

## 정상 갑상선기능을 가진 여성에서 항갑상선항체가 체외수정시술결과에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 산부인과학교실

김 정 훈

### **Influence of Antithyroid Antibodies in Euthyroid Women on IVF-ET Outcome**

**Chung-Hoon Kim**

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan,  
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

#### **=Abstract=**

The present study was designed to investigate if antithyroid antibodies (ATA) could affect the pregnancy outcome in euthyroid women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). From October 1995 to September 1996, 28 euthyroid women with ATA who underwent IVF-ET were studied. Fifty-one euthyroid women without ATA who underwent IVF-ET served as control. Thyroid peroxidase antibody (TPOA) and thyroglobulin antibody (TGA) were assayed using radio ligand assay kits as ATA. All patients included in study and control groups had only tubal factor in infertility. Long protocol of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) was used for controlled ovarian hyperstimulation (COH) in all patients. There were no significant differences between study and control groups in patient characteristics such as age, infertility duration and hormonal profile. There were also no significant differences between two groups with respect to the clinical response to COH and IVF results such as number of retrieved oocytes, fertilization rate, number of embryos frozen and number of embryos transferred. There were no correlations between ATA (TPOA and TGA) titers and fertilization rate. The clinical pregnancy rate per cycle seemed to be lower in the study group than in the control group (26.3% vs 39.3%), but the difference was not statistically significant. The biochemical pregnancy rate per cycle and miscarriage rate were significantly higher in the study group at 18.4% (7/38) and 40.0% (4/10) compared with 5.6% (5/89) and 11.4% (4/35) in the control group. In the study group, both TPOA and TGA titers were significantly higher in the biochemical pregnancy group than in the clinical pregnancy group or non-pregnancy group. In 10 women with ATA who achieved pregnancy following IVF-ET, both TPOA and TGA titers were significantly higher in the miscarriage group than in the ongoing or delivery group. In conclusion, euthyroid women with ATA appear to represent a less favorable subset within other tubal factor patients when treated with IVF-ET.

**Key Words:** Antithyroid antibody, IVF-ET.

## 서 론

여성의 갑상선 기능이상과 불임증과의 관련성에 대하여는 이미 많은 연구를 통하여 확인된 바 있다. 특히 갑상선 기능저하증의 경우에는 가임능력의 저하와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 배란장애 및 난소에서 호르몬 생성장애에 따른 착상장애 등이 불임증의 원인으로 작용할 수 있는 것으로 보고된 바 있다 (Holland *et al.*, 1967 ; Gerhard *et al.*, 1991). 또한 갑상선 기능저하증 환자에 있어서는 유산, 자궁내 태아사망, 전자간증, 태반조기박리 등과 같은 임신에 따른 합병증도 증가되는 것으로 알려져 있다 (Montoro *et al.*, 1981 ; Davis *et al.*, 1988). 반면 갑상선 기능항진증의 경우는 갑상선 기능저하증에 비하여 불임증과의 관련성이 적으나, 중증일 때에는 무월경을 비롯한 월경이상 및 불임증을 유발할 수도 있는 것으로 알려져 있다 (Thomas & Reid, 1987). 따라서 갑상선 기능이상이 있는 불임증 환자들을 위하여는 관심을 갖고 적극적으로 치료에 임하게 되나, 치료후 환자의 갑상선 기능이 정상화된 경우에 있어서는 임신에 특별한 문제가 없는 것으로 간주하여 특별한 관리를 취하지 않는 경향이 있다. 더욱이 갑상선 기능이상으로 치료를 받은 병력이 있거나 갑상선 기능은 정상이나 항갑상선항체만이 존재하는 불임증 환자가 보조생식술을 시행받아야 하는 경우에 있어서도 보조생식술 시행 당시의 갑상선 기능이 정상이라면 이에 대하여는 특별한 관심을 갖지 않는 경향이 있다. 갑상선 기능항진증이나 기능저하증 모두 가장 많은 원인이 자가면역 갑상선질환이며, 치료후 갑상선 기능이 정상화된 후에도 항갑상선항체는 남아 있을 수 있다. 그렇다면 갑상선 기능과는 별개로 항갑상선항체가 임신에 영향을 미칠 수 있는 지에 대하여 의문을 갖지 않을 수 없다. 최근의 몇몇 연구들은 항갑상선항체의 존재와 자연유산과의 관련성을 제시하고 있다 (Stagnaro-Green *et al.*, 1990 ; Glinioer *et al.*, 1991 ; Pratt *et al.*, 1993 ; Bussen & Steck, 1995). 아직 이에 대한 연구자료가 많이 축적되지는 않았으나 항갑상선항체가 자연유산의 원인인자로 작용할 수 있다는 점은 부정할 수 없다. 항갑상선항체가 임신의 유지에 유해한 역할을 할 수 있다면 이는 임신에 도달하는 과정 즉 난자의 수정, 수정란의 발달

