

자궁근종의 병태생리



김 태 훈
서울의대 보라매병원

“

자궁근종은 매우 흔하며 폐경이 가까워질수록 크기와 개수가 증가한다. 평생 자궁근종을 갖게 될 확률이 70% 이상이므로 자궁근종이 없는 여성은 가히 복 받은 여성이라 하겠다. 자궁근종은 평활근의 비정상적 증식으로 발생하고 이는 호르몬적요인, 유전적 요인, 환경적 요인 등에 의해서 영향을 받는다. 자궁근종의 증상은 부정출혈, 골반통증, 과다월경, 통증, 난임, 요관폐색, 변비 등이 있다.

”

| 서론 |

자궁근종은 자궁에 발생하는 구형의 평활근 종양(Smooth muscle tumor)이다. 부인과 수술 가장 높은 빈도를 차지하는 질환이 자궁근종이므로 산부인과 수련을 갓 시작한 전공의 1년차에게도 가장 익숙한 질환이 자궁근종이겠다. 자궁근종은 일반적으로 20대부터 발생이 시작하며 생리를 거듭할수록 크기와 개수가 증가한다. 따라서 가임기 여성에서 매우 흔하며 부정출혈 및 골반통증 그리고 과다월경을 비롯한 난임까지, 여성의 삶에 영향을 미치는 여러 문제를 초래한다. 자궁근종의 증상으로 인하여 직장가정에 끼치는 손실까지도 포함한다면 실로 자궁근종이 인류에 끼치는 영향은 매우 심각하다고 할 수 있다. 자궁의 가장 중요한 기능은 임신이지만 임신을 하지 않는 자궁은 자궁근종 발생 위험이 증가한다. 따라서 최근 우리 사회의 비혼 문화와 저출산은 자궁근종으로 고통받는 여성의 증가를 필연적으로 수반한다. 저자는 자궁근종이 왜 생기는지 어떠한 기전으로 증상을 일으키는지에 대해서 고찰해보고자 한다.

| 본론 |

병인론

자궁근종의 병인에 대해서는 잘 알려져 있지는 않지만 분자생물학에 대한 이해도가 증가함에 따라 호르몬, 유전인자, 성장인자 등에 대한 많은 연구들이 진행되었고 병인에 대해서 조금씩 밝혀지고 있다. 지금까지 알려진 자궁근종과 연관된 위험인자로는 인종, 나이 증가, 이른 초경, 출산력, 카페인과 알코올 섭취, 전반적인 건강상태 등이 있다.

1) 유전학적 요인

대략 40~50%의 자궁근종은 무작위가 아니고, 종양 특정 염색체 재배열에 의해 발생하는 것으로 알려져 있는데 염색체 6, 7, 12, 14번에 유전자 결실, 전위, 중복에 의해서 발생한다. 이러한 염색체의 차이는 에너지 대사와, 세포외기질 리모델링(ECM remodeling), 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 상태를 바꾼다. 관련 유전자로는 mediator complex subunit 12(MED12), high mobility group AT-hook 2(HMGA2), fumarate hydratase

표 1. 인종과 가족력은 후천적 조절이 불가능하지만, 체중, 식단, 운동, 호르몬, 임신 등이 자궁근종에 끼치는 영향에 대해서는 자세히 아는 것이 환자 상담에 도움이 된다.

요인	위험성
가족력	• 1등친내 여성이 자궁근종을 가지고 있으면 2.5배 위험도 증가
인종	• 아프리카계 미국인은 백인 여성 대비하여 2.9배 위험
체중	• 매 10kg 증가에 따라 21%씩 위험도 증가
식단	• 소고기와 같은 붉은 육류, 와 햄의 섭취는 발생빈도 증가 • 채소와 과일은 위험도 감소 • 유제품 섭취는 위험도를 감소
운동	• 1주일에 7시간씩 운동하는 여성에서 적게 발생하고, 2시간 미만으로 운동하는 경우 위험도 증가
외부 호르몬 (피임약, 폐경 호르몬 치료)	• 복합경구피임약은 위험성 증가시키지 않음.(16세 이전 사용 시 예외) • 프로게스테론 단독 제제는 자궁근종 위험 감소 • 폐경 호르몬 요법은 대부분 자궁근종의 성장을 증가시키지 않음.
임신과 출산	• 발생 위험도가 감소 • 기존 근종도 크기와 개수가 감소.
알코올	• 위험도 증가
카페인	• 위험도 증가
비타민 D	• 부족 시 위험도 증가
세균성 질염	• 위험도 증가

