



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

원인불명 반복유산에서

면역글로불린 정맥주사의 치료 효과

Efficacy of intravenous immunoglobulin G treatment for
unexplained recurrent pregnancy loss

울산대학교대학원

의학과

김주희

원인불명 반복유산에서
면역글로불린 정맥주사의 치료 효과

지도교수 김 성 훈

이 논문을 의학석사 학위 논문으로 제출함

2021 년 2 월

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

김 주 희

김주희의 의학석사학위 논문을 인준함

심사위원 채 희 동 인

심사위원 김 성 훈 인

심사위원 이 사 라 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2021 년 2 월

국문 요약

서론: 원인불명 반복유산 환자에서 경험적인 면역글로불린 정맥주사 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 사용의 임신유지와 유산방지에 대한 효과를 확인하고자 한다.

연구 대상 및 방법: 1998년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 서울아산병원 산부인과에서 원인불명 반복유산으로 진단받고 IVIG를 투여 받은 총 138명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 자연임신과 보조생식술에 따른 환자의 기본 특성과, 생아출생률과 유산율을 비교하였다. 또한, 혈액검사로 자연살해세포 (natural killer cell, NK cell) 분율을 측정하고 NK cell 분율 12% 기준에 따른 임신의 결과를 분석하였다.

결과: 총 138건 중 임신 1분기 이후 추적관찰이 소실된 2건을 제외하고 임신의 결과가 확인된 136건에서, 전체 생존출생 76% ($n = 103$)로 자연임신과 보조생식술 모두에서 생존출생의 비율이 높았으나, 임신 방법에 따른 생아출생률은 통계적으로 유의하지 않았다 (자연임신 = 76% (70/92), 보조생식술 = 75% (33/44), $p = 0.89$). 생존출생 103명에 대해서 만삭 분만은 90% ($n = 93$)이고 이 중 자연임신의 비율이 72% (67/93)로 유의하게 높았다 ($p = 0.007$). 전체 태어난 신생아 중에 선천 기형은 없었다. NK cell 분율을 측정한 환자는 총 40명이었고, NK cell 분율 12% 이상과 미만에서 모두 생존출생 비율이 높았으며, NK cell 분율과 임신의 결과는 통계적으로 유의하지 않았다 (NK cell \geq 12%; 81% (17/21) vs. 19% (4/21), NK cell < 12%; 63% (12/19) vs. 37% (7/19), $p = 0.21$). IVIG를 1회 투여한 환자를 대조군으로 설정하여 비교 시, NK cell분율 12%이상의 환자군에서, 2회 이상 투여군에서의 생아출생률은 85% (교차비 15.58, 95% 신뢰구간 2.91,

83.45, $p = 0.001$), NK cell분율 12%미만의 환자군에서 2회 이상 투여군에서의
생아출생률은 92.3% (교차비 20.57, 95% 신뢰구간 2.2, 193.8, $p = 0.008$) 였다.

결론: 원인불명 반복유산에서 IVIG투여는 자연임신과 보조생식술에의한 임신 모두에서
생아출생률을 상승시키고, NK cell 분율이 12% 미만에서도 IVIG의 효과가 있을 것이라
조심스럽게 해석할 수 있다.

중심단어: 원인불명 반복유산, 면역글로불린 정맥주사, 자연살해세포, 생아출생률

차례

국문 요약	i
차례	iii
표 목차	iii
서론	1
연구 대상 및 방법	4
1. 연구 대상	4
2. 검사 방법	5
3. 통계적 분석 방법	6
결과	7
1. 자연임신과 보조생식술의 비교	7
2. NK cell 분율과 자가항체	7
3. 산과적 합병증	8
고찰	9
결론	14
참고문헌	15
표	18
영문 요약	22

표 목차

표 1. 환자의 기본 특성	18
표 2. NK cell 분율과 자가항체 유무에 따른 생존출생과 유산의 비교	19
표 3. 산과적 합병증	20
표 4. 환자군과 대조군에서의 IVIG 투약 효과 비교	21

서론

유산은 총 임신의 15%로 흔히 일어나며, 인지하지 못한 생화학적 임신 및 초기 유산까지 고려하면 그 확률은 60%로 더 높아진다¹. 이 중 반복유산의 정의는 시대마다 다르지만, 최근엔 연속된 2회 이상의 유산으로 정의하고, 자궁 밖 임신, 포상기태, 그리고 착상 실패는 정의에 포함하지 않는다^{2,3}. 반복유산은 임신의 1-5%에서 일어나며 임신을 원하는 부부에게 신체적, 정신적으로 부정적인 영향을 미치게 된다⁴. 국내 역학조사에 따르면, 2013년 한해동안 43만건의 임신중 유산이 9만건으로 그 확률이 20%였으며⁵, 반복유산확률을 3%로 가정해 봤을 때, 연간 2700건의 반복유산이 발생한다고 볼 수 있다.

