

## 자궁 평활근종의 치료에 D-Trp<sup>6</sup>-Luteinizing Hormone Releasing Hormone의 사용과 효과에 관한 1례 보고\*

계명대학교 의과대학 산부인과학 교실

이 두 룡 · 이 정 호 · 이 형 중

계명대학교 의과대학 병리학 교실

이 상 숙

= Abstract =

### A Case report of uterine leiomyoma treated with D-Trp<sup>6</sup>-luteinizing hormone releasing hormone

Du Ryong Lee, MD; Jung Ho Rhee, MD; Hyung Jong Lee, MD  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Sang Sook Lee, MD

*Department of pathology, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

The 24 years old menstruous female having one huge uterine leiomyoma was treated with D-Trp<sup>6</sup>-LHRH. D-Trp<sup>6</sup>-LHRH is superactive agonist of LHRH and suppresses the secretion of gonadal steroids, so it can reduce the estrogen dependant myoma size remarkably. There were many case reports of the good clinical effect of D-Trp<sup>6</sup>LHRH. But the size of uterine myoma in this patient did not reduce remarkably after the total 6th injection of D-Trp<sup>6</sup>-LHRH, and uterine myomectomy was performed one month later after the last injection. The light microscopic finding of resected leiomyoma showed diffuse marked hyaline degeneration throughout the entire myoma mass. These findings suggest that this tumor is hormonally inactive due to the insufficient estrogen receptor via hyaline degeneration of myoma mass, so do not respond to suppressed estrogen level.

서 론

자궁 평활근종은 여성의 골반내의 종괴중 가장 많은 빈도로 발생하며 특히 월경중인 여성에서 매우

빈번하게 발생하는 질환으로서 골반의 통증, 이상자궁출혈, 자연유산등의 제증상을 동반할수 있다<sup>1)</sup>. 이러한 자궁 평활근종은 그 크기의 성장에 estrogen이 밀접하게 관계된다는 일련의 연구가 있으며 특히 Wilson등<sup>2)</sup>은 자궁 평활근종에서 정상 평활근보다 더욱

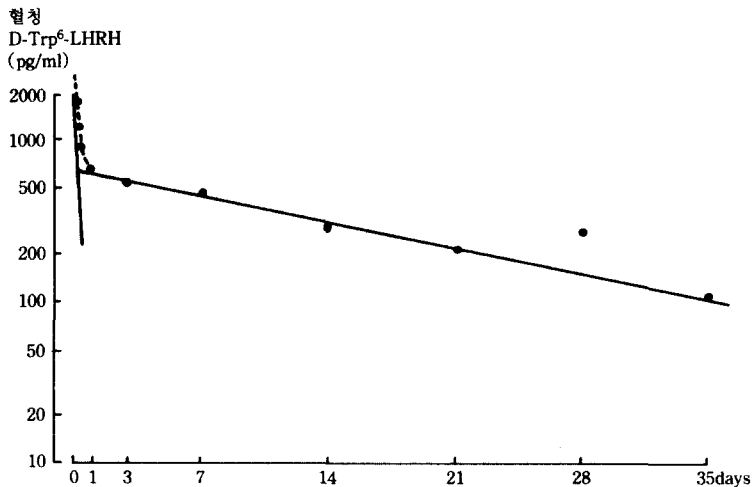
\* 이 논문은 1989년도 계명대학교 율종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

많은 estrogen수용체가 있음을 보고했다. Pollow등<sup>3)</sup>도 부분적으로 estrogen이 높은 농도일때 근종의 성장이 일어난다는 것을 제시하였다. 이밖에도 Estrogen의 투여시에는 근종의 성장을 일으키며, 폐경기 후에는 그 크기가 감소한다는 것도 estrogen이 근종의 성장에 크게 관계된다는 사실을 뒷받침한다. 이러한 사실을 바탕으로 자궁 평활근종의 치료에서 비외과적인 방법으로 estrogen의 감소효과가 있는 luteinizing hormone releasing hormone(LHRH) 동족체를 장기투여하는 방법이 사용되었다. LHRH동족체는 단기투여시에는 gonadotropin의 분비를 촉진시키지만 장기투여시에는 뇌하수체의 LHRH수용체의 탈감작을 일으켜 급격한 gonadotropin의 감소를 가져오고 따라서 성호르몬의 분비를 억제시키게 하는 작용이 있다. 이런 기전을 이용하여 LHRH 동족체의 장기투여로 자궁평활근종의 치료를 시행한 결과에 대한 보고들을 보면<sup>4-6)</sup> 대부분의 경우 획기적인 치료효과를 나타내어 자녀를 필요로하는 여성이나 수술적 치료가 부적당한 경우 매우 유용함을 나타내었으나 드문 경우에서 오히려 그 크기가 커지거나 크기의 감소를 일으키지 않는 경우도 있었다 한다. 본 연구는 자궁내 큰 평활근종을 가진 젊은 여성의 경우 6개월간 LHRH동족체인 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH투여로 치료한 1예를 보고하며 약제의 사용과 약물치료가 적용되는 경우 등에 대해 재조명해 보고자 한다.

