

## 질출혈을 동반한 자궁내 초기임신에서 혈중 CA125의 임신예후 예측 효용성

한림대학교 의과대학 산부인과학교실

정지윤 · 문종수

### The predictive efficacy of maternal serum CA125 in intrauterine early pregnancy with vaginal bleeding

Ji Youn Chung, M.D., Chong Soo Moon, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objective:** To investigate whether sudden rise or already increased level of maternal serum CA125 predicts spontaneous abortion in early pregnancy with vaginal bleeding. And if so, to decide the CA125 cut-off level for poor pregnancy outcomes.

**Methods:** The prospective study was performed in forty women presenting with any vaginal bleeding at early pregnancy. Maternal serum CA125 levels were evaluated on the first visit and followed up during the first trimester, or until the time to diagnose abortion. Serial maternal serum  $\beta$ -hCG and ultrasonographic evaluation were also performed at the same time.

**Results:** There were eventually fourteen abortions and twenty-six ongoing pregnancies. Using receiver-operating characteristic curve, 150 U/mL of serum CA125 was the most useful value for predicting spontaneous abortion. In most of abortion women, the serum CA125 level was increased over than 150 U/mL immediately before the abortion. The twelve of 17 women who were 150 U/mL or more resulted in abortion, while there were just two cases of abortion among 23 women who were less than 150 U/mL. Its positive predictive value was 70.6% and negative predictive value was 91.3% respectively ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** There was a strong correlation between high level of serum CA125 and subsequent spontaneous abortion in early pregnancy. It should be valuable to check maternal serum CA125 added to  $\beta$ -hCG and ultrasound for predicting pregnancy outcome at the early pregnancy, especially in the cases with vaginal bleeding.

**Key Words:** CA125, Prediction, Pregnancy outcome, Abortion

임신 초기의 흔한 합병증인 유산은 전체임신의 10~15%에서 발생하지만 임신낭 (gestational sac)이 확인되기 이전의 임신까지 포함한다면 실제 자연유산의 빈도는 30% 정도까지 이르게 된다.<sup>1</sup> 최근에는 출산율의 저하와 노령임신의 증가로 자연유산의 유병률은 더욱 증가하고 있다. 유

산은 임신 초기일수록 발생 가능성이 높다. 실제 임신이 지속되어 태아 심박동이 확인되면 유산의 위험도는 의미 있게 감소되지만, 임신 초기에는 심박동이 확인된 이후라도 아무런 증상 없이 유산이 발생할 수도 있다.<sup>2</sup>

임신 초기의 질출혈은 흔히 발생하는 증상이지만 유산이나 조산 등 좋지 않은 예후와 많은 관련이 있다. 실제 질출혈이 동반되면 유산이 발생할 가능성이 훨씬 높아지고, 또 대부분의 유산에서는 질출혈이 동반되므로 질출혈은 유산을 강력히 의심할 수 있는 증후라고 할 수 있다.<sup>3</sup> 이같은

접 수 일 : 2010. 4. 21.  
채 택 일 : 2010. 5. 20.  
교신저자 : 문종수  
E-mail : obgyn25@hallym.or.kr

관점에서 임신 초기에 특히 질출혈이 동반된 초기 임신에서 유산의 가능성을 미리 예측할 수 있다면 발생 이후의 임신부의 의학적 비용과 심리적 부담을 줄일 수 있고 임신 초기 유산의 가능성이 높은 임신에 대하여 집중적 관리를 하여 다소나마 예후를 향상시킬 수 있을 것이다.

초음파 검사와 생화학검사의 발전은 임신의 진단은 물론 이상임신의 진단에도 많은 도움이 되고 있다.<sup>4,5</sup> 특히 혈중에서의 인간 융모생식샘 호르몬 ( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -hCG)의 정량적 측정이 가능해진 이후에는 혈중  $\beta$ -hCG의 농도와 배가시간 (doubling time)을 파악하여 임신의 이상 여부를 진단할 수 있게 되었다.<sup>6,7</sup> 그러나 임신 초기의  $\beta$ -hCG는 임신주수에 따른 농도의 범위가 매우 광범위하고 또 유산이 발생되는 마지막 단계에 이르러서야 변화하기 때문에 임신의 예후를 예측하기에는 한계가 있다.<sup>8</sup> 초음파 검사도 임신 초기에 임신낭과 태아극 (fetal pole)의 출현 시기와 성장 속도 그리고 심박동의 확인 등으로 정상임신의 진단에 유용한 검사이지만, 그 출현 시기의 범위가 매우 다양하고 임신낭이 확인되기 이전의 임신 초기에는 초음파 검사로는 확인할 수가 없어 임신 초기에 유산의 가능성을 예측하기가 매우 어렵다. 이와 같이 지금까지는 임신의 예후를 예측하기 위해서는 초음파를 사용하여 태아의 상태를 직접 확인하거나  $\beta$ -hCG와 같이 임신산물과 직접적 관련이 있는 요소들만으로 진단하였기 때문에 많은 한계가 있었다.<sup>9</sup> 이외에도 프로게스테론, 에스트라디올이나 에스트리올 등으로도 유산을 예측하는 연구를 시도하였지만 의미 있는 차이를 발견하지는 못하였다.<sup>4-6</sup> 따라서 임신 초기에 유산의 가능성을 예측할 수 있는 추가적인 인자가 있다면 유산의 진단과 치료에 매우 도움이 될 것이다. 특히 임신 중의 자궁출혈은 유산의 발생과 깊은 관련이 있고, 유산과 관련된 자궁출혈은 주로 자궁내 탈락막 손상과 관련이 있는 것으로 보아 탈락막의 손상과 관련된 지표를 측정하는 것이 유산을 예측하는 표지자로서 의의가 있을 것이다.<sup>3,9</sup>

