

## 습관성 유산에 대한 최신 연구 경향 및 실험적 방법 연구

A study on the latest trend of researches concerning recurrent pregnancy loss, and controlled experiment on animals about antiphospholipid antibody

김인중, 조정훈, 장준복, 이경섭  
경희대학교 한의과대학 부인과학교실

---

### Abstract

A study on the latest trend of researches concerning recurrent pregnancy loss, and controlled experiment on animals about antiphospholipid antibody

In-Joong Kim, Jung-Hoon Cho, Jun-Bock Jang, Kyung-Sub Lee  
Dept. of Oriental Gynecology, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University.

**Objectives** : Recurrent pregnancy loss occurs in approximately 0.5-3% of women. There are many studies concerning immunological factor recently. Therefore, aim of this study is to examine the latest trend of researches concerning recurrent pregnancy loss, and controlled experiment on animals about antiphospholipid antibody.

**Method** : We referred Pubmed site by using searching word of "recurrent pregnancy loss" (Limits : 2000.1-2004.3, animal)

**Results and conclusions** :

1. We searched 29 papers. Immunological factor : 18 ( about antiphospholipid antibody : 10 ), Chromosomal abnormality : 6, The others : 5
2. In five papers about controlled experiment on animals,
  - ① Materials : 8-12 weeks old mice / 11.5-day old-rat embryos / New Zealand rabbit
  - ② Inductions : inject intraperitoneally with human IgG containing antiphospholipid antibodies / culture in a solution of 1 ml medium which contained IgG purified from sera of women / inject intradermally with cardiolipin
  - ③ Treatments : inject intraperitoneally with complement component before / culture in a solution of 1 ml medium which contained IgG purified from sera of women with SLE and RPL or from healthy women / inject intradermally with TFX, 0.9% NaCl
  - ④ Measurements : weight fetuses and placentas, calculate frequency of fetal resorption / after culture, examine the embryos / examine platelet counts, APTT and numbers of live and dead newborns, resorbed fetuses, body mass, newborn viability and survival rates

---

**Keywords** : Recurrent pregnancy loss, Antiphospholipid antibody, Controlled experiment

---

## I. 서론

일반적으로 습관성유산은 임신 20주 이전에 연속 3회 이상 자연 유산되는 경우로 정의되며, 전체 여성의 0.5-3%의 빈도로 보고된다<sup>1)</sup>. 습관성유산의 정의를 2회 이상 연속된 자연유산이나, 연속 성과는 무관하게 3회 이상 자연 유산된 경우로 정의하기도 한다<sup>2)</sup>.

한의학에서는 임신 성립으로부터 분만 전까지의 임신기간에 임부 및 태아에게 발생하는 제반의 질병을 ‘胎前病’이라 하고 이 중 양의학의 유조산에 해당하는 것을 ‘墮胎’라 한다. 연속墮胎는 습관성유산과 거의 일치하는데 이를 ‘滑胎’ 또는 ‘數墮胎’라 한다<sup>3)</sup>. 그 사전적 정의는 ‘임신 때마다 연속해서 거의 같은 시기에 2회 이상 중절 (유산 또는 조산)되곤 하는 것으로 흔히 氣虛, 血虛, 腎虛, 血熱, 外傷 등으로 생긴다.’라고 하였다<sup>4)</sup>.

습관성유산의 원인은 면역학적 요인, 해부학적 요인, 염색체 이상, 내분비적 요인, 감염 요인 등이 있다. 최근 면역학적 요인에 대한 연구가 활발해지면서 과거 원인 불명에 의한 경우의 상당수가 자가면역과 동종면역 요인에 의한 것으로 생각되어, 전체원인의 50% 이상이 면역요인으로 보고되고 있는 실정이다<sup>5), 6)</sup>.

한의학에서는 습관성 유산에 관한 백<sup>7)</sup>, 김<sup>8)</sup> 등의 연구가 있었으나, 통제된 실험을 실시한 논문은 미비한 실정이다. 한방 산과학 분야에 있어서는 통제된 임상실험이 용이하지 않은 것이 현실인 상황에서 적절한 동물 실험 방법을 모색하여 응용한다면 한방부인과학 발전에 상당한 의미가 있을 것으로 생각된다. 이에 저자는 습관성 유산에 관한 최신 연구 경향을 살펴보고 통제된 동물 실험을 실시한 논문을 통하여 그 실험방법에 대

해 연구하여 발표하는 바이다.

