

# THE SUCCESSFUL CONSERVATIVE MANAGEMENT OF TUBAL PREGNANCY WITH POOR PROGNOSIS THROUGH ULTRASOUND-GUIDED INTRAAMNIONIC METHOTREXATE INJECTION: TWO CASE REPORTS

Sun Jung Hwang, MD, Soo Jeong Lee, MD, Sul Ah Kim, MD, Jeong In Choi, MD, Jong Chul Shin, MD, Sae Kyung Choi, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Ectopic pregnancy occurs in about 2% of pregnant women, and may seriously compromise women's health. Extra uterine implantation can occur anywhere along the reproductive tract with the most common implantation site in the fallopian tube. At early stages of presentation where the risk of rupture of a tubal pregnancy is minimal, medical therapy using methotrexate (MTX) given systemically or injected directly into the ectopic pregnancy is an option occasionally used with good results. In addition, ultrasound technology, particularly the introduction of high-resolution transvaginal probes, has been the driving force behind the revolutionary change towards conservative management strategies in ectopic pregnancy care. Tubal pregnancy can be successfully managed without surgical intervention through local injection of MTX. This treatment not only ablates the ectopic pregnancy but also preserves the salpinx without systemic side effect. In this report, we present two cases of tubal pregnancy which treated successfully with ultrasound-guided intraamniotic MTX injection.

**Keywords:** Ectopic pregnancy; Methotrexate; Interventional ultrasound

자궁외임신은 모성사망률과 이환율의 주요한 원인인자로, 전체 임신의 약 2% 정도를 차지하고 있다. 자궁외임신의 진단은 무월경과 함께 복통, 질출혈, 복부 압통과 같은 임상증상이 동반되는 경우에 의심하게 되며, 경질초음파 및 혈청 베타-사람 융모생식샘 자극호르몬(beta-human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)을 측정함으로써 보다 정확하게 진단할 수 있다. 지난 30년간 자궁외임신의 빈도는 증가하고 있으나, 최근 고해상도의 초음파의 발달과  $\beta$ -hCG의 정량적 측정 방법의 발달로 인해 자궁외임신을 초기에 정확하게 진단할 수 있게 됨에 따라, 자궁외임신에 의한 사망률은 감소하고 있다[1].

자궁외임신의 치료는 수술적 요법과 비수술적 요법으로 분류된다. 나팔관임신일 경우 수술적 요법으로 나팔관절제술(salpingectomy), 나팔관절개술(salpingotomy), 나팔관개구술(salpingostomy) 등을 시행한다. 그러나 나팔관절제술과 나팔관절개술 후 다음 임신에 대한 예후에 관하여는 논란이 많다. 비수술적 요법은 보존적 치료법 중 하나로, 현재까지 보편화된 치료방법으로는 methotrexate, misoprostol, mifepristone 등을 이용한 약물치료방법과 임신낭 또는 태아에 직접 염화칼륨(potassium chloride)이나 methotrexate를 주입하는 중재적 시술 방법들을 들 수 있다. 임신낭내에 약물을 직접 주입하는 국소적 약물치료

는 자궁경관 임신 시에 주로 사용되었던 방법으로 나팔관임신 시에도 가능한 보존적인 치료방법이다[2-4].

저자들은 methotrexate를 이용한 초음파 유도하 임신낭내 직접주입 후 성공적으로 치료된 나팔관임신을 2예 경험하였으므로, 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

Received: 2012.6.1. Revised: 2012.8.28. Accepted: 2012.9.6.

