

## Pub Med 검색을 통한 제류유산의 최신 연구에 대한 고찰

상지대학교 한의과대학 부인과학 교실

박찬수, 정민영, 손영주

### ABSTRACT

Systemic Review : The Study on Missed Abortion

Chan-Soo Park, Min-Yung Jung, Young-Joo Sohn  
Dept. of Gynecology, College of Oriental Medicine, Sangji Univ.

**Purpose:** The purpose of this study was to investigate about missed abortion pathophysiology, diagnosis, medical treatment and to research the trend of the study related to missed abortion.

**Methods:** We referred a PubMed site by using search word of "missed abortion"(Limits: 3 Year, only items with abstracts, Human).

**Results:** 37 journals with 49 papers were searched.

**Conclusion:**

1. The study of missed abortion pathophysiology was the following.

The first was that important pathologies such as molar pregnancy and placental trophoblastic disease can be diagnosed by routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages.

The second was that coelomic fluid leptin concentration in missed abortion is higher than in normal.

The third was that adenosine deaminase activity in serum and placenta of patients with anembryonic pregnancies and missed abortions was low.

The fourth was that *Leptotrichia amnionii* sp. nov. was the etiopathogenetic factor in missed abortion.

2. Transvaginal ultrasound assessment of irregular vaginal bleeding is effective in diagnosis of missed abortion.

3. There were medical therapy with misoprostol, mifepristone or anti progesterone for missed abortion. Misoprostol was administrated oral(sublingual) and vaginal.

**Key Words:** Missed Abortion, PubMed, Recurrent miscarriage.

## I. 緒 論

계류유산이란 자궁 내에서 사망한 태아가 몇 주 이상 잔류되어 있는 경우를 말한다<sup>1)</sup>. 과거에는 '잔류 기간이 8주 이상' 등의 정의가 있었으나 최근에는 초음파로 임신 초기에 진단되는 경우가 흔하므로 이러한 정의는 현재 쓰이지 않는다<sup>2)</sup>. 8주간을 기준으로 하는 이유는 태아가 사망한 후 8주 정도 경과하면 응고장애와 같은 합병증이 급격히 증가되기 때문이다<sup>3)</sup>.

계류유산의 원인은 아직 확실히 밝혀진 바 없으나 태반 기능의 정도와 에스트로젠과 프로게스테론이 자궁근에 미치는 효과가 자궁내용물을 계류시키는 중요한 역할을 한다고 설명되고 있다. 태아의 사망과 함께 태반의 기능이 소멸되면 태아는 태반과 동시에 배출이 되지만 태아가 사망하였음에도 불구하고 태반의 기능이 유지되고 있으면 태아는 자궁 속에서 배출이 되지 않고 계류되기 때문이다<sup>3-4)</sup>.

계류유산의 증상으로는 입덧, 유방 동통 등 일련의 임신 초기 증세가 소멸되고 자궁의 크기가 일정기간을 경과한 후에도 자라지 않거나 오히려 작아지며 무월경 상태가 계속되며 전신 상태로는 피로감, 식욕감퇴 등이 있고 간혹 응고장애를 합병하여 치주출혈 등 출혈성 증상을 일으키기도 한다<sup>3)</sup>.

한의학에서는 계류유산을 胎死不下, 子死腹中, 死胎不下라 하였다. 신속한 下胎를 위주로 하며, 그 후에 임상증상에 따라 氣血虛弱, 氣滯血瘀, 脾虛濕困로 변증하여 치료한다<sup>1)</sup>.

계류유산은 태아의 사망으로 인하여

산모의 건강 상태가 위협하게 될 우려가 있고 혈액응고 기전의 변화로 인하여 산모의 사망까지도 초래할 수 있으므로 산부인과 영역에서의 중요한 질환의 하나로 인식되어 왔다<sup>4)</sup>. 또한, 1회 이상의 유산을 경험한 여성이 다시 유산할 확률은 전 임신의 수와 무관하게 25-30%이므로<sup>5)</sup>, 계류유산에 대한 연구는 반복 유산 원인 탐구와 예방의 해결책을 제시할 수 있다고 사료된다.

그럼에도 불구하고 계류유산에 관한 원인 및 치료에 대한 연구는 아직 미미한 실정이다. 이에 본 논문에서는 Pub Med 검색을 이용하여 계류유산에 대한 연구 동향을 파악하여 향후 한의학에서의 치료 및 관리에 응용하고자 한다.

## II. 本 論

Pub Med 검색식에서 계류유산(Missed Abortion)을 검색어로 지정하고 검색조건을 3 Year, only items with abstracts, Human으로 하여 전 세계 모든 언어로 된 논문을 검색하였고 검색 기준일은 2007년 7월 6일이다.

검색결과 중 37저널에서 49편의 논문이 검색되었다.

검색된 논문을 게재 저널별, 연구형태별, 국가별 연구 현황을 파악하고 내용상으로는 계류유산의 병리 기전 및 예방과 치료법으로 분류하였다.

### 1. 게재된 논문 및 편수

게재된 논문은 Int J Gynaecol Obstet에서 4편, Fertil Steril, Arch Gynecol Obstet에서 각각 3편, Aust N Z J Obstet Gynaecol, Clin Exp Obstet

Gynecol, Fetal Diagn Ther, Acta Obstet Gynecol Scand, Akush Ginekol(Sofia)에서 각각 2편, J Ayub Med Coll Abbottabad, Trop Doct, Clin Obstet Gynecol, J Reprod Med, Southeast Asian J Trop Public Health, J Midwifery Womens Helth, Ginekol Pol, Med Hypotheses, Indian J Med Res, Georgian Med News, Int J Gynecol Cancer, J Assist Report Genet, J Gynaecol Res, J Trace Elem Med Biol, J Obstet Gynaecol, Am Fam Physician, J Fam Pract, J Clin Ultrasound, Neuro Endocrinol Lett, Med Arh, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, J Obstet Gynaecol Can, Obstet Gynecol, Contraception, Ultrasound Obstet Gynecol, Saudi Med J, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, J Clin Endocrinal Metab, J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris)에서 각각 1편씩 검색되었다.