임상소견과 초음파검사로 자궁근종이 진단된 24세의 월경이 있는 여성에서 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH의 치료와 그 효과에 대한 설명을하여 본인의 선택으로 이 치료를 시작하였다. 본 증례는 자각증상으로는 과다월경, 월경곤란 등이 있었고 과거력상 한번의 자연유산의 경력이 있었다. 본 증례는 치료를 시작하기 1년전에 내원하여 초음파를 이용한 정확한 자궁근종의 크기를 측정하였고, 약제를 투여하기 전에 다시 한번 초음파로 근종의 크기를 정확하게 측정하였다. LHRH동족체인 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH제제로는 Deca peptyl을 사용하였으며 이 약제는 microencapsulated D-Trp<sup>6</sup>-LHRH로서 1달에 1회씩 주사해도 매일 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH를 주사하는것과 같은 효과를 나타내고 4~5주까지 200~500 pg/ml의 농도를 유지하게 된다(도표 1).

따라서 투여방법은 한 앰플씩(D-Trp<sup>6</sup>-LHRH-4mg)을 28일 주기로 6회, 근육주사하였고 투여시간은 동일하게 하였다. 2회투여시 부터 6회 투여시까지 동일한 시간에 혈액을 채취하여 혈청 17β-estradiol(E2), follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), progesterone, prolactin 의 수치를 측정하였다. 6회의 약제투여후 동일한 검사자가 동일한 초음파 기계로 근종의 크기를 측정하였다. 또 매회의 약제 투여시마다 자각증상, 내진소견을 종합하여 이 약제의 부작용을 알아보았다. 약제투여를 매일 1회씩 주사하여 6개월 시행하였는데, 끝난 다음달인 1989년 2월 28일에 자궁근종 절제술을 시행하였고, 절제술후 다음달에 초음파를 통한 자궁크기를 다시한번 측정

재료 및 방법



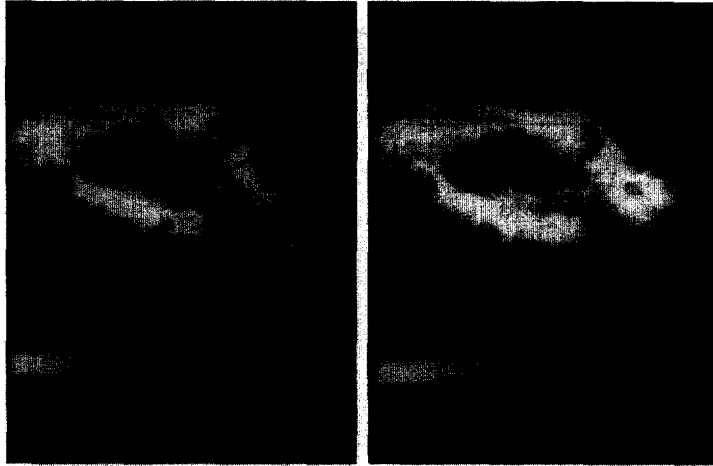
<표 1> 1회주사시 혈청에서의 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH의 유액농도 측정

하였다. 위에서 사용된 초음파기계는 Acuson128,  $\beta$ -mode이며 호르몬 검사는 radioimmunoassay의 방법을 사용하였다.

