

## 체외 수정 시술에서 면역 억제가 임신율 및 그 결과에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

최안나 · 김선행 · 구병삼

### The Efficacy of an Immunosuppression on Pregnancy Rate and its Outcome of IVF-ET Cycles

Anna Choi, Sunhaeng Kim and Pyongsahm Ku

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical College, Korea University, Seoul, Korea

#### = Abstract =

A prospective study was undertaken to test whether immunosuppression improves implantation, pregnancy rates and their outcomes in an in-vitro fertilization-embryo transfer( IVF-ET) cycles in patients with tubal factor infertility. The implantation and pregnancy rates was not significantly higher in patients receiving prednisolone than in control patients in routine IVF-ET cycles and unstimulated IVF-ET cycles. It can be concluded that prednisolone dose not support implantation and pregnancy outcomes of in routine IVF-ET cycles at least.

**Key Words:** immunosuppression, pregnancy rate and outcome, IVF.

#### 서 론

체외 수정 시술 결과를 향상시키기 위한 많은 노력에도 불구하고 현재 임신율은 약 19%, 생명력있는 태아의 출산율은 14% 정도로 아직 만족할만한 수준은 아니다 (Medical Research International Society for Assited Reproductive Technology, 1992). 특히 자궁내 초기 배아의 착상 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았는데 최근에 태아-태반간 특이한 면역 반응, 즉 국소 면역 조절인자가 동종 이식 거부 반응을 억제함으로써 임신 성립에 작용할 것이라던 증거들이 보고되고 있다 (Hill, 1991).

체외 수정 시술에서 배아 이식 과정은 자궁 내막에 염증 반응을 일으켜 초기 배아에 불리한 환경을 조성함으로써 임신에 실패할 가능성이 있다고 생각되어 이에 관하여 연구되었는데, Po-

lak de Fried 등은 체외 수정 시술을 시행하는 환자에게 고용량의 methylprednisolone을 단기간 투여하여 이러한 염증 반응을 억제함으로써 착상율과 임신율을 유의하게 증가시켰다고 보고한 바 있다 (Polak de Fried et al., 1993). 특히 미세 조 작된 배아는 이러한 면역세포에 의한 공격이 더욱 용이해질 수 있어 이에 관한 연구도 이뤄졌는데, Cohen 등은 면역 억제가 투명대 절개를 시행한 배아로 체외 수정 시술을 시행하는 환자의 착상율을 증가시킨다고 보고한 반면에 (Cohen J, et al. 1990), Catt 등은 면역 억제가 투명대 정자 주입법을 시행한 배아의 착상엔 도움이 되지 않는다고 보고하였다 (Catt JW, et al. 1994).

이에 저자들은 부신 피질 스테로이드 투여를 통한 면역 억제가 체외 수정 시술을 시행하는 환자들의 착상율과 임신율 및 그 결과에 어떠한 영향을 미치는가에 관하여 본원 불임 클리닉에 내원한 환자들을 대상으로 조사했다.

**Table 1.** Comparison of routine IVF-ET cycles with (1a) and without prednisolone (1b)

	1a	1b	Significance
Mean age	34.3	33.7	N.S
Mean du. (years) of infertility	4.1	3.8	N.S
No. of cycles	67	68	N.S
Mean No. of retrieved oocytes	11.5	8.7	N.S
Mean No. of fertilized oocytes	7.5	7.3	N.S
Mean No. of embryos	5.6	4.6	N.S
Mean No. of ET (cycles)	4.4(61)	3.7(64)	N.S

N.S : not significant

**Table 2.** Pregnancy outcomes of routine IVF-ET cycles with(1a) and without prednisolone(1b)

	1a(%)	1b(%)	Significance
Pregnancy (per cycles of ET)	15(24.6)	12(18.8)	N.S
Implantation	21(7.8)	15(6.3)	N.S
Multiple pregnancy	4(26.7)	2(16.7)	N.S
Abortion	5(33.3)	2(16.7)	N.S
Ectopic pregnancy	2(13.3)	0(0)	N.S
Ongoing pregnancy	8(53.3)	10(83.3)	N.S

N.S : not significant

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

실험군은 1992년 9월부터 1994년 8월까지 고려대학교 안암병원 산부인과 불임 클리닉에 내원한 112명의 난관 요인 불임 환자를 대상으로 하였다. 39세이하의 환자들로 국한하였고, 난관 요인 이외의 불임 원인은 제외하였다.