## II. 본론

### 1. 연구대상

Pubmed를 통하여 습관성유산 (recurrent pregnancy loss)에 관한 논문 중 2000년 1월부터 2004년 3월까지 발표된 실험적 논문을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

Pubmed에서 검색어를 recurrent pregnancy loss로 하였고, animal, 2000년 1월- 2004년 3월로 제한하였다.

각 논문을 습관성 유산의 원인별로 분류하여 최신의 연구경향을 파악하고, 이 중에서 면역학적 요인에 관한 논문, 특히 항지질 항체에 관한 논문을 대상으로 실험방법, 평가를 위주로 분석하였다.

### 3. 결과

#### 1) 논문의 원인별 분류

검색된 논문은 총 29편이었다. 원인별로 분류하여 보면, 면역학적 원인에 관한 것이 18편 (62.1%)으로 가장 많았으며, 염색체 이상에 관한 것이 6편 (20.7%), 기타가 5편 (17.2%)이었다.

면역학적 원인에 관한 논문 중에서는 총 18편 중 10편이 항지질 항체 (antiphospholipid antibody)에 관한 것이었다.

#### 2) 항지질 항체와 관련된 실험 논문 정리

항지질 항체와 관련된 10편의 논문 중 통제된 실험 논문이 아닌 3편과 전문을 확인할 수 없는 2편을 제외한 5편의 논문을 대상으로 실험방법을

살펴보면 다음과 같다.

(1) 실험동물 및 유발 방법

5편의 대상 논문에서 실험동물과 항지질항체 획득 유발 방법은 다음과 같다.

① Holers VM et al<sup>9)</sup>과 Girardi G et al<sup>10)</sup>의 논문에선 8-12주령 생쥐, 임신 8일과 12일에 antiphospholipid Ab's를 함유한 human IgG 10mg 을 복막내주사

② Matalon ST et al<sup>11)</sup>과 Ornoy A et al<sup>12)</sup>의 논문에선 11.5-day old-rat embryos, SLE / RPL 여성의 혈청에서 얻은 IgG를 배양액에 섞어 배양

③ Engel-Pietrzak K<sup>13)</sup>의 논문에선 New Zealand rabbit, 임신 10일부터 주 2회 cardiolipin을 피내주사 등이었다.

(2) 실험군 / 대조군 설정 및 처치

각 논문의 실험군 / 대조군 설정 및 처치 방법은 다음과 같다.

① Holers VM et al<sup>9)</sup>과 Girardi G et al<sup>10)</sup>의 논문에선 실험군은 보체 작용에 길항하는 Crry-Ig (3mg)을 8-12일부터 하루걸러 주사, C5aR antagonist peptide (50  $\mu$ g)을 8일째 h- IgG 주사 30분전 주사하였다.

② Matalon ST et al<sup>11)</sup>과 Ornoy A et al<sup>12)</sup>의 논문에선 대조군은 배양액에 정상여성의 혈청에서 얻은 IgG를 섞었다.

③ Engel-Pietrzak K<sup>13)</sup>의 논문에선 처치군 (10마리)은 임신 10일부터 주 2회 cardiolipin을 주사, 대조군 (5마리)은 임신 10일부터 0.9% NaCl 을 주 2회 주사, 처치실험군 (10마리)은 임신 20일, 21일, 22일에 TFX (thymus factor X) 10mg/day 를 근육주사, 처치대조군 (5마리)은 0.9% NaCl 을 20, 21, 22일에 근육주사하였다.

(3) 평가 방법

각 논문에서 결과를 평가하는 방법은 다음과 같다.

① Holers VM et al<sup>9)</sup>과 Girardi G et al<sup>10)</sup>의 논문에선 임신 15일에 생쥐를 도살하여 자궁을 절개하고 태아 및 태반의 무게와, fetal resorption율을 측정하였다.

② Matalon ST et al<sup>11)</sup>과 Ornoy A et al<sup>12)</sup>의 논문에선 배양액에서 28시간 배양 후 심장박동 있는 embryo만을 대상으로 embryonic crown rump length, yolk sac diameter, yolk sac circulation, axial rotation, neural tube closure, presence of telencephalic, optic and otic vesicles, number of somites, presence of gross anomalies를 현미경을 통하여 평가하였다.

③ Engel-Pietrzak K<sup>13)</sup>의 논문에선 임신 30일에 혈액 채취하여 혈소판 수, aPTT를 측정하고, 제왕절개 하여 live and dead newborns, resorbed fetuses, body mass, newborn viability and survival rates (15/30/45분) 평가하였다.

