

조기분만 시 제대정맥혈장내 Interleukin-6, 지질과산화도 및 단백질산화도 변화

전남대학교 의과대학 산부인과학교실

김윤하 · 김종운 · 조혜연 · 주우철 · 최선주 · 조상선 · 조아라 · 송태복

Umbilical Venous Interleukin-6, Lipid Peroxide, and Protein Carbonyl Levels in Preterm Birth

Yoon Ha Kim, M.D., Jong Woon Kim, M.D., Hye Yon Cho, M.D., U Chul Ju, M.D.,
Sun Joo Choi, M.D., Sang Son Cho., Ah-Ra Cho, M.D., Tae-Bok Song, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Objective: To investigate interleukin-6 (IL-6), lipid peroxide, and protein carbonyl levels in the umbilical venous plasma of preterm birth according to presence of membranes rupture and histologic chorioamnionitis (HCA) and to evaluate their roles in perinatal outcome.

Methods: This prospective study included 40 patients of preterm birth with preterm labor and intact membranes (PTL) (n=20) and preterm premature rupture of membranes (PPROM) (n=20). The umbilical venous blood samples were collected at the time of delivery. Samples of placental and chorioamnionic tissue were obtained after delivery. IL-6, lipid peroxide, and protein carbonyl levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Kit, thiobarbituric acid reaction, and 2,4-dinitrophenylhydrazine method, respectively. HCA was diagnosed by the presence of neutrophil infiltration into the subamniotic space.

Results: The incidence of HCA was significantly higher in PPROM group than in PTL group ($P<0.01$). Umbilical venous IL-6 and lipid peroxide levels of PPROM group were significantly higher than PTL group ($P<0.05$). There were no significant differences in umbilical venous protein carbonyl levels between two groups. Umbilical venous IL-6, lipid peroxide, and protein carbonyl levels were increased in patients with HCA. Perinatal morbidity such as respiratory distress syndrome was significantly higher in patients with HCA than in those without HCA.

Conclusions: Intra-amniotic inflammation may be one of risk factors in preterm birth. Histologic chorioamnionitis in preterm birth may be associated with perinatal outcomes.

Key words: Preterm birth, Lipid peroxides, IL-6, Protein carbonyls, Histologic chorioamnionitis

임신 37주 미만에 분만하는 것을 말하는 조기분만은 최근 사회경제적 여건의 개선과 의료수준의 향상에도 불구하고 점차 증가하고 있다.¹ 조기분만 발생률의 지속적인 증가 이유로는 산모 나이의 고령화뿐만 아니라 기

본적으로 산과적 중재시술의 증가 및 임신 주수를 측정하기 위한 산과 초음파 사용의 증가와 함께 보조 생식술의 발달로 인한 다태아 임신의 증가, 신생아 치료의 발달로 인한 조산아의 생존율 증가를 들 수 있다.

조기분만은 미국을 포함한 여러 선진국에서도 주산기 사망률 및 이환율의 가장 중요한 원인으로 기형을 제외한 주산기 사망률의 약 70%를 차지하고 있다.² 조산으로 인한 저체중아는 만삭아에 비해 발달장애, 청각 및 신경

접수일 : 2010. 8. 23.
주관책임자 : 김윤하
E-mail : kimyh@chonnam.ac.kr

* 이 논문은 전남대학교병원 임상의학연구소 학술연구비(CRI09014)에 의하여 연구되었음.

학적 장애, 폐질환에 이환될 경우가 많고 이로 인한 사망률 또한 증가하게 된다.³ 조산아에 대한 집중치료와 재활치료로 정신적, 육체적 고통뿐만 아니라 막대한 사회적 및 개인적인 비용이 소요되고 있다. 따라서 조기분만을 막기 위한 여러 임상적인 연구 및 중재가 시도되고 있으나 조기분만 발생의 감소 추세는 기대에 미치지 못하였고, 오히려 증가하였다.⁴

자궁내 감염이 조기 분만의 원인으로 보고되고 있고 태아의 감염을 일으켜 태아폐혈증의 위험인자로 알려져 있다.⁵ 따라서 자궁내 감염을 조기에 적절히 진단함으로써 태아와 산모의 합병증을 줄일 수 있다.⁶ 제대에서의 염증성 반응은 용모나 양막에서의 염증 세포의 발견과 비교해서 좀 더 신뢰할만한 태아의 감염 소견이다.⁷

조직학적 용모양막염 (histologic chorioamnionitis)은 출산 직후 관찰할 수 있는 태반의 조직학적 소견으로서 용모-탈락막, 양막 또는 제대의 염증 세포 침윤을 특징으로 한다.^{8,9} 자궁 내 염증을 조직학적으로 정의한 조직학적 용모양막염은 임상적 용모양막염보다 더 직접적으로 자궁 내 염증 정도를 반영한다.¹⁰

