

CHANGES OF NATURAL KILLER CELL NUMBER AND CYTOLYTIC ACTIVITY DURING FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION PATIENTS AND FERTILE CONTROL

Yun-Hee Kim, MD, Young-Joo Kim, MD, Shin-Ok Jeong, MD, Sun-Hwa Cha, MD, Min-Hye Choi, MD, Kwang Moon Yang, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective

We aimed to evaluate whether natural killer cell (NK cell) numbers and their cytolytic activity are changed in 1st trimester of pregnancy in patients who had history of recurrent spontaneous abortion (RSA).

Methods

Non-pregnant women who had history of RSA (n=48) and 10 patients who had success to get pregnancy comprised the study group. Non-pregnant fertile (n=17) and early pregnant women (n=7) who had history of at least one term birth without history of RSA or infertility were included as controls. %NK cells among peripheral blood lymphocyte and their cytolytic activities are measured.

Results

%NK cells among peripheral blood lymphocyte in RSA patients before pregnancy was significantly higher than that of non-pregnant normal control. NK cell cytolytic activity in non-pregnant RSA patients was significantly higher than that of non-pregnant fertile group. After success to get pregnancy, NK cell cytolytic activity in RSA patients were decreased but were not significantly different compared to that of NK cell cytolytic activity checked at non-pregnant status. NK cell cytolytic activity in pregnant RSA patients was significantly higher than that of pregnant normal control.

Conclusion

Failure to decrease NK cell cytolytic activity in early pregnancy would have pivotal role in failure to sustain pregnancy in RSA patients. Further studies would be needed for clarifying our results.

Keywords: Recurrent spontaneous abortion; Peripheral blood natural killer cell; Natural killer cell cytolytic activity

습관성 유산이란 임신 20주 이전에 세 번 이상 자연적으로 임신이 소실되는 경우를 말하며 전체 임신부의 약 1%의 빈도로 보고되고 있다[1]. 습관성 유산의 원인으로는 태아의 염색체 이상이 2.6%–7.7%, 자궁의 해부학적 이상이 15.4%–27%, 내분비 이상이 5.1%–35%, 자가 면역 요인이 40%를 차지한다고 보고되고 있지만 아직 약 50% 정도에서 기존의 검사방법으로 그 원인이 규명되지 않아 원인 불명으로 구분되어 있다[2]. 최근, 그 원인불명의 습관성 유산을 규명하기 위해 정자, 배아, 그리고 태반에 대하여 모체가 거부반응을 일으키는 동종면역 원인에 대한 관심 및 연구가 활발하게 진행되고 있다.

동종면역에 관여하는 면역세포들은 자연살해세포(natural killer

Received: 2012.6.18. Revised: 2012.8.1. Accepted: 2012.8.24.

Corresponding author: Kwang Moon Yang, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, 17 Seoae-ro 1-gil, Jung-gu, Seoul 100-380, Korea

Tel: +82-2-2000-7545 Fax: +82-2-2000-7790

E-mail: km1yang@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

cell, NK cell), T 세포(T cell), B 세포(B cell), 대식세포(macrophage), 수지상 세포(dendritic cell) 등이 있고, 그 중에서도 습관성 유산이나, 착상부전은 면역세포내 T helper 1 cell (Th 1 cell) 과 T helper 2 cell (Th 2 cell)의 발현과 NK cell의 수와 관련이 깊다는 연구 결과가 보고되어 있다[3]. Marzi 등[4]은 습관성 유산 환자에서 정상임신과 비교하였을 때, 단핵세포층(peripheral blood monocytes, PBMC)에서 Interlukine-2 (IL-2)와 Interferon- γ (INF- γ)와 같은 Th 1 시토카인이 증가하고, Th 2 cell의 시토카인인 IL-10은 감소하였다고 보고하였다. 또한 Perricone 등[5]은 IL-10을 제외한 TNF- α 와 INF- γ 와 같은 Th 1 시토카인은 자궁내막 면역세포 중 하나인 CD56+ NK cell를 활성화시켜 NK cell의 세포독성을 증가시키며, 이러한 NK cell의 세포독성은 임신 시 착상 위치에 작용한다고 보고하였다[5-9].

한편 1990년 Kinsky 등은 NK cell의 trophoblast는 동종 면역 반응에 직접적으로 작용하여, 태아를 산모의 면역체계가 이물질로 인식하도록 하여 유산을 일으키는 중요한 요소라고 보고하였고, 또 다른 연구에서는 peripheral NK cell의 수는 습관성 유산의 중요한 표지자이며, 습관성 유산 환자의 높은 NK cell의 비율과 임신 전 높은 peripheral NK cell의 세포 독성이 차후의 임신 시 유산과 관련이 깊으며 정상임신에서 peripheral NK cell의 세포 독성은 임신을 하지 않았을 때와 비교하였을 때 임신초기에 상당히 감소한다고 보고하였다[10].

