

클로미펜을 이용한 배란 유도 후 임신된 다낭성 난소 증후군 여성에서 발견된 병합임신: 양측 난관임신 및 쌍태아 임신 1예

관동대학교 의학대학 제일병원 산부인과

우장환 · 최규홍* · 김봉석 · 안계형 · 김윤영 · 채용화

Heterotopic Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Woman Conceived after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate: A Case of Bilateral Tubal Pregnancies and Intrauterine Twin Pregnancy

Jang Hwan Woo, Kyu Hong Choi*, Bong Seok Kim, Gye Hyeong An,
Yun Young Kim, Young Hwa Chae

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Diagnosis of heterotopic pregnancy could be delayed because of insufficient clinical symptoms. Many clinician mistook the symptoms associated with ectopic pregnancy for the symptoms of complicated normal intrauterine pregnancy. The incidence of heterotopic pregnancies has been increased because of the use of various ovulation induction and assisted reproductive technologies. We experienced a case of bilateral tubal pregnancies and intrauterine twin pregnancy in polycystic ovary syndrome woman conceived after ovulation induction by clomiphene citrate. We report this case with a brief review of the literatures.

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(3): 261-266.]

Key Words: Heterotopic pregnancy, Clomiphene, Polycystic ovary syndrome

병합임신은 두 개 이상의 수정란에 의해 자궁강 내 및 자궁 외 임신이 동시에 일어나는 것으로, 자연임신에서는 약 10만 명당 3.3~6.4명에서 보이는 매우 드문 질환이나,^{1,2} 최근에는 다양한 배란 유도제의 사용과 보조 생식술의 발달 및 자궁 외 임신의 위험 인자인 골반염의 증가, 골반 수술의 증가로 인해 빈도가 증가되고 있다.^{3,4}

다낭성 난소 증후군은 배란의 장애로 인해 가임

력의 저하를 보일 수 있는 질환으로,⁵ 임신을 원하는 환자들에게서는 배란 유도를 위해 식이조절 및 체중감량과 같은 생활방식의 교정과 함께 배란 유도제를 사용할 수 있으며, 경우에 따라 수술적인 교정과 보조 생식술을 이용하기도 한다.⁶ 특히 클로미펜은 가격이 저렴하고, 경구 투여가 가능해 환자들이 사용하기 편하며, 부작용이 비교적 적고, 난소 반응의 모니터링을 자주 할 필요가 없다는 장점과 함께 가장 많이 임상에서 사용된 약제로 풍부한 임상 결과로 인해 배란 유도를 위한 안전한 1차적 약제로 선택되고 있다.⁶ 클로미펜을 사용하는 경우 약 5~10%의 환자에서 다태임신이 나타났다는 보

접 수 일: 2010년 5월 17일, 수정일: 2010년 5월 31일
게재확정일: 2010년 6월 7일
주관책임자: 최규홍, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19,
관동대학교 의학대학 제일병원 산부인과
Tel: (02) 2000-7043, Fax: (02) 2000-7686
e-mail: drpilot7@gmail.com

고가 있으며,⁷ 드물지만 일부 문헌에서는 본 증례와 같이 쌍태임신과 동반된 자궁 외 임신의 보고도 있다.⁸ 이에 저자들은 다낭성 난소 증후군 여성에서 클로미펜으로 배란 유도 후 나타난 전 세계적으로 드문 특이한 형태의 병합임신인 양측 난관임신 및 쌍태아 임신에 대해 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 전 O 선, 29세

주 소: 임신 5주 3일, 우하복부 통증 및 소량의 점상 출혈

산과력: 2-1-0-1 (G-P-A-L), 제왕절개 1회

월경력: 초경은 14세, 월경주기는 60일에서 90일로 불규칙하였으며 생리통은 심한 편이었다. 월경기간은 평균 7일, 월경량은 많은 편이었고, 최종 월경일은 2006년 8월 23일이었다.

과거력: 무월경을 주소로 내원하여 다낭성 난소 증후군으로 진단받고 (Figure 1) 프로게스테론 소퇴성 출혈을 확인하였던 분으로, 27세에 결혼하였으며, 클로미펜을 복용하여 첫 번째 임신이 되었으며, 임신 39주에 아두골반불균형으로 인해 제왕절개로

분만하였다. 이후 두 번째 임신을 위해 생리시작 3 일째부터 클로미펜을 하루에 50 mg씩 5일간 복용하였으며, 복용 후 생리가 없어 자가 임신 검사 상 양성을 보여 외래 내원하였고, 초음파 상 자궁강 내 두 개의 임신낭을 확인하였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

현병력: 임신 5주 3일로 2006년 09월 30일 하루 전부터 시작된 우하복부 통증 및 소량의 점상 출혈로 내원하였다.

