

## 중증 자간전증이 동반된 임신부에서 혈중 homocysteine치 측정의 의의

아주대학교 의과대학 산부인과학교실  
임종찬 · 이희종 · 양정인 · 김행수 · 유희석

=ABSTRACT=

### The Significance of Plasma Homocysteine Level in Pregnant Women with Severe Preeclampsia

Jong Chan Leem, M.D., Hee Jong Lee, M.D., Jeong In Yang, M.D.,  
Haeng Soo Kim, M.D., Hee Sug Ryu, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Objective :** The elevated plasma homocysteine concentrations is a independent risk factor of atherosclerosis. We investigated the level of plasma homocysteine is associated with severe preeclampsia.

**Methods :** 28 pregnant women with severe preeclampsia (study group) and 26 normotensive, healthy pregnant women (control group), matched by maternal age, gestational age, pre-pregnant body mass index and parity were enrolled into this study. Blood samples were collected within 24 hours before delivery and just 24 hours after delivery. The level of plasma homocysteine was measured by fluorescent polarization immunoassay. Statistical analysis was performed using Student *t* test.

**Results :** Plasma homocysteine levels in the women with severe preeclampsia were significantly elevated than those of control group in antepartum and postpartum 24 hours [7.17 2.71 vs 5.37 1.49 g/mL (mean SD);  $p < 0.05$  in antepartum, 6.38 2.03 vs 4.48  $\pm$  0.40 g/mL (mean SD);  $p < 0.05$  in postpartum].

**Conclusion :** In the present study the increase of plasma homocysteine in pregnant women with severe preeclampsia is related the pathogenesis of preeclampsia as like in atherosclerosis and may be used as a marker of preeclampsia by further research.

**Key Words :** Homocysteine, Severe pre-eclampsia

자간전증은 전체 임신부의 약 4-10%에서 발생하는 질환으로 산모 및 태아의 사망률과 이환율의 주된 원인으로 작용하지만 그 병인에 대해서는 명확히 밝혀지지 않은 실정이다.<sup>1,2</sup> 지금까지 알려진 병인으로는 모체의 혈관질환, 유전이나 면역학적 원인에 의한 영양배엽세포 침입의 결핍, 포상기태, 쌍태임신등에서처럼 과도한 영양배엽세포 증가로 인한 자궁-태반 관류의 감소로 태반에서 형성된 어떤 물질들이 모성 혈관내피세포의 활성화로 발생된다는 가설이 지배적이다.<sup>3,4</sup> 또한 태반에서 형성된 물질로는 근래에 들어 여러 가지 산화 스트레스를 일으킬 수 있는 인자들을 생각 할 수 있다.<sup>5</sup> 즉 산소 유리기들이 지질 과산화물을 형성하여 직

접적으로 혈관내피세포에 손상을 주거나 각각 혈관 수축과 이완을 담당하는 프로스타글란딘의 균형을 방해하기도 하여 다양한 자간전증의 임상양상을 나타내게 된다는 것이다.<sup>6</sup> 지금까지 제시되어온 산화 스트레스의 근거들로는 혈중내 지질 과산화물과 지질 과산화의 생산물인 malondialdehyde 등이 자간전증 산모에서 증가된다는 보고들이 있다.<sup>5,7,8</sup>

동맥경화증은 자간전증과 유사한 병태생리를 보이는 질환으로 자간전증이 있는 임신부 태반의 조직검사에서 동맥경화증의 병리 소견인 혈관내의 급성 죽상변성을 보이기도 한다.<sup>9</sup> 동맥경화증의 독립적인 위험인자로 알려진 homocysteine은<sup>10,11</sup> 펠수아미노산인 methionine에서