반복유산의 원인으로 다음과 같은 것들이 밝혀졌다. 배아의 염색체 이상은 자연유산의 75%까지 차지할 정도로 많으므로 부모의 염색체 검사가 필요하다⁶. 그 밖에, 자궁의 구조적 기형, 갑상선 질환이나 당뇨 등의 내분비 질환, 혈전성향증, 항인지질항체 증후군 등의 자가면역 질환과도 관계가 있으므로, 반복유산이 있는 환자에서는 해당 원인을 감별하기 위한 충분한 검사와 그에 맞는 치료를 해야 한다⁷. 하지만 이러한 원인들을 제외하고도 반복유산의 원인을 알 수 없는 경우가 40-60%가량 되고, 주로 면역학적 조절장애와 관련 있을 것으로 여겨지며 이에 대한 많은 연구가 진행중이다⁸.

산모-태아의 면역 체계의 불균형은 착상 실패와 유산을 유발한다. 지금까지 알려진 동종면역 계통의 원인으로는, 자연살해 세포 (natural killer cell, NK cell) 분율의 상승⁹, T

도움 세포 (T helper cell)의 불균형¹⁰, 그리고 사이토카인 (cytokine)의 조절장애¹¹ 등이 연구되었다. 또한 자가면역 계통의 원인 중에는 항카디오리핀 항체 (anti-cardiolipin antibody, ACA), 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant, LA) 등이 밝혀졌다^{12,13}.

면역글로불린 정맥주사 (intravenous immunoglobulin, IVIG)는 비특이적인 면역 조절제로서, 1994년도에 반복유산의 치료제로 제시된 이후 많은 연구가 진행되었다. IVIG는 자가면역과 염증질환인 특발혈소판감소자반병, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 그리고 중증근육무력증 등에 치료제로 쓰여왔는데, 반복유산 환자에서 IVIG 투여 시 NK cell 분율이 정상화되고, T helper cell의 불균형이 조절이 된다는 결과가 보고되었으나, 명확한 기전은 자세히 알려진 바 없다¹⁰.

특히 IVIG 투여와 NK cell에 관한 연구가 다수 진행되었다. 1996년에 처음 Beer 등은 반복유산 환자에서 NK cell 분율이 12%이상인 비율이 60%로 많은 것을 확인하였다¹⁴. 이후 진행된 연구들에서 정상 대조군의 NK cell 분율이 12% 미만임을 보였고, NK cell 분율 12% 이상을 환자군으로 설정한 뒤 IVIG 투여에 대한 비교 대조군 연구를 진행했을 때, IVIG 투여 후 NK cell 분율이 감소하고 출생률이 증가했다^{9,15,16}. 또한 반복유산 환자에서 IVIG 투여시, 임신 성공률이 75-90%로 높았다¹⁷⁻²⁰. 반대로, IVIG 투여가 대조군과 비교하여 치료 이득이 없다는 연구들도 있다^{21,22}. 2019년도에 발표된 메타분석 연구에서, 13개의 무작위 비교대조군 연구를 분석한 결과, IVIG의 생아출생률 (live birth rate)에 대한 위험비 (risk ratio, RR)가 1.17 이었으나 유의확률은 0.14로 그 치료효과가

유의하지는 않았다 4.

현재 우리나라는 2017년에 처음으로 건강보험 심사평가원 고시에 반복유산에서 IVIG의 사용 기준이 생겼으며, NK cell 분율이 12% 이상인 반복유산 환자에서만 IVIG 사용을 할 수 있게 되었다. 반복유산 여성에서 IVIG 투여 효과에 대한 연구결과가 연구간 차이가 있으며, 현재까지 IVIG 사용에 대한 정해진 국내외 가이드라인은 없다. 또한 NK cell 분율 12% 미만인 반복유산 환자에서 투여했을 때의 효과에 관한 연구는 없는 상황이고, 대부분의 연구가 체외수정 시술 환자를 대상으로 하고 있다. 그러므로 이 논문의 목적은, 원인불명 반복유산 환자들에서 경험적인 IVIG사용의 임신유지와 유산방지 효과에 대한 결과를 확인하고, NK cell 분율에 따른 생아출생률을 비교해 보고자 한다.

