

체외 수정 기술(*in vitro* Fertilization) 후 발생한 내경 정맥혈전증(Internal Jugular Vein Thrombosis) 1예

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실, 심혈관 연구소

이상원 · 서혜선 · 길지훈 · 임세중 · 강석민 · 정남식

A Case of Internal Jugular Vein Thrombosis after *in vitro* Fertilization

Sang-Won Lee, MD, Hye-Sun Seo, MD, Jee-Hoon Ghil, MD,

Se-Joong Rim, MD, Seok-Min Kang, MD and Namsik Chung, MD

Cardiology Division, Cardiovascular Research Institute, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Severe clinical ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) may occur after ovarian stimulation with gonadotropins. A hypercoagulable state, a serious form of OHSS, is due to hemoconcentration as a result of a shifting of the intravascular fluid into the third space. Antiphospholipid syndrome is also a well-known hypercoagulable state, which manifests as an arterial or venous thrombosis and recurrent fetal loss. If OHSS, combined with a hypercoagulable state, such as antiphospholipid syndrome, develops, the potential of a thrombosis can be synergistically enhanced, creating a vicious cycle that results in serious thromboembolic complications. A 30-year-old woman, with an unusual right internal jugular venous thrombosis, occurring secondary to the development of OHSS and antiphospholipid syndrome, was treated. (Korean Circulation J 2004;34(2):214-219)

KEY WORDS : Venous thrombosis ; Ovarian hyperstimulation syndrome ; Antiphospholipid syndrome.

서론

과응고(hypercoagulable) 상태는 생리적 항응고제의 결핍 및 섬유 용해체계의 이상, 혈소판 응집기능의 비정상 등이 원인이 되어 발생하는 일련의 질환을 말한다. 젊은 여성에서의 과응고 상태는 Protein C, Protein S, 그리고 Antithrombin III 결핍 등과 같은 선천적 이상에 의해서 유발될 수도 있고, 다른 질환과 연관되어 이차적으로 발생할 수도 있는데, 그 중에서도 난소 과자

극 증후군(ovarian hyperstimulation syndrome)이나 항인지질증후군(antiphospholipid syndrome)은 과응고 상태를 유발할 수 있는 대표적인 질환으로 알려져 왔다.¹⁻⁴⁾ 난소 과자극 증후군은 배란 유도를 위한 성선 자극호르몬의 투여 후 나타나는 합병증으로 다양한 임상양상을 보이는데, 그 중에서 혈전증은 과응고 상태에 의한 가장 심각한 합병증 중 하나이다.⁵⁾ 난소 과자극 증후군에서의 과응고 상태는 모세혈관 투과성의 증가를 통해, 혈관 내 체액이 혈관 밖 이동에 따른 결과로 나타난 혈액농축에 의해서 유발되는 것으로, 동맥이나 정맥에서 모두에서 혈전을 형성할 수 있다.³⁾⁶⁾ 항인지질증후군은 동맥이나 정맥의 혈전증, 자연유산, 그리고 뇌경색 등과 같은 신경계 질환의 임상양상과 혈액 내 cardiolipin을 포함한 여러 인지질에 대한 항체, 또는 루푸스 항

논문접수일 : 2003년 5월 30일

심사완료일 : 2003년 7월 18일

교신저자 : 임세중, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실

전화 : (02) 361-7071 · 전송 : (02) 393-2041

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

응고인자를 포함하거나, 혈소판의 감소를 보이는 질환으로 정의된다.⁴⁾⁷⁾⁸⁾ 난소 과자극 증후군이 항인지질증후군과 동반되는 경우, 혈전 생성의 잠재성은 더욱 가속화되고, 지속적인 악순환을 거쳐, 매우 심각한 색전의 합병증을 초래할 수 있다.⁷⁾

본 저자들은 항인지질증후군을 동반한 난소 과자극 증후군에서 발생한 내경정맥 내 혈전 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 여자 30세.

주 소 : 체외 수정 시술 15일 후부터 발생한 우측 경부 동통 및 부종.

