

제외수정기술 후 이배체성 부분포상기태와 동반된 쌍태임신 1예

전북대학교 의학전문대학원 산부인과학교실¹, 의과학연구소²

김은경¹ · 정영주^{1,2}

Twin pregnancy with diploid partial hydatidiform mole and coexisting fetuses following *in vitro* fertilization and embryo transfer: A case report

Eun-Kyoung Kim, M.D.¹, Young-Ju Jeong, M.D.^{1,2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Research Institute of Clinical Medicine,
Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

A 24-year-old woman, gravida 1, para 0, was referred to our hospital at 14 weeks of gestation due to suspected twin pregnancy with hydatidiform mole and coexisting fetuses. The present pregnancy was achieved following *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). Ultrasound examinations at 14 weeks 3 days of gestation revealed a live fetus appropriate for assigned gestational age with a normal-looking placenta and a dead fetus with an additional echogenic mass resembling molar placenta. The patient was planned to take amniocentesis for chromosomal analysis. However, regular uterine contraction was developed and spontaneous expulsion was occurred at 14 weeks 4 days of gestation. Chromosomal analysis of twin pregnancy using normal and molar placental tissues revealed normal karyotype with 46,XY, 46,XX, respectively. Follow-up showed no progression to persistent gestational trophoblastic disease. We present a twin pregnancy with diploid partial hydatidiform mole and coexisting fetuses that occurred following IVF-ET, which was aborted spontaneously.

Key Words: Diploid, *In vitro* fertilization and embryo transfer, Partial hydatidiform mole, Twin pregnancy, Ultrasonography

포상기태 (hydatidiform mole)는 융모의 수종성 변성과 영양막 (trophoblast)의 과증식을 특징으로 하는 비정상적인 임신으로, 임신성 융모상피종양 (gestational trophoblastic tumor)으로 이행될 수 있는 질환이다.¹ 포상기태는 형태학적, 조직학적, 세포유전학적으로 완전포상기태와 부분포상기태로 구분된다.^{2,3} 완전포상기태는 융모의 수종성 변성

이 전반적으로 나타나고 영양막의 과증식이 뚜렷하며, 융모막융모의 조개모양변화 (scalloping of chorionic villi)나 영양배엽 실질의 침투 (trophoblastic stromal inclusions)가 존재하지 않으며, 배아 또는 태아 조직이 없다. 세포유전학적으로 이배체성이고 이배체 모두 부계기원인 XX 혹은 XY로 구성된다. 반면 부분 포상기태는 융모의 수종성 변성이 부분적으로 나타나고 영양막의 과증식이 뚜렷하지 않으며, 융모막융모의 조개모양변화나 영양배엽 실질의 침투가 존재하며, 그리고 배아 혹은 태아조직을 확인할 수 있다. 부분포상기태는 대부분이 삼배체성 (triploid)

접 수 일 : 2010. 3. 3.
채 택 일 : 2010. 3. 25.
교신저자 : 정영주
E-mail : yjjeong@jbnu.ac.kr

으로 부과된 염색체는 부계 혹은 모계로부터 기원한다.

최근 불임증 치료를 위한 보조생식술에 의해 다태임신이 증가하고 있으나, 포상기태와 동반된 쌍태임신은 매우 드물게 발생한다.⁴ 특히 부분포상기태와 동반된 쌍태임신은 전 세계적으로 몇 예만 보고될 정도로 매우 드문 질환이다.⁵⁻⁸

저자들은 최근 체외수정 시술 후 이배체성 부분포상기태를 동반한 쌍태임신 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 O 원, 24세

산과력: 0-0-1-0으로 한 번의 임신중절술이 있었다.

월경력: 초경은 16세에 있었고, 월경주기는 29일로 규칙적이었다. 지속기간은 5일이었고 양은 중증도였고 월경통은 없었다.

가족력: 임신부는 불완전골형성증 (osteogenesis imperfecta) 환자였으나, 배우자는 선천성 기형 및 유전성 질환 등의 특이사항은 없었다.

과거력: 내외과적 질환 및 약물 복용에 대해 특이사항은 없었다.

현병력: 상기 임신부는 타 병원에서 체외수정과 배아이식으로 임신되었으며, 임신 14주에 시행한 산전 초음파검

사에서 포상기태와 동반된 쌍태임신이 의심되어 본원으로 전원되었다.

