

자궁외 임신의 Methotrexate에 의한 보존 치료법

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실
김 종 일

= Abstract =

Conservative Treatment of Ectopic Pregnancy with Methotrexate

Chong Il Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

Seventeen subjects with ectopic pregnancies were treated with five doses of intramuscular methotrexate(25mg) injection follow by five doses of Citovorum factor(3mg).

Seventeen subjects were 11 tubal, 4 cornual, and 2 cervical pregnancies.

The diagnosis was established in tubal and cornual pregnancies by laparoscopy following sonography and radioimmunoassay for serum β -subunit of human chorionic gonadotropin.

Subjects were followed with every 3 days quantitative serum HCG and sonography.

Fifteen of the seventeen subjects experienced resolution of the ectopic mass and was subjected underwent one cornual resection and one salpingectomy.

The duration of disappearance of β -HCG to normal after treatment were 2~6 weeks.

The most of all subjects were 2~3 weeks(60%).

This experience suggests the methotrexate may be an effective alternative for the treatment of early ectopic pregnancy and useful the treatment of cornual, cervical pregnancy.

서 론

자궁외 임신은 부인과 영역의 출혈을 동반하는 응급 질환중의 하나이며, 자궁외 임신후 다음의 수태율에 영향을 미친다.

과거에 자궁외 임신의 기본적인 치료 방법은 난관 절제술이 원칙이며 자궁각 임신이나 자궁경관 임신에서는 전자궁 적출술이었다.

그러나 초음파와 혈청 HCG치의 정확한 정량 측정과 의심되는 경우 주기적인 HCG치의 측정 및 진단적 복강경에 의하여 난관 파열전 조기 발

견에 의하여 치료방법의 변화와 가능한 수태율을 높이기 위하여 난관 보존요법을 가능케 하였다.

보존방법에는 수술적 복강경 방법에 의한 난관 개구술이나 난관절개술 같은 수술적 방법과 1982년 Tanaka에 의하여 Methotrexate에 의한 약물요법이 소개되었다.

Methotrexate 요법도 전신적인 주사방법과 난관 임신 부위의 부분적인 주입방법이 소개되었다. 이에 저자는 자궁외 임신을 복강경으로 확진후 Methotrexate를 사용하여 치료한 난관 보존요법의 결과를 보고한다.

연구대상 및 방법

1989년 10월 9일부터 1991년 8월 30일까지 이화대학교 산부인과에 입원하여 자궁외 임신으로 확진된 206예중 17예를 대상으로 Methotrexate 치료를 결정하였다.

진단방법은 자궁외 임신이 의심되는 환자에서 혈청내 β -subunit HCG의 정량측정, 48시간후의 β -HCG 정량측정, 초음파 검사에 의한 자궁내 임신낭 유무 및 복강경 검사에 의하여 확진하였다.

Methotrexate 치료대상은, 1) β -subunit HCG치가 10,000mIU/ml 이하이고, 2) 난관 임신부위의 직경이 3~4cm이하, 3) 복강경 검사에서 임신된 난관에서 출혈이 계속되지 않는 경우, 4) 복강내 출혈양이 가능한한 100cc이하로 하였고, 5) 자궁경관 임신 환자는 자궁경관을 Mersilene Tape으로 Cerclage한후 3 way Catheter를 자궁경관에 넣어 30cc중류수로 팽대시켜 출혈을 지혈시킨후 치료하였다.

치료방법은 모든 혈액학적 검사와 혈소판 검사, 간기능 검사와 이하학적 검사를 하여 정상인 경우에 Methotrexate 25mg을 하루 건너씩 5회 사용하고, 사용 다음날 Citovorun factor 3mg을 5회 사용하였다.

Methotrexate 사용 다음날 혈색소 및 백혈구, 혈소판 검사와 간기능 효소 측정(SGOT & SGPT)을 하였다.

치료판정은 치료중 3일마다 혈청내 β -HCG측정을 하여 치료중 β -HCG가 상승하는 경우 실패로 결정하여 개복수술로 하였다.

추적검사는 β -HCG치가 10mIU/ml이하가 나올 때까지 계속하였다.

연구결과

1. 환자의 특성

환자의 평균연령은 31.7세였으며, 평균 임신 횟수는 2.9회인 반면 출생아는 0.8회로 생존아가 없는 예가 47%였다.

자궁외 임신 직전 산과력은 소파술을 한 경우가 9예(53%)로 제일 많았고, 자궁외임신이 3예(17.6

%) 및 난관 성형술을 한 경우가 1예였다(Table 1).