이상의 연구 결과들을 종합해 보면 임신 전 습관성 유산 환자의 말초혈액에서는 정상군과 비교해 보았을 때, NK cell의 비율(%), 세포용해 활성도의 비정상적인 증가를 보이고 이는 습관성 유산과 착상부전과 깊은 관련이 있다고 볼 수 있다. 하지만 습관성 유산 환자군에서 임신 전후의 NK cell의 변화에 대한 연구 결과는 연구자마다 다소 상이한 결과를 보여 그 결론에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다 [11,12].

본 연구에서 저자들은 정상 여성군과 비교하여, 습관성 유산의 과거력이 있는 환자군에서 임신 전 및 임신초기 NK cell의 비율(%)과 그들의 세포용해도의 변화에 대하여 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 전향적 연구로 진행하였으며, 습관성 유산 환자 중 자궁 기형, 자궁내 유착과 같은 자궁요소를 가진 산모나, 다낭성 난소증후군이나 당뇨와 같은 내분비적 질환이 있는 산모, 염색체 이상, 클라미디아나 유레아 플라스마 등의 감염이 있는 산모, 항인지질 항체 증후군, 양성 항-싸이로글로불린 항체 등의 면역학적 요인이 있는 경우를 제외한 습관성 유산 환자 48명과 그 중 임신에 성공한 10명의 환

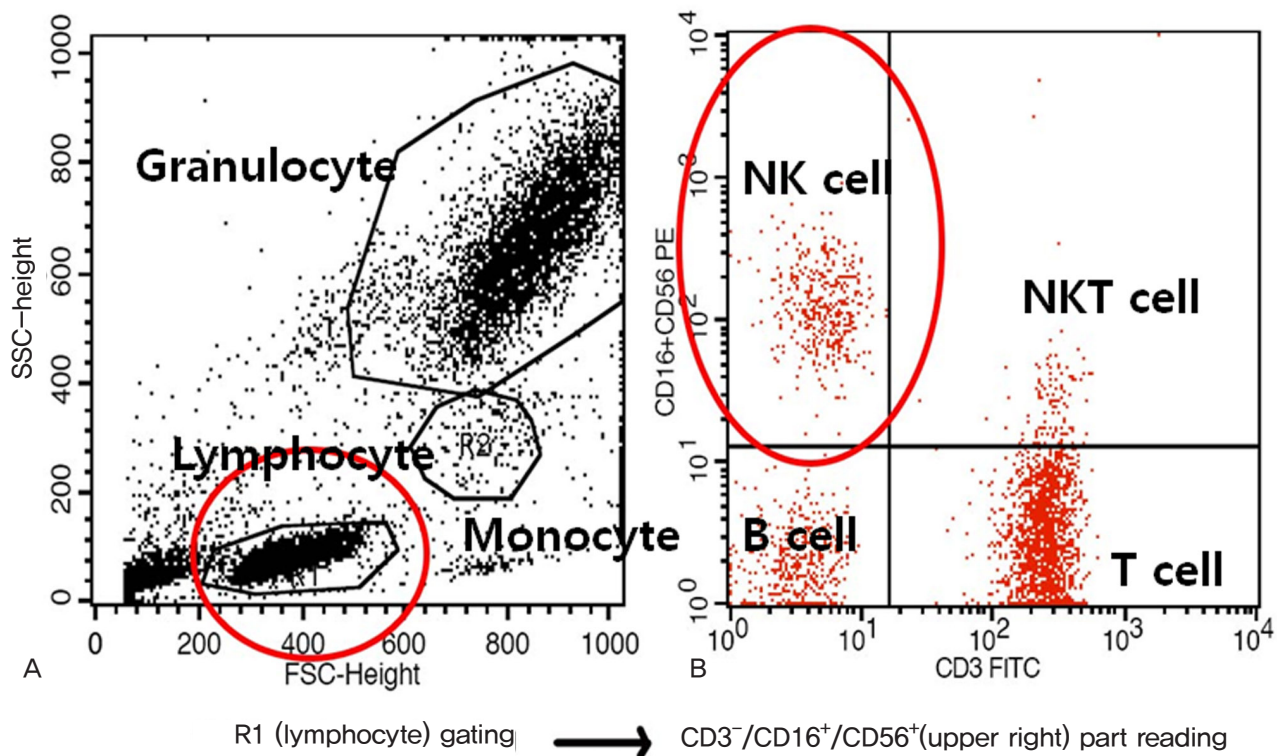


Fig. 1. Determination of immune cell profiles in peripheral blood. Gating strategy for three color flow cytometry evaluation of peripheral blood immune cell. This step describes analysis gate around lymphocyte (R1), excluding cell debris (A). Next step shows four regions as NK cell, CD3⁺/16⁺/56⁺ (B), NKT cell, CD3⁺/16⁺/56⁺, T cell, CD3⁺/56⁻ and B cell (CD3⁺/56⁻) each. SCC, squamous cell carcinoma; NK cell, natural killer cell.

