

임신 초기 임신양상에 따른 혈청 β -hCG의 결과 예측에 의한 희석배수 참고치 설정

광주기독병원 시험관아기실 및 세포유전학실¹ · 진단검사의학과²

김윤식¹ · 신장용² · 서영미² · 유신수²

Dilution Reference Ranges by Predictive Value of Serum Level β -hCG in Early Pregnancy Viability

Kim, Yoon Sik¹, Shin, Jang Yong², Seo, Yeong Mi², Yoo, Shin Soo²

*Department of Cytogenetics & In Vitro Fertilization Division¹, Laboratory Medicine²,
Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea*

This study was carried out to predict the value of serum β subunit of humans chorionic gonadotropin(β -hCG) in early pregnancy viability. This was performed among 85 women in vitro fertilization and embryo transfer(IVF-ET). The serum β -hCG levels were established for 30 normal singleton pregnancies, 10 twin and triplet pregnancies, 10 preclinical abortions, 10 clinical abortions, 20 biochemical abortions and 5 ectopic pregnancies. In comparison to normal singleton pregnancies, multiple pregnancies showed higher β -hCG. But clinical abortions, preclinical abortions and ectopic pregnancies showed lower β -hCG levels than singleton pregnancies.

In conclusion, if we predict the value of serum β -hCG of variable early pregnancies and analyze it, we could predict the dilution protocol. Also, it can be useful in other ways.

Key Words : β -hCG, Early pregnancy viability, Dilution protocol

I. 서 론

인간 융모성 성선자극호르몬 베타 소단위(β subunit human chorionic gonadotropin: 이하 β -hCG)는 대략 36,000-46,000 daltons의 분자량을 가진 sialoglycoprotein으로 알려졌으며, Aschheim과 Zondek(1927)이 임신부의 요에서 처음 발견하였다. 이후 착상과 더불어 영양배엽세포에서 분비되는 혈청 내 β -hCG를 측정하여 임신과의 관계를 연구하는 노력이 있어 왔다. 그 결과 β -hCG 추적검

사를 실시하면 임신의 예후판단에 유용하다고 보고하였다(김 등, 1988 ; 김 등, 1992 ; Bremme 등, 1983 ; Pittawa 등, 1985 ; 정 등, 1995). 또한 Leton 등(1982)과 Fritz 등(1987)도 β -hCG는 임신 초기에 임신과 더불어 비교적 지수적으로 증가하므로 임신초기에 혈중 β -hCG의 측정을 통한 임신결과를 예측할 수 있다고 하였다. 따라서 현재 임상에서는 혈중 β -hCG 측정하여 분석함으로써 임신초기 자연 유산을 등을 예측 하는 데 유용하게 사용하고 있다. 또한 Okamoto 등(1987)과 조 등(1988)은 자궁 외임신(ectopic pregnancy) 진단에도 유용하다고 보고한 이후 자궁외임신을 진단하기 위한 추적검사에도 사용되고 있다. 이러한 결과를 기초로 하여 최근에는 보조생식술(Assisted Reproductive Technology; ART)에 의한 임신

교신저자 : 김윤식, (우)503-715 광주광역시 남구 양림동 264
광주기독병원 시험관아기실 및 세포유전학실
Tel : 062-650-5126
E-mail : kys2982@daum.net

의 경우 초기 임신유지 예측이 매우 중요시되고 있다. 이를 위한 예측인자로서 혈중 β -hCG가 중요하게 이용되고 있다(김 등, 1988; 김 등, 1992; 황 등, 2002).

