

반복유산의 최신 지견

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

노 정 래

Current Opinion on Recurrent Pregnancy Loss

Cheong-Rae Roh, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, Seoul, Korea*

Abortion is the most common complication of pregnancy, and recurrent pregnancy loss caused couples want a baby tremendous emotional distress. There have been a lot of articles that present management of recurrent pregnancy loss. However many of them haven't been able to show a considerable improvement in effectiveness. Therefore, clinicians have to treat for a known cause of recurrent pregnancy loss by evidence and limit empirical treatment.

Key words: Recurrent pregnancy loss, Cause of pregnancy loss, Patient evaluation, Evidence based treatment

서 론

유산이란 가장 흔한 임신 합병증으로, 태아가 생존능력을 가지기 전에 저절로 소실되는 것을 말한다.¹ 영어로 miscarriage와 abortion은 거의 비슷한 의미이지만, abortion은 인공적으로 임신을 종결하는 것까지 포함하기 때문에 자연적인 유산에는 miscarriage란 용어가 더 적절하다고 생각된다. 자연유산이 여러 번 발생하는 반복유산은 임신과 출산을 원하는 부부에게 정신적, 육체적으로 많은 고통을 안겨주는 질환이다. 본 강연에서는 반복유산의 정의 및 원인 그에 따른 적절한 처치에 대해 논의하고자 한다.

본 론

1. 정의 및 빈도

1) 정의

고전적으로 반복유산 (recurrent pregnancy loss, RPL)이란 임신 20주 이전에 3번 연속적으로 반복해서 유산되는 것으로 정의된다.¹ 유산이 발생한 사이에 정상임신이 있는 경우는 산발적 유산 (sporadic) 이라고 하며, 이전에 성공적인 출산을 한 임신력이 없는 경우는 일차성 유산, 성공적인 출산을 한 임신이 있던 경우는 이차성 유산이라 명명한다. 그러나, 2번 연속적으로 유산이 되었을 때, 다음 임신이 유산될 확률은 약 30% 정도로 3번으로 정의했을 때와 비슷하고,² 반복유산의 원인을 조사하여 검사결과가 비정상인 나오는 빈도도 3번 연속적으로 유산된 경우와 유사하기 때문에 많은 임상가들은 2번 이상 연속 유산이 되었을 때 반복유산에 대한 검사를 진행하는 데 동의하고 있다.³ 그러므로 반복유산의 정의는 3회

접수일 : 2011. 4. 4.
주관책임자 : 노정래
E-mail : cr.roh@samsung.com

연속적 유산으로 되어 있지만, 나이가 많거나 불임의 기왕력이 있는 특수한 상황에서는 2회 반복유산이 발생하면 원인을 찾아보는 것이 필요하다.

2) 빈도

반복유산의 유병률은 문헌에 따라 다양하지만, 임신을 원하는 부부의 약 1%에서 발생한다고 알려져 있다. 하지만, 반복유산을 2회 연속적 유산으로 정의하면 유병률이 5%까지도 상승한다.¹

2. 원인과 환자의 평가

반복유산의 확실한 원인으로는 부모의 염색체이상과 항인지질합체증후군에 의한 혈전 합병증 정도를 들 수 있는데, 이들은 전체 반복유산의 10-15% 정도를 설명하는데 불과하다. 따라서 반복유산의 원인을 평가하는 것은 어려우며, 전반적인 검사를 시행하여도 원인을 찾을 수 없는 경우가 약 50% 정도 된다는 것을 환자와 가족에게 알려주어야 한다.⁴

1) 염색체 이상

태아의 염색체이상은 임신 제1삼분기 자연유산의 가장 중요한 원인이다.¹ 임신 12주 이전에 발생하는 유산의 약 70%에서 태아의 염색체이상이 발견되며, 임신 13주를 넘어가면 그 빈도는 20%로 급격히 감소한다.⁵ 유산의 원인이 태아 염색체의 이상이라면 다음 임신에서 생존아 출생이 75%에 달하는 좋은 예후를 기대할 수 있으므로, 유산된 태아의 염색체검사를 고려할 수도 있다.⁵ 특히 부모가 이상 염색체의 보인자라면 반복유산이 일어날 수 있다.

(1) 이배수체 (aneuploidy)

이배수체란 염색체의 개수가 46개 이상인 경우를 말한다. 삼배수성 (trisomy)이 염색체이상에 의한 유산의 52%를 차지하는데,⁴ trisomy 16, trisomy 13, trisomy 18 그리고 trisomy 21 등이 흔한 원인들이다. 단배수성 (monosomy)이란 정상적으로 짝을 이루어야 하는 염색체가 한 개만 존재하는 것을 의미하며, 염색체 이상에 의한 유산의

18%를 차지한다.⁶ 가장 흔한 단배수성은 45,X이다.

