

원인불명 반복자연유산 환자에서 B 임파구, T 임파구 및 아형의 변화

계명대학교 의과대학 산부인과학교실
조 치 흠

=Abstract=

B-lymphocyte, T-lymphocyte and Subsets in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

Chi Heum Cho, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University, School of Medicine,
Taegu, Korea*

The depressed cell-mediated immunity in pregnant women may play an important role in the protection of the fetus from rejection by the mother. In this point of view, many studies have been performed to evaluated of lymphocyte subsets in recurrent spontaneous abortion women. However, because of the discordance in published data, auther have reevaluated peripheral blood T-lymphocyte, B-lymphocyte and subsets defined by monoclonal antibodies with immunobead method for 37 recurrent spontaneous abortion women and 30 normal healthy women.

The results were as follows. No significant difference was observed in the component ratio of the B cell. The component ratio of T lymphocyte in study group($70.5 \pm 10.1\%$) was significantly decreased in control group($79.7 \pm 3.1\%$)($p < 0.001$). The component ratio of Null cell in study group($19.0 \pm 10.1\%$) was higher than control group($9.4 \pm 2.6\%$)($p < 0.001$). In the component ratio of T₄ cell, no statistically difference were observed in both groups. In the component ratio of T₈ cell, study group($28.4 \pm 9.5\%$) was significantly lower than control group($38.4 \pm 3.2\%$)($p < 0.001$). T₄/T₈ ratio in the study group($1.58 \pm 0.70\%$) was significantly higher than control group($1.09 \pm 0.14\%$)($p < 0.001$).

In the component ratio of T/B cell, no statistically differences were observed.

In conclusion, decreased T₈ cell component ratio and increased T₄/T₈ component ratio may be play an important role in recurrent spontaneous abortion.

Key Words : Recurrent spontaneous abortion, T lymphocyte, B lymphocyte.

이 논문은 1995년도 계명대학교 의과대학 신진교수연구비 지원으로 이루어졌음.
접수일 : 1996. 1. 21.

I. 서 론

반복자연유산의 원인으로는 염색체이상, 자궁의 해부학적 구조이상, 내분비이상, 감염 및 항인지질 항체를 포함한 자가면역 이상 등으로 설명하고 있다 (Tho et al., 1979 ; Coulam, 1986 ; Wheeler, 1991). 그러나 고식적인 관찰이나 조사에서 약 40~60 %가 원인불명으로 보고되고 있으며 (Tho et al., 1979 ; Stary-Pederson, 1984), 이 원인불명 자연유산의 상당 부분이 면역계이상에 의한 것이라고 추정하고 있다 (Hill, 1992). 일반적으로 임신은 부계와 모계의 유전 인자를 공유한 접합체의 특성과 이어서 태반의 생성은 이론적으로 태아-태반 단위의 반동종이식(semiallograft)이므로 부계의 유전형질 때문에 면역적으로 거부반응이 동반되어야 한다. 그러나 界交配로 임신이 이루어지는 종에서는 이식의 법칙을 위배하게 된다 (Pavia et al., 1978). 자궁내 태아가 거부반응을 받지 않고 정상적인 성장을 하는데는 면역학적 요인외에 다른 여러 요소들이 관계되지만 (Hammarstrom et al., 1979 ; Beer et al., 1981 ; Forkersen et al., 1981 ; Teisner et al., 1982), 면역학적으로는 체액성 면역반응에 매개되는 B 임파구와 세포성 면역반응을 매개하는 T 임파구 계통이 모두 함께 작용하는 것으로 생각된다 (Lawrence et al., 1980). T 임파구의 아형은 단일크론 항체와 반응하는 cluster designation(CDs)에 따라서 구별하는데 보조 T 임파구(T_4 세포)는 OKT₄ 항원과 반응하는 CD4이고, 억제 T임파구(T_8 세포)는 CD8 cluster이다. 원인불명 반복자연유산 환자에서 임파구 구성비의 변화에 대해서 세포성 면역반응의 이상이 초래된다는 가정 하에 많은 연구가 있었으나 서로 상이한 결과를 보였다 (Bertotto et al., 1984 ; Virag et al., 1986). 이는 연구방법, 대상군 선정 및 실험방법의 차이에 기인하는 것으로 판단된다. 본 연구는 좀더 많은 수를 대상군으로 하여 원인불명 반복자연유산 환자에서 단일크론항체를 이용한 immunobead법을 사용해 말초 혈액내의 B, T 임파구 및 그 아형의 구성의 변화를 보고자 시도하였다.

