

人血清 면역글로부린 및 융모성성선자극호르몬이 습관성유산환자의 혈청내 '차단항체' 생성에 미치는 영향*

漢陽大學校 醫科大學 產婦人科學教室

朴 文 一

The Effect of human Immunoglobulin and Chorionic Gonadotropin on the Production of Maternal Blocking Antibody

Moon-Il Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hanyang University

= Abstract =

Human chorionic gonadotropin(hCG) and intravenous immunoglobulin(IVIG) treatment were attempted as a novel therapeutic approach for unexplained recurrent spontaneous abortion(RSA). Forty-four and 3 women with a history of RSA were treated with hCG and IVIG, respectively, during pregnancy. Of these patients, serum blocking factor assay was performed before and after each treatment, in 15 patients; 12 cases with hCG and 3 cases with IVIG.

The results were as follows:

1. Of 44 women who receive hCG during pregnancy, 24 delivered healthy infants at term, 10 patients suffered repeat abortion, and 10 women are still pregnant under 28 weeks. Over all success rate of hCG treatment was 70.6% (24/34). Although there is no statistical significance, absolute serum blocking level was decreased after treatment (N=12).
2. Of 3 women who receive IVIG during pregnancy, all 3 women are still pregnant under 28 weeks. Serum blocking level was increased after treatment, however, this increment was not statistically significant.

Although no conclusion could be extracted from the patients who received IVIG, the therapeutic effect of hCG is comparable to that of the other therapeutic regimens, such as allogeneic leukocytes. It was postulated that actual etiology of unknown RSA would be classified as hormonal origin although combined etiologies are common in Korean women.

서 론

습관성유산이란 자연유산이 임신 1분기 또는 20주 이내에 3번이상 발생하는 경우이다. 그러나 최근에는 28주 이내에 2번이상 계속 자연유산되는 경우나, 연속성에 상관없이 모두 3번 이상의 자연유산을 습관성유산의 정의로 하는 경향이다(Carp et al., 1990). 과거에는 습관성

유산의 정의에서 그 유산되는 임신주수를 12주로 하자는 의견도 있었으나, 최근에는 임신주수가 28주까지로 확장되면서 임신 2분기 유산(second trimester abortion)이라는 의학용어도 생겨나고 있다.

습관성유산의 원인은 크게 나누어, 해부학적, 유전학적, 내분비적 요인 및 면역적인 요인으로 나뉘고 있는데, 원인불명의 경우도 많아서 국내에서 조사된 원인불명의 습관성유산은 전체의 27.1%를 차지하고 있다(박 등, 1991). 원인이 규명되는 경우에는 전체의 약 30-50%가

*이 논문은 1992년도 한양대학병원 '임상교수연구실' 연구비의 지원으로 이루어졌음.

면역학적인 원인으로 분류되고 있는데(Dudley & Branch, 1989) 면역적인 원인은 다시 자가면역 및 동종면역으로 나눌 수 있다. 생식면역학에서 특히 임신은 동종면역, 즉 일종의 '동종이식'의 개념으로 설명되고 있는데, 이러한 이식상태에 대하여 최근 많은 연구가 있어 왔으나 인간에게 있어서의 임상적 연구는 극히 드문편이다. 지금까지의 연구결과에 의하면, 임신이 보호되는것은 모성혈청내의 '차단항체(blocking antibody)'에 기인한다는 것이 최근의 연구추세이지만, 그에 따른 '백혈구투여'등의 능동면역치료법에 대한 반박자료들도 발표되고 있다. 즉 이러한 백혈구투여법은 아직 정립된 대조군과의 비교연구도 드문 편인데, 현재 미국의 Utah 대학그룹에서는 이에 대한 2중맹검-대조군 연구가 이루어지고 있다(Scott et al., 1987). 그 결과에 따라 지금까지 알려져왔던 동종면역성 요인은 습관성유산의 기타 원인에 포함될 수도, 또는 원인불명으로 재분류 될 수도 있을 것이다.

본 연구에서는 우선 원인불명이나 동종면역성요인으로 분류된 습관성유산환자에게, 정맥용 인혈청(Intravenous Human Immunoglobulin:이하 IVIG), 또는 융모성성선호르몬(human chorionic gonadotropin:이하 hCG)을 투여함으로써 그 임신예후를 살피며 또한 '차단항체'의 변동상황을 추적하려 하였다. 이러한 연구는 IVIG 및 hCG가 과연 면역성요인 및 원인불명의 습관성유산에서 수동면역치료법으로 적합한지에 대한 이론적 배경이 될 것으로 기대된다. 한편 이러한 시도는 그 치료효과에 따라서, 현재 습관성유산의 원인적 분류에서 원인불명으로 분류되는 경우에 그 환자들이 실제로 면역성요인에 속하는지 또는 내분비적인 원인인지에 대한 간접적인 규명자료도 될 것으로 기대되는 것이다.

