

3D volume으로 평가한 유착태반에서의 methotrexate 효과에 대한 증례보고

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

최윤진 · 박인양 · 신종철 · 장동규

3D volume for monitoring the efficacy of methotrexate on placenta accrete: A case report

Youn Jin Choi, M.D., In Yang Park, M.D., Jong Chul Shin, M.D., Dong Gyu Jang, M.D.

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

Placenta accreta is a rare condition in which the placenta abnormally attaches to myometrium. It is associated with a high maternal morbidity and mortality rate due to massive hemorrhage, perforation, and infection. It is very rare to have placenta accreta in first trimester. Traditionally, hysterectomy has been the most performed management in abnormal placentation. Because it cannot preserve fertility, the conservative management such as methotrexate usage, and uterine artery embolization are pursued, recently. For monitoring the efficacy of the conservative management, serum human chorionic gonadotrophin (hCG) level has been used, however, low hCG does not always reflect the success of the treatment. 3D-ultrasonography is a new method to pursue the effect of conservative care, by measuring the volume of placenta accreta left in situ. We present a case of a 23-year-old patient with retained placenta accreta following dilatation and curettage, under a successful methotrexate treatment. The effect of methotrexate usage was evaluated by 3D-volume.

Key Words: Placenta accreta, Methotrexate, 3D-volume

태반유착은 자궁벽을 침습하는 태반형성과정의 장애로 인해 기저 탈락막이 없거나 거의 발달하지 않아서 생기는 질환이다. 태반 용모가 자궁 근층에 붙어 있는 경우를 유착 태반, 태반 용모가 자궁 근층에 침입했을 때 감입태반, 자궁 근층을 천공했을 때 침투태반이라 한다. 일반적으로 임신 중에는 증상이 없다가 분만 후 출혈, 자궁 천공, 감염과 같은 합병증이 발생할 수 있기 때문에 산모의 높은 이환율과 사망률과 관련이 있다. 위험 요소로는 제왕절개술 기왕력, 전치태반, 다태아 임신과 인공유산 기왕력 등이 있다.¹

임신 20주 이전 태반유착은 매우 드물게 발생하고 임신 제1삼분기에는 더욱 더 드물게 나타난다.² 많은 경우 자궁 소파술 시행 직후에 자궁출혈이 동반되지만, Walter 등³은 소파술 시행 3개월 후 출혈이 동반된 사례를 보고하여 유착태반으로 인한 지연된 출혈을 항상 고려할 것을 제안하였다. 높은 출혈량으로 인해 일반적 치료로 자궁절제술을 시행하지만 이는 자궁을 보존하지 못한다. 그러므로 최근에는 methotrexate 요법, 자궁동맥 결찰술, 자궁동맥 색전술과 같은 보존적 치료가 시도되고 있다. 그러나 아직까지는 이런 방법들의 효과와 예후에 대한 확립된 원칙은 없다.⁴

보존적 치료 시행 후 평가는 혈청 human chorionic gonadotrophin (hCG)가 유용하다고 알려져 있으나 혈청 hCG농도가 매우 낮더라도 유착태반이 없다고 할 수는 없

접 수 일 : 2010. 2. 16.
채 택 일 : 2010. 4. 26.
교신저자 : 장동규
E-mail : nigothemo@catholic.ac.kr

다. 그렇기 때문에 초음파나 MRI가 유착태반 추적관찰에 적합하다.⁵

이에 본 저자들은 임신 제1삼분기에 자궁소파술을 시행 후 출혈이 동반된 유착태반 환자에게 methotrexate을 투여하여 치료하면서 3D-volume을 이용하여 치료 평가를 시행한 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 안 O 선, 23세 (1988년 11월생), 미혼

산과력: 0-0-2-0 (인공유산 2회)

월경력: 13세 초경, 월경주기는 불규칙적, 기간은 5일, 월경량은 중등도이며 월경통은 없음. 최종 월경일은 2008년 12월 31일

과거력: 인공유산 2회 (2001년, 2009년 3월)

가족력: 특이사항 없었다.

주 소: 인공유산 시행 2개월 후 갑자기 시작된 질출혈

현병력: 내원 2개월 전 임신 12주로 개인병원에서 자궁소파술 시행하였고 내원 4일 전 갑자기 시작된 질출혈 있어 가톨릭대학교 부속 인천성모병원 방문하였다. 인공유산 병력 그리고 초음파 검사 및 computed tomography (CT)와 같은 영상 결과를 종합하여 태반유착으로 인한 잔류태반 진단 후, 적절한 검사 및 치료 위해 가톨릭대학교 부속

서울성모병원으로 전원되었다.

