

## 반복 유산환자의 말초혈액 단핵구와 태반항원을 체외 공동 배양시 세포 매개 면역반응에 프로게스테론이 미치는 영향

삼성 제일병원 산부인과, 하버드 의과대학 산부인과\*, 습관성 유산 클리닉

최 범 채 · Joseph A. Hill\*

### The Effects of Progesterone on Cell Mediated Immunity to Trophoblast in Women with Recurrent Pregnancy Loss

Bum Chae Choi and Joseph A. Hill\*

*Recurrent Pregnancy Loss Clinic, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Cheil Hospital & Women's Health Care Center, Seoul, Korea; Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School\*, Boston, MA, USA*

#### = Abstract =

Progesterone is necessary for successful pregnancy and had immunosuppressive properties. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from many women with unexplained recurrent spontaneous abortion responded to trophoblast extract in vitro by proliferation and releasing soluble, heat-labile factors that are toxic to mouse embryos (embryotoxic factors). Accumulating evidence suggests that T Helper (Th)-1 type immunity to trophoblast is correlated with embryotoxic factor production and is associated with pregnancy loss, while Th2-type immunity is associated with successful gestation. The objective of this study was to determine whether progesterone can inhibit Th1-type cytokine secretion (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) by trophoblast-activated peripheral blood mononuclear cells from 23 nonpregnant women (age 25-35) with unexplained recurrent abortion (median 5, range 3 to 15) who otherwise produce embryotoxic factors in response to trophoblast. We also determined whether progesterone affected Th2-type cytokines (IL-4, IL-10) in this system in vitro and if IL-10 (1,500 pg/mL) could inhibit Th1-type immunity to trophoblast. IFN- $\gamma$  was detected in 17 of 23 (74%) trophoblast stimulated PBMC culture supernatants ( $77.94 \pm 23.79$  pg/mL) containing embryotoxic activity. TNF- $\alpha$  was detected in 19 (83%) of these same supernatants ( $703.15 \pm 131.36$  pg/mL). In contrast, none of the supernatants contained detectable levels of IL-4 or IL-10. Progesterone ( $10^{-5}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-9}$ M) inhibited Th1-type immunity in a dose dependent manner, but had no effect on Th2-type cytokine secretion. The inhibitory effects of progesterone were abrogated with RU486, but did not affect Th2-type cytokine secretion in trophoblast-activated cell cultures. IL-10, like progesterone also inhibited Th1-type cytokine secretion but had no effect on Th2-type cytokines. These data suggest that therapies designed to suppress Th1-type cytokine secretion in women with recurrent abortion who have evidence of Th1-type immunity to trophoblast may be efficacious in preventing pregnancy loss and should be tested in appropriately designed clinical trials.

**Key Words:** Th1-type cytokines, Th2-type cytokines, Recurrent abortion, Progesterone

## 서 론

임신중 생식세포에서 분비되는 프로게스테론은 성공적인 임신유지에 필수 불가결 하다 (Casp0 *et al.*, 1973). 그래서 지난 50년 동안 줄곧, 순수 프로게스테론과 합성된 프로게스테론 제제는 유산 방지제로서 간주되어 다양하게 임상적으로 사용되어 왔다 (Jones 1949). 임신중 모체와 태아 간의 접촉부위에 프로게스테론농도 ( $10^{-5}M$ )는 림프구 증식, 대식세포의 식작용 그리고 자연 살생세포의 활성을 억제하는 능력을 가지고 있기 때문에 "자연적인 면역 억제제"라고 명명되기도 하였다 (Siiteri *et al.*, 1977; Clemens *et al.*, 1979). 최근 보고에 의하면 프로게스테론은 Th1-type (제 일형 보조 T세포)사이토카인을 분비하는 T 세포 클론에 작용하여 Th2-type (제 이형 보조 T 세포)사이토카인의 분비를 유도 한다고 하였다 (Piccinui *et al.*, 1995).