초음파 소견: 쌍태아 1의 양두정경은 2.86 cm (15주 1일), 대퇴골 길이는 1.24 cm (13주 5일)로 임신주수와 거의 합당하였고 태아 심박동은 158회/min로 정상범위였다. 자궁후벽에 위치한 태반은 정상적인 모습이었고, 태아에 특이사항은 없었다.

쌍태아 2의 양두정경은 2.27 cm (13주 5일), 대퇴골 길이는 0.93 cm (12주 6일)였고 태아 심박동은 없었다. 태아의 전복벽에 배꼽탈장으로 보이는 이상소견이 있었다. 자궁의 앞쪽 벽에 위치한 태반에 다양한 크기의 수많은 낭종들이 확인되었다 (Fig. 1).

경과 및 처치: 부분포상기태와 동반된 쌍태임신으로 의심한 후 임신부와 보호자에게 자연유산, 전자간증, 갑상선 기능항진증, 자궁내 태아사망, 조기진통, 지속성 임신성 용모종양 (persistent gestational trophoblastic tumor) 등 발생할 수 있는 합병증에 대해 자세한 설명을 하였다. 임신부와 남편은 임신 유지를 원하였고, 임신 16~17주경에 태아 핵형검사를 위해 양수천자술을 시행하기로 하였다. 그러나 임신 14주 4일에 심한 질출혈과 자궁수축이 발생하여 본원 산과병동으로 입원하였다.

이학적 소견: 입원 당시 임신부는 신장 134 cm, 몸무게 44 kg, 불완전골형성증 상태였다. 혈압 120/80 mm Hg, 맥박 80회/분, 체온 36.5℃였고, 골반검사에서 자궁경부

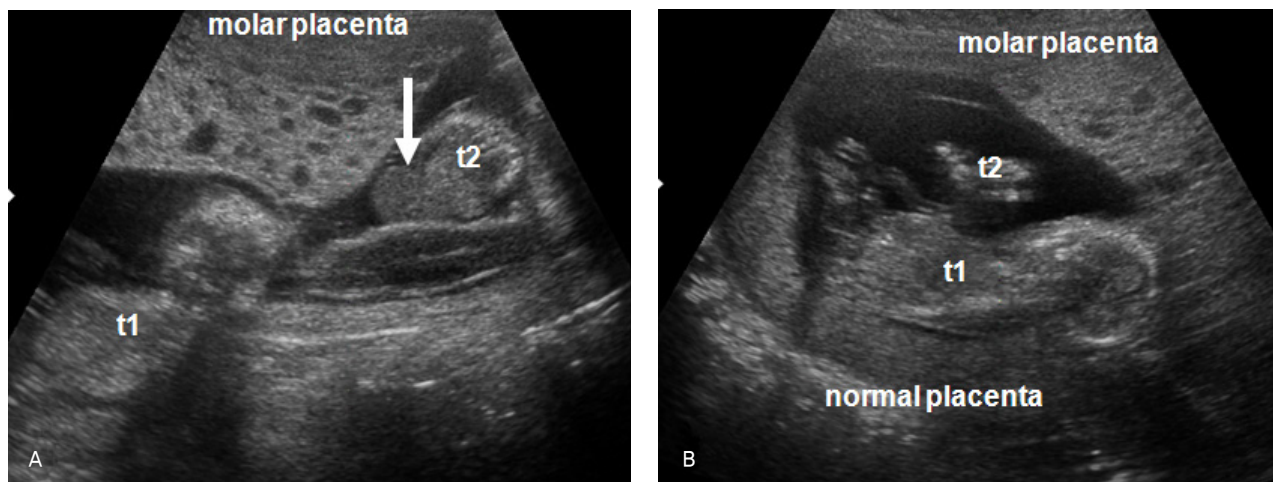


Fig. 1. Transabdominal ultrasonographic findings at 14 weeks 3 days of gestation. (A) A uterus contains diffuse multiple hypoechoic cysts. An omphalocele (arrow) is seen. (B) A coexisted live fetus with normal placenta is seen in the uterus. t1: twin 1, t2: twin 2.

는 3 cm 개대, 2분 간격의 자궁수축이 있었다.

검사 소견: 혈액검사 소견은 백혈구 9,200/ μ L, 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 300,000/ μ L, 출혈 및 혈액응고 시간은 정상이었다. 소변검사, 간기능검사, 심전도, 흉부 방사선 검사는 정상소견이었으며, 갑상선기능검사는 free T4가 11.8 pmol/L (정상치, 12~22), TSH는 0.315 uU/mL (정상치, 0.27~4.2)이었다. 산모의 혈액형은 Rh 양성 AB형이었다.