### III. 고찰

일반적으로 습관성유산은 임신 20주 이전에 연속 3회 이상 자연 유산되는 경우로 정의되며, 전체 여성의 0.5-3%의 빈도로 보고된다<sup>1)</sup>. 습관성유산의 정의를 2회 이상 연속된 자연유산이나, 연속 성과는 무관하게 3회 이상 자연 유산된 경우로 정의하기도 한다<sup>2)</sup>.

한편, 2회 이상 연속되는 자연유산에서는 진단을 시작하여야 한다고도 하며, 최근 국내에서 2회 이상 자연유산을 습관성유산으로 정의할 때의 빈도는 9.3%로 집계된 바 있는데, 이는 외국의

2.3%에 비하여 상당히 높은 수준이다<sup>14)</sup>.

습관성유산의 원인은 면역학적 요인, 해부학적 요인, 염색체 이상, 내분비적 요인, 감염 요인 등이 있다. 최근 면역학적 요인에 대한 연구가 활발해지면서 과거 원인 불명에 의한 경우의 상당수가 자가면역과 동종면역 요인에 의한 것으로 생각되어, 전체원인의 50% 이상이 면역요인으로 보고되고 있는 실정이다<sup>5, 6)</sup>.

면역학적인 부분에서의 연구 발전으로 이전에는 원인불명으로 다루어졌던 부분이 상당수 면역학적 원인에 의하여 발생하는 것으로 밝혀지고 있는 것이다.

면역계는 인체를 질병으로부터 방어하는 가장 복잡한 기능을 하는 체계로 단백질이 자신의 것인지 외부의 것인지를 구분하여, 면역반응을 일으켜 외부의 단백질을 중성화할 것인지 파괴할 것인지를 결정하는 항원항체 반응을 일으킨다. 면역학적 요인에 의한 습관성유산은 결국 항체반응의 이상에 의한 결과라고 할 수 있으며 자가면역 및 동종면역으로 나뉜다.

자가면역요인 중 대표적인 것은 항지질 항체이다. 이는 음전하를 띠는 인지질에 대한 항체로 항카르디올리핀 항체 (anticardiolipin antibody, ACL), 루푸스 항응고인자 (lupus anticoagulant antibody, LAC) 등이 있다. LAC는 반복유산환자의 약 10%에서 발견되며<sup>15)</sup>, ACL은 반복유산환자의 판단기준에 따라 약 7-40%에서 발견된다. 항지질항체 양성인 습관성유산환자가 치료 없이 생존율을 분만할 확률은 30% 이하로 보고되고 있다<sup>16)</sup>. 이들 항지질 항체는 혈관내피세포에서 arachidonic acid 유리를 차단하여 prostacyclin 생성을 억제하고 thromboxan 생성을 증가시켜 태반 혈관 내의 혈소판 응집과 혈전증을 일으키고, 이는 자연유산은 물론 조산통, 조기과수, 사

산, 자궁 내 태아발육부전 및 임신성 고혈압 등과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

항갑상선항체(antithyroid antibody), 항미소체항체(antimicrosomal antibody), 항핵항체(antinuclear antibody) 등의 자가항체도 습관성유산과 관련이 있다<sup>6)</sup>.

진단은 항인지질항체, 혈소판검사 등을 통해서 하는데 그 치료는 수정란에 대한 모체의 면역학적 거부반응에 대한 이론적 배경으로 면역 자극 및 면역 억제 요법이 제안되고 있다. 백혈구 주입 요법, 면역조절요법, 부신피질호르몬이나 헤파린 및 아스피린, 면역글로부린 등이 치료방법으로 대두되고 있다.

항지질 항체에 의한 습관성유산을 실험적으로 연구한 논문을 살펴본 바에 따르면,

① 보체계작용을 규명하기 위하여 임신생쥐에 보체계 억제 물질을 미리 주사한 후에 antiphospholipid Ab's를 함유한 human IgG 을 주사하고, 자궁을 절개하여 태아, 태반 무게와 fetal resorption율을 측정 한 논문<sup>9, 10)</sup> ② embryos 를 채취하고 사람 혈청에서 얻은 IgG를 배양액에 섞어 배양한 후 embryo의 상태를 평가한 논문<sup>11, 12)</sup> ③ 항지질 항체 반응에 대한 TFX의 효과를 보기 위해, 임신한 New Zealand rabbit에 cardiolipin을 주사하고, 이후에 TFX / 0.9% NaCl을 근육주사한 후, 혈소판 수, aPTT를 측정하고 제왕절개하여 태아 상태를 평가한 논문<sup>13)</sup> 등이 있었다.

