

□ 원 저 □

## 다량의 흉수를 동반한 난소 과자극 증후군 1례

전남대학교 의과대학 내과학교실, 산부인과학교실\*

박형관, 김유일, 황준화, 장일권, 김영철, 이어일\*, 박경옥

= Abstract =

### A Case of Ovarian Hyperstimulation Syndrome with Massive Pleural Effusion

Hyeong Kwan Park, M.D., Yu Il Kim, M.D., Jun Hwa Hwang, M.D., Il Gweon Jang, M.D.,  
Yung Chul Kim M.D., Yu IL Lee M.D.\*, Kyung Ok Park, M.D.

*Department of Internal Medicine and Obstetrics & Gynecology\*,  
Chonnam University Medical School, KwangJu, Korea*

The ovarian hyperstimulation syndrome is a rare but serious complication of ovulation induction therapy with gonadotropin. The clinical manifestations are generalized edema, ascites with pleural effusion and may become life-threatening in severe cases. The pathophysiology is still unknown, therefore, the treatment should be symptomatic and conservative. We report a case of severe OHSS with massive right pleural effusion in excess of ten liters after human menopausal gonadotropin therapy because of secondary infertility. Fluid and electrolyte imbalances were corrected and albumin was administered. A right chest tube was placed for a total of sixteen days, draining eleven liters of pleural effusion totally, resulting a dramatic decrease of pleural effusion and improvement of symptoms.

**Key words :** Ovarian hyperstimulation syndrome, Pleural effusion, Chest tube

## 서 론

불임증에 대한 일반인들의 관심이 높아지고 치료에 있어서 많은 발전이 있어온 관계로 최근 다양한 치료법에 따른 여러 합병증들의 발생이 증가하고 있다. 이 중에서 hMG/hCG(human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin)등의 생식선 자극호르몬을 이용한 배란유도법이 많이 사용되는

데 이의 가장 심각한 합병증으로 난소 과자극 증후군(ovarian hyperstimulation syndrome : 이하 OHSS)이 드물게 발생될 수 있다<sup>1, 2)</sup>. 이의 기전은 확실치 않지만 생식선 자극호르몬 사용후 전신 모세혈관의 투과성 증가로 인해 체액 저류가 야기되어 부종 및 복수, 심한 경우 다량의 흉수 등에 의한 호흡곤란으로 생명까지 위협할 수 있는 심각한 합병증으로 알려져 있다<sup>1, 3)</sup>. 이에 본 교실에서는 최근 10L 이상의 흉수

를 동반한 난소 과자극 증후군 1례를 경험하였고 국내에서는 아직까지 다량의 흉수를 동반한 OHSS에 대한 증례보고가 없는 것으로 추정되어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

## 증례

환자는 32세 여자 환자로 내원 10여일전부터 서서히 시작된 복부 팽만감과 마른 기침 및 호흡 곤란을 주소로 1996년 2월 18일 본원 응급실에 내원하였다. 환



