

Endometriosis: Surgical vs Medical Treatment in Infertility

영동세브란스 병원 산부인과

이 병 석

I. 서 론

가임기 여성의 2.5~3.3%에서 자궁내막증에 의해 영향을 받으며 불임환자에서 불임검사중 20~68%에서 자궁내막증이 발견된다. 이것은 자궁내막증이 불임의 원인이 된다는 것을 시사하기도 한다. 자궁자궁내막증과 불임은 상관관계가 있다고 밝혀져 있지만 자궁내막증의 정도와 불임의 관계 및 그 정확한 기전은 확실히 밝혀져 있지 않은 실정이다. 증등증 혹은 중증의 자궁내막증은 해부학적 위치관계의 손상을 일으키고 자궁내막증으로 인한 유착의 형성과 반흔이 임신에 위한 조직의 물리적인 장애를 일으키고 난관의 유착으로 배란된 난자를 제대로 나팔관으로 끌어들이지 못하고 난소주위의 유착으로 배란의 기능이 저하되어 불임을 유발시키는 것으로 생각되어진다. 그러나 경미한 혹은 경증의 자궁내막증의 경우 불임을 일으키는 직접적인 원인이 되는지는 아직 확실치 않으나 예측되는 기전으로 복강액내의 독성물질, 난포성

Table 1. Proposed mechanisms of infertility in patients with endometriosis

Area of Dysfunction	Defective Changes
Tubal function	Alteration in normal tubo-ovarian relationship Hydrosalpinges Alteration in tubal motility by prostagladins with accelerated tubal mobility
Ovarian function	Oocyte defect Luteinized unruptured follicle syndrome Altered prolactin release Altered folliculogenesis
Sperm function	Phagocytosis by macrophages
Fertilization/embryo defect	Impaired fertilization Embryo toxicity, impairs early embryo development
Endometrial defects	Luteal phase defect Endometrial antibodies Implantation defect
Early pregnancy failure	Abnormal embryo Immune reaction Autoantibodies Cytokines (interleukin 1)

장의 장애, 착상의 장애 등을 들 수 있다. 많은 연구에서 경미한 혹은 경증의 자궁내막증의 경우 가임능력이 떨어져 있음을 시사하고 있다. 물론 연령에 따라 차이가 있으나 일반적으로 정상부부에서 cycle당 0.1~0.25이며 경미한 혹은 경증의 자궁내막증 환자에서는 0.02~0.1의 범위로 보고하고 있다.

경미한 혹은 경증의 자궁내막증 불임환자에서 과연 어떻게 치료를 해야 하는지 수술을 해야 하는지 약물치료를 해야 하는지 혹은 치료를 하거나 안하거나 차이가 없는지 아직 확실한 치료방법이 없이 의견일치가 없다. 따라서 본문에서는 자궁내막증으로 인한 불임환자에서 수술 및 약물치료의 역할에 대해 얘기하고자 한다.

II. Surgical treatment

자궁내막증의 수술적 치료로는 개복술이나 복강경술에 의한 치료가 있다. 질병의 정도에 따라 심한유착이나 깊이 침착된 경우 개복술을 하는 경우도 있으나 최근에는 내시경과 수술장비의 발달에 힘입어 일반적으로 개복술 보다는 내시경 수술을 선호하고 있다. 일반적으로 자궁내막증 환자에서 수술후 임신 1~2년내 임신율은 65%로 기대되고 있다. 1994년 (Am J Obstet Gynecol) 발표된 meta-analysis에서는 non-surgical 보다는 surgical treatment가 치료효과가 더 좋은 것으로 보고되고 있다. 그러나 경증의 자궁내막증과 불임의 관계는 아직 확실치 않으나 불임여성에서 자궁내막증이 발견되므로써 관련이 있을 것으로 추정되나 확실한 기전은 밝혀지지 않고 있다.

불임환자중 중등도 혹은 중증의 자궁내막증 환자에서는 수술적 치료가 우선이다. 수술적 치료방법에는 복강경 수술과 개복수술 방법이 있다. 두가지 방법을 비교해 볼 때 경증의 자궁내막증의 경우 임신율에 큰 차이가 없다고 보고되었다. 그러나 중등증 혹은 중증의 자궁내막증의 환자에서는 복강경 수술군에서 임신성공율이 더 높은 것으로 보고되었다. 따라서 자궁내막증으로 인한 불임환자에서는 복강경수술을 중요한 역할을 한다고 할 수 있겠다. 그러나 복강경을 이용한 수술을 위해서는 시술자의 술기와 장비가 중요한 요인이 된다. 특히 reproductive function을 유지하기 위한 환자에서 수술의 technique은 최소한의 시간동안 atraumatic, hemostatic fashion으로 모든 endometrial implants를 제거하여야 한다. 이러한 섬세한 수술적 술기가 있어야 serosal integrity를 유지시키고 따라서 denovo adhesion을 방지할 수 있다. 그러나 경증의 자궁내막증의 경우 수술적 처치가 좋은지 혹은 치료를 하지 않아도 되는지 유착을 초

