

동종면역에 의한 임신초기습관성류산의 치료

김승국, 박승일

위대한 수령 김일성 동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《...어린이와 어머니들의 건강을 철저히 보호하여야 하겠습니다. 유아를 건전하게 발육시켜 그 사망률을 낮추며 임신부와 산모들을 특별히 보호하며 아이를 많이 낳은 어머니들을 사회적으로 존경하고 보살펴주는것이 중요합니다.》(《김일성전집》 제14권 197페이지)

임신초기습관성류산은 임신 12주 이전에 편속하여 2~3번이상 거의 같은 임신시기에 류산이 반복되는것을 말한다[2]. 전체 임신의 10~15%가 자연류산이라면 습관성류산은 전체 임신의 1~5%를 차지한다.[7] 그리고 2~3번 류산이후의 임신이 류산될 확률은 26.2~60%이다.[3, 9]

면역학적으로 볼 때 습관성류산은 이식항원으로서의 태아 및 용모와 모체면역계사에 일어나는 면역응답의 이상인 동종면역이상으로 생긴다. 반동종이식편이라고 볼수 있는 태아를 임신하면 어머니에게서 특이한 면역학적임신유지물림새가 동작하여 태아를 보호하기 위한 차단항체(blocking antibody)가 형성되는데 이 항체는 어머니의 림파구표면에 있는 항원접수체와 결합할수도 있고 영양아세포와도 결합하여 어머니와 태아사이에 면역학적인식과 면역반응을 차단한다. 동종면역이상에 의한 습관성류산때에는 태아에 대한 인식이 잘 안되어 면역학적임신유지물림새가 잘 동원되지 않아 태아가 거절되고 류산이 반복된다.[14]

정상임신때에는 사람백혈구항원(HLA)의 일치률이 낮으며 임신초기습관성류산임신부에서는 부부의 HLA-II 부류항원의 일치률이 높다고 한다.[6]

임신 12주 이전의 정상임신부와 임신초기습관성류산임신부들에게서는 부부림파구혼합반응억제효과(Mixed Lymphocytes Reaction-Blocking Effect, MLR-BE)에서의 뚜렷한 차이가 있다고 한다. 즉 습관성류산임신부에서는 MLR-BE가 정상임신부보다 뚜렷하게 낮았다.[12]

정상초임신부에서는 세포독성지수(Cytotoxic Index, CI)가 20%, 다산부들에서의 CI가 50%였지만 습관성류산임신부들에서는 거의 없거나 낮다.[4]

여러 연구자들은 임신초기습관성류산때 말초피자연살상(Natural Killer, NK)세포활성이 높으면 류산될 위험성이 높으므로 임신초기습관성류산의 진단과 경과관찰에 NK세포의 비활성과 활성을 측정하는것이 합리적이며 NK세포기능을 조절하는 면역치료가 기대되는 치료방법이라고 제기하였다.[8]

1980년대에 처음으로 임신초기습관성류산임신부를 림파구나 백혈구를 리용하여 치료할 때 임신유지효과를 높일수 있다는 연구결과들이 발표[5, 10]되였다.

동종면역치료에 리용되는 면역원들에는 여러가지가 있으나 림상실천에서 널리 쓰이는 것은 남편림파구와 제3자의 림파구이다.

연구자료에 의하면 치료성공률은 남편림파구주입때 84.2%, 제3자림파구주입때 89.5%로서 둘사이에 뚜렷한 차이가 없었으며 남편 또는 제3자의 단핵구도 면역원으로 쓸수

있다.[11]

임신초기습관성류산환자를 면역치료하면 Th₁ 및 Th₂세포가 분비하는 씨토카인의 균형을 변화시켜 어머니면역계의 공격으로부터 태아를 보호하는 차단항체가 만들어져 류산이 방지된다.[13]

대상과 방법

1) 연구대상

우리는 1993년 5월부터 2013년 12월까지 평양산원에 래원한 임신초기(임신 5~13주) 습관성류산임신부 354례를 대상으로 하였으며 임신 6~12주사이의 정상임신부 103례를 대조조로 하였다.(부부나 태아의 염색체이상, 자궁형태이상, 내분비질환, 감염증, 자기면역질환들은 연구대상에서 제외하였다.)

2) 연구방법

몇가지 면역지표들의 검사방법 동종면역치료전에 태아의 생사를 확인하고 모든 검사를 진행하였다.

부부의 백혈구항원(HLA)검사 남편과 임신초기습관성류산임신부의 주정맥에서 피를 뽑아 미량림파구세포독성검사방법[1]으로 반응시켜 평가하였다.