이들은 세 군으로 나누어, 통상적인 방법으로 과배란시킨후 체외 수정 시술을 시행한 1군과 자연 주기를 이용해 체외 수정을 시행한 2군, 미세 조작 기법을 이용한 3군으로 나누어 조사하였다.

대조군으로 면역 억제제를 시키지 않은 104명의 불임 환자를 비교하였다.

### 2. 방법

과배란 유도는 GnRH-a, HMG, FSH 등을 투여하여 난포 성숙을 유도하고, 최대 우성 난포의 평균 직경이 18mm 이상이거나 평균 직경이 17mm 이상인 난포가 2개 이상있는 경우에 HCG를 투여하여, 36시간 후에 질식 초음파를 이용해서 난포를 흡인하였다.

면역 억제제를 위해 prednisolone을 남자 채취일

로부터 3일 내지 4일간 하루에 60mg씩 경구 투여하였다.

남자 채취시 항생제 투여는 대조군과 실험군에 같이 ampicillin 1500mg을 3일간 투여하였다.

## 결 과

통상적인 방법으로 체외 수정을 시행한 1군의 대조군과 실험군을 비교해보면, 평균 연령과 평균 불임 기간은 차이가 없고, 실험군은 모두 67주기에서 과배란 결과 평균 11.5개의 난자를 채취해 이중 평균 7.5개가 수정됐고 평균 5.6개의 배아가 성장하여 이중 평균 4.4개를 모두 61주기에 이식했는데 이는 대조군과 비교해 볼때 차이는 없었다.(Table 1)

1군의 임신결과를 보면 대조군의 착상율은 6.3%, 임신율은 18.8%, 이중 유산율은 16.7%여서 임신 진행율은 83.3%였다.

반면에 면역 억제제를 시킨 군은 착상율이 7.8%, 임신율은 24.6%로 대조군에 비해 다소 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 아니었고, 유산율이 33.3%로 대조군에 비해 높고 자궁외 임신도 13.3%를 차지하여 임신 진행율이 53.5%로 대조군에 비해 오히려 낮았으나 모두 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다.(Table 2.)

**Table 3.** Comparison of unstimulated cycles with (2a) and without prednisolone (2b)

	2a(%)	2b(%)	Significance
Mean age	31.2	30.4	N.S
Mean du. (years) of infertility	3.9	3.5	N.S
No. of cycles	28	36	N.S
No. of retrieved oocytes	22	28	N.S
No. of fertilized oocytes	13	20	N.S
No. of ET	13	19	N.S
Pregnancy (per ET)	3(23.1)	5(26.3)	N.S
Abortion	1(33.3)	1(20.0)	N.S

N.S : not significant

**Table 4.** Assisted fertilized group (3) with immuno-suppression

No. of cycles	17
Mean No. of retrieved oocytes	7.9
Mean No. of fertilized oocytes	2.8
Mean No. of embryos	2.6
Mean No. of ET	2.5
Pregnancy	0

자연 주기를 이용해 체외 수정을 시술한 2군의 대조군과 실험군 역시 환자 연령과 평균 불임 기간은 비슷했고, 대조군은 총 36 주기에서 28개의 난자를 채취하여 이중 20개가 수정되어 19개의 배아를 이식했으며, 실험군은 총 28주기에서 22개의 난자를 채취하고 이중 13개가 수정되어 13개의 배아를 이식했다. 임신 결과는 대조군의 임신율이 26.3%로 실험군의 23.1% 보다 오히려 높았고, 유산율이 대조군에서 20.0%, 실험군에서 33.3%로 면역억제를 시킨 군에서 더 높았으나 모두 통계학적인 의미는 없었다.