단백질이 활성 산소종에 노출되었을 때 여러 가지 변화를 일으키는데 특히 라이신 (lysine), 아르지닌 (arginine), 및 프롤린 (proline)기는 카르보닐 (carbonyl)기를 형성한다.¹¹ 단백질의 아미노산에서 카르보닐기의 형성은 단백질 산화변화의 지표로서, 이를 측정하는 것이 산화변화의 정도를 나타내는 명확한 방법으로 제시되었다.¹²

단백산화 촉진능은 어떤 조직 내의 산화적 스트레스를 평가하는 데 하나의 지표로 삼을 수 있고, 어떤 경우에는 단백질의 산화적 변화가 지질과산화보다 산화적 스트레스를 나타내는 데 더 유용한 지표가 된다.¹³

본 연구는 조기분만 임부에서 양막과열과 조직학적 용모양막염 유무에 따른 제대정맥혈장내 IL-6, 지질과산화도 및 단백산화도를 측정하여 비교하고 주산기 예후에 어떤 역할을 하는가 규명하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 전남대학교병원에 내원한 임신부를 대상으

로 하여, 임신주수 24주에서 33주 사이에 분만한 경우에서, 양막과열이 없이 조기분만진통으로 분만한 조기진통군 20명, 만삭전 조기양막과열이 있어 분만한 양막과열군 20명을 대상으로 하였다. 양막과수의 진단은 질 후원개에 양수가 고여 있는 것을 확인하여 확진하거나 의심스러운 경우 니트라진 검사, 자궁경부 점액의 양치화 검사법을 통해 감별하였다.

2. 방 법

1) 제대정맥혈장과 태반조직 채취

분만 직후 제대정맥에서 정맥혈을 채취하여 1/9 용량의 3.8% sodium citrate와 섞은 다음 3,000×g, 4℃에서 10분간 혈장을 원심분리하여 -70℃에 동결보관하였다. 태반조직 검사를 위해 제대, 용모판, 태반막을 채취하였다.

2) IL-6 측정

IL-6은 혈장에서 사이토카인 측정용 ELISA Kit (R & D systems, Minneapolis, USA)로 측정하였다. IL-6 항원과 biotinylated polyclonal 항체를 배양하고 씻어낸 후 효소 (streptavidine-peroxidase)를 첨가하여 다시 배양하였다. Unbound enzyme를 씻어낸 후 bound enzyme과 반응하는 substrate enzyme을 가하여 색반응을 일으키고 450 nm파장에서 흡광도를 측정하여 농도를 구하였다.

3) 지질과산화물 측정

Ohkawa 등이 기술한 방법을 이용하였다.¹⁴ 즉, 샘플 1 mL를 8.1% sodium dodecyl sulfate 0.1 mL, 20% sodium acetate (pH 3.5)에 녹인 0.8% TBA 0.5 mL와 증류수 0.15 mL와 섞고 95℃에서 1시간 가열한 다음 식히고 2.5 mL의 n-butanol/pyridine (15:1, v/v)과 0.5 mL의 증류수를 가하여 진탕한다. 이를 3,000×g에서 10분간 원심한 후 상층액을 취하여 532 nm에서의 흡광도를 측정하였다.

4) 태반의 조직학적 검사

태반에 대한 육안 검사는 통상적인 방식에 의해 이루어졌다. 태반의 크기와 색깔 변화 등의 이상 소견을 기

슬하고, 각각 양막 1개 절편, 태반실질 2개 절편을 슬라이드로 제작하였다. 조직 절편을 헤마톡실린과 에오신으로 염색하였으며, 제작된 모든 슬라이드는 IL-6 결과 및 환자에 대한 사전정보 없이 2명의 병리의사가 판독하였으며, 진단이 일치하지 않은 예는 토론 후 결정하였다. 양막 밑 공간에 백혈구들이 침착되어 있으면 조직학적 용모양막염이라 진단하였다.

5) 단백질의 카르보닐기 함량 측정

단백시료 (단백량, 1 mg)를 각각 두 개의 원추형 원심관에 넣고 동일용량의 20% trichloroacetic acid (TCA)를 가하여 단백질을 침전시킨다. 한 부분의 단백질에는 2N HCl을 가하고 다른 부분의 단백질에는 0.2% DNPH를 포함하는 2N HCl을 가한 다음 실온에서 1시간 동안 부치하였다. 이때 가스다란 유리봉을 사용하여 5분 간격으로 단백 부유액을 저어준다. 부치 후 10% (최종농도) TCA로 단백질을 다시 침전시키고 이를 ethanol:ethylacetate (1:1, v/v)혼합액으로 두 번 씻은 다음 20 mM sodium phosphate (pH 6.5)를 포함하는 6 M guanidine-HCl에 녹이고 두 표본의 difference spectrum을 구하였다. 단백질의 carbonyl기 함량은 nmol/mg protein으로 나타내었는데 이때 difference spectrum상 파장 360~390 nm 사이에서 나타나는 흡광봉에 대하여 지방족 hydrazine 화합물들의 평균 분자흡광계수를 21.0/mM/cm으로 삼아 산출하였다.