난소암 표지물질로 알려진 CA125는 생쥐 (murine)의 난소 상피암 세포주 (OVCA 433)의 단일클론항체에서 추출된 암 항원으로서,<sup>10</sup> 주로 난소의 상피세포 암에서 생성되어 난소암은 물론 자궁내막증이나 골반염 등의 진단과 치료판정에 널리 이용되고 있다.<sup>11-13</sup> 이외에도 CA125는 임신 시에도 생성되는데, 임신 중에는 수태산물의 체강상피

(coelomic epithelium)에서 유래된 탈락막 (decidua)과 융모막 (chorion)에서 생성되어 양수 내에 고농도로 존재하지만 모체와 태아의 혈액이나 양막 (amnion)과 영양배엽 (trophoblast)에서는 극소량만이 검출된다.<sup>14-16</sup> 이는 난소암에서와 마찬가지로 CA125는 분자량이 매우 커서 상피세포의 기저막을 통과하지 못하기 때문에 양수에서는 농도가 높지만 임신부의 혈액에서는 훨씬 낮게 유지되는 것이다.<sup>15,16</sup> 난소암 환자에서 종양의 상피 기저막이 파괴되어야만 비로소 혈액에서도 CA125 농도가 종양 내와 비슷한 높은 농도에 도달하게 되는 것처럼,<sup>17</sup> 임신 중에도 양수 내의 높은 농도의 CA125는 상피 기저막인 태아막이나 탈락막이 손상되어야만 모체의 혈액으로 도달하게 되어 양수 내와 비슷한 농도에 이르게 된다.<sup>9,18</sup> 이와 같은 임신 중의 태아막이나 탈락막의 손상은 유산의 가능성을 의미하는 것으로,<sup>9</sup> 만약 임신 중에 모체 혈중의 CA125 농도가 기준치 이상으로 높거나 혹은 갑작스럽게 증가했다면 이는 유산이 임박했거나 혹은 이미 유산이 발생하였다는 것을 시사하는 증후가 될 수 있을 것이다.

이러한 관점에서 본 저자들은 임신 초기에 질출혈이 발생한 임신부의 혈중 CA125 농도를 주기적으로 측정하여 갑작스러운 증가나 기준값 이상의 높은 농도를 보이는 경우가 과연 유산의 가능성을 예측할 수 있는 예후인자로서의 가치가 있는지를 알아보고, 만약 예측가치가 있다면 그 기준값을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2006년 7월부터 12월까지 무월경과 질출혈을 주소로 한림대학교 강동성심병원 산부인과를 방문하여 초기임신으로 진단된 임신부 중에서 한림대학교 연구윤리위원회 심의를 통과하고 본 연구에 동의한 40명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 임신부의 임신주수는 최종 월경일을 기준으로 하였으며, 임신낭이나 태아극이 보이는 경우에는 초음파 검사를 통해 임신주수를 보정하였다. 대상 임신부는 처음 내원 이후 정기적으로 검사하여 적어도 2회 이상의 추적검사가 이루어진 경우에 한하여 연구에 포함시켰다.

그러나 초음파 검사에서 1) 선천적 자궁기형이 진단되었거나 자궁내강의 형태를 왜곡시킬 정도의 거대 자궁근종 등의 자궁이상이 있는 경우, 2) 최초 방문 시 비정형 난소 종양이 있는 경우, 3) 자궁외임신이나 포상기태와 같은 비정상 임신이 의심되는 경우, 4) 이전에 자궁내막증으로 진단받은 경우이거나 5) 다태임신인 경우는 본 연구에서 제외하였다.

## 2. 연구 방법

혈중 CA125와  $\beta$ -hCG의 측정은 첫 방문 시에 실시하여 임신을 확인하였고, 임신이 확인된 경우에는 이후 1주 간격으로 CA125와  $\beta$ -hCG의 반복검사와 질식초음파 검사를 통하여 임신지속 여부를 확인하였다. 추적검사는 매주 시행하는 것을 원칙으로 하였으나, 임신이 안정적으로 판정되면 2주 간격으로 시행하였다. 안정적 임신의 판정은 임신낭과 배아의 성장, 태아심박동의 확인 및 지속, 질출혈의 소실, 혈중  $\beta$ -hCG의 안정적 증가, CA125의 안정적 유지에 모두 부합하는 경우에 한하였다. 추적검사에서 결석되는 경우에는 전화연락을 통하여 병원방문을 독려하여 검사의 이탈이 일어나지 않도록 하였다. 이 때 유산이 확인된 경우에는 소파수술 후 추적을 중단하였고, 성공적으로 임신이 유지된 경우는 임신 1분기까지 추적검사하였다. 유산으로 진단되어 소파수술을 한 경우에는 이후 다른 연구를 위하여 배아의 염색체검사를 시행하였다.

임신의 진단은  $\beta$ -hCG를 측정하여 10 mIU/mL 이상으로 하였으며, 자궁 내 임신진단은 초음파검사에서 임신낭이 자궁내강에 나타나는 것으로 진단하였다. 유산의 진단은 1) 혈액검사에서 임신으로 확인된 후 초음파검사에서 2주 이상 경과하여도 임신낭이 확인되지 않은 경우 2) 이전에 확인되었던 임신낭이 보이지 않으면서 혈중  $\beta$ -hCG가 감소하거나 정체된 경우, 3) 태낭 형성 후 2주 이상 지나도 태아나 태아심박동이 확인되지 않는 임신 (계류유산인) 경우, 4) 이전에 이미 확인되었던 태아심박동이 더 이상 관찰되지 않는 경우에 유산으로 진단하였다.