현병력 : 약 4년간의 불임으로, 첫 번째 자궁강 내 인공수정 및 체외 수정 시술을 시행받았고(HMG 225 IU × 8회, total 1800 IU), 시술 15일 후, 우측 경부 동통과 부종, 호흡곤란 및 복부 팽만감이 갑자기 발생하여, 시행한 두 경부 초음파상 우측 내경정맥에 혈전이 발견되었고, 흉막삼출액 및 복수 소견도 관찰되었다. 난소과자극 증후군 의심 하에, 네 차례의 복수천자 및 전해질 교정, 알부민 투여 등의 보존적 치료 후 정밀검사를 위해 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

신체진찰 소견 : 혈압은 120/60 mmHg, 맥박은 분당 80회, 분당 호흡수는 20회였으며 체온 36.2℃였다. 만성 병색을 보였으나, 의식은 명료하였고, 영양상태는 양호

하였다. 피부는 따뜻하고 건조하였으며, 피부발진은 관찰되지 않았다. 결막은 창백하지 않았고, 공막은 정상이었다. 우측 경부 정맥의 확장이 관찰되었으나 동통은 심하지 않았고, 정맥 주위로의 발열도 없었다. 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 들리지 않았으며, 호흡음은 정상이었다. 복부는 약간 확장되어 있었고, 장음은 감소되었으며, 하지의 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 일반 혈액 검사상, 백혈구 19,630/mm³ (다핵구 75%), Hb 9.1 g/dL, Hct 27.4%, 혈소판은 498,000/mm³로 백혈구 증다증과 빈혈 소견을 보였다. 일반 화학 검사상, BUN/Cr 7.7/0.5 mg/dL, Protein/Albumin 6.6/3.3 g/dL, AST/ALT 29/37 IU/L, Na/K/Cl/t-CO₂ 130.7/4.22/98.6/24.3 mmol/L, T. Chol/LDL-chol/HDL-chol/TG 267/181/85/152 mg/dL였고, 특수 혈액 검사상 PT 9.7 sec(100%, PT-INR 0.70), aPTT 30.9 sec로 연장된 소견은 관찰되지 않았다. 내원 2일째 시행한 특수 혈액 검사에서 thrombin time 120 sec(16~21 sec), D-Dimer는 positive였고, protein C(functional) 167%(70~130%), protein S(immunologic) 54%(70~130%), antithrombin III 73%(80~120%), Fibrinogen 435 mg/dL(200~400 mg/dL), FDP 1 : 2~8(positive, 5~20 ug/mL)였으며, 면역 혈청학 검사상 ANA는 1 : 40로 negative였고, lupus anticoagulant 활성도는 positive, anticardiolipin antibody는 negative였으며, ESR 36 mm/hr, CRP 0.998 mg/dL로 증가된 소견을 보였다. 이외에 VDRL은 음성이었고, rubella IgM, HbsAg은 음성이었

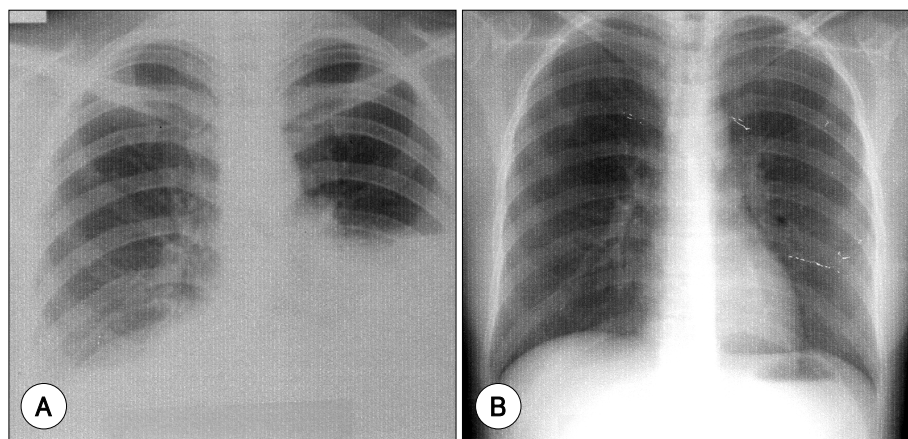


Fig. 1. A: chest X ray showed the massive bilateral pleural effusions (15 days after IVF). B: chest X ray showed no pleural effusion and no cardiomegaly (45 days after IVF).

으며, Anti HIV I/HIV II도 음성이었다.