3. 통계분석

통계학적인 분석 방법은 SPSS 17.0 for Windows를 이용하여 빈도 분석은 Chi-square법을, 평균 분석은 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 검사수치는 평균±표준오차로 표시하였으며, $P<0.05$ 인 경우를 통계학적으로 의의가 있다고 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

양막파열의 유무에 따른 두 군 간의 임신부 나이, 분만력, 분만 시 임신주수, 신생아 체중, 아프가 점수, 입원 후 분만까지 기간 등은 서로 간에 유의한 차이가 없었으나, 조직학적 용모양막염의 발생률은 양막파열이 있었던 군에서 40% (8/20)로, 없었던 군 15% (3/20)보다 유의하게 높았다 ($P<0.05$) (Table 1).

조직학적 용모양막염의 유무에 따른 두 군 간의 없는 군과 있었던 군 간의 임신부 나이, 분만력, 분만 시 임신주수, 신생아 체중, 5분 아프가 점수, 입원 후 분만까지 기간은 차이가 없었으나, 양막파열의 발생률은 조직학적 용모양막염이 있었던 군에서 많이 발생하였으며 ($P<0.05$), 1분 아프가 점수는 조직학적 용모양막염이 있

Table 1. Characteristics and outcomes of preterm birth according to rupture of membranes

Characteristic	PTL (n=20)	PPROM (n=20)	P value
Maternal age (y, mean±SE)	30.2±0.79	31.8±1.05	NS
Nulliparity (No.)	4 (25%)	8 (40%)	NS
Chorioamnionitis (No.)	3 (15%)	8 (40%)	<0.05
Gestational age at birth (wk, mean±SE)	31.4±0.4	30.9±0.6	NS
Birth weight (g, mean±SE)	1820±104	1707±103	NS
Apgar score<7			
1-min	4 (20%)	5 (25%)	NS
5-min	1 (5%)	2 (10%)	NS
Admission to delivery interval (d, mean±SE, range)	7.1±2.8 (1-57)	7.5±2.1 (0-31)	NS

PTL: preterm labor group, PPROM: prterm premature rupture of membranes group, NS: not significant.

Table 2. Characteristics and outcomes of preterm birth according to histologic chorioamnionitis

Characteristic	Absent (n=29)	Present (n=11)	P value
Maternal age (y, mean±SE)	29.8±1.35	31.4±0.75	NS
Nulliparity (No.)	8 (28%)	4 (55%)	NS
PROM (No.)	12 (41%)	8 (73%)	<0.05
Gestational age at birth (wk, mean±SE)	31.0±0.9	31.5±0.3	NS
Birth weight (g, mean±SE)	1707±166	1797±78	NS
Apgar score<7			
1-min	4 (14%)	5 (45%)	<0.05
5-min	1 (3%)	2 (18%)	NS
Admission to delivery interval (d, mean±SE, range)	8.1±2.6 (0-28)	7.0±2.2 (0-57)	NS

PPROM: premature rupture of membranes, NS: not significant.