Corresponding author: Sae Kyung Choi, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-2813 Fax: +82-2-595-1549

E-mail: obgysk@catholic.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 © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

## 증례

### 1. 증례 1

**환자:** 이 O O, 26세

**산과력:** 0-0-2-0

**월경력:** 초경 13세, 월경주기는 30일로 규칙적이며 지속기간은 7일, 월경량은 보통이었고 생리통은 경하게 동반되었다.

**과거력:** 특이질병, 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염 등의 병력 및 음주, 흡연력은 없었다.

**가족력:** 특이 소견 없었다.

**주 소 및 현병력:** 무월경 7주 6일로 자가 시행한 임신반응검사서 양성으로 나타나, 개인 산부인과 의원을 방문하여 자궁외임신이 의심된다는 소견으로 검사 및 치료를 위해 전원되었다.

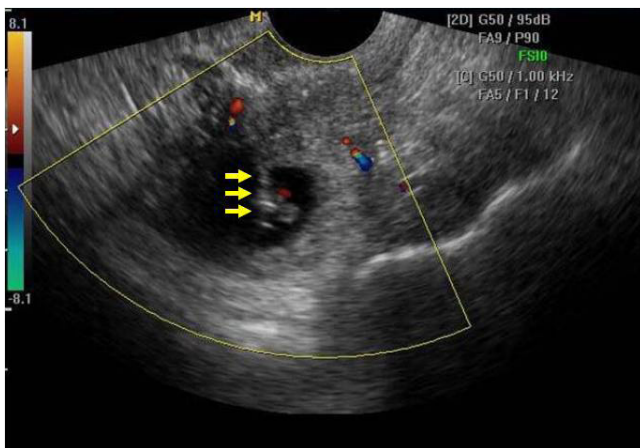
**이학적 소견:** 전신상태는 양호하였으며, 혈압 114/71 mm Hg, 맥박 88회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.3°C로 정상이었다. 미약한 하복부 통증이 있었으며 내진에서 자궁 및 양측 부속기에 촉진되는 병변은 없었

으며 질출혈 소견은 보이지 않았다.

**검사 소견:** 말초혈액검사상 혈색소 14.2 g/dL, 적혈구용적 40.6%, 백혈구 수 3,980/mm<sup>3</sup>, 혈소판 수 163,000/mm<sup>3</sup>이었으며, 소변검사, 신기능검사, 간기능검사, 혈중 칼슘 등의 전해질검사, 혈액응고검사, 흉부 X-선검사, 심전도검사 모두 정상이었다. 내원 당시  $\beta$ -hCG는 35,730 mIU/mL였다.

**초음파검사 소견:** 질식초음파검사서 자궁은 후굴되어 있었고 크기는 7.47×5.32 cm였으며 자궁내막의 두께는 2.0 cm였다. 자궁내막에 특이 소견 없이 좌측 나팔관내에 1.69×1.38 cm 크기의 임신낭 음영이 관찰되었고, 그 안에 0.66 cm의 태아가 관찰되었으며 심박동을 확인할 수 있었다. 양측 부속기에 이상 소견이나 더글라스와의 체액저류 소견은 관찰되지 않았다.

**치료 및 경과:** 질식초음파 유도하에 18 gauge 바늘을 임신낭에 삽입하고 임신낭액을 흡입한 후 methotrexate 50 mg을 주입하였고(Fig. 1), 시술 당시 생긴 합병증은 없었다. 치료 다음날 시행한 초음파에서 임신낭의 크기는 1.56×0.93 cm이었으며 태아 심박동은 관찰되지 않았다.  $\beta$ -hCG는 30,360 mIU/mL로 감소하였으며, 간헐적인 하복부 통증은 있었으나 경미한 정도이고 활력 징후 안정된 소견을 보여 퇴원 후 추적관찰하기로 하였다. 시술 2주 후 외래에서 시행한 시행한  $\beta$ -hCG는 7,640 mIU/mL로 감소하였으며 8주 후 정상화되었다. 외래 추적관찰 시 신체검사서 특이한 소견은 없었으며 초음파검사서도 정상 소견을 보였고 나팔관임신의 흔적을 찾을 수 없었다.



