

GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS

Miran Kim, MD, PhD¹, Sung Hoon Kim, MD², Jung-Ho Shin, MD³, Sa Ra Lee, MD⁴, Jung Ryeol Lee, MD⁵,
 Si Hyun Cho, MD⁶, Young Sik Choi, MD⁶, Byung Seok Lee, MD⁶

Department of Obstetrics and Gynecology, ¹Ajou University School of Medicine, Suwon; ²Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine; ³Korea University College of Medicine; ⁴Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; ⁵Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ⁶Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Endometriosis is an enigmatic disease characterized by development of endometrial tissue outside of the uterus, causing pain and infertility. This guideline will provide evidence based information concerning diagnosis and treatment of endometriosis. Constructive dialogue should allow patients to be able to trust the advice given by their practitioner as they will be confident that they have and will be able to use this guideline to inform this decision-making process. This guideline has been developed with the aim of providing guidance on endometriosis. The effectiveness of the various treatments as well as their risks and benefits are discussed in relation to their use in the treatment of endometriosis. We wish the information contained in this guideline will help clinicians reach a reasonable and beneficial decision with the up-to-date information.

Keywords: Diagnosis; Treatment; Endometriosis; Guideline

자궁내막증은 만성골반통 및 생식능력 저하(subfertility)를 주증상으로 하는 만성적인 부인과 질환으로 자궁내막 선(gland) 및 기질(stroma)이 자궁 밖에 존재하는 것으로 정의할 수 있다. 이러한 이소성(ectopic) 자궁내막조직은 에스트로겐 의존성 만성염증 반응을 유발하게 된다. 자궁내막증의 유병률은 보고자에 따라 차이가 있어, 가임 여성에서 5~10%, 불임 여성에서 약 20~30%, 만성골반통 여성에서 40~60%로 보고되고 있다[1~3]. 자궁내막증 치료의 목적은 통증을 완화시키며 가임력을 향상시키는 데 있으며 이는 가능한 자궁내막증 병변을 전부 제거함으로써 좋은 치료 결과를 얻을 수 있다. 자궁내막증은 만성질환이고 수술 및 약물치료에도 불구하고, 높은 재발률을 보이므로 환자의 삶의 질의 향상을 목표로 하는 장기적인 치료 전략을 세우는 것이 중요하다. 특히, 통증은 질환의 적절한 내과적, 수술적 치료를 한 후에도 지속될 수 있으며 이러한 경우 통증클리닉, 상담 등을 포함한 통합적 접근이 치료 계획 초기에 고려되어야 한다.

오랜 기간 동안의 많은 연구에도 불구하고 아직까지 자궁내막증의 분자 세포적 병태생리 기전과 궁극적인 치료법에 대해서는 확실히 밝혀진 것이 많지 않다. 이에 저자들은 최근의 연구 결과 및 국내외 임상지침을 토대로 자궁내막증의 진단 및 치료를 위한 적절한 임상지침을 제시하고자 한다.

본 론

1. 호발부위, 임상양상

자궁내막증이 가장 흔하게 발생하는 부위는 복강 내 장기와 복막이

며, 장이나 폐 등의 다른 부위에서도 발생할 수 있다. 병변의 범위는 작은 병변에서부터 난소의 큰 크기의 자궁내막종까지 다양하다. 자궁천골 인대 등에 심한 섬유화가 형성될 수 있으며, 유착 형성으로 인해 골반 내 해부학적 구조의 심한 변형이 발생할 수 있다. 병변의 중증도 평가는 주로 미국 생식의학회(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)의 분류(revised American Fertility Society [rAFS] classification)를 사용하나 이 부류가 통증의 양상이나 정도를 정확히 반영하지는 못한다[4].

자궁내막증 병변의 전형적인 모양은 난소, 자궁의 장막, 복막에 생긴 화약화상(powder-burn) 또는 총상 같은 병변이며 이는 검정색, 진한 갈색 또는 푸른색의 주름, 결절, 또는 오래된 출혈을 포함하고 있는 작은

Received: 2011. 8. 1. Accepted: 2011. 8. 8.