부부림파구혼합반응억제효과(MLR-BE)검사와 그 계산 임신초기습관성류산임신부와 남편의 주정맥에서 무균적으로 피를 뽑아 동종림파구혼합배양방법[1]으로 혼합배양한 다음 MLR-BE 값(%)을 아래의 공식에 대입하여 계산하였다.

$$MLR-BE = \left(1 - \frac{\text{검사혈청배양에서 평균유약화률}}{\text{대조혈청배양에서 평균유약화률}} \right) \times 100$$

항남편림파구세포독성검사와 그 계산 임신초기습관성류산임신부와 남편의 주정맥에서 무균적으로 피를 뽑아 림파구세포독성검사방법[1]으로 안해의 혈청속에 있는 항남편림파구세포독성항체에 의하여 남편림파구가 얼마나 사멸되었는가(CI, %)를 아래의 공식에 대입하여 계산하였다.

$$CI = \frac{\text{검사조평균사멸세포율} - \text{음성대조평균사멸세포율}}{100 - \text{음성대조평균사멸세포율}} \times 100$$

말초피 NK세포비율의 검사[2] 여러가지 동종면역원들을 주입하기 전에 태아의 생사를 확인하고 임신초기습관성류산임신부에서 말초피 1mL를 항응고제가 들어있는 시험관에 무균적으로 뽑아 류동세포광도측정계(《FACS Calibur》)로 전체 림파구중 NK세포의 비율(%)을 검사하였다.

말초피 NK세포활성의 검사[2] 여러가지 동종면역원들을 주입하기 전에 임신초기습관성류산임신부의 말초피 2~3mL를 헤파린으로 처리한 시험관에 받아 소아마비바이러스감작혈구를 파괴하는 정도를 흡광도법으로 측정하고 다음의 공식으로 NK세포활성(%)을 계산하여 평가하였다.

$$NK\text{세포활성} = \frac{\text{시험구흡광도} - \text{최소흡광도}}{\text{최대흡광도} - \text{최소흡광도}} \times 100$$

임신초기습관성류산때 동종면역치료방법 먼저 남편 및 제3자(어른)의 HBs항원과 감염증이

없다는것을 확인하고 멸균건조시킨 시험관에 1 200U의 헤파린을 넣고 남편 및 제3자(어른) 피를 각각 40mL씩 무균적으로 뽑은 다음 무폐놀헨스액(pH 7.2)으로 2배 희석한다. 다음 비중이 1.077인 베로그라핀용액 9mL가 들어있는 원침관에 조심히 중첩시키고 2 000r/min속도로 20~30min동안 원침한 다음 림파구층을 조심히 따내어 다른 원침관에 옮기고 헨스액으로 3회 원심세척(2 000r/min에서 10min씩)하여 분리한 림파구침사에 생리적식염수 2mL를 넣고 잘 혼합하여 남편 또는 제3자(어른)림파구부유액을 만들었다.

면역치료전에 초음파단층검사로 태아의 생사를 확인한 다음 위에서 준비한 남편림파구, 제3자(어른)림파구, 태줄피백혈구들을 각각 면역원으로 하여 임신초기습관성류산임신부의 랑측전박피내 여러(3~5)곳에 주입하였다.

결과 및 논의

1) 임신초기습관성류산임신부들에게서 부부사이 HLA일치를

임신초기습관성류산임신부들에게서 부부사이 HLA- I 부류와 HLA- II 부류일치를 검사하여 분석한 결과는 표 1과 같다.

표 1. 부부사이 HLA일치

구분	HLA- I 부류						HLA- II 부류			
	HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DR		HLA-DQ	
	습관성류산임신부	정상임신부	1	2	1	2	1	2	1	2
례수	35	34	35	34	35	34	35	34	35	34
일치례수	18	12	11	8	8	7	31	5	33	6
%	51.4	35.3	31.4	23.5	22.9	20.6	88.6*	14.7	94.3*	17.6

* $p<0.001$ (정상임신부와 비교)

표 1에서 보는바와 같이 HLA일치율은 HLA- I 부류 A, B, C에서 임신초기습관성류산임신부들이 대조조에 비하여 약간 높은 경향이 있으나 유의차는 없었다($p>0.05$) 그러나 HLA- II 부류 DR, DQ에서는 임신초기습관성류산임신부들이 대조조에 비하여 일치율이 유의하게 높았다($p<0.001$)

2) 동종면역치료후 몇가지 면역지표들의 변화

남편림파구와 제3자(어른)림파구는 각각 3×10^7 개, 태줄피백혈구는 10×10^7 개를 랑측전박피내 여러(3~5)곳에 한번 주입한 다음 몇가지 면역지표들의 변화를 보았다.