Fig. 1. Chest radiograph shows massive right pleural effusion on admission

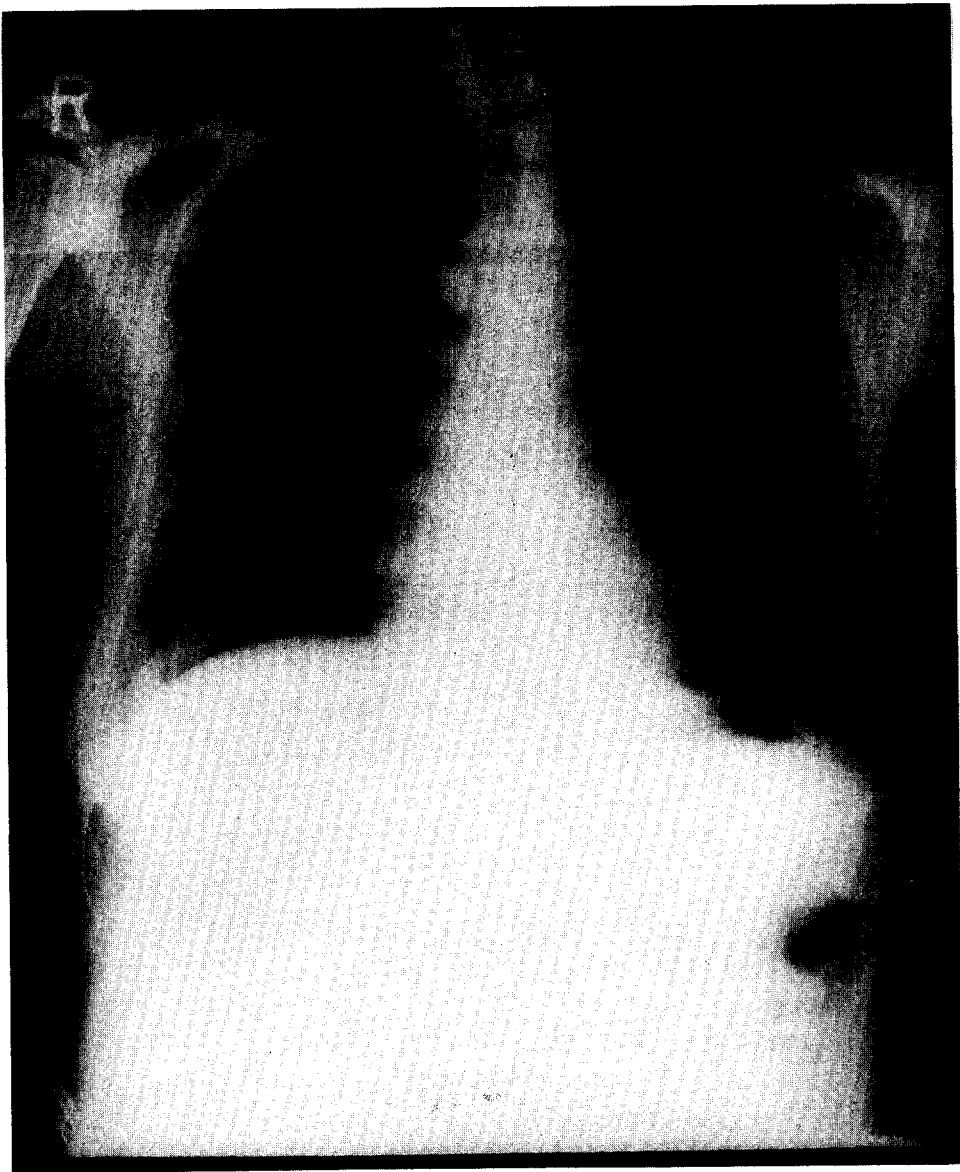


Fig. 2. Chest radiograph shows marked improvement of pleural effusion just before removing the chest tube

자는 4년전 3.3kg의 여아를 질식 분만한 후 계속되는 임신 실패로 1995년 6월부터 2차성 불임증 진단 하에 본원 산부인과 외래 추적중 1996년 1월 27일부터 배란 유도를 위한 hMG 투여 10여일후부터 상

기 소견을 보여 본원에 내원하였다. 내원 전 상기도 감염을 의심할만한 발열, 오한 등의 증상은 없었다. 과거력 및 가족력: 폐결핵 등의 특이소견 없음. 산력: 1-0-0-1, LMP: 1996년 1월 25일



Fig. 3. Abdominal ultrasonogram shows intrauterine twin pregnancy at pregnancy 14 weeks

사회력: 가정 주부로서 음주 및 흡연 경력은 없었으며 최근 특이한 약물 복용력도 없었다.