이러한 혈중 β -hCG를 측정하기 위해 현재 사용되고 있는 측정기기 등은 측정범위가 0-1000mIU/ml로 되어 있다. 그러나 혈중 β -hCG는 비 임신의 경우 5mIU/ml이하에서부터 β -hCG분비가 최고조에 이르는 임신 12주의 경우는 20000mIU/ml에 이르러 1000mIU/ml 이상을 측정하기 위해서는 10배에서 200배까지 희석(dilution)이라는 과정을 필요로 한다. 희석배수가 정확한 판단이 되지 않을 시는 희석배수를 예측하지 못함으로 인해 반복측정에 의한 검사시약과 검사 시간 낭비를 가져 올수 있다.

이에 저자들은 광주기독병원 산부인과 시험관아기실에서 체외수정 후 임신이 성립된 환자를 대상으로 혈중 β -hCG를 추적검사 결과를 통해 임신 예후에 따른 β -hCG의 변화 양상을 파악하여, β -hCG 측정시 문제가 되는 희석배수 참고치 설정을 위한 연구를 실시하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

광주기독병원 산부인과 시험관아기실에서 체외수정과 배아이식(In Vitro Fertilization and Embryo Transfer; IVF-ET)으로 임신된 환자 85명을 임의로 선정하여 하였다.

임신의 분류는 Norfolk 기준을 따랐다(Jones 등, 1982). 임신이 성립된 환자 중 단태임신(singleton pregnancy)이 30례, 쌍태아(twin)가 7례, 삼태아(triplet)가 3례 이었으며, 임상전기유산(preclinical abortion)이 10례, 임상적 유산(clinical abortion)이 10례, 자궁외임신(ectopic pregnancy)이 5례, 그리고 생화학적 임신(biochemical pregnancy) 20례이었다(Table 1).

2. 방법

1) 임신의 확인

임신의 확인은 보통 배아이식 후 제 10-13일에 혈청을 이용하여 실시하였으며, 혈중 β -hCG 측정치가 5mIU/ml 이상의 경우만을 2-7일 간격으로 5-10회 추적검사 하였으며, 생화학적임신의 경우는 약 2-3회 추적검사 하였다.

Table 1. Classification of study populations

Classification	No.	%
Normal singleton pregnancies	30	35.2
Twin & Triplet pregnancies	10	11.8
Clinical abortion	10	11.8
Preclinical abortion	10	11.8
Ectopic pregnancy	5	5.9
Biochemical pregnancy	20	23.5
Total	85	100.0

2) 혈중 β -hCG측정법

혈중 β -hCG측정은 미세입자효소면역분석법(Microparticle Enzyme Immunoassay: MEIA, AxSYM system, USA)으로 AxSYM System상의 Total β -hCG test만을 수행할 검체량은 일반적인 검사는 150 μ l를 STAT 검사는 138 μ l의 혈청을 시료컵에 넣어 측정하였다. 측정기기는 0-1000mIU/ml까지 검출이 가능하며, 1000mIU/ml 이상으로 검사된 경우는 자동화된 희석과정을 이용하여 1:10과 1:200으로 희석하여 사용하였다.

3) 자료 분석

자료 분석을 위해서 검사측정 일자가 맞지 않을 경우는 검사결과 그래프를 이용하여 검사수치를 추정하여 사용하였다. 임신주수의 계산은 보조생식술 프로그램에서 배란유도 기간을 14일로 배아이식기간 3일 그리고 배아 이식 후 검사일 까지 10일로 하여 총 27일로 산정하였으며, 배아이식 11일째를 마지막 생리일(Last menstrual period; LMP)에서부터 28일로 임신 4주로 산정하였다.

III. 결 과

1. 임신형태에 따른 주수별 β -hCG 수치

Fig. 1은 임신 4주째부터 7주까지의 임신형태에 따른 혈중 β -hCG의 수치를 나타내었다. 다만 생화학적 유산의 경우는 첫 번째 검사에서 5mIU/ml 이상의 값을 나타내었으나 2-3회 추적검사를 측정된 값이 대부분 100mIU/ml 이하 이거나 감소한 경우로 500mIU/ml이상의 검사값은 나타나지 않아 제외하였다.