연구 대상 및 방법

1) 연구 대상

1998년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 서울아산병원 산부인과에서 반복유산으로 진단받고 IMG를 투여 받은 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 제외기준으로는 반복유산의 원인이 되는 1) 환자나 배우자 중 한 명이 유전적 결함이 있는 경우, 2) 자궁의 구조적 기형, 3) 내분비 장애로 설정하고, 또한 반복유산의 진단 기준에 맞지 않는 4) 자궁 밖 임신, 5) 착상 실패, 그리고 투여 효과를 알 수 없는 6) IMG를 1회만 투여한 경우도 제외기준에 포함하였다. 반복유산으로 진단받고 IMG를 투여받은 총 289건 중 151건이 선정기준에 맞지 않아 제외되었고, 총 138건이 연구에 참여되었다. 제외된 원인 중 IMG를 1회만 투여한 경우가 109건으로 가장 많았고, 이 중 101건이 착상에 실패하여 투여를 중단한 경우였다.

IMG 투여는 혈중 사람융모생식샘자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG) 정량검사에서 양성 확인 시, 초음파로 자궁 내 임신 낭 확인 시, 보조생식술의 경우 배아이식 날부터 투여를 시작하였고, 임신 일삼분기 말에서 이삼분기 초까지 2주간격 10g을 투여하는 방법, 또는 1주간격 0.2 g/kg을 투여하는 방법이 사용되었다. 의사마다 투여 방법이 다르므로 본 연구에서는 IMG의 총 투여량을 조사하였다. 임신의 방법으로 자연임신 (natural conception) 외에 인공수정, 체외수정, 동결 배아 이식은 모두 보조생식술 (assisted reproductive technology, ART)로 정의하였다. 임신의 결과는

생존출생과 유산으로 구분하였다. 생존출생 중 단태아와 다태아 임신 모두 임신 37주 이상을 만삭아, 이전을 조산아로 정의하였다. 추적관찰이 소실된 12명의 환자에 대해서는 전화로 연구 설명 후 동의를 얻어 출산 여부와 출산 주수, 정상 생존출생의 출산 여부, 그리고 임신 시 임신과 관련된 합병증 여부를 확인하였다. 총 12명 모두 임신 1~2분기까지는 정상 태아 초음파 확인하였다. 이 중 10명의 환자가 전화통화로 출산 여부를 확인할 수 있었고, 오직 2명의 환자만 정보를 알 수 없었으며 모두 보조생식술 군이었다.

본 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회 (institutional review board, IRB)의 승인을 받았다 (2020-0459).

2) 검사 방법

NK cell 측정은 반복유산을 진단받고 IMG 투여를 이용한 자연임신 시도 전이나, 보조생식술의 경우 과배란유도 투약 주사 전의 환자를 대상으로 하였다. 말초정맥혈액을 채취하여 림프구 표면 항원에 대한 단세포군 항체를 이용하여 면역형광법 (FACSCantoll, Becton-Dickinson, USA)으로 항원 양성세포를 감별하여 NK cell 분율을 측정하였다. 이 때 사용한 시약은, CD3-fluorescein isothiocyanate (FITC), CD16-phycoerythrin (PE), CD56-PE, 그리고 CD45-allophycocyanin (APC)를 사용하였다. NK cell 분율은 CD3/CD16+CD56 튜브에서 CD3가 음성이고 CD16과 CD56가 양성인 세포의 백분율로 나타내었다.

면역학적 질환을 감별하기 위한 검사로서 다음의 다섯가지 자가항체에 대한 검사를

시행하였다. 1) 응고검사를 사용하여 LA를 측정하였고, dRVVT (dilute Russell's viper venom test)와 실리카응고시간 (silia clotting time, SCT) 두 가지 방법의 검사를 시행하였다. 환자 검체와 정상인의 응고 시간의 비가 dRVVT에서 1.14 이상일 때와, SCT에서 1.22 이상일 때를 양성으로 판단하였다. 2) 효소면역법으로 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) ACA를 측정하여 면역글로불린 G 항체와 면역글로불린 M 항체가 모두 21 U/mL 이상일 경우를 양성으로 정의, 3) 간접면역형광법을 이용한 항핵항체 (antinuclear antibody, ANA) 검사로, 혈청희석액 1:40 이상일 경우 양성으로 정의, 4) 방사선면역법 (radioimmunoassay, RIA)을 이용하여 항갑상선 과산화효소 항체(anti-thyroid peroxidase antibody, anti-TPO Ab)검사 결과 60 U/mL 이상일때 양성, 그리고 5) 같은 검사법을 이용하여 항갑상샘글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody, Anti-Tg Ab)검사 결과 60 U/mL이상일 때 양성으로 정의하였다. 다섯가지 검사의 항체가 모두 음성인 경우를 자가항체 음성, 하나라도 양성인 경우 자가항체 양성군으로 정의하였다.