자를 실험군으로 하였으며, 대조군으로 습관성 유산이나 불임의 과거력이 없고, 적어도 한번 이상의 만삭분만을 경험한 비임신 여성 17명과, 정상임신초기 여성 7명을 대조군으로 하였다. 임신초기 습관성 유산 환자군은 비임신 습관성 유산 환자군을 추적관찰 후 임신이 성립된 10명의 환자를 대상으로 하였다. 임신한 여성의 경우 임신 5-7주 시기에 말초혈액 NK cell의 분획과 세포용해 활성도를 측정하였다. 비임신 습관성 유산군($n=48$), 임신에 성공한 습관성 유산군($n=10$), 정상 비임신 여성군($n=17$), 그리고 정상 초기 임신군($n=7$) 간의 말초혈액 NK cell의 분획과 세포용해 활성도의 차이를 비교, 분석하였다. 한편, 이 연구는 제일병원의 연구윤리위원회의 심의를 거쳐 수행되었다.

1. CD3⁺/CD56⁺/CD16⁺ pbNK cell 분획 (fraction) 측정

각각의 환자로부터 말초혈액 10 mL을 채취하여 그 중 100 μ L의 전혈을 사용하였다. CD3, CD56 및 CD16 세포 표면 항원을 혈액 세포에 단클론항체(monoclonal antibody)를 이용하여 간접 형광 염색하여 유세포분석기(FACS Calibur, Becton-Dickinson Co., San Jose, CA, USA)를 사용하여 분석하였다. 단클론항체는 CD3-FITC/CD56⁺CD16⁺PE를 사용하였다. 간접 형광 염색법에서는 모두 FITC-IgG1/PE-IgG2를 음성 대조형광물질로 사용하였다. 헤파린이 처리된 진공시험관에 채취한 전혈 100 μ L에 형광색소가 부착된 각각의 항체 10 μ L를 넣어준 후, 잘 혼합하여 4°C에서 20분간 반응시킨다. 적혈구 용혈용액 1 mL을 넣고 잘 혼합하고 실온 암소에서 10분간 반응시켰다. 5분간 원심분리(1,600 rpm)하여 상층액을 버리고 phosphate buffered

