

습관성 유산의 진단과 치료

Management of Recurrent Pregnancy Loss

박 인 평

포천중문의대 강남 차병원 산부인과

서울 강남구 역삼1동 605-5

In Pyung Kwak, M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology

Pochon CHA University College of Medicine, CHA General Hospital

E-mail : ipkwak@hanmail.net

Abstract

Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as three or more consecutive spontaneous abortions. It affects about 1% of couples attempting pregnancy. Most of these pregnancy losses are unrecognized. Among the pregnancies that are clinically recognized, loss occurs in 15% before 20 weeks of gestation. Only about 50% of women with RPL have an identifiable etiology. Genetic abnormalities are responsible for RPL in 2~4% of these couples, most with balanced translocation. Luteal phase defect might be present in 25~30% of women with RPL; however, progesterone supplementation for miscarriage prevention has not been adequately studied. Uterine abnormalities might also result in RPL. Inherited thrombophilias appear to be associated with fetal death, and antenatal thromboprophylaxis might be beneficial for some women with an inherited thrombophilia. Antiphospholipid syndrome is known to cause RPL, and antenatal thromboprophylaxis reduces the risk of miscarriage. The evidence on alloimmune incompatibility as a cause of RPL is preliminary and no immunotherapy has been shown to be effective in the prevention of miscarriage. Recently a series of new factors that exhibit an association with RPL have been identified, and they might exhibit an additive or multiplicative effect on the RPL risk.

Keywords : Recurrent pregnancy loss; Spontaneous abortion; Miscarriage, Fetal death

핵심용어 : 습관성 유산; 자연유산; 태아사망

서론

연속적으로 자연유산이 3회 이상 반복되는 습관성 유산은 임신을 원하는 부부의 약 1%가 경험하는 당혹스러운 임상적 문제이며, 자연유산의 병태생리학적 변화는 매우 복잡하고 이해가 어려워 습관성 유산 환자의 약 50%에서만 그 원인이 규명된다(1). 전통적으로 임신 20주 이전에 소실된 임신을 자연유산이라고 정의하지만 최근에는 수태 후 발생학적 측면과 유산의 임상적 실체를 기준으로 착상 전 소실, 초기배아 소실과 태아사망으로 분류하기도 한다. 인간수태 과정은 매우 비효율적으로 수태 후 약 50%가 임신에 실패하며 이 중 다수가 다음 생리주기 이전에 소실된다. 임상적으로 진단된 임신의 자연유산 빈도는 약 13~15%이며, 이 중 90%가 임신 12~14주 이전에 발생한다(2, 3). 습관성 유산의 일반적인 원인으로는 유전

적 요인, 자궁의 이상, 내분비적 요인, 면역학적 질환, 혈전성향증, 그리고 환경적인 요인 등을 들 수 있다. 그러나 습관성 유산 환자의 약 50%는 여전히 원인불명으로 남아있다. 따라서 습관성 유산 환자의 진단 및 치료는 임신의 성공을 위하여 종종 경험적이고 대체적인 방법들로 이루어지지만, 실제로 이것들의 성공률이나 안전성의 근거는 확실치가 않은 경우가 많다. 그러나 습관성 유산의 생물학적, 임상적 측면을 근거중심의 접근을 통하여 잘 이해한다면 좀 더 과학적이고 효과있는 치료가 이루어질 것이다.

유전학적 요인

1. 염색체 균형전좌

습관성 유산자의 2~4%에서 한쪽 부모의 염색체 구조적 이상이 발견되며 주로 균형전좌(balanced translocation)이다. 따라서 습관성 유산 환자의 진단시 양 부모의 핵형분석이 요구된다. 부모가 균형전좌시 정상표현형이지만 감수분열시 염색체의 배가 또는 결핍으로 인해 자연 유산이나 기형발생이 일어난다. 일반적으로 여성쪽 전좌가 2배 이상 많고 상호균형전좌(reciprocal translocation)가 약 60%, 로버트소니안전좌(Robertsonian translocation) 40%이다. 일반적으로 모체가 균형전좌시에 위험성이 더 높고(4), 상동염색체간 전좌시 정상아를 출산하기 힘들다. 부부의 유전 질환이나 염색체 이상이 원인인 경우 최근에는 착상 전 유전진단을 이용하여 정상배아만을 선별적으로 자궁에 이식해 볼 수 있다.