3) 통계적 분석 방법

SPSS 21.0 프로그램 (IBM, Ehningen, Germany)을 이용하여 T 검정, 카이제곱 검정으로 두 군의 차이를 비교하고, 또한 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하여 교차비 (Odds ratio, OR)를 구하였다. P-value는 0.05 이하를 의미 있는 구간으로 설정하여 95% 신뢰도를 기준으로 검정하였다.

결과

1) 자연임신과 보조생식술의 비교

총 138건의 치료군 중 자연임신 67% ($n = 92$), 보조생식술은 33% ($n = 46$)로 자연임신이 2배 많았다. 환자의 평균 나이는 33.7 ± 4.4 세, 이전 유산 횟수는 3.26 ± 1.45 건, 그리고 IVIG 총 투여량은 56.6 ± 31.4 g으로 자연임신과 보조생식술 두 군에서 유의한 차이는 없었다 ($p > 0.05$) (표 1).

임신의 결과는 총 136건에서 확인되었는데, 전체 생존출생 76% ($n = 103$), 유산 24% ($n = 33$)로 생존출생 비율이 3배 이상 많았다. 자연임신군과 보조생식술군 모두에서 생존출생의 비율이 높았으나, 임신 방법에 따른 생아출생률은 통계적으로 유의하지 않았다 (natural = 76% (70/92), ART = 75% (33/44), $p = 0.89$). 생존출생 103건 중 만삭 분만 90% ($n = 93$), 조산 10% ($n = 10$)로 만삭 분만이 9배 이상 많았고, 자연임신군과 보조생식술군 모두에서 만삭분만의 비율이 높았다 (natural = 96% (67/70), ART = 79% (15/33)). 만삭 분만 중 자연임신의 비율은 72% (67/93), 조산 중 보조생식술의 비율은 70% (7/10)으로 임신의 방법과 만삭, 조산의 여부는 통계적으로 유의하였다 ($p = 0.007$). 조산 10건 중 5건이 다태아 임신으로 모두 보조생식술로 임신하였다. 전체 태어난 신생아 중에 선천 기형은 없었다 (표 1).

2) NK cell 분율과 자가항체

임신의 결과가 확인된 136건에서 NK cell 분율과 자가항체 유무에 따른 생아출생률과 유산율을 비교한 결과는 표 2에 기술하였다. NK cell 분율을 확인한 환자는 총 40명이었고, NK cell 분율 12% 이상과 미만에서 모두 생존출생 비율이 높았으며, NK cell 분율과 임신의 결과는 통계적으로 유의하지 않았다 (NK cell \geq 12%; 81% (17/21) vs. 19% (4/21), NK cell < 12%; 63% (12/19) vs. 37% (7/19), $p = 0.21$).

자가항체를 측정한 환자는 총 76명이었고, 자가항체가 모두 음성인 경우는 53명, 하나라도 양성인 경우는 23명이었다. 두 군에서 모두 생존출생 비율이 높았으나, 자가항체 유무와 임신의 결과는 통계적으로 유의하지 않았다 (항체 음성; 75% vs. 25%, 항체 양성; 70% vs. 30%, $p = 0.59$).

3) 산과적 합병증

투여한 모든 환자 중 산과적 합병증이 없는 경우 81% ($n = 110$), 있는 경우는 19% ($n = 26$) 이었다. 이 중 조기진통 (preterm labor, PTL)이 10건으로 가장 많았고, 다음으로 만삭 전 조기 양막파수 (preterm premature rupture of membranes, PPRM)가 5건, 자궁내 태아사망 (fetal death in utero, FDIU)이 3건이었다. 그 밖에 자궁경관 무력증 (incompetent internal Os of cervix, IIOC)과 용모양막염 (chorioamnionitis) 각 2건, 나머지는 모두 각 1건씩으로 임신성 급성 지방간 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP), 임신성 고혈압 (pregnancy-induced hypertension, PIH), 전치태반 (placenta previa totalis, PPT), 그리고 양막 하 혈종 (subamniotic hematoma) 이었다 (표 3).

고찰

지금까지 반복유산에서의 IVIG 투여 효과에 관한 대부분의 기존 연구들은 자연임신과 보조생식술의 구분이 없거나, 일부 연구에서는 자연임신이나 보조생식술 중 한 군의 환자군만을 대상으로 이루어졌다. 그러므로 본 연구는 자연임신과 보조생식술에서의 생아출생률에 대한 IVIG 투여 결과를 비교한 첫번째 논문이다. 본 연구 결과, 생아출생률은 76%로 임신의 방법과는 관계가 없었고, 만삭 분만의 비율은 90%로 높았으나, 이 중 자연임신의 비율이 유의하게 높았다. 또한, IVIG 투여 시 NK cell 분율 12% 이상과 미만에서 모두 생존출생이 유산보다 높았다.

