

체외수정에서 반복 착상 실패(RIF) 환자 침치료 최근 연구 동향

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 부인과교실
조세연¹, 김승규¹, 황덕상^{1,2}, 이진무^{1,2}, 장준복^{1,2}, 이창훈^{1,2}

ABSTRACT

Recent Research Trends of Acupuncture Treatment for Recurrent Implantation Failure (RIF) Patients in In Vitro Fertilization

Se-Yeon Cho¹, Seung-Kyu Kim¹, Deok-Sang Hwang^{1,2},
Jin-Moo Lee^{1,2}, Jun-Bock Jang^{1,2}, Chang-Hoon Lee^{1,2}

¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

²Dept. of Gynecology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives: This research aimed at investigating the trends of acupuncture treatment for Recurrent Implantation Failure (RIF) patients in IVF.

Methods: Studies were searched from PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CNKI up to April 2024. Terms as 'Implantation failure', 'Recurrent implantation failure', 'Repeated implantation failure', 'RIF' and 'Acupuncture', 'Electroacupuncture', 'Needling' were used.

Results: Of 136 screened, 10 studies are selected and analyzed. Studies were conducted using manual acupuncture and electroacupuncture. The results showed that acupuncture (electroacupuncture) treatment for RIF patients is effective in improving clinical pregnancy rate, endometrial blood flow, uterus morphology, endometrium thickness. The most frequently used acupoints were 三陰交 (SP6) and 子宮 (EX-CA1).

Conclusions: Included studies showed that acupuncture (electroacupuncture) might have effect on RIF. Further research and meta-analysis should be conducted to verify its therapeutic mechanisms and safety.

Key Words: Acupuncture, Electroacupuncture, Recurrent Implantation Failure, RIF, Research Trends

I. 서 론

반복 착상 실패 (Recurrent Implantation Failure, RIF)란 체외수정(In Vitro Fertilization, IVF)에서 좋은 등급의 신선 배아 혹은 동결 배아 이식을 하였으나 임신에 실패한 경우, 내분비 검사 상 임신의 화학적 검출이 있었으나 임상적으로 임신에 실패한 경우가 최소 3주기 이상 반복되는 경우를 일컫는다¹⁾. 그동안 RIF 용어에 대한 정의가 불분명하였으나, 2022년 Lugano Workshop에서 RIF를 'PGT-A (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy, PGT-A)를 통과한 정배수성 수정란 이식에 3회 이상 실패한 경우'로 진단하는 것을 제안하였다²⁾.

RIF의 원인은 크게 배아요인, 자궁내막요인, 모체 면역학적 요인, 기타요인으로 나눌 수 있다. 서양의학의 치료는 배아요인의 경우 먼저 PGT를 통해 좋은 등급의 배아를 이식하도록 선별하는 방법을 1차로 선택한다. 자궁내막요인의 경우 자궁내막 수용성 분석 검사 (Endometrial Receptivity Analysis, ERA)를 통해 자궁내막 수용성 문제를 파악하고 자궁내막 PRP(Platelet Rich Plasma, PRP)시술을 시행할 수 있다. 만일 황체기 결핍의 경우 프로게스테론 주사치료를 시행한다. 면역학적 요인의 경우 Natural Killer Cell(NK Cell), T cell 수치 검사를 통해 활성도를 파악하고, 면역 글로불린 주사치료를 시행할 수 있다^{3,4)}. 기타요인으로 자궁 수축이 문제가 될 경우 자궁 수축 막는 옥시토신 길항제 주사 또한 치료방법으로 고려한다.

반복 착상 실패에 해당하는 명확한 한

의학적 개념은 없지만, 습관성 유산과 비슷한 병리로 여겨진다. 습관성 유산은 한의학적으로 滑胎에 해당하고, 腎氣虛弱, 血氣虛損, 陰虛血熱, 瘀血 등으로 변증할 수 있다⁵⁾. 한방치료로 침(전침, 약침), 뜸, 한약치료 등을 사용하는데, 국내 선행연구로 체외수정 배아이식 후 한방치료를 시행한 61례에서 안전이천탕 (Anjeonicheon-tang), 수태환 (Sutae-hwan), 조경중옥탕 (Chokyeong chongok-tang) 등을 처방하였다⁶⁾.

국외에서 시행된 선행연구로 RIF에 대한 침치료 논문 중 2020년 9월까지 검색한 RCT 논문을 7편을 메타 분석한 연구가 이루어졌다⁷⁾. 2020년 이후로도 RIF에 대한 침치료 연구들이 중국을 중심으로 한 국외에서 활발히 이루어지고 있다. 아직 국내에서는 RIF만을 대상으로 한 실험군-대조군 연구나 무작위 대조군 연구가 이루어지지 않은 것으로 보인다. 이에 본 연구는 2020년 이후의 국외연구를 중심으로 RIF 환자에서 침치료 효과를 확인한 최신 연구의 동향을 고찰하였다. 이 연구를 통하여 RIF에 대한 침술 치료 최신 동향을 파악하여 RIF에서 침술의 효과 및 역할에 대해 알아보고 추후 유효성 및 안전성 확인을 위한 대규모 연구와 체계적 문헌고찰로 이어질 수 있기를 기대한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색 방법

검색기간은 2024년 4월 13일까지로, 국외 학술지에 발표된 논문을 대상으로 하였으며 출간연도는 2020년 이후 발간된

논문으로 제한하였다. 원문에 사용된 언어에는 제한을 두지 않았다. 문헌 검색에는 총 4개의 국외 온라인 학술 데이터베이스 PubMed, Cochrane Library(Central), Excerpta Medica Database(EMBASE), China National Knowledge Infrastructure (CNKI)를 이용하였다. 검색어는 'Implantation failure', 'Recurrent implantation failure', 'Repeated implantation failure', 'RIF'와 'Acupuncture', 'Electroacupuncture', 'Needling'으로 설정하였다. Advanced search(search manager 등)를 통해 OR과 AND 연산자를 이용하여 검색어 결합에 활용하였다. 또한 CNKI의 경우 cross-language search를 통해 영어 입력 시 자동으로 중국어로 전환되도록 검색하였다.

