(London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
2. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. N Engl J Med 1976; 294: 365-9.
3. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J. and Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 322-7.
4. 윤영옥, 이창훈, 이명선, 김세광, 양영호. 신경관 결손증의 임상 및 역학적 고찰. 대한산부회지. 1987; 30: 867.
5. Schnittger A, Kjessler B. The outcome of a uniform program for a-fetoprotein screening in early pregnancy in seven regions in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1984; 119: 9-23.
6. Sebire NJ, Spencer K, Noble PL, Hughes K, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein in fetal neural tube and abdominal wall defects at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104(7): 849-51.
7. Suden B. On the diagnostic value of ultrasound in obstetrics and gynecology. Thesis. Acta Obstet Gynecol Scand 1964; 43(Suppl): 1-121.
8. Campbell S, Pryse-Davies J. Coltart T, Sellar M, Singer J. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. Lancet 1975; i: 1065-9.
9. Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. Lancet 1986; 2: 72-4.
10. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Sniijders JM, Nicolaides KH. Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14 week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 403-5.
11. Bernard JP, Suarez B, Rambaud C, Muller F, Ville Y. Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation: direct and indirect ultrasonographic semeiology. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 406-9.
12. Blaas HGK, Eik-nes SH, Isaksen CV. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 25-29.
13. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, Moscoso G, Ville Y. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 290-2.
14. Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshstein M. The early diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn 1993; 13: 863-71.
15. Ville Y, Khalil A, Homphray T, Moscoso G. Diagnostic embryoscopy and fetoscopy in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 1997; 17: 1237-46.
16. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. Nat Med 1995; 1: 243-7.
17. David B Shuttelf and Ronald J. Lemire. Epidermology, Etiologic Factors, and Prenatal Diagnosis of Open Spinal Dysraphism. Neurology Clinics of North America 1995; 6(2): 183-93.
18. Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Tortora M, McClure M, Hobbins JC. Perinatal management of meningomyelocele. Obstet Gynecol 1984; 63: 376-80.
19. Peralta CFA, Bunduki V, Plese JPP, Figueiredo EG, and Zugail M. Association between prenatal sonographic findings and post-natal outcomes in 30 cases of isolated spina bifida aperta. Prenat Diagn 2003; 23: 311-4.
20. Oakeshot P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. Br J Gen Pract 2003; 53(493): 632-6.

=국문초록=

신경관 결손증 (neural tube defects)의 산전 진단에 있어, 임신 2분기 모체 혈청 알파태아단백 측정이 선별 검사로 이용되고 있으나, 이는 낮은 민감도 (sensitivity)와 높은 위 양성률을 나타낸다. 또한 양수검사를 통해 양수 내 알파 태아 단백질과 아세틸콜린에스터레이스를 측정할 수 있으나, 매우 침습적이고 역시 낮은 민감도를 나타낸다. 최근 산전 초음파의 기술적 향상과 함께 척추이분증의 특징적 초음파 소견이 보고되었고, 조기진단 및 동반 가능한 다른 기형 확인에 도움이 되고 있다.

본 저자들은 본원 산전 초음파상 임신 21주에 발견된 척추이분증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 척추이분증, 산전 초음파검사, 모체혈청 알파 태아단백

산전진단된 tetrasomy 12p 1예

일신기독병원 산부인과, *진단검사의학과,
†동아대학교 의과대학 진단검사의학과
이경순 · 이소영 · 박희정 · 안현숙 · 박숙자* · 한진영 †

=ABSTRACT=

A Case of Tetrasomy 12p Diagnosed Prenatally

Kyoung Soon Lee, M.D., So Young Lee, M.D., Hee Jeong Park, M.D.,
Hyun Suk An, M.D., Sook Ja Park, M.D. *, Jin Yeong Han, M.D. †

Department of Obstetrics and Gynecology, *Department of Laboratory Medicine,
Iljin Christian Hospital, Busan, Korea

† Department of Laboratory Medicine Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Tetrasomy for the short arm of chromosome 12 (Pallister-Killian syndrome) is an uncommon mosaic aneuploidy, which may present in the prenatal period with an ultrasonographically detected fetal abnormalities or following karyotyping for maternal age and other causes. In this syndrome the chromosome abnormalities, isochromosome is present in amniocyte with a much greater percentage than fetal lymphocyte. The most consistent reported prenatal ultrasound findings for tetrasomy 12p include polyhydramnios with short femurs and a diaphragmatic hernia.

We report a case identified by prenatal karyotyping diagnosis.

Key Words : Tetrasomy 12p, Pallister-Killian syndrome, Mosaicism

Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome)는 희귀한 mosaic aneuploidy syndrome으로 1977년 Pallister가 처음 성인환자에 대해 기술하였고, 이후 1981년 Killian이 소아에서 보고하였다.¹

이 증후군은 산전 초음파시 양수과다증, 횡경막 탈장, rhizomelic micromelia 등이 자주 동반되며, 횡경막 탈장으로 인한 폐형성저하증이 치명적인 경우에 보인다. 출생 후 진단시 전형적인 기형적 생김새, 심각한 정신운동성저하가 특징적이며, 이환된 환자 대부분이 걸을 수 없고, 덜 치명적인 경우에도 심한 학습장애아가 된다. 두드러진 세포유전학적 특징은 조직 특이적인 mosaicism i(12p)이며, 이것은 조직에 따라 림프구에서는 비정상적 핵형이 제한되어 보이나, 피부 섬유모세포 (fibroblast)에서는 현저히 나타나는 것을 말한다.

저자들은 본원에서 임신 26주에 시행한 양수천자로 얻어진 세포핵형분석으로 전형적인 tetrasomy i(12p)를 산전 진단하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 구○본, 39세

산과력 : 1-0-1-1

가족력 : 환자의 모친이 당뇨로 치료중이며, 그 외 선천성기형 및 유전성 질환 등의 특별한 병력은 없었다.

월경력 : 초경 14세, 주기는 28일로 규칙적이었고, 월경량은 중등도, 월경기간은 5일 정도였다. 월경통은 없었고, 최종 월경일은 2002년 11월 14일이었다.

과거력 : 특이 소견 없음.

현병력 : 본원에서 정기적 산전관리를 받았으며 노산으로 양수천자를 권하였으나 환자가 거부하여 임신 16주에 시행한 triple test상, 다운증후군 위험도 1:195 (age risk, 1:104)로 다시 양수천자를 권했으나 환자가 시행하지 않았다.

22⁺1/52주에 정기 산전 진찰을 위해 외래방문시 본 초음파상 양측두정골간길이 5.85 cm (24⁺주 크기), 대퇴골

길이 3.5 cm (21⁺주 크기), 복부둘레 19.3 cm (24⁺주 크기)로 대퇴골길이를 제외하고는 90 percentile 이상의 발육소견을 보이면서 AFI (amniotic fluid index) 24로 양수과다증과 함께 대조 (cisterna magna)가 1.1 cm로 커져 있었다. 기형가능성 설명 후 24⁺/52주에 추적관찰시 AFI는 17로 감소되었으나, 대조가 1.0 cm로 계속 증가되어 있으면서, 경한 뇌실확장증 (1.1 cm)이 동반되어 (Fig. 1) 3차 병원으로 전원하였다.



Fig. 1. Antenatal transabdominal ultrasonography. Rt. lateral ventricle was dilated.

5월 7일 (24⁺/52주) 동아대학교병원에서 시행한 정밀 초음파상 본원과 동일 소견 보였으며, 25⁺/52주에 양수천자를 시행하였다. 당시 대조 1.2 cm, AFI 22, 양측 뇌실 좌, 우 각각 0.7, 1.1 cm의 소견을 보였다 (Fig. 2).



Fig. 2. Ultrasonogram shows enlarged cisterna magna.

검사 소견 : 말초혈액검사 결과상 혈색소 10.1 g/dL, 적혈구용적 32.1%, 백혈구 8300/μl, 혈소판 239000/μl로 정상범주였고, 뇨검사는 이상 없었다.

양수천자 염색체소견 : 26⁺/52주에 확인된 세포유전학적 검사상 전체 14세포 중 7세포 (50%)는 12번 염색체 단완의 extrachromosome을 가진 47,XY+i(12)(p10)을 보였으며, 7세포 (50%)는 정상 46,XY를 보였다 (Fig. 3).

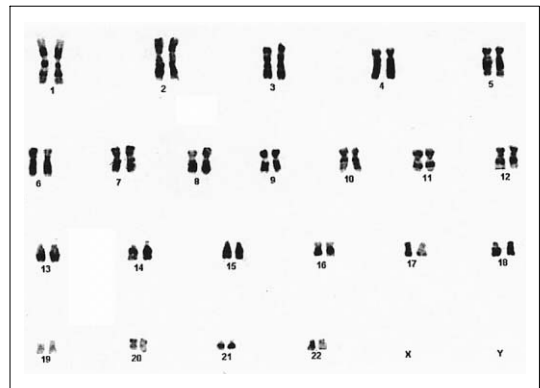
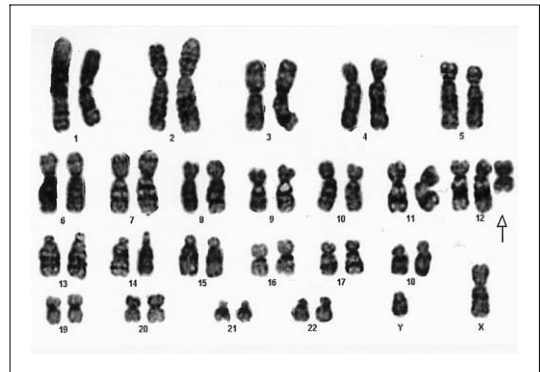


Fig. 3. Chromosome study shows 47,XY+i(12)(p10)[7]/46,XY[7].