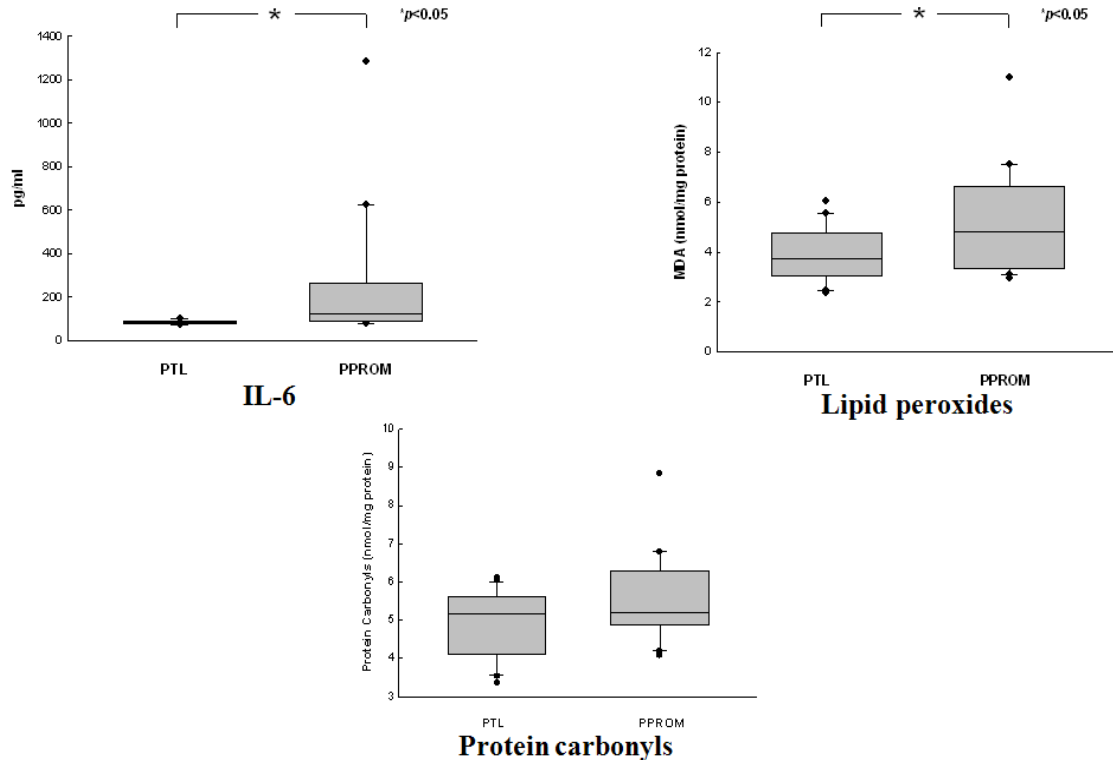


Fig. 1. The results in PTL and PPRM group.

PTL: preterm labor with intact membranes, PPRM: preterm premature rupture of membranes.

있던 군에서 낮았다 ($P<0.05$) (Table 2).

진통군보다 유의하게 높았다 (0.2450 ± 0.0655 vs. 0.0849 ± 0.00195 ng/ml, $P<0.05$).

2. 조기진통군 (n=20)과 양막파열군 (n=20) (Fig. 1)

2) 지질과산화물 농도는 양막파열군에서 조기진통군보다 유의하게 높았다 (5.158 ± 0.4579 vs. 3.921 ± 0.2424 nmoL/mg protein, $P<0.05$).

1) 제대정맥혈장내 IL-6 농도는 양막파열군에서 조기

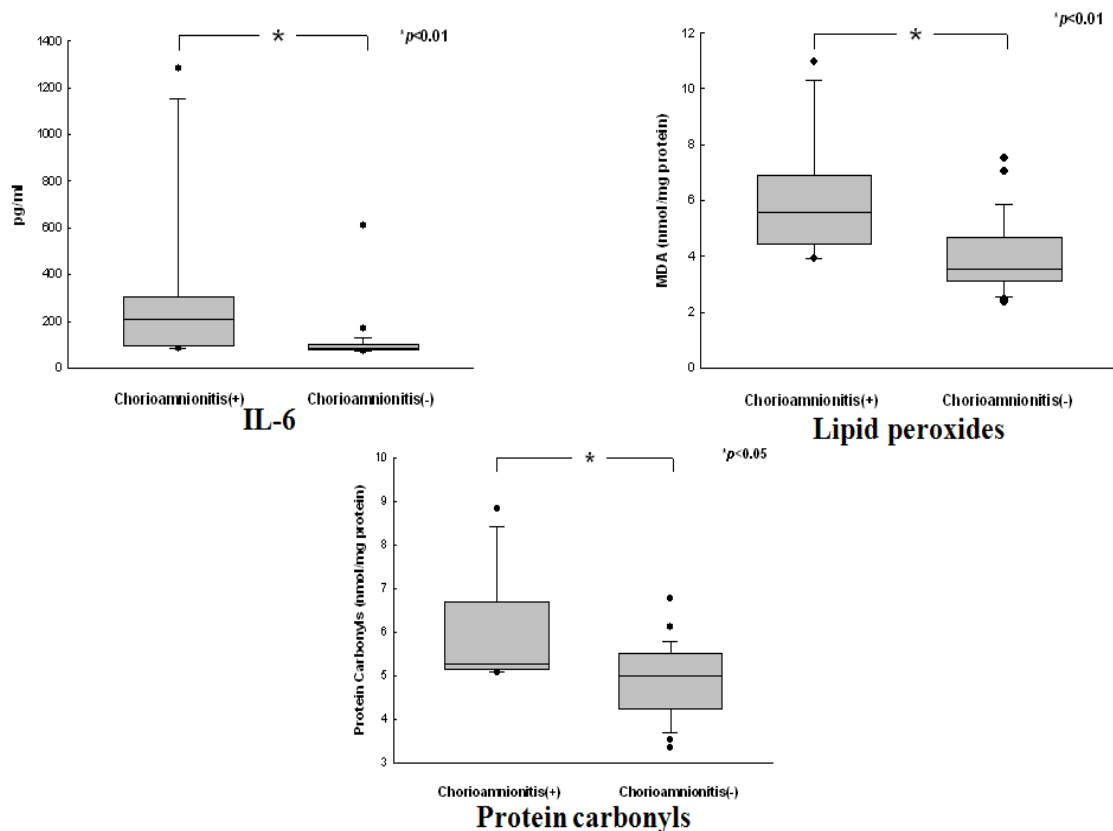


Fig. 2. The results according to presence of histologic chorioamnionitis.

3) 단백질산화도 농도는 양막파열군과 조기진통군에서 유의한 차이가 없었다 (5.483 ± 0.2545 vs. 4.969 ± 0.1900 nmol/mg protein).

