

Methotrexate를 이용한 감입태반의 보존적 치료 1예

부산대학교 의학전문대학원 산부인과학교실

문수현 · 주종길 · 김승철

Conservative Management of Placenta Increta Using Methotrexate

Soo Hyeon Moon, MD, Jong Kil Joo, MD, Seung Chul Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Placenta adhesion is relative rare condition but associated with considerable maternal morbidity and mortality due to possibility of severe hemorrhage which might necessitate a hysterectomy. However, preserving the patients' reproductive potential, when possible, is increasingly considered advisable. We have experienced a case of placenta increta, which was diagnosed by MR image, successfully treated using methotrexate. So, we report the case with brief review of literatures.

Key words: Methotrexate, Placenta increta

태반유착이란 자궁내벽에 비정상적으로 결합되어 있는 모든 태반착상을 의미하며 태반 용모의 자궁근층 침입 정도에 따라 유착태반, 감입태반, 침윤태반으로 나뉜다. 흔하지는 않으나 근래 반복 제왕절개술과 무분별한 소파술의 증가로 그 빈도가 증가하고 있고 출혈과 감염 등의 합병증으로 모성 이환 및 사망률이 높은 질환이라 주의가 요구된다. 일반적인 처치는 심한 출혈을 동반하는 경우가 많기 때문에 자궁 적출술을 시행하지만 출혈량이 비교적 적고 자궁 보존을 원하는 경우에는 보존적 요법으로 자궁 내 거즈 packing, Methotrexate (MTX) 투여 및 선택적 자궁 동맥 색전술 등을 고려할 수 있다. 하지만 이런 여러 방법에 대한 정확한 적응증은 아직 제시되고 있지 못한 실정이다.

저자들은 정상 질식 분만 후 태반 만출이 되지 않은 감입태반을 가진 산모에서 MTX를 사용하여 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 동○희, 41세, 주부

주 소 : 2일간의 발열 및 질출혈

산과력 : 1-0-0-1

월경력 : 15세에 초경이 시작되었고, 28일로 규칙적인 월경 주기를 보였다. 기간은 3-4일 정도이며 월경량은 중등도였고 월경통은 없었다.

과거력 : 특이 사항 없음

현병력 : 2008년 6월 15일 당일 재태 38주에 개인 산부인과에서 자연 질식분만하고 특이사항 없이 퇴원하였다. 2008년 6월 26일 악취가 나는 오로를 주소로 개인 산부인과를 방문하였고 초음파검사에서 고음영의 종괴 소견이 보여 제거를 시도 하였으나 실패하였다. 이후 2008년 7월 1일 재방문하여 자궁강 내의 종괴의 제거를 시도 하였으나 출혈이 심하여 경과 관찰하던 중 발열을 동반한 질출혈로 본원 응급실로 내원하였다.

신체검사 및 골반진찰 소견 : 내원 당시 환자는 신장 160 cm, 체중 67 kg의 체격에 급성 병색의 소견을 보였다. 혈압은 122/78 mmHg, 맥박은 119회/분, 호흡수 22회/

접수일 : 2008. 10. 22.
주관책임자 : 김승철
E-mail : ksch0127@naver.com

분, 체온은 37.7℃ 이었으며, 흉부 청진 소견에서 빈맥 외에 특이사항은 없었다. 복부진찰소견에서 경미한 압통을 제외하고 특이소견은 없었다. 골반내진검사에서 질 벽에 열상은 관찰되지 않았고, 질 내에 악취가 동반된 암적색의 분비물이 고여 있었다. 자궁 경부 외구를 통해 선홍색의 출혈이 관찰되었다.

검사실 검사 소견 : 혈액 검사에서 혈색소 10.6 g/dl, 헤마토크릿 33.2%, 백혈구 10,140/mm³이었고, 적혈구 용적 및 혈소판 수치는 정상이었다. 간기능 및 신기능 검사, 흉부 X-선 검사 모두 정상이었으며, 심전도 검사에서는 동성빈맥을 제외하고 특이소견은 없었다. 혈청 β -hCG와 C-반응단백은 각각 25.86 mIU/ml, 13.56 mg/dl로 증가되어 있었다. 질분비물과 혈액배양검사는 모두 음성이었다.

골반초음파 검사소견 : 응급실에서 시행한 복부 및 질식 초음파검사서 자궁 내에 유착을 동반한 잔류 태반으로 의심되는 비교적 경계가 명확하고 고음영의 4.42×2.40 cm 크기의 종괴가 관찰되었다 (Fig. 1).

