

자궁근종에 대한 GnRH agonist치료에 따른 효과 —임상적 효용 및 전자현미경적 연구—

고신대학교 의학부 산부인과학교실

김홍열, 박은동

고신대학교 의학부 병리학교실

장희경, 허만하

Effect of GnRH agonist Treatment on Leiomyoma —A study on the clinical effect and ultrastructural changes—

Heung Yeol Kim, Un Dong Park

Department of Obstetrics and Gynecology

Hee Kyung Chang, Man Ha Huh

Department of Pathology

Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea.

=Abstract=

Administration of gonadotropin hormone-releasing hormone(GnRH) agonist, through a process of pituitary desensitization and down-regulation of receptors, inhibits the secretion of gonadotropin and sex-steroids and induces a reversible suppression of gonadal activity. This approach can be used as an effective endocrine therapy for some hormone-dependent tumors. We have used GnRH agonist, for the treatment of four patients with uterine leiomyomas, thereafter myometomy was performed in all cases.

To assess the effect of treatment with GnRH agonist, ultrastructural changes of the tumor cells of leiomyoma are studied, along with measurement of changes in serum hormone levels (LH, FSH, and E2) and the sizes of the neoplasm.

Electron microscopic findings of myoma cells after the use of GnRH agonist included the following : increased mitochondria, swelling of mitochondria with loss of cristae, clumping of nuclear chromatin, dilation of endoplasmic reticu-

lum and perinuclear vacuolation, and loss of myofilaments.

The use of GnRH agonist may be effective in reducing the size of a myoma considerably by primarily inducing medical hypophysectomy and would allow easier surgical removal.

Key Word : GnRH agonist, Leiomyoma, Clinical & Pathologic effect.

서 론

자궁근종은 하복부 동통, 질출혈, 불임 등의 다양한 증상을 나타내며 가임기 여성의 약 25%에서 나타나는 가장 흔한 골반내 종양이다¹⁶⁾. 자궁근종의 치료는 그동안 수술적인 방법이 많이 사용되었으나, 수술 후 일어나는 합병증 및 위험성²⁾으로 인해 다른 치료방법이 시도되고 있다.

Luteinizing hormone releasing hormone(LH RH)의 구조가 1971년 Matao 등과 Burgae 등에 의해 밝혀진 후 반감기가 짧은 LHRH의 6번째 아미노산을 D-아미노산으로 혹은 10번째 아미노산을 ethylamide로 대체함으로써 보다 작용시간이 긴 여러 종류의 LHRH agonists가 개발되었고, LHRH agonists의 장기 투여는 pituitary desensitization과 수용체의 하강조절(down regulation)의 과정을 통하여 가역적인 hypogonadism을 유발해 gonadotropin과 sex steroids의 분비를 억제시킴을 이용하여 생식내분비계통 뿐 아니라 다른 여러가지 질병의 치료에 시도되어 왔다.

자궁근종이 어떤 요인에 의해 유발되는지는 아직 확실치 않으나, 일반적으로 estrogen이 관여하는 것으로 알려져 있는데 Pol-low 등이 국소적인 hyperestrogenism상태가 자궁근종의 성장을 촉진한다고 제안하였고¹⁸⁾ Wilson 등이 정상자궁근보다 자궁근종에서 estrogen receptors의 농도가 더 높다²⁴⁾. 1983년 Filicori 등이 LHRH agonists를 사용하여 자궁근종을 치료한 이후 많은 연구보고

가 있었다.^{8,10,2)}

이에 저자들은 자궁근종으로 진단된 4명의 환자에서 GnRH agonists 사용 후 호르몬 수치의 변화와 자궁근종부피의 변화를 살펴 GnRH agonists 치료효과를 알아보고 치료 후 자궁근종제거술을 시행한 예에서 얻어진 조직의 전자현미경상 소견의 변화를 관찰하였으며, 이와 함께 혈중호르몬 농도의 변화를 측정하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

고신의대 부속 고신의료원에 내원한 환자 중 부인과적 내진과 초음파를 이용하여 자궁근종으로 진단된 4명의 임신 원하는 여성을 대상으로 하였다.

이들의 연령은 20대 중반이었으며, 모든 환자에서 정상적인 생리를 경험한 적이 있으며, 내원한 환자의 주소는 불임이 주였다.