II. 연구대상 및 방법

계명대학교 동산의료원 산부인과학교실에 내원한

3번이상의 자연유산을 경험한 환자중에서 1994년 1월부터 1995년 8월까지 염색체이상, 내분비이상, 해부학적 구조이상, 감염이나 다른 만성질병에 의한 원인을 제외한 37명의 환자를 대상군으로 하였다. 원인을 찾기 위해 자궁난관조형술, 부부염색체 검사, 갑상선기능검사, 유즙분비 호르몬검사, 황체기 결합여부, TORCH 감염, 자가면역 질환에 대한 검사를 하여 이상이 있는 경우는 대상군에서 제외하였다. 대조군은 건강한 가임여성으로서 호르몬제를 비롯한 면역계에 영향을 미칠 약제를 사용하지 않은 30명으로 저자가 발표한 결과 (김택훈 등, 1990)를 이용하였다. 일주기 변화를 배제하기 위해 모두 오전 9시에 말초혈액을 채취하였고, 실험은 Quantigen T & B cell assay (Bio-Rad, USA)와 Quantigen T_4/T_8 cell assay (Bio-Rad, USA)를 이용하여 immunobead 방법 (김택훈 등, 1989)에 의하여 시행하였다. 결과는 mean \pm 1 standard deviation으로 기술하였고, 유의성 검정은 student t-test를 이용하였다.

III. 결 과

대상군의 연령이 대조군 보다 유의하게 많았다 (Table 1).

Table 1. Age of study and control group

| Group | N. | Age (years) |
|---------|----|-----------------|
| Control | 30 | 24.0 \pm 2.7 |
| Study | 37 | 30.6 \pm 3.1* |

*p<0.05 compared with control group

B 임파구의 구성비는 대조군에서 10.9 \pm 2.5 %, 대상군에서 10.5 \pm 4.7 %로 차이가 없었으며, T 임파구의 구성비는 대조군이 41.7 \pm 3.6 %, 대상군이 40.1 \pm 10.1 %로 통계적인 차이가 없었으며, T_8 세포의 구성비는 대조군이 38.4 \pm 3.2 %, 대상군이 28.4 \pm 9.5 %로 통계적으로 유의하게 차이가 있었다 (p<0.001).

Null 세포에서는 대조군에서 9.4 \pm 2.6 %, 대상군이 19.0 \pm 10.1 %로 통계적으로 유의한 증가가 있었다 (p<0.001) (Table 2).

T 임파구와 B 임파구의 구성비는 대조군이 7.72 \pm 2.02, 대상군이 8.31 \pm 4.27로 차이가 없었고, T_4 세포와 T_8 세포의 구성비율은 대조군에서 1.09 \pm 0.14,

대상군에서 1.58 ± 0.70 으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$)(Table 3).

Table 2. Component ratio(%) of B and T lymphocyte and its subsets

| Group | B cell | T cell | Null cell | T ₄ | T ₈ |
|---------|------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Control | 10.9 ± 2.5 | 79.7 ± 3.1 | 9.4 ± 2.6 | 41.7 ± 3.6 | 38.4 ± 3.2 |
| | | | | | |
| Study | 10.5 ± 4.7 | 70.5 ± 10.1* | 19.0 ± 10.1* | 40.1 ± 10.1 | 28.4 ± 9.5* |
| | | | | | |