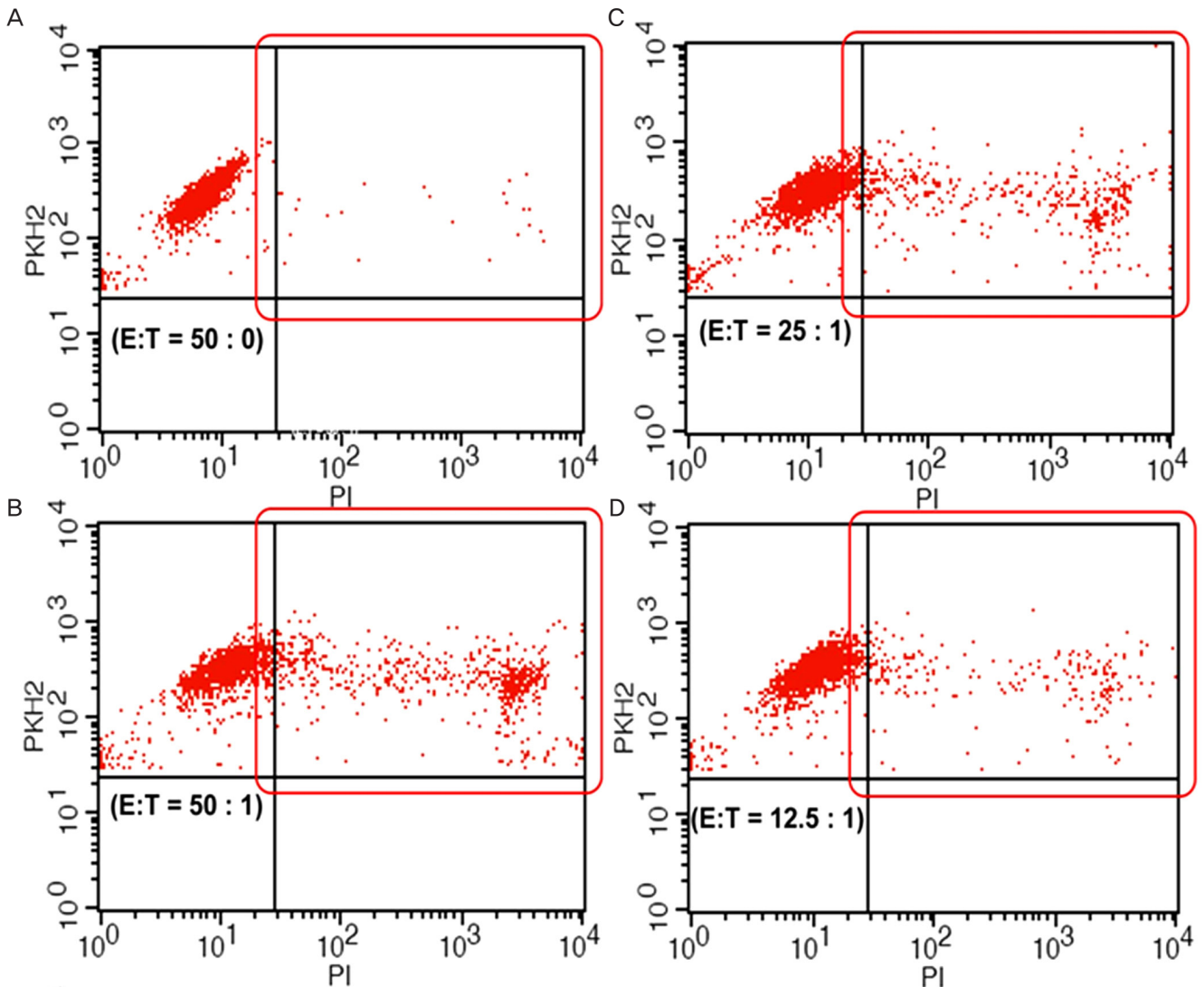


Fig. 2. Determination of peripheral blood natural killer cell (NK cell) cytolytic activities. Figures describes analysis gate around K562 (target cell) live & dead cell in control (A, no effector cell), 50:1 E:T ratio (B), 25:1 E:T ratio (C), and 12.5:1 E:T ratio (D) each which excluding cell debris. E:T, effector cell:target cell; PI, propidium iodide dye.

Table 1. Characteristics of patients with RSA group and non-pregnant fertile women and normal early pregnant women

Characteristic	Non pregnant normal control (n= 17)	Pregnant normal control (n= 7))	Non pregnant RSA (n=48)	P-value
Mean age (yr)	35.0 ± 4.8	32.0 ± 3.5	35.5 ± 4.2	NS
Gravidity	1.9 ± 0.9	2.0 ± 0.8	2.7 ± 1.8	NS
Parity	0.2 ± 0.1 ^a	1.6 ± 0.1 ^b	1.0 ± 0.0 ^c	^a vs. ^b : 0.000
				^a vs. ^c : 0.001
				^b vs. ^c : 0.030
Mean number of SAB	0.6 ± 1.0 ^d	0.1 ± 0.4 ^e	2.2 ± 1.5 ^f	^d vs. ^e : 0.001
				^d vs. ^f : 0.000
				^e vs. ^f : NS

Values are presented as mean±standard deviation.

RSA, recurrent spontaneous abortion; NS, not significant; SAB, spontaneous abortion.

saline (PBS)로 2회 세척한 후 1% paraformaldehyde 용액을 넣고 잘 섞어준 후 분석하였다. 결과 분석은 Cell Quest pro software (FACS Calibur)을 이용하여 림프구만을 gating (R1)한 후, 선별된 림프구들 중에서 CD3⁺/CD56⁺/CD16⁺ 부분만을 백분율(CD3⁺/CD56⁺/CD16⁺ number/lymphocyte number×100)로 구하였다(Fig. 1).

2. pbNK cell의 세포용해 활성도 측정

각각의 환자로부터 말초혈액 10 mL을 채취하여 Ficoll-hypaque gradient solution을 이용하여 림프구와 PBMC를 분리하여 세척하였다. 수확한 PBMCs와 PKH2로 염색한 K562 세포주(한국세포주은행)를 사용하였다. 림프구가 포함된 단핵세포층과 K562 세포를 함께 배양하였으며, 용혈된 표적세포는 propidium iodide dye (PI)를 이용하여 핵을 염색하여 유세포분석기를 사용하여 분석하였다. 헤파린이 처리된 진공시험관에 채취한 말초혈액 10 mL에서 PBMC를 분리하고, 세포 수를 측정하였다. K562는 배양액으로 세척한 후, PKH2 염색약 1 µL를 넣고 잘 섞어 1분간 반응시킨 후, 세포용해 활성도 분석용 K562 세포를 준비하였다. 세포용해 활성도는 effector cell:target cell (E:T)의 비율을 50:1, 25:1, 그리고 12.5:1로 2시간 동안 PBMC와 K562 cell을 함께 반응시킨 후, PI로 1-5분간 염색한 후 유세포분석기를 사용하여 분석하였다. 결과 분석은 Cell Quest pro software를 이용하여 각각의 E:T 비율에서의 세포용해 활성도(K562 dead cell number/K562 whole cell number×100)를 계산하였다(Fig. 2).