2. 자료 추출

위 데이터베이스들에서 검색된 논문은 PubMed 18편, CNKI 78편, EMBASE 34편, Cochrane Library 6편으로 총 136편이었다. 이 중 논문의 제목 및 초록을 검토하여 중복된 논문과 원문 전체를 제공하지 않는 논문, 2019년 이전에 출판된 연구 등 107편 제외하여 29편의 논문을 선별하였다. 이후 1차로 선정된 논문의 전문을 읽고 임상연구가 아닌 논문, 침술 치료만을 중재로 사용하지 않은 논문, RIF 외 다른 질환을 연구주제로 함께 설정하여 본 연구 방향에 맞지 않는 논문 19편을 제외하였다. 최종적으로 10편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

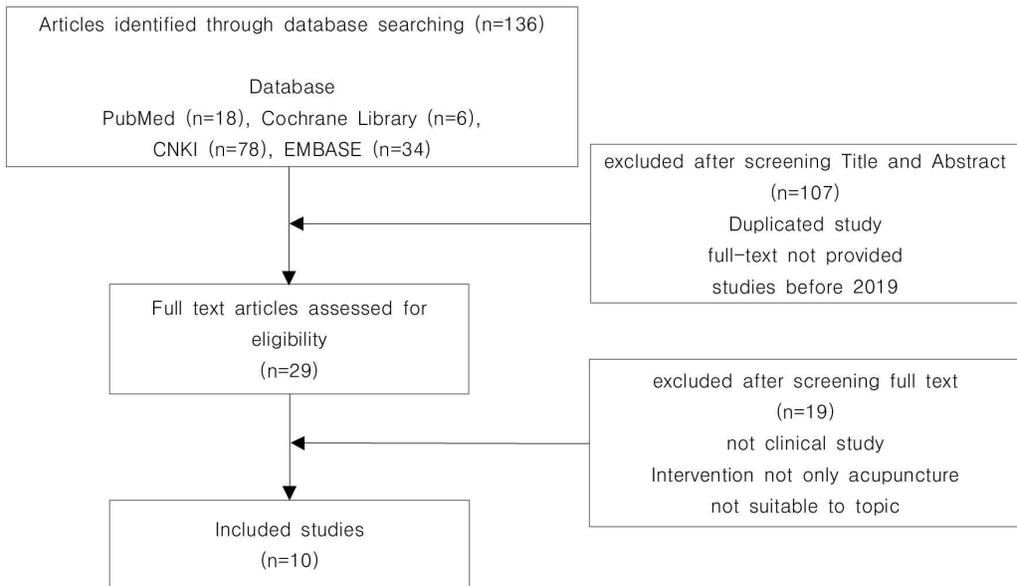


Fig. 1. Flow chart.

1) 선정기준

① 사람을 대상으로 한 임상연구 ② 침술(호침, 전침, 도침을 포함한)치료를 중

재로 사용한 연구 ③ RIF에 대한 효과를 확인한 연구 ④ 논문 전체를 제공한 연구 ⑤ 2020년 이후 출판된 연구로 하

였다.

2) 배제기준

① 중복 게재된 경우 ② 대상이 사람이 아닌 경우 ③ 초록만 제공하는 경우 ④ 침술 이외 다른 중재가 연구 주제로 포함된 경우 ⑤ 논문주제가 RIF가 아닌 경우 ⑥ RIF 외 다른 질환이 연구 주제로 함께 선정된 경우 ⑦ 대조군이 없는 연구 ⑧ 단일 증례 보고 ⑨ 경피경혈전기자극과 같이 침습적인 침술이 중재가 아닌 경우 본 연구 논문 선정에서 배제하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 선정 연구의 개요

1) 일반적 특성

출판 연도별로 2020년 2편, 2021년 1편, 2022년 1편, 2023년 4편, 2024년 2편으로 총 10편의 논문이 포함되었다(Table 1). 연구가 진행된 국가는 모두 중국이고, 논문 원문에 사용된 언어는 영어와 중국어이다.

2) 환자의 특성

모두 실험군과 대조군이 존재하는 연구로, 가장 많은 수의 실험군과 대조군이 참여한 연구는 실험군 303명, 대조군 620명에서 Propensity Score Matching(PSM)을 통해 각 300명씩 실험군, 대조군을 설

정한 후향적 연구이다⁹⁾. 가장 적은 수의 실험군과 대조군이 참여한 연구는 실험군 28명, 대조군 27명이다¹²⁾. 실험에 참여한 여성의 나이의 평균값은 모두 30대에 분포되어 있다(Table 2).

3) 연구에 사용된 혈위

10개의 연구에서 가장 많이 사용된 혈위는 10개의 연구에서 모두 사용된 三陰交(SP6)와 子宮(EX-CA1)이고, 이후 순서대로 關元(CV4)이 8개, 足三里(ST36), 腎俞(BL23)가 7개, 太衝(LV3)이 6개, 太谿(KI3), 次膠(BL32)가 5개의 연구에서 사용되었다(Table 3).

4) 연구디자인 및 사용된 중재

10개의 연구 중 9개의 연구가 Randomized Controlled Trials(RCT)이고 1개가 후향적 연구이다. 중재는 침 혹은 전침이었으며 IVF시에 시행하는 Gonadotropin-Releasing Hormone(GnRH) agonist 등의 처치가 기본인 대조군을 베이스로 하고 실험군에서 침, 전침 중재가 추가로 시행되었다(Table 2).