연구자료 및 방법

한양대학병원 산부인과의 '습관성유산 클리닉'을 방문한 환자들을 대상으로 우선 지금까지 알려진 습관성유산의 중요한 4가지 원인에 대한 조사를 하였다. 그 원인별 분류를 위하여, 우선 해부학적 요인을 제외하기 위하여 자궁내관조영술, 진단복강경, 자궁내시경 및 초음파촬영등을 동원하였으며, 유전학적 원인의 제거에는 양측배우자의 염색체검사를 시행하였다. 내

분비적 요인을 제외하기위하여 자궁내막생검을 시행하였으며, 면역학적 요인의 규명에는 자가면역(autoimmune) 및 동종면역(alloimmune) 검사를 시행하였다(표 1).

면역학적인 요인은 다시 두 그룹으로 나눌 수 있는데, 생식면역학이 진단방법으로 등장한 이래 동종면역에 기인한다는 설이 우세하지만 최근의 연구에서는 자가면역성요인이 특히 강조되고 있다. 자가면역성요인에서는 소위 '항인지질중후군'이 습관성유산의 주요 원인이 되고 있는데(Branch, 1991) 이러한 동종면역 및 자가면역학적인 요인은 외국에서는 이미 습관성유산의 가장 많은 원인을 점유하고 있으나(Dudley & Branch, 1989) 아직 국내에서는 30.1%로서 해부학적인 요인에 이어 2위를 차지하고 있다(김 등, 1992).

본 연구에서 면역학적원인의 규명에는 우선

Table 1. Diagnostic Work-up of Each Etiology of Recurrent Spontaneous Abortion

ANATOMIC CAUSE

1. Hysterosalpingography
2. Hysteroscopy
3. Ultrasonography
4. Hegar's test
5. Past history

ENDOCRINOLOGIC CAUSE

1. Endometrial biopsy
2. Hormonal profile

GENETIC CAUSE

1. Chromosome study(Karyotyping of both parents and abortus)

IMMUNOLOGIC CAUSE

1. Antinuclear antibody
2. Anti-DNA antibody
3. Antiphospholipid antibody
Lupus anticoagulant
Anticardiolipin antibody
VDRL
4. Coombs test, SS-A, SS-B,
Antibody screening and identification test
5. Mixed lymphocyte culture for blocking antibody
6. Antipaternal leukocytotoxic antibody
7. HLA typing

OTHER CAUSES:

Cervix culture, TORCH, CRP, ESR, etc.

자가면역질환(autoimmune disease)에 대한 일반적인 검사를 시행한 후, 동종면역(alloimmune)검사로 진행하였다. 자가면역성 요인의 배제를 위하여, 우선 항핵(ANA)검사를 시행한 후 弱양성이상으로 나타난 경우에는 항-DNA 항체(Anti-DNA antibody) 검사를 추가하였다. 그외에 간접 Coombs test는 특히 적혈구 표면항체를 살피기 위하여 항체동정검사(antibody identification) 및 screening 검사와 함께 시행하였으며, anti SS-A(Ro) 항체 및 anti SS-B(La) 항체 검사도 실시하였다.

上記한 자가면역검사에서 음성을 보인 경우에는, 동종면역반응을 보기위하여 혼합임파구배양법(mixed lymphocyte culture:이하 MLC)을 실시하였다. 저자는 one-way MLC를 시행하여 차단항체지수(Blocking Effect Index:BEI)가 20%이상인 경우 '차단항체'의 존재를 인정하고 있다(Park et al., 1990). 抗배우자임파구독성검사(antipaternal leukocytotoxic activity)에서는 보체의존세포독성검사(complement dependent cytotoxicity)를 선택하여 실시하였다. 이 경우 수반되어야 하는 환자 및 남편의 조직적합성항원(human leukocyte antigen, 이하 HLA) 검사는 환자의 경제적부담 때문에 전례에서 실시하지는 못하였다.