Table 2. Pregnancy rates following laparoscopic surgery for endometriosis

	Minimal		Mild		Mod. & Severe	
	No.	%	No.	%	No.	%
Olive (1987)	59		48	45.8%	20	50.0%
		39.0%				
Nezhat (1989)	39		86	69.8%	118	67.8%
		71.8%				
Luciano (1992)	0		36	61%	60	60.0%

래할 수 있다는 보고도 있어 논란의 대상이 되고 있다. 그러나 최근 Marcoux 등의 (N Engl J Med, 1997) 보고에 의하면 경증의 환자에서 복강경을 이용한 수술적 치료후 수태능력을 증진시킬 수 있다는 보고가 있어 경증의 환자의 경우 수술자의 임상경험 및 술기의 능력이 치료결정에 매우 중요하다고 생각된다.

Adamson 등은 endometriomata에 대한 수술적 치료후 3년간의 cumulative pregnancy rate가 30%로 보고한 반면, cul-de-sac obliteration이 있는 중증의 자궁내막증의 경우 30%로 보고하였다. 그러나 아직 임신성공율에 대한 보고는 아직 제대로 된 randomized controlled data가 없기 때문에 어려움이 많다. 수술후 약물치료는 많은 연구에서 중증의 환자에서도 크게 도움이 되지 못하는 것으로 알려지고 있다. 5 cm 이상의 자궁내막증이 있을 때는 보조생식술을 시행하기전에 제거해야 한다. 왜냐하면 ovulation induction시 monitoring 하는데 어려움이 있고 oocyte retrieval시 자궁내막증이 contamination되어 난자에 대한 toxic effect를 줄 수 있기 때문이다. 자궁내막증 치료의 수술적 원리는 다음과 같다.

Table 3. Surgical Principles in the Treatment of Endometriosis

Knowledge of disease and treatment modalities
Experienced surgeon
Adequate facilities, personnel, and equipment
Appropriate patient selection
Informed consent
Proper patient position
Careful pelvic evaluation
Maximum tissue trauma
Use of magnification
Minimum tissue trauma
Excellent hemostasis
Removal of all diseased tissue
Avoidance of foreign body material
Confirmation of tissue pathology

난소에 생기는 자궁내막종은 약물치료에 효과가 없으므로 수술적 치료를 요한다. 불임환자에서 복강경을 이용하여 치료하였을 경우 약 50% 정도를 보고하고 있으며 자궁내막종의 크기나 숫자가 과연 임신율에 영향을 미치는지를 알아본 결과 내막종의 크기나 숫자는 임신율과 관계가 없는 것으로 알려져 있다. 자궁내막종의 보전적 수술 치료후 난소의 기능은 정상이며 자궁내막종 제거후 재발율은 약 10%, denovo adhesion은 20% 정도에서, partial dense adhesion 재발율은 약 80%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다.

III. Medical treatment

자궁내막증 환자에서 수술후 혹은 수술전 약물치료를 하는 것은 질병의 진행을 지연시키므로 해서 통증의 완화를 가져 오자는 목적이다. 자궁내막증 환자에서 쓰는 약물치료는 자궁내막조직을 위축시키거나, decidualization시키거나 에스트로젠 생성을 억제하는 약물들을 쓰게 된

Table 4. Effects of Sex Steroids on Endometrial Tissue

Hormone	Effects on Endometrium	Effects on Endometriosis
Estrogen	Proliferation	Proliferation
	Hyperplasia	Hyperplasia
	Neoplasia	Neoplasia
Lack of estrogen	Atrophy	Atrophy
		Regression
Progesterone	Growth arrest	Growth arrest
	Secretory changes	Secretory changes
	Decidual reaction	Decidual reaction
		Necrobiosis
Androgens	Atrophy	Atrophy
		Regression

Table 5. Comparison of pregnancy rates for infertile patients with endometriosis for different non-ART treatments (AHCPR, 1991)

	Stage of disease		
	Minimal/Mild	Moderate	Severe/Extens
Expectant	37.4%	22.3%	3.1%
Medical	33.0%	47.2%	29.9%
Surgical	51.7%	51.8%	41.3%

다. 우리몸에서 분비되는 호르몬인 에스트로젠, 프로게스테론, 안드로젠이 자궁내막조직에 미치는 영향은 다음 Table과 같다.

일반적으로 hormonal supression을 시키는 약물치료는 임신율을 향상시키기 위해 수술후 보전적 요법으로 약물치료를 하여 왔으나 수술 + 약물치료가 약물치료없이 수술만 한군보다 더 좋은 임신성적을 보고하고 있지 못하다. 경증의 자궁내막증 환자에서도 주된 증상이 불임일 경우 약물치료 단독만으로는 다른 치료법에 비해 임신율을 증가시키지는 못한 것으로 보고되고 있다. 따라서 지금까지의 연구보고에서 수술후 약물치료를 하는 것이 낫다는 증거가 없으므로 약물치료는 자궁내막증과 관련된 불임환자에서 임신율을 증가시키는데 역할을 못한다는 결론을 내릴 수 있다. 그러나 이와같이 경증의 자궁내막증과 관련된 불임환자에서 Tunnon 등은 (Fertil & Steril, 1997) superovulation과 IUI를 시행한 군과 치료하지 않은 군으로 randomized controlled trial을 시행했을 때 superovulation + IUI한 군에서 crude live birth rate가 높음을 보고하였다. 또한 자궁내막증과 관련된 불임환자에서 약물치료가 오히려 약물의 합병증, 경제적 손실, 임신의 지연 등을 시키는 것이 아니냐는 지적들도 나오고 있다.

