

## 비파열성 난관임신에 대한 Methotrexate의 비수술적 치료

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

임춘근 · 양숙경 · 류호충

홍원표 · 김종인 · 윤성도

### =Abstract=

### Nonsurgical Management of the Unruptured Tubal Pregnancy with Methotrexate

C.K. Lim, M.D., S.K. Yang, M.D., H.C. Rhu, M.D.,  
W.P. Hong, M.D., J.I. Kim, M.D., S.D. Yoon, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University*

Nonsurgical management of the unruptured tubal pregnancy with methotrexate is suggested as an alternative to surgery in the management of early unruptured tubal pregnancy. Entry criteria required that the ectopic focus be tubal pregnancy, no greater than 18 mm in diameter by USG, no active bleeding and no abnormal fluid collection in Cul de sac.

The diagnosis was established in all three cases by sonography, serum beta-subunit of human chorionic gonadotropin.

Three unruptured tubal pregnancies were treated with four doses methotrexate (1.0 mg/kg/day) followed by four doses of citrovorum factor (0.1 mg/kg/day). The treatment was based upon the level of beta-hCG, size of gestational sac on follow up USG, improvement of clinical symptoms with MTX/CF given to subjects.

In all three subjects, the ectopic pregnancies were resolved without further surgical intervention. Our experience suggests that the nonsurgical conservative management of the methotrexate may become a new, effective & safe treatment modality for the unruptured tubal pregnancy.

### I. 서 론

자궁외임신의 대부분은 난관임신으로 산부인과 영역에서 가장 빈번한 응급질환증의 하나로 생명을 위

협하고 매년 발생빈도가 증가하는 추세에 있다. 이는 성개방 풍조로 인한 난관염의 증가, 난관에 대한 수술적 조작의 증가와 시험관 애기가 그 원인인자로 주목받고 있다<sup>1,2)</sup>. 그러나, 자궁외임신에 대한 조기

\*이 논문은 1993년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.  
接受日 : 1993. 8. 27.

진단방법, 치료법 등 의학기술의 발달로 발병율에 대한 사망율은 감소하는 추세에 있다. 자궁외임신의 대부분은 난관임신으로, 주된 치료법은 고전적 수술방법인 난관절제술이 시행되고 있으나 이는 수술에 대한 부작용은 물론 차후에 임신을 원하는 환자들에게 많은 장애를 주고 있다.

이러한 단점을 보완하기 위해 최근에는 미세수술법이 발달함에 따라 수태능력을 보존하기 위하여 중간분절융합술, 난관개구술 등의 보조적 치료법이 선택되는 경향이 높아지고 있으나 이는 난관의 정상화 및 임신율의 개선에 큰 도움을 주지 못하고 있는 실정이다.

1982년 Tannaka<sup>3)</sup>에 의해 methotrexate(MTX)를 이용하여 난관임신을 치유한 이래 1980년대 후반부터 이에 대한 연구가 보다 광범위하게 보고되고 있다<sup>6~15)</sup>.

계명대학교 산부인과학교실에서는 보존적 치료법으로서 비파열성 난관임신 3명에 대해 MTX를 투여하여 혈중 beta-hCG 농도의 변화와 부작용 및 치료 후 임신율에 관하여 얻은 임상경험과 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## II. 연구대상 및 방법

1992년 11월 23일부터 1993년 2월 15일까지 계명대학교 동산의료원 산부인과에 내원한 자궁외임신 환자중 요증 hCG 및 혈청 beta-hCG, 초음파 등으로 확진된 비파열성 난관임신 환자중 본 연구에 대한 충분한 설명과 동의를 얻은 환자들을 대상으로 하였으며 치료대상의 최종결정은 임신된 난관부위의 크기가 18 mm 이하로서 복강내 비정상적인 출혈이 없고 혈압 및 맥박이 안정되고 복통 등의 증상이 심하지 않으면서 혈액학적 기본검사상 약물치료에 특별한 이상을 초래하지 않는 3명의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 나이는 25세에서 31세 사이였으며, 이전에 자궁외임신으로 난관절제술 기왕력이 있는 2명과 치료후 임신을 원하는 1명의 환자를 대상으로 하였다. MTX 투여는 격일로 1 mg/kg/day 4회 근육주사하였으며, 격일로 citrovorum factor(CF) 0.1 mg/kg/day 로 4회 주사하였다(Table 1). 치료에 대한 호전여부는 혈중 beta-hCG 측정과 초음파 및 임상증상의 호전여부로 결정하였으며, 치유판

