

자궁경관임신에서 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 주입법을 이용한 보존적 치료

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

최세경 · 위지선 · 박호정 · 고현선 · 신종철

Conservative Management of Cervical Pregnancy with Ultrasound-guided Intraamniotic Methotrexate Injection

Sae Kyung Choi, MD, Ji Sun Wee, MD, Ho Jung Park, MD,
Hyun Sun Ko, MD, Jong Chul Shin, MD

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

Objectives: To describe our experience with sonographically guided intraamniotic injection of methotrexate to treat cervical pregnancy.

Methods: We retrospectively reviewed all cases of cervical pregnancies treated conservatively through transvaginal ultrasound-guided therapy at our institution from 1998 to 2009.

Results: Of the 73 cervical pregnancies, 13 (17.8%) were managed with ultrasound-guided intraamniotic injection of methotrexate. The mean age of the patients was 33 ± 5.5 years and the mean gestational age was 7.0 ± 1.2 weeks. The mean initial beta-hCG level was 28,254.8 mIU/mL and the mean diameter of the gestational sac was 14.9 ± 5.9 mm. Of the 8 cases with fetal pole, 6 cases presented cardiac activity. The systemic methotrexate was injected for increased serum beta-hCG level in 3 cases. We experienced the successful results with conservative management in all cases.

Conclusions: Cervical pregnancy can be successfully managed without surgical intervention through local injection of methotrexate. This treatment not only abaltes the ectopic pregnancy but also preserves the uterus for subsequent pregnancies.

Key words: Cervical pregnancy, Methotrexate, Conservative management

서 론

자궁경부임신은 자궁경부의 내구 하방의 점막에 임신 낭이 착상하는 자궁외 임신의 흔치 않은 유형 중 하나이다. 발생빈도는 1,000~95,000임신당 1건 정도로 보고되고 있으며, 이는 전체 자궁외 임신의 1% 이하에 해당된다.¹ 자궁경부임신의 임상양상은 주로 통증이 없는 질출혈로 나타나며, 진단이 늦어질 경우 대량 출혈로 인해 생

명을 위협하는 상태를 야기할 수 있다.²

자궁경부임신의 원인은 명확히 알려지지 않은 경우가 많으나, 자궁내 장치나 이전 제왕절개술의 과거력, 자궁 소파술의 과거력, 체외수정 등이 위험인자로 제시되고 있다. 특히 자궁소파술과 체외수정이 주된 위험인자라 할 수 있다.^{3,4}

자궁경부임신은 전통적으로 수술적 치료방법을 요하는 질환이었으며, 주로 전자궁적출술이 시행되었다. 그러나 최근 고해상도의 초음파와 혈청 베타-사람 융모생식샘 자극 호르몬 (beta-human chorionic gonadotropin, hCG)의 정량적 측정 방법의 발달로 인해 자궁경

접수일 : 2010. 5. 21.
주관책임자 : 신종철
E-mail : jcshin@catholic.ac.kr

부임신을 초기에 정확하게 진단할 수 있게 됨에 따라, 이에 대한 보다 보존적인 치료방법들이 제시되고 있다. 현재까지 보편화된 보존적 치료 방법으로는 methotrexate, misoprostol, mifepristone 등을 이용한 약물치료방법과 임신낭 또는 태아에 직접 염화칼륨 (Potassium chloride, KCl)이나 methotrexate를 주입하는 중재적 시술방법을 들 수 있다.^{2,5}

본 기관에서는 자궁경부임신 시 methotrexate를 이용한 초음파 유도하 임신낭내 직접 주입법을 시행하고 있으며, 이는 환자의 가임력을 유지할 수 있는 보존적 치료 방법 중 하나로 그 유용성을 지니고 있다. 본 연구에서는 상기 방법을 이용하여 자궁경부임신을 치료한 본 기관의 증례들에 대해 검토하여 그 임상경과 및 예후에 대해 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1998년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 가톨릭대학교 부속 강남성모병원 및 성모병원, 의정부 성모병원에서 자궁경관임신을 진단받은 환자 중 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 직접주입법을 시행한 13명의 환자의 의무기록을 후향적으로 고찰하였다. 자궁경관임신은 임신낭이 자궁내강에 존재하지 않고 자궁경관의 내구하방에 위치하여 초음파상 팽창된 자궁경관의 소견을 보이는 경우로 정의하였다.