**Fig. 1.** Doppler ultrasound-guided intraamniotic methotrexate injection was done arrows.

### 2. 증례 2

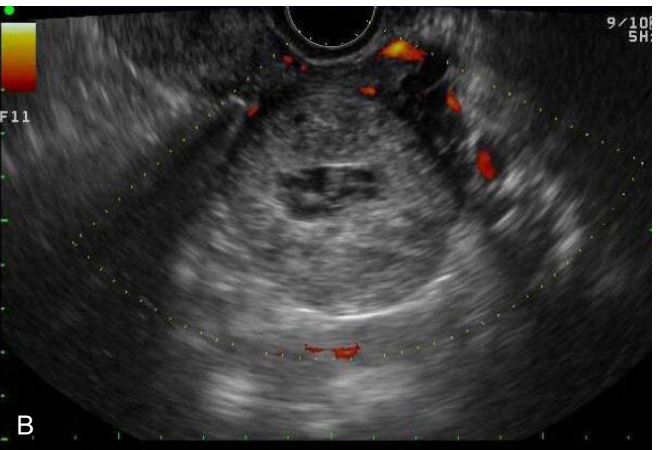
**환자:** 조 O O, 34세

**주 소:** 무월경 6주 4일

**산과력:** 0-0-2-0

**월경력:** 초경 13세, 월경주기는 28일로 규칙적이며 지속기간은 7일, 월경량은 보통이었고 생리통은 동반되지 않았다.

**과거력:** 특이질병, 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염 등의 병력 및 음주, 흡연력은 없었다.



**Fig. 2.** Transvaginal sonogram shows tubal pregnancy containing embryo before methotrexate injection (A) and collapsed G-sac after the procedure (B).

**가족력:** 특이 소견은 없었다.

**주소 및 현병력:** 무월경 7주 4일에 경도의 하복부 통증으로 본원 산부인과 외래에 내원하였으며, 자가 시행한 임신반응에서 양성 소견을 보였다.

**이학적 소견:** 전신상태는 양호하였으며, 내원 당시 혈압 109/63 mm Hg, 맥박 95회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6°C로 정상이었다. 내진 소견에서 좌측 하복부에 동통이 있었고, 질출혈은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 말초혈액검사상 혈색소 13.5 g/dL, 적혈구용적 39.8%, 백혈구 수 7,860/mm<sup>3</sup>, 혈소판 수 99,000/mm<sup>3</sup>였으며, 소변검사, 신기능검사, 간기능검사, 혈중칼슘 등의 전해질검사, 혈액응고검사, 심전도, 흉부 X-선검사 모두 정상이었다.  $\beta$ -hCG는 63,630 mIU/mL였다.

**초음파검사 소견:** 질식초음파검사서 자궁은 전굴되어 있었고 크기는 6.12×3.72 cm였으며 자궁내막의 두께는 1.14 cm였다. 좌측 나팔관내에 2.49×1.48 cm 크기의 임신낭 음영이 관찰되었고, 태아가 관찰되지 않았고 난황난만 관찰할 수 있었다. 그 외 양측 부속기에 이상 소견이나 더글라스와의 체액저류 소견은 관찰되지 않았다.

**치료 및 경과:** 자궁경부 전면부를 통해 임신낭내로 18 gauge 바늘을 질식초음파 유도하에 삽입하고 임신낭액을 흡입한 후 methotrexate 50 mg을 주입하였다. 시술 당시 생긴 합병증은 없었고, 다음 날 시행한  $\beta$ -hCG검사는 73,810 mIU/mL로 다소 증가하였으나, 초음파에서 임신낭의 크기가 2.29×0.61 cm으로 감소되었으며 더글라스와의 체액저류 소견은 보이지 않았다(Fig. 2). 환자 전신상태 양호하고, 질출혈 관찰되지 않아 퇴원하였다. 시술 1주 후 외래에서 시행한  $\beta$ -hCG는 21,070 mIU/mL이었으며 질식초음파검사서 임신낭의 크기는 1.14×0.72 cm으로 줄어든 양상이었다. 시술 12주 후 외래 추적관찰 시 초음파검사 및  $\beta$ -hCG 수치 모두 정상 소견을 보였다.