* $p < 0.001$ compared with control group

Table 3. Ratio of B with T lymphocyte and T₄ with T₈ cell

| Group | T/B cell | T ₄ /T ₈ cell |
|---------|-------------|-------------------------------------|
| Control | 7.72 ± 2.02 | 1.09 ± 0.14 |
| Study | 8.31 ± 4.27 | 1.58 ± 0.70* |

* $p < 0.001$ compared with control group

IV. 고 쟈

반복자연유산은 임신 20주 이전에 3번 이상의 자연유산을 경험하는 것을 말한다. 일반적으로 임신을 임상적으로 확인한 후 자연유산되는 빈도는 15%정도로 보고하고 있으며(Alberman, 1988), 임신반응에 민감한 혈청 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin)으로 임신확인후 유산율은 더 높아 약 31% 정도로 보고하고 있다(Wilcox et al., 1988). Stirrat(1990)은 한 번 자연유산을 경험하면 다음 임신에서 자연유산의 위험도는 15% 증가하고, 두 번 자연유산 후에는 25%, 3번 자연유산 후에 위험성은 33% 증가한다고 한다. 반복자연유산의 원인 조사에도 특별한 인자가 발견되지 않는 경우가 40~60%로 보고되고 있으며, 상당부분이 면역계 부조화에 의한 것으로 추정하고 있다(Hill, 1992).

정상 태아-태반 복합체가 임신중에 면역적 거부반응을 받지 않고 정상 성장하는데는 여러 가지 가설이 있는데, 태반 조직적 학파의 표현이 태반의 영양 모세포에는 없고(Faulkner & Temple, 1976), 임부나 태아로부터 면역기능을 저하시키는 인자를 분비하며(Morton et al., 1977; Peck et al., 1982; Emerson et al., 1983; Stites & Siiteri, 1983; Davi-

es, 1986), 임부의 임파구 구성비율의 변화에 의해서 (Virag et al., 1986), 이외에 태아-임부간에 면역반응이 일어나지 않게 하는 요소(blocking factor)에 의해(Olding & Oldstone, 1976; Beer et al., 1985) 성공적인 임신이 유지된다고 설명하고 있다. 일반적으로 임신중에는 세포면역계의 저하가 초래되고 이 역시 태아가 임부로부터 거부반응을 받지 않는 기전으로 설명되고 있다(Smith et al., 1972; Thoni et al., 1973).

본 연구에서는 대상군과 대조군의 연령차이가 T 임파구 구성비에 영향을 미친다고 해석하기는 힘들고, Null 세포의 구성비가 반복자연유산 환자에서 증가하여, B 세포의 구성비에는 영향이 없으나 T 세포의 감소는 있었다. Null 세포의 구성비 증가가 방법론의 잘못인지, 자연유산에 의한 것인지는 향후 연구가 필요하겠다. 본 연구에서는 반복자연유산 환자에서 T₄ 세포는 대조군과 차이가 없었으나 T₈ 세포는 대조군에 비해 구성비가 낮게 측정되었는데, 세포 매개 면역계에서 보조 T 임파구(T₄)는 면역계에 작동신호로 작용하고, 억제 T 임파구(T₈)는 면역계의 작동을 중단하고 휴지하는 신호로 해석 할 수 있다. 인간태아가 부계로부터 유래된 항원을 가지고 모체내에서 성장하려면 모체내 순환 T₈ 세포의 증가와 함께 T₄ 세포의 감소가 동반되어야 이론적으로 타당할 것이다. 본 연구에서 반복자연유산 환자는 T₈ 세포 구성비의 감소와 함께 T₄/T₈ 비율의 증가가 있어 자연유산의 한 가지 원인으로 작용하리라 유추 할 수 있다. Bertotto 등(1984)에 의하면 원인불명 반복자연유산 환자에서 CD4 : CD8 세포 구성비가 감소한다는 본 연구와 상반된 보고를 하였고, 이외에 다른 보고에서는 T 임파구의 구성 비율에는 차이가 없는 것으로 보고하고 있다(Chia & Johnson, 1987). Virag 등(1986)은 비임신 상태에서 반복자연유산 환자의 T₄/T₈ 세포 구성비는 정상임신을 진행시키는 데 중요한 역할을 하고 여기에 이상이 있으면 유산을 초래한다는 다른 보고도 있다(Feinman et al., 1987; Kovats et al., 1990). 또한 탈락막에 존재하는 CD56+ 세포를 이용해 반복유산의 예전인자로 사용한다는 보고도 있다(Coulam et al., 1995).