심전도 및 흉부 X-선 소견 : 심전도 상 89회의 정상적인 동성 율동이었고, 시술 15일 후, 증상 발현 당시 시행한 단순 흉부 방사선 촬영상 양측 폐에 흉막삼출액 소견이 관찰되었으나, 시술 45일 후 입원당시에는 흉막삼출액은 관찰되지 않았다(Fig. 1A, B).

두경부 초음파 소견 : 우측 내경 정맥에 혈전이 발견되었고, 혈전은 원두정맥(brachiocephalic vein)의 원위 부까지 관찰되었으며, 이외의 다른 혈관에서 혈전의 증거는 없었다(Fig. 2).

사지 초음파소견 : 혈전은 관찰되지 않았다.

복부 초음파상 소견 : 증상 발현 당시 다량의 복수가 관찰되었으나, 입원 후 시행한 검사상 간이나 비장의 크

기는 정상이었고, 복수를 포함한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

산부인과 초음파 소견 : IUP 9주째의 쌍둥이가 관찰되었고, 9.06×5.31 cm 크기의 과자극된(overstimulated) 난소가 관찰되었다(Fig. 3A, B).

치료 및 경과 : 이상에서의 임상적 양상과 검사실 결과를 통해 항인지질증후군을 동반한 난소 과자극 증후군으로 진단하였고, 현재 증상 없이 외래에서 저 분자량 헤파린을 1 mg/kg 용량으로 하루에 두번 피하 주사하고 있으며, 80 mg의 저용량 아스피린을 하루에 한번 경구 투약하면서 추적 관찰 중이다.

고 찰

자궁강내 인공수정 및 체외 수정 시술은 성선 자극호르몬 방출호르몬(GnRH)을 이용하여 계획적으로 난포(ovarian follicle)를 자극하고, 난포의 수를 증가시키며, 난소의 크기 증가를 유도하여 인공적으로 배아를 착상시키는 일련의 방법이다. 최근 불임은 선진국에서 빈도가 점차 증가하는 문제로 대두되고 있으며, 영국에서는 1년에 약 2만명의 여성이 체외수정시술을 받고 있다고 알려져 있다.²⁾ 1960년대 이후로 체외수정시술에 따른 여러 가지 심각한 부작용에 대한 언급이 있어 왔으며, 여러 임상적인 증상들을 하나의 범주로 묶은 것이 난소 과자극 증후군이다.¹⁾ 난소 과자극 증후군은 배란유도에 따른 일련의 심각하고 생명을 위협할 수도 있는 합병증을 포함하며, 다양한 임상양상을 보이는데, 다낭종성(multicystic) 난소의 확대, 체중 증가, 다량의 혈관 밖으로의 체액의 이동, 상대적인 혈관 내 체액의 손실, 혈액 농축, 백혈구 증가, 췌장염, 그리고 전해질 이상 등의 일

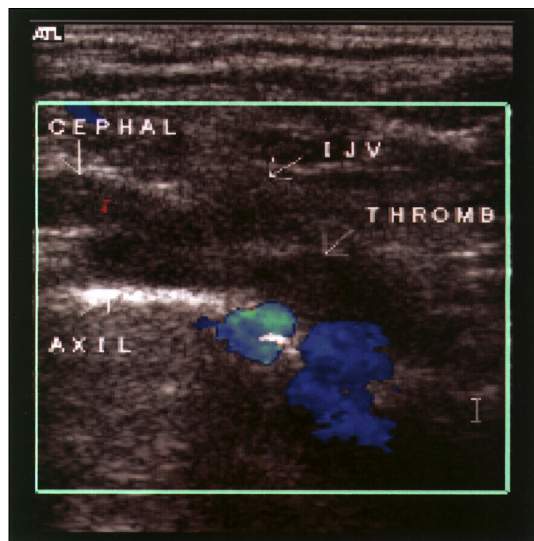


Fig. 2. Neck Doppler showed the thrombus in Rt. Internal jugular vein, which extended to the distal portion of right brachiocephalic vein.