Table 1. Year of Publication

Year of Publication	Number
2020	2
2021	1
2022	1
2023	4
2024	2
Total	10

Table 2. Basic Data of Included Study

1st author (year)	Study design	Participants (n*) mean age ($\pm\chi^*$)	Treatment	
			Intervention	Control
Deng C ⁸⁾ (2023)	RCT‡	Intervention (n = 49) : 35.52 \pm 6.74 Control (n = 51) : 35.68 \pm 7.25	Hormone therapy + 标本配穴 針, electroacupuncture	Hormone therapy + non-acupuncture
Di G ⁹⁾ (2023)	Retrospective study	Intervention (n = 300) : 32.51 \pm 3.85 Control (n = 300) : 32.79 \pm 4.03	HRT [§] or d-HRT for FET [¶] + Acupuncture	HRT or d-HRT for FET + Non-acupuncture
CAI L ¹⁰⁾ (2020)	RCT	Intervention (n = 108) : 31.05 \pm 5.33 Control (n = 108) : 30.46 \pm 5.18	Conventional endometrial preparation regimen, ovarian hyperstimulation regimen, IVF-ET** + Acupuncture + Electroacupuncture	Conventional endometrial preparation regimen, ovarian hyperstimulation regimen, IVF-ET + Non-acupuncture
Deng C ¹¹⁾ (2020)	RCT	Intervention (n = 52) : 35.52 \pm 6.74 Control (n = 52) : 35.68 \pm 7.25	Hormone replacement treatment + Electroacupuncture	Hormone replacement treatment + Non-acupuncture
Fu Y ¹²⁾ (2023)	RCT	Intervention (n = 28) : 34.61 \pm 3.46 Control (n = 27) : 33.44 \pm 3.13	FET treatment + 溫陽清濁 針	FET treatment + Non-acupuncture
LI J ¹³⁾ (2021)	RCT	Intervention (n = 60) : 33.44 \pm 6.61 Control (n = 60) : 33.52 \pm 6.71	FET treatment + Targeted acupoint Electroacupuncture	FET treatment + Non-acupuncture
XING L ¹⁴⁾ (2023)	RCT	Intervention (n = 36) : 34 \pm 2 Control (n = 36) : 34 \pm 2	Routine hormone replacement cycle treatment + ‘衝爲血海’ staged Acupuncture	Routine hormone replacement cycle treatment + Non-acupuncture
LI Li-fei ¹⁵⁾ (2022)	RCT	Intervention (n = .51) : 34.46 \pm 5.32 Control (n = 45) : 34.22 \pm 4.64	Conventional treatment (GnRH ^{**} -agonist) + Acupuncture	Conventional treatment (GnRH-agonist)
LAI Y ¹⁶⁾ (2024)	RCT	Intervention (n = .40) : 32.50 \pm 3.56 Control (n = 40) : 32.83 \pm 4.16	Hormone therapy + Electroacupuncture	Hormone therapy + Non-acupuncture
Xu J ¹⁷⁾ (2024)	RCT	Intervention (n = .45) : 33.2 \pm 5.29 Control (n = 45) : 33.44 \pm 4.83	Hormone treatment (GnRH-agonist) + Acupuncture	Hormone treatment (GnRH-agonist) + Non-acupuncture

*n : number, † χ : standard difference, ‡RCT : randomized controlled trials, §HRT : Hormone replacement therapy, ||d-HRT: down-regulate HRT, ¶FET : Frozen-thawed embryo transfer, **IVF-ET : In Vitro Fertilization-embryo transfer, ††GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

Table 3. Frequently Used Acupoints

Acupoints	Frequency
三陰交 (SP6)	10
子宮 (EX-CA1)	10
關元 (CV4)	8
足三里 (ST36)	7
腎俞 (BL23)	7
太衝 (LV3)	6
太谿 (KI3)	5
次髎 (BL32)	5

2. 결과 평가지표 분석

해당 연구에 포함된 10개 논문 모두에서 침치료를 시행한 실험군에서 대조군과 비교하여 유의미한 결과 값을 나타내었다. 연구 논문에 사용된 평가지표들은 다음과 같다(Table 4).

1) 임신율 관련지표

임상적 임신율(Clinical Pregnancy Rate, CPR)⁸⁻¹⁷, 생아 출생률(Live Birth Rate, LBR)^{8,9,14,17}, 임신유지율, 화학적 임신율, 자궁외임신율, 유산율(early/late), 배아 이식주기 취소율 등이 평가지표로 사용되었고, 그 중 CPR이 10개의 논문에서 모두 사용되어 가장 많이 사용되었다.

2) 자궁내막 관련 지표

자궁내막 두께, 자궁내막 형태(A, B,

C형), 자궁내막 혈류(Grade 1, 2, 3/A, B, C형), 자궁동맥 혈류 평가가 결과 평가지표로 사용되었다.

3) 성 호르몬 관련 지표

2개의 연구에서^{10,15} Serum Estradiol, Progesterone 농도 측정이 결과 평가지표로 사용되었다.

4) 불안, 우울, 수면 관련 지표

Self-rating Anxiety Scale(SAS), Self-rating Depression Scale(SDS), Hamilton anxiety scale(HAMA), Traditional Chinese medicine syndrome scores(TCM score), 수면관련 평가지표인 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)가 사용되었다.

5) 관련 유전자 발현 단백질 및 착상 관련 integrin, growth factor 발현 지표

1개의 논문에서¹² 침 치료 후 자궁내막에서 Homeobox A10(HOXA10), Integrin Subunit Beta 5(ITGB5), LIF Interleukin 6 Family Cytokine(LIF) 유전자의 단백질 발현 여부를 결과 평가지표에 사용하였다. 1개의 논문에서¹⁵ 자궁내막 integrin $\alpha v \beta 3$, 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 발현을 결과 평가지표로 사용하였다.

