

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Agonist, D-Trp⁶-LHRH 치료에 의한 자궁평활근종 완치 2례*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

이 두 룽·서 정재

서 론

자궁평활근종은 가임연령의 여성에서 가장 흔히 발생하는 양성 종양으로, 자기스스로 발견하는 종괴, 이상 자궁출혈, 골반의 통증, 불임, 자연유산등의 제증상을 동반할 수 있다¹⁾.

자궁근종의 치료로서는 거의 대부분 수술요법(자궁적출술, 자궁근종절제술)에 의존하나 내과적 호르몬(progesterone, gestrinone(R-2323), danazol)투여로 치료한 예들이 보고되었다^{2,4)}. 이러한 자궁평활근종의 원인은 아직 잘 모르나, estrogen의 자극에 특히 과민하며, 사춘기전에는 잘 발견되지 않으며, 임신중이나 외부 estrogen투여시 근종의 크기가 커지고, 폐경기후에는 크기가 감소한다는 것도 자궁평활근종의 성장에 estrogen이 관계한다는 사실을 뒷받침 한다.

특히 Wilson 등⁵⁾은 자궁평활근종에서 정상자궁평활근보다 더욱 많은 estrogen수용체(cytoplasmic estrogenic receptor)가 있음을 보고하였다.(endometrium>leiomyoma>myometrium). Eestrogen의 생식기관에 대한 주된 작용은 그것의 수용체에 steroid hormone이 결합하여 조직의 성장을 가져오는 것으로 즉, estrogen은 자궁의 크기를 증가시키고 자궁내막의增식을 자극한다.

1970년대초 gonadotropin-releasing hormone (GnRH)이 분리되고 그 구조가 밝혀짐에 따라 GnRH에 대한 활발한 연구가 진행되게 되었으며, GnRH의 파동성분비에 의하여 성선자극호르몬의 분비가 정상적으로 이루어지거나, GnRH를 지속적으로 투여하게 되면 성선자극호르몬의 분비가 저하되어, 가역적 저성선증 상태를 유발하여 성호르몬의 분비가

저하된다는 사실이 밝혀지게 되었다.

그리고 작용시간이 길고 활성도가 강한 합성유도체인 GnRH동족체가 개발됨에 따라, GnRH동족체의 저성선증(hypogonadism)유발 효과를 이용하여 여러 성호르몬 의존성 종양^{6,7)}과 자궁내막증⁸⁻¹³⁾, 자궁근종을 치료하고자 하는 임상시도들이 최근 있게 되었다.

이런 기전을 이용하여 LHRH 동족체의 장기투여로, 자궁평활근종의 치료를 시행한 결과에 대한 보고들을 보면 대부분의 경우 확기적인 치료효과를 나타내었다¹⁵⁻¹⁶⁾. 본 연구는 동족체인 D-Trp⁶-LHRH를 6개월간 투여로 자궁평활근 종을 가진 젊은 여성에서 자궁근종이 완전 치유된 경우 2례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

〈증례 I〉

환자 : 서○○, 28세, 여자

주소 : 월경파다와 월경통

임신력 : 0-0-1-0

과거력 : 특이사항 없음

현병력 : 내원 약4개월 전부터의 월경파다와 심한 월경통을 주소로 1990년 8월 23일 내원하여 내진 및 초음파검사로 자궁근종을 진단받음.

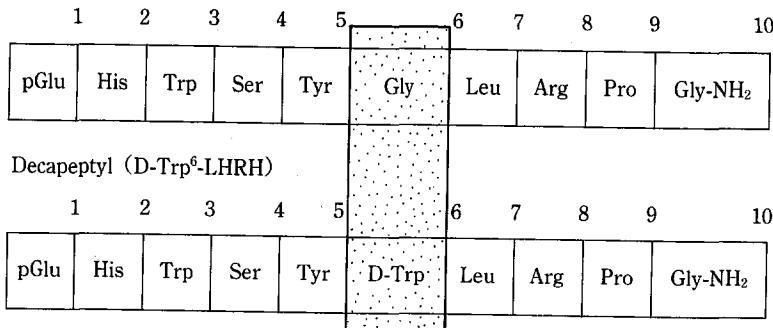
치료 및 경과 :

LHRH 동족체인 Decapeptyl을 사용하였으며, Decapeptyl은 LHRH의 합성유도체인 D-Trp⁶-LHRH란 유효성분을 함유하고 있으며, 이는 LHRH의 amino acid 6번 위치가 L-Glycine 대신 D-Tryptophan으로 치환된 것이 다르다(그림1).