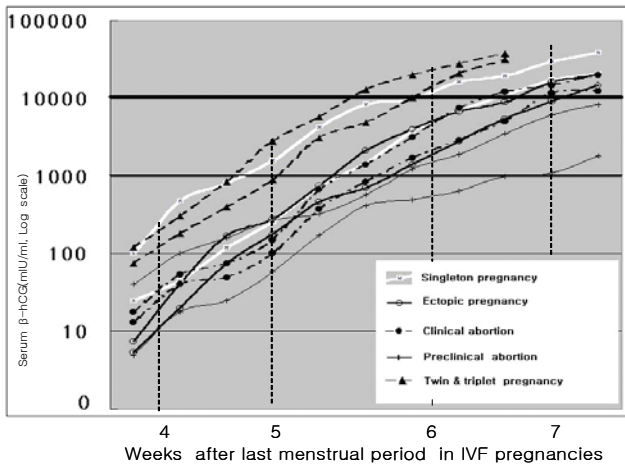


Fig. 1. Serum β -hCG level in In Vitro fertilization pregnancies

2. 임신형태에 따른 임신주수별 β -hCG 희석배수 참고치 설정

임신 중 혈중 β -hCG 측정값은 희석이 필요치 않는 수치인 0-1000mIU/ml, 10배의 희석이 필요한 1000-10000mIU/ml와 10000mIU/ml 이상의 경우는 200배 희석이 필요로 하며, 임신형태에 따른 임신주수별 예측 측정값에 따른 희석배수 참고치 설정 값은 Table 2와 같이 예측해 볼 수 있었다(Table 2). 희석배수 예측 참고값이 두 가지가 존재한 경우는 1번째 값(1번째 값 > 2번째 값)을 먼저 선택하여 검사를 실시하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. 특히 정상 단태아임신의 경우는 예보트사에서

Table 2. Approximate β -hCG level range(mIU/ml) and recommended dilution protocol of weeks post last menstrual period in early pregnancy

Classification	Week Post LMP (last menstrual period)	Approximate hCG range (mIU/ml)	Recommended dilution protocol
Normal singleton pregnancies	below 4weeks	30-200	None
	4-5weeks	50-2,500	None > 1:10
	5-6weeks	400-17,000	1:10 > None
	6-7weeks	8,000-30,000	1:200 > 1:10
Twin & triplet pregnancy	below 4weeks	100-200	None
	4-5weeks	100-2,500	None > 1:10
	5-6weeks	900-20,000	1:10 > 1:200
Clinical abortion	6-7weeks	8,500-50,000	1:200
	below 4weeks	25-50	None
	4-5weeks	50-150	None
Preclinical abortion	5-6weeks	150-8,000	1:10 > None
	6-7weeks	2,500-20,000	1:10 > 1:200
	below 4weeks	7-80	None
Ectopic pregnancy	4-5weeks	10-450	None
	5-6weeks	80-2,000	None > 1:10
	6-7weeks	800-8,000	1:200 > 1:10
Chemical pregnancy	below 4weeks	5-50	None
	4-5weeks	5-400	None
	5-6weeks	200-8,500	1:10 > 1:200
	6-7weeks	1,200-20,000	1:10 > 1:200
	below 4weeks	5-10	None
	4-5weeks	5-200	None
	5-6weeks	NT	NT
	6-7weeks	NT	NT

* 1st choices > 2nd choices, NT, not tested

Table 3. Doubling time(days) of β -hCG levels after last menstrual period

Classification	Week post LMP (last menstrual period)	Doubling time (Mean days)
Normal singleton pregnancies	4-5weeks	1.5
	5-6weeks	3.0
	6-7weeks	5-6
Twin & triplet pregnancy	4-5weeks	1.5
	5-6weeks	3.0
	6-7weeks	5-6
Clinical abortion	4-5weeks	1.8
	5-6weeks	3.5
	6-7weeks	6-7
Preclinical abortion	4-5weeks	4-5
	5-6weeks	7-8
	6-7weeks	over 10
Ectopic pregnancy	4-5weeks	1.5
	5-6weeks	3-4
	6-7weeks	6-8

제공된 자료집(Abbott AxSYM R System package inset manual)의 희석배수 선정과 같은 양상을 보였다.