3. 조직학적 융모양막염이 있었던 군 (n=11)과 없었던 군 (n=29) (Fig. 2)

1) 제대정맥혈장내 IL-6 농도는 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다 (0.3111 ± 0.1083 vs. 0.1095 ± 0.0163 ng/ml, $P < 0.01$).

2) 지질과산화물 농도는 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다 (5.950 ± 0.6034 vs. 4.005 ± 0.2407 nmol/mg protein, $P < 0.01$).

3) 단백질산화도 농도는 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다 (5.997 ± 0.3492 vs. 4.933 ± 0.1511 nmol/mg protein, $P < 0.05$).

4. 양막파열군 중 조직학적 융모양막염이 있었던 군 (n=8)과 없었던 군 (n=12) (Fig. 3)

1) 제대정맥혈장내 IL-6 농도는 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다 (0.3941 ± 0.1394 vs. 0.1455 ± 0.0429 ng/ml, $P < 0.01$).

2) 지질과산화물 농도는 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다 (6.245 ± 0.7905 vs. 4.433 ± 0.4681 nmol/mg protein, $P < 0.05$).

3) 단백질산화도 농도는 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다 (6.188 ± 0.4612 vs. 5.013 ± 0.2148 nmol/mg protein, $P < 0.05$).

5. 주산기 이환율

신생아 이환은 조직학적 융모양막염이 있었던 군에서

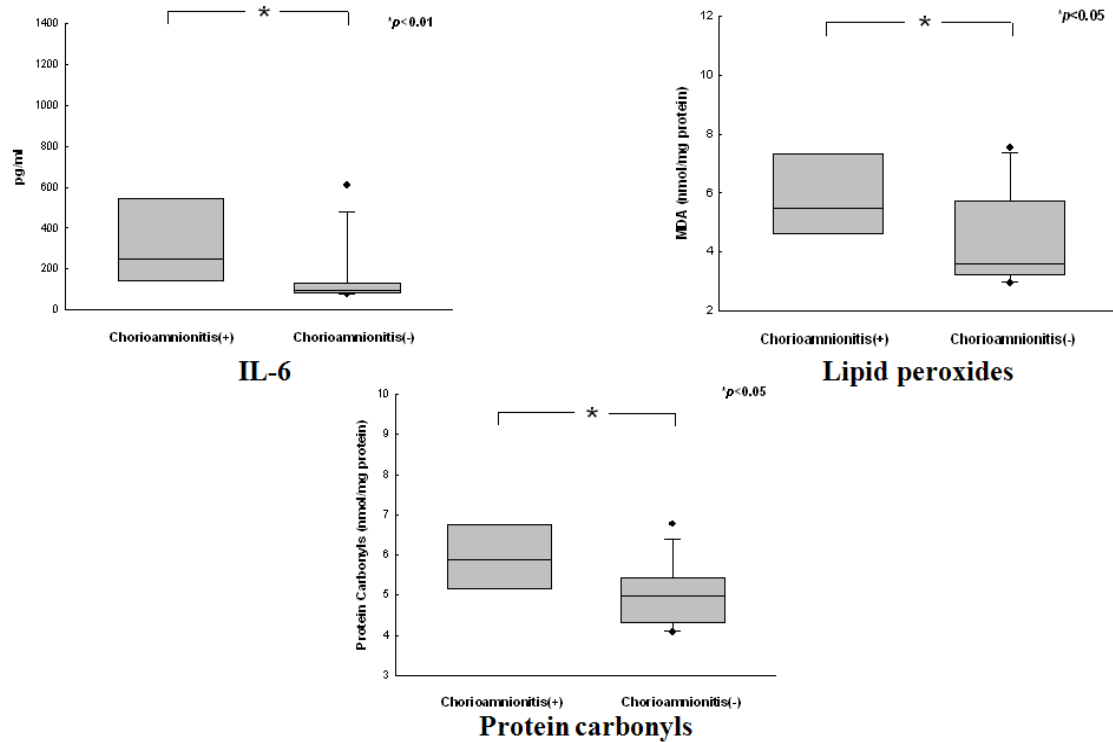


Fig. 3. The results according to presence of histologic chorioamnionitis in PPROM group.
PPROM: preterm premature rupture of membranes.

Table 3. Neonatal morbidity according to histologic chorioamnionitis

	Absent (n=29)	Present (n=16)	P value
Respiratory distress syndrome	11 (37.9%)	7 (63.6%)	<0.05
Early onset sepsis	2 (6.9%)	1 (9.1%)	NS
Intraventricular hemorrhage	3 (10.3%)	2 (18.2%)	NS
Necrotizing enterocolitis	1 (3.4%)	0 (0%)	NS
Bronchopulmonary dysplasia	0 (0%)	1 (9.1%)	NS
Pneumonia	1 (3.4%)	1 (9.1%)	NS
Death	0 (0%)	0 (0%)	NS

NS: not significant.