임신과 관계되어 제 일형 보조 T세포는 포유 동물이나 인간의 초기 임신의 실패와 관련 되었으며 반면에, 제 이형 보조 T세포 면역은 성공적인 임신과 관련 있다는 보고가 있었다 (Hill *et al.*, 1995; Lin *et al.*, 1993). 또한 Hill (1992) 등은 임신 중 세포면역 반응과 관련되어 원인불명의 반복 유산 환자의 말초혈액 단핵구와 태반항원 (trophoblast extract)을 체외에서 배양하였을 때 면역 세포의 증식 반응 후 얻은 상청액을 착상이전의 생쥐배아와 공동 배양했을 때 배아에 독성을 일으켜 발육을 방해 한다는 결론을 얻었다. 이러한 heat labile factor는 "Embryotoxic factor"라 명명 되었으며 원인불명 반복유산 환자들의 원인을 규명하는 지표로 제시 하기도 하였다 (Hill *et al.*, 1992; Yamada *et al.*, 1994). 특히 이 상청액에는 인터페론-감마 (IFN- $\gamma$ )와 종양괴사 인자 (TNF- $\alpha$ )가 많이 포함되어 있었으며 (Hill *et al.*, 1995), 배아의 발달을 억제하고 (Hill *et al.*, 1987) 체외에서 태반세포의 증식을 방해하였다 (Berkowitz *et al.*, 1988). IFN- $\gamma$ 와 관련되어 배아에 독성을 일으키는 기전은 배아 단백질의 transmembrane mobility가 억제 되는것과 관련시켜 설명하고 있다 (Polgar *et al.*, 1996).

본 연구는 프로게스테론이 Embryotoxic factor 생산과 원인불명 반복유산 환자에서 태반항원에 의해 활성화된 말초혈액 단핵구에 의해서 생산되

는 사이토카인을 억제할 수 있는지를 규명하는데 목적이 있으며, 또한 연구 대상환자에서 태반항원과 말초혈액 단핵구와 반응 후 생산된 제 이형 보조 T세포 사이토카인 분비에 프로게스테론이 어떻게 영향을 미치는지 그리고 제 이형 보조 T 세포 사이토카인 인 Interlukin (IL)-10을 태반항원과 반응시켰을 경우 제 일형 보조 T 세포 면역을 억제 할 수 있는지를 관찰하는데 목적이 있다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

적어도 3회 이상의 원인불명의 초기 유산을 경험 하였고, 평균 유산의 횟수가 5회 (3회 부터 15회)인 23명 유산환자와 반복유산의 경험이 없는 환자와 적어도 2회 이상의 정상분만을 경험한 32세에서 42세 연령의 건강한 여성 10명을 대상으로 25 mL의 혈액을 채취하였다. 원인불명의 반복유산의 진단은 배우자의 유전적학 검사 및, 환자의 자궁 해부학적 검사, 호르몬 검사, 자궁 경부 감염 여부, 자가항체 검사를 시행하여 특이 소견이 없었다. 그러나 이들 환자는 이전에 태반항원과 말초혈액 단핵구와의 배양 검사에서 얻은 상청액에서 Embryotoxic factor 양성 소견을 보였으며, 제 일형 보조 T세포 사이토카인의 일종인 IFN- $\gamma$ 가 양성이었다. 검사 시기는 환자의 말초혈액 단핵구와 태반항원을 반응 후 Embryotoxic factor와 사이토카인을 재차 측정하기 위해 첫 번째 검사로부터 5주 이내에 채혈하였으며, 이전 임신 소실 1년내에 시행하였다. 본 연구 대상자들은 비 흡연자들이었고, 아토피성 피부염 과거력이 없었으며 알레르기 질환이나 최근 감염 사실이 없었다. 또한 이들 여성은 채혈기간 동안에는 어떠한 약물복용 사실이 없었고, 비타민의 복용 사실도 없었다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 말초혈액 단핵구 분리

채혈된 25 mL의 혈액을 RPMI 1640 (cellgro, Mediatech., VA)로 1:1 희석시킨 다음 Ficoll (Pharmacia Biotech., Sweden)gradient를 이용하여 실온에서 30분간 1500 rpm에서 원심분리한 다음 말초혈액 단핵구를 분리하여 재차 RPMI 1640로 2회 원심 분리 후 최종적으로 트리판 블루 염색을 시행하여 (viability > 90%) 살아있는 세포수가

1x 10<sup>6</sup>/mL이 되도록 준비된 조직 배양액을 사용하여 조정한 후 4개의 polystyrene flasks에 각각 10 mL씩 분주한다. 이때 사용된 조직배양액은 RPMI 1640에 10% heat-inactivated fetal bovine serum (lot no. 32N2359; GibcoBRL, Life Technologies., VA), 50 U/mL 페니실린, 50 mg/mL 스트렙토마이신 (Cellgro, Mediatech., VA), 100 U/mL antibiotic-antimycotic과 L-글루타민 (Cellgro, Mediatech., VA)을 첨가하여 조성했다.