및 착상 단계에서도 좋지 않은 영향을 줄 가능성이 있을 것으로 추정된다. 따라서 갑상선 기능은 정상이나 항갑상선항체를 갖는 불임환자가 보조생식술을 시행받는 경우에 있어서도 임신을 및 유산율에 대한 항체의 영향을 고려하지 않을 수 없다. 그렇지만 아직까지 국내는 물론 국외에서도 이에 대한 연구보고는 찾아보기 힘든 실정이다.

이에 저자는 체외수정시술을 시행받는 환자들 중 갑상선 기능이 정상이고 난관인자만이 존재하는 환자들을 대상으로 항갑상선항체를 측정하고, 이의 양성여부에 따라 임신결과를 비교분석함으로써, 항갑상선항체가 체외수정시술에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1995년 10월부터 1996년 9월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과 불임클리닉에서 난관인자로 체외수정시술을 받았던 환자들 중 갑상선 기능은 정상이나 항갑상선항체가 양성인 28명을 대상으로 하였다. 항갑상선항체로는 thyroid peroxidase antibody (TPOA)와 thyroglobulin antibody (TGA)가 측정되었으며, 이들중 한가지 이상이 양성으로 나타난 경우 대상군에 선정되었다. 이들의 측정을 위해서 radio ligand assay kit (HENNINGtest, Diagnostica GMBH, Berlin, Germany)가 이용되었으며, TPOA와 TGA는 모두 100U/ml 이상인 경우에 양성으로 판정하였다. 이들 기준치는 측정 kit 제조업체에서 제공한 값에 의거하여 설정되었다. 대상환자 28명중 18명은 과거에 갑상선 기능항진증 또는 갑상선 기능저하증으로 투약을 받았던 병력이 있었으나, 체외수정시술당시에는 특별한 치료를 받지 않고 있는 상태에서 정상 갑상선 기능을 보였다. 같은 시기에 난관인자로 체외수정시술을 받았던 환자들중 갑상선 기능이 정상이며 항갑상선항체도 음성인 51명의 환자를 대조군으로 하였다. 연구대상군과 대조군에 포함된 환자들은 모두 난관인자이외의 다른 불임인자는 갖고 있지 않았으며, 최근 6개월이내에는 임신력이 없었다.

### 2. 연구방법

정상 갑상선 기능을 보이며 불임의 원인이 난

관인자만인 체외수정시술 예정자들을 대상으로 연구기간동안 과배란유도 시작 직전에 항갑상선 항체의 측정을 위한 채혈이 이루어졌다. 항갑상선 항체로는 TPO와 TGA가 측정되었으며, 이들 중 한가지 이상이 양성으로 판정되면 연구대상군으로 분류되었고 모두 음성으로 판정되면 대조군으로 분류되었다. 두 군에서 모두 과배란유도는 gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) 장기투여법이 사용되었다. 월경주기의 황체기 중반부터 GnRH-a인 triptorelin (D-Trp-6-LHRH) (Decapeptyl; Ferring, Malmo, Sweden)을 하루 0.1mg씩 매일 피하주사하여 시상하부-뇌하수체전엽축의 억제제를 유도하였다. 난소 반응의 억제가 확인된 후, 즉 혈중 estradiol 농도가 30pg/ml 이하이고 난포의 직경이 10mm 미만인 경우에 외인성 성선자극호르몬을 투여하여 과배란유도를 시작하였다. 외인성 성선자극호르몬으로는 human menopausal gonadotropin (hMG) (Humegon; Organon, Holland)과 human follicle stimulating hormone(hFSH) (Metrodin; Serono, Switzerland)이 사용되었다. 외인성 성선자극호르몬 투여방법은 기본적으로 단계적 용량감소법(step-down fashion)을 채택하였으며, hMG나 hFSH 투여시작후 4일 후부터 질식초음파(Leopard, B & K, Denmark)를 이용하여 난포의 성장을 감시하였고, 난포의 성장 정도에 따라 hMG의 용량을 조절하였다. 최대 난포의 평균 직경이 18mm에 도달하였거나 평균 직경이 17mm 이상인 난포가 2개 이상 있는 경우에 hCG (Pregnyl; Organon, Holland) 10,000IU를 근육주사하였다.