(2) 전좌 (Translocation)

반복유산의 6-7%에서는 부모 중 한 명이나 둘 모두가 전좌 보인자이다.⁴ 이 중 가장 흔한 것은 상호전좌 (reciprocal translocation)이고, 그 중 대표적인 것은 로버트슨 전위 (Robertsonian translocation)이다. 남성 보인자들은⁷ 대부분 불임이기 때문에, 반복유산의 원인을 검사하면 여성이 염색체이상의 보인자인 경우가 많다. 부모 중 한 명이 보인자인 경우 자손의 염색체에 영향을 줄 수 있는 확률은 남성이 보인자인 경우 2-5%이고, 여성이 보인자인 경우 10-20%이다. 부모 중 한 명이 균형전좌 (balanced translocation)일 때 태아가 비균형전좌 (unbalanced translocation)일 확률은 약 4% 정도이지만, 출생아가 비균형전좌일 확률은 1% 미만이다.⁴ 그러므로 부모 중 한 명이 균형전좌일 때 태아에 대한 산전진단이 필요한지는 불분명하다. 또한, 최근 반복유산 환자에서 비균형 염색체 (unbalanced karyotype)가 진단되는 빈도가 극히 낮으므로 부모의 염색체 검사가 꼭 필요한 것인가에 대해서도 논란이 예상된다.⁸

2) 해부학적 요인

2010년 미국에서 시행된 1020명 반복유산 여성의 원인분석 연구에서는 자궁의 해부학적 요인이 18.1%를 차지한다고 보고되었다.³ 국내에서는 반복유산 여성에서 해부학적 원인이 29%를 차지한다고 보고되었는데 이는 국외에 비해 높은 빈도이며, 자궁유착의 빈도가 가장 높았고, 그 외에 자궁기형, 자궁경관무력증, 자궁근종, 자궁선근증 등이 있었다. 1950년부터 2007년까지의 MEDLINE data를 분석한 2008년 연구결과에 따르면, 중격자궁, 쌍각자궁, 아치형자궁 등 선천성 자궁기형의 빈도는 일반 여성에서는 6.7%, 반복유산 여성에서는 16.7%이었다.⁹ 자궁강에 중격이 있는 경우 임신 초기 유산과 관계가 있고, 쌍각자궁이나 단각자궁 같은 물레리안관 융합이상은 임신 제2삼분기 손실이나 조산과 관계가 있다.¹⁰ 후천적 자궁이상 즉 자궁근종이나 자궁유착도 반복유산과 관계가 있다. 자궁 근종의 위치, 숫자, 갯수의 차이는 근

종 수술 후의 임신율에 의미 있는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있지만, 관찰연구의 결과에 의하면 점막하에 위치한 큰 근종일수록 임신율이 낮아지는 경향을 보인다.¹¹ Asherman's syndrome의 경우 환자와의 충분한 설명과 이해가 이루어진 뒤에 치료를 시행해야 하는데 이는 자궁경수술 후 유착이 재발할 수 있기 때문이다.¹² 그러나 아직까지 자궁경치료의 성적은 무작위 임상연구나, 일반인구와의 비교연구를 통하여 치료 효과가 입증되어 있지는 않다.

3) 혈전성 요인 (Thrombophilic factor)

Factor V Leiden 돌연변이, C단백질의 저항 증가, 프로트롬빈 유전자 G20210A의 돌연변이, S단백질의 결핍과 같은 유전성 혹은 후천성 혈전성향적 요인들과 반복유산과의 연관성이 제시되어 왔다.¹³ Factor V Leiden 돌연변이의 경우, 2003년 Rey 등이 7개 연구를 메타분석한 결과 1403명의 반복유산 환자의 7.8%에서 발견되었다고 보고하였고,¹³ 2010년 Jaslow 등은 1020명의 반복유산 여성의 원인 분석에서 6.8%에서 발견되었다고 하였다.³ 이들은 대부분 보통염색체 우성질환이며, 유전자의 돌연변이가 발생하면 응고항진상태가 된다. 하지만 전체 여성을 대상으로 혈전성향증에 대해 선별검사를 시행하면 정상 출산력을 지닌 여성의 20%에서 양성을 보이기도 한다. 따라서 모든 반복유산 여성에서 혈전성향증 선별검사를 시행해야 하는지는 확실하지 않다.¹⁴

4) 내분비적 요인

전체 임신 손실 중 약 10%가 내분비적 요인에 의한다고 알려져 있다.¹⁵ 착상 전에 일어나는 다양한 내분비적 변화에 이상이 있거나, 자궁의 적응 과정이 부적절한 경우에 반복유산이 발생할 수 있다.

