

## 보조생식술에서 면역요법의 역할

### Role of Immunotherapy in ART

한림의대 산부인과

서 수 형

#### I. 서 론

1978년 영국에서 부인과 의사이며 laparoscopist인 Patrick Steptoe와 그의 동료인 Robert Edwards에 의해 지구상의 첫번째 체외수정 아기인 Louise Brown이 태어난 이래 보조생식술 분야는 놀라운 발전을 이루어 근차에는 인간 배아의 줄기세포를 이용하여 여러 질병을 치료하려는 시도는 물론 더 나아가서 인간 복제를 꿈꾸는 등 여러 가지 학문적 또는 임상적 성과를 거두어왔다. 그러나 지난 20여 년 동안의 눈부신 발전에도 불구하고 보조생식술 분야의 여러 가지 측면에서 볼 때 아직 미해결된 부분이 남아있는 것도 사실이다. 특히 체외수정 시의 배아 착상율 (embryo implantation rates)은 생리적인 경우에 비하여 매우 낮아 실제로 배아의 질이 매우 뛰어나면서도 약 80~90%의 배아는 착상에 실패한다. 최근 착상에 대한 분자생물학적 개념의 도입으로 정상과 비정상 착상의 과정을 이해하게 되어 보조생식술에 따르는 임신율을 극대화할 목적으로 면역요법 등의 여러 가지 임상 시도가 가능하게 되었으나, 착상 과정에서 일어나는 여러 가지 현상들과 여기에 개입하는 여러 물질들에 대한 규명이 충분히 이루어지지 않아 임상적으로 이를 이용하는 데 있어서는 아직 초보적인 단계라 할 수 있다.

최근에 반복적 유산과 주로 cardiolipin과 lupus anticoagulant로 구성된 항인지질 항체 (antiphospholipid antibody, APA)와의 관계를 연구한 결과 이 항체들이 불임의 원인이 되거나 또한 체외수정의 반복적인 실패에도 관여한다는 사실이 밝혀졌다. 불임부부에게서 항인지질 항체의 유병율은 잘 알려져 있지 않으며 또한 이에 대한 치료법도 아직 자세히 연구되지는 않았으나 보고자에 따라서는 적은 용량의 aspirin이나 heparin 등의 사용과 또는 부신피질호르몬이나 면역글로블린 (immunoglobulin)의 사용이 불임 환자의 치료에 도움이 된다고 하였다.

#### II. Implantation theory

배아의 착상 기전은 포배 (blastocyst)가 부화 (hatching)하여 자궁내막에 부착 (attaching)한 후 태반을 형성하는 것으로서 그의 발전 단계에 따라 apposition, adhesion, penetration, invasion으로 구분한다. 초기 배아는 효소를 생산하여 기저막 (basement membrane)을 와해시키며 prostaglandin에 의해 야기된 국소적 부종의 도움으로 영양세포막 (trophoblast)을 자궁내막 간질로 침투시킨다. 이때 영양막 (trophoblast)의 침투 깊이는 영양막에서 분비하는 protease와 탈락막 (decidua)의

protease inhibitor와의 균형에 따라 조절되며 영양막이 spiral arteriole을 따라 최종 목적지에 도달하면 extracellular matrix protein을 생성하여 주변 조직에 고착된다. 사람의 포배는 수정 후 제 5일째 즈음하여 inner cell mass와 trophoblast로 분화하고 그 뒤 2~3일 후 부화된다. 포배는 부화 즉시 platelet activation factor (PAF)와 early pregnancy factor (EPF)를 생산하여 모체에 신호(signaling)를 보내며 이때 estrogen과 hCG 역시 이러한 신호에 도움을 주어 한편으로는 분비기 내막의 탈락막화(decidualization)를 촉진한다.