접수일 : 2003. 9. 1.  
주관책임자 : 양정인

methyl기가 제거된 대사산물로 혈중 지질 과산화, 중성 지방, 요산을 증가시켜 세포독성을 유발하거나 혈관 확장제에 대한 반응성의 둔화 및 혈관내피세포의 혈액응고에 용이한 표현형으로의 변화와 관련이 있다.<sup>12-14</sup> 이러한 homocysteine은 유전적인 요인에 의한 대사 효소의 변화, 영양상태, 기저질환 및 임신 등에 의해 그 값이 변하는데 정상적으로 혈중 homocysteine치가 감소하는 유일한 경우가 임신시이다.<sup>15</sup> 최근 자간전증의 과거력이 있는 환자군에서 혈중 homocysteine이 증가한다는 보고가 있어 자간전증의 발생에 동맥경화증과 마찬가지로 homocysteine이 관여하리라 여겨지고 있다.<sup>16</sup>

이 연구에서는 중증 자간전증을 가진 임산부의 분만 전과 분만 후 혈중 homocysteine치를 검사하여 중증 자간전증과 homocysteine치의 관계를 알아보려고 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1998년 8월부터 2000년 8월까지 정기적인 산전 관리를 받아왔으며 아주대학교 병원 산부인과에서 분만한 산모 중 중증 자간전증을 동반한 28명의 산모를 연구군으로 하고, 이들과 나이, 산과력, 임신전 체질량지수, 분만시 재태연령 등이 비슷한 정상혈압의 임산부 26명을 대조군으로 하였다. 양군 모두 당뇨, 심혈관성 질환, 항인지질항체 증후군을 가지고 있는 경우는 제외하였다. 중증 자간전증의 진단은 정상 혈압을 가진 임산부가 임

신 20주 이후 6시간 간격으로 2회 이상 측정된 혈압(수축기/이완기)이 160/110 mmHg 이상이며 24시간 소변 검사상 2 g 이상 또는 무작위 소변 검사상 3+ dipstick 이상의 단백이 검출된 경우로 정의하였다. 그 외에 산모가 지속적인 두통, 시력장애 (blurred vision), 우상복부 통증 등의 증상을 보이는 경우도 중증으로 간주하였다. 양군에서 최소 6시간 이상의 금식 후 분만전 24시간 이내 및 분만후 24시간째 혈장 homocysteine치를 각각 측정하여 비교하였다.

### 2. 방법

대상 산모에게 검사에 대한 동의를 얻고, 분만 전 및 분만 24시간 째에 5 ml의 말초 혈액을 채취한 후 3000 rpm에서 원심 분리시켜 혈장만 채취하고 -70℃에서 검사까지 냉동 보관하였다. 혈장 homocysteine은 IMX-homocysteine assay (Abbott Laboratories, Irving, Tex.)를 이용하여 정량적으로 측정하였다.

### 3. 통계분석

통계처리는 SPSS 10.0 Window를 사용하였다 (SPSS 10.0, SPSS Inc, Chicago, Ill). 임신부 나이, 출산력, 분만 주수, 임신전 및 출산시 체질량지수, 신생아 체중 비교는 Student t-test를 시행하였으며 각 군의 분만 전, 후에 따른 혈중 homocysteine 측정값의 비교는 Student t-test를 사용하여 분석하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 로 하였다.

Table 1. Demographic characteristics in control and severe pre-eclampsia groups

Characteristics	Control (n=28)	Preeclampsia (n=26)	p value
Maternal age (yr)	29.61 ± 3.54	28.88 ± 3.53	NS
Parity	0.58 ± 0.59	0.61 ± 0.94	NS
Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.11 ± 4.31	24.72 ± 2.85	NS
Post-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.25 ± 2.81	30.25 ± 4.32	0.02
Gest. age at delivery (wks)	36.62 ± 3.32	35.39 ± 3.54	NS
Birth weight (gm)	2980.00 ± 741	2481.07 ± 918	0.03

BMI: Body mass index, Mean ± SD, Student t-test.