## 2) 체외배양 실험

분주된 6개의 플라스크중 2곳에는 Jeg-3 trophoblast extract (30 µg/mL, 단백질)를 1 mL씩 첨가하고 이중 하나의 플라스크에 1% 에탄올로 용해시킨 10<sup>-5</sup>M 농도의 프로게스테론을 100 µL 첨가하고, 2번째 플라스크에는 매체 대상군 (vehicle control)로 1% 에탄올 100 µL만을 첨가하였다. 또 다른 대상군으로 3번째 플라스크에는 태반 항원 단백질량 (30 µg/mL)과 같은 적혈구 세포막 항원을 분리하여 1 mL을 첨가해 넣고, 4번째 플라스크에는 1 mL의 적혈구 세포막 항원과 10<sup>-5</sup> 농도의 프로게스테론을 100 µL를 첨가하였으며 5번째 플라스크에는 1 mL의 적혈구 세포막 항원과 1% 에탄올 100 µL을 혼합하였다. 최종 남은 플라스크에는 조직 배양액만 1 mL 첨가하였다.

배양은 37°C 온도에서 5% CO<sub>2</sub>와 95% 공기상태로 습한 조건에서 72시간 인큐베이터에서 배양한 다음, 배아의 발달에 좀 더 생리적인 조건을 위해 (Bigger JD *et al.*, 1971) 새로운 조직 배양액을 사용하여 추가로 24시간 배양 후 상청액을 얻어 필터 (0.45 µM, Bedford, MA)를 통과한 다음, 2 세포기의 배아에 첨가시켜 배양 후, Hill 등이 소개한 방법에 의해 Blastocyst (포배)발달을 평가하였다 (Hill JA *et al.*, 1987; Ducibella, 1980). 배아에 대한 독성효과는 배양 후 배아의 발달에서 생존이 50%이하를 나타낸 경우로 정하였다 (Hill JA *et al.*, 1992).

별개의 실험으로서, 유산환자중 5명의 여성에서 말초혈액 단핵구를 분리하여 프로게스테론을 3가지의 다른 농도 (10<sup>-5</sup>, 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-9</sup>)의 molar로 나누어서 배양한 다음 농도에 따른 반응을 조사하였다. 또한 RU486이 프로게스테론의 효과를 폐지할 수 있는지를 알아 보기위해 프로게스테론 농도와 같은 molar의 RU486을 단독 첨가했으며 또한 태반항원으로 활성화된 세포를 농도별로 프로게스테론을 구분하여 각각의 플라스크에 조건

을 부여하였다.

추가 실험으로, 태반항원과 관계된 제 일형 보조 T세포 면역반응이 IL-10에 의해서 억제 될 수 있는지 동일한 5명의 환자로부터 얻은 말초혈액 단핵구와 태반항원과의 반응에 IL-10 (1500 pg/mL, Biosource, International, Camarillo, CA) 첨가하였다.

## 3) Assay

모든 부유액은 설명서에 따라 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)방법에 의해 측정하였다. IFN-γ (최저 감수성, 16 pg/mL)와 TNF-γ kit (최저 감수성, 34 pg/mL)는 Endogen (Boston, MA) 상품을 사용하였으며, IL-4 kit (최저 감수성, 4 pg/mL)는 Amersham (International Place, UK)제품을 사용하였고, IL-10 kit (최저 감수성, 33 pg/mL)는 Biosource International (Camarillo, CA)제품을 사용하였다. 모든 검사는 이미 특이 단일 클론항체가 부착되어 있는 96 wells에 사이토카인 측정을 위해 이차적으로 효소가 부착된 특이 항체를 첨가하여 solid phase sandwich ELISA 방법을 이용하였다. Substrate와 배양 후 변화된 색체를 Microplate reader (Dupont Pharmaceuticals, Dover, DL)를 이용하여 파장의 굵기에 따라 수치를 얻어 표준 사이토카인의 표준곡선을 이용하여 수치를 계산하였으며, 모든 값의 최저 감수성의 수치는 음성으로 간주하였다.