입원 경과 : 잔류 태반이 의심되었으며 이로 인한 산후 감염의 가능성 때문에 예방적 항생제를 투여하였다. 입원 3일째 시행한 복부 및 질식 초음파에서 자궁 내에 4.98×2.78 cm 크기의 종괴가 여전히 관찰되어 자기공명영상검사 (MRI)를 시행하였다. 입원 3일째 시행한 혈액 검사에서는 혈색소 9.0 g/dl, 헤마토크릿 28.2%, 백혈구 6,580 /mm³이었다. 적혈구 침강속도는 25 mm/hr로 정상

이었고, C-반응단백은 6.81 mg/dl로 감소하였지만 여전히 증가되어 있었다. 혈청 β -hCG는 59.11 mIU/ml로 다소 증가되는 소견을 보였다. 입원 4일째 38.3℃의 발열과 오한이 발생하여 혈액 및 소변 배양검사와 응급혈액 검사를 시행하였다. 배양검사는 음성이었고, 혈액검사에서는 백혈구 8,540/mm³, 적혈구 침강속도는 43 mm/hr로 다소 증가하였으나, C-반응단백은 6.13 mg/dl로 큰 변화 없이 유지되고 있었다. 출혈량은 줄어들었으나 자궁 내 종괴가 줄어들지 않고 발열이 지속되어 입원 9일째 환자의 체표 면적을 계산하여 MTX 85 mg을 단일 요법으로 근주하고 입원 10일째 퇴원하였다.

자기공명영상검사소견 : 자궁강 내에 약 5.5 cm 크기의 종괴가 있고, T2 강조영상에서 이질성의 조영증강 소견이 보이고, 조영증강 영상에서 증강되어 출혈이 동반된 잔류태반에 합당한 소견이었다. 잔류 태반의 일부는 자궁 근층에 부착되어 감입태반의 가능성이 있었다 (Fig. 2).

외래 경과 : MTX 근주 7일째 오전 7시경에 질을 통해 조직이 빠져나와 병원을 방문하였다. 환자가 가져온 조직에 대한 병리 검사를 시행하였다. 외래에서 시행한 질식 초음파검사서 자궁내 종괴는 보이지 않았고 (Fig. 3), 골반 진찰상 질출혈은 현저히 감소한 상태였으며 소파술은 시행하지 않았다. 혈청 β -hCG와 C-반응단백은 각각 0.351 mIU/ml, 0.21 mg/dl로 정상 범위로 감소되어 있었다. 7일 후 외래를 한 번 더 방문하였으며 더 이상의 질 출혈은 보이지 않았다.

조직 검사 소견 : 괴사된 융모막 상피와 석회화가 동반된 2 cc 가량의 갈색 종괴로 잔류태반에 합당한 소견이다.

고 찰

유착태반 (accretism)은 일반적으로 태반이 자궁벽에 비정상적으로 단단히 유착되어 있는 것을 의미하며, 그 정도에 따라 영양배엽이 탈락막을 침입한 경우를 유착태반 (placenta accreta), 자궁근층을 침입하였을 때를 감입태반 (placenta increta), 자궁근층을 완전히 뚫고 장막층까지 침입한 경우를 침투태반 (placenta percreta)이라 각각 정의



Fig. 1. Transabdominal ultrasonogram showing remnant placental tissue measured 4.42 × 2.40 cm.