Table 1. Methotrexate and citrovorum factor rescue protocol

Day	Time	Therapy
1	8 AM	CBC, platelete count, SGOT
	4 PM	MTX, 1.0 mg/kg*
2	4 PM	CF, 0.1 mg/kg
	8 PM	CBC, platelete count, SGOT
3	4 PM	MTX, 1.0 mg/kg*
	8 PM	CBC, platelete count, SGOT
4	4 PM	CF, 0.1 mg/kg
	8 PM	MTX, 1.0 mg/kg*
5	4 PM	CF, 0.1 mg/kg
	8 PM	CBC, platelete count, SGOT
6	4 PM	MTX, 1.0 mg/kg*
	8 PM	CBC, platelete count, SGOT
7	4 PM	MTX, 1.0 mg/kg*
	8 PM	CF, 0.1 mg/kg
8	4 PM	CBC, platelete count, SGOT
	8 PM	MTX, 1.0 mg/kg*

\*MTX and CF were given intramuscularly

정은 임상증상이 없어지고, 혈중 beta-hCG 치가 5 mIU/ml 이하를 기준으로 삼았으며, 임상증상의 관찰과 함께 beta-hCG 변화, 초음파 추적검사 등으로 자궁외임신 종괴의 크기의 변화, 임상증상 및 부작용을 관찰함으로서 추적 조사하였고 추적조사 기간 중에는 피임을 하도록 권유했다.

## III. 결 과

연구대상환자 3명에 대한 임상적 소견은 Table 2와 같다. 연령분포는 25세~31세(평균 28세)였다. 임신기간은 51~57일(평균 53.3일), 입원당시 처음 측정한 beta-hCG 는 314.56~379, 210 mIU/ml(평균 19,011.85), 자궁외임신종괴의 크기는 7 mm~18 mm(평균 14.4 mm: USG로 시행)였으며 난관에 힘신된 위치는 우측 난관 2명, 좌측 난관 1명이었으며, 과거 자궁외임신 수술 기왕력이 있는 산모가 2명이었고, 연구 기간중 MTX와 CF의 용량은 methotrexate and citrovorum factor rescue protocol에 준하였으며(Table 1), 대상환자 3명 모두 추적검사 결과 별다른 합병증없이 정상으로 회복되었으며, 완전 회복에 필요한 소요기간은 대상 2가 67일이었으며, 대상 1과 3은 beta-hCG 추적검사를 하지않아 완전회복에 필요한 소요기간은 정확히 알 수 없으나, 현재 정상월경중이며 퇴원후 주기적 내

Table 2. Clinical data obtained from 3 patients with tubal pregnancies treated with MTX/CF

Subject	I	II	III	Average
Age	25 (Prim.)	28 (Prim.)	31 (Multi.)	28
Gestational age (week)	8/1 (57 days)	7/2 (51 days)	7/3 (52 days)	53.3 days
Initial beta-hCG (mIU/ml)	314.56	37921.00	18800.00	19011.85
Size of sac by USG (mm)	7	18	18	144
History of ectopic pregnancy	-	+	+	
Side of ectopic pregnancy	Right	Left	Right	
Resolution time	Not checkable	67 days	Not checkable	
Complication of methotrexate	-	-	-	

원 및 가정전화 문의 등을 통해서 추적관리를 하고 있는데, 3명 모두 난관의 정상적 개통(patency) 여부를 확인하기 위하여 hysterosalpingogram을 MTX 치료 개시일로부터 111일, 146일, 189일에 시행한 결과 대상 1은 both tubal patency with venogram (Fig. 1), 대상 2는 left hydrosalpinx, 대상 3은 right tubal patency with peritubal adhesion을 나타내었으며 향후 임신 성공여부는 좀더 지켜보아야 될 것이다.