본 연구를 포함한 지금까지의 보고된 반복자연유산 환자에서 B, T 임파구와 그 아형의 변화에 대한 연구들의 결과가 서로 상이하기에 향후 더 많은 대

상군과 다양한 방법에 의한 연구들이 시도되어 통일된 결과 도출을 기대하는 바이다.

V. 결 론

원인불명 반복자연유산 환자에서 임파구 구성비율의 변화에 의해서 세포성 면역반응의 이상이 초래 된다는 가정하에 많은 보고가 있었으나 서로 상이한 결과를 보였다.

본 연구는 좀 더 많은수를 대상군으로하여 원인불명 반복자연유산에서 임파구 구성의 변화를 알아보기 위해 단일크론항체를 이용한 immunobead법을 이용해 말초혈액내 B, T 임파구 및 그 아형의 구성을 보고자 시도하였다.

3번이상의 반복자연유산의 경험이 있고, 특별한 원인이 밝혀지지 않은 37명의 환자를 대상군으로 하고, 대조군으로는 건강한 가임여성으로서 호르몬제를 비롯한 면역계에 영향을 미칠 약제를 사용하지 않은 30명으로 하여 immunobead법을 이용하여 말초혈액중 B, T 임파구 및 아형의 변화를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. B임파구의 구성비는 대조군에서 $10.9 \pm 2.5\%$, 대상군에서 $10.5 \pm 4.7\%$ 로 통계적인 유의성은 없었으며, T임파구의 구성비는 대조군에서 $79.7 \pm 3.1\%$, 대상군에서 $70.5 \pm 10.1\%$ 로 통계적으로 유의한 감소가 있었다($p < 0.001$).

2. Null 세포의 구성비는 대조군에서 $9.4 \pm 2.6\%$, 대상군에서 $19.0 \pm 10.1\%$ 로 통계적으로 유의한 증가가 있었다($p < 0.001$).

3. T_4 세포의 구성비는 대조군에서 $41.7 \pm 3.6\%$, 대상군에서 $40.1 \pm 10.1\%$ 로 통계적인 유의성이 없었으며, T_8 세포의 구성비는 대조군에서 $38.4 \pm 3.2\%$, 대상군에서 $28.4 \pm 9.5\%$ 로 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.001$).

4. T_4 세포와 T_8 세포의 구성비율은 대조군에서 1.09 ± 0.14 , 대상군에서 1.58 ± 0.70 으로 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.001$), T 임파구와 B 임파구의 구성비는 대조군에서 7.72 ± 2.02 , 대상군에서 8.31 ± 4.27 로 유의한 차이는 없었다.

5. 반복자연 유산환자에서 T_8 세포 구성비의 감소와 함께 T_4/T_8 비율의 증가가 자연유산의 한가지 원인으로 작용하리라 유추할 수 있다.