이 치환의 결과로 뇌하수체의 LHRH receptor의 친화력이 증대되며, 탈감작을 일으켜 LH와 FSH의

* 이 논문은 1991년도 계명대학교 을총 연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

natural LHRH



(그림 1) LHRH와 D-Trp⁶-LHRH의 구조

level이 낮아지게 된다. 또한 peptidase에 의한 효소 분해로부터 보호를 받게 돼 반감기가 길어지게 된다.

따라서 Decapeptyl은 microencapsulate은 D-Trp⁶-LHRH로서 1달에 1회씩 주사해도 매일 D-Trp⁶-LHRH를 주사하는 것과 같은 효과를 나타낸다.

따라서 투여방법은 한 앰플씩(D-Trp⁶-LHRH 4 mg)을 28일 주기로 1990년 9월부터 6회 근육주사 하였고, 투여 시간은 동일하게 하였다. 2회 투여시부터 6회 투여시까지 동일한 시간에 혈액을 채취하여 혈청 17 β -estradiol(E₂), luteining hormone (LH), follicle stimulating hormone(FSH), prolactin, progesterone, calcium 등의 수치를 측정하였다.

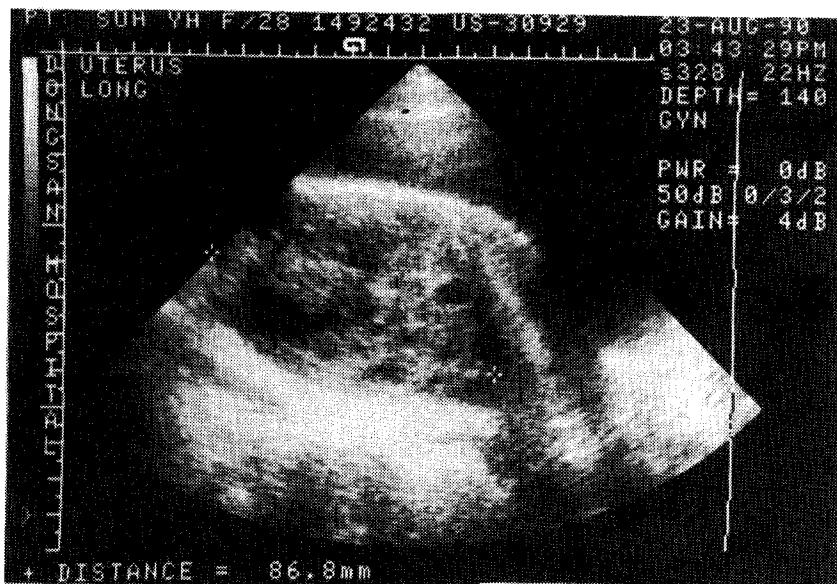
약제투여는 매월 1회씩 6개월동안 근육주사 하였으며, 매회의 약제 투여시마다 자각증상, 내진소견을

종합하여 이 약제의 부작용을 알아보았으며, 6회의 약제투여후 동일한 검사자가 동일한 초음파기계로 자궁의 크기와 근종의 크기를 측정 비교하였다.

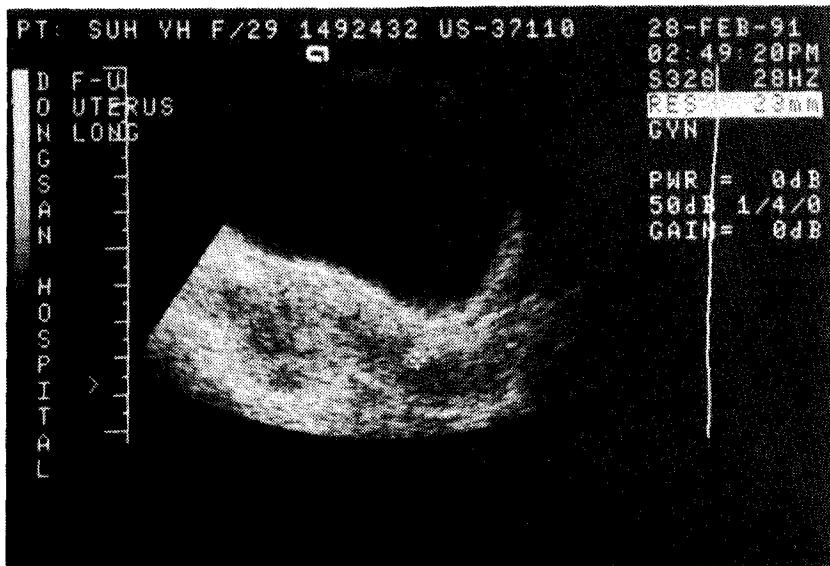
I례에서는 내원 당시 내진상 자궁은 8-10주 크기로 딱딱하고, 울퉁불퉁하였으며, 초음파검사상 8.6×5.2 ×5.8cm의 자궁근종과 11.2×5.5×7.5cm의 자궁 크기를 가지고 있었다(그림2).