## 4) 통계처리

본 연구에서 인용된 수치는 평균치±표준편차를 선택하였고, 결과에 대한 통계적 분석은 Fisher exact test방법을 이용하여, p 값이 0.05이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

# 결 과

## 1) Embryotoxicity

배아독성은 원인불명 반복 유산을 경험한 환자 23명 모두에서 태반항원과 함께 자극을 받은 말초혈액 단핵구 배양에서 얻은 상청액에서 측정되었다. 반면에 적혈구 세포막 항원에 의해 자극된 말초혈액 단핵구 배양에서는 배아독성을 나타내지 않았다. Table 1에서 보이는 바와 같이, 태반항원과 말초혈액 단핵구와의 배양 후 얻은 상청액을 사용한 경우에는 2 세포기의 배아가 포배기로 성장하는 빈도 (30%±6%)가 적혈구 세포막을 사용한 경우 (70%±8%)와 단순히 조직배양액

**Table 1.** Percent blastocyst development in supernatants from activated peripheral blood mononuclear cell cultures from 23 study participants with a history of recurrent pregnancy loss

Activator	Percent Development
Media Alone	80 ± 10%
Red Blood Cell Membrane Plus Ethanol Vehicle	70 ± 8%
Trophoblast	30 ± 6%
Trophoblast Plus Ethanol Vehicle	37 ± 7%
Trophoblast Plus 10 <sup>-5</sup> M Progesterone	57 ± 6%
Trophoblast Plus 1500 pg/mL IL-10	60 ± 10%

Mean ± SD, \*p<0.0001.

을 항원으로 사용한 경우 (80% ± 10%)에서 보다 현저하게 낮았다 (p<0.0001). 또한 IL-10 역시 태반항원을 사용한 경우에 나타난 배아독성을 현저하게 감소시켰다 (30% ± 6% versus 60% ± 10%; p<0.0001).

## 2) Cytokines

배아독성 활성을 보인 환자 23명의 말초혈액 단핵구를 태반항원과 반응했을 때 얻은 상청액에서 IFN- $\gamma$ 는 17명 (74%)에서 양성 소견을 나타냈으며 (77.94 ± 23.79 pg/mL). TNF- $\alpha$ 는 같은 환자중 19명 (83%)에서 측정되었다 (703.49 ± 131.36 pg/mL). 반면에, 태반항원에 의해 활성화된 단핵구 배양후에 얻은 상청액에서는 제 이형 보조 T 세포형 사이토카인인 IL-4, IL-10의 분비가 측정되지 않았다. 한편, 태반항원에 의해 활성화된 단핵구를 10<sup>-5</sup> molar농도의 프로게스테론 첨가 후 공동배양 했을때 IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$ 는 물론이고 제 이형 보조 T 세포형 사이토카인 자체도 측정되지 않았다. 비슷하게도 적혈구세포막 항원에 의한 자극이나 에탄올 매개항원 그리고 조직 배양액으로 말초혈액과 배양하였을 때도 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  그리고 제 이형 보조 T 세포형 사이토카인이 측정되지 않았다.

일반적으로 프로게스테론의 농도와 관련된 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 의 억제효과는 항 프로게스테론 제제인 RU486에 의해 특이하게 억제효과가 소실되는 것이 관찰되었다 (Table 2). 10<sup>-7</sup> molar농도의 RU486과 10<sup>-7</sup> molar농도의 프로게스테론을

사용했을때 IFN- $\gamma$  생산의 억제의 실패를 보인 경우는 1개의 표본에서 확인되었고 10<sup>-9</sup> molar농도의 RU486과 10<sup>-9</sup> molar농도의 프로게스테론을 사용한 경우에는 2개의 표본에서 관찰되었다 (Table 2).