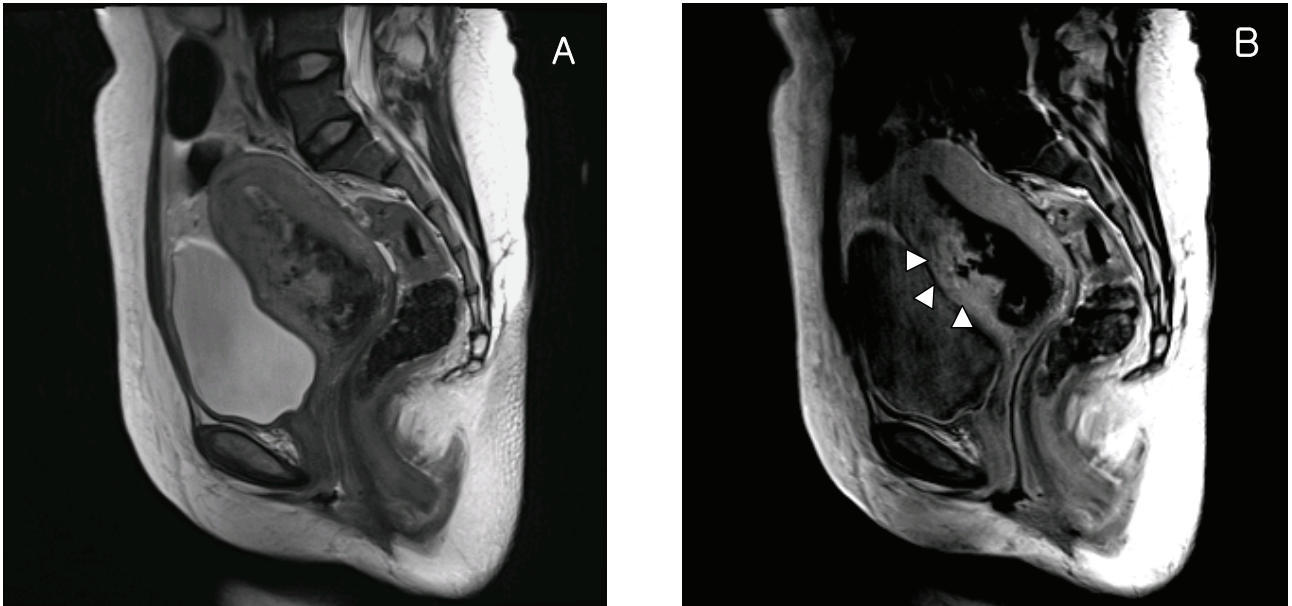


Fig. 2. Pelvic MRI findings. (A) Sagittal T2-weighted image shows irregular mass of heterogenous intensity. (B) Sagittal gadolinium-enhanced T1-weighted image shows enhancing tissue within intrauterine mass (arrowhead) that involve entire layer of the myometrium, highly suggestive finding of placenta increta.



Fig. 3. Transvaginal ultrasonogram at 1 week following MTX showing thin endometrium and no remnant placental tissue.

한다. 또한 이러한 비정상적인 유착이 전체 태반엽(cotyledon)에 있는 경우를 전유착태반 (total adhesive placenta)이라하며 몇 개의 태반엽에 국한된 경우에는 부분유착태반 (partial adhesive placenta), 1개의 태반엽이 유착된 경우는 국소유착태반 (focal adhesive placenta)이라 한다. 2002년 ACOG의 보고에 의하면 유착태반의 빈도는 분만 2,500건당 1명이며 과거 50년 동안 10배가 증가하

였다고 보고하였다.¹ Breen 등에 의하면 빈도는 분만 7,000건당 1예로 보고하고 있지만,² Read 등은 분만 2,500건당 1예로 보고하였으며³ 특히 우리나라의 경우 서 등은 분만 374 건당 1예로 높은 빈도를 보고하였다.⁴

유착태반의 발달은 임신 12주 이후 태반의 발달과 착상과정 중에 발생하는 것으로 알려져 있는데, 이러한 태반의 비정상적인 발달에 영향을 미치는 요인으로는 반복유산과 자궁내 감염, 기왕제왕절개술, 태반의 용수박리가 있으며 그 외 가설로는 임신초기에 자궁내막의 호르몬조절 실패, 용모막과 자궁근 사이에 섬유소층이 형성되어 Nitabuch와 Rhor층의 유착, 자궁근육의 초자질화와 혈관신생으로 비정상적인 태반유착, 선행하는 자궁내에 양성 또는 악성종양, 자궁내 피임기구 삽입, 다산부, 자궁선종, 용모막질환의 화학요법 또는 교대치료, 즉 화학요법 없이 반복소파술을 시행한 경우들을 들 수 있다.^{5,6}

임상증상으로는 분만 전, 분만 중, 분만 후 출혈이 모두 가능하나 특히 분만 전 출혈이 흔하며, 이는 대부분 동반된 전치태반 때문이다. 기왕제왕절개술 및 자궁근종절제술, 자궁절개술 등으로 인한 반흔에 태반용모가

부착되어 자궁근층이 침범되었을 때에는 분만진통 중이나 그 이전에도 자궁파열이 발생 할 수 있다. 만삭까지 임신이 지속되고 전치태반 혹은 자궁반흔이 동반되지 않은 경우에는 정상적인 분만이 진행되나 태반의 분만 시 유착의 범위, 정도, 위치 등에 따라 다양한 결과들이 나타난다. 자궁의 상부에 국소적인 태반유착이 있는 경우에는 실제로 모르고 지나가는 경우도 상당수 있을 것으로 생각되나, 유착 부위가 클수록 출혈이 더욱 심해지며 즉시 수혈을 시행하여야 하고 대부분의 경우에 즉각적인 자궁적출술이 필요하다. 본 증례의 경우 산전에 특이병력이 없었던 산모로 출혈이 심하지 않고 생식능력의 보존을 강력히 원하여 MTX를 이용한 보존적 치료를 시행할 수 있었다. 이렇듯 자궁적출술은 자궁을 보존해야 할 필요성이 없거나 산모의 출혈량이 많은 경우, 보존적 요법으로 실패한 경우에 시행되어야 한다.