2. 자궁외 임신 부위

복강경에 의한 확인된 자궁외 임신 부위는 난관임신이 11예(64.7%)로 제일 많았고, 자궁각 임신이 4예(23.5%), 자궁경관 임신이 2예(11.8%)로 자궁각 임신 및 자궁경관 임신이 일반적인 자궁외 임신에 비하여 높은 분포를 보였다(Table 2).

3. 치료 전 혈청 β -HCG치

치료전 측정된 혈청 β -HCG치가 2,500mIU/ml 이하인 경우가 6예(35.3%), 2,500~6000mIU/ml인 경우가 5예(29.4%) 및 6000mIU/ml 이상인 경우가 6예(35.3%)였으며, 특히 자궁경관 임신예에서 각각 17,610 및 14,800mIU/ml을 나타내었다(Table 3).

Table 1. Characteristics of patients

Mean age(year)	31.7
Mean No. of Gravida	2.8
Mean No. of parity	0.8
Primiparous (%)	47
Multiparous (%)	53
Previous pregnancy	No.
D & E	9
Ectopic pregnancy	3
Normal delivery	3
Tuboplasty	1
Cesarean section	1

Table 2. Site of ectopic pregnancy

Site	No.	%
Tubal	11	64.7
Cornual	4	23.5
Cervical	2	11.7
Total	17	100.0

Table 3. Serum level of initial β -HCG

HCT(mIU/ml)	No.	%
< 2500	6	35.3
2500~6000	5	29.4
> 6000	6	35.3
Total	17	100.0

Table 4. Duration of disappearance of β -HCG after MTX treatment

Duration(Wks)	No.	%
2	5	33.3
3	4	26.7
4	3	20.0
5	2	13.3
6	1	6.7
Total	15	100.0

4. 치료 후 혈청 β -HCG치가 정상으로 되는 기간

Methotrexate 치료후 일주일마다 측정된 β -HCG치가 정상으로 돌아오는 시기는 2~3주인 경우가 9예(60%)로 제일 많았고, 4~5주가 5예(33.3%)였으며, 제일 오래 지속된 예가 1예로 6주후에 정상이 되었다(Table 4).

5. 실패율

치료대상 17예중 2예(11.8%)에서 치료중 측정된 β -HCG치가 증가한 경우 실패로 진단하여 개복하였다. 그 중 1예는 치료 12주전 임신으로 난관 절제한 부위에 자궁각 임신이 된 예로 자궁각 부분 절제한 예이다.

고 찰

자궁의 임신의 빈도는 과거에 비하여 증가되어 왔다. 자궁의 임신의 빈도 증가의 원인으로는 첫째 골반 염증성 질환 증가, 난관 성형술 및 자궁의 임신의 보존적 치료법 개발, 또한 배란 유도제의 사용증가와 체외수정의 증가와도 밀접한 연관이 있다¹⁾²⁾.

둘째로는 자궁의 임신의 진단 방법 개발에 의한 진단의 정확성으로 조기 발견도 가능하다. 연계에 의한 β -HCG의 정확한 정량검사, 초음파 이용, 특히 질식초음파 이용과 함께 β -HCG치와 임신낭 유무에 의한 최종 진단적 복강경으로 자궁의 임신의 조기 발견을 가능하게 하였다.

이러한 여러 방법에 의한 조기 진단은 자궁의 임신을 응급 상황에서 난관을 절제하는 것보다 보다 여유있게 보존적으로 치료를 가능하게 하였다.

특히 β -HCG의 정량 측정과 임신 초기에 48시

간마다 주기적으로 측정하여 Doubling Time을 이용하면 정상과 비정상 임신을 감별할 수가 있고 β -HCG의 정량치와 초음파에 의한 임신낭 유무로 Kadar에 의한 Discriminatory Zone, 즉 HCG치가 6,500mIU/ml이면서 임신낭이 보이지 않는 경우 비정상 임신진단의 정확성이 98%로 보고되었다³⁾.

또한 50% 이상에서 난관 임신이 파열전에 발견된다⁴⁾.

이러한 진단 방법의 진전과 치료에 의해서도 수태율은 낮다. 난관 절제술후 정상임신의 분만은 일반적으로 30% 뿐이다⁵⁾⁶⁾. 낮은 수태율을 증가시키기 위하여 salpingotomy, 부분절제술후 접합술 및 난관을 압박하여 유산시키는 방법을 사용하여 여러 연구자들은 수태율을 40~70%로 증가시킨 보고가 있다⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

난관을 보존하는 방법으로 Methotrexate 방법을 생각하게 되었다.

Methotrexate는 부인과 영역에서 용모 상피암을 치료하는데 도입된 이래 자궁의 임신중 복강임신에서 태반이 남아있는 경우에 처음으로 사용되었다. 그러나 복강내 임신의 경우 괴사가 빨리 진행되어 사망하는 경우가 있으므로 주의해야 한다¹⁰⁾¹¹⁾.