이상과 같은 검사로서 동종면역이상으로 판정된 환자 및 최종 면역적인 검사에서도 원인이 밝혀지지 않은, 즉 원인불명으로 진단된 환자들을 대상으로 연구군을 선정하였다. 연구군은 다시 두군으로 나누었는데, 한군은 hCG, 다른 한 군은 IVIG를 투여할 군이었다. 이렇게 분류된 환자들중, 임신시 hCG 또는 IVIG를 사용하는데 동의하여 실지로 임신후에 hCG를 투여한 군은 모두 44예, IVIG를 투여한 군은 3예로서 모두 47예 이었다. IVIG군이 상대적으로 적었던 것은 다량의 인혈청을 투여한다는 것에 대한 환자측의 부담인 것으로 생각되었다. 결과적으로 상기 두 약제를 투여하게 된 환자 47명중 면역성요인 및 원인불명으로 분류된 경우는 각각 15예 및 32예이었다. 한편 실지로 투여전 및 투여후에 MLC를 실시하여 차단항체의 증감을 비교할 수 있었던 경우는 hCG군 12예, IVIG군 3예등 모두 15예이었다.

hCG 및 IVIG의 투여경로와 방법은 다음과 같다.

hCG는 5,000 IU(Profasi, Serono)를 임신이 진단된 시기에서 부터 첫 1주간은 매일, 그후

12주까지 1주에 2회 근육주사하였다. 이 방법은 Harrison(1985)이 제안한 방법을 변형하여 사용한 것인데 그 이유는 초기 임신에서 보다 많은 양의 hCG를 투여하기 위함이었으며, 또한 hCG의 반감기를 고려한 것이다.

인혈청(IVIG)은 정맥주사용 (Intravenous Human-immunoglobulin:Gamma-globulin, 녹십자)을 이용하였으며, 투여용량은 Mueller-Eckhardt(1989)가 제시한 방법으로, 임신이 진단된 즉시 0.5g/kg를 투여한 후 매 3주마다 0.3-0.4g/kg을 임신 22-24주까지 투여하였다. 연구결과의 통계적 검정은 student-t test를 동원하였다.

결 과

1. 연구군의 특성(표 2)

연구군별 환자의 특성은 표2와 같다. 환자의 평균 연령은 hCG 투여군에서 30.8세 이었으며 IVIG 투여군에서 29.5세 이었다. 자연유산횟수는 hCG 투여군 및 IVIG 투여군에서 모두 3.5회이었다.

한편 hCG 투여군 44예중 1차성 습관성유산, 즉 출산경험이 없고 자연유산만 3회이상 경험한 환자는 38예이었고, 2차성 습관성유산, 즉 1명 이상의 생존아가 있으면서 출산후 3회 이상의 자연유산을 경험한 경우는 6예이었다. IVIG 투여군은 3예 모두 1차성 습관성유산이었다.

2. 각 약제 투여후의 임신에후(표 3)

각 약제 투여후의 임상효과는 표3과 같다.

성공의 판정은 임신 28주를 기준으로 하였는데, hCG 투여후 44명중 현재 임신에후의 판정이 가능하였던 34예중, 24예에서 임신이 28주이상 유지되어 70.6%(24/34)의 성공율을 기록하였다. 이 24명은 모두 39주 이후에 만삭분만을 하였다. 임신 28주이하에서 분만되어 실패로 분류된 예는 모두 10예로서 29.4%(10/34)의 실패율을 나타내었다. 나머지 10명은 현재 임신이 진행중으로서 향후 성공 및 실패율로 포함될 예정이다.

IVIG 투여후의 임상결과에서는 3명모두 현재 임신이 진행중인바, 현재 임신 20주, 13주 및 10주이다.

3. 각 약제투여후의 차단항체의 변화(표 4)

Table 2. Characteristics of the Patients

		Mean(SD) Age	Mean No.(SD) of					
			Gravida	Para	Live birth	Dead birth	IA*	SA**
hCG	(N=44)	30.82 (2.73)	4.82 (1.59)	0.66 (0.71)	0.57 (0.54)	0.09 (0.36)	0.52 (0.69)	3.45 (1.54)
IVIG	(N=3)	29.50 (1.50)	3.50 (0.50)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	3.50 (0.50)

SD:Standard deviation

*IA:induced abortion

**SA:spontaneous abortion

Table 3. Pregnancy outcome after administration of hCG or IVIG

	Success (GWs≥28)	Failure (GW≤28)	Being Pregnant
hCG (N=44)	24 (70.6%)*	10 (29.4%)**	10
IVIG (N=3)	Undeter- mined	Undeter- mined	3

GWs:Gestational weeks

*24/34=70.6% **10/34=29.4%

hCG를 투여하였던 44명에서 임신전 및 임신 후에 모두 차단항체검사를 시행하였던 경우는 12예이었는데, 임신전 차단항체치의 평균치는 $14.75 \pm 38.84\%$ (range:-75.0% -79.0%)이었다. 임신후 1달이내에 차단항체를 재검사 하였던 바, 그 평균치는 $-1.53 \pm 17.66\%$ (range:-20.9-21.8%)로서, 오히려 평균 16.3%의 감소를 보였으나 의미있는 감소는 아니었다($p>.05$).