치료를 시작하기 전에 환자의 병력과 이학적 검사를 시행하였고, 혈액내 Estradiol(E₂), 황체형성 호르몬(Luteinizing hormone: LH), 난포자극호르몬(Follicular stimulating hormon: FSH) 등 호르몬 수치, 초음파검사를 시행하였다. Gonadotropin의 혈장내 농도는 폐경전 수치가 되었다. 치료중 매 4주마다 모든 증상과 부작용 그리고 월경력을 기록하였다. GnRH agonist인 Buserlerin을 0.3mg씩 하루에 세번 양쪽 비공에 3개월간 사용하였으며, 또 다른 예는 Decapeptyl(D-Trp

6-LHRH in biogradable microcapsules, Ferring B.V., Harlem, the Netherlands) 3.75mg을 매 4주마다 4개월간 근육주사하였다.

특별한 합병증없이 자궁근종제거술을 시행할 수 있었고, 수술 후 제거된 자궁근종 조직을 광학 및 전자현미경적으로 관찰하였다.

결 과

치료전과 치료 후의 혈중 E₂ 농도는 전에서 감소하여 치료전 70pg/ml 이상에서 치료후 평균 20pg/ml이하, 즉 폐경후 수준으로 떨어졌고, LH와 FSH도 10mIU/ml이상에서 5mIU/ml, 2.7mIU/ml로 유의있는 감소를 보였다. (Table 1)

Table 1. Hormone levels before and after GnRH-agonist treatment

	치 료 전	치 료 후
E ₂ (pg/ml)	>70	<20
LH (mIU/ml)	>10	<5
FSH (mIU/ml)	>10	<2.5

GnRH-agonists 치료 후의 자궁근종 부피는 전에서 전부 감소하였으며, 전체 평균적으로 41%로 감소하였다 (Fig.1)

치료중 환자의 부작용으로 무월경(4/4), hot flush(4/4), vaginal dryness(2/4), vaginal spotting(2/4), reduction of breast size(2/4), 두통(1/4)의 순으로 나타났다. (Table 2.)

Table 2. Side effect of treatment

side effect	No of Patient
amenorrhea	4
hot flush	4
vaginal dryness	2
vaginal spotting	2
reduction of breast size	2
headache	1

3~4개월간의 치료를 받은 후 자궁근종제거술로 제거된 자궁근종은 광학현미경적으로는 치료에 따른 특이한 변화를 인정할 수 없었다 (Fig. 2). 전자현미경 소견으로는 뚜렷하게 응집된 염색체를 볼 수 있었고, 내형질세망의 팽창과 핵주변 세포질의 공포화를 관찰할 수 있었으며, 세포질내의 근원섬유의 소실 등 퇴행성 변화로 해석되는 소견을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3, 4).

고 찰

자궁근종은 부인과 영역에서의 가장 흔한 종양의 하나로 고식적인 치료방법 외에 다른 치료방법을 찾고자 그간 많은 연구가 있었다. 자궁근종이 임신이나 외인적인 estrogen 투여시 크기가 증가하고 관여하는 것으로 알려져 있으며, 여러 사람에 의해 estrogen 의존적임이 보고되어 있다^{18,24}. 자궁근종의 estrogen receptors의 농도는 menstrual cycle에 맞추어 혈중 내 E₂의 활성도에 따라 다양함이 보고되었고, 또한 endometrial hyperplasia가 submucous leiomyoma의 주위에서 발견됨을 보아 국소적인 높은 estrogen 여건이 자궁근종 발생의 원인이 되는 것으로 추측된다^{6,7}.

Hypoestrogenism 상태를 유발하여 호르몬의 의존적인 종양의 성장을 억제시키는 LHRH agonists 장기투여의 치료방법은 매우 장래가 밝다²¹. 몇몇의 group에서 자궁근종의 치료에 LHRH agonists를 사용하여 좋은 임상결과를 보고하였다^{9,11,13}. D-Trp6-LHRH는 이전부터 전립선 악성종양, 유방암, 조발사춘기, 자궁내막증식증, 다낭성 난소증후군(polycystic ovary)과 동반된 hyperandrogenism, 과거부터 시행되어 온 배란유도에 실패한 불임여성에서의 배란유도 등에 사용되어 왔다^{21,25}.

이에 저자들은 4명의 자궁근종을 갖는 환자의 치료를 기술했으며, 3~4개월간의 치료주기동안 모든 환자가 비교적 잘 견디어 내었으며, 치료 중에 부작용중 hot flush,

vaginal dryness, spotting 등은 치료의 효과에 비해 무시될 수 있었다.