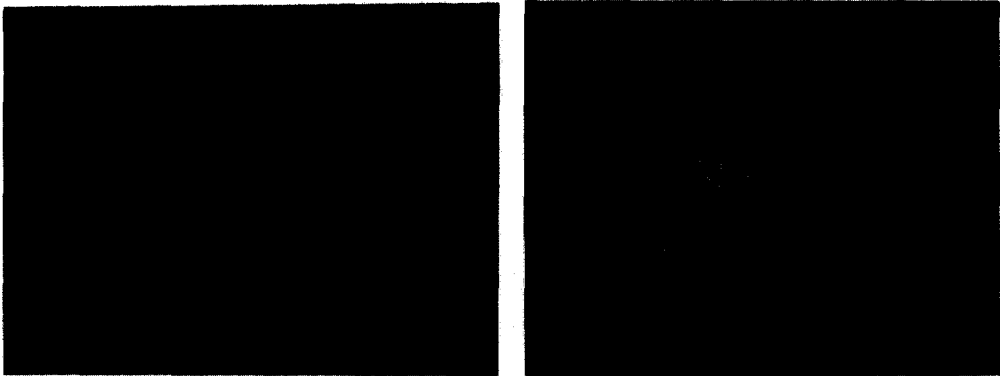
약제를 투여하기 1년전에 내원하여 검사된 초음파 상에서, 그리고 약제를 투여하기 바로 직전에 시행한 초음파 검사에서 자궁근종의 크기는 거의 비슷하였고 직경 약 7cm정도였다(그림 1, 그림 2).

6회의 약제 투여후 시행한 초음파 검사에서 그 크기는

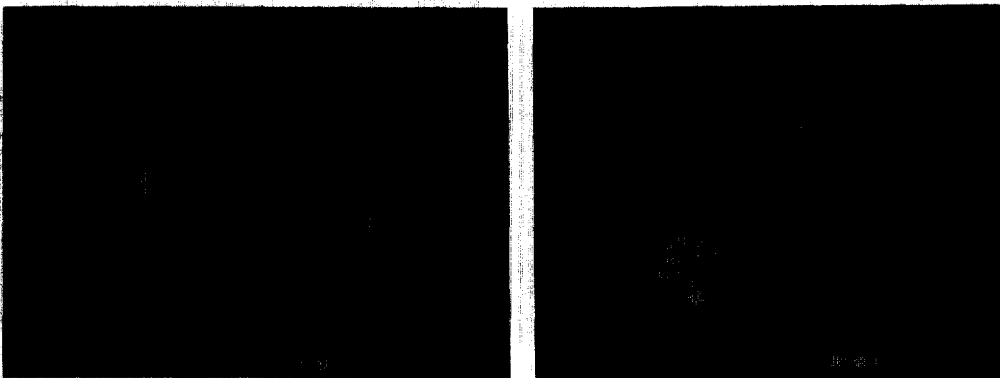
결 과



<그림 1>



<그림 2>



<그림 3>

앞서와 마찬가지로 직경 약 7cm였다(그림 3). 이 검사의 결과 자궁근종의 크기는 6회의 약제 투여후에도 별 변화가 없었고 또 종괴의 구성 음영에도 변화가 초래되지 않았다. 약제 투여후 매월 월경주기상 같은 날짜 같은 시간에 채취한 혈액에서 혈청 E<sub>2</sub>, FSH, LH, progesterone prolactin을 측정 한 결과는 도표 2와 같다.

회수 호르몬	2회	3회	4회	5회	6회
E <sub>2</sub>	378.62	93.17	60.74	31.73	61.75
FSH	21.24	1.77	1.57	7.14	4.60
LH	70.58	16.90	6.10	25.93	20.55
Prog.	0.21	0.1	0.18	0.16	0.14
PRL	14.28	7.92	6.20	17.53	10.10

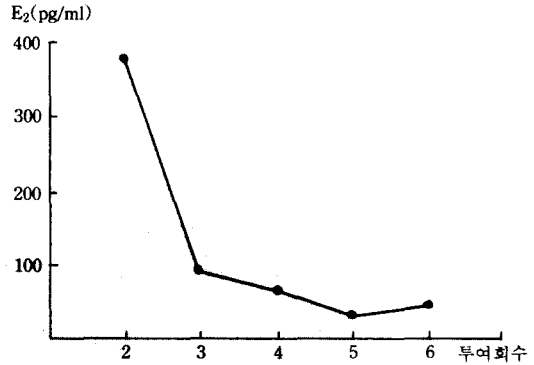
단위 : E<sub>2</sub>(pg/ml) FSH, LH-(mIU/ml)  
Progesterone, PRL-(ng/ml)

〈표 2〉 투여회수와 호르몬수치와의 관계

이에 따르면 E<sub>2</sub>의 수치는 2회 투여후 급격한 감소를 보이고 3회 투여시 그 감소량이 가장 빨랐고, 5회까지 투여시에만 계속적인 감소를 나타내고 6회 투여때에는 오히려 약간의 상승이 있었다. 이 변화되는 수치를 그래프로 나타내면 도표 3과 같다.