IVIG를 투여한 3명의 임신전에 차단항체의 평균치는 $-34.00 \pm 12.00\%$ 이었으며, 3예 모두 임신후 1달이내에 재검사를 시행하였던 결과 그 차단항체 평균치는 $10.50 \pm 8.00\%$ 로서, 평균 44.5%가 증가하였으나 예수의 부족으로 인하여 그 통계적 의의는 산출하지 못하였다.

고 찰

습관성유산에서 면역성원인으로 규명된 경우, 특히 동종면역성요인일 경우에 지금까지의 치료방법은 주로 남편이나 제3자의 백혈구 주입요법이었다. 이러한 백혈구요법, 즉 同種의 백혈구를 투입하는 이론적 배경은 차단항체의 생산을 자극한다는 것이다. 이러한 치료방법의 지표가 되는 것은 식작용 및 임파구생산등을 방해하는 임파구독성항체 또는 비세포독성항체의 생성등인데, 이것들은 아직 논란중이며, 현재까

Table 4. Comparison of the blocking effect index before and after administration of hCG or IVIG

	Blocking Effect Index(%)	
	Before	After
hCG (N=12)	14.75 ± 38.84 (range: -75% - 79%)	-1.53 ± 17.66 (range: -20.9 - 21.8%)
IVIG (N=3)	-34.00 ± 12.00 (range: -56% - -22%)	10.50 ± 8.00 (range: 2.5 - 18.5%)

지는 '혼합임파구 배양법 (MLC)에 의한 차단항체검사'가 일반적으로 그 유효성이 인정되고 있다(Park et al., 1989).

백혈구치료법은 1980년대 초기에 소개된 이후, 최근까지도 세계적으로 널리 시행되고 있다. 지금까지 보고된 여러학자들의 연구결과를 종합해 보면, 남편의 백혈구를 투여할 경우 78%, 제3자의 백혈구를 투여할 경우 80%의 성공율을 보여, 치료를 하지 않은 대조군에서의 31%에 비교할 때 월등히 좋은 결과를 보여주고 있다(Daya & Clark, 1992). 그러나 최근 이러한 치료법에 대한 반론도 만만치 않으며 보고된 부작용도 무시할 수 없다. 백혈구 투여시의 지금까지 보고되거나 제안되고 있는 부작용은, 간염 및 AIDS 바이러스감염, 백혈구투여 후에 유발될 수 있는 백혈구항원면역반응 및 이식편대숙주증(graft-versus-host disease)등을 들 수 있다. 또한 태아에서는 cytomegalovirus 감염이 발생하기 쉬우며, 인공적으로 증가된 차단항체에 의하여 유전학적으로 결함이 있을 수도 있고, 한편 자궁내발육부전등의 여러가지 부작용이 제시되고 있다(Witkin, 1988). 한편 이러한 백혈구 투여법은 아직 정립된 대조군과의 비교연구도 드문 편인데, 현재 미국의 Utah 대학그룹에서는 이에 대한 2중맹검-대조군 연구가 이루어지고 있다(Scott et al., 1987).

저자들은 국내에서 남편이나 제3자의 백혈구 주입요법에 대한 효과를 간략히 발표한 바 있는데, 평균 78.6%의 치료율(임신 28주 이상 지속군)을 보고 한 바 있다(박, 1993). 본 연구에서는 이러한 치료방법 이외에 인혈청 및 음모성성선호르몬의 투여효과를 관찰하고자 하였다. 그 이유는 우선 보다 다양한 치료방법을 찾아보고자 함이며, 또한 백혈구투여로 예상되는 부작용을 감소시켜보기 위함이었다. 또한 이러한 방법으로서 백혈구투여시와 비슷한 효과를 얻을 수 있다면, 이는 정상임신이 보호되는 것에 대한 수동적인 면역학적 기전을 설명할 수 있는 자료가 될 것으로 생각되는 것이며, 또한 면역학적인 원인과 원인불명인 경우에서 이러한 새로운 치료법의 결과로서, 특히 원인불명인 경우 그 구체적인 원인을 미루어 짐작할 수 있으리라는 기대감 때문이었다.

본 연구에서는 양군 모두에서 투여후의 MLC 검사에서 차단항체의 의의있는 증감은 보지 못하였다. 이러한 결과는 '백혈구투여법', 즉 능동적 면역치료방법에서의 결과와는 상반되는 결과이었다(이 등, in press).

