

A CASE OF BILATERAL TUBAL PREGNANCY IN WOMAN WITH OVULATION INDUCTION BY CLOMIPHENE CITRATE

Sung Woo Kim, MD, Min Ji Kang, MD, Yoo Kyung Lee, MD, PhD, Jae Weon Kim, MD, PhD,
 Noh-Hyun Park, MD, PhD, Yong-Sang Song, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Bilateral simultaneous tubal pregnancy is a rare clinical event. The estimated incidence of bilateral simultaneous tubal pregnancy is 1/200,000 of live births following natural conception and 1/725 to 1/1,580 of all extrauterine pregnancies. Recently, the incidence has increased, because both pelvic inflammatory disease and the use of assisted fertility have become more common. We report a case of bilateral tubal pregnancy managed with unilateral salpingectomy and conservative methotrexate treatment in woman with ovulation induction by clomiphene citrate.

Keywords: Clomiphene; Ovulation induction; Pregnancy; Tubal

양측 난관임신은 임상적으로 매우 드물다. 보고된 발생빈도는 자연 임신에서 200,000 생존출생(live birth)당 1건이고, 모든 자궁외임신의 1/725에서 1/1,580을 차지한다[1]. 양측 난관임신은 자연임신 이후, 시험관아기 시술 이후, 난관수술(양측 피임시술 후 피임복원수술) 후 자궁내 피임장치를 사용한 경우에도 보고된 바 있다[2-4]. 최근 들어 발생빈도는 증가하고 있으며, 그 이유로 골반 염증성 질환 및 보조생식술 사용이 빈번해지고 있음을 들 수 있다[5]. 양측 난관임신은 과배란(multiple ovulation) 외에도 과다수태(superfetation), 영양막세포가 반대 쪽 난관으로 복막을 통해서 이동(transperitoneal migration)하여 발생한다고 설명하고 있다[6].

본 저자들은 난관질환이나 자궁내막증 등 자궁외임신의 위험인자가 없는 초임부에서 클로미펜으로 배란을 유도한 후 발생한 양측 난관임신 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 김 O O, 32세, 회사원.

주소: 무월경 4주 5일로 외부병원에서 클로미펜으로 배란유도를 하여 2회째 임신하였다. 내원 2일 전에 좌하복부 통증이 발생하여 상기 병원을 방문 후 시행한 질초음파검사서 좌측 난관임신이 의심되어 본원 산부인과로 전원되었다.

산과력: 0-0-0-0

월경력: 13세에 초경을 시작하였고, 임신 전에는 월경 주기가 28일 간격으로 규칙적이었고, 양은 많았으며 월경기간은 약 5일이었다. 이번

임신으로 인한 최종월경 개시일은 2012년 4월 4일(무월경 4주 5일)이었다.

과거력: 과거에 특별한 질환에 이환되거나 치료를 받은 경험이 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 환자의 활력징후는 혈압 115/58 mm Hg, 맥박 85회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36°C였다. 내진 소견상 외음부와 질은 정상 이었고, 질출혈 소견은 없었으며, 자궁은 전굴되고, 크기는 정상이었으며 압통은 없었다. 자궁경부는 개대되지 않았고, 좌측 부속기에 종괴가 만져졌으며 압통이 있었다.

수술 전 검사 소견: 혈액검사상 백혈구 6,400/mm³, 혈색소 12.2 g/dL, 적혈구용적률 37.3%, 혈소판 198,000/mm³이었다. 소변 임신반응검사상 양성하였고, 혈중 사람 융모성 성선자극 호르몬(β -human chorionic

Received: 2012.5.31. Revised: 2012.7.9. Accepted: 2012.8.13.

Corresponding author: Yoo Kyung Lee, MD, PhD
 Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
 Tel: +82-2-2072-2388 Fax: +82-2-762-3599
 E-mail: yookyung@snu.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

gonadotropin, β -hCG) 수치는 수술 전 1,427.71 mIU/mL였다. 일반 화학검사, 혈액응고검사, 흉부 X-선 및 심전도는 모두 정상이었다.