## 2. 연구형태 분석

검색된 총 49편의 논문 중 Review는 7편(14%)이었고, Clinical trial은 36편(74%), Case report는 6편(12%)이었다.

## 3. 국가별 연구 현황

총 27개국에서 계류유산에 대해 연구되고 있고 터키에서 5편의 논문으로 가장 많이 연구되었으며 미국, 영국, 그리스에서 각각 4편, 인도, 이스라엘에서 각각 3편, 폴란드, 태국, 스웨덴, 캐나다, 불가리아에서 각각 2편, 그 외 중국, 파키스탄, 말레이시아, 이탈리아, 크로아티아, 나이지리아, 보스니아, 수단, 포르투갈,

오스트리아, 핀란드, 베트남, 러시아, 독일, 프랑스, 네덜란드 등에서 각각 1편의 논문이 발표되었다.

## 4. 계류유산의 원인에 관한 연구

### 1) 임신 제 1 삼분기의 자연유산에서의 태아 산물의 일반적인 조직병리학적 분석<sup>6)</sup>

임신 제 1 삼분기의 자연유산에서의 자궁의 조직 샘플의 조직병리학적 결과를 평가하기 위한 연구이다. 대상자는 임신 제 1 삼분기에 불완전유산, 계류유산, 무배아유산으로 진단 받은 여성들로서 조기 임신 클리닉에서 허가받고 수술적으로 배출된 자궁 내용물의 조직 샘플로 조직병리학적 진단을 받았다. 불완전유산 환자 970명, 계류유산 환자 406명, 무배아유산 환자 230명에서 자궁 내용물을 배출하였으며 1119명의 환자의 태아 산물을 분석했고 그 중 33명이 부분 포상기태였다. 완전 포상기태는 7명에서 발견되었다. 비대해진 태반 부분과 태반 부분의 영양아층의 결절은 2명에서 발견되었다. 이 연구에서 임신 제 1 삼분기의 태아 산물에 대한 일반적인 조직병리학적 평가에 의하여 포상기태와 태반 융모성 질환 같은 중요한 병리 요인을 진단할 수 있는 것을 확인하였다.

### 2) 재발하는 조기 계류유산에서의 불균일한 성 비율과 낮은 염색체 이수성<sup>7)</sup>

이 연구는 임신중절 초기에 보통의 이수성의 종류와 마찬가지로 확실한 성 비율과 빈도를 알아내기 위해 장기 배양을 융모막 융모를 가진 조직위에서 조직 절개와 분자의 방법들을 사용하는 것으로 인해 종래의 세포 유전학의 곤란들을 극

복하려고 했다. 모든 케이스는 초음파 진단법을 기초로 하여 선택되었다. 융모막 융모를 가진 조직은 모체의 조직으로부터 깨끗이 분리하게 되고 분자일 뿐만 아니라 종래의 세포 유전학적인 분석을 위해 처리되었다. 종래의 세포 유전학에서는 12명의 여성들과 3명의 남성들 15명이 성공했다. 하나의 실패를 포함한 생물 염색체 이상의 3명의 케이스가 있었다. 조사된 X, Y, 1번, 9번, 12번, 16번, 18번과 13/21번을 가진 휴지기 FISH(fluorescence in situ hybridization)는 총 58명의 케이스에서 시행되었다. 43명의 여성들과 15명의 남성들을 대상으로 하였으며 생물 염색체 이상의 4개의 케이스는 휴지기 FISH(6.9%)에 의해 찾게 되었다. 다른 것과 비교한 경우의 개념의 이종교배는 8개의 케이스들(6명의 여성들과 2명의 남성들)에서 성공했다. 이수성은 없었으나 추측을 했던 이득과 손실은 4개의 케이스들에서 보였다. 연구 결과 불균일한 성 비율(M:F, 1:2.9)과 낮은 이수성 비율이 재발하는 자연유산에서의 조기 계류유산에서 나타내는 것을 암시한다.

3) 정상적인 임신 제 1 삼분기와 계류유산에서의 체강액의 렙틴 농도<sup>8)</sup>

조기 임신 실패에서의 렙틴의 가능한 역할에 대한 연구이다. 7~10주에 계류유산을 경험한 7명의 경우와 단일아를 출산한 15명의 임신한 경우에서 모체의 장액과 체강액, 그리고 양수를 비교하였다. 태아가 생존한 임신에서 렙틴 농도의 평균은 체강액(평균 33.1ng/ml)에서 의미있게 모체의 장액(평균 8.1ng/ml)이나 양수(평균 0.5ng/ml)보다 더 높았다. 이들 태아가 생존한 임신과 비교하여 계

류유산에서 체강액의 평균 렙틴 농도는 높았으나(평균 45.3 ng/ml) 모체의 장액(평균 5.5ng/ml)은 크게 다르지 않았다. 체강액의 높은 렙틴 농도는 렙틴의 생성을 자극하는 태반의 불충분한 산화 작용에 의해 태아 사망이 진행될 수 있다는 것을 나타낸다.

4) 무배아 임신과 계류유산 환자의 장액과 태반에서의 아데노신 데아미나아제의 활동성<sup>9)</sup>

이 연구는 계류유산과 무배아 임신, 그리고 자발적 유산 환자의 장액과 태반에서의 아데노신 데아미나아제(ADA)의 활동성에 대한 평가를 목적으로 하고 있다. 9명의 무배아 임신과 21명의 계류유산환자(그룹 I)와 자발적 유산 환자와 소파술을 시행한 그룹(그룹 II)을 대상으로 하였다. 그리고 장액과 태반 조직에서의 아데노신 데아미나아제 활동성을 기록하였다. 연구 결과 장액에서의 아데노신 데아미나아제 수준은 그룹 I에서  $9.13 \pm 1.59 \text{ U/I}$ 였으며 대조군인 그룹 II에서는  $17.06 \pm 6.6 \text{ U/I}$ 였다. 태반에서의 아데노신 데아미나아제의 수준은 그룹 I에서  $11.8 \pm 4.7$ 로 나왔다. 이 연구에서 아데노신 데아미나아제는 착상과 임신기간에 조절 하는 역할을 가지고 있을 수 있으며 초기 임신에서 낮은 수준의 아데노신 데아미나아제는 DNA에서의 유독 산물을 축적시킬 수 있으며 임신 손실을 유발할 수 있다는 결과가 나왔다.