5회의 Decapeptyl 투여후 내진상 자궁은 정상 크기였으며, 6회의 Decapeptyl투여후 내진상 자궁은 정상 크기보다 더욱 줄어들었으며, 초음파검사상에서도 자궁의 크기는 4.7×2.2×3.7cm로 정상 크기보다 작아져 있음을 알 수 있었다(그림3).

I례에서 약제 투여후 매월 월경주기상 같은날짜 같은시간에 채취한 혈액에서 E₂, LH, FSH, prolactin,



(그림 2)



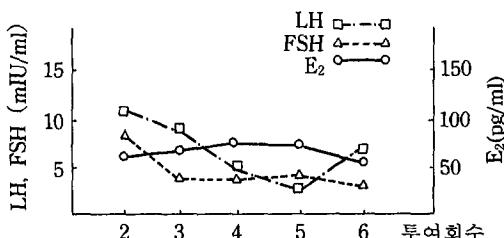
(그림 3)

표 1. 투여 회수와 호르몬 수치와의 관계

호르몬	회 수	2회	3회	4회	5회	6회
E_2 (pg/ml)		61.54	68.68	71.78	71.01	63.38
LH(mIU/ml)		11.71	9.88	6.18	3.03	7.38
FSH(mIU/ml)		8.75	4.24	4.83	4.55	3.30
Prolactin(ng/ml)		—	—	14.51	21.31	11.51
Progesterone(ng/dl)		1.03	0.94	0.53	1.0	0.95
Calcium(mg/dl)		9.9	10	8.5	10.3	10.3

progesterone, calcium을 측정한 결과는 표 1과 같다.

이에 따르면 E_2 의 수치는 Decapeptyl 투여로 큰 변화가 없는 것으로 나타났으며, LH, FSH, progesterone은 다량의 감소가 있었으나, prolactin, calcium 등은 큰 변화가 없는 것으로 나타났다. Decapeptyl 투여후 E_2 , FSH, LH의 수치변화를 그래프로 나타내면 표 2와 같다.

표 2. 투여 회수에 따른 E_2 , FSH, LH의 변화

이 약제의 투여전 아주 심하던 월경통은 1회투여 후부터 차차 줄어 들었으며, 이 약제의 부작용으로 안면홍조, 발한, 성교 불쾌감, 질건조증, 무월경 등이 있었으며, 투여회수와 그 정도를 표 3에 나타내었다.

그러나 이런 부작용은 그 정도가 환자가 참을 수

표 3. 투여회수와 부작용 정도와의 관계

부작용	회수	2회	3회	4회	5회	6회
안면홍조	—	—	+	++	++	++
발한	+	+++	+	+	+	+
성교불쾌감	+	—	+	—	—	—
질건조증	—	—	++	—	—	—
무월경	—	+	+	+	+	+
성욕감퇴	—	—	+	+	—	—

— ; 없음 + ; 경증 ++ ; 중등도 +++ ; 중증

없을 만큼 심하지는 않았다.

〈증례 II〉

환자 : 이○○, 34세, 여자.

주소 : 월경통과 질출혈, 월경과다.

임신력 : 1-0-0-1.