### 1. 영양막 (trophoblast)과 탈락막 (decidua)

부화 즉시 인간 영양막은 안쪽의 세포영양막 (cytotrophoblast)과 바깥쪽의 융합세포영양막 (syncytiotrophoblast)으로 분화하는데 이는 세포영양막이 합포체화 (syncytialization)를 통하여 융합세포영양막으로 변형되어 이루어지며 부분적으로는 인지질 (phospholipid)의 생성에 의하여 유도된다. 인지질의 생성은 세포영양막에서 내인성 heparinoids의 생성을 통해 더욱 강화된다. 임신 전기간을 통하여 모든 steroid와 hCG는 배아나 태아가 모체와 영양을 교류하는 주된 장소인 융합세포영양막에서 생성되며 따라서 적절한 합포체화 없이는 수태산물 (conceptus)은 필연적으로 손상을 받아 유산이 된다.

영양막과 탈락막은 많은 양의 growth factors, inducers, cytokines와 여러 가지의 측분비 (paracrine) 물질을 생성하고 또한 이들의 수용체 (receptor)와 또 다른 각종 착상 촉진 물질을 생성하며 이들 중 interleukin (IL)은 가장 중요한 promotor이다. 특히 IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-11과 IL-12는 매우 중요하며 EGF, TGF, PDGF, IGF, CSF, FGF 등도 영양막의 성장과 탈락막과의 교류에 중요한 역할을 한다.

### 2. Integrin과 cadherin

영양막과 탈락막 모두 integrin과 cadherin이라는 adhesion molecule들을 생성하여 배아가 자궁벽에 부착하는데 관여하고 또한 이들은 영양막과 탈락막세포들 사이에 상호작용을 가능케 하여 각자 서로에게 면역탐색 (immune surveillance)과 물질교류를 이룬다. Integrin과 cadherin은 fibronectin, type I collagen, vitronectin 등의 specific extracellular matrix 단백질에 세포적 부착 (cellular adhesion)을 포함한 어떤 "교류 (communication)"를 가능케 하며 이때에 integrin은 specific glycoprotein cell-surface 수용체로 작용한다. 세포가 기저막과 extracellular matrix에 부착되는 기전에는 fibronectin과 더불어  $\alpha_4\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$  두 종류의 integrin이 중요한 역할을 하며 이들은 collagen, fibrin, heparin, DNA 등과 crosslink하여 세포들을 서로 결합시키는 단백질과 fibronectin의 세포 내 망 (net)을 형성한다. 이러한 adhesion molecule들은 면역글로블린 (immunoglobulin)과 더불어 자궁내막의 자극에 대해 반응하고 또 그를 조절하는 결정적 역할을 담당하게 된다.

### 3. Estrogen과 progesterone

Estrogen과 progesterone은 자궁내막의 분비기를 조절하여 착상에 적합한 환경을 조성한다. Progesterone은 이 기간 동안 estrogen의 작용을 억제하여 macrophage에서 생성된 prostaglandin E<sub>2</sub>와 더불어 내막의 탈락막화를 촉진하고 간질의 부종과 기관형성 (organization)을 촉진한다. 이때 progesterone의 작용으로 탈락막으로부터 prolactin이 합성되며 되먹이기 (feedback) 기전에 의해 융합

세포영양막에서 hCG 생성이 감소된다. 더 나아가 progesterone은 hCG와 더불어 효과적인 면역억제제 (immune suppressant)로 작용하여 태아가 동종이식 (allograft)으로서의 생존이 가능케 한다.

#### 4. Natural killer (NK)-like cells

태아 조직이 모체의 면역체계를 통과하여 받아들여지기 위해서는 자궁내막이 탈락막으로 변형되는 과정이 필수적이며 이 속에서 영양막의 침투와 이동이 조절된다. 이 시기의 내막에는 natural killer (NK)-like cell로 알려진 large granular lymphocytes의 증식이 뚜렷하며, 실제로 증식기의 자궁내막에는 드물게 관찰되는 NK cell이 분비기에 급격히 그 수의 증가가 이루어져 착상 시기를 정점으로 최대를 이룬 후 감소하며 이 시기에는 탈락막에 존재하는 전체 백혈구의 3분의 2 이상을 차지한다.