3. 결과의 분석

습관성 유산 환자군과 정상 여성군의 임신 전 후의 NK cell 비율(%)과 세포용해 활성도를 분석 비교하였다. 연구결과는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계프로그램을 사용하여 분석하였다. 두 군간의 비교를 위해 t-test를 이용하였고, $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의함으로 정의하였다.

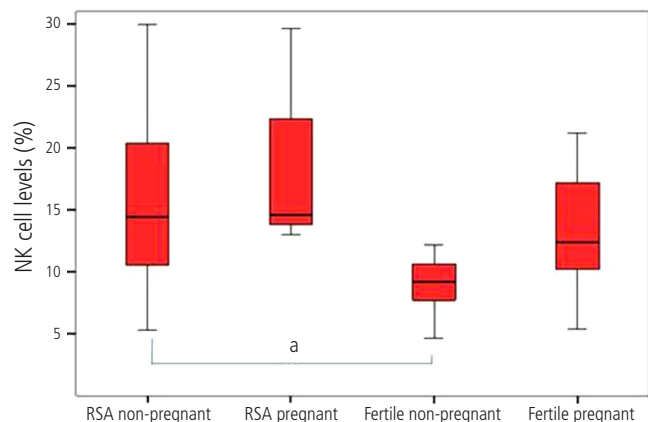


Fig. 3. Comparisons of natural killer cell (NK cell) levels (%) between recurrent spontaneous abortion (RSA) and normal control. ^a P -value<0.05.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

본 연구에서 평균연령은 습관성 유산 환자군은 35.5±4.2세, 정상 비임신 여성군은 35.0±4.8세, 정상임신초기 여성은 32.0±3.5세였으며, 평균 임신 경험 횟수는 각각 2.7±1.8회, 1.9±0.9회, 2.0±0.8회로 크게 차이가 없었다. 평균 분만 횟수는 습관성 유산 환자군에서는 0.2±0.1회였고, 정상 비임신 여성군은 1.6±0.1회, 정상임신초기 여성은 1.0±0.0회로 정상 비임신 여성군 및 정상임신 여성군이 습관성 유산 환자군에 비해 의미 있게 높았으며, 평균 자연유산 횟수는 습관성 유산 환자군에서는 2.2±1.5을 보여 정상 비임신 여성군과 정상임신초기 여성 대조군의 자연유산 횟수(2.2±1.5회, 0.6±1.0회)보다 통계적으로 의미 있게 높았다(Table 1).

2. 습관성 유산 환자군에서 말초혈액 NK cell의 비율(%)