특히 인혈청의 투여 후 차단항체의 증가가 기대되었으나, 본 연구에서는 그 평균치의 절대값의 증가는 있었으나, 의의있는 증가로는 인정되지 못한 것이 아쉬운 결과로 지적된다. 그러나 본 연구의 경우, 3예만으로는 충분한 결론을 내리지 못하는 것이 오히려 당연하며 따라서 향후 더욱 많은 예수의 축적으로 재평가를 해 볼 예정이다. 또한 이러한 인혈청 및 hCG 투여의 비교 또한 수동적 치료방법의 효과에 대한 비교관찰이 될 것이나 두 군간의 비교는, 그 치료시기와 임신주수등이 상이하기 때문에 직접적인 비교는 어려웠다.

Mueller-Eckhardt등(1991)의 보고에 의하면, 습관성유산에 대해 IVIG 정맥주사 용법은 1차성 습관성유산(출산경험이 없고 자연유산만 3회 이상) 환자의 75%, 2차성 습관성유산(생존아의 1회이상 출산경험후 3회 이상의 자연유산) 환자의 60%에서 치료효과를 보여 백혈구투여요법과 거의 대등한 효과를 거두었음을 보고하였다. 그는 임신 후 5-6주가 경과하여 임신이 확인된 여성 47명에게 IVIG 30g을 투여하였고 그후 20g씩을 매 3주마다 투여하였다. IVIG의 투여는 임신 25주까지 지속하였는데, 경미한 두통, 미열, 오심, 빈맥등의 부작용등이 총 223회의 투여 중 단 12회의 투여에서 나타

났다고 하였다. 본 연구에서는 1예에서 IVIG의 투여도중 경미한 미열을 동반한 전신무력증을 호소하였으나 이런 현상은 일시적이었으며, 투여종료후 사라졌다. 또한 Mueller-Eckhardt등(1991)은 1차성 및 2차성 습관성유산 모두에 대해 IVIG의 유산방지 효과는 동등하게 나타난다고 하였으나, 본 연구에서는 이미 지적한 바와 같이 3예모두 1차성 습관성유산이었던 바, 2차성과 비교할 수 없었다.

IVIG 요법에 의한 습관성유산의 예방기전은 아직 정확히 알려지지 않고 있으나, IVIG 자체가 다수의 공여자로부터 수집되었으므로 이러한 IVIG에는 유사한 특이성을 지닌 항체, 즉 차단항체를 함유할 것으로 예상이 되는 것이다. 따라서 IVIG의 투여는 백혈구요법과는 달리 일종의 '수동면역'을 제공하는 것으로 보여진다. 이 설은 Neppert등(1986)에 의해 주장되고 있는데, 그는 모든 IVIG 제제가 차단항체를 포함하고 있으며, 또한 이 항체는 MHC specificity, 즉 조직적합성유전자복합체 특이성을 지닌다는 사실을 밝혀낸 바 있다. 한편 Mueller-Eckhardt등(1989)이 제안한 것과 같은, 차단항체 증가에 의한 태아항원의 차폐는 예수가 적으나마 수치상 확인되었지만, 그외의 면역계의 변조로서 주장되고 있는 macrophage Fc-receptor의 차단(Nicholas et al., 1986), suppressor T cell 기능의 항진등(Kimberly et al., 1987)은 향후의 연구과제가 될 것이다.

IVIG 투여법을 지금까지 사용되어왔던 백혈구요법과 비교한 장점들은 다음과 같은 것을 열거할 수 있다. 즉 1) 수혈에 의한 간염 및 AIDS 바이러스감염등의 위험이 없으며, 2) 투여 즉시 효과가 기대되므로 임신전에 사용할 필요가 없고, 3) 백혈구 투여시에 향후 유발될 수 있는 백혈구항원면역반응(HLA immunization)을 피할 수 있다는 점 등이다. 기타, 이미 지적한 태아에서의 합병증등을 예방할 수 있으며, 또한 이러한 방법은 백혈구치료로서 실패한 경우 2차적으로 사용할 수 있는 방법으로 기대되는 것이다.