3. 임신의 예후에 따른 β -hCG의 배증기간

혈청 β -hCG치의 배증기간(double time)은 즉 검사 수치 값이 배가 되는 기간을 평균값으로 산정한 값은 임신형태에 따라 약간씩 다르게 나타났으나, 증가율은 임신주수가 증가됨에 따라서 조금씩 둔해지는 양상을 나타냈다. 이는 기존의 보고자들과 비슷한 양상을 보였다(Pittaway 등, 1985; Fritz 등, 1987). 그 결과는 Table 3과 같이 구할 수 있었다.

IV. 고 찰

Sinosich 등(1983; 1985)이 초기 임신진단 표지물질로 β -hCG 이외에도 placenta protein-5(PP5), pregnancy-associated plasma protein-A(PAPP-A), specific glycoprotein(SP1) 등 여러 태반단백질들을 제시하였다. Pitta-

way 등(1985)과 Fritz 등(1987)에 따르면 이중 β -hCG량은 임신초기태반의 양에 비례하여 증가하며 이는 조직세포의 성장 및 분열은 지수적으로 일어나므로 β -hCG량도 지수적으로 증가된다고 하였다. 그러나 혈청 β -hCG량은 지수적으로 증가하지만 항상 증가율은 항상 같지만은 않아서 증가율은 조금씩 둔해지는 것으로 나타난다고 보고하였으며, 본 연구에서도 그들의 보고와 비슷한 결과를 얻을 수 있었다(Table 3). 특히 임상적으로는 증가율보다는 배증기간이 더 중요하게 사용되는 이유도 이와 같은 이유에서 이다.

초기임신에 있어서 혈중 β -hCG증가와 배증기간은 배아의 자궁내막착상 후 바로 탐지될 수 있다는 장점 때문에 임상적 진단에서 중추적인 역할을 하고 있다. 특히 Lenton 등(1982)이 보고에서 자연적인 단태아임신에서 혈중 β -hCG 측정치가 정상임신을 유의하게 예측할 수 있다는 보고 이후 많은 연구가 진행되고 있다. 김 등(1988)은 혈중 β -hCG 측정치를 이용하여 임신초기에 임상전기 유산 및 다태아임신등의 진단에 유용한 지표가 된다고 보고하는 등 많은 보고자들에 의해 증명되었다. 이러한 연구결과와 본 저자들의 연구값을 토대로 하여 볼 때 초기 임신형태를 알고 임신주수를 정확히 알 수 있다면, 임신초기 다양한 임신형태에 따른 혈중 β -hCG의 결과를 예측할 수 있는 프로그램을 개발함으로써 임상진단의확검 사시 문제가 되는 정확한 혈중 β -hCG 희석배수를 예측할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

광주기독병원 산부인과 체외수정실에서 임신이 성립된 환자 중 임의로 선택된 85명을 대상으로 미세입자효소면역분석법(Microparticle Enzyme Immunoassay: MEIA, AxSYM R system. USA)에 의한 혈중 β -hCG를 검사하여 임신 예후에 따른 β -hCG의 변화 양상을 파악한 결과를 통해 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 임신형태에 따른 주수별 혈중 β -hCG 수치는 기존의 보고자들의 결과와 비슷한 양상을 보이며 일정한 형태로 증가를 보인다.
2. 임신형태에 따른 임신주수별 혈중 β -hCG 수치의 배증기간은 기존의 보고자들 결과와 비슷한 양상을 보이면서 일정한 형태를 나타내었다.
3. 초기임신 임신형태에 따른 주수별 혈중 β -hCG의 변