말초혈액 NK cell의 비율(%)은 비임신 습관성 유산 환자군이 대조군

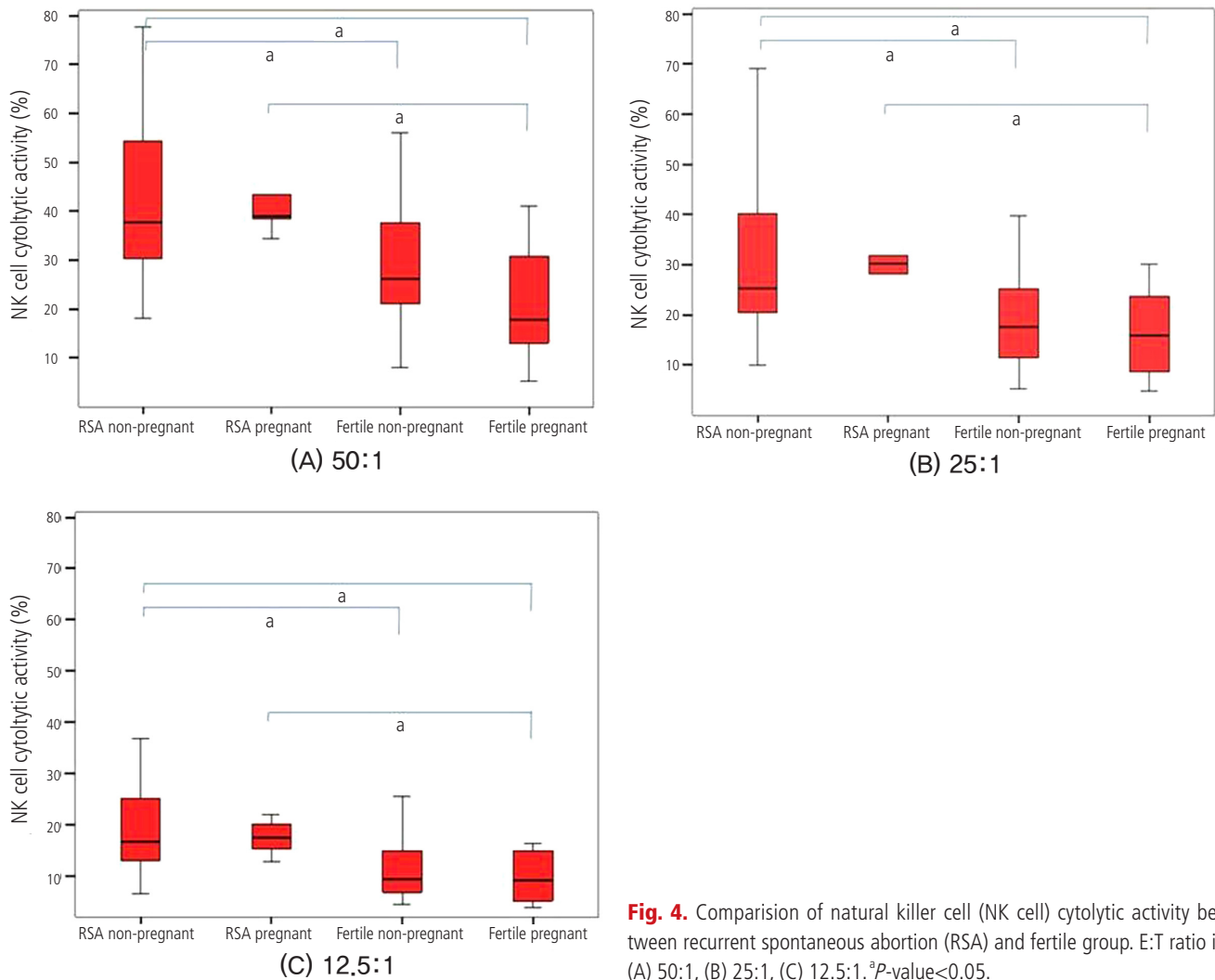


Fig. 4. Comparison of natural killer cell (NK cell) cytolytic activity between recurrent spontaneous abortion (RSA) and fertile group. E:T ratio is (A) 50:1, (B) 25:1, (C) 12.5:1. ^a*P*-value<0.05.

의 비임신 정상 여성군보다 의미 있게 높은 결과를 보였다(13.7 ± 6.0 vs. 9.8 ± 4.3 , $P=0.001$).

대조군의 정상임신 군에서 임신초기 말초혈액 NK cell의 비율(%)은 12.7 ± 5.4 로 임신 전 수치(9.8 ± 4.3)에 비해 증가하는 경향을 보였으나 통계적인 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 습관성 유산 환자군의 임신초기 수치(15.6 ± 7.4)에 비해서도 낮았으나 그 차이 또한 통계적인 의미를 보이지 않았다(Fig. 3).

3. 습관성 유산 환자군에서 NK cell세포용해 활성도

습관성 유산 환자군에서 임신 전의 NK cell의 세포용해 활성도는 대조군의 비임신 여성군보다 각기 다른 세개의 E:T ratio (50:1, 25:1, 12.5:1)에서 의미 있게 높았으며(42.5 ± 16.3 vs. 29.9 ± 13.8 , $P=0.09$; 31.6 ± 15.0 vs. 19.4 ± 10.1 , $P=0.004$; 20.1 ± 10.9 vs. 12.3 ± 7.5 , $P=0.011$) 임신초기 습관성 유산 환자군의 NK cell 세포용해 활성도는 각각 42.0 ± 6.9 , 30.3 ± 5.8 , 그리고 17.5 ± 3.7 로 감소하였으나, 임신 전

의 수치와 비교하였을 때 NK cell 세포용해 활성도의 감소 정도는 통계학적으로 의미를 갖지는 않았다. 또한 대조군의 정상임신 여성군에서 임신 후 NK cell 세포용해 활성도 또한 임신을 하지 않았을 때보다 감소하는 경향을 보였으나(21.7 ± 13.6 , 16.6 ± 10.1 , 9.9 ± 5.5) 이러한 차이는 통계학적으로 의미를 보이지는 않았다.

반면, 습관성 유산 환자군의 임신초기 NK cell 세포용해 활성도는 대조군의 정상임신 군에서 임신초기 세포용해 활성도와 비교하여 통계적으로 의미 있게 높은 결과를 보였다(50:1, 42.0 ± 6.9 vs. 21.7 ± 13.6 , $P=0.014$; in 25:1, 30.3 ± 5.8 vs. 16.6 ± 10.1 , $P=0.021$; in 12.5:1, 17.5 ± 3.7 vs. 9.9 ± 5.5 , $P=0.023$) (Fig. 4).