임신중결 : 태아상태 및 동반 가능한 여러 합병증을 설명하였고, 산모와 남편이 임신중절을 위해 이를 시행하기로 결정하였다. 임신중결과 유도분만을 목적으로 misoprostol (200 μg) 결정 및 oxytocin (0.002 U/mL)을 사용하여 입원 2일째인 2003년 5월 27일 20시 27분에 1400 g (27주, 95 percentile 이상)의 남아를 질식 분만하였다.

부검 소견 : 대뇌에 양측 측뇌실이 확장된 소견을 보였으며, 하위이개 (low set ear), 양안격리증, 평평하고 넓은 코, 긴 인중, 얇은 윗입술과 두꺼운 아랫입술의 전형적인 Pallister-Killian syndrome의 얼굴을 하고 있었다 (Fig. 4). 심장기형은 동반되지 않았고, 호흡기계, 소화기계, 비뇨기계 등에도 특이 소견이 없었으며, 작은 부 비

장을 발견하였다.

고 찰

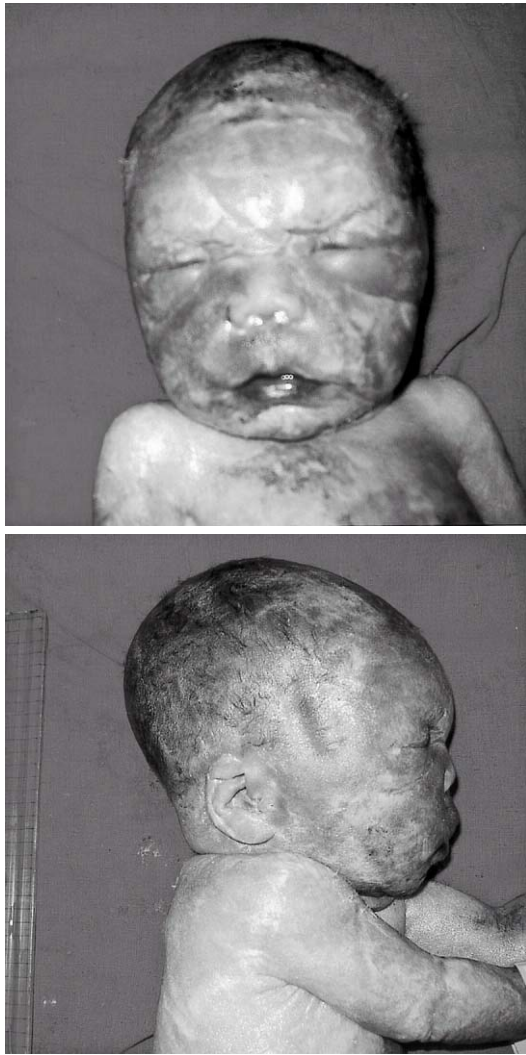


Fig. 4. The infant has typical coarse facial appearance.

혈액 및 조직 배양 염색체소견 : 진단을 확실히 하기 위해 분만 후 태아 혈액 및 피부 조직을 이용해 다시 염색체 검사를 하였다. 검사는 본원 및 동아대병원 진단검사 의학과 두 군데에서 시행하였으며, 본원 검사상 혈액에서는 47,XY+i(12)(p10)[2]/46,XY[17], 조직에서는 47,XY+i(12)(p10)[1]/46,XY[3]의 염색체 소견을 보였다. 동아대학교에서 시행한 검사상에선 혈액은 47,XY+i(12)(p10)[3]/46,XY[27], 조직은 47,XY+i(12)(p10)[11]/46,XY[9]로 mosaicism 소견을 보였다.

Tetrasomy 12p는 드문 염색체 mosaicism으로, 12번 염색체 단완의 등완염색체로 생긴 extrachromosome이 원인이다. 등완염색체는 염색체 중심절 (centromere)이 세로 (longitudinal)로 분열하지 않고 가로 (transverse)로 분열해 생기며, 이 증후군에서는 i(12)(p10) 형태의 중부동원체 (metacentric) 염색체가 추가로 존재한다.²

Tetrasomy 12p의 표현형은 매우 다양해, classic Pallister-Killian syndrome에서 단지 기형적 생김새와 경한 학습장애를 보이는 경우까지 있다.³

전형적인 Pallister-Killian syndrome은 tetrasomy 12p의 가장 흔한 표현형으로, 측두 부위의 탈모, 튀어나온 앞이마, 안검열 (palpebral fissure)의 외상방 경사, 양안 격리증, 안검하수, 사시, 내안각 철평 (epicanthal fold), 평평하고 넓은 콧등, 짧은 들창코, 큰 귀, 토실토실한 뺨, 얇은 윗입술과 긴 인중, 튀어나온 아랫입술 등의 특이한 얼굴 생김새와 함께 짧고 덧살 많은 목, 심각한 지능저하, 심한 언어발달장애나 말을 못함, 난청, 간질발작, 근육의 긴장저하 및 관절구축, 다양한 정도와 위치의 색소침착 이상을 나타낸다.^{4,6} 주요 구조적 기형으로는 심혈관계 기형이 1/4에서 동반되며 심실중격결손이 가장 흔하고, 그 외 대동맥 축착, 동맥관 개존, 심방중격결손 등을 볼 수 있다. 횡경막 탈장이 흔히 보이며, 위장관계 기형으로는 항문폐쇄, 골격계 기형에는 rhizomelic shortening, 측배다지증 (postaxial polydactyly) 등이 동반된다. 그 외 신장의 낭종이나 이형성증, 남아에서는 잠복고환이나 작은 음낭 등이 생길 수 있다.⁷

자연 경과를 보면 많은 수의 이환된 환자가 여러 다발 기형으로 사산되거나, 신생아기에 사망한다. 출생시에는 정상 혹은 증가된 신장, 몸무게, 머리둘레를 보이다가 출생 후 성장이 느려지며, 간질이 영아기에 흔히 시작된다. 신체적 외형적 특징은 나이가 들면서 점점 뚜렷해지고, 5-10세경 근육긴장저하가 생기면서 관절구축도 진행되어 생존하더라도 대개 누워지내게 되며, 대부분은 결코 말을 할 수 없다.⁶ 드물게 40-50세까지 생존하는 경우도 있다.

위 나열된 임상적 양상 중 산전 초음파로 확인할 수 있는 이상에는 안면, 사지, 심장, 횡경막, 신장의 선천적 이상이 가장 일관되게 확인되는 특징이다.⁸ 보고된 tetrasomy 12p의 흔한 산전 초음파 소견은 짧은 대퇴골, 횡경막 탈장과 동반된 양수과다증이다.^{5,7}

본 증례에서는 양수과다증과 뇌실확장증외엔 특이소견이 관찰되지 않았으며, 전형적인 안면 기형을 출생 후 확인할 수 있었다.

이렇게 tetrasomy 12p를 산전진단시 부모와의 상담을 위해서는 앞서 언급한 대로 Pallister-Killian syndrome과 tetrasomy 12p가 같은 것을 의미하는 것이 아니며, Pallister-Killian syndrome이 tetrasomy 12p의 다양한 표현형의 한 가지이므로 가능한 표현형을 전부 아는 것이 중요하다.³ i(12p)인 아동이 단지 경한 장애만 가질 낮은 가능성에서 사산 및 영아기에 사망할 위험성, 그리고 초음파상 보이는 장애가 단지 방산의 일각일 수 있는 심한 치명적 기형이 대개 동반된다는 사실⁹과 림프구와 섬유모세포의 tetrasomy 세포의 비가 선천성 기형의 심각성, 생존 여부, 지능장애의 정도와 정확히 연관되지는 않는다는 것을 설명해야 한다.⁷

세포유전학 검사시 말초 혈액의 림프구에서는 정상 염색체 배열을 보이는 반면, 피부, 양수와 제대혈내 섬유모세포 등의 조직에 제한되어 mosaicism을 나타내는 것이 특징적이다. 일반적으로 혈액 림프구의 0-2%, 섬유모세포의 50-100%, 그리고 양수와 신생아의 골수 세포의 100%에서 i(12p) 세포를 보이며, 섬유모세포에서는 색소 이상을 보이는 부위에서 채취한 조직인 경우에 그 빈도가 더 증가한다고 한다.⁷ 그러므로, 이환된 환아나 태아의 염색체 이상을 알기 위해서는 양수천자나 제대혈에서 얻어진 섬유모세포 등의 적절한 검사물이 필요하며, 이런 여러 조직에서의 세포 유전학적 이상의 다양한 표현은 부정확한 산전 진단을 야기할 수 있다.⁸

조직 종류뿐만 아니라 i(12p)의 표현에 영향을 주는 인자로 제대 연령, 검체의 배양 기간 등이 있으며,⁸ 임신 주수 및 출생후 환자의 나이가 증가할수록 림프구와 섬유모세포가 등원염색체를 표현하는 빈도는 감소한다.^{1,2,10} 예를 들어 제대혈 림프구를 이용한 각각의 연구에서 Bresson 등은 18주에 83%의 mosaicism 양성률을, Hebenstreit 등은 28주에 49%, Pauli 등은 31주에 20%, Takakuwa 등은 33주에 0.5%의 빈도를 보고하였다.¹

본 연구에서는 검체가 동일하지 않아 제대 연령의 영향을 정확히 비교하기 어려웠으나, 출생 후 피부 및 혈액 배양시 시행기관 및 조직에 따라 mosaicism을 나타내는 빈도는 서로 달랐으며, 혈액 (본원 10.5%, 동아대병원 10%)이 피부 (25%, 55%)에 비해 낮은 빈도의 mosaicism을 보였다.

i(12p)가 발생하는 기전과 그 부모 기원에 대해서는 거의 알려진 바가 없다.² 그러나, 산모 나이가 많은 것이 i(12p) 생성의 위험인자라고 여겨지고,^{7,11,12} 최근에

microsatellite DNA polymorphism을 응용한 연구에 의해 최소한 몇몇 예에서는 모계 쪽 감수분열의 장애가 원인이 된다는 사실이 밝혀지게 되었다.² 본 증례에서도 환자 나이가 만 39세로 노산이었다.