(1) 다낭성난소증후군

다낭성난소증후군은 반복유산과 관계가 있으며, 그 기전은 고안드로젠혈증, 비만, 인슐린저항 등을 들 수 있다.¹⁶ 하지만 다낭성난소증후군의 진단 기준이 너무나 다양하여 반복유산과 관련된 진단 기준 및 중요도, 치료 후 예후에 대한 평가가 어려운 형편이다.

(2) 고프로락틴혈증

고프로락틴혈증은 뇌하수체-시상하부-난소 축에 작용하여 난포 생산과 난모세포 성숙을 저해할 수 있고, 프로게스테론 분비를 억제하여 자궁내막 결손을 일으킬 수 있지만,¹⁵ 반복유산을 일으키는 기전은 명확하지 않다. 1998년 일본에서 352명의 반복유산 여성을 대상으로 시행된 무작위 임상연구에서, 브로모크립틴으로 치료한 여성의 임신 성공률 (85.7%)이 대조군의 임신 성공률 (52.4%)에 비하여 높게 나타났으며, 임신에 성공한 여성의 프로락틴 수치가 (4.6-15.5 ng/mL) 조기유산을 경험한 여성 (31.8-55.3 ng/mL)에 비하여 낮았다.¹⁷ 따라서 반복유산 여성에서는 프로락틴 수치를 정상으로 유지하는 것이 바람직하다.

(3) 갑상샘 이상과 당대사 이상

조절되지 않는 갑상샘기능저하증은 유산의 위험을 높인다.¹⁸ 따라서 반복유산 여성은 임신을 시도하기 전에 갑상샘자극호르몬 검사를 하고, 이상이 있다면 갑상샘 상태를 정상화 해야 한다. 항갑상샘항체인 antimicrosomal antibody, antithyroglobulin antibodies 등은 반복유산 여성에서 많이 발견되지만, 항갑상샘항체를 가지고 있더라도 갑상샘상태가 정상인 여성에서는 임신의 예후에 영향을 주지 않는다.¹⁹

조절되지 않는 당뇨가 유산의 위험을 높이는 것은 잘 알려져 있다. 그러므로 당뇨 환자에서는 혈당을 임신 전에 정상으로 유지하여야 한다.²⁰

(4) 황체기결함

황체기결함은 황체에서 충분한 양의 프로게스테론이 분비되지 않거나, 자궁으로의 프로게스테론 전달이 부적절하거나, 자궁내막 또는 탈락막에서의 프로게스테론 이용과정에 장애가 있는 경우에 발생할 수 있다. 클로미펜과 생식샘자극호르몬, 사람용모생식샘자극호르몬, 혹은 프로게스테론을 이용한 치료가 시도되어 왔지만, 이들의 치료 효과에 대한 무작위 임상연구는 아직 없다.

5) 면역학적 요인

면역학적 기전은 주로 배아에 대한 동종면역, 자가면역,

Table 1. Evaluation of a Woman with Recurrent Miscarriage³⁰

Assessment	Comments
Medical history	
Determine pattern and gestational age of preembryonic, Preembryonic and embryonic losses before 10 wk of gestation embryonic, or fetal death, if such information is available are the most common type of miscarriage, although the onset of symptoms may be later	
Evaluate for features suggestive of the antiphospholipid syndrome	Features include thrombosis, fetal death, autoimmune disease, and thrombocytopenia
Assess whether patient has history of uterine malformation (e.g., seen on previous ultrasonographic examination of during intraabdominal surgery)	Previous obstetrical complication such as preterm labor or breech presentation suggests possibility of uterine malformation
Assess whether patient has had another fetus or infant with congenital anomaly	A congenital anomaly suggests the possibility of a parental karyotype abnormality, although these abnormalities may be present in the absence of such a history
Determine whether patient has history of symptoms suggestive of thyroid disease or diabetes	
Physical examination	
Perform pelvic examination with particular focus on findings compatible with uterine or cervical abnormalities	
Examine patient for other physical findings suggestive of thyroid disease or diabetes	
Recommended tests	
Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies	Tests for lupus anticoagulant are reported as either positive or negative; levels of anticardiolipin and anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies are clinically significant only in medium-to-high titers as defined by the laboratory; antiphospholipid syndrome is diagnosed when tests are repeatedly positive at least 12 wk apart
Sonohysterography	Sonohysterography and hysterosalpingography are noninvasive screening tests used to evaluate uterine cavity and shape; MRI, hysteroscopy, or both may be more informative but are more expensive and invasive, respectively; all are useful in detecting a uterine abnormality
Chromosome analyses of father and mother	Parental karyotyping is expensive and not always covered by third-party payers; because treatment options are limited and do not surpass results of spontaneous conception, some couples may choose to forgo this testing
Chromosome analysis of products of conception	Karyotype testing of the conceptus is somewhat controversial, but an aneuploid conceptus indicates a more favorable outcome of a subsequent pregnancy and may avert further unnecessary evaluation and treatment
Other laboratory tests (e.g., thyrotropin measurement or screening for diabetes), if suggested by history or physical examination	