4. 습관성 유산 환자 및 정상임신 환자군에서의 산과적 결과 비교

정상임신 환자군 중 25주 이상 임신이 진행된 경우는 전체 7명 중 7명으로 100%의 생존아 분만율(live birth rate)을 보인 반면, 습관성 유산 환자 10명 중 7명에서 임신이 25주 이상 유지되는 결과를 얻었다.

고 찰

습관성 유산은 전체 산모의 약 1% 정도로 보고되고 있으며, 다양한 원인들 중 하나인 면역학적 원인의 중요성이 점차 대두되고 있다[1]. 그러나 이러한 면역학적 요인 중 동종 면역 거부반응에 대한 정확한 진단 방법과 치료에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다.

동종면역거부반응을 유발하는 원인 기전 중 하나인 NK cell은 선천 면역계(innate immune system)의 중요한 요소로서 각종 바이러스, 박테리아와 같은 외부항원들에 대응하여 초기의 면역반응을 유발하는 데 중요한 역할을 하며, 표적세포에 대한 세포살해기능 및 시토카인을 포함한 여러 가지 단백질을 분비하는 기능을 가지고 있다[13,14]. 또한, 말초혈액 자연살해세포(peripheral NK cell)는 정상적으로 혈액내 백혈구의 10%~15% 정도를 차지하며, 자궁내 높은 농도로 나타날 경우 습관성 유산과 깊은 관계가 있으며, 그 기전으로 자궁내 착상 부위에 작용하여 강한 세포독성을 통해 배아세포를 용해하는 것으로 알려져 있다[15].

Kwak 등[6]은 습관성 유산 환자의 임신 전과 임신 후에 CD56⁺CD16⁺ NK cell이 정상군에 비하여 매우 증가되어 있으며, 임신 전 말초혈액 NK 세포의 활성도(NK cell activity)가 증가되어 있다고 보고하였다. 또한 Aoki 등[10]은 임신을 하지 않은 여성에서 NK cell의 수가 증가한 경우, 다음 임신에서 유산될 가능성이 높다고 보고하였으며, 이는 NK cell의 비율이 습관성 유산 환자와 깊은 연관성이 있음을 시사한다고 볼 수 있다[16].

본 연구 결과에서도 습관성 유산 환자군과 정상-가임 대조군 모두에서, 임신 후에 환자의 말초혈액 NK cell의 비율(%)이 증가하는 것으로 나타났다.

임신 중 NK cell의 세포용해 활성도의 변화와 관련하여 Rezaei와 Dabbagh [11]은 습관성 유산 환자에서 임신 중 세포용해 활성도의 증가를 보고한 반면, Vassiliadou와 Bulmer [12]는 임신초기 태아의 소실과 세포용해 활성도와 상관관계가 없음을 보고하여 그 결론에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다. 저자들의 본 연구에서는 NK cell의 세포용해 활성도는 임신을 하지 않았을 때에는 습관성 유산 환자군이 정상임신 여성군보다 높게 나타난 반면, 임신 전과 임신초기를 각각 비교 한 경우 습관성 유산 환자군 및 정상임신 여성군 모두에서 세포용해 활성도의 감소를 볼 수 있었으나 그 수치의 차이는 통계학적 의미는 없었다. 하지만 임신초기의 NK cell의 세포용해 활성도는 습관성 유산 환자군에서 정상 여성군보다 의미 있게 높은 것을 알 수 있어 임신초기의 세포용해 활성도의 정도가 임신의 소실과 연관된다고 결론지을 수 있었다.

한편, 본 연구 대상군의 산과적 결과를 분석한 결과 임신 25주 이상 지속된 생존아 임신율이 정상군에서는 100%로 보였고 습관성 유산의 기왕력이 있는 환자군에서는 70%를 보였으나, 습관성 유산 환자군 모두에서 면역학적 원인 진단 후 prednisolone, low-molecular weight heparin 그리고 intravenous immunoglobulin 등의 면역 억제 치료를 받았으므로 NK cell 비율(%) 및 세포용해 활성도의 증가 자체

가 임신에 미치는 영향에 대한 결과를 도출하기 위한 분석은 불가능하였다.

저자들은 본 연구의 결과에 의해 임신초기에 증가 되었던 NK cell 세포용해 활성도의 지속이 습관성 유산 환자군에서 임신을 유지할 수 없도록 하는 중요한 요인 중 하나일 수 있음을 결론지었으나 임신초기에 다량의 채혈이 요구되는 전향적 연구특성상 대조군의 모집이 쉽지 않음에 기인하여 임신초기 대조군의 환자수가 적은 한계를 가지고 있으며, 향후에 본 연구의 결과를 뒷받침할 수 있는 좀 더 큰 연구집단을 포함하는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- Hannes M, Englert Y, Gotlieb W, Dupont E. Recurrent spontaneous miscarriage. *Rev Med Brux* 1992;13:103-6.
- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:140-6.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-46.
- Marzi M, Vigano A, Trabattini D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996;106:127-33.
- Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, Greco E, Giacomelli R, Cipriani P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:646-51.
- Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:93-9.
- Hussain MJ, Alviggi L, Millward BA, Leslie RD, Pyke DA, Vergani D. Evidence that the reduced number of natural killer cells in type 1 (insulin-dependent) diabetes may be genetically determined. *Diabetologia* 1987;30:907-11.
- Higuchi K, Aoki K, Kimbara T, Hosoi N, Yamamoto T, Okada H. Suppression of natural killer cell activity by monocytes following immunotherapy for recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 1995;33:221-7.
- King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recur-