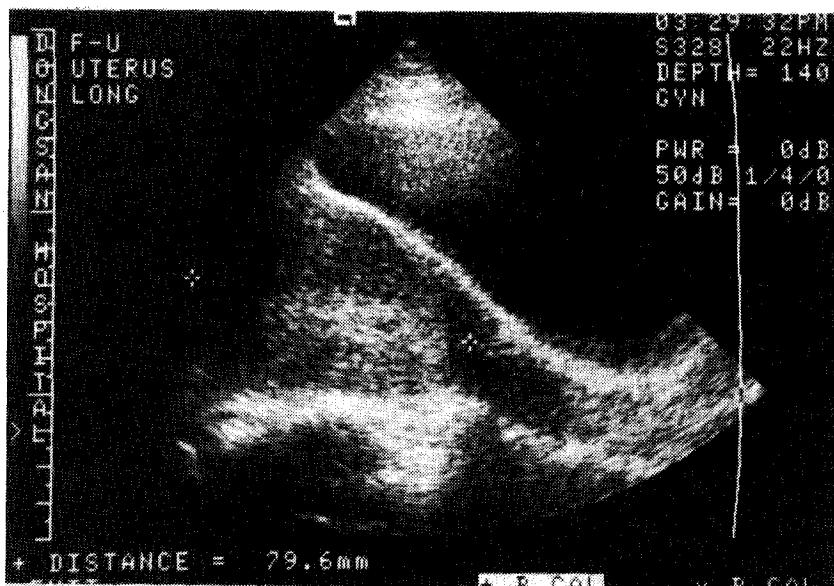
과거력 : 특이사항없음.

현병력 : GnRH투여 약3년전 월경통 및 하혈을 주소로 내원하여 내진 및 초음파검사로 자궁근종을

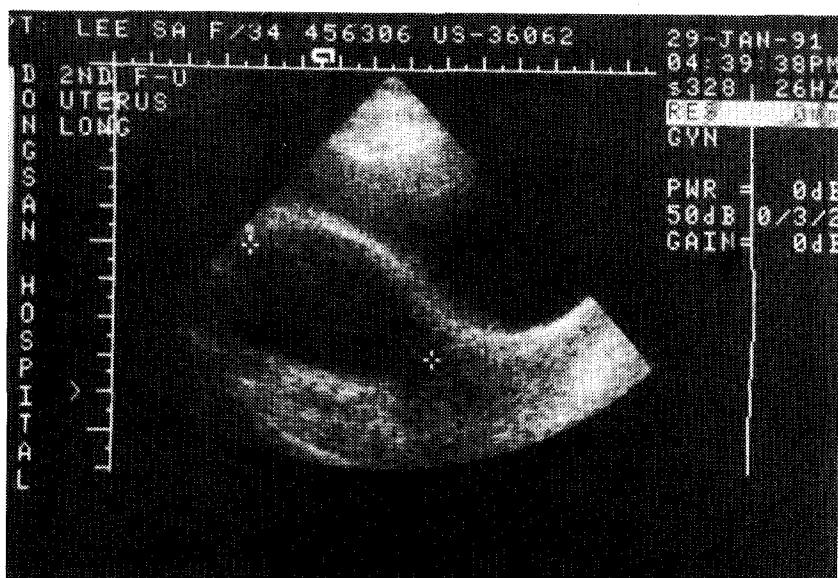
진단받았으며, 초진당시 자궁은 약 8주크기였으나, 약1년 6개월 후 자궁크기는 10-12주 크기로 더 커졌고, 1990년 3월 elderly gravida로 제왕절개술을 시행하였으며, 제왕절개술시 자궁저부에 불규칙한 모양의 자궁근종이 확인되었으며 그 크기는 자궁전체가 약 20-22주 크기였다.

치료 및 경과 :

증례 I에서와 동일한 방법으로 Decapeptyl을 투여



(그림 4)



(그림 5)

하였으며, 약제투여는 1990년 7월부터 매월 1회씩 6개월동안 근육 주사하였으며, 매회의 약제투여시마다 자각증상, 내진소견을 종합하여 이 약제의 부작용을 알아보았으며, 6회의 약제투여후 동일한 검사자가 동일한 초음파기계로 자궁의 크기와 근종의 크기를 측정 비교하였다.

II례에서는 Decapeptyl사용전 자궁의 크기는 내진상 10-12주 크기로 딱딱하고 울퉁불퉁했으며, 초음파 검사상 1.7cm과 2.2cm의 두 자궁근종과 7.9×5.9×7.3cm의 자궁크기를 보였다(그림4).