Corresponding author: Byung Seok Lee, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3435 Fax: +82-2-3462-8209

E-mail: dr222@yumc.yonsei.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

낭종 등의 병변이 다양한 정도의 섬유화로 둘러싸여 있는 모양을 의미한다. 비전형적인 병변 역시 흔하게 나타나며, 붉은색 병변(점상출혈, 소수포, 용종양, 출혈, 화염모양), 또는 장액성 또는 맑은 소수포의 양상을 보인다. 자궁내막증은 대개 초콜릿과 비슷한 성상의 진한 액체를 포함하고 있으며 흔히 난소오목의 복막에 심하게 유착되어 있고, 주위에 자궁관과 장을 침범하는 주변 섬유화가 있다. 자궁내막증 결절은 복막으로부터 5 mm 이상 깊게 침범할 수 있으며 자궁천골인대, 질, 장, 방광, 자궁 등에 발생할 수 있다. 침범의 깊이는 증상의 종류 및 정도와 연관이 있다[5-7].

2. 진단

자궁내막증을 의심할 수 있는 증상이 있는 환자의 경우 통증의 양상 및 부인과적 병력청취가 필요하다. 병력 청취에는 초경연령, 월경의 기간과 규칙성, 임신력, 피임약 복용력을 포함한 호르몬 치료 유무, 그리고 자궁내막증과 부인암의 가족력이 포함되어야 한다. 자궁내막증으로 인한 증상은 반복적인 만성 골반 통증, 월경통, 성교통, 월경 직전 혹은 월경 중의 배변통, 원발성 및 속발성 불임증 등이다. 월경통이 골반통통 또는 배변통과 동반되거나 점점 악화되어 일상 생활이 어려운 경우, 그리고 하부 요추 혹은 천골 부위의 동통을 보이는 경우는 자궁내막증이 특히 의심되는 경우이다. 그러나 자궁내막증으로 인한 증상은 매우 다양하며, 과민성대장증상, 골반염 등 다른 질환에서도 같은 증상이 나타날 수 있기 때문에 증상만으로 자궁내막증을 진단하기는 어렵다.

골반진찰은 자궁의 위치, 크기, 이동성을 평가하여야 하며, 자궁부속기에 대한 진찰도 포함되어야 한다. 자궁천골인대, 직장질 격막의 결절을 평가하기 위해 직장질수지검사가 필요하다. 자궁천골인대의 결절 또는 압통, 자궁부속기의 종괴 또는 압통, 골반압통, 고정된 후굴자궁, 자궁 및 자궁부속기의 이동성 저하 등의 소견이 있으면 자궁내막증을 의심할 수 있다. 자궁천골인대 또는 자궁직장오목에 깊게 침윤된 결절이 있는 경우 또는 질이나 자궁경부에 육안적으로 병변이 보이면 자궁내막증을 더욱 의심할 수 있다. 심부 자궁내막증 병변은 월경 중에 시행하는 골반진찰에서 가장 잘 발견할 수 있다[8].

자궁내막증은 문진이나 골반검사만으로는 확인할 수 없으며, 확진을 위해서는 복강경검사를 통한 병변의 확인이 요구된다. 조직검사로 자궁내막증을 확인할 수 있지만, 조직검사 결과가 음성이라고 해서 자궁내막증을 완전히 배제하지는 못한다. 따라서 확진을 위해 반드시 조직검사를 시행해야 하는지에 대해서는 논란이 있다. 자궁내막증은 육안적 확인만으로 대개 진단이 가능하나, 적어도 한 병변은 조직학적인 확인을 하는 것이 바람직하다. 난소의 자궁내막증이 있거나, 심부자궁내막증이 있을 경우 악성 병변의 가능성을 배제하기 위하여 조직검사를 시행하는 것이 바람직하다.

자궁내막증의 진단을 위한 복강경검사 시 병변의 종류와 위치, 범위 및 유착에 관한 자세한 기술이 필요하다. 복강경검사를 월경 주기의 특정일에 시행할 필요는 없으나, 호르몬치료 3개월 이내에는 병변이 저평가될 가능성이 있으므로 시행하지 않는 것이 좋다. 자궁내막증의 rAFS 병기 분류 기준은 주관적이고, 통증과의 연관성이 좋지 않으나, 불임의

예후판정과 치료측면에서는 가치가 있다[9,10]. 심부 자궁내막증 병변은 복강경검사에서 초기 병변으로 보일 수 있으므로 주의가 필요하다[11].