E<sub>2</sub>이외의 다른 호르몬중 FSH, LH, progesterone도 다량의 감소가 있었으나 prolactin은 소량의 감소만을 보였다. 이 약제의 사용시 나타나는 부작용은 안면홍조, 발한, 성교불쾌감, 질건조증, 무월경과 소량의 질출혈등이 있었으며 투여회수와 그 정도를 도표 4에 나타내었다.

이를 종합하면 안면홍조, 발한, 질건조증은 점차



〈표 3〉 투여회수에 따른 E<sub>2</sub>의 변화

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

- : 없음 + : 경증 ++ : 중등도 +++ : 중등

〈표 4〉 투여회수와 부작용 정도와의 관계

그 정도가 심해지고 안면홍조가 가장 심한 정도로 나타났다. 그 밖에 2회 투여후부터 무월경이 있었으며 소량의 질출혈도 동반되었다. 그러나 위의 모든 부작용은 그 정도가 환자가 참을수 없을 만큼 심하지는 않았다. 6회의 주사 투여후 1개월이 지나서 자궁근종의 절제술을 시행하였다. 절제된 자궁근종은 장막하에 위치하고 있었고 조직질편을 파라핀에 포매하고 증성 헤마톡실린 에오진에 염색을한 광학 현미경적



X100

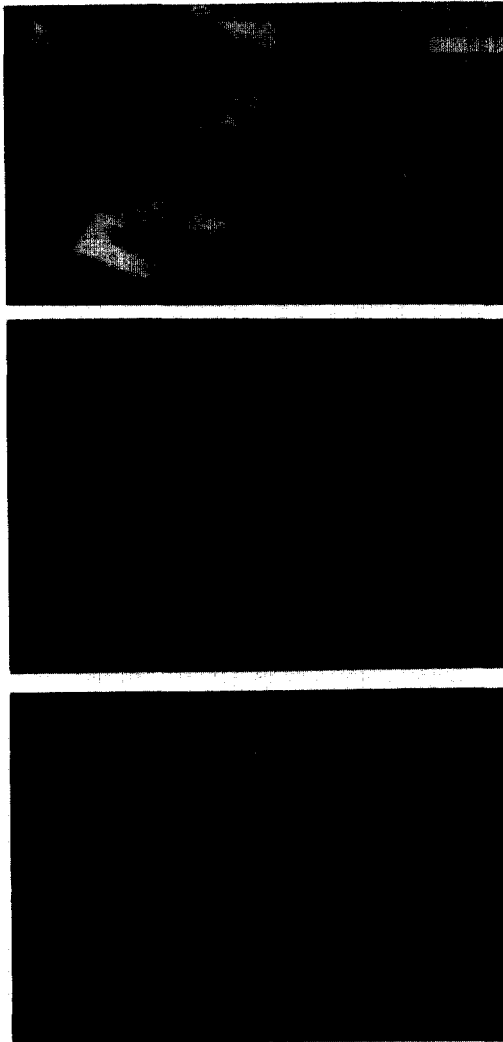


X200

〈그림 4〉

소견에서 전체 종괴에 걸쳐 광범위하게 대단히 심한 유리질 변성(hyaline degeneration)을 동반하고 있었고, 변성이 없는 평활근으로 이루어진 부분은 거의 발견할 수 없었다(그림 4)

근종의 절제술 시행후 1개월 지나 다시 초음파 검사를 시행하여 자궁의 음영을 관찰한 결과 남아 있거나 다시 자란 종괴를 볼수 없고 수술후의 정상 자궁의 소견을 보여주었다(그림 5).