호흡곤란증후군 발생률이 높았고 ($P<0.05$), 그 외에 패혈증, 괴사소장결장염, 기관지폐형성 이형성증, 뇌실내출혈, 폐렴, 신생아 사망 등은 서로 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

고 찰

본 연구의 결과에서 조기분만 임부 중 조직학적 용모

양막염이 있었던 환자에서 측정된 제대정맥내 IL-6, 지질과산화도, 단백질산화도는 조직학적 용모양막염이 없었던 환자에 비해 유의하게 높았고, 양막파열군에서 조기진통군보다 제대정맥내 IL-6가 높았다.

조기분만은 임신 37주 미만에서의 분만으로 정의하지만, 본 연구에서는 임신 24주에서 33주 사이의 임부로 연구 대상을 한정하였다. 이는 조기진통군과 양막파열군 임부의 분만 시 제대정맥혈장내 값을 측정하고자 하

였고, 양막파열군은 태아 폐성숙이 증명되었다면 임신 33주에서 유도분만의 적응증이 되기 때문이다.¹⁵

조기분만의 원인으로서는 조기분만진통과 조기양막파열은 약 65%를 차지하고 있으며 이 중 많은 수에서 자궁내 감염이 그 원인으로 생각되고 있다.¹⁶ 자궁내 감염은 모체나 태아에 염증성 반응을 일으키며 염증성 사이토카인인 IL-1, IL-6, IL-8 TNF- α 의 생성 및 분비를 촉진시켜서 교원질 분해 효소를 분비하여 조기양막파열을 일으키거나,¹⁷⁻¹⁹ 프로스타글란딘을 합성하여 자궁 경관을 숙화시키고, 자궁 근육을 활성화하여 조기 진통을 일으킨다.²⁰ 제대혈에서 IL-6가 조기 진통이나 조기 양막파열군에서 증가하며, 32주 이전에 조기 분만한 신생아에서 신생아 합병증 증가와 관련이 있다고 보고되고 있으며,²¹ 미숙아에서 태내 백질의 신생아 병변에 염증성 사이토카인인 IL-6와 TNF- α 가 연관이 있다고 보고하였다.²² 본 연구에서도 제대 정맥 혈장내 IL-6가 조기양막파열군에서 조기진통군보다 유의하게 높았다. 이는 염증성 사이토카인인 IL-6가 조기양막파열에 중요한 원인 인자로 작용함을 시사하며, 또한 이로 인해 조산으로 출생한 신생아의 합병증과 이환율에도 영향을 줄 수 있을 것이다. 그러므로 자궁내 감염여부를 진단하는 것이 중요한데, 이러한 자궁내 감염의 진단에는 지금까지 양수내 세균배양, 태반의 조직학적 용모양막염, 임상적 용모양막염, 선천성 신생아 패혈증 등이 표준으로 이용되고 있다.^{23,24}

조직학적 용모양막염은 조산을 일으키는 주요 요인 중의 하나로, 만삭아에서는 대략 10-15%에 불과하나, 초극소 저출생 체중아에서는 약 50-70%까지 흔하게 관찰된다.²⁵⁻²⁷ 상행성 세균 감염에 의한 자궁 내 염증은 일반적으로 용모-탈락막에서 시작하여 염증이 심해질수록 양막 및 양막강으로 진행하고 마지막 단계로 제대 혈관을 침범하여 태아 염증 반응을 유발한다. 따라서 조직학적 용모양막염은 실제로는 발생 부위와 진행단계에 따른 다양한 질환군을 포함한 병리학적 진단명이라고 할 수 있다.⁸ 많은 경우에 자궁 내 염증 반응은 용모-탈락막에 국한되는데, 이러한 단독적인 용모-탈락막염이 산모와 태아에 주는 염증의 강도는 상대적으로 약할 것으로

추정된다. 이에 반해 양막염은 태아 염증 반응과는 별개로 산모 염증 반응이 가장 진행된 단계로 용모-탈락막이 단독으로 있는 경우보다 더욱 강력한 자궁 내 염증 반응을 유발한다.²⁸ 본 연구에서는 조직학적 용모양막염이 조기진통군에서 3명, 양막파열군에서 8명이 발생하여 총 27.5%의 발생률을 보였고, 양막파열군에서 유의하게 높았다.