초음파검사 소견: 질식 초음파검사상 자궁 및 우측 부속기는 특이 소견이 없었다. 자궁 내에 임신낭은 보이지 않았고, 좌측 부속기 주위로 2.2×1.6 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 종괴 내부에서 배아, 난황, 및 태아 심박동은 없었으며 더글라스와에 깊이 6.1 cm의 체액 저류가 관찰되었다.

수술 소견: 전신마취하에 복강경수술을 시행하였다. 수술 소견상 혈액강이 관찰되었으며, 자궁은 정상 크기였다. 좌측 난관에 3×1 cm 크기의 종괴가 관찰되었으나, 종괴에서 출혈은 없었다(Fig. 2A). 초음파검사서 확인하지 못하였으나, 우측 난관에도 4×2 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며, 종괴에서 출혈이 있었다(Fig. 2B). 복강경하 우측 난관절제

술 및 혈중제거술을 시행하였다. 수술 시간은 약 30분 정도 소요되었으며, 수술 중 출혈은 약 50 mL로 추정되었다.

절제조직 육안 소견: 우측 난관의 길이는 5 cm, 평균 외경 1 cm였다. 외견상 일부에서 난관이 팽대된 소견이 관찰되었다. 절개 시 난관 내부에 혈성 물질과 응모막 응모로 생각되는 물질이 차 있었다.

수술 후 경과: 혈색소는 내원 직후 12.2 g/dL에서 수술 직후 10.9 g/dL로 감소하였다. β -hCG수치는 수술 전 1,427.71 mIU/mL에서 수술 후 제1일에 758.76 mIU/mL로 감소하였으나, 수술 후 제2일에 984.7 mIU/mL로 증가하였다. 수술 후 제3일에 전신적 메토트렉세이트 단회 요법(methotrexate single dose regimen, 50 mg/m²)을 시행하였다. 환자의 체표면적은 1.46 m²이었으며, 체표면적에 기초하여 73 mg을 1회 근주하였다. 수술 후 제4일에 환자는 특별한 합병증 없이 퇴원하였다. β -hCG 수치는 수술 후 제6일에 935.68 mIU/mL, 수술 후 제10일에 251.72 mIU/mL, 수술 후 제14일에 71.57 mIU/mL, 수술 후 제17



Fig. 1. Preoperative transvaginal ultrasonographic finding, tubal bulging sign, represents left tubal pregnancy.

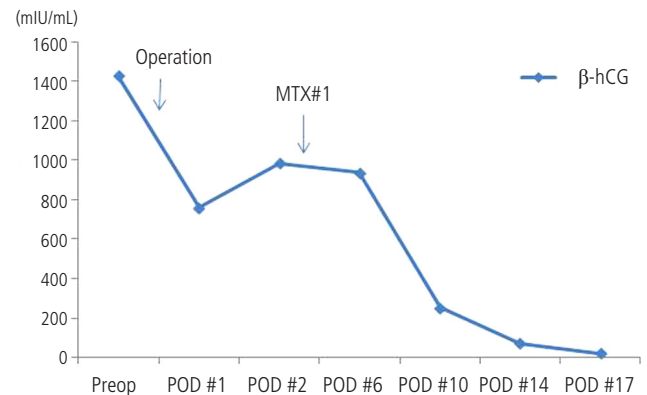


Fig. 3. Serial beta human chorionic gonadotropin level was demonstrated. β -hCG, β -human chorionic gonadotropin; MTX, methotrexate; POD, postoperative day.