면역학적 요인에 의한 습관성 유산은 아직도 지속적으로 연구되고 있는 분야이며, 치료방법에 대한 부분도 여러 가지 이견과 논란이 계속되고 있다.

이상에서 살펴본 바의 실험 방법을 통하여 한의학에서 습관성 유산에 투여하는 한약물의 효능

에 대한 실험적 평가를 모색하여 일정한 치료효과를 입증한다면 상당한 의미가 있을 것으로 생각되는 바이다.

#### IV. 결론

Pubmed를 통하여 습관성유산 (recurrent pregnancy loss)에 관한 논문 중 2000년 1월부터 2004년 3월까지 발표된 실험적 논문을 대상으로, 원인별 최신의 연구경향을 파악하고, 이 중에서 면역학적 요인에 관한 논문, 특히 항지질 항체에 관한 논문을 대상으로 실험방법, 평가를 위주로 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 29편 중 면역학적 원인에 관한 것이 18편 (62.1%)으로 가장 많았으며, 염색체 이상에 관한 것이 6편 (20.7%), 기타가 5편 (17.2%)이었다. 면역학적 원인에 관한 논문 중에서는 총 18편 중 10편이 항지질 항체에 관한 것이었다.

2. 항지질 항체와 관련하여 통제된 동물실험을 시행한 논문 5편을 살펴보면 다음과 같다.

① 실험대상 : 8-12주령 생쥐 / 11.5-day old-rat embryos / New Zealand rabbit.

② 유발방법 : antiphospholipid Ab's를 함유한 human IgG 을 복막내주사 / 사람 여성 혈청에서 얻은 IgG를 배양액에 섞어 배양 / cardiolipin 을 피내주사.

③ 실험 및 대조군 처치 : 길항물질을 사전에 복막내주사 / 정상 혈청 IgG를 배양액에 섞어 배양 / TFX, 0.9% NaCl을 근육주사.

④ 평가방법 : 생쥐를 도살하여 자궁을 절개하고 태아 및 태반의 무게와, fetal resorption 율을 측정 / 배양 후 embryo의 상태를 평가 / 혈소판 수, aPTT를 측정하고 제왕절개하여 태아 상태를 평가.

#### 참고문헌

1. Coulam CB.: Unexplained recurrent pregnancy loss, Clin Obstet Gynecol, 29, 999-1004, 1986
2. Carp HJA et al.: A review of current concepts, immune mechanisms and result of treatment, Obstet Gynecol Survey, 45, 657-69, 1990
3. 한의부인과학 교재편찬위원회: 한의부인과학 (하), 126, 서울, 도서출판 정담, 2002
4. 한의학대사전편찬위원회 편: 한의학대사전, 1858-9, 서울, 도서출판 정담, 1998
5. 김의숙 등: 습관성유산 환자에서 조직적 합성 항원 측정의 의의, 대한산부회지, 38, 1147-56, 1995
6. 허걸 등: 습관성유산환자의 항후임신에서 분석한 산과적 결과, 대한산부회지, 45(3), 458-64, 2002
7. 백승희, 이정섭, 송병기: 습관성유산의 동서의학적 고찰, 대한한의학회지, 16(2), 115-33, 1995
8. 김경숙, 강명자: 습관성유산의 한방치료에 대한 임상적 고찰, 대한한방부인과학회지, 13(2), 452-67, 2000
9. Holers VM et al.: Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss, J Exp Med, 195(2), 211-20, 2002
10. Girardi G et al.: Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome, J Clin Invest, 112(11), 1644-54, 2003
11. Matalon ST et al.: The effects of IgG

- purified from women with SLE and associated pregnancy loss on rat embryos in culture, *Am J Reprod Immunol*, 48(5), 296-304, 2002
12. Ornoy A et al.: The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture, *Lupus*, 12(7), 573-8, 2003
  13. Engel-Pietrzak K.: Effect of TFX preparation on the course of pregnancy in rabbits with experimental antiphospholipid syndrome, *Ann Acad Med Stetin*, 47, 163-76, 2001
  14. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회: 산과학 제 3판, 894-5, 서울, 도서출판 칼빈서적, 1997
  15. Dudley DJ, Branch DW: Antiphospholipid Syndrome—a model for autoimmune pregnancy loss, *Infertil Reprod Med Clin North Am.*, 2, 149, 1991
  16. Berry CW, Brambati B, Eskes TKAB.: The Euro-Team Early Pregnancy protocol for recurrent miscarriage, *Hum Reprod*, 10, 1516, 1995