이학적 소견: 환자의 전신 상태는 양호하였고 의식은 명료하였으며, 진찰 당시 혈압 117/66 mm Hg, 맥박 80회/분, 체온 36.1℃로 활력 징후에 이상 소견은 없었다. 질경 검사 상 소량의 점상 출혈 소견 보였으며, 이학적 검사 상 우측 부속기에 압통 및 반발통이 있었고, 좌측 부속기에는 특이 소견을 보이지 않았다.

검사 소견: 혈액 검사 상 혈색소 13.0 g/dL, 적혈구 용적 39.0%, 백혈구 7,820/mm³, 혈소판 237,000/mm³이었다. 혈청 내 β-hCG는 29,985 mIU/mL이었으며, 기타 혈액응고 검사나 간기능 검사, 흉부 X선 촬영, 심전도, 소변 검사는 정상이었다.

초음파 소견: 질식 초음파 상 자궁이 약간 증대

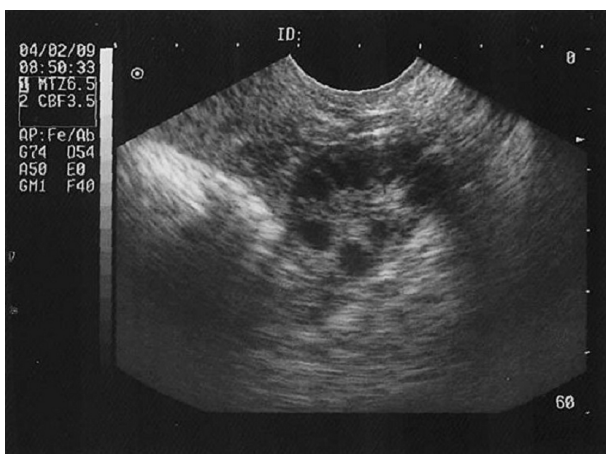


Figure 1. Multiple follicles at ovary.

Jang Hwan Woo. Heterotopic Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Woman Conceived after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate: A Case of Bilateral Tubal Pregnancies and Intrauterine Twin Pregnancy. Korean J Reprod Med 2010.



Figure 2. About 16×12 mm sized echogenic nodule is seen on just outer aspect of right uterine cornus with surrounding fluid collection.

Jang Hwan Woo. Heterotopic Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Woman Conceived after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate: A Case of Bilateral Tubal Pregnancies and Intrauterine Twin Pregnancy. Korean J Reprod Med 2010.

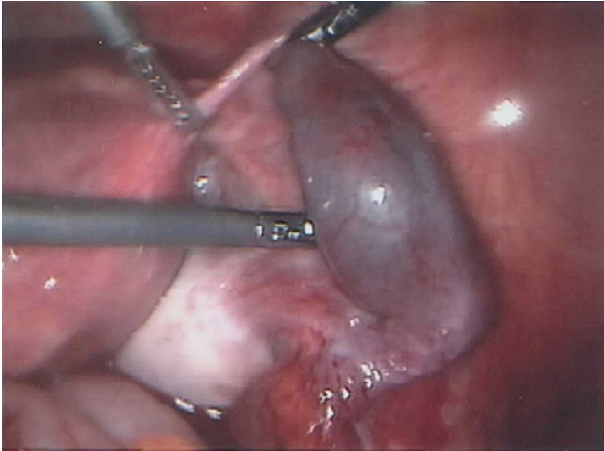


Figure 3. About 4×5 cm sized hematosalpinx was noted on the right tube.

Jang Hwan Woo. Heterotopic Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Woman Conceived after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate: A Case of Bilateral Tubal Pregnancies and Intrauterine Twin Pregnancy. Korean J Reprod Med 2010.



Figure 4. About 2×4 cm sized mass was noted on the left fimbrial end.

Jang Hwan Woo. Heterotopic Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Woman Conceived after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate: A Case of Bilateral Tubal Pregnancies and Intrauterine Twin Pregnancy. Korean J Reprod Med 2010.