보존적 국소치료를 받은 환자들의 나이, 산과력, 기타 과거력, 임신주수, 내원 당시의 증상, 치료 전 혈청 beta-hCG 값과 치료에 따른 혈청 beta-hCG 값의 변화양상, 치료에 수반된 합병증 유무, 치료 전후의 초음파 소견을 검토하였다. 내원 당시 초음파 소견에서 임신낭의 크기와 태아의 존재 유무, 태아심박동의 유무를 확인하였고, 치료 후 변화된 초음파 소견을 추적관찰하였다. 각 경우에서 외래 추적관찰 시의 소견을 확인하여 혈청 beta-hCG 값이 정상범위로 감소하거나 질초음파에서 자궁경관임신이 소멸된 소견을 보이는 경우에 성공적인 보존적 치료를 시행했다고 판단했다.

결 과

1998년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 가톨릭대학교 산하 3개 기관에서 자궁경관임신을 진단받은 환자는 총 73명이었다. 이 중 12.3%인 9명은 전자궁적출술을 시행받았으며, 87.7%인 64명은 보존적 치료를 시행받았다. 보존적 치료로는 methotrexate를 이용한 화학요법과 자궁소파술, 자궁동맥 결찰술이 사용되었다. 화학요법은 methotrexate 근육주사를 통한 전신적 치료방법과 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 직접주입법을 이용한 국소적 치료 두 가지로 구분되어졌으며, methotrexate 국소치료를 시행받은 환자는 전체의 17.8%인 13명이었다.

자들의 평균 나이는 33.2 ± 5.5 세였으며, 평균 임신주수는 7.0 ± 1.2 주였다. 총 13명 중 초산모는 5명, 경산모는 8명이었으며, 경산모 중 이전 임신 시 제왕절개술을 시행받은 사람은 7명이었다. 전체의 84.6%인 11명은 자궁소파술의 과거력이 있었다 (Table 1). 시술 전 확인한 혈청 beta-hCG의 평균값은 28,254.8 mIU/mL였고, 임신낭의 크기는 14.9 ± 5.9 mm였다. 초음파상 태아가 확인된 경우는 8예였으며, 이 중 6예에서는 태아심박동이 관찰되었다. 모든 경우에서 초음파 유도하에 임신낭 내 50 mg의 methotrexate를 주입하였고, 시술 후 3예에서는 beta-hCG의 상승소견을 보여 전신적 methotrexate를 추가적으로 사용하였다. 전신적 methotrexate는 환자의 몸무게 1 kg당 1 mg으로 환산하여 근주되었으며, 3예에서 모두 다회요법으로 투여되었다. 4예에서는 methotrexate의 국소 주입 전 예방적으로 전신적 metho-

Table 1. Demographics of patients

Characteristics	
Age (yr)	33.2 ± 5.5
Gravity	0.9 ± 0.9
Gestational age (wk)	7.0 ± 1.2
History of uterine curettage	11 (84.6 %)
Previous cesarean section	7 (53.8 %)
Beta-hCG at diagnosis (mIU/mL)	28,254.8+23,504.6

Table 2. Summary of reviewed cases

No	GA (wks)	G-sac (mm)	FHB	Initial β -hCG (mIU/mL)	Last β -hCG (mIU/mL)	IM MTX	Length of FU (days)	Comments
1	6+4	20	O	41,000	5.57	X	25	Transfusion*
2	7+0	27	O	46,130	0.36	O [†]	49	Oral ulcer
3	7+5	20.2	X	3,700	1	O [†]	48	Hepatic toxicity
4	5+4	10	X	7,500	5.1	O	34	
5	5+2	15.5	X	39,000	27	O	42	
6	6+3	5.5	O	60,000	6.9	O	40	
7	6+3	12.8	O	24,850	31	X	11	
8	8+6	11.1	X	4,500	34	X	10	
9	9+3	12	X	1,480	0.6	X	21	
10	7+3	8	X	19,497	8,307	O [†]	3	
11	6+2	15	X	12,160	6.17	O [†]	22	
12	6+6	20.1	O	79,046	1,749	X	3	
13	6+5	16.8	O	22,850	2,159	X	15	

* 5 pints of Packed RBC was transfused for vaginal bleeding.