염증, 면역세포와 사이토카인의 상호 과정 등을 말하는 것으로 임신의 성공 여부에 상당한 역할을 하는 것으로 생각된다.²¹

(1) 항인지질증후군

항인지질증후군은 반복유산 여성 중 15%에서 진단되는데, 항인지질증후군의 임상적 진단조건에는 반복유산이 포함되어 있기도 하다.²² 인지질은 세포막에 정상적으로 존재하는 성분으로 태반의 발달과 성장에 필요하다. 정상적으로 인지질은 세포막의 안쪽에 존재하지만, 임신 중에는 영양막에서 리모델링이 일어나서 인지질이 세포막의 바깥쪽에 노출되고 세포막에 존재하는 β 2당단백과 결합하면 항인지질항체를 유발하게 된다. 항인지질항체는 인지질이나 여러 단백질에 직접적으로 대항하는데, 루프스 항응고인자, 카디오리핀에 대항하는 항체, β 2GP1, 프로트롬빈, annexin, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidyl inositol 등에 대한 항체들이 이에 해당된다.²³ 이들 항체에 의하여 임신 중 모체의 동맥 혹은 정맥 혈전 외에도 혈소판감소증 등이 발생할 수 있지만, 항인지질항체의 산과적 기본 소견은 반복유산이다.²³

(2) NK세포 (Natural killer cells)

자궁내막에 존재하는 NK세포는 반복유산과 연관이 있다고 알려져 왔다. 자궁 NK세포는 착상이 일어나는 시기에 자궁 내막에 존재하는 가장 주된 백혈구로서 영양막의 침입이나 혈관 형성을 조절하는 것으로 생각되어 왔다.²⁴ 하지만, 아직까지 반복유산에서 자궁 NK세포의 정확한 역할이나 기능에 대해서는 알려져 있지 않고, 자궁내막에서 자궁 NK세포의 증가가 지니는 예후적 가치도 불분명하다.²⁵ 현재 무작위 임상연구가 진행 중인데, 이는 반복유산 여성 중 자궁내막에 NK세포가 증가되었던 여성에 대하여 스테로이드 치료를 평가하는 것이다.²⁶ 그러므로 확실한 근거가 입증되기 전에 혈액 NK세포 검사결과에 따라 면역억제치료를 하는 것은 삼가야 한다.

(3) 자궁내막 사이토카인

배아의 착상과 성공적인 임신을 위해서는 자궁내막이 배아에 대하여 수용성을 지녀야 한다. 최근 반복유산의 원인적 요인으로 자궁내막 사이토카인의 작용에 대한 관심이 커지고 있다. 동물 모델에서는 Th2 사이토카인은 임신에 호의적인 반면, Th1 사이토카인은 착상에 해롭다고 알려져 있다.⁵ 사람에서도 유산 후 검사에서는 Th1-Th2 스위치의 결함이 있다고 보고되었지만,²⁷ 유산이 일어나기 전 말초혈액 검사에서 Th1-Th2 스위치의 결함이 유산을 예측하지는 못하였다.²⁸ 하지만 Scarpellini 등은 68명 반복유산 여성을 대상으로 시행한 무작위 임상연구에서는 G-CSF가 원인 불명 반복유산에 치료 효과가 있다고 보고하였는데, 출생율이 배란 후 6일부터 G-CSF를 사용한 군 (82.8%)이 대조군 (48.5%)에 비해 높았다.²⁹ 그러나, 이러한 치료의 효과를 입증하기 위하여는 대규모 무작위연구가 필요하다.

3. 환자의 평가

미국 산부인과학회 (The American College of Obstetricians and Gynecologists), 영국 산부인과학회 (The Royal college of obstetricians and Gynaecologists), 그리고 American Society for Reproductive Medicine은 반복유산 여성에 대한 검사와 치료를 위한 가이드라인을 제시하였다 (Table 1).