근래 초음파 해상력의 발달로 산전에 유착태반을 진단 할 수 있게 되었는데, Callen 등은 태반유착시에 후태반 저에코 (retroplacental hypoechoic) 우대가 소실된다고 보고하여 분만 전 진단방법을 제시하였다. 이 후 Finberg 등은 초음파로 구체적인 진단법을 제시하였고 이를 살펴보면 ① 후태반대 자궁근층의 파괴나 소실시, ② 자궁장막과 방광에 의한 고에코 우대가 얇아지거나 소실시, ③ 혈관내 태반 공백시, ④ color doppler에서 태반 주위 혈류량 증가가 태반유착을 의심할 수 있는 소견이라 하

였다.⁷ 그러나 임상적으로 초음파 검사는 태반의 위치가 자궁 기저부나 후방일 때 그리고 환자가 비만하여 초음파 검사로 자궁과 태반을 관찰하기 어려울 때 진단의 제한점이 있다. 초음파 외에 MRI를 태반 유착 진단에 이용하기도 하는데 태반주위의 자궁벽이 변화하거나 소실되는 경우, 태반 조직이 자궁근층을 침습하는 경우, 자궁근층과 방광사이의 조직층이 불규칙한 종괴에 의해 파괴되는 경우에 진단할 수 있다.⁸ 하지만 MRI 역시 명확한 진단 기준이 정해져 있지 않고 비교적 고가라는 것이 단점으로 지적되고 있다.⁹

유착태반의 치료는 크게 보존적 요법과 자궁적출술로 나눌 수 있는데, 보존적 요법이란 나이와 자녀수를 고려하여 향후 임신을 원하는 경우에 자궁을 보존시키는 방법으로 이에선 주로 거즈 packing, MTX 투여, 엉덩 동맥 결찰술 (iliac artery ligation), 자궁혈관 색전술, 등이 있다.^{10,11} Fox 등은 태반의 용수 박리 후 자궁 내 거즈를 packing하는 방법은 자궁내 감염의 빈도를 증가시켜 모성사망률이 자궁적출술을 시행한 경우보다 4배 가량 높다고 보고하였다.¹² 최근 진단 기법과 기술력의 발달로 성공적인 보존적 치료의 결과들이 보고되고 있으며, Sarah 등은 출혈량이 적고 향후 임신을 원하는 경우에 보존적 치료가 효과적일 수 있다고 보고하였다.¹³

MTX의 약물효과는 태반의 영양막 세포를 퇴화시켜 자궁근층에서의 잔류태반을 괴사 및 탈락시키는 작용을

Table 1. Details of previous reports of methotrexate therapy in adherent placenta in Korea

Author	GA at delivery (weeks)	Mode of delivery	Type of adherent placenta	Methotrexate therapy			Outcome
				Route of administration	Dose	Number of cycle	
조시현 등, 2004 ¹⁶	38	VD	Placenta accreta	IM	1 mg/kg/day	four	Success
이병관 등, 2005 ¹⁷	24	VD	Placenta accreta	IM	75 mg	single	Success
정 민 등, 2007 ¹⁸	27	CD	Placenta increta	IM	50 mg/m ²	single	Success
박정희 등, 1997 ⁶	38	CD	Placenta percreta (previa)	IM	75 mg	single	Rebleeding which required hysterectomy
임현정 등, 2003 ¹⁹	41	VD	Placenta increta	IM	50 mg	single	Inflammation which required manual removal

GA: Gestational age, VD: vaginal delivery, CD: cesarean delivery, IM: intramuscular.

하는 것으로 알려져 있다.¹² Arulkumaran 등은 1986년에 유착태반에서 최초로 MTX를 Folic acid와 번갈아 사용함으로써 보존적 치료를 성공한 예를 보고하였으며,¹⁴ 이후 1994년 Jaffe 등은 MTX 단독요법을 소개하였고,¹⁵ 우리나라에서는 박 등이 MTX를 투여하였으나 실패한 침윤전공-전치태반 1예를 1997년에 처음으로 보고하였다.⁶ 이후 국내에서 치료에 MTX를 이용한 유착태반 4예가 추가로 보고 되었는데 성공한 경우가 3예, 실패한 경우가 2예로 보고 되었다 (Table 1).