(FH), collagen type IV 등이 있으며 이들은 상호 배타적으로 나타난다.

2) 호르몬적 요인

자궁근종은 유전학적 요인, 성호르몬, 성장인자(Growth factor), 사이토카인, 케모카인과 세포외기질 요소가 자궁근종의 병인과 연관되어 있는 것으로 보고 있는데, 이 중 에스트로젠과 프로게스테론 그리고 각각의 수용체는 자궁근종의 성장에 매우 중요한 것으로 알려져 있다. 과거에는 에스트로젠이 자궁근종 성장에 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있었다. 하지만 1990년대에 들어서면서 여러 연구에 의해서 프로게스테론 수용체 A(PR-A), 프로게스테론 수용체 B(PR-B)가 자궁근종 주변 자궁근층에서 발현이 증가하였다는 보고가 있었고, 프로게스테론은 성장인자 신호 단백질의 발현을 조절하고, 성장과 세포자멸사의 조절에 영향을 미치는 것으로 알려지면서 프로게스테론 수용체에 작용하는 약물이 개발되어 자궁근종 치료제로 사용되고 있다.

이른 초경과 출생 전 DES(diethylstilbestrol) 노출은 자

궁근종의 위험인자이지만 depot medroxyprogesterone과 같은 long-acting progestin 제제는 자궁근종 위험 감소 효과가 있다. 일반적으로 에스트로젠과 프로게스테론이 복합된 경구 피임약은 자궁근종에 영향을 끼치지 않으나 16세 이전에 복합경구피임약 사용한 경우는 자궁근종의 위험인자로 간주한다.

3) 임신

임신은 자궁근종 위험을 감소시킨다. 임신 초기 근종을 가진 여성 중에서 출산 완료 후 근종이 사라지는 경우가 36%에 달하며 약 80%는 근종 크기가 작아졌다. 이에 대한 기전으로는 임신 시 지속 분비되는 프로게스테론의 역할 외에도 출산 후 자궁이 리모델링되며 기존 존재하던 근종이 축소되거나 파괴된다고 보고있다. 실제 분만력이 없는 40대 여성에서 거대 또는 다발성 근종을 많이 보게 되는데 이들 여성은 산부인과 방문을 좀처럼 하지 않아 진단이 늦어지는 것도 하나의 이유로 생각된다.

4) 식이

붉은 육류 섭취는 자궁근종 위험을 70% 증가시키며 채소

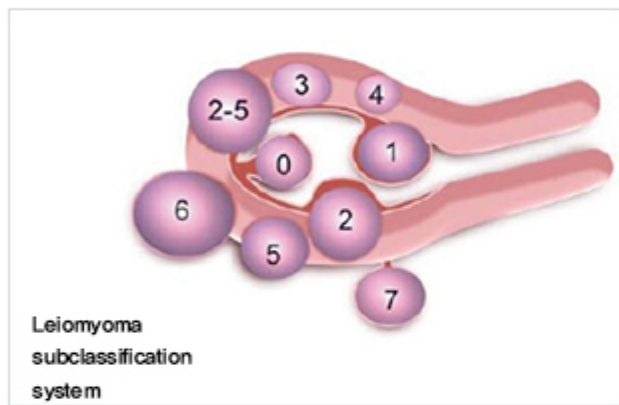


그림 1. 자궁근종의 FIGO classification

와 과일은 위험을 감소시킨다. 유제품은 많이 먹을수록 자궁근종의 위험이 감소한다. 자궁근종 발생위험이 높은 흑인에서 유당 불내성이 높다는 사실은 유제품 섭취와 자궁근종 위험 감소의 연관성을 시사한다. 알코올과 비타민 D 부족 또한 자궁근종의 위험 요인이다.