초음파검사는 복막에 발생한 자궁내막증의 진단에는 도움이 되지 않지만, 난소 자궁내막증의 진단에 유용하며, 방광이나 직장에 발생한 자궁내막증의 진단에 도움이 될 수 있다[12]. 혈중 CA-125수치는 자궁내막증에서 상승되어 있을 수 있으나, 복강경검사에 비해 진단검사로서의 효용성은 떨어진다. 그러나 복강경검사에 비해 덜 침습적이고 비용이 저렴함을 고려할 때 자궁내막증이 의심되는 경우 혈중 CA-125수치를 검사하는 것이 도움이 될 수 있다[13]. 심부 자궁내막증 병변이 의심되는 경우 요관, 방광, 장의 침범여부와 범위를 확인하기 위해 초음파, 자기공명영상, 방광경, 대장조영술 등의 검사를 추가로 시행할 수 있다.

3. 자궁내막증의 수술적 치료

자궁내막증의 수술적 치료는 수술의 적응증, 수술 전 평가, 수술방법 및 시술자의 경험 등에 대한 세심한 고려가 요구된다. 자궁내막증이 발견된 경우 수술적으로 병변을 제거하면 수술 1년 내 통증의 감소가 50-95%에서 관찰되므로 제거해 주는 것이 원칙이다[14]. 자궁내막증의 수술적 치료에 대한 적응증은 Table 1과 같다[15].

1) 수술 전 처치

수술 전 호르몬 치료가 미국생식의학회 중증도 점수를 향상시킨다는 보고가 있으나 통증 등에 대한 수술적 효과에 대한 근거는 아직 부족하다[16].

2) 수술적 접근

수술은 보존적 또는 근치적으로 시행될 수 있다. 보존적 수술은 정상 해부학적 구조를 회복하고 통증을 경감하는 데 역할이 있으며 병변에 대한 직접적인 소작술, 박리술, 절제술, 신경경로절제술, 자궁내막증 제거술 및 주변 장기에 존재하는 침윤성 병변의 제거가 포함된다. 근치적 수술은 약물 치료 및 보존적 수술에도 반응하지 않는 극심한 통증이 있

Table 1. Indications of surgical treatment for endometriosis (Korean Endometriosis Society)

1. Patients accompanied by pelvic pain
1) No response to or contraindication to medication therapy, or patients who refuse medication therapy
2) Emergency situations such as torsion of the adnexa or rupture of ovarian cysts
3) Invasion of bowels, bladder, ureters or pelvic nerves, or cases suspected of retroperitoneal deep lesions such as the uterosacral ligaments or posterior cul-de-sac cavity
2. Patients suspected of, or with, endometrioma of the ovaries
3. Anatomic injury due to endometriosis lesions or adhesions in infertility patients with related severe endometriosis
4. Endometriosis are found during diagnostic laparoscopy of other surgery.

으면서 향후 임신을 원하지 않는 경우나 자궁절제를 요하는 자궁 질환을 동반한 경우에 시행할 수 있으며 근치적 수술 시 자궁절제술의 시행과 더불어 모든 자궁내막증 병변을 동시에 제거해 주어야 한다[17]. 양측 난소를 같이 제거하는 것이 통증 감소에 더 효과적이며, 재발률 및 재수술률을 낮출 수 있다[18].

3) 수술 결과

복강경 수술이 개복 수술에 비해 수술 후 임신율 및 통증에 대한 효과가 비슷하거나 더 효과적이면서, 최소 침습적 수술의 장점들이 있으므로 복강경 수술이 적합하다[19]. 일부 연구에서 자궁내막증 병변에 대한 소작술과 복강경하 자궁신경 소작술(laparoscopic uterine nerve ablation, LUNA)을 시행할 경우 통증이 감소한다는 보고가 있으나[20] LUNA가 꼭 필요한 시술이라는 것에 대한 증거는 아직까지 불충분하다.

경증 자궁내막증 환자에서 자궁내막증 병변에 대한 소작술 및 유착박리술을 시행할 경우 진단적 복강경만을 한 것에 비해 임신율이 증가된다[21].

