

## 비파열성 난관임신에 대한 Methotrexate의 보존적 치료효과\*

계명대학교 의과대학 산부인과 교실

### 홍원표 · 이두룡

#### 서 론

산부인과 영역에서 자궁외 임신의 임상양상이 과거 수년동안 점차 변화하고 있다. 이는 조기진단방법, 치료법등의 발달로 인해 난관파열 및 다른 합병증의 감소와 함께 그 사망율은 현저히 감소하고 있으나 그 발생률은 난관염의 증가와 난관에 대한 여러수술적 조작의 증가로 인해 계속 증가 추세를 보이고 있다<sup>1)</sup>.

난관임신의 치료로서 1883년 Tait에 의해 난관절제술이 시행된 이후 비교적 최근까지 주된 치료방법이 되고있다. 그러나 이 방법은 수술에 대한 부작용은 물론 차후임신을 원하는 환자들에게 많은 장애를 가져왔다. 최근 자궁외임신에 대한 전단방법의 발달로 혈중  $\beta$ -HCG 측정법, 질식 초음파 및 복강경등을 이용하여 조기 진단이 가능함에 따라 난관등의 보존이 필요한 경우 보존적 방법으로서 미세수술법이 사용되고 있으며 특히 최근 보존적 방법으로서 methotrexate, prostaglandin (PG), kcl 등을 사용하는 화학요법과 대기요법(expectant management)에 대한 연구가 많이 보고되고 있으며<sup>2~4)</sup>, 이에 따라 새로운 형태의 치료가 가능하게 되었다.

1982년 Tannaka<sup>2)</sup>에 의해 methotrexate를 이용하여 난관임신을 치유한이래 장래 임신률을 증가시키려는 노력으로 1980년대 후반부터 이에 대한 연구가 광범위하게 보고되고 있다<sup>3~8)</sup>. 이에 저자들은 자궁외 임신의 보존적 치료요법으로 계명대학교 의과대학 산부인과 교실에서 비파열상 난관임신 4례에 대해 methotrexate를 전신투여 하여 얻은 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 재료 및 방법

1993년 5월부터 1993년 11월 까지 계명대학교 동

산의료원 산부인과에서 초음파검사 및 혈중  $\beta$ -HCG로 진단된 초기 비파열성 난관임신 환자 4명을 대상으로 methotrexate(1.0mg/kg)를 1, 3, 5, 7일 각기 근주 투여하고 citrovorin factor(0.1mg/kg)를 2, 4, 6, 8일 근주로 투여 하였다. 혈중  $\beta$ -HCG치는 주 2회 검사하였으며 혈중 GOT와 GPT치는 치료시작 후 1일째부터 격일로 측정하였고 혈중 혜모글로빈치는 매일 측정 하였다. 추적 초음파검사는 치료시작 6일째 실시하여 치료반응 여부를 확인하였다.

#### 결 과

환자의 평균 무월경기간은 6주 6일이었고, 2례에서 치료시작 4~5주 사이에 혈중  $\beta$ -HCG치가 치료 10mIU/ml 이하로 감소되었으며 1례에서는 치료시작 후 추적 혈중  $\beta$ -HCG치가 감소되지 않고 지속되었으며 치료 6일째 시행한 추적 초음파검사상 임신낭이 더욱 커져 있었고 여전히 태아의 심박동이 관찰되었다. 환자는 퇴원후 7일째 지속적인 현혹을 주소로 내원하여 이학적 검사 및 초음파검사상 파열상 난관임신이 확인되어 응급수술을 시행 하였다. 다른 1례에서는 입원당시 혈중  $\beta$ -HCG치가 56, 560mIU/ml로 상승되어 있었으며 치료시작 6주후 혈중  $\beta$ -HCG치가 793mIU/ml로 감소 하였고, 정상 생리주기를 회복하였으며 다른 전신증상이 없이 치료되는 과정을 보여 주었다. 추적 초음파검사상 입원당시 태아심박동이 있었는 2례중 1례에서 지속적인 태아심박동이 관찰되었고 난관종괴의 크기는 4례 모두에서 작아지지 않고 오히려 커진 양상을 보였다.

본례중 1례(20%)에서 경미한 오심과 간 효소 상승을 보였으며 이후 특별한 치료없이 자연 치유되었다.

\* 이 논문은 1993년도 계명대학교 음종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음

## 고 찰

최근 자궁외 임신은 성개방통조로 인한 난관염의 증가, 불임치료를 위한 여러 수술적 조작의 증가 및 자궁내 피임 장치의 사용 증가 등으로 인해 그 빈도에 있어 계속 증가 추세에 있다<sup>1)</sup>. 자궁외 임신은 이에 대한 관심의 증가, 질식 초음파의 사용, 방사면역법을 이용한  $\beta$ -HCG 측정, 진단 복강경의 이용 등 진단법의 발달로 조기 진단이 가능하게 되었다<sup>1,3)</sup>.