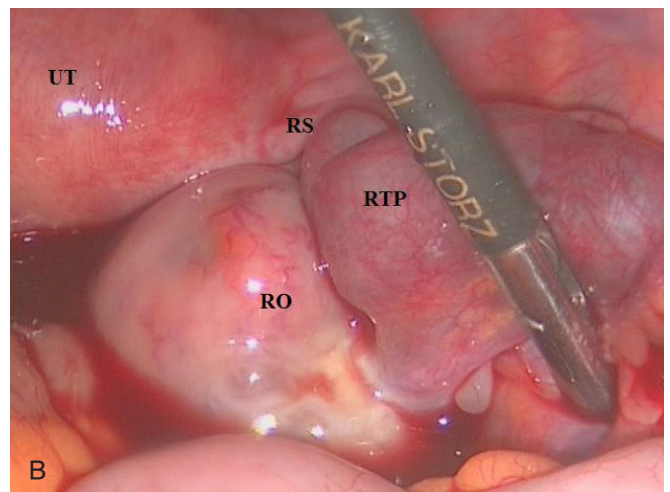
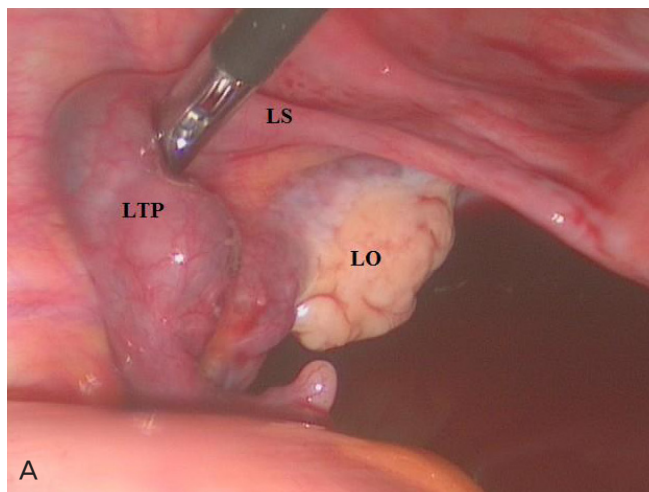


Fig. 2. Initial laparoscopic findings during operation were as follows. (A) Unruptured left tubal pregnancy in the ampullary portion of left fallopian tube. (B) Ruptured right tubal pregnancy in the ampullary portion of right fallopian tube. LO, left ovary; LS, left salpinx; LTP, left tubal pregnancy; RO, right ovary; RS, right salpinx; RTP, right tubal pregnancy; UT, uterus.

일에 22.14 mIU/mL로 감소하였다(Fig. 3). 수술 후 제7일에 시행한 질식 초음파상 더글라스와에 깊이 1.0 cm의 체액 저류가 있었으나, 좌측 부속기에 종괴는 보이지 않았다. 수술 후 제28일에 측정된 β -hCG는 5 mIU/mL 이하로 감소하였으며, 질식 초음파상 특이 소견은 보이지 않았다.

고 찰

양측 난관임신은 임상적으로 매우 드물지만, 최근 보조생식술의 증가로 인해 발생 빈도는 증가하는 추세이다. 이렇게 양측 난관임신을 한 환자들은 대개 시험관아기 시술이나 골반 염증성 질환과 같은 위험인자들을 지니고 있다[5]. 클로미펜은 배란유도제로서 단독 사용 시에는 비교적 안전하고 부작용이 거의 없으나, 약 10% 정도의 다태임신이 일어나는 것으로 알려져 있다[7]. 그러나 시험관아기 시술과 달리 양측 난관임신의 위험성은 거의 알려져 있지 않으며, Kauppi-Sahla 등[8]이 양측 난관임신과 클로미펜 사용 간의 연관성에 대해 언급한 바 있다. 본 증례의 경우에도 다른 위험인자는 없으나 배란유도를 위하여 클로미펜을 복용하였으며, 이는 과배란(multiple ovulation)을 일으켰을 가능성이 있다.