태반항원에 반응 후 생산된 IL-10 사이토카인 생산은 10<sup>-7</sup> molar농도의 RU486과 10<sup>-7</sup> molar농도의 프로게스테론을 함께 사용했을때 한 표본에서만 낮은 측정치 (48.2 pg/mL)의 IL-10 사이토카인이 생산되었을 뿐 다른 조건에서는 IL-4와 IL-10과 같은 제 이형 보조 T 세포 사이토카인 생산에는 무관함을 보였다 (Table 2). 태반항원에 의해 활성화된 말초혈액 단핵구 배양에 IL-10을 첨가하여 공동배양 하였을때는 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 의 분비가 억제 되었지만 같은 조건하에서 IL-4와 IL-10의 분비는 자극되지 않았다 (Table 2).

## 고 찰

태반에 대한 보조 T 림프구 면역반응의 이중성은 임신의 성공과 실패에 중요한 역할을 한다 (Hill *et al.*, 1995). 제 일형 보조 T세포 면역성은 반복유산과 관련이 있으며 (Tangri *et al.*, 1993 & 1994). 반면에 제 이형 보조 T세포 면역성은 성공적인 임신과 관련있다 (Hill *et al.*, 1995; Lin *et al.*, 1993). 본 연구의 결과에서 지적 하듯이 모체와 태아간의 생리적인 농도 (10<sup>-5</sup> molar)의 프로게스테론 (Siiteri *et al.*, 1977)은 환자의 말초혈액 단핵구와 태반항원과 체외 실험상에서 제 일형 보조 T세포 면역성과 배아독성을 억제 할 수 있었다. 그러나 이러한 현상은 항 프로게스테론 제제인 RU486 사용하였을때 태반항원과 반응하여 제 일형 보조 T세포 면역성을 가지고 있는 환자의 말초혈액 단핵구와 태반항원과 체외 실험반응에서 얻은 제 일형 보조 T세포 면역성과 배아독성 억제를 폐지할 수 있다는 것이 흥미로운 일이다. 그렇지만 이러한 효과가 어떻게 매개 되는지는 인간의 말초혈액 단핵구에 프로게스테론 수용체의 존재에 관하여 면역조직화학법 (Szekeres-Bartho *et al.*, 1989)이나 ELISA, 그리고 TR-PCR법 (Mansour *et al.*, 1994)에 의해 시도되었고 자궁내의 면역세포에서도 규명이 시도 (Tabizadeh & Satyaswaroop, 1989)되었지만 아직까지 불 확실하다.

프로게스테론은 과거 50년동안이나 인간의 생식 실패에서 경험적인 치료제로서 선택되었다

**Table 2.** The effects of progesterone, RU486 and IL-10 on cytokine production by trophoblast-activated cells in women with unexplained recurrent abortion known to have Th1-Type immunity to trophoblast

Patient	Cytokine	Trophoblast plus ethanol vehicle	Trophoblast plus $10^{-5}M$ progesterone	Trophoblast plus $10^{-5}M$ progesterone and $10^{-5}M$ RU486	Trophoblast plus $10^{-7}M$ progesterone	Trophoblast plus $10^{-7}M$ progesterone and $10^{-7}M$ RU486	Trophoblast plus $10^{-9}M$ progesterone	Trophoblast plus $10^{-9}M$ progesterone plus $10^{-9}M$ RU486	Trophoblast plus 1500pg/ml IL-10
1	IFN- $\gamma$	264.0	*	137.0	321.7	132.6	317.3	43.5	*
	TNF- $\alpha$	1335.0	*	107.4	*	73.7	*	338.2	*
	IL-4	*	*	*	*	*	*	*	*
	IL-10	*	*	*	*	48.2	*	*	*
2	IFN- $\gamma$	274.0	*	*	334.0	*	186.7	41.2	*
	TNF- $\alpha$	1284.0	*	100.1	*	35.4	1103.0	295.5	*
	IL-4	*	*	*	*	*	*	*	*
	IL-10	*	*	*	*	*	*	*	*
3	IFN- $\gamma$	299.0	*	132.0	*	133.9	*	*	*
	TNF- $\alpha$	1353.0	*	*	1162.0	239.2	860.2	298.0	*
	IL-4	*	*	*	*	*	*	*	*
	IL-10	*	*	*	*	*	*	*	*
4	IFN- $\gamma$	347.0	*	109.0	*	144.6	118.5	*	*
	TNF- $\alpha$	478.0	*	89.2	*	267.8	*	91.5	*
	IL-4	*	*	*	*	*	*	*	*
	IL-10	*	*	*	*	*	*	*	*
5	IFN- $\gamma$	238.0	*	127.0	*	103.0	152.7	*	*
	TNF- $\alpha$	1698.0	*	80.1	*	347.6	24.5	*	*
	IL-4	*	*	*	*	*	*	*	*
	IL-10	*	*	*	*	*	*	*	*

KEY: \* = Not Detected.