이 때 혈중 CA125의 측정은 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA)으로 Centocor CA125 II<sup>TM</sup> RIA (Centocor Inc, Malvern, Pennsylvania, USA) 키트를 이용하였는데 이의 선상회귀상관계수 (linear regression correlation

coefficient)는 0.9990이며 검정간계수 (inter-assay coefficient)는 7.7% (132.4 U/mL)에서 2.7% (82.5 U/mL)이고, 검정내계수 (intra-assay coefficient)는 7.1% (40.7 U/mL)에서 3.5% (206.4 U/mL)이다.  $\beta$ -hCG의 측정은 방사면역 측정법으로 Coat-A-Count HCG IRMA (Diagnostic Product Corp., Los Angeles, CA, USA) 키트로 하였는데 이의 민감도는 0.2 mIU/mL이었고 검정간계수는 7.0% (7.4 ng/mL)에서 4.6% (65 ng/mL)이고 검정내계수는 5.8% (7.3 ng/mL)에서 2.6% (66 ng/mL)이다. 초음파측정은 7.5 MHz Frequency의 질식초음파 (ProSound SSD-5500SV, Aloka Co., Tokyo, Japan)를 사용하였다. 통계분석은 SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)의 two-tailed Student's *t*-test를 이용하여 *P*-value가 0.05 이하인 경우를 의미있는 것으로 판정하였으며, receiver-operating characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 유산을 예측할 수 있는 CA125 기준치 (cut-off value)를 결정하였다.

## 결 과

전체 40예의 초기임신에서 26명의 임신부는 임신이 잘 유지되었지만 (유지군), 14명의 임신부는 결국 임신 1삼분기에 유산이 발생하였다 (유산군). 본 연구는 임신 1삼분기에 유산이 발생한 유산군 14예를 연구군으로 하였으며, 임신이 유지된 유지군 26예를 대조군으로 분류하여 시행하였다. 연구군과 대조군으로 분류된 전체 임신부의 연령별 분포는 28세에서 38세로 평균 31.3세였다. 유산군의 평균 연령은 31.5세이고 유지군의 평균연령은 30.2세로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 산과력은 유산군에서는 14명 중 9명이 초임부였으며, 유지군에서는 19명이 초임부로 두 군간의 차이는 없었다. 두 군간의 출산력도 유산군에서 0.60 ( $\pm 0.70$ )회이고 유지군에서 0.45 ( $\pm 0.60$ )회로 역사가 없었으며, 첫 방문 시의 두 군의 임신 주수도 각각 6.16주 ( $\pm 2.46$ )와 6.46주 ( $\pm 2.30$ )로 차이가 없었고, 두 군간의 유산력에도 차이가 없었다 (Table 1). 유산군에서 유산은 임신 6주부터 11주 사이에 발생하였다.

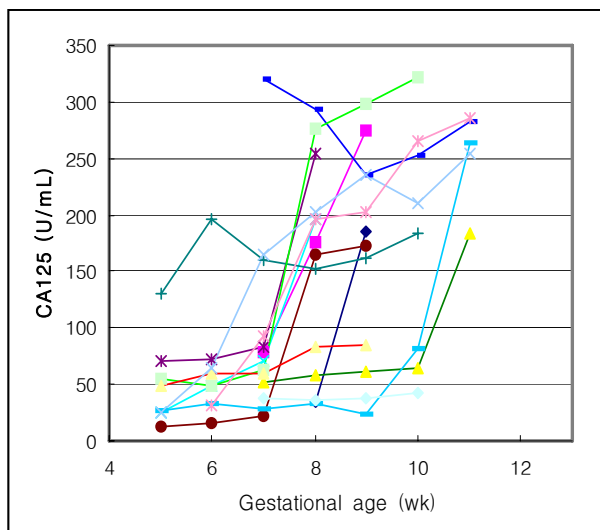
혈중 CA125 농도는 유산군에서는 전체 14명 중 12명에서 유산 직전에 150 U/mL 이상으로 측정되었고 또한 전체적으로도 농도가 증가하는 양상을 보였다. 반면 임신이 유지된 26명에서는 단지 5명만이 CA125가 150 U/mL 이상

**Table 1.** The characteristics of the study population

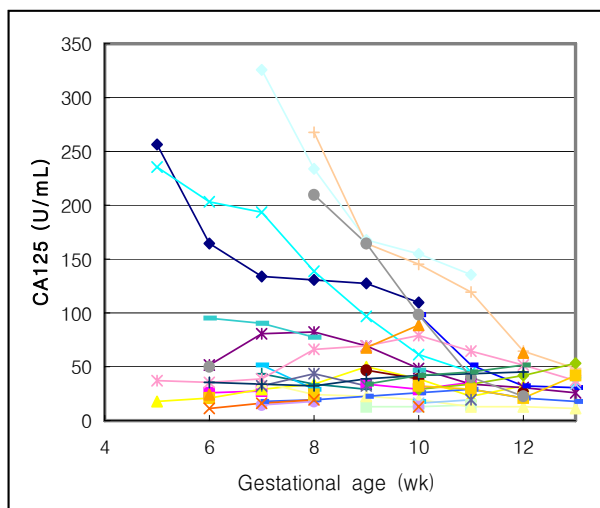
	Abortions	Ongoing pregnancies	P-value
Number	14	26	
Age (yr)	31.5 ( $\pm 5.80$ )	30.2 ( $\pm 4.80$ )	0.431
Parity	0.60 (0~4)	0.45 (0~4)	0.548
GA at 1st visit (wk)	6.16 (4.5~7.2)	6.46 (4.2~7.3)	0.455
Previous abortions	1.20 ( $\pm 1.03$ )	0.90 ( $\pm 1.02$ )	0.456

Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (range).

GA: gestational age.