[†] Prophylactic systemic methotrexate injection.

GA, gestational age; G-sac, gestational sac; FHB, fetal heart beat; IM, intramuscular; MTX, methotrexate; FU, follow up.

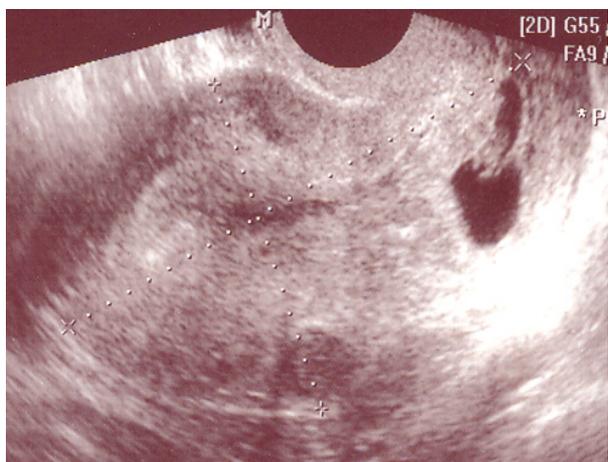


Fig. 1. Transvaginal sonogram shows empty uterine cavity with gestational sac in the cervix.

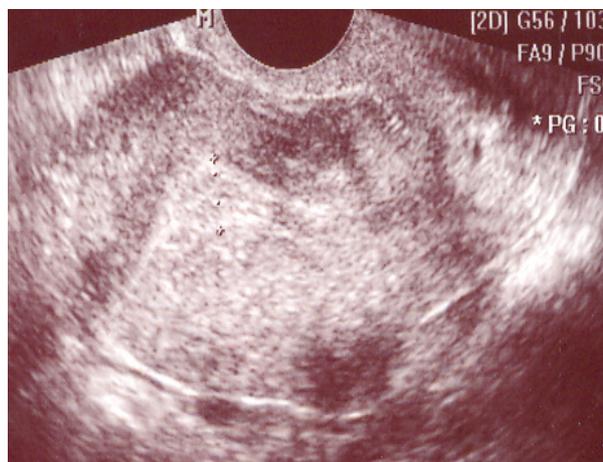


Fig. 2. Transvaginal sonogram at seven days after procedure with a collapsed gestational sac.

methotrexate를 투여하였고, 이 중 1예에서는 ALT 및 AST 값이 각각 94 IU/mL와 210 IU/mL으로 상승하는 소견을 보였으나 치료가 종결된 후 외래 추적관찰 시 정상적 수치로 감소하였다. 1예에서는 전신적 methotrexate 치료 중 발생한 구강궤양으로 인해 치료 중단 후 국소주입을 시도하였고, 이 후 특별한 합병증 없이 성공적인 치료 결

과를 보였다. 모든 경우에서 내원 당시의 임상소견은 질 출혈이었으나, 혈색소 수치의 현저한 감소로 수혈을 받은 경우는 1예에 한하였다. 치료 후 외래 추적관찰 시 확인된 혈청 beta-hCG 값은 0.36 mIU/mL에서 8,307 mIU/mL으로 다양하였으며, 장기적 외래 추적관찰에 실패한 경우에는 beta-hCG 값이 정상화되는 것을 확인하

지 못하였다. 그러나 이러한 경우에서도 외래 추적관찰 시 질초음파 소견에서 자궁경관내 임신낭이 소실되어 있거나, 혈청 beta-hCG 값은 치료 전 값과 비교시 10% 미만으로 감소하는 결과를 보였으므로 국소적 보존 치료에 성공하였다고 할 수 있었다. 따라서 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 국소 주입을 시행한 모든 경우에서 특별한 합병증 없이 성공적인 치료결과를 확인하였다.