분만시 육안 소견: 분만 당시 임신주수는 14주 4일이었다. 정상 발육을 보인 쌍태아 1은 전체적으로 약간의 전신 부종 이외에 태아기형은 없었다. 쌍태아 2는 복벽에 제대 탈장을 보였다 (Fig. 2).

부검 소견: 쌍태아 1은 체중 80 g, 머리-엉덩길이가 13.6 cm, 외부 모습은 정상이었으며 외부 성기는 남성형이었다. 내부장기도 정상소견이었으며 성선 (gonad)이 골반강 내에 있었다. 쌍태아 2는 체중 60 g, 머리-엉덩길이가 12.4 cm, 외부모습은 제대탈장을 통해 간이 탈장되어 과사된 소견을 보였다. 다른 내부 장기는 특이사항이 없었다.

태반의 육안 및 현미경 소견: 쌍태아 1의 태반은 육안적으로 정상 용모 조직이 확인되었고 현미경 소견도 정상적인 태반의 형태를 보였다. 쌍태아 2의 태반은 육안적으로 다양한 크기 (최대 21×18 mm)의 수많은 수포가 관찰되었다. 현미경 소견으로는 용모의 수종성 변성과 정상 용모가 확인되었고, 용모막용모의 조개모양변화와 경도의 영양막 과증식 (trophoblast hyperplasia)을 보여 부분포상

기태에 합당한 소견이었다 (Fig. 3).

세포유전학적 검사 소견: 쌍태아 1과 쌍태아 2의 태반 조직을 배양하였고 결과는 각각 46,XY, 46,XX였다.

분만 후 경과: 자연유산 전 임신 14주 3일에 검사한 임신부 혈청 인간 융모생식샘자극호르몬 (β -hCG)은 163,502 mIU/mL이었다. 유산 후 4일째 3, 970 mIU/mL으로 감소하였고, 유산 후 5일째 특이한 합병증 없이 퇴원하였다. 유산 후 11일째 임신부 혈청 β -hCG는 325 mIU/mL으로 감소하였고, 유산 후 49일째는 5.15 mIU/mL로 거의 정상 수준으로 감소하였다. 유산 후 12주와 29주째 시행한 검사는 정상수치로 유지되었다 (Fig. 4). 임신부는 현재 12개월째 추적검사에서 지속성 임신성 용모종양의 근거는 없다.

고 찰

포상기태임신과 동반된 쌍태임신의 발생빈도는 22,000~100,000임신 중 1예로 드물게 발생한다.⁹ 이와 관련하여 지금까지 국내에서 보고된 증례는 총 9예였는데, 이중 부분포상기태는 2예로 완전포상기태 7예에 비해 발생빈도가 훨씬 적었다. 특히 본 증례와 같이 체외수정시술 후에 발생하고, 부분포상기태와 동반된 쌍태임신은 매우 드물어서, 저자들이 아는 바로는 국내외적으로 몇 예에 불과하다.⁷ 최근 불임증 치료를 위한 보조생식술에 의해 다태임신이 증가하고 있으나 체외수정시술 후 포상기태 발생은 흔하지 않은데, 아직까지 그 원인이 정확하게 밝혀진 것은 없다.⁴ 물론 체외수정시술에서도 불활성화된 난소에 이배체성 정자가 수정되거나, 반수체 정자가 복제되어 완전포상기태가 발생할 수 있다. 체외수정시술 후 부분포상기태는 완전포상기태에 비해 훨씬 발생빈도가 낮는데, 그 이유는 세포질내 정자주입술 (intracytoplasmic sperm injection)은 두 개의 정자에 의한 수정을 감소시킬 수 있고, 또한 수정을 확인하기 위한 과정에서 삼배체성 배아로 전환되는 가능성을 현저히 줄일 수 있기 때문이라 하였다.⁴

포상기태의 산전 진단에 있어서 초음파검사는 매우 유용한 진단방법이며, 최근 해상력의 향상으로 전형적인 임상증상이 나타나기 전인 임신 제 1삼분기에도 초음파검사에 의해 진단이 가능하게 되었다. 초음파검사에 의한 진단율은 진단 당시 재태연령과 포상기태 유형에 따라 차이가 있는데 임신 제 1삼분기에 완전포상기태는 58~79%, 부분



Fig. 2. Postmortem photograph. Ruptured omphalocele (arrow) is seen. t1: twin 1, t2: twin 2.

