

# Low-Dose Aspirin in Obstetrics: Beyond Preeclampsia-Toward Immunomodulation

충남대학교병원

산부인과 이경노

# Contents

- I **아스피린의 산과적 사용 근거 및 가이드라인**  
*Evidence & Guidelines*
- II **전자간증 (PE) 의 면역학적 병태생리**  
*Immunology of Preeclampsia*
- III **아스피린의 면역조절 기전**  
*Aspirin as an Immunomodulator*
- IV **Summary & Take-Home Messages**



# 아스피린의 산과적 사용 근거

## 전체 위험 감소

10 ~ 20%

PE 및 관련 합병증  
(FGR, Preterm birth)  
RR 0.57 ~ 0.92

## ASPREE Trial 핵심 결과

62% ↓

조기 PE (<37주) 감소  
150mg, 11-13주 시작  
OR 0.38 (0.20-0.74)

## 주요 메타분석 결과 요약

결과 변수	Cochrane 2019 (74 trials, >40,000)	JAMA 2021 (23 trials, ~27,000)	ASPREE 2017 (150mg)
전자간증	RR 0.82 (0.77-0.88)	RR 0.85 (0.75-0.95)	<b>OR 0.38 (preterm)</b>
조산 (<37주)	RR 0.91 (0.87-0.95)	RR 0.93 (0.86-0.996)	-
태아성장제한	RR 0.84 (0.76-0.92)	-	-
주산기 사망	RR 0.85 (0.76-0.95)	RR 0.79 (0.66-0.96)	-

# 아스피린의 적응증 가이드라인 비교

위험인자	ACOG/USPSTF	NICE	ISSHP
<b>고위험 인자 (≥1개 시 권고)</b>			
전자간증 병력	✓	✓	✓
만성 고혈압	✓	✓	✓
당뇨 (Type 1/2)	✓	✓	✓
만성 신장질환	✓	✓	✓
자가면역질환 (SLE, APS)	✓	✓	✓
다태 임신	✓		
<b>중등도 위험인자 (≥2개 시 고려)</b>			
<i>초산, 35세 이상, BMI&gt;30, PE 가족력, 10년 이상 임신간격, 흑인, 저소득 등</i>			

**권고 요약:** 81 mg/day (미국) 또는 100-150 mg/day | 12-28주 시작 (최적 <16주) | 분만 시까지 지속

**용량 논란:** 162mg이 81mg보다 효과적이라는 최신 보고 vs 81mg이 안전성 근거 충분하여 표준유지 주장

# 아스피린의 용량에 대한 비교

Aspect	81 mg Aspirin	162 mg Aspirin
Guidelines	ACOG, USPSTF recommend 81 mg. Standard of care in US	Not yet guideline standard Used in ASPRE trial (150 mg) with strong results
Efficacy	Modest risk reduction in PE, FGR, preterm birth Strong evidence <100 mg effective	Greater PE risk reduction (ASPRE: 62%) Effective in obese, non-responders, twin pregnancies
Safety	Excellent safety profile, long-term data available	Safety good in recent RCTs but lacks long-term data
Dosing Recommendations	Universal 81 mg, not stratified by risk	Target high-risk groups Timing: 12–16 wks, bedtime dosing
Current Evidence Gaps	Few head-to-head RCTs vs 162 mg Awaiting further trials	Need more large-scale long-term safety data

# 아스피린의 안전성 및 복용 교육

## 안전성 프로파일

- 1분기 사용 시에도 유산/기형 증가 없음
- 태아 두개내출혈 증가 없음 (RR 0.99)
- 산후출혈: 소폭 증가 가능 (1000명당 9건, RR 1.06)
- 동맥관 조기폐쇄와 연관 없음 (저용량)
- USPSTF: 태반박리, PPH, 태아 ICH 증가 없음 확인
- 전처치 및 경막외마취 금기 아님 (저용량 단독 시)

## 복용 프로토콜

- 시작: 12-28주 (최적 <16주, ASPRE: 11-14주)
- 중단: 분만 시까지 (일부 36주 중단)
- 복용 시점: 취침 시 — BP 조절 및 PE 예방 효과 향상
- 최소 권장 용량:  $\geq 100$  mg/day (Ayala 2013)
- 순응도  $\geq 90\%$  필수 — 미만 시 효과 불충분
- 16주 이후라도 증상 발현 전이면 시작 권고