A. maternal serum CA125 levels in abortion group.

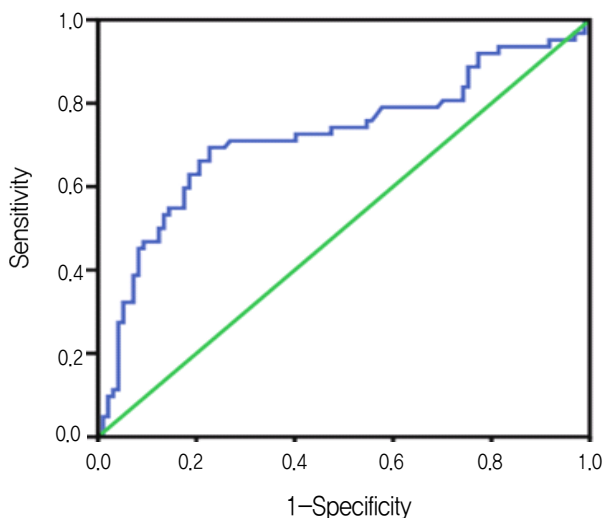


B. maternal serum CA125 levels in ongoing group.

**Fig 1.** The difference of maternal serum CA125 levels between abortion and ongoing groups.

으로 측정되었으나 11명에서는 한 번도 그 수치가 150 U/mL 을 넘지 않았으며 임신주수가 지속되어도 CA125 농도가 증가하는 양상을 보이지도 않았다 (Table 2, Fig. 1). 유산 이 발생한 경우는 대개 CA125 수치의 급작스러운 증가이 후 1~2주 사이에 발생하였지만, 2예에서는 수치의 증가이 후 4주 이상 임신이 지속되기도 하여 입원하여 치료하였지 만 결국 유산이 발생하였다 (Fig. 1A). 반면, 임신이 지속 된 경우에는 대부분 100 U/mL 이하로 안정적으로 유지되 었으며, 150 U/mL 이상으로 측정된 5예에서도 유산군과 는 달리 CA125의 농도가 점차 감소하는 양상을 보여 결국 기준치 이하로 감소하였다. 한 예에서는 CA125가 300 U/mL 이상의 고농도를 보이기도 하였으나 이후 지속적으 로 감소하여 결국 40.9 U/mL까지 감소된 이후 안정적으 로 유지되었으며 임신도 잘 지속되었다 (Fig. 1B). 이 같은 결과로서 ROC 곡선은 질출혈을 동반한 초기임신에서 유 산을 예측할 수 있는 CA125의 기준값으로 150.0 U/mL이 가장 의미가 있는 것으로 보이고, 이 때의 민감도와 특이 도는 각각 80.8%와 85.7%였다 (Fig. 2).

본 연구에서는 각 검사의 결과치를 ROC 곡선을 이용하 여 얻은 수치인 150 U/mL을 기준으로 하여 분류하였다. 즉, 모든 대상군에서 각각의 검사 수치가 한 번이라도 CA125가 150 U/mL 이상으로 측정된 경우는 17명이었고, 한 번도 150 U/mL을 넘지 않은 경우가 23명이었다. 1회 이상 혈중 CA125가 150 U/mL 이상으로 측정된 17명 중에서는 12명이 유산되었고, 모든 검사에서 150 U/mL 미만으 로 측정된 23명 중에서는 단지 2명에서만 유산이 발생하였 다. 이 같이 질출혈이 있는 초기임신인 경우 유산의 예측을 150 U/mL을 기준으로 분류한다면, 유산의 양성예측도 (positive predictive value)는 70.6%이고 음성예측도 (negative predicitive value)는 91.3%로서 ( $P<0.01$ ), 이



**Fig. 2.** Receiver-operating characteristic curve to determine CA125 cut off value predicting spontaneous abortion. AUC (area under the curve): 0.820.  $P < 0.01$ .

**Table 2.** The results of maternal serum CA125

Group	Total patient	over 150 U/mL	below 150 U/mL
Abortion	14	12 (85.7%)*	2 (14.3%)
Ongoing	26	5 (19.2%)	21 (80.8%)*
Total	40	17	23

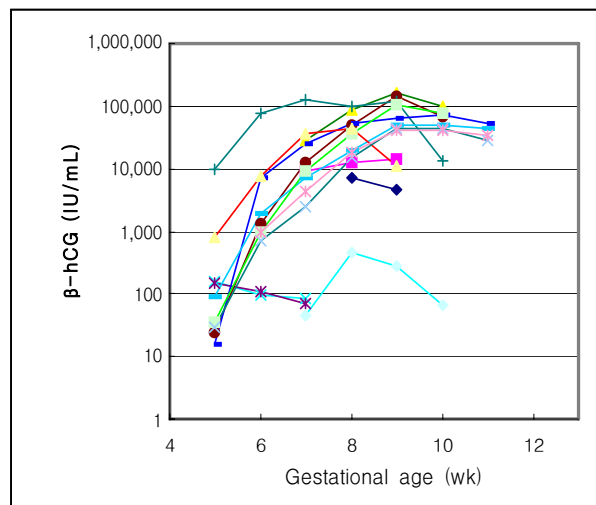
Positive predictive value: 70.6%.

Negative predictive value: 91.3%.

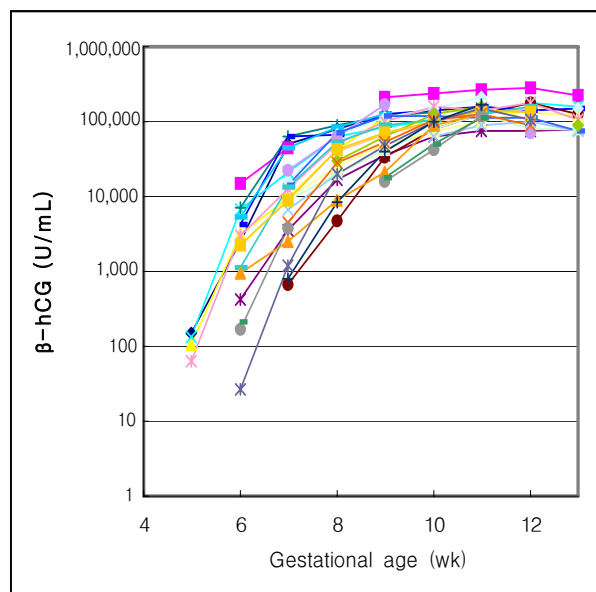
\* $p < 0.01$ .

때 통계학적으로 의미 있는 차이를 확인할 수 있었다 (Table 2).