Methotrexate는 용모 발육을 억제하여 괴사시키는 역할을 한다. 약물 기전은 Dihydrofolate Reductase를 억제하여 DNA 합성에 중요단계인 Dihydrofolic Acid로 되는 것을 차단한다.

난관 임신의 경우 1982년 Tanaka에 의하여 자궁각 임신에 Methotrexate를 사용하여 성공적인 치료후 난관 조영술에서도 정상적인 조영을 보였다¹²⁾.

1983년 Farabow 등은 자궁경관 임신에서 Methotrexate 사용하여 자궁의 임신된 종괴가 줄어드는 것을 관찰했지만 수술적 처치를 필요로 하였다¹³⁾.

본 연구에서 자궁경관 임신 2예에서 β -HCG치가 17,600mIU/ml와 16,400mIU/ml로 자궁의 임신의 Methotrexate치료 범주에 속하지 않았지만 자궁경관을 cerclage로 묶은 후, Catheter를 삽입, 자궁경관을 30cc 증류수로 팽대시켜 지혈한후 Methotrexate로 성공적인 치료를 경험하였다.

1983년 Miyalzaki 등에 의해 난관임신 6예의

치험예를 보고했으며 치료전 β -HCG치가 중요하다고 했고 1986년 Ory 등은 6예의 난관임신의 Methotrexate 치료중 1예는 반응이 안되어 난관절제술을 했으며 2예에서는 수혈을 요하였다¹⁴⁾.

본 연구에서는 17예중 15예는 성공적인 치료가 됐으며 난관 임신 1예는 치료중 β -HCG가 증가하여 난관 절제술을 시행했고, 다른 1예는 자궁각 임신으로 치료중에는 β -HCG가 감소되었으나 추적검사중 β -HCG가 증가하여 자궁각 절제술을 시행하여 Methotrexate 성공을 88%를 나타냈다.

그러므로 자궁의 임신에서 Methotrexate 치료에 대한 최대한 성공율을 얻기 위하여는 자궁의 임신의 종괴가 3cm이하이고¹⁵⁾, 출혈이 되지않고¹⁴⁾, Douglas 강내 출혈이 100cc 이하이며¹⁶⁾, β -HCG치가 10,000mIU/ml이하이고 초음파상 심장박동이 없어야 한다. 이러한 범주에 속하는 자궁의 임신은 전체의 12~32%이다.

본 연구중 전체 자궁의 임신 예는 206예중 Methotrexate 치료예는 17예로 8.3%에 해당하였다.

Methotrexate 사용방법엔 근육주사나 정맥주사와 같은 전신적인 방법과 이방법으로 사용시 생기는 부작용을 방지하기 위하여 초음파나 복강경을 보면서 자궁의 임신된 난관 부위에 직접 주입하는 방법도 이용된다.

1987년 Feichtinger와 Kemeter에 의해 질식 초음파를 이용하여 난관 임신된 부위를 천자, 임신 산물을 흡입한 후 Methotrexate 10mg을 주사하여 89%의 성공율을 보였다¹⁷⁾.

그러나 Robertson 등은 이러한 방법에 의한 9예중 5예의 실패를 보고한 반면, Pansky 등은 복강경을 이용하여 난관임신된 부위에 12.5mg의 Methotrexate를 주입하여 24예(88%)에서 수술적 처치없이 성공한예를 보고하였다¹⁸⁾. 이중 3개월 후 난관 조영술에서 난관이 통과된 것이 90%로 좋은 결과를 보였다.

Ribic 등은 난관임신된 부위에 PGE_2 (0.5~1.5mg)을 국소주사하여 성공된 예를 보고하였다¹⁹⁾. 그러나 Prostaglandin은 난관운동을 증가시켜 유산을 시키거나 혈관수축에 의한 황체퇴화를 유도하여 β -HCG치를 낮추는 역할을 한다.

또한 Roberson은 난관임신 부위에 태아 심박동이 있는 환자에서 20% Potassium Chloride를

주입하여 태아 사망후 자궁의 임신 잔유물이 흡수되어 소실되는 것을 2예에서 관찰하였다²⁰⁾. 그러나 20% Potassium Chloride는 태아 사망엔 유효하지만 용모 조직엔 영향이 없어 실패하는 경우가 많다²¹⁾.

Methotrexate를 사용시 부작용은 골수억제에 의한 백혈구 및 혈소판 감소와 점막의 괴양, 간기능 저하가 있지만 본 연구에서는 거의 없었다.