진찰 소견: 내원시 의식은 명료하였고 전반적으로 급성 병색을 띠고 있었으며 혈압은 110/70mmHg, 맥박은 120회/분, 호흡수는 24회/분, 체온은 36.0℃였다. 결막의 빈혈이나 공막의 황달은 관찰되지 않았으며 피부의 이상소견이나 임파절 종대도 없었다. 흉부 청진소견상 우하흉부의 호흡음이 현저히 감소되어 있었으며 심음은 규칙적이고 잡음은 청진되지 않았다. 복부는 전반적으로 팽만되어 있었으나 압통은 없었으며 유동파를 촉진할 수 있었다. 양측으로 약간의 사지

부종이 있었다.

검사실 소견: 내원당시 시행한 말초혈액 소견상 백혈구 17,500/mm<sup>3</sup> (중성구 70%, 임파구 24%), 혈색소 16.9g/dl, 적혈구용적 50.3%, 혈소판은 250,000/mm<sup>3</sup>이었고, 말초혈액 도말검사항 특이소견은 보이지 않았다. 호흡곤란이 있어 시행한 동맥혈 가스분석 검사상 pH 7.39, PCO<sub>2</sub> 25.8mmHg, PO<sub>2</sub> 95.5 mmHg, HCO<sub>3</sub> 20.1mmol/L 산소 포화도 97.5%였다. 혈청 생화학검사항 AST는 25U/L, ALT는 17 U/L, ALP는 55U/L이었고 총단백은 4.2g/dl, 알부민은 2.4g/dl로 감소되어 있었으며 BUN과 creati-

nine은 각각 10.4mg/dl, 0.7mg/dl이었고 전해질은 모두 정상 범위를 유지하고 있었다. 소변 검사상 특이 소견은 없었다. PT는 11.2초, APTT는 35.2초였으며 혈청 fibrinogen은 300mg/dl, FDP는 음성이었다. HBsAg, HCV Ab, HIV Ab는 음성이었으며 ANA와 RA factor도 음성이었다. 혈중 estradiol은 hMG 치료 7일(내원 3일전)째 1,557pg/ml였고, 내원 4일째의 농도는 3,700pg/ml로 증가되었다.

방사선 검사 소견: 내원 당시 흉부 단순 촬영상 우상 폐야에 약 1cm 크기의 석회화 병변이 있었으며 이 소견은 1992년 첫 아이 분만 당시의 흉부 사진과 같은 소견이었다(그림 1). 우측 상부폐야 일부를 제외한 그 이하 부위에 다량의 흉수액 저류가 있었으며 기타 특이한 소견은 없었다.

흉수액 검사 및 흉막 생검: 내원 당시 시행한 우측 흉수액 검사상 약 1,200ml의 황색변조의 액체가 배출되었으며 적혈구는  $10 \sim 15/\text{mm}^3$ , 백혈구는  $168/\text{mm}^3$  (중성구 60%, 림파구 40%), 단백은 3.9g/dl, LDH 462U, 포도당 101mg/dl로 삼출액(exudate)에 합당한 소견을 보였고, 그람염색 및 균배양 검사상 특이소견은 없었다. AFB 도말 및 결핵균 배양검사 역시 음성이었고 ADA는 14.7IU/L로 정상범위였으며 세포진 검사상 악성세포 등의 특이소견은 보이지 않았다. 내원 8일째 실시한 흉막생검상 결핵을 의심할만한 소견이나 악성세포는 관찰되지 않았다.

초음파: 내원당시 복부초음파 소견상 횡격막 하부, 간 하부, 맹낭(cul de sac) 부위 등에 저에코성의 체액 저류가 관찰되었고 자궁주위 양쪽으로 난소부위에 다수의 낭종성 병변들이 관찰되었으며 질 초음파상 임신낭(gestational sac)은 관찰되지 않았다.