유산군에서의 혈중  $\beta$ -hCG는 대부분에서 100,000 mIU/mL을 넘지 않았고 배가시간도 길었다. 이후에는  $\beta$ -hCG 농도가 급감하거나 지속적으로 감소하는 양상을 보였다 (Fig. 3A). 유산군의 초음파 소견은 유산이 발생한 전체 14명 중에서 5명에서는 태아의 심박동이 전혀 확인되지 않았으며 심박동이 확인된 경우라도 성장속도가 정상임신에 비하여 늦은 양상을 보였다. 임신낭은 평균 0.69 mm/day으로 성장하였으며, 머리영덩길이 (crown rump length, CRL)는 일일평균 0.72 mm/day의 성장속도를 보여 유지군에 비하여 상대적으로 늦게 성장하였다 (Table 3A). 반면 유지군에서는 혈중  $\beta$ -hCG는 임신주수와 비례하여 기하급수적으로 증가되었고, 배가시간도 2~3일 정도



A. maternal serum  $\beta$ -hCG levels in abortion group.



B. maternal serum  $\beta$ -hCG levels in ongoing group.

**Fig 3.** The difference of maternal serum  $\beta$ -hCG levels between abortion and ongoing groups.

로 뚜렷이 확인되었다. 이후 임신 9~11주 사이에 100,000 mIU/mL 이상에서 고평부 (plateau)를 잘 유지하였다 (Fig. 3B). 유지군의 초음파 소견은 태아의 심박동이 모든 경우에서 7주 이내에 확인되었고, 임신낭의 성장속도는 평균 0.84 mm/day이었고, 머리영덩길이의 성장속도는 일일 평균 0.94 mm/day으로 유산군에 비하여 유의한 높은 성장속도를 보였다 ( $P < 0.05$ ) (Table 3B).

**Table 3.** The difference of G-sac diameter and CRL on vaginal ultrasonography between abortion and ongoing groups

## A. G-sac diameter and CRL in abortion group.

wk	G-sac diameter (mm)	CRL (mm)
4	-	-
5	6.4±4.3	-
6	9.2±5.2	4.9±1.5
7	10.4±2.1	8.3±2.1
8	19.2±3.8	11.5±4.1
9	28.5±7.2	15.8±9.7
10	37.2±9.1	18.2±9.3
11	35.3	15.0

## B. G-sac diameter and CRL in ongoing group.

wk	G-sac diameter* (mm)	CRL* (mm)
4	-	-
5	9.7±3.2	-
6	14.3±4.6	5.2±1.5
7	25.6±3.8	9.3±1.8
8	29.4±5.5	13.4±3.5
9	33.1±6.9	18.2±5.4
10	37.5±9.6	26.8±4.8
11	47.6±10.2	38.2±7.3

Data are expressed as means±standard deviation.

G-sac: gestational sac, CRL: crown rump length.

\* $P<0.01$ , † $P<0.05$ .

## 고 찰

임신 초기에 임신의 예후와 유산의 가능성을 미리 예측할 수 있다면 임신부의 치료와 임신의 유지 여부와 임신부를 치료하는 데 많은 도움이 될 수 있을 것이다. 지금까지는 임신 초기에는 주로 임신부의 혈중 호르몬 수치와 초음파 검사를 통하여 임신의 정상여부와 예후를 판단하고 있다. 그러나 이러한 검사는 임신 초기에는 단 한번의 검사만으로는 상태를 정확히 판단할 수가 없을 뿐 아니라 임신주수가 이룰수록 검사의 신뢰도는 더욱 낮아져 이들 검사만으로는 임신의 예후를 예측하기에는 한계가 있다. 임신부의 혈중  $\beta$ -hCG 농도는 임신 초기에 임신의 진단과 예후를 예측하는 표지자로서 가장 일반적으로 사용되고 있는 검사이다. 주로 세포영양막에서 생성되는  $\beta$ -hCG는 임신 초기에 영양막 세포의 급격한 증식으로 그 농도가 기하급

수적으로 증가하게 된다. 그러나 유산이 발생하는 경우에는 영양막이 파괴되는 마지막 단계에 이르러서야 비로소 감소하게 되고, 임신주수에 따른 평균 농도의 범위가 매우 광범위하기 때문에 이미 유산이 발생한 후에 유산을 진단할 수는 있지만 유산의 발생을 예측하기는 매우 어려운 것이다.<sup>8</sup> 초음파 검사도 임신 초기에 정상적인 착상여부와 임신의 상태를 파악할 수 있는 매우 유용한 검사이지만 임신주수가 경과하여 배아의 크기가 어느 정도 성장하여 초음파 검사로 확인이 되어야만 진단할 수가 있다. 그러나 임신 초기에는 임신낭이나 태아극이 나타나는 출현시기가 매우 다양하기 때문에 일률적으로 정상임신 여부를 판단할 수가 없고, 특히 임신낭이 형성되기 이전의 이른 시기에는 더욱 진단과 유산의 가능성을 예측하기가 어렵다.<sup>3</sup> 이와 같이 임신 초기에 진단의 어려움과 유산 가능성을 예측하는 오차를 줄이기 위하여 그 외에도 혈중 프로게스테론이나 에스트라디올 또는 에스트리올의 농도 등을 측정하기도 하였으나 의미있게 개선되지는 않았다.<sup>4-6</sup> 따라서 임신 초기에 유산의 가능성을 예측할 수 있는 추가적인 인자의 필요성은 더욱 커지고 있다. 특히 탈락막의 손상은 유산의 발생과 관련이 깊고 또한 탈락막의 손상이 있는 경우에는 주로 자궁 출혈이 발생하므로 임신 초기에 탈락막의 손상과 관련된 지표를 측정하는 것은 유산의 예측에 많은 도움이 되고 특히 임신 초기에 질출혈이 있는 경우에는 탈락막의 손상과 관련된 지표는 더욱 중요한 인자가 될 수 있을 것이다.<sup>3,9</sup>