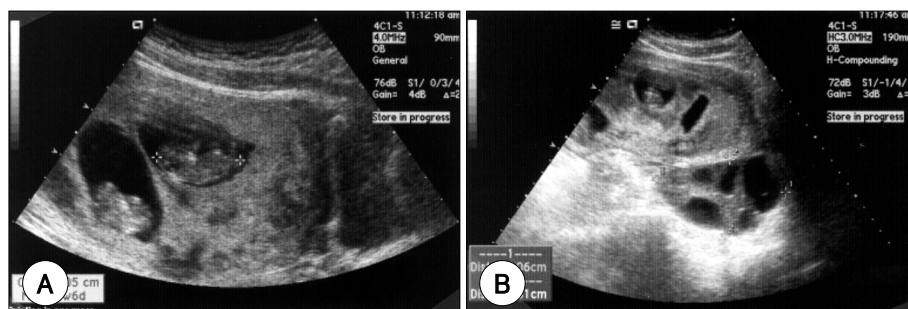


Fig. 3. A: gynecologic ultrasonography showed the twin, IUP at 9 weeks. B: gynecologic ultrasonography showed 9.06×5.31 cm sized hyperstimulated ovary (Rt. side).

반적인 양상에서부터, 드물지만, 혈전색전증, 저혈량성 쇼크, 간부전, 신부전, 및 성인성 호흡곤란 증후군 등의 생명을 위협할 수 있는 임상양상까지 나타날 수 있다.⁵⁾ Schenker와 Weinstein⁹⁾은 난소 과자극 증후군을 증상의 심각성에 따라 세 군으로 분류하였으며, 경증의 경우 8~23%, 중등도의 경우 0.005~7%, 중증의 경우 0.008~10% 정도의 발생율을 보인다고 하였다. 사망환자의 경우 500,000명 중 1명 정도의 비율로 발생하며, 주된 사망의 원인은 출혈, 혈전색전증, 그리고 저혈량성 쇼크로 보고되고 있다.²⁾ 난소 과자극 증후군의 위험인자로 35세 미만의 젊은 여성, 외존적 성향, 다낭성 난소 증후군, 성선 자극호르몬 방출호르몬의 투여 후, 급격한 난포호르몬(estradiol)의 증가(>3,500 pg/mL)나 15개 이상의 미숙 난포를 포함한 다낭포(multifollicular) 성장을 보이는 것 등이 보고되었다.³⁾¹⁰⁾ 본 증례의 경우, 상기 위험 인자 중, 성선 자극호르몬 방출호르몬의 투약과, 산부인과 초음파 상에서 수개의 난포를 형성한 과자극된 난소를 관찰할 수 있었다. 이러한 일련의 임상양상은 모세혈관에서 체액 투과성의 증가에 따른 결과로 나타나는데, 모세혈관의 투과성 증가에 따라 체액은 혈관 밖으로 이동하게 되어, 유효 혈액량의 감소에 따른 혈전의 형성, 쇼크, 폐노 등이 발생하게 되고, 상대적으로 증가된 세포 외 기질의 체액 유입에 따른, 부종 및 복수, 흉막삼출, 낭종의 형성 등이 나타나게 되며, 항상성 유지 기전에 따른 레닌-안지오텐신 체계 및 교감신경계의 항진을 초래할 수도 있다.³⁾⁶⁾ 모세혈관의 투과성의 증가에 기여하는 인자로서는 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- α , endothelin-1 등이 관여하는 것으로 알려져 있으며, 이중 혈중 VEGF의 농도는 난소 과자극 증후군의 발생이나 임상양상과 비례한다고 알려져 있다.¹¹⁾¹²⁾ 또한, 여러 임상양상 중, 본 증례에서와 같은 혈전의 형성은 특히, 난소 자극 후 난포호르몬의 급속한 상승과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있으나, 난포호르몬이 단독으로 난소 과자극 증후군의 발생여부를 미리 예측할 수 있는 예측인자로서의 역할이나 체외수정시술의 성공적 출산과는 상관성을 띠지 않는 것으로 보고되었다.¹³⁾ 임신부의 경우, 같은 연령의 비임신 여성에 비해 정맥 혈전증의 위험성이 약 5배 가량 높은 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 하지만, 임신부에서 나타나는 혈전의 경우, 태아에 의해서 커진 자궁이 혈관을 압박해서 발생하는 것으로 대개는, 하지에 잘 생기지만, 난소 과자극 증후군에서 나타나는 혈전은 하

지보다 상지나 경부에 잘 생기는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾ Stewart 등¹⁶⁾은 1964부터 1997년 사이에 체외 수정시술을 받은 후 혈전색전증이 발생한 54명의 환자 중 75%의 환자에서 동맥보다는 정맥에서 혈전이 발견되었고, 이중 60%의 환자에서는 상지, 뇌, 그리고 경부정맥을 침범한 것으로 보고하였다.¹⁴⁾

성선 자극호르몬의 투여에서부터 혈전의 생성까지의 평균 시간은 정맥의 경우 38일, 동맥의 경우 14일로, 정맥의 경우 더 오랜 관찰이 요구되며, 혈액응고기전은 증상 호전 후, 몇 주까지 지속될 수 있는 것으로 보고되었는데,³⁾¹⁴⁾ 본 예의 환자의 경우는 호르몬 투여 후 약 15일 후에 내경정맥 혈전에 의한 증상 발현이 있었다.