초기 IVIG의 투여 효과가 제시된 90년대 논문에서는 자연임신 환자들을 대상으로 하였는데, 이 중 IVIG의 긍정적인 투여 효과가 있었던 연구에서는 생아출생률이 62 - 74% 로 ^{23,24}, 본 연구에서의 자연임신시 생아출생률이 비슷하거나 높았다. 그런데 그 이후 보고된 반복적인 체외수정 실패를 겪는 환자에서의 IVIG 투여 연구는, 낮게는 12%로 치료 효과가 없다고 보고한 논문뿐 아니라 ($P = 0.52$), 높게는 82.5%까지의 높은 치료효과를 보여주는 등 그 결과가 상이하였다 ^{4,15,25}. 본 연구에서 보조생식술의 생아출생률은 76%로 높았고, 추적관찰이 소실된 보조생식술 환자 2명 모두 임신 이삼분기 까지의 정밀초음파가 정상이었던 점을 고려하면, 생아출생률이 조금 더 올라갈 것으로 여겨진다. 하지만 체외수정시술 뿐만 아니라 인공수정, 배아동결이식을 모두 포함한 보조생식술을 연구했으므로, 기존 체외수정 시술 환자만을 대상으로 한 연구와는

결과에 차이가 있을 수 있다. 또한, 이전 연구에서 80명의 환자 중 만삭 분만이 약 80%였던 결과와 비교하여²⁰, 더 많은수의 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 만삭 분만이 90%로 높았다. 조산은 10%였으나, 조산 10건 중 5건이 쌍태아 임신으로 두 태아 모두 생존하였고, 전체 태어난 신생아 중에 선천 기형은 없었다.

본 연구에서의 IVIG는 투여 용량은 1~2주 간격으로 10g 혹은 1주간격 0.2 g/kg로서 저용량 방법을 사용하였다. 현재까지 IVIG에 대한 정해진 투여 프로토콜이 없다. 대규모 메타분석 연구에 따르면, 다수의 연구들이 0.4 g/kg로 2~3주 간격으로 투여하는 방법을 쓰지만, 적게는 0.2 g/kg로 한달간격 투여하는 방법과, 많게는 0.8 g/kg로 일주일 간격 투여하는 방법까지 연구마다 투여 용량과 방법이 다양하며, 84g 투여를 기준으로 저용량 군과 고용량 군으로 비교 시, 유산에 대한 상대 위험도의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다 (risk ratio, RR: 1.19 vs. 0.85, $p = 0.17$)^{4,26,27}. 참고로 한국의 대한생식의학회에 따르면 0.4 g/kg를 3~4주간격으로 임신 초기부터 시작하여 투여 종료 시점은 환자의 임상 양상에 맞춰서 개별적으로 판단하거나 임신 14주까지 하도록 권고되고 있다²⁸. 저용량 투여 연구 중 Stricker 등에 따르면, 0.2 g/kg를 임신 시도 2주 이내 투여 시작하여 한달 간격으로 투여한 결과, 30대 이상의 환자에서 자가항체 양성 등의 자가면역 이상이 있을 때, 생아출생률이 각각 75% (임신 10-12주까지 투여 시), 95% (임신 26-30주까지 투여 시)로 높았다¹⁸. 본 연구에서도 저용량 IVIG를 사용하였을 때 (평균 56.6 ± 31.4 g), 자연임신과 보조생식술 두 군에서 모두 높은 생아출생률을 보였다. 하지만 투여를 하지 않은 군과 비교하지 않았으므로, 저용량의 투여 효과에 관해서는

추가 연구가 필요하겠다.

본 연구에서는 40명만이 NK cell분율을 측정했고, NK cell분율 12% 미만에서도 생존출생 비율이 63%로 높았다. NK cell분율 12% 기준과 임신의 결과 사이에는 통계적 유의성이 없었으므로 ($P = 0.21$), IVIG가 NK cell분율 12% 미만일 때도 치료효과가 있을 것이라 조심스럽게 예상할 수 있겠다. 하지만, 환자수가 적으며, IVIG를 투여하지 않은 대조군이 없으므로 해석에 제한점이 있다. 자가항체 유무와 임신의 결과도 통계적으로 유의하지 않았는데 ($p = 0.59$), 본 연구에서 대부분의 환자에게 저용량 아스피린을 투여하였고, APA와 ANA양성인 일부 환자들에서 저분자량 헤파린 (low-molecular-weight heparin, LMWH)을 투여하였으므로, IVIG만의 효과에 대해서는 알 수 없었다^{13,29}.