임신 초기의 질출혈은 전체 임신의 15~20%에서 발생할 정도로 흔히 발생하는 증상이기도 하지만, 질출혈이 발생한다면 유산이나 조산 등의 위험성은 매우 높아진다.<sup>19</sup> 대개 유산은 임신 초기일수록 발생 가능성이 높고 임신이 지속되어 태아 심박동이 확인되면 그 유병률이 급속히 감소하지만, 질출혈이 있게 되면 가능성은 다시 높아진다.<sup>2</sup> 질출혈은 발생하는 시기에 따라 합병증 발생의 비율이 달라지는데 특히 초기임신일수록 합병증의 발생 가능성은 높아진다. 실제 태아의 심박동이 확인되기 이전에 질출혈이 발생하면 약 50% 정도에서 유산되지만, 심박동 확인 이후에 질출혈이 발생하면 10~20%에서 유산이 일어난다.<sup>20</sup> 또한 자연유산이 발생한 임신의 대부분에서 질출혈이 확인되어 질출혈은 유산의 가능성을 강력히 암시하는 소견이 될 수 있다.<sup>3,18-20</sup> 실제 임신 초기에 질출혈이 발생하면 유산의

가능성이 매우 높아져, 유산의 상대위험도는 18배나 증가하게 된다.<sup>3</sup> 이러한 관점에서 특히 질출혈이 동반된 초기임신에서 유산의 가능성을 미리 예측할 수 있다면 고위험군의 분류는 물론 집중적인 치료를 통하여 임신의 예후를 향상시킬 수도 있을 것이다.

난소암 표지물질인 CA125는<sup>10</sup> 임신이 되면 수태물의 체강상피에서 유래된 탈락막과 융모막 세포에서 생성되어 양수 내에서 높은 농도로 검출된다.<sup>14,15,21</sup> 임신 시에는 태아막보다는 탈락막에서 훨씬 높은 농도로 검출되고, 모체와 태아의 혈액과 양막이나 영양배엽에는 극소량만이 검출되는 것으로 보아 임신 중에는 주로 탈락막에서 CA125가 생성되는 것으로 판단된다.<sup>14-16</sup> 임신 초기에 모체혈청에서 CA125 농도가 증가하는 것은 영양막세포의 탈락막 침윤에 의한 것으로 생각된다.<sup>22</sup> 즉, 탈락막 등에서 생성된 CA125가 나팔관 환류 (tubal reflux)로 복막의 임파관을 통하여 혈청에 도달하게 되는데, 임신이 지속되면 벽쪽탈락막 (decidua parietalis)과 피막탈락막 (decidua capsularis)이 융합하여 나팔관의 기능성 폐색이 이루어져 그 이후에는 혈청으로 흡수되지 못하고 비임신 수준으로 떨어지게 된다.<sup>15</sup> 실제 정상 임신기간 동안의 혈중 CA125 농도는 임신 초기에는 지속적으로 증가하여 임신 7~10주에 최고조에 이르게 되지만, 대개 85 U/mL 이상으로는 증가하지 않는다.<sup>23</sup> 임신 1분기 이후에는 계속 감소하여 2, 3분기에는 비임신 수준인 20~25 U/mL 정도를 유지하게 된다.<sup>15,23</sup> 분만 직후에 CA125 농도가 다시 약간 증가하게 되는데, 이는 아마도 분만직후 태반이 만출되면서 발생한 탈락막의 손상 때문으로 생각된다.<sup>24</sup>

임신 기간 내내 양수내의 CA125는 계속 증가하여 높은 농도를 유지하지만 혈중 CA125는 훨씬 낮은 농도를 일정하게 유지하는 것으로 보아, 난소종양에서와 마찬가지로 양수와 혈중의 농도는 서로 비례하지도 않고 관련성도 없는 것으로 보인다.<sup>15</sup> 이는 CA125는 분자량이 매우 커서 종양내의 CA125 분자가 평소에는 혈청에 도달하지 못하다가 난소종양의 상피세포 기저막이 손상되어야만 복막의 림프관을 통하여 혈청에 도달하게 되어 비로소 혈중 CA125 농도가 증가하는 것처럼,<sup>17</sup> 임신 때에도 양수 내의 상피 기저막에 해당하는 태아막이나 탈락막이 손상되어야 CA125 분자가 혈청에 도달하여 혈중 농도가 증가하게 되는 것으로 생각된다.<sup>9,18</sup> 임신 중에 태아막이나 탈락막이 손상된다는

것은 유산의 가능성을 의미하는 것으로, 임신 초기에 탈락막의 상태를 반영하는 인자인 혈중 CA125 농도를 주기적으로 측정하여 기준치 이상으로 증가하거나 혹은 이미 증가해있는 경우에는 유산의 가능성이 매우 크다는 것을 의미한다.<sup>9</sup>

본 연구에서 유산군과 유지군에 대한 CA125의 ROC 곡선에서 유산예측의 기준이 되는 CA125 기준농도 (cut-off level)는 150 U/mL이 가장 의미가 있는 농도로 확인되었으며, 이 때 유산발생의 양성 예측도는 70.6%이고 음성 예측도는 91.3%로 유산예측과 통계적으로 의미가 있었다 ( $P<0.01$ ) (Table 3, Fig 2). 본 연구의 기준농도는 이전의 연구와도 비슷한 결과이다.<sup>15</sup> 유지군에서는 CA125 농도가 증가는 하였지만 그 증가치가 미미하였고, 단지 유지군의 19.2%에서만 유산 가능성의 기준치인 150 U/mL 이상으로 증가하였다 (Fig 1A). 그러나 유산군에서는 85.7%에서 CA125가 150 U/mL 이상으로 증가하여 CA125의 급격한 증가가 유산의 발생과 관련이 있음을 알 수 있다 (Fig 1B). 이는 아마도 태아 기저막의 과도한 손상으로 인하여 결국 CA125 분자가 모체 혈류에 도달하여 농도가 증가하였을 것으로 추측된다.