Table 4. Acupoints, Outcome Measurements and Main Results of Included Study

1st author (year)	Acupoints	Outcome measurements	Main results
Deng C ⁸⁾ (2023)	關元 (CV4), 腎俞 (BL23), 三陰交 (SP6), 足三里 (ST36), 次膠 (BL32), 子宮 (EX-CA1) 配穴 : 肝鬱者 加 太衝 (LV3) 腎虛者 加 太谿 (KI3) 血瘀者 加 血海 (SP10) 濕痰者 加 豐隆 (ST40)	CPR*, LBR*, SAS*, SDS [§]	CPR : intervention 44.90% /control 25.49% LBR : intervention 28.57% /control 9.80% SAS : intervention 59.24±4.54→49.28±5.12/ control 58.20±6.20→52.15±4.32 SDS : intervention 55.49±7.75→48.27±5.34 / control 56.34±6.52→53.47±5.85
Di G ⁹⁾ (2023)	Prescriptions 1 : 神庭 (GV24), 本神 (GV13), 中脘 (CV12), 天樞 (ST25), 關元 (CV4), 帶脈 (GB26), 子宮 (EX-CA1), 足三里 (ST36), 三陰交 (SP6), 太衝 (LV3) Prescriptions 2 : 腎俞 (BL23), 次膠 (BL32), 太谿 (KI3)	BPR [¶] , CPR, OPR ^{**} , LBR Ectopic pregnancy rate, Early abortion rate, Late abortion rate	BPR : overall 68.2%/intervention 71.7%/control 64.7% ^{**} CPR : overall 54.8%/intervention 59.0%/control 50.7% OPR : overall 43.5%/intervention 46.3%/control 40.7% LBR : overall 42.3%/intervention 45.3%/control 39.3% Ectopic pregnancy rate : overall 0.7%/intervention 0.3%/control 1.0% Early abortion rate : overall 7.0%/intervention 6.7%/control 7.3% Late abortion rate : overall 4.1%/intervention 4.3%/control 4.0%
CAI L ¹⁰⁾ (2020)	before transplantation : 取 氣海 (CV6), 太衝 (LV3), 陽陵泉 (GB34), 關元 (CV4), 太谿 (KI3), 三陰交 (SP6), 子宮 (EX-CA1) after transplantation : 取 關元 (CV4), 氣海 (CV6), 足三里 (ST36), 復溜 (KI7), 子宮 (EX-CA1)	TCM ^{**} syndrome scores Estradiol, Progesterone Endometrial blood flow distribution Pregnancy outcome (hCG ^{§§} positive, CPR, EIR)	TCM syndrome scores (before treatment→移植日) : intervention (≤15 min) 32.41%→48.15%, (16~25 min) 45.37%→39.81%, (≥26 min) 22.22%→12.04% : control (≤15 min) 30.56%→37.96%, (16~25 min) 43.52%→29.63%, (≥26 min) 25.93%→32.41% Estradiol (before treatment→內膜轉化日) : intervention 31.45±4.08→48.60±7.84/control 30.37±5.24→41.33±6.28 Progesterone (before treatment→內膜轉化日) : intervention 0.35±0.11→0.67±0.25/control 0.33±0.14→0.65±0.21 Endometrial blood flow distribution (Day 7 of menstruation→內膜轉化日) : intervention (positive) 20.37%→38.89%, (weak positive) 42.59%→51.85%, (negative) 37.04%→9.26% : control (positive) 18.52%→27.78%, (weak positive) 48.15%→50.00%, (negative) 33.33%→22.22% Pregnancy outcome : intervention (hCG positive) 31.48% , (CPR) 25.92% , (EIR) 17.05% : control (hCG positive) 16.67%, (CPR) 13.89%, (EIR) 10.12%
Deng C ¹¹⁾ (2020)	正面 : 關元 (CV4), 子宮 (EX-CA1), 卵巢, 足三里 (ST36), 內關 (PC6), 三陰交 (SP6), 太衝 (LV3) 背面 : 腎俞 (BL23), 肝俞 (BL18), 脾俞 (BL20), 次膠 (BL32)	CPR, ET ^{¶¶} , SAS, SDS	CPR : intervention 44.59%/control 25.49% ET (mm) : intervention 7.12±2.24→9.27±1.67/ control 7.34±1.89→8.24±0.90 (p<0.01) SAS (min) : intervention 59.24±4.54→49.28±5.12/ control 58.20±6.20→52.15±4.32 (p<0.01) SDS (min) : intervention 55.49±7.75→48.27±5.34/ control 56.34±6.52→53.47±5.85 (p<0.01)