동종면역치료후 지연형알레르기피부반응의 변화 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 주입한 국소부위의 피부발적대크기를 6h 간격으로 48h동안 측정한 결과는 표 2와 같다.

표 2. 피내주입치료후 시간에 따르는 피부발적대의 크기

면역원	례수	주입후 시간/h							
		6	12	18	24	30	36	42	48
남편림파구	63	13.8	28.8**	29.8**	28.4**	20.8**	15.1	11.6**	5.1**
		± 4.7	± 5.2	± 3.4	± 3.5	± 2.3	± 2.9	± 1.3	± 2.7
제3자(어른)림파구	58	19.1	25.8**	23.1**	20.1	16.8*	12.1**	9.1**	7.1**
		± 6.1	± 5.6	± 4.4	± 5.5	± 3.6	± 4.5	± 3.7	± 3.2
태줄피백혈구	77	18.8	24.2*	23.8**	21.6**	16.3**	12.1**	8.4**	6.7**
		± 2.8	± 5.3	± 6.4	± 4.3	± 4.6	± 4.9	± 2.3	± 2.0

* $p<0.01$, ** $p<0.001$ (주입후 6h과 비교)

표 2에서 보는바와 같이 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 12~24h사이의 최대피부발적대는 남편림파구에서 (29.8 ± 3.4)mm, 제3자(어른)림파구 (25.8 ± 5.6)mm, 태줄피백혈구 (24.2 ± 5.3)mm로서 남편림파구에서 다른 동종면역원들에 비하여 뚜렷하게 컸고 제3자(어른)림파구, 태줄피백혈구들사이에는 유의한 차이가 없었다.

동종면역치료후 MLR-BE의 변화 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 MLR-BE의 변화를 치료전 그리고 정상임신부들과 비교분석한 결과는 표 3과 같다.

표 3에서 보는바와 같이 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 모든 동종면역원들에서 MLR-BE는 (34.7 ± 4.3)~(39.3 ± 5.7)%로서 치료전보다 유의하게 높아져 정상임신부수준 이상으로 되었다.

동종면역치료후 CI의 변화 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 CI의 변화를 치료전 그리고 정상임신부들과 비교분석한 결과는 표 4와 같다.

표 3. 동종면역치료후 MLR-BE의 변화

	구분	례수	MLR-BE/%
	치료전	136	13.3 ± 1.3
치	남편림파구	38	$39.3^* \pm 5.7$
료	제3자(어른)림파구	38	$38.8^* \pm 4.4$
후	태줄피백혈구	30	$35.0^* \pm 3.6$
	정상임신부	35	$34.5^* \pm 2.8$

* $p < 0.001$

표 4. 동종면역치료후 CI

	구분	례수	CI/%
	치료전	136	6.3 ± 0.8
치	남편림파구	38	$13.7^* \pm 1.8$
료	제3자(어른)림파구	38	$13.1^* \pm 1.5$
후	태줄피백혈구	30	$12.7^* \pm 2.7$
	정상임신부	35	$11.8^* \pm 2.5$

* $p < 0.001$

표 4에서와 같이 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 모든 동종면역원들에서 CI는 (12.2 ± 1.2)~(13.7 ± 1.8)%로서 치료전보다 유의하게 높아져 정상임신부수준 이상으로 되었다.

동종면역치료후 말초피 NK세포비율의 변화 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 후 말초피 NK세포비율의 변화를 치료전 그리고 정상임신부들과 비교분석한 결과는 표 5와 같다.

표 5에서 보는바와 같이 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 모든 동종면역원들에서 말초피 NK세포비율은 (7.8 ± 2.8)~(9.5 ± 3.4)%로서 치료전보다 유의하게 낮아졌다.

동종면역치료후 말초피 NK세포활성의 변화 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 말초피 NK세포활성의 변화를 치료전 그리고 정상임신부들과 비교분석한 결과는 표 6과 같다.