난소에 자궁내막종이 있는 경우, 난소 표면의 작은 내막종은 난소 기능 저하를 예방하기 위해 흡인술 및 소작술을 시행할 수 있으나, 중간 크기 이상의 내막종은 흡인술 및 소작술보다 낭종절제술을 통한 완전한 제거가 통증의 감소 및 임신율 향상에 더욱 효과적이면서 재발률이 낮으므로 권장된다.

심부병변을 동반한 자궁내막증에서 수술적 치료의 가임력에 대한 효과는 아직 논란 중이다.

4. 자궁내막증의 약물치료

약물 치료의 적응증은 통증을 주소로 하는 경우와 불임을 주소로 하는 경우로 나누어 볼 수 있다. 수술적 제거 이후 약물 치료를 하는 경우 통증의 재발을 지연시킬 수 있다[22,23]. 수술로 자궁내막증을 확인하였을 때 병변이 남아 있거나 통증이 지속되는 경우, 재발하였을 때 혹은 병변이 없거나 통증이 없더라도 재발을 줄이기 위해 약물치료를 고려할 수 있다.

약물 치료는 통증의 감소에는 매우 효과적이거나, 임신능력을 향상시킨다는 증거는 없다[24-26]. 그러므로 불임이 주소인 경우는 약물치료의 적응증이 되지 못하나, 생식샘자극호르몬작용제(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH agonist)를 체외수정 시술 전에 초장기요법(ultra-long protocol)으로 사용했을 때 임신율을 증가시킨다는 보고가 있으므로 경우에 따라서는 사용할 수 있다[27,28].

자궁내막증의 치료에 사용되는 약제들은 임상적 특성이 뚜렷하여 맹검 시험을 하기 어려운 한계가 있어 한 가지 약물이 다른 약물에 비해 우월하거나 효과적이라는 증거가 매우 제한적이다. 약물들 고유의 부작용과 제한점이 있으므로 환자의 상태에 따라 약물의 선택이 이루어져야 한다[26]. 경구피임약, 디에노게스트(dienogest)나 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate) 등의 프로게스토겐, 생식샘자극호르몬작용제, 다나졸, 게스트리논 등이 일차 약제로 고려될 수 있다. 심부 자궁내막증 병변과 자궁색근증으로 인한 통증의 치료에는

레보노르게스트렐 분비 자궁내장치(levonorgestrel releasing intrauterine system, LNG-IUS)가 효과적일 수 있다[29].

1) 복합 경구피임제

복합 경구피임제(combined oral contraceptives, COCs)는 지속적 용법 혹은 주기적 용법으로 사용할 수 있다. 주기적 용법은 위약 대조군에 비해 자궁내막증으로 인한 월경통에는 감소 효과가 있었으나 월경과 관련된 없는 골반통증에는 효과가 없었다[30]. 지속적 용법이 통증 감소에 더욱 효과적이라는 보고도 있으나[31,32] 주기적 용법과의 통증감소 효과의 차이로 결론을 내리기는 어렵다[30].

2) 디에노게스트

디에노게스트(dienogest)는 1일 2 mg을 표준용량으로 사용하였을 때 자궁내막증 병변의 유의한 감소효과가 보고되었다[33-36]. 또한, 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제와 비교 시 자궁내막증과 연관된 통증 감소 효과는 동일하면서[34,37], 저에스트로겐에 의한 부작용은 유의하게 낮아 12개월 이상의 장기 투여가 가능하며 투여가 끝난 후 6개월간 통증감소 효과가 지속되었다고 보고된 바 있다[38].

3) 메드록시프로게스테론 아세테이트

메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate, MPA)는 1일 30-60 mg을 표준용량으로 한다. 데포형은 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제인 leuprolide acetate와 비교한 무작위 대조군 연구에서 6개월 이상 12개월까지 사용 시, 통증 감소효과는 비슷하면서 골밀도 감소는 적었으나[39,40], 배란 재개의 지연이라는 문제로 향후 임신을 원하는 여성에서의 사용은 권장되지 않는다.