또한 Methotrexate 치료후 수태율의 지표인 자궁난관 조영술에서 난관 통과율은 평균 70~80%이다²²⁾. 그러나 본 연구에서는 추적조사중 난관 조영술을 시행하지 못하였다.

결론적으로 자궁의 임신은 과거에 비하여 빈도는 증가하지만 진단적 방법이 진전됨으로써 난관 파열전에 발견하여 모성사망도 감소되었다. 또한 과거의 일반적인 치료법인 난관 절제술보다 복강경을 이용한 난관수술 및 Methotrexate를 이용한 약물요법을 가능하게 되었다.

결 론

- 1) 환자의 평균연령은 31.7세였으며 생존아가 없는 예가 47%였다.
- 2) 자궁의 임신 부위는 난관 임신이 11예(64.7%) 자궁각 임신 4예(23.5%) 및 자궁경관 임신이 2예(11.8%)였다.
- 3) 치료전 혈청 β -HCG치는 140~17,610mIU/ml 범위였으며 평균 4,789mIU/ml이었다.
- 4) Methotrexate 치료후 β -HCG가 소실되는 시간은 2~3주에서 60% 및 최장 6주까지 지속되었다.
- 5) 실패율은 17예중 2예(11.8%)였다.

References

- 1) Bronson RA : *Tubal pregnancy and infertility. Fertil Steril* 1977 : 28 : 221
- 2) Jeffrey B, Russel : *The etiology of ectopic pregnancy of ectopic pregnancy. Clinic Obstet Gynecol* 1987 : 30 : 181
- 3) Kodar N, Devore G, Romero R : *Discriminatory HCG Zone : Its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol* 1981 : 58 :

- 4) Ory SJ : *Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril* 1986 : 46 : 767
- 5) Grant A : *The effect of ectopic pregnancy on fertility. Clin Obstet Gynecol* 1955 : 70 : 312
- 6) Schoen JA, Nowak RJ : *Repeat ectopic pregnancy : A 16 year clinical survey. Obstet Gynecol* 1975 : 45 : 542
- 7) Jarvinen PA, Umami S, Pietila N : *Conservative operative therapy of tubal pregnancy with postoperative daily hydrotubation. Acta Obstet Gynecol Scand* 1972 : 51 : 169
- 8) Decherney A, Kase N : *The conservative surgical management of unruptured ectopic pregnancy. Obstet Gynecol* 1979 : 54 : 451
- 9) Bruhat MA, Manhes H, Mage G, Pouly JL : *Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. Fertil Steril* 1980 : 33 : 411
- 10) Rahman MS, Al-Suleiman SA, Al-Sibai MS : *Advanced abdominal pregnancy observation in 10 cases. Obstet Gynecol* 1981 : 59 : 336
- 11) Lathrop JC, Bowlos GE : *Methotrexate in abdominal pregnancy : Report of a case. Obstet Gynecol* 1963 : 37 : 81
- 12) Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa J, et al : *Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate : Report of a successful case. Fertil Steril* 1982 : 37 : 851
- 13) Farabow W, Fulton J, Fletcher V, et al : *Cervical pregnancy treated with methotrexate. NC Med J* 1983 : 44 : 91
- 14) Miyazaki Y, Shina Y, Wake N, et al : *Studies on nonsurgical therapy of tubal pregnancy. Acta Obstet Gynecol JPN* 1983 : 35 : 489
- 15) Sauer MV, Goroil MJ, Rodil A, et al : *Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy : an extended clinical trial. Fertil Steril* 1987 : 48 : 752
- 16) Ory J, Villanueva AL, Sand PK, et al : *Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol* 1986 : 154 : 1229
- 17) Feichtinger W, Kemeter P : *Treatment of unruptured ectopic pregnancy by needling of sac and injection of methotrexate or PGE₂ under transvaginal sonography control. Arch Gynecol Obstet* 1989 : 246 : 85
- 18) Pansky M, Bukovsky I, Golan A, et al : *Local methotrexate injection : A nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 1989 : 161 : 393
- 19) Ribic PM, Nova K-Antolic Z, Whorec I : *Treatment of ectopic pregnancy with Prostaglandin E₂. Clin Exp Obstet Gynecol* 1989 : 16 : 106
- 20) Robertson DE, Moye MAH, Hansen JN, et al : *Reduction of ectopic pregnancy by injection under ultrasound control. Lancet* 1987 : 2 : 974
- 21) Timor-Tritsch I, Baxi L, Peisner DB : *Transvaginal salpingocentesis : New technique for treating ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 1989 : 160 : 459
- 22) Pansky M, Bukovsky I, Golan A, et al : *Tubal patency after local methotrexate injection for tubal pregnancy. Lancet* 1989 : 2 : 967