간기 (interphase)나 중기 세포 (metaphase cells)에서 염색체 12번에 특이한 alpha-satellite probe나 whole chromosome painting probe를 사용하는 FISH (fluorescent in situ hybridization)가 진단 확진 및 tetrasomy의 mosaicism 빈도를 알아내는데 유용하나,^{2,3,9,11} 본 연구에서 사용되지 않았다.

저자들은 초음파 검사와 양수천자 및 유전자 검사에서 tetrasomy 12p를 보이는 태아를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Takakuwa K, Hataya I, Arakawa M, Tamura M, Sekizuka N, Tanaka K. A case of mosaic tetrasomy 12p(Pallister-Killian syndrome) diagnosed prenatally: comparison of chromosome analyses of various cells obtained from the patient. *Am J Perinatol* 1997 Nov; 14(10): 641-3.
2. 한진영, 김태겸, Shaffer LG. 배양된 피부 섬유아세포에서 G-Banding과 FISH로 진단한 Pallister-Killian 증후군. *대한임상병리학회지* 1998; 18: 284-7.
3. Schaefer GB, Jochar A, Muneer R, Sanger WG. Clinical variability of tetrasomy 12p. *Clin Genet* 1997 Feb; 51(2): 102-8.
4. Langford K, Hodgson S, Seller M, Maxwell D. Pallister-Killian syndrome presenting through nuchal translucency screening for trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000 Aug; 20(8): 670-2.
5. Dong L, Falk RE, Williams III J, Kohan M, Schreck RR. Tetrasomy 12p-unusual presentation in CVS. *Prenat Diagn* 2003 Feb; 23(2): 101-3.
6. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 208-9.
7. Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet* 1991; 28: 122-5.
8. Wilson RD, Harrison K, Clarke LA, Yong SL. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome): Ultrasound indicators and confirmation by interphase FISH. *Prenat Diagn* 1994 Sep; 14(9): 787-92.
9. Lurie IW. Phenotypic spectrum of tetrasomy 12p and prenatal counseling: potential underestimation of severity. *Clin Genet* 1998 Jul; 54(1): 108-9.
10. Chiesa J, Hoffet M, Rousseau O, Bourgeois JM, Sarda P, Mares P, et al. Pallister-Killian syndrome [i(12p)]: first pre-natal diagnosis using cordocentesis in the second trimester confirmed by in situ hybridization. *Clin Genet* 1998 Oct; 54(4): 294-302.
11. Blancato JK, Hunt M, George J, Katz J, Meck JM. Prenatal diagnosis of tetrasomy 12p by in situ hybridization: varying levels of mosaicism in different fetal tissues. *Prenat Diagn* 1992 Dec; 12(12): 979-83.
12. Los FJ, Van Opstal D, Schol MP, Gaillard JL, Brandenburg H, Van Den Ouweland AM, et al. Prenatal diagnosis of mosaic tetrasomy 12p/trisomy 12p by fluorescent in situ hybridization in amniotic fluid cells: a case report of Pallister-Killian syndrome. *Prenat Diagn* 1995 Dec; 15(12): 1155-9.

=국문초록=

Tetrasomy 12p는 드문 mosaic aneuploidy로, 산전 초음파로 확인된 태아기형이나, 노산 등의 이유로 시행한 핵형분석으로 확인된다. 이 증후군에선 등완염색체가 태아 림프구보다 양수세포에서 더 많은 빈도로 나타난다. Tetrasomy 12p의 가장 일관되게 보고되는 산전 초음파 양상은 양수과다증, 짧은 대퇴골, 횡경막탈장이다.

저자들은 산전 핵형분석으로 본 증후군을 확인한 증례가 있어 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : Tetrasomy 12p, Pallister-Killian 증후군, Mosaicism

체외 수정 시술 후 발생한 병합 임신 1예

전북대학교 의과대학 산부인과교실
안은준 · 김성욱 · 양환주 · 황호명 · 정영주

=ABSTRACT=

A Case of Heterotopic Pregnancy Following *in vitro*-fertilization

Eun-Jun Ahn, M.D., Ho-Myong Hwang, M.D., Yeong-Ju Jeong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonbuk National University,
College of Medicine, Jeon-ju, Korea

Heterotopic pregnancy occurs when an intrauterine pregnancy co-exists with an ectopic pregnancy. It is a potentially fatal condition, rarely occurring in natural conception cycle. But its incidence is increased since the rise in PID, pelvic surgery, IUD, and advent of assisted reproductive technology involving use of superovulatory drugs and/or *in vitro*-fertilization.

We present a case of intrauterine twin pregnancy and right tubal pregnancy following treatment with *in vitro*-fertilization. The right tubal pregnancy was diagnosed after rupturing at 6th gestational weeks, and resected via laparoscopy. And healthy twin babies were delivered without complication at 38th gestational week. So we report this case with a brief review of the literatures.

Key Words : Heterotopic pregnancy

병합 임신은 자궁강 내와 자궁 외에 동시에 2개 이상의 임신이 되는 것으로, 자연적으로 발생시 그 빈도가 30000 임신 중의 1예로 드문 질환이나, 최근 골반 염증, 골반강 내 수술의 기왕력, 자궁내 피임 장치의 삽입, 불임 환자의 체외 수정 및 배란 유도, 보조 생식술의 증가로 그 빈도가 점차 증가하고 있다.

병합 임신은 그 진단이 어려우나 진단의 지연이나 오진, 자궁 외 임신의 파열로 인한 복강 내 출혈 등으로 모성 이환율 및 사망률, 태아 손실률이 높으므로 주의를 기울여 조기 진단 및 조기 치료를 해야 한다.

이 증례는 체외 수정 후 자궁 내 쌍태 임신과 우측 난관 임신이 병합된 경우로 임신 초기에 난관 임신 파열로 급성 혈복증이 발생하여 복강경 하 우측 난관 절제술을 시행하고 이후 건강한 쌍태아를 만삭 분만하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○숙, 35세

결 혼 : 34세

주 소 : 하복부 통증 및 질 점상 출혈

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 초경은 16세, 월경 주기는 28일로 규칙적이고, 기간은 3-4일, 양은 보통이며, 월경통은 없고 최종 월경일은 2003년 1월 21일로 임신 5주 5일이었다.

과거력 및 가족력 : 결혼 후 1년간 infertility로 시행한 HSG상 both tubal obstruction을 개인 병원에서 진단 받았다.

현병력 : 환자의 최종 월경일은 2003년 1월 21일로 개인 병원에서 체외 수정 (IVF-ET) 시행하여 자궁강 내 2개의 임신낭과 난황낭을 확인하였으나, 급성 하복부 통증을 주소로 2003년 2월 16일 응급실로 내원하였다.

이학적 소견 : 보통 체격에 건강 상태 양호하였으며, 의식은 명료하였다. 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 72회, 체온은 36°C 였고, 복부 촉진상 하복부에 전반적인 압통과 반발통이 있었다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 혈액 검사상 혈색소 11.3 g/dL, 혈구 용적 32.5%, 백혈구 25300/mm³, 혈소판 242000/mm³, 요 임신 반응 양성하였고, 전해질, 간 기능,

혈액 응고 검사 및 일반 화학 검사는 정상 범위였으며, 심전도 및 흉부 X-선 검사상 특이 소견은 보이지 않았다.

초음파 소견 : 자궁강 내에 2개의 임신낭과 난황낭이 있었으며 (Fig. 1-A), 우측 난관 부위에 또 다른 임신낭으로 추정되는 낭성 종괴 관찰되었다 (Fig. 1-B). 자궁 앞뒤로 중증도의 체액 저류 및 혈액 응고 음영이 관찰되었다.