HCG 투여후 35-36시간째에 질식초음파(Combison 420, Kretztechnik, Zipf, Austria) 유도하에서 난자흡인을 시행하였다. 난포의 흡인직후 난자의 존재유무를 확인하고, 획득된 난자를 성숙도에 따라 분류한 후 배양접시에 옮겨서 5% CO<sub>2</sub> 배양기에 넣었다. 배란직전의 성숙난자(preovulatory oocyte)는 4-6시간 배양액(IVF medium, Medicult, Denmark)내에서 추가배양한 후 미리 준비된 정자와 수정시켰다. 운동성 정자가 1×10<sup>5</sup>/mL 농도로 조절된 수정배양액내에서 난자를 16-24시간 노출시켜 난자의 수정(fertilization)을 유도하였다. 이후 난자 투명대 주위의 난포세포를 제거한 후 두개의 전핵(pronucleus)을 관찰함으로써 정상적인 수정이 일어났는지를 확인하였다. 수정이 확인된 수정란은 새로운 배양액으로

옮겼다. 정상적인 전핵이 확인된 수정란의 수가 많을 경우에는 수정란중 4-5개만을 새로운 배양액으로 옮겨 계속 배양하였고, 나머지의 전핵상태의 배아는 동결보존하였다. 수정후 68-72시간 후 배아의 난할여부를 확인하고, 배아의 질을 1등급부터 5등급까지로 판정한 후 배아의 자궁내이식을 시도하였다.

난자흡인 당일 저녁부터 progesterone in oil (Progest, Samil Phar., Seoul, Korea)을 매일 50mg 근육주사하였다. 배아이식후 11-12일째에 혈중 β-hCG 농도를 측정하고 이때 10mIU/ml 이상이면 1주일 후부터 매주 질식초음파를 시행하여 태낭 및 태아가 확인되면 임상적 임신으로 판정하였다. 이때 β-hCG 농도가 3mIU/ml 이상이고 2회 이상 지속적인 상승을 보였으나 이후 다시 감소하였으며, 초음파상 태낭을 확인할 수 없었던 경우를 생화학적 임신으로 판정하였다. β-hCG의 측정에는 immunoradiometric assay가 이용되었는데, hCG MAIACLONE (Serono Diagnostics, MA) kit를 사용하였다. 이의 측정에 있어 interassay variance와 intraassay variance는 10%와 5%를 넘지 않았다.

통계적인 분석은 Student's t-test, Mann-Whitney U test, Kruscal-Wallis ANOVA, χ<sup>2</sup> test 및 Fisher's exact test에 의해 시행되었으며, P값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

연구군과 대조군에 포함된 환자들간의 평균 연령, 평균 불임기간 등을 비롯한 임상적 특성의 비교에 있어서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

항갑상선항체가 양성인 환자들로 구성된 연구군의 경우 28명을 대상으로 38주기가 시행되었고, 항갑상선항체가 음성인 환자들로 구성된 대조군의 경우는 51명을 대상으로 89주기가 시행되었다. 연구군 및 대조군에 포함된 환자들중 배란유도제에 대한 반응이 없어 시술을 중도에 취소한 경우는 없었다. 연구군과 대조군간의 과배란유도에 대한 임상적 반응의 비교는 다음과 같았다. 과배란유도를 위한 외인성 성선자극호르몬의 투여용량은 1앰플의 용량이 75IU를 기준으로 하였을 때, 연구군의 경우에는 31.5±10.1앰

플, 대조군의 경우는  $30.6 \pm 9.5$  앰플로 유의한 차이를 보이지 않았다. 성선자극호르몬의 투여기간에 있어서도 연구군의 경우  $9.5 \pm 1.4$  일, 대조군의 경우  $9.7 \pm 1.5$  일로 유의한 차이를 보이지 않았다. HCG 투여 당일의 혈중 estradiol치는 연구군의 경우  $1601.4 \pm 554.2$  pg/ml, 대조군의 경우  $1672.4 \pm 582.2$  pg/ml, 질식초음파상 관찰되는 평균 직경이 14 mm 이상되는 난포의 수는 연구군의 경우  $12.1 \pm 5.4$  개, 대조군의 경우  $12.5 \pm 4.8$  개,