초진 소견: 입원 당시 전신상태는 양호하였고 활력징후는 혈압 90/60 mm Hg, 맥박 66회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4℃였다. 질경을 통한 자궁경부 관찰 시 소량의 선홍색 질출혈이 스며나오는 소견 보였다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소는 11.9 g/dL, 적혈구 용적 37.4%, 백혈구 수는 7,130/mm³, 혈소판 324,000/mm³이었다. 입원 직후 시행한 β-human chorionic gonadotropin (β-hCG) 16.70 mIU/mL였고, 그 외 혈액검사 및 응고 검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 전해질 검사, 요 검사, 심전도 검사, 흉부 X-선 검사 모두 정상이었다.

CT 소견: 가톨릭대학교 부속 인천성모병원에서 시행한 CT 상 자궁의 fundus에서 myometrium으로 향하는 양상의 종괴가 관찰되었다.

초음파 소견: 입원시 시행한 질식 초음파 상 자궁 내막 내 3.40×4.32 cm² 크기의 mixed echogenic한 종괴가 관찰되었다. Snowstorm appearance와 같은 cystic space는 관찰되지 않아 임신성 용모성질환과 감별할 수 있었다. 종괴는 myometrium으로 돌출하는 양상이었고 근접한 myometrium이 얇아진 모습을 보여 단순 잔류태반과는 다른 소견을 보였다. 또한 구불구불하지 않은 주변 혈류가 증가되어 있었고, 이러한 양상으로 자궁동정맥기형과 감별할 수 있었다 (Fig. 1).

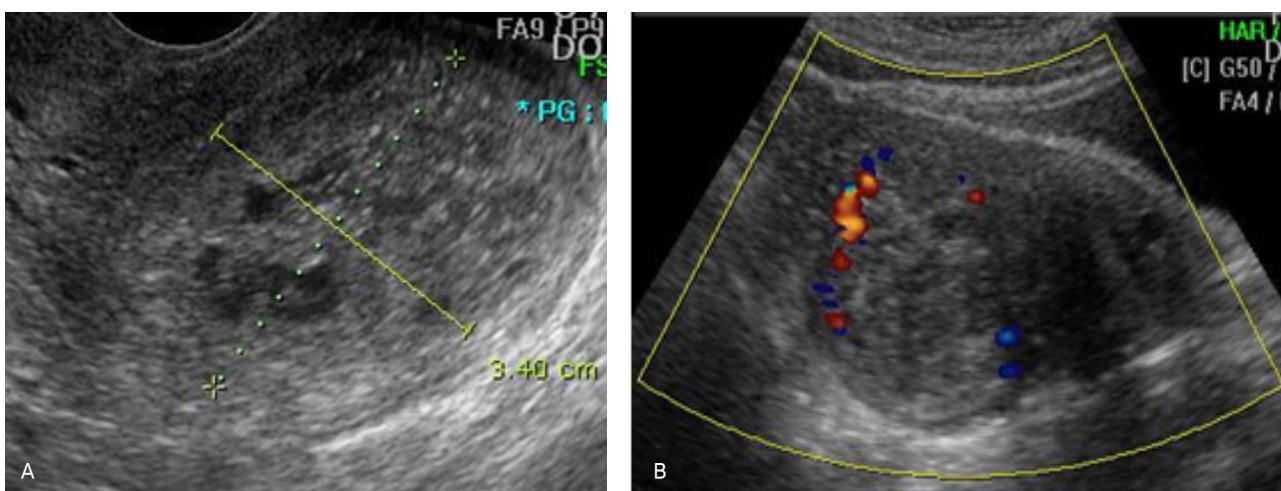


Fig. 1. Initial TVS finding before methotrexate treatment, around 3.4×4.32 cm² sized mixed echogenic mass with increased blood flow with non coiling turbulent feature exists in color doppler. The feature differentiates it from uterine arteriovenous malformation. Snowstorm appearance, suggesting cystic space was not noted; therefore gestational trophoblastic disease was ruled out. The mass lesion projects into the myometrial tissue and thinning of the adjacent myometrium is evident, suggesting that it is not just simple remnant placenta.