자궁근종의 병태생리

일반적인 자궁근종은 양성 질환으로 다른 조직을 침범하지 않고 제자리에서 성장하기에 자궁근종으로 인한 사망이나 치명적인 문제는 거의 발생하지 않는 반면, 삶의 질을 떨어트리는 증상과 병은 흔하게 발생시킨다.

1) 질 출혈과 그 기전

가임기 여성에서 매우 흔한 자궁근종은 부정출혈을 발생시킬 수 있는데, 자궁근종을 가진 모든 여성이 부정출혈을 겪는 것은 아니며, 과다월경 출혈(Heavy menstrual bleeding)과의 연관성은 명확하지 않은 상태이다. 과다 월경 출혈이 있는 환자에서는 폰 빌레브란트병(Von Willebrand disease)과 같은 응고성 질환을 배제하여야 하고 다른 해부학적 원인이 있는 것은 아닌지를 먼저 평가하여야 한다. 자궁근종에 의한 출혈은 점막하 자궁근종(특히 type 0과 1)과 연관이 있으며 철 결핍성 빈혈을 동반하기도 한다. 그 외에도 자궁근종에 크기에 의해서도 출혈량이 연관 있다는 보고가 있는데, 5cm보다 큰 자궁근종을 가진 여성에서 그렇지 않은 여성 대비 생리대 사용량이 유의미한 차이를 보였다고 하였다(그림 1).

2) 급성 통증의 기전

자궁근종과 관련된 통증으로는 월경통과 골반통이 대표적

이며, 모든 자궁근종이 이러한 통증을 유발하는 것은 아니다. 자궁근종이 없는 여성대비 자궁근종이 있는 여성이 더 통증을 겪을 가능성이 크기는 하다. 자궁근종이 변성을 일으킬 때에는 골반통을 유발할 수 있는데, 이는 자궁근종이 커지면서 혈액 공급량 대비 더 빠르게 성장하면서 발생한 세포 괴사에 의한다. 이런 변성으로 발생한 통증은 현미경 소견에 따라 여러 분류로 나뉘고, 이러한 분류

- 자궁내막의 윤곽선의 변경은 착상을 방해한다.
- 자궁내강의 확장 및 왜곡은 정자 수송에 영향을 미칠 수 있다.
- 해부학적 왜곡은 수정된 정자가 자궁경부를 통과하는 숫자를 감소시킨다.
- 자궁수축력의 변화가 있을 수 있다. 이는 정자의 정상 운동패턴을 변화시킨다.
- 자궁내 혈액은 착상을 방해한다.
- 난관구가 틀어지거나 막히게 되어 수정에 문제가 생긴다.

는 통증의 양상과는 상관없는 것으로 알려져 있다. 변성에 의해 발생한 통증의 대부분은 진통제로 조절이 된다.

그림 1에서 Type7과 같이 목이 있는(pedunculated) 자궁근종은 염전이 발생하면서 급성 통증을 발생시키는 경우가 있다. 자궁근종에 의해서 이차성 생리통이 발생할 수도 있으나, 이차성 생리통의 원인은 자궁내막증, 자궁선근증, 자궁내 장치 순으로 흔하다.

3) 난임의 기전

자궁근종은 모든 가임기 여성의 70%에서 발견되고, 난임 여성의 5-10%에서 발견된다. 하지만 다른 난임의 원인들을 배제하고 나면 난임 환자의 2-3%에 불과한 영향을 미친다. 부정출혈, 통증, 공간을 차지하는 증상을 나타내는 것으로 잘 알려져 있으나 난임과 연관된 자궁근종은 다음의 기전에 기인한다고 알려져 있다.