자궁내막의 두께는 연구군의 경우  $12.1 \pm 2.2$  mm, 대조군의 경우  $11.5 \pm 2.3$  mm로 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2). 획득된 난자수는 연구군의 경우  $9.6 \pm 4.1$  개, 대조군의 경우  $10.1 \pm 4.8$  개로 유의한 차이를 보이지 않았다. 난자의 수정률에 있어서는 연구군의 경우  $76.1 \pm 17.4\%$ 로 대조군의  $84.3 \pm 15.8\%$ 에 비하여 다소 낮았으나 통계학적 유의성은 발견되지 않았다. 동결보존된 수정란의 수는 연구군의 경우  $2.0 \pm 2.4$  개로 대조군의  $2.3 \pm 2.7$  개에 비하여 다소 적었으나 통계적인 유의성은 없었다. 해당 주기에서 이식된 배아의 수는 연구군의 경우  $3.5 \pm 1.0$  개, 대조군의 경우  $3.6 \pm 1.0$  개로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2). 연구군에서 난자의 수정률과 항갑상선항체인 TPOA와 TGA 각각의 항체역가간에 모두 상관관계가 존재하지 않는 것으로 나타났다 (Fig. 1, 2).

연구군과 대조군간의 임신결과의 비교는 Table 3에서 보는 바와 같았다. 시술주기당 임상적 임신율은 연구군의 경우 26.3%로 대조군의 39.3%에 비하여 다소 낮은 임신율을 보였으나 통계학적 유의성은 발견되지 않았다. 시술주기당 생화학적 임신율은 연구군의 경우 18.4%로 대조군의 5.6%에 비하여 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 임상적 임신당 유산율에 있어서도 연구군의 경우 40.0%로 대조군의 11.4%에 비하여 유의하게 높았

**Table 1.** Patient characteristics

	ATA*	ATA
No. of patients	28	51
Age of patients (yrs)	$32.1 \pm 3.7^{**}$	$31.6 \pm 3.1$
Age of husbands (yrs)	$34.9 \pm 3.8$	$35.2 \pm 3.5$
Infertility duration (yrs)	$2.8 \pm 1.8$	$2.5 \pm 1.6$
Patients with primary infertility (%)	35.7	39.6
Endocrine profile		
Basal FSH (mIU/)	$7.5 \pm 1.5$	$7.3 \pm 1.6$
Basal LH (mIU/mL)	$6.9 \pm 1.6$	$6.4 \pm 1.8$
T (ng/mL)	$0.3 \pm 0.1$	$0.4 \pm 0.1$
PRL (ng/mL)	$13.9 \pm 3.2$	$16.2 \pm 3.6$

\*ATA, antithyroid antibody

\*\* Values are mean  $\pm$  SD.

**Table 2.** Comparison of clinical response and IVF results between two groups

	ATA* positive	ATA negative
No. of patients	28	51
No. of cycle	38	89
75IU ampules of gonadotropins	$31.5 \pm 10.1^{**}$	$30.6 \pm 9.5$
Duration of gonadotropin administration (day)	$9.5 \pm 1.4$	$9.7 \pm 1.5$
Response on the day of hCG administration		
Estradiol (pg/ml)	$1601.4 \pm 554.2$	$1672.4 \pm 582.2$
No. of follicles $\geq$ 14 mm	$12.1 \pm 5.4$	$12.5 \pm 4.8$
Endometrium (mm)	$12.1 \pm 2.2$	$11.5 \pm 2.3$
No. of oocytes retrieved	$9.6 \pm 4.1$	$10.1 \pm 4.8$
Fertilization rate (%)	$76.1 \pm 17.4$	$84.3 \pm 15.8$
No. of embryos frozen	$2.0 \pm 2.4$	$2.3 \pm 2.7$
No. of embryos transferred	$3.5 \pm 1.0$	$3.6 \pm 1.0$

\* ATA, antithyroid antibody

\*\* Values are means  $\pm$  SD.

**Table 3.** Comparison of pregnancy outcome between two groups

	ATA* positive	ATA negative
No. of patients	28	51
No. of cycles	38	89
No. of clinical pregnancies (% per cycle)	10 (26.3)	35 (39.3)
No. of biochemical pregnancies (% per cycle)	7 (18.4) <sup>a</sup>	5 (5.6)
Abortion (% per clinical pregnancy)	4 (40.0) <sup>b</sup>	4 (11.4)
Delivered (% per clinical pregnancy)	3 (30.0)	17 (48.6)
Ongoing (% per clinical pregnancy)	3 (30.0)	14 (40.0)
Multiple pregnancies (% per clinical pregnancy)	1 (10.0)	5 (14.3)

\* ATA, antithyroid antibody

<sup>ab</sup> P < 0.05 versus ATA negative group.