4) 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제

생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제는 자궁내막증 연관 통증에 효과적이며 3-6개월까지 사용이 권장된다. 여러 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제 간의 효과의 차이는 없으며, goserelin, leuprorelin, triptorelin의 경우 투여 후 수술 소견에서 자궁내막증 병변을 감소시키는 것으로 보고된 바 있다[41]. 열성홍조, 질건조감, 성욕 저하, 불안정한 정서, 두통과 골밀도 감소 등의 저에스트로겐 상태의 부작용들이 있고, 6개월 치료에서 요추 골밀도가 6%까지 감소할 수 있고 치료 후 골밀도가 치료 전 상태로 회복되지 않을 수 있으므로 6개월 이상 성선자극호르몬분비호르몬 작용제를 사용하는 경우나 에스트로겐 결핍 증상이 심한 경우는 'add-back' 치료, 즉 경구 저용량 에스트로겐(estrogen), 프로게스토겐(progestogen) 혹은 티볼론(tibolone)을 함께 복용하는 것을 권장할 수 있다[42]. 그러나 아직 골밀도가 최고치에 이르지 않은 여성에서 성선자극호르몬분비호르몬 작용제를 사용하는 것은 주의를 요한다.

5) 다나졸

다나졸(danazol)은 1일 600-800 mg을 표준용량으로 사용 시 자궁내막증 연관 통증이 감소하고 투여 후 수술 소견에서 자궁내막증 병변을

감소시키는 것으로 보고된 바 있다[43]. 체중 증가, 여드름, 다모증, 유방 퇴축 및 드물게 남성화 등의 안드로겐 연관 부작용이 있을 수 있다. 또한 이상 지질혈증을 유발할 수 있고[44] 일부 보고에 의하면 장기 사용 시 난소암 위험 증가의 우려가 있으므로[45] 6개월 이하의 사용이 권장된다.

6) 게스트리논

게스트리논(gestrinone)은 항 프로게스테론 제제로 1주 2회, 1회에 2.5 mg 투여를 표준용량으로 하며 에스트로겐 결핍 및 안드로겐 부작용이 있을 수 있다.

7) 레보노르게스트렐 분비 자궁내장치

레보노르게스트렐 분비 자궁내장치(LNG-IUS)는 만성골반통증과 경증 혹은 중증 자궁내막증 연관 통증 환자의 반 수 이상에서 유의한 통증 감소효과가 있고[46,47] 이 효과는 3년 이상 지속되었다[48]. 특히 직장질 자궁내막증을 포함한 심부 자궁내막증 연관 통증에서 심부 성교통 및 배변통에 효과적이며[49] 프로게스테론을 국소적으로 투여하여 전신적인 프로게스테론의 영향을 피할 수 있어 장기적인 사용이 가능하다.

5. 근치적인 자궁내막증 수술 후 재발 방지를 위한 약물치료

자궁절제술 및 양측 난소난관절제술을 시행한 경우 여성호르몬요법을 시행하여야 하나 중등도 이상의 자궁내막증 환자의 경우 에스트로겐 단독요법은 재발률을 높일 수 있으므로 에스트로겐-프로게스테론 병합요법이 권장된다. 그러나 자궁절제술을 시행한 환자에서 에스트로겐 단독요법이 에스트로겐-프로게스테론 병합요법에 비해유방암의 위험이 상대적으로 낮으므로 환자와의 상의를 통해 에스트로겐 단독요법을 사용할 수도 있다[50].

6. 자궁내막증의 불임치료

자궁내막증이 불임을 유발하는 기전은 명확히 알려져 있지는 않으나 난소와 자궁관 기능에 악영향을 주고 자궁의 배아 수용성을 저해하는 것으로 알려져 있고 일부 특정 유전자의 관여도 보고되었다[51-53]. 난소에서는 자궁내막증이나 수술로 인한 난소기능의 감소, 난소 과자극요법의 악영향이 원인이 될 수 있고, 자궁에서는 steroidogenic factor-1과 방향화효소(aromatase)가 활성화되어 에스트로겐이 형성되며 프로게스테론에 저항성을 가지게 되어 황체기 수용성에 악영향을 끼친다[54]. 또한 자궁내막의 변성도 동반된다[55]. 또한 복강내막의 염증반응의 변화를 초래하여 대식세포의 증가 및 기능이상, 염증인자와 혈관생성인자들이 분비되며 이러한 변화들은 정자와 난자의 정상적인 반응을 저해한다[56]. 유럽생식배아학회와[57] 미국생식의학회의[58] 권고에 의하면 불임증 여성에서 자궁내막증의 수술은 병기에 관계없이 자연임신의 기회를 증가시킨다고 하였다[59]. 그러므로 수술을 결정할 때에는 자궁내막증 병기보다는 적어도 12개월 이상의 불임 기간, 자궁관과 정자의 상태 등의 요소를 고려하여야 한다. 보조생식술 직전 자궁내막증의 수술치료는 효과가 적은 것으로 알려져 있다.