본 연구에서는 hCG의 투여 후 오히려 차단항체의 평균치가 감소하였다. 본 연구의 시작단계에서는 hCG 투여후에 특히 차단항체의 증가가 기대되었었다. 이러한 기대는 사실 hCG의 여러 기본적인기능에서 '태아에 대한 면역학적인 보호작용'(Finn et al., 1972; Purtilo et al., 1972)을 간접적으로나마 규명해보고자 하는

시도이었는데, 결과적으로 차단항체치가 감소한 것은 적어도 hCG가 동종면역적인 요인의 치료방법으로는 적당치 못하다는 것을 제시한다고도 볼 수 있다. 그러나 hCG를 사용한 후의 임신성공율(임신 28주 이상 지속)이 70.6%로서, 저자들이 이미 보고한 바 있는 동종면역요인에서 백혈구 투여후의 성공율인 78.6%에 근접하고 있는 것은(박, 1993), 원인불명이었던 경우의 실제적인 원인이, hCG 결핍등의 어떤 내분비적인 결함과 관련이 있을 것이라는 가정을 제시하게 해준다. 그러나 우리나라에서의 습관성유산의 40.7%가 단독원인이 아닌 중복원인인 것을(박 등, 1991) 생각하면 이 또한 쉽게 결론지을 수 있을 것으로는 생각되지 않는다.

자연유산의 내분비적 치료로서, hCG는 논리적인 선택치료법이 될 수 있다(Harrison, 1991). 임신부에서 hCG는 황체를 자극하여 호르몬을 분비케하고, Feto-placental Unit에도 영향을 미친다. hCG의 외부투여에서도 이러한 기능은 밝혀졌으며, 그 안정성에 대하여서는 임신중 분비되는 것이므로 논할 필요가 없다. 따라서 자연 유산 및 습관성유산성에서의 내분비적인 접근으로서, 우선 이러한 hCG의 응용을 고려해 볼 필요가 있는데, 외국에서는 이러한 시도가 다양하게 이루어져 왔으나, 국내에서는 습관성유산에서 사용한 경우는 없으며 박 등(1991)이 절박유산환자에서의 사용한 경우를 보고한 바 있다.

hCG는 glycoprotein으로서, 그 기능을 요약하면, 1) Lutetrophic activity, 즉 황체를 유지하고 steroid를 생성하며, 2) 태반의 progesterone 생성을 촉진하고, 3) 태아의 adrenal gland를 촉진하여 DHEA를 생성하며, 4) 태아의 gonad를 촉진하여 태아고환에서 testosterone을 생성하고, 또한 5) 모성의 태아조직거부반응을 억제하는 등의 기능이 알려져 왔다(Harrison, 1991). hCG는 산모에서, preovulatory LH surge 후 약 8-9일이면 혈액에서 검출되는데, 이때는 바로 착상시기이다. 그 수치는 이후 가파르게 증가하여 임신 8-9주에 최고치에 이른다. 그후 감소되기 시작하여 임신 24주 정도에 최고치의 약 10% 수준에 도달하여 임신중반기까지 그 수준으로 유지된다(Harrison et al., 1980). 이로 미루어, 임신초반에는 trophoblastic hCG의 생성을 촉진하는 어떤 요인이 있을 것으로 생각되며, 임신 후반기에는 그 생

성을 감소시키는 어떤 요인이 있거나 또는 그러한 기능을 하는 다른 요인으로 대체된다는 것을 짐작할 수 있다.

임신내분비학은 현재 괄목할 만한 발전이 있었으나(Lind & Whittaker, 1990), 아직도 그 대부분은 미상이다. 임신초기에는 특히 황체의 역할이 중요한데, 임신이 진행되면서 그 역할은 서서히 태아-태반(feto-placental) unit로 대체 된다. 초기임신의 유지에 필수적인 요소들중 중요한 것은 progesterone과 estrogen이다. 유산에서 이 두 요소는 모두 낮게 측정되므로 그 외부투여가 치료방법으로서 응용되고 있었다. 그러나 Harrison등(1978-1, 2)에 의하면 초기임신에서 그 측정치로서 예후를 추정할 수 없고, 또한 progesterone투여로서 효과를 기대할 수 없었다고 하였다. 실제로 FDA는 임신중 progesterone의 사용을 경고하고 있고(Harrison, 1991), 더우기 임신중 황체에서는 progesterone외에도 임신의 유지에 필요한 기타 요소를 많이 생성하고 있다.