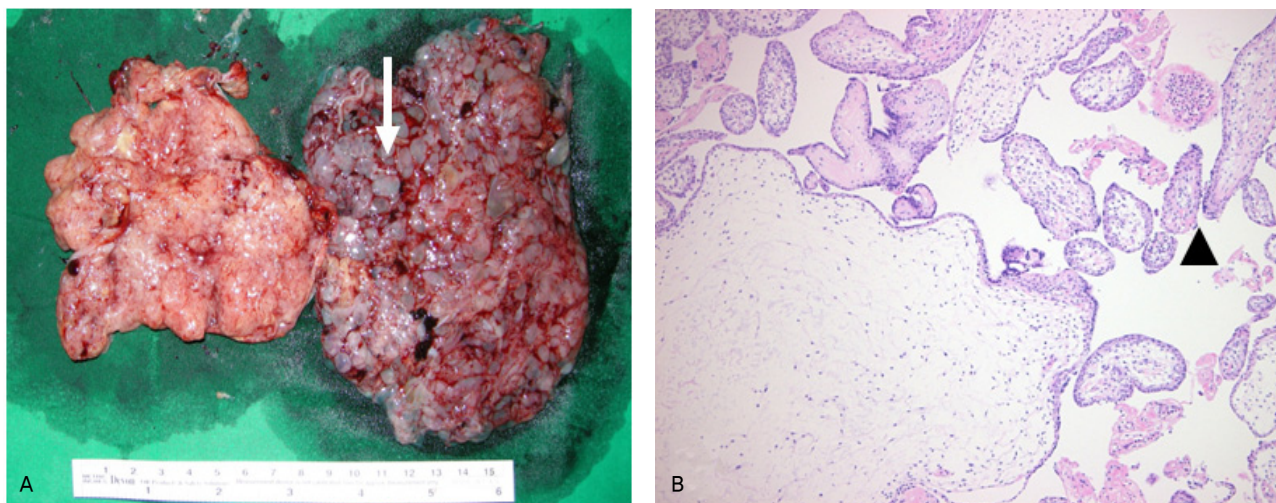


Fig. 3. Pathologic findings. (A) Gross picture of the molar placenta (arrow) showing a diffuse cluster of molar vesicles. (B) Microscopic picture of the molar placenta showing an admixture of normal villi (arrow head) and molar villi displaying scalloped outlines (H&E stain, $\times 100$).

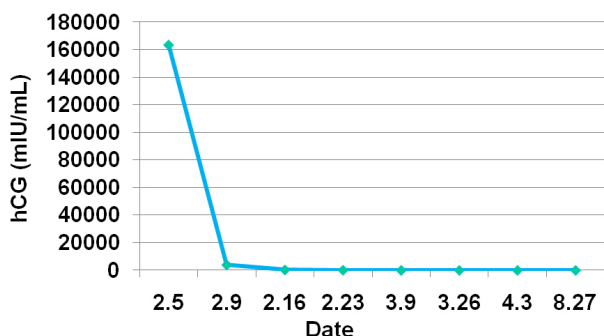


Fig. 4. The course of β -hCG levels after spontaneous abortion.

포상기태는 29~41%이고, 임신 제 1삼분기 포상기태의 총 진단율은 33~44% 정도이다.^{10,11}

완전 포상기태와 동반된 쌍태임신은 초음파검사에서 수많은 반향성을 보이는 눈보라 (snowstorm) 모양의 태반과 정상 태반을 확인할 수 있으며, 임신 12~14주경에는 정확히 진단할 수 있다.¹² 부분포상기태와 동반된 쌍태임신은 두 명의 태아를 확인할 수 있고, 하나는 구조적으로 정상이나 다른 하나는 대개 삼배체성이어서 선천기형과 자궁내 발육부전이 있다. 흔히 동반되는 기형으로는 합지증, 뇌실 확장증, 심장기형, 소악증 등이다. 부분포상기태와 동반된 쌍태임신은 완전포상기태에 비해 좀 늦은 임신 15~20주에 대부분 진단된다. 본 증례는 임신 14주 3일에 시행한 초음파검사에서 자궁 전벽에 위치한 태반에 다양한 크기의 많

은 수종이 태반 전반에 퍼져 있었으며, 자궁후벽에 위치한 태반은 정상소견이었다. 이와 더불어 양막강내에 각각의 태아가 확인되어 부분포상기태와 동반된 쌍태임신으로 의심할 수 있었다.