- rent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25:52-8.
10. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995;345:1340-2.
 11. Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Med Sci Monit* 2002;8:CR607-10.
 12. Vassiliadou N, Bulmer JN. Functional studies of human decidua in spontaneous early pregnancy loss: effect of soluble factors and purified CD56+ lymphocytes on killing of natural killer- and lymphokine-activated killer-sensitive targets. *Biol Reprod* 1998;58:982-7.
 13. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001;22:633-40.
 14. Lanier LL, Le AM, Ding A, Evans EL, Krensky AM, Clayberger C, et al. Expression of Leu-19 (NKH-1) antigen on IL 2-dependent cytotoxic and non-cytotoxic T cell lines. *J Immunol* 1987;138:2019-23.
 15. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996;156:4027-34.
 16. Emmer PM, Veerhoek M, Nelen WL, Steegers EA, Joosten I. Natural killer cell reactivity and HLA-G in recurrent spontaneous abortion. *Transplant Proc* 1999;31:1838-40.

습관성 유산 환자에서 임신1분기의 말초혈액 자연살해세포의 숫자와 세포용해 활성도의 변화에 관한 연구

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

김윤희, 김영주, 정신옥, 차선화, 최민혜, 양광문

목적

본 연구에서 저자들은 정상 여성군과 비교하여, 습관성 유산의 과거력이 있는 환자군에서 임신 전 및 임신초기 자연살해세포의 비율(%)과 그들의 세포용해도의 변화에 대하여 알아보고자 하였다.

연구방법

본 연구는 전향적 연구로 진행하였으며, 습관성 유산 환자 중 자궁기형, 자궁내 유착과 같은 자궁요소를 가진 산모나, 다낭성 난소증후군이나 당뇨와 같은 내분비적 질환이 있는 산모, 염색체 이상, 클라미디아나 유레아 플라즈마 등의 감염이 있는 산모, 항인지질항체증후군, 양성 항-싸이로글로불린 항체 등의 면역학적 요인이 있는 경우를 제외한 습관성 유산 환자 48명과 그 중 임신에 성공한 10명의 환자를 실험군으로 하였으며, 대조군으로 습관성 유산이나 불임의 과거력이 없고, 적어도 한 번 이상의 만삭분만을 경험한 비임신 여성 17명과, 정상임신초기 여성 7명을 대조군으로 하였다. 임신초기 습관성 유산 환자군은 비임신 습관성 유산 환자군을 추적 관찰 후 임신이 성립된 10명의 환자를 대상으로 하였다. 임신한 여성의 경우 임신 5-7주 시기에 말초혈액 자연살해세포의 분획과 세포용해 활성도를 측정하였다. 비임신 습관성 유산군(n=48), 임신에 성공한 습관성 유산군(n=10), 정상 비임신 여성군(n=17), 그리고 정상 초기 임신군(n=7) 간의 말초혈액 자연살해세포의 분획과 세포용해 활성도의 차이를 비교, 분석하였다.

결과

말초혈액 자연살해세포의 비율(%)은 비임신 습관성 유산 환자군이 대조군의 비임신 정상 여성군보다 의미 있게 높은 결과를 보였다. 또한 습관성 유산 환자군에서 임신 전의 자연살해세포의 세포용해 활성도는 대조군의 비임신 여성군보다 의미 있게 높았으며, 임신초기 습관성 유산 환자군의 자연살해세포 세포용해 활성도는 감소하였으나 그 감소 정도는 통계학적으로 의미를 갖지는 않았다. 반면, 습관성 유산 환자군의 임신 초기 자연살해세포 세포용해 활성도는 대조군의 정상 임신군에서 임신초기 시 세포용해 활성도와 비교하여 통계적으로 의미 있게 높은 결과를 보였다.

결론

임신초기에 증가되었던 자연살해세포 세포용해 활성도의 지속이 습관성 유산 환자군에서 임신을 유지할 수 없도록 하는 중요한 요인 중 하나 일 수 있음을 결론지었으나 향후에 본 연구를 뒷받침할 수 있는 자연살해세포의 비율과 세포용해 활성도에 관한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심단어: 습관성 반복 유산, 말초혈액 자연살해세포, 자연살해세포의 세포용해 활성도