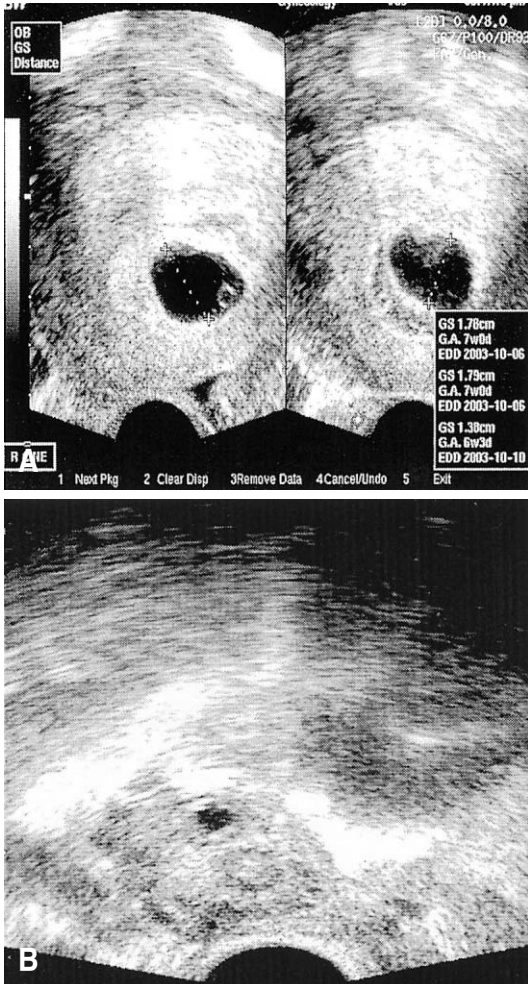


Fig. 1. Transvaginal sonography.

A. double gestational sac and yolk sac in uterus at 6th gestational week

B. gestational sac like ring shadow in the right adnexa

임상 진단 및 경과 : 체외 수정 (IVF-ET) 후의 초기 자궁강 내 쌍태 임신과 병합 난관 임신 파열로 인한 급성 혈종 진단 하에 응급 복강경 수술을 하였다.

수술 소견 : 전신 마취하에 복강경 수술 소견상 복강 내에 1500 cc 정도의 혈종 및 혈액이 고여 있었고 자궁은

정상 크기보다 컸으며 우측 난관 팽대 부위가 어른 엄지손가락만하게 커진 채로 파열되어 있어 우측 난관 절제술이 시행되었다 (Fig. 2). 좌측 난관 및 양측 난소는 정상 소견이었으며 양측 난관, 난소, 자궁 뒤쪽에 유착 존재하여 난관 절제술 시행 전에 유착 박리술 시행하였다.

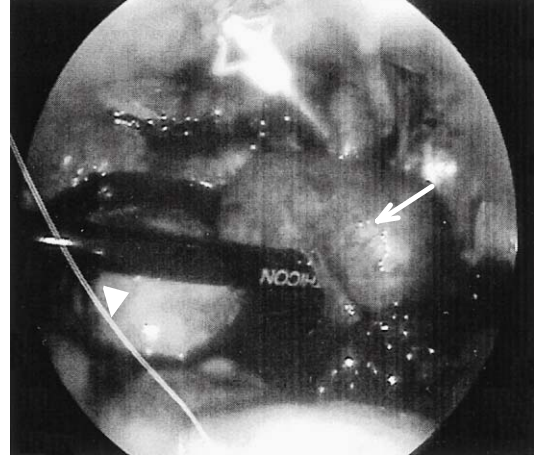


Fig. 2. Laparoscopic finding: ruptured, enlarged right salpinx and blood in pelvic cavity (arrow: ruptured, enlarged right salpinx arrow head: slightly enlarged uterus).

병리학적 소견 : 절제된 난관은 육안상 길이 12 cm로 일측 부위가 파열된 채 2×1.5×2.1 cm 크기로 확장되어 있었으며, 절단면 상 변성된 응고혈과 용모 조직이 관찰되었다 (Fig. 3).

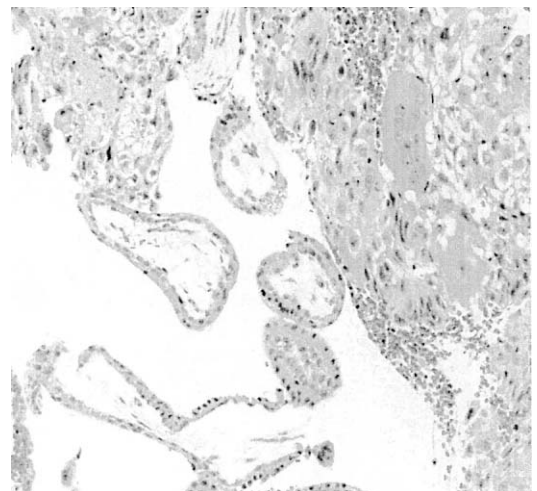


Fig. 3. A micrographic of the right salpinx specimen: chorionic villi are noted in right salpinx (H&E stain, original magnification ×200).

수술 후 경과 : 수술 후 환자의 상태는 양호하였고, 수술 후 3일째 (임신 6주 1일) 질식 초음파를 통해서, 자궁강 내에 2개의 임신낭과 규칙적인 태아 심박동을 확인하였다. Progesterone 50 mg을 매일 근주하였고 퇴원 하루 전 임신 7주 0일에 확인한 초음파상에서도 역시 2개의 임신낭과 규칙적인 태아 심박동을 확인하였다 (Fig. 4).

고 찰

병합 임신은 동일한 또는 다른 난포에서 배란된 난자들이 동시에 혹은 짧은 시간 간격을 두고 수정된 후에 한 배아는 자궁강 내에 또 다른 배아는 자궁외의 위치에 서 착상되어 발육하는 것으로 정의된다.

1708년 Duverney¹에 의해 처음 보고된 이후 그 빈도는 자연 임신시 30,000 임신 중 1명으로² 드문 질환이나 최근 골반염증성 질환으로 인한 난관 손상 증가, 자궁 내막증의 빈도 증가, 자궁 유착증, 체외 수정 기술의 발전, 호르몬 불균형 등의 요인에 의하여 그 빈도가 증가하여 1/100까지 보고하고 있다.³

병합 임신의 발생 기전으로는 배란 또는 수정 시기와 무관하게 한 개의 수정란은 정상적으로 자궁강내에 도달하고, 다른 수정란은 그 과정이 차단되어 자궁강내에 도달하지 못하는 경우, 배란된 난자를 난관체가 즉시 포획하지 못하는 경우, 난관이 해부학적 또는 생리학적으로 미성숙하거나 기형 등이 동반된 경우, 난관의 섬모 운동이나 연동 운동을 방해하는 신경학적 또는 해부학적 장애가 있을 때, 난관의 염증, 유착, 기계적 폐쇄가 있을 때, 호르몬 영향으로 난관이 좁아진 경우, 수정란의 복강내 이동으로 착상이 지연될 때 발생할 수 있다.^{4,8}

특히 체외 수정 시술 후의 병합 임신이나 자궁 외 임신이 발생하는데 기여하는 요인으로 Reece 등⁷은 hCG 등의 배란 유도제 사용과 관련이 있다고 하였고, 그 외 체외 수정시 과난포 생성, 과다 황체 세포에서 relaxin 분비가 난관의 조세포 기능에 영향을 미쳐 자궁 외 임신이 발생한다는 보고가 있으며, 기술적인 측면으로는 다수의 배아를 이식하거나 동결 상태의 배아를 이식하는 경우를 들 수 있다.

Tummon 등⁹은 4배아 이상을 이식하는 경우 단태 자궁 외 임신에 비해 병합 임신이 10배 정도 많이 발생한다고 하였다.

그 외 직접 나팔관 내로 배아를 주입하거나 배아 이식 시 배아 주입관 끝이 난관 개구부를 향해 위치할 때, 강하게 배아를 주입시 배아의 나팔관으로의 역류, 외상성 배아 이식으로 유도된 자궁 내막의 출혈과 그로 인한 배아의 나팔관 내로의 역류, 시술로 인한 자궁의 수축으로 배아가 나팔관으로 밀리는 경우에서도 병합 임신이나 자궁 외 임신이 발생 가능하며, 배아 이식시 사용되는 배지의 양과 시술 시 환자의 자세, 사용된 카테터의 종류도 관련된 요인으로써 언급되고 있다.¹⁰

병합 임신에서 자궁 외 임신의 진단 방법으로는 부인 과적 검사, 초음파 검사, 연속적인 혈청 β-hCG 측정 등의 비침습적인 검사와 더글라스와 천자, 복강경 수술 같은 침습적인 방법이 있으나 병합 임신은 그 가능성을 염

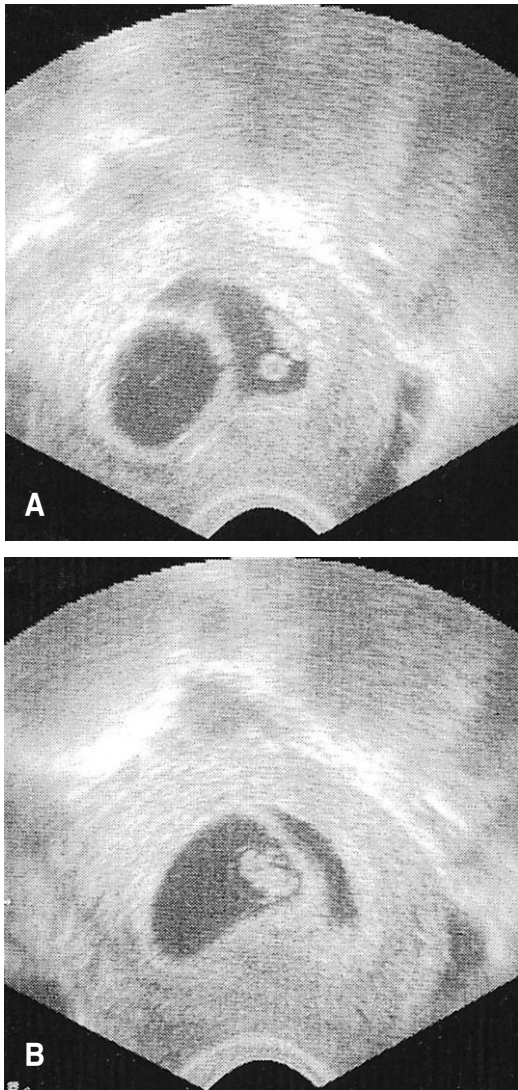


Fig. 4. Transvaginal sonography: double G-sac and fetal pole in uterus at 7th gestational week.