**Table 4.** Comparison of antithyroid antibodies according to the pregnancy outcome in an antithyroid antibody positive group

	Thyroid peroxidase antibody (U/ml)			Thyroglobulin antibody (U/ml)		
	Preg. (+) (n=10)	BC* preg. (n=7)	Preg. (-) (n=21)	Preg. (+) (n=10)	BC preg. (n=7)	Preg. (-) (n=21)
Mean ± S.D.	1142.2 ± 983.2	2737.5 ± 1284.2	1335.0 ± 1379.5	340.1 ± 636.9	1187.1 ± 926.2	644.5 ± 671.1
Range	3070.0 (30-3100)	3460.0 (590-4050)	4475.0 (25-4500)	2080.0 (20-2100)	2538.0 (82-2620)	2455.0 (55-2510)
Median	795.0	2810.0 <sup>a</sup>	907.5	101.0	1010.0 <sup>b</sup>	317.5

\* BC preg., biochemical pregnancy

<sup>ab</sup> P < 0.05.

다 (p<0.05).

연구군에서 임신결과에 따라 항갑상선항체치를 비교했을 때, TPOA와 TGA 모두 생화학적 임신군에서의 항체치가 임상적 임신군이나 비임신군에서의 항체치에 비하여 유의하게 높았던 것으로 나타났다 (p<0.05) (Table 4).

연구군에 포함된 환자들중 임상적 임신에 도달했던 10명의 환자에서의 항갑상선항체치를 임신진행 및 분만군과 자연유산군간에 비교하였을 때, TPOA와 TGA 모두 자연유산군에서의 항체치가 임신진행 및 분만군에서의 항체치에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다 (p<0.05) (Table 5).

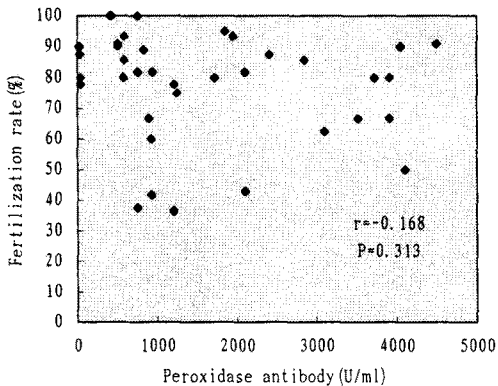
## 고 찰

갑상선 호르몬은 여성의 생식기능과 관련성이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 갑상선 기능이 상이 있는 여성에 있어서는 생식기능의 이상이 초래될 수 있으며, 이로 인하여 불임증이 초래될 수 있다. 특히 갑상선 기능저하증의 경우는 가임능력의 저하와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 배란장애 및 착상장애 등이 불임증의 원인으로 작용할 수 있는 것으로 보고된 바 있다 (Holland *et al.*, 1967 ; Gerhard *et al.*, 1991). 한편 갑상선 기능항진증의 경우는 갑상선 기능저하증에 비하여 불임증과의 관련성은 적으나, 중증인 경우에는 무월경을 비롯한 월경이상 및 불임증

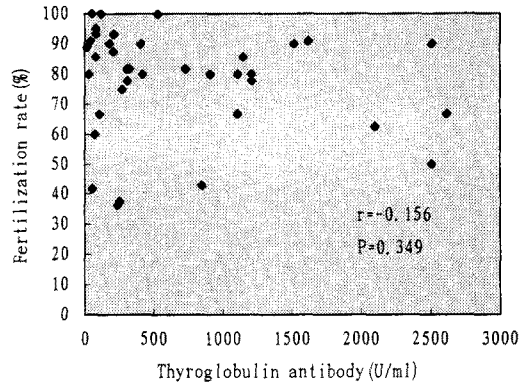
**Table 5.** Antibody concentrations in 10 women with antithyroid antibodies who achieved pregnancy following IVF-ET

	Thyroid peroxidase antibody (U/ml)		Thyroglobulin antibody (U/ml)	
	Ongoing or	Aborted	Ongoing or delivered	Aborted
	923	3100	56	2100
	427	1852	120	82
	510	758	41	531
	580	2410	31	210
	832		20	
	30		210	
Mean $\pm$ SD	550.3 $\pm$ 318.3	2030.0 $\pm$ 989.8	79.7 $\pm$ 72.9	730.8 $\pm$ 932.2
Range	893.0	2342.0	190.0	2018.0
Median	545.0	2131.0 <sup>a</sup>	48.5	370.5 <sup>b</sup>

<sup>a,b</sup> P < 0.05 versus ongoing or delivered group.