경과: 우측 흉막 삼출액에 대한 원인으로 폐렴, 결핵, 종양등의 어떠한 증거도 찾을 수 없었고 병력상 hMG 치료후 생길 수 있는 난소 과자극 증후군이 가장 의심되었기 때문에 이에 준한 치료를 시작하였다. 일단 hMG 치료를 중단한 뒤 수분 및 전해질 이상 소견을 교정하고 알부민을 보충하였다. 내원 당일 실시한 1,200ml 가량의 흉수 천자 후 증상 호전을 보였으나,

추적 검사한 흉부 단순촬영상 계속적인 흉수액의 증가 소견 및 환자의 호흡 곤란등 제반 증상이 심해지고 있었기 때문에 내원 8일째 흉관 삽입을 시행하였고 동시에 흉막 생검을 시행했으나 결핵을 의심할 만한 소견이나 악성 세포는 관찰되지 않았다. 내원 18일째 시행한 질초음파상 이전까지 보이지 않던 임신낭이 관찰되어 임신에 성공했음을 유추할 수 있었다. 흉관 삽입후 13일간 약 9,800cc의 흉수가 배출된 뒤 (총 11,000cc의 흉수가 배출됨.) 3일간 더 이상의 흉수는 배출되지 않고 환자의 제반 증상도 호전되어 내원 24일째 흉관을 제거했다(그림 2). 내원 26일째 환자는 퇴원했다.

그러나 퇴원후 1주일뒤 경질초음파 유도하에 다태 임신에 대한 선택적 유산술을 시행한 후 우하복부 및 하배부 통증으로 응급실에 다시 내원했다. 당시 혈색소 8.7g/dl, 적혈구용적 26.6%였고 초음파상 다수의 임신낭이 있었으나 선택적 유산으로 인해 이 중 2군데에서만 태아의 생존이 확인되었으며(그림 3), 우측 난소 부근에  $8 \times 4 \times 7\text{cm}$  크기의 에코가 약간 증가된 종괴성 병변이 관찰되어 일단은 우측난소의 출혈성 낭종 진단하에 대증요법만 시행한 뒤 제반 증상 및 혈색소 수치는 호전되어 퇴원하였다. 그 후 제왕절개술을 시행하여 2.46kg 및 1.9kg의 건강한 여아 쌍생아를 분만하였으며, 3월 13일 흉관 제거후 10월 8일 분만 시까지 초음파로 추적검사한 결과 더 이상의 새로운 흉수는 발견되지 않았다.

## 고 안

난소과자극 증후군(OHSS)은 배란유도로 야기될 수 있는 가장 심각한 합병증으로서 hMG/hCG 치료후 혈중 에스트로젠 과다에 의한 전신 모세혈관의 투과성 증가로 인해 체액 저류가 야기되어 부종 및 복수 심한 경우 다량의 흉수에 의한 호흡곤란 및 혈전색전증 등으로 생명까지 위협할 수 있는 질환이다. OHSS의 분류는 WHO의 3단계 분류법(1976년)<sup>1)</sup>이 많이 사용되는데 정도의 OHSS는 다양한 크기로 난소가 커지

며 5cm 이내의 난소 낭종을 동반하는 경우이고 중증도의 OHSS는 난소 낭종외에도 복부 팽만, 오심, 구토 및 설사 등을 동반하는 경우이다. 중증의 OHSS는 5cm 이상의 난소 낭종과 함께 복수 및 흉수를 동반하며 혈액농축이 야기될 수도 있어 심한 경우 혈액 과응고상태도 나타날 수 있다. 본 증례의 경우는 난소 낭종들과 복수 및 흉수 그리고 혈색소 16.9g/dl, 적혈구용적 50.3%의 심한 혈액농축등의 소견을 보였으므로 중증에 해당된다. 그러나 혈전형성등의 혈액 과응고상태는 보이지 않았다.