## ⚠ 용량 논란

- $\geq 100$  mg 시작 + <16주: 조기 PE 최대감소 (meta-analysis, Roberge et al.)
- 150mg이 81mg보다 효과적 — 15-epi-LXA<sub>4</sub> 생성과 용량-반응 관계 확인 (Gonzalez-Brown 2021)
- 81mg은 안전성 근거 충분 — ACOG 표준용량 유지 vs ISSHP/FIGO 150mg 권고

# 임신의 면역학적 기전

## Th1/Th2 균형

- 착상기: Th1 염증반응이 영양막 침윤에 관여
- 착상 후: Th2 우세 환경으로 전환, 태반 성숙 지원
- 2분기: 상대적으로 항염증 반응이 우세한 시기
- IL-4, IL-10 상대적 증가 / TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  상대적 감소

## Treg 세포

- 1분기 증가 → 2분기 최고치 → 3분기 감소
- FoxP3+ Treg: 모체-태아 면역관용의 핵심 매개
- Treg → IL-10, TGF- $\beta$  분비 → 면역 억제 기능
- Treg/Th17 균형: 과도한 염증 반응 방지에 기여

## uNK 세포 & KIR/HLA

- CD56bright NK: VEGF, PlGF 등 혈관신생인자 분비
- 나선동맥 리모델링 촉진 → 태아 혈류 공급
- KIR-HLA-C 상호작용 → 태반 형성 및 임신 예후에 관여
- 세포독성보다 면역조절 및 사이토카인 분비 기능 우세

## 보체 시스템 & 기타

- 보체조절단백(CD46/CD55/CD59) → MAC 형성 억제, 태아 보호
- M2 대식세포 우세 → 조직 리모델링 및 항염증 환경 조성
- EVT의 HLA-G 발현 → uNK 세포독성 억제
- C1q: 영양막 침윤 및 태반 형성 과정에 관여

# 전자간증(PE)의 면역학적 병태생리

## Stage 1: 불완전 태반형성 (면역 부적응)

- Th1/Th2 불균형: Th1 반응의 과도한 활성화
- Treg 감소 / Th17 증가 → 과도한 염증 반응
- uNK 기능 이상, CD56bright NK 감소
- 나선동맥 리모델링 실패 → 자궁태반 관류 감소
- M1 대식세포 우세 → 염증 환경 조성

## 보체 시스템 이상

- PE 환자에서 C3a, C5a, sC5b-9 상승 보고
- 보체 과활성화 → 내피 손상 및 염증 증폭
- SLE/APS 환자: 초기 임신 보체 활성화와 불량 예후 연관
- 보체-혈소판-응고 경로 간 상호작용

## Stage 2: 전신 염증 & 내피장애

- 태반 허혈/저산소 → syncytiotrophoblast stress
- sFlt-1 ↑, PlGF ↓, sEng ↑ → 혈관신생 억제
- 염증성 사이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-6) 유의한 상승
- STB-EV 방출 증가 → 내피세포·혈소판 활성화
- 전신 혈관 내피 활성화 → 고혈압, 단백뇨, 다장기 손상

## 혈소판 활성화 & 응고 이상

- PE에서 혈소판 활성화 및 TXA2/PGI2 불균형
- TXA2 우세 → 혈관수축, 혈소판 응집 촉진
- 내피 손상 → 응고 캐스케이드 활성화  
→ 저용량 아스피린의 치료적 근거

# 아스피린의 다중 면역조절 기전

## COX-1 비가역적 아세틸화

- TXA<sub>2</sub> 합성 억제 (혈소판)
- 혈소판 응집·혈관수축 억제
- TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 균형 회복