#### 5. HLA antigen

태아세포는 이식 거부반응을 일으키는 HLA-class I 항원 대신 그의 변종인 HLA-G 항원을 나타내고, 이것이 자궁의 NK cell과 더불어 효능적 (protagonistic) 또는 길항적 신호 (antagonistic signal)를 만들어 영양막 침투의 전 과정을 조절한다. 이때 파괴 증식된 영양막은 HLA-G의 길항적 신호에 의하여 파괴되는 반면 착상 시 정상 증식되는 영양막은 HLA-G의 적합한 신호, 즉 HLA-class I 과 유사한 신호를 내어 NK cell의 파괴적 공격으로부터 보호받는다.

NK cell은 CSF, interferons, TGF 또는 granulocyte macrophage CSF (GM-CSF)와 같은 growth promoting cytokine들을 생성하며 이들은 영양막의 생존에 도움을 준다. NK cell은 IL-2에 의하여 활성화되어 영양막의 파괴 내지 증식을 조절하나 파괴 생성된 IL-2는 NK cell로 하여금 TNF- $\alpha$ 와 같은 cytokine을 생성하여 영양막의 파괴를 야기해 궁극적으로 배아의 착상을 방해하며 바로 이것이 임신 초기에 유산을 일으키는 기전으로 생각된다. 따라서 모체와 태아 사이에 HLA에 대한 인식 (recognition)이 각기 다름으로 해서 태아의 동종이식이 받아들여지는 것이고 이렇게 항상성의 평형 (homeostatic equilibrium)이 이루어질 때 growth-promoting과 growth-restraining이 조화를 이루어 태아가 생존할 수 있는 환경을 만들게 된다.

#### 6. 인지질 (phospholipid)

Phosphoethanolamine (PE)과 phosphoserine (PS) 같은 인지질 (phospholipid)과 cardiolipin 같은 mitochondria 내에 결합되어 있는 인지질은 세포영양막에서 생성되어 합포체화에 중요한 역할을 하며, 이러한 인지질에 대한 자기항체는 합포체화를 방해하여 태아의 생존을 위협한다. 더 나아가서 이러한 항체는 choriodecidual space 내의 혈관에 hypercoagulable state를 초래하여 혈관 내 혈전을 야기하고 이는 태아 생존에 치명적 요소로 작용한다. 실제로 이러한 현상은 choriodecidual space가 형성되는 태반형성기 (placentation time)에 빈번히 발생하는 것으로 보고되고 있다.

### III. Immunotherapy in ART

임신 중 모체의 국소적 면역과 전신적 면역반응의 변화는 한마디로 세포성면역 (cell-mediated immunity)의 감소와 체액성면역 (humoral immunity)의 증가로 요약될 수 있으며 여기에 여러 가지

면역학적 요소들이 IVF-ET의 결과에 영향을 미친다. 일반적으로 여성에게는 lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis 등의 자가면역 반응의 결과에 따르는 자가면역 질환의 발생빈도가 높고 이런 경우 항인지질 항체 (APA), anti-thyroglobulin antibody (ATA) 또는 anti-microsomal antibody (AMA)와 같은 자기항체가 형성된다.

### 1. 항인지질 항체 (anti-phospholipid antibody, APA)

일반적으로 비특이 조직의 손상으로 야기되는 자기항체는 항인지질 항체로서 비단 이들이 특정 질환을 일으키지는 않는다 해도 체내에 여러 가지 영향을 미치게 될 개연성이 있다. 이들 항체는 여러 종류의 인지질에 의해 형성되나 궁극적으로 조직 손상 시에 인지질이 bilaminar phase에서 hexagonal phase II로 전환되어 lipoprotein과 결합하여 항원성 (antigenicity)을 띄게 되며 이로써 항원의 종류에 따라 특정 항체들을 형성한다. 그러나 이러한 항체 반응이 모체의 기관에는 특별히 위해요소가 되지 않는다고 해도 결과적으로 합포체화를 방해하거나 또는 항체들이 직접 영양막을 파괴하여 배아를 손상시킨다.