조직학적 용모양막염은 조기양막파열 환자에서 자주 관찰되는 소견으로 조직학적 용모양막염의 진단은 분만 후 태반의 조직학적 검사가 이루어진 후나 가능하기 때문에 임신 중 또는 분만 후 신생아에 대한 즉각적이고 적절한 조치에 도움을 주는 것은 어렵다. 염증성 반응은 효과적인 숙주의 방어 기전으로 이때 지질막은 산화 유리기에 의해 지질과산화반응이 일어난다. 이러한 산화유리기를 통해 산화적 스트레스가 더욱 더 심해지며, 산화적 스트레스는 결국 양막을 구성하는 교원질을 분해하는 효소의 생성을 증가하여 양막에 손상을 준다고 보고되었다.¹⁷

지질과산화는 산화적 스트레스에 의해 발생하는 중요한 반응으로, 산소유리기에 의한 세포막이나 지질단백에 존재하는 다불포화 지방산 (polyunsaturated fatty acid)의 변화이다. 이러한 산화 스트레스를 유발시키는 원인 물질들은 세포내 중요한 구성 물질들을 손상시켜 세포를 파괴시킬 수 있다. 세포막의 불포화 지방산이나 단백질은 특히 이런 산화 손상에 민감하다. 지질이 산화되면 지질과산화 물질 (lipid peroxide)이 발생하고 이는 연쇄 반응을 일으켜 심각한 세포막의 기능저하를 유발한다. 과산화물 (hydroperoxide)은 직접 내피세포에 작용하여 독성 반응을 유발하거나 분해되어 수산화기 (hydroxyl radical)가 되는데, 전이금속 (transition metal)과 반응 시 malondialdehyde (MDA)와 같은 안정된 알데히드 (aldehyde)를 형성하여 세포막에 손상을 줄 수 있다. 본 연구에서도 제대정맥내 지질과산화물 농도가 조기진통군보다 양막파열군에서 높았다. 이는 증가된 지질과산화물과 양막 손상과의 연관성을 시사한다고 할 수 있다. 또 조직학적 용모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높게 나타났는데, 이는 자궁 내 염증으로 인한 지질과산

화물의 증가라고 해석된다.

단백질이 유리 라디칼에 노출되면 분해되거나, 가교(cross-link) 혹은 응결되어 이온 채널의 기능 저하, 세포 수용체의 기능 이상 및 산화적 인산화의 이상을 가져올 수 있다.²⁹ 양수 내 염증이 있는 경우에는 산화 스트레스의 표지자인 단백질 카르보닐이 증가한다.³⁰ 본 연구에서 단백질산화도는 조기진통군과 양막파열군에서 차이가 없었으나, 조직학적 용모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높았다. 이러한 제대정맥혈 내 단백질 카르보닐의 증가 원인으로는 자궁 내 감염으로 인해 태반에서 활성산소 생성이 증가하고, 단백질 카르보닐이 형성되어 제대혈관으로 이동하였을 것으로 추측해 볼 수 있다. 전자간중 산모에서도 활성산소 생성의 주된 장소로 알려진 태반에서 인접한 양수로의 확산이 양수에서 단백질 카르보닐 증가의 원인으로 보고되고 있다.³¹⁻³³ 제대정맥 내 단백질 카르보닐이 용모양막염 산모에서 의미있게 증가하였는데, 이러한 증가가 발병의 원인인지 결과인지에 대해서는 본 연구의 결과만으로는 추론이 힘들며 차후 전향적인 연구가 필요하다.

조직학적 용모양막염은 신생아의 합병증 등 주산기 예후와 밀접한 관계가 있다. 본 연구결과에서 신생아 호흡곤란증후군이 조직학적 용모양막염이 있었던 군에서 없었던 군보다 유의하게 높게 발생하였다. 최근 연구에서는 조직학적 용모양막염이 있는 조산아의 경우 폐성숙이 촉진됨으로써 신생아 호흡곤란증후군의 빈도가 감소할 수 있으나 만성 폐질환으로의 진행을 야기한다는 보고가 있다.³⁴⁻³⁶ 하지만 다른 연구에서는 조직학적 용모양막염이 만성 폐질환의 위험인자이지만 태아 폐성숙에 도움을 주는지에 대해서는 명확한 증거가 없다고 하였다.³⁷ 본 연구결과에서는 조직학적 용모양막염이 있는 군에서 신생아 호흡곤란증후군 발생 빈도가 높았고, 기관지-폐 이형성증 발생 빈도에는 차이가 없었다. 하지만 이들 질환과 조직학적 용모양막염의 연관 관계에서는 아직 논란이 있으므로 향후 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 조기 분만의 원인으로 자궁내 염증이 선행될 수 있으며, 용모양막과 태반내 염증성 반응으로 제