입원 후 경과: 환자 내원 당시 하루에 패드 2장 양의 질출혈 보였다. 입원 직후 시행한 β -hCG는 16.70 mLU/mL이었다. 이러한 임상적인 소견과 초음파 소견 및 인천성모병원에서 촬영한 CT영상 결과를 종합하여 잔류태반, 포상기태 및 동정맥 기형을 배제하고 유착태반을 의심하였고, 질출혈이 심하지 않고 환자 젊고 미혼인 것을 고려하여 유착태반의 치료를 보존적 치료방법으로 시행하기로 하였다. 일주일 간격으로 2차례 IM methotrexate (1 mg/kg) 시행하였고 매일 methylergometrine tab 0.125 mg을 하루에 세 번 복용하도록 하였다. 감염 예방을 위한 항생제로 cefoxitin 2 g을 8시간 간격으로 정맥주사하였다. 또한 경구용 비스테로이드성 소염진통제를 필요 시 복용하도록 하였다. Methotrexate 1회 inject 하루 후 시행한 TVS상 종괴 크기는 $3.38 \times 4.29 \text{ cm}^2$ 로 큰 변화 없었다. 3D volume은 21.597 cm^3 로 측정되었다 (Fig. 2). 일주일 후 2회 차 methotrexate inject하였고, 5일 후 TVS 사용하여 경과 관찰하였다. 2D TVS 상 종괴 크기는 $2.8 \times 3.8 \text{ cm}^2$ 였고 3D volume은 15.849 cm^3 로 측정되었다 (Fig. 3). 2회의 methotrexate 시행 후 β -hCG는 7.15 mLU/mL이었고 질출혈도 하루에 패드 1/2장 양으로 줄어드는 양상이었다. 2번째 methotrexate 시행 12일 후 큰 출혈 없이 자궁소파술 시행하였고 조직 검사 결과는 “products of conception-

necrotic deciduas and chorionic villi”였다. 환자 감염의 증상 또는 질출혈 없는 상태로 외래에서 추적관찰 중이며 소파술 시행하고 8개월이 지난 후 검사한 TVS 상 특이소견 보이고 있지 않았다 (Fig. 4). 또한 이상 질출혈 및 통증과 같은 특이 증상 호소하고 있지 않은 상태이다.

고 찰

문헌 상 유착태반은 1,000명 중 1명 꼴로 발생한다고 하며 제왕절개의 증가로 최근 5년 내에 가파르게 증가하였다.⁶ 유착태반은 자궁출혈, 자궁 천공, 감염 등과 같은 합병증을 동반하여 산모의 이환율과 사망률을 높이므로 임상적으로 매우 중요하다.¹

태반이 자궁벽에 강하게 붙어 있는 유착태반 중, 태반 용모가 자궁 근층에 붙어 있는 경우를 유착태반, 태반 용모가 자궁 근층에 침입했을 때 감입 태반, 자궁 근층을 천공했을 때 침투 태반이라 한다.⁷ 위험 요소로는 제왕절개술 기왕력, 전치태반, 다태아 임신과 인공유산 기왕력 등이 있다.¹

태반유착의 분만 전 진단은 매우 힘들지만 유착태반의 예후에 영향을 미치므로 중요하다. 진단은 초음파, 컬러 도플러, MRI를 통해 이루어진다.⁸ 1992년 Finberg와 Williams⁹는 초음파 관찰 시 후태반대 자궁 근층의 파괴나 소실, 자

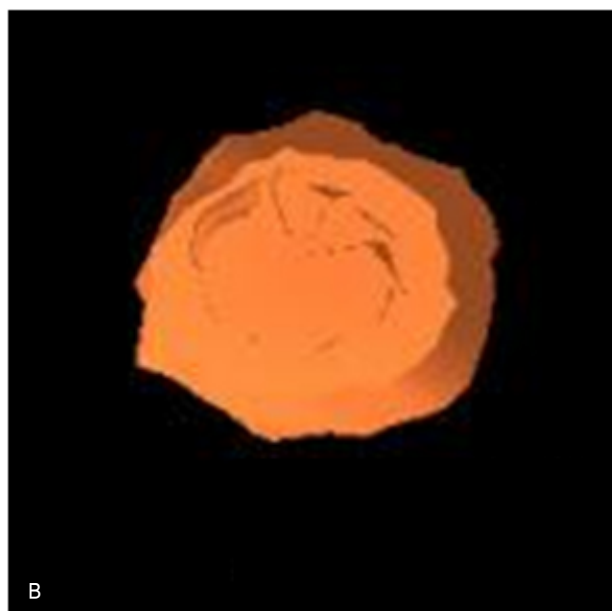


Fig. 2. 2D & 3D TVS finding of remnant placenta after 1st methotrexate injection. The placenta size is $3.38 \times 4.29 \text{ cm}^2$ and the volume is 21.597 cm^3 .