Table 2. Plasma homocysteine levels in control and severe pre-eclampsia groups between antepartum and postpartum period

		Control group (n=28)	Preeclampsia group (n=26)	p value
Homocysteine (g/mL)	Antepartum	5.37 ± 1.49	7.17 ± 2.71	$p < 0.05$
	Postpartum	4.48 ± 0.40	6.38 ± 2.03	$p < 0.05$

Mean ± SD, Student t-test

## 결 과

연구군과 대조군 사이에 산모의 나이, 산과력, 임신전 체질량 지수, 분만시 태태 연령에는 유의한 차이가 없었고 분만시 체질량 지수 및 신생아 출생체중은 실험군에서 유의하게 작았다 (Table 1). 분만전 혈중 homocysteine 치는 연구군에서 대조군보다 유의하게 높았으며 [ $7.17 \pm 2.71$  vs  $5.37 \pm 1.49$  g/mL (mean SD);  $p < 0.05$ ], 분만 24시간 혈중 homocysteine치 역시 연구군에서 유의하게 높았다 [ $6.38 \pm 2.03$  vs  $4.48 \pm 0.40$  g/mL (mean SD);  $p < 0.05$ ] (Table 2).

## 고 찰

임신시 혈중 homocysteine치는 정상적으로 감소하며 임신 제3기에는 6.1 nmol/ml, 분만후 6주에서 20주 사이에 9.5 nmol/ml 정도로 다시 증가하게 된다.<sup>15</sup> 임신시의 혈액 희석, 태아의 homocysteine 이용 증가와 methionine의 요구 증가로 인한 homocysteine에서 methionine으로의 재생산 증가가 원인이 될 수 있다. Homocysteine은 필수아미노산인 methionine에서 methyl가 제거되면서 생성되어 methionine synthase와 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), 조효소인 비타민 B<sub>12</sub>, 엽산에 의해서 다시 methionine으로 전환되거나 cystathionine- $\alpha$ -synthase와 조효소인 비타민 B<sub>6</sub>에 의해 cystathionine을 거쳐 cysteine로 대사되게 된다. Homocysteine에서 methionine으로 전환하는데 작용하는 MTHFR의 mutation은 base 677 (C677T)에서 cytosine이 thymine으로 치환되는 TT genotype이 가장 흔한 형태로 hyperhomocysteinemia와 관련이 있으나 임신중독증 또는 심혈관계 질환과 직접적인 관계는 없으며 혈중 엽산의 저하를 초래할 수는 있다고 하였다.<sup>17,18</sup> 임신중독증과 hyperhomocysteinemia의 관계는 전자간증의 과거력이 있는 사람에서 17.7%, 일반 대조군에서 2%의 빈도로 나타난다고 Dekker 등이 보고하여 homocysteine의 증가와 자간전증의 상관관계가 있음을 발표하였다.<sup>16</sup> 그 후 임신중독증 임신부에서 분만전 혈중 homocysteine 증가를 보인다는 연구 발표가 있었다. Rajkovic 등은<sup>19</sup> 자간전증 임신부에서  $8.66 \pm 3.05$  umol/L, 대조군에서  $4.99 \pm 1.11$  umol/L을, Powers 등은<sup>8</sup> 자간전증 임신부에서  $9.7 \pm 5.2$  umol/L, 대조군에서  $7.0 \pm 2.3$  umol/L로 자간전증 임신부에서 의미있게 증가한다고 보고하였으며 Laivuori 등은<sup>20</sup> 자간전증군은  $6.7 \pm 0.4$  umol/L 대조군은  $3.8 \pm 0.2$  umol/L로 의미있게 높았으나 분만후 3개월째에 실시한 혈중 homocysteine값은 양 군에서  $9.1 \pm 0.6$  umol/L,  $8.2 \pm 0.6$  umol/L로 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 임신중 실시한 혈중 homocysteine 농도에