Fu Y ¹²⁾ (2023)	脾俞 (BL20), 腎俞 (BL23), 次膠 (BL32), 秩邊 (BL54), 天樞 (ST25), 氣海 (CV6), 關元 (CV4), 中極 (CV3), 水道 (ST28), 子宮 (EX-CA1), 血海 (SP10), 地機 (SP8), 豐隆 (ST40), 陰陵泉 (SP9), 三陰交 (SP6)	CPR, EIR, Sustained pregnancy rate, BPR Early abortion rate ET, Uterine morphology, Endometrial blood flow, Uterine artery (PI***, RI**, S/D***) TCM symptom score Protein expression (HOXA10 ^{sss} , ITGB5 , LIF ^{***})	CPR : intervention 42.9%/ control 18.5% EIR : intervention 32.6%/control 12.5% Sustained pregnancy rate : intervention 39.3%/control 7.4% BPR : intervention 7.7%/control 44.4% Early abortion rate : intervention 8.3%/control 60% ET (mm) : intervention 8.74±0.97/control 7.94±0.47 (p<0.001) Uterine morphology : intervention (A) 50% (B) 35.7% (C) 14.3%/ control (A) 14.8% (B) 66.7% (C) 18.5% Endometrial blood flow : intervention (grade 1) 35.7% (grade 2) 60.0% (grade 3) 3.6%/ control (grade 1) 29.6% (grade 2) 59.3% (grade 3) 11.1% Uterine artery (median) : intervention (PI) 1.81 (RI) 0.76 (S/D) 5.88 /control (PI) 1.86 (RI) 0.90 (S/D) 6.37 TCM score : effective 71.43%, obvious effective 10.71% cure 7.14% no effective 10.71% Protein expression : intervention (HOXA10) 1.17±0.03 (ITGB5) 1.51±0.02 (p<0.001) (LIF) 1.25±0.02 (p<0.001)/ control (HOXA10) 1.00±0.05 (ITGB5) 1.00±0.02 (LIF) 1.00±0.02
LI J ¹³⁾ (2021)	天樞 (ST25), 足三里 (ST36), 三陰交 (SP6), 血海 (SP10), 子宮 (EX-CA1), 太谿 (KI3), 單側 氣海 (CV6), 關元 (CV4)	ET, Endometrial morphology, Endometrial blood flow type, Parameters related to Endometrial blood flow (PSV****,RI) Embryo transferred number, CPR, cycle cancellation rate, EIR, Embryo abortion rate	ET (mm) : intervention 10.8±0.15/control 9.0±0.09 Endometrial morphology (intervention/control) : (A) 81.67%/80% (B) 18.33%/20% (C) 0%/0% Endometrial blood flow type (intervention/control) : (A) 66.67%/46.67% (B) 33.33%/53.33% (C) 0%/0% PSV : intervention 7.32±3.45/control 7.12±3.12 RI : intervention 0.42±0.02/control 0.63±0.07 Embryo transferred number : intervention 1.62±0.50/control 1.67±0.48 CPR : intervention 61.67%/control 43.33% Cycle cancellation rate : intervention 1.64%/control 3.23% EIR : intervention 46.08%/control 31.00% Embryo abortion rate : intervention 2.70%/control 3.85%
XING L ¹⁴⁾ (2023)	取穴 : 主穴取 公孫 (SP4), 內關 (PC6) 月經期 取 合谷 (LI4), 三陰交 (SP6), 肝俞 (BL18) 卵泡期 取 盲俞 (KI16), 子宮 (EX-CA1) 排卵期 取 水道 (ST28), 子宮 (EX-CA1), 歸來 (ST29) 黃體期 取 三陰交 (SP6), 至陰 (BL67), 腎俞 (BL23)	ET, Shape of endometrium HAMA**** score CPR, LBR Cycle cancellation rate	ET (mm) : intervention 4.15±1.06→10.25±1.13/ control 4.10±1.17→7.72±0.91 Shape of endometrium : intervention (A)19.5→38.9% (B)33.3→52.8% (C)47.2→8.3% (A+B)52.8→91.7% / control (A)13.9→13.9% (B)36.1→38.9% (C)50.0→47.2% (A+B)50.0→52.8% HAMA score (min) : intervention 56.03±3.64→37.72±3.71/ control 55.83±3.56→44.86±4.32 CPR : intervention 77.8%/control 44.4% LBR : intervention 75.0%/control 36.1% Cycle cancellation rate : intervention 8.3%/control 25.0%
LI L ¹⁵⁾ (2022)	關元 (CV4), 三陰交 (SP6), 中極 (CV3), 子宮 (EX-CA1), 足三里 (ST36), 腎俞 (BL23), 太衝 (LV3) 等 穴位	Estradiol Progesterone ET CPR Abortion rate Endometrial basilar artery Endometrial integrin α v β 3 VEGF****	Estradiol : intervention 314.99±158.44/control 306.72±172.30 Progesterone : intervention 19.733±2.97/control 16.973±6.35 利殖日 ET : intervention 0.75±0.17/control 0.81±0.24 CPR : intervention 55.56%/control 32.50% Abortion rate : intervention 12.00%/control 23.08% Endometrial basilar artery : (PI) intervention 0.94±0.14/control 0.86±0.23 (RI) intervention 0.65±0.01/control 0.73±0.13 Endometrial integrin α v β 3 : intervention 4.60±1.418/ control 1.17±1.098 (p<0.001) VEGF : intervention 4.14±1.021/control 1.22±1.114

LAI Y ¹⁶⁾ (2024)	神庭 (GV24), 百會 (GV 20), 本神 (GV13), 子宮 (EX-CA1), 育俞 (KI 16), 三陰交 (SP6), 血海 (SP10) electroacupuncture : 子宮 (EX-CA1), 育俞 (KI 16), 三陰交 (SP6), 血海 (SP10)	Primary outcome : endometrial volume blood flow (VI ^{§§§§} , FI , VFI ^{¶¶¶¶}) Secondary outcome: bilateral uterine artery index, endometrial volume, endometrial blood flow type, vascular distribution index for endometrial and ovary, CPR, EIR	Primary outcome endometrial volume blood flow : (before treatment→after treatment) - intervention (VI) 6.11→6.94 ($p<0.001$) (FI) 12.22±6.99→18.08±5.67 ($p<0.001$) (VFI) 1.03→1.2 ($p<0.001$) - control (VI) 4.78 →2.79 (FI) 17.43±6.36→14.61±5.44 (VFI) 0.84→0.38
	主穴取 公孫 (SP4), 內關 (PC6)		
Xu J ¹⁷⁾ (2024)	月經期 取 合谷 (LI4), 三陰交 (SP6), 肝俞 (BL18), 腎俞 (BL23), 次膠 (BL32) 卵胞期 取 育俞 (KI16), 子宮 (EX-CA1), 三陰交 (SP6), 足三里 (ST36), 太谿 (KI3), 然谷 (KI2), 後谿穴 (SI3) 排卵期 取 水道 (ST28), 歸來 (ST29), 中極 (CV3), 關元 (CV4), 足三里 (ST36), 陰陵泉 (SP9), 太衝 (LV3), 合谷 (LI4) 黃體期 取 三陰交 (SP6), 至陰 (BL67), 膈俞 (BL17), 腎俞 (BL23), 列缺 (LU7), 照海 (KI6) 腎虛加 太谿 (KI3), 肝郁加 太衝 (LV3), 脾虛加 足三里 (ST36), 血瘀加 三陰交 (SP6), 濕熱加 大都 (SP2), 痰濕加 豐隆 (ST40)	ET Endometrial morphology Uterine artery (PI, RI, S/D) PSQI ^{*****} CPR LBR Implantation failure rate	ET (mm) : intervention 3.64±0.83→9.82±1.06/control 3.58±0.87→9±0.83 Endometrial morphology : - intervention (A) 24.45→35.56% (B) 37.78→44.44% (C) 37.78→20.00% - control (A) 26.67→33.33% (B) 33.33→40.00% (C) 40.00→26.67% Uterine artery : - intervention (PI) 3.19±0.62→1.04±0.23 (RI) 1.73±0.42→0.94±0.24 (S/D) 5.46±0.67→3.42±0.62 - control (PI) 3.18±0.61→2.34±0.63 (RI) 1.69±0.45→1.34±0.31 (S/D) 5.47±0.66→4.77±0.52 PSQI : intervention 6.42±0.22/control 17.00±0.26 CPR : intervention 71.11%/control 46.67% LBR : intervention 15.56%/control 17.78% Implantation failure rate : intervention 13.33%/control 35.56%