**Fig. 1.** Correlation between thyroid peroxidase antibody titer and fertilization rate in vitro.



**Fig. 2.** Correlation between thyroglobulin antibody titer and fertilization rate in vitro.

을 유발할 수도 있는 것으로 알려져 있다 (Thomas & Reid, 1987). 따라서 불임증 여성이 갑상선 기능이상을 동반한 경우에 있어서는 많은 관심을 갖고 적극적으로 치료에 임하게 된다. 하지만 치료후 환자의 갑상선 기능이 정상화된 경우에 있어서는 임신에 특별한 문제가 없는 것으로 간주하는 경향이 있다. 더우기 불임증 환자에서 기초 불임검사에서 thyroid stimulating hormone (TSH)과 free T4치가 정상이라면 이들에서는 더 이상 갑상선은 관심의 대상이 되지 않는 경향이 있다. 그렇지만 이같은 치료자세가 과연 타당한 것인지는 아직 확실히 밝혀져 있지 않은 상태이며, 더우기 이에 대한 연구보고는 찾아보기 힘든 실

정이다.

갑상선 기능항진증이나 기능저하증 모두 가장 흔한 원인이 자가면역 갑상선질환으로 항갑상선 항체와 밀접한 관련성을 가지고 있다. 갑상선 기능항진증이나 기능저하증 환자들에서는 치료후 갑상선 기능이 정상화된 후에도 항갑상선항체는 남아 있을 수 있다. 다른 한편으로는 아직 갑상선 기능의 이상은 초래되지 않았음에도 항갑상선항체는 존재하는 경우도 찾아볼 수 있다. 이같이 갑상선 기능은 정상임에도 항갑상선항체는 존재하는 여성들에 있어 항갑상선항체가 어떤 임상적 의미를 갖는지에 대하여는 아직 많은 연구가 이루어지지 않고 있는 실정이다. 항갑상체

(antinuclear antibody, ANA)나 항인지질항체와 같은 자가항체들의 경우에 있어서는 자연유산과 밀접한 관련성이 있는 것으로 이미 잘 알려져 있다. 따라서 비정상적 자가항체의 하나인 항갑상선항체의 경우도 임신에 좋지 않은 영향을 미칠 가능성이 있을 것으로 생각되며, 실제로 최근의 몇몇 연구들은 항갑상선항체의 존재와 자연유산과의 관련성을 제시하고 있다 (Stagnaro-Green *et al.*, 1990 ; Glinioer *et al.*, 1991 ; Pratt *et al.*, 1993 ; Bussen & Steck, 1995).

ANA나 항인지질항체와 같은 비장기특이성 자가항체들은 불임증 환자에서의 보조생식술 결과에도 좋지 않은 영향을 미칠 가능성이 높은 것으로 보고된 바 있다 (김 등, 1995 ; Kim *et al.*, 1996). 그렇다면 자연유산의 위험인자로 생각되는 항갑상선항체도 임신에 도달하는 과정 즉 난자의 수정, 수정란의 발달 및 착상 단계에서도 좋지 않은 영향을 줄 가능성이 있을 것으로 생각된다. 따라서 갑상선 기능은 정상이라 할지라도 항갑상선항체를 갖는 불임증 환자가 보조생식술을 시행받는 경우 항갑상선항체가 보조생식술의 결과에 어떠한 영향을 미칠 수 있는지를 타진하고자 본 연구가 시행되었다. 본 연구에서는 항갑상선항체가 양성인 경우가 음성인 경우에 비하여 시술주기당 임상적 임신율에 있어 통계학적 유의성은 발견되지 않았으나 낮은 것으로 나타났다. 더우기 시술주기당 생화학적 임신율에 있어서는 항갑상선항체 양성군이 음성군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다. 또한 항갑상선항체가 양성인 환자들 중에서도 생화학적 임신군에서의 TPOA와 TGA치가 임상적 임신군이나 비임신군에서의 항체치에 비하여 유의하게 높았던 것으로 나타났다. 그렇지만 난자의 수정률과 항갑상선항체인 TPOA와 TGA 각각의 항체역가간에는 모두 상관관계가 존재하지 않는 것으로 나타났다. 이같은 본 연구의 결과는 항갑상선항체가 체외수정시술을 시행받는 환자들에 있어 임신율에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 좋지 않은 영향은 항갑상선항체의 항체치와 연관성이 있다는 점을 시사한다. 특히 항갑상선항체의 체외수정시술시 임신에 대한 영향은 난자의 수정 단계에서보다는 이후의 수정란 발달 및 착상 단계에서 더욱 심각할 수 있다는 점을 나타낸다. 하지만 본 연구이외에 이에 대한 다른 연구보고는 찾아보기 힘든 실정으므로 향후 여러 연구기