임신 시 IVIG 사용은 경험적으로 태아에 대한 심각한 부작용이 적다고 알려져 있지만 연구마다 부작용에 대한 범위가 달라 결과가 조금씩 다르다. Stricker 등의 연구에 따르면 조기진통이 8% (2/24)¹⁸, 본 연구에서는 7% (10/136)로 조금 더 낮았고, 이 중 3건이 조기진통은 있었으나 결국 만삭분만을 하였고, 5건은 쌍태아 임신으로 모두 임신 35주 5일에서 36주 3일 사이에 분만을 한 점을 고려하면, 조기진통의 비율은 더 낮아질 것으로 생각된다. 또한 만삭 전 조기 양막파수가 5건이었으나 이 중 4건이 생존출생, 자궁경관 무력증 2건 모두 임신 이삼분기에 맥도날드 수술 (McDonald operation)후 만삭 분만, 나머지 임신성 급성 지방간, 임신성 고혈압, 전치태반 각 1건 모두 생존출생인 점으로 미루어 보아, IVIG 투여가 임신에 미치는 부정적인 결과는 적을 것으로 생각된다. 그 외의 투여와 관련된 직접적인 부작용은 관찰되지 않았다.

요약하면, 본 연구는 대규모 환자를 대상으로 IVIG 투여 군에서 자연임신과 보조생식술을 결과를 비교한 첫번째 연구이며, NK cell 분율이 12% 미만에서도 IVIG의 효과가 있을 것이란 가능성을 제시하고 있다. 하지만, 후향적 연구라는 점, 모든 환자군에서 면역검사를 하지 않은 점, 그리고 IVIG를 투여하지 않은 대조군에 대한 비교가 없었으므로 IVIG의 단독 투여 효과에 대해 결론을 내릴 수 없다는 점에서 제한점이 있다.

이를 보완하기 위해 추가 연구로, 연구 설계 시 투여의 효과를 알 수 없어 제외했던 IVIG 1회 투여 군을 대조군으로 설정하고 ($n = 92$), 본 연구 대상자인 2회 이상 투여한 군을 실험군 ($n = 136$)으로 나누어 비교하였다 (표 4). IVIG 2회 이상 투여한 군에서 생아 출생률이 94.5%로, IVIG의 출생률에 대한 교차비가 44.74 (95% 신뢰구간 17.9, 111.8, $p = 0.001$)였다. 총 228명의 환자 중 67명이 NK cell 분율을 측정하였다. NK cell 분율 12%이상의 환자군에서, IVIG 2회 이상 투여군에서의 생아출생률은 85% (OR 15.58, 95% 신뢰구간 2.91, 83.45, $p = 0.001$), NK cell 분율 12%미만의 환자군에서 IVIG 2회 이상 투여군에서의 생아출생률은 92.3% (OR 20.57, 95% 신뢰구간 2.2, 193.8, $p = 0.008$)였다. 이는 반복유산 환자에게 긍정적인 IVIG 투여 효과의 가능성을 고려해 볼 수 있으며, NK cell 분율이 12%미만인 원인불명 반복유산 환자에게서도 IVIG의 투여 효과에 대한 긍정적인 결과로 생각된다. 하지만 대조군으로 설정한 환자군의 정확한 배제기준을 적용하지 못했으므로, 해석에 매우 제한적이다.

높은 NK cell 분율이 반복유산과 밀접한 관련이 있다는 것은 지금까지 많이

연구되었으나, NK cell의 측정이 출생률의 예측에 적절한 지표인지에 대해서는 논란이 있다. Tang 등이 연구한 메타분석에 따르면, 원인불명 반복유산에서의 유산율, 착상 실패, 그리고 보조생식술 후의 유산율에 대한 NK cell 지표의 예측도가 유의하지 않음을 보고하였다³⁰. 그러므로 원인불명 반복유산 환자에서 NK cell 분율 12% 기준으로 IVIG 투여 여부를 결정하는 것은 더 많은 근거가 필요하겠다.

결론

원인불명 반복유산에서 IVIG투여는 자연임신과 보조생식술에 의한 임신 모두에서
생아출생률을 상승시키고, NK cell분율이 12% 미만에서도 IVIG의 효과가 있을 것이라
조심스럽게 해석할 수 있겠다.