혈액응고 검사상 응고시간이 연장되었음에도 불구하고 임상적으로는 출혈성 경향보다는 동맥이나 정맥의 혈전증이나 자연유산을 특징으로 하는 항인지질 증후군은, 뇌졸중과 같은 여러 신경계 질환과 혈소판 감소증을 동반할 수 있으며, 혈청학적으로는 루프스 항응고인자나 anticardiolipin 항체의 존재가 특징적이다. 또한 이외에도 VDRL 생물학적 가양성 반응을 보이거나 항핵항체(ANA)가 양성인 경우가 많다고 알려져 있다.⁴⁾ 본 증례의 경우, 유산의 경험은 한번도 없었고 단지 4년간의 불임만 있었는데, 때로는 산모가 모르는 상황에서 자연유산이 발생하고 환자는 불임으로만 인식하는 경우도 보고된 바 있다.⁷⁾ 일반적으로 재발성 태아소실의 약 25%가 항인지질증후군 때문에 발생하는데, 항인지질증후군에서의 자연유산은 태반 혈관의 염증과 모체측 혈소판 감소증과 관련이 있으며, 원인으로 태반의 혈전이나 경색에 의한 것이 제일 많이 보고되고 있으나, 일부에서는 혈전증이 동반되지 않은 경우도 있으며, 산모의 혈액속에 있던 IgG anticardiolipin 항체가 태반을 통하여 태아에게 건너가 태아의 혈액응고 이상을 유발하여 자연유산을 발생한다는 주장도 있다.⁸⁾ 이외에, 자가면역항체 중, 루프스 항응고인자 양성인 환자에서 혈전증은 25~33%에서 발생하는 것에 비해, anticardiolipin 항체 양성 환자에서는 75% 이상에서 발생하는 것으로 알려졌다.¹⁷⁾ 난소 과자극 증후군이 항인지질증후군과 같은 과응고 상태와 동반되는 경우, 혈전 생성의 가능성은 더욱 커지게 되고, 지속적인 악순환을 거쳐, 매우 심각한 색전의 합병증을 초래할 수 있다.⁷⁾ 우리나라의 경우에도, Koo 등⁷⁾에 의해 항인지질증후군과 동반된 난소 과자극 증후군 환자에서의 뇌경색이 보고된 바 있고, 본 증례의

경우, 복수나 흉막삼출 등의 증상 및 혈전의 위치가 내경정맥이었던 점들로 미루어, 난소 과자극 증후군에 의한 혈전증이 일차적인 병리학적 원인이 되었고, 항인지질 증후군에 의해 가속화되었던 것으로 생각된다.

혈전증과 태아소실과는 병리 기전상 정비례할 것으로 예상되지만, 최근의 연구에 따르면, 과응고 상태가 더 심각했던 산모에서 태아소실의 정도가 더 적었던 흥미로운 보고도 있어, 과응고 상태와 체외수정시술의 결과(성공적인 출산)와는 꼭 일치한다고 할 수는 없다.⁵⁾¹⁸⁾ 따라서, 난소 과자극 증후군 및 항인지질증후군을 가진 환자의 경우에는 임신지속 및 혈전의 생성에 대한 지속적인 추적관찰과 약화여부를 미리 예측할 수 있는 예측인자에 대한 필요성도 요구되고 있는데, Rogolino 등⁵⁾의 연구에 따르면, 성공적인 출산을 한 군이, 태아소실 군에 비해 D-dimer와 thrombin-antithrombin complex의 값이 통계학적으로 유의하게 낮게 측정되었다고 보고하였다.