양측 난관임신의 임상적 진단은 단측 자궁외임신의 진단과 비슷하다. 증상과 징후, 정상임신과 비교했을 때 비정상적 β -hCG 수치를 포함한다. 양측 난관임신은 자연임신일 때보다 보조생식술 후에 더 흔하기 때문에 보조생식술을 시행한 경우에 더욱 주의 깊은 관찰이 요구된다. 그럼에도 불구하고 보조생식술 후 발생한 45예의 양측 난관임신 중 단지 2예만이 수술 전에 초음파로 정확히 진단되었다[9]. 이 사실은 초음파가 양측 난관임신을 발견하는 데 유용하지 못함을 시사하며, 대부분의 양측 난관임신은 수술 중에 진단된다. 지금까지 보고된 대부분의 증례처럼, 본 증례의 경우에도 수술 전 검사에서 양측 난관임신을 진단하지 못했다. 수술 전 시행한 초음파검사에서도 좌측 부속기에 종괴가 관찰되었으며 더글라스와에 체액 저류가 있었으나 우측 부속기는 특이 소견을 관찰하지 못하였고, 비정상적으로 높은 β -hCG 수치에도 불구하고 동시에 존재하는 우측 난관임신을 발견하지 못하였다. 이에 좌측 자궁외임신 파열에 의한 혈복강 의심하에 응급수술을 시행하였고, 수술 중에 비로소 양측 난관임신이 발견되었다. 본 증례를 통해 볼 때, 보조생식술을 사용한 환자에서 한 쪽의 자궁외임신이 발생한 경우 수술 전 초음파검사 시, 그리고 수술 중에 양쪽 난관을 모두 면밀히 살펴야 한다. 다른쪽 난관임신을 놓치는 경우 적절한 치료가 연기되며, 자궁외임신이 생명을 위협하는 상태로 남아있으므로 예후가 나쁘다[10].

가임력 유지를 원하는 여성에서 파열되지 않은 단측 자궁외임신의 표준적 치료에는 난관개구술 및 내과적 메토트렉세이트 치료가 있다. 전신적 메토트렉세이트 치료는 복강경하 난관개구술과 비교하였을 때 난관의 소통(tubal patency) 및 치료 후 정상적인 자궁내임신에 있어 비슷한 성공률을 보인다[11,12]. 본 증례의 경우 우측 난관임신은 파

열되어 있어 복강경하 우측 난관절제술을 시행하였다. 좌측 난관 임신도 의심되는 상태였으나 가임력 보존을 위해 좌측 난관은 절제하지 않고, 대신 β -hCG 수치를 추적관찰하여 상승할 경우 전신적 메토트렉세이트 단회요법을 시행하기로 하고 수술을 종료하였다. 수술 후 2일째 β -hCG 수치가 상승하였고, 메토트렉세이트 단회요법을 시행하였다.

Stovall 등[13]은 1991년 자궁외임신의 치료로 메토트렉세이트 단회요법을 처음으로 도입하였다. 후에 이들은 수술 전 β -hCG 수치가 높을수록 내과적 치료 실패와 의미 있게 연관되어 있음을 보고하였다[14]. 이들은 치료 전 β -hCG 수치가 10,000 IU/L이 넘는 경우, 치료 실패율이 약 25%가 된다고 하였다. 이들은 자궁외임신 여성에서 높은 β -hCG 수치가 메토트렉세이트 단회요법 시 치료 실패와 연관된 가장 중요한 요인이라고 결론지었다. 최근 Menon 등[15]도 메토트렉세이트 단회요법으로 치료하기 전 β -hCG 수치가 1,000 mIU/mL 미만일 경우 치료 실패율이 1%, 1,000에서 1,999 mIU/mL 사이일 경우 치료 실패율이 6% 정도이나 5,000 mIU/mL 이상일 경우 14%로 증가하는 것으로 보고한 바 있다. 본 증례의 경우 β -hCG 수치는 수술 전 1,427.71 mIU/mL로 치료 실패율은 비교적 낮은 것으로 예상되었다. 따라서 좌측 난관의 경우 가임력 유지를 위해 제거하지 않고 수술 후 3일째 전신적 메토트렉세이트 단회요법을 시행하였다. 수술 후 제28일에 측정된 β -hCG 수치는 5 mIU/mL 이하로 감소하였으며, 질식 초음파상 특이 소견은 보이지 않았다. 양측 난관임신에서 양측 난관절제를 했을 경우 임신을 위해 시험관아기 시술(*in vitro* fertilization-embryo transfer) 혹은 세포질내 정자주입술(*intracytoplasmic sperm injection*)을 해야하나, 본 증례처럼 한쪽 난관을 보존함으로써 단순한 배란유도나 자궁내 정자주입술(*intrauterine insemination*)만으로 임신을 기대할 수 있다.