포상기태의 최종적인 진단은 조직학적인 소견에 의해 이루어진다. 그러나 조직학적 소견에 의한 진단도 임신초기 완전포상기태는 형태학적 특징이 뚜렷하지 않을 수 있어 부분포상기태나 수포성 유산 (hydropic abortion)으로 진단될 수 있다. 또한 생존태아를 동반한 완전포상기태는 부분포상기태로 진단될 수 있다. 포상기태의 조직학적 진단이 어렵거나 확실하지 않은 경우, 세포유전학적으로 대부분의 완전포상기태는 이배체성, 부분포상기태는 삼배체성이므로 핵형분석을 하거나, 완전포상기태는 부계의 유전물질만 있으므로 분자유전학적 검사로 DNA 다형성 분석을 하면 정확한 감별 진단을 하는 데 도움을 줄 수 있다.

한편, 부분포상기태이면서 세포유전학적으로 이배체성인 경우는 비교적 드물게 발생한다. 이배체성 부분포상기태의 가능한 원인은 부계 염색체 중 결정부위 (critical region)의 복제 (duplication)이며, 그 결과 태반은 포상기태이지만 태아는 정상이라고 하였다.¹³ Szulman과 Surti³는 이러한 이배체성 부분포상기태는 완전포상기태와 부분포상기태와는 다른 부류의 포상기태로, 완전포상기태와 부분포상기태의 두 가지 형태학적 특징을 보일 수 있다고 하

였다. 본 증례도 포상기태의 육안소견은 용모의 수종성 변성이 전반적으로 보였으나, 현미경 소견에서 정상 용모가 확인되었고, 영양막의 과증식도 심하지 않은 특징을 보였다. 자연유산 후 포상기태 조직을 이용한 핵형분석에서 이배체성 (46, XX)으로 확인되었다.

포상기태와 동반된 쌍태임신은 전통적으로 임신의 조기 종결이 권유되었지만, 본 증례와 같이 어렵게 체외수정시술에 의해 임신이 된 경우 임신유지를 강력히 원하게 된다. 포상기태와 생존태아가 공존할 경우 임신의 관리는 질출혈, 태아사망, 전자간증, 그리고 지속성 임신성 용모종양 등의 합병증 때문에 매우 어렵다. Vejerslev¹⁴는 포상기태와 생존태아가 공존한 임신에서 질출혈과 전자간증이 각각 53%, 35%가 동반되었고, 이로 인해 각각 17%, 15%에서 임신이 종결되었다고 하였다. 본 증례도 임신유지를 결정하였으나 심한 질출혈과 자궁수축으로 인해 자연유산이 되었다. 지속성 임신성 용모종양은 완전포상기태의 경우 약 15%, 부분 포상기태는 2~4% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 완전포상기태와 동반된 쌍태임신의 경우, Sebire 등¹⁶은 지속성 임신성 용모종양 위험도에 차이가 없다고 하였으나, Steller 등⁹은 이보다 훨씬 높은 55%로 보고하여 큰 차이를 보이고 있다.

부분포상기태 제거 후 염색체 핵형에 따른 지속성 임신

성 용모종양 발생 빈도에 대해서도 아직 명확하게 밝혀진 것은 없다. Jainiaux¹⁷는 지속성 임신성 용모종양의 대부분은 부과된 염색체가 부계기원인 삼배체성에서 발생한다고 하였다. Lage 등¹⁸도 지속성 임신성 용모종양이 발생된 13예 중 대부분은 (85%) 삼배체성이고, 모두 단일 항암요법에 의해 완치되었다고 하였다. 다만 이배체성인 경우 단일 항암요법에 민감도가 떨어져, 추가적인 항암요법이 필요하다고 하였다. 이와 반대로 Davis 등¹⁹은 35예의 부분포상기태에서 삼배체성에서는 지속성 임신성 용모종양 발생은 없었으나, 이배체성은 20%에서 지속성 임신성 용모종양이 발생하였다고 하였다. Teng와 Ballon²⁰도 3예의 부분포상기태에서 지속성 임신성 용모종양이 발생하였는데 모두 이배체성이었다고 보고하였다. 따라서 이배체성 부분포상기태가 지속성 임신성 용모종양 발생에 미치는 영향을 평가하기 위해서는 향후 더 많은 증례들을 대상으로 한 연구가 시행되어야 한다.