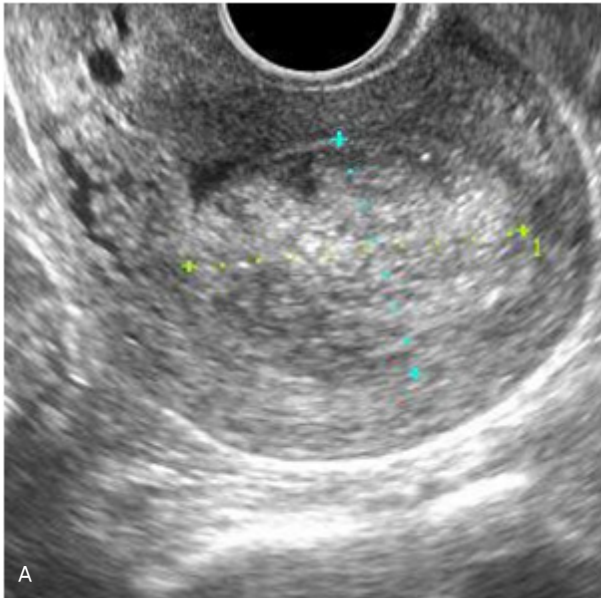


Fig. 3. 2D & 3D TVS finding of remnant placenta after 2nd methotrexate injection. The placenta size is $2.8 \times 3.8 \text{ cm}^2$ and the volume is 15.849 cm^3 .

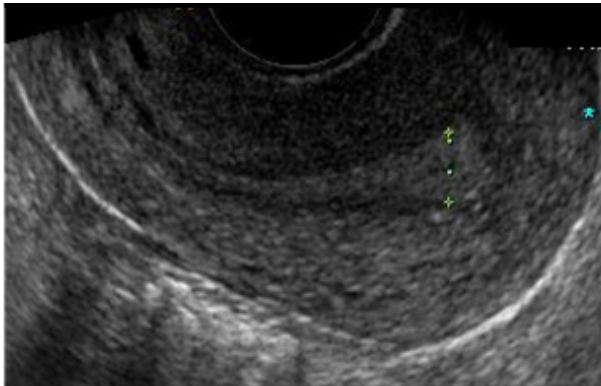


Fig. 4. Follow-up TVS, 2 months after 2 cycles of IM methotrexate and dilatation and curettage. Endometrium thickness is 0.7 cm and no other specific findings are checked.

궁 장막과 방광에 의한 고에코우대가 얇아지거나 소실 시, 혈관내 태반 공백 시, 컬러 도플러에서 태반 주위 혈류량 증가 중 하나의 소견이라도 관찰되었을 때 유착태반을 진단할 수 있다고 하였다. 초음파 민감도는 57%에서 93%까지 보고되고 있으며 MRI와 컬러 도플러는 태반유착의 범위와, 특히 침투태반의 경우 태반 침투부위를 알아내는 데 유용하다.¹⁰

임신 제1삼분기에 유착태반이 나타나는 것은 매우 드문 현상이다. 이 시기 태반형성이 완전하지는 않지만, 비정상

적 영양막 침투는 매우 이른 시기에 나타날 수 있다.² 여러 논문에서 임신 제1삼분기에서의 인공유산 후 나타난 유착태반에 대해 다루었다. 많은 경우 전자궁절제술 후의 조직 검사 결과로 유착태반을 진단하였다. 그러나 환자의 상태와 나이 등을 고려하여 자궁 보존이 필요할 경우에는 본 사례와 같이 과거력, 임상적 소견, 그리고 영상을 통하여 진단하였다. Deka²는 임신 제1삼분기에 인공유산 후 시행한 초음파 상 잔류 수태물이 있어 유착태반 진단하였고, 치료로 methotrexate 및 prostaglandin E2 gel 사용 후 자궁 소파술을 시행한 2명의 미산부 사례를 발표하였다. 또한 Takeda 등¹¹은 임신 제1삼분기에 나타난 유착태반을 임상 소견, 과거력, β -hCG 및 초음파 소견을 통하여 진단 후 자궁동맥 색전술을 시행하여 치료하였다.