관에서 이같은 자료를 모아 종합분석하여야 할 것으로 사료된다. 또한 최근의 몇몇 보고들과 같이 (Stagnaro-Green *et al.*, 1990 ; Glinioer *et al.*, 1991 ; Pratt *et al.*, 1993 ; Bussen & Steck, 1995) 본 연구에서도 항갑상선항체가 양성인 경우에 자연유산율이 유의하게 높은 것으로 나타났다. 특히 자연유산되었던 환자들에서의 TPOA와 TGA치는 모두 임신진행 및 분만군에서의 항체치에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이같은 결과는 항갑상선항체의 역가와 자연유산율간에는 관련성이 있다는 Stagnaro-Green 등 (1990)의 연구결과와 유사하다.

항갑상선항체와 임신과의 관련성을 분석함에 있어 크게 두가지 관점으로부터 이를 평가할 수 있다. 하나는 진정한 의미에서의 장기특이성 자가항체로서의 측면이다. 즉 전신적인 면역체계와는 무관하게 갑상선에 대한 자가항체의 출현으로 인하여 갑상선질환이 유발되고, 이 항갑상선항체로 인해서 생식세포 및 태아조직이 직접적인 영향을 받게 된다는 것이다. 다른 하나는 면역체계의 전반적인 이상에 의하여 수반되어 나타난 항갑상선항체로서의 측면이다. 즉 전신적홍반성낭창 (systemic lupus erythematosus, SLE) 이나 자가면역성 조기난소부전증 환자에서 발견되는 항갑상선항체같은 경우가 이에 해당된다. 실제로 SLE 환자들중 약 절반에서 항갑상선항체가 발견되는 것으로 보고되며 (Magero *et al.*, 1992), 자가면역성 조기난소부전증 환자중 약 33%에서 비장기특이성 자가항체 및 항갑상선항체가 발견되는 것으로 보고된 바 있다 (LaBarera *et al.*, 1988). 이러한 경우는 항갑상선항체뿐 아니라 다른 여러 면역기능 장애에 의해서 임신이 영향을 받을 수 있는 것으로 생각된다. 이러한 환자들에서 항갑상선항체는 항체의 단독적인 의미라기 보다는 비정상적인 T 세포기능을 나타내는 하나의 지표로서의 의미를 갖는 것으로 생각된다. 즉 CD4+ 및 CD8+ 집단에서의 특이적 변화와 T 억제세포의 활동력 결함 등을 포함한 전신적 면역체계에서의 이상이 우선한다는 것이며, 이러한 변화가 항체의 생성을 촉진시키게 되고 이에 따라 항갑상선항체도 생성될 수 있다는 것이다. 따라서 항갑상선항체가 양성인 경우라 할지라도 전술한 바와 같이 두가지 측면에서 평가되는 것이 바람직할 것으로 보인다. 또한 이 두가지 경우는 임신에 미치는 임상적 영향이 서로

다를 수도 있다는 점을 고려해야 할 것이다. 따라서 저자는 현재 항갑상선항체와 임신과의 관련성에 대해 이러한 측면에서 새로이 자료를 수집, 분석중에 있다.

항갑상선항체와 임신과의 관련성에 대한 연구를 수행함에 있어서는 특히 항갑상선항체가 면역체계의 전반적인 이상에 의하여 수반되어 나타난 것으로 추정되는 경우에는 항인지질항체와 같은 비장기특이성항체와 항갑상선항체와의 교차반응 가능성에 대해서도 고려하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. 따라서 본 연구에서는 ANA 및 항인지질항체가 양성인 환자들은 연구군과 대조군에서 모두 제외시켰다. 최근의 몇몇 연구들은 항인지질항체와 같은 비장기특이성항체와 항갑상선항체간에는 일치성이 없는 것으로 보고한 바 있으나 (Stagnaro-Green *et al.*, 1990; Pratt *et al.*, 1993), 비장기특이성항체와 항갑상선항체간에 교차반응이 있는지에 대해서는 아직 확실히 규명되지 않은 상태이다. 따라서 향후 저자는 비장기특이성항체와 항갑상선항체와의 교차반응 가능성과 두 종류의 항체가 상호 상승적으로 임신에 영향을 미칠 수 있는지에 대하여 연구를 시행할 계획이다.

