

## 뇌 혈관의 아급성 색전증을 동반한 중증 난소과자극 증후군 1례

을지대학병원 산부인과

김승현 · 강경화\* · 양윤석 · 황인택 · 박준숙 · 김정현 · 김진섭

### A Case of Subacute Embolism in Brain Associated with Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Seung-Hyun Kim, Kyoung-hwa Kang\*, Yun-Seok Yang, In-Taek Hwang,  
Jun-Suk Park, Jeong-Hyun Kim, Jin-Sub Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Eulji University Hospital, Taejon, Korea

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most serious complication of controlled ovarian stimulation. It causes symptoms such as, ovarian enlargement, ascites, pleural effusion, pericardial effusion, hemoconcentration, electrolyte imbalance, and thromboembolism. Although proper management is done, thromboembolism could occur and is difficult to predict. Moreover it can cause death. Consequently thromboembolism is the most dangerous complication of OHSS. We experienced a OHSS patient with thromboembolism of the brain after having IVF-ET.

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(2): 163-167.]

**Key Words:** Ovarian hyperstimulation syndrome, Subacute embolism of brain

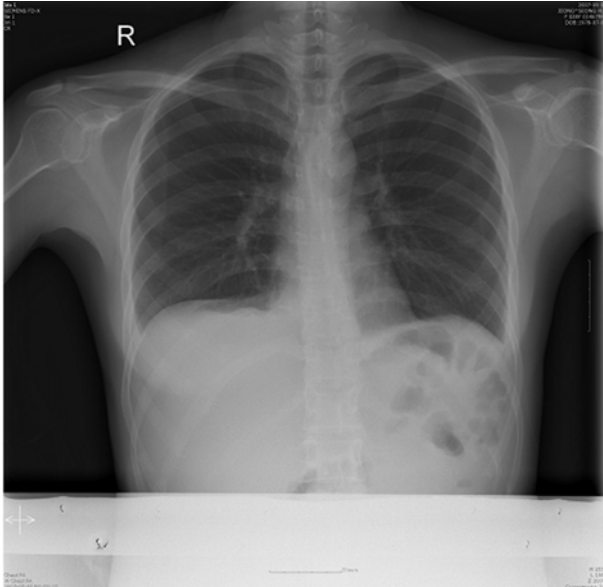
난소과자극 증후군 (Ovarian Hyperstimulation, OHSS)은 배란 유도 of 가장 심각한 합병증 중의 하나로서 혈전 색전증의 발생은 적절한 치료에도 불구하고 발생을 예측하기 어렵다. 또한 환자를 사망에 이르게 할 수도 있기에 가장 위험한 합병증 중의 하나로 인식되고 있다. 저자들은 체외수정 시술 후 중증 난소과자극 증후군 환자에서 본원 입원 치료 중 합병된 혈전 색전증에 대한 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

### 증 례

환 자: 정 O 회, 28세, 가정주부

주관책임자: 강경화, 우) 302-799 대전광역시 서구 둔산동 1306,  
을지대학병원 산부인과  
Tel: (042) 611-3292, Fax: (042) 611-3379  
e-mail: beatrix@eulji.ac.kr

주 소: 복부 팽만감  
월경력: 초경은 초등학교 6학년 때 있었고 월경이 규칙적이었으며 기간은 7일 정도였다. 최종 월경일은 2007년 4월 10일 이었다.  
임신력: 0-0-0-0  
가족력 및 과거력: 13세 충수돌기 절제술 시행 받음. 과거력에 특이 사항 없음.  
현병력: 환자는 결혼 3년 동안 특별한 원인 없이 임신이 되지 않아 개인 불임클리닉에서 체외수정 시술을 받았음. 배아이식 후 복부 팽만감 및 경미한 호흡 곤란 등의 주소로 2007년 5월 7일 본원으로 전원되었다. 난자채취일은 2007년 4월 24일이었으며 배아이식일은 4월 27일이었다.  
초진 소견: 전체적으로 건강한 상태였으며 신장은 160 cm, 체중은 53.8 kg이었다. 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 108회/min, 호흡수 20회/min, 체온은



**Figure 1.** Chest PA: both pleural effusion

36.8°C였다. 흉부청진 소견은 정상이었으나 하복부가 배꼽 부위까지 팽만되었고 복위는 82 cm이었다.