미세 조작 기법을 이용해 체외 수정시킨 3군은 모두 17주기에서 면역 억제 시킨 결과를 얻었는데, 평균 7.9개의 난자를 채취하여 평균 2.8개가 수정되어 평균 2.6개의 배아가 성장하여 평균 2.5개를 이식했으나 임신이 없었다. (Table 4.)

면역 억제를 시킨 환자들에서 부신 피질 스테로이드 투여로 인한 부작용은 관찰 기간중 나타나지 않았다.

## 고 찰

임신이란 모체가 유전학적으로 전혀 다른 부계 항원을 포함하고 있는 태아를 수용하는 것이다. 모체가 태아라는 타가 이식체와 면역학적으

로 어떻게 반응하여 거부 반응없이 임신되는냐는 것은 아직도 풀리지않은 문제다. 임신의 성공 여부는 임신 초기에 발현되는 부계 항원에 대한 모체의 체액성 (Rocklin et al.,1976,1982; Fizet and Bousquet,1983;Davis,1985),또는 세포성(Gill et al.,1985;Wegmann,1988) 면역 반응에 달려있다.

영양배엽은 모체와 태아간의 면역학적인 방벽으로서 중요한 역할을 한다고 알려져 있는데, 모체의 세포독항체가 이론적으로는 태아를 공격할 수 있지만 이는 영양배엽이 잘 보존되어 있는 경우엔 실제로 일어나지 않는다.(Clark and Chaouat, 1989)

최근에 태아 - 태반간의 이식 거부반응이 국소적인 면역조절인자에 의해 억제된다는 증거들이 보고되고 있는데(Hill,1991), 영양배엽과 태아에 공격적인 세포 독성 인자를 억제하는 인자들이 임신시 타가 이식 항원에 의해 자극받은 모체의 면역 반응 결과 생성되어 유산을 방지한다 (Clark,1990a-c; Clark et al.1991).

습관성 유산을 일으키는 환자들과 남편의 조직 적합 항원의 공유율이 정상군에 비해 높다고 보고되고 있는데, 이는 모체에서 태아로 인한 적절한 항원 자극이 감소하여 모체 - 태아간 거부 반응 억제 인자의 생성이 결여되기 때문인 것으로 생각된다.(Thomas et al.,1985 ; Ober and Weitkamp,1990 ; Clark and Blair,1991) 즉 성공적인 임신을 위해선 모체와 태아간에 적절한 면역적 평형관계의 유지가 중요하며, 태아의 항원성은 모체에게 거부 반응보다는 이를 억제시키는 중요한 자극이 된다고 생각된다.

체외 수정 시술에서 배아의 착상 단계에 많은 요인이 작용하는데, 특히 배아 이식 과정에서 자궁 내에 염증 반응이 일어나면 대식 세포나 호중구 등 면역 세포에 의해 분비되는 여러가지 소

화 효소와 산소 유리기 및 프로스타글란딘 등의 작용으로 착상 전 초기 배아에 해로운 환경이 조성되고 배아의 식작용까지 가능하여 착상이 방해될 수 있다(Cohen et al.,1990; Polak de fried et al.,1993).

1993년 Polak de Fried등은 통상적인 방법으로 체외 수정 시술을 시행하는 난관 요인 불임 환자들을 대상으로 한 연구에서 고용량의 methylprednisolone을 단기간 투여하여 면역 억제를 시킨 결과 대조군에 비해 착상율(18.91% vs 3.40%)과 임신율이(42.30% vs 11.11%)이 유의하게 증가되었다고 보고하였다 ( $p < 0.01$ ).