이렇게 조기 진단된 난관 임신이라도 이의 진행을 방지하기 위해 개복수술을 할 경우 수술에 대한 공포감은 물론 수술후 반대측 난관의 섬유화 및 폐쇄성 유착이 생겨 추후 임신률에 상당한 손상을 주었다. 따라서 조기에 진단되고 임상적으로 안정된 자궁외임신에서 향후 임신을 원하는 경우 보존적 치료법으로서 미세수술, 복강경, 레이저를 이용한 수술법이 사용되고 있으며 최근 kcl, prostaglandin(PG), methotrexate 등을 사용하는 화학요법과 대기요법<sup>4)</sup> (expectant management)에 대한 연구가 많이 보고되고 있다. 최근 자궁외 임신에 대한 비수술적 보존요법으로 엽산 길항제인 methotrexate 사용에 관한 연구가 활발하고 향후 임신능력을 높이기 위해 널리 사용되고 있다. methotrexate 사용의 이론적 근거는 태반의 영양세포(trophoblast) 활동의 과과를 유발하고 태반 혈류를 감소시켜 괴사를 유발함으로써 괴사된 조직이 난관으로 흡수되어 자궁외 임신이 치료되도록 작용한다<sup>5)</sup>.

1982년 Tanaka<sup>2)</sup>에 의해서 1예의 비파열성 난관임신에 methotrexate를 사용하여 치료한 후 난관 조영술상에서 난관이 정상적으로 소통 되었음이 보고되었다. 그후 methotrexate의 균육 혹은 정액 주사법에 의한 성공적 치료가 많이 보고되고 특히 수술로서 가임능력에 손상을 받을 가능성이 큰 간질성 혹은 경관임신에 많이 사용되어 왔다<sup>6)</sup>. 그후 많은 보고<sup>7~9)</sup>에서 비파열성 난관임신에 methotrexate를 단독 혹은 citrovorum factor와 함께 투여하여 높은 치료 성공률을 보이고 있다. 태반 영양세포의 미란성 작용으로 인해 난관내로 출혈이 되고 혈액응괴가 형성되면 난관의 폐쇄가 생기게 되므로 Methotrexate의 투여는 이러한 출혈이 생기기 전(대략 제태기간 7주 이하)에 시작되어야 한다<sup>10)</sup>.

저자들은 4명 중 3명(75%)에서 치유되고 있는 과정을 보여 주었는데 이러한 치유율은 자궁외 임신

종괴의 크기, 주수, 초기 혈중  $\beta$ -HCG의 수치, 환자의 임상증상, 태아심박동의 유무 및 난관벽의 안정성에 대한 여러 기준에 따라서 차이가 있을 수 있다고 믿어진다. Methotrexate 전신투여요법에 대한 통일된 적용증이 확립되어 있지 않고 보고자에 따라 차이가 있지만 대체로 활동성 출혈이 없이 혈액학적으로 안정된 경우, 비파열성 난관임신, 태아 심박동이 없는 경우 및 종괴의 크기가 3~4cm 이하 경우 보고되고 있다. 치료전 혈중  $\beta$ -HCG 치와 치료 성공률 사이의 연관성이 보고되고 있으며, 치료전 혈중  $\beta$ -HCG 치가 1,000mIU/ml 이하인 경우 특별한 치료없이 대기요법(expectant management)만으로도 높은 성공률을 보였으며<sup>11, 12)</sup>, 이 경우 methotrexate 투여요법을 할 경우 가장 만족할 결과를 주었다<sup>13)</sup>. 치료전 혈중  $\beta$ -HCG 치가 1000~8000 mIU /ml 일 경우 methotrexate 화학요법에 대체로 높은 치유율을 보였다<sup>7, 10)</sup>.

이렇게 methotrexate로 난관임신을 치료할 때 그의 치료결과를 추적하기 위해 혈중  $\beta$ -HCG를 측정해서 계속 혈중 농도의 감소 여부를 측정해야 하며<sup>14)</sup> 혈중  $\beta$ -HCG 치가 상승할 경우나 지속될 경우 지속되는 자궁외 임신을 암시하며 이러한 경우 계속적 약물 투여나 수술적인 치료를 고려하여야 한다. 또한 초음파 검사로 난관내 종괴크기의 감소를 확인하는 것이 필요하다.

본례에서 본 바와같이 치료중 혈중  $\beta$ -HCG 치와 초음파 검사상 난관내 종괴의 크기는 반드시 비례하지는 않는 것으로 믿어진다<sup>13)</sup>. 본 증례에서는 초음파 검사로 난관 임신을 확인한 뒤 methotrexate를 사용 후 혈중  $\beta$ -HCG 치를 계속 추적하여 정상 농도로 감소됨을 확인하였다.

Methotrexate 투여로 생길 수 있는 부작용으로서는 끌수억제 현상, 피부발진, 탈모, 구내염, 오심, 구토, 신독성 및 간독성을 들 수 있으며<sup>13, 15)</sup>, 저자들의 경우에서도 4명 중 1명(20%)이 경미한 오심과 간 효소 상승을 보였으나 특별한 치료없이 자연치유 되었다. 이때 사용된 Methotrexate의 다음 임신에 대한 영향은 일부 선천성기형의 빈도를 높일 수 있다는 보고<sup>16)</sup>도 있지만, 여러 보고에서 난관임신 치료에 대한 methotrexate의 안전성을 평가위한 노력이 있어 왔으며 별다른 나쁜 영향은 주지 않는 것 같다<sup>16)</sup>.