Serum E_2 (Estradiol)의 폐경 후 수준으로의 감소는 모든 환자에서 일어났고, 이러한 반응은 Coddington 등이 보고한 경우와 비슷했다.

치료의 효과를 높이기 위해 월경주기의 어느 phase에 치료를 시작하는가에 대한 여러 보고가 있다. Healy 등은 난포기의 초기(early follicular phase)에 치료를 시작할 경우 처음에는 오히려 estrogen의 증가를 자극하므로 황체기에 시작함이 더 나은 효과를 나타낸다고 보고하였으나¹¹⁾ 초기 난포기에 투여한 것과 황체기에 투여한 것에 유의한 차이는 없었다 한다^{7,23)}. 다만 초기 난포기에 시작하는 경우 월경주기 2일째에 시작한 경우가 5일째에 시작한 경우보다 난소기능의 억제에 더욱 확실하다는 보고가 있다²⁰⁾. D-Trp6-LHRH를 매일 피하주사한 경우 E_2 suppression curve를 3부류로 구분할 수 있는데¹⁷⁾ 각각의 형태의 suppression curve와 자궁근종부피의 감소 정도 사이에 어떤 비례적인 상관관계는 없었고⁹⁾ 우리의 연구결과에서도 E_2 수치의 감소와 자궁근종부피감소와의 상관관계는 보여주지 못했다. LH, FSH level의 suppression은 E_2 level의 감소와 일치함을 보여 주었다. LHRH agonists의 투여 후 LH, FSH의 혈중농도는 양측 모두에서 감소를 보여주었는데 West 등에 보고된 경우는 LH농도만 suppression되었다²³⁾. 효과 있는 부피감소는 반드시 severe hypoestrogenism이 필요한 것이 아니고 개개의 sensitivity와 연관이 있으며¹¹⁾ 이는 자궁근종이 이차적변성이나 세포 형태의 비율 등에 의한 차이 때문이 아닌가 생각된다¹⁷⁾. 전체적인 자궁근종부피의 평균 감소는 66.3%를 나타내었는데 다른 이들에게서 발표된 37~70%의 부피감소와 비교할^{4,9,23)} 때 비슷한 결과를 보여주었다. Perl 등에 의하면 종양 크기의 감소에 혈중 E_2 의 빠른 저하가 필요함이 보고되었다.¹⁷⁾ 치료 시작후 일어나는

크기 감소는 자연적인 폐경시 기대되는 것보다 다소 빠르는데 이것은 LHRH-a의 치료로 결과되는 hypoestrogenic state의 매우 빠른 유도가 자연적인 폐경시 일어나는 것보다 자궁근종세포에 더 큰 영향을 미치는 것 같다. 반면 난소의 steroidogenesis의 억제에 대한 간접적인 작용이외에 자궁근종에 대한 직접적인 효과가 있을 가능성에 대한 보고도 있다⁴⁾.

Steroid는 특이한 cytoplasmic proteins에 의해 target tissue에 선택적으로 보존되고 이 steroid protein의 상호작용이 새로운 단백질 합성을 시작시키는데 따라서 조직의 성장과 receptor protein의 생성을 포함하는 세포의 생성물의 분비를 촉진시킨다²⁴⁾. Estrogen 투여시 자궁의 RNA 합성이 자극을 받는 것이 초기의 주된 반응임은 잘 알려져 있다¹⁰⁾. Cellular RNA의 대부분은 ribosomal RNA이고 estrogen 투여시 자궁의 ribosome의 합성이 증가한다²⁰⁾. 따라서 rough endoplasmic reticulum이 크기가 상당히 증가하고 훨씬 더 많은 ribosome이 부착하게 되며 golgi complex¹²⁾ 또한 크기가 증가한다.

이에 LHRH agonist의 투여는 medical hypophysectomy를 유발시켜 혈중 내의 E_2 수치를 감소시킴으로써 역현상을 일으켜 전자현미경 소견상 근원섬유의 소실과 사립체의 팽창 및 격막의 소실을 보여 주었으며, 핵내의 염색체의 응집 및 공포의 증가를 보여주는 퇴행성 변화가 뚜렷하였다.

치료에 대한 최대의 효과를 보여주는 기간은 상당히 중요한 임상적 의미를 갖는다. Maheux 등에 의하면 3개월간이 최대이고, 그 이후는 감소가 없거나 오히려 증가한다고 보고되었으나, 대개의 경우 감소율이 줄어들기는 하나 3~4개월까지는^{9,17)} 감소의 효과를 볼 수 있었다. 따라서 이러한 유의 치료는 비용이 많이 들고 장기간의 hypoestrogenism상태로 빠질 잠재적인 위험성 때문에 치료의 최대의 효과를 나타내기 위해 필요 이상으로 계속되어서도 안된다.