5) 임신 여성에서의 *Leptotrichia amnionii* sp. nov.의 유병률<sup>10)</sup>

*Leptotrichia* 박테리아는 구강과 생식기관에 가장 흔히 숙주하며 군집을 이루는 그람 음성의 혐기성 생물 그룹에 속한다. *Leptotrichia amnionii* sp.nov.가 임신 제 2

삼분기의 계류유산에 있어서의 병인적 요소가 되며 *Leptotrichia sanguinegens*는 모체와 신생아들의 산후 균혈증에 있어서의 박테리아의 요인 중 1개를 구성한다. 이 연구는 임신 제 1, 2, 3 삼분기의 환자들에서 *Leptotrichia amnionii* sp.nov.의 발생의 빈도에 대한 평가가 목적이며 69명의 환자들을 대상으로 하였다. 도말표본에서의 RNA는 16SrRNA *Leptotrichia amnionii*에 서로 보완하는 특정의 스타터들을 사용하면서 실행되었다. 확대 후 견본들은 MassRuler marker에서 1%의 아가로스 젤 위에 놓였다. 다음에 PCR 제품들은 pGEM-T Easy Vector에 결합되었고 항체 반응 능력이 있는 *E. coli* DH5 알파 세포들은 삽입물로서 pGEM 벡터로 변형되었다. 플라스미드 DNA 격리는 A&A Biotechnology로부터 Plasmid Mini kit을 사용하면서 실행되었다. 정화된 플라스미드의 삽입물 안에서 순번대로 배열하는 것은 Poznan의 Adam Mickiewicz 대학에서의 생물학부의 Molecular Biology Techniques Laboratory의 실행자가 하였다. 그 결과 69명의 임신한 환자들 중 *Leptotrichia amnionii* sp.nov.는 8명의 여성들에서 확인되었다.

#### 5. 계류유산의 진단에 관한 연구

##### 1) 불규칙한 질 출혈에서의 자궁내막의 초음파 평가<sup>11)</sup>

불규칙한 질 출혈은 부인과적 치료를 원하는 여성들의 흔한 증후이다. 불규칙한 질 출혈의 병인은 이하의 범주들로 분류될 수 있다. 임신과의 관련(태아의 산물들, 절박유산 또는 계류유산, 또는 자궁외 임신), 호르몬(배란 장애, 폐경기, 호르몬의 수축성 있는 사용), 구조상

(폴립, 근종 또는 동정맥의 기형), 종양(자궁내막의 암), 그리고 감염(자궁내막염)이 있다. 과거력 조사와 신체검사 후 불규칙한 질 출혈의 초기의 평가는 흔히 자궁내막의 생체검사를 포함한다. 경질 초음파는 출혈의 병인을 결정하는 최소한의 침습으로서 부인과적 초음파 검사의 평가에 변화를 가져왔다. 자궁내막강의 경질초음파의 평가는 불규칙한 질 출혈의 특정 원인의 치료를 할 수 있게 하며 여성의 시간, 돈과 불필요한 관여의 노출을 최소한으로 한다. 이 연구의 목적은 불규칙한 질 출혈을 가진 여성들을 평가하기 위한 초음파의 기능에 관한 임상상의 중요한 정보를 전달하는 것이다.

#### 6. 계류유산의 치료에 관한 연구

##### 1) 인도에서의 계류유산의 관리에서의 미소프로스톨 설하 투여<sup>12)</sup>

이 연구는 50명의 13주 이상의 계류유산 환자를 대상으로 하였으며 3시간마다 600mg의 미소프로스톨 설하 투여를 받았다. 성공률은 86%이었고 방법의 용인 가능성은 69.7%이었다. 미소프로스톨의 설하 투여는 계류유산에 있어서 비침습적이며 효과적이고 안전한 의료적 방법이라고 할 수 있다.

##### 2) 임신 제 1, 2 삼분기 계류유산에서의 미소프로스톨의 결합된 투여<sup>13)</sup>

계류유산에서의 미소프로스톨의 질내 투여와 구강복용을 같이 하였을 경우의 효과와 부작용에 관한 연구이다. 8~20주의 임신 기간에 발생한 48명의 계류유산 환자를 대상으로 하였다. 첫 번째 복용(200mg)은 질내 투여로 하였으며 다음에 200mg의 미소프로스톨을 구강 복용하였다. 관리된 질내 투여와 이어서

복용량(200mg)을 매시간 경구투여하였다. 최대 1200mg이 사용되었다. 성공률은 95%였으며 한 명에서 미소프로스틀과 관련된 떨림 증상이 있었고 두 명의 환자에서 발열이 있었다. 연구 결과 낮은 복용량의 미소프로스틀의 복합 복용은 임신 제 1, 2 삼분기에 안전하며 효과적이고 건강한 허용된 방법이라고 할 수 있다.

### 3) 임신 제 2 삼분기의 계류유산의 관리에서의 미소프로스틀 실험<sup>14)</sup>

이 연구는 임신 제 2 삼분기의 계류유산환자에서의 미소프로스틀의 효과와 안전에 관한 연구이다. 42명의 계류유산환자를 대상으로 하였으며 6시간마다 100mg의 미소프로스틀을 질내 투여를 하였다. 5명이 환자는 자궁내 배출을 받은 후였으며 모든 환자는 성공적으로 자궁내 내용물의 배출을 받았다. 임신 기간은 평균 17주였으며 성공적인 자궁내 내용물의 배출 이후의 평균 미소프로스틀 투여량은 1,100mg이었으며 범위는 300mg에서 3,100mg사이였다. 5명의 환자에서 떠는 것을 경험하였고 2명에서 발열, 3명에서 구토를 경험하였다. 이 결과에서 임신 제 2 삼분기의 계류유산에서 미소프로스틀은 효과적이고 안전하다고 할 수 있다.