-References-

- 김택훈·이탁. 침윤성자궁경부암 환자에서 B임파구, T임파구 및 그 아형에 관한 연구. 대한산부회지 1989; 32: 493.
 김택훈·조치홍·윤성도·서영옥·전동석·김재룡. 임신중 말초혈액내 B임파구, T임파구 및 그 아형의 변화. 대한산부회지 1990; 33: 569.
 Alberman E. Early pregnancy loss : mechanisms and treatment New York, Springer-Verlag, 1988 ; 9.
 Bertotto A, De Felicis Arcangeli C, Mazzarine Z, et al. T cell subset distribution in chronically aborting women. Lancet 1984 ; 1 : 108.
 Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, et al. Major histocompatibility antigens, maternal and paternal responses and chronic habitual abortion in humans. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 141 : 981.
 Beer AE, Quebbeman JF, Semprini AE, et al. Survival and rejection of the fetal allografts. Contributions to Gynecology and Obstetrics 1985 ; 14 : 113.
 Chia KV, Johnson PM. T-lymphocyte subsets in unexplained recurrent spontaneous abortion. Fertil and Steril 1987 ; 48 : 685.
 Coulam CB, Goodman C, Roussev RG, et al. Systemic CD 56+ cells can predict pregnancy outcome. Am J Reprod Immunol 1995 ; 33 : 40.
 Coulam CB. Unexplained recurrent pregnancy loss ; Epilogue. Clin Obstet Gynecol 1986 ; 29 : 999.
 Davies M. Hypothesis ; blocking factors and human pregnancy, an alternative explanation for the success of lymphocyte transfusion therapy in abortion-prone women. Am J of Reprod Immunol and Microbiol 1986 ; 10 : 58.
 Emerson D, Kantor R, Amaud P, et al. Studies of the normal human placental syncytiotrophoblast membrane : a combined immunological and physiochemical approach. Am J of Reproductive Immunology 1983 ; 3 : 32.
 Faulkner WP, Temple A. Distribution of beta 2-microglobulin and HLA in chorionic villi of human placentae. Nature 1976 ; 267 : 799.
 Feinman MA, Kliman JH, Main EK. HLA antigen expression and induction by α -interferon in cultured human trophoblast. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 1429.
 Hammarstrom L, Fuchs T, Smith CIE. The immunosuppressive effects of human glucoproteins and their possible role in the nonrejection process during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1979 ; 58 : 417.
 Hill JA. Immunological contributions to recurrent pregnancy loss. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1992 ; 6 : 489.
 Kovats S, Main EK, Librach C, et al. A class I antigen HLA-G expressed human trophoblast. Science 1990 ; 248 : 220.
 Lawrence R, Church JA, Richards W, et al. Immunological mechanisms in the maintenance of pregnancy. Am Allergy 1980 ; 44 : 166.
 Morton H, Rolfe B, Chinnie CJA. An early pregnancy factor detected in human serum by the rosette inhibition test. Lancet 1977 ; 1 : 394.

- Olding LB, Oldstone MBA. Thymus-derived peripheral lymphocytes from human newborns inhibit division of their mother's lymphocytes. *J of Immunol* 1976 ; 116 : 682.
- Pavia CS, Stites DP, Brenson RA. Reproductive immunology. Basic and Clinical Immunology 6th ed. Norwalk. Appleton and Lange 1978 ; 619.
- Peck AB, Murgita RA, Wigzell H. Cellular and genetic restrictions in the immunoregulatory activity of alpha-fetoprotein : role of the MLC stimulating cell population in alpha-fetoprotein induced suppression of T cell mediated cytotoxicity. *J of Immunology* 1982 ; 128 : 1134.
- Smith JK, Caspary EA, Field EJ. Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972 ; 113 : 602.
- Stites DP, Siltori PK. Steroids as immunosuppressants in pregnancy. *Immunology Reviews* 1983 ; 75 : 117.
- Stirrat GM. Recurrent miscarriage. I : Definition and epidemiology. *Lancet* 1990 ; 336 : 673.
- Stray-Pederson B, Stray-Pederson S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 148 : 140.
- Teisner B, Hau J, Tucker M. Circulatory C₃, C₄ and C₃ split products(C_{3a} and C_{3d}) during normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1982 ; 2 : 309.
- Thoni YH, Steele RW, Vincent MM, et al. Impaired in vitro cell-mediated immunity to rubella virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1973 ; 289 : 604.
- Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979 ; 32 : 389.
- Virag I, Schechter E, Elgat M, et al. Lymphocytes subset in habitual abortion. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986 ; 12 : 7.
- Wheeler JM. Epidemiologic aspects of recurrent pregnancy loss. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1991 ; 2 : 1.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 189.