또한 장기간의 GnRH-a 치료 후에 이루어진 ovarian suppression 동안에 유발되는 bone loss의 가능성을 매우 신중하게 고려해야만 한다. Dual photon absorptionmetry(DPA)에 의한 Bone mineral density(BMD)의 측정이 quantitative computerized tomography보다 더 정확하고 ionizing radiation에 노출될 기회가 적으며 값이 저렴한 장점이 있다^{3,19,22}.

LHRH agonists는 지금까지의 연구로 볼 때 자궁근종의 치료에 다른 한 방법으로 사용될 수 있다고 제안하는데 전자궁적출술이 바람직하지 못한 아기를 원하는 젊은 환자에서 자궁근종의 크기를 줄여 기술적으로 수술을 용이하게 하고 출혈을 감소시켜¹⁴ 수술 후 합병증을 줄일 수 있는 경우에 국한시켜야 하며 몇 개월의 GnRH-a, progestins, tamoxifen과 같은 estrogen receptor blocker 등에 의한 처음의 부피감소를 유지시킬 수 있는 방법을 모색하고 있다⁸). 그러나 복합치료에 의한 효과가 확실해질 때까지는 이에 대한 더욱 많은 임상적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

고신의대 부속 고신의료원에 내원한 4명의 자궁근종으로 진단된 폐경전 여성을 대상으로 GnRH-agonists를 사용하여 치료를 하였으며, 치료 후 자궁근종제거술로 시행한 4명의 예에서 호르몬 약물치료의 효과를 관찰한 바 다음과 같은 소견을 얻었다.

1. 3~4개월간에 GnRH-agonists의 치료로 4명의 환자 모두에서 medical hypophysectomy를 효과있게 유발시켜 혈중 LH, FSH, E₂ 농도가 감소되었다.
2. 모든 예에서 자궁근종부피의 감소를 보였으며, 부피감소의 평균은 41%였다.
3. GnRH-agonists의 사용후 자궁근종세포의 전자현미경적 변화는 사립체 수의 증가 및 격막의 소실을 수반하는 팽창, 근원섬유의 소실, 내형질 세망의 팽창, 그리고 핵염색체의 응집 등의 퇴행성변화를 관찰할 수

있었다.

REFERENCES

1. 박기현·이병석·박찬규·GnRH-analog에 의한 자궁근종의 치료경험. 제62차 대한산부인과학회추계학술대회지 1988. 92
2. 이진용·최영민·신창재·문신용·장윤석. 자궁내막증 치료에 있어 GnRH-agonists(D-Trp-6-LH-RH)의 효용에 관한 연구, 대한산부회지 1989. 32 : 1019-1024.
3. Chestnut CH: Noninvasive Methods of measuring bone mass. In the osteoporotic syndrome, Edited by LV Avioli, Orlando, Grune and Stratton 1987, p34
4. Coddington CC, Colins RL, Shawker TH et al. Long-acting gonadotropin hormone releasing hormone analog used to treat uteri, Fertil Steril 1986, 155 : 761
5. Coutinho EM, Boulanger GA, Goncalves MT: Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an anti-estrogen, antiprogesterone, Am J Obstet Gynecol 1986, 155 : 761.
6. Deligdisch L, Lowenthal M: Endometrial changes associated with myomata of the uterus, J Clin Pathol 1970, 23 : 676.
7. Farrer-Brown G, Beilby JOW, Tarbit MH: The vascular patterns in myomatous uter, J Obstet Gynaecol Br Commnw 1970, 77 : 967.
8. Filicori M, Hall DA, Longhlin JS et al, A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: Pituitary desensitization by a lutenizing hormone-releasing hormone analogue, Am J Obstet Gynecol 1983. 147 : 726-727.
9. Golan A, Ron El R, Bukovsky I, Herman A, Schneider D, Caspi E: D-Trp-6-

- luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules.
10. Hamilton TH: Isotopic studies on estrogen-induced acceleration on ribonucleic acid and protein synthesis Proc Nat Acad Sci U.S.A, 1963, 49: 373.
 11. Healey DL, Fraser HM, Lawson SL: Shrinkage of a uterine fibroid after a subcutaneous infusion of a LH-RH agonist. Br Med J 1984, 289: 1267.
 12. Laguens R, Lagrutta J: Fine structure of human uterine muscle in pregnancy Am J Obstet Gynecol 1964, 89: 1040
 13. Maheux R, Guilleateau CH, Lemay A, Bastide A, Fazekas ATA: Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study, Am J Obstet Gynecol 1985, 152: 1034.
 14. Maheux R, Lemay A, Merat P: Use of intranasal luteinizing hormone-releasing hormone agonist in uterine leiomyomas, Fertil Steril 1987, 47: 229.
 15. Mattingly RF, Thompson JD. Telende's operative Gynecology, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1985, 129.
 16. Novak ER, Woodruff JD, Myoma and other benign tumors of the uterus. Gynecologic & Obstetric Pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1979, 260.
 17. Perl V, Marquez J, Schally AV, Comaru-Schally AM, Leal G, Zacharias S, Gomez-Lia C: Treatment of leiomyomata uteri with D-Trp6-luteinizing hormone releasing-hormone. Fertil Steril 1987, 48: 383.
 18. Pollow K, Geilfuss J, Boquoi E, Pollow B: Estrogen and progesterone-binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue J Clin Chem Clin Biochem 1978, 16: 503.
 19. Ryan WG: Prevention and treatment of osteoporosis Compr Ther 1987, 13: 51.
 20. Ross R, Klebanoff SJ: Fine structural changes in uterine smooth muscle and fibroblasts in response to estrogen. The Journal of Cell Biology 1967, Vol 32.
 21. Schally AV, Redding TW, Comaru-Schally AM: Potential uses of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone in the treatment of hormone sensitive neoplasms, Cancer Treat Rep 1984, 68: 281.
 22. Tummon IS, Ali A, Pepping ME, Radwanska E, Binor, Dmowski WP: ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists of danazol Fertil Steril 1988, 49: 792.
 23. West CP, Lumsden MA, Lawson S et al, Shrinkage of uterine fibroids during therapy with Goserelin (Zoladex): A luteinizing hormone releasing hormone agonist administered as monthly subcutaneous depot, Fertil Steril 1987, 48: 45.
 24. Wilson EA, Yang F, Rees ED: Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues, Obstet Gynecol 1980, 55: 20.
 25. Zorn JR, Tanger C, Roger M, Grenier J, Comaru-Schally AM, Schally AV: Therapeutic hypogonadism induced by a delayed-release preparation of microcapsules of D-Trp6-luteinizing hormone releasing hormone: a preliminary study in eight women with endometriosis. Int J Fertil 1986, 31: 11.

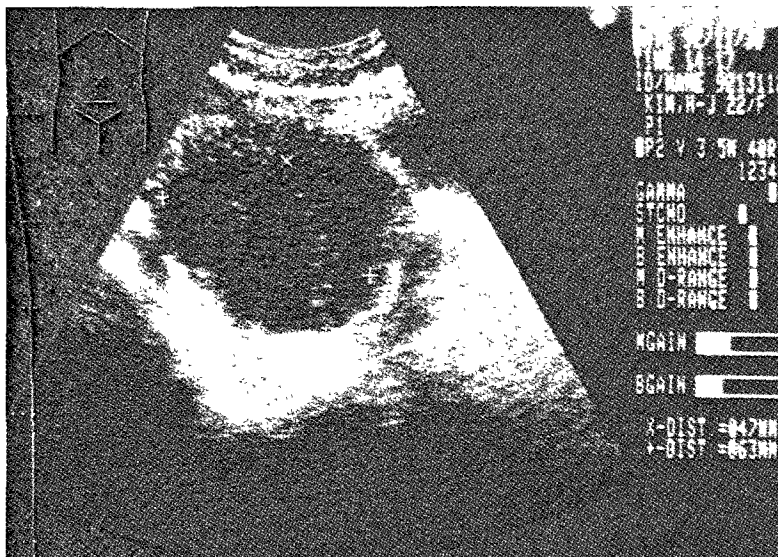
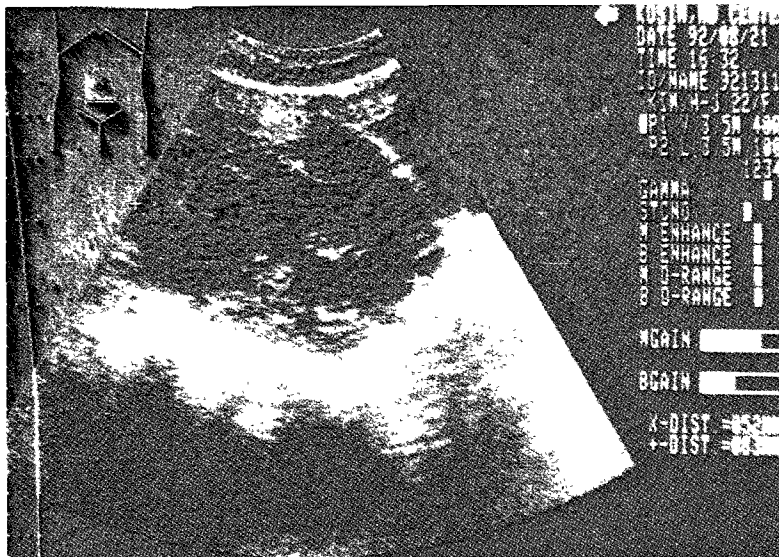