참고문헌

1. Ford, H.B. and D.J. Schust, *Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy*. Rev Obstet Gynecol, 2009. 2(2): p. 76-83.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, a.a.o., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2020. 113(3): p. 533-535.
3. RPL, E.G.G.o., et al., *ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss*. Hum Reprod Open, 2018. 2018(2): p. hoy004.
4. Christiansen, O.B., et al., *Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update*. J Reprod Immunol, 2019. 133: p. 37-42.
5. Park, C., et al., *Prevalence of abortion and adverse pregnancy outcomes among working women in Korea: A cross-sectional study*. PLoS One, 2017. 12(8): p. e0182341.
6. Philipp, T., *Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies*. Human Reproduction, 2003. 18(8): p. 1724-1732.
7. Achilli, C., et al., *The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2018. 110(6): p. 1089-1100.
8. Hou, Y., et al., *The optimal timing of immunotherapy may improve pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss: A perspective follow-up study in northeastern China*. Am J Reprod Immunol, 2020. 83(4): p. e13225.
9. Ramos-Medina, R., et al., *Experience in IVIg therapy for selected women with recurrent reproductive failure and NK cell expansion*. Am J Reprod Immunol, 2014. 71(5): p. 458-66.
10. Han, A.R. and S.K. Lee, *Immune modulation of i.v. immunoglobulin in women with reproductive failure*. Reprod Med Biol, 2018. 17(2): p. 115-124.
11. Saini, V., et al., *Cytokines in recurrent pregnancy loss*. Clin Chim Acta, 2011. 412(9-

- 10): p. 702-8.
12. Moncayo, R., et al., *Serum levels of anticardiolipin antibodies are pathologically increased after active immunization of patients with recurrent spontaneous abortion**Presented at the Workshop on Recurrent Spontaneous Abortion at the 21st German Human Leucocyte Antigen-Typing Meeting, Vienna, Austria, November 2 to 4, 1989.* *Fertility and Sterility*, 1990. 54(4): p. 619-623.
 13. Dolitzky, M., et al., *A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages.* *Fertil Steril*, 2006. 86(2): p. 362-6.
 14. Beer, A.E., J.Y. Kwak, and J.E. Ruiz, *Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles.* *Am J Reprod Immunol*, 1996. 35(4): p. 376-82.
 15. Moraru, M., et al., *Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells.* *Am J Reprod Immunol*, 2012. 68(1): p. 75-84.
 16. Coulam, C.B. and C. Goodman, *Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells.* *Early Pregnancy*, 2000. 4(2): p. 90-8.
 17. Perricone, R., et al., *High levels of peripheral blood NK cells in women suffering from recurrent spontaneous abortion are reverted from high-dose intravenous immunoglobulins.* *Am J Reprod Immunol*, 2006. 55(3): p. 232-9.
 18. Stricker, R.B., et al., *Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin.* *Fertil Steril*, 2000. 73(3): p. 536-40.
 19. Li, J., et al., *Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis.* *Am J Reprod Immunol*, 2013. 70(6): p. 434-47.
 20. Triggianese, P., et al., *Reproductive outcomes 20 years after the intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent pregnancy losses.* *Am J Reprod Immunol*, 2020. 83(4): p. e13224.
 21. Stephenson, M.D., et al., *Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary*

- recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial.* Hum Reprod, 2010. 25(9): p. 2203-9.
22. Christiansen, O.B., et al., *Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* BJOG, 2015. 122(4): p. 500-8.
 23. Coulam, C.B., et al., *Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss.* Am J Reprod Immunol, 1995. 34(6): p. 333-7.
 24. *Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. The German RSA/IVIG Group.* Br J Obstet Gynaecol, 1994. 101(12): p. 1072-7.
 25. Stephenson, M.D. and M.R. Fluker, *Treatment of repeated unexplained in vitro fertilization failure with intravenous immunoglobulin: a randomized, placebo-controlled Canadian trial.* Fertil Steril, 2000. 74(6): p. 1108-13.
 26. Egerup, P., et al., *The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data.* PLoS One, 2015. 10(10): p. e0141588.
 27. Wang, S.W., et al., *The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis.* Reprod Biomed Online, 2016. 33(6): p. 720-736.
 28. Sung, N., et al., *Intravenous immunoglobulin G in women with reproductive failure: The Korean Society for Reproductive Immunology practice guidelines.* Clin Exp Reprod Med, 2017. 44(1): p. 1-7.
 29. Bruno, V., et al., *Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study.* BMC Pregnancy Childbirth, 2020. 20(1): p. 44.
 30. Tang, A.W., Z. Alfirevic, and S. Quenby, *Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review.* Hum Reprod, 2011. 26(8): p. 1971-80.

표 1. 환자의 기본 특성

	Total n = 138	Natural n = 92 (67%)	ART n = 46 (33%)	P value
Age (years, mean ± SD)	33.7 ± 4.4	33.3 ± 4.5	34.5 ± 4.2	0.13
Previous miscarriage (n, mean ± SD)	3.26 ± 1.45	3.33 ± 1.4	3.13 ± 1.5	0.46
Total dosage of IVIG (g, mean ± SD)	56.6 ± 31.4	54.6 ± 27.1	60.7 ± 38.6	0.34
Birth outcome	n = 136	n = 92	n = 44	
Miscarriage, n (%)	33 (24%)	22 (24%)	11 (25%)	0.89
Live birth, n (%)	103 (76%)	70 (76%)	33 (75%)	
Live birth outcome	n = 103	n = 70	n = 33	
At Term delivery, n (%)	93 (90%)	67 (96%)	26 (79%)	0.007*
Multiple pregnancy, n	2	1	1	
Preterm delivery, n (%)	10 (10%)	3 (4%)	7 (21%)	0.007*
Multiple pregnancy, n	5	0	5	