특히 미세 조작 기법을 이용하는 경우 투명대에 형성된 틈을 통해 면역 세포들의 접근이 더욱 용이하리라 생각되어 이에 관한 연구도 이뤄졌는데, 1990년 Cohen등은 투명대 절개를 시행한 배아로 체외 수정 시술을 시행하는 환자들에게 면역 억제를 시켜 임신율과 착상율을 증가시켰다고 보고한 반면에, 1994년 Catt등은 투명대 정자 주입법으로 체외 수정을 시술한 환자에선 면역 억제가 임신율과 착상율을 증가시키지 않았다고 보고하였다.

이번 연구 결과를 정리해 보면 통상적인 체외 수정 시술을 시행한 환자들에서 면역 억제를 시킨 군이 면역 억제를 시키지 않은 군에 비해 착상율(7.8% vs 6.3%)과 임신율(24.6% vs 18.8%)이 다소 높았으나 자연 유산율(33.3% vs 16.7%)이 증가하여 임신 진행율(53.5% vs 83.3%)은 오히려 낮았다. 그러나 이는 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다.

자연 주기를 이용해 체외 수정을 시행한 환자들에게서도 면역 억제를 시킨 군과 대조군의 임신율(23.1% vs 26.3%)과 자연 유산율(33.3% vs 20.0%)의 통계학적인 유의차는 없었다.

미세 조작 기법을 이용한 환자들은 표본 크기도 작고 대조군이 없어 비교할 수 없지만, 모두 임신이 되지 않아 면역 억제에 의한 효과는 없었다고 말할 수 있다.

이상으로 이번 연구에서 부신피질 스테로이드를 이용한 면역 억제는 체외 수정 시술을 시행하는 환자의 착상율과 임신율 증가에 기여 하지 않는다는 결과를 얻었으며, 자궁내 면역 세포에 의해 초기 배아의 착상 기전이 억제된다는 이전의 일부 연구 결과는 이번 실험에서 최소한 통상적인 방법으로 체외 수정 시술을 시행한 환자군에

서는 증명되지 않았다.

오히려 실험군이 대조군에 비해 유산율이 높아, 면역 억제에 의한 모체와 태아간의 면역적 평형 관계의 붕괴가 자연 유산율을 증가 시킨다고 추론하였으나, 이는 통계학적으로 의미가 없었다.

## 결 론

부신피질 스테로이드 투여를 통한 면역 억제가 체외 수정 시술을 시행하는 환자들의 착상율과 임신율 및 그 결과에 미치는 영향에 대하여 난관 요인의 불임 환자 112명을 대상으로 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 통상적인 체외 수정 시술을 시행한 환자들에서 면역 억제를 시킨 군이 면역 억제를 시키지 않은 군에 비해 착상율(7.8% vs 6.3%)과 임신율(24.6% vs 18.8%)은 높았지만 자연 유산율(33.3% vs 16.7%)이 증가하여 임신 진행율(53.5% vs 83.3%)은 오히려 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다.

2. 자연 주기를 이용해 체외 수정을 시행한 환자들도 면역 억제를 시킨 군과 대조군의 임신율(23.1% vs 26.3%)과 자연 유산율(33.3% vs 20.0%)의 통계학적인 유의차는 없었다.

3. 미세 조작 기법을 이용한 환자들은 모두 임신이 되지 않아 면역 억제에 의한 효과는 없었다.

결론적으로 부신피질 스테로이드를 이용한 면역 억제는 체외 수정 시술을 시행하는 환자의 착상율과 임신율 증가에 기여 하지 않았으며, 실험군이 대조군에 비해 유산율이 높아 면역 억제에 의한 모체와 태아간의 면역적 평형 관계의 붕괴가 자연 유산율을 증가 시킨다고 생각되었으나 통계학적으로 의미있는 결과는 아니었다.