2. 염색체 역위

염색체 역위도 습관성 유산 환자에서 볼 수 있는 염색체 이상으로 역위부모 역시 표현형은 정상이나 감수분열 교차시기에 역위부위 유전자 순서가 역전되면서 염색체 불균형

의 생식세포가 생길 수 있다. Pericentric inversion 모체인 경우, 작은 부위의 역위인 경우에 위험도가 더 크고, paracentric 재조합은 일반적으로 치명적인 경우가 많다. 그러나 최근 정자를 이용한 FISH(형광직접조합법) 연구에서 역위 크기가 작은 경우 불균형 생식세포의 발생 가능성이 매우 낮음을 보고하였다.

3. 염색체 이수성의 반복

일반적으로 자연유산의 약 50%에서 염색체 이수성(aneuploidy)을 볼 수 있다. 습관성 유산 환자의 일부에서 배아염색체 이수성의 반복성향을 보고하였고, 습관성 유산 환자는 시험관아기 및 착상 전 유전진단 시행시 배아의 염색체이수성 비율이 높은 것으로 알려져 있다(5). 그러나 최근에 유산 수태물의 염색체 이수성 빈도가 습관성 유산 환자군에서 오히려 낮은 것으로 보고되었다(6). 습관성 유산 환자에서의 염색체 이수성의 재발성향에 관하여는 모체의 연령이나 유산 수태물의 핵형분석이 반드시 고려되어야 한다.

내분비적 원인

1. 착상기 결함(Luteal Phase Defect)

습관성 유산 환자에서 착상기 결함은 불충분한 황체 호르몬 생성이 원인으로 여포기 난자형성과정, 에스트로겐 분비, 과도한 luteinizing hormone 또는 hyperandrogen 상태와의 관련성을 들 수 있다. 전통적인 자궁내막 생검법, 혈중 황체 호르몬치 측정 등은 습관성 유산 환자군에서 임상적 상관성이 낮게 보고되었다. 진단방법의 과학적 근거가 부족함에도 불구하고 습관성 유산 환자에서 임신 초기의 유산 방지를 위해 황체 호르몬제제를 이용한 치료법은 상용되고 있다. 그러나 최근의 황체호르몬 보조요법

의 메타분석에 의하면 습관성 유산 환자에서의 유효성은 충분히 입증되지 않았다.

2. 다낭성 난소 증후군

습관성 유산 환자의 36~56%에서 다낭성 난소 증후군(PCOS)이 동반됨을 보고한 이래 PCOS 환자의 상승된 luteinizing hormone, 고안드로젠 그리고 인슐린 저항성이 유산과 관련된 것으로 보고 있다. 특히 습관성 유산 환자에서 인슐린 저항성이 더 높은 것으로 보고되고 있으며, 이에 대한 치료로 metformin같은 insulin sensitizer의 유용성을 보고하고 있으나 아직 확실한 근거는 없다.

3. 기 타

조절이 잘된 당뇨 환자는 유산의 위험성이 증가되지 않지만, 임신 초기의 혈당조절 실패로 높은 HbA1c의 환자는 태아사망의 위험성이 증가한다. 갑상선 질환도 치료가 부적절하면 임신의 실패가 오며 갑상선 자가항체와의 관련성도 보고되고 있다. 그러나 전향적 연구의 결과는 이의 관련성을 입증하지 못했고, 자가항체가 양성인 환자의 치료 대책이 뚜렷치 못하므로 자가항체검사 자체도 임상적 근거가 미약하다.