우선 임상적는 반복유산 여성에서 임신손실의 원인을 파악해야 한다. 환자에게 항인지질 증후군, 자궁기형 등을 의심할 만한 임상양상 (혈전증 혹은 태아사망이나 둔위 태위 등) 등이 없는지 확인하여야 한다. 잘 조절되지 않는 당뇨²⁰나 갑상샘질환은 임신 초기 유산과 연관이 있지만, 잘 조절되면 그렇지 않다.¹⁸ 비만, 흡연, 알코올, 그리고 카페인 과량 복용 등은 산발적 유산과 관련이 있을 수 있으나, 반복유산과의 연관성은 확실하지 않을뿐더러 이에 대한 집중 연구도 아직까지 없는 형편이다. 신체 활동 즉 성생활이나 운동이 유산의 원인이 된다는 근거는 아직까지 없다.³⁰

염색체이상으로 인한 반복유산 환자들에게 착상전유전자검사 (preimplantation genetic diagnosis PGD)와 보조생

식술 (assisted reproductive techniques ARTs)이 도움이 될 수도 있을 것으로 기대하였으나, 결과는 그렇지 못한 것으로 나타났다.⁵ PGD-ART란 간단히 말해서 배아의 염색체를 검사하여 정상인 경우에만 착상을 시키는 것이다.³¹ 그러나 이론적인 생각과는 달리, 유전자 검사가 행해지는 4 세포기 또는 8 세포기의 모든 배아세포들이 유전적으로 동일하지 않기 때문에 진단을 확실히 할 수 없고, 임신율과 출생률도 자연 임신에 비해 낮다.³² 게다가 자연스러운 수태 과정은 정상 난자를 선택하고, 이어 정상 임신을 선택하는 과정이 이루어져 유전적으로 비정상 임신이 자연적으로 손실되게 할 수 있다. 하지만 PGD-ART에서는 이 자연스러운 선택과정이 이루어질 수 없고, 오히려 비정상 배아를 생산할 가능성이 높아질 수 있다.⁵ 그렇더라도 ART가 꼭 필요한 상황에서는 PGD 시행을 고려해 볼 수 있는데, 그 이유는 최근 발표된 대규모 관찰연구에서 반복유산의 기왕력이 있고 염색체 구조이상인 여성에서 임신 손실의 비율이 PGD-ART를 시행한 경우 (13%)가 시행하지 않은 경우 (88.5%)에 비해 낮았고, 임신 성공까지의 기간도 PGD-ART를 시행한 경우에 짧았기 때문이다.³³

자궁내중격 등을 직접 관찰하기 위해 자궁강을 평가하는 것도 중요하다. 이 평가는 숙련된 의사에 의해 시행되는 것이 좋으며, 자궁경이나 자궁관조영검사를 할 수 있다.

반복유산 여성의 15% 정도에서 의미 있는 항인지질 항체 역가를 보이지만, 일반 여성에서는 2-5% 정도에서만 의미 있는 항인지질항체 역가를 보인다.²² 감염증 이후에도 일시적으로 항인지질항체 양성반응이 나타날 수 있으므로, 항인지질증후군은 12주 이후에 항인지질항체를 재검하여 두 번 모두 양성을 보일 때에만 진단한다.³⁰

반복유산 여성에게 혈전성향성 선별검사를 시행하는 경우가 많지만, 이러한 선별검사가 정당한지는 확실하지 않다. 2006년 환자-대조군 연구에서는 반복유산과 혈전성향증이 유의한 연관이 있다 (OR 2.3) 하였다.³⁴ 하지만 그 연관성은 반복되는 임신초기 유산 보다는 태아사망, 특히 임신 20주 이후 태아사망에 해당하는 경우가 많았다.³⁴ 다른 대규모 후향적 코호트 연구들에서도 혈

전성향증과 산발적 유산과의 관계는 통계적 의미가 없었고,^{35,36} 일반 여성도 혈전성향증을 갖는 경우가 많으며, 혈전성향증을 갖고 있는 환자 대부분은 정상 임신과 출산을 할 수 있으므로,³⁰ 모든 반복유산 여성에게 혈전성향증 선별검사를 시행해야 하는지는 확실하지 않다.¹⁴

황체기에 프로게스테론 부족으로 착상에 대한 자궁내막의 준비가 잘 이루어지지 않으면 유산의 원인이 될 수 있다고 생각되어 왔지만, 반복유산 여성에게 진단을 위해 황체기결함에 대해 선별검사를 시행하는 것은 곤란하다. 그 이유는 정상 프로게스테론 값에 대한 명확한 역치가 없고, 검사기관 간에 차이가 발생할 수 있으며, 프로게스테론 측정 값이 자궁 내막의 기능을 정확히 반영할 수 없기 때문이다.⁵ 따라서 모호한 추정 진단을 위하여 날짜에 맞추어 자궁내막 조직검사를 시행하거나, 프로게스테론 검사를 하는 것은 추천되지 않는다.