OHSS의 기전은 아직도 확실치 않으나 여러 가설들 중 모세혈관의 투과성 증가가 가장 중요한 요인이 되는 것으로 알려져 있으며, 그 원인으로는 난소호르몬, 특히 에스트로겐과의 관련성이 가장 오래전부터 그리고 신빙성있게 거론되고 있다. 즉 에스트로젠, 특히 에스트라디올(estradiol : E<sub>2</sub>)이 hMG/hCG의 투여로 증가되고 이것이 정상적인 난포성장에 필수적인 신생혈관형성에 악영향(vascular dysneogenesis)을 주게 되어 모세혈관 투과성의 증가를 일으킨다는 것이다<sup>1)</sup>. 비록 hCG투여후 에스트로겐의 현저한 증가가 있는 일부에서만 OHSS가 발생되기는 하지만 일단 OHSS가 발생된 경우에는 거의 모두 에스트로겐의 증가가 있었다는 사실은 이러한 가설을 뒷받침해주고 있다<sup>1)</sup>. 이외에도 Renin-Angiotensin-Aldosterone system(RAA system)의 활성화 증가가 모세혈관 투과성의 증가를 야기하는 또 다른 이유로 알려져 있으며 기타 prostaglandin, histamine, VEGF(vascular endothelial growth factor)등이 관련된다는 설도 있다<sup>6)</sup>.

OHSS의 확실한 치료법은 아직 없기 때문에 가장 효과적인 치료는 예방이다. 배란 유도 치료중 예방을 위한 여러 모니터링 방법들이 알려져 있는데 현재까지 가장 인정된 것은 혈중 estradiol 농도의 측정이다. estradiol 농도가 어느정도까지 상승했을 때 hMG/hCG 등의 치료를 중단해야 하는지에 대해서는 의견이 분분한데 Schenker등<sup>6)</sup>은 800pg/ml, Haning등<sup>2)</sup>은 4,000pg/ml 등의 수치를 상한선으로 제시하고

있다.

일단 발생한 OHSS의 주된 치료는 증상에 따른 대증요법이다. 경도의 OHSS는 대개 2주내 자연 치유되므로 적극적인 치료는 필요없다. 중증 OHSS의 치료는 크게 3가지로 나누어 볼 수 있는데, 첫째는 수액 및 전해질 이상을 교정하는 것으로 가장 주된 치료가 된다. 중증 OHSS의 가장 중요한 문제가 체액 유출에 의한 유효체액의 감소, 단백 감소, 혈액농축, 전해질 이상등이므로 intake/output, 전해질, 혈색소, 적혈구용적등을 자주 측정하고 심한 경우 중심정맥압도 체크하여야 한다. dextran등의 혈장증가제가 도움이 될 수 있으며 혈장 보충제 및 알부민 투여도 고려하여야 한다. 프로스타글란딘 억제제인 Indomethacin과 히스타민 수용체 억제제인 Chlorpheniramine이 모세혈관 투과성을 감소시켜 좋은 효과를 보였다는 보고도 있으나 이에 대해서는 더 많은 추사가 필요할 것으로 생각된다<sup>7)</sup>. 둘째는 혈전색전성 합병증을 예방하는 것으로 항응고요법은 대개 불필요하나 혈전색전증의 임상적 증세가 있거나 혈액 과응고를 의미하는 검사실 소견들이 저명할때는 헤파린 투여를 고려하도록 되어 있다<sup>1)</sup>. 셋째는 2차적 합병증인 복수 및 흉수등을 완화시켜주는 것이다. 복수천자에 대해 Schenker등<sup>6)</sup>은 부주의한 천자로 인해 커져있는 난소 낭종들이 손상되어 복강내 출혈의 위험이 있다는 이유로 반대하기도 했으나 복수천자는 초음파의 도움하에 큰 위험성 없이 시행될수 있어 도입되어 효과적인 치료법으로 알려져 있다.