아직까지 모체 혈중 CA125 농도와 태아염색체 이상과의 연관성에 대해서 컨센서스가 이루어지지 않는 못했지만,<sup>23-25</sup> 임신 초기에 모체 혈중 CA125 농도가 높았던 유산 환자의 수태산물에서 염색체 이상이 발견되고, 태아의 염색체에 이상이 있는 경우에는 혈중 CA125가 상승한다는 보고도 있어<sup>9</sup> 본 연구자들은 이 같은 관점에서 연구과정에 발생한 유산에 대해서는 모두 염색체검사를 시행하였으며 그 결과는 향후 더 많은 자료를 모은 후 다시 발표할 예정이다. 다태임신에서 유산이 발생하는 경우는 이론적으로 각각 여러 번의 유산이 일어나는 것이므로 혈중 CA125도  $\beta$ -hCG와 마찬가지로 단태임신과는 달리 매우 높은 농도를 나타낼 것으로 생각되지만, 이번 연구에서는 결과분석을 명확히 하기 위하여 연구군에서 제외하였지만 이 역시도 증례를 더 모은 후 다시 발표할 예정이다.

본 연구에서는 유산이 전체 대상환자 40명 중에서 14명에서 발생하여 35%에서 발생하여 일반적인 유산의 유병률인 12~15%에<sup>1</sup> 비하여 매우 높았는데, 이는 아마도 본 연구에서는 질출혈이 동반된 절박유산 환자를 대상으로 하였으며, 또한 본 연구에서는 임신의 진단을 혈중  $\beta$ -hCG의 농

도가 10 mIU/mL 이상인 경우로 하여 초음파 검사에서 임신낭이 확인되기 이전인 화학적 임신까지 포함하였기 때문으로 생각된다. 실제 임신 초기 유산의 유병률에 관한 보고에서도 임신낭의 확인 이전까지 포함한다면 자연유산의 빈도는 31% 정도까지 이르게 된다.<sup>1</sup> 유산은 임신 초기일수록 발생 가능성이 높지만 임신 초기에 태아의 심박동이 관찰되면 태아의 생존력은 급격히 증가하여 유산의 유병률은 3~5% 미만으로 감소한다.<sup>2,9</sup> 임신 초기에 질출혈이 발생하면 유산의 가능성이 높아지고, 대부분의 유산에서 질출혈이 동반되는 것으로 보아 임신 초기의 질출혈은 유산의 발생을 예견하는 중요한 증후이다.<sup>3</sup> 그러므로 임신 초기에 태아 심박동이 확인되었다 하더라도 혈중 CA125 농도가 높거나 질출혈이 동반된다면 유산의 가능성에 대하여 집중적인 검사를 하는 것이 추천된다.

유산으로 진행되는 임신에서는 유산 전의 임신낭과 태아극의 성장속도가 정상 임신에 비하여 현저히 낮다.<sup>26,27</sup> 본 연구에서도 유산군의 임신낭과 머리영덩길이는 각각 0.69 mm/day와 0.72 mm/day로 성장하여 정상임신의 평균인<sup>26,27</sup> 0.82 mm/day와 1.0 mm/day에 비하여 상당히 낮은 속도로 성장하였다 (Table 3A). 반면 유지군에서는 각각 평균 0.84 mm/day와 0.94 mm/day로 성장하여 정상범위와<sup>26,27</sup> 비교하여 차이가 없었다 (Table 3B). 유산군과 유지군은 임신낭과 머리영덩길이의 크기에서도 유의한 차이를 보였다 ( $P<0.05$ ) (Table 3). 유산군과 유지군에 대한 임신낭과 태아극의 성장속도와 초음파 소견에 대해서는 추후 자료정리와 문헌고찰 후 다시 보고할 예정이다. 혈중  $\beta$ -hCG는 유산군에서는 대부분 100,000 mIU/mL 이하로 정상범위<sup>27,28</sup>보다 낮았고 배가시간이 길었으며 이후 급격히 감소하였다 (Fig. 3A). 유지군의  $\beta$ -hCG는 임신주수에 비례하여 기하급수적으로 증가하고 배가시간도 2~3일 정

도로 뚜렷하였고, 임신 9~11주 사이에 대개 100,000 mIU/mL 이상에서 고평부를 유지하며 정상임신<sup>27,28</sup>의 특징을 잘 나타내었다 (Fig. 3B).

이상에서와 같이 임신 초기에 모체 혈중 CA125 농도는 유산과 매우 밀접한 관련이 있다는 것을 알 수 있다. 즉 임신이 잘 유지되는 경우는 CA125 농도가 크게 변화하지 않지만, 유산이 발생하는 경우는 CA125 농도가 의미 있게 증가하게 된다. 본 연구에서도 임신 유지군의 80.8%는 단 한 번도 기준치인 150 U/mL을 넘지 않았지만, 유산군에서는 85.7%에서 적어도 1회 이상 150 U/mL를 넘은 것으로 측정되었다. CA125가 기준치인 150 U/mL을 넘지 않은 23명 중에서는 2명만이 유산되고, 한 번이라도 150 U/mL를 넘은 17명 중에서는 12명이나 유산되어 CA125 150 U/mL는 유산 발생에 대하여 91.3%의 음성예측도와 70.6%의 양성예측도를 나타내었다 ( $P<0.01$ ) (Table 2, Fig. 1). 그러나 유산군의 모든 경우에서 혈중 CA125가 증가하는 것은 아니었는데 이는 아마도 탈락막의 손상여부와 관련이 없는 유산으로 생각되며, 이러한 경우에는 CA125의 변화양상이 다를 것이라고 추측된다. 유지군 내에서도 CA125가 높은 경우가 있었는데 이런 경우는 약간의 탈락막 손상은 있었지만 다행히도 임신이 유지된 경우라고 추측된다.