#### IV. 고 찰

자궁외임신중 가장 빈도가 높은 난관임신의 주된 원인으로는 성개방 풍조로 인한 난관염의 증가와 불임치료를 위한 골반내 수술적 조작, 골반 염증성 질

환, 자궁내장치, 시험관애기 등에 의한 것이 75~85%를 차지 한다<sup>12)</sup>. 이의 증상으로는 난관파열에 의한 심한 하복부 통증을 들 수 있으나 이런 경우 대개 난관임신이 많이 진행된 경우이고, 그외 질출혈, 병변부위의 압통, 자궁경부 촉진시 병변부위 등 의 통증 등을 들 수 있으며 난관파열이 어느정도 경과하면 심한 통증과 더불어 혈압하강 및 쇼크상태에 이를 수 있게된다. 이러한 자궁외임신의 진단은 culdocentesis, 초음파촬영, 특히 경질초음파촬영과 혈청 beta-hCG 측정의 발달로 더욱 조기에 진단할 수 있게 되었으며, 임상적으로 안정되어 있는 비파열성 난관임신의 경우에도 조기진단하여 비수술적 요법을 시도하게 되었다.

최근 사용하는 화학요법으로는 MTX, prostaglandin, RU484 KCL, trichosanthin, hypertonic

Fig. 1. Hysterosalpingogram of subject II (131 days after treatment).

glucose 등 여러가지가 사용되고 있으나, MTX가 제일 많이 사용되고 있는데, 이는 선택적으로 trophoblast의 성장을 억제하고, 괴사를 유발시켜서 괴사된 조직이 난관으로 흡수되어 자궁외임신이 치료되도록 하기 때문이다<sup>4)</sup>.

1982년 Tanaka<sup>5)</sup>에 의하여 1예의 비파열성 난관임신에 MTX를 사용한 예를, Miyazaki 등<sup>6)</sup>은 8예의 비파열성 난관임신에서 MTX로 7예(87.5%)를 치료보고하였고, Ichinoe 등<sup>11)</sup>은 23명 중 22명(95.7%)을, Thomas 등<sup>12)</sup>은 36명 중 34명(94.4%)의 치유율을 보여주었고, 그후 MTX에 의한 성공적 치료가 많이 보고되어 있으며 MTX의 근육 혹은 정맥주사 방법에 의한 성공적 치료가 많이 보고되고, 특히 수술로서 가임능력에 손상을 받을 가능성이 많은 간질성 혹은 경관임신에 많이 사용되어 왔다.

그후 비파열성 난관임신에 MTX를 단독 혹은 CF와 함께 근주 혹은 정주 혹은 경주 투여하여 높은 치료 성공율을 보이고 있다<sup>3)5)~15)</sup>.

본 연구에서는 비파열형의 난관임신으로 진단된 3명을 대상으로 MTX 및 CF를 이용하여 좋은 치유 결과를 보였는데, 여러 문헌과 비교할 때, 이러한 치유율의 차이는 대상 환자수 및 치료전 대상 환자들에 대한 적응증의 정도 즉 자궁외 임신의 주수, 크기, 초기 혈청 beta-hCG의 수치, 환자의 상태 및 난관벽의 안정성에 대한 여러 기준에 따라서 차이가 있을 것으로 생각된다.

혈중 beta-hCG 농도가 정상 수준(5 mIU/ml) 이하로 감소되는데 소요된 기간은 완전 회복에 필요한 소요 기간은 대상 2가 67일 이었으며 대상 1, 3은 beta-hCG 추적 검사를 하지 않아 완전 회복에 필요한 소요 기간은 정확히 알 수 없었으나, 정상 생리주기로 복귀하기 까지 대상 1은 51일, 대상 2는 133일이 소요되었다. 임신 주수 및 치료전 혈중 beta-hCG 농도와 치료의 성공율의 관계에 있어서도 대부분에서 7주나 8주를 넘지 않고 혈중 beta-hCG 농도도 1000 mIU/ml 이하인 경우 치료율을 더 높일 수 있다고 하였으나, 저자들의 경우 환자들의 상태와 주수, 초음파로 확인된 임신된 난관의 크기(18 mm 이내)에 관점은 두고 치료하였다. MTX에 대한 부작용으로는 장기의 점막에 대한 손상, 골수억제, 피부발진 및 탈모현상, 신독성, 간독성, 흉막염, 오심 등을 들 수 있으나 난관임신에 대한 MTX 투여 후 20~30%에서 경