표 5. 동종면역치료후 말초피 NK세포비율의 변화

	구분	례수	NK세포비율/%
	치료전	120	23.8 ± 5.5
치	남편림파구	30	$7.8^* \pm 2.8$
료	제3자(어른)림파구	30	$8.1^* \pm 2.2$
후	태줄피백혈구	30	$9.5^* \pm 3.4$
	정상임신부	30	$8.9^* \pm 1.3$

* $p < 0.001$

표 6. 동종면역치료후 말초피 NK세포활성의 변화

	구분	례수	NK세포활성/%
	치료전	120	32.7 ± 6.5
치	남편림파구	30	$15.3^* \pm 5.1$
료	제3자(어른)림파구	30	$16.2^* \pm 3.8$
후	태줄피백혈구	30	$17.7^* \pm 4.6$
	정상임신부	30	$18.3^* \pm 3.3$

* $p < 0.001$

표 6에서 보는바와 같이 여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 모든 동종면역원들에서 말초피 NK세포활성은 (15.3 ± 5.1)~(17.7 ± 4.6)%로서 치료전보다 유의하게 낮아져 정상임신부수준 또는 그 아래로 되었다.

3) 동종면역치료후 임신유지효과

여러가지 동종면역원들로 면역치료한 다음 임신유지효과를 조사한 결과는 표 7과 같다.

표 7. 동종면역치료에 의한 임신초기습관성류산의 임신유지효과

조 별	례 수	전 귀			임 신 유 지 른
		류 산	조 산	정 기 산	
남편림과구	87	6(6.9%)	3(3.4%)	78(89.7%)	89.7%
제3자(어른)림과구	87	6(6.9%)	4(4.6%)	77(88.5%)	88.5%
태줄피백혈구	91	7(7.7%)	5(5.5%)	79(86.8%)	86.8%

표 7에서 보는바와 같이 여러가지 동종면역원들에 의한 임신초기습관성류산의 동종면역치료효과는 남편림과구 89.7%, 제3자(어른)림과구 88.5%, 태줄피백혈구 86.8%였다.

맺 는 말

1) 임신초기습관성류산에 대한 동종면역치료때 몇가지 면역지표들의 변화를 밝혔다.

임신초기습관성류산때에는 부부사이 HLA-DR와 HLA-DQ의 일치률이 높고 부부사이림과구혼합반응억제효과(MLR-BE)가 15.0%아래, 항남편림과구세포독성지수(CI)가 7.1%아래, 말초피 NK세포비율과 활성은 각각 18.1, 28.1%이상이다. 임신초기습관성류산에 대한 동종면역치료를 하면 이 값들이 모두 임신유지에 유리한 방향으로 변화된다.

2) 임신초기습관성류산때 여러가지 동종면역원들에 의한 치료효과는 남편림과구인 경우는 89.7%, 제3자 (어른) 림과구 88.5%, 태줄피백혈구 86.8%이다.

참 고 문 헌

- [1] 박용훈; 실용면역검사법, 의학과학출판사, 165~173, 주체98(2009).
- [2] 백석규 등; 산부인과 질병의 진단과 치료, 의학과학출판사, 21~22, 주체99(2010).
- [3] Н. В. Башмакова; Акушерство и гинекология, 5, 29, 2012.
- [4] B. Ata et al.; Fertil. Steril., 95, 3, 1080, 2011.
- [5] A. E. Beer et al.; Am. J. Obstet. Gynecol., 141, 987, 1981.
- [6] D. S. Berger et al.; Reprod. Sci., 17, 4, 331, 2010.
- [7] B. Carrington et al.; Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 17, 591, 2005.
- [8] H. Matsubayashi et al.; Am. J. Reprod. Immunol., 53, 3, 126, 2005.
- [9] M. Metwally et al.; Fertil. Steril., 94, 290, 2010.
- [10] C. Taylor et al.; Lancet, 2, 68, 1981.
- [11] 林其德 等; 中华妇产科杂志, 31, 6, 351, 1996.
- [12] 清水哲也 等; 産科と婦人科, 57, 4, 651, 1990.
- [13] 高桑好一; 産科と婦人科, 98, 1, 86, 2009.
- [14] 八神喜昭 等; 臨床婦人科産科, 42, 12, 1079, 1988.

주체104(2015)년 8월 5일 원고접수

Clinical Study on the Treatment of Recurrent Abortion in Early Stage of Pregnancy by Alloimmune Immunization

Kim Sung Guk, Pak Sung Il

We treated the patients with history of recurrent abortion in early stage of pregnancy by intracutaneous infusion of paternal lymph cells, third-party (adult) lymph cells or umbilical cord blood leukocytes, and evaluated change of some immunological parameters before and after the therapy. All these three kinds of immunogens were of high treatment value for the recurrent abortion (pregnancy maintenance rates were higher than 85 % for all immunogens), and immunological parameters such as mixed lymphocytes reaction-blocking effect (MLR-BE), cytotoxic index (CI) and natural killer (NK) cell levels were changed in favor of pregnancy maintenance after the therapy.

Key words: recurrent abortion, alloimmune therapy, leucocytes infusion therapy, natural killer (NK) cells