* $p < 0.05$

약자: SD, standard deviation; ART, assisted reproductive technology; IVIG, Intravenous Immunoglobulin

표 2. NK cell 분율과 자가항체 유무에 따른 생존출생과 유산의 비교

	Total	Live birth	Miscarriage	<i>P</i> value
NK cell	n = 40	n = 29	n = 11	
≥12%, n (%)	n = 21	17 (81%)	4 (19%)	0.21
<12%, n (%)	n = 19	12 (63%)	7 (37%)	
Autoantibody	n = 76	n = 56	n = 20	
Negative, n (%)	n = 53	40 (75%)	13 (25%)	0.59
Positive, n (%)	n = 23	16 (70%)	7 (30%)	

약자: NK cell, natural killer cell

표 3. 산과적 합병증

Total (n)	136
None, n (%)	110 (81%)
Obstetric problems, n (%)	26 (19%)
AFLP	1
Chorioamnionitis	2
FDIU	3
IIOC	2
PIH	1
PPROM	5
PPT	1
PTL	10
Subamniotic hematoma	1

약자: AFLP, acute fatty liver of pregnancy; FDIU, fetal death in utero; IIOC, incompetent internal Os of cervix; PIH, pregnancy-induced hypertension; PPROM, preterm premature rupture of membranes; PPT, placenta previa totalis; PTL, preterm labor

표 4. 환자군과 대조군에서의 IVIG 투약 효과 비교

	IVIG (more than one dose)	Control (a single dose)	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Total				
Live birth, n (%)	103 (94.5%)	6 (5.5%)	44.74	0.001*
Miscarriage, n (%)	33 (27.7%)	86 (72.3%)	(17.9, 111.8)	
NK cell ≥12%				
Live birth, n (%)	17 (85%)	3 (15%)	15.58	0.001*
Miscarriage, n (%)	4 (26.7%)	11 (73.3%)	(2.9, 83.5)	
NK cell <12%				
Live birth, n (%)	12 (92.3%)	1 (7.7%)	20.57	0.008*
Miscarriage, n (%)	7 (36.8%)	12 (63.2%)	(2.2, 193.8)	

* $p < 0.05$

약자: IVIG, Intravenous Immunoglobulin; OR, odds ratio; CI, confidence interval, NK cell, natural killer cell

영문 요약

Objectives: To evaluate the clinical efficacy of intravenous immunoglobulin G (IVIG) in women with unexplained recurrent pregnancy loss.

Materials and methods: Medical records of 138 cases of unexplained recurrent pregnancy loss and treated with IVIG at Asan Medical Center from January 1998 to December 2018 were retrospectively analyzed. We compared the characteristics and pregnancy outcomes such as live birth rate and miscarriage rate in natural and assisted reproductive technologies (ART) pregnancies. Additionally, pregnancy outcome according to the percentage of natural killer (NK) cells in patients was analyzed.

Results: Two out of a total of 138 patients have lost their follow-up observations since the first trimester of pregnancy. The live birth rate was 76% (n = 103), and there was a high live birth rate in both natural conception and ART groups; however, the difference was not significant (Natural = 76% (70/92), ART = 75% (33/44), $p = 0.89$). For 103 live births, 90% of patients (n = 93) had full-term delivery, of whom 72% (67/93) had a significantly higher rate of natural pregnancy ($p = 0.007$). There was no congenital malformation among newborn babies. Percentage of NK cells was determined for 40 patients; there was no significant association between the NK cell level being above or below the 12% criterion and live birth rate (NK cell \geq 12%: 81% (17/21) vs. 19% (4/21), NK cell < 12%: 63% (12/19) vs. 37% (7/19), $p = 0.21$). When comparing the treatment group (more than one IVIG dose) with control group (a single dose), the live birth rate

was 85% in the treatment group with NK cell \geq 12% (Odds ratio, OR 15.58, 95% Confidence interval, CI 2.91, 83.45, $p = 0.001$) and 92.3% in that with NK cell $<$ 12% (OR 20.57, 95% CI 2.2, 193.8, $p = 0.008$).

Conclusions: IVIG showed good outcomes for treating unexplained recurrent pregnancy loss in both natural conception and those assisted by ART. Moreover, the treatment was effective regardless of the percentage of NK cells.

Keywords: recurrent pregnancy loss, IVIG, NK cell, live birth