4. 치료

1) 염색체 이상

반복유산에서 발견되는 가장 흔한 염색체이상은 균형 상호전좌이다.⁸ 대규모 증례분석 연구에서 반복유산 부부 중 균형 전좌를 갖는 부부가 비균형 전좌 자손을 가질 확률이 1% 이하이었다.³² 이 확률은 침습적 산전진단을 시행한 후 유산될 수 있는 확률보다 더 낮다. 또한 균형 전좌 반복유산 환자들의 다음 임신 시 출생률이 약 70% 정도로, 염색체 이상이 없는 환자와 출생률이 비슷하기 때문에 임신을 적극 권해야 할 것이다. 그러므로 반복유산 부부에서 염색체검사를 통상적으로 시행하지 않고 보조적 관리를 먼저 시도하는 것도 적절하며, 특히 침습적 검사를 기피하는 성향이 있는 환자에서 우선적으로 시도할 수 있겠다.

2) 자궁 성형술

자궁기형의 치료에는 개복술 보다는 절제경 (resectoscope)을 이용한 자궁경수술이 선호되고 있고, 2010년, Roy 등이 101명의 반복유산 여성에 대해 관찰연구를 발표하였는데, 자궁경하 자궁성형술을 받은 경우 임신의 예후가 좋았다.³⁷ 최근 시작된 The Randomised Uterine Septum

Transsection (TRUST)는 자궁경하 자궁성형술과 기대치료의 결과를 비교하는 무작위 연구로, 자궁기형 여성에서 수술적 치료의 효과를 밝혀 줄 것으로 기대된다.³⁸

3) 혈전억제 치료

저용량 아스피린을 단독 혹은 저분자량헤파린과 함께 사용하면 태반 경색이나 혈관 혈전을 억제할 수 있다. 몇몇 연구에서는 저용량 아스피린의 혈전예방 효과로 반복유산에서 출생률을 개선시킬 수 있었다고 보고하였으나, 최근의 대규모 무작위 임상연구에서는 출생률 향상을 증명하는데 실패하였다. 가장 최근의 무작위 연구에서는 혈전성향적 반복유산 여성 364명을 아스피린 (80 mg)과 피하 헤파린주사 (2850 IU)군, 아스피린 (80 mg) 단독군, 그리고 위약군으로 나누어 비교하였는데, 세군 간에 출생률은 차이가 없었다.³⁹ 2009년 발표된 HepASA Trial 역시 아스피린과 헤파린을 사용한 무작위 임상연구로 4년 동안 859명의 반복유산 여성을 대상으로 저용량 헤파린과 아스피린을 사용한 여성과 아스피린을 단독으로 사용한 여성의 출생률을 비교하였는데, 두 그룹 간 출생률의 차이는 없었다.⁴⁰ 따라서 혈전성향적 반복유산 여성에게 임신의 예후를 개선시킬 목적으로 저용량 아스피린이나 저분자량헤파린을 사용하는 것은 더 이상 근거가 없다. 하지만, 동형접합성 factor V Leiden 돌연변이와 같은 혈전색전증의 위험이 높거나, 혈전증의 기왕력이 있는 경우는 모체의 색전 위험성을 낮추기 위해 항응고 치료가 필요하다.⁵

항인지질증후군의 치료 시 저용량 아스피린, 헤파린, 프레드니솔론, 면역글로불린의 효과를 비교한 연구에서 프레드니솔론과 면역글로불린은 임신 예후를 개선시키지 못하였고, 오히려 당뇨나 조산의 위험을 높였다.⁴¹ 이 연구에서 저용량 아스피린을 단독 사용하여도 치료 이익을 보이지 않지만, 비분할헤파린과 아스피린을 함께 사용하면 다음 임신의 유산율이 54%까지 낮아졌다.⁴¹ 따라서 저용량 아스피린과 비분할헤파린을 복합 사용하는 것이 항인지질증후군에 의한 반복유산에 대한 치료방법이 될 수 있다. 실제 임상에서는 저분자량헤파린이 선호되는데, 이는 저분자량헤파린이 혈소판감소증의 위험이 더 낮고, 하루 1회의 사용으로 간편하며, 혈액검사의 모