체외수정을 통한 다른 교란 변수를 교정한 후 분석하였음에도 점막하 자궁근종은 임신율에 유의미한 부정적 영향을 미치며 유산의 위험을 3배가량 올리는 것으로 알려져 있다. 더 나아가 점막하 근종은 체외수정의 성공률을

70%정도 감소시키며, 근층내 자궁근종은 20~40% 감소시키는 것으로 확인된 바 있다. 이러한 이유로 자궁내강의 구조를 왜곡시키는 자궁근종은 자궁근종 제거술로써 호전시킬 수 있다.

4) 비뇨기 증상과 압박 증상

(Pressure symptoms, bulk symptom)

대부분의 자궁근종은 천천히 자라며 1년에 9% 정도 자라는 것으로 MRI로 분석한 보고도 있다. 자궁근종을 가지고 있는 여성의 7% 정도에서는 오히려 위축을 보이기도 한다. 폐경 전 여성에서 빠르게 성장하는 자궁근종이 자궁체부 육종을 의미하는 것은 아니지만, 폐경 후 여성에서는 그 가능성을 꼭 의심하여야 한다.

자궁근종은 부피가 증가함에 따라서 요로 증상과 소화기 증상을 발생할 수 있는데, 자궁근종을 포함한 자궁의 크기와 연관성이 있다. 자궁동맥 색전술을 이용하여 35%의 부피 감소가 관측된 연구에서는 86%의 여성에서 비뇨기계 증상의 호전을 보였으며, 성선자극호르몬 분비 호르몬 작용제(GnRH agonist)를 이용한 55% 부피 감소를 했던 연구에서 빈뇨, 야간뇨, 급박뇨들의 증상들이 의미 있게 감소되었다.

5) 임신 중 자궁근종

자궁근종은 난임뿐만 아니라 임신에도 영향을 미치게 되는데, 임신한 여성 8~18%에서 관찰되지만, 대부분의 여성에서 임신 중에 크기가 커지지 않는다. 한 연구에서는 2~4주 간격으로 산모에서의 자궁근종 크기를 확인하였고 69% 정도의 여성에서 크기 변화가 관찰되지 않았다고 보고하였다. 크기가 증가한 31%의 환자에서는 출산 후 4주 후 추적관찰에서 다시 작아진 것이 확인되었다.

그 외에도 조산, 전치태반, 산후출혈, 제왕절개율을 높인다는 보고가 있었고, 태반 아래 있는 자궁근종은 태반 조기박리와 연관성이 있다는 후향성 보고가 있었다. 하지만 자궁근종에 의한 태아기형이나 성장 제한, 자세 기형, 사지 절단과의 연관성은 매우 적은 것으로 알려져 있다.

자궁근종 제거 수술을 받았던 여성에서는 임신 중 파열의 위험성이 있어서 제왕절개수술이 권유된다.

| 결론 |

가임기의 수많은 여성이 자궁근종을 가지고 살고 있다. 대부분의 자궁근종은 무증상이지만, 증상이 있는 여성에서는 위치에 따라 다양한 증상을 일으킨다. 그만큼 어떤 증상을 호소하며 병원에 내원하였을 때 영상검사에서 확인된 자궁근종에 의한 결과라고 단정 짓는 것도 매우 어려운 일이다. 월경과다, 월경통, 난임, 기타 거대 종괴로 인한 압박으로 발생하는 증상들은 여성의 삶의 질을 낮출 수 있기 때문에 증상에 대한 정확한 이해와 원인에 맞는 적절한 치료는 매우 중요하다고 할 수 있겠다. WOMB STORY

참고문헌

1. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:173184. doi:10.1155/2013/173184
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2006;86(5 Suppl 1):S194-S199. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.026
3. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
4. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, et al. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome?. *Am J Perinatol*. 1994;11(5):356-358. doi:10.1055/s-2007-994554
5. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-686. doi:10.1093/humupd/dmw023
6. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, et al. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16043. doi:10.1038/nrdp.2016.43. PubMed PMID: 27335259.