## COX-2 아세틸화

- 15R-HETE 생성
- 5-LOX 경로 → 15-epi-LXA<sub>4</sub> (ATL) 합성
- 내인성 lipoxin보다 안정적

## ATL 매개 항염증

- 호중구 이동 억제, 내피세포 보호
- NF-κB 억제, TNF-α 분비 억제
- 염증 해소(resolution) 촉진

## 태반 보호 효과

- sFlt-1 분비 억제 (COX-1 매개)
- PIGF 분비 촉진, 혈관신생 지원
- 영양막 세포사멸 감소

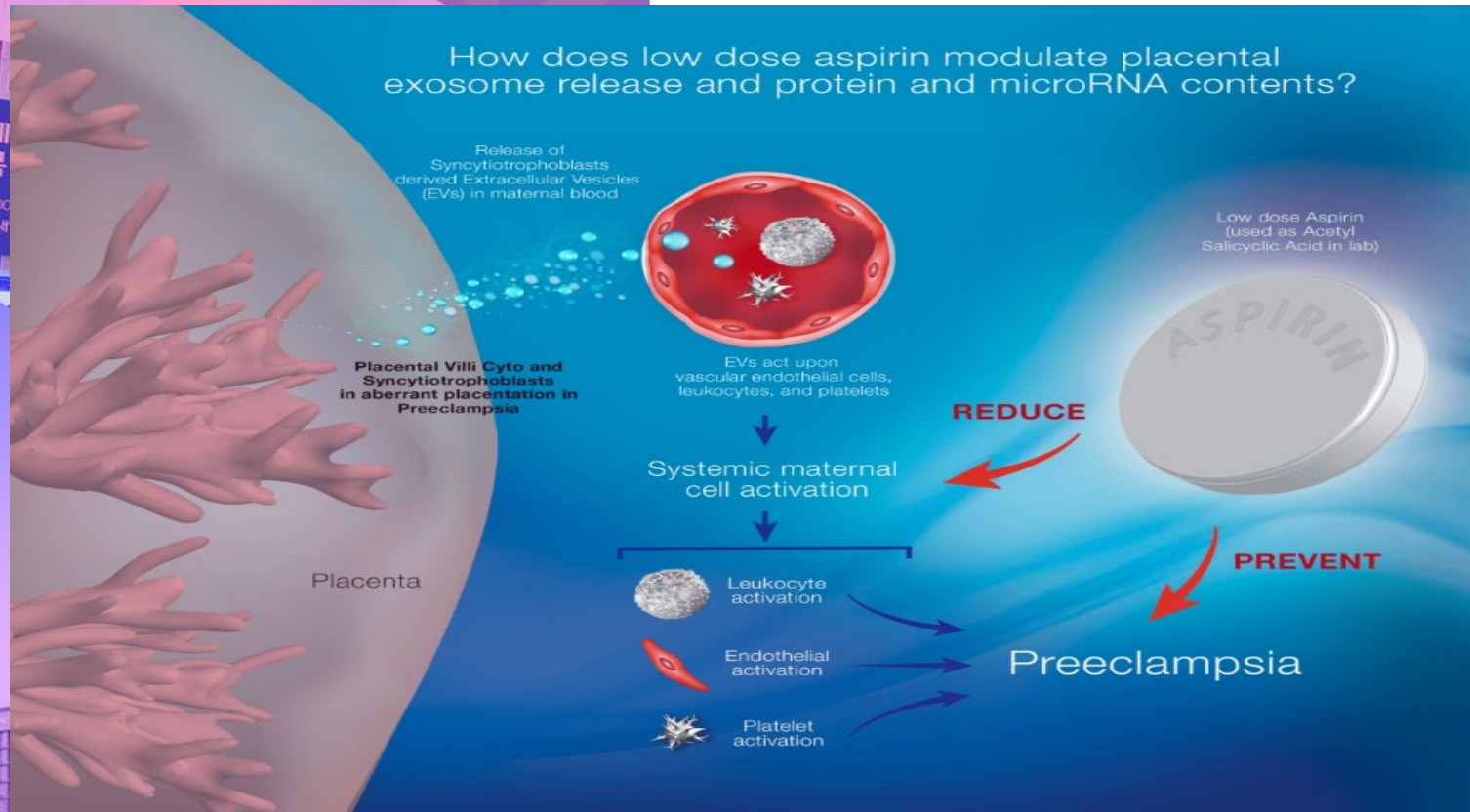
## 면역세포 조절

- CD56bright NK ↑, CD56dim NK ↓
- Naïve Treg 동원, Th17 억제
- IL-10 ↑, 염증성 사이토카인 ↓

## 보체 & EV 조절

- C3, Factor B 발현 억제 보고
- 보체 과활성화 간접 억제 가능성
- 태반 유래 EV 방출 조절 가능성

# 아스피린의 태반 유래 세포외소포 조절 기전



## 핵심 기전

- 전자간증 태반에서 STB-EV(세포외소포) 방출 증가
- STB-EV → 모체 혈액 내 내피세포, 백혈구, 혈소판 활성화
- LDA가 STB-EV 방출량 감소시킴
- EV 내 단백질 및 miRNA 프로파일 변화  
→ 전신 염증 반응 및 내피 활성화 감소  
→ 전자간증 발생 예방