현재 제왕절개분만 및 자궁근종술, 자궁절개술 등의 증가와 무분별한 소파수술로 인하여 태반유착의 빈도가 점차 증가되는 상황을 고려하면 태반유착의 보존적 치료는 생식 능력의 보존이라는 중요한 의미를 가지고 있다. 하지만 지금까지 태반유착의 MTX를 사용한 보존적 치료의 유용성 및 안정성에 대한 보고는 매우 드물다. 따라서 유착태반이 동반된 잔류태반의 치료에 MTX를 이용한 보존적 처치가 이루어진 많은 보고들을 검토하여 MTX를 이용한 보존적 치료의 유용성 및 안정성에 대한 정립이 필요하고 이후 생식능력의 보존 등에 대한 연구가 전향적으로 이루어져야 하겠다.

본 증례에서는 MTX 단독 요법 후 잔류 태반이 분만되어 초음파 검사로 잔류 태반 조직이 없음을 확인하고, 분만된 태반의 조직검사를 통하여 확진함으로써 감입태반 환자에서 보존적 방법인 MTX 단독 요법으로 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. 대한산부인과학회. 산과학. 제4판. 서울: 도서출판 군자출판사, 2007; 704-5.
2. Breen JL, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Giltrap LC III, Hankins GDV. Williams Obstetrics. 20th ed. Connecticut: Appleton & Lange 1997; 765-7.
3. Read JA, Cotton DB, Miller FC. Placenta accreta: Changing clinical aspects and outcome. Obstet Gynecol 1991; 56: 31.
4. 서영훈, 송언호, 김동희, 이연희, 박혜영, 고경심 등. 태반 유착에 관한 임상적 연구-유착 태반, 감입 태반 및 침투 태반에 관하여-. 대한산부회지 2003; 46: 81-8.
5. Breen JL, Neubecker R, Gregori CA and Franklin JE. Placenta accreta, increta, and percreta. Obstet Gynecol 1977; 49: 43.
6. 박정희, 박종두, 이준형, 김형용, 박현중, 고덕영. Methotrexate 투여한 침윤전공-전치태반 1예. 대한산부회지 1997; 40: 2067-71.
7. 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.
8. Garrett Lam, Jeffrey Kuller, Michael McMahon. Use of Magnetic Resonance Imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. J Soc Gynecol Investig 2002; 9: 37-40.
9. Thorp JM Jr, Councell RB, Sandridge DA, Wiest HH. Antepartum diagnosis of placenta previa percreta by magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol 1992; 80: 506-8.
10. Thorp JR, Wells SR, Wiest HH, Jeffries L, Lyles E. First trimester diagnosis of placenta previa percreta by magnetic resonance imaging. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 616-8.
11. Butt K, Gagnon A, Delisle M. Failure of methotrexate and internal iliac balloon catheterization to manage placenta percreta. Obstet Gynecol 2002; 99: 981-2.
12. Fox H. Placenta accreta. 1949-1969. Obstet Gynecol Surv 1972; 27: 475.
13. Sarah T, Arjanneke C, van H, Johannes J. Conservative management of abnormally invasive placentation. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 529-39.
14. Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratman S. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 285-6.
15. Jaffe R, DuBeshter B, Sherer DM, Thompson EA, Woods JR. Failure of methotrexate treatment for term placenta percreta. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 558-9.
16. 조시현, 배상욱, 권자영, 구자성, 김세광, 박기현. 선택적 자궁동맥 색전술 시행과 Methotrexate로 보존적 치료를 시행한 유착태반 1예. 대한산부회지 2004; 47: 795-9.
17. 이병관, 강경화, 노정훈, 오관영, 양윤석, 황인택. Methotrexate를 이용한 보존적 치료로 성공한 유착태반 1예. 대한산부회지 2005; 48: 446-50.
18. 정민, 노정훈, 손창업, 나우석, 이병관, 송영래. 보존적 요법으로 치료한 자궁 소낭 내 감입 태반 1예. 대한주산회지 2007; 18: 277-85.
19. 임현정, 최상준. Methotrexate로 보존적 치료를 시행한 유착태반 1예. 대한초음파회지 2003; 5: 40-4.

「국문초록」

태반 유착은 드물게 발생하지만 자궁절제술이 요구될 정도의 심한 산과적 출혈의 원인이 되어 s높은 모성 이환율 및 사망률을 보인다. 비록 자궁적출술이 확실한 치료이지만 자궁 보존을 원하거나 출혈이 심하지 않으면 때때로 보존적인 치료를 고려할 수 있다. 저자들은 질출혈을 주소로 내원한 여성에서 자기공명촬영으로 감입태반을 진단하고 Methotrexate를 이용한 성공적인 보존적 치료를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: Methotrexate, 감입태반