하지만 수술하기전 약물치료를 하는 것이 임신율을 증가시킬 수 있다는 보고도 있다. 즉 약물치료를 미리하므로써 병소의 크기를 줄이고 더군다나 혈액공급을 줄이고 염증성 반응을 감

소시키므로 수술시 출혈과 유착을 줄일 수 있어 임신율을 증가시킬 수 있다는 배경이나 이에 대한 결론은 확실히 얘기할 수 없다고 생각된다. 왜냐하면 수술전 약물치료를 할 경우 lesion size가 줄거나 masking 되어 수술시 제거하지 못하게 되고 약물을 끊었을 때 lesion의 재발 때 문이다.

자궁내막증에서 사용하는 약물은 다음과 같다.

- * GnRH 유사체
- * 경구 피임약
- * Progestins
- * 다나졸
- * Gestrinon

자궁내막증의 약물치료 제제는 이와같이 여러 가지가 있으며 대부분의 약제들은 자궁내막 증의 hormonal modulation을 통해 질병의 증상을 조절하고 퇴행을 야기시킨다. 그러나 약물치료만으로는 자궁내막증을 완치시킬 수는 없으며 질병의 정도를 감소시키거나 증상의 호전, 재발율의 감소를 기대할 수 있다. 그러나 약물치료가 임신성공율을 올린다는 보고는 매우 드물고 일반적으로 큰효과가 없는 것으로 보고되고 있다.

약물의 선택은 환자가 가장 약물에 의한 합병증이 적고 tolerable 한 제제를 선택하는 것이 중요하며, 1980년대에는 Danazol이나 progestin제제를 많이 썼으나 합병증이 많고 오래 지속적으로 쓰기가 힘들었다. 최근에는 GnRH 유사체가 비교적 다른 제제에 비해 다소 값이 비싼 점이 있기는 하나 합병증이 적고 효과가 좋아 가장 많이 쓰이고 있어 일차적 약물로 가장 많이 쓰이고 있다.

IV. Surgical + Medical treatment

위에서 언급한 바와 같이 수술전에 실시하는 약물치료는 골반 혈류량, 병소의 크기 및 유착을 줄여 수술중 출혈을 감소시키고 수술을 쉬게 할 수는 있으나 수술 및 약물 단독요법과 비교하여 임신율에 차이가 없는 것으로 알려지고 있으며 또한 병변의 일시적인 개선으로 수술시에 병변의 완전제거가 어려워질 수도 있다. 약물치료가 수술후 남아 있는 잔존병소를 제거할 것이라는 근거하에 수술후 약물치료를 추가로 실시하여도 수술만 단독으로 시행할 경우에 비교하여 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.

V. 참고 문헌

- Adamson GD, Frison L, Lamb EJ. Endometriosis: Studies of a method for design of a surgical staging system. *Fertil Steril* 1982; 38: 659-66.
- Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: Metaanalysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488-505.
- Bruha MA, Mage C, Chapron C, et al. Present-day endoscopic surgery in gynecology. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol 1991; 41: 4-13.
- Diamond MP, Daniell JF, Feste J, et al. Adhesion reformation and de novo adhesion formation following reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987; 47: 864-6.
- Fayaz JA, Collazo LM, Vernon C. Comparison of different modalities of treatment for minimal and mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 927-32.
- Gant NF. Infertility and endometriosis: Comparison of pregnancy outcomes with laparotomy versus laparoscopy techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 107-8.
- Luciano AA, Manzi D. Treatment options for endometriosis: surgical therapies. *Infertil Reprod Med Clin N Am* 1992; 3: 657-82.
- Marcoux S, Maheux R, Berube S, et al. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1759-69.
- Paulson JD, Asmar P, Saffan DS. Mild and moderate endometriosis: comparison of treatment modalities for infertile couples. *J Reprod Med* 1991; 36: 151-5.
- Redwine DB. Treatment of endometriosis-associated pain. *Infertil Reprod Med Clin N Am* 1992; 3: 683-95.
- Reich H, McGlynn F, Salvat J. Laparoscopic treatment of cul-de-sac obliteration secondary to retrocervical deep fibrotic endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36: 516-22.
- Schenken RS, Malinak LR. Conservative surgery versus expectant management for the infertile patient with mild endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 37: 183-6.
- Seibel MM, Berger MJ, Weinstein FG, et al. The effectiveness of danazol on subsequent fertility in minimal endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 38: 534-7.
- Tummon IS, Asher LJ, Martin JSB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8-12.