항인지질 항체들 중 가장 먼저 발견된 항cardiolipin 항체는 비교적 연구가 많이 되어 왔으나 cardiolipin이 mitochondria 내에 결합되어 세포 깊은 곳에 위치함에 따라 그의 항원성이 적어 항체 형성을 적극적으로 하지 못함으로 해서 이들이 영양막에 미치는 영향은 다른 항인지질 항체에 비하여 적은 것으로 생각된다. Lupus anticoagulants는 여러 non-cardiolipin APA의 결집체로서 이들의 측정은 항인지질 항체의 활성을 나타내는데 기준 역할을 한다. 그러나 lupus anticoagulant는 원발성 자가면역 질환의 진단에는 도움이 되나 그의 민감도와 특이도가 매우 낮아 어느 특정 인지질로부터 유래된 것인가를 알 수는 없다. 따라서 이들은 reproductive failure나 불임과 관련되는 자가면역을 규명하는데 큰 도움이 되지 않으며, 오로지 낮은 농도로 존재하는 특정 인지질에 대한 항체를 발견하는데 기여함으로써 도움을 줄 수 있다.

이들 항인지질 항체는 IgG, IgM, IgA gammaglobulin fraction 중에 포함되나 IgG나 IgM과 관련된 항체들에 비하여 IgA에 관련된 항체들은 상대적으로 착상에 중요한 pathogenic role을 담당하지는 않는다. 한편 자가면역 질환과 관계있는 항핵 항체나 항ribosome 항체들은 장기간 부신피질호르몬을 투여한 환자에게서 이들을 억제함에도 불구하고 불임의 치료에 별 도움이 되지 않는 것으로 보아 임상적 의미는 크지 않다고 하겠다. 최근의 연구에 따르면 항인지질 항체의 농도 증가와 NK cell의 활성화의 관계가 밝혀져 항인지질 항체의 농도를 측정함으로써 그들의 활성을 추적할 수 있다.

### 2. Heparin

분자량 4000 Da이고 양전하를 띄고 있는 heparin은 모체로부터 태아로 넘어가지 않으며 5000 단위 정도의 소량을 1일 2회 피하주사로 투여하여도 혈액응고장애를 초래하는 경우는 매우 드물다. 아주 가끔 heparin-induced idiosyncratic thrombocytopenia가 발생하기도 하나 이는 약물 투여 중지와 더불어 회복되므로 heparin 투여는 모체나 태아에게 비교적 안전하다 할 수 있으나 그럼에도 불구하고 정기적인 혈소판 검사는 필요하다.

Heparin은 인지질 분자로부터 자기항체의 형성을 막아주어 궁극적으로 임신 초기 trophoctoderm으로 분화되는 시기에 영양막을 대량으로 파괴하는 항인지질 항체의 등장을 저지한다. 즉 heparin

은 영양막이 온전히 합포체화 하게 하여 탈락막과의 적절한 상호교류를 가능하게 한다. 이와 동시에 영양막에서 생성되는 hCG와 steroids는 태반형성 시기를 전후하여 면역억제의 기전에 영향을 미치게 되어 결과적으로 항인지질 항체의 활성을 억제하며 이 같은 사실은 NK cell이나 CD5+B cell의 수위와 활성을 측정함으로써 알 수 있다. 따라서 heparin 투여는 임신 제 일 삼분기가 지가 바람직하며 그 이상은 불필요하다고 판단된다.

### 3. Aspirin

Aspirin은 그의 항prostaglandin과 항prostacyclin 효과로 인하여 혈소판의 응집과 흡착을 방해하여 혈전 형성을 억제한다. aspirin은 모체로부터 태아에게도 넘어가나 지난 100여 년간의 사용 경험상 태아에게 이렇다 할 teratogenic effect가 있다는 증거가 거의 없다. IVF를 계획하고 시술받는 여성 중 항인지질 항체 양성 환자에 대한 aspirin의 효과는 혈관 내에 혈전 형성을 차단하여 chorio-decidual space의 integrity를 보호하는데 있다. 따라서 aspirin 치료는 착상의 초기 단계에는 큰 의미가 없고 임신 5주 이후 태반형성 과정이 확립된 이후에 효과가 있다고 하겠다.