대한 전향적인 연구는 Hietala 등에<sup>21</sup> 따르면 이후 자간전증이 발생한 임신부와 정상 임신부의 임신 16주에 측정된 homocysteine치는 각각  $6.99$  umol/L,  $6.91$  umol/L로 유사한 결과를 보여 임신 초에 임상적인 자간전증의 발생에 앞서 homocysteine의 대사과정이 변하지 않는다고 보고하였으나 비슷한 연구 결과로 임신 16주에 혈중 homocysteine치를 비교하여  $5.5$  umol/L 이상으로 증가하였을 경우 향후 3.2배의 자간전증 발생위험도를 갖는다는 Sorensen 등의 연구 결과와<sup>22</sup> 역시 15주에 측정된 경우에도 자간전증 군에서 혈중 homocysteine의 증가를 보인다고 보고한 반면,<sup>23</sup> Hogg 등은<sup>24</sup> Hietala등과 비슷하게 26주에 측정된 경우에도 양군의 차이가 없었으나 자간전증이 일단 발생한 경우에는 자간전증군에서 훨씬 높다고 하였다. 따라서 전자간증의 임상양상 발생 이전인 임신 중기 검사가 자간전증의 발생을 예측할 수 있는지에 대해서는 아직까지 논란이 되고 있다. 자간전증에서 혈중 homocysteine의 증가 기전은 일단 신장의 손상으로 homocysteine이 대사되지 않으면 이로 인해 혈중치가 증가할 수도 있다고 생각할 수 있으나 정상적으로 신장으로 배설되는 homocysteine은 약 1%로 만성 신부전시를 제외하고는 신장의 문제로 homocysteine이 증가하지는 않는다. 또한 자간전증이 있을 때 혈장량의 감소로 일시적으로 homocysteine농도는 증가한다. 하지만 이러한 혈장내 농도의 증가는 homocysteine이 대사되는 간이나 신장으로의 기질의 운반을 증가시키며 반면에 대사 청소율은 변화하지 않으므로 결국 항정상태에 도달하게 된다. 항정상태가 만들어지면 homocysteine치는 용적 분포에 상관없이 대사 청소율의 변화에 의해 결정되므로 결론적으로 자간전증에서는 homocysteine의 생산 증가와 대사 장애로 증가한다고 생각할 수 있다. 또한 homocysteine의 대사 과정에 작용하는 조효소인 엽산, 비타민 B<sub>6</sub>, 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍은 혈중 homocysteine을 증가시킬 수 있으며 이러한 이유로 조효소들을 보충할 경우 자간전증의 발생을 감소시킬 수 있을 것이라고 예상할 수 있으나 Leeda 등의 연구에서 임신중 자간전증과 homocysteine의 증가를 보였던 임신부를 대상으로 임신전부터 엽산과 비타민을 사용하였으나 이후 임신에서도 50%의 자간전증 재발률을 보였다.<sup>25</sup> 특히 높은 엽산 섭취를 보이는 한국인의 식이습관으로 보아 엽산부족은 혈중 homocysteine 증가 원인으로서의 가능성이 적으리라 여겨진다. 또한 본 연구에 포함된 자간전증 발생군은 비록 혈중 비타민 B<sub>6</sub>, 비타민 B<sub>12</sub> 농도를 측정하지는 못하였으나 정기적으로 비타민을 섭취한 군으로 homocysteine의 혈중 농도 오차발생에는 영향을 끼치지 못하리라 사료된다.