고 찰

수정란이 정상적으로 자궁강 내에 착상하지 않고, 자궁경관에 착상된 형태를 자궁경부임신이라고 하며, 이는 전체 임신의 1% 미만에서 발생하는 매우 드문 질환이다. 1978년 Raskin 등에 의해 처음으로 자궁경부임신의 초음파 진단이 이루어졌다. 전형적인 초음파 소견의 양상은 자궁경부 내 수정란의 착상으로 인해 자궁경관이 팽대되어 자궁이 모래시계 모양으로 변형이 이루어진 것이다. 감별해야 할 진단으로는 자궁경관 내 잔류조직이 남은 불완전유산이 있고, 이 경우 대부분 태아심박동이 관찰되지 않는다.⁶ 자궁경부임신의 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나 제왕절개술, 자궁소파술, 여성생식기의 종양, 자궁내 장치, 체외수정 등 자궁경부와 자궁내막에 손상을 주는 행위들이 그 유발인자로 거론되고 있다.⁷

자궁경부는 탄력성 있는 근육층이 부족한 조직이기 때문에 임신낭이 착상될 때 야기되는 조직 파괴로 인해 출혈이 불가피하게 된다.⁸ 따라서 초기에 진단과 치료가 이루어지지 않는다면 대량 출혈을 야기할 수 있으며, 이러한 출혈로 인해 과거에는 전자궁적출술이 자궁경부임신의 전통적인 치료방법으로 여겨졌다. 1960년부터 1980년까지 보고된 바로 전자궁적출술을 통한 자궁경부임신의 치료는 전체의 68%에 달한다. 그러나 자궁경부임신의 대상 환자군 대부분은 젊은 여성들이고 많은 경우에서 향후 임신을 원한다는 문제를 가지고 있었다. 최근 20년에 걸친 질초음파와 혈청 beta-hCG 정량 검사의 발달은 자궁경부임신의 초기 진단을 가능하게 하였으며, 그 영향으로 인해 자궁경부임신 시에 자궁을 제거하지 않는 보존적 치료방법들이 제시되어 왔다. 초기에 사용된 보

존적 치료방법은 자궁경부 내의 수태물을 제거한 후 빈 공간 내에 풍선을 삽입하여 압박하는 방법으로, 이는 62.3%의 성공률을 보였다. 이러한 처치방법은 상당량의 출혈을 동반하였기 때문에 출혈에 대한 전 단계 처치들에 대한 여러 가지 시도들이 있어 왔고, 자궁동맥의 자궁경부 끝까지의 결찰이나, 자궁경부 봉축술, 자궁동맥 색전술, vasopressin 주입 등이 이에 해당된다. 이렇게 자궁경부 내 풍선 주입이 보존적 치료 중 가장 효과적인 일차적 치료방법으로 통용되어져 왔고, 그 이후에 보다 합리적인 대체 방법으로 화학요법을 이용한 약물 치료가 대두되었다.⁹

약물을 이용한 치료로는 methotrexate의 국소적 또는 전신적 투여법이 주로 사용되었다.^{10,11} Methotrexate는 화학치료 약물로 DNA 합성과 세포 분열을 방해함으로써 영양막의 성장을 저해하는 역할을 한다.¹² 보통 methotrexate 50 mg을 국소적 또는 전신적으로 투여하게 되며, 본 연구에서 검토된 예들에서는 임신낭 내에 methotrexate 50 mg이 주입되었다.

자궁경부임신 시 methotrexate 치료는 1983년 Farabow 등에 의해 처음으로 시행되었고, 그 이후 여러 예들이 보고되었다.¹³ Methotrexate 근주는 자궁외 임신, 특히 난관 임신 시 성공적으로 사용되어 온 치료방법이다. 자궁외 임신 시 사용하였을 때 자궁을 보존하는 성공률은 임신낭 내 태아의 심박동 유무와 관계없이 임신 12주 미만의 크기일 경우 91%의 성공률을 보였다. 그러나 자궁경부임신 시에는 그 임상양상이 절대적으로 금기가 되는 경우가 아닐지라도 전신적 methotrexate 치료가 종종 실패하게 되며, 이로 인해 자궁적출술을 시행해야 하는 경우도 발생하게 된다.¹⁴⁻¹⁶ 이러한 한계점으로 인해 methotrexate를 이용한 국소치료가 도입되었고, 1989년 Palti 등은 임신낭 내 methotrexate의 국소 주입을 통한 치료에 대해 처음으로 보고하였다. 자궁 외 임신낭 내 methotrexate의 직접 주입법은, 전신적 투여보다 효과적이고 그 치료시기가 짧으며, 부작용과 독성이 적다는 장점이 있다.^{17,18}