### 4. IV Ig (immunoglobulin)

IV Ig는 혈액 산물로서 HIV나 Hepatitis B 등의 virus 전염과 anaphylactic 숙주반응이 문제가 될 수 있으며 근래에는 전자는 큰 문제가 되지 않으나 후자는 주의를 요한다. 따라서 항인지질 항체 양성의 고 위험군 환자에게 IV Ig를 투여하기 전에 우선 IgA를 측정하여 IgA가 결핍되어 있는 환자에게는 그 투여를 중지하거나 신중히 해야 한다.

IV Ig의 적용 범위는 IgG와 IgM의 isotype으로서 항PE 항체나 항PS 항체를 가지고 있는 항인지질 항체 양성 환자군이며 IV Ig 투여는 2000 단위를 배아이식의 적어도 7일 전에 시작하여 4내지 6주 후 한번 더 반복한다. 특히 자가면역성 갑상선 기능 저하증 환자의 경우는 IVF 계획 당시 과배란유도 1개월 전부터 IV Ig를 투여하여 T-cell과 NK cell의 활성을 미리 하향조절 (down-regulation) 한다. 드물게 불임의 원인이 alloimmune failure로 믿어지는 경우는 더욱 조기에 IV Ig 투여를 고려할 필요가 있다. IV Ig의 면역억제 기전은 정확하게 알려져 있지 않으나 IV Ig이 자기 항체의 효과를 중화 (neutralize)하거나 IV Ig이 직접 NK cell의 활성을 억제하는 것으로 생각된다.

## IV. Immunotherapy in men

어떠한 이유로 체내에 자기항체 (autoantibody)가 형성되어 정자 표면에 피복되면 정자들이 자가응집 (autoagglutination) 되거나 또는 seminal plasma 내의 백혈구나 debris 등이 정자에 달라붙어 정자의 전진운동을 방해한다. 이로 인해 경부 점액에 대한 정자의 투과능력이 손상받고 더 나아가서 정자와 투명대의 결합이나 첨체반응 (acrosome reaction)이 방해받아 결국 수정에 장애를 초래한다. 그러나 항정자 항체 (anti-sperm antibodies)는 불임의 원인으로서는 널리 인정되지 않고 있는 실정이다.

진단은 MAR (mixed antiglobulin reaction)나 Immunobead test로 가능하고 이는 TAT (tray agglutination test)나 혈청 또는 seminal plasma에 대한 Immunobead test로 확인하며 일반적으로 MAR과 Immunobead test의 titer가 50% 이상이면 임상적으로 양성으로 간주한다. IgA 항정자 항

체는 주로 원인 불명이나 상대적으로 강력하며 가끔 비뇨기계의 감염으로 인해 형성되기도 한다. IgA 항체는 폐쇄성 무정자증 (obstructive azospermia)이나 일측성 고환폐쇄 또는 정관수술 (vasotomy)한 남성의 50%에서도 관찰되나 이 항체로 인한 불임의 발현은 매우 낮다. 세포독성 항체 (cytotoxic antibody)도 일부 관찰되나 아직 연구가 더욱 필요한 단계이다.

항정자 항체의 치료로는 부신피질호르몬의 사용으로 환자의 3분의 1에서 자연적인 임신이 가능하다는 보고도 있으나 이 경우 사용되는 용량이 매우 많아 (prednisolone 200 mg twice a day in the first 10 days, and 5 mg daily on days 11~12 of the partner's cycle) 체중증가, 불면증, 안면부종, 여드름, 위장장애, 그리고 고관절의 aseptic necrosis 등 부작용이 잦다. 또한 정자처리법과 체외수정으로 정자의 수정능률을 개선할 수 있으나 Immunobead titer가 70~80% 이상일 때는 수정율이 급격히 감소한다는 보고도 있다. 자궁강내 수정 (IUI)은 결과가 매우 나쁘므로 경제적인 이유로 IVF를 할 수 없는 경우에는 그의 부작용에도 불구하고 부신피질호르몬의 사용을 고려해 보기도 한다.