임상적 의의: 아스피린의 PE 예방 효과는 단순한 항혈소판 작용을 넘어, 태반 유래 EV의 방출과 내용물(단백질, miRNA)을 조절하여 모체 전신 염증 반응을 근본적으로 억제하는 다면적 기전에 기반함.

# Aspirin-Triggered Lipoxin (15-epi-LXA<sub>4</sub>) 경로

## 15-epi-LXA<sub>4</sub> 생합성 기전

1. 아스피린 → COX-2 활성화 부위 아세틸화
2. 아세틸화 COX-2 → 15R-HETE 생성
3. 5-lipoxygenase → 15-epi-LXA<sub>4</sub> 합성  
→ 내인성 LXA<sub>4</sub>보다 안정적, 더 긴 작용 시간

## NICHD MFMU Network 임상 데이터

시점	위약군 (pg/mL)	LDA군 (pg/mL)	p-value
무작위 배정 전	75.9	136.2	0.10
24-28주	50.3	<b>1,758.2</b>	<b>&lt;0.001</b>
34-38주	57.9	<b>2,310.3</b>	<b>&lt;0.001</b>

## 15-epi-LXA<sub>4</sub>와 PE 발생의 연관성 & 임상적 의의

- LDA군 내 PE 발생자: 942 vs 비발생: 1,758 pg/mL
- 용량-반응 관계: 150mg > 100mg > 60mg
- ATL 작용: 호중구 부착 억제, ROS 생성 차단
- 아스피린의 PE 예방: TXA<sub>2</sub> 억제 + ATL 이중 기전
- 고위험군에서 ≥100mg 용량이 효과적인 근거
- 15-epi-LXA<sub>4</sub> = 치료 반응 바이오마커 후보



THE

# TAKE-HOME MESSAGE



## 저용량 아스피린의 PE 예방 효과는 항혈소판 작용을 넘어선 다층적 면역조절 기전에 기반

### ① 고전적 기전

- COX-1 아세틸화 → TXA<sub>2</sub> 합성 억제
- TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 균형 회복
- 혈소판 응집·혈관수축 억제

### ② ATL 매개 항염증

- COX-2 아세틸화 → 15-epi-LXA<sub>4</sub> 생성
- NF-κB 억제, 호중구 이동 차단
- 염증 해소(resolution) 촉진

### ③ 면역세포 & EV 조절

- CD56bright NK ↑, Treg 동원
- Th17 억제, IL-10 ↑
- 태반 유래 STB-EV 방출 감소

아스피린은 ① TXA<sub>2</sub> 억제라는 고전적 기전에 더해, ② ATL을 통한 능동적 염증 해소, ③ 면역세포 표현형 전환(NK, Treg, Th17) & STB-EV 방출 감소 라는 다면적 경로를 통해 전자간증을 예방합니다. 이러한 이해는 전자간증 예방에 있어 아스피린의 면역조절 이론적 근거를 제공합니다.

Save the date!

2026 대한생식면역학회  
춘계학술대회

KSRI 2026  
Spring Annual  
Conference

The 16<sup>th</sup> Congress

# INTERNATIONAL SOCIETY FOR IMMUNOLOGY OF REPRODUCTION

“Global Dialog on Population Balance  
and Women’s Health through  
Reproductive Immunology”

WELCOME to the ISIR congress

Congress Chairs



Svetlana Dambaeva



Babbette LaMarca



Sungki Lee



Surendra Sharma  
President Elect



Joanne Kwak-Kim  
President, ISIR

November 5-8, 2026

Busan, Korea

[www.theisir.org](http://www.theisir.org)

**감사합니다.**