증가된 혈중 homocysteine치는 지난 30년 이전부터 심혈관과 말초혈관질환의 독립적인 위험인자로 알려져 왔

다.<sup>10</sup> Homocysteine이 어떻게 혈관 내피세포의 활성화를 초래하는지 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 세포독성 작용, 산화 스트레스와 연관이 있는 것으로 보인다. 현재 까지 알려진 바로는 homocysteine이 자동산화되면서 생긴 superoxide anion radical과 hydroxyl radical이 혈관 내피세포와 지질단백의 표면에서 지질 과산화를 일으킨다. 그리고 이러한 독성들 때문에 내피세포는 Factor V, Factor XII 활성도 증가, protein C 활성 감소와 함께 혈전 생성에 반(反)하는 표현형에서 혈전생성에 용이한 표현형으로 전환됨으로써 궁극적으로 트롬빈등을 생성하게 된다.<sup>26,27</sup> 정상적인 혈관내피세포는 nitric oxide 또는 S-nitroso-homocysteine을 형성하여 이미 homocysteine에 의해 생성된 shlfhydryl-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 병인성을 약화시킬 수 있지만 지속적인 혈중 homocysteine치의 증가는 이러한 내피세포에서 분비하는 NO를 매개로 한 homocysteine에 대한 해독 작용을 감소시킨다.<sup>12-14</sup> 결국 여러 가지 조직 인자들이 혈관 내피세포를 손상시키고 혈전을 생성시켜 혈관협착의 진행 등을 초래하게 되고 다양한 자간전증의 임상양상을 나타내게 된다는 것이다. 본 연구를 통해 중증 자간전증 임신부의 homocysteine혈 중 내 농도를 측정하여 자간전증의 발생에 영향을 주는 산화 스트레스의 근거로서 homocysteine이 자간전증의 병태생리에 일정부분 의미가 있음을 알 수 있었다. 향후 보다 많은 예를 대상으로 조기에 자간전증의 발생을 예측할 수 있는 다른 예측인자들의 발견 및 연관성 여부, 자간전증에 영향을 주는 기전에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technical Bulletin No. 219. Committee on technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1996; 53: 175-83.
2. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program, NIH Publication No. 00-3029, revised July 2000.
3. Chua S, Wilkins T, Sargent IL, Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 973-9.
4. Zhou Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxanes and prostacyclin in pre-eclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1695-700.
5. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyykko KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1993; 100: 270-6.
6. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1605-11.
7. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. Lancet 1995; 345: 362-4.
8. McCully KS. Vascular pathology of homocyst(e)inemia: implications for the development of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-28.
9. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LA, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277: 1775-81.
10. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J Clin Invest 1993; 91: 308-18.
11. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. J Biol Chem 1997; 272: 17012-7.
12. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. J Clin Invest 1996; 98: 5-7.
13. Andersson A, Hultberg B, Brattstrom L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; 30: 377-9.
14. Dekker GA, deVries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens C, von Blomberg BME, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1042-48.
15. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease; the result of a meta-analysis. Circulation 1998; 98: 2520-6.
16. Lachmeijer AM, Arngimsson R, Bastiaans EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JJ, et al. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 394-402.
17. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. Obstet Gynecol 1999; 94: 355-60.
18. Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. Obstet Gynecol 1999; 93: 489-93.
19. Hietala R, Turpeinen U, Laatikainen T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. Obstet Gynecol 2001; 97: 527-9.
20. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 1999; 48: 98-103.
21. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 97: 527-9.
22. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, DuBard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 805-9.
23. Leeda M, Riyazi N, de Vries JIP, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 135-8.
24. Wall RT, Harlan JM, Harker LS, Striker GE. Homocyst(e)ine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. Thromb Res 1980; 18: 113-21.
25. Starkebaum GM, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. J Clin Invest 1986; 77: 1370-6.

## =국문초록=

**목적 :** 증가된 혈중 homocysteine은 동맥경화증 발생의 중요한 독립적 위험인자이다. 동맥경화증과 비슷한 병태생리를 가지는 중증 자간전증 임신부의 혈장 homocysteine치를 측정하여 homocysteine값의 변화가 있는지를 알아보려고 하였다.

**연구 방법 :** 28명의 중증 자간전증 임신부 (연구군)와 연구군의 임신부 나이, 임신 주수, 산과력 및 임신 전 체질량지수가 일치하는 정상 혈압을 가진 임신부 26명 (대조군)을 대상으로 분만전 24시간 이내, 분만후 24시간째에 혈중 homocysteine치를 비교하였다. 혈중 homocysteine은 fluorescent polarization immunoassay방법을 이용하였다. 통계처리는 Student t-test를 이용하였다.

**결과 :** 중증 자간전증이 있는 산모군에서 분만전 및 분만 24시간 후 평균 homocysteine은 대조군에 비해 분만 전 [ $7.17 \pm 2.71$  vs  $5.37 \pm 1.49$  g/mL (mean SD);  $p < 0.05$ ]과 분만 후 [ $6.38 \pm 2.03$  vs  $4.48 \pm 0.40$  g/mL (mean  $\pm$  SD);  $p < 0.05$ ] 모두 유의하게 높았다.

**결론 :** 혈중 증가된 homocysteine은 동맥경화증에서와 유사하게 자간전증의 발생과 관계가 있으며 향후 더 많은 연구대상을 통해 임신중독증의 예측 지표로서 사용될 수 있으리라 사료된다.

**중심단어 :** Homocysteine, 중증 자간전증