## 고 찰

수정란이 정상적으로 자궁강내에 착상하지 않는 것을 자궁외임신이라고 하며, 나팔관임신은 이 중 대부분인 95%를 차지하게 된다. 수정된 난자는 나팔관이 어느 부분이라도 착상 가능한데, 특히 난관의 팽대부에 착상되는 경우가 가장 많다. 자궁외임신의 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나 주로 골반염증성 질환, 자궁외임신의 기왕력, 감염이나 수술에 의한 나팔관손상, 불임의 과거력, 시험관임신 등이 그 유발인자로 거론되고 있다[5].

최근 20년에 걸친 질초음파와 혈청  $\beta$ -hCG 정량검사의 발달은 자궁외임신의 초기진단을 가능하게 하였으며, 그 영향으로 인해 보존적 치료방법들이 제시되어 왔다. 이 중 약물을 이용한 치료로 대표적인 것이 methotrexate의 국소적 또는 전신적 투여법이다. Methotrexate는 엽산 길항제로서 dehydrofolate reductase를 억제하여 DNA 합성과 세포 분열을 방해함으로써 영양막의 성장을 저해하는 역할을 한다. 엽산이 tetrahydro-folate로 환원되지 못하므로 핵산인 thymidilate, deoxyuridylate와 아미노산인 serine, methionine의 이동 및 합성을

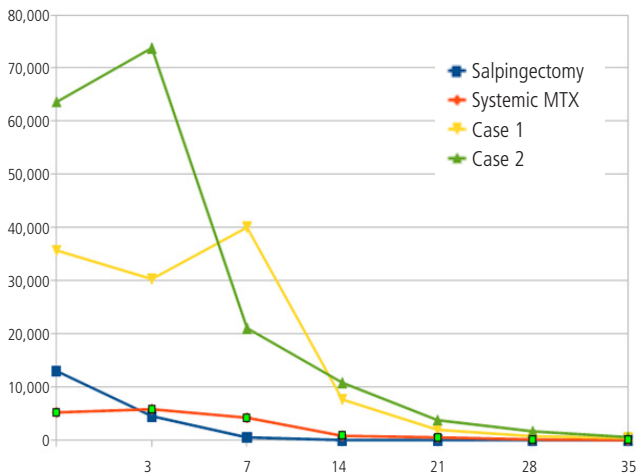
방해하여 선택적으로 융모 세포가 증식하지 못하도록 억제한다[6]. Methotrexate를 투여하는 방법은 국소적으로 자궁외임신낭에 주입하는 방법보다 전신적으로 근주하는 방법에 대한 보고가 많다[7]. 현재 사용되고 있는 methotrexate 근주 방법은 단회요법과 다회요법으로 분류할 수 있다. 단회요법은 체표면적에 따라 50 mg/m<sup>2</sup>를 1회 근주하는 방법이고, 다회요법은 methotrexate 1 mg/kg와 leucovorin 0.1 mg/kg를 번갈아 각 2회에서 4회까지 근주한다[8].

Methotrexate 근주는 자궁외임신, 특히 나팔관임신 시 성공적으로 사용되어 온 치료방법이다. 자궁외임신 시 사용하였을 때 자궁을 보존하는 성공률은 임신낭내 태아의 심박동 유무와 관계없이 임신 12주 미만의 크기일 경우 91%의 성공률을 보였다. 그러나 methotrexate의 전신적 투여 시에는 골수 억제, 급성 및 만성 간독성, 구내염, 탈모증, 폐섬유화증, 광과민성 등이 20%~30%까지 나타나며, 드물지만 치명적인 간질성 폐렴, 호중구감소증이 보고되기도 하였다[9,10].