### 4) 미소프로스틀을 사용한 계류유산의 의학적 치료<sup>15)</sup>

구강 복용과 질내 투여의 두 가지 방법에서의 미소프로스틀의 효과 비교에 관한 연구이다. 계류유산으로 진단된 200명의 환자를 대상으로 하였으며 800mg의 미소프로스틀을 구강, 또는 질내 투여하였다. 모든 환자에서 2일 후에 다시 검사를 받았다. 각각의 군에서 모

두 높은 효과를 나타냈으며 통계적인 차이를 나타내지는 않았다(구강 복용 = 89.0%, 질내 투여 = 52.7%). 두 군의 환자에서 모두 높은 만족도를 나타냈다. 이 연구에서 미소프로스틀의 구강 복용 또는 질내 투여를 사용한 계류유산의 의학적 관리는 대단히 효과적이고 받아들일 수 있다.

### 5) 조기 임신 실패 여성의 치료를 위해 필요할 때 미소프로스틀에 의해 따라오는 미소프로스틀 또는 미페프리스톤의 임의로 추출된 예상되는 연구<sup>16)</sup>

조기 임신 기능 부전에 걸린 여성들의 치료를 위한 미소프로스틀과 미페프리스톤의 효과와 안전의 비교에 관한 연구는 계속되어 왔다. 이 연구는 대학에 가맹된 제3의 중앙 병원에서 손상된 난자를 가지거나 임신기간 9주 이하의 계류유산으로 진단받은 115명의 여성들을 대상으로 하였다. 환자들은 600mg의 미페프리스톤(그룹 I)을 경구 복용, 또는 800 $\mu$ g 미소프로스틀(그룹 II)을 경구 복용하였다. 두 그룹의 대부분의 환자들은 이어서 48시간 후에 800 $\mu$ g 미소프로스틀을 경구 복용하였다. 측정 결과의 실패는 약 복용의 실험 계획안, 심각한 증후 또는 월경 종료 후의 태아의 유지된 산물들의 완성 후 48시간 유지된 임신낭 때문에 외과적 개입과 같은 것으로 정의되었다. 성공 비율은 그룹 I과 II에서 유사했다. 각각 58명의 환자들 중 38명(65.5%), 57명의 환자들 중 42명(73.6%)에서 성공하였다. 심한 전염병이나 수술을 필요로 한 경우는 일어나지 않았다. 미소프로스틀은 조기 임신 기능 부전의 효과적이고 안전한 치료법이고 환자들의

3분의 2이상에서 외과적 소파술을 대체할 수 있었다. 미페프리스톤은 초기 치료로서 미소프로스톨에 비하여 장점을 제공하지 못한다고 할 수 있다.

6) 의학적 유산에서의 항프로제스테론<sup>17)</sup>

이 연구의 목적은 프로제스테론에 의한 임신 제 1, 2 삼분기에서의 임신의 종료 방법의 임상적 과정과 효율에 대한 평가이다. 임신 제 1, 2 삼분기인 15~45세의 384명의 여성들이 대상이 되었으며 이중 300명의 여성들은 조기 임신을 가지고 있었고 유산을 원하고 있었다. 모든 여성들은 처음에 600mg의 항프로제스테론 펜크로프톤('Pencroft-Pharma' (러시아))를 받았고 48시간 후에 400mg 프로스타글란딘 미소프로스톨을 받았다. 84명의 환자들은 임신 기간이 14~22주로 분포되어 있었다. 그들의 자궁수축은 400mg의 펜크로프톤과 400mg의 프로스타글란딘 미소프로스톨을 지니고 48시간 후에 완전히 일으키게 되었다. 임신 제 1 삼분기의 완전유산은 96.7%였으며 불완전유산은 1.7%이었다. 계류유산은 2.3%이었으며 임신이 유지된 하나의 케이스가 있었다. 펜크로프톤과 프로스타글란딘 E1 미소프로스톨 요법의 경우에 임신 제 2 삼분기에서의 임상적 효과는 96.4%의 케이스에서 관찰되었다. 따라서 항프로제스테론 펜크로프톤은 임신 제 1, 2 삼분기 동안의 의학적 유산을 위해서 효과적이다.

7) 임신 제 1 삼분기 계류유산의 의학적 치료를 시도할 때 어떻게 성공을 정의해야 하는가?<sup>18)</sup>

현재 임신 제 1 삼분기의 계류유산의 미소프로스톨을 사용한 의학적 치료 후의 성공을 어떻게 정의해야 하는지에 대

한 기준은 없다. 실험에 참가한 여성 44명은 임신 제 1 삼분기에 미소프로스톨의 질내 투여를 받았고 태아 산물의 조직병리학적 검사를 받았다. 그리고 치료 후 아침에 질초음파 검사를 받았으며 매일 체온과 질 출혈, 하복통에 관한 기록지를 제출하였다. 질초음파는 2~3주 동안 계속되었고 월경시에는 시행되지 않았으며 월경 후에 다시 시행되었다. 실험 결과 임신낭이 없을 때 성공률이 86%였다. 질초음파 결과 지름이 15mm 미만인 51%였으며 질출혈의 평균 기간은 9일이었으며 하복통은 6일이었다. 체온이 37℃를 넘는 환자는 없었다. 초음파로 추측된 크기와 자궁내의 내용물에는 특별히 관계가 없는 것으로 나타났다. 질경 초음파상 임신낭의 소실되는 것이 제 1 삼분기의 계류유산의 의학적 관리 후 성공했다고 할 수 있는 기준이 된다.

8) 광범위 자궁경부절제술 후의 조기 계류유산의 관리<sup>19)</sup>

근치적 경부절제술(Radical Trachelectomy)은 20년 가까이 동안 보고되어 왔다. 이 연구는 자궁경부 봉축술을 시행한 근치적 경부절제술 후의 환자에서 조기 계류유산의 임상적 관리의 문제에 관한 것이다. 8주의 임신 기간에 계류유산을 동반한 자궁경부암 제 I b1기로서 2년 전 근치적 경부절제술을 받은 35세의 여성을 대상으로 하였다. 환자는 자궁경부 봉축술 시행에서 초음파에 의해 이루어지는 흡입 소파술로 인하여 지속되는 자궁경부의 팽창을 경험하였다. 이 케이스 보고서는 자궁경부 봉축술 시행시 팽창과 흡입 소파술을 시행하는 것을 근치적 경부절제술 후의 환자의 조기 유산의 임상

적 관리시에 할 수 있는 선택 중의 하나라고 제시한다.