화값이 일정한 형태를 나타냄으로 이를 이용하여 반복적인 혈중 β -hCG 검사나 추적검사시 필요로 하는 희석배수 참고치를 예측할 수 있었다. 특히 β -hCG 수치 배증기간을 함께 활용한다면 희석배수의 참고치가 더 정확할 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 임신초기에 혈중 β -hCG검사에 있어서 임상진단의 초음파소견이나 외래체혈시 문진을 통해 임신상태 및 주수를 정확히 전달받을 수 있다면, 처음 혈중 β -hCG 검사나 추적검사 시 필요로 하는 희석배수 참고치를 예측할 수 있었다.

이를 종합해 보면 임신형태에 따른 주수별 혈중 β -hCG 희석배수 참고치와 β -hCG 수치의 배증기간을 잘 활용한다면 검사시약의 절약과 검사시간의 단축을 꾀할 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

- Abbott AxSYM R System package inset manual.
- Aschheim S, Zondek B. Anterior Pituitary hormone and ovarian hormone in the urine of pregnant women. *Klin Wochenschr* 6:1322, 1927
- Bremme K, Eneroth P, Nord E. An Evaluation of Early Pregnancy HCG Determination as a Prognostic Tool for Fetal Outcome. *Gynecol Obstet Invest* 16:160-171, 1983
- Fritz MA. Doubling time of human chorionic gonadotropin(hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestation age. *Fertil Steril* 47:584-589, 1987
- Jones HW Jr, Acosta AA, Andrews MC, Wentz AC, maxson WS, Herbert C. What is a pregnancy? A question for programs of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 40:723, 1983
- Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril* 37:773-778, 1982
- Okamoto SH, Healy DL, Morrow LM, Acosta AA, Andrews MC, Wentz AC. Predictive value of plasma human chorionic gonadotropin β -subunit in diagnosing ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Br med J* 294:667, 1987
- Pittaway DE, Wentz AC, Maxson WS, Herbert C, Daniell J, Flessner AC. The efficacy of early pregnancy monitoring with serial chorionic gonadotropin determination and real-time sonography in an infertile population. *Fertil Steril* 44:190-194, 1985
- Sinosich MJ, Smith Dh, Grudzinskas JG, Saunders DM, Westergaard JG, Teisner B. The prediction of pregnancy failure by measurement of pregnancy-associated plasma protein A(PAPP-A) following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 40:539-541, 1983
- Sinosich MJ, Grudzinskas JG, Saunders DM. Placental proteins in the diagnosis and evaluation of the "elusive" early pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 40:273, 1985
- 김석현, 서창석, 최두석, 최영민, 신창재, 김정구, 문신용, 이진요, 장윤석. 체외수정시술 후 임신된 환자에서 혈중 β -hCG 측정에 의한 임신 결과 예측에 관한 연구. 대한 불임학회지 19:41-48, 1992
- 김학순, 문신용, 장윤석. 인간난자의 체외수정 및 배아의 자궁내 이식 후 β -hCG에 의한 임신예후 판정에 관한 연구. 대한산부회지 31:795-804, 1988
- 정병준, 이상훈, 배도환. 과배란유도 후 임신초기 예후지표로서의 단일 β -hCG값의 유용성에 관한 연구. 대한산부회지 38:1237-1243, 1995
- 조영제, 이희섭, 이춘근, 김종덕. 자궁외임신의 조기 진단을 위한 β -hCG의 의의. 대한산부회지 31:770-776, 1988
- 황중윤, 정상인, 조지형, 윤규욱, 이방현, 오영미, 김성훈, 채희동, 김정훈, 강병문. 인간 난자의 체외수정 및 배아의 자궁내 이식 후 임신된 환자에서 혈중 β -hCG 측정에 의한 임신 결과 예측에 관한 연구. 대한산부회지 45:2182-2188, 2002