(Jones, 1949). 여러 연구 보고에 의하면 임신기간 동안에 프로게스테론의 사용량이 천차만별이고 사용으로 인한 치료 잇점에 대해서도 황체가 부전 (Solomon *et al.*, 1994)의 경우를 제외하고서는 이견이 있었다 (Goldstein *et al.*, 1989). 자궁내 프로게스테론 농도가 면역학적으로 강력한 수치에 이르기 위해서는 같은 용량으로 근육주사를 시행한 경우보다 질정을 사용한 경우에서 효과적이다 (Miles *et al.*, 1994). 자궁내막과 영양막내의 프로게스테론 수용체의 존재는 말초혈액 순환하는 프로게스테론의 농도 보다도 이러한 조직내에서 높은 농도로 분포 한다는 것을 의미한다. 질식 방법에 의한 프로게스테론의 투여 방법은 또한 복강내 림프절에 흡수되어 생식조직에 백혈구가 도달하기 이전에 면역억제효과를 유발할 수 있기

때문에 이러한 세포들이 분비하는 사이토카인의 생산에도 영향을 줄 수 있다 (Tabibzadeh, 1990).

임신 초기에 태반항원에 의해 활성화된 백혈구에 의해서 분비되는 배아독성인자의 생산은 임신의 예후를 예측할 수 있다는 보고가 있었는데 (Ecker *et al.*, 1993), 본 연구에서는 배아독성인자가 양성인 동일환자에서 IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$  같은 제 일형 보조 T세포 사이토카인과의 관련성은 약 75%를 보였다. IL-10은 IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$ 의 생산과 활성을 억제할 수 있다는 보고가 있었는데 (Mosmann & Moore, 1991). IL-10을 동물실험에서 자연적으로 임신소실하는 경우에 사용했을때 임신소실의 빈도를 경감시키기도 하였다 (Chaouat *et al.*, 1995). 본 연구에서도 프로게스테론과 마찬가지로 IL-10은 배아독성을 억제할 수 있었고

IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$ 의 분비를 억제할 수 있다는데 대해 임상적으로 상당히 흥미로운 일이다. 이러한 소견은 태반항원에 대해 제 일형 보조 T세포 면역성을 보이는 원인불명환자 경우에 임신중 모체-태아간 IL-10의 생산을 증가시키므로써 임신소실 방지에 효과가 있을 것으로 기대된다. 세포에서 분비되는 제 일형 보조 T세포 사이토카인과 제 이형 보조 T세포 사이토카인의 분비는 서로 세포의 성장과 분화에 상호 억제와 활성의 이중작용을 한다 (Fiorentino *et al.*, 1989). 그렇다면 사이토카인 주입법의 최대 문제점은 주입경로와 용량, 그리고 전신적으로 미치는 영향에 대해서도 고려해야 할 것이다.

## 결 론

원인불명으로 진단받은 반복 유산환자중에서 선별적으로 태반항원에 대해 제 일형 보조 T세포 면역성을 보이는 환자 경우에는 임신 시도를 원하는 주기의 황체기 이후에서 부터 면역억제 용량의 프로게스테론 질정을 국소적으로 사용하여, 전향적인 방법에 의해 double-blind 상태로 위약효과와 비교하여 프로게스테론이 임신 예후에 미치는 영향과 세포매개성 면역에 미치는 영향을 분석하여 임신소실 방지제로서 그 유용성을 검증해야 할 것으로 사료된다.