검사 소견: 혈액 검사 상 백혈구는 23,290/mm<sup>3</sup>이었으며, Hb 18.4 g/dl, Hct 51.4%, 혈소판은 521,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 전해질은 Na 130 mmol/L, K 5.5 mmol/L, Cl 101 mmol/L로 경미한 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증을 보였다. 혈청 총칼슘 8.2 mg/dl, 인 3.8 mg/dl, BUN/Cr 20/1.0 mg/dl로 확인되었다. 혈청 AST/ALT 30/33 IU/L로 정상이었고 혈청 CRP는 1.27로 약간 상승되어 있었다. 혈액응고검사는 aPTT 29.1 sec, PT 13.5 sec (INR 1.09, 88%)로 정상이었으며 β-hCG 87.2 IU/L로 확인되었다. 흉부 X선 검사에서는 양측 폐의 중등도의 흉막 삼출이 관찰되었고 심전도 검사는 정상 소견을 보였다 (Figure 1). 입원 당시 초음파 검사에서 좌측난소 9.1\*5.7 cm, 우측난소 9.4\*7.4 cm로 증대된 소견과 중증도의 복수가 관찰되었으며 자궁 내 임신은 확인되지 않았다.

입원 후 경과: 중증 난소과자극 증후군 진단 하에 5% D/S 1000 mL, 10% 알부민 100 mL, Hydroxyethyl starch 500 mL (Salinhes, 일성신약, 한국)을 정주하였고 전해질 교정을 시도하였다. 매일 복위를 측정하였고 혈액 검사를 시행하여 Hct, 전해질



**Figure 2.** Brain MRI a few small foci of slightly high SI lesion on a few small foci of slightly high SI lesion on DWI, T2W1 at Left posterior. Insula, Left frontoparietal subcortex white matter.

등을 모니터 하였다. CRP 상승으로 예방적인 항생제를 하루 2회 투여하였고 흉부 X선 검사를 시행하여 흉막 삼출의 증가 여부를 확인하였다.

입원 2일째 혈액 검사 상 백혈구 16,710/mm<sup>3</sup>이었으며, Hb 15.0 g/dl, Hct 43.4%, 혈소판은 487,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 전해질은 Na 132 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 104 mmol/L으로 보였다. 복위는 입원 시 82 cm에서 84 cm으로 증가한 양상이었고 흉부 방사선 촬영에서 양측 폐의 흉수가 증가한 양상이 확인되었다.

입원 3일째 환자 복부 불편감 및 호흡 곤란의 증상을 호소하고 있어 복수 2000 cc를 천자하였다. 또한 갑자기 시작된 우측 사지 약화를 호소하여 신경과 협진의뢰 후 뇌 MRI 촬영을 시행한 결과 아급성 색전증 (subacute embolism)을 확인하였고 뇌 MR angiography 상 이상 소견은 확인되지 않았다 (Figure 2). 순환기 내과 협진하여 심장 초음파 (Echocardiography)를 시행하였다. 심장 초음파상 좌심실에 1.7 cm의 중괴 관찰되었고 흉부외과 협진의

퇴 후 전과하여 입원 4일째 좌심방 종괴 절제술 및 승모판 (mitral valve) 교체술을 시행하였다.

입원 5일 및 8일째 환자 지속적인 복부 불편감 및 증가된 흉수 관찰되어 입원 5일째와 8일째 복수 1700 cc씩 천자 시행하였고  $\beta$ -hCG 추적 관찰에서 각각 137.9 IU/L, 437.6 IU/L로 확인되었다. 초음파상 좌측난소 10\*7.5 cm, 우측난소 7.3\*5.8 cm으로 보였고 자궁 내 임신 양은 확인되지 않았다.

입원 15일째 초음파 추적 관찰에서 좌측난소 10\*7.5 cm, 우측난소 7.3\*5.8 cm으로 증대된 양상과 자궁 내 1 cm 정도의 임신 양과 난황낭도 관찰되었고  $\beta$ -hCG 추적 관찰 상 2509.5으로 증가 되었다. 입원 16일째 환자 흉부외과에서 수술 후 승모판의 기계판막 교체로 인한 지속적인 항응고제 (warfarin) 복용하였고 복수 및 흉수 증가로 인한 호흡 곤란 및 복부 불편감 증가 등이 관찰되어 치료적인 자궁 내막 소파술 시행하였다. 그 이후  $\beta$ -hCG 추적 관찰하여 감소된 양상 확인되었고 복수 및 흉수 감소되는 양상이었고 질식 초음파상 난소의 크기 감소되었다.