결론적으로, 저자들은 부분포상기태와 동반된 쌍태임신에서 심한 질출혈과 자궁수축으로 자연유산된 후, 태반을 이용한 조직학적 검사와 핵형분석을 통하여 이배체성 부분포상기태임을 확인하였고, 12개월째 추적검사에서 지속성 임신성 용모종양의 증거가 없는 증례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC. Histopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 69-77.
2. Vassilakos P, Rietton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 167-70.
3. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 665-71.
4. Fluker MR, Yuzpe AA. Partial hydatidiform mole following transfer of a cryopreserved-thawed blastocyst. *Fertil Steril* 2000; 74: 828-9.
5. Moon IK, Seo HS, Shin HM, Chun GH, Ahn YJ, Song HY, et al. A case of advanced twin pregnancy with partial hydatidiform mole. *Korean J Obstet Gynecol* 1996; 39: 201-5.
6. Chu W, Chapman J, Persons DL, Fan F. Twin pregnancy with partial hydatidiform mole and coexistent fetus. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1305-6.
7. Lee YK, Sung HS, Hong JS, Shim SS, Park JS, Jun JK, et al. A case of partial hydatidiform mole with coexisting twin pregnancy following *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Korean J Obstet Gynecol* 2004; 47: 1586-90.
8. Ingec M, Borekci B, Altas S, Kadanali S. Twin pregnancy with partial hydatidiform mole and coexistent normal fetus. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 379-80.
9. Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, Lage JM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Clinical features of multiple conception with partial or complete molar pregnancy and coexisting fetuses. *J Reprod Med* 1994; 39: 147-54.
10. Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 662-5.
11. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 56-60.
12. Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 2005; 25: 772-6.
13. Feinberg RF, Lockwood CJ, Salafia C, Hobbins JC. Sonographic diagnosis of a pregnancy with a diffuse hydatidiform mole and coexistent 46,XX fetus: a case report. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 485-8.
14. Vejerslev LO. Clinical management and diagnostic possibilities in hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46: 577-88.
15. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS, editor. *Berek & Novak's Gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1588.

16. Sebire NJ, Fokkett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002; 359: 2165-6.
17. Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta* 1999; 20: 379-88.
18. Lage JM, Berkowitz RS, Rice LW, Goldstein DP, Bernstein MR, Weinberg DS. Flow cytometric analysis of DNA content in partial hydatidiform moles with persistent gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 111-5.
19. Davis JR, Kerrigan DP, Way DL, Weiner SA. Partial hydatidiform moles: deoxyribonucleic acid content and course. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 969-73.
20. Teng NN, Ballon SC. Partial hydatidiform mole with diploid karyotype: report of three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 961-4.

= 국문초록 =

24세 미분만부가 체외수정에 의해 임신이 된 후 임신 14주에 시행한 산전 초음파 검사에서 포상기태와 동반된 쌍태임신으로 의심되어 본원으로 전원되었다. 임신 14주 3일에 시행한 초음파 검사에서 쌍태아 1의 양두정경과 대퇴골 길이는 임신주수와 합당하였고 태아 심박동도 정상 범위였다. 태반, 양수 그리고 태아에 특이사항은 없었다. 쌍태아 2의 양두정경과 대퇴골 길이는 임신 13주 정도의 크기였고 태아 심박동은 없었다. 자궁의 앞쪽 벽에 포상기태 변화가 있는 태반이 확인되었다. 임신부와 남편은 임신 유지를 위하여 임신 16~17주경에 태아 염색체 핵형검사를 위해 양수천자술을 시행하기로 하였다. 그러나 임신 14주 4일에 심한 질출혈과 자궁수축으로 자연 만출이 되었다. 쌍태아 1과 쌍태아 2의 태반조직을 배양한 결과는 각각 46,XY, 46,XX였다. 임신부는 현재 12개월째 추적검사에서 지속성 임신성 용모종양의 근거는 없다. 저자들은 최근 체외수정 시술 후 이배체성 부분포상기태와 동반된 쌍태임신을 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심단어: 이배체성, 체외수정시술, 부분포상기태, 쌍태임신, 초음파