Fig. 1 : A : Before treatment

B : Moderate decreased uterine mass after 3 months of treatment

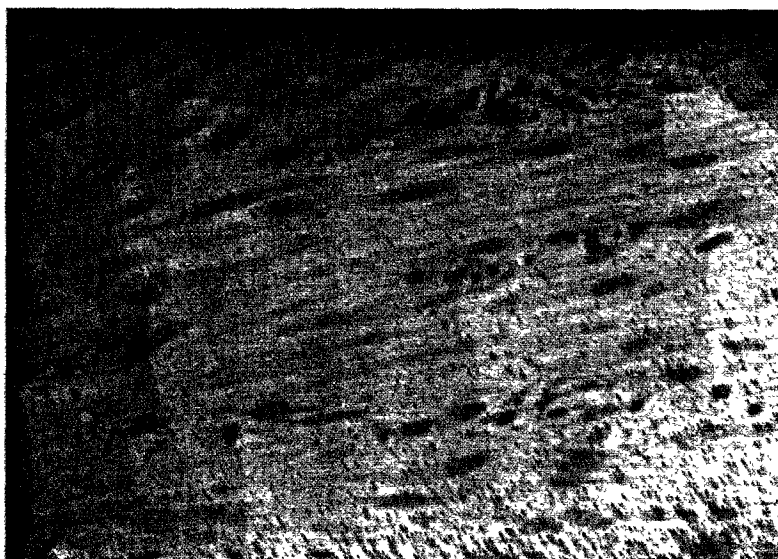


Fig. 2 : The light microscopic findings of leiomyoma after treatment with GnRH-agonist show no distinct morphological changes(H-E, $\times 400$)



Fig. 3 : The electron microscopic examination of a tumor cell of leiomyoma after treatment with GnRH-agonist shows increased mitochondria, swelling of mitochondria with partial loss of cristae, clumping of nuclear chromatin, and loss of myofilaments.($\times 15000$)

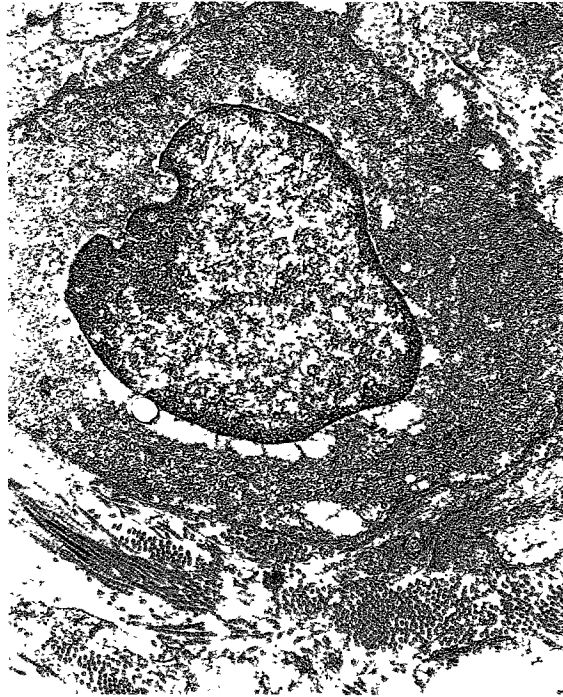


Fig. 4 : The electron microscopical examination of a tumor cell of leiomyoma after treatment with GnRH-agonist dilation of endoplasmic reticulum and perinuclear vacuolation. ($\times 10000$)