니터가 필요 없기 때문이다. 하지만, 저분자량헤파린이 항인지질증후군에서 비분할헤파린처럼 유산 위험을 낮추지는 못하는 것 같다.⁴¹ 2002년 항인지질항체증후군 반복유산 여성에 대한 무작위 임상연구에서 저용량 아스피린과 저분자량헤파린을 복합 사용한 군과 저용량 아스피린만 단독 사용한 군을 비교하였는데, 임신 성공율에 두 군 간에 차이가 없었다는 결과가 보고되었다.⁴² 또한 앞서 언급된 HepASA trial에서도 항인지질증후군을 가진 아그룹을 저용량 아스피린과 저분자량헤파린을 복합 사용한 군과 저용량 아스피린을 단독 사용한 군으로 나누어 비교한 결과 출생률에 차이가 없었다.⁴⁰ 따라서 항인지질항체증후군 반복유산 여성에게 저분자량헤파린의 사용은 아직 논란의 여지가 있고, 향후 항인지질증후군 반복유산 여성에서 비분할헤파린과 저분자량헤파린의 치료 효가를 비교하는 대규모 연구가 필요하다.

5) 내분비적 요인의 치료

비만인 다낭성난소증후군 여성에게 가장 편리하고 값싸게 임신 손실을 줄일 수 있는 방법은 체중 감량이고, 이를 초기 치료로 제시하여야 한다.⁴³ 최근 metformin은 임신에 대한 위험이 없다고 간주되고, 특히 비정상 내당능 여성에서 유산을 줄일 수 있다는 보고가 있었다.⁴⁴ 하지만 2007년 시행된 무작위 임상연구에서는 clomiphene이 metformin에 비하여 출생률 개선에 우위에 있었고, 유산의 발생 비율에는 차이가 없었다.⁴⁵ 하지만 이 두 약제들의 임신성공률 자체가 환자의 배란장애 여부에 따라 다르므로, 반복유산에 대한 치료 효과에 대한 판단은 대상환자에게 배란장애가 없어야 가능할 수 있겠다.

프로게스테론 결핍으로 인해 자궁내막에 결함이 있거나 유산이 되는 경우 프로게스테론 치료가 자궁내막을 착상에 적절한 상태로 해 줄 것으로 생각되었다. 하지만 대규모 고찰에서 프로게스테론 치료는 유산의 위험을 유의하게 줄이지 못하였다.⁴⁶ 이 연구 중 아그룹 분석에서는 유산을 줄인다는 보고도 있었지만, 이는 매우 작은 규모의 연구에 지나지 않는다.⁴⁶ 그러므로 앞으로 프로게스테론의 치료 효과에 대한 대규모의 무작위 임상연구가 필요하다.

6) 원인불명의 반복유산의 치료

원인불명의 반복유산 치료에 아스피린을 경험적으로 사용하는 경우가 많다. 하지만 최근 계통적 고찰연구 및 무작위 임상연구에서는 아스피린이 반복유산 여성의 출생률을 향상시키지는 못하였다.^{39,47} 태반저 (placental bed) 에서 일어나는 염증반응과 혈전증을 개선시킬 수 있는 가능성에 기초하여 헤파린도 사용되었지만, 실망스럽게도 최근 5개의 연구를 분석한 고찰에서는 헤파린 사용이 출생률을 개선시키지 못하였다.⁴⁸ 이 결과는 최근 시행된 무작위 임상연구와 비슷한 결과인데, 이 연구에서도 저분자량헤파린이 원인불명 반복유산의 치료에 효과가 없었다.^{39,49}

면역억제 치료는 임신 손실이 배아에 대한 여성의 비정상적 면역반응으로 인해 야기된다는 이론에 기초한다. 지금까지 시도된 paternal cell immunization, third-party donor cell immunization, trophoblast membrane infusion 그리고 면역글로불린 등의 면역요법에 대하여 20여 개의 연구를 고찰한 결과, 이들 치료방법들은 위약에 비하여 효과가 없었다.⁵⁰ 면역학적 질환을 지닌 여성에서는 면역요법이 이득이 될 수 있겠지만, 원인불명의 반복유산에 대하여는 치료 효과에 대한 근거가 없으므로 면역요법은 시행되지 않아야 한다.

반복유산 여성은 유산이 재발할 때마다 분노하거나, 큰 실망을 경험하게 된다. 정확한 기전이 밝혀져 있지 않지만, tender loving care (TLC)를 받는 여성들은 다음 임신에서 75%의 출생률을 보였다. 그러므로 임신의 진단 시기부터 적극적인 정신적 지지를 해주고 규칙적으로 환자를 안심시키는 것이 중요하다.⁵¹ 의약적, 수술적 치료 없이도 좋은 예후를 보이는 만큼, 원인불명 반복유산의 치료방법으로는 TLC를 우선적으로 고려하여야 한다.