OHSS로 인한 호흡기계 장애로는 흉수, 무기폐, 폐혈관의 혈전 및 색전증 그리고 심한 경우 급성 호흡부전증 등을 야기할 수 있다. 흉수는 중증 OHSS중에서도 일부에서만 동반되는 것으로 알려져 있으며 특히 본 증례처럼 다량의 흉수를 동반한 증례보고는 매우 드문데 Levin등<sup>8)</sup>은 771명의 hMG/hCG 투여를 받은 환자중 3%에서 중증의 OHSS가 발생하였으며 이중 5명에서만 흉수를 동반했다고 한다. 더구나 5명중 1명만이 흉수천자를 시행해야 할 정도의 다량이었다고 나머지는 자연소실되었다고 했는데 이를 근거로 했

올때 hMG/hCG 투여를 받은 환자중 0.1%, 중증의 OHSS에서도 불과 4.5%만이 흉수천자가 필요할 정도의 흉수가 발생한다는 계산이 나온다. Bider등<sup>9)</sup>은 OHSS환자의 7.8%에서 복수 또는 흉수천자를 시행했는데 제거된 양은 평균 200~1400ml였다고 하며 본 증례처럼 13일동안 11,000ml의 흉수를 배액한 것은 매우 드문 증례로 생각된다. 특이한 경우로 복수없이 흉수만이 발생한 경우도 있는데, Jewelewicz등<sup>3)</sup>의 경우에는 흉수천자 없이도 자연소실되었으며 Kingsland등<sup>10)</sup>의 경우에는 전자의 경우와는 달리 호흡곤란으로 인해 흉수천자를 시행하여 총 3.5L의 흉수를 배액했다고 한다. 최근 Rinald등<sup>11)</sup>은 흉수 및 복수로 인해 심한 호흡곤란을 호소한 OHSS 환자에서 1L의 흉수천자를 시행하여 증상이 호전되었다가 4시간만에 다시 다량의 흉수가 재축적된 것을 확인하고 흉관삽입을 시행하였는데, 총 6.5L의 흉수가 배출되었다고 한다. 특히 주목해야 할점은 흉관삽입만으로도 다량의 복수가 동시에 제거되었는데 그들은 복수가 임파관을 통해 또는 횡격막의 미세열공을 통해 흉강내로 옮겨간 결과 흉수천자만으로도 복수가 효과적으로 제거되었을 것이라고 생각했으며, 흉수천자후 불과 4시간만에 다량의 흉수가 재축적되었다는 사실이 이를 뒷받침해준다. 이러한 사실은 반대로 복수천자만으로도 흉수가 감소되었다는 여러 보고들과 일맥상통하는 것이다. 결국 소량의 흉수가 발생했을 때는 대증요법 및 복수천자만으로도 치료가 가능하나 다량의 흉수로 인해 심한 호흡곤란이 있을 때는 반드시 반복적인 흉수천자나 처음부터 흉관 삽입이 필요할 것으로 생각된다.

OHSS에서의 흉수가 여출성인지 삼출성인지에 대한 여부는 거의 언급이 안되어 있는데 이는 OHSS 관련 문헌의 대부분이 산부인과 영역에서 다루어져 있는데 기인하는 것으로 생각되며 언급이 되어 있는 2증례를 살펴보면 여출성<sup>10)</sup>과 삼출성<sup>11)</sup>이 각각 1례씩 보고되고 있는데 저자들의 경우 삼출액에 모두 합당한 소견을 보였으며 Kingsland등<sup>10)</sup>도 주장한 바와 같이 흉수나 복수의 제거시 이들 체액내에 다량의 단백이 함유되어 있다는 사실을 주지하여야 한다고 한 것을

보면, OHSS에서의 흉수는 대체로 삼출액에 합당한 소견을 보이지 않을까 생각된다. 흉수의 발생 위치는 대부분 우측성이고 양측성인 경우도 대부분 우측에 더 많은 양의 흉수가 저류된 것을 고려할 때<sup>3, 8, 10, 11)</sup> OHSS에서의 흉수는 주로 우측성으로 발생되며 이는 아마도 우측의 횡격막 열공이 더 발달되어 있거나 크기 때문이 아닐까 생각된다.