본 증례는 난관질환이나 자궁내막증 등 자궁외임신의 위험인자가 없는 초임부에서 클로미펜으로 배란유도 후 발생한 양측 난관임신에 대해 한쪽 난관절제술 후 전신적 메토트렉세이트 보존요법으로 치료한 경우이다. 시험관아기 시술뿐 아니라 클로미펜으로 배란을 유도한 환자에서도 역시 양측 난관임신의 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 보조생식술을 사용한 환자에서 한쪽의 자궁외임신이 발생한 경우 수술 전 초음파검사 시, 그리고 수술 중에 반대쪽 난관을 면밀히 살펴보는 것이 중요하다. 그리고 메토트렉세이트 단회요법을 통해 양측 난관임신의 경우에도 파열되지 않은 난관을 보존함으로써 가임력을 유지할 수 있다.

References

- Edelstein MC, Morgan MA. Bilateral simultaneous tubal pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:250-2.
- De Graaf FL, Demetroulis C. Bilateral tubal ectopic pregnancy: diagnostic pitfalls. *Br J Clin Pract* 1997;51:56-8.
- Campo S, Campo V, Gambadauro P. Bilateral tubal pregnancy

- following in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:237-9.
4. Klipstein S, Oskowitz SP. Bilateral ectopic pregnancy after transfer of two embryos. *Fertil Steril* 2000;74:887-8.
 5. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:282-6.
 6. Tabachnikoff RM, Dada MO, Woods RJ, Rohere D, Myers CP. Bilateral tubal pregnancy. A report of an unusual case. *J Reprod Med* 1998;43:707-9.
 7. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000057.
 8. Kauppi-Sahla M, Rintala H, Mäkinen J. Bilateral tubal pregnancy: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:145-7.
 9. De Los Ríos JF, Castañeda JD, Miryam A. Bilateral ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:419-27.
 10. Ayoubi JM, Fanchin R. Ectopic pregnancy: which side to operate? *Lancet* 2003;362:1183.
 11. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774-9.
 12. Dias Pereira G, Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, Hemrika DJ, Bossuyt PM, et al. Fertility outcome after systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *Lancet* 1999;353:724-5.
 13. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-7.
 14. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974-8.
 15. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007;87:481-4.

클로미펜으로 배란을 유도한 여성에서 발생한 양측 난관임신 1예

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김성우, 강민지, 이유경, 김재원, 박노현, 송용상

양측 난관임신은 임상적으로 매우 드물다. 보고된 발생빈도는 자연임신에서 200,000 생존출생당 1건이고, 모든 자궁외임신의 1/725에서 1/1,580을 차지한다. 최근 들어 그 발생빈도는 증가하고 있으며, 그 이유로 골반 염증성 질환 및 보조생식술 사용이 빈번해지고 있음을 들 수 있다. 본 저자들은 난관질환이나 자궁내막증 등 자궁외임신의 위험인자가 없는 초임부에서 클로미펜으로 배란을 유도 후 발생한 양측 난관임신에 대해 한쪽 난관절제술 후 전신적 메토트렉세이트 보존요법으로 치료한 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 클로미펜, 배란유도, 양측 난관임신