퇴원 후 환자는 꾸준한 산전 관찰 뒤 임신 37주 1일에 제왕 절개술을 시행하여 건강한 남아 쌍태아를 분만하였다.

두해 두지 않을 경우 한쪽 임신이 종결되기 전 그 진단이 매우 어려우며 수술 전 진단율은 단지 복식 초음파를 이용하는 경우 10-14%로 보고하였다.¹¹

따라서 모든 임상자들은 정상적인 자궁내 임신이 확인되더라도 특히 보조 생식술을 받은 환자의 경우, 병합 임신의 가능성을 항상 염두해 두어야 하며 자궁 외 임신이 의심되면서 자궁의 크기와 임신 주수가 일치할 때, 개복이나 복강경 소견 상 2개 이상의 황체가 보이며 커지고 부드러운 구형의 자궁 소견, 자궁 외 임신 부위를 제거한 후에도 임신의 증상이나 증후가 계속되거나 월경 등 소퇴성 출혈이 없는 경우, 자궁 내 임신 중절 후에 복강 내 출혈이 발생한 경우 등에서 병합 임신을 의심할 수 있다.¹²⁻¹⁵

체외 수정을 시행한 경우에는 특히 배아 이식 당일에 혈중 progesterone/estradiol의 비가 높은 경우 자궁외 임신의 가능성이 유의하게 높다는 보고가 있다.¹⁶

병합 임신시 나타나는 증상으로는 하복부 통증, 자궁 부속기 종괴, 자궁 팽대, 질 출혈 등이 있으며⁷ 국내에서 보고된 바에 의하면 하복부 통증과 질 출혈이 가장 많았다.¹⁶

병합 임신의 치료 원칙은 자궁외 임신의 종결과 자궁 내 임신의 정상적 유지이며,¹⁷ 그 방법으로는 기대요법, 초음파 혹은 복강경 하에 KCL이나 methotrexate, hyperosmolar glucose, prostaglandin의 병변 내 주입¹⁸과 같은 약물 요법, 복강경 하 난관 개수술이나 난관 절제술, 개복하여 난관 개수술이나 난관 절제술을 하는 것 등을 들 수 있다.

그러나 약물 요법의 경우 주입시 파열의 위험, methotrexate의 경우 자궁 내 태아의 기형 가능성이 있어 보통 생존 가능성이 있는 자궁 내 임신에서는 수술적 방법이 추천되고 있으며 혈액학적으로 안정한 경우, 개복술 보다는 복강경을 이용한 방법이 추천되고 있다.

본 예에서 환자는 수술시 안정한 혈액학적 소견을 보여 복강경 수술이 결정되었으며 복강경 소견상 복강 내에 1500 cc 정도의 혈종 및 혈액이 있었으며 우측 난관 팽대 부위에서 출혈이 지속되어 우측 난관 절제술을 시행하였고, 수술 후 자궁 내 임신을 유지하여 건강한 만삭의 쌍태 분만을 이루는 성공적인 결과를 보였다.

병합 임신의 총 출생율은 66.2%로 보고되고 있으며,⁷ 모성 사망율은 과거 18.7%에서 20.7% 였으나 수혈, 조기 수술적 조치 등 진단 및 치료의 향상으로 현재 0.98% 정도로 보고되고 있다. 그러나 임신 제2기나 분만 중에 진단된 경우에는 약 35% 정도의 높은 사망율을 보인다.⁷

태아의 경우 자궁강 내 태아는 20-27%, 자궁 외 태아는 90-95%에서 유산되고 만삭까지 생존한 경우, 자궁 내 태아는 난관 파열로 인한 저혈압 및 저산소증으로 인한 선천성 기형이나 정신 박약이 나타나는 경우도 있었고, 뇌수종과 내반 점막증의 경우도 보고된 바 있다.^{5,7}

결론적으로 병합 임신은 매우 드문 질환이지만 배란 유도 및 체외 수정 등의 보조 생식술의 증가로 증가 추세에 있으며, 국내에서도 최근 2-3년 사이에 특히 보조 생식술을 시행받은 환자에서 병합 임신이 발생한 경우가 드물지 않게 보고되고 있다. 따라서 자궁 내 임신이 확인되더라도 병합 임신의 가능성을 항상 염두해 두어야 하며, 주의깊은 질식 초음파 검사나 연속적인 혈청 β -hCG 수치의 측정 검사 등을 시행하여 조기에 정확한 진단 및 치료를 시행하여야 한다.

본 예는 체외 수정 후 자궁강 내 쌍태 임신과 우측 난관 임신이 병합된 경우로, 초기에 복강경 하에서 우측 난관 절제술 후 자궁 내 임신을 유지하여 건강한 쌍태아를 만삭 분만하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Duverney. Cited from "Steadman HE. combined intrauterine and extrauterine pregnancy." *Obstet Gynecol* 1953; 2: 277-81.
2. De Voe RW, Patt JH. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 1119-26.
3. Varras M, Akivis C, Hadjopoulos G, Amtoniou N. Heterotopic pregnancy in a natural cycle presenting with tubal rupture: A case of report and review if the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 79-82.
4. Winer AE, Beegman WD, Field C. Combined intra and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 74: 170-3.
5. Ross PO, Gunter RE. Combined pregnancy. *Obstet Gynecol* 1970; 107: 1263.
6. Honse LH, Nickerson K. Combined intrauterine pregnancy and tubal ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 100-6.
7. Reece EA, Petrie RH, Siramams HF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 323-30.
8. Gemzell C, Guillone J, Wang CF. Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 761-5.
9. Tummon I, Whitmore N, Daniel S, Nicker J, Yuzpe A. Transferring more embryos increases the risk of heterotopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61: 1065-7.
10. Fisher AM, Goldberg BB. Usual case of heterotopic pregnancies in an in vitro fertilization-embryo transfer patient. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 703-6.
11. Mattox JH, et al. Heterotopic pregnancy diagnosed by endovaginal scanning. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 523-6.
12. 이석주, 김영덕, 김효, 최유덕, 최광염, 이항미. 병합 임신 1예. 대한산부회지 1997; 40: 2300-4.
13. Selo-Ojeme DO, Goodfellow CF. Simultaneous intrauterine and ovarian pregnancy following treatment clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 232-4.
14. Goldman GA, Fish B, Ovudia J, Tadir Y. Heterotopic pregnancy after reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 1992; 47: 217-41.
15. Rorthman A, Shapiro J. Heterotopic pregnancy after homolateral salpingoophorectomy. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 718-20.
16. 서수형, 신영우, 조태승, 배동한. 병합 임신에 대한 임상적 고찰. 대한산부회지 1993; 36: 2131-9.
17. SF Marcus, PR Brinsde. Analysis if the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction* 1995; 10: 199-203.
18. Stroma H, Obruca A, Lehner R, Egarter C, Husslein P, Feichtinger W. Successful treatment of a heterotopic pregnancy by ultrasonographically guided instillation of hyperosmolar glucose. *Fertil Steril* 1998; 69: 149-51.

=국문초록=

병합 임신은 자궁강 내와 자궁 외에 동시에 2개 이상의 임신이 되는 것으로, 모체나 태아에게 치명적이며, 자연적으로 발생시 그 빈도가 드문 질환이나 최근 골반 염증, 골반강 내 수술의 기왕력, 자궁내 피임 장치의 삽입, 불임 환자의 체외 수정 및 배란 유도, 보조 생식술의 증가로 그 빈도가 점차 증가하고 있다.

이 증례는 체외 수정 후 자궁 내 쌍태 임신과 우측 난관 임신이 병합된 경우로 임신 6주경 난관 임신과 아울러 급성 혈복증이 발생하여 복강경 하 우측 난관 절제술을 시행하고 이후에 건강한 쌍태아를 만삭 분만하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 병합 임신

비만환자에서 발견된 난소의 Steroid Cell Tumor 1예

아주대학교 의과대학 산부인과학교실, *해부병리학교실, †진단방사선과학교실
서성석 · 이정필 · 주희재* · 이은주† · 김호빈 · 장기홍 · 유희석

=ABSTRACT=

A Case of Ovarian Steroid Cell Tumor with Obesity

Seong Seog Seo, M.D., Jung Pil Lee, M.D., Hee Jae Joo, M.D.*,
Eun Ju Lee, M.D.†, Ho Bin Kim, M.D., Ki Hong Chang, M.D.,
Hee-Sug Ryu, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, *Department of Pathology,
†Department of Radiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Ovarian steroid cell tumors are composed exclusively of cells that have the histologic features of steroid hormone secreting cells. And these are rare lesions and have been divided into four subtypes according to their size, location in the ovary, and presence or absence of crystals of Reinke in the cytoplasm as follows: stromal luteomas, hilus cell tumors, Leydig cell tumors (non-hilar type), and steroid cell tumors not otherwise specified. Steroid cell tumors often secrete androgens, and manifest themselves with symptoms of virilization. Other presenting manifestations include hirsutism, amenorrhea, obesity, hypertension and alopecia. We experienced a case of ovarian steroid cell tumor, manifested by obesity and amenorrhea and present with a brief review of the literatures.