### 7. 계류유산에서 일어날 수 있는 합병증에 관한 연구

1) In Vitro Fertilization(IVF)환자에서의 양측 난관 절제술 후의 재발하는 이소성 임신<sup>20)</sup>

이 연구는 양측 난관절제술과 체외 수정(IVF) 처치 후에 같은 환자에서 재발한 이소성 임신의 보기 드문 임상 케이스를 보고한 것이다. 이소성 임신의 과거력이 있는 35세의 여성으로서 IVF를 받고 2년 이내에 2가지의 이소성 임신이 생겼다. 첫 번째는 편측성의 난관 임신과 반대편의 심각하게 손상받은 난관 때문에 양측 난관절제술을 하였으며 자궁내 임신은 조기 계류유산에서 끝났다. 두 번째 이소성 임신은 출혈을 동반한 자궁각 임신으로 난관의 남은 부분은 복강경 절제술에 의해 관리되었고 한 번의 분만 기간 동안에 끝났다. 이 연구는 매우 드물지만 양측 난관절제술 후에 자궁각 이소성 임신의 가능성은 IVF를 받은 환자를 치료하고 있는 모든 산부인과의에서 고려되어야 한다고 한다.

## Ⅲ. 考 察

계류유산은 태아가 사망한 후 8주까지 배출되지 않고 저류되어 있는 상태이며 근래에는 임신 전반기(임신 20주 이내)에 장기간 동안 태아가 자궁 내에서 사망하고도 배출되지 않은 상태를 말한다<sup>3)</sup>.

태아 사망 후 자연배출이 안 되는 경우의 기전은 밝혀지지 않고 있으나 절박유산의 치료 목적으로 투여한 황체 호르

몬이 원인일 수 있다<sup>2)</sup>. 태아의 사망과 동시에 태반기능상실이 일어났거나 또는 태아 사망 직후에 태반의 기능을 상실하였으면 유산은 즉시 일어나지만 태아가 사망하였다더라도 태반이 아직 정상적인 기능을 가지고 있으면 황체호르몬이 계속 생성되어 임신산물이 자궁 내에 잔류하게 된다<sup>21)</sup>.

계류유산의 증상으로 임신초기에는 정상 임신의 증상 및 증후를 보이지만 태아사망 후에는 질 출혈이 나타날 수도 있으며 기타 절박유산과 비슷한 증상을 보이며 자궁은 더 커지지 않으며 유방변화는 대부분 퇴행되고 약간의 체중 감소가 있을 수 있다<sup>2)</sup>. 또한 비출혈, 치은부의 출혈 및 경미한 외상 부위에서의 출혈 등이 있을 수 있다<sup>1)</sup>.

계류유산은 출혈성 소인과 감염을 합병한 경우가 많아서 자궁내 소파술도 난점이 있으므로 oxytocin 10 unit를 5% 포도당 생리식염수(500ml)에 희석하여 매 분당 10~20방울로 점차 증가시켜 점적하고 자궁수축이 유발되면 8~10시간 시도하여 배출이 되지 않으면 자궁내용물 소파술을 시행하여야 한다<sup>3)</sup>.

PubMed는 미국 국립의학 도서관(NLM: National Library of Medicine)에서 1997년 6월부터 Medline Database를 무료로 이용할 수 있도록 만든 site이며 의학 관련 가장 최신의 서지를 검색해 볼 수 있는 의학분야 최고의 database로 출판사 site와 연결되어 Full Text(출판사 Free Title에 한함)등 다양한 정보도 함께 이용할 수 있다<sup>22)</sup>.

본 연구에서는 Pub Med 검색식에서 계류유산(missed abortion)을 검색어로 지정하고 검색조건을 3 Year, only items



with abstracts, Human으로 하여 전 세계 모든 언어로 된 논문을 검색한 결과 총 37저널에서 49편의 논문이 검색되었다.

게재된 논문은 Int J Gynaecol Obstet에서 4편으로 가장 많은 논문이 검색되었고 Fertil Steril, Arch Gynecol Obstet에서 각각 3편, Aust N Z J Obstet Gynaecol, Clin Exp Obstet Gynecol, Fetal Diagn Ther, Acta Obstet Gynecol Scand, Akush Ginekol(Sofia)등의 저널에서 검색되었다.

총 26개국에서 계류유산에 대해 연구되고 있고 터키에서 5편의 논문으로 가장 많이 연구되었으며 미국, 영국, 그리스에서 각각 4편, 인도, 이스라엘에서 각각 3편, 폴란드, 태국, 스웨덴, 캐나다, 불가리아에서 각각 2편, 나머지에서 각각 1편의 논문이 발표되었다.

전체 자연유산의 약 50%가 태아의 염색체 이상에 기인하여 발생하지만, 염색체 이상이 있는 경우는 대부분이 자연유산이 되고, 0.5%만이 신생아에서 염색체 이상으로 발현된다고 알려져 있다. 자연유산의 80%는 임신 3개월 이내에, 90%는 임신 4개월 내에 발생하며 이러한 자연유산의 유발요인으로 염색체 이상이 있는 경우가 전 유산아의 40~60%에서 나타난다<sup>23-25)</sup>. 그러나, 염색체 이상은 원인이라기 보다는 결과적인 빈도로서, 대부분의 태아조직의 염색체 이상에서 부모의 염색체는 정상이다. 즉, 임의의, 산재하는 방식으로 발생하는 것이다. 따라서 그 원인은 아직 정확하게 규명되고 있지 않다<sup>26)</sup>. 염색체 이상 이외의 자연유산 원인으로서는 황체기 결함, 전염성 병인과 면역학적 요인, 특히 방어항체의

결핍 등으로 들 수 있으며 이외에 외상, 정신병리학적 요인 및 편재되어 있는 독성 물질(예를 들면 흡연이나 음주)<sup>27)</sup>등도 원인으로 작용할 수 있다고 한다.