OHSS 환자에서 급성 호흡부전증이 발생한 경우도 있는데 Levin등<sup>8)</sup>은 다량의 우측성 흉수가 발생한 환자에서 흉부 X선상 양측성으로 간질성 병변이 확대된 경우를 보고했으며 Zosmer등<sup>12)</sup>도 유사한 증례를 보고하였다. OHSS로 인한 사망은 1965년 Mozes등<sup>13)</sup>이 혈전색전증에 의해 사망한 1례를 보고한 이후로는 없는 듯 싶다. 1989년 Golan등<sup>14)</sup>이 WHO분류를 더욱 세분한 5단계 분류법에서 중증의 OHSS중 복수 및 흉수가 있는 경우를 grade 4, 혈액농축에 의한 혈액점성도 증가 및 혈액응고장애를 가장 심한 grade 5로 분류한 것도 혈전색전증이 OHSS의 가장 심하고 중독한 합병증임을 시사해주며 이에 대한 주의와 예방에 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

배란장애에 의한 불임증의 치료로 hMG/hCG등의 생식선 자극 호르몬을 이용한 배란 유도법이 많이 사용되는데 이의 가장 심각한 합병증으로 난소 과자극 증후군(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)이 드물게 발생될 수 있다. 이는 전신 모세혈관의 투과성 증가로 인해 체액 저류가 야기되어 부종 및 복수, 심한 경우 다량의 흉수 등으로 생명까지 위협할 수 있는 심각한 합병증으로 알려져 있다.

저자는 32세 여자환자에서 배란유도에 의한 불임치료를 목적으로 hMG 투여후 다량의 삼출성 흉수를 동반한 중증 난소과자극 증후군 1례를 경험하였고 흉관 삽입으로 10L 이상의 흉수를 제거하고 기타 대증요법을 통해 완치되었던 증례를 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 참 고 문 헌

1. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E : Ovarian hyperstimulation syndrome : an update review. *Obstet Gynecol Surv* **44** : 430, 1989
2. Schenker JG, Weinstein D : Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* **46** : 23, 1975
3. Bider D, Menashe Y, Oelsner G, Serr DM, Mashlach S, Ben-Rafael Z : Ovarian hyperstimulation syndrome due to exogenous gonadotrophin administration. *Acta Obstet Gynecol Scand* **68** : 511, 1989
4. WHO : WHO Technical Report Series, No. 514, Geneva, WHO 1976
5. Kingland C, Collins JV, Rizke B, Manson BA : Ovarian hyperstimulation presenting as acute hydrothorax after in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* **161** : 381, 1989
6. Koos RD : Angiogenesis in ovary. Abstracts of the Eric Ferstrome Symposium on Local Regulation of Ovarian Function. p31, Luund, Sweden, June 1991
7. Haning RV, Austin CW, Carlson IH, Kuzma DL, Shapiro SS, Zweibel WJ : Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estradiol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* **40** : 31, 1983
8. Kirshon B, Doody MC, Cotton DB, Gibbons W : Management of ovarian hyperstimulation syndrome with chlorpheniramine maleate, manitol and invasive hemodynamic monitoring. *Obstet Gynecol* **71** : 485, 1988
9. Insler V, Lunefeld B : Infertility male & female *2nd ed. p* 408, London, Churchill Livingstone, 1992
10. Jewelewicz R, Vande-Wiele RL : Acute hydrothorax as the only symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **21** : 1121, 1975
11. Levin MF, Kaplan BR, Hutton LC : Thoracic manifestations of ovarian hyperstimulation syndrome. *Can Assoc Radiol J* **46** : 23, 1995
12. Rinaldi ML, Spirtos NJ : Chest tube drainage of pleural effusion correcting abdominal ascites in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome : a case report. *Fertil Steril* **63(5)** : 1114, 1995
13. Zosmer A, Katz Z, Lancet M, Konichezky S, Schwartz-Shoham Z : Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* **47** : 524, 1987
14. Mozes M, Bogokowsky H, Anteby E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, Salomy M : Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human menopausal gonadotrophins. *Lancet* **2** : 1213, 1965