*CPR : clinical pregnancy rate, †LBR : live birth rate, ‡SAS : self-rating anxiety scale, §SDS : self-rating depression scale, ||($p<0.05$), ¶BPR : biochemical pregnancy rate, **OPR : ongoing pregnancy rate, ††($p<0.1$), ‡‡TCM : traditional chinese medicine, §§hCG : human chorionic gonadotropin, |||EIR : embryo implantation rate, ¶¶ET : endometrial thickness, ***PI : uterine artery pulse index, †††RI : resistance index (P25, P75), ‡‡‡S/D : peak systolic velocity/end-diastolic velocity, §§§HOXA10 : homeobox A10, ||||ITGB5 : integrin subunit beta 5, ¶¶¶LIF : LIF interleukin 6 family cytokine, ****PSV : peak systolic velocity, ††††HAMA : Hamilton anxiety scale, ‡‡‡‡VEGF : vascular endothelial growth factor, §§§§VI : volume blood flow index, |||||FI : blood flow index, ¶¶¶¶VFI : vascular blood flow index, *****PSQI : Pittsburgh sleep quality index

IV. 고찰

그동안 RIF는 제대로 정의된 바 없이 용어만 사용되어왔다. 2022년 생식의학 관련 전문가들이 모인 Lugano 워크숍에서 RIF 정의에 대한 제안 및 과도하고 무분별한 검사와 치료에 대하여 재고할 것을 논의하였다. 착상 실패의 원인이 뚜렷한 경우를 제외한, '좋은 등급의 수정란을 정상 자궁에 이식했음에도 불구하고 착상에 거듭 실패한 경우'를 반복 착상 실패에 포함하기로 하였고 착상 실패는 '초음파로 임신을 확인하지 못한 경우'로 제한하여 반복 임신 손실(Recurrent Pregnancy Loss, RPL)과 구분하였다. 또한 정배수체 수정란을 이식했을 때 착상률이 첫 번째 이식에서 69.90%, 두 번째 이식에서 59.8%, 세 번째 이식에서 60.3%로 세 번의 누적 착상률이 95.5%라는 기존 연구 결과를 근거로 'PGT-A를 통과한 정배수체 배반포(5일 배양) 이식에 3회 이상 실패한 경우'를 반복착상실패로 진단할 것을 제안했다. 만약 PGT-A 검사를 하지 않아서 수정란 염색체의 정배수성을 알 수 없는 경우는 기존 연구에서 발표된 나이별 수정란의 이수성 비율을 참고하도록 하였는데, 35세 미만의 경우 이수성 비율이 20%, 35-37세 30%, 38-40세 50%, 41-42세 70%, 43세 이상은 85%로, 43세 이상인 경우 95% 확률의 임신 유지를 위해서는 27개의 배아가 필요하다²⁾. 이처럼 RIF의 정의에 대한 정립이 필요하다고 논의되고 있으며, RIF 진단과 이에 필요한 검사 및 치료에 대하여 여러 가지 논의가 있고 관련 연구 또한 많이 이루어지고 있다.

국내에서는 한약처방 추출물이 착상 및 초기 임신 유지에 도움을 줄 수 있다는 결과를 나타내는 연구가 시행되고 있다. 2021년 발표된 박 등¹⁸⁾의 연구에서는 임신관련 처방과 목단피 추출물이 자궁내막과 태반세포에 미치는 영향에 대해 보고하였다. 사물탕, 온경탕, 조경종육탕을 자궁내막 간질세포에 농도별로 처리한 결과, mRNA 수준과 단백질 수준에서 프로락틴(Prolactin, PRL)과 인슐린 유사 성장인자 결합 단백질 1(Insulin-like growth factor-binding protein 1, IGFBP1)이 유의하게 증가하였고, 자궁내막의 탈락막화를 촉진시킨다고 밝혔다. 김¹⁹⁾의 연구에서는 안태음이 자궁내막 수용성 조절에 주요 역할을 하는 백혈병억제인자(Leukemia inhibitory factor, LIF)의 발현을 강화한다고 보고한 바 있다.

한약 치료와 침치료의 병행치료는 자궁내막 두께 및 혈류 개선을 통해 RIF 환자 치료에서 시너지 효과를 낼 수 있을 것으로 사료된다. 동물 실험연구에서는 이보조육탕(*Erbuzhuyu-tang*) 처방과 침치료의 병행이 각각의 단독 사용보다 mice의 자궁내막수용성 증가에 더 효과적이라는 결과를 나타냈다²⁰⁾. 이에 본 연구에서는 RIF 환자 치료에서 침치료가 나타내는 효과에 대해 고찰하여, 추후 한약 치료만을 사용한 연구 그리고 한약과 침 병행치료를 시행한 연구와의 비교를 통해 RIF 환자 치료에서 한방 복합치료의 효과를 확인하는 연구의 선행 연구가 되고자 한다.

본 연구에서는 결과 평가지표를 다섯 가지 기준으로 분류하였다. 먼저 임신을 관련지표에서는 임상적 임신율⁸⁻¹⁷⁾, 생아출생률^{8,9,14,17)}, 임신유지율^{9,12)}, 화학적 임