자궁내막증은 불임증 여성의 35-50%에서 발견되며[51], 자궁내막증 여성의 30-50%가 불임을 가지고 있다는 보고도 있다[60]. 이들 중 약 50% 정도는 심한 월경통을 호소한다[9]. 자궁내막증으로 수술한 여성의 50%가 수술 후 1-2년 사이에 자연임신이 되었다는 보고가 있으므로 불임증 여성에서 자궁내막증의 수술적 치료에 대한 근거가 되고 있다[56].

그러나 자궁내막증이 진행되는 질환이라는 점에서 불임증 여성에서의 수술적 치료를 반대하기도 한다. 난소기능을 평가하여 난소기능이 현저히 저하되었거나 여성의 나이가 38세 이상이거나 장기간 불임이었다면 수술보다는 바로 보조생식술의 도움을 받는 것이 좋으며, 정자나 자궁관 상태가 자연임신에 적합하지 않은 경우에도 바로 체외수정술을 하도록 한다[56]. 이외의 경우에는 수술을 고려하는데, 불임증 여성에서는 많은 수에서 자궁내막증이 발견되고 수술은 자연임신의 기회를 증가시키므로 수술 후 적어도 1년은 자연임신을 시도하는 것이 좋다. 이후에도 임신이 되지 않는다면 과배란유도와 자궁내정자주입술을 시행하도록 권유하고 체외수정술을 고려한다.

체외수정술이 필요한 경우라면 수술 치료는 큰 이득이 없다. 체외수정술 전 3개월 동안의 생식샘자극호르몬작용제 사용은 임신 성적을 향상시키므로 권유된다[61]. 단기기간의 경구피임약 치료도 체외수정술 전 생식샘자극호르몬작용제의 사용 시와 비슷한 효과를 보인다는 보고도 있으나 아직 결론 내릴 수는 없다[62].

체외수정술을 계획하고 있는 경우 골반통이 동반되어 있거나, 자궁관수종이 의심되거나, 중간 크기 이상의 자궁내막증이 발견되었다면 수술을 시행하는 것이 좋고 수술 후에 보조생식술을 시행할 수 있다.

결론

자궁내막증은 아직까지 정확한 원인이 밝혀지지 않았고 완전한 치료법이 없으면서 진행되는 성질을 가진 질환이다. 자궁내막증은 문진이나 골반검사 및 확진을 위한 복강경검사를 통한 병변의 확인이 필요하다. 자궁내막증의 수술적 치료의 적응증은 골반통이 동반되었거나, 난소 자궁내막증이 의심되거나 동반되어 있는 경우, 불임환자에서 자궁내막증으로 인한 해부학적 손상이 의심되거나, 진단복강경이나 그 외 수술에서 자궁내막증이 발견된 경우이다. 자궁내막증의 약물치료는 통증이 동반되어 있을 때 효과적이며 불임증이 동반된 경우 보조생식술 전 생식샘자극호르몬작용제를 일정 기간 사용하는 것이 도움이 될 수 있다. 약물치료에는 경구피임약과 디에노게스트 메드록시프로게스테론 아세테이트 등의 프로게스테론, 생식샘자극호르몬작용제, 다나졸, 게스트리논 등이 일차 약제로 고려될 수 있다. 심부 자궁내막증 병변과 자궁생근증으로 인한 통증의 치료에는 레보노르게스트렐 분비 자궁내장치가 효과적일 수 있다. 불임증이 동반된 자궁내막증 환자에서 수술적 치료는 수술 후 자연임신의 가능성을 높일 수 있다. 수술 후 적어도 12개월 동안 자연임신을 시도하고 실패 시 보조생식술을 시도한다. 자궁관수종, 중간 크기 이상의 난소의 자궁내막증, 골반통증이 동반된 경우는 바로 수