Key Words : Steroid cell tumor, Obesity

난소의 steroid cell tumor는 다모증, 무월경, 비만, 머리 털결여증, 남성호르몬 증가에 따른 남성화를 주요 증상을 나타내는 전체 난소 종양의 0.1% 미만을 차지하는 성선의 간질에서 기원하는 드문 종양이다.¹ Steroid cell tumor는 근래에 이르기까지는 지질세포 종양 (lipid-cell tumor) 등으로 명명되고 있었으나, Hayes와 Scully²가 이들 종양의 25% 정도는 종양의 명칭과는 다르게 세포 내에 지질을 함유하지 않고 있으며, 따라서 지질세포 종양보다는 보다 기능적인 명칭인 steroid cell tumor로 명명할 것을 제안하였다. 조직학적 아형으로는 stromal luteomas, hilus cell tumors, Leydig cell tumors (non-hilar type) 및 steroid cell tumors not otherwise specified (이하 SCT-NOS) 등이 있으며, lutein cell, Leydig cell 및 adenocortical cell 등 스테로이드를 분비하는 세포들의 조직학적 형태를 나타내는 세포들로 구성되어 있다.³ 이들 네 종류의 아형은 종양의 크기, 난소내에서의 발생부위, 세포질내에

서 Reinke crystal의 유무에 따라 서로 구별할 수 있다. 이중 SCT-NOS는 전체 steroid cell tumor의 약 60%를 차지하는데, 호발 연령은 일반적인 steroid cell tumor 보다 10-15년 정도 빠른 평균 43세 정도이고 사춘기 이전에 발견된 예도 있으며 크기는 1 cm에서 45 cm 정도로 다양하나 평균 8.4 cm 정도라고 보고되고 있다.⁴ 이 종양의 임상적인 특징으로 steroid cell tumor는 남성호르몬의 과다 분비에 의한 증상이 약 52%의 경우에서 나타나는데, 남성화, 가임기나 폐경 후 여성에서의 무월경, 다모증, 머리털결여증, 비만, 고혈압, 내당능의 변화, 복부선조, 적혈구증가증 등의 증상을 나타내기도 한다. 이외 약 8% 정도에서는 여성호르몬 증가에 따른 증상을 나타내기도 하는데, 비정상 자궁출혈 및 사춘기 전 소녀에서의 성 조숙증이 발생할 수 있고, 그 외의 증상으로 복부 팽만, 복통, 드물게 복수가 동반될 수 있다고 보고되고 있다.^{5,9,13} 전체 환자의 약 20%에서 수술 당시 난소 이외로의 전이

접수일 : 2003. 11. 17.
주관책임자 : 이정필

가 발견되었다는 보고가 있으며, 악성의 경과를 보이는 경우는 약 32-45%를 나타낸다고 한다.^{2,6} 악성 종양의 경우에는 약 17% 정도에서 Cushing 증후군을 동반할 수도 있다고 보고되고 있다. 최근 본원에서는 드물게 비만과 고혈압을 동반한 약 5 cm 크기의 좌측 난소의 양성 steroid cell tumor에서, 종양 제거 후 비만이 소실된 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○경, 40세
주 소 : 약 17년 간의 무월경, 비만 및 다모증
출산력 : 1회 임신 중 1회 출산하였다.
월경력 : 초경은 14세, 1985년 이후로 무월경이 지속되었다.
과거력 : 1986년에 양측난관결찰술 시행하였고, 내원 10년 전부터 고혈압 진단 받아 항고혈압약제 복용 중이었다.
가족력 : 모친이 고혈압 진단 받았다.
현병력 : 1985년 정상 질식분만후 무월경이 지속되었고, 이후 고혈압, 비만 및 다모증이 나타나 본원 내과 및 가정의학과에서 진료 받아 오던 중 본원에서 시행한 건강검진상 지방간 및 질식초음파에서 좌측난소 종양이 발견되어 치료 위해 입원하였다.
이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 160/100 mmHg, 맥박은 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6℃였다. 신장은 169

cm이었고, 결혼 당시 체중은 55 kg이었으나 입원 당시는 89 kg 이었다. Body mass index 는 31 kg/m² 였다. 골반 내진상 복부 종괴는 촉지되지 않았다.

검사 소견 : 일반 혈액검사에서 이상 소견은 없었으며, 간 기능 검사상 지방간으로 인해 alanine aminotransferase 이 81 IU/L, aspartate aminotransferase이 61 IU/L로 약간 상승되어 있었고, 요 검사에서 단백뇨 소견이 있다. 종양 표지물질검사는 혈청 CA 19-9 15.3 U/mL, AFP 1.9 ng/mL, CEA 1.0 ng/mL, CA-125 14.8 U/mL 로 정상 소견이었으며, 혈청 호르몬 검사에서 LH 5.9 mIU/mL, FSH 6.4 mIU/mL, E2 77 pg/mL, Prolactin 8.7 ng/mL, TSH 5.00 uIU/mL, DHEA-S 87 ug/dL로 정상 소견이었으나 혈청 Testosterone치가 2.31 ng/mL으로 높게 측정되었다. 흉부 단순 방사선 검사에서 특이 소견 없었으며, 질식 초음파에서 좌측 자궁부속기에 3.5×3 cm 크기의 고형성 종괴 소견과 저저항혈류 (저항지수 0.26)를 보여 간질세포종양 및 상피세포암 의심되어 골반 자기공명영상 (MRI) 촬영을 시행하였다. 골반자기공명영상 촬영상 내부에 양성 부위를 갖는 고형성 종괴를 보였고, 좌측난소에 국한된 악성종양이 의심되어 선택수술 시행하였다 (Fig 1, 2).

수술 소견 : 전신마취 하에 개복술을 시행하였다. 자궁 및 우측 난소는 육안적으로 정상 소견을 보였으며, 양측 난관에서 기왕난관결찰 상태가 관찰되었다. 좌측 난소에 5.0 cm 크기의 고형성 종괴 있었으나 주위조직과 유착이 없었으며 표면을 매끄러웠다. 좌측 자궁부속기절제술 시행하여 동결 절편생검을 시행한 결과 양성 난포 세포종양으로 진단되었다.

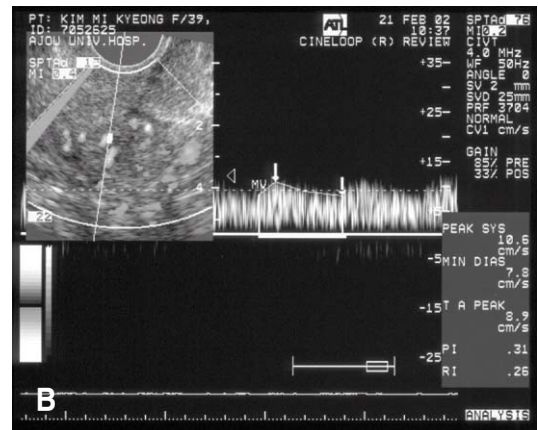
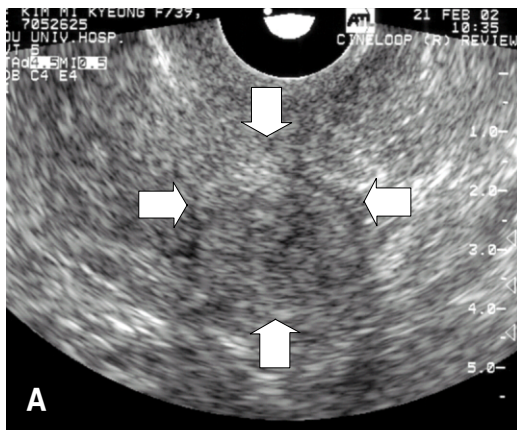


Fig. 1. A) Transverse transvaginal sonogram shows a 3.5×3 cm round solid mass (arrow) with homogeneous hyperechogenicity in the left ovary. B) Color Doppler flow velocimetry reveals the blood flow in the mass (RI=0.26).