이상의 결과만으로 불임 환자의 체외 수정 시술에서 부신피질 스테로이드의 임상적 유용성에 대한 결론을 내리기는 어려우나, 초기 배아의 착상 기전에서 자궁내 염증 반응에 의한 방해보다는 모체 - 태아간 면역적 평형 관계의 유지가 더 중요할 것으로 생각되며, 앞으로 이에 관한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 인 용 문 헌

- Catt JW, Ryan JP, Saunders DM, O'Neil C: Short-term corticosteroid treatment dose not improve implantation for embryos derived from subzonal inserion of sperm. *Fertil Steril*. 1994, 61, 565-566.
- Clark DA: Animal models of normal and aborting pregnancy. In: Andreani D, Bompiani GD, Di Mario U, Faulk WP, Galluzzo, eds. Immunobiology of normal and diabetic pregnancy. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1990a, 23-37.
- Clark DA: Are there immune abortions? FORUM 1990a. *Res Immunol(Inst Pasteur)*, 1990b, 141, 202
- Clark DA: The immunology of recurrent abortion. In: Bonnars J, ed. Recent advances in obstetrics and gynecology. London: Churchill Livingstone, 1990c, 25-42
- Clark DA, Blair C: Meeting Report. NICHD conference on marteno/fetoplacental interaction. *J Reprod Fertil* 1991, 92, 231-244.
- Clark DA, Chaouat G: What do we know about spontaneous abortion mechanism? *Am J Reprd Microbiol*. 1989, 19, 28
- Clark DA, Lea RG, Poder T, Daya S, Banwatt D, Harley C: Cytokines determining the success or failure of pregnancy. *Ann NY Acad Sci*, 1991, 626, 524-536
- Cohen J, Malter H, Elsner C, Kort H, Massey J, Mayer MP: Immunosuppression supports implantation of zona pellucida dissected human embryos. *Fertil Steril* 1990, 53, 662-5.
- Davies M: antigenic analysis of immune complexes formed in normal pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1985, 61, 406.
- Fizet D, Bousquet J: Absence of a factor blocking a cellular cytotoxicity reaction in the serum of women with recurrent abortions. *Br J Obstet Gynecol* 1983, 90, 453
- Fried EP, Blanco L, Lancuba S, Ricardo HA: Improvement of clinical pregnancy rate and implantation rate of in-vitro fertilization-embryo transfer patints by using methylprednisolone. *Human Reproduction* 1993, 8, 3, 393-395.
- Gill TJ: Immunity and pregnancy. *CRC Crit Rev Immunol* 1985, 5, 201.
- Hill JA: Immunologic recurrent abortion. In Di-amond, M.P., DeCherney, A.H. and Friedman, A. M.(eds), Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America. W. B. Saunders, Philadelphia, 1991, 137-148.
- Medical Research International Society for Assisted Reproductive Technology(SART), The American Fertility Society: In vitro fertilization - embryo trasfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. *Fertil Steril* 1992, 57, 15-24.
- Ober C, Weithamp L: The immunobiology of normal and abnormal pregnancy. In: Andreani D, Bompiani GD, Di Mario U, Faulk WP, Galluzzo A, eds. Immunobiology of normal and diabetic pregnancy. Chichester, England: Wiley, 1990, 3-21.
- Rocklin RE, Kitzmiller JL, Carpenter CB, Garovoy MR, David JR: Maternal-fetal relation. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortions. *N Engl J Med* 1976, 295, 1209.
- Rocklin RE, Kitzmiller JL, Garvov MR: Maternal-fetal relation. II. Further characterization of an immunologic blocking factor that develops during pregnancy. *Clin immunol Immunopathol* 1982, 22, 305.
- Thomas ML, Harger JH, Wagener DK, Rabin BS, Gill TJ: HLA sharing and spotaneous abortion in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 151, 1053.
- Wegmann TG: Maternal T cells promote placental growth and prevent spontaneous abortion. *Immunol Lett* 1988, 17, 297.