술적 치료를 시행하며, 난소기능이 현저히 저하되어 있거나 정자나 자궁관이 정상임신을 기대하기 어려운 상태라면 바로 보조생식술을 시행하도록 한다. 본 임상지침은 자궁내막증 환자의 진료에서 임상 의들이 근거에 의거한 과학적이고 효과적인 진단과 치료에 있어 필요한 자료이다. 향후 자궁내막증에 대한 새로운 지식과 치료법에 대한 지속적인 피드백을 통해 본 임상지침을 수정 보완해야 할 것이다.

References

1. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135-9.
2. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595-606.
3. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991;36:513-5.
4. Damario MA, Rock JA. Classification of endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:235-44.
5. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18:760-6.
6. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
7. Porpora MG, Koninckx PR, Piazzè J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:429-34.
8. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996;65:280-7.
9. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-54.
10. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-61.
11. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:333-41.
12. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:630-4.
13. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
14. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:1070-4.
15. Korean Endometriosis Society. The 13th symposium on endometriosis; 2011 May 15; Seoul; Korean Endometriosis Society 2011. p.151-5.
16. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003678.
17. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, Vilos G, Arneja J, Birch C, et al. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:37-61.
18. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898-902.
19. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:706-11.
20. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001300.
21. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001398.
22. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23.
23. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008475.
24. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988;33:179-83.

25. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1345-50.
26. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-72.
27. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992;57:597-600.
28. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
29. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005072.
30. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
31. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-3.
32. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444-9.
33. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633-41.
34. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77:684-92.
35. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis: a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91:675-81.
36. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:21-5.
37. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:193-8.
38. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Jun 17 [Epub]. DOI: 10.1007/s00404-011-1941-7.
39. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-25.
40. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-56.
41. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000346.
42. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001297.
43. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90:S260-9.
44. Packard CJ, Shepherd J. Action of danazol on plasma lipids and lipoprotein metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994;159:35-40.
45. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:5142-4.
46. Badawy SZ, Abdul-Karim RW, Etman A. Angiotensin-converting enzyme: a role in reproduction? Questions to be answered. *Fertil Steril* 1999;72:749-50.
47. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for

- the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
48. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
 49. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-8.
 50. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
 51. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
 52. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
 53. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90:247-57.
 54. Kim YA, Kim MR, Lee JH, Kim JY, Hwang KJ, Kim HS, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces aromatase cytochrome P450 and cyclooxygenase-2 in ovarian endometrioma and eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:73-81.
 55. Park JS, Lee JH, Kim M, Chang HJ, Hwang KJ, Chang KH. Endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity. *Fertil Steril* 2009;92:1246-9.
 56. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376:730-8.
 57. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
 58. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86:S156-60.
 59. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69:649-75.
 60. Practice Committee, Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on the number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2004;82:773-4.
 61. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004635.
 62. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1234-9.

자궁내막증의 임상진료지침

¹아주대학교 의과대학 산부인과학교실, ²울산대학교 의과대학 산부인과학교실, ³고려대학교 의과대학 산부인과학교실, ⁴이화여자대학교 의학전문대학원 산부인과학교실, ⁵서울대학교 의과대학 산부인과학교실, ⁶연세대학교 의과대학 산부인과학교실
김미란¹, 김성훈², 신정호³, 이사라⁴, 이정렬⁵, 조시현⁶, 최영식⁶, 이병석⁶

자궁내막증은 자궁내막 조직이 자궁이 아닌 곳에서 증식하는 질환으로 골반통과 불임을 야기하는 수술개기 같은 질환이다. 본 진료지침은 임상근거 자료에 근거하여 자궁내막증 환자를 대상으로 연구되었던 다양한 결과들을 바탕으로 질환의 발생기전, 진단 및 여러가지 소개된 치료법과 그 효과 및 위험성 등을 정리하였다. 본 진료지침이 임상의들에게 최신의 정보를 제공하여 합리적이고 효과적인 상담과 치료방법을 선택하는 데 도움이 되고자 한다.

중심단어: 진단, 치료, 자궁내막증, 진료지침