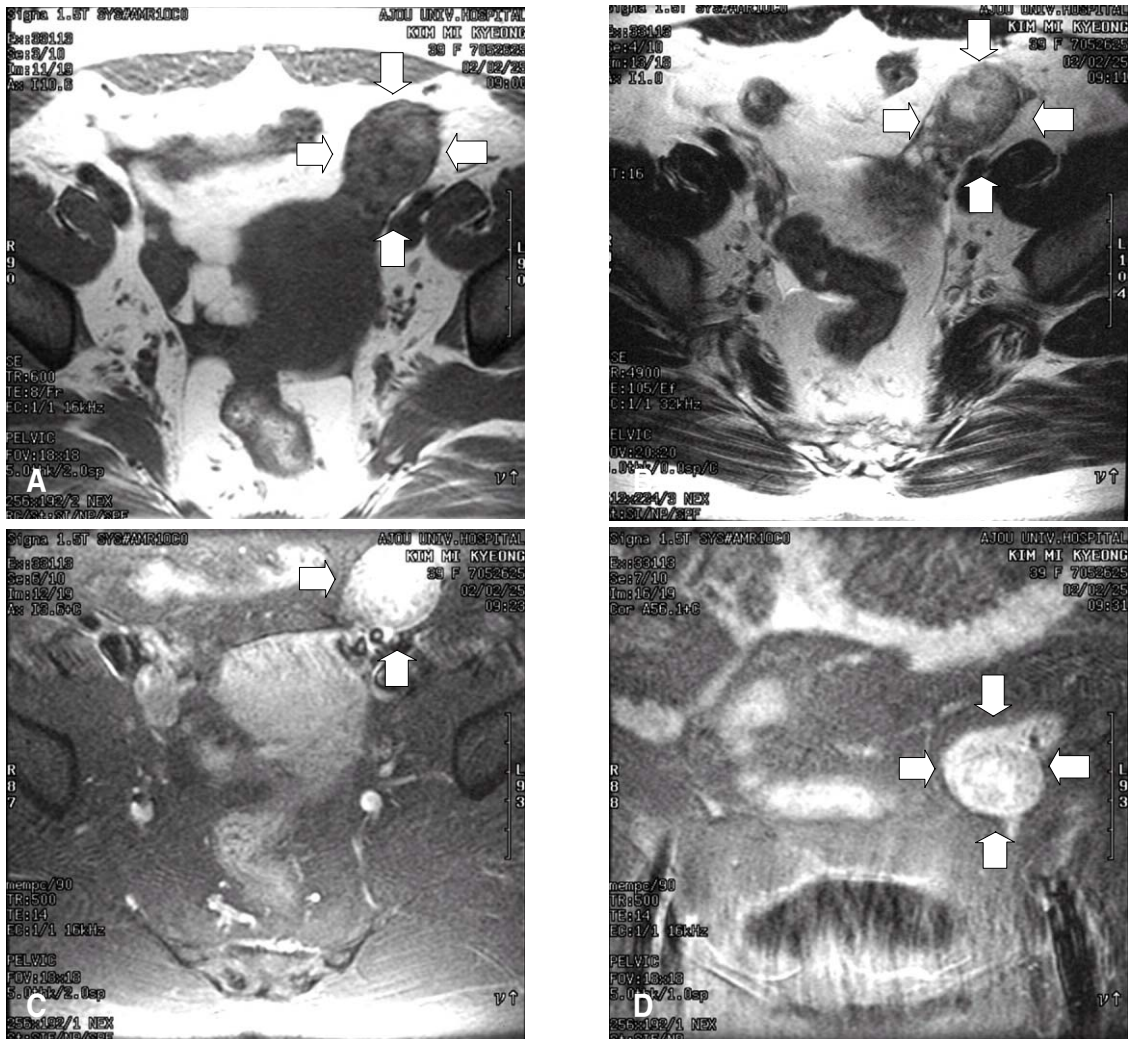


Fig. 2. Axial T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images (A, B), axial and coronal Gd-enhanced T1-weighted images of pelvis (C, D) show a 3 cm predominantly solid mass with central cystic areas in the left ovary.

병리 소견 : 복수세척세포검사에서 악성세포가 발견되는 않았으며, 절제된 좌측 난소종양은 $5 \times 3 \times 1.5$ cm 크기로 조직표면은 매끈하였고, 절단면 상 진황색을 띠고 있었으며 출혈, 괴사 또는 남성변화의 소견은 보이지 않았다. 현미경 소견으로 종양세포는 산발적인 분포를 보였고, 세포질은 풍부한 호산성의 과립상 분포를 보였으며, 중심의 핵은 비교적 크고 소수포성의 형태를 보였으며, 여러 개의 핵소체가 관찰되었고, oil red 염색 상 세포질내에는 지질이 풍부하였다. 진단결과 steroid cell tumor로 밝혀졌으며, theca-lutein 또는 stromal-lutein cell 기원으로 생각되고 있으며, case의 30%에서 악성경과를 보이는데, 이런 경우는 종양의 직경이 7 cm 이상, mitosis

가 10 HPF당 2개 이상, 종양내 괴사나 출혈, 심한 핵의 비정형성을 동반한다. 이 환자에서는 악성을 시사하는 소견이 관찰되지 않으므로 양성종양으로 진단되었다 (Fig. 3, 4).

수술 후 경과 : 수술 후 경과는 양호하여 수술 후 제 3일째 건강한 상태로 퇴원하였다. 이후 6개월 정도의 추적관찰에서 혈장 남성호르몬 수치는 0.58 ng/mL로서 정상 수치로 회복되었으며, 이후 외래에서 시행한 경과추적 관찰에서 계속 정상 수치를 유지하였다. 체중은 수술 후 1개월에 약 2-5 kg의 감소를 보여 수술 후 6개월 제 약 9 kg의 감소가 관찰되었다. Prolactin은 수술 전에 정상이었으나, 수술 후 76.9 ng/mL로 증가하였다가 감소

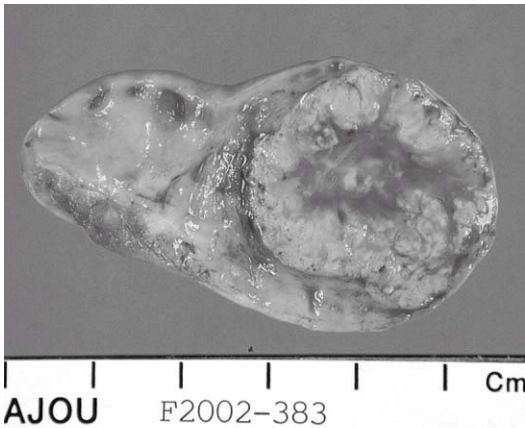


Fig. 3. Gross photography showing enlarged ovary including a round, well defined, lobulate, bright yellowish solid mass with central scar.

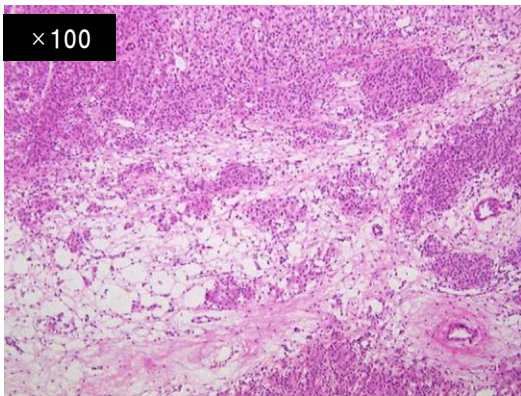


Fig. 4A. Sheets or clusters of tumor cells compose of a round or polygonal cells (H-E stain, 100).

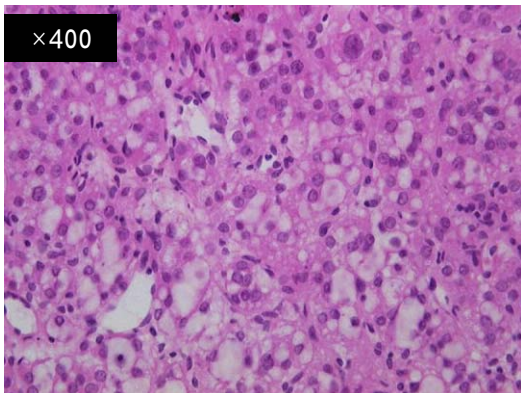


Fig. 4B. High power view of tumor cells consisting of large, polygonal vacuolated cytoplasm (H-E stain, 400).

추세를 나타내었다. 이외의 다른 호르몬 수치는 경과 추적 관찰에서 모두 정상 수치를 유지하였다. 다모증은 6개월의 경과추적 관찰 동안 서서히 감소하여, 이후 정상 소견을 보였다.

고 찰

난소의 steroid cell tumor는 다모증과 남성화를 주요 증상으로 하는 난소의 성선의 간질에서 기원하는 전체 난소 종양의 0.1% 미만을 차지하는 드문 종양이다.^{1,4} 이들에 종류의 아형은 종양의 크기, 난소내에서의 발생부위, 세포질내에서 Reinke crystal의 유무에 따라 서로 구별할 수 있는데 stromal luteomas, hilus cell tumors, Leydig cell tumors (non-hilar type) 및 steroid cell tumors not otherwise specified (이하 SCT-NOS) 등의 아형으로 분류할 수 있으며, lutein cell, Leydig cell 및 adenocortical cell 등 스테로이드를 분비하는 세포들로 구성되어있다.^{2,5} SCT-NOS는 전체 steroid cell tumor의 약 60% 정도를 차지하며, 발생 연령은 3-80세까지로 어느 연령층에서나 발생가능하나, 대부분의 경우 다른 형태의 steroid cell tumor보다 젊은 연령층 (평균 43세)에서 발생하며 사춘기 전에도 종종 발생된다고 보고되고 있고, 크기는 1 cm 이하에서 45 cm 이상까지의 다양한 분포를 보이나, 진단 시 평균 크기는 대략 8.5 cm로 보고되고 있다.⁴