Jeng 등은 초음파 유도하 methotrexate와 KCl의 주입을 통한 자궁경부임신의 성공적 치료에 대해 보고하였

다. 태아심박동이 없는 자궁경부임신의 경우 전신적 methotrexate만으로도 효과적인 치료가 될 수 있으나, 태아심박동이 있는 경우라면 methotrexate나 KCl의 직접 주입이 전신적 methotrexate 치료에 추가적인 도움을 줄 수 있다고 하였다.¹⁷ 본 연구에서는 총 4예에서 태아심박동이 발견되었으나, 이 중 3예에서 전신적 methotrexate 주입 없이 국소 치료로만 성공적인 치료결과를 보였다.

자궁경부임신에 있어 methotrexate를 이용한 치료를 할 때, 영양막에 의한 혈관벽 침투가 있거나 신생 혈관, 동정맥 기형이 존재하는 경우에는 치료가 실패할 가능성이 많다. 또한 methotrexate의 국소주입 후 질출혈과 통증이 수반될 수 있으며, 이는 자궁경부로부터 임신낭의 영양막이 괴사되어 떨어져나가기 때문에 발생하는 현상이다.¹⁹ 출혈이 지속될 경우에는 자궁경관 내에 도뇨관을 삽입하여 풍선을 이용해 지혈하거나 출혈부위에 vasopressin을 주입하는 방법이 권고되고 있다.^{20,21} 그 외 자궁동맥 색전술도 산부인과 영역에서 대량 출혈을 막을 수 있는 성공적인 치료방법 중 하나로 꼽히고 있다. 그러나 색전술 후에는 심각한 허혈성 복통이 유발될 수 있으며, 간헐적 파행증을 일으키는 좌골신경 손상, 자궁내막의 위축으로 인한 생식력 감퇴 등의 합병증이 발생할 수 있다. 그러므로 이는 제한된 경우에서만 선택적으로 권고되는 치료방법이다.²²

우리의 연구에서는 총 13예에서 초음파 유도하에 methotrexate의 국소적 주입을 시행하였고, 이 중 3예에서 혈청 beta-hCG의 상승 소견을 보여 전신적인 methotrexate를 투여하였다. 대부분의 경우 내원 당시의 임상 증상은 질출혈이었으며, 과거 보고된 바와 같이 이전의 자궁소파술이나 제왕절개술이 가장 흔한 위험인자로 생각되었다.⁹ 본 연구에서 치료가 실패한 경우는 없었으며, 이는 자궁경부임신 시 초음파 유도하 methotrexate의 임신낭내 국소주입이 매우 안전하고 효과적인 치료방법이며, 주된 합병증 없이 환자의 생식력 또한 보존할 수 있는 치료방법이라는 것을 입증하는 것이다.

자궁경부임신은 매우 드문 형태이고 이에 대한 보존적 치료 방법들이 전향적으로 비교 연구되어 있지 않기 때

문에, 가장 적절한 치료방법에 대한 지침은 아직 명확하지 않다. 그러므로, 치료 방법에 대한 선별 대상과 methotrexate의 용량, 추적관찰의 기간 등을 결정하기 위해 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다. 또한 자궁경부임신의 비수술적 처치에 대한 치료 지침은 향후 추가적인 비교 연구가 필요하며, 이는 보다 더 체계화될 필요가 있다.