입원 36일째 환자 질식 초음파상 좌측난소 4.5\*2.8 cm 우측난소 4.2\*2.7 cm으로 크기가 줄어든 것이 확인되었고 복수는 소량 확인되었으며 흉부 방사선 촬영 상 양측 폐의 흉수는 관찰되지 않았으며 우측 사지 약화 소견 및 신경학적 이상 소견 보이지 않아 퇴원하였다.

## 고 찰

난소과자극 증후군 (Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)은 과 배란 유도를 시행하는 과정에서 배란 유도제를 투여함으로써 발생할 수 있는 심각하고 생명의 위협을 줄 수 있는 합병증으로 과 배란 유도시 0.6~10% 정도에서 발생한다고 보고되고 있다.<sup>1</sup> 그 발생률을 분석해 보면 경증인 경우 8~23%, 중등증인 경우 0.005~7%, 그리고 중증인 경우 0.008~10%로 보고되고 있고<sup>2</sup> 중증의 환자에서는 중증도의 복수, 호흡 곤란, 폐뇨, 혈전 색전증,

신부전 등의 임상적 증상과 함께 초음파상 난소의 크기가 12 cm 이상의 크기와 중증도의 복수 소견이 관찰되고 혈액 검사상 Hct>55%, WBC>25000/mm<sup>3</sup>, Creatinine의 상승, LFT 이상의 관찰된다.<sup>3</sup> 난소과자극 증후군 환자에서 난소의 비대, cytokine, VEGF, 난소의 RAS (renin-angiotensin system)의 활성화 등의 원인<sup>4-8</sup>으로 생긴 혈관 투과성의 증가로 혈관 외 체액의 이동이 증가하고 이로 인한 복강, 흉막, 심막에 삼출액이 고이게 되면서 신부전, 저혈액성속, 혈전증, 호흡 곤란 증후군, 간경변까지도 초래할 수 있다.<sup>9,10</sup>

혈전증은 높은 에스트로겐, 복수, 장기간 움직이지 못한 생활 등이 원인으로 생각되었지만 최근에는 체액의 혈관 외 이동으로 혈액의 점도가 증가하고 응고 인자의 활성화가 일어나면서 응고와 혈전 용해 사이의 균형이 깨져 과 응고 경향이 생긴다고 본다.<sup>11</sup> 그러나 현재 난소과자극 증후군에서 혈전 색전증의 병태생리는 완벽히 밝혀져 있지 않다. 중증 난소과자극 증후군 환자에서 혈전 색전증은 2.4%에서 많게는 10%까지 보고되고 있다.<sup>12,13</sup> 혈전증이 발생한 위치는 상반신에서 83%가 발생하였으며 그 중 정맥이 60%, 동맥이 40%였고 하반신에서 17%가 발생하였으며 그 중 정맥이 81%, 동맥이 18%로 보고되었다.<sup>14</sup> Ramazan 등의 보고에서는 중증 난소과자극 증후군 환자에서 급성 심근경색을 일으킨 경우에 대한 보고가 있었고 Fawaz, Waterstone 및 Ou 등은 뇌 혈관 내 혈전 색전증에 발생에 대한 보고를 하였으며 지병철 등은 내경정맥 혈전증의 발생도 보고하였다.<sup>15-18</sup> 이런 부위의 혈전 색전증은 환자 생명에 심각한 위험성 및 후유증을 초래할 수 있다. 본 증례의 환자에서도 환자의 우측 사지 부위의 약화가 있었고 이에 뇌 MRI 촬영에서 좌측 후 뇌섬엽 (posterior insula), 전두 두정엽의 대뇌피질하 (subcortex white matter)의 아 급성 혈전성 경색이 확인되었다. 비교적 일찍 발견이 되었고 재원 기간 동안 증상의 완전한 완화를 확인되었다.

혈전 색전증 발생의 위험 인자로 antithrombin III

의 저하, protein S, protein C 결핍, factor V Leiden 점 돌연변이로 (point mutation) 인한 activated protein C 저항성 등이 관련 인자로 보고 있다.<sup>19</sup> 본 레의 환자에서는 protein S, protein C의 감소를 확인할 수 있었고 이것이 환자의 혈전 색전증을 일으키는데 기여한 것으로 여겨진다.