본 연구에서 조사한 내용 중에는 임신제 1 삼분기의 태아 산물에 대한 일반적인 조직병리학적 평가에 의하여 포상기태와 태반 용모성 질환 같은 중요한 병리 요인을 진단할 수 있는 것을 확인한 바<sup>6)</sup>가 있었다.

임산부는 정상 여성과는 다른 내분비 상태를 유지하고 있고, 태반이 내분비 기관으로 여러 가지 호르몬을 분비하고 있다. 태반에서 분비되는 렙틴은 지방세포에서 분비되는 16kDa amino acid peptide로 식욕과 체중 조절에 관여하여 에너지 대사를 조절하는 물질<sup>28)</sup>이다. 렙틴에 대한 연구에 의하면 몇 가지 면에서 정상 여성과 다른 특징을 산모의 체내에서 지니는 것으로 알려져 있다<sup>29)</sup>. 첫 번째로, 임신 전 기간을 통해 렙틴 농도는 정상인에 비해 증가되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>30-32)</sup>. 두 번째로, 증가된 렙틴 농도가 임산부에서 정상적으로 작용하면 산모에서 에너지 소비를 증가시키고 식욕을 감소시켜 태아 건강 상태에 영향을 줄 가능성이 있다<sup>33)</sup>. 세 번째로, 산모 태반에서 렙틴이 생성된다는 것이다<sup>30)</sup>. 네 번째로는 제대혈액과 양수에서 렙틴을 관찰할 수 있으며<sup>34-36)</sup>, 이는 태아 발달에 렙틴의 역할을 의미하는 것일 수 있다고 한다. 또한, 다른 연구에서 임부의 혈청과 제대혈, 양수 렙틴 간에는 연관성이 없으며, 각각의 렙틴은 다른 조절들을 받으며 임부의 혈청이나 양수의 렙틴은 태아 성장에 직접적인 영향을 주기보다는 다른 작용을 할 것이라고 하였

다. 따라서, 렙틴이 태아 성장에 관련이 있다는 보고는 일관되나, 태아 성장에 작용하는 기전은 명확히 밝혀져 있지 않은 실정이다<sup>37)</sup>. 본 연구에서 고찰한 바에 의하면 제강액의 높은 렙틴 농도는 렙틴의 생성을 자극하는 태반의 불충분한 산화 작용에 의해 태아 사망이 진행될 수 있다는 것을 나타내었다<sup>8)</sup>고 하였다.

한편, 태반은 신경지배가 없는 조직이지만 혈류의 극부조절을 통하여 모체와 태아간의 물질수송을 원활하게 하는 장기이다<sup>38)</sup>. Ryan<sup>39)</sup> 등에 의하면 사람 태반에서는 혈압을 하강시키고 평활근을 이완시키는 물질이 존재하며 이들 물질 가운데 아데노신과 아데노신이인산(ADP)의 작용이 가장 현저하였다고 한다. 또, Slim과 Maguire<sup>40)</sup>는 사람 태반의 아데노신 함량은 분만 전에는 거의 검출되지 않을 정도로 미량이지만 분만 후에는 현저히 증가함을 관찰하고 이와 같은 변동은 아데노신의 분해를 촉매하는 아데노신 디아미나아제의 활성변동에 기인할 수도 있다고 보고하였다. 본 연구에 따르면 초기 임신에서 장액과 태반에서의 낮은 수준의 아데노신 데아미나아제는 DNA에서의 유독 산물을 축적시킬 수 있으며 임신 손실을 유발할 수 있다는 결과가 나왔다<sup>9)</sup>.

그 밖에 구강과 생식기관들에 속주하는 *Leptotrichia* 박테리아에 대한 연구가 있었다. 여기에서 *Leptotrichia amnionii* sp.nov.가 임신 제 2 삼분기의 계류유산에 있어서의 병인적 요소가 되며 *Leptotrichia sanguigenes*는 모체와 신생아들의 산후의 균혈증에 있어서의 박테리아의 요인 중 1개를 구성하며 69명의

환자들을 대상으로 한 결과 69명의 임신 환자들 중 *Leptotrichia amnionii* sp.nov.는 8명의 여성들에서 확인되었다<sup>10)</sup>고 보고하고 있다.

초음파촬영은 조작의 신속성과 안전하고 비침투적이며 특히 산과적으로 태아에게 방사선의 위험을 주지 않는다<sup>41)</sup>. 계류유산의 초음파상은 임신 주수와 태아 사망 후 경과된 기간에 따라 다르게 나타나며 이는 태반의 형태가 소실되고 태반이 분열되거나, 태아가 선명히 태반 내에 보이나 태아의 심박동이 없을 때이다<sup>42-43)</sup>. 본 연구에서 초음파와 관련된 진단에 대한 논문에 의하면 불규칙한 질 출혈이 계류유산으로 인해 발생한 것일 수 있다<sup>11)</sup>고 하였다.

계류유산의 치료는 보통 자궁내에서 태아가 사망하면 2주내에 자궁 밖으로 자연 배출되므로 2주 정도까지는 기다려 보자는 대기요법을 주장하는 학자도 있으나, 이는 환자의 정신적 고통, 임신 산물의 배출이 어느 장소 어느 시간에 나올 것인지 예측할 수 없을 뿐 아니라 예기하지 않았던 대출혈에 대한 위험과 장기적으로 임신 산물이 계류됨으로서 발생하는 섬유소원 감소증의 병발 등을 이유로 대부분의 학자들에 의하여 적극적인 치료법이 권유되고 있다<sup>44-45)</sup>. 계류유산의 약물 치료법 중의 하나로 미소프로스톨의 사용이 있다. 프로스타그란딘 E1(PGE1) 유도체인 미소프로스톨은 처음에는 위점막 보호 작용을 하여 위궤양 치료로 개발된 비스테로이드성 소염 진통제로서 위장관 치료의 치료 목적으로 개발되었으나 분만 유도 시 진통의 유발과 자궁경부 숙화에도 그 효과가 인정되었으며 분만 3기에 발생할 수 있는 산후