참고문헌

1. Celik C, Bala A, Acar A, Gezgine K, Akyurek C. Methotrexate for cervical pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48: 130-2.
2. Usha V, Nima G. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 91: 671-4.
3. Kumar S, Vimalam N, Dadhwal V, Mittal S. Heterotropic cervical and intrauterine pregnancy in a spontaneous cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 217-20.
4. Weyerman P, Verhoeven A, Alberda A. Cervical pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1145-6.
5. Lauren F, Victoria B, Manisha G, Christian L, Adam J, Daniel S, et al. Successful management of a consecutive cervical pregnancy by sonographically guided transvaginal local injection. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 959-65.
6. Raskin M. Diagnosis of cervical pregnancy by ultrasound: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 234-5.
7. Yankowitz J, Leak J, Huggins G, Gazaway P, Gates E. Cervical pregnancy case reports and current literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 49-54.
8. Fylstra D, Coffey M. Treatment of cervical pregnancy with cerclage, curettage, and balloon tamponade: a report of three cases. *J Reprod Med* 2002; 46: 71-4.
9. Ushakov F, Elchalal U, Aceman P, Schenker J. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 45-59.
10. Timor-Tritsch I, Monteagudo A, Mandeville E, Peisner D, Anaya G, Pirrone E. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 737-9.
11. Hung T, Jeng C, Yang Y, Wang K, Lan C. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 53: 243-7.
12. Rock J, Thompson J. *Te Linde's operative gynecology*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lioppincott-Raven; 1997.
13. Farabow W, Fulton J, Fletcher V, Velat C, White J. Cervical pregnancy treated with methotrexate. *N C Med J* 1983; 44: 91-3.
14. Weston G, Kashyap R. Failed conservative management of cervical pregnancy despite falling beta-HCG. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2001; 41: 346-7.
15. Bai S, Lee J, Park J, Kim J, Jung K, Kim S, et al. Failed methotrexate treatment of cervical pregnancy, predictive factors. *J Reprod Med* 2002; 47: 483-8.
16. Kung F, Chang S. Efficacy of MTX treatment in viable and nonviable

- cervical pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1438-44.
17. Jeng C, Ko M, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. Obstet Gynecol 2007; 109: 1076-82.
 18. Palti B, Rosen B, Goshen A, Ben-Chitrit A, Yagel S. Successful treatment of a viable cervical pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1147-8.
 19. Hung T, Chiu T, Hsu J, Chen K, Hsieh C, Hsieh T. Sonographic evolution of a living cervical pregnancy treated with intraamniotic instillation of methotrexate. J Ultrasound Med 1997; 16: 843-7.
 20. Hwang J, Hsieh B, Huang K, Seow K, Pan H, Chen H. Successful treatment of a cervical pregnancy by intracervical vasopressin. BJOG 2004; 111: 387-8.
 21. Hsieh B, Lin Y, Huang L, Chang J, Seow K, Pan H, et al. Cervical pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer successfully treated with methotrexate and intracervical injection of vasopressin. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 112-4.
 22. Has R, Balci N, Ibrahimoglu L, Rozanes I, Topuz S. Uterine artery embolization in a 10-week cervical pregnancy with coexisting fibroids. Int J Gynecol Obstet 2001; 72: 253-8.

「국문초록」

목적: 자궁경관임신 시 초음파 유도하에서 시행된 임신낭내 methotrexate 직접주입법을 이용한 치료에 대해 알아보 고자 하였다.

연구 방법: 1998년부터 2009년까지 12년간 가톨릭대학교 산하 3개 기관 산부인과에서 자궁경관임신으로 입원치료를 받은 환자 중 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 직접주입법을 시행받은 13명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 연구기간 중 자궁경관임신으로 진단받은 환자는 73명이었고, 이 중 초음파 유도하 임신낭내 methotrexate 직접주입법을 시행받은 환자는 전체의 17.8%인 13명이었다. 환자들의 평균 나이는 33.2 ± 5.5 세였으며, 평균 임신주수는 7.0 ± 1.2 주였다. 시술 전 beta-hCG의 평균값은 28,254.8 mIU/mL였고, 임신낭의 크기는 14.9 ± 5.9 mm였다. 초음파상 태아가 확인된 경우는 8예였으며, 이 중 6예에서는 태아심박동이 관찰되었다. 임신낭내 methotrexate 직접주입법 시행 후 3예에서 beta-hCG의 상승소견을 보여 전신적 methotrexate를 추가적으로 사용하였다. 모든 경우에서 특별한 합병증 없이 성공적인 보존적 치료를 경험하였다.

결론: 자궁경관임신은 methotrexate를 이용한 국소주입법으로 수술적 치료를 하지 않더라도 성공적으로 치료될 수 있다. 이러한 방법은 자궁외 임신의 치료뿐 아니라 향후 임신을 위해 자궁을 보존할 수 있는 효과적인 치료방법이다.

중심 단어: 자궁경부임신, Methotrexate, 보존적 치료