한쪽 고환의 폐색은 세포면역기전 (cell-mediated immunity)에 의한 고환염을 일으켜 반대편 고환 rete testis의 부분 폐색을 초래한다. 이때 seminal plasma 내에 분비되는 IgA로 인해 정자는 손상을 받고 수정능력은 더욱 감소한다. 이 경우 부신피질호르몬 투여나 수술적 요법으로 혈청 내의 항정자 항체의 titer를 감소시킬 수 있고, 보고에 따르면 25%의 경우에서 자연임신이 가능하다고 하며 불가역적으로 폐색된 고환을 제거함으로써 10%에서 임신의 기회가 있다고 관찰되었다. 그러나 근자에는 이러한 부신피질호르몬요법이나 수술보다는 IVF나 ICSI가 더욱 선호되고 있는 실정이다.

## 참 고 문 헌

- Barratt CL, Dunphy BC, Mcleod I, et al. The poor prognostic value of low to moderate levels of sperm surface bound antibodies. *Hum Reprod* 1992; 7: 95-8.
- Beer AE, Kwak JYH, Ruis JE. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 376-82.
- Birkenfield A, Nukaida T, Minichiello L, et al. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol* 1994; 31: 65-8.
- Bustillo C, Goodman C, Coulam C. Assisted reproductive technologies and immune infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 205-10.
- Coulam C, Krysa LW, Bustillo M. Intravenous immunoglobulins for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 2265-9.
- De Almeida M, Gazagne I, Jeulin C, et al. In-vitro processing of sperm with autoantibodies and IVF results. *Hum Reprod* 1989; 4: 49-53.
- Denis AL, Guido M, Adler RD, et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1997; 67: 1084-90.
- Edwards RG. Clinical approaches to increasing uterine receptivity during human implantation. *Hum Reprod*

- 1995; 10 (Suppl 2): 60-6.
- Geva E, Ammit A, Lerner-Geva L, Azaem F, Yovel I, Lessing JB. Autoimmune disorder: another possible cause for in vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 1995; 10: 2560-3.
- Glinoe D, Soto MF, Bordoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities, maternal and neonatal repercussion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421-7.
- Hendry WF, Hughes L, Scammel G, et al. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet* 1990; 335: 85-8.
- Hendry WF, Parslow JM, Parkinson MC, et al. Unilateral testicular obstruction: orchiectomy or reconstruction. *Hum Reprod* 1994; 9: 463-70.
- Kowalik A, Vichin M, Liu HC, et al. Midfollicular anti-cardiolipin and anti-phosphatidylserine antibody titers do not correlate with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1997; 68: 298-303.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A Class I antigen, HLA-G expressed in human trophoblasts. *Science* 1990; 248: 220-3.
- Kutteh WH, Yetman DI, Chantilis SJ, Crain J. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod* 1997; 12: 1171-5.
- Leete J, Muasher S. Clinical utility of antiphospholipid antibodies? A negative study with power! *Fertil Steril* 1998; 69: 164.
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 535-42.
- Ruoslahti E, Pierschbacher ND. New perspectives in cell adhesions: RGD and integrins. *Science* 1987; 238: 491-2.
- Scher G, Feinman M, Zouves C, et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in anti-phospholipid antibodies seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod* 1994; 9: 2278-83.
- Sher G, Maassarani G, Zouves C, et al. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 223-5.
- Sher G, Zouves C, Feinman M, et al. A rational basis of for the use of combined heparin/aspirin and IVIg immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 391-4.
- Sher G, Matzner W, Feinman M, et al. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G in the management of antiphospholipid antibody positive women undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 74-82.