## 고 찰

자궁 평활근종에 대한 치료로서 비수술적 요법으로 LHRH동족체의 장기간 투여가 임상적으로 큰 효과가

있음이 보고 되어졌다<sup>4,10)</sup>. 이때 사용되는 LHRH동족체로는 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH가 주로 쓰이며 이는 자연 LHRH보다 약 100배의 활성이 있다<sup>4)</sup>. Perl등<sup>4)</sup>도 약 10례의 자궁 평활근종을 가진 여성의 경우에 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH로 치료한 보고를 하였고, 그중 8례의 경우에는 그 정도의 차이는 있으나 근종의 크기가 감소되는 효과를 보였고 2예에서는 그 크기의 변화가 없거나 오히려 약간 커진 경우도 있었다. Maheux등<sup>6)</sup>에 의해서도 10례의 자궁 평활근종의 환자에서 LHRH동족체의 장기투여로 치료한 경우가 보고되었고 그 결과는 9례에서는 그 크기가 감소 되었으나 1례의 경우에는 별다른 반응이 없었다. LHRH동족체의 투여가 큰 효과가 없었던 위의 경우에서 자궁근종의 절제술을 시행한 결과 그 조직절편의 광학현미경적 소견상 전반적인 범위에서 심한 유리질 변성을 동반하고 있는 동일한 양상을 나타내고 있었다. 따라서 LHRH동족체로서 장기간 투여한 경우에도 큰 효과가 없었던 것은 근종의 구성성분이 광범위한 변성을 거쳐 더 이상 호르몬의 영향을 받지 않음을 시사한다. 이런 결과로 미루어 볼때 본 증례의 경우에도 28일 주기로 6회에 걸쳐 LHRH동족체인 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH를 투여하고 계속적인 E<sub>2</sub>의 수치를 혈청에서 검사한 결과 앞의 여러 연구에서 치료효과가 나타나는 수준에 이르렀음에도 불구하고 그 근종 크기의 감소를 관찰할 수 없었다. 마지막 치료약제 투여후 1개월이 지나 근종절제술을 시행하고 자궁근종의 광학현미경적 소견을 관찰하니 앞의 2예에서 처럼 여기서도 종괴 전체가 심한 유리질화 변성을 보여주고 있었다. 이처럼 모든 자궁 평활근종이 동일한 정도의 호르몬의 영향하에 있지않고 LHRH동족체의 장기투여로 인한 치료효과도 다르게 나타남을 알수 있으며 임신이 필요하거나 수술적 치료가 어려운 근종에서 그 구성성상을 estrogen에 대한 수용체의 양적 분석을 통한 방법이나<sup>2)</sup> 작은 조직절편을 생검하는 방법으로 호르몬과의 연계성을 정확하게 알 수 있다면 그 치료효과도 예측할 수 있을 것이다.

## 요 약

대부분의 자궁 평활근종은 estrogen에 밀접한 종양으로서 LHRH동족체인 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH의 장기투여로 LHRH가 처음에는 경쟁적으로 작용하다가 나중에는 탈감작반응이 나타나서 estrogen의 수준이

낮아지면 그 크기가 현저하게 감소하는 효과를 가져온다. 그러나 드문 경우에서 상기한 치료방법에도 근종의 크기의 감소가 일어나지 않는 경우가 있고 이때 근종절제술을 시행하여 그 조직의 광학현미경적 소견을 관찰한 결과 전반적인 유리질화 변성이 일어나 있었다. 이는 이종피가 더이상 estrogen에 반응하지 않음을 시사한다. 본예의 경우도 24세의 자궁 평활근종을 가진 여성에게 D-Trp<sup>6</sup>-LHRH를 장기투여하여 치료한 경우에 그 크기의 감소가 일어나지 않고 그후 시행한 근종절제술의 조직 광학현미경적 검사 결과 심한 유리질화 변성을 종피 전반에서 볼 수 있었다. 이는 앞에서의 결과와 마찬가지로 이 종피가 estrogen에 더이상 반응하지 않음을 보여주는 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Buttram VC Jr, Reoter RC : Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433.
2. Wilson EA, Yang F, Rees ED: Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 20.
3. 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.
4. Perl V, Leal G, Marchez J: Treatment of leiomyomata uteri with D-Trp<sup>6</sup>-LHRH. *Fertil Steril* 1987; 48: 383.
5. Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, Bastide A, Fazekas ATA: Regeneration of leiomyomata uteri following hypoestrogenism induced by repetitive luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984; 42: 644.
6. Maheux R, Guilloteau 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.
7. Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, River J, Vale W, Crowley WF: 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.
8. Coddington ChC, Collins RL, Shawker TH, Anderson R, Loriaux DL, Winkel CA: Long acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1986; 45: 624.
9. 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.
10. Van Leussden HAIM: Rapid reduction of uterine myomas after short-term treatment with microencapsulated D-Trp<sup>6</sup>-LHRH. *Lancet* 1986; II: 12 13.
11. King Ac, Cuatrecasas P: Peptide hormone-induced receptor morbidity, aggregation, and internalization. *N Engl J Med* 1981; 305: 77.
12. Schriock E, Monroe SE, Henzl M, Jaffe RB: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone(Nafarelin). *Fertil Steril* 1985; 44: 583.
13. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL: "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1082.
14. Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas ATA: Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 41: 863.
15. Shaw RW, Fraser HM, Boyle H: Intranasal treatment with luteinizing hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br Med J* 1983; 287: 1667.
16. Ory SJ: Clinical uses of luteinizing hormone releasing hormone. *Fertil Steril* 1983; 39: 577.
17. Rabin D, McNeil LW: Pituitary and gonadal desensitization after continuous LHRH infusion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 873.