중증의 난소과자극 증후군 환자에서 혈전증의 발생을 예측하기는 어렵다. 혈전증의 발생을 예방하기 위하여 저분자량 헤파린의 투여가 시도되고 있지만 저분자량 헤파린의 투여에도 불구하고 혈전증의 발생한 사례도 보고되고 있어 현재까지 명확한 예방법이 없는 상황이다.<sup>20</sup> 과 배란 유도시 난소과자극 증후군이 생기지 않게 하는 것이 최선의 예방책이지만 중증도의 난소과자극 증후군 환자에서 저분자량 헤파린의 예방적 사용 및 철저한 이학적 검사, 혈액 검사, 초음파 검사 등을 통한 환자 상태의 평가 그리고 본 증례와 같이 환자의 신경학적 이상 증상의 호소에 대해서 보다 빠르게 원인에 대한 검사의 시행이 필요하겠다.

### 참 고 문 헌

1. Michelle Davis, Richard K. Ovarian hyperstimulation syndrome: Aetiology, prevention and management. Review in Gynecological and perinatal practice 2006; 6: 26-32.
2. Schenker JG, Weistein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey. Fertil Steril 1978; 30: 255-68.
3. National Collaborating Center for Women's Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline 11. Natl Inst Clin Excell 2004; 104-6.
4. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73(5): 883-96.
5. Revel A, Barak V, Lavy Y, et al. Character of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1996; 66: 66-71.
6. McElhiney B, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 2000; 14(1): 103-22.
7. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian

- hyperstimulation syndrome-view and ideas. Hum Reprod 1997; 12(6): 1129-37.
8. Balasch J, Arroyo V, Carmona F, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of peripheral vasodilatation. Fertil Steril 1991; 56: 1077-83.
9. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44: 430-40.
10. Insler V, Lunenfeld B. Human gonadotropin. In: Insler V, Lunenfeld B, editor. Infertility: male and female. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1993: 347-417.
11. Loret de Mola JR, Kiwi R, Austin C, Goldfarb JM. Subclavian deep vein thrombosis associated with the use of recombinant follicle stimulating hormone complicating mild ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 1253-6.
12. Abramov Y, Elcalal U, Schenker JG. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multi-center study. Hum Reprod 1998; 13: 3128-31.
13. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Satter MA, Amin Y, Anoulghar H. Complication of medically assisted conception in 3,500 cycles. Fertil Steril 1998; 70: 638-42.
14. Delvigne A, Rosenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Hum Reprod Update 2003; 9: 77-96.
15. Ramazan A, Cihangir U, Yunus E. Acute myocardial infarction secondary thrombosis associated with ovarian hyperstimulation syndrome. International journal of Cardiology 2002; 83: 187-9.
16. Waterstone JJ, Summers BA, Hoskins MC, Berry J, Parsons JH. Ovarian hyperstimulation syndrome and deep cerebral thrombosis after IVF and embryo transfer. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 439-40.
17. Ou YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, et al. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a women with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report. Hum reprod 2003; 18: 2375-81.
18. 지병철, 김진아, 구승엽, 서창석, 김석현, 최영민. 내경정맥 혈전증을 동반한 중증 난소과자극 증후군 1례. 대한산부회지 2004; 47: 1251-4.
19. Horstkamp B, Lubke M, Kentenich H, Riess H, Buscher U, Lichtenegger W. Internal jugular vein thrombosis caused by

resistance activated pretein C as a complication of ovarian hyperstimulation after in vitro fertilization. Hum Reprod 1996; 11: 280-2.

bosis; a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. Hum Reprod 1995; 10: 3121-3.

20. Hignett M, Spence JE, Claman P. Internal jugular vein throm-

= 국문초록 =

난소과자극 증후군 (Ovarian Hyperstimulation, OHSS)은 배란 유도 의 가장 심각한 합병증 중 의 하나로서 난소 비대, 복수, 흉수, 심막 삼출액, 혈액 농축, 전해질 이상 및 혈전증 등의 증상을 초래하는 것으로 알려져 있다. 특히 난소과자극 증후군 환자에서 혈전 색전증의 발생은 적절한 치료에도 불구하고 발생하고 예측이 어렵고 환자를 사망에 이르게 할 수도 있기에 가장 위험한 합병증 중 의 하나로 인식되고 있다. 저자들은 체외수정 시술 후 중증 난소과자극 증후군 환자에서 본원 입원 치료 중 합병된 색전증에 대한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

**중심단어:** 난소과자극 증후군, 뇌 혈관 아급성 색전증