이 경우 Decapeptyl 1회 사용후 내진상 자궁크기는 8-10주 크기로 줄어들었으며, Decapeptyl 6회 사용후 내진상 자궁크기는 정상이었으며, 초음파 검사상 자궁크기는 5.8×3.6×5.3cm로 크기가 많이 줄었음을 알 수 있었다(그림5).

증례 II에서는 환자의 사정상 혈청 E₂, LH, FSH, Prolactin, Progesterone, Calcium 측정을 매월 할 수 없었다. 또한 약제 투여후의 부작용을 정확하게 측정할 수 없어서 생략한다.

고 찰

GNRH 동족체를 투여하면 초기에는 뇌하수체를 자극하여 성선자극 호르몬의 분비가 증가하고, 따라서 난포의 정상적인 성장과 배란이 일어나게 된다.

그러나 계속적으로 투여하면 초기에 일시적인 자극반응을 보일뿐 점차 뇌하수체 호르몬의 감소를 초래하는 paradoxical effect를 나타내어, 혈중 E₂농도가 저하되며 결국 medical castration 상태를 유발한다¹⁴⁾. 이는 down regulation 혹은 desensitization 현상으로 이해되며 GnRH receptors의 소실에 의한다. 이러한 혈중 E₂ 농도의 저하는 치료기간중 계속 유지되다가 약제투여를 중지하면 혈중 E₂ 농도가 다시 상승하는 것으로 알려져 있다. 이러한 원리를 이용하여 자궁평활근종의 치료로서 비수술적요법으로 LHRH 동족체의 장기투여가 임상적으로 큰효과가 있음이 보고가 되었다¹⁵⁻²¹⁾. 또한 LHRH 동족체로 치료한 자궁평활근종 환자에서 치료후 장기적인 추적검사에서 일부에서는 자궁의 크기가 원상태의 크기로 다시 커짐을 알 수 있다²²⁻²⁵⁾. Perl등¹⁵⁾도 약 10례의 자궁평활근종을 가진 여성의 경우에 D-Trp⁶-LHR로 치료한 결과를 보고하였고, 그중 5례에서 혈중 Estradiol(E₂)치가 급속히 감소되었으며, 다른 예에서도 감소를 나타내었다. 10례중 8례의 경우에서는 그 정

도의 차이는 있으나, 근종의 크기가 감소되는 효과를 보였고, 2례에서는 그 크기의 변화가 없거나 오히려 약간 커지는 경우도 있었다. 이와같은 자궁근종의 크기의 감소는 혈청 E₂치의 감소와 관계가 있었다.

Letterie등²⁵⁾에 의하면 19례중 18례에서 E₂치의 폐경기 수치이하(<40pg/ml)로의 감소를 보였으나, 1례에서 혈중 E₂의 감소를 보이지 않았으며, GnRH 동족체 치료 종료후 4주내에 E₂의 증가를 볼 수 있었으며, 모든 환자에서 치료 8주후 치료전의 수치로 되돌아감을 알 수 있었다. 그러나 본례(1례)에서는 6번의 GnRH 동족체 투여후에도 E₂치의 큰 변화를 볼 수 없었으나, (II례에서는 검사하지 못함) 자궁근종의 크기는 현저히 감소하여 정상 자궁 크기로 됨을 볼 수 있었다.

현재 임상적으로 사용되는 GnRH 동족체 제제로는 Tryptorelin, Buserelin, Histrelin, Leuprorelin, Nafarelin 등이 있으며, 대부분의 경우 피하 혹은 비강내로 투여하게 된다.

본례에서는 LHRH 동족체인 delayed-release formulation의 D-Trp⁶-LHRH 제제인 Decapeptyl을 사용하여, 매일 투여해야 하는 번거로움이 없이 환자에게 편리하였다.

현재까지의 보고를 살펴볼 때, GnRH 동족체의 혼한 부작용은 유발된 저난포 호르몬 혈중에 기인되는 것으로서, 대부분 약제 투여를 중지하면 소실되며, 이를 부작용으로 치료를 중단하는 경우는 거의 없는 것으로 보고되고 있다.

요 약

저자들은 월경통, 월경과다를 주소로 본원에 내원한 임신8-10주 크기의 자궁근종을 가진 미산부(nulliparous woman)와 역시 월경통, 월경과다, 질출혈을 주소로 내원한 임신10-12주 크기의 자궁근종을 가졌으면서 앞으로 아기를 더 원하는 경산부에게서 GnRH analogue인 D-Trp⁶-LHRH(Decapeptyl)을 월1회, 6회 주사하여 완전히 근종이 없어진 2례를 최근 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Buttram VC, Jr, Rerter RC: Uterine Leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-445.