출혈이 심한 유착태반은 치료로 자궁절제술이 흔히 추천되고 있으며 단단히 유착된 태반을 무리하게 제거하는 것은 과도한 출혈을 야기하므로 삼가해야 한다. 그러나 자궁을 보존하기를 원하고 생체징후가 안정된 산모들에게 조심스럽게 보존적인 치료를 시행할 수 있는데 자궁 packing, 태반을 제거하지 않고 남겨두는 방법, 대동맥 압박, 아르곤 빔 응고술, methotrexate 사용, 자궁동맥 결찰술, 선택적 자궁동맥 색전술 등 다양한 방법이 시도되고 있고 그 중에서도 주로 methotrexate 사용과 선택적 자궁동맥 색전술

이 많이 사용되고 있다.⁴

Methotrexate는 1986년에 태반유착의 보존적인 치료를 성공한 예를 처음 보고하였다.¹⁰ Methotrexate는 dihydrofolic acid를 tetrahydrofolic acid로 전환시키는 dihydrofolate reductase의 작용을 억제하여 DNA 합성을 방해하는 대사 길항물질이다. 이는 purine nucleotide thymidilate, amino acid serine 그리고 methionine의 합성을 차단한다. 이러한 작용을 함으로써 methotrexate는 세포 분화를 억제하며, 동시에 비분할 세포인 영양막 세포를 변화시키는 역할을 한다. 이러한 기전이 있기에 유착태반에 methotrexate가 유용하게 사용된다.^{5,12} 우리나라에서는 Cho 등⁷이 2004년 선택적 자궁동맥 색전술 시행과 Methotrexate로 성공적으로 유착태반을 치료한 증례를 보고하였고, 2005년 Lee 등¹³은 임신 24주 3일에 조기진통으로 분만 후 유착태반을 가진 산모에서 methotrexate를 사용하여 성공적으로 치료한 증례를 보고하였다.

혈청 hCG농도 변화를 관찰하여 유착태반 치료효과를 평가하여 왔으나 Matsumura 등¹⁴은 만삭 분만 이후에 methotrexate가 혈청 hCG농도나 자궁혈류에 거의 영향을 미치지 못한다고 하였다. 또한 혈청 hCG농도가 매우 낮더라도 유착태반이 없다고 할 수 없다.⁵ Flam 등¹²은 융합 세포영양막에서 생성되는 호르몬인 human chorionic somatomammotropin가 추적관찰에 유용할 수도 있다고 제안하였다. 그러나 이에 대한 연구는 충분하게 이루어지지 않았다.

유착태반 추적관찰 방법으로 초음파와 MRI와 같은 imaging technique도 사용된다.⁵ Wehbe 등¹⁵은 인공중절술 2회 외 다른 자궁수술 병력이 없는 환자에서 분만 한 달 후에도 혈청 hCG가 증가된 소견을 보여 초음파 및 MRI로 유착태반을 진단하였다. 그리고 methotrexate로 치료한 후 MRI 및 혈청 hCG농도 경과관찰을 하여 치료 효과를 평가하였다. 3D-ultrasound를 이용한 placenta의 volume 측정은 adverse pregnancy 와 small placenta의 관련 연구를 위해서는 시행되어 왔지만, 아직 3D ultrasound를 이용하여 유착태반의 보존적 치료 시행 후 추적관찰한 사례는 없다.¹⁶ 3D ultrasound를 이용하여 잔류태반의 volume을 측정하는 것은 MRI와 비교하였을 때 경제적인 관점으로 볼 때 접근성이 뛰어나고 효용성도 우수하다. 또한 재는 각도에 따른 오차가 적어 정확한 양을 측정함으로써 치료 효과를 보다 명확하게 알 수 있다는 관점에서 볼 때 2D ultrasound보다 우수할 것으로 사료된다.