되어 있었고, 자궁강 내에 두 개의 임신낭이 보였으며, 우측 부속기 부위에 약 1.6×1.2 cm 크기의 임신낭으로 생각되는 종괴 (Figure 2) 및 주변의 액체저류 소견이 관찰되었으며, 좌측 부속기에는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 쌍태아 임신 및 우측 난관임신 의증 진단하에 응급 수술을 결정하였다.

수술 소견: 2006년 09월 30일 복강경 수술을 시행하였다. 수술 소견 상 자궁은 정상 크기보다 약간 증대되어 있었으며, 복강 내에 소량의 혈액이 고여 있었다. 우측 난관 팽대부에 약 5×4 cm 크기의 혈종을 동반한 종괴가 관찰되었으며, 좌측 난관의 난관체 (fimbria) 끝 부위에 걸쳐져 있는 4×2 cm 크기의 종괴가 관찰되었다 (Figures 3, 4). 복강경하 우측 난관 절제술 및 좌측 난관 개구술을 시행하였다 (Figure 5). 양측 난소는 정상 소견이었으며, 골반 내 유착은 없었다. 클로미펜을 이용한 배란 유도 후 발생한 양측 난관임신 및 자궁 내 쌍태아 임신을 동반한 병합임신으로 최종 진단하였다.

병리학적 소견: 절제된 우측 난관 내강에는 응고된 혈액이 채워져 있었으며, 융모 조직이 관찰되었고, 좌측 자궁 외 임신 부위 조직에서도 융모 조직이 확인되었다.

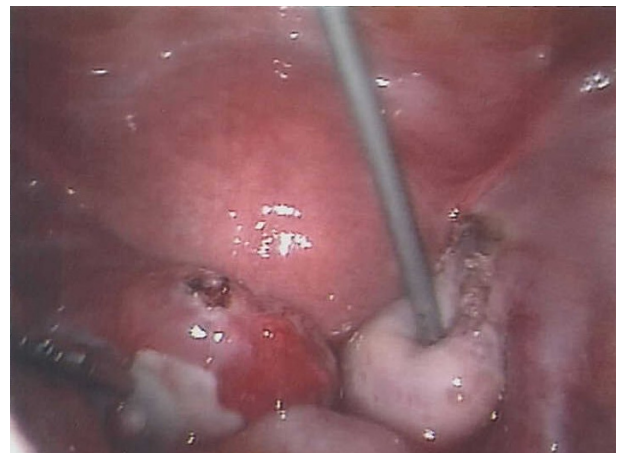


Figure 5. Operating findings of laparoscopic right salpingectomy and left salpingostomy.

Jang Hwan Woo. Heterotopic Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome Woman Conceived after Ovulation Induction by Clomiphene Citrate: A Case of Bilateral Tubal Pregnancies and Intrauterine Twin Pregnancy. Korean J Reprod Med 2010.

수술 후 경과: 수술 후 환자의 상태는 양호하였다. 수술 후 1일째 혈색소 11.5 g/dL, 적혈구 용적은 35.0%, 혈청 내 β-hCG는 33,283 mIU/mL였고, 3일째 혈청 내 β-hCG는 60,902 mIU/mL이었다. 별다른 합병증 없이 술 후 3일째 퇴원하였다. 수술 후 9일째 임신 6주 5일에 시행한 질식 초음파 상 정상 자궁

강 내 심박동이 확인된 쌍태아가 보였으며 정둔장은 8 mm, 7 mm로 각각 임신 6주 6일, 6주 5일 크기로 측정되었다. 이후 임신 7주경 이후 복부 팽대가 나타났으며, 양측 난소의 장경이 각각 7 cm, 6 cm으로 증대되는 양상 보였으며, 임신 11주에는 우측 난소 10 cm, 좌측 난소 7.5 cm 및 복부둘레 증가 소견보여 난소과자극 증후군 진단하에 입원하여 보존적인 치료를 시행하였고, 임신 12주 5일경 난소 크기는 각각 13 cm, 9.6 cm까지 증가되었으나 복부팽만감 및 호흡곤란증상 완화되어 퇴원하였다. 임신 16주에 시행한 사중 검사는 정상이었고 약 임신 20주 이후 난소 크기는 정상으로 감소되었다. 임신 29주 2일에 규칙적인 하복통 있어 외래 내원하여 시행한 질경 검사 상 양막이 돌출된 소견 보이고 10분마다 자궁수축 소견 보여 조기진통 진단하에 자궁수축 억제제 투여 및 태아 폐성숙을 위한 스테로이드를 투여하였으며, 임신 29주 6일에 자궁경부 3 cm 개대되며 자궁수축 조절되지 않아 응급제왕절개를 시행하였다. 여아 1.34 kg (아프가 점수 1분 7점, 5분 8점) 및 남아 1.46 kg (아프가 점수 1분 7점 5분 8점)을 분만하였고, 산모는 양호한 산후 경과를 보였다. 출생 후 신생아는 신생아 집중치료실에서 비강 지속적양압기도압장치 (nasal CPAP)를 사용하다가 6일 후에는 산소 투여 없이 산소포화도를 유지하였다. 생후 2일째부터 위관영양 (gavage feeding)을 시행하였고, 생후 48일째 2.3 kg, 2.4 kg으로 다른 합병증 없이 퇴원하였다.