임상적인 특징으로 steroid cell tumor는 대부분 steroid hormone의 분비 능력을 가지고 있는데, 이는 다른 종류의 성기삭-간질 종양보다 훨씬 다양하게 나타나며, SCT-NOS의 경우 약 50% 정도에서 androgen의 과다 분비에 의한 증상이 나타난다고 보고되고 있다. SCT-NOS의 경우 복통, 복부팽만 등의 증상을 호소하기도 하나 가장 특징적인 증상은 호르몬에 의한 남성화 경향이다. 혈장내 남성호르몬 수치는 2.0 ng/mL 이상이면서 정상 DHEAS 수치를 보이고, 21-hydroxylase 결핍의 증거가 보이지 않으면 ovarian hyperthecosis 혹은 ovarian virilizing tumor를 의심할 수 있다.⁵ 더욱이 남성 호르몬은 추후 종양표지물질로서 잘 이용할 수 있다. 다른 tumor marker인 CA-125, AFP 등은 대부분 정상 수치를 나타낸다. 질식 초음파나 전산화단층촬영과 같은 영상진단 도구로는 진단이 어렵다는 보고가 있다.¹¹ 이외에 진단 수단으로 성선자극호르몬 유리 호르몬 효능약을 투입한 후 난소정맥 부위에서 혈액을 채취하여 남성호르몬 농도를 측정하여 원발부위를 찾아내는 방법 등이 이용되고 있다.^{10,11} SCT-NOS에서 androgen의 과다 분비에 따른 특징적 검사 소견으로 혈청 testosterone과 androstenedione 수치가 일정하게 증가될 수 있으며, 소변중의 17-ketostroid도 증가될 수 있다고 보고되고 있다.⁸

대부분의 SCT-NOS는 진단시 난소에 국한되어 있으며, 양측성의 경우는 5% 이하로 드물지만, 임상적으로 진행된 병기의 종양의 경우에는 양측성의 빈도가 더 높게 나타난다고 보고되고 있다. 또한 조직학적으로 난소의 steroid cell tumor의 다른 아형인 Leydig cell tumors나 stromal luteomas의 자연사와는 달리, SCT-NOS는 상대적으로 악성 종양의 빈도가 높는데, 여러 보고에 의하면 3년 이상 추적관찰한 환자 중 43%에서 수술시 혹은 추적 관찰 중에 전이가 관찰되며, 전이와 관련된 인자들로써는 환자의 나이, 수술적 병기, 종양크기, 유사분열 경향 (mitotic activity), 종양괴사, 출혈 및 쿠싱증후군 증상 등이 있다고 보고되고 있다.^{7,8,15}

SCT-NOS의 적출시 육안적 소견으로는 종양은 고형성으로, 경계가 명확하고, 때로는 분엽상을 보이며, 전형적으로 황색 혹은 오렌지색을 띠고 있으나 때로 적색에서 흑색까지 다양하게 나타날 수 있으며, 괴사나 출혈 및 낭성변종도 종종 관찰된다고 한다.^{2,14,16} 조직학적 소견으로는 세포들은 전형적으로 산발적인 분포를 보이고 steroid cell tumor의 다른 아형보다는 지질이 풍부한 세포질을 가지고 있으며, 대략 60%에서 핵의 이형성이 없거나 적으며, 유사분열 경향은 2/10 HPF 이하를 보인다고 한다.⁴ SCT-NOS에서 악성 종양을 시사하는 병리조직학적 소견으로는 10 HPF당 2개 이상의 mitotic figure를 보이는 경우 92%에서, 괴사가 동반된 경우 86%에서, 직경 7 cm 이상인 경우 78%에서, 출혈이 동반된 경우 77%에서, grade 2 혹은 grade 3인 경우 64%에서 악성으로 진단된다고 하며, 모든 악성 종양은 7 cm 이상의 크기에서 발생한다고 보고하였다. 재발하는 경우는 대다수가 초기 진단 후 3년 내에 발생하는데, Hayes와 Scally²는 재발의 22%가 3년 후에 발생하였으며, SCT-NOS에서 재발의 진단에 유용하게 이용되는 지표로는 치료 전에 상승되어 있었던 혈청내 스테로이드 호르몬 수치라고 보고하였다.

일반적으로 성기삭-간질 종양의 치료방법은 수술적 병기, 조직학적 분류, 환자의 나이, 출산의 기왕력 및 기타 여러 가지 인자에 따라 결정되는데, 임상적으로 악성의 소견이 없는 SCT-NOS의 경우에는 수술만으로 충분하나, 진행된 경우의 종양과 분화도가 낮거나 혹은 이질성 요소를 가진 Sertoli-Leydig cell tumors의 경우에는 술 후 항암 화학 요법 등의 보조적 치료를 고려하여야 한다고 보고되고 있다.¹⁷ 수술적 치료 방법은 젊은 여성에서 한쪽 난소에만 국한된 경우는 동측의 난소난관절제술만으로 충분하나, 임신을 원하지 않는 경우나 고령의 환자에서는 전자궁 적출술 및 양측 난소 난관절제술을 시행하여야 하며, 동반된 남성화 증상은 대개 종양 제거 후 사라진다고 보고되고 있다.¹⁷ 남성호르몬 수치 감소가 되지 않아 잔류종양이 의심되는 경우에는 보조 요법으로 성선자극호르몬 유리 호르몬 효능약을 사용하기도 한

다.¹¹

본 증례의 경우 무월경과 비만 등 남성화 증상을 보였던 직경 5 cm 크기의 비교적 작은 난소의 일측성 양성 SCT-NOS로, 종양의 크기에 비해 심한 비만과 남성화를 동반하고 수술 중 동결절편 검사에서 난포막 세포 종양으로 진단되었으나, 수술 후 조직검사서 SCT-NOS로 확진된 경우로, 일측부속기 절제술을 시행하였으며, 수술 후 6개월 정도의 추적관찰에서 혈장 남성호르몬 수치는 0.58 ng/mL로서 정상 수치로 회복되었으며, 이후 외래에서 시행한 경과추적 관찰에서 계속 정상 수치를 유지하였다. 체중은 수술 후 1개월에 약 2.5 kg의 감소를 보여 수술 후 6개월 제 약 9 kg의 감소가 관찰되었다. 이외의 다른 호르몬 수치는 경과추적 관찰에서 모두 정상 수치를 유지하였다. 다모증은 6개월의 경과추적 관찰 동안 서서히 감소하여, 이후 정상 소견을 보였다.

결 론

저자들은 비만과 동반된 난소 steroid cell tumor 환자를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Young RH, Path FRC, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations. In: Kurman RJ(editor.) Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Spring-Verlag 1994; 783-847.
2. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumor(not otherwise specified): a clinicopathological analysis of 63 cases. Am J Surg Pathol 1987; 11: 835-45.
3. Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations in Kurman RJ(ed): Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed., New York, Springer-Verlag 1994; 783-847.
4. William JH, Carlos AP, Robert CY. Principles and practice of gynecologic oncology 2nd ed., Philadelphia/New York: 1997; 1017-8.
5. Hayes MC, Scully RE. Stromal luteoma of the ovary: a clinicopathological analysis of 25 cases. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 313-21.
6. Tylor HB, Norris HJ. Lipid cell tumors of the ovary. Cancer 1967; 20: 1953.
7. Marieb HJ, Springler S, Kashgarian M. Cushing's syndrome secondary to ectopic cortisol production by an ovarian carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 737-40.
8. Freeman D. Steroid hormone producing tumors in man, Endocrinol 1986; 7: 204-20.
9. 채호진, 양승홍, 안영도, 김기형, 강기주 등. 거대 복수와 혈청 CA-125 상승을 동반한 난소의 양성 Steroid Cell Tumor 1예. 대부종결포회지 1999; 3: 300-5.
10. Wang PH, Chao HT, Liu RS, Cho YH. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: Imaging or biochemical evaluation. Gynecol Oncol 2001; 83: 596-98.
11. Wang PH, Chao HT, Lee WL. Use of a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist for treatment of steroid cell tumors of the ovary. Fertil Steril 1998; 69: 353-55.
12. Stephens JW, Katz JR, McDermott N. An unusual steroid-producing ovarian tumor. Hum Reprod 2002; 17: 1468-71.

13. Roux GS, Gorin I, Vadrot D, Djid R, Bethoux JP, Escande JP. Androgenic alopecia revealing an androgen secreting ovarian tumor. Ann Dermatol Venereol 2001; 128: 1241-4.

14. Thomas CW. Steroid cell tumor. Contemporary Obgyn 1997; 128: 1241-4.

15. Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20: 773-805.

16. Peter R, Annabelle F. Surgical pathology of the ovaries. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone 1997; 473-6.

17. Morrow LB, Thompson RJ, Mellinger RC. Ovarian lipoid cell tumor: Urinary steroid response to adrenocorticotropin and chorionic gonadotropin J Clin Endocrinol 1968; 28: 1756-62.

=국문초록=

난소의 steroid cell tumor는 전체 난소종양의 0.1% 미만을 차지하는 드문 질환으로 아형으로는 stromal luteomas, hilus cell tumors, Leydig cell tumors (non-hilar type) 및 steroid cell tumors not otherwise specified (이하 SCT-NOS) 등으로 분류할 수 있다. 주요 증상으로는 다모증, 무월경, 비만, 머리털결여증, 고혈압, 남성호르몬 증가에 따른 남성화 등이 있다. 저자 등은 비만과 무월경을 주소로 아주대학교 산부인과에 입원한 40세 환자에서 좌측난소의 steroid cell tumor 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : Steroid cell tumor, 비만