Blumenfeld와 Nahhas(1988)는 황체기능이 부적절한 경우, 그 치료에서 황체에서 생성되는 여러가지 임신유지 필요물질의 투여보다는, hCG와 같이 lutetrophic action을 가진 물질을 직접 투여하는 것이 보다 더 합리적인 방법이라고 결론지었다. 이상과 같은 이론적인 장점 외에도, 실제적으로도 투여방법등에서 progesterone을 능가하는 장점이 있으며 실제로 hCG를 이용한 많은 임상연구가 현재 이루어지고 있다. hCG는 특히 그 생성이 황체로부터 태아-태반 unit로 옮겨가는 시기에 최대치에 이른다. 그러므로 hCG의 투여는 임신중 필요한 다른 호르몬 생성의 촉진에 기여한다고 할 수 있고, 따라서 기타 호르몬의 투여와 비교해 볼 때 보다 더 생리적인 치료방법으로 생각되는 것이다.

hCG의 효과적인 최저용량은 아직 미상이므로, 투여 방법과 용량은 다양하다. Holund(1953)가 처음 보고한 것을 보면, 47예에서, 매일 6,000 IU를 근주하여 72%의 태아생존율을 보고하였으나, 그 효과에 대해서는 회의적이었다. 그러나 1979년에, Sandler와 Baillie가 원인불명 습관성유산환자에서, 10,000 IU를 1주에 3번 근주한 결과 20예중 17예에서 성공적인 임신이 유지되었다(85%). 그러나 이 연구에서는 대조군 부족이 단점으로 지적되었는데, 1982년, Svigos가 이런 문제점을 해결하고자 습관성유산(2회이상 유산) 환자들을 대조군과

연구군으로 분류하여, 연구군에서 임신 12주까지 9,000 IU를 1주에 3번 근주하였다. 그 결과 대조군에서는 15명중 9명이 유산, 6명(40%)이 임신유지에 성공한 반면, 연구군에서는 13예중 1예에서만 유산되고, 12예에서(92.3%) 임신이 유지됨을 보고한 것이다.

Harrison(1985)에 의하여 제시된 hCG 사용 지침은 다음과 같다. 즉 1) 임신이 진단되면, 10,000 IU를 근주하며, 2) 그후 12주까지 5,000 IU를 1주에 2번 근주하고, 3) 그후 16주까지 5,000 IU를 1주에 1번 근주하는 것이다. 이러한 계획표는, 1) cost-effective 측면, 2) hCG의 긴 반감기, 3) 황체에서 태아-태반 unit로 이행되는 vital crossover period를 보호하기 위하여, 또한 4) 적어도 5,000 IU는 되어야 난소에 영향을 준다는 IVF시의 자료를(혈청 hCG가 50,000 IU/ml일때, 5,000 IU를 주사하면 혈청 hCG는 최고 2,500 IU 증가한다는 것) 응용한 것이다. Harrison(1985)은 상기 방법을 이용하여 32명의 습관성유산(20주전에 3번 유산) 환자중(이중 20명은 원인불명) 2명에서만(6.2%) 유산되었음을 보고하였다. 즉 결과적으로 성공율은 93%로서 이는 어느 보고보다도 높은 성공율이었다. 그러나 본 연구에서 hCG 투여후의 임신성공율은, 이미 지적한대로 70.6%이었다. 이는 Harrison(1985)의 93%에는 미치지 못하는 수치이었으나, 연구군, 즉 치료대상군의 선정에서 본 연구에서는 동종면역원인으로 구명되었던 경우가 다수(12예) 포함되어 있는 것이 그 원인으로 지적될 수 있을 것이다.

결 론

동종면역성요인이나 원인불명으로 분류된 습관성유산환자에게 IVIG 또는 hCG를 투여함으로써 그 임신예후 및 '차단항체'의 변동상황을 추적하였다. 본 연구의 결과는 비록 IVIG군의 예수는 적으나, IVIG 또는 hCG가 면역성요인 및 원인불명의 습관성유산에서 70.6%의 치료효과를 보임으로서 향후, 특히 원인불명의 습관성유산에서 치료법의 한가지로 선택될 수도 있음을 시사한 것이라 생각한다. 특히 hCG의 투여에서 차단항체의 의의있는 증가없이도 이러한 성공율을 나타낸 것은, 일단 해당 임신들이 부족한 hCG의 분비와 관련이 있으리라는 것을 추측케 해 주는 것이다. 또한 비록 우리

나라에서 습관성유산의 원인적 분류에서 복합요인이 상당수이지만, 일단 원인불명으로 분류되는 경우에, 그 환자들의 대다수가 실은 hCG와 관련된 내분비적요인에 속할 수도 있음을 시사하는 것이라 하겠다.