대정맥내 IL-6, 지질과산화물과 단백질산화물이 증가하여 이에 따라 주산기 이환율이 영향을 받을 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kim JH. New strategies in the treatment of preterm delivery. Kor J Obstet Gynecol 2005; 48: 1605-12.
2. Guyer B, Strobino DM, Ventura SJ, MacDorman M, Martin JA. Annual summary of vital statistics-1995. Pediatrics 1996; 98: 1007-19.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee. Opinion No. 147. Committee on Obstetrics Practice. Washington: The College; 1994.
4. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. Obstet Gynecol 2005; 105: 1084-91.
5. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342: 1500-7.
6. Romero R, Norez J, Mazor M, Sepulveda W, Oyarzun E, Parra M, et al. Microbial invasion of the intraamniotic cavity during term labour: prevalence and significance. J Reprod Med 1993; 38: 543-8.
7. McNamara MF, Wallis T, Qureshi F, Jaques SM, Gonik B. Determining the maternal and fetal cellular immunologic contributions in preterm deliveries with clinical or subclinical chorioamnionitis. Infect Dis Obstet Gynecol 1997; 5: 273-9.
8. Hollander D. Diagnosis of chorioamnionitis. Clin Obstet Gynecol 1986; 29: 816-25.
9. Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. Obstet Gynecol 1989; 73: 383-9.
10. Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 296-301.
11. Garrison WM. Reaction mechanism in the radiolysis of peptides, polypeptides and proteins. Chem Rev 1987; 87: 381-98.
12. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. Methods Enzymol 1994; 233: 346-57.
13. Pacifici RE, Davies KJ. Protein degradation as an index of oxidative stress. Methods Enzymol 1990; 186: 485-502.
14. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxidases in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95: 351-8.
15. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2007; 109: 1007-19.
16. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553-84.
17. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 1117-23.
18. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, Mac-Donald PC. Cachectin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. J Clin Invest 1989; 83: 430-6.

19. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection. J Clin Invest 1990; 85: 1392-400.
20. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Schiller SL. Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. Eur J Pharmacol 1991; 192: 189-91.
21. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1375-81.
22. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, et al. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 406-11.
23. Ohlsson A, Wang E. An analysis of antenatal tests to detect infection in preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 809-18.
24. Romero R, Emanian M, Wan M, Yarkoni S, Mc Connack W, Mazor M, et al. The value of leukocyte esterase test in diagnosing intra-amniotic infection. Am J Perinatol 1988; 5: 64-9.
25. Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 296-301.
26. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 1985; 65: 11-6.
27. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnion infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. N Engl J Med 1988; 319: 972-8.
28. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. Placenta 2009; 30: 56-61.
29. Park JY, Kim DM, Kim BW, Kim YK, Kim IJ, et al. Oxidative stress, inflammation, and diabetic complications. Biowave 2004; 6: 1-9.
30. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. Trends Mol Med. 2003; 9: 169-76.
31. Zusterzeel PL, Reutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steeger EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. Placenta 2001; 22: 213-9.
32. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investing 2004; 11: 342-52.
33. Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidant, and pregnancy outcome-a review. Placenta 2004; 25: S72-8.
34. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94: F218-25.
35. Watterberg KL, Dermers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996; 97: 210-5.
36. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A, Murata Y, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. Hum Reprod 2000; 15: 2234-40.
37. Zanardo V, Vedovato S, Cosmi E, Litta P, Cavallin F, Trevisanuto D, et al. Preterm premature rupture of membranes, chorioamnion inflammation scores and neonatal respiratory outcome. BJOG 2010; 117: 94-8.

「국문초록」

목적: 조기분만 임부에서 양막파열과 조직학적 용모양막염 유무에 따른 제대정맥혈장내 Interleukin-6 (IL-6), 지질과산화도 및 단백산화도를 측정하여 비교하고 주산기 예후에 어떤 역할을 하는지 규명하고자 하였다.

연구방법: 양막파열이 없는 조기분만 임부 20명 (조기진통군), 만삭전 조기양막파열 임부 20명 (양막파열군)에서 분만 중 제대정맥혈액을 채취하였고, 분만 후에 용모양막과 태반을 얻었다. Enzyme-linked immuno-sorbent assay kit를 이용하여 IL-6, thiobarbituric acid 반응을 이용하여 지질과산화물 농도, 2,4-Dinitrophenylhydrazine 방법을 이용하여 단백질의 카르보닐기 함량을 측정하여 비교하였다. 태반조직의 병리학적 소견을 얻어 양막 및 공간에 증성구 침착 여부로 조직학적 용모양막염을 진단하였다.

결과: 조직학적 용모양막염의 발생율은 양막파열군에서 조기 분만군보다 유의하게 높았다 ($P<0.01$). 제대정맥내 IL-6치와 지질과산화도는 양막파열군에서 조기진통군보다 유의하게 높았으나 ($P<0.05$), 단백산화도치의 유의한 차이가 없었다. 조직학적 용모양막염이 있는 군에서 없는 군보다 제대정맥내 IL-6, 지질과산화도 및 단백산화도가 모두 유의하게 높았다 ($P<0.01$). 신생아 호흡곤란증후군이 조직학적 용모양막염이 있는 군에서 없는 군보다 이환율이 높았다.

결론: 조기 분만의 원인으로 자궁내 염증이 선행될 수 있으며, 용모양막과 태반내 염증성 반응으로 제대정맥내 IL-6, 지질과산화물과 단백산화물이 증가하여 이에 따라 주산기 이환율이 영향을 받을 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어: 조기분만, 지질과산화도, 인터류킨-6, 단백산화도, 조직학적 용모양막염