고 찰

배란 유도제의 사용 및 보조 생식술의 시행 시 병합임신의 위험도가 증가한다는 것은 이미 잘 알려져 있으며, 많게는 약 1% 정도로 알려져 있다.^{1,3,4,9} 이런 보조 생식술 후 병합임신이 높은 빈도를 보이는 것에 대한 정확한 원인은 밝혀져 있지 않으나, 불임 환자에서 난관 손상의 위험 인자가 더 많으며, 과배란과 함께 한 주기에 많은 배아를 이식하기 때문으로 생각되고 있다.⁹

병합임신의 증상으로는 자궁 외 임신의 임상 증상으로 알려진 하복부 동통이나 출혈, 자궁 부속기 종괴, 복막 자극 증상 등이 있으나, 정상 자궁강 내 임신에서도 출혈이나 구토와 같은 증상은 동반될 수 있어 진단이 늦어질 수 있으므로, 이러한 병합임신의 진단은 그 가능성을 고려하는 것이 가장 중요하다. 초음파 검사는 진단에 있어 중요한 역할을 하지만, 정상 자궁강 내 임신의 확인만으로 부속기를 정확히 확인하지 않아 놓칠 수 있고, 경우에 따라 출혈성 황체낭과 자궁 외 임신을 구별하기 힘든 경우도 있으며, 대부분의 환자에서는 배란 유도제의 사용 및 난소과자극으로 인해 난소가 커져있어 정상적으로 난관의 형태를 보기가 힘들고, 복수가 있는 경우 복강 내 출혈과 감별이 어려워 이를 통한 진단은 보고자에 따라 다양하여 약 40~84% 정도의 진단율 분포를 보인다.^{10,11}

다낭성 난소 증후군은 가임기 여성의 약 5~10%에서 나타나는 질환으로, 2003년 The European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine Rotterdam consensus에서 다음 3가지 증상인 희발월경 또는 무월경, 임상적 또는 생화학적 검사상 안드로겐 과다증, 난소의 형태가 다발성 낭성인 경우 중 두 가지 이상을 만족하는 경우에 진단하고 있다.^{12,13} 배란 유도제 중 1차 선택약제인 클로미펜은 부분적으로는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제로 시상하부에서 항에스트로겐 작용을 하여 GnRH pulse frequency에 변화를 일으키고, 이로 인해 혈중 follicle-stimulating hormone (FSH)가 증가되어 난포의 발달 및 에스트로겐의 생성을 촉진한다.¹⁴ 클로미펜을 사용한 경우 약 75~80%에서 배란이 나타나고, 이들 중 약 35~40%는 실제 임신을 하는 것으로 보고된다.¹⁵ 클로미펜은 하루에 50 mg 용량으로 시작하고, 배란이 되지 않는 경우는 150 mg까지도 사용될 수 있으며, 6회의 생리주기까지만 사용하는 것이 권장된다.⁶ 이에도 임신이 되지 않는 경우는 FSH 투여 또는 복강경하 난소 수술을 고려해야 하는 것으로 알려져 있다.^{6,16~18} 본 증례에서