신율^{9,10,12}), 자궁외임신율⁹), 유산율^{9,12,13,15}), 배아이식주기 취소율^{13,14}) 등을 포함시켰고, 이 중 임신낭의 확인까지 완료한 임상적 임신율은 모든 연구에서 결과 평가 지표로 사용되었다. 다음으로 자궁내막 관련 지표로는 자궁내막의 두께^{11-5,17}), 자궁내막 형태^{12-4,17}), 자궁내막 혈류^{10,12,13,16}), 자궁동맥혈류^{12,15-7}) 분석하여 결과 평가 지표로 사용하였다. 자궁내막의 형태를 A, B, C형으로 나뉘어 A형 자궁내막은 트리플 라인이 뚜렷하게 보이거나 다층자궁내막인 경우, 자궁내막 내, 외 에코가 뚜렷하게 구분되는 경우로 구분하였고 B형은 중간에 고립된 고에코가 나타나는 경우, C형은 에코가 뚜렷하지 않거나 모두 균일하게 고에코인 경우로 나누었다^{12-4,17}). 자궁내막 혈류도 3가지로 분류하여 A형은 내막 하, 내막 내 혈류를 동시에 모니터링할 수 있는 경우, B형은 내막 하 혈류만 모니터링 할 수 있는 경우, C형은 내막 내, 내막 하 혈류를 모니터링 할 수 없는 경우로 분류하였다^{10,12,13,16}). 자궁내막관련 지표는 자궁내막 수용성과 연결되고, 착상 과정에서 자궁내막 수용성이 매우 중요한 역할을 한다. 착상 및 태반 발달과정에서 영양막세포와 자궁내막의 탈락막세포가 상호작용하며 자궁내막층으로 성공적으로 침윤을 하는 것이 중요하다²¹). 이 과정에서 자궁내막 수용성이 떨어지게 되면 반복적인 착상 실패가 일어날 것으로 유추할 수 있는데, 침치료를 통하여 자궁내막수용성 관련지표에서 대조군에 비해 유효한 효과를 낼 수 있다는 점에서 IVF시 침치료를 병행하는 방향의 치료계획이 필요하다고 판단된다. 또한 환자의 심리 상태를 확인할 수 있는 지표인 불안, 우울, 수면,

TCM 관련 지표^{8,10-2,14,17})를 사용하여 결과 평가지표로 활용하였는데 난임은 환자의 심리 상태와도 관련이 있고, 난임으로 인하여 불안, 우울이 야기되기도 한다⁵).

마지막으로 자궁내막에서 착상에 관련된 유전자 단백질 발현 여부를 Western blot 검출을 통해 확인하여 결과 평가지표^{12,15})로 사용하였다. HOXA10 유전자의 발현은 착상과정에서 자궁내막의 탈락막화에 관여하며, ITGB5, LIF 또한 착상 과정에 관여하는 단백질을 발현시키는 유전자이다. 또한 VEGF는 혈관 형성 및 혈관 내피의 완전성과 투과성을 유지하는데 매우 중요한 역할을 한다. 2018년 시행된 채의 연구⁴)에서는 반복 착상 실패와 COX-2 -765 G/C 유전자 다형성, PAI-1 4G/5G 유전자 다형성과 VEGF +405 G/C, -1154 G/A 유전자 다형성이 한국 여성에서 체외수정시술 시 반복 착상 실패와 연관되어 있을 가능성이 있다고 고찰한 바 있다.

본 연구에 포함된 연구들을 분석한 결과 RIF 환자 치료에 시행한 침치료가 대조군에 비하여 실험군에서 임상적 임신율, 자궁 내막 두께, 자궁내막 혈류, 자궁내막 형태 등에서 개선을 보였으며 환자의 불안, 우울 및 수면 척도에서 개선을 보였다. 또한 침치료 후 자궁내막에서 ITGB5, LIF 유전자 발현 연관 단백질이 증가함을 보였다.

본 연구에 포함된 10개의 연구에 모두 사용된 혈자리인 三陰交(SP6)는 족태음비경, 족소음신경, 족궤음간경인 족삼음경의 교회혈로 健脾, 益腎, 疏肝, 調衝任하는 효능이 있어 經帶胎產 등의 부인과 질환 치료에 주요하게 사용된다^{22,23}). 또

한 調經하는 효능이 있어 여성의 월경부조, 월경통에도 다용하며, 족삼음경이 함께 유주하는 혈자리이기에 여성 생식기계 관련 질환의 치료에도 사용된다²³⁾. 12경맥과 衝任맥에 포함되지 않는 경외기혈에 속하는 子宮(EX-CA1)혈은 調經益精의 효능이 있어 월경부조 및 여러 자궁질환과 난임 치료에 사용한다²³⁾. 任脈의 關元(CV4)혈은 족삼음경과 任脈의 交會혈로 調經益精하는 효능이 있어 下元虛損, 積冷虛乏 등의 병증을 치료하며 월경부조 및 난임에 사용된다²⁴⁾.

三陰交(SP6), 子宮(EX-CA1), 關元(CV4)혈과 더불어 衝脈, 任脈의 혈위들은 여성질환과 연관되어 침치료에 다용한다. 그러나 포함된 연구들 중 족소음신경의 盲兪(KI16)만이 衝脈의 혈자리로 사용되었다. 衝脈의 病은 “逆氣裏急”이라 하여, 氣가 아래로부터 가슴이나 목으로 치밀어 올라 아랫배가 땅기고, 腹部 內가 拘急痛하며 人身發育과 營養作用에 관여하고 泌尿生殖器 질환과 乳房痛에 유효하며 妊娠에 관여한다. 任脈의 病은 “其內苦結, 男子爲七疝, 女子爲癥聚”라 하여, 女子는 血이 結하여 복중에 成塊한 癥聚 곧 腹中의 덩어리인 癥과 冷으로 모인 聚病을 발생한다²⁵⁾. 향후 RIF 환자들에게 충임맥을 포함한 다양한 혈위를 활용한 연구가 시행된다면 임상에서 보다 광범위하게 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 RIF 환자에서 침치료의 효과를 나타낸 최신 연구 동향에 대하여 고찰한 논문으로 RIF 환자에서 침치료가 각 지표에서 유의미한 효과를 나타냄을 확인한 데에 의의가 있다. 본 연구의 한계점은 서두에 언급한 2022년 Lugano 협의문의 RIF 정의에 대한 반영이 되지

않은 상태에서 연구가 진행되었고, 따라서 착상 실패 횟수가 3회 미만인 환자 또한 포함되어 있다는 점이다. 추후 연구에서는 RIF의 진단기준이 명확한 상태에서 진행된다면 연구 결과의 활용에 있어서 더욱 효과적일 것으로 판단된다.