결 론

반복유산을 치료하기 위한 여러 방법들은 대부분 효과가 없거나 효과가 입증되어 있지 못하여, 반복유산의 치료에 많은 어려움이 따른다. 그러므로 반복유산 여성에서 만약 연관성을 지닌 질환이 진단되면 우선적으로

그 질환에 대한 치료를 시행하여야 한다. 원인 불명 반복유산에 대한 경험적인 치료는 제한되어야 하며, 적절한 상담과 근거 중심의 치료가 진행되어야 한다.

참고문헌

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet 2006; 368: 601-11.
2. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. Obstet Gynecol 1983; 62: 574-81.
3. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertil Steril 2010; 93: 1234-43.
4. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. Cleve Clin J Med 2006; 73: 913-21.
5. Tang AW, Quenby S. Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22: 446-51.
6. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. Hum Genet 1980; 55: 87-98.
7. Campana M, Serra A, Neri G. Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: a study of 269 balanced translocations. Am J Med Genet 1986; 24: 341-56.
8. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? BJOG 2010; 117: 885-8.
9. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update 2008; 14: 415-29.
10. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13: 33-9.
11. Gavai M, Berkes E, Lazar L, Fekete T, Takacs ZF, Urbancsek J, et al. Factors affecting reproductive outcome following abdominal myomectomy. J Assist Reprod Genet 2007; 24: 525-31.
12. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome-one century later. Fertil Steril 2008; 89: 759-79.
13. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003; 361: 901-8.
14. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78: 179-90.
15. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24: 33-9.
16. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. Reprod Biomed Online 2008; 17: 151-60.
17. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. Fertil Steril 1998; 70: 246-52.

18. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-8.
19. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1637-9.
20. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319: 1617-23.
21. Bansal AS. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64: 307-15.
22. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10: 2001-5.
23. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 236-50.
24. Quenby S, Nik H, Innes B, Lash G, Turner M, Drury J, et al. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum Reprod* 2009; 24: 45-54.
25. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007; 22: 2208-13.
26. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury J, Quenby S. Prednisolone Trial: Study protocol for a randomised controlled trial of prednisolone for women with idiopathic recurrent miscarriage and raised levels of uterine natural killer (uNK) cells in the endometrium. *Trials* 2009; 10: 102.
27. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 163-74.
28. Bates MD, Quenby S, Takakuwa K, Johnson PM, Vince GS. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod* 2002; 17: 2439-44.
29. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 2703-8.
30. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363: 1740-7.
31. Pellicer A, Rubio C, Vidal F, Minguez Y, Gimenez C, Egozcue J, et al. In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos. *Fertil Steril* 1999; 71: 1033-9.
32. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006; 332: 759-63.
33. Fischer J, Colls P, Escudero T, Munne S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril* 2010; 94: 283-9.
34. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-96.
35. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 14-20.
36. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 5-13.
37. Roy KK, Singla S, Baruah J, Sharma JB, Kumar S, Singh N. Reproductive outcome following hysteroscopic myomectomy in patients with infertility and recurrent abortions. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 553-60.
38. Kowalik CR, Mol BW, Veersema S, Goddijn M. Critical appraisal regarding the effect on reproductive outcome of hysteroscopic metroplasty in patients with recurrent miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 465.
39. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586-96.
40. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279-87.
41. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002859.
42. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-13.
43. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-12.
44. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008; 90: 727-30.
45. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
46. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003511.
47. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004734.
48. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JL. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 263-8.
49. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;

- 115: 4162-7.
50. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD000112.
51. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 1999; 14: 2868-71.

「국문초록」

자연유산이 여러 번 발생하는 반복유산은 임신과 출산을 원하는 부부에게 정신적, 육체적으로 많은 고통을 안겨주는 질환이다. 현재 진행중인 연구 이외에 지금까지 발표된 연구 가운데 반복유산을 치료하기 위한 여러 방법들은 대부분 효과가 없거나 효과가 입증되어 있지 못하여, 반복유산의 치료에 많은 어려움이 따른다. 그러므로 반복유산 여성에서 만약 연관성을 지닌 질환이 진단되면 우선적으로 그 질환에 대한 치료를 시행하여야 한다. 원인 불명 반복유산에 대한 경험적인 치료는 제한되어야 하며, 적절한 상담과 근거 중심의 치료가 진행되어야 한다.

중심 단어: 반복 유산, 반복 유산의 원인, 환자의 평가, 근거 중심의 치료