인 용 문 헌

- Blumenfeld Z, Nahhas F : Luteal dysfunction in ovulation induction: the role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the luteal phase. *Fertil Steril* 1988, 50, 402-7.
- Branch DW : Antiphospholipid syndrom: Laboratory concerns, fetal loss and pregnancy management. *Seminar in Perinatol* 1991, 15, 230-7.
- Carp HJA, Toder V, Maschiach S, Nebel L, Serr DM : Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms, and results of treatment. *Obstet Gynecol Survey* 1990, 45, 657-69.
- Daya S, Clark DA : Alloimmunity, In Principles and practice of medical therapy in pregnancy, Ed by Gleicher N, 2nd ed. Appleton & Lange, Norwalk, 1992, 407-13.
- Dudley DJ, Branch DW : New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1989, 32, 520.
- Finn R, St. Hill CA, Govan AJ, Ralfs IG, Gurney FJ, Denye V : Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. *Br Med J* 1972, 3, 150-2.
- Harrison RF, Youssefnejadian E, Broovcky H, Johnson M, Dewhurst J : Secretion patterns of plasma-progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and 20a hydroxypregn-4-en-3-one in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978(1), 921-6.
- Harrison RF, Youssefnejadian E, Brodovcky H, Johnson M, Dewhurst J : Secretion patterns of plasma-progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and 20a hydroxypregn-4-en-3-one in early abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978(2), 927-32.
- Harrison RF, O Moore RR, McSweeney J : Maternal plasma β -hCG in early human pre-

- gnancy, *Br J Obstet Gynaecol* 1980, 87, 705-11.
- Harrison RF: Treatment of habitual abortion with human chorionic gonadotrophin: results of open and placebo controlled studies. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1985, 20, 159-68.
- Harrison RF: New solutions to an old problem: hCG in the management of habitual and threatened abortion. *Excerpta Medica, Elsevier Co* 1991, 1-16.
- Holund T: The use of human chorionic gonadotrophin in threatened abortion. *Acta Endocrinol* 1953, 12, 61.
- Kimberly RP, Salmon JE, Bussell JB, et al.: Modulation of mononuclear Phagocyte function by intravenous gammaglobin. *J Immunol* 1987, 132, 745-50.
- 김광진, 이기현, 박문일 등: 습관성유산의 해부학적요인. *대한산부회지* 1992, 35, 220-8.
- Lind T, Whittaker PG: The endocrinology of early pregnancy failure In: Early Pregnancy Failure. *Clinical Obstetrics and Gynaecology. Churchill Livingstone* 1990, 39-54.
- Mueller-Eckhardt G, Heine O, Neppert J, Kunzel W: Mueller-Eckhardt C. Prevention of Recurrent Spontaneous Abortion by Intravenous Immunoglobulin. *Vox Sang* 1989, 56, 151-4.
- Mueller-Eckhardt G, Heine O, Polten B: IVIG to prevent recurrent spontaneous abortion. *Lancet* 1991(Feb, 16), 337, 424-5.
- Neppert J, Clemens M, Mueller-Eckhardt C: Immune phagocytosis inhibition by commercial immunoglobulins. *Blut* 1986, 52, 67-72.
- Nicholas NS, Panayi GS, Myrphy J, et al.: Human retroplacental sera inhibit the expression of class II major histocompatibility antigens. *J Reprod Immunol* 1986, 9, 95-102.
- 박기준, 송기창, 이충훈, 유영옥, 임용택, 이진우, 김승조: 절박유산에서 융모성 성선자극호르몬(Profasi)의 투여효과. *대한산부회지* 1989, 32, 807-16.
- Park MI, Edwin SS, Scott JR, Branch DW: Interpretation of blocking activity in maternal serum depends on equation used for calculation of mixed lymphocyte culture results. *Clin exp Immunol* 1990, 82, 363-8.
- 박문일, 이기현, 정성로, 이재억, 문형, 김두상: 습관성유산의 원인적 분류. *대한불임학회잡지* 1991, 18, 113-20.
- 박문일: 습관성유산. *대한의학협회지* 1993, 36, 197-204.
- 이기현, 박문일, 이재억: 동종면역성요인의 습관성유산 환자에서 제3자 백혈구투여의 효과. *대한산부회지* (submitted).
- Purtilo DT, Hallgren HM, Yunis EJ: Depressed maternal lymphocytes response to phytohaemagglutinin in human pregnancy. 1972, 1 (April, 8), 769-71.
- Sandler SW, Baillie P: The use of human chorionic gonadotrophin in recurrent abortion. *S Afr Med J* 1979, 55, 832.
- Scott JR, Rote NS, Branch DW: Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987, 70, 645.
- Svigos J: Preliminary experience with the use of human chorionic gonadotrophin in women with repeated abortion. *Clin Reprod Fertil* 1982, 1, 131-5.
- Witkin SS: Immunology of pregnancy and spontaneous abortion. In *Current therapy in obstetrics*, Ed by Charles D & Glover DD, B. C. Decker Inc, Toronto, 1988, 138-42.