V. 결 론

본 연구에서는 체외수정 시 RIF 환자에서 침치료의 효과를 확인하기 위해 2024년 4월까지 발표된 임상 연구 10편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 4개의 국외 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 136편이었고, 선별 과정을 통해 10편의 논문이 선정되었다.
2. 10편의 논문 중 9편은 RCT 연구이며, 1편은 후향적 연구였다.
3. 사용된 중재는 침, 전침치료 이고 모든 연구에서 IVF시 시행하는 호르몬 치료를 베이스로 하고 실험군은 침, 전침 중재를 추가하였다.
4. 본 연구 침, 전침치료 중재에 다용된 혈위는 三陰交(SP6), 子宮(EX-CA1)로 2가지 혈자리는 10개의 연구에 모두 사용되었다.
5. 치료 결과 평가지표로 1) 임신율 관련 지표 2) 자궁내막 관련 지표 3) 성 호르몬 관련 지표 4) 불안, 우울, 수면 관련 지표 5) 관련 유전자 발현 단백질 및 착상 관련 인자 발현 지표 등이 사용되었고, RIF에서 침치료가 임상적 임신율, 자궁내막 두께, 자궁내막 혈류, 자궁내막 형태 등을 개선시킴을

나타내었다.

Received : Apr 20, 2024

Revised : Apr 22, 2024

Accepted : May 31, 2024

References

1. Coughlan C, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014; 28(1):14-38.
2. Paul P, et al. Recurrent implantation failure: reality or a statistical mirage?: Consensus statement from the July 1, 2022 Lugano Workshop on recurrent implantation failure. *Fertility and Sterility*. 2023;120(1):45-59.
3. Han AR, Yang KM, Kim JK. Predominant T Helper 1 Immune Response in Women with Reproductive Failures. *Korean. J Reprod Med*. 2010;37(3): 231-7.
4. Chae SJ. The Correlation between RIF in IVF and Vascular Endothelial Growth Factor, Cyclooxygenase-2, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism in Korean Women. Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National Univ. 2018:1-69.
5. Kwon HS, Kang SH, Kim HJ. A Review of the Domestic Clinical Study on Korean Medicine Treatment for Habitual Abortion. *J Korean Obstet Gynecol*. 2023;36(3):62-77.
6. Bae SJ, et al. Investigation of the 61 Cases with Korean Medical Therapy (KMT) after in Vitro Fertilization (IVF). *J Korean Obstet Gynecol*. 2015;28(4):1-10.
7. Menglin L, et al. The Effects of Acupuncture on Pregnancy Outcomes of Recurrent Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021;2021:1-11.
8. Deng C, et al. “標本配穴” Effects of Acupuncture on Pregnancy Outcomes and Anxiety and Depression in Patients with Repeated Transplantation Failure. *Journal of External Therapy of TCM*. 2023;32(5):92-5.
9. Di G, et al. Acupuncture benefits to women with recurrent implantation failure: A propensity score-matched cohort study. *Heliyon*. 2023;9(7):1-9.
10. CAI L, et al. Application effect of adjuvant acupuncture therapy in infertility patients with repeated implantation failure following in vitro fertilization and embryo transfer. *Guangxi Medical Journal*. 2020;42(21): 2755-76.
11. Deng C, et al. Clinical Observation of Electroacupuncture Therapy in Patients with Repeated Implantation Failure in IVF-ET. *Mil Med J S Chin*. 2020;34(6):393-6.
12. Fu Y. Effect of “warming yang and resolving turbidity” acupuncture on the outcome of freeze-thaw embryo transplantation in patients with

- repeated implantation failure of spleen-kidney Yang deficiency type. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine. 2023;1-65.
13. Li J, et al. Effect of Electro-acupuncture on Pregnancy Outcome of FET in Patients with Repeated Implantation Failure. *Mod Diagn Treat*. 2021; 32(19):3027-30.
 14. Xing L, et al. Effects of staged acupuncture on endometrial receptivity and anxiety in patients with recurrent implantation failure of thin endometrium based on "thoroughfare vessel is the sea of blood" theory. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2023;43(3):289-93.
 15. Li L, et al. Evaluation of acupuncture on endometrium receptivity of recurrent implantation failure. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. 2022;17(2):407-15.
 16. Lal Y, et al. Immediate Effect of Electro-acupuncture on Endometrial Blood Flow in Patients with Recurrent Implantation Failure: A Randomized Controlled Trial. *Chin J Integr Med*. 2024;30(4):291-8.
 17. Xu J, et al. Effects of Acupuncture on Pregnancy Outcomes and Sleep Disorders After Repeated Transplantation Failure. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*. 2024;1-6. Available from: URL: <https://link.cnki.net/urlid/31.1317.R.20240409.1606.001>.
 18. Park SY, et al. The Effects of Pregnancy-Related Water Extract of 3 Types Herbal Medicines and Ethanol Extract of Moutan Radicis Cortex on the Endometrial and Placental Cells. *Korean Obstet Gynecol*. 2021;34(4):30-45.
 19. Kim EY. Effect of Herbal Medicines on Leukemia Inhibitory Factor-mediated Adhesion between Trophoblast and Endometrial Cells. Department of Korean Medical Science, Pusan National University. 2016:1-63.
 20. Lan Y, et al. Effects of Erbuszhuyu Decoction Combined with Acupuncture on Endometrial Receptivity Are Associated with the Expression of miR-494-3p. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1-12.
 21. Kim GJ. Role of Trophoblast in Implantation and Placenta Development. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2020;37(3):181-9.
 22. Park SK. Study on the Acupoint Location of Sameumgyo (SP6) -Regarding the Theory of 8 Cun above the Tip of the Medial Malleolus-. *Korean Journal of Acupuncture*. 2020;37(2): 122-9.
 23. Meridians & Acupoints Compilation Committee of Korean Medical Colleges. *Details of Meridians & Acupoints (Volume I): A Guidebook for College Students*. 7th rev. Daejeon:Jongryeonamu. 2016:361-72, 696.
 24. Meridians & Acupoints Compilation Committee of Korean Medical Colleges. *Details of Meridians & Acupoints (Volume II): A Guidebook for College Students*. 7th rev. Daejeon:Jongryeonamu.

- 2016:579-87.
25. Sohn IC. A study of clinical meaning and characteristic of Eight extra meridians(奇經八脈). Journal of Meridian & Acupoint. 2008;25(1):39-50.