이상의 결과로 보아 모체 혈중 CA125는 임신 초기의 중요한 예후인자이며, 특히 질출혈이 동반된 경우에 기존의  $\beta$ -hCG와 초음파와 같이 적용한다면 유산의 가능성을 더욱 정확하게 예측할 수 있을 것이다. 그러나 아직은 대상군이 적어 본 연구만으로는 CA125의 가치를 판단하기에는 한계가 있으며 향후 본 연구를 바탕으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되며 특히 각 주수별 기준값을 구할 수 있다면 유산의 예측에 더욱 도움이 될 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
2. Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezel M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 710-4.
3. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 993-9.
4. Pittaway DE, Wentz AC. Evaluation of early pregnancy by serial chorionic gonadotropin determinations: a comparison of methods by receiver operating characteristic curve analysis. *Fertil Steril* 1985; 43: 529-33.
5. de Crespigny LC. Early diagnosis of pregnancy failure with transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 408-9.
6. Kadar N, DeCherney AH, Romero R. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the relative efficacy of single and serial chorionic gonadotropin determinations in the early diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37: 542-7.



7. Pittaway DE, Wentz AC, Maxson WS, Herbert C, Daniell J, Fleischer AC. The efficacy of early pregnancy monitoring with serial chorionic gonadotropin determinations and real-time sonography in an infertility population. *Fertil Steril* 1985; 44: 190-4.
8. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97: 168-73.
9. Check JH, Nowroozi K, Vaze M, Wapner R, Seefried L. Very high CA 125 levels during early first trimester in three cases of spontaneous abortion with chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 674-5.
10. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
11. Chen DX, Schwartz PE, Li XG, Yang Z. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 23-7.
12. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 751-6.
13. Moloney MD, Thornton JG, Cooper EH. Serum CA 125 antigen levels and disease severity in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 767-9.
14. O'Brien TJ, Hardin JW, Bannon GA, Norris JS, Quirk JG Jr. CA 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 50-5.
15. Quirk JG Jr, Brunson GL, Long CA, Bannon GA, Sanders MM, O'Brien TJ. CA 125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 644-9.
16. Jacobs IJ, Fay TN, Yovich J, Stabile I, Frost C, Turner J, et al. Serum levels of CA 125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies. *Hum Reprod* 1990; 5: 116-22.
17. Fleuren GJ, Nap M, Aalders JG, Trimbo JB, de Bruijn HW. Explanation of the limited correlation between tumor CA 125 content and serum CA 125 antigen levels in patients with ovarian tumors. *Cancer* 1987; 60: 2437-42.
18. Chung TK, Sahota DS, Lau TK, Mongelli JM, Spencer JA, Haines CJ. Threatened abortion: prediction of viability based on signs and symptoms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 443-7.
19. Farrell T, Owen P. The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 926-8.
20. Jouppila P, Huhtaniemi I, Tapanainen J. Early pregnancy failure: study by ultrasonic and hormonal methods. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 42-7.
21. Nanbu Y, Fujii S, Konishi I, Nonogaki H, Mori T. CA 125 in the epithelium closely related to the embryonic ectoderm: the periderm and the amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 462-7.
22. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, et al. Mechanism and clinical significance of elevated CA 125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 563-6.
23. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten AA, Go S, Philipi PA, van Kamp GJ, et al. Maternal serum Ca125 and Ca15-3 antigen levels in normal and pathological pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 166-72.
24. Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F. Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med* 1998; 43: 387-92.
25. Spencer K, Muller F, Aitken DA. Amniotic fluid and maternal serum levels of CA125 in pregnancies affected by Down syndrome: a re-evaluation of the role of CA125 in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1997; 17: 701-6.
26. Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A, Peretz BA, Paldi E. Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 885-8.
27. Moon ZS, Lee SH, Park HM, Bae DH. The study on transvaginal ultrasonography and serum HCG in normal early pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol* 1993; 36: 184-95.
28. Braunstein GD, Rasor J, Danzer H, Adler D, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 678-81.

## = 국문초록 =

**목적:** 질출혈이 동반된 초기임신에서 임신의 예후를 알아보기 위하여 혈중 CA125를 측정하여 그 농도가 급격하게 증가하거나 고농도를 유지하는 경우에 유산의 발생을 예측할 수 있는 지를 알아보고, 만약 그 가치가 존재한다면 기준값을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**연구 방법:** 임신 초기에 질출혈이 동반된 임신부 40명을 대상으로 하였다. 첫 방문 시에 혈중 CA125를 측정하였으며 이후 1주 간격으로 임신 1삼분기까지 추적검사하였으며, 이 때 유산으로 확인된 경우에는 소파수술 후 추적을 중단하였다. 모든 방문 시에는  $\beta$ -hCG와 초음파 검사를 동시에 시행하였다.

**결과:** 결국 14명에서 유산이 발생하였고 26명은 임신이 지속되었다. 유산은 대부분 혈중 CA125 농도가 유의하게 증가한 경우에 발생하였으며, ROC 곡선에서 150 U/mL가 유산예측의 기준 농도로 가장 의미가 있었다. CA125 농도가 150 U/mL 이상이었던 17명 중에서 12명이 유산되었고, 150 U/mL 미만이었었던 23명 중에서는 2명이 유산되어 유산발생에 대한 양성예측도와 음성예측도는 각각 70.6%와 91.3%였다 ( $P<0.01$ ).

**결론:** 임신 초기의 모체 혈중 CA125 농도는 임신의 예후를 판정하는 제 3의 중요한 예측인자가 될 수 있다. 특히 임신 초기에 질출혈이 동반된 경우에 CA125의 농도가 갑자기 증가한다면 유산의 발생을 강력히 예견할 수 있으며, 기존의 혈중  $\beta$ -hCG와 초음파와 같이 적용한다면 임신 예후 예측에 더욱 가치가 있을 것으로 사료된다.

**중심단어:** CA125, 임신예후, 유산, 예측