2. Friedman AJ, Barbieri RL Benagement: Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1987; 48: 560-564.
3. Goodman AL: Progesterone therapy in uterine fibromyoma. *Obstet Gynecol* 1946; 6: 402-408.
4. Goldzieher JW, Magueno M Ricaud, Aguilar JA, et al: Induction of degenerative changes in uterine myomas by high dose protein therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 1078-1087.
5. Wilson EA, Yang F, Rees ED: Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyoma and in normal uterine tissue. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 20-24.
6. 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: 281-289.
7. Schally AVV, Comaru-Schally AM, Redding TW: Antitumor effects of analog of hypothalamic hormone in endocrine-dependent cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 175: 259-281.
8. Schriock E, Monroe SE, Henzl M, et al: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotrophic-hormone-releasing(nafarelin). *Fertil Steril* 1985; 44: 583-588.
9. Meldrum DR, Chang RJL, Vale W, et al: "Medical oophorectomy" using a long acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1081-1083.
10. Lemay A, Quesnel G: Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary ovarian function of chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. *Fertil Steril* 1982; 38: 376-379.
11. Lemay A Maheux, aure N, Jean C, Fazekas ATA: Reversible hypogonadism induced by a lutenizing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 41: 863-871.
12. Shaw RW, Fraser HM, Boyle H: Intranasal treatment with lutenizing hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br Med J [Clin-Res]* 1983; 287: 1667-1669.
13. Zorn JR, Tanger C, Ringer M, et al: 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: 11-13.
14. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, et al: "Medical oophorectomy using a long-acting GnRH agonist, a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1081-1083.
15. Perl V, Leal G Marchez: Treatment of leiomyomata uteri with D-Trp⁶-LHRH. *Fertil Steril* 1987; 48: 383-389.
16. Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, et al: Regression of leiomyomata uteri following hypoestrogenism induced by repetitive luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984; 42: 644-646.
17. Maheux R, Guilloteau CH, Lemay A, et al: Luteinizing hormone releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1034-1038.
18. Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, et al: A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726-734.
19. Coddington ChC, Collins RL, Shawker TH, et al: Long acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1986; 45: 624-629.
20. Healev DL, Fraser HM, Lawson SL: Shrinkage of a uterine fibroid after a subcutaneous infusion of a LH-RH agonist. *Br Med J* 1984; 289: 1267-1268.
21. Van Leusden HAIM: Rapid reduction of uterine myomas after short-term treatment with microencapsulated D-Trp⁶-LHRH. *Lancet* 1986; 11: 1213.
22. Matta WH, Shaw RW, Nye M: Long term follow up of patients with uterine fibroids after treatment with LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 200-206.
23. Schlaff WD, Zerhouni EA, Huth JA: A placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (Leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 856-862.
24. Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri RL et al: A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide

- acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1989; 51: 251-256.
25. Letterie GS, Goddington CC, Winkel CA, et al:
Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long term follow up. *Fertil Steril* 1983; 51: 951-956.

=Abstract=

Two Cases of Uterine Leiomyoma Completely Treated with D-Trp⁶-Luteinizing Hormone Releasing Hormone

Du Ryong Lee, MD; Jung Jae Suh, MD

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Long acting D-Trp⁶ Luteinizing hormone-releasing hormone(D-Trp⁶ LH-RH, Decapeptyl)4mg were given monthly, intramuscularly for a period of 6 months to 2 menstruating patients with symptomatic uterine leiomyomas.

The 2 patients ages were 28 and 34 years. Uterine volumes were measured by serial pelvic examinations and pelvic sonography. Measurements of serum estradiol, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone were used to assess treatment response.

A statistically significant reduction in uterine and tumor volumes was observed in 2 patients.

Common side effects were hot flashes, vaginal dryness, mild headaches, sweating, which were acceptable.

These case reports suggest that administration of a delayed-released formulation of D-Trp⁶ GnRH agonist can be a worthwhile and convenient approach to medical treatment of uterine leiomyoma, especially to nulliparous women with uterine leiomyoma.

Key Words: D-Trp⁶-LHRH agonist, Uterine leiomyoma.