출혈의 치료 및 예방적 목적으로도 사용될 수 있음이 확인되었다. 또한 미소프로스톨의 질내 투여는 경구 투여보다 적은 설사를 일으킨다고 한다<sup>46-48)</sup>. 본 연구에서는 미소프로스톨의 다양한 복용 방법 및 용량으로 실험한 논문이 있었으며 미소프로스톨의 설하 투여는 계류유산에 있어서 비침습적이며 효과적이고 안전한 의료적 방법이라고 할 수 있다고 하였으며 또한 낮은 복용량의 미소프로스톨의 질내 투여 및 구강복용의 복합 복용은 임신 제 1, 2 삼분기에 안전하며 효과적인 방법이라고 보고하였다<sup>12-13)</sup>. 미소프로스톨 투여 후 치료 결과를 확인할 때, 질경 초음파상 임신낭의 소실되는 것이 제 1 삼분기의 계류유산의 의학적 관리 후 성공했다고 할 수 있는 기준이 된다고 보고하였다<sup>18)</sup>.

자연유산은 가장 흔히 일어나는 임신 합병증 중의 하나이지만 유산이 될 것을 쉽사리 예측해낸다는 것은 여전히 어려운 임상적인 문제로 남아 있고 아직도 대부분은 자궁경관 개대를 진찰상으로 확인하여 유산될 것을 예상하고 있어 자연유산이 될 위험이 많은 임신부에게 유산을 조기에 예측 또는 진단해 내는 새로운 방법 및 기술을 개발하고 고위험 자연유산 환자들을 적극적으로 추적 관리하는 것이 필요하다<sup>49)</sup>.

현재까지 계류유산의 원인은 확실하게 밝혀지지 않았으며 치료 방법에 있어서도 계류유산 이후의 처치법만이 있을 뿐이다. 계류유산의 한의학적 치료는 우선 下胎를 위주로 하나, 계류유산 후의 후유증이나 재발방지를 위한 한의학적인 치료는 더욱 필요할 것으로 생각된다. 유산 후에는 瘀血을 풀어준 후 평상시 환

자가 갖고 있는 임상증상을 개선시켜 계류유산의 한의학적 원인을 교정한다면, 유산의 재발을 방지하여 반복 유산으로 진행되는 것을 예방할 수 있다고 생각된다. 이에 계류유산 후의 한방치료에 대한 체계적인 연구 및 치료의 유용성에 대한 임상 보고가 부족하여 향후 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

#### IV. 結 論

Pub Med에서 검색어를 계류유산(Missed Abortion)으로 하고 검색 조건을 3 Year, only items with abstracts, Human으로 하여 전 세계 모든 언어로 된 논문을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 검색 결과 총 37종 저널에서 49편의 논문이 검색되었다.
2. 검색된 총 49편의 논문 중 Review는 7편(14%)이었고, Clinical trial은 36편(74%), Case report는 6편(12%)이었다.
3. 총 27개국에서 계류유산에 대해 연구되고 있고 터키에서 5편의 논문으로 가장 많이 연구되었으며 미국, 영국, 그리스에서 각각 4편, 인도, 이스라엘에서 각각 3편, 폴란드, 태국, 스웨덴, 캐나다, 불가리에서 각각 2편, 나머지에서 각각 1편의 논문이 발표되었다.
4. 계류유산의 원인을 밝히고자 하는 시도는 다음과 같은 것이 있다. 첫째, 태아 산물의 일반적인 조직병리학적 분석을 시행한 결과 포상기태와 태반 융모성 질환등이 중요 병리요인이라는 것을 확인하였다. 둘째, 계류유산

에서 체강액의 렙틴 농도가 태아가 생존한 경우보다 높게 나타났다. 셋째, 계류 유산 환자의 장액과 태반에서의 아미노신 데아미나아제 활성성이 낮게 나타났다. 다섯째, *Leptotrichia amnionii* sp. nov.는 계류유산의 원인 중에 하나이다.

5. 계류유산시 불규칙한 질 출혈에서의 자궁내막 초음파 평가는 효과적이었다.
6. 계류유산 후 약물 치료로 미소프로스톨의 투여가 있다. 미소프로스톨의 설하 투여하는 경구 투여와 질내 투여가 있다. 또한 미페프리스톤과 항프로스테론 투여 등의 방법이 있다.

이와 같이 계류유산에 대한 최근의 연구 경향을 살펴본 결과 계류유산의 치료로 미소프로스톨 등 약물 사용시 적정량과 투여 방법에 대한 연구와 계류유산을 일으킬 수 있는 원인을 탐구하는 연구 위주였으며, 향후 계류유산에 대한 한의학적 치료 방법에 관한 체계적인 연구와 치료의 유용성을 밝히는 임상보고가 필요할 것으로 사료된다.

□ 투 고 일 : 2007년 10월 25일

□ 심 사 일 : 2007년 11월 02일

□ 심사완료일 : 2007년 11월 06일

## 參 考 文 獻

1. 한의부인과학 교재편찬위원회. 한의부인과학. 서울:정담. 2001:100-136.
2. 대한 산부인과학회. 산과학. 서울:칼빈서적. 1997:871-912.
3. 최유덕. 새임상 산과학. 서울:고려의학. 2001:289-317.
4. 심재철 등. 稽留流産에 關한 臨床的 研究. 대한산부회지. 1984;27(13):1853-1858.
5. Warburton, D., Fraser, F.C. Spontaneous abortion risk in man Date from reproductive histories collected in a media genetics unit. Am J Obstet Gynecol. 1964;86:169.
6. Tasci Y et al. Routine histopathologic analysis of product of conception following first trimester spontaneous miscarriages. J Obstet Gynaecol Res. 2005 Dec;31(6):579-582.
7. Halder A, Fauzdar A. Skewed sex ratio and low aneuploidy in recurrent early missed abortion. Indian J Med Res. 2006 Jul;124(1):41-50.
8. Makrydimas G et al. Coelomic fluid leptin concentration in normal first-trimester pregnancies and missed miscarriages. Fetal Diagn Ther. 2005 Sep-Oct;20(5):406-409.
9. Kutlar I et al. Adenosine deaminase activity in serum and placenta of patients with anembryonic pregnancies and missed abortions. Arch Gynecol Obstet. 2005 Jul;272(2):124-126.
10. Kwasniewska A et al. Prevalence of *Leptotrichia amnionii* sp. nov. in pregnant women. Ginekol Pol. 2006 Jul;77(7):523-526.
11. McFarlin BL. Ultrasound assessment of the endometrium for irregular vaginal bleeding. J Midwifery Womens Health. 2006 Nov-Dec; 51(6):440-449.
12. Sharma D, Singhal SR, Rani XX.