본 연구의 결과로 볼 때, 항갑상선항체는 체외수정시술의 결과에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있으며, 임신이 된 경우에 있어서도 자연유산에 대한 위험인자로 작용할 가능성이 높은 것으로 사료된다. 더우기 항갑상선항체의 역가가 높을수록 이같은 가능성은 더욱 높을 것으로 예측되는바, 갑상선 기능은 정상이라 할지라도 항갑상선항체가 양성인 환자의 경우에는 체외수정시술을 비롯한 보조생식술을 시행함에 있어 더욱 세심한 주의를 기울여야 할 것이며, 이에 따른 특이적 조치를 취하는 것이 바람직할 것이다.

## 결 론

1995년 10월부터 1996년 9월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과 불임클리닉에서 난관인자로 체외수정시술을 받았던 환자들중 갑상선 기능은 정상이나 TPOA나 TGA같은 항갑상선항체가 양성이었던 28명을 연구대상으로 하였다. 같은 시기에 난관인자로 체외수정시술을 받았던 환자들중 갑상선 기능이 정상이며 항갑상선항체도 음성인 환자를 대조군으로 하였다.

연구군의 경우 28명을 대상으로 38주기가 시행되었고, 대조군의 경우는 51명을 대상으로 89주기가 시행되어 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구군과 대조군에 포함된 환자들간의 평균 연령, 평균 불임기간 등을 비롯한 임상적 특성의 비교에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 연구군과 대조군간에 외인성 성선자극호르몬의 투여용량 및 투여기간, hCG 투여 당일의 혈중 estradiol치, 질척소음파상 관찰되는 평균 직경이 14 mm 이상되는 난포의 수 그리고 자궁내막의 두께 등과 같은 과배란유도에 대한 임상적 반응은 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 획득된 난자수, 난자의 수정률, 동결보존된 수정란의 수, 그리고 해당주기에서 이식된 배아의 수 등에 있어서도 연구군과 대조군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 항갑상선항체가 양성인 연구군에서 난자의 수정률과 항갑상선항체인 TPOA와 TGA 각각의 항체역가간에는 모두 상관관계가 존재하지 않는 것으로 나타났다.

5. 시술주기당 임상적 임신율은 연구군의 경우 26.3%로 대조군의 39.3%에 비하여 다소 낮은 임신율을 보였으나 통계학적 유의성은 발견되지 않았다. 시술주기당 생화학적 임신율은 연구군의 경우 18.4%로 대조군의 5.6%에 비하여 유의하게 높았다. 임상적 임신당 유산율에 있어서도 연구군의 경우 40.0%로 대조군의 11.4%에 비하여 유의하게 높았다.

6. 연구군에서 TPOA와 TGA 모두 생화학적 임신군에서의 항체치가 임상적 임신군이나 비임신군에서의 항체치에 비하여 유의하게 높았던 것으로 나타났다.

7. 연구군에서 임상적 임신에 도달했던 10명의 환자들중 자연유산군에서의 TPOA와 TGA 치가 모두 임신진행 및 분만군에서의 항체치에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다.

이상의 결과들로 볼 때, 항갑상선항체는 체외수정시술의 결과에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있으며, 임신이 된 경우에 있어서도 자연유산에 대한 위험인자로 작용할 가능성이 높은 것으로 사료된다. 더우기 항갑상선항체의 역가가 높을수록 이같은 가능성은 더욱 높을 것으로 추정되는 바이다.



## 인 용 문 헌

- 김정훈, 조윤경, 목정은: 자궁내막증을 가진 불임 환자에서 과배란유도주기에서의 자궁강내 인공 수정시 면역요법의 효용성에 관한 연구. *대한산부회지* 1995, 38(7), 1228-1236.
- Bussen S, Steck T: Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995, 10, 2938-2940.
- Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG: Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988, 72, 108-112.
- Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W: Thyroid and ovarian function infertile women. *Hum Reprod* 1991, 6, 338-342.
- Glinoeir D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P: Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73, 421-427.
- Holland JP, Dorsey JR Jr, Harris NN: Effect of thyroid activity upon delayed implantation of blastocysts in the rat. *J Reprod Fertil* 1967, 14, 81-86.
- Kim CH, Cho YK, Mok JE: The efficacy of immunotherapy in patients who underwent superovulation with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1996, 65, 133-138.
- LaBarera A, Miller MM, Ober C, Rebar RW: Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1988, 16, 114-122.
- Magero M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Barini LSA, Scuder F: The association of silent thyroiditis and active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1992, 10, 67-70.
- Montoro M, Collea JV, Frasier SD, Mestman JH: Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981, 94, 31-34.
- Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N: The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993, 60, 1001-1005.
- Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF: Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990, 264, 1422-1425.
- Thomas R, Reid RL: Thyroid disease and reproductive dysfunction. *Obstet Gynecol* 1987, 70, 789-791.