본 증례 보고의 한계로, 조직검사로 유착 태반이 확진되지 못하여 진단이 불명확하다는 점을 들 수 있으나 환자의 임상경과로 종합 판단하건대, 유착 태반이 가장 유력시되며 진단이 확실치 못하다 하더라도 잔류 태반의 추적관찰로 3D ultrasound를 이용한 보고로는 여전히 유용하고, 추후 많은 연구 데이터가 쌓이면 2D ultrasound보다 3D volume 측정이 보존적 치료 효과를 평가하는 좋은 지표가 될 것을 증명할 수 있을 것으로 기대하여 본 증례를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Fox H. Placenta accreta, 1945-1969. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 475-90.
2. Deka D. First trimester 'retained abortion'-can it be termed 'placenta accreta'? *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65: 189-90.
3. Walter AJ, McCullough AE, Patel MD, Cornella JL. Placenta increta presenting as delayed postabortal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 846.
4. Kayem G, Pannier E, Goffinet F, Grange G, Cabrol D. Fertility after conservative treatment of placenta accreta. *Fertil Steril* 2002; 78: 637-8.
5. Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 529-39.
6. Kent A. Management of placenta accreta. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 127-8.
7. Cho SH, Bai SW, Kwon JY, Koo JS, Kim SK, Park KH. One case of placenta accreta treated with selective uterine artery embolization followed by methotrexate. *Korean J Obstet Gynecol* 2004; 47: 795-9.
8. ACOG Committee opinion. Number 266, January 2002: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 169-70.
9. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 333-43.
10. Arulkumaran S, Ng CS, Ingemarsson I, Ratnam SS. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 285-6.
11. Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Nakano T, Nakamura H. Conservative management of placenta increta after first trimester abortion by transcatheter arterial chemoembolization: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*; 281: 381-6.

12. Flam F, Karlstrom PO, Carlsson B, Garoff L. Methotrexate treatment for retained placental tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 127-9.
13. Lee BK, Kang KH, Rho JH, Oh KY, Yang YS, Hwang IT, et al. A case of placenta accreta successfully treated with methotrexate. *Korean J Obstet Gynecol* 2005; 48: 446-50.
14. Matsumura N, Inoue T, Fukuoka M, Sagawa N, Fujii S. Changes in the serum levels of human chorionic gonadotropin and the pulsatility index of uterine arteries during conservative management of retained adherent placenta. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 81-7.
15. Wehbe SA, Ghulmiyyah LM, Carroll KT, Perloe M, Schwartzberg DG, Sills ES. Correlations from gadopentetate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging after methotrexate chemotherapy for hemorrhagic placenta increta. *Biomagn Res Technol* 2003; 1: 3.
16. Metzenbauer M, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Stangl G, Ogris E, et al. Three-dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters. *Placenta* 2001; 22: 602-5.

= 국문초록 =

태반유착은 자궁벽을 침습하는 태반형성과정의 장애로 인해 기저 탈락막이 없거나 거의 발달하지 않아서 생기는 질환이다. 일반적으로 임신 중에는 증상이 없다가 분만 후 출혈, 자궁 천공, 감염과 같은 합병증이 발생할 수 있기 때문에 산모의 높은 이환율과 사망률과 관련이 있다. 태반유착의 산전 진단은 매우 힘들다. 최근 컬러 도플러 초음파를 이용하여 분만 전 진단하여 산과적 합병증을 최소화하고자 하는 시도는 있지만 실제로 발견되는 경우는 매우 드물다. 또한 임신 제1삼분기에 자궁소파술 후 유착태반이 나타나는 것은 매우 드문 현상이다. 높은 출혈량으로 인해 일반적인 유착태반 치료로 자궁절제술을 시행하지만 이는 자궁을 보존하지 못한다. 그러므로 최근에는 methotrexate 요법과 같은 보존적 치료가 시도되고 있다. 그러나 아직까지는 이런 방법들의 효과와 예후에 대한 확립된 원칙은 없다. 보존적 치료 시행 후 평가는 혈청 human chorionic gonadotrophin (hCG)가 유용하다고 알려져 있으나 혈청 hCG농도가 매우 낮더라도 유착태반이 없다고 할 수는 없다. 이에 본 저자들은 임신 제1삼분기에 자궁소파술을 시행 후 출혈이 동반된 유착태반 환자에게 methotrexate을 투여하여 성공적으로 치료하며 3D-volume을 이용하여 치료 평가한 1예를 보고하는 바이다.

중심단어: 유착태반, Methotrexate, 3D-volume