환자는 첫 임신 시에도 50 mg 용량으로 배란 유도를 시행하여 자궁 내 정상 태아를 임신하여 출산하였고, 두 번째 임신 시도 시에도 첫 주기에 50 mg 용량으로 배란 유도를 하였으나, 과반응으로 인해 양측 난관임신 및 자궁강 내 쌍태아 임신이 되었으며, 양측 난관임신의 수술 후에도 진행되는 난소과자극 증후군으로 인해 입원치료를 요했다. 본 환자의 경우 난소과자극 증후군으로 인해 커진 난소는 약 임신 20주경에야 정상 크기로 회복되었으며, 임신 29주 6일에 조산을 하였으나 이것은 임신 첫 삼분기에 시행된 복강경 수술과는 직접적인 관련성은 없을 것으로 생각된다. 실제로 다낭성 난소 증후군 환자에서는 배란 유도도 태아를 임신한 경우에 임신성 당뇨, 임신성 고혈압과 같은 임신관련 합병증 및 조산이나 출생한 신생아가 신생아 중환자실에 입원하는 경우와 같은 신생아기 합병증이 증가되는 것으로 알려져 있으며, 따라서 다낭성 난소 증후군 환자들은 임신 전에도 이에 대한 상담이 필요할 것으로 생각된다.^{6,19} 클로미펜의 사용 시 난소과자극 증후군이 나타나는 빈도는 매우 낮아 난포의 추적관찰은 절대적으로 필요한 것은 아닌 것으로 알려져 있으며,²⁰ 본 환자의 경우에서도 클로미펜 복용 후 난포의 추적관찰을 통해 배란일을 확인하지 않은 상태에서 정상 성생활을 통해 임신이 되었으며, 생리주기가 지나 자가 임신진단 테스트 후 내원하여 정상 자궁강 내 쌍태아 임신을 확인한 경우였다. 본 증례는 본원에서의 경험을 바탕으로 병합임신의 가능성을 고려하였기에, 비교적 초기에 진단이 되어 빠른 수술적 처치가 가능했던 것으로 생각된다.

결론적으로, 임신 초기에 시행한 초음파 상 정상 자궁강 내 임신이 확인된 경우라도 산모에게 하복통이나 질 출혈과 같은 증상이 있는 경우, 특히 본 증례와 같이 배란 유도제를 사용했거나 보조 생식술로 임신이 된 경우에는 병합임신의 가능성을 염두에 두고 조기에 진단하여 적절한 조치를 시행하는 것이 산모 및 태아의 안전을 위해 중요할 것으로 생각된다.

저자들은 29세 경산부에서 다낭성 난소 증후군으로 배란 유도를 위해 클로미펜을 복용 후 발생한 드문 형태의 병합임신인 양측 난관임신 및 정상 쌍태아 임신을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril* 2007; 87: 303-9.
2. De VR, Pratt JH. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 1119-26.
3. Mantzavinos T, Kanakas N, Zourlas PA. Heterotopic pregnancies in an in-vitro fertilization program. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23: 205-8.
4. Svare J, Norup P, Grove Thomsen S, Hornnes P, Maigaard S, Helm P, et al. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer--a Danish survey. *Hum Reprod* 1993; 8: 116-8.
5. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-45.
6. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462-77.
7. Asch RH, Greenblatt RB. Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent. *J Reprod Med* 1976; 17: 175-80.
8. Fujii M, Mori S, Goto T, Kiya T, Yamamoto H, Ito E, et al. Simultaneous intra- and extra-uterine pregnancy with ovarian hyperstimulation syndrome after induction of ovulation: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22: 589-94.
9. Tummon IS, Whitmore NA, Daniel SA, Nisker JA, Yuzpe AA. Transferring more embryos increases risk of heterotopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61: 1065-7.
10. Soriano D, Shrim A, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiah S, Oelsner G. Diagnosis and treatment of heterotopic pregnancy compared with ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 352-8.

11. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.
12. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
13. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
14. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 514-21.
15. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000056.
16. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18: 2357-62.
17. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2043-51.
18. Messinis IE, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 235-53.
19. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 673-83.
20. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.

= 국문초록 =

병합임신은 자궁 외 임신으로 인한 증상이 정상 자궁 내 임신으로 인한 것으로 오인되어 진단이 늦어지기 쉽다. 이러한 병합임신은 배란 유도제의 사용 및 보조 생식술로 인해 최근 증가되는 추세이다. 저자들은 다낭성 난소 증후군 여성에서 클로미펜을 이용한 배란 유도 후 임신된 여성에서 자궁 내 쌍태아 및 양측 난관에 임신이 된 예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 병합임신, 클로미펜, 다낭성 난소 증후군