## 인 용 문 헌

- Berkowitz RS, Hill HA, Kurtz CB, Anderson DJ: Effects of products of activated leukocytes (lymphokines and monokines) on the growth of malignant trophoblast cells in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, 199-203.
- Biggers JD, Whitten WK, Whiltirgham DG: 1971. In: Daniel JE, ed. *Methods in mammalian embryology*. San Francisco. Freeman 86.
- Booker SS, Jayanetti C: The effects of progesterone on the accumulation of leukocytes in the human endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171, 139-142.
- Caspo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG: Effects of luteotomy and progesterone replacement in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 115, 759-765.
- Chaouat GA, Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Elliot T, Mosmann TR, Wegmann TG: IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN- $\gamma$ . *J Immunol* 1995, 154, 4261-4268.
- Clemens LE, Siiteri PK, Stites DP: Mechanisms of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *J Immunol* 1979, 122: 1978-1985.
- Ducibella T: Divalent antibodies to mouse embryonal cells inhibit complaction in the mouse embryo. *Dev Biol* 1980, 79, 56-66.
- Ecker JL, Laufer MR, Hill JA: Measurement of embryotoxic factors is predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1993, 81, 84-87.
- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR: Two types of mouse T helper cells. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989, 170, 2081-2095.
- Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers T: A meta-analysis of randomized clinical trials of progesteronal agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1989, 96, 265-274.
- Hill JA, Haimovici F, Anderson DJ: Products of activated lymphocytes and macrophages inhibit mouse embryo development in vitro. *J Immunol* 1987, 132, 2250-2254.
- Hill JA, Polgar K, Harlow BL, Anderson DJ: Evidence of embryo-and trophoblast-toxic cellular immune responses in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, 1044-1052.
- Hill JA, Polgar K, Anderson DJ: T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent abortion. *JAMA* 1995, 273, 1933-1936.
- Jones GES: Some new aspects of the management of infertility. *JAMA* 1949, 141, 1123-1128.
- Krishnan L, Guilbert LJ, Wegmann TG, Belosevic M, Mosmann TR: T helper 1 response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increase implantation failure and fetal resorption.

- J Immunol* 1996, 156, 653-662.
- Lin H, Mossman TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG: Synthesis of T-helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993, 151, 4562-4573.
- Mansour I, Reznikoff-Etievant MF, Netter A: No evidence of the expression of the progesterone receptor on peripheral blood lymphocytes during pregnancy. *Human Reprod* 1994, 9, 1546-1547.
- Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV: Pharmacokinetics and endometrial tissues levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: A comparative study. *Fertil Steril* 1994, 62, 485-490.
- Mosmann TR, Moore W: The role of IL-10 in cross regulation of Th1 and Th2 responses. *Immunol Today* 1991, 12, A49-53.
- Piccinui MP, Guidizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sangnaro S, et al: Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokine and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-133.
- Polgar K, Yacono PW, Golan DE, Hill JA: Immune interferon gamma inhibits transitional mobility of a plasma membrane protein in preimplantation stage mouse embryos: A T helper 1 mechanism for immunologic reproductive failure. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174, 282-287.
- Schust D, Anderson DJ, Hill JA: Progesterone-induced immunosuppression is not mediated through the progesterone receptor. *Hum Reprod* 1996, 11, 980-985.
- Siiteri PK, Fabres F, Clemens LE, Chang RJ, Gonds B, Sites D: Progesterone and maintenance of pregnancy. Is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann NY Acad Sci* 1977, 286, 384-395.
- Solomon S, Daya S, Collins J, Hughes EG: The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994, 6, 1068-1076.
- Szekeres-Bartho JM, Reznikoff-Etievant F, Vargo P, Pichon MF, Varga Z, Chaouat G: Lymphocytic progesterone receptors in normal and pathological human pregnancy. *J Reprod Immunol* 1989, 16, 239-247.
- Tabizadeh SS, Satyaswaroop PG: Sex steroid receptors in lymphoid cells of human endometrium. *Am J Clin Pathol* 1989, 9, 656-63.
- Tabizadeh S: Evidence of T cell activation and potential cytokine action in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71, 645-649.
- Tangri S, Wegmann TG, Lin H, Raghupathy R: Maternal anti-placental reactivity in natural immunologically mediated spontaneous fetal resorptions. *Biol Reprod* 1993, 49, 850-856.
- Yamada H, Polgar K, Hill JA: Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170, 1339-1344.