이러한 한계점으로 인해 methotrexate를 이용한 국소치료가 도입되었고, 1987년 Feichtinger와 Kemeter [11]는 임신낭내 methotrexate의 국소 주입을 통한 치료에 대해 처음으로 보고하였다. 자궁외임신낭내 methotrexate의 직접 주입법은, 전신적 투여보다 효과적이고 그 치료시기가 짧으며, 부작용과 독성이 적다는 장점이 있다.

Nazac 등[12]은 비파열성 나팔관임신 시 methotrexate를 이용한 치료의 성공인자를 분석한 연구에서, methotrexate 50 mg/m<sup>2</sup>를 1회 근주한 경우보다 methotrexate 1 mg/kg를 국소적으로 주입한 경우 치료 성공률이 통계학적으로 유의하게 높은 것으로 보고하였다. Monteagudo 등[4]도 심박동이 있는 비파열성 자궁외임신 시 초음파 유도하에 시행된 약물치료에서, 자궁경관 임신뿐 아니라 나팔관임신 시 methotrexate 50 mg의 국소적 주입이 성공적인 치료효과를 보임을 보고하였다. Methotrexate의 국소 주입 시 50 mg/m<sup>2</sup> 또는 50 mg을 투여하게 되며, 본 연구에서 보고한 증례들에서는 임신낭내에 methotrexate 50 mg이 주입되었다.

본 증례에서는 임신낭내 배아의 심박동 또는 10,000 mIU/mL 이상의 높은 혈청  $\beta$ -hCG 수치로 인해 약물치료에 있어 불량한 예후를 가질 것으로 판단되는 나팔관임신에 methotrexate 국소주입법을 적용하였다. 1990년 Son 등[13]은 초음파 유도하 methotrexate 50 mg을 나팔관임신의 임신낭내에 주입한 4예를 보고하였는데,  $\beta$ -hCG의 최고 혈청치는 2,840~24,000 mIU/mL이었다. 반면, 2000년 Lee 등[14]은 비파열성 자궁외임신의 methotrexate 치료 연구에서 국소주입을 시행한 8예 중 심박동이 관찰된 나팔관임신 1예에서 혈청  $\beta$ -hCG의 지속적인 증가로 수술적 복강경을 시행하였으며, 그 외 기제왕절개반흔에 발생한 임신 및 자궁경관임신에서는 성공적인 methotrexate 국소주입치료를 시행하였다고 보고하였다. 이와 같이 임신낭내 배아의 심박동이 있거나 혈청  $\beta$ -hCG 수치가 높은 나팔관임신의 국소적 약물 치료방법에 있어서는 논란이 여지가 있는 상태이다. 그러나 본 증례에서는 비파열성 나팔관임신을 진단한 후 수술적 중재법이나 마취없이 초음파 유도하에 methotrexate의 국소적 주입을 시행하였고, 전신적인 methotrexate의 추가 투여 없이 치료에 성공하였다. 이는 나팔관임



**Fig. 3.** Comparison of serial serum beta-human chorionic gonadotropin concentration between salpingectomy, systemic methotrexate (MTX), and case 1, 2.

신 시 초음파 유도하 methotrexate의 임신낭내 국소주입이 주된 합병증 없이 환자의 생식력 또한 보존할 수 있는 비교적 안전하고 효과적인 치료방법이며, 전신적인 methotrexate주입 시 실패 가능성이 높은 예후인자를 가진 경우에도 수술적 치료를 대체할 수 있는 보존적 치료방법임을 제시하는 것이라 할 수 있다. 특히 전신적인 methotrexate 주입 시 혈청  $\beta$ -hCG의 변화속도와 비교하여 볼 때 단 1회의 주입만으로도 급격한 수치의 변화가 유도된다는 점도 의의가 있다고 하겠다(Fig. 3) [15].