자궁의 이상

습관성 유산 환자의 10~15%에서 자궁의 선천적 구조 이상을 볼 수 있는데, 특히 임신 1기의 유산과 관련하여 격막자궁이 가장 많고 착상부위의 부적합성이 문제가 되며 자궁 내시경으로 격막제거수술이 가능하다. 쌍각자궁은 자궁강이 작아서 자궁 경부 무력증, 조기진통 등을 유발할 수 있다(7). 자궁유착(Asherman's syndrome)의 경우 15~30%에서 습관성 유산을 보이고 내시경적 유착 제거술이 가능하다. 이 외에 DES(diethylstilbesterol)

노출자궁, 자궁근종도 착상의 실패를 가져올 수 있다.

혈전성향증(Thrombophilias)

원인불명의 습관성 유산 환자에서 hyperhomocysteinemia, factor V Leiden 변이 등의 선천성 혈전성향증이 정상군보다 높은 빈도로 보고된 이래 메타분석을 통하여 factor V Leiden 변이의 경우 특히 후반기 반복유산과의 강한 연관성을 보여주었고 prothrombin gene mutation도 보고되었다. 그러나 이러한 선천적 혈전성향증의 습관성 유산 환자의 치료로 heparin과 aspirin같은 예방 목적의 항응고치료 효과는 충분히 입증되지 않고 있다(8).

항인지질 항체 증후군 (Antiphospholipid Syndrome)

항인지질 항체 증후군은 혈전색전증 병력이나 항체 관련 임신의 합병증(초기 반복유산, 태아사망, 임신성 전자간증, 태반기능 부전증)이 있고 중등도 이상의 IgG 항카디오리핀 항체(anticardiolipin antibody)나 루프스 항응고체(lupus anticoagulant) 양성일 때 진단되며, 자궁태반 순환의 혈전, 경색으로 인한 태반 기능의 저하로 유산이 일어난다. 항인지질 증후군 치료는 heparin과 low dose aspirin 병용요법이 aspirin 단독투여보다는 생존 가능 출생률이 높은 것으로 대부분 보고하고 있고 요사이 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin)을 사용하여 부작용도 적고 환자 순응도도 좋은 편이다(9).

동종면역이상(Alloimmune Abnormality)

모체로부터 태아를 면역학적으로 보호할 수 있는 기전

표 1. Suggested routine evaluation for recurrent pregnancy loss

History

- Pattern and trimester of pregnancy losses and whether a live embryo or fetus was present
- Exposure to environmental toxins or drugs
- Known gynecologic or obstetric infections
- Features associated with APS
- Family history of recurrent miscarriage or syndrome associated with embryonic or fetal loss
- Previous diagnostic tests and treatments

Physical

- General physical examination
- Examination of vagina, cervix, and uterus

Tests

- Hysterosalpingogram or hysteroscopy
- Parental karyotypes
- LA and aCL
- Thrombophilia evaluation
- Luteal phase endometrial biopsy; repeat in next cycle if abnormal
- Other laboratory tests suggested by history and physical examination

ACL, anticardiolipin antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; LA, lupus anticoagulant

은 아직도 확실치 않다. 임신중 특이한 면역세포들, 특히 습관성 유산 환자에서 모체혈청 또는 자궁 내의 NK (natural killer) cell의 변화에 관한 보고는 아직도 일치된 결과를 보이지 않으며 특정한 T cell 역할도 확실히 규명되지 않았다. 모체와 태아 사이에서 면역억제를 유도하는 물질(cytokines, growth factors)들이 분비되는데, 특히 습관성 유산 환자에서 Th1 세포와 Th2 세포 cytokines 분비 균형이상이나 신경학적, 내분비적 요인과 면역계의 상호작용 등이 관여하는 것으로 보고 있다. 이 외에 부부간의 조직적합성 문제(histocompatibility), 모체의 특정한 조직적합항원자(HLA-DR1, DR3 alleles)의 존재 여부, HLA-G의 역할과 습관성 유산과의 상관관계는 확실히 규명되지 않았다(8). 면역기전의 근거가 부족함에도 불구하고 면역요법이 시행되기도 하는데, 부계 림프구 수혈법은 전체적으로 더 이상 유익하지 않다고