치료법으로는 최근 헤파린과 아스피린의 복합요법이 스테로이드나 아스피린의 단독요법에 비해 우수한 결과를 보여, 권장되는 추세이다.¹⁷⁾ 이러한 복합요법은 임신 초기에 성공적인 착상을 조장하고, 착상 후에 자궁-태반의 혈관계에 혈전의 생성을 억제할 수 있다. 저용량의 아스피린은 혈소판의 thromboxane의 생성을 억제함으로써 태반 혈관에 혈전증의 발생을 방지할 수 있으며, 헤파린의 경우에는, 이와는 다르게, 항인지질 항체가 합포체 형성(syncytialization)과, 초기 착상에 꼭 필요한 인지질에 의해 유도되는 탈락막 반응을 방지함으로써 임신유지에 도움을 줄 수 있다. Allahbadia 등¹⁷⁾은 이 복합요법을 통해, 79.31%의 성공적인 출산율을 보고하였다. 본 증례에서도 저분자량 헤파린과 저용량의 아스피린을 투약하였고, 현재 특별한 증상없이 외래 추적관찰 중이다.

요 약

난소 과자극 증후군은 배란 유도를 위한 성선 자극호르몬 제제의 투여 후 발생할 수 있는 가장 심각한 합병증으로 다양한 임상 양상을 보이는데, 혈전증은 과응고 상태에 의한 심각한 합병증 중 하나이다. 난소 과자극 증후군이 항인지질증후군과 같은 과응고 상태와 동반되는 경우, 혈전 생성의 가능성은 더욱 커지게 되고, 매우

심각한 색전의 합병증을 초래할 수 있다. 본 증례에서는 난소 과자극 증후군과 항인지질 증후군을 동시에 진단 받은 환자에서 내경 정맥 혈전을 관찰할 수 있었다.

중심 단어 : 정맥 혈전증 ; 난소 과자극 증후군 ; 항인지질 증후군.

REFERENCES

- 1) Schenker JG. *Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85:13-20.
- 2) Davis AJ, Pandher GK, Masson GM, Sheron N. *A severe case of ovarian hyperstimulation syndrome with liver dysfunction and malnutrition. Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:779-82.
- 3) Belaen B, Geerinckx K, Vergauwe P, Thys J. *Internal jugular vein thrombosis after ovarian stimulation. Hum Reprod* 2001;16:510-2.
- 4) Lee JH, Park SY, Kye KC, Shin HC, Yang SH, Kim BK, Kim NK. *Antiphospholipid syndrome. Korean J Intern Med* 1994;47:387-94.
- 5) Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF, Prisco D, Abbate R. *Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome. Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:277-82.
- 6) Arya R, Shehata HA, Patel RK, Sahu S, Rajasingam D, Harrington KF, Nelson-Piercy C, Parsons JH. *Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. Br J Haematol* 2001;115:153-5.
- 7) Koo EJ, Rha JH, Lee BI, Kim MO, Ha CK. *A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome. J Korean Med Sci* 2002;17:574-6.
- 8) Lee WC, Lee SB, Kim YM, Hong JH, Seong EY, Park SM, Kwak IS, Rha HY. *Clinical significance of antiphospholipid syndrome. Korean J Intern Med* 1998;55:325-33.
- 9) Schenker JG, Weinstein D. *Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. Fertil Steril* 1978;30:255-68.
- 10) Orvieto R. *Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: challenging the estradiol mythos. Hum Reprod* 2003;18:665-7.
- 11) Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A. *Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockad. Endocrinology* 2002;143:4339-48.
- 12) Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohi J, Simon C, Pellicer A. *The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Mol Hum Reprod* 2002;8:409-18.
- 13) Thomas K, Searle T, Quinn A, Wood S, Lewis-Jones I, Kingsland C. *The value of routine estradiol monitoring in assisted conception cycles. Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:551-4.
- 14) Thomas RV, Reid W, Perry DJ. *Internal jugular vein thrombosis following in-vitro fertilization in a woman with protein S deficiency and heterozygosity for prothrombin 3' UTR*

- mutation, despite anticoagulation with heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:487-9.
- 15) Moutos DM, Miller MM, Mahadevan MM. Bilateral internal jugular venous thrombosis complicating severe ovarian hyperstimulation syndrome after prophylactic albumin administration. *Fertil Steril* 1997;68:174-6.
 - 16) Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997;12:2167-73.
 - 17) Allahbadia GN, Allahbadia SG. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion: the incredible cure. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:82-90.
 - 18) Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mordechai E, Ron-Ei R. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:107-10.