미한 부작용이 있다고 보고되어 있으나, 저자들의 경우에는 단 1명도 없었다. 치료 후 일단 beta-hCG가 감소하기 시작하면 의외 추적 조사만으로 충분하며, 많은 경우에서 입원하지 않고 통원치료가 가능하며, 지속적으로 증가하는 경우 다른 치료를 고려하여야 한다. 이 방법의 장점은 난관을 수술적 조작 없이 patent하게 보존할 수 있다는 점이고, 문제점은 추적 조사가 안될 경우 치료 유무를 알 수 없다는 것이다. 보고에 의하면 MTX를 포함한 화학요법을 받은 모체에서 태어난 신생아의 3~10%에서 선천성 이상을 보고하였으나<sup>16)17)</sup>, 보고자에 따라 차이가 많으며 Shinkai 등<sup>18)</sup>은 53명의 환자를 조사한 결과 모두에서 선천성 기형이 나타나지 않았음을 보고하였다. MTX 투여와 선천성 기형의 빈도에 대해서는 임신 중에 약물을 투여하지 않고 치료 후 얼마간의 기간 후 임신을 함으로서 임신된 태아에 차후에 특별한 영향을 미치지 않을 것으로 생각되며 이에 대해서는 앞으로 보다 광범위하고 충분한 연구가 이루어져야 한다고 생각된다.

이상에서 보는 바와 같이 비파열성 난관임신에 대한 MTX에 대한 치료가 여러 가지 장점을 가지고 있다고 사료되며 정확한 임신 주수, 임신 낭의 크기, beta-hCG 치 등을 포함하는 더욱 세밀한 화학약물 치료 적응증 및 향후의 가임능력, 자궁내 혹은 자궁외 임신율에 대하여는 아직 확실히 알려지지 않았으므로 이에 대한 더 많은 연구와 자궁외 임신의 조기 진단 및 화학약물 치료에 대해서 깊은 관심과 이해가 있어야 할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

저자들은 계명대학교 동산의료원 산부인과에서 초음파 및 beta-hCG로 최종 확정된 비파열성 난관임신 중 착상부위의 크기가 18 mm 이하, 복강내 혈액량이 소량(100 cc), 난관벽이 안정되어 있고 복통과 같은 심한 증상이 없으며, 혈압 및 맥박이 안정된 비파열성 난관임신 3명에 대한 4회의 methotrexate(1 mg/kg/day)와 4회의 citrovorum factor(0.1 mg/kg/day) 투여하여, 아무런 부작용 및 특별한 수술적 조작 없이 치유를 경험하여, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

-References-

- 1) Markinen JI, Erkkola RU, Laippala PJ. Causes of the increase in the incidence of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 642.
- 2) Parazzini F, Tozzi L, Ferraroni M, Fedele A. Risk factors for ectopic pregnancy: An Italian case-control study. Obstet Gynecol 1992; 80: 821.
- 3) 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.
- 4) Tait RL. Lecture on ectopic pregnancy and pelvic hematocoele Birmingham England. Journal-printing works 1988.
- 5) Miyazaki Y, Shiina Y, Wake N, et al. Studies on nonsurgical therapy of tubal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Jpn 1983; 35: 489.
- 6) Rodi IA, Sauer MV, Gorrell MJ, Bustillo M, Gunnig JE, Marshall JR, Buster JE. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: Preliminary experience. Fertil Steril 1986; 46: 811.
- 7) Mark V, Jan Gorill M, Ingrid A, et al. Nonsurgical management of unruptured isthmic ectopic pregnancy: preliminary experience. Int J Fertil 33: 116-119.
- 8) Stovall TG, Ling FW, Gray LA, et al. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: A report of 100 cases. Obstet Gynecol 1991; 77: 749.
- 9) Shapiro BS. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. Clinical Obstetrics & Gynecology 1987; 30: 230.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. Fertil Steril 1989; 51: 435.
- 13) 전상식 · 한용태 · 이미선 · 조영래 · 이태호. 복강경 하 methotrexate 주사에 의한 비파열성 자궁외임신의 치료. 대한산부회지 제 34권 제 4호 1991; 34: 523.
- 14) 정 혁 · 흥관표. Methotrexate 를 사용한 비파열성 난관임신의 내과적 치험 1예. 대한산부회지 1990; 33: 4868.
- 15) 박석현 · 흥관표 · 정 혁. 비파열성 난관임신에 대한 methotrexate 치료효과. 대한산부회지 1991; 34: 409.
- 16) Walden PAM, Bagshawe KD. Reproductive performance of woman successfully treated for gestational trophoblastic tumors. Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 1108.
- 17) Ross GTZ. Congenital anomalies among children born to mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia. Cancer 1976; 37: 1043.
- 18) Shinkai N, Shima Y, Ichinoe K. Reproductive function in patient with trophoblastic disease. Acta Obstet Gynecol Jpn 1981; 33: 301.