하지만 최근 일차성 습관성 유산(primary RPL)군에서는 유익하다는 보고가 있다(10). 면역글로블린(IVIG) 치료도 습관성 유산 환자군에서 광범위하게 사용되었으나 최근 무작위 조절군 실험(randomized controlled trial)에서 출생률을 호전시키지 못하는 것으로 규명되었다.

결 론

최근 습관성 유산 환자에서 많은 연구를 통하여 새로운 원인들이 규명되고 있고, 이러한 많은 위험요인들이 같은 환자에서 다발적으로 발

견되기도 하여 이들의 상승적인 또는 다중적인 반복유산 효과가 나타나기도 한다. 따라서 습관성 유산도 다른 질환과 같이 여러가지 내부적 및 외부적 위험요인들이 함께 작용하여 위험도가 일정한 기준치(threshold level)를 초과할 경우 질환이 발생할 것으로 보고있다. 그러므로 습관성 유산 환자는 근거중심의 가능한 위험요인에 관한 검사를 모두 받도록 권하는 것이 좋다(표 1). 요사이 여러가지 환경적 요인(lifestyle factors)들도 역학적 근거가 많이 규명되어(비만증, 직업, 알코올, 카페인 섭취, 흡연 등) 이러한 외부적인 요인과 고유의 내부적인 요인이 더 불어 반복유산의 위험성을 증가시킨다고 보고 있다. 결론적으로 습관성 유산 환자의 관리는 그의 다인론적인 복합적 성향과 각 요인별 치료방법의 과학적 근거의 충분성 등을 고려하여 좀 더 근거중심의 진단과 치료를 하도록 하는 것이 좋다. 📖

참 고 문 헌

1. Dosiou C, Giudice LC. Natural Killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and immunologic perspectives. *Endocrinereviews* 2005; 26: 44 - 62
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Nisula BC, et al. Incidence of early loss of pregnancy N Engl J Med 1988; 319: 189 - 94
3. Glodstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 294 - 97
4. Daniel A, Hook EB & Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangement. *Am J Med Genet* 1989; 33: 14 - 53
5. Vidal F, Gimenez C, Rubrio C, Simon C, Pellicer A, Egozcue J, et al. FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage J Assist Reprod Genet 1998; 15: 310 - 13
6. Sullivan AE, Silver RM, La Coursiere DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *obstet Gynecol* 2004; 104: 784 - 8
7. Proctor JA, Haney AF. Recurrent 1st trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicorunate uterus. *Fertil steril* 2003; 80: 1212 - 5
8. Christiansen OB, Anderson AN, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Katrin van der ven, et al. Evidence—based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821 - 39
9. Schust DJ, Hill JA. Recurrent pregnancy loss. In: Novak's Gynecology 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1067 - 107
10. Christiansen OB, Nilson HS, Pederson B. Active or passive immunization in unexplained recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2004; 62: 41 - 52



Peer Reviewer Commentary

김 세 광 (연세의대 산부인과)

본 논문은 습관성 유산에 대한 최근의 연구동향을 심도있게 기술하였다. 습관성 유산의 병태생리는 필자도 밝혔듯이 내인적 및 외인적 여러 위험인자들이 함께 상승작용을 일으켜 일정한 기준치(threshold level)를 넘을 때 발생된다는 설이 받아들여지고 있다. 이들 환자에서는 진단 및 치료시 근거중심의 관점에서 접근하는 것이 무엇보다 중요하다. 부부의 유전질환이나 염색체 이상이 원인일 경우 최근에는 착상 전 유전진단을 이용하여 정상 배아만을 선별적으로 자궁에 이식하는 치료도 고려해 볼 수 있다.