- Sublingual misoprostol in management of missed abortion in India. *Trop Doct.* 2007 Jan;37(1):39-40.
13. Kutlu T et al. Combined administration of misoprostol in the first and second trimester missed abortion cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(4):226-228.
  14. Menakaya U et al. Experience with misoprostol in the management of missed abortion in the second trimester. *J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;25(6):583-585.
  15. Ngoc NT et al. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Nov;87(2):138-142.
  16. Stockheim D et al. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril.* 2006 Oct;86(4):956-960.
  17. Khomasuridze AG et al. Antiprogestosterone for medical abortion. *Georgian Med News.* 2006;Jun:(135):24-28.
  18. Reynolds A et al. How should success be defined when attempting medical resolution of first-trimester missed abortion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jan ;118(1):71-76.
  19. Lavie O et al. The management of an early-missed abortion after radical trachelectomy—a case report and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;Jul-Aug;16(4):1688-1690.
  20. Ben-Ami I et al. Recurrent heterotopic pregnancy after bilateral salpingectomy in an IVF patient: case report. *J Assist Reprod Genet.* 2006 Jul-Aug; 23(7-8):333-335.
  21. 최보원, 윤승태, 경광수. 계류유산. *대한 산부인과학회잡지.* 1973;16(10):645-648.
  22. 서울대학교 의과대학. *종양학.* 서울: 서울대학교출판부. 1998:3-7.
  23. Boue J et al. The epidemiology of human spontaneous abortions with chromosomal anomalies. In *aging gametes.* Ed. by Blandau RJ, Basel S. 1975:330.
  24. Kajii T et al. Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1973; 25:539.
  25. Poland B et al. Reproductive counselling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127:685.
  26. 최윤영 등. 계류유산의 유산물에 대한 세포유전학적 분석에 관한 연구. *대한산부회지.* 1998;41(8):2097-2101.
  27. 차희제, 심현남, 오보훈. 반복유산 부부의 염색체 분석. *대한산부회지.* 1989;32:240.
  28. Seeley RJ et al. Intraventricular leptin reduces food intake and body weight of lean rats but obese Zucker rats. *Horm Metab Res.* 1996;28:664-668.
  29. 한성식 등. 태아 성장에 있어 산모와 태아 제대 혈액 leptin의 역할: 정상 임신과 임신성 고혈압과의 비교 분

- 석. 대한산부회지. 2000;43:17-21.
30. Masuzaki H et al. Non-adipose tissue production of leptin : Leptin as novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med.* 1997;3: 1029-1033.
  31. Sattar N et al. Leptin levels in pregnancy : maker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand. Natural med.* 1997;3:1029-1033.
  32. Butte NF, Hopkinson J, Nicolson MA. Leptin in human reproduction : serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 585-589.
  33. Tomimatsu T et al. Increase of mouse leptin production by adipose tissue after midpregnancy: gestational profile of serum leptin concentration. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;240:213-215.
  34. Ghilardi N et al. Novelb219/OB receptor isoform: Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Med.* 1996;2:585-589.
  35. Mantzoros CS et al. Effect of birth weight and maternal smoking of cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J. Clin. Endocr. Met.* 1997;82:2856-2861.
  36. Matsuda J et al. Serum leptin concentration in cord blood: Relationship to birth weight and gender. *J. Clin. Endocr. Met.* 1997;82:1642-1644.
  37. Oktem O et al. Maternal serum, amniotic fluid and cord leptin levels at term: their correlations with fetal weight. *J perinat Med.* 2004;32(3):266-271.
  38. 박하운 등. 태반조직에 의한 Adenosine Deaminase 활성의 억제. *대한산부학회지.* 1984;27(15):2116.
  39. Ryan. W.L., Coronel, D.M, Mishra, N.K.: Nucleotide nature of the vasoreactive substance from human placenta. *Am. J. Obsr, Gynecol.* 1971:109:59.
  40. Sim, M.K. Maguire M.H.: Presence of adenosine in the human term placenta. *Circulation Res.* 1972:31:779.
  41. 전선희 등. 초음파촬영(Sonography)의 산부인과 적용. *대한산부학회지.* 1980;23(10):829-843.
  42. Robbinson, H.P. The diagnosis of early gailure by sonor. *Br. J. Obstet Gynecol.* 1963;82:849.
  43. Thankam, R.V. The value of ultrasonic B-scanning in diagnosis when bleeding is present in early, pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972;11:607.
  44. Liggins, G.C. The treatment of missed abortion by high dosage syntocinon intravenous infusion. *J Obstet Gynaecol. Brit. Comm.* 1962;69:277.
  45. Spaitz, A.J., Welch, J.S., Wilson, R.B. Missed abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:877.
  46. 이희중 등. 유도 분만시 미소프로스톨 투여방법의 임상적 고찰. *대한산부학회지.* 2004;47(12):2340-2344.
  47. el-Refaey H et al. Use of oral

- misoprostol in the postpartum hemorrhage. *Br. J. Obstet Gynecol.* 1997;104:336-339.
48. Griebel CP et al. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician.* 2005 Oct 1;72(7):1243-1250.
49. 이여일, 장장순. 경질초음파검사를 이용한 고위험자연유산 환자의 관리에 관한 연구. *대한산부회지.* 1992;35(9):1345-1357.