자궁외임신은 지속적으로 증가하고 있는 질환이며, 그 대상이 대부분 가임기 여성이므로 이에 대한 보존적 치료 방법들이 매우 중요하다. 이 중 국소적 약물주입술은 보편적으로 사용되는 치료방법이 아니어서 이에 대한 전향적인 비교 연구가 부족하고, 가장 적절한 치료방법에 대한 지침이 아직 명확하지 않다. 그러므로 자궁외임신 시 약물 치료 방법에 대한 선별 대상과 methotrexate의 용량, 추적관찰의 기간 등을 결정하기 위해 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다. 또한 자궁외임신의 비수술적 처치에 대한 치료, 특히 국소요법에 대한 지침은 향후 추가적인 비교 연구가 필요하며, 이는 보다 더 체계화될 필요가 있다.

## References

1. Ankum WM, Hajenius PJ, Schrevel LS, Van der Veen F. Management of suspected ectopic pregnancy. Impact of new diagnostic tools in 686 consecutive cases. *J Reprod Med* 1996;41:724-8.
2. Verma U, Goharkhay N. Conservative management of cervical

ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91:671-4.

3. Sowter MC, Farquhar CM. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:289-93.
4. Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, Monda S, Timor-Tritsch IE. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:282-8.
5. Marchbanks PA, Annegers JF, Coulam CB, Strathy JH, Kurland LT. Risk factors for ectopic pregnancy. A population-based study. *JAMA* 1988;259:1823-7.
6. Sand PK, Stubblefield PA, Ory SJ. Methotrexate inhibition of normal trophoblasts in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:324-9.
7. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67:421-33.
8. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778-84.
9. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 1993;329:1174-81.
10. Isaacs JD Jr, McGehee RP, Cowan BD. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstet Gynecol* 1996;88:694-6.
11. Feichtinger W, Kemeter P. Conservative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and methotrexate injection. *Lancet* 1987;1:381-2.
12. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:181-5.
13. Son IP, Kim HS, Jung JY, Lee SJ, Park JM, Kwon HC, et al. Nonsurgical Mmanagement of unruptured tubal pregnancy with Intra-amnionic methotrexate. *Korean J Obstet Gynecol* 1990;33:948-53.
14. Lee HH, Choi YS, Kim SK, Lee EH, Min YS, Lee SH, et al. A clinical study of unruptured ectopic pregnancies with the treatment of systemic or local methotrexate injecton. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:616-24.
15. We JS, Kwak SH, Chung YJ, Choi SK, Choi JS, Ahn HY, et al. The comparison of beta-hCG levels according to treatment modalities in tubal pregnancy. *Korean J Perinatol* 2008;19:150-8.



## 약물치료의 예후가 불량한 나팔관임신에서의 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 주입법을 이용한 보존적 치료 2예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

황선정, 이수정, 김슬아, 최정인, 신종철, 최세경

자궁외임신은 전체 임신의 2% 정도에서 발생하게 되며 모성사망의 중요한 원인이다. 자궁외 여성생식기를 따라 모든 곳에서 임신낭의 착상이 가능하며, 그 중 자궁외임신이 가장 흔하게 발생하는 장소는 나팔관이다. 나팔관임신파열의 위험도가 낮은 초기에는 전신적 또는 국소적 methotrexate (MTX) 주입을 이용한 약물치료를 보존적 치료방법으로 고려할 수 있다. 특히, 최근 고해상도 초음파의 발달로 인해 질식초음파 유도하에 시행되는 약물의 국소적 주입요법이 가능해졌다. 나팔관임신에서 MTX의 국소적 주입을 시행할 경우 수술적 접근 없이 성공적으로 자궁외임신을 치료할 수 있을 뿐 아니라, 전신적 부작용 없이 나팔관을 보존할 수 있다는 장점이 있다. 저자들은 초음파 유도하 MTX 주입으로 성공적으로 치료된 나팔관임신을 경험한바 이를 보고하는 바이다.

**중심단어:** 자궁외임신, Methotrexate, 중재적 초음파