최근 methotrexate의 부작용을 감소시키기 위해 용량을 개인별 상태에 따라 낱낱이 구별화하고 또한 비용을 감소시켜 환자로 하여금 수용력을 높이기 위

해 외래를 통한 치료를 시도하고 있다<sup>17)</sup>.

자궁외 임신 진단 당시 초음파 검사상 태아 심박동의 존재 경우 methotrexate 투여요법이 절대적 금기이나<sup>15)</sup> 이번 연구의 2종례에서 진단 당시 태아 심박동을 확인하였으며, 이중 1종례 경우는 치료 종료 6주 후 혈중  $\beta$ -HCG치의 현저한 감소와 함께 다른 임상증상 없이 정상 생리 주기를 보임으로 치유되는 과정을 보였고, 또 다른 1종례의 경우는 치료 종료 후 7일째 파열상의 난관임신 소견을 보여 응급 수술을 하였다.

앞으로 methotrexate 화학요법에 대한 적용증에 대한 연구가 필요한 상황이지만 이상의 경험과 앞에서 언급한 장점으로 앞으로 일부 난관임신 치료에 보존적 요법으로서 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되며, 이 방법에 의한 치료성공의 가장 중요한 점은 역시 조기진단으로 생각된다.

## 요 약

비파열상 난관임신으로 확진된 4명의 환자에서 methotrexate 전신투여 요법으로 3명에서 심각한 합병증이 없이 치유되는 과정을 보였다. 이처럼 자궁외 임신의 선택된 일부 환자에서 Methotrexate 전신투여 요법은 다른 수술적 요법에 비해 여러가지 장점을 가지며 많은 경우에서 수술을 대체할 수 있는 것으로 생각된다.

그러나, 임신주수, 임신낭의 크기, 혈중  $\beta$ -HCG치를 포함하는 더욱 세밀한 적용증 및 향후 가임능력, 자궁내 혹은 자궁외 임신율에 대하여는 아직 확실히 알려지지 않아 이에 대한 연구가 더 필요할것으로 생각되며 methotrexate 전신투여 요법을 통한 내과적 치험 4례를 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Ory SJ: Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1986; 46: 767-769.
- Tanaka T, Hayashi H, Kutasuazwa T, et al: Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: Report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37: 851-852.
- Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE: Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 54: 537-538.
- Pekka Y, Bruno Cacciatore, et al: Expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 345-348.
- Kojima E, Abe Y, Morita M, Ito M, Hirakawa S, Momose K: The treatment of unruptured tubal pregnancy with intratubal methotrexate injection under laparoscopic control. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 723-728.
- Shapiro BS: The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 230-235.
- Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK: Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1299-1306.
- Stovall TG, Ling FW, Buster JE: Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1620-1624.
- Patener B, Konigsberg D: Successful treatment of persistent ectopic pregnancy with oral methotrexate therapy. *Fertil Steril* 1988; 50: 982-986.
- Ichinoe K, Wake N, Shinkai N, Shiina Y, Miyazaki Y, Tanaka T: Nonsurgical therapy to preserve oviduct function in patients with tubal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 484-487.
- Fernandez H, Rainhorn JD, Papiernik E, Bellet D, Frydman R: Spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 171-174.
- Garcia AJ, Aubert JM, Sama J, Josimovich JB: Expectant management of presumed ectopic Pregnancies. *Fertil Steril* 1987; 48: 395-400.
- Steven J, Ory, Alelei L Villanueva: Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1299-1306.
- Johnson trb, Sanborn JR, Wagner KS, et al: Gonadotropin surveillance following conservative surgery for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1980; 33: 207-210.

15. Sauer MV, Gorill MJ, Rodi IA, et al: Nonsurgical management of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1987; 48: 752-755.
16. Van Thiel DH, Ross GT, Lipsell MB: Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasma. *Science* 1970; 16: 1326-1327.
17. Thomas G, Stovall Frank W, Ling John E Buster: Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51: 435-438.

=Abstract=

## Conservative treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate

Won Pyo Hong MD; Du Ryong Lee MD

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of medicine,  
Keimyung University, Taegu, Korea*

Four subjects with unruptured tubal pregnancies were treated with four doses of intramuscular methotrexate (1.0mg/kg) followed by four doses of citrovorin factor (0.1mg/kg). The diagnosis was established in all cases by sonography and radioimmunoassay for serum  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotropin.

Subjects were followed with quantitative serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin radiommunoassay and sonography. Three of the four subjects experienced resolution of their ectopic pregnancy without additional surgical treatment. One subject underwent salpingectomy due to failure of medical treatment.

Further comparative studies and long-term follow-up are needed to evaluate reproductive outcome but the use of methotrexate seems to be valuable in the treatment of some selected cases of tubal pregnancy.

**Key Words:** Ectopic pregnancy, Infertility, Methotrexate.